

人体乳腺矿化集合体类型与临床相关性分析

张岩¹, 李艳¹, 程潇¹, 鲁安怀¹, 王长秋¹, 梅放², 柳剑英², 王大翠³

(1. 矿物环境功能北京市重点实验室, 北京大学, 北京 100871; 2. 北京大学医学部 基础医学院病理学系, 北京 100083; 3. 钟祥市人民医院病理科, 湖北 钟祥 431900)

摘要: 选取 123 例乳腺病理性矿化样品, 利用光镜、扫描电镜对乳腺矿化进行了微形貌分类研究, 并利用统计学方法探讨了乳腺矿化集合体类型与患者年龄、乳腺病变类型和癌变阶段的相关性。研究发现, 根据乳腺矿化在光学显微镜下的可分辨形态, 将其分为两种类型: 粒状集合体与块状集合体; 其中粒状集合体为小于 200 μm 的规则粒状钙化, 少部分有环带结构, 和有机组织结合紧密; 而块状集合体则为大于 200 μm 的片状钙化, 形状不规则。统计分析数据显示, 随年龄增加, 块状集合体出现病理比例增加, 粒状集合体出现病理比例减少, 敏感年龄分区界限为 50 岁; 粒状集合体在 50 岁以上和 50 岁以下患者中单独出现的概率分别为 24% 和 53%; 块状集合体在乳腺原位癌 (71.4%) 患者中占主导, 粒状集合体在乳腺纤维腺瘤 (64.5%) 患者中占主导。该研究可为未来乳腺癌的诊断提供基于乳腺矿化精细矿物学特征的辅助新方法。

关键词: 乳腺病变; 矿化集合体; 影像学; 癌变

中图分类号: P579

文献标识码: A

文章编号: 1000-6524(2019)06-0861-10

An analysis of the type of human breast mineralization aggregation and the clinical relevance

ZHANG Yan¹, LI Yan¹, CHENG Xiao¹, LU An-huai¹, WANG Chang-qiu¹, MEI Fang², LIU Jian-ying² and WANG Da-cui³

(1. Beijing Key Laboratory of Mineral Environmental Function, Peking University, Beijing 100871, China; 2. Pathology Department, School of Basic Medical Science, Health Science Center of Peking University, Beijing 100083, China; 3. Department of Pathology, People's Hospital of Zhongxiang, Hubei, Zhongxiang 431900, China)

Abstract: In this study, the authors chose 123 breast pathological mineralization samples and made a micro-morphology classification study using optical microscope as well as scanning electron microscope. Then, the relationships between the type of breast mineralization and the age of the patient as well as the type of breast lesion and the stage of cancer were discussed by using statistical methods. Based on the resolvable morphology under the optical microscope, the authors divided the mammary mineralization into two types: granular aggregates and massive aggregates; granular aggregates are regular granular calcifications less than 200 μm , with a few having rings. The band structure is tightly bound to the organic structure; the block aggregate is assembled by flaky calcification with the size more than 200 μm , and the aggregates' shape is irregular. Statistical analysis shows that, with the increase of age, the pathological proportion of the aggregates increases, while the pathological proportion of the granular aggregates decreases, and the sensitive age partition is 50 years old; the granular aggregates appear separately in patients

收稿日期: 2019-06-25; 接受日期: 2019-10-09; 编辑: 尹淑莘

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(41772033, 41272048)

作者简介: 张岩(1990-), 男, 博士研究生, 材料及环境矿物学专业, E-mail: zhangyan3506@163.com; 通讯作者: 鲁安怀(1962-), 教授, 研究方向: 环境矿物学, E-mail: ahlu@pku.edu.cn.

over 50 years old and under 50 years old. The probabilities are 24% and 53%, respectively; the mass aggregates are predominant in patients with breast carcinoma in situ (71.4%), and the granulating aggregates are predominant in patients with breast fibroadenomas (64.5%). This study can provide a new auxiliary method for the diagnosis of breast cancer based on the refined mineralogical feature of breast mineralization.

Key words: breast lesions; mineralized aggregates; iconography; cancerous

Fund support: National Natural Science Foundation of China(41772033, 41272048)

人体矿化可分为生理性矿化(功能性矿化)和病理性矿化。功能性矿化包括具有支撑人体结构功能的骨和具有咀嚼功能的牙齿等(Carlinfante *et al.*, 2003; Boskey *et al.*, 2007; Boonrungsiman *et al.*, 2012)。病理性矿化与多种人体疾病相关,医学上通常描述为钙化、钙沉着或结石(韩志江,2012),可出现在人体各个部位的病变中,包括脑膜瘤(杨若晨等,2008)、甲状腺癌(赵文雯等,2009)、乳腺癌(孟繁露等,2013)、卵巢癌(熊翠娥等,2011)、心血管疾病(朱梅倩等,2011)等,其中一些特殊结构矿化已成为医学影像学手段进行肿瘤诊断的重要辅助手段(Haka *et al.*, 2002; Stone and Matousek, 2008)。

乳腺中的矿化作为乳腺癌早期诊断的重要指标,在X射线检查、超声检测、CT和核磁共振中得到了充分的运用(Ling *et al.*, 2013)。其中乳腺X射线检查通过对乳腺微矿化的形态和分布进行系统的分类和界定,现已成为最重要的乳腺癌筛查项目(Gümüş *et al.*, 2013)。活检样品X光片中有矿化的病例诊断正确率高达99%,明显高于无矿化组的87%(Katsamenis *et al.*, 2012)。调查发现,该种手段在50岁以下年龄段中存在较高的漏诊率(67%),部分学者推测原因为50岁以下患者的肿瘤生长较快,未产生矿化(Tse *et al.*, 2008)。在乳腺X射线的微矿化形态观察及分布区域界定时,受制于常规X光检查的分辨率(Baker *et al.*, 2007),对于直径小于500 μm 的可疑矿化与乳腺病变的关系当前仍缺乏探讨。随着学界对于乳腺影像检查漏诊率进一步降低的需求,以及现代影像学检测仪器分辨率的不断提高与功能的不断完善,500 μm 以下可疑矿化物特征与乳腺病变的相关性则成为提高乳腺疾病早期检出率与诊断准确度的关键问题。

现代矿物学研究手段可在微纳尺度上对矿化物的形貌分布、化学组分和晶体结构进行精细研究。当前,针对人体矿化这一交叉领域的研究,前人已从医学或矿物学单一维度进行了深入系统的研究(Reinholz *et al.*, 2001; Cölfen, 2010; 崔福斋, 2012;

Cox *et al.*, 2012),在此基础上,将重要的医学指标年龄、疾病类型和肿瘤良恶性与矿物学500 μm 以下显微形貌分类统计数据相结合,可对乳腺疾病临床影响诊断数据进行更加科学完善的分类,以便为探究钙化在乳腺疾病中的成因以及为乳腺癌临床精细诊断提供依据。

本文通过矿物形态学研究手段,对乳腺增生症、乳腺炎症、乳腺纤维腺瘤以及乳腺癌等123例乳腺良、恶性疾病开展了组织矿化的分类研究,统计计算了不同矿化集合体形态在不同患者年龄、不同疾病类型以及不同癌变阶段的比率,探讨了不同类型矿化集合体形貌差异及其对乳腺疾病良恶性的指示意义,为未来乳腺疾病医学影像学精确诊断提供参考。

1 材料与方法

从北京大学第三医院和湖北钟祥人民医院病历库中所存的2010年1月至今的所有与钙化相关的乳腺标本(以下各章样品来源同此)筛选出乳腺矿化病例共123例,患者年龄分布从21岁到86岁不等,平均年龄为 50.0 ± 12.3 岁。其中乳腺癌77例(包括Tis期7例、T1期16例、T2期28例、T3期22例、其它4例无临床分期信息),乳腺纤维腺瘤31例,乳腺增生症8例,乳腺炎症7例。在TNM肿瘤分期标准中,Tis期代表原位癌,而乳腺浸润性癌可根据肿瘤大小划分为T1期(癌瘤长径 ≤ 2 cm)、T2期(癌瘤长径2~5 cm)和T3期(癌瘤长径 > 5 cm)。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 μm 薄片制成普通苏木素-伊红(HE)玻片,1张10 μm 薄片置于20 mm \times 20 mm硅片上制成硅质薄片,用于原位观察。利用北京大学物理学院场发射环境扫描电镜Quanta 200和北京大学地球与空间科学学院场发射环境扫描电镜Quanta 600进行二次电子像和背散射电子像观察,分辨率为3.5 nm。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)。病理科制备的苏木素-伊红染色切片(HE)中, 乳腺组织矿化物呈深染。

利用 JEM-2100F 高分辨透射电镜拍摄电子衍射图像, 选区大小约为 $200\text{ nm} \times 200\text{ nm}$, 使用 measureIT 软件对衍射环半径进行测量, 计算出晶面间距, 根据碳羟磷灰石(PDF#19-0272)或羟基磷灰石(PDF#09-0432)的标准晶面间距进行标定。在北京大学化学与分子工程学院利用 NICOLET iN10 MX 显微红外光谱仪对粉末样品进行透射模式的显微红外测试, 分辨率 4 cm^{-1} 。

通过光学显微镜(Nikon LV100 POL)对大量乳腺疾病病例的组织切片进行观察, 按以下标准对乳腺组织矿化进行分类分级。其中, 矿化程度分为 +/-(仅见极个别小的粒状矿化, 不超过 10 倍镜视域的 2%), +(可见少量散在粒状或不规则块状矿化, 可占 10 倍镜视域的 2%~10%), ++(可见较多量粒状或不规则块状矿化, 可占 10 倍镜视域的 10%~30%)及 +++(粒体或不规则块状矿化极其丰富, 可占 10 倍镜视域的 30%以上)4 级。

为考察矿化集合体类型与患者年龄、乳腺疾病类型以及癌变阶段的相关性, 利用 IBM SPSS Statistics 20 软件对样品数据进行了统计学分析。分析方法为描述性统计中的交叉表, 由于存在理论频数小于 5 的格子, 进行 Fisher 精确检验, 双侧精确 sig, 结果计为 p 。同步辐射 X 射线三维成像在北京同步辐射装置 4W1A-X 射线成像实验站进行。使用 AB 胶将样品固定在针尖上, 置于样品台上进行测试。采用大视场模式获取吸收衬度像, 测试能量为 8 keV, 分辨率 100 nm。数据采用 XMController 软件进行处理, 三维重构后导出逐帧图像、3D 动画和断层图像。

2 结果与分析

2.1 乳腺疾病矿化样品的病理组织切片分级

通过光学显微镜(Nikon LV100 POL)下 123 例乳腺疾病矿化样品的病理组织切片观察, 对乳腺组织矿化进行了分类分级。其中, 矿化集合体类型分为粒状、块状和两种混合 3 组(图 1): 粒状集合体为小于 $200\text{ }\mu\text{m}$ 的规则粒状钙化, 少部分有环带结构; 块状集合体为大于 $200\text{ }\mu\text{m}$ 的片状钙化, 或略小于 $200\text{ }\mu\text{m}$ 但形状非常不规则的钙化; 粒状块状混合集

合体, 可观察到两种集合体, 不限于同一视域。

2.2 乳腺疾病矿化集合体的物相组成

采用透射电子显微镜(TEM)和傅里叶变换显微红外光谱(FTIR)对分离出的矿化集合体粉末进行测试, 以确定人体乳腺组织矿化的矿物物相。结果(图 2)显示乳腺癌矿化、乳腺炎症矿化和乳腺增生症矿化的主要物相为碳羟磷灰石, 而乳腺纤维腺瘤矿化的主要物相为羟基磷灰石。这两种矿物物相的主要差别在于(112)等晶面的发育程度。此外, 也可观察到晶体在(002)方向上不同程度的择优取向, 即在各电子衍射图中呈现为弧形而非完整的衍射环, 在乳腺癌矿化中最明显, 在乳腺纤维腺瘤矿化中最不明显。

红外测试结果表明乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺炎症和乳腺增生症矿化中均含有碳羟磷灰石(图 3)。其中, $1\ 040\text{ cm}^{-1}$ 附近的最强峰代表 $\nu_3(\text{PO}_4^{3-})$, 即 PO_4^{3-} 的反对称伸缩振动吸收峰; 963 cm^{-1} 处的小吸收峰是 PO_4^{3-} 的对称伸缩振动吸收峰 $\nu_1(\text{PO}_4^{3-})$; $1\ 400\sim 1\ 500\text{ cm}^{-1}$ 和 $880\sim 870\text{ cm}^{-1}$ 分别代表 CO_3^{2-} 的 C—O 键不对称伸缩振动特征吸收峰 ν_3 和 CO_3^{2-} 面外弯曲振动峰 ν_2 ; $3\ 000\sim 3\ 600\text{ cm}^{-1}$ 的宽吸收峰是 OH 的伸缩振动峰; $2\ 850\sim 2\ 950\text{ cm}^{-1}$ 代表 $\nu_1(\text{HPO}_4^{2-})$; $1\ 662\text{ cm}^{-1}$ 附近是酰胺键—CONH—特征峰, 代表与矿物紧密结合的有机质。其中, 乳腺纤维腺瘤矿化中的 OH 伸缩振动峰较为显著, 而在其他矿化中的强度则明显低于碳酸根吸收峰。

2.3 矿化集合体扫描电镜下分类特征

粒状与块状集合体在扫描电子显微镜下的微形貌特征如图 4 所示。其中, 块状集合体较为致密(图 4a~4c), 内部无明显的特殊结构特征, 以不规则矿化为主, 集合体附近的胶原上可见明显的矿化小球(图 4b)。粒状集合体个体之间的排列则较为松散(图 4d~4f), 之间可见胶原纤维(图 d)相连。无论是块状集合体还是粒状集合体, 均无法观察到明显的单晶矿物, 表明其均为纳米矿物集合体。

从集合体个体结构特征来看, 粒状集合体具有明显的环带结构, 环带间隙由有机质填充(图 4d, 4e)。结合同步辐射 X 射线三维成像, 可以进一步确认在三维空间内具有环带结构的粒状集合体围绕一到两个核心从内到外生长(图 5)。平面吸收衬度像(图 5a)显示矿化颗粒中清晰的分层结构, 与光镜和扫描电镜下观察结果一致。将旋转测试获得的 721

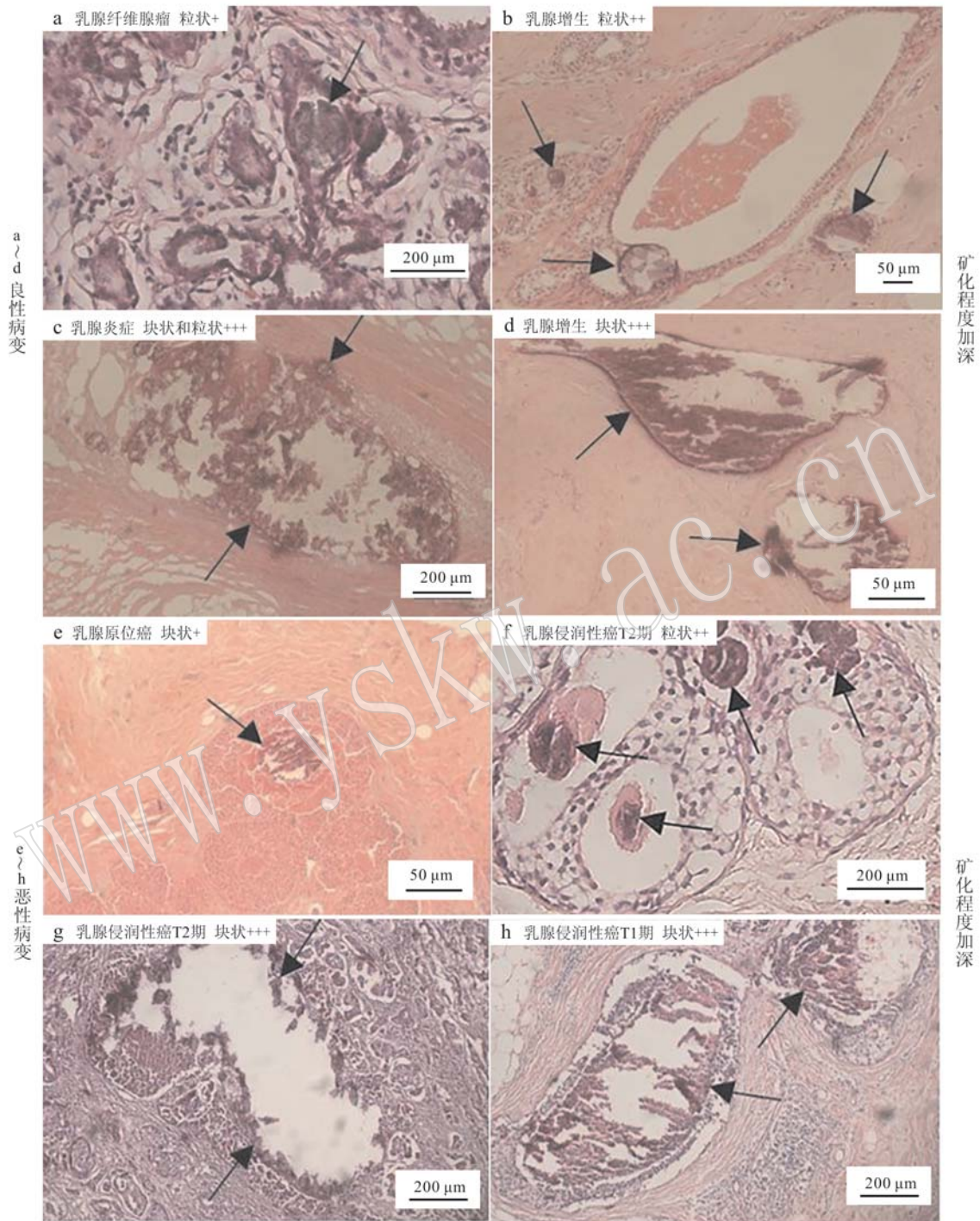


图 1 不同乳腺疾病中的不同类型、不同丰富程度的矿化
 Fig. 1 Different types and amounts of mineralization in different breast diseases

张平面图进行三维重构, 获得矿化颗粒的三维高分辨像(图 5b), 显示颗粒内部壳层在三维空间中的连续性。进一步可获得平行入射光方向的断层图(图 5c), 显示该颗粒内部有 2 个核心。由于该粒状

集合体有 2 个核心, 且外部壳层连续, 可知其由内向外出生长。此外, 三维高分辨像(图 5b)清晰地显示出有环带结构的粒状集合体各层之间由有机物进行连接。

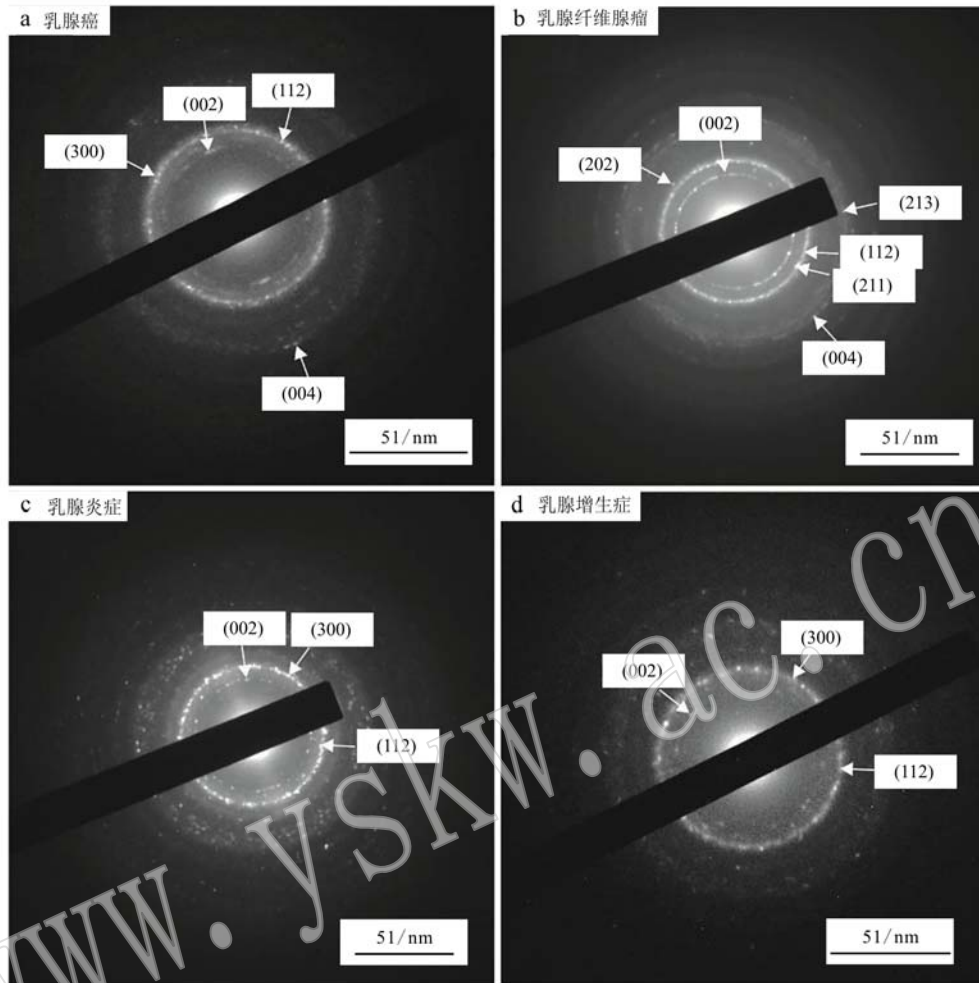


图 2 不同乳腺疾病矿化的选区电子衍射图

Fig. 2 Electron diffraction patterns of mineralization in different breast diseases

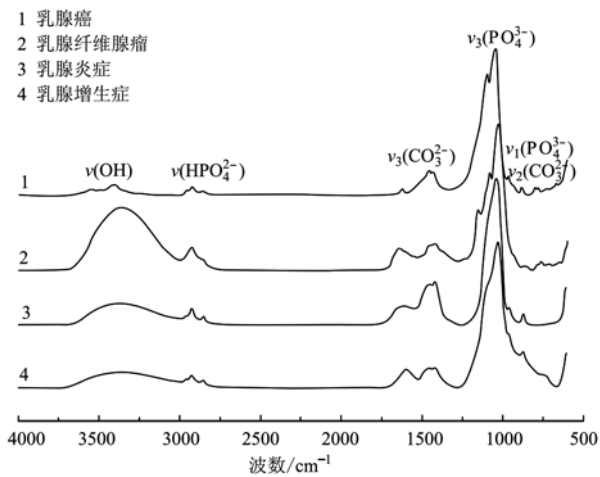


图 3 不同乳腺疾病矿化的傅里叶变换显微红外光谱

Fig. 3 Micro-FT-IR spectra of mineralization in different breast diseases

2.4 矿化集合体类型与患者年龄相关性

将患者年龄按照 ≤ 30 岁、 $31 \sim 50$ 岁、 $51 \sim 70$ 岁和 > 70 岁分为 4 个年龄组。统计分析结果(表 1)显示,30 岁以下年龄组中块状和粒状集合体占比分别为 33.3% 和 50%; $31 \sim 50$ 岁年龄组中块状和粒状集合体占比分别为 26.9% 和 53.7%; $51 \sim 70$ 岁年龄组中块状和粒状集合体占比分别为 56.4% 和 23.1%;70 岁以上年龄组中块状和粒状集合体占比分别为 63.6% 和 27.3%。各年龄组患者的乳腺组织矿化集合体类型差异具有显著性($p = 0.018, < 0.05$),随着年龄增加,块状集合体的出现概率增加,粒状集合体的出现概率减少,敏感分区年龄为 50 岁;粒状集合体在 50 岁以上和 50 岁以下患者中单独出现的概率分别为 24% 和 53%。在图 6 中可以更为直观地看出这一差异:50 岁以下患者的乳腺组织矿化以粒状集合体为主(72.6%),而 50 岁以上患者的乳腺组

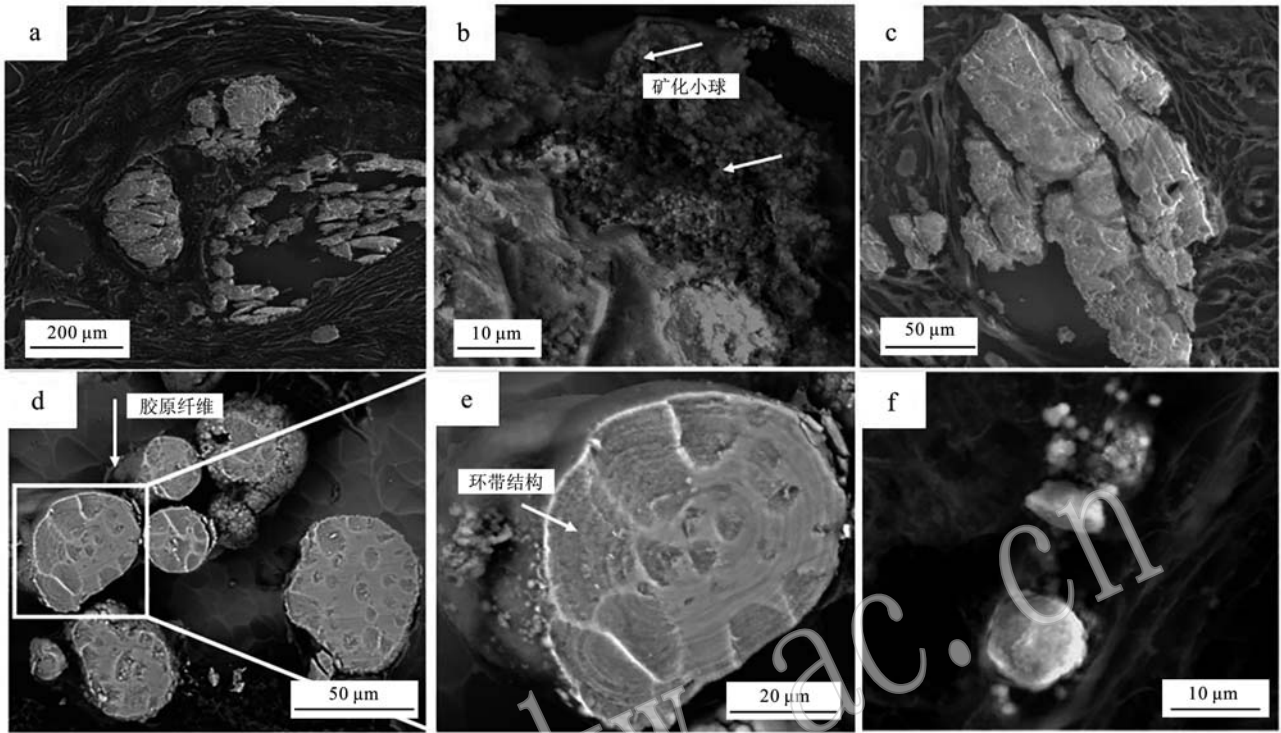


图4 电镜下的块状集合体(a~c)和粒状集合体(d~f)特征
 Fig. 4 ESEM images showing the morphology of granular aggregate (a~c) and mass aggregate (d~f)

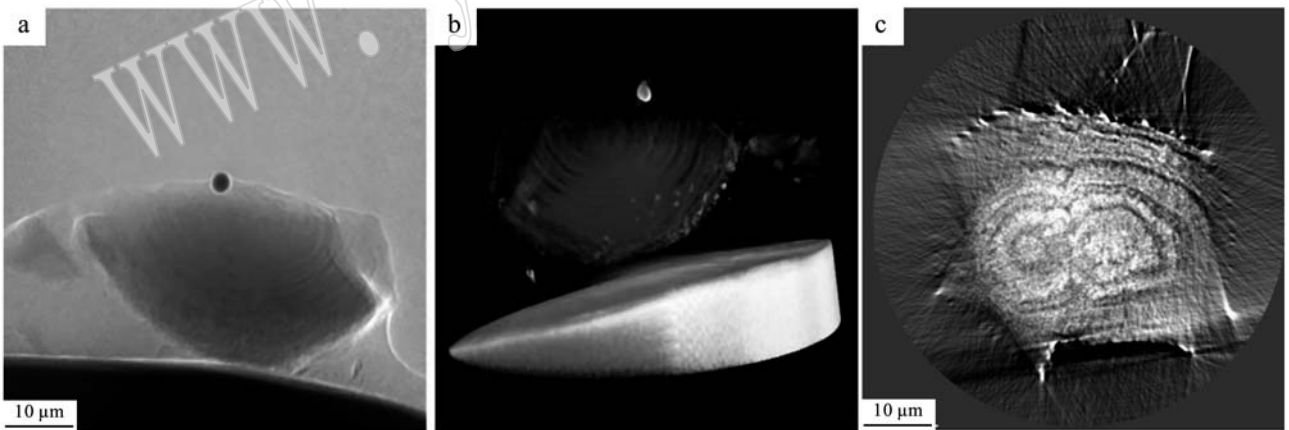


图5 人体乳腺微矿化的同步辐射光源 X 射线三维成像结果
 Fig. 5 Three-dimensional imaging results of breast cancer calcification
 a—垂直入射光方向的平面图; b—三维重构图; c—平行入射光方向的断层图
 a—the plane perpendicular to the incident ray; b—three-dimensional restructuring graph; c—section plane parallel to the incident ray

织矿化以块状集合体为主(76%)。

2.5 矿化集合体类型与乳腺疾病类型相关性

针对不同乳腺疾病类型病例中的乳腺组织矿化集合体类型进行统计学分析,结果(表2)显示乳腺癌中块状与粒状集合体分别占比46.8%与33.8%;

乳腺纤维腺瘤中块状与粒状集合体分别占比25.8%与64.5%;乳腺增生症中块状与粒状集合体分别占比37.5%与25.0%;乳腺炎症中块状与粒状集合体分别占比28.6%与42.9%。各矿化集合体类型在乳腺增生症、乳腺炎症、乳腺纤维腺瘤以及乳腺癌

表1 不同年龄组中乳腺组织矿化集合体类型的比较

Table 1 Comparison of types of breast mineralization among different age groups

年龄	块状		粒状		两种		合计	p 值
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%		
≤30岁	2	33.3	3	50.0	1	16.7	6	
31~50岁	18	26.9	36	53.7	13	19.4	67	
51~70岁	22	56.4	9	23.1	8	20.5	39	0.018
≥70岁	7	63.6	3	27.3	1	9.1	11	
合计	49	39.8	51	41.5	23	18.7	123	

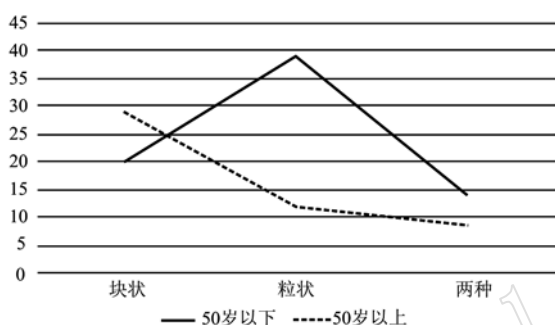


图6 不同年龄组中乳腺组织矿化集合体类型的比较

Fig. 6 Comparison of types of breast mineralization among different age groups

表2 不同乳腺疾病中乳腺组织矿化集合体类型的比较

Table 2 Comparison of types of breast mineralization among different age groups

乳腺疾病类型	块状		粒状		两种		合计	p 值
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%		
乳腺癌	36	46.8	26	33.8	15	19.5	77	$p=0.057$, 只考察 乳腺癌 和乳腺 纤维腺 瘤 $p=$ 0.016
乳腺纤维腺瘤	8	25.8	20	64.5	3	9.7	31	
乳腺增生症	3	37.5	2	25.0	3	37.5	8	
乳腺炎症	2	28.6	3	42.9	2	28.6	7	
合计	49	39.8	51	41.5	23	18.7	123	

患者中的分布无显著差异性($p = 0.057, > 0.05$)。仅考察108例乳腺肿瘤,即乳腺癌(恶性)和乳腺纤维腺瘤(良性)两个疾病类型组,则矿化集合体类型差异显著($p = 0.016, < 0.05$)。在图7中可以更为直观地看出这一差异:乳腺癌患者中粒状集合体单独出现的概率(33.8%)远远低于乳腺纤维腺瘤患者中粒状集合体单独出现的概率(64.5%);乳腺癌中出现矿化灶的概率较良性病变中多;在乳腺癌中不同矿化集合体类型分布无明显差异。

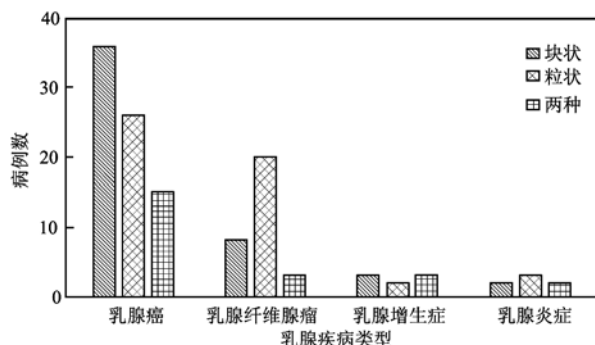


图7 不同乳腺疾病中矿化集合体类型的比较

Fig. 7 Comparison of types of breast mineralization in different breast diseases

2.6 矿化集合体类型与癌变阶段相关性

针对不同癌变阶段病例中的乳腺组织矿化集合体类型进行统计学分析,结果(表3)显示乳腺原位癌(Tis期)中块状集合体占比71.4%,粒状集合体占比为0;乳腺浸润性癌T1期中块状与粒状集合体占比分别为18.8%与43.8%;乳腺浸润性癌T2期中块状与粒状集合体占比分别为60.7%与21.4%;乳腺浸润性癌T3期中块状与粒状集合体占比分别为36.4%与54.5%。乳腺原位癌(Tis期)和乳腺浸润性癌T1、T2、T3期患者的乳腺组织矿化程度差异具有显著性($p = 0.008, < 0.05$)。在图8中可以更为直观地看出这一差异:所有乳腺原位癌矿化均出现了块状集合体(100%),T2期病例中乳腺组织矿化块状集合体的出现概率也较高,为78.6%。相对而言,T1和T3期病例中矿化中块状集合体出现的概率明显降低,分别占56.2%和45.5%。粒状集合体在T3期病例中单独出现的概率最高,为54.5%。此外值得关注的是,乳腺原位癌病例中不存在仅含有粒状矿化集合体的情况。

表3 不同癌变阶段乳腺组织矿化集合体类型的比较

Table 3 Comparison of types of breast mineralization among different cancer stages

乳腺疾病类型	块状		粒状		两种		合计	p 值
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%		
Tis期	5	71.4	0	0.0	2	28.6	7	
T1期	3	18.8	7	43.8	6	37.5	16	
T2期	17	60.7	6	21.4	5	17.9	28	0.008
T3期	8	36.4	12	54.5	2	9.1	22	
合计	33	45.2	25	34.2	15	20.5	73	

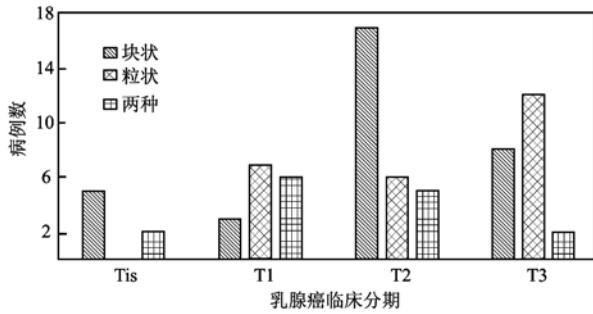


图8 不同癌变阶段乳腺组织矿化程度的比较

Fig. 8 Comparison of types of breast mineralization among different cancer stages

3 讨论

3.1 块状与粒状集合体形貌差异

影像学上主要通过钙化的形态和分布对乳腺钙化进行分类。例如：可疑钙化细线样或细线样分支状钙化描述为细而不规则线样钙化，直径小于 500 μm ，常不连续，有时也可见分支状，提示钙化是由于被乳腺癌侵犯在导管腔内形成，其恶性的阳性预测值约为 70%，乳腺影像数据报告系统中分类应为高度可疑恶性但不肯定，建议进行活检(中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，2015)。病理学上，将具有环带的尺寸较小的钙化颗粒称为砂粒体，导管坏死中成片的钙化称为坏死性钙化。然而这两种钙化的分类并不能囊括所有乳腺组织钙化的形态，对于一些微小钙化，由于其环带结构十分模糊，并不符合砂砾体钙化的定义，而大部分尺寸较大的钙化并不与坏死组织直接接触也无法确定其坏死成因，因而不适于统称为坏死型钙化。医学影像学上对于钙化的最小尺寸界定标准直径 500 μm ，医学影像学上未关注的微小钙化在光镜和电镜下需要进一步细分。

结合光镜和扫描电镜的观察可以发现，块状集合体较为致密，内部无明显的特殊结构特征，与胶原纤维联系紧密。块状集合体附近，钙化小球分布较密集；而远离块状集合体的部位，钙化小球分布较稀疏。块状集合体边缘由钙化小球堆积而成。成堆的钙化小球间被絮状物充填，整体形态已接近块状钙化，但比较松散。钙化小球直径约在 0.1 ~ 5 μm 之间，依附胶原纤维生长。最初观察到钙化小球分散并被胶原纤维包围。在粒状集合体中，小球形颗粒最终形成致密聚集体，而在块状集合体中观察到的

小球形颗粒则相对松散地沉积在矿化和周围组织之间的边界处，相对而言，良性组织中块状集合体和粒状集合体的表面比恶性中的表面更平滑。

块状与粒状集合体宏观的形貌差异一定对应着微观的矿物组分及结构差异，但在本文中通过对人体乳腺组织微矿化的物相组成进行分析，发现乳腺癌、乳腺炎症和乳腺增生症矿化的主要物相均为碳羟磷灰石 $\text{Ca}_5[\text{PO}_4, \text{CO}_3]_3(\text{OH})(\text{CHA}, \text{PDF}\#19-0272)$ ，而乳腺纤维腺瘤矿化的主要物相为羟基磷灰石 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})(\text{HA}, \text{PDF}\#09-0432)$ ，但这两种物相极为相似，其结构上的差异主要由于碳酸根的替代量不同而产生，不同矿物集合体之间并未出现结构上的明显不同。

3.2 矿化集合体类型对乳腺病变良恶性的指示意义

在病理学观察实践中，人体乳腺组织矿化的形态和尺寸的确呈现出一定的差异性，对其中规律的揭示，有利于对病理学诊断提供参考。在文中的分类体系下，可以看出矿化集合体类型与患者年龄、乳腺疾病类型、癌变阶段存在一定相关性，总结于表 4 中。

表 4 矿化集合体类型与患者年龄、病变类型的统计对应关系

Table 4 The statistical corresponding relationship between the type of mineralization aggregation and the patient's age as well as the pathological type

矿化集合体类型	患者年龄	乳腺肿瘤类型
块状集合体	>50 岁	乳腺癌 Tis、T2 期
粒状集合体	≤50 岁	乳腺纤维腺瘤，乳腺癌 T1、T3 期

结合钙化的形貌特征可以判断，大部分块状集合体均一致密，应是钙化的最终产物，且会随着沉积时间的持续钙化物尺寸不断增大，因此该类矿化集合体在 50 岁以上患者中出现概率较高，但部分坏死型钙化也会出现短时间的大量钙化堆积，因而块状集合体在低年龄患者群体中也会出现。乳腺纤维腺瘤中胶原纤维十分丰富，大量矿化小球在胶原上生长，而小球附近的胶原又发生矿化作用，后矿化生成的小球在较早生成的小球上生长，随着时间的推移，堆积形成了较大的砂粒体颗粒，因而产生块状集合体的概率较低。数据结果与上述分析也较为吻合，块状集合体更多地出现在 50 岁以上患者中(58%)，在乳腺原位癌(71.4%)和乳腺浸润性癌 T2 期(60.7%)患者中占主导，而粒状集合体更多地出现

在50岁以下患者中(53.4%),在乳腺纤维腺瘤(64.5%)和乳腺浸润性癌T1期(43.8%)、T3期(54.5%)患者中占主导。这一辅助诊断标准在病理学诊断中极易推广使用。在诊断实践中,如果块状集合体出现在50岁以下的患者中,则其患乳腺癌的概率更高,且为乳腺原位癌(Tis)或乳腺浸润性癌T2期可能性大。此外,由于乳腺原位癌病例中不存在仅含有粒状矿化集合体的情况(表3),因此仅观察到粒状矿化集合体时,所患癌症为浸润性癌可能性大。这一结果对乳腺癌病理学诊断提供了全新的可行性方法,可起到重要的辅助诊断作用。

乳房X射线照相术是早期发现乳腺癌的最有效筛查方法。美国食品药品监督管理局鼓励女性做到根据筛查指南或医师建议,定期接受乳房X射线照相检查,相对来讲,肿瘤早期是最容易治疗的阶段。但乳房X射线照相术在普查过程中,40~49岁妇女的生存没有得到改观,而50~60岁的妇女确能明显受益于乳房X射线照相术普查。医学上普遍认为这是由于年轻女性的肿瘤生长较快导致的(张安秦等,2000),本文的研究可以较为合理的解释这一现象,乳腺X射线的分辨率只能识别100 μm以上的钙化,主要集中在块状集合体这一区域,从表4中可以看到块状集合体主要出现在50岁以上患者中,占比高达(58%),因此在这一年龄区间乳房X线普查具有极高的敏感性,漏诊率较低。而在发生乳腺纤维腺瘤以及乳腺癌的年轻患者中(小于50岁),虽然病变过程中也出现了钙化,但钙化以粒状集合体为主(53.4%),影像学手段无法识别,因此乳房X射线检查的敏感性较差,漏诊率较高。

4 结论

选取乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺增生症、乳腺炎症共123例乳腺钙化样品,重点探讨了乳腺矿化集合体类型与患者年龄,患者乳腺病变类型和癌变阶段的关系。其中块状集合体更多地出现在50岁以上患者中(58%),在乳腺原位癌(71.4%)和乳腺浸润性癌T2期(60.7%)患者中占主导;粒状集合体更多地出现在50岁以下患者中(53.4%),在乳腺纤维腺瘤(64.5%)和乳腺浸润性癌T1期(43.8%)、T3期(54.5%)患者中占主导;乳腺原位癌中不存在仅含有粒状集合体的情况,观察到粒状矿化集合体时,所患癌症为浸润性癌可能性大。本研究可为未

来乳腺癌的诊断提供基于乳腺矿化精细矿物学特征的辅助新方法。

References

- Baker R, Matousek P, Ronayne K L, *et al.* 2007. Depth profiling of calcifications in breast tissue using picosecond Kerrgated Raman spectroscopy[J]. *Analyst*, 132(2): 48 ~ 53.
- Boonrungsiman S, Gentleman E, Carzaniga R, *et al.* 2012. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(35): 14 170 ~ 14 175.
- Boskey A L. 2007. Mineralization of bones and teeth[J]. *Elements*, 3(6): 385 ~ 391.
- Carlinfante G, Vassiliou G, Svensson O, *et al.* 2003. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma[J]. *Clinical and Experimental Metastasis*, 20(5): 437 ~ 444.
- China Anti-Cancer Association Breast Cancer Professional Committee. 2015. China anti-cancer association breast cancer diagnosis and treatment guidelines and regulations (2015 edition) [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 25(9): 701 ~ 703 (in Chinese with English abstract).
- Cölfen H. 2010. Biomineralization: a crystal-clear view[J]. *Nature materials*, 9(12): 960 ~ 961.
- Cox R F, Hernandez-Santana A, Ramdass S, *et al.* 2012. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation[J]. *British Journal of Cancer*, 106(3): 525 ~ 537.
- Cui Fuzhai. 2012. Biomineralization[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 265 ~ 326.
- Gümüş H, Mills P, Fish D, *et al.* 2013. Breast microcalcification: Diagnostic value of calcified and non-calcified cores on specimen radiographs[J]. *The Breast Journal*, 19(2): 156 ~ 161.
- 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 Research*, 62(18): 5 375 ~ 5 380.
- Han Zhijiang. 2012. The value of calcification in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules by ultrasound and CT[J]. *Chinese Journal of Clinical Medical Imaging*, 23(9): 648 ~ 650 (in Chinese with English abstract).

- Katsamenis O L, Karoutsos V, Kontostanos K, *et al.* 2012. Microstructural characterization of CPPD and hydroxyapatite crystal depositions on human menisci[J]. *Crystal Research and Technology*, 47(11): 1 201 ~ 1 209.
- Ling H, Liu Z B, Xu L H, *et al.* 2013. Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer [J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 9(2): 139 ~ 145.
- Meng Fanlu, Wang Changqiu, Li Yan, *et al.* 2013. Mineralogy of sand mitochondria in two ovarian tumors[J]. *Geoscience*, 20(3): 154 ~ 160(in Chinese with English abstract).
- Reinholz G G, Getz B and Spelsberg T C. 2001. Inhibition of human osteoblast proliferation and mineralization by breast cancer cell-derived paracrine factors [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 69(3): 571 ~ 572.
- Stone N and Matousek P. 2008. Advanced transmission Raman spectroscopy: A promising tool for breast disease diagnosis[J]. *Cancer Research*, 68(11): 4 424 ~ 4 430.
- Tse M T, 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 and Treatment*, 110(1): 1 ~ 7.
- Xiong Cui'e, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2011. Mineralogy of calcification in breast fibroadenoma lesions[J]. *Acta Mineralogica Sinica*, 31(4): 713 ~ 718(in Chinese with English abstract).
- Yang Ruochen, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2008. Study on sand mineralization in meningioma[J]. *Geoscience Frontiers*, 15(6): 44 ~ 53(in Chinese with English abstract).
- Zhang Anqin, Wang Qi, Lin Hong, *et al.* 2000. Evaluation of early breast cancer imaging diagnosis [J]. *Proceedings of National Cancer Conference*[C]. *China Anti-Cancer Association*, 346 ~ 348(in Chinese with English abstract).
- Zhao Wenwen, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2009. Study on mineralogy of granulosa in papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Rock Mineralogy*, 28(6): 623 ~ 628(in Chinese with English abstract).
- Zhu Meiqian, Li Yan, Lu Anhuai, *et al.* 2011. Study on mineralogical characteristics of calcification of cardiovascular aortic atherosclerotic plaque[J]. *Chinese Journal of Mineralogy*, 31(4): 719 ~ 725(in Chinese with English abstract).

附中文参考文献

- 崔福斋. 2012. 生物矿化[M]. 北京: 清华大学出版社, 265 ~ 326.
- 韩志江. 2012. 钙化征在超声及 CT 鉴别甲状腺良恶性结节中的价值 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 23(9): 648 ~ 650.
- 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.
- 熊翠娥, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2011. 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.
- 杨若晨, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2008. 脑膜瘤中砂粒体矿化研究[J]. *地学前缘*, 15(6): 44 ~ 53.
- 张安秦, 王 颀, 林 红, 等. 2000. 早期乳腺癌影像学诊断的评价 [A]. *全国肿瘤学术大会论文集*[C]. *中国抗癌协会*, 346 ~ 348.
- 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.
- 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 2015. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版) [J]. *中国癌症杂志*, 25(9): 701 ~ 703.
- 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.