

· 实验研究 Experiment research ·

CT 引导下兔 VX2 肝癌模型的制作及综合评估

史东宏, 曹建民, 许 健, 李成朗, 高大志, 孔伟东, 王中秋, 卢光明

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下兔 VX2 肝癌模型的制作及影像学和组织学评估。方法 选择新西兰大白兔 29 只作为实验动物(前期 9 只,后期 20 只),采用 CT 引导下经皮穿刺瘤组织块种植于兔肝左中央叶。前期从左侧肋缘进针,术后未予抗感染;后期从剑突下最大层面进针,术后抗感染 3 d。分别于接种后 1、2、3 和 4 周行 CT 增强扫描及组织学观察。结果 前期实验移植模型成瘤率为 88.9%,腹壁种植转移率为 62.5%,50%并发胸腔积液。后期实验肝癌移植模型成功率为 95%,腹壁种植转移率为 10.5%,无并发胸腔积液。CT 平扫瘤体为低密度或等密度,均匀强化(2 周)或环状强化(3 周、4 周);静脉期、延迟期呈低密度,但 CT 值较动脉期无明显下降。组织学上 VX2 为血管丰富的低分化鳞状细胞癌,2 周出现点灶状凝固性坏死,3 周出现肝内转移,4 周出现大量凝固性坏死。自然生存时间为 5~9 周,死亡原因主要为广泛肺和腹腔转移伴全身衰竭。结论 CT 引导下兔 VX2 肝癌模型的制作成功率高,并发症发生率低,进行兔 VX2 肝癌模型介入治疗实验研究宜选择 2 周为宜。

【关键词】 肝肿瘤; VX2; 动物模型; 综合评估

中图分类号:R735.7 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2008)-10-0725-04

Comprehensive evaluation of establishing rabbit VX2 hepatic carcinoma model under CT guidance
Shi Dong-hong, CAO Jian-min, XU Jian, LI Cheng-lang, GAO Da-zhi, KONG Wei-dong, WANG Zhong-qiu, LU Guang-ming. Department of Radiology, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command of PLA, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objective To probe the rabbit model bearing VX2 liver cancer guided by CT and comprehensive evaluation by CT and histology. **Methods** Twenty-nine New Zealand white rabbits were enrolled including 9 designated in the fore stage and 20 in the late stage of the experiment. Guided by CT, the rabbits were injected with VX2 tumor into the central lobe of left liver by percutaneous puncture. In the fore stage of experiment, puncture was done from the left costal margin without anti-infection measure after the operation. While in the late stage of experiment, puncture was taken from largest deck under xiphoid process with anti-infection for 3 days after the operation. Enhancement scanning by CT and histological observation was performed 1w, 2w, 3w and 4w after the operation. **Results** The rates of success implantation were 88.9%, for abdominal wall implantation metastasis 62.5%, of complicated pleural effusion 50% in the fore stage of experiment; and 95%, 10.5%, 0 in the late stage of experiment, respectively. The tumor demonstrated as hypodense or isodense, on plain CT scans, homogeneous enhancement at 2w or ring-like enhancement at 3w, 4w, hyperdense on portovenous phase and delayed phase but with no conspicuous attenuation decrease comparing to the arterial phase. Histology of VX2 revealed hypervascular poorly differentiated squamous-cell carcinoma, with focal conglutination necrosis emerged at 2w, metastasis in the liver at 3w, bulky coagulation necrosis at 4w. Natural survival was 5-9 w, and the main cause of death was generalized metastasis of lung and abdominal cavity with whole body exhaustion. **Conclusion** The success rate of establishing rabbit VX2 liver carcinoma model guided by CT is high with simultaneously low complication and 2w should be the suitable time for empirical study. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 725-728)

【Key words】 Hepatic neoplasms; VX2; Animal model; Synthetic evaluation

基金项目:江苏省“六大人才高峰”资助项目(2005A2)

作者单位:210002 南京 南京军区南京总医院医学影像科

通讯作者:曹建民

自从 1933 年 Shop 等^[1]报道 Shope 病毒诱发的兔乳头状瘤衍生的鳞癌 VX2 肿瘤细胞株以来,已经发展了多种 VX2 肿瘤细胞种植方法,制成肾脏、肝

脏、肌肉等各种兔移植瘤动物模型^[2-4],为模拟人类肿瘤等介入治疗提供了大量基础实验研究模型。本实验采用 CT 引导下穿刺瘤块种植法制作兔 VX2 肝癌模型,并对其组织学结构、CT 表现、生物学行为进行探索研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 新西兰大白兔 29 只,雌雄不限,体重 > 2.0 kg,由金陵种兔厂提供(许可证号: scxk(苏)2002-0025)。前期实验兔 9 只,后期实验兔 20 只。

1.1.2 VX2 细胞株制备 VX2 瘤株由东南大学生物实验室惠赠。将种兔用氯胺酮 2 ml/kg 和氟哌利多 1 支肌肉注射全麻后,俯卧固定于自制手术台上,切取瘤块边缘生长旺盛的鱼肉样 VX2 瘤组织,置于盛有生理盐水的培养皿中。剔除坏死及结缔组织后,将瘤组织置于盛有生理盐水的烧杯中用眼科剪剪成约 1 mm × 1 mm × 1 mm 的瘤块,置于单层消毒纱布上(网眼大小约 1 mm × 1 mm),生理盐水洗脱 3 次,将瘤组织块置于另一烧杯中,用生理盐水配成 VX2 瘤组织块的混悬液(约 10^6 个瘤细胞/ml)备用。

1.1.3 仪器设备 2 排螺旋 CT 机 (SIEMENS Spirit CT2006C2);F5 导管鞘组 (TERUMO CORPORATION TOKYO 151-0072, JAPAN);C-X 41 显微镜 (OLYMPUS, JAPAN);H7500 电镜 (HITACHI, JAPAN)。可吸收性止血线 (直径 2 mm, 北京纺织科学研究所, YZB/国 1295 - 2003);1 ml 注射器,16 G 针头 (1.6 mm × 32 mm);安其格纳芬 [306 mg/ml, 先灵 (广州)药业有限公司]。

1.2 方法

1.2.1 兔肝脏 VX2 移植瘤的种植 将兔全麻后,方法同前,仰卧固定于手术台上,备皮左上胸腹部。CT 定位下,用自制定位器置于兔上胸腹部,选取肝脏最大层面处皮肤标记。碘伏消毒 3 次标记周围直径 10 cm 区域,铺无菌手术单,手术刀片切开皮肤。前期实验从左侧肋缘进针 1.5 ~ 2.0 cm,后期改为从剑突下最大层面上 45°进针 1.5 ~ 2.0 cm。CT 扫描在位,经针注入生理盐水,若无阻力,调整进针,直到感觉有阻力为止。引入导丝、拔针,经导丝引入扩张管和导管鞘;拔导丝、扩张管,留置导管鞘。经鞘注射 VX2 瘤组织悬液 0.5 ml,塞入 2 mm × 1.0 cm 止血线,拔鞘,压迫止血。前期实验种植后未予抗感

染处理,后期术后给予庆大霉素 8 万 u 肌肉注射,连用 3 d,预防感染。

1.2.2 CT 扫描方法 1、2、3 和 4 周后将兔全麻固定在检查台上 CT 扫描。扫描参数:准直 0.75 mm,螺距 1,有效层厚 3.0 mm,重建间隔 0.5 mm,130 kV,32 mA。采用耳缘静脉高压注射器以 1 ml/s 的速率,6 ml/只注入安其格纳芬进行三期增强扫描。动脉期、静脉期和延迟期分别为自注入对比剂后 10、20 和 60 s 左右开始扫描。

1.2.3 病理和电镜观察 分别于 2、3 和 4 周,每组选择 1 只荷瘤兔经耳缘静脉注入 10 ml 空气处死实验动物,进行解剖,观察肝脏内病灶数,腹腔内和肺内有无转移,并进行瘤组织大体及光镜、电镜下形态学观察。常规石蜡包埋,4 μm 切片,常规 HE 染色,观察肿瘤特征及坏死情况。电镜组织取材:取肝脏置于冰袋上 (0 ~ 4 ℃),目标切成 1 mm × 1 mm × 1 mm 大小,立即 2% 磷酸戊二醛及锇酸双重固定 (4 ℃)。经常规脱水、浸透、包埋,切片后柠檬酸铅及醋酸铀染色,电镜检查。

1.2.4 荷瘤兔传代 将上述瘤组织混悬液 0.5 ml 经 16 G 针头种植于新西兰大白兔双侧后退肌肉中,3 W 后可触摸到直径约 2 cm 的肿块。一般 1 个月左右再次传代 2 只种兔。

2 结果

2.1 模型建立情况

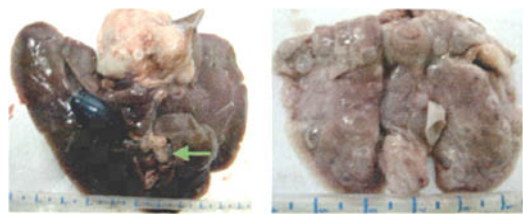
前期实验 9 只兔,2 周后 CT 扫描检查,1 只未接种成功,1 只见 2 枚病灶,4 只大量胸腔积液,5 只腹壁穿刺点种植转移;8 只 4 周腹腔或肺转移,瘤体无自发消退现象,模型的自然生存期为 5 ~ 9 周,死亡原因主要为广泛肺和腹腔转移伴全身衰竭。后期实验 20 只兔,改进种植方法,1 只术后 3 d 死亡,原因不明。2 周后 CT 扫描检查,余 19 只均成功建立 1 个病灶肝癌移植模型,未出现胸腔积液并发症,2 只腹壁穿刺点种植转移。

2.2 影像学及病理表现

CT 扫描表现为肝穿刺接种处长椭圆形的低密度病灶,1 周瘤灶较小,CT 扫描难以检出。2 周时瘤体长径 1.4 ~ 2.4 cm,平扫肿瘤与周围肝脏实质分界清楚,呈低密度或等密度,CT 值 (47.6 ± 7.0) Hu;动脉期 CT 值 (77.4 ± 8.7) Hu,肿瘤与周围肝脏组织均匀强化,但肿瘤强化明显低于周围组织;静脉期 CT 值 (81 ± 9.4) Hu,CT 值轻度上升,周围组织强化减低;延迟期 CT 值 (89.4 ± 6.2) Hu,周

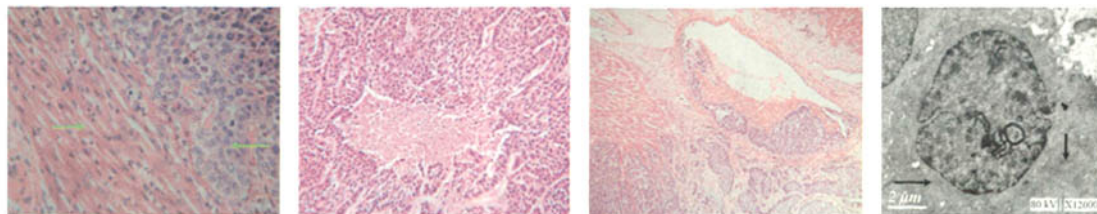
围组织强化进一步减低。3 周长径 3.0 ~ 4.4 cm, 4 周长径 > 4.5 cm。3、4 周平扫, 瘤体低密度区进一步增大, 瘤体内出现更低密度区, 同时出现肝内、腹腔转移或胸腹水; 增强扫描, 边缘环状强化, 更低密度区无强化。

分别于接种后 2、3、4 周处死 3 只模型兔解剖, 肝实质内见长椭圆形、结节状、无包膜病灶, 大小如 CT 所见。2 周瘤体切面灰白色, 鱼肉样, 质嫩, 肉眼未见明确坏死; 3 周瘤体内见出血坏死, 同时肝内见多发、粟粒大、灰白色转移结节。4 周瘤体见豆渣样坏死, 转移灶增大; 腹腔内见少量血性液体, 肝叶间及网膜、肠系膜内见多发粟粒大灰白色结节, 腹腔干周围淋巴结肿大; 双肺内见多发、粟粒大小, 灰白色结节(图 1); 双侧肾脏未见转移。光镜下表现为: 癌细胞巢状分布, 向周围膨胀浸润性生长。癌细胞体积较大, 胞质丰富; 核大、畸形, 核分裂像多见。间质内多量实心条索状或薄壁毛细血管, 并见散在中性粒细胞和浆细胞浸润。2 周出现点灶状凝固性坏死, 3 周出现肝内血道转移, 4 周出现肺等远处转移, 转移灶的组织学与原位灶一致。电镜下表现为: 细胞间联系松散, 细胞间桥粒稀少。瘤细胞呈多形性, 胞质内张力原纤维稀少, 核大畸形, 核分裂相多见, 异染色质丰富, 常染色质粗大, 核内常见假包含体(图 2)。



a 4 周肝左中央见一灰白结节 b 4 周双肺见多发灰白大小不等转移结节
4.0 cm × 4.5 cm 叶间裂见有转移灶(↑)

图 1 兔 VX2 肝癌种植及肺转移



a 癌细胞(↑)在肝内呈巢状分布, 膨胀浸润性生长(HE × 400) b 2 周瘤组织内出现点灶状凝固性坏死(↑)(HE × 200) c 3 周肝小叶间静脉内出现转移(↑癌栓)(HE × 200) d 电镜下见核大畸形, 异染色质增多, 核内可见假包含体(↑), 桥粒(↑)和张力原纤维稀少(↑)

图 2 兔 VX2 肝种植后各期镜下表现

3 讨论

兔体型较大, 制作肝癌模型成功率高, 且其生物学行为类似人类肝癌, 适合于 TAC、TACE、射频或微波等的介入治疗实验研究^[2-4]。

3.1 兔肝癌模型制作

近年, 出现多种兔 VX2 肝癌模型造模方法, 如瘤细胞开腹种植法、超声引导下瘤组织块种植法、直接穿刺接种法、开腹瘤组织块种植法等, 其中以后者最多见^[3,5-9], 各种方法均有其优缺点。本研究结果表明, CT 引导下瘤组织块种植法方便、简单、可重复性强, 种植后可直观准确地观察肿瘤生长情况。本组方法具有实验兔创伤小、直观、种植部位精确, 避免了开腹造成的出血、术后感染, 影响实验兔生活质量等缺陷。而且与人类肝癌的冷冻消融、射频或微波介入治疗操作过程基本类似, 便于模拟人类肝癌介入治疗操作过程和临床基础研究, 克服人类肝癌介入治疗后多数不能进行手术病理评估的缺陷。

本组实验模型前、后期成瘤率均较高(>85%), 但前期实验术后出现 44.4% 双侧胸腔积液, 后期实验改为剑突下最大层面上 45° 进针, 术后连续抗感染 3 d, 未出现该并发症, 考虑可能是由于穿刺部位较高, 损伤肺组织并发术后肺部炎症所致, 同时术后未予及时抗感染有关。前期实验术后 55.6% 出现腹壁穿刺点种植转移, 后期实验腹壁穿刺点种植转移率降为 10.5%, 较前明显减少, 但仍没有消除。

本组实验模型制作过程有如下体会: ①实验过程要严格无菌操作。②瘤组织块应取之生长旺盛肉芽样组织, 大小以 1 mm × 1 mm × 1 mm 为宜。瘤组织块悬液配制前要用生理盐水洗脱。③消毒导尿管只可一次性使用, 以免附着脱落癌细胞造成交叉种植道转移。④瘤组织注射前要确定导尿管头端在肝左中央叶内, 注射过程宜缓慢, 以免造成叶间、腹腔

种植或穿刺道种植。

3.2 组织学结构及模型介入治疗时间的选择

本实验可见 VX2 瘤细胞体积较大,核大畸形,细胞间联系松散,呈巢状分布,向周边膨胀浸润性生长。胞质内张力原纤维及细胞间桥粒较少,提示为低分化鳞状细胞癌,一些学者与本实验观察一致^[6]。间质内多量薄壁无基底膜、发育不成熟的血管。两者是该模型易早期血道转移的一个主要原因。本模型从第 2 周起出现凝固性坏死,可能是瘤体生长超过瘤体自身血管生长,导致缺血性坏死引起。第 3 周出现肝内血管转移,第 4 周出现肺等远处转移,均提示该瘤株具有高侵袭性,故进行兔 VX2 肝癌模型氩氦刀冷冻等介入治疗宜选择不超过 2 周为宜,此时移植瘤长径 2 cm 左右较适宜,以免移植瘤较大,出现瘤体大片坏死或远处转移,影响对实验结果的观察。Gordon 等^[3]也认为以种植后 (19 ± 3) d 进行实验较为合宜。

3.3 影像学表现

近年,用于对兔肝癌生长情况检测的方法有超声、CT、MRI、DSA 等^[4,9,10],各种方法均有其优缺点。本研究结果表明,CT 检查方便、简单,直观性好,可重复性强,可直观准确地观察移植瘤生长情况。尽管本模型生物学行为与人类的原发性肝癌相同或相近,具有早期发生转移的特性,以肝内转移、肺转移和腹腔淋巴结转移为主,但 CT 表现却有别于人类肝细胞性肝癌“快进快出”的强化特点。种植后 1 周平扫肿瘤多不能显示。2 周平扫肿瘤与周围肝脏实质分界清楚,呈低密度或等密度,增强扫描动脉期强化明显(CT 值增加 30 Hu 左右),与病理上所见癌细胞巢内富含多量薄壁血管相一致;多数可见增粗的供血动脉直达肿瘤边缘并向瘤组织内延伸,周围正常肝脏实质期强化明显(CT 值增加 44 Hu 左右),与以往报道类似^[7]。静脉期瘤组织相对于周围肝组织呈明显低密度区,但 CT 值无明显下降。延迟期瘤组织 CT 值相对于动脉期略有上升,可能是本组所用对比剂量较大,血液内混有大量对比剂,排泄延迟造成。3、4 周平扫,瘤体低密度区进一步增

大,出现肝内或腹腔转移,瘤体内出现更低密度区;增强扫描,边缘环状强化,更低密度区无强化,后者病理学证实为瘤组织凝固性坏死,以往报道与本组实验结果一致^[8]。

总之,本实验造模方法简单、成功率高、模型性质稳定,虽其组织类型为差分化鳞癌,与临床上的肝细胞肝癌类型不同,但仍不失为很好的大型肝癌实验动物模型。

【参考文献】

- [1] Shop RE, Hurst EW. Infection papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology [J]. J Eep Med, 1933, 58: 607 - 624.
- [2] Kigure T, Harada T, Yuri Y, et al. Ultrasound-guided microwave thermo-therapy on a VX2 carcinoma implanted in rabbit kidney. Ultrasound Med Biol [J], 1995, 21: 649 - 655.
- [3] Gordon M, Erik NK, Xu Yong-hua, et al. The effect of Benzamide Riboside on the VX2 model of liver cancer in rabbits [J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 1499 - 1504.
- [4] Tae JK, Woo KM, Joo HC, et al. VX2 carcinoma in rabbits after radiofrequency ablation: comparison of MR contrast agents for help in differentiating benign periablation enhancement from residual tumor [J]. Radiology, 2005, 234: 423 - 430.
- [5] Prat F, Centarti M, Sibille E, et al. Extracorporeal high-intensity ultra-sound for Vx-2 liver tumors in the rabbits [J]. Hepatology, 1995, 21: 832 - 836.
- [6] 郭卫平, 刘燕, 王执民, 等. 兔肝 VX2 移植瘤模型的建立 [J]. 中国医学影像技术, 2002, 18: 397 - 399.
- [7] 韩志刚, 程红岩, 胡海洋, 等. 兔 VX2 肝癌模型的制作及 CT、MRI 表现 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2007, 4: 61 - 65.
- [8] 陈晟, 邓钢, 牛焕章, 等. 兔 VX2 肝癌模型制作的完善及综合影像学评价 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 48 - 52.
- [9] Jie D, Thomas KR, Kent TS, et al. In vivo diffusion-weighted imaging of liver tumor necrosis in the VX2 rabbit model at 1.5 Tesla [J]. Invest Radiol, 2006, 41: 410 - 414.
- [10] Li J, Bao WD, Xiao L, et al. Ultrasonographic portography with low mechanical index gray scale imaging in hepatic VX2 tumor [J]. Ultrasound Med Biol, 2006, 32: 641 - 647.

(收稿日期:2008-04-07)

CT引导下兔VX2肝癌模型的制作及综合评估

作者：[史东宏](#), [曹建民](#), [许健](#), [李成朗](#), [高大志](#), [孔伟东](#), [王中秋](#), [卢光明](#), [SHI Dong-hong](#), [CAO Jian-min](#), [XU Jian](#), [LI Cheng-lang](#), [GAO Da-zhi](#), [KONG Wei-dong](#), [WANG Zhong-qiu](#), [LU Guang-ming](#)

作者单位：[南京军区南京总医院医学影像科, 南京, 210002](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期)：2008, 17(10)

被引用次数：0次

参考文献(10条)

1. Shop RE, Hurst EW [Infection papillomatosis of rabbits:with a note on the histopathology](#) 1933
2. Kigure T, Harada T, Yuri Y [Ultrasound-guided microwave thermo-therapy on a VX2 carcinoma implanted in rabbit kidney](#) 1995
3. Cordon M, Erik NK, Xu Yong-hun [The effect of Benzamide Riboside on the VX2 model of liver cancer in rabbits](#) 2005
4. Tae JK, Woo KM, Joo HC [VX2 carcinoma in rabbits after radiofrequency ablation:comparison of MR contrast agents for help in differentiating benign periablational enhancement from residual tumor](#) 2005
5. Prat F, Centarti M, Sibille E [Extracorporeul high-intensity ultra-sound for Vx-2 liver tumors in the rabbits](#) 1995
6. 郭卫平, 刘燕, 王执民 [兔肝VX2移植瘤模型的建立](#)[期刊论文]-[中国医学影像技术](#) 2002
7. 韩志刚, 程红岩, 胡海洋 [兔VX2肝癌模型的制作及CT、MRI表现](#)[期刊论文]-[中国介入影像与治疗学](#) 2007
8. 陈晟, 邓钢, 牛焕章 [兔VX2肝癌模型制作的完善及综合影像学评价](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007
9. Jie D, Thomas KR, Kent TS [In vivo diffusion-weighted imaging of liver tumor necrosis in the VX2 rabbit model at 1.5Tesla](#) 2006
10. Li J, Bao WD, Xiao L [Ultrasonographie portngraphy with low mechanical index gray scale imaging in hepatic VX2 tumor](#) 2006

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [曹玮](#), [彭建明](#), [张洪新](#), [万毅](#), [刘婧](#), [吕发勤](#), [CAO Wei](#), [PENG Jian-ming](#), [ZHANG Hong-xin](#), [WAN Yi](#), [LIU Xi, Lu Fa-qin](#) [种植性兔VX2肝肿瘤血供的研究 -实用放射学杂志](#)2008, 24(11)
目的 探讨种植性兔VX2肝肿瘤生长的自然血供特点. 方法 VX2瘤株接种于新西兰兔肝左叶, 制成模型瘤兔15只, 将其按瘤体直径分为3组: A组直径<2.0 cm、B组直径2.0~3.0 cm、C组直径>3.0 cm, 分别应用彩色多普勒超声仪检测各组VX2瘤兔的门静脉和肝动脉的血流动力学指标, 以及肝动脉血管造影显示瘤体供血情况, 分析不同直径大小的瘤体血流分布及构成. 结果 A组的VX2兔肝肿瘤供血不丰富, 肝动脉部分参与供血; B组的VX2兔肝肿瘤瘤内血流丰富, 供血以肝动脉为主; C组的VX2兔肝肿瘤中心部出现坏死, 瘤周血流丰富, 供血以肝动脉为主. C组的VX2兔肝肿瘤肝动脉最大血流速度(Vmax) (60.3±10.9 cm/s)与A组(50.4±12.2 cm/s)相比有差异(P<0.01), 阻力指数(RI) (0.9±0.12)与A组(0.5±0.02)相比有差异(P<0.01); 门静脉平均血流速度(V)及门静脉内径(D)各组差异不大(P>0.05). 结论 种植性VX2肝肿瘤主要供血血管为肝动脉, 肝动脉最大血流速度和阻力指数随肿块增大明显增加, 多普勒流速曲线呈高速高阻型; 门静脉平均血流速度及门静脉内径随肿块增大变化不明显.
2. 期刊论文 [王小林](#), [林根来](#), [龚高全](#), [陈颐](#), [张峰](#), [艾松涛](#) [阿霉素磁性白蛋白纳米微粒介入治疗兔VX2肝肿瘤 -复旦学报\(医学版\)](#) 2004, 31(4)
目的 研究阿霉素磁性白蛋白纳米微粒对兔VX2肝肿瘤的介入治疗作用. 方法 将成功接种VX2肝脏肿瘤的新西兰大白兔随机分成4组, 每组6只: A组为生理盐水对照组, 肝动脉注射生理盐水20 mL; B组为游离阿霉素组, 肝动脉注入阿霉素(1 mg/kg); C组为阿霉素磁性白蛋白纳米微粒组, 肝动脉注入阿霉素磁性白蛋白纳米微粒32.8 mg/kg(含阿霉素1 mg); D组为阿霉素磁性白蛋白纳米微粒并在瘤区外加磁场组, 肝动脉注入阿霉素磁性白蛋白纳米微粒32.8 mg/kg(含阿霉素1 mg). 4组实验动物于介入术后7、14 d行SCT肝脏扫描、术后21 d行胸腹联合扫描, 测量肿瘤大小, 检查肺部转移灶; 各组实验动物均记录生存天数, 生存满90 d则处死, 全部实验动物均取肿瘤、肝和肺作组织病理学检查. 结果 术后7、14、21 d A组平均肿瘤体积分别为(4.84±0.84)cm³、(12.67±2.18)cm³和(61.40±7.87)cm³; B组为(1.88±0.17)cm³、(7.08±1.52)cm³和(20.07±4.48)cm³; C组为(1.43±0.13)cm³、(3.69±0.77)cm³和(9.51±2.09)cm³; D组为(1.18±0.26)cm³、(1.94±0.47)cm³和(4.23±0.92)cm³. B、C、D 3组肿瘤体积均小于同期对照组, 以阿霉素磁性白蛋白纳米微粒并在瘤区外加磁场组最小. 肺转移发生率为A、B、C、D组分别为100%、50%、33.3%和16.7%. 4组实验动物生存率分析显示阿霉素磁性白蛋白纳米微粒组动物生存期较对照组和游离阿霉素组延长, P<0.05. 阿霉素磁性白蛋白纳米微粒并外加磁场组动物生存期明显延长, 统计学检验有显著性差异; P值分别

<0.001、<0.001和<0.002。病理学检查显示D组肿瘤坏死比较彻底,肿瘤邻近区域的正常肝组织损伤较轻。结论经介入途径应用阿霉素磁性白蛋白纳米微粒联合外加磁场治疗兔VX2肝肿瘤是安全、可行的,对肿瘤生长有明显的抑制作用,且对正常肝组织损伤小。

3. 学位论文 [王杰. 经动脉肝肿瘤原位灭活的实验和临床研究](#) 2003

目的:探讨经动脉节段性肝组织灭活的可行性及实用价值。结论:经动脉节段性肝组织灭活,方法可行、可达到外科节段性肝切除的效果。目的:研究肝Vx2转移瘤模型的建立及MRI、DSA的影像学表现以指导介入治疗。结论:兔肝Vx2转移瘤模型是导管技术以及肝瘤介入治疗研究如栓塞、冷冻、微波、射频等较理想的荷瘤动物模型,而Vx2转移瘤模型的MRI、DSA影像学评估则有利于介入治疗方案的选择。目的:探讨肝节段性组织灭活技术治疗兔VX2肝转移瘤的可行性及实用价值。结论:肝节段性组织灭活技术治疗兔VX2肝转移瘤方法可行、可达到外科节段性肝切除术的效果。目的:评价经动脉肝肿瘤原位灭活的可行性、安全性及临床疗效。结论:肝肿瘤原位灭活术是一安全有效的治疗肝肿瘤的新方法,为肝肿瘤患者提供了又一治疗选择。

4. 期刊论文 [李红. 邵海波. 徐克. LI Hong, SHAO Hai-bo, XU Ke 经导管肝动脉As203治疗兔VX2移植性肝肿瘤 -中国医学影像技术](#)2009, 25(5)

目的 探讨As203经TACE途径给药治疗兔VX2移植性肝肿瘤的价值。方法 将具有VX2移植肝脏肿瘤的日本大白兔24只随机平均分成3组,每组8只。经TACE途径分别给予UFLP 1 ml+As203 2 mg(实验组I)、UFLP 1 ml+As203 2 mg+ADM 1 mg(实验组II)及UFLP 1 ml(对照组),比较观察3组荷瘤兔在TACE术前与术后3周肿瘤体积变化及瘤组织生长情况,对肿瘤、瘤周和正常组织进行TUNEL检测,观察细胞凋亡状况。结果 治疗后两实验组肿瘤体积缩小,此二组与对照组相比差异有统计学意义(P<0.05),二实验组之间比较差异无统计学意义(P>0.05);对照组肿瘤体积无明显变化。两实验组肿瘤细胞坏死率和凋亡率明显高于对照组。结论 As203经TACE途径给药能够有效抑制兔VX2移植性肝肿瘤生长,这种作用可能是通过增加肿瘤细胞坏死和凋亡来实现的。

5. 期刊论文 [韩建波. 仇毓东. 张炜炜. 孔文韬. 邱君澜. 韩冰, Jian-Bo Han, Yu-Dong Qiu, Wei-Wei Zhang, Wen-Tao Kong, Jun-Lan Qiu, Bing Han 肝脏血流阻断下兔VX2肝肿瘤射频消融的疗效观察 -世界华人消化杂志](#)2009, 17(4)

目的:评价肝脏血流阻断联合射频后消融灶的变化及其对兔肝功能的影响。方法:兔VX2肝肿瘤接种成功后分为两组:单独射频组、射频联合肝脏血流阻断组(联合射频组)。射频采用冷循环射频消融治疗(参数设定为30 W、8 min);联合射频组肝脏血流阻断采用Pringle法。两组分别于术前、术后1、3、7 d检测血清ALT、AST、AKP、GGT;观察两组动物的并发症;1wk后处死实验动物,比较两组射频消融灶的大小及体积。结果:与单独射频组比较,联合射频组消融灶的体积和垂直径显著增大,且有统计学意义,平行径虽有所增大,但无统计学差异。与单独射频组比较,联合射频组动物术后1、3、7 d的血清ALT、GGT显著升高(P<0.05),联合射频组术后的血清GGT有明显升高的趋势。两组之间AST、AKP在术后各时间点没有明显差异。联合射频组1例发生胆漏,1例因出血于术后第1天死亡,1例因肝功能衰竭于术后第4天死亡。结论:射频联合肝动脉门静脉双重血流阻断可增大射频的毁损灶体积,但对兔肝脏损伤较严重,临床应用应持谨慎的态度。

6. 期刊论文 [关键. 胡道予. 卢凌. 徐涛. 潘初. GUAN Jian, HU Dao-yu, LU Ling, XU Tao, PAN Chu 经动脉灌注5-FU缓释微球治疗兔VX2肝肿瘤 -介入放射学杂志](#)2008, 17(11)

目的 研究5-FU缓释微球经胃十二指肠动脉灌注对兔VX2肝肿瘤的治疗作用。方法 将成功接种肝VX2肿瘤的模型兔随机分成4组,每组10只,用显微外科手术临时阻断肝总动脉血流,经胃十二指肠动脉插管至肝固有动脉起始部给药介入治疗,术毕结扎胃十二指肠动脉。A组(生理盐水对照组),注射生理盐水0.5~1 ml;B组(碘佛醇对照组)注射碘佛醇0.5~1 ml;C组为碘油组(疗效对比组),注射超液化碘油0.5~1.0ml;D组为5-FU缓释微球组,注射5-FU缓释微球10mg和碘佛醇1 ml混合溶液。4组实验动物于治疗1周后观察肿瘤生长情况、坏死程度。并采用原位末端标记法(TUNEL)检测肿瘤细胞凋亡指数(AI)。结果 治疗1周后5-FU缓释微球组肿瘤生长受到抑制,肿瘤生长率低于生理盐水和碘佛醇对照组(P<0.05),与碘油组差异无统计学意义(P>0.05)。4组肿瘤均有不同程度坏死,5-FU缓释微球组和碘油组肿瘤坏死率明显高于另两组(P<0.05)。生理盐水对照组、碘佛醇对照组和5-FU缓释微球组肿瘤细胞凋亡指数分别为1.69±0.18、1.75±0.27和8.03±0.63,5-FU缓释微球组与各对照组相比差异有统计学意义(P<0.05)。结论 5-FU缓释微球经动脉灌注可抑制肝肿瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤坏死,是有效的化疗栓塞剂。

7. 学位论文 [欧阳祖彬 兔移植性VX2肝肿瘤局部消融治疗的实验研究](#) 2003

目的:初步评价经皮穿刺硫酸注射疗法(Percutaneoussulfuricacid injectiontherapy,PSD)治疗肝肿瘤的可行性和对兔移植性VX2肝肿瘤的疗效;观察术后血生化、组织病理学和影像学改变,为临床肝癌局部消融治疗提供实验依据。材料和方法:1.新鲜离体猪肝内分别注射无水乙醇和10%、20%、30%稀硫酸各0.5ml、1ml、2ml,观察不同浓度、不同剂量稀硫酸注射所致肝坏死面积的关系,并与无水乙醇组比较,以寻找适宜兔肝内注射最佳的硫酸浓度。2.10只健康大白兔随机分为两组,在肝内注射10%硫酸1ml。第一组:分别于术前、术后即刻、术后3天、7天和15天行肝肾功能检查。第二组:分别于术后3天、7天、15天和30天观察病灶影像、病理变化及其相关性。3.12只健康大白兔随机分为无水乙醇组和硫酸组,在肝内分别注射无水乙醇和10%稀硫酸各0.5ml,4小时处死动物,测量肝脏坏死灶最大面积。4.移植性VX2肿瘤兔16只,随机分为无水乙醇组和稀硫酸组,分别于肿瘤内注射无水乙醇和10%稀硫酸各0.5ml,24小时比较两组肿瘤坏死率,并观察手术前后MRI表现。结论:稀硫酸是一种新型肿瘤细胞灭活物质,经皮硫酸注射疗法(PSI)创伤小,安全可靠,无明显副作用,可成为肝癌治疗的一种新方法。

8. 期刊论文 [冯健. 李征毅. 张家庭. 李泉水. 贡雪颢. 刘文宗 实时超声造影检测兔微小VX2肝肿瘤的实验研究 -临床和实验医学杂志](#)2009, 8(6)

目的 评估实时超声造影对最大径≤10 mm的兔肝VX2微小肿瘤的检出效能。方法 实时超声造影检查30只肝脏接种2个VX2肿瘤的新西兰大白兔,造影剂为注射用六氟化硫微泡(声诺维),成像技术采用对比脉冲序列。观察兔肝VX2肿瘤的时间推移影像特征,并与普通超声及病理检查比较。结果 30只动物肝脏大体病理检查共检出39个肿瘤,大小4.2~9.1 mm。其中<5.0 mm的肿瘤结节造影前检出1个,造影后检出14个;5.0~10.0 mm的肿瘤结节造影前检出4个,造影后检出17个;微小肿瘤检出率从造影前的12.8%提高到造影后79.5%。结论 实时超声造影比普通超声显著提高了10.0 mm以下兔微小VX2肿瘤的检出率。

9. 期刊论文 [李高鹏. 陈孝平. 黄志勇. 穆拉德. 孙振纲. 梁慧芳. 关键. 夏喜刚. 何前进. 张万广. 胡道予 碘油羟基磷灰石纳米粒对兔VX2肝肿瘤Paxillin和P130Cas表达的影响 -腹部外科](#)2008, 21(3)

目的 研究碘油羟基磷灰石纳米粒(nHAP)经肝动脉灌注治疗对兔VX2肝肿瘤转移相关基因Paxillin(桩蛋白)和P130Cas表达的影响。方法 将100只新西兰大白兔肝内肿瘤种植后2周,随机分为5组,每组20只,设生理盐水组(A组)、nHAP组(B组)、单纯碘油组(C组)、阿霉素碘油组(D组)和碘油nHAP组(E组)。经肝动脉灌注给药2周,采用免疫组织化学和Western blotting检测这两个基因在蛋白水平的表达。结果 两种方法结果均提示:兔VX2肝肿瘤中Paxillin呈低表达而P130Cas呈高表达,与A组相比,C组和D组残余肿瘤区的Paxillin表达降低,而E组表达则显著升高(P<0.05);与A组相比,C组和D组残余肿瘤区的P130Cas表达升高,而E组表达则显著降低(P<0.05)。结论 兔VX2肝肿瘤中Paxillin的低表达和P130Cas的高表达可能与其高转移性有关。单纯碘油及阿霉素碘油经肝动脉治疗可降低Paxillin的表达,而碘油nHAP可升高其表达;单纯碘油及阿霉素碘油经肝动脉治疗可升高P130Cas的表达,而碘油nHAP可降低其表达。提示碘油nHAP可能可以抑制VX2肿瘤的转移。

10. 期刊论文 [孙志远. 丁仕义. 黄学全. Sun Zhiyuan, DING Shiyi, Huang Xuequan 高浓度乙酸注射治疗兔VX2肝肿瘤的实验研究 -消化外科](#)2005, 4(4)

目的利用兔VX2肝移植瘤模型探讨高浓度乙酸注射治疗肝肿瘤的价值,并探索注射治疗肝肿瘤的最适乙酸浓度。方法用移植法建立兔VX2肝肿瘤模型,将40只携带兔随机分为A、B、C、D四组。术前以CT测量肿瘤直径。开腹向A、B、C、D组肝肿瘤内分别注入50%、75%、100%乙酸和生理盐水,48 h后重复注射一次,术后一周处死兔子取肝脏观察各组肿瘤体积改变情况及坏死灶周围新生灶情况,并取肿瘤组织制作石蜡切片(HE染色),镜下观察肿瘤组织坏死情况。结果注射后一周各实验组肿瘤直径均减小,对照组肿瘤直径明显增大。100%乙酸组10例仅1例在坏死灶周围发现新生灶,而50%乙酸组发现5例,75%乙酸组发现7例。镜下显示100%乙酸组肿瘤中未坏死的肿瘤细胞团较75%和50%乙酸组少见。结论高浓度的乙酸对兔VX2肝肿瘤的灭活效果显著;其中100%的乙酸效果最佳。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200810012.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 9be9dd5a-913e-470d-8a66-9df7018016da

下载时间: 2010年9月20日