

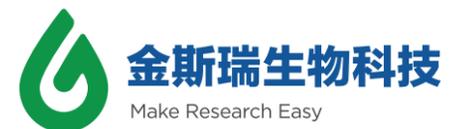
金斯瑞体内药效研究 服务手册

构建模型，测试药效，8折优惠，8400元起

体内药效学评价
生物标志物检测和分析
药代动力学研究
毒理学研究

www.GenScript.com.cn

地址：江苏省南京市江宁科学园雍熙路28号
电话：400-025-8686-5809 025-58897288-5809
QQ：2731867548
电子邮箱：order@genscript.com.cn
传真：025-58897288-5815
邮编：211100



简介

金斯瑞生物科技有限公司创建于2002年，总部位于美国新泽西州Piscataway，是一家具有全球经营规模和国际领先地位的生物医药研发外包服务公司(Contract Research Organization)。经过数年的重金投资，以及引进海内外各种生物医药人才，金斯瑞模式动物中心已成为具有国际一流水平的新药研发平台，严格按照国际一流的标准，向客户提供新药临床前的药代动力学，体内药效学，毒理学和生物标记物等各种药学服务。

金斯瑞模式动物中心先后通过国际组织AAALAC(2009年和2013年)和OLAW(2010年)认证，拥有8,000多平方米的动物房规模。动物房配备了独立送风笼具系统 (Individually Ventilated Cages) 和国际先进的仪器设备，如生物发光活体成像系统 Xenogen IVIS®。中心在充分整合公司相关部门 (分子生物学、蛋白表达及纯化、抗体药物研发以及体外新药筛选)等生物研究及服务资源的基础上，结合现代新药研发的趋势和技术构建了针对不同靶点、不同疾病的多种抗肿瘤和抗炎症的动物模型。

金斯瑞以高质量的研究服务，为您设计研究方案、提供全套的临床前药代、药效、毒理评价服务。我们将以最有竞争性的服务质量、交货周期及市场价格为客户提供全面服务，加快您的药物研发进程。



服务领域

In Vivo Drug Efficacy Evaluation
体内药效学评价 包括肿瘤模型和炎症模型

Pharmacokinetic Study Service
药代动力学研究

Toxicity Assessment
毒理学研究

Biomarker Detection and Analysis
生物标志物检测和分析

特征

- 中国最大的生物医药研发外包公司
- 国际AAALAC & OLAW认证动物房
- 配有国际先进的独立送风笼具系统
- 庞大且种类丰富的肿瘤细胞库 (超过250种细胞株)
- 配有世界先进的生物发光活体成像系统
- 齐全的荧光素酶标记肿瘤细胞库
- 中国最大的原位肿瘤模型供应商之一
- 中国最大的人源性肿瘤动物模型供应商之一
- 中国最大的炎症动物模型服务供应商之一



体内药效学评价

金斯瑞按国际标准建立了6大类肿瘤动物模型、36种炎症疾病动物模型以满足顾客的新药研发项目需求。

肿瘤动物模型服务

- 皮下移植肿瘤动物模型
- 原位移植肿瘤动物模型 (含白血病肿瘤动物模型)
- 转移性肿瘤动物模型
- 源于人肿瘤组织的人源性肿瘤动物模型
- 生物发光活体成像肿瘤动物模型
- 鼠源性肿瘤动物模型



一、皮下移植肿瘤动物模型 (实验周期：8-12周)

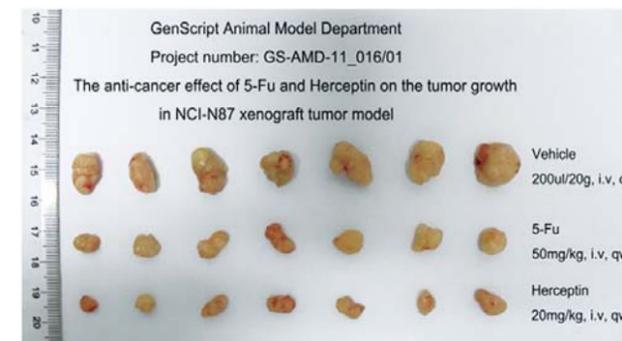
皮下移植肿瘤动物模型由于操作简单、成瘤率高、价格低廉而被广泛应用于癌症研究和抗癌药物研发。皮下移植肿瘤动物模型常用于筛选癌症药物的药效，是初步药物筛选的首选模型。金斯瑞拥有超过250株肿瘤细胞系组成的庞大细胞库，并建立了相对应的动物模型，来满足不同研究领域的客户需求。

模型特点：

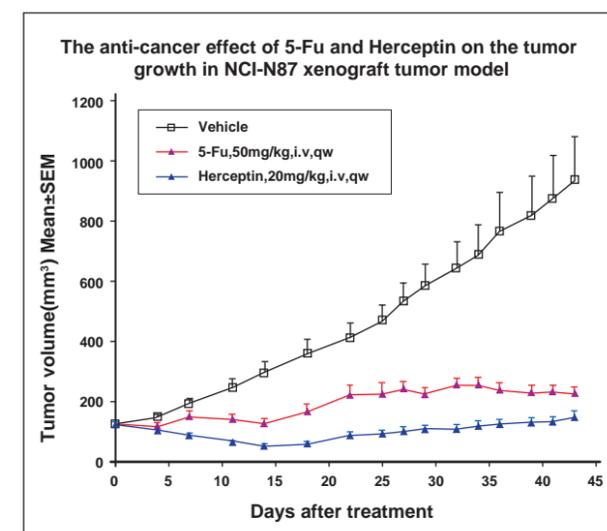
- 成瘤率高且操作简单
- 药物筛选的首选
- 性价比高

表一：皮下肿瘤动物模型列表

肿瘤类型	细胞株
表皮样癌	A431
恶性黑色素瘤	A375, B16
咽癌	FaDu
肺癌	A549, NCI-H460, NCI-H526 (SCLC), Calu-3, NCI-H226, NCI-H1975, MSTO-211H, SW1573, H510, H2171, SHP77, NCI-H720, NCI-H1155, NCI-H1770, H69, NCI-H2106, LL/2
胃癌	NCI-N87, AGS, MKN-45
前列腺癌	DU145, PC-3
乳腺癌	MDA-MB-435S, MDA-MB-468, MDA-MB-231, MCF-7, KPL-4, BT474
肠癌	Lovo, Colo205, HCT116, SW480, HT-29, SW48, SW403, KM12, SW837, WiDr
肝癌	Hep3B, SK-HEP1, HCCLM3, MHCC97H, Bel-7402
白血病	MV-4-11, EOL-1, DOHH2, K562, SR
神经胶质瘤	U-87 MG, BE(2)-C
宫颈癌	HeLa
胰腺癌	MIAPaCa-2, BxPC-3
卵巢癌	SK-OV-3, OVCAR-4
膀胱癌	5637
肾癌	786-O



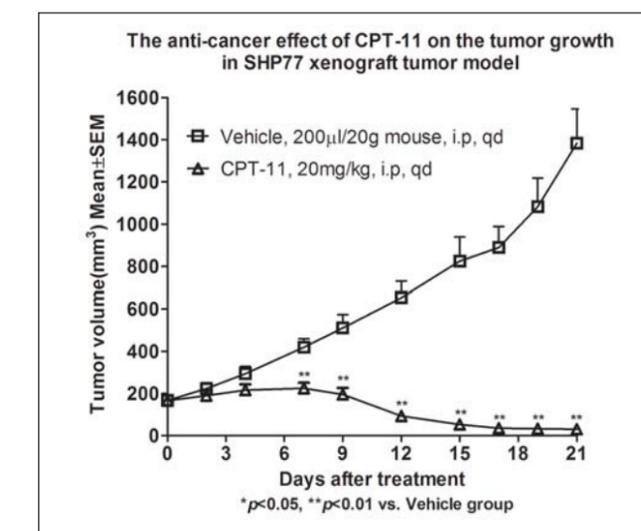
模型展示：胃癌NCI-N87皮下移植肿瘤模型。由此图可以得知Herceptin较模型组 (vehicle) 和5-Fu组能明显抑制肿瘤生长。Herceptin肿瘤抑制率为91%，而5-Fu组的肿瘤抑制率为68%。



模型展示：胃癌NCI-N87皮下移植模型肿瘤生长曲线。经给药治疗之后，使用Herceptin的小鼠肿瘤体积远低于模型组(vehicle)和5-Fu组的肿瘤体积。



模型展示：人肺癌SHP77皮下移植肿瘤模型



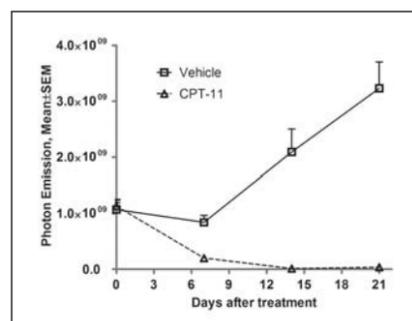
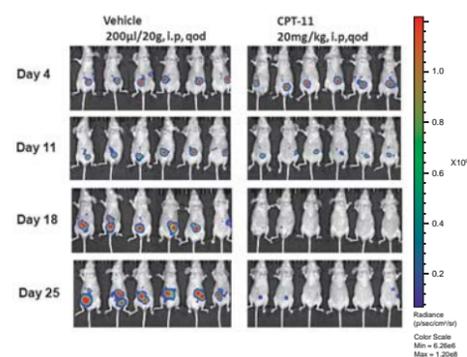
模型展示：人肺癌SHP77皮下移植肿瘤生长曲线。CPT-11显著抑制了皮下移植肿瘤的生长。

二、原位移植肿瘤动物模型 (实验周期：8-13周)

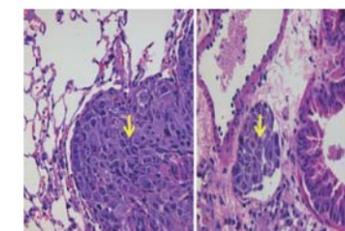
由于体内微环境会影响药物对肿瘤的作用，因此移植皮下有可能会使得肿瘤细胞的生物学特性发生变化，例如：转移性细胞株移植皮下之后伴随着极低的转移率，受体/靶点/靶蛋白的表达情况也可能发生变化。原位移植肿瘤动物模型的建立是将肿瘤细胞移植到该肿瘤的源发器官，例如肝癌细胞/组织移植到肝脏、胃癌细胞/组织移植到胃。提供该肿瘤细胞与其起源相同的体内微环境，保持肿瘤细胞原有的生物学特性，具有高度的临床相关性，能准确预测药效，降低假阳性发生率。金斯瑞以领先全国的实力提供多种原位移植肿瘤动物模型，其中包括血液学相关模型。

模型特点：

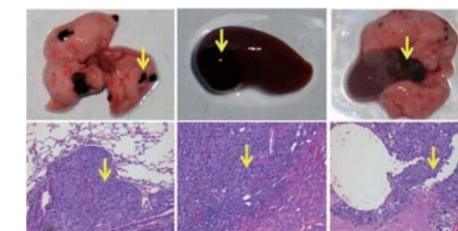
- 具备肿瘤原发位点的典型特征
- 易发生转移，可以作为转移性动物模型的建立基础
- 高度临床相关性
- 高度药效准确性



模型展示：人结肠癌HT-29原位移植肿瘤模型活体成像及光子定量统计



模型展示：经由药物治疗后的转移性黑色素瘤B16 (右)，肿瘤细胞数明显小于未治疗 (左)。



模型展示：转移性黑色素瘤B16经转移后可在肺 (左)、肾 (中)、心 (右) 发现病灶。

表二：原位移植肿瘤动物模型列表

肿瘤类型	细胞株
肝癌	HCC-LM3, Hep3B
肠癌	HCT-116, HT-29, HCT-15
乳腺癌	MDA-MB-435S, MDA-MB-231, BT-474, MCF-7, KPL-4
胃癌	MKN-45, NCI-87, AGS
前列腺癌	PC-3, DU145
骨髓癌	RPMI-8226, U266B1, ARH77
脑癌	IMR-32, U87-MG
胰腺癌	BxPC-3, MIAPaCa-2
卵巢癌	SK-OV-3, OVCAR-4, A2780
肺癌	Calu-3, NCI-H1975, A549, NIC-H226
白血病	K562, MV-4-11, MOLT-4, HL-60
肾癌	786-O

三、转移性肿瘤动物模型 (实验周期：8-13周)

转移性肿瘤动物模型能为肿瘤转移研究提供更好的研究平台，也为研发抗肿瘤转移性药物提供良好的实验工具。转移性肿瘤动物模型的建立可以通过两种途径：一是透过肿瘤细胞在原位移植肿瘤动物模型中发生转移；二是通过尾静脉、门静脉、左心室、骨、脾、淋巴结等多途径注射肿瘤细胞。金斯瑞建立了多种肿瘤转移模型供您评价相关药效。

表三：转移性肿瘤动物模型列表

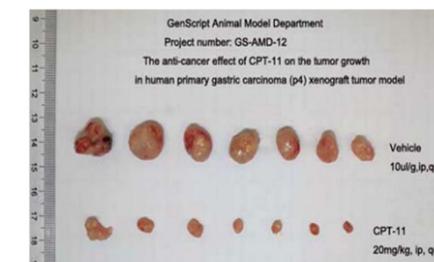
肿瘤类型	细胞株	接种	转移
黑色素瘤	B16	静脉内	肺、肝、肾、心
肝癌	HCCLM3	肝	胃、淋巴结
胃癌	MKN-45	胃	肝、淋巴结
肠癌	HT-29	脾	肝、淋巴结
肠癌	HCT-116	盲肠	肝、淋巴结
前列腺癌	PC-3	心脏内	骨
肺癌	A549	静脉内	肺、肝
肺癌	LL/2	静脉内	肺
乳腺癌	4T1	乳垫	肺、肾

四、源于人肿瘤组织的人源性肿瘤动物模型 (实验周期：8-13周)

源于人肿瘤组织的人源性肿瘤动物模型是将新鲜病人肿瘤组织块接种到免疫缺陷小鼠中。与传统细胞系建立的肿瘤动物模型相比，人源性肿瘤动物模型减少了体外培养步骤，保持临床肿瘤细胞的形态和分子生物学特征，因而用该模型做出的药效结果将更为准确，与临床试验结果更为接近。此外，金斯瑞对已建立的人源性肿瘤动物模型做了K-ras、B-raf、P53、PIK3CA等基因突变分析，可根据您的药物研发需求进行选择，为您的药效学评价提供有力的保障，确保高度临床药效学评价准确性。金斯瑞拥有丰富的人源性肿瘤组织库并建立各种人源性肿瘤动物模型，包括胃、肠、肝、肺和肾等。

模型特点：

- 保持临床肿瘤组织的原始特征，具备高度临床相关性
- 预测评估临床药效准确性高
- 对各种建立的模型进行了细致的基因分析
- 与临床病症最为接近的动物模型



模型展示：人胃癌PDX肿瘤模型生长受到CPT-11抑制

Codon of K-ras	Type
Codon 12	Wild type(GGT)
Codon 13	Wild type(GGC)
Codon 61	Wild type(CCA)

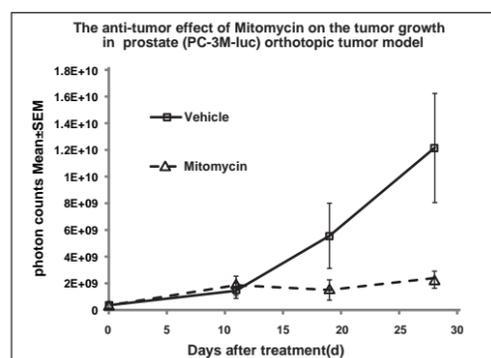
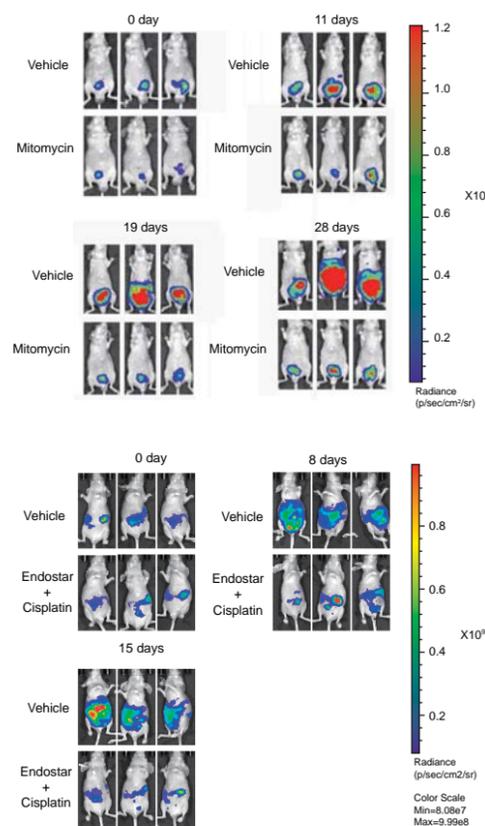
模型展示：人胃癌PDX模型测序显示野生型K-ras

五、生物发光活体成像肿瘤动物模型 (实验周期：8-13周)

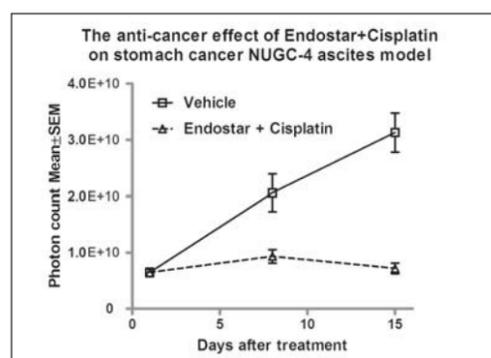
原位移植肿瘤动物模型和转移性肿瘤动物模型由于肿瘤细胞在体内不易看见、不易测量，采用荧光素酶 (luciferase) 稳定转染的肿瘤细胞建立动物模型，通过生物发光活体成像技术实时监测肿瘤的生长、转移并进行药效评估，期间无需处死动物。金斯瑞拥有美国精诺真 (Xenogen) 生物发光活体成像仪 (IVIS®)，以业界领先的设备，提供活体成像原位癌肿瘤动物模型和转移性肿瘤动物模型药效学实验。

模型特点：

- 非侵入性的操作方法快速获得体内肿瘤生长数据
- 对同个动物连续多重成像技术获得实时肿瘤增长评估和治疗效果，数据更具指标性
- 可在活体动物中实时检测肿瘤细胞转移情况



模型展示：前列腺癌原位肿瘤模型生物发光活体成像数据。给药Mitomycin组第11天起的光量子数要远低于对照组，表明其对前列腺癌肿瘤细胞的生长抑制作用。



模型展示：胃癌腹水肿瘤模型生物发光活体成像数据。给药组光量子数与对照组相比显著降低，显示腹水肿瘤生长得到抑制。

表四：稳定转染的荧光素酶标记肿瘤细胞株

肿瘤类型	细胞株
肠癌	HT-29-Luc, SW480-Luc
前列腺癌	PC-3M-Luc
肝癌	HepG2-Luc, Hep3B-Luc, HCCLM3-Luc
胃癌	MKN-45-Luc, NCI-N87-Luc, NUGC-4-Luc
乳腺癌	MCF-7-Luc, MDA-MB-231-Luc, 4T1-Luc, JC-Luc
黑色素瘤	B16-F10-Luc
肺癌	NCI-H526-Luc, A549-Luc, NCI-H460-Luc, NCI-H1975-Luc, LL/2-Luc
肾癌	786-0-Luc, ACHN-Luc
宫颈癌	HeLa-Luc
卵巢癌	SK-OV-3-Luc, A2780-Luc
胰腺癌	BxPC-3-Luc
白血病	DOHH2-Luc, NALM-6-Luc, MV-4-11-Luc, MOLT-4-Luc, MOLM-13-Luc, K562-Luc-GFP, HL-60-Luc
神经胶质瘤	U87-MG-Luc

六、鼠源性肿瘤动物模型 (实验周期：8-13周)

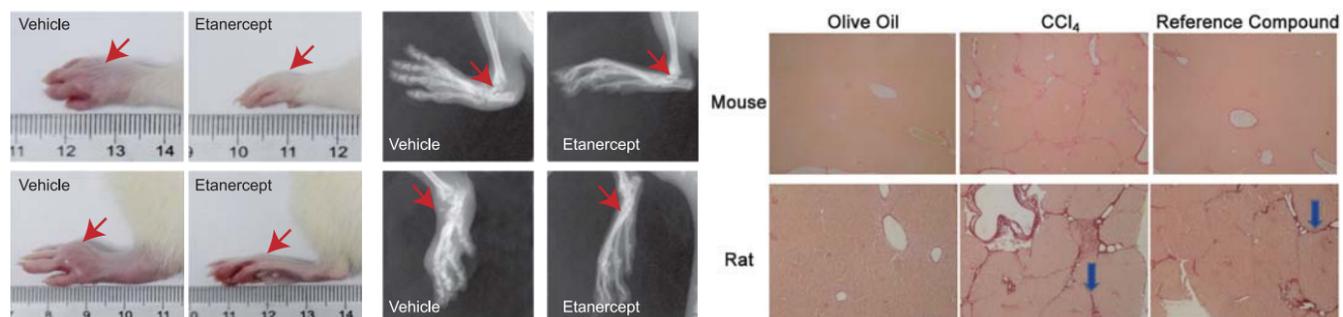
某些抗肿瘤药物的作用机制是通过发挥自身免疫系统进而杀死肿瘤细胞，如抗体介导的细胞毒性 (ADCC) 作用。免疫系统健全的小鼠体内具有活跃的T细胞以及B细胞，因而使用该类小鼠建立的鼠源性肿瘤动物模型能够进行相关药效评价研究。金斯瑞提供一系列相关肿瘤动物模型供您参考。

炎症疾病动物模型

炎症是组织损伤和病原体入侵的基本反应，白细胞分泌的细胞因子，例如 IL-1、IL-6、TNF- α 等在炎症疾病中起重要作用。因此许多抗炎新药的开发，其机制就是通过打靶重要细胞因子的表达、分泌和炎症反应的信号传导通路。金斯瑞按国际化的标准建立了36种炎症疾病动物模型供客户研究相关机制课题。

表五：炎症动物模型列表

炎症类型	细胞株
关节炎	佐剂在Lewis大鼠中诱导的关节炎 (AIA)
	佐剂在Wistar大鼠中诱导的关节炎 (AIA)
	II型胶原蛋白在Lewis大鼠中诱导的关节炎 (CIA)
	II型胶原蛋白在Wistar大鼠中诱导的关节炎 (CIA)
	II型胶原蛋白在DBA-1小鼠中诱导的关节炎 (CIA)
多发性硬化症 (MS)	MBP在大鼠中诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)
	MOG在小鼠中诱导的慢性实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)
	PLP在小鼠中诱导的反复发作的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)
迟发过敏性炎症 (DTH)	DNFB在小鼠中诱导的迟发过敏性炎症
	Oxazolone在小鼠中诱导的迟发过敏性炎症
	mBSA在小鼠中诱导的迟发过敏性炎症
肝损伤	CCl4在大鼠和小鼠中诱导的急性肝损伤
	CCl4在大鼠和小鼠中诱导的肝纤维化和肝硬化
	伴刀豆球蛋白A在小鼠中诱导的肝损伤
	LPS和D-GalN在小鼠中诱导的肝损伤
炎症应答模型	Ovalbumin在小鼠中诱导的过敏性鼻炎
	LPS在大鼠和小鼠中诱导的急性肺损伤
	LPS在小鼠中诱导的内毒素休克
代谢疾病	使用db/db小鼠建立II型糖尿病模型
	使用ob/ob小鼠建立II型糖尿病模型
	酒精在大鼠体内诱导的脂肪肝
大肠炎和肠道炎症 (IBD)	高脂肪饮食在仓鼠体内诱导的高血脂
	DNBS在大鼠体内诱导的大肠炎
	DSS在C57BL/6小鼠体内诱导的大肠炎
	Dextran sodium sulfate在小鼠中诱导的急性大肠炎
局部炎症	Dextran sodium sulfate在小鼠中诱导的慢性大肠炎
	Croton Oil在小鼠中诱导的局部炎症
	Arachidonic Acid在小鼠中诱导的局部炎症
	Carrageenan在大鼠中诱导的局部炎症
	Xylene在小鼠中诱导的局部炎症
哮喘	Phorbol Ester在小鼠中诱导的局部炎症
	Citric acid在豚鼠中诱导的哮喘
	Capsaicin在豚鼠中诱导的咳嗽
其他炎症疾病	Ovalbumin在大鼠和小鼠中诱导的哮喘
	Anti-DNP IgE在大鼠和小鼠中诱导的皮肤被动过敏反应 (PCA)



模型展示：直观图(左)与X-ray(右)皆显示经由抗体药Etanercept治疗后的关节炎症状明显较模型组(vehicle)轻微。

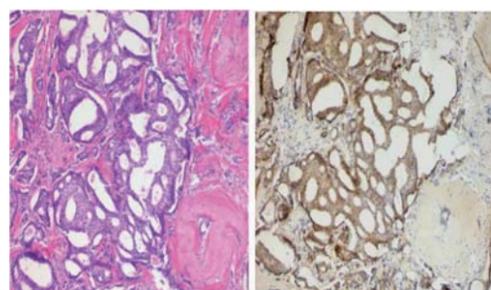
模型展示：CCl4在大鼠和小鼠中诱导的肝纤维化模型，天狼星红染色肝脏组织。药物治疗后染色明显减弱。

生物标志物检测和分析

生物标志物检测可以为客户更深入的阐明新药在疾病模型中的作用机制或耐药机制。此外，它还可作为一种分子指标，灵敏的反应治疗药物在疾病模型中的药效。金斯瑞建立了多个生物标志物的分析平台，可定量、定性检测疾病模型中的生物标志物变化，和临床样本中生物标志物的含量。

金斯瑞生物标志物检测技术平台提供的服务如下：

- 病人样品收集
- 病人样品的生物标志物检测和分析
- 动物样品的生物标志物检测和分析
- 组织固定、石蜡包埋、冰冻组织切片制作
- 苏木素伊红染色(H&E)染色和免疫组织化学检测(IHC)
- 细胞凋亡检测(apoptosis)
- 免疫印迹磷酸化分析(phosphorylation)
- 酶标记免疫吸附测定法(ELISA)
- 实时定量基因扩增检测(QPCR)



模型展示：IHC染色法显现组织Her2表现量(Her2 expression)。

药代动力学研究

药代动力学主要研究机体对药物代谢的动态变化，包括药物在机体内的吸收、分布及排泄的过程。对指导新药设计、优化给药方案、改进剂型、提供高效、速效(或缓释)、低毒(或低副作用)的药物制剂发挥重大作用。金斯瑞建议在动物体内进行生物分布和药代动力学研究，通过在不同组织、器官、不同时间点采集的血样中的分布分析您的测试药物及其代谢产物。金斯瑞提供各种新药(小分子药、多肽药、抗体药和纳米药)的生物分布和Pharmacokinetic(PK)实验。

主要服务：

- 小分子药物、多肽药、纳米药和大分子抗体类药物的药代实验
- 各种途径的给药(腹腔、静脉、灌胃、皮下等)
- 血液和组织样品收集
- 药代/毒代样品分析(ELISA、LC-MS、MS)
- 药代动力学参数计算(F、T1/2、Cmax、Tmax、CL、Css、AUC)

毒理学研究

药物毒理学是研究药物在一定条件下，可能对机体造成的损害作用及其机理，是药物研发的重要内容，对于新药研发具有重要意义。金斯瑞可提供多种实验动物，包括斑马鱼、鼠、狗和猴的毒理学研究，其中含GLP及非GLP实验室规格的急性毒理、慢性毒理和其他毒理学研究。

金斯瑞毒理学研究服务包括：

- 单次和多次给药毒性实验(啮齿类)
- 单次和多次给药毒性实验(非啮齿类，包括灵长类动物)
- 生殖毒性实验
- 遗传毒性试验(Ames、微核和染色体畸变)
- 局部毒性试验
- 免疫原性试验
- 安全性药理试验
- 毒代动力学试验
- 致癌试验

订单号	服务内容
SC1547	药代动力学研究
SC1548	毒理学研究
SC1549	皮下移植肿瘤动物模型
SC1550	原位移植肿瘤动物模型
SC1551	转移性肿瘤动物模型
SC1552	源于人肿瘤组织的人源性肿瘤动物模型
SC1553	鼠源性肿瘤动物模型
SC1554	生物发光活体成像肿瘤动物模型
SC1555	炎症疾病动物模型
SC1556	生物标志物检测和分析