

兔 VX2 肝癌移植瘤模型的建立及其影像学评估*

邓丹¹ 邱世香^{1,2} 赵茂林² 蒲嘉骐¹ 钟立明¹

(1. 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院介入科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院医学影像学院, 四川 南充 637000)

【摘要】 **目的** 建立兔 VX2 肝癌移植瘤模型, 运用增强 CT 扫描及血管造影的方法评估肿瘤的影像学表现, 以评价 CT 及血管造影在 VX2 肝癌移植瘤诊断中的价值。**方法** 采用直视下开腹种植的方法建立新西兰大白兔 VX2 肝癌移植瘤模型 40 只, 分别在造模术后第 7 天、第 14 天做增强 CT 扫描评估肿瘤的生长情况; 第 15 天行血管造影, 评估肿瘤血供情况; 造影结束后处死实验兔, 观察其大体标本情况及显微镜下表现。**结果** 40 只新西兰大白兔均成功建立 VX2 肝癌移植瘤模型, 造模两周后肝内清晰的可见肿瘤显示, CT 平扫时肝内可见低密度病灶, 增强扫描时动脉期病灶边缘明显的强化, 门静脉期及静脉期强化程度减退; 血管造影时表现为肝动脉及其分支迂曲、增粗, 肿瘤染色征象明显, 肿瘤与供血动脉呈现“抱球征”; HE 染色后肿瘤表现为巢状分布或弥漫分布的核异型性明显的肿瘤细胞。**结论** 开腹手术种植肿瘤组织块法是一种较为完善的建模方法, 成瘤率较高; 兔 VX2 肝癌移植瘤模型是一种富血供肿瘤, 主要由肝动脉供血; 动态增强 CT 扫描能够实时的监测肿瘤的生长情况, 在术前、术后评价方面具有重要价值, 但血管造影在显示肿瘤的供血动脉等方面仍具有优势, 且血管造影同时能兼顾治疗的作用。

【关键词】 VX2 肝癌移植瘤模型; 增强 CT 扫描; 血管造影

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 07. 008

Establishment of rabbit VX2 liver cancer model and its imaging features

DENG Dan¹, QIU Shixiang^{1,2}, ZHAO Maolin², PU Jiaqi¹, ZHONG Liming¹

(1. Department of Interventional Radiology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China;

2. School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To establish a rabbit model of VX2 liver cancer and evaluate the imaging features of the tumor by using enhanced CT and digital subtraction angiography(DSA), so as to evaluate the value of CT and angiography in the diagnosis of VX2 liver cancer. **Methods** Forty New Zealand white rabbits with VX2 liver cancer were implanted by open surgery under direct vision. The tumor growth was evaluated by enhanced CT scan on the 7th and 14th day after the operation. DSA was performed on the 15th day to evaluate the blood supply of the tumor; The rabbits were sacrificed after the angiography, and the gross and microscopic appearance were observed. **Results** All the 40 New Zealand white rabbits successfully established VX2 liver cancer models. Two weeks after the operation, the tumors could be clearly seen in the liver with CT. Low density lesions could be seen in the liver on plain CT scan, and the edge of the lesions was obviously enhanced on enhanced CT scan in arterial phase, and the enhancement degree decreased in portal venous phase and venous phase; On the DSA, the hepatic artery and its branches were tortuous and thickened, and the tumor staining was obvious, and the tumor and feeding artery presented “ball holding sign”. After HE staining, the tumor showed nestlike or diffuse distribution of tumor cells with obvious nuclear atypia. **Conclusion** The method of planting tumor tissue of open surgery is a perfect modeling method with high tumor formation rate. Rabbit VX2 hepatoma is a kind of tumor with rich blood supply, which is mainly supplied by hepatic artery. Dynamic contrast-enhanced CT

基金项目:四川省科技创新苗子工程项目(2020090);四川省医学会 2019 年青年创新科研立项(S19026);南充市 2018 年市校合作科研专项资金项目(18SXHZ0376)

通信作者:钟立明, 主任医师, E-mail: LI_ming_Zhong@126.com

引用本文:邓丹, 邱世香, 赵茂林, 等. 兔 VX2 肝癌移植瘤模型的建立及其影像学评估[J]. 西部医学, 2022, 34(7): 979-984. DOI: 10. 3969/j.

issn. 1672-3511. 2022. 07. 008

scan can monitor the growth of tumor in real time, which has important value in preoperative and postoperative evaluation. However, DSA has advantages in displaying the blood supply artery of tumor, and DSA can also take into account the role of treatment.

【Key words】 VX2 liver cancer model; CT; DSA

根据 WHO 公布的最新数据,全球肝癌 2020 年新发病例数达到 91 万人,新增死亡病例数约 83 万人;在中国肝癌是仅次于肺癌的第二大致死性肿瘤^[1]。肝癌具有恶性程度高、病情进展快等特点,临床仍是以手术切除为主,辅以放化疗、靶向药物治疗及介入治疗的多学科综合治疗。经导管动脉灌注化疗栓塞(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是肝癌非手术治疗最常用的治疗手段^[2-3]。近年来关于介入治疗肝癌的研究也逐渐增多,大部分是前临床研究,在这些前临床研究中,动物肿瘤模型是实验研究的重要一环。兔 VX2 肝癌模型是目前肝癌研究中最常见的肿瘤模型,被广泛应用于肿瘤影像学、治疗效果评估等方面。兔 VX2 肝癌模型的建立有多种方法,但是各种方法的成瘤率略有差异。本文拟用开腹种植肿瘤组织块的方法建立兔 VX2 肝癌模型,运用增强 CT 扫描及血管造影的方法评估肿瘤的影像学表现,结合本课题组的经验及文献复习,探讨 CT 及血管

造影在 VX2 肝癌移植瘤诊断中的价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物及 VX2 荷瘤兔 新西兰大白兔 40 只,雄性,体重平均约 2.5~3.5 kg,由川北医学院动物实验中心提供及饲养;VX2 荷瘤兔 2 只,雄性,体重分别为 2.8 kg 和 3.4 kg,购自华中科技大学动物实验中心。本实验动物处理符合动物伦理要求,并经医院伦理委员会审核同意。

1.2 VX2 肿瘤的传代 动物活体传代是 VX2 肿瘤的一种保存方法,将 VX2 肿瘤组织块或细胞悬浮液种植在实验兔大腿肌肉。根据本课题组的经验,接种肿瘤组织块的成瘤率较高、成瘤速度快。具体方法如下:剥离肿瘤组织并用无菌生理盐水清洗干净,选取边缘生长旺盛的、鱼肉样的组织,用眼科剪剪碎成 1~2 mm³ 大小的瘤块并将其接种到受体兔的后大腿肌肉内,2~3 周即可成瘤。见图 1。



图 1 VX2 肿瘤的传代(后大腿肌肉内种植)

Figure 1 Passage of VX2 tumor

注:A. 后大腿内侧皮肤切口;B. 植入制备好的肿瘤组织块;C. 切口缝合

1.3 兔 VX2 肝癌模型的建立 40 只新西兰大白兔经耳缘静脉注射 20 mg/mL 的戊巴比妥钠 4~5 mL,麻醉满意后固定于自制简易手术台上。剑突下备皮,常规消毒铺巾。沿剑突下切开皮肤 3~4 cm,沿腹白线做正中切口,暴露肝左叶。用血管钳在脏面做深约 1 cm 的窦道,然后置入 1~2 粒肿瘤组织块,用明胶海绵条封闭窦道防止肿瘤的播散及止血。将肝左叶回纳至腹腔,依次缝合腹膜层、腹壁肌肉、皮下组织及皮肤,常规消毒手术区域。手术后注射 40 万单位青霉素肌肉内注射 3~4 d,防止感染,促进伤口愈合。见图 2。

1.4 增强 CT 扫描及血管造影 造模后第 7、14 天按 1.3 中的方法麻醉实验兔,取仰卧位固定于检查床。采用西门子 Somatom Definition 双源 CT 做上腹部增强扫描,观察肿瘤成瘤及其生长情况。扫描参数为:

80 KV, 120 mA, FOV25, 层厚为 1.5 mm, 层间距为 3 mm。造影剂为碘克沙醇(美国 GE),给药速度为 0.5 mL/s,造影剂总量为 8 mL。从推造影剂第 20~35 秒扫描动脉期,第 35~60 秒扫描门静脉期,第 90~100 秒扫描延迟期。血管造影:右侧腹股沟区剪毛、备皮,常规消毒铺巾。在股动脉搏动最强点处皮肤上作一长约 3~4 cm 的切口,分离股动脉,两端穿以丝线备用。运用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,送入短导丝,插入 5 F 导管鞘,经导管鞘直接将 2.7 F 的微导管送入腹主动脉内,约在第 12 胸椎水平进行造影,寻找腹腔干的位置,在腹腔干位置造影。将微导管插入腹腔干造影,确认肝动脉的开口及走向,将微导管超选至肝动脉进行造影,观察有无肿瘤染色区域。造影结束后拔出导管,用丝线结扎股动脉,缝合皮下组织及皮肤。见图 3。

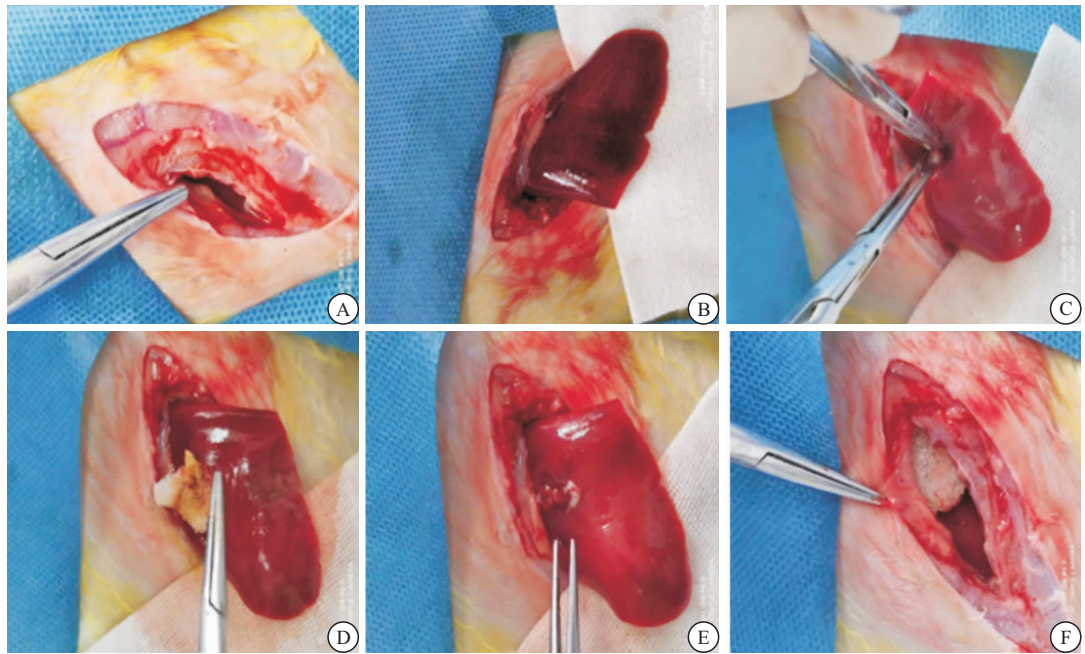


图 2 兔 VX2 肝癌模型建立

Figure 2 Establishment of rabbit VX2 hepatocellular carcinoma model

注: A. 剑突下腹壁切口; B. 肝左叶的暴露; C. 肝左叶建立窦道及肿瘤组织块的植入; D 和 E. 明胶海绵封堵窦道; F. 明胶海绵封堵肝脏表面的伤口, 防止肿瘤组织块移位

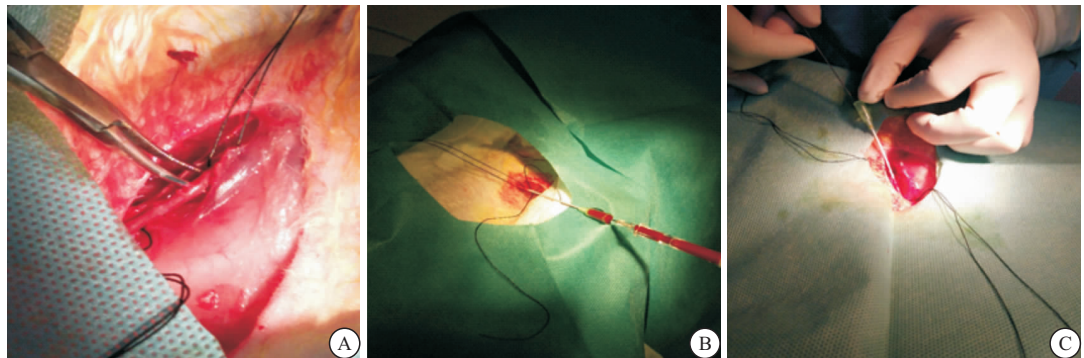


图 3 血管造影过程

Figure 3 Angiographic procedure

注: A. 暴露右侧股动脉; B 和 C. 股动脉穿刺插管

1.5 病理学检查 对实验兔实施安乐死, 然后解剖其尸体, 观察肿瘤的数目、大小、质地以及转移情况; 选取肿瘤边缘鱼肉样的具有活性的癌组织以及周围的癌旁组织, 制作石蜡切片并进行 HE 染色, 在显微镜下观察肿瘤细胞的形态。

2 结果

2.1 一般情况 40 只实验兔在接种肿瘤后 1~3 d 均出现活动度减少, 精神萎靡, 进食少等症状; 术后 4~7 d 逐渐恢复, 未出现严重的不良事件。肿瘤成瘤后, 随着肿瘤的生长及远处转移, 实验兔逐渐出现进食少、体重逐渐减轻、精神萎靡等, 最终表现为恶病质。

2.2 肿瘤生长情况 兔后腿肌肉内肿瘤大约 14 d 能触及 1 cm 左右的小结节, 大约在 21 d 后可触及 2~4 cm 的结节。开腹种植术后 7 d 左右, 做增强 CT 扫描发现, 实验兔肝脏内有 1~2 cm 的病灶, 约 2~3 周后病灶内部开始出现坏死, 且肿瘤组织生长迅速; 3 周后肿瘤内部出现大片坏死, 肿瘤生长速度进一步加快。

2.3 影像学评估

2.3.1 CT 表现 平扫时病灶表现为肝实质内类圆形低密度影, 边界清楚, 增强扫描时动脉期病灶边缘明显强化, 门静脉期及延迟期病灶造影剂迅速清退; 部分实验兔发现肝内转移灶及增大淋巴结影。见图 4。

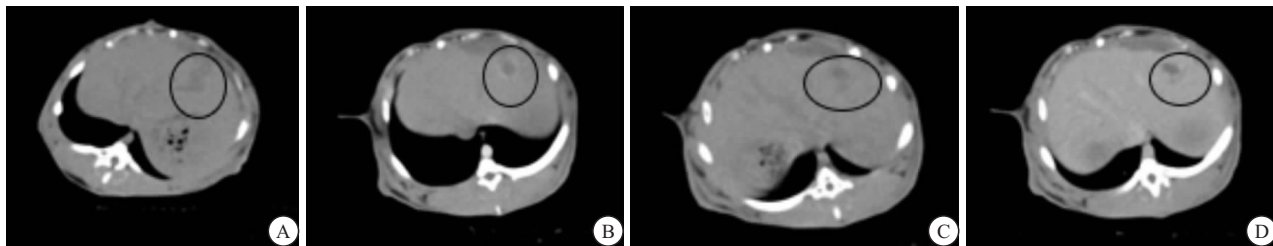


图 4 CT 表现

Figure 4 CT performance

注: A. 平扫; B. 动脉期; C. 门静脉期; D. 静脉期; 病灶位于肝左叶, 黑色圆圈勾画区域

2.3.2 血管造影表现 肝动脉及其分支迂曲、增粗, 可见大量病理血管显影, 肿瘤染色征象明显; 肿瘤血管主干被瘤体推压呈典型“抱球征”改变, 其外周可见从环绕的肿瘤主干血管上分出的肿瘤滋养血管绕行

肿瘤, 从周边向中心推进, 形成不同厚度的环圈形周边深染、中心相对淡染的肿瘤染色结节。分支深入肿瘤内部, 部分可见“血池征”。经碘化油栓塞后, 肿瘤血供明显减少。见图 5。

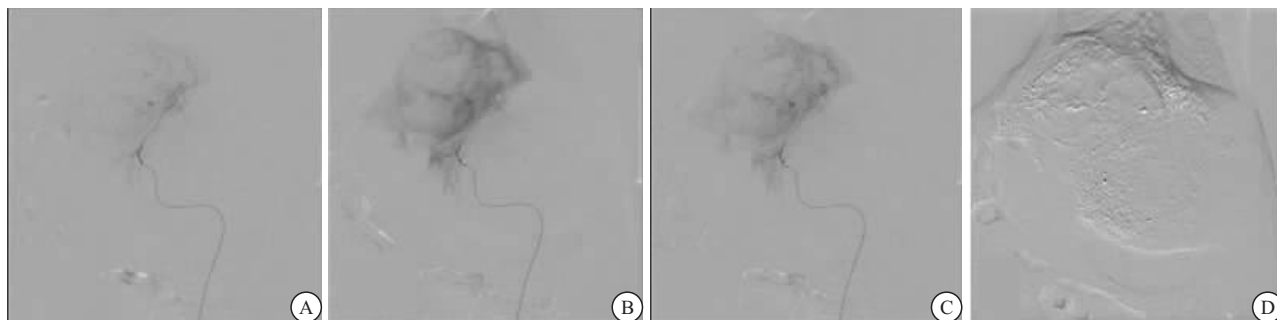


图 5 血管造影表现

Figure 5 Angiographic findings

注: A. 动脉期; B. 实质期; C. 静脉期; D. 碘化油栓塞后

2.4 病理学表现 40 只实验兔均成瘤, 32 只观察到肝脏单个病灶; 有 5 只观察两个病灶, 有 3 只观察到两个以上的病灶; 有 4 只观察到腹膜转移灶; 有 2 只观察到腹壁转移灶。

组织剥离后肿瘤表面可见粗大、迂曲的供血血管; 肿瘤被完整的纤维包膜包被, 可见鱼肉样的肿瘤组织与正常肌肉组织的明显分界。肝脏内肿瘤表现为团块状的肿瘤组织, 呈灰白色, 与肝实质分界清晰, 有包膜; 肿瘤内部坏死物质呈豆腐渣样, 有活性的肿瘤组织表现为鱼肉样。见图 6。

2.4.1 大体表现 后大腿肌肉内肿瘤表现为突出于体表的软组织结节, 质地稍硬, 边界不清。将肿瘤组

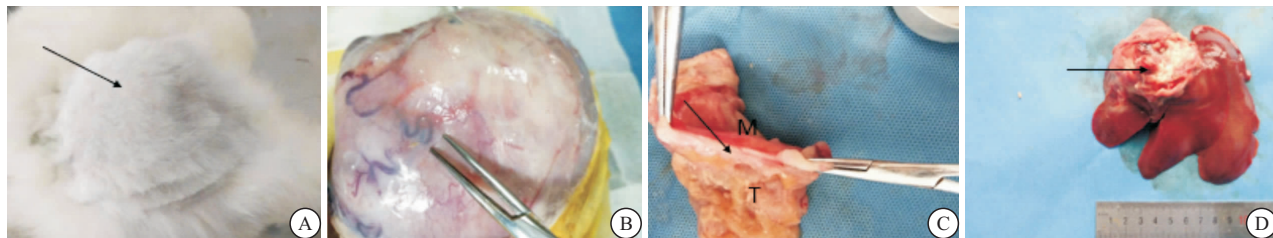


图 6 肿瘤大体图片

Figure 6 Morphology of the tumor

注: A. 大腿肌肉肿瘤体表图, 如箭头所示; B. 大腿肌肉肿瘤剥离后可见表面粗大的血管; C. 离体肿瘤形态, 箭头所指为肿瘤与正常组织的分界线, T: 肿瘤组织, M: 肌肉组织; D. 肝脏肿瘤成瘤 3~4 周后大体表现

2.4.2 镜下表现 显微镜下观察到肿瘤与正常组织以纤维包膜分隔, 纤维包膜内可见明显增大的肿瘤细胞, 细胞核增大、细胞异型明显、排列紊乱、呈巢状分

布或弥漫分布; 肿瘤组织内出现片状变性、坏死、结构不清的区域。见图 7。

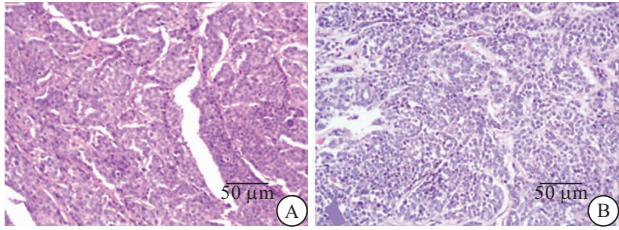


图 7 肿瘤组织的 HE 染色结果 (200 ×)

Figure 7 HE staining for tumor tissue

注: A. 大腿肌肉肿瘤组织 HE 染色后镜下表现; B. 肝脏 VX2 肿瘤组织 HE 染色后镜下表现

3 讨论

目前较为常用的肝癌研究的实验动物主要是鼠类、兔、猪、犬等,其中兔体型适中,便于介入操作、饲养方便,被广泛应用于肿瘤介入及影像方面的实验研究中^[4-5]。肝癌模型的建立方法有:①化学诱导模型。②基因工程小鼠模型。③移植瘤模型^[6-8]。本研究采用的是移植瘤模型的方法,该方法实体肿瘤的组织或细胞植入实验动物体内,建立的肿瘤模型更加贴近人类实体癌症的本质。

VX2 肿瘤模型历史悠久,它可以植入到肝、肾、肺等多种器官内,但这个模型只能建立在兔子的基础上。VX2 的肝肿瘤模型主要由肝动脉血液供应,其快速增长证明了该模型类似于人类肝细胞癌的特征^[8]。本课题组研究臭氧治疗肿瘤的进展时发现 VX2 肿瘤模型被广泛应用于动物实验^[9]。兔 VX2 肝癌模型的建立方法包括:影像设备引导下经皮穿刺种植法、开腹手术种植法、移植肿瘤组织块和接种肿瘤细胞悬液法等^[10-12]。经皮穿刺种植法手术时间短、感染风险低且节约实验成本;但针道种植转移、异位种植的几率较高。开腹手术种植成瘤率高、准确度高、异位种植风险低,不过手术耗时长、感染风险高。多项研究表明肿瘤组织块接种法成瘤率更高、成瘤的时间较短,可节约实验时间^[13]。也有研究表明超声引导经皮穿刺肿瘤组织条种植法对肝组织的损伤小,成功率高、模型性质稳定^[14]。目前兔 VX2 肝癌模型已在介入治疗、影像医学以及外科手术等方面研究中广泛应用,Doemel 等^[15]和 Berz 等^[16]通过 VX2 肝肿瘤模型来研究不同化疗栓塞方案对肝肿瘤代谢以及免疫的影响;Van 等^[17]利用 VX2 肿瘤模型发现碘油可以作为 cTACE 治疗效果的成像生物标志,为临床肝癌患者的治疗管理起到了很大的帮助。Murai 等^[18]在研究射频消融联合顺铂对肺癌的治疗效果时同样采用了 VX2 肺肿瘤模型。VX2 肿瘤模型的建立方法较多,在以往的研究中,兔肝脏 VX2 肿瘤的诱导途径有多种,包括剖腹和经皮穿刺植入肿瘤细胞悬液和肿瘤碎

片悬液^[19]。曾功君等^[20]在很早前就比较了超声引导下肿瘤组织混悬液注射法、手术直视下肿瘤组织块包埋、手术直视下肿瘤组织混悬液注射法三种方式的成瘤概率,结果发现手术直视下肾内 VX2 肿瘤组织混悬液注射法建立兔肾 VX2 肿瘤模型的成功率较其他两种方法高。本研究应用的是开腹种植肿瘤组织块法,所有实验兔均成瘤(100%),根据经验,发现肿瘤的生长速度和大小与接种瘤块的数目、大小有着密切的联系。瘤块较大、接种数目越多的肿瘤生长速度越快。

B 超是肝癌的首选普查方法,CT 可以明确肿瘤生长的位置、大小、形态及血供情况,评估疗效等。DSA 能够较好的显示肿瘤血管染色征象,直观地显示肿瘤的血供情况以及评估 TACE 术后有无新生血管的形成。现在对于兔 VX2 肝癌血管造影有两种方法,一种是采用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管^[21],另一种是开腹经腹腔干或肝动脉直接插管^[22]。也有研究通过显微手术的方法,通过胃十二指肠动脉留置导管插管^[23]。本研究采用的是 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,首先暴露了实验兔的右侧股动脉,这与临床上直接经皮穿刺有所不同,主要是由于兔的皮肤较厚,不便于直接穿刺操作。其次是要熟练实验兔的血管解剖结构,以便于更加精确而迅速地完成任务中出血。

4 结论

开腹种植肿瘤组织块是目前首选的建模方法,研究人员可根据自己的实验需求选择适合的建模方法。开腹手术种植肿瘤组织块法是一种较为完善的建模方法,成瘤率较高;兔 VX2 肝癌移植瘤模型是一种富血供肿瘤,主要由肝动脉供血;动态增强 CT 扫描能够实时的监测肿瘤的生长情况,在术前、术后评价方面具有重要价值,但是血管造影在显示肿瘤的供血动脉等方面仍具有优势,并且血管造影同时能兼顾治疗的作用。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20.
- [4] PARVINIAN A, CASADABAN L C, GABA R C, *et al.* Development, growth, propagation, and angiographic utilization of

- the rabbit VX2 model of liver cancer: a pictorial primer and "how to" guide[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2014, 20(4): 335-340.
- [5] KHABBAZ R C, HUANG Y H, SMITH A A, *et al.* Development and Angiographic Use of the Rabbit VX2 Model for Liver Cancer[J]. *J Vis Exp*, 2019,(143). doi: 10.3791/58600.
- [6] 唐恩奇,李滨,蒋欢欢,等. 构造肝癌动物模型的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(8): 857-859.
- [7] ZHANG H E, HENDERSON J M, GORRELL M D, *et al.* Animal models for hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(5): 993-1002.
- [8] TONG H, DUAN L G, ZHOU H Y, *et al.* Modification of the method to establish a hepatic VX2 carcinoma model in rabbits[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5333-5338.
- [9] 邱世香,赵茂林,胡文,等. 臭氧治疗肿瘤的研究进展[J]. *西部医学*, 2019, 31(12): 1966-1968, 1981.
- [10] LI J L, YE W T, LIU Z Y, *et al.* Comparison of microvascular perfusion evaluation among IVIM-DWI, CT perfusion imaging and histological microvessel density in rabbit liver VX2 tumors[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 46: 64-69.
- [11] 张贵祥,孙诚,魏梦绮,等. 介绍兔 VX2 转移瘤动物模型[J]. *实用放射学杂志*, 1998, 14(2): 59.
- [12] 孙一欣,程文,王宽全,等. 兔 VX2 肝癌模型制作的三种方法及其超声评价[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(12): 2812-2815.
- [13] 吴海东,张春堂,王建华,等. 两种不同方式建立兔小肝癌模型比较研究[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(7): 1217-1220.
- [14] 李铁汉,梁红敏,何利平,等. 三种不同方法建立兔肝 VX2 肿瘤模型的实验研究[J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(2): 3-7.
- [15] DOEMEL L A, SANTANA J G, SAVIC L J, *et al.* Comparison of metabolic and immunologic responses to transarterial chemoembolization with different chemoembolic regimens in a rabbit VX2 liver tumor model[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(4): 2437-2447.
- [16] BERZ A M, SANTANA J G, ISEKE S, *et al.* Impact of Chemo-Embolic Regimen on Immune Cell Recruitment and Immune Checkpoint Marker Expression following Transcatheter Arterial Chemoembolization in a VX2 Rabbit Liver Tumor Model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2022, 26: S1051-0443(22)00155-5.
- [17] VAN BREUGEL J M M, GESCHWIND J F, MIRPOUR S, *et al.* Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model[J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3674-3686.
- [18] MURAI K, HAMAMOTO S, OKUMA T, *et al.* Survival Benefit of Radiofrequency Ablation with Intratumoral Cisplatin Administration in a Rabbit VX2 Lung Tumor Model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(3): 475-481.
- [19] YI H M, CAO B H, AI X, *et al.* Establishment of Rabbit Liver VX2 Tumor Model Using Percutaneous Puncture Inoculation of Tumor Fragment Guided and Evaluated by Ultrasonography[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(5): 820-824.
- [20] 曾功君,高云华,刘政,等. 三种兔肾 VX2 肿瘤模型制作方法的比较[J]. *西部医学*, 2004, 16(4): 296-298.
- [21] 贾洪顺,全显跃. 改进兔肝动脉插管术: 肝血管影像研究[J]. *放射学实践*, 2002, 17(4): 324-326.
- [22] 马明平,胡道予,周义成,等. 兔肝癌模型制作及介入治疗的实验研究[J]. *放射学实践*, 2000, 15(6): 384-386.
- [23] MOROZ P, JONES S K, GRAY B N. Tumor response to arterial embolization hyperthermia and direct injection hyperthermia in a rabbit liver tumor model[J]. *J Surg Oncol*, 2002, 80(3): 149-156.

(收稿日期: 2021-04-01; 修回日期 2022-04-17; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 978 页)

- [19] FU A, YU Z, ZHANG E, *et al.* Long noncoding RNA ZBED3-AS1 restrains breast cancer progression by targeting the microRNA-513a-5p/KLF6 axis[J]. *Thoracic Cancer*, 2021, 12(20): 2719-2731.
- [20] RUAN X, LIU G, ZHOU J, *et al.* Zbed3 Is Indispensable for Wnt Signaling Regulation of Cortical Layers Formation in Developing Brain[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(9): 4078-4091.
- [21] LIU H, SHI X, FAN X, *et al.* The function of BED finger domain of Zbed3 in regulating lung cancer cell proliferation; LIU *et al* [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(8): 12340-12347.
- [22] SHI X, ZHAO Y, FAN C. Zbed3 promotes proliferation and invasion of lung cancer partly through regulating the function of Axin-Gsk3 β complex[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1014-1021.
- [23] 陈亚辉. 高良姜提取物抑制氧化应激引起的成骨细胞损伤和凋亡的作用研究[D]. 广东: 广东医学院, 2015.
- [24] 李永峰,钱祥,石磊,等. 高良姜素对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及迁移的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 109-111, 116.
- [25] 范垂锋. Zbed3 及 Btd7 分别通过 β -catenin 和 E-cadherin 影响非小细胞肺癌的生物学行为[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.
- [26] 刘明江,叶雨辰,秦鸿雁. 巨噬细胞与 Wnt 通路在肿瘤发生发展中的作用[J]. *生命的化学*, 2017, 37(5): 719-725.

(收稿日期: 2021-07-21; 修回日期: 2022-04-27; 编辑: 刘灵敏)