



卵巢癌动物模型制备的研究进展

李冬冬,王莉,钟洁,凌晨祁,梁延平*

(上海市杨浦区市东医院妇科,上海 200438)

【摘要】 卵巢癌是导致女性癌症死亡的第五大原因,其中75%的卵巢癌患者检出时即为晚期。目前该病缺乏有效的早期筛查手段,同时临床治疗效果较差,已经成为严重威胁妇女健康的重大疾病。借助卵巢癌动物模型开展相关研究工作,是阐明其发病机制或者筛选有效的诊断、治疗措施的重要手段。目前,按照制备方法分类,该疾病模型主要分为有自发型、诱发型、移植型、基因干预型等四类造模方法。该模型所选择的动物主要有小鼠、大鼠、鸡、东方田鼠、长爪沙鼠等。本文结合近年来的文献报道,综述了卵巢癌动物模型制备方法,并介绍了各种方法制备的动物模型的评价标准及主要特点。

【关键词】 卵巢癌;动物模型;制备方法;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 02-0259-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.02.021

Research progress on establishment of animal models of ovarian cancer

LI Dongdong, WANG Li, ZHONG Jie, LING Chenqi, LIANG Yanping*

(Department of Gynecology, East City Hospital of Shanghai Yangpu District, Shanghai 200438, China)

Corresponding author: LIANG Yanping. E-mail: 443916114@qq.com

【Abstract】 Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer-related death in women. 75% of ovarian cancer patients were detected at an advanced stage. At present, the disease lacks effective early screening method and the clinical therapy effect is poor, which has become a serious threat to women's health. The use of animal models of ovarian cancer is an important mean to elucidate the pathogenesis of the disease, and to screen effective diagnosis and treatment. The disease models are mainly divided into four types: spontaneous, induced, transplanted and gene intervention type. Mice, rats, hens, *Mirotus Fortis* and *Mongolian gerbil* are mainly selected to prepare animal models of ovarian cancer. Based on recent literature reports, we reviewed the preparation method of animal models of ovarian cancer and introduced the evaluation standards and main characteristics of these animal models.

【Key words】 ovarian cancer; animal model; preparation method; progress

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

卵巢癌是导致女性癌症死亡的第五大原因,5年生存率仅为44%,约75%的卵巢癌患者检出时即为晚期^[1,2]。该病目前常规的治疗方案手段为手术切除病变组织,然后进行紫杉类联合铂类为主的化疗。尽管针对卵巢癌手术和化疗,开展了大量的研究工作,并在不断改进,但是在过去的30年里卵巢

癌患者的5年生存率一直很低。目前导致卵巢癌发生发展的遗传和分子机制仍不清楚,同时缺乏可靠的早期筛查手段,卵巢癌的临床治疗效果也较差,这些因素严重影响着卵巢癌的控制。人类疾病动物模型作为重要的研究工具,在人类疾病的发生机制研究、防治药物开发、诊断方法筛选等方面起着

【基金项目】 杨浦区肿瘤预防专项行动计划与上海市东医院院级课题(No.2016YKT010)联合资助。

Funded by Special Action Plan for Cancer Prevention and the Hospital-level Subject of Shanghai East City Hospital(No.2016YKT010).

【作者简介】 李冬冬(1987—),女,硕士,住院医师,主要研究方向:妇科常见疾病的诊断及治疗。E-mail: best_ddd@sina.com

【通信作者】 梁延平(1963—),女,主任医师,主要研究方向:妇科常见疾病的诊断及治疗。E-mail: 443916114@qq.com

不可替代的作用^[3,4]。在卵巢癌的研究工作中,已经建立了大量的动物模型,如自发型、诱发型、移植型、基因干预型等模型。这些模型的制备方法各有特色,有效推动了卵巢癌不同领域的研究。本文就目前常用的卵巢癌模型的制备方法、特点及判断标准进行了综述。

1 自发型

1.1 小鼠模型

1.1.1 模型复制方法

小鼠作为目前应用最广泛的实验动物,长期的饲养繁殖过程中形成了诸多易患肿瘤或者肿瘤抵抗的近交系品系。例如 RⅢ系、C3H 系、C3HeB 系、CE 系等均有自发性卵巢癌发病率较高的品系^[5]。

1.1.2 成模标准及其特点

自发性肿瘤模型主要依赖剖检进行判断,当解剖时发现卵巢肿大突起,病理切片显示出现癌变即可判定发生自发性卵巢癌。这些自发性卵巢癌模型与实验诱发的肿瘤相比更加接近人类肿瘤,更加有利于研究肿瘤的发病机制,但该类模型肿瘤发生、发展的时间不一,很难实现实验的统一开展。

1.2 鸡模型

1.2.1 模型复制方法

Mocka 等^[6]将 68 周龄的海兰 W-36 白壳蛋鸡饲养至 174 周时,其卵巢癌发生率能够达到 23%。

1.2.2 成模标准及其特点

该模型的评价标准主要依赖剖检后的病理学诊断,如病理切片显示出现癌变(例如低分化卵巢癌与子宫内膜样卵巢癌)即可判定为自发性卵巢癌^[6-7]。鸡作为卵巢癌的自发模型有其独特的优势,例如自发性卵巢癌发生率高于其他物种^[8];与人类卵巢癌相似,普遍存在 p53 基因突变^[9]。同时该模型也有很大的局限性,首先鸡的解剖结构及病理生理与人类存在很大区别,另外该模型制备周期长、饲养动物量大、耗资大。

1.3 东方田鼠模型

1.3.1 模型复制方法

俞远京等^[10]在饲养培育东方田鼠封闭群时,发现该种群有较高的卵巢癌发生率。饲养至 9~15 月龄时即可陆续出现东方田鼠自发性卵巢癌模型。

1.3.2 成模标准及其特点

患病的东方田鼠腹部膨大、体重显著升高,解剖时腹腔有大量深红色腹水,卵巢肿大形成囊状

物,其表面有突起;病理切片检查可以观察到上皮细胞增生活跃,排列失去极性,细胞核形态大小不一,多见分裂像,组织增生堆积,过度增生区能够观察到腺体“背靠背”或“筛状”排列,这时即可判断卵巢癌的发生^[10]。

1.4 长爪沙鼠模型

1.4.1 模型复制方法

多个实验室繁育的长爪沙鼠种群具有较高自发性卵巢癌的发病率,从 8.4%~26.5% 不等,即使野生的长爪沙鼠自发性肿瘤的发生率仍然很高^[11-12]。Benitz 等^[13]研究发现长爪沙鼠繁殖到 2 年龄时,便会大量产生自发性肿瘤,其中卵巢癌发病率最高。

1.4.2 成模标准及其特点

长爪沙鼠生长到 2 年龄时自发性卵巢癌发病率能够达到 12.5%,在进行解剖和组织学诊断时,如卵巢出现癌变特征,即为自发性卵巢癌^[13]。长爪沙鼠卵巢癌发生率较高,但是培育时间较长,通常需要 2 年以上,此外,长爪沙鼠还容易自发产生其他多种肿瘤,如果产生其他肿瘤,将进一步干扰卵巢癌发生机制的研究。

2 诱发型

2.1 二羟甲基丁酸 (DMBA) 诱导法

2.1.1 模型复制方法

二羟甲基丁酸 (DMBA) 是诱发动动物卵巢癌的常用药物,采用卵巢皮质埋置 DMBA 处理的布片或者直接注射 DMBA 均能诱发卵巢癌产生。该模型起初的制作方法是卵巢囊内埋置 DMBA 浸泡的丝线,其成功率只有 10%~45%^[14-15]。后来, Crist 等^[14]进行了改进,将纯度 99% 的 DMBA 在 124℃ 时浸渍丝线后直接植入 Wistar 大鼠卵巢囊内,26 周后即可出现卵巢癌,52 周后卵巢癌的发病率达到 77%。Huang 等^[16]用 DMBA 浸润的布片埋入 Wistar 大鼠双侧卵巢中,32 周后,128 只手术大鼠有 90 只发生卵巢腺癌。Liu 等^[17]将 DMBA 直接注入 C57BL/6 J 小鼠卵巢囊中,20 周后约 77.8% 小鼠出现肿瘤生长的迹象,并伴有腹水。

2.1.2 成模标准及其特点

大鼠在埋置 DMBA 浸润的布片 175 d 时开始出现卵巢癌,230 d 时卵巢癌发展较快。1 年后卵巢癌发病率为 77%。该模型大多数肿瘤 (74%) 组织学类型有两型,腺癌及卵泡膜细胞瘤。小鼠 DMBA 直

接注射 20 周后,卵巢肿瘤平均重量明显增加。卵巢癌的诊断指标 CA125 显著增加,病理切边检查显示,细胞核呈现明显的多形性和分裂像,胞浆率高,组织中有新的血管形成。这些症状的出现标志着卵巢癌模型成功建立^[16,18-19]。大鼠 DMBA 缝合模型产生上皮来源的肿瘤组织学上类似于人类,有助于研究卵巢癌在体内的扩散和转移情况。该方法部分模型中约 39% 为腺癌,能够出现人类上皮性卵巢肿瘤相似的上皮和代谢标志物。

2.2 4-乙烯基-1-环己烯二环氧化物 (VCD) 联合 DMBA 诱导法

2.2.1 模型复制方法

乙烯基-1-环己烯二环氧化物 (VCD) 是诱导卵巢早衰的常用试剂^[20]。Kanter 等^[21]连续 20 d 腹腔注射 Fisher 344 大鼠 160 mg/kg 的 VCD,65 d 后每日监测发情状况,当出现发情不规律时,将 DMBA 丙酮溶液浸泡的无菌缝线埋置在卵巢囊中,约 5 个月之后出现卵巢肿瘤。

2.2.2 成模标准及其特点

组织学诊断病变部位出现腺癌、颗粒-卵泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig 细胞瘤特征,这说明该方法成功制备了卵巢癌动物模型^[21]。该模型很好的模拟了与绝经期有关的激素水平和其他因素的特征,可用于研究卵巢癌的发生研究或者筛选卵巢癌预防治疗药物。但是该模型诱导的卵巢早衰不同于人类的自然早衰。

3 移植型

3.1 皮下移植瘤模型

3.1.1 模型复制方法

该方法可分为细胞悬液接种和组织块移植接种两种。细胞悬液接种法主要是将体外培养的卵巢癌细胞株接种于裸鼠皮下。目前常用的卵巢癌细胞系有 SKOV3、ID8、A2780、HO-8910、ES-2、COC1、OCCAR-3、CAOV-3 等。例如 Wu 等^[22]将改造的 A2780 细胞注射至雌性 BALB/c 裸小鼠皮下,数周内可观察到皮下肿瘤生长。组织块移植法是将新鲜切除的肿瘤标本边缘生长较快的部分接种于裸鼠皮下^[23]。组织块移植法可避免细胞污染、接种时间长等导致细胞活力低下等情况,故在大批量卵巢癌模型建立中较多选用此方法。使用病人新鲜的肿瘤组织移植于免疫缺陷小鼠体内,建立的异种移植模型又称为 PDX (patient-derived xenograft)

模型,这种模型大多采用皮下移植的方法。Richard 等^[24]将肿瘤组织制成细胞混合物注射到 NSG 小鼠皮下,能够产生人源化的肿瘤模型。同时共植入肿瘤相关成纤维细胞和 T、B 淋巴细胞能够长期存活,并保持功能,它们产生的生物活性因子,有助于肿瘤细胞的生长和扩散。

3.1.2 成模标准及其特点

该类模型评价可以采用测量瘤体长短径,根据公式肿瘤体积 $V(\text{mm}^3) = 0.5 \times a \times b^2$ (a = 长径, b = 短径),计算瘤体积,当肿瘤体积不断增大时,即可判断模型构建成功^[22,25]。该类模型在研究基因功能或者研究抗肿瘤机制、筛选抗肿瘤药物时有独特的优势。但是该模型常选择裸鼠进行接种实验,卵巢癌细胞生长的微环境有别于正常肌体内的肿瘤生长,并且不易形成转移,因此生物学表现与临床卵巢癌病例有很大差别。组织移植法的优点是所移植的肿瘤能够保持原有的结构,并且能长时间存活,避免了宿主细胞干扰或浸润。但其缺点也是未能准确反映肿瘤的生长和扩散。此外,PDX 模型较好地保持了原发肿瘤的遗传特性和异质性,在肿瘤的个体化治疗研究中具有独特的优势。

3.2 卵巢癌原位模型

3.2.1 模型复制方法

该方法是将体外培养的卵巢癌细胞注射到动物卵巢表面,从而产生肿瘤。如 Cho 等^[26]将 ID8 细胞注射到 C57BL/6 雌性小鼠左侧卵巢囊中,可成功制备卵巢癌原位模型。Koya 等^[27]将卵巢癌细胞注射到 BALB/c 裸鼠卵巢表面成功构建卵巢癌转移模型。He 等^[28]将 ID8 细胞注射入卵巢囊中,亦可成功制备该类模型。

3.2.2 成模标准及其特点

卵巢癌细胞注射到动物卵巢囊中后,如观察到动物腹围增加,12 周最为显著,腹部超声监测血流改变。对侧卵巢以及肝、肠、胃、腹膜和脾等均等观察到转移性病灶^[26],因此,该方法成功构建了原发性卵巢上皮癌并伴有继发性卵巢癌及其他脏器转移癌。该模型有利于研究卵巢癌的转移、扩散机制,同时原位移植影响因素较多,成功率低,因此该方法建模难度较大。

3.3 腹腔移植瘤模型

3.3.1 模型复制方法

Rosa 等^[29]将 SKA 或 SKCXCR2 细胞腹腔注射到 SHC 裸鼠体内,或者 Kim 等^[30]在雌性 NCr-nu 裸

鼠腹腔中注射卵巢癌细胞, 均能成功建立裸鼠上皮性卵巢癌动物模型。Walton 等^[31]利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建的 Trp53 单敲除和 Trp53、Brca2 双敲除的 ID8 细胞, 并将该细胞移植到 6~8 周龄的 C57BL/6 小鼠腹腔中, 成功构建了浆液性卵巢癌模型。

3.3.2 成模标准及其特点

小鼠出现腹水的临床表现, 如大量腹水积聚, 体重持续增加, 活动迟缓等时, 表明该类模型制备成功。该方法的优点是能很好地表现肿瘤细胞的生物学特性, 常用于腹腔化疗药物的筛选。但是由于腹水形成发展较快, 该模型生存时间较短, 不利于长期实验。

3.4 肾包膜移植模型

3.4.1 模型复制方法

Lee^[32-33]和 Kim^[34]等将患者肿瘤标本切成小于 2~3 mm 的小块, 植入 6~8 周龄的 NOD/SCID 小鼠左肾包膜下, 制成原代肿瘤组织的肿瘤移植模型(PDX 模型)。

3.4.2 成模标准及其特点

如检测到移植的肿瘤生长即表明模型制备成功。该模型在 15 d 内体积能够增加 2 倍, 成功植入率能够到达 95%, 其组织病理学特征与移植后相比呈高度相似; 移植后 30~60 d 内所检测的免疫表型能够保持(91±5)%的一致性^[32-33]。该模型具有原发肿瘤的遗传特性和异质性, 可以用于肿瘤治疗药物的筛选。

3.5 淋巴转移模型

3.5.1 模型复制方法

Du 等^[35]将稳定表达 VEGF-D 的乳腺癌 SKOV3 细胞, 注射到 7~8 周龄的裸鼠左后肢脚垫, 12~15 周后可以观察到乳腺癌细胞的转移灶。

3.5.2 成模标准及其特点

当发现裸鼠腹股沟等处出现肿瘤转移灶时即可判断模型制备成功。肿瘤转移至周围淋巴结通常是肿瘤扩散的第一步, 其通过血管系统转移至其他部位^[36-37]。该模型有利于研究卵巢癌经循环系统的扩散, 但是该模型技术要求较高, 成功率较低。

4 基因干预型

4.1 转基因法

4.1.1 模型复制方法

Connolly 等^[38]将含 MISIR 基因启动子的载体

注射到 C57BL/6 和 C3H 品系 F1 代 0.5 d 胚胎中, 胚胎植入假孕雌性后成功建成了 MISIR 转基因小鼠, 该品系小鼠有约 50% 的个体 6~13 周便可发生卵巢癌肿瘤。

4.1.2 成模标准及其特点

该品系小鼠在 6~13 周时, 尸检可见双侧卵巢有大小不等的肿块存在, 小鼠腹腔肿瘤为血性腹水, 病理学检测显示卵巢组织中几乎完全由低分化、细胞核深染、多边形的肿瘤细胞占据, 这表明小鼠发生卵巢癌^[38]。该品系小鼠能够表现出表达浆液性卵巢上皮性癌病例特征。

4.2 基因敲除法

4.2.1 模型复制方法

Chen 等^[39,40]发现卵泡刺激素受体敲除(FORKO)小鼠能够发生卵巢肿瘤。Abel 等^[41]构建的卵泡刺激素(FSH)受体及其配体同时敲除的小鼠模型, 形成了年龄相关卵巢增生、上皮性包涵囊肿、管状结构和卵巢病理类似的浆液性囊状腺癌。

4.2.2 成模标准及其特点

FOR-KO 小鼠生长到 12 个月以上时, 92% 的小鼠表现出多种卵巢病理, 并且大多数肿瘤位于右侧卵巢, 类型多为浆液性腺癌和囊腺癌。

4.3 条件性基因敲除法

4.3.1 模型复制方法

Wu 等^[42]将条件性失活 PTEN 基因小鼠和条件性失活结肠腺瘤样息肉病(APC)基因杂交获得的双基因条件性敲除品系($APC^{-}/PTEN^{-}$)中, 将 5×10^7 CFU 的 AdCre 注射到 56~70 日龄该品系小鼠右侧卵巢囊腔中, 100% 发生人样卵巢子宫内膜样腺癌。此外, 条件性敲除 *Tp53* 和 *Rb1* 基因小鼠 97% 的个体能够发生卵巢肿瘤^[43]。条件性敲除小鼠卵巢颗粒细胞中的 *Brca1*, 能够导致导致卵巢和子宫角囊性肿瘤的发生^[44-45]。

4.3.2 成模标准及其特点

$APC^{-}/PTEN^{-}$ 小鼠卵巢癌的发生率为 100%, 并且具有潜伏期短, 75% 以上小鼠能够快速发展为转移性癌症。该模型肿瘤的病程与未经治疗的人卵巢癌非常相似, 76% 的小鼠发展为血性腹水, 21% 的小鼠出现腹膜扩散。此外, 其卵巢癌形态学与人类卵巢子宫内膜样腺癌很相似, 均存在不同的腺体和鳞状分化病灶, 并且其生物学特点, 与基因表达等均类似于人类癌症, 甚至存在相同的信号通路缺陷^[42]。

综上所述,目前常用的卵巢癌动物模型的制备,极大的推动了卵巢癌发病机制的研究,以及检查和治疗手段的升级。这些不同方法制备的动物模型,一定程度上满足了卵巢癌多角度的深入研究。但是,这些动物模型的制备方法同时存在很多不足,例如:自发性肿瘤模型以啮齿类和鸡为主,其卵巢生物学特性与人类有很大差别,卵巢癌的发病机制亦与人类有很大区别。化学药物诱导法方法比较复杂,需要进行手术分离出卵巢,对动物损伤较大,并且目前用的化学药物比较单一,以 DMBA 诱导为主。目前最常见的移植型模型多数采用裸鼠进行操作,不能准确模拟人体内的免疫微环境。另外,基因干预法造模因素虽然成功率较高,但由于其基因结构发生改变,仅适合于研究相应的基因功能。这些因素限制着卵巢癌动物模型的研究,制约着卵巢癌疾病的研究。因此,开发更加接近人类的卵巢癌动物模型的制备方法,仍然是我们今后工作的重点。

参 考 文 献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Smith ER, Wang Y, Xu XX. Development of a mouse model of menopausal ovarian cancer [J]. Front Oncol, 2014, 4: 36.
- [3] 李冬冬, 朱敏, 庞琴霞, 等. 先兆子痫动物模型的制备 [J]. 实验动物与比较医学, 2016, 36(6): 466-472.
Li DD, Zhu M, Pang QX, et al. Preparation of pre-eclampsia animal model [J]. Lab Animal Comp Med, 2016, 36(6): 466-472.
- [4] 李冬冬, 庞琴霞, 朱敏, 等. 阴道炎动物模型制备方法研究进展 [J]. 实验动物与比较医学, 2016, 2016(4): 317-322.
Li DD, Pang QX, Zhu M, et al. Progress on methods for establishing animal model of vaginitis [J]. Lab Animal Comp Med, 2016, 2016(4): 317-322.
- [5] 周光兴. 人类疾病动物模型复制方法学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2008:364.
Zhou GX. Replication methodology of animal models for human diseases [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Literature Publishing house, 2008: 364.
- [6] Mocka EH, Stern RA, Fletcher OJ, et al. Chemoprevention of spontaneous ovarian cancer in the domestic hen [J]. Poult Sci, 2017, 96(6): 1901-1909.
- [7] Hawkrige AM. The chicken model of spontaneous ovarian cancer [J]. Proteomics Clin Appl, 2014, 8(9-10): 689-699.
- [8] Lu KH, Yates MS, Mok SC. The monkey, the hen, and the mouse: models to advance ovarian cancer chemoprevention [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2009, 2(9): 773-775.
- [9] Hakim AA, Barry CP, Barnes HJ, et al. Ovarian adenocarcinomas in the laying hen and women share similar alterations in p53, ras, and HER-2/neu [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2009, 2(2): 114-121.
- [10] 俞远京, 苏志杰, 周智君, 等. 东方田鼠卵巢癌模型病理学观察 [J]. 中国兽医学报, 2008, 28(9): 1070-1073.
Yu YJ, Su ZJ, Zhou ZJ, et al. Pathological observation on spontaneous epithelial ovarian cancer in reed vole (Microtus fortis) [J]. Chin J Vet Sci, 2008, 28(9): 1070-1073.
- [11] Greenacre CB. Spontaneous tumors of small mammals [J]. Vet Clin North Am Exot Anim Pract, 2004, 7(3): 627-651.
- [12] Vincent AL, Rodrick GE, Sodeman WA, Jr. The pathology of the Mongolian Gerbil (Meriones unguiculatus): a review [J]. Lab Anim Sci, 1979, 29(5): 645-651.
- [13] KF B, AW K. Spontaneous tumors in the Mongolian gerbil [J]. Lab Anim Care, 1965, 15(5): 281-294.
- [14] Crist KA, Zhang Z, You M, et al. Characterization of rat ovarian adenocarcinomas developed in response to direct instillation of 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) coated suture [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(5): 951-957.
- [15] Tunca JC, Erturk E, Bryan GT. Chemical induction of ovarian tumors in rats [J]. Gynecol Oncol, 1985, 21(1): 54-64.
- [16] Huang Y, Jiang W, Wang Y, et al. Enhanced efficacy and specificity of epithelial ovarian carcinogenesis by embedding a DMBA-coated cloth strip in the ovary of rat [J]. J Ovarian Res, 2012, 5(1): 21.
- [17] Liu L, Hu Z, Zhang H, et al. Vitamin D postpones the progression of epithelial ovarian cancer induced by 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene both in vitro and in vivo [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2365-2375.
- [18] Kato T, Yakushiji M, Tsunawaki A, et al. [Experimental ovarian tumor. (2). Experimental ovarian tumor in rats treated with a chemical carcinogen, 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene] [J]. Igaku Kenkyu, 1974, 44(1): 42-47.
- [19] Nishida T, Sugiyama T, Kataoka A, et al. Histologic characterization of rat ovarian carcinoma induced by intraovarian insertion of a 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-coated suture: common epithelial tumors of the ovary in rats? [J]. Cancer, 1998, 83(5): 965-970.
- [20] Shin D, Ha J, Hong SB, et al. Schisandrae fructus reduces symptoms of 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovarian failure in mice [J]. Evid Based Comp Alternat Med, 2017, 2017: 2564787.
- [21] Kanter EM, Walker RM, Marion SL, et al. Dual modality imaging of a novel rat model of ovarian carcinogenesis [J]. J Biomed Opt, 2006, 11(4): 041123.
- [22] Wu DD, Chen X, Sun KX, et al. Role of the lncRNA ABHD11-AS1 in the tumorigenesis and progression of epithelial ovarian cancer through targeted regulation of RhoC [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 138.
- [23] Simpson-Abelson MR, Sonnenberg GF, Takita H, et al. Long-term engraftment and expansion of tumor-derived memory T cells

- following the implantation of non-disrupted pieces of human lung tumor into NOD-scid IL2Rgamma(null) mice [J]. *J Immunol*, 2008, 180(10): 7009 – 7018.
- [24] Bankert RB, Balu-Iyer SV, Odunsi K, et al. Humanized mouse model of ovarian cancer recapitulates patient solid tumor progression, ascites formation, and metastasis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24420.
- [25] Zhang LJ, Lu R, Song YN, et al. Knockdown of anion exchanger 2 suppressed the growth of ovarian cancer cells via mTOR/p70S6K1 signaling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6362.
- [26] Cho S, Sun Y, Soisson AP, et al. Characterization and evaluation of pre-clinical suitability of a syngeneic orthotopic mouse ovarian cancer model [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1317 – 1324.
- [27] Koya Y, Kajiyama H, Liu W, et al. Murine experimental model of original tumor development and peritoneal metastasis via orthotopic inoculation with ovarian carcinoma cells [J]. *J Vis Exp*, 2016, (118): 1 – 5.
- [28] He H, Chiu AC, Kanada M, et al. Imaging of tumor-associated macrophages in a transgenic mouse model of orthotopic ovarian cancer [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(5): 694 – 702.
- [29] Ignacio RMC, Kabir SM, Lee ES, et al. NF-kappa B-mediated CCL20 reigns dominantly in CXCR2-driven ovarian cancer progression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164189.
- [30] Kim TJ, Landen CN, Lin YG, et al. Combined anti-angiogenic therapy against VEGF and integrin alphaVbeta3 in an orthotopic model of ovarian cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(23): 2263 – 2272.
- [31] Walton J, Blagih J, Ennis D, et al. CRISPR/Cas9-mediated Trp53 and Brca2 knockout to generate improved murine models of ovarian high-grade serous carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(20): 6118 – 6129.
- [32] Lee CH, Xue H, Sutcliffe M, et al. Establishment of subrenal capsule xenografts of primary human ovarian tumors in SCID mice: potential models [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(1): 48 – 55.
- [33] Lee JW, Ryu JY, Yoon G, et al. Sphingosine kinase 1 as a potential therapeutic target in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1): 221 – 229.
- [34] Kim HJ, Yoon A, Ryu JY, et al. c-MET as a potential therapeutic target in ovarian clear cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38502.
- [35] Du LC, Chen XC, Wang D, et al. VEGF-D-induced draining lymphatic enlargement and tumor lymphangiogenesis promote lymph node metastasis in a xenograft model of ovarian carcinoma [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12(1): 1 – 14.
- [36] Zwaans BM, Bielenberg DR. Potential therapeutic strategies for lymphatic metastasis [J]. *Microvasc Res*, 2007, 74(2 – 3): 145 – 158.
- [37] Tobler NE, Detmar M. Tumor and lymph node lymphangiogenesis – impact on cancer metastasis [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(4): 691 – 696.
- [38] Connolly DC, Bao R, Nikitin AY, et al. Female mice chimeric for expression of the simian virus 40 TAg under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(6): 1389 – 1397.
- [39] Danilovich N, Roy I, Sairam MR. Ovarian pathology and high incidence of sex cord tumors in follitropin receptor knockout (FORKO) mice [J]. *Endocrinology*, 2001, 142(8): 3673 – 3684.
- [40] Chen XL, Aravindakshan J, Yang YZ, et al. Early alterations in ovarian surface epithelial cells and induction of ovarian epithelial tumors triggered by loss of FSH receptor [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(6): 521 – 531.
- [41] Abel MH, Huhtaniemi I, Pakarinen P, et al. Age-related uterine and ovarian hypertrophy in FSH receptor knockout and FSHbeta subunit knockout mice [J]. *Reproduction*, 2003, 125(2): 165 – 173.
- [42] Wu R, Hendrix-Lucas N, Quick R, et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(4): 321 – 333.
- [43] Flesken-Nikitin A, Choi KC, Eng JP, et al. Induction of carcinogenesis by concurrent inactivation of p53 and Rb1 in the mouse ovarian surface epithelium [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3459 – 3463.
- [44] Chodankar R, Kwang S, Sangiorgi F, et al. Cell-nonautonomous induction of ovarian and uterine serous cystadenomas in mice lacking a functional Brca1 in ovarian granulosa cells [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 561 – 565.
- [45] Howell VM. Genetically engineered mouse models for epithelial ovarian cancer: are we there yet? [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 27: 106 – 117.