维普资讯 http://www.cqvip.com

表达的阳性率也随之增高;低分化和未分化癌的EGFR阳性率高于分化较好的管状腺癌，与Yonemura报道一致[4]，提示EGFR过度表达的肿瘤具有更高的恶性度。本组资料还显示在伴有淋巴结或其他脏器转移的胃癌中，EGFR的阳性率显著高于无转移组，提示EGFR的表达与肿瘤转移有关。有学者认为EGFR可能通过影响整合素的表达、结构和功能或通过激活细胞骨架的某些成分，影响了细胞的移动性[5]，这些结果均表明EGFR的表达与胃癌预后相关。检测胃癌患者EGFR的表达有助于胃癌恶性程度的判断和预后估计，对指导临床治疗有一定意义。

参 考 文 献

1.孙惠川，等.国外医学肿瘤学分册 1995;22:193
2.Akiyama T, et al. Science 1986;232:1644
3.Muller R, et al. Nature 1984;312:716
4.Yonemura Y, et al. Anal Cell Pathol 1991;3:343
5.Mueller B M, et al. Cancer Res 1991;51:2193

(收稿日期 1998－09－01)

The expression and significance of epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma

Wu Xiaoling
Department of internal medicine, the second college of clinical medicine

S－P immunohistochemical method was used to examine the expression of EGFR in 75 cases (5 normal gastric mucosas, 20 gastric mucosal dysplasias, 50 gastric carcinomas) and 27 paracarcinous tissues. The expression of EGFR was negative in 5 normal gastric mucosas. Statistically, the positive rates of EGFR in moderat and severe dysplasias, advanced gastric carcinomas, paracarcinous abnormal tissues and the group with metastasis were significantly higher than those in slight dysplasias, early gastric carcinomas, paracarcinous normal tissues and the group without metastasis, respectively. The results showed that EGFR positive expression might play an important role in the process of carcinogenesis of gastric mucosa and serve as a molecular marker of gastric premalignant lesions. The detection of EGFR is helpful for prognosis of gastric carcinoma.

KEY WORDS Epidermal growth factor receptor; Gastric carcinoma; Precancerous lesions; Immunohistochemistry

137-140 (9)

兔乳腺移植性鳞癌模型的建立及其生物学特征的观察*

R737.9 R73-352

医学超声工程研究所外科组 吴传新** 刘长安 乔天愚 伍 烽 白 晋 王智彪

提 要 为乳腺癌的实验研究建立大动物模型，采用组织块移植法，将VX_2肿瘤组织块移植于兔乳腺组织内，观察其生物学特征。结果显示移植成瘤率100%，荷瘤兔平均存活时间为58±12天，肿瘤移植后4周出现肺和腋窝淋巴结转移，移植后1周肿瘤直径为4.67±0.47mm，3周为16.21±3.29mm。病理组织学检查见肿瘤生长于乳腺组织内，其细胞形态结构与荷瘤种兔的VX_2肿瘤细胞一致。兔乳移植性鳞癌模型具有稳定的生物学特征，它为乳腺癌的基础和临床应用研究提供一种大动物模型。

关键词 乳腺癌; VX_2肿瘤; 动物模型; 兔
中图分类号 R73.3

鳞癌 移植性

* "九五"国家重点科技攻关项目资助(969050201)
** 男，1969－04出生，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其发病率逐年上升、已占居女性恶性肿瘤的首位[1]。如何防治乳腺癌是临床研究的热点。为此，建立适宜的动物模型，对乳腺癌的基础和临床研究具有重要意义。本文采用VX_2肿瘤组织块移植于兔乳腺组织内，复制兔乳移植性鳞癌模型，观察其生物学特征。现将实验方法及有关结果简介如下。

1 材料与方法

1.1 瘤源 VX_2肿瘤细胞株由日本京都Funabashi Farm公司馈赠。

1.2 实验动物及麻醉方法 纯种雌性新西兰白兔，体重2.5～3.0kg，60只、由本校实验动物中心提供。常规采用1.5%戊巴比妥钠耳缘静脉麻醉。

1.3 主要操作程序

1.3.1 荷瘤兔的制作 将VX_2肿瘤冰冻细胞悬液按一般细胞培养技术复苏[2]，制成10^6/ml的活细胞悬液。取悬液0.5ml接种于新西兰白兔后腿外侧肌肉内，2周后于接种部位扪及一直径约10mm大小的实质性包块，即制成荷瘤种兔。

1.3.2 兔乳移植性鳞癌模型的制作 常规手术剥取荷瘤兔肿瘤，用双面刀片切取瘤块边缘生长旺盛的粉红色鱼肉样组织，制成1mm³大小的移植瘤块，置于RPMI1640培养液中备用。

实验动物脱毛、麻醉、固定，手术切开乳腺旁皮肤，显露乳腺组织，于乳腺包膜处切口，取肿瘤组织块埋置于乳腺组织内，缝合包膜及皮肤切口。1周后在移植部位能扪及直径约5mm大小的肿瘤，即制成实验观察的兔乳移植性鳞癌模型。全部动物分为6组，每组10只，分次移植，每兔接种1个乳腺。

1.3.4 观察方法 全部实验动物分为两组观察：第1组21只，分别在移植后1～7周每周切取3个肿瘤，观察其形态大小及病理组织学特征，并取腋窝肿大的淋巴结作病理组织学检查。第2组39只，肿瘤移植后每周用游标卡尺测量其最大直径，观察生长特征；每周摄胸片了解肺转移最早出现的时间；观察腋窝淋巴结转移情况和计算动物自然存活时间；动物自然死亡后常规尸体解剖观察肿瘤的转移。

2 结果

2.1 移植成瘤率和自然存活时间 本实验共移植雌性新西兰白兔60只，移植成瘤率100%；其中3只兔当肿瘤直径达10mm后不再增大，而是逐渐缩小最后消失，病理组织学检查局部未见瘤细胞，自发消退率约5%。39只荷瘤兔的自然存活时间平均为58±12天，最长存活78天，最短40天。死亡原因均为全身广泛转移。

2.2 肿瘤的生长特征 肿瘤移植后1周直径约为4.67±0.47mm，2～4周分别为9.93±0.44mm、16.21±3.29mm和20.41±3.88mm；继后肿瘤生长速度减慢，且没有规律性、到兔死亡时直径最大可达70mm，最小可为40mm(图1)。移植后2～3周，肿瘤与皮肤及深部组织无粘连，切面呈实质性浅粉红色鱼肉样，中央无明显坏死灶。4周后肿瘤中央出现散在的白色坏死灶；5周肿瘤浸润皮肤、中央坏死灶扩大呈片状；6～7周，肿瘤中央坏死灶大量液化，仅在周围有薄层肿瘤组织，形成囊状、部分肿瘤可穿破皮肤。

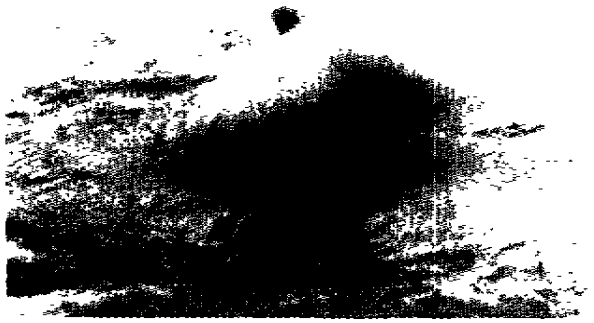


图1 兔乳移植性鳞癌模型的大体观

2.3 病理形态学观察 低倍镜下见肿瘤结节被乳腺组织包裹，癌细胞紧密排列呈实体巢状，并在邻近的乳腺组织中见到散在的小癌巢(图2)。较大瘤结中央癌细胞有不同程度的变性和坏死。高倍镜下见癌细胞大小和形态不一，胞浆丰富，淡红染色；相邻癌细胞间可见细胞间桥，未见角化珠；核幅圆大，其大小及形态各异染色浓淡不均、核膜清楚，染色质颗粒较粗，核仁明显，可见多个核仁，核分裂相多见，10个高倍视野中可见到约30个核分裂相，显示出中分化鳞癌的特征。间质结缔组织较少，新生毛细血管丰富(图3)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

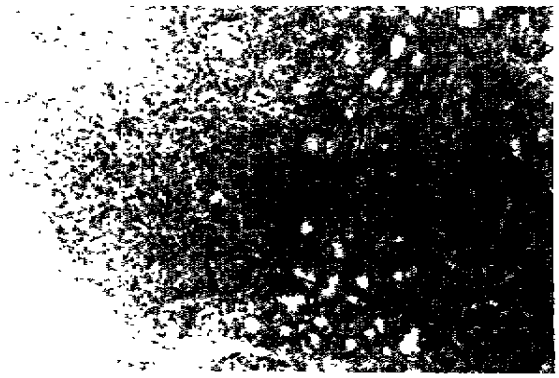


图2 兔乳移植性鳞癌细胞形态结构 HE×10

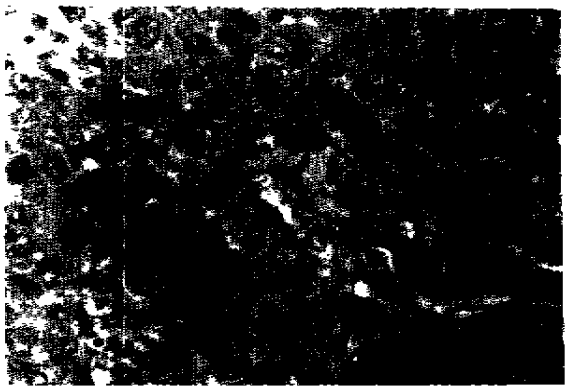


图3 兔乳移植性鳞癌细胞形态结构 HE×40

电镜下见癌细胞呈多形性，细胞大小不等，常见分裂相。细胞间连接较松散，偶见桥粒，细胞表面有许多短小微绒毛伸入到相邻的细胞间隙。核大畸形，常染色质丰富，可见核内假性包涵物，核仁明显。胞浆内有丰富的游离核蛋白体，散在的线粒体、高尔基复合体及分泌颗粒，并可见成束的张力原纤维(图4)。以上病理形态学结果提示兔乳移植性肿瘤为典型的中分化鳞癌。



图4 兔乳移植性鳞癌细胞超微结构 ×8000

2.4 肿瘤转移 移植后3～4周，可于移植侧腋部扪及单个肿大的淋巴结，直径约5mm，5周后达10mm;继后淋巴结数目增多可达2～3个，体积增大并相互融合成团块，直径可达60mm。

定期胸片检查发现，肿瘤移植后4周肺部可见散在的粟粒样结节，随时间推移，肺部结节增多、增大，到兔死亡时，尸体解剖见双肺满布大小不等的转移结节，呈灰白色，肺组织完全被破坏。同时可见肝、肾、腹腔淋巴结及心脏转移。转移灶的细胞形态结构与乳腺移植性肿瘤的细胞形态结构完全一致。

3 讨论

VX_2肿瘤细胞株起源于兔的乳头状瘤衍生的鳞癌。1938年Kidd等用shope病毒在兔身上诱发出一乳头状瘤，它继发恶变为鳞状细胞癌，经72次移植传代后正式建株命名为VX_2[3]。VX_2是一种可移植性的肿瘤细胞株，它具有稳定的生物学特性[4]，可在多种类型兔的肌肉、肝、肾等组织器官内移植成功而制成相应的原位肿瘤动物模型，但在兔的眼前房及睾丸内不能移植成活[4~6]。本实验将其移植于雌性新西兰白兔乳腺组织内，制成兔乳移植性鳞癌模型，肿瘤存活并生长良好。

VX_2肿瘤生物学性质稳定，并具有高转移的特性，转移部位主要是肺和区域淋巴结。本实验建立的兔乳移植性鳞癌模型，其肿瘤的生长特性、转移规律与移植于兔其他部位的VX_2肿瘤类似[4~6]，细胞形态结构与荷瘤种兔的VX_2肿瘤细胞及移植于其他部位的VX_2肿瘤细胞完全一致[7]。因此，本实验建立的兔乳移植性鳞癌模型具有与VX_2肿瘤相似的稳定的生物学特征。

本文结果显示，肿瘤移植后2～3周生长最旺盛，其体积迅速增大，切面呈实质性，中心无变性坏死。4周后肿瘤中心出现变性坏死灶，并有肺和腋窝淋结转移;6～7周，肿瘤中心呈大片坏死液化并形

维普资讯 http://www.cqvip.com

成囊腔。这提示在进行肿瘤传代、制作模型及进行各种实验研究时，不宜太晚，最好不超过4周，以免因肿瘤坏死和转移影响实验结果。

在实验中我们观察到移植肿瘤自发消退现象。本实验共3例，当肿瘤直径达10mm后不再增大，反随时间推移肿瘤缩小，最后消失。消退过程中作组织学检查见大量的淋巴细胞和巨噬细胞聚集在肿瘤周围和肿瘤细胞间。自发消退的原因和机理尚不清楚，上述结果提示它可能与兔的免疫功能状况有关。

肿瘤动物模型在肿瘤的防治研究中是十分有价值的，而理想的肿瘤动物模型应当在肿瘤的发生部位、组织学类型、病因、发病机制以及生物学行为等方面尽量模拟所需研究的人类肿瘤[8]。关于乳腺癌的动物模型，目前国内外报道的仅局限于小鼠和大鼠的乳腺癌模型及它的生长特性、病理形态、组织化学及对抗癌药物的敏感性等方面的研究，其技术日臻成熟并得到广泛应用。但小动物模型在乳腺癌的某些实验研究中受到一定的限制。我们应用VX_2肿瘤细胞株在雌性新西兰白兔中建立兔乳移植性鳞癌模型，为高强度聚焦超声治疗乳腺癌的实验研究提供了一种大动物模型。

该模型复制方法简单，成功率高，性质稳定，实验周期短，是难得的大动物乳腺癌实验动物模型。它对研究乳腺癌的生物学特征、转移机制以及各种实验治疗方案的疗效评价和肿瘤的影像、超声诊断及抗癌药物的筛选等均有一定的价值。

参 考 文 献

1.马优钢.肿瘤外科学 第一版 北京 人民军医出版社 1995;1638
2.严惠芳，等.医药工业 1986;17(10):28
3.Goss SA, et al. Sonics ultrasonics 1984;supple 31:491
4.C.S.B.Galasko, et al. Br.J.Cancer 1974;29:59
5.John G Kidd, et al. J.Exp.Med. 1940;71:813
6.Frederic Prat, et al. Hepatology 1995;21(3):832
7.David M.Yong, et al, Laboratory Investigation 1976;35(1):30
8.Vanghan MG, et al. Br. J. Radiol 1994;64:267

(收稿日期 1998－08－18)

Study of transplanted breast squamous cell carcinoma model and its biological features in rabbit

Wu Chuanxin, et al
Institute of ultrasonic engineering in medicine

The objective of study is to establish suitable large animal tumor model for experimental study of breast carcinoma. The VX_2 carcinoma tissue mass was transplanted in the breast tissue of female New Zealand Rabbits. The biological features of tumor then was observed. Results showed that the tumorigenic rate was 100%. Survival time of rabbits bearing carcinoma was approximately 58±12 days. Metastases to regional lymph nodes and lungs appeared in four weeks after transplantation.Tumor diameter was about 4.67±0.47mm within one week and 16.21 ±3.29mm within three weeks after transplantation. Histopathology indicated that tumor grew in breast tissue and infiltrated into the normal breast tissue. It had the similar biological features of VX_2 carcinoma transplanted in other sites of rabbits. It is concluded that the transplanted breast squamous cell carcinoma in the rabbit had steady biological features. This makes it possible to set up a reliable large animal model for further basic and clinical study of breast carcinoma

KEY WORDS Breast carcinoma; VX_2 carcinoma; Animal model; Rabbit