

◆基础与实验研究

Evaluation on blood supply of hepatic VX2 tumor in rabbit model using liver acquisition with volume acceleration sequence enhancement scanning

WANG Xiao-ming, ZHAO Jian-nong*, ZHONG Wei-jia, TANG Zhuo-yue

(Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of MR enhanced scanning using liver acquisition with volume acceleration (LAVA) sequence in evaluating blood supply of VX2 tumor in rabbit models. **Methods** Hepatic VX2 tumor models were established in 40 New Zealand white rabbits. Conventional MR and the enhanced scanning with LAVA sequence were performed in all the rabbits 2—3 weeks after tumor implantation. The detection rates of the lesions with T1WI, T2WI and the enhanced scanning with LAVA sequence were compared. Moreover, the MRI findings and the features of enhancement of tumors were analyzed. According to the enhance features, there were 3 kinds of enhancement: Significant equality enhancement, heterogeneous enhancement and ring-enhancement. Two rabbits of each kind of enhancement were randomly chosen for pathological examination. **Results** Totally 32 rabbits were successfully implanted with VX2 tumor (32 lesions). The detection rate of the enhanced scanning with LAVA sequence (32/32, 100%) was significantly higher than those of T1WI (20/32, 62.50%, $\chi^2=12.410$, $P<0.05$) and T2WI (23/32, 71.88%, $\chi^2=8.275$, $P<0.05$), while there was no significant difference of detection rate between T1WI and T2WI ($\chi^2=0.638$, $P>0.05$). VX2 tumor revealed as round or irregular mass with low signal on T1WI, high or mixed signal on T2WI. Among all the 32 lesions, significant equality enhancement, heterogeneous enhancement and ring-enhancement was found in 2, 11 and 19, respectively. Pathological examination showed that capillaries were scarce in ring-enhancement tumors, while there were numerous capillaries in tumors of significant equality enhancement and heterogeneous enhancement. **Conclusion** LAVA sequence enhancement scanning is a valuable method in detecting hepatic VX2 tumor with high detection rate, therefore can reflect the growth characteristics of the tumor objectively and completely.

[Key words] Liver neoplasms; Magnetic resonance imaging; Model, animal

肝脏快速容积采集序列增强扫描 评估兔 VX2 肝癌模型血供

王小铭, 赵建农*, 钟维佳, 唐茁月

(重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨肝脏快速容积采集(LAVA)序列增强扫描评估兔 VX2 肝癌模型血供的价值。**方法** 以 40 只新西兰大白兔建立兔 VX2 肝癌模型。于建模后 2~3 周对实验兔行腹部 MR 平扫及 LAVA 序列增强扫描, 比较平扫 T1WI、T2WI 及 LAVA 序列增强扫描的病灶检出率, 分析肿瘤 MRI 表现及强化特点; 根据 LAVA 序列增强扫描肿瘤的强化特点, 分为均匀明显强化、不均匀强化及环状强化三种强化方式(均匀明显强化组、不均匀强化组及环状强化组), 每组各处死 2 只实验兔进行病理检查。**结果** 32 只建模成功, 共 32 个病灶。LAVA 序列增强扫描的病灶检出率(32/32, 100%)高

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(30800262)。

[作者简介] 王小铭(1985—), 男, 重庆人, 在读硕士, 医师。研究方向: 腹部影像诊断学。E-mail: 320wang@sohu.com

[通讯作者] 赵建农, 重庆医科大学附属第二医院放射科, 400010。E-mail: zhaojiannong@tom.com

[收稿日期] 2011-01-07 **[修回日期]** 2011-03-24

于平扫 T1WI(20/32, 62.50%)及 T2WI(23/32, 71.88%)的检出率($\chi^2=12.410, 8.275, P$ 均 <0.05);平扫 T1WI 与 T2WI 的病灶检出率差异无统计学意义($\chi^2=0.638, P>0.05$)。MR 平扫肿瘤呈类圆形或不规则形, T1WI 低、T2WI 高或混杂信号。LAVA 序列增强扫描中, 2 个病灶表现为均匀明显强化, 11 个病灶不均匀强化, 19 个病灶环状强化。病理检查示均匀明显强化组及不均匀强化组肿瘤内毛细血管较多, 而环状强化组肿瘤内毛细血管较少。**结论** LAVA 序列增强扫描对兔肝 VX2 肿瘤检出率高, 且对肿瘤血管显示效果佳, 可较为客观、全面地反映 VX2 肿瘤的生长特性。

[关键词] 肝肿瘤; 磁共振成像; 模型; 动物

[中图分类号] R445.2; R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2011)04-0323-05

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 及时发现病灶、明确病灶的性质、范围及与周围组织、血管的关系对临床治疗方案的制定及预后评估具有重要意义。VX2 肿瘤具有浸润性生长、生长迅速、接种成功率高等特点。作为成熟的肝癌动物模型, 兔 VX2 肝癌模型目前已广泛应用于医学影像学及临床医学等领域的实验研究^[1]。本研究采用开腹种植瘤块的方法建立 VX2 肿瘤模型, 通过 MR 平扫及肝脏快速容积采集(liver acquisition with volume acceleration, LAVA)序列增强扫描技术对肿瘤进行检测, 分析肿瘤的 MRI 表现及 LAVA 序列各期病灶强化特点, 并与肿瘤的病理学表现相对照, 探讨 LAVA 序列增强扫描在评估兔 VX2 肝癌模型血供中的价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物 成年新西兰大白兔 40 只(重庆医科大学动物实验中心提供), 雌雄不限, 体质量 2.0~3.0 kg, 平均(2.8±0.2) kg。

1.2 模型的建立

1.2.1 兔 VX2 瘤株(重庆医科大学生物工程超声研究所提供)类型为 VX2 鳞状细胞癌。另取 1 只新西兰大白兔作为荷瘤种兔, 将 VX2 瘤株种植在腹部皮下, 14 天后扪及腹部皮下实性包块, 手术剥离包块, 用眼科剪将其切成直径 1 mm 的瘤块, 置于生理盐水中备用。

1.2.2 实验兔于建模前 12 h 禁饲, 4 h 禁水。应用速眠新 II (0.2 ml/kg 体质量)联合地西泮(0.2 ml/kg 体质量)麻醉实验兔, 将其仰卧保定于操作台上, 8% 硫化钠腹部脱毛, 常规消毒、铺巾。于兔上腹部剑突下沿腹正中中线处做一纵行切口, 长约 2.0 cm, 暴露肝脏; 将肝脏左叶或中叶牵出体外, 用眼科镊将直径 1 mm 的瘤块植入肝左叶或中叶, 纱布压迫止血, 观察无活动性出血后, 将肝脏放回腹腔, 逐层缝合切口。术后对每只实验兔每日肌内注射青霉素 40 万 U、庆大霉素 10 ml 预防感染, 连用 3 日。

1.3 MR 检查

1.3.1 检查方法 采用 GE Signa EchoSpeed Excite

II 1.5T MR 扫描仪, 8 通道心脏相控阵线圈, 于建模后 2~3 周对实验兔进行腹部 MR 平扫及 LAVA 序列增强扫描。扫描前常规麻醉实验兔并将其仰卧保定于检查床上, 足先进。增强扫描所用对比剂为 Gd-DTPA, 0.2 ml/kg 体质量, 经兔耳缘静脉手动注射, 边注射边扫描, 于 5~6 s 内注射完。SE 序列 T1WI: TR/TE 170 ms/6.9 ms, 层厚 3.0 mm, 间隔 1.0 mm, 层数 9, 矩阵为 256×192, 视野 18 cm×18 cm, NEX 为 3, 成像时间 1 min 11 s; FSE 序列 T2WI: TR/TE 3000 ms/85 ms, 层厚 3.0 mm, 间隔 1.0 mm, 层数 9, 矩阵 256×192, 视野 18 cm×18 cm, NEX 为 6, 成像时间 2 min 30 s。LAVA 序列增强扫描: TR/TE 4.5 ms/2.2~12 ms, 层厚 3 mm, 间隔 0, 层数 320, 矩阵 256×160, 视野 20 cm×20 cm, 成像时间 2 min 30 s。

1.3.2 图像分析 根据 LAVA 序列增强扫描肿瘤的强化特点, 分为均匀明显强化、不均匀强化及环状强化三种强化方式(均匀明显强化组、不均匀强化组及环状强化组), 增强扫描各期三种强化方式的信号特点见表 1。

表 1 LAVA 序列增强扫描各期 VX2 肿瘤三种强化方式的信号特点

增强扫描各期(延迟时间)	强化方式		
	均匀明显强化	不均匀强化	环状强化
动脉早期(14~27 s)	轻度增高	轻度增高	无变化
动脉中期(28~42 s)	均匀增高	不均匀增高	环状增高
动脉晚期(43~57 s)	均匀增高	不均匀增高	环状增高
门静脉早期(58 s~1 min 11 s)	轻度降低	不均匀增高	环状增高
门静脉中期(1 min 12 s~1 min 25 s)	明显降低	逐渐降低	逐渐降低
门静脉晚期(1 min 26 s~1 min 39 s)	显著降低	明显降低	明显降低
延迟期(1 min 40 s~2 min 30 s)	持续降低	持续降低	持续降低

1.4 病理检查 于 MR 检查后, 在每种增强方式中随机取 2 只实验兔处死, 对肿瘤进行大体解剖观察, 而后将肿瘤置于 10% 甲醛溶液固定 48 h 以上, 石蜡包埋, 连续 5 mm 切片, 常规 HE 染色, 光镜下观察肿瘤组织及周围肝实质的病理情况。

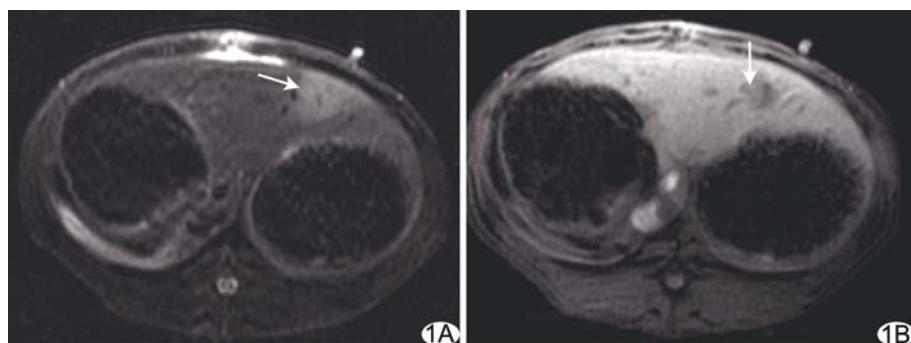


图 1 MR 平扫见肝左叶不规则形稍长 T1(A)、混杂 T2(B)信号,边界清楚(箭)

1.5 统计学分析 应用 SPSS 11.0 统计软件, T1WI、T2WI 平扫及 LAVA 序列增强扫描的病灶检出率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 兔 VX2 肝癌模型 38 只实验兔肿瘤种植成功, 2 只未能成功种植肿瘤; 6 只由于肿瘤种植手术中失血过多和(或)切口感染在肿瘤接种后 5 天内死亡。最终成功建立 VX2 肝癌模型 32 只。

2.2 MR 检查对病灶的显示情况 LAVA 序列增强扫描对 32 只实验兔共 32 个病灶的检出率为 100% (32/32), T1WI 为 62.50% (20/32), T2WI 为 71.88% (23/32)。LAVA 序列增强扫描的病灶检出率与 T1WI 及 T2WI 相比差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 12.410, 8.275, P$ 均 < 0.05), T1WI 与 T2WI 的病灶检出率差异无统计学意义 ($\chi^2 =$

0.638, $P > 0.05$)。

2.3 肿瘤 MR 平扫及 LAVA 序列增强扫描表现 T2WI 平扫肿瘤呈类圆形或不规则形, 呈高信号或混杂信号; T1WI 肿瘤呈低信号(图 1)。LAVA 序列增强扫描 2 个病灶均匀明显强化(图 2), 肿瘤信号均匀增强, 明显高于周围肝实质; 11 个病灶不均匀强化(图 3), 肿瘤信号不均匀增强, 高于周围肝实质; 19 个病灶

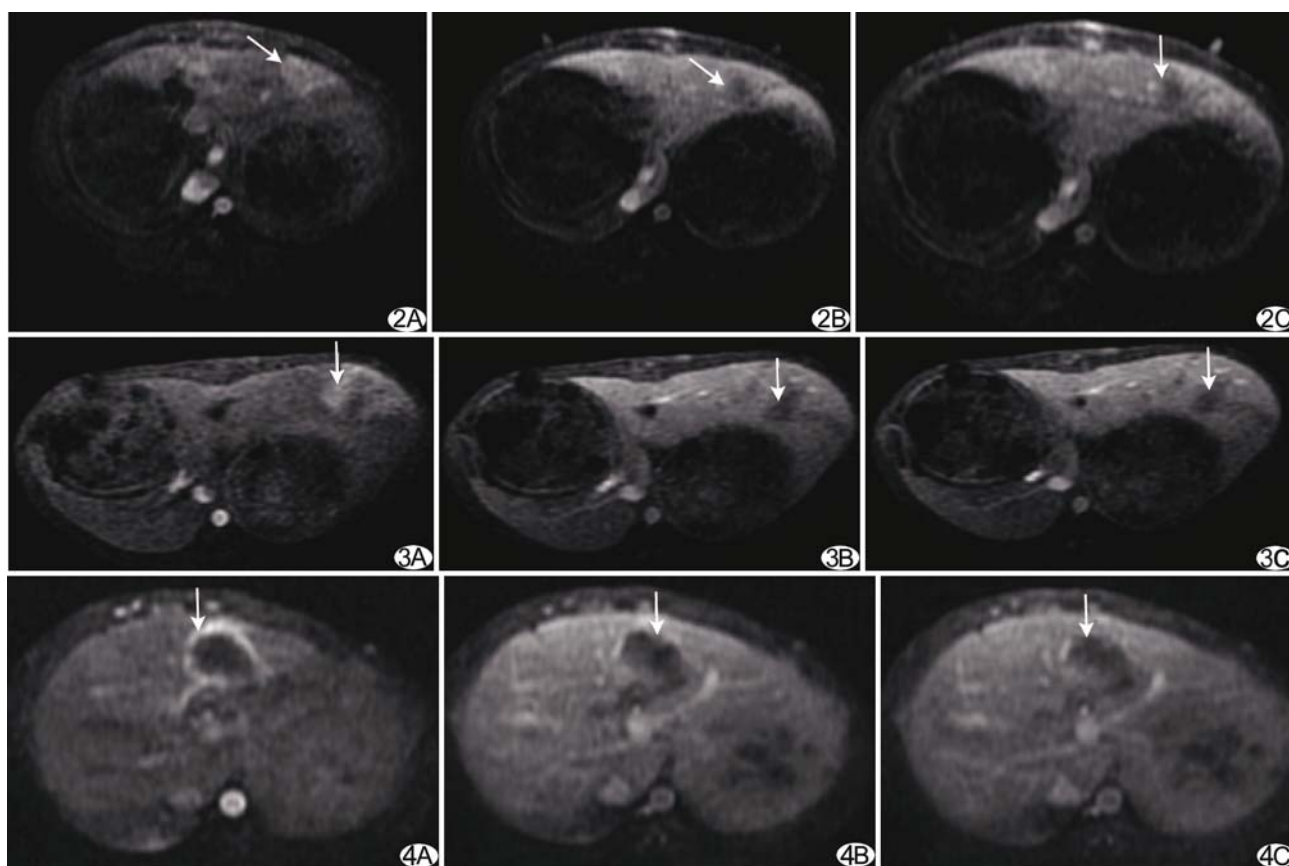


图 2 LAVA 序列增强扫描肿瘤动脉期均匀明显强化(A), 门静脉期明显降低(B), 延迟期持续降低(C) (箭示病灶) 图 3 LAVA 序列增强扫描肿瘤动脉期不均匀强化(A), 门静脉期强化程度降低(B), 延迟期持续降低(C) (箭示病灶) 图 4 LAVA 序列增强扫描肿瘤动脉期环状强化(A), 门静脉期强化程度降低(B), 延迟期持续降低(C) (箭示病灶)

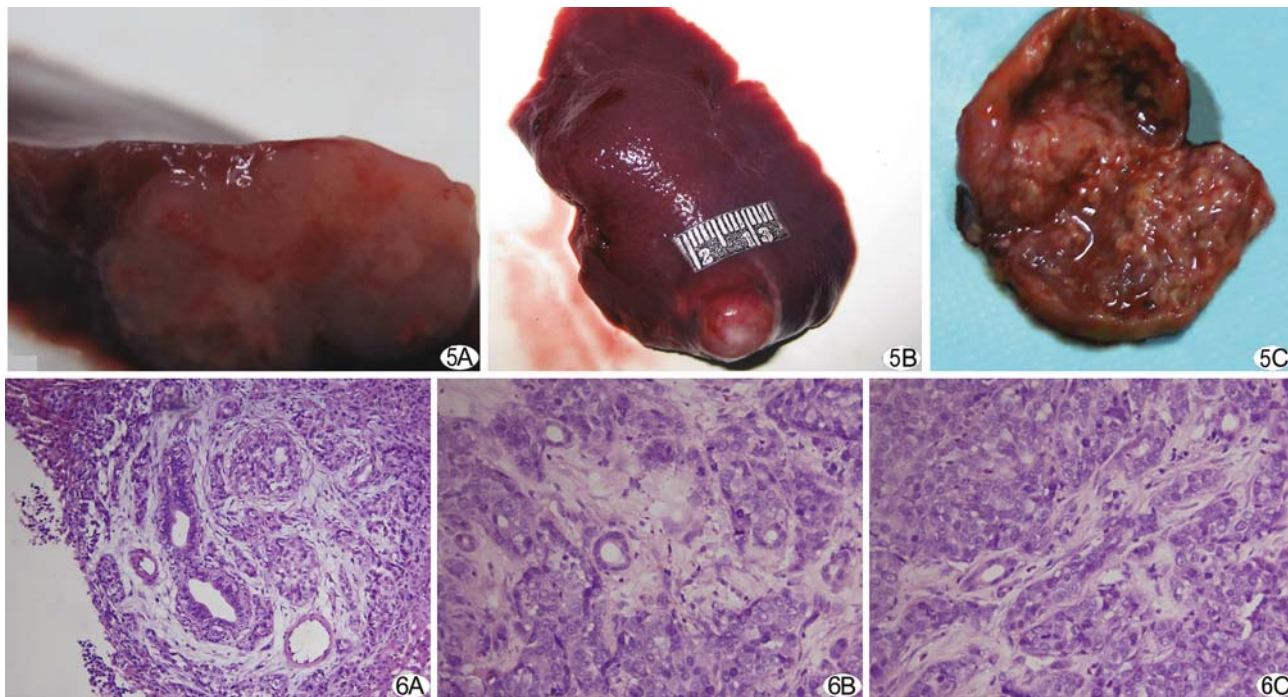


图 5 大体解剖照片 均匀明显强化组肿瘤切面呈鱼肉状,肿瘤生长旺盛(A),不均匀强化组肿瘤中心有斑点状白色坏死区(B),环状强化组肿瘤中心有黄白色组织,肿瘤边缘为生长旺盛的肿瘤实质(C) **图 6** 组织切片染色 均匀明显强化组光镜下见肿瘤细胞呈弥漫性分布,细胞大小不一,排列紧密且无序,核深染,核分裂象多见,肿瘤细胞间可见较多的毛细血管(A);不均匀强化组光镜下见肿瘤细胞呈巢状分布,核深染,核分裂象较多,肿瘤细胞排列不规则,肿瘤细胞间可见较多的毛细血管,瘤巢周围可见水肿带(B);环状强化组光镜下见肿瘤细胞呈弥漫性分布,肿瘤形态、大小不一,排列紊乱,细胞核深染,核分裂象多见,肿瘤细胞间可见少量纤细的毛细血管(C) (HE, ×200)

环状强化(图 4),肿瘤中心信号低于周围肝实质,而肿瘤边缘明显强化。

2.4 病理检查 6 只实验兔共 6 个病灶的病理结果均为高分化鳞状细胞癌。大体观察见肿瘤均位于肝左叶或中叶;均匀明显强化组肿瘤大小约 0.5~1.0 cm,类圆形,切面呈鱼肉状,质地较硬(图 5A);不均匀强化组肿瘤大小约 0.5~1.0 cm,多为不规则形,部分肿瘤凸出肝轮廓之外,肿瘤中心可见小点状坏死区,切开后有少量坏死物流出(图 5B);环状强化组肿瘤大小约 1.0 cm,呈类圆形或不规则形,有透明包膜,质地较硬,切面中心呈黄白色(图 5C)。光镜下观察见均匀明显强化组肿瘤细胞呈弥漫性分布,核深染,核分裂象多见,肿瘤细胞排列不规则,肿瘤细胞间可见较多的毛细血管(图 6A);不均匀强化组肿瘤细胞呈巢状分布,核深染,核分裂象多见,肿瘤细胞排列不规则,可见少量肿瘤细胞坏死,肿瘤细胞间亦有较多的毛细血管,瘤巢周围可见水肿带(图 6B);环状强化组肿瘤细胞呈弥漫性分布,肿瘤细胞形态、大小不一,排列紊乱,细胞核深染,核分裂象多见,肿瘤细胞间可见少量纤细毛细血管(图 6C)。

3 讨论

VX2 肿瘤起源于 Shope 肉瘤,是在兔体内诱发出鳞状细胞癌并经 72 次移植传代建立起的肿瘤细胞株,命名为 VX2 瘤株^[2],具有如下特点:①是一种可移植的肿瘤细胞株,无排斥反应,可接种于实验兔的任何部位^[3];②肿瘤以肝动脉血供为主,与人类肝癌相似,生长速度快,易出现坏死^[4]。本研究采用开腹直视下局部肝切开瘤块包埋法^[5],瘤块生长旺盛,肿瘤细胞数量充足,且肿瘤种植位置准确,有利于减少实验兔种植后的并发症,降低实验兔的死亡率。

兔 VX2 肝癌模型中肿瘤的生长特性已有明确的实验结果^[6]:肿瘤在肝脏种植后 1 周内体积较小,2~3 周肿瘤体积明显增大,此阶段肿瘤中心坏死组织较少,为供瘤血管形成期,毛细血管纤细、丰富,4 周后肿瘤中心开始出现坏死组织,并可有肺内及腹腔淋巴结转移灶形成。也有研究^[7]报道肿瘤种植 2 周时即有淋巴结转移,4 周后肿瘤坏死范围较大,且实验兔会出现体质量明显下降、恶病质等。因此,理想的肿瘤观察时间是在种植后 2~3 周,此时不会因肿瘤坏死或肝外转移而影响实验效果。本研究选择建模后 2~3 周进行 MR 扫描,发现肿瘤无明显大片状坏死,解剖中未发现腹腔淋巴结及肝内转移,符合 VX2 肿瘤生长特性。

本研究结果显示,兔 VX2 肝肿瘤 MR 平扫主要表现为 T1WI 低信号、T2WI 高信号或混杂信号的结节;LAVA 序列增强扫描示 32 个病灶中 2 个表现为均匀明显强化,11 个不均匀强化,19 个环状强化。其中环状强化的肿瘤强化方式有别于人原发性肝癌的明显强化,笔者认为主要原因是 VX2 肿瘤的病理学基础为鳞状细胞癌,并非肝细胞癌^[7],此外 VX2 肿瘤的血供并不丰富,这也可能是造成 VX2 肿瘤与人原发性肝癌强化方式不同的原因。有研究^[8]报道 VX2 肿瘤主体的滋养血管主要是一些纤细的毛细血管,与本研究结果基本相符,本研究中,经病理检查证实 MRI 表现为环状强化的肿瘤内血管并不丰富,主要为少量纤细的毛细血管。此外,本研究中 2 个均匀明显强化及 11 个不均匀强化的病灶强化方式与人原发性肝癌相似,光镜下可见肿瘤内部有较多的毛细血管,笔者认为毛细血管丰富是肿瘤能够在短时间内强化的原因。

总之,兔 VX2 肝癌模型的生长特性、病灶转移及病理过程均与人原发性肝癌类似,且 VX2 肿瘤具有生长稳定、种植成功率高及生长周期短等特点,是目前较为理想的动物模型。LAVA 序列增强扫描对病灶的

检出率高,可较为客观、全面地反映 VX2 肿瘤的生长特性,对肝癌的动物实验及临床研究均具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 王莽,王佚,王少春,等.兔 VX2 肝癌模型的建立及超声影像监测的研究.重庆医科大学学报,2003,28(5):585-587.
- [2] 白雪萍,雷成功,王兴华.SonoVue 实时超声造影评价肝 VX2 肿瘤血流灌注的实验研究.山西医药杂志,2006,35(2):111-113.
- [3] 何东风,徐克,张曦彤.兔 VX2 肝癌改良模型的建立及螺旋 CT 评价.中国医学影像技术,2005,21(12):1873-1876.
- [4] 吕朋华,王杰,苗毅,等.兔肝 VX2 转移瘤模型的建立及影像学表现.南京医科大学学报:自然科学版,2003,23(6):545-547.
- [5] 郭兴,丁伟,李雪鹏,等.细胞悬液法与组织块埋植法制作兔 VX2 肝癌影像模型的对照研究.长治医学院学报,2008,22(2):88-90.
- [6] 王志明,任正刚,叶彤.兔肝 VX2 肝肿瘤模型的转移特性.肿瘤,2006,11(6):1057-1058.
- [7] 韩志刚,程红岩,胡海洋,等.兔 VX2 肝癌模型的制作及 CT、MRI 表现.中国介入影像与治疗学,2007,4(1):61-65.
- [8] 贾洪顺,全显跃,曾盛.兔 VX2 肝癌 CT、MRI 动态评价.第一军医大学学报,2002,22(2):141-144.

长江 2011 国际医学影像物理和工程应用大会暨 第六届中国医学影像物理学术年会 (第一轮通知)

由中国生物医学工程学会医学物理分会主办、浙江大学承办、中国电子学会生命电子学分会、北美华人医学物理师协会(NACAMP)和国际电气工程师协会生物医学工程分会(IEEE-EMBS)协办的长江 2011 国际医学影像物理和工程应用大会暨第六届中国医学影像物理学术年会将于 2011 年 10 月 22—23 日在杭州召开。

论文征集:会议论文要求未曾公开发表,摘要和全文均可。摘要要求用英文撰写,包括目的、材料与方法、结果、结论等部分。中文全文字数限 4000 字以内并要求附加英文摘要。经专家评审被会议接受的论文收入会议论文集。

会议截稿日期为:2011 年 8 月 31 日。2011 年 9 月 30 日后发出录用通知。录用论文分为大会主题报告、邀请报告、口头报告三类,分别安排在主会场和分会场。本次会议同时举办国内外医学影像技术及应用展览。

其他详细内容请关注会议第二轮通知。

会议官方网站:<http://www.cbeis.zju.edu.cn/icmip/>