

# 胃癌实验模型建立的研究现况

郭凌云, 刘涛, 李玉民

郭凌云, 兰州大学第二临床医学院 甘肃省兰州市 730030  
刘涛, 李玉民, 兰州大学第二医院 甘肃省消化系统肿瘤重点实验室 甘肃省兰州市 730030  
国家自然科学基金资助项目, No. 30870364  
兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助项目, No. lzujbky-2010-207  
兰州大学第二医院院内基金资助项目, No. YJ2010-14  
作者贡献分布: 本文综述由郭凌云和刘涛共同完成; 李玉民审校。  
通讯作者: 李玉民, 教授, 主任医师, 730030, 甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院普外科, 甘肃省消化系统肿瘤重点实验室。  
liymin@lzu.edu.cn  
电话: 0931-8942744 传真: 0931-8942744  
收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21  
接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-09-08

## Animal models of gastric cancer

Ling-Yun Guo, Tao Liu, Yu-Min Li

Ling-Yun Guo, the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China  
Tao Liu, Yu-Min Li, the Second Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, Gansu Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30870364; the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. lzujbky-2010-207; and the Fund of the Second Hospital of Lanzhou University, No. YJ2010-14  
Correspondence to: Yu-Min Li, Professor, Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. liym@lzu.edu.cn  
Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21  
Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-09-08

## Abstract

Gastric cancer is the second most common cause of cancer-related mortality (9.7% of the total) worldwide. Gastric carcinogenesis is a multiple-step process that involves multiple factors, such as bacteria, immune response and host factors. Animal models play a crucial role in the research of the biological behavior, diagnosis and treatment of gastric cancer. In this article we will review current advances in the development of animal models of gastric cancer in terms of microorganism-induced models, chemical carcinogen-induced models, tumor cell implantation, genetically modified models and *in silico* models.

Key Words: Gastric cancer; Animal models; Genetically modified model; *Helicobacter pylori*

Guo LY, Liu T, Li YM. Animal models of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(25): 2609-2614

## 摘要

胃癌死亡率居全球恶性肿瘤第二位, 占癌症总死亡率的9.7%。胃癌的发生是多步骤、多因素的, 诸如致病细菌、宿主遗传因素和免疫应答等。动物模型在研究胃癌生物学行为和临床诊治过程中占有重要地位。本文将分别从微生物原位诱发、化学致癌剂原位诱发、癌细胞定植、转基因模型和计算机模拟五方面重点阐述胃腺癌模型建立的现况。

关键词: 胃癌; 动物模型; 转基因; 幽门螺杆菌

郭凌云, 刘涛, 李玉民. 胃癌实验模型建立的研究现况. 世界华人消化杂志 2011; 19(25): 2609-2614  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2609.asp>

## 0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。众多实验为胃癌临床诊断治疗的研究提供基础依据, 胃癌模型建立无疑是胃癌实验研究的必要前提。自1902年Fibiger发现“肿瘤螺旋体”慢性刺激大鼠可诱发胃癌之, 后学者发现这种生物并非造成肿瘤的主要原因<sup>[2]</sup>, 1970年Satio等<sup>[3]</sup>用N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)诱发胃癌癌前病变, 1997年Lee等<sup>[4]</sup>鉴定幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)悉尼菌株(SS1)能长期定植于小鼠并缓慢诱发胃癌, 至21世纪初转基因动物的运用, 展示了胃癌模型建立研究发展的漫长过程。胃癌模型建立使研究胃癌发病机制、致病机制和诊治方法更加便捷与完善。

## 1 微生物原位诱发

自澳大利亚学者Warren和Marshall发现*H.pylori*至今, *H.pylori*与胃癌的关系虽尚未完全阐明<sup>[5,6]</sup>, 但众多研究证明*H.pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、

## ■背景资料

胃癌实验模型是胃癌基础与临床研究工作中的前提, 目前尚无一种模型可以完全模拟胃癌的发病过程, 因此在特定的实验研究中, 合理选择实验模型是至关重要的。

## ■同行评议者

王振宁, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科; 杜雅菊, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

## ■ 研发前沿

近年来转基因胃癌模型在国内外发展迅速,成为动物实验研究的热点。计算机模拟,为新型研究方式,有待多学科共同研究发展,同时也为医学研究开辟一条新的道路。

表 1 不同菌株、感染动物及诱发时间胃癌发生率对比

年份	<i>H.pylori</i> 菌株	感染动物	诱发时间(wk)	胃癌发生率(%)	文献来源
1998	ATCC-43504	MGs	72	40.0(2/5)	[13]
1998	TN2GF4	MGs	62	37.0(10/27)	[7]
2003	ATCC-43504	MGs	84	18.2(2/11)	[14]
2003	<i>H.pylori</i> 161(临床株)	MGs	84	16.7(1/6)	[14]
2010	SS-1	C57BL/6 mice	72	22.2(2/9)	[15]

黏膜萎缩、肠化生和胃癌组织学变化有明显相关性。Watanabe等<sup>[7]</sup>使用*H.pylori*单因素诱导出蒙古沙鼠(Mongolian gerbils, MGs)胃腺癌,提供了*H.pylori*感染与胃癌发生的直接证据。该模型可以复制与人类相似的致病过程,符合胃癌形成的病理变化过程,不同时段病理学切片基本遵循Correa提出的“*H.pylori*感染-慢性胃炎-萎缩、肠化-异型增生-分化型腺癌”途径<sup>[8]</sup>,可用于研究和探讨胃癌发生过程中病原体、宿主和环境因素的致癌作用。由于菌株<sup>[9]</sup>、实验动物、实验室环境和操作水平等因素,胃癌诱发率不等(表1),但共同点为均可诱发胃腺癌,其他类型胃肿瘤尚未见报道。也有学者<sup>[10,11]</sup>使用少量致癌剂如MNNG间歇灌胃诱发胃癌发生,不仅缩短了造模时间,而且提高了胃癌发生率。其他实验动物如大鼠、悉生猪、悉生狗、非人类灵长动物、猫、雪貂等也可用于*H.pylori*感染模型,但是存在不易定植,来源少,饲养条件要求高,动物庞大,经费昂贵,技术复杂等问题。限于MGs提供来源,有文献报道<sup>[12]</sup>*H.felis*感染C57BL/6可获得胃癌类似发生的病理过程,但*H.felis*不能完全替代*H.pylori*。

## 2 化学致癌剂原位诱发

化学物质诱发胃癌的研究始于20世纪40年代,1967年Sugimura等<sup>[16]</sup>应用N-甲基-N'-基-N-亚硝基胍(MNNG)诱发Wistar大鼠胃腺癌,1977年胡素坤等<sup>[17]</sup>应用甲基胆蒽(MCA)诱发小鼠胃癌。其致癌机制尚未完全阐明,可能与损伤DNA链、引起DNA甲基化、改变细胞核内蛋白结构或抑制DNA聚合酶和核糖核酸酶有关。

2.1 MNNG 亚硝基化合物及其前体物易渗透胃幽门部和胃底黏膜,由于胃对其转化失活能力差,对诱发胃癌具有特异性。国内外常用对MNNG敏感的Wistar大鼠进行研究,长期饮用溶有MNNG的水溶液或用其灌胃可诱导出胃腺癌。这种方法简便,特异性较高,重复性好,因此

用于阐明化学致癌剂与胃癌的关系,评价药物效果,筛选疫苗的抗原、治疗效果及免疫作用的研究。在应用MNNG基础上,也可多因素诱发,如利于致癌剂溶解渗透作用的吐温20<sup>[18]</sup>,非胃黏膜保护作用的维生素D3<sup>[18]</sup>,高胃泌素血症<sup>[19]</sup>,高血糖<sup>[20]</sup>,刺激胃黏膜作用的高张盐水、乙醇、硝酸/亚硝酸盐、醋酸、胆汁、或胃部分切除等<sup>[11,18]</sup>,使胃癌动物模型与临床胃癌发病机制更为相近,此法具有造模周期短,癌发生率较高的优点,但存在动物死亡率升高的弊端。

2.2 其他致癌剂 用于胃癌模型的致癌剂除MNNG外,常用的还有N-甲基亚硝基胍(MNU)、甲基胆蒽(MCA)、二乙基亚硝胺(DEN)<sup>[21]</sup>等。前者为直接致癌剂,是较强的致畸、致突变和诱癌剂,其致癌机制一般认为与其烷化核酸的程度有关。上述致癌剂所诱发胃癌组织形态与人类胃癌相似,具有周期短的优点。早期浸润癌约2 wk形成,6-8 wk达到诱癌高峰。但是不能排除造模所用的致癌物质对动物机体免疫反应的持续影响,因其对胃腺癌诱发率较低,且手术要求高,如将浸有致癌剂的手术线缝扎固定在胃黏膜上,因此此法较MNNG少采用。

有学者<sup>[10, 22]</sup>在上述胃癌造模过程中加入*H.pylori*,可获得较高胃腺癌发生率。在此研究基础上,Maruta等<sup>[23,24]</sup>研究表明在胃癌发生过程中*H.pylori*仅为“启动子”,而非“引发剂”,其他环境因素(如MNU)则发挥重要作用。

## 3 癌株移植

3.1 原位移植 在各种植入途径中,只有将肿瘤移植于相应受体器官,即原位移植才能诱导类似人类肿瘤的转移过程。Yamaguchi等<sup>[25,26]</sup>将胃癌AZL5G细胞株制成单细胞悬液接种于裸鼠胃壁内,建立人胃癌移植的淋巴转移和肝转移模型,证明受体器官微环境对肿瘤的转移行为起重要作用。Furukawa等<sup>[27]</sup>首先运用原位移植术成功地

表 2 主要胃癌转基因动物模型对比

转基因型	病变出现时间	原位癌	侵袭	转移	胃酸缺乏	高胃泌素血症	文献来源
INS-GAS	24 mo	Y	N	N	N	Y	[35]
TFF1-/-	1 wk	Y	Y	N	N	×	[36]
CEA/SV40 transgenic	50 d	Y	Y	N	×	×	[37]
SMAD4+/-	12 mo	Y	Y	N	×	×	[38]
H/K-ATPase α subunit-/-	3 mo	N	N	N	Y	Y	[42]
MTH1-/-	×	Y	×	×	×	×	[39]

Y: yes; N: not; ×: 未见相关报道。

将胃癌新鲜组织块直接移植于裸鼠的胃壁, 这一模型不仅完整保持人胃癌组织结构和超微结构特征, 而且能完全模拟人类胃癌的发展过程, 使在人体外进行胃癌转移机制的研究成为可能。前者称为癌细胞悬液原位移植, 后者称为整瘤组织块原位移植, 即胃癌原位移植发展的两个方面。

癌细胞悬液原位移植成瘤率和转移率尚不满意, 可能是肿瘤细胞经酶消化处理后, 细胞表面结构遭到破坏, 导致恶性肿瘤生物学行为和自然属性改变, 对肿瘤细胞的生长与转移有一定影响。整瘤组织块原位移植又称转移鼠模型, 他既具有原位移植的优点, 又保持癌组织的完整结构, 所以原位移植成功率、转移率、荷瘤鼠中位生存期等指标都优于前两者, 能更好地模拟临床肿瘤发生发展过程。胃癌主要通过淋巴道转移, 后期通过血道转移, 最能代表胃癌的生长转移特点, 可作为人胃癌转移实验研究的理想模型。

上述实验中实验对象均为BALB/C-nu/nu小鼠, 由于价格昂贵, 近年来有学者改进为替代模型, 如免疫抑制模型<sup>[28]</sup>, 在正常免疫小鼠肾包膜下移植, 手术摘除小鼠胸腺并采用全身放射法, 以及阿糖胞苷预先保护, 无须移植骨髓。缺点是他只适应于周期较短的实验, 动物若渡过急性期, 免疫功能逐渐恢复, 则成瘤率明显下降。

3.2 细胞悬液皮下种植、腹腔种植及脾内种植  
皮下种植目前主要用作癌症药物研究, 但是此种方式破坏了癌组织的原有结构, 改变了肿瘤生物学行为、自然属性以及受体的免疫形式, 使实验结果与人类肿瘤细胞移植生长和转移的自然过程不相吻合, 且几乎不发生远处转移<sup>[29-31]</sup>。为了模拟肿瘤的转移, 腹膜转移作为一种特殊转移类型, 其机制与远处脏器血行或淋巴道转

移不同。Nishimori等<sup>[32]</sup>采用瘤细胞悬液腹腔内注射建立腹膜转移模型。脾内种植的方法最初是为模拟远处脏器的血行转移, 但不能模拟胃癌转移的完整过程, 也不能反映癌转移的生物学特性, 与临床实践有较大差距, 故现已很少采用。

#### 4 转基因动物模型

转基因动物模型通过精确地失活某些基因或增强某些基因的表达制作各种人类疾病的动物模型, 对研究基因突变而引起的遗传疾病发病机制十分有效。由于小鼠个体小, 种类多, 繁殖快, 转基因技术容易等特点, 转基因小鼠得到广泛应用。小鼠自发瘤在组织学和来源方面与人类肿瘤有相似之处, 因此应用较多。在没有外界因素刺激的情况下, 关键途径的单个基因改变<sup>[33]</sup>也可使宿主对胃癌产生易感性, 从而发生胃癌。已有研究证实(表2), INS-GAS转基因小鼠胃泌素循环水平提高, 可自发地发生萎缩性胃炎、肠化生和不典型增生<sup>[34]</sup>, 最终有75%的20个月龄小鼠发生了胃腺癌<sup>[35]</sup>。TFF(trefoil factor)在黏膜损伤修复过程中起重要作用, 该基因被敲除的小鼠在5个月时, 有30%发展为上皮内和黏膜内多点胃癌<sup>[36]</sup>。CEA/SV40T转基因小鼠, 50 d时100%在幽门部发展为多点侵袭胃癌, 100-130 d, 均出现幽门梗阻<sup>[37]</sup>。Smad4是一种细胞内的TGF-β信号转导因子, 该基因被敲除的杂合子小鼠在12-18 mo时发展为具有侵袭性的幽门窦肿瘤<sup>[38]</sup>。MTH1编码8-oxo-dGTP酶, 一种可减少氧化DNA损伤的酶, 缺少此基因的小鼠, 在18 mo时有少数(3%)自然发展为胃癌<sup>[39]</sup>。转基因胃癌模型是直接调控胃癌的相关基因转染到动物胚胎中而形成肿瘤, 其形成肿瘤的形态特征与人类肿瘤的自然发生极为相似, 且发生于特定组织, 特异性很高<sup>[40]</sup>, 因此转基因动物在胃癌形成、发展机制,

#### ■相关报道

Watanabe等首次报道单独用*H. pylori* TN2GF4菌株接种5周龄SPF级♂MGs, 在第62周, 37%的MGs幽门腺区发生高分化肠型腺癌。证明了*H. pylori*感染后发生肠化生和胃癌发生密切相关, 胃上皮细胞凋亡和增殖增加了细胞变异机会。

## ■应用要点

文章重点从微生物原位诱发、化学致癌剂原位诱发、癌细胞定植、转基因胃癌模型进行叙述,可以为胃癌实验研究动物模型的建立提供参考依据。

表 3 常用胃癌动物模型对比

动物模型	优势	劣势	用途
<i>H.pylori</i> /MGs	MGs自然感染率低,存活时间长,感染后易出现胃部的组织学病变。多菌株均能诱发	诱发时间长,平均60 wk	胃癌发生过程中病原体、宿主和环境因素的致癌作用研究
MNNG/Wistar rat	周期短,癌发生率较高,简便,重复性好	病死率高,实验周期短,不能完整模拟胃癌发病过程	评价药物根除的效果,疫苗的抗原筛选及治疗性免疫学研究
癌细胞悬液原位接种	操作较为简单	恶性肿瘤生物学行为和自然属性改变,影响生长与转移。原位成瘤率和转移率低	诱导类似人类肿瘤的转移过程
完整瘤组织块原位接种	原位移植成功率、转移率、荷瘤鼠中位生存期,能模拟临床肿瘤发生发展过程	手术复杂,成活率低	胃癌生长转移研究
癌细胞悬液皮下接种	简便易行	生物学行为和自然属性改变,几乎不发生远处转移	肿瘤药物疗效判定,可疑致癌因子作用验证,肿瘤发病学、生物学特性研究
转基因法	形态特征与人自然发生的肿瘤极为相似,特异性很高	转移率低、费用高昂、技术复杂	胃癌浸润转移的研究 探讨信号转导通路、Hp在胃癌形成中的相互作用,癌前状态研究

尤其是信号通路研究<sup>[41]</sup>中具有独特的优势。但是转基因动物模型制作成本较高,技术难度较大,此类模型在我国大多数实验室尚难以开展。

## 5 计算机模拟

计算机模拟在癌症研究,尤其胃癌研究领域刚刚起步,尚未见大量相关文献报道。但由于*H.pylori*的完整基因组序列已知<sup>[43]</sup>,相信此类模型在今后有望得到快速发展。

## 6 结论

建立成熟稳定的胃癌动物模型对肿瘤产生的分子机制、发病机制、浸润、转移以及抗癌药物筛选的研究中具有重要作用。理想的胃癌动物模型应具备致癌方法简单易行、快速经济、重复性好,客观指标明确,病理变化周期缩短,诱发胃癌的病理类型、生物学行为、镜下表现及组织化学改变等与人相类似实验动物模型。但目前胃癌模型的建立和检测上均未达到理想的效果,以上所述模型制作方法均各有优劣(表3),在选择胃癌模型建立时,应根据研究目的和具体实验环境而定,建立理想的胃癌实验模型。

## 7 参考文献

- GLOBOCAN 2008 cancer fact sheet. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp>
- Petithory JC, Théodorides J, Brumpt L. [A challenged Nobel Prize: Johannes Fibiger, 1926]. *Hist Sci*

*Med* 1997; 31: 87-95

- Saito T, Sugimura T. [Progress in studies of experimental stomach cancer induced by nitrosoguanidine]. *Gan No Rinsho* 1970; 16: 503-512
- Lee A, O'Rourke J, De Ungria MC, Robertson B, Daskalopoulos G, Dixon MF. A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: introducing the Sydney strain. *Gastroenterology* 1997; 112: 1386-1397
- Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis* 2010; 11: 2-11
- Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 2010; 6: 851-862
- Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740
- Kawazoe T, Sakagami T, Nakajima K, Hori K, Fukuda Y, Matsumoto T, Miwa H. Role of bacterial strain diversity of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2007; 12: 213-223
- Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, Tatamatsu M. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 1998; 58: 2067-2069
- Kuroiwa Y, Ishii Y, Umemura T, Kanki K, Mitsumori K, Nishikawa A, Nakazawa H, Hirose M. Combined treatment with green tea catechins and sodium nitrite selectively promotes rat forestomach

- carcinogenesis after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Sci* 2007; 98: 949-957
- 12 Cai X, Carlson J, Stoicov C, Li H, Wang TC, Houghton J. Helicobacter felis eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1937-1952
- 13 Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-4259
- 14 郑青, 陈晓宇, 施尧, 萧树东. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠建立胃癌模型的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 92-96
- 15 李琦, 刘宁宁, 赵成根, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽. 幽门螺杆菌长期感染诱发C57BL/6小鼠胃癌模型的建立及对血管新生的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1637-1642
- 16 Sugimura T, Fujimura S. Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967; 216: 943-944
- 17 胡素坤, 张子奕, 吴德林, 王建喜. 用甲基胆蒽诱发小鼠胃癌的研究. *医学研究杂志* 1976: 22-23
- 18 高国林, 杨原, 任彩文, 杨思凤. MNNG加吐温20和维生素D<sub>3</sub>对大鼠前胃的影响. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 763-765
- 19 Fossmark R, Qvigstad G, Martinsen TC, Hauso Ø, Waldum HL. Animal models to study the role of long-term hypergastrinemia in gastric carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 975479
- 20 Kodama Y, Ozaki K, Sano T, Matsuura T, Narama I. Enhanced tumorigenesis of forestomach tumors induced by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats with hypoinsulinemic diabetes. *Cancer Sci* 2010; 101: 1604-1609
- 21 Binato M, Kruehl Schmidt M, Silveira Volkweis B, Behrend Silva Ribeiro G, Isabel Edelweiss M, Ricachenevsky Gurski R. Mouse model of diethyl-nitrosamine-induced gastric cancer. *J Surg Res* 2008; 148: 152-157
- 22 Magari H, Shimizu Y, Inada K, Enomoto S, Tomeki T, Yanaoka K, Tamai H, Arai K, Nakata H, Oka M, Utsunomiya H, Tsutsumi Y, Tsukamoto T, Tatematsu M, Ichinose M. Inhibitory effect of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on stomach carcinogenesis in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 606-612
- 23 Maruta F, Sugiyama A, Ishida K, Ikeno T, Murakami M, Kawasaki S, Ota H, Tatematsu M, Katsuyama T. Timing of N-methyl-N-nitrosourea administration affects gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. *Cancer Lett* 2000; 160: 99-105
- 24 Tatematsu M, Tsukamoto T, Toyoda T. Effects of eradication of Helicobacter pylori on gastric carcinogenesis in experimental models. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 7-9
- 25 Yamaguchi K, Ura H, Yasoshima T, Shishido T, Denno R, Hirata K. Establishment and characterization of a human gastric carcinoma cell line that is highly metastatic to lymph nodes. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 113-120
- 26 Yamaguchi K, Ura H, Yasoshima T, Shishido T, Denno R, Hirata K. Liver metastatic model for human gastric cancer established by orthotopic tumor cell implantation. *World J Surg* 2001; 25: 131-137
- 27 Furukawa T, Kubota T, Watanabe M, Kuo TH, Kitajima M, Hoffman RM. Differential chemosensitivity of local and metastatic human gastric cancer after orthotopic transplantation of histologically intact tumor tissue in nude mice. *Int J Cancer* 1993; 54: 397-401
- 28 王瑜, 田晶, 李科, 李艳, 姚敏捷. 免疫抑制小鼠肾包膜下胃癌移植瘤模型的建立及微血管观察. *第四军医大学学报* 2004; 25: 571-573
- 29 Toller IM, Hitzler I, Sayi A, Mueller A. Prostaglandin E2 prevents Helicobacter-induced gastric preneoplasia and facilitates persistent infection in a mouse model. *Gastroenterology* 2010; 138: 1455-1467
- 30 耿敬妹, 薛英威, 刘秀华, 刘立人, 高晓敏, 赵家宏. 人消化系癌裸鼠移植瘤株及体外细胞系的建立. *实用肿瘤学杂志* 2000; 14: 162-164
- 31 Bhargava S, Hotz B, Buhr HJ, Hotz HG. An orthotopic nude mouse model for preclinical research of gastric cardia cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 31-39
- 32 Nishimori H, Yasoshima T, Denno R, Shishido T, Hata F, Okada Y, Ura H, Yamaguchi K, Isomura H, Sato N, Hirata K. A novel experimental mouse model of peritoneal dissemination of human gastric cancer cells: different mechanisms in peritoneal dissemination and hematogenous metastasis. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 715-722
- 33 Shibata W, Takaishi S, Muthupalani S, Pritchard DM, Whary MT, Rogers AB, Fox JG, Betz KS, Kaestner KH, Karin M, Wang TC. Conditional deletion of IkappaB-kinase-beta accelerates helicobacter-dependent gastric apoptosis, proliferation, and preneoplasia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1022-1034. e1-e10
- 34 Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Muthupalani S, Takaishi S, Yang P, Wang TC, Fox JG. Combination of sulindac and antimicrobial eradication of Helicobacter pylori prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2009; 69: 8166-8174
- 35 Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, Coffey RJ, Ito S, Varro A, Dockray GJ, Fox JG. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 36-47
- 36 Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMeur M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-262
- 37 Thompson J, Epting T, Schwarzkopf G, Singhofen A, Eades-Perner AM, van Der Putten H, Zimmermann W. A transgenic mouse line that develops early-onset invasive gastric carcinoma provides a model for carcinoembryonic antigen-targeted tumor therapy. *Int J Cancer* 2000; 86: 863-869
- 38 Takaku K, Miyoshi H, Matsunaga A, Oshima M, Sasaki N, Taketo MM. Gastric and duodenal polyps in Smad4 (Dpc4) knockout mice. *Cancer Res* 1999; 59: 6113-6117
- 39 Tsuzuki T, Egashira A, Igarashi H, Iwakuma T, Nakatsuru Y, Tominaga Y, Kawate H, Nakao K, Nakamura K, Ide F, Kura S, Nakabeppu Y, Katsuki M, Ishikawa T, Sekiguchi M. Spontaneous tumorigenesis in mice defective in the MTH1 gene encoding 8-oxo-dGTPase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11456-11461

## ■同行评价

本文从多个角度介绍了胃癌实验模型的研究现状,具有一定的参考价值。

- 40 Oshima H, Oshima M. Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE2 induction. *Pathol Int* 2010; 60: 599-607
- 41 Oshima H, Oguma K, Du YC, Oshima M. Prostaglandin E2, Wnt, and BMP in gastric tumor mouse models. *Cancer Sci* 2009; 100: 1779-1785
- 42 Spicer Z, Miller ML, Andringa A, Riddle TM, Duffy JJ, Doetschman T, Shull GE. Stomachs of mice lacking the gastric H,K-ATPase alpha -subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia. *J Biol Chem* 2000; 275: 21555-21565
- 43 Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547

编辑 李军亮 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 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *Vd*, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.