

拉曼光谱技术在口腔鳞状细胞癌和口腔潜在恶性疾病诊断和治疗中的应用进展

张琳涵 汤亚玲

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院口腔病理科 成都 610041

[摘要] 拉曼光谱 (RS) 能够提供反应物质特定分子“指纹”的特征光谱信息, 可用于识别生物组织微小的生化变异, 该技术具有快速、实时、非侵入、无需样本预处理等优势, 在口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 及口腔潜在恶性疾病 (OPMD) 诊治中展现出广阔的应用前景。本文就 RS 技术基于组织及体液样本诊断 OSCC 及 OPMD 的研究进展作一综述, 并简要总结 RS 技术在 OSCC 手术切缘判定、相关分子机制研究以及人工智能辅助诊断等领域中的应用。

[关键词] 拉曼光谱; 病理诊断; 口腔鳞状细胞癌; 口腔潜在恶性疾病; 人工智能

[中图分类号] R739.8 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026111



本文链接

OSID 码

Advancements in the application of Raman spectroscopy for the diagnosis and treatment of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders

Zhang Linhan, Tang Yaling

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Pathology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Clinical Research Project Funded by West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (LCYJ-MS-202308)

Correspondence: Tang Yaling, Email: tangyaling@scu.edu.cn

[Abstract] Raman spectroscopy (RS) provides characteristic spectral information that represents specific molecular “fingerprints” of substances. This technique enables the identification of subtle biochemical alterations in biological tissues, offering advantages such as rapid analysis, real-time capability, noninvasiveness, and minimal sample preparation requirements. It demonstrates considerable promise in the diagnosis and management of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oral potentially malignant disorders (OPMDs). This review summarizes recent advancements in RS-based diagnosis of OSCC and OPMDs using tissue and biofluid samples. The applications of RS in assessing surgical margins during OSCC resection, investigating relevant molecular mechanisms, and enabling artificial intelligence-assisted diagnosis are briefly outlined.

[Key words] Raman spectroscopy; pathological diagnosis; oral squamous cell carcinoma; oral potentially malignant disorders; artificial intelligence

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma,

OSCC) 约占口腔恶性肿瘤的 80%~90%, 2020 年全球共有 37.7 万例新发病例^[1]。OSCC 通常由口腔潜在恶性疾病 (oral potentially malignant disorder, OPMD) 发展而来, 大多数患者在癌变前会经历一个长期的 OPMD 阶段^[2]。及早发现、诊断和治疗 OPMD 及 OSCC, 是有效提高患者生存质

[收稿日期] 2025-03-11; **[修回日期]** 2025-07-15

[基金项目] 四川大学华西口腔医院临床研究项目 (LCYJ-MS-202308)

[作者简介] 张琳涵, 硕士, Email: rachel954@163.com

[通信作者] 汤亚玲, 教授, 博士, Email: tangyaling@scu.edu.cn

量,降低OSCC死亡率的关键因素。既往OSCC多通过计算机断层扫描、核磁共振成像、正电子发射型计算机断层显像、肿瘤标记物检测等进行辅助诊断。然而,对OPMD和早期OSCC及时、准确的诊断仍然具有挑战性。

拉曼光谱(Raman spectroscopy, RS)是基于拉曼效应的非弹性散射光谱,由不同频率的散射光与入射光获得^[3]。人体组织重要成分(蛋白质、核酸、脂质、类胡萝卜素等)均有对应的RS特征峰,包含丰富的拉曼信息。组织发生病变时,RS能灵敏、准确地反映组织成分和结构的变化,实现原位的快速、准确诊断^[4]。与常规的病理诊断技术相比,RS检测具有无损、环保、无需制备试样、化学试剂消耗量小、所需样品量少和可重复性高等优点,适用于目标物质的快速检测,已被用于检测细菌、细胞、组织和生物液体等多种样本。目前RS技术应用研究已包含肺癌、食道癌等多部位肿瘤诊断,展现出良好的临床应用前景^[5-6]。

本文将RS技术在OPMD与OSCC方面的研究进展作一综述,总结OPMD与OSCC的不同RS特征,为诊治OPMD及OSCC探索新的技术方向提供研究依据。

1 RS技术

1923年,斯迈卡尔利用半经典量子力学理论预测了一种新型的非弹性光散射现象^[3]。1928年,Raman和Krishnan提出了他们的发现,将散射效应命名为Raman散射,并因这一发现于1930年被授予诺贝尔物理学奖。

从拉曼仪器结构上,初始由于缺乏更好的光源,RS发展为标准技术的进程十分缓慢。随着激光及纳米技术的出现,先进的光学显微镜和小型化的激光器得到发展,信号弱、信噪比低、自身荧光背景强等问题也逐渐改善。激光器在1960年建成后扩大了拉曼光学的潜在用途^[7]。20世纪90年代,激光器、二色瑞利阻塞滤波器、高密度衍射光栅和电荷耦合器件探测器等几项重要的技术进步加速了RS技术的发展。如今出现了各种衍生拉曼技术如表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)、针尖增强拉曼光谱(tip enhanced Raman spectroscopy, TERS)、共聚焦拉曼光谱(confocal Raman spectroscopy, CRS)、光纤拉曼光谱(fibre optic Raman spectroscopy,

copy, FORS)、傅里叶变换拉曼光谱(Fourier-transform Raman spectroscopy, FT-RS)、受激拉曼散射(stimulated Raman scattering, SRS)和共振拉曼光谱(resonance Raman spectroscopy, RRS)。但这些技术目前也不同程度存在一定局限性,如SERS仅能够基于分子自身独特且固有的振动特征来检测复杂混合物中的特定分子,故在低分析物浓度下信号不可控,而且重现性差、准确性难以保证。新兴的RS技术如数字(纳米)胶体增强RS能够实现极低浓度的广泛目标分子的可重现定量检测,并且可以进行单分子计数,具有较高的检测精度,有望为相关领域的检测技术带来重大变革^[8]。目前,RS技术发展倾向于更高信号强度、更高分辨率、更快分析速度、更低干扰,而融入人工智能元素的RS系统也已经出现,RS仪器变得更加智能化和自动化,能够实现从数据采集到分析的全流程自动化。从RS中提取出有用的分子信息,并基于与疾病相关的分子变化来构建诊断模型或疾病分期平台,揭示了未来RS用于医学诊断的方向^[9-11]。

RS中特征波峰的出现与分子内特定化学键的振动或单个官能团的振动有关,表现为每种物质的独特光谱“指纹”图谱,对这种“指纹”定性或定量的评估可揭示与组织生理或病理相关的特定生化变化,从而用于疾病的诊断或监测^[12-13]。由于生物样本RS信号强度弱,背景基底信号杂乱,故需对生物样本的原始RS数据进行预处理以提高光谱数据的质量。当RS数据中存在随机噪声或高频噪声、明显的背景信号时,分别需要进行去噪、去基线处理,提高信噪比^[14-17]。去噪通常采用Savitzky-Golay法、小波变换、均值平滑等方法,去基线常采用多项式拟合、最小二乘法等。当需要对不同样品的RS数据进行比较时,则需要归一化处理(部分场景如需要关注RS数据的绝对强度则不需要)^[18]。归一化包括对光谱面积、最大值、平均强度等进行处理,以更好地比较不同样本之间的光谱形状和相对峰值强度^[19]。当前结合人工智能实现分析过程的自动化和智能化并提升其准确性是RS数据预处理的发展方向。如应用自监督学习二步法的拉曼数据预处理方法可以实现跨仪器、跨样品和跨光谱类型的高保真光谱去噪和基线校正,实现临床组织样本拉曼高光谱图像超多通道化学分辨率可视化,最终提高应用效率^[20]。

2 RS技术在诊断OPMD及OSCC的应用

2.1 基于病理组织诊断OPMD及OSCC 对OSCC组织进行准确诊断、明确其分期和组

织学分型,是了解患者病情、选择最佳治疗方案以及评估患者预后的重要依据。RS技术通过检测反映不同病变组织信息的特征光谱,可区分正常组织、OPMD与OSCC组织,从而实现对OSCC或OPMD的诊断(表1)^[21-26]。

表 1 OSCC及OPMD、口腔异常增生组织中特征性RS改变及其含义

Tab 1 Characteristic RS alterations and their implications in OSCC, OPMD, and oral dysplastic tissues

组织来源/细胞系	拉曼检测波数范围(峰位)/ cm ⁻¹	变化(相对于 正常组织)	生化改变	生物学含义	参考文献
OSCC	500~2 200 (747、897、930、 1 060、1 092、1 125、1 610、 1 666)	增强	DNA、蛋白质及脂类合成 增强	高增殖活性	[21]
OSCC	3 250	减弱	蛋白质N-H伸缩震动降低	高增殖活性	
OLK	751、780、1 071	增强	色氨酸、DNA、脂质含量 升高	高增殖活性	
OSCC	1 653 (酰胺 I)	减弱	蛋白质结构变化	正常上皮组织中蛋白质结构与恶性肿瘤组织不同	[22]
OSCC	1 670 (酰胺 I)	增强	胶原蛋白	恶性肿瘤组织中胶原蛋白含量增加	
OSCC	1 246 (酰胺 III)	增强	胶原蛋白	恶性肿瘤组织中胶原蛋白含量增加	
OSCC	1 472、1 242、812	增强	DNA	恶性肿瘤组织中DNA含量增加	
OSCC	850~830	减弱	酪氨酸	正常上皮组织中酪氨酸含量较高	
OSCC	1 004	增强	苯丙氨酸、其他蛋白质	恶性肿瘤组织中非胶原蛋白蛋白质含量增加	
OSCC	1 400、1 336、1 318、1 240、 1 208、1 174~1 152、1 123、 1 078	增强	免疫球蛋白	恶性肿瘤组织中免疫球蛋白含量增加	
OSCC	1 750	减弱	脂质	OSCC脂质减少	[23]
OSCC	1 451	减弱	蛋白质	OSCC中蛋白质结构变化	
OSCC/异常增生	730	增强	DNA中的基本基团	DNA含量增加,与细胞增殖能力增加有关	[24]
OSCC/异常增生	884	增强	脱氧核糖的磷酸链振动	反映DNA结构的变化,可能与肿瘤发展相关	
OSCC/异常增生	1 054	增强	DNA中的C-O伸缩振动	与DNA含量和结构变化相关	
OSCC/异常增生	1 090	增强	DNA的O-P-O主链伸缩	与DNA结构的完整性和稳定性相关	
OSCC/异常增生	1 116	增强	蛋白质中的C-N伸缩振动	蛋白质含量增加,可能与肿瘤细胞功能改变有关	
OSCC/异常增生	1 911	增强	酪氨酸中的ν(C-O)伸 缩振动	与蛋白质结构特别是氨基酸的变化相关	
SCC-4	3 470、3 550	增强	OH伸缩振动	未结合水含量增加,可能影响细胞代谢和肿瘤 发展	[25]
SCC-4	2 870	增强	CH3的不对称伸缩振动	肿瘤细胞内更多蛋白质成分	

注: SCC-4为人舌鳞状细胞癌细胞系(squamous cell carcinoma)-4。

Steybe等^[27]研究了SRS相比常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色切片诊断OSCC的准确性,使用来自8个OSCC患者的80个组织样本(包括多种组织类型),结果发现: SRS在区分肿瘤和非肿瘤方面与HE切片诊断具有高度一致性,且对其他组织也具有较高的辨别能力。拉曼光谱检测与同样具有无创或微创检测潜力的自体荧光联合诊断可以互为补充,进一步提高OSCC诊断准确率^[28]。Chundayil Madathil等^[29]使用了一种新型纳米结构SERS导管装置,该装置用于正常、癌前和

恶性组织的快速检测、分类和分级。其研究包括了恶性OSCC组织、癌前白斑和正常口腔组织。这些样本的SERS特征被检测和分类,准确率达到了97.24%,并且每名患者的检测和处理时间为25~30 min。更多研究^[29-31]使用SERS鉴别分析了OSCC与黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)、其他部位癌症(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌和卵巢癌)的RS信息,结果发现:不同肿瘤中具有其相应特征性拉曼波峰,并且SERS技术在识别和分类OSCC与其他癌症方面具有较高的准确性

和敏感性。一项基于13项研究的荟萃分析^[32]评估了RS在OSCC诊断中的表现,结果显示其诊断敏感性为0.89,特异性为0.84,总受试者工作特性曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)值为0.93,进一步表明RS有潜力应用于OSCC的临床诊断。尽管如此,RS技术目前并不能替代作为金标准的传统病理诊断方法。为获得具有足够信噪比且能抑制背景荧光干扰的拉曼信号,往往需要较长的积分时间;而要获取细胞内丰富的生化分子信息以实现早期诊断,还需昂贵的设备和专业人员操作。这些因素严重制约了RS技术在病理诊断研究和临床实践中的广泛应用。总的来说仍需要通过扩大样本量以充分论证RS用于病理诊断的可靠性,特别是基于新鲜组织。

2.2 基于体液标本诊断 OPMD 及 OSCC

体液活检是近年来迅速发展的一种非侵入性生物检测方案,液体样本的检验结果能够客观反映机体的生理及病理状况,通过检测人体体液中的早期肿瘤标志物可以无创地监测肿瘤的动态演变^[33-34]。常见的液体样本检测技术涵盖光学显微镜直接观测、自动化分析、凝集试验及化学发光法等。但常见生物液体样本的RS信号强度通常较低,针对这一缺陷,表面增强RS技术通过纳米金属表面的电磁效应而增强分子振动,成为一种可以检测到生物液体样本中微小化学变化的方式,在基于生物液体样本的癌症早期发现领域展现出日益广泛的应用潜力^[35]。这是因为当入射光频率与电子的振荡频率相匹配时,会发生局域表面等离子体共振。此外,分子与金属表面之间的化学相互作用也会通过改变吸附分子的极化率而增强拉曼信号^[36]。由此,SERS的金属基底应当具备纳米结构和一定的粗糙度,常见的金属如金、银、铜等。

对OSCC患者的唾液进行表面增强RS检测,可获取病变的特征波峰及关键生物信息从而识别癌症样本,且如果分析模型将多种体液样本的拉曼数据融合将具有更高的癌症诊断能力^[37-38]。同样地,尿液也可成为RS检测样本。Brindha等^[39]对健康志愿者、OPMD及OSCC患者尿液样本的高波数RS区域进行了研究,结果显示:3个研究组别的尿液代谢物(尿黄素、色氨酸和苯丙氨酸)在高波数RS中显示出显著差异,该技术可能成为现有癌症筛查技术的补充,提高早期癌症检测的准确性。以RS技术对OSCC患者血清检测还可以用于患者预后预测。Saha等^[40]对8例健康志愿者以及

57例OSCC患者手术切除肿瘤前后的血清进行常规RS分析,结果发现:血清RS能够在手术后至少1周内通过血清样本预测复发,这对于早期识别复发倾向的患者具有重要意义。通过对数据多变量分析,结果显示:健康志愿者与OSCC患者组的血清RS能够实现100%的准确区分,同时能够以84%的准确率区分术后复发和未复发的口腔癌患者的血清样本。但在手术前样本中,血清RS未能显著区分复发和非复发组,且其还需要进一步的研究来验证其长期效果和在不同人群中的适用性。在特征峰上,Amber等^[41]通过表面增强RS对比口腔癌和正常组织血清样本,结果发现:在口腔癌光谱中,1 136 cm^{-1} (磷脂)和1 006 cm^{-1} (苯丙氨酸)的主要SERS峰值强度比健康样本光谱高,1 241 cm^{-1} (酰胺Ⅲ)的峰值仅在口腔癌血清样本中观察到,而在健康血清样本中缺失。在口腔癌的SERS平均光谱中还检测到更高的蛋白质和DNA含量。利用偏最小二乘法判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA)建立OSCC血清样本与健康对照血清样本的分类模型,其诊断OSCC的特异性为94%,敏感性为95.5%,具有良好区分性。但以RS基于体液标本诊断OPMD及OSCC的研究相比基于组织的研究仍然较少,没有基于体液诊断OSCC或OPMD的“金标准”可能是主要原因。而检测分子或生化变化正是RS的强项,故可结合病理组织诊断及组织RS数据,进一步基于RS来研究这种无创而迅速的诊断方法的可行性。

3 RS技术在 OPMD 及 OSCC 研究中的应用

单细胞RS学(single cell RS, SCRS)是一种非侵入性和无标记的技术,可对单个活细胞进行非破坏性体内分析和多参数分析^[42]。在生物医学领域,SCRS常可用于对细胞的分离与筛选,可提供丰富的细胞内在信息,例如核酸、蛋白质、碳水化合物和脂质^[43],可对多种癌细胞进行检测,开展包括细胞的基因型与表型、生理状态及药物代谢研究,且SCRS也逐渐应用于对OSCC细胞的检测及分选^[44-47]。高波数区域在对异常增生细胞与正常组织之间的光谱信号诊断中具有差异。Carvalho等^[25]对正常口腔上皮原代细胞、舌鳞状细胞癌细胞系SCC-4和非典型性增生细胞系(dysplastic oral keratinocyte, DOK)核仁、细胞核和细胞质的RS分析,结果发现:2 851 cm^{-1} 的峰值可能与细

胞中脂质成分、脂肪酸和磷脂中的 CH_2 拉伸有关,而 $2\ 870\ \text{cm}^{-1}$ 处的峰与脂质和蛋白质中 CH_3 (甲基)的不对称伸缩振动有关,故可以此反映脂质蛋白质含量变化。Notarstefano等^[48]从原代OSCC细胞中分离出肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)亚群,并将以顺铂处理16、24和48 h后,通过红外吸收和RS进行分析,比较相同处理条件下的原代OSCC细胞的光谱数据,结果发现:CSC在48 h后表现出与OSCC细胞相反的时间依赖反应,CSC中脂质组成和DNA构象也发生了变化,这表明CSC与OSCC细胞对顺铂具有相似的敏感性,但CSC表现出特异的化疗耐药性,为OSCC化疗耐药问题提供了新的线索。Sahu等^[49]从健康志愿者、有吸烟习惯的志愿者和口腔癌前病变者口内收集口腔脱落样品,用RS微探针获取光谱。采用主成分分析(principal component analysis, PCA)和主成分分析-载荷分析(principal component analysis-loadings analysis, PCA-LA)进行多变量分析,在3组模型中能以77%和70%的灵敏度和准确率鉴定OPMD细胞,而在2组模型中分别为86%和83%,表明拉曼脱落细胞检测在筛查和监测高危人群预后方面的潜力。Matthies等^[23]使用移频激发差分拉曼光谱技术(shifted-excitation Raman difference spectroscopy, SERDS)比较OSCC组织、非癌病变组织与肿瘤边缘正常生理黏膜特征后发现:生理组织、OSCC和非恶性病变之间存在显著差异,尤其是 $1\ 200\sim 1\ 800\ \text{cm}^{-1}$ 区域,例如,疾病组织(OSCC和非恶性病变)的光谱在 $1\ 003\ \text{cm}^{-1}$ 处的苯丙氨酸峰比生理黏膜更强。这些差异表明,RS可以作为区分OSCC、非恶性病变和生理黏膜的有力工具,寻找恶性组织中蛋白质、脂质和核酸等生化组成变化,从而为研究肿瘤生化代谢改变找到新靶点。在动物模型上,有研究^[50]发现:在安托万·拉卡萨尼中心-27号裸鼠(centre Antoine Lacassagne-27, CAL-27)舌鳞状细胞癌模型中癌组织与正常组织RS存在差异,光纤RS技术可区分舌鳞状细胞癌动物模型的肿瘤及正常组织,且特异性及敏感性均较高。然而整体而言,目前基于RS技术的对于OPMD和OSCC的动物模型研究相对较少。

4 RS技术在OSCC手术切除中的应用

OSCC治疗以手术扩大切除病灶为主,切除不足可能造成术后复发。据报道^[51],肿瘤组织充分

切除的OSCC患者的5年生存率为84%,而不充分切除的患者仅为68%,手术切缘不足会导致患者5年疾病特异性生存率明显升高,从15.7%升至51.7%。因此,精准切除病灶对于OSCC患者的预后和术后生存质量有重要意义。而RS技术凭借其快速实时的特性,在手术边界的精准界定方面展现出了显著优势,能够辅助指导对OSCC的完整切除。Aaboubout等^[52]在完整的新鲜OSCC样本上使用便携光纤拉曼装置,获得从切除表面到切除表面以下7 mm的RS,以测量切除表面和肿瘤之间的距离,用于快速、客观地测量新鲜标本的术中切除边缘。通过采集到的光谱数据使用支持向量机(support vector machine, SVM)建立了OSCC与健康口腔组织的分类模型,其敏感度为85%,特异性为92%,并利用组织分类模型建立边缘长度预测模型,RS预测的边缘长度与组织病理学预测的边缘长度的平均差异为 $-0.17\ \text{mm}$,展现出该模型在辅助完整切除OSCC方面的巨大潜力。Sharma等^[53]通过对64例OSCC患者的128个手术切除样本进行体外RS检测,采用PLS-SVM的方法对含有关键口腔生物标志物的突出光谱区域进行分析,该模型可有效区分OSCC组织与正常组织,其敏感度为95.7%,特异性为93.3%,准确率为94.7%。高灵敏、实时的RS也可与材料示踪剂联合用于术中前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)的定位,这种借助RS的示踪剂较传统示踪剂显著提高了手术窗口时间,从而精确定位SLN^[54]。另外,有学者^[55]基于肿瘤内的水浓度显著高于周围健康组织,使用RS来分析口腔癌手术中肿瘤边缘的水浓度以确定肿瘤边界。通过对20例接受OSCC手术患者的组织分析发现其具有98%准确率,提出可借此开发一种基于RS的临床工具,用于术中指导肿瘤手术,以实现充分切除肿瘤的同时保留功能和外观。RS检测技术用于术中检测肿瘤边缘的临床转化,同样离不开便携式光纤拉曼探头的发展。有临床研究^[56]以手持式拉曼探头结合金纳米颗粒,用于术中肿瘤涂片诊断,在取得了与常规组织诊断相似诊断结果的同时大幅缩短了诊断时间,有望提升手术效率。也有学者^[57]以自研RS探头对肿瘤患者和健康志愿者同时进行指纹区与高波数区的RS检测,总体诊断准确率超过90%。虽然光纤探头更便于携带和操作,能够进行实时和在体检测,但其性能受到光纤传输带宽与前端滤光元件性能的限制^[58]。因此用于手术临床应用的转化需要进

一步提高光纤探头信号收集效率，同时降低背景噪声。

5 基于RS技术的人工智能 (artificial intelligence, AI) 诊断模型

AI可模拟人类的知识储存模式、思维过程和学习能力，有效地对输入的数据进行分析并做出决策^[59]。深度学习 (deep learning, DL) 作为实现AI的重要方法之一，通过多层数据转换来识别已知数据集的特征并进行分类，能够自动识别和鉴别RS中的特征峰、峰位和峰强度，实现对肿瘤组织结构 and 成分的快速、准确分析。同时通过对大量RS数据的学习和训练，可以建立相关疾病预测模型，实现分析过程的自动化和智能化，降低对医生专业知识的依赖，提高了肿瘤诊断的可靠性和一致性^[60]。卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN) 已被用于辅助RS评估鳞状细胞癌组织切除手术边缘的可能性^[61]。Xie等^[62]利用Ag NWs@ZIF核壳纳米链作为基底收集健康志愿者和OSCC患者呼出气体的400张SERS图谱，再通过人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 模型对SERS图谱信息进行训练，对OSCC患者呼出气体的图像分类准确率达到99%，表明呼气RS分析和ANN相结合可作为OSCC早期诊断的一种方法。Li等^[63]使用自开发便携式光纤拉曼仪器，收集大量OPMD及OSCC患者的RS数据，并以此建立了多任务网络 (multi-task network, MTN) RS分类模型，可在提取共享的主干网络特征的基础上同时诊断肿瘤的分期和病理分级。Weber等^[64]对8例OSCC患者的80份组织样本的受激拉曼散射图像进行间质、脂肪、鳞状上皮、肌肉、腺体及肿瘤6种组织类型的注释，然后通过64张SRS图像训练建立VGG19-CNN诊断模型，并在16张图像上进行测试，对各种组织的分类准确率分别为91%、98%、90%、92%、87%和88%，证明了DL在SRS图像上识别组织类型的适用性。但在RS结合AI的诊断模型应用方面，由于算法的差异，诊断性能也会有所不同。因此，有必要进一步探索不同算法在OSCC及OPMD诊断中的准确率和特异性差异，以训练出更具有实用价值的人工智能模型。此外，还需要将训练好的AI模型置于临床环境中进行广泛的随机对照试验，以对模型进行评估及优化。

6 总结与展望

当前，RS检测技术展现出在辅助诊断OSCC以及OPMD领域的巨大潜力，它能够对患者组织、血清及唾液样本等进行分析检测，并通过细胞及动物实验研究深入探索其应用，具有良好的特异性和敏感性，有望在不久的将来成为主流诊断方法之一。

然而将这些临床前研究成果转化为实际应用并大范围推广仍然面临着诸多挑战。首先高精度RS检测仪器设备昂贵，维护与使用需要专业人员，且用于医学检测需要医工课题组紧密合作。其次，虽然已经有许多研究基于固定包埋后的病理组织进行RS检测研究，但如果要充分发挥RS病理诊断的优势需要进一步扩大样本以充分论证，同时将目光聚焦于基于新鲜组织和体液样本的RS检测，以发挥其迅速、灵敏或无创的优势，开发早期诊断、术中及时诊断、无创诊断的新模式。另外制定或统一RS数据采集的标准，共享RS数据以建立和丰富数据库也将有助于RS的临床转化。可预见的是，这些数据也将推动基于分子生化变化的基础研究的开展。这些问题需要医工交叉联合解决，促进RS在口腔肿瘤及潜在恶性疾病诊断中焕发出更蓬勃的生机。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

7 参考文献

- [1] Tan YH, Wang ZH, Xu MT, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 44.
- [2] Zhu SJ, Zhang FX, Zhao GC, et al. Trends in the global burden of oral cancer joint with attributable risk factors: results from the global burden of disease study 2019[J]. *Oral Oncol*, 2022, 134: 106189.
- [3] Raman CV, Krishnan KS. A new type of secondary radiation[J]. *Nature*, 1928, 121(3048): 501-502.
- [4] Butler HJ, Ashton L, Bird B, et al. Using Raman spectroscopy to characterize biological materials[J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(4): 664-687.
- [5] 罗艺, 秦齐, 王沛豪, 等. 人工智能结合光谱诊断技术在肺癌组织鉴别领域的应用与研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2023, 44(6): 1095-1102.

- Luo Y, Qin Q, Wang PH, et al. Application and research progress of artificial intelligence combined with spectral diagnosis technology in the identification of lung cancer tissues[J]. *J Cap Med Univ*, 2023, 44(6): 1095-1102.
- [6] Yang JQ, Xu P, Wu SY, et al. Raman spectroscopy for esophageal tumor diagnosis and delineation using machine learning and the portable Raman spectrometer[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 317: 124461.
- [7] Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby[J]. *Nature*, 1960, 187(4736): 493-494.
- [8] Bi XY, Czajkowsky DM, Shao ZF, et al. Digital colloid-enhanced Raman spectroscopy by single-molecule counting[J]. *Nature*, 2024, 628(8009): 771-775.
- [9] Horta-Velázquez A, Arce F, Rodríguez-Sevilla E, et al. Toward smart diagnostics via artificial intelligence-assisted surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2023, 169: 117378.
- [10] Chang XH, Yu MX, Liu RY, et al. Deep learning methods for oral cancer detection using Raman spectroscopy[J]. *Vib Spectrosc*, 2023, 126: 103522.
- [11] Lu DC, Shanguan ZK, Su ZH, et al. Artificial intelligence-based plasma exosome label-free SERS profiling strategy for early lung cancer detection[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(23): 5089-5096.
- [12] Kim UJ, Lee S, Kim H, et al. Drug classification with a spectral barcode obtained with a smartphone Raman spectrometer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5262.
- [13] Wang W, Ma PY, Song DQ. Applications of surface-enhanced Raman spectroscopy based on portable Raman spectrometers: a review of recent developments[J]. *Luminescence*, 2022, 37(11): 1822-1835.
- [14] O'Grady A, Dennis AC, Denvir D, et al. Quantitative Raman spectroscopy of highly fluorescent samples using pseudosecond derivatives and multivariate analysis[J]. *Anal Chem*, 2001, 73(9): 2058-2065.
- [15] Aragon FFH, Haecck CM, Morais PC, et al. Polymorphism characterization of segesteron acetate: a comprehensive study using XRPD, FT-IR and Raman spectroscopy[J]. *Int J Pharm*, 2021, 596: 120234.
- [16] Grassi E, Laptinok SP, Genchi LC, et al. Frequency-modulation stimulated Raman scattering microscopy with an acousto-optic tunable filter[J]. *Opt Express*, 2023, 31(11): 18290-18299.
- [17] Manganelli Conforti P, D'Acunto M, Russo P. Deep learning for chondrogenic tumor classification through wavelet transform of Raman spectra[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(19): 7492.
- [18] 曾琦, 刘瑞, 王楠, 等. 拉曼光谱技术在医学检验领域中的研究进展(特邀)[J]. *光子学报*, 2021, 50(10): 300-311.
- Zeng Q, Liu R, Wang N, et al. Research progress of Raman spectroscopy in medical laboratory science (invited)[J]. *Acta Photonica Sin*, 2021, 50(10): 300-311.
- [19] Norton RD, Phan HT, Gibbons SN, et al. Quantitative surface-enhanced spectroscopy[J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2022, 73: 141-162.
- [20] Hu JQ, Chen GJ, Xue CL, et al. RSPSSL: a novel high-fidelity Raman spectral preprocessing scheme to enhance biomedical applications and chemical resolution visualization[J]. *Light Sci Appl*, 2024, 13(1): 52.
- [21] 李一, 文志宁, 李龙江, 等. 口腔鳞状细胞癌近红外拉曼光谱特征及其诊断价值研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2010, 28(1): 61-64.
- Li Y, Wen ZN, Li LJ, et al. Near infrared Raman spectral character and diagnostic value of squamous cell carcinoma of oral mucosa[J]. *West China J Stomatol*, 2010, 28(1): 61-64.
- [22] Krishna CM, Sockalingum GD, Kurien J, et al. Micro-Raman spectroscopy for optical pathology of oral squamous cell carcinoma[J]. *Appl Spectrosc*, 2004, 58(9): 1128-1135.
- [23] Matthies L, Gebrekidan MT, Tegtmeier JF, et al. Optical diagnosis of oral cavity lesions by label-free Raman spectroscopy[J]. *Biomed Opt Express*, 2021, 12(2): 836-851.
- [24] Li B, Gu ZY, Yan KX, et al. Evaluating oral epithelial dysplasia classification system by near-infrared Raman spectroscopy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76257-76265.
- [25] Carvalho LFCS, Bonnier F, Tellez C, et al. Raman spectroscopic analysis of oral cells in the high wavenumber region[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 103(3):

- 255-262.
- [26] Shrivastava PK, Kumar A, Aggarwal Y, et al. Diagnostic accuracy of Vibrational spectroscopy in the diagnosis of oral potentially malignant and malignant disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(2): 151-158.
- [27] Steybe D, Poxleitner P, Metzger MC, et al. Stimulated Raman histology for histological evaluation of oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(8): 4705-4713.
- [28] Jeng MJ, Sharma M, Sharma L, et al. Novel quantitative analysis using optical imaging (VELscope) and spectroscopy (Raman) techniques for oral cancer detection[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3364.
- [29] Chundayil Madathil G, Iyer S, Thankappan K, et al. A novel surface enhanced Raman catheter for rapid detection, classification, and grading of oral cancer [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(13): e1801557.
- [30] Tan YY, Yan B, Xue LL, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on gold nanoparticles for the diagnosis of the oral squamous cell carcinoma[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 73.
- [31] Moisoiu V, Stefanu A, Gulei DA, et al. SERS-based differential diagnosis between multiple solid malignancies: breast, colorectal, lung, ovarian and oral cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6165-6178.
- [32] Han RY, Lin N, Huang J, et al. Diagnostic accuracy of Raman spectroscopy in oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925032.
- [33] 何传箴, 许露云, 林敏琪, 等. 表面增强拉曼光谱液体活检技术研究进展[J]. *光散射学报*, 2023, 35(2): 160-173.
- He CZ, Xu LY, Lin MQ, et al. Research progress on surface-enhanced Raman spectroscopy liquid biopsy technology[J]. *J Light Scatt*, 2023, 35(2): 160-173.
- [34] 黄笑天, 李斌, 莫天录, 等. 基于表面增强拉曼光谱技术的肿瘤标志物检测进展[J]. *科学通报*, 2023, 68(14): 1787-1798.
- Huang XT, Li B, Mo TL, et al. Advances in tumor marker detection using surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Chin Sci Bull*, 2023, 68(14): 1787-1798.
- [35] Wei QB, Zhou LP, Sun J, et al. Rapid detection of drugs in blood using “molecular hook” surface-enhanced Raman spectroscopy and artificial intelligence technology for clinical applications[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 267: 116855.
- [36] Xu GY, Yu JH, Liu SY, et al. *In situ* surface-enhanced Raman spectroscopy for membrane protein analysis and sensing[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 267: 116819.
- [37] Faur CI, Dinu C, Toma V, et al. A new detection method of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma based on multivariate analysis of surface enhanced Raman spectra of salivary exosomes[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(5): 762.
- [38] Koster HJ, Guillen-Perez A, Gomez-Diaz JS, et al. Fused Raman spectroscopic analysis of blood and saliva delivers high accuracy for head and neck cancer diagnostics[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18464.
- [39] Brindha E, Rajasekaran R, Aruna P, et al. High wavenumber Raman spectroscopy in the characterization of urinary metabolites of normal subjects, oral premalignant and malignant patients[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2017, 171: 52-59.
- [40] Saha P, Sawant S, Deshmukh A, et al. Serum Raman spectroscopy: prognostic applications in oral cancers [J]. *Head Neck*, 2023, 45(5): 1244-1254.
- [41] Amber A, Nawaz H, Bhatti HN, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for the characterization of different anatomical subtypes of oral cavity cancer [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 42: 103607.
- [42] Liu YJ, Kyne M, Wang S, et al. A user-friendly platform for single-cell Raman spectroscopy analysis [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, 282: 121686.
- [43] Rebrosova K, Samek O, Kizovsky M, et al. Raman spectroscopy-a novel method for identification and characterization of microbes on a single-cell level in clinical settings[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 866463.
- [44] Fang T, Shang WH, Liu C, et al. Single-cell multimodal analytical approach by integrating Raman optical tweezers and RNA sequencing[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(15): 10433-10441.
- [45] Lee S, Kim JK. Label-free Raman spectroscopic

- techniques with morphological and optical characterization for cancer cell analysis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1310: 385-399.
- [46] Auner GW, Koya SK, Huang CH, et al. Applications of Raman spectroscopy in cancer diagnosis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(4): 691-717.
- [47] Adamczyk A, Orzechowska S, Nowakowska AM, et al. Stimulated Raman scattering microscopy in the analysis of cancer cells—a review and own research [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2023, 169: 117366.
- [48] Notarstefano V, Sabbatini S, Pro C, et al. Exploiting Fourier transform infrared and Raman microspectroscopies on cancer stem cells from oral squamous cells carcinoma: new evidence of acquired cisplatin chemoresistance[J]. *Analyst*, 2021, 145(24): 8038-8049.
- [49] Sahu A, Gera P, Pai V, et al. Raman exfoliative cytology for oral precancer diagnosis[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(11): 1-12.
- [50] 朱智慧. 基于光纤拉曼光谱技术检测口腔癌组织及舌鳞癌动物模型的研究[D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- Zhu ZH. A study on the detection of oral cancer tissues and animal models of tongue squamous cell carcinoma based on fiber optic Raman spectroscopy [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 2019.
- [51] Smits RWH, van Lanschot CGF, Aaboubout Y, et al. Intraoperative assessment of the resection specimen facilitates achievement of adequate margins in oral carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 614593.
- [52] Aaboubout Y, Nunes Soares MR, Bakker Schut TC, et al. Intraoperative assessment of resection margins by Raman spectroscopy to guide oral cancer surgery [J]. *Analyst*, 2023, 148(17): 4116-4126.
- [53] Sharma M, Li YC, Manjunatha SN, et al. Identification of healthy tissue from malignant tissue in surgical margin using Raman spectroscopy in oral cancer surgeries[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1984.
- [54] Zhao ZL, Wang SR, Dong G, et al. Microwave ablation versus surgical resection for US-detected multifocal T1N0M0 papillary thyroid carcinoma: a 10-center study[J]. *Radiology*, 2024, 311(1): e230459.
- [55] Barroso EM, Smits RWH, van Lanschot CGF, et al. Water concentration analysis by Raman spectroscopy to determine the location of the tumor border in oral cancer surgery[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(20): 5945-5953.
- [56] Bury D, Morais CLM, Ashton KM, et al. *Ex vivo* Raman spectrochemical analysis using a handheld probe demonstrates high predictive capability of brain tumour status[J]. *Biosensors (Basel)*, 2019, 9(2): 49.
- [57] Shu C, Zheng W, Lin K, et al. Real-time *in vivo* cancer staging of nasopharyngeal carcinoma patients with rapid fiberoptic Raman endoscopy[J]. *Talanta*, 2023, 259: 124561.
- [58] 周苏伟, 郭宇, 吴进锦, 等. 光纤拉曼探头的研究进展及生物医学应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2024, 61(21): 2100003.
- Zhou SW, Guo Y, Wu JJ, et al. Development and biomedical applications of fiber optic raman probes [J]. *Laser Optoelectron Prog*, 2024, 61(21): 2100003.
- [59] van der Velden BHM, Kuijff HJ, Gilhuijs KGA, et al. Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2022, 79: 102470.
- [60] Bi XY, Lin L, Chen Z, et al. Artificial intelligence for surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Small Methods*, 2024, 8(1): e2301243.
- [61] Yu MX, Yan H, Xia JB, et al. Deep convolutional neural networks for tongue squamous cell carcinoma classification using Raman spectroscopy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 26: 430-435.
- [62] Xie X, Yu WR, Chen ZX, et al. Early-stage oral cancer diagnosis by artificial intelligence-based SERS using Ag NWs@ZIF core-shell nanochains[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(32): 13466-13472.
- [63] Li X, Li LY, Sun Q, et al. Rapid multi-task diagnosis of oral cancer leveraging fiber-optic Raman spectroscopy and deep learning algorithms[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1272305.
- [64] Weber A, Enderle-Ammour K, Kurowski K, et al. AI-based detection of oral squamous cell carcinoma with Raman histology[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(4): 689.