

近红外影像诊断的物理基础和乳腺癌的早期诊断

宋菲君[†] 贾卓颖^{††}

(大恒新纪元科技股份有限公司光电研究所 北京 100085)

摘要 乳腺癌的早期诊断是提高妇女生活品质、降低死亡率的重要环节。作为乳腺癌主流诊断技术的钼靶软 X 射线诊断(mammography)对人体具有射线损伤,而近红外影像诊断(CDI)是无损伤、可反复检查的新诊断技术,但假阳性率偏高,目前受到医学界的质疑。文章从影像诊断的物理基础入手,讨论了癌症病变组织的生长、转移和血管分布异常对于近红外光透过率的影响,分析了 CDI 的优缺点,并从理论上得出了该技术满足影像诊断三要素的结论。文章作者还评述了市场竞争因素对于这一技术发展的影响,最后简单提及物理学在与生命科学交叉领域的研究课题和发展机会。

关键词 乳腺癌,近红外影像诊断(CDI),钼靶

The physical principles of near infrared breast diaphanography and early diagnosis of breast cancer

SONG Fei-Jun[†] JIA Zhuo-Ying^{††}

(China Daheng Group, Inc., Beijing 100085, China)

Abstract The early-screening and diagnosis of breast cancer is very important for improving the life quality of women as well decreasing the death rate. As a main diagnostic technique, mammography might cause radiation damage to the human body. Near infrared (NIR) computer diaphanography imaging diagnosis (CDI) is a new technique for breast cancer diagnosis which can be performed multiple times with no harm. However, its high incidence of false positivity has raised doubts and questions. We introduce the physical principles of CDI, and discuss the mechanism of how a malignant growth surrounds itself with a dense network of tiny blood-filled capillaries to feed oxygen and nutrients to active tumors, thus forming unique NIR transmittance markers that reveal the presence of cancer. The advantages and difficulties of CDI are evaluated, with the conclusion that CDI satisfies all the "three-conditions" of imaging diagnosis. The influence of competition with mammography in the development of CDI is reviewed. The opportunities of physics interacting with the life sciences are outlined.

Keywords breast cancer, near infrared computer diaphanography imaging diagnosis (CDI), mammography

1 妇女癌症杀手——乳腺癌和“三早工程”

随着人们生活水平和人类文明程度的不断提高,当今社会越来越多的人开始关爱生命,关注健康。每年的健康体检、定期检查也就成为我们生活中的重要部分。可是即便如此,那个让人难以接受、夺取生命的恶魔——“癌症”却离我们越来越近。本文

主要介绍严重影响女性健康及生活质量的乳腺癌的早期诊断。在我国,乳腺癌的发病率目前已占妇女恶性肿瘤的第二位,根据 2000 年的统计,我国大城市妇女乳腺癌的发病率已高达 30/10 万,上海和北京市城区分别占第一位和第二位,已成为严重威胁妇女的一大杀手,其死亡率以每年 3% 的幅度快速增长,成

2008-11-17 收到

[†] 通讯联系人. Email fjsong@cdhcorp.com.cn

^{††} 通讯联系人. Email jiazhuoying@cdhcorp.com.cn

为我国近 10 年来死亡率增速最快的癌症。更可怕的是,近年来乳腺癌的发病正趋于年轻化,前几年高发年龄段主要集中在 45—55 岁的妇女,现已出现了 35—45 岁的又一高发年龄段。越来越多有关乳腺癌的话题已成为众人尤其是妇女所关注的焦点,人们“谈癌色变”。

现代医学越来越注重预防,在社会上逐步启动了“三早”工程,即早发现、早诊断、早治疗,在认真遵循“三早”原则后,大大减少了死亡率,而且许多早期发现的患者都可以实行保乳手术,既降低了死亡率,又提高了生活质量。在“三早”的三个环节中,早期的准确诊断无疑是最重要的一环。

2 B 超和钼靶软 X 射线乳腺摄影术

影像诊断是应用某一波段电磁波,通过人体后在荧光屏或照片上显示正常和异常的影像,结合基础医学和临床医学的知识,加以分析、归纳,作出诊断的一种方法。从物理学的角度来看,检查诊断疾病的原理,在于波动和生物组织发生相互作用,如果病理组织的物理参数与周围介质不一致,就形成特征图像。摄取该效应生成的图像,并提取相关的特征,就可以识别病灶的存在。在这里,波是病理图像的载体。所用的波动主要有两类:超声波和电磁波,其中电磁波主要有软 X 射线和红外线。

“B 超”是利用超声传导技术和超声图像诊断技术的一种仪器,利用超声波方向性较好,射入乳腺后在声阻不均匀处产生回波,构成“回波图像”,构成声阻场,通过仪器将这种回波收集并显示在屏幕上,就可以了解物体的内部结构。其优点是无反射,可反复检查。彩色多普勒超声是用自相关技术进行多普勒信号处理,把自相关技术获得的血流信号经彩色编码后实时地叠加在二维图像上,形成彩色多普勒超声血流图像。由于不同病理组织的分界通常也是声阻的突变处,B 超可测出肿块形状、大小,对于肿块内部和周围的血流比较敏感。彩超也是常用的乳腺诊断技术,优点是安全无创,可重复检查。B 超检查的不足之处是分辨率不够高,一些较小的病变不易被发现。超声影像诊断还具有“非特异性”,恶性肿瘤图像会有交叉,一些病变的声阻与周围组织差别过小时,用 B 超就难以发现。

钼靶软 X 射线乳腺摄影术(mammography)是世界公认的发现和检查出早期乳腺癌、提高患者生存率的最有效的诊断方法。软 X 射线波段位于硬 X 射

线和真空紫外之间,波长范围为 0.2—30nm。软 X 射线具有一定的穿透特性,照射乳腺组织后形成吸收率分布场。通常病变组织的吸收率异于正常组织,探测、分析该吸收率场,就可以发现病灶。由钼靶生成的软 X 射线用于乳腺疾病诊断,简称乳腺钼靶,其优点是容易发现门诊阴性(即漏检)的钙化病变,尤其是对乳腺原位癌的微小钙化灶敏感性最高,对大乳房和脂肪型乳房的诊断率高达 95% 以上。其缺点是不适合检查小乳房和腺体组织致密的患者,不容易检查近胸壁的乳腺组织。特别是不能排除采用软 X 射线照射诱发乳腺癌的风险,所以一般认为不宜用钼靶来进行 50 岁以下的正常人群的早期体检筛查,医生建议正常人群每年的钼靶软 X 射线检查不多于 1 次。

3 近红外数字影像诊断的物理基础

所谓“被动影像诊断”,指的是用某一波段的电磁波照射目标(在本文中为乳房),用成像系统将目标的吸收分布(或反射、散射分布)成像在图像探测器上进行分析处理;所谓“主动影像诊断”,指的是对于目标本身辐射波段的电磁波的探测。运用被动影像诊断手续检测病变,必须具备两个条件:(1)在该波段下,被检测介质(在本课题中为乳腺软组织)透明或较透明,用物理的语言,该波段是介质的测量“窗口”,例如水是乳腺的重要组成部分(约占 70% 以上),在 2.3—4.4nm 附近就有一个透明窗口,软 X 射线诊断正是利用了这一窗口;(2)被检测目标(病变组织)的吸收率应当与周围介质有较明显的差异,构成“特征”。在上述定义中,电磁波只是信息的载体,也使用其他波动荷载信息,例如 B 超就是利用超声波的被动影像诊断技术。

20 世纪后期以来,由于不能排除钼靶 X 射线乳腺诊断对于人体产生的副作用,人们开始寻求既对肌体无损伤,又有足够探测灵敏度和信息量的其他检测诊断方法。于是,两类红外线影像诊断应运而生,现分别介绍如下。

3.1 红外影像诊断的主流技术

3.1.1 红外主动成像技术 热像仪

热辐射是日常生活中熟知的现象,实际上,具有任何温度(包括常温或更低温度)的物体都会发出一定的热辐射,只不过在低温下辐射不强,而且其光谱成分主要是波长较长的红外光。随着温度的升高,

热辐射的功率增大,辐射能的光谱分布由长波向短波转移.根据普朗克的黑体辐射定律:

$$F(\nu, T) = \frac{2\pi hc^2}{\lambda^5} \frac{1}{e^{hc/\lambda kT} - 1}, \quad (1)$$

可知在一定温度下,不同物体所辐射的光谱成分有显著的不同.近年来,常用的是所谓焦平面成像技术(FPA),它是把目标热辐射的红外线图像成像在红外探测器阵列上,并将物体表面的温度分布转换为灰度和颜色(伪彩色)的分布,就构成红外热像仪.该技术为红外主动成像技术,可用于军事目标侦察,森林、农作物生长情况的遥感观测.军事上还广泛运用这一技术进行夜间观察,即红外夜视仪.医学上,由于人体内部的病变组织的温度一般要高于正常组织,这一温度差反应在人体表面,就可能用热像图诊断疾病.从物理上看,医学热像图对应于人体表面温度分布图.一般热像仪的灵敏度为 0.1° ,可惜,由乳腺肿瘤引起的体表温度差通常小于这一阈值,亦即红外主动成像技术用于乳癌诊断灵敏度不高.

3.1.2 红外被动成像技术:计算机近红外乳腺透射成像诊断仪

当光波通过物体(例如乳腺组织)时,物体中不同物质成分对于光波的吸收、散射常有差别,形成透过率的分布函数 $\rho(x, y, z, \lambda)$,运用光学系统,使该分布形成二维像 $\rho'(x', y', \lambda)$,利用光电探测阵列,显示该二维图像 $\rho'(x', y', \lambda)$,并进行分析处理,根据所查找目标(在本文中则是乳腺中的病变组织或病变区域,例如肿块)的特征,发现、鉴别不同的组分就是我们的任务.这是典型的特征识别课题.如果使用近红外光,就称为计算机近红外乳腺透射成像,相应的诊断系统称为计算机近红外乳腺透射成像诊断仪(computer diaphanography imaging system),简称红外乳腺检查仪或CDI.如图1所示.由富含红外线的光源(一般是卤钨灯)辐射的光束通过内表面反射的导光管直接接触照射乳房,在乳房的另一侧由一个带中心孔的压板轻压乳房,使其形成大体等厚的介质层.光线则穿透皮肤进入乳房,在其中发生透射、吸收或散射.一个带有滤光片的成像透镜组将乳房的透射光场成像在图像探测器(通常为CCD)上,输入计算机进行图像处理.

3.2 软组织对光波的吸收和散射

人体乳房为软组织,主要由腺体、导管、脂肪组织和纤维组织构成,其中包含大量的水,外面由皮肤包裹.在初级近似下,乳房可以认为是均匀的腺体介

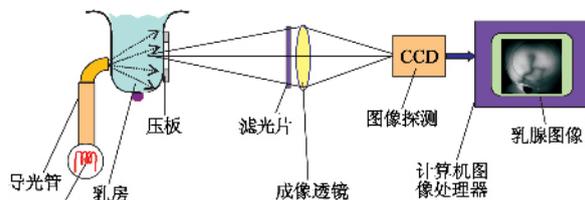


图1 红外被动成像 红外乳腺检查系统示意图

质,其中分布着血管.血液的成分主要为血红蛋白(hemoglobin),用Hb表示,富含氧的血红蛋白则表示为 HbO_2 .让我们来讨论腺体软组织、皮肤和血红蛋白对于光波的吸收和散射效应的差异.

我们注意到,透射率分布 $\rho(x, y, z, \lambda)$ 是波长的函数.光波在介质中传输损耗是散射和吸收引起的.光波能量在传输过程中的衰减又可分为两类:一类是内禀衰减(intrinsic attenuation),主要对应于电子跃迁、分子振动、分子转动等吸收带,这是不可避免的物理效应.当光波传播时,部分光能量转换成介质内电子和分子的能量.电子跃迁对应的吸收带主要位于短波段,对红外和可见光部分的影响很小,分子振动带则扩展到中远红外,其短波限约为 $1.8\mu m$,对于可见光的吸收已经比较显著.另一类是介质内部的不均匀引起光的散射,称为外赋衰减(extrinsic attenuation).对于短波段光波传播损耗的主要贡献是瑞利散射,该效应由介质内部尺度为 $\lambda/10$ 量级的密度或介质组分的涨落引起,与波长的4次方成反比,和散射介质成分的关系并不直接.瑞利散射相对强度曲线见图2.

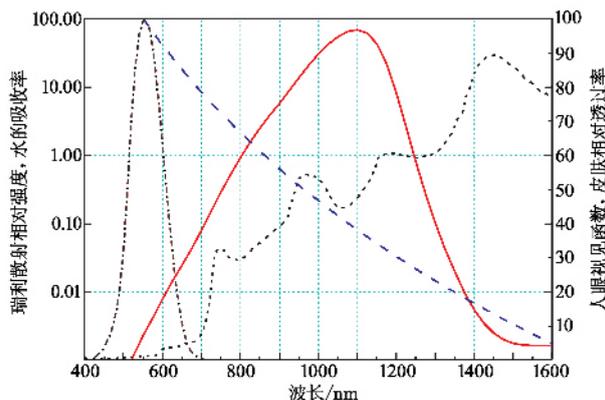


图2 人眼视觉函数(点划线),皮肤相对透过率(实线),瑞利散射相对强度(虚线)和水的吸收率(点线)

乳腺体、皮肤对于可见光几乎完全不透明.在上世纪早期的一些研究工作中,使用可见光成分为主的白光作为透照光源,由于强烈的吸收和散射,病变

组织的图像几乎完全被噪声淹没. 当光波波长渐渐增大到近红外区域时, 散射的影响大大减弱, 软组织和皮肤变得透明起来. 当光波波长继续增大时, 作为软组织主要成分的水对于光波的吸收也随之增大. 光波和水相互作用时, 光能量转化为水分子非常复杂的振动-转动能量(包括原子间距的对称和非对称伸长、键的弯曲等分子的振动), 引起光的吸收. 水的吸收谱曲线见图 2, 在蓝绿波段有一个吸收非常低的透明窗口, 吸收系数随着波长的增大而增大, 在近红外有三个吸收峰: 950nm, 1240nm 和 1390nm, 最后一个吸收峰最强.

综合短波段的散射和长波段的吸收效应, 皮肤和软组织的透过率函数在近红外区有一个相对透明的窗口, 透过率的峰值位于近红外的 1.1 μ m 近旁, 参见图 2. 测量表明, 在峰值附近, 皮肤和软组织是相当透明的, 在图 2 中同时给出了人眼的视见函数, 即人眼对于不同波长光信号的响应, 其峰值位于黄绿光(550nm)处, 恰恰是乳腺组织和皮肤的不透明波段.

3.3 血红蛋白的吸收谱

更令人感到有趣的是, 作为血液主要成分的血红蛋白的吸收谱和软组织的吸收谱差别很大. 血红蛋白的分子结构大体如图 3 所示, 可以看出它有若干变异结构. 如果血红蛋白与氧结合, 就构成氧合血红蛋白 HbO₂. 如果血红蛋白和 CO 结合, 就构成羧基(氮氧)血红蛋白 HbCO. 如果它不与任何其他分子或分子团结合, 就是脱氧血红蛋白 Hb. 这些不同的结构具有明显差异的吸收谱. 脱氧血红蛋白 Hb 和氧合血红蛋白 HbO₂ 的摩尔吸收谱如图 4 所示. 我们发现, 血红蛋白除了在蓝绿波段有很高的吸收峰以外, 在近红外 1000nm 附近的吸收也相当强. 在近红外透视像上, 可以清晰地观察到血管的分布. 我们注意到, 氧合血红蛋白(HbO₂)和脱氧血红蛋白(Hb)在近红外的吸收率不同, 在 700nm 近旁, Hb 的吸收明显高于 HbO₂, 但波长大于 800nm 后, HbO₂ 的吸收却高于 Hb, 这正是“双波长”测量的主要依据.

3.4 肿瘤生长转移和血管分布异常^[1]

肿瘤是一类恶性病变组织, 由于它的快速生长, 需要更多的营养和氧, 形成特异的供应网络和机制, 而营养和氧都是依靠血液供应的, 显然, 肿瘤及其周围必然分布着一个异常的血管网络. 近几年来, 关于肿瘤新生血管网的基础及临床研究取得了很大进

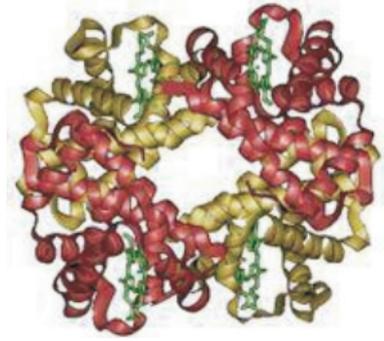


图 3 血红蛋白的分子结构

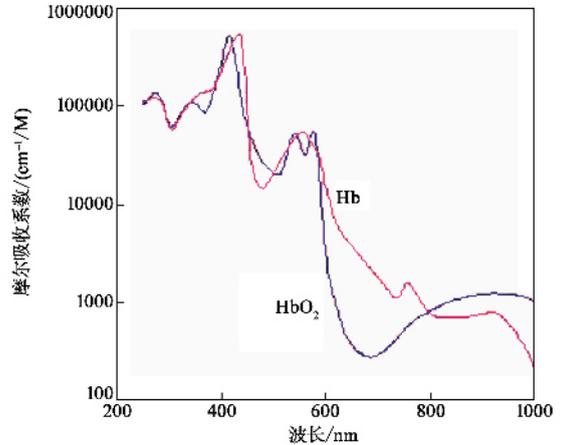


图 4 脱氧血红蛋白(Hb)和氧合血红蛋白(HbO₂)的吸收谱

展. 1996 年 J. folkkman 的研究小组提出了在肿瘤发生和扩散过程中微血管形成的分子机制. 当肿瘤的半径 < 2 mm 时, 它主要依靠扩散在细胞周围的营养物质和氧气生存. 随着瘤体的增大, 肿瘤本身或宿主组织将建立起新生血管网以供给瘤体营养和代谢. 肿瘤细胞具有转移、扩散的特性, 肿瘤细胞易穿越基底膜屏障进入血液循环, 以便于向远端扩散和转移. 为了吸取营养物质和氧, 转移的癌灶进一步诱导新生血管, 以满足其过度的增长需要, 并在一定的情况下发生再度转移. 癌细胞在快速生长和持续转移的过程中, 不断建立新的血管网络, 从而打破宿主的内在微环境的平衡. 这就使肿瘤组织成为一个包含大量新生血管、炎性细胞和结缔组织的庞大实体, 营养成分通过血液循环被输送到新生血管区.

3.5 红外乳腺透射成像诊断原理

临床检测表明, 病变组织中的血管分布有两大特征: 首先是小血管和毛细血管大量存在, 在成像系统中, 毛细血管和小血管是分辨不出来的, 形成阴影. 其次是血管弯曲变形, 与病变组织交叉、接触面增大, 以满足过度的氧(营养和代谢)的需求.

这样一来,在波长为 1—1.1 μm 近红外光透照下,正常乳房的像应当是基本透明的软组织上分布着平滑的血管(如图 5(a)所示),而阴影和血管的变异、弯曲则可能是病变组织的特征.使用富含近红外光的光源、高清晰度的成像系统、适当的滤光片和在近红外波段有较高响应的 CCD,就可以显示正常乳房和病变乳房的近红外透视像.图 5(b)(c)是癌变乳房的近红外透视像,可以看出,在病变乳房的透视像中,由于血红蛋白对于近红外光的吸收,血管弯曲和阴影的特征非常明显.恰当地运用计算机图像处理技术,可以突出这些特征,以便识别.也就是说,近红外透视照相诊断具备被动影像诊断的两个必要条件:一是在近红外光下基本透明的乳腺软组织;二是病变组织中的血红蛋白对近红外光强烈吸收所形成的阴影和血管异常特征.

所谓数字红外乳腺透射成像,指的是运用计算机数字图像处理技术对于摄得的图像进一步加工,突出病变组织,以便识别,例如边缘突出、伪彩色处理等等,在物理上并无新的内容.

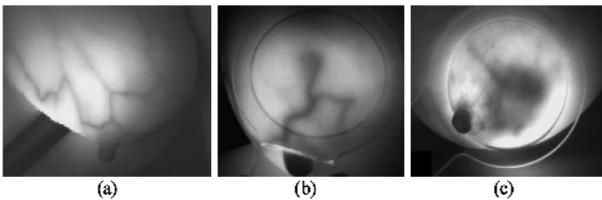


图 5 乳房的红外透照图片 (a)正常乳腺 (b)(c)病变乳腺

4 钼靶软 X 射线诊断和近红外影像诊断的是非评述

4.1 近红外影像诊断和钼靶软 X 射线诊断阳性率对比

对于近红外影像诊断,美国 R. Lafrenier^[2]等曾进行过开创性的工作,我国著名的乳腺影像诊断和乳癌普查专家、北京大学临床肿瘤学院胡永升教授等对于近红外影像诊断(CDI)和钼靶软 X 射线诊断(mammography)进行了大量深入的研究、比对工作^[3].他们通过“双盲”试验,将 128 例肿块小于 1cm 的乳腺癌病例与 mammography 进行比对,对以上两种方法的阳性率进行了统计,如表 1 所示.表 2 是对致密型癌症的诊断比对.首先对于一些常用的名词解释如下:

假阴性(-):利用切片技术证明的乳腺癌,但在某种检查时诊断为阴性(漏诊);

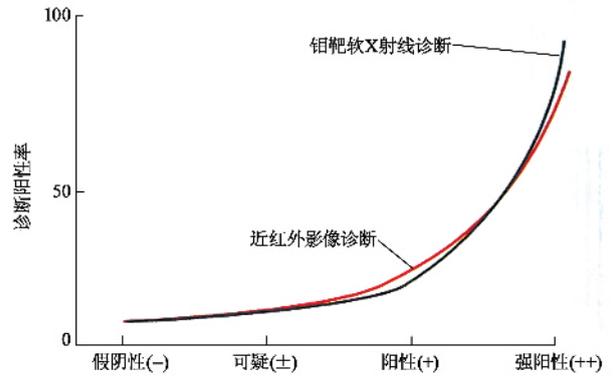


图 6 CDI 和 mammography(X 射线)对乳腺癌小癌诊断阳性率比对

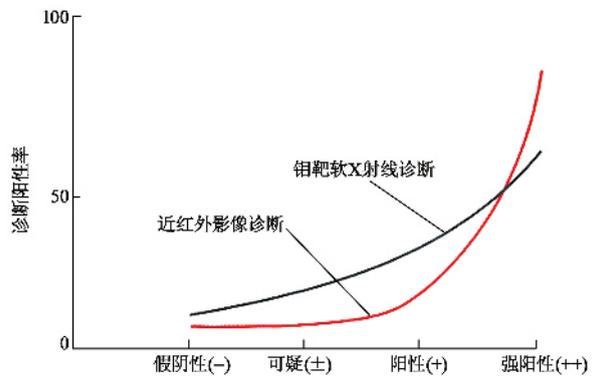


图 7 CDI 和 mammography(X 射线)对乳腺癌小癌对致密型乳癌的乳腺癌诊断阳性率比对

可疑(±):即疑似癌症,检查没有明确结论;
乳腺癌(+):乳腺癌阳性;
乳腺癌(++):乳腺癌强阳性.

胡永升等还对 625 例有手术或细胞学诊断结果的良性乳腺病例进行分析,其结果是:CDI 的诊断符合率为 83.1%,有 16.9%(110 例)被误诊为乳腺癌,属于“假阳性”;Mammograph 的诊断率为 92.3%,诊断正确率明显高于 CDI.“假阳性”表示根据某种检查被定为有病,一般均需通过其他方法进行比对,例如通过细胞学方法最终诊断.“阳性率”则表征病变组织和物理参数特征的相关度,物理参数测量终归不是对于病变组织的直接测量,一定比例的假阳性总会存在.假阳性率太高,会导致该测量方法准确性和可信度下降.假阴性是指实际患有癌症,但根据某种检查被定为无病,它反映的是漏诊病人的情况,显然是最危险的.

通过大量病例的检查比对,胡永升的结论为:CDI 和 mammography 的诊断阳性率是大体接近的,对于致密型乳腺强阳性乳腺癌,CDI 的确诊率甚至还要高一些(见图 6 和图 7).美国 Lafreniere 等的统

表1 128例乳腺癌小癌 CDI与 mammography 阳性率的比较

检查方法	假阴性 (-)		可疑 (±)		乳腺癌 (+)		乳腺癌 (++)	
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)
CDI	4	3.1	24	18.8	22	17.2	78	60.9
mammography	4	3.1	8	6.3	8	6.3	108	84.3

表2 68例致密型乳腺 CDI与 mammography 阳性率的比较

检查方法	假阴性 (-)		可疑 (±)		乳腺癌 (+)		乳腺癌 (++)	
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)
CDI	2	2.9	6	8.8	14	20.6	46	67.7
mammography	8	11.7	7	10.3	15	22.1	38	55.9

计结果也大体相同。

4.2 CDI的产品开发和美国 LintroScan 公司兴衰史

从上世纪二三十年代起,科学工作者就在探索利用可见光乳腺的影像诊断的原理和技术,到80年代初、中期,美国和欧洲的科技工作者和医生进行了利用近红外光进行乳腺诊断的开创性研究,包括诊断过程的物理机制研究^[2,4-11]。在此基础上,80年代中期,美国设立 LintroScan 公司,从事 CDI 的研发和生产,推出了 CDI 的原型机并小批量试产产品,少量产品销到中国。LintroScan 公司曾雄心勃勃地要在乳腺诊断检测中别树一帜,和钼靶一比高下,可惜好景不长,它的产品还没有在美国推广,公司就倒闭了。关于 LintroScan 倒闭的原因众说纷纭。美国有两种主要的说法:一说是该公司只取得了初步的 FDA (美国食品和药品管理局认证),但他们的广告和商业行为超出了 FDA 许可的范围, FDA 又被吊销;另一个是美国医疗仪器界业内人士的说法:美国的 X 射线行业协会太过强大,它当然不希望竞争对手出现,特别是 CDI 与传统的 X 射线机相比,成本要下降许多。经济学家熊彼特说过:“与技术创新相伴而生的,必然是旧产品不断遭到淘汰和原有企业资产的损失。”钼靶 X 射线机的制造商(GE、西门子、飞利浦、东芝等)都是大公司,如果 CDI 在市场站住脚跟,对这些大公司而言无疑是一大威胁。如果业内人士的话是对的,我们只能感叹最发达、最彻底的美国资本主义竞争的结果,扼杀了新生的诊断方法和技术。正如新自由主义学派代表人物路德维希·艾哈德所说,“垄断”会使技术进步与经济进步有所倒退”,美国经济学家米尔顿·弗里德曼也曾指出:“许多人认为,美国是世界上最自由的市场经济,是最典型的经济模式,如果用这些话来形容 50 年以前的美国,那是对的。然而遗憾的是,今天的美国实际上已经走向了保护主义道路。”我们当然弄不清楚

CDI 发展过程中的是非曲折,但 LintroScan 倒闭是不争的事实,此后欧洲和美国很少有关于 CDI 的论文和报道,总之是“后遂无问津者”。

4.3 近红外乳腺检查仪在中国市场的兴旺发达

当 CDI 传入中国时,正当中国市场经济的初级阶段,80 年代中期,中国的医院设备还比较落后,除了三甲医院外,一般医院钼靶 X 射线机还不多,但对于乳腺疾病特别是恶性肿瘤的诊断已提到日程上来。当时,更多的小医院、妇幼保健站、计划生育部门买不起,也买不到钼靶 X 射线机。2003 年, SARS 病爆发后,国内开始重视全民体检,包括大部分城镇和部分农村居民,体检项目包括乳腺疾病普查。 CDI 便宜、便捷、容易掌握,又可以携带到农村边远地区巡检普查。加上我国医疗事业“市场化”,多一道检验便多一个盈利的渠道, CDI 在中国一开始就有巨大的市场需求。

市场需求使当时许多 IT 类企业蜂拥而上,起初是一些有实力的企业参考 LintroScan 的产品的原理开发“红外乳腺检查仪”,后来许多小公司也开始仿造,上世纪末和本世纪初,国内 CDI 的生产商和代理商最多时达上百家,一年两度医疗仪器展销会的多家展台上都有 CDI,成为一道亮丽的风景线。产品不但卖给中小医院和妇幼保健站,还卖给了三甲大医院。从一开始,该产品在诊断过程中就准确定位于“初筛”,扮演了“钼靶软 X 射线诊断的辅助诊断”和“补充诊断”的角色。对于缺医少药的农村边远地区, CDI 却受到极大的欢迎。当 CDI 在美国和全世界都销声匿迹之时,在中国却得到巨大发展。据估计,从 80 年代末第一台国产 CDI 投放市场至今,在国内 CDI 的总量达数万台。

尽管 CDI 已在国内医疗机构大范围内使用,但除胡永升和他的团队对临床诊断方法和“ CDI 图谱”做了较全面的分析外,国内大学、研究所对此新诊断技术均没有做过深入的工作,对诊断的生理和

物理机制的研究几乎完全是空白. 市场经济的初级阶段往往是急功近利的, 产品的原理和原始设计来自 LintroScan, 国内产品只不过使用了较先进的计算机, 缺乏实质性进步, 更谈不上创新. 企业首先考虑经济利益, 产品质量良莠不齐, 除了少数较大的企业对于产品性能做了一些外围的改进^[12, 13]外, 没有实质性的性能改进, 对医生的培训更显不足, 于是, 假阳性率上升, 误诊、漏诊的情况屡屡出现, 反过来使人质疑 CDI 的准确性和可靠性. 近几年来, 产品销量下降, 当年蜂拥而上的企业纷纷撤出市场, 似乎彰显了产品生命期的终结.

4.4 “柳暗花明又一村”?

近年来, mammography 对于人体的损伤报道日益增多, 在中国, 从关爱生命、爱护健康角度考虑, 建议每年使用 X 射线机的次数(包括钼靶乳腺检查)不要超过一次. 据报道, 美国拟禁止 50 岁以下正常妇女人群进行 mammography 乳腺癌筛查. 既然对 X 射线使用有了限制, 有人又想起 CDI, 毕竟, CDI 对于人体完全无害, 可反复跟踪检查; 毕竟, CDI 设备成本和检查费用比 mammography 便宜很多, 使用相对简单; 毕竟, 在中国已经积累起正确使用 CDI 的丰富经验, 毕竟, 大批病人正是通过 CDI 早期筛查, 检查出乳腺疾病及乳腺癌, 挽救了许多妇女的生命. 该方法的假阳性确实高出 mammography, 这也许是由于该方法本身的缺陷, 也许是对病变组织的特征研究不足. 即使假阳性高一点, 一些良性病人被查出有问题, 总会再通过其他方法(包括 mammography、细胞学检查)进一步比对核实. 例如, 一个有 2000 名女大学生的学院, 通过 CDI 筛查出 20 名确定的或疑似的乳腺病人, 她们将进一步通过 mammography 检查, 其他正常人群就是安全的. 使用 CDI 的临床医生确认 CDI 的假阴性率足够低. 近年来, 一些三甲医院继续订购、使用 CDI, 也在一定程度上肯定了 CDI 的价值.

5 关于物理学和生命科学交叉领域研究的思考

从测量的角度来看, 现代癌症检查中, 只有细胞学检查是直接测量, 所有影像诊断均为间接测量, 它测量某一个物理参数的分布(场), 例如声阻场(B超)、软 X 射线吸收率场(mammography)、近红外线

吸收率场(CDI). 影像诊断三要素为(1)载波工作波段是周围介质的透明“窗口”(2)病变组织与被测物理参数具有相关性(3)病变组织物理参数与周围介质有较明显的差异, 构成“特征”, 根据该参数场的特征与病变细胞病变组织的相关性, 进行判别、推断病变组织的存在和严重程度. 应当说, CDI 与 mammography 同样具有影像诊断三要素. 为什么二者的应用深度与广度的差别如此之大? 除了物理和测量技术本身的原因以外, 至少还有以下原因:

首先, X 射线诊断, 包括软 X 射线诊断, 已经有很长的历史, 其间曾投入大量人力和物力, 进行了广泛而深入的基础医学、临床医学的研究, 以及物理学、仪器工程学的研究, 是一门成熟科学和成熟技术. 相关产品由世界知名的大公司生产销售. 即便如此, 它目前还面临 X 射线损伤的问题. 而近红外影像诊断的研究和产品开发虽也陆续做了较长时间, 但由于种种原因, 投入的人力财力与 X 射线诊断无法相比. 与 GE、西门子相比, LintroScan 是一个不起眼的小公司, 规模太小, 在刚刚开始研制样机并进行小批量生产时, LintroScan 就破产了. 中国的企业在研发方面投入太少, 也投不起, 只能参考 LintroScan 的产品制造或稍作改进, 没有创新, 没有实质性进步, 相关的研究和开发都处于初级阶段, 产品生命周期短是必然的.

其次, 检测设备“近红外乳腺检查仪”只是一种初级产品, 有待完善和提高, 尚缺乏关键器件, 例如, 用于 CDI 的典型图像探测器器件 CCD 是供可见光图像探测用的, 其响应只到 $1\mu\text{m}$, 如图 8 所示. 在光学系统中加上滤光片, 所测到的实际上也只是 700nm 到 $1\mu\text{m}$ 的短波段信号, 还没有达到皮肤和软组织窗口的峰值 $1.1\mu\text{m}$. 没有关键器件的支持, 想得到高分辨的清晰特征图像是不可能的. 在 3.3 节中, 我们曾介绍氧合血红蛋白(HbO_2)和脱氧血红蛋白(Hb)在近红外的吸收率不同, 有人据此提出“双波长泛红外数字乳腺仪”的概念^[13]. 可见在诊断技术和路线方面还有许多余地和空间.

诊断方法研究、医疗仪器研制属于生命科学范畴, 这是基础医学、临床医学、生物学、生物物理、物理、电子和仪器科学的交叉领域. 而要想深入开展研究, 有必要首先探索、建立诊断的物理模型. 物理学是一门研究系统、创建模型的科学, 与其他许多系统相比, 人体是一个最复杂的系统, 人的病理诊断模型非常特殊, 需要一流的物理学家参加研究. 乳腺癌已经成为危及妇女生命的严重疾病, 而钼靶 X 射线又

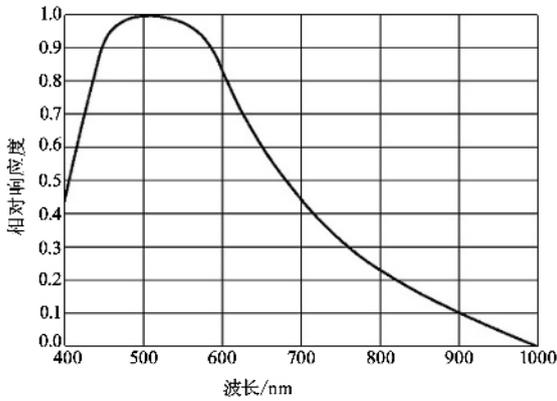


图 8 常用 CCD 光谱响应曲线(索尼(sony)公司产品)

不宜作为正常人群的乳腺疾病的“初筛”,因而,作为 mammography 的辅助诊断、特别适宜于“初筛”的 CDI 的研究当属重要课题,需要政府部门或国家自然科学基金支持,需要大企业投资,集合一批高水平、多学科专家和研究生从事有关基础医学、临床诊断学、生物物理和诊断技术的全面而综合的研究。

当今,物理学各领域的研究已经非常深入,获得巨大成就。在微观世界,物理学家已经建立了包括三代夸克、三代轻子、电弱统一理论和量子色动力学的粒子物理标准模型;在宇宙起源方面,则发现和建立了大爆炸模型,了解到宇宙从初期膨胀以来的各阶段的演变;在大尺度上,则清晰地观察和描述了远在 16 万光年外的河外星系中超新星 SN1987A 在 16 万年前的爆发过程。然而我们对于人体本身的认识还远不够深入。在人们关心健康、关爱生命的今天,在

物理学和其他学科高度交叉的生命科学中,仍然有许多有重要价值的领域和课题值得物理学工作者去探索,其中包括乳腺癌的无害和准确诊断。

致谢 大恒新纪元科技股份有限公司宋建力审看了全文,周颖协助进行了数据处理,杨文娜提供了资料。此外,邓连贞大夫和作者进行了讨论,在此深致谢忱。

参考文献

[1] 李春海,李克勤. 中华肿瘤杂志,2000,22:181[Li C H, Li K Q. Chinese Journal of Oncology, 2000, 22: 181(in Chinese)]

[2] Lafreniere R. The American Surgeon, 1985, 52: 123

[3] 胡永升. 现代乳腺影像诊断学. 北京:科学出版社,2001[Hu Y S. Modern Galactophore Imaging Diagnostics. Beijing: Science Press, 2001(in Chinese)]

[4] Jones C H, Newberry S P. Br. J. Radiol., 1977, 50: 209

[5] Cartwright C H. J. Opt. Soc. Am., 1930, 20: 81

[6] Morton R, Miller S S. J. Audiov. Media. Med., 1981, 4: 86

[7] Carlsen E N. Diagnostic Imagin, 1982, 4: 28

[8] Morgan P P. Can. Med. Assoc. J., 1983, 129: 686

[9] Brenner R J. J. Reprod. Med., 1982, 27: 679

[10] Strax P. Is. J. Med. Sci., 1981, 17: 847

[11] Isard H J. Cancer, 1984, 53: 658

[12] 中华人民共和国专利, ZL 2004 2 0009815. 8, 出光口径可变的医学乳腺透照用探头, 2005

[13] 中华人民共和国专利, ZL 2004 2 0118590. X, 泛红外数字乳腺仪, 2005



· 封面故事 ·

关于物质世界更深层次结构的物理规律的探索,是人类现代文明的原动力,是整体自然科学的基础研究中最为基础的部分。欧洲核子研究中心(CERN)耗资 20 多亿欧元、历时近 20 载研制的大型强子对撞机(LHC)于 2008 年 9 月 10 日启动运行,标志着—个具有重大物理学发现的新的“黄金时代”到来。

LHC 是人类有史以来建造的一台空前复杂的大科学对撞机实验装置。这台世界上能量最高的超大型加速器,拥有数千台世界上最大规模的超级超导磁体,被安放在法国和瑞士边境的一条长达近 27 公里、地下深达平均约 100 米的环形隧道内。LHC 设计将在实验室内制造出宇宙中最冷的低温环境,在温度接近零下 271 摄氏度时,令能量高达数万亿电子伏特的两束质子束流或重离子束流,以接近光速的速度,围绕 LHC 的储存环沿相反方向运行后发生猛烈的对撞轰击。估计每秒的轰击次数可达数亿次。

进行大型重离子实验的 1 万多吨的 ALICE 探测器,利用 LHC 的巨型粒子加速器环,通过高压下猛烈的原子核—原子核碰撞轰击,把对撞的核和核内的核子完全粉碎,形成能量极高、密度极高、温度极高、寿命更长的火球。火球内的核物质被加热到太阳中心温度的几十万倍,有可能重建宇宙大爆炸后几微秒内所处的原初状态。

封面给出的是在该大型实验预研时,超级大型计算机运算模拟给出的超高能铅核—铅核碰撞末态中成千上万条新产生粒子和核碎片的径迹示意图。图中规则的线条表示 ALICE 探测器的一些结构。更多的实验内容请见本期第 18 页文章。

(华中师范大学 蔡勳)