

胃肠道间质瘤细胞组织在不同周龄裸小鼠不同部位的成瘤情况**

周斌¹, 花亚伟¹, 盛书娟², 张占东¹, 万百顺¹, 王正卫¹

Tumor formation of gastrointestinal stromal tumor tissue in different parts of nude mice aged different weeks

Zhou Bin¹, Hua Ya-wei¹, Sheng Shu-juan², Zhang Zhan-dong¹, Wan Bai-shun¹, Wang Zheng-wei¹

Abstract

BACKGROUND: Animal model of nude mouse of human gastrointestinal stromal tumor was established, which can provide a necessary tool for the study of gastrointestinal stromal tumor cells under living body.

OBJECTIVE: To observe tumor formation of the armpits and buttocks in different week-old nude mice after incubation of gastrointestinal stromal tumor cell tissue.

METHODS: The gastrointestinal stromal tumor tissue blocks were inoculated at 4-week-old nude mice under the armpits, 8-week-old nude mice under the armpits, 4-week-old nude mouse buttocks, 8-week-old nude mouse buttocks area to observe tumor formation rate, growth rate, ulceration rate and metastasis rate in a certain time, the different ages in different parts.

RESULTS AND CONCLUSION: Tumor formation rate and growth speed were significantly higher in the 4-week-old nude mice than in 8-week-old nude mice ($P < 0.05$). The tumor formation rate was greater in the armpits than in the buttocks. No significant difference in ulceration rate was determined between 4-week-old nude mice and 8-week-old nude mice ($P > 0.05$), but the ulceration rate was greater in the buttocks than in the armpits ($P < 0.05$). The metastasis rate was higher in 8-week-old nude mice than in 4-week-old nude mice ($P < 0.05$), and the metastasis rate was greater in the buttocks than in the armpits in the same-age nude mice. These indicate that regardless of how the vaccination site, in the smaller-week-old nude mice, the tumor formation rate was higher and tumor growth was faster; but for the same week-old nude mice, regardless of how the vaccination site, no significant differences in tumor growth rate were detected.

Zhou B, Hua YW, Sheng SJ, Zhang ZD, Wan BS, Wang ZW. Tumor formation of gastrointestinal stromal tumor tissue in different parts of nude mice aged different weeks. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(28): 5205-5209. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 建立合适的人胃肠道间质瘤裸鼠动物模型, 可为以后在活体状态下研究胃肠道间质瘤细胞提供一个必不可少的工具。

目的: 观察胃肠道间质瘤细胞组织块接种于不同周龄裸小鼠腋下和臀部的成瘤情况。

方法: 将胃肠道间质瘤细胞组织块分别接种于4, 8周龄BALB/c(nu/nu)裸鼠的腋下和臀部, 观察在一定时间内, 不同周龄裸鼠不同部位的瘤体成瘤率, 生长速度, 破溃率和转移率。

结果与结论: 4周龄裸鼠的成瘤率及生长速度明显高于8周龄裸鼠($P < 0.05$), 且接种于腋下的成瘤率较臀部高; 4周龄与8周龄裸鼠的肿瘤破溃率差异无显著性意义($P > 0.05$), 但接种于臀部的肿瘤破溃率大于腋下($P < 0.05$); 在肿瘤软化消失率方面, 8周龄裸鼠明显高于4周龄裸鼠($P < 0.05$), 同龄裸鼠中, 臀部高于腋下。说明不论接种部位如何, 周龄越小的裸鼠, 移植瘤成瘤率越高、生长速度越快; 但对于相同周龄的裸鼠, 不论接种部位如何, 肿瘤生长速度无明显差异。

关键词: 胃肠道间质瘤; 裸鼠; 瘤块接种; 周龄; 部位

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.28.019

周斌, 花亚伟, 盛书娟, 张占东, 万百顺, 王正卫. 胃肠道间质瘤细胞组织在不同周龄裸小鼠不同部位的成瘤情况[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(28):5205-5209. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

胃肠道间质瘤是消化道最常见的间叶源性肿瘤之一, 作为一种非定向分化的消化道间质肿瘤, 区别于发生在胃肠道的其他肌源性或神经源性肉瘤^[1-2]。过去由于缺乏特异性的免疫组织化学技术, 电镜下单从形态上难以区分肿瘤类别, 该类肿瘤常被误诊为平滑肌或神经来源的肿瘤。目前, 虽然没有判断胃肠道间质瘤良恶性的统一标准, 但大多数人认为肿瘤大小及核分裂像是胃肠道间质瘤预后的重要指标^[3], 同时, 肿瘤是否破溃也对预后产生重要影响。

因此, 建立合适的人胃肠道间质瘤裸鼠动物模型, 比较在不同周龄裸鼠不同部位皮下移植瘤生长情况, 可为以后在活体状态下研究胃肠道间质瘤细胞的发生、发展和各种生物学特点及筛选各种抗癌药物提供一个必不可少的工具。

基于此, 实验将胃肠道间质瘤细胞组织块分别接种于4, 8周龄裸鼠的腋下和臀部, 观察在一定时间内, 不同周龄裸鼠不同部位的瘤体成瘤率, 生长速度, 破溃率和转移率。

1 材料和方法

设计: 配对区组设计。

¹Department of General Surgery of Cancer Hospital of Zhengzhou University, Department of General Surgery of Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; ²The Third People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Zhou Bin★, Master, Physician, Department of General Surgery of Cancer Hospital of Zhengzhou University, Department of General Surgery of Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
zhoubin610@yahoo.com.cn

Correspondence to: Hua Ya-wei, Master, Chief physician, Department of General Surgery of Cancer Hospital of Zhengzhou University, Department of General Surgery of Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
huayawei@yahoo.com.cn

Supported by: the Research Development Special Foundation of Henan Provincial Scientific Research Institute, No. 072103810502*

Received: 2011-02-26
Accepted: 2011-05-11

¹ 郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院普外科, 河南省郑州市第三人民医院, 河南省郑州市450052; ² 郑州市第三人民医院, 河南省郑州市450003

周斌★, 男, 1983年生, 河南省郑州市人, 汉族, 2010年郑州大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事普外科疾病基础与临床研究。zhoubin610@yahoo.com.cn

通讯作者: 花亚伟, 硕士, 主任医师, 郑州大学附属肿瘤医院普外科, 河南省郑州市450052 huayawei@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)28-05205-05

收稿日期: 2011-02-26
修回日期: 2011-05-11
(20110623019/WLM
•Q)

时间及地点: 于2010-03在郑州大学附属肿瘤医院完成。

材料:

实验动物: BALB/c(nu/nu)裸小鼠40只, 4, 8周龄裸鼠各20只, 均为雌性, 体质量16~18 g。购于上海斯莱克实验动物有限责任公司, 许可证号: SCXK(沪)2007-0005。动物严格饲养于室温22~26 ℃, 湿度40%~60%的无特定病原体环境下, 笼具、垫料、饲料、饮水均经高压灭菌, 并在无菌条件下进行更换, 严格按照SPF级动物饲养管理操作规程进行管理。

瘤源: 胃肠道间质瘤标本取自河南省肿瘤医院手术切除的新鲜肿瘤组织, 经完善的术前评估诊断, 术中冰冻报告以及术后免疫组织化学证实为胃肠道间质瘤。

方法:

实验分组与干预: 分别将肿瘤接种于4, 8周龄裸小鼠的腋下皮下和臀部皮下, 每个接种部位每个周龄段小鼠10只。具体操作如下: 无菌条件下取出肿瘤组织, 在无菌生理盐水中反复冲洗, 漂洗血污, 去掉周围坏死组织和结缔组织, 用0.01 mol/L的磷酸盐缓冲液冲洗3次, 再用含双抗的RPMI1640冲洗五六次, 剪成约2 mm×2 mm×2 mm大小。麻醉裸鼠, 常规消毒皮肤, 用眼科剪在不同小鼠的腋下或臀部皮下做3.0~4.0 mm切口, 水平伸入约5 mm, 将皮下组织分离, 以利于瘤块放入较深位置, 避免瘤块滑出。用镊子捏住瘤块接种于皮下, 3-0线缝合伤口。

肿瘤的生长情况: 接种完成后, 将接种好的裸鼠放入带有空气过滤器的IVC独立笼具饲养系统进行饲养。整个操作均在超净台的无菌条件下进行, 所用的饲料、垫料、饮水均经过高温、高压灭菌处理, 室内温度保持在22~26 ℃, 相对湿度保持在40%~60%。每隔3 d观察记录裸鼠体质量、精神、睡眠、活动、饮食及排便等状况, 游标卡尺测量肿瘤长短径, 观察成瘤情况并根据公式 $V=1/2 \times ab^2$ 计算肿瘤体积^[4], a为肿瘤长径, b为肿瘤短径, 记录瘤块体积长至1 cm³所需要的时间, 对比裸鼠不同部位及周龄下移植瘤生长特点。

组织学观察: 瘤体体积超过1 cm³后解剖裸鼠, 观察并取出瘤体, 行苏木精-伊红染色及免疫组织化学验证, 用已知组织表达抗体CD117作为阳性对照, PBS代替一抗作为阴性对照。

主要观察指标: 瘤体成瘤率, 生长速度, 破溃率和转移率。

统计学分析: 采用SAS软件进行处理, 计量

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用四格表 χ^2 检验和方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验共纳入40只裸小鼠, 均进入结果分析。

2.2 移植瘤在裸小鼠体内的生长情况 从接种后第3天开始记录数据, 各裸鼠接种部位皮下未见明显隆起, 精神活动可, 饮食正常; 第6天, 4周龄裸鼠肿瘤体积较前明显增大, 臀部肿瘤体积均数达(63.51±15.39) mm³, 腋下肿瘤体积均数为(75.54±15.88) mm³, 而8周龄小鼠的肿瘤生长相对缓慢; 从第9天开始, 各周龄组移植瘤均开始稳定生长, 4周龄腋下组裸小鼠肿瘤生长最快, 8周龄臀部组生长最慢。大体观察皮下肿瘤, 表面可见明显新生血管, 质韧, 活动度可, 与周围组织无粘连, 边界清晰。第18天时, 小鼠一般情况良好, 但8周龄臀部组1只裸鼠出现瘤体表面破溃, 见图1, 可见肿瘤中心溃疡出血, 形态较前缩小, 质韧。

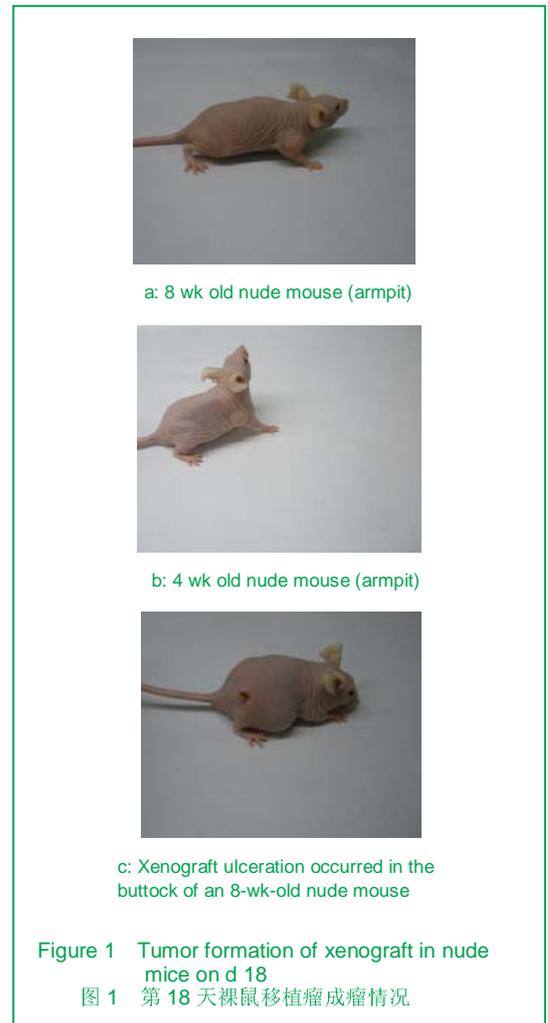


Figure 1 Tumor formation of xenograft in nude mice on d 18

图1 第18天裸鼠移植瘤成瘤情况

第21天后,随着时间的延长,有个别裸鼠出现移植瘤体积变小,触之较软,逐渐消失的情况,多见于8周龄组小鼠。多数小鼠在瘤体直径长至10~15 mm时停止生长,继续观察,小鼠体质量减轻,安静,不愿活动,精神不佳,处死后解剖瘤体及裸鼠,见移植瘤形态完好,质韧,表面光滑,外有包膜,活动度可,未向邻近组织侵犯,见图2。腹腔脏器未见明显转移病灶。



Figure 2 General morphology of the tumor in a nude mouse
图2 裸鼠瘤体的大体形态

2.3 移植瘤在裸小鼠体内的生长速度及成瘤情况的比较

成瘤率: 肿瘤接种于4周龄裸鼠的成瘤率较接种于8周龄裸鼠的高($P < 0.05$),且接种于腋下的成瘤率高于接种于同龄裸鼠臀部皮下成瘤率,见表1。

表1 不同周龄裸鼠不同部位间质瘤的形成及生长情况
Table 1 Tumor formation and growth of interstitialoma at different weeks in different parts of nude mice ($n=10$)

Site	Tumor formation rate (%)	The time to 1 mm ³ ($\bar{x}\pm s$, d)	Tumor volume at 21 d ($\bar{x}\pm s$, mm ³)
Armpit			
4 wk	100	21.0 \pm 2.0	1.2 \pm 0.2
8 wk	70 ^a	27.9 \pm 1.5 ^a	0.6 \pm 0.1 ^a
Buttock			
4 wk	80 ^b	25.3 \pm 1.6	0.8 \pm 0.1
8 wk	40 ^{ab}	31.5 \pm 3.0 ^a	0.5 \pm 0.1 ^a

Site	Rupture rate (%)	Transfer rate (%)	Softened and disappeared tumor rate (%)
Armpit			
4 wk	0	0	0
8 wk	0	0	30 ^a
Buttock			
4 wk	10	0	10
8 wk	20	0	40 ^a

^a $P < 0.05$, vs. 4 wk group; ^b $P < 0.05$, vs. armpit group

破溃率: 接种于4, 8周龄裸鼠腋下的肿瘤均没有破溃现象,而接种于4, 8周龄裸鼠臀部的肿瘤破溃率分别为10%和20%,但两者比较差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

软化消失率: 肿瘤接种于8周龄裸鼠的软化率较接种于4周龄裸鼠的高($P < 0.05$),且在同龄裸鼠中,接种于臀部的肿瘤软化率较腋下高,但两者比较差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

肿瘤生长速度: 运用配伍设计方差分析方法对肿瘤生长速度进行数据分析,比较肿瘤体积增大到1 cm³所需要的时间快慢。结果显示:肿瘤接种于4周龄裸鼠的生长速度快于接种于8周龄裸鼠($P < 0.05$),在同龄裸鼠中,接种于腋下与臀部的生长速度差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1,图3。

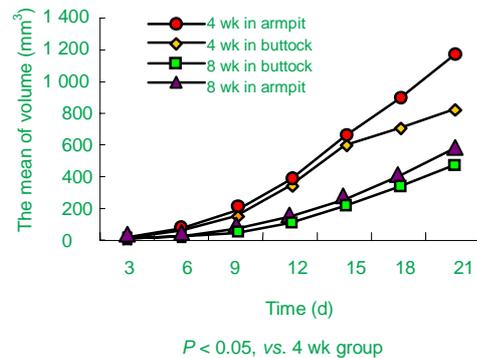
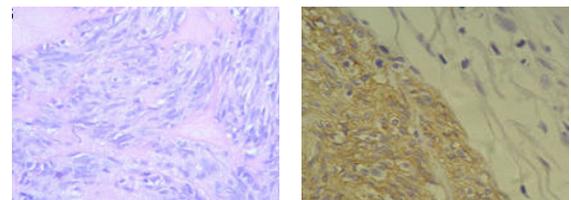


Figure 3 Growth of interstitialoma at different parts of nude mice aged different weeks
图3 不同周龄裸鼠不同部位间质瘤的生长情况

2.4 肿瘤的组织学形态 镜下可见瘤体细胞呈梭形,形态不规则,排列混乱,免疫组化示CD117阳性信号为细胞浆或(和)细胞膜上清晰的黄色或棕黄色、棕褐色颗粒,符合胃肠道间质瘤的病理形态学及组织学特点,见图4。



a: Hematoxylin-eosin staining b: Anti-CD117 immunohistochemistry staining

Figure 4 Histological characteristics and pathological shape of tumor tissues (x200)
图4 肿瘤组织的病理形态和组织学特点(x200)

3 讨论

人类肿瘤疾病动物移植模型最开始利用豚鼠眼前房、啮齿类动物脑内、地鼠颊囊、鸡胚等进行人体肿瘤异种异位移植^[5]。自1966年培育出裸鼠后,Rygaard等^[6]首次报道人结肠癌在裸鼠体内移植成功。此后学者们建立了多个荷瘤模型^[7-8]。

实验对比研究发现,裸鼠周龄越小,标本成瘤率越高,且接种于腋下部位较臀部部位成瘤率高;周龄越大,

成瘤率越低, 且接种于不同部位的标本成瘤率无显著差别。引起这种现象的原因可能为: 在腋下部位, 由于接近心脏, 血管较丰富, 且皮下游离空间大, 既易使肿瘤成活又能使肿瘤生长, 且不影响裸鼠本身的活动, 更有利于研究的进展, 但接种在背部靠近左或右后肢(左侧臀部或右侧臀部)皮下, 局部血供不佳, 但有利于操作和观察。周龄越大的裸小鼠, 成瘤率低的原因可能取决于裸鼠的免疫功能状态, 裸鼠虽然属于SPF级免疫缺陷动物, 但它的免疫缺陷功能仅限于T淋巴细胞, Yano等^[9]研究表明, 虽然幼年裸鼠体内基本不表达NK细胞活性, 但随着鼠龄的不断增长, NK细胞的活性慢慢升高, 在成年鼠体内通常已存在着较高活性的NK细胞。NK细胞作为一种免疫细胞, 是机体内重要的淋巴细胞亚群, 在肿瘤免疫中NK细胞构成了第一道杀伤防线。虽然裸鼠没有胸腺依赖T细胞活性, 但裸鼠体内保留着较高的非胸腺依赖性T细胞活性, 而且体液免疫功能基本正常, 有B淋巴细胞活性, 具有巨噬细胞、浆细胞、抗体。由于这些免疫因素的存在, 随着周龄的增长, 裸鼠的免疫力逐渐增强, 更易于发挥对肿瘤的杀伤和排异作用, 导致移植瘤成活的失败。新生小鼠免疫功能尚未完全建立, 较容易促进移植瘤的生长, 随着裸小鼠周龄的增长, 免疫功能的逐渐恢复, 易导致瘤体移植失败。对于环境因素的影响, 由于低周龄裸鼠幼年缺乏一定抵抗力, 如果发生感染也可能导致肿瘤无法存活。对于移植瘤在裸鼠体内生长快慢的比较, 实验发现不论接种部位如何, 周龄越小的裸鼠, 移植瘤生长速度越快; 但对于相同周龄的裸鼠, 不论接种部位如何, 肿瘤生长速度都没有明显差异。分析原因可能为相同周龄的小鼠, 其免疫功能是相同的, 对肿瘤生长的抑制作用在同一水平, 从而使生长速度基本一致。

另外, 实验中, 还有一些移植瘤出现了破溃和软化消失现象。经对比研究发现, 不论裸鼠周龄大小, 接种于臀部的肿瘤破溃率大于腋下部位的肿瘤破溃率, 但破溃率与裸鼠周龄大小无关。研究还发现: 周龄越大的裸鼠, 不论肿瘤接种部位如何, 瘤体自行软化消失率越高; 在周龄较小的裸鼠身上, 臀部移植瘤自行消失率高于腋下移植部位。肿瘤破溃的位置位于移植瘤的中心, 可见溃疡瘢痕形成, 中央凹陷, 并且移植瘤开始发生软化的部位也位于瘤体中心, 触之柔软, 皮肤完整, 逐渐吸收消失。分析原因可能有两个方面: 一方面由于腋下部位血液循环较臀部丰富, 血供较好, 臀部皮下局部毛细血管分支少, 新血管生成速度跟不上肿瘤生长速度, 肿瘤无法得到充足的血供, 导致瘤体中心缺血溃烂或者软化; 另一方面, 随着周龄的增加, 裸鼠细胞免疫的恢复与体液免疫的共同作用, 对抗移植瘤的生长, 从而发生软化、吸收现象。当然, 也不能排除在整个饲养过程中, 裸鼠之间对肿瘤局部的抓伤, 引起破溃现象的发生。

肿瘤的局部浸润与远处转移是恶性肿瘤最重要的特

征, 也是肿瘤临床工作预防与治疗的难点, 它的发生是肿瘤细胞与宿主细胞之间相互作用并通过多种复杂机制参与的高度有序有器官选择性的连续过程, 良好的荷瘤模型应该具备肿瘤在局部呈浸润性生长、局部或远处有肿瘤转移以及微转移的存在^[10]。但实验研究发现, 接种胃肠道间质瘤后, 不论在4周龄还是8周龄, 不论是接种于臀部还是腋下, 颈椎脱臼法处死后裸鼠后解剖腹部, 观察各脏器, 病理切片检查均未发现异常, 即裸鼠皮下接种的间质瘤组织均没有发生局部组织侵犯和远隔脏器转移的现象。

分析其原因可能有以下几个方面: ①与肿瘤组织本身的特性有关。肿瘤组织本身的病理分类、恶性程度, 侵袭性、异质性等都会对它移植后的生长表现, 转移潜能产生影响, 由于间质瘤本身的生物学行为难以预测, 有学者根据肿瘤大小及核分裂数将胃肠道间质瘤分为极低危险度、低危险度、中等危险度、高危险度。此次实验采集标本病理示低危险度, 有可能会影响研究的结果。②移植部位微环境的影响。有文献报道用新鲜恶性肿瘤组织或者细胞悬液所建立的裸鼠皮下实验动物模型多见肿瘤局部生长, 深部浸润或远处转移情况少见^[11-12]。肿瘤细胞的侵袭是由附着、分泌水解酶和移动3个连续并重复的步骤完成的^[13], 对于裸鼠皮下移植瘤来说, 皮下结缔组织丰富但血液供应及淋巴回流较差, 肿瘤生长所需要的各种营养物质供给不足, 代谢产物在局部堆积, 影响移植瘤的生长, 且易形成包膜, 限制肿瘤细胞向局部侵犯和远处转移^[14]。另外, 肿瘤细胞经过消化酶处理后, 也可能使处在细胞中或细胞表面的某些成分发生变化, 导致其生物学行为发生改变, 从而影响肿瘤细胞的生长与转移潜能^[15], 而且人体恶性肿瘤组织在裸鼠体内发生转移的周期较长, 有可能在细胞浸润过程中或者还未转移时因为局部接种部位肿瘤负荷过大, 导致动物死亡, 使肿瘤的侵袭特性在荷瘤小鼠寿命内没有完全地表达出来。③移植部位的影响。移植瘤在裸鼠皮下生长时周围会逐渐被纤维膜包裹, 使之和周围组织之间形成分隔, 在一定程度上阻挠了肿瘤营养血管的生成和进入, 阻碍了移植瘤的继续生长和血行转移^[16]。实验解剖出肿瘤组织, 发现间质瘤组织与周围组织分界清晰, 瘤体不易与皮肤及皮下组织粘连, 肿瘤组织有包膜包裹, 容易分离, 与上述研究基本吻合。Furukawa等^[17]突破传统皮下种植方法, 用缝挂法将组织学完整的瘤组织块缝合在裸鼠的胃壁浆膜上, 由于周围血供丰富, 营养物质供应充足, 种植瘤在胃壁呈浸润性生长, 成功地建立人胃癌原位移植模型, 且肝脏转移率较高, 播散快, 可获得与人体相同或相近的微环境, 提供多种肿瘤生长促进因子, 故移植瘤的生物学行为更接近于人体的原发瘤。但这种建模方法具有对操作者的移植技术要求高, 对实验动物创伤大, 容易引起裸鼠死亡等缺点, 一般条件下难以实施。

此次的实验研究,对胃肠道间质瘤建立裸鼠荷瘤模型及对比总结出一些体会:①小鼠移植瘤模型的建立宜选择三四周幼年裸鼠。②皮下移植瘤部位最好选择前肢靠后(腋下)部位。③进行裸鼠麻醉时避免麻醉过量,引起小鼠死亡。④整个过程必须保持无菌,避免裸鼠感染,导致实验失败。⑤对胃肠道间质瘤标本取材部位,宜选择具有一定肿瘤细胞数量且组织中有血管等间质组织为基础,因为此处组织比中心更具有活力,易于生长建立肿瘤移植模型。⑥如能明确标本的恶性程度及生物学行为特点,对移植成功有一定影响,如果此次研究选择标本为高危险度或极高危险度的胃肠道间质瘤,可能其研究效果要更具优势。⑦组织块以直径1.0~2.0 mm为宜,过大则由于肿瘤中央不易建立血供而难以成活,过小则生长缓慢,或因细胞数量不够而种植失败^[18]。⑧性别,有文献报道如肝癌、前列腺癌宜种植于雄性裸鼠,乳腺癌则在雌性裸鼠体内生长得更好^[19],临床报道胃肠道间质瘤男女发病率并无太大差异,所以实验并没有做裸鼠性别方面的对比研究。

对比胃肠道间质瘤在裸鼠不同周龄不同部位皮下移植瘤生长特点,可为今后胃肠道间质瘤荷瘤模型建立以及进行针对性的药物、免疫、治疗等方面研究提供参考,但由于裸鼠与人体内环境的差异,仍需进一步研究和发展与人类组织相容性较好的实验动物模型,为胃肠道间质瘤的研究提供良好平台。

总之,实验结果显示,裸鼠周龄越小,标本成瘤率越高,且接种于腋下部位较臀部部位成瘤率高;周龄越大,成瘤率越低,且接种于不同部位的标本成瘤率无显著差别。不论裸鼠周龄大小,接种于臀部部位的肿瘤破溃率大于腋下部位的肿瘤破溃率,但破溃率与裸鼠周龄大小无显著差异。研究还发现:周龄越大的裸鼠,不论肿瘤接种部位如何,瘤体自行软化消失率越高,但在周龄较小的裸鼠身上,臀部移植瘤自行消失率高于腋下移植部位。不论接种部位如何,周龄越小的裸鼠,移植瘤生长速度越快;但对于相同周龄的裸鼠,不论接种部位如何,肿瘤生长速度都没有明显差异。

4 参考文献

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors.Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-519.
- [2] Miettinen M, Majidi M, Isatosa J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs):a review. Eur J Cancer. 2002;38(Suppl15):s39-s51.
- [3] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 2002;33(5):459-465.
- [4] Iwanuma Y, Chen F, Egilmez N, et al. Antitumor immune response of human peripheral blood lymphocytes coengrafted with tumor into severe combined immunodeficient mice. Cancer Res. 1997;57(14): 2937-2942.
- [5] Sun JF. Beijing: Renmin Weisheng Chubanshe. 2001:391-396. 孙敬方.动物实验方法学[M].北京:人民卫生出版社, 2001:391-396.

- [6] Rygard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to "Nude" mice. Acta Path Microbiol Scand. 1969;77:758-760.
- [7] Vázquez Blanco M, Roisinblit J, Grosso O, et al. Left ventricular function impairment in pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens. 2001;14(3):271-275.
- [8] Haque A, Qtsuji Y, Yoshifuku S, et al. Effects of valve dysfunction on Doppler Td index. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(9):877-883.
- [9] Yano S, Nishioka Y, Izumi K, et al. Novel metastasis model of human lung cancer in SCID mice depleted of NK cells. Int J Cancer. 1996;67:212.
- [10] Illert T, Otto C, Braendlein S, et al. Optimization of amestastizing human gastric cancer model in nude mice. Microsurg Germany. 2003;23:508-512.
- [11] Manzotti C, Audision RA, Pratesi C, et al. Importance of orthotopic implantation for human tumors as model systems relevance to metastasis and invasion. Clin Exp Metastasis. 1993;11:5-14.
- [12] Yao M, Kong HW, Qi JF, et al. Shanghai Shiyan Dongwu Kexue. 2001;21(4):195-199. 姚明,孔卫江,戚锦芳,等.人黑色素瘤细胞SCID小鼠高转移模型的筛选和建立[J].上海实验动物科学,2001,21(4):195-199.
- [13] Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell. 1991;64(2):327-336.
- [14] Giavazzi R, Campbell DE, Jessup JM, et al. Metastatic behavior of tumor cells isolated from primary and metastatic human colorectal carcinomas implanted into different sites in nude mice. Cancer Res. 1986;46(4 Pt 2):1928-1933.
- [15] Fu XY, Besterman JM, Monosov A, et al. Models of human metastatic colon cancer in nude mice orthotopically constructed by using histologically intact patient specimens. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(20):9345-9349.
- [16] Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture. Cancer Res. 1990;50(19):6130-6138.
- [17] Furukawa T, Fu X, Kubota T, et al. Nude mouse metastatic models of human stomach cancer constructed using orthotopic implantation of histologically intact tissue. Cancer Res. 1993;53(5): 1204-1208.
- [18] Chen AP, Wang H, Peng ZL, et al. Zhongliu. 2001;21(2):82-84. 陈爱平,王和,彭芝兰,等.人卵巢移植瘤和腹水瘤模型的建立及形态学观察[J].肿瘤,2001,21(2):82-84.
- [19] Chen LJ. Shanghai Shiyan Dongwu Kexue. 2001;21(4):247-250. 陈陵际.运用人瘤裸小鼠种植瘤模型进行抗癌新药评价[J].上海实验动物科学,2001,21(4):247-250.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 河南省省属科研机构研究开发专项资金项目(072103810502)。

作者贡献: 第一、二作者进行实验设计,所有作者参与实验的实施和评估,第一作者成文,第二作者审校,第一作者对文章负责。

致谢: 感谢河南省肿瘤医院普外科张鉴哲教授、姬社青教授、孔焯老师、于航娜护士长及普外科全体工作人员的帮助和支持。感谢河南省肿瘤医院中心实验室范瑞华老师在实验研究中给予的大力支持和帮助。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 实验对动物的处理方法符合中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》的相关要求。

本文创新性: 目前国内外对裸小鼠动物模型的建立比较研究大多数停留在成瘤率方面,文章研究成果在某些方面与这些研究相似,但国内外并没有对移植瘤生长速度及成瘤率失败的原因进行相关因素的分析,文章一方面对成瘤率进行了进一步的研究,另一方面对移植瘤的生长速度和成瘤失败的原因进行了比较研究,包括肿瘤破溃率、软化消失率、转移率及大体形态进行了详细研究,为裸小鼠动物模型的建立,实验研究提供参考依据。