

·实验研究 Experiment research·

# CT 引导下 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗兔 VX2 肿瘤的实验研究

贺克武, 高斌, 李嘉嘉

**【摘要】目的** 探讨 CT 引导下 <sup>125</sup>I 粒子组织间植入兔 VX2 肿瘤模型对细胞凋亡率的影响。**方法** 在 20 只兔两侧大腿肌肉内建立 VX2 肿瘤模型, 3 周后待肿瘤灶长至直径约 2 cm 备用, 每只兔随机选择一侧肿瘤灶作为治疗侧, 另一侧作为对照侧, 治疗侧在 CT 引导下经皮穿刺将活度为 0.9 mCi 的 <sup>125</sup>I 粒子植入肿瘤组织内, 对照侧肿瘤灶内植入无活性的空心粒子, 于术后即刻、72 h、1、2、3 周在 CT 引导下分别穿刺距粒子 0.5 ~ 1 cm、1.0 ~ 1.5 cm 处组织检测细胞凋亡率。**结果** <sup>125</sup>I 粒子植入后即刻、72 h、1、2、3 周距粒子 0.5 ~ 1.0 cm 处对照侧和治疗侧细胞凋亡率分别为 (5.43 ± 0.67)% 和 (5.48 ± 0.66)% ( $P > 0.05$ ), (5.45 ± 0.58)% 和 (11.60 ± 0.87)% ( $P < 0.05$ ), (6.07 ± 0.69)% 和 (18.8 ± 0.64)% ( $P < 0.05$ ), (5.94 ± 0.43)% 和 (37.20 ± 0.39)% ( $P < 0.01$ ), (6.30 ± 0.58)% 和 (36.56 ± 0.67)% ( $P < 0.01$ )。距 <sup>125</sup>I 粒子 1.0 ~ 1.5 cm 处各个时间点对照侧与实验侧细胞凋亡率差别均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** <sup>125</sup>I 粒子组织间植入可诱导肿瘤细胞凋亡, 植入后 72 h 细胞凋亡率开始增加, 术后 2 周达高峰并维持在高水平, 且随距 <sup>125</sup>I 粒子的距离增加, 细胞凋亡率迅速下降。

**【关键词】** 肿瘤细胞, VX2 肿瘤; 碘放射性核素; 近距离疗法; 体层摄影术, X 线计算机  
**中图分类号:** R73.36 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-794X(2008)-06-0428-04

**Study of CT-guided iodine-125 implantation in the treatment of rabbit VX2 tumor** HE Ke-wu, GAO Bin, LI Jia-jia. Medical Imaging Center, Hefei Municipal First People's Hospital, Hefei 230061, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the effect of CT-guided iodine-125 seed (<sup>125</sup>I) implantation to rabbit model VX2 tumor cell apoptosis. **Methods** VX2 tumor cells were implanted into muscle of 40 rabbits legs, 3 weeks later, as the diameter of tumor reached 2 cm available for test. Randomly selected the sampling tumor on one leg of rabbit as for the test team and tumor on the contralateral leg as for control team. Under CT guidance, <sup>125</sup>I seeds were implanted into 20 tumor lesions of the test team, and hollow seeds were implanted into 20 tumor lesions of the control team. Instantly, 72 h, 1, 2, 3 w after operation, percutaneous tumor tissue sampling was done 0.5-1.0 cm and 1.0-1.5 cm away from seed implanted site under CT guidance; and apoptosis was investigated by FCM. **Results** Instantly, 72 h, 1, 2, 3 w after treatment with iodine-125 (<sup>125</sup>I) implantation, the tissue sampling away from seed 0.5-1.0 cm showed the apoptosis rates of control team and test team were respectively as follows: (5.43 ± 0.67)% and (5.48 ± 0.66)%, ( $P > 0.05$ ), (5.45 ± 0.58)% and (11.60 ± 0.87)%, ( $P < 0.05$ ), (6.07 ± 0.69)% and (18.8 ± 0.64)%, ( $P < 0.05$ ), (5.94 ± 0.43)% and (37.20 ± 0.39)%, ( $P < 0.01$ ), (6.30 ± 0.58)% and (36.56 ± 0.67)%, ( $P < 0.01$ ); and those away from seed implantation site 1.0-1.5 cm in the apoptosis rates showed no significant difference ( $P > 0.05$ ) of the control team and test team. **Conclusions** <sup>125</sup>I seeds implantation can induce tumor cell apoptosis, beginning at 72 h and reached peak at 2 w and kept the high level here afterword. The apoptosis rate descended rapidly along with the increase of distance away from the <sup>125</sup>I seedling. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 428-431)

**【Key words】** Neoplasm; VX2 tumor; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Computed tomography

资助项目: 合肥市重点科研立项项目(2006004); 合肥市人才发展基金资助项目

作者单位: 230061 合肥市第一人民医院影像中心(贺克武, 高斌); 安徽医科大学第一附属医院中心实验室(李嘉嘉)

通讯作者: 高斌

放疗是肿瘤治疗四大手段之一。组织间近距离放疗始于 20 世纪初<sup>[1]</sup>, 但由于当时生产的放射性核素均释放高能光子, 难以进行防护, 加之没有精确的立体定位系统、治疗计划系统(TPS)和质量验证

系统,临床应用受到极大限制。20 世纪 80 年代后期随着新型放射性 <sup>125</sup>I 粒子的研制成功,以及 B 超、CT 导引下精确定位系统和计算机三维 TPS 的出现,放射性粒子种植治疗肿瘤得到了迅速推广,但其治疗肿瘤的机制尚不明确。本研究通过建立兔肌肉 VX2 肿瘤模型,观察 <sup>125</sup>I 粒子植入对肿瘤细胞凋亡率的影响,为 <sup>125</sup>I 粒子组织间植入近距离治疗肿瘤提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

荷瘤种兔 1 只(由苏州医科大学第一附院惠赠),实验用兔 20 只,均为雄性,体重 2.5 ~ 3.0 kg(由安徽医科大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(皖)2002-0038)。EPICS XL-MCL 型流式细胞仪(FCM,美国 Backman coulter 公司),光学显微镜(OLYMPUS),Annexin V/PI 试剂盒(Immunotech 公司),匀浆机(意大利 DAKO 公司),低速台式离心机(coulter 公司),螺旋 CT 扫描仪(GE 16 层),TPS-2000 系统(珠海和佳),0.9 mCi<sup>125</sup>I 粒子、植入枪、穿刺针、顶针均为上海欣科公司生产,手术相关器械。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的制备及 <sup>125</sup>I 粒子组织间植入近距离治疗 按文献[2]方法在每只实验兔 2 条后腿肌肉内各制备 1 个肌肉 VX2 肿瘤模型,将兔送回饲养室,单笼饲养,3 周后待肿瘤灶长至直径约 2.0 cm 时用于实验,每只兔随机选择一侧肿瘤灶作为治疗侧,另一侧作为对照侧,治疗侧在 CT 导引下经皮穿刺将活度为 0.9 mCi 的 <sup>125</sup>I 粒子 1 粒植入肿瘤组织内,对照侧肿瘤灶内植入无活性的空心粒子,于术后即刻、72 h、1、2、3 周在 CT 导引下分别穿刺距粒子 0.5 ~ 1 cm、1.0 ~ 1.5 cm 处组织,放入冰预冷的培养皿中备用。

1.2.2 单细胞悬液的制备 将肿瘤组织放入匀浆

机样本槽内,加适量 PBS 液,匀浆 1 min,匀浆液,用 200 目细胞滤网过滤到冰预冷的试管内;1 500 g 5 min 离心沉淀,弃去上清液,试管内加 PBS 液轻微振荡混匀后,200 目细胞滤网过滤去细胞团块,500 g 离心沉淀 5 min,去上清液,试管内加 PBS 液 15 ml 轻微振荡混匀后,300 目细胞滤网过滤去细胞块。细胞计数并调整细胞浓度为 1 × 10<sup>6</sup>/ml ~ 5 × 10<sup>6</sup>/ml,4℃保存,待用。

1.2.3 流式细胞仪检测肿瘤细胞凋亡率 取细胞悬液:用 Binding Buffer 100 ml 和 FITC 标记的 Annexin V(20 μg/ml)10 ml,室温下避光孵育 30 min。再加入 PI (50 μg/ml)5 ml,避光反应 5 min。加入 Binding Buffer 400 μl 4℃下孵育 20 min,避光并不时振动。上 FCM 检测。主要检测指标:细胞凋亡率(AR)。

1.3 统计学处理

采用 STATA 软件对配对设计资料进行 t 检验,检验水准 α = 0.05。

2 结果

<sup>125</sup>I 粒子植入后距粒子 0.5 ~ 1.0 cm 处 2 侧在各时间点细胞凋亡率(表 1)表明,<sup>125</sup>I 粒子植入后 72 h 治疗侧细胞凋亡率开始增加,术后 2 周细胞凋亡率达峰值并维持在高水平,对照侧细胞凋亡率在各个时间点无变化,如图 1 所示,图中右下象限凋亡细胞随时间延长逐渐增加。<sup>125</sup>I 粒子植入后距粒子 1.0 ~ 1.5 cm 处 2 侧在各时间点细胞凋亡率(表 2)表明治疗组随距离增加,细胞凋亡率迅速下降。

3 讨论

随着新型放射性 <sup>125</sup>I 粒子研制成功,以及 B 超、CT 导引下精确定位系统、计算机三维 TPS、精细的粒子植入器械和良好的放射防护设备的相继出现,使放射性粒子种植治疗肿瘤得以迅速推广。

表 1 <sup>125</sup>I 粒子植入后距粒子 0.5 ~ 1.0 cm 处 2 组在各时间点细胞凋亡率(±s)%

侧别	术后即刻	72 h	1周	2周	3周
对照侧	5.43 ± 0.67	5.45 ± 0.58	6.07 ± 0.69	5.94 ± 0.43	6.30 ± 0.58
治疗侧	5.48 ± 0.66	11.60 ± 0.87	18.07 ± 0.64	37.20 ± 0.39	36.56 ± 0.70
P 值	> 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表 2 <sup>125</sup>I 粒子植入后距粒子 1.0 ~ 1.5 cm 处 2 组在各时间点细胞凋亡率(±s)%

侧别	术后即刻	72 h	1周	2周	3周
对照侧	5.43 ± 0.67	5.45 ± 0.58	6.07 ± 0.69	5.94 ± 0.43	6.30 ± 0.58
治疗侧	5.48 ± 0.66	5.78 ± 0.64	8.07 ± 0.87	7.43 ± 0.55	4.36 ± 0.69
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

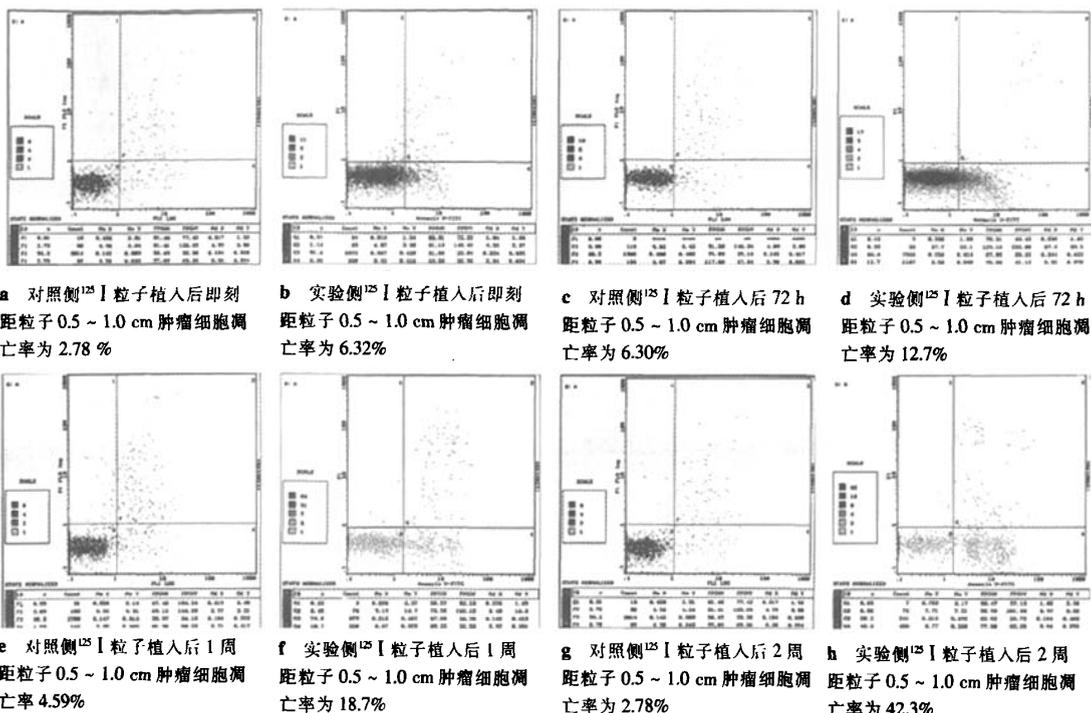


图 1 双侧各期 FCM 检测细胞凋亡率比较

1972 年美国 Whitmore 等<sup>[9]</sup> 开创经耻骨后组织间<sup>125</sup>I 粒子治疗前列腺癌, 成为现代近距离治疗的基础。对于低中危险组前列腺癌患者, 以前列腺特异性抗原(PSA)为指标的 5 年无瘤生存率, 单纯<sup>125</sup>I 粒子近距离治疗与外放疗或根治术相当,<sup>125</sup>I 粒子近距离治疗单一效价比高, 并发症发生率低<sup>[4,6]</sup>。Chauveinc 等<sup>[7]</sup>报道单纯<sup>125</sup>I 粒子近距离治疗, 前列腺癌 10 ~ 12 年生化指标控制结果优于手术或外放疗, 而并发症发生率低, 尤其适于 T<sub>1</sub> ~ T<sub>2</sub> 期, PSA < 10 ng/ml, Gleason 评分 < 7 分患者。对于不适于手术的前列腺癌患者,<sup>125</sup>I 粒子治疗后 10 年生存率为 70%, 总的生存率与手术相当, 与同时代外放疗情况相似。对于晚期前列腺癌患者<sup>125</sup>I 粒子近距离治疗配合外放疗可获得较高的靶区剂量<sup>[9]</sup>。国内外也有多篇研究报道,<sup>125</sup>I 粒子组织间植入治疗在乏血供或 TACE 治疗失败的肝癌、转移性骨肿瘤、胰腺癌、消化道肿瘤、妇科肿瘤及头颈部肿瘤治疗中近期疗效满意<sup>[9-14]</sup>。

磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)正常位于细胞膜的内侧, 但在细胞凋亡早期, PS 可从细胞膜的内侧翻转到细胞膜表面。膜联蛋白 V(Annexin V) 是一种分子量为 35 ~ 36 ku 的 Ca<sup>2+</sup> 依赖性磷脂结合蛋白, 能与 PS 高亲和力特异性结合。因此, 应用膜联蛋白 V 法可鉴定早期细胞凋亡。将膜联蛋白

V 用荧光素(FITC, PE)或 biotin 标记, 以标记的膜联蛋白 V 作为荧光探针, 利用 FCM 或荧光显微镜可检测凋亡细胞。利用 Annexin V/PI 双染法可将细胞分为正常细胞、凋亡细胞及坏死细胞。在 FCM 检测图像上, 正常细胞不被膜联蛋白 V 及 PI 染色, 位于图像的左下象限, 而凋亡细胞呈膜联蛋白 V 强阳性、PI 阴性或弱阳性, 位于图像的右下象限, 坏死细胞则膜联蛋白 V/PI 均呈强阳性, 位于图像的右上象限。

我们通过动物实验, 模拟<sup>125</sup>I 粒子体内插植的照射模式, 利用 FCM 观察<sup>125</sup>I 粒子低剂量率持续照射对 VX2 肿瘤细胞的早期影响。结果表明,<sup>125</sup>I 粒子组织间植入治疗可诱导肿瘤细胞凋亡, 且随着照射时间的延长而增加。<sup>125</sup>I 粒子植入后即刻细胞凋亡率为(5.48 ± 0.66)%, 与对照侧无统计学差异, 植入 72 h 后肿瘤细胞凋亡率开始增加, 治疗组为(11.60 ± 0.87)%, 而对照侧细胞凋亡率未增加, 两组间差异有统计学意义(P < 0.05), 植入后 2 周细胞凋亡率达到高峰(37.20 ± 0.39)%, 并维持在较高水平, 对照侧细胞凋亡率仍维持在治疗前水平。我们的研究还表明, 随着距离的增加, 细胞凋亡率迅速下降, 这是因为<sup>125</sup>I 粒子有效治疗距离仅为 1.7 cm, 随距离增加组织剂量迅速下降。这一特性可有效防止<sup>125</sup>I 粒子组织间植入治疗产生过热点以

及增加靶区与正常组织剂量比,从而最大限度的杀伤肿瘤组织和保护正常组织。

本实验证实了  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入可诱导肿瘤细胞凋亡,但对于  $^{125}\text{I}$  粒子诱导凋亡的相关基因的研究还没有统一的意见, $^{125}\text{I}$  粒子诱导凋亡的分子生物学机制还有待于进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] 黄振国, 张雪哲, 王 武, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子植入在治疗恶性肿瘤中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38: 921.
- [2] 冯 蕾, 肖秋金, 王淑霞, 等. 两种建立兔肝 VX2 肿瘤模型方法的比较[J]. 临床超声医学杂志, 2006, 8: 257 - 260.
- [3] Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer [J]. J Urol, 1972, 108: 918 - 920.
- [4] Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, et al. The impact of hormone therapy on post-implant dosimetry and outcome following Iodine-125 implant monotherapy for localised prostate cancer[J]. Radiother Oncol, 2005, 75: 303 - 306.
- [5] Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy[J]. Intern J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: 1347 - 1350.
- [6] Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy [J]. BJU Internat, 2004, 94: 1235 - 1238.
- [7] Chauveinc L, Flam T, Solignac S, et al. Indication of brachytherapy of prostate with permanent implants [J]. Cancer Radiother, 2002, 6: 154.
- [8] 王俊杰. 放射性粒子近距离治疗前列腺癌: 临床篇[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2002, 26: 101.
- [9] 刘 健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肝门区肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 606.
- [10] 张福君, 吴沛宏, 卢鸣剑, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子组织间置入治疗骨转移瘤[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41: 76 - 78.
- [11] 王东民, 刘荫华, 于世平, 等.  $^{125}\text{I}$  种子植入内照射联合化疗治疗胰腺癌临床疗效的初步评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26: 433.
- [12] Videtic GM, Gaspar LE, Zamorano L, et al. Implant volume as a prognostic variable in brachytherapy decision-making for malignant gliomas stratified by the RTOG recursive partitioning analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51: 963.
- [13] 沈 蓉, 周遵伦, 黄 林, 等. 放射性离子 125 碘永久性植入在妇科恶性肿瘤中的应用[J]. 江西医药, 2006, 41: 39.
- [14] 田增民, 徐永革, 吴朝晖, 等. 立体定向植入  $^{125}\text{I}$  籽粒治疗脑深部肿瘤[J]. 中华微侵袭神经外科杂志, 2004, 9: 347.

(收稿日期:2007-12-04)

## · 消 息 ·

### 神经介入放射学论坛 2008'暨介入放射学新技术推广和诊疗规范普及

由介入放射学杂志社和上海交通大学影像医学研究所联合主办,浙江大学医学院附二院协办的《神经介入放射学论坛 2008'》将于 10 月下旬在美丽的杭州西湖畔举行,论坛以神经介入影像学继续教育基础地项目和《介入放射学新技术推广和诊疗规范普及》继续教育项目为主,形式为专题讲座、专题交流和病例讨论。旨在对神经介入技术的开展、规范、完善和深入,在尽可能广的范围和可能深的层面上,进行探索性、开放性地实事求是的讨论和演讲。论坛将邀请国内外著名专家作专题演讲,更主要的是诚邀一线的神经介入实践者(包括从事神经介入的放射科医师、神经科医师及其相关人员)加入这一舞台。

会议征文要求:①未发表的论著全文,4000 字以内,可配图;②论著摘要,四要素全,800-1000 字,不配图,

会议病例讨论征集:①病史;②病例图片;③治疗过程;④讨论内容和要求。

投稿要求:本次论坛采用 Email 投稿和光盘邮寄。

Email 投稿地址:liwenbin@sh163.net

光盘投稿地址:上海市宜山路 600 号 上海交通大学附属第六人民医院放射科

李文彬 邮编 200233

论坛联系人:李文彬 电话 021-64369181-8993;手机 13564093171

本次论坛被授予国家级继续教育 I 类学分 10 分。

# CT引导下125I粒子植入治疗兔VX2肿瘤的实验研究

作者: 贺克武, 高斌, 李嘉嘉, HE Ke-wu, GAO Bin, LI Jia-jia  
作者单位: 贺克武,高斌,HE Ke-wu,GAO Bin(合肥市第一人民医院影像中心,230061), 李嘉嘉,LI Jia-jia(安徽医科大学第一附属医院中心实验室)  
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年,卷(期): 2008, 17(6)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(14条)

1. 黄振国,张雪哲,王武. CT引导下125I粒子植入在治疗恶性肿瘤中的应用[期刊论文]-中华放射学杂志 2004
2. 冯蕾,肖秋金,王淑霞. 两种建立兔肝VX2肿瘤模型方法的比较[期刊论文]-临床超声医学杂志 2006
3. Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer 1972
4. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D. The impact of hormone therapy on post-implant dosimetry and outcome following Iodine-125 implant monotherapy for localised prostate cancer 2005
5. Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy 2004
6. Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy 2004
7. Chauveinc L, Flare T, Solignac S. Indication of brachytherapy of prostate with permanent implants 2002
8. 王俊杰. 放射性粒子近距离治疗前列腺癌: 临床篇[期刊论文]-国外医学(放射医学核医学分册) 2002
9. 刘健,张福君,吴沛宏. CT导向下125I粒子植入治疗肝门区肝癌[期刊论文]-介入放射学杂志 2005
10. 张福君,吴沛宏,卢鸣剑. 125I粒子组织间置入治疗骨转移瘤[期刊论文]-中华放射学杂志 2007
11. 王东民,刘荫华,于世平. 125I种子植入内照射联合化疗治疗胰腺癌临床疗效的初步评价[期刊论文]-中华肿瘤杂志 2004
12. Videtic GM, Gaspar LE, Zamorano L. Implant volume as a prognostic variable in brachytherapy decision-making for malignant gliomas stratified by the RTOG recursive partitioning analysis 2001
13. 沈蓉,周遵伦,黄林. 放射性碘125永久性植入在妇科恶性肿瘤中的应用[期刊论文]-江西医药 2006
14. 田增民,徐永革,吴朝晖. 立体定向植入125I籽粒治疗脑深部肿瘤[期刊论文]-中国微侵袭神经外科杂志 2004

## 相似文献(10条)

### 1. 学位论文 王洪新. 兔骨骼肌VX2肿瘤的<sup>1</sup>H-MRS分析 2009

目的: <br>

探讨兔大腿骨骼肌质子磁共振波谱(1H magnetic resonance spectroscopy, 1H-MRS)影像学特点,并观察肿瘤细胞HE染色及增殖细胞核抗原(Proliferation cell nuclear antigen, PCNA)免疫组化改变,旨在为临床应用1H-MRS诊断和治疗软组织疾病的研究打下基础.<br>

方法: <br>

将20只健康大耳白兔(月龄6~7个月,雌雄不限,体重2.5~3.5 kg)大腿内侧骨骼肌种植VX2瘤苗,接种后第14~16天分别对荷瘤兔正常侧大腿骨骼肌及接种侧大腿肿瘤行常规MRI及1H-MRS扫描检查,在轴位、冠状位及矢状位T2WI序列上选取感兴趣区(ROI),分别测量正常对照组及肿瘤组的含胆碱化合物峰(Cho)、肌酸峰(Cr)、脂质峰(Lipid)峰高值,计算正常对照组及肿瘤组代谢物Cho/Cr及Lipid/Cr比值,采用两样本t检验,以P<0.05为有显著性差异,比较两者之间有无统计学差异,对肿瘤细胞进行HE染色及PCNA免疫组化研究,观察其细胞学特点,并将PCNA免疫组化染色结果与肿瘤组1H-MRS代谢物Cho/Cr比值进行对照,分析VX2肿瘤PCNA免疫组化表达结果与1H-MRS的关系.<br>

结果: <br>

常规MRI扫描示T1WI序列肿瘤呈稍低信号或等信号影,内部可见少许低信号液化坏死区,T2WI序列肿瘤呈较高信号影,内部坏死区显示为高信号,瘤周可见长T1长T2水肿带,FLAIR序列中肿瘤为高、等信号影。1H-MRS扫描显示VX2肿瘤组Cho/Cr比值(1.759±0.093)较正常对照组Cho/Cr比值

(0.645±0.095)明显升高(P<0.01),具有统计学差异,而VX2肿瘤组Lipid/Cr比值(1.221±0.209)明显低于正常对照组Lipid/Cr比值(7.668±0.519),两者之间亦存在统计学差异(P<0.01)。VX2肿瘤细胞HE染色显示肿瘤细胞呈巢状或弥漫性分布,胞核大而浓染,胞质量少,瘤巢间含有大量不成熟的毛细血管和丰富的纤维组织,凝固性坏死区肿瘤细胞皱缩、细胞核消失;而PCNA免疫组化研究则显示VX2肿瘤PCNA抗原均呈阳性反应,细胞核内出现棕黄色颗粒,细胞浆和突起不显色,说明VX2肿瘤PCNA免疫组化表达结果与肿瘤组1H-MRS代谢物Cho/Cr比值呈一致性。<br>

结论:<br>

1H-MRS能够定量的反映软组织的代谢性改变,是常规软组织MRI检查的有效补充手段,兔1H-MRS示VX2肿瘤组Cho/Cr比值较正常对照组明显升高(P<0.01),为临床应用1H-MRS诊断和治疗软组织疾病的研究打下了坚实基础。HE染色及PCNA抗原表达能够从细胞学及免疫组化角度对兔正常骨骼肌及肿瘤细胞进行观察,VX2肿瘤PCNA免疫组化表达结果阳性,为1H-MRS预测软组织疾病的良恶性提供可靠依据。

2. 期刊论文 [李宇](#)、[刘海生](#)、[孙楚东](#)、[潘克棣](#)、[潘琳](#)、[夏启胜](#)、[王晓文](#)、[王旭飞](#)、[姚海涛](#)、[王淑秋](#)、[赵天德](#)、[唐劲天](#)、[LI Ning](#)、

[LIU Haisheng](#)、[SUN Shusheng](#)、[PAN Kejin](#)、[PAN Lin](#)、[XIA Qisheng](#)、[WANG Xiaowen](#)、[WANG Xufei](#)、[YAO Haitao](#)、[WANG](#)

[Shuqiu](#)、[ZHAO Tiande](#)、[TANG Jintian](#) [肿瘤细胞悬液注射法制作兔食管癌移植瘤模型](#) -中国肿瘤临床2008, 35(12)

目的:利用肿瘤细胞悬液注射法建立稳定的兔食管癌移植瘤模型,观察其钡餐、MRI及病理表现。方法:冻存的VX2肿瘤细胞经兔体内接种成瘤后制成细胞悬液,手术暴露食管,直视下将肿瘤细胞悬液接种于食管管壁,制作兔食管癌移植瘤模型,2周后经钡餐和MRI检测其影像学表现,处死兔子取标本行病理学检测。结果:食管内注射肿瘤细胞悬液2周后,兔子出现吞咽困难的症状,食管钡餐显示明显的充盈缺损,缺损内径平均约0.518cm;MRI显示兔食管壁内孤立性结节状肿瘤,病灶在T1W1上呈略低信号或等信号,在T2W1上呈高信号;瘤体和淋巴结标本病理切片镜下观察,证实成瘤及出现淋巴结转移;模型建立成功率为100%。结论:使用肿瘤细胞悬液注射法可成功建立兔VX2食管癌动物模型。

3. 学位论文 [李廷军](#) [射频消融治疗VX2肿瘤后残癌细胞增殖及转移能力的研究](#) 2007

一、背景

手术切除是许多恶性肿瘤的首选治疗方法;然而常常由于肝功能的严重损害、肝外转移、门静脉的浸润及严重肝外疾病等原因;肝癌患者中能接受手术治疗的只有20%左右。大部分患者不得不使用一些非手术治疗,因此一些以局部消融为特点的治疗手段,如射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)、微波凝固、激光治疗、聚焦超声等成为了肿瘤治疗的研究热点。其中,射频消融治疗因其具有微创、安全、有效、可重复、操作简单等优点,在原发性、继发性肝癌局部治疗中获得了最广泛的接受。

射频消融治疗是一种使肿瘤内部温度达到50℃以上,造成凝固性坏死的局部热疗技术。它是将射频治疗仪产生的高频电流,通过电极直接传导至肿瘤内部转化成热能;最终达到破坏肿瘤的治疗手段。尽管目前RFA已被广泛用于治疗各种肝脏肿瘤,并取得了好的效果;但在射频消融治疗过程中,常常由于受到肿瘤大小、数量、解剖定位及其他因素的限制,而行不完全的毁损即残癌的发生。根据研究报道统计显示,总体单次完全坏死率约为50%~93%;直径<3cm、3~5cm、>5cm的肝癌,单次治疗完全坏死率分别约为77%~100%、84%~93.5%、41%~71%左右。特殊位置的肿瘤射频消融治疗后残癌发生率更高;Pawlik研究发现靠近肝静脉、门静脉的肿瘤,单次RFA治疗后残癌率分别约33%、57%;腔静脉周围的肿瘤;单次RFA后残癌发生率100%。较高的残癌发生率已经成为限制RFA发展的重要因素之一。

面对较高的残癌发生率;已有越来越多的研究人员开始了对RFA后残癌生物学行为的关注;然而研究结果却在较大差异。van Duinhoyen利用大鼠肝脏接种cc531结肠癌肿瘤细胞构建肝转移瘤模型,行射频消融治疗;研究发现RFA明显抑制了肿瘤的生长及转移;并认为这种改变可能与术后免疫力的提高有关。P. vonBretjenbuch将CT-26肿瘤细胞注射到小鼠肝脏右叶,建立肝转移瘤模型;5天后行射频消融或手术切除治疗,同时再次向肝内注射绿色荧光蛋白转染的CT-26肿瘤细胞;研究发现RFA较手术切除明显促进了残癌的生长。并且有临床研究发现RFA术后肿瘤的转移和增殖明显加快。射频消融对残癌的增殖和转移能够产生何种影响呢?

目前尚无定论;但这些研究均怀疑认为RFA后残癌增殖及转移能力的变化,与术后全身及局部微环境的改变或治疗对血管的损伤有关,如免疫力的提高、细胞因子的改变、血管的穿孔损伤或肿瘤内部压力的增加等。那么RFA能否引起残癌细胞自身增殖及转移能力的改变呢?

二、研究目的

本研究通过动物实验,观察射频消融后VX2残癌细胞的增殖及转移能力的变化;研究RFA后肿瘤细胞增殖及转移能力的变化。

三、实验方法与主要结果

1. 兔VX2肿瘤体内转移的模型建立与评价

采用移植的方法将VX2肿瘤接种于新西兰兔兔脾脏;术后2、3、4周分别处死6只动物,观察肿瘤的体积、重量、病理改变及转移情况,记录荷瘤动物的自然生存时间。结果:①、肿瘤接种成功率100%,术后2周平均肿瘤体积及重量分别为278.28±55.77mm<sup>3</sup>、0.31±0.07g。②、肿瘤呈圆形,无明显包膜;直径超过1cm的肿瘤中心可见明显坏死;镜下细胞排列紊乱,呈浸润性生长。③、术后2~3周肿瘤可发生肝、肺、腹腔淋巴结等广泛转移。④、荷瘤动物平均生存时间为56±6.07天;死亡原因为肿瘤生长、转移引起的多脏器衰竭。

2. 射频消融后残癌细胞转移能力的观察

通过移植方法建立兔肝VX2肿瘤模型,两周后行控制条件下的射频消融治疗,通过控制肿瘤周边温度在43~45℃并维持30分钟[38];人为造成残癌。将残癌组织及未经RFA处理的VX2肿瘤组织分别接种于18只新西兰兔脾脏,建立实验组及对照组。术后2、3、4周各组分别处死6只动物,观察肝转移结节的数目;并对肿瘤组织免疫组化染色,计数癌组织中E-cad、MT1-MMP阳性表达指数。各组另有6只荷瘤动物,正常饲养至死亡,记录生存时间并解剖。结果:①术后2、3、4周肝转移转移结节数目,两组间无明显差别。②荷瘤动物平均自然生存时间,试验组比对照组稍短(50±13.4天、56±6.07天,P=0.40),但差别无统计学意义。③术后2、3、4周肿瘤细胞E-cad阳性表达指数,两组间无明显差别。④术后2周对照组肿瘤细胞MT1-MMP阳性表达指数明显大于实验组(91.5±5.65%, 82.2±4.79%P=0.01);术后3、4周肿瘤细胞MT1-MMP阳性表达指数,两组间无明显差别。

3. 射频消融后残癌细胞增殖能力的观察

建立兔肝VX2肿瘤模型,行控制条件下的射频消融治疗,人为造成残癌;将残癌组织接种于兔脾脏观察其增殖能力。残癌组织及未经RFA处理的VX2肿瘤组织分别接种于18只新西兰兔脾脏,建立实验组及对照组。术后2、3、4周各组分别处死6只动物,观察肿瘤体积、重量及测定肿瘤细胞增殖指数。结果:①术后2周对照组肿瘤体积、重量均明显大于实验组(278.27±55.77mm<sup>3</sup> vs 100.31±25.51 mm<sup>3</sup> P=0.02; 0.3049±0.071g vs 0.1191±0.095g P=0.04)。②术后3、4周肿瘤体积及重量,两组间无明显统计学差别。③术后2、3、4周肿瘤细胞的增殖指数,两组间无明显差别。

四、结论

1. 兔VX2肿瘤体内转移模型,具有复制简单、成功率高、成瘤及转移周期短、模型稳定等特点;是在具有正常免疫能力的大动物体内建立的,良好的肿瘤细胞体内转移模型。

2. 兔脾脏是VX2肿瘤传代、增殖的良好载体;兔脾脏接种VX2肿瘤后短时间内,可作为良好的脾脏肿瘤模型。

3. 射频消融治疗VX2肿瘤,在术后4周内RFA未明显改变残癌细胞的增殖、转移能力。

4. 射频消融治疗肿瘤后残癌细胞活性的恢复,可能需要2~3周时间。RFA后2周内发现残癌并予以治疗,可能会明显提高RFA治疗效果。

4. 期刊论文 [兔VX2肿瘤细胞系的建立及其生物学特性的观察](#) -中华病理学杂志2005, 34(10)

目的建立兔VX2肿瘤细胞系,观察其生物学特性。方法采用小法对兔VX2肿瘤进行原代培养,体外传代观察,传代40次以上对培养细胞进行形态学观察、组织化学染色、细胞周期检查、核型分析、兔及裸鼠移植。结果新建立的兔VX2肿瘤细胞,呈多角形、短梭形,电镜下细胞内可见张力纤维、细胞间可见桥粒,细胞角蛋白阳性,体外连续培养10个月,传代70次以上,细胞倍增时间为34.5 h,细胞周期测定G1期为69.3%,G2期为5.6%,S期为25.1%。染色体为亚三倍体核型,众数为58~62条。同种移植成瘤率100%,裸鼠移植成瘤率100%,无支原体污染。结论兔VX2肿瘤细胞系来源于兔鳞状细胞癌,可用于兔(较大动物)的肿瘤实验研究。

5. 学位论文 [马连君](#) [射频消融兔脾内VX2肿瘤及诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究](#) 2002

RFA技术已用于多种实体肿瘤的临床治疗,并取得了满意的疗效。热消融治疗实体肿瘤除直接导致肿瘤细胞的凝固性坏死外,是否存在其它的抗肿瘤机制,尚不明;由于脾内肿瘤的RFA治疗中尚处于起始阶段,关于脾内RFA治疗后的病理改变及其CT表现的关系亦不清楚。本实验采用两种方法在新西兰白兔脾内建立VX2肿瘤移植模型:采用锚状电极技术对新西兰白兔脾内的VX2肿瘤进行RFA治疗,观察其病理改变及CT表现的变化;进一步观察了RFA治疗后消融灶不同区域的肿瘤细胞凋亡情况。得出如下结论:(1)采用细胞悬液脾内注入法和组织块悬液脾内注入法,均可在新西兰白兔脾内建立VX2肿瘤

移植模型;但组织块悬液法复制的模型成瘤率高,胸壁种植率低,成瘤早,转移发生晚,且简便易行,更适于在RFA的研究中应用。(2)采用锚状电极RFA治疗兔肺内VX2肿瘤,其基本病理改变为:绝大多数肿瘤病灶的凝固性坏死,进一步的改变为凝固性坏死区被机化包裹,可有钙盐沉积;RFA可诱导肿瘤细胞凋亡。CT检查可准确地反应兔肺内VX2肿瘤RFA治疗后的病理改变。

## 6. 期刊论文 [苏畅. 张惠中. 李文海. 林芳. 梁晓华. 江吕泉. 程庆书. SU Chang. ZHANG Hui-Zhong. LI Wen-Hai. LIN Fang. LIANG Xiao-Hua. JIANG Lü-Quan. CHENG Qing-Shu](#) 兔VX2肿瘤的离体培养及有关生物学特性 - 第四军医大学学报

2006, 27 (9)

目的:在体外分离纯化VX2肿瘤细胞,观察其生物学特性。方法:采用组织块法和消化法结合对兔VX2肿瘤进行原代培养,体外传代观察,传代40次并对培养细胞进行形态学观察、细胞周期检查、核型分析、兔及裸鼠移植。结果:纯化的兔VX2肿瘤细胞形态一致,呈圆形、多角形的上皮细胞,体积小,核浆比倒置,体外连续培养8 mo,传代50次以上,细胞倍增时间为26.4 h,细胞周期测定G1期为74.61%, G2期为7.78%, S期为17.6%。染色体为亚三倍体核型,众数为60条。高细胞浓度可保证同种移植成瘤率,裸鼠移植可成瘤,无支原体污染。结论:兔VX2肿瘤细胞系来源于Shope病毒致乳头瘤癌变形成的鳞状上皮细胞恶性肿瘤,目前已经纯化,可应用于进一步肿瘤实验研究。

## 7. 学位论文 [王琦](#) 射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后消融病灶鬼影细胞研究 2008

### 一、背景:

手术切除是许多恶性肿瘤的首选治疗方法,然而常常由于肝功能的严重损害、肝外转移、门静脉的浸润及严重肝外疾病等原因,肝癌患者中能接受手术治疗的只有20%左右。大部分患者不得不使用一些非手术治疗,因此一些以局部消融为特点的治疗手段,如射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)、微波凝固、激光治疗、聚焦超声等成为了肿瘤治疗的研究热点。其中,射频消融治疗因其具有微创、安全、有效、可重复、操作简单等优点,在原发性、继发性肝癌局部治疗中获得了最广泛的应用。

射频消融技术从90年代初期开始用于治疗肝肿瘤,在射频治疗中,利用高频交流电流(350-500 kHz)使肿瘤细胞组织内离子产生振动摩擦生热,最终导致肿瘤细胞坏死。当温度超过60°C,即刻引起细胞内蛋白质和脂质双分子层变性,导致细胞不可逆性死亡。即使在较低的温度条件下(50-55°C),射频治疗维持4-6分钟仍然可以造成细胞不可逆的损伤。当温度不足以造成坏死时还可以导致另一种形式的细胞死亡,即凋亡。经高温作用灭活后的肿瘤组织由于其细胞免疫表型的变化而具有瘤苗的功能,可以进一步刺激机体的抗肿瘤免疫作用,从而发挥特殊的抗肿瘤作用。另外,由于肿瘤内的血管迂曲不规则、血流缓慢、且缺乏神经调节,使肝脏肿瘤加热后,热量散失较慢,故其升温较正常组织快。同时加热后细胞内酸性代谢产物对肿瘤细胞的杀伤作用明显加强,这些特点也进一步加强了热疗对肿瘤的治疗。

尽管目前RFA已被广泛用于治疗各种肝肿瘤,并取得了好的效果,但在射频消融治疗过程中,常常由于受到肿瘤大小、数量、解剖定位及其他因素的限制,而形成不完全的毁损即残癌的发生。在射频治疗效果的评估中,以往认为病理学检查是最为科学的方法,但随后的研究发现,HE染色下并不能科学的评判消融灶坏死范围。在Miao Y等的研究中,通过中空电极注射高张生理盐水射频消融兔肝肿瘤,研究发射频消融治疗数小时至数天后,部分消融组织在显微镜下形态结构仍保存完好,他们称之为“鬼影”现象。虽然这种现象还不曾被人们广泛了解,但是鬼影现象经常出现在大多数热凝固治疗后,表现为瞬时的组织凝固和固定。鬼影现象通常出现在消融毁损区域边缘至中心针道区的广泛区域内,在HE染色下,这种无活力的消融组织染色比活体组织染色稍微浅淡,由于瞬间消融的组织凝固和固定,很难将其与活体肿瘤组织区别开,容易造成消融灶依旧存在残癌的误判。

以往国外学者也仅仅报道在HE染色下发现鬼影细胞这种现象,并未深入研究。究竟鬼影细胞能存在多久?何时在消融病灶中消失?它存在有何意义?目前未见系统研究报道。国外学者采用NADH(nicotinamide adenine dinucleotide)组织化学染色法,评价射频治疗后的消融灶,证实此方法评价消融灶坏死范围是特异和有效的。借鉴这种方法可以将失活的鬼影细胞与残癌正确区分,为研究鬼影细胞提供了可能。

### 二、研究目的:

本研究通过动物实验,观察射频消融治疗兔VX2肿瘤后病灶鬼影细胞存在的时间及不同时间段形态变化。

### 三、实验方法与主要结果:

#### 1. 兔肝脏VX2肿瘤模型的建立

将VX2肿瘤组织切成约1mm×1mm×1mm的组织块[24],接种于48只新西兰大白兔肝脏,2周后观察肿瘤的大小及生长情况。结果:①实验兔术后均正常存活,肿瘤接种成功率100%,肿瘤灶均位于肝左叶,其中有2只动物发现肝内转移灶。②肿瘤呈类圆形,无明显包膜,突出于肝表面,直径1,5cm左右,部分瘤块中心呈灰白色坏死样改变。③镜下肿瘤细胞排列紊乱,呈浸润性生长。④3周后肿瘤易发生肝、肺、腹腔淋巴结等广泛转移。

#### 2. 射频消融活体兔肝探索射频治疗条件

研究表明消融灶温度达到60°C即刻引起细胞不可逆死亡,保证消融彻底[18. 19]。应用4只新西兰大白兔活体肝脏,探索在相同治疗功率下采用不同电极展开直径,能达到60°C消融区域的范围。结果:①治疗功率均为20W,治疗后共产生12个消融病灶。②在电极展开直径6mm、8mm及10mm时,平均消融直径分别为9.75mm、13.5mm、16.5mm,超过60°C区域直径分别为14.75mm、18.75mm、21.5mm。③在相同电极展开直径下,消融灶直径小于达到60°C区域的直径。

#### 3. 射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后消融病灶鬼影细胞研究

前期建立的兔肝VX2肿瘤模型,行控制条件下的射频消融治疗,取0、1、2、4、8、12周共6个时间段标本在相邻层面分别行HE和NADH染色,观察鬼影细胞存在时间及不同时间段的变化。结果:①NADH染色证明消融灶完全失活,鬼影细胞出现在消融灶周边充血带区和中心针道炭化区域之间的消融毁损区内,数量不多,呈灶状分布。②射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后,消融灶鬼影细胞形态至少能保持到治疗后4周,12周后,鬼影细胞形态消失。

### 四、结论:

1. 兔肝脏VX2肿瘤模型,具有复制简单、成功率高、成瘤周期短及稳定的特点;是在具有正常免疫能力的大动物体内建立的,良好肿瘤模型。能够很好的用于VX2肿瘤射频消融的研究。

2. 活体兔肝射频消融条件的探索对后续的兔肝VX2肿瘤射频治疗具有重要的指导意义,为保证消融灶彻底灭活提供了科学依据。

3. 鬼影细胞出现在消融灶周边充血带区和中心针道炭化区域之间的消融毁损区内,数量不多,呈灶状分布。

4. 射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后,消融灶鬼影细胞形态至少能保持到治疗后4周,8周后细胞整体结构变模糊,12周后鬼影细胞形态消失。

5. RFA治疗后判断消融灶治疗效果,常规HE染色不可靠,必须加用NADH染色才能有效防止误判

## 8. 期刊论文 [范林军. 何振平. 马宽生. 张勇. 董家鸿](#) 射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后残余肿瘤细胞间信息传导功能的变化 - 中华实验外科杂志2003, 20 (3)

目的探讨射频消融治疗兔肝VX2肿瘤后残余肿瘤细胞间信息传导功能的变化。方法用移植的方法建立兔肝VX2肿瘤模型,采用射频消融(RFA)进行治疗,并通过控制肿瘤边缘的温度人为造成肿瘤残余。实验动物分为治疗组及对照组,治疗组根据活检时间分为3个时相点:第1周、第2周及第3周。细胞间信息传导功能的测定采用显微注射荧光染料(LY)的方法,细胞间连接蛋白(Cx32)的表达采用免疫组化化学方法检测。结果 Cx32阳性指数及LY扩散范围在治疗后第1周[Cx32阳性指数:(0.203±0.014);LY扩散范围:(224.5±34.6) μm]、2周[Cx32阳性指数:(0.404±0.067);LY扩散范围:(257.8±42.7) μm]均明显高于对照组[Cx32阳性指数:(0.107±0.024);LY扩散范围:(137.5±30.6) μm](P<0.01),但在第3周与对照组差异无显著性(P>0.05);LY在肿瘤组织内的扩散范围与Cx32阳性指数呈显著正相关(r=0.88, P<0.01)。结论残余肿瘤细胞在RFA治疗后2周内GJIC功能比治疗前有明显改善,其恶性生物学行为可能有所改善。

## 9. 学位论文 [徐俊萍](#) 大豆异黄酮联合长春瑞滨对兔VX2肿瘤模型影响的实验研究 2007

【目的】1. 观察大豆异黄酮联合长春瑞滨对兔VX2肿瘤组织皮下移植瘤模型的干预作用,并探讨肿瘤发生时氧化与抗氧化失衡的相互关系; 2. 建立兔VX2肿瘤细胞肺转移瘤模型,并观察其生物学特性与肿瘤生长的关系。

【方法】1. 采用兔VX2肿瘤组织悬液种植法(由中国第四军医大学附属唐都医院介入放射科张洪新副教授提供)在18只日本大白兔右后腿皮下建立VX2肿瘤组织皮下移植瘤模型。将模型制备成功后的18只日本大白兔随机分成3组,每组6只,分别为对照组(A组);实验动物以基础饲料及自来水喂养;长春瑞滨干预组(B组);实验动物以基础饲料及自来水喂养,并于种植VX2肿瘤组织悬液后第15天按205 mg/只剂量沿耳缘静脉注射长春瑞滨干预,第22天按2.0mg/只剂量沿耳缘静脉注射长春瑞滨干预;长春瑞滨联合大豆异黄酮干预组(C组);实验动物除按B组剂量给予长春瑞滨干预外,从种植VX2肿瘤

组织悬液后第8天开始在基础饲料中按50 mg/kg/只/天剂量添加大豆异黄酮干预。全部实验动物从种植VX2肿瘤组织悬液1周后开始每周测量其右侧后腿皮下移植瘤的长径(a)和短径(b), 计算并比较瘤体生长率(tumor-growth rate, TGR)。于种植VX2肿瘤组织悬液第30天采血制备血浆检测超氧化物歧化酶(SOD)活力及丙二醛(MDA)含量, 并处死动物观察肿瘤转移情况。2. 无菌操作制备兔VX2肿瘤单细胞悬液, 6只日本大耳兔在清醒状态下分别沿右侧腋后线第7肋间注入活细胞数为 $1 \times 10^7$ /ml的VX2肿瘤细胞悬液0.1 ml建立兔VX2肿瘤细胞肺移植瘤模型。观察实验动物生存期及肿瘤生成率, 并采用免疫组织化学方法检测肿瘤组织中凋亡相关基因bc1-2、bax蛋白的表达情况。

【结果】1. 18只日本大耳兔于右后腿皮下种植VX2肿瘤组织悬液1周后均在注射部位形成可触及的实体瘤, 成功率为100%。未发现兔VX2肿瘤组织后腿皮下移植瘤发生远处组织器官转移。2. 兔VX2肿瘤组织皮下移植瘤模型动物在种植VX2肿瘤组织悬液第2周时喂饲大豆异黄酮的C组实验动物皮下移植瘤生长率较A组明显降低,  $P < 0.01$ 。第2周开始应用长春瑞滨干预后, B组实验兔皮下移植瘤生长率较A组降低,  $P < 0.05$ ; C组瘤体生长率较B组降低,  $P < 0.05$ , 较A组明显降低 $P < 0.01$ 。第3周应用长春瑞滨第2次干预后, B组及C组实验动物的皮下移植瘤生长率均较A组明显降低,  $P < 0.01$ ; C组实验动物的皮下移植瘤生长率低于B组, 但差异不显著,  $P > 0.05$ 。3. 与A组比较: B组实验兔血浆MDA含量明显升高,  $P < 0.01$ , SOD活力明显降低,  $P < 0.01$ ; 与B组比较: c组实验兔血浆MDA含量下降,  $P < 0.05$ , SOD活力升高 $P < 0.05$ 。4. 兔VX2肿瘤细胞肺移植瘤原位成瘤率为83.33%(5/6), 生存期为 $35.4 \pm 3.78$ 天。肿瘤组织可侵犯周边组织器官并发生远处器官转移。5. 5例兔VX2肿瘤细胞肺移植瘤模型肿瘤组织中Bcl-2蛋白阳性表达4例(80%), Bax蛋白阳性表达1例(20%), 二者阳性表达率未见显著性差异,  $P > 0.05$ 。5例兔VX2肿瘤细胞肺移植瘤模型肿瘤组织中Bcl-2和Bax蛋白均阳性表达1例, 均阴性表达1例。

【结论】1. 按50 mg/kg/只/天的剂量在饲料中添加大豆异黄酮可以抑制兔VX2肿瘤组织皮下移植瘤的生长, 从而验证了大豆异黄酮的抗肿瘤作用。2. 按50mg/kg/只/天的剂量在饲料中添加大豆异黄酮与长春瑞滨联合应用, 具有协同抑制兔VX2肿瘤组织皮下移植瘤生长的作用。3. 实验兔应用长春瑞滨干预后可能由于发生了血液毒性反应而导致肺部感染, 继而使其体内出现过氧化损伤, 抗氧化能力下降的现象。联合应用大豆异黄酮干预后可以改善上述实验动物体内的氧化-抗氧化失衡现象。4. 本实验成功的建立了兔VX2肿瘤细胞肺移植瘤模型, 操作后并发症少: 动物生存时间适宜; 肿瘤生长迅速; 侵袭及远处转移能力强。但成功率未达到100%, 需要进一步实验改进模型制备的方法。

10. 期刊论文 [牛陵川, 邹文兵, 张炼, 朱辉, 向理科, 王智彪, NIU Ling-chuan, ZOU Wen-bing, ZHANG Lian, ZHU Hui.](#)

[XIANG Li-ke, WANG Zhi-biao 高强度聚焦超声消融兔VX2种植性乳腺肿瘤的病理学变化 - 肿瘤2010, 30 \(2\)](#)

目的: 观察高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU) 消融兔VX2种植性乳腺肿瘤后, “即刻”这一时间点的肿瘤组织病理学变化。方法: 36只新西兰兔接受VX2肿瘤种植后2周, 随机分为治疗组24只和对照组12只。治疗组在B型超声监控下接受HIFU消融治疗后立即取材, HE染色后在光学显微镜下观察病理组织学变化, 然后进行电子显微镜观察、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性检测和肿瘤抗原性免疫组织化学检测。结果: 组织学观察发现, HIFU消融后的靶区内肿瘤细胞形态和细胞核型无明显改变, 细胞质出现空泡样变; 电子显微镜观察显示, 肿瘤细胞呈凝固性坏死; SDH活性检测显示肿瘤细胞失活; 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)在对照组的肿瘤细胞内呈阳性表达, 而在治疗组的肿瘤细胞中不表达。结论: VX2种植性乳腺肿瘤经HIFU消融后, 组织学观察到看似正常的肿瘤细胞经电子显微镜、酶学和免疫组织化学检测证实已经死亡。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200806014.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200806014.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: aaacae3a-4398-4c7c-adf9-9df7017d5da3

下载时间: 2010年9月20日