

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 3 月 18 日 第 26 卷 第 8 期 (Volume 26 Number 8)



8/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



基础研究

- 479 白藜芦醇对HSC-T6细胞NLRP3炎性体活化的影响
朱毅, 阙任辉, 李勇

临床研究

- 488 参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析
陈小云, 王维, 李杭
- 494 丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响
袁佳, 姚海芳, 胡佳艳
- 500 微波消融与腹腔镜肝切除术对肝血管瘤患者VAS及肝功能的影响
肖莉
- 506 基于Logistic、ROC分析直肠癌放化疗导致急性骨髓抑制的物理因素分析
李方圆, 朱鲁程, 周丽

文献综述

- 512 小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型
欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来

临床实践

- 518 干扰素 α 联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效及对肝纤维化及免疫功能的影响
骆民军, 俞永江
- 524 超声应变率成像评估急性胰腺炎患者左心收缩功能及其与CTSI的相关性
史涛, 王喻, 李闯, 郑惟
- 530 HR-MRI在直肠癌术前分期中应用价值
宋杨
- 537 脑梗死患者消化系统护理的质量持续改进
王芳

消 息

- 499 《世界华人消化杂志》参考文献要求
505 《世界华人消化杂志》外文字符标准
523 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
529 《世界华人消化杂志》正文要求
536 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

夏时海, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 300162, 天津市东丽区成林道220号, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾中心消化内科. 擅长胰腺疾病的诊治和消化内镜技术, 主要从事急性胰腺炎发病机制的基础研究. 现任中华医学会消化分会全国青年委员, 中国医师学会胰腺病分会全国委员, 中关村(泛亚)消化内镜技术创新战略联盟全国理事, 国家消化病临床研究中心(上海)专家组成员, 国家自然科学基金委消化系疾病评审专家, 中国人民解放军科学技术委员会消化分会委员, 天津市医学会消化分会委员等. 担任《中华胰腺病杂志》等核心期刊编委, *Pancreas*等英文期刊特约审稿人. 先后主持3项国家自然科学基金和3项省部级等十余项科研课题, 国内外核心期刊学术论文80余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-03-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 8 March 18, 2018

BASIC RESEARCH

- 479 Effects of resveratrol on activation of NLRP3 inflammasome in HSC-T6 cells
Zhu Y, Que RY, Li Y

CLINICAL RESEARCH

- 488 Clinical efficacy and safety of Shenling Baizhu powder as an adjunctive treatment for atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection
Chen XY, Wang W, Li H
- 494 Impact of timing of gastroscope insertion on anesthetic effect of intravenous propofol and sufentanil for painless gastroscopy
Yuan J, Yao HF, Hu JY
- 500 Effect of microwave ablation and laparoscopic hepatectomy on visual analogue scale score and liver function in patients with hepatic hemangiomas
Xiao L
- 506 Factors affecting acute myelosuppression induced by radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer
Li FY, Zhu LC, Zhou L

REVIEW

- 512 Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases
Ou-Yang GQ, Pan GD, Wu YR, Xu HL

CLINICAL PRACTICE

- 518 EInterferon α combined with oxymatrine injection for treatment of chronic viral hepatitis B: Efficacy and effect on hepatic fibrosis and immune function
Luo MJ, Yu YJ
- 524 Correlation of left ventricular systolic function evaluated by strain rate imaging with computed tomography severity index in patients with acute pancreatitis
Shi T, Wang Y, Li C, Zheng W
- 530 Value of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer
Song Y
- 537 Continuous improvement of nursing quality in patients with cerebral infarction and dyspepsia
Wang F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 8 March 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Hai Xia, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Liver, Gallbladder, Pancreas and Spleen Center, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, 220 Chenglin Avenue, Dongli District, Tianjin 300162, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Jin-Li Yan* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来, 柳州市人民医院肝胆外科 广西壮族自治区柳州市 545006

欧阳国庆, 住院医师, 主要从事光动力治疗消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 参考文献由欧阳国庆、潘光栋及吴永融搜索; 文章由欧阳国庆与潘光栋编写; 徐洪来整理。

通讯作者: 徐洪来, 副主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院肝胆外科. xuhonglai1973@163.com

收稿日期: 2017-12-12

修回日期: 2018-02-03

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases

Guo-Qing Ou-Yang, Guang-Dong Pan, Yong-Rong Wu, Hong-Lai Xu

Guo-Qing Ou-Yang, Guang-Dong Pan, Yong-Rong Wu, Hong-Lai Xu, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong-Lai Xu, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xuhonglai1973@163.com

Received: 2017-12-12

Revised: 2018-02-03

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy with high incidence and mortality, and its high mortality rate is mainly attributed to metastases, with liver metastasis being the main cause of death. Appropriate animal models can provide a basis for studying the metastatic mechanism of colorectal cancer

and assessing pre-clinical therapeutic effects. Orthotopic transplantation models that simulate colorectal cancer with liver metastases can better reflect the characteristic of liver metastasis in colorectal cancer. In this article, we review orthotopic transplantation models of liver metastases of colorectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastasis; Mouse model

Ou-Yang GQ, Pan GD, Wu YR, Xu HL. Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 512-517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/512.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.512>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种发病率及死亡率较高的恶性肿瘤, 高死亡率主要由结肠癌转移到远处器官引起, 而肝转移是CRC患者的主要死因。合适的动物模型是研究CRC的转移机制、评估其临床前期治疗效果的基础。CRC肝转移的原位移植模型具有相似度高, 更能体现人类CRC肝转移的特征。本文我们就结肠癌肝转移原位移植模型作一综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 小鼠模型

核心提要: 本文全面概括了小鼠结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移原位瘤模型的最新进展。介绍了动物模型概述、诱发模型、基因工程模型。阐述同种种植及移植种植模型的优缺点。对不同原位种植部位模型进行了对比及阐述了优缺点, 并提出通过小鼠活体肠镜平台建立CRC肝转移模型的构想。

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来. 小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型. 世界华人消化杂志 2018; 26(8): 512-517
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/512.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.512>

0 引言

在世界范围内, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在所有肿瘤的发病率中位列第3位, 在癌症引起的死亡中占第4位^[1,2]. 全球每年新发病例数超过100万, 病死率接近50%(2002年死亡人数为529000)^[3]. 到2035年全球CRC发病率人数达到240万, 死亡人数达到130万. 目前, 中国新发的CRC患者占世界新发CRC患者的18.6%, 死亡人数占世界的20%^[4]. 2006-2009年, CRC发病率位居我国恶性肿瘤第3位, 死亡率为第5位^[5]. 我国2012年CRC新发病例为245000例, 死亡病例为139000例^[6]. 高死亡率主要由CRC转移到远处器官引起, 而肝脏转移是引起CRC患者死亡的主要原因^[7,8]. 在初次确诊的患者中, 已有15%-25%出现了肝转移, 约20%的患者在治疗中发生肝转移, 而在CRC的整个发病过程中肝转移的发生率将近70%^[9], CRC肝转移患者若不治疗, 中位生存期仅有5-10 mo, 可见肝转移是CRC的主要死因^[10]. CRC肝转移的治疗方式主要有手术、化疗、放疗、射频消融、微波消融、冷冻疗法, CRC肝转移的治疗方式主要有手术、化疗、放疗、射频消融、微波消融、冷冻疗法、经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、光动力治疗^[11]. 手术治疗仍然是公认的最有效的治疗方式, 但CRC肝转移患者初诊时仅10%-25%具备手术指征^[12], 因此迫切需要研发能改善CRC肝转移患者预后的治疗方式. 研究CRC发生及肝转移的机制和特性对于研发有效的治疗方式、提高远处转移患者的生存率具有十分重要的意义, 而合适的动物模型是研究CRC的转移机制、评估其临床前期治疗的安全性及有效性的基础. 本文就小鼠CRC肝转移原位瘤模型的进展、优缺点进行综述.

1 动物模型概述

近些年来, 研究肿瘤发生、发展和转移的模型有基因工程模型和自发种植瘤模型. 肿瘤动物模型根据种植细胞来源分为同种移植和异种移植^[13]. 根据移植的部位分为原位移植和异位移植^[14]. 小鼠异位移植模型按移植部位不同分为脾脏种植、肝脏种植、皮下种植、门静脉种植、腹腔种植等^[15-17]. 脾脏、肝脏、皮下种植等异位种植模型虽然在肝脏的成瘤速度快, 但肿瘤的快速生长会导致小鼠的生存周期缩短, 不利于后续的治疗及其疗效的观察^[15-17]. 原发肿瘤只有具备高度

侵袭性, 才能在转移过程穿过若干层屏障(如黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)到达远处部位形成转移瘤^[13], 才能更好地模拟人类CRC的转移过程. 相比于异位种植瘤, 原位瘤转移能力更强^[18], 更能体现人类CRC肝转移的特性. 为了更好地研究CRC肝转移的自然进程和临床前期治疗, 小鼠的原位瘤模型是最恰当的选择.

2 诱发模型

诱发模型是指通过致癌物质诱发小鼠成瘤而构建实验模型. 目前诱发模型应用最广泛的是化学致癌物质. 当前使用的致癌物质主要有二甲胂、氧化偶氮甲烷、亚硝胺、芳香族类等. 化学物诱导模型具有高效、可重复、操作简单和研究费用低等优点^[18]. 而且, 诱导模型与人CRC细胞的组织病理学特征具有许多相似性^[19]. 虽然诱发模型能高度模拟人结直肠肿瘤的特性, 但其具有缺乏黏膜侵袭性、成瘤周期长、发生转移率低、所需的小鼠数目较多并具有不可预测性等缺点^[20-22]. 因此该模型用于转移方面的研究存在一定的局限性.

3 基因工程模型

基因工程模型是运用基因重组、转基因、基因敲除等技术改变小鼠正常基因, 诱发肿瘤. 基因工程模型很好地模拟体内生理、病理环境、肿瘤起始和进展的过程^[23], 并且具有遗传性, 小鼠出生就可投入研究使得研究周期缩短. 1990年Moser等^[24]运用APC基因突变构建了*Apc*^{Min/+}模型, 此模型为后续的许多研究提供了重要的工具^[25]. 在这个基础上, 建立了不同APC基因突变的模型, 如*Apc*^{J638N/+}^[26]、*Apc*^{Δ14/+}^[27]等. 尽管传统基因敲除为基因研究体功能提供了良好的条件, 但其往往导致功能完全缺失和传代困难等缺点^[28]. 为了克服此缺点, Gu等^[29]运用Cre/LoxP原理建立了条件性基因敲除模型. 条件性基因敲除模型可以使小鼠区域性和暂时性的增加和缺失某些功能. Kucherlapat等运用条件性基因敲除方法将VCMsh2^{LoxP/LoxP}小鼠和携带Villin-Cre的小鼠交配繁殖获得了较好的肠癌模型. 虽然基因工程模型为我们研究肠癌提供重要工具, 但其自发瘤很少能像人类一样发生肝、肺、淋巴结转移^[30], 因此很少运用到CRC肝转移的研究.

4 原位移植模型

4.1 同种移植 同种移植是指所用的细胞株、组织块与宿主来源于同一种属, 这使得宿主不排斥转移细胞株/肿瘤块, 因此不需要免疫抑制^[31]. 与异种移植相比, 同种移植保存了小鼠正常免疫功能, 因此可养殖于普通环境下, 使其具有延长小鼠生存时间、降低研究费用等优点, 适合用于饲养条件差、研究周期长和研究资金不

充足的临床前期研究, 尤其适于免疫学方面的研究. 同种移植可高度模拟在免疫功能正常情况下肿瘤发生、发展、侵袭、转移的微环境变化, 因此有利于肿瘤微环境的研究. 然而, 同种移植未能完全呈现出人肿瘤的临床特征, 对于研究小鼠肿瘤细胞的转移也存在缺陷^[32]. 如果治疗的药物或方式只针对人类肿瘤, 那么同种移植的小鼠模型将无用^[33].

目前CRC肝转移同种移植所用的细胞有C26、CT26^[34]、KI2/TR、DHD/K12/TRb^[35]等, 其中以小鼠大肠癌CT26细胞株使用最广泛. 原位同种移植按照移植部位分为盲肠移植、结肠移植、直肠移植. CT26是一种具有高转移性小鼠结肠腺癌细胞株, 与人CRC细胞株相比, 其在小鼠体内能更精确的反应小鼠CRC肝转移的发生发展过程^[36]. Donigan等^[37]用钳子扩肛后, 在100×显微镜下分别将50 μ L细胞浓度为 2.5×10^4 /mL、 1×10^5 /mL和 1×10^6 /mL的CT26细胞液用注射器分别注入距肛门>5 cm的远端直肠黏膜下层. 小鼠转移瘤及生存的最佳注射细胞浓度是 2.5×10^4 /mL, 过高的细胞浓度会导致高死亡率且不产生转移. 经直肠黏膜下层注射的肿瘤生长率为65%, 注射50 d后有两只小鼠(3.3%)发生了直肠癌肝转移. Zhang等^[34]在对Balb/cByJ小鼠行正中切口后, 拉出盲肠, 将10-15 μ L的细胞量为 2×10^6 的CT26细胞株注射入盲肠的浆膜下层; 1 wk后, Balb/cByJ小鼠的成瘤率为100%, 但仅有8%的小鼠在4-8 wk内发生自发性肝转移. 为了达到更高的转移率, Zhang等^[34]从CT26母细胞群活体中筛选出发生高度肝转移的结肠癌细胞. 他们将 2×10^6 CT26细胞在种植到小鼠皮下组织, 2 wk后将成瘤小鼠处死, 并用消化酶消化成单个细胞, 称为CT26-F1细胞株. 一段时间培养后将 2×10^6 CT26-F1细胞株按上述方法种植于盲肠, 所有小鼠在4 wk后都有原发瘤形成, 40%小鼠发生肝转移. 将肝转移灶的肿瘤组织切下, 消化成单个细胞后再种植到盲肠. 如此往复循环3次将获得被称为CT26-FL3的高转移细胞株, 该细胞株原位移植于盲肠后或得高达90%的转移率.

同种移植使用的细胞株与宿主小鼠是相同种属, 不需要使用免疫抑制, 所以能更好地反应小鼠CRC发生肝转移时的免疫反应状态^[38]和体内微环境对CRC肝转移发生发展的影响, 适用于CRC肝转移机制的研究.

4.2 异种移植 异种移植是指宿主和移植细胞、肿瘤块种属不一致, 要求宿主是存在免疫缺陷的小鼠, 而移植细胞、肿瘤块主要来源于人, 其优点是使用了人类的细胞系, 允许直接研究人类的癌细胞、组织的特征. 如果我们的目标是研究药物的疗效, 那么异种移植将会非常有效, 因为人类和鼠类的细胞特性存在差异^[33].

异种移植由于人类细胞和受体小鼠来自不同种属, 因此不能体现癌症上皮和细胞间质之间的重要交叉关系^[23]. 异种移植的另一缺点是宿主存在免疫缺陷, 目前主要运用裸鼠和SCID鼠. 裸鼠是指缺乏胸腺T细胞的小鼠, 而SCID鼠是无T细胞和B细胞的小鼠^[39,40]. 此两种免疫缺陷的小鼠价格昂贵、养殖环境要求高, 抵抗肿瘤能力弱、生存时间短. 裸鼠或者SCID鼠都是缺乏免疫细胞的, 若某项治疗措施主要通过免疫发挥治疗作用, 那么异种移植瘤就不合适^[33,39]. 但是, 因为宿主是缺乏免疫的, 所以缺乏宿主对移植细胞的免疫作用, 使得移植细胞在整个肿瘤形成和转移过程中能很好的保持肿瘤细胞的原始特性. 有研究者^[41,42]把CRC患者手术切下来的瘤块移植到Balb/c裸鼠皮下, 一段时间后, 经免疫组化分析显示出了, 移植肿瘤块保持了患者的病理学特征; 而通过分子鉴定得出了异种移植的肿瘤保持了与其来源的患者基因突变、基因组改变、基因表达的一致性的结论.

异种移植模型原发肿瘤的肝转移的发生发展过程反应了人CRC患者癌转移的生物学特性, 异种移植瘤模型对于临床前期药物的评估存在非常重要的意义. 目前原位异种移植所用的人CRC细胞有LoVo、HCT116、LS174T、HT29、DLD-1、SW480、SW620等, 以及来自患者的肿瘤块仍可以用于模型的建立, 而原位异种移植同样也可以移植到盲肠移植、结肠和直肠.

异种移植的宿主是缺乏免疫功能的小鼠, 因此其发生肝转移时间短、成功率高. Rajput等^[43]运用4-6 wk的Balb/c裸鼠种植人的肠癌细胞HCT116于盲肠和降结肠, 4 wk时发现肝转移现象, 总的肝转移率为59%. Wang等^[44]通过脾内注射人结肠癌细胞SW620到无胸腺小鼠脾脏中, 待小鼠成瘤后, 腹腔注射银杏叶提取物(extract of ginkgo biloba, EGb)和PBS 5 wk. 相比对照组, EGb组显著增加了小鼠肝转移率, 且能降低肝转移细胞的坏死及凋亡率. 研究显示EGb主要通过激活MAPK途径增加肝转移率. 因此当需要增加肝转移率时, 可通过某些药物激活MAPK途径.

4.3 原位模型种植部位

4.3.1 盲肠或结肠种植: 目前, 使用较多的原位模型主要是小鼠的盲肠和结肠, 以其操作简单而被广泛使用. 将小鼠麻醉后行下腹部2 cm左右的正中切口并将盲肠拉出腹腔外, 于浆膜层进针, 缓慢注射人CRC细胞(约2 min), 注射完后用75%的酒精棉球轻压注射部位, 以防止癌细胞流出播散到腹腔^[13,45,46]. Céspedes等^[46]在双目显微镜下用微吸管分别将细胞量为 2×10^6 /mL的HCT116、DLD-1、SW620细胞株按上述方法注入显露的盲肠. HCT116和SW620原位成瘤率为75%, DLD-1

肿瘤细胞成瘤率为88%, 130 d后3种细胞发生肝转移的概率分别为67%、0、29%, 说明三种细胞中HCT116的侵袭能力最强. 为了对比脾脏注射与盲肠注射发生肝转移率的差别, Lee等^[45]将 $2 \times 10^6/50 \mu\text{L}$ 的HCT116细胞按上述方法分别注入脾脏和盲肠. 向脾脏注射细胞发生肝转移率为100%, 而从盲肠注射小鼠在25 d时有1只死于肿瘤, 余下来发生肝转移率的为57%, 本研究说明肝转移率随注射部位不同而发生改变, 脾脏注射转移率比盲肠高, 因此脾脏注射适用于实验时间短的研究. 盲肠注射能更好模拟肠道肿瘤发生肝转移的生物学过程, 因此盲肠成瘤适用于研究时间充足、更有针对性的研究. 盲肠注射种植是目前原位移植使用最多的部位, 与直肠种植相比其操作简单、难度较小、肝转移率高. 但盲肠注射种植存在以下缺点: (1)注射类器官不一定形成肿瘤; (2)相比剩余的结肠, 盲肠种植部位微环境变化较大; (3)盲肠种植会产生广泛的腹腔转移, 从而缩短小鼠生存期^[47].

为了进一步缩短发生肝转移的时间, Rajput等^[13]将荧光标记的GEO细胞先种植到裸鼠皮下, 待其成瘤后将肿瘤块切成 $1-2 \text{ mm}^3$ 的碎片, 按上述方法种植到盲肠和降结肠, 4-5 wk出现原位瘤, 7-8 wk发生肝转移. 本模型能很好的反应人CRC患者在原发肿瘤发生后出现肝转移的特性, 对于临床前期药物研究提供了重要工具, 此外此类模型可用于在CRC发展及保存过程基因改变的研究. 盲肠注射种植是目前原位移植使用最多的部位, 与直肠种植相比其操作简单、难度较小、肝转移率高. 但盲肠注射种植存在以下缺点: (1)注射类器官不一定形成肿瘤; (2)相比剩余的结肠, 盲肠种植部位微环境变化较大; (3)盲肠种植会产生广泛的腹腔转移, 从而缩短小鼠生存期.

目前, 盲肠种植模型主要是把细胞/肿瘤块种植到浆膜上, 因此无法模拟人CRC从黏膜下层侵袭到浆膜的过程^[45,46]. 为了克服此缺点, Karas等^[48]在肠镜下将细胞悬液注射到BD-IX大鼠盲肠的黏膜下层, 构建模型. Roper等^[49]同样在小鼠电子结肠镜下通过特定的注射器将肿瘤细胞注射到结肠黏膜构建动物模型. 通过小鼠肠镜构建小鼠CRC肝转移模型可不破坏黏膜, 且能很好的模拟肿瘤转移的全过程, 但其操作难度大、转移率低、而未得到普及^[47]. 本团队关于小鼠活体肠镜平台的建立也为国内小鼠肠镜平台下建立CRC肝转移模型建立了基础^[25].

4.3.2 直肠种植模型: 盲肠种植具有方便操作和转移率高的优点, 但其主要是把细胞种植到浆膜, 这就无法体现出肠癌是通过黏膜穿侵袭到浆膜发生转移的过程. 而通过直肠种植的细胞/肿瘤块可以种植到黏膜层, 所

以直肠种植模型是最能模拟人CRC发生转移过程的. 此法的步骤是将肛门口部直肠区前壁剪7 mm的口子(为了防止因为肿瘤生长而发生的梗阻), 然后把细胞注入直肠后壁的黏膜下层^[50,51]. Tsutsumi等^[50]运用此法将4种人CRC细胞株注射到直肠的黏膜下层, 7 d后所有小鼠的接种部位都成瘤, 6 wk后发生腹主动脉周围淋巴结转移, 但70 d后仍未发生任何器官的转移. Kawakami等^[51]运用此法也将人细胞株DLD-1注射到黏膜下层, 也只发生了淋巴结转移. 王跃等^[52]将CT26注射入Balb/c小鼠直肠黏膜层, 发生肝转移率为30%, 小鼠平均生存天数为 $20 \text{ d} \pm 5 \text{ d}$. 杨剑锋等^[15]分别将0.1、0.2、0.3、1.0 mL细胞量为 $10^6/\text{mL}$ 的CT26细胞种植到Balb/c小鼠直肠黏膜, 发生肝转移率分别为50.0%、53.1%、16.7%、6.7%. 虽然直肠种植模型与人肠癌相似性更大, 但小鼠直肠种植模型发生的肝转移率比盲肠/结肠模型发生肝转移率低, 不利于临床前期的研究, 因此提高转移效率是将此模型应用于临床前期研究的基础.

4.4 组织(肿瘤)块种植法和细胞注射法 细胞注射法的优点是能很好的模拟CRC发生血性转移和淋巴转移等晚期过程, 而且操作简单易于掌握、对小鼠造成的损伤小; 缺点是癌细胞容易播种到腹腔, 且成瘤效率没有组织块接种高, 所需时间长. 组织(肿瘤)块接种首先得将细胞接种到小鼠皮下, 形成皮下移植瘤后将肿瘤切除, 并切成 1 mm^3 左右的瘤块, 再将此瘤块种植到盲肠或直肠^[13]. 此法的优点在于肿瘤的恶性程度和侵袭性高, 所需时间短; 不足是相比于细胞注射法会花费更长的操作时间, 操作更加复杂使得操作失误的几率增大, 更为重要的是在皮下种植过程中可能会改变细胞的本质属性^[46], 影响试验结果. 大量研究证明, 在小鼠CRC肝转移过程中, 应用组织学完整的瘤块种植比用肿瘤细胞悬液注射发生的肝脏转移率高^[53].

5 结论

小鼠具有体积小、易于饲养和操作、价格便宜、高肿瘤发生率、肿瘤生长时间短以及基因组与人类相似度高的优点使得其成为研究人类肿瘤的一个良好的工具. 目前国内外关于CRC肝转移模型的研究比较成熟, 把小鼠模型的研究作为临床前期的研究是必不可少的, 模型的研究为人CRC肝转移发生发展的分子机制、形态学、及其预防和治疗的研究提供良好的媒介. 一个理想的小鼠模型是能模拟人CRC肝转移所有方面的状况: 能反应出在人类药物剂量、体内积聚、药效、药物之间作用和毒性之间的潜在关系. 尽管, 目前很多CRC肝转移模型为临床前期研究提供了良好的工具, 但是许多模型仅能模拟人癌症发生发展的某些

过程, 使得在模型上面的研究成果未能很好的应用到临床实践当中, 因此一个能很好模拟人CRC肝转移发生发展的模型仍需进一步研究。

6 参考文献

- Wang ZN, Liu D, Yin B, Ju WY, Qiu HZ, Xiao Y, Chen YJ, Peng XZ, Lu CM. High expression of PTBP1 promote invasion of colorectal cancer by alternative splicing of cortactin. *Oncotarget* 2017; 8: 36185-36202 [PMID: 28404950 DOI: 10.18632/oncotarget.15873]
- Hajiaghaalipour F, Faraj FL, Bagheri E, Ali HM, Abdulla MA, Majid NA. Synthesis and Characterization of a New Benzimidazole Derivative with Apoptotic Activity Against Colon Cancer Cells. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 6358-6365 [PMID: 28325143 DOI: 10.2174/1381612823666170321093345]
- Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. Available from: URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
- Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatis O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol* 2017; 115: 619-630 [PMID: 28194798 DOI: 10.1002/jso.24578]
- 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, Li YJ, Li XQ, Ye D, Ye ZH, Chen K, Wang JB. Attributable causes of colorectal cancer in China. *BMC Cancer* 2018; 18: 38 [PMID: 29304763 DOI: 10.1186/s12885-017-3968-z]
- Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1023-1033 [PMID: 11978527 DOI: 10.1016/S0959-8049(02)00059-X]
- 于淼, 张洪海, 贺志坚, 叶晋生, 高建新, 王啸飞, 梁燕凯, 路夷平. 大肠癌肝转移的相关因素及手术疗效的回顾性分析. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 249-252
- Konopke R, Roth J, Volk A, Pistorius S, Folprecht G, Zöphel K, Schuetze C, Laniado M, Saeger HD, Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83-91 [PMID: 22457864]
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-741 [PMID: 26417845 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006]
- van Duijnhoven FH, Rovers JP, Engelmann K, Krajina Z, Purkiss SF, Zoetmulder FA, Vogl TJ, Terpstra OT. Photodynamic therapy with 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 808-816 [PMID: 16132377 DOI: 10.1245/ASO.2005.09.005]
- 钟芸诗, 许剑民. 结直肠癌肝转移的综合治疗. *中国实用外科杂志* 2008; 21: 1048-1051
- Rajput A, Agarwal E, Leiphrakpam P, Brattain MG, Chowdhury S. Establishment and Validation of an Orthotopic Metastatic Mouse Model of Colorectal Cancer. *ISRN Hepatol* 2013; 2013: 206875 [PMID: 27340651 DOI: 10.1155/2013/206875]
- 项亮亮, 侯杰, 王婕, 焦成斌. 小鼠肝癌原位移植模型的建立及其意义的研究. *黑龙江医药科学* 2015; 38: 48-49
- 杨剑锋, 张森, 高枫, 陈利生. 结直肠癌肝转移动物模型的建立. *结直肠肛门外科* 2009; 15: 139-143
- Guenot D, Guérin E, Aguilon-Romain S, Pencreach E, Schneider A, Neuville A, Chenard MP, Duluc I, Du Manoir S, Brigand C, Oudet P, Kedingier M, Gaub MP. Primary tumour genetic alterations and intra-tumoral heterogeneity are maintained in xenografts of human colon cancers showing chromosome instability. *J Pathol* 2006; 208: 643-652 [PMID: 16450341 DOI: 10.1002/path.1936]
- Kopetz S, Lesslie DP, Dallas NA, Park SI, Johnson M, Parikh NU, Kim MP, Abbruzzese JL, Ellis LM, Chandra J, Gallick GE. Synergistic activity of the SRC family kinase inhibitor dasatinib and oxaliplatin in colon carcinoma cells is mediated by oxidative stress. *Cancer Res* 2009; 69: 3842-3849 [PMID: 19383922 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2246]
- Francia G, Cruz-Munoz W, Man S, Xu P, Kerbel RS. Mouse models of advanced spontaneous metastasis for experimental therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 135-141 [PMID: 21258397 DOI: 10.1038/nrc3001]
- Zigmond E, Halpern Z, Elinav E, Brazowski E, Jung S, Varol C. Utilization of murine colonoscopy for orthotopic implantation of colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e28858 [PMID: 22174916 DOI: 10.1371/journal.pone.0028858]
- Nambiar PR, Girnun G, Lillo NA, Guda K, Whiteley HE, Rosenberg DW. Preliminary analysis of azoxymethane induced colon tumors in inbred mice commonly used as transgenic/knockout progenitors. *Int J Oncol* 2003; 22: 145-150 [PMID: 12469197]
- Boivin GP, Washington K, Yang K, Ward JM, Pretlow TP, Russell R, Besselsen DG, Godfrey VL, Doetschman T, Dove WF, Pitot HC, Halberg RB, Itzkowitz SH, Groden J, Coffey RJ. Pathology of mouse models of intestinal cancer: consensus report and recommendations. *Gastroenterology* 2003; 124: 762-777 [PMID: 12612914 DOI: 10.1053/gast.2003.50094]
- 李凌云, 张斌豪, 张必翔. 结肠癌原位瘤模型方法探讨. *腹部外科* 2016; 29: 314-318
- Roper J, Hung KE. Priceless GEMMs: genetically engineered mouse models for colorectal cancer drug development. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 449-455 [PMID: 22739258 DOI: 10.1016/j.tips.2012.05.001]
- Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324 [PMID: 2296722]
- 刘志鹏, 欧阳国庆, 熊力, 刘忠涛, 邓小峰, 苗雄鹰, 文字. 小鼠活体肠镜平台的建立及其在肠道微腺瘤小鼠模型中的应用. *中国普通外科杂志* 2014; 12: 1652-1657
- Suman S, Kumar S, Moon BH, Fornace AJ Jr, Kallakury BVS, Datta K. Increased Transgenerational Intestinal Tumorigenesis in Offspring of Ionizing Radiation Exposed Parent APC1638N/+Mice. *J Cancer* 2017; 8: 1769-1773 [PMID: 28819373 DOI: 10.7150/jca.17803]
- Colnot S, Niwa-Kawakita M, Hamard G, Godard C, Le Plenier S, Houbbron C, Romagnolo B, Berrebi D, Giovannini M, Perret C. Colorectal cancers in a new mouse model of familial adenomatous polyposis: influence of genetic and environmental modifiers. *Lab Invest* 2004; 84: 1619-1630 [PMID: 15502862 DOI: 10.1038/labinvest.3700180]
- Gierut JJ, Jacks TE, Haigis KM. Strategies to achieve conditional gene mutation in mice. *Cold Spring Harb Protoc* 2014; 2014: 339-349 [PMID: 24692485 DOI: 10.1101/pdb.top069807]
- Gu H, Marth JD, Orban PC, Mossman H, Rajewsky K.

- Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science* 1994; 265: 103-106 [PMID: 8016642 DOI: 10.1126/science.8016642]
- 30 Taketo MM, Edelmann W. Mouse models of colon cancer. *Gastroenterology* 2009; 136: 780-798 [PMID: 19263594 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.049]
- 31 Ruggeri BA, Camp F, Miknyoczki S. Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 150-161 [PMID: 23817077 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.06.020]
- 32 Bos PD, Nguyen DX, Massagué J. Modeling metastasis in the mouse. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 571-577 [PMID: 20598638 DOI: 10.1016/j.coph.2010.06.003]
- 33 Gillet JP, Gottesman MM. Methods in molecular biology. *Methods Mol Med* 2010; 596: 47-76
- 34 Zhang Y, Davis C, Ryan J, Janney C, Peña MM. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 903-918 [PMID: 23748471 DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8]
- 35 Pica F, Balestrieri E, Serafino A, Sorrentino R, Gaziano R, Moroni G, Moroni N, Palmieri G, Mattei M, Garaci E, Sinibaldi-Vallebona P. Antitumor effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine in a rat syngeneic model of colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 32-42 [PMID: 21849887 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32834a0c8e]
- 36 陈冲, 闫智勇. 结肠癌肝转移动物模型研究进展. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 98-100
- 37 Donigan M, Loh BD, Norcross LS, Li S, Williamson PR, DeJesus S, Ferrara A, Gallagher JT, Baker CH. A metastatic colon cancer model using nonoperative transanal rectal injection. *Surg Endosc* 2010; 24: 642-647 [PMID: 19688392 DOI: 10.1007/s00464-009-0650-9]
- 38 de Jong GM, Aarts F, Hendriks T, Boerman OC, Bleichrodt RP. Animal models for liver metastases of colorectal cancer: research review of preclinical studies in rodents. *J Surg Res* 2009; 154: 167-176 [PMID: 18694579 DOI: 10.1016/j.jss.2008.03.038]
- 39 Richmond A, Su Y. Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. *Dis Model Mech* 2008; 1: 78-82 [PMID: 19048064 DOI: 10.1242/dmm.000976]
- 40 Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc* 2007; 2: 247-250 [PMID: 17406581 DOI: 10.1038/nprot.2007.25]
- 41 Cho YB, Hong HK, Choi YL, Oh E, Joo KM, Jin J, Nam DH, Ko YH, Lee WY. Colorectal cancer patient-derived xenografted tumors maintain characteristic features of the original tumors. *J Surg Res* 2014; 187: 502-509 [PMID: 24332554 DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.010]
- 42 Lee WS, Kim HY, Seok JY, Jang HH, Park YH, Kim SY, Shin DB, Hong S. Genomic profiling of patient-derived colon cancer xenograft models. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e298 [PMID: 25526474 DOI: 10.1097/MD.0000000000000298]
- 43 Rajput A, Dominguez San Martin I, Rose R, Beko A, Levea C, Sharratt E, Mazurchuk R, Hoffman RM, Brattain MG, Wang J. Characterization of HCT116 human colon cancer cells in an orthotopic model. *J Surg Res* 2008; 147: 276-281 [PMID: 17961596 DOI: 10.1016/j.jss.2007.04.021]
- 44 Wang H, Wu X, Lezmi S, Li Q, Helferich WG, Xu Y, Chen H. Extract of Ginkgo biloba exacerbates liver metastasis in a mouse colon cancer Xenograft model. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 516 [PMID: 29197355 DOI: 10.1186/s12906-017-2014-7]
- 45 Lee WY, Hong HK, Ham SK, Kim CI, Cho YB. Comparison of colorectal cancer in differentially established liver metastasis models. *Anticancer Res* 2014; 34: 3321-3328 [PMID: 24982336]
- 46 Céspedes MV, Espina C, García-Cabezas MA, Trias M, Boluda A, Gómez del Pulgar MT, Sancho FJ, Nistal M, Lacal JC, Mangues R. Orthotopic microinjection of human colon cancer cells in nude mice induces tumor foci in all clinically relevant metastatic sites. *Am J Pathol* 2007; 170: 1077-1085 [PMID: 17322390 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060773]
- 47 Fumagalli A, Suijkerbuijk SJE, Begthel H, Beerling E, Oost KC, Snippert HJ, van Rheenen J, Drost J. A surgical orthotopic organoid transplantation approach in mice to visualize and study colorectal cancer progression. *Nat Protoc* 2018; 13: 235-247 [PMID: 29300390 DOI: 10.1038/nprot.2017.137]
- 48 Karas JR, Essani R, Haughn C, Uchal M, Bishawi MM, Bergamaschi R. Colonoscopic injection for murine solid cecal cancer model. *Surg Endosc* 2011; 25: 2956-2959 [PMID: 21512885 DOI: 10.1007/s00464-011-1651-z]
- 49 Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, Akkad A, Roghanian A, Rickelt S, Almqadadi M, Wu K, Oberli MA, Sánchez-Rivera FJ, Park YK, Liang X, Eng G, Taylor MS, Azimi R, Kedrin D, Neupane R, Beyaz S, Sicinska ET, Suarez Y, Yoo J, Chen L, Zukerberg L, Katajisto P, Deshpande V, Bass AJ, Tschlis PN, Lees J, Langer R, Hynes RO, Chen J, Bhutkar A, Jacks T, Yilmaz ÖH. In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 569-576 [PMID: 28459449 DOI: 10.1038/nbt.3836]
- 50 Tsutsumi S, Kuwano H, Morinaga N, Shimura T, Asao T. Animal model of para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Lett* 2001; 169: 77-85 [PMID: 11410328 DOI: 10.1016/S0304-3835(00)00622-4]
- 51 Kawakami M, Yanai Y, Hata F, Hirata K. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model. *Surg Today* 2005; 35: 131-138 [PMID: 15674494 DOI: 10.1007/s00595-004-2896-0]
- 52 王跃, 刘为青, 陈明清, 张楠, 田晰晰. BALB/c小鼠结肠癌肝转移模型建立. 西部医学 2012; 24: 1658-1660
- 53 吴湛彬. 盲肠造瘘原位接种瘤块建立小鼠大肠癌肝转移模型方法的改进及评价. 广州: 广东药学院, 2015

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

