

·实验研究 Experimental research·

兔脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤模型建立及生物学特性

王东东, 彭金钊, 李云芳, 李晓光

【摘要】 目的 建立兔脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤模型, 观察其生物学特性。**方法** CT 引导下经皮穿刺将 VX2 肿瘤组织块种植于 15 只新西兰大白兔脊柱旁肌肉, 构建肿瘤模型。种植术后第 14、21、28、35 天行 CT 平扫和增强扫描, 随机选取 1 只荷瘤兔处死, 作大体解剖及病理学检查。**结果** 15 只实验兔脊柱旁肌肉 VX2 肿瘤组织块均成功种植, 建模成功 14 只, 成瘤率为 93.3%。种植瘤 CT 平扫呈低密度结节灶, 边缘模糊; CT 增强扫描病变呈环状强化, 边缘模糊, 中心见低密度坏死区。种植瘤生长迅速, 第 28 天与第 21 天肿瘤生长率(TGR)比较, 差异有显著统计学意义($P=0.004$); 第 35 天与第 28 天 TGR 比较, 差异有显著统计学意义($P=0.01$)。种植术后第 14~28 天, 瘤体大小为 1.0~2.5 cm。种植瘤坏死率第 14、21、28 天间差异均有显著统计学意义($P<0.01$), 第 28、35 天间差异无统计学意义($P=0.243$)。种植瘤病理组织学呈浸润性生长, 内部粥样样坏死; 肿瘤细胞呈条索状或巢状弥漫分布, 间质血管丰富; 肿瘤细胞形态不规则, 体积较大, 细胞异型性明显并见较多核分裂像。第 35 天时, 5 只荷瘤兔 CT 增强扫描发现腹膜后淋巴结和肺转移, 2 只荷瘤兔脊髓受侵犯。**结论** 脊柱旁肌肉种植瘤恶性度高, 生长速度快, 成瘤时间短, 瘤组织血供丰富, 是一种较为理想的用于肿瘤局部治疗研究的实验模型。

【关键词】 VX2; 脊柱旁肌肉; 动物模型; CT

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-06-0561-05

Establishment of rabbit VX2 tumor model in paraspinal muscle and its biological characteristics

WANG Dongdong, PENG Jinzhao, LI Yunfang, LI Xiaoguang. Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Center of Minimally - Invasive Therapies for Tumors of Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100061, China

Corresponding author: LI Xiaoguang, E-mail: xglee88@126.com

【Abstract】 Objective To establish rabbit VX2 tumor model in paraspinal muscle and to observe its biological characteristics. **Methods** Through CT-guided percutaneous puncture, VX2 tumor tissue block was implanted into the paraspinal muscle in 15 New Zealand white rabbits to establish tumor models. On the 14th, 21st, 28th and 35th day after inoculation, both plain CT scan and contrast-enhanced CT scan were separately performed, and one tumor-bearing rabbit was randomly selected and sacrificed for gross anatomy and pathological examination. **Results** Successful implantation of VX2 tumor tissue block into the paraspinal muscle was accomplished in all 15 experimental rabbits, successful modeling was obtained in 14 rabbits, and tumor formation rate was 93.3%. On plain CT scan, the implanted tumor presented as a low-density nodular focus with blurred edges. On contrast-enhanced scan the lesion showed ring-shaped enhancement with blurred border and low-density shadow of central necrotic area. The implanted tumors grew rapidly. The tumor growth rate (TGR) at the 28th day was statistically significant different from that at the 21st day ($P=0.004$). Statistically significant difference in TGR existed between the value determined at the 35th day and the value determined at the 28th day ($P=0.01$). During 14–28 day after inoculation, the tumor size was 1.0–2.5 cm. Statistically significant difference in necrosis rate of implanted tumor existed between each other among the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.06.013

作者单位: 100061 北京协和医学院、中国医学科学院(王东东、彭金钊、李云芳); 北京医院肿瘤微创治疗中心、国家老年医学中心(李晓光)

通信作者: 李晓光 E-mail: xglee88@126.com

values determined at the 14th, 21st and 28th day ($P<0.01$), but the difference in the necrosis rate between the values determined at the 28th day and 35th day was not statistically significant ($P=0.243$). Pathologically, the implanted tumor exhibited infiltrating growth pattern with central porridge-like erosion necrosis, the tumor cells diffusely distributed in the form of strips or nests with abundant interstitial vessels. The tumor cells were irregular in shape and large in volume with obvious cell heteromorphism and nuclear fission picture. On the 35th day, enhanced CT scan revealed retroperitoneal lymph node and lung metastases in 5 tumor-bearing rabbits and spinal cord invasion in 2 tumor-bearing rabbits. **Conclusion** The implanted tumor in paraspinal muscle is highly malignant, it grows fast, the tumor formation time is short, and the tumor carries abundant blood supply. Therefore, it is an ideal experimental tumor model used for local treatment and research. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 561-565)

【Key words】 VX2; paraspinal muscle; animal model; computed tomography

兔 VX2 肿瘤细胞株构建的肝脏、肾脏、脑、肺、乳腺、胸膜、腹膜腔等肿瘤灌注成像模型,多用于相关影像学、介入放射学、肿瘤学等实验研究^[1-7]。临床上多采用兔肝 VX2 种植瘤动物实验作肿瘤微血管介入放射学研究。该模型传代容易,生物学性质稳定,血供丰富,用于血管性介入治疗肿瘤研究具有明显优势^[8-11]。但肝脏受呼吸运动影响,影像学检查易产生运动伪影^[12-13]。本实验通过建立脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤,研究其生物学特性,为非血管性局部介入治疗肿瘤实验研究提供数据。

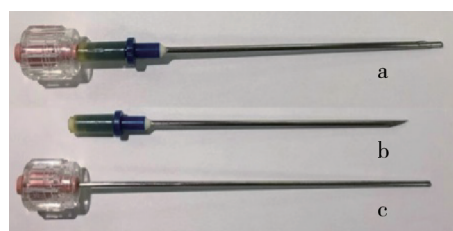
1 材料与方法

1.1 VX2 兔实验模型构建

取新西兰大白兔 15 只(卫生部北京老年医学研究所提供),雌雄不限,体重 3.0~3.5 kg,2~3 月龄。VX2 荷瘤兔由中国医学科学院基础研究所细胞中心提供。

实验器材包括 Discovery CT590 RT 大孔径 16 层螺旋 CT(美国 GE 公司)、高压注射器(美国 Liebel-Flarsheim 公司)、普通手术器械包(止血钳、持针器、手术刀柄、直剪、直镊及有齿镊)、24 G 密闭式静脉留置针(苏州碧迪医疗器械公司)、无菌刀片(上海浦东金环医疗用品公司)、缝线缝合针(台湾佳和医材公司)、碘海醇注射液(350 mg I/mL,北京北陆药业公司)、2%利多卡因注射液(遂成药业公司)、10%水合氯醛(上海润捷化学试剂公司)、苏木精-伊红(HE)、1 000~1 400 μm 粒径明胶海绵(杭州艾力康医药科技公司);4%甲醛溶液(武汉谷歌生物科技有限公司);自制同轴穿刺肿瘤种植套管针(图1)。

VX2 瘤块制备——对 VX2 荷瘤兔耳缘静脉注射 10%水合氯醛溶液(1.5 mL/kg)进行麻醉,并仰卧位固定于保定架,右下肢肿瘤部位常规备皮、消毒、铺巾;切开皮肤,暴露瘤组织并分离出肿瘤后缝合



a: 经皮穿刺套;b: 剪掉胶管的胸腔穿刺针;c: 17G 穿刺套管针针芯(去掉部分前段)

图 1 自制同轴穿刺肿瘤种植套管针

皮肤;取肿瘤周边生长活跃的鱼肉样组织置入 0.9% 氯化钠溶液中,剔除筋膜和坏死组织,用手术刀片将瘤组织切为 1 mm³ 瘤块备用。

VX2 肿瘤组织块接种——术前实验兔以 10% 水合氯醛溶液(1.5 mL/kg)由耳缘静脉留置套管针注射,麻醉起效后俯卧位固定于保定架;腰 3~4 椎体水平一侧拟种植区备皮、消毒、铺巾,经脊柱旁开 1.5 cm,将预先装有 VX2 肿瘤组织块及明胶海绵颗粒(浸润碘海醇注射液)的 16 G 穿刺针(图 2)垂直穿刺至肌肉组织内,预设深度 1.0 cm,推送针芯后拔出套管针;CT 扫描确认种植成功(图 3)后,用沾有聚维酮碘的棉球压迫穿刺点 1 min。所有实验兔 VX2 肿瘤种植结束后放回笼内常规饲养,未予抗生素治疗。

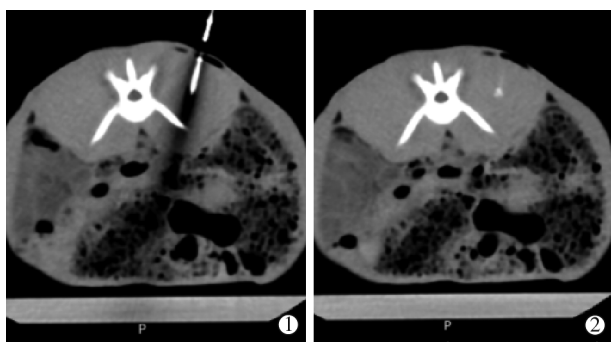


a: 推送针杆;b: 浸润碘海醇的明胶海绵颗粒;c: VX2 瘤组织块

图 2 VX2 瘤组织块经皮穿刺套装示意

1.2 CT 扫描和病理学检查

实验兔 VX2 肿瘤组织块种植术后第 14、21、28、35 天,以种植标记点为中心 10 cm 范围内行 CT 平扫(管电压 80 kV,管电流 80 mA,层厚 5 mm,层



①穿刺套管针经皮穿刺至脊柱旁肌肉内(脊柱旁 1.5 cm,深度 1.0 cm);
②推送 VX2 肿瘤组织块拔出穿刺套管针后 CT 平扫显示点状高密度灶

图 3 VX2 肿瘤组织块种植过程

间距 5 mm),并行胸、腹、盆部 CT 增强扫描(管电压 80 kV,管电流 100 mA,层厚 5 mm,层间距 5 mm,对比剂采用高压注射器由耳缘静脉预置留置针注射,注射速率为 0.8 mL/s,注射剂量 1 mL/kg),动脉期(5 s)和延迟期(60 s)扫描;扫描后随机选取 1 只荷瘤兔,以过量麻醉剂方式处死,取 VX2 种植瘤组织标本作大体解剖学观察,并用 4%甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,作常规 HE 染色。实验过程中对动物处置均符合动物伦理学标准。

1.3 观察指标

记录经皮穿刺肌肉种植 VX2 肿瘤组织块的技术成功率和成瘤率。记录 CT 平扫及增强扫描肌肉 VX2 种植瘤影像学特征。CT 增强图像上测量种植瘤和坏死区最长径(a)及同层面最短径(b)。种植瘤和坏死区体积(V)计算公式: $V=0.5 \times a \times b^2$ ^[14];种植瘤坏死率计算公式: $V_{\text{坏死}}/V_{\text{种植瘤}} \times 100\%$;肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR)计算公式: $TGR=(a_2b_2-a_1b_1)/a_1b_1 \times 100\%$ ^[15]。记录 VX2 荷瘤兔组织脏器转移。光镜下观察脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤组织学特征和坏死情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对 VX2 瘤株种植后不同生长时期肿瘤体积和坏死率变化作重复测量的单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

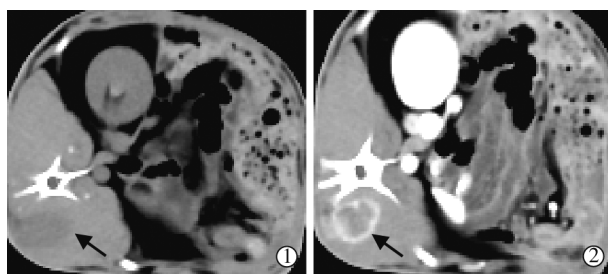
2.1 一般状态与成瘤情况

15 只实验兔 CT 引导下经皮穿刺肌肉 VX2 肿瘤组织块种植均成功完成,技术成功率 100%。种植过程顺利,实验兔苏醒(约术后 25 min)后活动自如、进食水。所有实验兔术后未出现穿刺部位感染。

脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤建模成功 14 只,成瘤率 93.3%。至实验结束时 1 只实验兔 CT 增强扫描均未发现脊柱旁肌肉内异常强化灶出现。

2.2 兔脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤 CT 特征

所有实验兔 CT 平扫及胸、腹、盆部增强扫描均成功完成。脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤 CT 平扫呈低密度结节灶,边缘模糊;CT 增强扫描种植瘤动脉期强化明显(图 4),种植瘤周边血管显示清楚,至延迟期病变亦呈明显强化,强化幅度较动脉期有所降低,边缘依然模糊,中心见低密度坏死区。VX2 肿瘤组织块接种后,不同时间段测得长径与短径见表 1。种植瘤生长迅速,第 28 天 TGR 均值(200%)与第 21 天均值(131.9%)相比,差异有显著统计学意义($P=0.004$),第 35 天均值(127.3%)与第 28 天均值相比,差异有显著统计学意义($P=0.01$)。随种植瘤体积增大,内部坏死区逐渐增大(图 5),种植瘤坏死率第 14、21、28 天间差异均有显著统计学意义($P < 0.01$),第 28、35 天间差异无统计学意义($P=0.243$)(表 2)。第 35 天时,5 只荷瘤兔 CT 增强扫描发现腹膜后淋巴结肿大和肺多发结节,2 只荷瘤兔脊髓侵犯,出现双下肢瘫痪。



①脊柱旁肌肉内类圆形低密度灶,边缘模糊(箭头);②CT 增强扫描不规则环形强化灶,中心部分呈无强化低密度(箭头)

图 4 脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤

2.3 组织病理学表现

兔脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤大体标本呈类圆形、质硬肿块,瘤体切面内大量粥样样坏死物质,瘤体周边组织呈灰白鱼肉状,与正常肌肉组织界限不清。VX2 种植肿瘤病理组织学为低分化鳞状细胞癌,浸润性生长,内部粥样样坏死;肿瘤细胞形态不规则,排列紧密,条索状或巢状弥漫分布,胞核大而深染,核质比增加,核仁明显,核分裂像多见;间质内可见大量纤维组织及不成熟毛细血管(图 6)。

3 讨论

VX2 肿瘤株与人类恶性肿瘤形态学和生物学行为为具有高度相似性^[5,16-21],恶性度高,兔 VX2 种植

表 1 VX2 种植瘤大小、体积和 TGR

参数	第 14 天(n=14)	第 21 天(n=13)	第 28 天(n=12)	第 35 天(n=11)
长径/mm	9.0±0.8	13.8±1.0	23.7±1.1	36.1±1.2
短径/mm	8.6±0.7	12.9±1.3	22.7±1.2	33.9±1.2
体积/mm ³	341.5±88.2	1 173.9±340.0	6 139.7±866.5	20 801.2±1 765.7
TGR/%		131.9±42.4	200.0±45.8 [*]	127.3±24.7 ^{**}

TGR 均值为与上一次 VX2 种植瘤比较, ^{*}P=0.004; ^{**}P=0.010

瘤模型能够提供大量临床前研究的需要。目前 VX2 种植瘤模型多建立在肝脏,其具有与原发肝肿瘤相同的血供,因此对血管性介入治疗肿瘤实验研究具有明显优势^[10-11,22]。但对于非血管性介入实验研究,如经皮穿刺微波消融、通过灌注成像观察肿瘤血流动力学改变的实验研究,肝 VX2 种植瘤模型并不具有特别优势。首先,制作模型环节复杂,需开腹直视下种植瘤组织块,对实验动物损伤大,为避免切口感染术后需辅助抗炎治疗^[8,23-24];其次,影像引导下

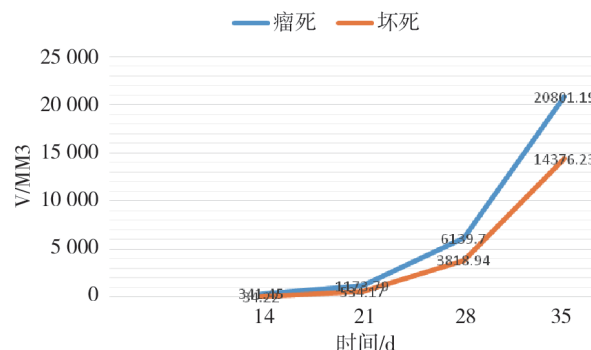
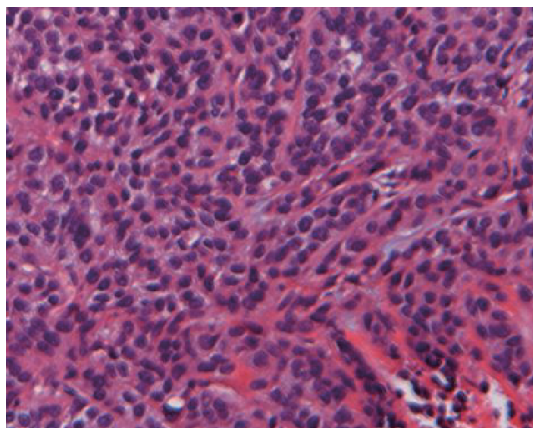


图 5 VX2 种植瘤和坏死区体积-时间变化曲线图

表 2 VX2 种植瘤坏死区大小、体积及坏死率

参数	第 14 天(n=14)	第 21 天(n=13)	第 28 天(n=12)	第 35 天(n=11)
长径/mm	4.2±0.5	10.3±1.2	20.3±1.1	31.9±1.1
短径/mm	4.0±0.8	10.1±1.3	19.3±1.2	30.0±0.6
体积/mm ³	10.3±1.2	534.2±207.0	3 818.9±689.2	14 376.2±798.1
瘤体坏死率/%	10.4±1.7	43.8±4.6 [*]	61.2±6.6 ^{**}	68.9±5.6 ^{***}

瘤体坏死率均值为与上一次 VX2 种植瘤比较, ^{*}P<0.001; ^{**}P=0.002; ^{***}P=0.243



肿瘤细胞形态不规则,核大深染,异型性明显

图 6 VX2 种植瘤 HE 染色(×100)

经皮穿刺肝脏种植瘤组织块对技术要求高,因呼吸运动影响易误穿入邻近组织脏器,影像学观察也难以避免运动伪影产生,对于肿瘤血流动力学成像研究有一定影响。脊柱旁肌肉体积大,与邻近组织具有天然的密度差异,CT 平扫显示清晰,定位准确。本实验采用 CT 引导下经皮穿刺脊柱旁肌肉种植 VX2 肿瘤组织块构建实验兔模型,操作简单,创伤小,术后无需抗炎治疗,技术成功率和成瘤率均较高,肿瘤生长较局限、形态较规则,转移发生相对较晚,随呼吸运动影响微弱,减少了呼吸运动伪影干扰,利

于灌注成像观察肿瘤微血管。

VX2 种植瘤具有丰富的间质血管,CT 增强扫描肿瘤组织强化明显,较周边肌肉组织强化程度和强化时相均有明显差异^[25-26],坏死区呈无强化低密度区,两者增强后差别明显。本研究中 VX2 肿瘤组织块种植 14 d 后,脊柱旁肌肉内 CT 平扫即可显示类圆形低密度结节影,CT 增强扫描呈类圆形,环状强化,边界模糊,大小 0.8~1.0 cm,无强化低密度区宽 3~5 mm;瘤体切面环状强化部分呈灰白色鱼肉状,浸润性生长,与周边正常肌肉组织界限不清,内部无强化低密度区为粥样坏死物质,与 CT 增强扫描图像相符。第 21~28 天时,种植瘤体积明显增大,肿瘤生长速率增加,瘤体大小范围为 15~25 mm,环状强化环变薄,低密度区为 10~20 mm 大小;瘤体切面组织结构同前,种植瘤鱼肉样组织呈包囊状,较前略变薄,坏死组织明显增加,种植瘤坏死率明显增加。第 35 天时,种植瘤最大径>30 mm,可见荷瘤兔腹膜后淋巴结肿大和肺结节,病理组织学证实为 VX2 转移结节。因此,CT 增强扫描可以较准确地确定 VX2 种植瘤和坏死区大小和范围,为研究脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤生物学特性提供较准确的形态学信息。VX2 肿瘤组织块种植术后第 14~28 天

瘤体大小范围为 1.0~2.5 cm,影像学未发现重要脏器转移,该段时期为经皮介入局部治疗研究提供了良好的实验窗口;第 35 天时荷瘤兔腹膜后淋巴结转移和肺转移,为 28~35 d 时肿瘤局部和全身治疗的临床前动物实验提供了动物模型。

总之,本研究成功构建兔脊柱旁肌肉 VX2 种植瘤模型,是一种较为理想的用于肿瘤局部治疗研究的实验模型。该建模方法操作简捷、安全,成功率和成瘤率高、可重复性强,为实体肿瘤基础研究和临床治疗研究创造了较好条件,尤其适合动态影像观察肿瘤。

[参考文献]

- [1] 佟元涛. 256 排 CT JOG-H 模式灌注扫描诊断兔 VX2 腹膜腔移植瘤的诊断价值评价[J]. 中国医药指南, 2015, 13: 7-8.
- [2] 王攀鸽, 谭红娜, 王 博, 等. MR 淋巴造影显影兔 VX2 乳腺癌模型内乳前哨淋巴结[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34: 641-645.
- [3] Zhang Q, Ba C, Zhang M, et al. Tumor growth assessment by computed tomography perfusion imaging (CTPI), perfusion-weighted imaging (PWI), and diffusion-weighted imaging (DWI) in a rabbit pleural squamous cell carcinoma VX2-implanted model [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6756-6764.
- [4] Zhang L, Wang N, Mao J, et al. Dual-energy CT-derived volumetric iodine concentration for the assessment of therapeutic response after microwave ablation in a rabbit model with intrahepatic VX2 tumor[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 1455-1461.
- [5] Wang L, Che K, Liu Z, et al. Establishment and evaluation of the VX2 orthotopic lung cancer rabbit model: a ultra-minimal invasive percutaneous puncture inoculation method[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2018, 22: 291-300.
- [6] Xu YJ, Wu SH, Liu HJ, et al. Perfusion computer tomography assessment of the effect of angiotensin II on blood flow distribution in rabbits with intrarenal VX2 tumors[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47: 97-106.
- [7] 孙昌进, 王光辉, 罗云秀, 等. 64 层灌注 CT 血容量图评价兔 VX2 脑瘤模型三维适形放疗解剖学靶区的实验研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2012, 25: 215-219.
- [8] 含笑, 胡茂能, 吴鸿峰, 等. 建立改良法兔 VX2 肝癌模型及肝动脉联合门静脉插管的应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14: 690-693.
- [9] Lee IJ, Lee M, Kim SJ, et al. Chemoembolization with vascular disrupting agent CKD-516 dissolved in ethiodized oil in combination with doxorubicin: a VX2 tumor model study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 1078-1084.
- [10] Duan XH, Li TF, Zhou GF, et al. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates CD8⁺ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2835-2844.
- [11] 梁 琪, 邓灵灵, 冯智超, 等. SPIO 纳米药物载体联合碘化油经肝动脉栓塞治疗兔 VX2 肝癌[J]. 中南大学学报·医学版, 2017, 42: 1248-1256.
- [12] Bevilacqua A, Barone D, Malavasi S, et al. Quantitative assessment of effects of motion compensation for liver and lung tumors in CT perfusion[J]. Acad Radiol, 2014, 21: 1416-1426.
- [13] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology[J]. Radiology, 2014, 272: 322-344.
- [14] Zhang LJ, Wu S, Wang M, et al. Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings [J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 1766-1775.
- [15] 郭卫平, 刘 燕, 王执民, 等. 兔肝 VX-2 移植瘤改良模型的建立[J]. 中国医学影像技术, 2002, 18: 397-399.
- [16] 刘 宇, 兰作平, 张福军, 等. 快速微创建立弥漫型兔 VX2 肺癌模型及其生物学行为研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36: 1025-1028.
- [17] 张 林. 兔 VX2 口腔鳞状细胞癌模型的研究进展[J]. 遵义医学院学报, 2013, 36: 174-176.
- [18] Bette M, Nowak-Rossmann A, Mandic R. The auricular VX2 carcinoma is a suitable animal model for identifying biomarkers for HNSCC therapy response[J]. Anticancer Res, 2018, 38: 5067-5078.
- [19] Aravalli RN, Cressman EN. Relevance of rabbit VX2 tumor model for studies on human hepatocellular carcinoma: a microRNA-based study[J]. J Clin Med, 2015, 4: 1989-1997.
- [20] Chen YK, Huang AH, Lin LM. Sphere-forming-like cells (squamospheres) with cancer stem-like cell traits from VX2 rabbit buccal squamous cell carcinoma[J]. Int J Oral Sci, 2014, 6: 212-218.
- [21] Wang Z, Yang G, Nie P, et al. Dynamical observation on biological progression of VX2 liver tumors to identify the optimal time for intervention in animal models[J]. PLoS One, 2013, 8: e74327.
- [22] 吴鸿峰, 余 梁, 胡茂能. 肝动脉门静脉化疗栓塞治疗兔 VX2 肝癌后残瘤新生血管的研究[J]. 安徽医学, 2017, 38: 1513-1516.
- [23] 冯 蕾, 肖秋金, 王淑霞, 等. 两种建立兔肝 VX2 肿瘤模型方法的比较[J]. 临床超声医学杂志, 2006, 8: 257-260.
- [24] 钱 亭, 陈茂振, 高 峰, 等. 两种方法建立兔 VX2 肝癌模型的比较及影像学评估[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 58-61.
- [25] 魏 强, 方 亮, 杨继金, 等. 兔肝脏、肌肉、皮下 VX2 肿瘤模型的建立和对比研究[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 931-935.
- [26] 梁明辉, 王晓东, 夏力丁, 等. 兔后肢和肝脏接种 VX2 肿瘤方法的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45: 323-326.

(收稿日期:2018-07-09)

(本文编辑:边 佶)