

## 血液肿瘤异种移植模型构建的现状及应用进展

叶润泽<sup>1,2</sup>, 杨艳伟<sup>1#</sup>, 林志<sup>1</sup>, 屈哲<sup>1</sup>, 李双星<sup>1</sup>, 张颀<sup>1</sup>, 王三龙<sup>1\*</sup>, 霍桂桃<sup>1\*</sup>

1. 中国食品药品检定研究院安全评价研究所, 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院, 江苏 南京 211198

**摘要:** 近年来全球血液肿瘤的发生率呈现不断上升趋势, 2022 年全球非霍奇金淋巴瘤和白血病的发病及死亡顺位均为第 10 位, 全球的癌症负担也进一步加重。虽然近年来全球监管部门批准的抗癌新药数量呈逐年上升趋势, 但实际上只有极少数通过监管部门审批, 根本原因是绝大多数在临床前具有良好药效的抗癌新药在临床治疗中未能表现出良好的治疗作用, 并且缺乏临床前抗肿瘤药物药效学评价的可靠模型。人源肿瘤异种移植 (PDX) 模型是将患者的肿瘤组织、原代肿瘤细胞经原位或异位植入到免疫缺陷鼠体内所形成的移植瘤模型。与传统的细胞检测及同系肿瘤小鼠模型相比, 血液肿瘤小鼠 PDX 模型具有可保持患者肿瘤的异质性和遗传多样性, 准确反映疾病进展和药物的疗效等优势。目前已经建成多种血液肿瘤小鼠 PDX 模型, 如 T 细胞或 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL)、髓系白血病 (ML)、外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 等。上述血液肿瘤 PDX 模型的建立为血液肿瘤发生机制研究、抗癌新药的筛选及药效学评价、个体化精准医疗等提供了可靠的试验数据。从血液肿瘤 PDX 模型构建的考虑因素、模型构建成功的条件及验证方法, 应用现状, 以及所面临的挑战和未来发展前景方面进行综述, 以期为我国相关抗肿瘤药物的药效评价模型的构建及应用提供借鉴。

**关键词:** 血液肿瘤; 人源肿瘤异种移植; 构建; 免疫缺陷小鼠; 淋巴瘤; 白血病

**中图分类号:** R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0780-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.024

## States and application progress in construction of hematological tumors xenograft model

YE Runze<sup>1,2</sup>, YANG Yanwei<sup>1</sup>, LIN Zhi<sup>1</sup>, QU Zhe<sup>1</sup>, LI Shuangxing<sup>1</sup>, ZHANG Di<sup>1</sup>, WANG Sanlong<sup>1</sup>, HUO Guitao<sup>1</sup>

1. Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, Institute for Safety Evaluation, 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:** In recent years, the global incidence of hematological tumors has been showing a rising tendency, and in 2022, the global incidence and mortality of the non-Hodgkin lymphoma (NHL) and leukemia were ranked 10th, further increasing the global burden of cancer treatment. Although the number of anti-cancer new drugs approved by the regulatory authorities in the worldwide has been increasing in recent years, only very few of them have passed the regulatory approval. One of the important reasons was that the vast majority of new anti-cancer drugs with good preclinical efficacy have failed to show good therapeutic effects in clinical treatment, and there was a lack of reliable models for the efficacy of anti-cancer drugs in preclinical assessment. The patient-derived tumor xenograft (PDX) model is a transplant tumor model formed by implanting tumor tissue and primary tumor cells from patients orthodoxy or ectopically into immunodeficient animal. the immunodeficient mouse PDX model of the hematological tumors provides several key advantages over traditional cellular assays and syngeneic mouse blood tumor models, including preservation of a patient's tumor heterogeneity and genetic diversity and a more accurate representation of disease progression and response to therapy. At present,

收稿日期: 2024-09-19

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

作者简介: 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

#共同第一作者: 杨艳伟, 男, 硕士, 副主任技师, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: yangyanwei@nifdc.org.cn

\*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

various hematological tumor PDX models have been established, such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), anaplastic large cell lymphoma (ALCL), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), myeloid leukemia (ML), peripheral T-cell lymphoma (PTCL), etc. The establishment of the above-mentioned tumor PDX model provides reliable experimental data for the study on the mechanism of the hematological tumors, screening and efficacy evaluation of anti-tumor drugs, and personalized precision medicine, etc. In this paper, the considerations for the construction of the hematological tumor PDX model, the successful conditions and verification methods of the model construction, the application status, and the challenges faced and the future development prospects were reviewed, in order to provide references for the construction and application of the efficacy assessment model of related anti-tumor drugs in China.

**Key words:** hematological tumors; xenograft model; construction; immunodeficient mice; lymphoma; leukemia

随着人口老龄化进程的推进,以及医学诊疗手段的不断革新,血液肿瘤(淋巴瘤及白血病)的发病率也呈现不断上升的趋势。2024 年 4 月,国际癌症研究机构(IARC)发表的《2022 年全球恶性肿瘤统计报告》显示,全球非霍奇金淋巴瘤和白血病的发病及死亡顺位均为第 10 位<sup>[1]</sup>。我国国家癌症中心发布的《2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析》数据显示,2022 年我国血液肿瘤新发病例约为 16.71 万<sup>[2-3]</sup>。尽管近年来全球监管部门批准的抗肿瘤新药的数量呈逐年上升趋势,但每年却只有极少数通过监管部门审批,究其主要原因是绝大多数在临床前具有良好药效的抗癌新药在临床治疗中未能体现较好的治疗效果,以及缺乏临床前抗肿瘤药物药效学评价的可靠模型。

人源肿瘤异种移植(PDX)模型是将患者的肿瘤组织、原代肿瘤细胞经原位或异位植入到免疫缺陷鼠体内所形成的移植瘤模型<sup>[4]</sup>。由于 PDX 模型在形态学、分子生物学和基因水平上能保留大部分患者肿瘤的特点,并且具有良好的临床疗效预测性,因而 PDX 模型在抗癌新药研发过程的诸多关键环节,如早期药物筛选、药效学验证、指导临床患者用药及精准医疗等方面得到了广泛应用<sup>[5-6]</sup>,并且 PDX 模型是临床前最能精准反映抗肿瘤药物临床疗效的体内模型<sup>[7]</sup>。PDX 模型已成为研究血液肿瘤发生机制和进行抗肿瘤药物药效评价的潜在工具<sup>[8]</sup>。

血液肿瘤不同于其他类型的肿瘤,其 PDX 模型构建难度相对较大,目前已经建成多种 PDX 模型,如 T 细胞或 B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)、髓系白血病(ML)、外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)等<sup>[9-14]</sup>。上述肿瘤 PDX 模型的建立为血液肿瘤发生机制研究、抗肿瘤新药的筛选及药效学评价、临床用药方案制定等提供了可靠的试验数据。本文将从血液肿

瘤 PDX 模型构建的要素、影响因素、模型构建成功的条件及验证方法、应用现状,以及所面临的挑战和未来发展前景方面进行综述,以期为我国研究相关抗肿瘤药物的药效评价模型的构建及应用提供借鉴。

## 1 血液肿瘤 PDX 模型构建要素

### 1.1 免疫缺陷小鼠

小鼠免疫功能缺陷程度越高,所植入的人源肿瘤组织或细胞越不容易产生免疫反应,因而构建 PDX 模型的成功率与所选用小鼠的免疫缺陷程度直接相关<sup>[15]</sup>。一般血液肿瘤 PDX 模型对受体小鼠的免疫缺陷程度要求较高,常用的小鼠有非肥胖糖尿病/重度联合免疫缺陷(NOD/SCID)、NSG(全称 NOD.Cg-Prkdcscid IL2rgtm1Wjl/SzJ,遗传背景为 NOD/ShiLtJ 小鼠,同时具有 SCID 小鼠和 IL2rgnull 基因缺陷小鼠的免疫缺陷特征)、NOG(全称为 NOD.Cg-PrkdcscidIL2rgtm1Sug/JicCr1,通过将白细胞介素 2 受体  $\gamma$  链的靶向突变引入到 NOD/SCID 小鼠中获得),以及 NCG(全称为 NOD/ShiLtJGpt-Prkdcem26Cd52Il2rgem26Cd22/Gpt,为 NOD 小鼠敲除 Prkdc 及 Il2rg 基因获得)小鼠。根据相关文献报道,血液肿瘤 PDX 模型的构建多采用 NSG 和 NOD/SCID 小鼠,也有采用 NOG 小鼠、NRG 和 NCG 小鼠进行 PDX 模型构建的报道<sup>[4,13,16-17]</sup>。虽然裸鼠也可以作为 PDX 模型构建的候选动物,但由于其体内巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK)功能正常,因而不推荐使用。另外,一般选择雄性小鼠进行造模,原因是雌性动物体内的雌激素具有一定的免疫保护作用,不利于模型建立。常用免疫缺陷小鼠品系及具体应用领域汇总见表 1。

### 1.2 肿瘤组织的移植部位

肿瘤组织或细胞可以通过异位或原位移植的方法植入到免疫缺陷小鼠体内。与原位移植相比,异位移植具有方法简单、肿瘤大小测量准确等优

表 1 构建淋巴造血系统肿瘤 PDX 模型常用免疫缺陷小鼠品系及应用领域

| Table 1 Strains and application fields of immunodeficient mice were commonly used to construct PDX models of hematological tumors |                                                               |                                                                                              |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 小鼠品系                                                                                                                              | 免疫缺陷                                                          | 特点                                                                                           | 应用领域                                                                       |
| SCID 小鼠                                                                                                                           | Prkdc 基因隐性突变                                                  | 胸腺、脾脏、淋巴结等组织器官中无功能性 T 细胞及 B 细胞, B 和 T 细胞渗漏会引起细胞免疫;通常将其他突变与 SCID 突变结合使用                       | 生理学、肿瘤学、免疫学、病毒学等方面                                                         |
| NOD/SCID 小鼠                                                                                                                       | 通过杂交 NOD 和 SCID 小鼠建立,同时具有 NOD 及 SCID 小鼠的突变                    | 缺乏 T 细胞和 B 细胞,细胞免疫、NK、抗原呈递细胞 (APC) 和巨噬细胞功能受影响,骨髓功能不正常,无补体 C5,缺乏补体系统的溶血活性                     | 同种和异种移植、肿瘤免疫学、炎症、糖尿病及肥胖、血液学、人类生理学、病理学和免疫学等方面,以及人体免疫功能重建和肿瘤学、HIV-1 研究等方面    |
| NOG 及 NSG 小鼠                                                                                                                      | 是 IL-2 受体的 $\gamma$ 链截短或破坏性突变的 NOD/SCID 小鼠                    | NSG 小鼠的淋巴瘤发生率低于 NOD/SCID 小鼠,且寿命更长                                                            | 人源化小鼠异种移植、免疫重建、人类造血干细胞、肿瘤发生与治疗、免疫缺陷疾病与体内免疫机制研究,适用于 PDX 模型构建,以及分析人类癌症干细胞及转移 |
| NCG 小鼠                                                                                                                            | 使用基因编辑技术敲除 NOD 小鼠 Prkdc 及 Il2rg 基因                            | 补体系统及巨噬细胞缺陷、T 细胞、B 细胞及 NK 细胞缺陷                                                               | 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 产品、小分子及抗体类药物的评价、移植宿主病 (GVHD) 评价体系                      |
| NYG 小鼠                                                                                                                            | NOD 小鼠同时敲除 PKRDC 和 IL2RG                                      | 缺乏成熟的 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞                                                                       | 人源肿瘤异种移植模型、干细胞生物学研究、感染免疫学研究、人源化小鼠模型研究                                      |
| NRG 小鼠                                                                                                                            | NOD 小鼠 Rag2 及 Il2rg 双敲除                                       | T、B、NK 和巨噬细胞缺陷,无 scid 基因突变,更耐辐照和更能耐受放疗药物                                                     | 异种肿瘤移植模型 GvHD 体内机制研究, GvHD 模型,肿瘤放疗试验研究,人源化动物模型研发                           |
| NPI 小鼠                                                                                                                            | NOD/SCID 小鼠敲除 MHC I 分子 $\beta$ 2M 基因和 MHC II 分子 IA $\beta$ 基因 | 缺乏成熟的 T、B 和 NK 细胞,且不生成免疫球蛋白;同时树突状细胞功能异常;移植人外周血单个核细胞 (PBMC) 时只会产生轻微的 GvHD 反应,不会因 GvHD 而影响小鼠寿命 | PBMC 人源化小鼠模型构建,移植模型,免疫学研究                                                  |

点。淋巴瘤通常采用异位移植的方法构建 PDX 模型,而白血病 PDX 模型则采用静脉输入白血病细胞方法构建。原位移植方法在技术上更具挑战性,并且耗时较长,而且通常需要超声检查,或剖腹探查,或利用流式细胞仪来确认机体是否形成移植瘤<sup>[18-19]</sup>。原位植入可增加肿瘤转移的几率,因此有关肿瘤转移的研究应考虑采用原位移植的方法构建 PDX 模型<sup>[20-22]</sup>。原位移植一般首选尾 iv,将患者的肿瘤细胞、骨髓或外周血分离的单个细胞经

尾 iv 至小鼠体内,通过小鼠自身的血液循环将肿瘤细胞扩散至全身,并在靶器官局部浸润,此法可以准确地模拟临床患者体内肿瘤的生长特点<sup>[17,23-24]</sup>。

**1.3 肿瘤组织的预处理**

为提高人源肿瘤数量不足时的移植效率,一般采用皮下移植方法将人源肿瘤组织植入到小鼠体内,形成 P0 代移植瘤后进行消化处理,制备移植瘤细胞或肿瘤块继续传代。异位移植方法操作简单,局部成瘤较快,并且成瘤率也较高,可以直观地观

察和测量移植瘤的大小<sup>[18,25]</sup>。一般接收到新鲜肿瘤组织(如淋巴结的肿块、穿刺样本)后,放入专用的肿瘤组织保存液,并在 4℃ 保存运输,尽量在 2 h 内开展移植。移植时,先清理掉肿瘤组织的坏死部分,将肿瘤切成 1~3 mm<sup>3</sup> 的小块并混合 Matrigel 基质凝胶以促进肿瘤生长及提高移植率<sup>[26]</sup>。

#### 1.4 免疫缺陷小鼠移植前的预处理

一般在血液肿瘤异种移植前 24 h 对免疫缺陷小鼠进行全身辐照或细胞毒类药物(如环磷酰胺或百消安)进行处理,目的是进一步抑制小鼠的免疫系统,从而提高模型的成功率<sup>[17,27]</sup>。一般构建人源肿瘤 PDX 模型所使用的免疫缺陷小鼠,如 NSG、NOD/SCID 小鼠等,即使未进行辐照或给予细胞毒类药物处理,其肿瘤的移植成功率也比较高<sup>[23]</sup>。但构建白血病 PDX 模型则需要对动物进行一定强度的辐照,一般采用亚致死辐照强度进行照射,且拟植入肿瘤组织或细胞的小鼠只接受 1 次辐照,并根据动物品系选择辐照强度。NSG 和 NOD/SCID 小鼠等含有 SCID 突变,因而其对辐照相对敏感,只能耐受低剂量的辐照。相比之下,其他较为强健的小鼠,如 NRG 小鼠(不含 SCID 突变),对辐照的耐受性较高,可达到 650 cGy<sup>[17]</sup>。有研究认为采用亚致死辐照剂量(100 cGy)辐照 NSG 和 NRG 小鼠,可以提高急性髓系白血病(AML)PDX 模型的成功率。也有报道表明,成年小鼠(6~8 周龄)在植入白血病细胞前 24 h 可通过给予 250 cGy 全身照射或 ip 20 mg·kg<sup>-1</sup> 丁硫丹提高成瘤率<sup>[28-29]</sup>。

#### 1.5 PDX 肿瘤的传代方法

对于白血病,通常将 PDX 模型动物安乐死后取外周血进行处理,或收集脾脏和骨髓(股骨及胫骨),制备成细胞悬液,过滤去除细胞碎片等成分后进行细胞计数,调整至合适的浓度后随即对受体动物实施尾 iv 或骨髓内注射等方式进行 PDX 肿瘤传代<sup>[17]</sup>。传代结束后,定期观察,可参考第 1 代白血病 PDX 模型的植入成功时间确定后续传代后肿瘤的探查时间,以确定传代是否成功。

对于淋巴瘤,通常将 PDX 小鼠(PDX 肿瘤生长至 800~1 000 mm<sup>3</sup> 传代)安乐死后,无菌条件下摘取肿瘤,冲洗后将肿瘤组织切成可进行移植操作的小块(3 mm×3 mm×3 mm),去除非肿瘤组织及肿瘤坏死部位,然后进行皮下植入(保持组织新鲜,尽快完成移植)。移植操作后每天观察动物移植部位成瘤情况,在移植瘤生长至 5 mm×5 mm 开始对

肿瘤进行测量并记录,对无可见成瘤动物观察 4~6 个月,还未见成瘤的,可视为不能成瘤<sup>[30-31]</sup>。重复上述操作,即可获得 Pn 代 PDX 肿瘤。

### 2 血液肿瘤 PDX 模型构建的影响因素

#### 2.1 肿瘤组织的特性

原发人源肿瘤的特点,如肿瘤的侵袭性、组织学类型、肿瘤细胞在组织中所占比例等均是影响 PDX 模型构建成功的主要因素,有些肿瘤需要特定环境<sup>[4,8,30-34]</sup>。拟进行 PDX 模型构建前,应对患者进行常规传染病检测,如甲肝、乙肝、艾滋病等,避免对模型构建造成影响。肿瘤对宿主环境的适应能力因人源肿瘤而异,能很好地适应环境而无免疫排斥反应的肿瘤组织的移植成功率更高。

#### 2.2 肿瘤组织的保存及运输

尽可能保持肿瘤组织或肿瘤细胞新鲜,即手术或穿刺获取的肿瘤组织立刻保存至肿瘤移植专用的新鲜、低温保存液中,并且从医院手术室到实验室运输所需的时间应尽可能短。

#### 2.3 移植部位的选择

将肿瘤组织植入到不同的部位,移植瘤的成功率也不同。虽然皮下移植是最常用且相对简单的移植方式,但皮下血液供应相对不够充分。由于肾被膜下血流较为丰富,因而该部位的成瘤率较高,适用于对营养要求苛刻的肿瘤<sup>[8,18-22]</sup>,但肾被膜移植方法对手术人员的手术操作要求较高。肌肉移植可为移植瘤提供充足的血液及适宜的生长环境,但肿瘤易发生转化<sup>[35-36]</sup>。原位移植的肿瘤组织/细胞的生长环境与原发肿瘤接近,能较好地反映人源肿瘤的生物特性,且原位移植的成功率也较高,发生转移的概率也更高<sup>[8,31,35-36]</sup>。另外,将剪碎的肿瘤小块进行研磨制成组织匀浆,而后加入等体积 Matrigel 基质凝胶注射至小鼠皮下也可以进行 PDX 模型构建<sup>[20,26]</sup>。在构建 PDX 模型过程中,肿瘤组织或细胞采用哪种植入方法,以及在何部位进行植入操作不能一概而论,须根据肿瘤的类型、生物学特性等具体情况而定。

### 3 血液肿瘤 PDX 模型构建成功的条件及验证方法

PDX 模型建模成功需满足以下条件:(1)移植瘤传代至第 2 代或第 3 代时能够稳定生长;(2)每一代移植瘤的生长曲线较好,且成瘤前的潜伏期相近;(3)除了第 1 代移植瘤,其他代次的移植瘤的成瘤时间不超过 12 周;(4)冻存的肿瘤组织在复苏及移植后能够稳定生长;(5)PDX 模型传代次数一

般不超过 10 代,以保证移植瘤与原发肿瘤的表型及生物学特点的一致性<sup>[13,37]</sup>。

血液肿瘤 PDX 模型建立成功需要进行验证。对于淋巴瘤 PDX 模型,常用显微镜观察肿瘤的苏木精-伊红(HE)染色切片,以确认肿瘤形态学特征并分析肿瘤类型,同时可采用免疫组织化学进行肿瘤生物标志物检测,进而比较 PDX 肿瘤与临床患者肿瘤的一致性。对于白血病,在动物解剖时取骨髓(胫骨和股骨混合)及脾脏,匀浆后制成单细胞悬液,并采用荧光激活细胞分选方法(FACS)进行检测及确定。除此之外,也可采用常规的聚合酶链式反应(PCR)、短串联重复序列分析(STR)、全外显子组测序法(WES)、外周血染色体核型分析等方法证明 PDX 肿瘤与人源肿瘤的一致性<sup>[13,23,38]</sup>。

#### 4 血液肿瘤 PDX 模型的应用现状

随着血液肿瘤 PDX 模型构建技术的发展及应用,一些实验室成功建立了儿童及青少年白血病 PDX 模型库,如针对复发性和难治性癌症的儿童患者,法国巴黎萨克雷大学研究团队承担了国际前瞻性精准医学临床试验 MAPPYACTS (NCT02613962)项目,通过异位或原位植入方法建立了 131 个 PDX 模型,其中包含 76 个肉瘤、25 个其他实体瘤、12 个中枢神经系统肿瘤、15 个急性白血病和 3 个淋巴瘤 PDX 模型,旨在绘制儿童和青少年患者复发/难治性恶性肿瘤的分子谱,以指导癌症在复发/难治情况下最适合的挽救性治疗方案。该团队构建的 PDX 模型的成功率达到 43%,而且组织学、WES 和 RNA 测序结果显示,上述 PDX 模型与原发患者的肿瘤特征、人类白细胞抗原特征和特定代谢途径特征高度一致<sup>[38]</sup>。截至 2023 年 3 月,贝勒医学院德克萨斯儿童医院的《儿童急性髓系白血病患者异种移植项目》已完成 26 个 PDX 模型的构建,并且允许与该医院以外的实验室共享研究成果,为治疗儿童 AML 新疗法的开发及检测做出贡献<sup>[39]</sup>。虽然目前所构建的血液肿瘤 PDX 模型的数量不如其他实体瘤的多,但已经在抗癌药物的药效学检测、指导肿瘤患者临床用药等方面展现出一定的优势。Jakša 等<sup>[40]</sup>对来自不同类型 NHL 患者的 15 个 PDX 模型进行了比较遗传学和组织病理学研究,这些淋巴瘤包括 DLBCL、伯基特氏淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和 PTCL。通过对 PDX 模型的 DNA 样本检测、WES 和免疫组化检测,证实上述淋巴瘤 PDX 模型的肿瘤与原发淋巴瘤保持相同的遗传谱,但也

存在遗传异质性。Zhang 等<sup>[41]</sup>建立了 DLBCL、MCL、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤(MZL)或 BL 的 PDX 模型。上述淋巴瘤 PDX 模型不仅保持了患者肿瘤的生物学、组织病理学及免疫表型特征,还保留了与患者肿瘤类似的基因突变。通过进一步的试验研究还发现,在获得性伊布替尼耐药的 PDX 模型中,PLC- $\gamma$ 2、p65 和 Src 的水平下调,PI3K 信号通路成员的水平上调,而抑制剂艾代拉利西布与伊布替尼联合可以失活 PI3K 通路并显著抑制伊布替尼耐药肿瘤的生长;该研究团队还利用使用伊鲁替尼后复发的临床患者肿瘤 PDX 模型来评估各种治疗方案,最终所选取的治疗方案完全消除了患者外周血中的肿瘤细胞。Prokoph 等<sup>[42]</sup>建立了致癌性间变性淋巴激酶(ALK)阳性的间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)PDX 模型,并且相关的试验研究表明,布加替尼对克里唑替尼耐药的 ALCL PDX 肿瘤有效,而且通过标准化疗方案治疗后的复发/难治性 ALCL PDX 模型的药效学实验证明,作为二线治疗方案的布佳替尼优于克里唑替尼。由此可见,血液肿瘤 PDX 模型显示出极大的优势,为临床患者的合理制定用药方案提供了精准的药效数据。

#### 5 面临的挑战及未来展望

在肿瘤学研究及癌症治疗不断进步的当下,癌症仍然是全世界范围内的一个重要的公共卫生问题,需要在基础研究和临床前领域继续深入研究。将患者肿瘤组织或细胞植入免疫缺陷小鼠体内模拟人体肿瘤生物学的方法已经在肿瘤发生机制、临床前抗癌药物的药效评价、精准医疗,以及由 PDX 模型衍生的类器官(PDXO)研究中得到广泛应用,极大地促进了抗癌新药的研发进程,并且提高肿瘤患者的治疗效果。对于淋巴瘤 PDX 模型,除了考虑选择合适的受体动物,还要关注由于异种移植而出现的 GvHD、病毒感染和继发性肿瘤<sup>[43]</sup>。对于白血病,如 ALL,还要考虑影响肿瘤细胞归巢的因素,如 SDF-1/CXCR4 轴,以及由于宿主与肿瘤之间相互影响而引起 PDX 肿瘤的“休眠表型”<sup>[28]</sup>。再比如 PTCL,由于其发生率及复杂的病理学表型,在临床的诊断及研究方面均具有较高的挑战性。由于目前所建立的 PTCL PDX 模型缺乏患者肿瘤所具有的微环境,可以考虑在植入肿瘤组织的同时共注射天然/工程辅助细胞(如基质细胞、内皮细胞等)、外源性人淋巴因子(IL-7、IL-15 等)<sup>[28,44]</sup>。血液肿瘤 PDX

模型的最终成功应用不仅需要完整的、不断更新的一致性临床/分子标志物, 还需要创建公开的、信息丰富的 PDX 模型数据库, 进而带动 PDX 模型的广泛使用, 改善患者的预后。未来, PDX 模型将在抗癌药物的临床前药效学评价、药物筛选、临床用药指导, 以及个体化精准医疗等方面大放异彩。结合 PDX 肿瘤来源的 PDXO 的发展, PDX 模型将成为研究人类肿瘤最有前景的体内模型。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Wang Y A, Yan Q J, Fan C M, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515-2526.
- [4] Okada S, Vaeteewoottacharn K, Kariya R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 889.
- [5] Pan B H, Wei X Y, Xu X. Patient-derived xenograft models in hepatopancreatobiliary cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 41.
- [6] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 206.
- [7] 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.
- [8] Cho S Y. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology [J]. *Lab Anim Res*, 2020, 36: 14.
- [9] Paolino J, Dimitrov B, Winger B A, et al. Integration of genomic sequencing drives therapeutic targeting of PDGFRA in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(22): 4613-4626.
- [10] Abate F, Todaro M, van der Krogt J A, et al. A novel patient-derived tumorgraft model with TRAF1-ALK anaplastic large-cell lymphoma translocation [J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1390-1401.
- [11] 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.
- [12] Li X Y, Wu J C, Liu P, et al. Inhibition of USP1 reverses the chemotherapy resistance through destabilization of MAX in the relapsed/refractory B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2023, 37(1): 164-177.
- [13] Li J, Chen H K, Zhao S Z, et al. Patient-derived intrafemoral orthotopic xenografts of peripheral blood or bone marrow from acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia patients: Clinical characterization, methodology, and validation [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(4): 1293-1306.
- [14] Christie A L, Ng S Y, Koch R, et al. T-cell lymphoma patient-derived xenografts and newly developed cell lines recapitulate aspects of disease biology and represent novel tools for preclinical drug development [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 3015.
- [15] Agliano A, Martin-Padura I, Mancuso P, et al. Human acute leukemia cells injected in NOD/LtSz-scid/IL-2Rgamma null mice generate a faster and more efficient disease compared to other NOD/scid-related strains [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(9): 2222-2227.
- [16] Shan W L, Ma X L. How to establish acute myeloid leukemia xenograft models using immunodeficient mice [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7057-7063.
- [17] Brown F C, Carmichael C L. Patient-derived xenograft models for leukemias [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2806: 31-40.
- [18] Lai Y X, Wei X R, Lin S H, et al. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 106.
- [19] Hassan N, Yang J, Wang J Y. An improved protocol for establishment of AML patient-derived xenograft models [J]. *STAR Protoc*, 2020, 1(3): 100156.
- [20] Liang F, Xu H Y, Cheng H W, et al. Patient-derived tumor models: A suitable tool for preclinical studies on esophageal cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(11): 1443-1455.
- [21] Marshall L J, Triunfol M, Seidle T. Patient-derived xenograft vs. organoids: A preliminary analysis of cancer research output, funding and human health impact in 2014-2019 [J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(10): 1923.
- [22] Aparicio S, Hidalgo M, Kung A L. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(5): 311-316.
- [23] 张华青, 何远桥, 李菲. 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, He Y Q, Li F. Progress in construction and application of PDX model in hematological tumor [J]. Chongqing Med, 2019, 48(22): 3883-3887.
- [24] Fu X, Guadagni F, Hoffman R M. A metastatic nude-mouse model of human pancreatic cancer constructed orthotopically with histologically intact patient specimens [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(12): 5645-5649.
- [25] 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.
- [26] Alkema N G, Tomar T, Duiker E W, et al. Biobanking of patient and patient-derived xenograft ovarian tumour tissue: Efficient preservation with low and high fetal calf serum based methods [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14495.
- [27] Gopalakrishnapillai A, Kolb E A, Dhanan P, et al. Generation of pediatric leukemia xenograft models in NSG-B2m mice: Comparison with NOD/SCID mice [J]. Front Oncol, 2016, 6: 162.
- [28] Pizzi M, Inghirami G. Patient-derived tumor xenografts of lymphoproliferative disorders: Are they surrogates for the human disease? [J]. Curr Opin Hematol, 2017, 24(4): 384-392.
- [29] Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor $\gamma$ chain(null) mice [J]. Blood, 2005, 106(5): 1565-1573.
- [30] Choi Y Y, Lee J E, Kim H, et al. Establishment and characterisation of patient-derived xenografts as preclinical models for gastric cancer [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22172.
- [31] Zeng M T, Ruan Z J, Tang J X, et al. Generation, evolution, interfering factors, applications, and challenges of patient-derived xenograft models in immunodeficient mice [J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 120.
- [32] Liu Y H, Wu W T, Cai C J, et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: Technologies and applications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 160.
- [33] Hernandez M C, Yang L, Leiting J L, et al. Successful secondary engraftment of pancreatic ductal adenocarcinoma and cholangiocarcinoma patient-derived xenografts after previous failed primary engraftment [J]. Transl Oncol, 2019, 12(1): 69-75.
- [34] Cheung P F Y, Yip C W, Ng L W C, et al. Comprehensive characterization of the patient-derived xenograft and the paralleled primary hepatocellular carcinoma cell line [J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 41.
- [35] 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.
- [36] Yin Z Y, Maswikiti E P, Liu Q, et al. Current research developments of patient-derived tumour xenograft models (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1206.
- [37] Saland E, Boutzen H, Castellano R, et al. A robust and rapid xenograft model to assess efficacy of chemotherapeutic agents for human acute myeloid leukemia [J]. Blood Cancer J, 2015, 5(3): e297.
- [38] Da Costa M E M, 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.
- [39] Stevens A M, Terrell M, Rashid R, et al. Addressing a pre-clinical pipeline gap: Development of the pediatric acute myeloid leukemia patient-derived xenograft program at Texas children's hospital at baylor college of medicine [J]. Biomedicines, 2024, 12(2): 394.
- [40] Jakša R, Karolová J, Svatoň M, et al. Complex genetic and histopathological study of 15 patient-derived xenografts of aggressive lymphomas [J]. Lab Invest, 2022, 102(9): 957-965.
- [41] Zhang L, Nomi 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.
- [42] Prokoph N, Matthews J D, Trigg R M, et al. Patient-derived xenograft models of ALK+ ALCL reveal preclinical promise for therapy with brigatinib [J]. Br J Haematol, 2023, 202(5): 985-994.
- [43] King M A, Covassin L, Brehm M A, et al. Human peripheral blood leucocyte non-obese diabetic-severe combined immunodeficiency interleukin-2 receptor gamma chain gene mouse model of xenogeneic graft-versus-host-like disease and the role of host major histocompatibility complex [J]. Clin Exp Immunol, 2009, 157(1): 104-118.
- [44] Shultz L D, Brehm M A, Victor Garcia-Martinez J, et al. Humanized mice for immune system investigation: Progress, promise and challenges [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(11): 786-798.