

敬文宪,张伶俐. 肿瘤研究中的实验动物福利问题探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1234-1240.

Jing WX, Zhang LL. Discussing the welfare of laboratory animals in tumor research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1234-1240.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.015

肿瘤研究中的实验动物福利问题探讨

敬文宪,张伶俐*

(汕头大学医学院实验动物中心,广东 汕头 515041)

【摘要】 在肿瘤发生机制及预防诊断和治理的研究中,动物实验作为介于体外细胞实验和临床试验之间的中间环节,是至关重要的。动物福利与动物实验的结果密切相关,动物福利的改善可以影响动物实验的合理性、可行性和伦理可接受性并提高实验结果的可靠性。本文整理了肿瘤研究中涉及实验动物的相关方面,主要包括:肿瘤动物模型、肿瘤模型相关动物福利及人道终点等。

【关键词】 动物福利;人道终点;实验动物;肿瘤研究

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 09-1234-07

Discussing the welfare of laboratory animals in tumor research

JING Wenxian, ZHANG Lingli*

(Laboratory Animal Center, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

Corresponding author: ZHANG Lingli. E-mail:17medllzhang1@stu.edu.cn

【Abstract】 As an important intermediate link between in vitro cell experiments and clinical experiments, animal models are often preferred in researching tumor mechanisms, prevention, diagnosis, and treatment. The welfare of animals is closely related to the outcomes of animal experiments, serving as a crucial factor influencing the scientific validity and accuracy of research. Improving animal welfare can affect the reasonableness, feasibility, and ethical acceptability of animal experiments, thereby enhancing the reliability of research outcomes. This article summarizes the relevant aspects of experimental animals involved in tumor research, including tumor animal models, animal welfare related to tumor models, and humane endpoints.

【Keywords】 animal welfare; human endpoints; laboratory animal; tumor research

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

实验动物科学作为现代科学的重要组成部分,涵盖了实验动物的选取、饲养、繁殖、管理、行为观察、实验操作和实验结果分析等方面。动物实验结果的可靠性受多种因素的影响,包括动物健康状况、饲养环境、营养以及实验人员操作技术熟练程度等因素。这些都与实验动物福利密切相关,是影响动物实验结果科学性和准确性的重要因素^[1]。

近年来随着人工智能的高速发展,其在肿瘤研究领域的使用呈现爆炸式增长,从辅助诊断到个性化治疗以及发现新的抗癌药等方面都有应用。然而,与真正的动物模型相比,这类技术的发展还不成熟。目前在不使用实验动物研究的情况下,如何确保新药的安全性和有效性还有待商榷。此外,肿瘤动物模型有助于揭示肿瘤基因功能,探讨肿瘤易

【基金项目】广东省创新强校工程项目青年创新人才项目(2018KQNCX083),汕头大学医学院高层次人才引进科研启动项目(510858052)。Funded by Foundation for Young Talents in Innovation and Strong School Project of Guangdong(2018KQNCX083), Shantou University Medical College High-Level Talents Introduction Research Startup Project(510858052)。

【作者简介】敬文宪(1989—),男,实验师,博士,研究方向:预防兽医学。Email:wenxian_jing@163.com

【通信作者】张伶俐(1985—),女,高级实验师,博士,研究方向:实验动物科学。Email:17medllzhang1@stu.edu.cn

感性差异以及肿瘤休眠复发机制等,对于阐明体内肿瘤的发生发展机制具有重要意义。相较于体外培养的肿瘤组织,动物体内环境为肿瘤的血管生成、基质相互作用等生理过程的研究提供了有利条件。

建立正确的动物肿瘤模型的过程中,对实验动物进行规范的实验操作及护理对于高质量肿瘤研究至关重要。已有的实验证明只有实验动物生活在适宜条件下,才能保持良好的心理、生理状态,从而获取正确的实验结果。所以说,实验动物福利的保护不只是实验动物自身的需要,也是动物实验结果科学、可靠的基础。

1 肿瘤模型

肿瘤模型研究可分为两大类:(1)移植肿瘤细胞研究和(2)宿主中产生或诱导肿瘤的研究。细胞间相互作用和免疫应答研究需要使用免疫功能正常的动物和同源细胞系,而肿瘤发展研究需要使用基因修饰动物模型。对于癌基因异常治疗方法的转化研究,肿瘤模型则应具备分子遗传缺陷。

1.1 移植肿瘤模型

这类研究通常涉及将小鼠或大鼠的肿瘤细胞移植到同一(同基因)物种和品系的宿主中。使用免疫缺陷(例如裸鼠或 SCID)小鼠可以实现人类(异基因)肿瘤细胞的移植生长,以防止排斥反应^[2-3]。大多数可移植的肿瘤细胞是经皮下建立的。这些皮下肿瘤容易建立,但在基质/血管相互作用和转移方面可能缺乏相关性。近年来通过将患者手术切除的肿瘤组织接种于免疫缺陷小鼠体内而建立人源性肿瘤组织异种移植模型被广泛应用到肿瘤相关研究。这类模型避免组织培养中对细胞的人为筛选和基因表达及表型的改变,保留了肿瘤细胞的原始微环境,继承原发性肿瘤的所有分子生物学特性并保留肿瘤移植性。这种移植能够更好地模拟临床癌症的生长转移过程,以实现治疗的临床改进,但可能不如已经建立的模型具有可重复性,并且生长速度较慢、移植失败率较高^[4-5]。通过移植肿瘤细胞建立的肿瘤模型,应当考虑到细胞系错误鉴定和交叉污染发生的可能性,必须对所有细胞系进行严格的溯源和基因鉴定^[6]。此外,还必须确保细胞系不受支原体等传染性病原体污染,因为这些污染可能会影响实验结果并给动物带来风险^[7]。需对细胞来源的肿瘤进行详细的特征描述,

并定期检查以确保其所具有的特性与相应的人类恶性肿瘤的分子病理学一致^[8]。

1.2 基因工程小鼠模型

近年来,在人类恶性肿瘤的遗传和生物学特征方面开发了许多先进的癌症小鼠模型,现有的技术可在几乎任何组织或细胞类型中以精确可控的方式诱导癌基因表达或抑制肿瘤基因失活^[9-10]。基因工程小鼠模型(genetically engineered mouse models, GEMMs)能够更深入地研究体内的肿瘤生物学,并且越来越多地被用于分子靶向治疗的临床前测试,因为它们依赖于或“沉迷于”特定的分子异常和生化通路,这些异常和通路被设计用来驱动肿瘤进程。

常规使用 GEMMs 进行抗癌疗法的临床前测试可能会受到肿瘤潜伏期不稳定、不完全穿透性和复杂的育种方案的限制。新的模型(例如利用双重或多重基因异常)已经增强了肿瘤发生能力和转移能力,并且一些研究表明,带有相关人类基因突变的小鼠肿瘤模型对适当的靶向治疗有反应^[11],并且也可能发生与获得性耐药相关的常见的继发突变^[12]。常用的 GEMMs 包括由多瘤病毒诱导的乳腺癌^[13]或由 HER-2/neu 致癌基因诱导的乳腺癌^[14]或由腺瘤多发性息肉肿瘤抑制基因失活引起的结肠腺瘤和肿瘤^[15]。

近年来,在肿瘤研究中通过生物发光技术与肿瘤模型相结合,为实时追踪肿瘤进展相关分子事件提供了新方法。通过构建肿瘤发光基因工程小鼠模型为肿瘤早期检测以及认识肿瘤起源、免疫系统作用、肿瘤血管生成、肿瘤侵袭和肿瘤治疗等相关研究提供了有力工具。肿瘤发光基因工程小鼠模型常用来研究脑垂体肿瘤的发生^[16],实时观察少突胶质细胞瘤的发展以及前列腺肿瘤和乳腺癌的生长和潜在转移^[17],并为肝和淋巴肿瘤研究提供了新方法^[18-20]。

2 肿瘤模型相关动物福利

2.1 试点和优化肿瘤研究

通过使用少量动物(5~10只)进行初步的肿瘤生长研究,以确定局部和转移性生长的模式是否可重复,了解肿瘤进展相关的不良影响,并确定人道终点。由此得出的数据用来确定研究组的数量,建立实验时间框架和统计学意义的终点。针对在腹腔内以悬浮方式生长的肿瘤,建立明确的标准以确保在动物福利受损之前终止研究非常重要。对

于转移模型,初步实验应定义内部器官的扩散范围和时间进程。初步研究应包括对动物进行连续分析,以确定实现科学目标所需的时间。在可能的情况下,建议使用生物标志物(例如,前列腺特异性抗原 PSA 的血清水平)和实时成像技术,尽早终止研究将最大限度地减少对动物的不利影响。在自发性肿瘤研究中需要格外注意肿瘤发展的不确定性和多样性,对于肿瘤发展进程和临床状况需要密切监测^[1]。

2.2 肿瘤细胞注射

注射肿瘤细胞悬液,应遵守最小体积最少细胞原则,同时考虑肿瘤的特性。对于皮下注射部位,一般推荐剂量是 100 μL 中使用 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 个细胞。对于原位注射部位,应该减少细胞数量以避免过度组织损伤或渗漏(如在前列腺内注入 30 μL 的 50 000 个细胞,或在脑中注入 5 μL 的 10 ~ 50 000 个细胞)。腿部肌肉注射会影响活动能力,只有在特殊情况下才能使用该注射部位(例如,自然在该组织中发展的肿瘤)。同样地,足垫注射传统上被用于增强淋巴传播,但若无特殊的科学理由是不可接受的,而且仅限于注射单个脚爪^[1]。

2.3 肿瘤治疗药物可耐受剂量

涉及到肿瘤治疗性药物实验,应该结合治疗剂量水平和用药时间给出药剂量方案。这些参数可以通过作用机制、体外效力、药物动力学、蛋白质结合和药效学生物标志物数据来估计。研究通常在每个剂量水平使用 2 只小鼠,采用加倍剂量升级或减半剂量递减设计。对于涉及单次给药的研究,在检查另一剂量水平之前应间隔 24 h,以便观察到任何急性不良反应。对于长期的给药计划(例如,每天给药,给药 21 ~ 28 d),两次给药时间需要间隔至少 5 d。肿瘤的存在可能会降低宿主对治疗的耐受性,动物应该至少每天检查 2 次^[21]。

2.4 实验药物的给药方式

从动物福利的角度来看,给药的频率和持续时间与给药的体积和成分一样重要。频繁的给药需要通过药代动力学或药效动力学数据进行证明。在小鼠的口服/腹腔注射或静脉注射中,给药剂量一般分别为 10 mL/kg 和 5 mL/kg(相当于 20 g 小鼠的 200 μL 和 100 μL)。但是,必须始终使用可以准确且安全地给药的最小体积^[22-23]。

药物应尽可能溶解在接近生理 pH 的溶液(注射用无菌水、0.9% 氯化钠或 5% 葡萄糖氯化钠溶液)中,因为高度酸性或碱性的溶液可能会刺激动

物。如果需要有机溶剂(如二甲基亚砜)进行溶解,则其体积不应超过 5 mL/kg 或注射体积的 10%。乳化剂(如吐温)进行溶解,体积不应超过注射体积的 20%,如果使用了其注射体积的 > 20%,动物需要在 2 ~ 4 h 内补水^[1]。

2.5 肿瘤放射治疗

外部束放射疗法主要用于局部肿瘤照射,需要使用铅屏蔽以最小化正常组织的暴露。局部剂量应小于 30 Gy(单次剂量)以减少皮肤红斑的产生。照射的皮下肿瘤可能会出现溃疡,如果有感染并且没有组织修复的迹象,应安乐死动物。一个常见的终点是肺组织纤维化的发展^[24-25]。放射治疗也可以采用靶向性放射性核素的形式进行^[26],所选剂量不应在实验期间出现毒性,例如,5 d 内出现肠道毒性或在 30 d 内出现血液毒性。

2.6 紫外线辐射(ultraviolet radiation, UVR)

已有的报道利用小鼠皮肤对紫外线辐射的反应研究非黑色素皮肤癌的病因学^[27]。通常,使用无毛(Skh-hr2)小鼠进行实验,小鼠皮肤需要没有灼伤迹象,因此使用生物学上相关的非灼伤剂量(0.2 ~ 0.3 最小红斑剂量(minimal erythema dose, MED); 50% 皮肤增厚 = 0.5 MED)非常重要。增加 UVR 剂量后,应每周测量皮肤厚度 2 ~ 3 次,直到皮肤增厚 20% ~ 30% 为止。如果在 12 ~ 15 周内保持增生,则可能形成皮肤肿瘤。由于 UV 辐射对眼睛和耳朵有害,因此应使用保护性小鼠限制器。

2.7 成像技术

小动物成像的主要用途是监测深层肿瘤和转移灶的治疗效果和仁慈终点。主要应用包括基本生物过程和组织药代动力学以及治疗药效学反应的研究^[28]。随着分子靶向癌症治疗药物的不断增加,对药效学成像的临床需求也越来越大。对小动物进行外部成像技术并非完全非侵入性,因此需要某种形式的麻醉或物理限制,这需要考虑到动物福利问题,并且可能需要手术或对比剂的使用。

活体显微镜作为使用广泛的光学成像技术,通过标记的荧光探针或生物发光遗传报告基因或标记物来实现对肿瘤活性的实时监测^[29]。这种成像技术具有特定的动物福利问题,因为它需要通过手术在动物体内或体表创建透明的观察窗口或光纤通道,从而实现对组织的光学透明度和可视化^[30]。手术需要在无菌条件下进行,并需要适当的麻醉和止痛措施,以确保动物福利。手术操作的精细性和准确

性对于获得清晰和准确的显微镜图像非常重要,因此需要经验丰富的研究人员或兽医进行操作^[31]。

增强型 CT 具有目前临床应用成像技术中最高的空间分辨率,但是,根据操作参数和扫描长度的不同,每次扫描可能涉及相当数量的电离辐射剂量(0.02 ~ 0.6 Gy;通常为 0.1 ~ 0.3 Gy)^[32-33]。总辐射剂量 41 Gy 可能会影响肿瘤生长,全身剂量 46 Gy 通常会对小鼠致命。使用 PET-CT 或 SPECT-CT 系统的研究人员应注意,PET 或 SPECT 的辐射剂量可能与 CT 剂量一样大。因此,在进行实验时,研究人员应该严格控制辐射剂量,以确保最佳的动物福利和实验人员的安全。此外,碘造影剂具有肾毒性,如果需要进行长期或重复性的实验,则应确定耐受剂量。

2.7.1 麻醉和限制在动物成像中的应用

小动物成像需要使用物理限制和/或全身麻醉。这两种方式都会影响动物的福利,并引入实验人为因素。在全身麻醉期间,必须使用恒温加热垫、微波凝胶或温暖的气流吹风机维持和监测体温。在可能的情况下,应使用轻度全身麻醉,如异氟烷或短效静脉注射药物如丙泊酚等药物进行药理限制。通过适当设计约束器、提供遮光罩和适应训练,可以最大限度地减少物理限制的有害影响。首选的方法将取决于物种、成像方式和设备的使用。在不适用全身麻醉的情况下,建议使用温和的物理限制来进行镇静,并考虑兽医建议。

2.7.2 影像检查的时长

动物应该被放置在适合的运输盒中运往成像设施,并在影像检查前提供食物和水。影像检查的时长、总成像次数以及成像之间的时间间隔取决于多种因素,如获取图像所需的时间、对限制或全身麻醉的耐受性、造影剂的半衰期以及是否需要导管插入。此外,还需要考虑到免疫缺陷动物暴露于非无病原体环境的风险,以及在影像检查期间对动物生理状况的监控。如果动物无法饮水,影像检查的时间通常不应超过 2 h,24 h 内总的影像检查时间不应超过 2 ~ 3 h。除非有特殊的理由,否则必须避免使用被限制超过 2 h 的未麻醉动物进行成像,若动物麻醉时间超过 2 h,则需要注射葡萄糖/盐水以保持水分。如果动物需要在 1 d 内麻醉多次,则必须等其完全恢复,能够进食和饮水,才能重新麻醉。成像分析可以在同一动物身上重复进行,但通常在 1 ~ 2 周内不应超过 5 次,每天不超过 1 次^[1]。

3 人道终点

选择适当的人道终点应与获得有效科学结果的要求同时制定。早期终点可以减少非特异性系统效应,因此可能增加所得结果的精度。通过尸检以确定肿瘤生长的全部范围,将有助于确定精细的终点。在使用特定肿瘤模型进行研究时,应通过特定肿瘤模型已知发病机制来选择适当的人道终点。此外,研究人员还需要根据研究的进展定期审查和验证所选择的终点。

每项研究都应该根据其自身特点进行考虑。例如,对于肿瘤发生性研究,只要有肿瘤生长,实验就可以终止。相比之下,致癌物诱导的皮肤乳头瘤,在其发展的后期才会发生恶性转化,可能需要更晚的终点。影像技术有助于确定某些肿瘤模型的更明确的终点。应尽一切手段在最早的阶段就能做出科学决策,使用死亡作为终点是不被动物福利接受的。

不同部位的肿瘤模型会影响最大可接受的肿瘤负荷和适当的动物人道终点。如足垫、尾巴、眼睛或骨骼等部位可能会引起疼痛或困扰,需要更早的人道终点。同样,转移到敏感部位的肿瘤需要特别关注。如果可以证明需要进行脑肿瘤研究(例如,增加对其生物学的理解并为该领域未满足的临床需求开发治疗方法),体重下降被认为是一个敏感的终点^[34],核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或生物发光成像技术也是在此类研究中经常使用^[35]。肌肉内肿瘤会引起疼痛,只有在有正当的科学理由时才能证明原位研究的必要性,例如,对于骨肉瘤的研究。

在应用基因修饰动物的研究中,对动物进行临床检查、体重测量、腹部触诊和体况观察,需要特别注意检测意外的肿瘤发生部位。在实验开始前,研究人员、兽医和动物护理人员应讨论并达成一致,确定最佳实践的人道终点、专业护理和干预措施。开发和发布适当的实验分析(例如,药效动力学测定、功能成像)以捕获详细的表型信息,有助于合理确定终点。

3.1 肿瘤负荷

肿瘤负担应始终限制在实现有效的科学结果所需的最小程度。例如,一旦显示可持续的、统计学显著的治疗效果,疗效研究就应该终止。治疗研究应该设计成避免需要对对照组肿瘤过度增长的情

况。当肿瘤仅用于常规移植或作为肿瘤组织来源时,其大小应受到限制。在所有情况下,动物的健康状况是最重要的决定因素。动物的不良反应将取决于肿瘤的生物学、部位、生长方式以及任何附加的程序或治疗方法。肿瘤的大小和负荷是确定终点的重要考虑因素。

使用卡尺评估表浅肿瘤的大小是一种简单而明确的方法。为了确保研究的可靠性和数据的准确性,在整个研究期间应该由同一位经过良好训练的技术人员来执行测量和实验操作。通过肿瘤生长速率的变化、再生延迟、细胞存活率或适当的标记物来测量治疗反应。在研究结束时切除和称重肿瘤可以提供一种额外的客观终点,从而避免了由于肿瘤形状和体积或质量估计误差引起的错误。对于携带单个肿瘤的动物,平均直径在小鼠中通常不应超过 1.2 cm,在大鼠中不应超过 2.5 cm,治疗研究的标准分别为 1.5 cm 和 2.8 cm。如果在动物体内生长两个肿瘤,例如在对侧腹部生长的两个肿瘤,大小应相应较小,并且

不应超过单个肿瘤的最大负荷^[1]。在基因改造动物中可能会发展出多个肿瘤(例如多瘤病毒中 T 转基因小鼠的乳腺肿瘤^[36]),或在接受紫外线辐射^[37]或化学致癌剂^[38]的动物的皮肤中出现多个肿瘤应遵守类似的限制。对于这些建议尺寸限制的例外情况,需要进行严格的科学证明。

确定内部原位癌症、系统性淋巴瘤或转移性疾病的肿瘤负荷是具有挑战性的。使用少量动物进行预实验是必要的,可以对肿瘤传播的动力学和模式进行表征,预测临床表现,并定义人道终点。应使用适当的生化和病理指标或成像技术来确定疾病的发生。同时还必须依靠动物的总体状态,以及对可触及的肿瘤和特定迹象(例如后肢无力或瘫痪)的评估。

3.2 临床症状

通常情况下,表 1 中显示的临床症状,如果存在任何一种症状,动物应立即进行人道处置,并应增加对其余动物的警惕性。

表 1 需要立即干预的临床症状

Table 1 Clinical signal necessitating immediate intervention

序号 Sequence number	临床症状 Clinical signal
1	在 24 ~ 48 h 内未能进食或饮水 ^[1] Failure to eat or drink over a 24 to 48 h period ^[1]
2	体重下降超过 20%或持续 72 h 以上下降 15% ^[1] A weight loss exceeding 20% or a sustained decrease of 15% for more than 72 hours ^[1]
3	头部畸形或神经系统症状(癫痫、转圈) ^[39] Cranial deformity or neurological signs (seizures, circling) ^[39]
4	任何孔隙处有带血或粘液脓性排出物 ^[1] Bloodstained or mucopurulent discharge from any orifice ^[1]
5	呼吸困难并伴随鼻分泌物和/或发绀 ^[1] Laboured respiration accompanied by nasal discharge and/or cyanosis ^[1]
6	溃疡性肿瘤 ^[39] Ulcerated tumors ^[39]
7	无法保持直立姿势或行走 ^[39] Unable to maintain upright posture or ambulate ^[39]
8	昏睡或对轻微刺激无反应 ^[39] Lethargy or failure to respond to gentle stimuli ^[39]
9	腹水负担超过同龄对照组体重的 10%,或体围增加 20% ^[1] Ascites burden exceeding 10% of the bodyweight of age-matched controls, or a 20% increase in body circumference ^[1]
10	持续 48 h 的失禁或腹泻 ^[1] Incontinence or diarrhoea over a 48 h period ^[1]

肿瘤研究中的动物福利不仅是出于伦理和法律的要求,还是科学研究质量的重要因素。使用合

适的动物模型将进一步增加对肿瘤的理解,并提高诊断、治疗和预防肿瘤的能力。

参 考 文 献(References)

- [1] Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research [J]. Br J Cancer, 2010, 102(11): 1555-1577.
- [2] Kandasamy M, Gileadi U, Rijal P, et al. Recombinant single-cycle influenza virus with exchangeable pseudotypes allows repeated immunization to augment anti-tumour immunity with immune checkpoint inhibitors [J]. Elife, 2023, 12: e76414.
- [3] Lee JS, Eo P, Kim MC, et al. Effects of stromal vascular fraction on breast cancer growth and fat engraftment in NOD/SCID mice [J]. Aesthetic Plast Surg, 2019, 43(2): 498-513.
- [4] Liu W, Cui Y, Zheng X, et al. Application status and future prospects of the PDX model in lung cancer [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1098581.
- [5] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 206.
- [6] Souren NY, Fusenig NE, Heck S, et al. Cell line authentication: a necessity for reproducible biomedical research [J]. EMBO J, 2022, 41(14): e111307.
- [7] Corral-Vázquez C, Aguilar-Quesada R, Catalina P, et al. Cell lines authentication and mycoplasma detection as minimum quality control of cell lines in biobanking [J]. Cell Tissue Bank, 2017, 18(2): 271-280.
- [8] Santarius T, Shipley J, Brewer D, et al. A census of amplified and overexpressed human cancer genes [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(1): 59-64.
- [9] Christophorou MA, Ringshausen I, Finch AJ, et al. The pathological response to DNA damage does not contribute to p53-mediated tumour suppression [J]. Nature, 2006, 443(7108): 214-217.
- [10] Marney CB, Anderson ES, Baum R, et al. A unique spectrum of spontaneous tumors in *Dino* knockout mice identifies tissue-specific requirements for tumor suppression [J]. Cells, 2022, 11(11): 1818.
- [11] Tomoshige K, Stuart WD, Fink-Baldauf IM, et al. FOXA2 cooperates with mutant KRAS to drive invasive mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. Cancer Res, 2023, 83(9): 1443-1458.
- [12] Politi K, Fan PD, Shen R, et al. Erlotinib resistance in mouse models of epidermal growth factor receptor-induced lung adenocarcinoma [J]. Dis Model Mech, 2010, 3(1-2): 111-119.
- [13] Attalla S, Taifour T, Bui T, et al. Insights from transgenic mouse models of PyMT-induced breast cancer: recapitulating human breast cancer progression *in vivo* [J]. Oncogene, 2021, 40(3): 475-491.
- [14] Quaglini E, Mastini C, Forni G, et al. ErbB2 transgenic mice: a tool for investigation of the immune prevention and treatment of mammary carcinomas [J]. Curr Protoc Immunol, 2008, 20: 9-10.
- [15] Taketo MM. Mouse models of gastrointestinal tumors [J]. Cancer Sci, 2006, 97(5): 355-361.
- [16] Sedlack AJH, Saleh-Anaraki K, Kumar S, et al. Preclinical models of neuroendocrine neoplasia [J]. Cancers, 2022, 14(22): 5646.
- [17] Koppens MA, Tanger E, Nacerddine K, et al. A new transgenic mouse model for conditional overexpression of the Polycomb Group protein EZH2 [J]. Transgenic Res, 2017, 26(2): 187-196.
- [18] Zhao Z, Dai J, Yu Y, et al. Non-invasive bioluminescence monitoring of hepatocellular carcinoma therapy in an HCR mouse model [J]. Front Oncol, 2019, 9: 864.
- [19] Park JH, Kim KI, Lee YJ, et al. Non-invasive monitoring of hepatocellular carcinoma in transgenic mouse with bioluminescent imaging [J]. Cancer Lett, 2011, 310(1): 53-60.
- [20] Ju HL, Calvisi DF, Moon H, et al. Transgenic mouse model expressing P53 (R172H), luciferase, EGFP, and KRAS (G12D) in a single open reading frame for live imaging of tumor [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8053.
- [21] Newell DR, Burtles SS, Fox BW, et al. Evaluation of rodent-only toxicology for early clinical trials with novel cancer therapeutics [J]. Br J Cancer, 1999, 81(5): 760-768.
- [22] Diehl KH, Hull R, Morton D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes [J]. J Appl Toxicol, 2001, 21(1): 15-23.
- [23] Morton DB, Jennings M, Buckwell A, et al. Refining procedures for the administration of substances [J]. Lab Anim, 2001, 35(1): 1-41.
- [24] Jackson IL, Vujaskovic Z, Down JD. Revisiting strain-related differences in radiation sensitivity of the mouse lung: recognizing and avoiding the confounding effects of pleural effusions [J]. Radiat Res, 2010, 173(1): 10-20.
- [25] Jackson IL, Baye F, Goswami CP, et al. Gene expression profiles among murine strains segregate with distinct differences in the progression of radiation-induced lung disease [J]. Dis Model Mech, 2017, 10(4): 425-437.
- [26] Kristiansson A, Vilhelmsson Timmermand O, Altai M, et al. Hematological toxicity in mice after high activity injections of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 731.
- [27] Thaysen-Petersen D, Lin JY, Nash J, et al. The role of natural and UV-induced skin pigmentation on low-fluence IPL-induced side effects: a randomized controlled trial [J]. Lasers Surg Med, 2014, 46(2): 104-111.
- [28] Nguyen QD, Smith G, Glaser M, et al. Positron emission tomography imaging of drug-induced tumor apoptosis with a caspase-3/7 specific ¹⁸F-labeled isatin sulfonamide [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(38): 16375-16380.
- [29] Hoffman RM. Fluorescent proteins as visible *in vivo* sensors [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 113: 389-402.
- [30] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology [J]. Nature, 2008, 452(7187): 580-589.
- [31] Flecknell P. Analgesia from a veterinary perspective [J]. Br J

- Anaesth, 2008, 101(1): 121-124.
- [32] Boone JM, Velazquez O, Cherry SR. Small-animal X-ray dose from micro-CT [J]. *Mol Imaging*, 2004, 3(3): 149-158.
- [33] Carlson SK, Classic KL, Bender CE, et al. Small animal absorbed radiation dose from serial micro-computed tomography imaging [J]. *Mol Imaging Biol*, 2007, 9(2): 78-82.
- [34] Helgers SOA, Talbot SR, Riedesel AK, et al. Body weight algorithm predicts humane endpoint in an intracranial rat glioma model [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9020.
- [35] Habimana-Griffin L, Ye D, Carpenter J, et al. Intracranial glioma xenograft model rapidly reestablishes blood-brain barrier integrity for longitudinal imaging of tumor progression using fluorescence molecular tomography and contrast agents [J]. *J Biomed Opt*, 2020, 25(2): 1-13.
- [36] Ortiz MMO, Andrechek ER. Molecular Characterization and Landscape of Breast cancer Models from a multi-omics Perspective [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2023, 28(1): 12.
- [37] El-Abaseri TB, Hansen LA. EGFR activation and ultraviolet light-induced skin carcinogenesis [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2007, 3: 97939.
- [38] Li H, Brakebusch C. Analyzing skin tumor development in mice by the DMBA/TPA model [J]. *Methods Cell Biol*, 2021, 163: 113-121.
- [39] UBC ACC guideline on rodents with ulcerated subcutaneous tumours: protocol requirements, monitoring, managing and humane endpoints [EB/OL]. [2018 - 04 - 25]. <https://animalcare.ubc.ca/sites/default/files/documents/Tumour%20Ulceration%20Guideline%202018%20final.pdf>
- [收稿日期] 2023-06-01

骨组织的生物电学特性

骨是一种高度血管化的坚硬组织,可以提供结构支撑,保护人体脆弱的软组织和器官,以密质骨或松质骨(骨小梁)形式出现。目前大面积骨缺损的治疗效果不佳,一直是临床面临的重大挑战。骨组织的电生理特性是调节其体内平衡、重塑和再生的关键因素,因此,了解天然骨组织的生物电学特性是开发治疗骨损伤新策略、改进骨组织工程植入材料设计的重要途径。

北京大学口腔医院张学慧研究员和皇文进副教授通过对既往研究的回顾,针对天然骨组织的电学特性进行文献综述,主要包括骨组织的电学特性(介电、压电、热释电、铁电及流动电位和电渗透)、骨组织的电活性和电敏成分(细胞膜电位、电压门控离子通道、细胞内信号通路和细胞表面受体,与胶原、羟基磷灰石、蛋白聚糖和糖胺聚糖等细胞外基质成分)、骨组织缺损愈合和再生过程中的电生理特性,最后对近年来在模拟和重建天然骨组织电学特性的人工电活性支架材料进行介绍与展望。

综上所述,该文献回顾旨在系统深入了解天然骨组织的生物电学特性,并为实现骨缺损的快速高质量愈合提供新见解。

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*, 2023, 6(2):120-130, <http://doi.org/10.1002/ame2.12300>)。