

# 拉曼探头的发展及其生物医学应用

徐浩, 朱勇康, 陆燕飞, 尹建华\*

南京航空航天大学生物医学工程系, 江苏 南京 211106

**摘要** 在生物医学领域,拉曼光谱学越来越多地应用于目标样本或组织的在体原位无损探测。拉曼探头作为重要的拉曼检测部件,正朝着多样化和功能化方向发展。拉曼信号本身极其微弱,且易被其他噪声信号干扰,因此拉曼探头的设计生产要求极高。对现有拉曼探头的设计及构造进行了深入介绍,包括光纤选择、探头顶端设计、过滤膜/片添加和探头后端优化等;综述了拉曼探头技术在生物医学领域的拓展和应用。其中,拉曼与其他光谱或成像模式结合的探头应用,给生物医学及临床探测等领域带来了新的活力和广阔的应用前景。

**关键词** 医用光学与生物光学;拉曼探头;生物医学

中图分类号 Q819

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP56.110005

## Development and Biomedical Application of Raman Probe

Xu Hao, Zhu Yongkang, Lu Yanfei, Yin Jianhua\*

Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics,  
Nanjing, Jiangsu 211106, China

**Abstract** In recent years, Raman spectroscopy is being used more frequently in biomedical analyses, especially for *in-situ* nondestructive detection of target samples or tissues. Raman probe, as the essential detection component in Raman spectroscopy, is also being developed for better diversity and functionality. Since Raman signal is extremely weak and noise interference is common, the new design and production of Raman probe are also extremely critical. This review provides an in-depth introduction to the existing general design and construction of Raman probe for biomedical applications, including the selection of fiber and filter/membranes, the design of probe tip, and the optimization of probe backend. Subsequently, the expansion and application of the Raman probe technology in the biomedical field are reviewed. The probes based on a combination of Raman and other spectra or imaging modes bring new vitality and prospects for broad applications in the biomedical and clinical detection of target samples or tissues.

**Key words** medical optics and biotechnology; Raman probe; biomedicine

**OCIS codes** 170.3880; 170.6510; 290.5860; 300.6330

## 1 引言

拉曼光谱技术是基于拉曼散射效应,对与入射光频率不同的散射光谱进行分析,将得到的分子振动、转动信息用于研究分子组成结构的分析技术,在众多科学领域都有很好的发展和应用。近 20 年来,拉曼光谱技术被用于生物医学方面的研究,尤其是在识别体液、细胞和组织疾病状态等方面。病变过程中的组织和细胞的分子组成和结构都会发生一定改变,拉曼

光谱对分子组成及结构的特异性检测能力及其相对于近红外光谱不受水分影响的优势,使得其在生物医学方面的应用越来越受关注。将拉曼光谱技术用于早期预警各种癌症和慢性疾病的可行性被不断验证。而拉曼探头是将拉曼光谱技术实际应用于临床的重要媒介,能快速非侵入性检测组织样本,在疾病诊断治疗及后续监护中发挥重要作用。同时,仪器、光学和生产技术的不断发展也保障了各种拉曼应用设计的生产,推动了拉曼光谱技术的普及应用。本文介绍了一般光

收稿日期: 2018-11-27; 修回日期: 2018-12-18; 录用日期: 2018-01-07

基金项目: 国家自然科学基金(61378087)、江苏省“六大人才高峰”资助计划(SWYY-034)、南京航空航天大学研究生创新基地(实验室)开发基金(KFJJ20180309)

\* E-mail: yin@nuaa.edu.cn

纤拉曼探头的设计及原理,讨论其设计中各要素的选择及关键因素,概述了各类拉曼探头设计的优缺点及拉曼探头的发展现状;通过拉曼探头技术的生物医学拓展联用分析,为拉曼探头的更深入发展和应用做好技术积累并提供科学思路。

## 2 拉曼探头结构

拉曼探头由激发光纤和收集光纤构成,其中激

发光纤引导激光至目标区域,再通过收集光纤将拉曼散射收集传输出来。拉曼探头基础结构简单,但拉曼信号极其微弱,容易被各种杂散光如瑞利散射、荧光和非样品拉曼信号等覆盖,需要选择合适的光纤并优化拉曼探头及配件设计,主要包括光纤选择、探头顶端设计、添加过滤膜/片和探头后端优化等。拉曼系统的一般架构如图 1 所示,分为探头外接、探头后端和探头前端。

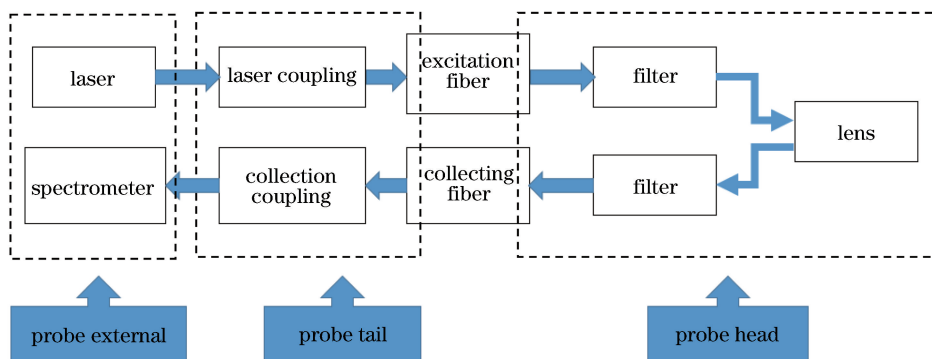


图 1 拉曼探头系统架构示意图

Fig. 1 Structural diagram of Raman probe system

### 2.1 光纤选择

Komachi 等<sup>[1]</sup>定义了评估光纤的 4 个标准:数值孔径(NA)、拉曼背景(RB)、外径和成本。NA 较大的光纤的拉曼收集效率高,但附着在光纤端面的干涉滤光片对具有倾斜入射角的光性能显著降低,导致大量杂散光进入,实际应用中 NA 的选取需综合考虑。NA 对于光谱仪和光纤耦合效率也很重要。RB 不容忽视,光纤内产生的拉曼噪声如果与样本信号波段重叠,将严重影响采集信号质量。外径限制了探头最大直径。探头用于体内探测时往往放置于内窥镜仪器通道内,使光纤选择受限。成本对于研究技术的商业化至关重要。

Komachi 等<sup>[1]</sup>描述了收集光纤特性的选择,并最终选择相同光纤用于激发和收集。Shim 等<sup>[2]</sup>提出,低 OH 键二氧化硅光纤是拉曼探头的最佳选择。May 等<sup>[3]</sup>对不同直径光纤做了拉曼检测,光纤的拉曼背景光谱非常相似,主要来自光纤纤芯,且拉曼背景信号随着光纤的 NA 增加而增加,不随纤芯直径的变化而变化,又因探头的整体直径受限,最后确认 200  $\mu\text{m}$  芯径的光纤最佳。de Lima 等<sup>[4]</sup>测试了不同的光纤组合,较低 NA(0.12)的激发光纤和较高 NA(0.22)的收集光纤的组合可以最小化光纤探头的拉曼背景信号。光纤选择会随光纤生产工艺的提升不断优化,如 Meksiarun 等<sup>[5]</sup>和 Yamamoto

等<sup>[6]</sup>将中空光纤(低 NA)运用于探头,其激发区域小,激发效率提高,且中空光纤几乎不产生拉曼背景信号。光纤材料的发展也为探头设计提供了更多选择,Okagbare 等<sup>[7]</sup>提出,使用以聚全氟-丁烯基乙烯基醚(Cytop)为纤芯的渐变折射率碳氟光纤,激光会在光纤中激发 C—F 键伸缩振动的拉曼信号(692  $\text{cm}^{-1}$  波数处较强峰;1474, 1532, 1632, 1667  $\text{cm}^{-1}$ 波数处较弱峰),实验证明,该方法能够有效削弱光谱中二氧化硅谱带的干扰。

### 2.2 探头顶端设计

探头顶端设计关系到激光激发及拉曼散射收集的光路,对激发和收集效果影响极大,顶端设计要求减少激光发散,同时保证收集光纤尽量收集来自激发区域的散射光。目前设计思路有两种,一种是增加透镜,另一种是将光纤端面斜面切割。透镜相对容易加工,Motz 等<sup>[8]</sup>在透镜前添加了球透镜,而将光纤端面斜切对于光纤的加工工艺要求极高。

Stevens 等<sup>[9]</sup>进行了透镜顶端光路分析,如图 2 所示,简单描述了探头顶端未处理、斜面处理和加球透镜三种情况下的光路,可以明显看出,斜面处理和增加球透镜有利于缩小激发区域,且激发与收集区域重叠,收集效率提高。Wang 等<sup>[10]</sup>对探头顶端的各种设计进行了详细实验比较,包括球透镜与不同切面光纤(切面角度为 0°,5°,10°,15°,20°,25°)在不

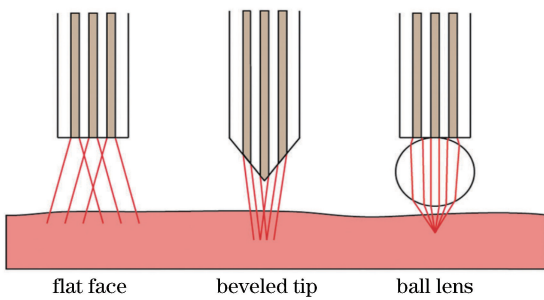


图2 光路示意图。(a)平面端面光纤探头;(b)斜面端面光纤探头;(c)透镜耦合光纤探头<sup>[9]</sup>

Fig. 2 Schematic of optical path. (a) Plane end face fiber probe; (b) beveled end face fiber probe; (c) lens coupled fiber probe<sup>[9]</sup>

同间隙(0, 300, 600  $\mu\text{m}$ )装配下的光子收集情况,以及不同探头的实际拉曼检测样品深度。结果显示,无间隙球透镜耦合 $20^\circ$ 切面光纤能有效提高收集效率和不同深度样本信号的区别度,依此开发了一种斜面光纤结合球透镜的拉曼探头,用于临床内窥镜检查期间的体内上皮组织拉曼测量,丰富了内窥镜检查对上皮组织中早期癌变的体内诊断方法。Mo等<sup>[11]</sup>也持相同观点,前端设计可以增加拉曼检测的样品深度选择性。

### 2.3 过滤膜/片

在拉曼检测中,拉曼探头会产生几种杂散信号,包括光纤拉曼信号、瑞利散射和荧光等。前文已经提到,低OH键二氧化硅光纤是拉曼探头的最佳选择,但仍需要在光纤远端添加带通滤光膜/片抑制杂散信号,带通滤光膜/片的中心波长为激光波长。瑞利散射与激光波长相同,且收集光纤的拉曼信号由激光反射与瑞利散射激发,需要在收集光纤前端加带阻滤光膜/片,且不能影响有效拉曼光的通过。Dochow等<sup>[12]</sup>和张宇菁等<sup>[13]</sup>在收集路径中加入光纤布拉格光栅(FBG)作为带阻滤波器,有效减少了拉曼背景噪声。Komachi等<sup>[1]</sup>提出了滤光膜/片的选择思路及加工等细节。由于拉曼位移与激光频率无关,且不同物质产生荧光的范围不同,可以选择能避开样本荧光带的激发光,从而避免荧光干扰。

### 2.4 探头后端优化

探头的后端优化主要是优化收集光纤尾端与光谱仪的耦合,直接影响拉曼信号传输效率。Huang等<sup>[14]</sup>把收集光纤展开成抛物线弧状再耦合到光谱仪,取代标准的直线排列。入射在光栅上的斜射线把狭缝的曲面图像投射到电荷耦合器件(CCD)上,

降低了信噪比(S/N)和系统的光谱分辨率。利用软件和硬件将CCD像素合并可有限克服该影响,且抛物线弧的使用可将S/N提高到纯软件合并的20倍。抛物线顶端光纤(校准光纤)不通光,其在CCD上是一个暗点,可确定光纤竖列在CCD上的成像位置,测量图像曲率,最后拟合确定收集光纤尾端排列的抛物线。

## 3 拉曼探头技术拓展及生物医学应用

### 3.1 中空光纤探头

拉曼探头最简单直接的应用是检查外露的皮肤。对于体外的拉曼检测,中空光纤拉曼探头是最好的选择,中空光纤弯曲性差,不适合在体内应用。很多学者<sup>[5-6, 15-16]</sup>将中空光纤用于拉曼探头,其中Meksiarun等<sup>[5]</sup>采用800  $\mu\text{m}$ 直径熔融石英球透镜对中空光纤拉曼探头(BHRP)进行了优化,如图3(a)所示。

此探头主要用于证明拉曼光谱无创定量分析皮下脂肪分子组成的能力。球透镜使探头可以获取深层皮肤拉曼光谱。根据射线追踪,其工作距离在空气中约为400  $\mu\text{m}$ ,在水中约为600  $\mu\text{m}$ 。图3(b)、(c)、(d)分别为皮肤光谱、皮下脂肪组织光谱和内脏脂肪组织光谱。Yamamoto等<sup>[6]</sup>也采用中空光纤搭配球透镜的设计,并用于确定样本厚度。

### 3.2 二氧化硅光纤探头

体内拉曼检测要求拉曼探头本身能够弯曲,低OH键二氧化硅光纤因此被广泛采用。Short等<sup>[17-20]</sup>,Komachi等<sup>[1]</sup>,Shim等<sup>[2]</sup>,Hattori等<sup>[21]</sup>都采用低OH键二氧化硅光纤,整体光纤布局采用收集光纤围绕中心激发光纤排列的模式。Short等<sup>[17]</sup>将拉曼探头置于支气管镜的仪器通道,以探究其应用于肺癌在体诊断的可行性。

该探头如图4所示,共由27根收集光纤(直径100  $\mu\text{m}$ )包围中心激发光纤(直径200  $\mu\text{m}$ )组成,“\*”为用于校准收集光纤尾端按抛物线排列的50  $\mu\text{m}$ 直径光纤位置。在近端,激发和收集光纤被分离并耦合到包含准直透镜和滤光器的模块。滤波器由带通滤波器(SemRock LL01-785)和两个长通滤波器(SemRock LP02-785RU和Schott RG 715)组成。带通滤波器用于减弱激光器与滤波器模块之间激光在单根200  $\mu\text{m}$ 光纤中产生的噪声、荧光和拉曼散射。长通滤波器用于阻止790 nm以下短波到达光谱仪。LP02-785RU在激光波长附近具有非常尖锐的透射截止,但其可透射蓝光。系统会在拉

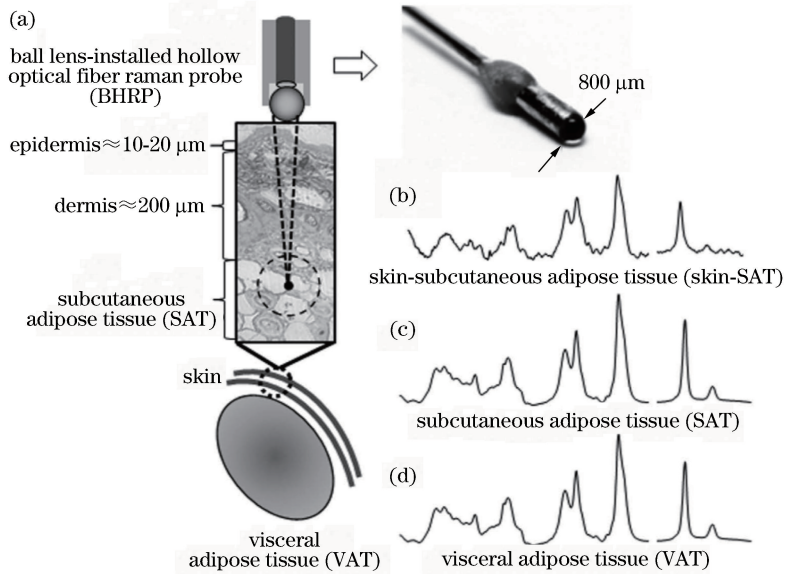


图3 中空光纤探头附加球透镜系统及其结果。(a)示意图和实物图;(b)皮肤的拉曼光谱;(c)皮下脂肪组织的拉曼光谱;(d)内脏脂肪组织的拉曼光谱<sup>[5]</sup>

Fig. 3 Hollow optical fiber probe system added with ball lens and results. (a) Schematic and physical map; (b) Raman spectrum of skin; (c) Raman spectrum of subcutaneous adipose tissue; (d) Raman spectrum of visceral adipose tissue<sup>[5]</sup>

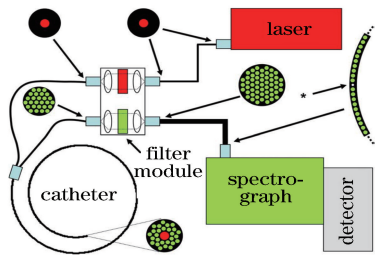


图4 光纤探头拉曼系统<sup>[17]</sup>

Fig. 4 Optical fiber Raman probe system<sup>[17]</sup>

曼光谱检测期间进行自发荧光成像,能够使医生始终看到宽阔的肺部区域。使用 RG 715 可以阻止自发荧光成像系统的蓝光引发二次激发。另一过滤阶段作用在导管远端,以减少光纤中产生的背景信号。滤光膜分别由短通和长通干涉涂层蒸发到激发和收集光纤端面制成。两种涂层都具有在 820 nm 左右的透射截止的特性,有效减少了无用的光纤激发,但有效拉曼光谱的拉曼位移都在  $500\text{ cm}^{-1}$  以上。

为减少拉曼信号在光纤导出过程中的损耗,McGregor 等<sup>[18]</sup>将收集光纤的尾端,在耦合光谱仪处按抛物线排列,而非一般工程应用中常用的,如 SMA905 接口直接耦合。文献[18]中验证了该拉曼探头对早期肺癌在体检测的可行性,并在文献[19]中将此探头拓展运用于其他种类癌症如肠癌、胃癌等在体诊断。文献[20]中为准确定位拉曼检测区域,在原系统添加了 3 根  $100\text{ }\mu\text{m}$  直径光纤,并耦合

到低功率引导激光器(532 nm)中。

多收集光纤围绕中心激发光纤的排列方式应用频繁,但为了能够在血管内进行拉曼检测,Day 等<sup>[22]</sup>开发了一种小型双光纤探头,光学布局如图 5 所示。其中短通 IF1 主要用于抑制激发光纤内产生的拉曼背景信号,长通 IF2 用于反射激发光并透过更长波段的光,IF3 用于进一步抑制瑞利散射。该探头已被用于研究切除的组织,初步结果表明,临床操作时探头可在 1~2 s 内获得光谱。Almond 等<sup>[23]</sup>通过配备适当的自聚焦透镜,将其转变为可接触探头。Day 等<sup>[24]</sup>提出了一种更简化的设计思路,使用常规光纤,但缩短光学滤波器与探头尖端间光纤长度,从而减弱来自光纤的非弹性散射。这种配置在针孔外部,且具有足够空间放置高质量市售光学过滤器的光纤探头,不需要在探头尖端进行光学过滤。此设计降低了探头尖端的复杂性和成本,为将来用作临床一次性元件提供了可能。

发展光纤拉曼探头对于生物在体拉曼检测具有重要的推动作用,如康竞等<sup>[25]</sup>利用拉曼光谱诊断喉癌,推动了光纤拉曼探头的临床应用。

### 3.3 多模态探头

可将其他光谱或成像技术结合到拉曼探头中进行多模态生物医学研究,如 Dochow 等<sup>[26]</sup>将拉曼光谱(RS)和荧光寿命成像(FLIM)结合,设计了一种



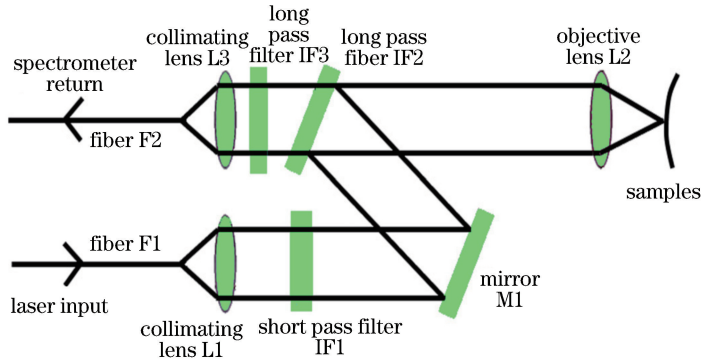


图 5 微型共焦拉曼探头的光学设计<sup>[21]</sup>

Fig. 5 Optical design of miniature confocal Raman probe<sup>[21]</sup>

双模态光纤探头。这种多光谱探头能够有效激发和收集用于 FLIM 的紫外/可见光波长的荧光寿命信号,并在近红外中有效激发和收集拉曼光谱,用于实时拉曼/FLIM。

由图 6(a)、(b)可知,探头由 2 根用于 FLIM 的 300 μm 芯径光纤(绿色)、1 根用于拉曼散射激发(红色)和 7 根拉曼散射收集(蓝色)300 μm 芯径光纤组成。7 根收集光纤前有一个环形长通过滤器,激发光纤前有一个小型带通滤波器。整体 FLIM/Raman 设置如图 6(c)所示,包括 FLIM 设置和三通道波长选择模块(上部)以及拉曼探头外接模块(下部),三通道波长选择模块包括了光电倍增管(PMT)。探头本身安装在三维移动平台上,该平台可将探头定位于单个点,并在样品区域进行受控运动,通过移动平台 *x* 轴和 *y* 轴进行光栅扫描,最终组成图像。探头实验使用市售的牛肉和羊肉样品证明,FLIM 和拉曼光谱图像之间具有良好的相关性和空间重叠。大鼠脑的体内测量也取得了类似结果。FLIM 引导下拉曼光谱的采集也证明了开颅手术后 FLIM 引导的拉曼光谱采集能力,进而证明拉

曼多模态探头可以更加快速地检测不同的组织类型。

表面增强拉曼散射(SERS)被确立为一种重要的分析技术,除了常用的拉曼探头,表面增强拉曼探头也被不断开发。目前,表面增强拉曼探头的设计有两种:一种是将光纤用于传输激发光和/或用于收集从外部 SERS 活性基板产生的拉曼散射光,该设计中 SERS 活性基底独立于探针硬件本身制造;另一种是将金属 SERS 活性纳米结构直接附着在光纤远端<sup>[27]</sup>。Zhu 等<sup>[28]</sup>使用多模光纤耦合器构建前向 SERS 系统,如图 7 所示。该系统采用 785 nm 激光通过 10 倍物镜后被介电激光镜偏转 90°,带通滤波器(BP)用于消除激发光纤的拉曼散射,节距为 1/4 (即 0.25 pixel)的自聚焦透镜(GRIN)用于准直输出光束,使光束聚焦在银纳米活性光纤(AgNR-AFO)探针的未涂覆端。在 AgNR-AFO 探针后放置 785 nm 的光圈系数为 *f*/1.8i 的全息超级陷波过滤器(NF)用以避免激发收集光纤的拉曼信号。另一个 10 倍物镜将 SERS 信号聚焦到收集光纤并耦合到光谱仪。

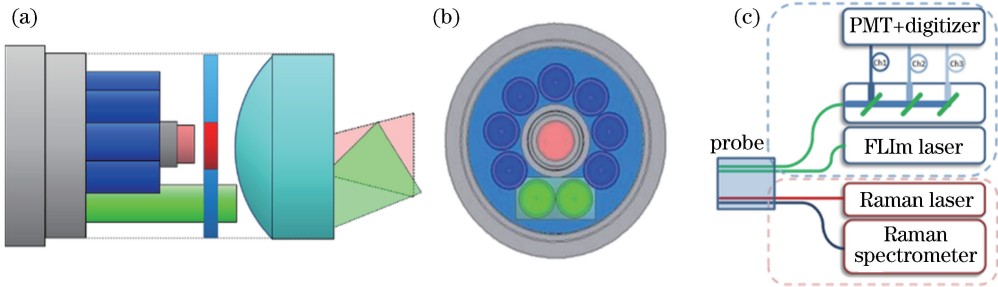
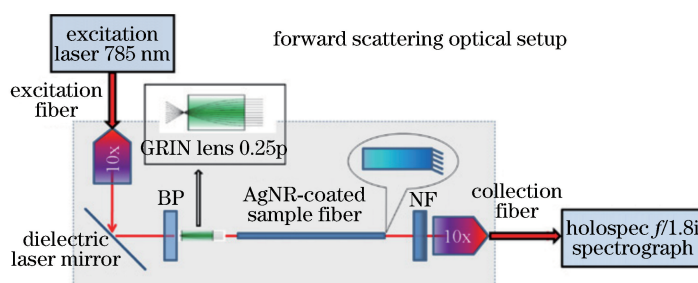


图 6 FLIM/Raman 设计。(a) FLIM/Raman 探头侧面结构示意图;(b) FLIM/Raman 探头侧面截面示意图;(c) FLIM/Raman 探头后端连接模块示意图<sup>[26]</sup>

Fig. 6 FLIM/Raman design. (a) Structural diagram of FLIM/Raman probe side; (b) cross-sectional diagram of FLIM/Raman probe side; (c) schematic of FLIM/Raman probe back-end connection module<sup>[26]</sup>

图7 前向表面增强拉曼探头系统<sup>[28]</sup>Fig. 7 Forward surface-enhanced Raman probe system<sup>[28]</sup>

除了将 FLIM 技术与拉曼技术结合、表面增强拉曼探头开发外, Zhao 等<sup>[29]</sup> 将拉曼光谱技术与低相干干涉测量(LCI)结合,设计探头用于区分微生物病原体和提高对耳部感染(OM)的诊断能力。Camp 等<sup>[30]</sup> 将拉曼光谱技术与核磁共振技术结合,并应用于化学分析。拉曼探头的组合式发展或多模态的发展给生物医学甚至其他学科领域的发展带来了无限活力和远景。

## 4 结束语

拉曼光谱技术已被证明具有巨大的用于众多临床分析诊断的潜力,拉曼探头为拉曼光谱技术实际应用的核心工具。本文综述了现有拉曼探头的设计及其构造,包括探头材料的选择、探头顶端设计、探头过滤模块和外接耦合设计。探头结合内窥镜成为大部分设计的选择,并已经尝试将其他成像模式如荧光成像等直接耦合到单点拉曼光谱系统。同时也阐述了表面增强拉曼探头的设计。生物医学及临床在体拉曼检测需要探头能够实时观察组织,且光谱信噪比及数据的可重复性是影响探头实际使用的最重要因素。人体拉曼检测通道或者内窥镜仪器通道对探头直径的限制均影响拉曼探头检测效果。可视成像与拉曼检测在某些应用中仍无法兼顾,且拉曼探头的光过滤模块被有限空间限制,其实际采集光谱有限,信噪比也需要有更好的提升。因此,拉曼探头未来仍需要设计创新及提升,将拉曼和荧光等多种光谱成像方式集成到单个探头是未来发展趋势,需研发更丰富更优化的拉曼探头来满足各种应用需求。未来拉曼光谱在在体诊断、手术靶向和治疗监测等生物医学领域甚至其他学科拥有非常好的应用前景。

## 参 考 文 献

[1] Komachi Y, Sato H, Aizawa K, *et al.* Micro-optical

fiber probe for use in an intravascular Raman endoscope[J]. *Applied Optics*, 2005, 44(22): 4722-4732.

[2] Shim M G, Wilson B C, Marple E, *et al.* Study of fiber-optic probes for *in vivo* medical Raman spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 1999, 53(6): 619-627.

[3] May J, Li Y S. Fiber Raman background study and its application in setting up optical fiber Raman probes[J]. *Applied Optics*, 1996, 35(15): 2527-2533.

[4] de Lima C J, Sathaiah S, Silveira L, *et al.* Development of catheters with low fiber background signals for Raman spectroscopic diagnosis applications [J]. *Artificial Organs*, 2000, 24(3): 231-234.

[5] Meksiarun P, Andriana B B, Matsuyoshi H, *et al.* Non-invasive quantitative analysis of specific fat accumulation in subcutaneous adipose tissues using Raman spectroscopy[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 37068.

[6] Yamamoto Y S, Oshima Y, Shinzawa H, *et al.* Subsurface sensing of biomedical tissues using a miniaturized Raman probe: study of thin-layered model samples [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 619(1): 8-13.

[7] Okagbare P I, Morris M D. Fluorocarbon fiber-optic Raman probe for non-invasive Raman spectroscopy [J]. *Applied Spectroscopy*, 2012, 66(6): 728-730.

[8] Motz J T, Hunter M, Galindo L H, *et al.* Optical fiber probe for biomedical Raman spectroscopy [J]. *Applied Optics*, 2004, 43(3): 542-554.

[9] Stevens O, Petterson I E I, Day J C C, *et al.* Developing fibre optic Raman probes for applications in clinical spectroscopy [J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(7): 1919-1934.

[10] Wang J F, Bergholt M S, Zheng W, *et al.* Development of a beveled fiber-optic confocal Raman probe for enhancing *in vivo* epithelial tissue Raman

- measurements at endoscopy [J]. *Optics Letters*, 2013, 38(13): 2321-2323.
- [11] Mo J H, Zheng W, Huang Z W. Fiber-optic Raman probe couples ball lens for depth-selected Raman measurements of epithelial tissue [J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(1): 17-30.
- [12] Dochow S, Latka I, Becker M, et al. Multicore fiber with integrated fiber Bragg gratings for background-free Raman sensing [J]. *Optics Express*, 2012, 20(18): 20156-20169.
- [13] Zhang Y J, Wang M, Wang Z F, et al. Fabrication of chirped and tilted fiber Bragg gratings and investigation of Raman filtering effect [J]. *Acta Optica Sinica*, 2017, 37(1): 0106002.  
张宇菁, 王蒙, 王泽锋, 等. 啾啾倾斜 Bragg 光纤光栅制作及 Raman 滤除研究 [J]. *光学学报*, 2017, 37(1): 0106002.
- [14] Huang Z W, Zeng H S, Hamzavi I, et al. Rapid near-infrared Raman spectroscopy system for real-time *in vivo* skin measurements [J]. *Optics Letters*, 2001, 26(22): 1782-1784.
- [15] Miyagi M, Kawakami S. Design theory of dielectric-coated circular metallic waveguides for infrared transmission [J]. *Journal of Lightwave Technology*, 1984, 2(2): 116-126.
- [16] Katagiri T, Yamamoto Y S, Ozaki Y, et al. High axial resolution Raman probe made of a single hollow optical fiber [J]. *Applied Spectroscopy*, 2009, 63(1): 103-107.
- [17] Short M A, Lam S, McWilliams A, et al. Development and preliminary results of an endoscopic Raman probe for potential *in vivo* diagnosis of lung cancers [J]. *Optics Letters*, 2008, 33(7): 711-713.
- [18] McGregor H C, Short M A, McWilliams A, et al. Real-time endoscopic Raman spectroscopy for *in vivo* early lung cancer detection [J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(1): 98-110.
- [19] Wang W B, Zhao J H, Short M, et al. Real-time *in vivo* cancer diagnosis using Raman spectroscopy [J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(7): 527-545.
- [20] Short M A, Wang W B, Tai I T, et al. Development and *in vivo* testing of a high frequency endoscopic Raman spectroscopy system for potential applications in the detection of early colonic neoplasia [J]. *Journal of Biophotonics*, 2016, 9(1/2): 44-48.
- [21] Hattori Y, Komachi Y, Asakura T, et al. *In vivo* Raman study of the living rat esophagus and stomach using a micro-Raman probe under an endoscope [J]. *Applied Spectroscopy*, 2007, 61(6): 579-584.
- [22] Day C, Bennett R, Smith B, et al. A miniature confocal Raman probe for endoscopic use [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2009, 54(23): 7077-7087.
- [23] Almond L M, Hutchings J, Kendall C, et al. Assessment of a custom-built Raman spectroscopic probe for diagnosis of early oesophageal neoplasia [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(8): 0814211.
- [24] Day J C C, Stone N. A subcutaneous Raman needle probe [J]. *Applied Spectroscopy*, 2013, 67(3): 349-354.
- [25] Kang J, Luo S, He J, et al. Preliminary exploration on diagnosis of laryngeal carcinoma based on Raman spectroscopy [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2017, 54(11): 111701.  
康竞, 罗昱, 何剑, 等. 拉曼光谱诊断喉癌的初步探究 [J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(11): 111701.
- [26] Dochow S, Ma D L, Latka I, et al. Combined fiber probe for fluorescence lifetime and Raman spectroscopy [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015, 407(27): 8291-8301.
- [27] Du H C, Chen Z Y, Chen N, et al. Fabrication of a novel concave cone surface-enhanced Raman scattering fiber probe [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(2): 0213001.  
杜怀超, 陈振宜, 陈娜, 等. 新型凹锥形表面增强拉曼散射光纤探针的制备 [J]. *中国激光*, 2017, 44(2): 0213001.
- [28] Zhu Y, Dluhy R A, Zhao Y P. Development of silver nanorod array based fiber optic probes for SERS detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2011, 157(1): 42-50.
- [29] Zhao Y B, Monroy G L, You S X, et al. Rapid diagnosis and differentiation of microbial pathogens in otitis media with a combined Raman spectroscopy and low-coherence interferometry probe: toward *in vivo* implementation [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(10): 107005.
- [30] Camp J C J, Mantle M D, York A P E, et al. A new combined nuclear magnetic resonance and Raman spectroscopic probe applied to *in situ* investigations of catalysts and catalytic processes [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2014, 85(6): 063111.