

# 星空现象在肿瘤中的病理意义

赵文杰, 秦川\*

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫计委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, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京 100021)

**【摘要】** “星空现象”是巨噬细胞吞噬细胞残存和核碎片后而产生的一种病理组织学现象,也是机体淋巴组织和淋巴瘤中一个独特的组织学特征。本文对“星空现象”的发展史、发生机制、病理生理和临床特征做一总结和综述。希望对建立淋巴肿瘤动物模型以及放疗药物对患肿瘤动物在临床肿的研究、药物治疗剂量的选择有一定帮助和参考意义。

**【关键词】** 星空现象;淋巴瘤;动物模型;巨噬细胞

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 07-0118-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 07. 021

## Pathological significance of the starry sky pattern in tumors

ZHAO Wenjie, QIN Chuan\*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China (NHFPCC); Key Laboratory of Human Diseases Animal Model, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

**【Abstract】** The starry sky pattern is a distinctive histological feature in lymphoid tissue and lymphoma. The cytoplasm of these histiocytes typically contains cellular remnants. Here, this review discusses the historical, pathophysiological and pathophysiological research of the starry sky pattern, which may contribute to establishment of a lymphoma animal model, development of radiation and drug therapies, and determination of doses.

**【Key words】** starry sky pattern; lymphoma; animal models; macrophage

“星空现象”的起源是未知的,其命名是根据印象派画家梵高的作品《星空》得来。在 HE 染色中,“星”代表的是吞噬凋亡/死亡的细胞碎片的巨噬细胞,胞质丰富,呈苍白色;“空”代表的是淋巴细胞或肿瘤细胞,核圆形、蓝染,胞浆少,这些巨噬细胞散在分布于造血淋巴瘤或免疫器官中。生理情况下,“星空现象”主要见于淋巴造血组织的生发中心,副

皮质区偶见但不明显,在套区或脾脏边缘区则不易发现。近几年来,“星空现象”在淋巴瘤即伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)中已有相关报道<sup>[1-2]</sup>,但其发展史、发生机制、病理生理和临床特征研究甚少。

【作者简介】赵文杰(1990—),女,初级技师,研究方向:毒性病理。E-mail: hnndwenjiezhao@163.com

【通信作者】秦川(1959—),女,教授,博士生导师,研究方向:病理与病理生理学。E-mail: chuanqin@vip.sina.com

## 1 发展史

“星空现象”在一世纪之前就已经被描述,1884 年, Flemming 等<sup>[3]</sup>发现淋巴结生发中心大部分淋巴细胞核碎裂,有丝分裂相丰富。随后, Hellman<sup>[4]</sup>报道淋巴结生发中心核碎裂的产生可能与感染过程或外来刺激有关。1922 年, Heiberg<sup>[5]</sup>指出如果含有细胞碎片的巨噬细胞均匀分布于生发中心中,则说明淋巴细胞受到损坏。随后, Ehrlich<sup>[6]</sup>通过皮下注射低毒性葡萄球菌感染家兔,发现局部淋巴结及血液中淋巴细胞增多,提出生发中心可以抵抗传染病或毒素的侵袭。Bartfel 等人<sup>[7]</sup>取类风湿性关节炎与系统性红斑狼疮患者外周血进行细胞培养,发现淋巴细胞呈玫瑰状排列在巨噬细胞周围,结果表明淋巴细胞增生有可能与抗原刺激有关。尽管“星空现象”这一术语没有使用,从以上的研究基础上可见,早期已经观察到包含组织碎片的巨噬细胞均匀分布于正常和反应性淋巴生发中心。直到 20 世纪中叶,“星空现象”这一术语才出现在文献中。

“星空现象”这一术语在 1957 年的一次病理学研讨会上被记录,该会讨论了一例发生于 17 岁男性患者的颌骨伯基特淋巴瘤。在该肿瘤内可见分散的巨噬细胞吞噬死亡的肿瘤细胞残存的碎片。1958 年, Gall 和 Rappaport<sup>[8]</sup>描述了一部分低分化淋巴瘤,该肿瘤细胞有丝分裂丰富,散在的巨噬细胞胞质苍白,细胞体积较大,与淋巴结反应性增生的生发中心的现象一致, Gall 和 Rappaport<sup>[8]</sup>指出,“星空现象”这一术语可以用于反应性淋巴结增生的生发中心和淋巴瘤中。星空现象的产生可能是宿主对外来刺激及肿瘤的一种防御。O'Conor<sup>[9]</sup>对 106 例淋巴瘤即伯基特淋巴瘤进行总结,第一次使用术语“易染体巨噬细胞”描述了伯基特淋巴瘤,吞噬细胞碎片的巨噬细胞散在分布于淋巴结生发中心,巨噬细胞因严重肿胀或者肿瘤迅速增长及细胞分解,胞质呈苍白色。这些巨噬细胞可能由于肿瘤迅速增长和伴随细胞破裂的结果而产生的。但是,巨噬细胞的起源未知,有可能起源于淋巴瘤细胞或非肿瘤的间质细胞。

## 2 发生机制

关于“星空现象”的发生机制是未知的,生理情况下,在淋巴造血组织中,为什么“星空现象”主要发生于生发中心暗区?要从淋巴结中 B 细胞分化

发育说起。来源于套区初始 B 细胞在外源物质刺激下,迁移到生发中心增殖,形成中心母细胞。生发中心暗区的中心母细胞,经历着免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 可变区的变异生物学变化,从而增加免疫球蛋白基因的多样性,继而产生高达百万种含有不同免疫球蛋白基因序列的克隆进行储备。最后,中心母细胞迁移到生发中心明区,与滤泡树突细胞和滤泡辅助 T 细胞相遇。这时, B 细胞需要循环归巢到生发中心的暗区继续增殖和变异或者分化为中心母细胞。生发中心的 B 细胞表面 Ig 与和抗原良好互动的膜型免疫球蛋白 (即 B 细胞受体) 结合从而存活,高亲和性 B 细胞也经历着 Ig 重链类转化,受滤泡辅助 T 细胞和滤泡树突状细胞刺激帮助,最后形成记忆 B 细胞或浆细胞。一些 B 细胞,由于产生的免疫球蛋白亲和力低不能与相应抗原特异性结合,因而缺乏 B 细胞受体这一生存信号,进而发生细胞凋亡/死亡,继而巨噬细胞吞噬,在生发中心形成“星空现象”。

细胞凋亡可由各种刺激引起,凋亡细胞通过释放“找我”信号到微环境中被巨噬细胞识别并清除,凋亡细胞的细胞膜脂类、蛋白质和糖类或血源性分子都可作为引诱巨噬细胞的信号。除此之外还包括血卵磷脂、趋化因子 (CX3CL1)、ATP 和 UDP<sup>[10-13]</sup>。在微环境中一旦凋亡细胞被识别,巨噬细胞启动“吃我”配体吞噬凋亡的细胞,“吃我”配体主要存在细胞膜表面的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS)<sup>[14]</sup>。在机体中,吞噬作用时刻发生,它与生理性细胞凋亡在同一个速度发生。为了避免组织发生炎症、继发性坏死或自我耐受,细胞碎片的消化和处理必须迅速。可是,怎样保证巨噬细胞的数量足够? Smith 等<sup>[15]</sup>报道,巨噬细胞的数量可以通过辅助 T 细胞的数量被调整<sup>[15]</sup>,从而可以抑制前列腺素介导的炎症。在凋亡细胞周围炎症细胞的减少,除了与巨噬细胞吞噬外还与抗炎细胞因子 (TGF $\beta$  和 IL-10) 的释放有关<sup>[11]</sup>。凋亡细胞的存在抑制了脂多糖诱导的炎症细胞因子如 TNF、IL-1 和 IL-12 的产生<sup>[16]</sup>。当凋亡的细胞不能被立即清除,细胞膜破裂继而损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 分子释放,最后被组织巨噬细胞和滤泡树突细胞识别。由 DAMP 分子引起的炎症反应与致病菌相似。来自凋亡细胞吸引组织巨噬细胞的这些信号主要是抗炎因子信号,而致病菌引起的信号主要通过 toll 样或 Fc 受

体介导<sup>[10]</sup>。虽然免疫选择在生发中心非常重要,但是其他机制可能也决定着细胞凋亡。据报道,细胞凋亡可以抗病毒<sup>[17]</sup>,同样也可防御病毒自身的免疫。由于一直暴露于抗原和淋巴细胞的克隆一直扩充,持续高病毒载量感染的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)也可以出现“星空现象”。

### 3 病理生理和临床特征

#### 3.1 星空现象与伯基特淋巴瘤

Burkitt 淋巴瘤(BL)是一种高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,主要来源于 B 淋巴细胞。BL 分为三种临床亚型:地方型、散发型和免疫相关型<sup>[1]</sup>。Burkitt 淋巴瘤的瘤细胞的大小和形态一致,主要由小无裂细胞组成。瘤细胞胞界不清,胞质少,核圆或卵圆形,核仁明显,核有丝分裂相常见。瘤细胞死亡/凋亡速度快,被成熟的巨噬细胞吞噬,这些含有吞噬碎片和包涵体样颗粒的巨细胞淡染,均匀地散布于瘤细胞之间呈现所谓的“星空现象”图像,“星空现象”是伯基特淋巴瘤的一个特征性形态学表现。Fujita 等<sup>[18]</sup>认为 Burkitt 淋巴瘤中“星空现象”明显与 EBV 病毒感染肿瘤细胞裂解阶段有关。然而,这一发现并没有解决“星空现象”在肿瘤的存在机制,通常不被认为与病毒感染有关<sup>[18]</sup>。瘤细胞膜表面表达 IgM、单型轻链,及 B 细胞相关抗原(如 CD19、CD20、CD22、CD79a),GC 标记(如 CD10 和 Bcl-6)。LCA(CD45)、CD71、HLA-DR、CD43 和 TCL-1. 25<sup>[19]</sup>表达呈阳性,T 细胞相关抗原(CD2、CD3、CD5、CD7)、CD23、CD44、CD138、MUM1/IRF4、TdT Bcl-2 呈阴性,不表达 Bcl-2。表达 CD10 和 Bcl-6 说明肿瘤细胞起源于生发中心,近 100% 的细胞呈 Ki-67 阳性。

瘤细胞表面存在 Ig 重链、轻链重排,具有 Ig 基因自体突变。几乎所有 BL 患者在染色体 8q24 处存在 MYC 易位,MYC 断裂-重排是 Burkitt 淋巴瘤标志性的特征。最常见的是通过 8 号染色体与 14 号染色体间易位,使得 8 号染色体上的 MYC 基因或其相邻区域与 14 号染色体的免疫球蛋白重链融合而被活化。MYC 功能失调,促使细胞增殖,MYC 还能激活靶基因,特别是与凋亡有关的基因,因此 Burkitt 淋巴瘤是人类肿瘤中增殖速度最快的肿瘤。由于 Burkitt 淋巴瘤缺乏抗凋亡 Bcl-2 蛋白,它也是凋亡速度最快的一种肿瘤。即处于高速的增殖/凋亡循

环,产生的凋亡碎片不断地被吞噬,最终形成广泛的“星空现象”。

#### 3.2 星空现象与弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的淋巴瘤,成年人易发,占全球非霍奇金淋巴瘤的 30% ~ 40%。DLBCL 的分类在临床、免疫表型和基因水平上高度异质。流行病学研究表明,DLBCL 的病因由多因素造成,促使 DLBCL 形成最主要的因素是基础免疫缺陷和自身免疫性疾病,在这些肿瘤中 EBV 呈阳性<sup>[20]</sup>。DLBCL 瘤细胞体积大、有较丰富的细胞浆,核圆型或卵圆型,核仁明显,偶有核分裂象。DLBCL 表达 B 细胞相关抗原(CD20<sup>+</sup>、CD45<sup>+</sup>、CD79a<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>)和 Ki-67。“星空现象”占 DLBCL 病例的 5% ~ 10%<sup>[21]</sup>,主要发生于淋巴结或淋巴结外,在生发中心 B 细胞型,活化 B 细胞型中也可见。大约 5% ~ 15% DLBCL 患者携带 MYC 易位基因。在免疫活性患者中,90% 原发性中枢神经系统淋巴瘤是弥漫大 B 细胞淋巴瘤<sup>[22]</sup>,其组织学特征为肿瘤细胞易沿着血管分布,“星空现象”和坏死明显<sup>[23]</sup>。它和 Burkitt 淋巴瘤一样,是增殖与凋亡的综合反应。有研究者对中国西南地区老年人 EB 病毒弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特点及预后进行分析,发现具有“星空现象”和 Bcl-2 阳性者预后更差<sup>[2]</sup>。

#### 3.3 星空现象与其他淋巴瘤

“星空现象”易出现在高增殖、高凋亡的肿瘤中,如非特定型淋巴瘤、“双打击”或“三打击”淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤(PL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、ALK 阳性(ALK<sup>+</sup>)淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)和 T-淋巴细胞白血病/淋巴瘤(T-LBL)。这些肿瘤共同的特征是染色体片段的位置易发生改变即易位。HGBL 瘤细胞表面 B 细胞免疫表型、生发中心 B 细胞(GCB)免疫表型、Bcl-2 和/或 MYC 呈阳性,Ig 呈阴性。此肿瘤增殖率高达 90% 以上。在染色体 8q24 处经常出现 MYC 易位/重排。“双打击”或“三打击”淋巴瘤,具有 MYC、Bcl-2 和/或 Bcl-6 基因重排/易位<sup>[24]</sup>。瘤细胞表面 CD10 和/或 Bcl-6、GCB 免疫表型阳性,其中 MYC 和 Bcl-2 过量表达。在浆母细胞淋巴瘤有活力区域“星空现象”显著可见,MYC 基因(位于 8q24)重排是 PL 中最先被发现的细胞遗传学异常<sup>[25]</sup>。PL 瘤细胞表面 MUM1/IRF4、CD38、CD79a、CD138、细胞质免疫球蛋白呈阳性,CD19、CD20、CD22、PAX5 呈阴性或弱阳性。间变性大细胞淋巴瘤是 B 细胞家族的大细胞

淋巴瘤的一种,表达 ALK。肿瘤细胞主要表现免疫母细胞型或浆细胞型,通常呈正弦增长的特点。偶见双细胞核,类似里施细胞,吞噬死亡碎片的巨噬细胞散在的分布于肿瘤细胞肿,“星空现象”显著。在(ALK<sup>+</sup>)染色体 2p23 处存在 *ALK* 基因重排,1 染色体 7q23 处网格蛋白基因重排<sup>[26]</sup>。瘤细胞表面 CD138、VS38、MUM1/IRF4 和 BLIMP 呈阳性,CD19、CD20、CD22、CD79a、CD30 和 EMA 呈阴性。套细胞淋巴瘤(MCL)瘤细胞呈弥散性、结节性或套状形式分布,淋巴瘤细胞小,具有成熟的染色质。约 75% 的病例出现胞浆呈嗜酸性上皮样组织细胞,也称“粉红组织细胞”,“星空现象”不明显。研究报道,在 MCL t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC 发生易位重排病例中,“星空现象”显著可见<sup>[27]</sup>。MCL 瘤细胞表面 CD5、CD43 呈阳性,CD23 呈阴性。T-淋巴瘤细胞白血病/淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤一样,“星空现象”显著可见。其肿瘤多处染色体片段发生易位/重排:*MYC* (8q24)、*TAL1* (1q33)、*TAL2* (19p13)、*LYL* (9q32)、*BHLHBI* (21q22)、*LMO1* (11p13)、*LMO2* (11p15)、*HOX11* (10q24)、*LCK* (1p34) 和 *TANI* (9q34.3),具有高增殖率<sup>[28]</sup>。瘤细胞表面 CD13、CD33、Ki-67 呈阳性。

#### 4 小结和展望

在正常的免疫器官淋巴结或脾的生发中心中,“星空现象”形成的机制主要取决于免疫球蛋白亲和力和信号的强弱。当缺乏 B 细胞受体这一信号时,B 细胞发生凋亡/死亡,进而被巨噬细胞吞噬。在此阶段 B 细胞的抗凋亡蛋白表达很低,如 Bcl-2。因此,在诊断过程中可以用 Bcl-2 识别正常/肿瘤性的生发中心结构。那么淋巴瘤中“星空现象”的形成与什么有关呢? 大约 90% Burkitt 淋巴瘤患者的 *MYC* 基因发生 t(8;14) 染色体间易位而活化<sup>[29]</sup>,而 Burkitt 淋巴瘤中,*MYC* 基因断裂-重排是其最为标志性的特征。Burkitt 淋巴瘤是凋亡速度最快的肿瘤之一,其 Ki-67 蛋白指数高达 100%,一直处于高速增殖/凋亡循环,产生的凋亡碎片不断被吞噬,最终形成广泛的“星空现象”。*MYC* 基因重排也可发生在高级别淋巴瘤、非特定型“双打击”或“三打击”淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤,虽然不如 Burkitt 淋巴瘤广泛,也能观察到局灶性“星空现象”。虽然在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中“星空现象”不常见,但携带 *MYC* 易位/重排 DLBCL 患者中常见“星空现象”<sup>[21]</sup>。海雷

变异型的套细胞淋巴瘤携带 t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC 基因,所以这类肿瘤中“星空现象”明显,但经典型的套细胞淋巴瘤“星空现象”不常见<sup>[27]</sup>。*MYC* 基因在淋巴瘤的形成中起着重要作用。*MYC* 基因易位/重排控制细胞生长和增殖,并诱发细胞凋亡,凋亡的肿瘤细胞被巨噬细胞吞噬,形成“星空现象”。综上,星空现象可能与 *MYC* 基因重排存在一定的联系,其发生机制有待于进一步研究。

作为淋巴瘤的一种组织学表现,“星空现象”除具有一定的诊断参考价值外,还有什么临床意义呢? Oels 等病理学家<sup>[30]</sup>从 1952 年—1964 年收集了 185 例淋巴瘤患者进行了分析,结果发现“星空现象”显著的患者没有一个存活率超过 5 年。“星空现象”作为肿瘤的一种组织学表现,与肿瘤的预后存在一定的联系。Diamandopoulos 等<sup>[31]</sup>的诊断案例中 60 例(60/602)网状细胞肉瘤发生核碎裂的吞噬现象及“星空现象”,对这些患者的预后结果调查发现,仅有 2 例患者存活,58 例患者死亡,存活时间为 6 ~ 8 个月。有研究者对中国西南地区老年人 EB 病毒弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特点及预后进行分析,发现具有“星空现象”的患者预后更差<sup>[2]</sup>。“星空现象”也见于皮肤肉瘤,结果发现不存在此现象的患者寿命可达 5 年,而具有“星空现象”的患者生命只有 30 个月<sup>[32]</sup>。由此可见“星空现象”与肿瘤的预后存在紧密的联系,多数学者认为肿瘤的预后不良与 *c-myc* 基因重排有关,*c-myc* 基因位于染色体 8q24,是一种可易位基因,在伯基特淋巴瘤中常常出现 *c-myc* 基因位点与 Ig 基因位点的易位,即 *c-myc* 易位到 Ig 位点的高活性转录区,从而组成高转录性的重排基因,启动 *c-myc* 转录,使 *c-myc* 表达增强,促进细胞恶变,最后导致肿瘤的发生。*c-myc* 基因重排也可发生在高级别淋巴瘤、非特定型“双打击”或“三打击”淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤。*c-myc* 基因高表达使 *c-myc* 蛋白表达增强,激活 *c-myc* 蛋白促进肿瘤细胞从 G<sub>0</sub> 期到 S 期转化的功能,导致大量的 G<sub>0</sub> 期肿瘤细胞提前进入增殖期。有研究报道显示,*c-myc* 基因重排表达阳性 DLBCL 患者发生预后不良的风险约为 *c-myc* 基因未发生重排患者的 2 倍<sup>[33]</sup>。

淋巴瘤为发生于淋巴造血系统的免疫系统恶性肿瘤,其发生与机体免疫状况有着密切关系。建立相应的动物模型是淋巴瘤研究的重要方法。淋巴瘤动物模型有自发性淋巴瘤模型<sup>[34]</sup>、诱发性淋巴

瘤模型<sup>[35]</sup>和移植性淋巴瘤模型和转基因动物模型。构建相关动物模型是进行药物筛选、临床治疗的重要手段。以上讨论可知,淋巴瘤中“星空现象”的出现与 *c-myc* 基因重排有关,在淋巴瘤动物模型中,一旦出现“星空现象”,那么可能考虑到肿瘤的预后不良。“星空现象”作为肿瘤预后的组织学表现与放疗、化疗的关系等有待于进一步研究<sup>[36]</sup>。

本文针对造血系统淋巴瘤“星空现象”的发展史、机制及病理生理进行描述,希望对淋巴瘤动物研究模型的建立以及放疗药物对患肿瘤动物在临床的研究、药物剂量的选择及预后等提供一定的帮助。

#### 参考文献:

[1] 于晨,高彦荣. Burkitt 淋巴瘤的诊断和治疗进展 [J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(5): 317-319.

[2] 叶云霞,张文霞,李甘地,等. 中国西南地区老年人 EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特点及预后分析 [J]. 四川大学学报, 2014, 45(4): 652-657.

[3] Flemming W, Archiv F, Mikro SK, et al. Studien über Regeneration der Gewebe [Studies about regeneration of tissue] [J]. Archiv für mikroskopische Anatomie, 1884, 24(1): 50-91.

[4] Hellman T. Die normale Menge des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen in verschiedenen postfetalen Altern [Normal proliferative alterations of post-fetal normal lymphoid tissues] [J]. Uppsala Lak Forenings Forh, 1914, 19: 1-408.

[5] Heiberg KA. Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes [The morphology and function of lymphoid germinal centers] [J]. Virchows Archiv, 1922, 240(1): 301-307.

[6] Ehrlich W. Studies of the lymphatic tissue; III. Experimental studies of the relation of the lymphatic tissue to the number of lymphocytes in the blood in subcutaneous infection with staphylococci [J]. J Exp Med, 1929, 49(3): 347-360.

[7] Bartfeld H, Juliar JF. “Immunological organisation” and activity of human peripheral white-blood-cell cultures [J]. Lancet, 1964, 2(7363): 767-769.

[8] Gall EA, Rappaport H. Seminar on diseases of lymph nodes and spleen [C]. Edited by JR McDonald. Proceedings of 23rd Seminar, American Society of Clinical Pathology, 1958.

[9] O’Conor GT. Malignant lymphoma in African children. II. A pathological entity [J]. Cancer, 1961, 14(2): 270-283.

[10] Ravichandran KS. Beginnings of a good apoptotic meal; the find-me and eat-me signaling pathways [J]. Immunity, 2011, 35(4): 445-455.

[11] Ravichandran KS, Lorenz U. Engulfment of apoptotic cells; signals for a good meal [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 7(12): 964-974.

[12] Truman LA, Ford CA, Pasikowska M, et al. CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis [J]. Blood, 2008, 112(13): 5026-5036.

[13] Lauber K, Bohn E, Krober SM, et al. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal [J]. Cell, 2003, 113(6): 717-730.

[14] Henson PM, Hume DA. Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis [J]. Trends Immunol, 2006, 27(5): 244-250.

[15] Smith JP, Burton GF, Tew JG, et al. Tingible body macrophages in regulation of germinal center reactions [J]. Clin Dev Immunol, 1998, 6(3-4): 285-294.

[16] Pallai A, Kiss B, Vereb G, et al. Transmembrane TNF- $\alpha$  reverse signaling inhibits lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine formation in macrophages by inducing TGF- $\beta$ ; therapeutic implications [J]. J Immunol, 2016, 196(3): 1146-1157.

[17] Koyama AH, Fukumori T, Fujita M, et al. Physiological significance of apoptosis in animal virus infection [J]. Microbes Infect, 2000, 2(9): 1111-1117.

[18] Fujita S, Buziba N, Kumatori A, et al. Early stage of Epstein-Barr virus lytic infection leading to the “starry sky” pattern formation in endemic Burkitt lymphoma [J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(5): 549-552.

[19] Harris NL, Horning SJ. Burkitt’s lymphoma—the message from microarrays [J]. New Engl J Med, 2006, 354(23): 2495-2498.

[20] Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014, 2014(48): 15-25.

[21] Chuang SS, Ye H, Du MQ, et al. Histopathology and immunohistochemistry in distinguishing Burkitt lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma with very high proliferation index and with or without a starry-sky pattern; a comparative study with EBER and FISH [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(4): 558-564.

[22] Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin’s lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989 [J]. Cancer, 1994, 74(4): 1383-1397.

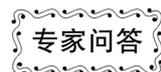
[23] Sorger K. Reticulum cell sarcoma of the central nervous system [J]. Can Med Assoc J, 1963, 89(10): 503-507.

[24] Li S, Desai P, Lin P, et al. MYC/Bcl-6 double-hit lymphoma (DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis [J]. Histopathology, 2016, 68(7): 1090-1098.

[25] Dawson MA, Schwarzer AP, McLean C, et al. AIDS-related plasmablastic lymphoma of the oral cavity associated with an

- IGH/MYC translocation—treatment with autologous stem cell transplantation in a patient with severe haemophilia-A [J]. *Haematologica*, 2007, 92(1): e11–e12.
- [26] Sakamoto K, Nakasone H, Togashi Y, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern [J]. *Int J Hemato*, 2016, 103(4): 399–408.
- [27] Hao S, Sanger W, Onciu M, et al. Mantle cell lymphoma with 8q24 chromosomal abnormalities: a report of 5 cases with blastoid features [J]. *Mod Pathol*, 2003, 15(12): 1266–1272.
- [28] You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED, et al. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(3): 411–422.
- [29] Said J, Lones M, Yea S. Burkitt lymphoma and MYC: What else is new? [J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(3): 160–165.
- [30] Oels HC, Harrison EG Jr, Kiely JM. Lymphoblastic lymphoma with histiocytic phagocytosis (“starry sky” appearance) in adults. Guide to prognosis [J]. *Cancer*, 1968, 21(3): 368–375.
- [31] Diamandopoulos GT, Smith EB. Phagocytosis in reticulum cell sarcoma [J]. *Cancer*, 1964, 17: 329–337.
- [32] Smith KJ, Lupton GP, Skelton HG, et al. Cutaneous angiosarcomas with a starry-sky pattern [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1997, 121(9): 980–984.
- [33] 王晓江, 林贤东, 何银珠, 等. c-myc 基因重排对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后影响的 Meta 分析 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25(1): 61–64.
- [34] 叶祥林, 郑振峰, 李吉庆. 裸鼠自发淋巴瘤生物特性和病理形态观察 [J]. *中国实验动物学杂志*, 1992, 2(1–2): 4–7.
- [35] 袁彦平. 3-甲基胆蒽和 X 线辐射诱发小鼠 T 细胞淋巴瘤的实验研究 [J]. *中国实验动物学杂志*, 1995, 5(1): 1–4.
- [36] Loghavi S, Alayed K, Aladily TN, et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 65.

[收稿日期]2018-01-02



**问:**常用的基因修饰大小鼠有哪几大类,构建的方法如何?

**答:**常用的基因修饰大小鼠可以分为以下 5 大类,构建的方法如下:

(1)全身敲除大小鼠:目前主要采用基因编辑工具(如 TALENs、CRISPR/Cas9)造成基因移码突变,或删除一段 DNA 片段来实现全身敲除基因大小鼠。

(2)条件性敲除大小鼠:通常利用基因条件性表达体系(如 Cre/loxP)来实现,具体需要两种小鼠进行交配;a. 带有两个 loxP 位点的小鼠;b. 组织特异性表达 Cre 的小鼠。两种小鼠交配后繁育的子代中可实现特定组织或器官中基因敲除。

(3)点突变敲除大小鼠:利用基因编辑工具,如 CRISPR/Cas9 造成 DNA 双链断裂,引入含有点突变的 dsDNA 和 ssDNA,进而通过同源重组,实现基因的定点突变。

(4)转基因大小鼠:通常采用 DNA 原核显微注射将外源 DNA 插入到大小鼠的基因组中实现转基因大小鼠构建。

(5)基因定点敲入大小鼠:将外源基因定点插入到 ROSA26 或 Hipp11 位点,实现外源基因稳定表达。或在基因特定位点,如内源基因启动子后敲入外源目的基因实现基因定点敲入。

(感谢 上海市公共卫生临床中心 周晓辉研究员、李顺博士、李峰博士 的解答)