

# 建立荷人结肠癌裸鼠移植瘤模型及MRI成像检查\*☆

冯仕庭<sup>1</sup>, 孙灿辉<sup>1</sup>, 蔡华崧<sup>1</sup>, 周健<sup>1</sup>, 谭国胜<sup>1</sup>, 邱鹏新<sup>2</sup>, 张健<sup>3</sup>, 李子平<sup>1</sup>, 孟俊非<sup>1</sup>

## Establishment of human colonic carcinoma (LoVo) xenograft in nude mice and magnetic resonance imaging examination

Feng Shi-ting<sup>1</sup>, Sun Can-hui<sup>1</sup>, Cai Hua-song<sup>1</sup>, Zhou Jian<sup>1</sup>, Tan Guo-sheng<sup>1</sup>, Qiu Peng-xin<sup>2</sup>, Zhang Jian<sup>3</sup>, Li Zi-ping<sup>1</sup>, Meng Quan-fei<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** The colonic carcinoma xenograft model is an ideal method for exploring and stimulating *in vivo* biological behavior of human, however, studies concerning evaluating models using magnetic resonance imaging (MRI) have less been reported yet.

**OBJECTIVE:** To establish human colonic carcinoma xenograft model in nude mice with human colonic carcinoma LoVo cells inoculation and transplantation, and to evaluate the models by using MRI.

**METHODS:** The nude mice models with colonic carcinoma were established by cell transplantation and tumor transplantation. The morphological and histopathological features of transplanted tumor were examined. Blood samples taken from the host were assayed for carcino embryonic antigen levels. Immunohistochemical localization of carcino embryonic antigen in the tumor tissues was also determined. The models ( $n = 6$ ) were performed MRI examination. Signal to noise ratio (SNR) on T1 weighted imaging (T1WI) and T2 weighted imaging (T2WI), T1 and T2 relaxation time of the tumor, liver and muscle were measured.

**RESULTS AND CONCLUSION:** It showed that the morphological and functional characteristics of the transplanted tumors were strikingly identical to the original human tumor. The successful transplantation rate was 100%. The mean of SNR on T1WI of tumor, liver and muscle were 26.19, 22.71, and 26.62, respectively, and, the mean of SNR on T2WI were 9.42, 7.66 and 8.59, respectively. T1 relaxation time of tumor, liver and muscle were 1 039.22 ms, 907.63 ms and 1 611.51 ms, respectively, while the mean of T2 relaxation time were 109.95 ms, 37.31 ms and 64.35 ms, respectively. MRI was performed successfully in all the models with good imaging quality and high resolution. T1 and T2 relaxation time could be the quantitative index for further evaluation.

Feng ST, Sun CH, Cai HS, Zhou J, Tan GS, Qiu PX, Zhang J, Li ZP, Meng QF. Establishment of human colonic carcinoma (LoVo) xenograft in nude mice and MRI examination. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(20): 3696-3700. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 肿瘤移植瘤动物模型是探索和模拟肿瘤在人体内生物学行为的一种较为理想的方法,但应用MRI对模型进行评价的研究较少。

**目的:** 应用人结肠癌LoVo细胞接种裸鼠,鼠间移植传代,建立人结肠癌裸鼠移植瘤模型,并应用MRI进行初步评价。

**方法:** 采用细胞移植和瘤块移植两种方法建立裸鼠移植瘤模型,观察移植瘤大体形态和组织病理学改变,测定宿主血液中的癌胚抗原值,应用免疫组化法观察肿瘤细胞中癌胚抗原的分布,对6只裸鼠移植瘤模型进行MRI成像检查,并测量肿瘤、肝脏、肌肉组织的T1WI和T2WI的信噪比和三者的T1, T2值。

**结果与结论:** 移植瘤的形态和功能特性与原发肿瘤基本相似,移植瘤的移植成功率为100%;6只裸鼠模型的MRI测量结果显示,其肿瘤、肝脏、肌肉的T1WI平均信噪比分别为26.19, 22.71, 26.62;T2WI平均信噪比分别为9.42, 7.66, 8.59;平均T1值分别为1039.22, 907.63, 1611.51ms;平均T2值分别为109.95, 37.31, 64.35ms。结果证实荷人结肠癌裸鼠模型的MRI成像图像清楚,组织分辨率高,测定组织的T1值和T2值可作为定量指标进行分析。

**关键词:** 肿瘤移植;裸鼠;结肠肿瘤;MRI;动物模型

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.20.020

冯仕庭, 孙灿辉, 蔡华崧, 周健, 谭国胜, 邱鹏新, 张健, 李子平, 孟俊非. 建立荷人结肠癌裸鼠移植瘤模型及MRI成像检查[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(20):3696-3700. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

## 0 引言

动物实验是生命科学实验研究中的重要组成部分,肿瘤动物模型水平的研究比肿瘤细胞培养水平的研究更能模拟人体内的肿瘤生长情况。因此,在细胞水平研究的基础上进一步行动物模型水平的研究是肿瘤诊断和治疗研究的重要手段。实验研究表明,裸鼠的人肿瘤移植瘤模型是最接近于人类肿瘤本身特性

的实验模型,为在活体内研究人类肿瘤特性、观察各种显像和治疗效果提供了一个理想的平台<sup>[1-3]</sup>。

近年来,结肠癌在世界的发病率逐年上升,结肠癌晚期患者预后差,长期生存率低<sup>[3-7]</sup>。为深入研究结肠癌的发生机制、提高早期诊断能力以及评价各种抗肿瘤药物的治疗效果,需建立人结肠癌移植瘤动物模型<sup>[2,7]</sup>。实验应用人结肠癌体外建株LoVo细胞接种裸鼠,鼠间异体移植建立人结肠癌裸鼠移植瘤模型,对其进行部

Correspondence to:  
Li Zi-ping, Doctor,  
Professor,  
Department of  
Radiology, the First  
Affiliated Hospital,  
Sun Yat-sen  
University,  
Guangzhou  
510080, Guangdong  
Province, China  
Liziping@tom.com

Supported by:  
Science and  
Technology Planning  
Project of  
Guangdong Province,  
No.  
2007B031516007\*

Received: 2010-03-13  
Accepted: 2010-04-03

分生物学特性研究, 并应用MRI进行初步评价。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 实验于2010-01/03在中山大学附属第一医院MRI室及中山大学动物实验中心完成。

**材料:**

**瘤细胞株:** LoVo细胞购自中山大学动物实验中心, 来源于人结肠癌转移淋巴结, 经体外培养、建株。

**实验动物:** BALB/c裸鼠共12只(中山大学实验动物准字: 0044717), 鼠龄四五周, 雄性, 体质量20 g左右, 由中山大学动物实验中心提供。在SPF级条件下饲养, 室温控制在(25±1) °C, 相对湿度40%~60%, 笼具、垫料、饮用水和食料均经灭菌处理, 按标准方式给予喂养, 裸鼠自由活动及进食。实验中对动物处置符合2006年科技部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定<sup>[8]</sup>。

**主要试剂及仪器:**

试剂及仪器	来源
锥虫蓝	美国 Sigma 公司
植入管	自制
磁共振扫描仪	Siemens 公司

**方法:**

**裸鼠模型的建立:** 分为细胞移植和瘤块移植两种。

**细胞移植:** 使用含青链霉素的细胞培养液, 于37 °C, 体积分数为5%的CO<sub>2</sub>培养箱中先对LoVo细胞进行培养, 用乙二胺四乙酸/胰酶混合液消化和传代。再将对数生长期的LoVo细胞制备成单细胞悬液调整细胞浓度至1×10<sup>10</sup>L<sup>-1</sup>, 用0.4%锥虫蓝染色检测细胞活力, 显示细胞活力在95%以上。取6只裸鼠, 碘酊局部皮肤消毒后, 于裸鼠右侧肩胛骨区皮下注射0.2 mL细胞悬液。连续观察6周, 观察成瘤率和皮下瘤的直径。

**瘤块移植:** 在细胞移植接种成功后(6周后皮下成瘤直径可达10 mm左右), 先处死瘤鼠, 消毒皮肤, 切下瘤块去除坏死部分, 选用淡黄色或呈鱼肉状瘤组织置于生理盐水中剪成直径2 mm的瘤块备用。取健康裸鼠6只, 小鼠在麻醉状态下(4.5%水合氯醛20 μL/g腹腔注射), 用安尔碘做裸鼠上半身皮肤消毒, 切开右侧肩胛骨区

背部皮肤, 分离皮下疏松组织, 通过自制的植入管缓慢推入肿瘤组织块, 缝合皮肤, 安尔碘消毒伤口, 小鼠保暖复苏后自由进食、进水。术后连续观察6周, 观察成瘤率和皮下瘤的直径。

**肿瘤生长速度的测定:** 细胞接种1周以及异体移植瘤移植后1周定期观察肿瘤生长速度, 测量其长(a)、宽(b), 然后按公式 $V = 1/6 \pi ab^2$ 计算肿瘤的体积, 观察6周, 以6只裸鼠移植瘤的平均值绘制其生长曲线。

**宿主血液的癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测:** 裸鼠内眦取血, 分离血清, 以正常裸鼠血清为对照。采用放射免疫分析法测定血清中CEA水平。

**MRI检查:** 取瘤块移植瘤成瘤后的裸鼠6只, 小鼠在麻醉状态下(4.5%水合氯醛20 μL/g腹腔注射; 麻醉状态的判断: 裸鼠处于深度麻醉状态, 呼吸平缓, 四肢柔软可以任意摆布, 轻捏脚掌裸鼠无反应或反应弱)应用Magnetom Trio, A Tim System 3.0T 超导型MR成像仪(版本syngo MR B17), 膝关节8通道相控阵线圈(Syn-keen-8)行MRI检查。

检测过程中动物注意保温, 俯卧位并固定, 头先进, 同时用胶布固定裸鼠腹部以减少呼吸幅度。调整裸鼠和线圈位置及高度, 使线圈的中心与裸鼠体部及磁场的中心保持一致。扫描序列包括: T1WI自旋回波序列, TR 390 ms, TE 7 ms, 反转角80°, 层厚2 mm, 层间距0.2 mm, 视野(field of view, FOV) 158 mm×180 mm, 采集矩阵190×256, 行轴位、冠状扫描。T2WI快速自旋回波, TR 4 000 ms, TE 111 ms, 回波链长15, 反转角150°, 层厚2 mm, 层间距0.2 mm, FOV 180 mm×180 mm, 采集矩阵256×256, 行轴位、冠状扫描。T1, T2值测量采用T1, T2 map序列, T1 map: TE 18 ms, TR 800, 1 200, 2 000, 4 000 ms; T2 map: TR 2 000 ms, TE 30, 60, 90, 120 ms, 反转角180°。T1, T2 map序列的扫描层厚2 mm, 层间距0.2 mm, FOV 180 mm×180 mm, 矩阵256×256, 横断位扫描。

在工作站上使用T1, T2 mapping软件分别计算T1, T2值, 肿瘤组织感兴趣区的选择根据各个肿瘤实性部分确定, 避开坏死组织, 每次测量需固定感兴趣区大小和固定层面。肌肉T1, T2值的测量取右侧大腿最大切面, 肝脏T1, T2值的测量取肝右叶最大切面。

**病理检查:** MRI检查后处死裸鼠, 取小块肿瘤于体积分数4%的甲醛中固定, 低温石蜡包埋,

<sup>1</sup> 中山大学附属第一医院放射科, 广东省广州市510080; 中山大学<sup>2</sup> 药理学教研室, <sup>3</sup> 实验动物中心, 广东省广州市510080

冯仕庭☆, 男, 1977年生, 广东省新会市人, 汉族, 中山大学在读硕博连读研究生, 主治医师, 主要从事医学影像诊断方面的研究。

通讯作者: 李子平, 博士, 教授, 中山大学附属第一医院放射科, 广东省广州市510080  
liziping163@tom.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225  
(2010)20-03696-05

收稿日期: 2010-03-13  
修回日期: 2010-04-02  
(20100313001/  
WLM-Z)

组织切片行常规苏木精-伊红染色观察其病理特征; 免疫组织化学ABC法观察肿瘤细胞CEA表达量。

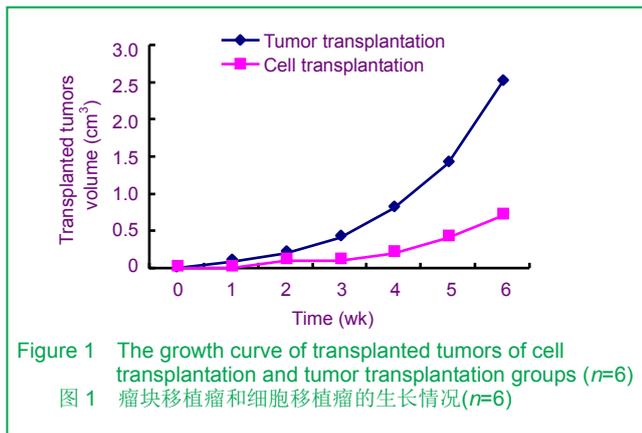
**主要观察指标:** 裸鼠肿瘤移植术后肿瘤的体积, 及CEA的表达。裸鼠肿瘤、肝脏、肌肉的信噪比以及T1, T2值。

**设计、实施、评估者:** 实验设计为第一、二、八作者, 实施为第一、三、四、六、七作者, 评估为第二、五作者, 以上作者均经过正规培训。

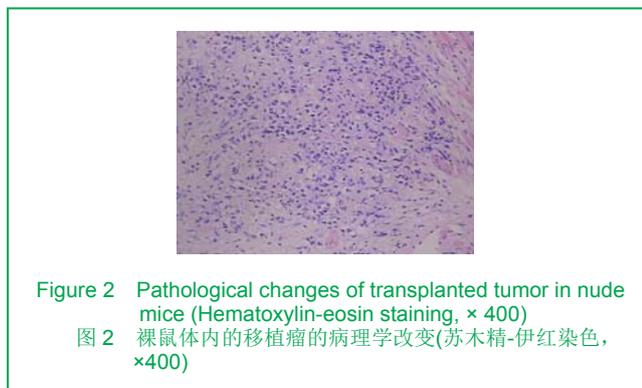
## 2 结果

**2.1 实验动物数量分析** 在实验过程中, 未发生动物死亡, 移植瘤成活率达100%。

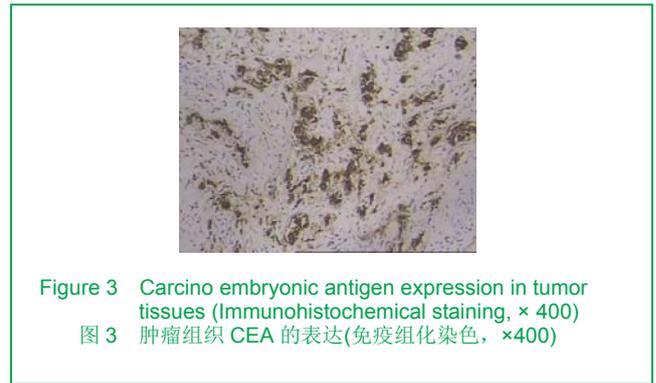
**2.2 移植瘤生长特性** 细胞移植和瘤块移植瘤都生长在接种部位。细胞移植瘤的生长速度较瘤块移植瘤慢, 见图1。



**2.3 移植瘤的病理学特性及CEA的表达** 裸鼠体内的移植瘤瘤块呈结节状, 表面充血, 血管丰富, 有完整包膜, 皮肤无粘连。苏木精-伊红染色显示肿瘤细胞呈乳头状或腺腔样排列, 见图2。



免疫组化染色显示肿瘤细胞表面黄染, 有少量CEA, 细胞浆中有大量黄染颗粒, 存在着丰富CEA, 见图3。放射免疫分析测得肿瘤移植后6周的荷瘤裸鼠血清中CEA水平为(9.8±3.3) μg/L。

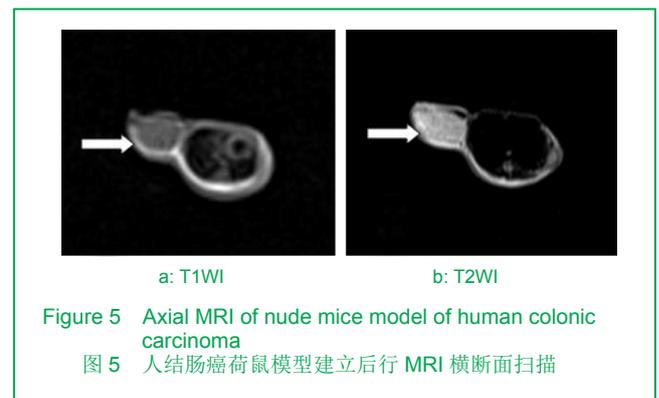
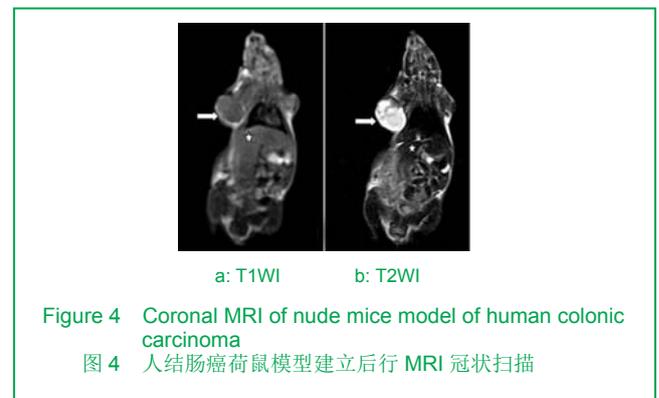


**2.4 MRI检查结果** MRI检测显示图像清楚, 伪影少, 肿瘤、肝脏、肌肉、脂肪等组织分辨率高, 肿瘤、肝脏、肌肉的信噪比高, 见表1。

表1 人结肠癌荷瘤裸鼠模型 MRI 检查各组织的信噪比  
Table 1 The signal to noise ratio of the tissues in nude mice model of human colonic carcinoma (x±s, n=6)

Tissue	T1WI	T2WI
Tumor	26.19±1.63	9.42±2.51
Liver	22.71±3.47	7.66±2.32
Muscle	25.62±1.02	8.59±1.71

肿瘤平均体积为2.5 cm<sup>3</sup> (2.1~2.8 cm<sup>3</sup>), 在T1WI呈等信号, T2WI呈稍高信号, 部分肿瘤内见液化坏死区, 在T1WI呈低信号, T2WI呈高信号, 见图4, 5。



利用T1, T2 mapping软件测量6只裸鼠的肿瘤、肌肉、肝脏的T1, T2值, 各组织的信号特点和T1, T2值

见表2。

Tissue	Signal characters	T1 relaxation time	T2 relaxation time
Tumor	T1WI: isointense; T2WI: slight hyperintense	1 039.22±107.63	109.95±27.35
Liver	T1WI: isointense; T2WI: hypointense	907.63±137.44	37.31±13.27
Muscle	T1WI: slight hypointense; T2WI: low signal	1 611.51±152.12	64.35±15.12

### 3 讨论

肿瘤移植瘤动物模型是探索和模拟肿瘤在人体内生物学行为的一种较为理想的方法<sup>[9-14]</sup>。结肠癌作为消化系统最常见的肿瘤之一,一直是人们研究的热点,为进一步研究其分子影像特征,需建立生物学特性与人结肠癌相似的动物模型<sup>[10, 15]</sup>。

肿瘤动物模型的建立受诸多因素影响,如实验动物的种系、年龄、细胞的数量及活力、接种的方法及部位等<sup>[16-20]</sup>。其中实验动物种系的选择是动物模型建立的关键因素之一<sup>[16-17]</sup>。SCID小鼠和BALB/c裸鼠均有免疫功能缺陷,常用于肿瘤动物模型的建立<sup>[21]</sup>。BALB/c裸鼠价格相对便宜,在SPF环境可生存较长时间,而SCID小鼠价格昂贵,对饲养环境要求高,死亡率高<sup>[22]</sup>。因此实验选择BALB/c裸鼠作为对象。为提高成瘤率,实验在细胞移植前使用锥虫蓝染色检测细胞活力,显示细胞活力在95%以上。此外,由于裸鼠的免疫能力随着鼠龄的增长而增强,鼠龄过大,移植成功率会下降,一般选4~6周的裸鼠进行移植手术比较合适<sup>[22-23]</sup>。

常用于建立肿瘤移植瘤动物模型的方法包括细胞移植和瘤块移植。移植部位包括皮下、肝脏和原位移植<sup>[23]</sup>。其中皮下移植瘤模型应用最广泛,它操作简单、成瘤率高,形成的肿瘤形态较规则,便于观察,特别有利于MRI成像的研究。实验采用皮下移植的方式,移植瘤成活率达100%,虽然样本量较少,但文献报道皮下移植瘤的成活率大多为100%<sup>[15, 20, 22-23]</sup>,与实验结果一致,说明皮下移植是建立肿瘤动物模型简单有效的方法。实验建立起的人结肠癌裸鼠模型,成瘤时间短,整个过程约需6周。血液CEA检查和肿瘤组织学检查结果表明,瘤体组织内的肿瘤细胞呈乳头状或腺腔样排列,并含CEA,说明移植瘤具有与人结肠癌相似的生物学行为。且瘤体移植瘤较细胞移植瘤生长速度快,因此,需要建立大量肿瘤动物模型时,应使用瘤体移植方式。实验制作的皮下移植瘤裸鼠模型,呈膨胀性局限性生长,在移植后6周肿瘤的体积平均约2.5 cm<sup>3</sup>,并均能在MRI

图上清楚显示。此时形成的肿瘤大小适中,肿瘤内的坏死组织较少。此后肿瘤由于生长速度较快,容易出现缺血性坏死,可能影响实验结果。

MRI的组织分辨率高,且能同时获得解剖与生理信息,有利于活体状态下研究疾病的分子机制,最适合小动物成像检查,是研究分子影像不可缺少的工具。实验采用3.0T的超高场MRI扫描仪,扫描使用膝关节线圈。扫描结果表明,使用上述设备,能得到良好的组织分辨率。实验采用信噪比来评价MR图像的质量。信噪比是指信号强度和噪声强度的比值,比值越大,则正常组织信号成分越多,图像清晰度越高。信噪比是MRI系统性能的一个重要技术指标,用于评价图像对比度和分辨率<sup>[24-28]</sup>。实验中裸鼠的MRI图像显示肿瘤、肝脏和肌肉具有很高的信噪比,说明成像质量较高。而肝脏的信噪比相对最低,可能与MRI扫描时裸鼠的呼吸运动伪影有关。曾有研究者用测量T1WI, T2WI上的信号强度来观察组织间的信号差别。实际上,信号强度不是一个客观的指标,受到很多因素的干扰,如磁场和脉冲的均匀性,TR和TE时间的选择等<sup>[29]</sup>。实验使用T1, T2 map 序列扫描并采用T1, T2 mapping 软件测量正常组织和肿瘤组织的T1, T2值。研究表明,人体的正常组织和病理组织的T1, T2值相对恒定,是组织的固有参数,比单纯测量信号强度更客观,更有利于观察组织的病理生理的变化<sup>[30-31]</sup>。T1, T2值不同反映在T1WI, T2WI上的信号也不同。如T1值越低的组织,在T1WI上的信号越高,而T2值越高的组织,在T2WI上的信号越高。结果显示,肿瘤在MR T1WI上呈等信号, T2WI上呈稍高信号;肌肉的T1WI, T2WI信号较肿瘤组织低,肝脏在T1WI上呈等信号, T2WI上的信号明显比肌肉和肿瘤组织低,与文献报道一致<sup>[29]</sup>。肿瘤、肝脏和肌肉组织间的信号的不同,与使用T1, T2 mapping软件测量的各组织T1, T2值的差别是一致的。实验中T1, T2 mapping测量出来的T1, T2值,其标准差较小,说明数值较稳定,具有可比性,有利于观察实验中组织的病理生理结构改变,为MRI分子影像实验奠定良好的基础。

### 4 参考文献

- [1] Zhang MX, Wang JS. Zhongguo Xiandai Putong Waikē Jinzhan. 2007;10(6):520-523.  
张明鑫,王健生.肿瘤动物模型影像学进展[J].中国现代普通外科进展.2007,10(6):520-523.
- [2] Gao KR, Shi TM, Di J, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(28):5494-5498.  
高岩然,史铁梅,邸晶,等.宫颈癌移植瘤大鼠动物模型的建立[J].中国组织工程研究与临床康复.2008,12(28):5494-5498.
- [3] Tan GS, Yang JY, Guo WB, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(8):1377-1381.  
谭国胜,杨建勇,郭文波,等.应用三丙烯微球对豚鼠子宫肌瘤模型行子宫动脉栓塞的实验[J].中国组织工程研究与临床康复.2010,14(8):1377-1381.
- [4] Feng ST, Sun CH, Peng ZP, et al. Zhonghua Weichang Waikē Zazhi. 2010;13(2):137-140.  
冯仕庭,孙灿辉,彭振鹏,等.结直肠癌64排螺旋CT多层灌注成像的临床应用[J].中华胃肠外科杂志.2010,13(2):137-140.

- [5] Liang XM, Cheng YS. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi. 2008;16(11):1220-1227.  
梁新梅,程英升. 结直肠癌的影像学诊断进展[J].世界华人消化杂志, 2008,16(11):1220-1227.
- [6] Feng ST, Sun CH, Li ZP, et al. Zhonghua Weichang Waikie Zazhi. 2008;11(6):537-541.  
冯仕庭,孙灿辉,李子平,等. 结直肠癌64层螺旋CT灌注成像与微血管密度及血管内皮生长因子的相关性[J].中华胃肠外科杂志,2008, 11(6):537-541.
- [7] Feng ST, Sun CH, Li ZP, et al. Evaluation of angiogenesis in colorectal carcinoma with multidetector-row CT multislice perfusion imaging. Eur J Radiol. 2009.
- [8] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.  
中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.
- [9] Wang ZF, Luo YN, Guo HT, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(35):6970-6973.  
王占峰,罗毅男,郭海涛,等. 鼠胶质瘤模型在紫杉醇-聚乳酸纳米缓释纤维片抗胶质瘤中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(35):6970-6973.
- [10] Xie Q, Jiang XQ, Chen MW, et al. Zhongguo CT he MRI Zazhi. 2008;6(3):1-5.  
谢琦,江新青,陈明旺,等. 人类结肠癌裸鼠移植瘤模型制作及临床1.5T MR成像仪的1H-MRS研究[J].中国CT和MRI杂志,2008, 6(3): 1-5.
- [11] Griffin JL, Kauppinen RA. Tumour metabolomics in animal models of human cancer. J Proteome Res. 2007;6(2):498-505.
- [12] Gao YS, Chen XP, Li KY, et al. Nude mice model of human hepatocellular carcinoma via orthotopic implantation of histologically intact tissue. World J Gastroenterol. 2004;10(21): 3107-3111.
- [13] Han KQ, Huang G, Gu W, et al. Anti-tumor activities and apoptosis-regulated mechanisms of bufalin on the orthotopic transplantation tumor model of human hepatocellular carcinoma in nude mice. World J Gastroenterol. 2007;13(24):3374-3379.
- [14] Li PC, Li Y, Tang ZY, et al. Study on the inhibitory effect of tyrosinleutide on tumor growth and metastasis in nude mice model of human hepatocellular carcinoma metastasis. Hepatogastroenterology. 2007;54(77):1359-1363.
- [15] Zhou Q, Liang HJ, Yan XC, et al. Chongqing Yixue. 2007;36(19): 1929-1931.  
周琪,梁后杰,阎晓初,等. 人结肠癌裸鼠原位移植瘤模型的建立[J].重庆医学,2007, 36(19):1929-1931.
- [16] Cheng W, Zhang QP, Gong XH, et al. Zhongguo Yixue Yingxiang Jishu. 2003;19(7):840-842.  
程文,张青萍,贡雪灏,等. 超声监护下免疫抑制大鼠肝癌动物模型的建立[J].中国医学影像技术,2003,19(7):840-842.
- [17] Zhu Y, Qiu XY, Wu JH, et al. Zhongguo Yaolixue Tongbao. 2006; 22(3):374-378.  
朱焰,邱小燕,吴建辉,等. 子宫肌瘤动物模型的建立[J].中国药理学通报,2006, 22(3):374-378.
- [18] Wang CS, Li YY, Chen N, et al. Beijing Zhongyiyao Daxue Xuebao.2006;29(3):184-187.  
王传社,李燕燕,陈娜,等. 脂多糖配基对人宫颈癌HELA裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J].北京中医药大学学报,2006, 29(3):184-187.
- [19] Gao XH, Yu SY, Xu SP, et al. Zhongliu Fangzhi Yanjiu. 2005; 32(1): 4-8.  
高晓会,于世英,许三鹏,等. Celecoxib在人癌裸鼠移植瘤抗癌与放射增敏的作用机制研究[J].肿瘤防治研究, 2005, 32(1):4-8.
- [20] Wang L, Chen WC, Chen GL, et al. Suzhou Daxue Xuebao: Yixue Ban. 2005;25(2):201-204.  
王磊,陈卫昌,陈桂林,等. 人结肠癌裸鼠原位移植瘤模型的建立[J].苏州大学学报(医学版), 2005, 25(2):201-204.
- [21] Shi YS, Geng ZX, Zhan DW, et al. Zhongguo Shiyan Dongwuxue Zazhi. 2000;10(1):5-10.  
时彦胜,耿志贤,战大伟,等. SCID 小鼠和BALB/c裸鼠对两株人体肿瘤细胞系移植敏感性的研究[J].中国实验动物学杂志,2000, 10(1): 5-10.
- [22] He ZB, Yang WM, Jiao BT, et al. Guizhou Yiyao. 2007;31(9): 780-782.  
贺子彪,杨伟明,焦保庭,等. 原代人结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型的建立[J].贵州医药,2007, 31(9):780-782.
- [23] Ye P, Zhang SL, Jie SH, et al. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi. 2006;14(36):3500-3503.  
叶翩,张淑玲,揭盛华,等. 人肝癌裸鼠移植模型的研究进展[J].世界华人消化杂志,2006, 14(36):3500-3503.
- [24] Zhang HJ, Song XY, Bao SL, et al. Zhongguo Yixue Yingxiang Jishu. 2005;21(9):1440-1441.  
张宏杰,宋泉禹,包尚联,等. 磁共振成像射频线圈技术[J].中国医学影像技术, 2005, 21(9):1440-1441.
- [25] Bolen G, Haye D, Dondelinger R, et al. Magnetic resonance signal changes during time in equine limbs refrigerated at 4 degrees C. Vet Radiol Ultrasound. 2010;51(1):19-24.
- [26] Ramadan S, Ratai EM, Wald LL, et al. In vivo 1D and 2D correlation MR spectroscopy of the soleus muscle at 7T. J Magn Reson(In press). 2010.
- [27] Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, et al. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy--a pilot study at 1.5 T. Neuroradiology. 2010;52(2):91-97.
- [28] Li JW. Yixue Yingxiangxue Zazhi. 2007;17(1):106-107.  
李建伟. 磁共振检查中相位频率编码方向的选用[J].医学影像学杂志,2007, 17(1):106-107.
- [29] Kuo YT, Herlihy AH, So PW, et al. In vivo measurements of T1 relaxation times in mouse brain associated with different modes of systemic administration of manganese chloride. J Magn Reson Imaging. 2005;21(4):334-339.
- [30] Zellini F, Niepel G, Tench CR, et al. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2009;15(12):1442-1449.
- [31] Kuroiwa Y, Yamashita A, Miyati T, et al. Atherosclerotic lesions rich in macrophages or smooth muscle cells discriminated in rabbit iliac arteries based on T1 relaxation time and lipid content. Acad Radiol. 2010;17(2):230-238.

来自本文课题的更多信息--

**基金资助:** 本课题受广东省科技计划项目(2007B031516007)资助。课题名称:《结直肠癌免疫脂质体靶向对比剂 64 层螺旋 CT 成像研究》。

**致谢:** 感谢中山大学医学动物实验中心对本研究提供实验场地及技术帮助。

**利益冲突:** 无。

**课题的意义:** 实验建立人结肠癌裸鼠模型,并用 MRI 进行初步评价,采用 T1, T2 map 扫描序列,用 T1, T2 mapping 软件测量了肿瘤、肝脏和肌肉的 T1 和 T2 值,有利于对信号的改变做量化的分析,为分子影像实验打下坚实的基础。

**课题评估的“金标准”:** 实验利用 MRI 对人结肠癌裸鼠模型上肿瘤、肝脏和肌肉的信号做出定量分析,目前国际上尚没有“金标准”用于定量评价 MRI 的信号。

**设计或课题的偏倚与不足:** 由于实验的动物模型数量有限,测量出来的肿瘤、肝脏和肌肉的 T1 和 T2 值难免存在偏倚,有待在以后的研究工作中,增加样本量,以期得到更准确的数据。

**提供临床借鉴的价值:** MR 分子影像是医学研究的热点,而动物模型是分子影像研究必不可少的手段。实验的利用 MRI 的 T1, T2 map 扫描序列对动物模型进行扫描,具有较高的信噪比。用 T1, T2 mapping 软件测量了肿瘤、肝脏和肌肉的 T1 和 T2 值,有利于对信号的改变做量化的分析,为分子影像的开展提供可行的实验操作方法和实验技术、数据支持。