

NMU 诱发大鼠乳腺癌

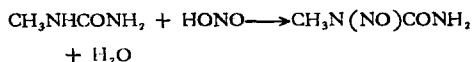
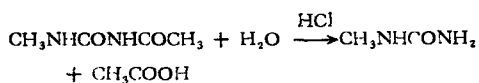
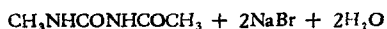
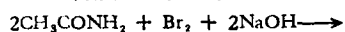
周惠人 叶建南

(上海医科大学生物化学教研室)

我室自 1983 年开始用 N-甲基 N-亚硝酰脲 (NMU) 在 Wister 品系大鼠中诱发得大鼠乳腺癌, 作为动物模型用于肿瘤研究。实践证明, NMU 是较为理想的乳腺癌诱发剂, 合成方法易行, 原料价廉。诱发方法为静脉注射(共三次), 比诱癌剂添加于饲料中对环境的污染轻, 诱发率达 85% 以上。经病理检定为小叶癌及浸润性导管癌, 是人乳腺癌常见的类型。现介绍 NMU 合成及诱癌方法如下:

一、NMU 合成参考 Amstutz 法^[1]改良

NMU 合成反应如下:



称取乙酰胺 59g 溶于 88g 溴中(在 5 升大烧杯中操作, 通风橱中进行), 搅拌, 滴加氢氧化钠水溶液 40g/160ml, 水浴加热至气泡产生, 继续加热 2—3 分钟。冷却后结晶析出, 冰浴中再冷却 1—2 小时, 抽滤、收集结晶, 以少量冰水洗涤, 真空干燥, 得乙酰甲基脲 ($\text{CH}_3\text{NHCONHCOCH}_3$) 约 50g, mp 178—180°C。称取乙酰甲基脲 49g, 与浓盐酸 50ml 混合, 沸水浴加热至溶解, 继续加热 3—4 分钟(总加热时间 8—10 分钟), 以蒸馏水 50ml 稀释, 冷至 10°C, 加入预冷的亚硝酸钠饱和水溶液 (38g 加水 55ml), 搅拌, 在冰浴中

再冷却 10 分钟, 抽滤收集结晶, 冰水洗涤, 真空干燥, 得甲基亚硝酰脲 ($\text{CH}_3\text{N}(\text{NO})\text{CONH}_2$) 浅黄结晶约 34g, mp 123—124°C。避光, 冷藏于干燥器。

二、乳腺癌大鼠模型的建立

诱癌参照 Rose 法^[2]。将 NMU 用 3% 乙酸浸湿后溶于生理盐水 (10mg/ml)。取 50 日龄左右, 体重 145—155g 的 Wister 品系大鼠, 按 5mg/100g 体重的剂量, 尾静脉注射, 每间隔 4 周注射一次, 共三次。多数在 14 周后, 于前胸皮下发生直径 1—3cm 肿块。

三、结果与讨论

用此法诱发肿瘤多数为单个, 也有 2—4 个结节者(图 1 见封二), 少数在膀胱区也发生肿块(经病理鉴定为卵巢腺癌)。肿块界限清楚, 质偏硬, 呈粉红色。切片 HE 染色为典型导管癌(图 2 见封二)。三年来我们一共诱发 4 批乳癌模型, 每批 30—50 只, 共 160 只, 患肿块动物总数达 142 只。每批动物的诱癌率均在 85% 以上, 其中中毒死亡动物按未发生肿瘤者计算。以本模型为实验材料, 用 Scatchard 图定量测定每个乳腺癌细胞膜上运铁蛋白受体数为 10^3 , K_a 为 $5 \times 10^7 \text{ mol/L}$ 。本结果与人乳腺癌培养细胞 MCF-7 的数据一致。

参 考 文 献

- [1] Amstutz, E. D. et al.: *In Organic Syntheses Collective*, 1951; Vol. 2, 261.
- [2] Rose, D. R. et al.: *Cancer Res*, 1980, 40, 235.

[1987年10月19日收到]

吴有光等:《氨基酸的微型双向薄层色谱快速分析》一文的附图

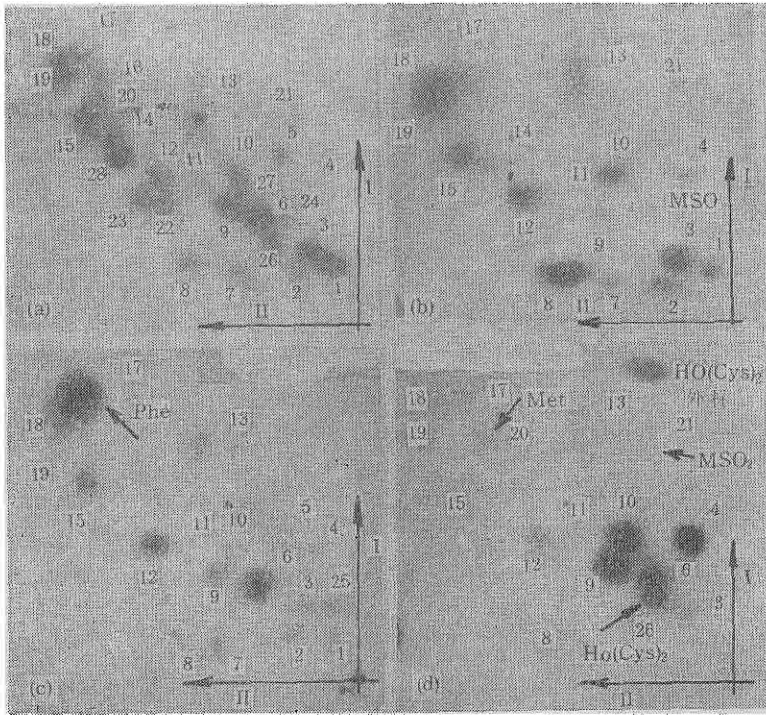


图1 微型薄层膜双向色谱分离氨基酸 (a)标准氨基酸混合液, (b)牛血清清蛋白水解物, (c) PKU 去蛋白质血浆, (d)同型胱氨酸尿症患者新鲜尿液

- | | | | |
|---------|---------|-----------|--------------------|
| 1. 胱氨酸 | 8. 谷氨酸 | 15. 缬氨酸 | 22. β -丙氨酸 |
| 2. 精氨酸 | 9. 甘氨酸 | 16. 色氨酸 | 23. GABA |
| 3. 赖氨酸 | 10. 丝氨酸 | 17. 苯丙氨酸 | 24. 门冬酰胺 |
| 4. 组氨酸 | 11. 脯氨酸 | 18. 亮氨酸 | 25. 鸟氨酸 |
| 5. 牛磺酸 | 12. 丙氨酸 | 19. 异亮氨酸 | 26. 同型胱氨酸 |
| 6. 谷酰胺 | 13. 苏氨酸 | 20. 甲硫氨酸 | 27. 羟脯氨酸 |
| 7. 门冬氨酸 | 14. 酪氨酸 | 21. 甲硫氨酸砜 | 28. α -氨基丁酸 |
- MSO 甲硫氨酸亚砜

周惠人等:《NMU诱发大鼠乳腺癌》一文的附图

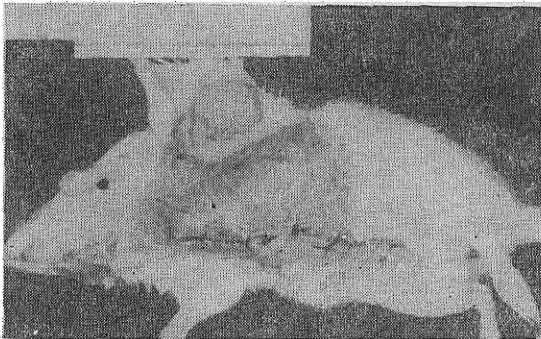


图1 NMU诱发大鼠乳腺癌

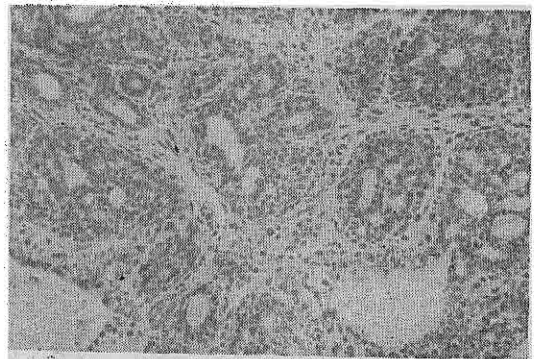


图2 大鼠乳腺癌切片ER染色