

警惕组织学成为伪科学的基础

杨正伟
(川北医学院形态定量研究室,四川 南充 637000)

【摘要】 本文是写给本期《体视学应用基础研究专题》的序。笔者以“链脉佐菌素造模的高血糖大鼠附睾内的精子数减少”为例,从组织学的角度,阐述了研究中可能涉及到的方法问题,包括显微观察研究的固有缺陷——参照陷阱,呼吁组织学科研工作者应致力于做好组织学研究,注意借助体视学(定量研究显微结构的基本方法学)进一步完善组织学研究,使组织学研究结果更客观、更可靠,以避免组织学成为伪科学的基础或依据。

【关键词】 组织学;形态定量;体视学;伪科学
【中图分类号】 R329 **【文献标志码】** A

《川北医学院学报》本期将发表 3 篇笔者组织撰写的体视学应用基础研究专题论文。论文出版之前笔者想到应该给这个专题写个序,而且这个序的部分内容笔者好像几年前就写好了:笔者近年参加了 3 个学术年会(2021、2023 年川渝解剖学会和 2022 年中国解剖学会),会上都交流了题目为“警惕组织学成为伪科学的基础”的摘要(未公开发表),本文最后一段内容就是其中 2023 年版本的摘要,笔者感觉把这个摘要作为这个专题的序很合适。下面笔者再写一些相关内容,算是对这个序的充实补充吧。

在 2013 年《川北医学院学报》发表的 1 篇形态定量研究专题文章中,笔者提出了一个实际问题——高血糖大鼠附睾内的精子数为什么减少了,并讲述了笔者实验室围绕它做过的一些实验探索^[1],这里笔者再进一步讲一些相关问题。

笔者最近阅读了不少国际上已发表的关于下面这个主题内容的研究论文:用链脉佐菌素(streptozotocin)构建高血糖损害精子的大鼠模型,研究不同药物对精子损害的修复作用。这些研究多“大而全”,不仅包含多个组(对照组、高血糖组、药物干预组等),而且包括针对附睾精子、睾丸组织和性腺激素等多个方面的研究。从笔者较熟悉的组织学(和体视学)的角度看,其中针对精子数量的研究涉及两个潜在的根本问题。

(1)研究者容易把附睾精子的计数结果当作实验条件下睾丸的生精(精子产生)能力。实际上,通常用血细胞计数器(hemocytometer)估计的附睾组织匀浆或混悬液里的精子数,未必代表附睾内的精子总数;即使准确估计了(或者说把结果准确转换成了)附睾内的精子总数,它也只是实验结束时附睾

里贮存的精子数量,不代表睾丸的生精能力,除非我们能假定睾丸每天产生和附睾每天排出的精子数量相同,且精子贮存或通过附睾的天数不变。

(2)睾丸组织学研究倾向于得出实验(高血糖)损害精子发生,因此精子产生减少的结论。这种主观倾向性源于三个因素。一是从逻辑上讲,鉴于附睾内的精子来源于睾丸,附睾内精子减少(几乎所有的研究都表明大鼠高血糖会导致这个结果),研究者自然会倾向于推测它是因为睾丸产生的精子减少了。实际上,睾丸产生的精子未必减少,因为附睾内精子减少也有可能是附睾排出的精子增多或贮存的精子减少的结果。二是从组织学切片一般观测的局限性讲,①显微镜下放大的视野区域非常宽广,不同区域有不同的组织特征或损害程度,如果不进行仔细、反复、全面的对比观察(例如在同一电脑屏上同时观察不同组的显微照片),研究者自然会倾向于更多关注能回答自己所研究问题的切片视野。②显微镜下观测的始终是局部、不是整体,所测器官内所测结构的总量(例如附睾内精子团的总体积、精子的总数)常常需要知道所测器官的体积、随机挑选切片视野并进行体视学测量才能确定。但是,非常遗憾,不懂体视学的研究者或组织病理学者,总是倾向于从结构的局部变化判定结构的总量变化。三是从睾丸组织学技术上讲,睾丸组织石蜡切片常常伴有不同程度的人工假象——例如生精小管周围的空隙以及生精细胞之间的裂隙,睾丸活检组织块(或睾丸固定前切取的组织块)切片上可能更是常见生精细胞团突入生精小管腔内的人工假象,因此没有经验的研究者容易更多关注这些反映组织结构严重“损害”的“异常”特征并把它们当作实验所致

组织学改变。

因此,针对高血糖大鼠精子产生是否减少的组织学研究,不论研究者花费有多少、付出有多大,也不论它在“大而全”的整项研究中占多少的比例、有多大的价值,如果研究者不致力于学好组织学技术、做好组织学切片,不致力于解决上述两个潜在的根本问题,不进行高水平、无偏倚的组织学观察,不进行更客观、可靠的体视学定量研究(如需要的话),就不能算是追求专业卓越、科学真理的研究,难免有跟风“滥竽充数”、伪科学之嫌。

这里,笔者把不用客观科学或规范认可的方法进行学术研究称为伪科学。组织学中的定性研究,尤其是在判断结构量(体积、长度、数量等)的变化时,由于主观因素或缺乏定量,容易走向伪科学。例如,选择显示典型组织结构特征的显微照片,不能反映所研究组织结构总的组织学特征;随机抽选的足够数量的显微照片或视野(样本),才能有效代表或反映整个组织结构(总体)的显微特征。那些为了得到某个结论(例如凋亡、病变)而倾向性获取支持这个结论的显微照片的所谓研究,不仅仅是伪科学,更是涉嫌有意造假。定量研究比定性研究更客观,但有欠科学和较科学定量研究之分。欠科学研究长期得不到较科学研究的证实,也容易走向伪科学。例如,一看到切片上部分视野里所测细胞核更密集,就得出所测细胞核数量增多的结论,就是欠科学的结论。“视野里所测细胞核”的密集程度是一个定量概念:单位面积在所测组织结构的切片上所测细胞核轮廓(切面)的数量。根据体视学原理,这个数据除以细胞核的平均直径,

才反映单位体积的所测组织结构内所测细胞核的数量——数密度。如果不知道所测组织结构的总体积,从这个数密度我们无法得到人们通常真正感兴趣的定量数据:所测组织结构内所测细胞核的总数。此即显微观察研究的固有缺陷——参照陷阱(the reference trap),即随便从器官组织切取一些切片来研究(不知所测器官组织的范围或体积),就会像掉入陷阱一样,无论怎么都“爬不出来”:不能研究得到整个器官组织(参照空间)内所测结构的总量(任意结构的总体积、线形结构的总长度和粒子的总数等)是增多、不变还是减少的结论。[有一个例外是,如果采用一种特别的体视学方法——分合法(the fractionator),即组织块、切片和视野等都严格采用等距随机抽样,并且知道其抽样间距,那么不知道所测组织结构的总体积也可估计细胞核的总数。]作为一门发展已趋于成熟的形态学科,组织学已难以单独的成为热门、前沿研究内容。不过,组织学是任何涉及形态结构及其功能研究的基础。组织学专业研究者要注意避免因为时间精力不够等原因而敷衍组织学研究,勿让组织学成为其它研究的摆设,尤其是要注意借助体视学(定量研究显微结构的基本方法学)或其他组织学相关技术进一步完善组织学研究,警惕组织学成为伪科学的基础或依据。

参考文献

[1] 杨正伟.从实例谈形态学科研证据相关问题[J].川北医学院学报,2013,28(3):193-199.

(收稿日期:2025-04-21

修回日期:2025-05-18)

专题栏目组稿专家简介

杨正伟,教授,体视学专家。1998 年聘任为川北医学院组织学与胚胎学教授,2001 年至 2022 年担任川北医学院形态学研究所所长。曾 2 次共 3 年公派留学澳大利亚,曾任 SCI 收录英文期刊 Asian Journal of Andrology(亚洲男科学杂志)编委 10 年,曾获得四川省科技进步奖一等奖、国务院政府特殊津贴。已发表 150 多篇中文论文,50 多篇英文论著,出版 1 本体视学专著。

