

·实验研究 Experiment research·

经动脉灌注 5-FU 缓释微球治疗兔 VX2 肝肿瘤

关 键, 胡道予, 卢 凌, 徐 涛, 潘 初

【摘要】 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行介入治疗, 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 ~ 1.0 ml; D 组为 5-FU 缓释微球组, 注射 5-FU 缓释微球 10 mg 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对照组和碘佛醇对照组($P < 0.05$), 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。

【关键词】 肝肿瘤; VX2 肿瘤; 缓释微球; 凋亡; 化疗栓塞

中图分类号: R73-36 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2008)-11-0799-04

Experimental study of transarterial infusion with 5-FU sustained-release microspheres for rabbit hepatic VX2 tumors GUAN Jian, HU Dao-yu, LU Ling, XU Tao, PAN Chu. Department of Radiology, Affiliated Tongji Hospital, Hua Zhong Science and Technology University, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To study the therapeutic efficacy of 5-FU sustained-release microspheres infused through gastroduodenal artery for rabbits with VX2 liver carcinoma. **Methods** Forty rabbits implanted with liver VX2 tumors were randomly divided into 4 groups, with 10 rabbits in each group. All rabbits were demonstrated with liver neoplasmas by MSCT. During the open laparotomy, common hepatic artery was ligated under microsurgery temporarily, then a catheter was inserted via gastroduodenal artery under microscopy and follow by administration of therapeutic agents through the catheter. Group A (Control group 1) was given 0.5 to 1.0 ml saline; Group B (contrast agent group) was administrated with 0.5 to 1.0 ml ioversol injection; Group C (lipiodol group) received 0.5 to 1.0 ml lipiodol; Group D (5-FU sustained-release microsphere group) was infused with mixture of 10 mg 5-FU sustained-release microsphere and 1ml Ioversol. Mutislice spiral CT scan was performed to measure tumor volume on the 7th day after treatment. The tumor growth rates, necrosis rates were observed and cell apoptotic index was recorded by TUNEL. All parameter thus gained were compared among the A, B and D groups. **Results** One week after treatment, the 5-FU sustained-release microsphere group showed the growth of tumor was significantly inhibited, tumor growth rate lower than those of group A and group B ($P < 0.05$), and showed no significant statistical difference to group C ($P > 0.05$). The tumor necrosis rates had some differences in each group, with necrosis rates of group D and C much higher than those of group A and B ($P < 0.05$). The tumor apoptotic indexes (AI) were 1.69 ± 0.18 (group A), 1.75 ± 0.27 (group B), 8.03 ± 0.63 (group D), respectively ($P < 0.05$); there was significant statistical difference between groups D and group A. **Conclusion** The 5-FU sustained-release microspheres transarterial infusion to liver can inhibit the growth of hepatic tumor, induce the tumor cell apoptosis,

作者单位: 430030 武汉 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(关 键、胡道予、潘 初); 肝脏外科中心(卢 凌、徐 涛)

通讯作者: 胡道予

aggravate the tumor necrosis, and thus is an effective chemoembolization agent. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 799-802)

[Key words] Hepatocellular; VX2 tumor; Sustained-release microsphere; Apoptosis; Chemoembolization

经动脉灌注化疗栓塞(TACE)是肝癌综合治疗的重要手段,5-FU 是行灌注化疗的常用抗肿瘤药物。与全身用药相比,经肝动脉化疗提高了治疗局部的药物浓度,但由于肝动脉血流的冲刷作用,药物很快进入循环血液,同时由于肝脏对药物的分解、代谢,局部药物浓度往往仅一过性升高。

日前临床使用的植入 5-FU 缓释剂为药物微球(microsphere)剂型,主要用于术中肿瘤局部给药,其 5-FU 缓慢释放可达 15 d 以上,可使给药区域的 5-FU 维持较长时间稳定的药物浓度^[1],并具有控释、末梢栓塞、靶向等多重作用^[2,3]。本研究建立兔移植 VX2 肝肿瘤模型,并经胃十二指肠动脉灌注 5-FU 缓释微球,以观察其经动脉化疗对兔 VX2 肝肿瘤的作用及疗效。

1 材料与方法

1.1 VX2 肝癌模型制作

重 2.0 ~ 2.5 kg 新西兰大白兔 40 只(华中科技大学同济医学院实验动物中心提供);荷 VX2 瘤新西兰种兔 1 只。取荷 VX2 瘤新西兰种兔后大腿深部肌肉内 VX2 瘤,制成 1 ~ 2 mm³ 的小组织块备用。按 0.1 ~ 0.15 ml/kg 的剂量肌注速眠新(长春军需大学兽医研究所)麻醉种植兔,采用开腹瘤块包埋法将 VX2 瘤接种至实验兔^[4]。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 种植后养殖 2 周行多排螺旋 CT (mutislice spiral CT, MSCT)检查,显示肿瘤全部种植成功,分为 4 组,每组 10 只,A 组为生理盐水对照组,经插管至肝固有动脉灌注生理盐水 0.5 ~ 1 ml; B 组为碘佛醇对照组,灌注碘佛醇 1 ml, C 组为碘油组(疗效对比组),灌注超液化碘油 0.5 ~ 1.0 ml; D 组为 5-FU 缓释微球组,灌注 5-FU 缓释微球(粒径 60 ~ 160 μm, 安徽芜湖中人药业)10 mg 和碘佛醇 1 ml 的混合溶液。

1.2.2 显微镜下插管经胃十二指肠动脉介入治疗^[5]

术前 1 d 实验兔禁食、禁水。将兔麻醉后备皮,仰卧位固定于兔台,经耳缘静脉建立输液通道,予抗生素盐水缓慢滴注。消毒铺巾后逐层切开至腹腔腔,分离肝总动脉和胃十二指肠动脉,胃十二指肠

动脉其远端(近胃侧)结扎,近端(近肝侧)穿线作牵引,肝总动脉作临时结扎。在显微镜下,将微小导管经胃十二指肠动脉插至肝固有动脉,结扎牵引线固定导管,插管后应观察回血,确定导管在动脉内后给药,注射完毕后拔管,结扎胃十二指肠动脉,并使肝总动脉血流再通。术后肌注抗生素 3 d。

1.2.3 MSCT 扫描和观察指标 采用 GE prospeed 16 排螺旋 CT 机,120 kV,150 mA,行 1.25 mm 薄层扫描,扫描范围自膈顶至肝下缘。增强扫描经耳缘静脉注射对比剂(优维显 300 mg I/ml),快速手推完成,总量 2 ~ 3 ml。扫描时实验兔需麻醉,避免运动影响图像质量。

观察指标包括:①肿瘤体积变化及生长率:插管给药术前 1 d、术后 1 周分别行肝脏螺旋 CT 扫描,测量瘤灶大小,按公式计算肿瘤体积 $[V=ab^2/2]$ (V 为估计体积,a 为肿瘤最大径,b 为肿瘤最小径),并计算生长率(生长率=治疗后肿瘤体积/治疗前肿瘤体积 × 100%)。②肿瘤坏死率:治疗后 1 周(完成 MSCT 扫描当日)处死实验兔,留取肿瘤组织标本,4%甲醛溶液固定 24 h,石蜡包埋,经肿瘤最大径切面切片,切片厚度为 4 μm。行 HE 染色,光镜下观察肿瘤坏死程度及周围残余的肿瘤组织,并计算肿瘤坏死率[坏死率=坏死区面积(cm²)/肿瘤面积(cm²) × 100%]。③肿瘤凋亡指数(AI):采用 DNA 缺口末端标记(TUNEL)法检测肿瘤组织中的凋亡细胞,采用德国 Roche 公司的试剂盒(凋亡细胞的判断标准为:散在分布,胞核或胞核和胞质同时呈棕黄色,有典型凋亡形态特征,包括与周围细胞分离、胞体变小、染色体浓缩、核碎裂或染色质沿核膜呈规则半月形边集或凋亡小体形成,即为凋亡细胞)。高倍镜下在肿瘤组织随机选择 5 个视野计数 500 个肿瘤细胞,其中阳性细胞所占百分比即为 AI。因碘油短期内尚未清除,仍会沉积于肿瘤组织内,对染色和检测凋亡有一定干扰,因此碘油组未行肿瘤坏死率和 AI 分析。

1.3 统计学分析

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 统计软件包分析处理数据,组间比较采用方差分析,术前及术后比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

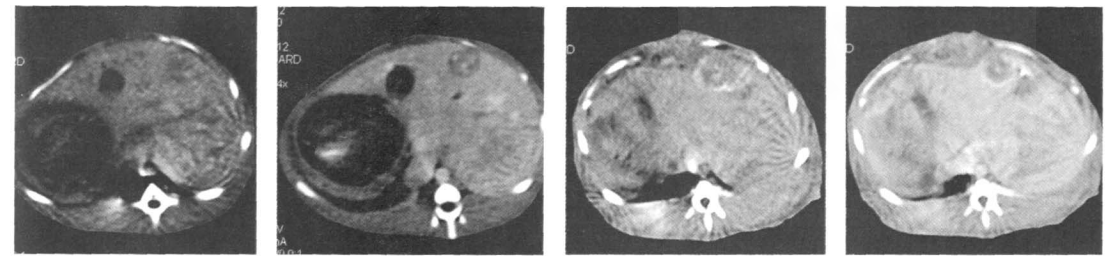
2 结果

2.1 MSCT 表现

治疗前 CT 平扫可见肝内圆形或类圆形低密度灶,边界尚清,增强后肿瘤实质增强不明显,可见边缘强化或中心更低密度坏死区,与正常肝组织分界

更清晰。治疗后生理盐水对照组、碘佛醇和 5-FU 缓释微球组表现基本与治疗前类似,但出现肿瘤体积不同程度增大,中心坏死区扩大等改变;治疗后碘油组平扫可见肿瘤区域内高密度的碘油沉积,增强后瘤灶显示为低密度,边界较清楚,周边见点片状碘油沉积(图 1)。

各组间肿瘤平均体积在治疗前差异无统计学



a D 组 (5-FU 缓释微球组) 术后 7 d MSCT 平扫示兔肝右叶近包膜处 VX2 瘤呈类圆形低密度影(箭),边界尚清楚
b 增强后仍呈低密度,强化后肝内瘤灶显示更明显(箭),并可见更低密度发坏死区,直径约 1.2 cm
c C 组 (碘油组) 术后 7 d MSCT 平扫示兔肝左叶近包膜下 VX2 瘤呈类圆形低密度影(箭),边界不甚清楚,周边见较多点片状碘油沉积
d 增强后肝实质强化明显,瘤灶显示为低密度,边界变得较清楚,周边见点片状碘油沉积(箭),肝内瘤灶直径约 1.3 cm

图 1 各组 MSCT 表现

意义($P > 0.05$)。术后 1 周,对照组与碘佛醇组兔肿瘤均显著增大,两组间体积和生长率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。碘油组和 5-FU 缓释微球组的肿瘤体积和肿瘤生长率均小于其余两组 ($P < 0.05$),碘油组和 5-FU 缓释微球组之间这两项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 组织学表现

5-FU 缓释微球组标本 HE 切片光镜下可见肿瘤呈明显凝固性坏死,但多数仍可看到残余病灶,瘤周可见较厚的纤维间隔。A 组、B 组及 D 组肿瘤组织坏死程度不一,5-FU 缓释微球组肿瘤坏死率为 74.1 ± 6.2 ,与生理盐水组 (28.0 ± 4.4) 和碘佛醇组 (30.1 ± 6.9) 相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

治疗 1 周后生理盐水组和碘佛醇组 TUNEL 染色可见少量散在的凋亡细胞,两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 5-FU 缓释微球组凋亡细胞最多,散在分布于肿瘤周边,并可见典型凋亡小体形成。肿瘤中心则以坏死细胞为主。治疗后 5-FU 缓释微球组凋亡指数 (8.03 ± 0.63) 显著高于生理盐水组 (1.69 ± 0.18) 和碘佛醇组 (1.75 ± 0.27) ($P < 0.05$)。

3 讨论

5-FU 是最常用于 TACE 的药物,其半衰期仅 10 min,传统的经肝动脉化疗难以维持其局部抗肿瘤药物浓度^[6]。药物微球是近 20 年来出现的一种新剂型,微球直径可按需要制备,用于 TACE 可栓塞至肝窦前小动脉水平。与其他栓塞剂相比,药物微球栓塞更为彻底,且侧支循环不易形成,能很好地阻断肿瘤血供。在发挥栓塞作用的同时,微球内的药物可在肝癌局部持续而缓慢地释放,使局部组织保持较高的药物浓度,起到良好的被动靶向抗癌作用,显著降低化疗药物的系统毒性,具有控释、末梢栓塞和靶向等多重功效^[7,8]。

临床介入治疗中,5-FU 常与对比剂混合,所以尝试选择用对比剂碘佛醇作为溶解载体,因微球与碘佛醇混合后,分散性好,不粘结,易经微小导管注射。为排除碘佛醇对实验结论的干扰,又设立了碘佛醇组。

兔 VX2 肝癌为移植性富血供肿瘤,主要为肝动脉供血,与人类原发性肝细胞癌类似。肿块为巨块

表 1 各组肿瘤大小变化及生长率情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前 (mm^3)	术后 1 周 (mm^3)	肿瘤生长率 (%)
对照组	557.9 ± 211.4	2185.2 ± 550.5	391.9 ± 78.0
碘佛醇组	656.6 ± 202.0	2095.1 ± 502.5	431.7 ± 40.2
碘油组	649.1 ± 243.8	1043.5 ± 163.2	160.4 ± 34.9
5-FU 缓释微球组	609.3 ± 175.3	973.9 ± 211.0	173.6 ± 15.3

型实体瘤,呈浸润性生长,模型制作简便,超声和 CT 能准确观察肿瘤的生长和转移情况,是用作介入治疗理想的动物模型^[4,9]。本研究采用的插管方法是在开腹经胃十二指肠动脉逆行插管的基础上,利用显微外科技术和有经验的医师完成插管操作,进一步保证了成功率。同时增加了临时阻断肝动脉血流的步骤,在避免反流和超选择给药的前提下,无需插管至很深处,降低了操作难度。与行剖腹直视下肝动脉直接插管相比^[10],操作相对复杂一些,但反流的概率更低,拔管后结扎止血,止血确切,对肝脏血流动力的影响甚少;经股动脉-肝动脉插管的优点是实验动物的手术损伤小,但插管难度很大,对导管等器材要求高,操作成功率低,实验人员要在 X 线透视下完成操作,对于短期药物疗效的研究而言,并无明显优势。

本研究显示 5-FU 缓释微球经胃十二指肠动脉灌注给药治疗兔肝 VX2 肿瘤,与生理盐水组和碘佛醇组相比,肿瘤增长明显减慢,肿瘤细胞凋亡率明显提高,可见 5-FU 缓释微球对兔肝 VX2 肿瘤生长具有一定抑制作用。同时将经典的肝癌介入治疗药物超液化碘油作为疗效对照,短期实验两者效果无明显差别。

栓塞肿瘤血管可部分甚至全部阻断其血供,而根据栓塞部位的不同,可将肝动脉栓塞分为近端型和末梢型两种。近端型栓塞不能完全阻断肝脏恶性肿瘤的微循环,肝内外侧支循环很快建立,栓塞后肝动脉血流很快恢复。因此关键是让栓塞物质进入末梢血管。5-FU 缓释微球直径为 60 ~ 160 μm ,可栓塞至微动脉(< 300 μm)水平,这样可以减少对正常组织的损害,同时也提高了局部治疗效果。正常人的肝血窦宽 7 ~ 15 μm ^[11],毛细血管管径一般为 6 ~ 8 μm ,因此微球用于人体相对安全,不会造成异位栓塞。

初步实验提示 5-FU 缓释微球对兔 VX2 肝肿瘤具有显著抑制,诱导肿瘤细胞凋亡及促进坏死的作

用,是一种良好的化疗栓塞剂。

[参 考 文 献]

- [1] 刘华顶,五世亮,武四化,等. 缓释氟尿嘧啶植入剂在大肠癌患者的药物动力学[J]. 中国新药杂志, 2005, 14: 1199.
- [2] Kyotani S, Nishioka Y. The development of embolizing materials for chemo-embolization therapy of hepatocellular carcinoma [J]. Yakugaku Zasshi, 2000, 120: 1173 - 1184.
- [3] Takeuchi I, Ishida H, Inokuma S, et al. Hepatic arterial injection of degradable starch microspheres (DSM) combined with Adriamycin (ADM) and Mitomycin C (MMC) in patients with liver metastasis of colorectal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryohoi, 2000, 27: 1904 - 1906.
- [4] Lin WY, Chen J, Lin Y, et al. Implantation of VX2 carcinoma into the liver of rabbits: a comparison of three direct-injection methods [J]. J Vet Med Sci, 2002, 64: 649 - 652.
- [5] 关键,胡道予,孙振纲,等. 兔 VX2 肝癌 TAE 实验方法改良及影像学评价[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25: 277 - 280.
- [6] Schlemmer HP, Becker M, Bachert P, et al. Alterations of intratumoral pharmacokinetics of 5-fluorouracil in head and neck carcinoma during simultaneous radiochemotherapy [J]. Cancer Res, 1999, 59: 2363 - 2369.
- [7] Tamura T, Fujita F, Tanimoto M, et al. Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice [J]. J Control Release, 2002, 80: 295 - 307.
- [8] Nijssen F, Rook D, Brandt C, et al. Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 743 - 749.
- [9] Chamberlain M, Gray B, Heggle J. Hepatic metastases—a physiological approach to treatment[J]. Br J Surg, 1983, 70: 596 - 599.
- [10] 周承凯,梁惠民,李欣,等. 实验兔 VX2 肝肿瘤模型制作及动脉插管技术探讨[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 101 - 104.
- [11] 钱骏,冯敢生,Trucbenbach J, et al. 聚丙交酯复合乙交酯微球经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的动物实验[J]. 放射学实践, 2001, 16: 381 - 383.

(收稿日期:2008-06-24)

作者：[关键](#), [胡道予](#), [卢凌](#), [徐涛](#), [潘初](#), [GUAN Jian](#), [HU Dao-yu](#), [LU Ling](#), [XU Tao](#), [PAN Chu](#)

作者单位：[关键, 胡道予, 潘初, GUAN Jian, HU Dao-yu, PAN Chu \(华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 武汉, 430030\)](#), [卢凌, 徐涛, LU Ling, XU Tao \(华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心, 武汉, 430030\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

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

年, 卷(期)：2008, 17(11)

被引用次数：0次

参考文献(11条)

1. 刘华顶, 五世亮, 武四化 [缓释氟尿嘧啶植入剂在大肠癌患者的药物动力学](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2005
2. Kyotani S, Nishioka Y [The development of embolizing materials for chemo-embolization therapy of hepatocellular carcinoma](#) 2000
3. Takeuchi I, Ishida H, Inokuma S [Hepatic arterial injection of degradable starch microspheres \(DSM\) combined with Adriamycin \(ADM\) and Mitomycin C \(MMC\) in patients with liver metastasis of colorectal cancer](#) 2000
4. Lin WY, Chen J, Lin Y [Implantation of VX2 carcinoma into the liver of rabbits: a comparison of three direct-injection methods](#) 2002
5. 关键, 胡道予, 孙振纲 [兔VX2肝癌TAE实验方法改良及影像学评价](#)[期刊论文]-[临床放射学杂志](#) 2006
6. Schlemmer HP, Becket M, Bachert P [Alterations of intratumoral pharmacokinetics of 5-fluorouracil in head and neck carcinoma during simultaneous radiochemotherapy](#) 1999
7. Tamura T, Fujita F, Tanimoto M [Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice](#) 2002
8. Nijssen F, Rook D, Brandt C [Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study](#) 2001
9. Chamberlain M, Gray B, Heggles J [Hepatic metastases—a physiological approach to treatment](#) 1983
10. 周承凯, 梁惠民, 李欣 [实验兔VX2肝肿瘤模型制作及动脉插管技术探讨](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006
11. 钱骏, 冯敢生, Trubenbach J [聚丙烯交酯复合乙交酯微球经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的动物实验](#)[期刊论文]-[放射学实践](#) 2001

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [白雪萍, 雷成功, 王兴华, BAI Xue-ping, LEI Cheng-gong, WANG Xing-hua](#) [SonoVue实时超声造影评价肝VX2肿瘤血流灌注的实验研究](#) -[山西医药杂志](#) 2006, 35(2)
目的应用新型声学造影剂SonoVue观察兔转移性VX2肝癌的血流灌注情况. 方法 10只肝内接种VX2肿瘤的实验兔经耳缘静脉团注法注射声学造影剂SonoVue后, 行低机械指数实时超声造影, 观察各时相肿瘤及周围正常肝组织的动态造影增强表现. 结果造影前常规超声检出肿块12个, 在其所有造影过程中, 肝肿瘤及肝实质内造影剂随时间呈动态增强, VX2肿瘤强化呈“快进快出”型, 早期动脉相快速增强, 观察到三种增强类型: 整体增强, 不均匀性增强, 周边部环状增强; 静脉相与延迟相肿瘤结节内造影剂迅速廓清, 均无造影增强, 与周围增强的正常肝组织相比, 表现为负性显影. 结论 SonoVue实时超声造影可有效评价兔VX2肝癌的血流灌注, 为临床应用提供了实验依据; 动脉期的观察是超声造影的关键, 对肿瘤的诊断和鉴别诊断具有重要价值.
2. 期刊论文 [欧阳祖彬, 黄永火, 罗天友, 欧阳羽, 曾勇明, 文明, 吕发金, 朱明霞, 陈鑫](#) [稀硫酸和无水乙醇注射治疗兔肝脏移植性VX2肿瘤](#) -[中国介入影像与治疗学](#) 2004, 1(1)
目的探讨稀硫酸和无水乙醇兔VX2肝肿瘤内注射的临床价值. 方法移植性VX2肿瘤兔16只, 随机分为稀硫酸和无水乙醇组, 分别于肿瘤内注射10%稀硫酸和无水乙醇各0.5 ml. 结果兔移植性VX2肿瘤内分别注射10%稀硫酸和无水乙醇各0.5 ml, 24 h后, 稀硫酸组肿瘤坏死率大于乙醇组(P<0.05). 电镜观察肿瘤细胞表现为变性, 坏死及凋亡改变. MRI扫描肿瘤术前T1WI、T2WI和T2 DWI分别表现为均匀低信号、高信号和高信号, 边界清楚; 术后表现为混杂不均匀信号. 肿瘤凝固性坏死在T1WI和T2WI上表现为高信号和稍低信号, 增强时病灶无明显强化. 结论稀硫酸是一种新型肿瘤细胞灭活物质, 经皮硫酸注射疗法创伤小, 无明显副作用, 可成为肝癌治疗的一种新方法.

3. 学位论文 [罗鸿昌](#) [超声监测兔肝VX2转移癌改良模型的建立及评价纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉注射对兔肝](#)

[VX2肿瘤的抑制作用](#) 2006

第一部分超声监测兔肝VX2转移癌改良模型的建立

目的：利用超声技术探讨高成瘤率兔肝VX2转移癌模型建立的新方法。方法：将新西兰兔随机分2组，分别采用开腹瘤块包埋种植法和超声引导下VX2瘤细胞悬液接种法建立兔肝VX2转移癌模型。采用超声技术检测肝内肿瘤的生长特性及肿瘤血流性质。

结果：采用超声引导下VX2瘤细胞悬液接种法的成瘤率(19/20)与传统的开腹瘤块包埋种植法(20/20)相比差别没有统计学意义($P>0.05$)。兔肝内肿瘤的生长呈指数性，瘤体内部及周边均可见血流信号，瘤周的血供主要为高速的动脉频谱。

结论：超声引导下VX2瘤细胞悬液接种法是一种操作简单、成瘤率高的建立兔肝VX2转移癌模型的方法。超声技术可有效监测肿瘤的生长及肿瘤血流的性质。

第二部分超声评价纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉注射对兔肝VX2肿瘤的抑制作用

目的：利用多普勒超声显像技术评价纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉化疗对兔肝VX2肿瘤的抑制作用。

方法：将VX2细胞接种于20只新西兰兔肝脏，建立兔肝VX2模型。随机分2组，每组10只，分别采用生理盐水及纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉介入治疗。治疗前后用超声仪观察肿瘤大小及血流变化情况。

结果：羟基磷灰石胃十二指肠动脉化疗后的兔肝VX2肿瘤的体积(2.34 ± 0.05)cm³及生长率(13.7%)与对照组的体积(5.02 ± 0.08)cm³及生长率(80.7%)相比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前，所有兔肝VX2肿瘤病灶利用能量及彩色多普勒均可检出瘤体内部及周边较丰富血流信号；经纳米羟基磷灰石治疗组瘤体内部及周边血流信号相对于对照组明显减少($P<0.05$)。

结论：纳米羟基磷灰石可有效抑制兔VX2肿瘤。多普勒超声显像技术能及时检测血流动力学改变，有效地对纳米羟基磷灰石治疗肝肿瘤的疗效进行评价。

4. 期刊论文 [何炜](#). [王维](#). [周平](#). [章雅琴](#). [周鹏](#). [王利华](#). [胡跃群](#). [李瑞珍](#). [HE Wei](#). [WANG Wei](#). [ZHOU Ping](#). [ZHANG Ya-qin](#).

[ZHOU Peng](#). [WANG Li-hua](#). [HU Yue-qun](#). [LI Rui-zhen](#) [兔肝VX2肿瘤超声造影时相划分:与多排螺旋CT增强扫描对照实验研究](#) -[中华超声影像学杂志](#)2010, 19(1)

目的 探讨灰阶实时超声造影(CEUS)和多排螺旋CT(MDCT)增强扫描兔肝VX2肿瘤的增强显像特征及兔肝超声造影时相的划分标准.方法 运用超声造影剂SonoVue对33只荷肝VX2瘤兔行CEUS和64排螺旋CT增强扫描,以团注造影剂后肝动脉开始增强作为动脉期的起始时间,以VX2肿瘤增强达峰时间作为门脉期的起始时间,以肝实质增强达峰峰值强度时间作为实质期的起始时间,观察其增强特征,比较CEUS中肿瘤和瘤周同水平实质质的时间强度曲线和MDCT中腹主动脉、门静脉、肝实质和肿瘤的时间密度曲线形态特征,制定划分各时期相的标准.结果 CEUS和MDCT对VX2肿瘤动脉期、门脉期、实质期起始时间的划定分别为(6.82 ± 1.36)s、(11.64 ± 2.03)s、(20.24 ± 4.17)s和(9.43 ± 2.23)s、(13.77 ± 2.01)s、(22.71 ± 4.58)s,CEUS较MDCT各相起始时间均提早($P<0.01$),二者对兔肝VX2肿瘤增强显像特征一致,均表现为“快进快退”.结论 CEUS可以对兔肝VX2肿瘤的灌注情况进行实时高分辨率显像,CEUS和MDCT时相标准可为相关的影像学评估研究提供基本的理论依据.

5. 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(Percutaneousulfuricacid injectiontherapy,PSI)治疗肝肿瘤的可行性和对兔移植性VX2肝肿瘤的疗效;观察术后血清生化、组织病理学和影像学改变,为临床肝肿瘤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,并与无水乙醇做比较,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稀硫酸组,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小时后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.

6. 期刊论文 [孙振纲](#). [陈孝平](#). [黄志勇](#). [杨国华](#). [关键](#). [胡道予](#). [穆拉德](#). [夏喜刚](#). [李高鹏](#). [张万广](#). [李震](#). [SUN Zhen-gang](#).

[CHEN Xiao-ping](#). [HUANG Zhi-yong](#). [YANG Guo-hua](#). [GUAN Jian](#). [HU Dao-yu](#). [MU La-de](#). [XIA Xi-gang](#). [LI Gao-peng](#).

[ZHANG Wan-guang](#). [LI Zhen](#) [肝动脉灌注碘油羟基磷灰石纳米粒对兔VX2肝肿瘤细胞凋亡、增生及血管形成的影响](#) -[中华医学杂志](#)2007, 87(6)

目的 观察肝动脉灌注碘油羟基磷灰石纳米粒(nHAP)对兔VX2肝肿瘤生长、坏死率、凋亡指数、微血管密度(MVD)及增殖细胞核抗原(PCNA)表达的影响,同时观察对兔生存期的影响.方法 80只新西兰白兔肝内肿瘤种植后2周,随机分为4组,每组20只,兔上腹正中开腹,胃十二指肠动脉插管固定,经肝动脉灌注给药,实验设生理盐水组(A组)、单纯碘油组(B组)、阿霉素碘油组(C组)及碘油nHAP组(D组).治疗后1周及2周,采用CT检测肿瘤大小,计算肿瘤的生长率.治疗后2周,病理观察肿瘤区的坏死率,DNA缺口末端标记(TUNEL)法检测肿瘤的凋亡指数,免疫组化方法测定肿瘤的MVD值.记录各组实验兔治疗后的存活期.结果 治疗后1、2周,碘油nHAP组肿瘤体积及生长率明显小于其他各组(均 $P<0.05$).治疗后2周,碘油nHAP组肿瘤坏死率和凋亡指数大于其他各组(均 $P<0.05$).单纯碘油组及阿霉素碘油组栓塞后,残余肿瘤区的MVD(条)升高,两者分别为 34 ± 7 和 35 ± 8 ,高于阴性对照组A组(23 ± 6 , $P<0.05$);碘油nHAP组残余瘤区MVD(16 ± 4)条低于其他组.栓塞组增殖指数低于阴性对照组A组,碘油nHAP组增殖指数低于其他各组(均 $P<0.05$).4组瘤兔治疗后的生存天数(d)分别为 38 ± 6 、 46 ± 8 、 50 ± 8 、 55 ± 9 .碘油nHAP组治疗后的生存期长于其他组(均 $P<0.05$).结论 肝动脉灌注碘油nHAP可明显抑制肿瘤生长,延长瘤兔的生存期,其可能通过促进肿瘤细胞坏死、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤效应.

7. 期刊论文 [罗鸿昌](#). [邓又斌](#). [关键](#). [杨国华](#). [LUO Hong-chang](#). [DENG You-bin](#). [GUAN Jian](#). [YANG Guo-hua](#) [超声评价纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉注射对兔肝VX2肿瘤的抑制作用](#) -[中华超声影像学杂志](#)2006, 15(9)

目的 利用多普勒超声显像技术评价纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉化疗对兔肝VX2肿瘤的抑制作用.方法 将VX2细胞接种于20只新西兰兔肝,建立兔肝VX2模型.随机分2组,每组10只,分别采用生理盐水及纳米羟基磷灰石胃十二指肠动脉介入治疗.治疗前后用超声仪观察肿瘤大小及血流变化情况.结果 羟基磷灰石胃十二指肠动脉化疗后的兔肝VX2肿瘤的体积(2.34 ± 0.05)cm³及生长率(13.7%)与对照组的体积(5.02 ± 0.08)cm³及生长率(80.7%)相比差异有统计学意义($P<0.05$).治疗前,所有兔肝VX2肿瘤病灶利用能量及彩色多普勒均可检出瘤体内部及周边较丰富血流信号;经纳米羟基磷灰石治疗组瘤体内部及周边血流信号相对于对照组明显减少($P<0.05$).结论 纳米羟基磷灰石可有效抑制兔VX2肿瘤.多普勒超声显像技术能及时检测血流动力学改变,有效地对纳米羟基磷灰石治疗肝肿瘤的疗效进行评价.

8. 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的影像学表现以便指导介入治疗.结论:兔肝Vx2转移瘤模型是导管技术以及肝癌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的效果.目的:评价经动脉肝肿瘤原位灭活术的可行性、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.

9. 期刊论文 [陈翠京](#). [简文豪](#). [丁桂春](#). [韩治宇](#) [间歇式超声显像评价兔肝VX2肿瘤血流灌注的实验研究](#) -[中华超声影像](#)

目的探讨应用时间触发间歇式超声显像观察兔肝VX2肿瘤血流灌注的作用.方法经静脉注射氟碳微泡造影剂后,应用基波显像、间歇式显像观察兔肝VX2肿瘤血流灌注.结果造影后,增强了正常肝组织显像,而肿瘤显像无明显增强,从而使肝肿瘤显像清晰.应用时间触发的间歇式显像造影增强稳定,持续时间长于常规谐波显像.结论间歇式显像可明显增强兔肝VX2肿瘤显像效果,延长显像时间.

10. 期刊论文 范林军. 马宽生. 何振平. 冯晓彬. 刘全达. 周代全. 董家鸿 射频消融与血管栓塞对兔肝VX2肿瘤的疗效比

较 -第三军医大学学报2003, 25 (17)

目的比较射频消融(RFA)、肝动脉栓塞化疗(TAE)、选择性门静脉栓塞(SPVE)及TAE联合SPVE治疗兔肝VX2肿瘤的疗效.方法采用移植的方法复制兔肝VX2肿瘤并采用RFA、TAE、SPVE及TAE联合SPVE进行治疗,根据治疗方法的不同将实验动物分为RFA组、TAE组、SPVE组及TAE+SPVE组.结果① ALT在TAE+SPVE组第1天时升高的幅度最大,4~7 d内恢复较慢,RFA组升高幅度最小,恢复最快;SPVE组在第1、4、7天时的ALT均明显低于TAE组及SPVE+TAE组.②SPVE、TAE及TAE+SPVE组治疗后2周时CT均表现为肿瘤病灶内有碘油沉积,大体观察示病灶质地变硬,活检示TAE及TAE+SPVE组坏死范围较大,但均为不完全坏死.③治疗后2周RFA组病灶完全坏死率明显高于SPVE及TAE组,RFA组肺转移率明显低于TAE组;RFA组3个月生存率为50%,其余3组动物均在2个月内逐渐死亡;RFA组生存时间比其它3组均明显延长.结论 SPVE、TAE或二者联合应用对兔肝VX2肿瘤的血管栓塞效果明显,但均不能使肿瘤病灶完全坏死,且对肝功能的损害较大;与血管栓塞疗法相比,RFA治疗兔肝VX2肿瘤具有疗效好,创伤小等优点.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200811012.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: d8aa16ba-87b1-4089-90f8-9df70180a47a

下载时间: 2010年9月20日