

# 甲状腺乳头状癌中砂粒体矿物学研究

赵文雯<sup>1</sup>, 王长秋<sup>1</sup>, 鲁安怀<sup>1</sup>, 张波<sup>2</sup>, 柳剑英<sup>2</sup>, 梅放<sup>2</sup>

(1. 北京大学 造山带与地壳演化教育部重点实验室, 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:** 砂粒体矿化对诊断甲状腺乳头状癌具有高度的特异性, 对其矿物成分及形成机理的分析有望对研究肿瘤的发生发展过程提供辅助信息。本文以甲状腺乳头状癌中的同心层状砂粒体矿化作为研究对象, 采用偏光显微镜、环境扫描电镜及其能谱、傅立叶变换红外光谱、电子探针和高分辨透射电子显微镜, 对原位和分离处理样品的表面形貌、结构和矿物成分进行了观察测试。研究结果表明, 甲状腺乳头状癌中砂粒体是由纳米尺寸的粒状、短柱状碳羟磷灰石及一些无定形低 Ca/F(原子分数, 下同)的磷酸钙矿物混合组成, 砂粒体的同心层状构造具有微胶粒成因的特征, 是结构和成分不同的直接反映, 砂粒体中 Ca、P 及 Ca/P 的分布具有从外向内逐渐升高的趋势。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌; 砂粒体; 同心层状构造; 磷酸钙矿物

中图分类号: P736.1; P579

文献标识码: A

文章编号: 1000-6524(2009)06-0623-06

## Mineralogy of psammoma bodies in papillary thyroid carcinoma

ZHAO Wen-wen<sup>1</sup>, WANG Chang-qiu<sup>1</sup>, LU An-huai<sup>1</sup>, ZHANG Bo<sup>2</sup>, LIU Jian-ying<sup>2</sup> and MEI Fang<sup>2</sup>

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

**Abstract:** The mineralization of the psammoma body has a high specificity in diagnosing papillary thyroid carcinoma, and an analysis of its mineral composition may provide some support information on the origin and development of the disease. Focusing on the concentric lamellated calcified bodies in papillary thyroid carcinoma, the authors used ESEM, EDAX, EPMA, FTIR and HRTEM to investigate the morphology, structure and mineral composition of the sample. The results show that the concentric lamellated structure has genetic characteristics of micromicellae, and that the psammoma bodies are composed of nano-size carbon hydroxyapatite and some amorphous calcium phosphates with relatively low values of Ca/P(At%). The Ca, P and Ca/P(At%) in the psammoma body have an increasing tendency inwards.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma; psammoma body; concentric lamellated structure; calcium phosphate

甲状腺位于人体颈前区、喉结下方、气管两侧, 是人体重要的内分泌器官, 承担着人体摄取和存储碘的功能, 同时合成和分泌影响细胞代谢、胎儿和婴幼儿发育等功能的甲状腺素。甲状腺癌的发病率在世界范围内呈上升趋势, 有文献报道 (McNeil, 2006) 近十年来发病人数急剧增加, 如今已成为常见的恶性肿瘤之一, 约占全身恶性肿瘤的 1.00%~4.42%, 占头颈部恶性肿瘤发病率的首位 (石巨磊, 2008)。

随着生物矿化研究的快速发展, 人体组织矿化也逐渐引起医学、矿物学、材料学、结晶学和生物化学等多学科科学者的广泛关注 (杨若晨等, 2006)。一些高发疾病 (如乳腺癌、脑膜瘤、心血管系统疾病等) 中普遍存在鲜为人知的病理性矿化, 不同类型的矿化可能提示疾病的起源和发展过程, 有些特殊类型的矿化已被作为恶性肿瘤的诊断标志 (Sorbe and Frankendal, 1982; Frappart *et al.*, 1984; Lanyi, 1985; Adelaida *et*

收稿日期: 2009-09-08; 修订日期: 2009-10-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (40872196)

作者简介: 赵文雯 (1984-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 环境矿物学, E-mail: jezw@126.com; 通讯作者: 王长秋, E-mail: cqwang@

*al.*, 1988; Jose *et al.*, 1991)。影像学显示的钙化病灶对甲状腺癌的临床诊断有重要的指导意义,微小钙化对诊断甲状腺癌有高度的特异性,特别是对甲状腺乳头状癌(Shapiro, 2006),诊断率最高可达 100%(Kwak *et al.*, 2007)。甲状腺乳头状癌中的微钙化体经常具有同心层状结构(Dilip *et al.*, 2004, 2008),但是尚未见对此类矿化矿物成分的系统研究报道。本文选取数十例甲状腺乳头状癌中的砂粒体矿化样品,采用原位与分离矿化两种样品处理方法,利用环境扫描电镜、电子探针、显微红外光谱及高分辨透射电镜等方法对样品进行了形貌、结构和成分的测试分析,探讨了甲状腺乳头状癌中砂粒体矿物组成及形成机理,并为微钙化对诊断甲状腺癌的临床意义提供了一定的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 样品采集与处理

从北京大学医学部病理学系病历库中收集癌灶大小在 1 cm 以上甲状腺乳头状癌病例共 62 例,采用偏光显微镜观察对应 HE 染色光片,从中选出了具有明显砂粒体钙化的样品 16 例,其中男性患者 4 名,女性患者 8 名,年龄在 18 岁至 71 岁,同一患者可能对应多个组织块,病理诊断结果均为甲状腺乳头状癌,在蜡块库中找出石蜡包埋的样品块。

原位观察样品制成普通玻片和硅质薄片。首先用 Leica 超薄切片机将样品石蜡包埋块连续切成 10  $\mu\text{m}$  的薄片,分别放在洗净的玻片和硅片上,放入 50 $^{\circ}\text{C}$  恒温烤箱烤片 40 min。室温下在二甲苯中浸泡 24 h 和 12 h 脱蜡,然后依次加入 100%、95%、90%、85%、70%、50%、30% 乙醇梯度洗去二甲苯,每步间隔 10 min,再用双蒸水洗涤 10 min,重复 2 次,依次加入 50% 丙酮浸泡 15 min, 65% 丙酮浸泡 25 min, 75% 丙酮浸泡 35 min, 85% 丙酮浸泡 15 min, 95% 丙酮浸泡 25 min, 100% 丙酮浸泡 30 min, 100% 丙酮浸泡 40 min 进行梯度脱水,弃丙酮,自然干燥备用。玻片进行 HE 染色后,加盖玻片封固。

部分样品进行了砂粒体与有机组织的分离处理。首先将数片 4  $\mu\text{m}$  和 10  $\mu\text{m}$  厚的样品石蜡包埋块薄片放在离心管中,二甲苯室温脱蜡 3 次,分别间隔 24 h、12 h 和 5 h,再用 100%、95%、90%、85%、70%、50%、30% 梯度乙醇洗去二甲苯,双蒸水洗涤 2 次,然后加入 5% 次氯酸钠溶液(Simon *et al.*, 2002), 37 $^{\circ}\text{C}$  水浴震荡 2 h,彻底消化有机质后,用双蒸水洗涤 2 次,最后用 30%、50%、70%、90%、95%、100% 梯度乙醇脱水。为了防止其他离子混入,分离出的砂粒体矿化样品浸泡在无水乙醇中备用。

### 1.2 样品观察与测试

首先利用光学显微镜观察样品 HE 染色光片的组织特征,同时做好进一步进行环境扫描电镜观察和电子探针分析的矿化灶定位。

将制备好的样品硅质薄片直接用导电胶粘在金属样品台上,并在硅片周围与样品台接触缝隙中涂抹一些银胶,使硅片与样品台之间建立良好的电子通道,来增加导电性提高分辨率。在北京大学物理学院场发射环境扫描电镜(Quanta 200FEG)下观察,并使用配套的 EDAX 能谱仪分析其各元素含量,利用附带的背散射探头,可以获得成分衬度像。

硅质薄片样品喷镀碳膜进行电子探针测试。电子探针分析在北京大学地球与空间科学学院 JEOL JXA-8100 上进行,加速电压 15 kV,束流  $1 \times 10^{-8}$  A。

由于分离出的矿化样品数量很少,不能使用常规的 KBr 压片法制样,故采用显微红外测试方法。取分离出的砂粒体粉末,将乙醇烘干后,放置在金刚石窗片表面上压平后测试。实验在 NICOLET iN10 MX 显微红外光谱仪上进行,设置光谱为 650~4 000  $\text{cm}^{-1}$ ,分辨率为 4  $\text{cm}^{-1}$ 。将测得的红外光谱图与 Sadtler 红外谱图数据库中的标准矿物红外光谱图做峰-峰对比,从而鉴定样品的矿物成分。

将分离出的砂粒体粉末状样品在无水乙醇中超声分散 10 min,将悬浮液滴在 TEM 专用微栅上,用滤纸从背面吸去多余乙醇,干燥后使用北京大学物理学院 TECNAI F30 场发射高分辨透射电子显微镜进行观察测试。

## 2 结果与讨论

### 2.1 砂粒体原位形貌观察及成分分析

图 1 是一幅放大 50 倍的甲状腺组织的光镜照片,显示肿瘤结构为乳头状,乳头分支较多,乳头被覆立方上皮或柱状上皮细胞,间质中可见 HE 深染的钙化小体,呈致密的同心层状结构,大小约为 10~30  $\mu\text{m}$ ,如图 1 中箭头所指。

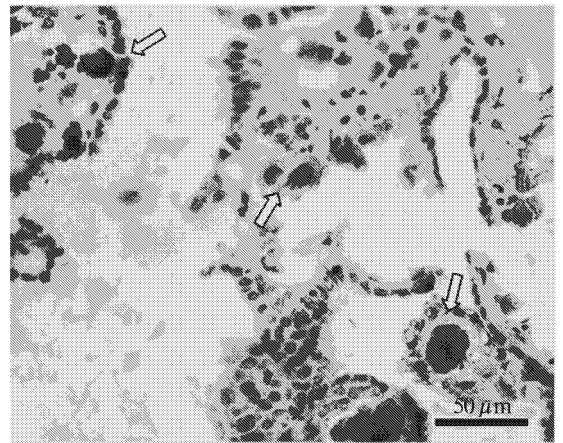


图 1 含有砂粒体矿化的甲状腺乳头状癌组织 HE 照片  
Fig. 1 HE photomicrograph of papillary thyroid carcinoma with psammoma bodies

利用装有 EDAX 附件的扫描电镜观察人体矿化样品,并对所得元素成分的比值进行分析,被一些专家认为是有效进行原位研究的方法(Sarah *et al.*, 1998)。经过场发射环境扫

描电镜观察,得到砂粒体的显微形貌像。甲状腺乳头状癌中砂粒体结构致密,与周围组织或胶原纤维关系不紧密,可直接利用能谱仪进行成分测试。砂粒体普遍具有显著的同心层状构造,层间无空隙。

图 2a 显示了一个砂粒体颗粒的断面形貌像,可以看到显著的同心环带构造,不同环带宽度可在  $0.1\sim 2.0\ \mu\text{m}$  左右,高

倍数下观察砂粒体自然断面,可见细粒状(图 2c)至隐晶质结构,能谱分析结果显示其中主要元素钙和磷的比值  $\text{Ca}/\text{P}$  原子分数(下同)为 1.504。图 2b 是图 2a 所示砂粒体的背散射电子图像(BSE),不同亮度的环带清晰显示了成分衬度,但由于扫描电镜附带的 EDAX 能谱仪分辨率有限,故不能测试出成分随环带发生变化的规律。

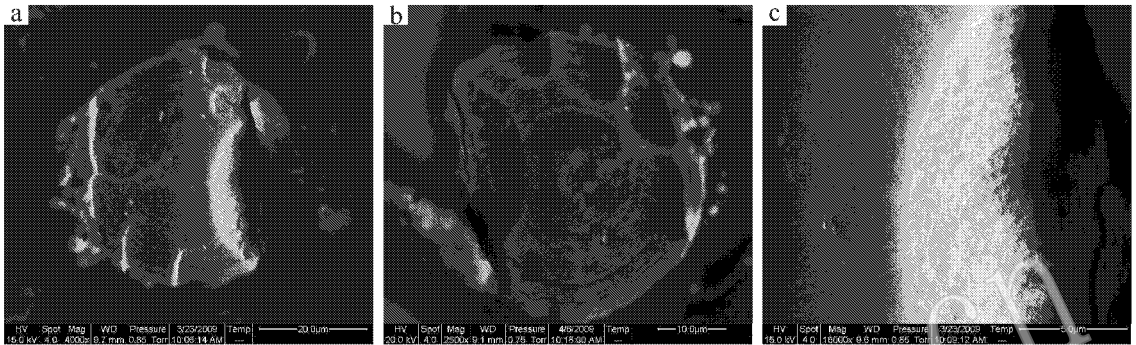


图 2 甲状腺癌中结构致密的砂粒体断面 ESEM 形貌像(a,c)和 BSE 照片(b)  
Fig. 2 ESEM(a,c) and BSE(b) photographs of the dense psammoma body's section

图 3 显示的是一个完整砂粒体的表面形貌,具有典型的鲐状外观,表面缠绕一些丝状有机组织。能谱测试结果显示  $\text{Ca}/\text{P}$  比值为 1.335,说明砂粒体表面含有较多低  $\text{Ca}/\text{P}$  的磷酸钙矿物。

由多种具不同  $\text{Ca}/\text{P}$  的磷酸钙矿物组成。

砂粒体矿化常见于含乳头状结构的肿瘤,为伴有细胞变性的营养不良性钙化结果(Dilip *et al.*, 2004, 2008)。甲状腺乳头状癌中的砂粒体常常出现在乳头状结构的间质中,从它的尺寸和位置,推测此种砂粒体矿化具有坏死细胞成核的可能,但也不排除间质中蛋白质成核的可能。矿化发生的体液环境中阴阳离子浓度并不能提供晶体自发成核沉淀,而需要特殊的成核中心来聚集离子,使之结晶。间质虽然含量极微,但可引导成核,起到存储  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  的功能。乳头状癌的间质中含有丰富的癌细胞分泌物,分泌物中含有细胞代谢产生的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$ ,为砂粒体的生长提供了物质来源。调控晶体生长的可能是各种局部磷酸酶。

砂粒体的分层构造是结构和成分不同的直接反映。目前,学者们普遍认为凝胶体系是更接近生物矿化的模拟体系(黄微雅等, 2008)。甲状腺乳头状癌中砂粒体的同心层状环带构造及鲐状外观具有微胶粒成因的典型特征。间质引导成核后,由于体内微环境的变化,使得  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  在凝胶体系中围绕核心沉积,随着时间的推移,形成了具有周期性同心层状构造的砂粒体矿化。

为了获得不同环带之间的成分差异,对砂粒体进行了电子探针成分分析。电子探针的能谱分析可以得到  $1\ \mu\text{m}$  束斑覆盖范围内的成分结果。利用电子探针的背散射信号,可以获得砂粒体成分衬度像。砂粒体 566684-15 上 1 至 13 号分析点呈线分布贯穿整个砂粒体(图 5a),砂粒体 487735-1 上 1 至 12 号分析点从砂粒体中心向边缘分布(图 5b)。

从表 1 所示分析结果可以看出,砂粒体中  $\text{Ca}$ 、 $\text{P}$  以及  $\text{Ca}/\text{P}$  的分布具有从外向内逐渐升高的趋势。核心区  $\text{Ca}$ 、 $\text{P}$  含

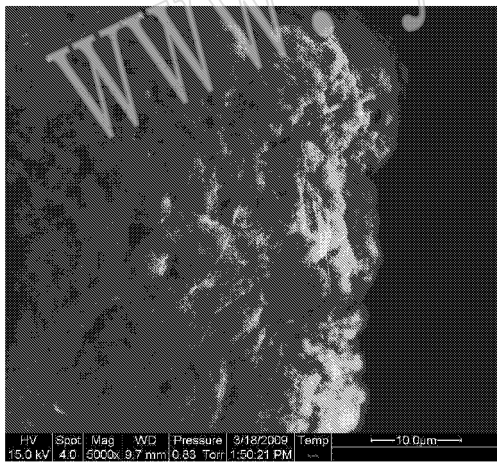


图 3 甲状腺癌中砂粒体表面的 ESEM 图像  
Fig. 3 ESEM morphology of the psammoma body's surface

图 4 所示砂粒体颗粒具有多个大小不等的同心层状结构中心。每个同心层状结构的大小约在  $1\sim 3\ \mu\text{m}$  左右,之间有穿插和融合,无明显的核结构。能谱测试结果显示  $\text{Ca}/\text{P}$  比值为 1.480。

能谱分析砂粒体矿化的主要成分均为  $\text{C}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{P}$ 、 $\text{Ca}$ ,含微量  $\text{Na}$ 、 $\text{Mg}$ ,其中  $\text{Ca}/\text{P}$  都在磷酸钙系列矿物范围之内。测试所得  $\text{Ca}/\text{P}$  比碳羟磷灰石的理论比值偏低,故推测砂粒体是

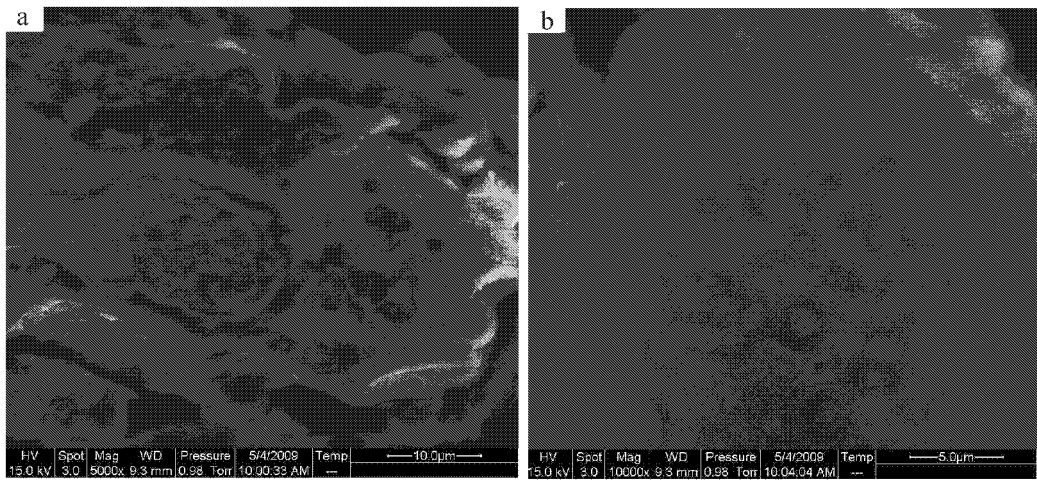


图 4 甲状腺癌中砂粒体断面的 ESEM 形貌像 (a) 和高倍数 ESEM 图像 (b)

Fig. 4 ESEM (a) and high expansion ESEM (b) photographs of the psammoma body's section

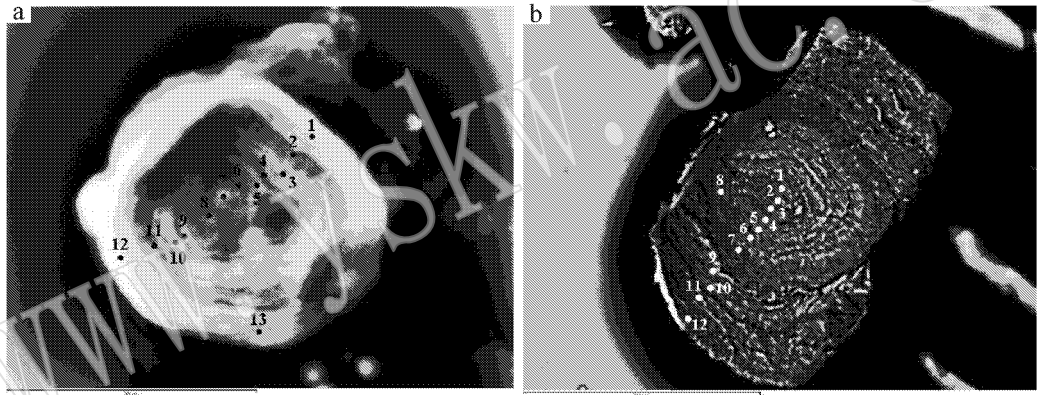


图 5 砂粒体 566684-15 断面的 (a) 和 487735-1 断面 (b) 的 EPMA 背散射电子图像

Fig. 5 EPMA backscattered electron images of psammoma body's section of 566684-15 (a) and 487735-1 (b)

表 1 EPMA 测试甲状腺乳头状癌中砂粒体环带的 Ca、P 及 Ca/P 结果

Table 1 EPMA analytical results of Ca, P and Ca/P in psammoma body's zones

点	砂粒体 566684-15			砂粒体 487735-1		
	$\alpha(\text{P})\%$	$\alpha(\text{Ca})\%$	Ca/P	$\alpha(\text{P})\%$	$\alpha(\text{Ca})\%$	Ca/P
1	15.12	20.24	1.339	13.36	21.08	1.578
2	14.49	23.38	1.614	14.00	22.10	1.578
3	14.48	22.26	1.537	13.30	21.08	1.585
4	15.28	23.25	1.522	12.81	19.59	1.530
5	14.61	22.79	1.560	12.04	18.26	1.516
6	14.47	23.90	1.652	13.75	21.64	1.574
7	14.42	22.94	1.591	12.67	19.32	1.524
8	14.25	23.45	1.646	12.50	18.97	1.496
9	14.56	22.84	1.569	11.94	17.86	1.496
10	15.05	23.66	1.572	11.76	18.08	1.538
11	14.58	22.93	1.573	11.60	17.22	1.484
12	15.60	18.94	1.214	11.84	17.94	1.514
13	14.61	20.44	1.399	/	/	/

量比外层略高,这就意味着,在砂粒体形成初期,较高的  $\text{Ca}$ 、 $\text{P}$  含量是砂粒体成核的关键,所以短时间内甲状腺组织间质中  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  含量过高就会导致砂粒体的成核和生长。这也可以解释为什么微小钙化对甲状腺乳头状癌的诊断具有高度特异性,在病理诊断中,一旦发现砂粒体,则高度警示甲状腺乳头状癌的出现。恶性组织中,细胞发生癌变,使局部  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  代谢异常,超过了正常水平,所以易于成核形成磷酸钙盐的沉淀。

分离处理后的砂粒体矿化样品在显微红外光谱仪上的测试结果见图 6。图中位于  $1041\text{ cm}^{-1}$  处的强吸收峰为  $\text{PO}_4^{3-}$  典型的反对称伸缩振动吸收峰,  $961\text{ cm}^{-1}$  处的小吸收峰是  $\text{PO}_4^{3-}$  的对称伸缩振动吸收峰,在生物磷灰石中,其强度减弱,甚至以吸收肩形式出现。在  $1400\text{ cm}^{-1}$  附近为  $\text{CO}_3^{2-}$  的反对称伸缩振动吸收峰,  $873\text{ cm}^{-1}$  处的尖峰是  $\text{CO}_3^{2-}$  面外弯曲振动峰。  $3357\text{ cm}^{-1}$  出现大的  $\text{OH}^-$  的伸缩振动带。  $1644\text{ cm}^{-1}$

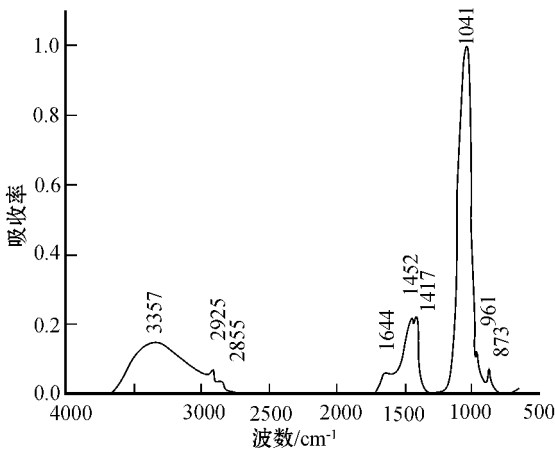


图 6 甲状腺乳头状癌砂粒体矿化的红外光谱图  
Fig. 6 Infrared spectra of psammoma bodies

出现了羰基 C—O 的特征吸收峰  $2855\text{ cm}^{-1}$  和  $2925\text{ cm}^{-1}$  为脂膜中 C—H 的伸缩振动吸收峰, 这些峰是由与矿化紧密相关的酯类物质产生的。

### 2.2 砂粒体物相分析

选取砂粒体较多的样品分离处理后进行高分辨透射电镜测试。镜下观察主要是粒状短柱状矿化颗粒, 晶体的粒径约为  $5\sim 10\text{ nm}$ 。图 7a 的电子衍射花样(图 7b)为连续且有些宽化的衍射环, 说明样品由纳米多晶组成, 晶粒多且细小。多晶衍射环半径与对应  $d$  值存在以下关系:  $d = L\lambda/R$  ( $d$  为晶面间距,  $R$  为衍射环半径, 单位为 pixel,  $L$  为有效相机长度), 用标样测试得出相机常数  $L\lambda = 570(\text{pixel} \times \text{\AA})$ , 公式可以写成  $d = 570/R$ 。对图 7b 多晶衍射环进行指标化, 计算结果(见表 2)显示, 衍射环半径的平方比约为  $3:4:7:9:12:16$ , 符合六方晶系衍射环的规律,  $d$  值与 ICDD 数据库中 15-0100 号卡片

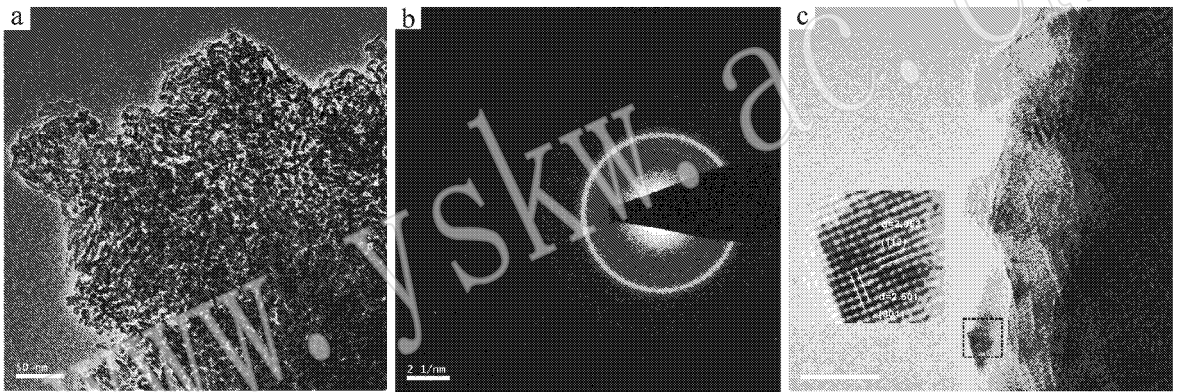


图 7 粒状短柱状矿化颗粒的 HRTEM 图像(a) 选区电子衍射图(b) 和高分辨晶格像(c)

Fig. 7 HRTEM morphology (a), diffraction pattern (b) and lattice photo (c) of mineralized granular and short prismatic particles

表 2 甲状腺乳头状癌中粒状砂粒体颗粒的衍射环标定结果

Table 2 Calibration results of electron diffraction rings of granular particles

$l$	$R_l/\text{pixel}$	$R_l^2/R_1^2$	$3R_l^2/R_1^2$	$d_l/\text{\AA}$	$d_{\text{hkl}}/\text{\AA}$	$hkl$
1	164.74	1	3	3.459 9	3.451 0	002
2	205.00	1.53	4.59	2.780 4	2.822 0	211
3	254.24	2.37	7.11	2.242 0	2.271 0	310
4	286.29	3.03	9.09	1.991 0	1.949 0	222
6	328.12	3.96	11.88	1.737 2	1.757 0	303
6	384.61	5.24	16.26	1.482 0	1.476 0	510

碳羟磷灰石的衍射数据相对应。该区域的能谱测试结果  $\text{Ca}/\text{P} = 1.701$  符合碳羟磷灰石  $\text{Ca}, \text{P}$  的理论比值。图 7c 为该区域的高分辨晶格条纹像, 从中可见样品由许多不同取向的纳米颗粒组成。对左下角的一个颗粒进行晶面间距的测量和指标化, 所得  $d$  值在 ICDD 数据库中 15-0100 号卡片中可以找到对应值。

镜下还可观察到一些无定形矿物, 如图 8a 所示, 对应

多晶衍射环(图 8b)弥散, 环数较少, 表明该区域结晶程度较差, 个别晶粒较大, 衍射环稍有断续。能谱测试结果  $\text{Ca}/\text{P}$  比值为 1.405, 说明存在磷酸八钙等一些低  $\text{Ca}/\text{P}$  比值的磷酸钙系列矿物。这与扫描电镜及电子探针的能谱测试结果吻合, 甲状腺乳头状癌中的砂粒体矿化存在碳羟磷灰石及磷酸八钙等多种不同  $\text{Ca}/\text{P}$  比值的磷酸钙系列矿物。多种类型的磷酸钙系列矿物共存是生物组织中的磷灰石与天然矿物和实验室合成矿物相比所具有的重要特征。

### 3 结论

人体组织矿化是一个复杂的动态的过程, 受到生物有机质、矿物晶体生长机制以及外界环境和人体内部环境等各方面的综合调控, 富含能够反映人体微环境及周围环境变化影响人体的信息, 成为记录环境演变信息的载体。分析人体病灶中的矿物有望对研究疾病的发生发展提供辅助信息。经过对甲状腺乳头状癌中砂粒体矿化的形貌观察、成分测试和物

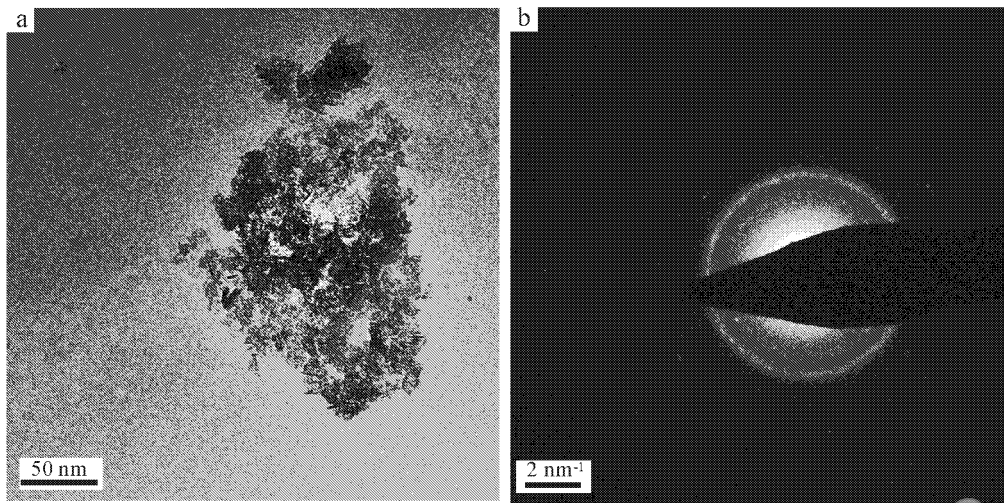


图 8 无定形矿化物的 HRTEM 图像 (a) 和选区电子衍射图 (b)

Fig. 8 HRTEM morphology (a) and diffraction pattern (b) of amorphous mineralizer

相分析,认为砂粒体是由粒状短柱状的碳羟磷灰石及一些无定形低  $Ca/P$  的磷酸钙矿物混合组成,砂粒体普遍具有显著的同心层状构造,是结构和成分不同的直接反映。砂粒体中  $Ca$ 、 $P$  及  $Ca/P$  的分布具有从外向内逐渐升高的趋势,这就说明,在砂粒体形成的初期,较高的  $Ca$ 、 $P$  含量是砂粒体成核的关键,这为微钙化对诊断甲状腺癌的临床意义提供了一定的理论依据。

砂粒体的同心层状结构和鲕状外观具有微胶粒成因的典型特征。间质引导成核后,由于体内微环境的变化,使得  $Ca^{2+}$  和  $PO_4^{3-}$  在凝胶体系中围绕核心沉积,形成了具有周期性同心层状构造的砂粒体。砂粒体的矿化过程与体内有机物质息息相关。关于砂粒体的成核机制,则需要更多生物化学和医学方法对样品进行原位测试来证实。

## References

- Adelaida F M, Miguel P E, Josep M, *et al.* 1988. Breast tumors: composition of micro calcifications [J]. *Radiology*, 169: 325~327.
- Dilip K, Mrinmay K, Bahiyah E, *et al.* 2004. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: a study by fine-needle aspiration cytology [J]. *Diagnostic Cytopathology*, 31(6): 380~386.
- Dilip K, Zaffar A, Sara S, *et al.* 2008. Papillary thyroid carcinoma: evidence for intracytoplasmic formation of precursor substance for calcification and its release from well-preserved neoplastic cells [J]. *Diagnostic Cytopathology*, 36(11): 809~812.
- Frappart L, Boudeulle M and Boumendil J. 1984. Structure and composition of micro calcifications in benign and malignant lesions of the breast: Study by light microscopy, transmission and scanning electron microscope, microprobe analysis, and X-ray diffractor [J]. *Human Pathology*, 15: 880~889.
- Huang Weiya, Li Hong, Yang Fada, *et al.* 2008. Biomimetic mineralization of calcium phosphates in gelsystem [J]. *Chemical Research and Application*, 20(5): 537~542 (in Chinese).
- Jose E, Gonzalez R G and Caldwell J V. 1991. Calcium oxalate crystals

in the breast [J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 15(6): 586~591.

- Kwak J Y, Kim E K, Son E J, *et al.* 2007. Papillary thyroid carcinoma manifested solely as micro calcifications on sonography [J]. *AJR Am. J. Roentgenol*, 189(1): 227~231.
- Lanyi M. 1985. Micro calcifications in the breast: a blessing or a curse, a critical review [J]. *Diagn. Imag. Clin. Med.*, 54: 126~145.
- McNeil C. 2006. Annual cancer statistics report raises key questions [J]. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 98(22): 1598~1599.
- Sarah H P, Catherine H, Skinner W, *et al.* 1998. Darryl Carter. Using scanning electron microscopy to study mineral deposits in breast tissues [J]. *American mineralogist*, 83: 1122~1126.
- Shapiro R S. 2006. Management of thyroid nodules detected at sonography: society of radiologist in ultrasound consensus conference statement [J]. *Thyroid*, 16(3): 209~210.
- Shi Chenlei. 2008. Progress in thyroid cancer and ultrasound detection of thyroid calcification [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 35(18): 1073~1079 (in Chinese).
- Simon B, Sideny B L, Maria P, *et al.* 2002. Gullia. Calcite microcrystals in the pineal gland of the human brain: First Physical and Chemical Studies [J]. *Bioelect Romagnetics*, 23: 488~495.
- Sorbe B and Frankendal B. 1982. Prognostic importance of psammoma bodies in adenocarcinoma of the ovary [J]. *Gynecol. Oncol.*, 4: 6~14.
- Yang Ruochen, Lu Anhuai, Liu Jianying, *et al.* 2006. Advances of the study on Pathological minerals of popular diseases [J]. *Bulletin of Mineralogy, Petrology and Geochemistry*, 25(4): 395~402 (in Chinese with English abstract).

## 附中文参考文献

- 黄微雅,李红,杨发达,等. 2008. 磷酸钙在凝胶体系中的仿生矿化研究 [J]. *化学研究与应用*, 20(5): 537~542.
- 石巨磊. 2008. 甲状腺癌与超声探测甲状腺钙化研究的新进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 35(18): 1073~1079.
- 杨若晨,鲁安怀,柳剑英,等. 2006. 人体高发疾病的病理性矿物研究进展 [J]. *矿物岩石地球化学通报*, 25(4): 395~402.