

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.028

靠近大血管的 VX₂ 肿瘤模型的建立

江 丰¹,何 敏²,张 炼²,白 晋²,王智彪²

(1. 重庆市第三人民医院消化科 400014;2. 重庆医科大学生物医学超声研究所 400016)

摘 要:目的 建立距大血管小于或等于 10 mm(成瘤标准)的 VX₂ 肿瘤模型,为研究高强度聚焦超声(HIFU)消融大血管旁肿瘤提供合适的动物模型。方法 采用脊柱旁路径将 VX₂ 瘤块接种于 15 只新西兰大白兔靠近下腔静脉的部位,2 周后通过解剖和 MRI 观察成瘤率。结果 3 只实验兔未存活,其余 12 只全部成瘤,实际总成瘤率为 100%(12/12);达到成瘤标准的占 75%(9/12),距下腔静脉(5.6±3.4)mm。结论 通过脊柱旁种植 VX₂ 移植瘤建立距大血管小于或等于 10 mm 的肿瘤模型是可行的。

关键词:大血管;VX₂ 肿瘤模型;高强度聚焦超声
中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)20-2624-02

Establishment of VX₂ tumour model near large blood vessel Jiang Feng¹, He Min², Zhang Lian², Bai Jin², Wang Zhibiao²

(1. Department of Gastroenterology, the 3rd People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China;
2. Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective The aim of this study is to establish a practical VX₂ tumour model less than or equal to 10 mm from large blood vessel(as standard) for HIFU ablation. **Methods** 15 New Zealand rabbits were involved, VX₂ tumour blocks were inoculated near postcava through spine path, and tumour rate was observed two weeks later by anatomy and MRI. **Results** Three experimental rabbits did not survive, all the rest of the 12 into the tumour, assembly tumour rate was 100%(12/12); The tumour rate reaching the standard accounted for 75%(9/12), the average distance between the tumour and the inferior vena cava was (5.6±3.4)mm. **Conclusion** It is feasible to establish the VX₂ tumor model less than or equal to 10 mm from large blood vessel through spine path. **Key words:** large blood vessel; VX₂ tumour model; HIFU

目前,外科手术依然是彻底根除实质性恶性肿瘤的最佳方法^[1]。但多数患者因肿瘤部位、一般情况差、肿瘤转移等原因而失去手术机会^[2]。常用的微创治疗方法如射频消融、微波治疗、冷冻消融、激光治疗等适用于部分不能手术的肿瘤患者,甚至可获得不错的生存率^[3-5]。但对邻近心脏、横膈、大血管、胃肠道、胆道等重要脏器的肿瘤,却因这些治疗方法可能导致脏器穿孔、出血、血气胸、肿瘤播散等受到限制^[6]。高强度聚焦超声(HIFU)消融是一种全新的、几乎无创的治疗方法,目前已受到广泛重视,并已经取得了令人鼓舞的成果^[7-9]。对于靠近大血管肿瘤的治疗,Zhang 等^[10]的临床研究已取得较为肯定的结果,但目前尚缺乏离体病理学证据。本研究的目的是试图通过建立距大血管小于或等于 10 mm 的兔 VX₂ 肿瘤模型,为研究 HIFU 消融邻近大血管的肿瘤提供可靠的肿瘤模型,为进一步获得活体 HIFU 消融的病理结果及剂量学资料提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料 肝脏种植 VX₂ 瘤株后 14 d 的 VX₂ 移植瘤种兔 1 只,新西兰大白兔 15 只,月龄 4~6 个月,体质量(2.7±0.8)kg,性别不论,均购自重庆医科大学实验动物中心。使用地西泮 0.4 mg/kg 及速眠新(长春兽医药研究所)0.3 mL/kg 肌注麻醉,手术野皮肤均以 8% 硫化钠脱毛。MRI 设备为 1.5T Magnetom Symphony Tim。

1.2 方法

1.2.1 瘤块取材 VX₂ 种兔麻醉后取仰卧位固定于手术台,

消毒、铺巾,沿剑突下正中切开腹肌、腹膜,暴露肝脏,以生理盐水纱布包住肝脏并拉出体外,整体取下 VX₂ 瘤块,分割为直径 1~2 mm 的小块置于生理盐水中备用。

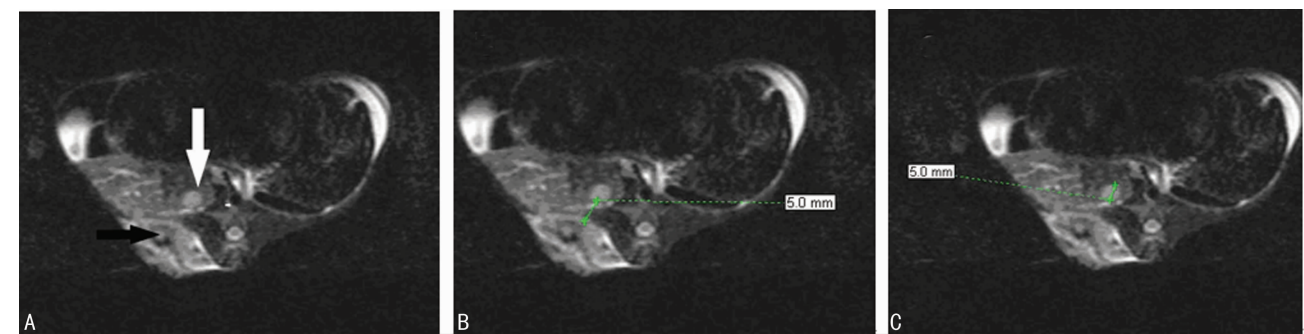
1.2.2 接种瘤块 取麻醉后的大白兔取俯卧位固定其四肢,消毒,铺巾,在大白兔肩胛下脊柱右侧处第 3 肋间隙纵向切开皮肤、筋膜,钝性分离肌肉,以尖镊取备好的瘤块植于肌肉深部,依次缝合肌肉、筋膜、皮肤,消毒,完成手术,实验兔术毕送动物中心喂养。

1.2.3 成瘤观察 取存活的瘤兔麻醉后行 MRI 增强扫描,增强剂为马根维显(0.2 mmol/kg,拜耳先灵制药公司生产)。VX₂ 边缘强化,内部有部分不规则强化(图 1A),并测量 VX₂ 距下腔静脉的距离(图 1B)、下腔静脉直径(图 1C)及肿瘤直径等。MRI 观察结束后,解剖瘤兔,直接测量 VX₂ 移植瘤的直径和下腔静脉直径并与 MRI 测量值相比较。

1.3 统计学处理 数据分析使用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,成瘤率以百分比(%)表示,计量资料比较用独立样本的 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 只实验兔因感染等原因于术后 2 周内死亡;其余 12 只在 2 周时肿瘤生长良好,MRI 测得肿瘤直径为(9.7±2.6)mm,符合距下腔静脉小于或等于 10 mm 要求的为 9 例,VX₂ 移植瘤和下腔静脉的距离为(5.6±3.4)mm。解剖和 MRI 分别测得肿瘤直径、邻近瘤块的下腔静脉直径比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。



A:白色箭头处为下腔静脉,黑色箭头处为 VX₂ 移植瘤;B: VX₂ 移植瘤至下腔静脉的距离;C:下腔静脉的直径。

图 1 增强 T₁ WI 扫描

表 1 MRI 和解剖测得 VX ₂ 肿瘤直径、下腔静脉直径的比较($\bar{x}\pm s$,mm)		
项目	VX ₂ 肿瘤直径	下腔静脉直径
MRI 观察	9.7±2.6	4.3±0.4
解剖观察	10.2±3.2	4.6±0.6

3 讨 论

HIFU 消融靠近大血管的肿瘤时,一方面可能因血流的“热沉积效应”带走热量导致消融不完全,另一方面也可能导致血管损伤,但其血管损伤是可复性的^[11-12]。因此,本研究试图建立邻近大血管的肿瘤模型,一方面通过模拟临床 HIFU 消融大血管旁的肿瘤,取得离体病理学证据,另一方面可进一步积累 HFIU 消融剂量学资料。VX₂ 肿瘤模型已被广泛应用于恶性肿瘤介入治疗及影像学的研究等^[13-15],但距大血管小于或等于 10mm 的 VX₂ 动物模型尚未有报道。作者前期研究发现,如果采用经开腹或开胸的手术方式种植于肝脏或胸腔,可能会因为创伤较大、出血量多导致实验动物死亡率高或操作困难而不易成功。同时发现因下腔静脉在解剖上靠近脊柱,脊柱周围肌肉组织较丰富,因此通过脊柱旁路径种植瘤块的手术方法创伤小,实验兔死亡率低,较易成功。结果表明,该方法操作简单,总成瘤率为 80%(12/15),有效成瘤率(符合成瘤标准的)为 60%(9/15)。种植术后共 12 只大白兔成活,故实际成瘤 100%(12/12),实际有效成瘤 75%(9/12)。有效成瘤的 VX₂ 肿瘤和下腔静脉的距离为(5.6±3.4)mm,符合 HIFU 消融邻近大血管的肿瘤的要求。

参考文献:

[1] DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology[M]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

[2] Ishiko T, Beppu T, Sugiyama S, et al. Radiofrequency ablation with hand-assisted laparoscopic surgery for the treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2008, 18(3): 272-276.

[3] Kwan BY, Kielar AZ, El-Maraghi RH, et al. Retrospective review of efficacy of radiofrequency ablation for treatment of colorectal cancer liver metastases from a Canadian perspective[J]. Can Assoc Radiol J, 2014, 65(1): 77-85.

[4] Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably

predicts technique effectiveness and survival[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31(5): 948-956.

[5] Vogl TJ, Zegelman A, Bechstein WO, et al. Treatment of liver metastases of colorectal carcinoma: overview of hyperthermal ablation methods[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(15): 792-798.

[6] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(3): W245-252.

[7] Morita Y, Ito N, Hikida H, et al. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: early experience[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 139(1): 199-203.

[8] Zhu H, Zhou K, Zhang L, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection[J]. Eur J Radiol, 2009, 72(2): 160-166.

[9] Orsi F, Arnone P, Chen W, et al. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(4): 414-420.

[10] Zhang L, Zhu H, Jin CB, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins[J]. Eur Radiol, 2009, 19(5): 437-445.

[11] Jiang F, He M, Liu YJ, et al. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: Pathologic changes of portal vein and the "heat sink effect" [J]. Ultrasonics, 2013, 53(1): 77-83.

[12] 何敏, 江丰, 黄秀, 等. 山羊肝门静脉对高强度聚焦超声能量在肝组织沉积的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(11): 977-980.

[13] 苏静, 陈文直, 王嫣, 等. 兔 VX₂ 肌肉肿瘤模型的建立及生物学特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(11): 679-683.

[14] 宋少莉, 王兆海, 刘建军, 等. 兔接种 VX₂ 肿瘤的 18F-FDG PET/CT 观察[J]. 肿瘤, 2008, 28(9): 136-141.

[15] Cao X, Jiang X. Evaluating the effect of high-intensity focused ultrasound therapy on liver tumors using multislice CT perfusion[J]. Oncol Lett, 2013, 5(2): 511-514.