

王妍,曹永春,邢凯. 猪作为模式动物的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1636-1645.

Wang Y, Cao YC, Xing K. Progress in use of pigs as model animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1636-1645.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.015

猪作为模式动物的研究进展

王妍¹,曹永春^{1*},邢凯^{1,2*}

(1. 北京农学院动物科学技术学院,北京 102206; 2. 中国农业大学动物科学技术学院,北京 100193)

【摘要】 人类疾病动物模型是指生物医学研究过程中所建立起来的具有人类疾病模拟表现的动物实验对象及相关实验材料,在医学研究中有着至关重要的作用。猪与人类在解剖结构、生理学、免疫学和基因组学等方面具有相似性,作为模式动物非常适合于生物医学方面的研究,并且对比其他模式动物有较大优势。近年来,基因工程等生物技术的进步促进了用于人类疾病研究的猪模型的快速兴起。目前,猪除了作为异种移植器官供体与药物设计的工具外,还可以作为模式动物研究人类发育过程、先天性疾病和疾病反应机制,为改善人类健康作出巨大的贡献。本文将阐述猪作为人类研究模型心血管疾病、癌症、眼科学、颅面研究、肌肉骨骼研究、皮肤研究、生殖和胎儿发育、营养和微生物组研究、大脑和神经退行性疾病、糖尿病、感染性疾病和疫苗设计、以及异种移植的发展现状并对其未来应用进行展望。

【关键词】 猪;模式动物;疾病模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 12-1636-10

Progress in use of pigs as model animals

WANG Yan¹, CAO Yongchun^{1*}, XING Kai^{1,2*}

(1. College of Animal Science and Technology, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China.

2. School of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193)

Corresponding author: CAO Yongchun. E-mail: caoyongchun001@sina.com; XING Kai. E-mail: xk@cau.edu.cn

【Abstract】 Animal models of human diseases include experimental animals and related materials established during biomedical research, which in turn play a vital role in medical research. Pigs and humans are similar in terms of their anatomy, physiology, immunology, and genetics. Pigs are thus suitable model animals for biomedical research and have various advantages compared with other model animals. Recent advances in biotechnology, such as genetic engineering, have contributed to a rapid increase in the use of pig models for human disease research. In addition to serving as xenotransplant organ donors and as tools in drug-design studies, pigs can also be used as model animals to study human developmental processes, congenital diseases, and disease-response mechanisms, thus making important contributions to improving human health. This review considers the current status and future applications of pigs as research models for studies of human cardiovascular diseases, cancer, ophthalmology, craniofacial, musculoskeletal, and skin research, reproductive and fetal development, nutrition, microbiome research, brain and neurodegenerative diseases, diabetes, infectious diseases, and vaccine design, as well as for xenotransplantation.

【Keywords】 pig; model animal; disease models

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

[作者简介]王妍(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:动物遗传育种。Email:1420047800@qq.com

[通信作者]曹永春(1972—),女,硕士,副教授,研究方向:动物营养与饲料。Email:caoyongchun001@sina.com;

邢凯(1986—),男,博士,副教授,研究方向:动物遗传育种。Email:xk@cau.edu.cn。

* 共同通信作者

模式动物是实验动物的一种,可以在科学研究、教学、生产等实验中探索动物发育的普遍规律和机制,揭示普遍规律的生命现象^[1]。与人类临床试验相反,疾病动物模型的主要目标是将其临床药理学和治疗功效用于人类,以便药物开发研究或改善临床试验模型^[2]。模式动物主要有六大类:啮齿类(小鼠、大鼠)、非灵长人类、犬类、兔类、猪类、斑马鱼。其中,猪的心脏结构、皮肤结构、呼吸道等系统与人类相似^[3],作为模式动物可用于生物化学、酶学、内分泌学、繁殖学、营养学和肥胖及其相关疾病的研究,从而为改善人类健康作出巨大的贡献,已经得到包括美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在内的全世界医药管理机构的认可^[4]。

1 猪的生物学特性与作为模式动物的优势

1.1 猪的生理特点

猪是最早被驯化的家畜,是杂食性单胃动物,其体型大小与人类相近,具有基因多样、世代间隔短、生产力高、繁殖性能好等特点,在解剖结构和免疫系统方面与人有较高的相似性,可根据人类所需要的各种模型进行选育^[5]。为了进行生物学研究,研究者们将猪进行繁殖育种,以获得体型较小的品种。例如,尤卡坦、汉福德、米尼雷威和广泛使用的哥廷根小型猪等,这些猪的成年体重 34 ~ 68 kg,与人类体重相似^[6],是良好的实验动物模型。

1.2 猪作为模式动物的生理优势

啮齿类动物是现在应用最为广泛的模式动物,具有体型小、繁殖速度快、生命周期相对较短、遗传背景清晰、饲养成本小等优点,但由于缺乏精细的大脑结构、免疫系统和新陈代谢与人类差异较大、在生理解剖上难度较高,所以存在局限性^[7]。在基础和转化生物医学研究中非人灵长类动物是重要的医学模型,其优势在于生理解剖、认知能力、社会复杂性等方面与人类具有高度相似性,且遗传物质高度同源,但由于非人灵长类动物是国家保护动物,资源比较稀缺,所以需进一步发展并扩大其种质资源^[8]。

随着生命科学领域的不断发展,猪模型逐渐走入人们视野。作为模式动物,猪的性格温顺较易驯服,可供人们重复采样并进行外科手术,在屠宰后可以收集复杂的组织样本以供实验^[9]。猪具有类

似于人的心血管、呼吸、代谢和胃肠系统,可用于研究代谢性疾病和传染性疾病以及相关疫苗开发^[10-11]。猪的基因组序列和染色体结构与人类高度同源,目前猪的克隆和基因技术较为成熟,有许多基本特性明确的细胞系可供利用,转化和基因编辑猪模型,将成为转化医学研究的重要工具^[12],此外可通过基因工程技术推进基因组学和蛋白质组学的发展^[13]。

2 猪作为模式动物在医学中的应用

猪作为动物模型,在心血管疾病、癌症、眼科研究、颅面研究、肌肉骨骼研究、皮肤研究、生殖和胎儿发育、营养和微生物组研究、大脑和神经退行性疾病、糖尿病、感染性疾病和疫苗设计、以及异种移植的研究上对生物医学研究做出了巨大贡献,也促进了医学与兽医学之间的合作研究。

2.1 心血管疾病研究

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球最常见的死亡原因,为了探究疾病的发生过程,需要能够充分模拟人类 CVD 的动物模型。啮齿类动物的血管大小、脂蛋白谱和代谢方面与人类不同,很少出现斑块破裂和血栓形成等重要的人类动脉粥样硬化特征^[14],作为模式动物具有局限性。猪在生理学、病理学、免疫学和心血管系统方面与人类相似,且在伦理上比其他非人类灵长动物更易被人们接受,经济价格适中,故成为人类心血管疾病的模式动物。

CVD 的主要危险因素是动脉粥样硬化导致的心肌梗死和血浆中的非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平升高^[15]。正常猪很难发展出晚期动脉粥样硬化病变,即使使用高脂肪和高胆固醇饮食诱导也是如此,所以 Chen 等^[16]研究出了转基因巴马小型猪, Fang 等^[17]在此基础上利用 CRISPR/Cas9 系统破坏载脂蛋白 E(ApoE)基因,采用体细胞核转移技术建立了 ApoE 敲除(KO)巴马小型猪模型,发现饲喂高脂肪和高胆固醇饮食的 ApoE-KO 猪患有高胆固醇血症,且主动脉和冠状动脉出现动脉粥样硬化病变,说明其为人类动脉粥样硬化的理想模型。血浆中 non-HDL-C 水平受到环境和遗传因素影响, Xie 等^[18]研究出去唾液酸糖蛋白受体(ASGR1)缺陷猪,研究其变体对人类心脏保护作用的机制,实验结果表明抑制 ASGR1 会降低血浆中 non-HDL-C 水平并抑制动脉粥样硬化性 CVD 的发

展。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是 CVD 的主要风险来源,为研究 MS 对心脏反应 (MR) 的机制, Karimi 等^[19] 利用大白猪模型比较代谢组、转录组、功能分析和无监督机器学习,发现了 MS 相关 CVD 的潜在治疗靶点。

此外,在冠状动脉生理学、冠状动脉侧支循环和运动生理学的研究中,由于尤卡坦小型猪血管容量、侧支循环与人相似,红细胞比容更高,心脏更大,是研究人类冠状动脉侧支循环生长和发育的良好模型^[20]。猪作为模式动物开发了便携式心肺转流系统、体外膜氧合系统、完善了心室颤动技术和心肺复苏^[21],使用经皮途径诱导二尖瓣返流的方案完善了治疗心衰的疗法^[22]。越南猪为组织工程心脏瓣膜的临床前研究提供了完整而详尽的生理参数和方法学信息^[23],长白猪可用于研究心房颤动诱导的基本电生理评估程序,并建立了心肌梗死模型^[24],是评估血管内相关机制的一种好的方法^[25]。

猪心血管疾病模型在高胆固醇血症、高甘油三酯血症和动脉粥样硬化病变等方面做出了突出贡献,为研究早期家族性高胆固醇血症和动脉粥样硬化以及开发新疗法提供了有价值的研究成果。

2.2 肥胖症与糖尿病研究

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是以慢性高血糖表型、高胰岛素抵抗以及低胰岛素敏感性为特征的一种代谢性疾病,长期的高血糖状态可引发一系列严重的并发症,如心脏病发作、失明、神经和血管损伤等^[26]。世界上超过三分之一的人口超重或肥胖,肥胖诱导的胰岛素抵抗加速了胰岛衰竭,是 2 型糖尿病的重要诱因。2021 年,全球 20 ~ 79 岁人群中,糖尿病粗患病率为 10.5%,预计 2030 年和 2045 年将增长到 11.3% 和 12.2%。肥胖症和糖尿病在世界范围内的患病率迅速增加,目前针对不同类型的糖尿病存在多种治疗方案,但该疾病是一种复杂的代谢性疾病,与多个组织和器官的严重改变有关^[27],为了缓解这一流行病,迫切需要更安全、更有效的治疗方法,所以需要通过动物模型深入了解糖尿病的疾病机制,发现、验证和优化新的治疗方法,以确保其在人类中的安全使用^[28]。猪胰腺的大小、形状、血液循环和发育、胰岛结构、内分泌细胞类型比例和 β 细胞质量与人类相似,胰腺分泌的胰岛素只有一个氨基酸与人类有差别^[29],在被重组人胰岛素取代之前,猪胰岛素被用于人类治疗,所以猪是

研究糖尿病合适模型。

美国糖尿病协会的分类标准将其分为 4 种: 1 型、2 型、妊娠期和特发性糖尿病。前两种类型约占糖尿病患者总数的 95%。猪由于其自身的生理特点,不会自发患有糖尿病,须通过以下 4 种方式诱发其患病: (1) 手术部分或全部胰腺切除术; (2) 化学上采用选择性 β 细胞毒性物质如链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 和四氧嘧啶 (alloxan, ALX) 处理; (3) 通过高能量、高脂肪、高糖饮食干预; (4) 基因改造^[30]。

Marshall 等^[31] 采用 2 次低剂量的给药方案获得了 STZ 诱发的汉福德小型猪糖尿病模型,以及在另一项研究中通过增加剂量的给药方案得到患有严重糖尿病的尤卡坦小型猪模型^[32]。在 STZ 性糖尿病研究中,已有汉福德小型猪、约克夏猪、哥廷根小型猪、尤卡坦小型猪的动物模型,此外五指山小型猪是最敏感的 STZ 性糖尿病模型^[33]。Boullion 等^[34] 通过静脉注射 ALX,建立了尤卡坦小型猪、哥廷根小型猪、辛克莱小型猪糖尿病模型。ALX 作用机制与 STZ 类似,但毒副作用比 STZ 大,会引起 β 细胞损伤,现在较少采用。

赵玉琼等^[35] 用高糖高脂饲料同时诱导广西巴马小型猪、五指山小型猪和农大小型猪 (源自贵州小型猪),结果表明单纯食物能够诱导猪发生 2 型糖尿病,缺点是发病率低、高血糖症状不显著、饲喂时间需 1 年以上,其中五指山小型猪相对比较易感,农大小型猪不易感。

2000 年,Reed 等^[36] 率先创立了高脂饮食诱导动物发生胰岛素抵抗,再以小剂量 STZ 破坏胰岛 β 细胞建立大鼠 2 型糖尿病模型的方法, Srinivasan 等^[37] 完善了这一模型。2012 年,肖国华等^[38] 应用这种方法诱导了雄性版纳微型猪 2 型糖尿病,在此基础上孙若飞等^[39] 持续高糖高脂饲料喂养雄性滇南小耳猪 8 周,在第 4 周静脉注射 40 mg/kg 的 STZ,研究猪对 STZ 毒性反应的差异。于健等^[40]、滕东剑等^[41] 和 Wu 等^[42] 分别应用巴马小型猪对 STZ 毒性反应进行了研究,虽注射 STZ 的剂量和时间不同,但动物却有类似的反应,因此,该方法建立小型猪 2 型糖尿病模型的条件需进一步研究。

1988 年, Vize 等^[43] 通过显微注射将携带有人类金属硫蛋白启动子的外源生长激素基因转入受精卵获得了转基因猪,开启了猪遗传修饰技术的研究,但由于其成本较高且成功率低,所以进展缓慢。

2001 年,第一头体细胞核移植的转基因克隆猪的诞生,标志着基因工程技术迅速发展。2013 年,CRISPR/cas9 基因编辑技术的出现,加速了基因敲除猪的研发进程。现在糖尿病猪模型主要为单基因变异模型,有 RIP II 转基因猪^[44]、Porcine Ins^{C94Y}转基因猪^[45]和 Human HNF-1 α ^{P291fsins C}转基因猪^[46]。胰岛素在依赖型糖尿病、永久性新生儿糖尿病、青少年成熟型糖尿病和高胰岛素血症中起核心作用^[47]。通过使用基因编辑技术将调控胰岛素的基因进行突变或删除,为研究糖尿病的发病机制和胰岛素补充治疗提供了宝贵的模型。

由于猪具有大容量的胰岛 β 细胞群,不易患有糖尿病,但美国的奥斯萨巴猪(Ossabaw island hog)和西班牙的伊比利亚猪(Iberian pig)却是 2 型糖尿病易感性的品种^[48]。1979 年,Phillips 等^[49]利用静脉糖耐量测试筛选了两个尤卡坦小型猪品系。1987 年,Hand 等^[50]应用了该品系第 7 代猪进行糖尿病诱导实验,发现其不再具有高糖尿病易感性,因此选育遗传易感性的猪仍是待解决的关键问题。

2.3 眼科学研究

眼睛是复杂的光学元件系统,全球有 2.85 亿人患有视力障碍^[51],近年来矫正近视和散光的激光手术显著增加,因此提高光与眼睛相互作用的相关知识对提高手术效率非常重要。猪的眼睛与人类有许多相似之处,包括眼角膜、晶状体、玻璃体、全血管性视网膜脉管系统、视网膜外侧的视锥细胞光感受器、无脉络膜、相同的巩膜厚度和角膜胶原纤维的排列^[52],因此在比较研究中很有价值^[53],而且作为屠宰场的副产品,猪眼较易获得,所以猪被认为是提供外源器官的合适动物。

1999 年,Sugiura 等^[54]在猪眼中创建一个均匀的硬化晶状体核以接近人眼中的前囊,用于白内障手术训练。2005 年,Ruiz-Ederra 等^[55]通过灼烧猪眼的外膜静脉,对照眼的视网膜神经节细胞发现猪视网膜和人类的相似性,并得出结论猪视网膜是人类青光眼相关研究的合适模型。2011 年, Sanchez 等^[56]测量并汇编了猪和人眼的解剖参数,以帮助研究人员根据研究目标选择动物模型。2019 年,Regal 等^[57]通过光谱测量确定猪眼的完整光学特征,通过椭圆偏振法测量折射率,获得了可见光区和红外区角膜、晶状体、玻璃体、巩膜、虹膜、脉络膜和眼睑的不同参数,通过添加虹膜、巩膜或睫状体等光学部件创建了猪眼模型,为激光手术研究提供折射率、

透射率、反射率、吸收系数和散射系数等参数,成为隐形眼镜研究的生物医学模型。

猪眼模型被用来评估眼内晶状体植入期间的手术疗效,已在色素性视网膜炎、青光眼、干眼症、视网膜脱离和分析视网膜和脉络膜的组织学变化中的比较研究价值得到了验证,目前哥廷根小型猪是眼科研究中流行的非啮齿类动物模型^[58]。

2.4 皮肤研究

皮肤病和皮肤损伤较为常见,动物模型广泛应用于研究皮肤生理病理学和测试潜在的治疗方法。猪皮肤的表皮、厚度、毛囊密度和细菌群与人类皮肤相似,因此,FDA 建议将猪纳入临床前生物学研究和治疗性检测^[59]。

因烧伤导致的液体流失、pH 失衡、器官衰竭和感染等因素可导致死亡,冷冻保存的猪皮肤通过异种移植可以完整的覆盖在伤口部位,在严重烧伤的患者身上采用猪皮移植可获得较好的治疗效果,故猪的皮肤模型有助于烧伤组织工程皮肤的发展。2009 年,Barbero 等^[60]比较了人类和家猪皮肤之间的渗透性和滞后时间测量值,评估种内和种间变异性,结果发现猪皮肤通透性种内平均变异系数为 21%,人皮肤渗透性平均变异系数为 35%,化合物组的种间平均变异系数为 37%,证明猪是人类皮肤渗透性的良好模型,并且比人类皮肤模型具有更少的变异性。

单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术可以同时定量分析数千个单个细胞的转录组,为细胞类型、组成、状态、信号传导、受体-配体相互作用及其在发育、疾病和治疗过程中的动力学提供了新的见解,Han 等^[61]研究了一种用于分离和冷冻保存猪皮肤单细胞以获得 scRNA-seq 的方法。使用 Miltenyi 试剂盒和 MiltenyigentleMACS 解离器可以将猪皮肤解离成具有高细胞活力的单细胞,在 90% FBS + 10% DMSO 冷冻保存,不会引起额外的细胞死亡,细胞聚集或基因表达谱的变化,为皮肤研究提供了很大价值。

猪模型在皮肤愈合研究中被广泛使用,Hamilton 等^[62]研究了猪伤口的解剖位置、大小、深度以及愈合的微环境,得出猪是人类肌成纤维细胞愈合的有用类似物。Tapking 等^[63]测试烧伤中的不同皮肤组织类型,为伤口愈合提供研究方法。目前猪模型已被用于药物毒性、改善烧伤的治疗方式、整形外科技术、人工皮肤移植等研究。

2.5 营养和微生物组研究

猪是研究儿科营养和胃肠病学的重要动物,人类和猪作为杂食性哺乳动物,结肠是纤维性膳食成分的主要发酵部位,而且猪最低营养需求量与人类的日常营养需求量相当,与人类具有相似的营养吸收过程。猪已被用于研究与人类营养科学的相关领域,包括代谢综合征、肥胖症、食物过敏、酒精摄入等。Roura 等^[64]发现猪可以像人类一样品尝酸(酸味)、碳水化合物(甜味)、谷氨酸(鲜味)和脂肪酸,这种营养品尝系统的相似性使其可以用于与饮食味道测试和食欲调节的研究。

新生猪与早产儿在体型、器官发育和许多临床特征方面非常相似,这种比较优势使其成为早产儿胃肠道和肝重要疾病的新的转化和临床相关模型^[65]。2014 年,Odle 等^[66]阐述了仔猪模型的各种常量营养素,包括脂质、碳水化合物、蛋白质、氨基酸和钙磷,证明仔猪是儿科营养和代谢研究的适应性和稳定的模型。猪的研究已经确定了早产、微生物定植和肠内营养在坏死性小肠结肠炎发病机制中的重要作用。Burrin 等^[67]对新生猪的研究表明,无胃肠激素胰高血糖素样肽 2 (GLP-2) 对肠道的营养作用及其在肠道适应过程中的作用,对阐明肠外营养相关肝病也发挥了重要作用。早产猪可成为研究肠道微生物群调节剂、药物和新型诊断工具近红外光谱的宝贵模型,以预防和治疗儿科疾病。

2.6 异种移植研究

全世界有很多人由于疾病等原因等待器官或者细胞移植,目前尚未有足够的供体用于患者治疗,Carrel^[68]提出移植治疗器官衰竭的未来是“异种移植”,将非人类物种的细胞、组织或器官移植到人类中,提供无限的可移植器官作为永久性器官替代物或人源器官的“桥梁”。猪器官异种移植为人体器官移植短缺提供了解决方案。对移植时,应考虑抗体、补体、凝血、炎症和细胞反应,Cooper 等^[69]发现器官来源猪的遗传操作要删除已知碳水化合物特异性抗原的表达并转基因表达人类保护蛋白,例如补体和凝血调节蛋白。

转基因猪的异种移植最大的挑战是超急性排斥反应,为了避免这种情况,采用敲除 α -1,3-半乳糖基转移酶基因和包膜下自体胸腺组织培育。2022 年,Montgomery 等^[70]完成了世界首例猪肾移植手术,将转基因猪的肾移植到两个脑死亡的人类接受者身上,发现异种移植后每小时尿量是天然肾尿量

的 2 倍多,保持活力和功能 54 h,没有超急性排斥反应的迹象。2022 年,Porrett 等^[71]对脑死亡患者进行双侧天然肾切除术,随后从基因工程改造后的猪身上移植了两个肾,实验中没有观察到超急性排斥反应,肾保持活力 74 h。2022 年,Reardon 等^[72]首次将基因修饰猪的心脏移植给晚期心脏病患者,术后没有出现严重的排斥反应,猪心也开始发挥正常功能,但在术后 2 个月去世,这是人类首次成功将转基因猪心脏移植到患者体内。

这些异种移植的尝试为研究提供了诸多有价值的科学数据,是器官移植发展道路上的里程碑,但目前仍面临着“免疫排斥”“跨物种生物安全”“伦理风险”等重大隐患^[73]。

2.7 口腔医学研究

人类等大型哺乳动物具有乳牙和恒牙两副牙列,恒牙发育和乳恒牙替换长达 6 ~ 12 年^[74]。目前应用于口腔医学研究的模式动物多为小鼠等啮齿类动物,由于其为单牙列,无法进行乳恒牙替换的研究。爬行动物虽为多牙列动物,但牙齿的形态结构及功能与人类具有较大差别。

1976 年,Bivin 等^[75]发现小型猪的牙列形态、替换模式与人类更相似,可作为研究乳恒牙发育的模式动物。1995 年,Lang 等^[76]发现小型猪牙周组织体外培养后再植入有再生能力。2006 年,Sonoyama 等^[77]通过小型猪自体根尖牙干细胞(stem cells from the apical papilla, SCAPs)和牙周膜干细胞(periodontal stem cells, PDLSCs)与生物支架复合,实现了生物牙根再生,并用异体牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)实现了冠修复。2014 年,Iwasaki 等^[78]利用牙周部分牙槽骨去除联合丝线结扎的方法,建立了小型猪的牙周炎模型。后来经过不断探索,创建了小型猪牙齿发育研究平台,建立了小型猪牙胚发育不同阶段的 cDNA 文库、基因表达谱、非编码 RNA 表达谱、DNA 甲基化谱及蛋白质调控网络,证明了小型猪是研究牙齿发育和替换的理想模式动物^[79]。在 Li 等^[80]、Xu 等^[81]的研究中,小型猪已成为探讨放射性骨坏死(osteonecrosis, ORN)及双膦酸盐相关性颌骨骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)等颌骨疾病发病机制和诊治方法的重要模式动物。

2.8 胃肠疾病研究

胃肠道与营养物质的供应、消化和吸收方面有

着重要关联,猪的胃肠在结构和营养吸收方面与人类具有相似性,而且对人类的肠道病原体具有易感性,是合适的胃肠疾病模型^[82]。目前已被用来评估肠道微生物组成对饮食引起的肥胖和非酒精性脂肪性肝炎的影响,以及研究营养干预后人类微生物群的变化。

猪可作为许多胃肠道疾病的模型,2005 年, Rosow 等^[83]在猪模型中捕捉肠系膜缺血的最早阶段使用计算机断层扫描进行成像分析,2011 年, Pereira-Fantini 等^[84]使用短肠综合征仔猪模型研究小肠切除术的短期和长期影响。2013 年, Sangild 等^[65]研究早产猪作为小儿坏死性小肠结肠炎的模型,还有艾滋病相关隐孢子虫感染^[85]、应激诱导的肠道功能障碍模型^[86]、囊性纤维化模型^[87]和家族性腺瘤性息肉病模型等^[88]。2021 年,孔令建等^[89]使用离体猪胃建立了适用于内镜黏膜下剥离术操作训练的人工血液灌注离体猪胃模型。2023 年, Papenkort 等^[90]通过计算机建立了猪胃 3D 模型,在未来可用于人类胃功能研究。

2.9 其他疾病模型研究

猪作为模式动物除了在以上疾病中应用外,也在癌症、骨骼、生殖、胎儿发育、肺部疾病、感染性疾病和疫苗设计、大脑和神经性疾病中有所应用。

与小鼠相比,猪具有较长的寿命,可以更准确地研究癌症进展,且猪的平均体型与人类相似(人类, 65 kg; 小型猪, 80 kg; 小鼠, 0.02 kg),作为模式动物更容易进行手术、诊断成像和治疗测试,目前已有乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、骨肉瘤和黑色素瘤等癌症模型^[91]。在肿瘤学方面, Noah 等^[92]用病毒致癌 cDNAs 转化的原代猪细胞的自体移植证明猪的肿瘤发生与人类相似,为肿瘤的治疗提供良好的模型。

猪是临床转化应用的重要模式动物,在口腔生物医学研究中可研究牙周炎治疗、颌骨骨坏死及牙髓牙本质再生等^[79]。此外,基因工程猪模型可推进神经退行性疾病的研究,如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症以及肌萎缩侧索硬化症等^[93]。

猪是人畜共患病的来源,从细菌(沙门氏菌病)到病毒(流感)再到寄生虫(弓形虫病)疾病^[94],感染人类和猪的流感病毒具有相同的亚型(H1N1、H1N2 和 H3N2),对猪的生物医学模型进行优化,可以更好地揭示人类流感病毒的感染机制,探索感染引起炎症反应的治疗方法以及开发流感疫苗。

3 展望

猪作为模式动物代表了基础生物学、农业和兽医科学交叉融合,目前已有多种人类疾病的猪模型,为人类疾病的分析和治疗提供了支持,在疾病机制、药物测试、疫苗设计和异种移植等方面的研究中发挥了重要作用。猪的基因工程的最新进展进一步丰富了可用的猪模型的种类,随着对猪基因组和免疫系统研究的深入,也将提升猪作为模式动物的潜力。

美国国家猪资源研究中心(National Swine Resource and Research Center, NSRRC)是世界上第一个专门从事遗传工程猪制备、模式猪遗传物质保存的官方机构,截至目前,保存了 60 余种基因工程猪品系,是最大的人类疾病模型猪种质资源及信息资源库(<https://nsrrc.missouri.edu/StrainAvail/>)^[95],我国在“十二五”期间优先规划安排模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施建设,其中猪的设施“天蓬工程”已于 2022 年 10 月试运行,这将推动猪作为模式动物的开发与应用,为动物育种、人类医疗、异种器官移植方面提供平台支撑。

与小动物模型相比,猪需要更多的空间、饲料,需要特殊饲养和实验设施,喂养成本高以及检测样本量少等,目前已实验动物化的小型猪品种包括西藏小型猪、版纳微型猪、贵州小型猪、中国农大小型猪、五指山小型猪、广西巴马小型猪和滇南小耳猪等^[96]。如果可以改善猪的营养、物理环境、健康、行为互动和精神状态,会促进猪模型的发展。猪和人类依旧存在许多差异,在临床试验前要确定药物和治疗的安全性,在实验中要小心交叉感染和疾病的传播。此外,目前一些模型未形成稳定表型、未能广泛应用于基础理论研究,还需要进一步完善的技术体系,将发病机制与临床有机结合。

近年来对猪多能干细胞和基因编辑技术的研究为克隆猪的生产提供了技术指导,加快了猪模型在研究遗传背景和测试药物、治疗方法和给药方法方面的研究,但在猪基因编辑、体外胚胎培养和辅助生殖方面还有很多需要改进的地方。随着基础科学和应用技术的持续发展,需要对猪的疾病模型进行有针对性的深入研究,以提供合适的动物模型。

参 考 文 献 (References)

[1] Stricker-Krongrad A, Shoemaker CR, Bouchard GF. The

- miniature swine as a model in experimental and translational medicine [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(4): 612-623.
- [2] Bassols A, Costa C, Eckersall PD, et al. The pig as an animal model for human pathologies: a proteomics perspective [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(9-10): 715-731.
- [3] 丁生财. 猪内源性逆转录病毒异种移植生物安全性的初步研究 [D]. 重庆: 第三军医大学; 2002.
Ding SC. A preliminary study on biologic safety with porcine endogenous retrovirus in xenotransplantation [D]. Chongqing: Third Military Medical University; 2002.
- [4] 杨公社, 张浩卫, 白亮, 等. 猪—研究肥胖和糖尿病的理想模式动物 [J]. *自然科学进展*, 2008, 18(5): 481-487.
Yang GS, Zhang HW, Bai L, et al. Pigs-an ideal model animal for studying obesity and diabetes [J]. *Prog Nat Sci*, 2008, 18(5): 481-487.
- [5] 蔡新宇, 毛晓伟, 赵毅强. 家养动物驯化起源的研究方法与进展 [J]. *生物多样性*, 2022, 30(4): 179-196.
Cai XY, Mao XW, Zhao YQ. Methods and research progress on the origin of animal domestication [J]. *Biodivers Sci*, 2022, 30(4): 179-196.
- [6] 冯书堂. 我国小型猪资源实验化培育及开发利用 [J]. *实验动物科学*, 2007, 24(6): 111-118.
Feng ST. Experimental cultivation, development and utilization of miniature pig resources in China [J]. *Lab Anim Sci*, 2007, 24(6): 111-118.
- [7] McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(1): 162-171.
- [8] 黄涛, 张海涛, 李志雄, 等. 非人灵长类动物在病毒感染模型中的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(2): 248-255.
Huang T, Zhang HT, Li ZX, et al. Research progress in non-human primate virus infection models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(2): 248-255.
- [9] Pabst R. The pig as a model for immunology research [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380(2): 287-304.
- [10] 王芳, 牛冬, 余旭平, 等. 猪生物医学模型研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2009, 30(4): 99-102.
Wang F, Niu D, Yu XP, et al. Progress on swine biomedical model [J]. *Prog Vet Med*, 2009, 30(4): 99-102.
- [11] 周姐. 猪圆环病毒 2 型-猪瘟病毒共感染细胞的蛋白质组研究 [D]. 杭州: 浙江大学; 2016.
Zhou N. Proteome analysis of the coinfection of porcine circovirus type 2 and classical swine fever virus *in vitro* [D]. Hangzhou: Zhejiang University; 2016.
- [12] Lunney JK, van Goor A, Walker KE, et al. Importance of the pig as a human biomedical model [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(621): eabd5758.
- [13] Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al. Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2244.
- [14] Al-Mashhadi RH, Sørensen CB, Kragh PM, et al. Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis in cloned minipigs created by DNA transposition of a human PCSK9 gain-of-function mutant [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(166): 166ra1.
- [15] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [16] Chen F, Wang Y, Yuan Y, et al. Generation of B cell-deficient pigs by highly efficient CRISPR/Cas9-mediated gene targeting [J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(8): 437-444.
- [17] Fang B, Ren X, Wang Y, et al. Apolipoprotein E deficiency accelerates atherosclerosis development in miniature pigs [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(10): dmm036632.
- [18] Xie B, Shi X, Li Y, et al. Deficiency of ASGR1 in pigs recapitulates reduced risk factor for cardiovascular disease in humans [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(11): e1009891.
- [19] Karimi M, Petkova V, Asara JM, et al. Metabolomics and the pig model reveal aberrant cardiac energy metabolism in metabolic syndrome [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3483.
- [20] White FC, Roth DM, Bloor CM. The pig as a model for myocardial ischemia and exercise [J]. *Lab Anim Sci*, 1986, 36(4): 351-356.
- [21] Judge EP, Lynne Hughes JM, Egan JJ, et al. Anatomy and bronchoscopy of the porcine lung. A model for translational respiratory medicine [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51(3): 334-343.
- [22] Gyöngyösi M, Strehblow C, Sperker W, et al. Platelet activation and high tissue factor level predict acute stent thrombosis in pig coronary arteries: prothrombotic response of drug-eluting or bare stent implantation within the first 24 hours [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96(2): 202-209.
- [23] Bertho N, Meurens F. The pig as a medical model for acquired respiratory diseases and dysfunctions: an immunological perspective [J]. *Mol Immunol*, 2021, 135: 254-267.
- [24] Schüttler D, Tomsits P, Bleyer C, et al. A practical guide to setting up pig models for cardiovascular catheterization, electrophysiological assessment and heart disease research [J]. *Lab Anim*, 2022, 51(2): 46-67.
- [25] Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, et al. Animal models of cardiovascular diseases [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 497841.
- [26] Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 1987-1995.
- [27] Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(3): 140-162.
- [28] Piatkowski T, Brandenberger C, Rahmanian P, et al. Localization of exogenous mesenchymal stem cells in a pig model of lung transplantation [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(1): 63-70.

- [29] 周莹, 刘军彤, 杨宇峰, 等. 中西医结合治疗糖尿病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(9): 134-138.
Zhou Y, Liu JT, Yang YF, et al. Research progress on the treatment of diabetes by integrative medicine [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2023, 25(9): 134-138.
- [30] Renner S, Blutke A, Clauss S, et al. Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus [J]. Cell Tissue Res, 2020, 380(2): 341-378.
- [31] Marshall M, Oberhofer H, Staubesand J. Early micro- and macro-angiopathy in the streptozotocin diabetic minipig [J]. Res Exp Med, 1980, 177(2): 145-158.
- [32] Marshall M. Induction of chronic diabetes by streptozotocin in the miniature pig [J]. Res Exp Med, 1979, 175(2): 187-196.
- [33] Ferrer J, Scott WE, Weegman BP, et al. Pig pancreas anatomy: implications for pancreas procurement, preservation, and islet isolation [J]. Transplantation, 2008, 86(11): 1503-1510.
- [34] Boullion RD, Mokelke EA, Wamhoff BR, et al. Porcine model of diabetic dyslipidemia; insulin and feed algorithms for mimicking diabetes mellitus in humans [J]. Comp Med, 2003, 53(1): 42-52.
- [35] 赵玉琼, 陈华. 小型猪糖尿病模型研究进展 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(4): 78-84.
Zhao YQ, Chen H. Swine models of diabetes mellitus [J]. Lab Anim Sci, 2020, 37(4): 78-84.
- [36] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat [J]. Metabolism, 2000, 49(11): 1390-1394.
- [37] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening [J]. Pharmacol Res, 2005, 52(4): 313-320.
- [38] 肖国华, 张素君, 余坚, 等. 高糖高脂联合低剂量 STZ 诱导版纳微型猪 2 型糖尿病动物模型的建立 [J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(4): 351-356.
Xiao GH, Zhang SJ, Yu J, et al. Establishment of model of type 2 diabetes in Chinese Bama miniature pigs induced by high sucrose/high fat diet and STZ [J]. J Med Sci Central South Chin, 2012, 40(4): 351-356.
- [39] 孙若飞, 王昆华, 赵泉, 等. 2 型糖尿病滇南小耳猪动物模型的建立 [J]. 实验动物科学, 2012, 29(5): 37-40.
Sun RF, Wang KH, Zhao Q, et al. Establishment of animal model of type 2 diabetic in diannan small-ear pigs [J]. Lab Anim Sci, 2012, 29(5): 37-40.
- [40] 于健, 叶瑶, 黄漓莉, 等. 高脂高糖饮食联合链脲佐菌素构建巴马小型猪 2 型糖尿病模型稳定性研究 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(21): 2499-2501.
Yu J, Ye Y, Huang LL, et al. The research on stability of type 2 diabetes model in Chinese Bama miniature pigs induced by high fat/high sucrose diet and STZ [J]. Shanxi Med J, 2014, 43(21): 2499-2501.
- [41] 滕东剑, 高碧云, 农晓琳, 等. 广西巴马小型猪 2 型糖尿病模型的建立及其牙龈组织病理学观察 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(10): 1411-1414.
Teng DJ, Gao BY, Nong XL, et al. The establishment of Bama minipig model of type 2 diabetes and the observation of its gingival histopathology [J]. J Guangxi Med Univ, 2017, 34(10): 1411-1414.
- [42] Wu Y, Zhang L, Liang J, et al. Comparative analysis on liver transcriptome profiles of different methods to establish type 2 diabetes mellitus models in Guangxi Bama mini-pig [J]. Gene, 2018, 673: 194-200.
- [43] Vize PD, Michalska AE, Ashman R, et al. Introduction of a porcine growth hormone fusion gene into transgenic pigs promotes growth [J]. J Cell Sci, 1988, 90: 295-300.
- [44] Renner S, Fehlings C, Herbach N, et al. Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic beta-cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function [J]. Diabetes, 2010, 59(5): 1228-1238.
- [45] Renner S, Braun-Reichhart C, Blutke A, et al. Permanent neonatal diabetes in INS(C94Y) transgenic pigs [J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1505-1511.
- [46] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2012, 35(1): S64-S71.
- [47] Eksi YE, Balci MK, Sanlioglu S. Generation of insulin deficient pancreatic beta cells for insulin gene replacement therapy [J]. Hum Gene Therapy, 2018, 29(12): A114-A115.
- [48] McKenney-Drake ML, Rodenbeck SD, Owen MK, et al. Repeat cross-sectional data on the progression of the metabolic syndrome in Ossabaw miniature swine [J]. Data Brief, 2016, 7: 1393-1395.
- [49] Phillips RW, Panepinto LM, Will DH. Genetic selection for diabetogenic traits in Yucatan miniature swine [J]. Diabetes, 1979, 28(12): 1102-1107.
- [50] Hand MS, Surwit RS, Rodin J, et al. Failure of genetically selected miniature swine to model NIDDM [J]. Diabetes, 1987, 36(3): 284-287.
- [51] 盛志康. 猪眼角膜微结构、内皮细胞活性及基因表达研究 [D]. 天津: 天津农学院; 2020.
Sheng ZK. Study eye cornea on the microstructure, endothelial cell activity and gene expression in pigs [D]. Tianjin: Tianjin Agricultural University; 2020.
- [52] Middleton S. Porcine ophthalmology [J]. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2010, 26(3): 557-572.
- [53] Vrolyk V, Desmarais MJ, Lambert D, et al. Neonatal and juvenile ocular development in göttingen minipigs and domestic pigs: a histomorphological and immunohistochemical study [J]. Vet Pathol, 2020, 57(6): 889-914.
- [54] Sugiura T, Kurosaka D, Uezuki Y, et al. Creating cataract in a pig eye [J]. J Cataract Refract Surg, 1999, 25(5): 615-621.
- [55] Ruiz-Ederra J, García M, Hernández M, et al. The pig eye as a novel model of glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2005, 81(5): 561-569.
- [56] Sanchez I, Martin R, Ussa F, et al. The parameters of the porcine eyeball [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011,

- 249(4): 475-482.
- [57] Regal S, O'Connor D, Brige P, et al. Determination of optical parameters of the porcine eye and development of a simulated model [J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(11): e201800398.
- [58] Shrader S, Mowry RN. Histomorphometric evaluation of the Göttingen minipig eye [J]. *Vet Ophthalmol*, 2019, 22(6): 872-878.
- [59] FDA Wound Healing Clinical Focus Group. Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment [J]. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(4): 258-268.
- [60] Barbero AM, Frasch HF. Pig and Guinea pig skin as surrogates for human *in vitro* penetration studies: a quantitative review [J]. *Toxicol Vitro*, 2009, 23(1): 1-13.
- [61] Han L, Jara CP, Wang O, et al. Isolating and cryopreserving pig skin cells for single-cell RNA sequencing study [J]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0263869.
- [62] Hamilton DW, Walker JT, Tinney D, et al. The pig as a model system for investigating the recruitment and contribution of myofibroblasts in skin healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2022, 30(1): 45-63.
- [63] Tapking C, Popp D, Branski L. Pig model to test tissue-engineered skin [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1993: 239-249.
- [64] Roura E, Koopmans SJ, Lallès JP, et al. Critical review evaluating the pig as a model for human nutritional physiology [J]. *Nutr Res Rev*, 2016, 29(1): 60-90.
- [65] Sangild PT, Thymann T, Schmidt M, et al. Invited review: the preterm pig as a model in pediatric gastroenterology [J]. *J Anim Sci*, 2013, 91(10): 4713-4729.
- [66] Odle J, Lin X, Jacobi S, et al. The suckling piglet as an agrimedical model for the study of pediatric nutrition and metabolism [J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2014, 2: 419-444.
- [67] Burrin D, Sangild PT, Stoll B, et al. Translational advances in pediatric nutrition and gastroenterology: new insights from pig models [J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2020, 8: 321-354.
- [68] Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs [J]. *JAMA*, 1983, 250(7): 944-953.
- [69] Cooper DKC, Hara H, Iwase H, et al. Pig kidney xenotransplantation: progress toward clinical trials [J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(1): e14139.
- [70] Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(20): 1889-1898.
- [71] Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(4): 1037-1053.
- [72] Reardon S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 305-306.
- [73] 杨兆华, 王春生. “转基因猪心”可期? 异种心脏移植研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(4): 600-605, 612. Yang ZH, Wang CS. Research progress in cardiac xenotransplantation: can “genetically modified pig heart” be expected? [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2023, 50(4): 600-605, 612.
- [74] 刘怡, 房殿吉, 王松灵. 小型猪在口腔医学研究中的应用 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2007, 42(7): 444-446. Liu Y, Fang DJ, Wang SL. Application of miniature pig in stomatology research [J]. *Chin J Stomatol*, 2007, 42(7): 444-446.
- [75] Bivin WS, McClure RC. Deciduous tooth chronology in the mandible of the domestic pig [J]. *J Dent Res*, 1976, 55(4): 591-597.
- [76] Lang H, Schüler N, Arnhold S, et al. Formation of differentiated tissues *in vivo* by periodontal cell populations cultured *in vitro* [J]. *J Dent Res*, 1995, 74(5): 1219-1225.
- [77] Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine [J]. *PLoS One*, 2006, 1(1): e79.
- [78] Iwasaki K, Komaki M, Yokoyama N, et al. Periodontal regeneration using periodontal ligament stem cell-transferred amnion [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(3-4): 693-704.
- [79] 周建, 杨子, 王松灵. 小型猪模式动物在口腔颌面生物医学研究中的应用 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2(3): 1-5, 36. Zhou J, Yang Z, Wang SL. Application of miniature pig model animal in oral and maxillofacial biomedical research [J]. *Biomed Transform*, 2021, 2(3): 1-5, 36.
- [80] Li Y, Xu J, Mao L, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in Swine [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(14): 2047-2056.
- [81] Xu J, Yan X, Gao R, et al. Effect of irradiation on microvascular endothelial cells of parotid glands in the miniature pig [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 897-903.
- [82] Zhang Q, Widmer G, Tzipori S. A pig model of the human gastrointestinal tract [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(3): 193-200.
- [83] Rosow DE, Sahani D, Strobel O, et al. Imaging of acute mesenteric ischemia using multidetector CT and CT angiography in a porcine model [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(9): 1262-1274.
- [84] Pereira-Fantini PM, Thomas SL, Wilson G, et al. Short- and long-term effects of small bowel resection: a unique histological study in a piglet model of short bowel syndrome [J]. *Histochem Cell Biol*, 2011, 135(2): 195-202.
- [85] Gookin JL, Chiang S, Allen J, et al. NF- κ B-mediated expression of iNOS promotes epithelial defense against infection by *Cryptosporidium parvum* in neonatal piglets [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(1): G164-G174.
- [86] Moeser AJ, Klok CV, Ryan KA, et al. Stress signaling pathways activated by weaning mediate intestinal dysfunction in the pig [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1): G173-G181.
- [87] Welsh MJ, Rogers CS, Stoltz DA, et al. Development of a porcine model of cystic fibrosis [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2009, 120: 149-162.
- [88] Flisikowska T, Merkl C, Landmann M, et al. A porcine model of

- familial adenomatous polyposis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1173–1175.
- [89] 孔令建, 殷积彬, 周洋洋, 等. 适用于内镜黏膜下剥离术操作训练的人工血液灌注离体猪胃模型的制备 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(4): 451–455.
- Kong LJ, Yin JB, Zhou YY, et al. Preparation of isolated pig gastric model with blood circulation for operation training of endoscopic submucosal dissection [J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2021, 56(4): 451–455.
- [90] Papenkort S, Borsdorf M, Bül M, et al. A geometry model of the porcine stomach featuring mucosa and muscle layer thicknesses [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2023, 142: 105801.
- [91] Horák V, Fortýn K, Hruban V, et al. Hereditary melanoblastoma in miniature pigs and its successful therapy by devitalization technique [J]. *Cell Mol Biol*, 1999, 45(7): 1119–1129.
- [92] Noah R, Schook Lawrence B, Schachtschneider Kyle M. Porcine cancer models: potential tools to enhance cancer drug trials [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(8): 893–902.
- [93] Ryan MC, Sherman P, Rowland LM, et al. Miniature pig model of human adolescent brain white matter development [J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 296: 99–108.
- [94] Ludwig B, Wolf E, Schönmann U, et al. Large animal models of diabetes [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2128: 115–134.
- [95] 高菲, 王煜, 杜嘉祥, 等. 遗传修饰猪模型在生物医学及农业领域研究进展及应用 [J]. *遗传*, 2023, 45(1): 6–28.
- Gao F, Wang Y, Du JX, et al. Advances and applications of genetically modified pig models in biomedical and agricultural field [J]. *Hereditas*, 2023, 45(1): 6–28.
- [96] 商海涛, 魏泓. 我国小型猪品系资源状况初浅分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(1): 70–75.
- Shang HT, Wei H. Preliminary analysis of chinese miniature pig strains and resources [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2007, 15(1): 70–75.

[收稿日期] 2023-03-07

构建临床癌症研究相关的人源肿瘤异种移植模型的进展

人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型是从癌症患者手术切除肿瘤组织,随后移植到免疫缺陷小鼠体内,从而更好地保留了肿瘤的异质性。这是一种重要的转化医学研究方法,特别是在推动精准医学方面,这种方法已经崭露头角。本文从时间维度阐述了 PDX 模型在各个阶段的发展。作为 PDX 模型发展的第一阶段,人源肿瘤原位异种移植(patient-derived orthotopic xenograft, PDOX)模型将人源肿瘤组织植入小鼠体内,位置与患者的解剖位置相对应。PDOX 模型具有多个优势,包括高度保真地还原原始肿瘤、增强药物敏感性以及提高移植成功率。然而, PDOX 模型也存在严峻的挑战,它需要先进的手术技术和精密的成像技术,这限制了其应用。随后,人源化小鼠模型以及斑马鱼模型相继被开发应用。人源化小鼠模型具有类似肿瘤和免疫系统相互作用的人类免疫环境,是 PDX 模型研究的热点话题。斑马鱼异种移植模型(zebrafish patient-derived tumor xenograft, zPDX)和患者源性类器官(patient-derived organoids, PDO)模型作为研究癌症和药物开发的新模型, zPDX 模型用于将肿瘤移植到斑马鱼体内,成为新型个性化动物疾病模型,具有缩短患者等待时间的优势。PDO 模型提供了一种新的药物测试方法,该方法可复制体内环境并保存重要的与患者相关的肿瘤信息。本综述突出了 PDX 模型每个新阶段的功能特征,并阐述了这一快速发展领域所面临的挑战以及未来的发展。

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(5): 381–398. <https://doi.org/10.1002/ame2.12349>)。