

张晨阳,胡耀华,张延英,等. 基于小鼠模型的前列腺癌骨转移机制研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(9): 1191-1197.

ZHANG C Y, HU Y H, ZHANG Y Y, et al. Progress in the study of bone metastasis in prostate cancer based on a mouse model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(9): 1191-1197.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.09.010

基于小鼠模型的前列腺癌骨转移机制研究进展

张晨阳^{1,2}, 胡耀华², 张延英¹, 师长宏^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,具有很高的骨转移倾向,约70%的患者死于骨转移。小鼠模型是研究前列腺癌骨转移的重要工具,对于前列腺癌骨转移病理生理学机制的阐释,治疗药物的筛选和评价均具有重要意义。基于此,本文综述了前列腺癌骨转移小鼠模型的研究进展,归纳构建动物模型方法以及评价策略,重点总结通过小鼠模型揭示的前列腺癌骨转移发生发展的机制,以期为前列腺癌的骨转移研究提供重要的实验工具。

【关键词】 前列腺癌;小鼠模型;肿瘤转移;机制研究

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 09-1191-07

Progress in the study of bone metastasis in prostate cancer based on a mouse model

ZHANG Chenyang^{1,2}, HU Yaohua², ZHANG Yanying¹, SHI Changhong^{1,2*}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Prostate cancer is a prevalent malignant tumor in the male genitourinary system, characterized by a high propensity for bone metastasis. It is a leading cause of mortality, with approximately 70% of deaths attributed to this form of metastasis. Mouse models provide a crucial tool in the investigation of prostate cancer bone metastasis, and play a pivotal role in elucidating the underlying pathophysiological mechanisms and in the development and assessment of therapeutic agents. In this review, we summarize research progress in the construction method and evaluation strategies used in establishing prostate cancer bone metastasis mouse models. Notably, this review focuses on the exploration of the mechanisms responsible for prostate cancer bone metastasis, using mouse models, with the aim of offering insights and serving as a valuable reference for prostate cancer bone metastasis.

【Keywords】 prostate cancer; mouse model; tumor metastasis; mechanism studies

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

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球男性中癌症致死的第二大原因,死亡率仅次于肺癌,其发生远处转移的概率高达70%,而骨骼是最常见的转移部位^[1]。前列腺癌骨转移的患者常伴有骨代谢

紊乱、骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等并发症,其生活质量及生存率明显下降^[2]。为了改善骨转移患者预后不佳的状况,迫切需要深入了解前列腺癌的恶性生理学行为及其骨转移发生发展的

【基金项目】 国家自然科学基金 (32070532, 32270566)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (32070532, 32270566).

【作者简介】 张晨阳,女,在读硕士研究生,研究方向:前列腺癌骨转移动物模型的制备与应用。Email:3169976774@qq.com

【通信作者】 师长宏,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:疾病动物模型的制备与评价。Email:changhong@fmmu.edu.cn

机制。建立临床前小鼠模型,是认识前列腺癌骨转移病因、机制及筛选药物的重要手段。本文对现有的前列腺癌骨转移小鼠模型进行系统总结,分析模型的优缺点,重点介绍小鼠模型在骨转移分子机制研究方面的应用进展,以期建立更加贴近临床实际的骨转移模型,为转移性前列腺癌研究提供更有效的实验工具。

1 前列腺癌骨转移的基本特征

前列腺癌骨转移是一个复杂且多阶段的过程,涉及肿瘤细胞和目标肿瘤微环境的相互作用^[3]。这一过程开始于原发肿瘤细胞对周围组织的侵袭,并进一步进入血液或淋巴系统^[4]。这些进入循环系统的肿瘤细胞随后可能在骨骼中定居,增殖或进入休眠状态,最终形成可见的转移性肿瘤^[5]。

肿瘤细胞在骨微环境中通过一系列复杂的机制引发恶性循环,导致骨重塑异常和肿瘤转移^[6]。这些机制包括肿瘤细胞分泌的可溶性因子,如核因子受体激活因子- κ B 配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)、甲状旁腺素相关肽 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等^[7-9],这些因子既可直接促进破骨细胞的分化和活性,也可激活成骨细胞,释放白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 RANKL 等因子,间接增强破骨细胞的骨吸收能力。此外,骨的脱矿作用释放的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 和钙离子等同样为肿瘤细胞的生长提供了支持^[7-9]。

此外,免疫系统在调节肿瘤进展中可能发挥作用,如 Th17 细胞释放的 RANKL 和 TNF 促进骨吸收,以及转移性前列腺癌患者血液中的抗肿瘤自然杀伤细胞受到抑制^[10]。免疫系统在转移中的确切作用尚未明确且缺乏相应的动物模型。因此需要有效的临床前模型来阐明潜在机制,并识别新的治疗靶点。

2 前列腺癌骨转移模型的建立

在前列腺癌骨转移模型的构建过程中,细胞系的种类和注射方式至关重要,是影响模型成功的重要因素^[11]。深入理解这些因素的利与弊对于揭示前列腺癌转移发生的机制、开发新的治疗策略以及药物评估具有重要的意义。

目前,前列腺癌骨转移小鼠模型的制作方法大体分为 3 类:左心室注射、胫骨注射和尾静脉注射。不同的注射方式具有不同器官的转移倾向,因此在选择器官荷瘤时,应尽可能准确地模拟转移过程。

2.1 左心室注射

左心室注射,即将具有高转移潜能的肿瘤细胞系注射至胸骨左侧第二、三肋间处。当观察到鲜红血液喷射涌出进入针管,并且回血液面随着小鼠心率搏动上下起伏时,即可定义为左心室注射成功。其是一种常用的技术手段,能模拟肿瘤细胞经血道转移后在骨和骨髓中锚定、增殖并导致骨质重构的过程。TANAKA 等^[12]将前列腺癌细胞通过左心室注射无胸腺裸鼠体内,利用了先进的生物发光成像 (bioluminescence imaging, BLI) 技术来监测肿瘤细胞的播散和进展,注射后通过 BLI 确认了心内接种模型构建成功,并观察到荧光素酶标记的细胞已分散到全身,基于该模型,重点探讨 Axl 通路在前列腺癌骨转移及其相关骨骼重塑中的潜在作用。此外,超声引导下的左心室内注射人肺癌细胞也能有效提高建模成功率,较真实地模拟临床肺癌患者骨转移的生物学特性^[13]。这表明,无论是前列腺癌还是肺癌,左心室注射技术都是建立骨转移模型的有效方法。该方法建立的骨转移模型在转移部位、生长状况、病理形态和影像学表现上与临床相似。基于该方法建立的模型,研究人员能够进行疾病机制研究、药物筛选评估、发现生物标志物、开发治疗策略等多种生物学和药理学研究。但此方法操作难度大,构建周期长,小鼠死亡风险高。

2.2 胫骨注射

胫骨注射直接将前列腺癌细胞悬液从胫骨头关节窝注射入骨髓腔。与左心室注射相比,该方法操作简单,构建周期短,能够很好地模拟癌症晚期的骨转移状态,但无法模拟肿瘤血运转移的过程,适用于研究肿瘤细胞与骨微环境之间的相互作用以及肿瘤细胞的骨转移潜能。LEE 等^[14]成功构建前列腺癌胫骨原位移植瘤模型,发现血管生成剂 rhLk8 能够有效抑制前列腺癌细胞在裸鼠体内的生长和转移。此外,其他研究也表明,不同部位的骨转移模型可以通过类似的方法构建,例如股骨和腰椎内注射,这些方法同样可以成功诱导肿瘤的形成和转移^[15]。这些模型能够较好的模拟前列腺癌在骨骼微环境中的生长与转归情况,为研究前列腺癌的骨转移提供了适宜的平台。然而,这种方法存在

一定的局限性,例如无法完全模拟肿瘤的全身性、多发性、成骨性等特点。

2.3 尾静脉注射

尾静脉注射,主要是肿瘤细胞经尾静脉注射后通过肺部的毛细血管网进入动脉血液循环系统,多形成肺转移,后期可能会造成远端器官的转移。该方法操作简单,但其得到的模型与人类前列腺癌的实际转移路径不完全一致,因为人类前列腺癌更倾向于骨转移。真核翻译起始因子 5A2 (eukaryotic translation initiation factor 5A2, eIF5A2) 是一种诱导 PCa 细胞中上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的延伸因子。ZHENG 等^[16]通过尾静脉注射成功构建前列腺癌肺转移模型,结果发现 eIF5A2 能够显著促进前列腺癌细胞体内转移。尽管尾静脉注射方式构建的前列腺癌肺转移模型在研究前列腺癌转移机制方面具有一定的价值,但由于人类前列腺癌更倾向于发生骨转移。未来的研究需要进一步探索前列腺癌细胞转移的具体机制,特别是骨转移的分子机制,以便为前列腺癌的诊断和治疗提供更多的信息和策略。

总之,以上 3 种方法建立的动物模型各有其独特的应用价值,需根据不同实验目的,选择合适的造模方法,为研究前列腺癌骨转移的机制提供有效的实验平台。

3 基于骨转移小鼠模型研究前列腺癌骨转移机制

前列腺癌骨转移是前列腺癌晚期常见的并发症,在前列腺癌骨转移过程中,恶性前列腺癌细胞扮演着关键角色^[17]。其通过改变自身表型,如减少与周围细胞的粘附力,提高细胞迁移性和侵袭力,从而推动骨转移的发生^[18]。同时,骨骼微环境释放的趋化因子可吸引前列腺癌细胞向骨组织转移,而癌细胞通过分泌特定的细胞因子来进一步调节其定植环境,使之更利于自身的存活与增殖^[19]。这种细胞与微环境之间的相互作用,进一步导致了骨骼结构与功能的转变。此外,促进前列腺癌恶性进展的细胞分子在骨转移中也发挥了重要作用。

3.1 RANKL 在前列腺癌骨转移中的作用

前列腺癌细胞通过血液循环进入骨髓,随后肿瘤细胞释放的因子促进成骨细胞高表达 RANKL^[20]。RANKL 与破骨细胞表面的核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK)

结合激活破骨细胞,导致骨基质的降解和溶骨性改变^[21]。破骨细胞表达的 RANKL 与 RANK 结合来调节骨重塑,促进破骨细胞的活化和未成熟破骨细胞分化^[22]。

在一项研究中,将前列腺癌细胞 PC-3 注射到雄性 CB17 重度联合免疫缺陷 (severe combined immune-deficiency, SCID) 小鼠的胫骨内。研究发现,由于 PC-3 在骨骼内增殖,宿主基质中的 RANKL 在全身和局部均被诱导表达,并以 RANKL 依赖性方式促进癌细胞侵袭^[23]。局部分化的 RANKL 以转移性组织特异性方式在细胞迁移中发挥关键作用。这些发现揭示了 RANKL/RANK 在骨相关肿瘤中的直接作用,并证明了其作为新的治疗方式靶点的潜力。

3.2 EMT 在前列腺癌骨转移中的作用

EMT 是肿瘤转移的先决条件,在多种因素和转录因子的诱导下,肿瘤细胞获得间充质表型,这不仅降低了上皮细胞间的粘附力,也增强了它们对基底膜的侵袭能力,进而促进了肿瘤的播散和转移^[24]。与 EMT 相关的蛋白,例如 PTHrP、蜗牛蛋白 (snail)、波形蛋白 (vimentin)、E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 等具有多种生理功能,主要通过促进骨吸来推动癌症的进展,尤其是在骨骼浸润方面。ONGKEKO 等^[25]在 DU145 细胞中过表达 PTHrP 的 1-141 或 1-173 亚型时,Snail 和 vimentin 表达上调, E-cadherin 下调。将这些过表达 PTHrP 的 DU145 细胞注射到裸鼠的胫骨中,会引起严重的骨破坏,而亲本 DU145 细胞几乎不会造成骨骼破坏。这些研究表明 PTHrP 可能通过 EMT 促进前列腺癌的骨转移。PUTZKE 等^[26]基于 E-cadherin 的表达从 DU145 细胞系中衍生出 3 种稳定的等基因细胞系 S-DU145 (间充质亚系)、R-DU145 (上皮亚系)、T-DU145,并将它们注射到 SCID 小鼠胫骨中,结果显示,上皮亚系的细胞生长最活跃,而间充质亚系则不生长。

这些结果表明 EMT 在前列腺癌骨转移中起着至关重要的作用,其与肿瘤的侵袭性和转移性密切相关,了解 EMT 在前列腺癌骨转移中的作用对于开发新的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。

3.3 翼状蛋白 (wingless and Int-1, Wnt) 在前列腺癌骨转移中的作用

Wnt 是一类含有丰富半胱氨酸的糖蛋白,其活性常常受到内源性拮抗蛋白 (dickkopf-1, DKK-1) 的

调节。Wnts 蛋白在胚胎期骨骼的形成中发挥关键作用^[27]。此外, Wnts 已被证明具有自分泌肿瘤促进功能, 包括增强细胞增殖和抑制细胞凋亡^[28]。

DKK-1 是典型 Wnts 的特异性抑制剂, HALL 等^[29]通过使用空载体或含有 DKK-1 基因的载体, 成功的在 C4-2B 细胞中稳定转染并阻断 Wnt 信号活性。然后, 这些细胞被注射到雄性 CB17 严重联合免疫缺陷小鼠的胫骨中, 以评估前列腺癌衍生的 DKK-1 表达对骨转移过程的影响。研究发现 Wnt 有助于前列腺癌诱导成骨细胞活性的机制, 同时表明 DKK-1 和 Wnt 表达之间的平衡在前列腺癌骨转移病变发展中的意义, 决定了特定时间点上哪种类型的骨病变占主导地位。

受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, ROR2) 是一种非经典的 Wnt 受体, 在骨骼形态发生、成骨细胞分化和骨形成中起关键作用^[30]。TSENG 等^[31]将 PC-3 细胞直接注射到裸鼠的前列腺中。研究发现, ROR2 通过调节 PIAS3-PI3K-AKT2 信号轴有效抑制了前列腺癌的转移。这些发现为深入理解 Wnt 在前列腺癌骨转移中的作用机制提供了新的视角。

3.4 肿瘤细胞、成骨细胞、破骨细胞之间的相互作用

肿瘤和骨骼之间存在着一种恶性循环的相互作用。肿瘤细胞分泌的因子能够激活骨细胞, 而骨细胞则释放生长因子和细胞因子反过来作用于肿瘤细胞。它们依赖于这种粘性循环, 即癌细胞-微环境的相互作用, 从而在骨骼中形成明显的转移灶。

JIN 等^[32]将核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活的 LNCaP-EE 细胞通过胫骨内注射移植到雄性无胸腺裸鼠 (BALB/c 菌株) 骨骼中。与此同时, 使用空载体 (LNCaP-EV) 感染的 LNCaP 细胞作为对照组。结果发现, NF- κ B 激活的 PCa 细胞能够促进破骨细胞的分化, 进而为肿瘤细胞在骨转移性 PCa 中的生存、增殖和病理性骨重塑提供适宜的微环境。

MORRISSEY 等^[33]将 PC-3 细胞注射到 SCID 小鼠的胫骨中, 导致溶骨性病变, 研究团队探究了肿瘤细胞本身是否也表达这些破骨细胞分化的细胞因子。结果显示, 肿瘤细胞表达的 IL-6 能够促进前列腺癌骨转移瘤的破骨细胞反应。此外, 破骨细胞因子的局部表达以及成骨细胞与破骨细胞前体细胞之间的受体相互作用, 在前列腺癌肿瘤中破骨细

胞的形成过程中起着至关重要的作用。

3.5 骨环境分泌的细胞因子在前列腺癌骨转移中的作用

在骨骼微环境中, 骨基质和骨髓细胞可分泌大量细胞因子, 这些因子为前列腺癌细胞的生长提供导向。这些因子不仅能够介导细胞间的相互作用, 还能调节肿瘤的增殖、侵袭、转移、激活血管生成等多种生理功能。

TGF- β 和骨形态发生蛋白质 (bone morphogenetic protein, BMP) 通路可调节破坏性溶解性骨病变的骨生长和吸收^[34]。STRAIGN 等^[35]研究表明, 具有溶解性或母细胞性病变的人类前列腺癌骨转移的临床样本中显示了不同的 BMP 与 TGF- β 信号转导, 表明 BMPs 对骨稳态表现出明显的影响, 通过胫骨内注射 MYC-CaP 小鼠前列腺细胞系到 FVBN 同基因小鼠中, 继续在已建立的骨转移损伤模型中测试 BMP 抑制。BMP 受体小分子拮抗剂 DMH1 治疗的小鼠在不影响肿瘤生长的情况下, 小梁骨适度减少, 循环中的淋巴细胞减少, 证明了对骨转移性前列腺癌中 BMP 抑制的特殊反应。

IGF 是骨骼中最丰富的生长因子, 是正常骨骼发育和功能所必需的。IGF 通过激活胰岛素生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 和变异胰岛素受体促进癌症进展、侵袭性和耐药性, IGF 与骨生物学特别相关, 有助于骨转移瘤的归巢、休眠、定植和扩增。KM1468 是一种抗 IGF-1/2 抗体, 可抑制前列腺癌细胞向植入的成人骨骼转移发展和进展^[36]。GOYA 等^[37]将人前列腺癌细胞 (MDA PCa 2b) 注射到人类成人骨骼中, 植入非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷小鼠体内, KM1468 在注射前列腺癌细胞前或注射后 4 周给予, 结果发现 KM1468 显著抑制新发骨肿瘤的发展和已建立的肿瘤病灶的进展, 这表明骨转移可能反映了 IGF 依赖性。因此, IGF 轴的治疗靶向可能为治疗骨转移提供一种有效的方法。

基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 是一种由骨髓基质细胞分泌的趋化因子, 在前列腺癌的转移组织中高表达^[38]。SUN 等^[39]将转移性前列腺癌 PC-3 细胞注射到无胸腺雄性小鼠的左心室中构建骨转移模型。观察到 SDF-1 受体 CXCR4 的抗体阻断了 PC-3 诱导的转移, 以及先前观察到的 SDF-1 抗体在体外减少了 PC3 增殖。表明阻断 CXCR4 可抑制对骨骼中前列腺癌的生长。

因此,将 PC-3 细胞通过胫内注射到裸鼠体内,阻断 SDF-1 受体 CXCR4 可抑制 PC-3 衍生肿瘤的发展。此外,研究表明,骨转移瘤的发展依赖于 SDF-1 的生长。

4 总结与展望

前列腺癌的进展是一个复杂过程,受多种因素影响。建立一个能够准确反映人体前列腺癌发展、转移过程的临床前小鼠模型,对于深入理解其发生机制、转移机制、预防、诊断、药物开发和治疗具有重要意义。根据研究目标,选择合适的小鼠模型至关重要。然而,现有的前列腺癌骨转移小鼠模型尚存在不足,可以通过以下策略来提升模型的有效性。

4.1 创制新的模型展现肿瘤的异质性

异质性是肿瘤细胞的基本特征,通过改进模型来更好地模拟肿瘤内部不同细胞群体之间的相互作用,从而可以更准确的揭示骨转移的机制。比如,开发人源性肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft model, PDX),该模型能够更好地保留原始肿瘤的特征,提供更接近临床情况的模型^[40]。在模型中考虑骨微环境因素,如成骨细胞、破骨细胞、骨髓基质细胞和细胞外基质等,因为它们与肿瘤细胞的相互作用对骨转移有重要影响。还有,采用肿瘤类器官(patient-derived organoids, PDO)也能够模拟原始肿瘤的微观结构和细胞异质性,可以用于研究肿瘤微环境中的细胞间相互作用。另外,由于不同肿瘤细胞系具有各自不同的特征,可以综合使用多个肿瘤细胞系,更好地模拟肿瘤内部的异质性。通过上述策略,研究人员可以更准确地模拟肿瘤的异质性,从而更好地理解前列腺癌骨转移的生物学特性,发展个性化治疗方法,并提高药物开发的成功率。

4.2 综合使用不同类型的模型模拟前列腺癌骨转移的复杂性

由于前列腺癌骨转移发生的复杂性,单一模型无法有效阐释其发生进展的机制,需要多种模型的综合应用。如体外细胞模型、3D 培养模型和共培养模型、体内肿瘤细胞移植模型和 PDX 模型的综合使用,可以更全面地模拟前列腺癌骨转移的复杂性。通过上述体外模型和动物模型的联合使用,可以有效展示肿瘤细胞与骨微环境之间的相互作用、骨重塑过程中的异常信号通路以及肿瘤细胞对药物的耐药性等,从而有助于从分子层面更好地理解肿瘤

转移的机制。

4.3 结合分子影像技术有效评估骨转移的发生

新型的分子影像技术,如活体成像, Micro-CT 和多模态核素成像均可有效评估前列腺癌骨转移的发生发展。这些技术能够非侵入性地观察肿瘤细胞在体内的动态变化,包括肿瘤的大小、位置以及是否有新的转移灶形成,能够帮助研究者及时调整干预方案。如¹⁸F-NaF PET-CT,可实时监测肿瘤的生长和转移,在骨转移的检测中表现出较高的敏感性,从而更精确地评估治疗效果^[41]。

理想的前列腺癌骨转移模型需要更加准确地模拟临床前列腺癌骨转移的过程,可以为疾病的理解和治疗提供新的视角和方法。相信随着模型创制技术的不断完善和应用,未来的小鼠模型会与人体的相似度越来越高,可以更加准确地阐释前列腺癌骨转移发生的机制,从而可能开发出更加有效的治疗策略,改善前列腺癌患者的生存率和生活质量。

参 考 文 献(References)

- [1] SIEGEL R, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74: 12-49.
- [2] TAKEI D, TAGAMI K. Management of cancer pain due to bone metastasis [J]. J Bone Miner Metab, 2023, 41(3): 327-336.
- [3] ARAKIL N, AKHUND S A, ELAASSER B, et al. Intersecting paths: unraveling the complex journey of cancer to bone metastasis [J]. Biomedicines, 2024, 12(5): 1075.
- [4] SULEKHA SURESH D, GURUVAYOORAPPAN C. Molecular principles of tissue invasion and metastasis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(5): C971-C991.
- [5] BLASCO M T, ESPUNY I, GOMIS R R. Ecology and evolution of dormant metastasis [J]. Trends Cancer, 2022, 8(7): 570-582.
- [6] SATCHER R L, ZHANG X H. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(2): 85-101.
- [7] SONG X, WEI C, LI X. The signaling pathways associated with breast cancer bone metastasis [J]. Front Oncol, 2022, 12: 855609.
- [8] TUFAIL M, WU C. RANK pathway in cancer: underlying resistance and therapeutic approaches [J]. J Chemother, 2023, 35(5): 369-382.
- [9] SHARMA A, SHARMA L, GOYAL R. Molecular signaling pathways and essential metabolic elements in bone remodeling: an implication of therapeutic targets for bone diseases [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(1): 77-104.
- [10] LI B, WANG P, JIAO J, et al. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 824117.
- [11] SINGH A S, FIGG W D. *In vivo* models of prostate cancer

- metastasis to bone [J]. 2005, 174(3): 820–826.
- [12] TANAKA M, DYKES S S, SIEMANN D W. Inhibition of the Axl pathway impairs breast and prostate cancer metastasis to the bones and bone remodeling [J]. Clin Exp Metastasis, 2021, 38(3): 321–335.
- [13] 柴文君, 孙磊, 刘晓丽, 等. 超声引导下左心室内注射人肺癌细胞建立骨转移小鼠模型 [J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(3): 183–189.
- CHAI W J, SUN L, LIU X L, et al. Establishment of bone metastasis mouse models through injecting human lung cancer cells into left ventricle under ultrasound guidance [J]. Lab Anim Comp Med, 2020, 40(3): 183–189.
- [14] LEE H J, YU H K, PAPAPOULOS J N, et al. Targeted antivascular therapy with the apolipoprotein (a) Kringle V, rhLK8, inhibits the growth and metastasis of human prostate cancer in an orthotopic nude mouse model [J]. Neoplasia, 2012, 14(4): 335–343.
- [15] 毕永祥, 肖民辉, 张宁南, 等. 小鼠不同部位体内前列腺癌骨转移模型的建立及方法改进 [J]. 北京大学学报(医学版), 2017, 49(4): 590–596.
- BI Y X, XIAO M H, ZHANG N N, et al. Construction and improvement of animal models with different positional osseous metastasis of prostate cancer *in vivo* [J]. J Peking Univ Health Sci, 2017, 49(4): 590–596.
- [16] ZHENG Y, LI P, HUANG H, et al. Androgen receptor regulates eIF5A2 expression and promotes prostate cancer metastasis via EMT [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 373–341.
- [17] WELLS K V, KRACKELER M L, JATHAL M K, et al. Prostate cancer and bone: clinical presentation and molecular mechanisms [J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30(9): 34–57.
- [18] LEBER M F, EFFERTH T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis [J]. Int J Oncol, 2009, 34(4): 881–895.
- [19] KATT M E, WONG A D, SEARSON P C. Dissemination from a solid tumor: examining the multiple parallel pathways [J]. Trends Cancer, 2018, 4(1): 20–37.
- [20] OKAMOTO K. Role of RANKL in cancer development and metastasis [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 71–81.
- [21] BERISH R B, ALI A N, TELMER P G, et al. Translational models of prostate cancer bone metastasis [J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(7): 403–421.
- [22] DE LEON-OLIVA D, BARRENA-BLÁZQUEZ S, JIMÉNEZ-ÁLVAREZ L, et al. The RANK-RANKL-OPG system: a multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer [J]. Medicina, 2023, 59(10): 1752.
- [23] ARMSTRONG A P, MILLER R E, JONES J C, et al. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes [J]. 2008, 68(1): 92–104.
- [24] HUANG Y, HONG W, WEI X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129–137.
- [25] ONGKEKO W M, BURTON D, KIANG A, et al. Parathyroid hormone related-protein promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85803.
- [26] PUTZKE A P, VENTURA A P, BAILEY A M, et al. Metastatic progression of prostate cancer and e-cadherin regulation by zeb1 and SRC family kinases [J]. 2011, 179(1): 400–410.
- [27] NIEHRS C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators [J]. Oncogene, 2006, 25(57): 7469–7481.
- [28] WERNER J, BOONEKAMP K E, ZHAN T, et al. The roles of secreted wnt ligands in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5349–5387.
- [29] HALL C L, BAFICO A, DAI J, et al. Prostate cancer cells promote osteoblastic bone metastases through Wnts [J]. Cancer Res, 2005, 65(17): 7554–7560.
- [30] AN F, SONG J, CHANG W, et al. Research progress on the mechanism of the SFRP-mediated Wnt signalling pathway involved in bone metabolism in osteoporosis [J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(5): 975–990.
- [31] TSENG J C, HUANG S H, LIN C Y, et al. ROR2 suppresses metastasis of prostate cancer via regulation of miR-199a-5p-PIAS3-AKT2 signaling axis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 376.
- [32] JIN R, STERLING J A, EDWARDS J R, et al. Activation of NF-kappa B signaling promotes growth of prostate cancer cells in bone [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60983.
- [33] MORRISSEY C, LAI J S, BROWN L G, et al. The expression of osteoclastogenesis-associated factors and osteoblast response to osteolytic prostate cancer cells [J]. 2010, 70(4): 412–424.
- [34] JANN J, GASCON S, ROUX S, et al. Influence of the TGF- β superfamily on osteoclasts/osteoblasts balance in physiological and pathological bone conditions [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7597.
- [35] STRAIGN D M, IHLE C L, PROVERA M D, et al. Targeting the BMP pathway in prostate cancer induced bone disease [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 769316.
- [36] RIEUNIER G, WU X, MACAULAY V M, et al. Bad to the bone: the role of the insulin-like growth factor axis in osseous metastasis [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(12): 3479–3485.
- [37] GOYA M, MIYAMOTO S, NAGAI, et al. Growth inhibition of human prostate cancer cells in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice by a ligand-specific antibody to human insulin-like growth factors [J]. Cancer Res, 2004, 64(17): 6252–6258.
- [38] LUO F, SU Y, ZHANG Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the progression of prostate cancer through the SDF-1/CXCR4 axis *in vivo* and *in vitro* [J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 892–901.
- [39] SUN Y X, SCHNEIDER A, JUNG Y, et al. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites *in vivo*

[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(2): 318-329.

[40] 师长宏. 前列腺癌异质性转化 PDX 模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 242-247.

SHI C H. Research progress in patient-derived tumor xenograft models of heterogeneous transformation of prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 242-247.

[41] ZHANG-YIN J, PANAGIOTIDIS E. Role of 18F-NaF PET/CT in bone metastases [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 67(4): 249-258.

[收稿日期] 2024-06-18

《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。

