

吕玥莹,赵庆亚,焦明,等. 小细胞肺癌原代细胞脑转移模型研究初探 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 239-244.

Lyu YY, Zhao QY, Jiao M, et al. Establishment of primary cell brain metastasis model of small cell lung cancer: a preliminary study [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 239-244.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.012

小细胞肺癌原代细胞脑转移模型研究初探

吕玥莹,赵庆亚,焦明,杨玉琴*

(上海市第一人民医院,上海交通大学,上海 201600)

【摘要】 目的 本研究拟分离培养保留原始肿瘤的重要特征和功能的小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 原代细胞,并在此基础上构建 SCLC 原代细胞脑转移小鼠模型,为 SCLC 脑转移患者的药物研发和评估提供更贴近临床的动物模型。**方法** 收集临床病人的新鲜 SCLC 肿瘤组织样本进行小鼠皮下移植,通过小鼠的荷瘤情况、肿瘤组织大小和肿瘤生长曲线的结果,确定小细胞肺癌人源肿瘤异种移植 (patient-derived xenograft, PDX) 模型的构建情况。并对成瘤后的肿瘤组织进行原代细胞分离培养,通过细胞划痕实验和增殖实验检测细胞的增殖和侵袭能力。通过颈动脉注射原代细胞构建 SCLC 脑转移模型,并通过临床表现和病理观察确定转移模型是否成功。**结果** (1)成功构建 SCLC 皮下 PDX 模型,肿瘤传代时间约为 56 d,肿瘤生长曲线呈对数生长趋势。(2)成功分离筛选出具备成瘤性的 SCLC 原代 L0 细胞,并证实该 L0 细胞具备较强的细胞迁移和增殖能力。(3)颈动脉注射法成功构建 SCLC 脑转移模型,并分离出具备脑转移特性的 SCLC 脑转移 B0 细胞。**结论** 本研究利用分离培养 SCLC 原代细胞,成功构建 SCLC 原代细胞的脑转移模型。

【关键词】 小细胞肺癌;原代细胞;脑转移;模型构建;颈动脉注射

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 02-0239-06

Establishment of primary cell brain metastasis model of small cell lung cancer: a preliminary study

LYU Yueying, ZHAO Qingya, JIAO Ming, YANG Yuqin*

(Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China)

Corresponding author: YANG Yuqin. E-mail: fudanyan2007@sina.com

【Abstract】 Objective To isolate and culture primary small cell lung cancer (SCLC) cells that retain the important characteristics and functions of the original tumor, and use them to construct a brain metastasis model of SCLC, as an animal model for drug development and the evaluation of patients with SCLC brain metastasis. **Methods** Fresh SCLC tumor tissue samples were collected from patients and transplanted subcutaneously into mice. The resulting patient-derived xenograft (PDX) mouse model of SCLC was assessed in terms of tumor presence, tumor size, and tumor growth. Primary cells were isolated and cultured from the tumor tissue after tumor formation, and their proliferation and invasion abilities were detected by cell scratch and proliferation tests. An SCLC brain metastasis model was constructed by injecting primary cells into the carotid artery, and the model was assessed in terms of its clinical manifestations and pathological observations. **Results** (1) A subcutaneous PDX model of SCLC was constructed successfully. The tumor passage time was about 56 days, and the tumor growth curve showed a logarithmic growth trend. (2) Primary L0 SCLC cells with tumorigenicity were successfully isolated and screened, and demonstrated strong cell migration and proliferation abilities. (3) An SCLC brain

[基金项目] 上海市科学技术委员会“科技计划项目”(201409002300)。

Funded by "Science and Technology Plan Project" of Shanghai Science and Technology Commission (201409002300).

[作者简介] 吕玥莹 (1994—), 女, 实验动物中心技术员, 研究方向: 动物模型的构建。Email: 2545804092@qq.com

[通信作者] 杨玉琴 (1980—), 女, 高级兽医师, 硕士, 研究方向: 动物模型的构建。Email: fudanyan2007@sina.com

metastasis model was successfully constructed by carotid injection, and SCLC B0 cells with brain metastasis characteristics were isolated. **Conclusions** Primary SCLC cells were successfully isolated and cultured from SCLC tumor tissue samples, and a brain metastasis model using primary SCLC cells was successfully constructed.

【Keywords】 small cell lung cancer; primary cells; brain metastasis; model construction; carotid injection

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

肺癌是全球范围内恶性肿瘤最常见的疾病。2020 年世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球最新癌症负担数据中,中国癌症新发病例为 457 万例,肺癌位于第一位为 82 万例,约占总数的 18%;中国癌症死亡人数为 300 万例,肺癌高达 71 万,占癌症死亡总数的 23.8%。其中小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是肺癌中一种较常见的恶性肿瘤,属侵袭性最强的亚型^[1-2],首次就诊时脑转移发生率为 10%,诊疗过程中为 40% ~ 50%,存活 2 年以上的达 60% ~ 80%。同时脑转移瘤也是影响小细胞肺癌患者生存的重要因素之一^[3-5],未治疗的脑转移瘤患者中位生存期 1 ~ 2 个月,治疗后延长为 4 ~ 6 个月^[6-8],因此,如何提高小细胞肺癌脑转移瘤患者的生存期是目前小细胞肺癌研究和治疗领域的重点。而构建一个贴近临床的小细胞肺癌脑转移模型对小细胞肺癌脑转移患者治疗方案的研发具有重要意义。基于以上原因,本研究拟分离培养保留病人肿瘤重要特征和功能的 SCLC 原代细胞,利用免疫缺陷小鼠构建 SCLC 原代细胞脑转移模型,为 SCLC 脑转移患者的新型药物研发和评估提供支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

15 只 6 周龄 SPF 级 B-NDG 小鼠,体重约为 24 ~ 27 g,从百奥赛图江苏基因生物技术有限公司订购【SCXK(苏)2016-0004】。饲养于上海市第一人民医院实验动物中心【SYXK(沪)2019-0028】。饲养期间各组小鼠自由饮水,Co60 辐照饲料由江苏省协同医药生物工程有限责任公司【苏饲证(2019)01008】提供。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度恒定,温度控制在 22 ~ 25℃。所有操作均符合上海市第一人民医院实验伦理学要求(审批号:IACUC 2020AW139)。

1.1.2 临床材料

临床小细胞肺癌标本来自上海市第一人民医院,肿瘤标本的取得经过患者本人及家属同意,并

签署知情同意书,相应实验通过上海市医院医学伦理委员会的批准(批准编号:2022sq252)。

1.1.3 主要试剂与仪器

RPMI-1640 培养基购自美国 Gibco 公司,胎牛血清(FBS)购自以色列 Biological Industries 公司,磷酸缓冲盐溶液(PBS)购自美国 Gibco 公司,双抗购自 AMRESCO 公司,10%中性多聚甲醛购自北京索莱宝生物科技有限公司,75%乙醇溶液购自山东安捷高科消毒科技有限公司,1 mL 注射器购自中国双鸽集团聚民生物科技有限公司,眼科镊购自上海医疗器械(集团)有限公司手术器械厂,眼用剪购自上海三友外科器材有限公司,持针器购自上海医疗器械(集团)有限公司手术器械厂,生物安全柜购自美国 Thermofisher-Scientific 公司,呼吸麻醉机购自美国 Matrx 公司。

1.2 方法

1.2.1 SCLC 人源肿瘤异种移植(patient-derived xenograft, PDX)皮下接种动物模型

收集病人的新鲜肿瘤组织样本,使用 PBS 对活性标本进行震荡洗涤。将样本放于装有 10 mL 的含 20% FBS 的 4℃ RPMI-1640 培养基于 15 mL 离心管中于 4℃ 条件下保存,接种前用含双抗的标本清洗液洗涤 2 次,用剪子根据组织大小剪成 2 mm³ 大小的组织块,采用少量的 FBS 重悬。异氟烷麻醉小鼠,剃出小鼠侧腰部的毛,再用乙醇棉球消毒,用眼科剪剪开约 2 mm 长的切口,于切口两侧皮下分别接种肿瘤组织,缝合切口,接种 5 只 B-NDG 小鼠为 SCLC 的 PDX 皮下接种动物模型,成为 P0 代。

1.2.2 SCLC 原代细胞分离方法

P0 代小鼠皮下肿瘤长至 800 ~ 1200 mm³ 时通过颈椎脱臼法处死,完整的剥离取出肿瘤组织,置于干净的培养皿中拍照之后剪成 2 mm³ 大小的组织块,用含双抗的 1640 培养基洗涤 2 次,置于 1 个新的培养皿中将组织块剪成 0.2 ~ 0.5 mm³ 的碎块,移入 1.5 mL 的 EP 管中。加入 1 mL 胰酶消化液,置于 37℃ 水浴震荡,直至组织碎块弥散开。收集细胞悬液移除大的细胞团块,过 70 μm 细胞过滤器,将过滤的液体转移至新的 15 mL 离心管中。

1000 rpm 离心 3 min, 移除上清, 加入 3 ~ 5 mL 的 1640 培养基, 用吹打重悬细胞, 反复操作。将细胞悬液转移至新的培养皿中, 37℃ 含 5% CO₂ 培养箱中培养。将从 SCLC 原代 PDX 模型中分离的细胞记作原代 L0 细胞。

1.2.3 原代 L0 细胞增殖实验

通过 CCK-8 测定法测量细胞增殖能力。将细胞铺在 96 孔板 (2000 个细胞/孔) 中, 并在培养 0、6、12、18、24 h, 加入 100 μL 培养基/CCK-8 混合物 (培养基:CCK8, 9:1) 孵育 3 h 后, 测量 450 nm 处吸光度值。

1.2.4 原代 L0 细胞划痕实验

将分离的原代 L0 细胞接种于六孔板, 待细胞贴壁后, 用 200 μL 的枪头制造划痕确保宽度一致。后用 PBS 清洗 3 次, 弃掉细胞碎片, 加入新鲜的培养基。将 6 孔板箱继续培养, 按 0、12、24、48 h 时倒置显微镜观察拍照, 确定细胞迁移情况。

1.2.5 肿瘤生长曲线测定

皮下移植的肿瘤, 定期监测肿瘤生长。用游标卡尺测量小鼠肿瘤体积, 每周 2 次测量肿瘤体积, 动态反应肿瘤的增长情况。测量肿瘤的长径 (length) 与短径 (width), 通过公式计算肿瘤体积: $V = \text{Length} \times \text{Width}^2 \times 0.5$, 绘制肿瘤生长曲线。

1.2.6 SCLC 脑转移模型颈动脉注射方法

异氟烷麻醉 10 只 B-NDG 小鼠后, 用 29 G (胰岛素针) 针头颈动脉注射细胞悬液 100 μL (包含分离的原代 L0 细胞 1×10^5 个), 缝合皮肤, 碘酒消毒。

1.2.7 临床观察

在实验过程中, 对 SCLC 的 PDX 皮下接种动物模型 P0 代小鼠和颈动脉注射原代细胞构建 SCLC 脑转移模型小鼠进行小鼠临床症状观察, 观察小鼠的活动状况、背毛、呼吸、自主活动等情况。

1.2.8 组织病理学检查

将病人的新鲜肿瘤组织样本、SCLC 的 PDX 皮下模型 P0 代小鼠剥离的皮下肿瘤组织和 SCLC 脑转移模型的小鼠分离脑部的肿瘤组织, 按照病理取材制作脑部石蜡切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色处理, 进行形态学观察。

1.2.9 SCLC 脑转移瘤原代细胞分离方法

SCLC 脑转移瘤模型小鼠, 通过颈椎脱臼法处死, 小鼠头部剃毛, 用剪子剪开小鼠头部的皮肤和头骨, 将在小鼠脑部的肿瘤完整的剥离取下。将新鲜的肿瘤组织置于干净的培养皿中。后续 SCLC 脑

肿瘤原代细胞分离方法具体操作同方法 1.2.2 所述。将分离过的 SCLC 细胞记作原代 B0 细胞。

1.3 统计学分析

结果用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。所有数据均用 GraphPad Prism 5 软件处理, 多组间比较使用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 SCLC 的 PDX 模型建立

临床观察结果显示, 小鼠状态良好, 无异常反应。小鼠荷瘤情况显示成功构建 SCLC 原代 PDX 模型构建 (图 1A)。肿瘤组织表明光滑, 瘤体呈白色, 质地韧性 (图 1B)。肿瘤体积生长曲线结果显示, 肿瘤增长呈对数生长趋势, 符合肿瘤生长特点 (图 1C)。通过 HE 染色病理结果显示, PDX 皮下模型与 SCLC 患者肿瘤组织原始肿瘤形态具有较高的相似性, 表明皮下成瘤能较好地保持组织病理学特征 (图 1D)。

2.2 SCLC 原代 L0 细胞的获取和检测

P0 代小鼠肿瘤组织经胰蛋白酶消化和原代细胞分离处理后, 可以观察到形态呈梭形和多边形, 形态与纤维状的成纤维细胞明显不同, 证明成功分离 SCLC 原代 L0 细胞 (图 2A)。细胞增殖实验显示, 原代 L0 细胞具备较强的增殖能力 (图 2B)。细胞划痕实验显示原代 L0 细胞具备较强的迁移能力 (图 2C)。原代 L0 细胞具备肿瘤细胞的特性。

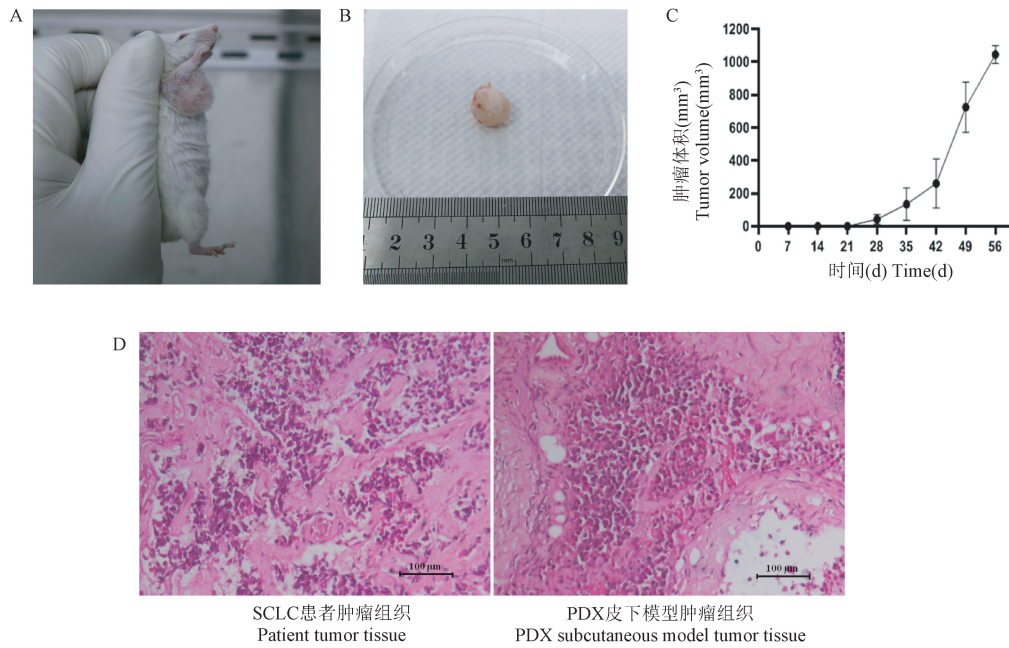
2.3 SCLC 脑转移模型构建

在 SCLC 脑转移模型构建实验中, 脑转移成功率为 25%, 实验第 50 天开始小鼠出现共济失调和偏瘫的情况, 进食进水量显著减少 (图 3A)。HE 染色显示肿瘤细胞呈巢状排列, 间质较少, 细胞异质性明显 (图 3B)。对脑转移模型成瘤的肿瘤组织细胞分离处理筛选后细胞形态的观测, 获得肿瘤细胞 B0 (图 3C)。

3 讨论

在小细胞肺癌脑转移的研究过程中, 构建一个合适的 SCLC 的脑转移模型对于研究脑转移的机制、评估新型药物和为病人制定合理的治疗方案至关重要^[9]。

目前小细胞肺癌脑转移动物模型的研制整体相对滞后, 建立肿瘤转移动物模型的常用方法包

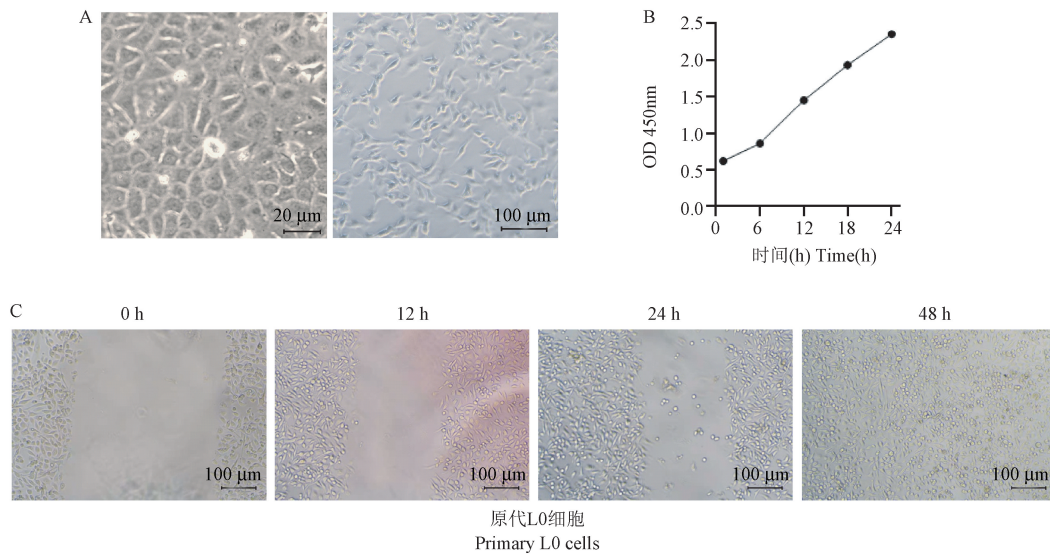


注:A:小鼠荷瘤情况;B:肿瘤生长情况;C:肿瘤生长曲线;D:HE 染色结果。

图 1 SCLC 的 PDX 模型的建立

Note. A. Tumor bearing mice. B. Tumor growth. C. Tumor growth curve. D. HE staining results.

Figure 1 Establishment of PDX model of SCLC



注:A:细胞的生长形态(左:原代 L0 细胞;右:原代成纤维细胞);B:细胞增殖实验结果;C:细胞划痕实验结果。

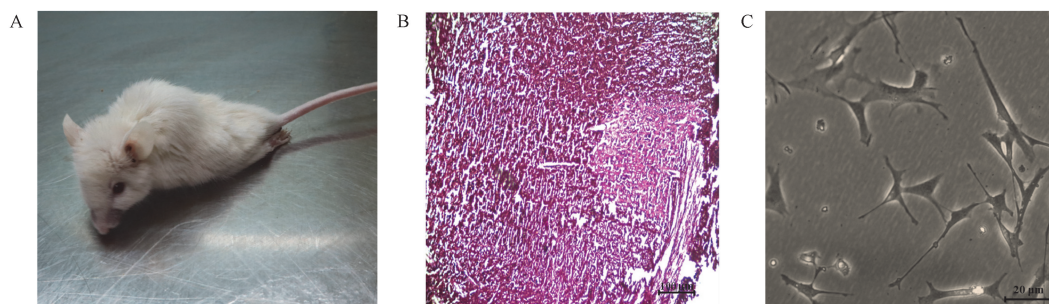
图 2 原代 L0 细胞的获取和检测

Note. A. Growth morphology of cells (Left. Primary L0 cells. Right. Primary fibroblasts). B. Cell proliferation test results. C. Cell scratch test results.

Figure 2 Acquisition and detection of primary L0 cells

括:PDX、基因敲除或转基因、肿瘤细胞系注射等。其中 PDX 最大程度上保留肿瘤的微环境和原代肿瘤的生物学和组织学特性,这一优点有利于抗肿瘤药物的筛选,为个体化抗肿瘤治疗开辟新途径,然而 PDX 多为皮下建立,发生转移机率低,目前未见

脑转移的报道^[10-12]。通过基因工程技术导入癌基因或失活抑癌基因,可制备肿瘤的遗传性小鼠模型,但由于原发瘤发展过快而导致转移瘤的发生机率不高^[13]。Meuwissen 等^[14]报道肺上皮细胞 Trp53 与 Rb1 条件性基因敲除产生的小细胞肺癌小鼠可



注:A:小鼠荷瘤情况;B:HE 染色结果;C:肿瘤细胞 B0 的生长形态。

图 3 SCLC 脑转移模型的构建

Note. A. Tumor bearing mice. B. HE staining results. C. Growth morphology of B0 tumor cell.

Figure 3 Construction of brain metastasis cell line of SCLC

发生多处转移,但脑转移率低于 10%。

将成熟的细胞系注射到脏器或血管内,可以建立各种肿瘤转移模型,由于细胞系肿瘤活性好、周期短且可以通过反复筛选获得高转移株,是目前转移瘤模型研究中最具潜能的方式^[15]。但成熟细胞系由于长期体外培养,细胞特性与临床差距较大,且目前未见有高脑转移细胞系的报道^[16],同时目前临床很难获得较大肿瘤样本,多为少量的穿刺样本,无法进一步开展有效实验,这是研究小细胞肺癌转移的主要障碍^[17-18]。在本研究中由于接收病人的新鲜 SCLC 肿瘤组织样本量较少,分离原代细胞实际操作存在困难,故先构建 SCLC 原代 PDX 模型,使 SCLC 在小鼠体内进行扩增,并在 P0 代小鼠成瘤后的肿瘤组织中分离 SCLC 原代 L0 肿瘤细胞。在成功分离培养出原代细胞后,通过划痕实验和增殖实验结果证明原代 L0 肿瘤细胞有较强的侵袭性和增殖能力,通过颈动脉注射的方式成功构建 SCLC 脑转移模型。

本实验初次采用此原代细胞建立脑转移模型,实验中还存在许多不足,仍需要解决一些问题:其中最主要的就是脑转移模型成功率较低,实验中脑转移成功率为 25%,但一个标准的模型除能贴近人类疾病外还应有较高的可重复性,因此我们对脑转移瘤进一步进行了分离和培养,后续将继续筛选 SCLC 高脑转移细胞株。其次缺乏药效评价相关的探索,模型的构建应该同临床需求紧密相关,后续我们将在此研究的基础上继续开展药效评价和药物的筛选工作,使模型的构建具备更多的临床价值。

参 考 文 献(References)

[1] Shan QG, Shi JX, Wang XH, et al. A new nomogram and risk classification system for predicting survival in small cell lung cancer patients diagnosed with brain metastasis: a large

population-based study [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 640.
 [2] 张昆, 孙洋, 翟所锴, 等. 干扰 lncRNA HOXA-AS3 负调控 miR-340-5p 对小细胞肺癌细胞 DMS114/DDP 顺铂耐药性的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 96-101.
 Zhang K, Sun Y, Zhai SK, et al. Interference of lncRNA HOXA-AS3 negatively regulates the effect of miR-340-5p on cisplatin resistance in DMS114/DDP small cell lung cancer cells [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 96-101.
 [3] Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases [J]. Curr Opin Neurol, 2005, 18(6): 654-661.
 [4] Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer [J]. Oncology, 2004, 18(8): 961-987.
 [5] 朱亚如, 黄卫妹, 吴源周, 等. 人源性的小细胞肺癌异种移植动物模型及耐药模型的建立 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(1): 6-14.
 Zhu YR, Huang WM, Wu YZ, et al. Establishment of a patient-derived xenotransplantation animal model for small cell lung cancer and drug resistance model [J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22(1): 6-14.
 [6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
 [7] Kallianos A, Rapti A, Zarogoulidis P, et al. Therapeutic procedure in small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4): 420-424.
 [8] Zhang J, Jin J, Ai Y, et al. Differentiating the pathological subtypes of primary lung cancer for patients with brain metastases based on radiomics features from brain CT images [J]. Eur Radiol, 2020, 31(2): 1022-1028.
 [9] Hellman B, Brodin D, Andersson M, et al. Radiation-induced DNA-damage and gene expression profiles in human lung cancer cells with different radiosensitivity [J]. Exp Oncol, 2005, 27(2): 102-107.
 [10] Hiroshima Y, Maawy A, Zhang Y, et al. Patient-derived mouse models of cancer need to be orthotopic in order to evaluate targeted anti-metastatic therapy [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 71696-71702.

- [11] Tew BY, Salhia B. The establishment and utilization of patient derived xenograft models of central nervous system metastasis [J]. *J Vis Exp*, 2021, 7: 171.
- [12] 刘宏飞, 陈晓红, 黄志刚, 等. 类器官和人源性肿瘤组织异种移植模型在肿瘤研究中的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(3): 103-108, 122.
- Liu HF, Chen XH, Huang ZG, et al. Application of organoids and patient-derived xenograft models in cancer research [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(3): 103-108, 122.
- [13] Sakamoto S, Inoue H, Kohda Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein 1 (ifitm1) promotes distant metastasis of small cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4934.
- [14] Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(3): 181-189.
- [15] 毛玉宁, 郭文文, 赵菊梅, 等. 基于动物模型筛选胃癌转移相关基因及鉴定方法 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(7): 112-117.
- Mao YN, Guo WW, Zhao JM, et al. Screening and identifying gastric cancer metastasis-related genes using animal models [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(7): 112-117.
- [16] Zhang C, Lowery FJ, Yu D. Intracarotid cancer cell injection to produce mouse models of brain metastasis [J]. *J Vis Exp*, 2017, 120: 55085.
- [17] Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? [J]. *Cancer*, 2015, 121(5): 664-672.
- [18] Gan Y, Liu P, Luo T. Successful treatment of an elderly patient with combined small cell lung cancer receiving anlotinib: a case report [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 775201.

[收稿日期] 2022-02-14

综述:成年后海马神经发生与阿尔茨海默病的神经再生治疗

阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病,是导致老年痴呆的最常见原因。然而,目前尚无能够终止 AD 病程进展的治疗药物和方法。其中部分原因可能与老年 AD 患者脑内神经网络退变的不可逆性有关,通过诱导神经元新生补偿神经元丢失以及重塑退变的神经网络,有望成为 AD 治疗的新方向。

来自遵义医科大学基础药理教育部重点实验室的研究者对 AD 与海马神经发生的研究进展进行了回顾。尽管成年海马神经元新生 (adult hippocampal neurogenesis, AHN) 数目有限,但数目不多的新生神经元仍然可以赋予海马神经环路极高的可塑性,并在学习-记忆/遗忘、情绪等功能调控中发挥重要作用。文中对目前 AD 患者和大/小鼠中 AHN 改变的相关研究进行了总结和分析,指出尽管在 AD 前中期海马神经发生可能呈现数量上的短暂增多,但在中后期 AHN 整体呈现为减少。虽然内源性 AHN 在数量、范围和新生神经元类型等方面具有较大局限性,促进 AHN 对于 AD 的预防和治疗仍可能具有一定意义。同时, AHN 也可以作为一个简单易得、稳定且最接近 AD 患者大脑实际情况的模型,用以研究和测试其他的 AD 促神经再生治疗方法。

此外,本文还回顾了通过细胞移植以及诱导胶质细胞重编程两种手段诱导 AD 脑内神经再生相关研究进展,分析了其在补偿神经元丢失和重塑退变神经网络以治疗阿尔茨海默病存在广阔前景,以及在诱导神经新生效率、特异性及安全性等方面尚存在的较多问题和可能的研究方向。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, 5(1): 3-14; <https://doi.org/10.1002/ame2.12212>)。