

非啮齿类骨肉瘤动物模型的构建及 AI 在其的应用

杨梦雪^{1,2}, 唐雪峰^{1,3*}

1. 重庆医科大学, 重庆 400016

2. 剑河县人民医院, 贵州 剑河 556400

3. 重庆市人民医院, 重庆 400000

摘要：骨肉瘤作为骨骼系统恶性程度最高的肿瘤之一，其临床治疗仍以手术联合化疗为主，但转移性患者的生存率长期未见突破。传统啮齿类模型虽广泛用于基础研究，但在模拟人类肿瘤微环境、转移机制及药物代谢等方面存在显著局限性。本文聚焦于鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）、猪及犬等非啮齿类模型的转化潜力，并探讨人工智能（AI）技术在优化模型构建、数据分析及治疗开发中的协同作用。通过整合多组学数据、AI驱动的影像分析及智能药物筛选，这些模型为解析疾病分子机制及加速新疗法开发提供了多维平台，具有重要的临床转化价值。

关键词：骨肉瘤；非啮齿类动物模型；人工智能；骨肉瘤；转化医学

Construction of non-Rodent Osteosarcoma Animal Model and Application of AI in It

Yang Mengxue^{1,2}, Tang Xuefeng^{1,3*}

1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016

2. Jianhe County People's Hospital, Jianhe, Guizhou 556400

3. Chongqing People's Hospital, Chongqing 400000

Abstract： Osteosarcoma, as one of the most malignant tumors of the skeletal system, is still mainly treated with surgery combined with chemotherapy, but the survival rate of metastatic patients has not been breakthrough for a long time. Although the traditional rodent model is widely used in basic research, it has significant limitations in simulating human tumor microenvironment, metastasis mechanism and drug metabolism. This paper focuses on the translational potential of non-rodent models such as chicken embryo chorioallantoic membrane (CAM) and pigs and dogs, and explores the synergies of artificial intelligence (AI) techniques in optimizing model construction, data analysis, and therapeutic development. By integrating multi-omics data, AI-driven image analysis, and smart drug screening, these models provide a multidimensional platform for resolving disease molecular mechanisms and accelerating the development of new therapies, which has important clinical translational value.

Keywords： osteosarcoma; non-rodent model; artificial intelligence; osteosarcoma; translational medicine

引言

骨肉瘤起源于间充质细胞，是原发性骨恶性肿瘤的主要类型，其病理特征表现为肿瘤细胞直接形成骨样基质^[1]。根据肿瘤细胞形态，分为成骨细胞型、纤维母细胞型、软骨母细胞型，流行病学数据显示，成骨细胞亚型约占病例总数的60%，而纤维母细胞型与软骨母细胞型比例相近^[2]。好发部位集中于长骨干骺端（如股骨远端、胫骨近端），少数累及中轴骨骼^[3]。尽管多药化疗显著提升了局部患者的五年生存率（约70%），但转移性病例的预后仍不理想（生存率低于20%），且化疗耐药与局部复发进一步加剧临床管理难度^[4]。

当前研究瓶颈主要源于对肿瘤转移驱动机制的认知不足，而传统啮齿类模型的局限性（如免疫系统差异、肿瘤异质性低及实验周期短）进一步制约了转化研究进展。例如，小鼠模型因体型限制难以进行大体积肿瘤成像，且其短寿命无法模拟长期治疗反应。因此，开发与人类生理特征更接近的非啮齿类模型（如猪、犬及禽类胚胎）成为近年研究热点^[5]。与此同时，AI技术的快速发展为模型优化与数据分析提供了新工具，例如通过深度学习算法预测肿瘤转移路径或筛选潜在治疗靶点^[6]。本文章总结各非啮齿类骨肉瘤动物模型，并分析 AI 在其的应用。

基金项目：

- 基于深度学习算法人工智能骨肉瘤病理辅助诊断模型的开发和应用，2023MSXM034，重庆市面上项目；
- 炎症性肠病病理智能辅助诊断系统的开发，2022TIAD-KPX0243，重庆市科技局技术创新与应用发展专项重点项目。

作者简介：杨梦雪，女，学士，初级医师。

通讯作者：唐雪峰，女，博士，教授，主任医师，硕士生导师，邮箱：txfaty@163.com。

一、鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）模型与 AI 赋能

CAM 模型利用鸡胚发育过程中高度血管化的尿囊膜，为研究肿瘤血管生成与早期转移提供了高效平台^[7]。实验通常选择发育至第 10 天的鸡胚，将人源骨肉瘤细胞或组织片段植入膜表面，通过显微观察记录肿瘤生长、血管侵袭及远端定植过程^[8]。Balke 等^[9]对 8 种人源细胞系的筛选研究表明，MNNG-HOS、U2OS 及 SAOS 细胞可在 CAM 中形成血管丰富的肿瘤团块，并伴随典型病理特征（如坏死灶与出血区）。后续研究通过技术优化（如降低乙醇消毒频率、机械刮擦膜表面）将胚胎存活率提升至 70%，显著提高了实验可重复性^[10]。该模型在药物开发领域亦展现应用潜力，例如，Tome 团队^[11]采用 $\alpha v \beta 3$ 整合素特异性抑制剂 Echistatin 干预 CAM 模型，证实其可显著抑制肿瘤血管新生；Guder 等^[12]将患者原代肿瘤细胞移植至 CAM 后，观察到阿霉素治疗组出现明显的肿瘤体积缩小及组织坏死。然而，CAM 模型的局限性包括：胚胎免疫系统未成熟（18 天前无功能性 T 细胞），无法模拟免疫治疗响应；此外，受限于短期实验周期（通常 ≤ 7 天），类骨基质生成能力较难完整呈现。

在 AI 技术的赋能下，CAM 模型的实验效率与精准性显著提升。例如，基于卷积神经网络的图像识别系统可自动化分析肿瘤血管密度与侵袭范围，减少人工判读误差^[13]；机器学习模型通过整合肿瘤生长速率、代谢活性等参数，能够预测候选药物的疗效，大幅缩短筛选周期^[14]；此外，AI 算法还可模拟不同实验条件（如细胞接种密度、培养时间），推荐最优方案以提高成功率^[15]。

二、猪模型与 AI 驱动精准医学

猪因其解剖结构、器官尺寸及代谢特征与人类高度相似，被视为转化医学研究的理想大动物模型^[16]。基于 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术，研究者成功构建了 TP53 突变猪品系^[17]。Sieren 等^[18]发现，纯合型 TP53 突变猪可自发形成成骨性肿瘤，其组织病理学特征（如核异型性、异常骨样沉积）与临床样本高度吻合。后续研究表明^[19]，杂合突变个体在 20 月龄后亦会进展为骨肉瘤，且肿瘤分布集中于长骨，与人类病例的空间偏好一致。猪模型的优势体现在多个层面：支持高分辨率影像学监测、模拟人类药代动力学参数及评估联合治疗策略（如手术 + 靶向药物），然而，其应用受限于高昂的养殖成本及长实验周期；此外，基因编辑技术导致的嵌合体现象（即突变与野生型细胞共存）可能引发表型异质性，需通过单细胞克隆筛选等技术进一步优化^[16-19]。

AI 技术在多维度推动了猪模型的应用优化。例如，AI 辅助的 MRI 或 PET-CT 图像分割技术可精准量化肿瘤体积与代谢活性，

为疗效评估提供客观指标^[20]；基于深度学习的基因序列分析工具（如 AlphaFold）能够预测 CRISPR 靶点编辑效率，降低嵌合体发生率^[21]；此外，AI 平台通过整合生理参数与药物代谢数据，可构建虚拟猪模型以模拟药物分布与毒性反应，加速药代动力学研究^[22]。

三、犬模型与 AI 加速转化研究

犬类是唯一与人类共享自发性骨肉瘤的哺乳动物，其临床转化价值备受瞩目。流行病学数据显示，犬骨肉瘤好发于长骨（占病例 85% 以上），且肺转移发生率（ $>90\%$ ）与人类高度一致^[23]。分子生物学研究表明，犬模型中 TP53 基因突变率约为 40%，与临床数据（50%）接近^[24]；此外，FGF9（成纤维细胞生长因子）等基因的突变模式提示种间致癌通路的保守性^[25]。基于犬模型的治疗探索已取得多项进展。例如，London 团队^[26]通过抑制核输出蛋白 XPO1，诱导骨肉瘤细胞凋亡并延长实验犬生存期；Yang 等^[27]发现蛋白酶体抑制剂硼替佐米与表观遗传调节剂 JQ1 联用可协同抑制肿瘤侵袭。溶瘤病毒疗法在犬模型中亦展现出显著抗肿瘤活性，为后续临床试验设计提供了关键依据^[28]。

AI 技术在犬模型中的应用显著加速了转化研究进程。例如，AI 驱动的生物信息学工具（如 IBM Watson for Genomics）可快速比对人类与犬类突变谱，识别共性治疗靶点^[29]；基于犬类临床试验数据的机器学习模型能够预测患者对溶瘤病毒或靶向药物的敏感性，指导个性化治疗方案的制定^[30]；此外，可穿戴设备结合 AI 算法可实时追踪实验犬的生理指标（如活动量、疼痛信号）^[31]，优化疾病管理策略并提升实验数据的可靠性。尽管犬类疾病进展较快（中位生存期约 12 个月），但其高发病率（发病率为人类的 20 倍）^[23]，结合 AI 的高效分析能力，为缩短临床前研究周期提供了独特优势。

四、结论与展望

非啮齿类模型（CAM、猪及犬）通过互补性优势为骨肉瘤研究开辟了新维度，而 AI 技术的融入进一步提升了研究效率与精准性。CAM 模型凭借低成本、短周期特性，结合 AI 图像分析，适用于高通量药物筛选与血管生物学研究；猪模型为精准医学提供了大型活体实验平台，AI 驱动的影像学及药代动力学建模可加速疗法转化；犬模型则因其自发肿瘤特性成为转化研究的“黄金标准”，AI 数据挖掘工具可揭示跨物种治疗靶点。非啮齿类模型与 AI 的协同应用有望突破当前治疗瓶颈，推动骨肉瘤靶向疗法与免疫治疗的临床转化，最终改善患者预后。

参考文献

- [1]Moukengue B, Lallier M, Marchandet L, Baud'huin M, Verrecchia F, Ory B, Lamoureux F. 骨肉瘤的起源和治疗. 癌症 (巴塞尔). 2022 年 7 月 19 日; 14(14):3503. doi: 10.3390/cancers14143503. PMID: 35884563;PMCID: PMC9322921.
- [2]费菲, 曲莉莉, 牛晓辉. 肢体经典型骨肉瘤循证临床诊疗指南 中国医师协会骨科医师分会《骨肿瘤循证临床诊疗指南》编委会成员权威解读 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(12):1-3.
- [3]侯立刚, 杨建义, 马云山. 基于监测、流行病学和最终结果数据库的骨肉瘤临床预测模型的构建 [J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(12):2518-2522.
- [4]曹亮, 张寿, 邓建超, 等. 骨肉瘤化疗现状及新进展 [J]. 海南医学, 2015, 26(16):2407-2409.

- [5]喻帅克, 罗茂丽, 王连睿, 等. 基于数据挖掘的骨肉瘤动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11):55–62.
- [6]Zhang, YJ, Luo, Z, Sun, Y, et al. From beasts to bytes: Revolutionizing zoological research with artificial intelligence. ZOOLOG RES. 2023; 44 (6): 1115–1131. doi: 10.24272/j.issn.2095–8137.2023.263.
- [7]Moreno-Jiménez, I, Hulsart-Billström, G, Lanham, SA, et al. The chorioallantoic membrane (CAM) assay for the study of human bone regeneration: a refinement animal model for tissue engineering. Sci Rep. 2016; 6 32168. doi: 10.1038/srep32168.
- [8]Kunz, P, Schenker, A, Sähr, H, et al. Optimization of the chicken chorioallantoic membrane assay as reliable in vivo model for the analysis of osteosarcoma. PLoS One. 2019; 14 (4): e0215312. doi: 10.1371/journal.pone.0215312.
- [9]Balke, M, Neumann, A, Kersting, C, et al. Morphologic characterization of osteosarcoma growth on the chick chorioallantoic membrane. BMC Res Notes. 2010; 3 58. doi: 10.1186/1756–0500–3–58.
- [10]Kunz, P, Schenker, A, Sähr, H, et al. Optimization of the chicken chorioallantoic membrane assay as reliable in vivo model for the analysis of osteosarcoma. PLoS One. 2019; 14 (4): e0215312. doi: 10.1371/journal.pone.0215312.
- [11]Tome, Y, Kimura, H, Sugimoto, N, et al. The disintegrin echistatin in combination with doxorubicin targets high-metastatic human osteosarcoma overexpressing $\alpha v \beta 3$ integrin in chick embryo and nude mouse models. Oncotarget. 2016; 7 (52): 87031–87036. doi: 10.18632/oncotarget.13497.
- [12]Guder, WK, Hartmann, W, Trautmann, M, et al. Analysis of drug sensitivity of human high-grade osteosarcoma in a chick chorioallantoic membrane (CAM) model: a proof of principle study. BMC Res Notes. 2020; 13 (1): 432. doi: 10.1186/s13104–020–05269–x.
- [13]Salvante, ERG, Popoiu, AV, Barb, AC, et al. Artificial Intelligence (AI) Based Analysis of In Vivo Polymers and Collagen Scaffolds Inducing Vascularization. IN VIVO. 2023; 38 (2): 620–629. doi: 10.21873/invivo.13481.
- [14]Xu, F, Yin, J, Zeng, S. Practice of prescription review mode based on data mining in hospital. ANN TRANSL MED. 2020; 8 (14): 885. doi: 10.21037/atm–20–3933.
- [15]Zhang, S, Caldwell, JM, Rochman, M, et al. Machine Learning Based Identification and Characterization of Mast cells in Eosinophilic Esophagitis. bioRxiv. 2023; doi: 10.1101/2023.10.25.563471
- [16]Robertson, N, Schook, LB, Schachtschneider, KM. Porcine cancer models: potential tools to enhance cancer drug trials. EXPERT OPIN DRUG DIS. 2020; 15 (8): 893–902. doi: 10.1080/17460441.2020.1757644.
- [17]Tanihara, F, Hirata, M, Nguyen, NT, et al. Generation of a TP53-modified porcine cancer model by CRISPR/Cas9-mediated gene modification in porcine zygotes via electroporation. PLoS One. 2018; 13 (10): e0206360. doi: 10.1371/journal.pone.0206360.
- [18]Sieren, JC, Meyerholz, DK, Wang, XJ, et al. Development and translational imaging of a TP53 porcine tumorigenesis model. J CLIN INVEST. 2014; 124 (9): 4052–66. doi: 10.1172/JCI75447.
- [19]Saalfrank, A, Janssen, KP, Ravon, M, et al. A porcine model of osteosarcoma. Oncogenesis. 2016; 5 e210. doi: 10.1038/oncsis.2016.19.
- [20]徐京瑶, 刘晓民, 张新峰, 等. 基于 MRI 增强的乳腺癌肿瘤三维体积人工智能测量技术的研究进展 [J]. 磁共振成像, 2023, 14(09):148–153.
- [21]Wang, J, Zhang, X, Cheng, L, et al. An overview and metanalysis of machine and deep learning-based CRISPR gRNA design tools. RNA BIOL. 2020; 17 (1): 13–22. doi: 10.1080/15476286.2019.1669406.
- [22]Obrezanova, O. Artificial intelligence for compound pharmacokinetics prediction. CURR OPIN STRUC BIOL. 2023; 79 102546. doi: 10.1016/j.sbi.2023.102546.
- [23]Withrow, SJ, Wilkins, RM. Cross talk from pets to people: translational osteosarcoma treatments. ILAR J. 2010; 51 (3): 208–13. doi: 10.1093/ilar.51.3.208.
- [24]Sakthikumar, S, Elvers, I, Kim, J, et al. SETD2 Is Recurrently Mutated in Whole-Exome Sequenced Canine Osteosarcoma. CANCER RES. 2018; 78 (13): 3421–3431. doi: 10.1158/0008–5472.CAN–17–3558.
- [25]Karuppaiah, K, Yu, K, Lim, J, et al. FGF signaling in the osteoprogenitor lineage non-autonomously regulates postnatal chondrocyte proliferation and skeletal growth. DEVELOPMENT. 2016; 143 (10): 1811–22. doi: 10.1242/dev.131722.
- [26]London, CA, Bernabe, LF, Barnard, S, et al. Preclinical evaluation of the novel, orally bioavailable Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT–335 in spontaneous canine cancer: results of a phase I study. PLoS One. 2014; 9 (2): e87585. doi: 10.1371/journal.pone.0087585.
- [27]Yang, Y, Yuzbasiyan-Gurkan, V. Abstract 4032: Synergistic effects of Bortezomib and JQ1 for human and canine osteosarcoma treatments CANCER RES. 2017; 77 (13_Supple): 4032–4032. doi: 10.1158/1538–7445.am2017–4032.
- [28]Ilyinskaya, GV, Mukhina, EV, Soboleva, AV, et al. Oncolytic Sendai Virus Therapy of Canine Mast Cell Tumors (A Pilot Study). Front Vet Sci. 2018; 5 116. doi: 10.3389/fvets.2018.00116.
- [29]Talwar, V, Chufal, K, Joga, S. Artificial Intelligence: A New Tool in Oncologist's Armamentarium INDIAN J MED PAEDIAT. 2021; 42 (06): 511–517. doi: 10.1055/s–0041–1735577.
- [30]Li, W, Wang, Q, Lu, J, et al. Machine learning-based prognostic modeling of lysosome-related genes for predicting prognosis and immune status of patients with hepatocellular carcinoma. Front Immunol. 2023; 14 1169256. doi: 10.3389/fimmu.2023.1169256.
- [31]Korving, H, Zhou, D, Xiang, H, et al. Development of an AI-Enabled System for Pain Monitoring Using Skin Conductance Sensing in Socks. INT J NEURAL SYST. 2022; 32 (10): 2250047. doi: 10.1142/S0129065722500472.