

• 中枢神经影像学 •

DCE-MRI 定量参数与脑胶质瘤 Ki-67 标记指数的相关性分析

王宁, 印弘, 康晓伟, 刘婷婷, 李陈, 曲原飞, 席一斌

【摘要】 目的:探讨磁共振动态对比增强扫描(DCE-MRI)定量参数预测脑胶质瘤细胞增殖的价值。**方法:**回顾性分析经病理证实的 40 例脑胶质瘤患者的病例资料,其中 WHO II~IV 级胶质分别为 18、7 和 15 例。所有肿瘤术后均行 Ki-67 指数免疫组化检测,所有患者在术前行常规平扫及 DCE-MRI 扫描,经后处理软件分析获得肿瘤的 DCE-MRI 定量参数值,包括容积转运常数(K_{trans})、血管外细胞外容积分数(V_e)、速率常数(K_{ep})和血浆容积分数(V_p)共四项渗透相关参数,及脑血流量(CBF)和脑血容量(CBV)两项灌注参数,计算相对脑血流量(rCBF)和相对脑血容量(rCBV)。采用两独立样本 t 检验比较各参数在高级别和低级别胶质瘤之间的差异,并对各参数与 Ki-67 指数进行 Spearman 相关性分析。**结果:**高级别胶质瘤组的各项 DCE-MRI 参数值及 Ki-67 指数均高于低级别胶质瘤组,差异在两组间有统计学意义($P < 0.05$); K_{trans} 、 V_e 、rCBV 和 rCBF 值与 Ki-67 指数呈正相关($r = 0.742, 0.636, 0.642, 0.633, P < 0.001$), K_{ep} 值与 Ki-67 指数亦呈正相关($r = 0.490, P = 0.002$), V_p 值与 Ki-67 指数间无显著相关性($r = 0.238, P = 0.145$)。**结论:**DCE-MRI 定量参数均可评估胶质瘤的病理分级,其中 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、rCBV 和 rCBF 值与 Ki-67 指数呈正相关,可作为术前评估胶质瘤细胞增殖程度的指标。

【关键词】 脑肿瘤; 胶质瘤; 病理分级; 磁共振成像; 动态对比增强; 微血管渗透性; Ki-67 指数

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)04-0417-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.04.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation of Ki-67 labeling index with quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in glioma WANG Ning, YIN Hong, KANG Xiao-wei, et al. Department of Radiology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the value of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI for tumor cell proliferation in glioma. **Methods:** The medical data of 40 patients with glioma (18 with WHO-II grade, 7 with WHO-III grade and 15 with WHO-IV grade) and the Ki-67 labeling index obtained by immunohistochemical detection in post-operative pathology were retrospectively analyzed. All patients were scanned at a 3.0T MRI system using T₁WI, T₂WI, T₂-FLAIR and dynamic contrast enhanced (DCE) sequence. DCE-MRI parameters, including volume transfer constant (K_{trans}), fractional volume of the extravascular to extracellular space (V_e), fractional volume of the intravascular compartment (V_p), the rate constant (K_{ep}), cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV), were measured and analyzed in different grades. Relative CBV (rCBV) and CBF (rCBF) were calculated based on normalized mirror regions. T-test of two independent samples was used to analyze the statistical difference of each parameter mentioned above between different grades. The correlation of DCE-MRI quantitative parameters with Ki-67 labeling index (LI) were analyzed using the Spearman correlation test. **Results:** All quantitative parameters from DCE-MRI and Ki-67 LI were statistically different between the high-grade group and low-grade group ($P < 0.05$). The K_{trans} , V_e , rCBV and rCBF values associated with Ki-67 LI ($r = 0.742, 0.636, 0.642$ and $0.633, P < 0.001$). The K_{ep} value was also associated with Ki-67 LI ($r = 0.490, P = 0.002$). The V_p value was not associated with Ki-67 LI ($r = 0.238, P = 0.145$). **Conclusion:** All the quantitative parameters from DCE-MRI are useful to differentiate low-grade from high-grade gliomas. The K_{trans} , V_e , K_{ep} ,

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院放射科(王宁, 印弘, 康晓伟, 刘婷婷, 李陈, 席一斌); 710038 西安医学院第二附属医院影像科(王宁, 曲原飞)

作者简介: 王宁(1985-), 男, 宁夏固原人, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事中枢神经系统影像学研究工作。

通讯作者: 席一斌, E-mail: xyb1113@qq.com

rCBV and rCBF values significantly correlated with Ki-67 LI respectively, thus can be used as non-invasive indexes for prediction of cell proliferation in glioma before surgery.

【Key words】 Glioma; Tumor grade; Magnetic resonance imaging; Dynamic contrast enhanced scanning; Microvascular permeability; Ki-67 labeling index

脑胶质瘤(brain glioma, BG)是较为常见的中枢神经系统肿瘤,可发生在颅内的任何部位,具有高发病率、高复发率、高死亡率及低治愈率的特点^[1]。根据 2016 年 WHO 肿瘤分类,可将 BG 分为低级别胶质瘤(I 级和 II 级)和高级别胶质瘤(III 级和 IV 级)两大类,高级别胶质瘤(high-grade glioms, HGG)的恶性度高于低级别胶质瘤(low-grade glioms, LGG),两者的预后显著不同。细胞增殖相关核蛋白抗原(Ki-67)仅在增殖细胞中表达,能可靠地评估肿瘤细胞的增殖活性,与肿瘤的分化程度、浸润、转移和预后的关系密切^[2-3]。Ki-67 的检测需要切除或穿刺获取肿瘤组织后进行免疫组织化学检查,在术前诊断中的应用有一定局限性。DCE-MRI 是一种无创性检查方法,获取的定量参数已广泛应用于胶质瘤的术前分级及预后评估。因此,本研究中通过对 BG 患者进行 DCE-MRI 扫描,分析灌注参数及渗透参数与胶质瘤细胞增殖程度的关系,旨在为临床对脑胶质瘤患者的预后预测及疗效评估等提供一定的依据。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析本院 2015 年 9 月—2018 年 6 月经术后病理证实为胶质瘤的 40 例患者的临床和影像学资料,所有患者均为在本院首次发现、未进行过手术、放疗和化疗、术前接受了常规 MRI 平扫及 DCE-MRI 扫描。其中男 24 例,女 16 例;年龄 18~73 岁,中位年龄 48 岁;WHO II 级胶质瘤 18 例(星形细胞瘤 8 例,少突胶质细胞瘤 10 例)、III 级 7 例(间变型少突胶质细胞瘤 4 例,间变型星形细胞瘤 3 例)和 IV 级胶质母细胞瘤 15 例。

2. MRI 扫描方法

使用 GE Discovery MR750 3.0T MR 扫描仪及 8 通道头部线圈。常规 MR 平扫序列包括横轴面 T₁WI (TR 1750 ms, TE 25.2 ms, 矩阵 320×256, 层厚 4 mm)、T₂WI (TR 4080 ms, TE 91 ms, 矩阵 512×512, 层厚 5 mm)和 T₂-FLAIR (TR 8400 ms, TE 147 ms, 矩阵 256×160, 层厚 5 mm);常规增强扫描采用 T₁WI 序列(TR 1750 ms, TE 20.7 ms, 矩阵 320×256, 层厚 5 mm)行横轴面、冠状面及矢状面扫描。

DCE-MRI 扫描方法:采用 3D 肝脏容积快速采集(liver acquisition with volume acceleration, LAVA)

技术,注射对比剂前先采用 5 组翻转角(3°、6°、9°、12°、15°),注射对比剂后采用 15°翻转角采集 50 个期相,扫描参数:TR 4.1 ms, TE 2.0 ms, 矩阵 256×192, 层厚 4 mm, 层间距 0 mm, 激励次数 0.68, 视野 24.0 cm×19.2 cm, 矩阵 256×192。自第 5 期相开始使用高压注射器经肘静脉注射对比剂钆喷替酸葡甲胺,剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 3.5 mL/s,每个期相的采集时间为 8.8 s,总扫描时间为 7 min 18 s。

3. 数据测量方法

应用美国 GE Omni-Kinetics Version(O-K)软件(采用 Extended Tofts Linear 双室模型),将 LAVA 序列及动态增强扫描的原始数据分别导入此软件内,确认动脉输入函数后,在瘤体内勾画感兴趣区(region of interest, ROI),每个瘤体分别测量 3 次,ROI 大小为 20~40 mm²,测量过程中尽量避开坏死、出血、囊变及钙化,并在瘤体对侧镜像部位正常脑组织内勾画 ROI,测量各 ROI 的各项 DCE 参数,其中渗透参数包括容积转运常数(volume transfer constant, K_{trans})、血管外细胞外容积分数(fractional volume of the extravascular-extracellular space, V_e)、速率常数(the rate constant, K_{ep})和血浆容积分数(fractional volume of the intravascular compartment, V_p),灌注参数包括脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和脑血容量(cerebral blood volume, CBV)值,并计算相对脑血流量(relative CBF, rCBF)和相对脑血容量(relative CBV, rCBV):

$$rCBF = \frac{\text{肿瘤 CBF}}{\text{镜像正常脑组织 CBF}} \quad (1)$$

$$rCBV = \frac{\text{肿瘤 CBV}}{\text{镜像正常脑组织 CBV}} \quad (2)$$

4. 病理学检查

本组病例在胶质瘤切除术后均进行常规组织学分析。Ki-67 的检测使用单克隆小鼠抗人 Ki-67 抗体进行 Ki-67 蛋白的免疫组化分析,在 400 倍显微镜下选取肿瘤细胞最密集的区域(热点),计数每 1000 个恶性肿瘤细胞中免疫反应阳性的细胞数,以两者的百分比(Ki-67 指数)作为评估指标。

5. 统计分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行分析。对 LGG 和 HGG 组间 DCE-MRI 各项参数(K_{trans}、V_e、K_{ep}、V_p、rCBF 及 rCBV)及 Ki-67 指数的比较采取两独立样本 t 检验。DCE-MRI 各项参数值与 Ki-67 的

相关性分析应用 Spearman 相关分析法。取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DCE-MRI 参数及 Ki-67 指数的组间比较

LGG 与 HGG 的 DCE 各项参数和 Ki-67 指数的测量值及组间比较见表 1。HGG 组中各项 DCE-MRI 参数值和 Ki-67 指数值均高于 LGG 组(图 1、2),组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组 DCE-MRI 各参数值和 Ki-67 指数及组间比较

指标	低级别胶质瘤	高级别胶质瘤	t/t' 值	P 值
K_{trans}	0.009 ± 0.007	0.243 ± 0.185	-5.462^*	<0.001
V_e	0.067 ± 0.048	0.485 ± 0.327	-5.898^*	<0.001
V_p	0.128 ± 0.133	0.250 ± 0.211	-2.081	0.044
K_{ep}	0.194 ± 0.171	0.380 ± 0.233	-2.685	0.011
rCBV	2.244 ± 1.991	7.848 ± 5.134	-4.684^*	<0.001
rCBF	1.453 ± 0.772	2.854 ± 1.554	-3.663^*	0.001
Ki-67(%)	7.82 ± 4.73	36.05 ± 19.05	-6.686^*	<0.001

注: K_{trans} 及 K_{ep} 值的单位为 min^{-1} ;无“*”代表 t 值,有“*”代表 t' 值。

2. DCE-MRI 参数与 Ki-67 指数的相关性分析

DCE-MRI 各参数与 Ki-67 指数的相关性分析结果见表 2。DCE-MRI 定量参数中 K_{trans} 、 V_e 、rCBV 和 rCBF 值与 Ki-67 指数存在正相关关系(r 值分别为 0.742、0.636、0.642 和 0.633, P 值均小于 0.001), K_{ep} 值与 Ki-67 指数亦存在正相关关系($r=0.490$, $P=0.002$), V_p 值与 Ki-67 指数间无显著相关性($r=0.238$, $P=0.145$)。

表 2 DCE 各参数与 Ki-67 指数的相关性分析

指标	r 值	P 值
K_{trans}	0.742	<0.001
V_e	0.636	<0.001
V_p	0.238	0.145
K_{ep}	0.490	0.002
rCBV	0.642	<0.001
rCBF	0.633	<0.001

讨 论

1. DCE-MRI 定量参数区分 HGG 与 LGG 的价值

脑胶质瘤新生血管较正常组织血管管腔异常扩大扭曲,管壁脆性和通透性增加,并形成大量排列杂乱的分支和动静脉瘘,肿瘤的分级越高细胞间隙越大,血管超微结构越不成熟,血管壁的通透性越大^[4]。DCE-MRI 作为一种无创的 MR 功能成像技术,其成像机制并不完全依赖血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏,而与血管的高通透性密切相关,能反映胶质瘤组织微循环结构和血管通透性^[5]。因此,经静脉注射小分子对比剂后,对比剂容易从血管内室渗漏到血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES),而正常脑组织血管壁细胞连接紧密, BBB 完整,对比剂不易进入脑组织内^[6]。DCE-MRI 定量参数中 K_{trans} 值反映对比剂由血管腔渗透至 EES 的速率,在正常脑组织中其值接近于 0; V_e 值反映的是血管外细胞外空间容积分数,为对比剂从血管内渗漏到血管外间隙的容积与整个 EES 的比值,反映血管壁的通透性,也反

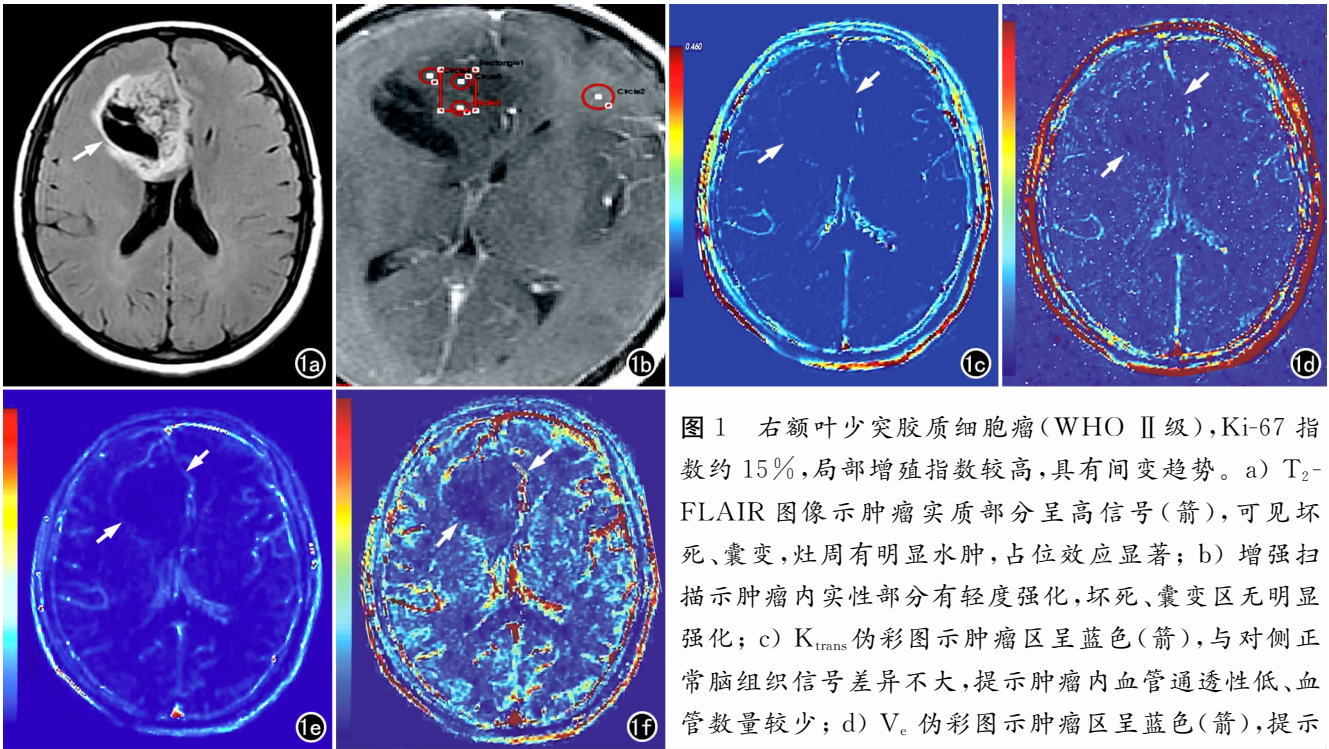


图 1 右额叶少突胶质细胞瘤(WHO II级),Ki-67 指数约 15%,局部增殖指数较高,具有间变趋势。a) T₂-FLAIR 图像示肿瘤实质部分呈高信号(箭),可见坏死、囊变,灶周有明显水肿,占位效应显著;b) 增强扫描示肿瘤内实性部分有轻度强化,坏死、囊变区无明显强化;c) K_{trans} 伪彩图示肿瘤区呈蓝色(箭),与对侧正常脑组织信号差异不大,提示肿瘤内血管通透性低、血管数量较少;d) V_e 伪彩图示肿瘤区呈蓝色(箭),提示

肿瘤内血管通透性低、血管数量较少; e) rCBV 伪彩图示肿瘤区呈蓝色(箭),提示肿瘤内血管数量较少; f) rCBF 伪彩图示肿瘤区呈蓝色(箭),提示肿瘤内血管数量较少,血流量较小。

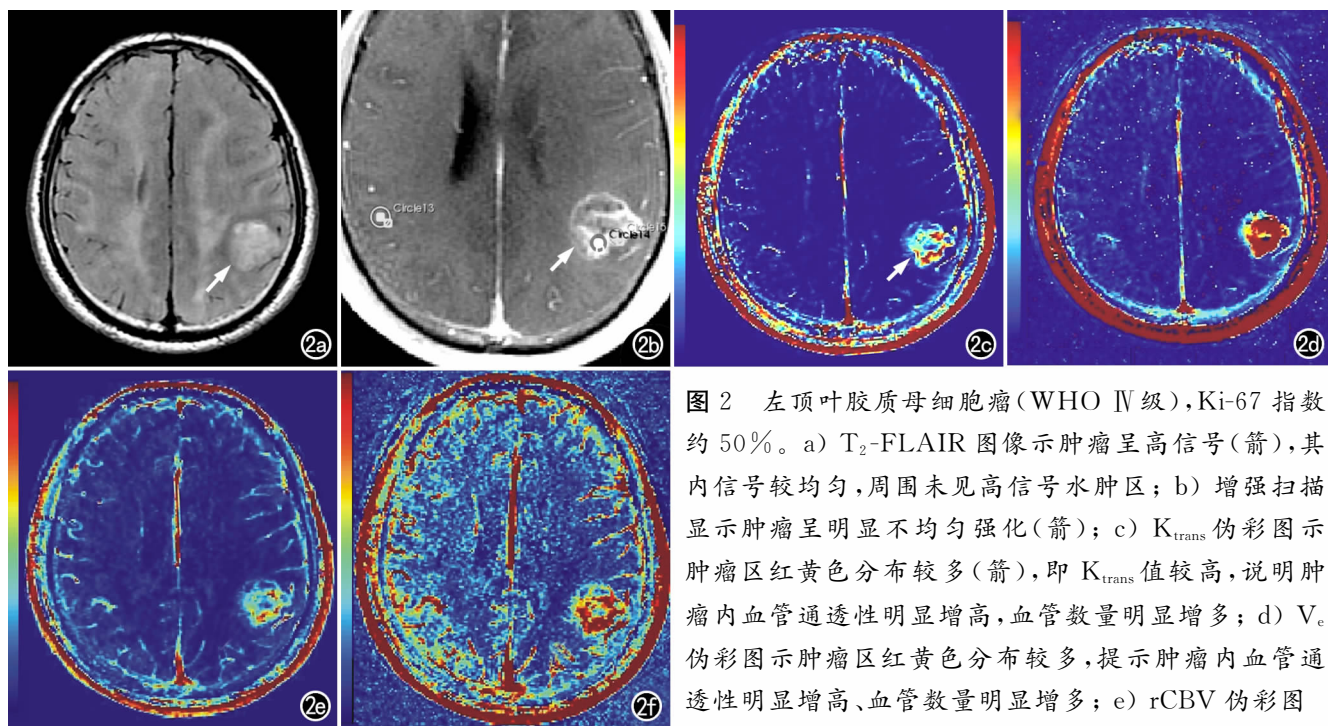


图2 左顶叶胶质母细胞瘤(WHO IV级),Ki-67指数约50%。a) T₂-FLAIR 图像示肿瘤呈高信号(箭),其内信号较均匀,周围未见高信号水肿区;b) 增强扫描显示肿瘤呈明显不均匀强化(箭);c) K_{trans} 伪彩图示肿瘤区红黄色分布较多(箭),即 K_{trans} 值较高,说明肿瘤内血管通透性明显增高,血管数量明显增多;d) V_e 伪彩图示肿瘤区红黄色分布较多,提示肿瘤内血管通透性明显增高、血管数量明显增多;e) rCBV 伪彩图

示肿瘤区红黄色分布较多,提示肿瘤内血管数量较多;f) rCBF 图示肿瘤区红黄色分布较多,提示肿瘤内血管数量较多、血流量较大。

映了 EES 中的细胞密度或肿瘤坏死的程度,与 K_{trans} 共同反映对比剂漏出至 EES 的能力,影响 K_{trans} 值的相关因素亦影响 V_e 值的大小; K_{ep} 值为 K_{trans} 与 V_e 的比值,反映对比剂由 EES 反流入毛细血管腔的速率, K_{ep} 和 K_{trans} 两者受渗透性和灌注量的影响,反映肿瘤内新生血管的情况; V_p 反映每单位组织内血浆容积^[7]。本研究中 LGG 的 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、 V_p 、rCBF 和 rCBV 值均低于 HGG,两组间的差异均有统计学意义,这与多个研究中发现 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、rCBF 和 rCBV 值均能区分 HGG 与 LGG 的结果相一致^[8-10],这说明 HGG 与 LGG 相比,瘤体内生成不成熟血管的数量多,血管壁通透性也随之增高,对比剂更易于渗透至较高级别的肿瘤内部。而这些研究中 V_p 值在 LGG 与 HGG 间的差异无统计学意义,本研究中 V_p 值虽然在两组间存在差异,但 P 值接近 0.05,可能与本研究中样本量较小有关,也说明参数 V_p 值区分胶质瘤级别的价值相对较小。本研究中, K_{trans} 图上表现为低灌注而 rCBV 及 rCBF 值较高者,仅在 LGG 中存在 2 例,但其全脑 CBV 及 CBF 值均较低,这可能与低级别胶质瘤内肿瘤血管虽较多,但血管壁较成熟、通透性较低;也可能与全脑灌注低、使得肿瘤的 rCBV 及 rCBF 值偏大有关,有待后续研究中扩大样本量进一步分析探讨。

2. Ki-67 指数区分 HGG 与 LGG 的价值

Ki-67 抗原是由 MKI67 基因编码的一种核蛋白,

位于细胞核内,与细胞周期关系密切,只能在细胞周期的活动期被检测到,可以作为反映细胞增殖和生长的组织病理学指标^[11-13]。Ki-67 指数反映的是 Ki-67 表达阳性肿瘤核在所有肿瘤细胞核中所占的百分比,与胶质细胞瘤的组织学分级及预后呈正相关^[14,15]。在本研究中,脑胶质瘤患者 Ki-67 均有不同程度的阳性表达,HGG 高于 LGG,在两组间有显著差异,说明肿瘤级别越高,Ki-67 指数亦越高,肿瘤增殖程度随着肿瘤级别的增高而增高,这与国内外多位研究者^[1,16-18]认为随着肿瘤级别的增高、Ki-67 指数也随之增高的结果相一致。本研究中 DCE-MRI 各定量参数中 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、rCBF 和 rCBV 值与 Ki-67 指数在区分胶质瘤级别中具有一定的一致性,可共同作为评估胶质瘤级别的指标,从而为胶质瘤的临床治疗提供一定的参考。

3. DCE-MRI 各定量参数与 Ki-67 指数的相关性分析

本研究中,DCE-MRI 定量参数中 K_{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、rCBV 和 rCBF 值与 Ki-67 指数均呈正相关,这也与上述各参数值可区分 LGG 和 HGG 的结果相一致。多位研究者^[19-21]认为随着 Ki-67 指数的升高,高增殖活性与肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)、rCBV 及 rCBF 升高呈正相关。本研究中 rCBV 及 rCBF 均与 Ki-67 指数呈正相关,这些说明脑胶质瘤细胞增殖能力越强,肿瘤新生血管生成越多、密度越大,

肿瘤微血管生成与细胞增殖相辅相成,共同影响胶质瘤的分级。本研究中 K_{trans} 、 V_e 及 K_{ep} 均与 Ki-67 指数相关,如前所述, K_{trans} 、 V_e 及 K_{ep} 值均能反映血管壁的成熟程度及通透性,说明随着肿瘤级别的升高,肿瘤内血管越不成熟,通透性随之增加,而肿瘤增殖活性也随之增高,也证明了肿瘤内血管壁通透性的程度与肿瘤增殖的程度关系密切,这也与董飞等^[22] 研究中认为 K_{trans} 值与 Ki-67 指数呈正相关的结论相一致。本研究中 V_p 值与 Ki-67 指数不存在相关性,如上述所讨论 V_p 值在多个研究与胶质瘤分级无关相一致,再次说明 V_p 值在评估胶质瘤级别和细胞增殖程度上的价值不大。

综上所述,DCE-MRI 各项参数不仅能区分高、低级别胶质瘤,还可术前评估肿瘤细胞的增殖程度,DCE-MRI 可无创性地对肿瘤的临床治疗及预后评价提供有价值的信息。

参考文献:

- [1] 唐天友,许莹莹,王建设,等.人脑胶质瘤组织 MGMT 和 EGFR 及 Ki-67 表达临床意义分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(11):840-844.
- [2] 杨孝燕,王春红,胡昌辰,等.胶质瘤相关分子标记物的研究进展[J].中国药物与临床,2018,18(3):396-400.
- [3] Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, et al. Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for survivin, Ki-67 and epidermal growth factor receptor[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(11):1198-1203.
- [4] Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, et al. Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma[J]. Cancer Res, 2014, 74(17):4622-4637.
- [5] 范兵,杜华睿,王霄英,等. MRI 动态增强扫描定量参数对脑胶质瘤分级诊断价值的研究[J].放射学实践,2014,29(8):893-895.
- [6] Vartanian A, Singh SK, Agnihotri S, et al. GBM's multifaceted landscape: highlighting regional and microenvironmental heterogeneity[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(9):1167-1175.
- [7] 刘振清,刘鸿圣.动态对比增强 MRI 诊断脑胶质瘤的研究进展[J].中国医学影像技术,2016,32(10):1617-1620.
- [8] 李锐,刘晋红,王玉林,等.三维动脉自旋标记与磁共振动态对比增强成像参数在胶质瘤术前分级中的对照研究[J].肿瘤影像学,2016,25(3):217-222.
- [9] Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, et al. Glioma grading and determination of IDH mutation status and ATRX loss by DCE and

- ASL perfusion[J]. Clin Neuroradiol, 2018, 28(3):421-428.
- [10] Awasthi R, Rathore RK, Soni P, et al. Discriminant analysis to classify glioma grading using dynamic contrast-enhanced MRI and immunohistochemical markers[J]. Neuroradiology, 2012, 54(3):205-213.
- [11] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. J Cell Physiol, 2000, 182(3):311-322.
- [12] Seow P, Wong JHD, Ahmad-Annuar A, et al. Quantitative magnetic resonance imaging and radiogenomic biomarkers for glioma characterisation: a systematic review[J/OL]. Br J Radiol, 2018, 91(1092):20170930. DOI:10.1259/bjr.20170930.
- [13] Chen WJ, He DS, Tang RX, et al. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2):411-420.
- [14] 李欣蓓,宋玉坤,朱筱磊,等.氨基质子转移 MRI 对脑胶质瘤分级及预测肿瘤细胞增殖的诊断价值[J].放射学实践,2017,32(4):355-359.
- [15] Nielsen LAG, Bangso JA, Lindahl KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification[J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1):38-46.
- [16] Manasa LP, Uppin MS, Sundaram C. Correlation of p53 and Ki-67 expression with grade and subtype of ependymoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2012, 55(3):308-313.
- [17] Cai J, Zhang C, Zhang W, et al. ATRX, IDH1-R132H and Ki-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors[J]. Oncoscience, 2016, 3(7-8):258-265.
- [18] 胡铁民,褚会松,田甜,等. ADAM17、EGFR 和 Ki-67 在脑胶质瘤中的表达及临床预后评估[J].中国地方病防治杂志,2017,32(6):619-621.
- [19] Gupta A, Young RJ, Shah AD, et al. Pretreatment dynamic susceptibility contrast MRI perfusion in glioblastoma: prediction of EGFR gene amplification[J]. Clin Neuroradiol, 2015, 25(2):143-150.
- [20] Chaloob MK, Ali HH, Qasim BJ, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67, PCNA and CD34 in astrocytomas: a clinico-pathological study[J]. Oman Med J, 2012, 27(5):368-374.
- [21] 吴静,汪文胜,李松涛,等. 3D-ASL 参数对胶质瘤术前分级的价值及与 Ki-67、MVD 表达间关系的对照研究[J].实用放射学杂志,2018,34(5):654-657.
- [22] 董飞,张佩佩,蒋飏,等.动态对比增强 MRI 容积转移常数定量评估胶质瘤 Ki-67 标记指数的价值[J].中华放射学杂志,2017,51(8):568-571.

(收稿日期:2018-10-09 修回日期:2018-12-12)