

本文引文格式:黄菊蕊,姚金光.舌癌动物模型的建立与研究进展[J].  
右江民族医学院学报,2023,45(1):139-142.

【医学综述】

## 舌癌动物模型的建立与研究进展

黄菊蕊<sup>1</sup>,姚金光<sup>2</sup>

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院口腔医学院,广西 百色 533000)

**摘要:** 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔癌中恶性程度比较高的癌症之一,发生部位有舌、颊部、口底及咽部等。在口腔鳞癌中目前发病率最高的又为舌鳞状细胞癌(oral tongue squamous cell carcinoma, OTSCC),舌癌的发生严重影响患者的语言、吞咽等相关功能,甚至危害患者的生命,所以舌癌一旦发现要及早地治疗。舌癌的致病因素具有多样化的特点,具体发病机制一直是国内外学者共同探究的问题。因此,建立舌癌动物模型是对肿瘤发病机制及预防和治疗研究的一个重要前提。本文就近年来舌癌动物模型建立方法作一综述。

**关键词:** 舌癌;动物模型;化学剂诱癌模型;移植瘤模型;转基因法

**中图分类号:** R739.86 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)01-0139-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.024

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma)是一种目前排名世界第六的高发癌症,全球每年诊断出约35.5万例口腔癌,占全球检测到的恶性肿瘤的2%<sup>[1]</sup>。口腔癌的发病需要依次经历正常、上皮单纯增生、异常增生、原位癌,最终成为浸润癌的系列过程,它是一个多因素、多步骤、多阶段的复杂过程<sup>[2]</sup>。因其发生部位的特殊性,肿瘤一旦发生会对人们的生活带来极大的影响。通过统计分析,2018年中国肿瘤登记年报显示,我国口腔癌病例中舌癌占比20.48%<sup>[3]</sup>,是目前口腔癌中发病率最高的肿瘤。舌癌发生后通常需要采用手术治疗的方法,再术后配合放化疗,虽然舌癌的治疗方法提高了患者的生存率,但这些方法均会对患者局部组织及结构造成破坏,不仅严重影响了颌面部的美观和功能,还会给患者的生理及心理带来痛苦。因此,研究舌癌的发生机制并在各阶段介入治疗肿瘤受到广大学者重视。建立舌癌动物模型是目前能模拟人类舌自然发生病变较为理想及安全的实验方法,通常用于舌癌的发病机制、预防和治疗等方面的研究,直至目前,国内外许多学者使用了化学诱导、原位移植及基因工程等建模方法成功建立舌癌动物模型。本文就近年来舌癌动物模型建立方法作一综述,给研究者带来一定的理论参考价值。

### 1 建立舌癌动物模型动物的选择

口腔癌的治疗十分复杂的,这是由于口腔癌发生的治疗部位对功能和美学有更高的要求。许多口腔功

能会因口腔癌或其治疗而暂时或永久受损<sup>[4]</sup>,其中,舌癌的发生更为明显。在过去十年中,年轻舌癌患者的百分比有所增加<sup>[5]</sup>。鉴于目前治疗方法对舌癌预后不佳,因此,积极推动肿瘤进展和侵袭性机制的研究用于开发新的治疗策略至关重要。

体外细胞学实验中 miR-802 可以靶向调控不同肿瘤中的基因,影响 Wnt 信号通路、EMT 信号通路、PI3K/AKT 信号通路、ERK 信号通路和 Hedgehog 信号通路的调控,miR-802 对肿瘤生物学的作用是使肿瘤细胞增殖、转移、侵袭和凋亡,在舌癌、食管癌、宫颈癌等许多肿瘤中异常表达<sup>[6]</sup>。口腔颌面部类器官是指通过三维细胞培养模型培养的干细胞所衍生的微小组织和器官,能够全面概括体内来源组织的细胞组织结构、生理功能和生物学特性,目前应用于疾病建模、发育和再生医学、药物筛选、个性化治疗等领域。有学者成功地从舌、牙龈及颈部肿瘤以及相应的正常组织中建立了有机体,同时成功地从遗传学、组织学和功能方面总结了疾病,成功率达到60.00%<sup>[7]</sup>。虽然体外研究具有相对简单、方便和成本效益优势,但由于细胞培养不能概括肿瘤微环境的复杂性,因此很难将培养中的癌细胞推断为人类疾病。因此,建立合适的舌癌模型对于全面了解舌癌的各项研究仍然是必要的。

YANG Y 等<sup>[8]</sup>将培养中生长的 VX 肿瘤细胞悬液注射到新西兰白兔的舌头中,创建兔舌癌模型,以此来观察舌癌的淋巴结转移情况。但是兔子是一种较大

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81660495)

**第一作者简介:** 黄菊蕊(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:口腔颌面外科,E-mail:787554007@qq.com

**通讯作者简介:** 姚金光(1965-),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:头颈肿瘤侵袭、转移分子机制研究,E-mail:yao7760698@126.com

动物模型,较难抓取,因此,兔舌癌的原位移植模型多用于观察淋巴结的转移机制,没有经历正常、上皮单纯增生、异常增生、原位癌,最终成为浸润癌的过程,在舌癌机制研究方面具有局限性。DOGAN R 等<sup>[9]</sup>、HAFIZ A M 等<sup>[10]</sup>使用化学致癌剂 4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquino line-1-oxide,4NQO)与水配比的方法,加入到大鼠的饮水瓶中,使大鼠自然饮水,成功建立舌癌动物模型,并对舌癌的治疗、发生发展机制进行相关实验研究。但大鼠与人类的亲缘关系甚远,且大鼠用药量较大,喂养费用也较高,在多种条件的限制下,学者们选择用小鼠建立舌癌动物模型。王伊婷等<sup>[11]</sup>使用 Cal27 裸鼠,采用原位移植的方法成功建立舌癌模型,并成功模拟了口腔癌区域淋巴结转移的过程,但是裸鼠饲养条件较高,花费较大。余佐亚等<sup>[12]</sup>、FENG X 等<sup>[13]</sup>使用 Balb/c 小鼠,采用化学剂诱导法成功建立舌癌及淋巴结转移模型,于 20 周左右诱癌率达到了 80.00% 以上,但是部分在食管及胃部发现了病变。Balb/c 小鼠的口腔组织对 DNA 错修复十分敏感,亲缘关系较大鼠更接近于人类<sup>[14]</sup>。这一特点有利于模型对舌癌分子机制学进行更深入的研究,且 Balb/c 小鼠因其体型小,在实际操作中更轻便,实验成本也较低。李邦等<sup>[15]</sup>、VINCENT-CHONG V K 等<sup>[16]</sup>、LIU B H 等<sup>[17]</sup>使用 C57BL/6 小鼠成功建立舌癌模型用于研究。C57BL/6 小鼠属于近交品系小鼠,其肿瘤自发率较低,常被用作口腔舌癌研究的动物模型。该小鼠动物模型需要场地小,饲养成本及用药成本相对较低。但需要注意的是,C57BL/6 小鼠寿命较 Balb/c 小鼠短,因其耐受性不足而致各个阶段的癌变不易捕捉。因此,相较于兔、大鼠及裸鼠,Balb/c 小鼠和 C57BL/6 小鼠是舌癌动物模型较常见和理想的选择,并且成功达到了实验目的。

## 2 舌癌动物模型建立的方法与比较

2.1 化学剂诱癌模型的建立 化学致癌剂 4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquino line-1-oxide,4NQO)是一种芳香胺杂环化合物,早在四十多年前被提出作为致癌模型<sup>[14]</sup>。4NQO 作为化学致癌物是诱导小鼠舌癌模型中最常用的化合物,它通过与 DNA 的亲核部分发生不可逆的反应,优先与鸟嘌呤残基发生反应,形成 DNA 加合物,从而引入随机突变。这些损伤导致鸟嘌呤到嘧啶的取代,从而导致致癌基因突变<sup>[18]</sup>。除了与 DNA 的直接相互作用外,4NQO 还是细胞内氧化应激的诱导者,它会产生活性氧化(ROS),还会导致 DNA 损伤,促进肿瘤进展的蛋白质和脂质损伤<sup>[19]</sup>。4NQO 诱导小鼠舌部病变已显示出从增生到不典型增生到乳头状瘤到侵袭性鳞癌的进展,这与人类鳞癌的进展十分相似<sup>[20]</sup>。因此,采用 4NQO 化学诱导小鼠舌癌模型是理想的选择。自然饮水法是 4NQO 诱发舌癌的主

要途径。左志斌<sup>[21]</sup>采用饮水法,模拟人类口腔癌以化学致癌物为主的特点,使用 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 4NQO 喂养 C57BL/6 小鼠,成功建立小鼠舌癌模型。虽然成瘤过程比较漫长,但是与人类舌黏膜病变的自然病程十分相似,且病变主要集中在舌黏膜。实验发现在建模 12 周时是研究早期舌癌的理想时间点,24 周或 28 周研究舌癌中晚期的理想时间点,这为后期研究研究舌癌发病机制及找寻新防治靶点提供了新依据。李邦等<sup>[15]</sup>在饮用水中加入浓度为 0.004% 的 4NQO,经过 6 个月的喂养时间,成功诱导舌癌模型,并且在特定的时间点取小鼠血清进行蛋白组学分析,发现癌相关蛋白 FHL1、FN、HSP 84b、PP2A 等在舌癌形成的过程中有明显差异,为找出舌癌肿瘤标志物提供了新的方向。余佐亚等<sup>[12]</sup>建立了多种方法诱发舌癌的动物模型,其中除使用 4NQO 饮水法单独喂养外,还使用了浓度为 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的槟榔碱和 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 4NQO 水溶液联合饮水法成功建立舌癌。这一建模方法虽然能缩短建模时间,但是发现小鼠对联合给药耐受性差,全身症状普遍较重,因此在后期实验中,需要学者不断调整给药的时间及浓度,才能保证较低的死亡率。国际癌症研究中心于 2004 年,将槟榔认定为 1 级致癌物,长期咀嚼槟榔是造成口腔黏膜下纤维性病变(OSF)的主要原因之一,国际癌症研究机构(IRAC)把口腔黏膜下纤维性病变(OSF)定性为“口腔黏膜潜在恶性病变”<sup>[22]</sup>。槟榔碱(arecoline)是槟榔的主要成分,槟榔碱是启动 OSF 过程的主要化合物。低剂量槟榔碱可促进细胞增殖率,而高剂量槟榔碱可引起总活性氧簇(ROS)、DNA 损伤和 LOX 活性。槟榔碱也抑制共济失调—毛细血管扩张突变激活的 DNA 修复,且 LOX 在口腔癌中过表达<sup>[23]</sup>。HUANG L Y 等<sup>[24]</sup>应用 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  4NQO 和 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  槟榔碱水喂养 C57BL/6 小鼠的实验方法,直到第 20 周或 29 周处死,观察和分析证实,该方法成功诱导小鼠的舌黏膜演变为癌前病变,最后演变为癌和恶性组织。取舌病变组织培养后通过研究这些细胞亚型生物标志物可用于检测癌前病变患者,识别高危人群,并作为治疗靶点。

2.2 原位移植动物模型的建立 原位移植动物模型是一种将肿瘤细胞注入实验动物体内让肿瘤在其原发部位生长,且具有向周围侵袭的能力,能客观地反映肿瘤发生的生物学行为。原位移植瘤模型分为细胞源性异种移植模型和人源性肿瘤异种移植模型。这两种方法所需的肿瘤细胞的来源又分为动物来源的肿瘤细胞或人源性来源的肿瘤细胞,实验对象通常为裸鼠<sup>[25]</sup>。随着研究的进展,许多学者提取舌癌细胞,通过培养出舌癌细胞系,用于舌癌动物模型的建立。SHIRAKO Y 等<sup>[26]</sup>将口腔癌细胞系移植到裸鼠的舌内,发现所有细胞系在裸鼠舌上均有致瘤作用。其中癌细胞系

(OSC19、OSC20 和 HSC2) 的转移率为 100%。舌癌细胞系和动物模型的建立能快速评估某些新型靶向药物对肿瘤内增殖抑制的初步效果,不仅为人类舌癌发生的基础和临床研究做出了贡献,也为人类舌癌的预后研究带来了重要的进展。TANAKA Y 等<sup>[27]</sup>使用 HSC-3-M3 舌癌细胞系注射于裸鼠舌内,目的是研究仙台溶瘤病毒在前哨淋巴结中的转移,并阐明其对淋巴结转移的抗肿瘤作用,研究发现,在原位舌癌模型的原发灶内注射后,有效地抑制了淋巴结转移,这表明使用仙台溶瘤病毒对前哨淋巴结靶向治疗具有巨大的潜力。该项研究使用原位舌癌模型来进行临床前期实验,可能为临床 N0 期舌癌患者的选择性颈淋巴清扫术提供了一种新的和有前途的替代方案。此外,LIN Y C 等<sup>[28]</sup>使用 SAS 舌癌细胞也成功建立裸鼠原位移植瘤模型用于舌癌放疗的研究,研究其准确计算辐射剂量的参考参数。

原位舌癌动物模型的建立选用的实验对象大多为裸鼠。裸鼠缺乏免疫器官,这一特质可以加快裸鼠在各项实验中的阳性反应,但同时又需要有极高的饲养及繁殖条件。鼠类由于个体小,淋巴转移率较低,在生物学行为上与人类仍然有很大差距。兔舌癌动物模型是目前在舌癌研究上建立的唯一一个大动物模型,其质量大,性情温顺,有一定的免疫力<sup>[29]</sup>。兔舌癌细胞系 RSCC-1 是建立原位兔舌癌模型使用的细胞系,经过模型建立的对比,发现 RSCC-1 在传代过程中易造成生物学特性丢失。于化蛟等<sup>[30]</sup>在 RSCC-1 的基础上建立了一个能够稳定传代的新兔舌癌细胞系 RSCC-1a,其不仅可以模拟原发灶的临床表现,还可以发生区域性淋巴结和远隔器官转移,为后期舌癌发生发展及治疗等研究提供具有免疫力的大动物模型。

**2.3 转基因动物模型** 转基因动物模型是指将外源基因导入到动物早期的胚胎内使动物染色体基因组在胚胎内稳定的整合,通过这一方法将遗传物质转移给下一代,从而培养出所要性状的目标癌症模型,又称为基因工程技术<sup>[31]</sup>。通过转基因技术建立出来的舌癌转基因动物模型已运用到多个研究领域中。CHEN Y F 等<sup>[32]</sup>利用 K14-EGFP-miR-211 转基因小鼠模型,通过 4NQO 诱发的舌癌中建立了 4 个小鼠口腔鳞癌细胞系,在所有细胞系中发现 MOC-L1、MOC-L2 和 MOC-L3 细胞在 p53 基因的 DNA 结合区存在错义突变,其中 MOC-L1 和 MOC-L2 在体外具有克隆性,当植入同基因受者的真皮或舌部时具有致癌性,但是只有 MOC-L1 表现出高水平的上皮-间充质转化,并具有与此相关的侵袭性特征,因此显示出 MOC-L1 巨大的局部区域和远处转移的潜力,在顺铂治疗下,miR-196b 在 MOC-L1 移植瘤中的表达显著降低。该研究利用 K14-EGFP-miR-211 转基因小鼠成功建立舌癌动

物模型,发现了靶向 miR-196b 可能有助于肿瘤的清除,为舌癌的治疗提供了有效依据。OMORI H 等<sup>[33]</sup>使用胚胎干细胞培育方法培育 ap1Flox/FLOX 小鼠,研究舌特异性 Mob1a/b 缺失并因此内源性 YAP1 过度激活的小鼠发生了快速的和高度重复性的肿瘤形成,在 2 周内发展为舌癌原位癌,在 4 周内发展为浸润性鳞癌。证明了将 YAP1 作为治疗口腔鳞癌和 HNSCC 的靶点是合理的,该小鼠模型可作为评估某些药物的强大工具。TAN M T 等<sup>[34]</sup>建立了一个将 PIK3CA 癌基因突变与口服化学致癌物 4NQO 相结合的舌癌 PIK3CA+4NQO 转基因小鼠模型,转基因模型表现出模仿人类舌的异型增生的细胞学和结构特征,并显示出细胞增殖标记物 Ki-67 的染色略有增加。与其他模型相比,该模型主要表现为显著的舌背和舌腹肿瘤,发展迅速,并且表现出一致的淋巴细胞浸润。PIK3CA+4NQO 模型概括了人类口腔癌发生和致癌物诱导的舌癌宿主免疫反应的多步骤遗传模型,为未来舌癌研究提供依据。

### 3 小结

化学剂诱癌模型目前是最为成熟的舌模型建立方法,不仅是因为其拥有成本低、发生条件易控制、可大规模批量生产的优点,并且还能体现舌癌发生发展过程中一系列具体变化,动物发病过程与人发病过程较为相似,因此成为科研工作者首选的考虑条件之一。采用原位移植法建立舌癌动物模型,主要是观察肿瘤扩散浸润的生物学行为。虽然原位移植法能模拟人类舌癌的进展过程,但移植法为了防范实验动物出现术后感染的情况,必须要在严格的无菌条件下进行,口腔是一个菌群复杂的环境,因此加大了动物模型的建立难度。转基因法能精确表达基因的失活及增强,其能在细胞分子水平上研究舌由正常组织发展成癌变的这一过程。人体舌癌发生部位较局限,而转基因法易造成实验体出现多部位肿瘤,此外转基因动物模型成活率较低,成本较高,同样是研究需要考虑的因素之一。综上所述,舌癌动物模型的建立是进行临床前期实验的重要依据,因为舌癌各动物模型的建立都有其优缺点,所以应该依靠实验目的进行动物模型的选择。

### 参考文献:

- [1] RODRÍGUEZ-MOLINERO J, MIGUELÁÑEZ-MEDRÁN B, PUENTE-GUTIÉRREZ C, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4).
- [2] 张大河, 周响辉. 口腔黏膜下纤维性变癌变的发生机制研究进展[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2020, 18(1): 71-76.
- [3] 周维. 基于中国肿瘤登记年报的口腔癌流行趋势分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [4] WONG T, WIESENFELD D. Oral cancer[J]. *Aust Dent J*, 2018, 63(Suppl 1): S91-S99.

- [5] GHANTOUS Y, ABU ELNAAJ I. Global incidence and risk factors of oral cancer[J]. Harefuah, 2017, 156(10): 645-649.
- [6] GAO T, ZOU M S, SHEN T C, et al. Dysfunction of miR-802 in tumors[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11): e23989.
- [7] OU M Y, LI Q, LING X F, et al. Cocktail formula and application prospects for oral and maxillofacial organoids[J]. Tissue Eng Regen Med, 2022, 19(5): 913-925.
- [8] YANG Y, ZHOU B Q, ZHOU J, et al. Assessment of lingual sentinel lymph nodes metastases using dual-modal indirect CT/MR lymphography with gold-gadolinium-based nanoprobe in a tongue VX<sub>2</sub> carcinoma model[J]. Acta Otolaryngol, 2018, 138(8): 727-733.
- [9] DOGAN R, HAFIZ A M, KIZILTAN H S, et al. Effectiveness of radiotherapy + ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model[J]. Auris Nasus Larynx, 2018, 45(1): 128-134.
- [10] HAFIZ A M, DOGAN R, GUCIN Z, et al. Protective and therapeutic effects of pyrrolidine dithiocarbamate in a rat tongue cancer model created experimentally using 4-nitroquinoline 1-oxide[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(11): 1249-1254.
- [11] 王伊婷, 何永文. Cal27 裸鼠口腔癌转移模型的建立及其意义[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(3): 19-22.
- [12] 余佐亚, 邝晓聪, 罗殿中. 多种诱发小鼠舌癌模型方法的比较[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2017, 38(6): 548-556.
- [13] FENG X D, LUO Q Q, ZHANG H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in 5-fluorouracil resistance of oral squamous cell carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 81.
- [14] KONDO S. A test for mutation theory of cancer: Carcinogenesis by misrepair of DNA damaged by 4-nitroquinoline 1-oxide[J]. Br J Cancer, 1977, 35(5): 595-601.
- [15] 李邦, 王飞, 张亚军, 等. 4-NQQ 诱导小鼠舌癌形成过程中的血清差异蛋白筛选[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(10): 1513-1517.
- [16] VINCENT-CHONG V K, SESHADRI M. Development and radiation response assessment in a novel syngeneic mouse model of tongue cancer; 2D culture, 3D organoids and orthotopic allografts[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 579.
- [17] LIU B H, ZHANG J, YI R K, et al. Preventive effect of *Lactobacillus fermentum* CQPC08 on 4-nitroquinoline-1-oxide induced tongue cancer in C57BL/6 mice[J]. Foods, 2019, 8(3): 93.
- [18] SAGHEER S H, WHITAKER-MENEZES D, HAN J Y S, et al. 4NQO induced carcinogenesis: a mouse model for oral squamous cell carcinoma[J]. Methods Cell Biol, 2021, 163: 93-111.
- [19] KOIKE R, UCHIYAMA T, ARIMOTO-KOBAYASHI S, et al. Increase of somatic cell mutations in oxidative damage-sensitive drosophila[J]. Genes and Environ, 2018, 40(1): 3.
- [20] LU G L, WANG D S, QIN X L, et al. Detection and delineation of squamous neoplasia with hyperspectral imaging in a mouse model of tongue carcinogenesis[J]. J Biophotonics, 2018, 11(3): 10.
- [21] 左志斌. 4NQO 诱导 C57BL/6 小鼠舌粘膜癌变的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [22] 翦新春, 高兴, 谭茜. 口腔黏膜下纤维性变的成因及癌变的相关性研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 2020, 30(4): 195-200.
- [23] SHEN Y W, SHIH Y H, FUH L J, et al. Oral submucous fibrosis: a review on biomarkers, pathogenic mechanisms, and treatments[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7231.
- [24] HUANG L Y, HSIEH Y P, WANG Y Y, et al. Single-cell analysis of different stages of oral cancer carcinogenesis in a mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8171.
- [25] 陈薛, 张贺, 师长宏. 人源性肿瘤组织原位异种移植模型的特征及研究策略[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(1): 118-122.
- [26] SHIRAKO Y, TAYA Y J, SATO K, et al. Heterogeneous tumor stromal microenvironments of oral squamous cell carcinoma cells in tongue and nodal metastatic lesions in a xenograft mouse model[J]. J Oral Pathol Med, 2015, 44(9): 656-668.
- [27] TANAKA Y, ARAKI K, TANAKA S, et al. Sentinel lymph node-targeted therapy by oncolytic sendai virus suppresses micrometastasis of head and neck squamous cell carcinoma in an orthotopic nude mouse model[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(8): 1430-1438.
- [28] LIN Y C, CHOU F I, YANG B H, et al. Similar T/N ratio between 18 F-FBPA diagnostic and BPA therapeutic dosages for boron neutron capture therapy in orthotopic tongue cancer model[J]. Ann Nucl Med, 2020, 34(1): 58-64.
- [29] 刘莎, 金武龙. 兔舌鳞癌细胞系的建立及其生物学特性的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(A2): 34, 37.
- [30] 于化蛟, 王姝, 金武龙. 兔舌癌细胞系建立及生物学特性检测[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2020, 18(3): 146-150, 155.
- [31] 孙甫, 杨姣, 吴文焕, 等. 转基因动物模型制作进展[J]. 医学信息, 2018, 31(1): 35-37.
- [32] CHEN Y F, LIU C J, LIN L H, et al. Establishing of mouse oral carcinoma cell lines derived from transgenic mice and their use as syngeneic tumorigenesis models[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 281.
- [33] OMORI H, NISHIO M, MASUDA M, et al. YAP1 is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma[J]. Sci Adv, 2020, 6(12): eaay3324.
- [34] TAN M T, WU J G, CALLEJAS-VALERA J L, et al. A PIK3CA transgenic mouse model with chemical carcinogen exposure mimics human oral tongue tumorigenesis[J]. Int J Exp Pathol, 2020, 101(1-2): 45-54.

收稿日期: 2022-11-02; 修回日期: 2022-12-02