

# 基于中西医临床病症特点的舌癌动物模型分析\*

刘莹<sup>1</sup>, 安一珂<sup>1</sup>, 赵日开<sup>1</sup>, 杨卉妍<sup>1</sup>, 苗明三<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 河南中医药大学中医药科学院 郑州 450046; 2. 河南中医药大学 郑州 450046)

**摘要:**目的 归纳总结舌癌的造模方法以及成模条件,为探索更接近于中西医结合病证的舌癌动物模型奠定基础,进而推动现代临床对舌癌的研究与诊治进程。方法 通过分析中国知网、万方、Web of Science 以及 PubMed 数据库中舌癌动物模型的造模方法和模型特点,评价其与中医证候和西医临床病症特点的吻合度。结果 总结发现,舌癌动物模型的造模方法有3种,分为化学致癌剂诱发模型、移植性肿瘤动物模型以及遗传工程动物模型。其中,移植性肿瘤动物模型的临床吻合度最高,其次为遗传工程动物模型,化学致癌剂诱发模型的临床吻合度最低。结论 构建符合中医证候和西医病症特点的舌癌动物模型,是今后开展舌癌研究治疗的必要途径。

**关键词:**舌癌 舌岩 动物模型 中西医 临床吻合度

DOI: 10.11842/wst.20240418004 CSTR: 32150.14.wst.20240418004 中图分类号: R241.25 文献标识码: A

舌癌(Tongue cancer, TC)是常见的口腔恶性肿瘤,临床表现以舌前游动区肿物、舌部疼痛、溃疡等症状为主,严重者会造成舌体的运动障碍,对吞咽和语言功能产生影响<sup>[1]</sup>。近5年,舌癌的发病率在持续上升,舌癌患者的死亡率超过30%<sup>[2]</sup>。舌癌的颈淋巴结转移率较高<sup>[3]</sup>,一旦出现淋巴结转移,5年内死亡率将显著增加,治愈率会下降约50%<sup>[4]</sup>。其中,男性的舌癌患病率高于女性<sup>[5]</sup>。由于舌癌具有发病率高、发展迅速、致死率高、易转移、预后较差等特点<sup>[6]</sup>,故寻找舌癌有效的治疗手段已经成为临床亟待解决的医学难题。现代临床治疗舌癌的手段以手术切除和放化疗为主,这两种手段均可做到大范围清除癌细胞,是临床上首选的治疗方案。但二者也存在部分缺点,手术有时难以完全清除扩散的癌细胞,术后恢复时间长;而放化疗则会引发一系列副作用,长期下来会影响患者的生存质量。舌癌形成的内因与体质易感性相关,故结合中医特色治未病理论,通过体质来预判和指导疾病的发生发展是具有优势的<sup>[7]</sup>。但中医药治疗癌症

对于临床数据要求极高,且更适用于治疗舌癌后期康复阶段。因此现代临床对于舌癌的治疗过程中,中医药多为辅助作用。

目前临床上尚无针对不同时期病变组织标本的检测手段,在各个时期的分子检测手段也都十分有限,所以舌癌的早期症状容易被忽略,大多患者确诊舌癌时已到中晚期。因此构建一种能再现肿瘤发生发展的不同时期、无组织切片、病理、基因及生化等多种病理变化的动物模型是十分必要的<sup>[8]</sup>。中医以整体观念为基础,强调辨证论治,故对判断疾病的不同时期具有优势性。目前舌癌动物模型的构建多只考虑部分时期的现代医学指标变化,缺乏中医的整体观念,较为局限,因此建立“中医证候+西医指标”相结合的舌癌动物模型有助于深入研究舌癌各时期的指标以及病理变化,对舌癌的诊断和治疗具有极为重要的意义。通过参考舌癌在临床上的治疗特点,总结国内外现有的舌癌造模方法,分析其优缺点,进而为选择更适合于舌癌疾病研究的动物模型提供参考。

收稿日期:2024-04-18

修回日期:2024-09-15

\* 河南省重大专项(221100310400):道地宛药全产业链关键技术研究及应用,负责人:许二平;河南省国际合作重点项目(231111521200):豫药外用防治免疫性疾病的现代研究,负责人:白明;岐黄学者(国中医药人教函2022-6),负责人:苗明三。

\*\* 通讯作者:苗明三(ORCID:0000-0002-2999-805X),教授,主要研究方向:中药药理学。

## 1 舌癌病因病机

### 1.1 西医病因病机

舌癌好发于舌前游动区,长期吸烟、喝酒、嚼槟榔、佩戴不适当的假牙等都有可能致口腔黏膜的损伤、充血,口腔黏膜细胞不断地损伤、增生,长此以往会导致细胞核的代谢增多<sup>[9]</sup>,DNA含量猛增,染色体异常,细胞多核化,导致细胞质中的组分缺失或细胞质的生长受阻,细胞质不能发育和成熟,从而导致肿瘤的发生。从分子层面看,上述损伤引起了组织细胞内DNA中基因的重复断裂和重组,从而导致了基因突变,形成舌癌<sup>[10]</sup>。

### 1.2 中医病因病机

舌癌属于中医学的“舌岩”“舌菌”“舌疔”“瘰疬风”“莲花风”等范畴<sup>[11]</sup>。舌癌的核心病机是心脾毒火瘀结于舌。舌为心之苗,心开窍于舌。又舌本属心,舌边属脾。《灵枢·脉度》曰“心气通于舌,心和则舌能知五味”<sup>[12]</sup>,《医宗金鉴》谓“此证由心脾毒火所致”<sup>[13]</sup>。正气亏虚,外感六淫之邪乘虚而入,入里化火,火性炎上,或内伤七情,思虑伤脾,肝气郁结,或长期吸烟或嗜食辛辣熏烤之品,灼津伤阴,火自内生,均可使火毒瘀结舌中,久则渐生舌癌<sup>[14]</sup>。

## 2 诊断标准

### 2.1 西医诊断标准

参照2022年版舌癌诊疗指南及《肿瘤科医师处方》中的舌癌诊断要点部分<sup>[15]</sup>,舌癌的西医诊断标准及临床表现见表1。参考田硕等<sup>[16]</sup>的赋值方法,可将检测指标分为一级指标:②④,符合一项赋值20%;二级指标③⑤⑥,符合一项检查赋值15%;三级指标:①⑦⑧,符合一项赋值5%;总分100%。

### 2.2 中医诊断标准

参考《孙桂芝实用中医肿瘤学》(2009年版)<sup>[11]</sup>将舌癌辨证分型整理为心火炽盛、热毒内蕴、气血虚衰、脾虚湿阻、肾气亏虚5个证型,将各证型主次症进行归纳分类对动物模型中医吻合度进行判断,主症为:①舌部硬结、渐向深部和周围发展,按之坚硬,有糜烂、溃疡;②流涎臭秽,触之易于出血,进食及言语困难。符合一项赋值30%。次症为:①舌体固定,活动不灵;②面色苍白,少气懒言;③肌瘦无力,精神萎靡;④心烦口干,小溲短黄。符合一项赋值10%。总分100%。详见表2。

## 3 动物模型制备特点

### 3.1 常用动物

舌癌动物模型中实验动物的选择多以裸鼠、小鼠、大鼠和兔为主<sup>[24]</sup>。其中,化学致癌剂诱发模型多用SD大鼠<sup>[25-26]</sup>、金黄地鼠<sup>[27-28]</sup>等,操作简便且模型稳定;移植性肿瘤动物模型则多选择新西兰大白兔<sup>[29-31]</sup>,这样便于观察舌癌淋巴结的情况;而遗传工程动物模型多选用裸鼠或者Balb/c小鼠<sup>[32]</sup>,其亲缘关系较为接近人类,肿瘤自发率低且成模率高<sup>[33]</sup>。

### 3.2 动物模型与临床特点的吻合度

舌癌是一种常见的口腔颌面恶性肿瘤,其发病率在口腔癌中居首位。舌癌发生后不仅会对患者的局部组织及结构造成损坏,还会给患者的生理和心理带来影响<sup>[33]</sup>。因此,建立具有较高吻合度的动物模型对舌癌的预防、诊断和治疗具有重要意义。目前,国内外现存的舌癌动物模型主要有3种类型,分别是化学致癌剂诱发模型、移植性肿瘤动物模型和遗传工程动物模型,其中化学致癌剂诱发模型包括4-硝基喹啉-1-氧化物(4-NQO)诱发模型和二甲苯并蒽(DMBA)诱发模型。4-NQO本身是一种无致癌活性的芳香杂环化合物,经过动物体内的4-NQO还原酶降解后生成致癌物质4-乙酰氨基喹啉酮(AAQO),这种物质可以在亲核区上和DNA结合,破坏染色体,导致癌症的发生<sup>[34]</sup>。4-NQO诱发模型的造模方法为:4-NQO用蒸馏水配10 mg·mL<sup>-1</sup>,4℃冰箱中避光保存,用时用水配成40 μg·mL<sup>-1</sup>,作为大鼠正常饮用水喂养<sup>[25]</sup>,建立舌癌动物模型;另一种化学致癌剂DMBA具有致癌和促癌双重作用,通过对舌黏膜的长期、反复作用来建立舌癌动物模型,随着其作用时间的延长和剂量的增加,舌上皮细胞的致癌性也会随之增加,且具有一定的时间和剂量依赖性<sup>[35]</sup>。DMBA诱发模型的造模方法为:DMBA用分析纯的丙酮配浓度为0.5%(w/v)避光保存。先用棉签拭干涂布部位舌黏膜,再用牙科拔髓针拉刮舌黏膜5次(以不出血为宜),普通毛笔蘸药后分别涂布右侧舌缘中后1/3交界处,吹干后再涂,然后吹干<sup>[27]</sup>,建立舌癌动物模型。移植性肿瘤动物模型的造模方法为:将兔肝VX2瘤块剪成约1 mm×1 mm×1 mm,于兔左侧舌缘前1/3做小切口,分离达肌层,接种瘤块一块,严密缝合,术后3天肌内注射抗生素预防感染<sup>[29]</sup>,建立舌癌动物模型。遗传工程动物模型的造模方法为:使用胚胎干细胞培育方法培

表1 舌癌的西医诊断标准

诊断方法	检测指标
临床诊断	①口腔舌体会出现溃疡性肿块、边界不清、基底浸润、触痛明显的症状。局部常有慢性刺激因素(如锐利牙尖或残根),也可有白斑等癌前病损 <sup>[17]</sup> 。
病理诊断	②舌肿物病理学检查 <sup>[18]</sup> :肿瘤呈浸润性和推进性两种方式生长,癌细胞常侵入舌肌,沿肌纤维间生长。在早期舌癌患者颈部前哨淋巴结(Sentinel lymph node, SLN)活检中使用吲哚菁绿荧光显影可得到较高的SLN检出率,阳性预测准确,同时还可直观地反映出不同部位的原发灶的淋巴引流规律,具有较高的临床应用价值 <sup>[19]</sup> 。
实验室检查	③脱落细胞学检查:可证实为癌细胞,舌体癌中95%以上为鳞形细胞癌,而唾液腺来源的腺癌则少见;而舌根癌中腺癌的比例可高达30%以上。若颌下及颈淋巴结肿大者可做活检以确诊转移与否 <sup>[20]</sup> 。
影像学检查	④超声 <sup>[21]</sup> :舌呈现低回声区,边缘不光滑,内部回声呈现不均匀增强,形态欠规则。
	⑤电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT) <sup>[22]</sup> :病变全部局限于舌轮廓内,呈溃疡型肿块,病灶平扫呈低密度,边界不清,增强扫描有明显强化或环形强化表现。
	⑥磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI) <sup>[17]</sup> :MRI检查所见肿瘤呈T1和T2信号,病变周围轻到中度水肿。增强扫描明显强化、轻度强化或环状。病变范围显示较实际病变大,肿瘤组织的异常信号明显不同于正常组织,可较为明确地显示肿瘤的浸润深度和范围,并可根据信号特点而分辨肿瘤组织出血,坏死或纤维化。其矢状面可显示病变对软腭、舌肌等的侵犯。扩散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)是一种功能性核磁共振技术,1.5 T磁共振表现扩散系数(ADC)值对于舌癌患者的病理分期、分化程度以及是否有转移灶的判断均具有重要的应用价值 <sup>[23]</sup> 。
	⑦正电子发射断层显像/X线计算机断层扫描(Positron emission tomography/X-ray computed tomography, PET/CT):肿瘤病灶最大直径0.58-8.10 cm,平均(3.54±0.87) cm,病灶SUV max值2.50-20.47,平均(7.68±1.53)。PET/CT提示21个淋巴结转移,大小介于0.80-1.50 cm, SUV介于2.50-3.60 <sup>[22]</sup> 。
	⑧X线片:行下颌骨侧位片、曲面断层片、咬颌片、牙片等有助于了解口腔癌有无牙槽骨、颌骨的破坏。胸片检查了解肺部有无转移灶。

表2 舌癌的中医诊断标准

证型	主症	次症	舌、脉象
心火炽盛	舌肿如豆大,触之较硬,舌向患侧歪卷,或有糜烂、溃疡,久治不愈,疼痛难流涎腥臭。	心烦口干,小溲短黄。	舌质红,苔薄黄,脉细弦。
热毒内蕴	舌肿块不断增大,边缘不整,凸起坚硬,糜烂或溃疡,溃破后口臭难闻,局部易出血,疼痛不止,碍食难言。	舌体固定,活动不灵。	舌质红,苔黄,脉弦数。
气血虚衰	舌癌肿块大如泛莲,舌本短缩,不能伸舒,妨碍饮食和言语,或溃疡明显,口秽恶臭,局部触之易出血,甚者透舌穿腮,颈颌肿块坚硬而疼痛。	面色苍白,眩晕,少气懒言,肌瘦无力。	舌质淡暗,苔白腻,脉细弱。
脾虚湿阻	舌边溃疡或有糜烂,流涎腥臭,疼痛尤甚,碍食难言。	面色苍白,少气懒言。	舌淡苔腻,脉细带滑。
肾气亏虚	舌根如莲,短缩不展,饮食障碍,语音含糊,口秽恶臭,触之易出血,透舌穿腮。	精神萎靡。	舌暗苔薄,脉细弱。

表3 舌癌动物模型与中西医临床诊断指标吻合度分析

模型分类	动物	模型特点	西医临床症状吻合度	中医临床症状吻合度
化学致癌剂诱发模型 <sup>[25-28, 34-36]</sup>	SD大鼠	采用4-NQO诱发舌癌的方法成本低,操作简便,效果稳定,应用广泛,可有癌变过程中不同程度异常增生的口腔黏膜标本 <sup>[25]</sup> 。但其耗时较长。	临床吻合度较低,症状符合西医诊断标准①②,临床吻合度≥25%。	临床吻合度较低,符合中医主症①,临床吻合度≥30%,主要与中医脾虚湿阻证相符。
	金黄地鼠	采用DMBA诱发舌癌的方法成本低,操作简便,癌变高、易复制 <sup>[27]</sup> 。	临床吻合度较低,症状符合西医诊断标准①②,临床吻合度≥25%。	临床吻合度一般,符合中医主症①,次症③,临床吻合度≥40%,主要与中医热毒内蕴证相符。
移植性肿瘤动物模型 <sup>[29-31]</sup>	新西兰大白兔	采用接种成瘤的方式诱发舌癌成瘤成功率较高,诱发成瘤部位较为精准,成瘤时间短,能更好地保持肿瘤本身的生物学特性 <sup>[37]</sup> 。但饲养所需费用、条件要求以及所需操作要求均极高。	临床吻合度一般,症状符合西医诊断标准①②④,临床吻合度≥45%。	临床吻合度一般,符合中医主症①,次症③,临床吻合度≥40%,主要与中医肾气亏虚证相符。
遗传工程动物模型 <sup>[32]</sup>	Yap1 <sup>flax/flax</sup> 小鼠	采用胚胎干细胞培育方法使小鼠舌上皮细胞中的Mob1a/b缺失,导致极快的致癌作用 <sup>[32]</sup> 。但所需的转基因小鼠死亡率和操作费用较高,另外对于实验者的操作技术要求极高。	临床吻合度一般,症状符合西医诊断标准①②,临床吻合度≥40%。	临床吻合度较低,符合中医主症①,临床吻合度≥30%,主要与中医热毒内蕴证相符。

育 Yapl<sup>lox/lox</sup> 小鼠, 舌头特异性缺失 Mob1a/b 和内源性 YAP1 过度激活的小鼠发生了快速和高度可重复的肿瘤发生, 在 2 周内发展为舌癌原位癌, 在 4 周内发展为浸润性鳞状细胞癌<sup>[32]</sup>, 建立舌癌动物模型。本文通过对这 3 种舌癌造模方法及其模型特点进行了归纳分析, 并根据文献依据<sup>[16]</sup>评判了与中西医临床症状的吻合度。临床吻合度判断区间为: 临床吻合度 $\leq 30\%$  属于较低情况,  $30\% < \text{临床吻合度} < 60\%$  属于一般情况, 临床吻合度 $\geq 60\%$  属于较高情况。详见表 3。

#### 4 讨论

化学致癌剂诱发模型是国内外研究舌癌所建立的最常用的动物模型, 该方法中常见化学致癌剂有 4-NQO 和 DMBA。用 4-NQO 诱导舌癌动物模型的实验过程中, 持续时间比较长, 贯穿了动物的整个生长发育阶段, 与人舌黏膜的癌变进程相似, 可以很好地模仿人舌癌的发生发展, 并且该方法操作方便<sup>[38]</sup>。缺点就是该方法所需时间较长, 耗时耗力。采用 DMBA 来诱导金黄地鼠舌癌<sup>[27]</sup>, 成本低、操作简便。但 DMBA 诱发的癌症往往是在药物的持续性刺激下, 造成了不可逆性改变, 这与人类舌癌是在化学物质不连续的刺激下, 逐步积累并发展成不可逆的癌症的发病机制是不同的<sup>[39]</sup>。

移植性肿瘤动物模型是指将人类或动物体内的肿瘤植入同一或异种动物体内, 经多次传代后产生肿瘤, 并以此为模型进行疾病发生机制和药物筛选的模型复制方法。已有研究表明<sup>[40]</sup>, 采用兔 VX2 瘤块接种的舌癌动物模型, 其主要转移部位为颈淋巴结, 主要分布在颈深区, 这一点与人类舌鳞癌相似。欧阳紫兰等<sup>[29]</sup>成功使用兔肝 VX2 瘤块植入新西兰大白兔左侧舌缘的方式建立舌癌模型, 此技术成本低廉, 易于复制, 且具有较高的成瘤率及转移率。然而这种造模方法也有一定的局限性, 该方法中肿瘤细胞株移植到动物体内时, 已具有彻底恶性转化的潜力, 无法模仿肿瘤发生前的癌变进程<sup>[41]</sup>; 并且实验对于操作技术以及饲养所需条件要求较高。

遗传工程动物模型是一种通过实验手段将外源基因注入到早期胚胎中, 使其能够在动物的染色体基因组中进行稳定地整合, 并能够传递给子代, 由此构建出期望特征的靶肿瘤模型<sup>[42]</sup>。这种模型可以帮助研究特定基因的作用, 探索肿瘤的发生机制, 并用于测

试和评估特定基因对肿瘤生长和治疗反应的影响。由于人的舌癌生长位置有限, 但遗传工程动物模型容易产生多个部位的肿瘤, 而且转基因动物的死亡率和费用也很高, 这也是目前研究中必须要考虑且难以攻破的难题。

通过对舌癌动物模型的不同造模方法的临床吻合度进行分析可知, 移植性动物模型的临床吻合度最高, 其次是遗传工程动物模型, 化学致癌剂诱发模型的临床吻合度较低。但是, 目前最成熟且最常用的舌癌模型建立方法却是化学致癌剂诱发模型, 因其成本低、操作简单、效果稳定, 可以大规模批量生产, 能反映舌癌发病中一系列特定变化。而遗传工程动物模型这一造模方法虽然可以从分子层面研究舌癌的发生发展, 但该过程中存在动物的存活率低、成本高等问题。移植性动物模型的临床吻合度是 3 种方法中最高的, 且可以观察肿瘤扩散浸润的生物学行为, 但该方法所需的操作环境要求极高, 所需成本亦不低。因此, 在之后对舌癌进行研究时, 需根据其优缺点以及实验目的来选择合适的动物模型。

构建舌癌动物模型是一种较理想、较安全地模拟人类舌癌病灶的方法, 癌症的治疗通常也会伴随有中医的相关治疗方式。但是, 目前所建立的动物模型很少去检测与中医诊断标准吻合的表观指标。根据已有的表观指标进行分析可知, 与舌癌中医模型相符的动物模型极少, 而合适的动物模型是疾病机制研究及新药开发的重要前提, 因此, 在今后对舌癌的研究中也应该构建符合中医证候特点的动物模型, 能够更好地反映中医的治疗效果以及中药药效物质基础和作用机制。例如, 舌癌患者主要以湿热体质、阴虚体质和痰湿体质为主<sup>[7]</sup>, 应增加一些像动物大小便情况、在高温潮湿环境下的精神状况、皮毛光泽度、活动情况、饮食情况、体质量变化等表观指标<sup>[43]</sup>。同时, 通过现有文献发现血浆中的 cAMP 的升高是阴虚证的共有规律, 血清雌二醇升高、睾酮降低是肾虚的特异性指标<sup>[44]</sup>, 因此, 我们发现舌癌动物模型的中医证型和客观指标之间也存在着一定的关联, 进而可以根据这些表观指标和客观指标综合判断所建立的动物模型是否符合中医证候特点。在中医诊断学<sup>[45]</sup>里, 舌的不同部位对应不同的脏器, 舌尖为心、舌前为肺、舌根为肾、舌中为脾胃、舌边为肝胆, 所以是否可以根据肿瘤的位置来判断对应脏器及辨证分型。在建立动物模型

时,也应结合舌癌的病因病机。现代医学“病”的模型的诊断标准依据经典的实验室评价指标,比较客观;但中医“证”诊断标准存在较多争议,至今尚未形成完善统一的评价体系,这也是目前病证结合动物模型所存在的主要问题之一。由于长期食用烟酒槟榔烧烤与舌癌的形成有关<sup>[46]</sup>,所以在未来构建舌癌动物模型时可以加上这些致病因素。造模之后选用pH试纸对实验动物进行舌苔及舌质的pH值检测<sup>[47]</sup>;结合微量、

小分子多肽h-EGF的放射免疫分析技术<sup>[48]</sup>,观察舌苔变化也是提高舌癌动物模型临床吻合度的方向之一。

由于舌癌在早期难以被发现,中晚期难以治愈,死亡率很高,因此,增加中医药干预对舌癌的早期预防、诊断和治疗具有十分重要的意义。而构建符合中医证候和西医病症特点的舌癌动物模型,完善中医“证”的评价依据,是今后开展舌癌研究治疗的必要途径。

## 参考文献

- 孙桂芝. 孙桂芝实用中医肿瘤学. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 130-139.
- Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clinicians*, 2019, 69(1):7-34.
- 张壮, 武媛, 潘剑, 等. 舌癌细胞淋巴道转移能力与淋巴管生成的关系. *中国口腔颌面外科杂志*, 2010, 8(4):342-346.
- Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, et al. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2011, 33(10):1467-1475.
- 牛智慧, 何欢, 李艺. 李艺主任医师治疗舌癌临证经验. *中国民族民间医药*, 2023, 32(14):93-95.
- 肇杨, 项敬周, 刘法昱. 前臂皮瓣、股前外侧穿支皮瓣及颞下岛状皮瓣修复舌癌患者术后生活质量评估. *上海口腔医学*, 2017, 26(1): 111-114.
- 李蔚. 舌岩(舌癌)的中医体质辨识研究. 长沙: 湖南中医药大学硕士学位论文, 2022.
- Herzig M, Christofori G. Recent advances in cancer research: mouse models of tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1602(2): 97-113.
- 毕雪梅, 樊林. 舌癌患者围手术期的护理进展. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(24):141, 145.
- 李玉林. 分子病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2022:279-299.
- 赵洁, 俞蒙洁, 徐艳琳, 等. 何若莘教授治疗舌癌临床经验探析. *浙江中医药大学学报*, 2023, 47(6):629-632.
- 李灿东, 方朝义. 中医诊断学. 北京: 中国中医药出版社, 2021:40.
- 邹国明. 医宗金鉴外科心法要诀白话解及医案助读. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:205.
- 杜永成. 肿瘤科诊断要点与处理方法分册. 太原: 山西科学技术出版社, 2013:14.
- 王佃亮, 陈火明. 肿瘤科医师处方. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018:73-83.
- 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法. *中药药理与临床*, 2017, 33(6):165-169.
- 周杨. 基于临床特征及免疫炎症指数预测舌鳞癌复发模型的研究. 南昌: 南昌大学硕士学位论文, 2023.
- 韩雪立, 韩亚君, 董辉球, 等. 老年舌癌的CT、MRI影像分析. *中国老年学杂志*, 2005, 25(9):1045-1046.
- 王建清, 姜盛毅, 孙本善. 26例舌癌临床病理分析. *口腔医学*, 1990, 10(1):40-41.
- 中国医学创新杂志社编. 中西医结合疾病治疗与康复肿瘤. 北京: 中国科学技术出版社, 2011:10.
- 袁瑛, 王伦昌. 超声与多参数MRI在舌鳞状细胞癌诊断中的应用价值比较. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(3):26-28.
- 刘洋, 耿金欢, 徐军. PET/CT在舌癌诊断及分期中的应用. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17(10):5-7, 58, 153.
- 李国策, 刘凤海, 王妍, 等. 1.5T磁共振ADC在舌癌患者病理分级中的应用. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(5):77-78.
- 王慧, 金武龙. 血管内皮生长因子-C作用下兔舌癌高淋巴结转移动物模型的建立. *转化医学杂志*, 2015, 4(1):61-64.
- 谢友群, 王钊, 储伟明, 等. 4-硝基喹啉-1-氧化物诱导大鼠舌癌过程中Notch1的表达特点. *口腔生物医学*, 2014, 5(3):135-139.
- 韩久松, 赵建江, 王治平, 等. MMP12和TIMP2mRNA在大鼠舌黏膜癌变过程中的表达. *广东医学*, 2011, 32(14):1806-1808.
- 邱存平, 温玉明, 王昌美. 金黄地鼠舌癌模型的建立及其颈淋巴结转移. *口腔医学纵横*, 2000, 16(1):10-12.
- 郑根建, 温玉明, 王昌美, 等. 金黄地鼠舌癌模型的建立及组织学研究. *口腔颌面外科杂志*, 1999, 2:16-19.
- 欧阳紫兰, 邱丽华, 王婷, 等. 建立兔舌癌颈淋巴结转移模型的多普勒超声动态监测. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(9):1002-1005.
- 童树友, 张娟, 朱坤鹏, 等. 兔口腔Vx-2肿瘤模型的建立. *安徽医科大学学报*, 2008, 43(2):151-153.
- 刘夏诚, 杨雯君, 张陈平, 等. 兔舌癌哨位淋巴结转移模型的建立. *中国口腔颌面外科杂志*, 2013, 11(3):192-198.
- Omori H, Nishio M, Masuda M, et al. YAP1 is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma. *Sci Adv*, 2020, 6(12):eaay3324.
- 黄菊蕊, 姚金光. 舌癌动物模型的建立与研究进展. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(1):139-142.
- Hawkins B L, Heniford B W, Ackermann D M, et al. 4NQO carcinogenesis: a mouse model of oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 1994, 16(5):424-432.
- Salley J J. Experimental carcinogenesis in the cheek pouch of the

- Syrian Hamster. *J Dent Res*, 1954, 33(2):253-262.
- 36 艾克拜尔·托乎提, 林泽华, 蔡捷, 等. 高浓度4NQO建立小鼠舌癌动物模型的改进方法. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(5): 533-537.
- 37 Kiguchi K, Kubota T, Aoki D, *et al*. A patient-like orthotopic implantation nude mouse model of highly metastatic human ovarian cancer. *Clin Exp Metastasis*, 1998, 16(8):751-756.
- 38 葛丽华, 齐墨词, 王春晓, 等. Prx1敲除对4NQO诱导的小鼠舌癌前病变细胞增殖及转录因子Ets1表达的影响. *北京口腔医学*, 2017, 25(4):181-185.
- 39 代晓明, 刘华, 左志斌, 等. 4-硝基喹啉-1-氧化物诱导C57BL/6小鼠舌黏膜癌变的研究. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(4):357-360.
- 40 应海岳, 吴海涛, 周梁. 兔VX2舌癌颈深淋巴转移模型建立及其转移特性观察. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(10):778-781.
- 41 Myers J N, Christopher Holsinger F, Jasser S A, *et al*. An orthotopic nude mouse model of oral tongue squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(1):293-298.
- 42 孙甫, 杨姣, 吴文焕, 等. 转基因动物模型制作进展. *医学信息*, 2018, 31(1):35-37.
- 43 苗明三, 彭孟凡, 刘思哲, 等. 基于文献分析的中医药动物模型评价方法介绍. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1):132-140.
- 44 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考. *中药药理与临床*, 2020, 36(4):219-222.
- 45 李灿东, 方朝义. 全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材 中医诊断学. 北京: 中国中医药出版社, 2021:6.
- 46 Cohen Goldemberg D, De Araújo L H L, Antunes H S, *et al*. Tongue cancer epidemiology in Brazil: incidence, morbidity and mortality. *Head Neck*, 2018, 40(8):1834-1844.
- 47 沈英森, 赵长鹰. 白腻苔、黄腻苔与舌质的pH值及其临床意义. *湖南中医杂志*, 1995, 11(5):11-12.
- 48 詹臻, 汪红, 王瑞平, 等. 舌苔与表皮生长因子(EGF)关系的临床研究. *南京中医药大学学报*, 2003, 19(1):14-17.

## Analysis of Tongue Cancer Animal Model Based on Clinical Characteristics of Chinese and Western medicine

LIU Ying<sup>1</sup>, AN Yike<sup>1</sup>, ZHAO Rikai<sup>1</sup>, YANG Huiyan<sup>1</sup>, MIAO Mingsan<sup>1,2</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Objective To lay the foundation for exploring the animal model of tongue cancer that is closer to the disease of integrated Chinese and Western medicine, and summarize the modeling methods and conditions of tongue cancer, so as to promote the modern clinical research, diagnosis and treatment of tongue cancer. Methods By analyzing the modeling methods and characteristics of tongue cancer animal models in CNKI, Wanfang, Web of Science and PubMed databases, the consistency of the models with TCM syndromes and Western clinical syndromes was evaluated. Results It is concluded that there are three methods to model the animal model of tongue cancer, including chemical carcinogenic agent induced model, transplanted tumor model and genetically engineered animal model. The clinical anastomosis of transplanted tumor animal model was the highest, followed by genetic engineering animal model, and the clinical anastomosis of chemical carcinogenic agent induced model was the lowest. Conclusion To construct the animal model of tongue cancer which accords with the characteristics of TCM and Western medicine is the necessary way to carry out the research and treatment of tongue cancer in the future.

**Keywords:** Tongue cancer, Lingual rock, Animal model, Chinese and western medicine, Clinical anastomosis

(责任编辑: 李青)