

脑胶质瘤切除术中辅助检测与精准操作技术概况

刘一蓉^{1,2}, 张恺³, 吴剑²

1. 清华大学医学院, 北京 100084; 2. 清华大学深圳国际研究生院, 广东 深圳 518055; 3. 天津中医药大学第一附属医院神经外科, 天津 300381

【摘要】围绕胶质瘤术中的辅助检测与精准操作技术应用, 论述磁共振成像、超声成像、荧光显像技术、表面增强拉曼散射技术等多种辅助技术和方法在胶质瘤术中环境应用上的优缺点, 并探讨了偏振光学成像技术在脑胶质瘤术中残余检测的可行性, 通过现有技术的对比分析, 提出未来研究方向。

【关键词】脑胶质瘤; 术中检测; 精准操作技术; 辅助检测技术; 综述

【中图分类号】R739.4; R816.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)02-0163-07

Interooperative auxiliary detection and precise operation techniques in glioma resection

LIU Yirong^{1,2}, ZHANG Kai³, WU Jian²

1. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. Tsinghua Shenzhen International Graduate School, Shenzhen 518055, China; 3. Department of Neurosurgery, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Abstract: This review focused on the application of auxiliary detection and precise operation techniques in glioma surgery and discussed the advantages and disadvantages of various interooperative auxiliary techniques (e. g., magnetic resonance imaging, ultrasonic imaging, fluorescence imaging and surface enhanced Raman scattering technique) used during the glioma surgery. Besides, the feasibility of the polarization imaging technique applied in the residual detection is also discussed. Finally, the future research prospects are put forward based on the analysis and discussion of existing techniques.

Keywords: glioma; intraoperative detection; precise operation technique; auxiliary detection technique; review

前言

脑胶质瘤起源于脑神经胶质细胞, 呈现浸润生长的特性, 难根治, 易复发, 是最常见且预后最差的原发性颅内肿瘤之一^[1]。世界卫生组织(WHO)按恶性程度将其分为4级, 其中I、II级为低级别胶质瘤, III、IV级为高级别胶质瘤。据2019美国国立综合癌症网络(NCCN)所示, 以多形性胶质母细胞瘤(Glioblastoma Multiforme, GBM)为代表的恶性胶质

瘤即使经过术后同步放化疗, 治疗效果仍不佳。

胶质瘤治疗的首选方法为手术切除和术后综合治疗。手术切除可快速解除症状, 获取组织病理信息, 为后续的综合治疗提供条件。然而, 胶质瘤在术中难以完整切除, 主要原因有以下两点: 其一, 胶质瘤常局部浸润软脑膜、血管周围间隙等, 与周围正常脑组织分界不清晰, 且多由脑脊液转移到临近的脑室脑池等组织; 其二, 脑组织中重要的脑功能区较多, 对手术操作精度要求高, 手术难度大, 加之残余瘤体在术后极易复发, 肿瘤切除程度可独立影响预后^[1-2]。因此, 在保护重要结构和功能的基础上, 最大限度地实施肿瘤切除, 减少残余, 避免术后永久性的神经功能损伤, 是手术治疗的主要目标, 也是提高患者生存质量、延长患者生存周期的关键。

胶质瘤切除术中, 对肿瘤及边界进行精准定位和分割是手术成功的关键, 相关研究提出了多种辅助技术和方法, 用于提高脑胶质瘤切除的准确率与成功率^[3-4]。本研究针对胶质瘤辅助检测与操作技术

【收稿日期】2022-10-11

【基金项目】国家重点研发计划(2019YFC0119500); 院海外合作科研基金(HW2018005); 广东省自然科学基金(2021a1515220113); 深圳基金基础研究项目知识创新计划(JCYJ20160428182053361, JCY20200109142805928)

【作者简介】刘一蓉, 博士在读, 主要研究方向: 光学偏振技术的肿瘤识别与检测, E-mail: liuyr18@mails.tsinghua.edu.cn

【通信作者】吴剑, 博士, 副教授, 研究方向: 手术导航、偏振内窥技术、医学图像处理等, E-mail: wuj@sz.tsinghua.edu.cn

对于术中辅助胶质瘤切除的优缺点进行对比分析,探讨了偏振光学成像技术在脑胶质瘤术中检测残余的可行性,并对胶质瘤切除的辅助技术的未来研究方向进行展望。

1 术中脑胶质瘤辅助检测与识别技术

医学成像技术是识别脑胶质瘤最直接的方法,术前和术中磁共振成像技术(intraoperative Magnetic Resonance Imaging, iMRI)和术中超声成像技术(intraoperative Ultrasound, iUS)是目前应用较多的技术手段。同时,为了实现脑胶质瘤与周围正常组织之间的增强显像,基于光学的胶质瘤检测技术陆续被提出,如荧光显像技术、表面增强拉曼散射技术(Surface Enhanced of Raman Scattering, SERS)和偏振光学成像技术(Polarization Imaging Technique, PIT)等。

1.1 iMRI

iMRI能及时、准确地获取当前肿瘤组织在脑部的的位置信息,有助于准确切除肿瘤。MRI以人体病变组织与正常组织间氢核弛豫时间的差异为基础进行成像,使两者不同体素间呈现不同灰度,从而进行组织识别^[5]。iMRI可在术中对胶质瘤进行成像、重建和影像配准,以更新术前MRI或CT重建的肿瘤结构和位置信息,因此需考虑成像时间和图像分辨率的平衡。与单纯依靠术前MRI图像指导胶质瘤切除相比,采用iMRI有助于实时纠正“脑漂移”误差,精确区分胶质瘤影像学边缘,指导胶质瘤切除^[6]。其中,“脑漂移”指开颅后,随着肿瘤的切除、脑脊液的流失、脑组织的牵拉和重力作用等因素所导致的脑肿瘤空间位置的变化,致使脑肿瘤的当前空间位置与术前影像结构存在偏差,且这些偏差会因人而异,无法准确估计,因此极大地影响了手术精度致使肿瘤残留或误伤正常脑组织。此外,iMRI对于胶质瘤残余的识别也具有较高的敏感性和特异性。

图1为1例累及功能区GBM切除的iMRI图像,可清晰地显示重要神经束与胶质瘤的位置关系,从图1b和图1d可分别看到当前胶质瘤的切除程度与彩色标注的重建神经束的相对位置和关系^[7]。

同时,磁共振波谱分析和相关脑功能成像技术可提供患者术野脑组织的代谢情况,帮助识别残余肿瘤^[4,8]。此外,iMRI与其他检测技术结合有助于提高胶质瘤切除的精准性和安全性,减少脑功能的损伤^[9-10]。

虽然iMRI可提高脑胶质瘤的安全切除率,但对缺血性病变的术中识别和评估效果不佳,且对硬件条件和成本要求高,需配备屏蔽磁场的手术室及相

应手术器械,操作步骤多,耗时长,易增加感染风险^[4,11]。

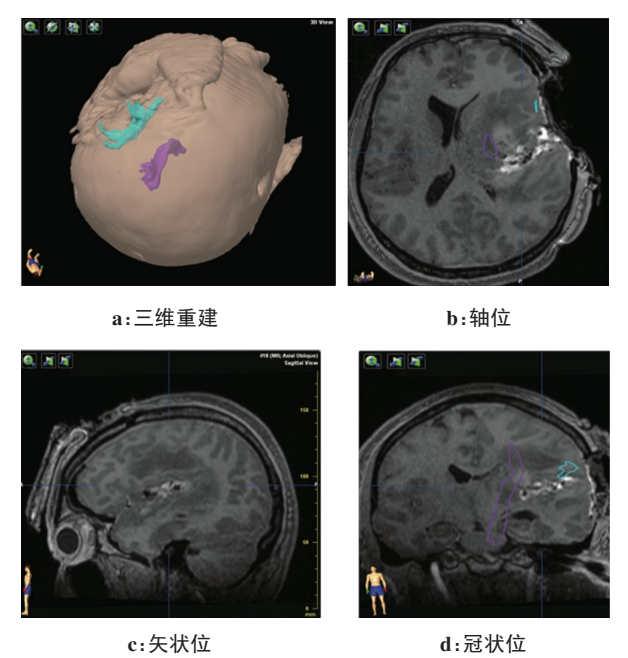


图1 累及功能区的GBM(WHO IV级)切除iMRI影像
Figure 1 iMRI images of GBM (WHO grade IV) involving brain functional area
图中示术中重建锥体束(紫色)、弓形束(棕色)与肿瘤(绿色)的关系

1.2 iUS

iUS是利用人体不同组织器官衰减超声波的差异性进行成像的技术,对肌肉和软组织等具有良好的显示效果。脑肿瘤与正常脑组织间的细胞密度等差异即为iUS鉴别肿瘤和非肿瘤的组织基础^[12]。

图2为iUS提供的胶质瘤影像。其中,图2a为GBM在声野下表现为弥漫性高回声区,边界不清,内部呈现低回声的坏死囊变区;而图2b为低级别胶质瘤,瘤体区域为局限性的稍高回声区,边界清晰,内部未见坏死囊变区,二者可显著鉴别。

iUS具有无辐射、价格低廉、实时性好、便携性好等优点,便于病灶定位、辅助确定手术入路等,用于

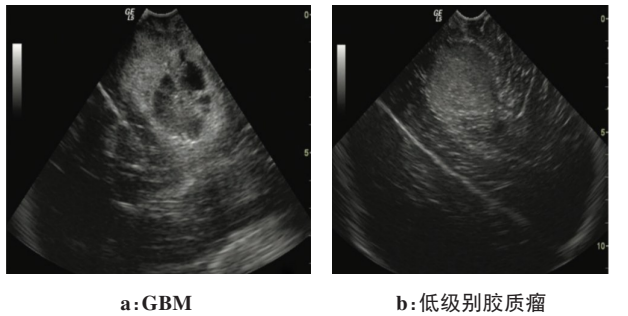


图2 iUS胶质瘤影像
Figure 2 Glioma shown by iUS

胶质瘤切除术中可提供实时超声影像,对肿瘤进行精准定位且特异性较高,一定程度上可鉴别残余肿瘤,不受“脑漂移”问题的影响^[13-15]。iUS的应用可提高肿瘤切除率,最大程度保护脑功能区^[16-17];同时彩色多普勒超声可提示肿瘤周围是否存在粗大血管,指导术者准确切断肿瘤供血血管的同时避免损伤周围其他血管,减少术中出血。此外,在涉及功能区或深部胶质瘤的手术中,iUS与其他辅助外科技术联用可优化手术方案,缩短手术时间,进一步安全切除肿瘤^[18-19]。

虽然iUS能快速获取脑部肿瘤图像,但难以区分肿瘤边界与肿瘤周围水肿组织,且当前应用的iUS大多为二维图像数据,整个肿瘤区域扫描不够完整,分辨率较低,易受噪声干扰,因此对术者的操作经验要求较高,需要多科室配合才能较好地完成手术。

1.3 荧光显像技术

荧光显像技术的显像基础为荧光剂可通过功能失调的血-脑肿瘤屏障渗入并高浓度聚集于肿瘤组织^[20-22],术中可用于实时肿瘤边界的判断,引导胶质瘤切除^[23-24],可有效提高高级别胶质瘤手术的总切除率^[25]。荧光显像技术应用的关键在于荧光造影剂技术,目前常用的荧光造影剂有荧光素钠(Fluorescein Sodium, FLS)、5-氨基乙酰丙酸(5-Aminolevulinic Acid, 5-ALA)以及吲哚菁绿(Indocyanine Green, ICG)等。其中,FLS透过被破坏的血-脑脊液屏障使肿瘤染色,可辅助确认肿瘤边界^[26],在普通显微镜自然光下,高剂量FLS辅助胶质瘤显像效果好,能提高胶质瘤切除程度^[25,27],且因廉价易得,目前已成为颅内肿瘤荧光显像最常用的造影剂^[28]。FLS显像结合荧光滤光片显微镜的应用可降低荧光剂的使用剂量^[29],此外,FLS引导的显微手术还可实现对外周神经系统病变的定位识别,提高手术的安全性^[30]。

光动力疗法通过光与光敏剂结合进行肿瘤检测,也用于胶质瘤切除术中以检测瘤体残余^[31]。其工作原理是:光敏剂通过吸收并利用光能在人体组织中发生化学作用,被胶质瘤细胞摄取后转化为具有光敏活性的原卟啉Pp IX,在特定波长激光照射和荧光显微镜下激发出红色荧光而被识别,强荧光代表实体部分,弱荧光代表浸润部分^[4]。最常用的光敏剂是合成血红素的前体物质5-ALA。5-ALA荧光技术用于术中与神经导航系统进行引导相比,在检测敏感性、肿瘤切除范围等方面均有优势^[4]。5-ALA荧光结合神经导航能进一步提高脑胶质瘤的手术切除率^[25],并与氢质子磁共振波谱(1H-MRS)具有显著相关性^[32]。因此,5-ALA荧光技术一定程度上改善了MRI增强不明显的部分瘤体识别,有利于克服“脑漂

移”问题,从而实现精确病理诊断,尤其是对于高级别胶质瘤的识别具有显著效果^[33];而在低级别胶质瘤的应用中,可通过引入光谱探针的方式进行定量的Pp IX分析,增强其识别效果^[34]。

然而,荧光效果会受到给药时间和剂量的影响^[25]。近期研究表明,当5-ALA荧光应用剂量为20 mg/kg时效果最好,即可产生最高可见和可测量的荧光;低于此剂量可能无法诱发荧光效果,高于此剂量也不会增加荧光应用的有效性^[35]。此外,FLS强度依赖于患者血脑屏障的损伤程度^[25],且特异性较低,荧光泄露会污染视野,可能导致误切部分肿瘤周边组织,应谨慎应用。

1.4 SERS

拉曼散射是一种发生在辐射和分子之间能量交换时的非弹性散射^[36]。由于散射光谱与分子的振动模式一致,因此获得的拉曼光谱也称为指纹光谱,具有很强的特异性^[37]。SERS技术通过检测脑组织癌变时的生化变化,实现胶质瘤边界和残余的识别。基于高性能SERS,活性纳米颗粒^[38]和探测仪器也被越来越多的开发出来:金纳米粒子以其优良的生物相容性和适宜的物理特性成为制作SERS活性纳米颗粒广泛使用的金属基底,目前已成功在小鼠模型上实现胶质瘤切除的引导。而且,结合更有效的基底和表面增强共振拉曼散射(Surface-Enhanced Resonance Raman Scattering, SERRS)效应设计的SERS活性纳米颗粒还可以显示浸润边缘和离散的微肿瘤。SERS用于引导胶质瘤切除具有很高的灵敏度、特异性和空间分辨率,但拉曼信号非常微弱,信号分析算法复杂,目前临床应用较少^[39-40]。

1.5 PIT

PIT是一种新兴的检测方法,其主要原理为:将特定偏振态的入射偏振光与被测样品相互作用后,被测样品自身的结构特性改变其偏振态,使出射光携带了样品的偏振特性,通过分析即可获得不同组织的特性差异,再使用偏振参数对其病理变化进行表征,可有效对浅层组织病变和多种癌症进行辅助诊断和分级^[41-42]。与现有辅助技术结合可实时获得肿瘤边界与残余浸润信息,有望弥补上述技术在临床应用中的不足。

穆勒矩阵作为偏振检测信息的一种主要表征方式,被广泛用于肿瘤等病变的表征^[43-44]。其中,4×4穆勒矩阵可对被测样本的光学偏振信息进行完全表征与描述,3×3穆勒矩阵因其测量设备不需要圆偏振起偏、检偏器件,可简化硬件平台,更适宜临床环境检测与活体样本检测^[45-46]。目前,反映样本光学结构信息的具有明确物理意义的穆勒矩阵信息解算方法和

偏振参数被相继提出,以病理学为金标准的多种癌变的偏振图像及特征也被陆续报道。此外,传统PIT还可用于心肌组织用以评估心肌受损状态与程度,辅助明确法医学诊断^[47];结合光的干涉测量技术可初步实现被测组织3D形态评估与疾病的辅助诊断;结合机器学习算法可有效提取人体离体结肠标本的特征,用以区分肿瘤与非肿瘤区域等^[48]。图3为猪脑组织的偏振干涉图像,证实了双折射鉴别脑肿瘤的

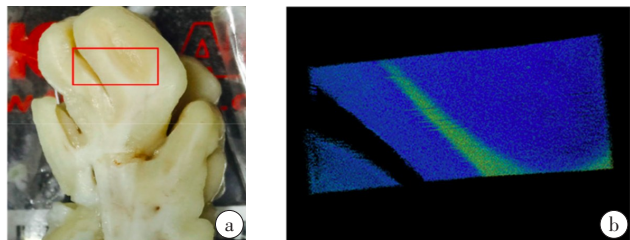


图3 猪脑组织的偏振干涉图像

Figure 3 Polarization interference image of brain tissue of porcine

图3a为正常猪脑结构,红框示扫描区域;图3b为扫描区域中的偏振干涉图像,与图3a中脑白质结构吻合良好

有效性。

由于PIT对亚波长微观结构变化十分敏感,而神经胶质细胞含有大量可改变光散射与偏振特性的物质,通过探测正常组织与脑胶质瘤在光学散射和偏振特性的差异,即可实现胶质瘤的特征成像。例如,散射退偏参数(Δ)对各向同性的球散射体的大小与密度变化敏感性较高,可用于探测胶质瘤发生发展过程中与正常脑白质的细胞密度的差异,而线性相位延迟参数(δ)对各向异性的柱散射体的排列取向变化敏感性较高,可用于检测胶质瘤病变过程中胶质纤维的变化情况。

PIT目前已用于离体脑胶质瘤特性的表征与分析,并可对瘤区和非瘤区进行有效区分^[49];与其他光学技术结合进行脑肿瘤检测已初获成效:Li等^[50]采用光学相干断层扫描技术与偏振检测技术相结合进行检测,证实了双折射偏振特性对脑白质与脑肿瘤鉴别的有效性。

2 术中脑胶质瘤辅助精准操作技术

由于脑胶质瘤周边重要的脑功能区较多,因此肿瘤位置变化和肿瘤识别精度是目前脑胶质瘤切除的最大难点。为了实施高精度的脑胶质瘤切除,现有的显微操作和神经导航系统技术可为该类手术提供可靠的保障。

2.1 术前医学影像与术中的配准技术

术前脑组织医学成像(主要为MRI/CT)对脑胶

质瘤的识别较准确,神经导航系统利用术前神经影像进行分析,并与定位装置传来的信息进行综合后,在工作站上获得重建的肿瘤病变、血管与脑室等结构的三维图像,指示肿瘤的精确位置。神经导航系统可用于术前规划手术方案,便于选择最适手术入路;可为术中提供肿瘤在脑部的三维空间位置信息和手术切除的位置及深度,指示肿瘤切除方向与术野周围结构,便于医生的手术精准定位^[51]。因此在胶质瘤切除术中,神经导航系统联合患者术前影像可辅助提高胶质瘤的切除率,有助于胶质瘤边界的判定,减少或避免对正常组织的损伤,尤其在涉及脑功能区或脑组织深部近脑干的胶质瘤切除术中已成为重要辅助技术^[52-53],且常与其他成像技术联用以提高准确性^[54-55]。然而,术前影像用于术中的明显缺点在于术前MRI/CT影像三维重建时的误差、注册误差及“脑漂移”问题。

2.2 术中神经电生理监测辅助操作技术

术中神经电生理监测技术作为脑功能区定位的金标准,可在对神经进行刺激后,记录存在受损风险的特定神经结构的电反应信号,在术中可直接电刺激探查脑皮质功能区,鉴定不明确的神经组织,并实时提供多种神经电生理监测的结果^[56-57],如脑电图监测可辅助术者进行病灶定位,肌电图监测可辅助确定患者神经系统的功能状态^[58],躯体感觉诱发电位监测可反映上行感觉神经传导系统的功能,运动诱发电位监测可反映下行运动神经传导系统的功能,脑干听觉诱发电位监测可实时反映患者的听觉和脑干功能状态^[59]等。使用术中神经电生理监测技术可在唤醒麻醉状态下进行临近脑功能区的胶质瘤切除,避免损伤神经功能,减少瘤体残余,缓解术中患者对手术操作过程的恐惧感^[60-62]。目前,此项技术常与其他外科辅助技术联用以获得最佳疗效,例如与iUS联用切除岛叶胶质瘤^[63]、与iMRI联用切除功能区胶质瘤^[64]、与神经导航系统联用切除脑干胶质瘤^[65-66]等,均可提高胶质瘤全切率,最大程度切除病变,有效保护瘤周正常组织和血管神经,减少术后并发症。此外,根据胶质瘤所在部位选择神经电生理监测不同方法,可在最大程度切除肿瘤的同时保护患者的功能皮层和皮层下重要功能通路^[67]。

然而,术中神经电生理监测技术受到多种客观条件影响,如手术环境、患者麻醉情况及血压波动等,不能降低患者围术期的死亡风险^[67]。考虑到相比传统方法更加严格的适用条件,术中神经电生理监测技术能否提高脑部胶质瘤切除手术的安全系数需进一步研究。术中神经电生理监测技术也给术中麻醉管理增加了挑战^[68],由于术中神经电生理监测

和麻醉监测的干扰是双向的,麻醉医生要根据临床情况及时调整麻醉方案,才能在将麻醉因素对术中神经电生理监测的干扰降到最低的同时防止术中不良事件的发生。

3 总结

脑胶质瘤的术中识别技术已逐步形成了以医学影像学、神经外科学、肿瘤学、光学和生物化学等为基础的体系。以影像学为识别基础的传统胶质瘤切除术辅助技术,如iMRI、iUS等,一定程度提升了手术质量。然而,其固有的局限性(无法术中无创、无损、实时和高分辨显影以及“脑漂移”等问题)限制了术中的进一步应用与发展。此类技术可采用多模态融合的方式,取长补短,术前评估与术中监测相结合,以提高对胶质瘤精准定位和最大限度安全切除的能力。

新型胶质瘤切除术辅助技术的发展是当前脑胶质瘤精确切除的迫切需求。虽然应用技术门槛高,发展较缓慢,但其发展前景广阔。例如具有高特异性、高敏感性和高空间分辨率的SERS技术在胶质瘤的识别方面具有良好的基础,还有无标记、低损伤、简便快速的PIT,基于穆勒矩阵解算和偏振参数表征可提供被检测样本的光学偏振信息,具有非侵入、信息量丰富、可与现有光学方法兼容、无需对样本染色处理、可在非手术和手术条件下对胶质瘤、侵袭组织及正常脑组织进行检测等特点,通过特异性偏振参数对不同类型胶质瘤的研究,PIT将提供一种新的量化表征脑胶质瘤的方法,但其与SERS技术等新型胶质瘤切除术辅助技术目前尚处于临床应用的尝试阶段,依然存在测量结果不稳定、表征意义不明确等问题。例如偏振特异性参数与组织生物特性的对应问题及其敏感性与特异性的确定、临床环境普遍存在的可供研究的样本量稀少、样本质量参差不齐的问题,基于光学偏振检测的成像平台的小型化和集成化问题,以及偏振测量装置的成像视野小、成像速度较慢等。随着测量装置的迭代更新、数据计算和分析能力快速提高以及术中胶质瘤辅助识别技术的进一步发展,传统与新型技术的进一步融合,上述问题有望得到不同程度的解决,综合脑组织结构和功能的特殊性和复杂性,预计将带来实际而意义深刻的临床应用。

脑胶质瘤术中辅助识别技术可为术者提供观察和研究胶质瘤与脑组织的新视角,不但有利于减小术中“脑漂移”对于胶质瘤精准切除的影响,还可有效探测肿瘤浸润残余,进一步推动脑胶质瘤的安全全切。总之,对于现代神经外科学对胶质瘤越来越

高的识别要求,将在脑胶质瘤手术的发展中不断出现多元化和创新性的辅助检测技术,用于解决临床实际问题。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
National Health Council Medical Administration. Standard for diagnosis and treatment of glioma (2018 edition) [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2019, 35(3): 217-239.
- [2] Awad AW, Karsy M, Sanai N, et al. Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2017, 135(1): 161-171.
- [3] Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma [J]. Neurosurg Rev, 2017, 40(1): 1-14.
- [4] 叶冬煜, 杨劲劼, 于楠. 术中磁共振、超声、5-ALA引导荧光技术对脑胶质瘤切除残留诊断价值的Meta分析[J]. 磁共振成像, 2019, 10(5): 342-347.
Ye DM, Yang SJ, Yu T. Diagnostic value of intraoperative magnetic resonance imaging, ultrasound and 5-ALA-guided fluorescence in residual glioma resection: a meta analysis [J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019, 10(5): 342-347.
- [5] 王化鹏, 秘超群, 徐树兴. 医用磁共振成像系统的工作原理及校准方法探究[J]. 计量与测试技术, 2020, 47(11): 49-51.
Wang HP, Mi CQ, Xu SX. Research on the working principle and calibration method of medical magnetic resonance imaging system [J]. Metrology & Measurement Technique, 2020, 47(11): 49-51.
- [6] 聂向飞. 磁共振扩散成像与术中磁共振导航系统在丘脑胶质瘤诊疗中的应用[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
Nie XF. Application of magnetic resonance diffusion imaging and intraoperative magnetic resonance navigation system in the diagnosis and treatment of thalamic gliomas [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
- [7] 李盼晔, 陈晓雷, 侯远征, 等. 功能神经导航及术中磁共振对语言区病变语言保护作用研究[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(12): 11-14.
Li FY, Chen XL, Hou YZ, et al. Study on the protective effect of functional neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging on language lesions [J]. China Medical Devices, 2017, 32(12): 11-14.
- [8] Lu CY, Chen XL, Chen XL, et al. Clinical application of 3.0 T intraoperative magnetic resonance combined with multimodal neuronavigation in resection of cerebral eloquent area glioma [J]. Medicine, 2018, 97(34): e11702.
- [9] 马晓东, 张猛, 孙国臣, 等. 多模态辅助处理疑难复杂胶质瘤的治疗策略探讨[C]//第十五届中国医师协会神经外科医师年会摘要集. 2020: 26-27.
Ma XD, Zhang M, Sun GC, et al. Treatment strategy of multimodal assisted treatment of difficult and complex gliomas [C]//Abstracts of the 15th Annual Meeting of neurosurgeons of Chinese Medical Association. 2020: 26-27.
- [10] 丁大领, 赵爱玲, 王朝艳, 等. 术中磁共振联合神经导航在丘脑胶质瘤手术中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(3): 253-259.
Ding DL, Zhao AL, Wang ZY, et al. Application of intraoperative magnetic resonance combined with neuronavigation in thalamic glioma surgery [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2019, 22(3): 253-259.
- [11] Yosuke M, Hiroyoshi A, Eiichi I, et al. Evaluation of the extent of resection and detection of ischemic lesions with intraoperative MRI in glioma surgery: is intraoperative MRI superior to early postoperative MRI? [J]. J Neurosurg, 2018, 131(1): 1-8.
- [12] 徐有临. 术中超声在幕上脑胶质瘤切除中的应用[D]. 泸州: 西南医科大学, 2020.
Xu YL. Application of intraoperative ultrasound in supratentorial glioma resection [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2020.
- [13] Xiao Y, Rivaz H, Chabanas M, et al. Evaluation of MRI to ultrasound registration methods for brain shift correction: the

- CuRIOUS2018 challenge[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 39(3): 777-786.
- [14] 胡金钰, 王晓华. 术中超声造影在脑胶质瘤手术切除中的应用及患者术后短期疗效评估[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(11): 1581-1584.
- Hu JY, Wang XH. Application of intraoperative contrast-enhanced ultrasound in surgical resection of glioma and evaluation of short-term postoperative efficacy[J]. International Medicine and Health Guidance News, 2020, 26(11): 1581-1584.
- [15] 韩林霖, 张羽. 术中超声造影在判断脑胶质瘤切除术后肿瘤残留的临床价值[C]//中国超声医学工程学会第十届全国超声治疗及生物效应医学学术大会论文汇编, 2019: 132.
- Han LL, Zhang Y. Clinical value of intraoperative contrast-enhanced ultrasound in judging residual tumor after glioma resection [C]// Proceedings of the 10th National Conference on Ultrasound Therapy and Bioeffective Medicine of Chinese Society of Ultrasonic Medical Engineering, 2019: 132.
- [16] 蒋克, 郑夏林, 苏贺先, 等. 术中超声在脑功能区胶质瘤切除术中的应用价值[J]. 中华解剖与临床杂志, 2021, 26(5): 565-570.
- Jiang K, Zheng XL, Su HX, et al. Application of ultrasound in the resection of gliomas[J]. Chinese Journal of Anatomy and Clinics, 2021, 26(5): 565-570.
- [17] 赵曦, 黄泽清. 术中超声在脑胶质瘤手术中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(20): 3632-3636.
- Zhao X, Huang ZQ. Application of intraoperative ultrasound in glioma surgery [J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(20): 3632-3636.
- [18] 汪静, 孟祥栋, 沈秋燕, 等. 术中超声在低荧光素钠染色颅内胶质瘤中的应用价值[J]. 肿瘤影像学, 2020, 29(6): 531-535.
- Wang J, Meng XD, Shen QY, et al. Value of intraoperative ultrasound in low fluorescein sodium staining of intracranial gliomas[J]. Tumor Imaging, 2020, 29(6): 531-535.
- [19] 李晨光. 神经导航结合术中超声切除脑深部胶质瘤[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2020.
- Li CG. Neuronavigation combined with intraoperative ultrasound for deep brain gliomas[D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2020.
- [20] 陈立华, 夏勇, 孙恺, 等. 术中肿瘤荧光剂应用的研究进展[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2021, 11(2): 109-115.
- Chen LH, Xia Y, Sun K, et al. Research progress in the application of intraoperative tumor fluorescent agents[J]. Chinese Journal of Brain Diseases and Rehabilitation (Electronic Edition), 2021, 11(2): 109-115.
- [21] 陈哲, 卢晓闻, 许烈鹏, 等. 荧光显像剂在胶质瘤荧光显像技术中的应用概况[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(7): 86-92.
- Chen Z, Lu XW, Xu LP, et al. Application of fluorescent imaging agents in glioma fluorescence imaging [J]. Electronic Journal of Translational Medicine, 2017, 4(7): 86-92.
- [22] Belykh E, Shaffer KV, Lin C, et al. Blood-brain barrier, bloodbrain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors[J]. Front Oncol, 2020, 10(3): 739.
- [23] 王镔. 小剂量荧光素钠引导下高级别胶质瘤切除的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- Wang B. Clinical study of high-level glioma resection guided by low dose fluorescein sodium [D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [24] 张国臣, 韩磊, 徐欣, 等. 荧光素钠黄荧光显像在高级别胶质瘤手术的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2019, 24(8): 337-340.
- Zhang GC, Han L, Xu X, et al. Application of fluorescein sodium yellow fluorescence imaging in high-grade glioma surgery [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery, 2019, 24(8): 337-340.
- [25] Rola R. Characteristics of fluorescent intraoperative dyes helpful in gross total resection of high-grade gliomas-a systematic review[J]. Diagnostics, 2020, 10(12): 1100.
- [26] 夏鸣, 付强, 李绍山, 等. 荧光素钠在术中判断胶质瘤边界的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 354-358.
- Xia M, Fu Q, Li SS, et al. Study of fluorescein sodium in judging the boundary of glioma during operation [J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 354-358.
- [27] 杨蔚然, 王忠, 张义松. 荧光素钠在高级别脑胶质瘤显微切除术中的临床研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(9): 48-51.
- Yang WR, Wang Z, Zhang YS. Clinical research progress of fluorescein sodium in microresection of high-grade glioma [J]. China Medical Herald, 2021, 18(9): 48-51.
- [28] 凌国源, 莫立根. 荧光素钠术中荧光辅助显微手术切除脑胶质瘤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(1): 56-58.
- Ling GY, Mo LG. Research progress of fluorescein sodium intraoperative fluorescence assisted microsurgery for glioma [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2022, 27(1): 56-58.
- [29] Hamamcioglu MK, Akcakaya MO, Goker B, et al. The use of the YELLOW 560 nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of braintumors: our preliminary results in a series of 28 patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 143(4): 39-45.
- [30] Ung TH, Serva S, Chatain GP, et al. Application of sodium fluorescein for spinal cord lesions: intraoperative localization for tissue biopsy and surgical resection[J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(2): 1563-1569.
- [31] 张永祥, 陈晓丰, 刘耀华, 等. 5-ALA在胶质瘤光动力治疗应用的进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2155-2157.
- Zhang YX, Chen XF, Liu YH, et al. Progress of 5-ALA in photodynamic therapy of glioma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(11): 2155-2157.
- [32] 廖可立, 余舟, 陈贵军, 等. 恶性脑胶质瘤中1H-MRS与5-ALA荧光强度的相关性研究[J]. 河北医学, 2019, 25(4): 651-654.
- Liao KL, Yu Z, Chen GJ, et al. Correlation between 1H-MRS and 5-ALA fluorescence intensity in malignant glioma [J]. Hebei Medicine, 2019, 25(4): 651-654.
- [33] 李玥, 杨铭春, 陈晓丰, 等. 5-ALA荧光引导手术在低级别胶质瘤的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(8): 395-398.
- Li Y, Yang MC, Chen XF, et al. Research progress of 5-ALA fluorescence guided surgery in low-grade glioma [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery, 2021, 26(8): 395-398.
- [34] Widhalm G, Olson J, Weller J, et al. The value of visible 5-ALA fluorescence and quantitative protoporphyrin IX analysis for improved surgery of suspected low-grade gliomas[J]. J Neurosurg, 2019, 131(1): 1-10.
- [35] Walter S, Herbert S, Wiestler OD, et al. Randomized, prospective double-blinded study comparing 3 different doses of 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resections of malignant gliomas[J]. Neurosurgery, 2017(2): 230-239.
- [36] Raman CV, Krishnan KS. A new type of secondary radiation[J]. Nature, 1928, 121(3048): 501-502.
- [37] 郭晓媛, 排尔哈提·亚生, 刘晨阳, 等. 拉曼光谱技术的发展及其在生物医学领域中的应用[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2021, 49(1): 135-142.
- Guo XY, Yasheng P, Liu CY, et al. Development of Raman spectroscopy and its application in biomedical field[J]. Journal of Fuzhou University (Natural Science Edition), 2021, 49(1): 135-142.
- [38] Cialla-May D, Zheng XS, Weber K, et al. Recent progress in surface-enhanced Raman spectroscopy for biological and biomedical applications: from cells to clinics[J]. Chem Soc Rev, 2017, 46(13): 3945-3961.
- [39] Jiang C, Wang Y, Song W, et al. Delineating the tumor margin with intraoperative surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Anal Bioanal Chem, 2019, 411(18): 3993-4006.
- [40] Laing S, Jamieson LE, Faulds K, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for *in vivo* biosensing[J]. Nat Rev Chem, 2017, 1(8): 1-19.
- [41] Peyvaste M, Tryfonyuk L, Ushenko V, et al. 3D Mueller-matrix-based azimuthal invariant tomography of polycrystalline structure within benign and malignant soft-tissue tumours [J]. Laser Phys Lett, 2020, 17(11): 115606.
- [42] Trifonyuk L, Sdobnov A, Baranowski W, et al. Differential Mueller matrix imaging of partially depolarizing optically anisotropic biological tissues[J]. Lasers Med Sci, 2020, 35(4): 877-891.
- [43] Ushenko VA, Hogan BT, Dubolazov A, et al. 3D Mueller matrix mapping of layered distributions of depolarisation degree for analysis of prostate adenoma and carcinoma diffuse tissues[J]. Sci

- Rep, 2021, 11(1): 1-12.
- [44] Ushenko VA, Hogan BT, Dubolazov A, et al. Embossed topographic depolarisation maps of biological tissues with different morphological structures[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-8.
- [45] Forward S, Gribble A, Alali S, et al. Flexible polarimetric probe for 3×3 Mueller matrix measurements of biological tissue[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1-12.
- [46] Khaliq A, Ashraf S, Gul B, et al. Comparative study of 3×3 Mueller matrix transformation and polar decomposition[J]. Opts Commun, 2021, 485(4): 126756.
- [47] Hogan BT, Ushenko VA, Syvokorovskaya AV, et al. 3D Mueller matrix reconstruction of the optical anisotropy parameters of myocardial histopathology tissue samples[J]. Front Phys, 2021, 9(9): 563.
- [48] Ivanov D, Dremine V, Genova T, et al. Polarization-based histopathology classification of *ex vivo* colon samples supported by machine learning[J]. Front Phys, 2022, 9(9): 800.
- [49] Liu YR, He HH, Wu J. Differentiation of human GBM from non-GBM brain tissue with polarization imaging technique[J]. Front Oncol, 2022, 12: 863682.
- [50] Li YQ, Chiu K, Liu XR, et al. Polarization-sensitive optical coherence tomography for brain tumor characterization[J]. IEEE J Sel Top Quantum Electron, 2019, 25(1): 1-7.
- [51] Zhang F, Hong WM, Guo Y, et al. Multimodal neuronavigation in microsurgery resection of brainstem tumors[J]. J Craniofac Surg, 2016, 27(8): e769-e772.
- [52] 邱传珍, 刘鹏, 何晓明, 等. 神经导航联合术中超声在深部功能区脑肿瘤切除中的应用[J]. 中国医学创新, 2019, 16(26): 21-24.
- Qiu CZ, Liu P, He XM, et al. Application of neuronavigation combined with intraoperative ultrasound in brain tumor resection in deep functional area[J]. Medical Innovation of China, 2019, 16(26): 21-24.
- [53] 杨炳男, 赵黎明, 刘阳. 神经导航辅助显微手术联合术中超声对切除大脑功能区胶质瘤的应用探究[J]. 临床研究, 2019, 27(12): 34-35.
- Yang BN, Zhao LM, Liu Y. Application of neuronavigation assisted microsurgery combined with intraoperative ultrasound in resection of gliomas in brain functional areas[J]. Clinical Research, 2019, 27(12): 34-35.
- [54] 吴至武, 叶新运, 冯开明, 等. 神经导航联合荧光素钠在胶质瘤手术中的临床应用[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 260-263.
- Wu ZW, Ye XY, Feng KM, et al. Clinical application of neuronavigation combined with fluorescein sodium in glioma surgery[J]. Chongqing Medicine, 2022, 51(2): 260-263.
- [55] 乌拉别克·毛力提, 杜伟. 神经导航联合显微镜下荧光素钠引导在恶性脑胶质瘤全切除术中的应用效果研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 81-84.
- Ulabek M, Du W. Application of neuronavigation combined with fluorescein sodium guidance under microscope in total resection of malignant glioma[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(3): 81-84.
- [56] 郭朝阳, 卢志军, 曹鲁军, 等. 神经电生理监测在重度腰椎滑脱矫正手术中的应用[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(2): 69-75.
- Guo CY, Lu ZJ, Cao LJ, et al. Application of neuroelectrophysiological monitoring in correction of severe lumbar spondylolisthesis [J]. Journal of Epileptology and Electroneurophysiology, 2020, 29(2): 69-75.
- [57] 徐响阳, 罗德民, 沈晓涛, 等. 多模式神经电生理监测在脊柱手术中的应用[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(7): 731-733.
- Xu XY, Luo DM, Shen XT, et al. Application of multimodal neuroelectrophysiological monitoring in spinal surgery [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2019, 34(7): 731-733.
- [58] 李艳玲, 曹成龙. 临床神经电生理学在神经系统疾病中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(11): 808-811.
- Li YL, Cao CL. Application of clinical neuroelectrophysiology in nervous system diseases [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(11): 808-811.
- [59] 姜晓峰, 牛朝诗, 傅先明, 等. 神经电生理监测在颞下经岩前入路切除岩斜区肿瘤手术中的临床应用[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(6): 610-614.
- Jiang XF, Niu CS, Fu XM, et al. The application of neuroelectrophysiological monitoring in microsurgery of petroclival tumors *via* subtemporal anterior transpetrosal approach [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2018, 34(6): 610-614.
- [60] 吴秋月, 李根娣, 路俊锋. 唤醒麻醉下神经电生理监测技术在功能区胶质瘤术中的应用及护理[J]. 中西医结合护理(中英文), 2018, 4(11): 34-37.
- Wu QY, Li GD, Lu JF. Application of neuroelectrophysiologic monitoring under the wake-up anesthesia in the surgery of gliomas in the functional domain and its nursing [J]. Chinese Journal of Integrative Nursing, 2018, 4(11): 34-37.
- [61] Gerritsen JK, Arends L, Klimek M, et al. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis[J]. Acta Neurochir, 2019, 161(1): 99-107.
- [62] 王欢, 段虎斌. 神经电生理监测在脊柱外科中的应用进展[J]. 山东医药, 2018, 58(21): 94-97.
- Wang H, Duan HB. Application progress of neuroelectrophysiological monitoring in spinal surgery[J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(21): 94-97.
- [63] 易海波, 林瑞生, 林巧珍, 等. 神经电生理监测与术中彩超辅助下经侧裂显微手术治疗岛叶胶质瘤[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(1): 7-11.
- Yi HB, Lin RS, Lin QZ, et al. Neuroelectrophysiological monitoring and intraoperative color Doppler ultrasound assisted microsurgery *via* lateral fissure for insular glioma [J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2019, 46(1): 7-11.
- [64] 许钦, 路俊锋, 杨忠, 等. 神经电生理监测技术在功能区胶质瘤术中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 6(6): 323-326.
- Xu G, Lu JF, Yang Z, et al. Application of intraoperative neuroelectrophysiologic monitoring to gliomas resection in eloquent function brain regions [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2016, 6(6): 323-326.
- [65] 戚生春, 刘家传, 刘光杰, 等. 神经电生理监测结合神经导航技术切除脑干胶质瘤[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(2): 100-103.
- Qi SC, Liu JC, Liu GJ, et al. Application of combination of intraoperative neuroelectrophysiological monitoring and neuronavigation multi-modal fusion technology in the glioma resection [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2018, 44(2): 100-103.
- [66] 张中起, 彭彬, 陈治标, 等. 局灶性脑干胶质瘤的临床特点及显微手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(9): 609-612.
- Zhang SQ, Peng B, Chen ZB, et al. Clinical features and microsurgical management of focal brainstem gliomas [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2017, 22(9): 609-612.
- [67] 郑永. 神经电生理监测结合神经导航技术切除脑干胶质瘤效果观察[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(2): 135-139.
- Zheng Y. Effect of neuroelectrophysiological monitoring combined with neuronavigation in the resection of brain stem glioma [J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2020, 12(2): 135-139.
- [68] 李文鹏. 术中神经电生理监测技术的应用及麻醉进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1831-1835.
- Li WP. Application of intraoperative neurophysiological monitoring technology and anesthesia progress [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2019, 39(8): 1831-1835.

(编辑: 谭斯允)