

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

G01N 33/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97121709.2

[43]公开日 1999年6月23日

[11]公开号 CN 1220396A

[22]申请日 97.12.15 [21]申请号 97121709.2

[71]申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区大屯路15号高锦

[72]发明人 王志新 高锦 袁政
潘宪明 周舒

权利要求书1页 说明书6页 附图页数0页

[54]发明名称 一种用微量元素分布特征来诊断肿瘤的方法

[57]摘要

新型而准确的诊断和预测肿瘤发生、发展和转归的方法对临床有效的防治肿瘤有重要的意义。本发明以正常和肿瘤状态下多种微量元素含量的空间分布不同为基础,利用数学判别方法描述该分布空间中的分布特征,提出并建立了以分布特征为判别依据的肿瘤诊断方法。该方法立论新颖,诊断的准确性较高,不仅可判别正常和肿瘤的不同状态,而且为预测肿瘤发生、发展的趋向提供可能,是当前较为理想而实用的诊断肿瘤新方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种诊断肿瘤的方法,其特征为:测定体内组织、器官中多种微量元素含量,以此为基础,运用特定的判别模式,建立多种微量元素含量的空间分布,依据正常和肿瘤微量元素分布的不同,根据微量元素的空间分布特征进行肿瘤诊断。
2. 如权利要求 1 所述的组织、器官,其特征为:机体的重要脏器或易于取材的组织,如:心、肝、脑、肾、肺等实质脏器的组织,也可以是肌肉、毛发、指甲、排泄物或分泌物、血液、血浆和血液成分等。
3. 权利要求 1 所述的特征中,所测定的微量元素为:钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 锶 (Sr), 钪 (Sc), 锑 (Sb), 锰 (Mn) 等元素中的部分或全部元素。
4. 如权利要求 1 所述的判别模式,其特征为:依据常规统计方法,对正常和肿瘤微量元素含量进行分布类型分析,确定正常和肿瘤的中心,确定正常和肿瘤状态下多种微量元素含量空间形成的分布特征,建立肿瘤判别模式。
5. 如权利要求 1 所述的诊断方法,其特征为:将任意个体测定的多个微量元素逐一进行数学归一化处理,计算个体到正常和肿瘤分布中心的欧氏距离。
6. 如权利要求 1 所述的肿瘤判别方法,其特征为:个体到正常和肿瘤分布中心的欧氏距离作为判别依据,个体到肿瘤微量元素分布中心的欧氏距离较小,到正常微量元素分布中心的欧氏距离较大,则判断为肿瘤。以此法则进行肿瘤诊断。
7. 权利要求 1 所述的方法也可用于肿瘤相关疾病和其它各种疾病的诊断和预测。

一种用微量元素分布特征来诊断肿瘤的新方法

本专利涉及一种用多种微量元素含量空间形成的分布特征来诊断肿瘤的方法。

本发明介绍一种通过多种微量元素含量空间形成的分布特征来诊断肿瘤的方法。肿瘤的诊断和预测是当今肿瘤临床研究的重点。任何有效预测或早期诊断肿瘤的方法对临床防治肿瘤均具有重要的意义。有关微量元素与肿瘤的关系早有论述，早在16世纪，瑞士籍炼金术传统的鼻祖巴拉赛耳苏（Paracelsus）基于生命是一个化学过程的设想指出：“盐平衡的破坏是恶性肿瘤的原因，并认为肿瘤是体内存在的三种“基本物质”盐、硫和汞不再互相协调，从而盐就具有了“砷”的特性致恶性肿瘤的假说。但真正发现微量元素与肿瘤发生、发展和转归的联系是近代肿瘤和微量元素研究者的功绩。到目前为止，国内外学者大量的研究发现，肿瘤的发生、发展和转归过程中伴随着体内多种微量元素如铜、铁、硒、砷等等分布和代谢的一些变化，虽然不象巴拉赛耳苏所设想的那样，肿瘤是由体内存在的三种“基本物质”盐、硫和汞不再互相协调之故，但肿瘤的发生和发展的确与体内元素不平衡有关。基于前人大量的微量元素与肿瘤的研究资料和高锦及其研究组对肿瘤发展过程中微量元素的分布和含量系统的研究数据，早在1992年高锦、周舒从微量元素的角度提出肿瘤不仅是肿瘤局部，而且是全身微量元素特征性紊乱的疾病的学说，但尚未系统的运用数学判别方法进行研究，并从多个微量元素的信息角度给出诊断肿瘤的方法。从大量的系统实验研究数据和临床实测结果出发，采用数学模式识别的研究手段研究发现，肿瘤发生、发展和转归的不同状态下，体内多种微量元素含量空间形成的分布特征呈规律性变化，本专利以多种微量元素含量空间形成的分布特征为判据，建立新的诊断和预测肿瘤的有效方法。

目前临床上主要依靠各种影像学检查，如x检查，磁共振成象等等，结合特定生化指标和病人的临床表现对肿瘤进行诊断的，患者花费较大，有对身体有一定的损害，均不能靠单一指标来确诊肿瘤，更不能预测肿瘤的发展。本发明用任意组织或器官多种微量元素的含量为指标，建立数学判别模式，从多种微量元素含量空间形成的分布特征来诊断肿瘤并预测肿瘤的发展，同时可对肿瘤的各种治疗进行初步的评价，是肿瘤诊断和预测肿瘤转归的一个新方向。较其它方法有独特的优点。

已有的各种诊断和预测肿瘤发生和发展的方法主要注重局部肿瘤的大小，没有客观指标对肿瘤所致的整体状态进行判定，指标较单一，更不能通过多种组织、器官的功能或特征来诊断肿瘤和评判肿瘤的转归。本发明从任意组织或器官多种微量元素含量空间形成的分布为依据，是兼顾整体和局部来诊断和预测肿瘤的较为理想的方法，对临床诊治肿瘤更有价值。

实现本专利的方法为测定多个微量元素在任意组织的含量，运用模式识别的方法对多种微量元素含量空间形成的分布进行判别，对正常群体、肿瘤群体和有效药物治疗后群体各自的多种微量元素含量空间分布的类中心进行比较，并由此判断肿瘤状态和肿瘤发展趋势。

实现方法为：测定正常群体、肿瘤群体组织或器官（如：脑、心、肺、肝、肌肉，毛发等）中的微量元素钴（Co），铬（Cr），铯（Cs），铁（Fe），汞（Hg），铷（Rb），硒（Se），锌（Zn），铜（Cu），锶（Sr），钪（Sc），锑（Sb），锰（Mn）等的含量，确定正常群体、肿瘤群体组织或器官中多种微量元素含量空间形成的分布类别。以此来判断正常状态、肿瘤状态和肿瘤发展的趋势。即：将正常群体、肿瘤群体的组织或器官多种微量元素进行数学归一化处理，通过计算得到正常、肿瘤情况下的组类中心，建立判别条件。

(1) 用多元素的分析方法，在可排除微量元素沾污的条件下，严格质量控制，测定目标组织中钴（Co），铬（Cr），铯（Cs），铁（Fe），汞（Hg），铷（Rb），硒（Se），锌（Zn），铜（Cu），锶（Sr），钪（Sc），锑（Sb），锰（Mn）等的含量，对于任一组织，第 k 个个体的微量元素可以如下表示：

$$X_k = \begin{bmatrix} x_{k,1} \\ x_{k,2} \\ \vdots \\ x_{k,n} \end{bmatrix} \quad (k = 1, 2, \dots, N)$$

其中， $x_{k,1}, x_{k,2}, \dots, x_{k,n}$ 分别是该个体目标组织中微量元素的含量。

(2) 某一目标组织中，对样本同一微量元素进行统计检验（如 t 检验），并找到它的最大值和最小值，然后将微量元素进行数学归一化处理，即：

$$x_{k,i} = \frac{x_{k,i} - \min_i}{\max_i - \min_i} \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

其中， \max_i, \min_i 分别是 i 种微量元素含量的最大值和最小值。各群体微量元素中心矢量定义为：

$$\bar{X} = \begin{bmatrix} \bar{x}_1 \\ \bar{x}_2 \\ \vdots \\ \bar{x}_i \\ \vdots \\ \bar{x}_n \end{bmatrix}$$

其中, $\bar{x}_i = \frac{1}{N_i} \sum_{k=1}^{N_i} x_{k,i}$ ($i = 1, 2, \dots, n$), N_i 为在该群体中测得第 i 微量元素的数目。

这样, 正常群体和肿瘤群体的微量元素组类中心分别表示为 $\overline{X_N}, \overline{X_C}$ 。

(3) 利用欧氏距离作为判断肿瘤发生、发展和转归的依据。欧氏距离定义为:

$$E^2(X, \bar{X}) = \frac{1}{n} (X - \bar{X})^T (X - \bar{X})$$

n 为 X 矢量的维数或测得微量元素的个数, $(X - \bar{X})^T$ 是 $(X - \bar{X})$ 的转置矩阵。于是, 单一个体到正常群体和肿瘤群体微量元素分布中心的欧氏距离可以表示如下:

$$E^2(X, \bar{X}_l) = \begin{cases} \frac{1}{n} (X - \overline{X_N})^T (X - \overline{X_N}) & l = N \text{ (正常)} \\ \frac{1}{n} (X - \overline{X_C})^T (X - \overline{X_C}) & l = C \text{ (肿瘤)} \end{cases}$$

单一个体在正常或肿瘤状态下有不同的微量元素分布, 而且这种分布是特征性的。当微量元素离正常群体中心的距离越大, 则说明越偏离正常分布; 而离肿瘤群体微量元素分布中心越近, 则越有可能是肿瘤。因此, 可以利用 $E^2(X, \overline{X_N})$ 和 $E^2(X, \overline{X_C})$ 的大小关系来诊断肿瘤。一个比较简单的标准, 即: $E^2(X, \overline{X_N}) > E^2(X, \overline{X_C})$, 则诊断为肿瘤。

实施例 以实验动物荷 H22 移植肿瘤的多种微量元素分布来判别肿瘤

(一) 以动物心脏的微量元素分布判别肿瘤

(1) 接种 H22 肿瘤细胞, 3 周后, 在排除微量元素污染的情况下, 取小鼠心脏, 清洗除去血液, 测定钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 钪 (Sc), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 锰 (Mn) 的含量。

(2) 利用统计检验, 进行初步的数据分析, 并得到各个微量元素的最大值和最小值, 进行归一化处理。例如: 钴 (Co) 含量的最大值和最小值分别为 7.514×10^{-2} ppm, 1.875×10^{-2} ppm。钴 (Co) 的含量为 5.120×10^{-2} ppm 时, 则归一化后的含量为:

$$\frac{5.120 \times 10^{-2} - 1.875 \times 10^{-2}}{7.514 \times 10^{-2} - 1.875 \times 10^{-2}} = 0.5755$$

将所有微量元素依例进行归一化处理。

(3) 计算正常群体和肿瘤群体的类中心, 即: 在每类中计算各个微量元素的平均值, 如钴 (Co) 在正常群体中的平均值为 0.578, 而在肿瘤群体中平均值为 0.453。

(4) 计算所有小鼠到正常群体和荷瘤群体中心的欧氏距离, 例如: 正常 1 号鼠测得 (1) 中所述微量元素, 归一化之后可表示为:

$$X^T = (0.3845, 1.000, 0.7376, 0.452, 0.3394, 0.5569, 0.6426, 0.1451, 0.7006, 0.5092, 0.3532)$$

正常群体中心矢量:

$$\overline{X}_N^T = (0.578, 0.460, 0.491, 0.462, 0.425, 0.708, 0.516, 0.477, 0.624, 0.341, 0.364)$$

荷瘤群体中心矢量:

$$\overline{X}_C^T = (0.453, 0.312, 0.555, 0.493, 0.199, 0.594, 0.626, 0.398, 0.690, 0.373, 0.500)$$

据欧氏距离的定义, 计算得到该小鼠到正常群体和荷瘤群体中心的距离, 并将结果乘以 100, 则:

$$E^2(X, \overline{X}_N) = \frac{1}{11}(X - \overline{X}_N)^T(X - \overline{X}_N) \times 100 = 5.28$$

$$E^2(X, \overline{X}_C) = \frac{1}{11}(X - \overline{X}_C)^T(X - \overline{X}_C) \times 100 = 5.81$$

因为 $E^2(X, \overline{X}_N) < E^2(X, \overline{X}_C)$, 即: 小鼠到正常群体中心较近, 所以判断该小鼠为正常。对任意小鼠个体的判断结果用下表表示:

正常小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离			荷瘤小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离		
编号	$E^2(X, \overline{X}_N)$	$E^2(X, \overline{X}_C)$	编号	$E^2(X, \overline{X}_N)$	$E^2(X, \overline{X}_C)$
1	5.28	5.81	1	10.20	6.23
2	3.63	6.92	2	4.49	3.31
3	5.12	4.57	3	3.49	3.07
4	2.63	4.35	4	4.29	3.20
5	2.78	3.79	5	3.89	3.67
6	2.35	3.45	6	3.88	3.38
7	5.80	10.54	7	18.08	12.48
8	1.84	2.60	8	4.27	2.82
9	2.36	3.97	9	4.73	4.70
10	2.07	2.76	10	2.60	2.27
11	4.29	4.58	11		
12			12		
正常组的正确诊断率: 90.9%			荷瘤组的正确诊断率: 100.0%		
总正确诊断率:			95.2%		

(二) 小鼠肝脏的微量元素分布判别肿瘤

以钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 钪 (Sc), 锑 (Sb), 锰 (Mn) 微量元素为依据, 依照实施例 (一) 中步骤, 任意小鼠个体诊断结果如下:

正常小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离			荷瘤小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离		
编号	$E^2(X, \bar{X}_N)$	$E^2(X, \bar{X}_C)$	编号	$E^2(X, \bar{X}_N)$	$E^2(X, \bar{X}_C)$
1	2.65	7.26	1	15.16	9.45
2	4.34	6.73	2	2.55	1.46
3	6.43	6.80	3	5.81	2.21
4	3.20	5.96	4	8.64	4.06
5	1.45	4.61	5	9.12	4.99
6	4.69	7.90	6	4.24	4.44
7	4.06	8.53	7	11.59	4.39
8	2.64	3.14	8	3.80	6.45
9	5.22	6.05	9	4.05	2.93
10	2.54	5.79	10		
11	3.99	6.72	11		
12	3.97	7.27	12		
正常组的正确诊断率: 100.0%			荷瘤组的正确诊断率: 77.8%		
总正确诊断率: 90.5%					

(三) 小鼠肺脏的微量元素分布判别肿瘤

以钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 钪 (Sc), 锰 (Mn) 微量元素为依据, 依照实施例 (一) 中步骤, 任意小鼠个体诊断结果如下:

正常小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离			荷瘤小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离		
编号	$E^2(X, \bar{X}_N)$	$E^2(X, \bar{X}_C)$	编号	$E^2(X, \bar{X}_N)$	$E^2(X, \bar{X}_C)$
1	1.71	1.84	1	4.51	3.16
2	1.58	2.75	2	5.55	4.15
3	8.69	12.13	3	6.31	6.63
4	4.09	3.37	4	4.22	3.35
5	3.02	4.54	5	4.55	3.76
6	3.37	4.80	6	3.37	1.70
7	6.61	8.93	7	8.56	9.24
8	6.23	5.82	8	9.25	6.52
9	1.98	4.63	9	5.45	3.59
10	7.01	7.17	10		
11	6.99	7.80	11		
12			12		
正常组的正确诊断率: 81.8%			荷瘤组的正确诊断率: 77.8%		
总正确诊断率: 80.0%					

(四) 小鼠肾脏的微量元素分布判别肿瘤

以钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 钪 (Sc), 锰 (Mn) 微量元素为依据, 依照实施例 (一) 中步骤, 任意小鼠个体诊断结果如下:

正常小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离			荷瘤小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离		
编号	$E^2(x, \bar{X}_N)$	$E^2(x, \bar{X}_C)$	编号	$E^2(x, \bar{X}_N)$	$E^2(x, \bar{X}_C)$
1	1.55	4.03	1	10.12	5.37
2	2.69	3.38	2	3.53	2.43
3	3.46	6.45	3	6.30	3.66
4	4.32	5.14	4	8.96	4.57
5	5.71	9.67	5	8.69	6.82
6	2.65	4.03	6	11.30	7.02
7	1.47	4.50	7	6.38	7.23
8	1.05	3.82	8	3.59	1.90
9	5.40	6.20	9	3.33	2.71
10	2.94	6.34	10		
11			11		
12			12		
正常组的正确诊断率: 100.0%			荷瘤组的正确诊断率: 88.9%		
总正确诊断率:			94.7%		

(五) 小鼠脑组织的微量元素分布判别肿瘤

以钴 (Co), 铬 (Cr), 铯 (Cs), 铁 (Fe), 汞 (Hg), 铷 (Rb), 硒 (Se), 锌 (Zn), 铜 (Cu), 钪 (Sc), 锑 (Sb) 微量元素为依据, 依照实施例 (一) 中步骤, 任意小鼠个体诊断结果如下:

正常小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离			荷瘤小鼠到正常组和肿瘤组 中心欧氏距离		
编号	$E^2(x, \bar{X}_N)$	$E^2(x, \bar{X}_C)$	编号	$E^2(x, \bar{X}_N)$	$E^2(x, \bar{X}_C)$
1	3.56	3.74	1	5.32	5.16
2	7.15	5.49	2	4.21	2.75
3	2.85	4.64	3	1.40	1.87
4	2.14	3.00	4	5.02	8.36
5	2.84	3.91	5	4.28	2.84
6	4.97	3.65	6	4.12	2.92
7	3.42	6.82	7	10.69	8.15
8	3.52	6.55	8	6.68	3.34
9	0.88	2.42	9	2.85	1.84
10	1.75	4.12	10	12.05	7.37
11	2.68	4.39	11		
12	0.86	2.29	12		
正常组的正确诊断率: 83.3%			荷瘤组的正确诊断率: 80.0%		
总正确诊断率:			81.8%		