

SD 大鼠自发性回肠黏液性腺癌 1 例的病理学观察

英 永¹, 夏玉洁², 汤连升¹, 贾婵媛¹, 张海静¹, 胡建廷¹

(1. 山东省药学科学院, 山东省化学药物重点实验室, 济南 250101;

2. 青岛海华生物医药技术有限公司, 青岛 266000)

[摘要] 灌胃重复给药毒性试验中空白对照组 SD 大鼠出现 1 例雄性大鼠回肠黏液性腺癌。肉眼观察形态学见回肠浆膜层有 3 处结节, 大小分别为 1.4 cm × 1.3 cm、0.7 cm × 0.5 cm 和 0.4 cm × 0.3 cm。HE 染色显示, 肿瘤细胞主要由立方细胞或柱状、杯状细胞组成, 并排列成腺样结构。阿利新蓝-过碘酸-雪夫染色显示, 肿瘤细胞质及腺腔内产生黏液样蛋白。结果表明该结节符合黏液性腺癌的形态学特征。

[关键词] 黏液性腺癌; 回肠; 大鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)03-0223-04

SD 大鼠是致癌试验、药物非临床安全性评价及科学研究中常用的实验动物。了解 SD 大鼠组织脏器自发性病变背景数据, 尤其是自发性的肿瘤性病变, 对于确保研究质量至关重要^[1]。但目前国内大鼠自发性肿瘤背景数据十分缺乏, 严重影响致癌试验的评估能力。因此, 建立和完善自发性肿瘤性病变数据库迫在眉睫。对于药物安全性评价而言, 大鼠小肠自发性肿瘤病变极少^[2-3], 国内还未见相关报道^[4-7], 且根据中国食品药品监督管理局(CFDA) 相关指导原则, 毒性病理学研究只是选取部分肠段组织进行组织病理学检查, 并未对整段肠道进行常规组织病理学检查, 可能导致许多肿瘤被忽视或漏诊。本文阐述本实验室开展的 26 周 SD 大鼠灌胃重复给药毒性试验中空白对照组雄性大鼠出现 1 例回肠黏液性腺癌, 为 SD 大鼠药物非临床安全性评价和致癌试验评价研

究中自发性肿瘤病变数据整理提供依据。

1 患病动物概况及剖检

雄性 SD 大鼠, 34~35 周龄, 来源于 26 周重复给药毒性试验空白对照组。麻醉、放血处死后, 摘取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺、淋巴结、脑、垂体、肾上腺、甲状腺、胰腺、大肠、小肠、胸骨、股骨、睾丸、附睾、前列腺、精囊、骨骼肌、眼、哈氏腺及皮肤乳腺等组织, 检查所摘取组织的部位、颜色、形状和大小有无异常。

2 病理学检查

2.1 肉眼形态学观察

小肠的回肠浆膜层可见 3 处黄白色、水螅样的结节, 凸出回肠壁, 其中两处相隔距离较近(图 1A), 另一处较远, 且与大肠的直肠系膜组织相粘连。3 个结节大小分别为 1.4 cm × 1.3 cm、0.7 cm × 0.5 cm、0.4 cm × 0.3 cm。切开结节, 可见切面呈鱼肉样(图 1B), 且结节中心质地

[收稿日期] 2019-12-04

[作者简介] 英 永(1980—), 男, 副主任药师, 研究方向: 毒性病理。E-mail: lygy687@163.com

[通信作者] 胡建廷(1979—), 男, 副主任药师, 研究方向: 毒性病理。E-mail: jiantinghu@163.com

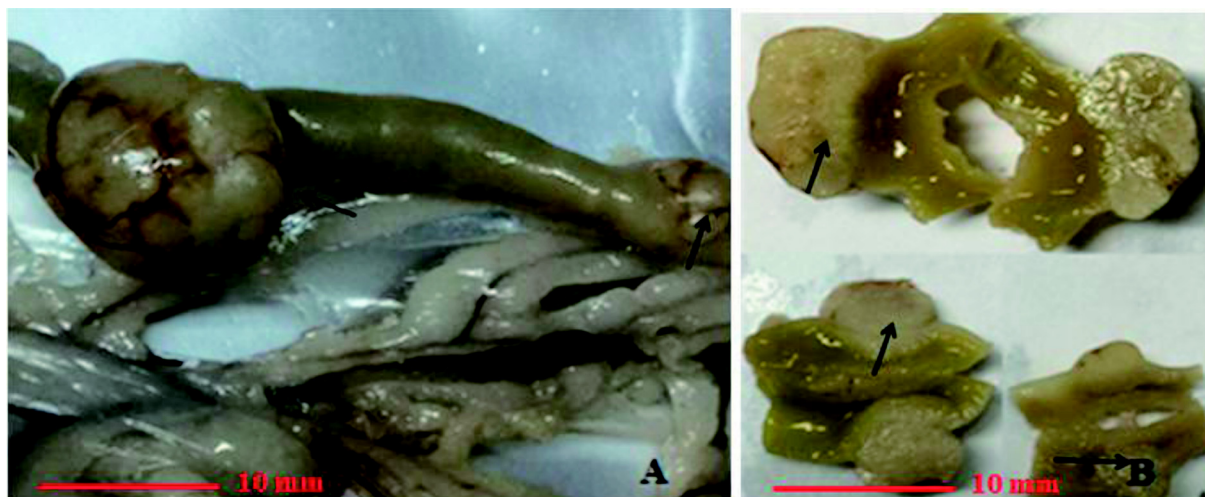
较软, 呈凝胶状, 肠腔内容物比较黏稠。其中2个结节明显凸进肠腔, 导致肠腔变狭窄。其他受检组织/脏器的颜色、形状和大小均未见异常。

2.2 组织病理学检查

对所取组织用体积分数 10% 的中性甲醛溶液

固定, 常规脱水、石蜡包埋、5 μm 切片、HE 染色用于组织学检查。同时为了进一步深入研究, 对回肠结节进行 Masson 三色胶原染色及阿利新蓝-过碘酸-雪夫(AB-PAS)染色(pH2.5)。

HE 染色显示, 回肠黏膜层内可见许多大小



A: 肉眼可见2个“水螅样”结节(箭头所指), 大小不等; B: 剖开结节, 切面呈现鱼肉样外观(箭头所指)。

图1 大鼠回肠肉眼形态学观察

Figure 1 Gross morphological observation of rat ileum

不一、形状不规则腺体, 结构异型性明显, 局部浸润黏膜下层、肌层及浆膜层(图2A、2B)。增生的腺体主要以立方至柱状上皮细胞组成, 上皮细胞形态结构与杯状细胞相似, 所围成的腺腔大小不一, 局部腺上皮细胞扁平或上皮细胞缺失, 仅见纤维结缔组织, 有丝分裂象少见。腺腔内充满大量黏液样物质, 并混杂大量的细胞碎片, 局部腺腔内出现钙化。间质伴有少量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润。AB-PAS 染色显示增生的腺上皮细胞质及腺腔内容物呈阳性, 与黏膜层杯状细胞染色相似(图2C), 提示这些上皮细胞可以产生黏液样蛋白。Masson 染色间质结缔组织呈现蓝色(图2D)。肺脏及精囊等组织结构正常, 未见组织病理学变化(图2E、图F)。综合病变性质、特点及结构异型性等, 回肠浆膜层增生的组织诊断为黏液性腺癌。

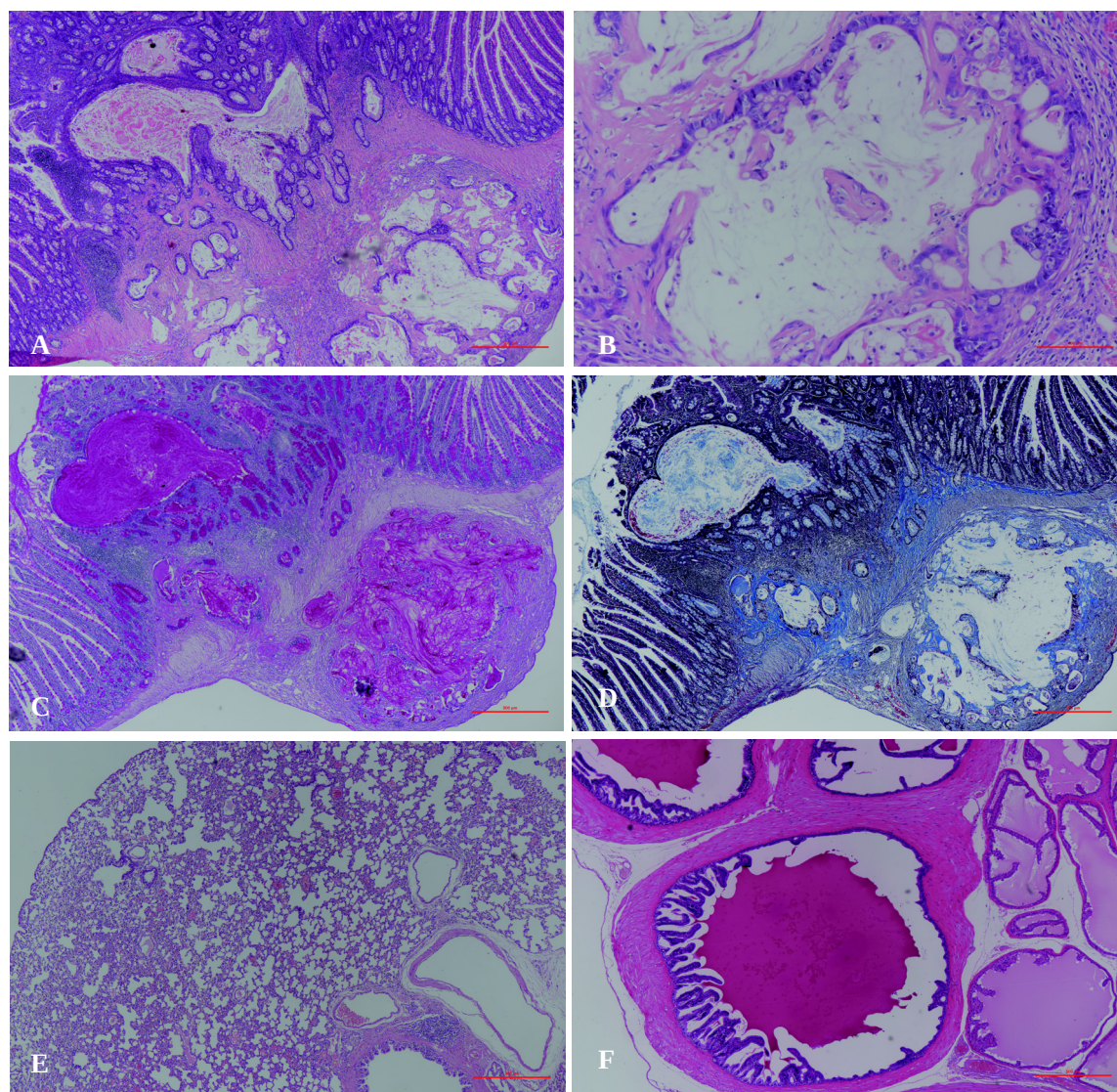
3 讨论

一般情况下, 啮齿类实验动物自发性的肠道

肿瘤是上皮性来源的腺瘤、腺癌^[8], 非上皮性来源的脂肪瘤、脂肪肉瘤、纤维瘤和纤维肉瘤等也见诸报道^[9]。许多化学物质可引起啮齿类动物大肠和小肠肿瘤, 其中包括来自天然产物的化学物质如苏铁素(偶氮甲烷和二甲胂)、硝基类化合物、芦荟提取物、灭菌丹、克菌丹、杂环胺类和硫酸葡聚糖钠等^[10-16]。

Konishi 报道^[10]肠腺癌可以分为4种类型:

①肿瘤从黏膜层突进肠腔; ②肿瘤侵入到黏膜层, 导致肠壁水平增厚; ③肿瘤侵入到黏膜层、黏膜下层及肌层, 黏膜表面产生溃疡, 但未穿透浆膜层; ④肿瘤穿透肌层, 在浆膜层形成结节。根据肿瘤侵入位置及形态学特征, 本文报道的腺癌应该归于第4类。尽管未见 Chandra 等^[17]所报道的黏液性腺癌可以转移到肠系膜淋巴结、肺脏及精囊腺等脏器, 但 Nagayo^[18]认为如果侵入到浆膜层, 即使细胞异型性小, 肿瘤也可能是恶性的。在本例病变中局部腺腔内出现钙化, 可能是糖蛋白作为离子交换介质的结果^[19], 这在人类肠黏液



A~D: 回肠; E: 肺脏; F: 精囊。A~B 和 E~F: HE 染色; C: AB-PAS 染色;
D: Masson 三色胶原染色。A, C~F: $\times 40$; B: $\times 200$ 。

图2 大鼠部分脏器病理组织学观察

Figure 2 Histopathological observation of some organs in rats

性腺癌常常见到。同时黏液性腺癌要区分于黏液囊肿和印戒细胞癌等。黏液囊肿是一种非肿瘤性病变，在人体中多见，其发生原因是堵塞引起黏蛋白大量积聚，从而导致囊肿的形成^[20]；当肠腔内容物显著增加时，肠壁及上皮层变薄。印戒细胞癌又称黏液细胞癌，是杯状细胞内含有大量黏液的癌细胞。由于细胞中充满大量的黏液，把细胞核挤向一侧，产生类似“戒指样”外观。印戒细胞癌可侵入到黏膜下层、肌层及浆膜层，但癌细胞无腺腔形成，且细胞之间缺乏结合性。

本文主要报道药物非临床安全性评价研究中

出现的1例雄性SD大鼠自发性回肠黏液样腺癌，阐释肉眼形态学和组织病理学特征，为肠道黏液性腺癌诊断提供病理形态学参考，进一步丰富了本实验室SD大鼠药物非临床安全性评价研究中自发性病变背景数据，同时也丰富了国内SD大鼠自发性肿瘤病变数据，为致癌试验的合理评价提供基础。

参考文献:

- [1] 于春荣, 尹纪业, 笪红远, 等. 药物致癌试验中常用动物历史对照数据研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,

- 2019, 33(5):385-390.
- [2] Chandra M, Riley MGI, Johnson DE. Spontaneous neoplasms in aged Sprague-Dawley rats[J]. Arch Toxicol, 1992, 66:496-502.
- [3] Chandra M, Frith CF. Spontaneous neoplasms in aged control Fischer 344 rats[J]. Cancer Lett, 1992, 62(1):49-56.
- [4] 何亚男, 张素才, 张惠铭. SD 大鼠和 Wistar 大鼠自发性肿瘤的病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(4):249-254.
- [5] 尹纪业, 董延生, 袁本利, 等. F344 大鼠自发性肿瘤的病理学观察[J]. 实验动物与比较医学, 2011, 31(3):188-192.
- [6] 徐艳峰, 侯粉霞, 杨慧芳, 等. Wistar 大鼠的自发肿瘤病变及其发生率[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(2):75-79.
- [7] 宋向荣, 马超亚, 高洪彬, 等. 783 只 SD 大鼠自发性肿瘤的分析研究[J]. 毒理学杂志, 2014, 28(3):176-179.
- [8] Elwell MR, Mc Connell EE. Small and large intestine[M]. // Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, et al. Pathology of the Fischer rat. San Diego: Academic Press, 1990:43-61.
- [9] Chandra SA, Nolan MW, Malarkey DE. Chemical carcinogenesis of the gastrointestinal tract in rodents: An overview with emphasis on NTP carcinogenesis bioassays [J]. Toxicol Pathol, 2010, 38(1):188-197.
- [10] Konishi Y. Intestinal adenocarcinomas[J]. Comp Pathol Bull, 1979, 11:3-4.
- [11] Goodman DG, Ward JM, Squire RA, et al. Neoplastic and non-neoplastic lesions in aging F344 rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1979, 48(2):237-248.
- [12] Ward JM, Yamamoto RS, Brown CA. Pathology of intestinal neoplasms and other lesions in rats exposed to azoxymethane[J]. J Natl Cancer Inst, 1973, 51(3):1029-1039.
- [13] Gold LS, Manley NB, Slone TH, et al. Compendium of chemical carcinogens by target organ: Results of chronic bioassays in rats, mice, hamsters, dogs, and monkeys[J]. Toxicol Pathol, 2001, 29(6):639-652.
- [14] Cohen SM, Gordon EB, Singh P, et al. Carcinogenic mode of action of folpet in mice and evaluation of its relevance to humans[J]. Crit Rev Toxicol, 2010, 40(6):531-545.
- [15] Pandiri AR, Sills RC, Hoenerhoff MJ, et al. Aloe vera non-decolorized whole leaf extract-induced large intestinal tumors in F344 rats share similar molecular pathways with human sporadic colorectal tumors[J]. Toxicol Pathol, 2011, 39(7):1065-1074.
- [16] Boudreau MD, Mellick PW, Olson GR, et al. Clear evidence of carcinogenic activity by a whole-leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (Aloe vera) in F344/N rats[J]. Toxicol Sci, 2013, 131(1):26-39.
- [17] Chandra M, Frith CH. Spontaneous metastasizing mucinous adenocarcinoma in the ileum of a Sprague-Dawley rat [J]. Lab Anim, 1994, 28(3):274-276.
- [18] Nagayo T. Tumours of the stomach[M]. // Turusov VS. Pathology of tumours in laboratory animals. Lyon: IARC Sci Publ, 1973:101-118.
- [19] Shockman AT. Calcification in adenocarcinoma[J]. Am J Gastrol, 1973, 60(2):178-184.
- [20] Rubin E, Farber JL. Mucicarmum[M]. // Rubin E, Farber JL. Pathology. Philadelphia: Lippincott Company, 1988:175-176.

Pathologic Change of Spontaneous Mucinous Adenocarcinoma of the Ileum in a Sprague-Dawley Rat

YING Yong¹, XIA Yujie², TANG Liansheng¹, JIA Chanyuan¹, ZHANG Haijing¹, HU Jianting¹

(1. Shandong Pharmaceutical Academy, Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Drug, Jinan 250101, China; 2. Qingdao Haihua Biomedicine Technology Co., Ltd., Qingdao 266000, China)

[Abstract] A control Sprague-Dawley male rat from the control group of a repeated dose toxicity study had a mucinous adenocarcinoma in the ileum. The gross morphology showed that 3 nodules in the serosal layer of ileum were observed, with the size of 1.4 cm × 1.3 cm, 0.7 cm × 0.5 cm and 0.4 cm × 0.3 cm, respectively. HE staining showed that the neoplasm was primarily composed of cuboidal or columnar and goblet cells which were arranged in a glandular form. Alcian blue-PAS staining revealed the expression of mucin in neoplastic cells and in the lumen. The above results are in line with the diagnostic features of mucinous adenocarcinoma in the ileum.

[Key words] Mucinous adenocarcinoma; Ileum; Rats