

人源肿瘤异种移植模型的构建与应用研究进展

叶润泽^{1, 2*}, 王超^{1#}, 秦超¹, 杨兆红^{1, 2}, 林志¹, 屈哲¹, 李双星¹, 杨艳伟¹, 张頔¹, 杨勇², 王三龙^{1*}, 霍桂桃^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

2. 中国药科大学 基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198

摘要: 人源肿瘤异种移植 (PDX) 模型是一种将人源肿瘤组织或患者来源的原代细胞植入免疫缺陷鼠体内, 经传代培养后形成的体内肿瘤模型。这一模型来源于临床患者, 且能与鼠体内微环境互相作用, 作为动物模型可以较大幅度地还原人类肿瘤的特征, 因而其在临床前抗肿瘤药物的药效学评价、个性化治疗, 以及肿瘤分布及转移机制研究等方面广受青睐。PDX 模型构建成功与否与肿瘤的恶性程度、肿瘤组织的新鲜程度、以及小鼠的免疫缺陷程度均有较大的关联性。全球每年只有极少数抗癌新药通过监管部门审批, 其原因是缺乏规范的临床前药效学研究模型和评价技术体系, 进而导致抗肿瘤药物的研发进程被严重限制。因此, 构建合理、可靠的临床前抗肿瘤药物的药效学评价模型和建立科学的评价技术体系势在必行。为更好地了解 PDX 模型, 从 PDX 模型的构建方法和实际应用进行综述, 以期为我国临床前抗肿瘤药物药效学评价的有效新模型构建及应用提供参考信息。

关键词: 人源肿瘤异种移植模型; 抗肿瘤药物; 药效学评价; 个性化治疗; 肿瘤转移机制

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 10-2420-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.023

Advance in establishment and application of patient-derived tumor xenograft model

YE Runze^{1, 2*}, WANG Chao¹, QIN Chao¹, YANG Zhaohong^{1, 2}, LIN Zhi¹, QU Zhe¹, LI Shuangxing¹, YANG Yanwei¹, ZHANG Di¹, YANG Yong², WANG Sanlong¹, HUO Guitao¹

1. Key Laboratory of Beijing for Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Patient-derived tumor xenograft (PDX) model is an *in vivo* tumor model implanting human tumor tissues or patient-derived primary cells into immunodeficient mice, and then culturing the cells in passaging. PDX model is derived from clinical patients and can interact with microenvironment in mice. As an animal model, PDX model can largely restore the characteristics of human tumors, thus it is widely used in preclinical pharmacodynamic evaluation of anti-tumor drugs, personalized medical treatment, as well as research on the distribution and metastatic mechanism of tumors, etc. The success of PDX model establishment is highly correlated with tumors' malignancy and freshness, as well as immunodeficiency in mice. It's a fact that only few new anti-cancer drugs are approved by the regulatory authorities each year. Due to the lack of standardized preclinical evaluation models and system, the research and development process of antitumor drugs in China has been seriously limited, thus it is imperative to establish reasonable and reliable preclinical efficacy evaluation models and a scientific evaluation technology system for anti-tumor

收稿日期: 2024-04-08

基金项目: 中国食品药品检定研究院关键技术研究基金项目 (GJJS-2022-6-5)

#共同第一作者: 叶润泽, 硕士, 研究方向为成药性评价技术与工程。E-mail: 3322092007@stu.cpu.edu.cn

王超, 学士, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: tannisi@126.com

*共同通信作者: 霍桂桃, 博士, 主任药师, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

王三龙, 博士, 主任药师, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: wangsanlong@nifdc.org.cn

drugs. This paper will review the establishment and application of PDX model, with a view to providing reference for establishing and applying effective new models for the preclinical evaluation of anti-tumor drugs in China.

Key words: patient-derived tumor xenograft; anti-tumor drug; pharmacodynamic evaluation of drugs; individualized treatment; metastatic mechanism of tumor

人源肿瘤异种移植(PDX)模型是将来源于患者的肿瘤组织、原代肿瘤细胞植入免疫缺陷鼠体内,经传代培养形成的移植瘤模型。PDX模型中的肿瘤细胞与免疫缺陷小鼠体内微环境可模拟肿瘤-基质相互作用,使肿瘤细胞能够在尽可能接近人体内微环境的环境中生长。传代培养PDX模型所形成的肿瘤可保留原代人源肿瘤的组织形态、分子特征,以及对药物的反应等关键特征^[1]。因此,PDX模型在抗肿瘤药物药效学评价、肿瘤患者个性化治疗,以及肿瘤分布及转移机制研究等方面广受青睐。目前,受人口老龄化和新发癌症人数剧增等因素推动,越来越多的科研机构投入到癌症发病机制和癌症新疗法的科学探索之中。然而,全球每年只有极少数抗肿瘤新药能通过监管部门审批。究其原因主要为绝大多数具有较好临床前药效的新药缺乏良好的临床疗效,因此合理应用及开发临床前抗肿瘤药物的药效学评价模型和技术体系,促进临床前研究与药效结合并统一尤为迫切。

我国原卫生部药政局于1993年试行的《抗肿瘤药物药效学实验方法及指导原则》建议在抗肿瘤药物药效学评价中应使用3种以上肿瘤模型,其中至少使用一种人癌裸小鼠模型或其他人癌小鼠模型,鼓励使用人类肿瘤裸鼠移植瘤模型和多种类移植瘤模型。评价药物抗癌活性时应以体内实验结果为主,同时参考体外实验结果^[2];国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心(CDE)于2006年11月颁布的《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》进一步加深要求,建议抗肿瘤药物临床前体内实验应尽量选择多种人癌异体移植瘤模型,至少选择3~4种,评价药效则以人癌异体移植瘤模型的结果为基准^[3]。国际人用药品注册技术协调会(ICH)现行的《S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals》对模型选用和实验设计未做出统一要求^[4]。除指导原则发生的变化外,闫莉萍等^[5]认为一般应将异种移植模型上的抑瘤效果作为药效评价的主要指标;美国食品药品监督管理局(FDA)已于2016年停止使用传统的NCI-60或美国模式培养物集存库(ATCC)的肿瘤细胞系进行抗肿瘤药物药效学评价研究。对比历年指导原则产

生的变化、研究者以及研究机构提出的建议可以看出,抗肿瘤药物的药效学评价越来越倾向于以体内模型的实验结果为基准。选用体内模型时,人癌异种移植模型的数量和占比均增大,说明选择体内模型时更倾向于同时采用多种异种移植模型。PDX模型能精准反映临床治疗效果,因而有望成为临床前抗肿瘤药物药效学评价中高信度的体内模型^[6]。

为更好地了解PDX模型在临床前抗肿瘤药物药效学评价中的应用潜力,本文将从PDX模型的构建方法、实际应用,以及优势和不足等方面进行介绍,以期为我国临床前抗肿瘤药物药效学评价的有效新模型构建及应用提供参考信息。

1 PDX模型的构建方法

1.1 PDX模型构建的考虑因素

PDX模型构建的成功率与小鼠的免疫缺陷程度呈正相关^[7],也与肿瘤组织或原代细胞的活性、转移性相关。免疫缺陷程度越高的小鼠其体内免疫反应越弱,肿瘤组织更易在其体内生长。与裸鼠相比,PDX模型更容易在重度免疫缺陷小鼠体内建成,如非肥胖糖尿病(NOD)小鼠、非肥胖糖尿病/中度免疫联合缺陷(NOD/SCID)小鼠、NOD-scid-Il2rnull(NPG,缺失IL-2R γ 胞内结构域者简称NOG、完全缺失IL-2R γ 者简称NSG)小鼠、NOD/ShiltJGpt-Prkdcem26Cd52Il2rgem26Cd22/Gpt(NOD/ShiltJGpt小鼠敲除Prkdc及Il2rg基因,简称NCG)小鼠等;然而若小鼠免疫缺陷程度过高、体内缺失的淋巴细胞过多,相应的建模技术要求和饲养成本也会升高^[8]。一般恶性程度高、分化程度低的肿瘤更易建立PDX模型,因而某些肿瘤的早期阶段无法建立PDX模型,如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCLs)^[9]。新鲜的肿瘤样本植入率高于冻存后的肿瘤样本,经化疗后活检的肿瘤样本则不易植入^[8]。为提高PDX模型的建成率、优化PDX模型的构建方法,兰州大学的刘乾^[10]以肝癌为例建立了多个PDX模型,并对这些模型进行对比研究,最终得出结论:术后标本成瘤率较高,肾包膜下成瘤率远高于其他部位,标本离体2h后成瘤率最高,中低分化、恶性程度高的肿瘤成瘤率高,肿瘤病理类型与成瘤率无关,以及植入大小适中的肿瘤组织时成瘤率最高。以上模

型所形成的肿瘤传代后经基因组学分析检验,均与原代肿瘤特征保持了较好的一致性。综上所述,为提高PDX模型的建成率,应选择合适的免疫缺陷小鼠品系,免疫缺陷程度低会影响肿瘤植入率,免疫缺陷程度高会影响生存率;恶性程度高的肿瘤组织成瘤率更高;植入组织大小应适中,组织过小时可能会因肿瘤细胞数过少而不易成瘤,组织过大又可能因肿瘤中心部分供给营养不足而不易成瘤;新鲜的、离体时间短的组织植入小鼠体内后更易成瘤。除此之外,成瘤率还和植入区域以及操作者手术技术有关,若原位移植的区域营养物质不够丰富,或因手术技术不足而未将肿瘤组织植入可供充足营养的区域,原位移植反而不易成瘤。

1.2 PDX模型构建的通用方法

构建PDX模型的主要步骤如下:获得人源肿瘤组织和原代细胞,将人源肿瘤组织或原代细胞植入免疫缺陷小鼠体内,等到肿瘤组织生长到一定体积后将其从小鼠体内分离,再植入其他免疫缺陷小鼠体内进行传代扩增^[1]。CDE颁布的《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》认为,移植肿瘤生长到至少100 mm³后,才能应用于药物临床前评价^[3]。

将PDX植入小鼠体内一般会采用原位移植或异位移植。原位移植指建模时将患者肿瘤组织移植到小鼠体内对应器官,如将非实体瘤细胞通过尾静脉或骨髓注射移植入小鼠体内^[1, 11]。原位移植具有可充分模拟肿瘤生长环境、转移率高等优势,但移植时操作难度较大,且无法直接观察肿瘤生长情况^[12-13]。一些生长时需要特定微环境的肿瘤细胞只能通过原位移植建立PDX模型:如原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的生长需要脑微环境,因而其只能在免疫缺陷裸鼠大脑的尾状核中建模^[14]。异位移植是实际应用较多的建模方法。建模时将患者来源的肿瘤细胞或组织植入小鼠其他组织,如皮下、腹腔、肝内或者其他血流丰富的区域,如腋下、后肢上或肾包膜下^[11, 15-16]。一些通过异位移植的肿瘤细胞可归巢到其本该存在的组织中^[17-18],如B细胞淋巴瘤PDX模型建模时,iv后肿瘤细胞会归巢到脾脏和骨髓,而不会保留在血液中^[18]。目前,异位移植建模因具有方便、易于监测肿瘤发展情况的绝对优势而被广泛使用。卢莹等^[19]采用皮下移植的方法建立了1种人源外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的PDX模型,证明其可应用于体外化合物的筛选并申请了发明专利。Kalavaska等^[20]采用将患者来源的肿

瘤细胞与细胞外基质胶混合后,注射到SCID小鼠皮下的方法建立了睾丸生殖细胞肿瘤(TGCTs)的PDX模型。经组织病理学分析检验确认,该PDX模型可保留TGCTs的基本特征。

PDX模型在传代过程中会出现肿瘤基因组不稳定的情况^[9],并且在连续移植过程中,肿瘤细胞的基因型可能发生变化,对药物的敏感性会增加,从而影响药物剂量的确定^[21]。人源肿瘤细胞移植入小鼠体内后,随着传代数增加,会受鼠类特异性选择压力控制,转化为适应鼠类环境的肿瘤细胞^[14, 21]。《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》建议PDX传代应最多传10~15代。为避免传代过程中肿瘤出现基因水平上的变化,可冻存部分早期肿瘤组织样本以用于重新建立PDX模型^[14]。为确保传代后的PDX模型基因型与临床肿瘤保持一致,可对传代肿瘤和临床肿瘤样本进行组织病理学检验,并结合免疫组织化学、流式细胞术、实时荧光定量PCR等方法,检测并对比传代肿瘤和临床肿瘤样本的基因表达。

2 PDX模型的应用

PDX模型不仅可用于药效学评价,同时也可用于研究肿瘤发生机制、测试潜在治疗干预措施^[22],以及个性化治疗等方面,应用前景广阔。

2.1 PDX模型在药效学评价中的应用

PDX模型在药效学评价中的应用包括:基于人肿瘤组织样本PDX模型的抗肿瘤药物或药物组合的体内药效评价;基于人肿瘤组织样本的抗肿瘤药作用机制研究;基于人肿瘤组织样本原代细胞的抗肿瘤药物体外药效评价;以及基于人源化免疫系统重构的小鼠模型的抗肿瘤药物药效评价。其中,基于人肿瘤组织样本PDX模型的抗肿瘤药物或药物组合的体内药效评价和基于人肿瘤组织样本的抗肿瘤药作用机制研究应用较为多见。

用于抗肿瘤药物卡努替布(Karonudib)体内疗效确证的PDX模型^[18]。2021年,Oksvold等将PDX模型应用于卡努替布的治疗难治性B细胞淋巴瘤—弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和防止其复发的非临床药效学评价中,建立PDX模型所用的肿瘤细胞来自接受过自体干细胞移植后复发的患者,实验动物选用NSG小鼠,iv 2×10⁶个细胞进行造模,实验结果显示,第18周时卡努替布治疗组脾脏和骨髓中未出现肿瘤细胞浸润,复发后的肿瘤细胞同样对卡努替布敏感。因此可初步判断,卡努替布在PDX模型上的非临床药效学评价结果较为理想。

验证 BCL-2 抑制剂和 Polo-like 激酶 4 (PLK4) 联合用药的药效学评价 PDX 模型, 即维奈克拉 (venetoclax) 和 CFI-400945 联合用药的体内疗效评价^[23], 该疗法主要用于治疗全基因组重复 (WGD) 的 B 淋巴细胞瘤, 如 DLBCL。其中, 维奈克拉于 2024 年被 FDA 批准进行 I 期临床试验, 用于治疗复发/难治性急性髓细胞白血病和骨髓增生异常综合征极高危患者^[24]。据报道, 在 CFI-400945 的非临床试验中构建了 TMD8 细胞的皮下异种移植模型、以及来源于原发性移植患者衍生生发中心 B 细胞-弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (GCB-DLBCL) 的 PDX 模型 2 种体内模型, 其中 GCB-DLBCL 的 PDX 模型建立方法为 6 周龄的雌性 NCG 小鼠皮下注射 1×10^7 个与基质胶混合的细胞, 该 PDX 模型被证明保留了原发肿瘤的复杂特征, 如 MYC 基因的基因组扩增、TP53 的错义突变、RB1 基因的剪接突变等基因水平的突变。

PDX 模型被用于评价 YAP-TEAD 抑制剂 verteporfin (VP) 在胶质母细胞瘤 (GBM) 原位模型中的抗侵袭功效^[25]。建立原位 PDX 模型时, 将患者衍生的 G-16302 (2×10^5) 和 G-13063 (5×10^5) 细胞立体注射到 2 个月大细胞免疫缺陷但保留小胶质细胞活性的雄性和雌性小鼠的纹状体中 (前囟右外侧 2 mm, 深 3 mm)。该实验结果显示了 VP 在脑中的蓄积, 以及 VP 的 Hippo 靶点抑制作用, 结果还表明, VP 可有效抑制 GBM 增殖, 降低浸润性肿瘤负担, 且无全身毒性。

PDX 模型还被用于寻找研究口服抗肿瘤药物 依鲁替尼 (ibrutinib) 克服耐药性的药物治疗方法^[26]。研究者建立了弥漫大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤等多种 PDX 模型, 建立 PDX 模型时, 先将患者肿瘤细胞移植到人类胎骨碎片中, 再植入人源化 NSG 小鼠体内。肿瘤细胞植入小鼠体内后会转移到小鼠外周血中, 可通过测定小鼠血清中人 β 2-微球蛋白的水平来监测肿瘤的吞噬和转移, 以确定 PDX 模型是否传代成功。

目前, 国内外已经逐步利用 PDX 模型进行临床前药效学评价, 如第 2 代 PARP 抑制剂 AZD5305 使用了小鼠 BRCAm 异种移植模型和 PDX 模型来评价其药效^[27]。建立模型时, 将 HBCx-7 和 HBCx-9 的肿瘤组织植入雌性无胸腺 Nude-Foxn1nu 小鼠皮下。肿瘤生长到 $0.1 \sim 0.3 \text{ cm}^3$ 时即可应用于药效学研究; 生长到 $0.5 \sim 0.6 \text{ cm}^3$ 时可应用于药动学或药效动力学研究。临床前实验结果表明, AZD5305 可在体内

模型中显示持续的抗肿瘤活性。上海嘉葆药银医药科技有限公司自主研发的 JDB383 也使用了 PDX 模型进行研发验证^[8]。JDB383 是经首创人源化 PDX 模型验证的小分子 CSF-1R 拮抗剂, 临床前 PDX 模型实验结果显示其药效显著。NMPA 已于 2022 年批准 JDB383 进行 I 期临床试验, CDE 临床默示许可分别为 CXHL2200193 和 CXHL2200194。达托帕单抗德鲁西坦 (Dato-Dxd) 作为肺癌领域取得 III 期临床效果的 TROP2 定向药物-抗体共轭物 (ADC), Okajima 等^[28]在其临床前评价中使用了小鼠 PDX 模型。在此实验中, 来源于非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的细胞被移植到雌性 Hsd: Athymic Nude-Foxn1nu 小鼠皮下, 研究结果显示, Dato-Dxd 对 TROP2 高度表达的肿瘤, 以 NSCLC 为例, 有显著抑瘤作用。Schott 等^[29]在细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 Dinaciclib 的临床前评价中建立了小鼠骨肉瘤 PDX 模型, 利用全基因组测序和 RNA 测序对匹配的患者样本、PDX 模型和 PDX 衍生细胞系进行了全面评估, 并利用这一模型评价 Dinaciclib 的临床前药效, 结果显示, PDX 模型和 PDX 衍生细胞系在很大程度上保持了患者的表达谱, 并且 Dinaciclib 可有效移植骨肉瘤转移。

2.2 PDX 在个性化治疗中的应用

PDX 模型造模用的肿瘤组织或细胞直接来源于患者, 保留了肿瘤的原发性特征, 因此可直观反映肿瘤异质性^[11, 16]。欧洲 MAP-PYCATS 等机构均建立了不同肿瘤的 PDX 库, 以收集不同患者的肿瘤样本, 保留每位患者肿瘤的临床特征, 实现对每位患者的精准医疗。

PCNSL 是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的罕见类型, 发病部位只局限于中枢神经系统, 与全身性淋巴瘤相比研究较少, 缺乏立体定向活组织切片的可用材料。Pouzoulet 等^[14]建立了 PCNSL 的 PDX 模型平台, 以开发和鉴定患者来源的 PCNSL-PDOX 模型, 并用于模拟不同患者对创新药物的反应。经检测, 所建成的模型均保持了原发肿瘤的分子特征。然而, 经过多次传代培养后, 肿瘤细胞会因适应小鼠体内微环境而发生变异。这一问题可通过储存早期样本来解决。目前 DLBCL 的模型库中已有 4 个模型被成功建成。

在针对复发和难治性肿瘤的精准医疗试验中, 欧洲 MAP-PYCATS 建立了儿科患者的复发性儿童癌症 PDX 生物库。这一 PDX 库中共收集了 131 个

PDX模型,其中包括76个肉瘤模型、25个其他实体瘤模型、12个中枢神经系统肿瘤、15个急性白血病模型和3个淋巴瘤模型,PDX模型建成率为43%。RNA测序、全外显子组测序等结果显示,PDX模型充分保留了原发肿瘤的形态类型、人类白细胞抗原特征、特定代谢通路特征等肿瘤原发性特征^[30]。

2.3 其他应用

PDX模型建立后,肿瘤细胞在动物体内产生的归巢效应可反映肿瘤在体内的具体分布。将急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的B-ALL细胞iv入NSG小鼠体内建立PDX模型,以此模型可看出B-ALL细胞在小鼠体内的分布。由于临床常规取样的血液中B-ALL细胞分布较少,取样结果不能准确反映B-ALL细胞在患者体内的含量。因而上述B-ALL PDX模型的结果可作为优化临床检测取样方法的依据^[7]。PDX模型可应用于分析肿瘤在体内转移的机制。PDX模型可保留原发肿瘤的所有突变,同时可显示与转移瘤相同的突变富集模式,因而通过分析比较原发肿瘤、转移瘤和异种移植瘤的突变频率和结构变异模式,可确定继发性肿瘤的来源^[31]。

3 PDX模型的优势及不足

PDX模型能充分预测肿瘤在体内发生发展情况、精确反映药物对肿瘤的治疗作用、皮下异位移植成瘤时使得肿瘤触诊更为方便,也容易测量肿瘤的体积。与传统体外培养的细胞系模型(如NCI-60细胞系)相比,PDX模型更加复杂,同时可以更精确地反映肿瘤细胞的组织学特征及基因表达特征^[32]。体内环境可为PDX模型提供肿瘤体内生长的微环境,保留肿瘤组织中不同亚群细胞的高度异质性,因此PDX模型在连续传代中的基因表达相对更稳定^[33-34];肿瘤细胞系异种移植模型(CDX)所用的肿瘤细胞经体外培养后组织学特征和遗传学特征可能发生改变,且无法还原肿瘤细胞微环境的异质性^[35]。综合多种因素考虑,PDX模型是最能够还原肿瘤在患者体内的发生发展情况、肿瘤细胞微环境和药物作用的临床前肿瘤模型。

然而,用于PDX建模的免疫缺陷小鼠体内可能含有自发性肿瘤,因而易与PDX模型所形成的肿瘤混淆,因此PDX建模后需要仔细筛选所有肿瘤样本,并且反复验证模型有效性^[36]。PDX模型还存在传代培养耗时长、筛选通量低^[33]、植入率受小鼠品系和肿瘤活性影响等问题。除此之外,由于免疫缺陷小鼠缺少健全的免疫系统,因而无法预测药物对

免疫系统产生的影响,如免疫系统对常规化疗反应的效果^[8]。

4 结语与展望

新药研发需要耗费大量的时间和人力、物力,还需要大量的资金投入,研发难度高。抗肿瘤新药经常存在临床前效应较好,而进入临床试验阶段却缺乏良好疗效的情况。使用不够可靠的临床前评价模型或体系得到的结果会与实际临床试验结果出现较大偏差,从而使这些投入付诸东流。因此,能充分还原临床患者肿瘤生长情况、肿瘤微环境等重要特征的临床前模型亟待开发。PDX模型即为1种可充分满足上述需求的临床前体内模型,具有可充分保留肿瘤异质性、充分模拟肿瘤在患者体内的生长情况、易于监测肿瘤发展、异位移植的建模方法相对经济简便等多种优势。虽然PDX模型还存在需要改进的地方,如存在传代培养过程中肿瘤细胞特征会发生变化、不易建立早期肿瘤模型,筛选通量低等问题,然而目前PDX存在的问题与其优势相比影响较小,相信可以在实际应用中逐渐克服这些局限。从指导原则变化来看,FDA、NMPA等多国药品监督管理机构均要求或建议在抗肿瘤药物药效学评价中使用多种PDX模型或其他人源异种移植模型,拓宽了PDX模型的应用前景。综合看来,PDX模型是一种临床应用导向建立、能够充分还原人类临床肿瘤特征、且具有临床应用价值的模型^[37]。PDX模型存在诸多优势,在将来的抗肿瘤药物研发过程中一定会发挥重要的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Invrea F, Rovito R, Torchiaro E, et al. Patient-derived xenografts (PDXs) as model systems for human cancer [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 63: 151-156.
- [2] 卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药学,药理学,毒理学)[S]. 1993. Bureau of Pharmaceutical Affairs, Ministry of Health. *Compendium of Guidelines for Preclinical Studies of New Drugs (Chemical Drugs) (Pharmacology, Pharmacology, Toxicology)* [S]. 1993.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则[S]. 2006. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. *Technical guidelines for non-clinical studies of cytotoxic antitumor drugs* [S]. 2006.
- [4] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. S9:

- Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals [S]. 2009
- [5] 闫莉萍, 王海学, 王庆利. 抗肿瘤药物非临床药效学研究的一般考虑 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 147-148, 160.
Yan L P, Wang H X, Wang Q L. General consideration for the nonclinical pharmacodynamic studies of anticancer pharmaceuticals [J]. Chin J N Drugs, 2014, 23(2): 147-148, 160.
- [6] de Vries G, Rosas-Plaza X, Meersma G J, et al. Establishment and characterisation of testicular cancer patient-derived xenograft models for preclinical evaluation of novel therapeutic strategies [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18938.
- [7] Jacobs S, Ausema A, Zwart E, et al. Quantitative distribution of patient-derived leukemia clones in murine xenografts revealed by cellular barcodes [J]. Leukemia, 2020, 34(6): 1669-1674.
- [8] 刘张驰, 王娟, 陈旭. 人源肿瘤异种移植小鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(3): 374-381.
Liu Z C, Wang J, Chen X. Establishment and application of human tumor xenograft models in cancer research [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2023, 31(3): 374-381.
- [9] Gill R P K, Gantchev J, Martínez Villarreal A, et al. Understanding cell lines, patient-derived xenograft and genetically engineered mouse models used to study cutaneous T-cell lymphoma [J]. Cells, 2022, 11(4): 593.
- [10] 刘乾. 肝癌人源异种移植模型的优化及评价 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
Liu Q. Optimization and evaluation of human xenotransplantation model for hepatocellular carcinoma [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2022.
- [11] 张华青. 血液肿瘤PDX模型的构建及应用进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(22): 3883-3887.
Zhang H Q. Progress in construction and application of PDX model in hematological tumor [J]. Chongqing Med, 2019, 48(22): 3883-3887.
- [12] 金娇悦, 张繁荣, 黄旻然, 等. PDX模型在肿瘤研究中的应用现状与展望 [J]. 现代实用医学, 2019, 31(9): 1278-1280.
Jin J Y, Zhang F R, Huang M R, et al. Current status and perspectives of PDX modelling in oncology research [J]. Mod Pract Med, 2019, 31(9): 1278-1280.
- [13] 闫克敏, 孙佳, 王娇娇, 等. PDX模型在恶性肿瘤中应用的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(9): 1629-1634.
Yan K M, Sun J, Wang J J, et al. Research progress of PDX model in application of malignant tumors [J]. J Mod Oncol, 2019, 27(9): 1629-1634.
- [14] Frédéric Pouzoulet, Alentorn A, Royer-Perron L. Primary CNS lymphoma patient-derived orthotopic xenograft model capture the biological and molecular characteristics of the disease [J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, doi: 10.1016/j.bcmd.2018.11.005.
- [15] Chapuy B, Cheng H W, Watahiki A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma patient-derived xenograft models capture the molecular and biological heterogeneity of the disease [J]. Blood, 2016, 127(18): 2203-2213.
- [16] Noble J N, Mishra A. Development and significance of mouse models in lymphoma research [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(2): 119-126.
- [17] Babst N, Isbell L K, Rommel F. CXCR4, CXCR5 and CD44 may be involved in homing of homing mouse model for primary vitreoretinal lymphoma [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11757): 1-15.
- [18] Oksvold M P, Berglund U W, Gad H, et al. Karonudib has potent anti-tumor effects in preclinical models of B-cell lymphoma [J]. Sci Rep, 2021, 11: 6317.
- [19] 上海交通大学医学院附属新华医院. 一种人源外周T细胞淋巴瘤的PDX模型细胞和应用: 中国, CN202110124790.4 [P]. 2021-09-21.
Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. A PDX model cell and application for human-derived peripheral T-cell lymphoma: China, CN202110124790.4 [P]. 2021-09-21.
- [20] Kalavska K, Kucerova L, Schmidtova S, et al. Lymphoma transformation of tumor infiltrating lymphocytes observed in testicular patient-derived xenograft models [J]. Oncol Rep, 2018, 40(6): 3593-3602.
- [21] Shi J H, Li Y Y, Jia R B, et al. The fidelity of cancer cells in PDX models: Characteristics, mechanism and clinical significance [J]. Int J Cancer, 2020, 146(8): 2078-2088.
- [22] Cacciapuoti M T, Cappelli L V, Fiore D, et al. *In vivo* and *ex vivo* patient-derived tumor xenograft models of lymphoma for drug discovery [J]. Curr Protoc, 2021, 1(4): e96.
- [23] Portelinha A, da Silva Ferreira M, Erazo T, et al. Synthetic lethality of drug-induced polyploidy and BCL-2 inhibition in lymphoma [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1522.
- [24] Murphy T, Mason J M, Leber B, et al. Preclinical characterization and clinical trial of CFI-400945, a polo-like kinase 4 inhibitor, in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic neoplasms [J]. Leukemia, 2024, 38(3): 502-512.
- [25] Barrette A M, Ronk H, Joshi T, et al. Anti-invasive efficacy and survival benefit of the YAP-TEAD inhibitor verteporfin in preclinical glioblastoma models [J]. Neuro Oncol, 2022, 24(5): 694-707.

- [26] Zhang L, Nomie K, Zhang H, et al. B-cell lymphoma patient-derived xenograft models enable drug discovery and are a platform for personalized therapy [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4212-4223.
- [27] Illuzzi G, Staniszewska A D, Gill S J, et al. Preclinical characterization of AZD5305, A next-generation, highly selective PARP1 inhibitor and trapper [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(21): 4724-4736.
- [28] Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells [J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(12): 2329-2340.
- [29] Schott C R, Koehne A L, Sayles L C, et al. Osteosarcoma PDX-derived cell line models for preclinical drug evaluation demonstrate metastasis inhibition by dinaciclib through a genome-targeted approach [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(4): 849-864.
- [30] Marques Da Costa M E, Zaidi S, Scoazec J Y, et al. A biobank of pediatric patient-derived-xenograft models in cancer precision medicine trial MAPPYACTS for relapsed and refractory tumors [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 949.
- [31] Ding L, Ellis M J, Li S Q, et al. Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft [J]. Nature, 2010, 464(7291): 999-1005.
- [32] Stribbling S M, Ryan A J. The cell-line-derived subcutaneous tumor model in preclinical cancer research [J]. Nat Protoc, 2022, 17(9): 2108-2128.
- [33] Hou X Y, Du C, Lu L G, et al. Opportunities and challenges of patient-derived models in cancer research: Patient-derived xenografts, patient-derived organoid and patient-derived cells [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 37.
- [34] 古钊林, 石文贵, 焦作义. PDX模型在肿瘤研究中的应用 [J]. 生物医学转化, 2020, 1(1): 50-55.
Gu Q L, Shi W G, Jiao Z Y. The applications of patient-derived tumor xenograft model in cancer research [J]. Biomed Transform, 2020, 1(1): 50-55.
- [35] 许瀚林, 陈建军, 赵飞, 等. 临床前肿瘤模型的建立和应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(10): 1021-1027.
Xu H L, Chen J J, Zhao F, et al. Advances in the establishment and application of preclinical tumor models [J]. Chin J N Drugs, 2023, 32(10): 1021-1027.
- [36] Chateau-Joubert S, Hopfe M, Richon S, et al. Spontaneous mouse lymphoma in patient-derived tumor xenografts: The importance of systematic analysis of xenografted human tumor tissues in preclinical efficacy trials [J]. Transl Oncol, 2021, 14(8): 101133.
- [37] 陈诚, 曹保红. 人源肿瘤异种移植模型在罕见癌症中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(5): 1160-1168.
Chen C, Cao B H. Application of patient-derived xenografts model in rare cancers [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(5): 1160-1168.

[责任编辑 刘东博]