

口腔癌动物模型建立的研究进展

刘燕^{1,2}, 王璐¹, 徐凤一³, 韩冰²

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(编号:20230204079YY)

作者单位: 1. 吉林大学口腔医学院, 长春 130041; 2. 吉林大学口腔医院口腔颌面外科, 长春 130021; 3. 长春急救中心, 吉林 130022

第一作者: 刘燕, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 口腔颌面外科学。E-mail: yanl21@mails.jlu.edu.cn

通信作者: 韩冰, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 口腔颌面外科学。E-mail: hbing@jlu.edu.cn

[摘要] 口腔癌是头颈部恶性肿瘤中最常见的类型之一, 因其位置特殊、恶性程度高, 可引起口腔颌面部组织的缺损, 导致语言、咀嚼和吞咽等功能丧失, 严重影响患者生活质量, 甚至造成死亡。研究人员建立了与人类口腔癌相似的口腔癌动物模型来研究口腔癌的病因、发展、浸润和转移机制, 为口腔癌的诊疗提供依据。该文对口腔癌动物模型建立的研究进展作一综述。

[关键词] 口腔癌; 动物模型; 化学诱导法; 移植法; 转基因法

[中图分类号] R 739.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)06-0704-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.06.22

Research progress in establishing animal models of oral cancer LIU Yan^{1,2}, WANG Lu¹, XU Fengyi³, HAN Bing².

1. School of Stomatology, Jilin University, Changchun 130041, China; 2. Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Changchun Emergency Center, Jilin 130022, China

[Abstract] Oral cancer is one of the most common types of malignant tumors in the head and neck region. Due to its unique location and high degree of malignancy, oral cancer can cause defects in the tissues of the oral and maxillofacial region, leading to loss of functions of language, chewing and swallowing, seriously affecting the patients' quality of life, and even causing death. Researchers have established animal models of oral cancer similar to human oral cancer to study the etiology, development, infiltration and metastasis mechanisms of oral cancer, providing a basis for the diagnosis and treatment of oral cancer. In this paper, the research progress in establishing animal models of oral cancer is reviewed.

[Key words] Oral cancer; Animal model; Chemical induction; Transplantation method; Transgenic method

口腔癌是人类常见的恶性肿瘤, 其中约 90% 属于口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[1], 具有易复发、易转移、预后差的特点。口腔癌发生的高风险因素为烟草、酒精、咀嚼槟榔及人乳头瘤病毒。近年来的研究显示, 年轻人与人乳头瘤病毒相关的口腔癌发病率逐渐升高^[2]。虽然口腔癌的诊疗手段有了很大进步, 但是口腔癌患者 5 年生存率仍不到 50%^[3]。口腔癌动物模型的建立对于研究口腔癌早期诊断的标志物、癌症发生和发展的分子机制以及癌症晚期的高效疗法十分重要。口腔癌动物模型的建立方法基本分为化学诱导法、移植法和转基因法。本文对口腔癌动物模型建立的研究进展综述如下。

1 口腔癌动物模型建立的方法

1.1 化学诱导法 化学诱导法是建立口腔癌动物模型最成熟的方法, 多种化学致癌物已被用于建立口腔癌模型, 如 20-甲基胆蒎(20-methylcholanthrene, 20MC)、煤焦油、4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquinoline-1-oxide, 4NQO)及 9,10-二甲基-1,2-苯并蒎(9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene, DMBA)等, 其中常用的是 4NQO 和 DMBA^[4]。4NQO 是一种水溶性致癌物, 它通过在细胞内产生活性氧引起氧化应激, 并与 DNA 亲核部分发生不可逆的反应而导致 DNA 损伤, 如不及时修复最终引起基因突变^[5-6]。4NQO 目前是诱导小鼠口腔癌模型的最佳致癌物, 可局部涂抹或饮水给

药。DMBA 中的苯环结构具有直接致癌作用,能够诱导上皮细胞 DNA 加成物的形成,当其积累到一定量后可引起上皮 DNA 突变,导致细胞异常增生。DMBA 是黄色粉末,常用液体石蜡或丙酮配制成溶液使用,可局部涂抹或直接注射给药^[7]。化学诱导法常使用的实验动物有仓鼠、小鼠和大鼠等啮齿类动物。研究证明,DMBA 诱发的仓鼠颊囊癌模型致癌过程与人类口腔癌发生过程中的组织学特征相似^[8],但是 DMBA 诱导癌变初期会发生严重黏膜炎和坏死,导致组织丧失,研究人员不断优化 DMBA 致癌方案,减少对肿瘤发展及癌前病变组织学特征的影响^[9]。小鼠和大鼠用作致癌物诱导口腔癌动物模型时,常暴露于致癌物 4NQO 环境中,肿瘤发生时间(8 周至 36 周)主要取决于给药方式、给药频率、作用部位、药物浓度和动物品系。大鼠免疫系统完善,能够用于研究免疫系统与肿瘤细胞相互作用的机制,目前在建立口腔癌动物模型中已经得到广泛应用^[10]。化学诱导法的优点为成本低、条件可控、可大规模使用,且可模拟人类口腔暴露于化学致癌因素的环境,诱导期间可观察到从癌前病变至原位癌、最终进展为侵袭性癌的过程。其局限性在于建模耗时长,在建立的模型中较少观察到淋巴转移,且致癌物不能准确作用于特定部位,嘴唇及食道内可能出现异位肿瘤。

1.2 移植法 根据肿瘤植入部位可分为皮下移植法和原位移植法。皮下移植法是将肿瘤细胞注入动物皮下(可为背部、侧胸壁和腹股沟区等部位),肿瘤生长位置表浅且局限,易于观察。原位移植法是将肿瘤细胞或瘤块移植入受体动物口腔对应部位组织内,使移植肿瘤原位生长并向周围侵袭,能够反映出口腔癌的生物学行为。原位移植模型根据接种肿瘤的来源可分为肿瘤细胞系异种移植(cell line-derived xenograft, CDX)模型和患者来源的异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型^[11-12]。CDX 模型是将体外扩增的肿瘤细胞系注射至动物体内建立的,具有重现性好、建模成功率高和建模时间短等优点,但肿瘤细胞在体外多次传代可能会导致生物学特性发生改变。PDX 模型是直接将患者的肿瘤组织植入动物体内,可很大程度上保留原始肿瘤的异质性和分子同一性,更准确地反映原始肿瘤的形态和特征。原位移植模型将无胸腺裸鼠和免疫缺陷小鼠作为受体动物以确保植入成功,但是免疫缺陷小鼠的局限性在于无法研究肿瘤进展中肿瘤细胞与免疫系统的相互作用^[13]。“人源化”小鼠品系的建立使得研究肿瘤细胞与免疫系统相互作用具有可能性。“人源化”小鼠模

型是通过将人造血细胞、淋巴细胞或组织植入免疫缺陷小鼠体内来重建人体免疫系统的小鼠模型,根据重建方法可将其分为 3 类:Hu-BLT(人骨髓、肝脏和胸腺)模型、Hu-HSCs(人造血干细胞)模型和 Hu-PBL(人外周血淋巴细胞)模型^[14]。这种新型小鼠模型一定程度上重建了肿瘤微环境,为评估免疫治疗的效果和研究相关作用机制提供了一种前景广阔的工具。同基因模型也可用于研究肿瘤细胞与免疫系统的相互作用,即将从原代小鼠自发性或经致癌物诱发的肿瘤中建立的细胞系移植到同基因小鼠中。Chen 等^[15]在 4NQO/槟榔碱诱导的鼠舌肿瘤中建立了 NHRI-NH1 和 NHRI-NH2 细胞系,然后分别注射至小鼠颊黏膜中,用于评估 OSCC 的潜在免疫疗法。目前已经建立的细胞系有 VII/SF(源自 C3H/HeJ 小鼠自发性腹壁鳞癌)、AT-84(源自 C3H 小鼠自发性 OSCC)、MOC1 和 MOC2(源自 C57BL/6 小鼠)等。斑马鱼相较于其他动物更独特,如斑马鱼胚胎呈透明状,允许荧光标记细胞,因此对于监测体内血管生成、单个肿瘤细胞生长情况及肿瘤细胞间相互作用具有重要价值^[16]。斑马鱼胚胎发育的前 30 d 尚未形成适应性免疫系统,可用于研究肿瘤细胞与先天性免疫系统的相互作用,30 d 以上的成年斑马鱼则可用于研究肿瘤细胞与适应性免疫系统的相互作用。通过转基因方法建立出用于研究肿瘤细胞与基因相互作用的转基因斑马鱼品系,并且可以将其选择性杂交以产生含有 2 个或多个转基因的复合品系,用于研究肿瘤发展中基因间的相互作用^[17]。VX2 肿瘤移植入兔体内建立兔 VX2 肿瘤模型,该模型具有诱导时间短、侵袭性强、种植成功后短期内即可转移以及生物学性质稳定的优点^[7]。研究表明,兔 VX2 OSCC 模型在形态学、组织病理学和生物学特性上与人类 OSCC 高度相似,能较好地体现原位癌的特点。另外,兔作为大动物可以满足取血量大、反复取血及进行治疗性研究等实验需求,目前兔 VX2 OSCC 模型已在口腔癌治疗性研究、抗癌药物筛选及影像学研究等方面得到广泛应用。移植法建立口腔癌动物模型具有成瘤时间短、移植部位准确灵活的优点,因此可以用于研究特定部位肿瘤向周围组织的侵袭路径,但是不能用于病因学和癌前病变的研究。

1.3 转基因法 转基因法是一种新兴的建立口腔癌动物模型方法,通过激活或过表达癌基因以及失活抑癌基因来编辑特定基因,从而研究对该基因下游信号转导和靶基因的影响,能够从分子水平研究肿瘤进展过程^[18]。小鼠与人类基因组高度同源,基因相似率达 95%^[19],C57BL/6 小鼠常在实验中被用作转基因小鼠

模型(genetically engineered mouse models, GEMMs)^[20]。目前 OSCC 的 GEMMs 主要是条件性的,条件性 GEMMs 肿瘤发生的时间主要是通过诱导型启动子控制,诱导型启动子受到外源性化学物质(如他莫昔芬)调节,当启动子被激活,下游靶基因的表达发生变化,不同的基因变化将影响不同的癌症发生率^[18]。但是 GEMMs 在实验中死亡率较高,建模耗时较长,常引起多个部位癌变^[21]。因此,有研究将 GEMMs 与 4NQO 诱导结合,缩短了小鼠成瘤时间,并且能够定位肿瘤发生的位置^[22]。

2 常见口腔癌动物模型的建立

2.1 舌癌动物模型 由于舌的血管和淋巴管丰富、机械运动频繁,舌癌是发病率及转移率均较高的口腔恶性肿瘤,手术治疗是主要治疗方式,但是原发灶切除后常因舌组织缺损影响语音功能。李帅等^[23]研究证实,股前外侧皮瓣解剖修复法与非解剖修复法相比,能重建舌缺损,更好地恢复舌癌患者术后的舌运动功能和语音功能。由于手术存在创伤,研究人员希望建立能够模拟人类舌癌遗传学、组织学、免疫学及分子学特征的舌癌动物模型,以制定早期风险评估策略以及寻找创伤更小的治疗方法。Kakabadze 等^[24]将含 0.02 g/L 4NQO 的饮用水供给大鼠自由饮用,成功建立大鼠舌鳞状细胞癌模型,并用于评估一种具有抑制肿瘤生长和加速创口愈合双重作用的局部药物递送系统。Kashima 等^[25]将 1 μ L(含 4×10^4 个肿瘤细胞)SCCVII 肿瘤细胞悬浮液注射至免疫功能正常的小鼠舌黏膜内,成功建立了小鼠舌原位鳞状细胞癌模型,可用于模拟肿瘤与宿主免疫细胞的相互作用,是评估免疫疗法对口腔癌的治疗效果的潜力模型。Tan 等^[22]根据小鼠品系和处理方式将实验模型分为 CBA/Ca + 4NQO 小鼠模型、PIK3CA + 4NQO GEMMs 和 PIK3CA-E6/E7 GEMMs,实验结果显示 PIK3CA + 4NQO 模型相较于其他模型更快发生癌症,并且表现出与人类舌癌相似的形态学、组织学和遗传学特征,此模型可以作为研究化学和遗传复合因素对口腔癌影响的有效模型。

2.2 颊黏膜癌动物模型 颊黏膜鳞状细胞癌约占 OSCC 的 10%,多由习惯性咀嚼槟榔引起。颊癌具有较高的复发率和侵袭力,因为颊间隙组织疏松,肿瘤一旦突破咬肌就没有良好的防御屏障,建立合适的动物模型研究颊部肿瘤扩散路径有利于临床上对于肿瘤切除边缘的把控^[26]。Ramachandhiran 等^[27]将含 0.5% DMBA 的液体石蜡涂于仓鼠颊囊内,3 次/周,10 周后所有仓鼠颊黏膜全部成癌。Maulina 等^[28]用装

有 100 μ g 0.5% DMBA 的注射器针头划伤大鼠颊黏膜,3 次/周,仅 4 周后大鼠颊黏膜表现出中度和重度异常增生。通过检测血液中循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)水平的方法(液体活检),Muhanna 等^[29]将 VX2 肿瘤细胞悬液注射到兔颊黏膜中,肿瘤达到一定体积后接受放疗,检测兔放疗前、放疗期间以及放疗后血液中 CTC 和 ctDNA 水平,结果显示两者能够灵敏地反映肿瘤进展情况,这种临床前动物模型的建立能够更好地评估口腔癌的放疗效果。

2.3 口底癌动物模型 口底邻近多个解剖结构,具有多间隙、多层次结构,口底癌更易发生颈淋巴结转移(多为双侧)和下颌骨浸润。Henson 等^[30]将肿瘤细胞 UM-SCC-11B 注射到裸鼠口底部,成功建立口底癌小鼠模型,且发现口底邻近组织及下颌骨均受到肿瘤入侵,证明此口底癌动物模型存在局部浸润性。口底癌动物模型在一定程度上重现了人类口底癌的局部生物学特性,可用于对口底肿瘤生长、侵袭和转移的研究以及潜在化疗药物的评估。

2.4 腭癌动物模型 虽然发生于腭部的鳞状细胞癌较少见,但是它们是最具侵袭性的局部肿瘤之一,切除后存在严重的形态缺损和功能障碍^[31]。研究表明,4NQO 重复作用于大鼠腭部黏膜可以发生癌前病变及鳞状细胞癌,且大鼠腭部黏膜病变标本与人口腔黏膜上皮异常增生标本在组织学上非常相似,因此大鼠腭癌模型在研究早期口腔癌的进展过程及评估新疗法中具有较大潜力。Chang 等^[32]构建出杂合子 p53 基因敲除小鼠后,小鼠腭部出现快速生长的肿块,对该肿瘤进行培养,建立出 p53 基因缺陷的小鼠 OSCC 细胞系(MPC-1),因此该细胞系可能有助于通过恢复 p53 功能来深入探究 OSCC 的发病机制。

2.5 颌骨浸润性鳞状细胞癌动物模型 OSCC 呈侵袭性生长,口腔内中晚期鳞状细胞癌易侵犯上颌骨和下颌骨,伴骨浸润的口腔癌患者术后复发率更高、生存期更短。OSCC 浸润颌骨可能是肿瘤细胞对破骨细胞不同程度激活的结果。有研究报道,骨破坏机制与肿瘤大小和骨保护蛋白有关,但是 OSCC 骨破坏的机制仍未得到全面阐述^[33]。因此学者们建立了颌骨浸润性口腔癌动物模型,用于研究颌骨受侵的分子机制,希望找到预防 OSCC 入侵骨的治疗靶点和有效治疗方案。Ma 等^[34]将人鳞癌细胞系(HSC-3)注射至小鼠右侧咬肌间隙,建成小鼠下颌骨侵袭模型,用于评估特定复合物体内抗肿瘤及抗骨侵袭作用。Nakamura 等^[35]将 HSC-2 注射入小鼠咬肌内,建立用于评估药物抑制

肿瘤侵袭颌骨作用的下颌骨浸润性鳞状细胞癌小鼠模型。An 等^[36]将 2 种癌症相关成纤维细胞和 2 种敲除 Axin2 基因的 OSCC 细胞系注射至小鼠颅骨皮下,结果显示 Axin2 基因敲除组小鼠颅骨破坏程度较轻。Axin2 基因可作为骨侵袭性 OSCC 一个新的诊疗靶点。

2.6 唇癌动物模型 唇鳞状细胞癌占口腔癌的 25% ~ 30%,占头颈部恶性肿瘤的 12%^[37]。唇癌的发生受口腔癌相关的风险因素和皮肤癌相关的暴露因素的共同影响。唇癌的发生还受到气候因素、种族和遗传易感性等多方面因素的影响^[38]。Wei 等^[39]使用他莫昔芬诱导基因突变小鼠,2 周时唇部可见白色斑块,4 周时乳头状凸起占据 2/3 唇部,8 周时肿瘤占据整个唇部。诱发唇部病变的风险因素比其他部位更复杂,目前关于唇鳞状细胞癌缺乏有效的动物模型。

3 结语

临床前动物模型对于研究肿瘤发生、进展或转移相关机制以及评估治疗策略是必要的,研究者可使用它在肿瘤发展的各个阶段分离病变组织,进行组织病理、分子、基因等各方面研究。口腔癌动物模型常选择啮齿类动物(如仓鼠、小鼠和大鼠等)。虽然现在尚无口腔癌动物模型能够完全模拟人类口腔癌,但是从动物模型中获得的数据和信息为临床口腔癌的诊疗提供了很大帮助。因此,研究人员需要根据实验设计考虑到每种模型的特征,选择最适合的模型以提高研究结果的科学性和准确性。

参考文献

- [1] Mesia R, Iglesias L, Lambea J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer(2020)[J]. Clin Transl Oncol, 2021,23(5):913-921.
- [2] Panarese I, Aquino G, Ronchi A, et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma; prognostic and predictive parameters in the etio-pathogenetic route[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019,19(2):105-119.
- [3] González-Ruiz I, Ramos-García P, Ruiz-Ávila I, et al. Early diagnosis of oral cancer: a complex polyhedral problem with a difficult solution [J]. Cancers(Basel), 2023,15(13):3270.
- [4] Sagheer SH, Whitaker-Menezes D, Han JYS, et al. 4NQO induced carcinogenesis: a mouse model for oral squamous cell carcinoma[J]. Methods Cell Biol, 2021,163:93-111.
- [5] Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018,80:50-64.
- [6] Koike R, Uchiyama T, Arimoto-Kobayashi S, et al. Increase of somatic cell mutations in oxidative damage-sensitive drosophila[J]. Genes Environ, 2018,40:3.
- [7] 倪春晓,李晓光. 口腔癌动物模型建立的研究进展[J]. 泰山医学院学报,2012,33(4):317-320.
- [8] Vairaktaris E, Spyridonidou S, Papakosta V, et al. The hamster model of sequential oral oncogenesis[J]. Oral Oncol, 2008,44(4):315-324.
- [9] Santa Cruz IS, Garabalino MA, Trivillin VA, et al. Optimization of the classical oral cancerization protocol in hamster to study oral cancer therapy [J]. Oral Dis, 2020,26(6):1175-1184.
- [10] Khayatan D, Hussain A, Tebyaniyan H. Exploring animal models in oral cancer research and clinical intervention: a critical review[J]. Vet Med Sci, 2023,9(4):1833-1847.
- [11] 程俊鑫,白贺天,常治楠,等. 口腔黏膜癌前病变和口腔癌动物模型的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志,2020,38(2):198-204.
- [12] 黄菊蕊,姚金光. 舌癌动物模型的建立与研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2023,45(1):139-142.
- [13] Long Y, Xie B, Shen HC, et al. Translation potential and challenges of in vitro and murine models in cancer clinic[J]. Cells,2022,11(23):3868.
- [14] Li Z, Zheng W, Wang H, et al. Application of animal models in cancer research: recent progress and future prospects[J]. Cancer Manag Res, 2021,13:2455-2475.
- [15] Chen YL, Liu KJ, Jang CW, et al. ERK activation modulates cancer stemness and motility of a novel mouse oral squamous cell carcinoma cell line[J]. Cancers(Basel), 2019,12(1):61.
- [16] Wen J, Yin P, Li L, et al. Knockdown of matrix metalloproteinase 9 inhibits metastasis of oral squamous cell carcinoma cells in a zebrafish xenograft model[J]. Biomed Res Int, 2020,2020:4350783.
- [17] Rossa C Jr, D'Silva NJ. Non-murine models to investigate tumor-immune interactions in head and neck cancer[J]. Oncogene, 2019,38(25):4902-4914.
- [18] Li Q, Dong H, Yang G, et al. Mouse tumor-bearing models as pre-clinical study platforms for oral squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2020,10:212.
- [19] 余科科,汪思应. 转基因小鼠在生命科学中的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(1):23-24.
- [20] Chung MK, Jung YH, Lee JK, et al. CD271 confers an invasive and metastatic phenotype of head and neck squamous cell carcinoma through the upregulation of Slug[J]. Clin Cancer Res, 2018,24(3):674-683.
- [21] Lamprecht Tratar U, Horvat S, Cemazar M. Transgenic mouse models in cancer research[J]. Front Oncol, 2018,8:268.
- [22] Tan MT, Wu JG, Callejas-Valera JL, et al. A PIK3CA transgenic mouse model with chemical carcinogen exposure mimics human oral tongue tumorigenesis[J]. Int J Exp Pathol, 2020,101(1-2):45-54.
- [23] 李 帅,王晓萌,韦 毅,等. 舌癌切除同期行股前外侧皮瓣解剖修复术对患者语音功能恢复的效果研究[J]. 中国临床新医学,2020,13(8):782-786.
- [24] Kakabadze MZ, Paresishvili T, Mardaleishvili K, et al. Local drug delivery system for the treatment of tongue squamous cell carcinoma in rats[J]. Oncol Lett, 2022,23(1):13.
- [25] Kashima Y, Nishii N, Tachinami H, et al. Orthotopic tongue squamous cell carcinoma(SCC) model exhibiting a different tumor-infiltrating T-cell status with margin-restricted CD8⁺ T cells and regulatory T cell-

- dominance, compared to skin SCC[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020,526(1):218–224.
- [26] Jain R, Pradhan SA, Agrawal K, et al. Impact of depth of Invasion (according to layer) on lymph node metastasis in buccal mucosa cancers [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022,74(Suppl 3):6195–6199.
- [27] Ramachandhiran D, Vinothkumar V, Babukumar S. Paeonol exhibits anti-tumor effects by apoptotic and anti-inflammatory activities in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced oral carcinogenesis[J]. *Biotech Histochem*, 2019,94(1):10–25.
- [28] Maulina T, Widayanti R, Hardianto A, et al. The usage of curcumin as chemopreventive agent for oral squamous cell carcinoma: an experimental study on Sprague-Dawley rat[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019,18:1534735418822094.
- [29] Muhanna N, Eu D, Chan HHL, et al. Cell-free DNA and circulating tumor cell kinetics in a pre-clinical head and neck cancer model undergoing radiation therapy[J]. *BMC Cancer*, 2021,21(1):1075.
- [30] Henson B, Li F, Coatney DD, et al. An orthotopic floor-of-mouth model for locoregional growth and spread of human squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2007,36(6):363–370.
- [31] Pătru A, Șurlin V, Mărgăritescu C, et al. Analysis of the distribution and expression of some tumor invasiveness markers in palate squamous cell carcinomas[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2020,61(4):1259–1278.
- [32] Chang KW, Lin CE, Tu HF, et al. Establishment of a p53 null murine oral carcinoma cell line and the identification of genetic alterations associated with this carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(24):9354.
- [33] Shan Q, Takabatake K, Omori H, et al. Investigation of bone invasion and underlying mechanisms of oral cancer using a cell line-derived xenograft model[J]. *Oncol Lett*, 2022,24(5):382.
- [34] Ma P, He M, Lian H, et al. Systemic and local administration of a dual-siRNA complex efficiently inhibits tumor growth and bone invasion in oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Pharm*, 2024,21(2):661–676.
- [35] Nakamura N, Fujihara H, Kawaguchi K, et al. Possible action of olaparib for preventing invasion of oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2527.
- [36] An YZ, Cho E, Ling J, et al. The Axin2-snail axis promotes bone invasion by activating cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020,20(1):987.
- [37] Silva LVO, de Arruda JAA, Abreu LG, et al. Demographic and clinicopathologic features of actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: a Brazilian multicentre study[J]. *Head Neck Pathol*, 2020,14(4):899–908.
- [38] Zhang J, Lu Y, Li H, et al. Lip and oral cavity cancer burden and related risk factors in China: estimates and forecasts from 1990 to 2049 [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022,10(9):1611.
- [39] Wei H, Ge Q, Zhang LY, et al. EGCG inhibits growth of tumoral lesions on lip and tongue of K-Ras transgenic mice through the Notch pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2022,99:108843.

[收稿日期 2024-01-04][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

刘燕,王璐,徐凤一,等.口腔癌动物模型建立的研究进展[J].中国临床新医学,2024,17(6):704–708.