

李璘, 邱蓉丽, 魏凯峰, 等. 斑马鱼在抗肿瘤药物和临床研究中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(4): 561–566.

LI L, QIU R L, WEI K F, et al. Zebrafish applications in anti-tumor drug research and clinical studies [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 561–566.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.04.010

斑马鱼在抗肿瘤药物和临床研究中的应用

李璘¹, 邱蓉丽², 魏凯峰¹, 程海波³, 孙东东^{3*}

(1. 南京中医药大学中医学院, 南京 210023; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210023;
3. 南京中医药大学江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京 210023)

【摘要】 斑马鱼作为独具特点的新兴实验动物, 广泛应用于人类多种疾病的研究。斑马鱼具有发育迅速、基因组与哺乳类动物高度同源、基因编辑操作简便和成本低廉等优势, 目前已成为肿瘤研究不可或缺的模式动物之一。本文对斑马鱼抗肿瘤药物和临床治疗肿瘤研究的应用特点进行概述, 以期对斑马鱼在抗肿瘤药物筛选、药物效应、毒副作用、作用机制及临床研究等方面的进一步应用提供有益参考。

【关键词】 斑马鱼; 抗肿瘤; 药物; 筛选; 耐药性; 临床治疗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 04-0561-06

Zebrafish applications in anti-tumor drug research and clinical studies

LI Lin¹, QIU Rongli², WEI Kaifeng¹, CHENG Haibo³, SUN Dongdong^{3*}

(1. School of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Collaborative Innovation Center of Jiangsu Province Chinese Medicine in Cancer Prevention and Treatment, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Corresponding author: SUN Dongdong. E-mail: sundd@njucm.edu.cn

【Abstract】 Zebrafish is a relatively new experimental animal model with unique characteristics that enable its wide use in research on many human diseases. The exploration of anti-tumor drugs and other clinical treatments remain the focus of current research on cancer. Zebrafish characteristics, including rapid development, ease of observation, high genetic homology, and low-cost gene editing, make them highly useful for tumor research. By covering the applications of zebrafish in anti-tumor drug research and clinical studies, this review aims to provide valuable insights for the further utilization of zebrafish in cancer drug screening, assessment of drug activity and toxicity, and clinical research.

【Keywords】 zebrafish; anti-tumor; drug; screening; drug resistance; clinic therapy

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

斑马鱼肿瘤与人类肿瘤的发生高度保守, 许多斑马鱼肿瘤研究结果常常可以外推人类, 因此 斑马鱼在肿瘤相关研究中应用广泛, 其独有的特性引起了学者的注意。尽管斑马鱼作为研究人

【基金项目】 国家自然科学基金(82361168663), 江苏省中医药科技发展计划重点项目(ZD202201)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82361168663), Key Project of Jiangsu Provincial Development Plan for Traditional Chinese Medicine Science and Technology (ZD202201).

【作者简介】 李璘, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 抗肿瘤中药分子机制。Email: lilinabc@njucm.edu.cn

【通信作者】 孙东东, 男, 博士, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤发病与药物干预机制。Email: sundd@njucm.edu.cn

类肿瘤的一种良好工具,但存在局限性。伴随生物分子发光、转基因和 CRISPR 等技术发展,以及斑马鱼基因操作的便捷性,扩大了斑马鱼在肿瘤研究中的应用。本综述探讨斑马鱼作为肿瘤研究对象的适用性,总结斑马鱼在抗肿瘤药物研发和临床研究中的应用前景。

1 斑马鱼用于研究抗肿瘤药物的优势

1.1 与人类肿瘤高度相似性

斑马鱼与人类有相似的组织发育特点、屏障和组织特异性转运系统,是介于细胞与动物之间的非哺乳脊椎动物,会发生人类类似的肿瘤。尽管与人类生活环境不同,但斑马鱼肿瘤的细胞生长、基因转录及表达与人类依然保持高度保守状态。斑马鱼 *rag2* 启动子控制斑马鱼 *kr⁺* 基因形成横纹肌肉瘤,*myc* 基因产生急性 T 细胞白血病,诱导 *krasg12v* 基因形成原位胰腺癌,均发生与人类肿瘤相似的分子结构和表型等生物学改变^[1-2]。斑马鱼原位或异位植入高转移性肿瘤呈现与人类相似的侵袭和转移。高转移乳腺癌细胞植入斑马鱼尾部造血组织发生骨转移,或尾部造血组织出现微转移;同样原位高转移性肿瘤,如视网膜母细胞瘤或小儿脑瘤分别接种于斑马鱼眼部或脑腔形成原位瘤^[3]。斑马鱼肠道组织杯状细胞和肠分泌细胞分泌粘蛋白,类似人类的 M 细胞参与斑马鱼肠道抗原递呈,和哺乳类动物一样不断更新,同样发生肠腺癌和肝癌。因此,斑马鱼成为研究人类肿瘤的重要工具,适合研究肿瘤发生发展过程及与天然免疫和获得性免疫间的作用。

1.2 体现药物作用的综合效应

斑马鱼疾病相关蛋白及疾病过程与人类高度相似,意味着对斑马鱼起作用的药物与人有类似的作用靶点^[4]。用斑马鱼研究抗肿瘤药物时,可以获得药物对肿瘤的直接作用,还可以观察药物影响微环境对肿瘤的间接作用,如观测斑马鱼肿瘤区及其周围中性粒细胞及巨噬细胞,判定肿瘤细胞与免疫系统及药物的作用^[5]。用启动子 *her4.1* 使转基因斑马鱼 *tp53^{-/-}* 的神经祖细胞和放射状胶质细胞过表达 *egfr^{full}* 和 *pi13kca^{H1047R}*,发现

胶质母细胞瘤早期阶段的炎性细胞(小胶质细胞或巨噬细胞)呈现抑制肿瘤生长的作用,肿瘤后期炎症转录因子 *irf7* 或 *irf8* 抑制细胞的吞噬功能而促进肿瘤细胞的增殖,呈现出肿瘤与免疫细胞相互作用的变化过程^[6]。药物研究早期阶段,斑马鱼不仅提供药物的基本效应,还提供相关代谢及毒副作用等信息。对于新化合物,斑马鱼肿瘤模型可以在不了解药物作用机制的条件下发现或筛选药物的抗肿瘤作用。抗肿瘤前体药物本身活性较弱,在斑马鱼体内经酶或非酶转化释放活性物质而发挥药效,或代谢产物存在活性,只有整体动物模型才能发现药物特殊作用靶点或相关作用。同时可以进行构效关系研究,甚至改变药物靶向分布,优化药物效价。

斑马鱼模型可以同时提供药物作用的综合信息,斑马鱼作为系统性生物体,与分子生物学或细胞生物学等研究方法比较,体现肿瘤细胞与非肿瘤细胞间、肿瘤细胞与基质间及肿瘤细胞与机体组织器官间的相互作用;与啮齿类动物的研究方法比较,斑马鱼实验时间及成本消耗小,转化效率高,尤其适用于珍贵的小量药物。

1.3 斑马鱼发育迅速,可以提高研究效率

斑马鱼一次性产生大量后代且受光照调节,受精 8 h 内胚层细胞极化,肠道发育,22 h 背主动脉和后主静脉形成,约 30 h 形成小动脉。受精 48 h 斑马鱼产生红细胞、血小板及淋巴细胞,54 h 淋巴细胞到达胸腺开始发育,5 d 完成发育^[7]。斑马鱼造血干细胞受精 36 h 出现,小鼠是 10.5 d,人类需要 28 d。斑马鱼生长迅速,生命周期较短,尤其适用于肿瘤发生过程的研究。早期斑马鱼机体透明,通过报告基因实时观察肿瘤细胞生长,转移等过程。斑马鱼移植肿瘤技术非常成熟,包括前列腺癌、乳腺癌、肠癌,黑色素瘤、肉瘤及白血病,操作简单,每天可以注射几百条,仅用 16 周便筛选 16 320 种化合物^[8]。斑马鱼是体外受精,适合肿瘤相关基因的实验性研究,具有非常好的操作性,现已有终身保持透明的转基因成年斑马鱼,用立体显微镜或共聚焦显微镜定位研究肿瘤细胞。斑马鱼是理想的高通量筛选抗肿瘤药物的模式动物,饲养维护及管理成本不高,可以大批量实验。

2 斑马鱼在抗肿瘤药物临床前研究中的应用

2.1 抗肿瘤药物筛选

候选药确定是抗肿瘤药物研究的关键步骤,斑马鱼常用于 T 急性淋巴细胞白血病 (T cell acute lymphoblastic leukaemia, T-ALL) 药物筛选,荧光标记 T 淋巴细胞 *myc*⁺ 诱导斑马鱼 T-ALL 模型,从 4880 个药物中发现抗精神病先导化合物吩噻嗪明显杀死癌细胞,因其抑制多巴胺受体 D₂ 导致锥体外系运动障碍,已有学者修饰分子结构降低副作用,保留抗癌效应^[1]。T-ALL 斑马鱼模型筛选 26 400 种化合物,确定化合物 Lenalidekar 使 PI3 激酶/AKT/mTOR 通路蛋白去磷酸化,延迟有丝分裂晚期的敏感细胞,抑制难治性 B 淋巴细胞性和慢性髓性等其它白血病^[9]。

黑色素瘤是高度恶性肿瘤植入斑马鱼后,从 FDA 和 EMA 获批的 1280 种治疗其它疾病的药物中,筛选 55 种药物抑制黑色素瘤细胞 (60% 以上),其中抗真菌药克霉唑效果最佳^[10]。克霉唑合用法尼基蛋白转移酶抑制剂洛那法尼或 MEK 抑制剂曲美替尼,增强抑制黑色素瘤细胞^[10]。转基因斑马鱼 *v12ras*⁺ 形成黑色素瘤不仅呈现水平生长,还侵袭性垂直生长,表现为 ERK-MAPK 和 PI3K-AKT-mTOR 双通路激活。用该模型从 640 种药物中筛选 MEK 抑制剂 PD184352 和 PI3K/mTOR 抑制剂 NVPBEZ235,两者合用双硫仑、雷帕霉素或丹参酮协同抑制黑色素瘤^[11]。另外,斑马鱼在其它抗肿瘤药物筛选也广泛应用。将神经嵴干细胞植入斑马鱼,发现来氟米特抑制神经母细胞瘤,进一步研究表明来氟米特抑制二氢乳清酸脱氢酶抗肿瘤细胞增殖,并且有较强免疫抑制作用^[12]。用斑马鱼模型从 3840 个小分子化合物中筛选治疗腺样囊性癌 (*myb*⁺) 的成分全反式维甲酸,目前已用于二期临床试验^[1]。

斑马鱼用于抗肿瘤药物筛选优势明显,一般肿瘤细胞植入斑马鱼 1 d 后给药,48 h 便可检测药物的效应。伴随着多种荧光技术的发展,结合宽场或共聚焦等显微技术,利用高内涵成像以及自动识别等检测方法,斑马鱼抗肿瘤药物筛选的自动化程度越来越高,有进一步加快的趋势。同

时,斑马鱼可以在未知化合物作用情况下进行规模性快速筛选。

2.2 抗肿瘤药物靶点及机制研究

斑马鱼不仅用于抗肿瘤药物筛选,还广泛用于抗肿瘤药物作用靶点研究。目前血管生成是抗肿瘤靶点研究的一个重要方向,旨在通过抑制肿瘤血管限制肿瘤细胞代谢。从 2000 多种化合物中用斑马鱼筛选发现 7 种化合物影响血管生成,其中瑞舒伐他汀抑制血管生成效果最佳^[13]。但在 *vegfr2/grcjp*⁺ 转基因斑马鱼研究中发现抑制 VEGF 信号可以抑制原位肿瘤增殖,却促进微肿瘤形成,发现 VEGF 信号通路与髓源性细胞作用促进肿瘤转移^[14]。因此有学者用斑马鱼发现化合物 PF-502 诱导内皮细胞,激活 Notch1 信号通路,形成流线型血管结构,提高血管稳定性和改善血液动力学,从而促进肿瘤内血管正常化,提高药物向肿瘤内递送^[15]。

斑马鱼也用于抗肿瘤药物新靶点发现或新作用机制研究。斑马鱼脑移植瘤模型显示 HSP90 抑制剂 onalespib 和替莫唑胺抑制神经胶质瘤生长,发现抑制精氨酸甲基转移酶-5 可作为治疗神经胶质瘤的靶点^[16]。肺癌细胞发生 *egfr*⁺ 和 *t790m*⁺ 双变异产生吉非替尼耐药,用斑马鱼肺癌模型发现奥希替尼抑制 *egfr*⁺ 和 *t790m*⁺ 变异的肺癌细胞,认为 *t790m* 可以作为抗肿瘤药物的新靶点^[17]。K-975 抑制斑马鱼骨肉瘤 (5 μmol/L) 1.1 倍,是转录增强相关结构域 (transcriptional enhanced associate domain, TEAD) 抑制剂,研究发现 K-975 通过丙烯酰胺结构与位于 TEAD 棕榈酸酯结合口袋中的 Cys359 共价结合,抑制 YAP1/TAZ 和 TEAD 之间的蛋白质-蛋白质相互作用^[12]。从 773 种药物中发现埃罗替尼阻止斑马鱼白血病发生,高效阻止肿瘤细胞 Wnt/β-catenin 的下游信号通路,因此认为抑制 Wnt/β-catenin 下游信号通路可以降低毒副作用的产生^[18]。另外,斑马鱼也用于优化药物及其衍生物的抗肿瘤作用。从 24300 种化合物中选出组蛋白乙酰转移酶抑制作用的化合物 WM-8014 (IC₅₀, 8 nM), *krasg12v*⁺ 诱导斑马鱼肝肿瘤,化合物 WM-8014 具有明显抑制作用,从其系列衍生物中筛选具有更好生物利用度化合物^[19]。

肿瘤细胞信号通路复杂多变,靶点多种多

样,抗肿瘤药物作用并非集中在一个靶点上,常常需要快速识别作用靶点或机制。在整体动物疾病状态下,斑马鱼不仅用于研究抗肿瘤药物作用的强度,也用于抗肿瘤药物新靶点及机制研究,以及优化药物及量效或毒性及代谢研究。

2.3 抗肿瘤药毒副作用研究

抗肿瘤药物毒副作用是影响其应用的重要因素,有些抗肿瘤化合物效价较高,但常掩盖其生物发育及胚胎早期毒副作用。药物或化合物加入水中,观察斑马鱼死亡或表型异常变化,容易发现发育毒性及行为异常,快速评价抗肿瘤药物系统性毒副作用。如抗肿瘤作用的野茉莉皂甙元 A 和 B 破坏细胞膜完整性,损伤早期斑马鱼的胚胎发育;恩杂鲁胺抑制雄激素受体治疗前列腺癌,斑马鱼前列腺癌模型发现它诱发心动过缓导致斑马鱼死亡^[20]。抗肿瘤药物常抑制骨髓造血功能及肝毒性,用红细胞荧光报告基因发现抗肿瘤药物对骨髓细胞功能及血液毒性的影响。化疗药阿霉素和表阿霉素在斑马鱼肝及胆汁中大量分布,显示表阿霉素与肝有更强亲和力,同样发现表阿霉素对斑马鱼心毒性较阿霉素强^[21]。斑马鱼也用于筛选改善抗肿瘤药物毒副作用的成分或药物。顺铂治疗肿瘤常出现耳毒性和肾毒性,用斑马鱼从 1280 种化合物中筛选 22 种对耳和肾有保护作用的药物,其中多巴胺和含羞草素可以保护听泡中毛细胞和维持肾小球滤过功能,不降低顺铂类药物的治疗作用^[22]。斑马鱼用于抗肿瘤药物毒副作用研究可以在抗肿瘤效应研究时进行,同时观察药物分布及代谢过程,预测其作用或机制,预防其毒副作用或筛选对抗性成分。

3 斑马鱼在临床抗肿瘤研究中的应用

3.1 临床抗肿瘤药物治疗方案的筛选

肿瘤治疗,如生物靶点治疗、免疫治疗及化疗药物等有效性接近或低于 50%。药物精准治疗提高肿瘤治疗的有效性,但精准治疗取决于肿瘤基因变异及分子生物学特点和分子标志物。斑马鱼肿瘤模型在初步确定甚至不确定肿瘤信息的前提下,快速规模性筛选有效的临床治疗方

案。将患者临床肿瘤样本 Dil 标记植入受精 48 h 的斑马鱼,4 d 肿瘤种植成功率可达 89%,即可快速筛选确定高效治疗方案,病理组织学分析发现肿瘤组织保持原有特点^[23]。24 例患者肿瘤组织(12 例胰腺癌、肠癌 8 例、胃癌 4 例)植入斑马鱼卵黄囊,观察 10 个不同化疗药物配伍方案对肿瘤的抑制率,相应药物治疗方案应用于临床,治疗效果与斑马鱼模型药物作用的结果呈现正相关^[23]。5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和叶酸组成的复方用于 5 例不同患者肿瘤斑马鱼移植模型,给药 3 d 后其中 2 例有效,临床手术用药治疗 6 个月后没有复发,3 例无效患者,手术治疗 3 个月后肿瘤复发。同样,将患者肠癌细胞植入斑马鱼,评估临床两个治疗方案的优劣,方案 1(5-氟尿嘧啶、伊立替康及甲酰四氢叶酸)和方案 2(5-氟尿嘧啶、奥沙利铂及甲酰四氢叶酸),方案 1 明显优于方案 2^[24]。

肿瘤移植斑马鱼模型用于药物敏感性的筛选,为临床个体化治疗提供精准信息,将适合个体的治疗方案快速转化为临床应用。一般精准治疗的信息如基因测试、数据分析一般需要 1 ~ 4 周,而斑马鱼明显的特点是速度快、范围广,斑马鱼肿瘤模型非常成熟,同时可以自动化检测。

3.2 临床肿瘤药物耐药性研究

肿瘤耐药是当前临床治疗肿瘤的难点和障碍,包括肿瘤固有耐药和治疗后获得性耐药。许多患者肿瘤植入斑马鱼形成移植模型,如腺样囊性癌、神经内分泌瘤、乳腺癌、头颈癌、胰腺癌及黑色素瘤等,保留原有的临床杂合性、固有耐药和获得性耐药的特性。治疗过程中肿瘤细胞产生基因变异导致药物耐药,或不易治疗,或产生肿瘤复发。如 *kras*^{G13D} 变异的肠癌细胞对西妥昔单抗耐药,其植入斑马鱼产生同样结果^[24]。患者黑色素瘤植入斑马鱼,发现瘤组织中部分无关 MITF (melanocyte inducing transcription factor) 肿瘤细胞变为 *mitf*⁺ 型细胞而复发,与临床结果一致^[25]。同样用斑马鱼模型发现抑制基因 *spred1* 负调控 MARK 信号通路,其缺失促进黏膜黑色素瘤细胞增殖,提高对化疗药物的耐药性^[26]。临床选用贝伐珠单抗治疗方案治疗肠腺癌腹膜转移的患者,手术后无效死亡,将患者肿瘤组织植入斑马鱼,发现肿瘤细胞对贝伐珠单抗明显耐药,不能

诱导肿瘤细胞凋亡($P = 0.47$)和抑制肿瘤细胞转移($P = 0.73$)^[27]。

治疗过程中,肿瘤容易产生耐药而导致治疗失败。在保持原有临床肿瘤特点的条件下,将肿瘤组织植入斑马鱼,评判肿瘤是否产生抗药性。同时,短时间内同时筛选多种药物或组方,快速筛选有效治疗方案,为临床治疗提供依据。

4 结语

斑马鱼近年用于抗肿瘤药物筛选,斑马鱼有完整的组织系统,与体外细胞培养比较,容易捕捉到药物非目标细胞的系统性作用。有以下特点表明斑马鱼表型筛选优于体外靶标筛选:(1)非靶标效应,斑马鱼用于研究抗肿瘤药物直接作用的同时,也可同时观察到抗肿瘤作用的间接作用,如促进免疫细胞杀伤、抑制肿瘤血管生成等作用;(2)系统性效应,斑马鱼用于研究抗肿瘤药物作用的同时,还可以观察其对心血管、神经等许多系统的影响,也能对抗肿瘤药物的代谢及作用时间进行初步观测。

斑马鱼适用于抗肿瘤药物研究的全过程,包括先导物筛选及靶点确定、药物临床前效应和临床研究,但需要注意影响药物作用的其它因素:(1)肿瘤细胞植入不同位置的差异。肿瘤一般植入位置为卵黄囊内和卵周间隙(居维叶氏管,PVS)周围,植入PVS的肿瘤细胞较植入卵黄囊内更容易观测,因为其位置较浅,实体瘤容易成团^[28]。但神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤及髓母细胞瘤植入PVS生长速度慢,需原位植入。胶质母细胞瘤植入脑组织中肿瘤细胞发生侵袭并黏附于血管壁上,种植于卵黄囊中极少发生侵袭,因为它不存在髓鞘神经元;(2)斑马鱼对药物吸收方式有一定特殊性。在胚胎期,药物可以通过斑马鱼绒毛膜吸收,或通过表层细胞,或消化系统,幼鱼表皮比胚胎期表皮吸收弱,成年斑马鱼还通过鳃吸收。经过消化系统吸收的药物常因首过效应而发生变化,但经皮或静脉给药发生变化较少。侵入性的给药方式有腹腔注射和球后注射,也可以麻醉后灌胃给药,但这些方式不适合长期给药;(3)斑马鱼给药方式通常将药物溶于水,吸收溶于水中的药物,受精后3 d(3 days post fertilization,3 dpf)可以通过皮肤和吞食用药。人

因间断性给药形成峰值,斑马鱼给药时出现持续暴露,药物排泄物也留在水中;(4)斑马鱼药物吸收较人更容易吸收脂溶强的药物。如脂溶性 $clogP \leq 5.3$,分子量在200 ~ 500 kDa 间,平均分子量为350 kDa^[29]。对于水不溶性药物,可用助溶剂,如二甲基亚砜(一般不超过1%);(5)屏障系统的差异。斑马鱼3 d形成血脑屏障,2.5 d可阻止分子量4 kDa的化合物,3 d阻止400 kDa的化合物^[30]。

人类肿瘤种类繁多,复杂多变,当前没有任何一种模型代表肿瘤的全部特点。尽管斑马鱼用于抗肿瘤药物研究有不足之处,但不可否认,斑马鱼作为模式实验动物,其肿瘤模型在抗肿瘤药物筛选、预测毒副作用以及肿瘤个体化治疗方案等方面的应用依然能提供重要的研究价值。

参 考 文 献(References)

- [1] ROY D, SUBRAMANIAM B, CHONG W C, et al. Zebrafish-a suitable model for rapid translation of effective therapies for pediatric cancers [J]. *Cancers*, 2024, 16(7): 1361–1376.
- [2] LIN Q Z, JIN L, PENG R Y. New progress in zebrafish liver tumor models: techniques and applications in hepatocellular carcinoma research [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 780–804.
- [3] CHEN X, WANG J, CAO Z, et al. Invasiveness and metastasis of retinoblastoma in an orthotopic zebrafish tumor model [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10351.
- [4] MARTINEZ-LOPEZ M F, LOPEZ-GIL J F. Small fish, big answers: zebrafish and the molecular drivers of metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 871–900.
- [5] WEISS A, AMATA C D, PEARSON B J, et al. A syngeneic spontaneous zebrafish model of tp53-deficient, EGFRvIII, and PI3KCAH1047R-driven glioblastoma reveals inhibitory roles for inflammation during tumor initiation and relapse in vivo [J]. *eLife*, 2024, 13: RP93077.
- [6] ALBERTI G, AMICO M D, BAYVISOTTO C C, et al. Speeding up glioblastoma cancer research: highlighting the zebrafish xenograft model [J]. *Int J Mol Sc*, 2024, 25(10): 5394–5405.
- [7] ALVERS A L, RYAN S, SCHERZ P J, et al. Single continuous lumen formation in the zebrafish gut is mediated by smoothened-dependent tissue remodeling [J]. *Development*, 2014, 141(5): 1110–1119.
- [8] SHEPARD J L, AMATRUDA J F, STERN H M, et al. A zebrafish bmyb mutation causes genome instability and increased cancer susceptibility [J]. *Proc Natl Acad Sci U S*

- A, 2005, 102(37): 13194–13199.
- [9] RIDGES S, HEATON W L, JOSHI D, et al. Zebrafish screen identifies novel compound with selective toxicity against leukemia [J]. Blood, 2012, 119 (24): 5621–5631.
- [10] PRECAZZINI F, PANCHER M, GATTO P, et al. Automated *in vivo* screen in zebrafish identifies Clotrimazole as targeting a metabolic vulnerability in a melanoma model [J]. Dev Biol, 2020, 457(2): 215–225.
- [11] FERNANDEZ DEL AMA L, JONES M, WALKER P, et al. Reprofile using a zebrafish melanoma model reveals drugs cooperating with targeted therapeutics [J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 40348–40361.
- [12] STURTZEL C, GRISSENBERGER S, BOZATZI P, et al. Refined high-content imaging-based phenotypic drug screening in zebrafish xenografts [J]. NPJ Precis Oncol, 2023, 7(1): 44.
- [13] WANG C, TAO W, WANG Y, et al. Rosuvastatin, identified from a zebrafish chemical genetic screen for antiangiogenic compounds, suppresses the growth of prostate cancer [J]. Eur Urol, 2010, 58(3): 418–426.
- [14] HE S, LAMERS G E, BEENAKKER J M, et al. Neutrophil-mediated experimental metastasis is enhanced by VEGFR inhibition in a zebrafish xenograft model [J]. J Pathol, 2012, 227(4): 431–445.
- [15] ZHONG J, XIAO C, CHEN Q, et al. Zebrafish functional xenograft vasculature platform identifies PF-502 as a durable vasculature normalization drug [J]. iScience, 2023, 26 (9): 107734.
- [16] UFFENORDE J, HARIRI M, PAPALANIS E, et al. Enhancing glioblastoma therapy: unveiling synergistic anticancer effects of onalespib-radiotherapy combination therapy [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1451156.
- [17] LI X Y, HUANG L T, WU J Q, et al. Zebrafish xenograft model of human lung cancer for evaluating osimertinib resistance [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 3129748.
- [18] AL-HAMALY M A, COX A H, HANEY M G, et al. Zebrafish drug screening identifies Erlotinib as an inhibitor of Wnt/ β -catenin signaling and self-renewal in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116013.
- [19] PRIEBBENOW D L, LEAVER D J, NGUYEN N, et al. Discovery of acylsulfonohydrazide-derived inhibitors of the lysine acetyltransferase, KAT6A, as potent senescence-inducing anti-cancer agents [J]. J Med Chem, 2020, 63 (9): 4655–4684.
- [20] NISHIMURA M, FUCHINO H, TAKAYANAGI K, et al. Toxicity of jegosaponins A and B from *Styrax japonica* siebold et al. zuccarini in prostate cancer cells and zebrafish embryos resulting from increased membrane permeability [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6354.
- [21] YAO Y, SUN S, FEI F, et al. Screening in larval zebrafish reveals tissue-specific distribution of fifteen fluorescent compounds [J]. Dis Model Mech, 2017, 10(9): 1155–1164.
- [22] WERTMAN J N, MELONG N, STOYEK M R, et al. The identification of dual protective agents against cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity using the zebrafish model [J]. eLife, 2020, 9: e56235.
- [23] USAI A, DI FRANCO G, COLUCCI P, et al. A model of a zebrafish avatar for co-clinical trials [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): E677.
- [24] FIOR R, PÓVOA V, MENDES R V, et al. Single-cell functional and chemosensitive profiling of combinatorial colorectal therapy in zebrafish xenografts [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(39): E8234–E8243.
- [25] TRAVNICKOVA J, MUISE S, WOJCIECHOWSKA S, et al. Fate mapping melanoma persister cells through regression and into recurrent disease in adult zebrafish [J]. Dis Model Mech, 2022, 15(9): dmm049566.
- [26] ABLAIN J, XU M, ROTHSCCHILD H, et al. Human tumor genomics and zebrafish modeling identify SPRED1 loss as a driver of mucosal melanoma [J]. Science, 2018, 362 (6418): 1055–1060.
- [27] REBELO DE ALMEIDA C, MENDES R V, PEZZAROSSA A, et al. Zebrafish xenografts as a fast screening platform for bevacizumab cancer therapy [J]. Commun Biol, 2020, 3 (1): 299.
- [28] 李璘, 邱蓉丽, 魏凯峰, 等. 斑马鱼肿瘤模型研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 165–168.
- LI L, QIU R L, WEI K F, et al. Advances in zebrafish models of tumor [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(2): 165–168.
- [29] DASH S N, PATNAIK L. Flight for fish in drug discovery: a review of zebrafish-based screening of molecules [J]. Biol Lett, 2023, 19(8): 20220541.
- [30] XIE J, FARAGE E, SUGIMOTO M, et al. A novel transgenic zebrafish model for blood-brain and blood-retinal barrier development [J]. BMC Dev Biol, 2010, 10: 76.

[收稿日期] 2024–12–03