



# Wistar 大鼠的自发肿瘤病变及其发生率

徐艳峰<sup>1</sup>, 侯粉霞<sup>2</sup>, 杨慧芳<sup>2</sup>, 徐玉环<sup>1</sup>

- (1. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,  
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021;  
2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

**【摘要】 目的** 了解 Wistar 大鼠的各种自发性肿瘤病变及其发生率。**方法** 致癌实验中的对照组, 采用 4 周龄 SPF 级 Wistar 大鼠, 雌、雄性大鼠各 60 只, 实验前观察 1 周, 常规饲料喂饲 104 周后处死, 进行组织病理学检查。**结果** 报告了 Wistar 大鼠的各种自发性肿瘤病变及其发生率。雄性大鼠中发生肿瘤的动物占 49.12%, 发生良性肿瘤的动物占 38.60%、发生恶性肿瘤的动物占 17.54%; 良性肿瘤主要有垂体腺瘤 (19.30%)、睾丸间质细胞瘤 (5.26%) 和皮下纤维瘤 (5.26%); 恶性肿瘤主要有鳞状细胞癌 (7.02%) 和淋巴造血系统肿瘤 (3.51%)。雌性大鼠中发生肿瘤的动物占 60.34%; 发生良性肿瘤的动物占 50.00%、发生恶性肿瘤的动物占 15.52%; 良性肿瘤主要有乳腺纤维腺瘤 (25.86%) 和垂体腺瘤 (24.14%); 恶性肿瘤主要有腺癌 (5.17%) 和乳腺癌 (3.45%)。**结论** 本文报告的 Wistar 大鼠自发肿瘤及其发生率进一步丰富了现有 SPF 级 Wistar 大鼠自发性肿瘤的数据资料, 可为有关技术人员提供一定的参考和借鉴。

**【关键词】** Wistar 大鼠; 致癌实验; 自发性肿瘤病变

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 02-0075-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.02.017

## Spontaneous neoplastic lesions of Wistar rats and their incidences

XU Yan-feng<sup>1</sup>, HOU Fen-Xia<sup>2</sup>, YANG Hui-fang<sup>2</sup>, XU Yu-huan<sup>1</sup>

- (1. Institute of Laboratory Animal Sciences, Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine,  
Ministry of Health, Key Laboratory of Human Disease Animal Models,  
State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China;  
2. National Institute of Occupational Health and Poison Control,  
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050)

**【Abstract】 Objective** To investigate the spontaneous neoplastic lesions and their incidences in rats. **Methods** Sixty male and 60 female specific pathogen-free Wistar rats (4-weeks old) were used in this study. The rats were acclimated for 1 week prior to initiation of the experiment. They were fed with conventional feed for 104 weeks and then sacrificed for histopathological examination. **Results** Various neoplastic lesions of the rats and their incidences were analyzed and reported. For male rats, their total tumor incidence was 49.12%, the benign tumor incidence was 38.60% and the malignant tumor incidence was 17.54%. The benign neoplastic lesions mainly were pituitary adenoma (19.30%), testis Leydig cell tumor (5.26%) and subcutaneous fibroma (5.26%). The malignant neoplastic lesions mainly were squamous cell carcinoma (7.02%) and lymphoid hematopoietic system tumors (3.51%). For female rats, their total tumor incidence was 60.34%, the benign tumor incidence was 50.00% and the malignant tumor incidence was 15.52%. The benign neoplastic lesions mainly were breast fibroadenoma (25.86%) and pituitary adenoma (24.14%). The malignant neoplas-

[作者简介] 徐艳峰 (1972-), 女, 助理研究员, 研究方向: 毒性病理学。E-mail: xuyan2009@163.com

[通讯作者] 侯粉霞 (1966-), 女, 研究员, 研究方向: 农药及工业化学品的毒性鉴定、风险评估、毒性机制研究。E-mail: houfenxia66@163.com

tic lesions mainly were adenocarcinoma (5.17%) and breast cancer (3.45%). **Conclusions** The spontaneous neoplastic lesions and their incidences reported in this paper provide another data of the spontaneous tumors of SPF Wistar rats and may provide some reference for relevant technical staffs.

**【Key words】** Wistar rat; Carcinogenicity study; Spontaneous neoplastic lesions

根据本实验室最近开展的一项 Wistar 大鼠致癌实验,本文对实验中对照组的各种肿瘤病变进行报道,提供经过 2 年喂饲后(109 周龄)Wistar 大鼠各种肿瘤病变的发生率。由于对照组动物未经染毒和任何人为干预,认为其发生的肿瘤病变属于自发性肿瘤病变。自发性肿瘤病变及其发生率的高低在进行致癌实验结果评价时具有重要的参照作用,不同实验室、不同品系及不同批次大鼠的自发性肿瘤及其发生率可存在一定的差异,本文不仅进一步丰富了现有 Wistar 大鼠自发性肿瘤病变及其发生的资料,而且详细介绍了与肿瘤病变相关的临床表现和大体解剖所见,期望可为相关技术人员提供一些参考和借鉴。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 Wistar 大鼠(4 周龄),购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK-(京)2006-0009】;经随机分组,对照组为雄性和雌性大鼠各 60 只。实验前观察 1 周,之后开始实验。

### 1.2 饲养条件

动物饲养于中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所动物实验室【SYXK(京)2009-0032】;每笼 5 只。雄性动物于实验的第 14 周调整为每笼 3 只,雌性动物于实验的第 37 周调整为每笼 4 只。动物自由饮水和摄食。对照组喂饲常规饲料,每 2~4 周制备一次饲料。科澳协力饲料有限公司负责制备饲料【SCXK(京)2009-0012】。

### 1.3 临床观察、大体解剖和组织病理学检查

实验期为 104 周。实验过程中每天进行临床观察,记录肿瘤的首次发现时间、部位、大小、外形、硬度和发展情况。对实验过程中死亡的动物、因濒死而被处死的动物、实验结束时所有存活动物均进行全面的大体解剖,解剖时详细记录肿瘤的部位、形状、大小、质地、颜色、肿瘤个数等。将下列组织用 4% 甲醛固定,供进一步组织病理学检查:病变及肿瘤组织、脑(大脑、小脑、脑干)、脊髓、心、肺、气管、肝、脾、肾、胰、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠、直肠、膀胱、肾上腺、垂体、甲状腺(包括甲状旁腺)、

胸腺、睾丸、附睾、前列腺、卵巢、子宫、肌肉、骨、淋巴结、眼球等脏器。取固定的组织和器官,经脱水后石蜡包埋、切片 5  $\mu\text{m}$ 、HE 染色、光学显微镜检查。中国医学科学院医学实验动物研究所病理室负责进行组织病理学检查,并对各种肿瘤病变发生率进行计算。

对照组雄性大鼠病理标本共 57 只(实验过程中损失 3 只),其中包括实验结束后存活大鼠 35 只、实验过程中死亡及濒死解剖的大鼠 22 只;对照组雌性大鼠病理标本共 58 只(实验过程中损失 2 只),其中包括实验结束后存活大鼠 33 只、实验过程中死亡及濒死解剖的大鼠 25 只。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤发生情况

雄性大鼠发生肿瘤的比例为 49.12%,以发生良性肿瘤者多见(38.60%);雌性大鼠发生肿瘤的比例为 60.34%,也以发生良性肿瘤者多见(50.00%)。恶性肿瘤在雄性和雌性大鼠的发生率分别为 17.54% 和 15.52%。大部分肿瘤为单发,部分动物出现多发性肿瘤,以雌性多见(见表 1)。

### 2.2 良性肿瘤病理类型及其发生率

#### 2.2.1 雄性大鼠的良性肿瘤病理类型及其发生率

雄性大鼠以垂体腺瘤最多见(19.30%),其次是睾丸间质细胞瘤(5.26%)和皮下纤维瘤(5.26%)。垂体腺瘤在解剖时可见垂体肿大,大小约 0.3cm  $\times$  0.4cm  $\times$  0.4cm,可与周围组织完全剥离,有些可见局部出血;患垂体腺瘤的动物多表现为体重持续减低直至死亡。睾丸间质细胞瘤在解剖时可见睾丸肿大,少数为缩小或大小无明显改变,呈浅紫色或深紫色,内可见白色斑块或斑点,肿大的睾丸多数质地较硬。皮下纤维瘤出现在动物腹部或背部皮下,质地较硬,呈球形,最大的可重达 400 g,肿瘤断面呈结节样或质地均匀、灰白或浅紫红色,后期由于肿瘤过度增长使身体过度消耗,表现为动物逐渐消瘦,有些动物可并发脾脏肿大。除了纤维瘤外,生长在皮下的球形肿瘤还有其他的病理类型,如,纤维腺瘤、脂肪瘤、纤维血管瘤、纤维组织细胞瘤等。其他的良性肿瘤组织有肺腺瘤、甲状腺腺瘤、胰岛细胞瘤、唾液腺腺瘤等(见表 2)。

表 1 Wistar 大鼠自发肿瘤病变发生情况

Tab. 1 Spontaneous neoplastic lesions in the rats

性别(动物数) Sex (Number of rats)	肿瘤发生情况 Occurrence of tumors	发生率/% (动物数) Percentage /% (Number of rats)
雄性(57 只) Male (57 rats)	良性肿瘤 Benign tumors	38.60 (22)
	恶性肿瘤 Malignant tumors	17.54 (10)
	良性 + 恶性 Benign and malignant tumors	49.12 (28)
	单发良性肿瘤 Single benign tumor	26.32 (15)
	多发良性肿瘤 Multiple benign tumors	5.26 (3)
	单发恶性肿瘤 Single malignant tumors	10.53 (6)
	良性肿瘤伴发恶性肿瘤 Benign tumors with malignant tumors	7.02 (4)
	多发恶性肿瘤 Multiple malignant tumors	0.00 (0)
雌性(58 只) Female (58 rats)	良性肿瘤 Benign tumors	50.00 (29)
	恶性肿瘤 Malignant tumors	15.52 (9)
	良性 + 恶性 Benign and malignant tumors	60.34 (35)
	单发良性肿瘤 Single benign tumors	27.59 (16)
	多发良性肿瘤 Multiple benign tumors	17.24 (10)
	单发恶性肿瘤 Single malignant tumors	8.62 (5)
	良性肿瘤伴发恶性肿瘤 Benign tumors with malignant tumors	5.17 (3)
	多发恶性肿瘤 Multiple malignant tumors	1.72 (1)

### 2.2.2 雌性大鼠的良性肿瘤病理类型及其发生率

雌性大鼠以乳腺纤维腺瘤(25.86%)和垂体腺瘤(24.14%)最多见。乳腺纤维腺瘤早期触诊可见乳腺部位的皮下出现直径约 1 cm 大小的结节,质地软,可在皮下滑动,生长较缓慢,一般在半年的时间内可长至 200 g 直径约 5 ~ 15 cm,大的肿瘤可重达二百几十克,有些动物先后长出 2 ~ 3 个乳腺纤维腺瘤,但未见到长出 3 个以上乳腺纤维腺瘤的动物。解剖时,球形或椭圆形肿瘤可与周围组织完全剥离,肿瘤切面呈结节样结构、灰白色。雌性大鼠垂体腺瘤临床表现和大体解剖所见与前述的雄性大鼠基本相同。雌性大鼠其他的良性肿瘤病变有心内膜神经鞘瘤、大脑胶质细胞瘤、胸腺瘤、胰岛细胞瘤、乳腺腺瘤、膀胱移行细胞乳头状瘤、唾液腺腺瘤、脂肪瘤、血管瘤等(见表 3)。

### 2.3 恶性肿瘤病理类型及其发生率

雄性恶性肿瘤主要有鳞状细胞癌、淋巴造血系统肿瘤、肺癌、肾癌、血管肉瘤、纤维肉瘤等(见表 2)。雌性恶性肿瘤主要有腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、子宫平滑肌肉瘤、子宫内膜腺癌、子宫内膜间质肉瘤、淋巴造血系统肿瘤等(见表 3)。有些动物腮部出现肿瘤,刚发现时多为直径约 1 cm 的轻微隆起,可长到直径约 3 ~ 5 cm 球形隆起,后期肿瘤表面溃破、内部坏死,肿瘤压迫一侧眼睛和耳朵、也影响口腔摄食,解剖时肿瘤与周围组织界限不清,经病理检查其多数为鳞状细胞癌和腺癌。发生于内脏器官的

恶性肿瘤多数在动物死亡后才发现,可见恶性肿瘤病变已扩散到周围组织、与周围组织粘连在一起或扩散至全身器官。如,实验中发现肺癌累及到心脏;淋巴造血系统肿瘤一般可见脾脏肿大,病变累及骨髓、脾脏、胸腺、胸骨、肾脏、肾上腺、肺脏、肝脏、脑膜和淋巴结;发生于腹腔壁的恶性纤维组织细胞瘤累及心脏、肺脏、胸腺;发生于腹腔的腺癌转移至肺脏;乳腺癌转移至肺脏。此外,生长在皮下的球形肿瘤也有些属于恶性肿瘤病变,与皮下良性球形肿瘤的临床和大体解剖情况类似,但生长较快、瘤体较大、肿瘤中心部位可见坏死,病变类型为血管肉瘤、纤维肉瘤、鳞状细胞癌,一般并发脾脏肿大,镜下可见脾脏髓外造血增加。

## 3 讨论

本文通过对实验期为 104 周 Wistar 大鼠的自发肿瘤的组织病理学检查结果的详细分析,总结了雄性和雌性大鼠各种自发良性肿瘤病变及其发生率、各种自发恶性肿瘤病变及其发生率,结果显示,雄性动物以垂体腺瘤高发、雌性动物以垂体腺瘤和乳腺纤维腺瘤高发,这些高发的肿瘤均为良性肿瘤;其他的良性肿瘤和恶性肿瘤的发生率都很低,多数不超过 2%。而且,本文还详细介绍了与肿瘤病变相关的临床表现和大体解剖所见,期望可为相关技术人员特别是初次开展大鼠致癌实验的人员提供一些参考和借鉴。

表 2 雄性 Wistar 大鼠自发肿瘤病理类型及发生率(%, n = 57)

Tab. 2 Histological types of spontaneous neoplastic lesions in the male Wistar rats and their incidences

肿瘤病理类型 Histological types	发生率/% (动物数) Percentage /% (Number of rats)
垂体腺瘤 Pituitary adenoma	19.30 (11)
睾丸间质细胞瘤 Testis Leydig cell tumor	5.26 (3)
(皮下)纤维瘤 Subcutaneous fibroma	5.26 (3)
甲状腺腺瘤 Thyroid adenoma	3.51 (2)
胰岛细胞瘤 Islet cell adenoma	1.75 (1)
唾液腺腺瘤 Salivary gland adenoma	1.75 (1)
纤维腺瘤 Fibroadenoma	1.75 (1)
脂肪瘤 Lipoma	1.75 (1)
纤维血管瘤 Angiofibroma	1.75 (1)
纤维组织细胞瘤 Fibrous histiocytoma	1.75 (1)
肺癌* Lung cancer	1.75 (1)
肾细胞癌* Renal cell carcinoma	1.75 (1)
血管肉瘤* Angiosarcoma	1.75 (1)
鳞状细胞癌* Squamous cell carcinoma	7.02 (4)
纤维肉瘤* Fibrosarcoma	1.75 (1)
淋巴造血系统肿瘤* Lymphoid hematopoietic system tumors	3.51 (2)

注:\*, 恶性肿瘤病变。

Note: \*, Malignant neoplastic lesions.

表 3 雌性 Wistar 大鼠自发肿瘤病理类型及发生率(%, n = 58)

Tab. 3 Histological types of spontaneous neoplastic lesions in the female Wistar rats and their incidences

肿瘤病理类型 Histological types	发生率/% (动物数) Percentage /% (Number of rats)
乳腺纤维腺瘤 Breast fibroadenoma	25.86 (15)
垂体腺瘤 Pituitary adenoma	24.14 (14)
乳腺腺瘤 Breast adenoma	3.45 (2)
膀胱移行细胞乳头状瘤 Bladder transitional cell papilloma	3.45 (2)
心内膜神经鞘瘤 Endocardial schwannoma	1.72 (1)
胰岛细胞瘤 Islet cell adenoma	1.72 (1)
大脑胶质细胞瘤 Brain glioma	1.72 (1)
唾液腺腺瘤 Salivary gland adenoma	1.72 (1)
脂肪瘤 Lipoma	1.72 (1)
甲状腺癌* Thyroid cancer	1.72 (1)
子宫平滑肌肉瘤* Uterine leiomyosarcoma	1.72 (1)
子宫内膜腺癌* Endometrial adenocarcinoma	1.72 (1)
子宫内膜间质肉瘤* Endometrial stromal sarcoma	1.72 (1)
乳腺癌* Breast cancer	3.45 (2)
鳞状细胞癌* Squamous cell carcinoma	1.72 (1)
腺癌* adenocarcinoma	5.17 (3)
淋巴造血系统肿瘤* Lymphohematopoietic system tumors	1.72 (1)

注:\*, 恶性肿瘤病变。

Note: \*, Malignant neoplastic lesions.

在进行致癌实验的结果评价时,判定受试物是否具有致癌性需要根据各组的肿瘤发生率、潜伏期和肿瘤多发性等方面进行全面评定。根据肿瘤发生率进行评定时,主要通过统计学显著性检验来评价,如果染毒组的肿瘤发生率高于对照组且具有统计学显著性差异(最好具有剂量-反应关系),则认为致癌实验结果为阳性。有研究表明,当对照组肿瘤自发率分别为 1%、5%、10%、20% 和 30% 时,染毒组肿

瘤发生率应相应为 20%、30%、40%、50% 和 60% 时才有 90% 以上的把握获得阳性结果<sup>[1]</sup>。在每组动物数不变的情况下,如果对照组动物肿瘤(自发性肿瘤)发生率很高,则可降低统计学显著性检验的效率,掩盖受试物所引起的肿瘤病变发生率的增高,干扰对研究结果的准确评价。因此,为了提高致癌实验的敏感性,避免假阴性致癌结果,实验时选择肿瘤自发率低的大鼠品系就很必要。此外,了解所

用大鼠品系的自发肿瘤类型及其发生率,在进行致癌结果判定时也有助于辨别可能出现的某些非常见肿瘤类型。

不同实验室、不同品系大鼠、不同批次大鼠以及不同时间开展的致癌实验,其自发性肿瘤类型及其发生率可存在一定的差异。在其他的 Wistar 大鼠致癌实验中<sup>[2-5]</sup>,乳腺纤维腺瘤和垂体腺瘤也是最高发的肿瘤,一项<sup>[5]</sup>对 1960 只 Wistar 大鼠自发肿瘤的研究表明,雌性大鼠乳腺肿瘤的发生率为 20.1%,这与本文报告的结果基本一致,但该研究中未报道脑垂体肿瘤的情况。此外,SD 大鼠、F344 大鼠和 TR1、TR2 系大鼠自发肿瘤发生率的资料表明,这些品系大鼠的自发肿瘤也以乳腺纤维腺瘤和垂体腺瘤最高发<sup>[6-12]</sup>,这些品系大鼠中以 SD 大鼠的自发肿瘤发生率最高,可高达 70% 多,SD 大鼠自发性乳腺纤维腺瘤和垂体腺瘤的发生率可高达 50% ~ 60% 多,但姚宝玉<sup>[8]</sup>、王捷<sup>[9]</sup>和马国云<sup>[10]</sup>报告的 SD 大鼠的致癌实验中对对照组肿瘤的发生率较低,可能与其分别在实验的 0.5、1、1.5 和 2 年分 4 批解剖,其中四分之三的动物观察期未达到 2 年有关。其他品系大鼠自发肿瘤发生率要低于 SD 大鼠,其乳腺纤维腺瘤和垂体腺瘤的发生率不超过 30%,一般在 10% ~ 20%。

在开展致癌实验时,选择自发肿瘤发生率低的动物品系是动物选择需要考虑的一个重要方面,各实验室应充分了解所选用动物自发肿瘤的背景资料,并注意建立自己实验室自发肿瘤发生率的历史对照值,为正确开展和合理评价致癌实验提供基础。本文报告的 Wistar 大鼠自发肿瘤及其发生率进一

步丰富了现有 SPF 级 Wistar 大鼠自发性肿瘤的数据资料,可为有关技术人员提供一定的参考和借鉴。

#### 参 考 文 献

- [1] 吕秋军. 新药药理学研究方法[M]. 2007; 414-415.
- [2] 田庆伟,李袭丽,商瑞明,等. 富马酸二甲酯慢性毒性与致癌性实验[J]. 致癌·致畸·致突变, 1996,8(6):349-354. 郑春敏,朱清华.
- [3] 31 例 Wistar 大鼠自发性肿瘤的病理形态观察与分析[J]. 北京实验动物科学, 1990,7(4):23-24,15.
- [4] 董辛尧,祝寿芬,阎肖抑,等. 稀土硝酸盐对大鼠的慢性毒性和致癌性研究[J]. 环境与健康杂志,1987,4(5):31-32.
- [5] Satoshi FUKUDA and Haruzo IIDA. Life span and spontaneous tumors incidence of the Wistar Mishima(WM/MsNrs) rat [J]. Exp. Anim., 2003,52(2):173-178.
- [6] Mann SW, Yuschak MM, Amyes SJ, et al. A combined chronic toxicity/carcinogenicity study of sucralose in Sprague-Dawley rats [J]. Food Chem Toxicol, 2000, 38(Suppl 2):S71-89.
- [7] Quast JF. Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats [J]. Toxicol Lett, 2002, 132(3):153-196.
- [8] 姚宝玉,王捷,于峰,等. 乙草胺致癌病理学实验的评价[J]. 卫生毒理学杂志, 2000, 14(4):216-217.
- [9] 王捷,乔良,于峰,等. 克草胺慢性毒性及致癌性联合实验研究[J]. 卫生毒理学杂志, 2001, 15(1):40-41.
- [10] 马国云,董竞武,金耀球,等. 三唑磷农药对大鼠的致癌性实验病理观察[J]. 环境与职业医学, 2007, 24(6):592-595.
- [11] 尹继业,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.
- [12] 林炳水,窦桂荣,王东茂,等. TR1 和 TR2 系大鼠中自发肿瘤观察[J]. 上海实验动物科学,1987, 7(3):131-132.

[收稿日期] 2013-09-23