

转移性结直肠癌动物模型的研究进展

孙 钰¹, 严卿莹², 阮善明³, 沈敏鹤³

(1. 嘉兴市中医医院, 浙江 嘉兴 314000; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310000;

3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310027)

摘要:通过综述转移性结直肠癌动物模型的建立方式,分析各种动物模型的优缺点及应用范围,从而选择合适的动物模型。在掌握熟练实验技术的同时,不断深入发展转移性结直肠癌的动物模型,研究其发生、发展的病理机制,以指导研究抗肿瘤药物的筛选,在临床上对改善结直肠癌患者的生存质量具有重要的作用。

关键词:结直肠肿瘤;动物模型

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)04-0335-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B016

Research Progress in Animal Model of Metastatic Colorectal Cancer

SUN Yu¹, YAN Qing-ying², RUAN Shan-ming³, et al.

(1. Jiaxing Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiaxing 314000, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; 3. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310027, China)

Abstract: After reviewing the establishing metastatic colorectal cancer animal model, the advantages and disadvantages and the range of application of all kinds of animal models are analyzed, in order to choose the suitable animal model. With skilled experiment technology, further development of metastatic colorectal cancer animal model should be studied, in order to study the development of pathological mechanism of metastatic colorectal cancer, and to guide the screening of anticarcinogen, to improve the quality of life in patients with colorectal cancer.

Subject words: colorectal neoplasms; animal model

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,是美国男性和女性第三大最常见的癌症和第三大癌症死亡原因^[1],我国结直肠癌发病率和死亡率呈逐步上升趋势^[2]。手术切除后仍有大约 20%~50% 的患者出现肝转移,其 5 年存活率约 10%~58%^[3],死亡率升高的主要原因是肝转移^[4]。故影响结直肠癌预后的主要因素是复发与转移。随着抗肿瘤药物的不断更新发展,选择合适的动物模型对研究结直肠癌及其转移发生的病因机理及筛选抗肿瘤药物有着至关重要的作用。现将转移性结直肠癌模型的种类及构建方法综述如下。

基金项目:国家自然科学基金(81373632);浙江省中医药优秀青年人才基金计划(2013ZQ011)

通讯作者:阮善明,主治中医师,博士;浙江省中医院肿瘤科,浙江省杭州市上城区邮电路 54 号(310027);E-mail: rhytm-23@163.com

收稿日期:2014-08-25; **修回日期:**2014-11-27

1 结直肠癌转移的分子机制

结直肠癌首先转移至肝、肺。结直肠癌的转移经历多个步骤,包括细胞外基质的蛋白质水解、粘附改变、局部浸润、血管生成、血管内散播、免疫逃逸、远处形成栓塞和新环境生存^[5]。同时结直肠癌转移与肿瘤细胞能动性、能动性因子及其受体、转移信号的传导、肿瘤细胞的遗传性缺陷、肿瘤转移相关基因及肿瘤抑制基因等都有密切关系^[6]。

2 自发性肿瘤模型

实验动物中不经人工实验处置而自然发生的一类肿瘤称为自发性肿瘤。与诱发肿瘤相比,其与人类

所患的肿瘤更为相似,肿瘤发生比较自然,具有较高的研究价值。由于小鼠自发结直肠癌的发生率较低,转移的发生率极低,不易获得研究材料,且缺乏可预测性和可重复性,故在结直肠癌的实验研究中较少应用。

3 诱发性肿瘤模型

用化学致癌物质、射线或病毒均可在各类动物中诱发不同类型的肿瘤。侯冰宗等^[7]将 20 周龄的雌性 SD 大鼠随机分为实验组和对照组,实验组采用二甲基胍颈项部皮下注射(30mg/kg)诱导,对照组注射等体积的生理盐水,每周 1 次,连续 18 周。于第 26 周及 32 周分别处死老鼠,观察结直肠肿瘤形成及肝脏转移的情况。实验组诱导 24、28、32 周体重明显下降,诱导 26 周大鼠结直肠癌的发生率为 33.3%,诱导 32 周大鼠结直肠癌的发生率为 53.8%,肝转移发生率为 19.2%;对照组结直肠均未见异常,二甲基胍可成功诱导高龄 SD 大鼠结直肠癌并肝转移。

此模型与人体肿瘤较为相似,肿瘤生长缓慢,瘤细胞增殖率低,常用于肿瘤预防方面的研究,但因诱癌过程所需时间较长,且大多情况下成功率达不到 100%,且肿瘤生长个体差异较大,故不常用于药物筛选。

4 种植性模型

种植性模型根据种植的部位不同可以分为原位和异位种植模型。

4.1 异位种植模型

异位种植模型按植入位置不同可以分为脾脏种植、皮下种植、肝脏种植、门静脉/肠系膜种植及尾静脉种植。

4.1.1 脾脏种植模型

癌细胞脾脏内种植是目前研究人类肿瘤肝脏转移的最佳模式之一,根据是否切除脾脏分为脾脏保留法和脾脏切除法。Liu 等^[8]将 CT26 结肠癌细胞悬液缓慢注入脾脏包膜下,癌细胞经门静脉入肝,成功建立转移性结直肠癌模型。牛洪欣等^[9]将人结肠癌 SW480 细胞以每只裸鼠 0.2ml(即 1×10^7 只)注入裸鼠脾脏,注射时间约 3min,分别于接种后第 1、2、3、4

周各处死 3 只裸鼠,剩余裸鼠待其自然死亡,观察生存期。将所有裸鼠进行解剖,观察有无肝及其他部位转移。结果表明 24 只裸鼠肝脏上均有转移瘤形成,肝转移率为 100%。在实验研究上,Hiraoka 等^[10]将 CT26 细胞悬液(5×10^4 个细胞)接种至 BALB/c 小鼠脾内,待癌细胞经脾进入门静脉系统后,立即切除脾脏。Yang 等^[11]将 MC26 细胞(5×10^4 个细胞)的 PBS 注射到 BALB/c 小鼠的脾脏,经 10min 后将脾脏切除,以此建立转移模型进行实验研究。

此两种模型在应用上各有利弊。脾脏的保留使部分免疫功能及宿主固有的抗肿瘤免疫功能得以保存,转移到肝脏的癌细胞经过机体的筛选是具有较高转移倾向的恶性细胞,且操作简单,易于实施,其缺点是肝脏转移瘤形成的同时发生脾脏肿瘤,转移灶常为散在癌结节,体积小,动物生存期缩短,影响存活时间。而脾脏的切除在一定程度上令免疫系统受损,术后动物病死率升高,对试验者技术要求较高,但因其能较好地模拟临床上大肠癌根治术后肝转移征象,能更好地应用于研究肿瘤形成和分析新的治疗效果的理想模型及宿主免疫机能与癌细胞的关系。

4.1.2 皮下种植模型

将结直肠癌细胞接种于小鼠皮下所建立的皮下移植瘤模型是应用最为广泛的模型之一。涂经楷等^[12]以裸鼠爪垫皮下注射人结肠癌 HCT-116 细胞成功建立人结直肠癌淋巴道转移模型。张杰等^[13]将人结肠腺癌细胞株 HCT-116 接种于裸小鼠右侧背部近腋部皮下,得到皮下移植瘤,待肿瘤在体内适应后采用裸小鼠组织块法建立裸小鼠人结直肠癌术后转移模型。贺子彪等^[14]采用组织块直接贴壁法将纯化后的结肠癌细胞接种于裸鼠左侧腋处皮下,初步建立人结肠癌的裸鼠皮下移植瘤模型。

皮下注射部位通常为颈部、腋窝、肋旁背外侧,故皮下种植模型操作简单,成功率高,便于观察,重复性好,但因皮下生长的肿瘤通常易被纤维膜所包裹,故不易表现恶性肿瘤浸润和转移的特性,肿瘤转移率低,不易建立转移模型。

4.1.3 肝脏种植模型

肝脏种植模型是将结直肠癌细胞或组织块直接接种于肝脏而形成转移瘤的动物模型。Kopetz 等^[15]采用肝脏种植法接种后,肝脏成瘤率为 80%。此法

操作简单,易于实施,肿瘤形成速度快,相对廉价,重复性好,但转移灶生成率低,不符合临床肝转移瘤的特征,仅适用于对晚期转移的研究。

4.1.4 门静脉/肠系膜种植模型

门静脉/肠系膜种植将癌细胞接种入门静脉/肠系膜静脉,经血流入肝脏,从而建立肝转移模型。Cai等^[16]将人结直肠癌细胞直接注入裸鼠门静脉,从而成功建立转移模型,肝转移率100%。Wang等^[17]采用肠系膜静脉注射法建立转移模型,肝转移率为70%。该模型肿瘤转移速度较快、重复性好、转移率高,但手术难度较大,存在一定风险,与肿瘤体内转移的过程差别大,故在实验研究中应用较少。

4.1.5 尾静脉种植模型

尾静脉注射瘤细胞是常用的肺转移模型,操作简单,且转移率高,转移灶形成时间较短^[18]。该法将癌细胞直接注射于小鼠尾静脉,主要形成肺结节,故可用于结直肠癌肺转移的研究,因其转移率较低,与人体结直肠癌转移的部位及途径相差较大,存在一定的局限。

4.2 原位种植模型

经脾、静脉途径建立的转移动物模型不能体现临床肿瘤转移的全过程,因此应用受到限制。原位移植转移模型虽然周期长、转移率不高,但能较好地重现临床结肠癌肿瘤转移的全部过程,是肿瘤防治及转移机制研究的理想模型。结直肠癌的原位种植模型根据植入的位置分为原位盲肠种植模型和原位直肠种植模型,其最大的特点为模拟在人体结直肠癌生物学特性,具有较高的移植成功率,适合结直肠癌晚期及肝转移的研究,目前已被广泛应用。

4.2.1 原位盲肠种植模型

原位盲肠种植模型包括癌细胞直接种植、直接缝合原位植入、盲肠接种 OB 医用胶粘贴法、盲肠造疝原位接种法及结肠造口移植法等。赵颖等^[19]将小鼠结肠癌细胞 CT26 接种于裸鼠皮下,形成稳定传代的皮下种植瘤,再取该肿瘤组织块,用原位医用胶黏合法种植于 BALB/c 小鼠盲肠壁,以建立模拟于临床的结肠癌肝转移模型,成瘤率及肝转移率均为100%。张国锋等^[20]采用人结肠腺癌细胞株 SW1116 接种于裸鼠皮下,将形成稳定传代的皮下种植瘤组织块原位种植于裸鼠结肠壁,建立转移模型,成瘤率为100%,区域淋巴结转移率为100%,腹膜转移率

为91.7%,肝转移率为75%。陈璐等^[21]运用盲肠造疝原位瘤块接种法建立裸小鼠的结直肠癌模型,接种成功率为88%,57.1%肝组织中检测到 *Alu* 基因,表明肝脏中存在着微转移的肿瘤细胞。Thalheimer等^[22]用直接缝合原位植入法发现接种成功率为73.4%,区域肠系膜淋巴结转移率为18.4%,肝转移率为4.9%,其将人结肠癌细胞 HT29 注入裸小鼠盲肠,发现肝转移率高达89%^[23]。

原位盲肠种植的几种模型,各有其优缺点及应用范围。癌细胞直接注射种植与临床结直肠癌淋巴和血型播散过程相接近,更能展现其特征;直接缝合实施方便,能够从整体上实时地观察结肠癌成瘤及转移的情况,该模型是一种研究结肠癌发展及转移的可靠、有效的观察模型;盲肠接种 OB 医用胶粘贴手术法难度小,操作时间短,大大降低了手术的死亡风险,切癌组织和肠壁的吻合度较直接缝合好,应用前景大;盲肠造疝接种操作简单,成功率高,易于观察,受其他脏器及肿瘤细胞影响较小;此法较少缝合到肠壁血管,避免了盲肠造疝法缝合针数多,容易扎到血管而造成肠坏死的缺点,也不容易造成肠痿。与其他原位肿瘤模型相比,结肠造口种植模型的实验动物存活时间较长,观察时间较充裕,同时也大大增加了感染的机会,从而影响实验数据。

4.2.2 原位直肠种植模型

原位直肠模型包括肛门切开直肠注射种植、肛门直肠癌组织块种植及非手术经肛门直肠注射种植。刘秋珍等^[24]将人原发性直肠恶性淋巴瘤种植入裸鼠内,发现有较高的肝脏转移率、淋巴结和腹腔种植转移率,是研究直肠淋巴瘤肝转移的有效方法。Donigan等^[25]将结直肠癌细胞 CT26 注入 BALB/c 小鼠直肠,成瘤率为80%,肝转移率为3.3%。

在实验研究中,肛门切开直肠注射种植操作简单,创伤较小,远处转移少见,在转移模型应用上较为少见;肛门直肠癌组织块种植因直肠壁较薄故成功率较低,且不易操作,实验动物的生存期较短,易影响实验结果;同时非手术经肛门直肠注射法操作简便,但转移周期时间较长,影响实验结果。

5 腹腔扩散转移模型

结直肠癌腹腔扩散模型是将结直肠癌细胞直接注

射入动物腹腔内使其在腹腔内播散生长。杨剑锋等^[26]将结肠腺癌细胞 CT26 细胞悬液(浓度为 1×10^6 个/ml)注入 36 只 BALB/c 小鼠下腹部正中偏右,分为 0.1、0.2、0.3ml 三组,建立结直肠癌转移模型,其中肝转移率分别为 10%、22.2%、10%。Razavi 等^[27]将人结直肠癌细胞 HT-29-Luc-D6(9×10^6)注入裸小鼠腹腔内,10d 后发现腹腔内布满散在孤立的肿瘤结节。该模型常用于结直肠癌术后腹腔种植播散和癌症晚期腹腔广泛转移的病理生理研究。

6 转基因动物模型

有研究表明,早期基因突变的发现可以引导转移性结直肠癌患者进行靶向治疗以延长其生命^[28]。随着结直肠癌基因治疗的不断发展,建立稳定的转基因动物模型对于结直肠癌转移机制的研究及抗肿瘤药物的筛选具有重要作用。Hung 等^[29]利用表达 cre 重组酶的腺病毒在 *Apc* CKO 基因突变小鼠体内开发散发型结肠息肉癌模型。黎成金等^[30]应用体外转染法和体内转染法建立裸鼠转基因结肠癌肝转移的动物模型,均有了一定成效。但因转基因模型成瘤率及转移率较低,实验时间较长,在实验研究中应用尚少,目前仍无法应用于大量结直肠癌转移机制的研究。

7 结 语

结直肠癌的病因及发病机制十分复杂,虽然目前研究有一定成果,但仍存在许多不足,建立理想的转移性结直肠癌动物模型是研究结直肠癌转移机制及抗肿瘤药物筛选的重要工具。在结肠癌转移动物模型的研究探索中,由于人癌细胞难以在普通小鼠中生长,所以研究使用 BABL/c 鼠到裸鼠甚至 SCID 鼠;在瘤源方面,研究者从使用细胞到肿瘤块甚至转移灶的瘤块来接种,筛选出转移高潜力的细胞,确保了模型的转移率;在手术方法上,从注射到微注射,从原位缝合到原位造疝及其改善再到 OB 胶粘合法的应用,大大降低了手术死亡风险;随着结直肠癌转移模型的不断发展,抗肿瘤药物的不断更新,结直肠癌转移的治疗及预后将能得到改善。本文综述了转移性结直肠癌动物模型的几种建立方式,分析各种

动物模型的优缺点及应用范围,从而根据研究的需要选择合适的动物模型,在熟练掌握实验技术的同时,不断深入发展转移性结直肠癌的动物模型,发展新型抗肿瘤药物,改善结直肠癌患者的生存质量,从而延长生存期。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou ZH, et al. Cancer Statistics, 2014 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 9-29.
- [2] Chen Q, Liu ZC, Cheng LP, et al. An analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2003-2007 [J]. *China Cancer*, 2012, 21(3): 179-182. [陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003~2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(3): 179-182.]
- [3] Wu ZJ, Zhang S, Ouyang J, et al. Comparison of two kinds of ectopic implantation of colon cancer liver metastasis animal model [J]. *Journal of Colorectal & Anal Surgery*, 2012, 18(1): 4-7. [吴振杰, 张森, 欧阳君, 等. 两种异位种植结肠癌肝转移动物模型的比较 [J]. *结直肠肛门外科*, 2012, 18(1): 4-7.]
- [4] Cui W, Du J, Yang M, et al. Establishment of hepatic metastases model of colorectal cancer in mouse and analysis of the inflammatory microenvironment in tumor metastasis [J]. *China Oncology*, 2012, 22(8): 566-582. [崔巍, 杜杰, 杨敏, 等. 小鼠结直肠癌肝转移模型的建立及其炎症微环境分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(8): 566-582.]
- [5] Cheng FL, Xiong B, Zhou YF. Advanced research on molecular mechanisms of hepatic metastasis in colorectal cancer [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2009, 30(2): 272-276. [程伏林, 熊斌, 周云锋. 结直肠癌肝转移的分子机制研究进展 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2009, 30(2): 272-276.]
- [6] Duan MS, Su JQ, Zhou ZX, et al. Metastasis-associated genes of colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2007, 16(9): 890-891. [段明松, 苏加庆, 周增祥. 结直肠癌转移相关基因的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(9): 890-891.]
- [7] Hou BZ, Zhou SP, Yu SP, et al. Preliminary study of colorectal cancer with liver metastasis induced by DMH in older sprague dawley rats [J]. *Journal of Digestive Oncology*, 2011, 3(4): 251-254. [侯冰宗, 周少朋, 余水平, 等. 二甲基胍诱导高龄 SD 大鼠结直肠癌肝转移的初步研究 [J]. *消化肿瘤杂志*, 2011, 3(4): 251-254.]
- [8] Liu Y, Mastui O. Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice [J]. *Radiology*, 2007, 243(2): 386-395.
- [9] Niu HX, He QS, Leng YD, et al. Establishment and comparison of colon cancer liver metastasis models in nude mice with SW480 [J]. *Chinese Journal of Current Advances*

- in General Surgery, 2007, 10(6):540-542. [牛洪欣, 何庆泗, 冷永德, 等. 人结肠癌 SW480 裸鼠肝转移模型的建立[J]. 中国现代普通外科进展, 2007, 10(6):540-542.]
- [10] Hiraoka K, Kimura T, Logg CR, et al. Therapeutic efficacy of replication-competent retrovirus vector-mediated suicide gene therapy in a multifocal colorectal cancer metastasis model[J]. Cancer Res, 2007, 67(11):5345-5353.
- [11] Yang L, Huang Y, Porta R, et al. Host and direct antitumor effects and profound reduction in tumor metastasis with selective EP4 receptor antagonism[J]. Cancer Res, 2006, 66(19):9665-9672.
- [12] Tu JK, Fu ZX, Wang CY, et al. Establishment of human colorectal cancer lymphatic metastasis model in nude mice [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2008, 35(7):467-470. [涂经楷, 傅仲学, 王春毅, 等. 裸小鼠人大肠癌淋巴道转移模型的建立[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(7):467-470.]
- [13] Zhang J, Yao M, Yan MX, et al. Establishment of human colorectal cancer postoperative metastasis model in nude mice[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University, 2006, 24(2):117-120. [张杰, 姚明, 闫明霞, 等. 裸小鼠人结肠癌术后转移模型的建立[J]. 上海交通大学学报, 2006, 24(2):117-120.]
- [14] He ZB, Yang WM, Jiao BT, et al. Establishment of human colon carcinoma implant tumor model in nude mice [J]. Guizhou Medical Journal, 2007, 31(9):780-781. [贺子彪, 杨伟明, 焦保庭, 等. 原代人结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型的建立[J]. 贵州医药, 2007, 31(9):780-781.]
- [15] Kopetz S, Lesslie DP, Dallas NA, et al. Synergistic activity of the src family kinase inhibitor dasatinib and oxaliplatin in colon carcinoma cells is mediated by oxidative stress[J]. Cancer Res, 2009, 69(9):3842-3849.
- [16] Cai SR, Garbow JR, CulverHouse R, et al. A mouse model for developing treatment for secondary liver tumors [J]. Int J Oncol, 2005, 27(1):113-120.
- [17] Wang M, Vogel I, Kalthoff H. Correlation between metastatic potential and variants from colorectal tumor cell line HT-29 [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(11):2627-2631.
- [18] Zang YW, Chen ZY. Research progress of establishing metastatic colorectal carcinoma animal models[J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(16):2587-2590. [臧怡雯, 陈宗祐. 构建大肠癌转移动物模型的研究[J]. 医学综述, 2012, 18(16):2587-2590.]
- [19] Zhao Y, Wei PK. Rapid establishment of orthotopic implantation tumor and metastasis model of colon cancer in mice[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2012, 20(7):304-307. [赵颖, 魏品康. 小鼠结肠癌完整组织块原位种植及肝转移模型的建立方法[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(7):304-307.]
- [20] Zhang GF, Wang YH, Wang Q. Establishment of orthotopic implantation tumor and metastasis model of human colon cancer in nude mice[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2003, 12(11):823-826. [张国锋, 王元和, 王强. 人结肠癌裸鼠原位种植瘤及转移模型的建立[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(11):823-826.]
- [21] Chen L, Wang PZ, Lan L. Establishment of the model of hepatic micrometastasis of colorectal cancer in nude rat[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2003, 6(1):18-21. [陈璐, 王平治, 兰澜. 建立裸小鼠大肠癌肝脏微转移模型的方法研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2003, 6(1):18-21.]
- [22] Thalheimer A, Otto C, Bueter M, et al. Tumor cell dissemination in a human colon cancer animal model: orthotopic implantation or intraportal injection[J]. Eur Surg Res, 2009, 42(3):195-200.
- [23] Thalheimer A, Otto C, Bueter M, et al. The intraportal injection model: a practical animal model for hepatic metastases and tumor cell dissemination in human colon cancer [J]. BMC Cancer, 2009, 9:29.
- [24] Liu QZ, Tuo CW, Zhang N, et al. Establishment of high metastasis models of human primary colorectal lymphoma in nude mice by orthotopic transplantation[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2005, 30(12):1076-1079. [刘秋珍, 脱朝伟, 张宁, 等. 人原发性结直肠恶性淋巴瘤裸小鼠原位移植高转移模型建立[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(12):1076-1079.]
- [25] Donigan M, Norcross LS, Aversa J, et al. Novel murine model for colon cancer: non-operative trans-anal rectal injection[J]. J Surg Res, 2009, 154(2):299-303.
- [26] Yang JF, Zhang S, Gao F, et al. Establishment of animal models in colorectal cancer with liver metastasis [J]. Journal of Colorectal & Anal Surgery, 2009, 15(3):139-142. [杨剑锋, 张森, 高枫, 等. 结直肠癌肝转移动物模型的建立[J]. 结直肠肛门外科, 2009, 15(3):139-142.]
- [27] Razavi R, Harrison LE. Thermal sensitization using induced oxidative stress decreases tumor growth in an in vivo model of hyperthermic intraperitoneal perfusion [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(1):304-311.
- [28] Russo AL, Borger DR, Szymonifka J. Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal[J]. Cancer, 2014, 120(10):1482-1490.
- [29] Hung KE, Maricevich MA, Richard LG, et al. Development of a mouse model for sporadic and metastatic colon tumors and its use in assessing drug treatment[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(4):1565-1570.
- [30] Li CJ, Zhang BM, Wang L, et al. Nude mice transgenic hepatic metastasis model of colon cancer [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 37(2):150-153. [黎成金, 张宝明, 王烈, 等. 裸鼠转基因结肠癌肝转移模型的建立[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 37(2):150-153.]