

蔡国林,高又文,高洪彬,等. 结直肠癌动物模型研究进展概述 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 148-161.

Cai GL, Gao YE, Gao HB, et al. Research progress on animal models of colorectal cancer [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 148-161.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.014

结直肠癌动物模型研究进展概述

蔡国林^{1#}, 高又文^{2#}, 高洪彬², 吴玉娥², 关业枝^{2*}

(1. 深圳市宝安区中医院, 广东 深圳 518100; 2. 广东省生物技术研究院(广东省实验动物监测中心), 广州 510663)

【摘要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤,也是因癌症死亡的第二大主要因素。结直肠癌发病机制复杂,预防和治疗研究需要持续深入,而动物模型在疾病的防治研究中扮演重要角色。该综述的主要目的是概述目前已知的中西医构建CRC动物模型的研究进展,以为CRC研究提供动物模型的选择。结果表明目前CRC动物模型多以西医造模方法为主,评价标准亦以西医诊断指标为主,缺少中西医病症结合的特色模型,尚不能完全模拟人类疾病发展情况,且鲜有大动物模型构建的报道。因此,构建准确、高吻合度的中西医病证结合动物模型将是深入研究CRC机制和进行中医药综合防治的重要方向。

【关键词】 结直肠癌;病证结合;诊断标准;动物模型

【中图分类号】 R735.3;R-332;R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)07-0148-14

Research progress on animal models of colorectal cancer

CAI Guolin^{1#}, GAO Youwen^{2#}, GAO Hongbin², WU Yu'e², GUAN Yezhi^{2*}

(1. Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518100, China.

2. Guangdong Provincial Biotechnology Research Institute (Guangdong Provincial Laboratory Animals Monitoring Center), Guangzhou 510663)

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignant tumor worldwide after lung cancer and breast cancer, and is the second leading cause of cancer-related death. The causes of CRC are complex and treatment efficacy varies according to disease stage. Animal models thus play a critical role in research into CRC prevention and treatment. This review critically assesses the pathogenesis and characteristics of CRC from the perspectives of traditional Chinese medicine and Western medicine. We also discuss recent method and mechanisms of modeling in existing animal models of CRC. Current CRC animal models are largely based on modern medical modeling techniques and the evaluation criteria are also mainly based on Western medicine diagnostic indicators. These models are thus limited by the lack of combined traditional Chinese and Western medicine approaches in terms

【基金项目】 2024年深圳市宝安区属公立医院高质量发展研究面上项目(YNXM2024051);广东省重点领域研发计划项目(2022B1111020005)。

【作者简介】 蔡国林(1974—),男,硕士,副主任医师,研究方向:针灸外治法结节肿瘤康复。E-mail:893497765@qq.com

高又文(1988—),女,博士,研究方向:实验动物模型和药物非临床安全性评价研究。E-mail:cnipa20190520@163.com

*共同第一作者

【通信作者】 关业枝(1977—),女,硕士,研究员,研究方向:实验动物模型和药物非临床安全性评价研究。E-mail:gyz@gdlami.com

of disease diagnosis and treatment, making it difficult to elucidate the mechanisms responsible for the development of CRC. In addition, reliable large-animal models are rarely reported. A better understanding of the mechanisms of CRC integrating traditional Chinese medicine and Western medicine may provide useful insights to improve the predictability of animal models.

【Keywords】 colorectal cancer; combination between disease and syndrome; diagnostic criteria; animal models

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

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤,其发病率仅次于肺癌和乳腺癌,也是因癌症死亡的第二大主要因素^[1]。目前,临床上治疗 CRC 的西医方式主要有手术切除、放疗、免疫治疗、姑息性化疗、靶向治疗以及转移灶的广泛手术和局部消融治疗等^[2];中医治疗有中医内服治疗、中医灌肠治疗、中药注射液治疗等方式^[3,4]。结直肠癌分期不同,各阶段病机亦不相同,在各个病变时期均应灵活辨证,因人、因时、因地用药。

动物模型在疾病的防治研究中扮演重要角色。由于结直肠癌的病因病机复杂,直接以人本身作为研究对象较为困难,因此,通过构建结直肠癌模式动物来模拟人体的复杂发病过程,对明确疾病规律、研发新药有至关重要的意义^[5,6],随着 2023 年中西医结合学会等联合颁布了《结肠癌和直肠癌中西医结合诊疗指南》,中西医结合诊疗及研究模式得到了大力推广,然而,与之相对应的基于中医理论的 CRC 动物模型构建研究,并未形成完善的体系^[7]。根据研究范围的不同,不同类型的结直肠癌动物模型被用于人 CRC 形成、病理生理机制及分子代谢过程的研究,其通常围绕单一的动物物种(如小鼠)开展,或者仅针对中医造模进行综述,且中医造模模型仍缺乏明确的评价指标,也未明确中医证候与 CRC 的关联性。本文综述了基于中西医视角的 CRC 发病机制及诊断指标,以及近年来文献报道的结直肠癌动物模型的构建方法及其评价标准,分析了目前已知的 CRC 动物模型进行构建优缺点,以期为中西医结合的 CRC 动物模型改良、动物实验研究以及中医药防治提供参考。

1 西医 CRC 发病机制及诊断

结直肠癌的发生涉及一系列病理生理机制,

如异常细胞增殖、细胞分化、抗凋亡、结直肠肿瘤细胞侵袭邻近结构和远处转移^[8]。这些过程是由许多遗传和环境因素的复杂相互作用引发的,包括久坐的生活方式、肥胖、饮酒、吸烟或肠道微生物群紊乱。目前已知结直肠癌的发生有多种基因和多种信号通路参与,但这种复杂的机制尚不完全清楚^[9]。

1.1 CRC 与基因

结直肠癌的发病类型,主要可以分为遗传性 CRC 与非遗传的散发性 CRC 两类。其中,遗传性 CRC 以结肠息肉为主要表现,其相关突变基因较为明确,如常染色体显性遗传的 APC 基因突变,可导致家族性腺瘤性息肉病^[10];而常染色体隐性遗传的 *MUTYH* 基因突变,则可导致罕见息肉综合征^[11]。与之相比,散发性 CRC 大约占结直肠癌的 70%,其发病多与饮食、环境等因素有关,通常由不同基因上的点突变引起,具有高度异质性。有大约 50% 的 CRC 患者肿瘤组织样本中能够检测到 *RAS* 基因突变,其突变主要存在于 12 号密码子和 13 号密码子上,识别 *RAS* 基因突变有助于癌症筛查和早期诊断;此外, *TP53* 基因突变也是结直肠癌中的常见突变基因,其突变常发生在核心结构域,与 *KRAS* 基因不同, *TP53* 突变可以作为独立因素用于预测晚期结肠癌患者的生存状态^[12,13]。大约有 10% 的患者携带 *BRAF* 基因突变,其突变主要发生在 *BRAF V600E*^[14],而结直肠癌缺失基因 *DCC* 基因也与癌症的发生发展、转移及预后有密切关系^[15]。

1.2 CRC 与信号通路

在信号通路方面,目前研究发现 CRC 的发展是由 Wnt、Hippo、p53、PI3K/Akt 和 VEGF 信号通路等突变的积累引起的^[9]。在肠道中, Wnt/ β -catenin 信号通路可以影响肠道上皮组织的发育和更新。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常活性促

进癌症细胞的增殖和分化,在结直肠癌的发生和治疗反应中发挥关键作用^[16]。测序表明,超过 94% 的 CRC 患者的 Wnt 信号通路基因有一个或多个发生突变^[17]。Wnt1、2、3 和 3a 可以激活经典 Wnt 通路,促进 CRC 的增殖、迁移和耐药等。Hippo 信号通路在肿瘤免疫逃避中有关键作用,在 CRC 中,Hippo 信号通路的上游激酶基因表现不同程度的缺陷,使得下游效应因子 YAP/TAZ 水平升高,同时激活 Yes 相关蛋白和转录共激活因子的转录能力,从而促使 CRC 的发生和发展^[18]。p53 抑癌通路在抑制肿瘤形成过程中发挥着诱导凋亡、控制细胞周期生长等重要作用,CRC 早期突变及腺瘤-癌过程中 p53 蛋白表达最高,而且在肿瘤浸润过程中,p53 的阳性表达率与浸润深度呈正相关^[19,20]。p53 基因有野生型(Wt p53)和突变型(Mt p53)两种,当 Wt p53 基因转变为 Mt p53 基因时,不能再抑制细胞生长,从而促进细胞转化和过度增殖,最终导致肿瘤的发生^[20]。此外,PI3K/Akt、VEGF 信号通路也与 CRC 发展有关,PI3K/Akt 信号通路可以通过调节 VEGF、MMP-7 等基因而干扰结直肠癌细胞的侵袭转移^[21,22]。

1.3 CRC 与炎症因子

在炎症介质中,细胞因子在驱动或防止恶性转化方面具有独特而复杂的作用。促炎因子和抗炎因子之间的协调对维持体内平衡至关重要,无论平衡向任何一侧移动,CRC 的启动都有可能发生。不同种类白细胞介素既可以促进 CRC 发生、生长和转移,同时也有抗肿瘤的效果,如 IL-6 可抑制 CRC 免疫应答,支持肿瘤免疫监测逃逸,而癌细胞和癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)可以产生 IL-8 来进一步促进肿瘤生长和转移。此外,TNF- α 、TNF- β 在 CRC 发生及预后中也具有重要作用^[23,24]。

1.4 诊断标准

根据中华医学会肿瘤分会早诊早治学组的专家共识^[25],结肠镜检查是筛查 CRC 的金标准,同时也可以明确病理诊断,而结肠镜下活检病理检查是诊断 CRC 的金标准,规范化的病理报告包括:标本部位及类型、肿瘤的大体分类及大小;肿瘤的组织学类型及级别/分化;标本的水平及基底切缘情况。此外,对于判断有无 CRC 远处

转移,推荐腹部/盆腔增强 CT 检查,此外,MRI 检查是直肠癌术前评估和明确肝转移的首选检查。

2 西医 CRC 动物模型分析

2.1 CRC 动物模型现状

目前已经建立了许多结直肠癌动物模型,用以研究其生物学特性。从癌症发生的角度,大体可以分为移植肿瘤模型、致癌物诱导模型(carcinogen-induced models, CIMs)、基因工程模型(genetically engineered models, GEMs),以及用于研究 CRC 肿瘤转移的转移模型。其中,CIMs 对于评价结肠炎相关的癌变具有重要价值;GEMs 模型用于评估肿瘤微环境和全身免疫反应的状况,进而有助于发现新的治疗方法;移植模型具有个性化特征,可用于药效筛选和生物标志物开发。

2.2 移植肿瘤模型分类

2.2.1 细胞系来源的异体异种移植肿瘤(cell line-derived xenograft, CDX)模型

CRC 细胞经由皮下注射到免疫缺陷或免疫功能低下的小鼠体内,注射部位通常会出现肿瘤。该模型因为操作技术简单,易于观察肿瘤生长,维持成本低廉、产量高、肿瘤成型快而备受欢迎;但该模型经历了克隆选择,无法再现原始肿瘤的遗传异质性特征,很少发生转移^[26]。

对于小鼠的选择,通常使用缺乏 B 或 T 淋巴细胞的传统裸鼠(无胸腺)和严重复合型免疫缺陷(server combined immune-deficiency, SCID)小鼠品系。对于移植的细胞品系,C57BL/6 小鼠衍生的腺癌系 MC38 和 BALB/c 小鼠衍生的淋巴瘤系 CT26 通常用于同基因皮下移植研究^[26,27]。与 CT26 细胞植入的高保真度相比,MC38 细胞肿瘤原位植入的成功率较低,因而常用于 CRC 转移瘤模型研究中^[27]。另外,人 HCT-116 是最受欢迎的人源 CRC 细胞系之一^[28],而 HT-29^[29]、DLD-1 和 SW480^[30,31]等也被用于构建 CRC 移植模型。

除此之外,斑马鱼(*Danio rerio*)由于其高繁殖力、快速发育(受精后 72 h,所有关键脊椎部位已经发育)以及幼苗阶段的光学清晰特性,使得其具备了与哺乳动物不同的优势^[32]。斑马鱼癌症模型构建时间短,且可以放在培养皿或 96 孔板中培养,便于维护养殖。幼年斑马鱼只拥有先天

免疫细胞,完全缺乏适应性免疫系统,保证了不可能发生排斥反应^[33]。CRC 斑马鱼模型仍然以常用的 HCT116 细胞系为主(37%),其次还包括 HT-29(24%)以及 DLD-1(11%)和 SW620(11%)^[34]。

2.2.2 人源肿瘤组织来源移植瘤(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型

PDX 模型是通过将手术切除或活检的患者的肿瘤块皮下植入免疫功能低下小鼠的体内,是目前使用较为广泛的癌症药物筛选临床前测试的模型。CRC PDX 模型被证明可以保留潜在的肿瘤异质性。与体外培养癌症细胞相比,PDX 模型富含基质细胞,对于后续研究肿瘤与微环境的相互作用更为有利,可用于 CRC 原位模型研究,多项研究利用该模型来评估免疫治疗及化疗药物的有效性,筛选创新药和生物标志物,以便于了解更多 CRC 肿瘤生物学信息^[35,36]。用于构建 PDX 模型的宿主动物常选择 BALB/c 裸鼠或 NOD-SCID 鼠^[35]。

然而,PDX 模型建立的持续时间久,并且肿瘤类型的选择不稳定,此外,PDX 植入与 *KRAS* 和 *BRAF* 突变以及 MSI 等分子特征之间存在显著相关性^[37]。除了肿瘤生物学,宿主小鼠品系的选择、反复的植入方法尝试、切除组织的数量和质量以及患者的既往治疗情况是影响 PDX 模型构建成功的重要因素^[38]。

2.2.3 人源肿瘤类器官模型(patient-derived organoids-based xenograft, PDOX)

类器官(organoid)是一种由多种类型细胞通过自组织方式制备,能够模拟原生器官结构和功能的体外三维“微器官模型”,患者来源的肿瘤类器官(patient-derived organoids, PDOs)是指将患者活检、穿刺或手术切除的肿瘤组织在体外三维培养数周得到的多细胞集体簇^[39]。类器官在体外培养时加入模拟体内环境的各种生长因子和营养成分,具有自我组织和更新分化的能力,良好维持了原有组织的生理学结构和生物学功能。PDOX 模型能够较为真实的反应体内组织器官在常规状态和结直肠癌发生期间的情形,与原发肿瘤组织差异性小、保留了肿瘤细胞的多样性和异质性,该模型还可以进行基因编辑,如基因过表达、敲低以及突变等^[40,41],作为在 CRC 模型中疾

病模拟程度高、适应性好的异种移植动物模型,PDOX 是当前研究比较热门的方向^[42]。然而,相较于 PDX 模型,PDO 模型缺乏微环境细胞,如成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞等,且缺乏脉管系统,培养周期长,细胞来源单一,培养条件及技术难度都较大^[43,44](见表 1)。

2.3 致癌物诱导模型

致癌物诱导模型(carcinogen-induced models, CIMs)用于 CRC 研究时间较久,一般通过饲喂、腹腔注射、皮下、肌肉、直肠原位注射等途径,使得已知的致癌物质作用于动物肠道,通过改变环境因素来模拟 CRC 发生发展的全过程,可诱导形成 CRC 动物模型。该模型在阐明 CRC 致病分子途径,挖掘治疗潜在靶点方面具有优势^[46]。目前已知的致癌化合物的例子包括:(1)甲基氧化偶氮甲烷(methylazoxymethanol, MAM)、氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)、1,2-二甲基胍(1,2-dimethylhydrazine, DMH);(2)杂环胺(heterocyclic amines, HCAs)类,如 2-氨基-3-甲基咪唑并[4,5-f]喹啉(2-amoin-3-methy benzimidazole and [4,5-f] quinoline, IQ)、2-氨基-1-甲基-6-苯基-咪唑[4,5-b]吡啶(2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine, PhIP);(3)烷基化物质,如 N-甲基-N-硝基-N'-亚硝基胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)、甲基亚硝脲(N-methyl-N-nitrosourea, MNU)(见表 2)。肠道突变是 CIMs 模型成功的关键,受试动物的肿瘤随机发展出与人类 CRC 的遗传和病理相似性^[47],由于肿瘤从正常细胞发展成癌的速度缓慢,因此构建 CIM 模型的形成需要较长的时间。此外,CRC 的发生率受到啮齿动物的性别、年龄和遗传背景的影响^[46],啮齿动物的肠道菌群、营养和免疫状况会干扰致癌化学物质的代谢,从而影响其有效的局部浓度。

2.3.1 AOM/DSS 模型

1,2-二甲基胍(DMH)和偶氮甲烷(AOM)是最常用的 CRC 致癌物,AOM 是 DMH 的代谢产物,必须经过代谢活化才能产生 DNA 致癌反应物,AOM 比 DMH 具有更强的致癌效力及稳定性^[48]。AOM 通过细胞色素 P450、同工酶 CYP2E1 的代谢,将其转化为甲基嘧啶甲醇,诱导 DNA 中 O⁶-甲基鸟嘌呤加合物的致癌物导致 G

表 1 肿瘤移植模型分类
Table 1 Overview of transplant tumor models

类型 Classification	模型动物 Animal models	造模方法 Modeling methods	模型特点 Model characteristics
细胞系来源的异体异种移植肿瘤 (CDX) 模型 Cell line-derived xenograft	BALB/c 裸鼠 ^[26] BALB/c nude mice	将 CT-26 (1×10^6) 或 HCT116 (2×10^6) 细胞皮下注射到小鼠的后腿中, 维持小鼠直到肿瘤达到 100 mm^3 。 Subcutaneous injection of CT-26 (1×10^6) or HCT116 (2×10^6) cells into the hind legs of mice was maintained until the tumor reached 100 mm^3 .	优点: 成本低、肿瘤生长快、细胞系特征明确、易于操作; 缺点: 肿瘤结构缺失, 缺乏肿瘤异质性特征。 Advantages: Low cost, fast tumor growth, clear cell line characteristics, easy to use; Disadvantages: Lack of tumor structure and heterogeneity features.
	斑马鱼 ^[34] Zebrafish	将患者来源的 CRC 肿瘤组织切碎, 经染色、洗涤后, 微注射接种到受精后 2 d 的斑马鱼胚胎的卵黄间隙的顶部。 Cut up the CRC tumor tissue from the patient, stain and wash it, and inject it into the top of the yolk gap of zebrafish embryos 2 days after fertilization.	优点: 构建时间短、无排异反应、便于维护养殖、操作技术难度适中; 缺点: 基因组复杂, 不便于药物筛选、不排除染料和培育温度对肿瘤生长评估的影响。 Advantages: Short construction time, no transplant rejection, easy maintenance and breeding, moderate difficulty in operation; Disadvantages: The genome is complex, making it difficult for drug screening, and the influence of dyes and cultivation temperature on tumor growth evaluation cannot be ruled out.
人源肿瘤组织来源移植瘤模型 (PDX) 模型 Patient-derived tumor xenograft	NMRI (nu/nu) 裸鼠 ^[45] NMRI (nu/nu) nude mice	将肿瘤块 (可经 Matrigel [®] 处理) 双侧皮下植入动物的侧腹, 维持肿瘤达到 $1 \sim 1.5 \text{ cm}^3$ 。 Tumors (treated with Matrigel [®]) were implanted subcutaneously on both sides of the animal's abdomen to maintain the volume of $1 \sim 1.5 \text{ cm}^3$.	优点: 供体肿瘤再现性好、遗传稳定、与临床一致性高 (90%); 缺点: 价格昂贵、造模时间久、操作技术要求较高、成功率适中, 肿瘤的侵袭性不稳。 Advantages: Good good reproducibility of donor tumors, genetic stability, and high clinical consistency (90%); Disadvantages: Expensive, long cycle time, high technical requirements for operation, moderate success rate, and unstable invasion of tumor cells.
人源类器官异种移植 (PDO) 模型 Patient-derived organoids-based xenograft	NSG 鼠 (8~14 周龄, 雄性) ^[42] NSG mice (8~14 weeks, male)	准备人源 CRC 类器官, 确保其以 5~10 个细胞的团块形式构成, 通过外科手术植入盲肠。 Prepare human CRC organoids, ensuring they are composed of 5~10 cell clusters, and implant them into the cecum through surgical intervention.	优点: 保留肿瘤细胞的异质性、可用于高通量筛查、可基因编辑; 缺点: 依赖体外培养材料、操作技术难度较高、不含肿瘤微环境成分。 Advantages: Preserved heterogeneity of tumor cells, applicable to high-throughput screening assays, and gene editing assays; Disadvantages: Dependence on in vitro culture materials, high technical difficulty, and absence of tumor microenvironment components.

向 A 转变, 最终导致肿瘤形成^[49]; 而 DSS 是硫酸葡聚糖的聚阴离子衍生物, 作为促炎剂, 可抑制肠上皮细胞增生, 影响细胞 DNA 合成, 破坏肠黏膜屏障。DSS 可溶解于水中, 饮用后可造成类似人炎症性肠道损伤所导致的结肠癌^[50]。AOM/DSS 模型可成功构建慢性炎症结肠癌的标准模型, 首选腹腔注射给药 AOM, 主要在远段近肛门处和结肠中段, 可用于不同程度上皮内瘤变的相

关研究, 但形成肿瘤时间较长^[51,52]。

2.3.2 PhIP/DSS 模型

杂环胺 (heterocyclic aromatic amines, HAAs) 是肉类等富含蛋白质的食物在热加工过程中常产生的一类具有强致癌性、致突变性化合物, 其中, 2-氨基-1-甲基-6-苯基-咪唑 [4,5-b] 吡啶 (PhIP) 是最常出现和含量相对较高的 HAAs 之一, 主要由人肝中的 CYP1A2 酶激活, 将氨基转化

为 N-羟基化衍生物,随后通过血液循环进入肠腔内,N-OH-PhIP 可以乙酰化到不稳定的 N-acetoxy-PhIP,进而在结肠中造成 DNA 损伤,最终生成致癌的 DNA 加合物^[53]。此外,HAAs 还可以在啮齿类动物的胃、乳腺、前列腺等多靶器官中诱导癌症^[54],但是诱导癌症时间较长,其在不同的模型

中发病时间不同,通常在 52~85 周,而与 DSS 配合施用,肿瘤发展时间会有所缩短(6~24 周)^[55]。另外,化学试剂诱导模型作用的模式动物还包括基因工程改造的动物,有报道称,通过基因工程改造的人源化 Cyp1a 小鼠经 PhIP 与 DSS 诱导也会诱导结肠癌^[56],在给药后 10 周,管

表 2 致癌物诱导模型分类

Table 2 Overview of carcinogen-induced models

亚类 Subclassification	模型 Animal models	造模方法 Modeling methods	模型特点 Model characteristics	机制 Mechanism
AOM/DSS 模型 AOM/DSS model	C57BL/6J 小鼠 ^[51] C57BL/6J mice	小鼠称量后经腹腔注射 AOM(浓度 1 mg/mL,剂量 12 mg/kg),间隔 1 d 后将饮用水替换为浓度 2% 的 DSS 溶液,饮用 6 d,后定期观察成瘤情况。 AOM (1 mg/mL, 12 mg/kg) was injected intraperitoneally after weighing. The drinking water was replaced with a 2% DSS solution on the third day and consumed for 6 days. The tumor formation was then observed regularly.	优点:适用于早期人溃疡性结肠炎癌变发病以及先天免疫研究、简单易行、成模率高、重复性强; 缺点:成瘤时间长、发生转移倾向较低。 Advantages: Suitable for early human ulcerative colitis carcinogenesis and innate immune research, simple and feasible, high modeling rate, excellent repeatability; Disadvantages: Long tumor formation time, low tumor metastatic potential.	AOM 经代谢后诱导 DNA 中 O ⁶ -甲基鸟嘌呤加合物的致癌物,联合促炎剂 DSS 破坏肠黏膜屏障造成类似人炎症性肠道损伤所导致的结肠直肠癌模型。 AOM induces carcinogens of O ⁶ -methylguanine adducts in DNA after metabolism, then it's combined with pro-inflammatory agent DSS to disrupt the intestinal mucosal barrier, resulting in a colorectal cancer model similar to human inflammatory intestinal injury.
PhIP/DSS 模型 PhIP/DSS model	Cjr: CD-1 (ICR) 大鼠 ^[57] Cjr: CD-1 (ICR) rats	大鼠称量后经灌胃 PhIP (200 mg/kg),间隔 1 周后将饮用水替换为浓度 2% 的 DSS 溶液,饮用 7 d,后定期观察成瘤情况。 After weighing the rats, PhIP (200 mg/kg) was administered orally. After a one week interval, the drinking water was replaced with a 2% DSS solution and consumed for 7 days. Tumor formation was then observed regularly.	优点:操作简单、适用于蛋白表达研究; 缺点:多靶器官致癌,且具有种属特异性,诱发癌症时间略长。 Advantages: Simple operation, suitable for protein expression research; Disadvantages: It is carcinogenic to multiple target organs and has species specificity, with a slightly longer time to induce cancer.	PhIP 会造成细胞氧化能力失衡与 DNA 损伤。 PhIP can cause an imbalance in cellular oxidativ capacity and DNA damage.
MNU 模型 MNU model	SD 大鼠 ^[60,61] SD rats	将 MNU 以无菌蒸馏水配置成 4 mg/mL 进行直肠灌注,每次灌注剂量为 4~6 mg,灌注频率 3 次/周。 Prepare MNU in sterile distilled water at a concentration of 4 mg/mL for rectal infusion, with a dosage of 4~6 mg per infusion and a frequency of 3 infusions per week.	优点:操作技术相对简单、模型诱导成功率高、便于肠镜观察肿瘤发展; 缺点:需多次灌注且给药后需防止药物回流 ^[62] 、成瘤时间长(12~16 周)。 Advantages: The operation technique is relatively simple, the success rate of model induction is high, and it is easy to observe tumor development under colonoscopy; Disadvantages: Requiring multiple infusions and preventing drug reflux after administration, long tumor formation time (12~16 weeks).	MNU 致癌作用的确切机制仍不清楚,或多种信号通路和转录因子参与,如 p53 信号通路、NF-κB 信号通路等。 Exact mechanism of the carcinogenic effect of MNU is still unclear. Multiple signaling pathways and transcription factors are involved, such as the p53 signaling pathway, NF-κB signaling pathway.

状腺癌的组织病理及生化分析发现,有大量的 Wnt 信号通路、细胞调节以及炎症反应相关关键蛋白过表达,表明该模型在蛋白表达方面具有一定优势^[57,58]。

2.3.3 MNU 模型

烷化基化合物 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU)和 N-甲基-N' 硝基-N-亚硝基胍(MNNG)与脏器的直接作用也可以引起多种器官的恶性肿瘤^[59]。MNU 模型的构建通常采用大鼠为模式动物,以直肠灌注进行造模,实验操作相对简单,在无免疫抑制等干扰下具有较高的诱癌成功率(第 12 周,75%大鼠发展出 CRC 肿瘤),腹股沟区淋巴结肿大过程明显,便于观察,此模型中结肠癌远处淋巴结转移效率高,为结肠癌在淋巴管系统中的转移提供了有效的动物模型,适于淋巴结转移途径的定性、定量研究^[60,61]。

2.4 基因工程动物模型(GEMs)

基因工程动物模型可以研究结直肠癌癌发展的遗传易感性及其与环境因素的相互作用,其能够模拟癌症自发和遗传形式的遗传改变^[63]。随着 CRISPR-Cas9 技术不断成熟与完善,制备基因工程动物模型的成本降低、周期缩短,从而推动了 CRC 基因工程动物模型的应用研究^[64]。

2.4.1 腺瘤性息肉模型

APC 基因位于 5 号染色体长臂 2 区 2 带 2 号亚带,负责调节 β -catenin、细胞骨架组织、细胞周期调节、凋亡和细胞黏附。APC 是 WNT 途径的重要负调节因子,超过 80% 的 CRC 表现出 APC 基因突变。早在 1990 年,研究人员发现 N-乙基-N-亚硝基脲(N-ethyl-N-nitrosourea, ENU)就能够诱导 C57BL/6 小鼠 APC 基因在第 850 位氨基酸处发生点突变,使得该小鼠发展出 CRC 癌症,并将该小鼠命名为 ApcMin 小鼠^[65],该模型是唯一由单基因突变即可产生肿瘤特异性表型的动物模型。然而,与人类 APC 基因突变导致的疾病表型不同,人类 APC 基因突变主要发生结肠病变,并且可能发展为浸润性癌;而小鼠的突变只是在小肠中发展出更多的息肉。后续研究中,进一步针对 APC 基因不同位置进行靶基因修饰,如 ApcMin/850、APC Δ 716、Apc1638N、APC Δ 468 和 APC Δ 474^[66],这些模型在 ApcMin 小鼠的基础上进行优化,创建出与人 CRC 疾病更加相似的

模型。

此外,F344-Pirc 大鼠模型是由 F344/NTac 大鼠基因改造而成,其通过敲除大鼠 APC 基因等位基因,导致该大鼠患有与人类相似的 CRC 腺瘤,表现出与侵袭性癌相同的进展,且雄性大鼠比雌性大鼠更易在肠道内患上肿瘤^[67]。与 APC 小鼠模型相比,由于大鼠的体型大寿命长、诊断成像更加便利等因素,该模型具有一定优势。

2.4.2 遗传性非息肉性大肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)模型

HNPCC 是一种遗传性疾病,其特征是失活的 DNA 错配修复基因,如 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2,导致多种癌症的发展。在小鼠身上敲除 Mlh-1 或 Mlh-2 基因,其淋巴细胞会发生瘤变,同时也非常容易发生胃肠道肿瘤,是研究 HNPCC 的理想模型^[68,69]。

2.5 转移模型

结直肠癌转移途径主要有血行转移、腹膜转移和淋巴结转移等,通常使用 PDX 或 PDOX 模型研究肿瘤的转移状况其中,最常转移的器官是肝。选择 C57BL/6 雄性小鼠(8 周龄)^[27]小鼠,将 MC38 细胞注射到小鼠皮下或脾内即可,MC38 肿瘤的生长会促进骨骼肌萎缩,加剧 CRC 恶性病变,可模拟晚期 CRC 患者的临床表型。此外,利用人源微肿瘤与 Matrigel 混合,皮下移植到 NSG 小鼠体内,产生的第一代异种移植体再进行原位 NSG 小鼠移植,可造模成功 PDX 肝转移以及肺转移小鼠模型^[69]。

3 中医 CRC 发病机制及诊断

古代医书对于结直肠癌并无明确统一的中医学病名,所载如“肠溜”“肠蕈”“癥瘕”“肠中积聚”“肠风”“脏毒”“腹痛伏梁”“锁肛痔”等病症,均与现代医学 CRC 的症状体征相类似。总病机为本虚标实,虚实夹杂^[70,71]。中医认为,湿、瘀为其基本病理因素,而脾虚湿毒瘀阻是大肠癌最主要的发病机制^[72,73],其病位在肠,与脾、胃、肝、肾关系密切,即大肠癌早期偏气滞、湿热、血瘀;晚期多偏脾肾阳虚、肝肾阴虚、气血亏虚^[74]。

基于《结肠癌和直肠癌中西医结合诊疗指南》的专家共识,将 CRC 中医证候类型分为两类,一类包括本虚:(1)肝脾不调证;(2)脾虚气滞证;

(3)脾肾阳虚证;(4)肝肾阴虚证;(5)气血两虚证;第二类包括标实:(1)痰湿瘀滞证;(2)余毒未清证^[6,74]。根据国家中医药管理局 2020 年颁布的《中医临床诊疗术语第 1 部分:疾病》的指导,中医诊断结肠直肠癌是指因过食肥甘、霉变食物,或受大肠慢性病变的长期刺激等,日久恶变所致。临床主要表现为排便习惯与大便性状改变:腹泻与便秘交替,粪便带血、粘液或便血;常有持续性腹部不适、里急后重、隐痛、腹部或直肠触及包块;原因不明的消瘦、乏力、贫血等症状。

4 中医 CRC 证候模型分析

证候动物模型是中医特有的动物模型,是运用中医病因病机理论,将“证”形成的内外因直接施加在动物身上所构建的动物模型,在此基础上,利用中医理论指导,结合现代医学的发病机制,可以使动物模型同时具有疾病与证候的特征,从而形成“病症结合”的动物模型(见表 3),对阐释中医病因病机的科学内涵,深入研究中医基础理论,具有重要价值及应用前景。

表 3 中医证候模型
Table 3 Overview of traditional Chinese medicine syndrome models

模型类型 Classification	模型动物 Animal models	造模方法 Modeling methods	评价指标 Evaluation indicators
痰证 CRC Phlegm CRC	雄性 ICR 小鼠 ^[75,76] Male ICR mice	高脂饲料+AOM/DSS 诱导 High-fat diet + AOM/DSS treatment	血脂血糖(总胆固醇、甘油三酯、葡萄糖),体征(隐血)及行为;二陈汤以方测证;酶活性 Blood lipids, blood glucose (total cholesterol, triglycerides, glucose), physical signs (occult blood), and behavior; Er Chen Tang is used for formula testing and verification; enzymatic activity
湿热瘀毒证 CRC Damp heat stasis toxin syndrome CRC	雄性 C57BL/6N 小鼠 ^[77,78] Male C57BL/6N mice	高温高湿(33℃±2℃,93%±2%)环境+AOM/DSS 诱导 High temperature and high humidity (33℃±2℃, 93%±2%) environment + AOM/DSS treatment	体质量、便血情况、大便性状 Body mass, rectal bleeding, stool characteristics
寒热证 CRC Cold and heat syndrome CRC	Wistar 大鼠 ^[79] Wistar rats	热症:辣椒素乙醇灌胃+DMH;寒症:冰水灌胃+凉水浴+DMH Heat syndrome: Capsaicin ethanol gavage + DMH; Cold syndrome: ice water gavage+cold water bath+DMH	外观体征及症状体征、摄食量、饮水量、体质量、腺体及细胞核形态、酶活性 Symptoms, food intake, water intake, body weight, glandular and nuclear morphology, enzyme activity
肝转移脾虚 CRC Liver metastasis, spleen deficiency CRC	BALB/c 小鼠 ^[80] BALB/c mice	半脾切除注射 CT26 细胞+生大黄水煎灌胃 Half splenectomy injection of CT26 cells+decoction of Shengda Huang water and gavage	外观、大便性状、旷场试验 Appearance, stool characteristics, open field test
肺转移寒凝血瘀 CRC Lung metastasis, cold coagulation, blood stasis CRC	雌性 BALB/c 小鼠 ^[81] Female BALB/c mice	皮下注射肾上腺素+冰浴+尾静脉注射 C26 细胞 Subcutaneous injection of adrenaline + ice bath + tail vein injection of C26 cells	症状体征、肺 VEGF 表达、MMP-2 表达 Symptoms, expression of VEGF and MMP-2 in lung tissues
血行转移气虚血瘀 CRC Blood transfer, qi deficiency, blood stasis CRC	雌性 BALB/c 小鼠 ^[82] Female BALB/c mice	股四头肌注射利血平+尾静脉注射 C26 细胞 Quadriceps injection of Reserpine + tail vein injection of C26 cells	全血粘度、右肺转移结节灶、ERK1/2、MMP-2 及 MMP-12 蛋白表达量 Whole blood viscosity, right lung metastatic nodules, ERK1/2, MMP-2, and MMP-12 protein expression levels

4.1 早期结直肠癌辨证分型

目前的肿瘤动物模型造模方法大多基于致癌物诱导模型联合证候造模开展。从嗜食肥甘厚味导致脾虚生痰的病因病机出发,通过 AOM/DSS 诱发 ICR 雄性小鼠 CRC,并通过高脂饲料饲喂诱“痰”,造模顺序为先症后病,观察血脂血糖(总胆固醇、甘油三酯、葡萄糖)的指标,隐血及小鼠行为等指标验证造模是否成功,并通过测定与 CRC 有密切关系的脂肪代谢酶 ACSL1 和 ACSL4 的活性,为 CRC 痰证的诊断提供分子基础;另外,还通过二陈汤以方测证^[75,76];也可以通过采用高温高湿环境、高脂饮食与 AOM/DSS 联合诱导建立结直肠癌湿热瘀毒证小鼠模型,以结直肠中下段及肛门处黏膜充血水肿、出现多个隆起赘生物为结直肠癌造模成功标准,以造模后小鼠出现腹泻、黏液样便、血便、食欲不振、精神萎靡、嗜卧懒动、毛发晦暗无泽等症状和体征为湿热瘀毒证型造模成功标准^[77]。此外,在大鼠模型构建方面,通过先使用冰水结合冰水浴、辣椒素加乙醇灌胃的方式构建成年雄性 Wistar 大鼠寒热证模型,并在 6 周后,利用 DMH 皮下注射诱导 12 周,构建大肠癌模型,从而模拟早期机体在寒、热不同内环境压力下大肠癌证候,以外观体征及症状体征、摄食量、饮水量、体重量、腺体及细胞核形态等为模型评价指标,此外,能量代谢可以反应机体的寒热变化,因此通过测定三磷酸腺苷酶、乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶的活性验证寒热不同机体的能量代谢^[78]。

4.2 转移性结直肠癌辨证分型

中医认为,在结直肠癌晚期,正气亏虚是内在根本,癌毒内结是必要调节,最终造成癌毒沿大肠与其他脏腑络属联系,形成转移。中医证候表现以虚寒湿瘀为主。围绕此构建的转移模型包括如下类别:首先,在 CRC 肝转移方面,有研究通过半脾切除注射肝转移结合大黄灌胃的方式构建 BALB/c 小鼠的肝转移脾虚模型^[80];此外,通过束缚制动法构建 BALB/c 裸小鼠肝气郁结模型 7 d 后,运用脾注射 HT-29 细胞制作肝转移模型。其次,在其他器官转移方面,通过对雌性 8 周龄 BALB/c 小鼠定时定点皮下注射 0.01% 肾上腺素 0.08 mL/kg,并进行冰浴(4~6 °C)刺激,连续 4 周后,尾静脉注射 C26 细胞悬液,构建寒凝血瘀

肺转移小鼠模型,对于该模型的评价,则采用反应寒凝血瘀特征的症状和体征量化表进行模型证候评价,此外,通过测定肺组织中促进肿瘤血管新生的 VEGF 表达量,以及基质金属蛋白 MMP-2,推测在寒凝血瘀状态下,肿瘤组织缺血缺氧,刺激上述因子过表达^[81];而构建气虚血瘀状态下 BALB/c 小鼠结肠癌血行转模型的方法,是利用利血利平注射液于股四头肌连续注射 14 d 后,尾静脉注射 C26 细胞悬液。血瘀动物的血液呈高黏滞状态,通过测定全血黏度以及反应肿瘤转移和侵袭的细胞信号转导物质 ERK1/2 和 MMP-2 的表达了对该模型进行验证^[82]。

5 讨论

综上所述,本文从中西医构建动物模型的角度分析了结直肠癌的中西医病因以及诊断标准,总结了目前构建的 CRC 动物模型及其各自优缺点。尽管动物模型对于 CRC 研究具有重要的应用潜力,但当前的 CRC 动物模型仍然存在一些局限性和挑战。

首先,目前该疾病模型的构建研究虽然类型很多,但多以西医造模方法为主,评价标准亦以西医诊断指标为主,缺少中西医病症结合的特点,不能完全模拟人类疾病发展情况。而随着基因编辑技术,人工智能技术,类器官培养技术的不断发展,对于构建动物模型的改进和创新仍存在创新性挑战。

其次,随着精准医学的发展,现代肿瘤医学进入了基于患者个体化肿瘤特点的靶向治疗时代,这与中医辨证指导思想下的相同疾病不同证候类型患者采用不同的中药治疗策略不谋而合。但就目前的 CRC 中医证候模型来看,造模方式并不统一,有些模型是先构建中医证候模型,后进行 CRC 造模,有些是在 CRC 造模的基础上再施加中医造模手段。此外,检测指标也大多基于血液生化指标层面,并无明确的模型评价指标,当前的做法通常是将中医模型与 CRC 表型进行单独评价后再汇总,形成中医 CRC 证候模型的评价指标。此外,鲜有探究饮食及环境因素长期对 CRC 发病机制及肿瘤发展的影响,而基于结合中西医整体视角观察 CRC 动物模型的发病发展情况则尚无报道,很难揭示中医治疗 CRC 整体观

念、辨证施治的核心。

第三,在动物模型构建中,主要围绕小鼠模型展开,而有些 CRC 病情具有种属特异性,如雄性 F344 大鼠比雌性大鼠更容易在肠道内患上肿瘤,可知更多的基于性别、种属差异的 CRC 动物模型构建还有待后续开发。对于利用大动物构建 CRC 模型并未检索到相关结果, KOPELMAN 等^[83]报道了能够模拟具有明显组织学特征的结直肠息肉猪模型,但仅用于手术方法改进的研究,并未进一步发展成相关癌变模型。此外, UNO 等^[84]曾报道了在恒河猴尸体中剖检调查其结肠癌的发病率,结果表明,结肠癌是非人灵长类动物衰老的常见结果,其与人类表现一致。但后续并未进一步以灵长类等动物进行 CRC 模型构建的报道,这些研究意味着需要更多的动物、更高的研究成本,可能构成了发展限制。

最后,基于中药具有多成分、多靶点、多通路的协同调控作用,在肿瘤的发生、发展、转移及免疫调节等多个阶段发挥了多种疗效^[85]。近年来,中医药在结直肠癌的综合防治(包括放化疗期间的减毒增效和抗肿瘤转移复发等)方面体现出独特的优势,因此,在后续研究中进一步构建准确、吻合度更高的中西医病证动物模型,是深入探究 CRC 发病机制、进行相关新药开发及其作用机制研究的重点和基础。

参考文献:

- [1] 敬小力,董思进,李佳祥,等. 针灸改善结直肠癌的作用机制研究进展 [J]. 湖北科技学院学报(医学版) [J]. 2022, 36(3): 272-276.
JING X L, DONG S J, LI J X, et al. Research progress on mechanism of acupuncture in improving colorectal cancer [J]. J HuBei Uni Sci and Technol (Med Sci), 2022, 36(3): 272-276.
- [2] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] 唐幸林子. 结直肠癌的中医临床用药规律与中医证候分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
TANG X L Z. Analysis of traditional Chinese medicine clinical medication rules and TCM syndrome of colorectal cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [4] 何斌, 郑丽, 杨宇飞. 杨宇飞教授治疗结直肠癌经验 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(8): 770-773.
HE B, ZHENG L, YANG Y F. Professor Yang Yufei's experience in treating colorectal cancer [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2013, 33(8): 770-773.
- [5] 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]. 中药药理与临床, 2024, 40(6): 89-93.
WANG Z X, ZHANG Y N, MIAO M S, et al. Application of colorectal cancer animal model: based on data mining [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(6): 89-93.
- [6] 张倩, 王梓仪, 黄淑敏, 等. 基于中西医临床病证特点的结直肠癌动物模型分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(10): 5-9.
ZHANG Q, WANG Z Y, HUANG S M, et al. Analysis of animal models of colorectal cancer based on clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(10): 5-9.
- [7] 郭欣煜, 王菲叶, 许云, 等. 病证结合模式下结直肠癌动物模型构建的思考 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(5): 1290-1297.
GUO X Y, WANG F Y, XU Y, et al. Considerations on the construction of animal models of colorectal cancer under the pathology-evidence combination model [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2024, 26(5): 1290-1297.
- [8] BARRESI V. Colorectal cancer: from pathophysiology to novel therapeutic approaches [J]. Biomedicine, 2021, 9(12): 1858.
- [9] VECCHIA S L, SEBASTIÁN C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 63-70.
- [10] KIDAMBI T D, KOHLI D R, SAMADDER N J, et al. Hereditary polyposis syndromes [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2019, 17(4): 650-665.
- [11] NEGRO S, BAO Q R, SCARPA M, et al. Multiple colorectal adenomas syndrome: The role of MUTYH mutation and the polyps' number in clinical management and colorectal cancer risk [J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(6): 1087-1094.
- [12] 周雄, 胡明, 蒋栋铭, 等. 结直肠癌进展相关关键分子事件研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(6): 609-615.
ZHOU X, HU M, JIANG D M, et al. Research progress of key molecular events related to progression of colorectal cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2023, 50(6): 609-615.
- [13] 郑树, 黄凌. TP53 基因突变检测预测 III 期结肠癌患者的无病生存期 [J]. 循证医学, 2006, 6(5): 267-269, 273.

- ZHENG S, HUANG L. Determination of TP53 mutation for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients [J]. *J Evid Based Med*, 2006, 6(5): 267-269, 273.
- [14] BELLIO H, FUMET J D, GHIRINGHELLI F. Targeting BRAF and RAS in colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2201.
- [15] BASZUK P, MARCINIAK W, DERKACZ R, et al. Blood copper levels and the occurrence of colorectal cancer in Poland [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1628.
- [16] 申佳林, 赵小莹, 薛成成, 等. 中药靶向 Wnt 信号通路防治结直肠癌研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志* [2025-06-03]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20242325>.
- SHEN J L, ZHAO X Y, XUE C C, et al. Research progress on targeted Wnt signaling pathway in traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of colorectal cancer [J/OL]. *Chin J Exp Tradit Med Form* [2025-06-03]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20242325>.
- [17] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330-337.
- [18] 朱恬恬, 东丽, 李畅, 等. Hippo 信号通路在结直肠癌中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2024, 21(27): 74-78.
- ZHU T T, DONG L, LI C, et al. Research progress of Hippo signaling pathway in colorectal cancer [J]. *China Med Her*, 2024, 21(27): 74-78.
- [19] IONESCU V A, GHEORGHE G, BACALBASA N, et al. Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(9): 1646.
- [20] 董崇海, 曲玲, 赵清喜, 等. 散发性结直肠癌、腺瘤组织中 hMLH1 和突变型 p53 表达 [J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(2): 123-126.
- DONG C H, QU L, ZHAO Q X, et al. Expression of hMLH1 and p53 in sporadic colorectal carcinoma and colorectal adenoma [J]. *Bull Chin Cancer*, 2007, 16(2): 123-126.
- [21] PABLA B, BISSONNETTE M, KONDA V J. Colon cancer and the epidermal growth factor receptor: Current treatment paradigms, the importance of diet, and the role of chemoprevention [J]. *World J Clin Oncol*, 2015, 6(5): 133-141.
- [22] 刘秋宁, 祝雨田, 许云, 等. VEGF 信号通路在结直肠癌病理机制中的作用及中医药干预研究现状 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(9): 289-296.
- LIU Q N, ZHU Y T, XU Y, et al. Role of VEGF signaling pathway in pathological mechanism of colorectal cancer and research status of TCM intervention [J]. *Chin J Exp Trad Med Form*, 2025, 31(9): 289-296.
- [23] 张铭, 金爱花. 炎症细胞因子在结直肠癌发病机制中作用的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(19): 4856-4860.
- ZHANG M, JIN A H. Research progress on the role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(19): 4856-4860.
- [24] ZHANG Q, LIU F, QIN L, et al. Characterization of TGF β -associated molecular features and drug responses in gastrointestinal adenocarcinoma [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 284.
- [25] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识 (2023 版) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(48): 3896-3908.
- Expert Group on Early Diagnosis and Treatment of Cancer. Expert consensus on the early diagnosis and treatment of colorectal cancer in China (2023 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(48): 3896-3908.
- [26] LEU J D, WANG B S, CHIU S J, et al. Combining fisetin and ionizing radiation suppresses the growth of mammalian colorectal cancers in xenograft tumor models [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4975-4982.
- [27] HUOT J R, PIN F, ESSEX A L, et al. MC38 tumors induce musculoskeletal defects in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1486.
- [28] BÜRTIN F, MULLINS C S, LINNEBACHER M. Mouse models of colorectal cancer: past, present and future perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(13): 1394-1426.
- [29] XU C, LI X, LIU P, et al. Patient-derived xenograft mouse models: a high fidelity tool for individualized medicine [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 3-10.
- [30] SHIMURA T, TODEN S, KOMAROVA N L, et al. A comprehensive *in vivo* and mathematic modeling-based kinetic characterization for aspirin-induced chemoprevention in colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(6): 751-760.
- [31] LO Y H, NOAH T K, CHEN M S, et al. SPDEF induces quiescence of colorectal cancer cells by changing the transcriptional targets of β -catenin [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1): 205-218.
- [32] WERTMAN J, VEINOTTE C J, DELLAIRE G, et al. The zebrafish xenograft platform: evolution of a novel cancer model and preclinical screening tool [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 916: 289-314.
- [33] LAM S H, CHUA H L, GONG Z, et al. Development and maturation of the immune system in zebrafish, *Danio rerio*: a gene expression profiling, *in situ* hybridization and immunological study [J]. *Dev Comp Immunol*, 2004, 28(1): 9-28.

- [34] DI FRANCO G, USAI A, PICCARDI M, et al. Zebrafish patient-derived xenograft model to predict treatment outcomes of colorectal cancer patients [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(7): 1474.
- [35] RIVERA M, FICHTNER I, WULF-GOLDENBERG A, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models of colorectal carcinoma (CRC) as a platform for chemosensitivity and biomarker analysis in personalized medicine [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1): 21-35.
- [36] VAGHI C, MAURI G, AGOSTARA A G, et al. The predictive role of ERBB2 point mutations in metastatic colorectal cancer: a systematic review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 112: 102488.
- [37] MULLINS C S, MICHEEL B, MATSCHOS S, et al. Integrated biobanking and tumor model establishment of human colorectal carcinoma provides excellent tools for preclinical research [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1520.
- [38] CHO Y B, HONG H K, CHOI Y L, et al. Colorectal cancer patient-derived xenografted tumors maintain characteristic features of the original tumors [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(2): 502-509.
- [39] YANG R, YU Y. Patient-derived organoids in translational oncology and drug screening [J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216180.
- [40] 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.
- [41] ZHANG H, QI L, DU Y, et al. Patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse models of primary and recurrent meningioma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1478.
- [42] FUMAGALLI A, SUIJKERBUIJK S J E, BEGTHEL H, et al. A surgical orthotopic organoid transplantation approach in mice to visualize and study colorectal cancer progression [J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(2): 235-247.
- [43] 罗晓蓓. 基于水凝胶培养的结直肠癌病人肿瘤衍生类器官(PDO)模型的建立及应用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- LUO X B. Development and application of a hydrogel-based model of patient derived colorectal cancer organoids [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018.
- [44] KANIKARLA MARIE P, SOROKIN A V, BITNER L A, et al. Autologous humanized mouse models to study combination and single-agent immunotherapy for colorectal cancer patient-derived xenografts [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 994333.
- [45] GOCK M, KÜHN F, MULLINS C S, et al. Tumor take rate optimization for colorectal carcinoma patient-derived xenograft models [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1715053.
- [46] YUAN C, ZHAO X, WANGMO D, et al. Tumor models to assess immune response and tumor-microbiome interactions in colorectal cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107981.
- [47] JACKSTADT R, SANSOM O J. Mouse models of intestinal cancer [J]. *J Pathol*, 2016, 238(2): 141-151.
- [48] NEUFERT C, BECKER C, NEURATH M F. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(8): 1998-2004.
- [49] NASCIMENTO-GONÇALVES E, MENDES B A L, SILVA-REIS R, et al. Animal models of colorectal cancer: from spontaneous to genetically engineered models and their applications [J]. *Vet Sci*, 2021, 8(4): 59.
- [50] LIN R, PIAO M, SONG Y, et al. Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 9242601.
- [51] 冯建华, 柳向军, 黄宇君, 等. 两种小鼠结直肠癌动物模型的特点比较与应用 [J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(2): 91-99.
- FENG J H, LIU X J, HUANG Y J, et al. Comparison of 2 different mouse models of colorectal cancer and their application [J]. *J Army Med Univ*, 2024, 46(2): 91-99.
- [52] 曾一文, 黎洁瑶, 田旷怡, 等. 通过 AOM 及 AOM 联合 DSS 建立 C57BL/6J 小鼠结肠癌诱导模型的对比研究 [J]. *新医学*, 2018, 49(10): 720-725.
- ZENG Y W, LI J Y, TIAN K Y, et al. Comparative analysis between application of AOM and AOM/DSS to establish C57BL/6J mouse models with colonic carcinogenesis [J]. *J New Med*, 2018, 49(10): 720-725.
- [53] 陈艳娟, 沈如凌. 模式动物疾病模型在结直肠癌医学研究中的应用进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(5): 512-523.
- CHEN Y J, SHEN R L. Progress in the application of animal disease models in the medical research on colorectal cancer [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(5): 512-523.
- [54] ROSENBERG D W, GIARDINA C, TANAKA T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(2): 183-196.
- [55] 赵秀丽. Phip 诱导结肠损伤的机制及葡萄籽提取物的预防作用研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2021.
- ZHAO X L. Study on the mechanism of Phip-induced colon injury and the preventive effect of grape seed extract [D]. Tianjin: Tianjin University of Science & Technology, 2021.
- [56] WANG H, ZHOU H, LIU A, et al. Genetic analysis of

- colon tumors induced by a dietary carcinogen PhIP in *CYP1A* humanized mice; Identification of mutation of β -catenin/*Cttnb1* as the driver gene for the carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(11): 1264-1274.
- [57] JEDINAK A, DUDHGAONKAR S, JIANG J, et al. *Pleurotus ostreatus* inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(5): 643-650.
- [58] EVANS J P, SUTTON P A, WINIARSKI B K, et al. From mice to men: Murine models of colorectal cancer for use in translational research [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98: 94-105.
- [59] 唐茂盛, 胡志前, 王伟军, 等. MNU 灌肠诱导大鼠原位结肠癌及远处转移的模型建立 [J]. *实验动物与比较医学*, 2010, 30(1): 12-16.
- TANG M S, HU Z Q, WANG W J, et al. Establishment of orthotopic colon tumor and metastasis model by colocolysis of MNU in rat [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2010, 30(1): 12-16.
- [60] 刘春安, 李明意, 姜海平, 等. n-3 PUFAs 对 MNU 诱发大鼠结直肠癌形成的影响及机制 [J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(4): 522-526.
- LIU C A, LI M Y, JIANG H P, et al. Influence of n-3 PUFAs on colorectal tumor formation induced by MNU in rats and the mechanism [J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(4): 522-526.
- [61] YUSUF A, ODEH O E, ALHASSAN S O, et al. Evaluation of the preventive potential of graded dietary inclusion of *Hyphaene thebaica* (Linn) fruit in rat model of colon carcinogenesis [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14446.
- [62] JOHNSON R L, FLEET J C. Animal models of colorectal cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1/2): 39-61.
- [63] 安庆玲, 谭邓旭, 师长宏. 结直肠癌基因工程小鼠模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(5): 660-667.
- AN Q L, TAN D X, SHI C H. Genetically engineered mouse models of colorectal cancer [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(5): 660-667.
- [64] LUONGO C, MOSER A R, GLEDHILL S, et al. Loss of *Apc*⁺ in intestinal adenomas from Min mice [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(22): 5947-5952.
- [65] KWONG L N, DOVE W F. APC and its modifiers in colon cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 656: 85-106.
- [66] AMOS-LANDGRAF J M, KWONG L N, KENDZIORSKI C M, et al. A target-selected *Apc*-mutant rat kindred enhances the modeling of familial human colon cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(10): 4036-4041.
- [67] LEE K, TOSTI E, EDELMANN W. Mouse models of DNA mismatch repair in cancer research [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 38: 140-146.
- [68] EDELMANN L, EDELMANN W. Loss of DNA mismatch repair function and cancer predisposition in the mouse: animal models for human hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004, 129C(1): 91-99.
- [69] ZHANG Y, LEE S H, WANG C, et al. Establishing metastatic patient-derived xenograft model for colorectal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(10): 1108-1116.
- [70] 白建平, 邓宏, 张海波, 等. 刘伟胜教授治疗大肠癌经验简介 [J]. *新中医*, 2010, 42(11): 132-133.
- BAI J P, DENG H, ZHANG H B, et al. Introduction to Professor Liu Weisheng's experience in treating colorectal cancer [J]. *New J Tradit Chin Med*, 2010, 42(11): 132-133.
- [71] 丁金芳, 黄云胜, 李明花, 等. 施志明治疗大肠癌经验举要 [J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(5): 43-44.
- DING J F, HUANG Y S, LI M H, et al. Summary of Shi Zhiming's experience in treating colorectal cancer [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2007, 41(5): 43-44.
- [72] 贾小强, 邱辉忠, 黄乃健, 等. 大肠癌辨证分型与肿瘤浸润转移相关性的前瞻性研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(6): 344-346.
- JIA X Q, QIU H Z, HUANG N J, et al. Prospective study on the correlation between syndrome differentiation and tumor invasion and metastasis of colorectal cancer [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2005, 20(6): 344-346.
- [73] 刘曼曼, 余涛, 陈旻, 等. 大肠癌中医辨证分型研究进展 [J]. *四川中医*, 2012, 30(1): 45-47.
- LIU M M, YU T, CHEN M, et al. Progress on the syndrome differentiation and classification of colon cancer [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2012, 30(1): 45-47.
- [74] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 结肠癌和直肠癌中西医结合诊疗指南 [S]. 2023. Chinese Association of Integrative Medicine, China Association of Chinese Medicine, Chinese Medical Association. Integrated diagnosis and treatment of colon cancer and rectal cancer fingerpost [S]. 2023.
- [75] 张斐. 从脂肪酸分解酶表达变化探讨痰促结直肠癌的分子机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- ZHANG F. Based on the changes of fatty acid degrading enzyme expression to explore the molecular mechanism of Phlegm promoting colorectal [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [76] 刘瑞芳. 从胆固醇-胆汁酸代谢异常探讨痰对小鼠结肠癌发病率的影响研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

- LIU R F. Effect of phlegm syndrome on the incidence rate of colorectal cancer in mice based on the abnormal cholesterol-bile acid metabolism [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [77] 张钦畅,程海波,沈卫星,等. 基于单细胞转录组测序探讨仙连解毒方对结直肠癌湿热瘀毒证模型小鼠肠道免疫细胞的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(12): 1263-1272.
- ZHANG Q C, CHENG H B, SHEN W X, et al. Effect of Xianlian Jiedu formula (仙连解毒方) on intestinal immune cells in colorectal cancer mice with dampness-heat stasis toxin syndrome based on single-cell transcriptome sequencing [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(12): 1263-1272.
- [78] 李慧璇. 寒热宿体大肠癌发生过程中纤维蛋白表达差异分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- LI H X. Differential analysis of fibrin expression during the occurrence of cold and heat colorectal cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [79] 覃景春. (反)左金丸对寒热不同宿体大肠癌发生发展过程中组蛋白修饰及相关 ECM 作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- QIN J C. Effect of Zuojin Pill and Anti-zuojin Pill on histone modification and related ECM in rat with cold syndrome and heat syndrome during the progression of colorectal cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [80] 乔大伟. 基于 Hippo 信号通路探讨结直肠癌肝转移脾虚证及中药干预机制 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- QIAO D W. Based on Hippo signaling pathway to explore the colorectal cancer liver metastasis spleen deficiency syndrome and Chinese medicine intervention mechanism [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [81] 周华妙,郭勇. 寒凝血瘀对结肠癌肺转移模型小鼠肺组织 VEGF、MMP-2 表达的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(6): 429-432.
- ZHOU H M, GUO Y. Effect of blood stasis due to cold on the expression of lung tissue VEGF and MMP-2 in mice with metastatic lung lesions from colon cancer [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2012, 22(6): 429-432.
- [82] 楼亭. 气虚血瘀状态下 BALB/c 小鼠结肠癌血行转移的机制研究 [J]. 甘肃中医, 2011, 24(6): 37-39.
- LOU T. Study of the influence of the QiXu and XueYu syndrome on artificial hematogenous metastasis of colon cancer in BALB/c rats [J]. Gansu J Tradit Chin Med, 2011, 24(6): 37-39.
- [83] KOPELMAN D, SZOLD A, KOPELMAN Y, et al. Simulation of a colorectal polypoid lesion—a pilot porcine model [J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(7): 1159-1167.
- [84] UNO H, ALSUM P, ZIMBRIC M L, et al. Colon cancer in aged captive Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. Am J Primatol, 1998, 44(1): 19-27.
- [85] 王荟荟,李慧,张延英,等. 中医药辅助癌症免疫治疗的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 130-135.
- WANG H H, LI H, ZHANG Y Y, et al. Research progress of Traditional Chinese Medicine adjuvant immunotherapy for cancer [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 130-135.

[收稿日期]2024-12-27