

苗晋鑫,宋韶鹤,李秀敏. 结直肠癌小鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 267-272.

Miao JX, Song SH, Li XM. Advances in mouse models of colorectal cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 267-272.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.02.018

结直肠癌小鼠模型研究进展

苗晋鑫^{1*}, 宋韶鹤², 李秀敏³

(1. 河南中医药大学, 中医药科学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 药学部, 郑州 450000;
3. 纽约医学院, 微生物与免疫学系, 耳鼻喉系, 纽约 10595)

【摘要】 结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率逐年上升且趋于年轻化。结直肠癌小鼠模型增加我们对人类结直肠癌特征的理解及癌症预防和治疗的研究。结直肠癌小鼠模型可以分为自发性模型、诱发性模型、移植性模型、转基因模型。然而, 没有一个模型概括了人类结直肠癌的所有特征, 使用特定的结直肠癌小鼠模型来解决特定结直肠癌的研究问题至关重要。本文结合国内外研究文献, 对近 20 年不同结直肠癌小鼠模型的造模方法及优缺点的研究进展做一综述, 为研究结直肠癌不同目的选择合适的小鼠模型。

【关键词】 结直肠癌; 小鼠模型; 自发和诱发性; 移植性; 转基因

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 02-0267-06

Advances in mouse models of colorectal cancer

MIAO Jinxin^{1*}, SONG Shaohe², LI Xiumin³

(1. Chinese Academy of Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
3. Department of Microbiology and Immunology, and Department of Otolaryngology, New York Medical College and School of Medicine, New York, 10595, USA)

Corresponding author: MIAO Jinxin. E-mail: jinxin.miao@yahoo.com

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors worldwide, and the morbidity and mortality rate is increasing year by year with patients tending to be younger. The colorectal cancer mouse model increases our understanding of human colorectal cancer characteristics and cancer prevention and treatment. Murine models of colorectal cancer can be divided into spontaneous, induced, transplanted tumor, and transgenic models. However, none recapitulate all the characteristics of human colorectal cancer. The use of a specific mouse colorectal cancer model to address specific colorectal cancer research issues is critical. This paper has examined research literature both domestic and foreign to provide a review of the research progress of different mouse models of colorectal carcinoma over the past 20 years. The aim is to establish a suitable mouse model for the study of colorectal cancer.

【Keywords】 colorectal cancer; mouse model; spontaneous and induced; transplantability; transgenesis

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

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界上第 三大常见恶性肿瘤。在中国结直肠癌发病率和死 亡率占恶性肿瘤排名第 3 名和第 5 名^[1]。研究 CRC 发病机制、浸润转移及治疗药物的反应对改善

[基金项目] 河南中医药大学科研启动经费(00104311-2019-55)。
Funded by PhD Research Startup Foundation of Henan University of Chinese Medicine(00104311-2019-55)。
[通信作者] 苗晋鑫(1986—), 男, 医学博士, 主要从事转基因动物及肿瘤防治研究。Email: jinxin.miao@yahoo.com

CRC 患者预后至关重要。CRC 小鼠模型为研究肿瘤发生发展、转移和抗肿瘤治疗的基本工具。将 CRC 小鼠模型分为自发性模型、诱发性模型、移植性模型、转基因模型。但是没有一个模型概括出整个结肠癌发展的过程,根据特定的研究目的选择合适的 CRC 小鼠模型至关重要。本综述旨在介绍常用 CRC 小鼠模型方法,比较其优缺点,为 CRC 的研究提供参考。

1 自发性模型

自发性胃肠道肿瘤在小鼠中很少见。研究发现,9.5%的 C57BL/6 老年小鼠在胃肠道中具有肿瘤或增生性病变,小肠多是上皮腺腺瘤或腺癌,结肠中仅有两个上皮腺腺瘤^[2]。自发性 CRC 小鼠代表了人类自然状态下发生 CRC,但是发生时间极长且癌变率极低。

2 诱发性模型

2.1 饮食诱发性模型

流行病学表明富含脂肪食物和纤维含量低的食物可增加人类结直肠癌的风险^[3]。Yang 等^[4]发现西式饮食(高脂肪、低钙和低维生素 D3)喂食 1.5 年小鼠可诱导 CRC 的发生,且小鼠显示 75%的 *APC*^{+/-}和 57%的 *Muc2*^{-/-}突变。饮食诱发性小鼠模型代表了人类食物引起的 CRC 发生的基本复杂性,但不能评估哪些突变导致肿瘤的发展。

2.2 化学物诱导模型

2.2.1 DMH 和 AOM

化合物 1,2-二甲基肼(DMH)和氧化偶氮甲烷(AOM)是两个最常用诱导散发性 CRC 小鼠模型的肿瘤诱导物。Marion 等^[5]用 DMH 连续给药 10 周,在 20 ~ 24 周发现 60%的小鼠出现结直肠癌。在给药期间 AOM 比 DMH 具有更强的效力和更高的稳定性。Necfert 等^[6]用 AOM 重复腹腔注射小鼠 30 周,可诱导小鼠结直肠癌。DMH 和 AOM 化学诱导肿瘤发病机制及肿瘤生长环境与人相似,方法相对简单,是研究中非常有用的模型。但是诱导周期较长,肿瘤转移率过低,不能用于结直肠癌转移模型的研究。

2.2.2 PhIP

2-氨基-1-甲基-6-苯基亚氨基[4,5-b]吡啶(PhIP)是烤鱼和烤肉时产生的杂环胺,是小鼠中引起结肠癌的诱变剂。Andreassen 等^[7]将 3 ~ 4 d 大的 *APC*^{min}小鼠皮下注射 50 mg/kg PhIP,11 周后发现大肠内肿瘤和囊性隐窝的数量增加。Tanaka 等^[8]将 CD-1 小鼠单次给予 200 mg/kg PhIP 联合 DSS 喂水 1 周,16 周后小鼠出现结肠肿瘤。PhIP 常用于不同遗传背景的大鼠肠癌模型的研究。

3 移植性模型

3.1 皮下移植瘤模型

皮下移植瘤是指将人的结直肠癌细胞或患者结直肠肿瘤组织接种在免疫缺陷小鼠的皮下,使免疫缺陷小鼠皮下形成肿瘤组织。李井泉等^[9]通过在裸鼠皮下注射 LoVo 细胞悬液,成功建立 CRC 皮下移植瘤模型,用于评价 PLGA-5-氟尿嘧啶缓释微球的治疗效果。李小红等^[10]利用红色和绿色荧光蛋白标记 HCT-116 细胞建立光学 CRC 肿瘤模型,动态观察 HCT-116 肿瘤细胞在裸鼠皮下生长过程。Burgenske 等^[11]利用来自 CRC 患者手术切除的肿瘤组织皮下植入裸鼠,成功建立了 CRC 患者来源的异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型,结果发现 CRC PDX 模型在细胞和遗传水平上都表现出异质性,并且组织学显示腺体形成的柱状上皮样结构和产生粘蛋白的细胞的存在特性。皮下移植瘤模型操作简单和成瘤率高,方便实时监测肿瘤的生长情况和评估药物治疗效果,但是皮下移植瘤模型不是自然形成肿瘤,难以模拟人结直肠肿瘤原位生长的情况和肿瘤侵袭转移的特性。

3.2 原位移植瘤模型

原位移植模型弥补了皮下移植瘤模型难模拟结直肠肿瘤原位生长情况和侵袭转移特性。Hite 等^[12]利用荧光素酶标记的 HT-29 肿瘤细胞注射 NOD/SCID 小鼠直肠,建立了模拟 CRC 患者原发肿瘤生长和肝转移和肺转移模型。小鼠 CRC 肝转移和肺转移模型的方法有很多^[13-14],本文不作过多描述。原位移植可模拟人结直肠肿瘤发生发展和侵袭转移的过程,可获得 CRC 肿瘤组织细胞表面结构完整性和细胞间协同性,原位移植的成瘤率高。但

是手术操作复杂,小鼠易死亡,不易观察肿瘤生长情况。

4 转基因模型

转基因技术是将外源基因导入宿主基因组,在染色体中稳定整合并遗传给下一代。转基因技术类型多样,但是应用较多和较稳定的是显微注射技术,该技术利用显微注射仪将外源基因通过显微注射入受精卵雄核获得转基因动物^[15]。基因敲除结直肠癌模型就是将相关的抑癌基因等人为缺失掉,包括新型基因组修饰技术 CRISPR/Cas9 技术和 Cre/loxP 诱导的条件敲除体系法^[16]。

4.1 结肠癌腺瘤性息肉模型

结肠癌腺瘤性息肉 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因作为抑癌基因直接参与 Wnt 信号通路,影响细胞周期 G1 向 S 转变,APC 突变导致肠道上皮细胞生长失调,导致肠道形成 CRC^[17]。80% 散发性结直肠癌发生第一步可能是 APC 突变引起。APC^{Min/+} 转基因小鼠是研究肠道肿瘤发生、发展过程的经典模型。随后多种类型 APC 转基因小鼠模型被开发用于 CRC 的研究^[18]。条件性 APC 小鼠模型构建用于研究不同发育阶段肠道以外器官中的功能。Robanus 等^[19] 构建一个条件缺失外显子 15 的 APC^{Δ15lox/+} 转基因小鼠模型,小鼠表现更长的生存期并导致结直肠发生和发展肿瘤,与人类家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP) 的散发性结直肠癌相似。Takaku 等^[20] 将 Smad4 突变引入 APC^{Δ716} 小鼠导致局部侵袭性恶性腺癌而无转移。与 APC^{Min} 小鼠相比, BUB^{R1+/-} 和 APC^{Min} 小鼠导致结肠肿瘤数量增加 10 倍^[21]。

4.2 遗传性非息肉模型

遗传性非息肉性结直肠癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) 患者在结肠和直肠中发生较早,一般多由 MMR 基因突变,如 Mlh1、Msh2 和 Msh6。纯合 Mlh1、Msh2 和 Msh6 敲除小鼠表现包括胃肠道在内的多个器官中发生肿瘤,但是小鼠过早死于侵袭性淋巴瘤,这与具有双等位

基因错配修复突变的患者非常相似^[22-23]。与 HNPCC 患者的肿瘤相似, Msh2^{-/-} 小鼠的肿瘤具有较高的微卫星不稳定 (microsatellite in stability, MSI)^[22]。

4.3 其他模型

Kras^{V12G}/APC^{+/-1638N} 转基因小鼠模型的肠道肿瘤增殖更快,并且凋亡水平降低^[24]。Pten 和 Pik3ca 基因突变小鼠与 Apc 基因突变小鼠杂交,加速小鼠形成肠腺癌^[25]。当 Pik3ca 在肠内单独表达时,小鼠会发展为浸润性粘液肠道腺癌^[26]。APC^{Min/+} Tp53^{-/-} 双基因突变或删除的 C57BL6/J 背景的小鼠表现更高肿瘤负荷和侵袭性肿瘤发展^[27]。Paul 等^[28] 开发了由 Car1 基因驱动的可诱导盲肠和近端结肠特异性 Car1^{CreER} 敲入小鼠模型,从而可对 Cre 活动进行时时控制。

5 结论与展望

结直肠癌小鼠模型在结直肠癌发病原因、机制和治疗研究中起着关键作用。目前四种不同的 CRC 小鼠模型,每种模型只能部分地模拟人结直肠癌特征,这些模型可能预测治疗临床疗效的能力有限。因此,要根据特定的实验目的,选择相对较优的模型(表 1)。自发和食物诱导的模型常用于研究对 CRC 形成的治疗或预防作用。化学诱导的小鼠模型模拟人类散发性结直肠癌,并且常用于研究饮食对癌变的影响。原位接种的 CRC 小鼠模型概括了 CRC 原位发生及转移的一些特征,多用于抗肿瘤及转移药物评估。基因工程小鼠模型可用于研究特定基因组改变在结直肠癌的发生和发展的重要性及其对各种治疗的敏感性。常用的化学诱导和遗传小鼠模型无法再现人类疾病的复杂性,移植性人结肠癌细胞于小鼠可能受到长期培养的细胞系,不再反映新鲜分离的肿瘤的特征细胞。根据各种模型的优缺点,结合实验目的选择合适小鼠模型。期待通过发展新技术和方法建立更好的 CRC 小鼠模型,以更好地指导 CRC 分子机制和药物治疗研究。

表 1 结直肠癌小鼠模型概况

Table 1 The summary of mouse models of colorectal cancer

动物模型 Animal model	CRC 表型 CRC phenotype	优点 Advantage	缺点 Disadvantage	文献 References
饮食诱导 Diet induction				
饮食诱导 Diet induction	散发性 Sporadic	小肠,盲肠和近端结肠中诱导癌变,代表人类食物引起的 CRC 发生的基本复杂性 Induction of carcinogenesis in the small intestine, cecum and proximal colon, representing the basic complexity of human-induced food-induced CRC	发生肿瘤数量少,成瘤时间长 Low number of tumors and long tumor formation time	[4]
化学诱导 Chemical induction				
DMH	散发性 Sporadic	对肠的高度特异性,诱导肠腺瘤、腺癌和转移 Highly specific to the intestine, inducing intestinal adenoma, adenocarcinoma and metastasis	产生间接诱导物和肝毒性 Produces indirect inducers and liver toxicity	[29]
AOM	散发性 Sporadic	对肠的高度特异性,相对高的结直肠肿瘤发生率 Highly specific for the intestine, relatively high incidence of colorectal tumors	肝毒性 Liver toxicity	[6]
移植性 Portability				
皮下移植瘤 Subcutaneous tumor	-	易操作,肿瘤生长快(~ 2 周),实时监测肿瘤生长,细胞移植前易于遗传操作 Easy operation, fast tumor growth (~ 2 weeks), real-time monitoring of tumor growth, easy genetic manipulation before cell transplantation	肿瘤微环境差,很少发生转移 Poor tumor microenvironment and rarely metastases	[9]
原位移植瘤 Orthotopic tumor	-	模拟人肿瘤微环境,模仿结肠肿瘤侵袭,血管扩散和远端器官转移 Simulate human tumor microenvironment, mimic colon tumor invasion, vascular spread and distant organ metastasis	需要手术,转移率取决于细胞系和小鼠品系 Surgery required, metastasis rate depends on cell line and mouse strain	[12]
转基因 Transgenic				
APC	散发性和遗传性 Sporadic Hereditary	模仿人类 APC 突变 FAP 综合征模型,包含超过 80%的散发性 CRC 突变 A model that mimics the human APC mutation FAP syndrome and contains more than 80% sporadic CRC mutations	生存时间短(120 d),无法进行快速研究,大多数肿瘤位于小肠,不转移 Short survival time (120 d), unable to conduct rapid studies, most tumors are located in the small intestine and do not metastasize	[30]
Apc ^{15lox/+} ; Fabp1 Cre	遗传性 Hereditary	生存 > 1 年,两个或三个肠道腺瘤 Survival > 1 year, two or three intestinal adenomas	不转移 No metastasis	[31]
Mlh1	遗传性 Hereditary	模仿人 MMR 缺乏症 Mimicking human MMR deficiency	多组织发生肿瘤,不转移 Multi-tissue tumors without metastasis	[32]
Msh2	遗传性 Hereditary	模仿人 MMR 缺乏症 Mimicking human MMR deficiency	多组织发生肿瘤,不转移;易患小鼠淋巴瘤 Multi-tissue tumors without metastasis; susceptible to mouse lymphoma	[22]
MSH6	遗传性 Hereditary	模仿人 MMR 缺乏症 Mimicking human MMR deficiency	多组织发生肿瘤,不转移 Multi-tissue tumors without metastasis	[33]
KRAS	散发性 Sporadic	增生和异常隐窝的存在,增强了其他突变的肿瘤发生 The presence of hyperplasia and abnormal crypts enhances tumorigenesis of other mutations	需要与其他突变和/或诱导剂相关 Need to be associated with other mutations and or inducers	[24]
p53	散发性 Sporadic	增强其他基因或肿瘤诱导剂的作用 Enhance the effects of other genes or tumor inducers	单独抑制基因表达不能诱导结肠直肠癌变 Suppressing gene expression alone does not induce colorectal cancer	[27]

参 考 文 献 (References)

- [1] 李萍, 李超英, 张大方. 结直肠癌及其动物模型的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(1): 197-199.
Li P, Li CY, Zhang DF. Advances in colorectal cancer and animal models [J]. J Changchun Univ Trad Chin Med, 2019, 35(1): 197-199.
- [2] Rowlatt C, Franks LM, Sheriff MU, et al. Naturally occurring tumors and other lesions of the digestive tract in untreated C57BL mice [J]. J Natl Cancer Inst, 1969, 43(6): 1353-1364.
- [3] Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer; systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer Prev, 2012, 21(1): 15-23.
- [4] Yang K, Kurihara N, Fan K, et al. Dietary induction of colonic tumors in a mouse model of sporadic colon cancer [J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 7803-7810.
- [5] Lenoir M, Del Carmen S, Cortes-Perez NG, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates Treg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(9): 862-873.
- [6] Neufert C, Becker C, Neurath MF. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression [J]. Nat Protoc, 2007, 2(8): 1998-2004.
- [7] Andreassen A, Mollers L, Vikse R, et al. One dose of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) or 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) induces tumours in *Min/+* mice by truncation mutations or LOH in the *Apc* gene [J]. Mutat Res, 2002, 517(1-2): 157-166.
- [8] Tanaka T, Suzuki R, Kohno H, et al. Colonic adenocarcinomas rapidly induced by the combined treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and dextran sodium sulfate in male ICR mice possess beta-catenin gene mutations and increases immunoreactivity for beta-catenin, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(1): 229-238.
- [9] 李井泉, 李荣, 徐迎新, 等. PLGA-5-氟尿嘧啶缓释微球治疗结直肠癌裸鼠的探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(2): 81-84.
Li JQ, Li R, Xu YX, et al. Effect of delayed-release PLGA-5-Fluorouracil microsphere on colorectal cancer Xenograft in nude mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2009, 17(2): 81-84.
- [10] 李小红, 高凯, 刘学丽, 等. 人结直肠癌细胞 HCT116 红色和绿色荧光标记肿瘤模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(9): 7-10.
Li XY, Gao K, Liu XL, et al. The establishment of human colorectal cancer model labeled by GFP and DsRed [J]. Chin J Comp Med, 2009, 19(9): 7-10.
- [11] Burgenske DM, Monsma DJ, Dawna D, et al. Establishment of genetically diverse patient-derived xenografts of colorectal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2014, 4(6): 824-837.
- [12] Hite N, Klinger A, Hellmers L, et al. An optimal orthotopic mouse model for human colorectal cancer primary tumor growth and spontaneous metastasis [J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(6): 698-705.
- [13] 乔大伟, 李玉芳, 张蕾, 等. 结直肠癌肝转移原代肿瘤组织的异种移植动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 545-548.
Qiao DW, Li YF, Zhang L, et al. Progress in research on animal models of colorectal cancer with liver metastasis generated by patient-derived tumor xenograft [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4): 545-548.
- [14] 李华驰, 熊治国, 谢敏, 等. 结直肠癌肝转移裸鼠模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 63-68.
Li HC, Xiong ZG, Xie M, et al. Establishment of a nude mouse model of colon cancer liver metastasis [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 63-68.
- [15] 江海丽, 刘宣, 李琦. 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, (10): 74-79.
Jiang HL, Liu X, Li Q. Application of transgenic animal models in colorectal cancer research [J]. World Chin J Digest, 2015, 23(10): 1603-1608.
- [16] Miyasaka Y, Uno Y, Yoshimi K, et al. CLICK: one-step generation of conditional knockout mice [J]. BMC Genomics, 2018, 19(1): 318.
- [17] Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management [J]. Fam Cancer, 2008, 7(1): 27-39.
- [18] Zeineldin M, Neufeld KL. More than two decades of *Apc* modeling in rodents [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(1): 80-89.
- [19] Robanus-Maandag EC, Koelink PJ, Breukel C, et al. A new conditional *Apc* -mutant mouse model for colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5): 946-952.
- [20] Takaku K, Oshima M, Miyoshi H, et al. Intestinal tumorigenesis in compound mutant mice of both *Dpc4* (*Smad4*) and *Apc* genes [J]. Cell, 1998, 92(5): 645.
- [21] Rao CV, Yang YM, Swamy MV, et al. Colonic tumorigenesis in *BubR1 +/-ApcMin/+* compound mutant mice is linked to premature separation of sister chromatids and enhanced genomic instability [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(12): 4365-4370.
- [22] Reitmaier AH, Redston M, Cai JC, et al. Spontaneous intestinal carcinomas and skin neoplasms in *Msh2*-deficient mice [J].

- Cancer Res, 1996, 56(16): 3842–3849.
- [23] de Wind N, Dekker M, Berns A, et al. Inactivation of the mouse Msh2 gene results in mismatch repair deficiency, methylation tolerance, hyperrecombination, and predisposition to cancer [J]. Cell, 1995, 82(2): 321–330.
- [24] Janssen KP, Alberici P, Fsihi H, et al. APC and oncogenic KRAS are synergistic in enhancing Wnt signaling in intestinal tumor formation and progression [J]. Gastroenterology, 2006, 131(4): 1096–1109.
- [25] Marsh V, Winton DJ, Williams GT, et al. Epithelial Pten is dispensable for intestinal homeostasis but suppresses adenoma development and progression after Apc mutation [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1436–1444.
- [26] Leystra AA, Deming DA, Zahm CD, et al. Mice expressing activated PI3K rapidly develop advanced colon cancer [J]. Cancer Res, 2012, 72(12): 2931–2936.
- [27] Halberg RB, Katzung DS, Hoff PD, et al. Tumorigenesis in the multiple intestinal neoplasia mouse: redundancy of negative regulators and specificity of modifiers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(7): 3461–3466.
- [28] Tetteh PW, Kretschmar K, Begthel H, et al. Generation of an inducible colon-specific Cre enzyme mouse line for colon cancer research [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(42): 11859–11864.
- [29] Lenoir M, Carmen SD, Cortes-Perez NG, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates T reg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(9): 1–12.
- [30] Yasuhiro Y, Hideki M. Multistep carcinogenesis of the colon in Apc(Min/+) mouse [J]. Cancer Sci, 2010, 98(1): 6–10.
- [31] Robanus-Maandag EC, Koelink PJ, Cor B, et al. A new conditional Apc-mutant mouse model for colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5): 946–952.
- [32] Edelmann W, Yang K, Kuraguchi M, et al. Tumorigenesis in Mlh1 and Mlh1/Apc1638N mutant mice [J]. Cancer Res, 1999, 59(6): 1301–1307.
- [33] Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations [J]. Nat Genet, 1999, 23(2): 142–144.

[收稿日期] 2019-09-25