

# 透明病理：多尺度“监控”疾病动态

■本报记者 李晨

近日，浙江大学教授田梅和张宏受邀在《欧洲核医学与分子影像杂志》在线发表了题为《透明病理：基于分子影像的病理学》的综述文章，首次提出“透明病理”新概念。

这篇文章认为，基于分子影像特有的分子识别和分子示踪优势，通过微观—介观—宏观多尺度的多模态分子影像与病理学的紧密融合，将机体各种生物特征通过无创影像方式进行系统性的全尺度“透明化”，不仅呈现疾病局部详细信息，而且能够评价在体疾病的病理生理改变，从而实现基于分子影像的病理学实践新模式，进一步推动精准医学的发展。

对此，美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)分子与医学药理学系主任、美国科学院院士 Michael Phelps 认为，“透明病理”是一种基于分子影像的新理论，针对现代医学瓶颈问题，创新提出了新理论和策略，开启了精准医学和未来医学新篇章。”

德国慕尼黑工业大学医学院院长、德国科学院院士 Markus Schwaiger 评价称，“透明病理”的理念是多年科研和临床实践经验的总结，不仅高度概括了分子影像和病理的内在联系，更是迈向精准医学的重要一步。

## 病理学发展的挑战

病理学是研究人体疾病发生原因、发生机制、发展规律的一门学科，在基础医学和临床医学之间发挥了桥梁作用。

该论文共同通讯作者张宏在接受《中国科学报》采访时说，从最早的大体病理(组织器官的形态学改变)到近年来的分子病理(如原位杂交、空间转录测序)，从肉眼观察到基于切片成像技术的数字病理切片，病理学发展经历了一个不断微观化、数字化的过程。

“随着影像学，尤其是分子影像学的发展，许多组织、细胞和亚细胞水平的分子与生物学行为得以在活体中进行定性和定量。”论文共同通讯作者田梅进一步解释说。

在一些研究中，图像分析算法得出的切片评估结果，已经能够与病理学家相媲美，并能实现组织成分的自动化。

越来越多疾病的病理生理改变，能够通过分子影像进行精准评价。他们认为，临床正在形成一套基于分子影像的

## ■新知

# 诊断类风湿关节炎有了新标志物

近日，北京协和医院张焜教授团队经过研究发现，抗 PTX3 和抗 DUSP11 两种类风湿关节炎新型标志物可用于早期类风湿关节炎患者鉴别诊断。同时，该研究团队还阐述了新型标志物在细胞焦亡和炎症因子风暴中的致病机制。相关成果发表于《风湿病学年鉴》和《自身免疫学杂志》。

中国有上亿名关节肿痛患者，目前临床上通用的类风湿关节炎诊断标志物是抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)，但仍有 1/3 的类风湿关节炎患者血清 ACPA 阴性，不能用该方法诊断。因此，寻找有效标志物进行鉴别诊断已经成成为临床诊疗的迫切需求。

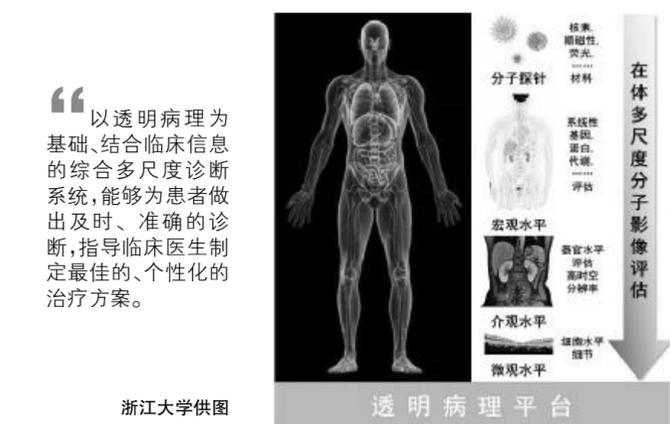
鉴于此，张焜团队历经 8 年潜心研究收集了上千例标本，在国际上首次报道，抗 PTX3 和抗 DUSP11 自身抗体可作为 ACPA 阴性类风湿关节炎的诊断标志物。

研究人员表示，他们运用蛋白芯片技术得到了多种自身抗体标志物，再通过不断优化不同抗体组合的联合诊断后，发现，抗 PTX3 和抗 DUSP11 自身抗体的联合诊断具有很好的诊断敏感性和特异性。研究者同时采用酶联免疫吸附测定和免疫印迹法等临床实验室检测方法反复交叉验证，确保了研究成果的可靠性，可以推广至临床。

为了解释新型标志物在类风湿关节炎发病机制中扮演什么“角色”，张焜团队进一步研究发现，PTX3 蛋白在类风湿关节炎患者的血清中显著增高。当 PTX3 和补体 C1q 结合时，可促进类风湿关节炎患者单核细胞发生明显焦亡，释放大量炎症因子，甚至引起患者体内的炎症因子风暴。同时，研究者还发现，细胞因子 IL-6 也参与其中，增强 PTX3 和 C1q 的“破坏力”，形成正反反馈大机制。

业内专家表示，该研究团队研究成果为设计小分子抑制剂治疗类风湿关节炎提供了理论基础和新型思路。(千叮竹)

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218460>  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102336>



浙江大学供图

透明病理平台

病理生理可视化方法，并具备变革当前病理学实践的巨大潜能。

张宏介绍，原来的病理学实践是通过活检或手术取出标本，再进行处理观察分析，反映的只是所取组织的一些改变，对于全身情况的反映是不全面的或丢失的。

田梅告诉《中国科学报》，重大疾病往往是累及全身的系统性疾病，仅观察局部肿瘤病灶对疾病的整体性评估有一定局限性，影响疾病的精准诊治。另外，由于病灶组织需要离体检测，无法进行一些时空动态的观察判断。

“这些限制阻碍病理学的进一步发展。而通过与各种分子影像技术的结合，活体、时空动态、多尺度地评价病灶，无论对于精准评估疾病状况还是临床治疗管理，都有重要推动作用。”田梅认为，基于科学技术的进步和精准医学发展的趋势，病理学进一步的发展契机在病理与影像的结合上。

“我们希望通过‘透明病理’概念系统性地整合这种新的病理学实践，让更多病理学和分子影像领域的研究者相互合作完善这一体系，从而加速推动病理学与分子影像的学科融合发展，更好地服务精准医学和科学研究。”张宏说。

## 分子影像的机遇

分子影像的目标是更加精确地从

分子、细胞水平，在体无创反映人体病理生理的变化。然而，“在实践中，如何用分子影像技术刻画解释病理，是一个非常有挑战性的工作。这包括如何克服影像信号的各种干扰因素，如何正确估计病理等。”瑞士伯尔尼大学核医学系人工智能和转化诊疗实验室主任施匡宇说。

“对于不同尺度的分子影像方法，其实各有各的挑战。而各自领域的技术革新，又为其带来新的发展机遇。”张宏说。

田梅解释道，比如，对于 PET 分子影像来说，它本身建立在分子识别和分子示踪技术上，实现对生物分子、代谢和功能状态进行评价。一些新的病理生理机制的发现、新型小分子化合物的鉴定，结合特异性的分子影像探针技术，能够不断实现对新型靶标的活体可视化。但其不足之处在于空间分辨率较低，近年来也不断有新的理论方法、成像设备、重建技术提升其分辨率。

对于微观的光学方法来说，它有很高的空间分辨率，但是成像深度受到限制，所以有很多新的成像技术、成像窗口、重建方法的改进加深了其成像深度。

另外，通过多尺度分子影像的融合成像，也能从多角度对病灶进行解析，更精确地反映其病理生理改变。论文作者、浙江大学医学院附属第

二医院王菁告诉《中国科学报》，挑战与机遇并存的现状有望改变并扩展病理学领域的实践和应用模式，主要体现在：基于分子影像的病理学将能够非侵入性地检测生理和病理过程的时空动态变化；在全身水平提供高精度的诊断评价，根据疾病分期和生物学特征得出最合适的治疗策略；克服取样偏差和疾病异质性，从而对病灶进行更加细致的评估。

“但面向未来，如何整合并发展出一种超越于传统病理活检的无创、安全、特异、系统的病理生理检查方法，病理学需要进一步发展新的理念，‘透明病理’概念由此提出。”张宏说。

## 新的整合模式

该团队认为，基于多尺度分子影像的“透明病理”评价体系将利用各个层级的病理学结果开展验证，能够对影像结果进行更好的解释，从而支撑研究从基础到临床的转化。

“要获取并提供全面的病理生理信息，就必须建立一个多层次、多角度的评价体系。”田梅说。在“透明病理”评价体系中，多尺度成像可分为三个层次：以 PET/CT 为代表的兼顾宏观空间尺度和微观生化成像方法、以 MRI 为代表的宏观尺度成像方法和以光学成像为代表的微观尺度成像方法。

“上述成像技术可以被用在不同维度可视化病理生理过程。然而，必须综合各种方法，多尺度全面地呈现复杂的免疫组织化学信息。”张宏说，越来越多的多尺度成像系统正在出现。由于每种模态的样本在相同的条件下成像，大大简化了模态间结构比较的任务。集成的多尺度成像系统有助于将不同尺度的图像关联，便于在体病理评价。

“以‘透明病理’为基础，结合临床信息的综合多尺度诊断系统，能够为患者做出及时、准确的诊断，指导临床医生制定最佳的、个性化的治疗方案。而建立与‘透明病理’相结合的诊断模型，将有助于临床医生进行超越目前病理学范围的病理实践。全面可视化的多尺度病理实践模式将进一步推动我们走向精准医学。”田梅说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05234-1>

# 前列腺癌治疗又增“新武器”

■本报记者 李惠钰

随着中国人口老龄化的加剧，前列腺癌在我国男性的发病率呈上升趋势，已位居男性全身肿瘤发病的第六位。

“与其他癌症不同，前列腺癌可以数年局限于前列腺区域呈静息状态，一旦发生转移，最常见的累及部位是骨骼。针对不同阶段的前列腺癌，其治疗的目标和方法有所不同。”北京大学第一医院教授周利群日前对记者表示，前列腺癌诊疗仍有诸多医疗需求未被满足，如延长总生存期、延缓疾病进展及减少治疗副作用等。

## 最常发生骨转移的癌种

中国前列腺流行病学特征显示，东部地区较其他地区发病率更高，大城市发病率则更高。周利群称，除了老龄化因素，前列腺癌发病率增加还与前列腺特异抗原——PSA 筛查的不断普及以及饮食结构变化有关。

值得关注的是，前列腺癌是最常发生骨转移的癌种之一，周利群表示，70%~90%晚期前列腺癌患者都会出现骨痛、骨转移灶引起病理性骨折及脊髓压迫等症状，广泛骨转移患者容易出现疲乏、消瘦、贫血等症状，极大影响生活质量。

而一旦发生转移，就意味着患者的生命走向尽头。

“早期前列腺癌病灶局限在前列腺内，一般不需要药物治疗，手术切除或放射治疗就可以。但当病灶转移到了骨骼或肺部，单靠手术治疗就不行了。”天津医科大学第二医院教授牛远杰介绍，前列腺癌存活需要雄激素，去势雄激素就可以抑制癌细胞生长，医学上叫去势治疗。而如果去势治疗出现了抵抗，就会形成去势抵抗前列腺癌(CRPC)，这其中又分两种——非转移性去势抵抗前列腺癌(nmCRPC)和转移性去势抵抗前列腺癌(mCRPC)。

“nmCRPC 是指前列腺癌经雄激素剥夺治疗(ADT)后，即使体内睾酮的含量降低到非常低的水平也会出现疾病进展，且传统影像学手段并未发现远处转移的特定阶段。”周利群说，大约

1/3 的 nmCRPC 患者在单独使用 ADT 治疗不到两年内发生转移，nmCRPC 一旦进入 mCRPC 阶段，每年全因死亡风险就会由 16% 激增至 56%。

他同时表示，nmCRPC 患者通常没有症状，对此类患者而言，治疗的首要目标是延缓疾病进展，并尽量减少因治疗带来的影响。

而就 mCRPC 患者而言，此时癌细胞已经扩散至前列腺之外，且对去势治疗(通过手术或药物手段)产生抵抗。约 90% 患 mCRPC 的男性有骨转移的放射学证据，且骨转移可能导致骨骼事件频率增加，这已被证明是 CRPC 患者发病和死亡的主要原因。因此，早期诊断和治疗骨转移对 CRPC 患者至关重要。

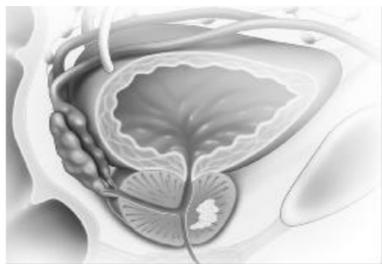
## 新药物让患者获益

采访中，记者了解到拜耳医药两款前列腺治疗新药诺倍戈和多菲戈于近日在中国上市。两款药物分别用于治疗有高危转移风险的 nmCRPC 老年患者，以及伴症状性骨转移且无已知内脏转移的 CRPC 患者。即诺倍戈是治疗尚未转移的前列腺癌，而多菲戈是治疗已骨转移的前列腺癌。

牛远杰介绍，诺倍戈是一类新型口服雄激素受体抑制剂，其分子结构独特，与受体结合具有高亲和力，从而抑制受体功能和前列腺癌细胞的生长，同时该药物血脑屏障通过性低，不良反应少，减少治疗对患者日常生活带来的负担。

相关研究数据显示，诺倍戈联合 ADT 显著延长无转移生存期长达 40.4 个月，总生存显著改善，死亡风险降低 31%，不良事件发生率和停药率与安慰剂相当。

中国人民解放军总医院教授徐白萱介绍，多菲戈则是全球首个发射 α 粒子的靶向药物，它能够选择性结合骨骼，尤其是转移病理骨增生活跃的区域。镭-223 发射的 α 粒子能够在邻



前列腺示意图

图片来源：视觉中国

近肿瘤细胞中引发高频率的双链 DNA 断裂，从而产生强效的细胞毒作用。同时，由于其 α 粒子发射半径小于 100 微米(不到 10 个细胞直径)，能够最大限度地减少对周围正常组织的伤害。

研究结果显示，与安慰剂相比，多菲戈显著延长患者生存时间，延迟首次症状性骨骼事件的发生时间，不良事件发生率与安慰剂相似并显著改善患者生活质量，为骨转移 CRPC 患者带来收益。

## 呼吁每年 PSA 筛查

前列腺癌如何能做到早发现、早治疗?周利群建议，50 岁以上男性群体每年体检时都应该进行 PSA 筛查，父辈、祖辈有前列腺癌病史的男性应该在 45 岁开始每年定期筛查。

“美国自开启 PSA 筛查后，前列腺癌的早期诊断率大大提高，确诊的前列腺癌早期患者占 90% 以上。”周利群坦言，目前国内还做不到 PSA 的社区筛查。

周利群还强调，目前，化疗药物已经有了很大的进展，病人不必对化疗有抗拒心理，应该主动接受先进的化疗药物。

拜耳处方药事业部中国医学部副总裁李瑞期望，随着新药的上市，中国处于不同阶段的前列腺癌患者能够获得多重益处，临床医生也能够拥有更多安全有效的治疗选择。

“从入睡时间上看，女性早于男性，其中 18~30 岁入睡最晚；从睡眠时长上看，女性仍高于男性，男女的睡眠时长随年龄变化趋势不同；从睡眠质量方面显示，女性还是高于男性，其中 25~50 岁睡眠质量最低，北京、香港等城市睡眠质量高。从运动与睡眠关系分析发现，运动后睡眠质量提高，但睡前 1 小时内运动，睡眠质量最低；运动 2 小时以上，睡眠质量显著增加，室外运动比室内运动睡眠质量高。”

近日，在 2021 世界睡眠日新闻发布会上，中国医师协会睡眠医学专业委员会主任委员叶京英发布了上述调查结果。

据悉，此项调查叶京英团队共收集了 10334 人的数据，涵盖了 33 个省级行政区，年龄段为 18~50 岁，其中每人 21 天的数据(2020 年 12 月~2021 年 2 月，每月任选一周的数据)。经过数据清洗，最终样本量为 9629 人，共计 179396 天。

“睡眠是自然界普遍存在的现象，受多种因素的影响，如年龄、节律、遗传和环境等，与健康密切相关。”中国科学院院士陆林表示，睡眠医学是一门新兴学科，主要内容涵盖睡眠的生物学机制和各类睡眠—觉醒障碍的病理生理机制、临床评估、诊断、治疗及预防等，它是基础医学和临床医学的重要组成部分。

近年来，由于生活节奏加快，睡眠障碍成为干扰人民健康、阻碍经济发展的重要社会和民生问题。目前，睡眠障碍位列全球第二常见的精神障碍疾病。每 3 人中就有 1 人存在睡眠问题，每 10 人中就有 1 人符合失眠的诊断标准。

“特别在新冠肺炎疫情期间，睡眠紊乱更为常见，约 1/3 的人受失眠困扰，睡眠障碍也是新冠肺炎患者的主要后遗症之一。”陆林表示，睡眠障碍可导致脑功能异常、免疫功能失调，增加感染风险，显著降低生活质量。

采访中，叶京英特别指出，应对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)进行重点关注。她表示，按照国际通用诊断标准，估计全球 30~69 岁成人中约有 9.36 亿人患 OSA，其中，中国患病人数最多，其次是美国、巴西和印度。

最新分析显示，在 OSA 患者中失眠者占 38%，其中睡眠维持困难者最多(42%)，入睡困难和早醒者分别为 18% 和 21%。而在失眠患者中合并 OSA 达 35%。

“过度嗜睡或睡眠不足会增加阿尔茨海默病风险。”叶京英说。

## ■医讯

### 关注女性健康防治宫颈癌活动举行

本报讯 近日，广东省第二人民医院举办了“关注女性健康—HPV 知晓”“关爱女性健康，做魅力女人”健康义诊活动，涉及女性各类疾病。

宫颈癌是中国女性第二大常见恶性肿瘤。大量实验室研究及流行病学调查资料表明，高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌及癌前病变发生发展的要因素。

广东省第二人民医院主任医师张秋实告诉记者，从 HPV 感染到宫颈癌要历经从 HPV 感染到持续性病毒感染引起宫颈上皮细胞病变，再到持续性病毒感染引起宫颈癌前病变，最后才会发展为宫颈浸润癌，历时约 10 年。

不过，发现 HPV 感染并不等于宫颈癌。HPV 持续感染才是宫颈癌发病发展为 CIN II-III 甚至宫颈癌的必要条件，单纯 HPV 感染不一定都会发生宫颈癌。

HPV 阴性就不会得宫颈癌

另外，荷兰阿姆斯特丹自由大学的一项涉及 130 余万人的研究发现 202 个与失眠相关的基因座，并且这些与失眠相关的基因同抑郁症、焦虑症等精神状态相关基因高度重合。这提示失眠不仅是睡眠问题，还是精神问题。

同样，儿童的睡眠呼吸问题也不容忽视。

“在儿童发育阶段，重度打鼾伴有憋气的患儿往往合并血氧饱和度下降，即缺氧现象，严重者血氧可下降 50%~60%，这严重影响儿童的体格、大脑发育甚至生命健康，需尽快就诊，接受专业的治疗。”北京儿童医院主任医师许志飞表示，去年 8 月，我国首次基于循证医学方法的儿童 OSA 诊疗指南——《中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诊疗指南》公布，这将有助于提升我国对儿童睡眠呼吸障碍的整体综合诊疗能力，更好地与国际接轨。

“此外，睡眠呼吸疾病与高血压、心血管等慢性疾病有明显关系。”陆林指出，充足和良好的睡眠是人体正常免疫防御能力的重要保证。

而当前，人们对睡眠的认识还不够全面，存在一些损害睡眠的行为，比如睡前使用电子产品、饮酒等。

“因此，我们要普及睡眠医学知识，提高公众对睡眠疾病与身心健康的关系。”叶京英表示，今年中国医师协会睡眠医学专业委员会继续在全国开展睡眠医学专家巡讲活动，向全国的基层医生普及睡眠疾病的知识，推动睡眠疾病规范化诊疗。

## ■医讯

### 关注女性健康防治宫颈癌活动举行

吗?张秋实表示，HPV 阴性者同样可能查出宫颈癌。“临床上，仍有很多特殊类型宫颈癌，比如宫颈微腺癌、内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌，这些可能与 HPV 感染无关，这类宫颈癌病理蜡块组织中 HPV 检测阳性率仅为 0~27.3%。”

诸多临床数据显示，HPV 疫苗可以从根本上阻断 HPV 传播，是特异、有效的预防措施。张秋实表示，无论是否接种过疫苗都需定期进行宫颈癌筛查，降低宫颈癌的发病率及死亡率。即使检查发现 HPV 感染也不要太焦虑，须积极治疗生殖道炎症，提高自身免疫力，遵医嘱诊治。

据广东省第二人民医院民航院区主任医师吴良芝介绍，目前针对治疗 HPV 方法有多种，比如红卡、光动力等微创治疗技术都能有效清除 HPV 感染、逆转低级别宫颈病变。(朱汉斌 黄怡幸)

## 川大“创新 2035”计划建设未来医学港湾

本报讯 记者不久前从四川大学获悉，该校正式启动“创新 2035”五大先导计划，将从五大科学领域着手，谋划建设高能级创新平台和科学装置，产生一批“从 0 到 1”的原创成果。其中医学创新成为主要发力点之一。

据悉，五大先导计划具体包括物质结构透明计划、天地一体与生态演化计划、信息软件与底层算法计划、文明互鉴与全球治理研究计划以及未来医学港湾计划。其中，未来医学港湾计划聘请中国科学院院士魏于全为首席科学家，以创建综合性国家医学中心为目标，将与成都东部新区共建医教研一体化的未来医学城。具体而言，该计划将聚焦创新药物、生物材料、高端医疗器械和精准医学，构建我国独具特色、引领世界的高原医学、灾害医学、深地医学，重点建设高原病医学中心、移植再生中心、血液肿瘤中心、感染性疾病中心、代谢性疾病中心、紧急医学救援中心等 6 个特色临床医学中心，结合成都东部新区未来医学城、成都高新区 P3/P4 生物安全防护实验室和重离子肿瘤治疗中心等平台建设，基于魏于全团队在生物治疗、创新药物领域以及华西医学的综合优势，将打造具有国际影响力的国家医学中心。(陈彬)