

吴国泰,马倩倩,陈艳娥,等. 乳腺癌血行肺转移模型家兔血小板与凝血功能变化研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30 (6): 784-791.

Wu GT, Ma QQ, Chen YE, et al. Changes in platelets and coagulation function in a rabbit model of breast cancer lung metastasis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 784-791.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.007

乳腺癌血行肺转移模型家兔血小板与凝血功能 变化研究

吴国泰^{1,2}, 马倩倩¹, 陈艳娥¹, 杜晓红¹, 王晓禹¹, 杜丽东^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学 药学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

【摘要】 目的 研究乳腺癌血行肺转移模型家兔血小板与凝血功能的变化规律。**方法** 取健康雌性新西兰白兔 12 只, 随机分为 2 组: 正常组和模型组, 模型组家兔左侧第 3 乳房乳垫注射 VX2 组织悬液, 再经耳缘静脉注射 VX2 细胞悬液, 构建乳腺癌血行肺转移家兔模型。观察 42 d 内家兔精神状态、饮食情况, 监测体重和肿瘤大小, 检测血小板相关参数 PLT、MPV、PDW、PCT 和凝血相关指标 PT、APTT、TT、FIB 及 D-二聚体; 实验终点 ELISA 法检测血清 CD63、CD62P、TXB₂ 及血浆 GMP-140 水平; 取肿瘤组织和肺用 10% 甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE 染色, 光学显微镜下观察肿瘤和肺组织形态变化。**结果** 家兔乳垫注射 VX2 组织悬液附加静脉注射 VX2 细胞悬液, 能成功构建乳腺癌血行肺转移家兔模型, 肺转移率 100%, 模型家兔血液处于高凝状态, 14 ~ 42 d 内, PLT、MPV、PCT 均明显增加; 10 ~ 30 d 内, PT、APTT、TT 均明显缩短, 且 FIB、D-二聚体含量均明显增加; 血清 CD63、CD62P、TXB₂ 及血浆 GMP-140 水平明显增高; 模型家兔乳腺中肿瘤细胞增多、排列疏松、炎性细胞浸润; 肺组织可见肿瘤细胞团块伴出血、坏死。**结论** 乳腺癌血行肺转移模型家兔血液环境异常, 表现为血小板活化和血液高凝状态。

【关键词】 乳腺癌肺转移; 家兔模型; 血小板活化; 血液凝固

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 06-0784-08

Changes in platelets and coagulation function in a rabbit model of breast cancer lung metastasis

WU Guotai^{1,2}, MA Qianqian¹, CHEN Yane¹, DU Xiaohong¹, WANG Xiaoyu¹, DU Lidong^{1,2*}

(1. Pharmacy School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China. 2. Gansu Province Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000)

Corresponding author: DU Lidong. E-mail: lidong_du@126.com

【Abstract】 Objective To study the changes in platelets and coagulation function in a rabbit model of breast cancer lung metastasis. **Methods** Twelve female New Zealand white rabbits were randomly divided into two groups: normal group and model group. A VX2 breast cell suspension was injected into the third breast pad and injected intravenously through the ear marginal vein. The mental state, diet, body weight, and tumor size of the rabbits were observed over 42 days. Platelet-related parameters (PLT, MPV, PDW, and PCT) and coagulation-related indexes (PT, APTT, TT, FIB, and D-dimer) were detected at corresponding time points. The levels of CD63 and CD62P TXB₂ in serum, and GMP-140 in plasma, were

【基金项目】 甘肃省教育厅双一流学科建设重点科研项目 (GSSYLXM-05), 甘肃省 2019 年重点人才项目 (2019-039)。

Funded by Key Research Projects of Double First-class Discipline Construction of Gansu Provincial Department of Education (GSSYLXM-05), Key Talent Projects in Gansu Province in 2019 (2019-039).

【作者简介】 吴国泰 (1978—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中药药理毒理与中药大健康产品研发。Email: 1018830451@qq.com

【通信作者】 杜丽东 (1978—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 中药药理毒理与中药大健康产品研发。Email: lidong_du@126.com

detected by ELISA. The tumor tissue and lung tissue were fixed with 10% formaldehyde, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin-eosin. Morphological changes in the tumor and lung tissue were observed under an optical microscope. **Results** The rabbit model of breast cancer lung metastasis was successfully established by injecting a VX2 tissue suspension into the breast pad and a VX2 cell suspension intravenously. The lung metastasis rate was 100%. The blood of the model rabbits was in a hypercoagulable state. The levels of PLT, MPV, and PCT increased significantly from 14 to 42 days, the PT, APTT, and TT indexes were significantly shortened, and the contents of FIB and D-dimer were significantly increased from 10 to 30 days. The levels of CD63, CD62P and TXB₂ in serum, and GMP-140 in plasma, increased significantly. Tumor cells increased in number, appeared loosely arranged, and were infiltrated by inflammatory cells in the mammary gland of model rabbits. A tumor cell mass with hemorrhage and necrosis was observed in the lung tissue, which contained hemosiderin deposition. **Conclusions** The blood circulation in the rabbit model of breast cancer lung metastasis was abnormal, and this manifested as platelet activation and a hypercoagulable state in the blood.

【Keywords】 breast cancer lung metastasis; rabbit model; platelet activation; blood coagulation

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

2020 年全球最新癌症负担数据显示乳腺癌成为全球第一大癌症,其全球新发病例占新发癌症总数的 11.7%,也是全球女性癌症死亡的首位原因,占总数的 15.5%^[1]。目前,临床采用改良根治手术的方法治疗乳腺癌,但术后复发转移仍是引起患者死亡的最主要原因^[2],乳腺癌转移患者中 21%~32%发生于肺^[3],经血液肺转移是乳腺癌转移复发的主要途径,乳腺癌患者的血液存在一定程度的高凝状态,不仅血小板数量显著上升,同时血小板功能也显著改变^[4]。研究发现血小板能引起乳腺癌肿瘤细胞侵袭、转移,帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击杀伤^[5]。乳腺癌血行肺转移动物模型已有研究,但模型动物血液血小板与凝血功能变化规律研究鲜见报道,本文从血小板活化和凝血状态的角度探讨乳腺癌血行肺转移模型家兔血液微环境的变化规律,为乳腺癌血行肺转移相关研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级新西兰白兔,3 月龄,雄性 2 只,体重 2.5 kg;雌性 12 只,未孕,体重 1.5~2.0 kg,均由中国农业科学院兰州兽医研究所实验动物中心提供【SCXK(甘)2020-0001】,生长兔配合饲料由临沂市瑞泰饲料有限公司提供,实验操作均在甘肃中医药大学科研实验中心 SPF 级动物实验室进行【SYXK(甘)2020-0003】,所有家兔均分笼饲养,每笼 1 只,自由进食及饮水。室温(25.0±0.5)℃,相对湿度(55%±5%),明暗各 12 h,适应 7 d 开始实验,实验方案经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准(2019-SY011)。

1.1.2 瘤株

VX2 兔实体瘤组织,由广州吉妮欧生物科技有限公司提供。

1.1.3 主要试剂与仪器

阿司匹林肠溶片(由 Bayer S. p. A. 生产,国药准字 J20171021,批号 BJ52622)。大鼠抗血浆 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)ELISA 试剂盒、大鼠血栓素(TXB₂)ELISA 试剂盒、大鼠血小板 α 颗粒膜蛋白(CD62P)ELISA 试剂盒、大鼠 CD63 分子(CD63)ELISA 试剂盒,均购自上海江莱实业股份有限公司,批号分别为 JL10386、JL12324、JL50846 和 JL20774。

电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);电动组织匀浆器(宁波新芝生物科技股份有限公司);低温高速离心机(德国 Kendro 公司);光学显微镜(日本尼康公司);全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);全自动血凝仪(郑州瑞郎光学光源医疗电子有限公司);酶标仪(美国 Thermo 公司);生物组织包埋机(JB-P5,武汉俊杰电子有限公司);病理切片机(RM2016,德国徕卡);组织摊片机(KD-P,郑州博邦仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 VX2 兔实体瘤在体培养

参考文献^[6-7]并改进,将液氮保存的 VX2 兔实体瘤组织于 37℃ 水浴解冻、复苏后,按肿瘤组织与生理盐水 1:9(质量(g):体积(mL))比例,用组织匀浆器制备悬液。取雄性新西兰白兔 2 只,麻醉,取 1 mL 组织悬液注入兔右侧后腿外侧肌内,单笼饲养。每天观察各兔的活动、饮食状态,每 3 d 检视 1 次接种部位肿瘤生长情况,直至接种部位可见实体瘤形成。

1.2.2 VX2 肿瘤组织悬液制备

家兔后腿外侧肌瘤体直径大于 1 cm 时进行瘤体剥离,用 8% 硫化钠对兔右侧后腿瘤体所在部位脱毛,麻醉,常规消毒无菌条件下剥离实性瘤体,瘤体用生理盐水冲洗后,切除边缘纤维结缔组织,置于有生理盐水的无菌培养皿中将瘤块剪碎,按质量:体积比 1:9 (肿瘤组织:生理盐水) 用组织匀浆器制备肿瘤组织悬液,备用。

1.2.3 VX2 细胞悬液制备

参考文献^[8-9]并改进,取 20 mL VX2 组织悬液在低温条件下(4℃) 1500 r/min 离心 5 min,弃上清液;用 200 目细胞滤网过滤,置于冰预冷的试管内,1500 r/min 离心 5 min,弃上清液,试管内加入适量 PBS 液轻轻振荡混匀,用 300 目细胞滤网过滤,去细胞团块,500 r/min 离心 5 min,弃上清液,再加 15 mL PBS 液混匀,显微镜下细胞计数并调整浓度约为 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 。

1.2.4 乳腺癌血行肺转移家兔模型建立

取雌性兔 12 只,体重 1.5 ~ 2.0 kg,随机抽取 6 只作为模型组,麻醉,仰位固定,用碘伏消毒,在左侧第 3 乳房乳垫注射组织悬液每只 0.3 mL,确认无出血无渗出后,碘伏消毒;模型组家兔再经耳缘静脉注入 VX2 细胞悬液每只 0.3 mL;剩余 6 只作为正常组,注射等容量生理盐水,所有家兔单笼饲养。

1.2.5 检测指标

(1) 一般状态:观察各组家兔精神状态、饮食情况。若有家兔死亡,记录死亡时间,并大体解剖。每 7 d 称体重 1 次,并用卡尺测量家兔乳腺移植性肿瘤的长、短径,计算肿瘤体积,肿瘤体积(mm^3) = $0.5 \times \text{长径}(\text{mm}) \times (\text{短径}(\text{mm}))^2$ 。

(2) 血小板相关参数检测:各组家兔每 7 d 耳缘静脉采血 20 μL ,置于含有 40 μL EDTA 的 EP 管中,用全自动血液细胞分析仪检测 PLT、MPV、PDW、PCT。

(3) 凝血指标检测:各组家兔每 10 d 麻醉后,用含有柠檬酸钠的抗凝管心脏采血 2 mL,充分混匀,4℃ 条件下 1500 r/min 离心 15 min,分离血浆,用全自动凝血仪测定血浆 PT、APTT、TT、FIB 及 D-D 二聚体。

(4) 血小板活化因子检测:造模第 42 天,麻醉家兔,心脏取血约 5 mL,室温静置 2 h,以 1500 r/min 离心 20 min,分离血清;心脏取血 2 mL 置于含 EDTA 的抗凝管中,充分混匀,4℃ 条件下 1500 r/min

离心 15 min,分离血浆;ELISA 法检测血清 CD62P、CD63、TXB₂ 及血浆 GMP-140 含量。

(5) 肿瘤组织、肺组织形态检测:造模第 42 天,各家兔心脏取血后,静脉空气栓法处死,模型组在移植瘤所在乳房局部脱毛、消毒、切口,摘取实体瘤组织,正常组取部分乳垫;开胸,取出全部肺,用生理盐水清洗表面血渍,检视大体形态。取部分实体瘤块和右肺组织,用 10% 甲醛固定,石蜡包埋、切片,HE 染色,光镜下观察组织形态学变化。

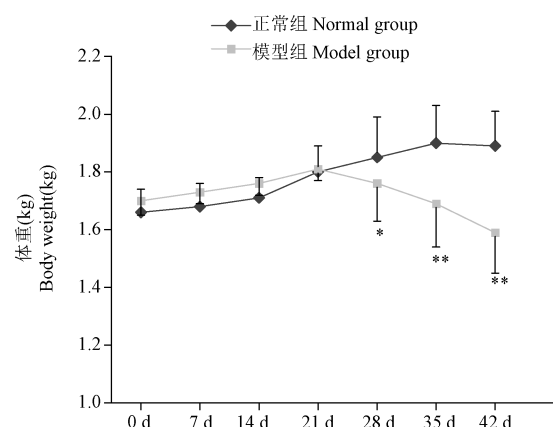
1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 19.0 软件进行处理,符合正态分布的数据采用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布则采用中位数表示,采用独立样本 *t* 检验、重复测量方差分析(正态分布)或秩和检验(非正态分布)进行比较, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状态

正常组家兔和模型组家兔造模前状态良好、反应灵敏、活泼好动、毛色洁白有光泽、饮食正常、体表未见肿块、乳房未见异常、大小便正常。造模后 1 ~ 21 d,模型组 6 只家兔精神状态较好,与造模前无明显差异,体重增加。第 28 ~ 42 天,模型组家兔精神状态逐渐变差,反应迟钝,活动量减少,毛色暗淡杂乱,局部脱落,饮食减少,体重逐渐下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),42 d 内无家兔死亡(见图 1)。



注:与正常组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。(下同)

图 1 各组家兔体重变化情况($n = 6$)

Note. Compared with the normal group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Body weight change of rabbits($n = 6$)

2.2 肿瘤生长情况

正常组家兔在实验期间乳房未见明显变化, 躯体各部位未见实体肿块。模型组家兔造模 7 d 后, 左侧第 3 乳房部位肉眼可见小结节, 质硬, 瘤体边界清楚, 形状规则, 触诊活动度较差, 第 14 天肿瘤体积明显增大, 但均无统计学意义; 第 21 ~ 42 天, 移植瘤体积迅速增大 ($P < 0.01$), 个别家兔移植部位皮肤溃烂, 渗血、结痂 (见图 2)。

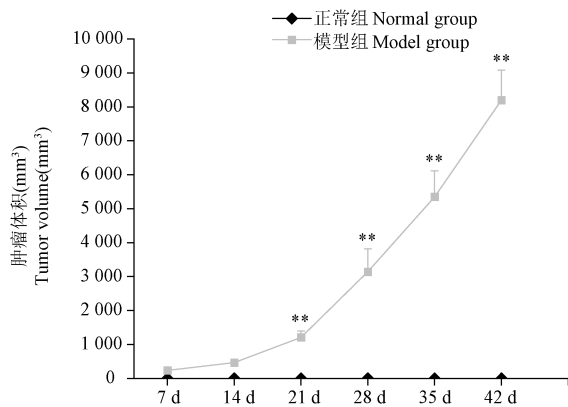


图 2 各组家兔肿瘤体积变化情况 ($n = 6$)

Figure 2 Changes of tumor volume in rabbits ($n = 6$)

2.3 外周血血小板相关参数变化

造模前及造模第 7 天, 各组家兔 PLT、MPV 无显著性差异; 与正常组相比, 造模第 14 ~ 42 天, 模型组家兔 PLT 和 MPV 明显升高 ($P < 0.05$, $P <$

0.01)。造模前各组家兔外周血 PCT 无显著性差异; 与正常组相比, 造模第 14 ~ 42 天, 模型组家兔外周血 PCT 均逐渐升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。实验期间, 各组家兔外周血 PDW 均无显著性差异。结果提示模型家兔血小板的数量和功能发生了明显改变, 表现为血小板活化和数量增多 (见图 3)。

2.4 外周血 PT、APTT、TT、FIB 和 D-二聚体含量变化

造模前, 各组家兔外周血 PT、APTT、TT、FIB 和 D-二聚体含量均无显著性差异; 与正常组相比, 造模第 10、20、30 天, 模型组家兔 PT、APTT、TT 均明显缩短 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且随时间延长, 缩短幅度加大; 第 10、20、30 天, 模型组家兔 FIB、D-二聚体含量均明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明模型组家兔外周血凝血速度加快, 纤维蛋白降解程度较高 (见图 4)。

2.5 血清 CD62P 和 CD63 含量变化

造模第 42 天, 与正常组比, 模型组家兔血清 CD62P 和 CD63 含量显著升高 ($P < 0.01$) (图 5)。

2.6 血清 TXB₂ 和血浆 GMP-140 含量变化

造模第 42 天, 与正常组相比, 模型组家兔血清 TXB₂ 和血浆 GMP-140 含量均显著升高 ($P < 0.01$) (见图 6)。

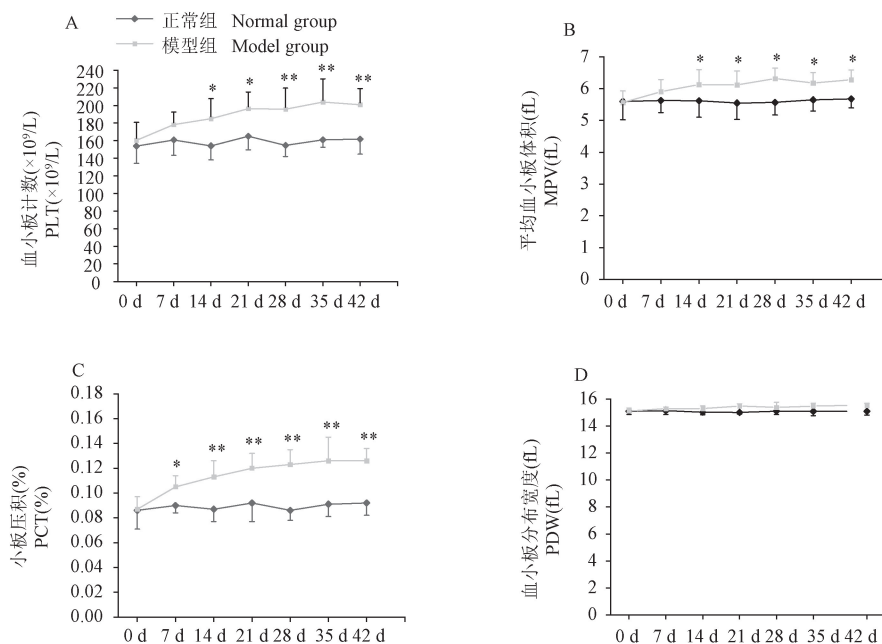


图 3 家兔外周血血小板相关参数变化 ($n = 6$)

Figure 3 Changes of platelet related parameters in rabbit peripheral blood ($n = 6$)

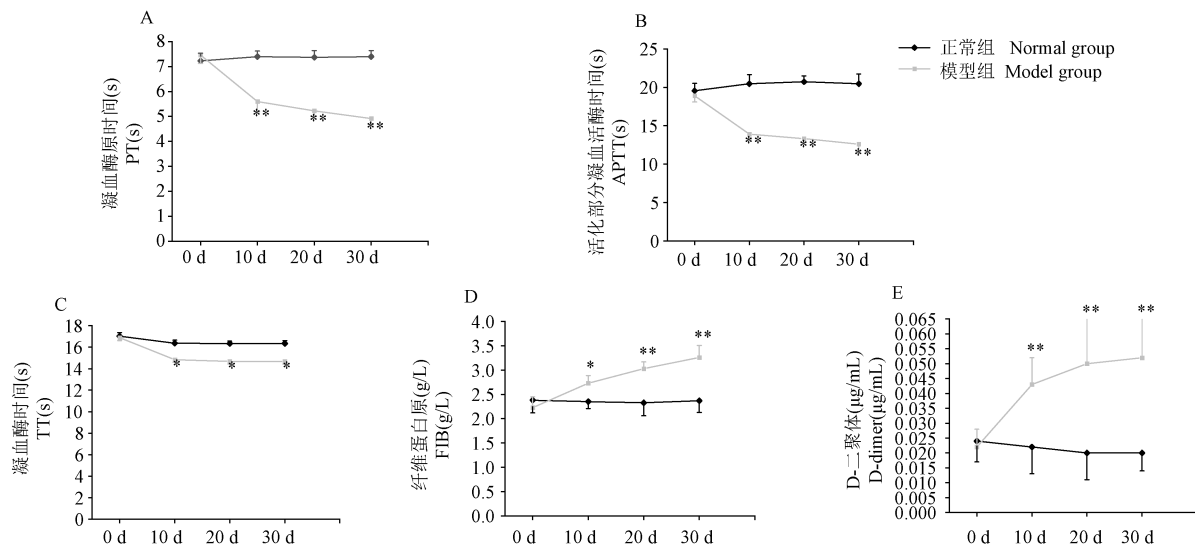


图 4 家兔外周血 PT、APTT、TT、FIB 和 D-二聚体变化($n = 6$)

Figure 4 Changes of PT, APTT, TT, FIB and D-dimer in rabbit peripheral blood($n = 6$)

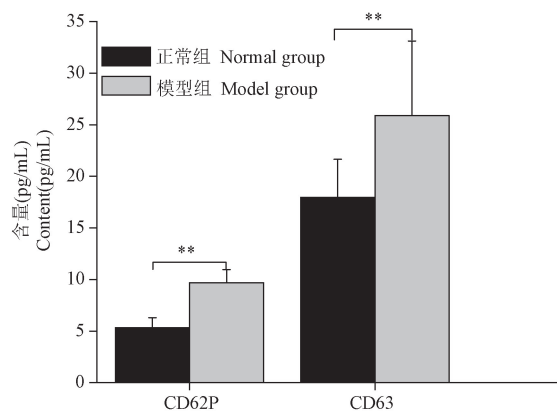


图 5 兔血清 CD62P 和 CD63 含量变化($n = 6$)

Figure 5 Changes of CD62P and CD63 in rabbit serum($n = 6$)

2.7 肿瘤组织形态变化

正常组家兔各乳房部位及全身未见肿块,皮肤及乳垫组织 HE 染色后光镜下可见腺体细胞完整、排列整齐紧密,大小均一,未见炎性细胞;模型组家兔可见移植部位的瘤体呈结节状,与周围组织边界清晰,质韧,剥离切开后内见肿瘤血管丰富、不同程度灶性坏死、出血;HE 染色后光镜下可肿瘤细胞排列紧密,大小不等,呈不规则的团块状或条索状,核大,染色较深,多见瘤巨细胞和多倍体细胞,易见核分裂,大量炎性细胞浸润(见图 7)。

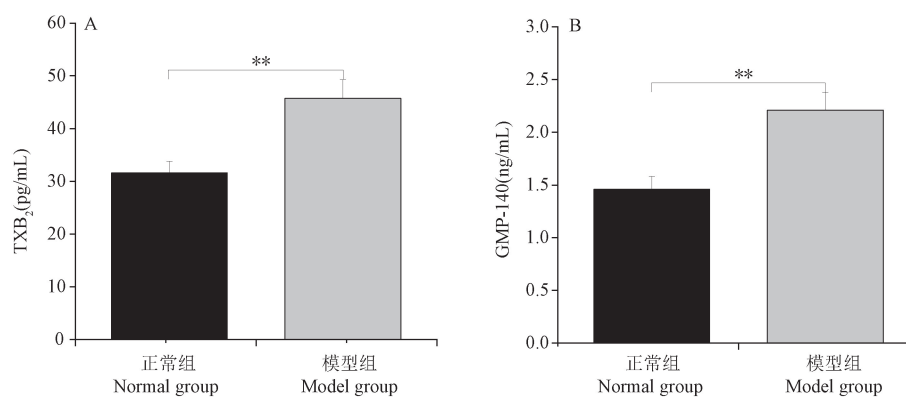


图 6 家兔血浆 TXB₂ 和 GMP-140 含量变化($n = 6$)

Figure 6 Changes of plasma TXB₂ and GMP-140 in rabbits($n = 6$)

2.8 肺组织形态变化

正常组家兔肺组织柔软红润,表面光滑,形态正常,HE 染色后光镜下可见肺泡腔呈空泡状、薄壁结构,大小均匀;模型组家兔肺组织不同程度充血,

表面多处可见明显肿瘤转移灶,边界清晰,镜下可见瘤细胞弥漫性分布,大小不一、质实、染色深,转移瘤细胞排列紧密、核大深染、核膜清晰、核仁明显,核分裂增多(见图 8)。

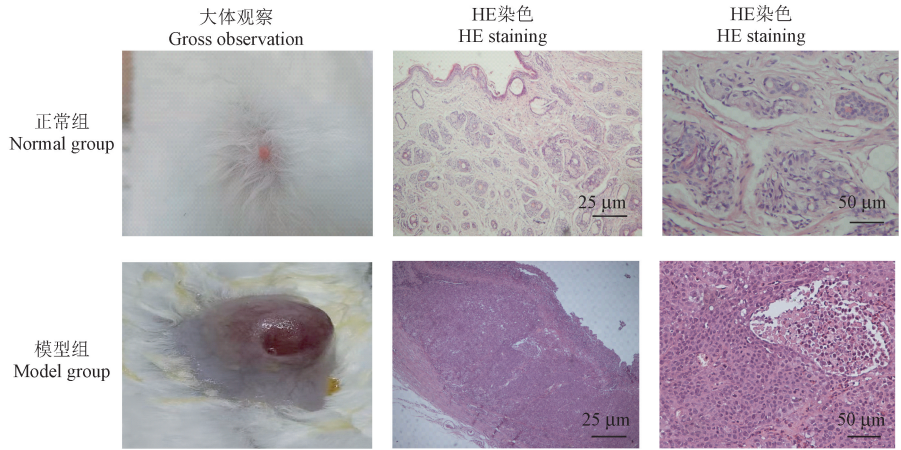


图 7 家兔乳腺肿瘤组织形态的变化

Figure 7 Histological changes of breast tumors in rabbits

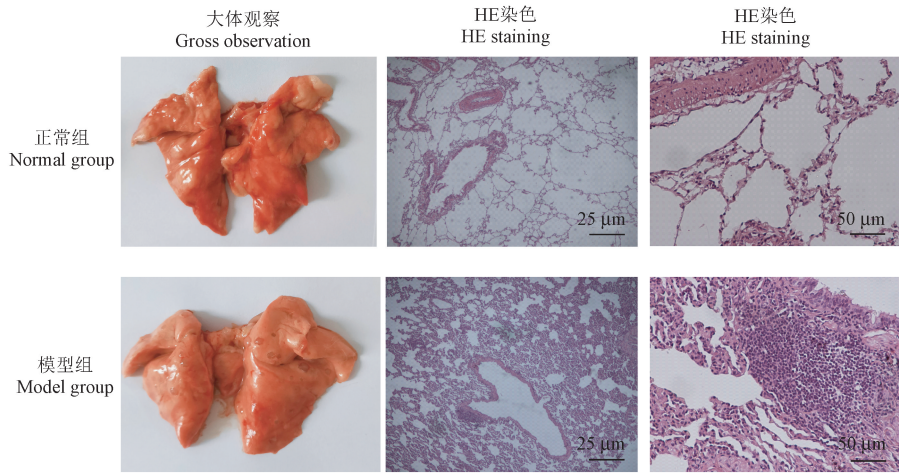


图 8 家兔肺组织形态的变化

Figure 8 Morphological changes of lung tissue in rabbits

3 讨论

恶性肿瘤的血行转移是一个复杂的过程,近年来,肿瘤血行转移血液环境因素对肿瘤转移的影响越来越受到人们的重视,尤其血小板的变化是研究的热点。有证据表明,在恶性间皮瘤、妇科恶性肿瘤、肾、胃、结肠直肠癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中都存在血小板活化现象^[10-11],且血小板聚集和活化现象越明显,血行转移也越多;相反,研究发现加入抗血小板药物如肝素、阿司匹林等可明显减弱肿瘤的转移^[12-13]。

乳腺癌动物模型包含自发型、诱发型、移植型、

转基因型等,每种模型都有各自的特点和应用条件,其中移植性乳腺癌动物模型,造模周期短,成本低,肿瘤生长速度和个体差异较小,成功率高^[14]。乳腺癌是伴有远处转移最常见的恶性肿瘤之一,癌细胞直接或经血行传播侵入血循环而至远处转移,其中最常见的远处转移部位为肺^[15]。有研究比较了皮下接种、乳垫接种、尾静脉接种、心内接种 4 种方法制备的小鼠乳腺癌移植瘤模型肿瘤进展与转归情况。结果显示,皮下接种无转移,乳垫接种出现肺部转移,尾静脉接种瘤细胞主要集中于肺部,心内接种组瘤细胞呈现全身播散,认为乳垫接种制备的移植瘤模型,操作简便,与临床病理过程相近,

适合乳腺癌的基础与药理研究;尾静脉接种适合进行乳腺癌肺转移的研究^[16]。

综合前期研究报道,我们发现乳腺癌血行肺转移动物模型通常采用 BALB/c 纯系小鼠尾静脉注射^[17],或第二乳头的脂肪垫注射^[18]4T1 乳腺癌细胞株,均成功建立乳腺癌肺转移小鼠模型。但家兔乳腺癌肺转移模型报道较少,其实家兔比小鼠在该模型复制中有更多的优势,如血液样本、组织标本载量大,可以更好的进行动态检测等。我们选用体型较大的家兔做为模式生物,并改进了乳腺癌血行肺转移家兔模型,技术要点包括乳腺癌家兔模型的复制和乳腺癌家兔肿瘤肺转移模型的两部分,首先建立移植性乳腺癌家兔模型尤为重要,用 VX2 组织悬液乳垫注射法操作简便、成瘤率高,是理想的模型制作方法,可在短期内提供生长迅速、性质稳定、容易发生多组织脏器转移的移植性乳腺癌兔模型,动物模型病程进展和人类转移性乳腺癌相似,且肿瘤出现时间为 21 d,与文献报道一致^[6,19],尤其在第 42 天未见家兔死亡,提示更适宜于长疗程药物的药效学实验。

在成功复制移植性乳腺癌家兔模型的基础上,经耳缘静脉给予 VX2 细胞悬液进行血行刺激建立 BCLM 家兔模型,所有模型组家兔肺部均存在转移灶,成模率 100%。两种因素复合刺激所建立的 BCLM 家兔模型既符合临床病理过程,又符合靶向性较高的肺转移研究,为进一步研究乳腺癌的肺转移的药效学实验提供了可靠的方法学基础。

本研究所建立的 BCLM 模型家兔血液系统环境异常,血小板数量和活性明显增高,血液出现高凝血状态,也存在纤维蛋白降解加速等,与临床乳腺癌晚期患者凝血异常、血栓增多等并发症基本吻合^[20]。本研究对肿瘤细胞与血小板之间的相互作用尚未进一步验证和阐述,理论上讲当肿瘤细胞在肺泡间微血管中传输时,分泌的细胞因子刺激血小板活化,导致血小板聚集和肿瘤细胞-血小板栓子形成,形成癌栓,可以通过血栓弹力图进行表征;当模型家兔肿瘤细胞游离入血时,体内血小板就会被肿瘤细胞激活,从而处于过度活化状态。这也是肿瘤患者血液普遍存在高凝状态的原因之一,亦需要在药效学研究过程中加以评估。

参 考 文 献 (References)

- [1] 刘军兰. 乳腺癌首次成为全球最常见的癌症 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2020, 14(6): 389.
- Liu JL. Breast cancer is the world's most common cancer for the

- first time [J]. Chin J Breast Dis (Electron Edit), 2020, 14(6): 389.
- [2] 陈合波, 林小燕. 乳腺癌肺转移患者生存质量调查分析 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(7): 928-929.
- Chen HB, Lin XY. Investigation of quality of life in breast cancer patients with lung metastasis [J]. Shaanxi Med J, 2016, 45(7): 928-929.
- [3] Wu Q, Li JJ, Zhu S, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER based study [J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 27990-27996.
- [4] 李晶晶, 钟春生. 血小板与肿瘤相关性研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(23): 3896-3900.
- Li JJ, Zhong CS. Research progress on correlation between platelets and tumor [J]. J Mod Oncol, 2017, 25(23): 3896-3900.
- [5] 贾杰昌, 王公平. 抗血小板药物在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2019, 28(3): 260-262.
- Jia JC, Wang GP. Research progress of antiplatelet drugs in tumor therapy [J]. Chin J Convalescent Med, 2019, 28(3): 260-262.
- [6] 姚青, 陈江浩, 凌瑞, 等. 组织块悬液注射法制作兔 VX₂ 乳腺癌模型 [J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(1): 22-23.
- Yao Q, Chen JH, Ling R, et al. Establishment of VX₂ breast carcinoma model in rabbit by injection of tissue mass suspension [J]. Chin Oncol, 2004, 14(1): 22-23.
- [7] 谭红娜. 乳腺癌前哨淋巴结显像的动物实验及临床应用研究 [D]. 上海: 复旦大学; 2011.
- Tan HN. Animal experiment and clinical application of sentinel lymph node imaging in breast cancer [D]. Shanghai: Fudan University; 2011.
- [8] 高斌, 贺克武, 李嘉嘉. 剪碎法及匀浆法制备兔肌肉 VX2 肿瘤单细胞悬液的方法比较 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(41): 8315-8317.
- Gao B, He KW, Li JJ. Preparation of single cell suspension from rabbit muscle VX2 tumor with scissors versus homogenate method [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2007, 11(41): 8315-8317.
- [9] 吴勇超, 李智岗, 史博, 等. 经脾种植 VX2 瘤株悬液建立兔肝转移瘤模型 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 861-864.
- Wu YC, Li ZG, Shi B, et al. Establishment of rabbit metastasis model by spleen implantation of VX2 tumor strain suspension [J]. J Intervent Radiol, 2019, 28(9): 861-864.
- [10] 沈淑华. 血小板参数检测在诊断乳腺癌中的应用价值 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(12): 158-159.
- Shen SH. The value of platelet parameter detection in the diagnosis of breast cancer [J]. Contemp Med Symp, 2020, 18(12): 158-159.
- [11] 刘艳兰, 李菊香, 龚皓. 血小板增多与肿瘤的关系 [J]. 中国处方药, 2014, 12(10): 86.
- Liu YL, Li JX, Gong H. Relationship between thrombocytosis and tumor [J]. J Chin Prescription Drug, 2014, 12(10): 86.
- [12] 汪更胜, 熊平. NLR、RDW、MPV 在乳腺癌疗效跟踪中的临

- 床应用 [J]. 中国现代手术学杂志, 2015, 19(5): 329-334.
- Wang GS, Xiong P. Clinical application of NLR, RDW and MPV in follow-up of breast cancer [J]. Chin J Mod Operative Surg, 2015, 19(5): 329-334.
- [13] 牛佳慧, 沈国双. 血小板相关参数与恶性肿瘤相关性的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(1): 86-90.
- Niu JH, Shen GS. Progress of research on association between platelet related parameters and cancers [J]. Med Recapitulate, 2020, 26(1): 86-90.
- [14] 唐宏涛, 魏敏杰. 乳腺癌实验动物模型的制备与应用 [J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(3): 234-237.
- Tang HT, Wei MJ. Establishment and application of animal models of breast cancers [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2007, 15(3): 234-237.
- [15] 晁振华, 赵素容, 蒋琛琛, 等. C₃H 小鼠乳腺癌实验性肺转移模型的建立及评价 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2): 291-292.
- Chao ZH, Zhao SR, Jiang CC, et al. The establishment and evaluation of breast cancer cells in C₃H mouse model for lung metastasis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2014, 30(2): 291-292.
- [16] 孙丽华, 崔海峰, 彭博, 等. 4 种方法制备小鼠乳腺癌移植瘤模型的比较研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(4): 449-455.
- Sun LH, Cui HF, Peng B, et al. Comparative study of 4 methods for the establishment of mouse breast cancer xenograft model [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(4): 449-455.
- [17] Li CL, Qi Q, Lu N, et al. Gambogic acid promotes apoptosis and resistance to metastatic potential in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells [J]. Biochem Cell Biol, 2012, 90(6): 718-730.
- [18] 李日飞, 袁娜, 冶冬阳, 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.
- Li RF, Yuan N, Ye DY, et al. Research progress in experimental animal models of breast cancer [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(2): 113-118.
- [19] 凌瑞, 陈江浩, 姚青, 等. 兔转移性乳腺癌模型: 肿瘤生长及转移 [J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(1): 11-13.
- Ling R, Chen JH, Yao Q, et al. A metastatic breast cancer model in rabbit: tumor growth and metastasis [J]. Chin Oncol, 2005, 15(1): 11-13.
- [20] 姚家炳, 翟保平, 贾琳娇, 等. 乳腺癌患者脉管癌栓与临床病理特征及预后的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(9): 872-874.
- Yao JB, Zhai BP, Jia LJ, et al. Relationship between vascular tumor thrombus and clinicopathological features and prognosis in breast cancer patients [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2017, 31(9): 872-874.

[收稿日期] 2021-12-01

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswyd.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>

期待您的来稿!