

喻帅克,罗茂丽,王连睿,等. 基于数据挖掘的骨肉瘤动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 55-62.

Yu SK, Luo ML, Wang LR, et al. Application characteristics of animal models of osteosarcoma based on data mining [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 55-62.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.008

# 基于数据挖掘的骨肉瘤动物模型应用分析

喻帅克,罗茂丽,王连睿,周天豹,苗明三\*,白莉\*

(河南中医药大学,郑州 450046)

**【摘要】** **目的** 总结骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)动物模型造模要点,为完善其造模方法和评价指标提供参考与建议。**方法** 通过检索中国知网、万方数据库、PubMed中OS动物模型相关文献,总结其实验动物种类、性别、造模方法、癌细胞株种类、检测指标等,建立数据库进行统计分析。**结果** 共纳入284篇文献,统计分析发现OS模型动物首选BALB/c-nu/nu裸鼠(227例,75.17%),其次是SD大鼠(20例,6.62%)。造模方式多选用背部皮下细胞液移植法(66例,21.85%)、腋部皮下细胞液移植法(55例,18.21%)或原位细胞液移植法(51例,16.89%)等;癌细胞株种类以人源MG-63细胞(100例,33.11%)、鼠源UMR-106细胞(39例,12.91%)为主;检测指标主要选择肿瘤组织表观指标(238例,83.80%)、肿瘤组织HE染色(129例,45.42%)、动物表观指标(94例,33.10%)、肿瘤组织免疫组化(89例,31.34%)。**结论** 目前OS模型多选用4~6周龄BALB/c-nu/nu裸鼠作为实验动物,采用人源MG-63细胞异位移植法(背部、腋下移植)建立OS动物模型,模型检测指标以动物表观指标、肿瘤表观指标、肿瘤组织病理进行整体评价。但目前依旧缺少与临床吻合度高的动物模型制备及评价标准,本文通过文献挖掘、数据分析总结其优缺点,以期建立良好的OS模型提供参考,更好地应用于OS机制研究及新药开发。

**【关键词】** 骨肉瘤;动物模型;数据挖掘

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2023)11-0055-08

## Application characteristics of animal models of osteosarcoma based on data mining

YU Shuaike, LUO Maoli, WANG Lianrui, ZHOU Tianbao, MIAO Mingsan\*, BAI Li\*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**【Abstract】** **Objective** To summarize the important points of animal models of osteosarcoma and to provide a reference and suggestions to improve the modeling method and evaluation indexes. **Methods** Using osteosarcoma and animals as the main topics, literature on animal models of osteosarcoma from CNKI, Wanfang Data and PubMed. The species of experimental animals, gender, modeling method, types of cancer cell lines and detection indicators were summarized, and a database was established for statistical analysis. **Results** A total of 284 reports were included. The most selected osteosarcoma model animals were BALB/c-nu/nu mice (227 times, 75.17%), followed by SD rats (20 times, 6.62%). Subcutaneous cell fluid transplantation in the back (66 times, 21.85%), subcutaneous cell fluid transplantation in the axils (55 times, 18.21%), and *in situ* cell fluid transplantation (51 times, 16.89%) were used as

**【基金项目】**岐黄学者(国中医药人教函2022-6);河南省重大公益专项(201300310100)。

**【作者简介】**喻帅克(2001—),男,硕士研究生,研究方向:药理学。E-mail: yushuaike666@163.com

**【通信作者】**白莉(1983—),女,副教授,博士,研究方向:中药药理教学与研究。E-mail: baili64@163.com

苗明三(1965—),男,教授,博士,研究方向:中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

\* 共同通信作者

modeling method. Human MG-63 cells (100 times, 33.11%) and mouse UMR-106 cells (39 times, 12.91%) were selected as the cancer cell line. The most analyzed indexes were the tumor tissue apparent index (238 times, 83.80%), HE staining of tumor tissue (129 times, 45.42%), and Animal epigenetic metrics (94 times, 33.10%), and immunohistochemistry of tumor tissue (89 times, 31.34%). **Conclusions** At present, osteosarcoma BALB/c-nu/nu mice aged 4 to 6 weeks are used as experimental animals, and human MG-63 cell heterotopic transplantation (back and axillary transplantation) is used to establish the animal model, and the detection indexes of osteosarcoma are comprehensively evaluated by animal apparent index, tumor apparent index and tumor histopathology. It is suggested to select serum biochemical index, apparent index of tumor tissue as well, HE staining of tumor tissue and immunohistochemistry of tumor tissue to evaluate the model. However, there is still a lack of animal model preparation and evaluation criteria with high clinical consistency. In this paper, the advantages and disadvantages are summarized through literature mining and data analysis, in order to provide reference for the establishment of a good OS model and better application to OS mechanism research and new drug development.

**[Keywords]** Osteosarcoma; animal model; data mining

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

骨肉瘤 (Osteosarcoma, OS) 是骨组织常见的原发性恶性肿瘤,全球发病率每一百万人约有 4 人,好发于 15~19 岁的青少年<sup>[1-3]</sup>,主要表现为疼痛、肿块、跛行等,具有高转移性、预后差、病情发展迅速等特点<sup>[4-6]</sup>。OS 现代治疗多采用放疗、化疗、根治性手术切除和晚期截肢<sup>[7-8]</sup>,多方法结合治疗虽然可以抑制癌细胞增殖和减少转移风险,却为机体带来不可逆损伤和残疾,化疗毒性和耐药性导致机体免疫下降,加深了患者的痛苦<sup>[9-12]</sup>。因此,对 OS 的发病机制,以及有效的治疗方法和药物进行更深入的研究是非常有必要的,而稳定可靠的动物模型是开展 OS 相关研究的关键和基础。OS 动物模型应用于骨肉瘤相关研究已有较长的历史,创造了多种可行的造模方式,例如病毒诱导模型<sup>[13]</sup>、辐射诱导模型<sup>[14]</sup>、肿瘤移植模型<sup>[15]</sup>等,但相关文献缺少统一的模型制备及评价标准。本文将通过对骨肉瘤动物模型研究的文献进行归纳分析,探讨模型动物的选择、造模方法、主要检测指标等,以期为骨肉瘤动物模型的完善提供方法学参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 资料来源

在中国知网 (CNKI)、万方数据库知识服务平台 (Wanfang) 中以“骨肉瘤”“动物”为主题词进行检索,锁定检索年限 2000 年 1 月~2022 年 10 月,在 PubMed 数据库以“(osteosarcoma) AND (animal model)”进行检索,检索时间范围均设置为 2019 年 10 月~2022 年 10 月。其中中国知网数据库检索出相关期刊文献 1478 篇、万方数据库 799 篇、PubMed 数据库检索文献 227 篇,文献总数为 2504 篇。

### 1.2 纳入及排除标准

**纳入标准:**选择具有骨肉瘤动物模型应用的实验性期刊文献,排除标准:(1)会议性文献、硕博士学位论文、综述类文献、理论研究类文献;(2)未明确记录造模方法或实验动物种类的文献;(3)数据库之间重复的文献。

### 1.3 数据规范

实验动物名称、种类等均参照《实验动物和动物实验技术》<sup>[16]</sup>进行规范总结。

### 1.4 数据处理及分析

将纳入标准的 284 篇文献的实验动物种类、性别、造模方法、癌细胞种类、检测指标等数据录入 Excel 表,建立骨肉瘤动物模型数据库。使用 Microsoft Excel 2016 进行统计学处理与分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初次检索到文献 2504 篇,排除不符合标准以及重复的文献,最终筛选得到符合标准的文献 284 篇,建立数据库。分析数据库发现 OS 动物模型使用频数为 302 例,一篇文献中出现两次及以上 OS 模型的原因是比较不同造模方法<sup>[17]</sup>,以及癌细胞株种类原因<sup>[18-19]</sup>引起的药效差异和模型成功率差异。

### 2.2 骨肉瘤造模动物种类

将 284 篇文献中使用的动物种类进行统计,共有实验动物 15 类<sup>[20-26]</sup>。其中使用频次>10 的共有 3 种,使用最多的为 BALB/c-nu/nu 裸鼠 (227 例, 75.17%),其次为 SD 大鼠 (20 例, 6.62%) 和 C3H 小鼠 (11 例, 3.64%)。动物年龄多为 (4~6) 周龄、(6~8) 周龄,实验动物性别选择以雌性为主,共 101

例,占比 35.94%,其次为雄性(99 例,35.23%),雌雄各半(81 例,28.83%)(21 篇文献未注明性别情况,故不计入统计),动物种类分布情况见表 1。

### 2.3 骨肉瘤动物模型造模方法

统计纳入标准的 284 篇文献中骨肉瘤动物模型的造模方法,发现异位移植法使用频数为 230 例,原位移植法为 72 例,且异位移植模型以细胞液移植为主。异位移植法中背部皮下移植(66 例,21.85%)

最多,其次为腋部皮下移植(55 例,18.21%)、后肢皮下移植(41 例,13.58%);原位移植法是接种在股骨远端或胫骨近端的骨髓腔,其中细胞液移植(51 例,16.89%)、组织块移植(21 例,6.95%)。细胞液移植法中明确表明细胞数量的有 242 例,多选择  $1 \times 10^7/\text{mL}$  或  $1 \times 10^6/\text{mL}$  癌细胞浓度注射;瘤组织块移植法中瘤组织直径以 1~2 mm 大小为主。详细造模情况见表 2、表 3。

表 1 骨肉瘤模型动物种类

Table 1 Osteosarcoma model animal species

动物种类 Animal species	频次(n) Frequency	百分比(%) Percentage	年龄(周) Age(week)
BALB/c-nu/nu 裸鼠 BALB/c-nu/nu nude mice	227	75.17	4~6,3~4
SD 大鼠 Sprague Dawley rats	20	6.62	3~4
C3H 小鼠 C3H/HeJ mouse	11	3.64	4
KM 小鼠 Kunming mice	9	2.98	4~6
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	9	2.98	6~8
SCID 小鼠 Server combined immune-deficiency mice	8	2.65	6~8
Wistar 大鼠 Wistar rats	5	1.66	4~5
C57BL6 小鼠 C57BL6 mice	3	0.99	6~8
新西兰兔 New Zealand rabbit	3	0.99	8~12
其他 Other species	7	2.32	/

表 2 骨肉瘤动物模型造模方法

Table 2 Methods for the animal model of osteosarcoma

造模方法 Methods	接种位置 Vaccination position	频次(n) Frequency	百分比(%) Percentage	
异位移植法 Heterotopic transplantation	背部皮下 Dorsal subcutaneous	66	21.85	
	腋部皮下 Axillary subcutaneous	55	18.21	
	后肢皮下 Hindlimb subcutaneous	41	13.58	
	腹部皮下 Abdominal subcutaneous	14	4.63	
	前肢皮下 Forelimb subcutaneous	7	2.32	
	胸前壁皮下 Chest subcutaneous	7	2.32	
	腹股沟皮下 Subcutaneous inguinal	5	1.66	
	未知皮下 Unknown subcutaneous	5	1.66	
	尾静脉 Tail vein	5	1.66	
	颈部皮下 Neck subcutaneous	4	1.32	
	肌肉 Muscle	2	0.66	
	腹腔 Abdominal cavity	1	0.33	
	细胞液移植法 Cytosol transplantation			

续表2

造模方法 Methods		接种位置 Vaccination position	频次( <i>n</i> ) Frequency	百分比(%) Percentage		
瘤组织块移植法 Tumor tissue transplantation		背部皮下 Dorsal subcutaneous	7	2.32		
		腋部皮下 Axillary subcutaneous	6	1.99		
		后肢皮下 Hindlimb subcutaneous	2	0.66		
		胸前壁皮下 Chest subcutaneous	1	0.33		
		腹部皮下 Hindlimb subcutaneous	1	0.33		
		未知皮下 Unknown subcutaneous	1	0.33		
		细胞液移植法 Cell fluid transplantation method	原位移植法 Orthotopic transplantation	股骨远端或胫骨近端的骨髓腔 Bone marrow cavity of the distal femur or proximal tibia	51	16.89
				瘤组织块移植法 Tumor tissue mass graft method	21	6.95

表 3 细胞液移植法癌细胞浓度  
Table 3 Cancer cell concentrations by cell fluid transplantation

癌细胞数量 Number of cancer cell	频次( <i>n</i> ) Frequency	百分比(%) Percentage
$1 \times 10^7 / \text{mL}$	60	24.79
$1 \times 10^6 / \text{mL}$	44	18.18
$2 \times 10^6 / \text{mL}$	36	14.88
$5 \times 10^6 / \text{mL}$	34	14.05
$2.5 \times 10^6 / \text{mL}$	9	3.72
$2 \times 10^5 / \text{mL}$	8	3.31
$3 \times 10^6 / \text{mL}$	8	3.31
$2 \times 10^7 / \text{mL}$	8	3.31
$1 \times 10^5 / \text{mL}$	6	2.48
$4 \times 10^5 / \text{mL}$	4	1.65
$5 \times 10^5 / \text{mL}$	4	1.65
$1.5 \times 10^6 / \text{mL}$	4	1.65
$1.5 \times 10^7 / \text{mL}$	3	1.24
其他 Others	14	5.78

## 2.4 骨肉瘤动物模型造模癌细胞株种类

在纳入的 284 篇文献中,癌细胞种类使用频次 >15 的有 5 种,分别是人源骨肉瘤 MG-63 细胞 100 例,鼠源骨肉瘤 UMR-106 细胞 39 例、人源骨肉瘤 143B 细胞 31 例、患者肿瘤细胞混悬液 23 例、人源骨肉瘤 U2OS 细胞 17 例。详细分布见表 4。

## 2.5 骨肉瘤动物模型检测指标

统计纳入标准的 284 篇文献中骨肉瘤动物模型的检测指标,若检测指标为同一组织的多个同类型

指标,则归为一类,不再分开统计<sup>[27]</sup>,如血清中同时检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6、VEGF、IL-2 水平等;若同一组织被分成不同种类的检测指标,则分别统计,如肿瘤组织在同一动物实验中既检测肿瘤组织免疫组化又检测肿瘤组织病理。且因同一文献中,不同造模方法的检测指标相同,故检测指标百分比通过纳入文献数量计算。其中频数 >50 的有 5 项,检测最多的为肿瘤组织表现指标:肿瘤大小、瘤径、个数、重量等(238 例, 83.80%);肿瘤组织 HE 病理染色

(129 例, 45.42%); 动物表观指标: 体重、毛发、饮食、活动状态等 (94 例, 33.10%); 肿瘤组织免疫组化: VEGF、Bax、Bcl-2、Caspase-3、NF-κB、CD34、

CD31、HIF-1α、Ki67 等 (89 例, 31.34%); 抑瘤率 (71 例, 25.00%)。骨肉瘤动物模型检测指标详情见表 5。

表 4 骨肉瘤动物模型造模癌细胞株种类

Table 4 Type of molded cancer cell lines in animal models of osteosarcoma

癌细胞种类 Cancer cell types	癌细胞来源 Cancer cell source	频次(n) Frequency	百分比(%) Percentage
MG-63	人 Human	100	33.11
UMR-106	大鼠 Rat	39	12.91
143B	人 Human	31	10.26
患者肿瘤细胞混悬液 Patients tumor cell suspension	人 Human	23	7.62
U2OS	人 Human	17	5.63
HOS	人 Human	14	4.64
Saos2	人 Human	13	4.30
LM8	小鼠 Mice	12	3.97
OS-9901	人 Human	8	2.65
OS-732	人 Human	8	2.65
S180	小鼠 Mice	6	1.99
KHOS	人 Human	6	1.99
K7	小鼠 Mice	5	1.66
K7M2	小鼠 Mice	5	1.66
VX2	兔 Rabbit	3	0.99
SOSP-9607	人 Human	2	0.66
其他 Others	/	10	3.31

表 5 骨肉瘤动物模型检测指标

Table 5 Test indexes of the animal model of osteosarcoma

检测指标 Detection index	检测项目 Surveillance project	检测方法 Test method	频次(n) Frequency	百分比(%) Percentage
肿瘤组织表观指标 Tumor tissue epigenetic indicators	肿瘤瘤径、个数、重量 Tumor diameter, number, weight	/	238	83.80
动物表观指标 Animal epigenetic indicators	体重、毛发、饮食、活动状态等 Body mass, hair, diet, activity status, etc.	活体观察 Viviperception	94	33.10
病理 Pathology	肿瘤病理 Tumor patholog	HE 染色 HE staining	129	45.42
		免疫荧光染色 Immunofluorescence	17	5.98
		Mallory 三色染色 Mallory trichrome staining	2	0.70
		Masson 三色染色 Masson's trichrome staining	2	0.70
生化指标 Biochemical indicator	TNF-α, IL-2, sVCAM-1, VEGF, TGF-β1, HIF-1α, IL-6, alkaline phosphatase	ELISA 法检测 Enzyme linked immunosorbent assay	24	8.45
		血清碱性磷酸酶 Serum alkaline phosphatase	18	6.34
		免疫组化 Immunohistochemistry	89	31.34
基因蛋白检测 Genetic protein detection	VEGF, Bax, Bcl-2, Caspase-3, NF-κB, CD34, CD31, HIF-1α, Ki67	蛋白免疫印迹法 Western blot	40	14.08
		PCR 检测 Polymerase chain reaction	23	8.10

续表5

检测指标 Detection index	检测项目 Surveillance project	检测方法 Test method	频次( <i>n</i> ) Frequency	百分比(%) Percentage
影像学检查 Imaging examination	肿瘤分布、药物分布 Tumor distribution, drug distribution	活体成像 Living imaging	13	4.58
		X线 X-ray inspection	13	4.58
		磁共振 Magnetic resonance imaging	4	1.41
		CT灌注 CT perfusion imaging	2	0.70
成瘤率 Rate of tumor formation	成瘤率 Rate of tumor formation	/	8	2.82
细胞检测 Cell detection	细胞凋亡程度、免疫 T 细胞 Degree of apoptosis, immune T cells	TUNEL 法检测 TUNEL assay	24	8.45
		流式细胞检测 Flow cytometry	19	6.69
抑瘤率 Tumour suppression rate	抑瘤率 Tumour suppression rate	/	71	25.00
脏器指数 Organ index	胸腺指数、肝指数 Thymus index, liver index	电子天秤计数法 Electronic-scale counting method	5	1.76

### 3 讨论

骨肉瘤有两个高发期,一个是儿童及青少年时期,多原发性发于长骨的干骺端,以股骨远端及胫骨近端最为常见<sup>[28-29]</sup>,可能与骨的生长活动有关<sup>[30]</sup>,另一个是骨肉瘤高发期是老年期,患者中多为继发性肿瘤,常与 Pagets 骨病(Paget disease of bone)及放疗后恶变等相关<sup>[31-33]</sup>。患者临床表现多为局部疼痛与肿胀,且夜间病发较为严重<sup>[34]</sup>。但现有 OS 模型尚不完全符合 OS 临床病症特点,因此进一步研究 OS 模型,对 OS 发病机制,以及新药研发具有重要意义。下面对数据库进行分析,以期为建立简便稳定的骨肉瘤模型提供参考。

#### 3.1 常用实验动物分析

本文通过 OS 动物模型实验性文献分析发现,骨肉瘤动物模型以鼠类为主要来源,小鼠以 BALB/c-nu/nu 裸鼠为主,大鼠以 SD 大鼠为主。鼠类在遗传学、病理学、生物学等方面与人类非常相似,且鼠类生长周期短,时间成本低,价格低廉,是做动物实验的理想材料<sup>[35]</sup>。首选模型动物 BALB/c-nu/nu 裸鼠缺乏成熟的胸腺和免疫 T 细胞,细胞免疫功能低下,对同种或异种移植物排斥力低。又因裸鼠无毛,便于观察和测量肿瘤的生长情况,故 BALB/c-nu/nu 裸鼠更适用于制备骨肉瘤模型<sup>[36]</sup>。纵观 BALB/c-nu/nu 裸鼠生理周期,4 周龄以下裸鼠可能不耐受,导致裸鼠死亡,而 6 周龄以上裸鼠体内 NK

细胞活性增加,免疫力会呈现一定程度的增强<sup>[37-38]</sup>,导致成瘤率降低,因此选择 4~6 周龄裸鼠有利于肿瘤的生长与转移<sup>[39]</sup>。

#### 3.2 常用造模方法及肿瘤细胞分析

建立与临床吻合度高的 OS 动物模型是其机制研究与新药研发的重要基础。数据分析发现目前 OS 模型造模方法主要以异位移植造模为主,占比 76.16%,其中背部皮下移植最多,其次为腋部皮下移植、后肢皮下移植。目前常用的骨肉瘤造模方法各有优劣:(1)皮下异位移植模型操作简便,肿瘤表浅,便于观察肿瘤的生长,记录肿瘤的生长曲线,但这种造模方法与原发性骨肉瘤中的转移、复发有较大差别<sup>[40]</sup>;(2)尾静脉细胞液移植法是考察骨肉瘤肺转移的重要手段,易于成模;(3)原位移植满足了肿瘤生长所需要的局部微环境,具有良好的重复性,但原位移植需要手术操作,暴露股骨或胫骨<sup>[39,41]</sup>,需考虑手术后预防感染的问题;(4)细胞液移植法增大了肿瘤细胞与周围组织的接触面积,肿瘤新生血管可为其提供更好的血供,但在细胞液中肿瘤细胞处于游离状态,可能会沿针道走行,致使细胞液流出或错位移植等问题<sup>[23]</sup>;(5)组织块移植法易于固定<sup>[42]</sup>,但瘤组织块有限的接触面积限制了机体对整个瘤组织的血供,影响了肿瘤传代率,且创面手术增加了术后出血和感染的风险<sup>[43]</sup>。

接种的肿瘤细胞种类是影响骨肉瘤动物模型的重要因素之一,经统计,使用较多的骨肉瘤细胞

为人源 MG-63 细胞和鼠源 UMR-106 细胞,两者均具有较高的成模率。其中人源 MG-63 细胞具有较高的肺转移率<sup>[44-45]</sup>,且人源 MG-63 细胞能更好地反映骨肉瘤患者的临床特征,以便实验结果的临床转化。同时为保证细胞活力,可在荷瘤前 1 d 更换培养基,提高接种成功率<sup>[23]</sup>。

### 3.3 高频检测指标分析

根据统计发现,研究者主要通过表观指标、抑瘤率、肿瘤组织病理、肿瘤组织免疫组化、肿瘤组织 PCR、血清中细胞因子表达等指标检测,评价骨肉瘤模型成模情况和药物疗效。所统计文献中,表观指标包括肿瘤组织表观指标(肿瘤瘤径、个数、重量)和动物表观指标(如体重、毛发、饮食、活动状态等),可初步判定骨肉瘤模型成模情况。肿瘤组织病理进一步判断骨肉瘤模型的病变程度和药物疗效。肿瘤组织免疫组化、PCR、Western blot 等分子生物学检测主要围绕着细胞凋亡、炎症因子、细胞增殖、细胞侵袭、肿瘤血管生成等展开,故多选择与之相关的 Bcl-2、Bax、Caspase-3、NF- $\kappa$ B、STAT3、MEPK、VEGF 等相关通路进行研究<sup>[26,46-48]</sup>,同时肿瘤组织和血清的生化指标与病理染色相互佐证,进一步探究 OS 的机制通路。

综上所述,目前对骨肉瘤研究多选择 4~6 周龄的 BALB/c-nu/nu 裸鼠,性别不限,多使用细胞液移植法异位造模,癌细胞主要选择 MG-63 细胞、UMR-106 细胞、143B 细胞或 U2OS 细胞,检测指标多选择肿瘤组织表观指标、肿瘤组织 HE 染色、肿瘤组织免疫组化、动物表观指标、抑瘤率等。同时,在分析过程中发现了一些问题:(1)所统计文献中阳性药涉及较少;(2)大多文献未提及动物成模的标准,且模型成功的判定没有统一的标准。综合动物伦理学与实验实际需要,建议小鼠成模标准为小鼠肿瘤体积在 100~150 mm<sup>3</sup>;(3)血清生化指标 LDH 和 ALP 是临床检测中的重要依据<sup>[49]</sup>,建议未来的动物模型中将其作为重要指标进行考察;(4)中医认为骨肉瘤病因病机为气虚、血瘀、痰浊,而目前骨肉瘤动物模型少有对应的中医指征,因此可在造模时加入中医致病因素,如高脂饲料喂养等方法,诱发模型动物痰浊血瘀,配合肿瘤细胞液皮下移植,构建符合中西医临床病证结合要求的骨肉瘤动物模型。

本文通过对骨肉瘤动物模型相关文献挖掘与分析,对常用骨肉瘤动物模型的动物选择、造模方法、优缺点及检测指标进行整理比较,并针对不足

之处进行探讨,希望本文可为后续模型完善提供思路,为建立更符合发病机制的动物模型提供参考。

### 参考文献:

- [1] Haddox CL, Han G, Anijar L, et al. Osteosarcoma in pediatric patients and young adults: a single institution retrospective review of presentation, therapy, and outcome [J]. *Sarcoma*, 2014, 2014: 1-10.
- [2] 谭芷芬, 张宏方, 郝晓霞, 等. 褪黑素在骨肉瘤治疗中的应用机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(12): 115-120.
- [3] Andersen GB, Knudsen A, Hager H, et al. miRNA profiling identifies deregulated miRNAs associated with osteosarcoma development and time to metastasis in two large cohorts [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(1): 114-131.
- [4] Nørregaard KS, Jürgensen HJ, Gårdsvoll H, et al. Osteosarcoma and metastasis associated bone degradation-a tale of osteoclast and malignant cell cooperativity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6865.
- [5] 田大为, 熊敏, 张鹏, 等. 不同细胞系在骨肉瘤动物模型中的成瘤差异性比较 [J]. *湖北医药学院学报*, 2014, 33(4): 327-331, 308.
- [6] 杨志强, 陈路, 张雅茜, 等. 紫草素通过调节 PI3K/AKT 途径抑制骨肉瘤生长和作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 68-74, 96.
- [7] Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Hussen BM, et al. The critical roles of lncRNAs in the development of osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111217.
- [8] 许振胜, 符芳姿, 孙南阳. 槲皮素对骨肉瘤 MG-63 细胞生长周期及 PI3K-Akt-mTOR 通路表达的影响 [J]. *广西医学*, 2022, 44(5): 526-529.
- [9] 邓必勇, 邱冰, 邓必强. 影响骨肉瘤生存率的多因素回归分析 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(6): 1127-1130.
- [10] 黄为, 唐富平, 李祖德, 等. 经典 Wnt 信号通路在骨肉瘤中的作用机制 [J]. *医学综述*, 2022, 28(6): 1121-1126.
- [11] Zhi LQ, Yang YX, Yao SX, et al. Identification of novel target for osteosarcoma by network analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5914-5924.
- [12] 刘智宇, 方锋助, 李京, 等. RHPN2 在骨肉瘤细胞中高表达并与较差的预后相关 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(9): 1367-1373.
- [13] Czitrom AA, Pritzker KP, Langer F, et al. Virus-induced osteosarcoma in rats [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1976, 58(3): 303-308.
- [14] Tinkey PT, Lembo TM, Evans GR, et al. Postirradiation sarcomas in sprague-dawley rats [J]. *Radiat Res*, 1998, 149(4): 401-404.
- [15] Tang Z, Dong H, Li T, et al. The synergistic reducing drug resistance effect of cisplatin and ursolic acid on osteosarcoma through a multistep mechanism involving ferritinophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5192271.
- [16] 苗明三, 朱飞鹏. 常用医药研究动物模型 [M]. 北京: 人民

- 卫生出版社; 2007.
- [17] 庞婧, 郝大鹏, 徐文坚, 等. 骨肿瘤髓外浸润实验模型的建立及影像学与病理学评价 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(8): 3460-3466.
- [18] 李凡, 朴香花, 马越, 等. 舒尼替尼调控骨肉瘤细胞的增殖、迁移与凋亡机制研究 [J]. 北华大学学报(自然科学版), 2021, 22(6): 743-747.
- [19] 王子凡, 陈舰, 梅炯. 仿血管通道结构在大鼠和裸鼠骨肉瘤组织微血管形成中的作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(6): 588-593.
- [20] 郭建勋, 王任先, 刘巍峰, 等. 人骨肉瘤 OS-732、Saos-2 和 U2OS 裸鼠成瘤模型的建立和比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1103-1107.
- [21] 邓必勇, 邓必祥. 天然紫草素衍生物 SYUNZ-7 对肿瘤的作用效果及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 168-171.
- [22] 林慧, 陈钱, 单秋生, 等. 微波消融对骨肉瘤肺转移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(11): 2054-2058, 2023.
- [23] 符策岗, 曾艳, 赵红卫, 等. 小鼠骨肉瘤模型构建的关键 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1): 73-75.
- [24] 王展, 刘林, 张富强, 等. 重组腺病毒载体 Ad5-Eag1-shRNA 对骨肉瘤小鼠肿瘤的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1306-1310.
- [25] 徐斌武, 李晨. 线粒体融合基因 2 抑制骨肉瘤及其干细胞增殖功能分析对其转移机制的影响 [J]. 吉林医学, 2018, 39(6): 1003-1005.
- [26] 梅其杰, 郭锦荣, 袁长深, 等. 活血化瘀法干预下荷骨肉瘤裸鼠内环境缺氧诱导因子-1 $\alpha$  变化机制的研究 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(1): 23-25.
- [27] 王萍, 方晓艳, 苗明三. 基于数据挖掘的便秘动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 49-54.
- [28] Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, et al. Osteosarcoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(2): e28352.
- [29] Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, et al. Osteosarcoma: a comprehensive review of management and treatment strategies [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, 49: 151654.
- [30] 符策岗, 赵红卫, 刘扬, 等. 骨肉瘤动物模型新进展 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(2): 216-220.
- [31] 张春林. 多学科协作积极开展骨肉瘤患者的规范化保肢治疗 [J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(8): 791-796.
- [32] Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, et al. Advances in the management of osteosarcoma [J]. *F1000Res*, 2016, 5: 2767.
- [33] Cersosimo F, Lonardi S, Bernardini G, et al. Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: from mechanisms to therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5207.
- [34] 张勇. CT、MRI 对骨肉瘤浸润侵犯范围评估及其诊断价值分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(7): 168-170.
- [35] 王志潇, 张亚楠, 苗明三, 等. 基于数据挖掘的结直肠癌动物模型应用特点分析 [J/OL]. (2022-10-09) [2023-08-24]. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20220929.001.
- [36] 张龙, 葛乔枫, 吕智. 利用免疫缺陷动物构建骨肉瘤动物模型研究进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(4): 654-657.
- [37] Lawetzky A, Hünig T. Analysis of CD3 and antigen receptor expression on T cell subpopulations of aged athymic mice [J]. *Eur J Immunol*, 1988, 18(3): 409-416.
- [38] Piguet PF. Change in the humoral response of athymic nude mice with ageing [J]. *Scand J Immunol*, 1980, 12(3): 233-238.
- [39] 李华, 杨英年. 骨肉瘤动物模型的建立 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(33): 6257-6261.
- [40] Wu NF, Wu J, Yamamoto J, et al. The first mouse model of primary osteosarcoma of the breast [J]. *In Vivo*, 2021, 35(4): 1979-1983.
- [41] 王洪伟, 杨燕萍, 贾友冀, 等. 胫骨内注射肿瘤细胞法构建骨肉瘤动物模型的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(2): 173-176.
- [42] Wu H, He Z, Li X, et al. Efficient and consistent orthotopic osteosarcoma model by cell sheet transplantation in the nude mice for drug testing [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 690409.
- [43] 刘娅, 冯爽, 益磋, 等. 对比组织悬液法及组织块法建立兔 VX2 皮下肿瘤模型的差异 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(32): 5173-5178.
- [44] 贺倩倩, 杨少玲, 赵坤, 等. VX2 和人骨肉瘤 MG-63 兔成瘤模型的建立和比较 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(6): 624-630.
- [45] Kim YH, Goh TS, Lee CS, et al. Prognostic value of microRNAs in osteosarcoma: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8726-8737.
- [46] 秦文英, 陈丽华, 高方方. 普鲁卡因通过 ERK/MAPK/FAK 通路抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 108-113.
- [47] 洪振强, 高弘建, 赵诣, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路的薯蓣皂苷元抗骨肉瘤作用机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 748-752.
- [48] 宋奇, 程安源, 徐立, 等. 山竹醇介导 JAK2/STAT3 信号通路发挥抗骨肉瘤作用 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(9): 36-41.
- [49] 郭卫, 牛晓辉, 肖建如, 等. 骨肉瘤临床循证诊疗指南 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(4): 288-301.

[收稿日期]2022-11-28