

## · 综述 ·

## 支气管肺癌动物模型的制作

石建光 刘勇 曹喜才

尽管在过去数十年里对支气管肺癌的研究取得了很大的进展,但是早期诊断和早期治疗的手段却十分有限。目前,肺癌通常只是在影像学或支气管镜检查及团块时才被发现,而此时对肺癌进行综合治疗的机会已经很小<sup>[1]</sup>。在美国,肺癌仍是主要的死因之一,居各肿瘤之首<sup>[2-4]</sup>。缺乏合适的动物模型是对肺癌研究落后的原因之一<sup>[4,5]</sup>。因此,有必要建立合适的动物模型对肺癌的病因、发病机制、转移和治疗等进行深入的研究。多年来,各国学者通过不同方法,建立了多种肺癌模型,现综述如下。

## 一、研究方法

由于研究目的的差异,制作模型时所选择的方法也不尽相同,常用方法列于下。

(一)吸入 通过支气管造口术或直接将动物持续暴露于粉尘或烟雾中,通过影像学检查来观察肿瘤的发生,一段时间后诱导出经病理证实的肺癌,从而证实粉尘和烟雾可引起肺癌<sup>[6]</sup>。这种方法常用于职业病防治和吸烟与肺癌关系的研究。由于肺癌发生的时间和部位的不确定性,这一模型的应用领域不多。

(二)病毒转染 人支气管肺泡癌(human bronchiolo-alveolar carcinoma, BAC)有许多病理学和流行病学特征不同于其他人类肺癌,包括腺癌,且其发病率正不断上升。在美国, BAC 已占肺癌的 1/4。羊肺腺瘤(sheep pulmonary adenomatosis, SPA)和 BAC 具有相同的临床、巨检、组织学和超微结构特征,利用 SPA 制作模型,可提供一些肺癌的信息。Palmarini 等<sup>[5]</sup>从原发的 SPA 分子克隆具有感染性的羊肺腺瘤反转录病毒(jaagsiekte sheep retrovirus, JSRV)前病毒,通过体内、外转导,PCR 扩增等技术最后感染羔羊,成功地诱发 SPA。

(三)支气管黏膜下注射 Benfield 等人<sup>[1]</sup>通过将 10% 浓度的致癌物质、催化剂和液态硅化橡胶混合,经支气管镜将其注射到支气管黏膜下,成固态硅化橡胶,作为持续释放物(sustained release implant, SRI)按一级指数释放致癌物质,使动物暴露于致癌

物质。不同致癌物质的效价和安全性也不同,其中甲基胆蒎(3-methylcholanthrene, MCA)的平衡性最好。注射 MCA(最大剂量达 540~1170mg)的狗在 12~24 个月后出现病理证实的肺癌。Wang 等<sup>[7]</sup>通过肺穿刺或支气管穿刺等将 MCA 诱导的癌细胞系注入大鼠支气管黏膜下,5d 内即有肉眼可见的肿瘤生长,成功率分别达到 100% 和 95%。Schuller 等<sup>[8]</sup>在高氧状态下,向支气管黏膜下注射二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN),成功地用地鼠(hamster)诱导出多发神经内分泌性肺癌,肿瘤可分布于气道的所有位置,包括肺叶、支气管和肺泡等,但是没有发现肺外转移。

(四)外科种植 Fidler 等<sup>[9]</sup>认为理想的体内模型应允许肺癌细胞和周围环境相互作用,而重复这种作用相当困难,利用目前体外系统和动物模型尚未获得成功。Namikawa 等<sup>[3]</sup>将人类器官种植到严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficient, SCID)小鼠,成功重现了某些癌细胞对特定器官的亲性和。并且发现临床上侵袭性强的癌细胞系具有更强的致癌性,转移部位的癌细胞系比原发部位的癌细胞系致癌性更强。由于种植物可保持原有的解剖特征和增生、分化等功能,有利于人类肿瘤的生物行为尤其是转移等的研究。

(五)支气管灌注 Byhardt 等<sup>[10]</sup>通过聚乙烯导管经支气管精确地将 0.01ml 高度转移的低分化大鼠 JF 肿瘤细胞水悬液灌注到大鼠左下肺中部,20d 后陆续出现经病理证实的肺癌,但是成功率不高,并且不易观察肺内肿瘤细胞水悬液的分布情况。Tian 等<sup>[11]</sup>经支气管灌注 MCA 水悬液,也成功诱导大鼠肺癌,并且表现出剂量相关关系。由于水悬液灌注次数多,药物分布广,易被污染和排出,Tian 等<sup>[12]</sup>改进一步,采用透视下经支气管灌注致癌物碘油溶液方案,用 MCA 和 MCA + DEN 两种方法,分别经平均 8 个月和 80d,成功诱导出大鼠的肺鳞状细胞癌,成功率分别达到 85.9% 和 100%。这种方法的优势在于(1)药物灌注深,不易被排出(2)药物集中,定位准确(3)药物局部滞留时间长,灌注次数少,致癌率高(4)碘油不易被污染,减少肺内感

染 (5) 碘油既是脂溶剂又是造影剂, 操作方便。

综合上述各种方法, 除吸入方法较多应用于肺癌的病因研究外, 研究肺内转移癌和肺癌转移宜采用外科种植的方法, 而研究原发性支气管肺癌则在透视下支气管灌注致癌质碘油溶液, 尤其是 MCA + DEN 联合诱导方案为佳。

## 二、动物的选择

制作动物模型的根本目的是要解决人类疾病的预防和治疗, 因此应选择那些结构、机能、代谢和人类相似的动物进行研究。一般来说, 动物进化阶段越高, 其结构、功能越复杂, 反应也越接近于人类。目前, 肺癌动物模型多选择小鼠、大鼠、地鼠、羊和狗等动物, 还没有关于猿猴等灵长类的报道, 可能与大型灵长类动物数量少, 价格昂贵, 遗传和饲养管理困难有关。各种动物在肺癌研究中各有其特点, 比较如下。

(一) 啮齿类 啮齿类为小型动物, 饲养繁殖容易, 周期短, 遗传和微生物控制方便, 在生物医学实验中应用广泛, 同时其原发性支气管肺癌发生率低, 肿瘤的发展不受性别和年龄影响, 因此广泛用于肺癌的研究<sup>[10, 13]</sup>。常用的有 1、小鼠。小鼠在肺癌研究中应用较多, 但是存在 2 个问题: 一是人类肿瘤在小鼠上生长很快, 提示小鼠和人类对肿瘤的敏感性有显著差异; 二是小鼠肺癌具有散发性和异源性的特点。因此, 小鼠肺癌模型对原发性肺癌的研究几乎没有什么价值, 而多用于肺内转移癌的研究<sup>[10, 14]</sup>。为克服这些问题, 人们转而利用先天无胸腺的裸小鼠或免疫缺陷的小鼠来诱导原发性肺癌。相比之下, 这两种小鼠要贵得多, 饲养要求高, 并需要监测小鼠体内反应。为此, 人们又改进一步, 采用胸腺切除后经照射的小鼠, 更经济、方法也更容易一些。2、大鼠。尽管 Wang、Byhardt、Tian 等<sup>[7, 10, 12]</sup>均成功地诱导出大鼠肺癌, 但 Pelpelko 等<sup>[15]</sup>认为位于人类肺泡和下呼吸道的上皮组织是支气管肺癌的好发部位, 同时也是诱导肺肿瘤的主要靶位, 致癌物的吸收决定于气道上皮的厚度以及和胞浆面积有关的核浆比, 而大鼠支气管上皮的厚度与人类有明显差异, 因而两者肺癌的诱发机制也可能不同<sup>[16]</sup>。因此, 大鼠不是制作肺癌模型的理想动物。3、地鼠。除了在支气管下端和支气管干的腺体较简单外, 地鼠呼吸道的组织学特征与人类相似。由于经鼻甲呼吸、过滤等机制, 地鼠的呼吸道很少有炎性损害, 原发性肺癌的发生率也很低 (0.1% ~ 0.5%), 因而被认为是研究肺癌的合适动物。如叙利亚地鼠 (Syri-

an hamster) 有很好的敏感性, 在较短时间之内即有较高的呼吸道肿瘤发生率<sup>[17]</sup>。但是由于个体小, 限制了其在临床研究如介入治疗等方面的进一步应用。

(二) 羊 羊的支气管肺癌和人类相似, 起源于肺的周围组织并有在肺内生长的趋势, 同时两者还有相似的组织学和超微结构特征, 因此可能提供一些癌细胞起源方面的基本信息, 加深人们对肺癌的病因、自然病史等方面的认识以及对肺癌进行化疗等的研究。但是相对于鼠、狗等其他动物, 羊的原发性肺癌发生率要高得多<sup>[18]</sup>。

(三) 狗 与其他动物相比, 狗的生活方式和环境更接近于人类, 而且狗有发达的血液循环和神经系统, 消化过程也和人相似, 机体反应更接近于人类, 因此适合于临床研究。狗的原发性肺癌与人类有些相似, 而发生率只有 1%, 并且没有明显的种族和饲养嗜好方面的差异, 是制作肺癌模型的理想动物<sup>[6]</sup>。由于狗的支气管动脉接近于人类, 可供进行 DSA 造影和介入治疗后的临床研究, 也为内、外科治疗等临床实践提供了条件。

综上所述, 鼠模型成本低, 致癌率高, 适合化学预防和营养预防等临床研究; 而狗模型可大量获取上皮而无须处死, 可诱导所有非小细胞性肺癌 (NSCLC), 可用于癌前变化的研究以及一些目前所知甚少的癌变过程的研究, 适合于临床前调查、产生新方法等用于肺癌的早期发现和治疗。

## 三、目前存在的问题和前景

尽管在肺癌动物模型的制作上取得了许多成果, 但是仍有一些问题尚待解决 (1) 动物模型对致癌物的反应可能与人类不同。如苯, 在人类主要引起急性白血病, 对于肺癌仅有促进作用, 而在啮齿类诱发的肿瘤则位于肺等骨髓以外的部位<sup>[19]</sup> (2) 剂量相关问题, 如镭仅在大鼠诱导出剂量相关的肺癌<sup>[20]</sup>。这些问题提示在肺癌的研究上仍需进一步深入。另外, 现有的动物模型普遍不适于肺癌的介入和外科治疗等的研究, 因此亟需建立一个合适的动物模型。一个理想的动物模型, 应具备以下几个原则 (1) 动物容易找到 (2) 在无新生物组织学证据时开始 (3) 诱发机制与人类致癌因子的作用机制相同 (4) 诱发的新生物组织类型和人类相似 (5) 操作简单, 定位准确, 重复性好, 并且剂量相关 (6) 所需时间短, 成功率高 (7) 有利于临床研究。随着科学技术的进步, 相信在不久的将来就会有结果, 因此加深人类对肺癌的认识。

参考文献

- 1 Benfield JR, Hammond WG. Bronchia and pulmonary carcinogenesis at focal sites in dogs and hamsters. *Cancer Res*, 1992, **52** (9 suppl) :2687s-2693s.
- 2 Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, **118** :1136-1152.
- 3 Namikawa R, Shtivelman E. SCID-hu mice for the study of human cancer metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, **43** (suppl) : s37-41.
- 4 Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*, 1995, **75** :191-202.
- 5 Palmarini M, Sharp JM, Heras MD, et al. Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J Virol*, 1999, **73** :6964-6972.
- 6 MacEwen EG. Spontaneous tumors in dogs and cats : models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev*, 1990, **9** :125-136.
- 7 Wang HY, Ross HM, Ng B, et al. Establishment of an experimental intrapulmonary tumor nodule model. *Ann Thorac Surg*, 1997, **64** :216-219.
- 8 Schuller HM, Becker KL, Witschi HP. An animal model for neuroendocrine lung cancer. *Carcinogenesis*, 1988, **2** :293-296.
- 9 Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis : twenty-eighth G. H. A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res*, 1990, **50** :6130.
- 10 Byhardt RW, Almagro UA, Fish BL, et al. Development of a rat lung cancer model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, **11** :2125-2130.
- 11 Tian HS, Gao WQ, Liu MQ, et al. [ Methodology in establishing an animal model of lung carcinoma. I. Lung carcinoma induced by intratracheal instillation of 3-methyl-cholanthrene saline suspension ( aut-hor 's transl )]. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 1981, **2** :94-6.
- 12 Tian HS, Liu MQ, Gao WQ, et al. Induction of lung carcinoma by intralobar bronchial instillation of iodized oil in rats. *Chin Med J ( Engl )*, 1984, **97** :36-40.
- 13 Hammond WG, Teplitz RL, Benfield JR. Lung cancer model for study of the metastatic process. *Ann Thorac Surg*, 1991, **52** :732-737.
- 14 Fergusson RJ, Carmichael J, Smyth JF. Human tumour xenografts growing in immunodeficient mice : a useful model for assessing chemotherapeutic agents in bronchial carcinoma. *Thorax*, 1986, **41** :376-380.
- 15 Pepelko WE, Chen C. Quantitative assessment of cancer risk from exposure to diesel engine emissions. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1993, **17** :52-65.
- 16 Mercer RR, Russell ML, Crapo JD. Randon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Phys*, 1991, **61** :117-130.
- 17 Mohr U, Ketkar MB. Animal model of human disease : Bronchogenic carcinoma of the lung. *Am J Pathol*, 1980, **99** :521-524.
- 18 Nobel TA, Perk K. Bronchiolo-alveolar cell carcinoma. Animal model : pulmonary adenomatosis of sheep, pulmonary carcinoma of sheep, ( Jaagsiekte ). *Am J Pathol*, 1978, **90** :783-786.
- 19 Henderson RF, Sabourin PJ, Medinsky MA, et al. Benzene dosimetry in experimental animals : relevance for risk assessment. *Prog Clin Biol Res*, 1992, **374** :93-105.
- 20 Maximilien R, Poncy JL, Monchaux G, et al. Validity and limitations of animal experiments in assessing lung carcinogenicity of cadmium. *IARC Sci Publ*, 1992, **118** :415-424.

( 收稿日期 2001-04-30 )

· 病例报告 ·

选择性髂内动脉灌注化疗、子宫动脉栓塞致  
输尿管坏死一例

欧仕洪 颜学贤 杨洪斌 刘秋华

患者女 42 岁。因不规则阴道出血 6 个月来我院门诊, 子宫指检 : 宫口见 3.1cm × 2.5cm 息肉状赘生物, 触之易出血, 取小块组织送病检。报告为低分化鳞癌(Ⅲ级)。于 2001 年 2 月 18 日入院。行子宫癌介入治疗。采用 Seldinger 技术, 行选择性双侧髂内动脉主干脏支灌注化疗, 药量为丝裂霉 6mg、顺铂 40mg、氟尿嘧啶注射液(5-Fu) 0.5g 分别用生理盐水 20ml 稀释缓慢灌注后, 超选择插管至子宫肿瘤病变供血动脉内, 经导管注入顺铂 10mg 与 40% 碘化油 3ml 混合剂。肿瘤血管主干用 1mm × 1.5mm 的明胶海绵颗粒 35 粒与 60% 复方泛影葡胺 8ml 混合剂, 栓塞子宫肿瘤血管直至血流停止为止。术中和术后出现轻度栓塞反应, 经对症处理而缓解。介入治疗后, 第 7 天行子宫癌根除术, 术中所见左侧输尿管下段增粗, 直径约 1.5cm, 长约 4.2cm, 质地稍硬, 呈紫暗红色, 有一处呈色灰暗, 尿液自溃破处外渗。术中行

输尿管病变段切除。输尿管膀胱移植术 : 病检报告 : 输尿管浆膜层大量炎性细胞浸润, 肌层纤维组织增生。提示炎症反应。

讨论 子宫癌介入治疗引起输尿管坏死是一种严重的并发症。从解剖学上输尿管供血特点是节段性, 与邻近动脉有形成共干, 根动脉细小, 而吻合最少。动脉造影时, 很难发现输尿管动脉。因此, 术术前采取以下预防措施可以最大限度地降低子宫癌介入治疗并发症的发病率及脏器损伤程度 : 1. 灌注化疗一种药量至少稀释 40 ~ 60ml。降低药物浓度, 防止邻近脏器血管内皮损伤。2. 栓塞要使用超选择插管技术, 避免栓塞材料在注入过量造成反流现象不易发现, 引起非脏器血管的栓塞。3. 栓塞材料宜采用非永久性栓塞剂 ; 如明胶海绵颗粒或条块, 栓塞肿瘤周边血管和近段动脉主干, 阻断侧支循环的建立, 保持前毛细血管小动脉侧循环的通畅, 以防发生器官坏死, 输尿管神经损伤等严重并发症。

( 收稿日期 2002-04-08 )

作者: 石建光, 刘勇, 曹喜才  
作者单位: 300052, 天津医科大学总医院放射科  
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2002, 11(3)  
被引用次数: 4次

参考文献(20条)

1. Benfield JR, Hammond WG Bronchia and pulmonary carcinogenesis at focal sites in dogs and hamsters 1992(52)
2. Fong KM, Sekido Y, Minna JD Molecular pathogenesis of lung cancer 1999
3. Namikawa R, Shtivelman E SCID-hu mice for the study of human cancer metastasis 1999(Suppl)
4. Travis WD, Travis LB, Devesa SS Lung cancer 1995
5. Palmarini M, Sharp JM, Heras MD Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep 1999
6. Macewen EG Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment 1990
7. Wang HY, Ross HM, Ng B Establishment of an experimental intrapulmonary tumor nodule model 1997
8. Schuller HM, Becker KL, Witschi HP An animal model for neuroendocrine lung cancer 1988
9. Fidler IJ Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G. H. A. Clowes Memorial Lecture 1990
10. Byhardt RW, Almagro UA, Fish BL Development of a rat lung cancer model 1984
11. Tian HS, Gao WQ, Liu MQ [Methodology in establishing an animal model of lung carcinoma. I. Lung carcinoma induced by intratracheal instillation of 3-methyl-cholanthrene saline suspension(aut-hor's transl)] 1981(02)
12. Tian HS, Liu MQ, Gao WQ Induction of lung carcinoma by intralobar bronchial instillation of iodized oil in rats 1984
13. Hammond WG, Teplitz RL, Benfield JR Lung cancer model for study of the metastatic process 1991
14. Fergusson RJ, Carmichael J, Smyth JF Human tumour xenografts growing in immunodeficient mice: a useful model for assessing chemotherapeutic agents in bronchial carcinoma 1986
15. Pepelko WE, Chen C Quantitative assessment of cancer risk from exposure to diesel engine emissions 1993
16. Mercer RR, Russell ML, Crapo JD Randon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs 1991
17. Mohr U, Ketkar MB Animal model of human disease: Bronchogenic carcinoma of the lung 1980
18. Nobel TA, Perk K Bronchiolo-alveolar cell carcinoma. Animal model: pulmonary adenomatosis of sheep pulmonary carcinoma of sheep, (Jaagsiekte) 1978(90)
19. Henderson RF, Sabourin PJ, Medinsky MA Benzene dosimetry in experimental animals: relevance for risk assessment 1992
20. Maximilien R, Poncy JL, Monchaux G Validity and limitations of animal experiments in assessing lung

#### 引证文献(4条)

1. 王金胜, 曹喜才, 汪雅娟, 范志斌, 姜付显, 韩燕, 李斌, 阎世鑫, 谭建, 王晓东 经皮瘤内注射32P玻璃微球对肝癌组织的影响[期刊论文]-介入放射学杂志 2006(12)
2. 徐忠建, 周素军, 鲁植艳 数字影像学检查在大鼠肺癌模型中的应用[期刊论文]-医学新知杂志 2005(4)
3. 潘世扬 原发性肺癌发病及早期基因变异的初步研究[学位论文]博士 2005
4. 鲁植艳, 夏东, 刘绚, 刘骏方, 陈洪雷, 刘铭球 改良型大鼠肺鳞癌发展模型的建立[期刊论文]-武汉大学学报(医学版) 2003(3)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200203030.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200203030.aspx)

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 0f12fe6e-7592-4e2f-945e-9e380162ed6b

下载时间: 2010年11月24日