维普资讯 http://www.cqvip.com

290-292

(2)

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

裸鼠自发性肿瘤病理形态及免疫组化研究

R73-354

基础医学院 病理学教研室 王顺和*

提 要 从1981年至1995年15年中使用2850只BALB/C裸鼠进行人体肿瘤移植研究，发现4例裸鼠自发性肿瘤，发病率为0.14%(4/2850)。病理形态及免疫组化证实其中3例为B细胞淋巴瘤、病变主要累及全身淋巴结及脾脏，肝、肾、肺等有灶性肿瘤细胞浸润；另一例为肛管高分化鳞状细胞癌。4例裸鼠所移植的人体肿瘤均未生长。本文讨论了裸鼠自发性肿瘤的发病率及病理类型、移植瘤与自发瘤的相互关系及裸鼠自发性肿瘤的发病原因。

关键词 裸鼠；自发性肿瘤 肿瘤、病理，免疫组化学
中图分类号 R73－35

自无胸腺裸鼠面世以来，已在实验肿瘤学，肿瘤免疫学和肿瘤治疗学等方面的研究中日益发挥重要的作用。但作为一种先天性免疫缺陷动物，其自发性肿瘤却不多见。Rygaard等[1]和Gershwin等[2]在各自较早期的观察报道中，均曾认为裸鼠无自发性肿瘤发生。但此后，国外有研究资料表明裸鼠有淋巴瘤、肺腺瘤等自发性肿瘤发生[3,4]。国内也有类似报道[5,6]。鉴于接受人体肿瘤移植的裸鼠同样会发生自发性肿瘤[3,5]，这样的肿瘤也被称之为碰撞瘤或者诱发瘤。

从1981年至1995年15年间使用裸鼠约2850只进行人癌裸鼠移植研究过程中，发现裸鼠自发性肿瘤4例，现报道如下：

1 材料与方法

1.1 实验动物来源和饲养

BALB/C裸鼠，由北京医科大学实验动物部提供，鼠龄14～22周，体重20克左右，雌雄兼用。在恒温(25℃～27℃)、恒湿(45%～50%)净化的半屏障环境下饲养，灭菌处理的水和饲料由动物自由摄取。

1.2 肿瘤接种方法

本4例裸鼠自发性肿瘤均见于移植高转移性人肺巨细胞癌系(PG)的裸鼠，其中1例为皮下接种1×10^7个PG细胞，另3例为支气管内接种4×10^5个PG细胞。

1.3 肉眼及病理组织学检查

对死亡动物及处死动物均行尸体解剖。检查脏器包括心、肝、脾、肺、肾、胃肠、脑的表面及切面和肿瘤接种部位，及颈部、腋后浅、腋深部、腹股沟、纵隔、大网膜及肠系膜、髂部淋巴结，以上脏器及淋巴结以10%中性福尔马林固定，常规石蜡切片，H.E.染色、光镜检查。其中肺和淋巴结全部包埋，分段留取连续切片，每个蜡块不少于10张切片。

1.4 免疫组织化学染色

生物素化兔抗鼠IgG及ABC药盒均为DAKO公司产品。采用常规ABC法对其中3例行免疫组织化学染色，染色前切片先经0.05%胰酶消化20分钟，DAB显色、镜检。

2 结果

15年中共使用裸鼠2850只，发现4例自发性肿瘤，发病率为0.14%。该4只裸鼠鼠龄平均18周(14～22周)。4例自发瘤的裸鼠所移植的人肺巨细胞癌均未生长。4例自发瘤中3例为淋巴瘤，1例为肛管高分化鳞状细胞癌。

2.1 大体解剖观察

3例淋巴瘤裸鼠解剖所见各组浅表淋巴结及腋深部、纵隔、大网膜、肠系膜、肾门、髂淋巴结肿大，米粒至黄豆大，质软，表面光滑无粘连，切面灰白。脾脏肿大，最长径约2.2cm，暗红质软，切面可见灰白色结节。其它脏器未见显著病变。

1例肛管鳞癌裸鼠消瘦，肛门部见一肿物脱出，椭圆形，直径约1.0cm，粉红，质中等硬度，切面灰白。各脏器及淋巴结未见显著病变。

2.2 光学显微镜检查

例1 受累淋巴结结构全部或大部分被肿瘤组织破坏，原淋巴细胞稀少的副皮质区亦见大量肿瘤细胞聚集。肿瘤细胞中到大，圆或椭圆形，结节状分布，细胞密集而分界不清。胞浆中等量，弱

* 男，1964－01出生，讲师

维普资讯 http://www.cqvip.com

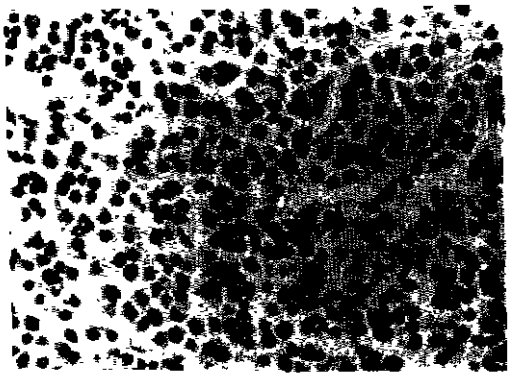


图1 裸鼠自发性B免疫母细胞淋巴瘤 H.E.×200

嗜酸性。核圆或椭圆，核膜光滑，染色质细颗粒状，主要集中在核膜下，可见1～2个核仁。核分裂像多，平均每个高倍镜视野6～10个。病理形态符合B免疫母细胞淋巴瘤。脾肿大，其结构不同程度被破坏，肿瘤细胞形态同淋巴结所见(图1)。

例2 受累淋巴结、脾脏及肿瘤细胞形态同例1，但肿瘤细胞呈弥慢性分布。此外，在肝脏汇管区及肺间质有灶状肿瘤细胞浸润。

例3 3组浅表淋巴结及脾脏受累。肿瘤细胞小到中，圆或椭圆形。弥慢分布，细胞分界清楚。胞浆弱嗜碱性。核圆形偏向细胞一端，染色质呈车轮状或块状，部分细胞核周有空晕。核分裂像少，平均每个高倍镜视野2～5个。病理形态符合浆细胞样淋巴瘤。肾皮髓质及肺间质有散在灶性肿瘤细胞浸润。



图2 裸鼠自发性肛管鳞状细胞癌 H.E.×100

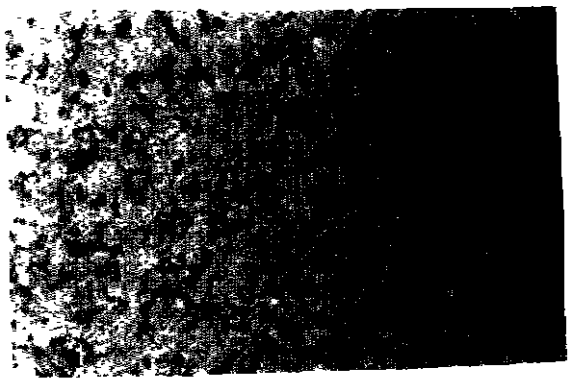


图3 兔抗鼠IgG抗体免疫组织化学染色 阳性反应见于细胞膜。ABC法×400

例4 为肛管高分化鳞状细胞癌。癌细胞呈巢状分布，癌巢与间质分界清楚。癌细胞呈多角形或短梭形，胞浆红染，癌巢中央可见角化珠。癌细胞呈浸润性生长。淋巴结及各脏器均未见明确病变(图2)。

2.3 免疫组织化学染色结果

用兔抗鼠IgG抗体及ABC法对3例淋巴瘤行免疫组织化学染色，结果示绝大多数肿瘤细胞为阳性。阳性反应见于胞浆及胞膜。表明该肿瘤为鼠源性B细胞来源的淋巴瘤(图3)。

3 讨论

裸鼠自发性肿瘤的发病率文献报道之一。受裸鼠品系、鼠龄、饲养环境、观察时间长短及数量、病毒感染状态以及观察者是否注意等因素影响。综合文献报道其发病率大致在1.9%～8.0%，老年鼠发病率会更高[3]。本文报道的发病率为0.14%，分析其较低的原因我们认为与观察的时间较短有关。

裸鼠自发性恶性肿瘤一般以上皮性恶性肿瘤及淋巴瘤常见。其类型亦受裸鼠品系等因素的影响，C_{57}BL/6裸鼠上皮性肿瘤明显高于淋巴瘤，而BALB/C裸鼠自发性淋巴瘤比上皮性肿瘤高发[7]。我们使用BALB/C裸鼠移植人癌细胞，其自发性淋巴瘤比上皮性肿瘤高发(3:1)。

一般情况下，移植人结肠及泌尿生殖道肿瘤

维普资讯 http://www.cqvip.com

的裸鼠比移植其它类型肿瘤的裸鼠更易发生自发性肿瘤。凡是发生自发性肿瘤的裸鼠其移植的人体肿瘤不易生长[3]。本研究中4只有自发性肿瘤的裸鼠所移植的人肺巨细胞癌无一例生长。

裸鼠自发性肿瘤的发生有三种可能的机理:(1)当人体肿瘤移植于裸鼠体内,形成杂交瘤,在其生长过程中,杂交瘤中人的染色体逐渐丢失而形成鼠源性肿瘤。(2)人癌细胞移植于裸鼠体内,人癌基因体内转染给裸鼠细胞使其发生恶性转化[6]。(3)与C型RNA病毒感染有关。该病毒为小鼠白血病和淋巴瘤常见病毒。本研究观察到的4例裸鼠自发性肿瘤其发生的时间相对集中,且均是远离移植部位,因此我们推测其发生可能与病毒感染有关。

(致谢 本文系作者在北京医科大学病理系研修期间在郑杰教授大力支持及悉心辅导下完成。在此深表感谢。)

参考文献

1.Rygaard J, et al. Acta Pathol. Microbiol. Scand.(B), 1974, 82:99
2.Gershwin ME, et al.Clin. Immunol. Immunopathol. 1975,4:324
3.Sharkey FE, et al. Cancer Res. 1979, 39:833
4.Pattengale PK, et al. J. Natl. Cancer Inst. 1983, 70: 169
5.高天祥,等.免疫学快报 1985,5:14
6.黄培根,等。北京实验动物科学与管理 1994,11:9
7.Eaton CJ, Spontaneous tumors of long-lived reconstituted nude mice In:Proceeding of the third international workshop on nude mice Gustav Fishcher New York Inc.1982;359

(收稿日期 1997-03-03)

Pathological feature of and immunhistochemical study on spontaneous tumor of nude mice

Wang Shunhe
Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences

Four spontaneous tumors have been discovered by accident in using nude mice as host for human tumors xenograft from 1981 to 1995. Its morbidity is about 0.14%(4/2850).Three of the four cases were identified as B cell lymphomas by pathological morphology and immunohistochemistry. Tumor cells mainly occured in lymph node and spleen, and local invasion was seen in liver, kidney and lung. The other one was squamous cell carcinoma of anal canal. The four tumors are all murine origin and the human tumors xenografted into these nude mice were unable to grow. The present study discussed the morbidity of spontaneous tumor and pathological patterns, the etiology of spontaneous tumor, and the relationship between the spontaneous tumor and the xenografted human tumors.

KEY WORDS Nude Mice; Spontaneous Tumor