



# 常用实验动物肝癌模型研究进展

李晓娟<sup>1</sup>, 白云峰<sup>1</sup>, 崔智<sup>2</sup>, 高蓉<sup>1</sup>, 鲍龙涛<sup>1</sup>, 李瑞生<sup>1</sup>

(1. 解放军第302医院实验技术研究保障中心, 北京 100039; 2. 解放军总医院肿瘤内科, 北京 100853)

**【摘要】** 肝癌动物模型是研究肝癌发病病因和机理的重要平台和手段, 在肝癌研究过程中, 肝癌动物模型的建立起着非常重要的作用, 建立和提供良好的肝癌动物模型为今后进一步研究肝癌的致病机理, 指导临床肝癌的诊断和治疗提供理论参考。

**【关键词】** 动物; 实验; 肝肿瘤; 模型, 动物

**【中图分类号】** R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)04-0073-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.04.017

## Research Progress of Laboratory Animal Models of Liver Cancer

LI Xiao-juan<sup>1</sup>, BAI Yun-feng<sup>1</sup>, CUI Zhi<sup>2</sup>, GAO Rong<sup>1</sup>, BAO Long-tao<sup>1</sup>, LI Rui-sheng<sup>1</sup>

(1. Experimental Research Support Center, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China;

2. Department of Medical Oncology, General Hospital of PLA, Beijing 100853)

**【Abstract】** Animal models of liver cancer are an important platform and method for research of etiopathogenesis and mechanism of liver cancer, and it is important to establish animal models of liver cancer to serve liver cancer research. Establishing better animal models of liver cancer can provide experimental and theoretical references for studies of pathogenesis, diagnosis and treatment of liver cancer.

**【Key words】** Laboratory animal; Liver neoplasms; Animal models

我国是肝癌(HCC)发病率较高的国家之一,近20年来肝癌的病死率呈上升趋势,已成为我国第2位恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,也是世界范围内死亡率最高的恶性肿瘤之一。肝癌是由病毒、化学致癌物等多病因作用,因癌基因或癌相关基因激活、抗癌基因失活或胚胎期某些酶基因重新复活等诸多因素引起肝细胞生长失控而致癌变,经启动、促进和演变等多阶段的发病过程,并与基因调控和表达密切相关<sup>[2]</sup>,由此可见肝癌的发生发展过程是多因素作用的结果,目前肝癌的致病机理尚未研究清楚,尚未寻找

到有效的治疗方法,因此深入阐明肝癌的致病机理对于研发新的药物治疗靶位和解决临床治疗难点具有十分重要的意义。大量的研究者应用常用的实验动物如小鼠、大鼠、裸鼠、仓鼠、家兔、土拨鼠和猪等建立了许多优质的肝癌动物模型,这些模型的建立采用的方法各不相同,常见的有自发性肝癌模型、诱发性肝癌模型、移植性肝癌模型和转基因肝癌模型等。这些动物模型从不同的角度揭示了肝癌的发病原因和致病机理,也为今后寻求有效诊断方法,提高人类肝癌的诊治率提供了理论参考。下

[基金项目]北京市自然科学基金面上项目(7102144)。

[作者简介]李晓娟(1980-),女,硕士,E-mail: sxlily55@163.com;白云峰(1970-),男,博士,E-mail: yunfengbai@yahoo.com.cn。

[通讯作者]李瑞生(1969-),男,博士,副研究员,从事动物模型研究,E-mail: lrsheng@sohu.com。

面就针对这些动物模型的研究进展情况进行探讨和综述。

## 1 小鼠

应用小鼠来复制动物模型是最经济最理想的,目前小鼠肝癌动物模型主要包括化学诱导性、移植性、转基因和裸小鼠肝癌动物模型。化学诱导小鼠肝癌模型的特点是其发生过程类似于人肝癌发生的“损伤-纤维化-恶性转化”周期变化,诱导剂包括:二乙基亚硝胺(DEN)、过氧化物酶体激增剂、四氯化碳、黄曲霉素(AFB)和硫代乙酰胺等,常规的诱导方法通常是将其中一种或几种组合作用于小鼠建模,新生小鼠对 AFB 极敏感,而成年小鼠有一定耐受性<sup>[3]</sup>,通常诱导建模周期为 4~6 个月甚至一年。刘勇等<sup>[4]</sup>使用 DEN、部分肝切除(PH)和二乙酰基芴(2-AAF)复合法建立小鼠原发性短期诱导模型,不仅能够节约大量的人力物力时间,而且实验效果很好。

移植性小鼠肝癌模型的优点是饲养方便,操作简单,此模型适用于药物筛选及较大规模的实验性治疗。目前常用的移植肿瘤包括 H615 肝癌(615 系小鼠同基因型瘤株)和 H22 肿瘤株。H615 肝癌模型是将 H615 肝癌瘤株植入 615 近交系小鼠肿瘤皮下、肌肉或腹腔内,此模型对化疗药物的敏感性与肝癌的临床化疗效果相近,可用作肝癌的基础研究及药理学研究以及不同治疗方案的比较与探索<sup>[5]</sup>。H22 肿瘤株属于小鼠的肝细胞瘤(保持了上皮来源肿瘤的基本特征),是将 OAAT 涂于 C3H 小鼠的皮肤 100 次后诱发,皮下传代的肝脏实体瘤。此模型可广泛应用于肿瘤基础研究及药物筛选,并且成为了公认的中医药研究抗肿瘤作用及机制的良好肿瘤模型<sup>[6]</sup>。

而目前最新应用的是转基因小鼠肝癌模型,由于转基因动物模型可按照研究需要进行设计和培育,其建立过程的本身就可进行疾病机制的研究,同时转基因动物的发育过程是一个立体的实验体系,不但能从动物整体的组织器官水平上进行研究,还可以深入到细胞水平和分子水平,为肝癌发病机制、药物筛选和临床医学研究提供了理想的实验体系。转基因动物模型的实验动物多选用 CD1、C57BL/6×DBA、C57BL/6×SJL 等品系小鼠,单基因和双基因均可作为转入动物体内的外源性基因,单基因如 HBx 转基因小鼠肝癌模型<sup>[7]</sup>、SV40 转基

因小鼠肝癌模型<sup>[8]</sup>;双基因如 TGF $\alpha$  与 c-myc 双转入的转基因小鼠肝癌模型<sup>[9]</sup>。转入单基因建立的肝癌动物模型比转入双基因建立的动物模型成功率高,方法步骤简单,但转入双基因建立的动物模型所需时间明显缩短,有利于实验研究。因此,利用转基因技术建立肝癌动物模型为肝肿瘤的病因学研究开辟了一条新的研究领域。但转基因肝癌动物模型也有制备的技术难度比较高,操作程序复杂,成本较高等不足之处。

裸小鼠肝癌动物模型是将人肝癌细胞株或肝癌组织块直接移植到裸小鼠体内而建立的模型,属于人鼠异种移植,也是最接近人的一种肝癌模型复制方法,移植部位根据实验目的和实验条件的不同可采用腹腔移植、皮下移植和肝内移植。移植方法有组织块移植法、悬液移植法、组织匀浆移植法等。现已建立了 5 株裸小鼠人肝癌组织模型 LTNM 1~5 和 1 株裸小鼠人肝癌细胞株模型 LCNM1,均保留了原发性人肝癌形态及功能(分泌人甲胎蛋白)的特征。但大部分人裸小鼠异种移植性肝癌模型转移率较低,孙昉究等<sup>[10]</sup>经筛选建立的裸小鼠人肝癌高转移模型 LCI-D20 是目前研究人肝癌转移机理及抗转移治疗较为理想的高转移模型,被广泛用于人肝癌的基础治疗研究。

## 2 大鼠

大鼠由于其体型大于小鼠,便于操作,是复制肝癌动物模型最常用的实验动物。目前主要以移植性和诱发性大鼠肝癌动物模型为主,而裸大鼠人肝癌模型仍在不断探索研究中。

移植性大鼠肝癌模型具有动物饲养简单、移植方法简便、移植成功率高、肿瘤生长快、患鼠生存期短、肿瘤生物学特性稳定而均一(均为肝细胞癌及高浓度甲胎蛋白分泌)等优点<sup>[11]</sup>。种鼠主要以 BERH-2 移植性大鼠和 Walker-256 鼠肝癌肉瘤带瘤大鼠为主。BERH-2 移植成功率较高,适于肝癌的局部治疗研究。而 Walker-256 瘤株来源于大鼠自发性乳腺癌,具有部分肉瘤性质,能较好地模拟人肝癌的膨胀性和浸润性生长方式。实验动物多选用雄性 Wistar 大鼠,该模型性质稳定、制作方法简单,成功率高、周期短,自然生存时间为 3~4 周,已广泛地应用于肝癌影像学诊断实验及肝癌局部治疗。

根据移植部位的不同分为:腹腔移植、皮下移

植和肝内移植。①腹腔移植接种的肝癌主要生长在肝与胃之间呈巨块状,有时在肝脏表面及肠系膜处和膀胱附近有一连串小珠状的半透明肿瘤结节,晚期可出现癌性腹水。其优点是移植成功率高,罕见自发消退,生存期短,缺点是肿瘤较深,位置不局限,形态不规则而不易观察及测量。②皮下移植常因肿瘤浅在,局限,便于观测而被采用。但最大的缺点是有较高的自发消退率。此种模型一般用于研究肿瘤自发消退机理。③肝内移植接种的肿瘤位于肝脏内部,呈圆形或椭圆形,膨胀性和浸润性生长,腹水发生率高。其优点是肿瘤在肝脏中生长,与临床肝癌病例基本相似,且实验周期短,模型易于建立,是研究肝癌局部治疗的良好模型<sup>[12]</sup>。

而诱发性大鼠肝癌模型是指用化学、物理或生物的致癌因素作用于动物而形成的肝癌。其中化学药物诱导法最常用,常用的化学药物有二乙基亚硝胺(DEN)、黄曲霉素 B<sub>1</sub>(AFB<sub>1</sub>)、二甲基偶氮苯(DAB)、乙酰氨基苄(AAF)等,其中 DEN 和 AFB<sub>1</sub> 更为常用<sup>[13]</sup>,常用的实验动物为 Wistar、SD 大鼠。化学致癌物质诱发的肝癌模型操作简单,是目前应用较广泛的一种方法。其特点是接近于人类肝癌的发病特点和过程、起病隐匿、病程长,诱癌成功率较高,肿瘤多为弥漫结节型。但其诱导时间长,动物死亡率相对较高,且肝癌出现的时间、部位、病灶数等存在个体差异。由于此类模型诱发因素和条件可人为控制,因此多用于肝癌病因学、发生学、发病机制、遗传及生物学特性的研究。①二乙基亚硝胺(DEN)诱发大鼠肝癌模型的特点是诱癌成功率高,主要以肝细胞癌为主。常用 3-4 月龄、体重小于 250 g 的大鼠较容易诱发肝癌。Nakatani 等<sup>[14]</sup>认为雄性比雌性形成癌前增生性结节的数目多,摘除睾丸的大鼠可明显减少肝癌的发生。②黄曲霉素 B<sub>1</sub>(AFB<sub>1</sub>)诱发大鼠肝癌模型诱癌周期常需要一年以上,目前多选用较大剂量 AFB<sub>1</sub> 诱癌,Guyonnet 等<sup>[15]</sup>建立了单剂量 AFB<sub>1</sub> 致大鼠肝癌的短期实验模型,给药途径一般用 AFB<sub>1</sub> 添加在饲料中食用,也可以腹腔注射给药,一般不用灌胃给药。③二甲基氨基偶氮苯(DAB)诱发大鼠肝癌模型使用含有 0.06% DAB 的饲料喂大鼠,同时控制饲料中维生素 B<sub>2</sub> 含量(不超过 1.5~2 mg/kg),经 4~6 个月可诱发成功<sup>[16]</sup>。④乙酰氨基苄(AAF)诱发大鼠肝癌模型主要给成年大鼠含 0.03% 2AAF 标准饲料,按 2~3 mg/d/只标准给予 2AAF,经 3~4 个月可诱发

成功<sup>[17]</sup>。

裸大鼠人肝癌模型同裸小鼠人肝癌模型相同,均为鼠异种移植,也是最接近人的一种肝癌模型复制方法,但裸大鼠肝癌模型目前的文献报道较少,沈艳等<sup>[18]</sup>建立了裸大鼠移植人肝癌模型并且与裸小鼠移植肝癌模型进行了比较,结果显示,与裸小鼠肝癌模型相比其产瘤量大,供血量多,动物形体大,适于实施一些外科小手术,主要用于肿瘤生物学特性、阳性扫描及多种实验性治疗研究,是肝癌模型研究的新成果。

### 3 仓鼠

仓鼠(叙利亚金色仓鼠)在形态学、生物学以及免疫学等方面与人有相似之处,可用于制作人类多种疾病的整体动物模型。因此在大鼠、小鼠、裸鼠的研究基础上,研究开发使用此种实验动物建立肝癌模型,为肝癌的治疗研究又提供了一个新的研究平台。2009 年毛庭枝等<sup>[19]</sup>在白纪刚等<sup>[20]</sup>应用仓鼠 pGHAM-1 细胞株建立仓鼠移植性胰腺癌模型的基础上,又建立了仓鼠移植性肝癌模型,将 pGHAM-1 培养后接种于仓鼠皮下,成瘤后再接种于仓鼠肝脏,结果证实 pGHAM-1 种植于肝脏的成瘤率达 100%。此动物模型的优点具有原位成瘤率高、复制方法简便易行,是研究肝癌发病机理的又一良好动物模型。

### 4 家兔

目前有关家兔肝癌动物模型的文献报道较少,主要以鼠类模型居多,但各种鼠类模型也存在着许多不足之处,如不适合于外科手术操作及介入治疗方面的研究。家兔肝癌动物模型目前研究报道较多的主要是兔 VX<sub>2</sub> 肝癌模型,兔 VX<sub>2</sub> 移植瘤来源于 Shope 乳头状病毒诱导的野兔皮肤鳞状细胞癌,经数次传代后而建立,可被接种至肝、肾、肺等器官制成多种移植瘤动物模型<sup>[21]</sup>。兔 VX<sub>2</sub> 肝癌模型制作按接种所使用的瘤株形态可分为瘤细胞悬液接种、瘤块悬液接种、瘤组织小块接种<sup>[22]</sup>。其中瘤组织小块接种法成功率高,对瘤细胞消耗小,性质稳定。韩冰<sup>[23]</sup>等应用改良组织块接种法将组织块插入注射针头中,以细胞悬液注射法的方式注入肝内。而移植方法以肝实质接种为主,以往多使用开腹手术进行肿瘤移植,而现多借助在超声、CT 等影像监视下经皮穿刺进行肝实质接种,此种方法操作更简

便,成瘤率更高,且未改变肿瘤的生长特性,同时对实验动物手术创伤小,动物存活率高。这种模型的制作由于简便易行,实验周期短、成功率高、重复性好、模型性质稳定、同时具备高血供、易形成肺转移而被广泛地应用于肝癌的诊断及治疗方面的研究。但此模型不能很好的模拟人肝癌形成过程和临床特点,其病理形态学也存在许多差异,因此该动物模型的研究和应用相对较少。

## 5 土拨鼠

土拨鼠是对乙型肝炎病毒比较敏感的实验动物,1978 年 summers 等<sup>[24,25]</sup>发现土拨鼠具有很高的慢性肝炎发生率,其中 23% 在尸解时发现肝细胞癌,并且分离到一种在基因体构造或生物学特性上与人类乙型肝炎病毒有高度相似性的病原体土拨鼠肝炎病毒(WHV)。土拨鼠感染该病毒后的病程和人类感染乙型肝炎病毒比较相似,会引起慢性肝炎和肝癌,但不同的是不会出现肝硬化现象。携带 WHV 的土拨鼠在 3 年内有近 100% 的几率会演变呈肝细胞癌<sup>[26]</sup>,因此土拨鼠成为了研究人类乙型肝炎病毒复制、自然病史、致病机制及防治方法最好的动物模型之一,也是研究肝癌成因及治疗很重要的动物模型<sup>[27]</sup>。但由于土拨鼠很容易感染乙型肝炎病毒,复制肝癌的时间需要 2~3 年,因此土拨鼠更多是应用于乙型肝炎病毒的模型建立,而不适合于短期肝癌模型建立的研究。

## 6 猪

由于大动物肝癌模型病变复杂,不容易重复,发病率低,而不常用于肝癌模型的复制。但是实验猪肝与人肝在解剖结构上存在很多相似之处,研究人员采用 2-乙酰氨基酸制备猪肝癌模型,小剂量多次给药即可致癌变。因此,在肝癌病理结构变化的研究过程中也有一定的应用前景。目前介入治疗、热疗等结合治疗成为肝癌治疗的重要手段,可以采用耐热性好的实验猪作为实验动物模型来研究热疗治疗的剂量,疗程长短以及介入与热疗联合治疗组合等问题的探索<sup>[28]</sup>。

## 7 讨论

复制理想的肝癌动物模型应具备以下特点:①肿瘤的形成过程与人类肝癌的自然发生过程相似,肿瘤生长在肝上,以单性为主;②肝癌细胞的病理

形态与人的肝癌细胞相似;③血清 AFP 及肿瘤酶学检测呈阳性;④动物模型稳定、易于复制、操作简便、实验周期短<sup>[29]</sup>。大量的研究者采用了不同实验动物种群和不同方法力求建立符合以上标准的肝癌动物模型,虽然这些动物模型具备了一定的优越性,但也受到许多限制性因素的制约和其重复性差等不足之处。如人肝癌裸鼠模型是目前实验中最能反应人类肝癌生物学特性的“活试管”,但裸小鼠饲养条件要求高,体形小,操作精细,无菌要求高,不适于作经肝动脉插管注射等药物的靶向性研究。裸大鼠对异种肿瘤易于接受,但饲养较为困难,价格昂贵,至今不能广泛地被推广应用。

随着对肝癌治疗和基础研究的日益深入,通过基因打靶技术结合体细胞克隆技术、核酸干扰技术等可以将离体培养、基因敲除或基因定点修饰后的动物体细胞转变成动物个体,将很好地解决动物转基因效率低和基因表达方面的问题,这些可能成为肝癌动物模型研究新的发展方向。2003 年 Kataoka 实验室采用基因打靶法成功建立了 PLC $\epsilon$  基因敲除小鼠,研究发现 PLC $\epsilon$  是癌基因产物 Ras 及抑癌基因产物 Rap 的新效应蛋白<sup>[30]</sup>。Shuzo Ikuta 等<sup>[31]</sup>进一步证明了 TPA 介导 PLC $\epsilon$  的活化而诱发炎症,导致肿瘤的形成。本课题组拟采用化学诱癌法在 PLC $\epsilon^{-/-}$  小鼠体内建立肝癌动物模型,对比 PLC $\epsilon^{-/-}$  小鼠与 PLC $\epsilon^{+/+}$  小鼠肝脏的病理学改变、肝肿瘤及癌旁组织形态、肿瘤及癌旁细胞增殖情况及分子标记物的改变,分析 ras 基因构造以及突变情况,以及 PLC $\epsilon$  在肝癌发生发展过程中的致病机理。因此,利用基因打靶技术可以建立更加符合人体肝癌多种生物学特性的动物模型,培育出符合实验要求、与人类近缘、使其诱癌过程相似于人肝癌的发生过程,且诱癌率高,实验重复性好,便于进行药物干预和疗效分析的新的动物模型,从而建立一种理想的基因敲除小鼠肝癌动物模型来诠释人类肝癌的发病原因和致病机理。

## 参考文献:

- [1] 吴孟超. 原发性肝癌的诊断和治疗进展 [J]. 中华外科志, 1998, 36(9): 515-518.
- [2] Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma [J]. Nat Genet, 2002, 31(4): 339-346.
- [3] Resselinovitch SD, Mihailovich N, Wogan GN, et al. Aflatoxin B1, a hepatocarcinogen in infant mouse [J]. Cancer Res, 1972, 32(11): 2289-2291.

- [ 4 ] 刘勇, 赛岩, 刘冬梅, 等. 小鼠原发性肝癌短期诱导模型的建立和评价 [J]. 军事医学, 2011, 35(3):175-179.
- [ 5 ] 钱振超, 刘金友, 赵肃荣, 等. 我国第一株小鼠可移植性肝细胞性肝癌模型(H615)的建立 [J]. 医学研究通讯, 1982, (7):28.
- [ 6 ] Hirohashi S. Production of  $\alpha$ -fetoprotein and normal serum proteins by xenotransplanted human hepatomas in relation to their growth and morphology [J]. *Cancer Res*, 1979, 39:1819.
- [ 7 ] Yu DY, Moon HB, Son JK, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis B virus X-protein [J]. *J Hepatol*, 1999, 31(1):123-132.
- [ 8 ] Gillet R, Cavard C, Grimber G, et al. Hepatic expression of SV40 small-T antigen blocks the in vivo CD95-mediated apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284 (2):369-376.
- [ 9 ] Calvisi DF, Factor VM, Loi R. Activation of beta-catenin during hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models: relationship to phenotype and tumor grade [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5):2085-2091.
- [ 10 ] 汤钊猷, 刘康达, 薛琼, 等. 裸小鼠原位移植建立人肝癌高转移模型 [J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(2):109-112.
- [ 11 ] 徐玉音, 陈莉. 肝癌动物模型建立的方法 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(4):405-408.
- [ 12 ] 胡卫, 陈涛. 鼠移植性肝癌模型研究进展 [J]. 河南肿瘤学杂志, 2003, 16(6):463-466.
- [ 13 ] 吴细丕, 主编. 实验动物与肿瘤的研究 [M]. 北京: 中国医药科技出版社. 2000:176.
- [ 14 ] Nakatani T, Roy G, Fujimoto N, et al. Sex hormone dependency of diethylnitrosamine-induced liver tumors in mice and chemoprevention by leuprorelin [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(3):249-256.
- [ 15 ] Guyonnet D, Belloir C, Suschete M, et al. Mechanisms of protection against aflatoxin B(1) genotoxicity in rats treated by organosulfur compounds from garlic [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(8):1335-1341.
- [ 16 ] Karmkar R, Banik S, Chatterjee M. Inhibitory effect of vitamin D3 on 3'-methyl-4-dimethyl-amino-azobenzene induced rat hepatocarcinogenesis: a study on antioxidant defense enzymes [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2002, 2(4):193-199.
- [ 17 ] Hosaka K, Kawa S, Aoki Y, et al. Hepatocarcinogenesis inhibition by caffeine in ACL rats treated with 2-acetylaminofluorene [J]. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39(6):557-561.
- [ 18 ] 沈艳, 廖菁, 周文江, 等. 比较两种免疫缺陷动物人肝癌模型的肿瘤生物学特性 [J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2009, 27(4):335-340.
- [ 19 ] 毛庭枝, 周巧灵, 梁荣感, 等. 仓鼠胰腺癌细胞株移植性肝癌模型的建立及其生物学特性 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(18):1827-1831.
- [ 20 ] 白纪刚, 吕毅, 王浩华. 仓鼠胰腺癌原位模型的建立及生物学特性 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26, 2216-2218.
- [ 21 ] Lin WY, Chen J, Lin YC, et al. Implantation of VX2 carcinoma into the liver of rabbit—A comparison of three direct-injection methods [J]. *J VetMed Sci*, 2002, 64 (7):649-652.
- [ 22 ] 杨亚汝, 许小云, 张贵祥, 等. 兔 VX2 肝癌模型的建立及超声评价 [J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(12):1603-1605.
- [ 23 ] 韩冰, 丁义涛, 王冬梅, 等. 兔 VX2 肝癌模型接种方法的改进与螺旋 CT 观察 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(2):135-138.
- [ 24 ] Gerin JL. Experimental WHV infection of woodchucks: An animal model of hepadnavirus-induced liver cancer. *Jpn Soc Gastroenterol*. 1990, 25:38-42.
- [ 25 ] Summers J, Smolec JM and Snyder R. A virus similar to human hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75:4533-4537.
- [ 26 ] Gerin JL, Cote PJ, Korba BE, et al. Hepadnavirus-induced liver cancer in woodchucks. *Cancer Detection Prev*, 1989, 14:227-229.
- [ 27 ] Roggendor M, Tolle TK. The woodchucks: an animal model for hepatitis B virus infection in man. *Intervirology*, 1995, 38:100-112.
- [ 28 ] 罗京伟, 徐国镇, 熊京红, 等. 射频热疗猪肝脏的实验观察及测温可行性研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12(1):58-60.
- [ 29 ] Okuda K. Hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(1):225-237.
- [ 30 ] Song C, Satoh T, Edamatsu H, et al. Differential roles of Ras and Rap1 in growth factor-dependent activation of phospholipase C epsilon [J]. *Oncogene*, 2002, 21(53):8105-8113.
- [ 31 ] Ikuta S, Edamatsu, Kataoka T, et al. Crucial role of phospholipase C $\epsilon$  in skin inflammation induced by tumor-promoting phorbol ester [J]. *Cancer Res*, 2008, 68:64-72.

[ 修回日期 ] 2012-01-11