

拉曼光谱在临床诊断治疗中的应用研究进展

潘学天

江苏师范大学物理与电子工程学院，徐州

摘要 | 随着精准医学和医工交叉技术的发展，拉曼光谱凭借无标记、分子特异性强、水背景干扰较小及可原位检测等优势，在疾病精准诊断与治疗监测领域展现出重要应用潜力。本文系统综述了自发拉曼、共振拉曼、表面增强拉曼光谱（SERS）、相干反斯托克斯拉曼散射（CARS）、受激拉曼散射（SRS）、受激拉曼组织学（SRH）及光纤拉曼等关键技术的基本原理、性能特点及临床适用性，重点总结其在恶性肿瘤早期筛查与鉴别、液体活检、病原微生物快速鉴定与抗菌药物敏感性试验（AST）、术中病理与切缘识别、治疗药物监测（TDM）、治疗敏感性预测及疗效动态评价等方面的研究进展。SERS 显著提高了低丰度生物标志物的检测能力，为微创液体活检和多指标联合分析提供了技术基础；SRS/CARS 推动了高速无标记化学成像的发展，其中 SRH 结合深度学习已在脑肿瘤术中快速诊断中表现出较高临床应用价值；光纤拉曼技术则进一步拓展了内镜和深部组织原位检测的应用场景。同时，人工智能、微流控、纳米材料及多模态信息融合正在推动拉曼光谱由单纯的分子指纹获取向临床辅助决策转变。目前，其临床转化仍面临样本与检测流程标准化不足、SERS 基底重复性有限、跨设备及跨中心模型泛化能力不足以及高质量前瞻性临床验证缺乏等问题。未来应加强标准化检测体系和多中心数据库建设，开展患者级独立验证与前瞻性临床研究，并推动拉曼光谱与病理、影像、组学、免疫微环境信息及人工智能深度融合，从而实现疾病诊断、治疗实施和疗效监测的一体化精准诊疗。

关键词 | 拉曼光谱；表面增强拉曼光谱；受激拉曼散射；液体活检；精准诊断；治疗监测；人工智能

Copyright © 2026 by the author(s).

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



1 引言

随着精准医学与医工交叉的发展，疾病检测不仅要求早期发现和准确分型，还需支持治疗反应的

动态监测。组织病理学虽是疾病诊断的重要依据，但存在有创、耗时及依赖专业经验等局限；CT、MRI 等影像技术擅长显示解剖结构，却对早期分子改变和微小病灶的敏感性有限。拉曼光谱基于分子非弹性散射，无需外源标记即可获取蛋白质、核酸、脂质等内源性分子的特征振动信息，形成具有较高特

基金项目：国家级大学生创新训练计划项目（202510320023）

作者简介：潘学天，江苏师范大学物理与电子工程学院本科，主要从事拉曼光谱结合人工智能在肿瘤早期无创诊断中的应用研究。

指导老师：毛桂林，江苏师范大学物理与电子工程学院，教授，主要从事高功率固体脉冲激光器及激光应用技术研究。

文章引用：潘学天. 拉曼光谱在临床诊断治疗中的应用研究进展[J]. 医学健康与临床实践, 2026, 1（2）: 92-104.

<https://doi.org/10.68070/cqdq1904>

异性的“分子指纹”，且水分子干扰相对较弱，适合血液、体液和组织等高含水生物样本分析。

近年来，表面增强拉曼光谱（surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS）借助纳米等离子体增强显著提升痕量分子的检测能力；相干反斯托克斯拉曼散射（coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS）

和受激拉曼散射（stimulated Raman scattering, SRS）则提高了成像速度，使无标记组织成像和术中快速病理评估成为重要发展方向。拉曼光谱的应用由早期的物质定性分析逐步拓展至肿瘤筛查、液体活检、病原鉴定、术中导航、治疗药物监测及疗效评价等临床场景^[1-5]

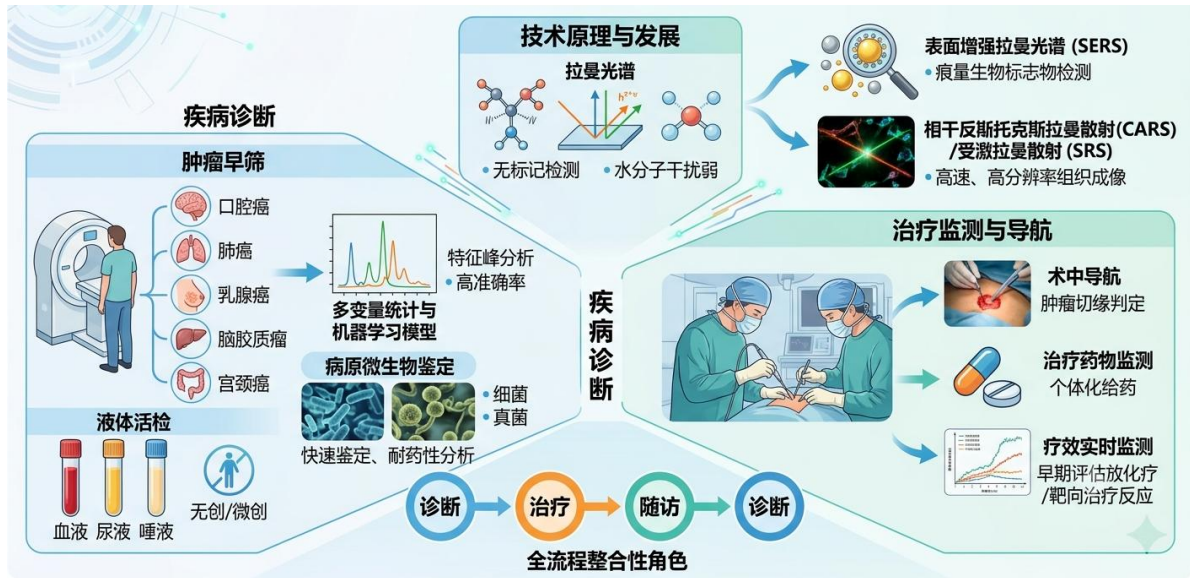


图 1 拉曼光谱在医疗健康领域的应用现状和前景（注：作者绘制）

拉曼光谱临床转化仍面临障碍：临床样本复杂、个体差异大，荧光背景、环境噪声和仪器波动增加光谱异质性，传统化学计量学对复杂非线性信息挖掘有限。深度学习可自动提取特征，但样本采集标准不统一、SERS 基底重复性不足、模型跨中心泛化有限及临床验证不足仍是瓶颈。与已有综述相比，本文不局限于单一疾病、单一拉曼技术或单一诊断任务，而是以临床应用场景和决策需求为主线，将疾病精准诊断、液体活检、病原快速鉴定、术中边界识别、TDM 及疗效监测置于同一临床链条中，并进一步把不同拉曼技术的适用性、智能算法、患者级验证、跨中心泛化及临床效益评价纳入统一讨论框架，重点关注拉曼技术如何从实验室性能走向可解释、可验证的临床决策支持。

检索 PubMed、Web of Science 和 CNKI 数据库，时间范围为 2000 年 1 月至 2025 年 12 月。英文检索词包括“Raman spectroscopy”“SERS”“CARS”“SRS”“stimulated Raman histology”“fiber-optic Raman”“clinical diagnosis”“liquid biopsy”“cancer”“pathogen”“antimicrobial susceptibility testing”“therapeutic drug monitoring”“machine learning”“deep learning”等，并组合中文关键词。纳入与疾病诊断、术中检测、病原鉴定、治疗监测及疗效评价相关的人体样本、临床研究及具有转化意义的研究；排除纯材料学研究、缺乏生物学场景的基础光谱研究、重复发表及关键结果无法获取的文献。

重点提取疾病或场景、样本量、拉曼技术、算法、诊断性能及验证方式进行比较。

在此基础上，本文围绕拉曼光谱关键技术及临床适用性演进、疾病精准诊断、智能光谱分析、精准治疗及疗效监测等方面总结研究进展，并结合代表性临床研究分析当前证据水平及主要争议，进一步讨论标准化、多中心验证、人工智能融合和临床工作流程整合等未来发展方向，以期对拉曼光谱由“分子指纹获取”向“临床决策输出”转化提供参考。

2 拉曼光谱关键技术及其临床适用性演进

拉曼光谱在生物医学中的发展并非单纯追求检测灵敏度，而是由“获取分子光谱”逐步转向“解决临床问题”。自发拉曼能够反映组织和细胞整体生化组成，但散射信号弱，检测速度和穿透深度受限^[6]；共振拉曼通过匹配特定分子的电子吸收跃迁提高选择性；SERS 利用金属纳米结构显著增强局域电磁场，使体液中的低丰度分子进入可检测范围；SRS 和 CARS 提高化学成像速度；光纤探针及内镜系统则改善深部器官的可及性。不同技术并非简单替代，而应根据样本性质、疾病类型和临床目标进行选择，其主要特点如图 2 所示。

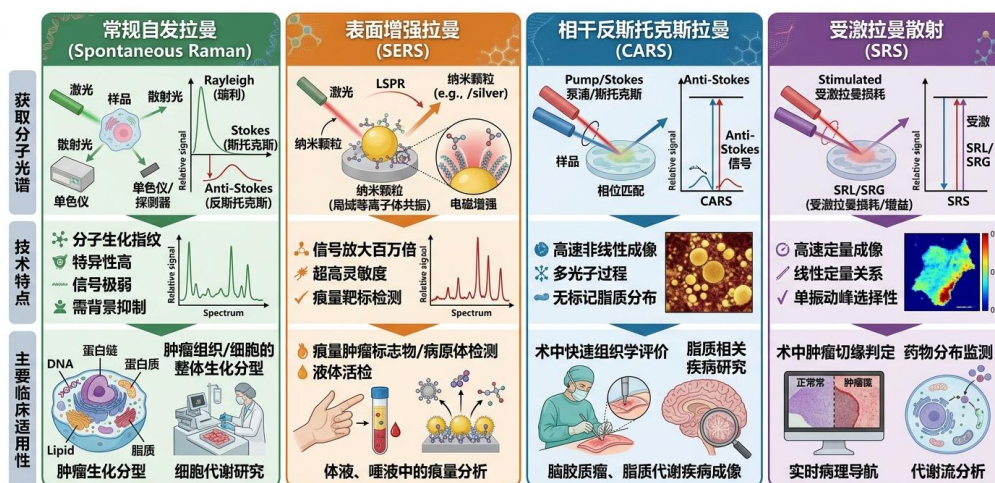


图 2 主要拉曼光谱技术的工作原理及临床适用性比较 (注: 作者绘制)

2.1 常规自发拉曼与共振拉曼: 基本原理及在生物组织中的穿透/散射限制

单色激光照射样品后, 大多数光子发生瑞利散射, 少量发生非弹性拉曼散射。拉曼位移对应化学键和官能团振动, 生物组织“指纹区”可反映蛋白质、核酸、脂质和糖类等组分。肿瘤诊断通常依赖多个特征区间联合变化, 并结合主成分分析、支持向量机或深度学习分类。

自发拉曼的主要限制是散射效率低, 高质量光谱常需较高激光功率或较长积分时间。内源性荧光可能淹没弱拉曼信号, 激发波长需在散射效率、荧光背景和组织损伤间权衡。532 nm 激发散射较强, 但吸收和荧光明显; 785 nm 近红外激发可降低多数组织荧光, 是临床常用波长; 1064 nm 可进一步减弱荧光, 但对探测器和成本要求更高。组织吸收和多重散射限制探测深度, 深部病灶需结合光纤探针或空间偏移拉曼技术。

共振拉曼通过使激发波长接近目标分子电子吸收带, 选择性增强类胡萝卜素、细胞色素等生色团信号^[7]。但其适用范围受目标分子吸收特性限制, 难以全面反映组织整体生化指纹, 且可见光激发可能增加光化学效应。因此, 共振拉曼适合特定分子检测, 自发拉曼适合无标记整体指纹分析。

2.2 表面增强拉曼光谱 (SERS): 从弱信号到痕量液体活检

SERS 利用金、银等纳米结构产生局域表面等离子体共振, 在颗粒间隙和尖端形成高强度电磁“热点”, 使邻近分子的拉曼信号显著增强。增强效果受纳米结构形貌、表面化学和分子吸附位置影响, 优化条件下可实现极低浓度甚至单分子水平检测^[8-10]。

SERS 与液体活检具有较高适配性。肿瘤可向血液等体液释放循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、微

RNA 和外泌体等信息载体, 而早期阶段这些靶标丰度较低。临床 SERS 大致分为两种模式: 一是无标记指纹分析, 即将血清或血浆与增强基底接触, 获得整体 SERS 指纹, 再用机器学习识别疾病相关差异; 二是靶向检测, 利用抗体、适配体或核酸探针捕获目标分子, 并结合携带拉曼报告分子的 SERS 标签实现特异性和多重检测。SERS 还可与微流控集成, 以降低样本量并提高自动化程度。

SERS 临床化的核心问题已由“能否检测”转向“能否稳定检测”。纳米颗粒尺寸、形状、聚集状态和表面修饰会影响热点分布, 复杂体液中的竞争吸附及盐离子环境也会降低重复性。多数研究仍采用小样本、单中心病例—对照设计, 模型在独立外部人群中的性能尚不稳定。因此, 应优先提高基底批次一致性, 统一样本处理和内参校正方法, 并通过多中心前瞻性研究验证定量性能和临床获益, 而非单纯追求极限检测限^[11]。

2.3 SRS、CARS 高速成像及光纤拉曼活体检测

CARS 在泵浦光与斯托克斯光频率差匹配分子振动时产生反斯托克斯信号, 对脂质丰富结构敏感, 但存在非共振背景。SRS 通过检测受激拉曼增益或损耗获得信号, 强度与分子浓度近似线性, 非共振背景较弱, 更适合定量化学成像^[12-16]。

SRS 的重要临床方向是受激拉曼组织学 (stimulated Raman histology, SRH)。SRH 选择脂质、蛋白质等主要振动通道进行快速成像, 并经算法生成类似 H&E 染色的虚拟组织学图像, 省去固定、包埋和染色。Orringer 等将便携式 SRS 显微系统用于 101 例患者的新鲜术中标本, 验证了快速组织学成像的可行性^[17]。Hollon 等在 278 例患者的多中心前瞻性研究中, 将 SRH 与深度卷积神经网络结合, 实现近实时脑肿瘤诊断, 准确率为 94.6%, 与病理医师的 93.9% 相近^[18]。这表明拉曼技术的临床

输出可由复杂光谱转化为医生熟悉的病理图像和诊断概率。

光纤探针主要解决深部器官可及性,可经胃镜、支气管镜工作通道完成可疑黏膜检测。已有研究在食管和胃部完成活体快速测量,显示其作为“光学活检”辅助工具的潜力^[19-20]。未来可形成“白光定位—窄带筛查—拉曼判别”多模态流程,但仍需解决光纤背景、接触压力、污染和光功率安全等问题。

总体而言,自发拉曼提供完整分子指纹,共振拉曼突出特定分子选择性,SERS 提高痕量检测能力,SRS/CARS 实现高速化学成像,光纤探针扩展活体深部检测。多种技术与人工智能、微流控和内镜系统融合后,拉曼正由实验室分析工具向离体、体液和原位检测一体化平台发展。

2.4 拉曼光谱智能分析算法

拉曼光谱具有维度高、谱带重叠明显、变量间相关性强等特点,疾病相关信息往往表现为多个峰位、峰强及谱带比例的协同变化,仅依赖单一特征峰难以充分反映复杂生物学差异。因此,数据分析已成为拉曼医学应用的重要组成部分,其方法由早期化学计量学和传统机器学习逐步发展至深度学习,并进一步向具有生物学解释能力和临床可信度的可解释人工智能演进^[21-22]。

2.4.1 传统机器学习:从特征提取到多变量分类

传统拉曼分析通常包括光谱预处理、降维或特征选择以及分类建模三个步骤。首先通过宇宙射线去除、平滑去噪、荧光基线校正和归一化等处理降低非生物学变异;随后采用主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘(partial least squares, PLS)等方法压缩高维光谱信息,并结合线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)、支持向量机(support vector machine, SVM)、随机森林(random forest, RF)等算法进行分类或预测^[23]。

其中,PCA-LDA 结构相对简单,便于提取不同样本间的主要光谱差异;PLS 及其衍生方法适合处理变量高度共线的数据;SVM 可通过核函数建立非线性分类边界,在患者数量有限而光谱维度较高的研究中应用较广。例如,前述 OSCC 研究采用 PLS-SVM 对肿瘤与非肿瘤组织进行判别,获得较高的敏感度、特异度和准确率^[24];血清 SERS 研究也常采用 PCA-LDA 等方法提取整体分子指纹并建立疾病分类模型^[25]。

传统机器学习计算量相对较低,在小样本条件下具有一定优势,且特征权重或判别变量较容易追溯。但其结果较依赖光谱预处理、降维方式和人工特征选择,对于多个谱带之间复杂的非线性关系,其特征提取能力存在一定限制。随着拉曼数据规模

扩大及化学成像技术发展,能够自动学习多层次特征的深度学习逐渐成为重要分析方法。

2.4.2 深度学习:由人工特征工程向自动特征学习转变

深度学习能够从原始或预处理后的拉曼数据中自动学习疾病相关特征,减少对人工峰位选择和特征工程的依赖。一维卷积神经网络(one-dimensional convolutional neural network, 1D-CNN)可直接处理连续拉曼光谱,通过卷积操作识别峰位、峰形及不同光谱区域之间的组合信息;对于 SRS、CARS 和 SRH 等二维化学成像数据,则可采用二维 CNN、ResNet 等网络进一步提取细胞形态、组织纹理以及脂质和蛋白质空间分布等特征^[22-23]。

SRH 联合深度学习是目前临床转化程度较高的代表。Hollon 等将 SRH 与深度神经网络结合,在 multicenter 前瞻性研究中实现近实时脑肿瘤诊断,表明复杂拉曼成像信息能够被转化为具有临床意义的组织分类结果^[22]。后续研究进一步将 SRH 深度学习模型应用于立体定向脑活检和中枢神经系统肿瘤快速分类,推动该技术由算法可行性验证向更加真实的术中应用场景发展^[26-28]。

深度学习也开始用于 SERS 液体活检。Lin 等在大规模血清 SERS 多癌种研究中采用 ResNet18 等深度学习模型进行分类,显示了深度神经网络处理复杂体液 SERS 特征的潜力^[29]。与传统方法相比,深度学习能够提取更复杂的非线性特征,但其参数量较大,对患者规模、数据质量及训练集代表性要求也更高。因此,在医学拉曼研究中,算法复杂度应与真实独立患者数量相匹配,其性能评价还需结合患者级数据划分和外部验证,相关方法学问题将在第 5 节进一步讨论。

2.4.3 可解释人工智能:从“黑箱分类”向可信决策转变

随着模型复杂度提高,仅报告准确率、敏感度和 AUC 已难以充分评价拉曼人工智能模型的临床价值。临床应用不仅需要回答模型“预测了什么”,还需要进一步明确哪些光谱区间或组织区域对判断贡献较大,以及这些特征是否与已知的蛋白质、核酸、脂质和代谢变化相一致。因此,可解释人工智能(explainable artificial intelligence, XAI)逐渐成为拉曼智能分析的重要研究方向^[30]。

对于传统机器学习,可通过回归系数、变量重要性或特征权重识别关键拉曼位移;对于深度学习模型,则可利用 SHAP(SHapley additive explanations)、局部可解释模型无关解释(local interpretable model-agnostic explanations, LIME)和类激活映射(class activation mapping, CAM)等方法分析不同波数或图像区域对模型输出的贡献。

Bellantuono 等将可解释机器学习用于甲状腺拉曼光谱分析, 在实现良恶性分类的同时识别对预测具有较高贡献的光谱特征, 为将模型判断与潜在生化改变联系起来提供了思路。部分 SERS 深度学习研究也开始通过特征可视化定位影响疾病分类的重要光谱区域。

但算法识别出的“重要特征”不能直接等同于疾病特异性生物标志物。某些高权重谱带可能同时受到样本处理、仪器响应或患者共病等因素影响, 因此还需通过独立患者队列以及病理、代谢组学和蛋白质组学等方法进行交叉验证。未来拉曼智能分析的输出有望由单一的“阳性/阴性”结果进一步发展为“诊断概率—模型置信度—关键光谱特征—潜在生化来源”的综合表达, 从而提高模型的可追溯性和临床可接受性。

总体而言, 传统机器学习、深度学习与可解释人工智能并非简单的替代关系。传统方法在小样本、结构化光谱数据中仍具有优势; 深度学习更适合大规模复杂光谱和化学成像数据; 可解释人工智能则有助于连接算法输出与生物学信息。未来应根据临床任务、样本规模和数据形式合理选择算法, 并将模型性能、可解释性和跨中心泛化能力共同纳入评价体系, 推动拉曼分析由“光谱分类”向可信临床辅助决策发展。

3 拉曼光谱在临床疾病精准诊断中的应用

拉曼光谱的临床诊断可概括为组织检测、体液

分析和病原检测三类。组织检测关注正常、癌前病变与恶性组织的分子差异, 服务于筛查、辅助病理和切缘判断; 体液分析主要借助 SERS 进行微创液体活检; 病原检测则利用微生物指纹及药物作用后的代谢变化, 实现快速鉴定和表型药敏。

3.1 恶性肿瘤的早期筛查与鉴别——以组织原位检测为核心

现有研究已将拉曼光谱用于多种肿瘤的辅助诊断, 检测对象涵盖组织、细胞和体液等样本^[31]。除本文重点讨论的口腔、肺、胃、食管和脑肿瘤外, 膀胱癌等泌尿系统肿瘤也已有拉曼诊断应用研究^[32]。

3.1.1 口腔鳞状细胞癌

口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 具有良好的拉曼临床转化条件。口腔黏膜位置浅表, 光学可及性高, 且存在从正常黏膜、异常增生到浸润癌连续病理过程。OSCC 相关光谱改变涉及核酸、蛋白质、脂质及胶原等多种成分, 常见信息分布于苯丙氨酸、蛋白质/核酸、CH₂/CH₃和酰胺 I 等区域, 因此需建立多变量联合模型, 而不宜依赖单一峰值。

拉曼在 OSCC 中的潜在应用包括椅旁筛查、离体辅助病理和术中切缘判定, 其中切缘识别具有较高临床价值。传统冰冻切片仅能抽样检查有限区域, 而拉曼可对多个切缘位点快速、无损测量。一项纳入 64 例 OSCC 患者的研究采用拉曼结合 PLS-SVM 区分 OSCC 与非 OSCC 组织, 敏感度 95.7%、特异度 93.3%、准确率 94.7%^[24]。SRH 进一步将点式测量扩展为二维虚拟组织学图像, 在相关研究中表现出较高的肿瘤识别能力。

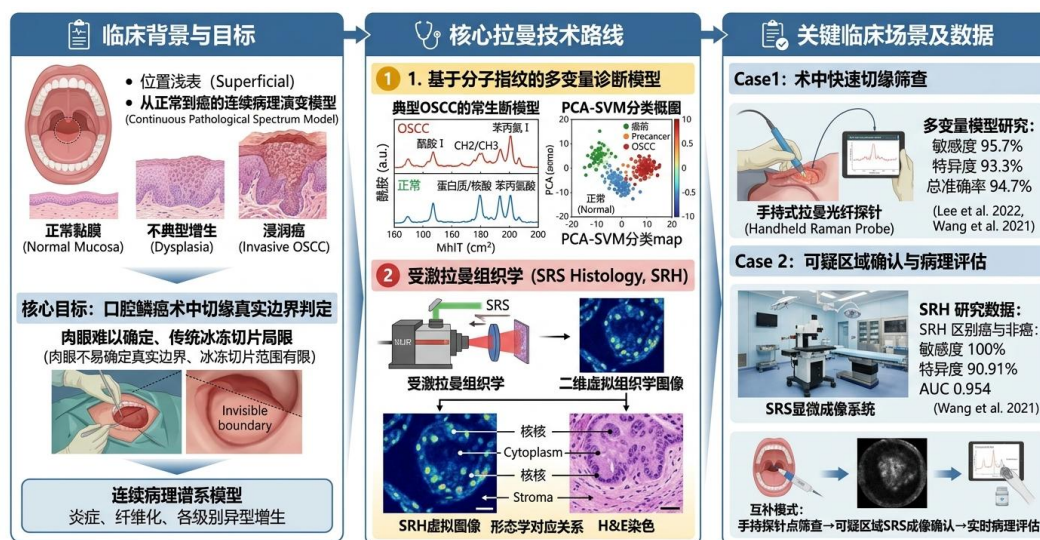


图 3 口腔鳞状细胞癌及不同口腔组织的受激拉曼组织学与 H&E 染色图像比较 (注: 作者绘制)

值得强调的是, OSCC 临床目标不应仅为“癌与正常二分类”。真实切缘区域常涉及炎症、纤维化、各级别不典型增生及微小浸润癌, 若仅用典型癌与远端正常组织训练模型, 高准确率并不能直接

证明其在真实切缘中可靠。未来研究应纳入更多癌旁组织、不同级别异常增生及炎症病变, 建立连续病理谱系模型, 以“该切缘是否需要扩大切除”作为最终评价标准。

3.1.2 肺癌、胃癌及食管癌：由离体组织走向内镜原位检测

肺癌早期病灶可表现为支气管黏膜微小异常，利用细径光纤拉曼探头通过支气管镜工作通道直接接触可疑组织，可获得局部生化指纹，作为影像内镜的分子水平补充。胃癌与食管癌则更适合发展“拉曼内镜”——将柔性光纤探头整合至现有胃镜或食管镜工作通道，在常规检查过程中完成活体光谱采集。785 nm 光纤拉曼已可在较短时间内获得食管组织光谱并识别恶性组织；国内相关研究也显示，该技术能够区分正常胃黏膜与胃癌组织，表现出一定的诊断敏感度和特异度。

该技术更合理的临床定位并非完全替代组织活检，而是作为“光学活检”提高病灶识别和取材效率。在 Barrett 食管或广泛萎缩性胃炎等背景下，传统内镜往往需要进行多点活检，而其中相当部分最终为良性组织。若内镜医师首先通过白光内镜、窄带成像等方法定位可疑区域，再利用拉曼光谱进行快速分子筛查，有望提高活检阳性率并减少不必要取材。进一步结合实时分析算法后，拉曼系统可将复杂光谱信息转化为“低风险—中风险—高风险”等直观结果，从而成为内镜医师的辅助决策工具。

目前，光纤拉曼在肺癌、胃癌及食管癌中的研究已由离体组织分析向活体、原位和实时检测发展。但临床应用仍受光纤本底信号、探头与组织接触压力、黏液或血液污染及不同部位光学性质差异影响。未来应开展大样本、多中心及真实内镜场景下的前瞻性验证，明确其对活检数量、漏诊率及检查效率的实际改善程度。

3.1.3 脑胶质瘤：高速拉曼成像推动术中分子病理

脑胶质瘤细胞可沿正常脑组织浸润，肉眼边界与真实病理边界往往不一致。正常白质富含髓鞘脂

质，而肿瘤浸润伴随细胞密度、核酸、蛋白质和脂质分布变化，因此 SRS 对 CH_2 、 CH_3 等振动通道成像可形成较强组织对比。SRH 无需常规固定和染色，可显著缩短术中标本处理时间^[33]。

神经外科目前是 SRS 临床证据相对成熟的领域。Orringer 等和 Hollon 等的研究分别证明了 SRH 术中快速成像及 SRH 联合深度学习进行近实时脑肿瘤分类的可行性^[34]。这表明临床拉曼可将复杂振动信息转换为虚拟病理图像、分型结果和置信度，更易嵌入现有病理流程，并向其他实体瘤切缘评估拓展。

3.2 基于液体活检的微创/无创诊断

液体活检具有创伤小、可重复采样和便于纵向监测等优势。血清、血浆、尿液、唾液及泪液中含有蛋白质、核酸、脂质和代谢物等多种能够反映疾病状态的信息分子，但其中许多疾病相关物质丰度较低，普通自发拉曼的检测灵敏度往往不足。SERS 通过金、银等纳米结构产生局域电磁场增强，可显著放大低丰度分子的拉曼信号^[35]，因此“体液+SERS+机器学习”已成为当前临床拉曼研究较为活跃的技术路线之一。

在液体活检中，SERS 主要形成两类检测模式：一类为非靶向指纹分析，即直接获取血清、血浆等体液的整体 SERS 谱，通过多变量分析或机器学习识别疾病相关的综合代谢和分子特征；另一类为靶向检测，通过抗体、适配体或核酸探针选择性捕获循环肿瘤细胞（CTCs）、循环肿瘤 DNA（ctDNA）、miRNA、外泌体等标志物，再利用 SERS 标签实现高灵敏和多重检测。二者分别强调“整体分子表型”和“特异标志物识别”，可根据不同临床任务单独或联合应用，其基本流程如图 4 所示。

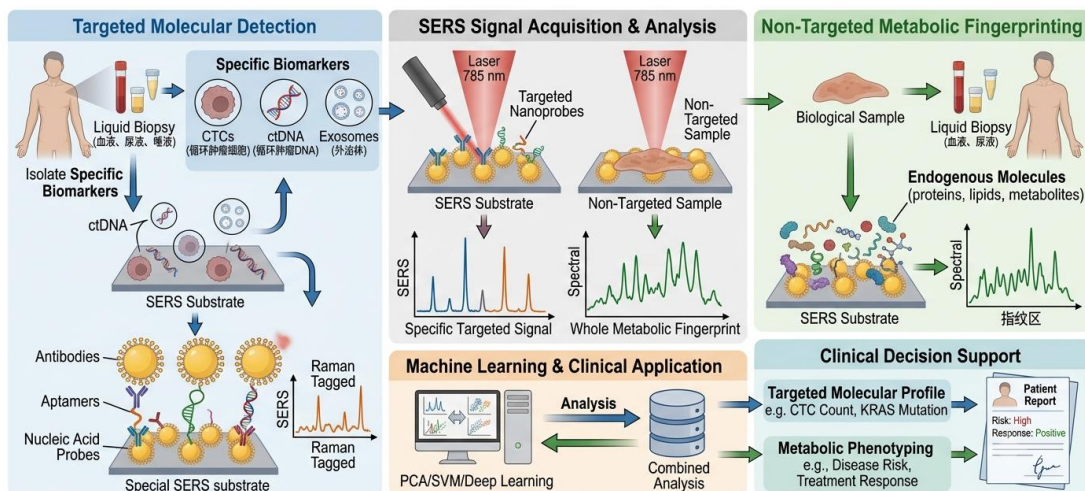


图 4 SERS 用于肿瘤液体活检及人工智能辅助诊断的基本流程（注：作者绘制）

3.2.1 血清/血浆SERS与肿瘤早期预警

血清/血浆是最常用的 SERS 液体活检样本。SERS 兼具“非靶向代谢筛查”和“靶向分子检测”双重能力：既可直接分析整体代谢指纹，也可通过抗体、适配体及核酸探针专门检测 CTCs、ctDNA、外泌体等循环标志物。肝细胞癌是血清 SERS 较有代表性的方向——传统筛查依赖影像和甲胎蛋白（AFP），但部分早期肝癌 AFP 并不升高，而慢性肝病患者又可能出现 AFP 假阳性。SERS 可从整体血清谱中同时读取核酸降解产物、氨基酸、脂质等代谢信息，提供与 AFP 不同维度的疾病信号。胰腺癌则更体现液体活检的不可替代性——胰腺位于腹膜后，组织取材困难，SERS 已被用于检测胰腺癌患者血液中的外泌体和特定 miRNA，探索区分胰腺癌、慢性胰腺炎与健康人群。SERS 的多重检测能力还使其可在同一血样中并行检测多个肿瘤标志物，对于早期阶段单一标志物浓度不高的情况，多标志物联合有望提高灵敏度并降低假阳性。

然而，血清 SERS 的真实临床应用仍面临样本标准化和模型泛化问题。采血状态、抗凝剂、离心条件、溶血程度及冻融次数均可能影响谱图；同时，健康对照并不能完全代表真实临床鉴别场景，小样本研究若以“光谱条数”而非“患者”为单位划分训练集和测试集，还可能造成数据泄漏和性能高估。

3.2.2 尿液、唾液和泪液：从肿瘤检测向代谢性疾病拓展

尿液采集无创且含尿素、肌酐、葡萄糖等代谢物，适合肾脏和代谢性疾病研究；唾液含蛋白质、电解质、激素及细胞外囊泡，可用于口腔疾病、肿瘤和代谢异常探索；泪液样本量小，与 SERS 低样本量需求相匹配。与血液相比，这些体液更易受饮水、进食、口腔卫生和采样方式影响，因此其临床模型必须强化采样标准化、内参校正和生活方式变量控制^[36]。

总体而言，SERS 液体活检近期更适合作为高危人群辅助筛查和动态随访工具，而非替代影像或病理。

3.3 病原微生物快速鉴定与药敏表型检测

传统培养和药敏检测可靠但耗时，分子检测虽快，却不能完全代表表型耐药。拉曼可读取单个微生物中蛋白质、核酸、脂质和多糖等综合指纹，并通过药物作用后的代谢变化评估敏感性。单细胞拉曼结合 SVM、随机森林、CNN 等算法可实现菌种识别，SERS 和微流控则可进一步提高信号强度与自动化水平^[37]。

快速抗菌药物敏感性试验（AST）是该领域最具临床决策价值的方向。敏感菌在抗菌药物作用后会较早出现核酸合成、蛋白质表达及能量代谢变化，而耐药菌的代谢活动相对维持，因此无需等待明显增殖差异即可进行表型判断。重水标记单细胞拉曼（Raman-D₂O）利用活跃细菌将氘掺入新合成生物分子后产生 C—D 振动信号；敏感菌受药物抑制后 C—D 信号下降，而耐药菌仍保持较高掺入。已有研究将该方法直接用于临床尿液样本，从收样到敏感/耐药结果约需 2.5 h，为数小时级功能性药敏提供了依据^[38]。

病毒颗粒较小，普通拉曼直接检测存在一定困难；SERS 可与核酸探针、CRISPR/Cas 等特异性识别策略结合，通过增强拉曼信号实现病毒核酸的高灵敏检测。已有研究将 SERS-CRISPR/Cas12a 平台用于临床样本中的 SARS-CoV-2 识别，显示了其在病毒快速检测中的应用潜力^[39]。但现有病毒 SERS 研究总体仍以特定病原和有限临床队列为主，其在复杂临床基质中的重复性、定量能力及跨病原适用性仍需进一步验证。

3.4 代表性临床及转化研究比较

不同拉曼技术所针对的临床问题、样本类型和验证策略差异较大，因此仅根据敏感度或准确率难以直接判断其临床价值。表 1 选取组织原位检测、术中病理、SERS 液体活检及快速药敏等代表性研究，并重点比较样本规模、算法和验证方式。可以看到，目前证据强度较高的研究主要集中在 SRH 脑肿瘤术中诊断，而多数 SERS 液体活检研究仍以单中心病例—对照和内部验证为主。

表 1

场景	样本量	技术	算法	主要性能	验证方式及主要局限
食管癌内镜 诊断 ^[20]	27 例患者	785 nm 光纤 拉曼	LDA	敏感度 97.0%，特异度 95.2%	交叉验证；样本量较小，缺少外部验证
脑肿瘤术中 诊断 ^[18]	278 例患者	SRH	深度 CNN	准确率 94.6%	多中心前瞻性研究；专用设备要求较高
口腔鳞癌组 织鉴别 ^[24]	64 例患者	自发拉曼	PLS-SVM	敏感度 95.7%，特异度 93.3%，准确率 94.7%	交叉验证；离体样本，缺少真实术中验证

续表 1

场景	样本量	技术	算法	主要性能	验证方式及主要局限
肝细胞癌液体活检 ^[25]	144 例	血清 SERS	PCA-LDA	平均准确率约 81%	重复双重交叉验证；缺少独立外部队列 ^[40]
多癌种早期筛查 ^[29]	3551 例	血清 SERS	ResNet18	准确率 94.75%	同中心训练/测试；缺少跨中心验证

总体来看, SRH 脑肿瘤研究已由早期可行性验证进入多中心前瞻性临床评价阶段, 证据相对充分; 相比之下, SERS 液体活检虽然部分研究报道较高诊断性能, 但不同研究在基底制备、样本处理、患者构成及数据划分方式方面差异明显, 模型跨中心泛化能力仍需进一步验证。因此, 不同研究的准确率和 AUC 不宜脱离验证设计进行简单横向比较。

4 拉曼光谱在精准治疗及疗效监测中的应用

拉曼光谱在治疗阶段主要涉及治疗药物监测、治疗敏感性评估、疗效动态评价以及光疗导航。其优势在于能够无标记或少标记地读取药物、细胞代谢和组织微环境变化, 并通过体液检测、光纤探针和显微成像进行重复测量, 有望形成“给药—反应—调整”的分子监测闭环。但目前多数证据仍来自临床前或小规模探索, 尚不能替代现行标准方法。基于拉曼光谱的精准诊疗可进一步形成由病灶识别、治疗实施、分子响应监测到治疗方案调整的动态反馈过程, 其基本模式如图 5 所示。

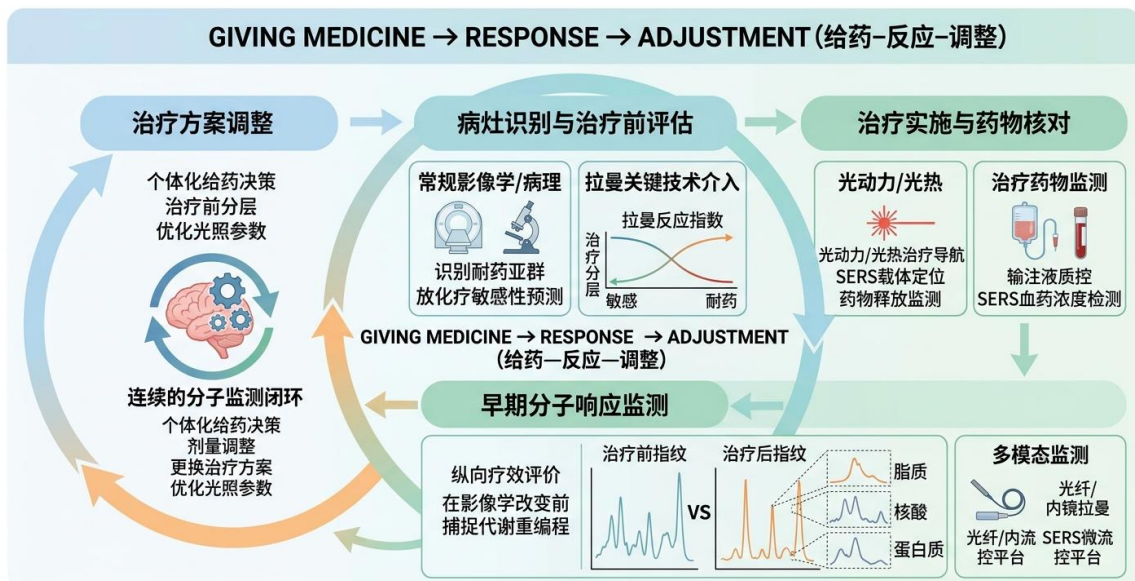


图 5 基于光纤拉曼光谱的肿瘤诊断—治疗—疗效监测一体化工作流程 (注: 作者绘制)

4.1 治疗药物监测

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 通过测定药物浓度并结合药代动力学调整剂量, 尤其适用于治疗窗窄、个体差异大的药物。拉曼用于 TDM 主要包括输注液核对、SERS 检测体液中低浓度药物及代谢物, 以及单细胞药物摄取和药效观察。

面向临床的拉曼 TDM 应依据目标药物的药代动力学/药效学特征及现行 TDM 规范确定采样时点, 并准确记录给药时间与采样时间; 对于以峰浓度或谷浓度为监测指标的药物, 应在规定的时间窗内采样, 以保证检测结果具有临床可解释性^[40-41]。同时,

应在真实血清或血浆基质中建立校准曲线, 并与 LC-MS/MS 等参考方法进行方法学比对, 系统评价线性范围、精密度、准确度、基质效应及稳定性。例如, Göksel 等采用 SERS 对接受大剂量甲氨蝶呤治疗患者的临床血清样本进行定量, 在血清中实现快速检测, 显示了 SERS 用于床旁 TDM 的潜力^[42]。

当前 SERS-TDM 仍受基底批间差异、竞争吸附、溶血脂血干扰及仪器响应差异影响。近期更现实的定位是药物配制核对、急诊快速筛查或标准方法的补充。只有经多中心验证并证明其结果能够改善剂量决策或减少毒性事件, 才具备进入常规临床路径的依据。

4.2 放化疗敏感性与耐药预测

拉曼可同时读取核酸、蛋白质、脂质及氧化还原相关信息,有望在细胞形态和肿瘤体积明显改变前捕捉药物或放疗引起的代谢响应。化疗研究可比较治疗前后或短时药物扰动前后的光谱变化,形成综合反应指数;单细胞拉曼还可识别少数耐药亚群,降低群体平均效应掩盖肿瘤异质性的风险。已有研究发现化疗敏感与耐药卵巢癌细胞之间存在可识别的拉曼光谱差异^[43],其他肿瘤和患者来源模型也显示出一定应用潜力,但总体证据仍以临床前研究为主。

放疗反应评估可关注照射后 DNA 损伤、脂质和蛋白质代谢以及肿瘤缺氧微环境的变化。Deng 等将拉曼光谱与机器学习结合,在肿瘤细胞和异种移植组织中识别出与放射治疗响应及缺氧状态相关的生化特征,提示拉曼光谱具有监测早期放疗分子响应的潜力^[44]。未来若能在真实患者中进一步验证其与疗效、生存等临床终点的独立相关性,拉曼有望用于放疗反应的早期分层。建模过程中还应同步记录照射剂量、分割方式、氧合状态和病理信息,并以患者为单位完成独立训练和验证。

4.3 疗效动态评价

传统影像多依据肿瘤体积或形态改变判断疗效,而分子和代谢变化往往更早发生。拉曼可通过治疗前后连续采样构建纵向分子轨迹,补充影像和病理终点。对于可重复接近的口腔、皮肤或内镜病灶,光纤拉曼尤其适合动态监测;对于深部肿瘤,则需与影像方法联合。

SERS 还可用于治疗载体和药物释放过程的动态监测。Huang 等构建了 pH 响应性 SERS 纳米平台,通过拉曼报告信号实时追踪多柔比星释放,并结合 MR 成像和光热治疗,实现治疗过程的多模态监测^[45]。此类“定位—治疗—响应监测”一体化策略为拉曼辅助精准治疗提供了新思路,但目前主要处于临床前阶段,仍需解决纳米材料长期蓄积、体内代谢、光剂量安全以及重复测量标准化等问题。

4.4 肿瘤免疫治疗监测中的潜在应用

肿瘤免疫治疗疗效与免疫微环境的动态变化密切相关,拉曼光谱有望从组织生化组成及循环免疫相关分子层面提供补充信息。Paidi 等将无标记拉曼光谱与机器学习结合,在抗 CTLA-4 和抗 PD-L1 治疗模型中识别到脂质、核酸和胶原等肿瘤微环境成分的早期变化,并实现治疗反应预测^[46]。另一方面,Li 等构建了单分子纳米柱 SERS 平台,用于动态检测接受免疫检查点抑制剂治疗患者的细胞因子变化,显示出 SERS 在免疫相关毒性预测和监测中的潜力^[47]。

总体而言,拉曼在精准治疗中的作用可概括为:TDM 评估患者实际药物暴露;治疗敏感性分析判断方案是否有效;纵向光谱追踪治疗反应是否发生;光疗导航评估载体和能量是否到达目标区域。未来可将体液 SERS、光纤原位检测和类器官药物扰动与病理、影像和组学数据整合,形成带置信度的治疗辅助决策系统。

5 拉曼光谱临床研究中的争议问题与转化挑战

5.1 SERS 液体活检性能差异:生物学信号还是技术批次效应?

SERS 液体活检是当前拉曼医学研究中报道诊断性能较高、同时研究间差异也最明显的领域之一。不同研究的准确率、敏感度和 AUC 往往存在较大波动,但这种差异不能简单归因于疾病本身或算法优劣。首先,金、银纳米颗粒的尺寸、形貌、聚集程度以及表面修饰会改变局域电磁热点分布,即使采用相同样本,不同批次 SERS 基底也可能产生不同增强效果。其次,体液中的高丰度蛋白、盐离子和脂质可发生竞争吸附,使真正进入热点区域的分子组成发生变化,从而增加批内和批间差异。

样本前处理也是重要混杂因素。是否空腹、采血管类型、抗凝剂、离心时间和转速、从采血至冻存的时间、溶血程度以及冻融次数均可能改变血清或血浆拉曼指纹。如果疾病组和对照组来自不同时间、不同中心或采用不同处理流程,机器学习模型可能识别的是“批次”而非疾病。由此产生的高分类性能在同批数据中可以重复,却可能在新的临床中心明显下降。

患者选择进一步影响模型难度。以健康人作为主要对照通常能够获得较高分类性能,但真实临床中需要区分的往往是具有相似症状或基础疾病的人群。例如,胰腺癌筛查需要同时考虑慢性胰腺炎、胰腺良性肿瘤及胆道疾病,肝细胞癌需要与肝硬化和慢性病毒性肝炎鉴别。因此,“癌症与健康人”获得的高 AUC 不能直接等同于真实筛查性能。今后的 SERS 研究应逐步由健康病例—对照设计转向包含临床混淆疾病的诊断队列。

5.2 模型性能是否被高估:光谱级划分与患者级验证之争

拉曼研究通常可从一位患者获得大量重复光谱,这使“样本量”的定义容易产生混淆。例如,几十例患者可形成数千甚至数万条光谱,但这些光谱并不是统计意义上完全独立的临床样本。如果研究将全部光谱随机打乱后按照 7:3 或 8:2 划分训练和测试数据,同一患者的光谱可能同时存在于两组中。

模型因此可以利用患者个体特征、采样位置甚至测量批次实现识别,导致所谓测试集并非真正独立。

因此,对于医学拉曼研究,应明确区分“患者数”“生物样本数”“光谱数”和“图像块数”。数据集划分必须首先在患者层面完成,再在患者内部进行光谱增强或图像切块。超参数选择和特征筛选应完全限制在训练数据内部,必要时采用嵌套交叉验证;SMOTE 等过采样策略也只能用于训练集,不能在数据划分之前实施。最终模型应使用锁定的预处理流程和参数,在完全独立的患者队列中一次性评价^[48]。

更高等级的验证应进一步跨越设备和中心。不同激光器功率、波长校准、光谱分辨率、探测器响应及环境温度均可能形成“仪器域偏移”。因此,仅在同一仪器随机划分出的测试集上获得高性能,仍不能证明模型具有跨中心泛化能力。理想的证据路径应依次包括患者级内部验证、时间外验证、独立中心外部验证及前瞻性临床试验。

5.3 “高准确率”与“临床有用”并非同一问题

另一个重要争议是拉曼技术的评价指标应以算法性能还是临床获益为核心。多数现有研究以准确率、敏感度、特异度和 AUC 作为主要终点,但临床应用真正关心的是拉曼结果能否改变决策。例如,口腔癌术中应用的关键问题不是单纯区分典型肿瘤与远端正常组织,而是能否发现需要继续扩大切除的可疑切缘;内镜拉曼的价值也不只是提高组织分类 AUC,而是能否减少不必要活检同时避免漏诊高级别病变。

同样,液体活检研究应评价其加入现有筛查体系后是否提高净获益,而不仅是与健康人分类的准确率;快速 AST 需要评价能否缩短有效抗菌药物调整时间;拉曼 TDM 和疗效监测则应证明检测结果能够改变剂量、治疗方案或随访策略。未来临床试验可进一步引入决策曲线分析、阳性和阴性预测值、检测失败率、检测时间、成本以及患者结局等指标。

总体而言,当前拉曼医学研究的核心问题正在由“能否获得高质量信号和较高分类准确率”转向“高性能是否可重复、可解释、可泛化并具有临床效益”。SERS 液体活检尤其需要统一基底质控、样本处理和患者级验证规范;深度学习研究需要避免数据泄漏并强化跨中心测试;术中和内镜拉曼则应采用与实际临床决策直接相关的评价终点。只有解决这些方法学争议,拉曼光谱的高实验室性能才可能转化为稳定的临床诊疗能力。

6 总结

拉曼光谱已形成由自发拉曼、共振拉曼、SERS、SRS/CARS 及光纤拉曼组成的多层级技术体系。自

发拉曼能够无标记获取整体分子指纹,但信号和穿透深度有限;SERS 显著增强痕量分子检测能力,为液体活检和快速传感提供基础;SRS/CARS 提高化学成像速度,其中 SRH 联合深度学习已在脑肿瘤术中快速诊断中获得较强临床证据;光纤探针则推动拉曼由离体检测走向内镜和术中原位检测。

在应用层面,组织拉曼主要服务于肿瘤筛查、辅助病理、切缘判定和“光学活检”;SERS 液体活检适合高危人群微创筛查及动态随访;Raman-D₂O 等单细胞技术为数小时级病原表型药敏提供了新路径;治疗阶段的拉曼研究则开始由药物浓度测定扩展至敏感性预测、纵向疗效评价和光疗导航。

当前临床转化的主要瓶颈已不再是单纯的信号强度,而是检测标准化、基底及设备重复性、人工智能模型的可解释性与跨中心泛化能力以及临床工作流程整合。尤其需要警惕以光谱条数替代患者数量、同一患者光谱跨训练集和测试集导致的数据泄漏,以及仅使用健康对照造成的诊断性能高估。未来应建立统一的样本采集、SERS 基底质控、光谱预处理和设备校准规范,建设具有统一数据标准的多中心数据库,采用患者级独立划分、时间外验证及跨中心前瞻性试验评价模型性能。同时,应推动拉曼光谱与可解释人工智能、病理、影像和组学信息融合,将评价重点由单纯的准确率和检测限进一步转向诊断净获益、决策改变及患者结局。只有当拉曼结果能够以稳定、可解释和可重复的形式改变筛查、取材、切除、用药或疗效评价决策,并带来可量化的临床获益时,才能真正完成从“分子指纹获取”到“可信临床决策输出”的转变。

本综述在文献检索与写作方法上仍存在一定局限。首先,检索主要基于 PubMed、Web of Science 和 CNKI,且以中英文文献为主,未系统覆盖其他数据库及灰色文献,可能存在数据库选择偏倚、语言偏倚及发表偏倚。其次,现有拉曼医学研究在样本规模、技术平台、预处理流程和结局指标方面异质性较大,部分新兴应用的临床文献数量仍有限,因此本文以叙述性归纳和代表性研究比较为主,未进行定量 Meta 分析,相关结论仍需更多大样本、多中心、前瞻性研究加以验证。

参考文献

- [1] Movasaghi Z, Rehman S, Rehman I U. Raman spectroscopy of biological tissues[J]. Applied Spectroscopy Reviews, 2007, 42(5):493-541.
- [2] Butler H J, Ashton L, Bird B, et al. Using Raman spectroscopy to characterize biological materials[J]. Nature Protocols, 2016, 11(4):664-687.
- [3] Kong K, Kendall C, Stone N, et al. Raman spectroscopy for medical diagnostics—From in-vitro

- biofluid assays to in-vivo cancer detection[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015, 89: 121-134.
- [4] Pence I, Mahadevan-Jansen A. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy[J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(7): 1958-1979.
- [5] Wang Y, Fang L, Wang Y, et al. Current trends of Raman spectroscopy in clinic settings: opportunities and challenges[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(7): 2300668.
- [6] Matousek P, Clark I P, Draper E R C, et al. Subsurface probing in diffusely scattering media using spatially offset Raman spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2005, 59(4): 393-400.
- [7] Ermakov I V, Sharifzadeh M, Ermakova M, et al. Resonance Raman detection of carotenoid antioxidants in living human tissue[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, 10(6): 064028.
- [8] Kneipp K, Wang Y, Kneipp H, et al. Single molecule detection using surface-enhanced Raman scattering (SERS)[J]. *Physical Review Letters*, 1997, 78(9): 1667-1670.
- [9] Nie S, Emory S R. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering[J]. *Science*, 1997, 275(5303): 1102-1106.
- [10] Le Ru E C, Blackie E, Meyer M, et al. Surface enhanced Raman scattering enhancement factors: a comprehensive study[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, 111(37): 13794-13803.
- [11] Panikar S S, Cialla-May D, De la Rosa E, et al. Towards translation of surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) to clinical practice: progress and trends[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021, 134: 116122.
- [12] Zumbusch A, Holtom G R, Xie X S. Three-dimensional vibrational imaging by coherent anti-Stokes Raman scattering[J]. *Physical Review Letters*, 1999, 82(20): 4142-4145.
- [13] Freudiger C W, Min W, Saar B G, et al. Label-free biomedical imaging with high sensitivity by stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Science*, 2008, 322(5909): 1857-1861.
- [14] Cheng J X, Xie X S. Vibrational spectroscopic imaging of living systems: an emerging platform for biology and medicine[J]. *Science*, 2015, 350(6264): aaa8870.
- [15] 闫帅, 王平. 受激拉曼散射显微成像用于癌症的分析与诊断[J]. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 2025, 53(9): 131-139. DOI:10.13245/j.hust.240040.
- [16] 周前, 袁景和, 周卫, 等. 相干反斯托克斯拉曼散射显微成像技术及其在生物医学领域的应用[J]. *电子显微学报*, 2015, 34(3): 261-271.
- [17] Orringer D A, Pandian B, Niknafs Y S, et al. Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 0027.
- [18] Hollon T C, Pandian B, Adapa A R, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(1): 52-58.
- [19] Bergholt M S, Zheng W, Lin K, et al. In vivo diagnosis of gastric cancer using Raman endoscopy and ant colony optimization techniques[J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 128(11): 2673-2680.
- [20] Bergholt M S, Zheng W, Lin K, et al. In vivo diagnosis of esophageal cancer using image-guided Raman endoscopy and biomolecular modeling[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2011, 10(2): 103-112.
- [21] Blake N, Gaifulina R, Griffin L D, et al. Machine learning of Raman spectroscopy data for classifying cancers: a review of the recent literature[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(6): 1491.
- [22] 赵彦福, 崔芷铭, 刘景鑫. 基于人工智能的拉曼光谱技术在癌症诊断中的应用进展[J]. *中国医疗设备*, 2025, 40(12): 159-164. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.20242008.
- [23] Liu Y, Chen S, Xiong X, et al. Artificial intelligence guided Raman spectroscopy in biomedicine: applications and prospects[J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2025, 15(11): 101271. DOI:10.1016/j.jpha.2025.101271.
- [24] Sharma M, Li Y C, Manjunatha S N, 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.
- [25] Gurian E, Di Silvestre A, Mitri E, et al. Repeated double cross-validation applied to the PCA-LDA classification of SERS spectra: a case study with serum samples from hepatocellular carcinoma patients[J]. *Analytical and Bioanalytical*

- Chemistry, 2021, 413(5):1303-1312. DOI:10.1007/s00216-020-03093-7.
- [26] Reinecke D, Ruess D, Meissner A K, et al. Streamlined intraoperative brain tumor classification and molecular subtyping in stereotactic biopsies using stimulated Raman histology and deep learning[J]. *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(17): 3824-3836. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-3842.
- [27] Reinecke D, Maarouf N, Smith A, et al. Fast intraoperative detection of primary central nervous system lymphoma and differentiation from common central nervous system tumors using stimulated Raman histology and deep learning[J]. *Neuro-Oncology*, 2025, 27(5):1297-1310. DOI:10.1093/neuonc/noae270.
- [28] 刘家惠, 王裕. 术中快速诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤的重要工具——受激拉曼组织学结合深度学习[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2025, 29(2): 123.
- [29] Lin Y, Zhang Q, Chen H, et al. Multi-cancer early detection based on serum surface-enhanced Raman spectroscopy with deep learning: a large-scale case-control study[J]. *BMC Medicine*, 2025, 23(1): 97. DOI:10.1186/s12916-025-03887-5.
- [30] Bellantuono L, Tommasi R, Pantaleo E, et al. An eXplainable Artificial Intelligence analysis of Raman spectra for thyroid cancer diagnosis[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13: 16590. DOI:10.1038/s41598-023-43856-7.
- [31] 石祎梦, 尹焕才, 殷建. 拉曼光谱在肿瘤诊断中的应用研究进展[J]. *激光杂志*, 2023, 44(11): 1-6. DOI:10.14016/j.cnki.jgzz.2023.11.001.
- [32] 刘郅涵, 吕秀依, 严泽军, 等. 拉曼光谱技术在膀胱癌诊断中的应用进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2024, 39(6):580-584. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.086.
- [33] 葛梅兰, 王与烨, 李海滨, 等. 拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的应用研究[J]. *中国光学(中英文)*, 2024, 17(5): 995-1013. DOI:10.37188/CO.2024-0003.
- [34] Ji M, Lewis S, Camelo-Piragua S, et al. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(309): 309ra163.
- [35] 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. DOI:10.13883/j.issn1004-5929.202302008.
- [36] 朱薪燃, 赵彦福, 刘景鑫. 拉曼光谱技术在非侵入性癌症诊断中的应用进展[J]. *中国医疗设备*, 2025, 40(11): 150-155. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.20250310.
- [37] Liu C Y, Han Y Y, Shih P H, et al. Rapid bacterial antibiotic susceptibility test based on simple surface-enhanced Raman spectroscopic biomarkers[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 23375. DOI:10.1038/srep23375.
- [38] Yang K, Li H Z, Zhu X, et al. Rapid antibiotic susceptibility testing of pathogenic bacteria using heavy-water-labeled single-cell Raman spectroscopy in clinical samples[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(9): 6296-6303. DOI:10.1021/acs.analchem.9b01064.
- [39] Liang J, Teng P, Xiao W, et al. Application of the amplification-free SERS-based CRISPR/Cas12a platform in the identification of SARS-CoV-2 from clinical samples[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 273. DOI:10.1186/s12951-021-01021-0.
- [40] Gross A S. Best practice in therapeutic drug monitoring[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, 52(Suppl 1): 5S-10S. DOI:10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1005.x.
- [41] Liu C, Weber S, Rong R, et al. Toward SERS-based therapeutic drug monitoring in clinical settings: recent developments and trends[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2023, 164: 117094. DOI:10.1016/j.trac.2023.117094.
- [42] Göksel Y, Zor K, Rindzevicius T, et al. Quantification of methotrexate in human serum using surface-enhanced Raman scattering—toward therapeutic drug monitoring[J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(7): 2664-2673. DOI:10.1021/acssensors.1c00643.
- [43] Moradi H, Ahmad A, Shepherdson D, et al. Raman micro-spectroscopy applied to treatment resistant and sensitive human ovarian cancer cells[J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(10): 1327-1334.

- [44] Deng X, Milligan K, Brolo A, et al. Radiation treatment response and hypoxia biomarkers revealed by machine learning assisted Raman spectroscopy in tumour cells and xenograft tissues[J]. *Analyst*, 2022,147(22): 5091-5104. DOI:10.1016/j.apsb.2022.08.024..
- [45] Huang X, Sheng B, Tian H, et al. Real-time SERS monitoring anticancer drug release along with SERS/MR imaging for pH-sensitive chemo-phototherapy[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(3): 1303-1317.
- [46] Paidi S K, Rodriguez Troncoso J, Raj P, et al. Raman spectroscopy and machine learning reveals early tumor microenvironmental changes induced by immunotherapy[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(22): 5745-5755. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-1438.
- [47] Li J, Wuethrich A, Sina A A I, et al. A digital single-molecule nanopillar SERS platform for predicting and monitoring immune toxicities in immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 1087. DOI:10.1038/s41467-021-21431-w.
- [48] Ntziouni A, Thomson J, Xiarchos I, et al. Review of existing standards, guides, and practices for Raman spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2022, 76(7): 747-772.

Research Progress in the Clinical Applications of Raman Spectroscopy for Diagnosis and Treatment

Pan Xuétian

School of Physics and Electronic Engineering, Jiangsu Normal University, Xuzhou

Abstract: Raman spectroscopy offers considerable potential for precision medicine because it is label-free, highly molecule-specific, minimally affected by water, and suitable for in situ detection. This review summarizes major Raman techniques—spontaneous Raman, resonance Raman, SERS, CARS, SRS, SRH, and fiber-optic Raman—and their clinical applications in early tumor screening, differential diagnosis, liquid biopsy, pathogen identification and AST, intraoperative pathology and margin assessment, TDM, and treatment-response monitoring. SERS enhances low-abundance biomarker detection; SRS/CARS enable high-speed label-free imaging; SRH plus deep learning supports rapid intraoperative brain tumor diagnosis; fiber-optic Raman extends detection to endoscopy and deep tissues. AI, microfluidics, nanomaterials, and multimodal fusion are driving clinical decision support. Challenges include non-standardized procedures, limited SERS reproducibility, poor model generalizability, and insufficient prospective validation. Future work should build standardized systems and multicenter databases, conduct patient-level prospective validation, and integrate Raman with pathology, imaging, multi-omics, immune profiling, and AI for integrated precision medicine.

Keywords: Raman spectroscopy; surface-enhanced Raman spectroscopy; stimulated Raman scattering; liquid biopsy; precision diagnosis; therapeutic monitoring; artificial intelligence