

兔 VX2 鼻咽移植瘤模型建立的研究现状

胡月¹, 文庆莲¹, 张莉²

(1. 西南医科大学附属医院, 肿瘤科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院, 核医学科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 总结和介绍了兔 VX2 鼻咽移植瘤模型的制作方法, 并对模型制备的各个环节进行了分析和方法改进的探讨, 以期为医学实验研究提供良好的动物模型。

【关键词】 兔; VX2; 鼻咽肿瘤; 模型; 动物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)06-0083-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671-7856. 2016. 06. 015

Current status of establishment ways of rabbit models of VX2 nasopharyngeal carcinoma

HU Yue¹, WEN Qing-lian¹, ZHANG Li²

(1. Department of Oncology, 2. Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, China)

【Abstract】 To summarize and introduce the available methods of establishing rabbit models of VX2 nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to explore the improvements at each stage in the preparation of the rabbit models, in order to provide a favorable animal model for future experimental research.

【Key words】 Rabbit; VX2 tumor; Nasopharyngeal neoplasms; Model, animal

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 发病率居耳鼻喉科恶性肿瘤之首, 而鼻咽肿瘤由于其解剖位置深在, 周围毗邻结构复杂而重要, 不易进行直观的在体观察或活体取样研究, 此时体内实验就显得尤为重要。体内实验之中的动物实验, 即利用动物对人类疾病进行复制, 既可以缩短疾病的自然病程, 便于观察疾病发生发展的全过程, 又能进行活体解剖, 从病理层面对鼻咽癌加以研究, 使得结果更具有科学依据与说服力。VX2 肿瘤是一种来源于 Shop 病毒于皮肤诱发的兔乳头状瘤衍生的鳞癌, 于 1940 年正式建立株^[1], 现已被广泛用于肿瘤领域的基础研究, 国内外一些学者将 VX2 肿瘤种植于耳

廓、脑部、肝脏、肺部、肾脏等^[2-8]部位, 进行肿瘤各方面的研究。但由于鼻咽原位移植瘤的动物模型不多, 且在鼻咽移植瘤动物模型的建立上, 没有统一的标准, 故本文对兔 VX2 鼻咽移植瘤模型制作方法的现状作如下综述, 为后续鼻咽癌的体内研究提供合适的实验动物模型。

1 鼻咽移植瘤模型建立和应用概况

鼻咽癌发病率逐年递增, 对鼻咽癌的相关基础及临床研究也成为肿瘤领域的热点。国内外许多学者都曾建立过不同的鼻咽癌动物模型, 以进行鼻咽肿瘤不同特性的深入研究。黄小鹏等^[9]将鼻咽

【基金项目】 PET-CT 在鼻咽癌放疗中的基础和临床研究(泸州医学院附属医院[2013]60号)。

【作者简介】 胡月(1991-), 女, 主要研究方向: 肿瘤综合治疗, E-mail: hy_meilin@163.com。

【通讯作者】 文庆莲, 女(1973-), 教授, 主要研究方向: 肿瘤综合治疗。E-mail: wql7315@163.com。

癌细胞株 CNE-2 于 BALB/c-nu 裸鼠四肢皮下建立了移植瘤模型,并采用绿色荧光蛋白(GFP)标记,进行放射抗拒性的研究。而宁喜等^[10]将 CNE-2 鼻咽癌裸鼠模型给予生理盐水、EGCG、放疗、EGCG 联合放疗等不同处理,发现联合放疗组能够显著抑制肿瘤生长,得出 EGCG 能够增强模型对放疗的敏感性,其机制可能与抑制 survivin 和 VEGF 的表达水平有关。张心丽等^[11]实验研究发现,紫杉醇、顺铂都能显著的阻遏裸鼠人鼻咽癌 CNE-1 的生长,对于鼻咽癌,这两者都是可应用于化疗中的药物。但以上鼻咽癌模型都是在小鼠四肢皮下建立,与临床患者鼻咽癌生长部位差异显著,其侵袭转移性,生理学、生物学特性也会较之有明显不同,从而影响实验观测结果。李萍等^[12]采用了鸡胚材料,利用 5-8F 鼻咽癌细胞株建立了鼻咽癌鸡胚绒毛尿囊膜模型,并在此模型基础上进行了鼻咽癌细胞侵袭行为研究等。鸡胚材料目前已在医学研究中广泛应用,但其作为一胚胎性结构,还未形成成熟的周围组织,这就极大限制了鼻咽癌鸡胚绒毛尿囊膜模型的研究范围,适用性较窄。蓝柯等^[13]人应用 DNA 重组以及显微注射等技术,构建出 *N-M1P1* 转基因鼻咽癌小鼠模型,研究结果显示 *N-M1P1* 能够于小鼠的鼻咽部诱导发生癌前病变。转基因技术实现了外源基因的引入与流动,从基因层面研究疾病的发生发展,但转基因动物模型的构建难度大,技术支持要求高,资金耗费大,不适宜进行大规模的动物模型研究。以上学者都是在小鼠身上建立动物模型,但小动物鼻咽部结构太小,在建立鼻咽癌移植瘤模型时,难以辨认鼻咽部的结构,不能正确判断肿瘤是否种植在鼻咽部,降低了实验结果的可信度。同时,郑文宏等^[14]学者也发现,人与小鼠胚胎在鼻咽的解剖学和组织学方面都存在着明显差异,并不是建立鼻咽移植瘤模型的最佳实验动物。兔体型较大,生物学及转移特性等都与人类相似,便于复制人类鼻咽癌模型并进行后续的研究。

2 兔 VX2 鼻咽移植瘤模型制作方法

2.1 动物的选择

新西兰兔对 VX2 肿瘤天然缺乏免疫机制,因而 VX2 瘤株移植成功率^[15]且 VX2 的头颈部肿瘤模型在生物学特性、淋巴结转移及远处转移、侵袭方式上都与人类头颈部肿瘤极为相似^[16-18]。人类鼻咽肿瘤大多为鳞癌,其中低分化的鳞状细胞癌可占 85%

以上,而 VX2 瘤株作为一种低分化的鳞状细胞癌,在病理学上与其共通,有利于鼻咽肿瘤的病因学、血清学等方面的研究^[19]。而随着 VX2 肿瘤细胞在体内的迅速生长,逐渐向周围组织浸润,尤以咽旁间隙、鼻腔、口咽居多,斜坡、海绵窦、颅底等也有侵犯,这与人鼻咽肿瘤的生长特性十分相似^[20],可以此进行鼻咽肿瘤诊断、治疗等方面的探讨。在远处转移方面,种植于头颈部的 VX2 肿瘤同人类鼻咽肿瘤一样,都会进一步进展,侵犯淋巴结,首先波及同侧颈深淋巴结,肿瘤种植成功一定时间后,其同侧颈深淋巴结的转移率可达到 100%^[21],并逐渐转移至同侧颈浅淋巴结,进而扩散至对侧颈部淋巴结,晚期甚至发生肺转移、骨转移。因此利用 VX2 鼻咽移植瘤模拟人类鼻咽肿瘤的在体生长,具有较强的实验可行性。同时,兔的鼻咽部接近于人的解剖学形态,鼻咽部结构易进行影像学观察,进行影像学引导下的穿刺接种。因此选择新西兰白兔(Ⅱ级动物)建立模型,雌雄不限,月龄多选择 3~4 月龄的新西兰兔,此时兔的生理机能稳定,生长发育良好,易于进行长时间的饲养及观察^[22,23],体重在 2.5 kg~2.6 kg 左右。

2.2 动物的麻醉

家兔体型中等,且此次操作持续时间短,需选择安全系数高,麻醉效果好,不良反应少的麻醉方式及药物。复合麻醉能够减少单种药物在动物体内的蓄积量,减低麻醉风险,是合适的麻醉方式。速眠新在麻醉诱导阶段具有诱导快、安全性好、效果稳定等优势,是良好的麻醉诱导剂^[24]。高堂成、许达、颜克松等^[25-27]先后发表的文章中阐述了氯胺酮与速眠新复合麻醉在动物实验中的应用,曹春艳、王小铭、张立永等^[28-30]也探讨了速眠新联合水合氯醛、速眠新联合地西洋的麻醉方法,其麻醉效果较好、麻醉深度易于控制、手术需要及动物安全都能得到有效保证,都可作为此次实验的麻醉药物。参照有关文献^[31,32],氯胺酮与速眠新联合方案采用速眠新 II 注射液 0.1 mL/kg 及盐酸氯胺酮注射液 0.3 mL/kg~0.5 mL/kg,混匀后在兔大腿外侧肌肉注射,必要时在首次给药 0.5 h 后追加首次用量的 1/3~1/2。速眠新联合水合氯醛方案采用速眠新 II 注射液 0.1 mL/kg~0.2 mL/kg 肌肉注射麻醉,当兔对刺激反应迟钝时,再沿耳缘静脉缓慢推注 10% 水合氯醛 1 mL/kg~1.5 mL/kg。速眠新联合地西洋方案采用速眠新 II 注射液 0.2 mL/kg~

0.3 mL/kg,地西洋 0.2 mL/kg 分别臀部肌肉注射。

2.3 接种液的选择

细胞接种法和组织块接种法是目前构建移植瘤动物模型的两种主要方法。其中细胞接种法分为细胞悬液接种法和细胞匀浆接种法,组织块接种法分为新鲜组织块接种法、冻存组织块接种法以及组织块包埋法。组织块包埋法一般适用于皮下移植瘤的构建,由于鼻咽部位于头颅中央,无法活体解剖出鼻咽部进行瘤块的包埋,因此以下主要介绍其余几种方法在构建兔 VX2 鼻咽移植瘤中的应用。

蔡丰等^[33]采用细胞悬液接种法建立了模型,将对数生长期的肿瘤细胞进行消化,加入适量生理盐水后,制成所需浓度的细胞悬液。此接种法形成的瘤块大小形状较均匀,减小了肿瘤外观体积差异带来的实验误差。但其瘤块生长时间较长,对有较短时间限制的实验不宜选用。

王晓东等^[34]采用细胞匀浆接种法构建模型,从传代新西兰兔身上取出并选用有活力的肿瘤组织,将其尽量剪碎呈匀浆状,置于 200 目无菌不锈钢滤网上研磨,在过滤后的底层细胞匀浆内加入适量生理盐水,制成所需浓度的细胞匀浆。细胞匀浆的制备需要反复在滤网上研磨,以确保过滤成单细胞悬液,但研磨时间过长、研磨力度过大,都极易造成肿瘤细胞的失活坏死,因此模型制作的成功率较低。

而吴媛等^[35]采用新鲜组织块接种法建立模型,选用出适宜的肿瘤组织后,将其尽量剪碎,使得肿瘤组织碎块小于 1 mm³,再用生理盐水调整为所需浓度的组织悬液。

冻存组织块接种法则需先将冻存于 -70℃ 液氮中的组织利用组织块复苏法复苏,再采用新鲜组织块接种法的步骤制作组织悬液。文庆莲等^[36]研究者认为,造模成功率最高的是新鲜组织块种植法,但其与冻存组织块种植法都存在所形成肿瘤体积差异大的问题,且这两种悬液注射过程中容易造成针头的堵塞,影响模型的制作。

在实际操作的过程中,需要充分综合考虑肿瘤组织及实验兔状态、操作用具规格以及实验人员技术水平等具体情况,选择适宜的接种液类型。

2.4 种植部位

兔鼻咽部解剖学形态与人相似又略有不同,根据其硬腭及鼻中隔短,而软腭较长的特点,界定其鼻咽部范围:前界为上颌结节与垂体窝后缘的连线,顶部为基蝶骨(蝶骨体)与基枕骨(枕骨底部),

底部为软腭,两侧壁为粘膜和软组织,沿软腭作一延线迄咽后壁为后界^[37]。

2.5 肿瘤接种

悬液的穿刺接种目前可采用经软腭穿刺接种法与经舌骨中点穿刺接种法。

经软腭穿刺接种法:实验兔麻醉后,将四肢与头部固定,呈仰卧位,嘴部呈张口固定,一只手固定舌与下颚,暴露软腭,另一只手由牙齿向悬雍垂方向轻按硬腭,当感觉到与硬腭明显不一样的柔软感,即到达软腭,持 19 G 穿刺针穿过软腭达鼻咽部,直至穿刺针遇到阻力,提示针尖已达鼻咽顶后壁,停止进针。用注射器抽取约 0.5 mL 配置好的肿瘤细胞悬液或组织悬液,连接注射器与穿刺针,向接种部位缓慢注入悬液,完成穿刺。

经舌骨中点穿刺接种法:实验兔麻醉后,将四肢与头部固定,呈仰卧位,对拟穿刺区域进行剪毛及常规消毒。首先对兔进行鼻咽部多层螺旋 CT 平扫,以正中矢状位作为拟穿刺平面,以舌骨中点后缘作为最佳穿刺点,利用 MPR 后处理技术进行观察和测量,以确定穿刺的角度及距离。持 19 G 穿刺针按照测量确定的角度和距离,从穿刺点进针,直至穿刺针遇到阻力,提示针尖已达鼻咽顶后壁,停止进针,再次进行多层螺旋 CT 平扫,观察此时针尖所在位置,若穿刺位置不满意,再根据扫描结果做适度的调整甚至重新穿刺,以至针尖位于紧邻斜坡的鼻咽顶后壁。达满意位置后,用注射器抽取约 0.5 mL 配置好的肿瘤细胞悬液或组织悬液,连接注射器与穿刺针,向接种部位缓慢注入悬液,完成穿刺。

金观桥^[38]、张俊^[15]以及孟汉卿等^[39]研究者选用的穿刺点为舌骨中点,VX2 移植瘤成功率分别为 80% (20/25,1 只意外死亡,4 只未见肿瘤生长)、66.7% (8/12,8 只未见肿瘤生长)和 80% (20/25,2 只穿刺死亡,3 只未见肿瘤生长)。黄江琼等^[20]研究者则选择软腭作为穿刺点,VX2 移植瘤成功率为 90.2% (37/41,4 只腹泻死亡,3 只未见肿瘤生长)。

两种穿刺方法亦各有其优劣,经舌骨中点穿刺接种法由于是在 CT 引导下穿刺接种,接种部位得到可靠验证,提高了接种成功率。但反复的 CT 扫描延长了操作时间,实验兔易在中途苏醒,影响接种过程。同时,以舌骨中点后缘作为穿刺点,在进针过程中易误穿大血管,造成实验兔失血死亡。经软腭穿刺接种法仅凭实验人员经验确定穿刺针到达部位,对实验人员的操作经验及操作能力要求较

高,且不能保证穿刺部位的准确性,但显著缩短了实验时间,减少了实验的人力与财力,降低了意外死亡率。在实际穿刺过程中,需根据具体的操作条件与操作水平,来选择最佳的接种方式。

2.6 观察和评价方法

观察方法:从接种完成后的第 1 周开始,每一周对实验兔行 CT 扫描,扫描范围包括整个头颅至环甲膜,层厚 $< 3.0\text{ mm}$ 。

评价依据:(1)鼻咽部有软组织肿块,或于局部发现小的软组织隆起;(2)鼻咽腔不对称;(3)颅底骨质有破坏;(4)颈动脉鞘周围有一个或多个肿大淋巴结。于 CT 图像上见到以上一个或多个表现,即表明兔 VX2 移植瘤模型制作成功。

3 方法改进

本文总结介绍了兔 VX2 鼻咽移植瘤模型的构建方法,并比较了其优劣及适用条件。在具体操作中,为了提高模型建立的成功率及模型质量,某些过程可根据情况进行适当改进:(1)在麻醉操作中,为防止兔子挣扎、头部摆动,造成麻醉针头刺破耳缘静脉,可利用固定器将兔头固定后再行静脉注射。注射过程中可先推注麻醉药物总量的 $1/2$,观察兔子状态的同时,缓慢推入剩下的麻醉药物,一旦发现兔进入麻醉状态,立即停止麻醉,以防麻醉过深。(2)在制作接种液时,最好选择体积约为 2 cm^3 的肿瘤,体积过大的肿瘤中心常常出现坏死,影响所得接种液活性。(3)若采用细胞匀浆接种法,操作过程中研磨力度不宜过大,研磨时间不宜过长。(4)为保持细胞活性选择在冰上或其他低温容器中进行接种液制作,并保持操作环境的无菌条件。(5)在行穿刺接种时,用固定器将实验兔头部固定,确保穿刺位置的准确性。

兔 VX2 鼻咽移植瘤模型能较大程度还原人类鼻咽肿瘤的在体生长,且模型制作成功率高、适用性广、可重复性好,对于人类鼻咽肿瘤的诊断、治疗、监控等各方面研究都有着重要意义。

参考文献:

[1] Kidd JG, Rous P. Cancers deriving from the virus papillomas of wild rabbits under natural conditions [J]. J Exp Med, 1940, 71 (4): 469 – 494.

[2] Adriane K, Huang J, Ding G, et al. Self assembled magnetic PVP/PVA hydrogel microspheres; magnetic drug targeting of VX2 auricular tumours using pingyangmycin [J]. J Drug Target,

2006, 14(4): 243 – 253.

[3] Anayama T, Nakajima Dunne TM, et al. A novel minimally invasive technique to create a rabbit VX2 lung tumor model for nano-sized image contrast and interventional studies [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67355.

[4] Park HS, Han JK, Lee JM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI using a macromolecular MR contrast agent (p792): evaluation of antivascular drug effect in a rabbit VX2 liver tumor model [J]. Korean J Radiol, 2015, 16(5): 1029 – 1037.

[5] Rossmann A, Mandic R, Heinis J, et al. Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(16): 4289 – 4301.

[6] Wang F, Fang W, Zhang MR, et al. Evaluation of chemotherapy response in VX2 rabbit lung cancer with ^{18}F -labeled C2A domain of synaptotagmin I [J]. J Nucl Med, 2011, 52(4): 592 – 599.

[7] Wang Y, Kan HL, Sun H, et al. Magnetic resonance imaging-navigated argon-helium cryoablation therapy against a rabbit VX2 brain tumor [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6): 2229 – 2234.

[8] Zhao S, Yu H, Du N. Experimental study of doxorubicin interventional chemotherapy in the treatment of rabbit VX2 renal transplantation carcinoma [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (7): 10739 – 10745.

[9] 黄小鹏, 马慧, 朱小东, 等. 绿色荧光蛋白标记的鼻咽癌放射抗拒性裸鼠移植瘤模型的建立及其活体成像观察 [J]. 中国癌症防治杂志, 2013, (04): 291 – 295.

[10] 宁喜, 倪菊芳, 易世江. EGCG 联合放疗治疗鼻咽癌裸鼠移植瘤模型 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2011, (04): 200 – 203.

[11] 张心丽. 鼻咽癌 CNE-1 及 CNE-1/taxol 裸鼠移植瘤模型的建立及生物学特性差异的研究 [D]. 中南大学, 2011.

[12] 李萍, 张哲, 韦祝新, 等. 鼻咽癌细胞鸡胚绒毛尿囊膜移植瘤模型的建立 [J]. 微创医学, 2010, (05): 435 – 437.

[13] 蓝轲, 乔贵林, 沈新民, 等. 鼻咽癌来源潜伏膜蛋白 1 的表达诱发转基因小鼠鼻咽不典型增生 [J]. 动物医学进展, 2002, (05): 46 – 48, 54.

[14] 郑文宏. 小鼠和人鼻咽发育形态学与免疫组织化学研究 [D]. 南方医科大学, 2013.

[15] 张俊, 骆宾, 高峥嵘. 兔鼻咽部 VX2 肿瘤模型的建立及 CT 灌注特征 [J]. 山西医药杂志, 2008, 37(5): 434 – 435.

[16] van Es RJ, Dullens HF, van der Bilt A, et al. Evaluation of the VX2 rabbit auricle carcinoma as a model for head and neck cancer in humans [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2000, 28(5): 300 – 307.

[17] Sapundzhiev N, Dunne AA, Ramaswamy A, et al. The auricular VX2 carcinoma: feasibility of complete tumor resection [J]. Anticancer Res, 2005, 25(6b): 4209 – 4214.

[18] 沈毅, 孙坚, 周晓健, 等. 兔舌不同部位 VX-2 鳞癌与颈淋巴结转移模型的生物学特性 [J]. 上海口腔医学, 2007, 16 (5): 497 – 501.

[19] 韩秀丽. 清瘤亮喉方对喉咽癌移植瘤生物学行为的影响及其

- 机理研究 [D]. 山东中医药大学, 2011.
- [20] 黄江琼, 王安宇, 朱小东, 等. 兔鼻咽 VX2 移植瘤模型的建立及其生长转移特性 [J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(4): 222 - 226.
- [21] 沈纳, 吴海涛. 兔 VX2 梨状窝癌颈淋巴结转移模型建立 [C]. 中华医学会第十次全国耳鼻咽喉-头颈外科学术会议论文汇编, 2007: 2.
- [22] 赵国成. 不同营养水平对 3 ~ 5 月龄新西兰兔生长的影响 [J]. 毛皮动物饲养, 1996, (04): 4 - 6.
- [23] 王刚, 刘科, 赵伟健, 等. 我国 SPF 新西兰兔培育和生物学特性研究进展 [C]. 北京: 2008: 1.
- [24] 周立才, 张秀兰, 石晶, 等. 实验动物麻醉的应用研究 (附 1000 例报告) [J]. 腹腔镜外科杂志, 2013, (08): 634 - 637.
- [25] 高堂成, 张春才, 康庆林, 等. 硫喷妥钠、氯胺酮与安定在实验兔麻醉中的应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(3): 170 - 172.
- [26] 许达, 郑长生, 邢超, 等. 氯胺酮与速眠新 II 复合麻醉对 SPF 兔麻醉效果的观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, (10): 82.
- [27] 颜克松, 牛春, 王英召, 等. 氯胺酮与速眠新 II 复合应用对小型猪麻醉的观察 [J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(5): 206 - 208.
- [28] 曹春艳, 康宁, 严笠, 等. 速眠新 II 复合水合氯醛对实验兔全麻效果的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5): 15 - 18.
- [29] 王小铭, 赵建农, 黄显龙. 速眠新 II、戊巴比妥钠联合地西洋对新西兰大白兔麻醉效果的比较 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(4): 603 - 605.
- [30] 张立永, 尹秀玲, 蒋禄峰. 水合氯醛、速眠新 II、二甲苯胺噻唑对家兔心电图、呼吸率和血压的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(4): 70 - 73.
- [31] 李尧清, 杨小玲, 秦建琼, 等. 氯胺酮在实验动物麻醉中的应用分析 [J]. 上海实验动物科学, 2001, 21(3): 169 - 170.
- [32] 吴曙光, 钱宁. 速眠新在实验动物麻醉中的应用 [J]. 贵阳中医学院学报, 2007, 29(1): 58 - 60.
- [33] 蔡丰. 人鼻咽癌细胞裸鼠肺转移模型的建立 [D]. 蚌埠医学院, 2014: 1 - 43.
- [34] 王晓东, 任军, 杨仁杰, 等. VX2 活细胞数与兔肝癌模型成功率及成瘤时间的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(05): 589 - 591.
- [35] 吴媛, 周训钊, 钟昌桃, 等. 裸鼠腋下皮肤切开缝合和穿刺套针注射接种人鼻咽癌细胞成瘤效果比较 [J]. 山东医药, 2015, 55(19): 5 - 7.
- [36] 文庆莲, 吴敬波, 范娟, 等. 建立人鼻咽癌裸鼠皮下移植瘤模型不同方法的比较 [J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(3): 229 - 230.
- [37] 罗文, 邓宝和, 王惠华, 等. 兔鼻咽部解剖学的初步研究 [J]. 癌症, 1982, 1(1): 28 - 32.
- [38] 金观桥. 兔 VX2 鼻咽癌颅底侵犯模型建立及其放射治疗疗效的 CT、MR 评价 [D]. 广西医科大学, 2011.
- [39] 孟汉卿. 磁共振成像对实验兔鼻咽颅底结构及其 VX2 癌侵犯的研究 [D]. 广西医科大学, 2012: 1 - 67.

[修回日期]2016 - 03 - 28

(上接第 82 页)

- [14] Clark JE, Marber MS. Advancements in pressure-volume catheter technology - stress remodelling after infarction [J]. Exp Physiol. 2013; 98(3): 614 - 21.
- [15] 王艳飞, 曹雪滨, 崔英凯, 等. 改良大鼠左心室插管术及心衰大鼠左心功能指标的测定 [J]. 中国比较医学杂志 [J]. 2008; 18(12): 34 - 36.
- [16] Rockman HA, Ross RS, Harris AN, *et al.* Segregation of atrial-specific and inducible expression of an atrial natriuretic factor transgene in an in vivo murine model of cardiac hypertrophy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88: 8277 - 81.
- [17] Henry Gray. Anatomy of the Human Body [M]. Philadelphia and New York: Lea and Febiger. 1918; plate 506.
- [18] Connelly KA, Prior DL, Kelly DJ, *et al.* Load-sensitive measures may overestimate global systolic function in the presence of left ventricular hypertrophy: a comparison with load-insensitive measures [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290(4): H1699 - 705.

[修回日期]2016 - 03 - 09