

马畅,郭健敏,谢松强,等. 白血病小鼠模型的建立与应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 266-270.

Ma C, Guo JM, Xie SQ, et al. Research progress in establishment and application of mouse models of leukemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(2): 266-270.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.022

白血病小鼠模型的建立与应用进展

马畅^{1,2,3}, 郭健敏^{1,3}, 谢松强^{2*}, 杨威^{1,3*}

(1. 广东省生物资源应用研究所, 广东省动物保护与资源利用重点实验室, 广东省野生动物保护与利用公共实验室, 广州 510260; 2. 河南大学药学院, 河南开封 475000; 3. 广东莱恩医药研究院有限公司重点实验室, 广州 510990)

【摘要】 白血病又被称为“血癌”, 其发病的根本特征是白血病细胞在骨髓及其他造血组织中呈恶性、无限制地增生, 浸润全身各组织和脏器, 产生不同症状, 使患者易发生严重的感染或继发性的败血症、引起出血、肠功能衰竭、高尿酸血症等, 严重威胁到患者的生命。因此白血病治疗的研究至关重要。利用实验动物进行各种疾病、药物疗效实验的研究, 是医药领域发展的一个重要方面。对于白血病的研究, 小鼠在生物学、遗传学、造血系统等方面与人类相似, 因此是较为理想的动物白血病模型。本文对近五年来国内外研究常用的小鼠白血病模型进行综述。

【关键词】 急性白血病; 小鼠; 模型

【中图分类号】 Q95-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-4847(2019) 02-0266-05

Research progress in establishment and application of mouse models of leukemia

MA Chang^{1,2,3}, GUO Jianmin^{1,3}, XIE Songqiang^{2*}, YANG Wei^{1,3*}

(1. Guangdong Institute of Biological Resources Application, Guangdong Provincial Key Laboratory of Animal Protection and Resource Utilization, Guangdong Provincial Public Laboratory for Wildlife Conservation and Utilization, Guangzhou 510260, China. 2. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000. 3. Guangdong Lewwin Medicine Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510990)

Corresponding authors: XIE Songqiang. E-mail: xiesq@henu.edu.cn; YANG Wei. E-mail: yangwei0719@163.com

【Abstract】 Leukemia is often referred to as a “blood cancer”. The basic characteristic of the disease is that leukemic cells become malignant and cause unrestricted proliferation in the bone marrow and other hematopoietic tissues. Then, these cells infiltrate all tissues and organs of the body causing various symptoms, and make patients prone to serious infections and life-threatening complications such as sepsis, hemorrhage, intestinal failure or hyperuricemia. Therefore, research on the treatment of leukemia using laboratory animal models is of great significance. For the study of leukemia, mice are similar to humans in terms of biology, genetics, and hematopoietic systems, and are, therefore, ideal models for leukemia research. This article reviews the mouse models of leukemia used commonly in studies both in China and abroad in the past 5 years.

【Keywords】 acute leukemia; mouse; model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 广东省科学院创新药物安全性评价研究团队(2016GDASRC-0104); 广东省药物非临床评价研究企业重点实验室(2018B030323024)。

Funded by Guangdong Provincial Academy of Sciences Innovative Drug Safety Evaluation Research Team(2016GDASRC-0104), Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-clinical Evaluation and Research(2018B030323024).

【作者简介】 马畅(1996—), 女, 硕士, 主要从事中药毒理药理研究。Email: 874342040@qq.com

【通信作者】 谢松强, 男, 博士生导师, 研究方向: 药理学。Email: xiesq@henu.edu.cn; 杨威, 男, 教授级高级工程师, 博士生导师, 研究方向: 新药药理毒理研究。Email: yangwei0719@163.com。 * 共同通信作者

1 白血病的分类和发病机制

急性白血病是由造血干/祖细胞在分化过程的不同阶段发生分化阻滞、凋亡障碍、恶性增殖而引起的一组异质性的血液系统恶性肿瘤,分为急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)和急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)两大类。随着深入的研究发现急性白血病的发病机制有多种因素,基因重组、突变、DNA 甲基化和组蛋白修饰等都具有重要影响。目前对于一些信号通路的研究更加明确 ALL 的发病机制,如 BCR-ABL1、JAK/STAT、Notch 信号通路、FLT3-TKD 途径及 MLL 基因重排、PTEN 抑癌基因等与 ALL 发病和发展密切相关。AML 的主要发病机制包括融合基因、信号通路、白血病干细胞以及骨髓微环境的改变等,如 *MLL (KMT2A)-AF9 (MLLT3)*、*PML-RAR α AML1 (RUNX1)-ETO (RUNX1T1)* 融合基因和 Wnt/ β -catenin、PI3-K/Akt/m TOR、NF- κ B、JAK/STAT 信号通路等,在造血细胞的增殖、分化、凋亡方面起着关键的作用。

慢性白血病分为慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。CML 的特征是费城染色体阳性(Ph⁺)髓样细胞的积累,Ph⁺细胞通过染色体 9 和 22 长臂之间的相互易位发生,形成 BCR-ABL 融合蛋白。*BCR-ABL* 融合蛋白编码的 P210 融合蛋白是导致 CML 发生和进展的根本原因,也是重要的治疗靶点,当 P210 融合蛋白与 ATP 结合后,激活了 RAS-MAPK、JAK/STAT、PI3K/AKT 等信号通路,导致细胞增殖加快、凋亡受到抑制等,从而引起细胞的恶性转化。CLL 是以成熟 B 淋巴细胞增殖为特点,发病机制与 CD4⁺ T 细胞介导的自身免疫调节失衡、mi RNAs 基因的失调以及 BCR、NF- κ B、NOTCH、Wnt/ β -catenin 等一些信号通路的表达异常等有关。

2 小鼠白血病模型的分类

2.1 自发性小鼠白血病

某些品系小鼠在生长过程中会自发性产生白血病。如 6 ~ 9 月龄 AK 小鼠的白血病发病率可达 60% ~ 90%,多为胸腺来源的淋巴细胞白血病。C58 小鼠在 6 个月后发病率 85% 以上,多为淋巴细胞白血病。

2.2 诱发性小鼠白血病

2.2.1 病毒诱发

有多种病毒可诱发白血病,如 HTLV-1 病毒和 Friend 病毒。Tezuka 等^[1]用 HTLV-1 感染 IBMI-huNOG 小鼠(一种新型的人源化小鼠,利用 IBMI 方法将人干细胞直接移植到 NOD/Shi-SCID/IL-2R γ c NULL 小鼠的骨髓腔内),接种后 4 ~ 6 周,其成人 T 细胞白血病(adult T-cell leukemia, ATL)样症状开始表现,包括肝脾肿大、HTLV-1 感染 T 细胞的克隆增殖、外周血涂片有白血病细胞的出现,表明 HTLV-1 感染的 IBMI-huNOG 小鼠产生了成人 T 细胞白血病。许思苗等^[2]利用含 MLL-AF9 的逆转录病毒感染小鼠骨髓 c-Kit⁺ 细胞,体外培养后经尾静脉注射小鼠体内,于 6 ~ 12 周出现白血病样体征,肝、脾组织切片、外周和骨髓血涂片均显示有大量白细胞浸润,小鼠发生髓系白血病。

2.2.2 化学致癌剂诱发

一些化学物质可以诱发白血病,如经常接触苯及其衍生物的人群白血病发生率高于一般人群。苯可导致白血病和各种血液疾病的血液毒性。Sun 等^[3]应用苯诱发雄性 C3H/He 小鼠产生血液毒性,4 周后体重出现明显差异,小鼠红细胞、白细胞等均发生改变。Khan 等^[4]用 1:10 稀释苯溶液(氯仿/2-丙醇[50/50]v/v)静脉注射 0.2 mL,每 2 d 一次,连续给药 3 周,成功诱导 Wister 大鼠白血病。

2.2.3 放射辐射诱发

一些射线的照射可诱发小鼠白血病,如 γ 射线、X 射线。Kawakatsu 等^[5]连续 5 d 用 1 Gy γ 射线辐射 C57BL/6 小鼠,引起造血干细胞/祖细胞的损伤,易导致恶性血液疾病的产生。Hasegawa 等^[6]用 1.2 Gy/周的 X 射线照射 4 周龄、过度表达 hHF 基因(hHF-tg)的转基因小鼠和野生型(WT)小鼠连续 4 周(总剂量为 4.8 Gy),与 WT 小鼠相比,80% hHF-tg 小鼠发生胸腺淋巴瘤/白血病,具有更高发病率和更早的发作时间。

2.2.4 基因敲除产生

通过基因工程的方法使小鼠体内某种基因功能缺失,改变小鼠细胞遗传性获得的小鼠白血病模型。Li 等^[7]在小鼠 t(8;21) AML 模型中进行了体内 microRNA (Mir)-126 功能丧失的研究,通过连续骨髓移植试验显示 Mir-126 的过度表达和基因敲除都会与 t(8;21) 融合基因协同作用,从而促进白血病的发生。

2.2.5 可移植性白血病

建立可移植性白血病模型可以有多种途径,例

如皮下注射、腹腔注射及尾静脉注射等,其中尾静脉注射与人类白血病血行播散方式一致,受到较多研究者的采用。可移植性白血病的方法移植成功率高,不能自发痊愈,需要借助外界因素,因此该模型在白血病实验研究和抗癌药物筛选等领域具有广泛用途。Song 等^[8]利用 BALB/c 小鼠建立同种异体骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)的模型,来评估间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在 BMT 治疗恶性血液病中的潜在应用价值。他们通过 7-Gy(⁶⁰Co, 80 cGy/min)剂量的全身照射 6 h 后移植 A20 B 淋巴瘤细胞和供体 BM 细胞,成功诱导小鼠淋巴瘤白血病的发展。

3 模型所用小鼠品系的应用

3.1 近交系小鼠模型

3.1.1 L615 小鼠

L615 小鼠在抗癌药物研究中应用广泛。肖燕妮等^[9]利用 L615 小鼠探讨 CRIF1 基因对 L615 白血病细胞小鼠体内增殖的影响。通过向小鼠腹腔注射无血清 L615 细胞(5×10^6 个/只),小鼠出现脱毛、溃疡等症状,白血病细胞、肝、脾指数也显著增加,抑制白血病细胞 CRIF1 基因表达后,加快了白血病的发生发展。邓怡等^[10]利用 L615 小鼠建立 L615 细胞低瘤负荷的白血病微小残留病(minimal residual disease, MRD)小鼠模型,观察间隙连接蛋白 43 修饰人脐血源基质细胞(human umbilical cord blood-derived stromal cells, hUCBDSCs)体外对 L615 小鼠白血病细胞株凋亡以及体内对 MRD 小鼠疾病进展的影响,成功构建 L615 细胞低瘤负荷的 MRD 小鼠模型,为清除残留白血病细胞提供了新思路和方法。

3.1.2 BALB/c 小鼠

BALB/c 小鼠起源于小家鼠 *Mus musculus*,在癌症治疗和免疫学等研究中有广泛应用。Chen 等^[11]研究盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)在早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞中的细胞毒性作用以及在白血病异种移植模型中的体内肿瘤生长。用 5×10^6 个 HL-60 细胞接种无胸腺 BALB/c(nu/nu)裸鼠,成功建立研究早幼粒细胞白血病的 BALB/c 裸鼠模型。Tsou 等^[12]将 1×10^5 个的 WEHI-3 细胞腹腔注射 BALB/c 小鼠体内,成功建立 BALB/c 小鼠模型,研究了体内异硫氰酸苯乙酯(phenethyl isothiocyanate, PEITC)对正常和白血病小鼠体内免疫应答的体内作用。徐玉洁等^[13]构建 BALB/c 裸鼠人源化 CML 模型,用全身亚致死量照

射预处理(sublethal irradiation, SLI 预处理)初步成功建立了人源化 BALB/c 裸鼠 CML 模型,其白血病发病时间较长,建模成本低廉并且技术简单,为实验研究者们提供了良好的 CML 动物模型。

3.1.3 C57BL/6 小鼠

C57BL/6 小鼠是肿瘤学、生理学、免疫学、遗传学研究中常用的品系之一。Wu 等^[14]取指数生长的 C 1498 细胞(1×10^7 个/只)悬浮于 100 μ L PBS 中,然后皮下注射到 4 h 前已暴露于 4 Gy 清髓照射下的小鼠尾静脉,成功建立 C57BL/6 小鼠模型。ALL 是儿童期最常见的癌症,虽然治疗 ALL 的进展已导致缓解率超过 90%,但许多幸存者由于化疗而遭受不良的神经认知和/或神经行为影响。Alexander 等^[15]利用 C57BL/6 小鼠来研究甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)/阿糖胞苷(cytosine arabinoside, AraC)对青少年海马认知和树突结构的影响,提供治疗 ALL 的青少年患者化疗引起的认知功能下降的见解。孙贺军等^[16]采用 C57BL/6 小鼠制备小鼠红白血病模型,体外培养小鼠红白血病细胞系 FBL-3,经尾静脉注射接种 C57BL/6 小鼠,探讨 α -半乳糖苷神经酰胺(α -galactosylceramide, α -Galcer)对红白血病的影响,成功制备 C57BL/6 小鼠红白血病模型。

3.2 突变系小鼠

3.2.1 Nude 小鼠

Nude 小鼠即裸鼠,无毛,先天性胸腺缺陷,T 细胞功能接近于零,B 细胞功能大致正常,NK 细胞活性与鼠龄有关,广泛用于肿瘤学、免疫学、微生物学和毒理学等领域的研究。Yang 等^[17]将 1×10^6 个 HL-60 细胞皮下注射入裸鼠的右后肢,成功构建了裸鼠白血病模型,利用裸鼠白血病模型证明了发酵的樟芝培养物(antrodia camphorata, AC)对 HL-60 细胞体外周期停滞和体内肿瘤消退是有效的。Wang 等^[18]通过皮下接种 Kasumi-1 细胞建立裸鼠模型,探讨组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸(valproic acid, VPA)对 AML 体内外血管生成的作用。

3.2.2 SCID 小鼠

SCID 小鼠为 C.B-17 的突变系(常染色体隐性突变),该品系缺乏 B、T 细胞,淋巴细胞减少,具有正常的 NK 细胞、巨噬细胞及粒细胞。Wicklein 等^[19]利用两株人白血病细胞系(EOL-1 和 K562)建立人慢性嗜酸性粒细胞白血病(chronic eosinophilic leukemia, CEL)和 CML 异种移植小鼠模型,小鼠分别静脉内注射 2×10^6 个 EOL-1 或 K562 细胞,两种模型都能引起白血病细胞的大量器官浸润,血液中

大量存在白血病细胞,成功建立 CML 和 CEL 异种移植小鼠模型。信红亚等^[20]选取 5 周龄的 SCID 小鼠,鼠尾静脉注射对数生长期的 HL-60 细胞 1×10^7 个,其肝、脾、肾、外周淋巴结均肿大,病理组织切片和细胞涂片显示有大量白细胞浸润,成功建立了 HL-60/SCID 小鼠人白血病模型。

3.2.3 NOD/SCID 小鼠

NOD/SCID 小鼠是将 SCID 小鼠和 NOD/Lt 回交而得到的,存在 B、T 淋巴细胞、NK 细胞和补体缺陷,在肿瘤研究、药物筛选等领域具有广阔的前景。文良雪等^[21]研究人慢性粒细胞白血病细胞株 KCL22 在 NOD-SCID 小鼠体内致白血病的能力,取 KCL22 细胞 1×10^7 个,经尾静脉注射入小鼠体内,四周后出现白血病样体征,成功构建 NOD/SCID 小鼠慢性粒细胞白血病移植瘤模型,为慢性粒细胞白血病血液移植瘤模型鼠的建立奠定基础。Liu 等^[22]通过 NOD/SCID 小鼠探讨了糖酵解酶烯醇化酶 2 (glycolytic enzyme enolase 2, ENO2) 在 ALL 中的作用, NOD/SCID 小鼠皮下注射 5×10^6 个 Reh 细胞,注射 7 d 后可见肿瘤发生,显示 ENO2 可能为 ALL 提供潜在的治疗策略。Zhang 等^[23]用人 Mt-NPM1 OCI/AML3 细胞系异种移植的 NOD/SCID 小鼠用做体内模型来研究治疗 AML 的新的药物靶点。Lehmann 等^[24]采用 NOD/SCID 小鼠建立皮下移植和原位移植模型,证实了药物联合治疗 AML 的优异效果,为以后新药联合治疗白血病的研究提供了动物模型参考。

4 中医药对小鼠白血病模型的研究

近年来,中医药和中西医结合治疗白血病取得了显著成就,中医药具有能够减轻化疗对患者机体的毒副作用、提高免疫力、减少白血病的复发等优势,在国内外都有广阔的发展前景。肖悦等^[25]利用 615 系小鼠构建 L₇₂₁₂ 白血病模型,考察蟾酥对 L₇₂₁₂ 白血病的疗效和作用机制。蟾酥延长了白血病小鼠的生存时间,降低了白血病细胞的比例,机体免疫功能提高,对白血病有一定的疗效。徐春燕等^[26]通过对 NOD/SCID 小鼠尾静脉移植 2×10^7 个 K562 细胞,建立移植性人白血病 NOD/SCID 小鼠模型,探讨当归多糖(*Angelica sinensis* polysaccharide, ASP)与 AraC 联合注射对 NOD/SCID 小鼠骨髓单个核细胞的影响以及调控白血病细胞衰老的可能机制。显示 ASP 与 AraC 联用能促进移植小鼠白血病细胞衰老,为临床治疗白血病提供了新思路。AML1-ETO 是 AML 中白血病发生的关键因子,AML1-ETO 蛋白

的降解能促进 AML 患者的临床治疗,Zhou 等^[27]利用 Kasumi-1 细胞和 C1498 细胞分别构建 Nude 小鼠和 C57 小鼠白血病模型,研究厚朴酚(magnolol, HNK)对 AML1-ETO 蛋白的快速降解作用,HNK 降低了异种移植小鼠模型中的致瘤性,并延长了小鼠的存活时间,显示 HNK 是一种潜在针对 AML1-ETO 癌蛋白的抗白血病药物。

5 结语

建立高效、准确的小鼠白血病模型对临床药物的研发和筛选至关重要。小鼠模型因建立周期短,遗传背景明确,可选择移植细胞的种系丰富,可重复性好等优点成为了国内外研究者常用的白血病模型,具有十分广阔的发展前景。小鼠虽然在遗传学、生物学等许多方面与人类有相似之处,但在小鼠模型上用药终究不能完全模拟人类构造。相信随着科技的发展和更深入的研究,人们将建立更完善的白血病模型。

参考文献(References)

- [1] Tezuka K, Xun R, Tei M, et al. An animal model of adult T-cell leukemia; humanized mice with HTLV-1-specific immunity [J]. Blood, 2014, 123(3):346-355.
- [2] 许思苗, 杨漾, 周密, 等. 逆转录病毒介导的小鼠 MLL-AF9 白血病模型的建立 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(5):1126-1132.
Xu SM, Yang Y, Zhou M, et al. Establishment of the retrovirus-mediated murine model with MLL-AF9 leukemia [J]. J Exp Hematol, 2013, 21(5):1126-1132.
- [3] Sun R, Cao M, Zhang J, et al. benzene exposure alters expression of enzymes involved in fatty acid β -oxidation in male C3H/He mice [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11): 1068.
- [4] Khan N, Ganeshpurkar A, Dubey N, et al. Immunoprophylactic potential of wheat grass extract on benzene-induced leukemia: An in vivo study on murine model [J]. Indian J Pharmacol, 2015, 47(4): 394-397.
- [5] Kawakatsu M, Urata Y, Imai R, et al. Nicaraven attenuates radiation-induced injury in hematopoietic stem/progenitor cells in mice [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e60023.
- [6] Hasegawa S, Morokoshi Y, Kanda H, et al. H-ferritin overexpression promotes radiation-induced leukemia/lymphoma in mice [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(11):2269-2275.
- [7] Li Z, Chen P, Su R, et al. Overexpression and knockout of miR-126 both promote leukemogenesis [J]. Blood, 2015, 126(17): 2005-2015.
- [8] Song N, Gao L, Qiu H, et al. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells Inhibit leukemia/lymphoma cell proliferation in vitro and in a mouse model of allogeneic bone marrow transplant [J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1):139-149.

- [9] 肖燕妮, 龚奕, 李凤杰, 等. 抑制 CRIF1 基因促进 L615 白血病细胞体内增殖的动物实验初步研究 [J]. 中国输血杂志, 2014, 27(5): 488-491.
Xiao YN, Gong Y, Li FJ, et al. Inhibition of CRIF1 gene promotes L615 leukemia cells proliferation in mice model [J]. Chin J Blood Transfusion, 2014, 27(5): 488-491.
- [10] 邓怡, 杨世杰, 贾延辉, 等. Cx43 修饰人脐血源基质细胞输注抑制白血病 MRD 小鼠造血干细胞移植后复发 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(9): 813-820.
Deng Y, Yang SJ, Jia YH, et al. Cx43 modified human umbilical cord blood-derived stromal cells prevent relapse in minimal residual disease model of mice after hematopoietic stem cells transplantation [J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(9): 813-820.
- [11] Chen YL, Chueh FS, Yang JS, et al. Antitumor effects with apoptotic death in human promyelocytic leukemia HL-60 cells and suppression of leukemia xenograft tumor growth by irinotecan HCl [J]. Environ Toxicol, 2015, 30(7): 803-815.
- [12] Tsou MF, Tien N, Lu CC, et al. Phenethyl isothiocyanate promotes immune responses in normal BALB/c mice, inhibits murine leukemia WEHI-3 cells, and stimulates immunomodulations in vivo [J]. Environ Toxicol, 2013, 28(3): 127-136.
- [13] 徐玉洁, 贾文华, 刘苍春, 等. 人源化慢性髓系白血病小鼠模型的建立 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1329-1333.
Xu YJ, Jia WH, Liu CC, et al. Establishment of mouse model with humanized chronic myeloid leukemia [J]. J Exp Hematol, 2016, 24(5): 1329-1333.
- [14] Wu J, Hu G, Dong Y, et al. Matrine induces Akt/mTOR signalling inhibition-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukaemia cells [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(6): 1171-1181.
- [15] Alexander TC, Simecka CM, Kiffer F, et al. Changes in cognition and dendritic complexity following intrathecal methotrexate and cytarabine treatment in a juvenile murine model [J]. Behav Brain Res, 2018, 346: 21-28.
- [16] 孙贺军, 王佳骥, 王姍, 等. NKT 细胞激活剂 α -Galcer 对小鼠红白血病的抑制作用 [J]. 华北理工大学学报(医学版), 2017, 19(3): 169-172.
Sun HJ, Wang JY, Wang S, et al. Inhibitory effect of NKT cell stimulator α -Galcer on development of erythroleukemia [J]. J North Chin Univ Sci Technol (Health Science Edition), 2017, 19(3): 169-172.
- [17] Yang HL, Kumar KJ, Kuo YT, et al. Antrodia camphorata induces G(1) cell-cycle arrest in human premyelocytic leukemia (HL-60) cells and suppresses tumor growth in athymic nude mice [J]. Food Funct, 2014, 5(9): 2278-2288.
- [18] 王丽红, 张志华, 赵蕾, 等. 丙戊酸抗裸鼠 Kasumi-1 细胞移植瘤血管新生的作用研究 [J]. 中国实验血液学杂志 2013, 21(1): 73-77.
Wang LH, Zhang ZH, Zhao L, et al. Effect of valproic acid against angiogenesis of Kasumi-1 xenograft tumor in nude mice [J]. J Exp Hematol, 2013, 21(1): 73-77.
- [19] Wicklein D, Schmidt A, Labitzky V, et al. E- and p-selectins are essential for repopulation of chronic myelogenous and chronic eosinophilic leukemias in a Scid mouse xenograft model [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70139.
- [20] 信红亚, 张宗利, 唐娅辉, 等. 菊苣酸对 HL-60 诱导的白血病小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1065.
Xin HY, Zhang LZ, Tang YH, et al. Therapeutic effect and mechanism of cichoric acid on HL-60 induced leukemia mice [J]. Chin J Pharmacol Toxicity, 2016, 30(10): 1065.
- [21] 文良雪, 刘鑫, 李会, 等. KCL22/NOD-SCID 小鼠慢性粒细胞白血病移植瘤模型的建立及其鉴定 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(2): 188-193.
Wen LX, Liu X, Li H, et al. Establishment and verification of a KCL22/NOD/SCID mouse transplantation tumor model of chronic myeloid leukemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(2): 188-193.
- [22] Liu CC, Wang H, Wang WD, et al. ENO2 promotes cell proliferation, glycolysis, and glucocorticoid-resistance in acute lymphoblastic leukemia [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1525-1535.
- [23] Zhang X, Zhao Z, Yi S, et al. Deguelin induced differentiation of mutated NPM1 acute myeloid leukemia in vivo and in vitro [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(7): 723-738.
- [24] Lehmann C, Friess T, Birzele F, et al. Superior anti-tumor activity of the MDM2 antagonist idasanutlin and the Bcl-2 inhibitor venetoclax in p53 wild-type acute myeloid leukemia models [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 50.
- [25] 肖悦, 薛乾富. 蟾酥对 L7212 白血病的疗效和作用机制研究 [J]. 中药材, 2014, 37(2): 199-201.
Xiao Y, Xue QF. Research on therapeutic effects of Bufonis Venenum on L7212 leukemia and its mechanism [J]. Chin Med Mat, 2014, 37(2): 199-201.
- [26] 徐春燕, 贾道勇, 景鹏伟, 等. 当归多糖与阿糖胞苷联合注射对人白血病模型小鼠骨髓单核细胞的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3418-3423.
Xu CY, Jia DY, Jing PY, et al. Effects of combined injection of Angelica sinensis polysaccharide and cytarabine on bone marrow mononuclear cells of transplanted human leukemia mice [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2014, 45(23): 3418-3423.
- [27] Zhou B, Li H, Xing C, et al. Honokiol induces proteasomal degradation of AML1-ETO oncoprotein via increasing ubiquitin conjugase UbcH8 expression in leukemia [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 128: 12-25.