

# 高频超声引导下原位小鼠模型的注射与监测

依托高频超声，提升原位模型构建精准度。

## 引言

相较于皮下移植模型，原位肿瘤小鼠模型具备器官特异性肿瘤微环境（TME），临床相关性与预测性更高，因此拥有显著优势。但传统原位细胞系移植依赖外科手术操作，不仅耗时、技术门槛高、建模效率低，还因手术风险更高，需更加重视动物福利。此外，用于生物发光成像（BLI）的荧光素酶标记细胞系种类有限，在部分肿瘤免疫治疗药物评价中还会引入额外干扰。

冠科生物通过引入高频（HF）超声技术，有效解决了原位肿瘤小鼠模型构建中的诸多难点。该技术可实现高效、精准、高重复性的肿瘤接种，无创实时监测肿瘤生长，支持非荧光素酶标记细胞系的原位建模，并显著改善动物福利。

高频超声在原位小鼠模型中的应用，可为新药研发提供精准、可重复且具备转化价值的研究依据。

## 高频超声技术概述

冠科生物采用 Vevo 3100 高频超声系统（富士胶片 Visual Sonics）。该显微超声技术通过高频信号实现超高分辨率成像，频率范围 12 - 71 MHz，分辨率可达 30 微米，非常适用于小动物研究。依托 Vevo 3100 的高分辨率，可在超声引导下精准、微创地完成原位肿瘤接种，并通过 2D/3D 成像实现肿瘤精准识别与体积测量。

## 核心优势

高频超声用于原位肿瘤引导与监测，具备多重优势：

- 肿瘤接种高效、精准、重复性高
- 高分辨率成像，可快速完成肿瘤体积测量
- 避免因肿瘤坏死导致 BLI 信号丢失
- 适用于肺癌、肝癌、结直肠癌、脑肿瘤、胰腺癌等多种癌种模型
- 支持非荧光素酶标记细胞系的原位成像
- 显著改善动物福利
- 符合动物实验 3R 原则：替代、减少、优化

## 高频超声与手术植入及传统监测方法对比

相较于传统手术植入，超声引导接种操作时间更短、所需人员更少、动物术后恢复更快，因此通量更高，整体研究周期更短。下图 1 展示了超声引导接种（USGI）与手术接种在肝癌、胰腺癌模型中的对比结果。

冠科生物近期完成了一项高频超声在原位肿瘤接种与监测中的应用研究，以下为方法与结果概要。

### 高频超声引导原位接种与肿瘤监测：Hep3B-luc 肝癌模型

#### 研究目标

评估用微创超声引导方法替代传统侵入性手术，进行肝肿瘤细胞系原位接种的优势；对比高频超声（HF ultrasound）与生物发光成像在肿瘤监测中的效果。

#### 研究方法

- 对 Hep3B 细胞进行慢病毒转染，稳定表达萤火虫荧光素酶，STR 鉴定与亲本细胞系一致。

- 将含  $1 \times 10^6$  个 Hep3B-luc 细胞的 20  $\mu$ L Matrigel 悬液，通过超声引导原位注射至小鼠肝脏。

- 分别使用 Spectrum BL (PerkinElmer, 美国) 进行生物发光成像 (BLI)，以及 Vevo 3100 系统 (Visual Sonics, 加拿大) 进行高频超声成像，评估肿瘤在体生长及终点离体情况。

#### 研究结果

分别通过 BLI (Spectrum BL) 与高频超声 (Vevo 3100) 检测在体肿瘤体积，并使用 VevoLab 软件进行超声图像分析。经高频超声原位接种的 Hep3B-luc 肿瘤，100% 呈现进行性生长，BLI 与超声检测结果一致。实验动物未因肿瘤生长出现明显体重下降 (图 3)。

高频超声可精确定位肿瘤在靶器官内的位置，并通过 VevoLab 实现肿瘤 3D 重建与体积计算。超声结果明确显示肿瘤位于肝实质内，终点离体 BLI 成像进一步验证了肿瘤位置。

图 1: 高频超声与手术方法对比

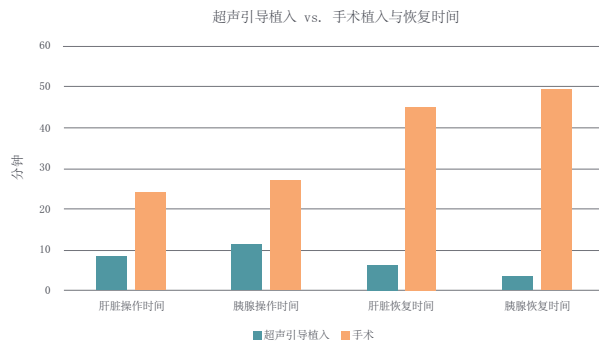


图 2: 原位接种 Hep3B-luc 后的小鼠相对体重变化及 BLI 监测的在体肿瘤生长曲线

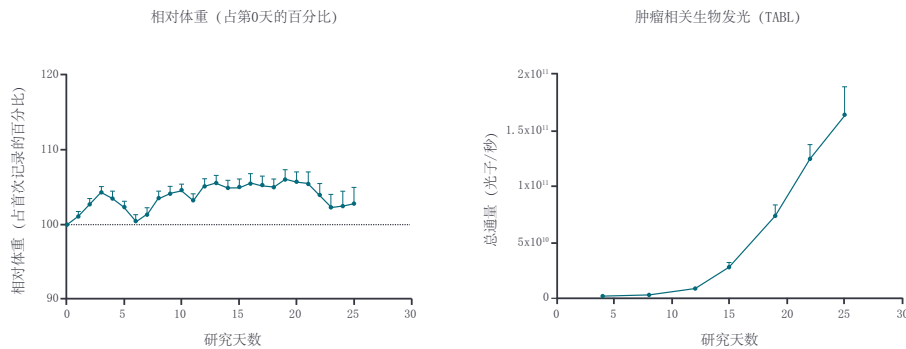
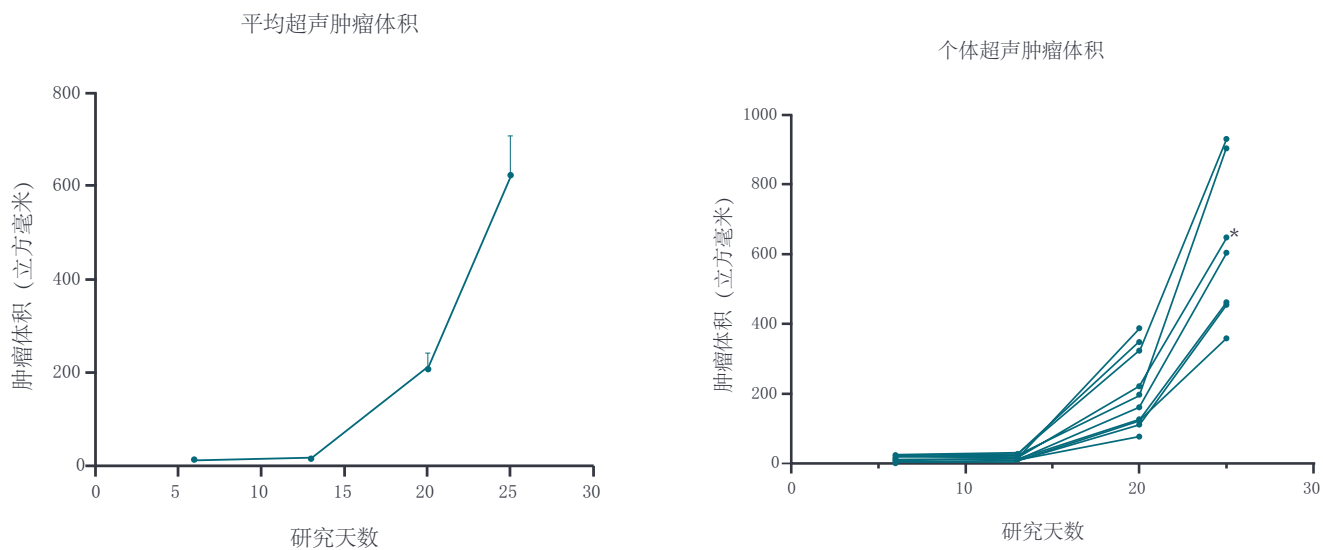
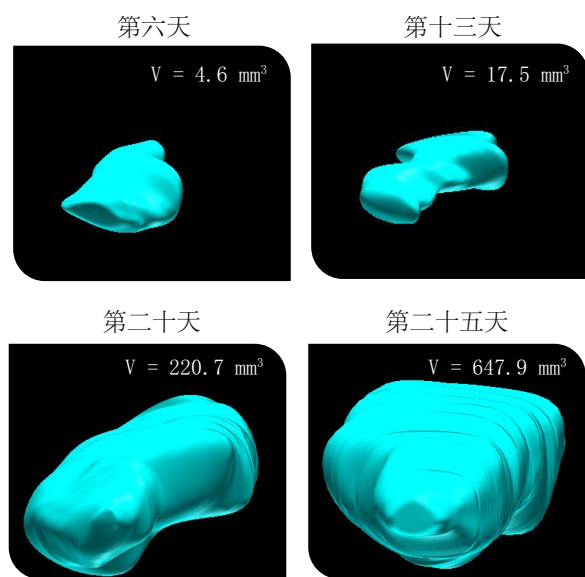


图 1：高频超声与手术方法对比

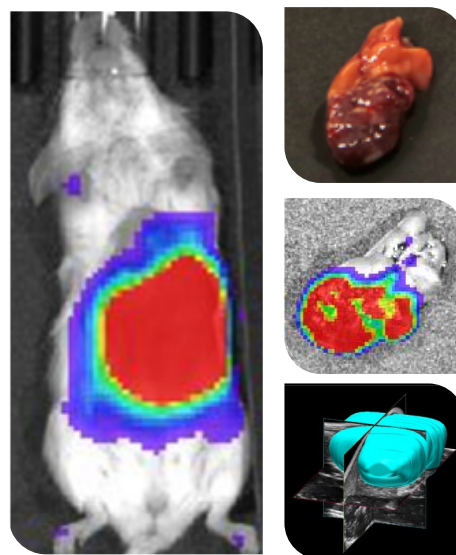


3D 肿瘤测量



\* 同一动物代表性图像

在体 / 离体 BLI 与超声结果对比

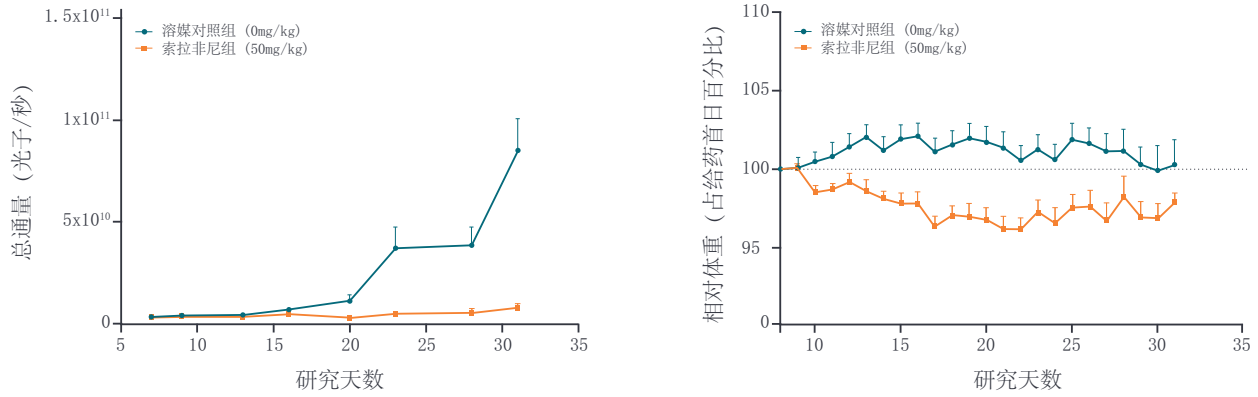


右 (从上至下)：大体照片、离体 BLI 图像、最终 3D 超声图像，共同确认肿瘤位置

原位 Hep3B-luc 模型：标准疗法 (SoC) 验证

采用高频超声引导接种 Hep3B-luc 细胞。肿瘤生长 7 天后随机分组，分别给予 50 mg/kg 索拉非尼或溶媒对照，每日给药，持续 21 天。结果显示：索拉非尼可显著抑制高频超声构建的原位 Hep3B-luc 肿瘤生长，差异具有统计学意义 ( $p \leq 0.0001$ )。

图 4: 通过 BLI 与体重变化评估标准疗法对原位 Hep3B-luc 肿瘤的作用



## 研究结论

- 相较于传统手术，高频超声引导接种显著缩短操作时间，提升动物实验通量。
- 超声引导创伤更小，动物恢复更快，手术相关并发症更少。
- 高频超声的肿瘤追踪与体积测量结果与 BLI 高度一致。
- 对于追求精准、可重复、高转化价值的肿瘤研发人员而言，高频超声是极具应用前景的研究工具。

## 总结

高频超声引导原位肿瘤接种为微创技术，可缩短研究周期，精准监测肿瘤定位与生长，并严格遵循 3R 原则。

该技术无需对肿瘤细胞进行荧光素酶标记即可完成建模，进一步缩短研究周期。超声注射耗时远短于传统手术，可在更短时间内完成更多动物接种。同时可降低手术并发症、组织损伤与炎症反应风险。

相较于传统 BLI 成像，高频超声在肿瘤进展监测中具备多重优势：分辨率更高，可快速、精准测量肿瘤体积，且不依赖荧光标记，避免因肿瘤坏死导致信号丢失。

研究表明，BLI 信号常会随肿瘤坏死而减弱甚至消失，而高频超声仍可稳定监测包括坏死区域在内的瘤体变化。

高频超声在原位小鼠模型中的应用，为现代药物研发提供了精准、可靠、高转化价值的研究手段。

## 参考文献

- <sup>1</sup> Badr CE. Bioluminescence imaging: basics and practical limitations. *Methods Mol Biol.* 2014;1098:1-18. doi: 10.1007/978-1-62703-718-1\_1. PMID: 24166364.
- <sup>2</sup> Shen YT, Asthana R, Peeters C, Allen C, DeAngelis C, Piquette-Miller M. Potential Limitations of Bioluminescent Xenograft Mouse Models: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:177-199. doi: 10.18433/jpps30870. PMID: 32407285.

## 联系我们



太仓分公司: +86 512 5387 9999  
北京分公司: +86 10 5633 2600  
苏州分公司: +86 512 6799 3717

ChinaBD@crownbio.com  
www.crownbio.cn

扫描二维码  
添加冠科生物小助手

