

# 实验性大鼠恶性胸膜间皮瘤的病理演变过程

韩丹<sup>1</sup>, 赵川<sup>2</sup>, 金淑珍<sup>2</sup>

## Pathological Change in the Experimental Rats MPM

HAN Dan<sup>1</sup>, ZHAO Chuan<sup>2</sup>, JING Shuzhen<sup>2</sup>

1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650032, China, 2. Department of Pathology

**Abstract:** **Objective** To understand the pathological features of induced MPM from rats and to uncover its development course and biological characteristic. **Methods** 100 Wistar rats were injected the suspension into the closed right chest cavity. Rats were dissected immediate after CT examination in different periods. There were 66 cases of MPM for two years. **Results** The induced rats MPM experienced a process from single-layer to multi-layer hyperplasia to polymorphic hyperplasia to MPM. Single-layer hyperplasia belonged to simple reactive hyperplasia, while other hyperplasia was pre-cancerous lesions. 30 days after injection of asbestos was simple hyperplasia period, after 30 days multi-layer hyperplasia occurred, and after 110 days polymorphic hyperplasia started, the first MPM appeared on the 285<sup>th</sup> day. The MPM constituted different histological types and unique immunohistochemistry features in microscopy owing to cellular two-way differentiation. **Conclusion** Pleural mesothelial cells showed all kinds of hyperplasia in different periods and might develop into pre-cancerous lesions under resulting cancer factors. The MPM constituted different histological types and unique immunohistochemistry feature owing to cellular two-way differentiation which could not only show tumor's genesis and development, but also help diagnosis and differentiation.

**Key words:** Rat; MPM; Pathology; Differentiation; Hyperplasia

**摘要:** **目的** 研究诱发大鼠 MPM 发生、发展的病理形态学改变, 认识其演变过程, 提高诊断和鉴别诊断水平。 **方法** Wistar 大鼠 100 只作为实验组, 右侧胸膜腔闭式染尘法注入石棉纤维混悬液 40 mg。从诱发注射后 3 个月开始, 每隔 1~3 个月分批 CT 扫描, 死亡或垂死动物尸体解剖, 最后证实实验组 MPM 66 只。 **结果** 30 天以内为单层增生期, 30 天以后出现复层增生, 110 天出现多形性增生, 285 天产生 MPM。镜下三种组织类型。另见细胞形态多样改变, 35 例免疫组化 33 例 EMA 及 Vim 阳性。 **结论** 间皮细胞在不同时期出现不同的增生性改变, 并在致癌因素作用下发展为癌前增生性病变, 最后演变成 MPM。间皮细胞具有双向分化特征, 构成了组织学类型的复杂性和特有的免疫组化特点。这种特点不仅在阐明肿瘤的组织发生上有理论意义, 且有临床实用价值, 可用于诊断和鉴别。

**关键词:** 大鼠; 恶性胸膜间皮瘤; 病理; 分化; 增生

中图分类号: R734.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)10-0743-02

## 0 引言

诱发性大鼠恶性胸膜间皮瘤 (Malignant pleural mesothelioma, MPM) 在发生、发展的过程中可以出现一系列病理形态学改变, 认识这些变化有助于理解肿瘤的发生及演变, 指导正确的取材, 提高诊断和鉴别水平。同时对指导治疗和推测预后有较大的帮助。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料 大姚产青石棉制备成石棉纤维混悬液。

收稿日期: 2005-08-02; 修回日期: 2006-02-06

基金项目: 云南省自然科学基金资助项目 (2002C0083M); 云南省教委科学基金资助项目 (028ZY152)

作者单位: 1. 650032 昆明医学院附一院影像中心 CT 室, 2. 病理科

作者简介: 韩丹 (1963-), 女, 博士, 教授, 主要从事影像病理学研究

中科院昆明动物研究所非纯化 Wistar 大鼠 (动物许可证号—滇实动证: 第 9714 号大鼠), 体重 80~120g, 共 120 只, 随机分为实验组 100 只, 对照组 20 只, 雌雄各半。

1.2 方法 参照国内罗素琼等右侧胸膜腔闭式染尘法。实验组每月一次右胸膜腔注入石棉纤维混悬液, 每次 20mg/1ml, 连续 2 个月。对照组同样方法注入灭菌生理盐水。从诱发注射后 3 个月开始, 每隔 1~3 个月分批 CT 扫描, 每次实验组 10~30 只, 对照组 3~5 只, 共扫描 5 次。垂死动物或死亡动物及时解剖。检查胸、腹腔, 对病变区及可疑区取材。据病变情况取 1~8、9 块不等, 常规 HE 染色, 光镜观察。整个实验历时 2 年。实验组共有大鼠 100 只, 有效动物数 92 只, MPM 66 只, 胸膜增生 14 例, 胸膜阴性 12 例。对照组 14 只中 4 只胸膜增生, 10

只胸膜阴性。

## 2 结果

### 2.1 增生性改变 间皮细胞有以下改变:

(1) 单层增生 染尘后 30 天内发生。增生细胞体积增大由正常的扁平上皮(见图 1)变成立方或柱形,核圆或椭圆形,核仁明显,胞浆均匀,弱嗜碱性,染色质均匀细致。

(2) 复层增生 染尘后 30 天后。间皮细胞数量增多,排列紧密,细胞境界不清、层数增多成 2~3 层,多达数层(10 层以上)(见图 2),可出现核浓染,双核,少数见多核巨细胞,细胞核大小不等,形状不规则,核浓染,相互间连接松弛,聚积成团,排列整齐,大小形态较一致,紧贴胸膜。此种增生具有轻度不典型增生表现。

(3) 多型性增生 最早出现在染尘 110 天后,增生的间皮数量显著增多,聚集构成不规则结节、乳头、指状或半球状突向腔面,组织形态可见上皮型和梭型细胞混合形成的小团块(见图 3)。细胞多边形,大小不等,染色不均,核圆形或不规则形,染色质丰富,胞浆稀少,具有明显不典型增生的表现。间皮下成纤维细胞增生,产生大量胶原纤维,其间可见巨噬细胞、炎细胞、淋巴细胞、嗜酸性白细胞和多核巨细胞,有的细胞可变性坏死脱落形成缺损。同一大鼠胸膜可出现各种改变,可见由单层 多层 多型性增生的过渡性改变。增生的间皮可位于石棉纤维的表面或包绕石棉纤维。

(4) 石棉性肉芽肿或石棉结节 中心为浅褐色有折光的石棉纤维及少量胶原纤维,外周环绕增生的成纤维细胞和纤维细胞,并有巨噬细胞、嗜酸性细胞、淋巴细胞及多核异物巨细胞浸润,为一种异物状结节性肉芽肿改变。结节大小不一,一般 1~2mm。3 个月时,肉芽肿细胞成分减少,胶原纤维增多并有玻璃样变性。12 个月部分肉芽肿外周细胞成分增多,细胞形态多样,大小不等,核浓染,形状不规则。

2.2 胸膜间皮瘤 最早发生于染尘后 285 天,光镜下可分为三种组织类型。66 例中上皮型(见图 4)13 例,占 19.7%;纤维型 33 例,占 50%;混合型 20 例,占 30.3%。35 例免疫组化,33 例 EMA 及 Vim 阳性,但 35 例 MC 均阴性。按肿瘤异型性的程度分为高、中、低分化。低分化 13 例,占 19.7%。中分化 37 例,占 56.1%。高分化 16 例,占 24.2%。

## 3 讨论

### 3.1 MPM 病理发生和发展过程 文献报道大鼠

诱发性 MPM 增生性病变有单层、复层、多形性增生几种不同阶段的增生<sup>[1,2]</sup>。本组有增生性病变 14 例。单层增生是指胸膜间皮细胞由单层扁平上皮变成柱状或立方状上皮。从时间上看单层增生在 30 天以内即可发生,复层增生发生在 30 天以后,多形性增生在 110 天以后,285 天出现第 1 例 MPM。所以单纯增生是最先发生的基本病变。同一大鼠胸膜不同部位出现不同的病理过程,可以看到单层、复层及多形性增生逐渐转变移行形态学改变。对照组大鼠胸膜正常或仅有单层增生,未见复层或多形性增生。石棉性肉芽肿(石棉结节):文献报道不论在动物胸或腹腔内注射石棉纤维均可引起异物性肉芽肿(石棉性肉芽肿)<sup>[3-5]</sup>。本组实验大鼠均有石棉结节形成,石棉结节为中心包裹着石棉纤维周围有纤维组织增生的肉芽肿病变,部分病变周围纤维组织增生,纤维细胞分化较好并发生玻变,另一部分外周细胞成分增生活跃,并出现不典型增生,逐渐向间皮瘤细胞过渡发展;在部分间皮瘤组织中也发现中间有石棉纤维,因此推测石棉性肉芽肿病变可向两个方向发展,部分为良性结果,一部分发展恶变成间皮瘤,提示石棉性肉芽肿与恶性间皮瘤的发生存在一定的联系,在致癌因素作用下可增生发展为一种癌前增生性病变。

因此,可认为 MPM 的发生、发展经历了:单层增生—复层增生—多形性增生—恶性间皮瘤的过程。这些不同程度的增生既有区别又有联系,体现了 MPM 发生过程的整体面貌。单层增生为炎性增生,而复层增生及多形性增生不仅是细胞数量的增加,更主要表现为细胞核的异形性改变,可能是 MPM 的癌前增生性病变。

3.2 间皮细胞的双向分化:组织学上胸膜有两层,一层间皮细胞和其下的结缔组织层。间皮瘤的组织发生是一个长期争论的问题<sup>[6]</sup>。有的作者认为来自间皮下的间叶细胞,也有认为来源于间皮细胞,据动物及人体的取材观察均说明间皮瘤具有双向分化的能力<sup>[7,8]</sup>。Stout 等<sup>[9,10]</sup>曾用组织培养方法证明间皮细胞能够形成纤维型细胞,也能形成上皮型细胞。本实验组的 MPM 在组织学上出现多种形态改变,66 例 MPM 肿瘤组织中有 60 例呈现上皮、纤维型相混,是以某一种类型为主而确定其组织类型,另有 4 例呈现不同类型的组织学改变,1 例呈神经纤维瘤样改变,1 例呈恶纤维组形态学表现,1 例呈浆样分化圆形细胞似淋巴瘤,经免疫组化证实均为 MPM,同一大鼠不同部位肿瘤出现不同病理类型,某些局部是纤维型,有些部位则是上皮或混合型。免疫组化

(下转第 757 页)

组要高于非手术组。但手术组平均生存时间为(23.4 ±5.2)个月要短于非手术组的(49.2 ±13.4)个月,两组间的差异经检验无统计学意义,我们尚不能认为开放手术切除肿瘤提高了BSC患者的平均生存时间。这和 Cheng、Choong 的分析基本一致<sup>[2,5]</sup>。提示手术虽然切除了原发病灶但也一定程度降低了患者的自身免疫力而恶化了病程过程,反而缩短了其生存时间。也可能是由于各家报道的病例存在一定的采样误差、样本量相对较少且缺乏统一的治疗标准造成差异无显著性。

总之,BSC 确诊依靠病理和免疫组化,目前治疗仍以手术切除联合化疗放疗为主。由于预后差,所以早期发现、早诊断、早治疗是提高生存率和延长生存时间的关键。

(本文图 1 见封 3)

参考文献:

[1] Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder [J]. *Cancer*, 1981, 47(4):724-730.  
 [2] Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience [J]. *Cancer*, 2005, 103(6):1172-1178.

[3] Trias I, Algaba F, Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases [J]. *Eur Urol*, 2001, 39(1):85-90.  
 [4] Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases [J]. *Cancer*, 1992, 69(2):527-536.  
 [5] Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients[J]. *Cancer*, 2004, 101(5):957-962.  
 [6] Nabi G, Singh I, Ansari MS, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of urinary bladder: an uncommon entity to be recognized[J]. *Int Urol Nephrol*, 2001, 33(4):637-640.  
 [7] Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features[J]. *Cancer*, 1997, 79(2):356-361.  
 [8] Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases [J]. *Cancer*, 1989, 64(6):1347-1357.  
 [9] Cuesta Alcalá JA, Ripa Saldias L, Aldave Villanueva J, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the bladder. Review of the literature and report of a case[J]. *Arch Esp Urol*, 2002, 55(4):452-456.  
 [10] Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al. Small cell carcinoma of the bladder and prostate[J]. *Urology*, 1995, 46(5):617-630.

[编辑:贺文]

(上接第 744 页)

EMA 为上皮标志物,Vimentin 为间叶标志物,33 例二者皆为阳性。以上证据显示了间皮细胞双向分化特征,也说明了部分间皮瘤病理诊断困难,用免疫组化标记染色可与其它肿瘤进行鉴别。

(本文图见 777 页)

参考文献:

[1] 王朝俊,刘学泽,罗素琼.石棉诱发大鼠胸膜间皮瘤的形态发生学观察[J]. *华西医科大学报*,1992,23(2):181-184.  
 [2] 方东,刘学泽,罗素琼,等.青石棉诱发大鼠胸膜间皮瘤癌变过程的研究[J]. *中华医学杂志*,1990,70(2):88-90.  
 [3] Shin ML, Firminger HI. Acute and chronic effects of intraperitoneal injection of two types of asbestos in rats with a study of the histopathogenesis and ultrastructure of resulting mesotheliomas[J]. *Am J Pathol*, 1973, 70(3):291-313.  
 [4] Davis JM. Histogenesis and fine structure of peritoneal tumors produced in animals by injections of asbestos[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1974, 52(6):1823-1837.

[5] Hammar SP. Macroscopic, histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural features of mesothelioma [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2006, 30(1):3-17.  
 [6] Liu KX, Bird AE, Lenz SD, McDonough SP, Wolfe LG. Antigen expression in normal and neoplastic canine tissues defined by a monoclonal antibody generated against canine mesothelioma cells[J]. *Vet Pathol*, 1994, 31(6):663-673.  
 [7] Behbehani AM, Hunter WJ, Chapman AL, Lin F. Studies of a human mesothelioma [J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(9):862-866.  
 [8] Klima M, Bossart MI. Sarcomatous type of malignant mesothelioma[J]. *Ultrastruct Pathol*, 1983, 4(4):349-358.  
 [9] Stout AP, Murray MR. Localized pleural mesothelioma investigation of its characteristics and histogenesis by the method of tissue culture[J]. *Arch Pathol*, 1942, 34:951.  
 [10] Vasilieva LA, Pylev LN, Rovensky YA. Pathogenesis of experimentally induced asbestos mesothelioma in rats[J]. *Cancer Lett*, 1998, 134(2):209-216.

[编辑:安凤]