

影像学评价大鼠胶质瘤及其微环境的研究进展

邓娟^{1,2,3}, 李昇霖^{1,2,3}, 刘显旺^{1,2,3}, 薛彩强^{1,2,3}, 周俊林^{1,3}

1. 兰州大学第二医院放射科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省医学影像重点实验室, 甘肃 兰州 730030

【摘要】胶质瘤动物模型的建立对了解肿瘤的发生、发展及转归发挥着不可或缺的作用,而影像学作为一种无创手段,不仅可以对肿瘤进行宏观显像,而且可以对肿瘤微观结构及微环境改变进行定性定量评估。本文就影像学在评估大鼠胶质瘤肿瘤血管生成与抗血管生成、肿瘤乏氧状态、肿瘤微观结构及治疗后改变的研究现状进行综述,并归纳了不同成像方式的参数与肿瘤病理组织之间的相关性,总结了不同成像方式的优势,为影像学在胶质瘤诊治中的应用提供原理支持,同时为临床诊治胶质瘤提供新思路。

【关键词】胶质瘤;体层摄影术;磁共振成像;正电子发射断层显像术;综述

【中图分类号】R332;R739.41

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)05-0578-04

Advances in research on imaging evaluations of rat glioma and its microenvironment

DENG Juan^{1,2,3}, LI Shenglin^{1,2,3}, LIU Xianwang^{1,2,3}, XUE Caiqiang^{1,2,3}, ZHOU Junlin^{1,3}

1. Department of Radiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. the Second School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Key Laboratory of Medical Imaging of Gansu Province, Lanzhou 730030, China

Abstract: The establishment of animal model of glioma plays an indispensable role in understanding the occurrence, development and regression of glioma. As a non-invasive method, imaging can be used to not only realize macroscopic tumor imaging, but also qualitatively and quantitatively assess tumor microstructures and microscopic environmental changes. Herein the research status of imaging in evaluating glioma angiogenesis and anti-angiogenesis in rats, tumor hypoxia, tumor microstructure and their changes after treatment is reviewed; and the relationships between the parameters of different imaging modalities and tumor histopathology are analyzed; and finally the advantages of different imaging modalities are summarized. The review provides principle support for the application of imaging in the diagnosis and treatment of glioma, and new ideas for clinical diagnosis and treatment of glioma.

Keywords: glioma; tomography; magnetic resonance imaging; positron emission tomography; review

前言

胶质瘤为脑内最常见原发性肿瘤,其中高级别胶质瘤恶性程度高,尽管经过标准手术及放化疗,其生存期仍未见明显改善^[1],这主要是由于肿瘤组织的异质性和其对治疗的抵抗性^[2]。肿瘤微环境是肿瘤发生、生长和转移的重要场所,其变化会影响肿瘤生长及侵袭^[3],所以研究肿瘤微环境也成为近些年来的热点,而影像学作为一种无创手段,可以对大鼠胶质瘤及其微环境

的某些改变进行定性定量评估,这就在一定程度上有助于了解肿瘤的进展情况。因此,本研究就影像学评估大鼠脑胶质瘤的血管与抗血管生成、乏氧状态、微观结构及其治疗后的改变进行综述。

1 评价肿瘤血管生成及抗血管生成

肿瘤的发生、发展以及转移都与新生血管的形成密不可分,所以研究肿瘤的血管生成可以提供临床药物治疗靶点,并有望改善胶质瘤预后。Lu等^[4]分析不同日龄(10、14、18 d)SD大鼠在乙酰唑胺给药前后引起的CT灌注参数变化,结果发现CD105-微血管密度(Microvessel Density, MVD)、血管生成比率、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)及增殖标志物与给药前脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)、脑血容量(Cerebral Blood Volume, CBV)之间呈

【收稿日期】2021-01-25

【基金项目】国家自然科学基金(81772006)

【作者简介】邓娟,硕士研究生,研究方向:中枢神经系统, E-mail: 237-7052591@qq.com

【通信作者】周俊林,博士,主任医师,教授,研究方向:中枢神经系统, E-mail: ery_zhoujl@lzu.edu.cn

正相关,与给药前后CBF、CBV的变化百分比呈负相关,表明CT灌注扫描可作为大鼠C6胶质瘤血管生成评价的一种无创手段。Huang等^[5]对大鼠原位胶质瘤模型第7、10和14天分别行能谱CT增强扫描,结果发现实体瘤、肿瘤周围区域和对侧镜像区的能谱参数与CD105显色显著不同,由此认为能谱CT可以在一定程度上反映大鼠C6胶质瘤肿瘤血管生成。

Hou等^[6]用贝伐单抗对大鼠胶质瘤进行抗血管生成治疗,在治疗后第0、1、3、5和7天接受动态对比增强磁共振成像(Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI),结果发现治疗后第5、7天治疗组中灌注转运常数(K^{trans})和造影剂反流速率常数(K_{ep})降低,而对照组增加; K^{trans} 和 K_{ep} 与MVD呈正相关,血浆容积分数(V_e)与增殖细胞核抗(Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA)呈负相关,从而认为DCE-MRI可用于评估抗血管生成治疗的早期疗效。有研究利用DCE-MRI评价C6胶质瘤周围区新生血管,结果发现肿瘤边缘区新生血管类型为血管共生,同样 K^{trans} 、 K_{ep} 与血管共生指数有较好的相关性^[7]。另有研究使用动脉自旋标记灌注磁共振成像评估贝伐单抗在大鼠胶质母细胞瘤模型中的抗血管生成作用,结果表明动脉自旋标记灌注磁共振成像的标准化CBF和基于动态磁敏感磁共振成像的标准化CBF、CBV与微血管面积密切相关,可用于评价大鼠胶质瘤的抗血管生成治疗效果^[8]。

李伟龙^[9]探讨C6胶质瘤放疗后不同时间点氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)摄取水平变化与病理学变化间的关系,结果发现C6胶质瘤微血管密度在放疗后1周迅速下降,且下降水平与肿瘤与对侧脊柱旁肌肉的最大标准摄取值(SUV_{\max})比值(Tumor-to-Muscle, T/M)密切相关,因此可以通过 ^{18}F -FDG PET/CT来反映放疗后1周微血管损伤的情况。另有研究比较 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -氟乙基-L-酪氨酸(^{18}F -fluoro-ethyl-L-tyrosine, ^{18}F -FET)及 ^{18}F -氟胆碱对大鼠C6胶质瘤微血管增殖显影的价值,结果发现血管生成标记物 ^{131}I -SIP(L19)与 ^{18}F -氟胆碱、 ^{18}F -FET摄取相关性较好,而与 ^{18}F -FDG的相关性较低^[10],这是否意味着 ^{18}F -氟胆碱和 ^{18}F -FET相比 ^{18}F -FDG更适合于监测抗血管生成治疗,有待进一步研究。

综上所述,CT灌注及MR灌注成像在评价肿瘤血管与抗血管方面的研究较多,这也说明灌注参数与血管生成具有良好的相关性,为临床抗血管治疗疗效评估提供无创方式。PET/CT作为功能分子成像的一种,不同显像剂对血管生成评价的效果不一,将来会有更特异的显像剂来评价肿瘤血管生成。

2 评价肿瘤乏氧状态

肿瘤细胞缺氧可驱动基因不稳定并加速肿瘤进展,

还可能导肿瘤细胞对放射线和化疗药物产生抵抗性,增加全身转移风险^[11],所以了解肿瘤的乏氧状态对胶质瘤诊治非常重要。Qi等^[12]研究Wistar大鼠胶质瘤CT灌注参数与肿瘤缺氧免疫组织病理学测量之间的相关性,结果发现缺氧面积百分比与血流量和血容量呈显著相关,表明CT灌注参数是肿瘤乏氧的潜在非侵入性成像标志物。

潘红利等^[13]对SD大鼠C6原位胶质瘤模型造模成功后第2、3、4周进行DCE-MRI扫描,将各定量参数与免疫组织染色得到不同区域HIF-1 α 表达情况进行相关性分析,结果表明第3、4周的 K^{trans} 、 V_e 与HIF-1 α 之间存在负相关性($P<0.05$),而第2周无相关性,这说明肿瘤不同时间点的乏氧程度不同,DCE-MRI的灌注参数可用于评价大鼠胶质瘤模型乏氧状态。有研究对SD大鼠神经胶质瘤模型进行氧增强磁共振成像(Oxygen-Enhanced MRI, OE-MRI)并进行组织学分析,从而评估肿瘤微血管密度和缺氧状态,结果证明信号强度变化百分比(PSIC值)低的肿瘤面积百分比与缺氧和坏死染色百分比显著相关($r=0.71$, $P<0.05$),PSIC值较高的感兴趣区通常具有更多的血管,这些发现表明OE-MRI参数可用于评估C6胶质瘤模型中的乏氧程度^[14]。Xu等^[15]研究发现血氧水平依赖性功能磁共振成像(Blood-Oxygen-Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging, BOLD-fMRI)与非血流动力学响应函数后处理算法可以动态监测Wistar大鼠C6脑胶质瘤的乏氧状态。

Watabe等^[16]利用 ^{18}F -FMISO PET和 ^{15}O 标记气体PET研究Fischer大鼠C6胶质瘤的缺氧区域肿瘤内灌注和氧代谢,发现瘤内乏氧区域的肿瘤脑血流量、肿瘤氧代谢率及肿瘤脑血容量明显低于非乏氧区域,在严重乏氧区域肿瘤的氧摄取率明显高于正常或轻度肿瘤乏氧区,这项研究表明肿瘤内缺氧区域显示出随着氧气提取量的增加而血流减少的趋势,这提供了一种新的思路,可通过使乏氧区血流正常化来改善胶质瘤对放疗的抵抗。另有研究虹膜酞(IQ)的放射增敏机制,并评估 ^{18}F -FDG和 ^{18}F -氟代咪唑(^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -FMISO)PET/CT的监测能力,结果显示4组(IQ组、放疗组、放疗+IQ组、对照组)大鼠胶质瘤中HIF-1 α 的表达存在显著差异($F=87.1$, $P<0.01$), ^{18}F -FDG和 ^{18}F -FMISO摄取的最大标准摄取值(SUV_{\max})与HIF-1 α 的表达呈显著相关,放疗+IQ组 SUV_{\max} 最低,而且 ^{18}F -FMISO与HIF-1 α 的相关系数比 ^{18}F -FDG高,这不仅证明IQ有放疗增敏作用,且表明 ^{18}F -FMISO PET/CT用于监测肿瘤乏氧状态较 ^{18}F -FDG更好^[17]。

综上所述,影像学对大鼠胶质瘤的乏氧状态的研究主要集中在磁共振成像与PET/CT,特别是一些新兴

的磁共振成像,如OE-MRI、BOLD-fMRI可以很好地评价肿瘤组织的乏氧状态。这些研究为临床治疗胶质瘤提供了新的认识,如可通过使乏氧区血流正常化来改善胶质瘤对放、化疗的抵抗。

3 评价肿瘤微观结构

Liu等^[18]对Wistar大鼠原位胶质瘤模型进行能谱CT增强扫描,对肿瘤实体、肿瘤边缘及对侧正常脑组织增殖标记蛋白Ki67进行免疫染色,结果发现肿瘤实体、肿瘤周围与正常脑组织的能谱CT参数显著不同,而且其参数和Ki67表达之间有相关性,由此认为能谱CT可以在一定程度上检测恶性胶质瘤内的微观结构变化,并提供有关肿瘤增殖和侵袭程度的重要信息。

有研究首次应用超极化[2-¹³C]丙酮酸盐磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectrum, MRS)成像对大鼠C6胶质瘤线粒体代谢进行评估,结果显示线粒体小分子二氯乙酸盐(一种调节丙酮酸脱氢酶激酶活性的药物)发生了改变,从而表明其可以对胶质瘤的微观结构变化进行分析^[19]。Li等^[20]探讨Wistar大鼠C6脑胶质瘤晚期的磁共振扩散张量成像各向异性分数与肿瘤微结构的关系,结果发现肿瘤组织与正常组织间的各向异性分数显著不同,而且晚期肿瘤组织的各向异性分数与VEGF、MVD及肿瘤细胞密度呈正相关($P<0.05$),这说明大鼠神经胶质瘤晚期的各向异性分数可在术前提供准确、可靠、无创的影像学监测方法,以评估神经胶质瘤细胞密度、血管新生程度、纤维束完整性和肿瘤细胞浸润等。Song等^[21]首次应用核磁共振示踪技术定量分析大鼠C6胶质瘤模型中扩散和清除参数,将Gd-DTPA引入胶质瘤的细胞外间隙(Extracellular Space, ECS)中,并分析细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)对Gd-DTPA扩散的影响,结果发现胶质瘤在生长到第20天与第10天相比,Gd-DTPA扩散得更慢,清除率更低,半衰期更长,ECS参数随C6胶质瘤进展ECM含量增加而改变,该研究可能有助于更好地了解胶质瘤微环境,并为间质给药治疗脑胶质瘤提供益处。

影像学不仅可以对肿瘤整体进行宏观的描述,其某些参数可以对肿瘤内部的微观结构进行分析,如可以利用造影剂(Gd-DTPA)在胶质瘤ECM的扩散来了解其微环境,为间质给药提供益处,这将会是未来影像技术重点关注的内容之一。

4 评价肿瘤治疗效果

胶质瘤经放化疗后,可出现多种影像学变化,影像学识别治疗是否有效对于指导临床用药至关重要^[22]。除抗血管治疗外,这部分研究主要集中在放

疗。如Yeung等^[23]对大鼠胶质瘤进行立体定向放射外科手术(Stereotactic Radiosurgery, SRS),并在术前及术后8周内定期进行CT灌注成像并与组织学对照,观察剩余大鼠的存活时间。结果发现与对照组相比,SRS后大鼠总体生存获益以及SRS应答者(存活>15 d的辐照动物)在术后第7天相对血容量(Relative Blood Volume, rBV)和渗透性表面积(Permeability-Surface, PS)较低,这说明大鼠胶质瘤对放疗的反应是不同的,使用CT灌注成像可以早期选择应答者和非应答者。另有研究大鼠C6脑胶质瘤模型在不同剂量¹²C⁶⁺离子束辐照后第1、2周能谱CT参数变化,并与肿瘤增殖凋亡及侵袭性变化的病理学进行对照,结果表明能谱CT低keV单能量CT值、碘含量值及能谱曲线斜率多参数量化可在一定程度上反映在体肿瘤的恶性程度,可用来评价肿瘤放疗疗效^[24]。

Hong等^[25]对大鼠U87胶质瘤放疗前及放疗后第3、6、9和14天进行多种功能和分子MRI,并与组织病理学对照。结果发现除放疗后第3天外,放疗后(40和20 Gy)肿瘤的表现扩散系数均较放疗前显著升高、肿瘤血流量明显下降,肿瘤的酰胺质子转移加权(Amide Proton Transfer Weighted, APTw)信号在照射后各时间点(40 Gy)和照射后第9天(20 Gy)均显著降低。由此可知肿瘤表现扩散系数、血流量和APTw都可用来预测神经胶质瘤对放疗的反应,其中APTw最有可能用于早期反应评估。Yu等^[26]研究C6大鼠胶质瘤放疗前后MRS的变化,结果发现放疗前胆碱(Cho)/肌酸和磷酸肌酸(Cr)值与放疗后第10、14和20天显著不同。放疗前Cho/N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、NAA/Cr比值与放疗后第14天、20天显著不同。放疗后第4天肿瘤体积变化与Cho/Cr、脂质和乳酸盐/Cr、谷氨酸+谷氨酰胺/Cr的变化呈正相关,MRS与肿瘤大小和Ki-67指数结合使用,以获取肿瘤对放疗的反应。最近有研究表明超极化[1-¹³C]丙酮酸MRS可以为传统磁共振成像提供补充的代谢信息,从而为缓慢发展的基因治疗反应提供更全面的图像,这可能有利于检测患者的成功治疗反应^[27]。

Wang等^[28]利用¹⁸F-FDG PET/CT评估齐墩果酸对C6大鼠神经胶质瘤的放射增敏作用,并与免疫组化Ki67和GLUT-1进行相关性分析,结果发现放疗后第1、7天的¹⁸F-FDG摄取的肿瘤/肌肉比(T/M)与Ki67和GLUT-1的表达呈显著相关,¹⁸F-FDG PET/CT是评估放疗后早期变化的潜在敏感工具。Wang等^[17]研究发现¹⁸F-FMISO PET/CT对放疗后的监测能力较¹⁸F-FDG PET/CT更好。Stegmayr等^[29]对U87胶质母细胞瘤进行单一高剂量贝伐单抗(PET之前2 d,

45 mg/kg)治疗和2次较低剂量(PET之前2、9 d, 10 mg/kg)治疗后进行O-(2-¹⁸F-氟乙基)-L-酪氨酸PET(O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET),结果发现短期贝伐单抗治疗血脑屏障有恢复趋势,而长期治疗则导致血脑屏障通透性显著降低,肿瘤细胞瘤中¹⁸F-FET的摄取很可能与血脑屏障的渗透性无关,而且其相较增强磁共振成像更可靠地反映了抗血管生成治疗期间肿瘤组织的活力。

总而言之,CT对胶质瘤疗效研究主要集中在CT灌注与能谱CT,但是CT对神经系统肿瘤较低分辨率限制了其应用。磁共振成像的多种功能和分子成像能够对胶质瘤治疗后肿瘤及其微环境的改变进行监测,从而有望指导临床治疗。当然,PET/CT利用其分子代谢层面的优势,不同显像剂在监测疗效方面发挥的不同作用还需进一步研究。

5 总结

综上所述,影像学可以实现对胶质瘤动物模型进行分子层面的研究,从而实现对胶质瘤的血管生成、乏氧状态、微观结构及疗效等的评价。相信随着影像技术的不断发展,影像学也可以实现对人脑胶质瘤进行各种微观结构层面的显影,从而提高胶质瘤的诊断、治疗疗效评价的准确性,为胶质瘤诊治提供新思路。

【参考文献】

- [1] GUISHARD A F, YAKISICH J S, AZAD N, et al. Translational gap in ongoing clinical trials for glioma[J]. J Clin Neurosci, 2018, 47: 28-42.
- [2] JIN X, KIM L, WU Q, et al. Targeting glioma stem cells through combined BMI1 and EZH2 inhibition[J]. Nat Med, 2017, 23(11): 1352-1361.
- [3] 张雪, 龙琰, 买新佳, 等. Opal/TSA 多标记免疫荧光技术检测肺癌组织微环境方法及临床应用评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 1014-1019.
- [4] ZHANG X, LONG L, MAI X J, et al. Method Opal/TSA multispectral immunofluorescence detected simultaneously in the lung cancer microenvironment and its clinical application evaluation[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26(14): 1014-1019.
- [5] LU N, DI Y, FENG X Y, et al. CT perfusion with acetazolamide challenge in C6 gliomas and angiogenesis[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121631.
- [6] HUANG X, LIANG X, ZHANG Q, et al. Quantifying the angiogenesis of C6 glioma in rats based on CT quantitative parameters[J]. Acta Radiol, 2019, 60(8): 985-993.
- [7] HOU W, LI X, PAN H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for monitoring the anti-angiogenesis efficacy in a C6 glioma rat model[J]. Acta Radiol, 2019, 61(7): 973-982.
- [8] 杜学松, 刘恒, 陈晓, 等. 动态对比增强MRI评价大鼠C6胶质瘤肿瘤边缘新生血管的实验研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(2): 81-86.
- [9] DU X S, LIU H, CHEN X, et al. Tumor-associated neovascularization in C6 glioma tumor margin measured with dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2015, 23(2): 81-86.
- [10] YUN T J, CHO H R, CHOI S H, et al. Antiangiogenic effect of bevacizumab: application of arterial spin-labeling perfusion MR imaging in a rat glioblastoma model[J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(9): 1650-1656.
- [11] 李伟龙. 大鼠C6胶质瘤放射治疗前后¹⁸F-FDG PET/CT显像及病理学变化[J]. 放射学实践, 2011, 26(5): 479-482.
- [12] LI W L. Correlative study of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging and pathological changes of rat C6 glioma after radiotherapy[J]. Radiologic Practice, 2011, 26(5): 479-482.
- [13] WYSS M T, SPAETH N, BIOLLAZ G, et al. Uptake of ¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-FET, and ¹⁸F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis[J]. J Nucl Med, 2007, 48(4): 608-614.
- [14] KUMARESWARAN R, LUDKOVSKI O, MENG A, et al. Chronic hypoxia compromises repair of DNA double-strand breaks to drive genetic instability[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 1): 189-199.
- [15] QI Q, YEUNG T P, LEE T Y, et al. Evaluation of CT perfusion biomarkers of tumor hypoxia[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153569.
- [16] 潘红利, 侯唯妹, 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.
- [17] PAN H L, HOU W S, YU Y Q. Experimental study on DCE-MRI to evaluate the hypoxic state of C6 glioma model in SD rats[J]. Journal of Clinical Radiology, 2018, 37(1): 153-158.
- [18] FAN Q, TANG C Y, GU D, et al. Investigation of hypoxia conditions using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging measurements in glioma models[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 31864-31875.
- [19] XU J, CHEN A, XIAO J, et al. Evaluation of tumour vascular distribution and function using immunohistochemistry and BOLD fMRI with carbogen inhalation[J]. Clin Radiol, 2016, 71(12): 1255-1262.
- [20] WATABE T, KANAI Y, IKEDA H, et al. Quantitative evaluation of oxygen metabolism in the intratumoral hypoxia: ¹⁸F-fluoromisonidazole and ¹⁵O-labelled gases inhalation PET[J]. EJNMMI Res, 2017, 7(1): 16.
- [21] WANG H, ZHANG Y, YU W, et al. Radiosensitizing effect of irisquinone on glioma through the downregulation of HIF-1 α evaluated by ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FMISO PET/CT[J]. Nucl Med Commun, 2016, 37(7): 705-714.
- [22] LIU J, ZHOU J, LI J, et al. Evaluation of rat C6 malignant glioma using spectral computed tomography[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1037-1044.
- [23] PARK J M, JOSAN S, JANG T, et al. Volumetric spiral chemical shift imaging of hyperpolarized [2-(13)C]pyruvate in a rat C6 glioma model[J]. Magn Reson Med, 2016, 75(3): 973-984.
- [24] LI X Y, CHEN J Q, XU Y K, et al. The relationship between fractional anisotropy value and tumor microarchitecture in late-stage rat glioma[J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(6): 607-611.
- [25] SONG G, LUO T, DONG L, et al. Extracellular diffusion quantified by magnetic resonance imaging during rat C6 glioma cell progression[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(7): e5403.
- [26] POPE W B, BRANDAL G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 62(3): 239-253.
- [27] YEUNG T P, KURDI M, WANG Y, et al. CT perfusion imaging as an early biomarker of differential response to stereotactic radiosurgery in C6 rat gliomas[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109781.
- [28] 刘建莉. 基于能谱CT评价~(12)C~(6+)离子束辐照大鼠脑胶质瘤的放射生物效应[D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [29] LIU J L. Evaluation of radiation biological effects of ~(12)C~(6+) ion beam irradiated rat glioma based on energy spectrum CT[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2017.
- [30] HONG X, LIU L, WANG M, et al. Quantitative multiparametric MRI assessment of glioma response to radiotherapy in a rat model[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(6): 856-867.
- [31] YU T G, FENG Y, FENG X Y, et al. Prognostic factor from MR spectroscopy in rat with astrocytic tumor during radiation therapy[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1045): 20140418.
- [32] NIVAJÄRVI R, OLSSON V, HYPÖNEN V, et al. Detection of lentiviral suicide gene therapy in C6 rat glioma using hyperpolarised [1-13 C]pyruvate[J]. NMR Biomed, 2020, 33(4): e4250.
- [33] WANG H, ZHANG Y, YU W, et al. Hypoxia imaging and biological evaluation of the radiosensitizing effect of oleanolic acid[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018(1): 1-9.
- [34] STEGMAYR C, OLIVEIRA D, NIEMIETZ N, et al. Influence of bevacizumab on blood-brain barrier permeability and O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in rat gliomas[J]. J Nucl Med, 2017, 58(5): 700-705.

(编辑:谭斯允)