

文章编号: 0253-2239(2009)10-2860-06

采用氧合血红蛋白吸收带的漫反射光谱比率 R_{540}/R_{575} 检测人胃癌

李兰权¹ 魏华江¹ 何博华² 郭周义¹ 杨洪钦³ 谢树森³ 陈雪梅⁴ 李力波² 巫国勇⁵ 鲁建军⁵

¹ 华南师范大学激光生命科学研究所, 激光生命科学教育部重点实验室, 广东 广州 510631

² 广东药学院第一附属医院胃肠外科, 广东 广州 510224

³ 福建师范大学医学光电科学与技术教育部重点实验室, 福建 福州 350007

⁴ 中山大学第一附属医院眼科, 广东 广州 510080; ⁵ 中山大学第一附属医院心胸外科, 广东 广州 510080

摘要 采用氧合血红蛋白吸收带的平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})对离体的人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织进行鉴别诊断。实验采用带积分球附件的分光光度计测量组织样品在400 nm~600 nm的漫反射光谱。实验结果表明,在相同的波长范围内,人的未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织的漫反射光的强度较人正常胃的上皮粘膜组织的漫反射光强度要显著地低的,尤其是在氧合血红蛋白的吸收带540 nm和575 nm波长处,人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织的平均漫反射光谱比率分别是(94.2±2.4)%, (109±3.0)%, (103±2.8)%和(98.6±2.6)%。

关键词 医用光学与生物技术; 漫反射光谱; 组织光学; 紫外可见分光光度计; 积分球附件; 胃癌粘膜组织

中图分类号 R318.5 文献标识码 A doi: 10.3788/AOS20092910.2860

Gastric Cancer Detection Using Diffuse Reflectance Spectral Ratio R_{540}/R_{575} of Oxygenated Hemoglobin Bands

Li Lanquan¹ Wei Huajiang¹ He Bohua² Guo Zhouyi¹ Yang Hongqin³ Xie Shusen³
Chen Xuemei⁴ Li Libo² Wu Guoyong⁵ Lu Jianjun⁵

¹ MOE Key laboratory of Laser Life Science, Institute of Laser Life Science, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510631, China

² Department of Surgery, First Affiliated Hospital of Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou, Guangdong 510224, China

³ Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine, Ministry of Education, Fujian Normal University, Fuzhou. Fujian 350007, China

⁴ Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

⁵ Department of Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract Differential diagnosis of epithelial tissues of normal human gastric, undifferentiated gastric adenocarcinoma, gastric squamous cell carcinomas, and poorly differentiated gastric adenocarcinoma were studied using the mean diffuse reflectance spectral ratio (R_{540}/R_{575}) of the oxygenated hemoglobin absorption bands. Ex vivo

收稿日期: 2008-12-16; 收到修改稿日期: 2009-02-12

基金项目: 国家自然科学基金(60778047)、广东省自然科学基金项目(06025080,0632270)和医学光电科学与技术教育部重点实验室(福建师范大学)项目(JYG0804;JYG0503)资助课题。

作者简介: 李兰权(1983—),男,硕士研究生,主要从事激光医学及组织光学等方面的研究。E-mail: lilanq@yahoo.cn

导师简介: 魏华江(1961—),男,副教授,主要从事激光医学及组织光学等方面的研究。E-mail: weihj@scnu.edu.cn

diffuse reflectance spectra in the 400 nm to 600nm region was measured from surgically removed gastric lesions using a spectrophotometer with an integrating sphere attachment. The results showed that the reflectance spectral intensity of the malignant tissues was lower than that of human normal gastric tissues and showed dips at 540 nm and 575 nm owing to absorption from oxygenated hemoglobin. Measurements carried out, the diffuse reflectance spectral ratio for epithelial tissues of normal human gastric, undifferentiated gastric adenocarcinoma, gastric squamous cell carcinomas, and poorly differentiated gastric adenocarcinoma were $(94.2 \pm 2.4)\%$, $(109 \pm 3.0)\%$, $(103 \pm 2.8)\%$ and $(98.6 \pm 2.6)\%$ respectively.

Key words medical optics and biotechnology; diffuse reflectance spectra; tissue optics; UV-visible spectrophotometer; integrating-sphere accessory; gastric mucosa tissue

1 引言

胃癌是常见的恶性消化道恶性肿瘤之一,在世界上其死亡率一直位居首位。近年来我国胃癌病例以进展期为主,约占 90%,早期胃癌诊断率仅为 10% 左右^[1,2]。临床上胃镜检查结合粘膜活检是目前胃癌的主检查最可靠的诊断手段,但由于胃镜检查是基于对胃粘膜层的总体结构和形态改变,依靠医生肉眼识别,存在着一定的误诊率^[3,4]。因此,胃癌的早期诊断的研究,对于提高早期病人的诊断率以及提高胃癌患者的存活率具有极为重要的意义。

胃癌的早期诊断和寻找一种无创伤性的、快速、准确的光学检测法鉴别诊断胃肿瘤,一直是临床应用基础研究的热点。随着激光应用于生物医学领域中的不断深入和发展,激光光谱以其极高的时间分辨率、灵敏度、精确度以及安全、快速等特点获得广泛关注。如荧光光谱^[1,5],漫反射光谱^[6,7],拉曼光谱^[8,9]以及红外光谱^[9,10]等都为胃肿瘤的诊断和治疗提供了强有力的诊断手段。其中漫反射光谱以其低成本、快速、非入侵的优点为诊断人体器官组织粘膜的恶性损伤提供了极其有利的重要手段。生物组织的漫反射光谱是组织自身固有的吸收和散射之间相互作用的结果,主要取决于组织的光学性质。通过测量生物组织的漫反射光谱来确定组织的光学特性是当前活体组织光学特性无损测量中的研究热点^[11]。生物组织的无损光学法测量就是通过测量组织表面的漫反射光分布,当光束入射到组织时,在组织内不断地被散射和吸收。从组织内部逸出表面的漫反射光谱携带了组织内部的组份和结构等信息,测量组织表面的漫反射率是组织光学特性非入侵法测量的一个非常关键的问题和生物医学光子学的热点课题^[12~14],研究表明,癌症的 85% 以上都是起源于人体的内表面的上皮内层组织,大多数这些上皮内层组织的损伤如果能在早期得以确诊是容易治疗的。

胃癌早期病变多发生在粘膜层,然后向粘膜下层

及更深层组织乃至浆膜层入侵。研究表明,胃组织上皮内层、粘膜和粘膜下层组织的损伤常常是导致胃癌病变的原因^[15]。可见,胃癌的早期诊断及早期治疗具有极其重要的意义。本文尝试采用漫反射光谱获取的平均漫反射强度比率(R_{540}/R_{575})对离体的人正常胃、未分化的胃腺癌、胃鳞状细胞癌、和低分化的胃腺癌的上皮组织进行鉴别诊断,并对实验结果做了详细的分析和定量比较,其结果表明漫反射光谱,特别是可见光反射光谱获取的平均漫反射强度比率(R_{540}/R_{575})对组织表面粘膜病变的诊断具有一定的优势,为非入侵光学法在体定量分析粘膜组织及鉴别诊断和治疗胃癌患者提供有益的数据参考。

2 实验

2.1 样品的准备

实验用的组织样品来自手术后经病理检验的 13 个人新鲜离体的低分化的胃腺癌样品、11 个人新鲜离体的未分化胃腺癌样品和 12 个人新鲜离体的鳞状细胞癌样品组织及其邻近的正常胃组织样品,每个手术切除的胃癌组织样品立即用生理盐水简单冲洗掉表面的血液,并尽快将样品用生理盐水保存致超低温($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$)冰箱速冻冷藏。实验前,将所有组织样品用冰冻切片器切割,生成 13 个面积为 $16.5\text{ mm} \times 16.5\text{ mm}$ 、厚度为 $(9.02 \pm 0.46)\text{ mm}$ 的低分化的胃腺癌组织样品的自然厚度的平均值,生成 11 个面积为 $16.5\text{ mm} \times 16.5\text{ mm}$ 、厚度为 $(8.73 \pm 0.38)\text{ mm}$ 的未分化胃腺癌组织样品的自然厚度的平均值,生成 12 个面积为 $16.5\text{ mm} \times 16.5\text{ mm}$ 、厚度为 $(9.24 \pm 0.49)\text{ mm}$ 的胃鳞状细胞癌组织样品的自然厚度的平均值以及生成 15 个面积为 $16.5\text{ mm} \times 16.5\text{ mm}$ 、厚度为 $(7.86 \pm 0.41)\text{ mm}$ 的正常胃组织样品的自然厚度的平均值,然后分别将组织样品在自然状态及室温为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境下分别进行漫反射光谱的测量,从手术切除到样品准备和测量的全过程在 9 h 内完成。

2.2 方 法

实验采用带有积分球附件的 Lambda35 紫外/可见光光度计 (Perkin-Elmer, USA, model: lambda35), 该附件中的积分球 (Labsphere, USA, model: RAS-PE-20) 内部直径为 50 mm。设置分光光度计的狭缝宽度为 2.0 nm, 扫描的波长范围设置在 400 nm~600 nm, 设置测定方式为反射。在积分球的样品反射窗处放置角度为 0 的自制样品支架 (积分球原有支架由于所测得样品的不规则而不宜于样品的放置), 将组织样品固定在这个样品支架上, 使得入射光入射到胃癌的粘膜层上皮组织平面的入射角为 0, 积分球所测量的反射率 (不包括镜面反射) 为组织样品的漫反射率 R_s , 移去组织样品并在样品反射窗处处放置硫酸钡反射板做参比, 积分球所测量的反射率 (不包括镜面反射) 为百分之百漫反射率 R_{all} , 移开样品反射窗处放置的硫酸钡反射板, 积分球所测量的反射率为零漫反射率 R_0 。1 个正常的, 3 个胃癌组织样品在同样的试验条件下对胃粘膜层的上皮组织进行各项漫反射率的测量, 每个组织样品的测量都使用同一块硫酸钡标准板作 R_{all} 的定标, 将 4 个组织样品分别按照上述过程在 200 nm~600 nm 光谱范围内重复测量, 由于硫酸钡标准版的表面的非理想性以及微量的水分, 标准板在这个波长范围内反射率不能达到百分之百的反射率, 为此, 采用商业用的、已知的高反射率标准板 (Labsphere, USA, model: SRS-99-010) 作为标准, 用分光光度计对硫酸钡的反射率 (R_{BaSO_4}) 作测量来校准硫酸钡标准版的实际的反射特性^[16]。实验测量的数据由电子计算机进行数字化数据处理, 积分球所测量的各项实验数据分别用下列方法进行校准, 组织的漫反射率由下式进行计算^[17]:

$$R_{ds} = (R_s - R_0) / [(R_{all} / R_{BaSO_4}) - R_0], \quad (1)$$

从实验数据计算出 15 个正常胃、11 个未分化胃腺癌、12 个胃鳞状细胞癌和 13 个低分化胃腺癌的上皮组织样品在 400 nm~600 nm 光谱范围的漫反射光谱及其平均值, 及其在氧合血红蛋白吸收带 540 nm 和 575 nm 的漫反射比率 R_{540} / R_{575} 的平均值。为了说明波峰的主要特性以及由于病变的样品之间吸收的差异使得波峰位置的改变。我们选取吸收峰值附近 (± 5 nm) 间隔的平均漫反射强度来确定 R_{540} 和 R_{575} , 随后分析不同类型病变组织的漫反射光谱比率的差异^[16]。

组织光学参量以均数和标准差 ($S \pm S_D$) 表示, 采用 t 检测, $P < 0.05$ 为有显著差异, 利用统计软件

SPSS10 作统计处理。

3 结 果

在相同的实验条件下, 对每个组织样品重复测量十次来获取每个测量值, 每次测量后便改变样品上光辐照的光斑位置进行下一次测量, 对于特定的样品和特定的光谱范围的测量结果具有很好的重复性。每一组样品 (例如, 低分化胃腺癌的上皮组织) 所有测量得到的组织光学特性参量用 ($X \pm S_D$) 表示。从测量结果可得到图 1, 图 2, 图 3 和图 4, 图 1 表示正常胃的上皮组织在 400 nm 到 600 nm 波长范围的带上下公差的平均漫反射光谱曲线, 图 2 表示未分化胃腺癌的上皮组织在 400 nm 到 600 nm 波长范围的带上下公差的平均漫反射光谱曲线, 图 3 表示胃鳞状细胞癌的上皮组织在 400 nm 到 600 nm 波长范围的带上下公差的平均漫反射光谱

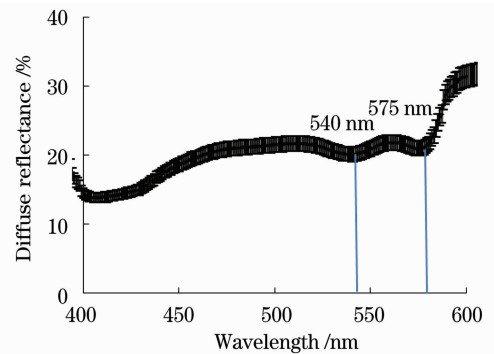


图 1 正常胃的上皮组织在 400~600 nm 波长范围的带上下公差的平均漫射光谱曲线

Fig. 1 Diffuse reflectance spectroscopy with up-and-down tolerance for epithelial tissue of normal human stomach in spectral range from 400~600 nm

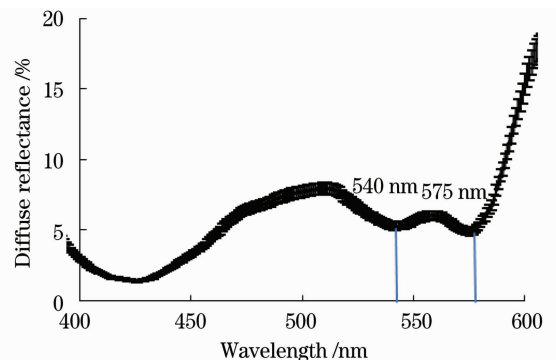


图 2 未分化胃腺癌的上皮组织在 400~600 nm 范围带上下公差的平均漫射光谱曲线

Fig. 2 Diffuse reflectance spectroscopy up-and-down tolerance for epithelial tissue of human undifferentiated gastric adenocarcinoma in spectral range from 400~600 nm

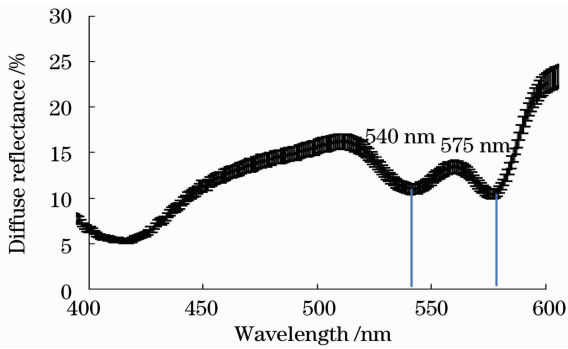


图3 胃鳞状细胞癌的上皮组织在400~600 nm波长范围的带上下公差平均漫反射光谱曲线

Fig. 3 Diffuse reflectance spectroscopy with up-and-down tolerance for epithelial tissue of gastric squamous cell carcinomas in spectral range from 400~600 nm

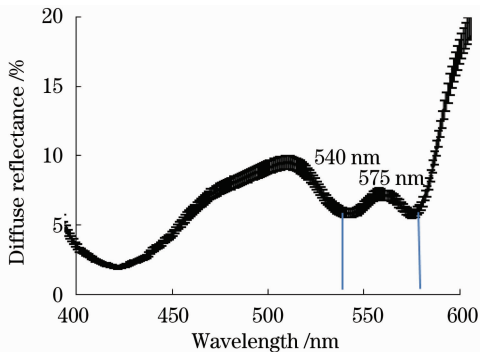


图4 低分化胃腺癌的上皮组织在400 nm~600 nm波长范围的带上下公差平均漫反射光谱曲线

Fig. 4 Diffuse reflectance spectroscopy with up-and-down tolerance for epithelial tissue of human poorly differentiated gastric adenocarcinoma in spectral range from 400 nm to 600 nm

曲线,图4表示低分化胃腺癌的上皮组织在400 nm到600 nm波长范围的带上下公差平均漫反射光谱曲线,表1列出了人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})。

表1 人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织平均漫反射光谱比率

Table 1 Average diffuse reflectance spectral ratio for epithelial tissues of normal human gastric, undifferentiated gastric adenocarcinoma, gastric squamous cell carcinomas, and poorly differentiated gastric adenocarcinoma

Type of specimens	R_{540}/R_{575}
Normal stomach	0.942 ± 0.024
Undifferentiated gastric adenocarcinoma	1.09 ± 0.030
Gastric squamous cell carcinoma	1.03 ± 0.028
Poorly differentiated gastric adenocarcinoma	0.986 ± 0.026

4 讨 论

肿瘤组织变异性地异常长大,需要大量的养料,其上皮粘膜组织由于微血管不断增生,微血管中氧的含量将大大的减少,导致癌变组织中氧合血红蛋白的增加,而其杂乱的新陈代谢使得肿瘤组织中氧合血红蛋白的含量明显降低^[18]。Zonios等^[19]在结肠腺癌息肉中观测到去氧血红蛋白浓度的增加,而氧合血红蛋白的浓度则没有出现明显的变化,利用形态计量学和血管铸型法研究,Zonios等观测到了癌前组织具有增殖的微血管含量。从实验结果和图1~图4可以看出,在400 nm~600 nm波长范围内,未分化的胃腺癌、胃鳞状细胞癌、和低分化的胃腺癌的上皮组织的漫反射率均显著地较正常胃的上皮粘膜组织的漫反射率要低。并且随着恶性病变等级,其漫反射强度的下降程度存在着显著的差异性。其中恶性等级最高的未分化胃腺癌的漫反射强度最低。正常胃的上皮组织的漫反射光谱在542 nm和577 nm处都有一个波谷,同样未分化的胃腺癌、胃鳞状细胞癌、和低分化的胃腺癌的上皮组织的漫反射光谱在542 nm和577 nm处同样都有一个波谷,542 nm和577 nm处的波谷都是由组织样品中的氧合血红蛋白以及去氧血红蛋白分别在542 nm和577 nm以及555 nm处的吸收所共同引起的^[16,20,21]。然而与正常的胃组织粘膜比较,低分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和未分化的胃腺癌在542 nm和577 nm的氧合血红蛋白吸收段的漫反射光强度都出现了急剧下降,恶性病变组织在542 nm和577 nm漫反射光强度有着显著差异性。

从表1可见,正常胃的上皮组织的平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})为 $(94.2 \pm 2.4)\%$,未分化的胃腺癌的上皮组织的平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})为 $(109 \pm 3)\%$,低分化的胃腺癌的上皮组织的平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})为 $(98.6 \pm 2.6)\%$,胃鳞状细胞癌的上皮组织的平均漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})为 $(103 \pm 2.8)\%$,可见,低分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和未分化胃腺癌的上皮粘膜组织的平均漫反射光谱比率相对于正常胃的上皮粘膜组织的平均漫反射光谱比率有显著性的差异($P < 0.05$),其差异分别为15.7%,4.67%和9.34%,其差异表明正常胃与未分化的胃腺癌、低分化的胃腺癌和胃鳞状细胞癌的上皮组织中氧合血红蛋白和去氧血红蛋白的含量都存在着显著性差异,从而导致其吸收特性的差异^[16,20,21]。可见,胃上皮组织的漫反射光谱的变化主要取决于组织中血液成分和含量的改

变,尤其是与癌变的胃上皮组织和正常胃的上皮组织中所含血液成分和血液含量的差异程度直接相关的,其漫反射光谱比率的差异也与不同病变分级的组织中的微血管密度是正相关的。生物组织的漫反射光谱是依赖于组织的形态、组成和表面形状的。对于形态学上病变程度不同的胃癌组织,其上皮粘膜组织的微血管增殖和氧合血红蛋白含量是不同的,癌变组织中含有的微血管及血流量都明显地较正常组织的要多,在病理学和形态学上越是恶变的胃上皮组织其平均漫反射光谱比率与正常的胃上皮组织相比其差异越大。此外,从图 1、图 2 可见,正常胃上皮组织的带上下公差带的漫反射光谱在 410 nm 处有一个波谷,而病变的胃上皮组织在该波长处则没有出现波谷,病变的胃癌上皮组织的漫反射光谱却在 420 nm 附近都出现了一个波谷,这也是胃上皮组织病变前后其漫反射光谱特性的显著差异之一。由图 2~4 可见,病变的胃上皮组织的漫反射光谱在 420 nm 处的漫反射强度也存在很大的差异,这主要是由组织在 414 nm 和 428 nm 处的氧合血红蛋白和去氧血红蛋白的吸收引起的^[21~25]。胃癌组织杂乱的新陈代谢使其消耗更多的氧,同时去氧血红蛋白的含量也明显地较正常组织的要多。正常的胃上皮粘膜组织中氧合血红蛋白含量变化不大,414 nm 处的氧合血红蛋白在 414 nm 处的吸收起到主要的影响,使正常的胃上皮组织的漫反射光谱在 410 nm 处出现波谷,而癌变的胃组织样品由于微血管的增殖和去氧血红蛋白含量的增大使得波谷发生了红移,结果导致其漫反射光谱在 420 nm 处附近出现波谷和相应较低的漫反射强度。这是癌变的胃上皮组织的漫反射光谱特性的另一个显著的差异。

癌前期组织通常呈现细胞和微血管增值的特征,而且增加量被病变组织细胞占据。尽管可见光在黏膜层的渗透仅仅距离表面半个毫米的距离,但此处的癌前期变化的发生使得血红蛋白吸收区域的漫反射比率可以有效地早期探测胃癌粘膜层的变化。利用漫反射光谱可以从中精确估计血氧情况,而组织表面黏膜的血氧情况与组织是否发生病变甚至癌变息息相关。激光光谱以其极高的时间分辨率、灵敏度、精确度以及安全、快速等特点获得广泛关注,为胃肿瘤的诊断和治疗提供了强有力的工具。与现有胃癌疑似症者检测方法如荧光光谱、拉曼光谱以及红外光谱^[1,5~10]相比较,其中漫反射光谱以其低成本、快速、非入侵的优点为诊断人体器官组织

粘膜的恶性损伤提供了极其有利的重要手段,尤其是基于漫反射光谱的漫反射光谱强度比率(R_{540}/R_{575})诊断人体器官组织粘膜的恶性损伤在诊断组织表层黏膜病变具有一定的优势。漫反射强度比率技术结合内窥镜技术在在体探测胃癌和内部器官的表面肿瘤有着潜在的能力。在外科手术切除中利用光纤探头可以准确定位恶性病变部位,最大限度地切除最小病变组织,从而可以最大限度地减少病者的痛苦。

5 结 论

在相同的波长范围内,人的未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织的漫反射光的强度较人正常胃的上皮粘膜组织的漫反射光强度要显著的低,尤其是在氧合血红蛋白的吸收带 540 nm 和 575 nm 波长处,人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织的平均漫反射光谱比率分别是(94.2 ± 2.4)%, (109 ± 3.0)%, (103 ± 2.8)% 和 (98.6 ± 2.6)%,可见,胃鳞状细胞癌和低分化胃腺癌的上皮粘膜组织的漫反射光谱比率相对于正常胃的上皮粘膜组织的漫反射光谱比率是显著性差异,未分化胃腺癌的上皮粘膜组织的漫反射光谱比率相对于正常胃的上皮粘膜组织的漫反射光谱比率则是显著性差异最大。病变的胃癌上皮粘膜组织与正常的胃上皮粘膜组织相比,总是具有较高的漫反射光谱比率,并且随着胃癌上皮粘膜组织恶性等级发生变化。可见,利用测量氧合血红蛋白在 540 nm 和 575 nm 吸收波段的漫反射光谱比率(R_{540}/R_{575})可以对离体的人正常胃、未分化胃腺癌、胃鳞状细胞癌和未分化的胃腺癌进行区分和鉴别诊断。其方法在临床应用上可作为一种有效的鉴别诊断人体胃上皮组织病变的工具。这结论为快速、低成本、非入侵的胃癌的光活检及鉴别诊断提供有益的参考。

参 考 文 献

- 1 Li Xiaozhou, Lin Junxiu, Jia Chunde *et al.*. Deterction and charaterization of stomach cancer and atrophic gastric with fluorescence and raman spectroscopy [C]. *SPIE*, 2003, **5255**: 93~98
- 2 Shi Yingqiang. Some problems in clinical examination of early gastric carcinoma[J]. *J. Surgery Concepts & Practice*, 2008, **13**(1): 7~8
师英强. 关于早期胃癌临床诊断的若干问题[J]. *外科理论与实践*, 2008, **13**(1): 7~8
- 3 Katja Wirths, Horst Neuhaus. Endomicroscopy of gastritis and gastric cancer [J]. *SpringerLink Endomicroscopy of GI*

- Disorders*, 2007, **7**: 60~66
- 4 Li Yanqing. Confocal endoscopy for early diagnosing gastrointestinal neoplasias [J]. *Chinese J. Pratical Intemal Medicine*, 2008, **28**(3): 238~240
李延青. 共聚焦内镜在胃肠道肿瘤早期诊断中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2008, **28**(3): 238~240
 - 5 M. L. Fraser Monteiro, T. Rezio, Jorge Soares *et al.*. Flourescence spectroscopy of normal and cancerous human stomach tissue[C]. *SPIE*, 1993, **2081**: 230~236
 - 6 Melissa C. Skala, Gregory M. Palmer, Kristin M. Vrotsos *et al.*. Comparision of a physical model nd principal component analysis for the diagnosis of epithelial neoplasias in vivo using diffuse reflectance spectroscopy [J]. *Opt. Express*, 2007, **15**(12): 7863~7875
 - 7 Jarod C. Finlay, Timothy C. Zhu, Andreea Dimofte *et al.*. Diffuse reflectance spectra measured in vivo in human tissues during photofrin-mediated pleural photodynamic therapy [C]. *SPIE*, 2006, **6139**: 613900-1
 - 8 Li Xiaozhou, Lin Junxiu. Gastroentric cancers detection by raman spectroscopy of human serum [C]. *SPIE*, 2003, **4952**: 162~168
 - 9 H. Barr, T. Dix, N. Stone. Optical spectroscopy for the early diagnosis of gastrointestinal malignancy[J]. *Lasers Med. Sci.*, 1998, **13**(1): 3~13
 - 10 D. W. Lee, K. W. Seo, B. R. Min. Discrimination between cancer and normal tissue using near infrared spectroscopy[J]. *MBEC*, 2008, **2**(08): 1341~1344
 - 11 Wang Xiulin, Li Buhong, Xie Shunsen. Experimental studies of diffuse reflectance vs optical properties of Biotissue [J]. *J. Optoelectronics Laser*, 2001, **12**(4): 417~420
王秀琳, 李步洪, 谢树森. 组织体漫反射率与光学特性参量关系的研究[J]. 光电子·激光, 2001, **12**(4): 417~420
 - 12 Xie Shusun, Zheng Wei, Li Buhong *et al.*. Optical properties of normal and cancerous human lung tissues irradiated by a violet Kr^+ laser[J]. *Acta Optica Sinica*, 2000, **20**(2): 229~233
谢树森, 郑蔚, 李步洪等. 紫激光辐射人肺组织的光学特性[J]. 光学学报, 2000, **20**(2): 229~233
 - 13 Wei Huajiang, Xing Da, Wu Guoyong *et al.*. Using spatially resolved reflectance to measure optical properties of stomach tissue[J]. *Chinese J. Lasers*, 2007, **34**(4): 582~587
魏华江, 邢达, 巫国勇等. 采用空间分辨漫反射测定胃组织光学特性[J]. 中国激光, 2007, **34**(4): 582~587
 - 14 Zhu Dan, Luo Qingming, Zeng Shaoqun *et al.*. Change in the optical properties of slowly heated human whole blood and albumen[J]. *Acta Optica Sinica*, 2002, **22**(3): 369~373
朱丹, 骆清铭, 曾绍群等. 热作用下蛋白及全血光学特性变化的实验研究[J]. 光学学报, 2002, **22**(3): 369~373
 - 15 Melissa C. Skala, Gregory M. Palmer, Changfang Zhu *et al.*. Investigation of fiber-optical probe designs for optical spectroscopic dianosis of epithelialpre-cancers [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2004, **34**(1): 25~38
 - 16 N. Subhash, J. R. Mallia, S. S. Thomas *et al.*. Oral cancer detection using diffuse reflectance spectral ratio R_{540}/R_{575} of oxygenated hemoglobin bands [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2006, **11**(1): 014018-1
 - 17 M. Hammer, D. Schweitzer. Quantitative reflection spectroscopy at the human ocular fundus[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2002, **47**(2): 179~191
 - 18 R. K. Jain. Determinants of tumor blood flow; a review[J]. *Cancer Res.*, 1988, **48**(10): 2641~2658
 - 19 Alexander A. Stratonnikov, Victor B. Loschenov. Evaluation of blood oxygen saturation in vivo from diffuse reflectance spectra [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2001, **6**(4): 457~567
 - 20 N. M. Kuzin, V. B. Loschenov, A. A. Stratonnikov *et al.*. Method of oxygenation saturation evaluation of stomach mucous after subtotal cancer resection[C]. *SPIE*, 1994, **2328**: 98~101
 - 21 Yuanlong Yang, Edward J. Celmer, Jason A. Koutcher *et al.*. DNA and protein changes caused by disease in human breast tissues probed by the kubelka-munk spectral function [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2002, **75**(6): 627~632
 - 22 Wang Cheng, Fan Jin, Ren Qiushi. Visible light reflectance spectrum for measurement of cancerous tissue[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2008, **28**(1): 33~36
王成, 范瑾, 任秋实. 癌变组织可见光反射光谱测量[J]. 光谱学与光谱分析, 2008, **28**(1): 33~36
 - 23 W. G. Zijistra, A. Buursma, W. P. Meeuwssen-Vander Roest. Absorption specrea of human fetal and adult oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin carboxyhemoglobin, and Methemoglobin [J]. *Clin. Chem.*, 1991, **37**(9): 1633~1638