

## 光谱学技术在心血管疾病应用的研究进展

李泽衍 江洪 余锂镭

(武汉大学人民医院心血管医院 自主神经调控湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 心血管疾病对人类健康造成极大挑战。目前存在多种检查手段用于诊断评估冠心病、心力衰竭、心律失常等多种心血管疾病。然而随着精准医疗概念的提出,现有的心血管疾病诊疗技术仍有待进一步提升。近年来光谱学技术不断发展,逐渐可实现经体表无创提取心血管疾病患者图像特征,实现个体化、精准、快速诊断及评估。现从磁共振波谱成像、拉曼光谱、高光谱成像三个光谱学技术的原理,以及在心血管疾病中临床应用的优势和目前存在的限制展开介绍。

**【关键词】** 心血管疾病;光谱学;磁共振光谱;拉曼光谱;高光谱

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.01.008

## Application of Spectroscopy Technology in Cardiovascular Diseases

LI Zeyan, JIANG Hong, YU Lilei

(Cardiovascular Hospital, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Provincial Key Laboratory of Autonomic Nervous Regulation, Wuhan University Cardiac Autonomic Nerve Research Center, Hubei Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Cardiovascular diseases pose a significant challenge to human health. Currently, various diagnostic methods are employed to evaluate coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, and other cardiovascular diseases. However, with the advent of precision medicine, existing cardiovascular diagnostic and therapeutic technologies require further advancement. In recent years, spectroscopy technology has progressed, allowing for the non-invasive extraction of image features from cardiovascular disease patients via body surface imaging. This advancement enables individualized, precise, and rapid diagnosis and assessment. This paper will introduce the principles of magnetic resonance spectroscopy, Raman spectroscopy, and hyperspectral imaging, as well as the advantages and current limitations of clinical application in cardiovascular diseases.

**【Keywords】** Cardiovascular disease; Spectroscopy; Magnetic resonance spectroscopy; Raman spectroscopy; Hyperspectral imaging

最早记录到对光谱的研究在 1666 年,由著名 Isaac Newton 爵士观察到太阳可见光谱。光谱学是利用物质发射、吸收或散射的光、声或粒子的现象,来研究物质或能量的方法,又称为谱学。根据研究对象不同而有不同名称,如能谱学、波谱学、频谱学、质谱学、介电谱学等。光谱学原始定义为研究光和物质之间相互作用的学科。早期的光谱学是指用“可见光”对物质结构进行理论研究,进而对物质定性定量分析的科学分支。但近年来光谱学的定义已被扩展为:一种使用多种电磁或非电磁辐射(如微波、无线电波、X 射线、电子、声子等)的新技术。光谱数据通常以谱图形式表示,即目标物质响应与波长或频率之间的关系图,多用于物理、分析化学、天文学、遥感等领域。近

年来一些特殊的光谱学技术,包括磁共振光谱、拉曼光谱、高光谱逐渐运用到医学领域,实现了体表无创诊断评估多种器官的生理及病理状态。这些技术同样在心血管疾病中展现了优异的临床应用前景。

### 1 磁共振波谱成像与心血管疾病

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和磁共振成像通过包含奇数质子和中子的核素产生的固有磁矩信号来实现物质的检测分析。其中质子( $^1\text{H}$ )是最常用的核素,因为它们具有较高的固有灵敏度,并且广泛分布于人体。其他的核素包括磷( $^{31}\text{P}$ )、碳( $^{13}\text{C}$ )和氟( $^{19}\text{F}$ ),这些核素在体内多种营养物质中具有较高的丰度,因此可通过检测这些核素的分布及丰度情况判断不同器官的代谢状态。同时

MRS 技术可在体外检测特定核素的含量,从而可实现无创、精准地判断体内物质代谢,因此具有较好的临床应用前景。近年来通过心脏 MRS 技术可实现检测和量化体内心肌代谢,判别心脏健康和病理状况。心脏 MRS 技术同样可通过对特定核素的共振频率进行识别和编码,从而实现检测心肌细胞单个代谢物的水平。因此,MRS 技术对判断心脏生理及病理的代谢状态具有重要临床意义<sup>[1]</sup>。

近年来一些研究发现心脏 MRS 技术可通过检测不同类型的核素来判断心脏代谢状态,从而识别心脏病理状态。在<sup>31</sup>P-MRS 中,不同分子内的<sup>31</sup>P 在光谱上产生不同的特征峰,从而获得关键磷代谢产物的相对比值,如磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。通过<sup>31</sup>P-MRS 检测获得的 PCr/ATP 比值可作为细胞能量储存的替代标志物,在多种心血管疾病的各个阶段 PCr/ATP 比值均发生显著改变;PCr/ATP 比值降低提示心肌细胞能量利用率降低,并且与缺血性或非缺血性心肌病、高血压心脏病的舒张功能障碍、糖尿病心肌病等不良预后相关。Samuel 等<sup>[2]</sup>的一项研究发现,在植入性心律转复除颤器植入前,通过<sup>31</sup>P-MRS 评估射血分数降低的心力衰竭患者心脏 ATP 消耗情况,可预测未来 10 年随访期间的心律失常事件和心源性死亡风险。此外,有研究<sup>[3]</sup>将<sup>31</sup>P-MRS 应用于扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)患者发现,正常体重的 DCM 患者在静息时 ATP 传递效率降低,而在肥胖的 DCM 患者中,从肌酸激酶来源的 ATP 含量增加,表明能量利用效率降低,并且通过饮食减轻体重与心肌收缩能力的改善显著相关,表明心脏代谢效率得到改善。<sup>1</sup>H-MRS 已成为一种可靠的无创评估心肌细胞甘油三酯水平的技术。这项技术可为糖尿病和肥胖等高危患者的心脏不良代谢状态提供早期预警。Bakermans 等<sup>[4]</sup>发现<sup>1</sup>H-MRS 可实现体外无创评估患者心脏甘油三酯和肌酐的含量,并且与心肌内膜活检结果具有良好的相关性。虽然<sup>31</sup>P-MRS 和<sup>1</sup>H-MRS 技术能为多种心脏疾病的病理代谢状态提供有效的评估,然而心肌细胞代谢是一个复杂的动态过程,<sup>31</sup>P-MRS 和<sup>1</sup>H-MRS 技术受到信噪比的限制,只有少数代谢分子可用作可靠的标志物进行研究,并且通常要求在长时间的采集下处于稳定状态。最近,人类超极化碳(<sup>13</sup>C-MRS)技术被用于追踪心肌梗死患者的丙酮酸下游代谢物<sup>[5]</sup>,为生理和病理状态的心脏提供不同的代谢评估。

MRS 技术是目前为数不多的体内代谢成像技术之一,能在体内评估心脏能量代谢。尽管 MRS 技术在识别心脏疾病的代谢标志物具有较好的优势,目前仍

存在一些问题待解决,如病理状态下的代谢标志物分子信号存在重叠,需更好的技术提升来识别不同标志物分子的特征信号。因此,心脏 MRS 技术仍需继续挖掘探索,从而更好地满足临床多种场景的应用。

## 2 拉曼光谱与心血管疾病

表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)是一种基于窄而尖拉曼发射峰的纳米级等离子体现象,在粗糙的金属表面上可发出显著增强的信号,具有优异的检测灵敏度<sup>[6]</sup>。SERS 技术的传感方法包括直接法或间接法。直接法依赖于原始分子特征光谱信息的采集,同时对一个样品中的多个目标分子进行 SERS 分析,无需预处理和标记。然而,直接法得到的光谱信息易受到复杂介质中目标生物分子的化学结构、构象和取向等因素影响,从而导致在包含丰富复杂的光谱信号中对目标分子进行特征识别及筛选具有挑战性。而间接法需额外的靶向修饰底物进行辅助,通过抗原-抗体反应实现目标分子的精准结合,进而检测特征拉曼光谱信号,实现对观察介质中目标生物分子的检测及评估<sup>[6]</sup>。SERS 技术可用于表征各种分子结构和相互作用,具有灵敏度高、检测速度快等特点<sup>[7]</sup>。因此,SERS 技术可检测体液中多种生物标志物,实现快速、准确地评估诊断多种临床疾病,是一种具有广阔临床应用前景的技术。

近年来 SERS 技术逐渐用于检测体液中心血管疾病相关生物标志物。在直接法方面,Alves 等<sup>[8]</sup>使用 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@Ag 纳米颗粒作为检测探针与心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)进行结合,可在 10 s 内检测到纳米颗粒的特征拉曼光谱信号,并且检测浓度 < 10 ng/mL。在间接法方面,Lee 等<sup>[9]</sup>在三维曲面上构建金纳米反应器阵列(3D-HPNRA),该阵列可用于超灵敏免疫分析。3D-HPNRA 在三维空间内可产生显著的等离子体耦合效应,与包裹有检测抗体的探针金纳米颗粒(AuNP 探针)形成包合物。由于三维空间内存在多重等离子体耦合效应,因此通过加入 cTnI 特异性抗体进行修饰,将其功能化后可用作检测 cTnI 的超灵敏 SERS 技术工作平台。与传统酶联免疫吸附分析技术相比,与 AuNP 探针结合的 3D-HPNRA 对磷酸盐缓冲溶液和胎牛血清中的 cTnI 的检测灵敏度提高了约 400 倍,分别为 22.9 和 27.8 fg/mL。以上提到的 SERS 技术主要通过直接法或间接法实现对单一的心血管疾病标志物进行检测分析,然而心血管疾病相关标志物种类较多,单一指标的检测不能较好地满足临床实际应用的需求,因此,基于 SERS 技术实现多指标的检测是该技术的进一步探索方向。利用 SERS 技术结合机器学习(machine learning, ML)方法表征复杂介

质内多种目标分子,已被提出作为临床多种疾病即时检测的强大工具。Dixon 等<sup>[10]</sup>结合 ML 和基于银离子纳米颗粒的 SERS 技术实现对模拟临床样本内 5 种心血管疾病标志物(cTnI、脑钠肽、C 反应蛋白、血清肌酐和低密度脂蛋白)的浓度检测。在这项研究中,一个无标签的基于银纳米粒子的 SERS 技术与 2 种 ML 方法相结合,从 300 个独特样品中获得特征拉曼光谱,并将其分为生理和病理两类,最终实现在 532 nm 处正确分类病理样本,准确率为 90.0%。

综上所述,近年来基于 SERS 技术的心血管疾病标志物检测研究主要集中在灵敏性、选择性、准确性等方面,针对多种生物标志物的同时多重检测也受到了关注。然而这些研究多处于初期阶段,需进一步探索使 SERS 技术更适用于临床实践。

### 3 高光谱成像与心血管疾病

高光谱成像(hyperspectral imaging, HSI)技术可获取光谱信息超过 30 个通道,捕获被检测物体的复杂的光谱信息。HSI 技术所采集的数据由测量物体得到的二维结构和一维光谱信息构成三维数据集,称为“超立方体”。相比于传统的彩色成像技术,超立方体数据集可区分或分类样本的类型,从而实现高精度判别不同样本。因此,HSI 技术已广泛应用于各种领域,包括遥感、食品检验、法医学和生物医学等。HSI 技术成像方法主要分为 3 种:光谱扫描、空间扫描和快照方法。每种成像方法具有不同的空间分辨率、光谱分辨率以及成像速度,光谱扫描和空间扫描属于扫描式 HSI 技术,可得到空间分辨率及光谱分辨率较高的三维数据集,但扫描成像所需时间较长,而快照方法属于非扫描式 HSI 技术,可在较短时间内同时获取被检测物体的空间信息及光谱信息,因此,需根据不同的检测目标和成像条件选择最适合的成像方法。近来快照方法逐渐应用于医学成像领域,同时与快照技术相关的数据处理方法不断发展,保持成像速度的同时,改善空间和光谱分辨率。近年来 HSI 技术逐渐应用于临床工作中,在疾病诊断、体外组织成像、患者活体成像等方面展现较好的应用前景。

既往有研究表明通过 HSI 技术可有效无创地评估患者皮肤中的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度,从而评估患者的微循环状态。Sumpio 等<sup>[11]</sup>通过 HSI 技术评估外周动脉疾病患者外周微循环状态,纳入 93 例受试者(46 例健康受试者和 47 例外周动脉疾病患者),通过 HSI 技术采集受试者双上臂、前臂和手掌的图像,发现与外周动脉疾病患者相比,在袖带加压状态下,健康受试者上臂氧合血红蛋白绝对变化值有显著差异。该研究表明,HSI 技术能根据远离病变血管

部位的血管功能障碍来对外周动脉疾病进行诊断评估,提示可对动脉疾病患者进行早期筛查和跟踪。此外,HSI 技术可辅助监测围手术期组织氧合情况和含水量等血流动力学改变,可视化血流动力学治疗和手术创伤带来的影响。Dietrich 等<sup>[12]</sup>应用医用 HSI 系统(TIVITA® Tissue System)对 25 例拟行胰腺手术的患者进行双手掌、手指图像采集,并且通过序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分对患者围手术期的外周循环状态进行评估,发现 HSI 技术可用于观察胰腺手术患者皮肤氧合参数和组织含水量的变化,该研究提示 HSI 技术可通过可视化组织含水量为围手术期液体治疗提供新的辅助监测手段,然而,与术后器官功能障碍以及并发症发生的联系仍需进一步研究。然而,目前 HSI 技术的医学应用仍依赖于价格昂贵的 HSI 相机,因此,需进一步改进现有 HSI 技术以实现更好的临床推广应用。He 等<sup>[13]</sup>提出了一种新的方法和系统,利用现有的智能手机实现 HSI,用以分析皮肤形态特征和监测血流动力学。他们通过 Wiener 法将获得的 RGB 模式图像转换为具有 16 个波段的高光谱图像,覆盖了 470~620 nm 的可见光范围,并且在皮肤上进行实时监测试验,发现可有效测量心率并观察皮肤血流动力学改变。该研究表明,与昂贵的 HSI 系统相比,基于智能手机的 HSI 系统提供了类似的结果,同时具有非常高的成像分辨率,此外,它操作简单,成本效益高,拥有更广泛的应用场景。因此,使用基于智能手机的 HSI 系统进行 HSI,有望将高光谱分析进行临床推广应用。

尽管 HSI 技术已通过系列临床研究显示出其应用潜力,但 HSI 在临床实践中仍存在一些难点。首先,需对 HSI 光学系统进行优化。目前,HSI 可实现在不同的光谱区域进行图像采集,从紫外光谱到近红外光谱,从而导致在疾病诊断中利用不同的光谱窗口,显示不同精度的结果。此外,实验条件和参数也会影响结果。因此,需对 HSI 成像系统和实验参数的优化进行研究,以明确获得高质量数据所需的条件。其次,缺乏评估不同 HSI 系统的方法和技术。通过解决上述难点,HSI 技术将成为临床疾病诊断和风险评估的有效工具。

### 4 展望

上述光谱学技术在心血管疾病诊断及风险评估方面发挥重要作用,可实现心脏能量代谢状态的判断、心血管疾病标志物快速灵敏检测以及无创体表血流动力学检测,提示光谱学技术在心血管疾病领域具有广阔的应用前景。但目前的光谱学技术仍旧依赖价格昂贵的光学器件,数据分析依赖专业分析方法以



及需进一步探索各种光谱成像技术的最佳工作条件。因此,针对光谱学技术在心血管乃至整个生命科学领域的推广应用仍需多领域的科学家协同合作,最终实现这项技术在临床医学领域安全广泛的应用。

### 参 考 文 献

- [1] Esmaili M, Vettukattil R. In vivo magnetic resonance spectroscopy methods for investigating cardiac metabolism[J]. *Metabolites*, 2022, 12(2):189.
- [2] Samuel TJ, Lai S, Schär M, et al. Myocardial ATP depletion detected noninvasively predicts sudden cardiac death risk in patients with heart failure[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(12):e157557.
- [3] Rayner JJ, Peterzan MA, Clarke WT, et al. Obesity modifies the energetic phenotype of dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2021, 43(9):868-877.
- [4] Bakermans AJ, Boekholdt SM, de Vries DK, et al. Quantification of myocardial creatine and triglyceride content in the human heart: precision and accuracy of in vivo proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(2):411-420.
- [5] Apps A, Lau JYC, Miller JJJJ, et al. Proof-of-principle demonstration of direct metabolic imaging following myocardial infarction using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  CMR[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(6):1285-1288.
- [6] Zeng Y, Koo KM, Trau M, et al. Watching SERS glow for multiplex biomolecular analysis in the clinic: a review[J]. *Applied Materials Today*, 2019, 15:431-444.
- [7] Lin C, Li Y, Peng Y, et al. Recent development of surface-enhanced raman scattering for biosensing[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):149.
- [8] Alves RS, Sigoli FA, Mazali IO. Aptasensor based on a flower-shaped silver magnetic nanocomposite enables the sensitive and label-free detection of troponin I (cTnI) by SERS[J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(50):505505.
- [9] Lee WC, Koh EH, Linh VTN, et al. Three-dimensional hot-volume plasmonic gold nanoreactor array for ultrasensitive immunoassays[J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, 5(3):4269-4280.
- [10] Dixon K, Bonon R, Ivander F, et al. Using machine learning and silver nanoparticle-based surface-enhanced raman spectroscopy for classification of cardiovascular disease biomarkers[J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2023, 6(17):15385-15396.
- [11] Sumpio BJ, Citoni G, Chin JA, et al. Use of hyperspectral imaging to assess endothelial dysfunction in peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(4):1066-1073.
- [12] Dietrich M, Marx S, von der Forst M, et al. Hyperspectral imaging for perioperative monitoring of microcirculatory tissue oxygenation and tissue water content in pancreatic surgery—An observational clinical pilot study[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2021, 10(1):42.
- [13] He Q, Wang R. Hyperspectral imaging enabled by an unmodified smartphone for analyzing skin morphological features and monitoring hemodynamics[J]. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(2):895-910.

收稿日期:2024-07-26

## 《心血管病学进展》对投稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成。(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有一个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求。(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释  $P$  值是不够的,应将检验方法、计算结果及  $P$  值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。