

张娜,田燕歌,刘学芳,等. 小鼠移植性肺癌转移模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 557-562.  
Zhang N, Tian YG, Liu XF, et al. Research progress in the metastatic model of transplanted lung cancer in mouse [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 557-562.  
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.04.018

## 小鼠移植性肺癌转移模型研究进展

张娜<sup>1</sup>, 田燕歌<sup>2</sup>, 刘学芳<sup>2\*</sup>, 王琦<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学基础医学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046)

**【摘要】** 小鼠移植性肺癌转移模型是进行肺癌研究的重要工具,对阐释肺癌的转移机制以及肺癌相关药物的研发都具有重要意义。本文综合考虑肺癌转移易发生的部位及肿瘤的种属差异,对该模型进行进一步分类,同时详细地论述了每种类型的建模方法、评价指标,为肺癌相关研究提供模型参考。

**【关键词】** 小鼠; 肺癌; 移植; 转移模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 04-0557-06

### Research progress in the metastatic model of transplanted lung cancer in mouse

ZHANG Na<sup>1</sup>, TIAN Yange<sup>2</sup>, LIU Xuefang<sup>2\*</sup>, WANG Qi<sup>1</sup>

(1. College of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Academy of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Corresponding author: LIU Xuefang. E-mail: 616621312@qq.com

**【Abstract】** The metastatic model of transplanted lung cancer in mouse is an important tool in lung cancer research, and has great significance in interpreting the metastasis mechanism of lung cancer and in studying drugs related to lung cancer. In this paper, the frequent sites of lung cancer metastasis and the species differences of tumors were comprehensively considered, and this model was further classified, while the modeling method and evaluation index of each type were expounded in detail to provide model references for lung cancer-related research.

**【Keywords】** mouse; lung cancer; transplant; metastatic model

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

肺癌是目前世界上导致肿瘤相关死亡的首要原因,据2019年09月国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的《2018年全球癌症统计报告》评估数据显示,2018年全球癌症发病人数上升至1810万例,死亡人数960万例,其中肺癌是最常见的癌症类型(占病例总数的11.6%)和癌症死亡的主要原因(占癌症死亡总数的18.4%)<sup>[1]</sup>。肺癌的治疗迫切需要开发新的药物制定新的治疗方案,

在活体内动物模型上阐明药物的作用机制无疑是最佳途径,那么有没有适合的肺癌动物模型就成为制约肺癌相关药物临床疗效、转化研究的重要因素。此外,肺癌高病死率的原因之一是容易发生远处转移,临床常见发生肺转移、脑转移、骨转移、淋巴结转移等<sup>[2-3]</sup>。本文就目前国内外报道的小鼠肺癌转移模型的构建方法及在科研领域中的应用进行综述,以期肺癌相关研究提供模型参考。

**【基金项目】** 河南省重点研发与推广专项(192102310427),河南省高等学校重点科研项目(20A360007)。

Funded by Henan Province Key Research and Generalized Special Project (192102310427), Key Scientific Research Project of College and University in Henan Province(20A360007).

**【作者简介】** 张娜(1982—),女,博士,副教授,研究方向:肿瘤动物模型。Email: zhangnahnzy@163.com

**【通信作者】** 刘学芳(1979—),男,硕士,实验师,研究方向:实验动物模型。Email:616621312@qq.com

## 1 小鼠肺癌模型的分类

根据制备方法的不同,肺癌动物模型分为许多类型,按照接种部位不同分为:皮下注射、原位注射、心内注射、颈内动脉注射和尾静脉注射等;按照肿瘤细胞来源不同分为:自发性、诱发性、移植性和动物基因修饰模型等;其中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,根据肿瘤细胞或癌组织块的来源不同分为:同种移植模型与异种移植模型。同种移植是指肿瘤细胞类型与宿主动物种属一致,而异种移植是指肿瘤细胞类型与宿主动物种属不一致<sup>[4]</sup>。此外,按照肺癌转移部位不同分为:肺转移、骨转移、脑转移、淋巴转移模型等,参考国内外文献报道发现不同肺癌类型易发生转移的部位也不同,其中小细胞癌主要形成淋巴结转移,鳞状细胞癌主要转移至肝脏和肾脏,腺癌形成肺转移灶<sup>[5]</sup>。本文综合肺癌易转移部位及肿瘤来源的差异,将小鼠移植性肺癌模型进一步分类,如下文阐述。

## 2 小鼠移植性肺癌转移模型的分类

### 2.1 肺转移型

理论而言肺癌的原发部位为肺,原位种植模型也被认为是最合适的肺癌治疗模型,但原位种植容易发生并发症,并且其在体内的成瘤率和转移形成率不稳定。皮下注射仍广泛应用于大多数模型的建立,尾静脉也常被用于肺转移动物模型的构建。

#### 2.1.1 同种移植性肺转移模型

小鼠 Lewis 肺癌模型是目前应用最为广泛的同种来源的肺癌模型,Lewis 肺癌细胞株(LLC)最早是从小鼠 Lewis 肺癌中分离到的适应培养细胞克隆系,LLC 细胞在 C57BL/6 小鼠体内保持高度致瘤性和肺转移性<sup>[6]</sup>,LLC 细胞采用基因工程技术修饰后可表达荧光素酶或绿色荧光蛋白,达到肿瘤细胞在活体内可视化效果。Zhu 等<sup>[7]</sup>将表达荧光素酶的 Lewis 肺癌(LL/2-Luc-M38)细胞( $1 \times 10^6$  个/只)接种于 7 ~ 8 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠皮下,注射 3 d 和 17 d 时腹腔注射 D-荧光素酶(0.6 mg/30 g 体重),对动物进行全身成像,结果显示在注射部位可检查到生物荧光信号,17 d 时收集小鼠肺,进行器官生物发光的体外测量,也可检测到明显的生物荧光信号,对肺组织匀浆进行生物荧光测量,绘制标准曲线,可获得小鼠肺中癌细胞负荷的定量信

息,该方案使用活体成像技术与体外成像相结合的方法观察 Lewis 癌细胞在小鼠体内的生长和转移。马雪曼等<sup>[8]</sup>研究显示接种部位的不同,Lewis 肺癌肺转移率不同,将能够稳定表达荧光素酶的小鼠 LL/2-Luc-M38 细胞( $1 \times 10^6$  个/只)分别采用右腋下、右腹股沟下、右脚垫接种三种方法接种到 6 ~ 8 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠皮下,接种 21 d 时小动物活体成像检测显示,肺转移率右腋下接种组为 50%,右腹股沟接种组为 70%,右脚垫接种组为 0%。以上研究显示 Lewis 细胞皮下接种 C57BL/6 小鼠 17 ~ 21 d 后可确定产生肺转移灶,注射部位首选腹股沟与腋下。

#### 2.1.2 异种移植性肺转移模型

将人类肺癌细胞系移植到免疫缺陷动物皮下是进行恶性肿瘤实验研究的首选方法。姚明等<sup>[9]</sup>将人肺癌细胞 SPC-A-1( $2 \times 10^6$  个/只)右背侧近腋部皮下接种于 6 ~ 8 周龄 SPF 级雄性 NOD/SCID 小鼠体内,随后切除首代小鼠移植瘤,收集肺转移灶肿瘤细胞,从第二代起采用肺转移灶-皮下移植-肺转移灶-皮下移植的体内循环筛选方法传代,第 4 代 NOD/SCID 小鼠在接种后 12 周肺转移率 100%,该方案成功建立人肺癌皮下移植瘤高转移模型,为肺癌防治研究及抗转移实验治疗提供了理想的动物模型。Cui 等<sup>[10]</sup>收集一名 45 岁中国男性肺癌转移患者的腹水,分离获得肺癌细胞系(命名为 XL-2),取 6 ~ 8 周龄 SPF 级雄性 BALB/c-nu/nu 裸鼠,将 XL-2 细胞( $2 \times 10^6$  个/只)注射到小鼠右上侧背部皮下,4 周后切除原发肿瘤,当小鼠濒临死亡时,收集肺转移病灶并将其植入新的受体小鼠的右上侧背部皮下,如此反复传代,在第 5 轮的选择中,从肺转移灶中分离细胞并体外增殖(命名为 XL-2 sci),各代分离的肺癌细胞肺转移率检测显示,第一代为 30%,第三代为 60%,第五代为 90%,该转移模型保留了原发肿瘤的临床特征,为肺癌的深入研究提供了可靠的模型。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是指从原发灶或转移灶脱落,在血液和淋巴管中循环的细胞,阙祖俊等<sup>[11]</sup>将人源肺癌循环肿瘤细胞 CTC-TJH-01( $1 \times 10^6$  个/只)采用尾静脉注射的方法,注射到 C57BL/6 小鼠、Nude 小鼠和 NOD/SCID 小鼠体内,3 种小鼠均为雄性,SPF 级,4 ~ 6 周龄。注射后第 8 周 NOD/SCID 小鼠首次观察到肺部成瘤,第 10 周 NOD/SCID 小鼠肺部成瘤率为 100%,而

在 Nude 小鼠和 C57BL/6 小鼠体内均不成瘤。

## 2.2 脑转移型

肺癌最常见的远处转移部位之一是脑,脑转移的发生率为 23% ~ 65%。脑转移患者放、化疗效果不佳,预后差,生存期短,是患者死亡的重要原因<sup>[12]</sup>,因此构建合适的肺癌脑转移动物模型具有重要的研究价值。颈内动脉注射与心内注射两种方法常用于肺癌脑转移动物模型的构建。

### 2.2.1 同种移植性脑转移模型

徐磊等<sup>[13]</sup>将稳定转染绿色荧光蛋白(GFP)的 Lewis 肺癌细胞,通过颈内动脉注射的方法建立 C57BL/6 小鼠肺癌脑转移动物模型,注射剂量  $10^5$  个 Lewis 细胞/只,3 周后脑组织标本在荧光显微镜下可观察到绿色荧光蛋白的富集区,证实已经形成 Lewis 肺癌细胞的脑转移灶,病理显示病灶周围有反应性星形胶质细胞增生,颈内动脉注射法直接模拟癌细胞在脑部终末毛细血管床内聚集、粘附、侵袭穿透血脑屏障形成转移灶的真实过程,手术成功的小鼠 100% 发生脑部转移癌。颈内动脉注射方法的优点在于模型的重复性较好,缺点是显微外科手术操作步骤复杂并且对操作者手术技巧要求较高。

### 2.2.2 异种移植性脑转移模型

Uzunalli 等<sup>[14]</sup>使用慢病毒感染 A549 细胞使其稳定表达荧光素酶,采用超声引心内注射的方法,将 A549 细胞( $1 \times 10^6$  个/只)接种至 6 周龄的裸鼠体内,组织学检查显示注射 2 周后,裸鼠脑部出现肺癌微转移灶,直径为 64.6 ~ 95.3  $\mu\text{m}$ ,3 ~ 4 周时转移灶直径增至 50.9 ~ 216.9  $\mu\text{m}$ ,5 ~ 6 周时转移灶直径可达 20.6 ~ 1070.6  $\mu\text{m}$ ,心内注射的方法可成功构建肺癌脑转移模型。陈愉生等<sup>[15]</sup>将处于对数期生长的人肺腺癌 PC-9 细胞( $1 \times 10^6$  个/只),经左心室注射接种于 BALB/c nude 裸鼠体内,第 4 周处死,除 2 只裸鼠胸壁见 2 ~ 3 个散在瘤结分布,其余胸腔视野正常,肺组织轮廓清楚,未见瘤结生成,组织学检测显示心内注射法肺癌脑转移率为 100%。心内注射这种方法优点在于操作简单,而且确实会产生中枢神经系统的转移。缺点是肿瘤常常转移到中枢神经系统以外的器官,并可能导致动物死亡,该方法的模型变异性较高<sup>[16]</sup>。

## 2.3 骨转移型

骨是各种原发性肿瘤最常见的转移部位之一,随着治疗手段的提高,患者生存期延长,骨转移的概率也随之升高,近期报道显示小细胞肺癌患者中

骨转移发生率为 38.18%,多发骨转移灶是小细胞肺癌骨转移患者发生骨相关事件的风险因素<sup>[17]</sup>,骨转移可引起骨痛、骨折严重影响晚期肺癌患者生活质量,因而建立肺癌骨转移动物模型对其预防与治疗的研究具有重要意义。

### 2.3.1 同种移植性骨转移模型

Kuchimaru 等<sup>[18]</sup>将表达荧光素酶小鼠肺癌细胞 LLC/luc 经尾动脉注射和心内注射两种方法注射进入 C57BL/6 雄性小鼠体内,生物发光活体成像技术显示,尾动脉注射组在注射后 30 min 即可在后肢骨髓即检测到中荧光,尾动脉注射肿瘤细胞的运输效率是心内注射的 3 倍,尾动脉注射后癌细胞向小鼠下体器官具有显性传递性,而心内注射则导致癌细胞则扩散到各种组织。组织学分析证实小鼠接受尾动脉注射后 7 d,骨转移病灶数目的增加。X 线与 CT 成像显示尾动脉注射比心内注射的小鼠骨量明显下降,生存期检测显示,尾动脉注射后小鼠生存超过 32 d,而心内注射的小鼠注射后 25 d 全部死亡。

### 2.3.2 异种移植性骨转移模型

Yang 等<sup>[19]</sup>建立一株稳定高表达绿色荧光蛋白(GFP)的人肺癌细胞系 H460(H460-GFP),将  $5 \times 10^6$  个 H460-GFP 细胞接种到 SPF 级雌性 BALB/c nu/nu 裸鼠皮下,3 周后肿瘤直径增至 1.5 ~ 2.1 cm,取 1 mm<sup>3</sup> 瘤块通过手术方法原位植入裸鼠的左肺中,3 ~ 4 周后观察可见 GFP 荧光遍及整个骨骼系统,包括头骨、椎骨、股骨、胫骨以及股骨和胫骨的骨髓,通过这种方法成功建立了肺癌骨转移模型同时揭示了肺癌的广泛转移潜力。王静等<sup>[20]</sup>将 A549 细胞( $6 \times 10^6$  个/只)注射到 NOD/SCID 裸鼠胫骨外贴骨处,6 周后显示肺癌细胞浸润到胫骨骨组织及周围软骨组织,发生肿瘤侵袭和骨质破坏。Miki 等<sup>[21]</sup>将 8 种人肺癌细胞系尾静脉注入自然杀伤细胞缺乏性 SCID 小鼠体内,其中只有小细胞癌细胞系 SBC-5 细胞可重复发生骨转移,经 X 线评估,第 28 天 SBC-5 细胞产生的溶骨性骨转移就被检测到,所有受体小鼠在第 35 天出现骨转移,而肺腺癌细胞(PC-14, A549)主要在肺中产生转移灶。

## 2.4 淋巴结转移型

### 2.4.1 同种移植性淋巴结转移模型

Yamaura 等<sup>[22]</sup>将 Lewis 肺癌细胞通过皮肤切口直接置入 C57/BL6 小鼠肺实质,93% 的动物在移植

部位出现单个肺结节,形成肺结节的小鼠均出现纵隔淋巴结转移。小鼠的平均存活时间为(21 ± 2)d,植入后第 17 天和第 21 天纵隔淋巴结转移灶明显,远处器官或淋巴结未见转移。

#### 2.4.2 异种移植性淋巴结转移模型

淋巴结转移是非小细胞肺癌最常见的转移途径,也是影响肺癌分期和预后重要的因素。Chishima 等<sup>[23]</sup>建立了稳定表达 GFP 的人肺腺癌细胞 Anip 973,将该细胞皮下接种到裸鼠体内,5 周后当肿瘤的直径超过 1 cm 时,通过手术原位移植的方法将皮下瘤块植入裸鼠左肺的胸膜脏层,活体成像检测显示经淋巴传播的转移灶激发出的绿色荧光,在裸鼠肺门淋巴结、颈部淋巴结、纵隔和对侧胸膜腔清晰可见,该方法证实手术原位移植肺癌瘤块确定会产生淋巴结转移,同时结合 GFP 转染可实现肺癌转移可视化研究。

### 3 小鼠移植性肺癌转移模型的应用

#### 3.1 肺癌转移模型在肿瘤转移机制中研究

小鼠肺癌转移模型在肿瘤转移机制的研究中具有重要意义,利用缺氧、转化生长因子 TGF、原癌基因 NFκB、血管内皮生长因子 VEGF 等对肿瘤细胞进行预处理可以更好探讨肺癌的转移机制,转化生长因子(TGF-β)在肿瘤发生的早期起抑癌作用,但在疾病的后期变为肿瘤启动子。Khan 等<sup>[24]</sup>采用转化生长因子 TGF-β1 对肺癌 A549 细胞进行体外上皮间质化处理,并将其注射到 BALB/c 裸鼠的尾静脉中进行转移性传播研究,TGF-β1 处理组 A549 细胞的分布与未处理组 A549 在肺的相对荧光簇数较少,在向肝、大脑、卵巢、骨骼和肾上腺转移方面,TGF-β1 处理组转移率是未处理组的 2、3、1.5、2 和 1.7 倍。Salvo 等<sup>[25]</sup>报道 TGF-β 是一种已知的肿瘤细胞整合素表达的诱导剂,它有助于癌细胞的转移扩散,TGF-β 暴露后增加了 β3-整合素依赖性 NSCLC 对淋巴管内皮的粘附,体内实验表明,靶向 TGF-β 和 β3 整合素可显著降低淋巴结转移的发生率。Qin 等<sup>[26]</sup>报道肿瘤坏死因子超家族 15 (TNFSF15)是一种主要由血液内皮细胞产生的细胞因子,TNFSF15 通过上调 A549 细胞中 VEGF-c 的表达来促进肿瘤淋巴管生成,促进荷瘤小鼠的淋巴转移。

#### 3.2 肺癌转移模型在新药研究中的意义

使用肺癌转移动物模型,可研究探讨药物是否

对肺癌的生长和转移产生影响,Ren 等<sup>[27]</sup>利用转基因肺癌细胞株 L9981-Luc 裸鼠肺癌移植模型,检测到甲基亚硒酸能抑制 L9981-Luc 在裸鼠体内种植瘤的生长和远处转移。Skeberdytė 等<sup>[28]</sup>利用沙利霉素和二氯乙酸盐协同作用可抑制 Lewis 肺癌细胞增殖、肿瘤生长和转移,沙利霉素是众所周知的癌症细胞杀手,而二氯乙酸盐是丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂,其专门针对线粒体活性改变的肿瘤细胞,沙利霉素和二氯乙酸盐在 Lewis 肺癌细胞的 2D 和 3D 培养物中具有协同的细胞毒性,沙利霉素和二氯乙酸盐的联合治疗可提高同种异体移植性小鼠的存活率,抑制肿瘤转移。

#### 3.3 肺癌转移模型在中药及单体药物研究中的意义

小鼠 Lewis 肺癌转移模型在中药治疗肿瘤性疾病的研究中具有广泛应用,Tang 等<sup>[29]</sup>报道中药郁消散联合顺铂显著抑制 Lewis 肺癌移植瘤的生长,减少肺转移结节的数量,提高对肺转移的抑制率。Zhao 等<sup>[30]</sup>报道黄芪多糖能有效抑制小鼠 Lewis 肺癌的生长和转移,改善免疫器官功能,抑制肿瘤组织中 VEGF 和 EGFR 蛋白的表达。Zhou 等<sup>[31]</sup>报道,中药冬虫夏草提取物在 Lewis 异种移植动物模型中可降低肿瘤生长,减少肺转移。

### 4 小鼠移植性肺癌转移模型在应用中值得关注的问题

C57BL/6 小鼠、裸鼠、SCID 小鼠、NOD/SCID 小鼠都是构建移植性肺癌转移模型的常用品种,具体选择哪种类型的小鼠建模,需要充分考虑实验目的、实验周期、接种方法以及检测指标等因素。这几种品系小鼠各有优势,其中 C57BL/6 小鼠具有正常的免疫功能,价格低廉、耐受性强,模型成熟,常用于 Lewis 细胞的肺癌转移建模构建。裸鼠、SCID 小鼠、NOD/SCID 小鼠常用于人源肺癌细胞的移植性种植,Teraoka 等<sup>[32]</sup>研究显示,将人类肺癌小块组织移植入 SCID 小鼠,种植成功率为 50%。吴健彬等<sup>[33]</sup>研究显示 NOD/SCID 小鼠皮下移植瘤模型成瘤率为 55.6%,高于 BALB/c 裸鼠的成瘤率,并且肺癌在 NOD/SCID 小鼠并且易发生肺转移与骨转移,NOD/SCID 小鼠仍然是移植性肺转移模型的首选品系。在接种方法的选择上,Lewis 细胞常采用皮下注射、颈内动脉注射、尾动脉注射等方法来构建小鼠肺癌肺转移、脑转移和骨转移模型,成功率较高。人源性的肺癌细胞主要通过皮下注射、尾静

脉注射、心内注射、后肢胫骨平台注射以及原位移植的方法来构建肺转移、脑转移、骨转移和淋巴转移模型。

## 5 结语

综上所述,小鼠移植性肺癌转移模型是进行肺癌研究的重要支撑,对阐释肺癌的转移机制,肺癌相关药物的开发和研究都具有重要意义,本文详细介绍了同种和异种来源的小鼠移植性肺癌转移模型的建模方法,评价指标,以及该模型在科研中的广泛应用,对于从事肺癌转移相关研究的科技人员具有非常重要的参考价值。

### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [ 2 ] She C, Wang R, Lu C, et al. Prognostic factors and outcome of surgically treated patients with brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(2):137-142.
- [ 3 ] 冯宇, 胡兴胜. 非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7):331-338.  
Feng Y, Hu XS. Progress in the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(7):331-338.
- [ 4 ] 韦武, 郭红星. 大鼠肝癌模型建立的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1):119-123.  
Wei W, Guo HX. Research progress in establishing rat liver cancer models[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1):119-123.
- [ 5 ] Yano S, Nishioka Y, Izumi K, et al. Novel metastasis model of human lung cancer in SCID mice depleted of NK cells[J]. Int J Cancer, 1996, 67(2):211-217.
- [ 6 ] Bertram JS, Janik P. Establishment of a cloned line of Lewis lung carcinoma cells adapted to cell culture[J]. Cancer Lett, 1980, 11(1):63-73.
- [ 7 ] Zhu H, Kauffman ME, Trush MA, et al. A simple bioluminescence imaging method for studying cancer cell growth and metastasis after subcutaneous injection of Lewis lung carcinoma cells in syngeneic C57BL/6 mice[J]. React Oxyg Species (Apex), 2018, 5(14):118-125.
- [ 8 ] 马雪曼, 于明薇, 张甘霖, 等. 小鼠 Lewis 肺癌不同部位皮下移植瘤模型的比较[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4):386-390.  
Ma XM, Yu MW, Zhang GL, et al. Comparison of mouse models of Lewis lung carcinoma subcutaneously transplanted at different sites[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(4):386-390.
- [ 9 ] 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(11):866-869.  
Yao M, Yan MX, Liu L, et al. Screening for an animal model of human lung cancer with highly metastatic potential as well as establishment its corresponding cell line[J]. Tumor, 2007(11):866-869.
- [ 10 ] Cui YQ, Geng Q, Yu T, et al. Establishment of a highly metastatic model with a newly isolated lung adenocarcinoma cell line[J]. Int J Oncol, 2015, 47(3):927-940.
- [ 11 ] 阙祖俊, 董昌盛, 罗斌, 等. 人源肺癌循环肿瘤细胞系在不同品系小鼠上肺转移能力研究[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(5):26-28.  
Que ZJ, Dong CS, Luo B, et al. Study on lung metastasis of human lung cancer circulating tumor cell lines in different strains of mice[J]. E-J Transl Med, 2018, 5(5):26-28.
- [ 12 ] 唐明科, 魏殿芳, 刘洋, 等. 腺苷对肺癌脑转移的影响及其可能机制[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(1):19-22.  
Tang MK, Wei DF, Liu Y, et al. Effects of adenosine on brain metastasis of lung cancer and its possible mechanism[J]. J Clin Exp Pathol, 2019, 35(1):19-22.
- [ 13 ] 徐磊, 周伟, 刘科. GFP 标记 Lewis 肺癌细胞 3LL 颈内动脉注射建立脑转移瘤动物模型的可行性研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(23):2754-2757.  
Xu L, Zhou W, Liu K. The feasibility of GFP positive Lewis lung cancer cell line 3LL intracarotid injected to establish brain metastasis animal model[J]. Chongqing Med J, 2013, 42(23):2754-2757.
- [ 14 ] Uzunalli G, Dieterly AM, Kemet CM, et al. Dynamic transition of the blood-brain barrier in the development of non-small cell lung cancer brain metastases[J]. Oncotarget, 2019, 10(59):6334-6348.
- [ 15 ] 陈愉生, 涂洵崴, 俞梅娥, 等. 胸腔原位种植与经左心室注射建立肺癌脑转移动物模型的比较[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(5):490-494.  
Chen YS, Tu XW, Yu ME, et al. Comparison between the establishment methods of mouse models of lung cancer brain metastases by intrathoracic orthotopic implantation and by left ventricular injection[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(5):490-494.
- [ 16 ] Zhang C, Lowery FJ, Yu D. Intracarotid cancer cell injection to produce mouse models of brain metastasis[J]. J Vis Exp, 2017, 8(120):e55085.
- [ 17 ] 白娟, 蒲萍, 郑玲. 小细胞肺癌发生骨转移及骨相关事件的风险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(16):2876-2879.  
Bai J, Pu P, Zheng L. Risk factors for bone metastases and skeletal related events in small cell lung cancer patients[J]. J Mod Oncol, 2019, 27(16):2876-2879.
- [ 18 ] Kuchimaru T, Kataoka N, Nakagawa K, et al. A reliable murine model of bone metastasis by injecting cancer cells through caudal arteries[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2981.
- [ 19 ] Yang M, Hasegawa S, Jiang P, et al. Widespread skeletal metastatic potential of human lung cancer revealed by green fluorescent protein expression[J]. Cancer Res, 1998, 58(19):

- 4217-4221.
- [20] 王静, 刘芳, 杨晓琼. BMP9 对裸鼠非小细胞肺癌骨转移的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23):3566-3569.  
Wang J, Liu F, Yang XQ. Effect of BMP9 on bone metastasis of non-small cell lung cancer in nude mice[J]. Lab Med Clinic, 2018, 15(23):3566-3569.
- [21] Miki T, Yano S, Hanibuchi M, et al. Bone metastasis model with multiorgan dissemination of human small-cell lung cancer (SBC-5) cells in natural killer cell-depleted SCID mice[J]. Oncol Res, 2000, 12(5):209-217.
- [22] Yamaura T, Doki Y, Murakami K, et al. Model for mediastinal lymph node metastasis produced by orthotopic intrapulmonary implantation of lung cancer cells in mice[J]. Hum Cell, 1999, 12(4):197-204.
- [23] Chishima T, Miyagi Y, Wang X, et al. Metastatic patterns of lung cancer visualized live and in process by green fluorescence protein expression[J]. Clin Exp Metastasis, 1997, 15(5):547-552.
- [24] Khan GJ, Sun L, Abbas M, et al. In-vitro pre-treatment of cancer cells with TGF-beta1: a novel approach of tail vein lung cancer metastasis mouse model for anti-metastatic studies[J]. Curr Mol Pharmacol, 2019, 12(4):249-260.
- [25] Salvo E, Garasa S, Dotor J, et al. Combined targeting of TGF-beta1 and integrin beta3 impairs lymph node metastasis in a mouse model of non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13:112.
- [26] Qin T, Huang D, Liu Z, et al. Tumor necrosis factor superfamily 15 promotes lymphatic metastasis via upregulation of vascular endothelial growth factor-C in a mouse model of lung cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(8):2469-2478.
- [27] Ren Y, Wang Y, Liu H, et al. Influence of MSA on cell growth and spontaneous metastasis of L9981-Luc lung cancer transplanted model in nude mice by bioluminescence imaging[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2013, 16(2):67-72.
- [28] Skeberdyte A, Sarapiniene I, Krasko JA, et al. Salinomycin and dichloroacetate synergistically inhibit Lewis lung carcinoma cell proliferation, tumor growth and metastasis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(4):874-879.
- [29] Tang M, Wang S, Wei Y, et al. Inhibition effects of Yuxiao San combined with cisplatin on transplanted tumor growths via upregulation of nm-23 and downregulation of K-ras in Lewis lung cancer mice[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1):1267-1273.
- [30] Zhao L, Zhong Y, Liang J, et al. Effect of astragalus polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with Lewis transplantable lung cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4):392-394.
- [31] Zhou Q, Zhang Z, Song L, et al. Cordyceps militaris fraction inhibits the invasion and metastasis of lung cancer cells through the protein kinase B/glycogen synthase kinase 3beta/beta-catenin signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 16(6):6930-6939.
- [32] Teraoka S, Kyoizumi S, Seyama T, et al. Scid mice model for the in-vivo study of human oncotherapy - studies on the growth and metastasis of human lung-cancer[J]. Int J Oncol, 1994, 5(3):501-508.
- [33] 吴健彬, 江妹, 王玥, 等. 非小细胞肺癌病人源性 NOD/SCID 小鼠和 BALB/c 裸鼠移植瘤模型的建立及比较[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(2):114-119.  
Wu JB, Jiang M, Wang Y, et al. Comparison of patient-derived non-small cell lung cancer xenografts models in NOD/SCID and nude mice[J]. Carcinog·Teratog·Mutag, 2018, 30(2):114-119.

[收稿日期] 2020-02-20