



电子、语音版

·综述·

胶质瘤术中快速病理精准诊断的研究进展

张小宁¹, 吉宏明², 王春红²

1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030001

2. 山西医科大学第五医院/山西省人民医院, 山西 太原 030012

摘要: 胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤, 手术切除是临床治疗胶质瘤最成熟、治愈率最高的方法。在术中术者面临的主要难题是尽可能保留功能的前提下彻底切除病灶, 而不断发展的术中快速病理诊断技术给予了术者极大帮助, 可以使术者在术中对肿瘤的性质和类型、浸润程度、范围及手术切缘等做出快速、精确的判断, 从而在第一时间为患者制定更科学、更准确的治疗方案。该文概述了目前各类术中快速病理诊断技术的主要特点, 对胶质瘤术中快速病理精准诊断的研究进展做一综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 71-76]

关键词: 胶质瘤; 术中快速病理诊断; 冷冻切片; 快速免疫组化; 超声波快速切片; 术中细胞学; 质谱成像; 拉曼光谱; 分子诊断

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.015

Research advances in rapid and accurate intraoperative pathological diagnosis of glioma

ZHANG Xiaoning¹, JI Hongming², WANG Chunhong²

1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

2. The Fifth Hospital of Shanxi Medical University/Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: WANG Chunhong; Email: 1375350638@qq.com

Abstract: Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, and surgical resection is the most mature therapeutic method for glioma and shows the highest cure rate in clinical practice. The main difficulty faced by the surgeon during the surgery is to completely remove the lesion under the premise of preserving the function as much as possible, and the development of rapid intraoperative pathological diagnosis greatly helps and enables the surgeon to make a rapid and accurate judgment on the nature, type, invasion, extent, and resection margin of tumor during surgery, so as to formulate a more scientific and precise treatment regimen for the patient at the first time. This article summarizes the main characteristics of various techniques for rapid intraoperative pathological diagnosis and reviews the research advances in their application in rapid and accurate intraoperative pathological diagnosis for glioma surgery.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 71-76]

Keywords: glioma; rapid intraoperative pathological diagnosis; frozen section; rapid immunohistochemistry; ultrasonic rapid section; intraoperative cytology; mass spectrometry imaging; Raman spectroscopy; molecular diagnosis

胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤^[1], 胶质瘤术中快速病理诊断的传统方法有术中冷冻切片、快速免疫组织化学(简称免疫组化)、术中细胞学等, 这些方法虽然诊断准确率较高, 但所需时间仍较长。近年来, 随着

光学、人工智能、基因工程等技术的不断革新及在医疗领域中的应用, 如质谱成像、拉曼成像、分子诊断等技术使术中病理诊断的时间大为缩短, 而其诊断准确率比传统方法更高, 为术者提供了极大的帮助。

基金项目: 山西省人民医院省级专项配套经费科研项目(sj20019023); 山西省基础 Research 计划(202103021224380, 202103021224386)。

收稿日期: 2022-07-18; 修回日期: 2022-10-20

作者简介: 张小宁(1993—)男, 硕士研究生在读, 研究方向为中枢神经系统肿瘤的基础研究与治疗, Email: sennhaiser@163.com。

通信作者: 王春红(1976—)男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中枢神经系统肿瘤的基础研究与治疗, Email: 1375350638@qq.com。

1 术中冷冻切片

术中冷冻切片是当今世界术中快速病理诊断中使用最广泛、最常用的一种方法。它由冷冻切片机将组织标本用冷冻切片包埋剂包埋,然后在-20℃左右的温度下快速冷冻后切成厚度为4~10 μm的薄片,经苏木素-伊红(HE)染色、快速脱水制片,然后病理医师开始阅片,在短时间内对标本做出快速病理诊断,以确定肿瘤组织标本的良恶性,从制片到得出诊断整个过程约30~40 min。而其也存在着明显缺点,因标本组织取样的不准确、染色欠佳及制片过程中产生冰晶所造成的伪影^[2],使病理医师难以从组织学上进行判断,可能会导致误诊。

总之,术中冷冻切片可以快速、准确判断肿瘤的良恶性,具有很高的临床应用价值,可以作为胶质瘤术中快速诊断的常规手段^[3]。

2 术中快速免疫组化

传统免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)一直用于肿瘤切除术后的病理诊断,其利用抗原和抗体特异性结合的原理,通过标记抗体的着色剂显色以确定组织细胞内的抗原。IHC最常用的方法是免疫组化石蜡切片(formalin-fixed and paraffin-embedded immunohistochemistry, FFPE-IHC),其检测过程复杂,最短也需要3 h,因此传统IHC无法在术中做到快速诊断。快速免疫组化(rapid immunohistochemistry, R-IHC)则应运而生,它可在短时间内通过对特殊指标的免疫组化染色来明确诊断。

近些年,国内外相继探索了诸多应用于术中R-IHC方法。国内有报道^[4-5]R-IHC在肺癌、乳腺癌等术中诊断的诊断准确率要高于术中冷冻切片。最近,高少阳等^[6]报道他们选择将多聚辣根过氧化物酶(HRP)直接连接到一抗上,缩短了免疫组化的步骤,整个染色过程仅需20 min,并应用于脑肿瘤术中诊断。结果显示该技术可使胶质瘤、脑淋巴瘤和脑转移瘤的误诊率明显下降。而国外Haapasalo等^[7]首先报道了基于免疫组化标志物ki-67的R-IHC,对34例毛细胞性和弥漫性星形细胞瘤进行R-IHC,并对星形细胞肿瘤诊断和分级做出准确判断,用时仅为13~14 min。Tanino等^[8]使用交变(alternating current, AC)电场促进抗原-抗体反应的R-IHC并应用于183例脑肿瘤术中组织标本,诊断准确率为90.7%,用时约16 min。Suzuki等^[9]对R-IHC做了改进,通过改用4%的多聚甲醛作为固定液,并利用特制高灵敏度试剂盒代替二抗来实现改良R-IHC,并应用于94例脑胶质瘤术中组织标本,结果显示改良R-IHC具有与FFPE-IHC一样高的诊断准确率,其能在30 min内为胶质瘤的分级和病理诊断提供精准的判断。R-IHC在国内外应用已趋成熟,它不但在更短的时间内完成了制备过程,而且提高了胶质瘤术中病理诊断的准确率,故将术中冷冻切片与R-

IHC联合应用于胶质瘤的常规术中诊断是可行的。

3 超声波快速切片

超声波快速切片则是通过超声波设备处理组织切片而实现其快速的目的。其原理是超声波可以使组织细胞的细胞膜通透性增加,加速了细胞膜两侧分子之间的交换,在保证细胞的结构和形态不被破坏的前提下,大幅减少处理组织的时间。

国内魏雪等^[2]研究称,先使用超声波处理脑组织标本后,再进行冷冻切片,可以很好地保存其组织结构及细胞形态,大幅减少制片过程中产生的冰晶,从而避免形成伪影,制作出来的切片质量与常规石蜡切片相似,用时与术中冷冻切片HE染色时间接近,可大幅缩短冷冻切片制片时间,整个制片过程约15 min。

而使用超声波处理快速石蜡切片,同时进行水浴加热,制备出来的切片组织结构形态完整、切片效果明显优于单纯冷冻切片,而其诊断准确率更高^[2]。并且与常规石蜡切片相比无明显差异,但其用时长于冷冻切片HE染色,整个制片过程约40 min^[10]。

因此,在确保诊断准确率的前提下,选择用时更少、切片质量相对较好的超声波快速冷冻切片技术替代传统术中冷冻切片作为胶质瘤术中快速诊断不失为一种成熟方案。

4 术中细胞学

术中细胞学有着快速、简捷、性价比高的优点,在实际应用中十分方便^[11],且术中细胞学没有冷冻切片带来的细胞结构变形和伪影的缺点,尤其适用于某些脑肿瘤组织因其质脆、出血、坏死、取材标本量受限等难以制作冷冻活检的标本^[12]。其主要包括细胞印片、细胞压片、细胞涂片等。

国内外对术中细胞学的研究作了大量探索。栗占三等^[13]研究表明术中细胞学诊断在非胶质瘤中良恶性诊断准确率达100%;对肿瘤粗略分类的准确率达91.13%;对胶质瘤分级判断准确率达88.13%;国外有报道^[14]称胶质瘤术中冷冻切片的诊断准确率为78.4%~95.0%,而术中细胞学的诊断准确率为50%~100%,Sharifabadi及Samal等^[15-16]的研究表明术中细胞学与术中冷冻切片的诊断准确率无统计学差异,近期,Jain等^[17]研究称术中细胞学可作为冷冻切片的辅助技术应用于胶质瘤术中诊断。而随着颅脑立体定向活检技术的发展,术中细胞学在辅助胶质瘤术中诊断中具有良好的应用前景。

5 质谱成像

近年来,质谱成像(imaging mass spectrometry, IMS)在胶质瘤的研究与诊断中的应用取得了很大进展。质谱成像是建立在质谱学分析上的成像方法,此技术主要通过分析蛋白质、脂类和代谢物来寻找特征性分子^[18],然后从这些分子中发现的组织特异性标志物来区分不同组织

及同一组织内的不同成分进而成像。因此,质谱成像技术在胶质瘤的术中诊断中应运而生。

5.1 电喷雾解析电离质谱(desorption electrospray ionization-mass spectrometry, DESI-MS)

有研究将 DESI-MS 用于胶质瘤的术中诊断(图 1a)^[19], Pirro 等^[20]在术中使用 DESI-MS 区分脑实质和胶质瘤,通过 DESI-MS 对 10 例手术切除的 73 例胶质瘤活检标本的结果表明,DESI-MS 可以准确诊断胶质瘤及确定手术切缘,灵敏度为 93%,特异度为 83%,术中诊断用时只需 3 min。这也证实了 DESI-MS 在不影响功能的前提下最大限度地切除胶质瘤的手术中发挥了极大作用,但该技术也存在缺点。首先要建立胶质瘤病理学组织的 DESI-MS 信号库,才能准确判断切缘组织的性质,其次 DESI-MS 仅通过检测肿瘤边缘组织标本无法反映整体情况。总之,DESI-MS 具备所需样本量少、快速、灵敏的特点,故认为 DESI-MS 在未来作为术中快速病理诊断技术具有很大前景。

5.2 快速蒸气电离质谱仪-智能刀(rapid evaporative ionization mass spectrometry-iKnife, REIMS-iKnife)

近些年, Takats 等^[21]在 DESI-MS 的基础上进一步研发了快速蒸气电离质谱仪(REIMS),并设计了“iKnife”智能手术刀(图 1b)。Balog 等^[22]报告称“iKnife”包括电刀和质谱仪 2 个部分,其中电刀用于术中切除组织,并确保灼烧组织产生的烟雾被特制的管道吸收,质谱仪负责收集并检测电刀产生的烟雾。与术中冷冻切片相比,“iKnife”只需 3 s 即可判断出组织的良恶性,而且其检测的准确度相当高,给出的诊断与病理诊断相比具有相似的敏感度和特异度。这表明 REIMS-iKnife 在胶质瘤术中诊断的应用具有极高价值。

综上所述,质谱成像技术集快速、精确及保障患者人身安全等特点于一身,目前已在国外应用于多种类型肿瘤的术中诊断,为实现“精准医疗”迈出了坚实一步。

6 拉曼光谱(Raman spectroscopy, RS)

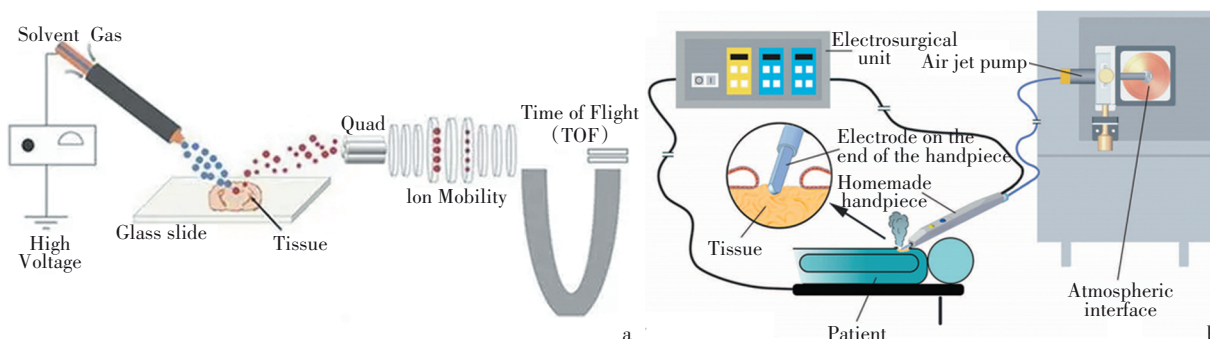
RS 目前已被广泛应用于生物医学领域,它可以对本组织中的诸如蛋白质、核酸和脂类等大分子进行成像^[23],进而快速、非侵入性地将体内或体外分子表征显现出来,用以区分正常脑组织与癌变组织,而且特异性很高^[24]。随着对拉曼光谱技术的不断探索与研究,近几年国外对拉曼光谱在胶质瘤术中诊断的应用逐渐成为热门。

6.1 手持式拉曼光谱探针技术

2015 年, Jermyn 等^[25]研发了一种手持式拉曼光谱探针技术(图 2a),该探针能够准确区分正常脑实质与癌变脑组织。其在术中检测人脑组织样本准确率为 92%,敏感度为 93%,特异度为 91%,而术者使用显微镜和术中核磁依靠目测及经验判断同样的标本准确率仅为 73%,敏感度为 67%,特异度为 86%^[25]。该技术能够在细胞水平上对 II~VI 级胶质瘤进行准确、灵敏和特异性的分级。但该技术因视野受限(与神经外科手术显微镜相比)以及手术室对所需仪器的限制,虽未得到广泛应用,仍为后续对拉曼成像的研究提供了新思路。

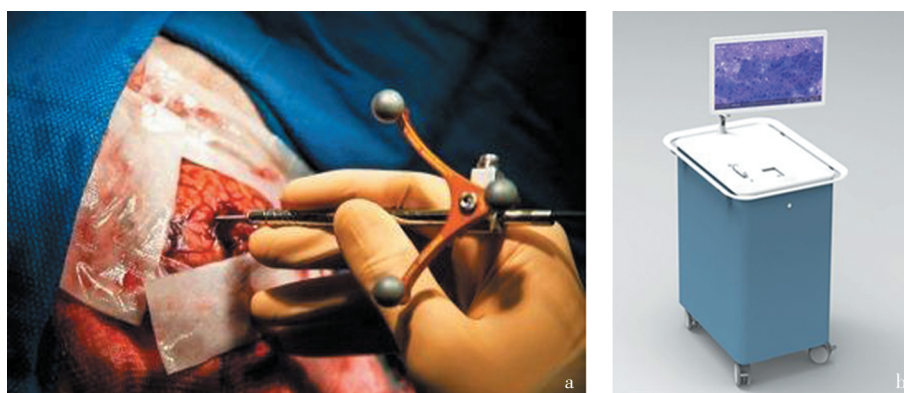
6.2 受激拉曼散射显微术(stimulated Raman scattering microscopy, SRS microscopy)

SRS microscopy 是近年来发展起来的新型无标记分子成像技术,它具有高灵敏度、高特异性和高分辨率等优点^[26]。SRS microscopy 目前最成功的应用是对脑肿瘤的无标记检测,即用 SRS 定量分析方法对人脑肿瘤组织标本进行病理诊断和分类^[27]。受激拉曼组织学(stimulated Raman histology, SRH)就是基于此技术而成,SRH 的技术原理是通过 SRS 使标本组织快速生成与常规石蜡切片高度相似的图像,并通过核酸、脂类和蛋白质固有频率产生图像对比^[28],能识别出传统 HE 染色图像难以识别的微观表征与组织学特点,并克服了冷冻或涂片组织制备中固有伪影的缺点^[28]。近期 Eichberg 等^[29]使用 SRH 与术中冷



a: DESI-MS 的工作流程是将电喷雾产生的高速带电液滴喷射到标本的表面使其溶解,使待测分子及带电液滴转化为气相,产生的离子进入质谱仪检测并成像; b: REIMS-iKnife 系统能够对组织灼烧过程中产生的气溶胶进行瞬时化学分析,无需制成切片标本便可达到 1~3 s 的实时诊断。

图1 质谱成像用于胶质瘤术中诊断的示意图



a:手持式拉曼光谱探针; b:SRH与CNNs结合的智能设备。

图2 拉曼光谱用于胶质瘤术中诊断的示意图

冻切片比较诊断时间和诊断准确率,结果为SRH诊断时间比冷冻切片平均快(30.5 ± 13.2)min,诊断准确率几乎一致,这表明与术中冷冻切片诊断准确率相比,SRH给出的诊断同样准确,且耗时更少,SRH可以在保证诊断准确性的前提下,在术中实现快速精准诊断。另外,这种无标记成像技术无需像传统病理诊断那样处理组织标本,因此,该技术的转化对胶质瘤术中快速病理诊断有极大的积极意义。

6.3 人工智能与受激拉曼组织学

最近几年,人工智能与拉曼光谱结合成为一种热门的跨学科技术,旨在建设性的为胶质瘤手术提供更精准、更快速的术中病理诊断。2017年,Hollon等^[30]将SRH和机器学习率先应用于小儿脑肿瘤的术中病理诊断,他们使用随机森林算法结合SRH对33例小儿脑肿瘤标本深度学习并识别,结果在判断脑肿瘤亚型方面有100%的准确率,同时术中诊断时间从30 min减少至约3 min。2020年,随着人工智能算法的改进——深度卷积神经网络(convolutional neural networks, CNNs),Hollon等^[28]采用SRH结合无标记光学成像和CNNs开发出新一代脑肿瘤术中快速诊断方案(图2b)。该技术首先将脑肿瘤病理组织分为13种常见类型,然后将对415例患者采集到的250万张SRH图像给予CNNs深度学习,最后对278名脑肿瘤患者做出病理诊断,通过与病理医师给出的诊断做比较,最终诊断时间不到150 s,诊断准确率为94.6%,总体准确率为93.9%^[28]。可见该方案更安全、更快速、更精确。

拉曼光谱技术的应用不但可以为神经外科医生提供近实时、专业级的诊断信息,还可以大大提高手术的效率,是精准医疗在胶质瘤术中快速病理诊断应用的典型代表。

7 分子诊断

分子诊断是指应用分子生物学技术,从基因(DNA、RNA)水平上检测细胞和组织的分子遗传学变化,以判断病理诊断和分型、指导靶向治疗、预测治疗反应及判断预

后的一种病理诊断技术。而近年来随着基因组学的发展和对胶质瘤全基因组测序,胶质瘤的各种遗传背景已被揭示:异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变、MGMT启动子甲基化、1p/19q共缺失、表皮生长因子受体(EGFR)扩增和TERT启动子突变等被认为是决定胶质瘤诊断、预后和治疗方案的5个典型的生物标志物^[31],这些特征性标志物为胶质瘤的术中分子诊断提供了新思路,而当前分子诊断技术主要包括聚合酶链式反应(PCR)、分子杂交、核酸质谱、基因测序、生物芯片等,因此,选择合适的分子诊断技术用于胶质瘤术中诊断已成必然。

有国内研究比较了PCR与气相色谱-质谱联用仪(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)判断胶质瘤的IDH突变分型,结果表明PCR虽具有相对较高的敏感度和特异度,但耗时需1~2 d,无法在术中快速诊断中应用;而GC-MS可以定性、定量地检测2-羟基戊二酸(2-HG)来精确对胶质瘤IDH突变分型,其灵敏度和特异度为100%^[32],用时约40 min。国外Santagata等^[33]利用电喷雾解析电离质谱(DESI-MS)分析胶质瘤组织标本中的2-HG来对胶质瘤IDH突变分型,结果显示DESI-MS在肿瘤分级、基因分型和预后的判断方面具有高灵敏度和高特异性,而用时只需数分钟。故核酸质谱相比前者具有快速、准确、灵敏度高、高通量等优点,可作为目前胶质瘤术中分子诊断的首选方法。由于PCR在分子诊断应用耗时较长,故一直用于对胶质瘤术后的基因分型。国外有研究对PCR进行改进,并用于胶质瘤术中诊断,Shankar等^[34]将PCR与分子杂交技术结合检测TERT启动子和IDH突变以对胶质瘤分级与分型,该方法对190例胶质瘤患者的组织标本检测,结果为敏感度96%和特异度100%,用时约1 h,这有助于在术中实现精准诊断。

一直以来,常规石蜡切片的荧光原位杂交(FISH)技术是胶质瘤术后确定1p/19q共缺失的标准方法,但因其耗时近3~4 d,限制了其在胶质瘤术中分子诊断中的应用^[35]。有研究改进了上述技术,Brown等^[35]使用基

于术中冷冻切片的FISH分析确定1p/19q共缺失以对少突胶质细胞瘤基因分型,并与FFPE-FISH比较,两者结果几乎一致,所需时间减少为1~2 d,虽无法用于胶质瘤术中分子诊断,但仍取得了重大突破。而Koriyama等^[36]使用高分辨率熔解曲线与PCR和R-IHC结合的新技术检测IDH突变和1p/19q基因共缺失以在术中对胶质瘤分型,也取得了理想结果,耗时约1 h,结果表明该方法允许术中低级别胶质瘤快速诊断。而基因测序、生物芯片等技术虽已广泛应用于胶质瘤的分子诊断检测,但目前国内外尚未见到应用于胶质瘤术中诊断的报道。

术中分子诊断可在有限的手术时间内对胶质瘤进行精准诊断、分级和分型,从而明显改善胶质瘤患者预后。另外,随着人工智能与受激拉曼组织学(SRH)在胶质瘤术中诊断的应用,可以预测,将来开发出能分析如IDH突变、1p/19q共缺失等标志性分子变化的人工智能算法,结合SRH用于胶质瘤术中分子诊断成为可能。

8 总结与展望

质谱成像、拉曼光谱及分子诊断等技术体现了精准医疗在胶质瘤术中病理诊断中的应用,但由于这些技术所需设备昂贵、相关技术人员缺少培训及经验以及手术室条件限制设备引入等因素,这些技术在全世界范围内推广普及仍面临挑战。因此,术中冷冻切片仍是目前最常规、最普遍使用的术中快速病理诊断方案,而术中快速免疫组织化学、超声波快速切片、术中细胞学等可作为术中冷冻切片的补充手段。针对胶质瘤术中快速病理诊断的突破点,除缩短诊断时间和提高诊断准确率以外,更应该注重所选技术的实用性和经济性,选择合适的术中诊断技术的同时提高精准医疗水平,仍是目前神经外科临床工作的重点。

参 考 文 献

- [1] 连露露,范小璇,赵晓平,等.复发性脑胶质瘤的临床治疗进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2022,49(2):84-88.
- [2] 魏雪,冯翠云,李颖,等.脑组织中快速制片技术在病理诊断中的应用与体会[J].诊断病理学杂志,2020,27(7):516-518.
- [3] 吕雪琼,林明华,高树祺.肿瘤病理诊断中冰冻切片技术的应用价值分析[J].临床合理用药杂志,2019,12(31):154-155.
- [4] 沈元龙,李琳,吴子豪.术中冰冻切片快速免疫组化HE染色技术诊断硬化性肺细胞瘤和肺腺癌的应用对比[J].安徽医学,2019,40(12):1392-1395.
- [5] 刘梅,李席如,宋欣,等.术中快速直接免疫组化在乳腺病变和前哨淋巴结诊断中的应用[J].诊断病理学杂志,2018,25(3):170-176.
- [6] 高少阳,王明伟,唐浩,等.快速免疫组织化学在疑难病例术中快速诊断的应用[J].中华病理学杂志,2020,49(3):265-268.
- [7] HAAPASALO J, MENNANDER A, HELEN P, et al. Ultrarapid Ki-67 immunostaining in frozen section interpretation of gliomas[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(3): 263-268.
- [8] TANINO M, SASAJIMA T, NANJO H, et al. Rapid immunohistochemistry based on alternating current electric field for intraoperative diagnosis of brain tumors[J]. Brain Tumor Pathol, 2015, 32(1): 12-19.
- [9] SUZUKI A, MARUYAMA T, NITTA M, et al. Modified rapid immunohistochemical staining for intraoperative diagnosis of malignant brain tumors[J]. Brain Tumor Pathol, 2017, 34(4): 141-148.
- [10] 殷正进,沈丽华,李桂梅.快速超声组织处理技术在病理制片中的应用[J].诊断病理学杂志,2017,24(3):236-237.
- [11] TANIK C, KABUKCUOGLU F. Intraoperative imprint-squash methods in central nervous system tumors[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020, 54(2): 245-251.
- [12] 赵浪平,傅新文,邹安琪.颅脑肿瘤的印片细胞学进展[J].江西医药,2008,43(8):846-848.
- [13] 粟占三,刘保安,陈晨.颅内肿瘤术中印片诊断价值和肿瘤细胞学特征的研究[J].中国医师杂志,2005,7(1):31-33.
- [14] MAT ZIN AA, ZULKARNAIN S. Diagnostic accuracy of cytology smear and frozen section in glioma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(2): 321-325.
- [15] SHARIFABADI AH, HAERI H, ZEINALIZADEH M, et al. Intraoperative consultation of central nervous system lesions. Frozen section, cytology or both?[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(3): 179-184.
- [16] SAMAL S, KALRA R, SHARMA J, et al. Comparison between crush/squash cytology and frozen section preparation in intraoperative diagnosis of central nervous system lesions[J]. Oncol J India, 2017, 1(2): 25-30.
- [17] JAIN S, KAUSHAL M, CHOUDHARY A, et al. Comparative evaluation of squash smear and frozen section in the intraoperative diagnosis of central nervous system tumours[J]. Cytopathology, 2022, 33(1): 107-113.
- [18] ZHOU WD, PETRICIOIN EF 3rd, LONGO C. Mass spectrometry-based biomarker discovery[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1606: 297-311.
- [19] ASTARITA G, DHUNGANA S, SHRESTHA B, et al. Metabolomic approaches to study the tumor microenvironment[J]. Methods Enzymol, 2020, 636: 93-108.
- [20] PIRRO V, ALFARO CM, JARMUSCH AK, et al. Intraoperative assessment of tumor margins during glioma resection by desorption electrospray ionization-mass spectrometry[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(26): 6700-6705.
- [21] TAKATS Z, STRITTMATTER N, MCKENZIE JS. Ambient mass spectrometry in cancer research[J]. Adv Cancer Res, 2017, 134: 231-256.
- [22] BALOG J, SASI-SZABÓ L, KINROSS J, et al. Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(194): 194ra93.
- [23] DI L, EICHBERG DG, HUANG K, et al. Stimulated Raman histology for rapid intraoperative diagnosis of gliomas[J]. World Neurosurg, 2021, 150: e135-e143.

- [24] BRUSATORI M, AUNER G, NOH T, et al. Intraoperative Raman spectroscopy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2017, 28(4): 633-652.
- [25] JERMYN M, MOK K, MERCIER J, et al. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(274): 274ra19.
- [26] 刘琦, 贺若愚, 徐永奎, 等. 同步双光谱受激拉曼成像用于实体瘤无标记快速病理检测[J]. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33(12): 1189-1194.
- [27] JI MB, LEWIS S, CAMELO-PIRAGUA S, et al. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(309): 309ra163.
- [28] HOLLON TC, PANDIAN B, ADAPA AR, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 52-58.
- [29] EICHBERG DG, SHAH AH, DI L, et al. Stimulated Raman histology for rapid and accurate intraoperative diagnosis of CNS tumors: prospective blinded study[J]. *J Neurosurg*, 2021, 134(1): 137-143.
- [30] HOLLON TC, LEWIS S, PANDIAN B, et al. Rapid intraoperative diagnosis of pediatric brain tumors using stimulated Raman histology[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 278-289.
- [31] SHI ZF, AIBAI DULA A, TANG QS, et al. Methods of glioma sample processing for molecular diagnosis for the glioma tissue bank project[J]. *Biopreserv Biobank*, 2015, 13(1): 31-36.
- [32] XU H, XIA YK, LI CJ, et al. Rapid diagnosis of IDH1-mutated gliomas by 2-HG detection with gas chromatography mass spectrometry[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(4): 588-598.
- [33] SANTAGATA S, EBERLIN LS, NORTON I, et al. Intraoperative mass spectrometry mapping of an onco-metabolite to guide brain tumor surgery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(30): 11121-11126.
- [34] SHANKAR GM, FRANCIS JM, RINNE ML, et al. Rapid intraoperative molecular characterization of glioma[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5): 662-667.
- [35] BROWN J, BYATT S, KHAN T, et al. FISH analysis of brain smears obtained at intraoperative diagnosis - an accurate and fast method to detect 1p/19q-codeletion in gliomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 92: 115-119.
- [36] KORIYAMA S, NITTA M, KOBAYASHI T, et al. A surgical strategy for lower grade gliomas using intraoperative molecular diagnosis[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2018, 35(3): 159-167.

责任编辑:王荣兵