参考文献：

[1] Willson T M, Brown P J, Sternbach D D, *et al*. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery[J]. J Med Chem, 2000, 43(4): 527-550.

[2] Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors[J]. Lancet, 1999, 354(9173): 141-148.

[3] Jove M, Laguna J C, Vazquez Carrera M. Agonist-induced activation releases peroxisome proliferator-activated receptor β/δ from its inhibition by palmitate-induced nuclear factor-κB in skeletal muscle cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1734(1): 52-61.

[4] Braissant O, Foufelle F, Scotto C, *et al*. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs): tissue distribution of PPAR-α, -β, and -γ in the adult rat[J]. Endocrinology, 1996, 137(1): 354-366.

[5] Inoue K, Kawahito Y, Tsubouchi Y, *et al*. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma in human lung cancer[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4A): 2471-2476.

[6] Clark R B. The role of PPARs in inflammation and immunity[J]. J Leukoc Biol, 2002, 71(3): 388-400.

[7] Yang H, Young D W, Gusovsky F, *et al*. Cellular events mediated by lipopolysaccharide-stimulated toll-like receptor 4. MD-2 is required for activation of mitogen-activated protein kinases and Elk-1[J]. J Biol Chem, 2000, 275(27): 20861-20866.

[8] 钱桂生，王建春. 急性呼吸窘迫综合征研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2004, 26(10): 843-844.

[9] Delerive P, Gervois P, Fruchart J C, *et al*. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators[J]. J Biol Chem, 2000, 275(47): 36703-36707.

[10] 姜 鹏，王建春，钱桂生. 过氧化物酶增殖体激活受体α mRNA在急性肺损伤大鼠肺组织表达的变化[J]. 中国急救医学, 2005, 25(6): 439-441.

（编辑 栗 嘉）

文章编号：1000-5404(2005)20-2015-01

个案与短篇

早期妊娠小鼠荷瘤对胚胎着床的影响

Effects of bearing tumor at early pregnancy on embryo implantation in mouse

马 芳，王智彪，王 媛，赵 颉 （重庆医科大学生物医学工程系医学超声研究所，重庆 400016）

在血绒毛胎盘型动物（包括人和小鼠）中，成功的植入取决于囊胚侵入性和子宫内膜接受性的密切合作[1]。早期妊娠荷瘤的机体可能对妊娠的生理产生一定的影响。本研究采用妊娠第1天皮下和腹腔使早期荷瘤小鼠，分别与第4.5天和第5天观察胚胎发育状况、胚胎体外植入能力和体内着床位点数及其子宫内膜的组织学变化。

1 材料与方法

1.1 研究对象

健康、成年NIH小鼠，由重庆医科大学实验动物中心提供，8~12周龄，体质量25~30 g，雌雄按2∶1合笼，次晨开始查阴栓，发现阴栓为妊娠第1天。实验组：将第1天妊娠小鼠右腋皮下和腹腔分别接种腹腔传代保种的H22（小鼠肝癌）和S180（小鼠骨肉瘤）0.1 ml。对照组：正常妊娠、未处理NIH小鼠。

1.2 方法

1.2.1 第4.5天的囊胚发育率和体外培养 取实验组和对照组第4.5天小鼠，脱颈处死，75%乙醇常规消毒，剪取双侧子宫角，用1 ml注射器连接30G 1/2皮试针头吸取DMEM/F12培养基冲洗子宫腔，收集胚胎，在倒置显微镜观察囊胚发育率及其形态。同时挑取发育至中晚期且质量良好的囊胚，移入到小鼠成纤维细胞NIH3T3细胞铺底的6孔培养板中，每孔10~30枚胚胎，加入含20% FBS、100 U/ml青霉素、100 μg/ml链霉素、15 mmol/L HEPES及2 mmol/L L-谷氨酰胺的DMEM/F12(1∶1)培养液，置于37 ℃、5% CO_2、相对湿度为95%~100%的孵箱中培养，每24小时添换培养液。在倒置显微镜下选择合适的视野后，通过自动视频时差显微摄像系统（video time-lapse microscopy）观察、记录小鼠囊胚的24 h的脱带率、48 h的贴附率和72 h的扩展率。

1.2.2 第5天妊娠鼠的胚胎着床位点数 取实验组和对照组第5天小鼠，用5%的台盼蓝0.2 ml从尾静脉注入，10 min后，待口周、眼球部位呈现蓝色时，剖腹，取出子宫观察蓝染位点，计数胚胎着床数。

1.2.3 第5天妊娠子宫的组织学变化 取实验组和对照组第5天小鼠，剖腹取子宫，4%甲醛固定，石蜡包埋，4 μm连续切片，HE染色，观察组织学变化。

1.3 统计学处理

用SPSS统计软件包对计量资料行方差分析，计数资料行χ^2检验。

2 结果

荷瘤组第4.5天的大部分胚胎发育成囊胚，形态饱满、折

（下转2019页）

作者简介：马 芳（1976-），女，四川省达州市人，博士研究生，讲师，主要从事肿瘤与胚胎方面的研究。电话：（023）68485022，E-mail：mafangmed@yahoo.com.cn

收稿日期：2005-05-30；修回日期：2005-08-02

expression of neuronal phenotypes in adult mice[J]. Science, 2000, 290(5497): 1775-1779.
[4] Mezey E, Chandross K J, Harta G, *et al*. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow[J]. Science, 2000, 290(5497): 1779-1782.
[5] Ferraris C, Chevalier G, Favier B, *et al*. Adult corneal epithelium basal cells possess the capacity to activate epidermal, pilosebaceous and sweat gland genetic programs in response to embryonic dermal stimuli[J]. Development, 2000, 127(24): 5487-5495.
[6] Koshizuka S, Okada A, Okawa A, *et al*. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(1): 64-72.
[7] Sanchez Ramos J, Song S, Cardozo P F, *et al*. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*[J]. Exp Neurol, 2000, 164(2): 247-256.
[8] Oshima H, Rochat A, Kedzia C, *et al*. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells[J]. Cell, 2001, 104(2): 233-245.
[9] Kurpakus M A, Stock E L, Jones J C. The role of the basement membrane in differential expression of keratin proteins in epithelial cells[J]. Dev Biol, 1992, 150(2): 243-255.
[10] 王智崇，葛　坚，陈家祺，等. 角膜基质诱导胚胎干细胞定向分化的初步实验研究[J]. 眼科学报，1999，15(4)：195-198.
[11] 王智崇，葛　坚，徐锦堂，等. 角膜不同组织免疫原性分析[J]. 中华眼科杂志，2002，38(9)：535-538.
[12] Williams K A, Brereton H M, Aggarwal R, *et al*. Use of DNA polymorphisms and the polymerase chain reaction to examine the survival of a human limbal stem cell allograft[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120(3): 342-350.

（编辑　陈聪连）

（上接 2015 页）

光性好、内细胞团细胞均质，未见碎片，与对照组比较囊胚发育率无显著性差异（$P>0.05$），实验组间的囊胚发育率也无显著性差异（$P>0.05$）。体外与 NIH3T3 细胞共培养，实验组囊胚能在 NIH3T3 铺底的细胞上继续脱带、贴附及植入 NIH3T3 细胞，其 24 h 脱带率、48 h 贴附率和 72 h 扩展率与对照组比较无显著性差异（$P>0.05$），实验组间也无显著性差异（$P>0.05$），见表 1。实验组第 5 天妊娠鼠的胚胎着床位点数与对照组比较无显著性差异（$P>0.05$），实验组间也无显著性差异（$P>0.05$），正常对照组为（11.23 ± 2.15），H22iH、H22ip、S180iH 和 S180ip 各组分别为（11.28 ± 1.98）、（11.15 ± 2.19）、（11.07 ± 1.82）和（10.75 ± 2.34）。第 5 天妊娠子宫的组织学变化实验组与对照组未见差异，间质细胞增生、肥大及血管通透性增加（图 1）。

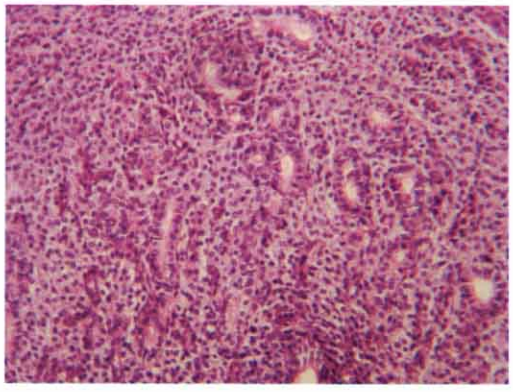


图 1　荷瘤组第 5 天子宫组织学变化　（HE ×200）

表 1　荷瘤组第 4.5 天囊胚发育率和体外培养 24 h 脱带率、48 h 贴附率和 72 h 扩展率（%）

组别	n	囊胚发育率	脱带率	贴附率	扩展率
H22iH	21	95.34(278/292)	63.12(79/126)	81.25(102/126)	91.21(114/126)
H22ip	23	95.56(297/311)	62.23(84/135)	80.23(108/135)	92.62(125/135)
S180iH	22	94.89(292/308)	62.56(84/128)	79.97(102/128)	91.65(117/128)
S180ip	21	95.32(280/294)	62.63(84/134)	80.05(107/134)	90.68(121/134)
正常对照组	21	95.69(284/297)	63.27(85/135)	80.31(108/135)	91.44(121/135)

3　讨论

第 1～4 天是小鼠卵母细胞和精子受精，继而受精卵通过卵裂，在精确时空调控下发育成囊胚[2]，第 3～5 天是小鼠胚胎的围着床期，而我们的实验显示荷瘤对其无明显影响，推测早期妊娠荷瘤对胚胎着床没有影响的原因可能是早期荷瘤的分泌物及代谢不足以引起母体输卵管和子宫微环境的变化而阻滞胚胎的发育进程，同时对妊娠早期激素代谢和生理、生化变化及子宫内膜的蜕膜化过程也无明显影响。这也从某种意义上表明接受治疗前的早期荷瘤患者的卵母细胞用低温保存技术结合辅助生殖技术产生健康子代是可行的。

妊娠期合并恶性肿瘤是导致孕母死亡的严重疾病，流行病学调查显示妊娠期恶性肿瘤的发生率为 0.07% ～0.1%。常见恶性肿瘤依次为淋巴瘤、白血病、恶性黑色素瘤、乳腺癌、生殖器恶性肿瘤（宫颈癌、卵巢癌）、甲状腺癌、大肠癌等[3]。关于妊娠合并肿瘤的研究，尤其是早期荷瘤对胚胎和母体的影响开始越来越深入了。目前临床上已经开始对育龄妇女中恶性肿瘤患者采取一系列措施保证健康胎儿的出生，如正在兴起的患者接受治疗前的胚胎深低温保存技术就是其一[4]。

关键词：着床肿瘤；囊胚；脱带率；贴附率；扩展率
中图法分类号：R714.25　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] Paria B C, Reese J, Das S K, *et al*. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges[J]. Science, 2002, 296(5576): 2185-2188.
[2] Watson A J, Natale D R, Barcroft L C. Molecular regulation of blastocyst formation[J]. Anim Reprod Sci, 2004, 82-83: 583-592.
[3] Lishner M. Cancer in pregnancy[J]. Ann Oncol, 2003, 14(Suppl 3): iii31-iii36.
[4] Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17(3): 299-308.

（编辑　栾　嘉）