·综述·

胶质瘤乏氧的影像学研究进展

王雪华，陈旺生

【摘要】 胶质瘤是最常见的原发颅内肿瘤，恶性程度高，预后差，临床治疗以手术及放化疗为主，乏氧的情况下使肿瘤恶性程度增高并诱导肿瘤细胞对放疗和化疗的耐药性，降低了患者的生存率，因此迫切需要无创、准确的技术检测乏氧情况。影像学一直被广大学者应用于胶质瘤乏氧研究，不仅具有安全无创的优点，还可提供肿瘤内部乏氧信息。本文就胶质瘤乏氧的生物学概述、影像学评估相关研究进展进行综述。

【关键字】 胶质瘤；乏氧；磁共振成像；灌注加权成像；正电子发射计算机体层成像

【中图分类号】R739.4；R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2024)01-0121-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.01.021 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤，侵袭力强且恶性程度高，治疗后易复发，预后差[1]。胶质瘤的乏氧状态一直以来是研究的热点及难点，不仅因为乏氧程度与恶性程度及生物学活性有关，且影响着肿瘤的放化疗疗效，对改善肿瘤的预后及转归具有重要的临床意义[2]。传统检测乏氧方法有创且重复性差，影像学检查是一种安全无创的手段，能够以更客观的证据进行评价，在胶质瘤治疗中具有广阔的应用前景。本文就胶质瘤乏氧的影像学研究进展进行综述，为其临床治疗规划提供客观依据和指导，改善胶质瘤患者预后。

胶质瘤乏氧的生物学概述

缺氧是恶性肿瘤重要的特征之一，可促进肿瘤恶性生物学行为进展且增加放化疗抵抗性。缺氧主要由于肿瘤的快速增殖所需耗氧量增加，导致需氧量供不应求[3]。乏氧现象的出现与微循环结构受损及血管功能异常密不可分，以血流灌注、扩散和贫血最为重要，包括血流不足引起的灌注异常、扩散距离增加引起的氧含量不足、贫血性缺氧由肿瘤相关或治疗性贫血引起的血液氧运输能力降低引起。缺氧与细胞增殖及凋亡、血管生成、代谢和肿瘤免疫反应等生物学行为密切相关。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor，HIF)被认为是低氧促进肿瘤恶性进展的主要转录因子，主要表现在：①缺氧通过 HIF-1α 上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)，VEGF 促进内皮细胞增殖与血管通透性相关，此外 VEGF 通过抑制树突状细胞成熟，导致细胞毒性 T 细胞失活；还通过诱导调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞诱导免疫抑制，从而逃脱免疫监视[4]；②促进糖酵解以供应于肿瘤细胞快速增长所需的能量，即所谓的瓦博格效应；③近年来，越来越多的研究揭示了铁轻链蛋白(hypoxia induced ferritin light chain，FTL)与恶性肿瘤的关系[5]，FTL 是新的乏氧反应基因，该基因在缺氧条件下呈时间依赖性增加，HIF-1α 通过直接与 FTL 启动子区 HRE-3 结合调控 FTL 表达。而 FTL 通过调控 AKT/GSK3β/β-catenin 信号通路调控促进其上皮间充质转化，增强了胶质瘤的迁移和侵袭等生物学行为。

低氧通过减弱放射线对 DNA 的损伤作用，抑制 HIF 的降解，促进其他细胞基因的产生，使其对放化疗的敏感性大幅度下降，导致耐药性的产生，让其适应在低氧情况下的侵袭特性，更容易发生转移，最终降低治疗效果。其耐药机制包括肿瘤异质性、免疫逃逸、基因超突变、肿瘤激活选择性拼接等[6]。低氧环境下细胞分裂有效上调，为肿瘤细胞扩散提供了途径，缺氧是一个有效扭曲进化速度的坩埚，加剧肿瘤的异质性[7]。

总之，乏氧被认为是肿瘤恶性进展和治疗耐药的主要因素之一，了解相关的代谢机制以及进展过程在临床治疗评估中发挥着重要作用。随着越来越多的乏氧基因及机制被发现，以此为靶点的治疗势必成为未来研究的热点。

胶质瘤乏氧成像的方法

早期测量组织氧浓度的方法包括：①缺氧内在标记物(如 HIF-1、碳酸酐酶(carbonic anhydrase IX，CA-IX)、葡萄糖转运蛋白(glucose transporter，

作者单位：570311 海口，海南医学院附属海南医院放射科

作者简介：王雪华(1996－)，女，海南临高人，硕士研究生，住院医师，主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者：陈旺生，E-mai：ws_chen@126.com

基金项目：国家自然科学基金资助(82360342，81960311，81560282，81360233)；海南省重点研发项目(ZDYF2020115，ZDYF2022SHFZ022)；海南省自然科学基金(812154)；海南省临床医学中心建设项目资助

Glut)、VEGF 等免疫组化染色方法，目前以检测 HIF-1 最为常用；② Eppendorf 极谱氧微电极测量技术(POEs)通过直接侵入测量来确定 PO_2 在肿瘤中的分布情况[8]，但该技术由于侵袭性及重复性差，现很少应用于临床。另有学者通过体外使用生物还原性缺氧标记物(如吡莫尼唑)的技术[9]，在细胞内需要以某种方式对感兴趣的组织进行采样，用吡莫尼唑进行标记，低氧环境下硝基咪唑分子被硝基还原酶降解，与细胞大分子结合后并被困在细胞内，最后通过吡莫尼唑抗体行免疫组化测量该分子得出氧浓度。作为术前评估，这些方法不仅有创还可能改变肿瘤内环境，降低疗效，在临床上应用受限。因此，发展无创且能实时动态评估肿瘤乏氧状态的方法是必然趋势。

随着神经影像技术的不断发展，包括中枢神经系统胶质瘤在内的各种肿瘤的体外和体内缺氧成像取得了重大进展，不仅可以提高肿瘤治疗的监测效能，还可以实时监测肿瘤乏氧状态，具有无创且安全方便等特点。

1.氧摄取分数成像

氧摄取分数(oxygen extraction fraction，OEF)指当血流流经脑组织时从中摄取氧百分比，反映了脑组织对氧的利用率，是脑缺氧的重要参数之一，广泛应用于神经系统疾病。目前，OEF 的获取方法有 PET 及 MRI，随着 MRI 技术的进展，已经开发了几种基于 MRI 的方法来测量人脑中的 OEF，包括基于血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent，BOLD)的方法、基于 T2 的方法和基于相位的方法[10]。

第一类方法是通过大静脉内 T_2 弛豫时间将其转换为静脉血氧饱和度(Yv)，然后计算出 OEF，在此基础上，有学者通过应用 T_2 弛豫自旋标记成像(T_2-relaxa-tion-under-spin-tagging ，TRUST)技术，标记来回的静脉和静态组织的信号，通过简单的对照标记相减获取只含有静脉血流信号；然而与其他基于 T_2 的方法相似，该技术由于空间分辨率差，只能测量大静脉血管的血氧饱和度来估计总体 OEF 值而难以实现定量乏氧区域。第二类方法是利用相位图像来检测静脉血和周围组织之间的磁敏感差异，其可以扩展到小静脉从而得到 OEF 的区域值。近年来，新兴的定量磁敏感图(quantitative susceptibility map-ping ，QSM)的出现，使得体素水平上获得磁化率绝对值成为可能。Fan 等[11]通过 QSM 技术测量脑卒中患者的 OEF，同时评估 OEF 与灌注状态的相关性，结果表明随时间变化，QSM 可以量化患者的 OEF。

BOLD-MRI 原理：当顺磁性的血红素铁与氧结合时电子构型发生改变，血红素复合物的总自旋磁矩变为零；当血红素铁释放氧气时，它会恢复到顺磁性状态。因此，血红素铁的磁性状态可用作血氧水平的生物标志物，基于脱氧红细胞中血红素复合物的这些变化，组织中的血管网会改变磁场信号，改变程度取决于血氧水平，这种现象构成了 BOLD 对比度的基础[12]。通过 BOLD 技术量化后得出 OEF，OEF 一旦量化，再结合脑血流量(cerebral blood flow，CBF)，根据菲克原理计算出脑氧代谢率(cerebral metabolic rate of oxygen，$CMRO_2$) 。Christen 等[13]建立大鼠胶质肉瘤模型后行 BOLD 磁共振成像，结果发现仅靠参数 T_2^* 确定氧合状态远远不够，需要额外测量值，如宏观场不均匀性和血容量分数，该测量值对 BOLD 磁共振成像准确评估组织氧合不可或缺。由于其微创性目前仅限用于动物，未来能否应用到其他肿瘤模型中研究缺氧，还有待论证。Táth 等[14]对 45 例胶质瘤患者基于 BOLD-MRI 方法计算胶质瘤患者的相对氧摄取分数(relative oxygen extraction fraction，rOEF)，rOEF 由横向弛豫率(T_2WI、T_2^* WI)和脑血容量(cerebral blood volume，CBV)计算得出，而后 rOEF 图通过视觉和感兴趣体积分析，结果发现与免疫组织化学的结果一致，但在分析 rOEF 图时必须考虑铁沉积、出血和磁化率伪影等混杂因素，这需要在未来研究中加以解决。Hirsch 等[15]认为 rOEF 测量基于 T_2、T_2^* 及 CBV 的独立量化，当受到其他因素影响时(如铁沉积)会缩短 T_2^*，且 CBV 静脉分数的绝对量化很难实现，不可能真正定量测量 rOEF，有必要进行大量的临床试验进一步验证。最近一项新的临床前试验使用胶质母细胞瘤小鼠模型进行 BOLD-MRI，然后分析模型中的缺氧区域，并与免疫组化结果相比较，结果支持 BOLD-MRI 与原位小鼠模型中哌莫硝唑测量缺氧相关的假设[16]。Cho 等[17]提出基于时间演变聚类分析(cluster analysis of time，CAT)提高定量磁化率图谱和定量血氧水平依赖成像(QSM＋qBOLD 或 QQ)的联合模型，采集 5 例缺血性脑卒中患者图像，按照有无 CAT 的情况重建基于 QQ 的 OEF 和 $CMRO_2$，结果表明，CAT 显著降低了基于 QSM＋qBOLD 的 OEF 的噪声误差，CAT 显著提高了基于 QSM＋qBOLD 的 OEF 和 $CMRO_2$ 映射图谱的准确性。吴迪等[18]利用脑氧代谢成像新技术“CAT-QQ”探讨健康人群衰老进程中的脑氧代谢变化规律，结果证实 CAT-QQ 技术可以评估脑氧代谢参数，联合 3D-pCASL 技术能够对健康人群静息状态下的脑氧代谢及脑血流灌注进行精准测量。Zhang 等[19]通过研究 32 例先兆子痫女性，利用 QSM＋qBOLD 技术量化 OEF，结果表明该技术生成的全脑和区域 OEF 值与金标准测量一致。

目前，OEF 成像在测量血氧饱和度方面有广阔的应用前景，是最新的成像技术，单一的序列存在自身劣

势，而不同序列相互结合效果更佳，目前该技术被广大学者应用于评估脑血管等疾病的乏氧，未来该技术是否能更好地应用于肿瘤乏氧有待更多临床研究证实。

2.灌注加权成像

灌注加权成像（perfusion weight imaging，PWI）将一定时间内毛细血管床的血流量进行可视化，能够非侵入性了解肿瘤内部的血流动力学特性，由于肿瘤生长迅速诱导肿瘤血管快速增殖，新生血管仍不能提供足够的氧称为慢性乏氧，而肿瘤的营养血管突然灌注异常导致肿瘤细胞广泛乏氧称为急性乏氧，通过了解微循环对评估氧含量具有重要意义，PWI 包括 CT 和 MRI 的灌注成像，后者常用于脑氧代谢的测量和评估。MRI 灌注加权成像的方法包括动脉自旋标记（arterial spin labelling，ASL）、基于 T2 动态磁敏感增强磁共振（dynamic susceptibilitycontrast MRI，DSC-MRI）与基于 T_1 动态增强磁共振成像（dynamic contrast-enhanced MRI，DCE-MRI）[20]。灌注成像通过多参数评估乏氧，为其临床治疗规划提供客观依据及指导。

DCE-MRI 能够提供肿瘤感兴趣区的重要生理和代谢信息，使用药代动力学模型提供功能参数，通过注射对比剂后，计算与定量模型相结合得出参数值来评估病变组织血供与细胞间隙之间对比剂交换，相关参数包括 Ktrans、Ve、Vp 和 Kep（Ktrans：反映血液灌注和血管通透性；Ve：细胞外血管外空间容积分数；Vp：血浆体积分数；Kep：对比剂回流率），参数之间的关系为：Kep＝Ktrans/Ve，最后通过参数值评估组织血管通透性及乏氧状态。HIF-1 是重要的乏氧诱导基因，由 HIF-1a 及 HIF-1b 两部分亚基组成，氧分压正常时，脯氨酰羟化酶将 HIF-1a 亚基羟基化；缺氧情况下，HIF-1a 在细胞核中累积并与 HIF-b 形成功能性 HIF，导致羟基化被阻止。HIF-1a 在大多缺氧微环境中已得到验证，多项研究通过 HIF-1a 的免疫组化作为病理金标准，以验证 DCE-MRI 评估肿瘤缺氧的可行性和准确性。潘红利等[21,22]采用 DCE-MRI 技术研究 SD 大鼠原位 C6 胶质瘤模型中灌注参数与肿瘤乏氧状态之间的相关性，结果显示第 3、4 周的胶质瘤模型瘤内 HIF-1α 与 Ktrans、Ve 值之间存在负相关，而与第 2 周的 Ktrans、Ve 值之间无明显相关性，这可能是由于第 2 周的胶质瘤模型体积相对较小，且此时瘤内氧供应与氧消耗仍处于平衡状态，未形成明显乏氧区所致；研究证实，不同生长时期瘤内的乏氧状态与 DCE-MRI 定量参数表达之间具有一定相关性。Hou 等[23]通过建立 SD 大鼠原位 C6 胶质瘤模型，于 14、21 和 28 天后分别进行 DCE-MRI 扫描，分析 Ktrans、Ve、Kep、Vp 等定量参数与 HIF-1a、增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）、CD34 免疫组化评分之间的相关性，结果发现不同时间点的参数不同，即乏氧程度不同；由此可见，DCE-MRI 定量参数能够评估大鼠原位胶质瘤模型的乏氧状态。在此之前 Jensen 等[24]提出 DCE-MRI 可以评估胶质瘤术前缺氧和增殖增加的肿瘤区域，但由于样本量少，其应用受限。另有研究对 34 例胶质瘤患者术前行 DCE-MRI、T_1WI、T_2WI 扫描，结构图像上显示出活检目标和感兴趣区域，经过处理图像后得出每个感兴趣区域的 Ktrans、Ve、Vp 和 Kep 等定量灌注参数，在点对点基础上，对该部位进行无框架立体定向活检，每个样本被认为是一个独立的测量，分析 DCE-MRI 测量参数与活检样本 HIF-1α 之间的相关性，最后发现两个成像参数 Ktrans、Ve 与 HIF-1α 的表达相关，结果表明 DCE-MRI 参数是定量评估胶质瘤中 HIF-1α 的有效工具，相关参数可作为 HIF-1α 表达的替代指标[25]。

DCE-MRI 通过分析测量参数与免疫组化中 HIF-1α 表达的相关性，从而评估肿瘤的乏氧状态，由于个体差异，仍需进一步的多中心、大样本量研究进行验证。

ASL 通过标记动脉内 H 进行成像，通过对流入的血液进行空间选择性标记来反转其纵向磁化，是一种用于定量测量 CBF 的非侵入性 MRI 技术。由于血流量增加和大量氧合血红蛋白的存在，ASL 可以通过静脉信号显示动静脉分流，有望成为未来临床检测动静脉分流的工具[17]。

DSC-MRI 主要依赖于静脉注射顺磁性对比剂时，快速测量瞬时 MR 信号在通过大脑期间的变化，与其他灌注成像方法相比具有非常好的对比度和噪声比，提供绝对量化的 CBF 数值。脑血流灌注与脑功能密切相关，是大脑生理相关的最重要参数之一[26]。

Nabavizadeh 等[27]通过分析 16 例胶质瘤以评估不同 MR 灌注技术在检测和量化胶质瘤患者动静脉分流和肿瘤缺氧方面的价值，动静脉分流导致向肿瘤输送氧气水平不同，造成肿瘤缺氧。DSC-MRI 可以测量 GBM 中的组织灌注和受损的微血管系统，因此能够反映肿瘤微环境。ASL 灌注可检测和量化大脑动静脉分流，DSC 用于分析患者的血流灌注，以确定组织特征，结果显示 33％患者存在血管分流，且平均缺氧高于无分流组；有与无分流组肿瘤具有不同的 DSC 灌注曲线特征，DSC 灌注曲线的斜率、角度与肿瘤缺氧、Ki-67 增殖指数密切相关，研究结果表明 ASL 和 DSC 灌注曲线分析相结合可评估胶质母细胞瘤的动静脉分流和肿瘤缺氧；该研究作为前瞻性研究，样本量小且单一，说服力明显不足。目前 ASL 与 DSC-MRI 主要应用于胶质瘤术前分级、进展及预后方面，关于该

序列应用于评估胶质瘤乏氧方面的研究较少，未来有待更多学者进行更深层次的研究，寻找最佳的序列组合，高效监测胶质瘤乏氧。

3.正电子发射计算机体层成像

正电子发射计算机体层成像（positron emission tomography，PET）是定量测量 $CMRO_2$ 的金标准，早期通过吸入 ^{15}O 放射性示踪剂以及静脉注射含有 ^{15}O 的 H_2O 量化 CBV、CBF、OEF，进一步计算得出 $CMRO_2$。有学者通过对 10 例创伤性脑损伤患者及 10 例健康对照组行 ^{15}O-PET 及 ^{18}F-FMISO 成像[28]，显像后测量脑血流量、脑血容量、脑氧代谢、氧提取分数和脑组织血氧饱和度，并比较其空间分布和生理特性，最后得出创伤性脑损伤后缺氧区氧扩散梯度增加，且损伤后的组织缺氧并不局限于结构异常的区域，也可在常规大血管缺血的情况下发生。但 ^{15}O-PET 方法可重复性差，耗时久，且高剂量电离辐射限制了其临床应用[27]。随着 PET 的快速发展，新兴 PET 技术可显示放射性核素标记的乏氧显像剂（如 ^{18}F、^{125}I、^{64}Cu）在体内的分布，能够在临床前和临床环境中通过静脉注射少量放射性药物来识别局部体内低氧血症，对氧区域成像，且能够进行定量分析，目前是临床上评估乏氧应用最广泛的成像方法[29,30]。放射性核素在乏氧区域摄取的机制如下[31]：在氧分压正常的细胞中，黄嘌呤氧化酶将其硝基基团氧化成自由阴离子，随后阴离子被氧化排出细胞外；相反，在乏氧情况下，自由阴离子被还原并与细胞内大分子物质不可逆结合聚集在乏氧细胞内从而显像。乏氧显像剂分为硝基咪唑类和非硝基咪唑类，包括 ^{18}F-FMISO、^{8}F-FAZA、^{18}F-FDG、^{64}Cu-ATSM、^{18}F-FETNIM 等。目前，^{18}F-FMISO 是临床上应用最广泛的乏氧显像示踪剂[32]。Bekaert 等[33]探讨了 PET 乏氧示踪剂 ^{18}F-FMISO 摄取与其缺氧和血管生成标志物之间的关系，对 33 例胶质瘤患者术前行 ^{18}F-FMISO PET 和 MRI，根据有无摄取 ^{18}F-FMISO 乏氧示踪剂将患者分为两组，计算 ^{18}F-FMISO 乏氧示踪剂最大标准化摄取值（maximum standardized uptake values，SUVmax）作为缺氧指标，手术后对肿瘤标本进行 CA-IX、VEGF 和 HIF-1α 免疫组化分析，发现缺氧程度与 CAIX、VEGF 和 HIF-1α 的表达有相关性，结果证实 ^{18}F-FMISO 可以用于监测胶质瘤的乏氧情况。Abdo 等[34]对 9 例受试者行 ^{18}F-FMISO PET，通过光谱分析确定不同程度灌注缺氧，肿瘤-血液比率（tumour-to-blood ratio，TBR）和肿瘤-正常组织比率（tumor-to-normal tissue ratio，TNR）用来量化肿瘤缺氧，结果显示光谱分析可以分离每个像素的成分并潜在地识别缺氧。^{18}F-FMISO 由于自身的亲脂性，导致其在血液中清除率低，药代动力学差，加剧其异质性改变，这些缺点限制了其在临床上的进一步应用，另有研究表明 ^{18}F-FMISO PET 的低氧显像应在注射后 4 h 后进行，以获得更清晰及准确的图像[35]。

与之相反，^{18}F-FAZA 具有高度亲水性，清除率高且成像时间快。Mapelli 等[36]进行了一项临床前瞻性研究，对 20 例高级别胶质瘤患者行 PET，计算乏氧参数最大标准摄取值（SUVmax）、平均标准摄取值（SUVmean）和对应于摄取 ^{18}F-FAZA 的肿瘤体积（^{18}F-FAZA tumour volume，FTV）SUVmax 40%、50%和 60%，根据 TBR 的不同阈值（1.2、1.3 和 1.4）估计缺氧量，结果发现乏氧参数与免疫组织化学标志物 CA-I、HIF 及 Ki-67 表达存在相关性，证实了 ^{18}F-FAZA 的摄取值可以提示肿瘤的乏氧情况。最近一项研究对 17 例 HGG 患者术前行 PWI、dMRI 和 ^{18}F-FAZA PET 检查以分别评估肿瘤血管化、细胞结构和缺氧情况，结果再次证实了 ^{18}F-FAZA PET 可用于评估和量化乏氧微环境的异质性[37]。在此基础上，^{18}F-DiFA、^{18}F-HX4 亲水性及清除率更佳，未来能否应用于临床，值得期待。

乏氧示踪剂的应用越来越广阔，不仅用于胶质瘤乏氧评估，还可用于胶质瘤分级及分期、指导治疗和评估胶质瘤预后等。Hu 等[38]对 25 例脑胶质瘤患者术前行 ^{18}F-FETNIM PET/CT 检查，结果显示 SUVmax 与胶质瘤分级呈正相关，且 SUVmax 高的患者 3 年总生存率明显低于 SUVmax 低的患者，提示 SUVmax 可对胶质瘤进行分级并预测预后。越来越多的乏氧示踪剂正在逐步应用于临床试验，如 ^{18}F-FDG、^{64}Cu-ATSM、^{18}F-FETNIM。Gangemi 等[39]在一项病例研究中发现，^{64}Cu-ATSM PET/CT 结果与缺氧标志物 HIF-1α 的表达之间存在高度相关性，提示 ^{64}Cu-ATSM 可用于检测胶质瘤乏氧。^{18}F-FDG 使葡萄糖代谢可视化，缺氧参数结合有氧和无氧糖酵解信息，从而更好地了解肿瘤生物学活性，更有针对性地指导治疗；但该示踪剂适合慢性缺氧的生物学反应，对于急性缺氧没有足够的时间显示葡萄糖代谢[40]。

总之，PET 是目前最常用来评估肿瘤乏氧的成像方式，相对于 MRI 提供的血流信息，PET 可以提供有氧的具体信息评估肿瘤缺氧、血管生成、增殖、侵袭，还可评估胶质瘤等级及预后。然而目前哪种示踪剂最适用于乏氧评估还无定论，寻找最佳乏氧示踪剂应用于临床是亟待解决的问题。

总结与展望

乏氧是胶质瘤恶性特征之一，缺氧引起肿瘤生物学行为的改变导致侵袭性增加，诱导对放射治疗的抵抗，导致预后不良，有必要寻找可靠且无创的影像技术

来评估肿瘤缺氧。相比于以往的乏氧检测技术，影像技术表现出较多优点，PET 是目前最常用来评估肿瘤乏氧的成像方式，但由于空间分辨率低和电离辐射的原因限制了其临床应用，MRI 具有无电离辐射且可无创量化血氧水平等优势。随着 MRI、PET 硬件和软件的快速发展，示踪剂的更新换代也在逐渐引起人们的关注，相信未来能提供更精准的乏氧信息，用于指导临床治疗、判断治疗效果及评估预后。

参考文献：

[1] 李安琪，丁爽.多模态磁共振功能成像评估脑胶质瘤 IDH1 基因状态的研究进展[J].放射学实践，2020，35(5)：678-681.

[2] Boyd NH，Tran AN，Bernstock JD，et al.Glioma stem cells and their roles within the hypoxic tumor microenvironment[J].Theranostics，2021，11(2)：665-683.

[3] 余朝军，赵迁浩，赵宁辉.低氧微环境对脑胶质瘤细胞增殖、凋亡及 HIF-1α 表达的影响[J].昆明医科大学学报，2020，41(7)：11-16.

[4] Tamura R，Tanaka T，Akasaki Y，et al.The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment：perspectives for therapeutic implications[J].Med Oncol，2019，37(1)：1-14.

[5] Liu J，Gao L，Zhan N，et al.Hypoxia induced ferritin light chain (FTL) promoted epithelia mesenchymal transition and chemoresistance of glioma[J].J Exp Clin Cancer Res，2020，39(1)：1-17.

[6] 张为，李明昌.脑胶质瘤化疗耐药机制的研究进展[J].中国临床神经外科杂志，2022，27(2)：132-134，137.

[7] Grimes DR，Jansen M，Macauley RJ，et al.Evidence for hypoxia increasing the tempo of evolution in glioblastoma[J].Br J Cancer，2020，123(10)：1562-1569.

[8] Hirata K，Yamaguchi S，Shiga T，et al.The roles of hypoxia imaging using ^{18}F-Fluoromisonidazole positron emission tomography in glioma treatment[J].J Clin Med，2019，8(8)：1088.

[9] Mendichovszky I，Jackson A.Imaging hypoxia in gliomas[J].Br J Radiol，2011，84 (Spec Iss 2)：S145-158.

[10] 符芳雄，陈旺生.脑氧代谢的磁共振成像研究及进展[J].放射学实践，2022，37(5)：648-652.

[11] Fan AP，Khalil AA，Fiebach JB，et.al.Elevated brain oxygen extraction fraction measured by MRI susceptibility relates to perfusion status in acute ischemic stroke[J].J Cereb Blood Flow Metab，2020，40(3)：539-551.

[12] Yablonskiy DA，Sukstanskii AL，He X.Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-based techniques for the quantification of brain hemodynamic and metabolic properties-theoretical models and experimental approaches[J].NMR Biomed，2013，26(8)：963-986.

[13] Christen T，Lemasson B，Pannetier N，et al.Is T_2* enough to assess oxygenation? Quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor[J].Radiology，2012，262(2)：495-502.

[14] Táth V，Förschler A，Hirsch NM，et al.MR-based hypoxia measures in human glioma[J].J Neurooncol，2013，115(2)：197-207.

[15] Hirsch NM，Toth V，Förschler A，et al.Technical considerations on the validity of blood oxygenation level-dependent-based MR assessment of vascular deoxygenation[J].NMR Biomed，2014，27(7)：853-862.

[16] Virani N，Kwon J，Zhou H，et al.In vivo hypoxia characterization using blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging in a preclinical glioblastoma mouse model[J].Magn Reson Imaging，2021，76(2)：52-60.

[17] Cho J，Zhang S，Kee Y，et.al.Cluster analysis of time evolution (CAT) for quantitative susceptibility mapping (QSM) and quantitative blood oxygen level-dependent magnitude (qBOLD)-based oxygen extraction fraction (OEF) and cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) mapping[J].Magn Reson Med，2020，83(3)：844-857.

[18] 吴迪，朱文珍，张顺，等.衰老进程中脑氧代谢及灌注参数的变化规律研究[J].放射学实践，2023，38(7)：816-824.

[19] Zhang Q，Sui C，Cho J，et al.Assessing cerebral oxygen metabolism changes in patients with preeclampsia using voxel-based morphometry of oxygen extraction fraction maps in magnetic resonance imaging[J].Korean J Radiol，2023，24(4)：324-337.

[20] 罗楚涵，翟瑄.磁共振灌注成像在脑胶质瘤诊疗的应用进展[J].中国微侵袭神经外科杂志，2019，24(5)：238-240.

[21] 潘红利，侯唯姝，余永强.DCE-MRI 评价 SD 大鼠 C6 胶质瘤模型乏氧状态的实验研究[J].临床放射学杂志，2018，37(1)：153-158.

[22] 邓娟，李昇霖，刘显旺，等.影像学评价大鼠胶质瘤及其微环境的研究进展[J].中国医学物理学杂志，2021，38(5)：578-581.

[23] 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.

[24] Jensen RL，Mumert ML，Gillespie DL，et al.Preoperative dynamic contrast-enhanced MRI correlates with molecular markers of hypoxia and vascularity in specific areas of intratumoral microenvironment and is predictive of patient outcome[J].Neuro Oncol，2014，16(2)：280-291.

[25] Xie Q，Wu J，Du Z，et al.DCE-MRI in human gliomas：a surrogate for assessment of invasive hypoxia marker HIF-1A based on MRI-neuronavigation stereotactic biopsies[J].Acad Radiol，2019，26(2)：179-187.

[26] Calamante F.Arterial input function in perfusion MRI：a comprehensive review[J].Prog Nucl Magn Reson Spectrosc，2013，74(10)：1-32.

[27] Nabavizadeh SA，Akbari H，Ware JB，et al.Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging for evaluation of arteriovenous shunting and tumor hypoxia in glioblastoma[J].Sci Rep，2019，9(1)：8747.

[28] Veenith TV，Carter EL，Geeraerts T，et. al. Pathophysiologic mechanisms of cerebral ischemia and diffusion hypoxia in traumatic brain injury[J].JAMA Neurol，2016，73(5)：542-550.

[29] Gérard M，Corroyer-Dulmont A，Lesueur P，et al.Hypoxia imaging and adaptive radiotherapy：a state-of-the-art approach in the management of glioma[J].Front Med (Lausanne)，2019，6(6)：117.

[30] 高艳青，王宇飞，郭占林.^{18}F-FMISO 乏氧显像剂的临床应用进展[J].内蒙古医科大学学报，2022，44(1)：88-91，96.

[31] Hirata K，Yamaguchi S，Shiga T，et al.The roles of hypoxia imaging using ^{18}F-fluoromisonidazole positron emission tomography in glioma treatment[J].J Clin Med，2019，8(8)：1088.

[32] Drake LR，Hillmer AT，Cai Z.Approaches to PET imaging of

glioblastoma[J]. Molecules, 2020, 25(3): 568.

[33] Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, et al. ^{18}F-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(8): 1383-1392.

[34] Abdo RA, Lamare F, Fernandez P, et al. Analysis of hypoxia in human glioblastoma tumors with dynamic ^{18}F-FMISO PET imaging[J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2019, 42(4): 981-993.

[35] Kobayashi K, Manabe O, Hirata K, et al. Influence of the scan time point when assessing hypoxia in ^{18}F-fluoromisonidazole PET: 2 vs. 4h[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(8): 1833-1842.

[36] Mapelli P, Callea M, Fallanca F, et al. ^{18}F-FAZA PET/CT in pretreatment assessment of hypoxic status in high-grade glioma: correlation with hypoxia immunohistochemical biomarkers[J]. Nucl Med Commun, 2021, 42(7): 763-771.

[37] Bailo M, Pecco N, Callea M, et al. Decoding the heterogeneity of malignant gliomas by PET and MRI for spatial habitat analysis of hypoxia, perfusion, and diffusion imaging: A preliminary study [J]. Front Neurosci, 2022, 16(7): 885291.

[38] Hu M, Zhu Y, Mu D, et al. Correlation of hypoxia as measured by fluorine-18-fluoroerythronitroimidazole (^{18}F-FETNIM) PET/CT and overall survival in glioma patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(6): 1427-1434.

[39] Gangemi V, Mignogna C, Guzzi G, et al. Impact of ^{64}Cu [Cu (ATSM)] PET/CT in the evaluation of hypoxia in a patient with Glioblastoma: a case report[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1197.

[40] Gérard M, Corroyer-Dulmont A, Lesueur P, et al. Hypoxia imaging and adaptive radiotherapy: a state-of-the-artapproachin the management of glioma[J]. Front Med(Lausanne), 2019, 6: 117.

(收稿日期: 2022-08-25 修回日期: 2023-01-12)

《请您诊断》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