

·综述 General review·

肝癌动物模型与介入实验操作应用

管 阳, 刘凤永, 付金鑫, 陈现现, 邢金栓, 魏世斌, 王茂强

【摘要】 肝脏肿瘤治疗方法中,介入治疗的地位越来越重要。介入治疗发展取决于新材料、新设备、新药物的开发及应用,而这些应用的临床前动物实验是评价介入治疗安全性、有效性的重要一环。肝癌动物模型在介入治疗新方法探索中有着重要的先导作用。但目前适合介入治疗实验研究的肝癌动物模型很有限,主要局限于大鼠和兔。受动物体型限制,常规介入器械和设备不适用于介入操作,针对小鼠肝动脉内介入操作的器械尚缺乏,适用于大鼠介入操作器械也有限。本文就目前经肝动脉插管行介入治疗实验研究中经常选用的大鼠和兔肝癌模型类型、造模方法、介入操作、麻醉及影像学检查等应用进行总结。

【关键词】 动物模型; 动物实验; 肝癌; 介入放射学

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-11-1046-06

The establishment of animal model with liver cancer and the experimental interventional procedure

GUAN Yang, LIU Fengyong, FU Jinxin, CHEN Xianxian, XING Jinshuan, WEI Shibin, WANG Maoqiang.

Department of Interventional Radiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Fengyong, E-mail: fengyongliu@aliyun.com

【Abstract】 For the treatment of liver tumors, interventional therapy is becoming more and more important. The development of interventional therapy relies on the development and application of new materials, new equipment and new drugs, and the preclinical animal testing of these applications is an important part of assessing the safety and effectiveness of interventional procedures. The animal HCC model plays an important leading role in exploring the new approach of interventional therapy. However, the animal HCC models which are suitable for experimental researches are limited, at present, the animal HCC models are mainly confined to rats and rabbits. Due to the limitation of animal body shape, routine interventional instruments and equipment are not suitable to perform interventional procedures for some small animals. Nowadays, there is still a shortage of devices for interventional hepatic artery surgery in mice, and interventional instruments for rats are also limited. This paper aims to make a summary about the types of HCC model in rats and rabbits which are often used in the experimental researches, the modeling methods, the interventional procedures, the anesthesia and imaging examinations, etc. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1046-1051)

【Key words】 animal model; animal experiment; hepatocellular carcinoma; interventional radiology

肝细胞肝癌(HCC)已成最常见肿瘤之一,目前对 HCC 的主要治疗方法仍为手术切除,放疗和化疗效果有限。中晚期肝癌患者往往失去手术机会,介入治疗是此类患者首选治疗方法。肝脏为双重供血器官,门静脉供血 75%,肝动脉供血 25%,肝脏供

血特点是介入治疗肝癌的理论基础。TACE 使化疗药物局限于肝脏部分,局部浓度可高于全身化疗,有助于提高化疗效果,减少化疗不良反应。随着对治疗方式有效性和经济性要求的提高,不断开发出新型药物和载药材料,并在细胞学实验这一层面证实有效,但在生物体内的作用是否依然如此,给药途径不同的安全性、有效性等尚待证实。临床应用前的动物实验在新型治疗方法研究中具有重要意义,肝癌动物模型应用在介入治疗新方法探索中有着重要先导作用。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.020

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671800)、北京市自然科学基金面上项目(7172204)

作者单位:100853 北京 解放军总医院介入放射科

通信作者:刘凤永 E-mail: fengyongliu@aliyun.com

1 肝癌动物模型概况

肝癌动物模型构建方法包括自发性肝癌模型、诱发性肝癌模型、移植性肝癌模型和转基因肝癌模型等。目前已获建模的动物有小鼠、大鼠、仓鼠、土拨鼠、兔、猪、斑马鱼等^[1]。实验动物不经人为实验处理、自然发生的肿瘤称为自发性肿瘤。自发性肝癌模型成功率极低、建模时间较长及肿瘤发生异质性和不可重复性,目前几乎不予采纳。用化学、物理、生物等致癌因素在动物机体内加速诱发肿瘤发生,诱发性肝癌模型发生率较自发性肝癌模型高,但出现肿瘤仍需较长时间,肿瘤形成时间、形态、数量、位置等异质性也会影响实验研究,使得此种建模方式的应用范围受到限制。非动物自发或被诱发的移植性肿瘤,是人为造就的实验肿瘤,经过传代其组织类型与生长特性已趋稳定,并在同系或同种受体动物中继续传代,成为可移植瘤株^[2]。移植性肿瘤包括异种移植和同种移植,建模时间短,经济成本低,模型稳定,可重复性强。Rygaard 等^[3]1969 年报道将人类肿瘤成功移植到裸小鼠上,人类肿瘤异种移植模型成为临床前研究的重要一环。将人类肝癌细胞接种至裸鼠皮下成瘤并非原位移植,在对肿瘤位置有要求的研究,如介入治疗研究中应用较少^[4]。同种移植肝癌动物模型有小鼠、大鼠和兔模型^[5]。转基因和基因靶向技术发展,促进了转基因肝癌模型产生并用于肿瘤生物学研究,但其建模动物局限于小鼠,外科操作,尤其是介入操作难度较大,应用有限。

2 适合介入研究的肝癌动物模型

随着介入治疗在肿瘤中的应用越来越广泛,尤其是在肝脏肿瘤治疗中显现出巨大作用和优势,新介入方法越来越需要进行临床应用前动物实验研究。众多肝癌动物模型中,猪模型建模难度大,使之在介入研究中的应用受限;尽管小鼠模型类型最全、可控条件最多,但涉及材料设备及外科技术,其应用也受限。随着新技术及新型载药材料研究开发,兔 VX2 肝癌模型在血管与非血管介入研究中的应用较广泛^[6-7],大鼠肝癌模型应用也较广泛。大鼠模型经济性、模型可重复性及生命力均优于兔模型,只是受材料设备限制,介入操作性难度略大于兔模型^[8-9]。选用何种肝癌动物模型,需要与相关研究设计要求及可行性相结合。

兔肿瘤模型比较单一,目前以 VX2 肿瘤最为常见。兔 VX2 肝癌模型是将 VX2 瘤体种植于兔肝脏内,模拟肝癌生长,属同种移植肿瘤模型。兔 VX2 肝

癌模型生长迅速、血供丰富呈浸润性生长,与人类 HCC 生长相似,且与大鼠肝癌模型相比无自限性回缩,随着肿瘤生长可出现其它脏器转移。随着生物技术的发展,采用 DNA 重组技术将目的基因与绿色荧光蛋白(GFP)基因构成融合基因,转染 VX2 细胞并表达,然后借助荧光显微镜可监测 VX2 肿瘤标记,研究治疗后转移情况^[10]。兔 VX2 肿瘤模型也有明显劣势,首先 VX2 肿瘤并非源于 HCC,其次 VX2 肿瘤生长迅速或太迅速,使得肿瘤不断生长扩大的同时,其中心部分能很快出现自发性液化性坏死。兔的体型远大于鼠类,兔 VX2 肝癌模型在外科可操作性和影像学检测方面具有较大优势,在血管介入、热消融及影像学方面的研究应用较广泛。Gaba 等^[11]报道采用增加载药微球阿霉素载药量技术,使 TACE 术后兔 VX2 肿瘤坏死范围增大,结果表明化疗药物诱导的细胞毒性在 TACE 疗效中具有重要作用,并支持在动脉介入治疗中应用化疗药物。Tacher 等^[12]报道不透射线微球体联合肝动脉栓塞术应用于兔 VX2 肝癌模型的 X 线及 CT 影像学特点,结果提示有助于术中肿瘤染色。Behm 等^[13]报道射频消融联合 TOLL 样受体(TLR)9 活化在兔 VX2 肝癌模型中的抗肿瘤效果。You 等^[14]报道纳米颗粒 TACE 联合高强度聚焦超声(HIFU)消融对兔 VX2 肝癌模型的实验研究。

与其它疾病动物模型相比,大鼠肝癌模型种类有限,目前国内较常见的有 Walker-256 模型。大鼠肝癌细胞系有 N1-S1、Mca-rh7777、MH-3924A、13762 MAT B III、CBHR-7919 等(表 1),种植方式大多以细胞悬液注射肝脏原位,一般 7~10 d 成瘤 1~2 cm,成瘤 2~3 周内瘤体开始回缩,这一特性使之应用于评价远期生存预后受限^[15](图 1);不同细胞系瘤体各有特点,如新生血供方面,N1-S1 较 Mca-rh7777、13762 MAT B III 更丰富,适合动态超声增强监测^[16]。Walker-256 肝癌模型是先将 Walker-256 瘤株细胞复苏后注射入幼鼠腹腔,待腹水形成后抽吸腹水离心,再将瘤细胞注入大鼠肝脏建成肝癌模型。但与兔 VX2 肿瘤一样,Walker-256 细胞并非真正意义上的 HCC,其瘤株源于大鼠自发性乳腺癌,有部分肉瘤性质,原位移植后能较好地模拟人类肝癌的膨胀性和浸润性生长方式^[2]。

2.1 造模方法

大鼠和兔移植性肝癌模型建立过程中要将瘤块或瘤细胞接种在肝脏原位,接种方式包括开腹直视下原位接种和超声、CT 等影像引导下经皮穿刺接

表 1 大鼠肝癌细胞系种类

细胞系	来源	典藏	参考文献
N1-S1	SD 大鼠	美国菌种保藏中心(ATCC)	[17]
Mca-rh7777	Buffalo 大鼠	ATCC	[18]
MH-3924A	ACI 大鼠	德国海德堡癌症研究中心	[9]
13762 MAT BⅢ	F344 大鼠	ATCC	[17]
CBHR-7919	Wistar 大鼠	中科院上海生命科学研究 院细胞资源中心	[18]
Walker-256	大鼠自发性 乳腺癌	中国医科院基础医学研究 所基础医学细胞中心	[19]

种。开腹直视下原位接种较为常见。大鼠麻醉后沿腹正中中线开口,显露肝脏,随后大多注射肿瘤细胞悬液^[20-21];细胞悬液注入肝脏后很易沿穿刺点反流入腹腔,出现腹腔种植转移,因此注射后穿刺点处理非常重要,可用棉签压迫穿刺点,待无明显渗液后移去,或采用生物胶等方法封闭穿刺点;整个种植过程必须严格无菌操作,避免感染。经皮穿刺接种是皮下注射肿瘤细胞悬液,待瘤体长成后再

①②Mca-rh7777 细胞(细胞量 10^7)注射种植 SD 大鼠(280 g)肝脏 9 d;③④种植肝脏 21 d

图 1 大鼠肝癌 Mca-rh7777 细胞系肿瘤模型构建大体图像

经超声、CT 等影像导引将瘤块接种于动物。两种种植方法均可构建免 VX2 肝癌模型。VX2 肿瘤接种常见于瘤块接种,大多切成 1 mm^3 大小瘤粒,用注射器或穿刺针等导入媒介将其接种至肝脏内。开腹直视下原位接种方法对无菌条件要求更高,术者需有一定外科技巧,有助于缩短种植时间,提高造模成功率;瘤块种植后虽不易沿穿刺点返出,但要防止接种过程中肝内出血,可使用棉签压迫一段时间,或使用明胶海绵等材料填塞。超声、CT 等影像导引下经皮穿刺接种基于熟练操作前提,可减少动物麻醉时间,确定瘤块在肝内种植位置,是一种较有优势的术式,但同样需处理好穿刺点出血和针道种植问题^[22-24]。

2.2 麻醉方式

正确的麻醉方式和剂量选择对肝癌动物模型介入实验至关重要。动物实验有多种麻醉方式,如全身麻醉、局部麻醉、针刺麻醉、复合麻醉、低温麻醉等^[2]。介入相关肿瘤模型实验中往往需要对动物进行多次操作,如种植肿瘤、影像学监测肿瘤生长情况、介入干预、影像学评价疗效等,每次操作所需时间不短,因此一般选择全身麻醉(注射麻醉和气体麻醉机麻醉)。兔和大鼠介入操作过程中,动物个体对麻醉剂敏感性及腹腔干血管解剖差异使得注射麻醉有一定危险性^[25]:剂量小易使术中动物苏醒,影响操作;续加剂量或初始剂量加大易使无心

肺复苏设备情况下动物死亡,导致实验失败。推荐采用气体麻醉机麻醉,吸入性麻醉较注射麻醉对麻醉深浅控制更准确,能提供充足氧气,循环呼吸则为术中动物提供生命支持,使麻醉状态更平稳。

2.3 穿刺入路

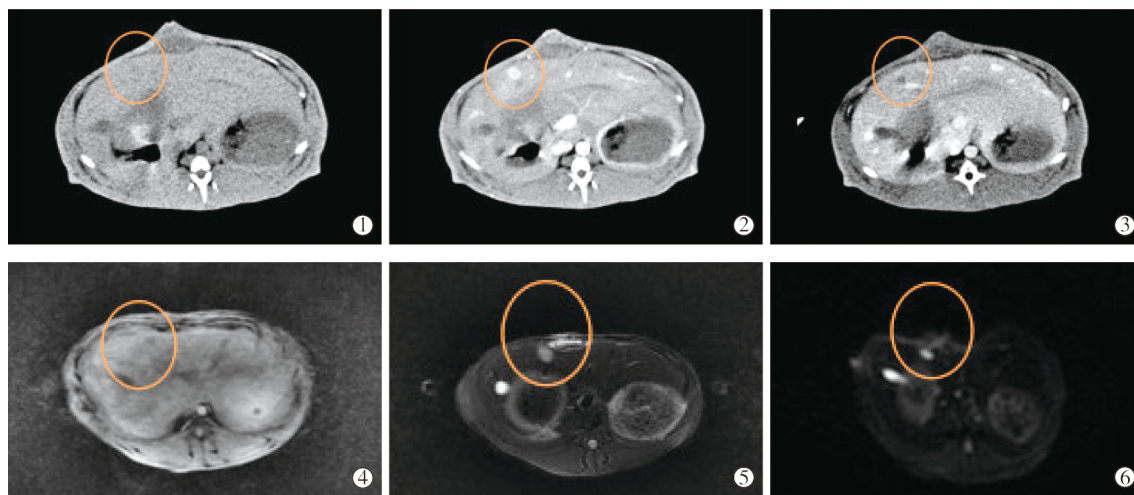
目前在 DSA 下对肝癌动物模型进行介入操作的血管穿刺入路有直视下经股动脉、经单侧颈总动脉和开腹经胃十二指肠动脉等 3 种入路。兔体型较大,其血管管径可对应目前可选用的导丝导管型号,一般选择经股动脉穿刺入路,因为股动脉位置较颈总动脉、胃十二指肠动脉表浅,更易剥离^[26-27]。大鼠体型相对较小,介入操作很有难度,开腹经胃十二指肠动脉穿刺给药较多见^[28]。开腹夹闭肝总动脉、经胃十二指肠动脉穿刺给药操作较复杂,胃十二指肠动脉附着网膜系膜,小血管分支较多,且与肠系膜静脉伴行,游离过程中易导致小血管破裂出血,引起血管收缩和痉挛,进而增加插管难度,但可在不用 DSA 情况下经肝动脉给药,减少对比剂对动物肝肾的损伤并影响实验结果。大鼠股动脉较颈总动脉纤细,该入路对穿刺材料有很大限制,少见报道;颈总动脉管径可对应目前可选用的导丝导管型号,是一种不错的选择入路。颈总动脉入路虽能降低穿刺难度,但其位置较深,紧贴迷走神经和气管,剥离过程中易损伤神经,影响动物呼吸,术后结扎不当可导致动物死亡。

2.4 血管解剖

介入实验中术者熟练掌握动物腹部动脉解剖走行及变异情况非常重要,避免误栓、错误位置给药、过量给药和栓塞,否则会导致实验动物术后死亡或实验结果与实际不符。兔腹腔干动脉分支走行与人类相似。Tam 等^[25]回顾性分析 222 只兔血管造影,提出腹腔干分支和走行可分为 5 种类型,肝固有动脉多发起于胃动脉分支,肝右动脉、肝左动脉平均直径分别为 0.67 mm、1.25 mm,肝左中动脉、侧动脉平均直径分别为 0.63 mm、0.91 mm,可见肝左动脉直径远粗于肝右动脉,左支又以侧动脉较粗,将 VX2 肿瘤接种于肝左侧叶有利于介入时超选择给药。向贤宏等^[29]报道 Wistar 大鼠腹腔干及其分支实验解剖学特征,腹腔干起自膈肌下方腹主动脉右前方,下行至其中点后转向右前上方,分为脾动脉、胃左动脉、肝总动脉等 3 个主要分支,长约 8.2 mm,直径约 1 mm——肝总动脉长约 5.1 mm,直径约 0.7 mm;脾动脉长约 5.6 mm,直径约 0.7 mm;胃左动脉长约 9.8 mm,直径约 0.8 mm;肝固有动脉长约 2.6 mm,直径约 0.5 mm;胃十二指肠动脉长约 5.1 mm,直径约 0.7 mm。兔肝右动脉管径相当于 2 F 导管,要做到兔肝叶以上肝段超选择给药有难度,因为导管进入肝段血管后易堵塞动脉血流,没有通畅的血流冲刷,给药易滞留于某段区域。大鼠肝固有动脉管径相当于 1.5 F 导管,要做到肝叶超选择也有难度。

2.5 影像学评价

影像学检查在评价肝脏肿瘤生长情况、治疗干预效果等方面必不可缺,常采用改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[30]。肝癌动物模型能够接受目前大部分影像学检查,包括彩色超声、CT、MR^[31]、PET-CT 等。兔肝癌模型基本能适应各种影像学检查。VX2 肿瘤自发性中心液化坏死使其不能单纯依靠 CT 平扫检查,评估肿瘤性质时通常需加做增强检查。MR 对肝脏及肿瘤显示效果、清晰度远高于 CT,能较清楚地显示肿瘤位置及形态,但兔呼吸频率约 51 次/min^[32],如不加呼吸门控,运动伪影会影响图像质量,而加上呼吸门控则大大加长检查时间,在时间-经济成本上高于 CT 检查,尤其是在样本量较大时。CT 平扫和增强检查时间较短,基本能显示病灶情况。CT 增强检查可采用全身麻醉下高压注射器经兔耳缘静脉注射对比剂方法,速率为 0.5~1.0 ml/s,总量 4~5 ml,动脉期为对比剂注射后 5~15 s,门静脉期为对比剂注射后约 35 s^[33-35]。本研究中心的经验是,对比剂注射速率和总量根据兔体重确定,一般对 2.5~3.0 kg 新西兰大白兔的速率为 0.7 ml/s,注射 6 s,总量 4.2 ml,所用对比剂不稀释,动脉期扫描于注射后 8 s 即开始,对比剂在兔肝脏内停滞时间较长,门静脉期相对比较易抓,注射后 25~35 s 均可见(图2)。

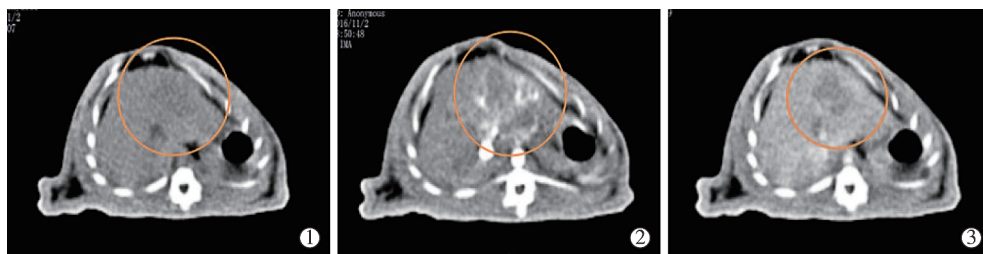


①CT 平扫;②增强 CT 动脉期;③增强 CT 门静脉期;④MR T1 加权成像;⑤MR T2 加权成像;⑥MR 弥散加权成像

图2 兔(2.9 kg)肝脏种植 VX2 肿瘤(1 mm×1 mm×1 mm)8 d 时 CT、14 d 时 MR 影像

大鼠体型较小,MR 检查时需要特殊的小动物高场强核磁(7.0 或 9.0),其呼吸频率约 100 次/min,同样面临运动伪影,如加呼吸门控,时间成本更高。CT 平扫和增强扫描大鼠肝癌模型,基本能满足需

要。本研究中心的经验是,可通过高压注射器经鼠尾静脉注射对比剂,速率为 0.4 ml/s,注射 5 s,总量为 2 ml,所用对比剂稀释 1~1.5 倍,动脉期扫描开始于注射后 4 s,门静脉期为注射后 15~20 s(图3)。



①CT 平扫;②增强扫描动脉期;③增强扫描门静脉期

图 3 SD 大鼠(350 g)种植 Mca-rh7777 肿瘤 14 d 时 CT 影像

3 结语

肝脏肿瘤治疗方法中介入治疗的地位越来越重要,介入治疗发展取决于新材料、新设备、新药物的开发及应用。这些应用的临床前动物实验是评价介入治疗安全性、有效性的重要一环。TACE 术既是治疗方法,也是给药途径,此类动物实验研究势必需要应用介入技术,模拟介入给药方式验证新方法的有效性和安全性。目前可应用于介入技术的肝癌动物模型有限,具有可行性的动物局限于兔和大鼠。兔 VX2 肿瘤能较好地模拟 HCC 生长方式,可出现病灶转移,但并非真正意义上的 HCC,生长速度太过迅猛。大鼠移植性肝癌模型的细胞系只有为数不多的几种,多为国外细胞库典藏,获得途径较局限;模型肿瘤生长有自限性,2~3 周内出现瘤体自限性回缩,这使其在疗效预后方面的研究受限,个别甚至需长期应用免疫抑制剂,这又对实验结果造成某些影响;插管方面虽有相当可行性,但对术者操作熟练度有一定要求,插管过程中对动物损伤的差异性同样会造成实验结果的差异性。临床治疗中经典 TACE 术后需对患者配以水化和营养支持,这在动物实验中限制很大,因为很难在术后给动物配以相关对症处理,只有减少介入术中给药剂量,降低药物毒性作用,这对疗效评估有影响。实验后期需对标本组织进行免疫组化和分子生物学研究,肿瘤基础实验方面应用在小鼠最多,兔和大鼠较少,但兔和大鼠实验相应配套试剂盒检测抗体较少,这也是肝癌介入实验研究受限的关键问题。

理想的适于肝癌介入给药的动物模型,应是原位原发的 HCC,成瘤率高,可重复性强;动物形体适合介入操作,动物生命力顽强可接受多次手术及麻醉,可接受远期疗效观察。期待开发特殊介入材料和设备,如适用于小鼠的介入器材。此外,随着基因敲除技术出现,肝癌动物模型与人类肝癌形成机制和生物学行为越来越相近,期待基因技术应用于大型动物猪、犬等,开发出更经济合适的肝癌模型。

[参考文献]

- [1] Lu JW, Ho YJ, Yang YJ, et al. Zebrafish as a disease model for studying human hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 12042-12058.
- [2] 陈 华. 医学实验动物学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013.
- [3] Rygaard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to "nude" mice. 1969[J]. APMIS, 2007, 115: 604-606.
- [4] 白建华, 李 立, 李晓延, 等. 裸鼠皮下种植性肝癌模型的建立[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15: 8255-8258.
- [5] Aravalli RN, Goltzarian J, Cressman EN. Animal models of cancer in interventional radiology[J]. Eur Radiol, 2009, 19: 1049-1053.
- [6] 钱 亨, 陈茂振, 高 峰, 等. 经肝动脉碘化油/无水乙醇混合剂栓塞消融术治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 706-710.
- [7] 张学彬, 花迎雪, 仇晓霞, 等. 肝动脉臭氧氧化碘油栓塞治疗兔 VX2 肝癌的初步研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 760-764.
- [8] Chen R, Sain NM, Harlow KT, et al. A protective effect after clearance of orthotopic rat hepatocellular carcinoma by nanosecond pulsed electric fields[J]. Eur J Cancer, 2014, 50: 2705-2713.
- [9] Qian J, Oppermann E, Tran A, et al. Transarterial administration of integrin inhibitor loaded nanoparticles combined with transarterial chemoembolization for treating hepatocellular carcinoma in a rat model[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 5042-5049.
- [10] Oshiro H, Fukumura H, Nagahama K, et al. Establishment of successively transplantable rabbit VX2 cancer cells that express enhanced green fluorescent protein[J]. Med Mol Morphol, 2015, 48: 13-23.
- [11] Gaba RC, Emmadi R, Parvinian A, et al. Correlation of doxorubicin delivery and tumor necrosis after drug-eluting bead transarterial chemoembolization of rabbit VX2 liver tumors [J]. Radiology, 2016, 280: 752-761.
- [12] Tacher V, Duran R, Lin M, et al. Multimodality imaging of ethiodized oil-loaded radiopaque microspheres during transarterial embolization of rabbits with VX2 liver tumors [J]. Radiology, 2016, 279: 741-753.
- [13] Behm B, Di Fazio P, Michl P, et al. Additive antitumour response to the rabbit VX2 hepatoma by combined radio frequency

- ablation and toll like receptor 9 stimulation[J]. Gut, 2016, 65: 134-143.
- [14] You Y, Wang Z, Ran H, et al. Nanoparticle-enhanced synergistic HIFU ablation and transarterial chemoembolization for efficient cancer therapy[J]. Nanoscale, 2016, 8: 4324-4339.
- [15] Choi JW, Kim JH, Kim HC, et al. Comparison of tumor vascularity and hemodynamics in three rat hepatoma models[J]. Abdom Radiol(NY), 2016, 41: 257-264.
- [16] Lee TK, Na KS, Kim J, et al. Establishment of animal models with orthotopic hepatocellular carcinoma[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2014, 48: 173-179.
- [17] Choi JW, Kim HC, Baek SY, et al. A metastatic hepatoma model of rats using the 13762-MAT-B-III cell line: basic characteristics and potential as a tool for interventional oncology experiments[J]. Anticancer Res, 2015, 35: 1333-1338.
- [18] Jin Y, Tong DY, Shen JJ, et al. Establishment of experimental implantation tumor models of hepatocellular carcinoma in Wistar rats[J]. Tumour Biol, 2014, 35: 9079-9083.
- [19] Li X, Zheng CS, Feng GS, et al. An implantable rat liver tumor model for experimental transarterial chemoembolization therapy and its imaging features[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 1035-1039.
- [20] Cho HR, Choi JW, Kim HC, et al. Sprague-Dawley rats bearing McA-RH7777 cells for study of hepatoma and transarterial chemoembolization[J]. Anticancer Res, 2013, 33: 223-230.
- [21] McDevitt JL, Mouli SK, Tyler PD, et al. MR imaging enables measurement of therapeutic nanoparticle uptake in rat N1-S1 liver tumors after nanoablation[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1288-1294.
- [22] 童敏, 陈柱. 以改良方法建立兔 VX2 肝癌模型[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19: 4361-4364.
- [23] 孙一欣, 程文, 王宽全, 等. 兔 VX2 肝癌模型制作的三种方法及其超声评价[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22: 2812-2815.
- [24] 陈松旺, 周云, 孟凡荣, 等. 超声引导下穿刺注射 VX2 组织块或其悬液制作兔 VX2 肝癌模型[J]. 江苏医药, 2011, 37: 145-147.
- [25] Tam AL, Melancon MP, Ensor J, et al. Rabbit hepatic arterial anatomy variations: implications on experimental design[J]. Acta radiol, 2014, 55: 1226-1233.
- [26] Parvinian A, Casadaban LC, Gaba RC. Development, growth, propagation, and angiographic utilization of the rabbit VX2 model of liver cancer: a pictorial primer and "how to" guide[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20: 335-340.
- [27] Gholamrezanezhad A, Mirpour S, Geschwind JF, et al. Evaluation of 70-150- μ m doxorubicin-eluting beads for transcatheter arterial chemoembolization in the rabbit liver VX2 tumour model[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3474-3482.
- [28] 初金哲, 王黎洲, 张帅, 等. 改良的经大鼠胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 798-802.
- [29] 向贤宏, 李鹤平, 陈伟, 等. Wistar 大鼠腹腔干及其分支动脉的实验解剖学特征[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 2988-2991.
- [30] Lencioni R, Llovet JR. Assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [31] 金光鑫, 王军, 仇晓霞, 等. MR 导引经皮穿刺瘤块种植法构建兔 VX2 肝癌模型[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 980-983.
- [32] Allweiler S, Leach MC, Flecknell PA. The use of propofol and sevoflurane for surgical anaesthesia in New Zealand white rabbits[J]. Lab Anim, 2010, 44: 113-117.
- [33] Kim J, Kim JH, Yoon SH, et al. Feasibility of using volumetric contrast-enhanced ultrasound with a 3-D transducer to evaluate therapeutic response after targeted therapy in rabbit hepatic VX2 carcinoma[J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41: 3131-3139.
- [34] Zhou YE, Xu H, Hou P, et al. Monochromatic spectral computed tomography with low Iodine concentration contrast medium in a rabbit VX2 liver model: investigation of image quality and detection rate[J]. Acad Radiol, 2016, 23: 486-495.
- [35] Lü P, Liu J, Yan X, et al. CT spectral imaging for monitoring the therapeutic efficacy of VEGF receptor kinase inhibitor AG-013736 in rabbit VX2 liver tumours[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 918-926.

(收稿日期:2017-03-20)

(本文编辑:边 倩)