

· 实验研究 Experiment research ·

实验兔 VX2 肝肿瘤模型制作及动脉插管技术探讨

周承凯, 梁惠民, 李欣, 柳曦

【摘要】目的 介绍应用 VX2 细胞株制作兔移植性肝癌模型,并探讨插管技术的应用。方法 实验对象为新西兰大白兔($n=80$),VX2 瘤块组织接种于肝脏,接种后 2~3 周实验组($n=51$)行剖腹直视下肝动脉直接楔入插管,并作 DSA 造影。对照组 1 和 2 各 10 只,分别采取经股动脉-肝动脉插管和开腹经胃十二指肠动脉逆行插管方法对比研究。结果 实验组插管成功率为 98%(50/51),其中 88%(45/51)完成超选择栓塞,对照组 1 和 2 的插管成功率分别为 30% 和 40%,只有 0/10 和 4/10 完成超选择栓塞。结论 移植性兔 VX2 肝癌是介入治疗实验研究较为理想的动物模型,综合影像评价有利于实验动物的筛选。采用肝动脉细针直接穿刺楔入法插管成功率高,可完成超选择栓塞,是值得推广的实验方法。

【关键词】肝癌;动物模型;介入治疗

中图分类号:R73.36 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2006)02-0101-04

Establishment of rabbit model bearing VX2 liver tumor experimentation and discussion of the selective hepatic arterial catheterization ZHOU Cheng-kai, LIANG Hui-ming, LI Xin, LIU Xi. Department of Radiology, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China

【Abstract】Objective To introduce an animal model of implanted VX2 liver tumor in rabbits with discussing the selective arterial catheterization during TACE. Methods VX2 carcinoma cells were grafted into the left and right lobes of liver in 80 New Zealand white rabbits. 2-3 weeks later, 51 rabbits were performed with fine needle direct liver arterial catheterization followed by DSA and embolization. 10 others were performed with percutaneous trans-femoral retrograde approach of hepatic arterial catheterization and another 10 with retrograde gastroduodenal arterial catheterization. Results Seventy one rabbits (98%) were grafted with VX2 tumor cell successfully. The rates of successful catheterization and superselective arterial embolization with direct fine needle puncture were 98% and 88%, respectively, while the successful rates of other two methods were only 30% and 40%. Conclusions Grafted VX2 liver tumor rabbit model is suitable for interventional experimentation. Fine needle direct liver puncture is a good technique for superselective embolization during animal experiment. (J Intervent Radiol, 2006, 15:101-104)

【Key words】Liver neoplasm; Animal model; Interventional therapy

20 世纪 80 年代中期以来,肝动脉化疗栓塞术(TACE)在我国迅速普及并发展,用以治疗中、晚期肝癌。随着实践的不断深入,认识到其间存在诸多基础理论和临床问题,必须通过进一步的实验研究来证实和解决。复制一种适合 TACE 实验研究的肝癌动物模型,有助于探索新的方法和技术,制定合理的治疗策略及评价与治疗相关的不良后果。兔 VX2

肝癌模型是少数建立在较大动物体内的肝脏富血供恶性肿瘤模型,适于进行 TACE 的实验研究^[1]。我们在实验过程中探索并建立了一套较完整的模型制作及兔肝动脉插管技术,现总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物及瘤株

新西兰大白兔 80 只,体重 2.5~3.0 kg,雌雄不限,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。VX2 瘤细胞株由美国引进。其中设 20 只荷瘤兔作为插管方法学研究对照组,对照组又分为对照组 1

作者单位 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

通讯作者:周承凯

和 2 ,每组 10 只。

1.2 建立移植性肝癌模型

采取嵌插包埋法。将皮下传代瘤株取出 ,剔除坏死及纤维组织后取鱼肉样肿瘤组织切成直径约 1 ~ 2 mm 小块。预接种兔经耳缘静脉以氯胺酮(10 mg/kg)麻醉后固定 ,剑突下正中切口打开腹腔。在兔肝脏的左外、右中叶以尖镊刺破肝包膜 ,深约 5 mm ,将瘤块植入后以小块明胶海绵封闭创口。上述操作均在无菌条件下进行。

1.3 兔肝动脉插管方法

1.3.1 实验组采用细针穿刺楔入法 ,瘤块接种于兔肝脏后 2 ~ 3 周 ,无菌条件下再次开腹取腹正中切口 ,将胃腔向上翻出切口外 ,暴露胃后的肝门区 ,在肝门区充分暴露肝动脉后 ,用自制的带有连接管的细针(27G)(图 1)直接楔入肝动脉 ,观察到回血后用动脉夹固定 ,栓塞治疗时以动脉夹暂时夹闭肝右动脉以达到超选择栓塞肝左叶肿瘤的插管目的(图 2)。在肝动脉造影后对肝左叶的瘤灶进行栓塞 ,完成后拔针并压迫止血 ,观察血流恢复情况。

1.3.2 对照组 1(10 只)采用经股动脉-肝动脉插管 ,采用 3F 导管行肝动脉超选择性插管。

1.3.3 对照组 2(10 只)开腹经胃十二指肠动脉逆行插管 ,在直视下分离胃十二指肠动脉 ,切开后逆行插管 ,注药时暂时阻断胃十二指肠动脉远端。

1.4 影像学检查

于接种后 2 ~ 3 周行肝动脉造影和栓塞治疗 ,在化疗栓塞前后分别行 CT 检查 ,部分行 MRI 检查。血管造影使用 Siemens Bicor TOP 型血管造影机 ,选用非离子型造影剂优维显(Ultravist 300) ,造影剂用量为 3 ~ 5 ml ,团注。CT 检查使用 Siemens Somatom Plus 4 螺旋 CT 仪 ,扫描条件为 120 kV ,180 mA ,

FOV25 ,层厚及层距均为 3 mm。MRI 检查使用 Siemens Vision 1.5TMRI 仪 ,头部线圈 ,SE 序列 ,T1 加权(TR/TE ,390/14ms)及 HASTE 序列 T2 加权(TR/TE 4.4/90 ms) ,FOV70 × 150 ,层厚 3 mm。

2 结果

2.1 肿瘤种植成功率

实验组和对照组共 80 只兔中 71 只(89%)种植成功 ,病灶分别位于肝左外叶和右中叶 ,呈单一瘤块 ,种植成功的 VX2 肝癌组织呈灰白色结节样 ,与周围组织分界较清。光镜下肿瘤呈浸润性生长 ,细胞呈巢状或片状排列 ,具有明显的异型性 ,可见较多核分裂相。瘤巢周围可见正常肝组织受压并形成纤维间隔。

2.2 实验组及对照组插管与超选择性栓塞结果见表 1。

表 1 不同肝动脉插管方法实验结果比较

组别	插管成功 例(%)	超选择 栓塞例	术后 2 周 存活例数
肝动脉细针穿刺组	50/51(98)	45	45
肝动脉插管组	3/10(30)	0	9
胃十二指肠动脉插管组	4/10(40)	4	6

2.3 荷瘤模型综合影像学评价

血管造影示肝左动脉较粗大 ,而胆囊动脉主要由肝右动脉分出(图 3)。动脉期可见粗大的供瘤动脉 ,部分被瘤体推压成“抱球状” ,实质期见肿瘤血管丰富 ,可见肿瘤均一或呈环形染色 ,有时可见结节样染色。动脉夹夹闭肝右动脉后 ,可选择性栓塞肝左外叶病灶(图 4)。模型 CT 平扫肿瘤呈结节样低密度或等密度灶 ,动态增强扫描显示动脉期瘤灶呈环形或均一强化 ,门脉期瘤灶呈低密度 ,与周围肝组织

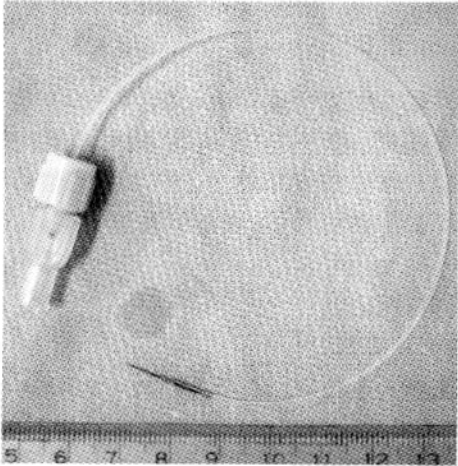


图 1 27G 穿刺针

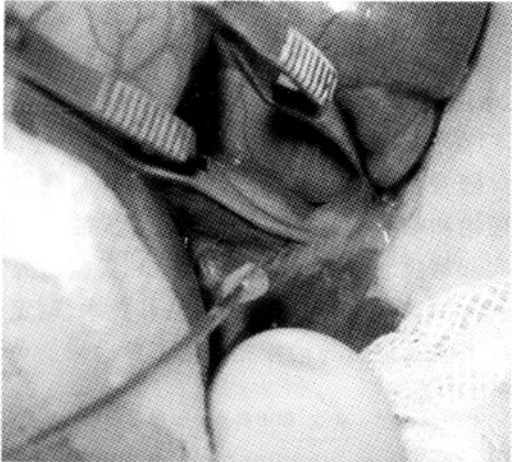


图 2 穿刺肝动脉成功并阻断肝右动脉血流

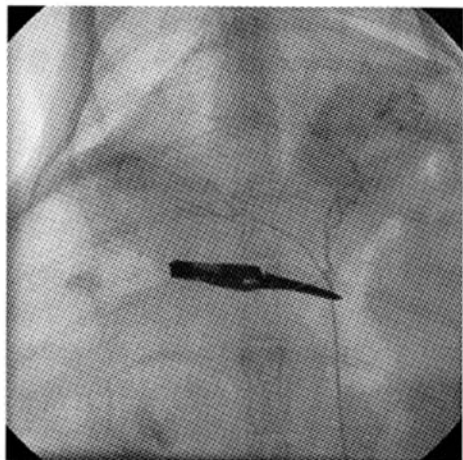


图 3 肝动脉血管造影, 肝脏左、右叶均有肿瘤显影

分界清楚。MR 平扫示瘤灶主体呈长 T1、稍长 T2 信号, 其间混杂长 T1、长 T2 信号(坏死囊变区)和短 T1、长 T2 信号(瘤灶出血)。术后 MR T2WI 表现为混杂信号: 周边呈稍高信号、瘤体大部分表现为等或稍低信号。

3 讨论

目前肝癌动物模型中, 体形较大的动物如猪、犬等的应用技术不成熟, 诱生型肝癌不同个体间可比性差, 移植型肝癌则因排斥反应而种植成功率较低。一般采用的实验动物有小鼠、大鼠和家兔。鼠类因体型偏小, 进行肝癌 TACE 实验研究时其操作难度较大。而家兔体型适中, 适合进行化疗栓塞实验研究。常用的兔肝癌动物模型为移植性肝癌模型, 其瘤源 VX2 细胞株起源于 Shope 病毒诱发的兔乳头状瘤衍生的鳞癌, 在经过 72 次移植传代后正式建立株。它是一种可移植的肿瘤细胞株(兔缺乏针对该肿瘤的抗体), 可接种到兔的肾脏、肝脏等部位, 制成原位肿瘤动物模型^[1, 2]。

肿瘤模型的制备方法大体可分为瘤细胞悬液直接注射法及瘤块嵌插法。在复习文献后发现, 前一方法因癌细胞悬液溢出而易致肿瘤腹腔广泛种植, 在肝癌 TACE 实验研究应用中受到了限制。我们采用的瘤块嵌插包埋法, 首先用尖镊刺破肝包膜, 形成口小(2~3 mm)底大(3~5 mm)的“烧瓶”样窦道, 种植后以明胶海绵碎块埋塞窦口, 保证了肿瘤种植于肝叶深部, 在减少出血的同时也减少了瘤块脱出造成腹腔种植的可能性。我们和他人的研究均发现左叶瘤灶血供来源于肝左动脉^[4]。选用该叶种植瘤块手术切口短, 对腹腔其他脏器影响小, 术后粘连少, 有助于再次开腹栓塞治疗。

目前常用的兔肝动脉栓塞方法包括: ① 开腹经

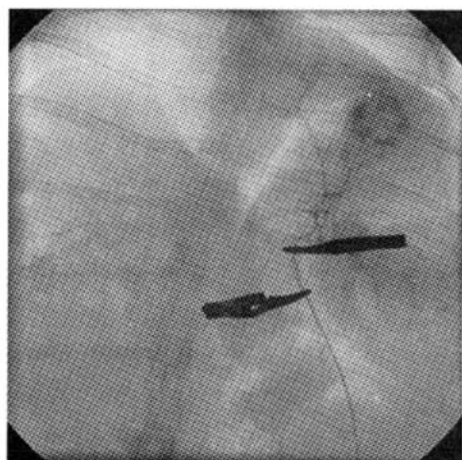


图 4 选择性栓塞肝左叶肿瘤后见碘油聚集

肝动脉切开顺行插管或胃十二指肠动脉逆行插管; ② 经股动脉超选肝动脉插管法^[3]。我们在对照组实验中分别采用了上述方法。前者手术难度较大, 首先由于兔动脉壁较薄, 分离较困难; 其次插管操作所需的切口较长、创伤较大, 同时实验耗时长, 术后动物恢复慢, 死亡率高。而后者操作难度也较大, 兔动脉脆性较大, 操作不慎常导致嵌闭或动脉破裂, 同时动脉变异较多, 在对照组实验中选用 3F 微导管操作成功率极低, 尤其不利于介入治疗的是难以超选入肝动脉分支, 化疗栓塞时可造成胃肠异位栓塞、胆囊栓塞、肝脏大面积梗死等严重后果。

与上述方法相比, 我们采用的细针直接穿刺楔入法具有以下优点: ① 插管成功率高, 达 98%; ② 进行化疗栓塞实验时, 用动脉夹暂时阻断肝右动脉, 在大多数动物中实现了超选插管, 保证栓塞后肝脏功能(保留肝右叶代偿), 同时可避免胆囊栓塞; 且栓塞剂无反流, 避免了胃肠道异位栓塞; ③ 手术切口小, 手术时间短, 创伤小, 实验动物耐受良好; ④ 拔针后止血简便快速, 肝动脉均可恢复供血, 术后动物存活率高, 有利于观察治疗效果。

在实验过程中有以下几点需要注意: ① 术前实验动物需禁食 12 h, 以避免胃内容物较多, 胃腔体积过大, 造成在手术中暴露肝门区困难; ② 手术过程中应始终注意无菌原则, 翻出切口外的脏器需用温热的无菌生理盐水纱布包裹、覆盖; ③ 肝动脉鞘位于胃的后方, 肝动脉与胆管和门脉并行, 直径 1~1.5 mm, 直视下色鲜红, 可见搏动。操作中无需特殊分离即可充分暴露肝动脉, 直视下可暴露长度 4~6 cm, 远端可见肝左与肝右动脉分出; ④ 穿刺时进针方向应与血管走行方向一致, 见回血后可适当继续进针, 穿刺角度不宜过大, 以免造成管壁穿透; ⑤ 穿刺成功后用血管夹固定穿刺针即可达到满意

的固定效果,穿刺前不需分离肝动脉,也不必在血管下穿线,以免刺激肝动脉收缩,导致穿刺操作困难。但应注意麻醉效果,避免动物挣扎使穿刺针脱出;⑥穿刺时应尽量选择近心端,如果首次穿刺不成功,可经远心端血管继续穿刺,甚至可直接穿刺肝左动脉,但后者操作难度较大。二次穿刺间要等待一段时间,使血管舒张,必要时可局部使用少量 2% 利多卡因。

血管造影显示肿瘤血供丰富,主要来源于肝动脉,其造影表现与人类原发性肝癌造影表现相类似。较小的肿瘤以均一强化为主,较大者由于肿瘤中心坏死,以周边环形强化为主。其螺旋 CT 动态扫描和 MR 表现也类似于人原发性肝细胞癌。随着种植时间的延长,瘤体出血、坏死也愈来愈明显,而 MR 在这方面的检测更为敏感和准确,坏死囊变区因含水量增高 T1 及 T2 均延长,而瘤体内出血的信号特征有助于掌握肿瘤的生长变化情况。采用螺旋 CT 和 MR 扫描检测病灶,瘤体显示清晰,可动态观察肿瘤的生长情况,对筛选荷瘤实验动物、评价疗效等有极大的帮助。

我们认为该动物模型具有以下优点:①动物大小、体形适中,模型制作方法简便易行,移植成功率高,实验周期短,模型性能稳定,易于复制;②可随设计要求选择肿瘤生长部位,肿瘤呈膨胀、浸润性生

长,与人类的肝癌生物学行为相类似;③血管造影提示肿瘤供血主要来自于肝动脉,为富血管性,适用于介入栓塞实验;④应用该实验技术方法(包括移植和介入插管方法),可完成选择性栓塞,对实验动物损伤小、手术死亡率低,便于动态观察与对比评价疗效。

本模型为介入方式治疗肝癌的实验研究提供了一种重复性好的较大动物模型,可用于肝癌的影像学、介入治疗方案的疗效评价和抗肿瘤药物的药理学探索等,实验中所采用的细针直接穿刺楔入法可完成选择性栓塞,方法简单,成功率高,是一种值得推广的实验方法。

[参 考 文 献]

- [1] Burgener H. Peripheral hepatic artery embolization in rabbits with VX2 carcinoma of the liver[J]. Cancer, 1980, 46: 56.
- [2] Miao Y, Ni Y, Bosmans H, et al. Radiofrequency ablation for eradication of renal tumor in a rabbit model by using a cooled-tip electrode technique[J]. Ann Surg Oncol, 2001, 8: 651-657.
- [3] 王迎选, 杨立, 田嘉禾, 等. 兔 VX2 肝癌动脉插管栓塞术[J]. 中华放射学杂志, 1992, 26: 716-717.
- [4] Geschwind JF, Artemov D, Abraham S, et al. Chemoembolization of liver tumor in rabbit model: assessment of tumor cell death with diffusion-weighted MR imaging and histologic analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11: 1245-1255.

(2004-11-09)

· 消息 ·

全军第十一届影像学术大会征文通知

经全军放射诊疗专业学会商榷,报中国人民解放军医学会批准,全军第十一届影像学术大会暨全军医学影像设备展览会定于 2006 年 4 月 10 ~ 14 日在北京召开,大会由中国人民解放军医学会放射诊疗专业学会主办,由解放军总医院承办。为了更好地促进全军影像事业的快速发展,加强前沿技术应用与研究之交流;为了更好地加强本次大会的学术气氛,促进大会学术交流之繁荣,希望各位同道踊跃投稿,积极准备多媒体幻灯。凡涵盖 MR、CT、DSA、介入治疗、DR、CR 和 PACS 等方面的最新技术、最新动态及应用研究方面的诊断、技术、治疗、管理、工程等方面内容均可投稿,投稿内容形式不限,可以是论著、综述、评述、摘要、个案等,既可以是中文也可是英文,文稿尽可能采用 Word 格式,电子邮件投稿,若书信投稿者请同时邮寄软盘(投稿者务必注明详细地址、邮编及联系电话)。截稿日期 2006 年 3 月 10 日,以邮戳为准。会议主要以学术交流及专题讲座为主,同时进行读片会。与会者可获得国家继续教育学分 15 分。

来稿请寄:北京市复兴路解放军总医院放射诊断科 CT 室

吴南洲收 邮编:100853

投寄邮箱 E-mail: xiaoyueyong@vip.sina.com

联系电话:军线 93 6267 地方线 010-66936267/13910685265

中国人民解放军医学会放射诊疗专业学会

实验兔VX2肝肿瘤模型制作及动脉插管技术探讨

作者：[周承凯](#)，[梁惠民](#)，[李欣](#)，[柳曦](#)，[ZHOU Cheng-kai](#)，[LIANG Hui-ming](#)，[LI Xin](#)，[LIU Xi](#)

作者单位：[430022, 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科](#)

刊名：[介入放射学杂志](#)[ISTIC PKU](#)

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

年，卷(期)：2006，15(2)

被引用次数：11次

参考文献(4条)

- [1.Burgener H Peripheral hepatic artery embolization in rabbits with VX2 carcinoma of the liver 1980](#)
- [2.Miao Y.Ni Y.Bosmans H Radiofrequency ablation for eradication of renal tumor in a rabbit model by using a cooled-tip electrode technique 2001](#)
- [3.王迎选.杨立.田嘉禾 兔VX2肝癌动脉插管栓塞术 1992](#)
- [4.Geschwind JF.Artcmov D.Abraham S Chemoembolization of liver tumor in rabbit model:assessment of tumor cell death with diffusion-weighted MR imaging and histologic analysis 2000](#)

相似文献(10条)

1. 学位论文 邓志刚 造血干细胞移植抑制肝癌术后复发转移的研究 2006

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一，居我国癌症死亡的第二位。手术切除目前仍是治疗的最有效手段，但术后复发转移率高居不下，即使临床上公认预后较好的小肝癌，其5年术后复发率也达到了40%~50%。术后早期复发转移已成为阻碍肝癌病人长期生存的关键。随着分子生物学、肿瘤免疫学和基因工程技术的发展，以肿瘤免疫治疗为代表的肿瘤生物治疗作为综合治疗中重要的、具有巨大前途的部分为肝癌的治疗带来转机，被认为是最有可能清除残癌的方法。

近年来，造血干细胞以其特有的生物学特性及潜在的生物医学应用价值在恶性肿瘤治疗中越来越引人注意。早在1956年，Barnes等就报道移植了骨髓的小鼠能消灭照射残存的宿主白血病细胞。随后大量的研究表明，非清髓性移植和供者淋巴细胞输注在提高宿主对移植物的免疫耐受和诱导移植后病变更的再缓解有显著作用，使人们意识到异基因干细胞移植卓越的疗效主要来源于供体细胞植入后产生的移植物抗肿瘤效应而非大剂量放化疗的清髓性预处理，大剂量的清髓性预处理实际上仍不能彻底杀死肿瘤细胞，反而增加相关并发症及病死率。目前，alloHSC作为治疗白血病等恶性血液病的有效手段已经广泛应用于临床，对于实体瘤的治疗研究正成为热点，目前主要应用于小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、结直肠癌等，并已取得可喜成就。

AlloHSC为患者引入了一整套健康的免疫系统，克服了肝癌患者本身的免疫功能缺陷，同时在肿瘤负荷较小时GVT的作用更为有效。因此我们设想在手术根治性切除肝癌主瘤体之后行AlloHSC，异基因供体细胞可以在宿主体内持续性的发挥免疫治疗作用，清除残余肿瘤，从而抑制肝癌术后的复发转移。据我们查阅的文献，目前国内外尚未见alloHSC用于抑制肝癌根治性切除术后复发转移的相关报道，因此我们想从异基因免疫治疗角度对肝癌术后复发转移的预防和治疗进行初步的探索，这也是本课题的特色和创新之处。

首先我们采用化疗预处理对严重联合免疫缺陷小鼠(severe combined immunodeficiency mice, SCID mice)进行脐血造血干细胞移植，成功的在SCID小鼠体内重建了人类免疫，并极大的降低了移植相关死亡率。随即我们采用人肝癌高转移细胞株HCCLM6以间接原位接种的方式建立人肝癌高转移动物模型，并在此基础上行根治性切除，从而评估了alloHSC对肝癌术后复发转移的作用。同时我们采用荧光定量PCR(real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RQ-PCR)检测了小鼠外周血AFPmRNA和VEGF-CmRNA的表达水平，研究了其与术后复发转移的关系，探讨其作为临床预测指标的可能性。

第一部分造血干细胞移植动物模型的建立

目的：建立稳定的人—鼠造血干细胞移植模型，在保证一定嵌合率的情况下提高移植鼠的耐受能力以利于进一步实验，降低死亡率。

方法：采集足月健康胎儿新鲜脐血，以6%HES+NH₄CL破红细胞法分离人脐带血有核细胞(FIUCla ‘ted cells, NC)，检测NC回收率及CD34⁺细胞含量，立即使用或冻存备用。SCID鼠22只随机分为A组：程序移植组(n=8)；B组：单次移植组(n=8)；C组：生理盐水对照组(n=6)。两干细胞移植组内每只小鼠经尾静脉注入人脐带血NC共5×10⁶个，三组小鼠移植前都给予低剂量的环磷酰胺预处理，并连续使用甲基强的松龙一周。六周后观测小鼠存活情况，流式细胞仪检测两干细胞移植组人源细胞嵌合情况。

结果：采用6%HES+NH₄CL破红细胞分离法的NC分离率为80.9%，CD34⁺细胞回收率为71.6%，细菌培养(—)，冻存复苏后脐血NC活力由100%降至92~96%。移植后除程序移植组一只小鼠死亡外，所有实验组小鼠无死亡，未观测到移植物抗宿主病(Graft versus hostdisease, GVHD)表现。环磷酰胺预处理之后3~5天外周血有核细胞降至最低，第二周时外周血白细胞计数恢复正常水平(1.93±0.33 vs1.98±0.286, p=0.546)，各组之间各时间段有核细胞计数差别无统计学意义。第六周流式细胞术检测程序移植组及单次移植组外周血CDT细胞嵌合率分别为1.66±0.47%和0.68±0.56%，差别有统计学意义(P<0.01)。

结论：6%HES+MJ₄CL破红细胞液分离法是一种成熟有效的分离方法，有较高的NC分离率及CD34⁺细胞回收率，终体积小，污染机会少。通过化疗预处理及使用免疫抑制剂能够成功建立了一人—鼠造血干细胞移植模型，但嵌合水平较低。程序移植方案可充分利用骨髓空位，提高嵌合率。

第二部分 肝癌切除术后复发转移动物模型的建立

目的：建立稳定的模拟人肝癌根治切除术后复发转移的动物模型。

方法：首先进行高转移细胞株HCCLM6的细胞培养，观察细胞形态及细胞生长情况。然后将HCCLM6接种于裸鼠皮下获取瘤块，采用瘤块嵌插法建立SCID小鼠的间接原位肝肿瘤移植模型，10天后切除荷瘤肝叶，术后4周处死小鼠检测肿瘤复发转移情况。

结果：HCCLM6增殖速度快，倍增时间短，为32.8小时。首次手术无动物死亡，A、B、C各组平均手术时间分别为297±66s，325±55s。333±67s，差别无统计学意义(P=0.542)。10天后成瘤率为100%，各组肿瘤体积大小分别为25.58±3.20mm³，27.80±3.90 mm³，29.37±3.64 mm³，差别无统计学差异(P=0.16)。二次手术单次移植组死亡2只，空白对照组死亡1只，各组手术时间分别为434±56s，436±64s，440±65s，差别无统计学意义(P=0.986)。未予处理的空白组小鼠术后的肝内复发率为100%(5/5)，复发瘤体积为811.38±127.36 mm³，肺转移率为100%(5/5)，腹腔淋巴结转移率为40%(2/5)。

结论：HCCLM6是一个活力强、代谢活跃的肿瘤细胞亚群。通过间接原位移植的方法可以在SCID小鼠体内建立模拟人肝癌根治切除术后复发转移模型，具有非常高的复发率及很高的肺/淋巴结转移率，较好的模拟了HCC复发转移的生物学行为，是研究肝癌术后肿瘤复发转移的理想工具。利用此模型，将有利于深入研究肝癌的复发转移机理。

第三部分 造血干细胞移植对肝癌根治性切除术后复发转移的影响

目的：证实造血干细胞移植对SCID小鼠肝癌根治性切除术后复发转移有一定抑制作用。对SCID小鼠外周血AFPmRNA和VEGF-CmRNA表达水平进行定量

检测,探讨其与肝癌复发转移的关系及其作为临床预测指标的可能性。

方法:造血干细胞移植后6周将HCLM6肿瘤组织块原位接种于SCID小鼠肝脏,10天后对荷瘤肝行根治性切除,4周后处死小鼠,观察肝内复发和肝外转移的情况。RQ-PCR检测A、B、C各组外周血AFPmRNA和VEGF-CmRNA的表达水平。

结果:A、B、C各组肝内复发率均为100%,但复发瘤体积小差异显著,分别为 $367.18\pm 31.86\text{mm}^3$ 、 $648.26\pm 155.22\text{mm}^3$ 、 $811.38\pm 127.36\text{mm}^3$,两两比较差别均有统计学意义($P<0.01$)。A、B两组的抑瘤率分别为54.7%和20.1%。各组间肺转移率分别为14.3%(1/7)、66.7%(4/6)、100%(5/5),差别有统计学意义($P<0.01$)。淋巴结转移率分别为14.3(1/7)、33.4%(2/6)、40%(2/5),差别无统计学意义($P=0.58$)。AFPmRNA在各组的相对表达量分别为 1.95 ± 0.92 、 5.23 ± 1.96 、 6.36 ± 3.38 、差别有统计学意义($P=0.02$)。其中B、C组差别无统计学意义($P=0.69$)。VEGF-CmRNA在各组的相对表达量分别为 2.48 ± 2.25 、 3.45 ± 2.81 、 6.60 ± 5.81 ,差别无统计学意义($P=0.27$)。AFPmRNA相对表达量和复发瘤体积两者之间有正相关关系($r<s=0.88$, $P<0.01$)。VEGF-CmRNA的相对表达量和复发瘤体积无相关关系($r<s=0.41$, $P=0.13$)。AFPmRNA和VEGF-CmRNA的相对表达量两者之间无相关关系($r<s=0.44$, $P=0.10$)。AFPmRNA在有肺转移小鼠的表达水平高于没有肺转移的小鼠(5.79 ± 2.67 , 1.96 ± 0.92 , $P<0.01$)。VEGF-CmRNA在有淋巴结转移小鼠的表达水平高于没有淋巴结转移的小鼠(8.09 ± 4.90 , 2.21 ± 1.56 , $P<0.01$)。

结论:在小鼠实验中,造血干细胞移植对肝癌根治性切除术后的复发和转移显示出一定的抑制作用,并且随着人源细胞嵌合率的增加,抗肿瘤效应也相应得到提高。肝癌术后外周血AFPmRNA/VEGF-CmRNA的水平与复发转移的发生率以及复发灶大小密切相关,提示外周血AFPmRNA/VEGF-CmRNA可作为肝癌复发转移标志物,不仅有助于诊断,而且其水平高低对于评价病程、疗效和预后也有指导意义。外周血AFPmRNA和VEGF-CmRNA的表达水平无相关关系,联合检测两者结果可相互补充。

2. 期刊论文 李亚杰. 彭成. 张吉仲. LI Ya-jie. PENG Cheng. ZHANG Ji-zhong 病证结合肝癌动物模型研究现状 -四川动物2009, 28(3)

病证结合肝癌动物模型体现肝癌病与证的紧密联系,符合中医理论和临床实践,为中医药抗肝癌实验研究提供了中医理论基础,在肝癌疾病动物模型的基础上,复制具有中医证候特征的病证结合动物模型,选择对证治疗药物,从方证对应的角度着手用药,可以深入系统地阐明中药复方治疗肝癌的体内作用机制,为找寻肝癌中医证的实质提供新的方案 and 手段,已成为中医肝癌实验动物模型发展的新方向。本文对病证结合肝癌动物模型的研究现状进行综述。

3. 学位论文 蔚敏 肝癌(HK, 22) 证候动物模型及治疗干预的实验研究 2006

中医药在调整人体机能、增强抗癌能力方面的作用是广泛而有效的。肿瘤病因复杂,根据中医辨证论治的原则,结合临床资料,认为肿瘤的发生发展与机体的正气不足有密切的关系。正虚邪盛,导致脏腑功能紊乱,阴阳失调,气血失和,或为痰凝,或为血瘀,而这些病理产物又可作为致病因素,在正虚的情况下,导致机体病变。

导致肿瘤发生的因素是多方面的,由于先、后天因素引起机体功能紊乱,脏腑机能失调,阴阳不和,抵抗疾病能力下降,出现正气亏虚、瘀血阻滞、热毒内蕴、痰液凝聚等病理表现,这些病理因素既可以成为肿瘤的发病因素又可以成为肿瘤的病理产物,所以保护机体各脏腑系统的功能正常,尤其机体免疫功能的正常就显得尤为重要,正如中医所述:“正气存内,邪不可干”。肿瘤是一个全身性的疾病,我们不能单纯着眼于局部的肿块而忽视对机体脏腑机能的整体调整。因此,在治疗肿瘤时,除了应用补虚、理气、活血、化痰、软坚、清热、利湿等中医方法外,要立足于从整体的全面的观点出发,扶正祛邪,调动机体内在的积极因素来达到消除肿瘤的目的。近年来,对于肿瘤的中医药研究大都集中在药物有效成分的筛选上,而对于中药复方整体特征的自稳调节而达到治疗肿瘤效果的研究还不够深入,尤其对于肿瘤中医证候的病证结合动物模型研究方面较少。本文主要从对肿瘤中医病因病机与治则治法的文献研究及对三种中医对证治疗肿瘤方法的纵横比较来研究中医通过治“证”而对荷瘤机体免疫功能产生的影响。

本课题的研究内容:1、寒、热、脾虚证候因素对荷瘤小鼠机体的影响进而对肿瘤生长造成的影响;2、证候因素及瘤体对小鼠免疫器官的影响情况比较;3、比较通过不同处理因素对荷实体瘤小鼠的整体调节作用对荷瘤小鼠外周血白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)及T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+百分比;CD4+/CD8+比值)等免疫指标产生的影响,进一步探讨对肿瘤产生的积极作用;4、通过比较三种不同中医药治疗方法治疗荷瘤小鼠的异同,探讨肿瘤中医治疗的证候病机规律。通过中药证候造模及三种中医治疗方法治疗肿瘤的实验观察,从小鼠体重、肛温变化,胸腺指数、脾指数,瘤体重量、腹水瘤小鼠生存期等指标,观察三种中医药对证治疗方法的治疗效果;进一步检测小鼠外周血白细胞介素2(IL-2)水平、肿瘤坏死因子(TNF)及T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)百分比,探讨中医三种对证治疗方法对荷瘤小鼠的免疫调节作用。

实验结果表明:三种证候模型均对小鼠整体状态有不良影响,对小鼠免疫器官造成一定程度的损伤。其中脾虚模型小鼠免疫器官萎缩明显,细胞免疫功能明显下降且恢复缓慢。肿瘤则呈现初期生长快,后期反而生长减慢的趋势,腹水瘤小鼠生存期明显缩短。而三种对证治疗法均可起到改善证候荷瘤模型小鼠生存质量、保护免疫器官的作用。其中健脾理气、清热解毒法则呈现明显延缓肿瘤生长,在一定程度上减轻瘤体重量、延长腹水瘤小鼠生存期,提高小鼠外周血白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)水平及T淋巴细胞亚群中CD3百分比,调节CD4/CD8比值的作用。病理学研究发现,肿瘤局部炎细胞浸润,以中医治疗组最多。提示三种造模因素可导致机体内部免疫功能的紊乱,而三种中医药对证治疗方法可调节已被减弱的免疫稳定功能,调动宿主自身内在的抵抗和制约癌症的能力,恢复自我调节的稳定状态,进而提高荷瘤小鼠细胞免疫功能,从而对肿瘤的发展过程产生间接的抑制作用。

4. 期刊论文 陈华. 赵德明. CHEN Hua. ZHAO De-ming 肝癌动物模型 -实验动物科学与管理2005, 22(4)

肝癌动物模型是进行肝癌实验研究的重要材料和手段。自20世纪初获得小鼠自发性肝癌模型以来,人们对肝癌动物模型的研究不断深入,逐步建立了动物自发性肝癌模型、诱发性肝癌模型、移植性动物肝癌模型、人类肝癌的异种移植模型以及转基因动物肝癌模型。

5. 学位论文 徐冰 常见人体肿瘤转移动物模型的建立及相关机理研究 2007

转移性是恶性肿瘤主要的生物学特性之一,也是导致肿瘤患者死亡的主要原因,即使对患者实施肿瘤切除,术后转移的发生也是影响手术疗效的主要因素。肿瘤转移的发生发展是一个多因素、多步骤的复杂生物学过程。因此,研究肿瘤的转移,就必然要建立与临床表现相近的肿瘤转移动物模型。人体肿瘤转移于裸小鼠建立人癌异种移植动物模型为肿瘤的深入研究提供了可能。皮下移植和原位移植是目前常用的两种方法。原位移植由于获得与人体肿瘤生长相似的微环境,更利于肿瘤恶性行为的表达,因此,建立肿瘤转移动物模型大多采用原位移植的方法。肝癌、胃癌和肺癌是常见的肿瘤,利用这三种肿瘤进行研究具有一定的代表意义。本课题利用不同程度免疫缺陷小鼠观察了人肝癌原位移植肿瘤在宿主体内的生物学特性差异;模拟临床,建立了人肝癌和人肺癌术后转移动物模型;同时利用经体内筛选建立的人胃癌高转移动物模型以及建立的人胃癌细胞株MKN-45mc,对肿瘤转移的相关机制进行探讨。

一、目的

1. 建立人肝癌NOD-SCID小鼠和裸小鼠原位移植模型,并通过两种模型生物学特性的比较,对不同类型免疫缺陷动物在人肝癌异种移植方面的应用价值进行初步探讨。
2. 建立人肝癌术后转移动物模型,观察并比较手术切除肿瘤后对人肝癌小鼠皮下移植模型和原位移植模型的影响。
3. 建立裸小鼠人肺癌术后转移模型,为研究肺癌的转移机制和术后抗转移治疗提供适宜的动物模型。
4. 比较体内筛选前后建立的人胃癌原位移植动物模型,以及人胃癌细胞株MKN-45mc和MKN-45生物学特性出现的差异,对转移的相关机制进行探讨。

二、方法

1. 将组织结构完整的SMMC-LTNM瘤块植入NOD-SCID小鼠和裸小鼠肝脏内,建立人肝癌原位移植模型。观察成瘤率、肿瘤体积和重量、脏器的转移情况以及血清甲胎蛋白(AFP)、 γ -谷氨酰转肽酶同工酶II(γ -GT II)等指标。
2. 将组织结构完整的HC-031瘤块植入NOD-SCID小鼠皮下和肝脏内,分别建立人肝癌皮下移植和原位移植模型。模拟临床肿瘤手术切除方法,切除皮下移植瘤和原位移植瘤,建立肝癌术后转移模型。观察肿瘤生长和动物的生存状况。通过病理解剖和组织病理学技术研究肿瘤在动物体内转移情况。
3. 将人非小细胞肺癌NCI-H460组织块植入裸小鼠皮下,建立皮下移植瘤模型。4w后,25只裸小鼠作为手术切除肿瘤组织,建立术后转移模型,15只裸小鼠作为对照组。每两周两组各处死5只动物动态观察其远处各脏器转移情况。动物明显消瘦时结束实验。采用免疫组化方法检测MMP-2、OPN、CD44v6、CD62等蛋白在转移灶及原发灶的表达情况。
4. 用人胃癌MKN-45sci和MKN-45肿瘤组织块建立人胃癌原位移植动物模型,观察并比较两种模型的肿瘤生长和转移、血清肿瘤标志物及MMP-2、OPN、CD44v6、CD62与Timp-2的表达情况。取MKN-45sci肝转移灶形成的皮下移植瘤,用组织块法进行原代培养,建立MKN-45mc细胞株,观察肿瘤细胞的形态学、生长速度、体外侵袭能力、细胞周期变化,并与MKN-45细胞株进行比较。

三、结果

1. NOD-SCID小鼠人肝癌原位移植模型于5w可扪及肿瘤的生长,成瘤率为100%,11w肿瘤体积为 $(4.484\pm 0.93)\text{cm}^3$,瘤重为 $(7.02\pm 1.15)\text{g}$,肺部

转移率为53.85%；裸小鼠肝癌原位移植模型于6w~7w可扣及肿瘤的生长，成瘤率为100%，11w肿瘤体积为(1.02±0.70)cm³，瘤重为(2.87±0.44)g，体内未见转移发生。NOD-SCID小鼠的瘤体积、瘤重、肺转移率均高于裸小鼠(P=0.000，P=0.000，P=0.011)。二者均保持AFP高分泌和γ-GT同工酶阳性的特性。

2. 人肝癌HC-031皮下移植模型和原位移植模型由于肿瘤负荷过大分别于11w和6w而出现濒死状态，荷瘤平均生存时间为75d和44d。病理解剖，皮下移植瘤模型未发现转移(0/7)，原位移植瘤模型的肿瘤和邻近脏器侵袭明显，部分出现肺部转移(2/7)。皮下切瘤动物和肝原位切瘤动物分别于17w和12w出现恶病质现象，平均生存时间为154d和112d。病理解剖发现肺部均有肉眼可见癌性转移结节(7/7，7/7)。未切瘤动物和切瘤动物血清中AFP和，γ-GT II表达均为阳性。

3. 人肺癌NCI-H460裸小鼠皮下移植瘤10w时瘤体严重坏死，并且动物出现明显消瘦，解剖未发现转移。手术组裸小鼠于10w、12w各发现一例肺转移(1/5)，14w时裸小鼠明显消瘦，肺转移率达100%(5/5)，有肉眼明显可见的肺转移结节，其他脏器未见转移。免疫组化结果表明，MMP-2、OPN、CD44v6、CD62和TIMP-2在肺转移灶内的表达明显高于原发灶，CD54和MMP-9在转移灶内的表达则低于原发灶。

4. 人胃癌原位移植模型MKN-45sci组动物的肝转移出现早且转移率高，4w左右肉眼即可看到肝转移结节(100%)，同时伴有淋巴结转移(100%)、肺转移(71%)、脾转移(29%)和腹水；移植瘤体积和重量明显增加，分别达到(3089±1617)mm³和(2.66±1.32)g，动物出现恶病质。而4w时MKN-45组肝、脾、脾未见明显转移灶，仅2只动物有淋巴结转移；小鼠未见明显消瘦，移植瘤体积和重量为(275±90)mm³和(0.35±0.14)g。MKN-45sci组血清中NSE和CYFRA21-1的浓度均较高，且随着肿瘤生长时间的延长而增高。而MKN-45组CYFRA21-1始终呈阴性，4w时NSE仅为76.9 ng/ml。免疫组化结果显示MMP-9、OPN抗体在MKN-45sci组原位移植瘤和转移灶呈强阳性反应，而在MKN-45组原位移植瘤反应较弱。CD44v6抗体在MKN-45sci组原位移植瘤和转移灶呈阳性反应。E-cadherin抗体在MKN-45sci组原位移植瘤呈阳性反应，肝转移灶呈阴性反应。建立的MKN-45mc细胞株的染色体为超三倍体细胞，具有人类恶性肿瘤细胞染色体的特点。细胞形态为典型的上皮样细胞，与MKN-45的形态学特点相似。流式细胞分析显示MKN-45mc与MKN-45细胞周期各时相比比例分别为：G₀/0-G₁/1期62.51%/53.95%，S期9.46%/14.52%，G₂。M期28.04%/31.53%，两株细胞DNA合成期的细胞比例均较高。MKN-45mc与MKN-45细胞倍增时间分别为34.8h和42.1h，前者的生长速度高于后者。MKN-45mc与MKN-45的36h体外过膜数分别为(60.384±8.86)/高倍视野和(32.50±17.26)/高倍视野，前者多于后者。

四、结论

- 1. 建立了与临床表现相似的人肝癌动物模型。与裸小鼠相比，NOD-SCID小鼠在建立人肝癌的异种移植模型方面有更大的应用价值。
- 2. 模拟临床肿瘤切除方法，建立人肝癌术后转移动物模型。实验结果表明，荷瘤动物肿瘤切除后，生存期延长，有利于肿瘤转移发生。
- 3. 裸小鼠人肝癌术后转移模型模拟了临床肿瘤根治术后发生远处转移的过程，结果提示肿瘤转移的发生可能与部分粘附分子的异常表达相关，同时为研究肿瘤转移机制和术后抗转移治疗提供理想的动物模型。
- 4. 人胃癌原位移植瘤模型体内筛选前后肿瘤的生物学特性不同，经筛选后肿瘤的生长和转移能力较未筛选的增强，其机理与肿瘤细胞粘附和降解能力得到强化有关。筛选后建立的细胞株生长速度、过膜能力比原细胞株增强，表明肿瘤转移与肿瘤细胞增殖和运动变形能力有关。

6. 期刊论文 [吴智群. 李庆霞. 李臻. 于翠娟. 罗亚宁. 胡静. 王红. WU Zhi-qun. LI Qing-xia. LI Zhen. YU Cui-juan.](#)

[LUO Ya-ning. HU Jing. WANG Hong p53 249 突变Knock-in 动物模型的建立及其在肝癌发病中的作用 -现代肿瘤医学2009, 17\(12\)](#)

目的:观察p53 249突变在肝细胞癌发生诱导的作用.方法:利用基因打靶技术在小鼠胚胎干细胞(ES)中引入p53 249编码子Arg(精氨酸)至Ser(丝氨酸)突变,然后经显微注射到小鼠囊胚中,并将注射后的囊胚植入假孕小鼠的子宫,得到嵌合小鼠后与BL/6小鼠杂交得到p53 249 Knock-in小鼠.观察分析该小鼠的生长及肝脏肿瘤发生情况及病理改变.同时用DEN(二乙基亚硝胺)分别处理及饲养含249突变的Knock-in小鼠和不含突变的野生型小鼠,观察比较两组小鼠的生长情况.30周后处死小鼠,研究两组小鼠肝脏肿瘤变情况及病理改变.结果:p53 249编码子突变小鼠小鼠的生长和野生型小鼠生长没有明显差别.观察一年时间解剖小鼠,未见小鼠肝脏有肿瘤发生.当使用DEN处理和饲养两组小鼠时,突变组小鼠15周以后出现不同程度的饮食减退,精神不佳,体重下降等表现,而对照组小鼠无明显异常.30周处死小鼠发现90%(18/20)的突变组小鼠有肝脏肿瘤发生,病理显示为肝细胞肝癌,同时伴有肝硬化表现.而对照组小鼠仅5%(1/20)发现有肝脏肿瘤发生.结论:p53 249编码子突变在肝癌发病过程中起着非常重要的作用.

7. 学位论文 [全毅 经动脉化疗栓塞兔VX2肝癌后早期肿瘤细胞凋亡 2005](#)

1. 目的: 1.1细胞凋亡在肿瘤发生中的作用逐渐被人们认识,已有的证据表明细胞凋亡与肿瘤的发生发展密切相关,对肿瘤的发生、发展和治疗具有重要的影响。肿瘤的发生,是由于细胞增殖与细胞凋亡平衡失调的结果,细胞凋亡在肿瘤生长过程中起负调控作用,可以阻碍肿瘤迅速增长。经动脉化化疗栓塞(TACE)是目前中晚期肝癌最主要的微创疗法,以往研究认为其主要作用机制是局部化疗和血管栓塞引起肿瘤组织细胞坏死,近年有学者认为化疗栓塞诱导肿瘤细胞凋亡可能是TACE治疗肝癌的重要机制之一,但是经动脉化化疗栓塞对引起肝癌细胞凋亡的作用有多少,能使凋亡持续多久,凋亡何时又是高峰,也即是凋亡的动态变化,目前国内外尚无文献报道。

2. 兔VX2肝癌模型是介入治疗肝癌的基础及临床研究的理想动物模型,本研究的目的和意义即在于通过建立新西兰大白兔移植性VX2肝癌模型,模拟人经股动脉肝动脉插管行化疗栓塞治疗,研究经动脉化化疗栓塞引起癌细胞凋亡在肿瘤组织死亡中的贡献;探索经动脉化化疗栓塞后早期肿瘤细胞凋亡的动态变化过程,探讨介入治疗肝癌的机理。在兔VX2肝癌模型动物实验中,模拟人经股动脉肝动脉插管介入治疗的方法目前较少,尚未形成一个对实验影响小的、成熟的经验,因此本实验也通过对兔VX2肿瘤模拟人经股动脉肝动脉插管介入实践,探索实验性经动脉化化疗栓塞技术,为之提供经验借鉴。

2. 方法: 2.1建立27只新西兰大白兔VX2肝癌模型,随机分成经动脉化化疗栓塞组(Transarterialchemoembolization, TACE)、灌注化疗组(Transarterialinfusion, TAI)、灌注肝素生理盐水组(对照组, Control),每组各9只,采用模拟人经股动脉肝动脉插管介入治疗方法给以不同处理。TACE组灌注[超液化碘油0.3ml+表阿霉素0.5mg+造影剂0.2ml]抗癌化疗药物乳剂,TAI组灌注表阿霉素0.5mg, Control灌注肝素生理盐水。分析VX2肿瘤接种成功率,经DSA造影观察兔肝固有动脉,肝左、右动脉内径,分别超选择插管至兔肝固有动脉和肝左、右动脉主干,肿瘤血供情况。

2.2介入治疗后每组再随机分三个亚组,每亚组3只。在处理后第24、72、120小时分别处死3组中的亚组。

2.3取材肿瘤生长活跃的非坏死区的外带组织用流式细胞仪AnnexinV和PI双标记法定量检测细胞凋亡,组织病理切片苏木精-伊红染色(HE染色)和甲基绿-派洛宁染色(MG-P染色)光镜下形态学方法观察不同时间肿瘤细胞的凋亡变化。

3. 结果: 3.1兔VX2肿瘤接种成功率高,为100%。兔肝固有动脉内径多小于1mm,肝左、右动脉内径0.6-0.7mm,兔肝左动脉较肝右动脉略粗大。肝固有动脉插管均成功,为100%,仅有2只肝左动脉插管成功,7.4%,无1只兔可超选择至肝右动脉插管。3.2TACE、TAI、Control组在治疗后24、72、120小时流式细胞仪法定量检测肿瘤边缘区细胞凋亡比率分别为11.44±2.15、10.99±1.74、6.00±0.58,5.84±0.68、4.65±0.11、2.88±1.23和2.80±0.15、2.19±1.69、2.51±2.13; HE染色法观察凋亡指数分别为5.05±1.02、4.52±0.51、2.81±0.29,1.29±0.13、0.62±0.61、0.77±0.61、0.84±0.11、0.89±0.19、0.72±0.17; MG-P染色法观察凋亡指数分别为5.24±1.36、4.60±0.64、2.73±0.13、1.43±0.49、1.05±0.23、0.96±0.11、1.00±0.10、0.90±0.40、0.99±0.63。据FCM法,TACE、TAI、Control组凋亡在各时间点均有显著差异(P<0.01),TACE组24、72小时的凋亡明显高于120小时(P<0.05)。TACE组诱导的肿瘤细胞凋亡比率明显高于TAI、Control组;TACE组诱导的肿瘤细胞早期凋亡比率随时间呈下降趋势,在120小时凋亡仍明显高于其它2组。HE染色法与MG-P染色法其凋亡指数观察结果的变化趋势是与FCM一致。

4. 结论: 4.1本研究显示兔VX2肿瘤肝内接种成功率高,为富血供性肿瘤,其血供主要来自于肝动脉,是介入治疗肝癌的基础及临床研究的理想动物模型。

4.2本研究显示经动脉化化疗栓塞所诱导的肿瘤细胞凋亡显著高于化疗灌注,凋亡高峰期持续较长,是化疗栓塞后肿瘤细胞大量死亡的主要转归途径之一。

4.3化疗栓塞后早期肿瘤细胞凋亡水平高,随时间推移下降,这可能与其所致的持续高死亡率和随时间推移局部高化疗药物浓度下降,缺血缺氧缓解、细胞物质代谢清除等复杂的肿瘤细胞凋亡诱导因素减弱相关。

4.4经动脉化化疗栓塞早期即诱导大量癌细胞进入凋亡,是TACE治疗肝癌的重要机制。研究经动脉化化疗栓塞对促进肝癌细胞凋亡的作用,诱导肝癌细胞大量凋亡,对于进一步提高肝癌介入治疗的疗效具有积极的意义。

4.5本研究显示肝动脉插管路径长而纤细,肝左、右动脉超选择性插管在现有器材条件下极为困难,肝固有动脉插管有大的成功率;我们对兔腹腔动脉血管解剖的分析,以及模拟人经股动脉肝动脉插管介入治疗,为肝动脉插管进行VX2肿瘤介入研究实践提供了经验,证明该方法是成熟可行的;兔肝动脉血管床容量小,注射药物承受小。

8. 期刊论文 [胡卫. 陈涛 鼠移植性肝癌模型研究进展 -河南肿瘤学杂志2003, 16\(6\)](#)

肝癌动物模型随肝癌的实验性治疗和肝癌基础研究的日益深入和发展而不断改进、完善。移植性肝癌模型是指把肝癌组织块或肝癌细胞株接种于实验动物(常用鼠)身上而建立的模型,这类模型是筛选抗肿瘤药物,实验性治疗和肿瘤细胞学研究最常用的。移植性肝癌模型主要包括同种(鼠与鼠之间)移植和异种(人和裸鼠之间)移植两种。下面对鼠移植性肝癌模型的研究进展作一综述。

9. 学位论文 [杜丽云](#) [应用动物模型探讨α-干扰素对肝再生状态下肿瘤细胞生长的影响](#) 2003

目的:在切除部分肝脏的基础上,采用间接原位接种法建立人肝癌裸鼠模型,观察肝再生状态下肿瘤生长及肿瘤组织内VEGF表达情况,并在此基础上,观察肝部分切除术后早期应用α-干扰素对这些作用的影响,为临床应用α-干扰素预防肝癌术后复发提供一定的实验性依据。结论:1. 本实验成功建立了间接原位肝癌裸鼠模型,成瘤率高(100%),肝癌生物学特性稳定,临床可比性强。2. 部分肝脏切除所造成的肝再生环境,有利于移植肝癌细胞在受植鼠体内的增殖。3. α-干扰素可抑制部分肝脏切除后移植肝癌组织在残肝内的生长,其机制可能与α-干扰素抑制肿瘤血管形成有关。

10. 期刊论文 [王军华](#), [罗葆明](#), [杨海云](#), [马健鸿](#), [文艳玲](#), [潘景升](#), [戴晓宁](#) [超声导向法建立VX2兔肝癌模型](#) - [上海实验动物科学](#) 2001, 21 (4)

为研制适合于超声等影像学监测和介入治疗研究的肝癌动物模型,将兔后腿肌肉内的VX2肿瘤组织剪成1 mm×1 mm×3 mm条状瘤块,在超声引导下将VX2肿瘤块接种60只新西兰白兔肝脏,2周后测定新西兰白兔肝癌接种成功率。结果显示,兔肝VX2肿瘤接种成功,在超声表现为接种部位的圆形或类圆形回声结节,无包膜回声,肿瘤有液化坏死时呈不等回声,肿瘤切面呈灰白色,鱼肉样,质硬。操作熟练后模型接种成功率90. 5%。9只模型的自然生存期为43. 3±5. 7 d。结果提示超声引导下穿刺接种制作兔VX2肝癌动物模型的方法是一种操作方便简单、成功率高、便于影像学检测肝癌动物模型制作方法。

引证文献(11条)

1. [Jianzhuang REN](#), [Chuansheng ZHENG](#), [Gansheng FENG](#), [Huimin LIANG](#), [Xiangwen XIA](#), [Jianlin FANG](#), [Xuhua DUAN](#), [Hui ZHAO](#) [Inhibitory Effect of Extract of Fungi of Huaier on Hepatocellular Carcinoma Cells](#)[期刊论文] - [华中科技大学学报\(医学\)\(英德文版\)](#) 2009 (2)
2. [任建庄](#), [郑传胜](#), [冯敢生](#), [梁惠民](#), [夏向文](#), [赵辉](#), [段旭华](#) [槐耳清膏联合化疗栓塞对兔V X2肝癌肝功能、VEGF及MVD的影响](#)[期刊论文] - [世界华人消化杂志](#) 2009 (5)
3. [关键](#), [胡道予](#), [卢凌](#), [徐涛](#), [潘初](#) [经动脉灌注5-FU缓释微球治疗兔VX2肝肿瘤](#)[期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2008 (11)
4. [钟灵](#), [俞志坚](#), [全显跃](#) [兔VX2肝癌模型制作及肝动脉插管技术改良](#)[期刊论文] - [南方医科大学学报](#) 2008 (9)
5. [胡永华](#), [倪虹](#), [李保国](#), [郭志](#) [亚砷酸对兔VX2肝癌冷冻效果影响的实验研究](#)[期刊论文] - [中国肿瘤临床](#) 2008 (8)
6. [孙宏亮](#), [杨仁杰](#), [张宏志](#), [王晓东](#) [VX2兔肝癌模型成瘤形态与血管造影和栓塞的关系](#)[期刊论文] - [中国医学影像学杂志](#) 2008 (2)
7. [袁友红](#), [肖恩华](#), [刘建滨](#), [向军](#) [兔肝VX2瘤及肝动脉栓塞模型建立失败原因分析](#)[期刊论文] - [中国医师杂志](#) 2007 (9)
8. [闫庆](#), [王朝华](#), [李江涛](#), [谢晓东](#) [兔肝VX2肿瘤模型的建立及影像学研究现状](#)[期刊论文] - [中国介入影像与治疗学](#) 2007 (5)
9. [钟灵](#), [俞志坚](#), [慕革非](#), [全显跃](#) [兔VX2肝癌模型的肝动脉插管技术改良及DSA表现](#)[期刊论文] - [实用医学杂志](#) 2007 (12)
10. [郑延波](#), [徐克](#) [缺氧诱导因子-1α在兔VX2肝癌模型TACE术后的表达及其临床意义](#)[期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2007 (5)
11. [朱光宇](#), [滕皋军](#), [牛焕章](#), [郭金和](#), [卢勤](#), [李国昭](#), [余辉](#), [陈晟](#) [兔VX2肝癌模型建立方法的比较及股动脉插管方法的应用](#)[期刊论文] - [中国医学影像技术](#) 2006 (12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200602012.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: daf54c4a-db8b-4e31-8197-9e1f000080cd

下载时间: 2010年10月30日