

医学新学科研究进展

主编：焦春荣 奚尧生

广西师范大学出版社

医学新学科研究进展

主编：熊南翔 周海宇

广西科学技术出版社

医学新学科研究进展

主 编 焦春荣 奚尧生

副主编 王琰璧 刘运兴 曹长利

广西师范大学出版社

主 编 焦春荣 奚尧生

副主编 王琰璧 刘运兴 曹长利

编 委 (以姓氏笔画为序):

马纯寅 王义纲 牟 进 孙玉芝

杨廷歧 李文盛 肖希寿 张彩凤

张渡淮 高淑桂

医学新学科研究进展

主 编 焦春荣 奚尧生

副主编 王琰璧 刘运兴 曹长利

广西师范大学出版社出版发行

(广西桂林市育才路3号)

山东医科大学印刷厂印刷

※

开本850×1168毫米 印张15 字数370千字

1990年7月第1版 1990年7月第1次印刷

印数: 1—1500

ISBN7—5633—0752—4/R·005

定价: 6.00元

序

我校部分教学科研人员组织编写的《医学新学科研究进展》一书即将面世，该书编委会要我写个序言。不擅此道的我之所以欣然从命，原因是他们的选题引起了我的浓厚兴趣。

医学科学的领域非常广阔，当代科学技术不同学科之间互相交叉渗透的趋势和局面，更为医学科学的研究和应用开辟了广阔的天地，一大批展示医学科学发展方向的医学新学科应运而生。现代医学科学内部的精细分支，一方面促进了医学向精深的发展方向，同时也不可避免地导致了医学工作者在自己分支学科内“僻居一隅”的倾向。“他山之石，可以攻玉”，引导医学工作者增强系统综合、博学旁览的意识，已成为现代医学发展的客观需要。医学工作者不仅要走出自己分支学科的范围，而且应当突破医学科学自身体系的范围向整个当代学术知识体系打开窗口。纵览现代医学的发展趋势，探讨医学新学科的发展规律、特点优势，这对于拓展医学科学研究的深度和广度具有特别的理论价值和实践意义。但是据我所知，迄今为止国内外尚无系统全面地介绍评述医学新学科的论著问世。从这个角度上讲，《医学新学科研究进展》一书的编写，对于医学新学科的系统研究具有开创性的意义和价值，同时对于医学新学科发展相对滞后的我国医学界来说也具有一定的促进作用。

既属开创性的工作，存在某些不足之处自然在所难免，也许该书的介绍评述尚不够系统全面，但是整部书稿给我的印象是瑕不掩瑜。该书编委会和撰稿者的治学态度是严谨的，尤为难能可贵的是，他们在无前例可循的情况下付出艰苦的努力完成了该书的

编写。想必读者在认真阅读该书后能够同意我的上述看法。我们希望《医学新学科研究进展》能够推动医学新学科研究的繁荣发展，并期盼今后不断有深入系统探讨医学新学科发展规律和理论方法的优秀论著相继问世。

王廷础

1990年6月1日于山东医科大学

目 录

序.....	(1)
体视学.....	(1)
核医学.....	(12)
激光医学.....	(23)
临床心脏电生理学.....	(33)
神经流行病学.....	(48)
环境医学.....	(57)
环境毒理学.....	(66)
城市生态学.....	(74)
基因工程.....	(87)
生物工程学.....	(98)
生物医学工程.....	(104)
航天医学工程.....	(110)
优生学.....	(121)
男性学.....	(129)
人类生殖工程.....	(139)
分子免疫学.....	(152)
肿瘤免疫学.....	(168)
生殖免疫学.....	(182)
移植免疫学.....	(198)

免疫药理学.....	(213)
生物数学.....	(220)
生物化学.....	(238)
生物物理学.....	(249)
医学物理学.....	(261)
药物代谢动力学.....	(273)
生物药剂学.....	(286)
药物遗传学.....	(301)
临床药剂学.....	(308)
医学心理学.....	(313)
变态心理学.....	(328)
心理卫生.....	(339)
医学哲学.....	(348)
卫生经济学.....	(360)
卫生法学.....	(371)
社会医学.....	(381)
卫生运筹学.....	(387)
卫生服务研究.....	(399)
健康教育学.....	(411)
司法精神病学.....	(425)
全息生物学.....	(431)
全息医学.....	(448)
数理人体学.....	(461)
编后记.....	(471)

体 视 学

体视学 (Stereology) 是近20年来逐步发展形成的一门新学科, 应用于冶金、地矿、地貌、生物医学、气象、农业、电子材料等多个领域, 具有客观性强、重复性好及可测性的特点。近10年来, 体视学在医学尤其是病理学的应用日益广泛, 展示了广阔的前景。

1 1961年, 由Elias领导的科学家小组会聚德国, 交流固体组织或材料的“切片的空间解释”观点。会议内容引起了材料学家、金属学家和矿物学家的注意。1963年在维也纳召开了第一次国际体视学代表大会, 正式成立了国际体视学会 (International Society of Stereology)。体视学应用范畴逐步从对金属结构及岩石矿物的分析引伸到对生物组织及细胞结构成分的分析研究中。随电子计算机和图象分析仪的应用, 体视学研究迅速进展。20多年来, 每4年举行一次国际性学术交流活动。到1987年, 已召开了7次学术会议。研究范畴从体视学基本原理、数学形态学直至在各学科的应用。

在我国, 1964年施履吉先生撰写的《定量组织学实验技术》, 可视为形态测量最早开展的标志。70年代末期, 随着大型图象分析仪的不断引进, 体视学研究在我国逐渐开展。1981年, 由成都工具所等单位发起召开了第一届全国体视学与图象分析学术交流会, 到1988年, 已经召开了5届。应用范畴由材料科学界发展到生物医学界。据估计, 1979年以后国内有关生物医学研究中应用体视学方法的论文约300多篇。1987年, 国家科委正式批准中国体视学会 (Chinese Society of Stereology) 为国家一级学会, 中国生物医学体视学会 (Chinese Society of Biomedical Stereology) 亦告成立。

2 体视学是一门根据平面(二维)图象数据,通过数理统计方法推导出反映空间(三维)结构参数的科学,是一种定量分析的方法学。

生物医学研究方法大致可分为形态学与机能学两类。由于本世纪30年代电子显微镜的问世,使形态学进入到细胞超微结构水平,但研究基本限于定性描述。当形态结构差异不显著,尤其呈现连续性级谱(Continuous Spectrum)变化时,这种观察方法出现的问题是:1.主观性:不同观察者的主观倾向可对同一图象做出不同的结论。如胃粘膜活检诊断偏离可自轻度不典型增生到早期癌肿。类似情况还可见于宫内膜活检及卵巢肿瘤,不符合率高达25~40%。2.重复性差:同一观察者在不同时间对同一图象可得出不同结论。例如在非何杰金氏恶性淋巴瘤的分类中这种错误可达30%。3.视觉误差(Optical Illusion):由于观察图象周围衬托物不同,或衬托物相同,但方向不同,都会产生视觉误差。在何杰金氏病分型时,常感觉混合型淋巴细胞数目多于削减型,而实际情况恰恰相反。这是后者有大量多形性大细胞转移了观察者视线的缘故。二维结构与空间结构之间还存在着结构数目不同和形状差异,结构的“维”数少一。这种差别常可导致错误的描述甚至作出错误的结论。体视学则是通过对大量不同截面的二维图象进行结构参数测量,并运用数学及统计学方法处理,可获得三维结构信息,弥补了二维图象的不足。体视学是对图象进行定量观测,因此客观性强、重复性好,并能引导观察者将注意力集中到图象的某些特征上,测出小的差别,使生物医学形态学研究由定性描述进入定量化的新领域。

体视学的研究必须遵循二条原则。一是随机原则,即保证某种物体结构能在任何水平和任何空间以相同的概率出现。因此,要求从组织样品的采集、切片现场的选择以及测试系统中确定试验点、线都不能有人为主观因素,保证“不偏倚”(Unbia-

sed)。二是统计原则。由于体视学研究是抽样方法，一个器官或组织通常只取其中一部分，每个组织块只取其中一张切片，每张切片只观测其中一部分视场。因此，只有在统计学意义上才有价值。

表 1. 体视学测量常用参数及国际通用代表符号

长度	面积	体积	厚度	形状	数目参数
线段长 (L)	截面积 (A)	平均体积 (V)	算术屏障 厚度 (τ)	圆球度 (ϕ)	颗粒数 (N)
截线长 (B)	膜面积 (S)	体密度 (V_V)	调谐平均 厚度 (τ_h)	球偏度 (DS)	数密度 (N_V)
线密度 (LV)	面密度 (SV)			形状因子 (f)	面数密度 (N_A)
	比表面 (δ)			形状系数 (β)	线数密度 (N_L)

体视学可以对平面图象的任何几何形状、数目及位置进行基本参数的测量，见表 1，这些参数还可以转化为各种比值，应用灵活。

体视学的研究手段有二，即手工方式的测试格 (Testgrid) 法和图象分析仪 (Image Analysis Instrument IAI) 法。

一、测试格法。将具有一定比例关系及规定数目的线、格及面积的网格系统制成透明胶片装入显微镜目镜中，或制成透明纸覆于待测图象 (照片、投影器或荧光屏幕) 上，对图象的几何参数进行测量。常用的测试格见图。每种测试格四周边线围成测

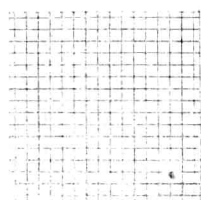
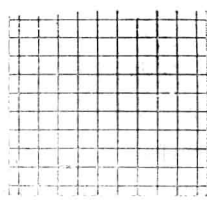
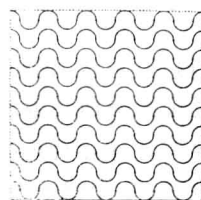


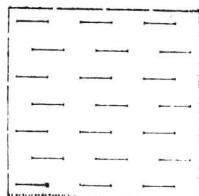
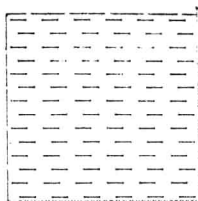
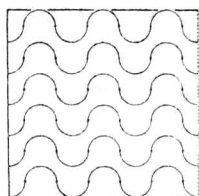
图 双方形网格D16



单方形网格A100



多向同性试验系统L100



各向同性试验系统L36 多用途试验系统M168 多用途试验系统M42

试面积,纵横实线交叉点、短线端点或曲线切点为测试点。计量时应用最广、方法最简单的为点计数法 (Pointcounting), 测试格中的一个点实际上还代表了一定的线长和面积, 根据公式计算得出其它参数。不同网格系统的选择要根据待测图象的形状、大小及测量精度。

二、图象分析仪法。此法与手工测试比较, 具有测量速度快、精确度高、数据信息量大并能进行积分光密度测量的特点, 是生物测量技术的一次革命。图像分析仪 (IAI) 的基本结构包括输入装置、中央处理机和输出装置三部分。主要部件有主机、摄像机、监视器、计算机、打印机和数字记录器。测试时, 先将切片或照片放入输入装置, 通过高分辨率的电视摄象系统摄入扫描后, 将图象显示于荧光屏。利用光密度或光笔对被测图象剪辑, 由程序控制器对成像系统提供的被测图象进行几何学处理, 使荧光屏上的电信号转换为数字信号, 获得几何学和光密度信息。测试数据及分析结果可存储在磁盘上, 通过打印机输出, 亦可根据需要进一步运算。

IAI有半自动和全自动两种。如果图象上有难以识别的结构, 须人工选择其中一部分特征物进行测量, 则可选用半自动仪器。操作时, 由操作者使用光标器 (Curser) 在图象输入板 (Tablet) 或数字化仪 (Digitizer) 上移动, 例如测量腺体或细胞时, 要用光标器沿细胞或腺体边界描一圈, 而计算机的功能只是进行

快速测量和数据运算，称为半自动。

自动图象分析仪(AIAI)则是一种数字图象分析技术。它以图象的灰度差别为基础，灰度可根据测定物的性质加以调整。例如对组织图象测量时，视场中有细胞和背景组织。通常使背景组织为暗区，细胞为亮区。此时，细胞和背景组织是由二种不同的灰度级象素点组成。通过二维检测器可将象点分为“亮的”和“暗的”二类灰值，然后经计算机处理，测出细胞数量或面积。AIAI速度快、重复性好、准确度高。最近问世的AIAI还配有彩色电视摄象系统，可对特殊染色所显示的不同颜色组分进行定量。

到1987年底，我国共引进图象分析仪120余台，但其中95%以上为非生物医学部门所拥有，生物医学部门只有5台。目前，生物医学界研究多数是靠测试格方法。但用测试格完全可以进行卓有成效的研究并得出同样可靠的结论，与图象分析仪比较，误差仅1~5%。

3 体视学在病理学研究中的应用如下：

一、肿瘤病理学研究

1. 肿瘤的病理诊断。一般而言，肿瘤良恶性的鉴别并不困难。但对某些交界性肿瘤与恶性肿瘤，癌前病变及特殊类型肿瘤的良好恶性判断常有分歧，体视学研究最适于这种情况。Baak等应用细胞核的几何参数测量区分卵巢粘液性交界性肿瘤和恶性肿瘤，发现除细胞核周长外，细胞核面积、轴率、短轴、上皮体积百分比及核分裂指数在两类病变中差异均有高度显著性意义($p < 0.01$)。早期皮肤T细胞淋巴瘤与慢性皮炎图象相似，Meijer 以及Mc Nutt等人分别通过对病灶内淋巴样细胞的体视学研究，结合酶组织化学及免疫学方法，提出核轮廓指数(NCI)对于二者鉴别具有重要价值。凡出现 $NCI \geq 16$ 的脑回状单核细胞或NCI均值 ≥ 6.1 ，并且脑回状单核细胞数量 $\geq 6\%$ 时，就可诊断皮肤T细胞

淋巴瘤。胸腔穿刺细胞涂片鉴别良性间皮增生和恶性间皮瘤有时较为困难, Kwee等测定了6项参数, 最有鉴别意义的是核面积和胞质面积的均值及其标准差。将两项参数合并, 可获最佳甄别能力。国内赵明朗等从组织学和细胞学水平对200例肠型胃癌及其癌前病变做了3项指标(结构异型指数、腺体形状指数及核腺比值指数和7项细胞核参数(面积、周长、等效直径、长轴、短轴、轴率和形状)的定量测定。结果表明, 多数指标随病变的异型度递增。作者将测试数据编成胃粘膜肠型病变诊断判别分析模式, 对98例胃粘膜肠型病变进行回代试验, 结果与常规病理学诊断符合率达86.7%。

2. 肿瘤的分型与分级。肿瘤的分型与分级对于治疗和估计预后具有重要价值。非何杰金氏恶性淋巴瘤的分型是当代病理学最活跃的研究课题之一。单纯光镜观察有时对大细胞性淋巴瘤亚型中的大无裂细胞、B免疫母细胞和组织细胞以及小细胞性淋巴瘤亚型难以区分。Van der Valk等(1982, 1983)应用形态测量方法, 结合标记技术提出了核轮廓指数均值、核面积及核浆比等参数可对其亚型进行鉴别。李明等(1987)应用AIAI对急性淋巴细胞白血病的三个亚型(L_1 , L_2 和 L_3)的细胞进行了核染色质光密度、平均细胞面积、平均核面积、核浆比例、等效圆直径、等效球表面积、等效球体积及平均算术厚度等8项参数分析, 提供了急性淋巴细胞性白血病分型依据。吉翠兰(1987)亦用同样方法对急性早幼粒细胞型白血病与急性单核细胞型白血病部分分化型的鉴别诊断进行了研究。Boon等(1984)通过对24例膀胱癌细胞的定量研究表明, 区分Ⅱ级和Ⅲ级膀胱癌最好的形态测量参数是核浆比。而国内徐元鼎等(1987)比较了不同级别膀胱移行细胞癌细胞核的平均面积与平均体积, 认为后者更能反映癌的恶性程度。徐元鼎等用IAS将52例非何杰金恶性淋巴瘤分为6个类型, 将小细胞性肺癌分为燕麦细胞型、中间型及未分化型三种。

这种分型的意义有待深入探讨。

3. 肿瘤病人预后的评价Golgan等。(1983)测量了24例宫内膜不典型增生切片,提出了最有意义的预测指标是核最大直径的均值与标准差。核最大直径均值轻度增大而标准差较小者发展为癌的可能性大。根据这一指标,对发展为癌的5人和未发展为癌的15人均做出正确的预测。Williams(1977)对不同存活时间的 T_1 期膀胱乳头状癌进行测量,发现术后存活超过5年者癌细胞面积、核面积及核浆比(N/C)与死亡组均有明显不同($p < 0.01$)。N/C小于0.41以及核面积均值 $> 80\mu m^2$ 者多在5年内死亡。Zajdela(1979)和Marblane(1981)对乳房穿刺涂片的细胞进行定量分析,发现在任何一期($T_1 \sim T_4$)乳腺癌中,如果癌细胞平均直径在 $9 \sim 12\mu m$ 之间,5年存活率为89~94%;而平均直径在 $12 \sim 25\mu m$ 的 T_1 、 T_2 和 $T_3 \sim 4$ 期病人的5年存活率分别为73%、61%和35%。在对黑色素瘤的研究中,Tan等(1984)认为核轮廓指数的标准差及周长与面积之间的相关系数是估计I期皮肤黑色素瘤存活时间的有意义指标。Gamel(1983)通过18个描述核和核仁特征参数,研究眼球黑色素瘤病人的预后,筛选出13个有用的指标,提出核特征参数的标准差对预后的估价比均值好。核仁周长与瘤细胞大小标准差的结合对病人预后估计的准确率可达88%。

4. 肿瘤细胞DNA含量测定

肿瘤细胞分裂、增殖的实质是DNA的复制,DNA的含量可视为反映肿瘤增殖能力的重要生物学指标。它比肿瘤形态分级能更客观地反映其生物学特性,并可为肿瘤化疗效果及预后提供重要信息。细胞核DNA含量测定目前多采用显微分光光度计(MSP)和流式细胞仪(FCM)。前者测量速度慢,后者缺点是在样品制备过程中,无法将肿瘤细胞与间质细胞分离。MSP和FCM亦无法鉴别正常细胞与肿瘤细胞的二倍体。AIAI可选择性地对

肿瘤细胞进行DNA含量测定。Cornelisseq (1985) 还成功地区分了肿瘤性二倍体 (tumor diploid) 与良性二倍体 (benign diploid), 弥补了MSP与FCM的不足。韦正 (1987) 等应用AIAI的光密度检测人类肝癌细胞DNA含量。根据DNA倍体将肝癌分为3型。I型DNA 2C水平无变化, 含量在2C—4C之间, 肝癌体积小, 恶性度低, 病人存活时间长。II型与III型2C水平不同程度变化, 并出现4C~10C。肿瘤体积大, 恶性度高, 存活时间短。这一结果为估计肝癌病人预后提供了重要信息。

二、其它范畴病理学研究。在非肿瘤性疾病的病理学研究中, 体视学方法亦得到广泛应用。

1. 病因学研究。为了确定对某些食品不耐受的原因, Rosekrans (1980) 对空肠活检组织进行免疫组化染色后测量每平方毫米固有膜内IgE阳性细胞数。发现食物过敏者的IgE细胞数明显增多 (60~105个), 而其它功能性胃肠道疾病患者的IgE细胞数与正常人无显著性差异 (2~20个)。胎粪吸入综合征 (MAS) 患者肺部病理学特征为肺不张及小叶中央型肺气肿。目前认为是吸入胎粪引起的机械性阻塞所致。张顺利等对45例MAS肺组织定量测定后发现虽然肺泡表面积及肺泡扩张状态与对照组比较明显不同, 但与吸入的胎粪量无相关性。根据部分病例有透明膜形成, 作者提出肺不张可能与缺氧所致表面活性物质 (Surfactant) 合成减少有关。

2. 疾病的诊断与鉴别诊断。肾活检已成为诊断及治疗肾小球肾炎的常规手段。肾炎的病理分类有时要作光镜、电镜及免疫荧光显微镜观察后才能确定。Gamel 和kawano (1971, 1978) 通过对正常肾脏、轻微病变性肾炎、膜性增生性肾炎以及糖尿病时肾小球硬化症的体视学研究, 提出了鉴别诊断指标。Rosekrans (1980) 通过对大肠活检免疫组化染色和计量研究, 提出大肠粘膜内IgG细胞量增多是慢性溃疡性结肠炎的特征, 而IgM细胞增

多则是克隆氏病 (Crohn) 的特征。Meunier (1977) 还根据骨活检中骨小梁与骨样组织面积占样品的百分比作为诊断骨软化的组织学参数。

3. 病程及预后的估计。吴家骏 (1987) 应用AIAI对脑皮质挫伤进行定量研究, 发现受伤部位的神经细胞数目及截面积随存活时间延长而减少及缩小, 胶质细胞数目则随受伤时间延长而增多。这一研究为脑挫伤案例死亡时间的推测提供了依据。Aafjes等对不育症患者睾丸活检定量测定, 结合随访结果提出生精细胞体积密度。Sertoli细胞核体积密度 (VVSER) 及曲细精管体积密度 (VVTUB) 3项参数是判断以后生育情况的最重要指标。若VVSER小于0.0166或VVTUB超过0.491, 则可终生不育, 而其它可能为暂时性不育。Scotto (1973) 对38例暴发型肝炎肝组织损伤范围进行体视学测定, 发现55%以上病人可根据完整肝细胞的体积密度 (Vv) 作为估计预后指标。正常人为0.85, 若病人Vv<0.35, 并且凝血酶原时间<10%时, 可根据测量数据估计死亡率; 如肝昏迷病人Vv>0.40则有可能存活。

4. 实验病理学。目前国内有关研究内容较多, 基本方法都是定量描述某种损伤因子 (如缺血、低压、低氧、外伤、化学因素等) 作用后, 描绘组织形态变化, 并探讨结构变化与功能的关系。到1988年, 论文发表约50多篇。

5. 组织的三维重建 (3DR)。3DR可提供形象直观的立体模型及定量参数。过去主要采取手工方式, 工作量大, 效率低。AIAI可将连续切片中的图象贮存、叠加、成象, 并可选择任何角度旋转, 从不同角度观察, 测量速度、重建精度、可重复性及特征参数的测定和计算均有很大提高。日本学者对肝损伤后修复、纤维化、肝硬化等病变以及胃肠道腺病与腺癌等进行了3DR研究, 加深了人们对病变发生发展过程中形态及功能改变的认识。