

## ·综述 General review·

## 移植性肺癌动物模型研究进展

王力伟, 张丽云, 王忠敏

**【摘要】** 肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一。肺癌动物模型在人类肺癌病因、诊断、治疗研究等方面发挥了重要作用。肺癌动物模型可分为自发性、诱发性、移植性和转基因动物模型,其中移植性模型最常用。移植性模型又可分为异位移植模型及原位移植模型,各有其特点。本文从移植性肺癌动物模型的建立、动物模型制作的改进方法、活体成像在评估肿瘤模型中的作用、移植性肺癌动物模型在介入治疗研究中的应用等方面,介绍近年移植性肺癌模型的研究进展。

**【关键词】** 肺癌; 动物; 模型

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-07-0645-05

**Transplanted pulmonary cancer model in experimental animals: recent progress in research** WANG Li-wei, ZHANG Li-yun, WANG Zhong-min. Department of Radiology, Ruijin Hospital Luwan Branch, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

**【Abstract】** Nowadays, lung cancer has become one of the most common malignant tumors. The animal models of lung cancer have played very important role in the research on the etiology, diagnosis and treatment of human lung cancers. According to the preparation method, the animal models of lung cancer can be divided into spontaneous, induced, transplanted and transgenic models. The transplanted animal models are most commonly used. Transplanted animal models can be classified into heterotopic transplantation model and orthotopic transplantation model, each has its own characteristics. This article aims to introduce the research progress of transplanted animal models of lung cancer in recent years, focusing on the establishment of animal model, the improvement of preparation of animal model, the application of imaging in vivo in evaluating the animal model, the use of transplanted animal model in the study of interventional therapy, etc. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 645-649)

**【Key words】** lung cancer; animal; model

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一。由于肺癌早期症状不明显,患者就诊时大部分已处于晚期,造成肺癌病死率较高。根据世界癌症报告《GLOBOCAN 2008》的数据,我国肺癌发病率为 33.5/10 万,死亡率为 58.7/10 万,均居肿瘤发病和死亡的第 1 位<sup>[1]</sup>。为了解肺癌的生物学特征及制定更有效的肺癌诊断、治疗方法,需要模拟出与人类肺癌病因、发病机制、发展过程相似的动物模型。根据制作方法不同,目

前肺癌动物模型主要包括自发性、诱发性、移植性及转基因等模型,其中移植性模型最为常用。本文就移植性肺癌动物模型的研究进展作一综述。

## 1 移植性肺癌动物模型的建立

移植性模型是指将肿瘤组织或细胞移植到实验动物体内所形成的肿瘤动物模型。移植性模型可使一群动物同时接种同样量的瘤细胞或组织,生长速率比较一致,个体差异较小,接种成活率高,实验条件易于控制,实验周期较短,而且可以在同种或同品系动物中连续移植,长期保留供实验之用,因而移植性模型被广泛采用。但移植性动物模型制作时恶性细胞或组织系直接植入宿主动物,故不适合用于研究早期事件,如肿瘤发生及形成<sup>[2]</sup>。移植性动物模型又可分为原

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.07.021

基金项目:上海市科委动物实验课题(12140901402)、上海市卫生局重点科研课题(20114014)

作者单位:200020 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院  
通信作者:王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

位移植模型和异位移植模型。

### 1.1 异位移植肺癌动物模型

异位移植是将体外培养的肿瘤细胞或外科手术中采集的肿瘤组织移植到动物身上与肿瘤原发部位不相关的部位。应用较多的是将瘤细胞接种于裸鼠皮下(腋部、背部、后肢等)。腋部皮下移植因不影响动物活动,是较常采用的移植部位。在过去数十年中,将人类肺癌细胞系移植到免疫缺陷动物皮下已成为对恶性肿瘤进行实验研究的首选方法<sup>[3]</sup>。异位移植方法简便易行(动物不需麻醉,接种方法易操作),成瘤率高,易于接种和跟踪监视肿瘤生长情况。但该类模型适用于抗癌药物疗效检测,不适合用于肿瘤发生和形成机制的研究。

皮下移植建模方法虽已广泛采用,但也存有局限性,皮下移植的肿瘤属于异位种植,脱离了其起源组织器官的微环境。许多肿瘤的转移表型是在原位种植后才能表达,因此应用此模型得到的实验结果与临床应用的实际效果之间常有较大差异。此外,异位移植模型很少在种植以外的部位产生转移灶,这与人类肺癌的自然病程不一致。因此,抗肿瘤治疗研究采用异位模型时,要充分考虑到瘤细胞是否会因生长部位不同而影响一些与药物敏感性相关的特性的表达,以避免产生假阳性<sup>[4-5]</sup>。

### 1.2 原位移植肺癌动物模型

原位移植肺癌动物模型是将肿瘤细胞或组织块原位移植到有免疫缺陷的动物呼吸系统组织内,使之产生肿瘤及形成自发性转移灶。原位移植模型能模拟肺癌病理生理环境,在肺肿瘤诊断与治疗研究中具有重要意义<sup>[6]</sup>,是目前较为理想的动物模型。原位移植肺癌模型的接种方式包括支气管内移植和肺内移植。

气管内移植最初用于建立诱发型肺癌模型,也可通过气管内移植肿瘤细胞或组织块建立移植性模型。但有研究认为支气管注射操作困难、成瘤率低及瘤体的大小、数目均不稳定<sup>[7]</sup>,因此气管内移植的应用受到一定限制。肺内移植方法的肿瘤生物学行为与人类肺癌比较接近,移植成功率高,因而成为近年来研究的热点。肺内移植的接种方法包括肿瘤细胞悬液注射法、开胸肿瘤块埋植并闭式引流法及穿刺法<sup>[8-10]</sup>。开胸手术有一定创伤性,薛强等<sup>[11]</sup>报道采用开胸肺内埋植法建立兔 VX2 肺癌模型,创伤大,感染、出血、气胸等并发症多。随着影像技术的发展,CT 引导下经皮穿刺瘤组织块植入方法被越来越多应用,具有方法简单、成功率高、动物损伤小等优点。

裸鼠体内建立的原位移植模型存在一些不足之处:首先由于接种器官体积较小,组织比较脆弱,原位注射肿瘤细胞要求精细,操作难度较大;其次,原位移植时裸鼠需要麻醉和手术,而裸鼠免疫系统有缺陷,耐受能力较差,病死率较高,因此模型建立的成功率相应降低。

相对于鼠而言,兔拥有自身 VX2 肿瘤细胞株,其形态学和生物学特征与人类肿瘤相似,且其对兔无免疫原性,因而被广泛应用于兔的肺部、肝脏、皮肤等部位制作肿瘤模型。VX2 细胞悬液或组织块悬液注射法是将 VX2 肿瘤细胞悬液或组织块悬液直接注射到兔肺部,肿瘤在兔肺部呈弥漫性生长,但手术中拔针时容易导致肿瘤细胞悬液从接种部位溢出,极易造成广泛胸腔内种植。多项研究显示,采用微创胸腔穿刺肿瘤组织块植入法建立原位移植肺癌模型,具有操作简便、成功率高、动物损伤小、转移率低等优点<sup>[12-15]</sup>。

适合临床研究的大动物模型始终难于建立,主要原因之一在于适合在大动物体内生长的瘤株难于找到。犬传染性性病肿瘤(canine transmissible venereal tumor, CTVT)是一种自然发生、能够自愈的以性接触传播为主的犬类动物生殖系统肿瘤,该肿瘤细胞具有特殊的生物活性:在宿主体内能够通过主要组织相容性复合体的屏障,逃避机体的免疫监视而增殖成瘤<sup>[16]</sup>。CTVT 本身具有可靠的稳定性、原位移植的多样性和异种移植性,近年来已成为动物实验模型研究的热点。Ahrar 等<sup>[17]</sup>曾报道以经皮穿刺植入 CTVT 组织浆液的方法建立犬原位移植肺癌模型,8~10 周时肿瘤最大可达 35 mm。孙志超等<sup>[18]</sup>采用 CT 引导下经皮 CTVT 细胞悬液注射法建立犬原位移植肺癌模型,接种点成瘤率为 66.7%,肺内成瘤期为 1~2 个月,且成瘤较大(平均直径约 2 cm),认为该模型适合于微创介入治疗(射频消融、粒子植入、经血管化疗栓塞等)、影像医学及外科手术等临床研究。

## 2 移植性肺癌动物模型制作方法改进

### 2.1 肺内和胸膜腔同期移植肺癌细胞

文石兵等<sup>[19]</sup>将人肺腺癌 A549 细胞分别移植于裸鼠皮下、肺内及肺内和胸膜腔,结果显示观察期内皮下移植组未见肿瘤转移及胸水形成,肺内和胸膜腔肿瘤同期移植组胸水发生率明显高于肺内移植组(1 周内胸水发生率分别为 93.3%和 20%),且有效生存时间较长。因此,肺内和胸膜腔同期移植

入肺腺癌 A549 细胞形成肿瘤,不仅能更好地模拟人晚期肺癌生长、浸润、转移的临床特征,还有利于采用干预措施研究癌性胸水的治疗方法。

## 2.2 双针共轴穿刺 VX2 瘤块原位植入法

孙高峰等<sup>[12]</sup>研究显示,CT 引导下双针共轴穿刺 VX2 瘤块植入法建立兔肺孤立移植瘤模型较单针穿刺法明显降低胸膜种植转移,原因可能是共轴针法在拔针之前先行把 18 G 穿刺针退入 16 G 穿刺针鞘内,避免了 18 G 穿刺针鞘内含瘤细胞液体播散于穿刺道,提高了肺孤立 VX2 肿瘤成瘤率,且实验兔生存期更长,更适于制作肺癌影像学研究的动物模型。此外,多发肺肿瘤结节动物模型不适于研究和评估治疗方法,因此建立孤立局限的肺内肿瘤模型对于肺癌研究至关重要。该实验组肺内孤立 VX2 成瘤率为 80% (12/15),而在 Lee 等<sup>[20]</sup>、Okuma 等<sup>[21]</sup>、Miao 等<sup>[22]</sup>和 Tu 等<sup>[23]</sup>的报道中,兔肺孤立 VX2 成瘤率分别为 77.8%、60%、75%和 70%,显然共轴穿刺法较佳。

## 2.3 胶原蛋白海绵条

刘宇等<sup>[13]</sup>通过微创胸腔穿刺,将胶原蛋白海绵条保护的兔 VX2 肿瘤组织块移植于兔右肺,避免了肿瘤组织沿穿刺道转移至胸腔生长。胶原蛋白海绵的生物相容性好,在体内能迅速降解,有效避免了嵌塞部位肺组织的炎性反应,同时起到固定肿瘤组织和促进穿刺部位止血的作用,使移植成功率高,肿瘤浸润生长快。

## 2.4 亲水凝胶

李欣等<sup>[24]</sup>研究显示,利用亲水凝胶为胶冻状而非液态之性状,将载有肿瘤组织悬液的亲水凝胶植入实验动物体内,可有效地避免悬液外溢导致的弥散性生长。其次,利用亲水凝胶吸水溶胀的特点,确保了植入的肿瘤组织与肺泡上皮充分接触,有利于局部肿瘤模型的形成。

## 2.5 皮下移植瘤高转移模型及高转移细胞系的建立

肿瘤转移历经多阶段、多因素、多基因相互作用的极其复杂的过程。现已证明:肿瘤细胞存在异质性,细胞间的转移潜能存在一定差异<sup>[25-26]</sup>,经过筛选后可以使转移潜能高的瘤细胞亚群得以优势生长<sup>[27]</sup>。

姚明等<sup>[28]</sup>切除首代小鼠移植瘤,以延长动物生存时间而获得转移灶,从第 2 代起采用肺转移灶-皮下移植-肺转移灶-皮下移植的体内循环筛选方法建立 NOD/SCID 小鼠人肺癌细胞 SPC-A-1 皮下移植瘤高转移模型,结果显示第 1 代移植瘤切除后

转移率达 66.7%,通过 4 代体内反复筛选建立了 100% 肺转移 NOD/SCID 小鼠模型,即相应高转移细胞系。细胞生长行为和染色体分析等生物学特性观察表明,该细胞系保持了原有的人肺腺癌的生物学特性。

## 2.6 完整肿瘤组织块移植模型

卓莹等<sup>[29]</sup>在国内首次利用新鲜的完整肺癌组织建成了荷肺癌 NOD/SCID 小鼠及裸鼠模型,并传代移植于裸鼠,建模成功率为 27%。

将肺癌患者新鲜癌组织接种于动物建立的原代动物模型,最大程度地保存了包括肿瘤细胞、浸润的淋巴细胞、成纤维细胞、细胞外间质和脉管系统在内的肿瘤微环境<sup>[30-31]</sup>。较之前用肿瘤细胞系悬液建模方法,可以更深入研究肿瘤-间质之间的复杂关系和相互作用。移植瘤还能保留人体原代肿瘤的病理形态学、细胞生物学机能、染色体特征、肿瘤标志物等特点。这种模型还有一个明显的优势,就是有利于个体化抗癌方案的研究,即在小鼠体内最大程度地“复制”标本来源患者的荷瘤环境,以供研究针对此患者的个体化治疗方案。但这种模型建模时间长,对动物外科学的要求较高,原代移植成功率较低,往往要重复多次或移植数例方可成功,因此还需继续改进方法,以提高临床实用性。

## 3 活体成像在评估肿瘤模型中作用

对原位移植法建立的肺癌模型深部肿瘤生长和播散的测量和评价较为困难,故常规采用每隔数天处死一定数量裸鼠后行病理分析。活体成像技术是近年新兴的一项采用活体生物发光或荧光成像技术直接监测活细胞在动物体内生物学行为的技术,目前已用于生命科学、生物医学、分子生物学及药物研发等领域并取得了大量研究成果<sup>[32-34]</sup>。该技术能够早期、无创、实时、动态地对动物进行活体观察,对同一研究个体进行长时间反复跟踪观察,避免不同实验动物之间的个体差异,并大大减少动物用量。

1994 年,Chalfie 等<sup>[35]</sup>首次在大肠埃希菌和线虫中表达绿色荧光蛋白(GFP),开创了 GFP 应用研究的先河。近年来,GFP 已成为应用最为广泛的标记性蛋白质之一。姜昱竹等<sup>[36]</sup>用脂质体将 GFP 表达载体 pEGFP-N1 转染至人非小细胞肺癌细胞株 NCI-H358,经 G418 筛选获得稳定表达 GFP 的 NCI-H358-GFP 细胞,并接种至裸小鼠皮下建立移植瘤模型;接种后裸小鼠皮下全部成瘤,活体成像系统观察发现,第 8 天就可观察到荧光信号,而此时按传统方

法较难测量移植瘤体积;移植瘤体积随时间推移逐渐增大,荧光强度亦显著增强。该研究表明,活体成像系统可通过平均光子数客观反映肿瘤生长情况,减少了测量带来的人为实验误差。

但荧光活体成像对肺癌原位观察仍存在的问题:增强 GFP 的发射波长为 520 nm,易被周围组织散射,所以在成像深度方面尚有一定缺陷。肺部肿瘤 GFP 激发出的荧光不能穿透皮肤和胸壁,必须暴露成像,打开皮窗,且无法观察内脏器官的远处转移<sup>[37]</sup>。对荧光蛋白的深入研究发现,发射光谱在近红外波段的荧光蛋白更适合深部动物组织成像。目前发现最亮的是一种叫 Katushka 的红色荧光蛋白,发射波长超过 620 nm,具有快速成熟、高 pH 稳定性和光稳定性的特点,将来可能会使肺部肿瘤活体动物的非侵入全身成像成为现实<sup>[38-39]</sup>。

#### 4 移植性肺癌模型在介入治疗研究中的应用

随着介入治疗技术的不断发展,动物模型被广泛地应用于基础研究,其中原位移植模型及异位移植模型均有报道。

马春华等<sup>[40]</sup>建立了肺腺癌 A549 裸鼠皮下移植瘤模型,探讨重组人血管内皮抑素注射液联合冷冻消融对肺腺癌 A549 移植瘤的抑制作用及机制,研究显示血管内皮抑素可明显提高冷冻消融对肺腺癌 A549 移植瘤的抑制效果,其机制可能与血管内皮抑素通过下调血管内皮细胞生长因子表达水平,从而抑制肿瘤新生血管形成,协同冷冻消融促进肿瘤细胞凋亡有关。

戴鹏等<sup>[41]</sup>研究了放射性  $^{125}\text{I}$  粒子植入联合重组人血管内皮抑素对 A549 肺腺癌裸鼠皮下移植瘤生长的抑制作用,结果显示  $^{125}\text{I}$  粒子植入近距离放疗联合内皮抑素能较早抑制 A549 移植瘤生长,通过减少放疗治疗后肿瘤血管再生及增加细胞凋亡起到抑瘤作用。

彭阳红等<sup>[42]</sup>建立了肺腺癌 GLC-82 细胞及大细胞癌 H460 细胞的裸鼠皮下移植瘤,分别植入  $^{125}\text{I}$  粒子、 $^{103}\text{Pd}$  粒子及  $^{125}\text{I}$ - $^{103}\text{Pd}$  复合型粒子,研究显示放射性粒子对两种移植瘤均有抑制,复合型粒子的抑瘤效果最好,而同种放射性粒子对 GLC-82 移植瘤的抑制效果较佳于对 H460 移植瘤的抑制效果。

王启飞等<sup>[43]</sup>建立了 Lewis 肺癌小鼠皮下移植瘤模型,以此模型进行的研究显示  $^{125}\text{I}$  粒子联合吉西他滨能显著提高对 Lewis 肺癌移植瘤的杀伤效应,并证实吉西他滨对  $^{125}\text{I}$  粒子有放射增敏作用。但该

组动物模型的中位生存时间为 45 d,尚不足  $^{125}\text{I}$  粒子的一个半衰期,影响了粒子的治疗效果。因此认为,实验改进时,可采用中位生存时间较长的动物模型,如选用恶性程度较低的肿瘤细胞等。

此外,也有文献报道采用 VX2 肿瘤组织块悬液肺内注入法建立兔肺内移植瘤模型,并以此模型进行射频消融、微波消融治疗研究,研究成果为肺癌介入治疗的临床应用提供了理论依据<sup>[44-45]</sup>。马连君等<sup>[46]</sup>应用组织块悬液注射法建立兔 VX2 鳞癌肺内移植瘤模型,并探讨射频消融治疗后兔肺内残存 VX2 鳞癌细胞 ERCC1 表达水平的变化,结果显示射频消融治疗后 1~5 d 内残存肿瘤细胞 ERCC1 表达增高,因此在此期间给予铂类药物化疗可能效果不佳。

#### 5 结语

动物模型是进行实验研究的重要手段和平台,对肺癌的发生机制、诊断及治疗研究具有十分重要的意义。进行肺癌研究时,需结合模型特点、肺癌自身特点和实际需要选择合适的模型方法。随着科学技术的进步,相信能建立更优化、与人类肺癌更接近的动物模型,为肺癌诊治提供可靠的实验理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127: 2893-2917.
- [2] Liu J, Johnston MR. Animal models for studying lung cancer and evaluating novel intervention strategies[J]. Surg Oncol, 2002, 11: 217-227.
- [3] Dolgin E. Animal testing alternatives come alive in US[J]. Nat Med, 2010, 16: 1348.
- [4] Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 5892-5899.
- [5] Jacoby JJ, Erez B, Korshunova MV, et al. Treatment with HIF-1 alpha antagonist PX-478 inhibits progression and spread of orthotopic human small cell lung cancer and lung adenocarcinoma in mice[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5: 940-949.
- [6] Fulzele SV, Chatterjee A, Shaik MS, et al. Inhalation delivery and anti-tumor activity of celecoxib in human orthotopic non-small cell lung cancer xenograft model[J]. Pharm Res, 2006, 23: 2094-2106.
- [7] Iochmann S, Lerondel S, Bléchet C, et al. Monitoring of tumour progression using bioluminescence imaging and computed tomography scanning in a nude mouse orthotopic model of human

- small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 77: 70-76.
- [8] 张庆, 汪建华, 贾荣飞, 等. 穿刺法兔 VX2 肺移植瘤模型的建立及其影像学评价[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26: 1417-1420.
- [9] 马连君, 张向华, 祁彦君. 兔 VX2 肺癌模型的建立及评价[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32: 916-918.
- [10] 庄永志, 李云, 徐克. 兔 VX2 肺种植瘤模型的建立[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22: 427-430.
- [11] 薛强, 屈谦, 杜永洪, 等. 兔 VX2 肺癌模型的建立及生物学特性观察[J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18: 478.
- [12] 孙高峰, 彭婕, 彭烨, 等. CT 引导下双针共轴穿刺法建立兔肺孤立 VX2 移植瘤模型的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 399-402.
- [13] 刘宇, 兰作平, 张福军, 等. 快速微创建立弥漫型兔 VX2 肺癌模型及其生物学行为研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36: 1025-1028.
- [14] 胡小波, 曹建民, 许健, 等. 兔 VX2 肺癌模型的建立及评价[J]. 当代医学, 2009, 15: 348-349.
- [15] 刘德森, 倪才方, 秦涌, 等. 兔 VX2 肺癌模型的建立和螺旋 CT 评价[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 266-268.
- [16] Higgins D. Observations on the canine transmissible venereal tumour as seen in the Bahamas[J]. Vet Rec, 1966, 79: 67-71.
- [17] Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 923-928.
- [18] 孙志超, 董伟华, 肖湘生, 等. 犬传染性性病肿瘤肺癌模型的建立和生物学特性的观察[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 972-976.
- [19] 文石兵, 夏发明, 邓曙光, 等. 肺内及胸膜腔同期接种人肺腺癌 A549 细胞建立裸鼠晚期肺癌胸水模型研究[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31: 906-908.
- [20] Lee JM, Jin GY, Li C, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of lung VX2 tumors in a rabbit model using a cooled tip-electrode-Feasibility, safety, and effectiveness[J]. Invest Radiol, 2003, 38: 129-139.
- [21] Okuma T, Matsuoka T, Okamura T, et al. 18F-FDG small-animal PET for monitoring the therapeutic effect of CT-guided radiofrequency ablation on implanted VX2 lung tumors in rabbits[J]. J Nucl Med, 2006, 47: 1351-1358.
- [22] Miao Y, Ni Y, Bosmans H, et al. Radiofrequency ablation for eradication of pulmonary tumor in rabbits[J]. J Surg Res, 2001, 99: 265-271.
- [23] Tu M, Xu L, Wei X, et al. How to establish a solitary and localized VX2 lung cancer rabbit model? A simple and effective intrapulmonary tumor implantation technique[J]. J Surg Res, 2009, 154: 284-292.
- [24] 李欣, 张宏, 盛林, 等. CT 引导建立兔肺 VX2 肿瘤模型的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 141-143.
- [25] Ogawa K, Nakanishi H, Takeshita F, et al. Establishment of rat hepatocellular carcinoma cell lines with differing metastatic potential in nude mice[J]. Int J Cancer, 2001, 91: 797-802.
- [26] Li Y, Tian B, Yang J, et al. Stepwise metastatic human hepatocellular carcinoma cell model system with multiple metastatic potentials established through consecutive in vivo selection and studies on metastatic characteristics[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130: 460-468.
- [27] Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eight G.H.A. clowes memorial award lecture[J]. Cancer Res, 1990, 50: 6130-6138.
- [28] 姚明, 闫明霞, 刘蕾, 等. 人肺癌高转移动物模型的筛选及其细胞系的建立[J]. 肿瘤, 2007, 27: 866-869.
- [29] 卓莹, 吴一龙, 郭爱林, 等. 荷人肺癌小鼠皮下移植瘤模型的建立及其生物学特性初探[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13: 568-574.
- [30] Bankert RB, Egilmez NK, Hess SD. Human-SCID mouse chimeric models for the evaluation of anti-cancer therapies[J]. Trends Immunol, 2001, 22: 386-393.
- [31] Bankert RB, Hess SD, Egilmez NK. SCID mouse models to study human cancer pathogenesis and approaches to therapy: potential, limitations, and future directions[J]. Front Biosci, 2002, 7: c44-c62.
- [32] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang LV, et al. Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging[J]. Nat Biotechnol, 2005, 23: 313-320.
- [33] Luker GD, Luker KE. Optical imaging: current applications and future directions[J]. J Nucl Med, 2008, 49: 1-4.
- [34] Dufort S, Sancey L, Wenk C, et al. Optical small animal imaging in the drug discovery process[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1798: 2266-2273.
- [35] Chalfie M, Yu T, Euskirchen G, et al. Green fluorescent protein as a marker for gene expression[J]. Science, 1994, 263: 802-805.
- [36] 姜昱竹, 谢书阳, 胡雪梅, 等. 基于活体成像的裸小鼠肺癌移植瘤模型建立及意义[J]. 山东医药, 2013, 53: 22-24.
- [37] Hoffman RM. Imaging cancer dynamics in vivo at the tumor and cellular level with fluorescent proteins[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26: 345-355.
- [38] Shcherbo D, Merzlyak EM, Chepurnykh TV, et al. Bright far-red fluorescent protein for whole-body imaging[J]. Nat Methods, 2007, 4: 741-746.
- [39] Hoffman RM. A better fluorescent protein for whole-body imaging[J]. Trends Biotechnol, 2008, 26: 1-4.
- [40] 马春华, 郭志. 重组人血管内皮抑制素注射液联合冷冻消融治疗肺腺癌 A549 移植瘤的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 241-244.
- [41] 戴鹏, 陈钦, 吴瑾, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子植入联合内皮抑素对 A549 肺腺癌裸鼠移植瘤生长抑制作用[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15: 1689-1692.
- [42] 彭阳红, 张锦明, 周乃康, 等.  $^{125}\text{I}$ - $^{103}\text{Pd}$  复合型放射性粒子治疗小鼠肺癌移植瘤的实验观察[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 1422-1426.
- [43] 王启飞, 陆相杨.  $^{125}\text{I}$  粒子联合吉西他滨对 Lewis 肺癌移植瘤杀伤效应的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40: 948-952.
- [44] 马连君, 程庆书, 刘锟, 等. 经皮穿刺射频消融治疗兔肺内 VX2 肿瘤[J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5: 115-118.
- [45] 胡海洋, 李强, 韩志刚, 等. 经皮介入微波热凝治疗实验性 VX2 肺癌的有效性安全性[J]. 癌症, 2007, 26: 942-946.
- [46] 马连君, 周乃康, 祁彦君, 等. 兔肺 VX2 鳞癌移植瘤射频消融后残存肿瘤 ERCC1 表达的变化[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16: 621-624.

(收稿日期:2014-08-06)

(本文编辑:边 皓)