易楚,詹莎,马昕怡,等. 卵巢癌动物模型的特点及应用分析 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10): 1324-1333.
Yi C, Zhan S, Ma XY, et al. Characteristics and application analysis of animal models of ovarian cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(10): 1324-1333.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.10.010

卵巢癌动物模型的特点及应用分析

易楚[1],詹莎[1],马昕怡[2],伍洋杰[3],布筠艺[1],马民[1],颜显欣[1*]

(1. 暨南大学中医学院,广州 510632;2. 南方医科大学第一临床医学院,广州 510515;
3. 暨南大学第一临床医学院,广州 510630)

【摘要】 目的 研究卵巢癌动物模型的特点及应用现况,为当下卵巢癌模型的规范化制备提供参考指导。**方法** 通过从中国知网、万方、维普以及 PubMed 数据库中以“卵巢癌”和“动物模型”为主题词,PubMed 数据库中检索建库至 2023 年 3 月 1 日的卵巢癌动物实验性期刊文献,均进行建库至今的文献搜索,共收集相关文献共 1428 篇。从实验动物种类、年龄、实验造模方法、检测指标等方面进行总结,建立数据库进行系统分析。**结果** 筛选后共获得符合标准的实验性研究文献 178 篇。构建建立卵巢癌动物模型多选用 BALB/c 品种的雌性鼠;大部分周龄选择 4 ~ 6 周龄、6 ~ 8 周龄;造模方法使用最普遍的是异位移植,多接种在腋部皮下;在卵巢癌动物模型造模方法的使用上,以移植性模型使用最多,其中异位移植远高于原位移植的使用量;使用的细胞株或卵巢癌组织多为人源。检测指标检测最多的是肿瘤组织的外观指标、肿瘤病理及免疫组化。**结论** 卵巢癌动物模型在卵巢癌研究中应用广泛,但缺少专业规范的制备和评价标准,本文通过文献整理、数据归类分析,对卵巢癌的动物模型应用现状进行了详细分析,以期为构建规范化卵巢癌动物模型提供参考。实验多选用 BALB/c 品系鼠,以浓度为 1×10^7/mL 的人卵巢癌 SKOV3 细胞注射于腋部皮下进行为期 10 d 异位移植造模,短时间内能获得大量模型,成瘤率高且个体差异小,可为研究卵巢癌提供参考。

【关键词】 卵巢癌;动物模型;模型特点;应用分析;检测指标
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 10-1324-10

Characteristics and application analysis of animal models of ovarian cancer

YI Chu[1], ZHAN Sha[1], MA Xinyi[2], WU Yangjie[3], BU Junyi[1], MA Min[1], YAN Xianxin[1*]

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China.
2. the First Clinical College of Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515.
3. the First Clinical College of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510630)
Corresponding author: YAN Xianxin. E-mail: 871655006@qq.com

【Abstract】 Objective To study the characteristics and application status of animal models of ovarian cancer and provide guidance for standardized preparation of ovarian cancer models. **Methods** Using “ovarian cancer” and “animal model” as the main topics in CNKI, Wanfang, VIP, and PubMed databases, the databases were searched for animal experimentation literature on ovarian cancer from establishment of the database to March 1, 2023. A total of 1428 relevant

[**基金项目**]国家自然科学基金项目(81803979,82074430),广东省基础与应用研究基金项目(2022A1515011674),广东省中医药局科研项目(20241062),暨南大学 2022 年度国家级大学生创新创业训练计划项目(202210559067)。
Funded by National Natural Science Foundation of China (81803979,82074430), Basic and Applied Research Foundation of Guangdong Province (2022A1515011674), Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province (20241062), Jinan University 2022 National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program Project (202210559067).
[**作者简介**]易楚(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治女性恶性肿瘤。Email:yichu@stu2022.jnu.edu.cn
[**通信作者**]颜显欣(1986—),男,博士,讲师,研究方向:中医药防治女性恶性肿瘤。Email:871655006@qq.com

articles were collected. From the experimental animal species, age, experimental modeling method, detection indicators, and other aspects of the summary, we established a database for systematic analysis. **Results** A total of 178 studies were obtained after screening. Female BALB/c mice were selected to establish the animal model of ovarian cancer. Most choices were 4 ~ 6 and 6 ~ 8 weeks of age. The most common modeling method was ectopic transplantation, which was mostly subcutaneous injection in the axilla. In terms of modeling method of ovarian cancer in animals, transplantable models were the most used, and ectopic transplantation was more often employed than orthotopic transplantation. Ovarian cancer cell lines used were mostly human. Most detection indexes were the appearance of tumor tissue, tumor pathology, and immunohistochemistry. **Conclusions** Animal models of ovarian cancer are widely used in ovarian cancer research, but standard preparation and evaluations are lacking. We analyzed the application status of animal models of ovarian cancer in detail through literature collation and data classification analysis to provide a reference to establish standardized animal models of ovarian cancer. BALB/c mice are the most selected, and human ovarian cancer cell line SKOV3 at 1×10^7 cells/mL is commonly injected into the subcutaneous axillary area for 10 days. A large number of models can be obtained in a short time with a high tumor formation rate and small individual differences, which provide a reference to study ovarian cancer.

【**Keywords**】 ovarian cancer; animal model; model characteristic; application analysis; detection index

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

卵巢癌(ovarian cancer,OC)是全球最常见的妇科恶性肿瘤之一,其死亡率在妇科癌症中排名第二,在年轻女性中的发病率有上升趋势[1-2]。其病因尚未明确,已知有关的风险因素主要包括卵巢癌或有其他癌症的家族史、绝经年龄晚、肥胖、缺乏运动、吸烟等[3]。卵巢癌发病较为隐匿,初起症状不明显,发现时往往已到晚期,且治疗后复发率高[4]。因此,对卵巢癌进行深入研究势在必行。然而,构建标准的卵巢癌动物模型是进行卵巢癌实验研究的前提条件。使用卵巢癌动物模型不仅能够避免给人体带来的风险,还能有效地控制各种影响因素,短时间内可获得大量的卵巢癌动物模型,方法学上的可比性增加。动物模型的使用,还使得样品收集和结果分析更加简便,进一步提高了实验结果的可靠度。另外,卵巢癌动物模型能够模拟卵巢癌发生发展的全过程,并表现出相应病理特征,有助于人们进行更全面且更深入的卵巢癌发病机制研究。然而,当前卵巢癌动物模型的构建方法还有待进一步完善。根据已有研究表明,诱发性卵巢癌动物模型是最符合卵巢癌临床症状的动物模型,但依旧存在临床贴切不完全的情况[5]。本文通过收集截至目前国内外在卵巢癌领域所发表的实验性研究文献,对卵巢癌动物模型进行归纳总结,以期为构建标准化的卵巢癌动物模型提供思路线索。

1　材料与方法

1.1　数据来源

在中国知网、万方、维普数据库中,以“卵巢癌”和“动物模型”为主题词,进行两个主题词呈并列关系的高级检索。在 PubMed 数据库中,以“ovarian cancer” AND “animal model”为检索语法进行检索。时间范围均设置为自建库以来至 2023 年 3 月 1 日,共得到文献 1428 篇。

1.2　纳入标准

筛选出使用了卵巢癌动物模型的相关实验性文献,选用卵巢癌造模方法叙述清晰且完整的文章,符合纳入条件的文章具体可表现为具备卵巢癌动物模型的种类、造模方式及检测指标等造模基本要素,且可获得全文。

1.3　排除标准

排除资料不全面、综述、会议、报纸、硕博士学位论文以及细胞实验等文献,重复发表的文献选取发表时间最早的文献。最终得到符合标准的文献 178 篇。文献检索流程见图 1。

1.4　数据处理及分析

将实验所选实验动物名称、种类均按照《实验动物和动物实验技术》进行规范,将动物年龄、造模方法、癌细胞株种类、浓度、实验造模方法、实验结果检测指标等数据录入 Excel 中,对每项数据进行频数、百分比统计分析。需要说明的是,在统计过程中,一篇文章中可能出现两种或多品种鼠类,也可能出现多品种细胞株、不同接种浓度、接种部位及不同给药周期等。

2　结果

2.1　卵巢癌模型实验动物种类

从入选的 178 篇实验文献中,对卵巢癌实验动物模型的应用情况进行统计,按照动物种类、频次分布

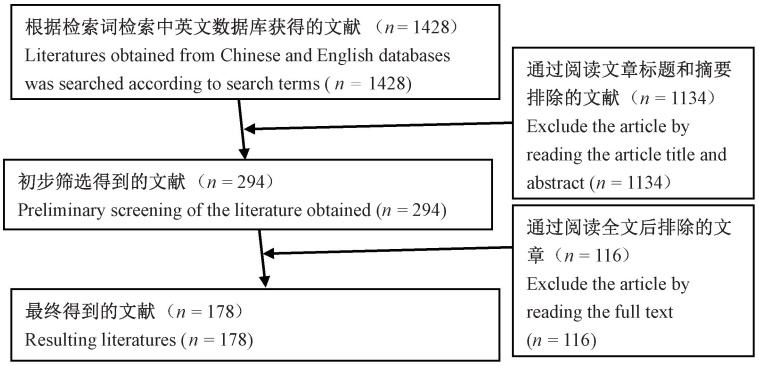

图 1 文献检索流程

Figure 1 Flowchart of literature search

及相应百分比进行列表。由于研究内容为卵巢癌，实验动物性别均为雌性。实验动物种类分布具体情况见表 1，其中 2 篇文章中出现 2 种不同动物种类。

使用频数超过 15 次的共有 3 种，累计出现 127 次。使用频数较高的前 3 位分别是 BALB/c 鼠（93 次，51.67%）、重度联合免疫缺陷（SCID）鼠（19 次，10.56%）、C57BL/6 鼠（15 次，8.33%）。其他品种中包括家兔、东方田鼠、蛋鸡等动物，以及未注明具体品系的裸鼠，共出现 29 次。而实验动物周龄多选用 4 ~ 6 周龄、6 ~ 8 周龄。

表 1 卵巢癌动物模型实验动物应用情况分布表

Table 1 Distribution of application of ovarian cancer animal model experimental animals

动物种类 Animal species	频数（次） Frequency (times)	百分比 Percentage	年龄 Age
BALB/c 鼠 BALB/c mouse	93	51.67%	4 ~ 6 周、6 ~ 8 周 4 ~ 6 weeks, 6 ~ 8 weeks
重度联合免疫缺陷（SCID）鼠 Severe combined immunodeficiency (SCID) mice	19	10.56%	6 ~ 8 周、4 ~ 6 周 6 ~ 8 weeks, 4 ~ 6 weeks
C57BL/6 鼠 C57BL/6 mice	15	8.33%	6 ~ 8 周 6 ~ 8 weeks
Fisher 344 大鼠 Fisher 344 rats	14	7.78%	8 ~ 10 周 8 ~ 10 weeks
Wistar 大鼠 Wistar rats	5	2.78%	8 周、10 ~ 12 周 8 weeks, 10 ~ 12 weeks
B6C3F1 小鼠 B6C3F1 mice	3	1.66%	4 ~ 6 周、6 ~ 8 周 4 ~ 6 weeks, 6 ~ 8 weeks
SD 大鼠 SD rats	2	1.11%	3 ~ 6 个月 3 ~ 6 months
其他品种 Other varieties	29	16.11%	–

2.2 动物模型造模方法分类

卵巢癌动物模型构建中，有 4 种构建动物模型的方式：移植性卵巢癌动物模型、诱发性卵巢癌动物模型、自发性卵巢癌动物模型和转基因卵巢癌动物模型（表 2）。以移植性卵巢癌动物模型使用频率最高，占比高达 88%。

2.3 卵巢癌细胞株应用情况

在筛选出来的 178 篇文献中，使用细胞株构建模型的共有 140 篇（表 3）。其中，人源性卵巢癌细胞株 SKOV3 使用率最高，出现 67 次，占比 47.86%；其次是人源卵巢癌 HO-8910 细胞，出现频次达 24 次，占比 17.14%。鼠源细胞株使用最多的是来自 Fischer344 大鼠的 NUTU-19 细胞；其次是成年 C57BL/6 小鼠卵巢上皮在体外恶性转化形成的 ID-8 细胞。

140 篇使用细胞株构建卵巢癌动物模型的文章中共出现 152 次细胞株接种，存在同一篇文章中一种细胞株接种不同部位的情况。其中，有 6 篇文章出现 2 个部位，3 篇文章出现 3 个部位。在卵巢癌动物模型构建中，以腋部皮下接种癌细胞最为常见，其次是腹腔注射，见表 4。

注射细胞悬液时，使用较多的量是每只鼠每次

表 2　卵巢癌动物模型造模方法应用情况

Table 2　Application of modeling methods for ovarian cancer animal models

动物模型分类 Classification of animal models		制备方法 Preparation method	应用百分比 Percentage of application
移植性模型 Model of transplantation	原位移植[6] Orthotopic transplantation[6]	将肿瘤组织或细胞悬液移植到与动物器官组织相对应的部位。The tumor tissue or cell suspension is transplanted to the site corresponding to the animal organ tissue.	17%
	异位移植 Heterotopic graft	将肿瘤组织或细胞悬液接种到实验动物体内非卵巢部位。Tumor tissues or cell suspensions were inoculated into non-ovarian sites in experimental animals.	71%
诱发性模型 Model of elicitation		在致癌因素条件下诱使动物发生肿瘤，常用二甲基苯并蒽试剂诱发[7]。To induce tumor in animals under the condition of carcinogenic factors, dimethyl benzoanthracene reagent is commonly used to induce[7].	6%
自发性模型 Spontaneous model		自然发生。Spontaneous generation.	4%
转基因模型 Transgenic animal models		通过重组 DNA 技术将外源肿瘤基因或相关基因导入动物染色体基因组，使之稳定表达并能遗传给后代的一类肿瘤动物模型。A kind of tumor animal model in which foreign tumor genes or related genes are introduced into animal chromosome genome by recombinant DNA technology to make them stably expressed and can be passed on to offspring.	2%

0.2 mL，这或许与实验动物的体重相关。癌细胞浓度使用最多的是 1×10^7/mL，癌细胞浓度具体使用情况见表 5。

表 3　卵巢癌造模癌细胞株应用情况

Table 3　Application of ovarian cancer model cell lines

细胞株 Cell strain	来源 Source	频次(次) Frequency(times)	百分比 Percentage
SKOV3	人 Human	67	47.86%
HO-8910	人 Human	24	17.14%
NUTU-19	鼠 Mice	11	7.86%
ID8	鼠 Mice	10	7.14%
A2780	人 Human	7	5.00%
3AO	人 Human	6	4.29%
OVCAR-3	人 Human	3	2.14%
SW626	人 Human	2	1.43%
OVHM	鼠 Mice	2	1.43%
RMG-I	人 Human	2	1.43%
ES-2	人 Human	2	1.43%
COC1	人 Human	2	1.43%
COC2	人 Human	1	0.71%
OC-3-VGH	人 Human	1	0.71%

表 4　细胞株接种部位及各部位应用频次分布情况

Table 4　Cell line inoculation site and application frequency distribution of each site

序号 Number	接种部位 Site of inoculation	频次(次) Frequency(times)	百分比 Percentage
1	腋部皮下 Subcutaneous axilla	49	32.24%
2	腹腔注射 Intraperitoneal injection	32	21.05%
3	腋背部皮下 Subcutaneous on the back of the axilla	17	11.18%
4	背部皮下 Subcutaneous on the back	10	6.58%
5	卵巢深部 Deep ovary	30	19.73%
6	肾包膜下 Under the renal capsule	3	1.97%
7	上、下肢皮下 Upper and lower limbs were subcutaneous	3	1.97%
8	爪垫 Palmula	2	1.32%
9	右臀 Right buttock	2	1.32%
10	侧腹壁皮下 Lateral abdominal wall subcutaneous	2	1.32%
11	腹膜后右髂血管周围 Retroperitoneal surrounding the right iliac vessels	1	0.66%
12	右胸壁皮下 Right chest wall was subcutaneous	1	0.66%

2.4　卵巢癌鼠类动物模型阳性药

去除未使用阳性药的研究性文章，使用阳性药

的有 41 篇文献。根据收集文献数据库中统计显示，卵巢癌实验研究中阳性药主要选择的是顺铂，剂量多选用 2 mg/(kg·d)。其次为紫杉醇、卡铂、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶等阳性药，具体使用情况见表 6。给药方式包括灌胃、腹腔注射、尾静脉注射。

表 5 癌细胞株浓度使用频次分布情况

Table 5 Cancer cell line concentration and use frequency distribution

序号 Number	癌细胞浓度(/mL) Concentration of cancer cells (/mL)	频次(次) Frequency(times)	百分比 Percentage
1	1×10^7	45	29.61%
2	2×10^7	32	21.05%
3	5×10^6	18	11.84%
4	1×10^6	13	8.55%
5	5×10^7	6	3.95%
6	3×10^7	6	3.95%
7	2×10^5	6	3.95%
8	1×10^8	5	3.29%
9	2×10^6	4	2.63%
10	4×10^7	3	1.97%
11	1×10^{10}	2	1.32%
12	其他 Others	12	7.89%

表 6 卵巢癌动物模型阳性药使用情况

Table 6 Positive drug use in animal models of ovarian cancer

序号 Number	阳性药名称 Positive drug name	频次(次) Frequency (times)	百分比 Percentage
1	顺铂 Cis-platinum	27	65.85%
2	紫杉醇 Paclitaxel	8	19.51%
3	卡铂 Carboplatin	2	4.88%
4	环磷酰胺 Cyclophosphamide	1	2.44%
5	5-氟尿嘧啶 5-fluorouracil	1	2.44%
6	吉西他滨 Gemcitabine	1	2.44%
7	脂质体多柔比星 Liposomal doxorubicin	1	2.44%

2.5 卵巢癌鼠类动物模型给药周期

排除非药物实验性文章及未说明给药周期的文献后，含受试药的文献有 44 篇，其中 2 篇存在 3 种给药周期，2 篇存在 2 种给药周期，共计频次 50 次，具体给药周期情况见表 7。根据数据库统计显示，卵巢癌受试药以灌胃、腹腔注射和尾静脉注射的方式进行给药。统计文献中各给药周期后，10 d 1 次的给药周期最为常见。

表 7 卵巢癌动物模型给药周期

Table 7 Administration cycle of ovarian cancer animal model

给药周期 Cycles of administration	频数(次) Frequency(times)	百分比 Percentage
5 d	1	2%
6 d	1	2%
7 d	1	2%
8 d	1	2%
10 d	9	18%
12 d	1	2%
13 d	1	2%
14 d	5	10%
16 d	1	2%
18 d	5	10%
27 d	1	2%
30 d	3	6%
21 d	7	14%
28 d	6	12%
31.5 d	1	2%
35 d	1	2%
42 d	1	2%
50 d	1	2%
56 d	1	2%
60 d	1	2%
126 ~ 168 d	1	2%

2.6 卵巢癌鼠类动物模型检测指标

主要从小鼠表观表现、肿瘤组织表观表现、肿瘤组织病理学检查、免疫组织检查、肿瘤组织蛋白免疫印迹实验、抑瘤率、血清学检查、转移情况、肿瘤组织凋亡情况等方面进行统计描述，不同检测指标与文章研究的不同内容有关，具体分析见表 8。统计数据表明，当前构建动物模型多关注的是肿瘤组织的表观指标、肿瘤组织病理及免疫组化结果。在构建卵巢癌动物模型中，人们更关注的是肿瘤的生长状况及肿瘤组织的病理结果，而对于模型动物表观表现的重视度不高。然而，模型动物的精神状态、活动等这类表观指标不仅易于获得而且能直观地反映动物模型的构建状况。另外，这对构建中医证候相关的动物模型也有一定的参考意义。因此，除了重视肿瘤组织的变化，在今后的模型构建中，还可加强对动物本身状态的关注。此外，还可加强荧光成像，彩色多普勒超声及核磁共振等技术的应用，拓宽构建卵巢癌动物模型的评价方式，从而促进卵巢癌动物模型的应用发展。

3 讨论

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤。卵巢癌患者早期常无明显症状或轻微不适，晚期常出现腹

表 8　卵巢癌动物模型检测指标应用情况

Table 8　Application of detection indicators in animal models of ovarian cancer

检测指标类型 Types of detection indicators	频数(次) Frequency(times)	百分比 Percentage
肿瘤组织表观指标(肿瘤体积、直径、个数等) Apparent indicators of tumor tissue(tumor volume, diameter, number, etc.)	121	21.12%
肿瘤组织病理 Tumor histopathology	90	15.71%
免疫组化 Immunohistochemical	71	12.39%
小鼠表观(精神状态、活动、排便、饮食、对外界反应等) Mouse epigenetics(mental state, activity, defecation, diet, response to the outside world, etc.)	55	9.60%
蛋白免疫印迹法(VEGF、NF-KB、Bcl-2、Caspase-3 等) Western Blot (VEGF, NF-KB, Bcl-2, Caspase-3, etc.)	35	6.11%
肿瘤标志物(如 CA125、CEA、AFP、CA-199 等) Tumor markers(such as CA125, CEA, AFP, CA-199, etc.)	33	5.76%
抑瘤率 Anti-tumor rate	30	5.24%
血清中生化指标(ALT、乳酸脱氢酶、血肌酐、尿素氮等) Biochemical indicators in serum(ALT, LDH, SCR, BUN, etc.)	28	4.89%
肿瘤组织细胞凋亡率 Apoptosis rate of tumor tissue	25	4.36%
脏器转移情况(肝、肾、脾等) Organ metastasis(liver, kidney, spleen, etc.)	24	4.19%
癌症相关基因及其蛋白检测(P53、P16、Fas、KI-67 等) Detection of cancer-related genes and proteins (P53, P16, Fas, KI-67, etc.)	21	3.66%
活体组织或立体组织荧光成像 Fluorescence imaging of living or stereoscopic tissues	20	3.49%
肿瘤微血管密度(MVD) Tumor microvessel density(MVD)	11	1.92%
彩色多普勒超声 Color doppler ultrasound	7	1.22%
核磁共振(MRI) Magnetic resonance imaging(MRI)	2	0.34%

胀、腹部肿块、胃肠道症状及与肿瘤浸润或压迫相关的症状[8]。其症状具体可表现为腹部膨隆、便秘、腹泻、早饱、疲劳、恶心、背部疼痛、骨盆疼痛等,身体检查结果有腹部肿块,腹股沟淋巴结肿大,盆腔或附件包块等[9]。传统中医学认为卵巢癌是由于正气亏虚,邪毒侵犯冲任而导致病理产物蓄积于胞宫致病[10]。并将卵巢癌归属中医学“腹痛”“积聚”“癥瘕”等范畴[11]。在治疗上,以扶正祛邪为基本治疗原则,调肝理脾解毒为卵巢癌基本治法[12]。目前,西医学对卵巢癌的具体病因和发病机制尚未清晰,初次肿瘤细胞减灭术配以铂基化疗是当下对于卵巢癌患者治疗的标准方法[4]。不论中医还是西医,当前医疗手段对卵巢癌的治疗均未达到令人十分满意的效果,患者依旧存在疗效不佳的问题和复发的风险。因此,深入对卵巢癌的实验研究,构建贴切的卵巢癌实验动物模型,有助于明确卵巢癌的病因及发病机制,为治疗及预防打下坚实基础。

3.1　卵巢癌动物模型属性

3.1.1　动物种类

在实验研究中,鼠类是卵巢癌的动物模型使用最多的动物品种类型。通过统计分析显示,卵巢癌实验动物模型主要以 BALB/c 品系的鼠类使用最多,其次是 SCID 小鼠。BALB/c 属近交系小鼠,个体间差异小,基因高度纯合,基因型稳定,且 BALB/C 对致癌因子敏感,生产性能良好,繁殖期长,实验结果具有规律性和可重复性[13]。SCID 小鼠是一种细胞和体液严重联合免疫缺陷为特征的近交系小鼠,既可携带人类肿瘤,又可利用人类淋巴细胞进行免疫功能重建,是较为理想的免疫治疗临床前实验动物模型[14]。

3.1.2　动物周龄

在实验动物的周龄选择上,小鼠多选用 4 ~ 6 周龄或 6 ~ 8 周龄;大鼠平均选用周龄周期均大于小鼠周龄周期,多在 8 周龄左右。根据鼠类的生长

特点,小鼠在成长到 4 ~ 6 周龄时,身体器官已慢慢成熟[15]。实验时可根据人源细胞系成瘤的难易程度适当降低周龄,如 4 ~ 6 周龄,此时小鼠的免疫系统还尚不完善,更容易成瘤,提高实验的成功率,有利于节约时间,减少成本。

3.2 造模方式及特点

在卵巢癌动物模型造模方法的使用上,以移植性模型使用最多,其中异位移植远高于原位移植的使用量。移植性卵巢癌动物模型使用的细胞株或卵巢癌组织多为人源,对人类肿瘤具有高保真度[16]。移植性卵巢癌动物模型遗传操作简单,且肿瘤生长迅速,将癌细胞通过皮下、腹膜内或囊内接种到实验动物体内,因此,成为卵巢癌研究中使用最广泛的体内模型[17]。动物移植性肿瘤模型的优点有生长速率基本一致、个体差异小、接种成活率高,可传代移植[18]。原位移植虽能更客观反映肿瘤的生物学特征,但存在操作困难、时间成本高,且成瘤率较皮下移植瘤成瘤率低[19]。移植性模型多选用裸鼠,不能贴合人的免疫微环境,也存在一定局限性[20]。

诱发性卵巢癌动物模型对小鼠创伤较大,需要将卵巢分离,置入化学药物缝合[21-23]。虽存在一定缺点,但也有自身独特优势。如沈忠飞等[24]的研究中 DMBA 构建的诱发性卵巢癌原发肿瘤灶以腺癌为主,局部浸润、腹膜、肠系膜、横膈和腹腔脏器等种植转移等充分显示了卵巢癌恶性肿瘤的内在生物学特性。

相较于诱发性动物模型而言,自发性动物模型通常与人类所患的卵巢癌更为相似,自发性发生条件比较自然,且有可能通过观察和统计分析发现新的致癌因素。但此种方式肿瘤发生情况参差不齐,不能短时间内获得大量数据材料、时间周期长、精力耗费也大,因此使用较少。

卵巢癌基因工程模型又称转基因小鼠模型,本质是将目的基因注入到小鼠的受精卵,再将受精卵置入实验动物输卵管内(或子宫),构建含有外源基因的转基因小鼠[25]。Teng 等[26]结合体内电穿孔和 CRISPR-9 介导的基因组编辑生成体细胞卵巢癌小鼠模型,这种方法在选择突变组合和靶向区域非常灵活,对卵巢癌的深入研究有重要意义。CRISPR/Cas9 技术在卵巢癌上的应用繁多,能够简便地制备基因敲除模式的卵巢癌转移动物模型,节约时间和资源成本,而且还能利用敲除基因控制症状[27-28]。卵巢癌的转基因动物模型前景广阔,可通过基因层面的编辑操作构建不同基因卵巢癌动物模型。

3.2.1 造模材料及应用

卵巢癌动物模型构建中,以人源性细胞株 SKOV3 细胞株使用率最高(67,47.86%),其次是 HO-8910(24,17.14%)。目前对这两种细胞株研究较为深入,建立的卵巢癌动物模型较为成熟。经统计,在卵巢癌细胞浓度的选择上,使用频次最高的浓度是 1×10^7/mL。在接种部位上以腋部皮下移植率最高,其次是腹腔和腋背部皮下接种较多。选用皮下注射操作不仅简单方便,还可以很大程度上避免小鼠自身活动对种植部位造成干扰,也易于观察和测量[29]。在对卵巢癌动物模型进行药物实验研究的文献中,统计分析发现,给药周期最常见的是 10 d。铂类药物属卵巢癌标准治法中的必用药物[30]。在化疗药物使用上,阳性药多选用顺铂,其次是紫杉醇[31]。

3.2.2 造模周期及建模成功的特点

据统计分析,卵巢癌建立动物模型的周期短可达 1 d,长可达 14 个月。苏丹等[32]建立迷你人源性肿瘤移植模型,将肿瘤细胞接种于 BALB/c 裸鼠背部皮下 1 d 后即开始进行用药实验。葛海良等[33]构建卵巢癌 SCID 小鼠模型时,用人新鲜浆液性乳头状腺癌的组织接种于小鼠,待原代移植瘤长至 1 cm^3 左右时,处死动物取肿瘤进行鼠间传代,连续 5 代,历时 14 个月构建人卵巢癌移植瘤动物模型。

根据数据统计显示,模型建模是否成功当前主要包括以下判断方式:(1)肿瘤大小体积:袁金等[34]在构建上皮性卵巢癌裸鼠移植瘤模型时,每日测量裸鼠肿瘤大小体积,将裸鼠在接种细胞后第 10 天,移植瘤平均体积达到 145 ~ 155 mm^3 判定为造模成功。(2)肿瘤最长直径。如徐蕾等[35]研究葡萄籽原花青素对人卵巢癌裸鼠移植瘤细胞增殖和凋亡的影响时,以皮下移植瘤长至直径约 3 mm 时即为构建卵巢癌动物模型建模成功。(3)症状及病理检验符合:模型鼠如果出现大量腹水,肿瘤细胞与腹壁及周围组织黏连,肿瘤的组织学类型与卵巢浆液性腺癌或黏液性腺癌一致,即符合临床卵巢上皮性腺癌的诊断标准[36]。(4)一般状态:毛发乱、反应迟钝、耳廓苍白、消瘦、腹部可触及肿块等外观表现[37]也被应用于判断模型是否建立成功。

3.3 检测指标

成功构建动物模型后,会出现最典型的卵巢癌

临床表现,如消瘦、蛙状腹、血性腹水[38]。这类指标易于观察且可给予研究者一些直观判断信息。各文献根据不同研究内容,对卵巢癌动物模型的指标进行了相关检测,肿瘤组织表观指标记录最多,其次是肿瘤组织病理检查、免疫组化等。

4　卵巢癌动物模型当前存在的不足及改进方法

4.1　缺少对病因模型的构建

除了自发性动物模型需通过研究者仔细观察、发现致病因素,诱发性、基因性、移植性卵巢癌动物模型均不能很好地体现卵巢癌的发病整个过程,不能模拟人类患病的特点,缺少外界致病因素的干扰,不能完全贴合临床。这点可采纳中医的思维方法,重视对疾病病因病机的认识,应用卵巢癌动物模型时加入病因因素,提高模型构建的完整性。如买鹏宇等[39]利用湿热病因建造自身免疫性前列腺炎模型,选用定时置入湿热的环境作为研究背景,对正常组给予常规普通饲料结合自由饮水饲养,模型组采用高脂饲料喂食,饮水给予米酒、蜂蜜饲养。此种建模方式在环境、饮食的因素上促进和完善了模型的构建。

4.2　缺少统一量化的造模因素及造模周期、给药周期长短

多数指标杂乱不规范,尚无统一衡量标准。针对这种情况,可构建对各症状的评分表格进行量化分析,以科学量化的形容方式规范描述。通过本文所归纳的信息,可进一步规范卵巢癌动物模型的构建与使用。

4.3　缺少系统规范的评价方式

仅在观察动物体重变化情况及一般状态表现后即分组治疗[40],未明确动物体重具体应改变多少,或是改变至什么范围,一般状态表现为何种程度才算模型构建成功,成瘤率的多少等均无具体的说明。因此,制定系统规范的评价方式有助于标准化卵巢癌动物模型。当前,如何进行规范化评价还需要不断深入研究,构建统一完善的标准卵巢癌动物模型有待实现。

4.4　对中医证候的重视度不够

统计发现,当前结合中医证候构建的卵巢癌动物模型不多,且缺乏对中医证候指标的描述。结合中医证候构建模型,加入单因素、多因素不同方法造模,将中医证型对造模表现的描述加入至造模成功指标的统计中,结合西医指标共同分析,可使模型更贴切临床[41]。构建“病证结合”的卵巢癌动物模型,能够同时满足西医疾病特点和中医证候特征,实现中西医完美结合[42]。

5　结语

本文通过数据挖掘对目前卵巢癌动物模型的应用情况进行分析,得出卵巢癌动物实验中构建卵巢癌动物模型使用 4 ~ 6 周龄或 6 ~ 8 周龄的 BALB/c 雌性鼠居多;移植性卵巢癌动物模型使用率最高;多注射 1×10^7/mL 浓度的人卵巢癌细胞 SKOV3 于小鼠腋部皮下构建卵巢癌异种移植动物模型;模型构建成功后,检测肿瘤组织表观指标,检验肿瘤组织病理等结果,佐证模型的成功构建。

当前,对于卵巢癌的研究依旧处于不断探索中。本文深入分析了当前卵巢癌动物模型研究现状,为进一步规范卵巢癌动物模型的建立方法提供思路与线索,非常具有指导意义。

参　考　文　献(References)

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Huang J, Chan WC, Ngai CH, et al. Worldwide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: a global study [J]. Cancers, 2022, 14(9): 2230.

[3] Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3-14.

[4] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer [J]. BMJ, 2020, 371: m3773.

[5] 易楚, 马昕怡, 伍洋杰, 等. 基于中西医临床病证特点的卵巢癌动物模型分析[J/OL].中国实验方剂学杂志:1-14.doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231325.
Yi C, Ma XY, Wu YJ, et al. Analysis of animal model of ovarian cancer based on clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 1 - 14. doi: 10.13422/j. cnki. syfjx.20231325.

[6] Lv X, Dobrolecki LE, Ding Y, et al. Orthotopic transplantation of breast tumors as preclinical models for breast cancer [J]. J Vis Exp, 2020, 159: e61173.

[7] Hoyer PB, Davis JR, Bedrnicek JB, et al. Ovarian neoplasm development by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) in a chemically-induced rat model of ovarian failure [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(3): 610-615.

[8] Zhang W, Lei P, Dong X, et al. Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis [J]. Indian J Cancer, 2014, 51(7): 72.

[9] Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview [J]. Am Fam Physician, 2009, 80(6): 609-616.

[10] 韩凤娟, 王小玉. 基于命门学说探究卵巢癌的发病机制 [J]. 四川中医, 2022, 40(4): 18-20.
Han FJ, Wang XY. Explore the pathogenesis of ovarian cancer based on the theory of life [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2022, 40(4): 18-20.

[11] 杨霖, 王笑民, 杨国旺, 等. "虚、痰、瘀、毒"在卵巢癌发生发展及转移过程中的理论探讨 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1951-1952.
Yang L, Wang XM, Yang GW, et al. Discussion on the theory of "deficiency, phlegm, stasis and poison" in the development and metastasis of ovarian cancer [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(8): 1951-1952.

[12] 刘新敏. 朴炳奎治疗卵巢癌经验 [J]. 中医杂志, 2015, 56(22): 1907-1909.
Liu XM. PIAO bingkui's experience in treating ovarian cancer [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(22): 1907-1909.

[13] 李冰冰, 刘雁峰, 和翔宇, 等. BALB/c 小鼠子宫内膜异位症模型建立和异位病灶纤维化评价 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3197-3201.
Li BB, Liu YF, He XY, et al. Establishment of BALB/c mouse endometriosis model and evaluation of endometriotic lesions fibrosis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(29): 3197-3201.

[14] 赵卫东, 张爱君, 凌斌, 等. 免疫重建荷人卵巢癌-SCID 鼠模型的建立 [J]. 中国肿瘤, 2006, 15(8): 558-560.
Zhao WD, Zhang AJ, Ling B, et al. Establishment of hu-PBL-SCID mice model of ovarian carcinoma [J]. Bull Chin Cancer, 2006, 15(8): 558-560.

[15] Dutta S, Sengupta P. Men and mice: relating their ages [J]. Life Sci, 2016, 152: 244-248.

[16] Yoshida GJ. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 4.

[17] Tsang SI, Hassan AA, To SKY, et al. Experimental models for ovarian cancer research [J]. Exp Cell Res, 2022, 416(1): 113150.

[18] 陈语柔, 陈莹. 卵巢癌动物实验模型造模方法概述 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(5): 103-106.
Chen YR, Chen Y. An overview of modeling methods on the experimental animal model of ovarian carcinoma [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2022, 36(5): 103-106.

[19] 岳静, 李静, 邢辉, 等. 三种人卵巢癌动物模型的生物学特性比较 [J]. 现代妇产科进展, 2002, 11(5): 334-336.
Yue J, Li J, Xing H, et al. Comparison of biological features of three models of human ovarian carcinoma in athymicnude mice [J]. Curr Adv Obstet Gynecol, 2002, 11(5): 334-336.

[20] 李冬冬, 王莉, 钟洁, 等. 卵巢癌动物模型制备的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(2): 259-264.
Li DD, Wang L, Zhong J, et al. Research progress on establishment of animal models of ovarian cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(2): 259-264.

[21] Huang Y, Zhang X, Jiang W, et al. Discovery of serum biomarkers implicated in the onset and progression of serous ovarian cancer in a rat model using iTRAQ technique [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(1): 96-103.

[22] 姜伟, 徐丛剑, 邵志敏, 等. 动脉灌注 GE7 系统介导 β-半乳糖苷酶基因导入大鼠诱发性卵巢肿瘤细胞的研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(5): 338-341.
Jiang W, Xu CJ, Shao ZM, et al. Study of GE7-transferring system mediated β-galactosidase gene transfer in a rat model of ovarian tumor by intraarterial route [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2004, 39(5): 338-341.

[23] 邱丽楠, 韩凤娟, 范明明, 等. 两种诱发 Fischer344 大鼠卵巢癌动物模型建立方法的比较 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(6): 488-490.
Qiu LN, Han FJ, Fan MM, et al. Comparison of two methods for the modeling of ovarian cancer in fisher 344 rats [J]. World J Integr Tradit West Med, 2010, 5(6): 488-490.

[24] 沈忠飞, 方马荣, 张梅光, 等. 二甲基苯并蒽诱发卵巢恶性肿瘤的动物实验 [J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(8): 572-573.
Shen ZF, Fang MR, Zhang MG, et al. Animal experiment of ovarian malignant tumor induced by dimethylbenzoxazine [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2006, 41(8): 572-573.

[25] 朱沁怡, 汪希鹏. 卵巢癌动物模型的建立进展 [J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(5): 403-406.
Zhu QY, Wang XP. Progress in establishing animal models of ovarian cancer [J]. Prog Obstet Gynecol, 2014, 23(5): 403-406.

[26] Teng K, Ford MJ, Harwalkar K, et al. Modeling high-grade serous ovarian carcinoma using a combination of *in vivo* fallopian tube electroporation and CRISPR-Cas9-mediated genome editing [J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5147-5160.

[27] 程得洛. CRISPR/Cas9 基因编辑技术及其在肿瘤治疗方面的研究进展 [J]. 系统医学, 2020, 5(20): 195-198.
Cheng DL. CRISPR/Cas9 gene editing technology and its research progress in tumor therapy [J]. Syst Med, 2020, 5(20): 195-198.

[28] 戴桂明, 姜翔. CRISPR/Cas9 技术在卵巢癌诊疗及其转移相关机制研究中的进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(3): 587-590.
Dai GM, Jiang H. Research progress of CRISPR/Cas9 technology in the diagnosis and treatment of ovarian cancer and related mechanism of cancer metastasis [J]. J Mod Oncol, 2023, 31(3): 587-590.

[29] 卢晓莉, 成乐楠, 秦方圆, 等. 人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型的建立 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(9): 1542-1544.
Lu XL, Cheng LN, Qin FY, et al. Establishment of subcutaneous transplanted tumor model of human ovarian cancer in nude mice [J]. Henan Med Res, 2020, 29(9): 1542-1544.

[30] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer [J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1376-1388.

[31] 国春蕾, 姚水平, 尹学敬, 等. 紫杉醇缓释微球通过作用 PI3K/AKT/p53 途径对卵巢癌动物模型抑瘤效果及病理组织学的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 514-515.
Guo CL, Yao SP, Yin XJ, et al. Effect of paclitaxel sustained-release microspheres on tumor inhibition and histopathology of ovarian cancer animal model through PI3K/AKT/p53 pathway [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2021, 22(5): 514-515.

[32] 苏丹, 刘屹, 崔慢慢, 等. 基于 miniPDX 动物模型筛选化疗方案治疗卵巢癌的临床效果评价 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(3): 731-739.
Su D, Liu Y, Cui MM, et al. Evaluation of clinical effect of screening chemotherapy regimens in treatment of ovarian cancer based on miniPDX animal models [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2021, 47(3): 731-739.

[33] 葛海良, 冯荻, 马安伦, 等. 人卵巢癌 SCID 小鼠移植瘤模型、细胞系建立及其生物学特性研究 [J]. 中国实验动物学报, 2001, 9(3): 134-138.
Ge HL, Feng D, Ma AL, et al. Biological characteristics studies of an established model of xenografted human ovarian carcinoma in SCID mice and its homologous cell lines *in vitro* [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2001, 9(3): 134-138.

[34] 袁金, 康佳丽, 王小霞, 等. MAP2K6-FP 和紫杉醇对上皮性卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3373-3378.
Yuan J, Kang JL, Wang XX, et al. Inhibition effect of mitogen-activated protein kinase kinase 6-fusion protein (MAP2K6-FP) and paclitaxel on human ovarian cancer in nude mice xenograft [J]. J Mod Oncol, 2018, 26(21): 3373-3378.

[35] 徐蕾, 钟玲, 胡琴琴, 等. 葡萄籽原花青素对人卵巢癌裸鼠移植瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2120-2123.
Xu L, Zhong L, Hu QQ, et al. Grape seed proanthocyanidin inhibits human ovarian cancer xenograft in nude mice [J]. Acta Acad Med Mil Tertiae, 2009, 31(21): 2120-2123.

[36] 胡志勇, 李冰燕, 冯晓青, 等. 二甲基苯蒽卵巢被膜下注射诱发小鼠卵巢肿瘤模型 [J]. 环境与职业医学, 2011, 28(8): 496-498.
Hu ZY, Li BY, Feng XQ, et al. A murine ovarian tumor model induced by 7, 12-dimethylbenz[*a*]anthracene injection in mice [J]. J Environ Occup Med, 2011, 28(8): 496-498.

[37] 彭幼玲, 郭爱林, 肖敏. 超声造影剂促进野生型 p53 基因转染抑制大鼠卵巢癌生长的实验研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(1): 61-64.
Peng YL, Guo AL, Xiao M. Experimental gene therapy study on rat ovarian cancer with naked human wild type p53 plasmid delivered by echo contrast agent mediated by ultrasound [J]. Chin J Ultrason, 2006, 15(1): 61-64.

[38] 魏薇, 沈铿, 赵丽红, 等. Fischer344 大鼠上皮性卵巢癌动物模型的建立 [J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 52-55.
Wei W, Shen K, Zhao LH, et al. Establishment of Fisher344 rat animal model of epithelial ovarian cancer [J]. J Cap Med Univ, 2007, 28(1): 52-55.

[39] 买鹏宇, 徐楠, 朱闽, 等. 前列消汤对 EAP 湿热证模型前列腺内 NF-κB 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 128-132.
Mai PY, Xu N, Zhu M, et al. Effect of qianliexiao decoction on expression of NF-κB in prostateof EAP damp-heat mice [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(8): 128-132.

[40] 尹艳英. 腹腔热化疗对大鼠卵巢癌血清 CA125 表达水平影响的研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(22): 3529-3532.
Yin YY. Research of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) effect on CA125 expression of rats ovarian carcinoma [J]. J Qiqihar Med Univ, 2010, 31(22): 3529-3532.

[41] 刘校彤, 吕光华, 王巧稚, 等. 血瘀证动物模型制备的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 371-380.
Liu XT, Lyu GH, Wang QZ, et al. Research progress of blood stasis syndrome animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 371-380.

[42] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.
Li L, Liu JX, Ren JG, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104-110.

[收稿日期] 2023-05-04