



BALB/c 突变卷毛小鼠皮肤组织结构的分析

李晓娟¹, 李 硕², 白冰珂¹, 胡 燕¹, 李 蓓¹, 侯 俊¹, 李瑞生

(1. 解放军第 302 医院实验技术研究保障中心, 北京 100039; 2. 解放军第 302 医院医务部, 北京 100039)

【摘要】 目的 探讨 BALB/c 突变卷毛小鼠的皮肤组织结构与正常 BALB/c 小鼠之间是否存在突变差异。**方法** 选择 10 d、21 d、42 d 和 63 d 四个不同日龄组的 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常 BALB/c 小鼠每组各 10 只, 观察两组小鼠被毛外观差异情况, 取两小块皮肤组织, 直接镜检毛囊结构和皮肤组织病理学检测。**结果** BALB/c 突变卷毛小鼠生长至 10 d 时被毛弯曲, 能够与同日龄的正常小鼠加以鉴别。镜检观察 21 d、42 d 和 63 d 的 BALB/c 突变卷毛小鼠毛囊中毛发根数明显少于正常小鼠, 被毛稀疏且毛发卷曲明显。皮肤组织病理学检测结果显示四个不同日龄组的 BALB/c 突变卷毛小鼠的毛囊数均显著少于正常小鼠。63 d 的 BALB/c 突变卷毛小鼠处于生长期的毛囊中可见毛发弯曲的现象。**结论** BALB/c 突变卷毛小鼠的毛囊和皮肤组织结构与正常小鼠存在明显差异, 说明其皮肤组织结构也发生了改变, 这为今后研究突变卷毛小鼠的突变基因和模型应用提供了理论参考。

【关键词】 BALB/c 小鼠; 突变; 卷毛; 皮肤结构

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 04-0047-04

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2014. 004. 011

Histological analysis of the skin in BALB/c mutant mice with curly hair

LI Xiao-juan¹, LI Shuo², BAI Bing-ke¹, HU Yan¹, LI Bei¹, HOU Jun¹, LI Rui-sheng¹

(1. Experimental Research Support Center, 2. Medical Department, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

【Abstract】 Objective To investigate if there are differences in the skin tissue structure between BALB/c mutant mice with curly hair and normal BALB/c mice. **Methods** 10-d, 21-d, 42-d and 63-d old groups of BALB/c mutant curly mice and normal BALB/c mice were used in this study, 10 mice in each group. The gross appearance of the mice were observed. Hair follicle and skin structure were examined and compared by histopathology. **Results** Clothing hair of the BALB/c mutant curly mice became bent at 10 day after birth, and could be distinguished from normal mice of the same age. Histological observation showed that the number of hair follicles and hair roots of BALB/c mutant curly mice was significantly less than that of normal mice, and the sparse coat and hair curling characteristics were obviously kept to 21 d, 42 d and 63 d of age. Histopathological examination revealed that the number of hair follicles in the mice in the four age groups of BALB/c mutant curly mice was also significantly less than that of normal mice. At 63 days of age, bending curly hair growing in hair follicles were visible in the BALB/c mutant curly mice. **Conclusion** Hair follicles and the skin tissue structure in the BALB/c mutant curly mice and normal mice showed distinct differences. These results demonstrate that the skin structure of mutant mice is also changed, which can provide a theoretical reference for future research on the mouse curly hair mutant gene and model application.

【Key words】 BALB/c mouse; Mutant curl; Curly hair; Skin structure

[作者简介] 李晓娟(1980-), 女, 硕士, E-mail: sxily55@163.com; 李硕(1982-), 女, 硕士研究生, E-mail: llss690@126.com。

[通讯作者] 李瑞生(1969-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事实验动物模型研究, E-mail: lrsheng@sohu.com; 侯俊(1973-), 女, 博士, 副主任技师, E-mail: houjun5757@sina.com。

突变系小鼠由于遗传基因突变所导致的表型特征多种多样,有的表现在器官异常,如突变的白内障小鼠眼球呈白内障病变^[1];有的则体现在外观体征变异,如突变的 BALB/c 无毛小鼠则没有被毛^[2]。而本实验室发现培育的突变系卷毛小鼠则表现为被毛卷曲,这种被毛异常改变可能是由于碱基突变所导致的,为了探讨突变后小鼠的皮肤和毛囊结构是否也发生了变异。本实验利用不同日龄的 BALB/c 突变卷毛小鼠,对其皮肤和毛囊结构进行病理学检测,并与正常 BALB/c 小鼠进行对比分析,以期了解突变小鼠的皮肤组织和毛囊结构与正常 BALB/c 小鼠是否存在差异,这种差异性的变化对于今后研究卷毛小鼠突变基因与皮肤组织结构的关系以及研发应用突变卷毛小鼠动物模型提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选择出生后 10 d、21 d、42 d 和 63 d 的 BALB/c 突变卷毛小鼠各 10 只,雄性,由解放军第 302 医院动物实验室近交培育的突变小鼠,实验动物使用许可证【SYXK(军)2012-0010】;选择出生后 10 d、21 d、42 d 和 63 d 的正常 BALB/c 小鼠各 10 只,雄性,来源于军事医学科学院实验动物中心,生产许可证【SCXK(军)2012-0004】。

1.2 试剂与饲料

甲醛(批号:1210122,西陇化工股份有限公司);生理盐水(批号:130520405,石家庄四药有限公司);小鼠饲料由军事医学科学院实验动物中心饲料室提供,生产许可证【SCXK(军)2012-0003】。

1.3 动物被毛特征观察

繁殖小鼠均饲养在本实验室的 SPF 级屏障环境中,自由饮水,采食正常维持鼠料。小鼠在繁殖培育过程中,每天观察同日龄 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常 BALB/c 小鼠被毛生长发育情况,记录不同日龄的两组小鼠被毛的生长特点,对比分析其被毛生长发育的差异。

1.4 皮肤组织病理学检测

选择 10 d、21 d、42 d 和 63 d 的两组所有小鼠,将背部被毛剃除,各取两小块皮肤组织,一小块置于干净玻璃片直接光镜镜检,另一小块皮肤置于 10% 甲醛溶液中固定,然后采用常规脱水、石蜡包埋、切片和 HE 染色等方法进行病理组织学检测,在

光学显微镜下对不同日龄组小鼠的皮肤组织形态学进行对比观察,拍照分析。

2 结果

2.1 BALB/c 突变卷毛小鼠被毛外观的分析

BALB/c 突变卷毛小鼠出生后 7~8 d 时小鼠体表长出一层薄薄的被毛,可观察到 BALB/c 突变卷毛小鼠的被毛有微微弯曲的趋势,到 10 d 时能够完全看出被毛出现弯曲的状态,与同日龄的正常 BALB/c 小鼠相比可清晰地鉴别(图 1);21 d 时 BALB/c 突变卷毛小鼠被毛向四周不规则散在排列,呈波浪状卷曲,被毛明显较正常 BALB/c 小鼠稀疏;而正常 BALB/c 小鼠的被毛整齐,毛发浓密,以一定角度平行于身体表面,两者外观差异非常明显(图 2)。



注:左侧:突变卷毛小鼠;右侧:
正常 BALB/c 小鼠

图 1 两组 10 日龄小鼠的外观特征对比

Fig. 1 Comparison of the gross appearance of 10-day old mutant (right) and normal (left) mice.



注:左侧:正常 BALB/c 小鼠;右侧:突
变卷毛小鼠

图 2 两组 21 日龄小鼠外观特征对比

Fig. 2 Comparison of the gross appearance of 21-day old mutant (right) and normal (left) mice.

2.2 BALB/c 突变卷毛小鼠毛囊外观的分析

光镜下对 10 d、21 d、42 d 和 63 d 小鼠皮肤直接观察结果显示: BALB/c 突变卷毛小鼠毛囊中毛

发根数明显较正常小鼠少,被毛稀疏且毛发卷曲明显,毛发中间为实心,外层多呈螺旋状。而正常 BALB/c 小鼠毛囊中的毛发密集,被毛丰富且呈竖直形,毛发外层光滑,呈中空状。两组小鼠之间的毛发密集程度的差异较为明显。

2.3 BALB/c 突变卷毛小鼠皮肤组织病理学分析

光镜下 10 d 龄 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常小鼠皮肤均由表皮、真皮构成。突变卷毛小鼠可见稀疏散落的小上皮芽状毛囊,而正常小鼠的毛囊数量多,浓密紧凑(图 3 A 和 E)。21 d 和 42 d 龄 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常小鼠均可见清晰地毛囊,可见毛囊已有生长的被毛,突变卷毛小鼠的毛囊排列散乱,数量稀少(图 3 B 和 C);正常小鼠毛囊排列相对整齐,数量较多(图 3 F 和 G)。63d 龄 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常小鼠均可见处于生长期的毛囊,胚芽向下生长,部分包绕毛乳头。突变卷毛小鼠的毛囊数较少,且出现毛发弯曲的现象(图 3 D),正常小鼠的毛囊数较多,以一定角度平行倾斜,排列整齐(图 3 H)(图 3 见彩插 4)。

3 讨论

小鼠的自发突变是在小鼠培育繁殖过程中自然发生的变异,是获得新的遗传变异和基因功能的重要途径^[3]。其中卷毛突变是一种被毛和胡须发生弯曲的突变,这些突变小鼠能够为研究毛发的发育、组织分化和生长调节提供有价值的动物模型^[4]。对于 BALB/c 突变卷毛小鼠的体长、尾长和一些部分脏器系数等指标也进行了相关的初步探讨,其结果发现存在一定的差异^[5]。国外 Stanwood 等^[6]和 Sibilis 等^[7]报道 wave-1 和 wave-2 分别是转化生长因子(TGF- α)基因缺失和表皮生长因子受体基因(EGFR)的点突变造成动物出现卷毛现象,Kuramoto 等^[8]与 Johnson 等^[9]报道 swl 和 Cub 均为隐性突变基因也可致被毛稀疏或全裸。而国内章金涛等^[10]研究的豫医无毛小鼠是 hr 基因突变造成角质层和毛囊发生了变化;刘星等^[11]研究的 BALB/c 突变无毛小鼠是由 Uncv 基因突变造成毛球和毛髓不发达现象。上述研究均表明基因的突变造成皮肤组织与毛囊发生变化从而引起表型毛发的改变,但国内至今还未见有关突变卷毛小鼠皮肤组织学的报道。

因此,本实验对 4 组不同日龄的 BALB/c 突变卷毛小鼠与正常 BALB/c 小鼠的被毛、皮肤外观及

皮肤组织病理学进行对比分析发现: BALB/c 突变卷毛小鼠生长到 10 d 时被毛弯曲很明显,已能够与正常小鼠明显区别。随着生长发育其被毛向四周不规则散在排列,呈波浪状卷曲,被毛明显较正常 BALB/c 小鼠稀疏,触须和腿部的被毛也呈现出略微弯曲的形状。皮肤光镜和病理学结果同样显示: 4 组不同日龄 BALB/c 突变卷毛小鼠的毛发和毛囊数均显著少于正常 BALB/c 小鼠,而毛囊是公认的毛发形成和生长的发生地^[12],因此可推断毛囊数量少是造成 BALB/c 突变卷毛小鼠毛发稀疏的主要原因。而 63 d 龄 BALB/c 突变卷毛小鼠和正常小鼠均可见处于生长期的毛囊,但 BALB/c 突变卷毛小鼠可见毛发弯曲的现象,此结果提示卷毛小鼠的毛发从毛囊长出后即出现卷曲的趋势,由此可推断 BALB/c 突变卷毛小鼠的突变基因可能影响了毛囊的发育而导致突变小鼠出现了毛囊数量减少和毛发卷曲的现象。此结果与朱奎成等^[13]研究毛发和毛囊的形成分化受基因调控的结果基本相一致。而对于本实验室所发现培育的 BALB/c 突变卷毛小鼠是由于基因突变还是毛囊发育不全所造成的卷毛还有待进一步深入研究确定。

综上所述, BALB/c 突变卷毛小鼠的外观、皮肤组织及毛囊数均与正常 BALB/c 小鼠存在显著地差异,提示突变基因对小鼠的皮肤组织和毛囊的发育周期均产生一定的影响。此结果为进一步研究突变基因的定位提供了理论依据,同时也为 BALB/c 突变卷毛小鼠模型应用于皮肤疾病机理研究、药物筛选与评价等方面奠定了坚实的理论基础。

参考文献:

- [1] 赵丽亚, 鲍世民, 赵国际, 等. 小鼠白内障基因突变方式、分布及基因定位 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(2): 62-66.
- [2] 李爱学, 孙兆增, 尚世臣, 等. Uncv 无毛小鼠无毛基因的分子克隆及序列分析 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19: 107-110.
- [3] 李彦红, 刘颖, 黄澜, 等. KM 突变小鼠慢性炎症性皮肤病的免疫学改变 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(2): 54-58.
- [4] Sundberg JP, Lloyd E. Mouse mutation as animal models and biomedical tools for dermatological research [J]. Invest Dermatol, 1996, 106: 368-376.
- [5] 李晓娟, 张巧云, 李蓓. BALB/c 突变卷毛小鼠部分生长发育指标初探 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(11): 36-39.
- [6] Stanwood GD, Levitt P. Waved-1 mutant mice are hypersensitive to the locomotor actions of cocaine [J]. Synapse, 2007, 61(4): 259-262.

- [7] Sibilia M, Wagner B, Hoebertz A, et al. Mice humanized for the EGF receptor display hypomorphic phenotypes in skin, bone and heart [J]. *Development*, 2003, 130:4515.
- [8] Kuramoto T, Morimura T, Nomoto G, et al. Sparse and wavy hair: a new model for hypoplasia of hair follicle [J]. *J Hered*, 2005, 96(4):339-345.
- [9] Johnson KR, Lane PW, Cook SA, et al. Curly bare (cub), a new mouse mutation of chromosome 11 causing skin and hair abnormalities, and a modifier gene (mcub) on chromosome 5 [J]. *Genomics*, 2003, 81(1):6-14.
- [10] 章金涛, 方盛国, 王纯耀, 等. 无毛同类系小鼠皮肤形态及扫描电镜观察 [J]. *中国兽医学报*, 2005, 25(4):406-408.
- [11] 刘星, 刘洪英, 杨西, 等. BALB/c 突变无毛小鼠皮肤特点的研究 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 1999, 13(2):65-67.
- [12] 朱奎成, 章金涛, 王纯耀, 等. 豫医无毛小鼠皮肤透射电镜观察 [J]. *四川动物*, 2011, 30(2):268-270.
- [13] 朱奎成, 章金涛, 杜春燕. 豫医无毛小鼠皮肤组织细胞凋亡及神经细胞黏附分子检测 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2008, 43(4):761-763.
- [修回日期] 2014-02-12