

鼻咽癌实验动物模型的研究进展

肖洋洋^{1,2}, 卿吉琳³, 李宝绚⁴, 陈柳燕¹, 陈治中^{1*}

(1. 广西壮族自治区人民医院检验科, 南宁 530021; 2. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200;
3. 广西壮族自治区人民医院生殖医学中心, 南宁 530021; 4. 滨州医学院附属医院眼科, 山东 滨州 256603)

【摘要】 鼻咽癌是我国最常见的头颈部恶性肿瘤之一, 尤其是东南沿海两广、香港等地区发病率很高。并且因鼻咽癌发病位置的隐蔽性, 故发现时多为中晚期, 如何早发现, 早治疗是困扰临床医生的难题。实验动物为鼻咽癌发病机制及治疗措施的研究提供了很好的模型。本文对经典鼻咽癌动物模型的建立及近期鼻咽癌动物模型的研究进展进行了综述, 以为鼻咽癌的研究和成果临床转化提供依据。

【关键词】 鼻咽癌; 实验动物模型; 研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018)12-0108-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.12.018

Research progress in experimental animal models of nasopharyngeal carcinoma

XIAO Yangyang^{1,2}, QING Jilin³, LI Baoxuan⁴, CHEN Liuyan¹, CHEN Zhizhong^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China;
2. Graduate Department, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Reproductive Medicine and Genetics, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021;
4. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603)

【Abstract】 Nasopharyngeal carcinoma is one of the most common malignancies of the head and neck in China. In particular, there is a high incidence in Guangdong and Guangxi, Hong Kong, and the southeast coast of China. Because of the inconspicuous location of nasopharyngeal cancer, it is mostly detected at mid- and late-stages. Early detection and treatment of this tumor are difficult for clinicians. Experimental animals provide a good model to study the pathogenesis and therapeutic measures of nasopharyngeal carcinoma. This article reviews the establishment of animal models of classical nasopharyngeal carcinoma and the recent research progress in animal models of nasopharyngeal carcinoma to provide a basis for research of human nasopharyngeal carcinoma and the translation of new research findings into clinical application.

【Keywords】 nasopharyngeal carcinoma; experimental animal models; research progress

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国最常见的头颈部恶性肿瘤之一,它来源于鼻咽黏膜,其病因及发病机理尚不完全清楚,但遗传易感性、EB病毒感染以及环境因素被认为是诱发鼻咽癌

产生的三要素^[1]。虽然世界范围内鼻咽癌属于较罕见肿瘤,但其发病具有明显的种族聚集性和地理分布等特点。据全球肿瘤统计报告,东亚及东南亚华人聚居地区是鼻咽癌的高发地区,我国主要的发

【基金项目】 国家自然科学基金(81260007), 广西自然科学基金(2017GXNSFAA198074)。

【作者简介】 肖洋洋(1988—),男,硕士研究生,专业:临床检验诊断学。E-mail: 349629760@qq.com

【通信作者】 陈治中(1977—),男,副教授,博士,研究方向:临床免疫学与分子生物学检验。E-mail: tjchenzz@126.com

病区分布于广东、广西、香港等南部省市地区,此地区鼻咽癌每年发病率约为 20/100 000,然而在世界其他地方发病率仅为 1/100 000^[2-3]。鼻咽癌的病理类型以未分化、低分化鳞癌为主,恶性程度高,加之鼻咽癌的解剖特点(位置特殊隐蔽、局部淋巴结丰富),早期症状轻微而不典型,不易发现;60%~70% 鼻咽癌病例在临床确诊时已经发生转移,导致肿瘤难以根治,并极易复发^[3]。

肿瘤的实验动物模型是人类肿瘤的复制,自上世纪 60 年代末首次将人结肠癌细胞移植于裸鼠,利用动物模型进行肿瘤的研究就广泛开展起来^[4]。利用动物模型可以直观地观察到肿瘤发生、发展的全过程,并可在人为控制条件下进行各种实验研究,对肿瘤的发生发展机制、预防及治疗的研究、相关疫苗的研发有着重要意义。

基于上述,鼻咽癌的动物模型建立及研究就显得尤为重要。鼻咽癌动物模型的建立与其他上皮组织肿瘤大体一致,根据形成原因主要分为:自发性鼻咽癌动物模型、诱发性鼻咽癌动物模型、移植性鼻咽癌动物模型、鼻咽癌转移动物模型、转基因和基因敲除鼻咽癌动物模型^[5-6]。本文就相应鼻咽癌动物模型的建立和研究研究进行综述,以期为后续人鼻咽癌的研究提供依据。

1 自发性鼻咽癌动物模型

自发性肿瘤动物指的是实验动物不经人为实验处理而自然发生的肿瘤。它具有发生条件自然,可通过细致观察研究发现新的环境致癌因素及其他致癌因素;可以着重观察遗传因素在肿瘤发生中的作用等优势,但也存在肿瘤发生情况参差不齐,难于标准化等不足。由于鼻咽癌较低的发病率,小鼠自发性鼻咽癌未有报道,但早些时候却有报道猪、狗、猫、马、牛等的自发性鼻咽癌^[7-8]。由于发生率低,此动物模型尚无法进行实验研究。

2 诱发性鼻咽癌动物模型

诱发性肿瘤动物模型是指使用外源性致癌因素(包括物理因素、化学因素、生物因素等)在实验条件下诱导发生肿瘤的动物模型。早期,鼻咽癌的动物模型实验研究主要局限于应用化学致癌物。由于小鼠鼻咽部狭窄,成瘤后容易导致窒息死亡,故化学诱导的鼻咽部成瘤主要使用的动物模型是大鼠。二亚硝基哌嗪(DNP)通过皮下注射和鼻咽

局部给药的方式曾成功用于大鼠鼻咽癌的化学诱发^[9-10]。现阶段,DNP 诱导的鼻咽癌动物模型主要用于 DNP 致癌以及致转移机制的研究。Tang 等^[11]对 Wistar 大鼠每周两次皮下注射 DNP(40 mg/kg),总共注射了 38 次诱导出鼻咽癌大鼠模型,并采用双向电泳和免疫印记技术分析鼻咽癌组织的蛋白表达,得出热休克蛋白 70(heat-shock protein70, HSP-70)和粘蛋白 5B(mucin 5B)可能为 DNP 致癌的关键靶点,这为鼻咽癌化学致癌的预防和治疗的研究提供了一个方向。

除了化学诱导以外,还可以通过感染 EB 病毒或其相关抗原成分来诱发鼻咽癌动物模型。Lin 等^[12]通过在 C57BL/6 小鼠中皮下或通过尾静脉注射表达 EB 病毒潜伏膜蛋白 1(latent membrane protein 1, LMP1)的 TC-1 细胞成功建立了动物模型,并得出针对 LMP1 的治疗性疫苗在体内抑制表达 LMP1 的肿瘤生长和转移的结论。Wang 等^[13]通过 EBV 相关疱疹病毒(lymphocryptoviruses, LCV)的感染构建了 EB 病毒感染的非人灵长类动物模型,这为鼻咽癌等 EB 病毒感染的相关疾病提供了病原学机制研究和疫苗研发的新的基础。陈胜利^[14]通过构建人补体受体 2(complement receptor, CR2)过表达载体并成功导入小鼠和猪淋巴细胞,使原不具备 EB 病毒感染能力的猪和小鼠淋巴细胞具备了感染能力,这为后续 EB 病毒诱导的鼻咽癌体内成瘤动物模型建立提供了新的思路。

3 移植性鼻咽癌动物模型

移植性肿瘤动物模型是指将肿瘤细胞或瘤块移植到同种或异种动物体内连续传代而形成移植性肿瘤动物。根据移植物的来源分为肿瘤组织块接种、瘤块细胞悬液接种、肿瘤细胞株接种三类。接种动物目前多采用胸腺缺失裸鼠(nude 小鼠)和联合免疫缺陷小鼠(SCID 小鼠)。接种部位多为腋下、腹股沟、背部皮下,最常采用的是腋下,因有研究证明其成瘤相对较快^[15]。鼻咽癌的移植性动物模型具有成瘤快、荷瘤小鼠不易死亡、易于标准化等特点,故成为现阶段鼻咽癌研究最常采用的动物模型。

早在 21 世纪初,陈志坚等^[16]利用纤支镜从鼻咽癌病人鼻咽部剪取肿瘤组织并皮下接种于 BALB/c 裸鼠和 Scid 小鼠,成功构建三个人来源的鼠移植瘤株,通过免疫组化观察均可见 EB 病毒晚

期膜蛋白 LMP-1 和 LMP-2 阳性细胞, 确认此三株是鼻咽癌免疫治疗研究的理想动物模型。此后, 随着人鼻咽癌细胞株的分离和建立, 越来越多的研究者采用体外培养的鼻咽癌细胞株进行体内成瘤实验。Li 等^[17]通过 BABL/c 裸鼠腹部侧面皮下接种鼻咽癌细胞株 CNE-2、5-8F 并利用 siRNA 干扰的方式, 评估成瘤, 得出干扰超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase1, SOD1) 活性可以抑制鼻咽癌细胞生长并增加脂质积聚的结论, 这揭示了鼻咽癌中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 状态与肿瘤形成的关系, 为鼻咽癌的预后提供了一个新的生物标记物, 并可能为鼻咽癌的治疗提供了一个新的靶点。Yip 等^[18]通过使用 Rho 相关激酶抑制剂 (Y-27632), 对 NOD / SCID 小鼠皮下注射 1×10^7 /只鼻咽癌细胞系成瘤成功, 建立了除 C666 外的新的 EBV⁺鼻咽癌细胞系, 此细胞系兼有 EB 病毒游离体, 并可诱导 EB 病毒的再激活以及产生感染性病毒颗粒。这为鼻咽癌和 EB 病毒相关性的研究提供了新的调查工具, 并将为鼻咽癌的发病机理研究做出贡献。

近年来, 随着基因重组技术和荧光成像技术的发展, 鼻咽癌细胞株通过增添绿色荧光蛋白蛋白基因并稳定表达绿色荧光蛋白感染小鼠成瘤, 利用活体成像技术更能直观明了的观察肿瘤增殖、转移以及干预效果的评价。Liu 等^[19]通过建立了人鼻咽癌细胞株 5-8F-GFP 和 6-10B-GFP 移植到裸鼠皮下, 通过荧光成像技术观察到两株细胞在鼠体内与人体内一致的侵袭转移能力。Wei 等^[20]利用慢病毒将胚胎干细胞关键蛋白 (GFP-Nanog) 整合基因导入 CNE-2 和 SUNE-1 细胞株, 并筛选出具有肿瘤干细胞特性的阳性克隆, 将其移植到 NOD/Scid 小鼠, 利用荧光成像技术揭示了细胞因子诱导杀伤细胞 (cytokine-induced killer cell, CIK) 通过 NKG2D 配体对肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 的杀伤作用。这也是荧光动物模型在鼻咽癌研究中的重大贡献, 预示着此模型将在鼻咽癌研究中发挥越来越重要的作用。

因小鼠鼻咽部解剖学的特点, 不利于鼻咽部原位移植成瘤模型的建立。这样就需要较大型动物的鼻咽癌模型。兔体型较大, 生物学及转移特性等都与人类相似, 便于复制人类鼻咽癌原位模型并进行后续的研究。胡月等^[21]详细总结并比较了兔鼻咽移植瘤模型建立的现状, 为鼻咽癌兔模型的建立提供了一个非常可行的参考。

4 鼻咽癌转移动物模型

鼻咽癌的侵袭转移分为瘤旁侵袭和远处转移两类, 瘤旁转移以颅底转移为主, 也包括颈部、鼻腔等, 远处可转移到淋巴结、肝、肺、骨髓等器官^[22]。因为鼻咽癌解剖位置的特殊性, 故发现时多已转移, 这样对鼻咽癌侵袭转移作用机制及干预措施的研究就显得极为重要。鼻咽癌转移动物模型的建立以移植为主。

根据移植细胞株的处理方式不同分为直接移植模型和筛选移植模型。直接移植是指将人鼻咽癌细胞株通过注射等方式直接到达特定器官, 然后看肿瘤在靶器官的生长以及远处转移情况及影响因素。Cai 等^[23]利用此方法将荧光化的 5-8F 细胞移植到麻醉的裸鼠肝包膜下并使其继续生长 3 周, 通过活体荧光成像观察肝、肺、淋巴结转移情况, 通过此模型得出 EB 病毒编码的 microRNA BART1 通过调节 PTEN 依赖的途径诱导鼻咽癌的转移。这为鼻咽癌侵袭转移的研究提供了一个完整的模型和思路。筛选移植指的是先体内注射鼻咽癌细胞株并筛选出不同器官亲和性的转移细胞瘤亚株, 并利用此亚株进行后续的相关器官转移实验。韩春等^[24]利用 BALB/c 裸鼠脾内注射 5-8F 细胞株并利用荧光成像观察肝脏转移情况, 筛选出亲肝脏的鼻咽癌细胞亚株 5-8F-H3B, 这为鼻咽癌的肝转移提供了一个十分有价值的模型。

此外, 同时采用的由皮下移植建立的鼻咽癌动物模型和由化学诱导剂 DNP 诱导的转移性鼻咽癌的动物模型广泛的应用在 DNP 诱导的鼻咽癌转移的分子机制方面的研究。Peng 等^[25]对裸鼠尾静脉注射人鼻咽癌低转移细胞 6-10B, 然后腹腔注射 DNP, 通过评估转移肿瘤的重量来了解 DNP 对鼻咽癌转移的影响, 利用此模型得出 DNP 通过介导热休克蛋白 70-2 (heat-shock protein 70-2, HSP 70-2) 的表达促进鼻咽癌细胞的转移。

5 转基因鼻咽癌动物模型

转基因动物是应用实验的方法将外源基因导入到早期的胚胎内, 使之可以在动物染色体基因组内稳定的整合, 并能遗传给后代的一类动物。自从上世纪 80 年代 Gordon 等^[26]首次通过显微注射将外源 DNA 注入小鼠受精卵成功获得转基因动物以来, 转基因动物越来越多用于人类疾病的研究中,

尤其是肿瘤的研究。

在鼻咽癌的研究中,转基因动物也越来越多的被应用到。早在 1990 年, Wilson 等^[27]通过构建 LMP 基因 BNL1-1 的质粒表达载体 PyLMP 并显微注射到小鼠受精卵中,得到鼻粘膜过度角质化的转基因小鼠模型。随后,该团队又采用此方法利用 EB 病毒的 ED-L2 启动子,构建了鼻咽癌组织来源的 LMP1 基因(LMP1^{CA0})和 B95-8 淋巴细胞标准株来源的 LMP1 基因(LMP1^{B95-8})两个 LMP1 变异体转基因小鼠模型并以此进行相关研究,得出鼻咽癌组织来源的 EB 病毒 LMP1 上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF α)伴随增生,同时随后上调 p16 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9),这揭示了 LMP1 在鼻咽癌形成和进展中的作用机制^[28]。何迎春等^[29]通过分子克隆技术构建了含突变型 p53 基因和 LMP1 基因的真核表达载体并注射入小鼠受精卵,得到含两者的双转基因小鼠模型并命名为 TgN(p53mt-LMP1)/HT mice,且表现为鼻咽黏膜上皮的灶状增生。后续采用此模型的研究也取得了一定成果^[30]。除了转基因小鼠模型外,非哺乳动物模型也已用到鼻咽癌研究中来。Wei 等^[31]利用转基因表达增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescence protein, EGFP)和血管内皮生长因子受体 2 的斑马鱼模型观察鼻咽癌细胞在转移中的血管生成能力,间接反映鼻咽癌的侵袭转移能力。得出 LMP1 对钙池调控的钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)的调节作用,以及阻断其作用可以减少鼻咽癌的转移和血管生成。

6 几种模型的比较

鼻咽癌动物模型主要有自发性鼻咽癌动物模型、诱发性鼻咽癌动物模型、移植性鼻咽癌动物模型、鼻咽癌转移动物模型、转基因和基因敲除鼻咽癌动物模型。除自发性动物模型外,其余按实验目的的不同常用于鼻咽癌的研究。

诱发性鼻咽癌动物模型的优势是它考虑了人体肿瘤的致瘤因素,与人体肿瘤较为相似,且成瘤慢,符合人肿瘤动力学特征,常用于筛选致癌物、肿瘤的预防以及综合化疗等方面的研究,缺点是肿瘤产生的个体变异较大,难于标准化,不易同时获得病程或癌块大小较均一的动物供实验治疗之用,再加之肿瘤细胞的形态学特征常是多种多样,故不常

用于药物筛选,肿瘤基因研究等。

移植性鼻咽癌动物模型是目前鼻咽癌的研究中最常用的动物模型,大多采用人鼻咽癌的细胞株异种移植到免疫缺陷裸鼠皮下成瘤,适用于短时间内需要得到大量相同肿瘤模型的实验,这种模型所产生的肿瘤具有个体差异较小、成瘤快、生长速率较一致、可观察到肿瘤生长和转移过程的特点,故常用于基因的过表达或沉默所引起的鼻咽癌的成瘤以及侵袭转移能力改变的研究。转移性鼻咽癌动物模型大多采用移植的形式,广义上说应属于移植性动物模型,但由于移植部位的特殊性,能直观观察到肿瘤细胞对特定器官的亲和性以及远处转移情况,这是皮下移植的鼻咽癌动物模型无法比拟的。

转基因鼻咽癌动物模型是利用转基因技术准确增强或失活某些特定基因的表达,目前只有关于 LMP1 的转基因鼻咽癌小鼠模型,此模型已经为鼻咽癌的成因研究得出许多重要成果,此外,已经有学者对鼻咽癌的遗传易感基因的转基因动物模型的建立进行了尝试,这将会为鼻咽癌的遗传易感性方面的研究提供方向^[32]。

7 结语

鼻咽癌是我国高发的头颈部肿瘤,其发病机制复杂,且发现时多已转移,传统治疗效果不佳。同其他肿瘤的研究一样,从分子层面上揭示其发生及发展机制、发现新的治疗靶点是目前鼻咽癌的研究热点。动物研究是基础实验应用于临床的前提,实验动物模型的发展推动鼻咽癌的基础研究并为转化为临床应用提供可能性。以上综述了五种实验动物模型及其应用,每一种模型在鼻咽癌研究中又各有其特点。所以在研究中选择合适的动物模型并在原有基础上进行创新和改造,完善适合自己的方法,这对鼻咽癌的诊断和治疗具有重要的意义。

参考文献:

- [1] Klein G. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is an enigmatic tumor[J]. Semin Cancer Biol, 2002,12(6):415-418.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(2):87-108.
- [3] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2016,387(10022):1012-1024.
- [4] Rygaard J PCO. Hetem transplantation of a human malignant tumor to nude mice[J]. Acta Pathol Scand, 1969,77:758.
- [5] 李冬冬,王莉,钟洁,等. 卵巢癌动物模型制备的研究进展

- [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(2): 259–264.
- [6] 李日飞, 袁娜, 冷冬阳, 等. 乳腺癌实验动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 113–118.
- [7] Dorn CR, Priester WA. Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle[J]. J Am Vet Med Assoc, 1976, 169(11): 1202–1206.
- [8] 宗永生, 陈灼怀, 肖振德. 母猪的自发性鼻咽癌[J]. 动物学报, 1979(03): 227–229.
- [9] 陈主初, 潘世茂, 姚开泰. 二亚硝基哌嗪诱发正常人胚鼻咽上皮细胞恶性转化[J]. 医学研究通讯, 1988(04): 31–32.
- [10] 孙宁, 唐慰萍, 蔡琼珍, 等. 化学诱癌过程中大鼠鼻咽上皮非典型增生与癌变的相关性分析[J]. 癌症, 1994(2): 112–115.
- [11] Tang FQ, Duan CJ, Huang DM, et al. HSP70 and mucin 5B: novel protein targets of N,N'-dinitrosopiperazine-induced nasopharyngeal tumorigenesis[J]. Cancer Sci. 2009; 100(2): 216–224.
- [12] Lin MC, Lin YC, Chen ST, et al. Therapeutic vaccine targeting Epstein-Barr virus latent protein, LMP1, suppresses LMP1-expressing tumor growth and metastasis in vivo[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 18.
- [13] Wang F. Nonhuman primate models for Epstein-Barr virus infection[J]. Curr Opin Virol, 2013, 3(3): 233–237.
- [14] 陈胜利. EB 病毒感染猪淋巴细胞的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [15] 陈昕, 文庆莲, 邓红梅, 等. 裸鼠不同部位皮下接种鼻咽癌瘤块成瘤特点比较[J]. 泸州医学院学报, 2006(3): 242–243.
- [16] 陈志坚, 周玲. 三株人鼻咽癌 Scid 小鼠移植瘤的建立及特性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2001(3): 25–27.
- [17] Li S, Fu L, Tian T, et al. Disrupting SOD1 activity inhibits cell growth and enhances lipid accumulation in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 28.
- [18] Yip YL, Lin W, Deng W, et al. Establishment of a nasopharyngeal carcinoma cell line capable of undergoing lytic Epstein-Barr virus reactivation[J]. Lab Invest, 2018, 98(8): 1093–1104.
- [19] Liu T, Ding Y, Xie W, et al. An imageable metastatic treatment model of nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(13): 3960–3967.
- [20] Wei F, Rong XX, Xie RY, et al. Cytokine-induced killer cells efficiently kill stem-like cancer cells of nasopharyngeal carcinoma via the NKG2D-ligands recognition[J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 35023–35039.
- [21] 胡月, 文庆莲, 张莉. 兔 VX2 鼻咽移植瘤模型建立的研究现状[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(06): 83–87.
- [22] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2005, 365: 2041–2054.
- [23] Cai L, Ye Y, Jiang Q, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA BART1 induces tumour metastasis by regulating PTEN-dependent pathways in nasopharyngeal carcinoma[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7353.
- [24] 韩春, 王爽, 刘莉, 等. 鼻咽癌细胞肝转移亚株的建立[J]. 南方医科大学学报, 2006(5): 654–657.
- [25] Peng Z, Liu N, Huang D, et al. N, N'-dinitrosopiperazine-mediated heat-shock protein 70–2 expression is involved in metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS one, 2013, 8(5): e62908.
- [26] Gordon JW, Scangos GA, Plotkin DJ, et al. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77(12): 7380–7384.
- [27] Wilson JB, Weinberg W, Johnson R, et al. Expression of the BNLF-1 oncogene of Epstein-Barr virus in the skin of transgenic mice induces hyperplasia and aberrant expression of keratin 6[J]. Cell, 1990, 61(7): 1315–1327.
- [28] Stevenson D, Charalambous C, Wilson JB. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (CAO) up-regulates VEGF and TGF alpha concomitant with hyperplasia, with subsequent up-regulation of p16 and MMP9[J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 8826–8835.
- [29] 何迎春, 田道法, 卢芳国, 等. 人突变型 p53 和 EB 病毒 LMP1 转基因小鼠的建立[J]. 第四军医大学学报, 2006(1): 6–9.
- [30] Tian DF, He YC, Lu FG, et al. Enhancive effect of N, N'-dinitrosopiperazine on inducing precancerous lesion on nasal and/or nasopharyngeal epithelia of TgN (p53mt-LMP1)/HT mice[J]. J Zhejiang Univ Sci B. 2009; 10(3): 172–179.
- [31] Wei J, Zhang J, Si Y, et al. Blockage of LMP1-modulated store-operated Ca^{2+} entry reduces metastatic potential in nasopharyngeal carcinoma cell[J]. Cancer Lett, 2015, 360(2): 234–244.
- [32] 张修彦, 詹纯列, 张晓玉. 制备转基因模型小鼠的基础: 人白细胞抗原 A0206 基因慢病毒载体构建及鉴定[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(24): 3813–3817.

[收稿日期] 2018–06–23