

锌在人体病理性矿化灶中分布的地球化学讨论

孟繁露¹, 王长秋¹, 李艳¹, 鲁安怀¹, 梅放², 柳剑英²

(1. 造山带与地壳演化教育部重点实验室, 北京大学地球与空间科学学院, 北京 100871;

2. 北京大学医学部基础医学院病理学系, 北京 100083)

摘要: Zn 是人体必需的微量元素之一, 与疾病的发生发展关系密切。目前 Zn 在人体病理性矿化灶中的分布尚不明确。本文利用同步辐射 X 射线荧光分析和成像技术, 对乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺增生症、乳腺炎症、卵巢浆液癌、主动脉钙化和冠状动脉钙化等病灶中的矿化物共 28 例中的元素含量和分布进行了测试分析, 发现 Zn 与 Ca 在矿化灶中的分布总体一致, 部分区域此消彼长, 与 Sr-Ca 关系相似, 提示 Zn 进入(碳)羟磷灰石晶格占据 Ca 的位置。此外, 乳腺癌与乳腺良性病变中矿化灶的 Ca/Zn(摩尔浓度)值有显著差异($P < 0.01$)。乳腺癌矿化灶中 Zn 元素含量较高。

关键词: 微量元素; 同步辐射; 乳腺癌; 锌; 钙化

中图分类号: P579

文献标识码: A

文章编号: 1000-6524(2013)06-0789-08

A geochemical discussion on the distribution of zinc in the pathological mineralization of the human body

MENG Fan-lu¹, WANG Chang-qiu¹, LI Yan¹, LU An-huai¹, MEI Fang² and LIU Jian-ying²

(1. Key Laboratory of Orogenic Belts and Crustal Evolution, School of Earth and Space Sciences, Peking University, Beijing 100871, China; 2. Pathology Department, School of Basic Medical Science, Health Science Center of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: As one of the essential trace elements in human bodies, zinc has close relationship with the occurrence and development of diseases. Up till now, the distribution of zinc in pathological mineralization is still obscure. This paper focuses on the mineralization of breast cancer, fibroadenoma of breast, breast hyperplasia, breast inflammation, ovarian serous cancer, aortic calcification and coronary artery calcification, based on 28 cases. After the mineral separation process, the measurement of element content was carried out by using micro-area synchrotron radiation X-ray fluorescence (μ -SRXRF). μ -SRXRF mapping was also conducted to determine the distribution of zinc and calcium. The distribution of zinc in all the types of diseases studied is generally consistent with that of calcium, but shows opposite trend in some parts, similar to the Sr-Ca relationship. Therefore, Zn might occupy the place of Ca in the crystal lattices of (carbonate) hydroxyapatite. Besides, Ca/Zn (mM concentration) values of the mineralization in breast cancer is significantly different from those in breast benign lesions ($P < 0.01$), because the concentration of Zn in breast cancer is higher than that of breast benign lesions.

Key words: trace element; synchrotron radiation; breast cancer; zinc; calcification

Zn 是人体必需的微量元素之一, 是体内 80 多种酶的组成成分和激活剂。研究表明, Zn 与肿瘤的发生、发展具有密切关系(黄家琛, 2002; Prasad & Kucuk, 2002; Ho, 2004)。血锌水平和组织锌含量常被用

于肿瘤研究之中。成人体内含 Zn 约 2~3 g,不同部位含 Zn 量有所差异,例如,血红细胞携带的 Zn 是血清 Zn 含量的约 10 倍,癌症患者尿液 Zn 水平升高但癌组织 Zn 含量降低(Schwartz, 1975),因此对于局部 Zn 含量和分布的研究是必要的。

人体内广泛存在着与某些疾病相关的病理性矿化,其中一些对疾病的诊断和病理学研究具有重要价值(Tse *et al.*, 2008; Das, 2009)。此前的研究表明,乳腺病变、卵巢肿瘤和心血管系统中的钙化以(碳)羟磷灰石为主(Fandos-Morera *et al.*, 1988; Haka *et al.*, 2002; 王长秋等, 2009; 熊翠娥等, 2011a, 2011b; 朱梅倩等, 2011),其元素组成主要为 Ca、P、C、O 及少量的 Na,但其微量元素的组成和分布等信息鲜有提及,尤其是与癌症密切相关的 Zn 元素的分布规律和赋存状态尚未查明。

最近,Merlin 等(2012)利用等离子发射光谱仪(ICP)孟繁露等(2013)利用同步辐射光源 X 射线荧光分析(μ SRXRF)对卵巢浆液癌中矿化物进行了元素分析,结果均提示这些矿化物中含有 Zn 元素。尽管 Zn 在矿化中的含量通常不足 1%,但 X 射线荧光成像原位测试结果表明 Zn 和钙化的分布具有一定相关关系。而其他病理性矿化中 Zn 的分布规律尚不明确。深入研究人体病理性矿化灶中 Zn 的含量和分布特征,是对人体病理性矿化研究的重要补充。研究不同类型病变的矿化中 Zn 元素的分布规律,有助于理解矿化的发生发展以及与病变的关系,对疾病病理

过程的认识和诊疗具有理论意义和应用价值。

本文通过对乳腺病变、卵巢癌和心血管钙化等不同类型的病变中的矿化进行元素分析和成像,探究了 Zn 在人体病理性矿化灶中的分布规律,考察了 Zn 在不同病变矿化中的差异,并从地球化学角度讨论了 Zn 在矿化灶中的富集。

1 材料与方法

从北京大学医学部基础医学院病理学系收集具有明显钙化的乳腺癌 12 例、乳腺纤维腺瘤 8 例、乳腺增生症 9 例、乳腺炎症 7 例、卵巢浆液癌 6 例样品。从北京医院病理科收集主动脉钙化 7 例、冠状动脉钙化 6 例样品。用 Leica 超薄切片机对上述石蜡包埋样品块进行连续切片。对于每一例样品,取 1 张 4 μ m 薄片制成普通苏木素-伊红(HE)玻片,1 张 10 μ m 薄片置于 20 mm \times 20 mm 硅片上制成硅质薄片,用于原位观察。选取钙化较多的病例,将数张连续切片置于 1.5 mL 离心管中,进行分离处理。制样方法和步骤参见赵文雯等(2009)。

分离后的粉末样品(表 1)固定在两层 3M 胶带(3M 公司,美国)之间,在上海光源 BL15U 硬 X 射线站进行同步辐射光源 X 射线荧光分析(μ -SRXRF)测试,每个样品的数据采集时间为 100 s,数据采用 PyMca 4.4.0 软件进行标定和计算,用 PASW statistics 18 进行统计分析。

表 1 μ -SRXRF 测试的病例和样品统计表

Table 1 The numbers of cases and samples for μ -SRXRF test

	卵巢浆液癌	卵巢组织	乳腺增生症	乳腺炎症	乳腺癌乳腺	纤维腺瘤	主动脉钙化	冠状动脉钙化	总计
病例数	4	2	2	3	2	5	5	5	28
样品数	9	8	5	7	6	12	13	12	72

将部分硅质薄片上的样品转移至两层 Kapton 胶带之间,在同一线站利用荧光模式进行元素含量成像(μ SRXRF mapping)。X 射线能量为 17 keV,光斑大小约为 3.5 \times 12 μ m² 或 4 \times 4.5 μ m²,每个点的数据采集时间为 8 s。线站控制系统下采用 pviewer 软件进行分析,从而得到所选区域各个元素的分布图。

2 结果

2.1 Zn 在多种病变矿化灶中的存在

偏光显微镜下,7 种病变的 HE 染色切片中均可

观察到数量不等的深染矿化物,呈砂粒体(图 1a、1c、1e)或不规则状(图 1b、1d、1f)产出,正交偏光下全消光。

同步辐射荧光分析拟合图谱(图 2)和数据显示,7 种疾病中的矿化均含有 Zn 元素。

2.2 Zn 在不同病变矿化灶中的相对含量

由于元素的绝对含量会受到样品厚度不均匀的影响,故采用 Ca 和 Zn 摩尔浓度的比值对 μ SRXRF 的拟合数据进行分析,并绘制误差条形图(图 3)。

统计学单因素 ANOVA 分析显示,同一部位不同病变中矿化物的 Ca/Zn 可能有所差异。与乳腺增

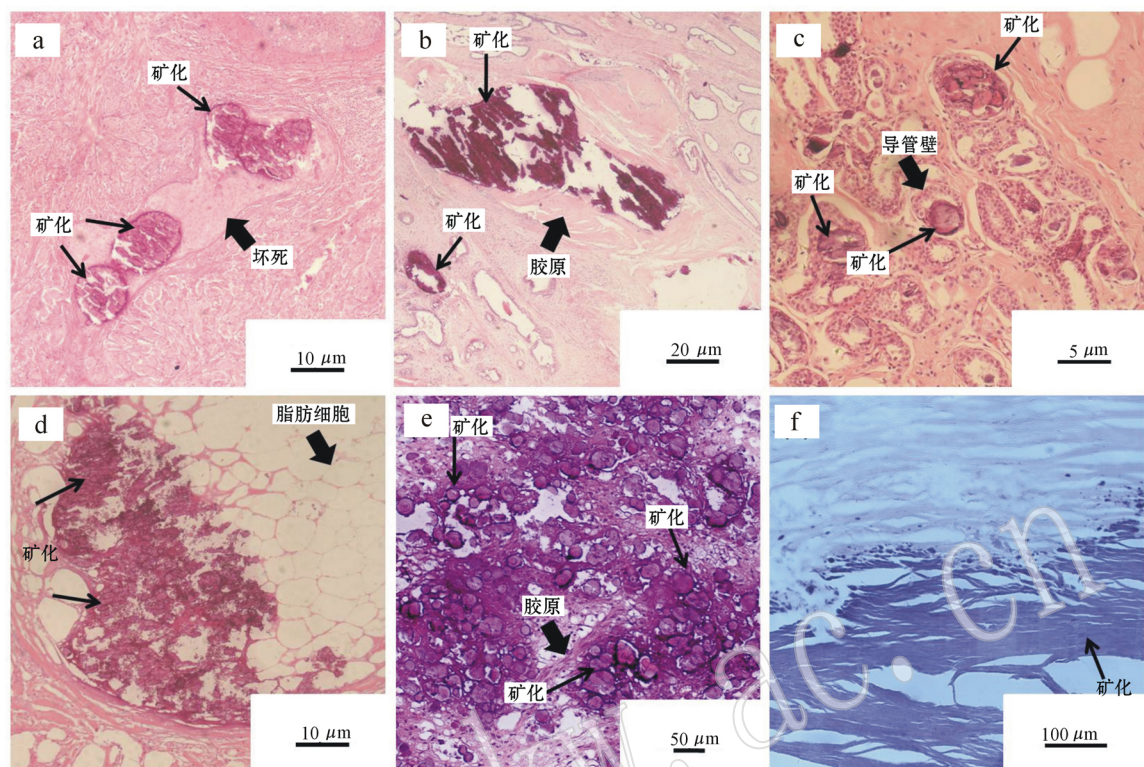


图1 人体病理性矿化灶 HE 染色切片照片

Fig. 1 Pathological mineralization in human bodies (HE)

a—乳腺癌; b—乳腺纤维腺瘤; c—乳腺增生症; d—乳腺炎症(脂肪坏死); e—卵巢浆液癌; f—主动脉钙化
a—breast cancer; b—fibroadenoma; c—hyperplasia; d—fat necrosis; e—ovarian serous cancer; f—aortic calcification

生症、乳腺炎症、乳腺纤维腺瘤 3 种乳腺良性病变相比,乳腺癌中钙化的 Ca/Zn 较低 ($P < 0.01$)。

不同部位病变中矿化物的 Ca/Zn 无明显规律。就良性病变而言,两种心血管系统钙化与 3 种乳腺良性病变矿化的 Ca/Zn 存在显著性差异 ($P < 0.01$)。而就恶性病变而言,卵巢浆液癌和乳腺癌中钙化无显著性差异 ($P > 0.1$)。

同一部位的矿化物和组织之间的 Ca/Zn 差异不明显。卵巢浆液癌中钙化与卵巢肿瘤组织的 Ca/Zn 差异不显著 ($0.05 < P < 0.1$)。

2.3 Zn 在矿化灶中的分布状态

从荧光成像结果(图 4)来看,在不同病变(乳腺纤维腺瘤、卵巢癌、主动脉钙化)的矿化中, Ca 与 Zn 的分布大体上是一致的。将 Ca 信号较强的部位视为矿化部位,这些部位 Zn 也呈现较强信号。而在非矿化区域, Zn 和 Ca 的信号均非常弱。由于受到样品厚度不均匀的影响,元素强度的差异不能直接反应元素绝对含量的差异。但通过 Ca 、 Zn 两种元素分布图的对比,可以发现 Ca 和 Zn 在强信号区域的分

布呈现负相关的关系。即在样品足够厚、矿化纯净的情况下,往往可以观察到 Ca 和 Zn 此消彼长的分布规律。对荧光成像数据进行了深入分析,将每一个像素点的 $\text{Zn}-\text{Ca}$ 、 $\text{Sr}-\text{Ca}$ 关系进行投图,显示 Zn 的计数值和 Ca 呈正相关,与 Sr 的分布规律相近(图 5)。

3 讨论

3.1 乳腺良恶性病变中 Zn 含量的差异

作为人体必需的元素之一, Zn 广泛存在于各种人体组织和骨骼中。上世纪 90 年代起,研究者利用多种方法对乳腺恶性肿瘤组织和正常组织中的微量元素进行了测定,包括全反射 X 射线光谱仪 (TXRF)、同步辐射 X 射线光谱仪 (SRXRF)、同步辐射 X 射线发射光谱 (SRIXE) 和仪器中子活化分析 (INAA)。尽管不同方法所测出的 Zn 的绝对含量不尽相同,但大部分研究表明,乳腺恶性肿瘤组织中 Zn 含量比乳腺正常组织中 Zn 含量高(表 2)。

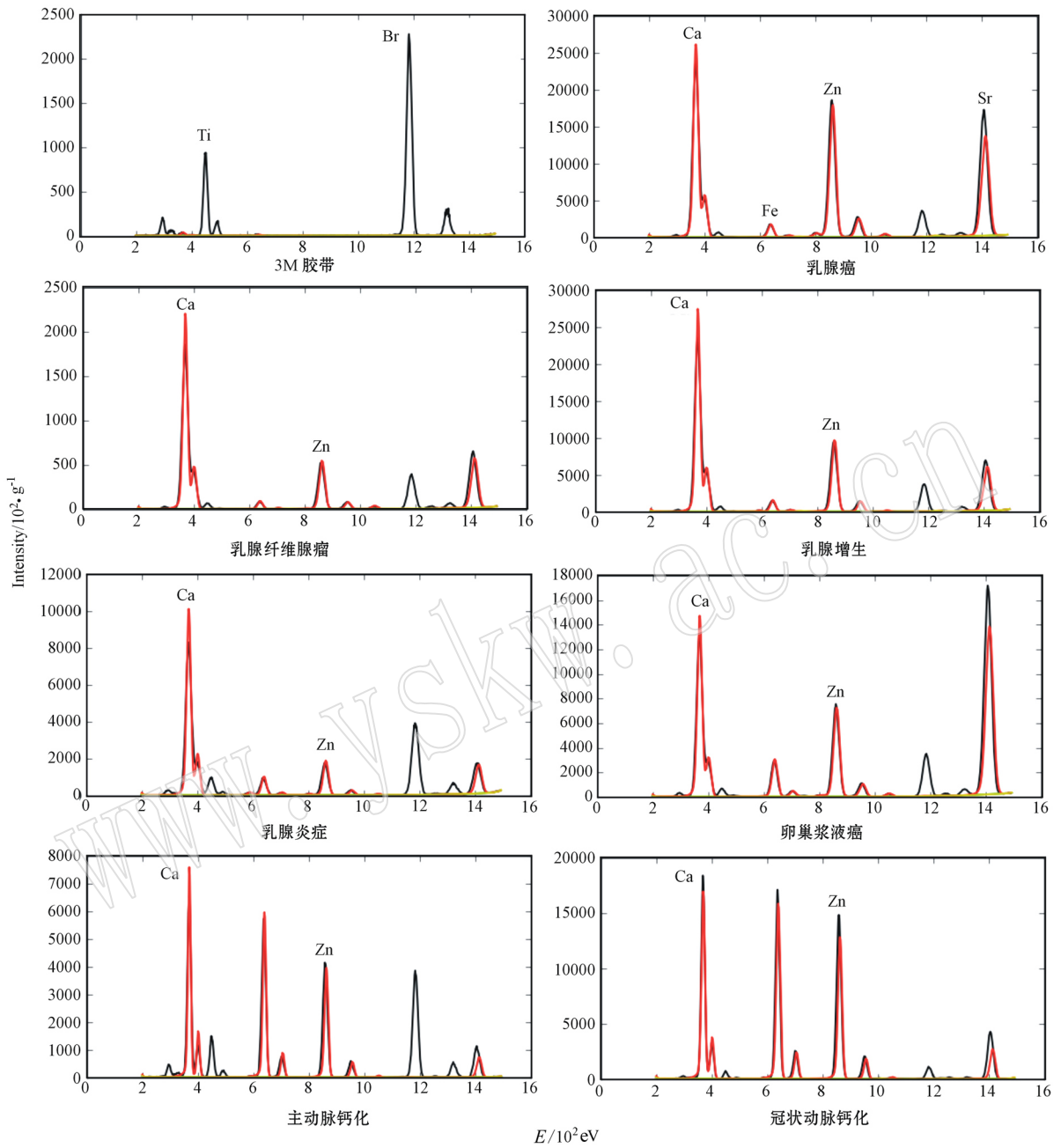


图 2 人体病理性矿化灶的 μ -SRXRF 元素分析(黑线: 测试结果; 红线: 拟合曲线)

Fig. 2 μ -SRXRF results of human pathological mineralization (black line: test result; redline: fit curve)

本文对乳腺病变钙化灶中的元素分析显示, 乳腺癌中钙化的 Ca/Zn (摩尔浓度) 明显比乳腺良性疾病变中钙化的 Ca/Zn 低 ($P < 0.01$)。这与乳腺癌组织中 Zn 含量较高相符合。此外, 这也提示矿化物和组织中的元素变化趋势一致, 卵巢浆液癌中钙化与卵巢肿瘤组织的 Ca/Zn 无显著性差异也表明了这一点。

3.2 Zn 在矿物中的存在状态

普遍认为, 晶体中类质同像现象的形成必须具备以下条件: ① 相互代替的原子(离子)大小相近; ② 离子化合物的电价总和平衡; ③ 相似的化学键性; ④ 适当的热力学条件。而 Zn 和 Ca 的离子半径相差较大, 分别为 0.74 \AA 和 0.99 \AA , 其 $(r_1 - r_2)/r_2$ 值大于 25%, 理论上只有高温条件下才能形成有限

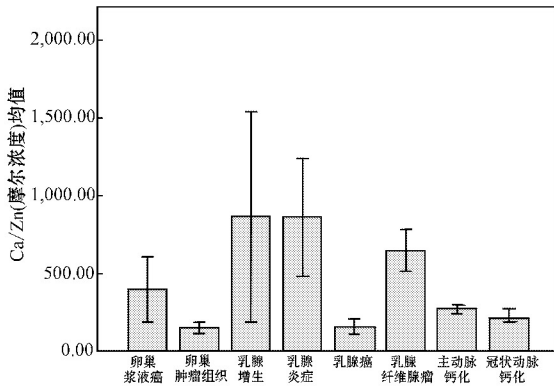


图 3 人体病理性矿化灶中钙化的 Ca/Zn(摩尔浓度)误差条形图

Fig. 3 Error bars of mean Ca/Zn (mM concentration) value in human pathological mineralization

的代换。加之 Zn 在地壳中的丰度不足 100×10^{-6} , Zn 在磷灰石结构中的存在往往被忽视, 只有少数研究报道了天然磷灰石中 Zn 的存在(陈振宇等, 2006)。

但很多研究表明, Zn 存在于生物矿化(Murray & Messer, 1981; Tvinnereim *et al.*, 1999)和病理性矿化(Bazin *et al.*, 2007, 2008)中。在生物医学材料的研究中, Ren 等(2009)用湿化学法、Li 等(2008)用水热法合成了含 Zn 羟基磷灰石(HAP), Kumar 等(2012)用沉淀法合成了 Zn 替代和 CO_3^{2-} 替代同时存在的 HAP。HAP 中 Ca 被 Zn 替换的过程也得到了实验研究。研究表明, Zn 可以占据生物磷灰石中的 Ca 空位(Matsunaga *et al.*, 2010), 尤其是 Ca2 位置(Tang *et al.*, 2009)。

本文进行荧光成像的所有病例均显示 Ca、Zn 的总体分布趋势一致, 在一些区域此消彼长, 提示类质同像的存在。此外, 由于 Sr 是磷灰石中最常见的 Ca 位替换元素之一, Zn-Ca 关系和 Sr-Ca 关系的一致性进一步提示 Zn 进入矿物晶格占据 Ca 的位置。Zn 在体内不断滞留、富集, 形成累积效应, 可能是 Zn 取代生物磷灰石中的 Ca 的重要影响因素之一(刘羽等, 2003)。但 Zn 对钙化的促进或抑制作用尚不明确(Yamaguchi *et al.*, 1987; Kanzaki *et al.*, 2000; Webster

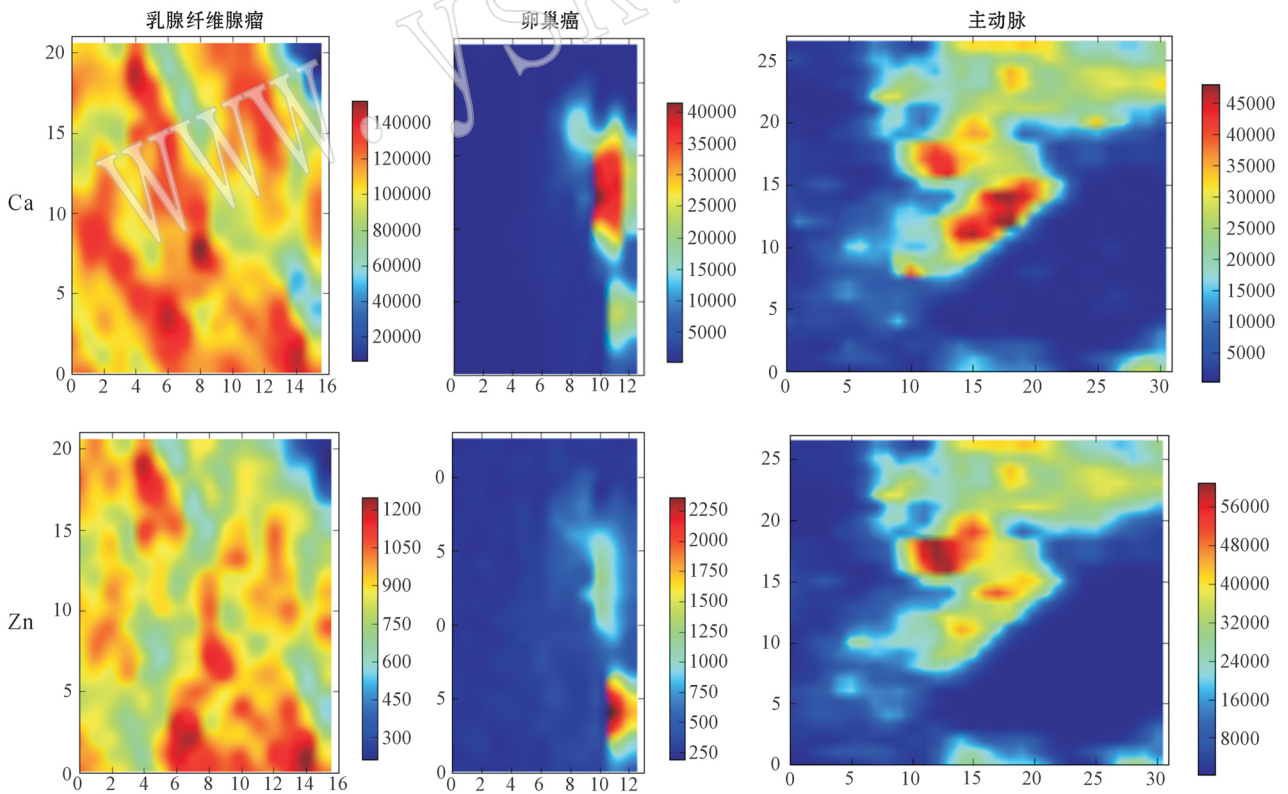


图 4 人体病理性矿化灶中 Ca、Zn 元素的 μ -SRXRF 分布图(横纵坐标: 采集点序号; 标尺: 信号强度)

Fig. 4 μ -SRXRF mapping results of Ca and Zn in human pathological mineralization (XY axis: numbers of collection points; scale: signal intensity)

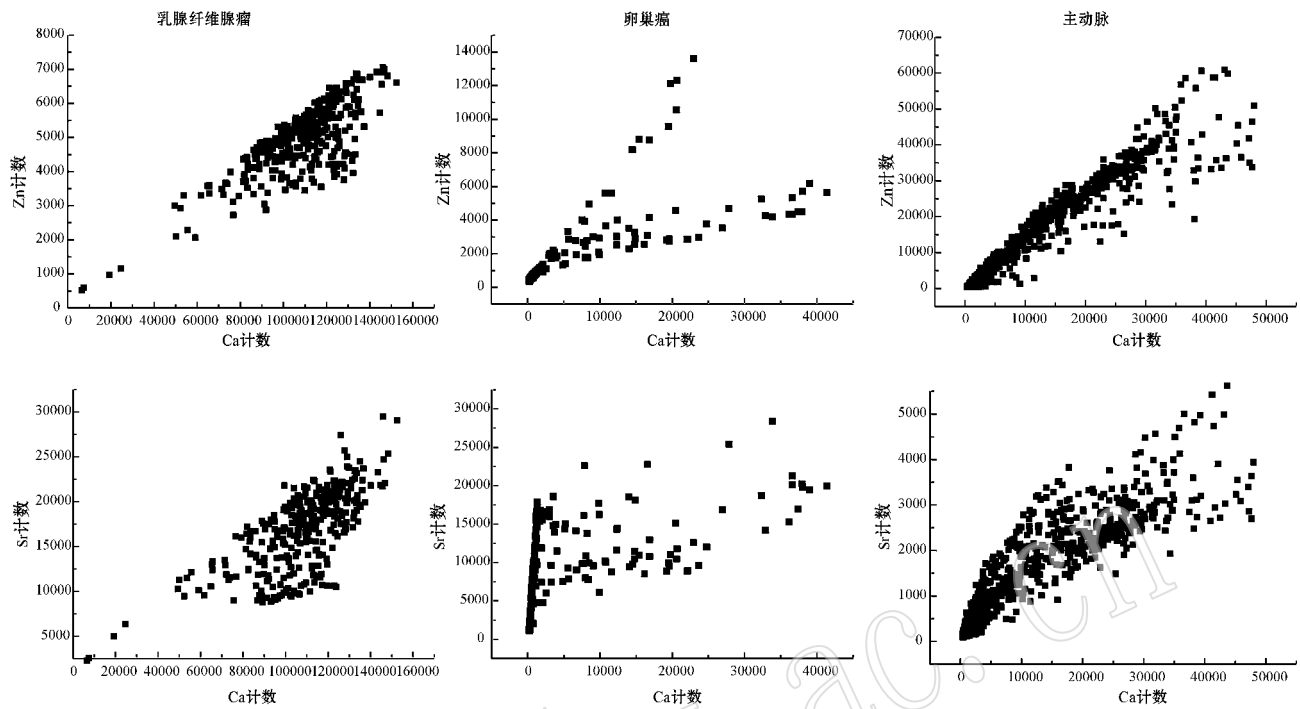


图 5 人体病理性矿化灶中 Zn-Ca (上) \ Sr-Ca (下) 的计数关系

Fig. 5 Relationship between the counts of Zn-Ca (upper), Sr-Ca (lower) in human pathological mineralization

表 2 文献中乳腺恶性肿瘤与正常组织的 Zn 含量

$\omega_B/10^{-6}$

Table 2 Literature review of zinc concentration in malignant and benign breast tissues

	TXRF ⁱ		SRXRF		SRIXE ^{ii,iii}				INAA ^{iv-vi}					
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B		
Zn	39	6	64	31	6.9	2.9	6.53	2.68	35.5	26.9	57	30	43.8	36.6

M: 乳腺恶性肿瘤组织; B: 正常乳腺组织; i: Magalhães *et al.*, 2006; ii: Geraki *et al.*, 2002; iii: Geraki *et al.*, 2004; iv: Ebrahim *et al.*, 2007; v: Garg *et al.*, 1990; vi: Ng *et al.*, 1993.

et al., 2002)。

4 结论

本文对人体乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺增生症、乳腺炎症、卵巢浆液癌、主动脉钙化和冠状动脉钙化 7 种疾病的矿化灶中的 Zn 元素分布进行了研究。结果表明 Zn 在上述疾病的矿化灶中均有分布，与 Ca 的分布大体上一致，但部分强信号区域呈现此消彼长的趋势。同步辐射 X 射线荧光分析结果指示，乳腺癌矿化灶中 Zn 的含量比乳腺良性病变矿化灶中的高，与良恶性组织中 Zn 含量变化趋势一致。尽管地质过程下无机磷灰石中 Zn 对 Ca 的替代并不常见，但人体病理性矿化等生物矿化灶中 Zn 可进入 (碳酸)羟基磷灰石晶格占据 Ca 的位置。

致谢 本研究的同步辐射荧光测试均在中国科学院上海应用物理研究所 BL15U 硬 X 射线站完成，在此表示衷心感谢。感谢北京医院病理科杨重庆大夫、于启大夫为本研究提供心血管钙化样品。

References

- Bazin D, Carpentier X, Traxer O, *et al.* 2008. Very first tests on SOLEIL regarding the Zn environment in pathological calcifications made of apatite determined by X-ray absorption spectroscopy[J]. *Journal of Synchrotron Radiation*, 15(5): 506~509.
- Bazin D, Chevallier P, Matzen G, *et al.* 2007. Heavy elements in urinary stones[J]. *Urological Research*, 35(4): 179~184.
- Chen Zhenyu, Zeng Lingsen, Liang Fenghua, *et al.* 2006. On the min-

- eral chemistry of apatite in eclogites from the CCSD main borehole and the geochemical behaviors of F, Cl, Sr and other elements in eclogites[J]. *Acta Geologica Sinica*, 80(12): 1 842~1 850(in Chinese with English abstract).
- Das D K. 2009. Psammoma body : a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor[J]. *Diagnostic Cytopathology*, 37(7): 534~541.
- Ebrahim A M, Eltayeb M A H, Shaat M K, *et al.* 2007. Study of selected trace elements in cancerous and non-cancerous human breast tissues from Sudanese subjects using instrumental neutron activation analysis[J]. *Science of the Total Environment*, 383: 52~58.
- Fandos-Morera A, Prats-Estevé M, Tura-Soteras J M, *et al.* 1988. Breast tumors : Composition of microcalcification[J]. *Radiology*, 169(2): 325~327.
- Garg A N, Weginwar R G and Sagdeo V. 1990. Minor and trace elemental contents of cancerous breast tissue measured by instrumental and radiochemical neutron activation analysis[A]. *Nuclear Analytical Methods in the Life Sciences*[C]. Humana Press, 485~496.
- Geraki K, Farquharson M J and Bradley D A. 2002. Concentrations of Fe, Cu and Zn in breast tissue : a synchrotron XRF study[J]. *Physics in medicine and biology*, 47(13): 2 327~2 339.
- Geraki K, Farquharson M J and Bradley D A. 2004. X-ray fluorescence and energy dispersive x-ray diffraction for the quantification of elemental concentrations in breast tissue[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 49(1): 99~100.
- Haka A S, Shafer-Peltier K E, Fitzmaurice M, *et al.* 2002. Identifying microcalcifications in benign and malignant breast lesions by probing differences in their chemical composition using Raman spectroscopy[J]. *Cancer Res.*, 62(18): 5 375~5 380.
- Ho E. 2004. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(10): 572~578.
- Huang Jiachen. 2002. Trace elements copper, zinc and tumor[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 7(1): 55~57(in Chinese).
- Kanzaki N, Onuma K, Treboux G, *et al.* 2000. Inhibitory effect of magnesium and zinc on crystallization kinetics of hydroxyapatite (0001) fac[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(17): 4 189~4 194.
- Kumar G S, Thamizhavel A, Yokogawa Y, *et al.* 2012. Synthesis, characterization and in vitro studies of zinc and carbonate co-substituted nano-hydroxyapatite for biomedical applications[J]. *Materials Chemistry and Physics*, 134(2): 1 127~1 135.
- Li M, Xiao X, Liu R, *et al.* 2008. Structural characterization of zinc-substituted hydroxyapatite prepared by hydrothermal method[J]. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, 19(2): 797~803.
- Liu Yu and Peng Mingsheng. 2003. Advances in the researches on structural substitution of apatite[J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 28(4): 413~415(in Chinese with English abstract).
- Magalhes T, Von Bohlen A, Carvalho M L, *et al.* 2006. Trace elements in human cancerous and healthy tissues from the same individual : a comparative study by TXRF and EDXRF[J]. *Spectrochimica Acta Part B : Atomic Spectroscopy*, 61(10): 1 185~1 193.
- Matsunaga K, Murata H, Mizoguchi T, *et al.* 2010. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite[J]. *Acta Biomaterialia*, 6: 2 289~2 293.
- Meng Fanlu, Wang Changqiu and Li Yan, 2013. Mineralogy of psammoma bodies in two ovarian tumor[J]. *Earth Science Frontiers*, 20(3): 154~160(in Chinese with English abstract).
- Merlin P S, Bohorquez P and Martínez-Cruz R. 2012. A study on inorganic elements in psammomas from ovarian & thyroid cancer[J]. *Indian Journal of Medical Research*, 135(2): 217~220.
- Murray E J and Messer H H. 1981. Turnover of bone zinc during normal and accelerated bone loss in rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 111(9): 1 641.
- Ng K H, Bradley D A, Looi L M, *et al.* 1993. Differentiation of elemental composition of normal and malignant breast tissue by instrumental neutron activation analysis[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 44(3): 511~516.
- Prasad A S and Kucuk O. 2002. Zinc in cancer prevention[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 21(3~4): 291~295.
- Ren F, Xin R, Ge X, *et al.* 2009. Characterization and structural analysis of zinc-substituted hydroxyapatites[J]. *Acta Biomaterialia*, 5(8): 3 141~3 149.
- Schwartz M K. 1975. Role of trace elements in cancer[J]. *Cancer Research*, 35(11 Part 2): 3 481~3 487.
- Tang Y, Chappell H F, Dove M T, *et al.* 2009. Zinc incorporation into hydroxyapatite[J]. *Biomaterials*, 30(15): 2 864~2 872.
- Tse G M, Tan P H, Cheung H S, *et al.* 2008. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions : a radio-pathologic correlation[J]. *Breast Cancer Research Treatment*, 110(1): 1~7.
- Tvinnereim H M, Eide R, Riise T, *et al.* 1999. Zinc in primary teeth from children in Norway[J]. *Science of the total environment*, 226(2): 201~212.
- Webster T J, Ergun C, Doremus R H, *et al.* 2002. Hydroxyapatite with substituted magnesium, zinc, cadmium, and yttrium. II. Mechanisms of osteoblast adhesion[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 59(2): 312~317.
- Wang Changqiu, Yang Ruochen, Lu Anhuai, *et al.* 2009. Mineralogy of psammoma bodies in human ovarian cancer[J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 28(6): 617~622(in Chinese with English abstract).
- Xiong Cui'e, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2011a. Mineralogical studies of calcification in inflammation and hyperplasia of breasts[J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 30(6): 1 014~1 020(in Chinese with English abstract).

- Xiong Cui'e, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.*. 2011b. A mineralogical study on calcification in fibroadenoma of breast[J]. *Acta Mineralogica Sinica*, 31(4):713~718(in Chinese with English abstract).
- Yamaguchi M, Oishi H and Suketa Y. 1987. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture[J]. *Biochemical Pharmacology*, 36(22):4007~4012.
- Zhao Wenwen, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.*. 2009. Mineralogy of psammoma bodies in papillary thyroid carcinoma[J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 28(6):623~628(in Chinese with English abstract).
- Zhu Meiqian, Li Yan, Lu Anhuai, *et al.*. 2011. Mineralogy of calcification in cardiovascular aortic atherosclerotic plaque[J]. *Acta Mineralogica Sinica*, 31(4):719~725(in Chinese with English abstract).

附中文参考文献

- 陈振宇, 曾令森, 梁凤华, 等. 2006. CCSD 主孔榴辉岩中磷灰石的

- 矿物化学特征及对榴辉岩中 F, Cl, Sr 等元素地球化学行为的影响[J]. *地质学报*, 80(12):1842~1850.
- 黄家琛. 2002. 微量元素铜、锌与肿瘤[J]. *实用癌症杂志*, 7(1):55~57.
- 刘羽, 彭明生. 2003. 磷灰石结构替换的研究进展[J]. *岩石矿物学杂志*, 22(4):413~415.
- 孟繁露, 王长秋, 李艳, 等. 2013. 两种卵巢肿瘤中砂粒体的矿物学研究[J]. *地学前缘*, 20(3):154~160.
- 王长秋, 杨若晨, 鲁安怀, 等. 2009. 人体卵巢癌中砂粒体矿化的矿物学研究[J]. *岩石矿物学杂志*, 28(6):617~622.
- 熊翠娥, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2011a. 乳腺炎症及增生病灶中钙化的矿物学研究[J]. *岩石矿物学杂志*, 30(6):1014~1020.
- 熊翠娥, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2011b. 乳腺纤维腺瘤病灶中钙化的矿物学研究[J]. *矿物学报*, 31(4):713~718.
- 赵文雯, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2009. 甲状腺乳头状癌中砂粒体矿物学研究[J]. *岩石矿物学杂志*, 28(6):623~628.
- 朱梅倩, 李艳, 鲁安怀, 等. 2011. 心血管动脉粥样硬化斑块钙化物矿物学特征研究[J]. *矿物学报*, 31(4):719~725.

www.yskw.ac.cn