

李淑桢,戴文敬,喻青青,等. Micro-CT在实验动物疾病模型中的应用[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(5): 676-682.
LI S Z, DAI W J, YU Q Q, et al. Application of Micro-CT in experimental animal disease models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(5): 676-682.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.05.015

Micro-CT在实验动物疾病模型中的应用

李淑桢¹,戴文敬¹,喻青青¹,田苗¹,张潜¹,李蓓^{1,2*}

(1. 湖北医药学院生物医药研究院,湖北 十堰 442000;2. 湖北医药学院基础医学院,湖北 十堰 442000)

【摘要】 微计算机断层扫描技术(micro-computed tomography, Micro-CT)作为一种无创性技术手段,在动物实验中应用广泛,可用于辅助检测多种动物疾病模型,包括骨骼疾病、肺部疾病、口腔疾病、代谢性疾病、中耳及内耳疾病以及肿瘤等,能够提供多样性、科学性和可靠性的影像数据,因此已经成为动物实验中必不可少的实验工具之一。本综述将深入介绍 Micro-CT 的成像原理、梳理其在动物疾病模型研究中的应用,并总结了 Micro-CT 技术上的局限性并对未来的前景进行展望。

【关键词】 Micro-CT;实验动物;疾病模型;应用;技术短板

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 05-0676-07

Application of Micro-CT in experimental animal disease models

LI Shuzhen¹, DAI Wenjing¹, YU Qingqing¹, TIAN Miao¹, ZHANG Qian¹, LI Bei^{1,2*}

(1. Biomedical Research Institute of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China;
2. School of Basic Medicine of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Corresponding author: LI Bei. E-mail: libei2381@sina.com

【Abstract】 Micro-computed tomography (Micro-CT) is a non-invasive technology that is widely used in animal experiments to assist in the detection of bone, lung, oral, metabolic, middle and inner ear diseases, as well as tumors, and in other animal disease models. The technique can provide diverse scientific and reliable imaging data for animal experiments and has accordingly become an indispensable experimental method in animal experiments. In this review, we introduce the imaging principles of Micro-CT, review its application in the study of animal disease models, summarize the limitations of Micro-CT technology, and consider its future prospects.

【Keywords】 Micro-CT; experimental animals; disease models; application; technical defects

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

1895年,物理学家伦琴发现了X射线并拍出了第一张X光片^[1],此后,科学家不断研发又为研究人员带来了具备三维成像能力的CT技术。至今,CT技术的应用范围已涵盖了医学、工业、农业等多个领域的安全检测和科学研究。与此同时,为满足各领域需求,CT技术又逐渐分化为不同类型,如螺旋CT、电子束CT等。CT技术一直以来备受青睐,因其具有速度快、高分辨率、经济且无创等优点,不仅广泛应用于临床研究(诊断和治疗计划),还在临

床前研究中发挥着不可或缺的作用。而其衍生的微计算机断层扫描技术(micro computed tomography, Micro-CT)在临床前尤其是动物疾病模型中,帮助研究人员在提升动物养殖技术、促进药物研发和临床转化以及更好地了解疾病的发生发展等方面做出了卓越贡献。因此,本文将在简要介绍 Micro-CT 成像基本原理的基础上,重点从不同疾病的角度聚焦 Micro-CT 在临床前小动物研究中的具体应用,并总结 Micro-CT 所面临的挑战,旨在更

[作者简介]李淑桢,女,硕士,助理实验师,研究方向:Micro-CT应用研究。Email:373754365@qq.com

[通信作者]李蓓,女,博士,教授,研究方向:细菌致病机制与免疫研究。Email:libei2381@sina.com

好地推动认识和应用这一技术。

1 Micro-CT 成像原理

Micro-CT 也称为显微 CT、微焦点 CT 或微型 CT,主要由 X-射线源和探测器组成,其成像原理主要是 X-射线源发射射线穿透样品,并围绕样品进行旋转照射,随后根据样品各部位对 X-射线吸收率的不同,计算机通过数学和迭代算法将探测器接收到的剩余射线信号转换成数字信号,最终在屏幕上呈现出密度大小不一的影像^[2]。在 Micro-CT 中,样品的成像密度受样品中元素成分的序列和元素组成的差异影响,元素成分的序列越大,Micro-CT 中的影像越清楚,密度也越大;而元素组成与其他组织中的组成成分差异越大,其影像与其他组织的影像区分也越明显。因此,基于这一原理,实验动物的各种组织和器官在 Micro-CT 上便可呈现出不同的密度影^[3]。

2 Micro-CT 在不同实验动物疾病模型中的应用

实验动物是专门培育供科研、教学、医疗、鉴定、诊断、生物制品制造等目的而驯养、繁殖、育成的动物,这些动物主要用于医学、药学、生物学、兽医学等领域的研究,典型的实验动物包括啮齿类、非人灵长类、犬类、兔类、猪类和斑马鱼。为了研究实验动物的 CT 影像,现如今已问世的 Micro-CT 具备极高的分辨率,可达到微米级别,能够在不破坏样本的前提下清晰的呈现样本内部的微观结构,在实验动物疾病研究中应用十分广泛。

2.1 骨骼疾病模型

由于 Micro-CT 特殊的工作原理,对骨组织的成像效果突出,因此 Micro-CT 在骨骼疾病的研究中应用广泛,其在协助骨骼疾病的诊断方面表现出卓越的效果。诸多实验借助 Micro-CT 技术来评价骨质疏松模型的建立情况与影响因素,结果表明小鼠骨质疏松症状明显,并发现小鼠骨量和微结构变化与年龄和性别有关^[4-6]。在研究 II 型糖尿病与骨脆性关系的实验中, Micro-CT 结果显示与 Zucker 瘦型 (ZL) 大鼠相比, Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠在股骨头、颈部、远端干骺端的骨小梁体积和数量显著降低,骨小梁分离度显著升高;同时该实验还研究了骨血管变化,由于技术局限性,仅发现股骨血管变化在远端干骺端更明显^[7]。有研究借助 Micro-

CT 评价药物对糖尿病性骨质疏松的治疗效果,发现联合应用长效降糖药艾塞那肽及抗骨质疏松药艾地骨化醇可显著增加 db/db 小鼠的骨量,其骨体积分数、骨小梁数量及骨小梁厚度显著增加、骨小梁分离度显著减少,成骨效果明显强于单一用药^[8]。在不对称力脊柱侧凸模型中,研究人员借助 Micro-CT 技术观察到不对称力导致脊柱侧凸的凹侧椎体终板会趋向形成致密的薄骨板,而且椎体终板内部孔道结构也会产生异常改变^[9]。在颅骨研究中,为研究利塞膦酸盐对骨缺失的治疗作用,研究人员利用胶原膜和自体移植材料作为利塞膦酸盐的载体,将利塞膦酸盐涂抹于骨缺失区域,并借助 Micro-CT 技术评价利塞膦酸盐局部利用价值^[10]。除此之外, Micro-CT 还应用于兔胫骨骨髓炎建模的评估,可发现模型兔的胫骨明显肿胀、骨小梁被破坏并伴有松质骨增生,这为后续研究骨髓炎病变机制提供了有利参考^[11]。

2.2 肺部疾病模型

由于肺组织含有大量气体,气体与肺实质对 X-射线的吸收率具有显著性差异,因此肺组织在 Micro-CT 中无需造影剂即可呈现出清晰的影像,因此 Micro-CT 成为研究肺部疾病的主要辅助技术之一。刘兰兰^[12]在研究 Sohlh2 通过调控 II 型肺泡上皮细胞的氧化应激促进特发性肺纤维化实验中,利用 Micro-CT 验证 Sohlh2KI 小鼠肺纤维化的发展进程。国外的 KHALAJZEYQAMI 等^[13]研究雄性 C57BL/6 小鼠肺纤维化进展, Micro-CT 结果显示纤维化病变的非充气区域与博来霉素呈剂量相关性,同时提供了各组小鼠的通气参数反应肺功能变化,在初步筛选临床前治疗药物方面起到至关重要的作用。科研人员为探明新型冠状病毒感染的机制,构建叙利亚仓鼠新型冠状病毒感染模型,借助 Micro-CT 技术发现感染动物的肺部有严重异常表现,随着感染时间累积,肺部实变范围扩大;并且在相同条件下, Micro-CT 显示高剂量病毒感染组比低剂量病毒感染组有更严重的肺部异常,为进一步研究新型冠状病毒感染的治疗奠定了坚实基础^[14]。由于检测呼气末肺部容积 (end-expiratory lung volume, EELV) 的技术困难,为了解上气道塌陷的潜在机制, TAKAHASHI 等^[15]利用 Micro-CT 分别扫描肥胖组和对照组小鼠仰卧位、俯卧位的上气道形态,结果显示对照组和肥胖组小鼠在俯卧位时的 EELV 均大于仰卧位,同时,与对照组相比,肥胖组

小鼠在俯卧位的 EELV 较低;并且研究发现,肥胖组的上气道较小。借助 Micro-CT 技术,推测增加脂肪组织的质量负荷效应以及姿势的改变可能是高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠 EELV 降低的潜在机制,为了解上气道塌陷的潜在机制提供了参考。

2.3 口腔疾病模型

口腔疾病逐渐受到人们的重视,为提高口腔疾病的检出率,CT 作为一种临床辅助技术,在口腔疾病的诊断过程中发挥着重要作用。在研究动物模型口腔疾病时,受分辨率的影响,主要使用 Micro-CT 辅助诊断。牙周炎在成年群体中的发病率高达 50%,为研究牙周炎与齿龈内阿米巴的相关性,实验借助 Micro-CT 技术发现齿龈内种植阿米巴的大鼠牙槽骨吸收明显,牙周膜明显增宽,提示在治疗牙周炎的过程中应考虑齿龈内阿米巴在口腔的感染情况^[16]。另外,PAKSOY 等^[17]发现催产素治疗后的免牙周炎模型骨吸收明显低于未治疗组,骨体积分数(bone volume/ total volume, BV/TV)明显高于未治疗组。随着人们对牙齿美观的重视和需求度逐渐加深,牙齿正畸愈加受欢迎,同时人们对正畸的探究也愈加深入,在研究正畸力对 SD 大鼠未成熟上颌第一磨牙和牙槽骨密度影响时发现,大鼠的未成熟牙根可在正畸力下继续发育,且牙根周、牙槽骨在牙齿移动过程中经历重塑^[18]。唇腭裂修复关乎临床患者的治疗和预后,借助唇腭裂大鼠模型研究自体移植物和异体移植物对骨重塑和牙根吸收情况的影响,Micro-CT 实验结果显示自体骨移植组的骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)、BV/TV、新形成的骨、内侧根吸收均高于异体骨移植组^[19]。Micro-CT 检查高磷饮食后实验动物口腔变化时发现,实验动物下颌骨和磨牙体积、厚度均明显变薄,证实高磷膳食影响口腔健康,提示动物日常饮食喂养需注意矿物质含量^[20]。Micro-CT 已辅助检查了多种口腔疾病动物模型,提供了科学性基础实验相关数据,为口腔疾病的研究奠定了基础。

2.4 代谢性疾病模型

为探究如今肥胖流行的病因和病理生理学机制并评估其潜在的治疗方法,脂肪组织的精确定量至关重要。在啮齿类动物的研究中,常见的脂肪检测方法包括双能 X 射线吸收测定法、测量腹部和皮下脂肪垫的重量、对从脂肪垫中提取的脂肪细胞进行体外培养、采用化学提取技术从整个啮齿动物体

内提取脂质以及使用显微 MRI 或多回波 MR 进行检测,但这些方法存在定量不精确、样本消耗大、过程复杂等问题。由于脂肪成分的特殊性,其含有大量的脂肪烃链,碳原子含量显著高于其他组织,因此脂肪在 Micro-CT 呈现出灰色密度影,并与其他组织区分明显,这种无创性检测技术,能够减少实验所需动物的数量,实现实验过程的连续性监测和扫描,发挥样品的最大价值。目前, Micro-CT 已成为评估脂肪定量的重要方法并在代谢性疾病研究中应用频繁^[21]。相关实验应用生物阻抗谱和 Micro-CT 两种方法在 1 d 内的不同时间检测小鼠体内的总脂肪含量,结果表明 Micro-CT 可能成为测定体内总脂肪含量的最可靠方法^[22]。为验证药物预防肥胖的效果,诸多实验借用 Micro-CT 检测模型动物的体内脂肪分布和体积,结果显示药物处理组的模型动物体内脂肪堆积显著减少,提示药物具有抑制体内脂肪堆积而预防肥胖的功效^[23-24]。在水产养殖业中,由于投喂不当或饲料营养成分不均匀等,可使鱼类的肝、肌肉、腹腔等组织中积聚大量脂肪,导致脂肪肝、肉质变差、抗应激能力减弱,养殖鱼类各种疾病高发,影响鱼肉品质,进而影响水产养殖的生产成本,因此,鱼类脂质代谢的研究具有重要意义并日益引起人们的重视,WANG 等^[25]应用 Micro-CT 检测出斑马鱼的头部、腹腔、皮下、背部均存在脂肪组织,为鱼类脂质代谢研究提供了一种新的、快速的、无损的检测方法,该技术可能成为研究鱼类脂质代谢的重要工具。

2.5 中耳及内耳疾病模型

诊断中耳及内耳形态结构病变的常用方法为苏木素-伊红(HE)染色,但其实验周期长、操作繁琐,随着现代成像技术的进步,高分辨率的 Micro-CT 可以对中耳及内耳等组织的结构进行 3D 可视化,精准评估中耳及内耳问题,董雅宁等^[26]利用 Micro-CT 检测出 C57BL6/J 雄性小鼠咽鼓管骨部夹角、咽鼓管骨性部分长度和中耳腔体积,为研究中耳畸形动物模型提供了参考测量方法。慢性中耳炎仍是困扰世界各国的重大公共卫生问题,长期使用抗炎药已引起耐药菌的出现,而银纳米颗粒(Ag NPs)可以克服抗生素的缺点,并在耳部治疗中可高效消除微生物。为追踪 Ag NPs 在中耳及内耳的药物代谢动力学,实验借助 Micro-CT 分析 Ag NPs 在中耳、内耳的分布及浓度,证明 Ag NPs 在鼓室内给药后能够以剂量依赖性方式进入耳朵的各个区域,这对未来

临床应用中的给药浓度提供了基础,以避免不良反应^[27]。由于龙猫的听力范围与人类相似,因此龙猫成为听力研究中常用的实验动物。在研究龙猫三维有限元模型时,研究人员利用 Micro-CT 清晰展现了龙猫中耳结构,为龙猫听力研究提供了依据^[28]。猫中耳或内耳疾病的患病率为 50% 以上, Micro-CT 在呈现中耳结构方面有显著优势,在此基础上,又有研究人员利用 Micro-CT 评估不同存储方法对中耳图像的影响,结果显示多聚甲醛固定或冷冻时间过长均会影响图像质量,但冷冻保存的影响较小^[29-30]。与哺乳动物不同,鸟类的中耳由一个听小骨、一块蹬骨肌及韧带构成,在研究鸟类的实验中,通过 Micro-CT 量化了鸟类由于生活方式变化引起的鼓膜两侧压力的变化,这些变化导致机械链变形,最终鸟类会出现永久性听力丧失^[31]。诸多实验表明 Micro-CT 在中耳及内耳疾病的实验中逐渐发挥着重要作用。

2.6 肿瘤疾病模型

肿瘤是威胁生命的主要疾病之一,为深入研究肿瘤的防治机制,实验动物发挥了巨大价值。随着诊断技术的发展和进步,目前 Micro-CT 在辅助诊断部分肿瘤方面占据优势。在肺癌小鼠模型中, Micro-CT 能清晰显示出小鼠肺部磨玻璃样改变的弥漫性结节,提示肺癌的可能性影像改变及发生部位^[32]。 Micro-CT 还能量化转移性肺肿瘤的体积,其 Micro-CT 结果与病理结果高度一致^[33]。 Micro-CT 与组织或血管特异性造影剂相结合,已成为检测和监测实验动物肝肿瘤生长的有力工具。尾静脉注射是造影剂的常用注射方法,但 SWEENEY 等^[34] 创新腹腔注射造影剂的方法,实现了连续性采集小鼠 Micro-CT 肝癌图像,同时能够保证图像质量。肝癌的血管生成是其生长、侵袭和转移的关键条件,病理检测可发现肝癌血管结构异常,但病理检测具有侵入性,无法捕获血管整体走向等缺点,而 Micro-CT 可完全规避这些缺点,研究人员使用 Micro-CT 扫描了注射造影剂的肝癌小鼠,结果显示肝癌小鼠的肿瘤内微血管连通性异常,这可能为肝细胞癌血管生成研究提供新见解^[35]。由于肿瘤组织与脑组织的密度一致,在 Micro-CT 上无法区分肿瘤组织和正常脑组织,但杨榕等^[36] 通过复方碘液浸染的方式,成功在 Micro-CT 上显示出小鼠颅底-颞下区肿瘤的位置和特征,为研究颅底-颞下区肿瘤的诊断和治疗提供了基础性实验依据。

2.7 心血管疾病模型

为了拓展 Micro-CT 在功能成像上的应用,有关实验为验证其在心脏功能检测上的应用,通过对 C57BL/6 小鼠尾静脉注射造影剂,借助 Micro-CT 技术有效检测出小鼠的每搏输出量、心输出量和射血分数^[37]。由于小鼠心脏疾病模型的检测只应用于离体标本,因此小鼠的死亡是不可避免的,为提高实验动物的利用率、实现动物模型的最大最优价值,研究者通过特殊算法,结合造影剂、Micro-CT 技术,成功演示了小鼠心脏灌注可视化和量化的完整过程,为相关研究提供了参考和借鉴^[38]。脂肪组织是高度血管化的组织,对于探讨脂肪组织的代谢与功能,了解脂肪血管至关重要。经球后静脉麻醉后注射 Aurovist 血管内造影剂,运用 Micro-CT 扫描后可见小鼠肩胛区棕色脂肪处大量血管丛^[39]。另外,有实验应用比 Aurovist 体内停留时间更长的血管内造影剂 Mvivo,研究非战栗产热期小鼠全身脉管系统的反应, Micro-CT 实现了血管反应的最佳可视化^[40]。目前,血管造影剂和 Micro-CT 技术已普遍应用于实验动物脏器血管如肾血管、肺血管的研究中^[41-42]。动脉粥样硬化发病率逐年增加, Micro-CT 作为评估和分析血管钙化的无创性方法,能够可视化和量化钙化体积,已被认为是分析和量化血管钙化的金标准,对动脉粥样硬化的诊断和治疗提供参考指标^[43]。在多个实验中, Micro-CT 成功描述了不同实验动物动脉粥样硬化形成的钙化斑块^[44-45]。

3 Micro-CT 技术局限性及其与其他技术的互补

Micro-CT 技术虽在不断精进,且对临床前研究具有重要意义,但该技术仍存在一定的局限性。实验辐射剂量是困扰研究人员的主要问题之一,相关研究表明 Micro-CT 的 X 射线剂量对实验动物多个系统的实验指标有一定不良影响,因此在使用 Micro-CT 技术时,应考虑实验动物品系对射线的敏感性、动物的性别和年龄、成像时间等多种因素以避免实验数据的不科学性^[46]。 Micro-CT 另一个技术难题是软组织对比度较差,目前已有许多新的技术方法来辅助 Micro-CT 成像,如染色剂浸染、注射造影剂等,但对于珍贵样本,部分染色剂的使用是否会改变样本的性质仍是未知数;而各种造影剂的功能又十分有限,市面上的低分子量造影剂在实验

动物体内的肾清除率过高,无法及时捕捉,血池造影剂仅针对血管影像学改变的研究^[47],所以这些方法均具有局限性。除此之外,像粉碎性骨折等骨结构完整性已破坏的样本,由于其组织结构十分复杂,应用 Micro-CT 技术勾勒出样本的轮廓、骨皮质、骨小梁结构极具挑战性^[48],由此可见, Micro-CT 在实验动物疾病模型中的应用还需不断探索。

为提高 Micro-CT 技术的实用性、拓宽应用范围,科学家引入了科研型小孔径超高场强(7.0 T 和 11.7 T)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[49-50]这项技术。因其具有无损无创、软组织对比度高、不需要任何造影剂固定即可呈现软组织清晰的分辨率、成像参数与对比度多、图像信息丰富等特点,在动物实验中通过 Micro-CT 和 MRI 技术联用可实现疾病模型的高精度、高效扫描,呈现最佳影像效果,尤其适用于肿瘤、神经系统、关节肌肉组织的检测,甚至还可用于活体器官的细胞水平或亚细胞水平定性定量成像。除此之外, Micro-CT 还可联用其他技术方法,如正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)或荧光断层扫描。另外,研究者还发明了具有靶向性的纳米颗粒造影剂,实现样本的高灵敏度扫描,提高 Micro-CT 的图像清晰度。

4 总结与展望

本文概述了与临床前 Micro-CT 技术相关的前应用和研究课题,表明 Micro-CT 技术可辅助完成多种动物实验疾病模型的数据检测和监测,以 Micro-CT 技术为主导,研究者根据不同的研究目的和需求选择不同的应用场景,并探索 Micro-CT 与其他技术的结合,使得在各个系统疾病的实验动物模型研究中都可看到 Micro-CT 的身影。这一趋势推动了实验动物疾病探讨、药物研发和临床转化的研究浪潮,同时也有助于后续研究人员更好地选择 Micro-CT 及相应的风险管理。然而,实验辐射剂量、软组织对比度差、复杂组织结构的辨识度低等缺点是目前 Micro-CT 发展的瓶颈,极大地限制了 Micro-CT 在动物疾病模型中的应用广度和深度。通过研究者们不断的技术研发和辐射剂量跟踪管理,已看到了一些解决方案的曙光,例如全新造影剂的开发和与 MRI 技术的结合等^[51-52],但离实现小动物成像技术的应用价值最大化、不利风险最小化

的目标还相差甚远。

综上所述,对 Micro-CT 技术的研发和应用应充满信心。基于当前的研究现状,研究人员认为可从以下 3 个方面进行考虑:(1) 针对纳米靶向造影剂、特定解剖可视化方面配套的硬件和软件开发相结合必不可少,例如开发新型探测器和 X 射线源、优化扫描参数和系统设计,从而满足对于生物医学和材料科学等领域中细微结构分析的需求;(2) 借助机器人和人工智能技术,利用更强大的重建算法对大量的 Micro-CT 图像数据进行分析和处理,实现较低辐射剂量下高质量图像的获取,在解决技术瓶颈的同时,促进数据共享和标准化以及更深层次的病理学特征发现,辅助医学研究人员做出更准确的诊断和预测;(3) 结合功能性成像技术或其他成像技术(如 MRI、PET、SPECT 等)进行多模态成像融合,或者利用相差成像技术来弥补软组织对比度差的缺陷,全面评估疾病的形态和功能改变,为研究提供更多维度的数据支持和分子信息。多学科交叉、多技术融合已成为研究领域的主流趋势, Micro-CT 技术在临床前动物研究中的应用也将会更加广泛和深入,期待 Micro-CT 技术为促进医学科研和临床实践的发展做出更大的贡献。

参 考 文 献(References)

- [1] MOULD R F. The early history of x-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915 [J]. *Phys Med Biol*, 1995, 40(11): 1741-1787.
- [2] PAPAZOGLU A S, KARAGIANNIDIS E, MOYSIDIS D V, et al. Current clinical applications and potential perspective of micro-computed tomography in cardiovascular imaging: A systematic scoping review [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2021, 62(6): 399-407.
- [3] CLARK D P, BADEA C T. Advances in micro-CT imaging of small animals [J]. *Phys Med*, 2021, 88: 175-192.
- [4] 田彬, 刘长松, 程为. 骨质疏松兔颅骨骨缺损模型的建立 [J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2023, 24(1): 20-24, 37.
TIAN B, LIU C S, CHENG W. Establishment of calvarial bone defect model in osteoporotic rabbit [J]. *Chin J Prosthodont*, 2023, 24(1): 20-24, 37.
- [5] SHIM J, IWAYA C, AMBROSE C G, et al. Micro-computed tomography assessment of bone structure in aging mice [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8117.
- [6] MUMTAZ H, DALLAS M, BEGONIA M, et al. Age-related and sex-specific effects on architectural properties and biomechanical response of the C57BL/6N mouse femur, tibia and ulna [J]. *Bone Rep*, 2020, 12: 100266.
- [7] ZEITOUN D, CALIAPEROUMAL G, BENSIDHOUM M, et al. Microcomputed tomography of the femur of diabetic rats;

- alterations of trabecular and cortical bone microarchitecture and vasculature—a feasibility study [J]. *Eur Radiol Exp*, 2019, 3(1): 17.
- [8] 陆钰璞. Exendin-4 与 Eldecalcitol 协同促进 M2 巨噬细胞极化改善糖尿病性骨质疏松的机制研究 [D]. 济南: 山东大学; 2022.
- LU Y P. The Mechanism of Exendin-4 and Eldecalcitol synergistically promoting the polarization of M2 macrophage to improve diabetic osteoporosis [D]. Jinan: Shandong University; 2022.
- [9] 张恒岩, 崔立强, 王储, 等. 应用 microCT 对大鼠不对称力脊柱侧凸模型椎体终板微结构的观察 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8(5): 429–433.
- ZHANG H Y, CUI L Q, WANG C, et al. Observation of vertebral endplates microstructure in a scoliosis rat model with asymmetric load by using microCT [J]. *Chin J Bone Jt Surg*, 2015, 8(5): 429–433.
- [10] ÖZTER T, GULIYEVA V, AKTAŞ A, et al. Effects of a locally administered risedronate/autogenous bone graft combination on bone healing in a critical-size rabbit defect model [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 88.
- [11] 李雨帆, 林明玥, 王晨鑫, 等. 显微 CT 在兔胫骨骨髓炎建模过程中的应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(18): 2874–2880.
- LI Y F, LIN M Y, WANG C X, et al. Application of micro-CT in rabbit tibial osteomyelitis modeling [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(18): 2874–2880.
- [12] 刘兰兰. Sohlh2 通过调控 II 型肺泡上皮细胞的氧化应激促进特发性肺纤维化 [D]. 济南: 山东大学; 2022.
- LIU L L. Sohlh2 promotes idiopathic pulmonary fibrosis by regulating the oxidative stress of type II alveolar epithelial cells [D]. Jinan: Shandong University; 2022.
- [13] KHALAJZEYQAMI Z, GRANDI A, FERRINI E, et al. Pivotal role of micro-CT technology in setting up an optimized lung fibrosis mouse model for drug screening [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270005.
- [14] IMAI M, IWATSUKI-HORIMOTO K, HATTA M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(28): 16587–16595.
- [15] TAKAHASHI T, SAKAI N, NISHINO S. Altered responses of end-expiratory lung volume and upper airway patency to body posture in diet-induced obese mice [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(20): e15072.
- [16] 吴泽钰, 王琛, 侯秋莲. 齿龈内阿米巴接种对大鼠牙周炎发生发展的影响观察 [J]. *山东医药*, 2022, 62(9): 52–57.
- WU Z Y, WANG C, HOU Q L. Effects of *Entamoeba gingivalis* inoculation on development and progression of periodontitis in rats [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62(9): 52–57.
- [17] PAKSOY T, USTAĞOĞLU G, ŞEHİRLİ A Ö, et al. Evaluation of the oxytocin effect in a rat model with experimental periodontitis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(12): 1599–1608.
- [18] WANG J, ZHANG R, ZHANG Z, et al. Micro-computed tomography evaluation of the effects of orthodontic force on immature maxillary first molars and alveolar bone mineral density of Sprague-Dawley rats [J]. *Korean J Orthod*, 2023, 53(3): 205–216.
- [19] MÖHLHENRICH S C, KNIHA K, HEITZER M, et al. Correlations between radiological and histological findings of bone remodelling and root resorption in a rodent cleft model [J]. *Head Face Med*, 2022, 18(1): 33.
- [20] JEKL V, BRINEK A, ZIKMUND T, et al. Use of Micro-CT imaging to assess ventral mandibular cortical thickness and volume in an experimental rodent model with chronic high-phosphorus intake [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 759093.
- [21] JUDEX S, LUU Y K, OZCIVICI E, et al. Quantification of adiposity in small rodents using micro-CT [J]. *Methods*, 2010, 50(1): 14–19.
- [22] AUBERTIN G, SAYEH A, DILLENSEGER J P, et al. Comparison of bioimpedance spectroscopy and X-Ray micro-computed tomography for total fat volume measurement in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183523.
- [23] ARISAWA K, KANEKO M, MATSUOKA A, et al. Piceatannol prevents obesity and fat accumulation caused by estrogen deficiency in female mice by promoting lipolysis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1374.
- [24] ALI, FIGEAC F, CACI A, et al. High-fat diet-induced obesity augments the deleterious effects of estrogen deficiency on bone: Evidence from ovariectomized mice [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(12): e13726.
- [25] WANG X, WANG G, XIAO Y, et al. A nondestructive method of measuring zebrafish adipose tissue based on micro-computed tomography (Micro-CT) [J]. *Appl Sci*, 2021, 11(22): 1–10.
- [26] 董雅宁, 王述立, 丛金凯, 等. Micro-CT 对于诊断中耳结构畸形的应用 [J]. *滨州医学院学报*, 2022, 45(2): 155–157.
- DONG Y N, WANG S L, CONG J K, et al. Application of Micro-CT in the diagnosis of middle ear structural malformations [J]. *J Binzhou Med Coll*, 2022, 45(2): 155–157.
- [27] ZOU J, HANNULA M, MISRA S, et al. Micro CT visualization of silver nanoparticles in the middle and inner ear of rat and transportation pathway after transtympanic injection [J]. *J Nanobiotechnology*, 2015, 13: 5.
- [28] WANG X, GAN R Z. 3D finite element model of the chinchilla ear for characterizing middle ear functions [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2016, 15(5): 1263–1277.
- [29] BECK T, KILCHLING T P, MEYER-LINDENBERG A. Differences between μ CT-imaging and conventional CT for the diagnosis of possible diseases of the middle and inner cat ear [J]. *Anat Histol Embryol*, 2019, 48(3): 268–276.
- [30] BECK T, KILCHLING T, REESE S, et al. Influence of storage on the quality of conventional CT and μ CT-imaging for the middle and inner cat ear [J]. *Anat Sci Int*, 2020, 95(2): 190–201.
- [31] CLAES R, MUYSHONDT P G G, DIRCKX J J J, et al.

- Deformation of avian middle ear structures under static pressure loads, and potential regulation mechanisms [J]. *Zoology*, 2018, 126: 128–136.
- [32] ZAW THIN M, MOORE C, SNOEKS T, et al. Addendum: Micro-CT acquisition and image processing to track and characterize pulmonary nodules in mice [J]. *Nat Protoc*, 2023, 18(7): 2399.
- [33] LEE H N, KIM S, PARK S, et al. Quantification and visualization of metastatic lung tumors in mice [J]. *Toxicol Res*, 2022, 38(4): 503–510.
- [34] SWEENEY N, MARCHANT S, MARTINEZ J D. Intraperitoneal injections as an alternative method for micro-CT contrast enhanced detection of murine liver tumors [J]. *Biotechniques*, 2019, 66(5): 214–217.
- [35] LIU Q, ZHANG B, WANG L, et al. Assessment of vascular network connectivity of hepatocellular carcinoma using graph-based approach [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 668874.
- [36] 杨榕, 李庆祥, 王逸飞, 等. 碘液浸染在 Micro-CT 下识别小鼠颅底-颞下区肿瘤组织中的应用 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(3): 598–601.
- YANG R, LI Q X, WANG Y F, et al. Application of iodine staining technique for tumor identification in Micro-CT of mouse model with skull base-infratemporal fossa tumor [J]. *J Peking Univ (Health Sci)*, 2021, 53(3): 598–601.
- [37] HOLBROOK M, CLARK D P, BADEA C T. Low-dose 4D cardiac imaging in small animals using dual source Micro-CT [J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(2): 025009.
- [38] SAWALL S, KUNTZ J, SOCHER M, et al. Imaging of cardiac perfusion of free-breathing small animals using dynamic phase-correlated Micro-CT [J]. *Med Phys*, 2012, 39(12): 7499–7506.
- [39] MRZILKOVA J, MICHENKA P, SEREMETA M, et al. Morphology of the vasculature and blood supply of the brown adipose tissue examined in an animal model by Micro-CT [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7502578.
- [40] GARSIDE J C, LIVINGSTON E W, FRANK J E, et al. *In vivo* imaging of brown adipose tissue vasculature reactivity during adrenergic stimulation of non-shivering thermogenesis in mice [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21383.
- [41] EPAH J, PÁLFI K, DIENST F L, et al. 3D imaging and quantitative analysis of vascular networks: a comparison of ultramicroscopy and micro-computed tomography [J]. *Theranostics*, 2018, 8(8): 2117–2133.
- [42] PREISSNER M, MURRIE R P, BRESESE C, et al. Application of a novel *in vivo* imaging approach to measure pulmonary vascular responses in mice [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(19): e13875.
- [43] ZHANG L, LI L, FENG G, et al. Advances in CT techniques in vascular calcification [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 716822.
- [44] KOSUGE H, NAKAMURA M, OYANE A, et al. Potential of gold nanoparticles for noninvasive imaging and therapy for vascular inflammation [J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(5): 692–699.
- [45] SELF T S, GINN-HEDMAN A M, KAULFUS C N, et al. Iodine-enhanced micro-computed tomography of atherosclerotic plaque morphology complements conventional histology [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 313: 43–49.
- [46] MEGANCK J A, LIU B. Dosimetry in micro-computed tomography: a review of the measurement methods, impacts, and characterization of the quantum GX imaging system [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(4): 499–511.
- [47] CLARK D P, BADEA C T. Micro-CT of rodents: state-of-the-art and future perspectives [J]. *Phys Med*, 2014, 30(6): 619–634.
- [48] WEE H, KHAJURIA D K, KAMAL F, et al. Assessment of bone fracture healing using micro-computed tomography [J]. *J Vis Exp*, 2022, 190: 10.
- [49] 陈顺中, 王秋良, 孙万硕, 等. 3T 动物磁共振成像传导冷却超导磁体研究 [J]. *电工技术学报*, 2023, 38(4): 879–888.
- CHEN S Z, WANG Q L, SUN W S, et al. The study of a 3 T conduction-cooled superconducting magnet for animal magnetic resonance imaging [J]. *Trans Chin Electrotech Soc*, 2023, 38(4): 879–888.
- [50] 王品一. 高分辨率 7T 磁共振多物种脑成像研究 [D]. 杭州: 浙江大学; 2020.
- WANG P Y. 7T magnetic resonance brain imaging across species with high spatial resolution [D]. Hangzhou: Zhejiang University; 2020.
- [51] YIN M, LIU X, LEI Z, et al. Precisely translating computed tomography diagnosis accuracy into therapeutic intervention by a carbon-iodine conjugated polymer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2625.
- [52] QIN R, LI S, QIU Y, et al. Carbonized paramagnetic complexes of Mn(II) as contrast agents for precise magnetic resonance imaging of sub-millimeter-sized orthotopic tumors [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1938.