

刘宏飞,陈晓红,黄志刚,等. 类器官和人源性肿瘤组织异种移植模型在肿瘤研究中的应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 103-108,122.  
Liu HF, Chen XH, Huang ZG, et al. Application of organoids and patient-derived xenograft models in cancer research [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 103-108,122.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.018

# 类器官和人源性肿瘤组织异种移植模型在肿瘤研究中的应用

刘宏飞<sup>1,2,3</sup>, 陈晓红<sup>1</sup>, 黄志刚<sup>1\*</sup>, 高 苒<sup>2, 3\*</sup>

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院,北京 100730;2. 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,中国医学科学院医学实验动物研究所,北京 100021;3. 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021)

**【摘要】** 人源性类器官 (patient-derived organoids, PDOs) 和人源性肿瘤组织异种移植 (patient-derived xenografts, PDXs) 作为新型肿瘤研究模型,能够高度模拟原位组织的生理结构及特性,为患者制定合适的用药方案,实现个体化治疗,是基础科研成果快速转向临床应用的必经之路。此外,还能够利用 PDOs 和 PDXs 模型进行肿瘤克隆演化、肿瘤致病机制等方面的基础研究。本文主要综述了 PDOs 和 PDXs 模型在肿瘤临床前和基础研究中的应用情况。

**【关键词】** 类器官;人源性肿瘤组织异种移植;肿瘤研究

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0103-06

## Application of organoids and patient-derived xenograft models in cancer research

LIU Hongfei<sup>1, 2, 3</sup>, CHEN Xiaohong<sup>1</sup>, HUANG Zhigang<sup>1\*</sup>, GAO Ran<sup>2, 3\*</sup>

(1. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China. 2. NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Institute of Laboratory Animal Sciences, CAMS & PUMC, Beijing 100021. 3. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021)

**【Abstract】** Patient-derived organoids (PDOs) and patient-derived xenografts (PDXs) are new models for cancer research. They can accurately simulate the physiological structures and characteristics of in situ tissues, help to formulate appropriate medication regimens for patients, and achieve individualized treatment. Thus, they are necessary for the rapid transformation of basic scientific research to clinical applications. In addition, PDO and PDX models can be used to carry out basic research on tumor clonal evolution and tumor pathogenesis. This review focuses on the application of PDO and PDX models in cancer preclinical and basic research.

**【Keywords】** organoid; patient-derived xenograft; cancer research

近年来,虽然肿瘤治疗领域不断取得实质性的进展,但肿瘤仍然是威胁人类健康的主要问题之

一。目前减少肿瘤死亡率的手段主要有两种,一是早期发现,二是开发新型有效的治疗手段。其中开

**【基金项目】** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-019)。

**【作者简介】** 刘宏飞(1990—),女,博士,研究方向:肿瘤模型建立。E-mail: 1014764920@qq.com

**【通信作者】** 黄志刚(1963—),男,主任医师,研究方向:头颈部肿瘤。E-mail: huangzhigang1963@sohu.com

高苒(1980—),女,副研究员,研究方向:肿瘤模型建立。E-mail: gaoran26@hotmail.com \* 共同通信作者

发新型治疗手段的主要障碍之一是如何将科学成果转化到临床应用。目前肿瘤研究中最常用的模型仍然是肿瘤细胞系 (patient-derived cancer cell lines, PDC)。然而由于其在培养过程中大量丢失肿瘤细胞异质性,不能完整重现患者肿瘤特征,导致很多药物虽然在前期 PDC 中实验效果良好,但在后续的人体实验中却被证实无效。因此,为了推动肿瘤临床和基础研究领域的发展,近年来,研究者们一直致力于开发能够真实反映患者肿瘤特征的试验模型。其中,最具代表性的两类为人源性类器官 (patient-derived organoids, PDOs) 和人源性肿瘤组织异种移植 (patient-derived xenografts, PDXs) 模型。

PDOs 是经过体外三维 (3D) 培养构建的多细胞团,具有自我更新和自我组装能力,保留了原始组织的生理结构和功能,在体外培养条件下能够无限增殖。PDX 模型是将患者来源的肿瘤组织直接移植到免疫缺陷小鼠体内。由于未经过任何体外培养过程,因此能在很大程度上保持肿瘤异质性。

以上三种研究模型各有优缺点 (表 1), 对于肿瘤的研究有着十分重要的意义。本文将着重概述 PDOs 和 PDXs 模型在肿瘤临床前研究和基础研究中的应用情况。

## 1 3D 类器官

目前,已经能够成功建立多种具有关键生理结构的类器官,包括结肠<sup>[1]</sup>、肝<sup>[2]</sup>、食道<sup>[3]</sup>、肺<sup>[4]</sup>、和乳房<sup>[5]</sup>等。下面将着重介绍成人干细胞来源的类器官技术在肿瘤的临床前研究和基础研究中的应用。

### 1.1 临床前研究

#### 1.1.1 类器官模型库

近年来,国外建立了很多大规模的 PDOs 生物库,主要用于评估类器官在预测个性化药物反应中的应用价值。Fujii 等<sup>[6]</sup>建立了 55 名 CRCs 患者来源的肿瘤组织类器官库,结果发现建立不同亚型 CRCs 患者的类器官,所需培养基不同。例如,一些患者的类器官必须在缺乏 p38 MAPK 或低氧的培养基中进行;另外,肿瘤的突变背景不同,所需培养基成分不同。然而,一般情况下,在培养新鲜 PDOs 时,肿瘤的遗传背景尚不能确定,因此需要将不同的生长因子进行不同组合,提高培养成功率。研究还发现,肿瘤组织类器官不仅保留了原始肿瘤组织的病理学特征,还能够在免疫缺陷小鼠的肾包膜下进行异种移植。已有研究者同时建立了 CRCs 的 PDXs 和 PDOs 生物库,用于探寻能够预测 EGFR 抑

表 1 肿瘤细胞系、类器官和 PDX 模型的特点

Table 1 Characteristics of tumor cell lines, PDO and PDX models

特征 Characteristics	肿瘤细胞系 Tumor cell line	人源性类器官 PDOs	人源性肿瘤组织异种移植 PDXs
成功率 Success rate	±	+++	++
耗费资源 Expendable resources	低 Low	中 Medium	高 High
扩增能力 Amplification ability	+++	++	+
3D 生长 3D growth	±	++	+++
肿瘤异质性 Tumor heterogeneity	+	++	++
基因修饰 Genetic modification	+++	+++	-
配对正常对照 Matched normal controls	-	+++	-
肿瘤基质反应 Tumor-stroma interaction	-	-	++
免疫系统 Immune system	-	±	-
遗传肿瘤模型 Genetic cancer modelling	-	+++	-
高通量药物筛选 High-throughput drug screens	+++	++	±

注:最合适(+++);合适(++);可以实现(+);不太合适(±);不合适(-)。

Note. Most suitable(+++), suitable(++), possible(+), not very suitable(±); unsuitable(-).

制剂疗效的生物标记物<sup>[7]</sup>。总之,以上研究均证明肿瘤类器官生物库适宜进行药物筛选。

### 1.1.2 药物开发和个体化用药

由于 PDOs 模型能够很好地保留原始肿瘤的异质性和组织学特性,目前已成为测试新型抗癌药物的理想模型。例如,在 RAS 突变的 CRCs 类器官中分别使用 MEK 抑制剂、ERK 抑制剂或 HER 抑制剂联合 MEK 抑制剂,结果显示三种用药方案均可有效抑制肿瘤生长<sup>[8]</sup>。然而进一步研究发现,这些治疗仅仅使类器官细胞进入了细胞周期停滞状态而非细胞凋亡,因此当停止用药时,肿瘤细胞会快速生长。而当联合使用 EGFR 通路抑制剂时,可再次致敏 RAS 突变的 CRCs 细胞,为临床治疗 CRCs 患者提供了新的选择。

由于类器官既可来源于肿瘤组织,又可来源于正常成体组织。因此在应用于药物开发时,能够利用类器官筛选出特异性针对肿瘤细胞而不损伤正常细胞的药物。药物诱导肝毒性一般是由细胞色素 P450 酶介导,而肝脏类器官在诱导分化过程中,可表达接近于生理水平的细胞色素 P450 酶<sup>[2,9]</sup>,因此在临床前试验中使用肝脏类器官测试药物肝毒性是十分必要的。同样,iPSC 衍生的心脏类器官可用于测试药物的心脏毒性<sup>[10]</sup>;iPSC 衍生的肾类器官可用于肾毒理学研究<sup>[11]</sup>。

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者是由于囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)突变所致。Dekkers 等人<sup>[12]</sup>利用直肠类器官测试了不同 CFTR 增效剂对不同患者的疗效,最终确定了哪些患者将受益于特定类型的 CFTR 增敏剂。鉴于前期研究所取得的巨大成效,目前荷兰已将类器官培养作为 CF 患者的常规诊治流程之一。

### 1.1.3 免疫治疗

目前,研究者已经成功开发了免疫细胞与类器官的共培养体系。例如,在培养基中添加 IL2、IL7 及 IL15,使上皮内淋巴细胞(IEL)与小鼠的肠道类器官共存数周之久<sup>[13]</sup>。另一些研究则发现,与人类乳腺癌上皮类器官共培养的  $\gamma\delta$  T 细胞甚至能够有效杀伤三阴性乳腺癌细胞<sup>[14]</sup>。这些研究结果证明类器官在肿瘤免疫疗法里的巨大应用前景。最近 Stronen 等<sup>[15]</sup>又证实,来自健康献血者的幼稚 T 淋巴细胞可识别新抗原,特异性杀灭表达新抗原的恶性黑色素瘤细胞。这一发现证明健康供体的 T 细胞可能对患者的肿瘤具有细胞毒性作用。Tajima

等<sup>[16]</sup>还发现,胸腺类器官能够为体外有效扩增肿瘤特异性 T 淋巴细胞提供更具生理性的微环境。

## 1.2 基础研究

### 1.2.1 传染性病原体与肿瘤发生的关系

据报道,约 1/5 的肿瘤发生与感染因子有关<sup>[17]</sup>。然而它们导致肿瘤发生的机制却不甚清楚。利用类器官可以协助研究人员阐明病原体与肿瘤发生的关系。例如,利用胃类器官研究慢性幽门螺旋杆菌感染与胃癌之间的关系<sup>[9]</sup>,利用肝类器官研究肝炎病毒感染与肝癌发生的关系<sup>[18]</sup>。

### 1.2.2 肿瘤克隆演化

肿瘤发生是基因突变不断累积的结果<sup>[19]</sup>。类器官有助于科研人员在研究肿瘤发展过程中,了解突变是如何出现和积累的。其优点之一是能够同时建立起正常组织与肿瘤组织的类器官。前者遗传信息相对稳定,是研究肿瘤突变信号起源的良好对照模型<sup>[2]</sup>。Blokzijl<sup>[8]</sup>等为了探索小肠、结直肠和肝脏在发育过程的基因突变情况,利用单个干细胞培育相应类器官。通过对不同年龄类器官进行全基因组测序分析发现,不同类型的干细胞,突变率相同;小肠、结直肠干细胞的突变类型与肝脏不同。原因是小肠和结直肠干细胞在不断更新过程中,引起了基因特异性脱氨基突变。事实上,这也是驱动 CRCs 发生的主要原因之一。总之,以上研究说明,肿瘤的发生是特异性基因突变累积的结果,为临床探索针对不同突变的治疗方式提供了新的依据。

### 1.2.3 类器官的遗传肿瘤模型

类器官能够模拟肿瘤在特定器官中的发生、发展过程。其中有两项研究<sup>[20-21]</sup>利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,将常见的 CRCs 驱动突变组合引入健康人肠道类器官,成功建立了 CRCs 类器官模型。结果证明 KRAS 异常激活,APC、TP53、或 SMAD4 失活是结直肠癌的主要致病原因。后续研究将类器官移植到小鼠皮下,发展为浸润性腺癌,但并未发生自发转移,原因可能是缺乏天然肿瘤微环境。事实上,经研究证实,将同样的肿瘤类器官原位移植到小鼠盲肠时,成功发生了肝、肺转移。总之,上述研究表明,类器官是研究肿瘤转移机制的良好模型。

Sausa 研究组<sup>[22]</sup>构建了能在 Lgr5<sup>+</sup>干细胞中表达白喉毒素受体的转基因小鼠,同时加入一个能用于显微观察细胞的荧光蛋白。然而研究者利用白喉毒素破坏小鼠体内的 Lgr5<sup>+</sup>细胞后,却发现肿瘤体积并未缩小。令人意外的是,研究人员还发现肿瘤细胞在肝脏中的生长、转移和扩散均受到了很大限

制。这表明 Lgr5<sup>+</sup>肿瘤干细胞对这一过程是不可或缺的,或许可以成为针对肿瘤转移的潜在靶点。

## 2 PDX 模型

PDX 模型在肿瘤生物标记物开发、药物疗效评价、高通量药物筛选以及生物学特征研究等方面中具有重要作用。

### 2.1 临床前研究

PDX 模型在临床前研究中的关键作用主要有两点:一是识别治疗靶点,二是指导肿瘤患者的临床治疗<sup>[23]</sup>。目前 PDX 模型已经应用于多种肿瘤类型的临床前药物测试,包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[24]</sup>、乳腺癌<sup>[25]</sup>和结肠癌<sup>[26]</sup>等。

#### 2.1.1 肿瘤生物标记物开发

PDX 模型可以将临床样本快速扩大。通过进行多重组学检测、生物信息学分析,识别不同肿瘤的诊断标记物及药物靶点<sup>[27]</sup>。如 Metildi 等<sup>[28]</sup>使用 PDX 模型发现荧光标记的嵌合抗 CEA 抗体是诊断结肠癌的重要标记物。Gardner 等<sup>[29]</sup>建立了配对未接受化疗和化疗后耐药的小细胞肺癌患者的 PDX 模型,发现 EZH2 通过表观沉默 SLFN11 促进耐药发生。而使用 EZH2 抑制剂能够延长化疗药物的反应时间,延缓耐药发生。

#### 2.1.2 评价药物疗效

PDX 是药效学评价的重要模型。CXCR4 是 T 细胞免疫表型-急性淋巴细胞白血病(T cell immunophenotypic acute lymphoblastic leukemia T-ALL)发生的关键因素,与 T-ALL 迁移、归巢和定位相关<sup>[30]</sup>。Pitt 等<sup>[31]</sup>发现,以 CXCR4 为靶点的小分子拮抗剂能够减缓 T-ALL PDX 模型的肿瘤生长。此外,PDX 模型还是临床前检测新型抗体的重要工具。特别是免疫检查点阻断治疗(immune checkpoint blockade therapy, ICBT),已经在某些肿瘤患者中引起了显著的临床反应。最近,Zhang 等<sup>[24]</sup>利用人类造血干细胞或外周血细胞成功建立了具有人类免疫系统的非小细胞肺癌 PDX 模型,用于评估新型 PD-1/PD-L1 抗体疗效。PDX 模型还可作为评估减毒微生物的工具。有研究利用原位 PDX 模型证明,鼠伤寒沙门氏菌 A1-R 对骨肉瘤<sup>[32]</sup>、软组织肉瘤<sup>[33]</sup>和黑色素瘤<sup>[34]</sup>具有明显疗效。Stojdl 等<sup>[35]</sup>在卵巢癌的 PDX 模型中检测了衰减水疱性口炎菌株 AV1 和 AV2 疗效,结果对大部分接受治疗的动物均产生了持久的治疗效果。

#### 2.1.3 PDX 生物库和高通量药物筛选

众所周知,肿瘤药物开发最主要的问题是新药的研发成功率低。其中一方面是由于传统的临床前模型预测准确率低<sup>[36]</sup>。另一方面是由于在研发新药过程中没有关注到预测生物标记物的问题,未能提前鉴定对治疗有效的病人<sup>[37]</sup>。而 PDX 模型由于预测价值高,体外培养其肿瘤细胞即可进行抗癌药物的高通量筛选。目前国外已经建立了一个大型的乳腺癌 PDXs 生物库,主要用于体外高通量药物筛选<sup>[38]</sup>。Public Repository of Xenografts (PRoXe)为公开的白血病、淋巴瘤 PDXs 生物库,整合了初治和复发/难治性疾病的转录组学、蛋白组学生物标记物。目前正在利用 PRoXe 生物库进行多种抗癌药物的随机 II 期研究<sup>[39]</sup>。

#### 2.1.4 CAR-T 治疗

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor, CAR-T)过继性转移疗法在肿瘤治疗,特别在 CD19 为靶点治疗 B 细胞白血病方面展现了巨大的潜力<sup>[40]</sup>。Boice 等人<sup>[38]</sup>利用 PDX 小鼠证实,丢失 HVEM 的 B 细胞,由于破坏了 HVEM-BTLA 的相互抑制作用,导致 B 细胞大量增殖,促进淋巴瘤的发生。后续研究对 PDX 小鼠使用抗-CD19 CAR T 细胞治疗,发现 B 细胞重新产生 HVEM,小鼠淋巴瘤完全消退。虽然上述研究证明 CAR-T 治疗对淋巴瘤疗效显著,但对于几乎所有类型的实体瘤来说,T 细胞免疫疗法当前尚未取得令人满意的结果。因此实体瘤的 PDX 模型可能在未来免疫治疗研究中发挥重要的作用。

## 2.2 基础研究

肿瘤基础研究的目的之一是探索肿瘤的发病机制。由于 PDX 模型与病人原始肿瘤在基因拷贝数、基因突变和表达模式等方面具有高度一致性,因此该模型在肿瘤基础研究领域有着巨大的应用潜力,主要包括肿瘤的发生和转移两个方面。

### 2.2.1 肿瘤发生

PDX 模型在研究肿瘤细胞的起始和增殖过程中具有重要作用。例如,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)假说表明肿瘤克隆仅由具有一部分具有干细胞特性的细胞维持。Singh 等<sup>[41]</sup>利用 CD133<sup>+</sup>的人类脑肿瘤启动细胞(tumor initiating cells, TIC)成功诱发 PDX 模型的脑肿瘤发生,为 CSC 能够诱发实体瘤的假说提供了强有力的支持。此外, Lee 等<sup>[42]</sup>利用 PDX 模型发现激活 N-Myc 和 Akt1 能够驱动神经内分泌前列腺癌的发生。

### 2.2.2 肿瘤转移

转移是肿瘤致死的基础,由于发生机制尚不完

全清楚,因此不能实施有效干预。PDX 模型在定义细胞群与转移相关的分子中起着十分重要的作用。转移启动细胞(metastasis-initiating cells, MICs)是肿瘤转移的关键因素<sup>[43]</sup>。在实际操作中,研究者很难从患者体内识别、分离足够数量的 MICs 进行后续研究,然而利用 PDX,研究者能够获得足量的 MICs。Lawson 等<sup>[44]</sup>使用高灵敏度的荧光激活细胞分选方法成功识别、分离了人乳腺癌 PDX 模型中的 MICs。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在肿瘤转移中同样起着关键作用,目前研究者已经利用人源性 CTCs 成功构建了乳腺癌<sup>[45]</sup>、胰腺癌<sup>[46]</sup>和前列腺癌<sup>[47]</sup>的 PDX 模型。这些模型对于研究 CTCs 在肿瘤转移中的作用机制十分重要。

### 3 局限性和未来发展方向

本篇综述主要讨论了类器官和人源性肿瘤组织异种移植在肿瘤研究中的应用情况。虽然二者相比于传统的细胞系模型具有广阔的应用前景,但其局限性也不容忽视。

#### 3.1 类器官

首先,类器官培养的固有局限性之一是缺乏基质、血管和免疫细胞<sup>[48]</sup>。第二,某些类器官的培养体系中需要添加鼠源性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的替代物(如 Matrigel 或基底膜提取物)或胎牛血清(生产 Wnt 条件培养基的成分),但由于此类物质结合了外来因子,可能对药物筛选结果产生一定影响<sup>[49]</sup>。第三,肿瘤类器官容易出现细胞分裂错误,因此通常比正常组织类器官生长速率缓慢,最终导致肿瘤类器官中掺杂的正常细胞过度生长。

#### 3.2 PDX 模型

首先,PDX 模型经过接种、传代和药物筛选所需时间较长(4~8 个月),不适宜非常晚期和/或侵袭性很强的肿瘤患者<sup>[50]</sup>。第二,PDX 模型在传代过程中将导致特定细胞亚群的生长,丢失部分患者原始肿瘤的异质性<sup>[51]</sup>。第三,未能重现人类肿瘤的微环境。在 PDX 模型培养过程中,小鼠的基质将逐渐替代人源性基质成分<sup>[52]</sup>。人类肿瘤组织与快速浸润的小鼠基质微环境之间的相互作用,会影响肿瘤的旁分泌信号,不利于研究以基质为导向的治疗方法。第四,缺乏功能性免疫系统<sup>[53]</sup>。

### 4 结语

目前虽然细胞系依旧是肿瘤研究中最常用的模型,并可能继续在肿瘤药物研究等领域发挥重大作用。然而,PDOs、PDXs 等新兴模型能够更好地反

映肿瘤异质性,更全面地概括人类肿瘤特征。目前二者已经逐渐成为肿瘤临床前研究和基础研究的好帮手。虽然仍然存在着诸多限制,但随着培养技术的发展成熟,成功率也将不断提高。预期在不久的将来,研究者能以更高效的方式成功建模,为肿瘤患者开发个性化治疗手段。

#### 参考文献:

- [1] Jung P, Sato T, Merlos-Suarez A, et al. Isolation and *in vitro* expansion of human colonic stem cells [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10):1225-1227.
- [2] Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver [J]. *Cell*, 2015, 160(1-2):299-312.
- [3] DeWard AD, Cramer J, Lagasse E. Cellular heterogeneity in the mouse esophagus implicates the presence of a nonquiescent epithelial stem cell population [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(2):701-711.
- [4] Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31):12771-12775.
- [5] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity [J]. *Cell*, 2018, 172(1-2):373-386 e310.
- [6] Fujii M, Shimokawa M, Date S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(6):827-838.
- [7] Schutte M, Risch T, Abdavi-Azar N, et al. Molecular dissection of colorectal cancer in pre-clinical models identifies biomarkers predicting sensitivity to EGFR inhibitors [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14262.
- [8] Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life [J]. *Nature*, 2016, 538(7624):260-264.
- [9] Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, et al. *In vitro* expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1):126-136 e126.
- [10] Voges HK, Mills RJ, Elliott DA, et al. Development of a human cardiac organoid injury model reveals innate regenerative potential [J]. *Development*, 2017, 144(6):1118-1127.
- [11] Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al. Kidney organoids from human iPSCs contain multiple lineages and model human nephrogenesis [J]. *Nature*, 2015, 526(7574):564-568.
- [12] Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(344):344ra384.
- [13] Caponigro G, Sellers WR. Advances in the preclinical testing of cancer therapeutic hypotheses [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(3):179-187.

- [14] Zumwalde NA, Haag JD, Sharma D, et al. Analysis of immune cells from human mammary ductal epithelial organoids reveals Vδ2<sup>+</sup> T cells that efficiently target breast carcinoma cells in the presence of bisphosphonate [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(4):305-316.
- [15] Stronen E, Toebes M, Kelderman S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires [J]. *Science*, 2016, 352(6291):1337-1341.
- [16] Tajima A, Pradhan I, Trucco M, et al. Restoration of thymus function with bioengineered thymus organoids [J]. *Curr Stem Cell Rep*, 2016, 2(2):128-139.
- [17] De Flora S, Bonanni P. The prevention of infection-associated cancers [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(6):787-795.
- [18] Yin Y, Bijvelds M, Dang W, et al. Modeling rotavirus infection and antiviral therapy using primary intestinal organoids [J]. *Antiviral Res*, 2015, 123:120-131.
- [19] Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome [J]. *Nature*, 2009, 458(7239):719-724.
- [20] Drost J, van Jaarsveld RH, Ponsioen B, et al. Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells [J]. *Nature*, 2015, 521(7550):43-47.
- [21] Matano M, Date S, Shimokawa M, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3):256-262.
- [22] de Sousa e Melo F, Kurtova AV, Harnoss JM, et al. A distinct role for Lgr5<sup>+</sup> stem cells in primary and metastatic colon cancer [J]. *Nature*, 2017, 543(7647):676-680.
- [23] Lai Y, Wei X, Lin S, et al. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):106.
- [24] Zhang XC, Zhang J, Li M, et al. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenograft models with genetic aberrations within EGFR, KRAS and FGFR1: useful tools for preclinical studies of targeted therapies [J]. *J Transl Med*, 2013, 11:168.
- [25] de Plater L, Lauge A, Guyader C, et al. Establishment and characterisation of a new breast cancer xenograft obtained from a woman carrying a germline BRCA2 mutation [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(8):1192-1200.
- [26] Jin K, Li G, Cui B, et al. Assessment of a novel VEGF targeted agent using patient-derived tumor tissue xenograft models of colon carcinoma with lymphatic and hepatic metastases [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28384.
- [27] Bradford JR, Wappett M, Beran G, et al. Whole transcriptome profiling of patient-derived xenograft models as a tool to identify both tumor and stromal specific biomarkers [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15):20773-20787.
- [28] Metildi CA, Kaushal S, Luiken GA, et al. Fluorescently labeled chimeric anti-CEA antibody improves detection and resection of human colon cancer in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(5):451-458.
- [29] Gardner EE, Lok BH, Schneeberger VE, et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 Axis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2):286-299.
- [30] Passaro D, Irigoyen M, Catherinet C, et al. CXCR4 is required for leukemia-initiating cell activity in T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(6):769-779.
- [31] Pitt LA, Tikhonova AN, Hu H, et al. CXCL12-producing vascular endothelial niches control acute t cell leukemia maintenance [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(6):755-768.
- [32] Murakami T, Igarashi K, Kawaguchi K, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R regresses an osteosarcoma in a patient-derived xenograft model resistant to a molecular-targeting drug [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5):8035-8042.
- [33] Murakami T, DeLong J, Eilber FC, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R in combination with doxorubicin eradicate soft tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):12783-12790.
- [34] Yoshida T, Kinoshita H, Segawa T, et al. Antiandrogen bicalutamide promotes tumor growth in a novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from a bicalutamide-treated patient [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21):9611-9616.
- [35] Stojdl DF, Lichty BD, tenOever BR, et al. VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(4):263-275.
- [36] Johnson JI, Decker S, Zaharevitz D, et al. Relationships between drug activity in NCI preclinical *in vitro* and *in vivo* models and early clinical trials [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(10):1424-1431.
- [37] Sugimoto K, Hayakawa F, Shimada S, et al. Discovery of a drug targeting microenvironmental support for lymphoma cells by screening using patient-derived xenograft cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13054.
- [38] Boice M, Salloum D, Mourcin F, et al. Loss of the HVEM tumor suppressor in lymphoma and restoration by modified CAR-T Cells [J]. *Cell*, 2016, 167(2):405-418 e413.
- [39] Townsend EC, Murakami MA, Christodoulou A, et al. The public repository of xenografts enables discovery and randomized phase ii-like trials in mice [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1):183.
- [40] Posey AD, Jr., Schwab RD, Boesteanu AC, et al. Engineered CAR T cells targeting the cancer-associated Tn-glycoform of the membrane mucin MUC1 control adenocarcinoma [J]. *Immunity*, 2016, 44(6):1444-1454.
- [41] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells [J]. *Nature*, 2004, 432(7015):396-401.

- [37] 齐永秀,郝立勇,翟宏艳.非水滴定法测定盐酸甜菜碱的含量[J].泰山医学院学报,2002,23(4):355.
- [38] 陈吉刚,庞琦,曾薇,等.甜菜碱对糖尿病肾病小鼠的治疗作用及其机制[J].第三军医大学学报,2012,34(11):1040-1043.
- [39] 张猛猛,黄敏,吴晓英,等.甜菜碱对 db/db 小鼠糖尿病肾病损伤的作用[J].现代食品科技,2014,30(5):23-27,17.
- [40] 黄敏.甜菜碱对糖尿病 db/db 小鼠肾病早期损伤的保护作用及相关机制研究[D].华南理工大学,2012.
- [41] 曾文新.山萸苳碱对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J].实用医学杂志,2004,20(7):839-840.
- [42] 周智广,廖二元,伍汉文,等.糖尿病患者肾血浆流量的变化及山萸苳碱治疗的影响[J].湖南医科大学学报,1994(2):122-126.
- [43] 于凤泉,邱云霞,邹存娟,等.山萸苳碱对早期糖尿病肾病的影响(附 31 例临床观察)[J].医学综述,1995(6):277-278.
- [44] 何羨霞,苏楠,吴新荣.桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(7):245-248.
- [45] Huang SS, Yan YH, Ko CH, et al. A comparison of food-grade folium mori extract and l-deoxynojirimycin for glycemic control and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Trad Contemp Med, 2014, 4(3):162-170.
- [46] 张鸣杰,黄建.苦参碱类抗肿瘤作用机制研究的新进展[J].中国中药杂志,2004,29(2):115-118.
- [47] 卢远航,易晔,冀倩倩.苦参碱对糖尿病肾病患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平和胰岛素敏感性的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(24):4585-4588.
- [48] 卢远航,周颖,易晔.苦参碱对早期糖尿病肾病人纤溶活性和血黏度的影响[J].中国新药与临床杂志,2009,28(3):209-212.
- [49] 丁芳.糖尿病大鼠肾组织 CTGF 的表达变化及苦参碱对其干预的研究[D].石家庄:河北医科大学,2007.
- [50] 傅松波,汤旭磊,贾丽云,等.苦参碱对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响[J].解放军医学杂志,2010,35(3):343-344.
- [51] Li JJ, Lee SH, Kim DK, et al. Colchicine attenuates inflammatory cell infiltration and extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(1): F200-F209.
- [52] Huang H, Xin H, Liu X, et al. Novel anti-diabetic effect of SCM-198 via inhibiting the hepatic NF- $\kappa$ B pathway in db/db mice[J]. Bioscience reports, 2012, 32(2):185-195.

[收稿日期]2018-09-14

## (上接第 108 页)

- [42] Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. N-Myc Drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells [J]. Cancer Cell, 2016, 29(4):536-547.
- [43] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. Nature, 2017, 541(7635):41-45.
- [44] Lawson DA, Bhakta NR, Kessenbrock K, et al. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells [J]. Nature, 2015, 526(7571):131-135.
- [45] Giuliano M, Herrera S, Christiny P, et al. Circulating and disseminated tumor cells from breast cancer patient-derived xenograft-bearing mice as a novel model to study metastasis [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17:3.
- [46] Torphy RJ, Tignanelli CJ, Kamande JW, et al. Circulating tumor cells as a biomarker of response to treatment in patient-derived xenograft mouse models of pancreatic adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89474.
- [47] Williams ES, Rodriguez-Bravo V, Chippada-Venkata U, et al. Generation of prostate cancer patient derived xenograft models from circulating tumor cells [J]. J Vis Exp, 2015, (105):53182.
- [48] Yin X, Mead BE, Safaee H, et al. Engineering stem cell organoids [J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(1):25-38.
- [49] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3):454-467 e456.
- [50] Aparicio S, Hidalgo M, Kung AL. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(5):311-316.
- [51] Kreso A, O'Brien CA, van Galen P, et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer [J]. Science, 2013, 339(6119):543-548.
- [52] DeRose YS, Wang G, Lin YC, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes [J]. Nat Med, 2011, 17(11):1514-1520.
- [53] 李克娟,黄昊,高蓐.人源肿瘤异种移植模型在精准肿瘤医学中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2017,27(1):91-98.

[收稿日期]2018-09-08