

• 实验研究 Experiment research •

兔 VX2 肺癌模型的建立和螺旋 CT 评价

刘德森, 倪才方, 秦涌, 李绍钦, 陈长广, 张同华

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下经皮瘤块穿刺法制作兔 VX2 肺癌模型, 并与开胸瘤块种植法进行比较。**方法** 新西兰大白兔 24 只, 随机分成两组, 分别采用 CT 引导下经皮穿刺注射瘤组织块(A 组, $n = 16$) 及开胸瘤组织块接种(B 组, $n = 8$) 的方法种植于肺, 肿瘤种植后 14、21 和 28 d CT 平扫结合病检观察肿瘤大小及 CT 值。**结果** 两组成瘤率均为 100%, 成瘤时间 14 ~ 21 d, A 组 CT 示肺癌大小为 (2.0 ± 0.5) cm, CT 值为 (31 ± 15) HU, 手术操作时间为 (15 ± 3) min, 肿瘤转移率为 3/16, 实验兔存活时间为 (34 ± 4) d。B 组 CT 示肺癌大小为 (1.9 ± 0.5) cm, CT 值为 (29 ± 16) HU, 手术操作时间为 (45 ± 13) min, 肿瘤转移率为 6/8, 实验兔存活时间为 (27 ± 4) d。两组存活时间, 手术操作时间, 肿瘤转移率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** CT 引导下瘤块穿刺法建立兔 VX2 肺癌模型具有方法简单, 成功率高, 动物损伤小, 转移率低等优点。

【关键词】 肺; VX2 肿瘤; 动物模型; 体层摄影术; X 线计算机

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-04-0266-03

Establishment of VX2 lung cancer model in rabbit and spiral CT evaluation LIU De-shen, NI Cai-fang, QIN Yong, LI Shao-qin, CHEN Chang-guang, ZHANG Tong-hua. Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, Suzhou University, Suzhou 215006, China

【Abstract】 Objective To compare the differences of VX2 lung carcinoma models in rabbits establishing via thoracotomic route and percutaneous puncture-inoculation method. **Methods** Twenty four New Zealand white rabbits were randomly divided into two groups. VX2 carcinoma tissue samples were injected into the lung under CT-guided percutaneous puncture-inoculation method in group A ($n=16$) and implanted into the lung via thoracotomic route in group B ($n = 8$). 14, 21, 28 days later, plain CT scan and histopathologic test were carried out for assessment of the successful rates of the animal models and the condition of carcinoma.

Results The successful rates of the two kinds of transplanted carcinoma were all 100%. The time of carcinoma growth was 14 - 21 days. In group A, the maximum carcinoma diameter was (2.0 ± 0.5) cm with CT value (31 ± 15) HU, survival (34 ± 4) days, operation time (15 ± 3) min, and the metastasis rate of 18.75% (3/16). In group B, the maximum carcinoma diameter was (1.9 ± 0.5) cm with CT value (29 ± 16) HU, survival (27 ± 4) days, operation time (45 ± 13) min, and the metastasis rate of 75% (6/8). The survival period operation time and the metastasis in group A were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$).

Conclusion The CT-guided percutaneous puncture-inoculation method for establishing rabbit VX2 lung carcinoma is simple, high successful, mild damage and low metastasis. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 266-268)

【Key words】 Lung; VX2 carcinoma; Animal model; Tomography; X-ray computed

肺癌是严重威胁人类生命的恶性肿瘤, 肺癌模型是开展肺癌基础研究的重要环节。建立一种安全、方便、易行的肺癌模型制作方法, 有利于其在肿

瘤治疗学、放射生物学、介入治疗学和肿瘤影像学等基础研究中的应用。我们采用瘤块穿刺法将 VX2 鳞癌种植到新西兰大白兔右下肺制成肺癌模型, 并用文献报道的包块埋植法对照^[1], 比较两者原位成瘤率及优缺点。

基金项目: 江苏省卫生厅重大课题 (编号 K200407)

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院心胸外科 (刘德森、秦涌), 介入科 (倪才方、李绍钦、陈长广), 放射科 (张同华)

通讯作者: 秦涌

1 实验材料与实验方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物和瘤株 24 只新西兰大白兔, 4 ~ 5 月龄, 2.0 ~ 3.0 kg, 雌雄不限, 由苏州大学医学院实验动物中心提供。VX2 鳞癌细胞株, 荷瘤兔由东南大学医学院实验动物中心提供。

1.1.2 实验器材与药品 18 G 穿刺针配相应的平头针芯, 无菌器械包, 超净台, SIEMENS 螺旋 CT 机, 型号: SOMATOM Emotion。无菌明胶海绵, 氨尔碘消毒液, 3% 戊巴比妥。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 3% 戊巴比妥, 30 mg/kg, 耳缘静脉注射。

1.2.2 模型制作方法

1.2.2.1 瘤块穿刺法: 无菌取肿瘤, 置于生理盐水中, 在超净台用眼科剪剪成 1 mm 小瘤块备用。采用 18 G 穿刺针, 平头针芯长于穿刺针约 1 cm。将兔麻醉, 右胸部剪毛, 仰卧位固定于自制手术木架, 置于 CT 机床上, 取右胸 4 ~ 5 肋间肩胛骨前缘为穿刺点, 消毒穿刺点。将瘤块置入穿刺针中, 瘤块的前后均放置 0.5 cm 长无菌明胶海绵条。在 CT 引导下刺入右下肺, 用针芯推入肺组织中拔针。手术结束, CT 扫描肺部, 以判断有无明显的气胸发生。本组 16 只兔。

1.2.2.2 包块埋植法: 无菌取肿瘤, 置于生理盐水中, 用眼科剪剪成 1 mm 小瘤块备用。将兔麻醉, 右胸部剪毛, 仰卧位固定于手术木架, 消毒铺巾, 沿右胸 4 ~ 5 肋间作 3 ~ 4 cm 切口, 钝性分离肌肉及软组织, 剪断肋骨 2 cm, 暴露肺组织, 无齿镊夹取右肺下叶, 眼科剪在尖部剪 0.3 ~ 0.5 cm 切口, 将准备好的组织块缝合入切口中, 将肺还入胸腔, 缝合肌肉

皮肤, 闭合胸腔。用 6 号针头于切口处将胸腔空气抽出, 产生负压, 拔针, 消毒, 结束手术。本组 8 只动物。

1.3 评价

1.3.1 螺旋 CT 评价 接种后第 14、21 和 28 天用螺旋 CT 平扫, 观察肿瘤大小和 CT 值。

1.3.2 肺癌模型标本大体检查和病理学检查: 接种后第 14、21 和 28 天分别处死 2 组各 1 只兔观察大体标本, 并作病理检查。

1.4 统计方法

肿块大小, CT 值, 存活时间, 手术操作时间采用 t 检验; 转移率采用卡方检验。

2 实验结果

2.1 螺旋 CT 检查结果

采用瘤块穿刺法, 肺癌成瘤率 100% (16/16), 15 只兔各见右下肺有 1 肿块, 直径 (2.0 ± 0.5) cm, CT 值为 (31 ± 15) HU (图 1a, 1b), 1 只兔为右胸膜结节伴右胸水 (图 2), 瘤块穿刺术后 CT 扫描肺部, 未发现明显气胸, 成瘤时间为 14 ~ 21 d, 手术操作时间为 (15 ± 3) min, 存活时间为 (34 ± 4) d。

采用包块埋植法, 肺癌成瘤率 8/8, 8 只兔均见右下肺有 1 肿块, 成瘤时间 14 ~ 21 d, 直径 (1.9 ± 0.5) cm, CT 值为 (29 ± 16) HU, 手术操作时间 (45 ± 13) min, 存活时间 (27 ± 4) d。2 种方法观察指标比较采用 t 检验, 肿块大小和 CT 值差别无统计学意义 ($P > 0.05$); 存活时间和手术操作时间差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2 种方法均未发生感染。

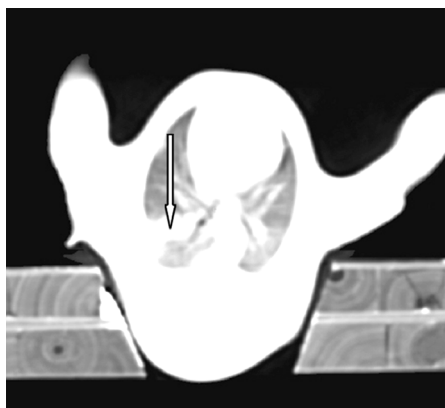


图 1a 21 d CT 检查示右下肺癌(肺窗)

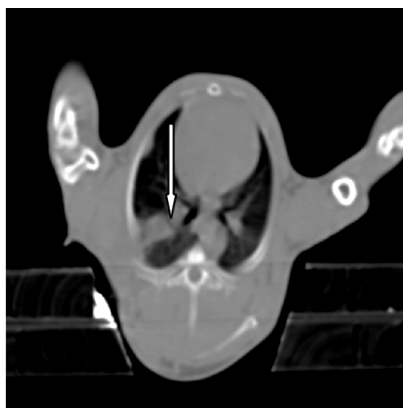


图 1b 21 d CT 检查示右下肺癌(纵隔窗)

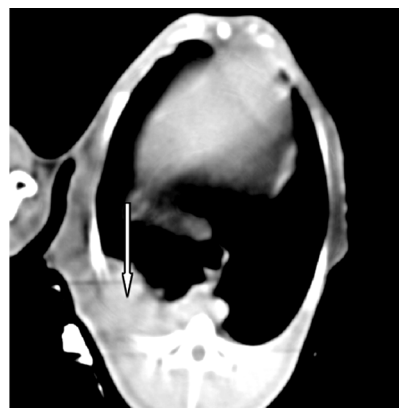


图 2 右胸膜结节伴右胸水

2.2 大体标本检查结果

大体标本检查肿瘤大小基本同 CT 所见, 37.5% (9/24) 发现有远处转移, 转移部位为心包、膈、胸

膜、纵隔等。其中瘤块穿刺法转移 3/16; 包块埋植法转移 6/8。采用 Fisher 卡方检验, 2 种方法转移的差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 病理检查结果

光镜下见癌巢形态大小不一,有角化珠,癌细胞核大,异型性明显,癌细胞为低分化鳞癌细胞(图 3)。

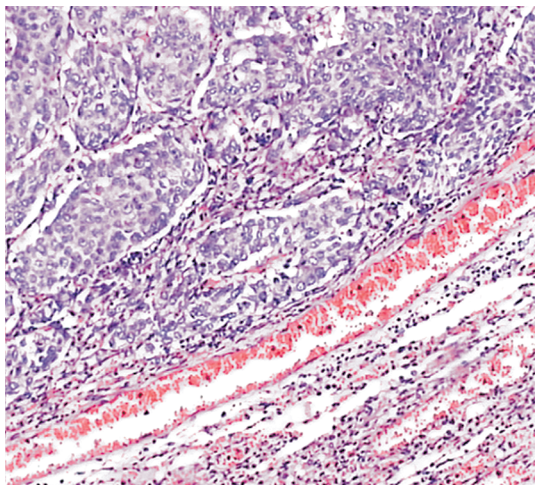


图 3 光镜下病检见细胞核大,异型明显,为低分化鳞癌 (×100)

3 讨论

VX2 鳞癌细胞株是由 Shope 病毒诱发的乳头状瘤恶变后经兔传代而取得的实验性肿瘤^[2]。兔 VX2 肿瘤具有易于移植、侵袭性强、成功率高的特点,其形态学和生物学特性与人类肿瘤相似,并且生长周期短,非常适合实验研究。目前在实验研究中广泛应用于兔皮下、肌肉、骨骼、肝脏、肾脏、颅脑、肺、子宫等部位制作肿瘤模型^[3]。

肺癌是严重威胁人类生命的恶性肿瘤,近数十年其发病率和死亡率都有明显增高趋势。在美国,每年有 170 000 肺癌新病例被确诊,而 5 年生存率仅 15%^[4]。肺癌的危险性和高发病率使其基础研究成为热点,而制作肺癌模型成为其中一个关键环节。Goldberg 等^[5]利用兔 VX2 肺癌模型研究肺癌射频治疗,奠定肺癌射频治疗研究的基础。文献报道移植瘤

种植方法有细胞悬液注射法和肿块埋植法^[1]。前者常由于悬液渗漏而造成肿瘤播散;后者成瘤确切,肿瘤易于单发,非常适合肿瘤治疗研究,但我们体会是操作方法要求高,难度大,而开胸手术虽然方法直接但对实验兔发生血胸、气胸、呼吸衰竭、感染等并发症的危险性大。此外还有单细胞悬液耳缘静脉注射等方法^[6]。我们采用 CT 引导下小瘤块穿刺法,成瘤率高,肿瘤性质不变,方法简单,技术要求不高,省时省力,存活时间长,转移少,尤其适合大批量集中制作。在穿刺过程中尽量一次穿刺到位,瘤块前后安置明胶海绵防止退针时带出瘤块,针芯推入肿块要确切,有 1 只实验兔瘤块种植在胸膜上,考虑为未放明胶海绵条,退针时种植于胸膜所致。螺旋 CT 平扫诊断准确性高,且方便易行,并可作为接下来肿瘤治疗提供疗效评价。

[参考文献]

- [1] 薛强,屈谦,杜勇宏,等. 兔 VX2 肺癌模型的建立及生物学特性观察[J]. 中华实验外科杂志, 2001, 9: 478.
- [2] 张景峰,王仁法,冯定义,等. 兔大腿 VX2 软组织肿瘤模型的建立与 MR 成像研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2005, 25: 489 - 491.
- [3] 张景峰,王仁法,张玉琴,等. 兔大腿 VX2 软组织肿瘤模型的建立与介入放射学研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2005, 16: 218 - 220.
- [4] Jemal A, Taylor M, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 10 - 30.
- [5] Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, et al. Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung[J]. Acad Radiol, 1996, 3: 929 - 935.
- [6] 吴安乐,颜志平,周康荣,等. 兔 VX2 瘤转移性肺癌动物模型的建立和生物学特性研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 166 - 170.

(收稿日期:2006-10-12)