

建立肺腺癌肝移植瘤模型的相关研究

高艳青^{1*}, 王宇飞², 吴永坤², 郭占林^{2#}

¹内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学胸外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年2月18日; 录用日期: 2022年3月11日; 发布日期: 2022年3月22日

摘要

肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的身心健康。肺癌组织类型有: 鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌、小细胞癌等。最常见组织学类型是NSCLC (非小细胞肺癌), 而腺癌是最常见的NSCLC类型。腺癌更多是通过血行转移到肝、脑、骨、肾上腺等部位, 其中约有20%的NSCLC患者会发生肝转移。在发生单器官转移的肺癌患者中, 肝转移患者的生存预后最差, 对化疗和靶向治疗抵抗最重, 中位生存时间仅3~6个月。目前肿瘤组织穿刺活检的病理结果仍然是诊断的“金标准”, 但由于是有创检查, 风险较高、患者畏惧、不能耐受等原因, 使诊断变得困难。B超(B型超声断面显像仪)、CT (电子计算机断层扫描)、MRI (磁共振检测)等影像学检查虽然可以很好地观察到肿瘤的解剖结构, 但由于肿瘤早期缺乏典型的影像学表现使诊断变得困难。PET (正电子发射型计算机断层显像)是一种可以在活体上显示生物分子代谢、受体及神经介质活动的新型影像技术, 结合CT、MRI等检测方法很好地显示肿瘤代谢水平及解剖结构, 在肿瘤的诊断与鉴别中得到广泛认可。肝移植瘤的治疗包括: 介入栓塞、射频消融、化学治疗或靶向治疗等综合治疗。下面将结合肺腺癌肝转移模型的建立, 对肝脏移植瘤的诊断及治疗等方面问题作一简单的综述。

关键词

肝移植瘤模型, PET检查, 综合治疗

Study on Establishing Liver Transplantation Tumor Model of Lung Adenocarcinoma

Yanqing Gao^{1*}, Yufei Wang², Yongkun Wu², Zhanlin Guo^{2#}

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Thoracic Surgery, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 18th, 2022; accepted: Mar. 11th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 高艳青, 王宇飞, 吴永坤, 郭占林. 建立肺腺癌肝移植瘤模型的相关研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 2051-2055. DOI: 10.12677/acm.2022.123294

Abstract

Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world, a serious threat to human physical and mental health. Lung cancer tissue types include squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma, small cell carcinoma and so on. The most common histological type is non-small cell lung cancer (NSCLC), while adenocarcinoma is the most common type of NSCLC. Adenocarcinoma is mostly metastasized to liver, brain, bone, adrenal gland and other sites through hematogenesis, and about 20% of NSCLC patients will have liver metastasis. Among lung cancer patients with single-organ metastasis, patients with liver metastasis have the worst survival prognosis and are most resistant to chemotherapy and targeted therapy, with a median survival time of only 3~6 months. At present, the pathological result of tumor tissue biopsy is still the “gold standard” for diagnosis, but it is difficult to diagnose due to invasive examination, high risk, patient fear, intolerance and other reasons. Imaging examinations such as B-ultrasound, CT and MRI can well observe the anatomical structure of tumors, but the lack of typical imaging manifestations of early tumors makes diagnosis difficult. PET is a new imaging technology that can display biomolecular metabolism, receptor and neurotransmitter activity *in vivo*. Combined with CT, MRI and other detection methods, PET can well display tumor metabolism level and anatomical structure, and has been widely recognized in tumor diagnosis and differentiation. The treatment of liver transplantation tumor includes interventional embolization, radiofrequency ablation, chemotherapy or targeted therapy. Based on the establishment of liver metastasis model of lung adenocarcinoma, the diagnosis and treatment of liver transplantation tumors are briefly reviewed.

Keywords

Liver Transplantation Tumor Model, PET Examination, Comprehensive Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着人类的身心健康。肺癌组织类型有：鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌、小细胞癌等。最常见组织学类型是 NSCLC，而腺癌是最常见的 NSCLC 类型。腺癌更多是通过血行转移到肝、脑、骨、肾上腺等部位，其中约有 20% 的 NSCLC 患者会发生肝转移[1]。在发生单器官转移的肺癌患者中，肝转移患者的生存预后最差，对化疗和靶向治疗抵抗最重，中位生存时间仅 3~6 个月[2]。目前肿瘤组织穿刺活检的病理结果仍然是诊断的“金标准”，但由于是有创检查，风险较高、患者畏惧、不能耐受等原因，使诊断变得困难。B 超、CT、MRI 等影像学检查虽然可以很好地观察到肿瘤的解剖结构，但由于肿瘤早期缺乏典型的影像学表现使诊断变得困难[3]。PET 是一种可以在活体上显示生物分子代谢、受体及神经介质活动的新型影像技术，结合 CT、MRI 等检测方法很好地显示肿瘤代谢水平及解剖结构，在肿瘤的诊断与鉴别中得到广泛认可[4]。肝移植瘤的治疗包括：介入栓塞、射频消融、化学治疗或靶向治疗等综合治疗。下面将结合肺腺癌肝转移模型的建立，对肝脏移植瘤的诊断及治疗等方面问题作一简单的综述。

2. 肺腺癌肝转移瘤模型的建立

1) 切开皮肤暴露脾脏注射法建立肝移植瘤模型: 随机选取裸鼠称重并做好记录(称重是计算水合氯醛用量), 给予 4% 水合氯醛(0.2 ml/只)腹腔注射麻醉, 待麻醉成功固定于小动物手术操作台上。选取左下腹脾脏投影区(约剑突与耻骨连线中点外 2 cm)处作为术区, 用 75% 酒精消毒 2 遍, 依次切开皮肤、皮下、腹膜暴露出脾脏, 可见脾脏成长条形、暗红色, 选取脾脏下级作为注射点, 1 ml 胰岛素注射器针头将事先制备好的细胞悬液, 缓慢注入到被膜下, 可见被膜颜色变淡表示注射成功, 用棉签轻轻按压数秒至无外渗液, 缓慢把脾脏推入腹腔, 4-0 可吸收线全层缝合切口, 无菌敷料固定, 手术结束。实验中我们选用 1 ml 胰岛素注射器针头操作是因为它更细, 相对安全。

李薇[5]等实验中指出在切开皮肤暴露脾脏注射法操作复杂, 但是可以保证注射到脾脏被膜, 减少细胞悬液外渗, 同时并不会造成小鼠出血、感染等风险, 深受广大实验者的青睐。

2) 小动物彩超引导下脾脏注射法: 随机选取裸鼠称重, 给与水合氯醛麻醉, 麻醉成功并固定于操作台中, 适当扩大消毒脾脏体表投影区, 用小动物彩超仪捕捉裸鼠脾脏下极体表投影选取作为注射点, 用 1 ml 胰岛素注射针头, 缓慢刺入脾脏被膜推出细胞悬液后拔针, 棉签轻轻按压注射点, 减少渗液及出血。姚家久[6]等在构建肝移植瘤模型中强调, 小动物彩超引导注射需要有高超的彩超技术, 能顺利捕获到小鼠脾脏, 同时保证注射时手不能抖动, 太深会导致脾脏穿破出血等, 太浅会造成细胞外渗, 形成腹腔种植瘤, 让小鼠担负过多的瘤负荷, 造成小鼠死亡。

3) 原位种植: 切开皮肤暴露肝脏注射或彩超引导下原位注射肺腺癌细胞, 也会形成肝移植瘤。金海[7]等成功通过原位种植法获取了肝脏的肺腺癌移植瘤。但是原位注射并不能很好的模拟出肺癌血液转移的机制, 而且形成的肿瘤大多是单发, 也不能体现出肿瘤是如何转移的。在实验中大多数情况下需要我们依据自己的实验要求以及自身的能力储备, 选择合适的建模方法。

3. 肝脏移植瘤的诊断

1) B 超在肝脏移植瘤方面的诊断: B 超是最早发现的影像学设备, 它可以通过超声波透过皮肤检测腹腔脏器的病变, 同时也是肝脏疾病最常见的诊断手段。有文献报道[8], B 超可诊断出 <5 mm 的微小病变, 但合并肝硬化等结节性病变时诊断变得困难。造影剂的问世, 使得彩超造影变成了诊断肝脏肿瘤的最新方式。金丹[9]等在超声造影诊断微小肝癌的研究中指出, 其有 91% 的灵敏度, 准确度在 88%。但现实中我们发现每个彩超医师的水平不同, 同时也没有很好的图像供临床医师参考, 在诊断微小肝脏方面仍存在较多困难。

2) 螺旋 CT 在肝脏移植瘤方面的诊断: 64 排螺旋 CT 被认为是目前诊断肝移植瘤最常见的方式, 因其简单、费用相对低廉广受临床医师的喜爱。王科星[10]等在 CT 诊断肝移植的研究中发现, CT 可以发现肝内亚厘米级结节病变, 而不受肿瘤供血多少的影响, 同时结合增强造影剂可以很好的区分肝恶性肿瘤与血管瘤等病变。但我们知道, 螺旋 CT 是通过将脏器切割后成像的, 这就有可能遗漏切割不到的微小病灶, 即使薄层的 CT, 也并不能很好的避开这一问题。

3) MRI 在肝脏移植瘤方面的诊断: MRI 是断层成像扫描, 通过磁共振对患者信号进行摄取, 便于之后信息重建。由于其无创、安全, 能够将病灶进行多方位, 多角度的扫描, 将病灶清晰呈现出来。同时还可以做增强扫描, 对病灶的位置、血流情况进行区分, 从而进行诊断。于淼淼[11]等在 CT 和 MRI 的对比研究中发现, MRI 不仅有诊断微小肿瘤的作用, 同时还在肿瘤分期及预后评估, 风险复发等方面也有重要价值。CT 带有一定的放射性, 不适合孕妇、儿童等人群。随着人群健康意识的加深, MRI 变得更被大家普遍接受。相信不久的将来, MRI 的普及会越来越高。

4) PET 在肝脏移植瘤方面的诊断: PET 是一种代谢性检查, 结合特定的显像剂, (如: ^{18}F -FDG 是一

种糖代谢、 ^{18}F -Fmiso 是一种乏氧的显像剂、RGD 是一种新生血管的显像剂)可以很好的显示出来肿瘤,同时它是一种全身的检查,可以做到一次体检全身收益的效果。但 PET 有一定的放射性,需要专业的医师及技术人员操作。由于设备昂贵及检查费用较高,仍是很多人的心病。但有文献[12] [13]指出在 PET 对肝脏肿瘤的诊断价值中研究表明, PET 结合 CT/MRI 对诊断肝移植瘤方面要优于单纯的 CT 或 MRI。因此,未来的发展也许就是多方面相结合的检查。

4. 肝脏移植瘤的治疗

1) 介入栓塞对肝脏移植瘤的治疗:移植瘤早期是隐匿的,症状不明显。出现症状被发现时处于偏晚期,患者丧失了手术的机会[14]。选取经肝动脉注射造影剂,明确肿瘤数目及供血血管,给予注射栓塞药物,实现阻断肿瘤养分输入,达到饿死肿瘤的目的。早在二十世纪初期,美国外科医生 Folkma [15]便提出“肿瘤的生长和转移均依赖于血管的形成”的假说。随着栓塞造影剂的出现,便开展了栓塞介入治疗肿瘤的实验,从而阻断血管,达到成功治疗的目的。随着介入科的发展,我国学者[16]也在早些年成功开展了介入栓塞的手术并获得了成功,从而成为现在治疗无法手术肝脏肿瘤的首选方法。

2) 射频消融对肝脏移植瘤的治疗:射频消融是通过消融针精准的导入到肿瘤周围,通过电热导致肿瘤灭活、具有创伤小、便捷、易操作等优点,也成为介入栓塞外另一种治疗方式。高志玲[17]等通过在 CT 引导下小肝癌的射频消融中研究表明,射频消融在杀死肿瘤的同时,可以更多的保护正常肝组织,使一些不能耐受手术或不愿接受手术治疗的患者获得了根治的机会,也为治疗肝脏移植瘤提供了更多的方法。

3) 化学治疗对肝脏移植瘤的治疗:在介入栓塞及射频消融尚未证明价值的年代,化学治疗是治疗无法接受手术病人的唯一方法。虽然近年来随着早期诊断、局部切除、阻断肿瘤血供等技术的应用,肝脏移植瘤切除也成为了可能,但术后复发、转移等风险,使生存率仍控制在 15% 以下[18],所以化学治疗仍然占有重要的舞台。近几年来报道指出[19],术前介入新辅助化疗及术中置管化疗,可以使药物精准的作用于肿瘤细胞,减少药物的毒性反应,已成了另一大治疗肝移植瘤的新方法。

4) 靶向药物对肝脏移植瘤的治疗:靶向治疗是通过抽血检测患者的基因测序,发现阳性突变,从而口服药物治疗的一种方式。相对于介入栓塞及射频消融等有创操作,靶向治疗是无创性的;相比于化学治疗的毒副作用,靶向治疗也更反应小、更加精准化。程笑等[20]在肝移植瘤靶向药物治疗研究中指出,通过接受靶向药物治疗的患者较没有接受的患者,生存期延长了 12.5 个月,表明了靶向药物治疗的价值。但仍遗憾的是,有专家[21] [22]研究的临床数据显示,免疫检查点抑制剂(ICI)单药或联合治疗肝移植瘤患者也可从 ICI 治疗中获益,但相较于整体人群,肝转移患者仍是免疫治疗效果差的独立预后因素。

5. 展望

在肿瘤治疗过程中,复发与转移仍是不可避免的问题,随着微创时代及靶向时代的到来,肿瘤治疗越来越是一个综合治疗的年代,需要通过患者的病情,做出全面的诊断及治疗。我们拟通过肺腺癌肝转移模型的建立,为肺癌的肝转移机制提供实验基础,为未来更多药物的研发提供便利,使肿瘤患者活得更长、活得更好。

基金项目

国家自然科学基金项目(817605285)。

参考文献

[1] Tinganelli, W. and Durante, M. (2020) Tumor Hypoxia and Circulating Tumor Cells. *International Journal of Mole-*

- cular Sciences*, **21**, Article No. 9592. <https://doi.org/10.3390/ijms21249592>
- [2] Bhandari, V., Hoey, C., Liu, L.Y., *et al.* (2019) Molecular Landmarks of Tumor Hypoxia across Cancer Types. *Nature Genetics*, **51**, 308-318. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0318-2>
- [3] Luo, W. and Wang, Y. (2019) Hypoxia Mediates Tumor Malignancy and Therapy Resistance. In: Gilkes, D., Ed., *Hypoxia and Cancer Metastasis*, Springer, Cham, 1-18. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12734-3_1
- [4] Parsai, A., Miquel, M.E., Jan, H., *et al.* (2019) Improving Liver Lesion Characterisation Using Retrospective Fusion of FDG PET/CT and MRI. *Clinical Imaging*, **55**, 23-28. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0507-8>
- [5] 李薇, 高剑波, 郭宇等. 兔 VX2 肝移植瘤模型制作改良及 MSCT 评价[J]. 影像诊断与介入放射学, 2020, 21(1): 57-60.
- [6] 姚家久, 任秦有, 史恒军. 兔 VX2 肝移植瘤模型研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 23(4): 353-355.
- [7] 格桑卓玛, 金海, 董燕等. 不同肝癌细胞悬液兔移植瘤模型建立比较[J]. 西藏医药, 2021, 42(1): 13-15.
- [8] 黄健, 钟学辉, 曹龙. 彩超在肝脏肿瘤病例诊断中的价值[C]//中国畜牧兽医学会. 中国畜牧兽医学会兽医影像技术学分会第十五次学术研讨会论文集. 呼和浩特: 内蒙古出版社, 2019: 82-86.
- [9] 金丹, 陈焕, 刘菲. 超声造影在微小肝细胞肝癌诊断中的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(13): 58-59.
- [10] 王科星. 螺旋 CT 在肝脏肿瘤影像诊断中的应用价值及临床意义分析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(10): 201-202.
- [11] 谢淼森, 张顺镇, 李艳, 许志坚. MRI 与 CT 对小肝癌诊断的效果对比[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(13): 46-47+76.
- [12] 许远帆, 宫健, 倡雯雯, 李峰, 余党凡, 李成州. ^{18}F -FDG PET/MR 与 PET/CT 在肝脏肿瘤诊断中的初步对比研究[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(4): 795-799.
- [13] Yamane, T., Aikawa, M., Yasuda, M., *et al.* (2019) ^{18}F FMISO PET/CT as a Preoperative Prognostic Factor in Patients with Pancreatic Cancer. *EJNMMI Research*, **9**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0507-8>
- [14] 蒲淼水, 霍枫, 钟世镇. 肝脏第 IX 段临床应用解剖及恶性肿瘤的介入栓塞化疗[J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 28(5): 500-503. <https://doi.org/10.13418/j.jissn.1001-165x.2010.05.005>
- [15] Folkma, P.M. (2020) ^{18}F -FAZA PET Imaging in Tumor Hypoxia: A Focus on High-Grade Glioma. *The International Journal of Biological Markers*, **35**, 42-46. <https://doi.org/10.1177/1724600820905715>
- [16] 曹庆柱, 王超. 经动脉介入联合超声下射频消融治疗肝脏恶性肿瘤的疗效分析[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(19): 88+142.
- [17] 高志玲, 吴凡, 何峥. 超声引导下经皮非接触式联合接触式射频消融治疗肝包膜下小肝细胞癌[J]. 肿瘤影像学, 2020, 29(6): 554-558.
- [18] 宋恬, 沈岚, 殷士蒙, 等. 多层螺旋 CTA 对肝脏肿瘤介入化疗及栓塞治疗的指导意义[J]. 中国介入影像与治疗学, 2008, 5(2): 112-114.
- [19] 骆益宙, 廖辉, 黄璜, 刘曼佳, 施斌斌, 李子贺. 晚期肝癌介入栓塞化疗加射频热疗的疗效评价[J]. 西南国防医药, 2008, 18(4): 485-486.
- [20] 程笑, 陈锦章, 郭亚兵. 肝癌分子靶向药对免疫系统的调节作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(10): 1031-1034.
- [21] 方瑜佳, 周娟, 苏春霞. 非小细胞肺癌肝转移免疫微环境及未来干预策略[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(10): 750-758. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.005>
- [22] 孙基峰, 罗婧, 徐利明, 赵路军, 司同国, 陈思颖, 刘宁波, 王平. 广泛期小细胞肺癌肝转移治疗模式探讨[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(6): 577-580.