

# 应用生物阻抗谱检测法快速鉴定乳腺肿物良恶性的技术

吴剑<sup>1</sup> 王品<sup>1</sup> 唐艳<sup>2</sup> 罗静<sup>1</sup> 姚欣敏<sup>1</sup> 刘虹<sup>1</sup> 张艳<sup>1</sup> 陈丽萍<sup>1</sup> 许章波<sup>1</sup> 张文杰<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 评估生物阻抗谱检测技术(BIS)在乳腺肿物切除术中对所切除包块良恶性快速定性的准确度。**方法** 本临床试验选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月之间成都市第三人民医院(西南交通大学附属医院)收治的 189 例乳腺肿物切除患者的 237 个包块进行检测,同一标本按顺序先后使用乳腺组织阻抗分析仪(MScan1.0B)与石蜡切片活组织检查技术进行检测,在该标本的几项检测结果全部得到以后,将 MScan1.0B 的检测结果与病理切片结果进行统计学分析,以石蜡切片活组织检查的检测结果为金标准,评估 MScan1.0B 检测的特异度和敏感度,采用 McNemar  $\chi^2$  检验比较 2 种方法的检出差异。采用 Kappa 检验进行 2 种方法的一致性检验。**结果** BIS 的敏感度为 93.75% (45/48),特异度为 96.30% (182/189),假阳性率为 3.70% (7/189),假阴性率为 6.25% (3/48),阳性似然比为 25.31,阴性似然比为 0.06。2 种方法的检出效果差异无统计学意义( $P=0.344$ )。BIS 与石蜡切片活组织检查的一致性较高(Kappa=0.87, $P<0.001$ )。**结论** BIS 对乳腺肿物的良恶性鉴定准确度高,可以弥补术中冰冻活组织检查对于某些乳腺肿物不能做出快速判断的不足,而且实现成本低、高效率、操作简便,在进一步更新后有望成为临床快速组织鉴定的补充技术手段。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 诊断; 检测,手术中; 电阻抗

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

## Bioelectrical impedance spectroscopy for rapid identification of benign or malignant breast mass

Wu Jian<sup>1</sup>, Wang Pin<sup>1</sup>, Tang Yan<sup>2</sup>, Luo Jing<sup>1</sup>, Yao Xinmin<sup>1</sup>, Liu Hong<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>1</sup>, Chen Liping<sup>1</sup>, Xu Zhangbo<sup>1</sup>, Zhang Wenjie<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Breast and Thyroid Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Third People's Hospital of Chengdu/Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Corresponding author: Wang Pin, Email:wooj69@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the accuracy of bioelectrical impedance spectroscopy (BIS) in rapidly distinguishing malignant breast mass from benign mass. **Methods** We selected the specimens from 237 breast masses in 189 patients from January 2015 to June 2016 in the Third People's Hospital of Chengdu (the Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University) for clinical trials. Each specimen was detected sequentially by Breast Tissue Bioimpedance Analyser (MScan1.0B) and pathological examination of paraffin sections. With pathological results as gold standard, the specificity and sensitivity of MScan1.0B detection were evaluated. McNemar  $\chi^2$  test was used to analyze the difference between MScan1.0B and pathological examination. Kappa test was used to check the consistency of the two methods. **Results** The sensitivity of BIS was 93.75% (45/48), the specificity 96.30% (182/189), false positive rate 3.70% (7/189), false negative rate 6.25% (3/48), positive likelihood ratio 25.31 and negative likelihood ratio 0.06. There was no significant difference in detection efficacy between the two methods ( $P=0.344$ ). BIS technique had high consistence with pathologic examination (Kappa=0.87, $P<0.001$ ). **Conclusion** BIS can identify the benign and malignant breast masses with advantages of high accuracy, low cost, high efficiency and simple operation, which overcomes the shortcomings of intraoperative frozen section biopsy and has potential as a supplementary

method of pathological examination for clinical identification.

【Key words】 Breast neoplasms; Diagnosis; Monitoring, intraoperative; Electric impedance

中国是乳腺癌发病率全球增长较快的国家之一,据中国抗癌协会公布的统计数据显示,近年来乳腺癌发病率每年都在递增,已成为城市女性发病率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。据统计每年中国女性乳腺癌发病例数达到 16.9 万,占全球总发病数的 12.25%,仅次于美国(18.2 万)位列全球第二<sup>[2]</sup>。

手术是治疗乳腺癌的主要手段之一,切除活组织检查和穿刺活组织检查等病理活组织检查方法均是诊断乳腺肿物良恶性的手段。但是,常规病理活组织检查一般需要等待 1~5 d;术中冰冻切片活组织检查一般需要 30 min 以上的等待时间,而且术中冰冻切片活组织检查的准确率不能达到 100%,甚至有些基层医院没有足够的条件开展术中冰冻切片活组织检查技术。所以,笔者期望寻找到一种术中快速对乳腺肿物性质进行鉴定的方法。

人体组织器官的生物阻抗频谱值在病变和正常状态下存在差异,特别是肿瘤细胞和正常细胞之间的差值最大。所以,在癌变的早期,通过对细胞变异敏感的生物阻抗频谱信息进行分析,可以确定肿瘤的存在。在乳腺组织向肿瘤组织发展的过程中,首先会在分子水平和细胞层次上发生一系列变化,从而引发生物阻抗频谱的变化<sup>[3]</sup>。特别是乳腺组织在发生癌变时释放一种血管因子会刺激肿瘤产生大量滋养血管而使血液供应增加,由此发生的组织阻抗频谱变化十分明显<sup>[4]</sup>。Jossinet<sup>[5]</sup>、Gregory<sup>[6]</sup>和 Fear 等<sup>[7]</sup>均证实了通过生物阻抗频谱特征频率来区分乳腺恶性肿瘤及正常组织的相关理论。

本研究从医学及统计学角度评价生物阻抗频谱检测技术在乳腺肿物切除术中包块性质鉴定的有效性。为了分析这些数据的介电特性,笔者在前期研究的基础上利用最小二乘算法对测得的电阻抗频谱数据进行了 Cole-Cole 模型拟合,得到了特征频率  $f_c$ 、散射系数  $\alpha$  和  $R_0/R_\infty$  这三个特征参数。将所得数据结果与术中冰冻及术后石蜡病理结果对比,通过统计学分析获得生物阻抗频谱检测技术的敏感度及特异度等指标,现报道如下。

## 材料与方法

### 一、实验仪器

本次的试验仪器采用思澜科技有限公司(中国

成都)自主研发的乳腺组织阻抗分析仪 MScan1.0B(图 1)对样本进行测量<sup>[8-9]</sup>(注:目前国内尚无医学阻抗分析系统相关的国家标准与行业标准,本标准为公司依据《中国人民共和国标准化法》制定,且已经取得四川省医疗器械检测中心的检测认定。该仪器可在 3 kHz 到 1 MHz 频率范围进行扫频测量,快速获取组织样本的电阻抗谱数据)。

### 二、实验设计

本实验将同一新鲜组织标本先使用乳腺组织阻抗分析仪(MScan1.0B)进行检测采集电阻抗谱数据(图 2),再采用石蜡切片或冰冻切片病理活组织检查技术进行检测(部分标本根据患者意愿决定是否进行术中冰冻切片检测),并且手术医师、病理医师、患者、阻抗谱采集人员和数据分析人员均不相互透露病理、患者信息及阻抗谱检测分析结果以保证实验的准确性、合理性和公正性。在该标本的 3 项



图 1 乳腺组织阻抗分析仪(MScan1.0B)



图 2 应用乳腺组织阻抗分析仪(MScan1.0B)对乳腺肿物旋切标本进行检测

检测结果全部得到以后,将 MScan1.0B 的检测结果与冰冻切片及石蜡切片活组织检查结果进行统计学分析,以石蜡切片活组织检查的检测结果为金标准,评估乳腺组织阻抗谱检测技术的特异度和敏感度。

### 三、研究对象

本研究选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 5 月之间 189 例乳腺肿物切除患者 237 个包块进行检测,其中行真空辅助旋切(麦默通)手术 136 个包块,行乳腺肿物开放切除术 101 个包块。患者的入组标准:(1)所有待测组织的有效测量直径均大于 0.5 cm。(2)包块均行术前或术中彩色超声检查。排除标准:(1)术前检查有囊肿及脓肿患者。(2)实验中石蜡病理结果为非典型增生或者交界性肿瘤的患者。所有患者均签署知情同意书,同意参加本实验。

### 四、评价方法

#### 1. 真实性评价

应用乳腺组织阻抗分析仪(MScan1.0B)的探头接触新鲜标本组织数秒钟直到获得对被检组织良性或恶性的检测判断结果并记录(Mscan1.0B 对采集到的乳腺肿瘤组织生物阻抗谱数据进行分析,从中提取出肿瘤样本的生物阻抗谱特征参数,分析仪中的分析软件会对数据进行比对分析,并将分析得到的生物阻抗谱特征参数以乳腺良性或恶性的形式输出),随后被检组织再常规送石蜡切片病理活组织结果,以被测乳腺组织的石蜡切片活组织检查结果作为金标准,评价生物阻抗谱检测的真实性。主要指标包括:敏感度=真阳性数/(真阳性数+假阴性数) $\times 100\%$ ,特异度=真阴性数/(假阳性数+真阴性数) $\times 100\%$ ,假阳性率和假阴性率,阳性似然比=敏感度/(1-特异度),阴性似然比=(1-敏感度)/特异度<sup>[10]</sup>。

#### 2. 一致性评价

比较生物阻抗谱检测结果和石蜡切片活组织检查结果的一致性。评价指标主要为 Kappa 系数并进行假设检验。Kappa 值的范围值在[-1,1]之间。 $|Kappa| \geq 0.75$  则认为两者一致性较好; $0.75 > |Kappa| \geq 0.40$  两者一致性一般; $|Kappa| < 0.40$  两者一致性较差。

### 五、统计学分析

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据统计分析,患者年龄和例数等计量资料采用均数、中位数等进行

描述。以石蜡切片活组织检查结果为金标准,评估 MScan1.0B 检测的特异度和敏感度,采用 McNemar  $\chi^2$  检验比较 2 种方法的检出差异。采用 Kappa 检验进行 2 种方法的一致性检验。以  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、标本收集情况及入组人员的基本信息

本研究收集 189 例患者共 237 个包块,BIS 及石蜡结果均能断定该组标本的良恶性。术中送冰冻病理检查 132 例,其中 3 例患者术中冰冻病理活组织检查提示导管内肿物,当时不能判断其良恶性,需要等待石蜡免疫组织化学进一步诊断,术中冰冻病理检查结果均与术后石蜡病理检查结果一致。

患者年龄均不符合正态分布,于是使用中位数描述分布情况,189 例患者年龄范围为 16~75 岁,中位年龄为 42 岁。术后石蜡病理活组织检查结果分布情况见表 1、2。

表 1 术后石蜡病理活组织检查良性包块分布情况

病理结果	包块 个数	占本研究中 良性病变 比例(%)	占本研究中 全部病变 比例(%)
纤维腺瘤	139	73.54(139/189)	58.65(139/237)
纤维囊性乳腺病变 大汗腺化生	2	1.06(2/189)	0.84(2/237)
良性叶状肿瘤	6	3.17(6/189)	2.51(6/237)
单纯性腺病	13	6.88(13/189)	5.49(13/237)
纤维腺瘤病	23	12.17(23/189)	9.70(23/237)
导管内乳头状瘤	5	2.65(5/189)	2.11(5/237)
肌性错构瘤	1	0.05(1/189)	0.04(1/237)

表 2 乳腺病患者术后石蜡病理活组织检查  
病理恶性包块分布情况

病理结果	包块 个数	占本研究中 恶性病变 比例(%)	占本研究中 全部病变 比例(%)
非特殊类型浸润性 导管癌	30	62.50(30/48)	12.66(30/237)
小叶癌	5	10.42(5/48)	2.11(5/237)
导管内乳头状癌	2	4.17(2/48)	0.84(2/237)
导管原位癌	11	22.91(11/48)	4.64(11/237)



## 二、BIS 的有效性评价

在 237 个标本中,石蜡切片结果检测出恶性 48 个,良性 189 个,运用生物阻抗谱技术检测出恶性 52 个,良性 185 个。采用 McNemar  $\chi^2$  检验,2 种方法的检出效果差异无统计学意义( $P=0.344$ )。采用 Kappa 检验, $Kappa=0.87, P<0.001, Kappa>0.75$ ,即可认为生物阻抗谱检测与石蜡切片活组织检查具有较强的一致性(表 3)。

表 3 生物阻抗谱检测与石蜡病理活组织检查结果比较(个)

BIS	石蜡结果		合计
	恶性	良性	
恶性	45	7	52
良性	3	182	185
总和	48	189	237

注:BIS 表示生物阻抗谱检测技术;采用 McNemar  $\chi^2$  检验, $P=0.344; Kappa=0.87, P<0.001$

该研究中 BIS 敏感度为 93.75% (45/48), 特异度为 96.30% (182/189), 假阳性率为 3.70% (7/189), 假阴性率为 6.25% (3/48), 阳性似然比为 25.31, 阴性似然比为 0.06, 提示正确判断病变的可能性是判断错误的 25.31 倍, 错误判断的可能性是正确判断结果的 0.06 倍, 阳性预测值为 86.54% (45/52), 阴性预测值为 98.38% (182/185), 提示诊断为癌症的组织有 86.54% 确实为恶性病变组织, 诊断结果为良性组织中有 98.38% 确实为良性病变组织。

## 讨 论

BIS 即利用生物组织的电阻抗随着外加电信号频率的不同而表现出很大变化的现象检测其生物阻抗谱的一种技术。使用电阻抗频谱检测技术可以区分不同组织样本的良恶性。早期研究表明,在直流状态下生物组织的电阻特性差异可以用于区分不同的组织及应用于诸多领域<sup>[11]</sup>;从 20 世纪 80 年代开始,由于生物阻抗谱测量技术的不断发展,测量设备各项性能得到了改善和发展<sup>[4]</sup>。生物组织电阻抗特性中,阻性和容性成分会随着加载电信号频率的不同而发生较显著的变化,电阻抗各部分在一个宽频带的驱动电流范围内表现出一些特性,该特性可以用来区分乳腺良恶性组织<sup>[12]</sup>及其他多种类型良恶性组织<sup>[13-16]</sup>。

笔者课题组在早期的研究中采用电阻抗频谱测量技术对从乳房切除术中收集到的不同乳腺组织进行了离体测量,并对它们的介电特性进行评估。用于病理活组织检查的样本切片分为:癌组织、纤维腺瘤和正常腺体组织 3 种类型。采用频率范围为 3 kHz 到 1 MHz 的阻抗分析仪,对样本进行电阻抗频谱数据的测量,然后采用最小二乘算法对测量数据进行 Cole-Cole 模型拟合,最后采用  $t$  检测来评估不同样本之间的 Cole-Cole 模型参数的差异性。结果发现确实对于癌组织、纤维腺瘤和正常腺体组织,其 Cole-Cole 模型的参数  $fc$  和  $R_0/R_\infty$ ,在统计学分析中都存在显著差异<sup>[17]</sup>。

本次实验设计在前期的研究上进一步证实由 MScan1.0B 检测出的数据与金标准(石蜡切片病理活组织检查)的一致性较高<sup>[8-9]</sup>。敏感度及特异度均在可以接受范围内,在术中结合该检查手段及术者经验判断对可以规避冰冻病理检查的常规误差,一定程度上避免因为冰冻假阴性而出现二次手术。特别对于在不具备冰冻病理活组织检查条件的医院,该仪器不仅可以提供组织良恶性指导,填补基层医院不能进行术中冰冻病理活组织检查的空白,而且节约了人力和物力成本。该仪器的另外一个优势在于对一部分术中冰冻不能马上出结果的导管内肿瘤给予良恶性指导,这对于术中冰冻病理的不足应该算是一种补充。

BIS 不仅在数据上与石蜡切片病理结果一致性较高,而且具有携带方便、报告清晰、判定速度快和安全无创的特点:(1)该仪器重约 3 kg,携带方便,可以携带至基层医院,协助医师对肿瘤进行良恶性诊断。(2)使用该仪器 3 s 左右即可得出特征频率  $fc$ 、散射系数  $\alpha$  和  $R_0/R_\infty$  这 3 个特征参数、相关图像及检测病变或者正常的组织,而且读取数据容易、简单。(3)常规石蜡切片活组织检查需要 2~3 d,术中冰冻需要 30 min 左右,而生物阻抗谱检测仅仅需要 3 s 左右,具有检测速度快的优势。(4)MScan1.0B 是离体组织表面注入毫安级的安全激励电流进行检测,不会直接作用于人体且不影响生物组织特性。同时,MScan1.0B 使用的平面电极,不会损害乳腺组织标本。所以这是一种无创的检测技术,在离体及活体均可使用。

虽然该仪器具有实时、有效的特点,但是,仍然有需要学者们继续改进或升级的地方。该仪器目前

只能分辨出乳腺肿物的良恶性,但是尚不能具体分辨其属于哪一种具体组织类型,而且本研究中良恶交界性的乳腺肿物没有入组,且对于这部分乳腺肿物的判断也是以后的研究方向。在今后研究中争取进一步调整数据库,减少假阴性率及假阳性率,即减少将恶性组织判断为良性的概率及将良性组织判断为恶性的概率,以进一步适应基层医院的需求。在以后的研究中笔者会进一步调整仪器的实验公式和算法使得敏感度和特异度不断提高,同时将该仪器使用于甲状腺及其他外科肿瘤手术中。

综上所述,BIS 有望成为继冰冻切片活组织检查技术与石蜡切片活组织检查技术后,适用于乳腺肿瘤手术中对肿瘤组织进行快速准确鉴定的另一种技术手段,由于实现成本低、操作便捷,易于推广,临床应用潜力巨大。

### 参 考 文 献

- [1] 石建伟,唐智柳,蔡美玉,等. 2008~2012 年我国女性乳腺癌流行状况的系统性综述[J]. 中国妇幼保健,2014,29(10):1622-1625.
- [2] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.
- [3] Qiao GF, Wang W, Duan W, et al. Bioimpedance analysis for the characterization of breast cancer cells in suspension[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012,59(8):2321-2329.
- [4] 王倩,许欢,周广名,等. 生物阻抗测量技术及其临床应用研究进展[J]. 北京生物医学工程,2014,33(2):185-190.
- [5] Jossinet J. The impedivity of freshly excised human breast tissue[J]. Physiol Meas,1998,19(1):61-75.
- [6] Gregory WD, Marx JJ, Gregory CW, et al. The Cole relaxation frequency as a parameter to identify cancer in breast tissue[J]. Med Phys, 2012,39(7):4167-4174.
- [7] Fear EC, Sill J, Stuchly MA. Experimental feasibility study of confocal microwave imaging for breast tumor detection[J]. IEEE Trans Microw Theory Tech, 2003,51(3):887-892.
- [8] 陈玉娟,王晓东,吴剑,等. 生物阻抗谱技术在乳腺癌保乳手术中对切缘组织快速定性的有效性[J]. 四川大学学报(医学版),2016,47(2):267-271.
- [9] Du Z, Wan H, Chen Y, et al. Bioimpedance spectroscopy can precisely discriminate human breast carcinoma from benign tumors[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(4):e5970.
- [10] 李丹玲. 基于灵敏度和特异度任意赋权的评价诊断试验的统计推断方法[D]. 广东:南方医科大学,2013:1-5.
- [11] 裴飞霸,张和华,尹军. 生物电阻抗测量技术研究与应用[J]. 中国医学物理学杂志,2015,32(2):234-238.
- [12] Kim BS, Isaacson D, Xia H, et al. A method for analyzing electrical impedance spectroscopy data from breast cancer patients[J]. Physiol Meas,2007,28(7):S237-S246.
- [13] Stacey MW, Sabuncu AC, Beskok A. Dielectric characterization of costal cartilage chondrocytes[J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1840(1):146-152.
- [14] Egot-Lemaire S, Pijanka J, Sulé-Suso J, et al. Dielectric spectroscopy of normal and malignant human lung cells at ultra-high frequencies[J]. Phys Med Biol, 2009,54(8):2341-2357.
- [15] Halter RJ, Hartov A, Heaney JA, et al. Electrical impedance spectroscopy of the human prostate[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2007,54(7):1321-1327.
- [16] Wang H, He Y, Yang M, et al. Dielectric properties of human liver from 10Hz to 100MHz: normal liver, hepatocellular carcinoma, hepatic fibrosis and liver hemangioma[J]. Biomed Mater Eng,2014,24(6):2725-2732.
- [17] Wang QF, Pu Y, Fei X, et al. Cancer identification during breast surgery using electrical impedance spectroscopy analysis[C]. 15th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography. Gananoque. Ontario: [the publisher is unknown],2014:6.

(收稿日期:2017-01-09)

(本文编辑:宗贝歌)

吴剑,王品,唐艳,等. 应用生物阻抗谱检测法快速鉴定乳腺肿物良恶性的技术[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2017,11(4):203-207.