维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2004年第13卷第3期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol.13, No.3

小型猪与恶性肿瘤模型

The miniature swine and the neoplasm model

李启明，李 宁，陈正堂
（第三军医大学附属新桥医院全军肿瘤中心，重庆 400037）

[关键词] 恶性肿瘤；肿瘤模型；小型猪
[中图分类号] R739.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2004)03-0202-02

在肿瘤动物模型方面，小型猪的应用相对较少，国内尚未见报道[1]。肿瘤动物模型的设计要求实验动物与人体肿瘤有尽可能多的相似性，并且重复性好、可靠性高，具有明确的适用性和可控性，及易行性和经济性，而小型猪正是最适合的品种之一。近几十年来，小型猪的医学实验性肿瘤模型主要集中在皮肤黑色素瘤方面[2]，现本文以该模型为重点加以阐述。

1 已建立的自发性黑色素瘤模型及其性状

因为猪与人的皮肤生理特点十分相似（如表皮生长动力学、厚度、体表毛的稀疏程度），因而在肿瘤模型应用方面，最早报道也发生在皮肤肿瘤方面，如皮肤黑色素瘤模型。Nordby NJ 1933年首先报道了在猪皮肤上发生先天性黑色素瘤的个例[3]。

明尼苏达的米苏里大学比较医学研究所对小型猪进行早期培育，近亲交配繁殖，不断选种，在1967年交配、选育出辛克莱型（Sinclair）小型猪，发现它有较高的皮肤黑色素瘤发生率，其黑色素瘤在组织学上类似人的浅表扩散性黑色素瘤，转移表现与人黑色素瘤转移分布相似，而且与人的相应黑色素瘤一样，均是自发性肿瘤模型，并且有从良性黑色素瘤转变成恶性黑色素瘤的能力，二者的遗传成份也有一定相似性[4]。选育之初，这种小型猪皮肤黑色素瘤的发生率为21%，这些黑色素瘤可分为两类，一类是外生性肿瘤，即"痣样肿瘤"，占11%；另一类是色素较深的扁平呈斑点型肿瘤，占15%。这种先天性小型猪的自发性皮肤黑色素瘤只出现在部分黑皮肤小型猪身上，而红皮肤小型猪则不发生黑色素瘤。一般而言，发生黑色素瘤的时间是从小型猪出生到出生后6个月不等，通过选择性培育，定向饲养、繁殖，可不断提高小型猪皮肤自发性黑色素瘤的发生率，培育后这种小型猪的先天性黑色素瘤发生率可高达50%~60%（不包括红皮肤小型猪时，可高达80%），并能稳定地遗传下去[5]（图1）。Fortynz同时发现从3个特定交配型的后代中，规律性地发生肿瘤，提示存在有向恶性肿瘤转化的遗传易患体质。

这种自发性黑色素瘤有自发性肿瘤退缩现象[6-7]，美国德克萨斯大学健康科学中心纪念医院病理系Greene对Sinclair小型猪皮肤黑色素瘤模型中黑色素瘤细胞的分化与退化进行了研究，发现在此小型猪模型中肿瘤分化是退化发生的重要机

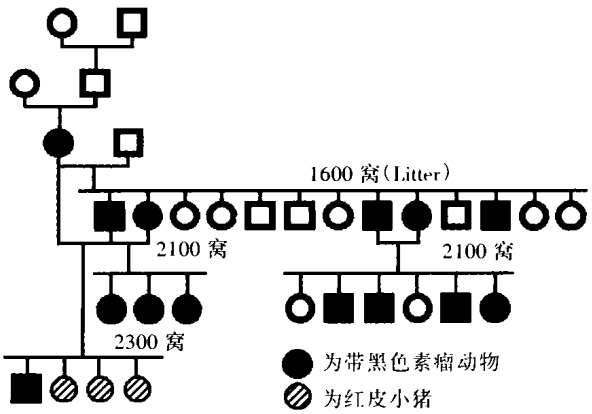


图1 Sinclair小型猪家谱系

制，其中有充满色素的巨噬细胞的作用。这种退化高峰可发生在小型猪出生后第四周及第二月，此时充满色素的巨噬细胞浸润最明显，而将此小型猪的黑色素瘤细胞移植入免疫缺陷的小鼠，却未见肿瘤细胞退化。由此可推论出：在小型猪模型中，黑色素瘤细胞的退化是一个复杂的事件，其中有免疫系统的参与，而且与细胞形成初期的黑色素瘤细胞分化有关。黑色素瘤细胞退化后被一些充满色素的巨噬细胞样细胞所代替[8-9]。

Morgan[10]从患有黑色素瘤的Sinclair小型猪的皮肤黑色素瘤和周围血样本中分离单核白细胞，采用单参数和双参数流式细胞仪间接免疫荧光法，分析了CD45、CD2、CD4、CD8、CD1和MHCⅡ类的免疫表型，并以Hanford小型猪为对照，发现外周血中$CD4^+$ T淋巴细胞较多，TIL中$CD8^+$ T淋巴细胞较多，因而认为小型猪自发性黑色素瘤模型中，肿瘤细胞的第二时相萎缩，可能与免疫系统的参与有关。

这种小型猪皮肤上的黑色素瘤本身除了色素变浅、自行消退外，还可发生淋巴结、肺、肝和其他内脏的多处转移，并可分泌大量黑色素。从光学显微镜下，我们可将这些动物肿瘤的进化过程分成五期：①联合痣或斑块状期（出生后头几周）；②变黑结节期（出生后2~3个月）；③大而黑的肿瘤上伴有黑色分泌物期（约出生后6个月）；④肿瘤退化早期，色素变浅（出生后8个月）；⑤皮肤正常期，偶有过度皮肤角质化或棘皮症（出生后12~16个月）。小型猪自发性皮肤黑色素瘤的局部肿瘤退缩发

[收稿日期] 2004-01-11 [修回日期] 2004-03-23

维普资讯 http://www.cqvip.com

生率为34%，这些可遗传的黑色素瘤主要来源于不典型"痣样肿瘤"，而扁平型黑色素瘤细胞通常不遗传。

德国的Muller研究了Munich小型猪(MMS)黑色素瘤病变的遗传特性。他初始时采用F1、F2和R1系小型猪建立了一个带黑色素瘤MMS-Troll公猪，用它和4个德国Landrace母猪作为初始代的基础种群，共生产了168个后代，通过分析发现黑色素瘤与黑痣的遗传方式不同，发生黑色素瘤的后代均是F2和B1Troll系的后代，他推测认为黑痣的遗传方式是单基因型，而对于黑色素瘤来说，不能采用单基因型来解释。

捷克Libechove的Horack V采用选择性育种，定向饲养、繁殖的方法，经过10年的不懈努力，建立了携带Libechove的小型猪黑色素母细胞瘤系((Melanoma-bearing Libebreve; chov Minipig-MeliM)，此品系的黑色素母细胞瘤(MB)具有遗传性特征。该肿瘤通常呈结节状，多发性，分布于身体各部位，在小型猪出生时至出生后2个月内均可产生自发性黑色素母细胞瘤，其发生率为57%，MB通常在色素较深的小型猪身上发生，肿瘤本身可发生多脏器转移，常见的转移部位有脾、淋巴结和肺，其转移的规律性均已被查明。这种肿瘤细胞还可在皮肤上无黑色素母细胞瘤、表型健康的小型猪内脏器官中检测到，其发生率为27%[11]，由此提示：本品系的小型猪模型为恶性肿瘤类型，有三种人的主要黑色素瘤可在该小型猪身上重复出现。通过对此品系模型肿瘤采用栓塞治疗后，如结扎肿瘤根基部而不切除肿瘤组织，可使所有器官、皮肤及转移灶的肿瘤在4～6个月内完全消退，而且不再复发。

2 动物模型的应用

自发瘤模型发生肿瘤的条件比较自然，便于细致观察、统计、分析环境等致癌因素，观测肿瘤遗传性状、生长与退化规律，及其与宿主的关系、最终结局等。但因其肿瘤发生机率不易控制，时间长，经费开支大，短期内难获取大量肿瘤学资料，因而使其应用受到了限制。有了小型猪黑色素瘤模型，我们可以对黑色素瘤以及白癜风、白化症的发生与发展规律进行研究，并可分别研究影响黑色素瘤形成的各种因素，同时可以对黑色素瘤的各种治疗方法进行评价性研究，例如对化疗药物进行筛选等。

Fortynz培育出小型猪黑色素瘤模型后，采用该模型进一步评价了栓塞治疗技术在人恶性黑色素瘤治疗中的价值。瑞士Ris HB利用这类小型猪模型作对照，评价了光敏剂四羟氯化物(mTHPC)及pegylated mTHPC光动力治疗恶性胸膜间皮瘤、支气管肿瘤的疗效，并认为利用此模型有利于寻找疗效更好的光敏剂[12-13]。

小型猪黑色素瘤模型与人类黑色素瘤有许多共同点，为我们研究肿瘤的发生、生长和消退提供了一个良好的系统，而这种黑色素瘤的去分化现象为我们进行肿瘤或干细胞的去分化以及再分化也提供了极好的模型。我们可利用此模型进行黑色素瘤的病理学、免疫学、生物化学、分子生物学和遗传学机理的研究。小型猪自发性黑色素瘤与人类黑色素瘤的不同点是：人类黑色素瘤较少发生完全消退，也较少发生褪色素的后果。这是否是不同基因表达调控所致，目前尚不清楚，有待进一步的研究证明。

[参考文献]

[1] 于书敏，王传武. 中国实验小型猪培育和病原净化[J]. 实验动物科学与管理，2003，20(2)：44-46.

[2] Vincent N S, Le Chalony C, Leplat JJ, et al. Clinical and histopathological characterization of cutaneous melanomas in the melanoblastoma-bearing libechov minipig model[J]. Pigment Cell Res, 2004, 17(1): 24-35.

[3] Strafuss AC, Dommert AR, Tumbleson ME, et al. Cutaneous melanoma in miniature swine[J]. Lab Anim Care, 1968, 18(2): 165-169.

[4] Greene JF Jr, Townsend JS 4th, Amoss MS Jr. Histopathology of regression in sinclair swine model of melanoma[J]. Lab Invest, 1994, 71(1): 17-24.

[5] Borovansky V, Horak J, Uhrova T, et al. PP-26 serum enzyme activities in monitoring melim melanoma progression and regression [J]. Pigment Cell Res, 2003, 16(5): 601-602.

[6] Greene JF Jr, Morgan CD, Rao A, et al. Regression by differentiation in the Sinclair swine model of cutaneous melanoma[J]. Melanoma Research, 1997, 7(6): 471-477.

[7] Muller S, Wanke R, Distl O. Segregation of pigment cell anomalies in Munich miniature swine (MMS) Troll crossed with German Landrace[J]. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 1995, 102(10): 391-394.

[8] Misfeldt ML, Grimm DR. Sinclair miniature swine: an animal of human melanoma[J]. Vet Immunol Immunopathol, 1994, 43(1-3): 167-175.

[9] Clark WH Jr. What is inherited in neoplastic systems? Animal models of cutaneous malignant melanoma[J]. Lab Invest, 1994, 71(1): 1-4.

[10] Morgan CD, Measel JW, Amoss MS, et al. Immunophenotypic characterization of tumor infiltrating lymhocytesand peripheral blood lymphocytics isolated from melanomatous and non-melanomatous Sinclair miniature swine[J]. Vet Immunol Immunopathol, 1996, 55(1-3): 189-203.

[11] Horak V, Fortyn K, Hruban V, et al. Hereditary melanoblastoma in miniature pigs and its successful therapy by devitalization technique[J]. Cell Mol Biol Noisy Le grand, 1999, 45(7): 1119-1129.

[12] Ris HB, Giger A, Hof VI, et al. Experimental assessment of photodynamic therapy with chlorins for malignant mesothelioma [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1997, 12(4): 542-548.

[13] Ris HB, Im Hof V, Stewart CM, et al. Endobronchial photodynamic therapy: comparison of mTHPC and polyethlene glycol-derived mTHPC on human tumor xenografts and tumor-free bronchi of minipigs[J]. Lasers Surg Med, 1998, 23(1): 25-32.

(编辑：雷 艳)