

眼肿瘤眼眶病中常见实验动物模型研究进展

李金茹 综述 马建民 审校

【摘要】 眼肿瘤眼眶病是一类危害人类视功能,甚至生命的严重疾病。目前多数眼肿瘤眼眶病的病因及发病机制仍未明确,这给其治疗带来了不利影响。医学实验动物模型是利用动物体来研究人类疾病的实验模型。通过建立不同疾病的实验动物模型,不仅有助于了解疾病本身的病因、病理机制,而且可以为其治疗提供研究平台。尽管眼肿瘤眼眶病较眼科其他疾病的动物模型研究较少,但近年来有关眼肿瘤眼眶病动物模型的研究仍然取得了一些进展。就几种常见的眼肿瘤眼眶病相关动物模型,甲状腺相关眼病(TAO)动物模型、眼眶腺样囊性癌动物模型、视网膜母细胞瘤(RB)动物模型、葡萄膜黑色素瘤动物模型、眼眶炎性假瘤动物模型的研究进展进行综述。

【关键词】 眼肿瘤;眼眶病;动物模型/实验性

Progress in the development of common experimental animal models of the eye neoplasm and the orbital diseases Li Jinru, Ma Jianmin. Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmama@sina.com

【Abstract】 The eye neoplasm and the orbital diseases are a class of serious illness which will cause visual function damage and even life threatening. At present, the etiology and pathogenesis of the most eye neoplasm and orbital diseases are still not clear, which has an adverse effect on the treatment. The medical experimental animal models are the ideal model to simulate human diseases. At the same time, the establishment of related animal models with the eye neoplasm and the orbital diseases is a helpful aid in getting to know the etiology and pathogenesis, providing a basis for studying the etiology and pathogenesis of these diseases. Some progress has been achieved some progress in recent years, however, compared to other diseases, the related animal models of these are still few. The progress in the common experimental animal models of the eye neoplasm and the orbital diseases, the animal models of the thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), the orbital adenoid cystic carcinoma, the retinoblastoma (RB), the uveal melanoma, and the idiopathic orbital inflammatory pseudotumor were reviewed in this article.

【Key words】 Eye neoplasm; Orbital diseases; Animal model/experimental

人类疾病动物模型最主要的特征是对人类疾病的某些功能、代谢、结构、行为、病症等特征的模拟。模型动物应患有与人类某种疾病有对应关系的疾病,即动物模型应是模拟人类疾病的病理模型。这使它有别于医学动物实验中的健康(生理)动物模型,也称生物学或生物功能动物模型。人类疾病动物模型利用健康动物的各种生理特点,来研究它们的生物学特性和功能;同时它也是阐明人和其他动物基本生命现象的实验方法和手段^[1]。

在医学发展过程中,当人们发现实验动物的某些生理特

性、病理特征与人类有一些共性时,就开始了以实验动物为主的科学研究^[2]。18世纪初,英国、法国等陆续出现了一些动物生理指标的研究报道^[3-4]。1965年,O'Rourke等^[5]通过对狗的眼眶动脉进行插管灌注,从而间接了解人类眼眶的血液供应。1966年,Ehinger^[6]通过对小鼠、兔、狗等多种实验动物进行药理学实验,了解眼和眼眶神经的营养情况。近1个世纪以来,与人类密切相关的重大科研突破,主要是通过动物实验完成的。建立各种人类疾病的实验动物模型是比较医学研究中的重要手段,特别是对于那些无法在人体上完成的实验更有价值^[7]。眼肿瘤眼眶疾病种类繁多,与眶周及全身各系统联系密切,对人类视觉功能乃至生命都有重要影响,但是有些眼肿瘤眼眶病的发病机制目前仍不清楚,这就更需要建立适当的动物模型来对其进行研究^[8]。本文就几种常见眼肿瘤眼眶病动物模型的研究进展进行综述。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.018

基金项目:国家自然科学基金项目(81170785);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2011-3-041)

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:马建民,Email:jmama@sina.com

1 甲状腺相关眼病动物模型

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 属于自身免疫性疾病,部分 TAO 有自愈倾向。TAO 在成人眼眶病中的发病率占 20%,男女比例约为 1:5.3^[9],双侧发病,程度可不一致,以往多称为 Graves 眼病。根据患者甲状腺机能状态的不同,Graves 病被分为眼型 Graves 病和 Graves 眼病。1991 年,Weet-man 提出 TAO 的命名。TAO 是临床眼科的常见病之一,其发病率目前已居眼眶病之首^[10]。一般认为,TAO 是一种与甲状腺功能异常相关的器官特异性自身免疫性疾病,具体发病机制尚不明确。目前,TAO 的治疗包括口服糖皮质激素及免疫抑制剂、眶周放射、手术等多种方法,但效果均欠佳。

通过建立 TAO 动物模型来进一步了解 TAO 的发病机制,以期改善 TAO 的预后。目前国外多采用促甲状腺激素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 多肽或核酸免疫、TSHR 转染细胞或 TSHR 活化 T 细胞免疫和多基因联合免疫等方法来建立 TAO 动物模型^[11]。TSHR 活化细胞或 *TSHR* 基因免疫方法常用。研究者利用 TSHR 或其基因以及其他相关抗原,如 G2s,以免疫动物的方法造模。这种方法随着对 TAO 发病免疫学机制的认识而被多数学者接受。近年来,TAO 的相关体征,如甲状腺肿大、体质量减轻,甚至眼球突出都已在动物模型上被成功模拟出来^[12]。有学者利用受体诱导 BALB/c 小鼠建立 TAO 的动物模型^[13],为 Graves 病的研究提供了一个新的研究平台。也有学者利用 TSHR 的克隆技术和可大量用于免疫反应的受体来构建更合适的 TAO 动物模型,通过细菌产生的 TSHR 胞外区-麦芽糖结合蛋白融合蛋白免疫诱导非肥胖型糖尿病 (non-obesity diabetes, NOD) 小鼠和 BALB/c 小鼠产生抗 TSHR 抗体和甲状腺炎,诱导后 16 d, NOD 小鼠发生了 Th1 细胞介导的甲状腺损害,而在 BALB/c 小鼠身上观察到了 Th2 细胞介导的甲状腺炎^[14-15]。对眼眶组织进行检查时发现,17 只 BALB/c 小鼠 (占 68%) 发生了脂肪组织增生及免疫细胞,尤其是肥大细胞浸润性改变,但对所有 NOD 小鼠的眼眶组织行组织病理学检查却未发现异常。Many 等^[16]则将经 ECD-MBP 免疫活化后的 T 细胞传递给同源小鼠,并于 4 周后对处死的小鼠进行眼眶组织的病理学检查,结果发现 NOD 小鼠体内并未产生脂肪增生、淋巴细胞浸润、眼外肌纤维损害等改变,小鼠眼眶组织也未见水肿,然而所有的 BALB/c 小鼠都发生了眼眶组织的损害,如以肥大细胞为主的免疫细胞浸润、眼眶血管扩张及眼外肌水肿等。此外研究人员还通过核酸免疫法得到了活化的 T 淋巴细胞。

常见的造模方法在易感小鼠种系、发病率、病变稳定性及眼部表现上都存在较大差别,且 TAO 动物模型的相关表现与人类仍有较大差异。如何使建立的模型动物血清中甲状腺素水平、眼部病理改变特征更稳定,有待进一步研究。

2 眼眶腺样囊性癌动物模型

眼眶腺样囊性癌是常见的泪腺恶性上皮性肿瘤,恶性程度极高。在泪腺肿瘤中发病率仅次于泪腺多形性腺瘤,位居第 2

位^[17]。腺样囊性癌虽然生长较为缓慢,但是侵袭性强,浸润范围往往超出术中肉眼所见的肿瘤范围,因此复发率较高。目前临床常见的治疗方法包括手术、放射疗法和化学疗法,其中化学疗法最有效,但毒性作用和不良反应较大,许多患者不能接受。为此,建立合适的眼眶腺样囊性癌动物模型,并用其观察局部应用化学疗法药物对肿瘤的治疗作用及对眼眶正常结构的毒性作用和不良反应至关重要。

人们通过研究发现可以在实验动物模型上进行肿瘤原位移植,即瘤细胞悬液法,从而更直观地呈现肿瘤的生物特征^[18]。张虹等^[19]通过在裸鼠眼眶部位接种人腺样囊性癌细胞悬浮液的方式建立了眼眶腺样囊性癌动物模型,然后在该动物模型的成瘤部位进行局部治疗性研究,结果发现注射长春新碱的最佳治疗质量浓度为 0.03 g/L,且局部注射后裸鼠未见不良反应,提示瘤体内注射化学疗法药物是一种安全且有效的治疗方法。林婷婷等^[20]则选用 ACC-2 细胞系建立的裸鼠眼眶移植瘤模型标本 6 例、病理结果证实为眼眶腺样囊性癌患者的石蜡包埋标本 33 例及复发后切除的肿瘤组织标本 5 例,同时以 3 例正常泪腺组织标本作为对照,研究裸鼠眼眶移植瘤模型标本与患者病变标本,并采用免疫组织化学法检测 CD44、CD133、ABCG2 在各标本中的表达,分析其与临床病例资料中病理分型及预后的关系,结果显示眼眶腺样囊性癌肿瘤组织中存在 CD44、CD133 及 ABCG2 阳性细胞,分别表达于腺样囊性癌肿瘤组织的不同部位,其表达随着病程的进展而变化,可能会影响预后,但尚不能确定其为评估预后的指标。

3 视网膜母细胞瘤动物模型

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是一种原发于视网膜的眼内恶性肿瘤,多见于婴幼儿^[21],目前被认为是一种独立病种,是 *Rb* 基因失活导致的一种视网膜恶性肿瘤^[22-24]。*Rb* 基因是人类发现的第 1 种抑癌基因^[25],缺失位点位于 13q14, *Rb* 基因的表达产物有抑制细胞生长的作用,人们将其命名为 P105Rb,存在于细胞核内,为磷蛋白,能特异地与 DNA 结合。

建立遗传性 RB 动物模型可以更好地探讨 RB 的发病机制,但自然界没有自发的 RB 动物模型^[26]。1974 年,Reid 等^[27]采用细胞悬浮液法成功培养了首个人类 RB 细胞株 Y79。直至 1977 年, Gallie 等^[28]才首次在裸鼠前房接种 Y79 细胞株。1990 年, Windle 等^[29]在建立转基因的垂体肿瘤小鼠模型时意外获得首个转基因的 RB 小鼠模型,标志着 RB 动物模型从裸小鼠异种移植瘤模型发展到遗传性 RB 动物模型。2003 年, Jensen 等^[30]则通过建立狗的 RB 模型来研究 RB 发病的分子机制。加拿大和美国的研究小组则通过研究 *Rb* 基因视网膜特异性剔除小鼠动物模型,首次阐明在小鼠视网膜上的 *Rb* 蛋白的主要功能是抑制 7 种视网膜前体细胞的异常分裂,当敲除 *Rb* 基因后,7 种视网膜前体细胞均发生异常分裂,其中视锥细胞、水平细胞、Müller 细胞及无长突细胞存活,并直至存活后 1 个月才停止分裂,而异常分裂的双极细胞、神经节细胞及部分视杆细胞则发生凋亡^[29,31]。现已清楚 *Rb* 基因对视网膜功能的影响主要是通过抑制转录因子 E2F1 实现的^[32]。

人们通过研究非 *Rb1* 基因缺失转基因动物模型中的黄体生成素 β 亚基-T 抗原 (luteinizing hormone-beta-Tag, LH- β -Tag) 转基因鼠模型发现, 猴病毒 40 的 T 抗原在细胞内表达后, 其产物可以与细胞内的多种蛋白, 包括 pRb、p53 等结合, 并使其失活, 同时细胞发生癌变^[33]。研究者已成功利用这一特性建立了多个肿瘤模型, 如髓质型甲状腺癌模型、肺癌模型^[34]等。首个遗传型 RB 的实验动物模型由 Windle 等^[29]建立, 他们使用 LH- β 基因启动子控制猴病毒 40 的 T 抗原基因在小鼠体内的表达, 建立了遗传型小鼠 RB 动物模型, 证明了小鼠 RB 肿瘤细胞中的 p105Rb 和 T 抗原之间存在某种特定联系, 得出 p105Rb 的缺失涉及了 RB 形成的结论。LH- β -Tag 是目前研究 RB 使用最多的转基因动物模型^[35]。

研究者还构建了视蛋白-T 抗原 (Opsin-Tag) 转基因动物模型。因人类 *Rb* 基因具有向光感受器细胞分化的能力, 为了建立具有向光感受器细胞分化能力的肿瘤模型, 研究者用启动光感受器分化的视蛋白基因启动子控制 T 抗原的表达^[36]。Opsin-Tag 转基因鼠并不像预期的那样长出视网膜肿瘤, 而是在出生后很短时间内出现快速的视网膜光感受器细胞变性。IRBP-Tag、光感受器间维生素 A 类结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP). E7 和 IRBP. E7/053-/- 转基因鼠使用 IRBP 控制 T 抗原的表达, 可以产生 RB 模型鼠^[37-38]。在 IRBP 启动子的控制下, IRBP-Tag 转基因鼠形成了 RB 和垂体肿瘤。为了观察到 RB 形成及保证胚胎的存活, 人们将胚胎干细胞和 *Rb* 基因注射到发育中的含野生型 *Rb1* 基因的胚囊中合成嵌合体。胚胎并未因 RB 细胞在成熟红细胞、中枢神经系统、肝脏中大量生长而呈现严重的病变, 表现出轻微病变的胚胎最终发育成嵌合体小鼠。在上述研究中, 80% 的嵌合体鼠未发生肿瘤; 另外 20% 长出了垂体腺瘤, 肿瘤组织检测不到 pRb。通过建立 Rb919 (*Rb1* 基因外显子 19 两端插入 2 个 lox P 位点) 转基因鼠, 然后与 IRBP-Cree 转基因鼠杂交, 得到 IRBP 基因控制 *Rb1* 基因条件失活的转基因鼠模型^[39]。

除了上述 RB 转基因模型外, RB 异种移植瘤模型也较普遍。目前报道的应用于 RB 移植瘤模型的动物主要有 BALB/c 裸鼠、NOD-重症联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID) 鼠、新生大鼠、兔、斑马鱼等, 其中以小鼠和兔应用较多^[40]。斑马鱼与人类基因的同源性高达 87%。Jo 等^[41]在受精后 48 h 的斑马鱼胚胎玻璃体腔注射 SNUOT-RB1 细胞, 因其玻璃体腔形似碗状的形态学特征, 肿瘤细胞在玻璃体腔蔓延, 并可稳定生长达 4 d 以上, 肿瘤的体积大小与注射的细胞量有关。研究发现斑马鱼模型可以最大限度地模拟人类 RB 的微环境, 且肿瘤细胞的增生性与人类 RB 相似。

移植瘤模型虽无转基因模型存在症状延迟的缺点, 但肿瘤细胞注入动物体内后肿瘤生长的微环境发生改变, 这增加了移植瘤与人类 RB 在遗传异质性及基因排序上出现差别的可能性^[42]。

4 葡萄膜黑色素瘤动物模型

葡萄膜黑色素瘤是常见的成人眼内原发性恶性肿瘤, 好发

于脉络膜、睫状体及虹膜。文献报道发病年龄为 7.5 个月 ~ 70 岁, 平均约为 45 岁, 发生于虹膜者较发生于脉络膜或睫状体者年龄小, 为 10 ~ 20 岁。此病在中国的发病率仅次于好发于儿童的 RB, 居眼内肿瘤第 2 位^[43]。

对葡萄膜黑色素瘤的治疗还存在一些争议。因此人们通过建立葡萄膜黑色素瘤实验动物模型来评估对此病的治疗效果。Chen 等^[44]将 C918 人类葡萄膜黑色素瘤球体植入裸大鼠和 SCID 小鼠的脉络膜组织, 制造葡萄膜黑色素瘤实验动物模型, 另一组裸鼠体内植入人葡萄膜黑色素瘤 OCM-1 细胞球体, 然后用 HF-US 图像捕捉来跟踪同一只裸大鼠和 SCID 小鼠 1 个月, 获得相应肿瘤区域的数据, 以评估葡萄膜黑色素瘤的治疗效果。

程浩等^[45]则采用原位移植及异位移植的方法制作葡萄膜黑色素瘤动物模型, 他们将 BALB/L-nu 裸鼠作为实验动物, 在裸鼠前房及皮下分别接种原代培养的第 3 代人眼恶性黑色素瘤细胞制成的细胞悬液, 再通过手术切除新鲜的人眼葡萄膜恶性黑色素瘤, 制作瘤体组织块并移植到另一皮下。其中接种细胞原液于裸鼠前房为原位移植, 标为前房组; 皮下异位移植为皮下 A 组; 皮下移植瘤组织块为皮下 B 组, 然后将这 3 个组在相同条件下饲养并观察其成瘤率。结果发现前房组及皮下 A 组可以建立裸鼠的原位及异位移植瘤模型, 成瘤率明显高于皮下 B 组, 其中异位移植瘤模型成瘤率远低于原位移植, 原位移植瘤模型更符合生理特点, 为眼科操作和裂隙灯显微镜观察创造了有利条件, 可更好地建立人葡萄膜黑色素瘤裸鼠模型。周金琼等^[46]将培养的 B16F10 鼠皮肤黑色素瘤细胞悬液种植到 C57BL/6 黑鼠大腿内侧皮下, 将孵育成的肿瘤团块制成肿瘤碎片种植到兔右眼脉络膜上腔, 发现除 1 只 (占 5%) 兔因呕吐物窒息死亡外, 余 19 只兔 19 只眼 (占 95%) 肿瘤存活并迅速生长, 其中 1 只眼 (占 5%) 自种植后 4 周开始肿瘤自行萎缩, 第 6 周 12 只眼 (占 60%) 肿瘤充满玻璃体腔。第 2、3、4 周, B 型超声测量肿瘤平均最大基底径分别为 3.1、6.1 和 12.2 mm, 平均高度分别为 2.2、2.7 和 8.5 mm。苏木精-伊红染色示肿瘤以梭形细胞为主, 排列规则紧密, 部分坏死, 血管充盈。18 只眼 (占 90%) 可见眼部其他组织受肿瘤细胞浸润, 3 只眼 (占 15%) 肿瘤突破巩膜向球外蔓延。该实验结果显示, B16F10 鼠皮肤黑色素瘤细胞株兔眼脉络膜上腔种植后肿瘤可迅速生长, 造模成功率高。

脉络膜恶性黑色素瘤占葡萄膜黑色素瘤的 85%, 是成人眼内常见的原发性恶性肿瘤^[47]。脉络膜黑色素瘤的肝脏转移为其致死的主要原因之一, 但发病机制仍不明确^[48]。小鼠脉络膜黑色素瘤模型有眼内植入黑色素瘤细胞小鼠模型和转基因鼠模型两类。

近期在人黑色素瘤细胞系及患者肿瘤组织中均发现趋化因子受体 (chemokine receptor, CXCR) 的表达^[49]。有学者指出 CXCR4 在脉络膜黑色素瘤中的高表达意味着较高的死亡率^[50]。Li 等^[51]提出在脉络膜黑色素瘤转移至肝脏的过程中, CXCR4 的表达起到重要作用, 他们通过将 LS174T 结肠癌细胞分别注入裸鼠的前房、皮下或脾脏来诱导肝脏转移, 从而构建

小鼠恶性黑色素瘤动物模型,再向不同组别的动物模型分别注射 CXCR4 阴性脉络膜黑色素瘤细胞和 CXCR4 阳性脉络膜黑色素瘤细胞后发现后者肝脏转移率更高;而眼部环境可以通过表观遗传机制诱导基因下调,结果表明脉络膜黑色素瘤细胞中 CXCR4 的表达下调和甲基化受眼部微环境因素的影响。

5 眼眶炎性假瘤动物模型

眼眶炎性假瘤又称特发性眼眶炎性假瘤 (idiopathic orbital inflammatory pseudotumor, IOIP),是一种原发于眼眶内的不明原因的慢性非特异性炎性病变。IOIP 为临床较常见的眼眶炎性病变,仅次于 TAO 和海绵状血管瘤^[52-54]。由于症状多变,复发率高,其中纤维硬化型眼眶炎性假瘤治疗棘手,预后较差。IOIP 的主要症状和体征均与眼眶内组织炎性水肿、细胞浸润、纤维细胞增生有关,目前的治疗仅为对症治疗,治疗方法主要包括临床观察、药物治疗、放射疗法和手术治疗等^[55]。

Wilner 等^[56]通过在兔眼球后注射抗原来建立 IOIP 兔模型,注射相关抗原后的兔眼球发生过敏反应并产生明显的炎性包块,可以在兔 IOIP 模型上观察到眼球突出,以及伴有不同程度的纤维结缔组织增生。1978 年, Braun 等^[57]首次在术后标本中的白细胞内发现 mollicute 样细胞壁缺陷型细菌 (mollicute-like organisms, MLO) 的存在,在小鼠眼眶内接种 MLO 后得到慢性 IOIP 的小鼠模型,认为 MLO 可破坏细胞间质,从而引起 IOIP 的发生。

6 展望

眼肿瘤眼眶疾病是比较严重的一类眼病。目前多数眼肿瘤眼眶病的病因及病理机制仍未明确,这给其治疗带来了不利影响,同时因其病情复杂,易被误诊^[58]。建立合适的眼肿瘤眼眶病动物模型有助于阐明其发病机制,并为研究眼肿瘤眼眶病的治疗提供新的平台。虽然在构建眼肿瘤眼眶病的实验动物模型上取得了一定的突破和进展,但由于眼肿瘤眼眶病较其他眼科疾病而言,具有一定的特殊性,这导致眼肿瘤眼眶病动物模型较眼科其他疾病动物模型的研究较少,与此同时在造模过程中仍存在许多干扰因素,相关实验动物模型并不完善。今后建立更多种类及更理想的眼肿瘤眼眶病动物模型仍将是主要的研究方向。

参考文献

- [1] 施新猷,顾为望. 人类疾病动物模型[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:10-11.
- [2] Grafton TS. The founding and early history of the National Society for Medical Research[J]. Lab Anim Sci, 1980, 30(4 Pt 2): 759-764.
- [3] Brewer NR. Personalities in the early history of laboratory animal science and medicine[J]. Lab Anim Sci, 1980, 30(4 Pt 2): 741-758.
- [4] 朱豫,宋国祥. 眼眶病的诊断和治疗原则[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(7): 18-19. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2009.01.012.
- [5] O'Rourke J, Pilkerton R, Simmons R, et al. Anatomic features relating to cannulation-infusion of the orbital arteries[J]. Am J Ophthalmol, 1965, 60(4): 592-596.
- [6] Ehinger B. Ocular and orbital vegetative nerves[J]. Acta Physiol Scand Suppl, 1966, 268: 1-35.
- [7] 汤钊猷. 实验动物、动物实验与医学研究和发展[J]. 上海实验动物科学杂志, 1997, 17(1): 1-2.
- [8] 李金茹, 马建民. 基因敲除在眼科实验动物模型中的应用[J/CD]. 中华眼科医学杂志: 电子版, 2013, 3(2): 102-104. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2013.02.011.
- [9] Weetman AP, Cohen S, Gatter KC, et al. Immunohistochemical analysis of the retrobulbar tissues in Graves ophthalmopathy[J]. Clin Exp Immunol, 1989, 75(2): 222-227.
- [10] Henfelder AE. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2000, 1(1-2): 87-95.
- [11] Seetharamaiah GS. Animal models of Graves' hyperthyroidism[J]. Autoimmunity, 2003, 36(6-7): 381-387.
- [12] Weetman AP. Thyroid abnormalities[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(3): 781-790. doi:10.1016/j.ecl.2014.05.006.
- [13] Moshkelgosha S, So PW, Deasy N, et al. Cutting edge: retrobulbar inflammation, adipogenesis, and acute orbital congestion in a preclinical female mouse model of Graves' orbitopathy induced by thyrotropin receptor plasmid-in vivo electroporation[J]. Endocrinology, 2013, 154(9): 3008-3015. doi:10.1210/en.2013-1576.
- [14] Flynn J, Rao P. Graves' hyperthyroidism and thyroiditis HLA-DRB1 * 0301 (DR3) transgenic mice after immunization with thyrotrophic receptor DNA[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(1): 35-40.
- [15] 肖利华, 宋国祥. 眼眶病的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(8): 739-742. doi:10.3760/j.issn.0412-4081.2005.08.023.
- [16] Many M, Costagliola S. Development of an animal model of autoimmune thyroid eye disease[J]. J Immunol, 1999, 162(8): 4966-4974.
- [17] Shields JA. Diagnosis and management of orbital tumors[M]. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 259-274.
- [18] Endo T, Toda M, Watanabe M, et al. In situ cancer vaccination with a replicational HSV for the treatment of liver metastasis of colon cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2002, 9(2): 142-148.
- [19] 张虹, 韩媛媛, 周晓东, 等. 眼眶腺样囊性癌动物模型的建立及局部化学治疗的初步观察[J]. 国际眼科杂志, 2006, 6(5): 1049-1052. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2006.05.022.
- [20] 林婷婷, 朱利民, 何彦津, 等. 肿瘤干细胞相关标志蛋白在眼眶腺样囊性癌中的表达分析[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(8): 703-708.
- [21] Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68(4): 820-823.
- [22] Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson DH, et al. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? [J]. Br J Cancer, 1982, 45(4): 513-521.
- [23] Ahuja D, Sáenz-Robles MT, Pipas JM. SV40 large T antigen targets multiple cellular pathways to elicit cellular transformation[J]. Oncogene, 2005, 24(52): 7729-7745.
- [24] Felici A, Giorgio M, Krauzewicz N, et al. Medullary thyroid carcinomas in transgenic mice expressing a polyoma carboxyl-terminal truncated middle-T and wild type small-T antigens[J]. Oncogene, 1999, 18(14): 2387-2395.
- [25] 贾春平. 抑癌基因 p53 与肿瘤研究的最新进展[J]. 生命科学, 2008, 6(3): 450-453. doi:10.3969/j.issn.1004-0374.2008.03.027.
- [26] Zhao B, Magdaleno S, Chua S, et al. Transgenic mouse models for lung cancer[J]. Exp Lung Res, 2000, 26(8): 567-579.
- [27] Reid TW, Albert DM, Rabson AS, et al. Characteristics of an established cell line of retinoblastoma[J]. Natl Cancer Inst, 1974, 53(2): 347-360.
- [28] Gallie BL, Albert DM, Wong JJ, et al. Heterotransplantation of retinoblastoma into athymic "nude" mouse[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977, 16(3): 256-259.
- [29] Windle JJ, Albert DM, O'Brien JM, et al. Retinoblastoma in transgenic mice[J]. Nature, 1990, 343(6259): 665-669.
- [30] Jensen OA, Kaarsholm S, Prause JU, et al. Neuroepithelial tumor of the retina in a dog[J]. Vet Ophthalmol, 2003, 6(1): 57-60.
- [31] Dimaras H, Coburn B, Pajovic S, et al. Loss of p75 neurotrophin receptor expression accompanies malignant progression to human and

- murine retinoblastoma[J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(5): 333-343.
- [32] Shah NV, Pham DG, Murray TG, et al. Intravitreal and subconjunctival melphalan for retinoblastoma in transgenic mice[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 829879 [2014-05-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964900/>. doi:10.1155/2014/829879.
- [33] Fugaro MN, Kiupel M, Montiani-Ferreira F, et al. Retinoblastoma in the eye of a llama (*Llama glama*) [J]. *Vet Ophthalmol*, 2005, 8(4): 287-290.
- [34] Zhang J, Gray J, Wu L, et al. Rb regulates proliferation and rod photoreceptor development in the mouse retina[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(4): 351-360.
- [35] Howes KA, Lasudry JG, Albert DM, et al. Photoreceptor cell tumors in transgenic mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(2): 342-351.
- [36] Tan E, Ding XQ, Saadi A, et al. Expression of cone-photoreceptor-specific antigens in a cell line derived from retinal tumors in transgenic mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 764-768.
- [37] Vooijs M, te Riele H, van der Valk M, et al. Tumor formation in mice with somatic inactivation of the retinoblastoma gene in interphotoreceptor retinal binding protein-expressing cells[J]. *Oncogene*, 2002, 21(30): 4635-4645.
- [38] Bowles E, Corson TW, Bayani J, et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(2): 118-129.
- [39] MacPherson D, Sage J, Kim T, et al. Cell type-specific effects of Rb deletion in the murine retina[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(14): 1681-1694.
- [40] 白海霞, 李彬. 视网膜母细胞瘤动物模型的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(10): 793-797. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.10.019.
- [41] Jo DH, Son D, Na Y, et al. Orthotopic transplantation of retinoblastoma cells into vitreous cavity of zebrafish for screening of anticancer drugs[J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 71 [2014-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707771/>. doi:10.1186/1476-4598-12-71.
- [42] Nair RM, Kaliki S, Vemuganti GK. Animal models in retinoblastoma research[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27: 141-146.
- [43] 魏文斌, 张晓峰, 方严. 当代临床眼科进展[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998: 349-358.
- [44] Chen D, Opavsky R, Pacal M, et al. Rb-mediated neuronal differentiation through cell-cycle-independent regulation of E2f3a[J/OL]. *PLoS Biol*, 2007, 5(7): e179 [2014-05-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914394/>. doi:10.1371/journal.pbio.0050179.
- [45] 程浩, 吴中耀, 郑健樑, 等. 建立人眼葡萄膜黑色素瘤裸鼠移植瘤模型的初步探讨[J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42(8): 73-77. doi:10.3760/j.issn.0412-4081.2006.08.013.
- [46] 周金琼, 魏文斌, 杨文利, 等. 兔葡萄膜黑色素瘤模型建立方法的实验研究[J]. *眼科*, 2010, 19(2): 130-134.
- [47] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [48] Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(12): 3091-3102.
- [49] Thill M, Berna MJ, Grierson R, et al. Expression of CD133 and other putative stem cell markers in uveal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(5): 405-416. doi:10.1097/CMR.0b013e328348db10.
- [50] Weiss SW, Goldblum JR. Rhabdomyosarcoma. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors[J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204: 277-281.
- [51] Li H, Niederkorn JY, Sadegh L, et al. Epigenetic regulation of CXCR4 expression by the ocular microenvironment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 234-243.
- [52] Miyazaki K, Saika S, Yamanaka O, et al. Treatment of eyelid epithelial neoplasm by targeting sonic hedgehog signaling: An experimental study[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2006, 50(4): 305-311.
- [53] Henderson JW. Orbital tumors[J]. Raven Press, 1994(3): 317-323.
- [54] Mouriaux F, Coffin-Pichonnet S, Robert PY, et al. Orbital inflammation[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2014, 37(10): 818-824. doi:10.1016/j.jfo.2014.09.002.
- [55] 李静. 特发性眼眶炎性假瘤病因及发病机制的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(5): 77-98. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.020.
- [56] Wilner HI, Cohn EM, Kling G, et al. Computer assisted tomography in experimentally induced orbital pseudotumor[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1978, 2(4): 431-435.
- [57] Braun R, Wang Z, Mack DL, et al. Gene therapy for inherited muscle diseases: where genetics meets rehabilitation medicine[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(11 Suppl 3): 97-107. doi:10.1097/PHM.000000000000138.
- [58] 孙为荣, 牛庸筠. 眼科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 6-8.

(收稿日期: 2014-06-12)

(本文编辑: 刘艳)

消息

欢迎参加第十五届国际眼科学学术会议和第十五届国际视光学学术会议

由上海市医学会眼科分会、全国十一省医学会眼科分会、复旦大学附属耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光学院共同主办, 复旦大学附属耳鼻喉科医院、上海瑞欧展览服务有限公司承办的第十五届国际眼科学学术会议和第十五届国际视光学学术会议将于 2015 年 3 月 27—29 日在上海跨国采购会展中心(上海市普陀区中江路 35 号)举行。

来自中国、美国以及其他国家的眼科学领域和视光学领域的医师、专家、学者和知名厂商将出席本届会议。注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分, 参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。同期将举行第二届国际角膜塑形学术论坛, 欢迎国内外医师踊跃投稿、注册参会。

论文投稿只需论文摘要。

摘要要求: (1) 500 字以内的规范格式书写。(2) 四段式基本形式(包括目的、方法、结果、结论)。(3) 投稿方式: 在线上传。

论文投稿截止日期为 2015 年 2 月 20 日。

大会秘书处: 上海瑞欧展览服务有限公司

地址: 上海市中山北路 2790 号 1007 室

电话: 021-52665618

Email: realexpo@cooc.org.cn

联系人: 汤雅萍老师、黄嘉菲老师

邮编: 200063

传真: 021-52668178

详情请登陆大会官方网站: www.cooc.org.cn

(会务组)