

薛艳芳, 王莉翠, 周依舒, 等. 移植性肺癌动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(3): 410-416.

Xue YF, Wang LC, Zhou YS, et al. Research progress of transplanted lung cancer animal model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(3): 410-416.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.03.017

移植性肺癌动物模型研究进展

薛艳芳¹, 王莉翠¹, 周依舒¹, 黄劲柏^{1,2*}

(1. 长江大学医学部, 湖北 荆州 434023; 2. 长江大学附属第一医院 PET 中心, 湖北 荆州 434021)

【摘要】 肺癌发病率和死亡率高, 建立合适的肺癌动物模型对其发病原因、机制、药物作用等进行还原性研究非常重要。其中, 移植性肺癌动物模型因移植方法多样且操作简便而被广泛应用。本文从移植宿主、移植体来源及造模方法三方面对移植性肺癌动物模型中的原位移植及异位移植进行综述, 为肺癌模型的构建和选择提供思路。

【关键词】 肺癌; 动物模型; 原位移植; 异位移植

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023) 03-0410-07

Research progress of transplanted lung cancer animal model

XUE Yanfang¹, WANG Licui¹, ZHOU Yishu¹, HUANG Jinbai^{1,2*}

(1. Health Science Center, Yangtze University, Jingzhou 434023, China. 2. PET Center, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434021)

Corresponding author: HUANG Jinbai. E-mail: yzjinbaihuang@163.com

【Abstract】 The incidence and mortality of lung cancer are high. It is very important to establish an appropriate animal model of lung cancer to conduct reductive studies on its pathogenesis, mechanism, and drug effects. Animal models of transplanted lung cancer are widely used because of the various transplantation method and simple operation. This article reviews orthotopic and heterotopic transplantation in animal models of transplanted lung cancer from three aspects, the transplantation host, source of the graft, and method of establishment, to provide ideas to establish and select lung cancer models.

【Keywords】 lung cancer; animal model; orthotopic transplantation; heterotopic transplantation

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

肺癌是全球最常见的癌症之一, 也是癌症相关死亡的主要原因, 估计全球每年有 200 万新发病例和 176 万人死亡, 严重威胁着人类的生命健康^[1]。因此, 开发早期检测和干预方法以及制定更有效的治疗策略尤为重要。临床前动物模型是研究肺癌的重要载体, 在研究肿瘤演变、开发新的治疗措施、对比疗效以及治疗耐药性等方面发挥了重要作用^[2]。常见的肺癌动物模型包括化学诱导肺癌动物模型、转基因肺癌动物模型、移植性肺癌动物模型等。转基因肺癌动物模型培育时间长、可重复率低, 化学诱导肺癌动物模型成瘤周期长且不能发生

转移^[3], 应用具有局限性。移植性肺癌动物模型包括原位移植和异位移植两种移植方式, 成瘤周期短、成瘤率高且方法多样, 在研究中得到广泛应用。本文将对移植性肺癌动物模型进行综述, 为肺癌模型的建立和选择提供思路。

1 移植宿主

1.1 鼠

1.1.1 小鼠

鼠与人类基因遗传物质相似度较高, 因而被广泛应用于动物模型的建立。其中, 裸小鼠因先天性

【作者简介】 薛艳芳 (2000—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肺癌的治疗及机制。Email: xyf122527468@163.com

【通信作者】 黄劲柏 (1972—), 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 肺癌的治疗及机制。Email: yzjinbaihuang@163.com

无胸腺,免疫系统受到抑制,不会对移植物产生强烈的排斥反应,可接受移植物的生长与转移,且成本效益高,常被用于建立肺癌动物模型,在研究肿瘤的侵袭和转移以及药物临床前评价等方面发挥了重要作用^[4-5]。通过将人造血干细胞、外周血淋巴细胞、人胎骨髓-肝-胸腺移植到高度免疫低下的小鼠体内,或者通过建立人类白细胞抗原 I 类、II 类转基因小鼠和具有人类细胞因子的转基因小鼠等方式,可在小鼠体内形成人源化微环境,模拟人类免疫系统,为癌症免疫治疗提供一个很好的平台^[6]。但是,在自然状态下,人体的免疫系统具有防癌和抗癌作用,因此免疫系统缺陷鼠的肺癌模型在药物疗效评估和免疫治疗研究等方面可能会存在偏差。目前构建人源化小鼠的技术也没有完全成熟,不能真正完全再现功能性人体免疫系统,且人源化小鼠体内植入一个患者的免疫系统与另一个患者的肿瘤组织可能会出现组织不相容的免疫反应,将无法反映免疫治疗的效果^[7]。同时,小鼠过小的体型会限制肿瘤生长、样本收集和药物评估。

1.1.2 大鼠

He 等^[8]通过敲除 Sprague Dawley (SD) 大鼠的重组激活基因 (recombination activating gene, *Rag*) 和白细胞介素 2 受体基因 (interleukin-2 receptor gamma, *Il2rg*) 建立了免疫缺陷大鼠模型,并将不同来源的肿瘤细胞和人源性肺癌组织接种于大鼠体内,结果发现严重免疫缺陷的 SD 大鼠不仅支持异种植物的快速生长,且生长速度明显快于免疫缺陷小鼠,作为肿瘤学动物模型的移植宿主展现出了巨大潜力。除此之外,通过单个或组合敲除 DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase, *Prkdc*) 基因、*Rag1/2* 基因和 *Il2rg* 基因还产生了多种免疫缺陷大鼠模型,这些模型大多建立在远交大鼠系如 SD 大鼠中,可以作为外源细胞、组织或医疗材料移植的受体^[9]。但是,有关治疗或基因干扰比较的研究,选用近交系大鼠可能更加合适。Miyasaka 等^[9]在具有 F344/JCL 遗传背景的近交大鼠中通过联合敲除 *Rag2* 和 *Il2rg* 基因创建出了第一个高质量的重度联合免疫缺陷综合征大鼠模型,该模型的各种基因组修饰和利用研究正在进行中,可能会为个性化药物在癌症治疗中的实际应用提供研究基础。但是,作为免疫缺陷的特殊大鼠,在药物疗效评估和免疫治疗研究等方面可能同样存在偏差。

1.2 斑马鱼

斑马鱼是一种功能强大且基因可控的模型,可用于研究人类恶性肿瘤^[10]。通常可采用显微注射仪将标记好的肺癌细胞注入幼年斑马鱼的卵黄囊内以建立斑马鱼肺癌模型。斑马鱼幼鱼个体小,所需移植的肿瘤细胞数量要求较少,成本更低,并且由于其本身的物理特性,斑马鱼具有类似体外细胞、分子生物学手段快速、高效、经济的优势,是细胞等体外试验模型过渡到鼠科等哺乳动物模型中的一个优选动物模型,在药物的临床前研究阶段有较高应用价值^[11]。劳乔聪等^[11]通过建立人类肺癌、胃癌和肝癌细胞斑马鱼异种移植模型,也证实临床常用的抗肿瘤药物在该模型中不仅能体现出良好的抗肿瘤效果,而且结果与临床用药基本一致。因此,斑马鱼肿瘤异种移植模型是一类可靠的、灵敏的、能够在体内测定药物抗癌效用的动物模型。同时,随着斑马鱼肿瘤异种移植模型构建技术的不断成熟,更多以斑马鱼为模型基础的肺癌研究涌现,将进一步推动肺癌领域的发展。

1.3 兔

VX2 是一种病毒诱导的兔鳞状细胞癌系,已被用于诱导在胃、肝和肺等部位的兔肿瘤模型。Gregor 等^[12]经支气管注射肺癌细胞成功建立兔 VX2 肺癌模型,并且证实该模型可以可靠地产生淋巴结转移且能够在相对早期阶段产生淋巴结转移,因此认为兔经支气管注射 VX2 肿瘤细胞可能成为研究早期和局部晚期癌症新治疗策略的有价值模型。王娟等^[13]将 VX2 肿瘤组织接种于新西兰大耳白兔右肺下叶,14 d 后 PET/CT 示右肺下叶形成最大径 1 ~ 2 cm 结节,成功制备兔 VX2 肺癌模型,且 ¹⁸F-FDG PET/CT 可动态观察不同治疗方案对兔 VX2 肺癌的干预效果。相比小体积的鼠,兔更容易被移植而成功建模,且 VX2 荷瘤兔模型是一种原位同种移植的大肿瘤模型,更贴近于人类肺癌的发生、发展和进展^[14]。

1.4 大型动物

许多大型动物也曾被用于建立肺癌动物模型,如犬、猴等。贡桔等^[15]曾利用细胞悬液法和组织块接种法建立犬肺癌模型,结果发现组织块接种法成功率更高,且成瘤犬状态较好,是适合微创介入治疗研究的理想大动物模型。周凤丽等^[16]以非人灵长类动物食蟹猴作为实验动物,经脾切除后,通过支气管镜直接注入人类小细胞肺癌 (small-cell lung

cancer, SCLC) 细胞株至食蟹猴的支气管黏膜, 诱导建立人 SCLC 的食蟹猴模型, 成瘤率为 50%。该模型发病进程和人类相似, 在一定时间内具有相对稳定性, 有利于采用建立的食蟹猴模型进行一系列的研究。除此之外, 还包括病毒诱导的羊肺腺癌模型^[17]及转基因猪肺癌模型^[18]。但大型动物成本较高, 且处理动物的数量有限, 存在较多的技术难点, 目前应用较少。

2 移植物来源

2.1 细胞系

癌症细胞系在体外培养了许多代后, 可以在大多数免疫缺陷小鼠中形成肿瘤。根据细胞系的来源不同, 可以分为鼠源性同种移植瘤模型和人源性异种移植瘤模型。Lewis 细胞系是常用的鼠源性肺癌细胞系, 通常采用皮下移植建立模型, 主要用于药物疗效检测^[19]。常见的人源性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞系以肺腺癌为主, 包括 A549、NCI-H1299、NCI-H1975 等。其中, A549 细胞系已成功被用于构建三维多细胞球体接种于裸鼠肺内, 可避免直接向肺内注射细胞悬液引起的向双肺渗漏而产生转移假象的问题, 接种后生存率可达到 100%, 实质性肿瘤形成率达到 88.9%, 且可以在 1 个月内模拟出 NSCLC 进展的四个临床阶段, 为临床上评估治疗不同阶段肺癌的潜在抗癌药物等研究提供机会^[20]。NCI-H1299 是源自淋巴结转移的人类上皮细胞系, 被广泛用于 NSCLC 研究。Zuo 等^[21]制备 NCI-H1299 荷瘤裸鼠模型, 成瘤率达到 90%, 并采用噬菌体展示技术成功筛选出 NCI-H1299 细胞的特异性靶向肽 NSP1, 肿瘤靶向肽被认为是比较理想的肿瘤诊断和靶向治疗载体。Jiang 等^[5]将 NCI-H1975 细胞植入裸鼠体内也成功建立了肺癌异种移植瘤模型, 并用该模型证明了一种新的生物碱在体内模型中对人 NSCLC 细胞的抑制作用。相比于肺腺癌细胞系, 肺鳞状细胞癌细胞系较少, 在已有的 200 多个 NSCLC 细胞系的报道中, 大约只有 30 个是肺鳞状细胞癌细胞系, 并且在这些细胞系中, 有些细胞系可能为未分化癌^[22]。现有的 SCLC 细胞系主要是由两位学者 (J.D.M 和 A.F.G) 领导的研究团队从人类肿瘤中产生^[23]。相比于 NSCLC, SCLC 易发生早期转移, 其中肝转移和脑转移已经成为 SCLC 患者死亡的主要原因^[24]。因此, Peng 等^[24]通过将 SCLC 细胞系

NCI-H446 注入裸鼠肝叶内成功建立了 SCLC 肝转移模型, 为转移性 SCLC 的治疗研究提供基础。细胞系衍生的异种移植瘤具有相对便宜、生产简单、快速的周转时间和保留驱动癌基因的优点, 因此在大规模药物筛选、测试新药的药代动力学和药效学以及检测耐药机制方面是非常宝贵的^[25]。肺癌细胞系也存在一些不足之处, 长期体外培养会导致其亲代癌组织的许多固有特征和异质性特征丧失, 这意味着细胞系来源的异种移植肺癌模型可能会影响抗癌药物疗效预测的价值^[26]。

2.2 人源性肿瘤组织

人源性肿瘤组织异种移植 (patient-derived tumor xenografts, PDX) 模型能够真实地再现原发性肿瘤的特征, 包括组织病理学, 基因表达、突变, DNA 拷贝数改变, 药物敏感性以及肿瘤内和肿瘤间的异质性^[27]。同时, 该模型可以个性化地根据每个患者由手术或穿刺获取的肿瘤组织建立模型。这些优势使得 PDX 模型被广泛应用于精准医疗、预测生物标志物、药物疗效评价和肿瘤免疫治疗药物临床前研究等领域^[28]。但是, 该模型周期长、成瘤率低, 因此不利于为晚期癌症患者提供准确的治疗选择^[28]。为了提高移植成功率, Murata 等^[29]选择将患者肿瘤组织和大量肿瘤周围组织一起移植到裸鼠皮下, 成瘤率为 66%, 远远高于仅移植瘤组织时的 14% 的成瘤率。因此, 改良后的移植方式可以使更多接受手术或活检的癌症患者拥有自己的小鼠模型以进行药物敏感性测试, 并且有希望实现个体化癌症治疗的目标。

3 移植性肺癌动物模型的构建方法

3.1 异位移植肺癌动物模型

3.1.1 皮下移植

皮下移植是目前应用最为广泛的模型构建方法, 主要移植动物为裸鼠。肿瘤部位接近于皮肤的暴露部位, 对于后续肿瘤组织的提取十分方便, 并且移植过程简便、耗时短, 尤其适用于大量移植^[30]。依据移植部位和细胞浓度的不同, 肿瘤的生长动力学、小鼠的生存状态和生存时间会存在一定的差异^[3,31]。马雪曼等^[32]对腋窝皮下、腹股沟皮下、脚垫皮下这 3 个最常用且具有代表性的部位进行了对比, 结果发现腹股沟组和腋下组成瘤率高, 可耐受移植瘤切除术, 手术死亡风险低, 便于监测, 操作简单且可重复性高, 而腋下组转移性更好。皮下移植

所需的癌细胞传统上采用酶消化后从细胞培养皿中获取,但是酶消化会导致细胞失去其细胞外基质和细胞与细胞的连接,显示出较低的生物活性。目前,可以通过温度响应培养皿生成高度生物活性的细胞单层,无需酶消化,移植后成瘤率较高,为传统移植方法提供了一种有用的替代方法^[33]。除细胞以外,皮下移植也是人源性肿瘤组织移植的标准方法^[28],但是成瘤率一直较低。

3.1.2 肾包膜下移植

肾包膜下具有丰富的血供和淋巴,可以很大程度地提高肿瘤移植的成功率^[34]。Tang 等^[30]分别在裸小鼠的皮下和肾包膜下接种人源性肺癌组织进行对比研究,发现肾包膜下移植组的成功率为 45%,远远高于皮下移植组的 26.67%,因此认为肾包膜下是肺癌异位移植的首选部位。但是,鼠的肾较小且肾包膜下血供丰富,移植过程中易操作不当引起大量出血致其死亡,专业性较强,目前该方法应用较少。

3.2 原位移植肺癌动物模型

3.2.1 肺内注射

肺内注射是将癌细胞直接注射到肺实质中,可以用于研究肺成纤维细胞刺猬通路活性和肿瘤上皮的相互作用^[35]。其中,刺猬信号通路是在人体进化过程中起着决定性作用的重要信号通路之一,很多肿瘤的发生都与刺猬通路的异常活化有关,包括肺癌^[36]。注射前,细胞活力测定需要大于 95%,且可以使用荧光素酶标记细胞,以便后期利用成像系统检测生物发光,对移植瘤组织的生长情况进行实时监测^[37]。注射时,可以选择钝性分离皮下脂肪和筋膜,观察到胸腔下浅粉红色结构的呼吸肺后进行注射,也可以选择经皮肺内注射^[35,38]。相比于分离组织后注射,经皮肺内注射对动物伤害性更小,更易操作,但准确率较低。为提高注射准确率,Murai 等^[38]在原有的穿刺基础上,加入了 CT 引导,最终成瘤率达到 58%,且肿瘤大小之间无显著差异。然而,肺内注射细胞悬液的方式容易导致胸膜播散和多灶性生长,使孤立性肿瘤诱导率低,不利于单个肿瘤的研究^[14]。

3.2.2 气管内注射

气管内注射是利用导管、探针或针头将肺癌细胞注入气管内,以达到在肺内形成肿瘤的目的^[39]。张贺龙等^[40]曾尝试利用 1 mL 注射器将肺癌细胞直接注入气管以建立细支气管内肺癌模型,最终未能

成功。考虑原因可能是气道假复层柱状纤毛上皮的作用,将注入的细胞排出了体外。卢蕾等^[41]对经气管移植的方式进行了改良,在吸取细胞悬液后吸入一段空气,并在注入细胞时迅速将细胞悬液推入裸鼠气管内部,回抽微量进样器确认无液体后拔出,然后保持竖立姿势 2~3 min,最终成瘤率达到 80%,其中肺部成瘤率为 60%,气管成瘤率为 60%,气管和肺部均有瘤体形成的为 40%。经气管内注射细胞悬液通常会导致细胞在两肺中扩散,相比之下,经支气管应用细胞悬液的方式可以在动物体内产生单一原位肿瘤,但这种方式需要借助外科显微镜进行气管造口或气管插管,在技术上非常具有挑战性^[42]。

3.2.3 鼻内注射

肺内注射与气管内注射是将癌细胞直接注入肺内和气管内,忽略了体内癌症进展的自然过程。因此 Tanaka 等^[39]尝试建立了可以模拟天然肺癌病理学、用于抗癌药物筛选的鼻内注射肺癌诱导法。只需要在小鼠轻度麻醉情况下,将肺癌细胞经鼻腔注射入其体内,无须手术以及针头插入的实验技术,且可以通过改变注射肺癌细胞数量控制癌症进展。该模型的小鼠是将肺癌细胞自发吸入到肺泡内,与病毒感染的路径相似,因此其发病机制与原发性肺癌的发病机制非常相似,有助于观察原发性肺癌进展,也有助于评估抗肺癌药物的疗效^[39,43]。但是,作为一种新的模型构建方法,仍需要更多的实验进行验证。

3.2.4 尾静脉注射

尾静脉注射是动物实验中常见的一种技术,可以用于建立转移性肺癌动物模型。该方法已成功使用 Lewis 肺癌细胞株在具有免疫活性的小鼠肺中产生癌结节^[44]。但是,Shrestha 等^[45]经尾静脉将两种常用的人肺腺癌细胞系(A549 和 H3122)注入免疫缺陷小鼠体内,结果发现小鼠虽在注射后 7~8 周出现状况不佳,且尸检显示肺部出现明显病变,但无法使用免疫组织化学法获得肿瘤细胞标记物的阳性染色。因此,建议尾静脉注射前,对细胞进行荧光标记,以便后续识别和追踪。同时,尾静脉注射过程中的细胞浓度选择需要十分慎重,浓度过大可能会引起栓塞,浓度过小容易造模失败。

4 模型评价方法

皮下移植瘤模型因肿瘤接近于皮肤暴露部位,

可通过肉眼观察及标尺测量后计算体积以监测其生长变化过程,若肿瘤体积呈逐渐增大趋势,表示模型构建成功。原位移植以及不易观测部位,目前可以通过荧光发光和生物发光成像、CT、MRI、PET/CT 等成像技术进行监测。其中,生物发光是以荧光素酶基因标记细胞或 DNA,依靠酶促反应产生自发光信号,无须激发光源,具有极低的背景,因此大部分研究仍利用生物发光的方法来研究荷瘤小鼠的活体成像^[46]。目前也已经实现了生物发光技术和 CT 的联用,可以对移植瘤组织的生长情况进行实时定位和定量分析。另外,组织病理学相关分析也可以作为模型建立的评价指标,但是这种方式需要牺牲动物且周期较长。

5 结语与展望

移植性肺癌动物模型因操作简便、成本效益高、移植方法多样而被广泛应用。其中,异位移植因无法真实反映肺癌发展过程,常局限于药物临床前评价以及药物毒理学等研究。原位移植在肺癌发展过程中的一些机制研究以及药物疗效评价等方面能够发挥更重要的作用。PDTX 和人源化小鼠的出现使在动物体内模拟人体免疫系统中肺癌的发展过程成为可能,从而为新型免疫疗法的发展提供更多的信息。目前,随着基因组学的不断发展,也可以利用稳定的肺癌细胞系获得突变体基因以建立转基因小鼠模型,该模型可以用于研究肺癌形成早期阶段的发病机制和干预性治疗效果。但是,目前 PDTX 总体移植率仍较低,人源化小鼠也无法模拟出完整和功能性的免疫系统,而转基因小鼠也不能完全复制散发肿瘤的微环境。未来需要克服 PDTX 移植率较低的问题,并且尽可能的使 PDTX 与原位移植进行结合,以便更好的模拟肺癌发展过程。同时,人源化小鼠的研究还需进一步推进,为免疫治疗提供更好的模型基础。另外,希望随着基因组学和相关技术的发展,转基因小鼠模型能够越来越贴近于肿瘤发生的真实情况,并构建出更多大型的转基因动物用于外科和介入治疗研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535–554.
- [2] Hynds RE, Frese KK, Pearce DR, et al. Progress towards non-small-cell lung cancer models that represent clinical evolutionary trajectories [J]. *Open Biol*, 2021, 11(1): 200247.
- [3] 谭骏岚, 易健, 王飞英, 等. 病证结合模式下肺癌实验动物模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 111–119.
- Tan JL, Yi J, Wang FY, et al. Progress in experimental lung cancer animal model under the combination of disease and syndrome [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(1): 111–119.
- [4] 孙睿, 高波, 郭传瑛. 裸小鼠淋巴结的解剖和组织学特点 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(5): 893–898.
- Sun R, Gao B, Guo CB. Anatomy and histology characteristics of lymph node in nude mice [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 49(5): 893–898.
- [5] Jiang ZB, Huang JM, Xie YJ, et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8⁺ T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 249.
- [6] Okada S, Vaeteewoottacharn K, Kariya R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 889.
- [7] Jin KT, Du WL, Lan HR, et al. Development of humanized mouse with patient-derived xenografts for cancer immunotherapy studies: a comprehensive review [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2592–2606.
- [8] He D, Zhang J, Wu W, et al. A novel immunodeficient rat model supports human lung cancer xenografts [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 140–150.
- [9] Miyasaka Y, Wang J, Hattori K, et al. A high-quality severe combined immunodeficiency (SCID) rat bioresource [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272950.
- [10] Fan RY, Wu JQ, Liu YY, et al. Zebrafish xenograft model for studying mechanism and treatment of non-small cell lung cancer brain metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 371.
- [11] 劳乔聪, 徐懿乔, 金凡茂, 等. 斑马鱼肿瘤异种移植模型在抗癌药敏感性评价中的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(11): 24–31.
- Lao QC, Xu YQ, Jin FM, et al. Applications of zebrafish xenotransplantation models for *in vivo* evaluation of anticancer drug sensitivity test [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(11): 24–31.
- [12] Gregor A, Fujino K, Bernards N, et al. Rabbit VX2 lung tumor models can form early nodal metastases [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 231.
- [13] 王娟, 王荣福, 王正, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 动态评价单纯¹²⁵I 粒子植入或联合顺铂化学治疗兔 VX2 肺癌效果 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(1): 48–52.
- Wang J, Wang RF, Wang Z, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for dynamic evaluation on effect of ¹²⁵I seed implantation alone or combining with cisplatin chemotherapy for rabbit VX2 lung cancer [J]. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2022, 19(1): 48–52.
- [14] Wang L, Che K, Liu Z, et al. Establishment and evaluation of the VX2 orthotopic lung cancer rabbit model: a ultra-minimal invasive percutaneous puncture inoculation method [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3): 291–300.

- [15] 贡桔, 张丽云, 陈志瑾, 等. 建立犬肺癌模型及制作方法的比较研究 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(9): 569–572.
- Gong J, Zhang LY, Chen ZJ, et al. Establishment of lung cancer model in canine and comparison of methodology [J]. Chin J Interv Imaging Ther, 2015, 12(9): 569–572.
- [16] 周凤丽, 吴少珠, 陈健宁, 等. 人小细胞肺癌食蟹猴模型的建立 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(23): 1776–1779, 1840.
- Zhou FL, Wu SZ, Chen JN, et al. Construction of human small cell lung cancer animal model of *Macaca fascicularis* [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2012, 19(23): 1776–1779, 1840.
- [17] Gray ME, Meehan J, Sullivan P, et al. Ovine pulmonary adenocarcinoma: a unique model to improve lung cancer research [J]. Front Oncol, 2019, 9: 335.
- [18] Ghosn M, Elsakka AS, Petre EN, et al. Induction and preliminary characterization of neoplastic pulmonary nodules in a transgenic pig model [J]. Lung Cancer, 2023, 178: 157–165.
- [19] Wu J, Zhao X, Sun Q, et al. Synergic effect of PD-1 blockade and endostar on the PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy and angiogenesis in Lewis lung carcinoma mouse model [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109746.
- [20] Huang Y, Lu Y, Vadlamudi M, et al. Intrapulmonary inoculation of multicellular spheroids to construct an orthotopic lung cancer xenograft model that mimics four clinical stages of non-small cell lung cancer [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2020, 104: 106885.
- [21] Zuo Q, Guo C, Fan W, et al. Screening and identification of the peptides specifically binding to human non-small cell lung cancer NCI-H1299 cells [J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(12): 1023–1030.
- [22] Gazdar AF, Hirsch FR, Minna JD, et al. From mice to men and back: an assessment of preclinical model systems for the study of lung cancers [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(3): 287–299.
- [23] Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(5): 289–297.
- [24] Peng S, Dong W, Chu Q, et al. Traditional Chinese medicine *Brucea javanica* oil enhances the efficacy of anlotinib in a mouse model of liver-metastasis of small-cell lung cancer [J]. In Vivo, 2021, 35(3): 1437–1441.
- [25] Singh AP, Adrianzen Herrera D, Zhang Y, et al. Mouse models in squamous cell lung cancer: impact for drug discovery [J]. Expert Opin Drug Discov, 2018, 13(4): 347–358.
- [26] Tian H, Lyu Y, Yang YG, et al. Humanized rodent models for cancer research [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1696.
- [27] Chen X, Shen C, Wei Z, et al. Patient-derived non-small cell lung cancer xenograft mirrors complex tumor heterogeneity [J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(1): 184–198.
- [28] Yin Z, Maswikiti EP, Liu Q, et al. Current research developments of patient-derived tumour xenograft models (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1206.
- [29] Murata T, Hozumi C, Hiroshima Y, et al. Co-implantation of tumor and extensive surrounding tissue improved the establishment rate of surgical specimens of human-patient cancer in nude mice: toward the goal of universal individualized cancer therapy [J]. In Vivo, 2020, 34(6): 3241–3245.
- [30] Tang S, Yang R, Zhou X, et al. Expression of GOLPH3 in patients with non-small cell lung cancer and xenografts models [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7555–7562.
- [31] Zhang X, Liu Y, Peng X, et al. Influence of the vaccinating density of A549 cells on tumorigenesis and distant organ metastasis in a lung cancer mice model [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(6): 53–57.
- [32] 马雪曼, 于明薇, 张甘霖, 等. 小鼠 Lewis 肺癌不同部位皮下移植瘤模型的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 386–390.
- Ma XM, Yu MW, Zhang GL, et al. Comparison of mouse models of Lewis lung carcinoma subcutaneously transplanted at different sites [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(4): 386–390.
- [33] Akimoto J, Nakayama M, Takagi S, et al. Improved *in vivo* subcutaneous tumor generation by cancer cell sheet transplantation [J]. Anticancer Res, 2018, 38(2): 671–676.
- [34] Wang Y, Wang JX, Xue H, et al. Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research [J]. Differentiation, 2016, 91(4/5): 15–19.
- [35] Wilson AN, Chen B, Liu X, et al. A method for orthotopic transplantation of lung cancer in mice [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2374: 231–242.
- [36] Skoda AM, Simovic D, Karin V, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(1): 8–20.
- [37] Latteyer S, Christoph S, Theurer S, et al. Thyroxine promotes lung cancer growth in an orthotopic mouse model [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(6): 565–574.
- [38] Murai K, Hamamoto S, Okuma T, et al. Survival benefit of radiofrequency ablation with intratumoral cisplatin administration in a rabbit VX2 lung tumor model [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021, 44(3): 475–481.
- [39] Tanaka R, Yoshinouchi S, Karouji K, et al. A mouse model of lung cancer induced via intranasal injection for anticancer drug screening and evaluation of pathology [J]. FEBS Open Bio, 2023, 13(1): 51–59.
- [40] 张贺龙, 矢野圣二, 三木丰和. 经气管接种肺癌细胞建立肺癌动物模型的经验教训 [J]. 第四军医大学学报, 2002(17): 1586.
- Zhang HL, Shi YSE, San MFH. Experience and lessons of establishing animal model of lung cancer by inoculating lung cancer cells through trachea [J]. J Fourth Mil Med Univ, 2002(17): 1586.
- [41] 卢蕾, 魏思宇, 徐彩, 等. 代谢相关通路在人肺癌细胞系 A549 原位移植瘤模型中的表达 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(7): 888–892.
- Lu L, Wei SY, Xu C, et al. Expression of metabolic pathway in

A549 endotracheal orthotopic transplantation lung cancer model [J]. J Chongqing Med Univ, 2017, 42(7): 888-892.

[42] Aktar R, Dietrich A, Tillner F, et al. Pre-clinical imaging for establishment and comparison of orthotopic non-small cell lung carcinoma: in search for models reflecting clinical scenarios [J]. Br J Radiol, 2019, 92(1095): 20180539.

[43] McGee CE, Sample CJ, Kilburg-Basnyat B, et al. Influenza-mediated lung infection models [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1960: 191-205.

[44] Zhao M, Suetsugu A, Ma H, et al. Efficacy against lung metastasis with a tumor-targeting mutant of *Salmonella typhimurium* in immunocompetent mice [J]. Cell Cycle, 2012, 11(1): 187-193.

[45] Shrestha N, Lateef Z, Martey O, et al. Does the mouse tail vein injection method provide a good model of lung cancer? [J]. F1000Res, 2019, 8: 190.

[46] 王仲娟, 刁莹, 武传建, 等. 3 种肺癌肿瘤模型活体成像的系统优化与技术研究 [J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2021, 42(1): 52-57.

Wang ZJ, Diao Y, Wu CJ, et al. Optimization of *in vivo* imaging conditions and techniques for three different tumor models of lung cancer [J]. J Yangzhou Univ Agric Life Sci Edu, 2021, 42(1): 52-57.

[收稿日期] 2022-11-21

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《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》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。



北京大学图书馆
PEKING UNIVERSITY LIBRARY

《中文核心期刊要目总览》入编通知

《中国比较医学杂志》 主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊**《中国比较医学杂志》**入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)**综合性医药卫生类**的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了74个学科的核心期刊表,并逐一核心期刊进行了著录。著录项目包括:刊名、并列刊名、主办单位、出版年、出版频率、中图分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、电话、网址、内容简介等。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十九所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆和北京世纪超星信息技术发展有限责任公司等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文)、影响因子、他引影响因子、5年影响因子、5年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索系统收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标,选作评价指标统计的数据库及文摘刊物达48种,统计到的文献数量共计14.2亿余篇次,涉及期刊13764种。参加核心期刊评审的学科专家1万多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1990种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安



《中文核心期刊要目总览》2020年版编委会
2021年3月
图书馆