

食管鳞癌动物模型的研究进展

黄裔腾, 殷秀凯, 钟雪云, 张灏

■背景资料

建立和应用真实模拟人类疾病的模式动物, 从整体水平动态地揭示肿瘤发生机制, 从而寻找防治对策和开发治疗新药, 是成功开展转化医学研究的关键。

黄裔腾, 殷秀凯, 张灏, 汕头大学医学院肿瘤研究中心 广东省汕头市 515041

钟雪云, 暨南大学医学院病理学教研室 广东省广州市 510632

张灏, 汕头大学医学院附属肿瘤医院中西医结合科 广东省汕头市 515041

国家自然科学基金资助项目, No. 81071736, No. 30973508
教育部高等学校博士点专项基金资助项目, No. 20104402110005

广东省高等学校人才引进资金资助项目, No. [2009]109

汕头市科技计划重点基金资助项目, No. [2009]387

作者贡献分布: 本文综述由黄裔腾与殷秀凯完成; 钟雪云与张灏审核。

通讯作者: 张灏, 教授, 515041, 广东省汕头市新陵路22号, 汕头大学医学院肿瘤研究中心. haozhang@stu.edu.cn
电话: 0754-88900406

收稿日期: 2011-03-22 修回日期: 2011-05-09

接受日期: 2011-05-17 在线出版日期: 2011-06-08

Advances in rodent models of human esophageal squamous cell carcinoma

Yi-Teng Huang, Xiu-Kai Yin, Xue-Yun Zhong, Hao Zhang

Yi-Teng Huang, Xiu-Kai Yin, Hao Zhang, Cancer Research Center, Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Xue-Yun Zhong, Department of Pathology, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Hao Zhang, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81071736, 30973508; the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (RFDP), No. 20104402110005; and the Special Fund for University Talents of Guangdong Province, China, No. [2009]109; and the Key Science and Technology Project of Shantou, No. [2009]387

Correspondence to: Professor Hao Zhang, Cancer Research Center, Shantou University Medical College, 22 Xinling Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. haozhang@stu.edu.cn

Received: 2011-03-22 Revised: 2011-05-09

Accepted: 2011-05-17 Published online: 2011-06-08

Abstract

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is a common form of malignant disease. Appropriate animal models recapitulating human cancers, which are powerful not only for the elucidation of *in vivo* process and relevant

mechanisms of the diseases but also for the evaluation of efficacy and safety of new drugs and management concepts, are critical for the success of translational research. In this context, compared with other malignancies, the present situation for human ESCC that novel discoveries for either diagnostic markers or therapeutic targets as well as the clinical application are out of step (laggard) is largely attributed to the lack of suitable *in vivo* animal model for this human disease. This article provides an overview of the currently available animal models established for human ESCC, encompassing chemically induced and genetically engineered rodents. Genetically engineered mice coupling induction with 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) are discussed in more detail.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Genetically engineered mice; 4-nitroquinoline-1-oxide; Transformation

Huang YT, Yin XK, Zhong XY, Zhang H. Advances in rodent models of human esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(16): 1704-1710

摘要

建立和应用真实模拟人类疾病的动物模型, 从整体水平动态地揭示肿瘤发生机制, 从而寻找防治对策和开发治疗新药, 是成功开展转化医学研究的关键。食管癌是最高发的恶性肿瘤之一。由于相关活体动物模型研究和开发的相对滞后, 对于食管鳞癌的病因、发病机制和相关分子通路缺乏全面系统深入的认识, 直接导致无法有针对性地进行早期分子诊断标志物和有效药物靶点的开发和转化, 严重影响早期诊断和治疗预后。合适的动物模型是改变这一现状的关键。本文就食管鳞癌动物模型的种类、构建和应用方面作一综述, 并着重介绍了4-硝基喹啉-氧化物(4NQO)化学致癌结合基因工程的小鼠模型。

关键词: 食管鳞状细胞癌; 基因工程小鼠; 4-硝基喹啉-氧化物; 转化

黄裔腾, 殷秀凯, 钟雪云, 张灏. 食管鳞癌动物模型的研究进

■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

展. 世界华人消化杂志 2011; 19(16): 1704-1710
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1704.asp>

0 引言

食管癌是最常见的8大恶性肿瘤之一^[1], 由于早期症状不明显, 大多数食管癌患者确诊时已经是中晚期, 预后极差, 目前我国食管癌患者总体5年生存率只有20%-30%, 其死亡率高居恶性肿瘤的第4位(15.26/105)^[2]. 同时, 食管癌在世界范围内具有明显的地区分布差异性^[1], 而中国是最主要的高发区, 发病率和病死率均居世界之首, 其中超过95%系食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC).

鉴于食管鳞癌发生的地域性, 西方发病率低, 相对于其他肿瘤, 国际上对ESCC的研究相对滞后. 目前尚无特异的分子诊断标志物和特效药物, 个体化治疗更基本上是空白. 治疗后较低的5年生存率也正反映了目前ESCC在临床诊断和治疗应用方面缺乏有效手段. 造成这一现状的主要原因之一是真实模拟人类食管鳞癌的动物模型的研究开发的相对不足^[3].

众所周知, 肿瘤的发生是一个涉及多信号通路、多基因调节以及多种细胞间相互作用的动态过程^[4]. 目前针对ESCC的研究多数局限于体外细胞培养和临床标本检测水平^[5,6]. 而这两种研究体系还不足以真实地阐明ESCC的发病机制. 其一, 体外细胞培养不能模拟体内复杂的多细胞、多信号调节过程, 而且永生化细胞株往往具有不同于体内原发肿瘤的基因表达谱和表型特征; 其二, 临床标本检测由于伦理等问题, 往往只能采集晚期肿瘤标本, 仅能反映标本采集时间点的终末状态, 由于缺乏发病前后序列时间点的对照, 难以动态反映整个疾病的发生发展过程.

由于上述研究体系在时间和空间上的局限性, 不能在整体水平真实地反应人体疾病, 导致对ESCC的病因及相应的发病机制、分子机制等仍缺乏系统深入的认识也难于找到有针对性的诊断标志物和治疗靶标, 从而影响了诊断和治疗, 造成了医疗资源的巨大损耗和病死率高的现状. 而在动物整体水平建立真实模拟人类疾病的疾病模型, 对理解疾病发生发展至关重要, 是基因在体功能分析、疾病发病机制探讨、药物新靶点发现及临床前药效学评价等生物医学研究的必要条件, 成功开展ESCC动物模型是转化医学研究的关键. 现就ESCC方面有关

动物模型构建与应用的现状综述如下, 其中强调我们正在开展的4-硝基喹啉-氧化物(4-nitro-quinoline-1-oxide, 4-NQO)化学致癌结合基因工程小鼠的重要价值.

1 异种移植瘤模型

1981年首次报道^[7]在裸鼠体内成功建立了食管癌的移植瘤模型. 应用此模型可以对食管癌组织或者细胞株进行倍增时间、侵袭转移能力等多种表型特性的鉴定, 同时对基因、信号通路等相关机制进行研究, 最主要的应用是进行相关抗肿瘤药物的体内试验, 如Rahadiani等^[8]证明了PCAF(p300/CBP-associated factor)的抑癌效应及其在ESCC发生过程中的作用.

不可否认, 免疫缺陷鼠异种移植瘤模型是目前应用最广泛的模型^[9]. 尽管如此, 移植瘤模型存在一些局限性^[10]. 比如, 移植瘤模型只是对瘤性组织或具有成瘤性的细胞株的生物学特性进行评估, 而无法模拟肿瘤成瘤前的一系列基因突变的积累过程, 所以, 该模型还远不能满足阐明肿瘤发生发展的相关机制的要求. 另外, 皮下移植瘤的生长明显不同于临床实际的肿瘤生长模式, 如倍增时间缩短、脉管系统较有序、坏死较少, 且皮下移植瘤较少发生浸润和转移. 最后, 因为异种移植瘤模型小鼠免疫耐受, 这种模型对于研究依赖于宿主免疫系统或者需要宿主种特异性免疫效应的治疗方法无能为力. 居于以上原因, 移植瘤模型在某种程度上并不属于严格的整体动物模型^[11].

2 化学致癌模型

很早就明确多种环境致癌因素可以诱发食管癌的发生, 这也是造成食管癌发病率地区分布不均的主要原因之一. 通过化学致动物成瘤实验证实了多种食管癌的化学致癌原, 并成功应用于建立食管癌化学致癌模型, 现就几种常用的食管癌化学诱导模型做分类介绍.

2.1 亚硝胺致癌模型

2.1.1 甲基苄基亚硝胺: 甲基苄基亚硝胺(N-nitrosomethylbenzylamine, NMBA)对大鼠食管具有特殊的亲和性, 其诱导癌变主要在食管, 可能与食管富有相关中间代谢酶有关. 在致癌原处理不到15 wk即可观察到肿瘤生成, 20 wk时有67%的大鼠可以发现浸润性癌^[12]. 本实验的优点在于乳头状瘤和癌可在较短时间内诱导形成, 其病理形态的改变与人食管鳞癌的发生顺序相平

■ 研发前沿

由于相关活体模式动物研究和开发的相对滞后, 对于食管鳞癌的病因、发病机制和相关分子通路缺乏全面系统深入的认识, 直接导致无法有针对性地早期分子诊断标志物和有效药物靶点的开发和转化, 严重影响早期诊断和治疗预后. 合适的动物模型是改变这一现状的关键.

■相关报道

Frese和Tuveson在Nat Rev Cancer中专题综述指出要最大化地利用小鼠肿瘤模型。

行,同时,在模型中观察到早期出现了Cyclin D1和Cyclin E的过表达,同时伴有 $p53$ 抑癌基因的突变.这些变化和临床标本的观察结果相符合,说明本模型非常好地模拟了食管癌的发生过程.另外,NMBA毒性较小,因此本模型是研究食管癌及癌前病变的较好模型.Fong等^[13]很早就应用这一模型证实了锌缺乏在口腔食管癌发生过程中具有重要的作用.同时,其他学者应用这一模型验证了一批化学预防药物的作用和机制,如异硫氰酸盐、鞣花酸、舒林酸、延胡索酸以及二烯丙基硫醚(diallyl sulfide, DAS)等显示了对NMBA诱导肿瘤中的抑制作用,而芳香-类视黄醇、硒等的抑癌作用则未能在该模型中得到验证^[14-17].虽然NMBA在大鼠模型中的食管癌诱导成功率非常高,但在小鼠中则未能同样有效地诱发食管癌,而只是更多地诱导食管胃交界和前胃的瘤变^[18].

2.1.2 对甲基戊基亚硝胺:对甲基戊基亚硝胺(Methyl-n-amyl nitrosamine/N-Amyl-N-dimethylnitrosamine, MNAN/AMN)是另一种常见的应用于诱发大鼠食管癌模型的亚硝胺类化合物.与NMBA相类似,MNAN也具有较好的器官特异性(虽然在某些品系中会诱导肺癌和鼻咽癌),同时具有癌变诱导成功率高,诱导速度快的特点.对Wistar大鼠按每周12.5-25 mg/kg剂量连续12 wk腹腔注射后,食管鳞状上皮乳头状瘤诱导率为85%-100%,ESCC诱导率为40%-65%,大鼠平均生存期为25-31 wk,相关指标与NMBA相当^[19].同样的,其病理形态的改变也与人食管鳞癌的发生顺序相平行,在诱导出鳞状上皮细胞乳头状瘤和癌的同时经常伴有癌前病变(过度增生和不典型增生).Chen等^[20]对MNAN的体内代谢进行的一系列研究提示了体内细胞色素P450同工酶及其他代谢酶的差异等与MNAN致癌的器官特异性以及对不同种属致癌性差异有关.

通过MNAN致食管癌模型,Mirvish等^[21]应用一些食物成分进行协同致癌实验,证实了儿茶酚、咸丰草等可能存在弱致癌作用.虽然如此,仍未见MNAN在野生型小鼠中成功诱导食管癌模型的相关报道.有研究表明MNAN可以在Swiss小鼠中诱导肺腺癌和食管乳头瘤,但未见食管癌诱导^[22].这一缺陷无疑限制了MNAN和NMBA两种致癌原利用小鼠丰富的转基因库建立食管癌转基因模型.

2.2 4-NQO 4-NQO是一种水溶性的喹啉衍生物,

一开始主要应用于口腔癌模型的构建和研究,2004年Tang等^[23]首次报道了4-NQO小鼠食管鳞癌的诱导模型且致癌率非常高.在构建4-NQO食管鳞癌模型的过程中,一般是将4-NQO溶解在饮用水中进行喂养.4-NQO作用后诱发的口腔-食管鳞癌模型显示了多级非典型增生、癌前病变和癌性病变等.检测模型中与口腔-食管鳞癌形成相关的分子标志物的表达-如角蛋白K1、K14、P16以及表皮生长因子等的结果显示4-NQO诱导的小鼠口腔-食管鳞癌癌变过程中形态学和病理学特点与人口腔-食管癌类似^[23].另外,4-NQO处理后,鼠口腔食管上皮没有立即表现出肉眼可见的形态学异常或炎症反应,需一段时间后才出现肿瘤性病变,这表明这一模型可以避免观察到的癌前病变是暂时性的,排除致癌原清除后复原的可能性.老鼠舌部及食管在4-NQO处理一定时间后发生的癌前和癌性病变,大多是遗传突变累积到一定程度的结果.病变随着4-NQO处理时间的推移而逐步进展,从增生、不典型增生、乳头状瘤到浸润癌.同时,4-NQO在食管主要是诱导鳞状细胞癌,而不是腺癌.这些结果表明,这一小鼠模型对于研究口腔和食管的鳞状上皮癌都是非常有用的模型.

以上的3种常用致癌原,在构建食管鳞癌模型都具有很高的诱发效率,同时具有强的组织器官特异性,现就3种致癌原各自特点总结于表1.而4-NQO诱导食管鳞癌模型的成功构建改变了前述只有亚硝酸盐诱导大鼠模型的现状,使我们获得了通用的小鼠模型.与其他动物模型相比,小鼠模型有着明显的优势^[11],因为小鼠模型有着多种转基因和基因敲除品系可供研究,同时,小鼠繁殖生长周期短,更便于大规模开展实验.

3 基因工程模型

化学致癌模型为食管癌提供了研究外在环境因素的必要模型,而肿瘤的发生还有体内多种基因改变进行性积累及其与环境因素相互作用的因素,因此我们需要进一步明确特定分子事件在食管癌发生发展各阶段的空间时序和相应作用,这就需要应用到基因敲入/敲除技术构建基因工程动物,从而找出关键靶标,设计相应靶向治疗药物或者相应的治疗策略,并进一步验证药物疗效,开发出有效的临床用药.

口腔-食管癌发生的典型组织病理学改变顺序包括组织增生,轻度到重度非典型增生,原位癌,最后发展成浸润性癌.临床病理检测显示,

表 1 食管鳞癌化学诱导模型中不同致癌原的比较

致癌原	构模方法	致癌机制	主要诱导部位: 病变类型	已构建模型 动物种系	ESCC应用 优劣比较	参考文献
NMBA	sc, DW	烷化DNA	食管: 乳头状瘤、 癌前病变和癌	F344、SD、BD VI大鼠、兔等	癌诱变率高; 病理变化 相似度高; 对小鼠诱导 作用弱(倾向于前胃和 食管胃交界瘤)	[12,14,24]
MNAN	ip, po, sc, DW	中间代谢物 致癌	食管、肺、鼻腔: 乳头状瘤、癌前 病变和癌	MRC-Wistar、 Donryu、F344、 SD 大鼠、仓鼠等	癌诱变率高; 病理变化 相似度高; 对小鼠诱导 作用弱	[19,21,25]
4-NQO	DW	G→T; 生成活性 氧使DNA突变 或断裂	口腔、食管: 乳头状 瘤、癌前病变和 浸润癌	小鼠(CBA, C57BL/6)	癌诱变率高; 病理变化 相似度高; 丰富的转 基因小鼠库供研究	[3,23,26]

ip: 腹腔注射; po: 口服; sc: 皮下注射; DW: 饮水法.

一些遗传学的事件往往伴随着这些改变而发生, 包括由p16INK4A、cyclin D1、Cdk4、pRb通路改变或者抑癌基因p53的突变造成G₁细胞周期节点的失控, 其他抑癌基因失活以及原癌基因如EGFR的活化等^[27,28]. 基于这些结果, 为了探讨这些遗传学变化在食管癌发生以及恶化过程中的作用, 近年来构建了一些相应的基因工程鼠并进行了相关机制研究.

3.1 Cyclin D1转基因鼠 Cyclin D1过表达是食管鳞癌临床标本最常见的遗传变异事件^[29], 各种化学诱导模型中也能观察到相同变化. 更重要的是, 在癌前病变组织中发现了Cyclin D1的核内富集现象, 提示Cyclin D1的变化是一种癌形成过程中的早期事件. 因此, Cyclin D1究竟发挥什么作用引起了关注, 1997年首次报道了用EB病毒ED-L2启动子成功构建食管鳞状上皮特异高表达Cyclin D1的转基因鼠^[30], 虽然没有观察到肿瘤发生, 但是Cyclin D1过表达还是导致了口腔和食管的非典型增生, 这是明确的癌前病变. 在这种Cyclin D1过表达小鼠中, 还观察到其他遗传改变, 包括EGFR和P53的表达上调, 后者提示可能有P53突变. 应用此转基因鼠进行NMBA处理, 证实Cyclin D1高表达加剧NMBA诱导的食管鳞状上皮的异型增生和细胞增殖. 另外, Cyclin D1过表达小鼠如果给予贫锌饲料喂养会使小鼠对NMBA诱导的致癌作用更为敏感^[31]. 这种处理使得Cyclin D1过表达小鼠发生浸润性食管鳞状细胞癌. 这表明遗传变异叠加多种环境因素的共同作用更易导致侵袭性口腔食管癌的发生.

虽然这一小鼠模型可以解答一些问题, 但

是高表达Cyclin D1未能全面反映致癌物诱导的人口腔食管鳞癌发生的多级遗传学改变过程.

3.2 p53基因工程鼠 除Cyclin D1外, 大多数口腔-ESCC及其癌前组织中也能发现P53的突变^[27,28], 提示P53在食管鳞癌发生中的重要作用. 最早构建的相关基因工程小鼠已经表明高表达突变p53癌基因会导致肺、骨、淋巴等组织器官的肿瘤发生^[32]. 但是单独P53失活难以直接在小鼠导致上皮细胞癌的发生. 然而, Artandi等^[33]研究端粒酶RNA缺失(Terc-null)、P53变异小鼠发生上皮细胞癌的结果显示了端粒动力、节点反应与癌变的复杂关系. 端粒生物学的差异可能是导致P53在人和小鼠癌发生过程中作用有所不同的原因^[34]. 结合前述的化学诱变剂, Shirai等^[35]在2002年利用MNAN致癌模型显示了p53基因敲除后小鼠食管癌诱导率剧增, 同样, Zhang等^[36]应用P53显性负相突变(P53Val135/WT)转基因鼠发现4-NQO诱导口腔-食管癌的发生概率和速率明显增大, 以上模型均重现了p53基因突变在食管癌发生中的作用, 并应用基因芯片技术对其上下游信号通路也进行了比较, 以期发现关键的通路和靶点.

3.3 Cyclin D1过表达结合P53失活 2002年应用建立的口腔-食管上皮细胞特异高表达Cyclin D1(L2D1+)转基因鼠和p53基因敲除小鼠进行杂交配种^[37]. Cyclin D1转基因鼠和p53基因敲除小鼠进行交叉配种, 传代出L2D1⁺/p53^{+/+}和 L2D1⁺/p53^{-/-}基因型小鼠及其他同窝对照小鼠. L2D1⁺/p53^{+/+}和L2D1⁺/p53^{-/-}鼠最早在5-6月龄就可以观察到口腔食管鳞状上皮重度非典型增生甚至原

■创新盘点
本文就食管鳞癌动物模型的种类、构建和应用方面作一综述, 并着重介绍了4-NQO化学致癌结合基因工程的小鼠模型. 通过充分利用小鼠转基因库, 结合化学诱导模型, 综合采用多种方法构建各种动物模型, 成功模拟食管鳞癌各个过程将是今后继续努力的方向.

■应用要点

通过对食管鳞癌动物模型的相关进展加以综述, 希望能为迫切需要了解该领域进展和寄予应用本模型的研究人员提供一篇短文, 以便大家可以在较短时间内了解本专题的最新研究动态并交流。

位癌的组织学改变。由于有致死性的系统性淋巴瘤和肉瘤发生, $p53^{-/-}$ 和 $L2D1^{+}/p53^{-/-}$ 小鼠的生存分析期不超过5 mo。 $L2D1^{+}/p53^{-/-}$ 则在12月龄时观察到口腔(舌前部、后部及颊部黏膜)和食管(上段和下段)肿瘤样病变, 且侵入黏膜下层、肌层和血管。通过免疫组织化学(广谱细胞角蛋白染色)证实大约25%的小鼠有淋巴结转移。

另外, $L2D1^{+}/p53^{-/-}$ 进展为侵袭性口腔上皮细胞癌过程中未发现存留的 $p53$ 等位基因的丢失。除了存留的 $p53$ 等位基因发生突变的可能外, 另外一种可能是野生型P53虽然仍存在肿瘤组织中, 但其表达浓度降低足以促使小鼠恶性肿瘤的形成^[38]。

尽管Cyclin D1/pRb和P53通路的失活是口腔-食管癌发展所必经的, 但其他遗传学的改变可能也是必要的, 虽然相关模型中并不涉及p16INK4a或p19ARF基因的缺失或者p16INK4a启动子高度甲基化^[3]。Opitz等^[3,37]的研究结果表明不需要P16失活, 单独表达Cyclin D1就可以阻断pRb通路。

3.4 多种基因工程鼠在验证锌缺乏作用通路中的应用 已知锌缺乏在口腔食管癌发生过程中具有重要的作用, Fong等^[13]很早就应用NMBA致食管癌模型建立了锌缺乏的动物模型, 并很好地再现人肿瘤特点。在大鼠的食管和舌头, 锌缺乏导致细胞增殖、基因表达发生变化、促使肿瘤发生。补锌可以逆转异常的基因表达和过度增殖, 抑制肿瘤的发生^[39]。在基因工程小鼠中, 锌缺乏结合抑癌基因Trp53缺陷^[31,40], 或者癌基因Cyclin D1的高表达^[41]抑或COX-2的敲除^[42,43], 在低剂量化学致癌原诱导下就可导致舌、前胃迅速发生肿瘤且进展更快。更进一步的全基因组DNA扫描或者表达谱分析发现在大鼠食管上皮细胞中, 锌调节促炎症因子S100A8的表达和调整其和RAGE的作用以及下游NF- κ B/COX-2信号, 从而提供证据证明锌缺乏通过炎症通路导致食管癌发生^[43,44]。

3.5 其他基因工程鼠 c-Ha-ras转基因大鼠(Hras128 rats) 对诱导乳腺癌和膀胱癌易感)诱导食管鳞状细胞乳头状瘤和鳞状细胞癌, 相反的, 对照的野生型大鼠只有小部分发生了良性病变^[45]。全长Bcr1基因敲除使小鼠食管和前胃对于氧化应激和化学致癌(MNAN)更加易感^[46]。另外针对4-NQO是通过损伤DNA导致癌变, 而多聚(ADP-核糖)聚合酶-1[poly(ADP-ribose)polymerase-1, Parp-1]具有修复损伤DNA的功能, 所以Gunji等^[47]

应用Parp-1基因敲除小鼠研究Parp-1缺失是否会增强小鼠对4-NQO的致癌敏感性, 但相关结果未见明显变化, 从而提示4-NQO对DNA的损伤不能通过体内Parp-1进行有效修复。

4 结论

食管鳞癌和其他肿瘤比较, 在某些方面具有某些共性, 同时又有自己的特点。鉴于肿瘤的发生常常是多个靶细胞基因改变与多种环境因素改变进行性积累并相互作用的结果, 同时, ESCC和多数人类疾病一样, 在遗传特性、对环境因子的反应、临床表现及预后方面具有复杂的异质性。因此, 单一的动物模型不可能完全反映疾病的复杂性, 建立和开发用于个体医学研究的模型是我们面临的一个主要问题。所以必须充分利用的小鼠转基因库, 结合4-NQO等化学诱导模型, 综合采用多种方法构建各种食管鳞癌动物模型成功模拟各个过程将是今后继续努力的方向。这些动物模型可以使我们对食管癌进行整体水平的研究, 明确多阶段的肿瘤形成过程中特定的遗传学与环境相互作用, 从而揭示食管癌的发病机制和关键通路, 并据此开发新的药物靶点和分子标志物, 对开展相关的转化医学研究具有十分重要的意义。

5 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 张思维, 雷正龙, 李光琳, 邹小农, 赵平, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2006年肿瘤发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2010; 356-365
- 3 Opitz OG, Quante M, von Werder A, Heeg S, Blum HE. A mouse model of oral-esophageal carcinogenesis. *Onkologie* 2005; 28: 44-48
- 4 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
- 5 Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PARD3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2009; 28: 2910-2918
- 6 Tian Y, Luo A, Cai Y, Su Q, Ding F, Chen H, Liu Z. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010; 285: 7986-7994
- 7 Kitamura M, Suda M, Nishihira T, Watanabe T, Kasai M. Heterotransplantation of human esophageal carcinoma to nude mice. *Tohoku J Exp Med* 1981; 135: 259-264
- 8 Rahadiani N, Ikeda J, Makino T, Tian T, Qiu Y, Mamat S, Wang Y, Doki Y, Aozasa K, Morii E. Tumorigenic role of podoplanin in esophageal squamous-cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1311-1323
- 9 Sausville EA, Burger AM. Contributions of Human

- Tumor Xenografts to Anticancer Drug Development. *Cancer Res* 2006; 66: 3351-3354
- 10 Gura T. CANCER MODELS: Systems for Identifying New Drugs Are Often Faulty. *Science* 1997; 278: 1041-1042
- 11 Frese KK, Tuveson DA. Maximizing mouse cancer models. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 645-658
- 12 Stinson SF, Squire RA, Sporn MB. Pathology of esophageal neoplasms and associated proliferative lesions induced in rats by N-methyl-N-benzyl nitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1471-1475
- 13 Fong LY, Sivak A, Newberne PM. Zinc deficiency and methylbenzyl nitrosamine-induced esophageal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 145-150
- 14 Wargovich MJ, Woods C, Eng VW, Stephens LC, Gray K. Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res* 1988; 48: 6872-6875
- 15 Siglin JC, Barch DH, Stoner GD. Effects of dietary phenethyl isothiocyanate, ellagic acid, sulindac and calcium on the induction and progression of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1101-1106
- 16 Kresty LA, Morse MA, Morgan C, Carlton PS, Lu J, Gupta A, Blackwood M, Stoner GD. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res* 2001; 61: 6112-6119
- 17 Stoner GD, Wang LS, Seguin C, Rocha C, Stoner K, Chiu S, Kinghorn AD. Multiple berry types prevent N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats. *Pharm Res* 2010; 27: 1138-1145
- 18 Jenkins TD, Mueller A, Odze R, Shahsfaei A, Zukerberg LR, Kent R, Stoner GD, Rustgi AK. Cyclin D1 overexpression combined with N-nitrosomethylbenzylamine increases dysplasia and cellular proliferation in murine esophageal squamous epithelium. *Oncogene* 1999; 18: 59-66
- 19 Bulay O, Mirvish SS. Carcinogenesis in rat esophagus by intraperitoneal injection of different doses of methyl-n-aminonitrosamine. *Cancer Res* 1979; 39: 3644-3646
- 20 Chen SC, Wang X, Xu G, Zhou L, Vennerstrom JL, Gonzalez F, Gelboin HV, Mirvish SS. Depentylation of [3H-pentyl]methyl-n-aminonitrosamine by rat esophageal and liver microsomes and by rat and human cytochrome P450 isoforms. *Cancer Res* 1999; 59: 91-98
- 21 Mirvish SS, Salmasi S, Lawson TA, Pour P, Sutherland D. Test of catechol, tannic acid, Bidens pilosa, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-n-aminonitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 1283-1290
- 22 Liu YC, Leu CM, Wong FH, Fong WS, Chen SC, Chang C, Hu CP. Autocrine stimulation by insulin-like growth factor I is involved in the growth, tumorigenicity and chemoresistance of human esophageal carcinoma cells. *J Biomed Sci* 2002; 9: 665-674
- 23 Tang XH, Knudsen B, Bemis D, Tickoo S, Gudas LJ. Oral cavity and esophageal carcinogenesis modeled in carcinogen-treated mice. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 301-313
- 24 Lozano JC, Nakazawa H, Cros MP, Cabral R, Yamasaki H. G- and A mutations in p53 and Ha-ras genes in esophageal papillomas induced by N-nitrosomethylbenzylamine in two strains of rats. *Mol Carcinog* 1994; 9: 33-39
- 25 Mirvish SS, Nickols J, Weisenburger DD, Smyrk T. Carcinogenicity tests of methyl-n-aminonitrosamine (MNAN) administered to newborn and adult rats and hamsters and adult mice and of 2-oxo-MNAN administered to adult rats. *Cancer Lett* 1996; 107: 171-177
- 26 Miyamoto S, Yasui Y, Kim M, Sugie S, Murakami A, Ishigamori-Suzuki R, Tanaka T. A novel rasH2 mouse carcinogenesis model that is highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis is useful for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis* 2008; 29: 418-426
- 27 Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res* 2000; 462: 335-342
- 28 Lin DC, Du XL, Wang MR. Protein alterations in ESCC and clinical implications: a review. *Dis Esophagus* 2009; 22: 9-20
- 29 Jiang W, Kahn SM, Tomita N, Zhang YJ, Lu SH, Weinstein IB. Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2980-2983
- 30 Nakagawa H, Wang TC, Zukerberg L, Odze R, Togawa K, May GH, Wilson J, Rustgi AK. The targeting of the cyclin D1 oncogene by an Epstein-Barr virus promoter in transgenic mice causes dysplasia in the tongue, esophagus and forestomach. *Oncogene* 1997; 14: 1185-1190
- 31 Fong LY, Ishii H, Nguyen VT, Vecchione A, Farber JL, Croce CM, Huebner K. p53 deficiency accelerates induction and progression of esophageal and forestomach tumors in zinc-deficient mice. *Cancer Res* 2003; 63: 186-195
- 32 Lavigne A, Maltby V, Mock D, Rossant J, Pawson T, Bernstein A. High incidence of lung, bone, and lymphoid tumors in transgenic mice overexpressing mutant alleles of the p53 oncogene. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 3982-3991
- 33 Artandi SE, Chang S, Lee SL, Alson S, Gottlieb GJ, Chin L, DePinho RA. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. *Nature* 2000; 406: 641-645
- 34 Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, Greider CW, DePinho RA. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell* 1999; 97: 527-538
- 35 Shirai N, Tsukamoto T, Yamamoto M, Iidaka T, Sakai H, Yanai T, Masegi T, Donehower LA, Tatematsu M. Elevated susceptibility of the p53 knockout mouse esophagus to methyl-N-aminonitrosamine carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1541-1547
- 36 Zhang Z, Wang Y, Yao R, Li J, Lubet RA, You M. p53 Transgenic mice are highly susceptible to 4-nitroquinoline-1-oxide-induced oral cancer. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 401-410
- 37 Opitz OG, Harada H, Suliman Y, Rhoades B, Sharpless NE, Kent R, Kopelovich L, Nakagawa H, Rustgi AK. A mouse model of human oral-esophageal cancer. *J Clin Invest* 2002; 110: 761-769
- 38 Venkatachalam S, Shi YP, Jones SN, Vogel H, Bradley A, Pinkel D, Donehower LA. Retention of wild-type p53 in tumors from p53 heterozygous mice: reduction of p53 dosage can promote cancer formation. *EMBO J* 1998; 17: 4657-4667
- 39 Fong LY, Farber JL, Magee PN. Zinc replenishment reduces esophageal cell proliferation and N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced esophageal

同行评价

本文内容全面, 对开展食管鳞癌的研究有重要的指导意义。

- tumor incidence in zinc-deficient rats. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1591-1596
- 40 Fong LY, Jiang Y, Farber JL. Zinc deficiency potentiates induction and progression of lingual and esophageal tumors in p53-deficient mice. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1489-1496
- 41 Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, Rustgi AK, Huebner K. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 4244-4252
- 42 Fong LY, Zhang L, Jiang Y, Farber JL. Dietary zinc modulation of COX-2 expression and lingual and esophageal carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 40-50
- 43 Wan SG, Taccioli C, Jiang Y, Chen H, Smalley KJ, Huang K, Liu XP, Farber JL, Croce CM, Fong LY. Zinc deficiency activates S100A8 inflammation in the absence of COX-2 and promotes murine oral-esophageal tumor progression. *Int J Cancer* 2010 Sep 20. [Epub ahead of print]
- 44 Taccioli C, Wan SG, Liu CG, Alder H, Volinia S, Farber JL, Croce CM, Fong LY. Zinc replenishment reverses overexpression of the proinflammatory mediator S100A8 and esophageal preneoplasia in the rat. *Gastroenterology* 2009; 136: 953-966
- 45 Asamoto M, Toriyama-Baba H, Ohnishi T, Naito A, Ota T, Ando A, Ochiya T, Tsuda H. Transgenic rats carrying human c-Ha-ras proto-oncogene are highly susceptible to N-nitrosomethylbenzylamine induction of esophageal tumorigenesis. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 744-751
- 46 Cao L, Xu X, Cao LL, Wang RH, Coumoul X, Kim SS, Deng CX. Absence of full-length Brca1 sensitizes mice to oxidative stress and carcinogen-induced tumorigenesis in the esophagus and forestomach. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1401-1407
- 47 Gunji A, Uemura A, Tsutsumi M, Nozaki T, Kusuoka O, Omura K, Suzuki H, Nakagama H, Sugimura T, Masutani M. Parp-1 deficiency does not increase the frequency of tumors in the oral cavity and esophagus of ICR/129Sv mice by 4-nitroquinoline 1-oxide, a carcinogen producing bulky adducts. *Cancer Lett* 2006; 241: 87-92

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology*(*WJG*)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)