

大鼠胃粘膜癌前病变实验动物模型的建立

王少明¹, 林才经¹, 杨春波², 施作霖¹, 庄捷¹, 阮君山¹ (1. 福建省立医院, 福建福州 350001; 2. 福建省第二人民医院 福建福州 350001)

摘要 目的:建立大鼠胃粘膜癌前病变实验动物模型。**方法:**将大鼠随机分成单纯应用小剂量甲基硝基亚硝基胍(MNNG)溶液自由饮用的模型 1 组和综合应用 MNNG 和雷尼替丁并辅以乙醇灌胃及饥饿失常的多因素造模方法的模型 2 组, 及空白对照组。并比较两模型组的差异。**结果:**病理观察显示模型制造成功。**结论:**本研究所用的造模方法的胃粘膜萎缩的发生率较单纯应用致癌剂 MNNG 明显增高, 同时时间由文献报道的 35 周缩短为 20 周, 是一个较为理想的胃癌前病变的模型, 可用于胃癌前病变的发生机理及药物对其防治效作用等的研究。

关键词 胃粘膜; 癌前病变; 实验研究; 动物模型

中图分类号: R965.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)05-0271-03

Study on the model of gastric mucosal precancerous lesion in rat

WANG Shao-ming¹ LIN Cai-jing¹ YANG Chun-bo², SHI Zuo-lin², RUAN Jun-shan² (1. Fujian provincial hospital 2. The second people's hospital)

ABSTRACT Objective: To establish a practical and effective animal model in order to study gastric mucosal precancerous lesion (GPL) in rat. **Methods:** Three group were classified in the experimental. Normal group: not to establish the model; Model group I: established the model only use N-methyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine (MNNG). Model group II: established the model by complexed method such as the diet, N-methyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine (MNNG), alcohol, ranitidine and so on. The change of GPL in pathohistologic were observed. **Results:** Experimental GPL of rats were induced successfully. **Conclusion:** It was found that the rate of GPL in model group II is higher than that in model group I. And the established time was only 20 weeks which was less than 35 weeks that have ever reported. The model is a practical and effective animal model in studying on GPL in rat.

KEY WORDS gastric mucosal precancerous lesion; experimental study; animal model

近年来慢性萎缩性胃炎癌前病变(CAG/GPL)的患者有逐渐上升趋势, 因此大力开展 CAG/GPL 实验动物模型的研究对防治此类疾病有着重要的现实意义。在众多模型中使用化学诱癌物诱发 CAG/GPL 的方法最为常用, 也是现在对其机理研究较为深入的方法之一^[1-2]。我们参考文献, 应用小剂量 MNNG 溶液自由饮用^[3-5]、雷尼替丁灌胃及饥饿失常^[4]的多因素造模方法, 造成了大鼠 CAG 癌前病变的动物模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级 SD 雄性大鼠 45 只, 4 周龄, 体重 55 ~ 70g (福建省立医院实验动物中心提供)

1.2 试剂 化学诱变剂: 甲基硝基亚硝基胍 (MNNG) (美国 Fluka 公司产品), 每周用蒸馏水新鲜配置成 1g/L 母液避光冷藏保存, 用时稀释成 100 μ g/mL, 置于黑色饮水瓶中, 自由饮用。雷尼替丁胶囊 (上海信谊药业生产) 食用时制成 0.03% 的粉状饲料。40% 乙醇。

1.3 实验方法 大鼠随机分成 3 组, 模型 1 组: 15 只大鼠, 自由饮用 100 μ g/mL 的 MNNG 溶液, 每天更换, 共 20 周; 模型 2 组: 20 只大鼠, 除自由饮用 MNNG 20 周外, 同时每周 2 次灌胃 40% 乙醇, 2mL/只, 共 10 周。食用含 0.03% 雷尼替丁的饲料, 并辅以饥饿失常。空白对照组 10 只自由饮用自来水。

上述各组除模型 2 组外均以普通饲料喂养。于第 21 周断头处死, 迅速取出大鼠的胃, 沿胃大弯剖开, 用生理盐水冲洗。仔细观察并记录大鼠胃粘膜的形态和特征, 肉眼病理变化, 然后放入 10% 中性福尔马林溶液中固定, 经固定的胃标本常规取材, 石蜡包埋, 切片和 HE 染色。进行病理学观察, 大鼠胃

基金项目: 福建省中医药重点项目资助

作者简介: 王少明, (1959-) 男, 副主任药师

Tel: (0591) 87557768-2037.

通讯作者: 林才经, 男, 主任医师、教授

粘膜异型增生和肠化生、萎缩按照全国胃癌防治研究协作组病理组 1978 年所制定的标准和大鼠解剖学特征进行诊断。

2 实验结果

2.1 大鼠一般情况 在实验中、后期,两模型组大鼠较正常对照组明显不活泼,食量减少;实验结束时,两模型组大鼠毛发松散,光泽度差,活动减少,体重减轻;尤以模型 2 组更明显。

2.2 大鼠存活情况 模型 1 组于实验第 13 周死亡 2 只;模型 2 组中在实验第 9 周、第 12 周和第 17 周各有 1 只因状况极差而被处死,另 2 只于第 19 周死亡;正常对照组无自然死亡。

2.3 病理变化

2.3.1 肉眼观察 模型 1 组和模型 2 组大鼠胃粘膜较正常对照组有较明显的改变,大部分大鼠胃粘膜皱襞走向紊乱,部分区域皱襞变浅或消失,此外可

见糜烂、溃疡等病变。

2.3.2 组织病理学变化 正常对照组大鼠胃粘膜除 1 例有轻度炎症外,余均正常。

模型 1 组:胃粘膜轻度萎缩 2 例(其中轻度萎缩伴十二指肠中度异型增生 1 例),胃粘膜轻度异型增生 3 例,中度异型增生 1 例,其余 7 例表现为轻到中度胃粘膜炎症,均无肠化生伴存。

模型 2 组:胃粘膜轻度萎缩 4 例,中度萎缩 6 例(其中中度萎缩伴轻度异型增生 1 例、伴中度异型增生 2 例),重度萎缩 1 例,其中轻度萎缩伴轻度异型增生 1 例。胃粘膜轻度异型增生 4 例,中度异型增生 2 例,重度异型增生 1 例。1 例胃粘膜表现为中度炎症,2 例为大致正常胃粘膜。模型 2 组动物均无肠化生伴存。

模型 2 组胃粘膜萎缩的发生率较模型 1 组明显提高,有统计学意义($P < 0.05$)。大鼠胃粘膜萎缩发生情况见表 1。病理图片详见图 1。

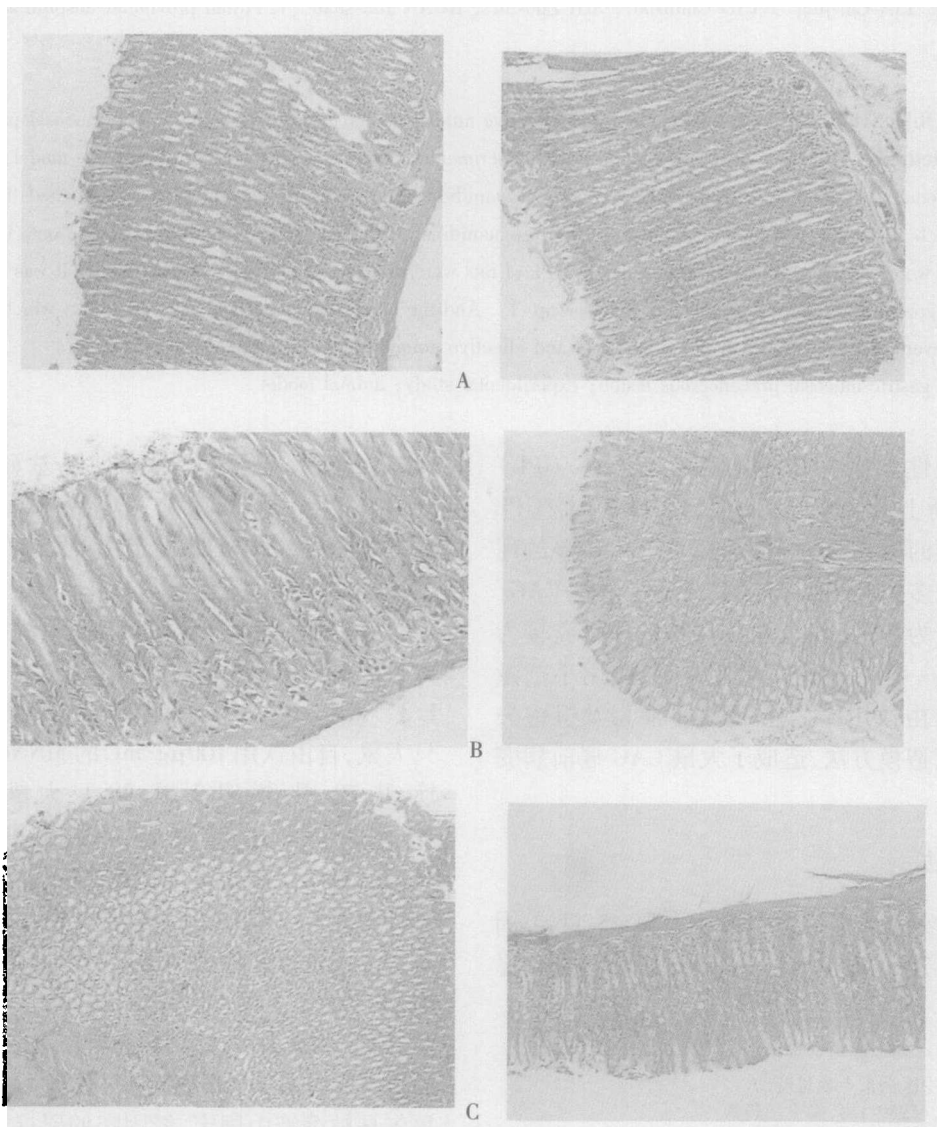


图 1 正常大鼠(A),模型 1 组大鼠(B)和模型 2 组大鼠胃黏膜(C)病理切片图

- [14] 闭志江. 黄连素加雷尼替丁治疗消化性溃疡 48 例疗效观察[J]. 右江医学,1996,24(2):55.
- [15] 余锁霖. 黄连素与维霉素治疗浅表性胃炎 32 例分析[J]. 中原医刊,1999,26(12):42.
- [16] 张健桂. 52 例慢性萎缩性胃炎应用黄连素并吗丁啉疗效观察[J]. 基础医学与临床,1995,S1:23
- [17] 陈秀. 黄连素影响环孢素 A 的全血药物浓度两例报告[J]. 湖南医学,2002,13(10):92.
- [18] 李馨,吴笑春,辛华雯,等. 盐酸黄连素对环孢素 A 增效作用的药物动力学研究[J]. 华南国防医学杂志,2002,16(1):12.
- [19] 吴笑春,辛华雯,李馨,等. 合用黄连素前后环孢素 A 的健康人体药动学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(2):136.
- [20] 吴笑春,李馨,辛华雯,等. 盐酸小檗碱与环孢素 A 合用的药物经济学研究[J]. 华南国防医学杂志,2002,16(1):8.
- [21] 张宝群. 黄连素合并西沙比利治疗慢性胆囊炎 26 例初步观察[J]. 江苏医药,1995,21(8):526.
- [22] 朱兴珠,钟宝香. 绿药膏加黄连素治疗脓疱疮[J]. 海峡药学,1994,6(4):70.
- [23] 陈鲁媛,张发力,王建华. 黄连素加甘石洗剂治疗新生儿脓疱疮 58 例[J]. 山东医药,2003,43(16):52.
- [24] 张优琴,章亚娟,张骞倩,等. 黄连素加环丙沙星对褥疮的临床疗效观察[J]. 解放军护理杂志,2000,17(5):12.
- [25] 李彦梅,张燕君. 黄连素与地塞米松灌肠治疗小儿菌痢 40 例[J]. 中医药学报,1995,3:38.
- [26] 唐黎,张继芳,钱梅艳,等. 氟喹诺酮类药物联用黄连素治疗细菌性痢疾的疗效观察[J]. 中国医师杂志,2003,5(3):410.
- [27] 李立津,王哲,胡文芝. 氟哌酸和黄连素对志贺菌耐药性质粒消除研究[J]. 中华传染病杂志,1994,12(1):4.
- [28] 田焕云,田鲁. 黄连素联合抗甲状腺药物治疗甲状腺机能亢进疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(5):185.

收稿日期:2005-03-25

(上接第 272 页)

表 1 大鼠胃粘膜萎缩程度情况

	有效动物数	轻度	中度	重度	发生率(%)
模型 1 组	13	2	3	1	46.15 *
模型 2 组	15	4	6	1	73.33
正常对照	10	0	0	0	0

注: * 与模型 2 组比较 $p < 0.05$

3 讨论

胃癌前病变是一类容易发生癌变的胃粘膜病理组织学变化,即胃粘膜萎缩性变化伴有异型增生和肠上皮化生。一些学者认为,从正常胃粘膜经萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生至胃癌,是胃粘膜多步骤癌变的发展过程。建立理想的动物胃癌前病变模型是进行癌前病变各种实验研究的基础,MNNG 是一种不依赖于酶的代谢作用,能够直接作用于胃肠道黏膜,引起癌变的活性致癌剂,其致癌机理可能是导致细胞 DNA 的损伤而引发癌症,故常被用来诱发实验性胃癌或癌前病变。在致癌剂诱发大鼠胃癌实验中,其胃癌发生率不仅与致癌剂的浓度和给药时间有关,而且还和其他因素有关,其中胃粘膜的反复损害是一个重要条件,其原因可能为黏膜增殖细胞带的暴露、细胞的活跃再生与再生干细胞对致癌剂的感受性和异变性的异常增高所致^[6]。我们选择致癌剂 MNNG 的同时,有别于常用的 60℃ 热糊灌

胃造模^[7],改用 40% 乙醇,同时联合饲喂雷尼替丁,饥饿失常,建立胃癌前病变模型,结果发现其胃粘膜萎缩的发生率较单纯应用致癌剂 MNNG 明显增高,同时时间由文献报道的 35 周缩短为 20 周,是一个较为理想的胃癌前病变的模型,可用于胃癌前病变的发生机理及药物对其防治作用等的研究。

模型组中出现较高的死亡主要原因在于 MNNG 的毒性作用,以及在实验中采用较小年龄的大鼠所致的。

参考文献:

- [1] 王少明. 胃粘膜癌前病变实验动物模型研究进展[J]. 福建中医药杂志,2001,(5):25.
- [2] 项柏康. 胃癌前病变研究的现状与前景[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):2.
- [3] 严茂祥,陈芝芸. 大鼠胃癌前病变模型的建立[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):3.
- [4] 单兆伟. 胃舒胶囊防治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究[J]. 华人消化杂志,1998,6(10):897.
- [5] 李春启. 实验动物胃粘膜癌前病变的模型建立、发生机理及其逆转治疗的研究[J]. 第三军医大学学报,1994,16(1):5.
- [6] 李义清,宋伯根,石红军等. 胃粘膜损伤与抗损伤在胃癌发病中的重要作用[J]. 中华消化杂志,1992,12(2):30.
- [7] 严茂祥,陈芝芸,项柏康,等. 大鼠胃粘膜癌前病变模型的建立[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):3.

收稿日期:2005-02-01