

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.043

慢性粒细胞白血病小鼠动物模型建立的研究进展*

武小亮 卢林纲 王 靖 任广旭 韩 娟[△]

(农业部食物与营养发展研究所 评价研究室 北京 100081)

摘要:慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)恶性克隆性增殖引起的一种血液系统疾病。动物模型是研究 CML 发病机制及药物靶向治疗的重要载体和工具。研究表明, CML 小鼠模型可以通过逆转录病毒介导、转基因和白血病细胞移植的方法建立。三种方法建立的 CML 小鼠模型均可用于 CML 发病机制及药物疗效评估研究。实验动物模型进一步通过血常规、血涂片和骨髓涂片、免疫学、分子生物学及病理学等检测手段, 判断模型是否建立成功。本文就近年来 CML 小鼠模型的建立、鉴定及研究应用进展进行综述。

关键词:慢性粒细胞白血病; CML; 小鼠; 模型建立; BCR-ABL

中图分类号: R-33; R733.72 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)01-197-04

Advances in the Establishment of Animal Models of Chronic Myeloid Leukemia in Mice*

WU Xiao-liang, LU Lin-gang, WANG Jing, REN Guang-xu, HAN Juan[△]

(Food and nutrition assessment laboratory, Institute of food and nutrition development, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing, 100081, China)

ABSTRACT: Chronic myeloid leukemia (CML) is a blood system disease caused by malignant clonal proliferation of hematopoietic stem cells (HSCs). Animal models are important tools for studying the pathogenesis of CML and drug-targeted therapy research. Studies have shown that the CML mouse model can be established by retroviral-mediated, transgenic and leukemia cell transplantation methods. The CML mouse model established by the three methods can be used to research and unravel the pathogenesis mechanism of CML, and to evaluate CML drug efficacy of therapy. The experimental animal model further judges whether the model is successfully established by means of blood routine, blood smear and bone marrow smear, immunology, molecular biology and pathology. In this paper, the advances of the establishment, identification and application of CML mouse models in recent years are reviewed.

Key words: Chronic myeloid leukemia; CML; Mouse; Animal model establishment; BCR-ABL

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R733.72 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)01-197-04

前言

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)又称慢性粒细胞白血病,是由于造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)恶性克隆性增殖引起的血液系统疾病^[1]。CML 典型的特征是形成 BCR-ABL 融合基因,费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph)呈阳性,即位于 9 号染色体的 ABL 基因与 22 号染色体的 BCR 基因发生易位形成融合基因,该基因表达的 BCR-ABL 融合蛋白具有强酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)活性^[2-4],是 CML 发病的主要原因^[5]。目前治疗 CML 的主要方案有酪氨酸激酶抑制剂类药物的化疗和骨髓移植。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类药物作为 CML 的一线治疗方案,能够在分子水平上改变 CML 的自然进程,诱导疾病缓解和延长慢性期 CML 患者的生存期^[6]。但在停药后往往会致较高风险的复发率^[7]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是

CML 一种重要的治疗方法,也是目前被认为可以唯一根治 CML 的方法, CML 患者接受异基因造血干细胞移植后能够恢复正常造血功能,根除 Ph⁺ 细胞克隆,大部分 CML 患者得到治愈^[8]。

目前 CML 的治疗方案很多,选择最安全和最优的治疗方案仍需要完善。因此,构建 CML 小鼠动物实验模型进一步研究 CML 发病机制、在分子水平上阐述 CML 的致病原因,为临床药物靶向治疗提供理论支撑;另外,通过构建 CML 小鼠模型来模拟骨髓移植方案,以确定最佳的移植预处理方案及移植后的用药选择,来降低患者移植后抗宿主病(GVHD)的发生率及复发的风险。利用 CML 小鼠模型在分子靶向治疗、骨髓移植等方面取得理想的突破,是 CML 研究领域重要的目标,也是广大 CML 患者共同的期待。CML 小鼠模型是科学研究重要的载体和工具,也是目前应用最为广泛的 CML 动物模型。CML 小鼠模型建立的方法不多,但具有各自的特点和应用价值,本文就

* 基金项目:中国农业科学院创新工程项目(CAAS ASTIP32017IFND);农业部食物与营养发展研究所基本科研业务费专项(1610422017007)

作者简介:武小亮(1994-),硕士研究生,主要研究方向:营养因子与功效评价, E-mail: 82101172218@caas.cn

[△] 通讯作者:韩娟(1983-),博士,副研究员,主要研究方向:食物营养与健康, E-mail: hanjuan@caas.com

(收稿日期:2018-06-23 接受日期:2018-07-18)

CML 小鼠模型的建立方法、模型鉴定及各种方法的优缺点进行综述,为今后需要建立 CML 小鼠模型的研究提供借鉴。

1 CML 小鼠模型

由于小鼠在基础研究领域是哺乳动物的模式生物,其与人在遗传学及造血系统方面较为相似,且小鼠具有生命周期较短、繁殖能力较强等特点,是研究人类白血病生物学特性、发病机制、药物治疗效果评价及研究新的治疗策略等比较理想的实验动物模型。CML 小鼠模型是针对 CML 方面研究应用最为广泛的动物模型。目前建立 CML 小鼠动物实验模型的方法主要有以下三种:移植 CML 细胞法、逆转录病毒介导法和转基因法。

1.1 移植 CML 细胞法建立白血病小鼠实验模型

免疫缺陷型小鼠由于天生 T、B 淋巴细胞或(和)NK 细胞缺乏,对植入的各种肿瘤细胞有较小的排斥反应。因此免疫缺陷小鼠是研究血液学疾病的有力工具。如 NOD/SCID (非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷)小鼠天生 T、B 淋巴细胞和 NK 细胞缺陷,广泛用于白血病小鼠模型建立,具有成模效率高、成模稳定等特点^[9]。通过向 NOD/SCID 小鼠尾静脉注射 K562 细胞建立 CML 小鼠模型是较为经典的造模方式^[10],国内外已有相当多的报道利用这一方法建立了 CML 小鼠模型,并对 CML 的发病机制及靶向治疗进行了深入研究。这一方法虽然成模效率高,但由于小鼠天生免疫缺陷对机体免疫相关的研究十分不利,难以完全模拟人 CML 发展过程^[11]。利用无胸腺免疫缺陷裸鼠来构建 CML 小鼠模型则可以改进这一缺陷,从而用于机体免疫相关的基础研究中。徐玉洁^[12]等利用 BALB/c 裸鼠经过脾切除,环磷酰胺腹腔注射及全身亚致死量照射预处理后,裸鼠 NK 细胞的免疫活性被大大降低,然后尾静脉注射 CML 患者的骨髓单个核细胞,成功建立了 BALB/c 裸鼠 CML 模型。此模型可用于探究人 CML 的免疫靶向治疗和发病机制研究,且模型建立方法相对简单,成本较低,具有较好的应用前景。但模型外周血白细胞数、粒细胞比例及血小板数没有出现增高的现象,这与人 CML 发病特点存在差异^[11,24,26,31]。其原因可能与小鼠模型不能完全模拟人体环境、造模采用的预处理条件、以及 CML 患者骨髓单核细胞浸染性较弱等有关。

大量文献表明 NOD/SCID 及 BALB/c 裸鼠等免疫缺陷小鼠可用于建立白血病动物模型^[9,10,13-15]。但此类模型所选用的小鼠由于免疫缺陷,与正常白血病状态下的免疫状况存在较大差异,因此会限制和影响骨髓移植及移植后过继免疫治疗方面的研究^[16,17]。为此利用免疫健全的小鼠建立白血病模型是解决此类问题的方法之一。免疫正常的小鼠接受射线照射后,出现三四周的免疫抑制期,表现出与 NOD/SCID 小鼠类似的免疫缺陷,这样外源肿瘤细胞就能成功植入受鼠的造血系统,进行增殖分化,并最终侵占造血系统使正常的造血功能衰竭^[11],从而建立免疫健全的白血病小鼠模型。王存邦等^[18]利用 BALB/c 小鼠成功建立了白血病动物模型,通过放射线照射小鼠后,接种含标记基因的 K562(GFP⁺/Neo⁺)细胞,小鼠均在接种后 5-7 天发病,发病率为 100%,无自发缓解。外周血及骨髓中白血病细胞所占比例增加,经过流式细胞仪测定及 PCR 方法证实了肝、脾中存在 GFP⁺ 细胞和 Neo R 基因。由于小鼠在发生白血病之前具有正常的免疫功能,因此该模型更能模拟人白血病的发生

和发展过程,对研究白血病发病机制及骨髓移植以及移植后过继免疫治疗方面的研究提供了有利的工具。

1.2 逆转录病毒介导的白血病小鼠模型建立

逆转录病毒介导建立的 CML 小鼠模型,其基本原理是将 BCR-ABL 融合基因插入到逆转录病毒载体上,导入合适的包装细胞,载体转录的转录物被包装细胞内的病毒蛋白包装成假病毒颗粒,然后分泌到细胞的培养液上清中,具有感染靶细胞的能力。转染稳定的细胞株可构建 CML 细胞模型。利用上清病毒转染 5-FU 刺激后的小鼠骨髓细胞,回输给经致死量照射的同种小鼠,即建立 CML 小鼠模型^[19,20]。利用上述方法建立的 CML 小鼠模型,由 BCR-ABL 融合基因诱导的骨髓异常增生综合征与 CML 患者十分相似,小鼠移植逆转录病毒转染的骨髓细胞 2-4 周后,100% 发展成 CML 的病症^[7]。利用逆转录病毒转染骨髓细胞移植的方法建立的 CML 小鼠模型,是一种稳定高效的诱导方式,且模型重复性好,可为研究 CML 的发病机制和分子靶向治疗研究提供可靠的工具。

MSCV 逆转录病毒载体自 1998 年问世以来,由于其极高的转导效率,广泛应用于 CML 小鼠模型的建立^[21]。Zhang 等^[22]利用 MSCV 逆转录病毒载体将 BCR-ABL 导入小鼠骨髓细胞,移植后 3 周内小鼠出现类似于人 CML 慢性期的骨髓恶性增殖疾病,成功建立了 CML 小鼠模型。国内外研究表明,利用 p210 BCR/ABL 逆转录病毒成功构建了 CML 小鼠移植模型^[21-23]。潘勤等^[24]通过提高质粒质量及优化转染当天的细胞密度等条件提高了病毒包装的效率,大大提高了包装病毒的滴度,增加诱导 CML 发生的效率。将野生型 p210 BCR/ABL 转入 γ -逆转录病毒载体 MP91-IRES-eGFP 中,然后浸染骨髓细胞后,将 eGFP 呈阳性的细胞移植给 BABL/c 小鼠,最终接受移植的小鼠均表现出 CML 的特征^[25]。

逆转录病毒介导的 CML 小鼠模型都表现脾脏和肝脏等器官的白细胞浸润,这与人的 CML 较为相似^[26],可以作为理想的小鼠模型,进一步研究 CML 的靶向治疗和发病机制,提供一个治疗药物研究的观测、易控平台。此模型可能存在不足之处,例如移植骨髓后 3 周左右即发生死亡,无法观测 CML 急变的过程。这可能与 BCR-ABL 过表达有关,因此可以通过对病毒载体进行合理修饰,降低融合基因的表达,以延长小鼠的存活期,进而利用 CML 小鼠模型,研究 BCR-ABL 本身及与其他相关基因之间的相互联系对白血病的影响^[26]。

1.3 CML 转基因小鼠模型的建立

CML 转基因小鼠模型的建立,是通过不同的启动子/增强子元件控制 BCR-ABL 融合蛋白(P210、P190、P230)在小鼠体内的表达,最终导致小鼠发病。常利用诱导表达系统来调控 BCR-ABL 融合基因在特定条件下表达,以阻止肿瘤基因在胚胎发育期表达,保护胚胎在发育阶段不受到损伤。目前,四环素诱导表达系统是最为常用的诱导系统^[27],主要包括四环素调控的反式激活因子 tTA (Tet-off)和反向四环素调控的反式激活因子 rtTA (Tet-on)两种诱导表达系统^[28,29]。研究者利用 Tet-off 诱导表达系统调控小鼠干细胞白血病(SCL)基因的 3' 增强子,诱导了 BCR-ABL 基因在成年小鼠体内的条件性表达^[30,31]。林燕^[32]等利用 Tall-tTA 转基因小鼠和 TetO-BCR/ABL1 转基因小鼠,两小鼠交配后获得的 SCL-TTA/BCR-ABL 双转基因小鼠,

通过 Tet-off 诱导 BCR/ABL 基因的表达, 成功建立了类人 CML 慢性期的小鼠模型。转基因动物模型技术难度较大, 耗时较长, 成模后与人 CML 相比往往存在差异, 如外周血粒细胞及白细胞计数和比例并没有显著增高^[3]。

综上所述, 以上三种方法均能够成功建立 CML 小鼠模型, 且三种建模方法均有各自的特点和应用。移植 CML 细胞法建立的白血病小鼠实验模型, 具有经济简单、特异性强、稳定性好、成模率高等优点, 在相关研究中被广泛的应用。通过免疫缺陷小鼠构建的动物模型建模耗时较长, 且由于小鼠自身免疫缺陷难以模拟人白血病的发生和发展, 不能进行自体骨髓移植及过继免疫治疗^[9], 模型的应用空间有限。而免疫正常的小鼠在建模前具有正常的免疫功能, 可能更能模拟人白血病的发生和发展过程, 因此利用该模型来研究 CML 的发生和发展及 CML 的治疗可能是较好的选择。而逆转录病毒介导建立的 CML 小鼠模型具有良好的重复性、潜伏期较短、操作简单、耗时较少、小鼠表现类似于人的 CML 特征等优点^[26], 但成模小鼠生存期较短, 不利于对 CML 急变过程的研究。此方法建立的 CML 小鼠模型, 多用于研究目的基因的致病能力及在造血干/祖细胞中的功能^[34], 以及致病基因与其他基因之间的相互关系, 可利用一种载体检测与 BCR-ABL 共表达其它基因的效果, 进一步明确 CML 的发病机制及致病相关基因^[35], 而其他建模方法不具有此特点。转基因方法建立的 CML 小鼠模型由于耗时较长、技术要求高、发病小鼠与人 CML 过程存在差距等问题^[37], 该方法在研究中应用的相对较少。三种方法建立的 CML 小鼠模型虽各有优缺点, 但均可用于 CML 发病机制、寻找新的治疗方法及药物靶向治疗等研究^[9-11, 26, 32]。在实际应用过程中需要充分考虑这三种方法的特点, 结合自身实验目的选择合适的建模方法。

2 模型的鉴定

2.1 外貌体征观察

小鼠发展成 CML 后, 活动性明显较少, 出现弓背、精神萎靡、食量减少、步态不稳, 身体日渐消瘦, 毛色晦暗、松散等特征^[9, 11, 12, 24]。

2.2 外周血检查

通过测定发病小鼠外周血白细胞计数(WBC)来判断模型的建立情况, CML 小鼠发病后白细胞数目会明显增多, 并且随着病症的加重, 白细胞数及中性粒细胞随之升高, 表现出人的 CML 患者血象特点^[32]。

2.3 外周血和骨髓涂片

外周血和骨髓涂片可以通过细胞形态较为直观地反应模型的建立情况。成模小鼠外周血粒细胞增生活跃, 比例明显增多, 以成熟的粒细胞为主, 幼稚细胞较少。骨髓涂片可见粒系细胞极度增生, 中晚幼粒及成熟细胞明显增多, 可见少量原始及早幼粒细胞, 局部区域可见嗜酸、嗜碱粒细胞, 红系及其他系增生受抑^[11, 24, 26]。

2.4 免疫学检查

转基因方法建立的 CML 小鼠模型, 流式细胞仪检测发病小鼠, 其骨髓、脾脏及外周血的髓系细胞(Gr-1⁺ Mac-1⁺)显著扩增, T 系(CD3⁺)及 B 系(B220⁺)减少^[32]。接种人 CML 细胞的成模小鼠, 通过流式细胞仪可检测到外周血中 CD13⁺CD45⁺ 细

胞, 且比例随病程的发展逐渐增高^[12]。逆转录病毒介导的 CML 小鼠模型, 发病小鼠外周血 GFP⁺ 细胞随移植时间的延长明显增多, 且脾脏中有核细胞的 80% 为 GFP⁺Gr-1⁺ 细胞, 进一步证实建模成功^[26]。

2.5 分子生物学检查

CML 发病的典型特征是 BCR-ABL 融合基因的形成。通过 Western blotting 检测发病小鼠脾脏 BCR-ABL 融合蛋白表达情况, 当检测到 BCR-ABL 融合蛋白的表达, 则证实 CML 小鼠模型建立成功^[24]。另外通过 RT-PCR 方法扩增脾脏组织中 BCR-ABL 基因, 可在 CML 小鼠中检测到目的基因的表达^[9]。

2.6 病理学检查

通过对濒死 CML 小鼠脏器进行病理检查, 发病小鼠的脾脏、肝脏会出现恶性增殖的粒细胞浸润^[24, 25, 36], 脾脏可见明显肿大, 且肝脾组织的正常结构遭到破坏^[24]。

3 结语

通过 CML 细胞移植、转基因、逆转录病毒介导这三种方法, 可建立 CML 小鼠模型, 并通过免疫学、分子生物学、血涂片及骨髓涂片等判定指标来鉴定模型是否建立成功。CML 细胞移植由于经济简单、特异性强、稳定性好、成功率高等特点, 广泛应用于建立 CML 小鼠模型, 但此方法大多选择免疫缺陷小鼠。一方面, 移植 CML 细胞可能难以造成致死性 CML 且模型建立耗时较长; 另一方面, 由于小鼠存在免疫缺陷, 难以模拟正常白血病状态下的免疫状况, 使得自体骨髓移植及免疫治疗方面的研究受到限制和影响^[16, 17]。逆转录病毒介导的 CML 小鼠模型, 小鼠出现类似于人的 CML, 且具有良好的重复性, 潜伏期较短。但移植骨髓 3 周左右即发生死亡, 无法观测 CML 急变的过程, 通过对载体进行修饰, 降低 BCR-ABL 基因的表达, 延长小鼠的生存期^[26], 以改进实验小鼠模型。而转基因小鼠模型由于耗时较长、技术要求高, 发病小鼠往往与人 CML 存在差距^[33], 且与人 CML 疾病相比, 小鼠模型的 BCR-ABL 基因表达受特定的启动子/增强子调控, 因此转基因小鼠的所有造血干细胞都存在致癌基因, 这可能会影响 CML 的病理生理学研究及机体对药物的响应^[37]。

CML 小鼠模型的成功建立, 为进一步研究 CML 的致病机制、BCR-ABL 基因的信号通路、及 CML 发病过程中 BCR-ABL 与其他突变基因的相互作用提供了有利工具, 同时帮助我们设计更加合理的 CML 的治疗策略。虽然目前针对 CML 小鼠模型的建立并没有一个特定的标准, 小鼠也并不能完全模拟人体环境, CML 的发生和发展及药物治疗效果与人体尚存一定差异, 但小鼠模型作为一种重要的研究载体和工具, 相信随着科学研究的进步会设计出更加具有针对性的建模方法, 以满足不同实验目的的研究需求。

参考文献(References)

- [1] 何晓薇, 燕玮, 杨威. 三氧化二砷对慢性髓系白血病细胞 Hedgehog 通路的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 3(4): 971-975
- Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2009, 113(8): 1619-1630
- [3] Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, et al. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the

- bcr/abl hybrid gene[J]. Science, 1986, 233(4760): 212-214
- [4] Cattaneo D, Morotti D, Buccelli C, et al. Comprehensive Molecular Analyses in a Case of Masked Philadelphia Chronic Myeloid Leukemia[J]. Cytogenet Genome Res, 2015, 147(1): 35-40
 - [5] 李珍, 房佰俊. 慢性粒细胞白血病的诊疗进展 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(10): 1126-1130
 - [6] 王媛媛, 史春雷, 费海荣, 等. 二代酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的近期疗效研究 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45 (24): 2912-2914
 - [7] Li S, Zhang H. Chronic Myeloid Leukemia: Methods and Protocols[J]. Methods in Molecular Biology, 2016, 1465
 - [8] Carella, AM, Saglio G, Mahon XF, et al. Present results and future perspectives in optimizing chronic myeloid leukemia therapy [J]. Haematologica, 2018, 103(6): 928-930
 - [9] 张佳, 杨文华, 杨向东, 等. 尾静脉注射 K562 细胞建立慢性髓系白血病小鼠模型及其鉴定 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(3): 773-776
 - [10] 张欣, 于亮. NOD/SCID 小鼠白血病模型在白血病研究中的应用现状及进展[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(5): 451-454
 - [11] 王存邦, 白海, 葱瑞, 等. 应用含标记基因 K562 细胞制备的小鼠白血病模型[J]. 中国组织工程研究, 2010, 14(19): 3550-3553
Wang Cun-bang, Bai Hai, Si Rui, et al. Establishment of leukemia mouse models using marker gene-containing K562 cell line[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2010, 14(19): 3550-3553
 - [12] 徐玉洁, 贾文华, 刘苍春, 等. 人源化慢性髓系白血病小鼠模型的建立[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1329-1333
Xu Yu-jie, Jia Wei-hua, Liu Cang-chun, et al. Establishment of Mouse Model 1 with Humanized Chronic Myeloid Leukemia [J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 24(5): 1329-1333
 - [13] Tomkinson B, Bendele R, Giles FJ, et al. OSI-211, a novel topoisomerase I inhibitor, is active in SCID mouse models of human AML and ALL[J]. Leuk. Res., 2003, 27(11): 1039-1050
 - [14] 宋艳秋, 刘敏, 李薇, 等. K562/NOD-SCID 小鼠白血病模型的建立 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(1): 16-19
 - [15] 于文俊, 杨文华, 史哲新, 等. NOD-SCID 小鼠模型在实验血液学研究中的应用[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(5): 391-395
 - [16] 司志刚, 白海, 王存邦, 等. 间充质干细胞影响 T 淋巴细胞杀伤 K562 细胞效应的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(6): 1216-1219
 - [17] 王亚平. 造血干细胞生物学及其研究方法[M]. 北京: 科学出版社, 2007, 196-214
 - [18] 王存邦, 白海, 葱瑞, 等. 直线加速器小剂量 X 射线照射对 BALB/c 小鼠 T 细胞亚群影响的动态观察研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2010, 31(2): 19-21
 - [19] Daley GQ, Van Etten RA. Baltimore D Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome[J]. Science, 1990, 47: 824-830
 - [20] Pear WS, Miller JP, Xu L, et al. Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210bcr/abl-transduced bone marrow[J]. Blood, 1998, 92(10): 3780-3792
 - [21] 杨东光, 张日. 逆转录病毒介导的慢性粒细胞白血病模型研究进展与应用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2006, 29(4): 328-330
 - [22] Zhang X, Ren R. Bcr-Abl efficiently induces a myeloproliferative disease and production of excess interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mice: a novel model for chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 1998, 92(10): 3829-3840
 - [23] Li S, Ilaria RL, Million RP, et al. The P190, P210, and P230 forms of the BCR/ABL oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity[J]. J. Exp. Med, 1999, 189(9): 1399-1412
 - [24] 潘勤, 金红, 李婧, 等. 类人慢性粒细胞性白血病小鼠模型的建立 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(8): 1530-1536
 - [25] Cornils K, Thielecke L, Winkelmann D, et al. Clonal competition in BcrAbl-driven leukemia: how transplantations can accelerate clonal conversion[J]. Molecular Cancer, 2017, 16(1): 120
 - [26] 张萍, 李琛, 郑铭喆, 等. BCR-ABL1+ 粒细胞白血病小鼠模型的建立及其鉴定[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(10): 31-34
 - [27] Ma W, Ma N, Chen X, et al. An overview of chronic myeloid leukemia and its animal models [J]. Sci. China Life Sci, 2015, 58(12): 1202-1208
 - [28] Gossen M, Bujard H. Tight control of gene expression in mammalian cells by tetracycline-responsive promoters [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 5547-5551
 - [29] Gossen M, Freundlieb S, Bender G, et al. Transcriptional activation by tetracyclines in mammalian cells [J]. Science, 1995, 268: 1766-1769
 - [30] Reynaud D, pietras E, Barry-Holson K, et al. IL-6 controls leukemic multipotent progenitor cell fate and contributes to chronic myelogenous leukemia development[J]. Cancer cell, 2011, 20(5): 661-673
 - [31] Zhang B, Strauss AC, Chu S, et al. Effective targeting of quiescent chronic myelogenous leukemia stem cells by histone deacetylase inhibitors in combination with imatinib mesylate [J]. Cancer cell, 2010, 17(5): 427-442
 - [32] 林燕, 付伟, 梁英氏. SCL-IT/BCR-ABL 转基因慢性髓系白血病小鼠模型的建立及鉴定 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 24-29
 - [33] Koschmieder S, Gottgens B, Zhang P, et al. Inducible chronic phase of myeloid leukemia with expansion of hematopoietic stem cells in a transgenic model of BCR-ABL leukemogenesis [J]. Blood, 2005, 105 (1): 324-334
 - [34] 施琳, 王月英, 陈赛娟. 逆转录病毒介导的髓系白血病小鼠模型研究的最新进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(04): 1058-1063
 - [35] Hao S, Ren R. Expression of interferon consensus sequence binding protein (ICSBP) is downregulated in Bcr-Abl-induced murine chronic myelogenous leukemia-like disease, and forced coexpression of ICSBP inhibits Bcr-Abl-induced myeloproliferative disorder[J]. Mol. Cell. & Biol, 2000, 20: 1149-1161
 - [36] Ramirez M, Diaz MA, Madero L, et al. Transplantation of marrow cells from children with standard risk acute lymphoblastic leukemia at the end of therapy into NOD/SCID mice for detecting residual leukemia cells with in vivo growth potential [J]. Leuk. Res, 2003, 27 (12): 1153-1157
 - [37] Wei X, Ning MA, Chen XH, et al. An overview of chronic myeloid leukemia and its animal models [J]. Science China Life Sciences, 2015, 58(12): 1202-1208