

功能性磁共振对兔 VX2 移植肿瘤的研究现状

兰为顺 综述 胡道予 审核

【摘要】 VX2 肿瘤细胞株是一种 Shope 病毒细胞株,它是乳头状瘤在兔皮肤上诱发行生的鳞癌,经过 72 次移植传代后正式建立,命名为 VX2。有关兔 VX2 肿瘤在肝脏、肺、肾脏和软组织等方面的实验研究国内外已有较多报道。关于 VX2 肿瘤的研究和报道主要集中于研究肿瘤的生物学行为,肿瘤治疗后的疗效评估,以及肿瘤治疗后残留瘤的检测等方面。现就 VX2 肿瘤模型的建立、磁共振成像的方法及功能性磁共振研究的现状及展望综述如下。

【关键词】 VX2 肿瘤;磁共振成像;扩散加权成像;灌注加权成像;磁共振波谱成像

【中图分类号】R 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2014)07-0845-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.07.028

兔 VX2 肿瘤模型建立的方法及部位

1. 兔 VX2 肿瘤模型的种植部位

由于兔是 VX2 肿瘤模型比较理想的载体,而兔肝脏的血供又比较丰富,因此目前大多数研究均将肿瘤种植于兔的肝脏,也有文献报道将肿瘤种植于肾脏、肺以及大腿软组织的报道^[1-3]。将 VX2 肿瘤移植到兔肝脏的研究中,大多数都将肿瘤移植到兔的左叶肝脏上^[4],这是因为,兔肝脏的体积左叶大于右叶,左肝动脉直接发自于腹主动脉,而右肝动脉则变异较多并且较细。左叶肝脏上的移植肿瘤更容易成活及生长,而在介入治疗时,由于左肝动脉变异不多,所以不容易发生误栓^[5]。另外,将 VX2 肿瘤种植于兔大腿肌肉内操作简单,成瘤率高,因此,近年来也成为研究的热点。

2. 模型的制作方法

兔 VX2 肿瘤模型的制作方法目前运用的较多的主要有两种:①癌组织悬液直接注射法,此方法直接将制备好的肿瘤组织悬液经皮穿刺直接注射入兔子的肝、肾或大腿肌肉内,此法易造成腹腔内转移或穿刺针道的种植转移。文献报道,注射完毕后,在拔出穿刺针之前注入 0.2 mL 加热的琼脂糖可以减少肿瘤的种植转移^[6]。②肿瘤碎块包埋法,此方法要将肝脏、肾脏等器官切开,将肿瘤碎块包埋在器官内,操作相对复杂,但该方法成瘤的时间较短,可以在肝脏等内脏内形成单一的肿块。

功能性磁共振对 VX2 肿瘤模型的研究现状

近年来在兔 VX2 肿瘤磁共振成像方面的研究越来越多,特别是高场磁共振在临床上的运用更加促进了这些基础研究的发展。而回波平面成像(EPI)等快速序列的发展也促进了磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、磁共振灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)、磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)等功能成像技术在临床上的应用。更进一步的促进了功能性磁共振成像在动物模型上的应用等基础研究的发展。目前功能性磁共振对 VX2 肿

瘤模型的研究主要集中在两个方面:①对肿瘤生物学特征的研究;②对肿瘤介入治疗的疗效评价。

1. 磁共振波谱成像(MRS)

MRS 通过波谱的形态和波峰的高度来测定特定的代谢物在组织内的含量,目前在医学领域内最常用的磁共振波谱为¹H 和³¹P 波谱^[7]。在 MRS 波谱图像上,不同的波峰有相对固定的位置,不同的波峰对应不同的化合物,而每个不同的波峰又有自己不同的共振频率,从而区分不同的化合物。而共振峰的峰高和峰下面积可用于 MRS 的定量分析。

目前对 VX2 肿瘤的 MRS 研究,主要集中于利用 MRS 来研究 VX2 肿瘤的生物学特性,以及 VX2 肿瘤经过治疗后,利用 MRS 来评价治疗的疗效,这就涉及到对波谱代谢产物的定量研究。目前实际工作中最常被采用的方法是相对定量法,该方法是一种相对比较稳定的代谢产物作为比较的参照物,用另外两种代谢产物与参照物峰高值或峰下面积的比值作为比较对象,从而作出相对定量的判断。

Wang 等^[8]在 36 例良、恶性骨及软组织肿瘤的¹H-MRS 研究中的结果显示,胆碱峰(Cho 峰)的出现与恶性肿瘤密切相关。在 19 例恶性肿瘤中有 18 例出现了明显的胆碱峰,而 17 例良性肿瘤中只有 3 例出现胆碱峰。李勇刚等^[9]用 1.5T 的磁共振机对兔的正常肌肉及 VX2 软组织肿瘤¹H-MRS 进行研究,结果显示在兔的正常大腿肌肉中也可出现胆碱峰,但与 VX2 肿瘤的胆碱峰相比,正常肌肉的胆碱峰的峰高值和峰下面积均明显小。肿瘤组织与正常肌肉 Cho/Cr 及 Lipid/Cr 的峰高值和峰下面积的比值差异显著,肿瘤组织较正常肌肉组织高,并且¹H-MRs 波谱有望用于软组织肿瘤的诊断。

在评价肿瘤治疗效果方面,胡培安等^[10]利用单体素氢质子波谱(SV-¹H-MRS)评价兔软组织 VX2 肿瘤介入治疗的疗效,结果显示在介入治疗前、后 6 及 24 h 的比较中,Choline/LiPid 峰高值的比值与峰下面积的比值均逐渐下降。陈亮等^[11]在高能聚焦超声治疗后兔肝 VX2 种植瘤¹H-MRS 成像特点的研究结果显示:治疗后肿瘤中央区、周边区内 Cho 峰和 Lac 峰均较治疗前升高,Lip 峰治疗后较治疗前降低;瘤周正常肝组织治疗前、后各主要代谢物变化不明显。治疗前、后肿瘤中央区及周边区 Cho/Cr、Lip/Cr 值差异有统计学意义($P < 0.05$),认为二维多体素¹H-MRS 能反映 VX2 种植瘤经 HIFU 治疗后不同 ROI 主要代谢物水平变化。以上对 VX2 肿瘤治疗前后的 MRS

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(兰为顺、胡道予);430064 武汉,湖北省妇幼保健院放射科(兰为顺)

作者简介:兰为顺(1973-),男,湖北仙桃人,博士,副主任医师,主要从事儿童影像学诊断和妇产科介入诊疗工作。

通讯作者:胡道予, E-mail: dyhu@tjh. tjmu. edu. cn

的研究均表明,治疗前后 VX2 肿瘤的波谱会发生改变,利用 Cho/Cr、Lip/Cr 等相对定量指标可以对疗效进行定量的判断及评价。

总之,在兔 VX2 肿瘤模型的基础研究中,MRS 作为一种功能成像方法,在肿瘤的良恶性鉴别诊断、肿瘤复发的检测、预后评估及疗效评估方面有广阔的应用前景的价值。

2. 磁共振扩散加权成像

磁共振 DWI 属于功能成像,它所反映的实际上是自由水在不同组织中的扩散受限程度,组织结构对自由水扩散限制越明显,则 DWI 上该组织信号越高,反之亦然。DWI 是相对应用比较成熟的功能成像技术,目前在中枢神经系统疾病的诊断及鉴别诊断方面应用比较广泛。近年来 DWI 技术在 VX2 肿瘤模型方面的研究也比较多,特别是在 VX2 肿瘤模型的生物学特性及介入治疗疗效评价方面的研究比较多。

对于 DWI 在 VX2 肿瘤生物学特性方面的研究,国内外多方面的研究均表明:肿瘤组织的 ADC 值较正常组织的 ADC 值要小,而肿瘤中心的坏死组织的 ADC 值又较正常组织为大。Baur 等^[12]发现由于皮下脂肪组织及骨髓组织内细胞分布比较致密,因此其扩散值明显低于正常肌肉组织的扩散值;而肿瘤组织的 ADC 值较放疗后的组织及术后纤维化组织明显低;而坏死组织与其他组织相比,由于细胞膜失去限制水分子自由扩散的能力,因此,水分子的扩散程度明显高于其他组织。并由此可以解释 DWI 图上肿瘤实质的信号高,而坏死组织的信号低。而肌肉组织的信号较脂肪组织高。

袁友红等^[13]在兔肝 VX2 瘤种植后 DWI 的应用价值、动态特征及其病理机制的研究中显示:在 DWI 图像上,种植后 7、14 和 21 d 肿瘤组织均呈高信号,但 21 d 信号明显不均匀。结论则认为 VX2 瘤的生长有一定的规律性,肿瘤实质及坏死组织在 DWI 具有典型表现,同时 DWI 在早期发现病变方面较常规 MRI 更敏感。

张海峰等^[14]在兔肝 VX2 移植模型的 DWI 研究中显示:不同时期实验组与对照组相比,ADC 值存在显著差异($P < 0.05$)。认为在追踪兔肝 VX2 移植瘤生长过程中,MRI 具有重要价值。邵海波等^[15]对兔 VX2 移植瘤模型功能性磁共振成像的参数选择研究中结果显示:在 b 值取 500、800、1000 s/mm² 时,随着 b 值增加,图像的信噪比下降,而信号强度比上升,随着 b 值的上升,各部位的 ADC 值下降,但肿瘤/瘤周、肿瘤周边/肿瘤中心的 ADC 比值随着 b 值的上升而上升,认为在进行兔 VX2 肿瘤的 DWI 成像时,b 值选择 1000 s/mm² 较为合适。

DWI 作为一种功能成像方法,在评价肿瘤的疗效方面较常规 MRI 更敏感。在治疗后早期,肿瘤的形态学方面的变化不是很明显,但此时肿瘤组织的 ADC 值就可以发生改变,因此,DWI 可以早期评价肿瘤治疗的疗效。

胡培安等^[10]对 DWI 在兔 VX2 肢体软组织肉瘤模型介入治疗疗效评价中的应用研究中,观察肿瘤实质的 ADC 在介入治疗前后的变化,发现介入治疗组与对照组相比,介入治疗后超早期(3 h),ADC 值就发生具有统计学差异的变化,并认为 DWI 可获得介入治疗疗效评价的量化指标。邵海波等^[16]在磁共振 DWI 动态监测肿瘤血管靶向治疗的疗效的研究中,治疗后 1、4、8 d 肿瘤的 ADC 值逐渐升高,而治疗后 12 d 肿瘤的 ADC 值又出现降低,病检发现有新生的肿瘤形成。结论认为:

DWI 能准确反映兔软组织 VX2 肿瘤模型血管靶向治疗后肿瘤组织的动态变化,是一种理想的肿瘤血管靶向治疗监测手段和敏感的疗效评价手段。

综上所述,DWI 属于功能成像范畴,它对鉴别肿瘤的良恶性有一定的帮助,肿瘤组织与正常组织的 ADC 值存在差别。目前,ADC 值及多 b 值的研究是热点,在兔 VX2 肿瘤模型的生物学行为和疗效评估、预后预测及残癌检测等方面有广阔的应用前景和广泛的应用价值。

3. 磁共振灌注加权成像

磁共振 PWI 是在常规动态增强的基础上,结合快速扫描技术而建立起来的动态 MRI 技术。此方法通过 MR 的特殊成像序列,对病变部位或脏器的灌注参数进行测定,来间接的反应病变或脏器的血流灌注状况,通过量化分析组织及肿瘤血流灌注参数,来判断肿瘤的良、恶性或者评价肿瘤的治疗疗效。PWI 与传统的血管成像不同,它要往静脉内推注对比剂来完成。对比剂首过时,主要存在于血管内,血管外的浓度极低,此时组织的灌注参数最能反映组织的血流灌注状况而间接的反映组织的微血管分布情况^[17]。另外,磁共振 PWI 在显示病变、病变良恶性的鉴别、恶性病变的分级及分期、病变治疗后的疗效评估及复发监测中也发挥重要作用^[18]。

MR 灌注参数 NEI 代表负性增强分数,也即对比剂首过组织时,组织信号下降的程度,代表着组织的相对血容量。而 MSD 代表最大下降斜率,即对比剂首过组织时,组织时间信号曲线下下降的最大斜率,代表着组织的相对血流量。有研究表明,组织的 NEI 及 MSD 值与组织的微血管密度(microvessel density,MVD)之间存在正相关性。

梁斌等^[19]在兔肝 VX2 瘤模型 MR 灌注成像与微血管密度及病理特征的对照研究的结果表明,VX2 瘤中央区、周边区及瘤旁肝实质的 NEI、MVD 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤的 NEI 与 MVD 呈正相关,认为兔肝 VX2 瘤 PWI 表现与其病理特征相符,PWI 可用于评价肝脏肿瘤的血管生成状况。全显跃等^[20]对兔 VX2 肝癌模型动态磁共振 PWI 的量化研究表明,兔 VX2 种植型肝癌模型随成瘤过程时间的延长其平均强化时间的均值呈递增趋势,最大增强斜率的均值呈递减趋势,与对照组间差异有统计学意义。文献报道,组织之间 NEI 和 MSD 的差别,还应用于肿瘤良、恶性的鉴别诊断。肿瘤组织单位时间内通过的对比利越多,即灌注量越大,信号变化就越多;反之亦然。丁玖乐等^[21]在磁共振灌注加权成像鉴别良恶性淋巴结的实验研究中将 20 只健康新西兰白兔随机分为两组,分别建立淋巴结炎(良性组)和淋巴结转移(VX2 组)模型。由两位放射科医师分别独立勾绘兴趣区,获得淋巴结灌注的时间信号曲线,并计算灌注参数达峰时间、最大强化速率及峰值增强率。结果表明,VX2 组淋巴结的最小径明显较良性组大($P < 0.01$);VX2 组 9 只(90%)及良性组 8 只(80%)的淋巴结灌注的时间信号曲线均为“速升速降”型;两位观察者所测参数可重复性较高($\gamma > 0.800$);两组淋巴结灌注参数之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论认为在时间信号曲线基础上的半定量灌注参数可判断良恶性淋巴结。

PWI 作为一种功能成像方法,在评价肿瘤的早期治疗疗效方面,其敏感性要较常规 MRI 更加敏感。在治疗早期,肿瘤的形态学变化不是非常明显,而此时,肿瘤的灌注参数就会发生

改变,有利于早期疗效的评估。

郭友等^[22]在兔 VX2 肝癌模型微波消融后磁共振 PWI 的可行性与应用价值的研究表明,实验组兔残留肿瘤与良性强化组织的 MSI 差异有统计学意义,残留肿瘤的时间-信号强度曲线表现为快速上升型;良性强化组织的时间-信号强度曲线表现为缓慢上升型。陈亮等^[23]高能聚焦超声治疗兔 VX2 肝癌后磁共振 PWI 研究中,治疗前、后兔肝 VX2 瘤中央区及周边区之间的信号改变最大值的差异有统计学意义($P < 0.05$);瘤旁肝实质之间的信号改变的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论认为,利用 1.5T MR 扫描仪进行兔肝 VX2 瘤灌注成像研究是可行的,PWI 可用于评价高能聚焦超声治疗后肝脏肿瘤的血管生成、破坏状况;不同 ROI 的 SRSmax 变化程度及规律也不同,其 PWI 表现与肿瘤的坏死程度、范围基本相符。

综上所述,VX2 肿瘤的 MRI 研究对临床工作具有很好的指导意义,在肿瘤的生物学特性研究、良恶性的鉴别及疗效的评价中有着广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Swistel AL, Bading JR, Raaf JH, et al. Intrarterial versus intravenous adriamycin in the rabbit VX2 tumor system[J]. Cancer, 1984, 53(6):1397-1404.
- [2] 邵国良,周康荣,王建华,等. 介入治疗实验研究中兔 VX:肝癌模型制作的改进和评价[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(10): 653-654.
- [3] 张庆,汪建华,贾荣飞,等. 穿刺法兔 VX2 肺移植瘤模型的建立及其影像学评价[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(8):1417-1420.
- [4] Zhao JG, Feng GS, Kong XQ, et al. Changes of tumor microcirculation after transcatheter arterial chemoembolization; first pass perfusion MR imaging and Chinese ink casting in a rabbit model[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(10):1415-1420.
- [5] 邵国良,周康荣,王建华. 介入治疗实验研究中兔 VX2 肝癌模型制作的改进和 CT 评价[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(10): 653-654.
- [6] 吴文娟,崔慧先,李海涛,等. 兔 VX2 肝癌模型的建立及超声观察[J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(2):147-150.
- [7] Ross B, Michaelis T. Clinical application of magnetic spectroscopy[J]. Magn Reson Q, 1994, 10(4):191-247.
- [8] Wang CK, Li CW, Hsieh TJ, et al. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo ¹H-MR spectroscopy; initial results[J]. Radiology, 2004, 232(2):599-605.
- [9] 李勇刚,王仁法,张景峰,等. 兔 VX2 软组织肿瘤的¹H-MRS 研究[J]. 中国临床医学影像学杂志, 2005, 16(12):707-710.
- [10] 胡培安,周正荣,张国福. 兔肢体 VX2 软组织肿瘤 MR 扩散加权成像[J]. 放射学实践, 2012, 27(3):337-341.
- [11] 陈亮,江新青,魏新华,等. 高能聚焦超声治疗后兔肝 VX2 种植瘤¹H-MRS 成像特点[J]. 中国介入影像与治疗, 2010, 7(1):295-298.
- [12] Baur A, Huber A, Arbogast S, et al. Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutic soft-tissue changes in humans[J]. European Radiology, 2001, 11(5):828-833.
- [13] 袁友红,肖恩华,刘建滨,等. 兔肝 VX2 瘤 MR 扩散加权成像与病理的动态对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41(1):81-85.
- [14] 张海峰,徐克. 兔肝 VX2 移植瘤模型核磁共振扩散成像研究[J]. 中国实验动物学, 2008, 12(2):186-187.
- [15] 邵海波,徐克,倪以成,等. 兔 VX2 移植瘤模型功能磁共振成像的参数选择[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(2):122-125.
- [16] 邵海波,徐克,周玮,等. 磁共振弥散加权成像动态监测肿瘤血管靶向治疗的疗效[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(3):457-461.
- [17] Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(6):710-717.
- [18] Mateme R, Smith AM, Peeters F, et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI[J]. Magn Reson Med, 2002, 47(1):135-142.
- [19] 梁斌,肖恩华,颜荣华,等. 兔肝 VX2 瘤模型 MR 灌注成像与微血管密度及病理特征的对照研究[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(2):238-244.
- [20] 全显跃,张雪林,孙希杰,等. 兔 VX2 肝癌模型动态磁共振灌注成像的量化研究[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(5):620-622.
- [21] 丁玖乐,邢伟,丁晶,等. 磁共振灌注加权成像鉴别良恶性淋巴结的实验研究[J]. 江苏医药, 2011, 37(7):758-761.
- [22] 郭友,郑晓林,许乙凯,等. 兔 VX2 肝癌模型微波消融后磁共振灌注成像的可行性与应用价值[J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5):380-383.
- [23] 陈亮,江新青,魏新华. 高能聚焦超声治疗兔 VX2 肝癌后磁共振灌注加权成像特征初探[J]. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(3):375-378.

(收稿日期:2013-10-15 修回日期:2014-03-10)