

MicroCT 的活体小动物肝脏肿瘤成像

动物模型在人类探索疾病发生发展机制的道路上扮演了十分重要的角色，其中，易于操作且价格低廉的小动物模型对于癌症的研究显得尤为重要。通过小动物成像技术以及转基因/移植模型，科学家们能够以无创的方式对活体小动物体内的原发/继发肿瘤进行纵向研究。全球范围内，肝细胞癌是肝脏肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤之一，各国均投入巨大的财力和人力进行研究。然而由于肝细胞癌与正常肝脏组织之间的密度差异很小，X线显微断层成像 (MicroCT) 技术常常难以检测到。目前，新型的分子靶向型造影剂能够帮助 MicroCT 得到高质量的 CT 图像，使小动物肝癌的早期诊断和干预成为可能。

以往，采用 CT 技术在小鼠模型中准确检出肿瘤是十分困难的。但是随着高分辨率 MicroCT 技术、基因操作技术和选择性 CT 造影剂的发展，小动物软组织成像的困难已经被克服，检测小动物体内的肿瘤也成为可能。这些技术能够在小动物的软组织内检测到非常小的肿瘤，从而实现肿瘤生长和转移的有效监测，以及抗肿瘤治疗效果的准确评估。

靶向受体

CT 造影剂肝脏成像技术使用已知在肝脏内存储或代谢的一类自然化合物，将其用作造影剂的载体，例如甘油三酯。食物进入消化道后，被逐步分解为各种物质，其中甘油三酯在小肠中被吸收，成为乳糜微粒进入血液循环。乳糜微粒在获得 apo-C 蛋白后，在外周组织中被脂蛋白脂酶水解，成为乳糜微粒残体。继而乳糜微粒残体与 apo-E (<200nm) 结合，进入网状内皮和肝索之间的窦间隙 (Disse 间隙)，与肝细胞表面 apo-E 受体结合后，乳糜微粒残体即由肝脂酶介导的途径被内吞入肝细胞。因此，多碘甘油三酯 (ITG) 可以用作肝脏靶向的特异性载体分子，通过乳糜微粒 /apo-E 转运机制被肝细胞吸收。

MicroCT 扫描

以团注方式将 ITG 通过尾静脉注射入小动物体内 (0.2ml/20g 体重)，4 小时后将动物麻醉，使用 GE Healthcare 的 Locus MicroCT 进行扫描。球管电压为 80KV，分辨率为 93 μ m，使用 MicroView 2.0 软件进行图像分析。

结果图像

下列 MicroCT 图像显示的是小鼠植入型肝细胞癌模型。植入后数周，小鼠体内出现大量肿瘤转移灶。图 1A 为小鼠的冠状面图像。图中，ITG 造影剂在肝脏内浓聚，密度远高于邻近

脏器。由于肿瘤组织不表达 apo-E 和 apo-B,E 受体，因此造影剂不会在这些部位浓聚，在肿瘤组织和正常肝脏组织之间形成显著的密度差异，从而能够准确测定肿瘤的边界和体积。图 1B 和 1C 为同一只小鼠的横断面和矢状面图像，图 1D 显示了一个直径大约为 100 μ m 的转移灶。图 3 为肝脏的表面再现图像 (图像阈值设为能够显示骨骼和含有造影剂的肝脏)，由于肿瘤密度高于正常肝脏组织，因此肝脏肿瘤在图像中显示为散在分布的空穴。图 4 为容积再现图像，同样显示了造影剂浓聚后的肝脏图像。

通过采用合适的造影剂，MicroCT 技术能够在活体小动物体内精确定位直径大约为 100 μ m 的肿瘤，使抗肿瘤治疗后肿瘤变化的监测和肿瘤生长状况的定量成为可能。

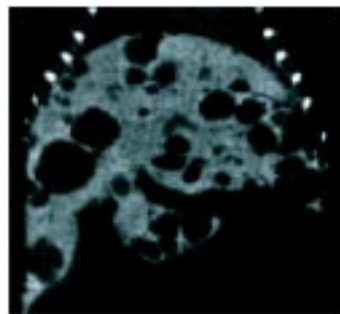


图 1 A

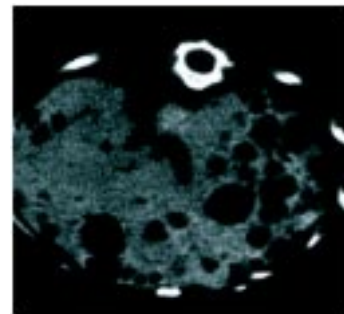


图 1 B

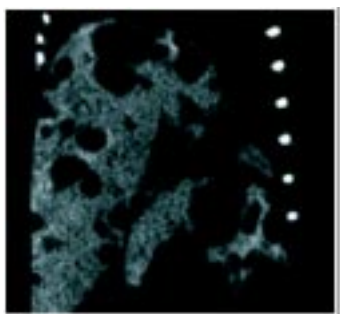


图 1 C

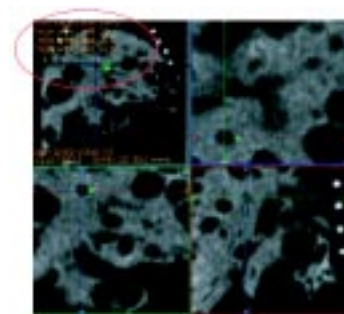


图 2 B
直径约 100 μ m 的肿瘤 (左上为冠状面，左下为放大冠状面，右上为放大横断面，右下为放大矢状面)

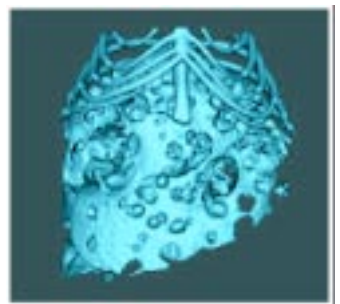


图 3
表面再现



图 4
容积再现