

文章编号:1000-582X(2004)12-0127-04

# 傅里叶红外光谱法在肿瘤分析中的应用\*

何建川,王建华,文宗河,卫亚丽

(重庆大学生物工程学院生物力学与组织工程教育部重点实验室,重庆 400030)

**摘要:**综述了傅里叶红外光谱(FTIR)在鉴定癌症中的应用研究进展。目前,对其诊断主要是依靠病理学诊断,但是病理学诊断不仅过程烦琐,而且常受人为因素影响。傅里叶红外光谱及其相关技术的迅速发展,使其越来越广泛用于蛋白质,核酸等生物大分子的结构研究上,同时已开始更深入地应用于研究细胞和组织等更加复杂的体系。研究结果表明,FTIR可以从分子水平上揭示肿瘤组织的特性,极有可能发展成为一种可定量化地鉴定肿瘤的手段。

**关键词:**傅里叶变换红外光谱;肿瘤;分析;进展  
**中图分类号:**O657.33; R730.2

文献标识码:A

自 Herschel 于 1801 年发现红外辐射现象以来,红外技术的应用如红外光谱分析已成为化合物、混合物、复杂材料鉴别与表征的常用手段。200 多年来,随着相关技术的发展,经过历代科学家的不懈努力,红外光谱技术已取得了长足的进展。第一代红外分光光度计利用棱镜将红外光色散以达到分光目的;而在 20 世纪 50 年代以来,傅里叶变换红外光谱学取得了真正的突破和开发;到了 20 世纪 60 年代,第二代分光光度计利用光在光栅上的衍射达到分光的目的;20 世纪 70 年代,随着电子计算机的发展,出现了第三代干涉型分光光度计即傅里叶变换红外光谱仪,其整个仪器系统由光源、干涉计、样品池、检测器、计算机和光纤测样附件等构成,计算机负责对光谱仪的控制及光谱数据处理。与其他分析方法相比较,傅里叶变换红外光谱仪具有分析过程简便、噪声低、光通量高、测量速度快、波数精度高、频率测量范围宽、操作费用低、无损检测等优点,因而在许多领域具有广阔的应用前景。例如:石油工业、农业、生物学、药学、日用化工、环境科学等等。对于 FTIR 在医学方面的应用则是 20 世纪 90 年代才逐步开展起来的,目前已对宫颈癌、结肠癌、肝癌、肺癌、皮肤癌、甲状腺癌、乳腺癌等细胞或组织进行了研究,并获得了一些有意义的结果。笔者就 FTIR 在肿瘤分析中的应用与进展作一综述。

## 1 傅里叶红外光谱用于癌症鉴别的常用方法

在肿瘤组织或细胞的红外光谱研究中,除需要好的仪器、合适的操作条件外,样品前处理步骤和制样方法也至关重要。其应遵循的原则为:简便、实用、可获得高质量、重复性好的图谱;避免污染、减少衍射光和光散射;同时按相同步骤制备正常组织或细胞,以便比较和提供常规病理学诊断佐证。其常用方法有:常压及高压样品池法;红外显微镜法;衰减全反射法(ATR);近红外光谱分析法;光纤技术等。其中常压及高压样品池法是较常用的方法;红外显微镜法较常压及高压样品池法可获得单个细胞、细胞层或组织层的红外谱图;衰减全反射法可保持样品原貌,直接测定;近红外光谱分析法属于无损、非破坏分析;而光纤技术方法则属于一个较新的领域,有待进一步研究。总结有关红外光谱分析的文献报导<sup>[1-4]</sup>,发现红外光谱分析的主要步骤如图 1 所示。

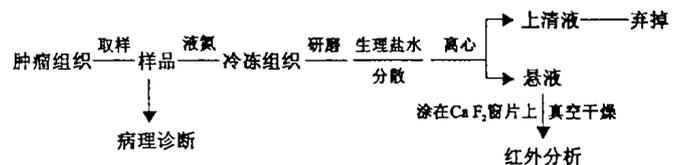


图 1 红外光谱分析的步骤图

\* 收稿日期:2004-08-10

基金项目:重庆市应用基础资助项目(20037874)

作者简介:何建川(1979-),男,重庆酉阳人,重庆大学硕士研究生,从事肿瘤光谱学研究。

## 2 肿瘤的红外光谱特点

近 10 年来,红外光谱广泛应用于肺癌<sup>[1,5-9]</sup>、皮肤癌<sup>[10-13]</sup>、甲状腺癌<sup>[14]</sup>、乳腺癌<sup>[2-3,15-20]</sup> 细胞或组织的研究上,取得了一些重要的、有意义的研究成果:1) 正常组织和细胞与肿瘤组织和细胞的红外谱图在谱型、强度、频率等谱学参数上存在明显的差异性,这些差异揭示了由于病变造成的正常组织和细胞与肿瘤组织和细胞在分子水平上的组成和结构的差异性;2) 红外光谱分析结果与病理诊断结果具有良好的相关性,揭示了红外光谱可与病理诊断相结合或是独立应用于肿瘤的鉴别、肿瘤的分型和分级。

1) 与正常组织相比,癌变组织的蛋白质分子间  $\beta$ -折叠、转角、转角+卷曲等二级结构含量增加;分子内  $\beta$ -折叠、 $\alpha$ -螺旋、非典型螺旋、卷曲等二级结构含量减少;分子间  $\beta$ -折叠/分子内  $\beta$ -折叠比值以及转角/螺旋比值显著增大;除鳞癌外, $\alpha/\beta$  值随肿瘤的恶性程度增加而增大,这与癌变细胞的代谢机制有关。而非典型螺旋/ $\alpha$ -螺旋比值以及  $\beta$ -折叠/螺旋比值的变化不明显<sup>[18]</sup>。

2) 在癌变细胞和组织中,核酸的相对含量增加,核酸分子中磷酸二酯键的氢键结合力增强<sup>[19]</sup>。核酸的磷酸二酯键基团的对称伸缩振动呈现在  $1\ 083\ \text{cm}^{-1}$  附近,其相对吸收强度呈增强趋势,而 Benedetti 等<sup>[21]</sup> 认为  $\nu\text{SPO}_2$  谱带强度与细胞核 DNA 含量有关,因此这就说明了癌变组织中核酸(主要是 DNA)含量增加<sup>[20]</sup>;同时,核酸分子中  $\text{PO}_2$  基团大部分形成氢键导致频率下降(由  $1\ 240\ \text{cm}^{-1}$  降至  $1\ 220\ \text{cm}^{-1}$ ) 强度增加<sup>[22]</sup>,表明了氢键结合力增强。

3) 在癌变细胞和组织中,糖原的相对含量与正常组织相比呈下降趋势<sup>[23-24]</sup>。糖原分子富含于宫颈、肝等组织中,糖原分子的 C—OH 基团伸缩振动频率( $\nu\text{C}-\text{O}$ ) 两个峰  $1\ 025\ \text{cm}^{-1}$  和  $1\ 047\ \text{cm}^{-1}$ ,这两个峰强度可反映糖原含量。 $1\ 025\ \text{cm}^{-1}$  和  $1\ 082\ \text{cm}^{-1}$  的强度比值(前者来源于糖原,后者来源于  $\nu\text{SPO}_2$ ) 在癌组织与良性病变组织中存在较大的差异<sup>[3]</sup>,其中癌组织的比值为  $0.3 \sim 0.4$ ,而良性病变组织中则为  $0.8$ 。这证明了癌组织中的糖原含量与正常组织相比呈下降趋势。

4) 在癌变细胞和组织中,原先参与氢键作用的蛋白质的 C—O 键减少,氨基酸残基 C—OH 基团的结合氢键大部分遭到破坏<sup>[25]</sup>。癌组织蛋白质分子的  $\nu\text{C}-\text{O}$  谱带在  $1\ 170\ \text{cm}^{-1}$  附近,它主要归属于蛋白质中的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的 C—O(H) 伸缩振动;其去卷积光谱由  $1\ 152\ \text{cm}^{-1}$  (低波数谱带)、 $1\ 160\ \text{cm}^{-1}$

(中波数谱带)、 $1\ 170\ \text{cm}^{-1}$  (高波数谱带) 这 3 个谱带组成,其中低波数和中波数谱带来源于组织中氢键化的 C—O(H),而高波数谱带则来源于非氢键化的 C—O(H)。当组织发生癌变时,氨基酸残基 C—OH 基团的结合氢大部分遭到破坏,谱带向高波数位移<sup>[22]</sup>。也有一些学者认为<sup>[4]</sup>:有氢键存在时, $\nu\text{C}-\text{O}$  应向低波数位移,反之则向高波数位移。

5) 在癌变细胞和组织中,脂质中亚甲基链变得更无序。 $\nu\text{CH}_2$  两谱带( $2\ 853, 2\ 927\ \text{cm}^{-1}$ ) 在组织中的位移,在一定程度上反映膜脂质次甲基的堆积特征和脂质双层的有序/无序性质<sup>[2]</sup>。癌化使得  $\nu\text{CH}_2$  呈有规律地向高波数位移, $\text{CH}_3$  基团数量与  $\text{CH}_2$  基团数量的比值减少,这就说明癌组织中膜脂质的亚甲基链趋向无序<sup>[4]</sup>。

## 3 前景与展望

癌症是一种严重威胁着人类健康和生命的疾病。癌症发生机理是由于组成细胞的蛋白质、核酸、脂类和糖类等物质的结构、成分等发生了病理性变化,而红外光谱正是检测这些变化的有效手段之一。FTIR 可提供有关分子结构的多种信息,若辅以二阶导数、去卷积、曲线拟合等解析方法,还可以研究蛋白质二级结构的变化规律。近几年,从分子水平的角度研究癌症正是生物医学领域的热门课题。

利用 FTIR 研究癌组织和正常组织的谱图表明癌组织样品与正常样品的红外光谱在峰形、强度、频率等方面均存在明显差异;对光谱中蛋白质酰胺 I 带曲线拟合的结果也表明癌组织和正常组织中蛋白质的二级结构有着很大的差别。通过谱图解析可直接或间接地阐明引起谱图变化的主要原因,以及细胞癌变的可能机理及病程进展各期(正常 $\rightarrow$ 微小的病理变化 $\rightarrow$ 恶性期),这就为癌疾病的早期诊断展现了良好的前景。随着红外光谱学与组织病理学、分子生物学紧密地、有机地结合,并辅以计算机、电子学等知识研制出更加新颖的红外光谱仪器,其不仅可以对癌症及其病程进展进行确诊,而且还可以跟踪调查对癌症的诊疗情况,并由此推断出癌症的根本病因。就此说来,与传统的、精确度不甚高的病理学诊断以及现代采用的价格昂贵的 CT 法和核磁共振波谱法相比较,红外光谱作为一种快速、精确、简便的方法,无疑具有光明的前景和未来,其将逐渐由实验阶段进入实用阶段,成为癌症临床诊断的重要检验方法之一;同时,要将红外光谱应用于癌症的临床诊断目前还存在一些问题,比如说就红外样品的取样、制样以及分析并没有达到系统化的高度一致,

实际应用的可操作性尚待定论;尚未形成一套完整的、系统的、精确的正常组织和癌组织的红外光谱图库进行相互对照;对于图谱的频率、强度等参数也未建立精确的定量关系等等,这些都是以后的研究所要探索和解决的问题。

#### 参考文献:

- [1] 孙素琴,谢莱军,胡鑫尧,等. Micro-FTIR 法研究肺癌细胞组织内蛋白质二级结构[J]. 光谱学与光谱分析, 1995, 15(1):49-51.
- [2] 霍红,王幸福,车迅,等. 女性乳腺肿瘤的傅里叶变换红外光谱鉴别方法的探索[J]. 分析化学研究简报, 2001, 29(1):63-65.
- [3] 沈世杰,刘炳玉,李清,等. 人乳腺组织的特征红外光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2000, 20(1):28-30.
- [4] 童义平,林燕文. 胃癌组织与正常组织样品 FTIR 研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2001, 21(3):324-327.
- [5] PARK S Y, HANNEMANN R E, FRANSES E I. Dynamic Tension and Adsorption Behavior of Aqueous Lung Surfactants[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 1999, 15: 325-328.
- [6] MCCRAE K C, MANTSCH H H, THLIVERIS J A, et al. Analysis of Neoplastic Changes in Mouse Lung Using Fourier-transform Infrared Microspectroscopy[J]. Vibrational Spectroscopy, 2002, 28:189-197.
- [7] YANO K, OHOSHIMA S, SHIMIZU Y, et al. Evaluation of Glycogen Level in Human Lung Carcinoma Tissues by an Infrared Spectroscopic Method[J]. Cancer Letters, 1996, 110: 29-34.
- [8] WANG H P, WANG H C, HUANG Y J. Microscopic FTIR Studies of Lung Cancer Cells in Pleural Fluid[J]. The Science of Total Environment, 1997, 204:283-287.
- [9] SULE-SUSO J, ZHOLOBENKO V, STONE N, et al. 30 Effects of Chemotherapy on Lung Cancer Cell Lines Measured with Fourier Transform Infrared Spectroscopy[J]. Lung Cancer, 2003, 41:S281.
- [10] MCINTOSH L M, JACKSON M, MANTSCH H H, et al. Near-infrared Spectroscopy for Dermatological Applications[J]. Vibrational Spectroscopy, 2002, 28:53-58.
- [11] TSENG T-H, CHANG M-C, HSU J-D, et al. Tumor Promoting Effect of N-nitroso-N-(2-hexanonyl)-3-nitrotyramine (a Nitrosated Maillard Reaction Product) in Benzo(a)pyrene-initiated Mouse Skin Carcinogenesis[J]. Chemico-Biological Interactions, 1998, 115:23-38.
- [12] CRUPI V, DOMENICO D D, INTERDONATO S, et al. FT-IR Spectroscopy Study on Cutaneous Neoplasia[J]. Journal of Molecular Structure, 2001, 563-564:115-118.
- [13] ORENSTEIN A, KOSTENICH G, TSUR H, et al. Temperature Monitoring During Photodynamic Therapy of Skin Tumors With Topical 5-aminolevulinic Acid Application[J]. Cancer Letters, 1995, 93:227-232.
- [14] SCHULTZ C P, LIU K-Z, SALAMON E A, et al. Application of FT-IR Microspectroscopy in Diagnosing Thyroid Neoplasms[J]. Journal of Molecular Structure, 1999, 480-481:369-377.
- [15] ECKEL R, HUO H, GUAN H W, et al. Characteristic Infrared Spectroscopic Patterns in the Protein Bands of Human Breast Cancer Tissue[J]. Vibrational Spectroscopy, 2001, 27:165-173.
- [16] HIROSAWA N, SAKAMOTO Y, KATAYAMA H, et al. In Vivo Investigation of Progressive Alterations in Rat Mammary Gland Tumors by Near-Infrared Spectroscopy[J]. Analytical Biochemistry, 2002, 305(2):156-165.
- [17] FABIAN H, LASCH P, BOESE M, et al. Infrared Microspectroscopic Imaging of Benign Breast Tumor Tissue Sections[J]. Journal of Molecular Structure, 2003, 661-662:411-417.
- [18] 慈云祥,高体玉. 乳腺良、恶性组织中蛋白质二级结构的 Fourier 变换红外光谱研究[J]. 科学通报, 1999, 44(17):1861-1866.
- [19] 霍红,胡祥,关宏伟,等. 人体乳腺癌组织红外光谱特征的研究[J]. 高等学校化学学报, 2000, 21(8):1244-1247.
- [20] 霍红,王幸福,车迅,等. 乳腺癌组织中蛋白质与核酸分子氢键特征的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2001, 21(5):614-616.
- [21] BENEDETTI E, PALATRESI M P, VERGAMINI P, et al. Infrared Characterization of Nuclei Isolated from Normal and Leukemic (B-CLL) Lymphocytes: Part III[J]. Applied Spectroscopy, 1986, 40(1):39-43.
- [22] 刘金绪,彭英科,韩伟,等. 关于胃、食道、肠、乳腺、宫颈等组织癌变细胞红外光谱测定方法的研究[J]. 现代科学仪器, 2001, (3):46-47.
- [23] CHENFORD M A, RIGAS B. Cytologically Normal Cells from Neoplastic Cervical Samples Display Extensive Structural Abnormalities on IR Spectroscopy: Implications for Tumor Biology[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95:15327-15332.
- [24] YANO K, OHOSHIMA S, SHIMIZU Y, et al. Evaluation of Glycogen Level in Human Lung Carcinoma Tissues by an Infrared Spectroscopic Method[J]. Cancer Lett, 1996, 110: 29-34.
- [25] WONG P T, CADRIN M, FRENCH S W. Distinctive Infrared Spectral Features in Liver Tumor Tissues of Mice: Evidence of Structural Modifications at Molecular Level[J]. Exp Mol Pathol, 1991, 55:269-284.

## Application and Progress in Cancer Analysis by FTIR Spectroscopy

*HE Jian-chuan, WANG Jian-hua, WEN Zong-he, WEI Ya-li*

( Key Laboratory for Biomechanics and Tissue Engineering Under the State Ministry of Education,  
College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** The research progress and the application of FTIR spectroscopy on diagnosing cancer are reviewed. The cancer is one of the tallest diseases of the rate of human beings. At present, its diagnosis primarily depends on the pathology one. The process of pathology diagnosis is bother and often suffers the influence of the artificial factors. Along with the rapid development of FTIR spectroscopy and its correlative technique, the FTIR spectroscopy has been applied not only to studying the structure of big biologic molecules like protein or nucleic acid, but also to studying more and more complicated system like cells and tissues. The research expresses that FTIR spectroscopy can open out the characteristics of tissues of cancer from the molecular level, and it is very possible that FTIR will be a quantitative instrument of diagnosing cancer.

**Key words:** FTIR spectroscopy; cancer; analysis; progress

(编辑 李胜春)

---

(上接第 126 页)

## Existence of a State Feedback of not Changing the Observability of the System

*QIU Xue-shao, ZHANG Ying-he, GUO Xiao-li, WANG Xia*

(Information and Computation Science Department of Zhengzhou Institute of Light Industry, Zhengzhou 450002, China)

**Abstract:** By modern cybernetics, we can find out a state feedback for a linear time system, which does not change the controllability and stability of the system. But whether a state feedback for linear time system can be found out, which does not change observability of the system or not, so far hasn't been discussed. The problem is studied according to the steady discrete time linear system, and a state feedback is found out, which does not change the controllability, observability and stability, by relation of stability, observability and characteristic root, rank of matrix, of steady discrete time linear system; the method of how to construct the state feedback is given.

**Key words:** controllability; observability; stability; state feedback

(编辑 刘道芬)