

• 专家述评 •

脑转移瘤动物模型的构建及应用研究进展

杨镇洲

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400072)



杨镇洲, 教授、主任医师, 博士研究生导师。

重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心主任, 重庆英才·创新领军人才, 重庆市肿瘤放射治疗学学术技术带头人, 中国抗癌协会放射防护专委会常务委员, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会委员, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会委员, 重庆市抗癌协会放射治疗专委会主任委员, 重庆市中西医结合分子靶向治疗专委会主任委员。

杨镇洲

治疗专委会主任委员。

[摘要] 脑转移瘤是恶性肿瘤晚期常见的并发症之一。研究其发生、发展及治疗机制对于提高患者生存率至关重要。动物模型的发展为深入探讨脑转移机制提供了重要工具, 并促进了新型治疗策略的开发与评估。该文综述了脑转移动物模型的建立与应用的最新研究进展, 涵盖了不同类型的模型, 包括同基因移植模型、异种移植模型及基因工程小鼠模型等。这些模型在模拟脑转移过程、解析脑转移调控机制及评价药物疗效方面发挥了重要作用。此外, 该文还讨论了现有模型的优、劣势, 并展望了未来脑转移动物模型在提升临床相关性和推动个体化治疗中的潜在应用前景。

[关键词] 脑转移; 动物模型; 模型构建; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.001

中图法分类号: R730.5

文章编号: 1009-5519(2024)20-3421-05

文献标识码: A

Research progress in the construction and application of animal models of brain metastases

YANG Zhenzhou

(Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400072, China)

[Abstract] Brain metastases are one of the common complications of advanced malignant tumors. The study of their occurrence, development and therapeutic mechanisms is essential to improve patient survival. The development of animal models provides an important tool for in-depth exploration of brain metastasis mechanisms and facilitates the development and evaluation of novel therapeutic strategies. This article reviews the latest research progress in the construction and application of animal models of brain metastasis, covering different types of models, including homozygous transplantation models, xenograft models, and genetically engineered mouse models. These models play an important role in simulating the process of brain metastasis, analyzing the regulatory mechanism of brain metastasis and evaluating the efficacy of drugs. In addition, the paper discusses the advantages and disadvantages of the existing models, and looks forward to the potential application of animal models of brain metastasis in the future to enhance clinical relevance and promote individualized treatment.

[Key words] Brain metastasis; Animal model; Model construction; Review

脑转移是癌症常见的并发症, 也是成年人中最常见的颅内恶性肿瘤类型之一。20%~40%的患者在

疾病进展过程中发生脑转移^[1]。成人脑转移瘤最常见的原发部位包括肺(20%~56%)、乳腺(5%~

20%)及皮肤(黑色素瘤,7%~16%)^[2]。随着原发性癌症治疗手段的不断进步,脑转移瘤已成为癌症患者死亡的主要原因之一。然而,其发生和调控机制尚不完全清楚,因此建立合适的动物模型对于研究脑转移发生机制、探索转移过程及验证新治疗方案具有重要意义。目前,脑转移的研究模型主要分为体外和体内模型。体外模型包括细胞培养和三维类器官,而体内模型则涵盖同基因、异种移植和基因工程小鼠模型(GEMM)等^[3]。每种模型各具优势和局限性,研究者需根据具体科学问题选择最合适的模型。鉴于体外模型在模拟脑转移级联过程中的局限性,本文将重点对现有的脑转移体内动物模型进行综述,探讨其构建方法、优势与不足,并介绍这些模型在不同研究领域中的应用及最新进展。

1 肿瘤脑转移概述

肿瘤细胞向颅内转移的主要途径是血行转移,特别是通过动脉系统。通过静脉或淋巴系统发生脑转移相对较为罕见。尽管血行转移是脑转移的主要途径之一,但其效率相对较低。大多脑转移瘤呈多发性,肿瘤细胞通过侵入毛细血管网,沿着颈动脉和椎动脉系统进入颅内,形成多个大小不一的转移灶。这些病灶常位于大脑中动脉的供血区域,主要集中在额叶和顶叶。脑转移的发展是一个复杂的多阶段过程,主要涉及以下关键的“转移级联”步骤:首先,原发肿瘤细胞扩散并侵入周围基质和基底膜,通过内渗和外渗,随后突破血脑屏障(BBB),最终进入中枢神经系统(CNS)并完成定植。对于肿瘤细胞而言,成功转移到脑实质需顺利通过转移级联的每个环节^[4]。

多种分子和基因的改变也会影响脑转移的发生和发展。例如,在非小细胞肺癌(NSCLC)的小鼠模型中,阻断 a3b1-整合素(a3b1-integrin)可以显著减少脑转移^[5]。阻断 b1-整合素(b1-integrin)亚基则能够抑

制肿瘤细胞与血管基底膜(VBM)的黏附,进而阻止转移的发生^[6]。在乳腺癌中,肿瘤细胞己糖激酶 2(HK2)的过表达是发生脑转移的重要因素之一^[7]。HK2 在糖代谢和细胞凋亡过程中起着关键作用,研究表明,脑转移细胞系中 HK2 的 mRNA 和蛋白表达水平比较,亲本细胞系显著增加,抑制其表达可抑制细胞增殖^[8]。在黑色素瘤脑转移的异种移植模型中,内皮素受体 B(EDNRB)的表达水平增加与转移发展密切相关。此外,黑色素瘤细胞中 p75NTR 和 TrkC 表达上调,这些受体由基质-肿瘤界面的星形胶质细胞分泌,可能增加黑色素瘤细胞向大脑归巢^[9]。在脑转移过程中,肿瘤细胞表现出与巨噬细胞相似的多种特性,包括形态学外观、表面黏附、吞噬作用、脂质组成。肿瘤细胞还可表达多种巨噬细胞特异性表达的基因,如 CD11b、Iba1、F4/80、CD68、CD45 和 CXCR 等^[10]。这些特征使肿瘤细胞能够模仿巨噬细胞,从而逃避免疫系统的监视,并通过 BBB 完成转移。但值得注意的是,许多此类突变代表了临床上可行的靶点,例如 ERBB2、BRAF、MYC 和 BRCA2,可能为靶向治疗开辟新的途径^[11]。

脑转移的发生和发展不仅取决于肿瘤细胞的自主行为,还依赖于肿瘤细胞与颅内微环境(如基质)的复杂相互作用。Paget 的“种子与土壤”理论生动地描绘了肿瘤细胞(“种子”)与适宜微环境(“土壤”)之间的相互关系,血管周围、脑实质及脑脊液(CSF)或脑膜的微环境在肿瘤细胞成功定植和建立脑转移灶的过程中都发挥了关键作用^[12]。

2 脑转移动物模型的构建方法

为了在动物体内模拟临床脑转移的发生和发展过程,研究人员可通过多种途径将肿瘤细胞接种至实验动物体内。常用的接种方法包括尾静脉注射、心内及颈动脉注射、颅内原位注射等。见表 1。

表 1 转移动物模型的构建方法

脑转移建模方法	原理	优点	缺点
尾静脉注射	将肿瘤细胞注入小鼠尾静脉,细胞随血液循环分布	操作简便,动物存活率较高	成瘤时间较长,转移部位不稳定,常导致全身转移 ^[13]
心内/颈动脉注射	将肿瘤细胞注入动脉,细胞通过脑供血系统进入颅内定植	避免肺转移,转移成瘤效率较高	心内注射常伴随颅外转移 ^[2] ,颈动脉注射操作难度较高
颅内原位注射	利用立体定位仪将肿瘤细胞精确注射至指定脑区 ^[14]	产生单一、精确定位的颅内肿瘤	绕过了脑转移级联的多个关键步骤,并可能引发局部神经炎症 ^[15]

在这些接种途径中,虽然心内注射和颈动脉注射涉及肿瘤细胞外渗过程,但其忽略了转移级联的早期阶段,如原发灶肿瘤细胞侵袭和转移前生态位的形成。此外,上述方法均是在没有原发肿瘤存在的动物

中诱导脑转移瘤,与临床情况不完全一致,可能影响研究结论,特别是在涉及抗肿瘤免疫反应的研究中。理想的脑转移模型应包括原发灶及脑转移灶,并能够再现转移的所有阶段,包括肿瘤细胞从原发灶扩散、

突破 BBB 并在颅内定植等过程^[16]。例如,乳腺癌转移模型可以通过将肿瘤细胞注射至小鼠乳腺脂肪垫,或通过 GEMM 模型自发诱导转移。然而,这类模型也存在脑转移发生率较低的局限性,导致实验结果变异性增加,因此可能需要更多实验动物进行更大规模的研究。为了更好地模拟临床转移过程,未来可以考虑在实验动物中同时植入原发肿瘤和脑转移瘤,以提高模型的临床相关,并更全面地再现脑转移的全过程^[3]。

3 构建脑转移动物模型的细胞系

利用脑转移细胞系构建动物模型是目前最为广泛应用的方法之一。通常情况下,肿瘤细胞从人类或实验动物的原发肿瘤组织中分离,并在体外培养扩增形成亲本细胞系。为了便于体内监测转移灶负荷及进行组织学分析,这些亲本细胞系通常会转染荧光素

酶和荧光蛋白(如 GFP)。然而,直接将这些亲本细胞系注射到小鼠体内往往难以产生大量具有脑转移的模型动物。因此,需要通过多轮体内筛选,富集具备高脑转移潜能的细胞系^[17]。研究人员通常将亲本细胞注射到小鼠的动脉循环(如左心室或颈动脉),部分肿瘤细胞通过血行转移在颅内成功定植并形成脑转移灶。随后,从这些动物体内提取颅内转移细胞,在体外扩增后再次注射到小鼠体内。经过 3~5 轮此类筛选过程,逐步增加了肿瘤细胞形成颅内转移灶的能力,最终获得嗜脑转移细胞系^[2]。目前,大多数细胞系及其特性已被记录在脑转移 Panel 中,作为脑转移研究人员的公共资源,以推动脑转移领域的研究发展。根据原发肿瘤类型的不同,研究中用于构建脑转移动物模型的细胞系也有所不同。以下是来源于几种常见的原发肿瘤类型的脑转移细胞系及其特点。见表 2。

表 2 构建脑转移动物模型的细胞系

原发肿瘤	脑转移细胞系	特点
乳腺癌	MDA-MB-231BR 细胞系	通过反复筛选获得的亚系,优先转移至大脑,心内注射后仅发生脑转移 ^[18-19]
	HER 2 + 乳腺癌细胞系	在原位注射成瘤后切除原发肿瘤,约 60% 的小鼠出现脑转移 ^[20]
黑色素瘤	RMS 嗜脑转移细胞系	来自 Ret 转基因小鼠皮肤肿瘤 ^[21] ,在皮下再注射该 RMS 亚细胞系后,64% 的小鼠发生了脑转移 ^[22]
	A375、A2058、RPMI8322 和 WM2664 细胞系	具有较高脑转移能力的黑色素瘤细胞系 ^[23]
肺癌	EBC-1/brain 细胞系	NSCLC 细胞系 EBC-1 进行反复筛选获得,表现出较高的脑转移发生率 ^[17]
	Rb1 和 Trp53 突变细胞系	突变导致 SCLC 高发病率,表现出颅外、脑转移等侵袭性表型 ^[24]

通过合理选择不同的细胞系,研究人员能够构建多种类型的脑转移模型,从而为脑转移机制的研究及新型治疗方案的开发提供基础。

4 脑转移的体内模型

在脑转移研究中,构建适当的动物模型对于理解肿瘤转移机制及评估潜在治疗方法至关重要。不同

类型的模型模拟了脑转移的各个方面,包括免疫系统的作用、肿瘤细胞与微环境的相互作用及转移的发生和发展。表 3 总结了常见的脑转移小鼠模型类型,概述了每种模型的特点、优势及其局限性,为研究人员选择合适的模型提供参考。

表 3 脑转移的体内模型

模型类型	特点	优点	缺点及限制
可移植小鼠模型			
同种异体移植模型	将同种背景肿瘤细胞系接种至免疫健全的近交系小鼠	保持完整鼠源免疫系统,适用于研究肿瘤与宿主免疫的相互作用 ^[25-28]	不能完全反映人类免疫系统机制
异种移植模型	将人源肿瘤细胞或患者来源肿瘤组织移植至免疫缺陷小鼠	保留肿瘤的遗传特点和异质性,适用于个性化治疗研究 ^[29]	需要免疫缺陷小鼠,不能研究完整免疫系统与肿瘤的相互作用及免疫相关药物的筛选 ^[30]
人源化模型	将人体免疫系统组织移植到免疫缺陷小鼠	可模拟人类免疫反应,适用于评估免疫疗法疗效 ^[31-32]	小鼠和人类免疫系统存在差异,结果外推至临床有限 ^[31-32]

续表 3 脑转移的体内模型

模型类型	特点	优点	缺点及限制
基因工程模型	通过基因工程技术构建,允许研究肿瘤的自发转移过程	可研究特定的基因的致癌途径 ^[33]	周期较长且费用较高,由于某些基因对胚胎发育的影响,有时无法获得纯合子动物模型 ^[33]
其他体内转移模型			
诱发性脑转移模型	使用物理、化学或生物的致癌因素诱发动物产生类似人类脑转移瘤 ^[34-36]	癌症在相对较短的时间范围内发展,并在严格控制条件下进行,有助于识别相关的致癌途径,准确反映肿瘤在体内的情况 ^[34-36]	肿瘤发生缓慢,肿瘤出现的时间、部位、病灶数等不稳定 ^[34-36]
自发性脑转移模型	实验动物自发形成肿瘤并发生脑转移	模拟人类自发性肿瘤的发生与转移过程	成瘤周期长,表达不稳定,应用较少

5 结语与展望

脑转移仍是未得到有效解决的医学难题之一,且其发病率呈持续上升趋势。虽然现有的动物模型为研究肿瘤细胞在转移级联各个阶段与脑微环境中细胞的相互作用提供了宝贵的研究平台,然而,当前通过系统或局部注射嗜脑细胞系建立的动物模型,仍未能全面涵盖转移级联的所有环节、宿主预处理的复杂性及人类疾病的基因组多样性。这些问题在未来的模型开发中应得到更多关注^[37]。此外,宿主的性别、年龄及肤色在脑转移的各个阶段对疾病进展和治疗反应均有显著影响。目前,大多数实验性脑转移模型多使用年轻小鼠,难以充分反映临床上脑转移常发生于疾病晚期且患者年龄较大的实际情况。已有研究表明,衰老微环境对转移的进展、治疗及耐药都具有深远的影响^[38]。同时,性别差异也在免疫系统对肿瘤发展的影响中起着关键作用,尤其是肺癌和黑色素瘤的转移在男性中发生率显著高于女性^[39]。因此,未来的脑转移模型应更充分地考虑性别和年龄等因素,以模拟更接近实际临床情况的疾病发展过程。与此同时,随着神经科学、临床研究和遗传学等领域技术不断地进步,以及跨学科合作的深化,未来的研究将有助于开发更具临床相关性的脑转移动物模型,从而为发现新的治疗靶点提供突破性的机会。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1): 7-30.

[2] VALIENTE M, VAN SWEARINGEN A, ANDERS C K, et al. Brain metastasis cell lines panel: a public resource of organotropic cell lines [J]. Cancer Res, 2020, 80(20): 4314-4323.

[3] LEE J E, YANG S H. Advances in brain metastasis models [J]. Brain Tumor Res Treat, 2023, 11(1): 16-21.

[4] EBBEN J D, YOU M. Brain metastasis in lung cancer: building a molecular and systems-level understanding to improve outcomes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 78: 288-296.

[5] SHABANI H K, KITANGE G, TSUNODA K, et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin in metastatic brain tumors [J]. Brain Tumor Pathol, 2003, 20(1): 7-12.

[6] CARBONELL W S, ANSORGE O, SIBSON N, et al. The vascular basement membrane as "soil" in brain metastasis [J]. PLoS One, 2009, 4(6): e5857.

[7] CAO L, WANG M, DONG Y, et al. Circular RNA circRNF20 promotes breast cancer tumorigenesis and warburg effect through miR-487a/HIF-1alpha/HK2 [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 145.

[8] JIANG H, WEI H, WANG H, et al. Zeb1-induced metabolic reprogramming of glycolysis is essential for macrophage polarization in breast cancer [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3): 206.

[9] CRUZ-MUNOZ W, JARAMILLO M L, MAN S, et al. Roles for endothelin receptor B and BCL2A1 in spontaneous CNS metastasis of melanoma [J]. Cancer Res, 2012, 72(19): 4909-4919.

[10] HUYSENTRUYT L C, MUKHERJEE P, BANNERJEE D, et al. Metastatic cancer cells with macrophage properties: evidence from a new

- murine tumor model[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1):73-84.
- [11] BRASTIANOS P K, CARTER S L, SANTA-GATA S, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(11):1164-1177.
- [12] FIDLER I J. The role of the organ microenvironment in brain metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(2):107-112.
- [13] DAPHU I, SUNDSTROM T, HORN S, et al. In vivo animal models for studying brain metastasis; value and limitations[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(5):695-710.
- [14] SARMIENTO S M, LARKIN J R, MARTIN C, et al. STAT3-mediated astrocyte reactivity associated with brain metastasis contributes to neurovascular dysfunction [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24):5642-5655.
- [15] SCHWARTZ H, BLACHER E, AMER M, et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15):4359-4371.
- [16] GAZDAR A F, GAO B, MINNA J D. Lung cancer cell lines; useless artifacts or invaluable tools for medical science? [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(3):309-318.
- [17] MIARKA L, VALIENTE M. Animal models of brain metastasis[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(Suppl 5):v144-v156.
- [18] YONEDA T, WILLIAMS P J, HIRAGA T, et al. A bone-seeking clone exhibits different biological properties from the MDA-MB-231 parental human breast cancer cells and a brain-seeking clone in vivo and in vitro[J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(8):1486-1495.
- [29] YUZHALLIN A E, YU D. Brain metastasis organotropism [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(5):234-242.
- [20] NAGPAL A, REDVERS R P, LING X, et al. Neoadjuvant neratinib promotes ferroptosis and inhibits brain metastasis in a novel syngeneic model of spontaneous HER2(+ve) breast cancer metastasis[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):94.
- [21] SHI W, TANZHU G, CHEN L, et al. Radiotherapy in preclinical models of brain metastases; a review and recommendations for future studies[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2):765-783.
- [22] ROZENBERG G I, MONAHAN K B, TORRICE C, et al. Metastasis in an orthotopic murine model of melanoma is independent of RAS/RAF mutation[J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(5):361-371.
- [23] YOSHIMASU T, SAKURAI T, OURA S, et al. Increased expression of integrin alpha3beta1 in highly brain metastatic subclone of a human non-small cell lung cancer cell line[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(2):142-148.
- [24] MOSELY S I, PRIME J E, SAINSON R C, et al. Rational selection of syngeneic preclinical tumor models for immunotherapeutic drug discovery[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1):29-41.
- [25] FRITAH H, ROVELLI R, CHIANG C L, et al. The current clinical landscape of personalized cancer vaccines [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106:102383.
- [26] DWIVEDI A, KUMAR S, PURWAR R. B16 lung melanoma model to study the role of Th9 cells in cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1585:217-222.
- [27] REMSIK J, BOIRE A. The path to leptomeningeal metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(7):448-460.
- [28] DE SOUZA J C, MIGUITA L, GOMEZ R S, et al. Patient-derived xenograft models for the study of benign human neoplasms [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 120:104630.
- [29] FORSBERG E, LINDBERG M F, JESPERSEN H, et al. HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(5):899-904.
- [30] TAO L, REESE T A. Making mouse models that reflect human immune responses [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(3):181-193. (下转第 3431 页)

- cancer by inhibiting Rac1 [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):77.
- [14] GUILLEREY C. NK cells in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1273:69-90.
- [15] ARNETH B. Tumor microenvironment [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2019, 56(1):15.
- [16] BECKER P S A, SUCK G, NOWAKOWSKA P, et al. Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(4):477-484.
- [17] MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M, et al. Macrophage polarization; tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11):549-555.
- [18] LI X L, LIU R, SU X, et al. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):177.
- [19] WU T, DAI Y. Tumor microenvironment and therapeutic response [J]. *Cancer Lett*, 2017, 387:61-68.
- [20] ELHANANI O, BEN-URI R, KEREN L. Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):404-420.
- [21] STURM G, FINOTELLO F, PETITPREZ F, et al. Comprehensive evaluation of transcriptome-based cell-type quantification methods for immuno-oncology [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(14):i436-i445.
- [22] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity; implications for cancer immunotherapy [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):174.
- [23] YANG J, JIN L, KIM H S, et al. KDM6A loss recruits tumor-associated neutrophils and promotes neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(22):4247-4260.
- [24] CHEN X X, LIN X H, PANG G F, et al. Significance of KDM6A mutation in bladder cancer immune escape [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):635.
- (收稿日期:2023-11-26 修回日期:2024-02-23)
-
- (上接第 3425 页)
- [31] NIEBLAS-BEDOLLA E, NAYYAR N, SINGH M, et al. Emerging immunotherapies in the treatment of brain metastases [J]. *Oncologist*, 2021, 26(3):231-241.
- [32] OSER M G, MACPHERSON D, OLIVER T G, et al. Genetically-engineered mouse models of small cell lung cancer; the next generation [J]. *Oncogene*, 2024, 43(7):457-469.
- [33] TAYLOR M A, HUGHES A M, WALTON J, et al. Longitudinal immune characterization of syngeneic tumor models to enable model selection for immune oncology drug discovery [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):328.
- [34] BEANE J E, MAZZILLI S A, CAMPBELL J D, et al. Molecular subtyping reveals immune alterations associated with progression of bronchial premalignant lesions [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1856.
- [35] MERVAI Z, EGEDI K, KOVALSZKY I, et al. Diethylnitrosamine induces lung adenocarcinoma in FVB/N mouse [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):157.
- [36] BOIRE A, BRASTIANOS P K, GARZIA L, et al. Brain metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1):4-11.
- [37] SUH J H, KOTECHA R, CHAO S T, et al. Current approaches to the management of brain metastases [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(5):279-299.
- [38] PHADKE M, OZGUN A, EROGLU Z, et al. Melanoma brain metastases: biological basis and novel therapeutic strategies [J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(1):31-42.
- [39] DORON H, AMER M, ERSHAID N, et al. Inflammatory activation of astrocytes facilitates melanoma brain tropism via the CXCL10-CXCR3 signaling axis [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(7):1785-1798.
- (收稿日期:2024-03-19 修回日期:2024-07-17)