

## 脑胶质瘤边界识别的成像技术研究进展

黄紫祎 王永恒

075000 张家口,河北北方学院研究生院(黄紫祎); 066000 河北北方学院附属秦皇岛市第一医院神经外科(黄紫祎、王永恒)

通信作者:王永恒, Email: wangyh624@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.12.001

**【摘要】** 脑胶质瘤是成人中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤。肿瘤细胞的浸润性生长是脑胶质瘤重要的生物学特征,因此肿瘤边界的判断存在困难。精确定位肿瘤边界有助于达到最大程度地安全切除肿瘤,并利于术后放疗靶区的勾画、延缓肿瘤复发和提高患者的术后生存质量。目前,对肿瘤边界的判断主要依赖于术前影像学扫描和术中多模态神经导航的联合应用。近年来,各类有创和无创的成像技术在脑胶质瘤边界识别的方向上取得了一定进展。不同影像技术可提供包括组织解剖、功能代谢等多方面的肿瘤信息,有利于更加准确地确定肿瘤病灶边缘。现对多种成像技术在脑胶质瘤边界识别中的作用作一综述。

**【关键词】** 脑胶质瘤; 功能性磁共振; 浸润边界; 分子成像; 综述

**Progress of imaging technology for boundary recognition of brain glioma** Huang Ziyi, Wang Yongheng Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China (Huang ZY); Department of Neurosurgery, Qinhuangdao First Hospital Affiliated to Hebei North University, Qinhuangdao 066000, China (Huang ZY, Wang YH)

Corresponding author: Wang Yongheng, Email: wangyh624@163.com

**【Abstract】** Brain glioma is the most common primary tumor of the central nervous system in adults. Due to the invasive growth which is the main biological feature of the tumor, it is difficult to identify the exact boundary of the tumor during surgery. Accurate identification of brain glioma boundaries is helpful to maximize the safe resection of the tumor, facilitate the delineation of the target area of postoperative radiotherapy, reduce recurrence rate, and improve the quality of life of patients with postoperative survival. At present, the determination of tumor boundary mainly depends on the combination of preoperative imaging and intraoperative multimodal neuron navigation. In recent years, various invasive and noninvasive imaging technologies have made some progress in the direction of glioma boundary recognition. Different imaging technologies can provide multifaceted tumor information, such as tissue anatomy, functional metabolism and so on, which is conducive to more accurate delineation of the edge of the lesion. In this paper, the role of various imaging techniques in glioma boundary techniques are taken as review.

**【Key words】** Brain glioma; Functional MRI; Infiltration margin; Molecular imaging; Review

脑胶质瘤是成人最常见的颅内恶性肿瘤,侵袭性生长是其重要的生物学特征。准确识别肿瘤细胞和正常脑组织的边界,对实现肿瘤的全部切除、减少术后复发和改善患者生活质量十分重要<sup>[1-2]</sup>。传统计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)技术作为诊断脑胶质瘤最重要的影像学手段,可以显示肿瘤解剖、形态及强化等相关信息,但不能提供微血管新生、肿瘤血管生成等相关信息<sup>[3-5]</sup>。随着多模态神经影像、神经导航、智能显微镜、分子成像等技术的不断发展和进步,对脑胶质瘤边界识别的研究

也取得了一些新的进展<sup>[6-8]</sup>。

### 一、功能神经影像技术

功能神经影像技术是反映活体人脑的功能情况、生理状态和代谢水平等的MRI方法,包括灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等<sup>[9-11]</sup>。

**1. PWI:** PWI是在分子水平反映组织微血管分布和血流灌注情况的一种功能性成像技术,包括动态磁化率增强磁共振成像(DSC-MRI)和动脉自旋标记磁共振成像(ASL-MRI),主要用于脑胶质瘤的分级诊断和指导颅内的定向活检<sup>[12-14]</sup>。肿瘤中恶性程度越高的区域显示的灌注程度越高,由于这些区域内肿瘤细胞的密度显著增加,低氧刺激了新生血管大量生成,导致相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)增加。Roder等<sup>[15]</sup>的研究利用术中PWI生成诊断性rCBV灌注图,以确定是否存在肿瘤残留,术后病理结果证实术中PWI对判定残留肿瘤具有高度的可靠性。Dissaux等<sup>[16]</sup>通过氨基酸PET和多参数灌注MRI对新诊断的、未经治疗的高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)患者的胶质瘤进行肿瘤体积的描绘,结果表明多参数灌注MRI体积(rCBV, K2)与CE T1钆体积高度相关,而<sup>18</sup>F-FET PET提供了补充信息,表明新诊断且未经治疗的HGG患者的代谢活性肿瘤体积被造影剂增强MRI严重低估。然而PWI对识别脑胶质瘤边界仍有一定的局限性,DSC依赖于血脑屏障的完整性,但胶质瘤患者的血脑屏障均伴有一定程度的破坏;ASL虽然无需注射造影剂,但其信噪比相对较低。

**2. DWI:** DWI可以通过检测水分子扩散运动显示病变的微观结构变化,并通过表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值进行定量分析来反映水分子的弥散程度。ADC值同样能反映肿瘤细胞浸润的密集程度和增殖活性。倪春霞等<sup>[17-18]</sup>的研究通过测量残留肿瘤、瘤周区域和对侧正常脑组织的ADC值,探讨DWI和DTI在高级别胶质瘤术后放疗靶区勾画中的应用价值。研究结果表明,由于浸润肿瘤细胞的刺激,肿瘤周区血管通透性达到最大,故ADC值呈现从残留肿瘤、近瘤周区到中瘤周区逐渐升高趋势,随后又从中瘤周区、远瘤周区到瘤周区外逐渐降低,与对侧正常脑组织相近。故在靶区勾画时第一临床阶段靶体积CTV1的范围可能需要比《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》<sup>[14]</sup>中推荐的GTV外扩2 cm更大。因此,ADC的变化曲线可以辅助判断肿瘤的边缘。

**3. MRS:** MRS是一种观察活体组织代谢及生化变化的技术,可检测到的常用代谢物包括N-乙酰门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)<sup>[19]</sup>。Roder等<sup>[20]</sup>试图研究术中MRS优化肿瘤切除的可行性,在所有高级别胶质瘤患者的肿瘤切除边缘行术前及术中MRS成像,估算主要代谢物(NAA、Cho和Cr)共振下的峰面积,并将其比值进行统计分析,结果表明MRS可以表征所有HGG中的钆增强或非增强肿

瘤残留物在术中导航环境中进行MRS是可行的,以帮助实现全肿瘤切除术。Zhang等<sup>[21]</sup>的研究通过将3D氢质子磁共振波谱(3D <sup>1</sup>H-MRS)与纤维示踪技术融合,利用Cho/NAA指数(CNI)对胶质瘤边缘进行识别,观察不同CNI阈值的代谢边界同纤维束之间的关系。当肿瘤CNI阈值为1.0的代谢边界与锥体束相邻,而CNI阈值为0.5的代谢边界与锥体束重叠。鉴于不同CNI阈值代谢体积之间的差异性,应当根据锥体束与代谢边界之间的位置关系选择适当的CNI阈值确定肿瘤边缘来做最大的安全切除。闫天芳等<sup>[22]</sup>的前瞻性研究通过对CNI手术组(根据MRS成像中CNI > 1.0的范围进行手术切除)和传统手术组(根据普通MRI检查结果确定切除范围)的术后MRS成像结果进行比较,发现CNI手术组较传统手术组具有更高的手术全切率。

**4. DTI:** DTI是一种对水沿白质束有序扩散敏感的磁共振技术,可以反映脑白质纤维束与邻近组织病变的空间结构关系,显示纤维束的移位、浸润、破坏等特点<sup>[9, 19]</sup>。Leroy等<sup>[23]</sup>将11例胶质瘤术前DTI影像的各向异性(FA)图与手术后的肿瘤组织学标本进行相关性分析,根据肿瘤浸润程度、髓鞘纤维和神经丝的破坏、白质纤维的位置对肿瘤区域进行分类,结果表明DTI对于预测皮质下纤维束的破坏是可靠和准确的。Price<sup>[24]</sup>对20例脑胶质瘤患者进行DTI检查,并在影像引导下进行多次活检,通过将弥散张量成像结果与胶质瘤组织学进行比较,并计算分数FA以及扩散的各向同性分量p和扩散的各向异性分量q,结果证实利用扩散组织特征,可以划定q > 对侧区域的12%的区域为肿瘤区域, p > 对侧区域的10%的区域为肿瘤浸润。

**5. PET:** PET/CT是通过肿瘤对正电子示踪剂的吸收程度,反映肿瘤增殖、代谢和乏氧等生物学特点的分子显像检查。在临床上,根据PET/CT所提供的肿瘤生物学特性,判断脑胶质瘤的病理分级,指导手术切除和放疗靶区的范围,对疗效评价及预后评估都有重要作用<sup>[25]</sup>。高玉杰等<sup>[26]</sup>的研究回顾性分析了胶质瘤术后可疑肿瘤残留复发的患者17例,行<sup>11</sup>C-MET PET/CT检查,并通过二次手术病理或临床随访证实为肿瘤术后残留复发或治疗后相关良性病变。研究显示,<sup>11</sup>C-MET PET/CT能清楚显示病灶,诊断准确率较高,易于胶质瘤术后残留或复发的检出;能清楚显示病灶边界,易于病灶活检或靶区勾画。由于病灶的<sup>11</sup>C-MET摄取程度与肿瘤分级无相关性,更有利于低级别肿瘤复发的检出。Kim等<sup>[27]</sup>的研究旨在评估糖负荷在<sup>18</sup>F-氟氧葡萄糖PET/CT用于胶质瘤分级和划定肿瘤边界的意义。与禁食相

比,葡萄糖负荷有助于在HGG中获得较高的肿瘤与正常皮层的对比度,并提高胶质瘤分级诊断的准确性。

## 二、分子成像技术

近年来,为鉴定脑胶质瘤的复杂分子特征促进了多种靶向治疗方案的发展,并转化为多种临床试验。基于化学、肽、抗体和纳米颗粒的探针已经被设计用来靶向胶质瘤中的特定分子,然后通过多模态分子成像技术进行可视化<sup>[28]</sup>。

1. 纳米探针: 纳米探针既可以通过增强肿瘤微血管的通透性和助留作用,也可以通过与肿瘤相关生物标志物,如肿瘤细胞受体、肿瘤细胞外基质和酶的特异性结合来靶向定位肿瘤<sup>[29]</sup>。多种纳米探针已经被制备、评估,并应用于各种成像方式,如包括用于核磁共振的超顺磁性氧化铁、金纳米探针或应用于体内荧光成像的荧光探针。然而应用单一的探针技术进行肿瘤切除的病例中术前诊断图像与病理结果没有很好的相关性,因此目前旨在开发多模态纳米探针,可以被MRI和术中光学设备检测到。Yang等<sup>[30]</sup>的研究报道了一种仿生过氧化氢酶整合白蛋白光热纳米探针,以实现多模态成像,该探针通过白蛋白结合蛋白介导的运输在胶质瘤累积,从而加强光学治疗效果,指导胶质瘤手术切除,光热纳米探针使荧光、光声成像和红外热成像具有理想的检测深度和高信号-背景比,可以清楚地区分脑肿瘤和周围组织。

2. 荧光素钠: 荧光素钠是一种水溶性盐形式的荧光素,安全、性质稳定,通过受损的血脑屏障在恶性胶质瘤肿瘤细胞中选择性积聚,可以用来区分肿瘤与瘤周正常组织<sup>[31-33]</sup>。Fecci等<sup>[34]</sup>的研究表明与非荧光引导切除的手术相比,荧光素钠显色引导肿瘤切除不但有很高的敏感性和特异性,肿瘤的全切概率也显著提高。此外,Zhang等<sup>[35]</sup>的研究同样证实,联合神经导航显微镜下荧光素钠引导手术切除WHO III级和WHO IV级的恶性脑胶质瘤是安全有效的。然而,由于HGG的部分浸润边缘也可能没有破坏血脑屏障,这种情况下虽然有恶性肿瘤细胞存在,荧光素钠也不会积聚显影,因此在部分病例中根据荧光素钠显影范围不能达到完全切除肿瘤。Chen等<sup>[36]</sup>的研究探索了HGG手术中的黄色荧光边界和实际肿瘤边界,认为两者存在差异,显色不明显的黄色荧光边界的脑组织中也存在肿瘤细胞渗透。为确保患者的预后和神经功能,建议在可视黄荧光范围的基础上扩大肿瘤切除。

3. 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA): 5-ALA是体内血红素合成的前体物质,可以被肿瘤细胞吞噬,在血红素代谢过程中各种酶的作用下生

成具有强光敏活性的原卟啉IX,后者在肿瘤细胞处可见荧光显示,特异性高<sup>[37-38]</sup>。与传统白光下肿瘤切除术相比,5-ALA荧光显色引导下的肿瘤切除术全切除率高,术后患者的总生存期延长<sup>[39]</sup>。吕磊等<sup>[40]</sup>的研究通过对病理组织结果和5-ALA荧光显色强度进行比较研究发现,荧光显色在肿瘤边界处最强并持续数小时,肿瘤边界强荧光带提示恶性胶质瘤的范围。Szmuda等<sup>[41]</sup>的研究将3个色差公式[对比度(CR)、CIELab( $\Delta E^*$ )和CIEDE 2000]应用于可视化手术,并使用冷热图进行比较,分析肿瘤的位置、边界和WHO分级与荧光相关的相关性,结果认为与CR和CIEDE 2000相比, $\Delta E^*$ 在恶性脑肿瘤切除区域和背景之间获得了最好的颜色区分。在此研究中,部分荧光和背景色空间部分发生重叠,因此,未来对5-ALA荧光的研究可以包括一个更具体的颜色空间部分,以进一步突出荧光差异。

## 三、光学成像技术

1. 散斑调制光学相干断层扫描(speckle modulating optical coherence tomography, SM-OCT): 为了解决体内神经成像技术视野有限和分辨率低的问题,Yecies等<sup>[42]</sup>提出了一种新的成像技术,SM-OCT,该技术是在光学相干断层扫描和高倍镜光学相干断层扫描基础上升级而来,通过减少斑点噪声得到高分辨率。此技术是不使用外源性造影剂利用斑点调制OCT进行体内神经影像学和肿瘤边缘检测的新方法。在原位鼠胶质细胞瘤异种移植模型中,SM-OCT可以轻松识别出约10  $\mu\text{m}$ 分辨率的脑肿瘤边缘。在离体人类颞叶组织中,SM-OCT可显示出精细结构,包括皮层和有髓轴突。胶质瘤模型小鼠的体内SM-OCT成像可以清楚地识别肿瘤边界。在人离体样品中,在不使用外源性造影剂的情况下可以对低级别脑胶质瘤的肿瘤边缘进行描绘。此技术在活体人脑中的应用效果尚待进一步明确。

2. 拉曼光谱成像技术: 分子的拉曼光谱可以通过测量与其每个组织化学键相互作用引起的拉曼位移来确定,拉曼光谱峰对应于不同化学键产生的特定的振动模式,利用这一特性可以提出一种假设,即肿瘤和正常组织之间的化学差异会产生不同的拉曼光谱,来准确识别脑肿瘤<sup>[43]</sup>。Pekmezci等<sup>[44]</sup>的研究利用受激拉曼散射组织学(SRH)技术对从肿瘤边缘获得的胶质瘤样本进行分析,并将SRH结果与苏木精-伊红(HE)染色和免疫组化染色的结果进行对照,结果表明56%的样本免疫组化显示肿瘤残留,HE染色和SRH显示49%的样本中存在残余肿瘤细胞,略低于使用免疫组化的金标准方法,但这些样本被认为在术中已达到肿瘤的全部切除,这进一步

支持了术中SRH作为快速、无创性成像评估切缘的潜力。Soltani等<sup>[45]</sup>的研究将受激拉曼散射光谱光学相干断层扫描(SRS-SOCT)应用于9L胶质瘤大鼠模型中,并评估其在图像引导下的神经外科手术识别肿瘤边界的潜力。结果表明SRS-SOCT可以区分空间和光谱特征,以识别9L胶质瘤大鼠模型中的肿瘤区域,该工具提供快速、无标记、无损和空间分辨的分子信息,随着未来的发展,这些信息可能有助于识别神经外科中的肿瘤边缘。

综上所述,各种成像技术在脑胶质瘤的诊疗上有明显的优势,不仅对肿瘤的诊断和分级有重要意义,更重要的作用在于提升了对脑胶质瘤边界的判断。多种技术具有各自的优势,合理的联合应用可形成优势互补,有助于更加准确地识别肿瘤边界,辅助规划手术方案,从而实现更大范围的安全切除<sup>[46]</sup>。在这一研究领域,尚缺乏依据定量影像指标实施不同肿瘤切除范围的前瞻性生存对比研究,是今后可能的研究方向。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写、文献资料收集为黄紫祎,论文修订为王永恒

### 参 考 文 献

- [1] Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings[J]. *Radiology*, 1989, 170 (1 Pt 1): 211-217. DOI: 10.1148/radiology.170.1.2535765.
- [2] Wen PY, Jiang T, Schiff D. How can we develop therapies for glioblastoma more efficiently? Randomized versus single-arm studies[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(4): 459-460. DOI: 10.1093/neuonc/nox041.
- [3] Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms[J]. *J Neurosurg*, 1987, 66(6): 865-874. DOI: 10.3171/jns.1987.66.6.0865.
- [4] 刘宝来,张刚利,吉宏明,等.磁共振成像新技术对脑胶质瘤术后“假性进展”诊断的探讨[J].*中国药物与临床*, 2015, 15(3): 369-371.
- [5] Spicer GJ, Kazim M, Glass LR, et al. Accuracy of MRI in defining tumor-free margin in optic nerve glioma surgery[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013, 29(4): 277-280. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318291658e.
- [6] Jain KK, Sahoo P, Tyagi R, et al. Prospective glioma grading using single-dose dynamic contrast-enhanced perfusion MRI[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(10): 1128-1135. DOI: 10.1016/j.crad.2015.06.076.
- [7] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CCGC clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2): 263-273. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.024.
- [8] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [9] Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(9): 622-631. DOI: 10.1007/s00234-006-0102-3.
- [10] Durst CR, Raghavan P, Shaffrey ME, et al. Multimodal MR imaging model to predict tumor infiltration in patients with gliomas[J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(2): 107-115. DOI: 10.1007/s00234-013-1308-9.
- [11] Wang Y, Wang K, Wang J, et al. Identifying the association between contrast enhancement pattern, surgical resection, and prognosis in anaplastic glioma patients[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(4): 367-374. DOI: 10.1007/s00234-016-1640-y.
- [12] Ji B, Wang S, Liu Z, et al. Revealing hemodynamic heterogeneity of gliomas based on signal profile features of dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101864. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101864.
- [13] Jin T, Ren Y, Zhang H, et al. Application of MRS- and ASL-guided navigation for biopsy of intracranial tumors[J]. *Acta Radiol*, 2019, 60(3): 374-381. DOI: 10.1177/0284185118780906.
- [14] Pang H, Dang X, Ren Y, et al. 3D-ASL perfusion correlates with VEGF expression and overall survival in glioma patients: Comparison of quantitative perfusion and pathology on accurate spatial location-matched basis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(1): 209-220. DOI: 10.1002/jmri.26562.
- [15] Roder C, Bender B, Ritz R, et al. Intraoperative visualization of residual tumor: the role of perfusion-weighted imaging in a high-field intraoperative magnetic resonance scanner[J]. *Neurosurgery*, 2013, 72(2 Suppl Operative): ons151-8; discussion ons8. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318277c606.
- [16] Dissaux G, Dissaux B, Kabhaj OE, et al. Radiotherapy target volume definition in newly diagnosed high grade glioma using (18)F-FET PET imaging and multiparametric perfusion MRI: A prospective study (IMAGG) [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 150: 164-171. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.025.
- [17] 倪春霞,汪洋,盛晓芳,等.应用DWI和DTI勾画高级别胶质瘤术后放疗靶区的初步研究[J].*临床神经外科杂志*, 2015, 12(3): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2015.03.018. Ni CX, Wang Y, Sheng XF, et al. Primary study of DWI and DTI in delineation of radiotherapy target volume with post-operative high-grade glioma[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2015, 12(3): 223-226.
- [18] 倪春霞,汪洋,于刚刚,等.应用DWI指导胶质瘤放疗靶区勾画的初步研究[J].*中国医学计算机成像杂志*, 2018, 24(2): 177-180. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2018.02.017. Ni CX, Wang Y, Yu TG, et al. Primary Study of DWI in the Delineation of Radiotherapy Target Volume of Glioma[J]. *Chinese Computed Medical Imaging*, 2018, 24(2): 177-180.
- [19] Shang HB, Zhao WG, Zhang WF. Preoperative assessment using multimodal functional magnetic resonance imaging techniques in patients with brain gliomas[J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22(5): 558-565. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.5332-11.1.
- [20] Roder C, Skardelly M, Ramina KF, et al. Spectroscopy imaging in intraoperative MR suite: tissue characterization and optimization of tumor resection[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2014, 9(4): 551-559. DOI: 10.1007/s11548-013-0952-1.
- [21] Zhang J, Zhuang DX, Yao CJ, et al. Metabolic approach for tumor delineation in glioma surgery: 3D MR spectroscopy image-guided resection[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1585-1593. DOI: 10.3171/2015.6.JNS142651.

- [ 22 ] 闫天芳, 刘钊, 刘攀, 等. 3D 1H MRS 多模态成像技术辅助下扩大胶质瘤手术切除范围的研究[ J ]. 临床神经外科杂志, 2018, 15(6): 452-456. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2018.06.013.  
Yan TF, Liu Z, Liu P, et al. Research on enlarged surgical resection range of glioma with assistant of 3D <sup>1</sup>H-MRS multimodal imaging[ J ]. Journal of Clinical Neurosurgery, 2018, 15(6): 452-456.
- [ 23 ] Leroy HA, Lacoste M, Maurage CA, et al. Anatomic-radiological correlation between diffusion tensor imaging and histologic analyses of glial tumors: a preliminary study[ J ]. Acta Neurochir(Wien), 2020, 162(7): 1663-1672. DOI: 10.1007/s00701-020-04323-8.
- [ 24 ] Price SJ. Improved Delineation of Glioma Margins and Regions of Infiltration with the Use of Diffusion Tensor Imaging: An Image-Guided Biopsy Study[ J ]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(9): 1969-1974.
- [ 25 ] Drake LR, Hillmer AT, Cai Z. Approaches to PET Imaging of Glioblastoma[ J ]. Molecules, 2020, 25(3): 568. DOI: 10.3390/molecules25030568.
- [ 26 ] 高玉杰, 周妮娜, 李因, 等. 11C-MET PET/CT 诊断脑胶质瘤术后复发残留的初步研究[ J ]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(2): 154-159. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.032.  
Gao YJ, Zhou NN, Li N, et al. A preliminary study of 11C-methionine PET/CT in diagnosis of recurrence or residue after glioma surgery[ J ]. Journal of Practical Oncology, 2021, 36(2): 154-159.
- [ 27 ] Kim D, Ko HY, Lee S, et al. Glucose Loading Enhances the Value of (18)F-FDG PET/CT for the Characterization and Delineation of Cerebral Gliomas[ J ]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): 1977. DOI: 10.3390/cancers12071977.
- [ 28 ] Li D, Patel CB, Xu G, et al. Visualization of Diagnostic and Therapeutic Targets in Glioma With Molecular Imaging[ J ]. Front Immunol, 2020, 11: 592389. DOI: 10.3389/fimmu.2020.592389.
- [ 29 ] Ridwan SM, EL-Tayyeb F, Hainfeld JF, et al. Distributions of intravenous injected iodine nanoparticles in orthotopic u87 human glioma xenografts over time and tumor therapy[ J ]. Nanomedicine (Lond), 2020, 15(24): 2369-2383. DOI: 10.2217/nmm-2020-0178.
- [ 30 ] Yang Z, Du Y, Sun Q, et al. Albumin-Based Nanotheranostic Probe with Hypoxia Alleviating Potentiates Synchronous Multimodal Imaging and Phototherapy for Glioma[ J ]. ACS Nano, 2020, 14(5): 6191-6212. DOI: 10.1021/acsnano.0c02249.
- [ 31 ] Hong J, Chen B, Yao X, et al. Outcome comparisons of high-grade glioma resection with or without fluorescein sodium-guidance[ J ]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(3): 236-244. DOI: 10.1016/j.cuprprobcan.2018.07.007.
- [ 32 ] 杨松, 唐万忠, 何裕超, 等. 荧光素钠在脑胶质瘤手术中的定位应用[ J ]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(2): 15-17. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.02.005.  
Yang S, Tang WZ, He YC, et al. The positioning application of fluorescein sodium to glioma surgery[ J ]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2017, 20(2): 15-17.
- [ 33 ] 朱光升, 苏一家, 莫永保, 等. 荧光素钠染色技术在颅内胶质瘤手术中的临床应用[ J ]. 川北医学院学报, 2018, 33(5): 725-728. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.05.022.  
Zhu GS, Su YJ, Mo YB, et al. Clinical application of sodium fluorescein staining technique in the surgery for intracranial glioma[ J ]. Journal of North Sichuan Medical College, 2018, 33(5): 725-728.
- [ 34 ] Fecci PE, Babu R, Adamson DC, et al. Editorial: Turning fluorescence into black and white[ J ]. J Neurosurg, 2015, 122(6): 1356-1358. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141788.
- [ 35 ] Zhang N, Tian H, Huang D, et al. Sodium Fluorescein-Guided Resection under the YELLOW 560 nm Surgical Microscope Filter in Malignant Gliomas: Our First 38 Cases Experience[ J ]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7865747. DOI: 10.1155/2017/7865747.
- [ 36 ] Chen ZB, Zhu XP, Zheng W, et al. Relationship between the sodium fluorescein yellow fluorescence boundary and the actual boundary of high-grade gliomas during surgical resection[ J ]. Br J Neurosurg, 2021. DOI: 10.1080/02688697.2021.1976392.
- [ 37 ] Ross JL, Cooper LAD, Kong J, et al. 5-Aminolevulinic Acid Guided Sampling of Glioblastoma Microenvironments Identifies Pro-Survival Signaling at Infiltrative Margins[ J ]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15593. DOI: 10.1038/s41598-017-15849-w.
- [ 38 ] Wei L, Fujita Y, Sanai N, et al. Toward Quantitative Neurosurgical Guidance With High-Resolution Microscopy of 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX[ J ]. Front Oncol, 2019, 9: 592. DOI: 10.3389/fonc.2019.00592.
- [ 39 ] Gandhi S, Tayebi Meybodi A, Belykh E, et al. Survival Outcomes Among Patients With High-Grade Glioma Treated With 5-Aminolevulinic Acid-Guided Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis[ J ]. Front Oncol, 2019, 9: 620. DOI: 10.3389/fonc.2019.00620.
- [ 40 ] 吕磊, 梁玉敏, 高国一, 等. 5-氨基酮戊酸荧光判定恶性胶质瘤边界的实验研究[ J ]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2010, 15(5): 225-227.  
Lyu L, Liang YM, Gao GY, et al. Experimental study on judging margin of glioblastoma by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence[ J ]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery, 2010, 15(5): 225-227.
- [ 41 ] Szmuda T, Ali S, Sloniewski P. Comparison of colour difference formulas to best distinguish resected areas of malignant brain tumours from their background using 5-aminolevulinic acid fluorescence[ J ]. Folia Morphol (Warsz), 2021, 80(1): 47-54. DOI: 10.5603/FM.a2020.0035.
- [ 42 ] Yecies D, Liba O, Sorelle ED, et al. Speckle modulation enables high-resolution wide-field human brain tumor margin detection and in vivo murine neuroimaging[ J ]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10388. DOI: 10.1038/s41598-019-45902-9.
- [ 43 ] Hollon T, Lewis S, Freudiger CW, et al. Improving the accuracy of brain tumor surgery via Raman-based technology[ J ]. Neurosurg Focus, 2016, 40(3): E9. DOI: 10.3171/2015.12.FOCUS15557.
- [ 44 ] Pekmezci M, Morshed RA, Chunduru P, et al. Detection of glioma infiltration at the tumor margin using quantitative stimulated Raman scattering histology[ J ]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12162. DOI: 10.1038/s41598-021-91648-8.
- [ 45 ] Soltani S, Guang Z, Zhang Z, et al. Label-free detection of brain tumors in a 9L gliosarcoma rat model using stimulated Raman scattering-spectroscopic optical coherence tomography[ J ]. J Biomed Opt, 2021, 26(7): 076004. DOI: 10.1117/1.JBO.26.7.076004.
- [ 46 ] Ding X, Wang Z, Chen D, et al. The prognostic value of maximal surgical resection is attenuated in oligodendroglioma subgroups of adult diffuse glioma: a multicenter retrospective study[ J ]. J Neurooncol, 2018, 140(3): 591-603. DOI: 10.1007/s11060-018-2985-3.

(收稿日期: 2021-08-25)

(本文编辑: 赵金鑫)