

## 结肠癌化学造模方法研究进展

郭蒙<sup>1,2</sup>, 叶华<sup>1</sup>, 朱宇珍<sup>1</sup>, 吴琼<sup>1</sup>, 郑学宝<sup>1</sup>

(广东医学院 1. 广东天然药物研究与开发重点实验室, 2. 药理学教研室, 广东 湛江 524023)

**摘要:** 化学致癌物质是诱导人类癌症发生的重要因素之一, 结肠癌化学造模方法是研究结肠癌发生、发展、转移和抗肿瘤药物疗效的重要工具。随着造模方法研究的深入, 目前化学造模所常用到的致癌化学物有偶氮类、杂环氮类、芳香胺类、烷基亚硝酰胺类等, 种类繁多, 且作用机制各不相同; 给药途径各异, 有口服、灌肠、腹腔注射、肌肉注射、皮下注射等; 实验动物经常采用不同遗传背景的小鼠。这些因素均能影响造模成功率与成瘤率, 本文从致癌剂、给药途径、实验动物及作用机制四个方面对结肠癌化学造模作一综述。

**关键词:** 结肠癌; 动物模型; 致癌剂

**中图分类号:** R965.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)02-0303-04

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.02.031

结肠癌是目前最常见的消化道恶性肿瘤之一。迄今, 全球结肠癌发病率仍呈上升趋势<sup>[1]</sup>, 调查显示, 我国结肠癌发病率和死亡率分别为 28.08/10 万和 13.41/10 万, 占恶性肿瘤发病率和死亡率的第 3 位和第 5 位<sup>[2]</sup>, 已成为严重影响人类健康的疾病之一。目前, 实验室研究结肠癌的造模方法大多数为移植瘤模型, 选用无胸腺裸鼠, 将肿瘤细胞或组织进行皮下移植或原位移植, 此方法操作简单, 周期短, 成功率高, 但是不能观察到结肠癌形成过程, 发展状况, 转移类别, 且人类癌症流行病学和实验室癌症动物模型研究均表明, 化学致癌剂是诱导人类癌症发生的重要因素之一。因此, 结肠癌化学造模方法是研究结肠癌发生、发展、转移和抗肿瘤药物疗效的重要工具, 对结肠癌化学造模方法的探讨具有重要意义。

### 1 化学致癌剂的种类

使用化学致癌剂在动物上建立结直肠癌模型最早可追溯到 20 世纪 50 年代初期, Lorenz<sup>[3]</sup> 报道用多环芳香烃化合物甲基胆蒎 (methylcholanthrene) 喂养的小鼠胃贲门部和肠道发生了肿瘤。1952 年, Walpole 等<sup>[4]</sup> 发现给大鼠注射 4-氨基联苯和 3, 2'-二甲基-4-氨基联苯 (2, 3'-dimethyl-4-aminobiphenyl, DMAB) 可诱发大肠癌; 1981 年, 日本学者将乙基硝基亚硝基胍 (N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, ENNG) 栓剂置入杂种犬肛门上 15cm 处的肠管进行结肠癌造模, 13 个月后发现溃疡及肠腺底癌灶形成。1967 年, Druckrey 等<sup>[5]</sup> 通过 1, 2-二甲肼 (1, 2-dimethylhydrazine, DMH) 诱导出大鼠肠道癌症。1999 年, Delker 等<sup>[6]</sup> 用氧化偶氮甲烷 (azoxymethan, AOM) 在近交小鼠中诱导出肠癌。这些模型不够成熟, 造模成功率低。

随着化学造模方法研究的深入, 使用二甲肼和氧化偶氮

甲烷及其代谢物甲基偶氮甲烷 (methylazoxymethanol, MAM) 作为致癌剂的造模方法越来越成熟, 成为目前最为常用的化学致癌剂。除此外还有杂环氮类化合物, 如 2-氨基-1-甲基-6-苯基咪唑 [4, 5-b] 嘧啶 (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine, PhIP) 和 2-氨基-3-甲基咪唑 [4, 5-f] 喹啉 (2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline, IQ); 芳香胺类化合物, 如 3, 2'-二甲基-4-氨基联苯 (DMAB); 烷基亚硝酰胺类化合物, 如甲基亚硝基胍 (methylnitrosourea, MNU) 和甲基硝基亚硝基胍 (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) 等。通过光谱分析发现, 这些致癌物诱导的包括肿瘤在内的上皮病变与人类结肠癌的病变具有相似性。许多在人类结肠癌上发现的细胞和生化的异常指标都可以在结肠癌化学造模的动物上找到, 如花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢的异常, 提高环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的活性和伴随产物前列腺素 E2 的生成, 改变鸟氨酸脱氢酶活性和聚胺的水平, 上游调节多种促炎因子的生成<sup>[7]</sup>, 故能够基于人类结肠癌中异常表达的蛋白在结肠癌化学诱导的动物模型中研究抗癌靶向药物。由此看出, 致癌物诱导的动物模型能很好的模拟人类结肠癌。

氧化偶氮甲烷及二甲肼作为致癌剂, 致癌效果佳, 器官选择性好。二者在大鼠上造成的结直肠癌跟人的十分相似, 只是缺少人结直肠癌的前期腺瘤和后期易转移的特征。早期的研究使用二甲肼诱导结直肠癌, 重复性好, 二甲肼经肝代谢产生 DNA 烷化剂氧化偶氮甲烷。二甲肼和氧化偶氮甲烷为间接致癌剂, 本身不致癌, 必须经过代谢氧化脱烷基成甲基偶氮甲烷才具致癌作用。与二甲肼相比, 氧化偶氮甲烷表现出更强的致癌作用, 且使用剂量稳定, 已经成为经典的致癌剂, 应用非常广泛<sup>[8]</sup>。二甲肼在代谢中大部分随尿排出体外, 氧化偶氮甲烷则不会。在致癌的生物靶向性方面, 相比二甲肼, 氧化偶氮甲烷能专一趋向特异器官。氧化偶氮甲烷易诱发末端结直肠癌, 其病理学和遗传学改变与人散发性结肠癌极其相似<sup>[9]</sup>。

各种致癌剂的致癌效果有所不同, 其成瘤率主要取决于给药途径、频率、剂量、持续时间以及生物的性别、遗传背景、周龄等。同时饮食、肠道菌群、免疫状态等可通过干扰致癌剂的代谢来影响局部有效浓度, 影响致癌效果。

**基金项目:** 国家自然科学基金 (30772701); 广东省科技计划项目 (2011B03170065)

**作者简介:** 郭蒙 (1988 -), 男, 硕士生, E-mail: 287777254@qq.com; 郑学宝 (1964 -), 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中药复方治疗消化道疾病的实验与临床研究。

**通讯作者:** 郑学宝, E-mail: zhengxuebao123@163.com

## 2 给药途径的比较

化学致癌物造模的效果与给药途径有密切联系,表现为其诱发结肠癌的概率有显著差异。据统计,大鼠口服二甲胂  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  52 周后发生结肠癌的概率为 14% ~ 30%;皮下注射氧化偶氮甲烷发生结肠肿瘤的概率为 100%;直肠内给二甲胂  $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  8 周,在 34 周后发现结肠的轻微增生和癌前病变;每周肌内注射氧化偶氮甲烷  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,12 周后发生结肠肿瘤的概率为 80%<sup>[10]</sup>。每周腹腔注射氧化偶氮甲烷  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续 4 周,在第 24 周发生结肠癌的概率为 100%<sup>[11]</sup>。后来研究人员又发现了 MNU 及 MNNG 等亚硝胺类化合物动物灌肠后能诱发大肠癌。直肠内直接给予 MNU 后结肠癌的发生率为 100%,并伴 23% ~ 31% 的小鼠发生肿瘤的转移<sup>[12]</sup>。PhIP 与食物一同给予小鼠也有较好的致癌效果, $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 PhIP 在第 52 周可获得 55% 的致癌率<sup>[13]</sup>,且 PhIP 的致癌效果与性别与种族有很大的联系<sup>[14]</sup>。有报道中对二甲胂口服、皮下注射、胃内埋线三种给药方式进行了比较,发现皮下注射成瘤率较其他给药方式高。但在 A/J 小鼠中,皮下注射氧化偶氮甲烷的效果不如腹腔注射的效果,而对于 SER/J 小鼠没有此区别<sup>[6]</sup>,说明给药途径的成瘤效果跟小鼠的遗传背景有密切联系。近年研究较多且成瘤率高的给药方式为腹腔注射,对不同剂量氧化偶氮甲烷的成瘤率和致死率进行比较,发现连续 4 周腹腔注射氧化偶氮甲烷  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  为最佳的给药剂量<sup>[6]</sup>。作者还指出,此最佳剂量与动物的饲养环境无关,剂量对实验结果显著的影响,剂量过高会导致动物死亡率升高,剂量过低会导致癌症程度较轻,不同的致癌剂的最佳剂量取决于实验动物遗传背景和给药方式,故需要试验者进行摸索。

有报道指出,长期的西化食物(包括高脂肪、高热量、低钙、低维生素 D)饲养小鼠 18 个月后,在小鼠的小肠和结肠发现较多肿瘤<sup>[15]</sup>。亦有很多研究者通过诱导结肠炎诱发结肠癌,Cooper 等<sup>[16]</sup>用 4% 葡聚糖硫酸钠造模,4 d 的葡聚糖硫酸钠加 12 d 的正常饮水为 1 个循环,1 个循环和 2 个循环后的成瘤率分别为 22% 和 40%。结肠炎诱发结肠癌很好的模拟了人结肠癌的转变,有很好的研究意义,但由于造模周期过长,成瘤率低,采用者少。

研究人员在此基础上进行改良,先腹腔注射  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  二甲胂 1 周,再饮用  $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的葡聚糖硫酸钠 1 周,第 4 周后发现 40% 小鼠便血,13 周后 10% 小鼠脱肛,20 周后 40% 小鼠脱肛,100% 的雄性 ICR 小鼠出现结肠癌<sup>[17]</sup>。化学致癌剂和葡聚糖硫酸钠的联合应用提高了致癌率,减少了诱导周期,而且可以观察到结肠炎到结肠癌的转变过程,为较为理想的化学造模方案,适用于相关预防和药物治疗的研究,近年来被广泛应用。

## 3 实验动物的选择

小鼠的繁殖能力强,价格低廉,给药剂量低,故结肠癌的实验研究中多用小鼠作为实验动物。实验用小鼠有多种类型:近交系(BALB/C、C57BL、A 系、C3H/HE、DBA 等)、远交系(KM、ICR、NIH、CFW、LACA 等)和突变系(NUDE、SCID、SAM 等)。不同的小鼠由于遗传背景不同故对致癌剂的敏感性不同,而对致癌剂的致癌效果产生很大影响。例

如:A/J、P/J、STS/A 和 ICR/HA 鼠对二甲胂的致癌作用高度敏感,BALB/CHEA 和 SWM/J 鼠敏感性较弱,AKR/J 和 DBM/2J 鼠则表现出相对的耐药性<sup>[18]</sup>。A/J、SWR/J 鼠对氧化偶氮甲烷有很强的敏感性。

有报道用氧化偶氮甲烷  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  对 SWIR/J、A/J 和 AKR/J 三种小鼠进行腹腔注射,每周 1 次,总计 6 周,发现 AKR/J 小鼠未诱发出大肠肿瘤,而另两种小鼠则在第 6 周有大肠肿瘤形成<sup>[19]</sup>。相关的研究也指出,A/J 小鼠有高度的结肠癌敏感性,SWIR/J 小鼠其次,AKR/J 小鼠对氧化偶氮甲烷的致癌作用有抵抗性。这些说明致癌剂的致癌效果跟实验动物的遗传背景有密切联系,其中氧化偶氮甲烷作为肿瘤发生的激活剂,也能在一定遗传背景的基础上促进肿瘤的发生。

ICR 小鼠接受一次腹腔注射氧化偶氮甲烷 ( $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),1 周后,再饮用葡聚糖硫酸  $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  酸钠 1 周,20 周后发现成瘤率 100%<sup>[20]</sup>。在 4 种近交系小鼠(BALB/C、C57BL/6N、C3H/HEN 和 DBA/2N)上使用这种造模方法,发现 BALB/C 小鼠与 ICR 小鼠有相同的作用,对氧化偶氮甲烷最敏感,C57BL/6N 小鼠其次,而其他 2 种小鼠对氧化偶氮甲烷表现出一定的耐药性<sup>[21]</sup>。证明了小鼠遗传背景的不同能对致癌剂的致癌效果产生巨大的影响,作者还指出这是由于不同遗传背景的小鼠在炎症时期所具有的亚硝化能力不同多导致的。

分子生物学研究证实某些基因的突变或表达异常会导致结肠癌的产生,遗传突变包括癌基因激活(*K-Ras*、*C-myc*、*EGFR*)、抑癌基因失活(*APC*、*DCC*、*p53*)、错配修复基因突变(*MMR*、*HLH1*、*PMS1*、*PMS2*、*GTBP*)及危险修饰基因(*COX-2*、*CD44v*)。人类结肠癌主要的遗传疾病包括遗传性非息肉性结肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, NHPCC)(5% ~ 13%)和家族性肠息肉病(1%)。随着基因工程技术和分子生物学的发展,基因打靶和基因剔除技术的应用,转基因动物在实验研究中得到了大的发展。如 APC 基因突变系小鼠,p53 基因敲除小鼠,IL-10 基因敲除小鼠,Gαi2 基因敲除小鼠等,转基因小鼠有自发结肠炎与结肠癌的趋势,表现为多发性小肠息肉和结肠炎症,在药物或饮食干预下转基因小鼠更易诱导出结肠癌。如 APC min<sup>+/-</sup> 小鼠给予 4% DSS 4 d,然后正常饮水 17 d 为一个循环,4 个循环后小鼠的肠成瘤率 100%<sup>[22]</sup>。有学者给 C57BL/6N 小鼠远端结肠注射带有 APC 基因突变病毒,6 周后 71% 的小鼠诱发了腺瘤,18 周后 4% 的腺瘤发展为肠癌<sup>[23]</sup>。p53 基因敲除小鼠给予 4% 葡聚糖硫酸钠 3 个循环后结肠癌发病率为 53.9%<sup>[24]</sup>。通过分子生物学的技术改变某些基因或干扰其表达,可达到良好的效果,在研究致癌基因方面有很强的优势,为结肠癌动物模型的研究开辟了一个崭新的天地。

## 4 化学致癌剂导致癌变的机制

1979 年,戴乾圆等提出化学致癌机理的双区理论:环境致癌剂代谢成特定的双官能烷化剂,并通过诱发 DNA 互补碱基交联和股间交联而启动癌变。DNA 互补碱基共价交联启动的突变,是化学致癌剂诱发癌变的第一步。他证实了化学致癌剂、物理致癌因子和内源性致癌物质均首先引起

DNA 互补碱基的交联,而互补碱基的交联可高效率地引起基因的起始突变即沿 DNA 双股的点突变或移码变异,然后起始突变经历潜伏期,受被激活的逆转录机制激发而实现细胞的深度突变即产生各种奇异染色体并引起细胞的癌变<sup>[25-26]</sup>。

人类的结肠癌,包括自发性结肠癌,致癌剂诱导的结肠癌,遗传性非息肉性结肠癌,和结肠炎相关性结肠癌,每一种都受不同的分子通路主导调控,且伴有相关的基因突变,这些突变基因包括 *K-Ras*、*APC*、*p53* 和  $\beta$  联蛋白等<sup>[27]</sup>。化学致癌剂诱导的结肠癌实验动物模型中有大量与人类相同的基因突变和遗传通路的改变。Endo 等<sup>[28]</sup>的研究指出,二甲胍诱导的结肠癌中有 57% 的 *K-Ras* 基因突变。在氧化偶氮甲烷诱导的结肠癌中,*K-Ras* 基因突变频率高,而 *APC* 和 *p53* 的突变频率低<sup>[29]</sup>。相反,在 PhIP、MNU 和 MNNG 诱导的结肠癌中,其目标基因为 *APC* 和 *p53*,*K-Ras* 基因突变频率低<sup>[13]</sup>。Wnt/*APC*/ $\beta$  联蛋白信号通路在化学致癌剂诱导的结肠癌中有重要地位,且氧化偶氮甲烷、二甲胍、IQ 和 PhIP 诱导的结肠癌中均有  $\beta$  联蛋白基因的突变, $\beta$  联蛋白的表达异常与不典型增生和癌变有关。化学致癌剂是通过引起特定基因的突变,细胞突变的积累过度最终达到致癌效果。

有学者在 *IL-10* 敲除和野生型小鼠上使用氧化偶氮甲烷刺激诱发结肠癌,发现只有基因敲除的小鼠有结肠癌的阳性表达,说明炎症微环境在癌症的发生发展上起重要作用<sup>[30]</sup>。研究发现,癌前病变的微环境中伴有大量炎性细胞、炎性因子及趋化因子的浸润,其浸润程度与肿瘤恶性程度相关<sup>[31]</sup>。在实验的研究中氧化偶氮甲烷增加结肠癌中 *COX-2* 的表达<sup>[32]</sup>,抑制肠上皮细胞转录生长因子  $\beta$  受体 2 的表达<sup>[8]</sup>,激活表皮生长因子的固有的酪氨酸激酶<sup>[33]</sup>,核转录因子  $\kappa B$  作为多向转录调节因子在炎症与肿瘤之间也有重要的桥梁作用<sup>[34]</sup>,说明致癌剂在诱导结肠癌的过程中不同程度上刺激免疫系统,激活了炎症反应,从而在促进了癌症的发生。

## 5 小结

由于结肠癌的发病率越来越高,在临床上迫切的需要提高结肠癌的诊断指标,充分了解结肠癌的发生发展的全过程,分析病因和寻找疗效药,解决各个阶段病人的需要。化学造模方法能有效的模拟由腺瘤发展为恶性肿瘤的癌变过程,有利于研究结肠癌发生发展的病理病机;基因重组、基因改造在模型上的应用,有利于研究结肠癌相关的基因信息;能在不同遗传背景的动物上进行结肠癌的复制,有利于研究肿瘤的化学预防和饮食因素,对结肠癌的研究有很好的推动作用。但结肠癌的发生发展与多种因素有关,要结合自身实验的特点选择适合的造模方法。尽管我们研究并应用的化学致癌剂的种类、癌症相关的基因有限,但随着各种化学造模方法的应用,结肠癌的深入研究,造模方法将得到完善,癌症相关的基因将继续被发现,理想的治疗药物也会被找到。

## 参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, **61**(2):69-90.  
[2] Chen Q, Liu ZC, Cheng LP, Song GH, Sun XB, Zheng RS,

*et al.* An analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2003-2007[J]. *China Cancer*(中国肿瘤), 2012, **21**(3):179-182.

- [3] Lorenz E, Stewart HL. Intestinal carcinoma and other lesions in mice following oral administration of 1,2,5,6-dibenzanthracene and 20-methylcholanthrene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1941, **1**(2):17-40.  
[4] Walpole AL, Williams MH, Roberts DC. The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and 3:2'-dimethyl-4-amino-diphenyl[J]. *Br J Ind Med*, 1952, **9**(4):255-263.  
[5] Druckrey H, Preussmann R, Matzkies F, Ivankovic S. Selective production of intestinal cancer in rats by 1,2-dimethylhydrazine[J]. *Naturwissenschaften*, 1967, **54**(11):285-286.  
[6] Delker DA, Wang QS, Papanikolaou A, Whiteley HE, Rosenberg DW. Quantitative assessment of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in inbred mice[J]. *Exp Mol Pathol*, 1999, **65**(3):141-149.  
[7] Yoshimi N, Sato S, Makita H, Wang A, Hirose Y, Tanaka T, *et al.* Expression of cytokines, TNF-alpha and IL-1 alpha, in MAM acetate and 1-hydroxyanthraquinone-induced colon carcinogenesis of rats[J]. *Carcinogenesis*, 1994, **15**(4):783-785.  
[8] Neufert C, Becker C, Neurath MF. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression[J]. *Nat Protoc*, 2007, **2**(8):1998-2004.  
[9] Guda K, Giardina C, Nambiar P, Cui H, Rosenberg DW. Aberrant transforming growth factor-beta signaling in azoxymethane-induced mouse colon tumors[J]. *Mol Carcinog*, 2001, **31**(4):204-213.  
[10] Kobaek-Larsen M, Thorup I, Diederichsen A, Fenger C, Hoitinga MR. Review of colorectal cancer and its metastases in rodent models: comparative aspects with those in humans[J]. *Comp Med*, 2000, **50**(1):16-26.  
[11] Bissahoyo A, Pearsall RS, Hanlon K, Amann V, Hicks D, Godfrey VL, *et al.* Azoxymethane is a genetic background-dependent colorectal tumor initiator and promoter in mice: effects of dose, route, and diet[J]. *Toxicol Sci*, 2005, **88**(2):340-345.  
[12] Yang J, Shikata N, Mizuoka H, Tsubura A. Colon carcinogenesis in shrews by intrarectal infusion of N-methyl-N-nitrosourea [J]. *Cancer Lett*, 1996, **110**(1-2):105-112.  
[13] Shirai T, Tamano S, Sano M, Masui T, Hasegawa R, Ito N. Carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) in rats: dose-response studies [J]. *Princess Takamatsu Symp*, 1995, **23**:232-239.  
[14] Sugimura T. Overview of carcinogenic heterocyclic amines[J]. *Mutat Res*, 1997, **376**(1-2):211-219.  
[15] Newmark HL, Yang K, Kurihara N, Fan K, Augenlicht LH, Lipkin M. Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(1):88-92.  
[16] Cooper HS, Everley L, Chang WC, Pfeiffer G, Lee B, Murthy S, *et al.* The role of mutant *Apc* in the development of dysplasia and cancer in the mouse model of dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Gastroenterology*, 2001, **121**(6):1407-1416.  
[17] Li YH, Liu L, Feng J, Wang QW, Sun Y, Cao W, *et al.* A novel model of colitis-related colorectal cancer[J]. *World Chin J Digestol*(世界华人消化杂志), 2007, **15**(3):234-239.  
[18] Rosenberg DW, Giardina C, Tanaka T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(2):183-196.  
[19] Papanikolaou A, Wang QS, Papanikolaou D, Whiteley HE, Rosenberg DW. Sequential and morphological analyses of aberrant crypt foci formation in mice of differing susceptibility to azoxymethane-induced colon carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2000, **21**

- (8):1567-1572.
- [20] Papanikolaou A, Wang QS, Papanikolaou D, Whiteley HE, Rosenberg DW. Sequential and morphological analyses of aberrant crypt foci formation in mice of differing susceptibility to azoxymethane-induced colon carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2000, **21** (8):1567-1572.
- [21] Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Nakagama H, Tanaka T. Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice [J]. *Carcinogenesis*, 2006, **27** (1):162-169.
- [22] Cooper HS, Murthy S, Kido K, Yoshitake H, Flanigan A. Dysplasia and cancer in the dextran sulfate sodium mouse colitis model. Relevance to colitis-associated neoplasia in the human: a study of histopathology, B-catenin and p53 expression and the role of inflammation [J]. *Carcinogenesis*, 2000, **21** (4):757-768.
- [23] Hung KE, Maricevich MA, Richard LG, Chen WY, Richardson MP, Kunin A, et al. Development of a mouse model for sporadic and metastatic colon tumors and its use in assessing drug treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107** (4):1565-1570.
- [24] Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, **63** (3):433-442.
- [25] Dai QH. Di-region theory, new discovery on mechanism of carcinogenesis [J]. *Mol Eng*, 1998, **8** (1):69-81.
- [26] Dai QH, Zheng QY, Wang ZY. Quantitative explanation on structure-carcinogenic relationship of aromatic amines by di-region theory [J]. *Sci China B*, 1991, **34** (5):547-559.
- [27] Takahashi M, Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents [J]. *Cancer Sci*, 2004, **95** (6):475-480.
- [28] Endo T, Ookawa K, Tanaka M, Nakaji S, Tsuchida S, Sugawara K. Differences in carcinogenesis by the length of carcinogen exposure period in rat colon [J]. *Dig Dis Sci*, 2001, **46** (1):109-117.
- [29] Erdman SH, Wu HD, Hixson LJ, Ahnen DJ, Gerner EW. Assessment of mutations in Ki-ras and p53 in colon cancers from azoxymethane- and dimethylhydrazine-treated rats [J]. *Mol Carcinog*, 1997, **19** (2):137-144.
- [30] Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility [J]. *PLoS One*, 2009, **4** (6):e6026.
- [31] McLean MH, Murray GI, Stewart KN, Norrie G, Mayer C, Hold GL, et al. The inflammatory microenvironment in colorectal neoplasia [J]. *PLoS One*, 2011, **6** (1):e15366.
- [32] DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors [J]. *Gastroenterology*, 1996, **110** (4):1259-1262.
- [33] Relan NK, Saeed A, Ponduri K, Fligel SE, Dutta S, Majumdar AP. Identification and evaluation of the role of endogenous tyrosine kinases in azoxymethane induction of proliferative processes in the colonic mucosa of rats [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1244** (2-3):368-376.
- [34] Naugler WE, Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, **18** (1):19-26.

## Progress in chemical modeling method in colon cancer

GUO Meng<sup>1,2</sup>, YE Hua<sup>1</sup>, ZHU Yu-zhen<sup>1</sup>, WU Qiong<sup>1</sup>, ZHENG Xue-bao<sup>1</sup>

(1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, 2. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

**Abstract:** Chemical carcinogens are a kind of important factors to induce human cancer. The chemical carcinogenesis modeling have obvious advantages and been widely employed, especially have important roles for the study of colon cancer initiation, progress, metastasis and efficacy of anticancer drugs. Currently, with the deepening of the modeling study, there are many commonly used carcinogens that induce colon tumors, including: azo-compound, heterocyclic amines, aromatic amines, aromatic amines, etc. The route of administration is different, including oral, enema, intraperitoneal injection, intramuscular injection, subcutaneous injection, etc. Experimental animals often using different genetic background of the mice. These factors will contribute the success of carcinogenesis models. So this article is reviewed from the choice of carcinogens, route of administration, experimental animals and mechanism of action above four aspects to colon cancer chemical modeling.

**Key words:** colon cancer; animal models; carcinogens

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China (30772701); Guangdong Science and Technology Plan Project (2011B03170065)

**Corresponding author:** ZHENG Xue-bao, E-mail: zhengxuebao123@163.com

(收稿日期: 2012-10-11 接受日期: 2012-12-04)

(本文编辑: 乔虹)