



病理学向分子病理时代迈进

张卉, 李瑞玉, 梁智勇*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院病理科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: liangzhiyong1220@yahoo.com

收稿日期: 2021-06-12; 接受日期: 2021-08-03; 网络版发表日期: 2021-08-16

摘要 人体病理学是临床医学与基础医学的桥梁学科, 组织病理学和分子病理学是其中的两个重要分支. 组织病理学是研究发病机制的形态学基础, 是临床病理的根本. 分子病理学随着精准医疗的发展逐渐贯穿疾病诊疗的全流程, 成为临床病理的新兴学科. 计算机技术的发展催生了数字病理, 促使组织病理、分子病理及临床信息通过人工智能进行深度整合, 丰富了病理学的内涵. 临床病理工作者需要紧跟病理学发展方向, 借助新技术新方法, 推动分子病理学的发展, 从而更加准确地认识疾病, 践行精准医疗. 本文综述了国内外病理学发展概况以及存在的诸多挑战, 以期助力引导国内病理学科的建设及发展.

关键词 病理学, 组织病理学, 分子病理学, 临床病理, 数字病理

病理学是医学中一门古老的学科, 是医学的基础, 也是临床医学与基础医学的桥梁学科, 担负着为精准医疗提供信息和证据的重任. 病理学从一开始就是医学的组成部分, 其发展与解剖学、生理学、外科和内科等学科交织在一起. 显微镜的问世促使组织病理学诞生, 而精准医疗的提出进一步催生了分子病理学的兴起与发展, 如今成为病理学的重点发展方向. 组织病理与分子病理作为病理学两大重要分支, 不仅有利于疾病的诊治, 同时促进了疾病发生机制的研究, 有力地推动了医学的发展. 近些年, 人工智能借助计算机技术在医学领域大放光彩, 促使数字病理迅速发展. 人工智能通过整合组织病理图像、多组学信息及临床信息, 可预测微观的分子改变、患者预后及辅助诊断等, 参与多模态融合研究.

1 组织病理学在国际上的发展现状

早在18和19世纪初, 病理学家通过尸检的方法, 总结肉眼所见与临床表现的联系, 发现不同疾病的脏器改变, 寻找疾病发生发展的机制, 有效地为以后相似疾病的诊治提供了依据, 这是早期的病理学, 即器官病理学. 19世纪中叶, 随着光学显微镜的问世, 病理学进入到组织病理阶段^[1].

组织病理学是利用染色技术显示组织的微观结构, 通过显微镜观察组织细胞形态改变的学科. 因此, 组织病理学发展与显微镜技术及染色技术密不可分, 二者共同进步才有效地促进了组织病理学的发展^[2]. 如今, 先进的显微成像技术及成熟的染色技术(免疫组织化学技术、组织化学技术及免疫荧光等)在世界范围内得到了广泛应用, 这使研究者们从细胞水平深入

引用格式: 张卉, 李瑞玉, 梁智勇. 病理学向分子病理时代迈进. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1101–1106

Zhang H, Li R Y, Liang Z Y. Molecular pathology: the new era of clinical pathology (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1101–1106, doi: [10.1360/SSV-2021-0210](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0210)

亚细胞水平认识疾病。各种染色技术可以检测细胞及组织中的蛋白质、DNA及RNA,使人们通过形态学更加直观地观察疾病相关分子改变,探索疾病的发生发展机制并进行疾病的组织学分类^[3],丰富了分子病理进行临床转化的实现手段。

随着计算机技术的发展及高通量切片扫描仪的应用,组织病理逐渐向数字化时代过渡^[4-7]。切片扫描仪使组织病理切片以数字虚拟切片的形式存在,病理工作者通过阅览数字虚拟切片进行组织病理诊断。计算机技术使组织病理图像数字化,便于传输与分享,推动了数字病理在病理远程会诊、病理培训及教学中的应用。此外,计算机通过神经网络学习病理数字虚拟切片,获得一定的诊断能力,辅助病理诊断。同时,计算机可以通过学习组织病理图像,同时融合多组学信息(基因组、蛋白质组、转录组及代谢组)及影像学等多维度信息,构建多模态的研究模式,丰富并拓展了组织病理学在疾病研究中的应用价值。

2 组织病理学在中国的确立和发展

中国病理学发展深受西方医学的影响,尤其是17世纪后期至今,西方文化的流入及交融极大地促进了中国病理学发展。1921年教会医院北京协和医院成立,北京协和医院病理学系(现北京协和医院病理科前身)承接北京协和医院的日常病理诊断工作,标志着临床病理在国内正式发展^[8]。胡正祥教授,作为北京协和医院病理科首位华人学系负责人,是中国现代病理学的奠基人之一^[9,10]。早在1951年,胡正祥教授将几十年收集的数千幅珍贵的标本照片整理后,编写并出版了《病理学》——我国第一部以国内病理资料为主体的病理学参考书。为了促进中国病理学诊断水平的整体提高,胡正祥教授定期组织并主持北京地区病理讨论会,并创办病理中、高级师资培训班,培养了我国诸多当代病理学家,如刘彤华院士、白希清、刘永、余铭鹏、臧旭、卢耀增、丁镰、刘彦仿、李佩琳、王泰龄、王德修、沈忠英等。

20世纪70年代末至80年代初,受国际病理学发展的影响,国内组织病理染色技术及显微镜技术也有了进步,但此时的病理学仍主要依靠形态学观察进行病理诊断,从组织病理学角度认识肿瘤的发生机制。北京协和医院病理科利用常规病理组织学技术、特殊染

色技术及电子显微镜技术开展了胰头癌、壶腹癌及胰内胆总管癌(统称胰头-壶腹部癌)的研究^[11,12],探索三种肿瘤发生的组织学特点及其引起梗阻性黄疸的组织学基础。根据研究结果,刘彤华院士在国内外首次提出“胰内总胆管环形壁内浸润是胰头癌的一种特殊的生物学行为”这一结论,并因该研究成果于1985年获得原卫生部科技进步二等奖。

从20世纪70年代开始,免疫组化技术在国际上开始应用于组织病理诊断,但在国内的广泛应用始于20世纪90年代后。免疫组化染色通过抗体与细胞表面的抗原结合反应,从而检测细胞及组织内蛋白质的表达情况(图1)。免疫组织化学染色的广泛应用使国内组织病理诊断水平得到了明显提升,使组织病理诊断在临床诊疗中发挥着不可替代的作用,也促使国内组织病理研究进入蓬勃发展时期,如今国内病理诊断水平已与国际接轨。随着抗体生产技术的进步及疾病的深入研究,可指导疾病治疗的抗体上市,如指导乳腺癌的HER2及肺癌的ALK。因此,免疫组织化学染色的应用,使分子病理等基础研究向临床应用转化,病理学开始精准指导肿瘤的治疗(图1)。

3 分子病理学的意义及其在国际上的发展

1953年, Watson和Crick^[13]提出DNA双螺旋结构理论,促使现代分子生物学诞生。20世纪70年代后,基因工程技术加速分子生物学技术发展,也促使人们对疾病的认识从形态学表象深入到其发生发展的分子水平^[14]。同一肿瘤,发生于不同人体,由于受诸多复杂因素的影响,尽管最终均呈现出相同的形态学表型,但其基因型不完全相同,且肿瘤自身存在异质性,因而同一种肿瘤的不同个体表现出不同的病程。故临床诊疗需要因人而异,进而促进精准医疗的诞生^[15]。以形态学为基础的组织病理无法满足精准医疗的需求,传统组织病理学与分子生物学、蛋白质组学和遗传学等学科相互渗透,形成了新的分支学科——分子病理学^[16-19]。

分子病理透过组织病理层面,从蛋白及核酸水平揭示疾病的本质,指导临床诊疗。因此自20世纪末开始,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将肿瘤分子特征写入越来越多的肿瘤(如软组织肿瘤、淋巴造血、脑肿瘤、肾脏肿瘤、肺癌等)分类标准,愈加强调了分子病理的重要性。2011年,美国食品

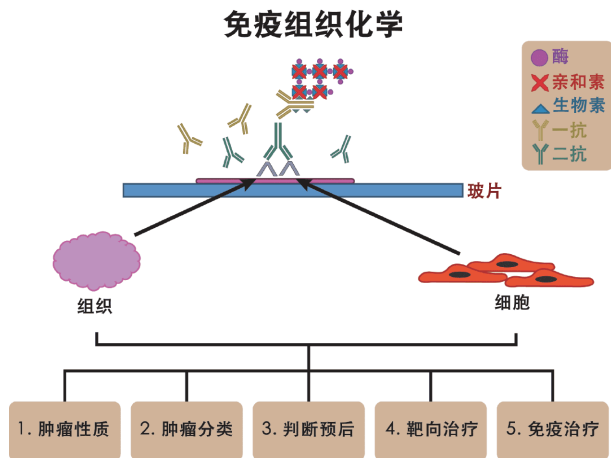


图 1 免疫组织化学染色原理及其临床应用

Figure 1 Schematic diagram of immunohistochemical staining and its clinical application

药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)要求分子靶向药的申报需要与筛选其适用人群的检测试剂同文申报, 并将后者称为“伴随诊断”^[20]. 如靶向药Herceptin[®](曲妥珠单抗), 该药物可用于携带HER2扩增的浸润性乳腺癌. 浸润性乳腺癌患者在使用之前必须先进行HER2扩增检测, 此时需要借助分子病理检测技术, 如HER2免疫组化或荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测^[21]. 随着伴随诊断的提出, 临床病理不再仅限于明确诊断, 也通过分子病理诊断开始参与治疗环节^[21,22].

继Herceptin[®]药物成功问世后, 海外研究人员开始转向肺癌的分子分型, 发现非小细胞肺癌可以根据驱动基因(*EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*)的不同进行分类^[23], 随之针对ALK重排的伴随诊断产品问世, ALK免疫组化成为非小细胞肺癌的必检项目, FISH可作为免疫组化的替代检测方法. 同时, 晚期非小细胞肺癌患者若携带*EGFR*敏感突变, 可接受*EGFR*-TKI药物治疗^[24,25]. 靶向药物耐药后的分子病理检测也是患者诊疗的必需环节, 临床医生需要根据有无耐药突变发生及发生耐药机制的不同, 选择后续治疗方案^[26]. 自此, 随着高通量检测技术的发展及应用, 分子病理检测从单基因检测转向多基因检测, 开始参与肿瘤全流程管理(图2), 有力地促进了精准医疗的发展.

4 中国分子病理学的开展

随着精准医疗概念的提出, 分子病理以其在个体化医疗中的重要指导作用成为蓬勃发展的新领域. 刘彤华院士敏锐地觉察到分子病理的重要性, 为紧跟国际研究前沿, 于2003年建立了国内第一个分子遗传病理实验室. 在成立早期, 实验室参与了多项国际多中心临床试验, 如具有里程碑意义的*EGFR*突变的肺癌病人获益于易瑞沙治疗的IPASS临床试验, 对*ALK*融合基因阳性肺癌患者具有显著疗效的克唑替尼的多中心试验, 其研究成果被写入国际NCCN指南. 参与国际

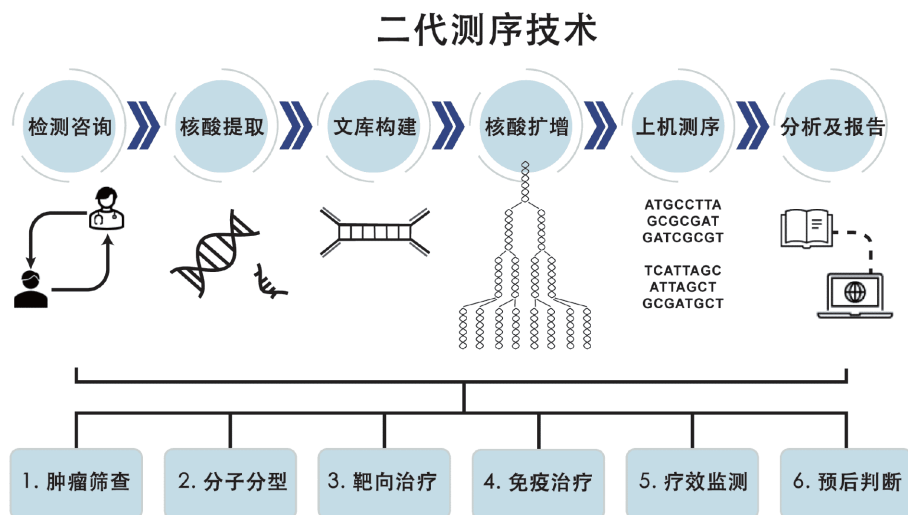


图 2 二代检测技术流程及临床应用领域

Figure 2 Workflow of next-generation sequencing and its clinical application

临床试验, 再次证明发展分子病理的重要性以及我国具有建设国际水平分子病理实验室的能力。因此, 北京协和医院病理科牵头撰写分子病理实验室建设指南^[27-29], 指导国内分子病理平台建设, 开展室间质评, 开始带动我国分子病理学发展。

虽然国内分子病理在临床病理中的应用晚于国际脚步, 但近十年, 受国际研究潮流影响, 国内关于肺癌、结直肠癌、乳腺癌及胆管癌的靶向治疗临床试验、基础研究如雨后春笋般涌现, 促使国内分子病理蓬勃发展^[30]。随着分子病理研究深入及高通量测序技术的发展, 二代测序技术逐渐应用到分子病理^[31-33]。北京协和医院病理科自2008年率先利用二代检测技术进行肺癌靶向基因检测, 实现多基因检测, 为肿瘤患者及临床医师提供更多的分子病理信息。

二代检测技术在北京协和医院病理科的应用, 拉开了国内病理科开展二代检测技术的序幕。为了尽快促进国内分子病理工作与国际接轨, 北京协和医院病理科于2011年牵头成立国家病理质控评价中心(Pathology Quality Control Center, PQCC)分子病理质控组, 每年组织全国分子病理质控工作, 对全国院端或者第三方实验室的分子病理检测进行质量测评。如今, 参评单位覆盖全国29个省市自治区, 质控项目包括基于FISH、PCR及二代测序平台的检测项目。同时, 每年举办全国分子病理培训班, 推广普及分子病理; 此外, 根据国内外诊疗指南, 北京协和医院病理科牵头撰写了多项基于二代检测技术的分子病理检测及临床检测指南, 涉及肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌及胃肠道间质肿瘤的检测^[34-38]。

分子病理技术的应用及推广, 使国内的分子病理

水平得到了明显改善与提高, 提升了国内病理学研究水平, 国内多个病理学团队的研究成果被WHO收录, 并参与WHO肿瘤分类书籍的编写^[39-42]。随着高通量检测技术的进步, 未来分子病理的临床应用不仅涉及基因组, 同时包括转录组及代谢组等多组学水平, 使疾病的分子分型更加细化。此外, 随着基于深度学习的人工智能技术在病理学中的应用, 组织病理图像、多组学数据及临床信息的有效整合成为可能, 将更加精准预测患者预后, 指导患者临床诊疗工作^[6-7]。因此, 分子病理目前的重要任务之一就是加速分子病理人才及高层次复合型医学人才培养, 促进医工、医理学科交叉融合, 以免因分子病理发展后劲不足, 而阻碍了病理学的发展。

5 展望

精准医学的飞速发展为组织病理学与分子病理学带来了前所未有的发展机遇。组织病理学作为临床病理的根本, 逐渐向数字化病理过度, 使临床病理工作方式愈加智能数字化。分子病理作为临床病理的重要诊断依据, 丰富并扩展了临床病理的内涵, 人工智能通过机器学习的方法, 可以有效地融合组织病理及分子病理等多个学科, 构建多模态的研究模式。但是, 不论组织病理学还是分子病理学的发展依然面临很多挑战, 如病理人才匮乏、分子病理检测技术缺乏自主创新、分子病理人才培养机制欠缺、分子病理检测法规制定及完善等。站在协和百年新起点, 北京协和医院病理科作为国家病理质控中心挂靠单位, 将责无旁贷地承担起国内病理学科健康发展的重任。

参考文献

- 1 Niendorf A. Microscopes and beyond—advanced pathology. *J Biophoton*, 2012, 5: 297–298
- 2 Hajdu S I. A note from history: microscopic contributions of pioneer pathologists. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41: 201–206
- 3 Sukswai N, Khoury J D. Immunohistochemistry innovations for diagnosis and tissue-based biomarker detection. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14: 368–375
- 4 Campanella G, Hanna M G, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med*, 2019, 25: 1301–1309
- 5 Niazi M K K, Parwani A V, Gurcan M N. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*, 2019, 20: e253–e261
- 6 Bera K, Schalper K A, Rimm D L, et al. Artificial intelligence in digital pathology—new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 703–715
- 7 Cui M, Zhang D Y. Artificial intelligence and computational pathology. *Lab Invest*, 2021, 101: 412–422

- 8 Jiang C, Gu J. History and current state of pathology in China. *Virchows Arch*, 2013, 463: 599–608
- 9 Li S. Zhengxiang Hu: Exploring the essence of medicine (in Chinese). *China Health Hum Resour*, 2012, 8: 64–65 [李舒. 胡正详探索医学之本. 中国卫生人才, 2012, 8: 64–65]
- 10 Wu X. Remembering Zhengxiang Hu and his many contributions to *Chin J Pathol* (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2005, 34: 828 [吴遐. 回忆胡正详教授对创建中华病理学杂志的贡献. 中华病理学杂志, 2005, 34: 828]
- 11 Liu T H, Chen J, Zeng X J. Morphologic study of pancreatic head and ampullary region carcinoma with special reference to pathologic basis of jaundice. *Chin Med J*, 1983, 96: 95–104
- 12 Liu T H, Chen J, Zeng X J. Histogenesis of pancreatic head and ampullary region carcinoma. *Chin Med J*, 1983, 96: 167–174
- 13 Watson J D, Crick F H C. The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1953, 18: 123–131
- 14 Stricker T, Catenacci D V T, Seiwert T Y. Molecular profiling of cancer—the future of personalized cancer medicine: A primer on cancer biology and the tools necessary to bring molecular testing to the clinic. *Semin Oncol*, 2011, 38: 173–185
- 15 König I R, Fuchs O, Hansen G, et al. What is precision medicine? *Eur Respir J*, 2017, 50: 1700391
- 16 Bluth M J, Bluth M H. Molecular pathology techniques. *Clin Lab Med*, 2013, 33: 753–772
- 17 Huntsman D G, Ladanyi M. The molecular pathology of cancer: from pan-genomics to post-genomics. *J Pathol*, 2018, 244: 509–511
- 18 Bluth M J, Bluth M H. Molecular pathology techniques. *Clin Lab Med*, 2018, 38: 215–236
- 19 Hench J, Jermann P M, Bratic Hench I, et al. Aktuelle molekularpathologische methoden. *Ther Umsch*, 2019, 76: 173–178
- 20 Nalley C. The role of companion diagnostics in oncology care. *Oncol Times*, 2017, 39: 24–26
- 21 Lin L, Sirohi D, Coleman J F, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 focused update of breast cancer HER2 FISH testing guidelines results from a national reference laboratory. *Am J Clin Pathol*, 2019, 152: 479–485
- 22 Clay M R, Iberri D J, Bangs C D, et al. Clinicopathologic characteristics of HER2 FISH-ambiguous breast cancer at a single institution. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37: 120–127
- 23 Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25: 447–468
- 24 Tsukamoto R, Ohsaki H, Hosokawa S, et al. Qualitative and quantitative cytomorphological features of primary anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Cytopathology*, 2019, 30: 295–300
- 25 Chung C. Tyrosine kinase inhibitors for epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancers: an update for recent advances in therapeutics. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22: 461–476
- 26 Tumbink H L, Heimsoeth A, Sos M L. The next tier of EGFR resistance mutations in lung cancer. *Oncogene*, 2021, 40: 1–11
- 27 Zeng X, Liang Z Y. Status and application of molecular pathology in development of personalized medicine in cancer therapy (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2016, 45: 3–5 [曾瑄, 梁智勇. 分子病理在肿瘤个体化医疗发展中的地位和作用. 中华病理学杂志, 2016, 45: 3–5]
- 28 Zhu M H, Liu T H. Emphasis on standardization of molecular pathology laboratories (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2013, 42: 649–651 [朱明华, 刘彤华. 重视分子病理实验室的标准化建设. 中华病理学杂志, 2013, 42: 649–651]
- 29 Chinese Society of Pathology, Chinese Pathologist Association, Committee of Oncopathology of Chinese Anticancer Association, et al. Guideline of construction of molecular pathology laboratory (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2015, 44: 369–371 [中华医学会病理学分会, 中国医师协会病理科医师分会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 等. 分子病理诊断实验室建设指南(试行). 中华病理学杂志, 2015, 44: 369–371]
- 30 Zhang J, Liang Z, Gao J, et al. Pulmonary adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis. *Histopathology*, 2011, 59: 1204–1214
- 31 Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines. *J Mol Diagn*, 2018, 20: 4–27
- 32 Jennings L J, Arcila M E, Corless C, et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: A joint consensus recommendation of the association for molecular pathology and college of american pathologists. *J Mol Diagn*, 2017, 19: 341–365
- 33 Li M M, Datto M, Duncavage E J, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer. *J Mol Diagn*, 2017, 19: 4–23
- 34 Wu H W. Chinese expert consensus on next-generation sequencing-based BRCA1/2 testing (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2018, 47: 401–406 [吴焕文. 基于下一代测序技术的BRCA基因检测流程中国专家共识. 中华病理学杂志, 2018, 47: 401–406]
- 35 Committee of Consensus of Fluorescence in Situ Hybridization on Technology. Guidelines for next-generation sequencing-based BRCA1/2 genetic testing (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2019, 48: 670–677 [荧光原位杂交检测技术共识编写组. 基于下一代测序技术的BRCA1/2基因检

- 测指南(2019版). 中华病理学杂志, 2019, 48: 670–677]
- 36 Wu H W, Shao J Y. Chinese expert consensus on molecular tests in colorectal cancer (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2018, 47: 237–240 [吴焕文, 邵建永. 结直肠癌分子生物标志物检测专家共识. 中华病理学杂志, 2018, 47: 237–240]
- 37 Chinese Society of Pathology, Chinese Pathology Quality Control Center. Chinese expert consensus on BRCA1/2 variant interpretation (2021 version) (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2021, 50: 565–571 [中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. BRCA1/2数据解读中国专家共识(2021版). 中华病理学杂志, 2021, 50: 565–571]
- 38 Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Guidelines on clinical practice of molecular tests in non-small cell lung cancer in China (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2021, 50: 323–332 [中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版). 中华病理学杂志, 2021, 50: 323–332]
- 39 Wang X T, Xia Q Y, Ye S B, et al. RNA sequencing of Xp11 translocation-associated cancers reveals novel gene fusions and distinctive clinicopathologic correlations. *Mod Pathol*, 2018, 31: 1346–1360
- 40 Wu H, Bui M M, Zhou L, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor with an admixture of epithelial and mesenchymal elements in the jaws: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 22 cases with literature review. *Mod Pathol*, 2019, 32: 189–204
- 41 Shui R, Liang X, Li X, et al. Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: a retrospective study of 12,467 patients from 19 Chinese Representative clinical centers. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20: e65–e74
- 42 Wang J, Yi Y, Xiao Y, et al. Prevalence of recurrent oncogenic fusion in mismatch repair-deficient colorectal carcinoma with hypermethylated MLH1 and wild-type BRAF and KRAS. *Mod Pathol*, 2019, 32: 1053–1064

Molecular pathology: the new era of clinical pathology

ZHANG Hui, LI RuiYu & LIANG ZhiYong

Department of Pathology, Molecular Pathology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Histopathology and molecular pathology are two important branches of human pathology, which provide a bridge between clinical and basic medicine. As a basic discipline of clinical pathology, histopathology is the basic morphology for the study of pathogenesis. As a developing discipline, molecular pathology has gradually penetrated the entire process of clinical management. Digital pathology based on artificial intelligence has prompted the deep integration of histopathology, molecular pathology and clinical information to enrich the mission of pathology. Clinical pathologists should integrate histopathology and molecular pathology to accurately practise personalized medicine by new technologies and methods.

pathology, histopathology, molecular pathology, clinical pathology, digital pathology

doi: [10.1360/SSV-2021-0210](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0210)