

4.6 其他疾病的诊断 代谢组学技术还应用免疫性疾病研究中,Romick-Rosendale等^[17]建立基于¹H-NMR检测系统性红斑狼疮患者尿液的代谢组学模型,可以在早期区分不同类别的系统性红斑狼疮患者。同时,代谢组学也可用于产妇早产的预测。

5 展望

代谢组学研究的不断发展,使其广泛应用于临床疾病的诊断、药物开发、营养与食品安全学、微生物等领域。目前,代谢组学的研究还处于初级阶段,但结合代谢组学技术发展有效的疾病诊断方法已成为生物医学领域的前沿和热点,已在临床诊断领域展示出了广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Goodacre R. Making sense of the metabolome using evolutionary computation: seeing the wood with the trees[J]. J Exp Bot, 2005, 56(410): 245-254.
- [2] Tweeddale H, Notley-McCobb L, Ferenci T. Effect of slow growth on metabolism of Escherichia coli, as revealed by global metabolite pool ("metabolome") analysis[J]. J Bacteriol, 1998, 180(19): 5109-5116.
- [3] Lenz EM. Nuclear magnetic resonance (NMR)-based drug metabolite profiling[J]. Methods Mol Biol, 2011, 708(4): 299-319.
- [4] Bathen TF, Sitter B, Sjøbakk TE, et al. Magnetic resonance metabolomics of intact tissue: a biotechnological tool in Cancer diagnostics and treatment evaluation[J]. Cancer Res, 2010, 70(17): 6692-6696.
- [5] Paige LA, Mitchell MW, Krishnan KR. A preliminary metabolomic analysis of older adults with and without depression[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(5): 418-423.
- [6] Brindle JT, Antti H, Holmes E, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using ¹H-NMR based metabolomics[J]. Nat Med, 2002, 8(12): 1439-1444.
- [7] Hasokawa M, Shinohara M, Tsugawa H, et al. Identification of biomarkers of stent restenosis with serum metabolomic profiling using gas chromatography/mass spectrometry[J]. Circ J, 2012, 76(8): 1864-1873.
- [8] Marchesi JR, Holmes E, Khan F, et al. Rapid and noninvasive metabolomic characterization of inflammatory bowel disease[J]. J Proteome Res, 2007, 6(2): 546-551.
- [9] Yin P, Zhao X, Li Q, et al. Metabonomics study of intestinal fistulas based on ultraperformance liquid chromatography coupled with Q-TOF mass spectrometry (UPLC/Q-TOF MS)[J]. Proteome Res, 2006, 5(9): 2135-2143.
- [10] Chen S, Kong H, Lu X, et al. Pseudotargeted metabolomics method and its application in serum biomarker discovery for hepatocellular carcinoma based on ultra high-performance liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2013, 85(17): 8326-8333.
- [11] Psihogios NG, Kalaitzidis RG, Dimou S, et al. Evaluation of tubulointerstitial lesions' severity in patients with glomerulonephritides: an NMR-based metabonomic study[J]. J Proteome Res, 2007, 6(9): 3760-3770.
- [12] Tzovaras VT, Psychogios NG, Kostara CE, et al. Evaluation of the proximal tubular function in individuals with primary renal hypouricemia: an NMR-based metabonomic study[J]. NMR Biomed, 2009, 22(10): 1072-1083.
- [13] Mäkinen VP, Soininen P, Forsblom C, et al. Diagnosing diabetic nephropathy by ¹H NMR metabolomics of serum[J]. MAGMA, 2006, 19(6): 281-296.
- [14] Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach[J]. Diabetes, 2013, 62(2): 639-648.
- [15] Odunsi K, Wollman RM, Ambrosone CB, et al. Detection of epithelial ovarian Cancer using 1H-NMR-based metabolomics[J]. Int J Cancer, 2005, 113(5): 782-788.
- [16] Corona G, Polesel J, Fratino L, et al. Metabolomics biomarkers of frailty in elderly breast Cancer patients[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(7): 898-902.
- [17] Romick-Rosendale LE, Brunner HI, Bennett MR, et al. Identification of urinary metabolites that distinguish membranous lupus nephritis from proliferative lupus nephritis and focal segmental glomerulosclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(6): R199.

(收稿日期:2013-12-25)

· 综述 ·

形态定量技术在乳腺针吸细胞学中的应用*

龚平 综述, 郭华雄 审校

(华中科技大学同济医学院附属荆州医院/荆州市中心医院病理科, 湖北荆州 434020)

关键词: 形态定量; 乳腺癌; 针吸细胞学; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.08.035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)08-1018-03

乳腺癌(mammary carcinoma)是人类最常见的恶性肿瘤,近年来乳腺癌的发病率有明显上升趋势。大量研究表明,提高乳腺癌生存率和降低病死率的决定性因素并非完全在于治疗手段的改善,最为关键的因素是乳腺癌的早期发现、早期诊断。细胞学特别是针吸细胞学,是早期筛查乳腺癌良、恶性疾病的重要方法。但由于方法学的缺陷,依靠传统的镜下形态学观察

手段,仍有近10%的患者不能明确诊断。随着自然科学的发展,在细胞形态学领域,图像分析技术进行了较多的尝试应用。本文就形态定量技术在乳腺针吸细胞学中的应用现状及进展进行综述。

1 乳腺针吸细胞银染核仁形成区(AgNOR)研究

AgNOR反映了细胞核的增殖活性^[1]。近些年研究认为

* 基金项目: 荆州市重点项目(20072PE1-1)。 作者简介: 龚平,男,副主任技师,主要从事肿瘤组织与细胞形态学定量研究与诊断工作。

银染核仁形成区的不同特征(如数目、大小、分布等)在良、恶性病变的鉴别诊断中具有一定价值。同时研究也表明 AgNOR 对核糖体形成和细胞内的蛋白质合成至关重要,是 rDNA 转录活性的标志,反映核仁结构和功能的变化。AgNOR 数值和形状的改变取决于细胞周期的增殖程度,已用于多种肿瘤细胞动力学研究和良、恶性肿瘤组织鉴别与恶性程度的判断。在乳腺良、恶性肿瘤的鉴别诊断中,发现恶性肿瘤的 AgNOR 计数显著高于正常及良性病变组织的计数^[2]。研究 AgNOR 的方法有两种形式,一种是计数细胞核中所有的嗜银小体,另一种是将核仁内区域算一个颗粒,但前者重复性差,而后者未做核仁染色^[3]。AgNOR 分析随着科学技术的发展,图像分析技术使用计算机处理,可以更快、更准确测量 AgNOR 的各项参数,减少了人为误差。乳腺针吸细胞学与图像形态定量分析技术相结合,是细胞病理学与现代计算机技术的切入点,是对传统的细胞学诊断的重要补充,必定会给细胞学技术带来新的发展。

2 乳腺针吸细胞形态定量对良、恶性乳腺癌的鉴别价值

对于乳腺癌的体视学研究,有基于癌细胞线粒体的 7 种形态参数进行体视学与图像分析,发现癌细胞与正常细胞比较,线粒体的表面积、周长、等效圆直径、体积密度、面密度、比表面、表面积密度等 7 种形态参数有明显差异^[4],认为是乳腺癌细胞的线粒体功能变异的定量依据。有学者认为体视学方法测定乳腺浸润性导管癌癌巢表面积密度,方法简单易行,所获参数可靠,可作为反映其 5 年生存情况的一个重要指标^[5]。但上述研究均基于组织学^[6]与电镜,而对乳腺针吸细胞学的研究则少见。有报道表明,对乳腺针吸细胞学标本进行形态定量研究,可鉴别乳腺癌与乳腺良性病变^[7-9]。

3 细胞形态技术对乳腺针吸细胞学分型的价值

组织病理学对于肿瘤的分型起重要的作用,对于乳腺肿瘤的良、恶性判别及恶性程度的判断,细胞形态学分型仍具有意义。当然,细胞形态学的结论,还必须结合肿瘤的生物学行为才可能得出科学的结论。细胞形态学分型的意义在于让临床对不同细胞形态特点的乳腺癌进行较好的研究,指导临床对乳腺癌采取个体化的治疗方法。针吸细胞学的涂片上,乳腺上皮细胞具有平实、舒展、直观和真实等特点,因而具有一定的应用意义和研究价值^[10-12]。简便、快速是针吸细胞学诊断肿瘤的优点,而乳腺癌中小细胞类型的存在,可能是导致针吸细胞学不能完全正确诊断的重要原因。所以小细胞型乳腺癌的鉴别是一个值得研究的课题。研究表明,利用细胞图像分析仪对小细胞型乳腺癌进行定量形态学检测,并将乳腺的良性病变细胞作为对照研究,结果显示,在 26 项参数中,有 14 项参数在小细胞型乳腺癌与乳腺良性病变组织间存在差异^[13],表明小细胞型乳腺癌与乳腺良性病变相比,其细胞在本质上已经发生了变化,出现了肿瘤恶性细胞的形态学特征,如核浆比例增高、细胞核增大、胞质量变少及出现厚薄不均等形态学改变。文献^[14-15]也表明细胞形态技术有助于细胞形态学分型。

4 光度学特征在乳腺针吸细胞学中的鉴别诊断价值

对细胞进行光度学分析,实际上是研究细胞化学染色物质,细胞质中的化学成分主要是 RNA,细胞核中的化学成分主要是 DNA。对光度学进行定量研究有多种方式,如流式分光光度计检测和细胞图像定量分析。流式分光光度计是将扫描视频信号变成对数值,然后进行数字化,用绝对光密度单位校正,以积分光密度值作为主要的输出,来反映强度的变化。该

方法只能用于细胞核 DNA 的测量,且测量前必须进行复杂的细胞分离工作,具有定量作用,但不能定位。细胞图像定量分析多用于乳腺针吸细胞学领域,特别是它的细胞染色光度学分析具有科学性、可信性及重复性^[16],相对于单纯的形态定量分析,进一步揭示了乳腺癌与乳腺良性病变在光度学上的量化差异^[17],这一研究也为乳腺癌的生物学特性提供了光度学方面的科学依据。

5 基于乳腺针吸细胞学形态定量的诊断模式识别研究

对于实际事物进行数学形式的简化即为数学模型。在某种意义上它是以接近实际事物的一种抽象形式来表现。由于数学方法在计算机科学技术中的应用与发展,使人工神经网络技术变得日益成熟。在现代神经科学研究成果基础上提出了人工神经网络技术,它通过模拟大脑的生理性神经处理、记忆方式,进行数学模型建立。正是基于这些特点,人工神经网络具有自我适应、自我组织、及实时学习的功能,广泛应用于专家系统、智能控制、组合优化、模式识别等领域。现有理论研究发现,如果选择合适,人工神经网络能够实现连续映射,同时对样本的学习后,人工神经网络具有分类、概括及联想的功能。人工神经网络与传统方法学相结合,会推动信息处理技术不断进步。

模式识别是人工神经网络非常重的应用领域之一,在医学的各个领域已有较多研究,而在细胞病理学方面少有文献报道。人工神经网络模型诊断的盲法测试结果表明模型对鉴别乳腺癌与乳腺良性病变的准确性与特异性均达到了 100%。对临床中诊断困难的小细胞型乳腺癌的形态定量参数进行了诊断测试,其诊断模型对小细胞型乳腺癌诊断的特异性和敏感性分别为 100% 和 84.2%。表明模式识别技术结合临床细胞学可能为诊断乳腺良、恶性病变提供新的方法和思路^[18-19]。

6 展望

乳腺针吸细胞学的细胞形态定量技术具有较高的应用价值,特别是随着科学技术的发展,各种学科之间的交叉与融合越来越密集,边缘学科不断产生。乳腺癌的诊断也将向分子水平迈进,将形态定量手段与分子水平诊断进行结合,同时将形态定量与预后因素的关系进行循证医学模式的研究,可能会是未来乳腺针吸细胞学定量研究的方向。

参考文献

- [1] Basu A, Sanyal S, Bhattacharyya A, et al. A comparative study of Silver binding nucleolar organiser regions (AgNORs) of breast lesions in histological sections and fine needle aspiration smears[J]. J Indian Med Assoc, 1997, 95(8): 443-447.
- [2] 周治兰, 张国明, 郭华雄, 等. AgNOR 在乳腺癌细胞核中的形态及定量研究[J]. 肿瘤防治研究, 1996, 23(2): 134.
- [3] 许良中. 关于核仁组织区(AgNOR)研究工作的标准化方案[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 16(5): 377.
- [4] 刘美玉, 李亚芳, 王保珩, 等. 1 例典型晚期乳腺癌细胞线粒体的形态参数的定量分析[J]. 数理医药学杂志, 2007, 20(3): 291-293.
- [5] 夏庆欣, 庄競, 李智, 等. 癌巢表面积密度(Sv)及癌实质体积密度(Vv)与乳腺癌预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(7): 368-371.
- [6] Rajesh L, Dey P, Joshi K. Automated image morphometry of lobular breast carcinoma[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2002, 24(2): 81-84.
- [7] Narasimha A, Vasavi B, Kumar HM. Significance of nuclear mor-

- phometry in benign and malignant breast aspirates[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2013, 3(1): 22-26.
- [8] Hajihashemi MR, Grobmyer SR, Al-Quran SZ, et al. Noninvasive evaluation of nuclear morphometry in breast lesions using multispectral diffuse optical tomography[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45714.
- [9] 周治兰, 张国明, 王昌富, 等. 细胞形态在乳腺良恶性病变中的体视学定量研究[J]. 中国体视学与图像分析, 1998, 3(2): 42-44.
- [10] 周治兰, 郭华雄, 龚平, 等. 乳腺癌针吸细胞体视学定量与细胞形态学分型的探讨[J]. 肿瘤防治研究, 1998, 25(5): 348-352.
- [11] Dey P, Ghoshal S, Pattari SK. Nuclear image morphometry and cytologic grade of breast carcinoma[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2000, 22(6): 483-485.
- [12] Elzagheid A, Collan Y. Fine needle aspiration biopsy of the breast. Value of nuclear morphometry after different sampling methods[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2003, 25(2): 73-80.
- [13] 周治兰, 龚平, 王昌富, 等. 细胞形态计量对针吸细胞学诊断小细胞性乳腺癌的探讨[J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(2): 181-183.
- [14] Brahmi U, Rajwanshi A, Joshi K, et al. Automated nuclear image morphometry on fine needle aspiration smears of malignant round cell tumors[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2001, 23(4): 287-290.
- [15] Abdalla F, Boder J, Buhmeida A, et al. Nuclear morphometry in FNABs of breast disease in Libyans[J]. Anticancer Res, 2009, 29(6B): 3985-3989.
- [16] 周治兰, 王昌富, 郭华雄, 等. 乳腺癌针吸细胞图像光度学计量研究[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(5): 370-372.
- [17] Obad-Kovacevic D, Kardum-Skelin I, Jelic-Puskaric B, et al. Parotid gland tumors: correlation between routine cytology and cytomorphometry by digital image analysis using conventional and newly introduced cytomorphometric parameters[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(9): 776-784.
- [18] Mojarrad S, Venturini B, Fulgenzi P, et al. Prediction of nodal metastasis and prognosis of breast cancer by ANN-based assessment of tumor size and p53, Ki-67 and steroid receptor expression[J]. Anticancer Res, 2013, 33(9): 3925-3933.
- [19] 龚平, 郭华雄, 王文清, 等. 乳腺癌针吸细胞形态定量的人工神经网络诊断模型的建立及应用研究[J]. 中国体视学与图像分析, 2007, 12(3): 198-201.

(收稿日期: 2013-11-08)

· 综述 ·

梅毒抗体血清学筛查在献血者中的意义

陈辉 综述, 邓雪莲 审校

(大连市血液中心, 辽宁大连 116000)

关键词: 梅毒螺旋体; 输血; 艾滋病**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.08.036**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2014)08-1020-02

梅毒是由梅毒螺旋体引起的一种慢性系统性传染病, 可引起全身各组织与器官系统损害。梅毒在人群中主要传播途径有性传播、母婴垂直传播, 少量由其他途径传播。20世纪早期, 梅毒已成为主要的公共安全问题。梅毒螺旋体血清学检测(STS)是存在最长时间的传染病检测技术, 将梅毒作为献血者常规的筛查项目在国内外已达60多年。然而, 现在梅毒流行趋势发生了新的变化, 2007年的一项研究提示在美国、加拿大和西欧等国家梅毒流行率和感染率在下降, 而在中国梅毒的流行趋势逐年上升^[1]。

1 梅毒流行情况

1.1 国外流行状况 梅毒是一个世界性的公共卫生问题, 据WHO估计每年有1200万新发梅毒患者, 90%新发梅毒患者来自于发展中国家^[1], 2/3新发梅毒患者分布于撒哈拉沙漠以南的非洲、南亚及东南亚地区^[2]。1920~1930年, 美国公共卫生部门采取了一系列措施使梅毒的发病率大大下降, 到1956年时, 发病率降为3.9/10万。以后的几十年间, 梅毒的发病率呈周期性升高或降低, 每10年一个周期, 但总的流行趋势是上升, 1990年达高峰(发病率20.3/10万), 至2000年降至最低点。

1.2 国内流行状况 我国在20世纪60年代中期, 宣告消灭梅毒, 但在20世纪80年代开始, 梅毒在我国“死灰复燃”。疫情一直呈上升趋势, 有些地区呈现高速增长趋势^[1]。进入21

世纪, 我国性传播疾病发病率呈逐年上升趋势, 高危人群中性病, 尤其是梅毒的发病率居高不下, 疫情上升迅速^[2]。各行业均有梅毒患者, 以流动人口和餐饮娱乐业人员为主。2009年一项调查发现, 暗娼人群梅毒抗体阳性率最高达30.6%, 平均为2.4%; 男男性行为人群最高达31.2%; 吸毒人群最高达27.9%。

2 艾滋病流行状况

2.1 国外流行状况 2006年5月30日联合国艾滋病规划署(UNAIDS)发布的全球艾滋病流行最新数据显示: 截止至2005年底, 累计艾滋病感染者已达6500万例。撒哈拉以南的非洲地区是艾滋病的重灾区, 其感染率居全球首位; 北美、欧洲、澳大利亚和新西兰等经济相对发达地区现有艾滋病感染者156.5万。北美、欧洲和澳大利亚等国家以在同性恋人群中传播为主, 而在非洲、东南亚、加勒比海等国家, 则以异性传播为主。近年来, 因采取了有效的血液制品质控措施, 艾滋病已在很大程度上得到控制^[3]。

2.2 我国的流行状况 在我国, 艾滋病流行经历散发期、局部流行期、广泛流行期。据统计我国的艾滋病感染者例数增加幅度快, 从2001年开始疫情大幅上升, 2001年比2000年上升305.3%, 2003年新报告人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和艾滋病患者例数分别较2002年增加122.9%和495.3%。截至2011年底, 中国HIV感染者和艾滋病患者可以达到78万例,