•国家自然科学基金专栏• 功能磁共振成像定量评估肿瘤微环境乏氧的研究

刘宗霖,孙轶群,童彤

【摘要】 肿瘤微环境乏氧是导致肿瘤恶性进展的重要因素。近年来,越来越多的研究者尝试应用 影像学方法评估肿瘤乏氧水平,进而预测肿瘤的恶性程度、放化疗抵抗和不良预后等,协助早期调整治 疗方案。本文对多种功能磁共振定量技术应用于肿瘤微环境乏氧成像的研究进展进行综述。

【关键词】 磁共振成像; 肿瘤微环境; 肿瘤乏氧

【中图分类号】R445.2;R329.25;R730.2 【文献标志码】A

【文章编号】1000-0313(2023)10-1234-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.10.002

肿瘤微环境乏氧被认为是对细胞毒性治疗(新辅 助放化疗)反应不佳和肿瘤复发或转移进展的重要标 志[1-5]。目前已有多种技术被用于评估乏氧如氧电极 法、活检技术等^[6-9]。哌莫硝唑(Pimonidazole)作为一 种成熟的乏氧显像剂可直接显示细胞低氧区域,已被 广泛应用于肿瘤乏氧成像研究^[10]。另外,肿瘤在乏氧 微环境中还会表达诸多的细胞因子,乏氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α)作为一种 核心转录因子,通过调节多种下游基因的表达如葡萄 糖载体-1(glucose transporter-1,GLUT-1)、碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CA IX)、血管内皮生长因 子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,在 介导肿瘤的乏氧适应性、血管生成、细胞代谢和基因组 突变等方面发挥着关键作用[11]。研究[12-25]证明这些 细胞因子的表达与实体肿瘤的预后相关如脑胶质瘤、 头颈部恶性肿瘤、肝癌、直肠癌、宫颈癌和前列腺癌并 可作为一个预测信号,协助早期调整治疗方案。虽然 这些技术具有很高的应用价值,但其需要通过手术切 除或其他侵入性方式获得病变标本,并进行组织学染 色才能评估,过程繁琐,成本较高,因此不能作为常规 临床检查手段。鉴于这一局限,越来越多的学者开始 探索评估肿瘤乏氧特性的非侵入性方法。

磁共振成像(MRI)是一种广泛用于肿瘤诊断和分级的无创性检查技术,能有效地反映肿瘤的形态学特征。MRI具有多参数、多序列、多方向的特点,与传统CT相比,具有更高的软组织对比度和较高的空间分辨率^[26]。同时,随着越来越多功能磁共振(fMRI)新

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



技术的进步和各种量化参数的引入,使定量评估肿瘤 的功能特征成为可能。利用 fMRI 方法定量评估肿瘤 微环境的乏氧状态,已在多种实体肿瘤中得到应用,并 取得了一些进展。

研究现状

1. MR 扩散成像

扩散加权成像(diffusion weighed imaging, DWI):是最常用的磁共振技术之一,它基于水分子的 自由扩散原理,可通过表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来定量反映水分子扩散受限程 度。目前,已有部分研究将常规 DWI 应用于肿瘤的乏 氧成像中。在一项脑星形细胞瘤的研究中发现[27] DWI的多个定量参数与星形细胞瘤的恶性程度均具 有相关性。其中,细胞密度(cell density,CD)与 ADC 值可较好地反映 HIF-1α 的水平。Huang 等^[28]在肝 细胞癌的研究中指出 ADC 值与 HIF-1α 水平呈显著 正相关(r = 0.389, P = 0.007)。在前列腺癌的研究 中^[29]ADC 值与 HIF-1α 和 VEGF 的表达呈负相关。 Yamada 等^[30]进一步将患者的预后情况纳入研究,结 果发现 ADC 值较低的肿块型肝内胆管癌中基质更 多、HIF-1α表达更高,并且患者的5年生存率也明显 低于高 ADC 组。这一结果再一次证明肿瘤乏氧状态 对患者预后的重要影响,也展现出 fMRI 在预测患者 预后中的潜力和可行性。但是,也有另外一些研究得 出了相悖的结论。早期研究表明^[31,32] ADC 值仅与细 胞密度相关,而不能反映肿瘤区域内的氧合状态。 Meyer 等^[33] 在 宫 颈 癌 的 研 究 中 发 现 ADC 值 与 VEGF、HIF-1α表达均无统计学意义。Swartz 等^[34] 在口咽癌的研究中也发现 ADC 值可反应肿瘤分化水 平,但与 HIF-1α 水平并不存在相关性。一项关于直 肠癌的研究^[35]研究者发现 ADC 值与 VEGF 呈负相

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科/复旦大学上海医学院肿瘤学系

作者简介:刘宗霖(1998-),男,四川达州人,硕士研究 生,主要从事肿瘤人工智能研究和肿瘤功能影像研究。 通讯作者:童彤,Email:t983352@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81971687,82001776);上海市青年科技英才扬帆计划资助(19YF1409900);上海市自然科学基金(20ZR1412700)

关,但在 pT4 期直肠癌中并未发现相关性,而 ADC 值 与HIF-1α水平仅存在较弱的相关性。有 Meta 分 析^[36]也得出了相似的结论,认为 ADC 值不可用于直 肠癌 HIF-1α 水平的预测。造成这种矛盾结论的原因 可能在于传统 DWI 的成像原理。虽然传统 DWI 可提 供一定的弥散受限信息,但在真实的细胞微环境中, DWI信号强度受水分子扩散和微血管灌注的共同影 响[37,38]。并且,传统 DWI 仅是基于水分子呈高斯运 动的理想状态的理论进行成像,实际上水分子的扩散 受多种细胞结构限制,因此在各个扩散方位上的分布 各不相同,呈非高斯扩散运动。随着 b 值的升高非高 斯运动越明显^[39],这导致仅使用单b值模型的传统 DWI 不能准确地反映分子运动状态[40],从而不能反 映细胞真实的乏氧微环境。因此,常规 DWI 用于乏氧 成像的可行性仍有待进一步的研究,目前尚且存在诸 多问题有待解决。

体素内不相干运动 MRI(intro-voxel incoherent movement MRI, IVIM-MRI): 是一种基于多b值的双 指数模型,可将血管内水分子产生的信号和血管外扩 散水分子产生的信号分离[38],从而同时反映水分子弥 散和微循环灌注状态^[37]。相较于采用单 b 值模型的 传统 DWI, IVIM-MRI 通过计算得到 f(体内毛细血管 容积占整个容积的比值)、D_{slow}(D反映真实组织中水 分子的扩散运动)、D_{fast} (D* 反映毛细血管网的微循环 灌注信息)等定量参数,可更准确地反映肿瘤细胞的真 实微环境状态。目前已有部分研究探究其应用于乏氧 成像的可能性。Homplan 等^[41]在一项前列腺癌的研 究中提出了一种能同时反映氧气消耗和供应的新型乏 氧可视化算法,他们发现由 IVIM-MRI 拟合的 ADC 值与 CD 相关,血容量分数(fractional blood volume, fBV)与血管密度(blood vessel density, BVD)相关,从 而将 ADC 值与氧气消耗、BV 与氧气供应联系起来。 并且经哌莫硝唑染色证实,利用这种算法得出的低氧 分数与乏氧情况有很强的相关性。Li 等^[42]在软组织 肉瘤的研究中发现 HIF-1α 的表达与传统 DWI 的 ADC 值无相关性,但与 D 值呈负相关(r = -0.469), 与f 值呈正相关(r = 0.572)。肝细胞癌研究中^[43] HIF-1 α 的表达与 D 值、f 值均呈负相关(r=-0.673; -0.737)。早期宫颈癌中 HIF-1α 高表达组较低表达 组有更高的 f 值和 D 值(P=0.02;0.02)^[44]。并且,f 值也与 VEGF 表达存在强相关 $(P = 0.001)^{[45]}$ 。另 外,在一项食管癌的研究中发现[46] D* 值与 VEGF 表 达也存在正相关(r=0.335,P<0.05)。上述研究表明 虽然在不同肿瘤中 IVIM 参数指标与乏氧相关因子表 达水平的相关性强弱及方向有所差异,这可能由病理 类型、组织学分级或检查设备参数差异等多种因素造

成。但较常规 DWI 而言,由于其成像原理更加符合真 实细胞情况,所以 IVIM-MRI 在乏氧成像方面表现出 更强的可行性,在未来肿瘤乏氧成像中具有广阔的应 用前景。

扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI): 是另一种基于非高斯分布的 MRI 技术,通常需要使用 多个较高的 b 值和梯度扩散方向才可采集出较为完整 的 DKI 图像^[47]。它通过峰度(kurtosis,K)、平均峰度 系数(mean kurtosis, MK)、轴向峰度系数(axial kurtosis,AK)、径向峰度系数(radial kurtosis,RK)、平均 扩散率(mean diffusivity, MD)等参数来定量描述扩散 偏离高斯分布的程度,并可衡量组织结构的复杂程 度[48]。房亚军等[49]在兔恶性骨肿瘤模型中发现 VEGF 在肿瘤实性区与微观浸润区中的表达存在显著 差异(P<0.001),并且 MD 值与两个区域中的 VEGF 表达均呈负相关(r=-0.726/-0.697,P<0.05)。Li 等^[42]将其用于软组织肉瘤的乏氧研究,发现 HIF-1α 表达水平与 MK 值呈正相关(r=0.779),与 MD 值也 呈负相关(r=-0.588),并且通过分别绘制 IVIM 和 DKI 各参数的 ROC 曲线,发现 MK 值的预测性能最 好。上述研究均显示出 DKI 对肿瘤乏氧相关因子良 好的敏感性。肿瘤在低氧条件下 HIF-1α 表达增强, 并诱导下游的 VEGF 表达是血管生成活动增强。这 种乏氧所诱导的新生血管通常形态不规则并伴有血管 壁完整性受损,从而造成局部组织坏死,加剧局部结构 的复杂性,导致细胞运动更加偏离高斯分布。这一现 象可直接体现在 MK 值的变化上。另外,结果也表明 与传统 DWI 生成的 ADC 值相比, MD 值可更准确地 反映组织中复杂成分引起的水分子的弥散受限情况。 但由于目前 DKI 用于肿瘤乏氧成像的研究极少,仅有 上述两文涉及此类问题。因此,DKI用于乏氧成像的 研究潜力巨大,结论还需经过未来更多的研究所论证。

弥散频谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI):除上述扩散成像技术外,DSI技术也在近年来逐 渐进入研究者的视线。它也是一种基于多b值多方向 的成像技术,通过计算q空间衰减回波信号与水分子 扩散概率密度函数的傅立叶关系,在多个方向上获得 一系列的扩散加权图像^[50]。广义分数各项异性(generalized fractional anisotropy,GFA)为其主要定量指 标,可有效反应水分子在组织内各个方向上的扩散差 异性。目前 DSI 用于肿瘤微环境乏氧成像的研究鲜 有报道。Dovlo等^[51]基于传统的 DSI 模型开发了一 种新型的相位过滤差分光声技术,即波长调制差分光 声雷达(wavelength-modulated differential photoacoustic radar,WM-DPAR)成像可显著抑制背景吸收 并放大两个光声信号的差异。基于这一特点,WM- DPAR 成像可检测到总血红蛋白浓度和血红蛋白氧合 度的微小变化,从而有利于肿瘤的早期识别和乏氧微 环境监测。通过免疫组化染色的方法,这一结论在动 物实验上得到了验证,WM-DPAR 成像可较为准确的 显示组织氧饱和度。虽然该研究展示了 DSI 在肿瘤 微环境乏氧评估中的应用潜力,但其扫描时间长、数据 采样要求高等特点仍是制约其进一步研究与应用的主 要障碍。随着各种新型后处理技术的引入,未来 DSI 在该领域的应用前景有望进一步拓宽。

2. 动态增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI,DCE-MRI)

DCE-MRI 通过静脉注射顺磁性低分子量对比 剂,并在短时间内记录多个图像来研究对比剂在器官 或肿瘤中的摄取情况,不仅可计算出相对强度(relative enhancement, RE)、最大相对强度(maximum relative enhancement, MRE)、最大强度(maximum relative enhancement, ME)、流人速率(wash-in rate, WIR)、流出速率(wash-out rate, WOR)、达峰时间 (time to peak, TTP)等半定量参数,还可获得内皮转 移常数(endothelial transfer constant, K^{trans})、血管外 细胞外腔容积分数(fractional extravascular extracellular space volume, V_e)、速率常数(rate constant, K_{ep}) 等定量参数^[52],提供肿瘤组织的生理和代谢信息^[53]。 肿瘤细胞乏氧主要由低血流灌注和高细胞密度造成, DCE-MRI 可以潜在地用于识别这些区域^[54]。已有研 究表明[55,56] DCE-MRI 定量图像参数与肿瘤乏氧有显 著相关性,认为该技术可用于评估肿瘤乏氧。在宫颈 癌[57]和胰腺癌[58]的体外异体移植模型研究中均发现 Ktrans 与哌莫硝唑染色结果呈显著的负相关。并且,这 一结果在患者模型中也得到证实[59]。在脑胶质瘤的 小鼠模型[60]和临床模型[61]研究中也均发现 K^{trans}值和 V_e 值与 HIF-1a 的表达存在明显的相关性(P < 0.001),并且 HIF-1α 水平与胶质瘤恶性程度的分级也 有明显关联(P<0.001)。鼻咽癌的研究中 RE 值、ME 值、MRE 值与 HIF-1 α 表达呈正相关^[62], K^{trans} 值和 Ken值与 HIF-1α 表达呈显著负相关^[44]。另外,潘江洋 等^[63]在兔 VX2 肝种植瘤模型中也发现 K^{trans}值与 VEGF 表达呈正相关(r=0.651)。然而,前列腺癌的 研究中^[64]并未发现 DCE-MRI 参数与 HIF-1α 存在相 关性。目前,相对的非特异性和不同成像设备之间缺 乏方法学标准化仍是 DCE-MRI 需要克服改进的关键 问题,这会使得结果的重复性存在困难。鉴于其对肿 瘤血流和灌注信息的动态定量反映的优势,其在肿瘤 乏氧成像中的应用依然存在潜力。

3. 血氧水平依赖 MRI(blood oxygen level dependent MRI,BOLD-MRI)

血液中脱氧血红蛋白为顺磁性物质。当血液中的 脱氧血红蛋白的浓度增加时,血管周围的微观磁场将 发生变化,造成质子的 T₂ 弛豫时间减少,局部信号降 低^[65]。BOLD-MRI利用这一原理,通过自旋去相位 的速率(R2*)参数估量脱氧血红蛋白含量,从而反映 肿瘤氧分压变化及乏氧状态^[66]。多项研究表明 R2* 值与氧分压有显著联系^[67,68]。肿瘤 R2* 和氧诱导 ΔR2* 与肿瘤乏氧和氧合改善的关系,也已经在一系 列临床前肿瘤模型中得到证实^[69-72],R2*值的降低可 有效反映体内肿瘤氧合程度的增加[73]。研究表明[74] R2* 值与哌莫硝唑染色结果之间存在显著联系。他们 发现 R2* 对肿瘤乏氧的敏感度较高(88%),但特异度 较低(36%)。Panek 等[75] 将 BOLD 应用于头颈部恶 性肿瘤的研究中,检测到肿瘤自发的 R2* 值波动。他 们发现这种波动仅与灌注受损区域相关,而与慢性乏 氧区域相关性不佳,进而判断出肿瘤微环境中还存在 循环乏氧。另外, McPhail 和 Robinson^[72]在大鼠乳腺 肿瘤模型中也发现了哌莫硝唑加合物与 R2* 值具有 良好的相关性。矛盾的是处于低氧状态的肿瘤数量越 少,R2* 值反而更高。这表明 R2* 值与肿瘤乏氧的关 系还需要在一系列不同类型的肿瘤中得到进一步证 实。上述一系列研究表明 BOLD-MRI 参数对肿瘤微 环境的乏氧状态有良好的检测能力,为其进一步应用 于肿瘤乏氧相关细胞因子水平的评估提供了可能性。 一项乳腺癌的研究中[76]研究者发现 R2*与 CA IX 水 平呈正相关,但与 VEGF 水平无显著相关性。这表明 BOLD - MRI 可以评估肿瘤的慢性乏氧。然而在探究 R2* 与肿瘤 HIF-1α 表达水平的少量研究中结果却并 不理想。Li 等^[77] 在肾癌的动物研究中发现 HIF-1α 水平与肿瘤 R2* 值不存在相关性。早期宫颈癌中[45] HIF-1α 水平与 R2* 值存在中度相关(r=0.491,P< 0.001)。乳腺浸润性导管癌中^[78]肿瘤的平均 R2* 值也 仅与 HIF-1α 水平存在中度相关 (r = 0.516, P <0.001)。因此, BOLD-MRI 用于肿瘤乏氧相关因子评 估的研究还相对匮乏,还需要大量实验佐证其应用价 值。

由于 BOLD 图像采集过程中需要通过引入麻醉 剂、胰岛素诱导低血糖和吸入气体混合物等方式(改变 代谢需求和血流)引起血液氧合状态发生变化,方法较 为繁琐,不适合用于临床常规检查^[79]。并且,R2*值 与氧分压并非呈线性关系^[80],R2*值也仅反映血管内 脱氧血红蛋白含量,而并不能直接反映肿瘤乏氧状况。 鉴于这一系列的局限性,研究者们开发出定量 BOLD (quantitative BOLD, qBOLD)模型。它在大幅缩短 扫描时间的同时保持了较高的信噪比,并可直接测量 局部或总体血氧饱和度水平^[81-83]。但是,目前只有极 少数的研究将 qBOLD 应用于肿瘤乏氧成像。Bennani-Baiti 等^[84]在侵袭性乳腺癌的研究中发现氧萃取率 (OEF)、氧代谢率(MRO₂)、线粒体氧张力(MitoPO₂) 均可较好反应肿瘤的乏氧状态和肿瘤的侵袭性。Maralani 等^[85]在研究侵袭性星形细胞瘤的乏氧情况时应 用 qBOLD 生成组织氧饱和度(StO₂)图,发现 CA IX 在高 StO₂ 位置与低 StO₂ 位置之间存在差异。

4. 磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)

质子的共振频率与质子周围电子云产生的磁屏蔽 作用密切相关。由于人体内各种代谢物中的质子所处 的化学环境各不相同,导致这些代谢物的共振频率出 现差异,在MRS上表现为不同的吸收峰位置,吸收峰 高度即可反映对应代谢物的浓度。正常人体中各种代 谢物的浓度总是相对稳定的,因此当代谢物浓度发生 变化时即可提示人体内存在病理生理变化,这一变化 可被 MRS 敏感识别。目前,这一技术已广泛应用于 肿瘤的乏氧评估,如利用¹⁹F-MRS 可检测肿瘤内乏氧 相关代谢物 2-硝基咪唑的储留量,以及利用全氟化碳 (perfluorocarbon, PFCs)¹⁹F-MRS 可检测肿瘤的氧张 力变化。近期,O'Neill 等^[86] 通过将钴(Co)复合物作 为磁共振成像对比剂,利用质子磁共振波谱成像(¹H-MRS)监测从双磁性 Co(III)还原到顺磁性 Co(II)所 引起的水信号变化来监测生物还原。肿瘤微环境乏氧 的状态下这种 Co 源生物还原性药物可被激活,而在 常氧健康条件下毒副作用较低。这种方法间接评估了 肿瘤微环境的乏氧状态并为 Co 源生物还原性药物用 于肿瘤的治疗提供了指导。过去的一项研究利用¹⁸F-氟米尼达唑(18F-FMISO)PET 量化了脑胶质瘤的乏 氧情况。Ratai 等^[87]在此基础上进一步探究¹H-MRS 作为脑胶质瘤患者预后标志物的潜力。结果发现 MRS标记物 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/胆碱(Cho) 在肿瘤中(AUC=0.83)和肿瘤周围区域(AUC= 0.95)均对患者的1年生存有预测作用,肿瘤中较高的 乳酸(Lac)/肌酸水平与较差的预后密切相关 (AUC =0.79)。虽然上述研究结果均表现了 MRS 在肿瘤乏 氧检测中的可行性,但利用该技术直接对乏氧水平进 行评估的研究尚未报道。MRS 检测的物质大多不具 有特异性,这可能是阻碍其进一步应用的重要原因。 但是,随着各种新技术的引入,MRS 对物质的特异性 识别的能力将得到进一步增强。因此未来有望在肿瘤 乏氧定量评估领域得到更深入的应用。

5. 电子顺磁共振成像(electron paramagnetic resonance imaging, EPRI)

人体内包括乏氧在内的各种病理因素会导致大量 的自由基生成,这些自由基均含有至少一个的未成对 电子。EPR 利用这一原理,通过引入不同的可与自由 基结合的顺磁性对比剂,从而检测自由基在人体内的 空间分布。目前 EPR 在肿瘤乏氧微环境的检测中已 取得了一些进展如通过氧化亚氮、印度墨汁(india ink)、活性炭 (charcoal)和锂酞菁(lithium phthalocyanine,LiPc)等顺磁性对比剂可检测组织乏氧水平[88]。 近期,Swartz 等^[89]开展了一项关于 EPR 血氧计临床 应用的系统性多中心研究,通过3种互补形式的材料 (印度墨水、OxyChips 和可植入谐振器)评估微粒氧敏 感 EPR 的临床价值,结果表明 OxyChips 可使传感器 与对比剂的最大距离扩大至 20 mm,这将极大地增强 表面谐振器的应用,从而对更深层次的肿瘤进行评估。 Krzykawska-Serda 等^[90]在小鼠立体定向 MCa4 肿瘤 组织中,利用三苯甲基自旋探针作为 EPR 对比剂对乏 氧区域进行评估,并使用 ELISA 检测 3 种乏氧标志物 (HIF-1α、VEGF、CA IX),结果表明 EPR 识别的低氧 部分与 HIF-1α、VEGF 和 CA IX 之间具有很强的关 联性。这再一次证实了 EPR 对肿瘤乏氧区域的识别 能力。另外,鉴于目前大多数确定可用于氧气水平测 量的 EPR 材料大多不能应用于医疗, Desmet 等^[91]探 究了 Carbo-Rep[®](一种用作术前肿瘤定位的液体标记 的木炭悬浮液)的磁性特征是否可用于 EPR 乏氧成 像,结果在 Carbo-Rep[®]中发现了呈现出高氧敏感性的 顺磁中心。当切换呼吸源时大鼠的肿瘤中可监测到氧 合的细微变化。这表明 Carbo-Rep[®] 的磁性特征未来 有望在临床 EPR 血氧仪中进行应用。尽管如此, EPR 显像剂大多为非医疗材料的这一特点依然限制了其在 临床中的广泛应用,故未来还需进一步探索医用材料 用于 EPR 现象的可能性。

6. 全氟化碳 MRI(perfluorocarbon MRI, PFC-MRI)

临床应用 MRI 大多是基于氢原子核(¹H)进行成 像。除此之外,基于¹⁹F 的 MRI 技术也已被广泛报道。 由于人体软组织中不存在¹⁹F,故其产生的 MR 信号完 全来自外源性引入的¹⁹F 对比剂,这造就了其高信噪 比及定量成像的特性^[92]。目前,PFC 纳米粒子被认为 是¹⁹F-MR 一种良好的定量对比剂,其化学结构稳定, 几乎不与其他物质发生化学反应,可与脂质载体进入 血液循环,最终经肺排出体外^[93]。同时,PFC 具备较 强的携氧能力,当 PFC 经过乏氧组织时,溶解在其中 的氧可较容易的被提取,这为其用于肿瘤乏氧成像提 供了可能性。目前已有多项研究表明其对组织氧分压 评估的可行性^[94-96]。近期,Zhou 等开发了一种搭载 PFC 和依托泊苷(EP)的 Fe₃O₄ 中空多孔治疗纳米平 台(PHMNPs)。结果表明 PHMNPs 能够在较长时间 内向实体肿瘤输送氧气,从而有效地降低肿瘤细胞对 低氧诱导的 EP 抵抗,并同时对氧气递送过程进行 MR 成像。尽管 PFC-MRI 在乏氧成像中表现出巨大 的潜力,但其依然存在一些缺陷有待解决。例如,虽然 由于人体内缺少¹⁹ F 成就了其高特异性的优点,但背 景信号的缺失使采样参数优化及运动伪影的评估变得 更加困难。因此,将应用于肿瘤乏氧的定量评估还需 进一步探索与优化。

目前,应用fMRI方法评估肿瘤微环境乏氧水平 已取得一定的进展,各种 fMRI 具有其独特的优缺点, 但是在应用过程中仍存在诸多问题有待解决。①图像 分割问题:目前大多采用手动分割方式洗取 ROI,由 于各操作者水平不一,加之缺乏统一的分割标准,不同 研究者所获得的分割区域特征有一定差异。由于肿瘤 坏死区域总是乏氧的,分割时误将坏死区域纳入将影 响最终的结果。虽然已出现半自动或全自动分割方 法,但仍不能应用于所有图像。②影像参数标准化问 题:临床应用中由于各中心、各机器参数设置缺乏统一 标准,因此难以准确评价和比较不同实验结果及成像 参数[97]。③影像-病理匹配性问题:目前大多数研究 仅是采用取平均值的方法,在 ROI 和病理切片中获得 研究参数,并未对图像与病理标本进行点对点匹配,这 会对结论可靠性产生影响。虽然已有少量研究应用特 殊方式提高影像-病理匹配性,如 MRI-神经导航立体 定向活检技术(MRI-neuronavigation stereotactic biopsies)^[61]与体表标记定位^[42]等技术,但仍未开发出 适用于所有肿瘤或区域的匹配方法。上述问题均会对 方法的可行性及结果的可靠性产生一定的影响。总 之,fMRI 乏氧成像拥有广阔的发展空间,需要更多的 研究证实及确定最佳预测参数。并且,随着影像组学 及人工智能等技术的发展,研究者可进一步挖掘经肉 眼无法辨别的高维度特征,从而更深层次的探究细胞 微环境信息,为乏氧的精准识别和可视化提供更多可 能性。因此,fMRI 日后必将成为探索肿瘤微环境和 肿瘤精准个体化医疗的重要工具,为肿瘤诊疗方案的 选择与制订提供重要的参考与指导。

参考文献:

- Lu X,Kang Y,Hypoxia and hypoxia-inducible factors; master regulators of metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16 (24): 5928-5935.
- [2] Jubb AM, Buffa FM, Harris AL. Assessment of tumour hypoxia for prediction of response to therapy and cancer prognosis[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(1-2): 18-29.
- [3] Toustrup K, Sorensen BS, Nordsmark M, et al. Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(17): 5923-5931.
- [4] Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy

with targeted drugs[J].Nat Rev Cancer, 2011, 11(4): 239-253.

- [5] Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response[J]. Oncologist, 2004, 9 (Suppl 5):4-9.
- [6] Ragnum HB, Vlatkovic L, Lie AK, et al. The tumour hypoxia marker pimonidazole reflects a transcriptional programme associated with aggressive prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112 (2):382-390.
- [7] Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J, et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer. a retrospective cohort study[J].Lancet Oncol, 2014, 15(13), 1521-1532.
- [8] Milosevic M, Warde P, Menard C, et al. Tumor hypoxia predicts biochemical failure following radiotherapy for clinically localized prostate cancer[J].Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 2108-2114.
- [9] Turaka A, Buyyounouski MK, Hanlon AL, et al. Hypoxic prostate/muscle PO₂ ratio predicts for outcome in patients with localized prostate cancer:long-term results[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,82(3):e433-e439.
- [10] Rofstad EK, Maseide K. Radiobiological and immunohistochemical assessment of hypoxia in human melanoma xenografts; acute and chronic hypoxia in individual tumours[J]. Int J Radiat Biol, 1999,75(11):1377-1393.
- [11] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10):721-732.
- [12] Cheng W, Cheng Z, Yang Z, et al. Upregulation of hypoxia-inducible factor 1alpha mRNA expression was associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6285-6296.
- [13] Gabriely G, Wheeler MA, Takenaka MC, et al. Role of AHR and HIF-1alpha in glioblastoma metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2017, 28(6): 428-436.
- [14] Gong L,Zhang W,Zhou J, et al.Prognostic value of HIFs expression in head and neck cancer: a systematic review[J].PLoS One, 2013,8(9):e75094.
- [15] Gruber G, Greiner RH, Hlushchuk R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in high-risk breast cancer: an independent prognostic parameter? [J].Breast Cancer Res, 2004, 6(3): R191-198.
- [16] Guo Y, Xiao Z, Yang L, et al. Hypoxiainducible factors in hepatocellular carcinoma (Review)[J].Oncol Rep. 2020, 43(1): 3-15.
- [17] Jiang L, Shi S, Shi Q, et al. Similarity in the functions of HIFlalpha and HIF-2alpha proteins in cervical cancer cells[J].Oncol Lett, 2017, 14(5):5643-5651.
- [18] Lu XG,Xing CG,Feng YZ,et al.Clinical significance of immunohistochemical expression of hypoxia-inducible factor-lalpha as a prognostic marker in rectal adenocarcinoma [J].Clin Colorectal Cancer,2006,5(5): 350-353.
- [19] Nishi H, Sasaki T, Nagamitsu Y, et al. Hypoxia inducible factor-1 mediates upregulation of urokinase-type plasminogen activator receptor gene transcription during hypoxia in cervical cancer cells [J].Oncol Rep.2016,35(2):992-998.
- [20] Potharaju M, Mathavan A, Mangleswaran B, et al. Clinicopathological Analysis of HIF-1alpha and TERT on survival outcome in glioblastoma patients: a prospective, single institution study[J].J Cancer, 2019, 10(11): 2397-2406.

- [21] Ranasinghe WK,Baldwin GS,Shulkes A, et al.Normoxic regulation of HIF-1alpha in prostate cancer[J].Nat Rev Urol,2014,11 (7):419.
- [22] Ru P, Williams TM, Chakravarti A, et al. Tumor metabolism of malignant gliomas[J].Cancers (Basel), 2013,5(4):1469-1484.
- [23] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740.
- [24] Shioya M, Takahashi T, Ishikawa H, et al. Expression of hypoxiainducible factor 1alpha predicts clinical outcome after preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J].J Radiat Res, 2011, 52(6):821-827.
- [25] 陈佳莉,冯琨,刘晓雯,等.非小细胞肺癌 CT 灌注参数与 VEGF、 HIF-1α、Ki-67 的相关性研究[J].放射学实践,2021,36(7):857-862.
- [26] 张换,童形.磁共振弥散加权成像术在腹膜转移癌诊断中的应用 价值[J].上海医药,2016,37(23):15-17.27.
- [27] Shu C, Wang J. The relationship between MRI quantitative parameters and the expression of hypoxia inducible factor-1 alpha in cerebral astrocytoma[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 153: 14-19.
- [28] Huang Z, Xu X, Meng X, et al. Correlations between ADC values and molecular markers of Ki-67 and HIF-1alpha in hepatocellular carcinoma[J].Eur J Radiol, 2015, 84(12): 2464-2469.
- [29] Ma T, Yang S, Jing H, et al. Apparent diffusion coefficients in prostate cancer:correlation with molecular markers Ki-67, HIFlalpha and VEGF[J].NMR Biomed,2018,31(3):e3884.
- [30] Yamada S.Morine Y,Imura S, et al.Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J].J Hepatobiliary Pancreat Sci,2020,27(7);388-395.
- [31] Nakamura K, Joja I, Kodama J, et al. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012,39(2):283-290.
- [32] Mcveigh PZ, Syed AM, Milosevic M, et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer[J].Eur Radiol,2008,18(5):1058-1064.
- [33] Meyer HJ.Gundermann P.Hohn AK.et al.Associations between whole tumor histogram analysis parameters derived from ADC maps and expression of EGFR, VEGF, Hif 1-alpha, Her-2 and Histone 3 in uterine cervical cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2019,57:68-74.
- [34] Swartz JE, Driessen JP, Van Kempen PMW, et al. Influence of tumor and microenvironment characteristics on diffusion-weighted imaging in oropharyngeal carcinoma: A pilot study[J]. Oral Oncol, 2018, 77:9-15.
- [35] Meng X, Li H, Kong L, et al. MRI in rectal cancer: correlations between MRI features and molecular markers Ki-67, HIF-1alpha, and VEGF[J].J Magn Reson Imaging, 2016, 44(3): 594-600.
- [36] Surov A, Pech M, Powerski M, et al. Pretreatment apparent diffusion coefficient cannot predict histopathological features and response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer. A meta-analysis[J]. Dig Dis, 2022, 40(1): 33-49.
- [37] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intra-

voxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J].Radiology, 1986, 161(2): 401-407.

- [38] Le Bihan D,Breton E,Lallemand D, et al.Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology,1988,168(2):497-505.
- [39] De Santis S, Gabrielli A, Palombo M, et al. Non-gaussian diffusion imaging: a brief practical review[J].Magn Reson Imaging, 2011, 29(10):1410-1416.
- [40] 索学玲.DWI 技术在中枢神经系统中的应用及研究进展[J].放射 学实践,2018,33(2):210-214.
- [41] Hompland T. Hole KH, Ragnum HB, et al. Combined MR imaging of oxygen consumption and supply reveals tumor hypoxia and aggressiveness in prostate cancer patients[J]. Cancer Res, 2018,78(16):4774-4785.
- [42] Li X, Yang L, Wang Q, et al.Soft tissue sarcomas: IVIM and DKI correlate with the expression of HIF-1alpha on direct comparison of MRI and pathological slices[J].Eur Radiol, 2021, 31(7): 4669-4679.
- [43] Liang J.Ma R, Chen H, et al. Detection of hyperacute reactions of desacetylvinblastine monohydrazide in a xenograft model using intravoxel incoherent motion DWI and R2* mapping[J]. Am J Roentgenol, 2019, 212(4):717-726.
- [44] Li X, Wu S, Li D, et al. Intravoxel incoherent motion combined with dynamic contrast-enhanced perfusion MRI of early cervical carcinoma; correlations between multimodal parameters and HIF-1alpha expression[J].J Magn Reson Imaging, 2019, 50(3); 918-929.
- [45] Li-Ou Z, Hong-Zan S, Xiao-Xi B, et al. Correlation between tumor glucose metabolism and multiparametric functional MRI (IVIM and R2*) metrics in cervical carcinoma:evidence from integrated ¹⁸F-FDG PET/MR[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49 (6): 1704-1712.
- [46] 李泓享,李琳琳,刘月华,等.食管癌 IVIM 参数与 VEGF 和 MVD 的相关性[J].放射学实践,2020,35(3):380-384.
- [47] Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-gaussian water diffusion by kurtosis analysis [J]. NMR Biomed, 2010, 23 (7): 698-710.
- [48] Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. Magn Reson Med, 2005,53(6):1432-1440.
- [49] 房亚军,周锐志,陈海松,等.扩散峰度成像评估兔恶性骨肿瘤髓 内浸润范围及与病理指标的相关性研究[J].放射学实践,2021, 36(1):20-26.
- [50] Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, et al. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging[J].Magn Reson Med, 2005, 54(6):1377-1386.
- [51] Dovlo E, Lashkari B, Soo Sean Choi S, et al. Quantitative phasefiltered wavelength-modulated differential photoacoustic radar tumor hypoxia imaging toward early cancer detection[J].J Biophotonics,2017,10(9):1134-1142.
- [52] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3):223-232.

- [53] Kawashima H, Miyati T, Ohno N, et al. Differentiation between luminal-A and luminal-B breast cancer using intravoxel incoherent motion and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Acad Radiol, 2017, 24(12):1575-1581.
- [54] Gaustad JV, Hauge A, Wegner CS, et al. DCE-MRI of tumor hypoxia and hypoxia-associated aggressiveness [J]. Cancers (Basel).2020.12(7):1979.
- [55] Wegner CS, Hauge A, Simonsen TG, et al. DCE-MRI of sunitinib-induced changes in tumor microvasculature and hypoxia:a study of pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts[J].Neoplasia.2018.20(7):734-744.
- [56] Lee EY, Hui ES, Chan KK, et al. Relationship between intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI and dynamic contrastenhanced MRI in tissue perfusion of cervical cancers[J].J Magn Reson Imaging, 2015, 42(2):454-459.
- [57] Hauge A, Wegner CS, Gaustad JV, et al. DCE-MRI of patient-derived xenograft models of uterine cervix carcinoma: associations with parameters of the tumor microenvironment [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 225.
- [58] Wegner CS, Hauge A, Gaustad JV, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the microenvironment of pancreatic adenocarcinoma xenografts[J]. Acta Oncol, 2017, 56(12):1754-1762.
- [59] Hauge A, Gaustad JV, Huang R, et al. DCE-MRI and quantitative histology reveal enhanced vessel maturation but impaired perfusion and increased hypoxia in bevacizumab-treated cervical carcinoma[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 104(3):666-676.
- [60] Hou W, Xue Y, Tang W, et al. Evaluation of tumor hypoxia in C6 glioma rat model with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Acad Radiol, 2019, 26(8): e224-e232.
- [61] Xie Q, Wu J, Du Z, et al. DCE-MRI in human gliomas: a surrogate for assessment of invasive hypoxia marker HIF-lalpha based on MRI-neuronavigation stereotactic biopsies [J]. Acad Radiol, 2019,26(2):179-187.
- [62] Liu L, Hu L, Zeng Q, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of nasopharyngeal carcinoma: correlation of quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) parameters with hypoxia-inducible factor lalpha expression and tumor grade/stage[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 2238-2253.
- [63] 潘江洋,时高峰,王琦,等.DCE-MRI 评估索拉非尼抑制兔 VX2 肝种植瘤血管生成的实验研究[J].放射学实践,2018,33(1):13-19.
- [64] Borren A, Groenendaal G, Van Der Groep P, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-lalpha and -2alpha in whole-mount prostate histology:relation with dynamic contrast-enhanced MRI and gleason score[J].Oncol Rep,2013,29(6):2249-2254.
- [65] Ogawa S.Finding the BOLD effect in brain images[J].Neuroimage,2012,62(2):608-609.
- [66] Pedersen M.Dissing TH, Morkenborg J, et al. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction [J]. Kidney Int, 2005, 67 (6): 2305-2312.
- [67] Hallac RR, Zhou H, Pidikiti R, et al. Correlations of noninvasive BOLD and TOLD MRI with pO₂ and relevance to tumor radiation response[J].Magn Reson Med, 2014, 71(5): 1863-1873.
- [68] Chopra S, Foltz WD, Milosevic MF, et al. Comparing oxygen-sen-

sitive MRI (BOLD R2^{*}) with oxygen electrode measurements: a pilot study in men with prostate cancer[J].Int J Radiat Biol, 2009,85(9):805-813.

- [69] Little RA, Jamin Y, Boult JKR, et al. Mapping hypoxia in renal carcinoma with oxygen-enhanced MRI: comparison with intrinsic susceptibility MRI and pathology[J]. Radiology, 2018, 288(3): 739-747.
- [70] Baker LCJ, Sikka A, Price JM, et al. Evaluating imaging biomarkers of acquired resistance to targeted EGFR therapy in xenograft models of human head and neck squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol,2018,8:271.
- [71] Baker LC, Boult JK, Jamin Y, et al. Evaluation and immunohistochemical qualification of carbogen-induced Delta R₂ as a noninvasive imaging biomarker of improved tumor oxygenation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(1):160-167.
- [72] Mcphail LD,Robinson SP.Intrinsic susceptibility MR imaging of chemically induced rat mammary tumors: relationship to histologic assessment of hypoxia and fibrosis[J].Radiology,2010,254 (1):110-118.
- [73] Price JM, Robinson SP, Koh DM. Imaging hypoxia in tumours with advanced MRI[J].Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 57(3): 257-270.
- [74] Hoskin PJ, Carnell DM, Taylor NJ, et al. Hypoxia in prostate cancer: correlation of BOLD-MRI with pimonidazole immunohistochemistry-initial observations[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007,68(4):1065-1071.
- [75] Panek R, Welsh L, Baker LCJ, et al. Noninvasive imaging of cycling hypoxia in head and neck cancer using intrinsic susceptibility MRI[J].Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4233-4241.
- [76] Wang Y,Liu M,Jin ML.Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of breast cancer; correlation with carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor[J]. Chin Med J (Engl),2017,130(1):71-76.
- [77] Li D, Wang X, Wang S, et al. Correlation between BOLD-MRI and HIF expression level in renal carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(10):13759-1363.
- [78] Liu M,Guo X,Wang S,et al.BOLD-MRI of breast invasive ductal carcinoma: correlation of R2* value and the expression of HIF-1alpha[J].Eur Radiol,2013,23(12):3221-3227.
- [79] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J].Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87 (24): 9868-9872.
- [80] Baudelet C, Gallez B. How does blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast correlate with oxygen partial pressure (pO₂) inside tumors? [J].Magn Reson Med, 2002, 48(6):980-986.
- [81] He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction:default state[J].Magn Reson Med,2007,57(1):115-126.
- [82] He X, Zhu M, Yablonskiy DA. Validation of oxygen extraction fraction measurement by qBOLD technique [J]. Magn Reson Med, 2008, 60(4): 882-888.
- [83] Dickson JD, Ash TW, Williams GB, et al. Quantitative BOLD: the effect of diffusion[J].J Magn Reson Imaging, 2010, 32(4):953-961.
- [84] Bennani-Baiti B, Pinker K, Zimmermann M, et al. Non-invasive

assessment of hypoxia and neovascularization with MRI for identification of aggressive breast cancer[J].Cancers (Basel),2020, 12(8):2024.

- [85] Maralani PJ, Das S, Mainprize T, et al. Hypoxia detection in infiltrative astrocytoma: ferumoxytol-based quantitative BOLD MRI with intraoperative and histologic validation[J].Radiology,2018, 288(3);821-829.
- [86] O'Neill ES, Kaur A, Bishop DP, et al. Hypoxia-responsive cobalt complexes in tumor spheroids: laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry and magnetic resonance imaging studies[J].Inorg Chem, 2017, 56(16): 9860-9868.
- [87] Ratai EM, Zhang Z, Fink J, et al. ACRIN 6684; multicenter, phase II assessment of tumor hypoxia in newly diagnosed glioblastoma using magnetic resonance spectroscopy[J]. PLoS One, 2018, 13 (6):e0198548.
- [88] Ilangovan G, Bratasz A, Kuppusamy P. Non-invasive measurement of tumor oxygenation using embedded microparticulate EPR spin probe[J].Adv Exp Med Biol,2005,566;67-73.
- [89] Swartz HM, Williams BB, Hou H, et al. Direct and repeated clinical measurements of pO₂ for enhancing cancer therapy and other applications[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 923: 95-104.
- [90] Krzykawska-Serda M, Miller RC, Elas M, et al. Correlation between hypoxia proteins and EPR-detected hypoxia in tumors[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 977, 319-325.

- [91] Desmet CM, Tran LBA, Danhier P, et al. Characterization of a clinically used charcoal suspension for in vivo EPR oximetry[J]. MAGMA,2019,32(2):205-212.
- [92] Schmieder AH, Caruthers SD, Keupp J, et al. Recent advances in ¹⁹Fluorine magnetic resonance imaging with perfluorocarbon emulsions[J].Engineering (Beijing), 2015, 1(4):475-489.
- [93] Krafft MP. Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(2-3):209-228.
- [94] Goh F, Long R, JR, Simpson N, et al. Dual perfluorocarbon method to noninvasively monitor dissolved oxygen concentration in tissue engineered constructs in vitro and in vivo[J]. Biotechnol Prog, 2011, 27(4):1115-1125.
- [95] Hu L.Chen J.Yang X.et al.Rapid quantification of oxygen tension in blood flow with a fluorine nanoparticle reporter and a novel blood flow-enhanced-saturation-recovery sequence[J].Magn Reson Med,2013,70(1):176-183.
- [96] Lemaire L, Bastiat G, Franconi F, et al. Perfluorocarbon-loaded lipid nanocapsules as oxygen sensors for tumor tissue pO₂ assessment[J].Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(3):479-486.
- [97] 李梦蕾,童彤.影像基因组学在肿瘤研究中的应用进展[J].中国 医学计算机成像杂志,2018,24(5):406-409.

(收稿日期:2022-06-08 修回日期:2022-09-29)

《请逐诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在 刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊"特色栏目奖"。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即 病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资 料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括 横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫 和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均 需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见2个月 后的杂志最后一页,如第一部分问题在1期杂志正文首页,第二部分答案则在3期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035