

王雪婧,尹玲,寇卜心,等. 中空纤维肿瘤模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 139-145.

Wang XJ, Yin L, Kou BX, et al. Research progress of the hollow fiber tumor model [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(5): 139-145.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.05.023

中空纤维肿瘤模型研究进展

王雪婧¹, 尹玲¹, 寇卜心², 柴梦音², 陈德喜², 刘晓霓^{2*}, 汪晓军^{1*}

(1.首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心,北京 100069;

2.首都医科大学附属北京佑安医院 北京市肝病研究所,北京 100069)

【摘要】 中空纤维肿瘤模型(hollow fiber tumor model)或中空纤维测定法(Hollow Fiber Assay,HFA)是由美国国家癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)设计的一种新型抗癌药物初步筛选模型,可以简单快速、准确可行地进行初步体内疗效的评估。近年来已被广泛应用于抗肿瘤药物的研发过程中,并且有了新的改良优化和应用。本文系统综述了中空纤维肿瘤模型在抗肿瘤药物筛选方面的优势特点以及近 10 年最新应用进展,研究认为,HFA 在抗肿瘤药物研究中占据了越来越重要的地位,HFA 的改良模型在个体化癌症治疗和机制研究上有着广阔的应用前景。

【关键词】 中空纤维测定法;抗肿瘤;药物筛选;应用价值;体内

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 05-0139-07

Research progress of the hollow fiber tumor model

WANG Xuejing¹, YIN Ling¹, KOU Buxin², CHAI Mengyin², CHEN Dexi²,
LIU Xiaoni^{2*}, WANG Xiaojun^{1*}

(1. Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing You 'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. 2. Institute of Liver Disease, Beijing You 'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069)

【Abstract】 The hollow fiber tumor model, also known as the hollow fiber assay (HFA), was designed by the US National Cancer Institute for the purpose of evaluating preliminary *in vivo* drug efficacy in a simple, rapid manner. In recent years, it has been widely used in the research and development of anti-tumor drugs, from which new and improved optimizations and applications have emerged. This paper systematically summarizes the characteristics and advantages of the HFA in anti-tumor drug screening, together with the last 10 years of progress in HFA applications. We anticipate that the HFA will play an increasingly important role in anti-tumor drug research, and the improved model of HFA will have broad applications in research on individualized cancer treatments and mechanistic studies.

【Keywords】 hollow fiber assay; anti-tumor; drug screening; application value; *in vivo*

抗肿瘤药物的研发,从体外筛选到产品开发,实验分析和人体临床药效研究三个方面,其中药物需要经过体外药物活性的筛选、体内动物异种移植体内疗效的验证更是研发过程的关键,需要在一种

【基金项目】 十三五国家科技重大专项(2018X10303502-003);首都卫生发展科研专项项目(2020-2-1152);北京市自然科学基金(7192084);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2015-3-101);北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目(京医研 2019-6)。

【作者简介】 王雪婧(1995—),女,在读研究生,研究方向:中西医结合临床肝病。E-mail: 1273268655@qq.com

【通信作者】 汪晓军,男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肝病基础和临床研究。E-mail: w_xiaojun@ccmu.edu.cn

刘晓霓,女,博士,研究员,主要从事肝病基础和临床研究。E-mail: liuxiaoni888@ccmu.edu.cn

* 共同通信作者

或多种肿瘤动物模型中展示,耗时长且耗材多。因此选用一种简单快速、准确可行的肿瘤模型进行初步体内疗效的评估是非常必要的^[1]。中空纤维测定法是美国国家癌症研究所(NCI)于1995年建立的体内高通量筛选系统,已成为NCI中常规的抗癌药物筛选方法之一,使大规模筛选抗肿瘤药物成为现实^[2]。近年来,随着中空纤维测定法的广泛应用,在最初基础上有了新的应用进展,本文系统叙述了中空纤维测定法的优势特点和最新应用进展。

1 中空纤维测定法概述

1.1 中空纤维测定法的简介

中空纤维测定法是由 Hollingshead 等^[2]开发的一种药物筛选方法,是 Hollingshead 于 1995 年在微囊法和中空纤维细胞培养系统的基础上建立起来的体内高通量抗肿瘤药物筛选模型^[3-4]。其操作方法是在聚偏氟乙烯(PVDF)中空纤维中装入待测的肿瘤细胞,再根据实验目的,将装有不同种类肿瘤细胞的中空纤维管分别植入裸鼠皮下或腹腔,隔日给予受试药物,实验天数结束后取出中空纤维管,用MTT比色法检测肿瘤细胞的活性,从而得到药物体内抗肿瘤活性的一种实验方法。如果与对照组相比,净细胞生长减少50%或更多,则认为该药物对特定纤维有影响^[5-6]。

中空纤维测定法的关键在于中空纤维管的使用。在实验中所用的中空纤维管是由改良的聚偏氟乙烯(mPVDF)制作而成,其具有良好的生物相容性和稳定性,可以热封和高温蒸压不会改变其孔径大小,在控制细胞释放、培养、封装和移植研究方面都很理想,代表了分离技术的革命性进展。其分子截留值(molecularweight cut off, MWCO)为 5.0×10^5 ,允许大分子和药物自由通过,同时限制细胞通过。另外独特的着色特点便于不同细胞系的筛选^[6-8]。

1.2 中空纤维测定法的优势特点

数十年来的实验研究表明,中空纤维测定法具有多方面优势,如全真性,高通量性,效率性,节约性,普遍适用性等。首先,中空纤维可以模拟全真的体内环境。通过将中空纤维管中培养的肿瘤细胞植入动物体内,使得药物有了体内的生理过程,药物在体内经过转运,并受到体内代谢的影响,是药物体内药效学筛选的一种合理性方法。需要注意的是,异种移植实验后血管的生成,新生血管对

药物传送和敏感性的影响,HFA并不能完全复制,因此可能存在假阴性结果。其次,许多种不同的细胞系都适用于中空纤维分析,中空纤维测试法具有普遍适用性。无论贴壁细胞系还是悬浮培养的细胞系都可以很好的生长,扩大了可筛选的肿瘤细胞系的种类,可以表现为体外细胞毒性实验的体内转移。但是如果所用细胞系筛选药物需要在传统的异种移植试验进行后续研究,则要求细胞系在免疫缺陷小鼠中是致瘤的。

其中高通量性是中空纤维测定法最突出的优势。相比较于异种移植的方法,中空纤维测试法可以高通量(一只小鼠多种细胞系)地进行化合物的初步筛选,大大提高了药物体内测试的速度。之前的研究表明,中空纤维试验与异种移植试验在药物筛选方面具有良好的相关性,中空纤维可以用来克服异种移植的缺点。移植到免疫缺陷小鼠体内的人类肿瘤在不需要免疫抑制剂的治疗,并且与供者肿瘤细胞有着相似的组织学表现、核型和分子病理学^[9-10],相似的治疗敏感性以及相似的器官特异性转移模式^[11]。另外,传统的异种移植试验在动物数量、试验所需化合物、试验完成时间和资金投入等方面的成本都很高,难以作为常规模型大规模开展,对于药物研发期间大规模的体内药效学筛选具有很大的限制性。而HFA仅需要少量的化合物,在最短的时间(少于两周)内,花费最少的精力得到药效的定量指标,在HFA筛选中无活性的化合物免去了在异种移植实验再次筛选的过程,加快了药物研发进程。此外,使用体内HFA有助于减少实验动物使用的数量,符合实验动物替换、改善、优化(3R)的原则^[12-14]。综上所述,中空纤维测定法的高通量性以及中空纤维试验与异种移植实验的高相关性,构建起了体外筛选和异种移植实验之间的桥梁,使用体外筛选具有活性的化合物可以使用中空纤维试验优先用于体内分析,是其应用价值的主要体现。

2 中空纤维测定法近十年的最新应用

肿瘤作为全球的一种常见疾病,其发病率和致死率高,抗肿瘤药物的研发始终是各国具有挑战性的难题。过去大量的研究结果表明,HFA是一种快速研究抗肿瘤药物药效学(例如,Pervilleines B and C^[15], Paclitaxel and Paclix^[16], C1311 and SJC-13^[13], ASI-145^[17], YSL^[18], TAS-102^[19])和机制(例如,PCNA and Rb^[20], p16^[21], NF- κ B^[22])的有

效方法。在目前抗肿瘤药物的研发过程中, HFA 已应用于抗肿瘤天然药物的评价、抗肿瘤化合物药理学评价以及基于基因组学、蛋白质组学的药物分子机制研究等方面。此外, 利用 HFA 进行新药体内评估, 并获得体内药效定量指标, 有力推动了抗肿瘤新药的研发进程。以下总结了最近十年来中空纤维测定法在天然药物及合成化合物中的药效和机制评价应用。

2.1 中空纤维测定法在中药等天然抗肿瘤药物中的应用

近年来研究表明, 利用 HFA 可快速分析中药有效提取物, 由于天然药物具有多靶点、多成分协同, 代谢复杂等特点, 因而需要在一个全真的体内环境展示体内药效。中空纤维模型的出现, 将中药提取物分析与体内药效实验有机结合起来^[23-24], 从中药中发掘出最有效的抗肿瘤成分, 同时可以针对机制做进一步的研究。

Adonis amurensis (AAM) 是一种常见于东亚的植物, 可以调节细胞生长和新生血管形成, Park 等^[25]利用 HFA 评价了 AAM 提取物对肿瘤细胞 (SK-Hep1 和 A549) 生长的抑制作用, 并探讨其作用机制, 结果显示小鼠在 25、50 和 100 mg/kg AAM 的作用下, SK-HEP-1 细胞的活力分别显著降低至 65.9%、60.1 和 59.2%, A549 细胞的活力显著降低至 81.8%、73.8% 和 71.7%, 表明 AAM 提取物具有较强的抗肿瘤活性。另外研究 AAM 激活自噬过程诱导肿瘤细胞死亡, 用 AAM 提取物治疗癌细胞显著增加了自噬体的形成, 并参与了 AKT、ERK 和 MAPK 等多种信号组分的激活。此外, 分离出一种活性成分, 多苷。提示中空纤维试验对于中药提取物的体内抗肿瘤活性检测和后续机制的研究是有意义的。瑞香狼毒 (*Stellera chamaejasme* L) 是一种中药, Liu 等^[26]的研究结果表明其提取物 (ESC, ESC-1 和 ESC-2, 后两者均从 ESC 中分离) 对 4 种不同肿瘤细胞 (NCI-H157, NCI-H460, BEL-7402 和 SK-HEP-1) 均具有体外细胞毒性和促凋亡作用, 其中 ESC-2 具有最强的抑制作用和最宽的敏感细胞谱。采用 HFA 进一步观察瑞香狼毒提取物在体内的抑制和促凋亡作用, 结果与体外实验结果一致, 根据作用强度、剂量和抗肿瘤谱, ESCs 的抗肿瘤作用顺序为: ESC-2>ESC>ESC-1, ESC、ESC-2 能显著提高 NCI-H460 细胞凋亡率和 caspase 3、8 酶活性。ESC 和 ESC-2 对 NCI-H460 细胞 Fas、Fas-L 蛋白表达无

明显影响, 但 TNF- α /TNF-R1 蛋白表达有明显变化, 结果表明 ESC-2 具有与 ESC 相似的体内抗肿瘤作用, 进一步证实 ESC-2 可能是 ESC 的主要抗肿瘤活性部位, 提示中空纤维试验在天然抗肿瘤药物有效提取物分析方面具有重要的应用价值。此外, 邓晶晶等^[27]应用中空纤维测定法评价了藤甲酰苷 (gareinia glycosides, GG) 对八种人癌细胞的体内抑制作用, 结果与异位移植瘤实验一致, 张佳佳等^[28]采用 HFA 研究证实了细薄星芒海绵总萜烯 (STS) 对多种肿瘤细胞株的体内生长抑制作用, 验证了 HFA 的可靠性。

2.2 中空纤维测定法在评价化合物体内抗肿瘤活性中的应用

近些年来, 大量研究将 HFA 应用于化合物体内抗癌活性验证中, 推动了具有抗癌活性新化合物的发现。Fryknäs 等^[29]鉴定了一种新的微管蛋白活性剂 VLX40。在小鼠皮下植入髓系 U-937 细胞的中空纤维培养物中研究了 VLX40 的体内活性, 支持了体外研究成果, 中空纤维是一种非常具有抵抗力的体内肿瘤模型, 需要药物渗透到皮下植入的纤维中, 因此与其他体内模型相比, 体内肿瘤活动的假阳性率较低, 有助于新药的体内评估。此外, Chen 等^[30]研究评价了 B-2 (一种喹唑啉类药物) 对非小细胞肺癌 (NSCLC) A549 细胞体外和体内存活和生长的选择性作用。中空纤维试验显示 B-2 对 A549 细胞的生长和存活有选择性作用, 且呈剂量依赖性。Bachmann 等^[31]使用 HFA 研究描述了天然产物衍生的 syrbactin 结构类似物 TIR-199 以剂量依赖的方式抑制蛋白酶体, 并诱导多发性骨髓瘤和神经母细胞瘤细胞以及 NCI-60 细胞板中的其他癌症类型的肿瘤细胞死亡。提示采用中空纤维法可以获得体内药物疗效的定量指标。Behera 等^[32]利用 HFA 分析证实了 *Abrus precatorius* 凝集素衍生肽 10 kDa GP 对宫颈癌细胞 (HeLa 细胞) 的抗癌作用。Lee 等^[33]通过中空纤维试验作为半体内试验, 使用卵巢癌 OVCAR5、结肠癌 SW620、中枢神经系统 U251 和黑色素瘤 UACC62 四种不同的细胞系, 分析了发现转谷氨酰胺酶 2 (TGase 2) 抑制剂 GK13 可能对多种肿瘤细胞具有抗癌作用。Núñez 等^[34]利用中空纤维试验验证了新的米特拉霉素衍生物 demycarosyl-3D- β -D-digitoxosylmithramycin SK 可能是一种有前途的抗肿瘤药物。Abonia 等^[35]使用中空纤维试验证实新型喹啉-2-酮查尔酮类化合物 27 在 50 株人

肿瘤细胞株表现出最显著的活性,提示化合物 27 可作为开发新型抗癌药物的先导化合物。Jourdan 等^[36]利用 NCI 中空纤维实验讨论了 2-取代雌二醇-3,17-O,O-双氨基磺酸酯(e2-双氨基甲酸酯)类似物的合成及其抗增殖活性,显示合成物 49 和 55 表现出显著的抑制活性。Eriksson 等^[37]采用中空纤维小鼠实验验证了新的低分子量激酶抑制剂 AKN-032 的体内活性,并表明该药物具有良好的毒性。Pearce 等^[38]利用中空纤维分析从真菌中发现新的抗癌药物。Gullbo 等^[39]在 HFA 中验证了新化合物 VLX50 可以显著抑制卵巢 PCPTC(原代培养的肿瘤细胞)的体内生长。综上,通过 HFA 的广泛应用可以看出,HFA 因其实用性、准确性已逐渐发展成为化合物体内抗肿瘤活性检测中的关键步骤,在新药研发中体现出了愈发重要的价值。

2.3 中空纤维测定法在抗肿瘤机制研究中的应用

Liu 等^[40]观察环孢素 A(CsA)在体内外是否均能显著增强环唑替尼对多个 MET 扩增的 NSCLC 细胞的抗肿瘤作用。通过中空纤维试验和异种移植实验结果共同显示环唑替尼可激活 Ras 2(KSR2)信号的钙调磷酸酶(CaN)激酶抑制物,从而激活 Erk1/2,提高癌细胞的存活率,CsA 能有效阻断 CaN-KSR2-Erk1/2 信号传导,促进环唑替尼诱导的细胞凋亡和 G2/M 期阻滞。同样,Erk1/2 的药理学或遗传抑制也增强了环唑替尼的体外生长抑制作用。证实 CsA 或 Erk1/2 抑制剂 PD98059 通过抑制 CaN-Erk1/2 轴增强了环唑替尼的抗癌活性。Veiga 等^[41]通过体内/外 HFA 技术,在分子水平上监测 DNA 插层剂和烷基化剂对 DNA 双链断裂(dsb)诱导的影响,利用该方法评估 DNA 插层剂和烷基化剂对人肺癌、结肠癌和乳腺癌细胞系的药效学特性。使用标准药物阿霉素,研究表明 γ -H2A.X(dsb 检测的可靠标志物)可以通过免疫印迹和流式细胞术可靠地检测,证明 HFA 可用于体内药物/靶点作用机制的分析,同时从 3Rs 的角度来看,对减少和改进动物的使用也有重大影响。Oza 等^[42]在特定的中空纤维药代动力学模型中描述了一类 Chk1(一种 Ser/Thr 蛋白激酶)抑制剂,三唑喹啉酮/三唑酮(TZs)的合成和评价。用拓扑替康(50 nm)处理中空纤维 PD 模型中的 HCT116 细胞,然后用 TZ 类抑制剂 16e 处理,将 HFA 应用于化合物结构-活性关系分析,该模型中 TZs 与化疗药物和放疗联合应用的活性证实了该系列 Chk1 抑制剂的有效性,另外结果显示 16e

被证明以剂量依赖的方式消除拓扑替康诱导的细胞周期阻滞。近年的这些研究显示出了 HFA 在机制研究上的可行性价值。

3 中空纤维测定法的改良优化

3.1 MiniPDX 模型

人源肿瘤异种移植模型(PDXs)是一种功能诊断的强大模型,对抗癌药物反应具有高预测能力,但是受移植失败、建立和扩展 PDX 模型及随后进行药物疗效测试耗时过长等因素的限制,阻碍了其在临床上选择正确、可行治疗方案的快速决策,因此设计一种快速准确 PDX 扩展模型是十分必要的。

在过去的研究中,原代培养的肿瘤细胞(PCPTC)已经被证明可应用于预测诊断特异性活性和个体患者对抗癌药物的反应。Gullbo 等^[39]首次将其应用于高通量筛选的新药鉴定中,利用中空纤维模型证实了原代培养的人卵巢癌细胞在小鼠体内具有显著活性,表明 PCPTC 用于肿瘤药物的高通量筛选是可行的。目前,Zhang 等^[43]对中空纤维肿瘤模型作出改良,将患者来源的肿瘤细胞注入中空纤维胶囊中,随后对其细胞活性、形态和药代动力学进行系统评价。开发了一种先进的 PDX 模型,命名为 MiniPDX。以 PDX 模型为参考,实验检测了 MiniPDX 的性能(敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值)。结果显示迷你 PDX 胶囊中肿瘤细胞的形态和组织病理学特征与 PDX 模型和原发肿瘤细胞一致,PDX 肿瘤移植实验的药物反应与相应的 MiniPDX 实验的药物反应有很好的相关性,其中 MiniPDX 阳性预测值为 92%,阴性预测值为 81%,敏感性为 80%,特异性为 93%。这些研究数据表明通过将 MiniPDX 法应用于临床肿瘤标本,显示了其广泛的临床应用潜力。在 Liu 等^[40]的研究中,从 MET 扩增肺癌患者中建立了 3 株原代细胞株并将其注入纤维,在中空纤维模型中证实环孢素 A(CsA)可促进环唑替尼(crizotinib)的抗肿瘤活性。研究验证了 MiniPDX 试验是一种先进的个性化癌症治疗工具,可用于快速检测药物疗效,增强其在个性化癌症治疗中的价值。

3.2 胃癌细胞株和肝细胞肝癌细胞株的 HFA 优化

中空纤维试验为体内抗癌药物筛选提供了一种早期的方法,这些检测方法已经针对肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌和脑癌进行了优化,但并非针对

胃和肝的癌症。因此, Park 等^[44]研究了优化人胃癌和肝癌细胞系的中空纤维检测方法。将中空纤维胃癌细胞株(SNU-16、SNU-484、SNU-668)和肝细胞癌细胞株(HepG2、SK-Hep-1、Hep3B)分别经皮下和腹腔移植到小鼠体内,然后用标准抗癌药物紫杉醇治疗。比较不同细胞系紫杉醇中空纤维活性和异种移植活性。在优化的条件下,在 SNU-16 细胞中对新型化合物 EW7197 和黄腐霉素进行检测,发现中空纤维的活性与各化合物的异种移植活性有很好的相关性^[45]。

3.3 其他

体内临床前分析需要筛选潜在的靶向肿瘤血管的药物, Cooper 等^[46]采用了中空纤维细胞分析技术,对 NCI 试验进行了修改,使其更适合于研究抗血管生成和其他血管靶向性策略,方法是仅皮下移植,并减少移植的纤维的大小和数量,以尽量减少纤维周围因纤维封条损伤而产生的灌注周围的组织。并且将纤维周围新生血管的免疫组化分析作为量化药物效应的终点,描述了一种基于中空纤维的定量检测肿瘤新生血管的方法。戚欣等^[47]比较了中空纤维测定法在免疫缺陷小鼠和免疫正常小鼠体内的应用,结果显示 KM 小鼠可以替代裸鼠用于中空纤维测定法对化合物的体内抗肿瘤活性进行初步筛选,昆明小鼠的使用可以降低实验成本,进一步促进中空纤维法在我国的推广应用。

4 小结与展望

抗肿瘤药物的发现与筛选需要一种快速体内模型进行体内药效学的评估,中空纤维测定法的出现,因其高通量性有力推动了抗肿瘤药物的研发进程。近些年来,大量研究将中空纤维测试法应用于新药的体内评估上,推动了新化合物和天然抗肿瘤药物等的研发。此外,HFA 不仅应用于抗肿瘤药物研究,更是一种特异的,高效的体内活性评估模型。在其他细胞的药物活性研究^[48]以及抗病原体(细菌、病毒等)药物^[49]的体内筛选方面也有着重要应用价值,还可以应用于血管生长分析。

然而在体内活性筛选方面,因其尚不能完全模拟肿瘤与宿主细胞之间复杂的反应,HFA 在目前无法完全取代传统移植瘤模型。在过去的研究中,采用中空纤维模型与异种移植肿瘤模型相结合,被证明是一种准确可行的药效学评估方案。HFA 的改良优化使其适用性更加广泛,最新 miniPDX 模型的

出现推动了个体化肿瘤治疗的研究进展。利用患者来源的肿瘤细胞预测癌症药物对个体患者的临床活性,miniPDX 模型在癌症药物临床前开发以及个体化癌症治疗方面有着重要应用价值,在未来,可将 miniPDX 模型用于药物作用机制研究上。综上所述,中空纤维肿瘤模型因其简便性、优越性、实用性在肿瘤药物研发等方面展现出了重要的应用价值;更加值得注意的是,其在个体化治疗上也显示出了巨大的应用潜力。

参考文献:

- [1] 谢天培,顾心彬,朱洪莉,等. 抗肿瘤药物高通量体内筛选模型-中空纤维测定法[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(6): 469-470.
- [2] Hollingshead MG, Alley MC, Camalier RF, et al. *In vivo* cultivation of tumor cells in hollow fibers[J]. Life Sci, 1995, 57(2): 131-141.
- [3] Gorelik E, Ovejera A, Shoemaker R, et al. Microencapsulated tumor assay: new short term assay for *in vivo* evaluation of the effects of anticancer drugs on human tumor cell lines[J]. Cancer Res, 1987, 47(21): 5739-5747.
- [4] Lanza RP, Butler DH, Borland KM, et al. Xenotransplantation of canine, bovine, and porcine islets in diabetic rats without immunosuppression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(24): 11100-11104.
- [5] Zhang GJ, Chen TB, Bednar B, et al. Optical imaging of tumor cells in hollow fibers: evaluation of the antitumor activities of anticancer drugs and target validation[J]. Neoplasia, 2007, 9(8): 652-661.
- [6] Mi Q, Pezzuto JM, Farnsworth NR, Wani MC, et al. Use of the *in vivo* hollow fiber assay in natural products anticancer drug discovery[J]. J Nat Prod, 2009, 72(3): 573-580.
- [7] Casciari JJ, Hollingshead MG, Alley MC, et al. Growth and chemotherapeutic response of cells in a hollow-fiber in vitro solid tumor model[J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(24): 1846-1852.
- [8] Hassan SB, de la Torre M, Nygren P, et al. A hollow fiber model for *in vitro* studies of cytotoxic compounds: activity of the cyanoguanidine CHS 828[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12(1): 33-42.
- [9] Teicher BA. anticancer drug development guide: Preclinical screening, clinical trials, and approval[M]. Totowa NJ: Humana Press, 1997.
- [10] Boven E, Winograd B. The nude mouse in oncology research[M]. Florida: CRC Press, 1991.
- [11] Rofstad EK. Metastatic behavior of human tumors in congenitally athymic nude mice: intrinsic properties of the tumor cells and host immune reactivity[J]. Int J Cancer, 1995, 63(5): 744-749.
- [12] Lee KH, Rhee KH. Correlative effect between *in vivo* hollow fiber

- assay and xenografts assay in drug screening [J]. Cancer Res Treat, 2005, 37(3): 196–200.
- [13] Suggitt M, Cooper PA, Shnyder SD, et al. The hollow fibre model--facilitating anti-cancer pre-clinical pharmacodynamics and improving animal welfare [J]. Int J Oncol, 2006, 29(6): 1493–1499.
- [14] Russell WM. The development of the three Rs concept [J]. Altern Lab Anim, 1995, 23(3): 298–304.
- [15] Mi Q, Cui B, Silva GL, Lantvit D, et al. Pervilleines B and C, new tropane alkaloid aromatic esters that reverse the multidrug-resistance in the hollow fiber assay [J]. Cance Lett, 2002, 184(1): 13–20.
- [16] Hassan S, Dhar S, Sandström M, et al. Cytotoxic activity of a new paclitaxel formulation, Pacliex, *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(1): 47–54.
- [17] Kiakos K, Sato A, Asao T, et al. DNA sequence selective adenine alkylation, mechanism of adduct repair, and *in vivo* antitumor activity of the novel achiral seco-amino-cyclopropylbenz [e] indolone analogue of duocarmycin AS-I–145 [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(10): 2708–2718.
- [18] Li XL, Liu JY, Lu R, et al. Evaluation of the therapeutic efficacy of tripeptide tyroserleutide (YSL) for humanhepatocarcinoma by *in vivo* hollow fiber assay [J]. Invest New Drugs, 2008, 26: 525–529.
- [19] Temmink OH, Prins HJ, van Gelderop E, et al. The hollow fibre assay as a model for *in vivo* pharmacodynamics of fluoropyrimidines in colon cancer cells [J]. Br J Cancer, 2007, 96(1): 61–66.
- [20] Hall LA, Krauthauser CM, Wexler RS, et al. The hollow fiber assay: continued characterization with novel approaches [J]. Anticancer Res, 2000, 20: 903–911.
- [21] Krauthauser CM, Hall LA, Wexler RS, et al. Regulation of gene expression and cell growth *in vivo* by tetracycline using the hollow fiber assay [J]. Anticancer Res, 2001, 21(2A): 869–872.
- [22] Zhang GJ, Chen TB, Hargreaves R, et al. Bioluminescence imaging of hollow fibers in living animals: its application in monitoring molecular pathways [J]. Nat Protoc, 2008, 3: 891–899.
- [23] Mi Q, Lantvit D, Reyes-Lim E, et al. Evaluation of the potential cancer chemotherapeutic efficacy of natural product isolates employing *in vivo* hollow fiber tests [J]. J Nat Prod, 2002, 65(6): 842–850.
- [24] 刘晓霓, 杨庆, 李玉洁, 等. 中空纤维测定法在抗肿瘤药物研究中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5): 392–396.
- [25] Park DW, Ham YM, Lee YG, et al. Multioside, an active ingredient from adonis amurensis, displays anti-cancer activity through autophagosome formation [J]. Phytomedicine, 2019, 65: 153114.
- [26] Liu X, Yang Q, Zhang G, et al. Anti-tumor pharmacological evaluation of extracts from stellera chamaejasme L based on hollow fiber assay [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 116.
- [27] 邓晶晶, 纪圣君, 陈烨, 等. 应用中空纤维测定法评价藤甲酰苷对人癌细胞生长的抑制作用 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(4): 266–269.
- [28] 张佳佳, 巫军, 林厚文, 等. 细薄星芒海绵总萜烯的体内外抗肿瘤活性 [J]. 中药材, 2012, 35(5): 773–775.
- [29] Fryknäs M, Gullbo J, Wang X, et al. Screening for phenotype selective activity in multidrug resistant cells identifies a novel tubulin active agent insensitive to common forms of cancer drug resistance [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 374.
- [30] Chen Z, Huang X, Yang H, et al. Anti-tumor effects of B-2, a novel 2, 3-disubstituted 8-arylamino - 3H-imidazo [4, 5-g] quinazoline derivative, on the human lung adenocarcinoma A549 cell line *in vitro* and *in vivo* [J]. Chem Biol Interact, 2011, 189(1–2): 90–99.
- [31] Bachmann AS, Opoku-Ansah J, Ibarra-Rivera TR, et al. Syrbactin structural analog TIR-199 blocks proteasome activity and induces tumor cell death [J]. J Biol Chem, 2016, 291(16): 8350–8362.
- [32] Behera B, Mishra D, Roy B, et al. Abrus precatorius agglutinin-derived peptides induce ROS-dependent mitochondrial apoptosis through JNK and Akt/P38/P53 pathways in HeLa cells [J]. Chem Biol Interact, 2014, 222: 97–105.
- [33] Lee SH, Kim N, Kim SJ, et al. Anti-cancer effect of a quinoxaline derivative GK13 as a transglutaminase 2 inhibitor [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(8): 1279–1294.
- [34] Núñez LE, Nybo SE, González-Sabín J, et al. A novel mithramycin analogue with high antitumor activity and less toxicity generated by combinatorial biosynthesis [J]. J Med Chem, 2012, 55(12): 5813–5825.
- [35] Abonia R, Insuasty D, Castillo J, et al. Synthesis of novel quinoline-2-onebased chalcones of potential anti-tumor activity [J]. Eur J Med Chem, 2012, 57: 29–40.
- [36] Jourdan F, Leese MP, Dohle W, et al. Structure-activity relationships of C-17-substituted estratriene-3-O-sulfamates as anticancer agents [J]. J Med Chem, 2011, 54(13): 4863–4879.
- [37] Eriksson A, Höglund M, Lindhagen E, et al. Identification of AKN-032, a novel 2-aminopyrazine tyrosine kinase inhibitor, with significant preclinical activity in acute myeloid leukemia [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(10): 1507–1516.
- [38] Pearce CJ, Lantvit DD, Shen Q, et al. Use of the hollow fiber assay for the discovery of novel anticancer agents from fungi [J]. Methods Mol Biol, 2012, 944: 267–277.
- [39] Gullbo J, Fryknäs M, Rickardson L, et al. Phenotype-based drug screening in primary ovarian carcinoma cultures identifies intracellular iron depletion as a promising strategy for cancer treatment [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(2): 139–147.
- [40] Liu Z, Jiang L, Li Y, et al. Cyclosporine A sensitizes lung cancer cells to crizotinib through inhibition of the Ca²⁺/calcineurin/Erk pathway [J]. EBioMedicine, 2019, 42: 326–339.

[41] Veiga JP, Cooper PA, Pors K, et al. Use of the hollow fiber assay for the evaluation of DNA damaging agents [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2011, 64(3): 226-232.

[42] Oza V, Ashwell S, Brassil P, et al. Synthesis and evaluation of triazolones as checkpoint kinase 1 inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(6): 2330-2337.

[43] Zhang F, Wang W, Long Y, et al. Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response [J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 60.

[44] Park JW, Baek NS, Lee SC, et al. Preclinical efficacy testing for stomach and liver cancers [J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(2): 186-193.

[45] 白吉明, 张勃, 李建华, 等. 中空纤维测定法在胃癌临床前药效研究中的应用 [J]. 医学信息, 2019, 32(7): 93-96.

[46] Cooper PA, Shnyder SD. Use of the hollow fiber assay to evaluate agents that target the tumor neovasculature [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1430: 375-386.

[47] 戚欣, 张琳, 李静. 中空纤维法在昆明小鼠中应用——一种体内抗肿瘤药物筛选技术 [J]. 中国海洋药物, 2013, 32(4): 29-34.

[48] Xie CY, Xu YP, Zhao HB, Lou LG. A novel and simple hollow-fiber assay for *in vivo* evaluation of nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonists [J]. Exp Hematol, 2012, 40(5): 386-392.

[49] Taggart BR, Paula Harrington P, Hollingshead M. HIV hollow fiber SCID model for antiviral therapy comparison with SCID/hu model [J]. Antiviral Res, 2004, 63(1): 1-6.

[收稿日期] 2020-07-24

勘误声明

本刊对下述论文进行勘误:

出版信息	2020 年第 30 卷第 9 期, 页码为 71—75
论文标题	国内外实验动物法制化管理现状比较
稿次	☐ 录用定稿 ☐ 排版定稿 ☐ 整期定稿 ☒ 印刷版 ☐ 其它
作者	巩和凌子, 孔琪, 刘江宁
DOI	10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2020. 09. 013
勘误内容	部分改动 ●3.1 章节第一段文字内容移至 3.2 章节开头 ●后续正文文献序号需要作如下修改: 文献第【11】条改为【14】 文献第【12】条改为【11】 文献第【13】条改为【12】 文献第【14】条改为【13】 ●参考文献内容需要根据正文文献顺序作同样修改
其他说明	排版顺序错误

特此告知并诚挚地向读者致歉。

《中国比较医学杂志》编辑部
2021 年 5 月 18 日