

苗晋鑫,张钟允,王峥,等. 胰腺癌小鼠模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(5): 713-719.

Miao JX, Zhang ZY, Wang Z, et al. Advances in mouse models of pancreatic cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(5): 713-719.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.05.016

胰腺癌小鼠模型研究进展

苗晋鑫^{1*}, 张钟允¹, 王峥¹, 宋韶鹤²

(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)

【摘要】 胰腺癌是一种恶性程度高、预后极差的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率不断上升。胰腺癌小鼠模型可以表征胰腺肿瘤特征,是研究癌症预防和治疗的最佳工具。胰腺癌小鼠模型分为诱导性模型、移植性模型和基因工程模型。然而,与人类胰腺癌相比,没有简单动物模型可以模拟人类胰腺癌的所有特征。已有胰腺癌小鼠模型各自用途不一,本文对不同胰腺癌小鼠模型的造模方法、特征及优缺点的研究进展做一综述,为胰腺癌疾病的研究提供理论依据。

【关键词】 胰腺癌;小鼠模型;移植性模型;基因工程

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 05-0713-07

Advances in mouse models of pancreatic cancer

MIAO Jinxin^{1*}, ZHANG Zhongyun¹, WANG Zheng¹, SONG Shaohe²

(1. Academy of Chinese 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)

Corresponding author: MIAO Jinxin. E-mail: miaojinxin2022@163.com

【Abstract】 Malignant pancreatic cancers show a high degree of malignancy, a poor prognosis, and high rates of morbidity and mortality. Mouse models of pancreatic cancer demonstrate certain characteristics of human pancreatic tumors and are useful for studying cancer prevention and treatment. Mouse models are divided into induced, transplanted, and genetically engineered models, each of which shows specific characteristics of human pancreatic cancer. Various mouse models are reviewed in the present report.

【Keywords】 pancreatic cancer; mouse model; transplantation model; genetic engineering

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

胰腺癌是最致命的人类恶性肿瘤之一,发病率在全球范围内各不相同,但总体却逐年上升。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)占有胰腺恶性肿瘤的85%以上,预计到2030年成为癌症相关死亡的第二大原因^[1]。尽管手术技术

和辅助治疗取得了进步,但是胰腺癌5年生存率仍约为9%^[2]。需要开发早期检测方法和有效治疗方法来改善胰腺癌患者预后。研究胰腺癌发病机制、转移及药物评价对改善胰腺癌患者预后至关重要。胰腺癌小鼠模型是研究人类胰腺癌发生发展、转

【基金项目】 中国博士后科学基金特别资助(2021T140184),河南省博士后科研项目(202001043),河南省自然科学基金青年项目(202300410259)。

Funded by Special Program of the Postdoctoral Science Foundation of China (2021T140184), Postdoctoral Research Startup Project in Henan Province (202001043), Natural Science Foundation of Henan Province (202300410259).

【作者简介】 苗晋鑫(1986—),男,博士,助理研究员,硕士生导师,研究方向:转基因动物及肿瘤防治研究。

Email: miaojinxin2022@163.com

移、药物开发和治疗方式的常用体内模型。胰腺癌小鼠模型主要分为诱导模型、移植瘤模型、基因工程模型。我们在《中国比较医学杂志》和《中国实验动物学报》发表结直肠癌、黑色素瘤、食管癌一系列肿瘤小鼠模型的分类^[3-5]。这些类型的肿瘤小鼠模型是研究人员经常选择的动物模型,但是没有一种模型能概况胰腺癌发生发展及评价药物与治疗方法,需要根据特定研究目的选择适宜的胰腺癌小鼠模型。本文旨在介绍常用胰腺癌小鼠模型方法、特征及用途等方面,比较优缺点,为胰腺癌研究提供理论依据。

1 诱导性胰腺癌模型

诱导性胰腺癌小鼠模型多为致癌因素对小鼠的胰腺直接或间接接触,使胰腺发生癌变形成胰腺癌小鼠模型。化学药物诱导小鼠模型是通过化学致癌物使小鼠胰腺细胞发生恶变引起胰腺癌。亚硝胺类致癌物是胰腺癌诱发致癌物,我们在食管癌文章中已经说明亚硝胺类化学物不在用于动物实验。因此,N-亚硝基-2-氧基丙胺不再阐述,本文介绍二甲基苯并蒽(dimethyl benz anthracene,DMBA)、重氮乙酰丝氨酸(*o*-diazoacetyl-L-serine, AZA)在小鼠中的应用。

Osvoldt 等^[6]将 1 mg 的 DMBA 注射到雄性 CF-1 小鼠的近端胰腺,建立原位胰腺癌小鼠模型。该模型组织病理显示,17%的小鼠具有反应性增生和腺癌,67%具有胰腺腺管内上皮瘤(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)病变。另外研究人员利用 AZA 每天 1 次的灌胃或腹腔注射 C57BL/6 小鼠 3 周建立 PanIN 小鼠模型用于研究高脂肪饮食改变了肠道微生物群的组成,并参与 AZA 致癌物诱导的胰腺癌进展^[7]。研究发现 DMBA 或 AZA 诱导的胰腺癌小鼠模型可产生 PanIN 病变和导管腺癌,其组织学与人类胰腺癌相似^[6-7]。但是,诱导的周期长、死亡率高、不能全部成瘤,并可引起其他部位肿瘤且诱导时间长短与病灶发展关系不明确,限制了该模型的应用。

2 移植性胰腺癌模型

移植性胰腺癌模型是用胰腺癌细胞系或胰腺癌组织(人或动物)移植到小鼠体内形成的移植性胰腺癌模型。根据移植位置,可分为异位移植和原位移植;根据移植供体与受体间的关系,可分为

同种移植和异位移植。我们根据移植位置和移植物来源进行动物模型总结分析。

2.1 胰腺癌的异位移植模型

异位移植模型是将体外培养的胰腺癌细胞或胰腺癌组织接种到同原发部位不相关的动物皮下^[8]。异位(皮下瘤)模型操作简单、接种成活率高,监测肿瘤方便且模型重复性好,是临床前常用的动物实验模型^[9]。然而,皮下瘤在形态、血管密度、免疫细胞浸润和肿瘤微环境与内脏肿瘤不同,同时皮下瘤极少发生转移,与人类肿瘤生物学特性有差异^[10]。

2.1.1 同种移植皮下模型

将小鼠胰腺癌细胞植入相同品系小鼠皮下制备同种移植皮下模型。同种移植肿瘤细胞,肿瘤具有较短潜伏期和可靠的生长动力学,同时该模型具有免疫系统的完整性,是研究免疫治疗和靶点治疗的很好模型。研究人员将 1×10^6 cells/100 μ L Panc02 小鼠胰腺癌细胞注射 C57BL/6 小鼠皮下,成功建立有完全免疫能力的胰腺癌小鼠模型,评估 PD-1 抗体和 OX40 抗体联合 PancVAX 疫苗可有效抗胰腺癌^[11]。Hy15549 和 Han4.13 小鼠胰腺癌细胞系来自 *Ptf1-Cre; LSL-KRAS-G12D; p53 Lox/+* 小鼠原发性胰腺肿瘤,分别与 C57BL/6 和 FVB 小鼠品系同源。Erstad 等^[12]将 1×10^4 cells/100 μ L Hy15549 和 Han4.13 小鼠胰腺癌细胞分别注射 C57BL/6 小鼠和 FVB 小鼠腹侧皮下和胰腺原位。同种原位比皮下肿瘤生长得更快、更大,同时利用两种小鼠模型评估 FOLFIRINOX 治疗效果。MPC-83 小鼠胰腺癌细胞是我国建立的第一株小鼠可移植性胰腺腺泡细胞癌株,其瘤源来自昆明种小鼠^[13]。研究者通过 MPC-83 建立皮下移植瘤发现白细胞介素-6 明显促进胰腺肿瘤细胞的增殖生长作用^[14]。

2.1.2 异种移植皮下模型

将人胰腺癌细胞或组织植入免疫缺陷小鼠皮下制备异种移植皮下模型。此类模型常选用免疫缺陷小鼠如裸鼠、NOD-SCID 和 NSG 小鼠。人源细胞异种移植(cell line derived xenograft, CDX)模型和患者肿瘤组织异种移植(patient derived xenograft, PDX)模型在肿瘤模型研究中广泛应用。Conti 等^[15]将 4×10^6 cells/100 μ L PaCa44 人胰腺癌细胞皮下注射 CD1 裸鼠腹部右侧,成功构建胰腺癌 CDX 模型,用于评估 HFl-MP-PASE-MIT 纳米制剂的疗效和副作用。将患者来源的原代胰腺癌细胞注射或胰腺癌组织块植入到免疫低下的小鼠体内,建立胰

腺癌异种移植模型。研究者将患者胰腺癌组织块皮下植入 6 周的 NOD-SCID 小鼠,成功建立胰腺癌 PDX 小鼠模型^[16]。使用这种肿瘤块植入的方法能更多的保留人类肿瘤基质成分(10 代以内),而原代细胞移植则没有此特征。基于此胰腺癌 PDX 模型开发了核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)

显微镜跟踪放射性标记的丙酮酸在体内转化为乳酸盐的过程的生物标志物,以确定可用于临床的胰腺肿瘤侵袭性。商品化和患者原代胰腺癌细胞系生成的 CDX 模型缺乏原发性胰腺肿瘤的肿瘤细胞和基质细胞异质性, PDX 模型解决了 CDX 模型的局限性,且应用于临床前药物评价(表 1)。

表 1 PDX 模型评估 PDAC 药物疗效的临床前研究

Table 1 Preclinical study of PDX model to evaluate the efficacy of PDAC drugs

年 Year	研究类型 Research type	肿瘤位置 Tumor location	PDX (例数) PDX (NO.)	靶点 Targets	药物 Drugs	文献 References
2010	疗效 Therapy	皮下 Subcutaneous	3	PLK1	Rigosertib, gemcitabine	[17]
2012	疗效 Therapy	皮下 Subcutaneous	2	CHK1	AZD7762	[18]
2015	精准医疗 Precision medicine	皮下 Subcutaneous	≥5	-	Encorafenib, binimetnib, BKM120, LEE011	[19]
2016	疗效 Therapy	皮下 Subcutaneous	5	BET protein	JQ1	[20]
2017	疗效 Therapy	原位 Orthotopic	6	PLK4	CFI-400945	[21]
2019	疗效 Therapy	皮下 Subcutaneous	2	BET protein, PARP	JQ1, olaparib	[22]

类器官作为一种新型体外研究系统,可高度模拟体内组织、器官生物学特性,可用于不同组织和器官生理、病理及药物作用的过程研究^[23]。常用方法是首先将获得患者胰腺癌组织切碎,然后利用消化液将胰腺细胞消化分散,并与含有生长因子和调节剂的培养基一起置于基质(胶原蛋白或基质胶)中培养,细胞在 2 d 内形成器官样结构^[24]。Seino 等^[25]利用 CRISPR/Cas9 系统对导管类器官进行了 PDAC 驱动基因(*Kras*、*Cdkn2a*、*Smad4* 和 *Tp53*)编辑,编辑后的导管类器官种移植于 BALB/c 裸鼠皮下,建立同人类基因的 PDAC 小鼠模型。结果发现,编辑后 4 个基因类器官形成的肿瘤细示核异型性和肿瘤出芽,这与 PDAC 组织学相似。

2.2 胰腺癌的原位植入模型

原位胰腺癌模型是通过胰腺原位注射细胞悬液或胰腺肿瘤细胞植入建立的动物模型。其优势包括可利用相关位点进行肿瘤-宿主相互作用,肿瘤转移的发展,治疗的部位特异性和依赖性,基因的器官特异性表达等研究以及可复制临床情况。但此建模方法技术难度大,价格昂贵,实验周期较长^[26]。

2.2.1 同种原位移植模型

Adjuto-Saccone 等^[27]采用 5×10^5 cells/100 μ L PK4A 小鼠胰腺肿瘤细胞原位注射 *Ink4a*/*Arf*^{fl/fl};

LSL-Kras^{G12D} 转基因小鼠胰腺,证明 TNF- α 诱导小鼠胰腺肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)增加,揭示了胰腺癌发展的内皮-间质转化机制。另一项研究,将 1×10^6 cells/100 μ L DT6606 小鼠胰腺癌原位注射 C57BL/6 小鼠胰腺尾,建立全免疫能力的胰腺癌小鼠模型评估 VVL-21 痘苗溶瘤病毒协同 PD-1 抗体增强抗肿瘤作用^[28]。同时该研究还利用胰腺皮下小鼠模型和胰腺原位叙利亚仓鼠模型评价 VVL-21 的抗肿瘤作用^[28]。Hwang 等^[29]将 PAN02 小鼠胰腺癌细胞皮下注射到裸鼠侧腹制备肿瘤块,该肿瘤块原位植入 C57BL/6 的胰尾并切除脾,建立脾切除原位同源小鼠胰腺癌模型。结果发现,脾切除后增强原位同源小鼠胰腺癌小鼠模型中肿瘤生长和腹膜播散。为提高异种移植成功率提供一种手术方法。

2.2.2 异种原位移植模型

由于胰腺是内脏组织,将胰腺癌细胞系携带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)、红色荧光蛋白(red fluorescent protein, RFP)荧光基因或是荧光素酶等,对于原位监测非常方便。Moreno 等^[30]将 50 μ L 的 3×10^6 /mL PANC-1-GFP 细胞悬液原位注射 BALB/c 裸鼠胰腺,成功建立异种原位胰腺癌小鼠模型。荧光活体成像结果显示,肿瘤体积随着时间增加显著增大,且出现脾、肝和胃肠道

多组织转移。2020 年,冷泉港实验室的研究人员分别将 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ 的人患者来源的类器官单细胞悬液注射小鼠胰腺导管内和 5×10^5 的人患者来源的类器官单细胞悬液注射小鼠胰腺尾内,成功建立胰腺导管内移植类器官(intraductal transplantation of organoids, IGO)胰腺癌小鼠模型和胰腺尾内移植类器官胰腺癌小鼠模型^[31]。IGO 模型是将类器官单细胞悬液注射到免疫缺陷小鼠主胰腺导管中,该模型更好概括从导管系统内侵袭前细胞到组织侵袭性导管外肿瘤伴周围发育不全的进展。上述胰腺癌原位类器官移植小鼠模型模拟人类胰腺癌更相似。

3 基因工程小鼠胰腺癌模型

人类胰腺癌中已经发现多种遗传基因、表观遗传基因异常。抑癌基因和致癌基因的异常突变导致肿瘤的发生和发展^[32]。通过引入特定的致癌基因突变、灭活抑癌基因对小鼠进行基因修饰建立胰腺癌基因工程小鼠模型。基因工程小鼠对胰腺癌基因组分析确定分子亚型评估对胰腺癌的生物学和病理学影响。此外,基因工程小鼠模型为临床前靶向治疗和新型免疫疗法提供可靠的评价工具。多种此类基因工程小鼠模型用于研究胰腺上皮内皮瘤变和胰腺癌^[33]。由于 Kras 突变不足以诱导进展到胰腺腺癌的侵袭期,因此多基因的转基因小鼠 PDAC 和转移性疾病的组合模型开发并用于临床前研究。常见基因工程小鼠模型基于 Kras 突变和其他基因缺失或突变修饰,本文主要介绍目前常用的几种小鼠模型。

3.1 PDX-1-Cre, LSL-Kras^{G12D}, LSL-Trp53^{R172H/-}转基因小鼠

Hingorani 等^[34]建立靶向 PDX-1-Cre 小鼠胰腺同时表达 Kras^{G12D} 和 Trp53^{R172H} 的转基因小鼠。8 ~ 10 周龄 PDX-1-Cre、LSL-Kras^{G12D}、LSL-Trp53^{R172H/-} (KPC)小鼠呈现早期 PanIN 病变,10 周龄以后小鼠发生胰腺癌,同时显示出与人类疾病相似的临床特征(恶病质、肠和胆道阻塞、出血性腹水),且在 12 个月前死亡。组织病理学显示与人类相似,免疫组化表达 CK19,肝和肺的转移与胰腺原发灶相似。研究人员利用 KPC 小鼠研究 PDAC 的发展进程和评价免疫治疗药物^[35]。KPC 模型是研究 PDAC 最多的基因工程小鼠模型之一。

3.2 PDX1-Cre, KrasG12D, Ink4a/Arf^{fllox/lox} 转基因小鼠

患者胰腺肿瘤经常 INK4A 缺失,但是 Ink4a/Arf (Cdkn2a) 基因座的两个或任何一个组成部分缺失的小鼠不会自发性胰腺癌^[36]。Aguirre 等^[37]首先使用 Cre 介导的突变 Kras (Kras^{G12D}) 激活和条件性 Ink4/Arf 肿瘤抑制等位基因缺失建立 3 基因的转基因小鼠。结果发现小鼠在 7 ~ 11 周龄时出现体重减轻、腹水、黄疸、腹部出现肿块以及垂死等症状。组织病理结果显示,初期可检测到 PanIN-1 病变,12 周则出现导管病变,肿瘤小鼠腺体形态与人胰腺导管腺癌相似。此模型概括了多种恶性肿瘤及胰腺癌经典特征,可用于开发抑制肿瘤恶性生长的分子靶向治疗。

3.3 其他

胰腺癌有超过 30 种不同的转基因小鼠模型且具有不同的表型^[38]。基于 Kras 突变的转基因小鼠已通过 p53、Mist、Smad4、TGFB β 基因的缺失或突变进行修饰获得胰腺癌转基因小鼠模型^[39-41]。另外一些遗传性胰腺癌综合征小鼠模型是一个或多个基因突变,如 Brca2 突变小鼠在胰腺癌转基因的背景下表型差异很大^[42]。

4 胰腺癌小鼠模型的优缺点

胰腺癌小鼠模型在胰腺癌发生、发展、分子机制和治疗研究中起着至关重要的作用。3 种不同类型胰腺癌小鼠模型有各自模拟人类胰腺癌特征(表 2)。诱导性小鼠模型常用于研究 PanIN 病变过程和导管腺癌。皮下移植的胰腺癌小鼠模型成瘤重复性好和测量方便,用于评估瘤生长及药物疗效,但极少发生转移,且测试药物反应时与人原肿瘤部位可能不一致。原位植入的胰腺癌小鼠模型概括了胰腺癌原位发生及转移特征,尤其是类器官原位移植小鼠模型,多用于评估抗肿瘤及转移药物。同种移植胰腺癌小鼠模型由于有全免疫,多用于免疫治疗。基因工程小鼠可用于探究胰腺癌相关基因在疾病中的机制作用及用于研究新疗法(新型免疫疗法)并评估预防癌症策略,但靶向胚胎的胰腺基因激活或失活以启动肿瘤发生,这与人类胰腺肿瘤的发展仍有区别。不同胰腺癌小鼠模型的特征可用于不同实验研究,选择合适的小鼠模型很重要。由于小鼠代谢与人类相差较大,提示我们可构建人源化小鼠用于胰腺癌的研究。总之,胰腺癌小鼠模型为胰腺癌的研究提供理论基础和科学依据。

表 2 胰腺癌小鼠模型的优缺点
Table 2 Advantages and disadvantages of pancreatic cancer mouse models

模型类型 Model type	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
诱导性小鼠模型 Induce mouse model	成本低;易操作;可发生 Low cost, easy operation, occur	死亡率高且不能全部成瘤;诱导时间长短与病灶发展关系不明确 High mortality, not all tumor formation, the relationship between the length of induction and the development of lesions is not clear
CDX	皮下;易操作;易重复 原位;转移 Subcutaneous. easy operation, easy repeat Orthotopic. metastasis	需要免疫缺陷小鼠(小鼠肿瘤细胞系模型除外);无肿瘤异质性;细胞系缺乏生物稳定性 Need immunodeficiency mice (except in mouse cell tumor cell line models), no tumor heterogeneity, cell lines lack biological stability
PDX	最接近患者的突变谱,包括异质性; 允许评估靶向治疗和确定患者特异性治疗的方法;PDX 皮下传代可以连续通过小鼠并保持肿瘤大多数特征;原位 PDX 发生转移 Most closely resemble mutational spectrum of a patient including heterogeneity, allow assessment of targeted therapeutics and a means to identify patient-specific treatment, can be serially passaged through multiple mice and maintain most features, orthotopic PDX metastases	免疫系统必须被抑制;成本高;仅限于活检样本或可切除的肿瘤 Immune system has to be suppressed, costly, limited to biopsy samples or resectable tumors
异种类器官原位小鼠模型 <i>In vivo</i> orthotopic organoid mouse models	人源类器官可无限期培养和冷冻保存;原位移植导致 PanIN 和侵袭性胰腺癌;允许评估导管细胞的恶性进展及新的干预措施 Organoids can be cultured indefinitely and cryopreserved, orthotopic transplantation leads to PanIN and invasive Pancretic cancer, allow assessment of malignant processes of ductal cells and novel interventions	成本高;肿瘤坏死影响人类类器官的制备;需要免疫缺陷小鼠 Costly, high levels of necrosis in tumor samples prevents organoid generation, human organoids require immunodeficient mice
基因工程小鼠模型 Genetically engineered mouse models	为特定基因突变参与提供信息;完全免疫系统;胰腺发生肿瘤,转移;PanIN;允许评估新免疫疗法 Informative for involvement of particular genetic mutations, Competent immune system, tumor arise in pancreas, metastasis; PanIN, allow assessment of novel immunotherapy	成本高、耗时;基因修饰从出生就存在所有细胞;所有肿瘤细胞突变相同 Costly and time consume, genetic modification present from birth and in all cells, all tumor cell have same mutations

参 考 文 献(References)

[1] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review [J]. JAMA, 2021, 326(9): 851-862.

[2] Alhobayb T, Peravali R, Ashkar M. The relationship between acute and chronic pancreatitis with pancreatic adenocarcinoma: review [J]. Diseases, 2021, 9(4):93.

[3] 宋韶鹤, 苗晋鑫, 王峥, 等. 食管癌小鼠模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 140-146.
Song SH, Miao JX, Wang Z, et al. Advances in mouse of esophageal cancer [J]. Clin J Comp Med, 2021, 31(7): 140-146.

[4] 王峥, 苗晋鑫. 黑色素瘤小鼠模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 120-127.
Wang Z, Miao JX. [J]. The current state of mouse modeling in melanoma research [J]. Clin J Comp Med, 2021, 31(2): 120-127.

[5] 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.

[6] Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by dmba in mice [J]. Surgery, 2006, 140(5): 803-809.

- [7] Liu B, Wang F, Chen L, et al. Effects of high-fat diet on carcinogen-induced pancreatic cancer and intestinal microbiota in C57BL/6 wild-type mice [J]. *Pancreas*, 2021, 50(4): 564–570.
- [8] Garcia PL, Miller AL, Yoon KJ. Patient-derived xenograft models of pancreatic cancer: overview and comparison with other types of models [J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(5): 1327.
- [9] Kong K, Guo M, Liu Y, et al. Progress in animal models of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1555–1567.
- [10] Bisht S, Feldmann G. Animal models for modeling pancreatic cancer and novel drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(2): 127–142.
- [11] Kinkead HL, Hopkins A, Lutz E, et al. Combining sting-based neoantigen-targeted vaccine with checkpoint modulators enhances antitumor immunity in murine pancreatic cancer [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(20): e122857.
- [12] Erstad DJ, Sojoodi M, Taylor MS, et al. Orthotopic and heterotopic murine models of pancreatic cancer and their different responses to folfinorix chemotherapy [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(7): dmm034793.
- [13] 胡美英, 梁明达, 贾伟, 等. 小鼠可移植性胰腺腺泡细胞癌株(MPC-83)的建立及其特性研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1986, 8(1): 1–3.
Hu MY, Liang MD, Jia W, et al. Establishment and characteristics of a mouse transplantable pancreatic acinar cell carcinoma line (MPC-83) [J]. *Chin J Oncol*, 1986, 8(1): 1–3.
- [14] 马永超, 杜晓鹏, 李海龙, 等. 白细胞介素-6 对胰腺癌荷瘤小鼠移植瘤生长及 Caspase-3/Bax/Bcl-2 信号通路的影响 [J]. *解剖学报*, 2020, 51(2): 216–219.
Ma YC, Du XJ, Li HL, et al. Tumorigenic effect of interleukin-6 on mice with pancreatic carcinoma via regulating the Caspase-3/Bax/Bcl-2 signaling pathway [J]. *Acta Anat Sin*, 2020, 51(2): 216–219.
- [15] Conti G, Pitea M, Ossanna R, et al. Mitoxantrone-loaded nanoferritin slows tumor growth and improves the overall survival rate in a subcutaneous pancreatic cancer mouse model [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1622.
- [16] Dutta P, Perez MR, Lee J, et al. Combining hyperpolarized real-time metabolic imaging and nmr spectroscopy to identify metabolic biomarkers in pancreatic cancer [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(7): 2826–2834.
- [17] Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Rajeshkumar NV, et al. A fine-needle aspirate-based vulnerability assay identifies polo-like kinase 1 as a mediator of gemcitabine resistance in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2): 311–318.
- [18] Venkatesha VA, Parsels LA, Parsels JD, et al. Sensitization of pancreatic cancer stem cells to gemcitabine by CHK1 inhibition [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(6): 519–525.
- [19] Gao H, Korn JM, Ferretti S, et al. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1318–1325.
- [20] Garcia PL, Miller AL, Kreitzburg KM, et al. The BET bromodomain inhibitor jq1 suppresses growth of pancreatic ductal adenocarcinoma in patient-derived xenograft models [J]. *Oncogene*, 2016, 35(7): 833–845.
- [21] Lohse I, Mason J, Cao PM, et al. Activity of the novel polo-like kinase 4 inhibitor CFI-400945 in pancreatic cancer patient-derived xenografts [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3064–3071.
- [22] Miller AL, Fehling SC, Garcia PL, et al. The bet inhibitor jq1 attenuates double-strand break repair and sensitizes models of pancreatic ductal adenocarcinoma to parp inhibitors [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 419–430.
- [23] Fujii M, Clevers H, Sato T. Modeling human digestive diseases with CRISPR-CAS9-modified organoids [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 562–576.
- [24] Tiriac H, Bucobo JC, Tzimas D, et al. Successful creation of pancreatic cancer organoids by means of eus-guided fine-needle biopsy sampling for personalized cancer treatment [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1474–1480.
- [25] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression [J]. *Cell stem cell*, 2018, 22(3): 454–467.
- [26] Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. *Cell*, 2015, 160(1–2): 324–338.
- [27] Adjuto-Saccone M, Soubeyran P, Garcia J, et al. TNF- α induces endothelial-mesenchymal transition promoting stromal development of pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 649.
- [28] Marelli G, Chard Dunmall LS, Yuan M, et al. A systemically deliverable vaccinia virus with increased capacity for intertumoral and intratumoral spread effectively treats pancreatic cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001624.
- [29] Hwang HK, Murakami T, Kiyuna T, et al. Splenectomy is associated with an aggressive tumor growth pattern and altered host immunity in an orthotopic syngeneic murine pancreatic cancer model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88827–88834.
- [30] Moreno JA, Sanchez A, Hoffman RM, et al. Fluorescent orthotopic mouse model of pancreatic cancer [J]. *J Vis Exp*, 2016, 9(115): 54337.
- [31] Miyabayashi K, Baker LA, Deschênes A, et al. Intraductal transplantation models of human pancreatic ductal adenocarcinoma reveal progressive transition of molecular subtypes [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1566–1589.
- [32] Orth M, Metzger P, Gerum S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 141.
- [33] Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, et al. Mouse models of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(12): 1286–1294.

- [34] Hingorani SR, Wang L, Multani AS, et al. Trp53r172h and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(5): 469–483.
- [35] Principe DR, Narbutis M, Kumar S, et al. Long-term gemcitabine treatment reshapes the pancreatic tumor microenvironment and sensitizes murine carcinoma to combination immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(15): 3101–3115.
- [36] Sharpless NE, Bardeesy N, Lee KH, et al. Loss of p16InK4a with retention of p19Arf predisposes mice to tumorigenesis [J]. *Nature*, 2001, 413(6851): 86–91.
- [37] Aguirre AJ, Bardeesy N, Sinha M, et al. Activated kras and InK4A/Arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(24): 3112–3126.
- [38] Weidenhofer J, Colvin EK, Bond DR, et al. Animal models of pancreatic cancer and their application in clinical research [J]. *Gastro Cancer Tar Ther*, 2016, 6: 31–39.
- [39] Tuveson DA, Zhu L, Gopinathan A, et al. Mist1-KrasG12D knock-in mice develop mixed differentiation metastatic exocrine pancreatic carcinoma and hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 242–247.
- [40] Kojima K, Vickers SM, Adsay NV, et al. Inactivation of Smad4 accelerates Kras (G12D)-mediated pancreatic neoplasia [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8121–8130.
- [41] Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, et al. Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreas-specific blockade of transforming growth factor- β signaling in cooperation with active Kras expression [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(22): 3147–3160.
- [42] Cassidy LD, Liao SS, Venkitaraman AR. Chromosome instability and carcinogenesis: insights from murine models of human pancreatic cancer associated with BRCA2 inactivation [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(2): 161–168.

[收稿日期] 2022-01-18

综述:肠道微生物与肠病关系的研究进展

肠道微生物是指多达 $10^{13} \sim 10^{14}$ 种微生物聚集在营养丰富的肠道中,共同构成了具有复杂且相对平衡的富有多样化特征的微生物群。肠道微生物参与物质代谢和宿主生理活动,抑制病原微生物的生长。肠上皮细胞和黏液层与共生微生物共同构成肠上皮黏膜屏障维持肠道微生态稳态。肠道微生态失衡对多种系统疾病有重要影响,尤其是炎症肠道疾病。根据世界卫生组织分类,炎症肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。来自中国中央民族大学的研究者们总结归纳了目前肠道微生物在肠上皮黏膜屏障中的变化以及不同治疗方法干预后肠道微生物的变化。

文中提到,肠黏液层分为内外黏液层,外黏液层直接与微生物群接触且作为共生菌能量来源,其中阿克曼菌和脆弱拟杆菌释放黏蛋白水解酶溶解黏液层为定植提供能量。在炎症肠病模型中,存在大量具有促炎作用的微生物群,且 UC 模型中拟杆菌门、厚壁菌门、变形杆菌的丰度更高;在 CD 模型中厚壁菌门显著低于健康组,尤其是健康组动态变化的微生物群与 CD 缺少的微生物群高度重叠。

本文也介绍了不同治疗方法对炎症肠病模型肠道微生物的影响,包括益生菌、益生元、粪便微生物移植、饮食疗法、中草药干预,这些方式均在不同程度上调节肠道微生物并改善肠病模型症状。

综上所述,本文全面概括了目前肠道微生态与肠上皮黏膜屏障的关系以及不同肠道模型中肠道菌群的变化,指出了研究者通过选择合适的动物模型来研究不同的菌群功能,有利于进一步探索肠道微生态的功能机制以及开展相应的临床研究。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, 8(4):297–310; <https://doi.org/10.1002/ame2.12262>)。