

本文引用:李杨东,范毛川,窦启锋.膀胱癌患者来源的异种移植模型构建与应用研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(10):992-995. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.018.

【综述】

## 膀胱癌患者来源的异种移植模型构建与应用研究进展

李杨东, 范毛川, 窦启锋

(新乡医学院第一附属医院泌尿外科,河南 卫辉 453100)

**摘要:** 肿瘤患者来源的异种移植模型可将肿瘤组织植入免疫缺陷小鼠体内,以保留患者肿瘤的组织学和分子表型特征,进一步再现原发肿瘤的异质性,因此,该模型成为较为可靠的体内人类肿瘤模型,能更加精准地用于开发特定肿瘤生物标志物、创建个体化治疗以及研发治疗癌症的药物。本文就目前有关膀胱癌患者来源的异种移植模型构建过程中受体动物的选择、移植部位以及该模型的优势与不足等相关研究进展进行综述,以期为其应用于膀胱癌治疗的研究提供参考依据。

**关键词:** 膀胱癌;异种移植模型;临床前研究;精准医学

**中图分类号:** R737.14 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)10-0992-04

### Research progress in the construction and application of xenograft model from patients with bladder cancer

LI Yangdong, FAN Maochuan, DOU Qifeng

(Department of Urology Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

**Abstract:** The tumor patient-derived xenograft model allows the implantation of tumor tissue into immunodeficient mice to preserve the histological and molecular phenotypic characteristics of tumor and further recapitulate the heterogeneity of the primary tumor. Therefore, this model has become a more reliable human tumor model *in vivo*, which can be used more precisely for developing specific tumor biomarkers, creating individualized therapies, and developing drugs to treat cancer. This article reviews the current research on the selection of recipient animals, transplantation sites, and the advantages, disadvantages of the xenograft model derived from patients with bladder cancer, so as to provide a reference for the study of its application in the treatment of bladder cancer.

**Key words:** bladder cancer; xenograft models; preclinical research; precision medicine

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率分别占全部新发癌症的3.0%和2.1%<sup>[1-2]</sup>。近年来,膀胱癌的临床治疗主要采用部分或全膀胱切除术辅以常规放化疗,但该治疗方案的预后较差,常伴有多种不良反应。随着膀胱癌相关研究的不断深入,细胞系衍生的异种移植模型提高了人们对癌症进展和药物治疗作用机制的认知,但此类异种移植模型缺乏原发肿瘤的异质性。人源性异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型不仅保留了与原始肿瘤相似的细胞形态、结构和分子特征,还被广泛认为是比标准细胞系更

加具有生理相关性的临床前模型<sup>[3]</sup>,能准确预测化学治疗药物的临床反应,再现人类肿瘤的异质性,因此,学者对肿瘤研究中PDX模型的开发和应用越来越感兴趣。针对PDX模型的研究有望应用于指导肿瘤患者的个性化治疗,以改善患者的生存质量。本文就既往关于PDX模型构建时小鼠种类、移植部位及方式的相关研究报道进行综述,旨在总结不同构建方式的差异,为其应用于膀胱癌治疗的研究提供参考。

### 1 膀胱癌 PDX 模型的构建

**1.1 构建膀胱癌 PDX 模型所用的移植样本的获取方式** 制备异种移植模型所用的患者肿瘤组织主要来源于手术切除的病理组织,在目前广泛采用的PDX模型的构建中,其前期准备一般采用2种方法:一是将肿瘤组织切割成1~5 mm<sup>3</sup>大小不等的碎块置于含有青霉素、链霉素的培养基中进行培养<sup>[4-7]</sup>,二是将肿瘤组织裂解为单个细胞悬浮液后用基质凝胶进行培养<sup>[8]</sup>。这2种方法均有效提高了异

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.018

收稿日期:2021-12-15

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(编号:21A320015);新乡市科技攻关项目(编号:GG2020032);新乡市灾后重建科技专项项目(编号:21CJ002)。

作者简介:李杨东(1996-),女,布依族,贵州都匀人,硕士研究生在读,研究方向:泌尿外科疾病的基础与临床。

通信作者:窦启锋(1965-),男,河南延津人,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:泌尿外科疾病的基础与临床;E-mail: qifeng@263.net。

种移植的成功率。除此之外,也有研究通过细针穿刺活检的方式获取患者来源的肿瘤组织,用于构建PDX模型<sup>[9-10]</sup>;但与传统的移植植物提取方式相比,这种通过活检样本建立PDX模型的成功率较低,因此,该方式很少用于膀胱癌患者肿瘤组织的提取。

## 1.2 膀胱癌PDX模型构建中免疫缺陷小鼠的选择

近年来,通常选用缺乏完整免疫系统(即体内缺乏功能性T、B淋巴细胞)的小鼠来构建PDX模型,此类小鼠能够避免异种移植的肿瘤细胞所产生的免疫反应,故而成为了癌症研究中常用动物模型的选择之一<sup>[11-12]</sup>。有研究证实,将患者来源的肿瘤组织植入免疫缺陷小鼠皮下而构建的PDX模型比肿瘤细胞系模型能更准确地反映原发肿瘤的生物学特性<sup>[13]</sup>。一些团队基于免疫缺陷小鼠的特殊性,成功构建了包括非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌和结肠癌等在内的多种类型的PDX模型<sup>[14-17]</sup>,这些模型中的肿瘤组织具有与原发肿瘤相似的主要组织学和遗传学特征<sup>[18]</sup>,在一定程度上保留了原发肿瘤的异质性。

目前,构建PDX模型所用的小鼠种类较多,采用不同小鼠所形成的PDX模型的移植成功率存在差异。一项系统性研究显示,在制备PDX模型的研究中,异种移植成功率由低到高的免疫缺陷小鼠依次为无胸腺裸鼠、重度联合免疫缺陷(severe combined immunodeficient, SCID)小鼠、非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency, NOD/SCID)小鼠和重度免疫缺陷(NOD. Cg-PrkdcscidIl2rg<sup>tm1Sug</sup>/Jicrl, NOG)小鼠<sup>[19]</sup>。NOD/SCID小鼠是SCID小鼠与非肥胖糖尿病小鼠品系回交的免疫缺陷鼠,其不仅具有SCID小鼠的特征,如缺乏功能性T细胞和B细胞,还具有非肥胖糖尿病小鼠的多种固有免疫缺陷的特点<sup>[20]</sup>。白细胞介素-2受体 $\gamma$ 链(interleukin-2 receptor  $\gamma$  chain, IL-2R $\gamma$ )基因缺乏的NOD/SCID小鼠又被称为严重免疫缺陷(NOD. Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1</sup>/B6gen, NSG)小鼠,是在NOD/SCID小鼠基础上敲除IL-2R $\gamma$ 基因,从而使其缺失成熟T淋巴细胞、B淋巴细胞及自然杀伤(natural killer, NK)细胞,其免疫缺陷最严重,是异种移植、人源化小鼠、免疫重建的重要载体<sup>[21-22]</sup>。NOG小鼠缺乏成熟的T、B细胞和NK细胞,补体活性减少,巨噬细胞和树突状细胞功能紊乱<sup>[23]</sup>。与NOD/SCID小鼠相比,NOG小鼠的人体细胞和组织移植存活率显著提高,可成为人类免疫细胞移植的理想模型。虽然,关于构建PDX模型选用何种小鼠尚无统一明确的观点,但其共同点均为免疫缺陷小鼠。

**1.3 肿瘤移植部位的选择** 目前的研究中最常见的肿瘤移植部位有原位移植和皮下移植,但不同移植部位对异种植物的生长会有所影响。原位移植

是将人类肿瘤组织接种到与肿瘤原发部位相对应的移植宿主的组织器官内,使其获得与人体肿瘤相似的微环境。该移植方式高度还原了肿瘤细胞及其周围间质之间组织微环境的相互作用及肿瘤生长情况。PAN等<sup>[24]</sup>将从患者身上所获取的膀胱肿瘤组织裂解为单细胞悬液,并植入NSG小鼠的膀胱内,建立了膀胱癌原位PDX模型。但这种移植技术难度系数较高,不易于操作。相比而言,皮下移植瘤模型操作简单,成瘤率高,并能方便、实时检测肿瘤的生长情况和评估药物治疗效果。皮下移植为最常见的异种移植部位,通常于小鼠的肾包膜下或双侧肾囊以及小鼠侧腹部移植肿瘤组织并能连续传代<sup>[25-27]</sup>。在肾包膜下接种患者肿瘤组织也被证实是最可靠的移植部位,这可能与移植部位的血液供应丰富、新血管快速生成有关。尽管肾囊并不是膀胱癌的生理初始位置,但却是PDX模型存活和生长的最佳移植部位。有学者在小鼠双侧肾囊下注射患者膀胱肿瘤组织后,成功构建了PDX模型<sup>[25]</sup>。总体而言,原位移植和皮下移植存在互补关系,前者能评估肿瘤微环境中的特异性,而后者有利于研究上皮-基质相互作用在肿瘤生长中的意义。因此,尚无研究明确表示PDX模型的最佳移植部位。

## 2 PDX模型在膀胱癌研究中的应用

膀胱癌是最常见的癌症之一,其具有高复发率及高进展率等特点。近年来,膀胱癌的发病率和病死率呈逐渐上升趋势,成为严重威胁人类健康的主要疾病<sup>[28]</sup>。虽然新的膀胱癌治疗方法不断涌现,但其治疗研究进展受到体内外实验条件的限制。动物肿瘤模型是研究癌症进展的有效工具。PDX模型是目前最常用的癌症治疗研究的体内模型之一<sup>[29]</sup>,该模型不仅能很好地保留患者肿瘤的生物学特征,还再现了肿瘤异质性<sup>[30]</sup>。20世纪70年代, WELDON等<sup>[31]</sup>首次建立了将癌细胞递送到膀胱腔内的动物模型构建方法,目前此方法已广泛应用于膀胱癌治疗领域的基础研究。有研究使用细胞解离剂将培养为球体的膀胱癌患者来源的癌症细胞(patient-derived cancer cell, PDC)分解为单个悬浮细胞,并将其注射到免疫缺陷雄性NOG小鼠的腹侧皮下而成功建立了PDX模型;苏木精-伊红染色显示,由PDC衍生的异种移植肿瘤能表现出与原发肿瘤相似的形态特征<sup>[32]</sup>,有望成为研究膀胱癌致瘤性和耐药性的重要载体,并有利于未来传统肿瘤治疗模式向精准化、个体化的发展。目前,PDX模型被用于肿瘤患者的临床前药物评估、生物标志物识别以及个性化药物研发,以预测肿瘤患者的临床治疗效果<sup>[33]</sup>。目前,有学者在基于膀胱癌PDX模型的应用条件下,采用噻唑蓝比色法筛选出了治疗膀胱癌

的药物组合<sup>[24]</sup>。另外,有研究表明,按照临床剂量的联合用药方式能有效减缓膀胱癌 PDX 模型的生长<sup>[34]</sup>,这可能对一些膀胱癌患者的治疗研究有益。也有研究表明,在鉴别高危膀胱癌及发现膀胱癌生物标志物方面,PDX 模型都发挥着重要作用<sup>[35]</sup>。这些发现为膀胱癌患者治疗方案的选择提供了参考依据。另外,相应的 PDX 模型临床前试验结果已经被证实与肿瘤患者的相关研究结果一致<sup>[36-37]</sup>,这进一步表明了该模型能很好地概括人类肿瘤的组织学特点、分子特征和肿瘤异质性,为肿瘤精准治疗的发展提供了相关依据,为优化膀胱癌患者的个性化治疗提供了研究方向。

### 3 PDX 模型的优势和不足

近年来,动物模型被广泛用于癌症研究,如由癌细胞系和基因工程小鼠模型开发的小鼠异种移植模型。尽管这些模型对癌症研究做出了巨大贡献,但在精准医学时代,它们未能满足不同患者的特定需求。PDX 模型在精准医学方面具有一定的独特优势,这是其他癌症模型无法比拟的。PDX 模型的基本特征主要包含每个异种移植植物都来自于随机选择的临床患者的肿瘤组织,与其供体组织具有相同的遗传背景,更利于将该模型应用于药物暴露研究,为不同患者提供特定需求及治疗。有学者认为,若是利用 PDX 模型进一步明确癌症干细胞的性质,将有助于研发针对癌症干细胞或同时针对其他癌症细胞的有效治疗方案<sup>[37]</sup>。这些研究表明,PDX 模型有利于加速药物开发的研究,也易于将患者衍生的癌症模型转化为临床应用,从而给予新的治疗建议。

虽然 PDX 模型具有保留原发肿瘤组织学和分子特征的优势,但该模型在临床应用方面的价值仍具有诸多不足。首先,PDX 模型需要手术切除患者的肿瘤组织用于培养异种移植植物,但部分癌症患者并不接受任何肿瘤组织的手术切除术,且手术切除率因癌症类型多样而存在较大差异。较低的手术切除率不仅降低了患者肿瘤组织的获取率,还增加了 PDX 模型构建的难度系数。其次,PDX 模型的建立存在成本高、开发时间长(最多 6 个月)及移植率低的问题<sup>[38]</sup>。一般建立第 1 个 PDX 模型通常需要 4~5 个月,而随后的 PDX 传代仍需 2~5 周,如前列腺癌 PDX 的生长速度较慢,需要数月才能生成模型<sup>[39]</sup>。通常为了增加移植成功率,会使用基质凝胶培养肿瘤组织,还会在微室中进行培养。这种由微室培养的方式与基质凝胶的培养效果基本一致,且传代周期显著缩短。据报道,条件重编程(conditional reprogramming, CR)技术可持续扩增细胞谱系,维持活检中细胞的异质性<sup>[40]</sup>。这种技术能够在体外扩增 PDX 细胞或应用于高通量药物筛选试验

及体外操作,可减少动物使用数量、肿瘤组织的变异性和研究成本。CR 技术能潜在地弥补体内 PDX 模型的不足,并用于靶向治疗的转化性研究和开发。相对而言,CR 技术的发展速度更快,成本也较低。因此,CR 技术可作为体内 PDX 模型的一种快速、低成本的替代方案。再次,虽然 PDX 模型多选择肾包膜下移植或原位移植方式,但这 2 种移植方法的操作难度系数较高,通常需要影像学检测技术的辅助。最后,PDX 模型常选用免疫缺陷小鼠为实验动物,以保持原发肿瘤组织的异质性,但由于宿主小鼠缺乏人体特定的免疫系统,使得该模型在免疫反应研究中存在一定程度的局限性。

总之,PDX 模型已被证明是一种具有高度预测能力的实验工具,可用于测试标准化学治疗后的治疗效果和识别受益于临床试验中新疗法的肿瘤类型。PDX 模型是通过把个体患者的肿瘤组织移植到免疫功能低下的动物如严重免疫缺陷小鼠或裸鼠的体内而形成,所以该模型的异种移植植物仍保留了原始肿瘤的细胞结构和分子标志。因此,PDX 模型再现了原发疾病的生物学特征,适用于评估单个患者的癌症化学治疗敏感性,为癌症治疗领域提供了一个潜在研究工具。

### 4 结语

越来越多的研究表明,膀胱癌 PDX 模型在药物筛选、生物标志物开发和联合临床试验等方面具有一定优势,但由于其免疫系统缺乏、移植成功率低、建模成本昂贵及时间较长等原因,使得 PDX 模型的应用具有局限性。尽管如此,膀胱癌 PDX 模型这一类癌症临床前模型对于临床治疗领域的研究仍然是至关重要的。因此,人们需要对 PDX 模型的研究进行不断的完善与改进,从而推动其更好地发展。

#### 参考文献:

- [1] DOBRUCH J, OSZCZUDELOWSKI M. Bladder cancer: current challenges and future directions [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8):749.
- [2] 周五二, 杨成林, 王尉, 等. 抑制 OCT4-pg5 与 OCT4B 表达对膀胱癌顺铂敏感性的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(2): 179-181.  
ZHOU W E, YANG C L, WANG W, et al. Suppression of OCT4-pg5 and OCT4B enhanced the sensitivity of bladder cancer cells T24 to cisplatin [J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(2): 179-181.
- [3] NA D, MOON H G. Patient-derived xenograft models in breast cancer research [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1187:283-301.
- [4] LONG Q, MA A H, ZHANG H, et al. Combination of cyclin-dependent kinase and immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2305-2317.
- [5] CAI E Y, GARCIA J, LIU Y, et al. A bladder cancer patient-derived xenograft displays aggressive growth dynamics *in vivo* and in organoid culture [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4609.

- [6] TAN P, CAI H, WEI Q, *et al.* Enhanced chemo-photodynamic therapy of an enzyme-responsive prodrug in bladder cancer patient-derived xenograft models[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121061.
- [7] AMARA R, ZIMMERMANN M, MA A H, *et al.* A simple three-dimensional *in vitro* culture mimicking the *in vivo*-like cell behavior of bladder patient-derived xenograft models[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1304.
- [8] NAMEKAWA T, IKEDA K, HORIE-INOUE K, *et al.* ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(4): 1099-1113.
- [9] ANNIBALI D, LEUCCI E, HERMANS E, *et al.* Development of patient-derived tumor xenograft models[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1862: 217-225.
- [10] BULLE A, DEKERVEL J, LIBBRECHT L, *et al.* Gemcitabine induces epithelial-to-mesenchymal transition in patient-derived pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 765-779.
- [11] 谈小倩, 瞿伟, 李亮, 等. 几种常用免疫缺陷小鼠的血液学及血液淋巴细胞亚群的测定与比较分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(2): 155-160.  
TAN X Q, ZHAI W, LI L, *et al.* Determination and comparative analysis of hematological indexes and percentage of lymphocyte subsets in several immunodeficient mice[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2021, 41(2): 155-160.
- [12] BLINOVA E, DUDINA M O, SUSLOVA I R, *et al.* Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2018, 9(4): 130-134.
- [13] SHI J, LI Y, JIA R, *et al.* The fidelity of cancer cells in PDX models: characteristics, mechanism and clinical significance[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(8): 2078-2088.
- [14] CHEN X, SHEN C, WEI Z, *et al.* Patient-derived non-small cell lung cancer xenograft mirrors complex tumor heterogeneity[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(1): 184-198.
- [15] LU J H, WANG Y, MENG Q, *et al.* Establishment of gastric cancer patient-derived xenograft models and primary cell lines[J]. *J Vis Exp*, 2019(149): 10.
- [16] SANTIAGO-O'FARRILL J M, WEROHA S J, HOU X, *et al.* Poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitors induce autophagy-mediated drug resistance in ovarian cancer cells, xenografts, and patient-derived xenograft models[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 894-907.
- [17] PARK J H, ZHAO M, OSHIRO H, *et al.* Peritoneal metastases in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model of colon cancer imaged non-invasively via red fluorescent protein labeled stromal cells[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3463-3467.
- [18] ZOU J, LIU Y, WANG J, *et al.* Establishment and genomic characterizations of patient-derived esophageal squamous cell carcinoma xenograft models using biopsies for treatment optimization[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 15.
- [19] COLLINS A T, LANG S H. A systematic review of the validity of patient derived xenograft (PDX) models; the implications for translational research and personalized medicine[J]. *Peer J*, 2018, 6: e5981.
- [20] YOSHIDA G J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 4.
- [21] OKADA S, VAETEEWOOTACHARN K, KARIYA R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 889.
- [22] MALETZKI C, BOCK S, FRUH P, *et al.* NSG mice as hosts for oncological precision medicine[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(1): 27-37.
- [23] ANDERSEN A H F, NIELSEN S S F, OLESEN R, *et al.* Humanized NOG mice for intravaginal HIV exposure and treatment of HIV infection[J]. *J Vis Exp*, 2020(155): 10.
- [24] PAN C X, ZHANG H, TEPPER C G, *et al.* Development and characterization of bladder cancer patient-derived xenografts for molecularly guided targeted therapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e134346.
- [25] JÄGER W, XUE H, HAYASHI T, *et al.* Patient-derived bladder cancer xenografts in the preclinical development of novel targeted therapies[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21522-21532.
- [26] MIRANDA M A, MARCATO P D, MONDAL A, *et al.* Cytotoxic and chemosensitizing effects of glycoalkaloid extract on 2D and 3D models using RT4 and patient derived xenografts bladder cancer cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111460.
- [27] LEE H W, CHUNG W, LEE H O, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals the tumor microenvironment and facilitates strategic choices to circumvent treatment failure in a chemorefractory bladder cancer patient[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 47.
- [28] RICHTERS A, ABEN K K H, KIEMENEY L A L M. The global burden of urinary bladder cancer: an update[J]. *World J Urol*, 2020, 38(8): 1895-1904.
- [29] WILLIAMS J A. Using PDX for preclinical cancer drug discovery: the evolving field[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(3): 41.
- [30] YOSHIDA G J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 4.
- [31] WEIDON T E, SOLOWAY M S. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation[J]. *Urology*, 1975, 5(6): 824-827.
- [32] NAMEKAWA T, IKEDA K, HORIE-INOUE K, *et al.* ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(4): 1099-1113.
- [33] RISBRIDGER G P, LAWRENCE M G, TAYLOR R A. PDX: moving beyond drug screening to versatile models for research discovery[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(11): bvaa132.
- [34] CIRONE P, ANDRESEN C J, ESWARAKA J R, *et al.* Patient-derived xenografts reveal limits to PI3K/mTOR- and MEK-mediated inhibition of bladder cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3): 525-538.
- [35] SKOWRON K B, PITRODA S P, NAMM J P, *et al.* Basal tumor cell isolation and patient-derived xenograft engraftment identify high-risk clinical bladder cancers[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35854.
- [36] 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.
- [37] GOTO T. Patient-derived tumor xenograft models: toward the establishment of precision cancer medicine[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 64.
- [38] XU C, LI X, LIU P, *et al.* Patient-derived xenograft mouse models: a high fidelity tool for individualized medicine[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 3-10.
- [39] SHI C, CHEN X, TAN D. Development of patient-derived xenograft models of prostate cancer for maintaining tumor heterogeneity[J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(5): 519-528.
- [40] MONDAL A M, MA A H, LI G, *et al.* Fidelity of a PDX-CR model for bladder cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(1): 49-56.

(本文编辑:李胜利)