

青年ICR小鼠自发性肺腺瘤的案例分析

周 飞[#], 倪家敏[#], 黄暨生

广州医药研究总院有限公司 药物非临床评价研究中心, 广东 广州 510240

摘要: 目的 完善ICR小鼠背景数据。方法 取48只正常青年ICR小鼠, 动物饲养1周后实施安乐死术并进行大体解剖观察, 收集心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏等40多个脏器固定于10%中性缓冲福尔马林液中, 完成石蜡切片制作后进行HE染色及组织病理学观察。**结果** 所有小鼠大体解剖未见任何异常。所有镜下组织病理学改变均考虑为该系小鼠自发性病理改变。仅1例小鼠肺脏可见灶性增生性改变。低倍镜下可见肺实质中存在似岛屿样、细胞排列紧密的实体型嗜酸性组织团块, 与周围组织界限清晰, 组织团块对周围肺泡组织存在轻微的挤压, 周围组织未见病理改变。高倍镜下可见团块中的细胞分化良好, 胞核蓝染呈圆形、卵圆形、梭形或不规则形, 核仁不明显, 核分裂象少见; 胞质丰富呈嗜酸性粉染, 可见微小空泡; 细胞之间界限模糊, 细胞呈腺样排列。将该例小鼠的肺部病灶诊断为支气管-肺泡型肺腺瘤。**结论** 这是首次在5~6周龄青年ICR小鼠中对肺腺瘤的报道, 该例自发性肺腺瘤将ICR小鼠肺腺瘤的最早发生点定位到了5~6周龄。

关键词: 青年ICR小鼠; 背景数据; 毒性病理; 自发性; 肺腺瘤

中图分类号: Q95-3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0711-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.005

Case report: Spontaneous lung adenoma in a young ICR mice

ZHOU Fei, NI Jiamin, HUANG Jisheng

Drug Non-clinical Evaluation Center of Guangzhou Institute of Pharmaceutical Industry, Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510240, China

Abstract: Objectives To enrich the background changes of ICR mice. **Methods** Forty eight healthy young ICR mice were euthanized and observed for gross anatomy after one week. More than 40 organs including heart, liver, spleen, lung and kidney were collected and fixed in 10% neutral buffered formalin solution. Paraffin sections were made for HE staining and histopathological observation. **Results** The gross anatomy of all mice was normal. All the histopathological changes were considered as spontaneous pathological changes. Only one mouse lung showed focal proliferative changes. Under the low power microscope, there were island like solid eosinophilic tissue masses with closely arranged cells in the lung parenchyma, with clear boundaries with the surrounding tissues. The tissue masses had slight compression on the surrounding alveolar tissues, and no pathological changes were found in the surrounding tissues. At high magnification, the cells in the mass were well differentiated with round, oval, fusiform or irregular nuclei stained with blue, unclear nucleoli and rare mitotic figures; the cytoplasm was abundant with eosinophilic powder staining and tiny vacuoles; the boundaries between cells were blurred and the cells were arranged in adenoid. The lung lesion of this mouse was diagnosed as bronchoalveolar pulmonary adenoma. **Conclusion** To the best of our knowledge, this is the first case report of the lung A/B adenoma in the young ICR mice and we reset the time of commence of the lung adenoma in ICR mice as young as 5~6 weeks old.

Key words: ICR mice; background data; toxicological pathology; spontaneous; lung adenoma

毒性试验中的组织病理学评价不仅需要识别因受试物而引起的靶病变, 还应区分该动物品系的背景病理改变^[1]。在试验中所应用的动物并非绝对

健康, 即使是没有接受过任何处理的阴性对照组动物^[1], 镜下的组织学观察仍然会发现一些病理改变。同期对照是试验中最相关的参照物。但是, 在处理

收稿日期: 2020-06-15

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制(2018ZX09721004-001-003)

[#]共同第一作者: 周 飞(1987—), 男, 工程师, 兽医病理学家, 研究方向为毒性病理。E-mail: feika110@hotmail.com

倪家敏(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为毒性病理。E-mail: jiamin1014@126.com

对照组与试验组中关于罕见肿瘤或居于临界点的较高发生率或增生病变级别时,背景数据非常有用^[2]。随着药物致癌性试验项目的增多,背景数据更是一个不可或缺的参考值^[3]。

当前可参照的历史对照数据主要来自相关毒理学机构[工业毒理学动物数据登记处(Registry of Industrial Toxicology Animal Data, RITA)、美国国家毒理学部(National Toxicology Program, NTP)等]^[3]。但以上机构发布的背景数据均以老龄动物为主。美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)及其他组织认为各机构应该将自身机构的背景数据作为主要参考^[2]。虽然背景数据参考源较多,但是青年小鼠的背景数据却较少。本课题组在对48只未做处理的5~6周龄ICR小鼠进行组织病理学检查以初步建立青年ICR小鼠背景数据时,发现1例肺腺瘤。在所知的范围内,这是首次在5~6周龄青年ICR小鼠中对肺腺瘤进行报道。该例自发性的肺腺瘤将ICR小鼠肺脏肿瘤的最早发生点定位到了5~6周龄。

1 材料与方法

48只4~5周龄ICR小鼠,雌雄各半,19~30 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0011,饲养于广州

医药研究总院有限公司屏障系统,实验动物使用许可证号SYXK(粤)2018-0003。动物饲养1周后实施安乐死术并进行大体解剖观察,收集心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏等40多个脏器固定于10%中性缓冲福尔马林液中,完成石蜡切片制作后进行HE染色及组织病理学观察。对动物的所有操作和检查过程均遵从广州医药研究总院有限公司的标准操作规程(SOP),符合NMPA-GLP及AAALAC相关规范。

2 结果

所有小鼠大体解剖未见任何异常。所有镜下组织病理学改变均考虑为该系小鼠自发性病理改变。仅1例小鼠肺脏可见灶性增生性改变。低倍镜下可见肺实质中存在似岛屿样、细胞排列紧密的实体型嗜酸性组织团块,与周围组织界限清晰,组织团块对周围肺泡组织存在轻微的挤压,周围组织未见病理改变(图1A)。高倍镜下可见团块中的细胞分化良好,胞核蓝染呈圆形、卵圆形、梭形或不规则形,核仁不明显,核分裂象少见;胞质丰富呈嗜酸性粉染,可见微小空泡;细胞之间界限模糊,细胞呈腺样排列(图1B)。依据以上组织病理学特点,将该例小鼠的肺部病灶诊断为支气管-肺泡型肺腺瘤(A/B adenoma)。

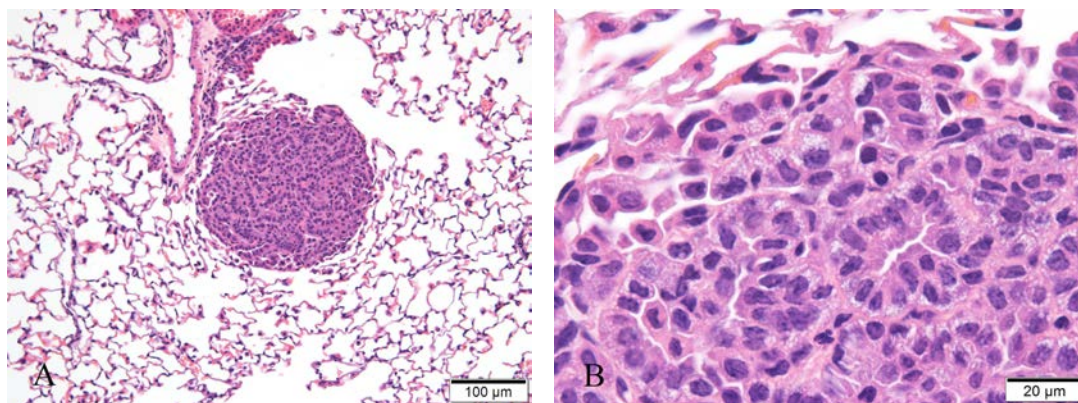


图1 ICR小鼠支气管-肺泡型肺腺瘤组织病理学观察结果

Fig. 1 Histopathological results of lung A/B adenoma in ICR mice

3 讨论

根据INHAND及多篇文献中对支气管-肺泡型肺腺瘤的描述^[4-6],认为自发或致癌物诱导的大小鼠肺腺瘤或腺癌可来源于肺泡II型上皮细胞或支气管上皮的克拉拉细胞(Clara cell)或是来源于以上两种细胞。因为对肺脏该类肿瘤细胞的来源存在着争议,所以大多学者认为命名为支气管-肺泡型肺腺瘤更为合适^[6]。支气管-肺泡型肺腺瘤可分为实体型、

乳头型、肺泡型、管型、混合型^[4]。与以上各型的组织学特点相比较,本案例组织学特点与支气管-肺泡型肺腺瘤的实体型较相符。

据NTP统计,致癌物在大小鼠中诱导的肺肿瘤以支气管-肺泡型肺腺瘤或支气管-肺泡型肺腺癌最为常见^[6]。除了诱导的支气管-肺泡型肺腺瘤外,自发性支气管-肺泡型肺腺瘤也有很多的报道(表1)。不同种系大小鼠的自发性支气管-肺泡腺瘤发生率

表1 各文献中大小鼠肺腺瘤/支气管肺泡腺瘤发生率

Table 1 Lung adenoma/ A/B adenoma incidence in references

动物品系	性别	试验周期	n/只	肿瘤	发生率%
A/J系小鼠 ^[9]	—	24周	175	肺腺瘤	30.0
		30周	94	肺腺瘤	30.0
ICR小鼠 ^[12]	雄	24月	725	支气管肺	19.3
	雌		725	泡腺瘤	12.3
ICR小鼠 ^[13]	雄	13周	100	肺腺瘤	0.0~10.0
	雌		100		0.0
ICR小鼠 ^[10]	雄	78周	1 189	支气管肺	9.6~30.8
	雌		1 191	泡腺瘤	3.8~26.9
F344大鼠 ^[10]	雄	104周	2 606	支气管肺	0.0~10.0
	雌		2 656	泡腺瘤	0.0~10.0
F344大鼠 ^[6]	雄	24月	1 500	支气管肺	<4.0
	雌		1 500	泡腺瘤	<4.0
Wistar Han大鼠 ^[10]	雄	104周	3 737	支气管肺	0.0
	雌		3 686	泡腺瘤	0.0~2.0
SD(CD:IGS)大鼠 ^[10]	雄	104周	1 110	支气管肺	0.0~2.0
	雌		1 110	泡腺瘤	0.0~1.3
B6C3F1小鼠 ^[10]	雄	104周	1 970	支气管肺	2.0~20.0
	雌		1 970	泡腺瘤	0.0~12.0
B6C3F1小鼠 ^[11]	雄	24月	200	支气管肺	10.0
	雌		200	泡腺瘤	9.5
B6C3F1小鼠 ^[6]	雄	24月	1 500	支气管肺	17.4
	雌		1 500	泡腺瘤	4.6
rasH2-Tg小鼠 ^[10]	雄	26周	180	支气管肺	0.0~20.0
	雌		179	泡腺瘤	0.0~20.0
rasH2-Tg小鼠 ^[5]	雄	26周	710	支气管肺	0.0~28.0
	雌		710	泡腺瘤	0.0~28.0
rasH2-Tg小鼠 ^[14]	雄	6月	333	支气管肺	0.0~18.0
	雌		363	泡腺瘤	0.0~16.0
rasH2-non Tg小鼠 ^[10]	雄	26周	179	支气管肺	0.0~6.7
	雌		180	泡腺瘤	0.0~13.3
p53 ^{+/+} 小鼠 ^[10]	雌	26周	434	支气管肺泡腺瘤	0.5

是不同的。Nikitin等^[7]报道称A/J系小鼠肺部自发性肿瘤的发生起始于3~4月龄,并在18~24月龄时,发生率可达100%。而不易感的种系(Swiss, ICR, BALB/c)的发生率为15%~50%。Smith等^[8]也报道了不同种系大小鼠肺部自发性肿瘤的敏感性:A/J(82%)>SWR/J(47%)>BALB/c(33%)>CBA(17%)>C3H(9%)>C57BL/6(3%)。并且不同文献同一种系大小鼠自发性肿瘤发生率的统计结果也存在着差异。与Nikitin等^[7]报道的不同,

Stoner等^[9]报道24和30周试验中的A/J系小鼠的自发性肺腺瘤的发生率均为30.0%;日本毒性病理学会(Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP)^[10]在2017年报道rasH2-Tg小鼠26周试验中支气管肺泡腺瘤雌雄均为0.0~20.0%,而Paranjpe等^[5]的结果却是雌雄均为0.0~28.0%;Chandra等^[11]报道B6C3F1小鼠24月试验中支气管肺泡腺瘤分别为10.0%(雄)、9.5%(雌),而Dixon等^[6]的结果则为17.4%(雄)、4.6%(雌)。

从已报道的各系大小鼠自发性肺腺瘤/支气管肺泡腺瘤发生率来看,动物种系及年龄对发生率存在较大的影响。此外,正如本课题组之前报道过的^[15-16],不是所有的动物试验结果都可以推论到人一样,该肿瘤也存在着一定的种属特异性。Smith等^[8,17]报道,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)显示诱导的肺肿瘤在小鼠与人之间存在较低的一致性。所以对小鼠支气管-肺泡腺瘤的分析和解释是十分重要的,这也对试验结果的应用具有重要的参考价值。

老龄大小鼠背景数据已有很多报道,而对青年小鼠自发病情况的报道却很少。本案例首次报道了5~6周龄青年ICR小鼠肺腺瘤,将ICR小鼠肺脏肿瘤的最早发生点定位到了5~6周龄。对啮齿类动物肺部肿瘤发生的研究及背景数据的建立提供了重要参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McInness E F. *Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas* [M]. Britain: Saunders Ltd/Elsevier, 2011.
- [2] Keenan C, Elmore S, Francke-Carroll S, et al. Best practices for use of historical control data of proliferative rodent lesions [J]. Toxicol Pathol, 2009, 37(5): 679-693.
- [3] 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, 39(5): 385-393.
- [4] Yu C R, Yin J Y, Da H Y, et al. Research progress in historical control data of common rodent strains used in carcinogenicity studies [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 39(5): 385-393.
- [5] Renne R, Brix A, Harkema J, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract [J]. Toxicol Pathol, 2009, 37(7 Suppl): 5S-73S.
- [6] Paranjpe M G, Elbekaei R H, Shah S A, et al. Historical control data of spontaneous tumors in transgenic

- CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Tg. rasH2) mice [J]. *Int J Toxicol*, 2013, 32(1): 48-57.
- [6] Dixon D, Herbert R A, Kissling G E, et al. Summary of chemically induced pulmonary lesions in the National Toxicology Program (NTP) toxicology and carcinogenesis studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2008, 36(3): 428-439.
- [7] Nikitin A Y, Alcaraz A, Anver M R, et al. Classification of proliferative pulmonary lesions of the mouse: recommendations of the mouse models of human cancers consortium [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2307-2316.
- [8] Smith C J, Perfetti T A, King J A. Bronchioloalveolar lung tumors induced in "mice only" by non-genotoxic chemicals are not useful for quantitative assessment of pulmonary adenocarcinoma risk in humans [J]. *Toxicol Res Appl*, 2018(2): 1-24.
- [9] Stoner G D, Greisiger E A, Schut H A, et al. A comparison of the lung adenoma response in strain A/J mice after intraperitoneal and oral administration of carcinogens [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984, 72(2): 313-323.
- [10] 日本毒性病理学会. 新毒性病理組織学 [M]. 东京: 西村書店, 2017.
- Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP). *New Toxicologic Pathology* [M]. Tokyo: Nishimura Company Limited, 2017.
- [11] Chandra M, Frith C H. Spontaneous neoplasms in B6C3F1 mice [J]. *Toxicol Lett*, 1992, 60(1): 91-98.
- [12] Chandra M, Frith C H. Spontaneous neoplasms in aged CD-1 mice [J]. *Toxicol Lett*, 1992, 61(1): 67-74.
- [13] Sahota P S, Popp J A, Hardisty J F, et al. *Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment* [M]. Boca Raton: Taylor & Francis Inc, 2013.
- [14] Nambiar P R, Turnquist S E, Morton D. Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(4): 614-623.
- [15] 周 飞, 王浩安. 大鼠自发性及药物相关性胰岛纤维化研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(3): 249-252.
- Zhou F, Wang H A. Review of spontaneous and drug-related islet fibrosis in rats [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2019, 39(3): 249-252.
- [16] 周 飞, 黄暨生, 王浩安, 等. 大鼠中不可推论到人的5种毒性病理改变 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 554-558.
- Zhou F, Huang J S, Wang H A, et al. Five negative human-translated rodent specific pathogenesis in toxicological pathology [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(3): 554-558.
- [17] Smith C J, Anderson S P. High discordance in development and organ site distribution of tumors in rats and mice in NTP two-year inhalation studies [J]. *Toxicol Res Appl*, 2017(1): 1-22.

[责任编辑 兰新新]