

张敏,张晶晶,宁国柱. 模式动物斑马鱼在人乳腺癌疾病研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1629-1635.
Zhang M, Zhang JJ, Ning GZ. Research progress on the application of a zebrafish model in breast cancer research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1629-1635.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.014

模式动物斑马鱼在人乳腺癌疾病研究中的应用进展

张敏,张晶晶*,宁国柱*

(广东医科大学附属湛江市斑马鱼发育与疾病动物模型重点实验室,广东 湛江 524001)

【摘要】 斑马鱼异种移植模型在乳腺癌的研究中具有重要的价值,能够密切观察肿瘤细胞生长、转移以及与免疫系统的相互作用,为乳腺癌治疗提供新的思路和实验依据。此外,斑马鱼模型还可以用于高通量药物的筛选。本篇综述归纳和总结了斑马鱼异种移植模型在乳腺癌发生发展中的机制研究进展,以及抗肿瘤药物在乳腺癌斑马鱼异种移植模型中的相关筛选和治疗研究进展。

【关键词】 斑马鱼;异种移植模型;乳腺癌

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 12-1629-07

Research progress on the application of a zebrafish model in breast cancer research

ZHANG Min, ZHANG Jingjing*, NING Guozhu*

(Affiliated Hospital of Guangdong Medical University & Zhanjiang Key Laboratory of Zebrafish Model for Development and Disease, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Corresponding author: ZHANG Jingjing. E-mail: jingjing.zhang@live.com; NING Guozhu. E-mail: zhuzilaoning@163.com

【Abstract】 The zebrafish xenograft model plays an important role in cancer modelling, especially breast cancer xenografts. This model facilitates the real-time observation of tumor cell growth, metastasis, and interactions with the immune system, thus providing novel insights and experimental foundations for breast cancer treatment. Furthermore, the zebrafish xenograft model offers a valuable tool for high-throughput drug screening. This review provides an overview of the contributions of the zebrafish xenograft model to elucidating the mechanisms underlying breast cancer development, and its use in screening anti-tumor drugs and conducting therapeutic research.

【Keywords】 zebrafish; xenotransplantation mode; breast cancer

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

1 斑马鱼异种移植模型在肿瘤研究中的优势

异种移植模型是指人源性的细胞或组织移植

入实验动物体内^[1]。常用的实验动物有免疫缺陷小鼠及斑马鱼等。利用免疫缺陷小鼠进行异种移植模型构建所提供的微环境与人体更相似、可接纳的肿瘤细胞多、成瘤率高可实现对肿瘤细胞的长时程追踪。但实验周期长、体内细胞成像困难、免疫

【基金项目】 湛江市科技发展专项资金 (2022A01231)。

Funded by the Science and Technology Planning Project of Zhanjiang (2022A01231).

【作者简介】 张敏 (1997—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 脑血管发育。Email: zmin@gdmu.edu.cn

【通信作者】 张晶晶 (1984—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 脑血管发育。Email: jingjing.zhang@live.com;

宁国柱 (1982—), 男, 博士, 助理研究员, 硕士生导师, 研究方向: 疾病动物模型。Email: zhuzilaoning@163.com。

* 共同通信作者

缺陷小鼠很难实现大规模和高通量的细胞移植实验,并且小鼠的维护、生物安全等方面的处理花费巨大^[2]。相比之下,新兴起的斑马鱼模型,与人类基因组相似高达 85%、饲养成本低廉、胚胎透明易于成像观察、操作简便,研究人员每天可以对上千条斑马鱼进行显微注射,用以进行实验研究,对于实验进展和药物筛选效率有较大的提升^[3]。

Lee 等^[4]在 2005 年首次成功将黑色素瘤细胞移植到斑马鱼体内,随后有大量研究报道了各种癌细胞在斑马鱼体内的移植和应用。这些研究不仅有助于更好地理解癌症的发病机制,也为癌症的治疗提供了新的思路和方法。斑马鱼是研究肿瘤生物学的有力工具,具有多种优点^[5],如培养周期短、体外受精、体外发育、胚胎呈透明等特点,使得观察者可以轻松观察到斑马鱼个体的发育情况,可以深入研究肿瘤细胞引起的一系列变化,包括宿主的血管重塑、肿瘤细胞播散以及侵入周围组织的过程,甚至能够清晰地观察单个肿瘤细胞在宿主体内的行为以及命运^[6]。斑马鱼早期仅有非特异性免疫,不具备完善的特异性免疫,因此可以直接接种人肿瘤细胞来筛选广谱抗肿瘤药物,而不需要使用免疫抑制剂处理^[4]。虽然斑马鱼胚胎自身没有乳腺组织,无法精准模拟人类自发性乳腺癌发生发展的过程,但乳腺癌细胞在斑马鱼胚胎里的存活和增殖、迁移和侵袭、促血管新生等特征都与人类乳腺癌的进展具有较高相似度;另外,斑马鱼的肿瘤标志物相关因子与人类有较高的保守性,对抗肿瘤药物的

反应与人类高度一致,加上其发育快、繁殖力强、胚胎透明易观察等独特优势,故该移植模型是研究肿瘤血管生成的理想模型,并能应用于靶点药物的筛选、药效评估和安全性评估^[6-8]。

2 人乳腺癌斑马鱼异种移植部位的分类

斑马鱼作为一种细胞异种移植的新型模型,可研究微肿瘤形成、细胞侵袭和转移、肿瘤诱导的血管生成等动态行为。斑马鱼早期免疫功能缺失的优势,给研究工作带来了极大的便利。研究者可根据需求,在建立人类肿瘤细胞移植模型时,每次可通过显微注射 50 ~ 300 个细胞。并在胚胎受精后 48 h 选择不同的注射部位,如卵黄周围间隙或总回流静脉导管注射细胞。这些模型可相互补充,充分反映肿瘤细胞多步骤转移级联事件的早期和后期阶段,整个实验期不超过 8 d。此外,肿瘤细胞还可注射到斑马鱼的尾静脉、后脑室、卵黄等组织内,这些模型结合了细胞标记、微移植和荧光成像技术,可快速评估癌症转移对遗传和药理学操作的反应,可用于研究肿瘤生长和转移,是经典的动物模型之一。因此,根据肿瘤细胞的移植部位的不同,可将斑马鱼异种模型分类为五大类,分别为总回流静脉移植、尾静脉移植、卵黄周围间隙移植、后脑室移植和卵黄囊移植。移植部位的不同,具有其特有的研究优势(见图 1 和表 1)。

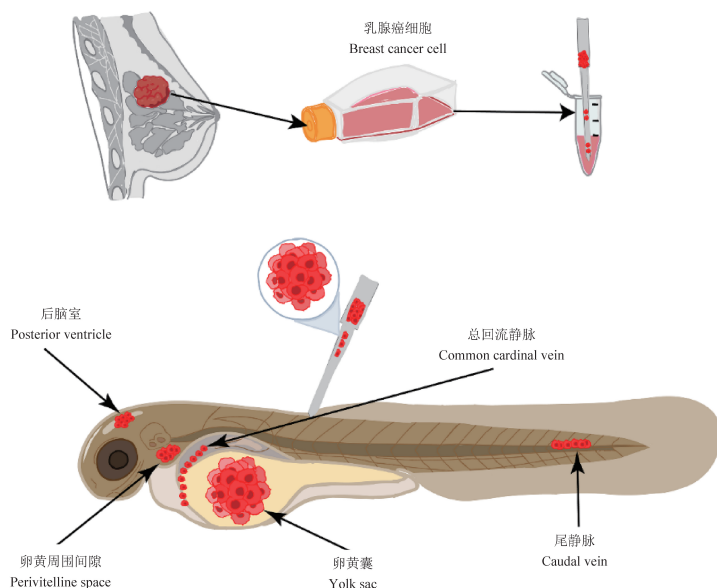


图 1 斑马鱼异种移植常见部位模式图

Figure 1 Schematic diagrams describing xenotransplantation models in zebrafish

表 1 根据移植部位不同,斑马鱼异种移植模型的分类

Table 1 Classification of zebrafish xenotransplantation models based on different transplantation sites

移植部位 Xenotransplantation site	优势 Advantages	乳腺癌细胞株 Human breast cancer cell lines
总回流静脉、尾静脉 Common cardinal vein、caudal vein	可直接模拟肿瘤的血道转移 Directly simulate the hematogenous tumor metastasis	MDA-MB-231 ^[8-18] 、MCF7 ^[8,14,19]
卵黄周围间隙 Perivitelline space	更有利于肿瘤生存的微环境,模拟原位肿瘤发生 Provides a conducive tumor microenvironment and establishes an orthotopic transplantation model	MDA-MB-231 ^[10,20-25] 、MCF7 ^[26]
后脑室 Posterior ventricle	用于筛选可透过血脑屏障的药物 For screening drugs that can pass through the blood-brain barrier	MDA-MB-231 ^[8,27] 、MDA-MB-361 ^[28]
卵黄囊 Yolk sac	可容纳更多的肿瘤细胞,因其营养丰富更适合肿瘤细胞生存 Accommodate more tumor cells and its more nutritious is suitable for tumor cell survival	MDA-MB-231 ^[7,29-34] 、MCF7 ^[19,32,35-36] 、MDA-MB-468 ^[29] 、HCC1954 ^[37]

3 利用斑马鱼异种移植研究乳腺癌发生发展的机制

3.1 CXCR4、VEGFA 和 TGF-β 等分子在乳腺癌侵袭和转移中起重要作用

肿瘤的发生发展与其周围的微环境密切相关,趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)是趋化因子基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1, CXCL12)的特异受体,其信号在中性粒细胞中高度表达,靶向 CXCR4 是限制肿瘤进展的有效方法。斑马鱼模型揭示了 CXCR4-CXCL12 轴在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)早期转移中发挥的作用。斑马鱼与人类配体和受体之间有交叉通信,人类肿瘤细胞表达 CXCR4 通过感应斑马鱼转移部位的同源配体启动了早期转移事件。这一发现为进一步研究斑马鱼与人类细胞间的交叉通信提供了新的思路,也为乳腺癌治疗提供了新的策略^[8,15]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在血管形成中起着不可缺少的作用^[20],当抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号时,可以抑制局部肿瘤增殖,但也会加速肿瘤侵袭和微转移。近期研究表明,在透明斑马鱼胚胎血液循环中注射肿瘤细胞,通过抑制 VEGFR 信号可以促进中性粒细胞迁移,从而加速肿瘤的侵袭和转移,为抑制 VEGF 促进肿瘤侵袭性的临床研究提供了新的理论基础^[16]。

转化生长因子 β(TGF-β)是一种促进乳腺癌细胞转移的因子, RNF12 是泛素连接酶 E3, RNF12 通过与抑制性 SMAD7 结合并诱导其蛋白酶体降解来

刺激 TGF-β 信号传导。研究发现, RNF12 水平与磷酸化的 AKT 水平呈正相关, AKT 的活化可促进 RNF12 的核定位,从而通过调控 TGF-β 信号传导促进乳腺癌细胞在斑马鱼异种移植模型中的侵袭和转移。因此,在未来侵袭性乳腺癌的治疗中,联合靶向 AKT、RNF12 和 TGF-β 可能成为一种新的治疗手段^[11,38]。

此外,利用斑马鱼异种移植模型在研究乳腺癌迁移和侵袭中的作用机制还涉及多种重要分子,包括 NF-κB^[39]、srGAP1^[12,14]和 BCL-2^[21]等,这些研究有助于深入了解乳腺癌迁移和侵袭的发生机制,并为乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。

3.2 EVI1、HMGB3 基因与乳腺癌的增殖和凋亡相关

亲嗜性病毒整合位点 1(ecotropic viral integration site 1, EVI1)是一种致癌转录因子,其与乳腺癌的预后密切相关。当乳腺癌细胞中 EVI1 基因被沉默后,通过建立斑马鱼异种移植模型,发现癌细胞的增殖、凋亡抗性和体内肿瘤形成都被抑制。此外,补充雌激素可以重新促进雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌体内肿瘤重新生成,但对雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌无此作用。因此, EVI1 基因的沉默,对(ER-)乳腺癌患者更加关键。研究确定 G 蛋白偶联受体 54(GPR54)配体 KISS1 是 EVI1 的新型转录靶标,基因 EVI1 可通过调控 KISS1 的转录直接影响 GPRP 信号传导,未来可以通过 GPR54 靶向抑制剂来治疗(ER-)患者^[40]。

miR-3-142p 是乳腺癌中已知的肿瘤抑制性 miRNA,已被证明可以靶向 HMG 家族。斑马鱼异种移植模型及体外实验的结果显示高迁移率族蛋白 B3(high mobility group box 1, HMGB3)是乳腺癌

中 miR-142-3p 的直接靶标,miR-3-142p 诱导的细胞凋亡需要 HMGB3 的下调。这项新研究揭示了 HMGB3 在乳腺癌发生中的重要作用,并表明 miR-3-142p 可以作为乳腺癌治疗的新靶点^[30]。

3.3 SORLA、NRF1 分子在乳腺癌脑转移中发挥作用

脑转移 (brain metastasis, BMS) 恶性程度高,有效治疗有限,是目前人类尚在研究的难题。据统计

在发生转移的乳腺癌患者中,约有 7% ~ 16% 转移性乳腺癌患者的乳腺癌细胞会首先转移到大脑^[41]。有研究报道 Sortilin 相关受体 1 (sorting protein-related receptor containing LDLR class-A repeats, SORLA) 沉默对乳腺癌耐药性脑转移治疗具有重要影响。在 MDA-MB-361 乳腺癌细胞株建立的斑马鱼异种移植模型中,将 SorLA 沉默细胞移植到斑马鱼胚胎的大脑中,使用奈拉替尼治疗 SorLA 沉默细

表 2 在人乳腺癌斑马鱼异种移植模型中进行抗癌研究的药物分子

药物名称 Medicines	研究内容/参与机制 Research content/participation mechanism
来那替尼 Nerlynx/neratinib	泛 HER 激酶抑制剂,能够有效抑制 HER2 过表达的乳腺癌细胞系增殖。斑马鱼异种移植技术可以筛选出抗耐药的分子和基因,为其耐药性提供新的解决方案 ^[28] The pan-HER kinase inhibitor can effectively inhibit the proliferation of HER2-overexpressing breast cancer cell lines. Zebrafish xenotransplantation technology can screen out anti-drug resistance molecules and genes, providing new solutions for drug resistance ^[28]
阿霉素 Adriamycin	嵌入 DNA 而抑制核酸的合成,利用斑马鱼模型探究其造成的毒性作用和耐药性 ^[48] Inhibiting the synthesis of nucleic acids by intercalation into DNA, zebrafish model was used to explore its toxic effects and drug resistance ^[48]
顺铂 Cisplatin	破坏 DNA 的功能,抑制细胞有丝分裂,利用斑马鱼药物筛选模型筛选出一种减少其毒性的新型化合物 ^[49] Cisplatin-induced DNA damage, cell cycle arrest, a new compound to reduce its toxicity was screened by zebrafish drug screening model ^[49]
拉帕替尼 Lapatinib	斑马鱼异种移植实验发现,在乳腺癌细胞中过表达 GSDMB 可以激活 Rab7,促进自噬,减少拉帕替尼的耐药性 ^[37] Zebrafish xenograft experiments found that overexpression of GSDMB in breast cancer cells can activate Rab7, promote autophagy, and reduce lapatinib resistance ^[37]
组蛋白去乙酰化酶 Histone deacetylase	组蛋白去乙酰化具有抑制转录的作用,通过斑马鱼模型进行体内毒性评估和抗癌效果的研究,证实其作为一种新型的抗癌药物分子的潜力 ^[31] Histone deacetylation has the effect of inhibiting transcription. The <i>in vivo</i> toxicity evaluation and anti-cancer effect study through the zebrafish model confirmed its potential as a new type of anti-cancer drug molecule ^[31]
CEL-吡嗪衍生物 11a-11i CEL-pyrazine derivatives 11a-11i	化合物 11i 能抑制 G1/M 期的 MCF-7 细胞,可作为乳腺癌治疗的候选药物。在斑马鱼异种移植模型中,化合物 11i 也能有效抑制 MCF-7 细胞的增殖 ^[19] Compound 11i can inhibit MCF-7 cells in G1/M phase and can be used as a candidate drug for breast cancer treatment. In the zebrafish xenograft model, compound 11i also effectively inhibited the proliferation of MCF-7 cells ^[19]
姜黄素 Curcumin	激活线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡,姜黄素对斑马鱼胚胎有致畸作用,而纳米姜黄素的影响较弱,可用于抗癌药物开发 ^[45] Activation of mitochondrial apoptosis pathway to induce cell apoptosis, curcumin has teratogenic effects on zebrafish embryos, while nano-curcumin has a weaker effect and can be used for the development of anticancer drugs ^[45]
加味阳和汤 JWYHD	JWYHD 可通过 JAK2/STAT3 信号通路诱导细胞凋亡,并在斑马鱼模型中抑制肿瘤细胞炎症反应,进而抑制肿瘤发展 ^[46] JWYHD can induce apoptosis through the JAK2/STAT3 signaling pathway and inhibit the inflammatory response of tumor cells in the zebrafish model, thereby inhibiting tumor development ^[46]
白桦素纳米悬浮液 Betulin nanosuspensions	白桦素纳米悬浮液可以通过多种途径发挥药理作用,包括阻止细胞周期、诱导细胞凋亡和抑制血管生成。其纳米化形式表现出高效的抗血管生成作用,这在斑马鱼血管再生模型中得到了证实 ^[47] Betulin nanosuspensions can exert pharmacological effects through a variety of ways, including preventing cell cycle, inducing apoptosis and inhibiting angiogenesis. Its nano-form shows an efficient anti-angiogenesis effect, which has been confirmed in the zebrafish angiogenesis model ^[47]
Osthole, 7-甲氧基-8-(3-甲 基-2-丁烯基)香豆素 Osthole, 7-methoxy-8-(3- methyl-2-butenyl) coumarin	建立斑马鱼异种移植模型,评估 Osthole 在体内的抗转移活性,并证明其通过调整合素触发的 FAK/Src 信号通路抑制肿瘤迁移 ^[21] A zebrafish xenograft model was established to evaluate the anti-metastatic activity of Osthole <i>in vivo</i> and to prove that it inhibits tumor migration by regulating the integrin-triggered FAK/Src signaling pathway ^[21]

胞组可导致肿瘤生长消退,而对照组则表现为耐奈拉替尼,肿瘤生长未受影响。这表明 SorLA 沉默是人表皮生长因子-2(HER2)靶向治疗的一种敏感方法,未来靶向 SorLA 作为新型联合治疗可能为提高乳腺癌脑转移患者的治疗提供了重要参考^[28]。

研究发现,与正常乳腺组织相比,核呼吸因子 1(nuclear respiratory factor-1, NRF1)和 DNA 结合抑制因子 3(inhibitor of DNA binding 3 gene, ID3)在乳腺癌样本中高表达,其中 NRF1 可促进乳腺癌干细胞的形成和扩散, ID3 已被证明是一种分泌的血管生成转录因子。斑马鱼异种移植实验表明 ID3 可诱导内皮干细胞(endothelial stem cells, ESCs)加速血管新生,并可进一步促进 NRF1 诱导的乳腺癌干细胞穿过血脑屏障并引导它们在脑内进行定植,形成脑转移肿瘤。这些发现对于开发 NRF1-ID3 信号传导通路的新的抗乳腺癌药物以防止乳腺癌扩散到大脑具有重要意义^[22]。

4 参与人乳腺癌斑马鱼异种移植模型的药物治疗研究

斑马鱼异种移植模型的研究价值十分广泛,不仅可以用于肿瘤生长和转移机制研究,还可以作为抗肿瘤药物筛选和新药评估的首选动物模型。以下是抗肿瘤药物的主要研究报道,具体见表 2。

来那替尼(nerlynx, neratinib)是一种激酶抑制剂,可以干扰蛋白质活化。其中的活性成分 neratinib 能够靶向干扰乳腺癌细胞上的 HER2 蛋白,进而阻止癌细胞生长。除了单独使用,还可以与其他药物联合使用,以应对 HER2 阳性乳腺癌细胞的耐药性。通过利用斑马鱼异种移植技术,成功筛选出了能够抗耐药的分子和基因,如 SorLA^[28]、HMGB3^[30]等,由于在肿瘤细胞中亦有表达这些分子和基因,这一发现为抗耐药性治疗提供了新的药物候选和新的抗癌治疗策略^[42-43]。

阿霉素(adriamycin, ADR)是一种抗癌药物,可以抑制乳腺癌细胞的生长。但由于其组织毒性给药物的使用带来了极大的阻碍,研究人员可使用斑马鱼异种移植模型研究阿霉素的毒性。在 MCF-7 异种移植模型中,DOX 联合木兰花碱(magnoflorine)显示出显著的抗肿瘤作用,并对肝、心脏、肾和脾等器官的毒性较单独使用 DOX 小。这一发现使得斑马鱼异种移植模型的应用更加广泛,其可以帮助开发更有效且低毒性的抗癌药物,为治疗癌症提供新

的思路和途径^[44]。另外,斑马鱼异种移植模型也可用于一些新型抗肿瘤药物的评估,如中成药试剂^[45-46]、纳米粒子^[33,47]等。

5 总结与展望

目前,人乳腺癌斑马鱼异种移植模型是一种可靠的动物模型,可以模拟患者肿瘤的分子生物学、组织学和病理学特点,并保留肿瘤的异质性,从而为研究乳腺癌的发病机制提供了重要的工具。虽然该模型的应用仍受到限制,但斑马鱼的独特优势使得该模型建立的意义非常重大。该模型能够模拟肿瘤远隔转移灶、斑马鱼产量多能更好地利用高通量筛选药物,为寻找新的治疗方法提供了重要的参考。但研究人员仍需要进一步探索乳腺癌的发生发展机制,以便更好地利用该模型的优势,为临床治疗提供更准确、有效的指导。

参 考 文 献(References)

- [1] Goyama S, Wunderlich M, Mulloy JC. Xenograft models for normal and malignant stem cells [J]. *Blood*, 2015, 125(17): 2630-2640.
- [2] Ellenbroek SI, van Rheenen J. Imaging hallmarks of cancer in living mice [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 406-418.
- [3] Moore JC, Langenau DM. Allograft cancer cell transplantation in zebrafish [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 916: 265-287.
- [4] Lee LM, Seftor EA, Bonde G, et al. The fate of human malignant melanoma cells transplanted into zebrafish embryos: assessment of migration and cell division in the absence of tumor formation [J]. *Dev Dyn*, 2005, 233(4): 1560-1570.
- [5] Berghmans S, Jette C, Langenau D, et al. Making waves in cancer research: new models in the zebrafish [J]. *Biotechniques*, 2005, 39(2): 227-237.
- [6] Howe K, Clark MD, Torroja CF, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 498-503.
- [7] Yadav P, Sharma P, Sundaram S, et al. SLC7A11/xCT is a target of miR-5096 and its restoration partially rescues miR-5096-mediated ferroptosis and anti-tumor effects in human breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 211-224.
- [8] Tulotta C, Stefanescu C, Beletkaia E, et al. Inhibition of signaling between human CXCR4 and zebrafish ligands by the small molecule IT1t impairs the formation of triple-negative breast cancer early metastases in a zebrafish xenograft model [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(2): 141-153.
- [9] Mercatali L, La Manna F, Groenewoud A, et al. Development of a patient-derived xenograft (PDX) of breast cancer bone metastasis in a zebrafish model [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1375.
- [10] Ren J, Liu S, Cui C, et al. Invasive behavior of human breast

- cancer cells in embryonic zebrafish [J]. *J Vis Exp*, 2017 (122): 55459.
- [11] Huang Y, Liu S, Shan M, et al. RNF12 is regulated by AKT phosphorylation and promotes TGF- β driven breast cancer metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 44.
 - [12] Mondal C, Gacha-Garay MJ, Larkin KA, et al. A proliferative to invasive switch is mediated by srGAP1 downregulation through the activation of TGF- β 2 signaling [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(12): 111358.
 - [13] Yuan C, Wang Z, Wang Z, et al. Novel chiral Ru(II) complexes as potential c-myc G-quadruplex DNA stabilizers inducing DNA damage to suppress triple-negative breast cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 203.
 - [14] Ghoroghi S, Mary B, Larnicol A, et al. Ral GTPases promote breast cancer metastasis by controlling biogenesis and organ targeting of exosomes [J]. *Elife*, 2021, 10: e61539.
 - [15] Tulotta C, Stefanescu C, Chen Q, et al. CXCR4 signaling regulates metastatic onset by controlling neutrophil motility and response to malignant cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2399.
 - [16] He S, Lamers GE, Beenakker JW, et al. Neutrophil-mediated experimental metastasis is enhanced by VEGFR inhibition in a zebrafish xenograft model [J]. *J Pathol*, 2012, 227(4): 431–445.
 - [17] Kong L, Chen Q, Campbell F, et al. Light-triggered cancer cell specific targeting and liposomal drug delivery in a zebrafish xenograft model [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(6): e1901489.
 - [18] Paul CD, Bishop K, Devine A, et al. Tissue architectural cues drive organ targeting of tumor cells in zebrafish [J]. *Cell Syst*, 2019, 9(2): 187–206.
 - [19] Feng Y, Zhang B, Lv J, et al. Scaffold hopping of celastrol provides derivatives containing pepper ring, pyrazine and oxazole substructures as potent autophagy inducers against breast cancer cell line MCF-7 [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 234: 114254.
 - [20] Britto DD, Wyroba B, Chen W, et al. Macrophages enhance Vegfa-driven angiogenesis in an embryonic zebrafish tumour xenograft model [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(12): dmm035998.
 - [21] Chen YQ, Song HY, Zhou ZY, et al. Osthole inhibits the migration and invasion of highly metastatic breast cancer cells by suppressing ITG α 3/ITG β 5 signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1544–1555.
 - [22] Das JK, Deoraj A, Roy D, et al. Brain infiltration of breast cancer stem cells is facilitated by paracrine signaling by inhibitor of differentiation 3 to nuclear respiratory factor 1 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(10): 2881–2891.
 - [23] Zhang Y, Gong Y, Hu D, et al. Nuclear SIPA1 activates integrin β 1 promoter and promotes invasion of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2015, 34(11): 1451–1462.
 - [24] Yang B, Peng F, Zhang Y, et al. Aiduqing formula suppresses breast cancer metastasis via inhibiting CXCL1-mediated autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153628.
 - [25] Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Leung E, et al. Tunneling nanotubes, a novel mode of tumor cell-macrophage communication in tumor cell invasion [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(3): jcs223321.
 - [26] Ambrosio MR, Mosca G, Migliaccio T, et al. Glucose enhances pro-tumorigenic functions of mammary adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells on breast cancer cell lines [J]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5421.
 - [27] Gopal U, Monroe JD, Marudamuthu AS, et al. Development of a triple-negative breast cancer leptomeningeal disease model in zebrafish [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 995.
 - [28] Al-Akhrass H, Conway JRW, Poulsen ASA, et al. A feed-forward loop between SorLA and HER3 determines heregulin response and neratinib resistance [J]. *Oncogene*, 2021, 40(7): 1300–1317.
 - [29] Sokary S, Zakaria Z, Bawadi H, et al. Testing the anticancer effect of matcha using zebrafish as an animal model [J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2369.
 - [30] Sharma P, Yadav P, Sundaram S, et al. HMGB3 inhibition by miR-142-3p/sh-RNA modulates autophagy and induces apoptosis via ROS accumulation and mitochondrial dysfunction and reduces the tumorigenic potential of human breast cancer cells [J]. *Life Sci*, 2022, 304: 120727.
 - [31] Ružić D, Ellinger B, Djoković N, et al. Discovery of 1-benzhydryl-piperazine-based HDAC inhibitors with anti-breast cancer activity: synthesis, molecular modeling, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2600.
 - [32] Hsieh TH, Hsu CY, Yang PJ, et al. DEHP mediates drug resistance by directly targeting AhR in human breast cancer [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 145: 112400.
 - [33] Lores S, Gámez-Chiachio M, Cascallar M, et al. Effectiveness of a novel gene nanotherapy based on putrescine for cancer treatment [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(12): 4210–4225.
 - [34] Harfouche R, Basu S, Soni S, et al. Nanoparticle-mediated targeting of phosphatidylinositol-3-kinase signaling inhibits angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(4): 325–338.
 - [35] Lenis-Rojas OA, Roma-Rodriguez C, Fernandes AR, et al. Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* efficacy of ruthenium polypyridyl compounds against breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8916.
 - [36] Tan C, Sun W, Xu Z, et al. Small extracellular vesicles deliver TGF- β 1 and promote adriamycin resistance in breast cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(5): 1528–1542.
 - [37] Gámez-Chiachio M, Molina-Crespo Á, Ramos-Nebot C, et al. Gasdermin B over-expression modulates HER2-targeted therapy resistance by inducing protective autophagy through Rab7 activation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 285.
 - [38] Drabsch Y, He S, Zhang L, et al. Transforming growth factor- β signalling controls human breast cancer metastasis in a zebrafish xenograft model [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(6): R106.
 - [39] Fu CW, Tsai HE, Chen WS, et al. Sialyltransferase inhibitors

suppress breast cancer metastasis [J]. J Med Chem, 2021, 64 (1): 527-542.

[40] Wang H, Schaefer T, Konantz M, et al. Prominent oncogenic roles of EVI1 in breast carcinoma [J]. Cancer Res, 2017, 77 (8): 2148-2160.

[41] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan detroit cancer surveillance system [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2865-2872.

[42] Vaught DB, Stanford JC, Young C, et al. HER3 is required for HER2-induced preneoplastic changes to the breast epithelium and tumor formation [J]. Cancer Res, 2012, 72(10): 2672-2682.

[43] Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(8): 553-563.

[44] Tian W, Xie X, Cao P. Magnoflorine improves sensitivity to doxorubicin (DOX) of breast cancer cells via inducing apoptosis and autophagy through AKT/mTOR and p38 signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109139.

[45] Do XH, Hoang MHT, Vu AT, et al. Differential cytotoxicity of curcumin-loaded micelles on human tumor and stromal cells [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12362.

[46] You Y, Chen X, Chen X, et al. Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116358.

[47] John R, Dalal B, Shankarkumar A, et al. Innovative Betulin Nanosuspension exhibits enhanced anticancer activity in a triple negative breast cancer cell line and zebrafish angiogenesis model [J]. Int J Pharm, 2021, 600: 120511.

[48] Liu HN, Guo NN, Guo WW, et al. Delivery of mitochondriotropic doxorubicin derivatives using self-assembling hyaluronic acid nanocarriers in doxorubicin-resistant breast cancer [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(10): 1681-1692.

[49] Ma L, Lin X, Li C, et al. A Cancer Cell-selective and low-toxic bifunctional heterodinuclear Pt(IV)-Ru(II) anticancer prodrug [J]. Inorg Chem, 2018, 57(5): 2917-2924.

[收稿日期] 2023-09-04

《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》2023 年版(即第 10 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。

