

乳腺肿瘤组织中的微量元素分析

刘成林^{1,2} 闫晓辉¹ 张新夷¹ 杨文涛³ 施达仁³ 黄宇营⁴ 何伟⁴

1(复旦大学同步辐射研究中心 物理学系 应用表面物理国家重点实验室 上海 200433)

2(盐城师范学院物理系 盐城 224002)

3(复旦大学附属肿瘤医院 上海 200032)

4(中国科学院高能物理研究所北京同步辐射装置 北京 100049)

摘要 用同步辐射 X 射线荧光(SR-XRF)技术分析了正常乳腺组织、良性乳腺肿瘤组织和乳腺癌组织中微量元素的种类、相对含量等。根据 SR-XRF 的结果,在这三种组织中微量元素的种类是相同的,但相对含量是不相同的,特别是正常组织和肿瘤组织中的 Ca、Fe 和 Zn 的差异相当明显。肿瘤组织中 S、Cr、Mn、Ni、Cu 和 Se 的相对含量与正常组织中含量具有正相关性,即肿瘤组织的含量相对于正常组织是增加的,而 K 和 Ca 则是负相关性。P 在正常乳腺组织和良性乳腺肿瘤组织中的含量基本不变,但在癌变组织中略有下降。恶性肿瘤中的 Fe 和 Zn 是正相关性,而在良性肿瘤中则是负相关性。可见:正常、良性和癌变的乳腺组织中微量元素的相对含量是不同的,可以为乳腺癌的诊断提供有用信息。

关键词 微量元素, 乳腺组织, X 射线荧光分析, 同步辐射

中图分类号 O433.4 R737.9

乳腺疾病是妇女的常见病和多发病之一,乳腺癌已经成为西方国家妇女的主要杀手^[1]。在我国,近年来乳腺癌的发病率有不断上升的趋势。在部分城市和地区,乳腺肿瘤已经成为妇女肿瘤发病的前两位^[2]。早期诊断和早期治疗是减少乳腺肿瘤发病率和死亡率的主要手段。在乳腺肿瘤的早期监测和诊断中,目前主要有自我检查、影像检查和活体镜检等。影像检查主要有乳房 X 线照相术、超声成像、核磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT)等,它们可以作为辅助诊断的手段^[3],近年来发展起来的衍射增强成像在肿瘤的早期诊断中也有一定作用^[4]。活体镜检是乳腺肿瘤检测中准确率较高的方法之一,但检测的程序比较复杂,而且会给病人带来很大的痛苦^[5]。除此之外,光谱学方法如红外光谱、喇曼光谱等也用于肿瘤的诊断^[6]。X 射线荧光分析方法(XRF)应用到肿瘤的早期诊断中已经有一段时间了,但由于通常 X 光源的强度不高致使 XRF 的灵敏度不是很高^[7]。同步辐射是一种高强度、宽谱带的光源,使得基于同步辐射的 X 射线荧光分析方法(SR-XRF)在肿瘤早期诊断上具有更好的优势^[8]。本文利用北京同步辐射装置的 SR-XRF 研究乳腺肿瘤中的微量元素的种类和相对含量。

1 材料和方法

13 例乳腺组织样品由复旦大学附属肿瘤医院病理科准备。这些样品是从乳腺疾病手术切除的组织中选取出来的。经病理确诊其中 4 例是正常乳腺组织、4 例是良性乳腺瘤组织、5 例是乳腺癌组织,而且在乳腺癌组织中绝大部分包含着乳腺癌巢,在乳房全切除手术中,取距离肿瘤外 2 cm 处的组织作为正常组织(即无病变组织)。每个样品用经过蒸馏的纯净水冲洗后被切成 12 mm × 9 mm × 2 mm,并且用 10%福尔马林缓冲溶液固定。

实验用的 X 射线来自于北京同步辐射装置的 4W1B 束线,其能量可以在 3.5—35 keV 之间连续可调。XRF 实验站主要有双刀狭缝、电离室、样品台、光学显微镜和能量分析系统等组成。能量分析系统(Model Link ISIS)在 5.9 keV 处的能量分辨率为 134 eV。实验中,单色光的能量被调节在 13 keV,光斑大小为 1 mm × 1.4 mm,光斑移动的步长为 1.5 mm,扫描范围为 3 mm × 7.5 mm,每个样品记录 18 个点的 XRF 谱,每个谱的采集时间为 200 s。所有的谱都用 Ar 含量校准,并且用 AXIL 软件进行样品中不同微量元素的指认和确定其平均相对含量。

国家重点基础研究专项 973 项目(2005CB523306)和江苏省高校自然科学基金项目(06KJD140199)资助

第一作者:刘成林,男,1964 年出生,复旦大学凝聚态物理专业博士研究生,主要从事同步辐射应用研究,副教授

通讯作者:张新夷

收稿日期:2006-09-30,修回日期:2006-12-30

2 结果与讨论

图1是典型的基于同步辐射的正常的、良性的和癌变的乳腺组织的X射线荧光光谱。在不同类型的乳腺组织中,所含微量元素的种类是相同的,但含量是不同的。图2是各种乳腺组织的一些微量元素的相对含量(每个元素的峰面积相对于Ar的比值)。这些结果的相对误差大部分小于5%,最大的不超过7.5%,与文献[9]—[11]报道的结果相类似。总体来说,良性乳腺肿瘤中微量元素的分布偏差稍大,而在癌变组织中微量元素分布的均匀性比较好。

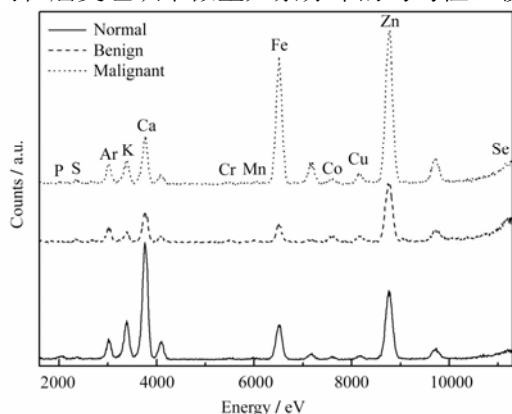


图1 典型的正常、良性和恶性乳腺组织的SR-XRF谱
Fig.1 The typical SR-XRF spectra of normal, benign and malignant breast tissues

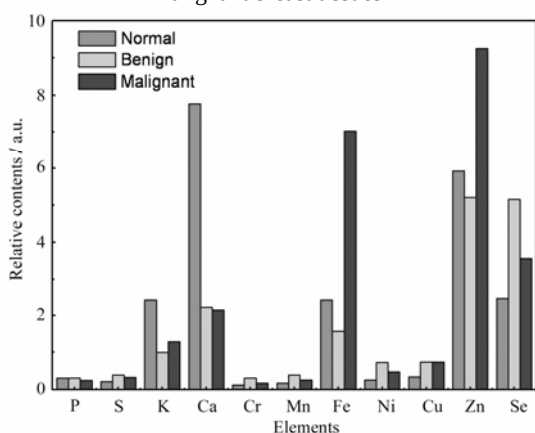


图2 正常、良性和恶性乳腺组织中微量元素的相对含量
Fig.2 The relative contents of some trace elements in normal, benign and malignant breast tissues

健康妇女的乳腺组织中钙(Ca)的含量明显高于肿瘤组织中Ca的含量。肿瘤组织中的Ca与乳腺肿瘤的发病率成负相关,原因可能是上皮细胞对Ca是直接禁止的。因此,补Ca可以降低组织的癌变率^[12]。肿瘤组织中铜(Cu)的含量明显比正常组织中的高。体内过量的Cu能够控制过氧化歧化酶的活性使得细胞被自由基攻击和使核酸、蛋白质和酶的代谢紊乱而影响肿瘤的生长。Cu的升高可能为恶性肿瘤细胞表面唾液转移酶增加,使铜蓝蛋白降解受阻或唾液酸重组增多所致^[13]。

铁(Fe)和锌(Zn)的含量在癌变组织中是较高的,而在良性组织中比较低,比正常组织中的还要低。在肿瘤组织中Zn的增加也与患者体内的癌细胞快速增长和新陈代谢过程相关。在三种组织中,癌变组织中的Fe的相对含量是最高的,由于脂类过氧化而引起的Fe过量会带来DNA的损伤和正常细胞的突变,这是由于体内的氧化和抗氧化而造成系统不平衡的缘故。癌细胞的快速增殖需要大量的含Fe蛋白,导致恶性肿瘤中Fe的含量的增加。另外,肿瘤组织中的血管生成也是造成Fe含量增加的原因之一。体内过高的Fe含量说明乳腺肿瘤细胞上有大量的转铁蛋白受体,并积累了大量的铁蛋白以满足细胞大量增殖的需要,从而增加了肿瘤细胞的生存和生长的机会^[14]。Zn是很多酶的复合体和催化剂,它通过参与生命体内DNA和RNA聚合酶的合成来直接影响核酸和蛋白的合成,并参与免疫机制,在人体生命活动中起着重要的作用^[15]。一般来说,Zn的缺乏有利于肿瘤的发生,但实验结果中表现出的Zn增加,可能与两方面的原因有关,一是癌细胞的快速增长和新陈代谢过程的加快对Zn的利用增加,从而诱导Zn在肿瘤组织中积累;二是说明肿瘤组织已经坏死,因为组织坏死反应的白细胞内慢性调节物可使Zn的排泄增加。

此外,硒(Se)的水平与乳腺癌的发病率成正相关,在肿瘤组织中的含量比正常组织高,而且在良性组织中也比较高。Se能够在肿瘤组织中积聚是因为它能够使癌变细胞大量捕获含有二硫键的氢硫化物基团的氨基酸,在肿瘤细胞摄取大量氨基酸的同时使得Se在肿瘤组织中富集^[16]。但是,Se可以抑制肿瘤细胞蛋白DNA的合成,可以抑制细胞的增殖,也在预防癌变的过程中起一定的作用,良性肿瘤中Se含量升高正说明了这一点。其它的元素,如钾(K)、磷(P)、锰(Mn)和镍(Ni)在正常、良性和恶性组织中的含量也是不同的。Ni的含量与乳腺癌的发病率成正相关,而K和P的含量则是负相关,但S和Mn的正相关性不明显。同样地,铬(Cr)在良性肿瘤组织中是增加的,但癌变组织中的相关性也不显著。

3 结论

根据X射线荧光分析的结果,在正常乳腺组织、良性乳腺肿瘤组织和乳腺癌组织中的微量元素的种类相同,但相对含量不相同,特别是Ca、Fe和Zn的差异性比较明显。S、Cr、Mn、Ni、Cu和Se在良性及恶性肿瘤组织中的相对含量与正常组织中的含量具有正相关性,而K和Ca则是负相关性。P

在正常乳腺组织和良性乳腺肿瘤组织中的含量基本相等,而在癌变组织中稍有下降。恶性肿瘤中的 Fe 和 Zn 是正相关性,在良性肿瘤中是负相关性。因此,不同组织的特异性能够准确地反映出肿瘤癌变的程度,为乳腺肿瘤的诊断提供很好的辅助作用。

参考文献

- Bothorel S, Meunier B B, Muller S A. *Int J Intell Syst*, 1997, **12**: 819—848
- 林玉斌. 实用放射学杂志, 2003, **19**(4): 356—358
LIN Yubin. *J Pract Radiol*, 2003, **19**(4): 356—358
- Liu C L, Zhang Y, Zhang X Y, *et al.* *Med Sci Monit*. 2005, **11**(5): MT33—38
- Liu Chenglin, Yan Xiaohui, Zhang Xinyi, *et al.* *Phys Med Biol*, 2007, **52**(2): 419—427
- Giammarile F, Bremond A. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2004, **527**: 83—86
- Liu C L, Zhang Y, Yan X H, *et al.* *J Lumin*, 2006, **119—120**: 132—136
- Huang Y Y, Wu Y R, Zhao L M, *et al.* *Spectrochimica Acta B*, 2001, **56**: 2057—2062
- 董元兴, 高愈希, 陈春英, 等. 核技术, 2006, **29**(9): 641—645
DONG Yuanxing, GAO Yuxi, CHEN Chunying, *et al.* *Nucl Tech*, 2006, **29**(9): 641—645
- Huang Y Y, Lu J X, He R G, *et al.* *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2001, **467-468**: 1301—1304
- 张军初, 傅尚希, 蔡清萍, 等. 第二军医大学学报, 2003, **24**(1): 80—82
ZHANG Junchu, FU Shangxi, CAI Qingping, *et al.* *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2003, **24**(1): 80—82
- Huang Y L, Shen J Y, Lin T H. *Clin Biochem*, 1999, **32**(2): 131—136
- Wynder E I, Reddy B S, Weiburger J H, *et al.* *Cancer*, 1992, **70**(5 Suppl): 1222—1228
- 何群, 马汝海, 李延宾, 等. 光谱学与光谱分析, 2000, **20**(4): 540—541
HE Qun, MA Ruhai, LI Yanbin, *et al.* *Spec and Spec Anal*, 2000, **20**(4): 540—541
- Weinstein R E, Bond B H, Silberberg B K, *et al.* *Cancer*, 1982, **50**(11): 2406—2409
- Gonchara A, Kolmogorov Yu, Dikalova A, *et al.* *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2001, **470**: 405—408
- 李琼, 张卫华. 实用预防医学, 2005, **12**(5): 1134—1135
LI Qiong, ZHANG Weihua. *Prac Pre Med*, 2005, **12**(5): 1134—1135

Analysis of trace elements in breast tumor tissues

LIU Chenglin^{1,2} YAN Xiaohui¹ ZHANG Xinyi¹ YANG Wentao³
SHI Daren³ HUANG Yuying⁴ HE Wei⁴

¹ (Synchrotron Radiation Research Center, Surface Physics (National Key) Laboratory of Fudan University, Shanghai 200433, China)

² (Physics Department of Yancheng Teachers' College, Yancheng 224002, China)

³ (Cancer Hospital, Medical Center of Fudan University, Shanghai 200032, China)

⁴ (Beijing Synchrotron Radiation Facility, Institute of High Energy Physics, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract The variation of relative contents of some typical trace elements in normal breast tissues, benign breast tumor tissues and breast cancer tissues is studied by the synchrotron radiation X-ray fluorescence (SR-XRF) technique. According to the results of SR-XRF, there exist the same kinds of trace elements in various breast tissues, but their relative contents are different. The differences for Ca, Fe and Zn are obvious between normal and breast tumor tissues. Comparing the contents of elements in breast tumor tissues with normal ones, S, Cr, Mn, Ni, Cu and Se are found to be of positive correlation, i.e. their contents in tumor tissues are increased; but K and Ca are of negative correlation. The contents of P in normal breast tissues are the same as in benign tissues, but a little decreasing in malignant ones. However, such correlation is positive for Fe and Zn in cancerous tissues, and negative in benign tissues. The above differences might be used to characterize changes that take place as breast tissues become diseased.

Key words Trace elements, Breast tissues, X-ray fluorescence analysis, Synchrotron radiation

CLC O433.4, R737.9