



· 论 著 ·

基于超声造影与增强MRI图像融合列线图可视化胶质母细胞瘤的瘤周浸润风险

胡 星¹, 谢 嵘², 张显迪¹, 王 涌¹, 祝迎锋³, 丁 红¹

1. 复旦大学附属华山医院超声医学科, 上海 200040;

2. 复旦大学附属华山医院神经外科, 上海 200040;

3. 复旦大学附属华山医院病理科, 上海 200040

[摘要] 目的: 旨在开发结合超声造影 (contrast enhanced ultrasound, CEUS) 和增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 图像融合的列线图, 评估胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 瘤周浸润风险。方法: 回顾并收集2021年3月—2023年3月在复旦大学附属华山医院神经外科接受手术的GBM患者, 术前借助灰阶超声和增强MRI图像融合描绘肿瘤核心, 进一步通过CEUS定位浸润区并量化浸润区和邻近正常脑区血流动力学表现, 并以对侧正常外观白质的测量值进行归一化处理。采用Mann-Whitney *U*或方差分析检验并进行Bonferroni校正比较各区的血流动力学参数, 基于多元logistic回归分析构建列线图可视化瘤周浸润风险, 并使用校准曲线、决策曲线和受试者工作特征曲线评估模型性能。结果: 共纳入经病理学检查证实的GBM患者16例, 正常脑区和浸润区分别提取136个感兴趣区, 从正常脑区到浸润区, 峰值强度 ($P<0.001$)、时间-强度曲线曲线下面积 ($P=0.013$) 和归一化峰值强度 ($P<0.001$) 显著增加, 而上升时间 ($P=0.010$) 和归一化达峰时间 ($P=0.010$) 显著降低。峰值强度 ($P<0.001$)、时间-强度曲线曲线下面积 ($P<0.001$)、归一化峰值强度 ($P<0.001$) 和归一化达峰时间 ($P=0.015$) 是瘤周浸润的独立危险因素, 基于这4个参数的logistic回归模型表现出更好的预测性能, 校准曲线的Hosmer-Lemeshow统计量为8.851 ($P=0.355$), 表明预测结果与实际结果之间良好的一致性, 决策曲线显示, 当瘤周浸润发生率为8%~91%时能带来净收益, 表明具有较强的临床适用性, 受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.806, 表明具有较好的诊断性能。结论: 基于CEUS和增强MRI图像融合的列线图为量化GBM瘤周浸润提供了一种可靠的工具, 有助于术中进行非侵入性预测。

[关键词] 胶质母细胞瘤; 超声造影; 磁共振成像; 融合成像; 浸润

中图分类号: R739.41; R445.2 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2026.01.011

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82272017)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 2021-HSYY-845。

知情同意: 有。

引用本文: 胡 星, 谢 嵘, 张显迪, 等. 基于超声造影与增强MRI图像融合列线图可视化胶质母细胞瘤的瘤周浸润风险 [J]. 肿瘤影像学, 2026, 35(1): 84-94.

Funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82272017).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: 2021-HSYY-845.

Informed consent: available.

Cite this article: HUX, XIER, ZHANG X D, et al. Nomogram visualization of peritumoral infiltration risk in glioblastoma using fused contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced MRI [J]. Oncoradiology, 2026, 35(1): 84-94.

Nomogram visualization of peritumoral infiltration risk in glioblastoma using fused contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced MRI HU Xing¹, XIE Rong², ZHANG Xiandi¹, WANG Yong¹, ZHU Yingfeng³, DING Hong¹ (1. Department of Ultrasound Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. Department of Pathology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Correspondence to: DING Hong Email: ding_hong@fudan.edu.cn

[Abstract] Objective: To develop a nomogram integrating contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) to evaluate the risk of peritumoral infiltration in glioblastoma (GBM). **Methods:** Data from patients with GBM who underwent surgical treatment at the Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, between March

2021 and March 2023 were retrospectively collected. Preoperatively, grayscale ultrasound and fused contrast-enhanced MRI were used to delineate the tumor core. CEUS was subsequently used to identify infiltrative regions and quantify the hemodynamic characteristics of both infiltrated and adjacent normal brain tissue. Measurements were normalized using contralateral normal-appearing white matter as the reference. Hemodynamic parameters across regions were compared using the Mann-Whitney *U* test or analysis of variance, with Bonferroni correction. A multivariate logistic regression model was developed to create a nomogram visualizing infiltration risk; its performance was evaluated using calibration curves, decision curve analysis, and receiver operating characteristic curves. **Results:** A total of 16 patients with pathologically confirmed GBM were included, and 136 regions of interest were extracted from both normal and infiltrated brain tissue. Compared with normal tissue, infiltrated regions showed significantly higher peak intensity ($P<0.001$), area under the time-intensity curve ($P=0.013$), and normalized peak intensity ($P<0.001$), as well as lower rise time ($P=0.010$) and normalized time to peak ($P=0.010$). Multivariate analysis revealed that peak intensity ($P<0.001$), area under the curve ($P<0.001$), normalized peak intensity ($P<0.001$), and normalized time to peak ($P=0.015$) were independent predictors of peritumoral infiltration. The logistic regression model incorporating these four variables demonstrated strong predictive performance. The Hosmer-Lemeshow test yielded a statistic of 8.851 ($P=0.355$), indicating good model calibration. Decision curve analysis demonstrated a net clinical benefit when the predicted peritumoral infiltration probability ranged from 8% to 91%. The model achieved an area under the receiver operating characteristic curve of 0.806, indicating good diagnostic accuracy. **Conclusion:** The nomogram combining fused CEUS and contrast-enhanced MRI provides a reliable tool for quantifying peritumoral infiltration in GBM and supports non-invasive, intraoperative risk prediction.

[Key words] Glioblastoma; Contrast-enhanced ultrasound; Magnetic resonance imaging; Fusion image; Infiltration

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 约占脑肿瘤总数的 45% 及颅内恶性肿瘤的 80.9%, 发病率为每 10 万人中 4~5 例, 男女性别比例约为 1.47 : 1, 中位生存期仅为 12.2~18.2 个月, 5 年生存率低于 5%, 是成人中最致命的原发性脑肿瘤^[1-2]。治疗手段包括手术 (通常是最主要的治疗方法)、化疗 (使用烷化剂, 如替莫唑胺) 和放疗^[3-4]。手术在整个病程中占有举足轻重的地位, 与部分切除相比, 完全切除的总体生存期 (overall survival, OS) 得到显著改善, 但具有挑战性^[5]。癌细胞可通过多种途径扩散, 包括直接浸润, 沿神经、通过蛛网膜下隙以及血管周围途径扩散, 使得多数患者无法完整切除^[4], 此外, 肿瘤发生部位与邻近功能区的关系势必影响切除范围^[6]。临床上追求的是平衡功能保护与延长有效生存期: 过度切除可能损伤邻近功能区或将周围水肿组织误认为残留肿瘤, 造成不必要的损伤; 相反, 手术后病灶残留需要进一步行放疗和化疗, 增加复发风险并降低 OS^[7]。

与早期阶段以占位效应为主不同, 晚期 GBM 以弥漫性浸润为特点, 浸润性非包膜性生长行为使其与周围健康组织难以区分, 增加了术后残留风险。有研究^[8-9]表明, 超过 80% 的复发

发生在增强肿瘤边缘 2 cm 范围内, 浸润区切除程度与患者预后密切相关, 因此, 准确地术前量化浸润风险对指导切除及改善患者临床结局至关重要。尽管病理活检是指导手术策略的金标准, 但由于 GBM 表现出显著异质性, 取样部位的有限代表性未必能捕捉全局特征^[8], 因此, 亟待建立能够整合个体间及个体内差异的浸润预测模型。

传统的增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 依赖于钆剂穿透破坏的血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 凸显肿瘤核心, 但浸润区存在于完整的 BBB 保护之下, 阻碍了大多数造影剂的渗透, 无法捕捉浸润性范围, 多序列 MRI 有助于进一步识别浸润区^[6]。5-氨基乙酰丙酸显像在高级别胶质瘤中的检出率显著高于低级别胶质瘤, 暗示其在识别浸润边界上的潜在价值, 然而对深层病变的灵敏度仍然不足。拉曼组织学受限于取样容积, 需要更频繁的术中取样, 适用性降低^[10-12]。有学者^[13-14]还通过评估微环境中的 pH 值和巨噬细胞募集来勾画浸润边界, 然而目前都还处于临床前研究阶段, 缺乏进一步的临床验证。总之, 需要一种快速、高精度、非侵入性的术中工具指导肿瘤切除。

传统的灰阶超声是一种简单且易于获取的术中

工具,然而在鉴别浸润区、邻近水肿组织、残留病变和手术伪影方面的价值有限^[15]。1971年, Folkman^[16]提出肿瘤的生长和扩散依赖于血管生成的理论,肿瘤细胞可通过病理性新生血管侵犯周围健康组织,形成具有显著异质性的浸润区^[4, 17],超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)理论上可通过量化组织灌注差异更精确地界定浸润区^[18]。然而,目前尚未建立能够准确量化GBM浸润的预测模型,相关研究报道也较少。本研究旨在构建基于CEUS的术中模型可视化GBM的浸润风险,以期指导更安全地切除病灶并改善患者预后。

1 资料和方法

1.1 资料

回顾并收集2021年3月—2023年3月在复旦大学附属华山医院神经外科接受手术切除的GBM患者数据,遵循《赫尔辛基宣言》并获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准(2021-HSYY-845)。

纳入标准:①根据初步MRI检查怀疑为GBM;②先前无治疗,包括手术或放化疗;③完成了术中CEUS和术前增强MRI检查;④肿瘤的发病部位完整切除后不会造成显著不良后果。排除标准:①既往接受过治疗或干预;②缺乏明确的病理学评估;③存在严重的呼吸系统或心脏疾病,无法实施CEUS。所有患者或家属均签署了CEUS知情同意书,根据2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类标准,对术后病理学类型进行综合性评估^[19]。

1.2 仪器和融合方法

术前MRI检查采用美国GE公司Signa HDxt 3.0 T MRI仪,所有患者均接受了T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)、液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和增强扫描。

术中超声成像采用意大利 Esaote 公司 MayLab Twice 超声诊断仪,超声检查采用 La332 浅表探头(3~11 MHz, 5 cm)和 SC3123 小微凸探头(3~9

MHz, 4 cm),两者均使用预充超声凝胶的无菌塑料套,用于融合导航及CEUS。将带有6~10个体表标记的术前增强MRI序列以DICOM格式图像导入融合导航系统(图1A和B),通过德国MedCom公司的虚拟导航磁性追踪系统集成(图1C),以融合两种影像模态。去骨瓣后,由于脑脊液流失和颅内压变化,肿瘤会发生不同程度的漂移,虚拟导航系统通过平移和旋转超声图像对移位进行补偿,与术前增强MRI图像进行配准^[20],由于浸润区完整的BBB阻碍钆剂的渗透,故使用超声-增强MRI图像融合描绘肿瘤核心(图1D)。

1.3 CEUS和结果判断

在超声-增强MRI融合图像上定位肿瘤的最大切面,调整深度和聚焦,将目标区域置于屏幕中央,然后切换CEUS模式,通过肘静脉缓慢匀速注射5 mL第二代造影剂SonoVue,随后注射10 mL生理盐水以促进造影剂清除。为了控制声波爆破微泡的时间,确保微泡的稳定性,机械指数设置为0.10~0.12,并录制动态视频数据进行后处理分析(图1E)。

将采集的数据导入QontraXt软件(版本2.0,图1F~H),增强MRI周围的异常CEUS强化区域定义为浸润区,在避开邻近的脑室、大血管及靠近脑表面区域的同时,根据CEUS灌注伪彩图调整取样位置,以对应各感兴趣区(region of interest, ROI)位点进行分析,每例患者的浸润区ROI数量不同。由于部分容积效应的存在,CEUS上所示的浸润区域略小于真实浸润范围。

对每个ROI进行血流动力学分析,包括峰值强度(peak intensity, PI)、上升时间(rising time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)和时间-强度曲线的曲线下面积(time-intensity curve area under the curve, TIC-AUC)。并在对应邻近正常脑区手动勾画ROI。为了最小化个体间的差异,以对侧正常外观白质(normal-appearing white matter, NAWMc)区域作为参考,对每个ROI的血流动力学参数进行归一化处理,如公式(1)所示:

$$Nor_{-} = \frac{HP(ROI)}{HP(NAWMc)} \quad (1)$$

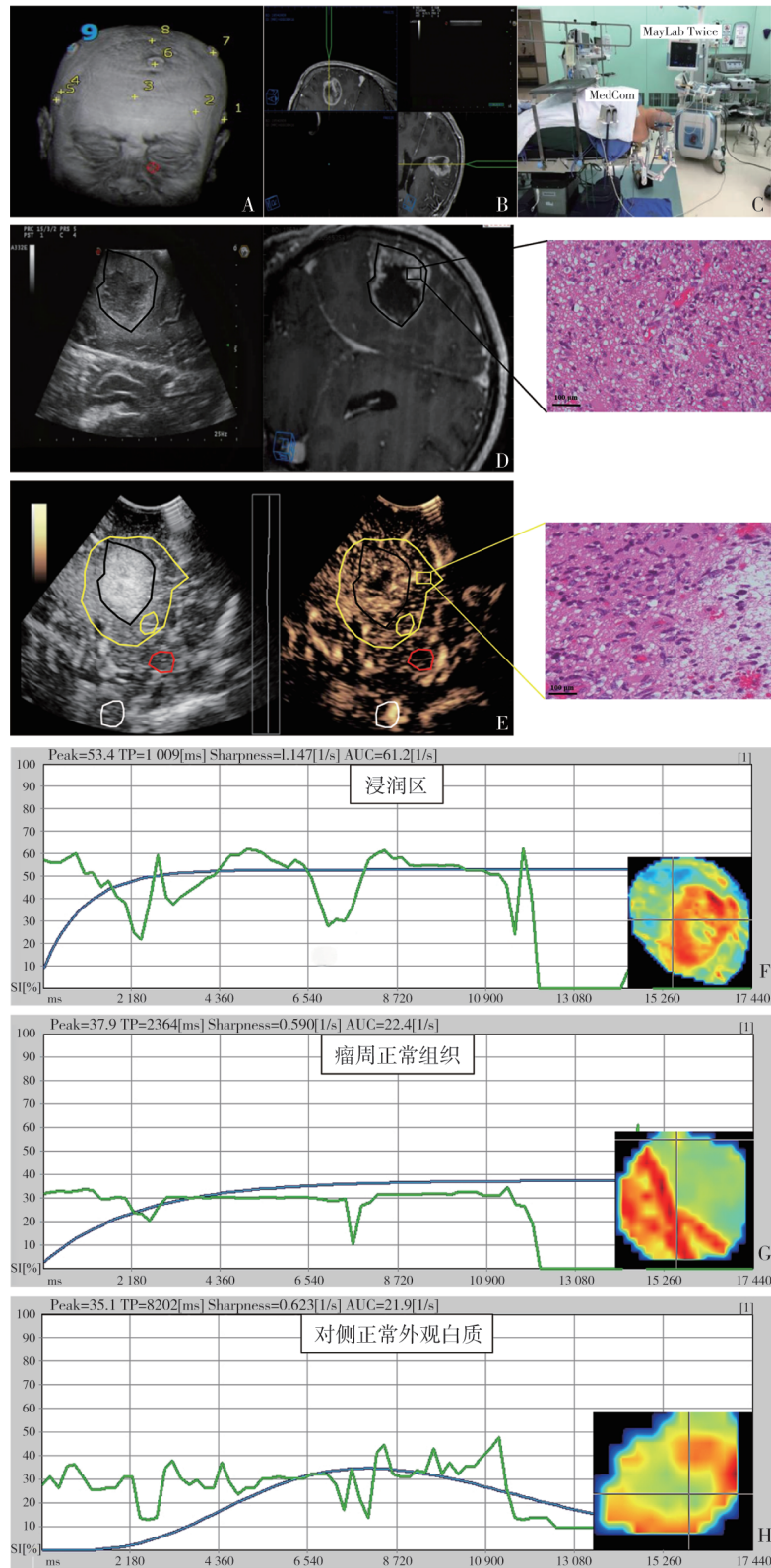


图1 超声-增强MRI融合及CEUS定量分析流程

Fig.1 Workflow for ultrasound-CE-MRI fusion and quantitative CEUS analysis

A: 带有颅骨体表标记的定位图，显示患者有9个颅骨体表标记；B: 在超声和增强MRI图像融合后，有助于精确定位肿瘤；C: 患者体位和空间摆放，使用超声磁跟踪系统有效融合超声和增强MRI；D: 开颅术后，术中超声和增强MRI图像融合描绘了肿瘤的核心区（黑色框）及其HE染色；E: 术中CEUS显示3种ROI，浸润区（黄色）、瘤周正常脑区（红色）和对侧正常白质（白色）以及浸润区HE染色；F-H: 浸润区、瘤周正常脑区和对侧正常白质的血流动力学分析，右下角为相应ROI伪彩图。

1.4 病理学验证

由于肿瘤部位对完全切除不构成影响, 将术后组织进行固定、脱水和切片, 在超声扫查切面进行HE染色和免疫组织化学染色, 以观察细胞形态和分子标志物表达, 结果通过匈牙利3D HISTECH公司的Pannoramic MIDI FL扫描仪进行评估。GBM在病理学上表现出恶性肿瘤的典型特征, 包括细胞密度增加、活跃的核分裂象、明显的核异型性、血管增生坏死和高色素沉着。根据异常细胞所占比例, 组织被分类为核心区($\geq 90\%$ 的区域被肿瘤细胞占据)和浸润区($< 90\%$ 的区域被肿瘤细胞占据)^[21]。

采用免疫组织化学检测异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*)基因突变状态: 石蜡包埋组织切片经脱蜡、水合后, 使用柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)在微波加热下进行抗原修复, 随后, 以3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性, 并用正常山羊血清温育以降低非特异性结合, 滴加*IDH*抗体(1:100稀释)在4℃温育过夜, 次日, 切片于室温下与生物素标记的二抗温育, 采用3, 3'-二氨基联苯胺进行显色反应, 哈里斯苏木精复染细胞核, 最后切片经常规脱水、透明化、中性树胶封片以供显微镜观察。

1.5 统计学处理

采用R编程语言(4.3.0版本)和GraphPad Prism(9.0版本)进行数据分析。定量资料先进行正态性检验, 服从正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 组间比较采用独立样本*t*检验; 不服从正态分布的定量资料采用*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)进行描述, 组间比较采用Mann-Whitney *U*或方差分析检验, 多重比较进行Bonferroni校正。单因素分析中将*P* < 0.05 的变量纳入多元logistic回归分析, 并构建预测瘤周浸润风险的列线图, 通过校准曲线和决策曲线评估预测模型与实际结果之间的一致性和临床实用性, 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估模型的诊断性能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

共纳入16例GBM患者(图2), 男女比例为1:1, 年龄28~75岁, 平均年龄(57±13)岁, 患者的临床和超声特征总结于表1。最常见的发病部位为颞叶(43.75%, 7/16), 其次是额叶(31.25%, 5/16)和顶叶(12.50%, 2/16)。在灰阶超声中, 以混合性回声比较多见(56.25%, 9/16), 其次是低回声(25.00%, 4/16)和高回声(18.75%, 3/16), 分子病理学分型主要为*IDH*野生型(75.00%, 12/16)。

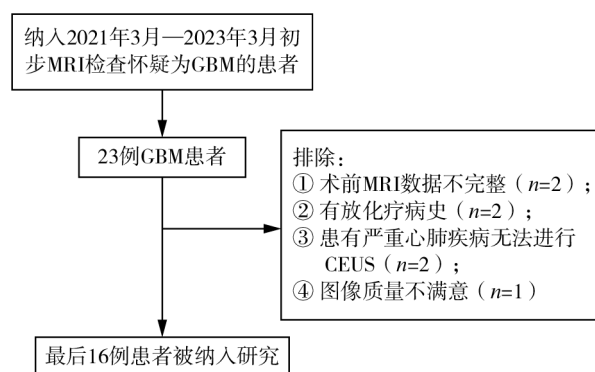


图2 研究对象纳入流程

Fig.2 Flow chart of patients enrollment

表1 患者超声和临床特征

Tab.1 Ultrasound and clinical characteristics of the patients

| 患者编号 | 性别 | 年龄/岁 | 部位 | 回声 | 病理学类型 |
|------|----|------|----|----|---------------------|
| 1 | 男性 | 52 | 小脑 | 低 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 2 | 男性 | 28 | 顶叶 | 高 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 3 | 女性 | 61 | 顶叶 | 低 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 4 | 男性 | 72 | 颞叶 | 低 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 5 | 女性 | 75 | 额叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 6 | 女性 | 59 | 颞叶 | 低 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 7 | 男性 | 51 | 颞叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 8 | 男性 | 40 | 额叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 突变型 |
| 9 | 男性 | 48 | 额叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 突变型 |
| 10 | 男性 | 65 | 颞叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 11 | 女性 | 68 | 额叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 突变型 |
| 12 | 女性 | 68 | 颞叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 13 | 女性 | 63 | 颞叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 14 | 女性 | 65 | 枕叶 | 混合 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |
| 15 | 女性 | 43 | 颞叶 | 高 | GBM, <i>IDH</i> 突变型 |
| 16 | 男性 | 55 | 额叶 | 高 | GBM, <i>IDH</i> 野生型 |

2.2 血流动力学定量分析

每例患者的ROI数量见表2，从正常脑区到浸润区，PI ($P<0.001$)、TIC-AUC ($P=0.013$)和Nor_PI ($P<0.001$)显著增加，而RT ($P=0.010$)和Nor_TTP ($P=0.010$)显著降低。然而，Nor_RT ($P=0.290$)和Nor_TIC-AUC ($P=0.390$)的增加差异无统计学意义，TTP的降低差异也无统计学意义 ($P=0.126$ ，表3，图3)。

2.3 GBM瘤周浸润的危险因素

表4列出了组间单因素和多因素分析的结果：在单因素分析中，PI ($P<0.001$)、TIC-AUC ($P<0.001$)和Nor_PI ($P<0.001$)与瘤周浸润显著正相关，Nor_TTP ($P=0.043$)与瘤周浸润显著负相关，Nor_RT ($P=0.058$)、Nor_TIC-AUC ($P=0.208$)与瘤周浸润正相关但不显著，RT ($P=0.208$)、TTP ($P=0.099$)与瘤周浸润负相关但不显著，森林图评估了比值比 (odds ratio, OR) 和95% CI (图4)。接着将 $P<0.05$ 的变量纳入多元logistic回归分析中，最后PI ($P<0.001$)、TIC-AUC ($P<0.001$)、Nor_PI ($P<0.001$)和Nor_TTP ($P=0.015$)为GBM浸润的独立危险因素。

2.4 GBM瘤周浸润模型的构建与评估

基于多元logistic回归分析结果构建列线图，以量化各危险因素的影响。结果表明，Nor_PI对浸润的影响最大，其次是Nor_TTP、PI和TIC-AUC。并将每个变量在模型中分配1个分值，用于计算总风险分数，通过将总分与阈值可能性范

围进行比较，可以直观地估算不同区域发生浸润的概率 (图5A)。校准曲线的Hosmer-Lemeshow

表2 每例患者的ROI数量
Tab.2 Number of ROIs per patient

| 患者编号 | ROI数量 |
|------|-------|
| 1 | 8 |
| 2 | 9 |
| 3 | 11 |
| 4 | 7 |
| 5 | 9 |
| 6 | 6 |
| 7 | 12 |
| 8 | 6 |
| 9 | 8 |
| 10 | 10 |
| 11 | 8 |
| 12 | 6 |
| 13 | 11 |
| 14 | 8 |
| 15 | 12 |
| 16 | 5 |

值为8.851 ($P=0.355$)，表明预测结果与实际结果之间具有良好的一致性 (图5B)，决策曲线分析显示，当浸润的发生概率为8%~91%时能带来净收益，表明该模型具有较好的临床适用性 (图5C)，ROC曲线的AUC为0.806 (95% CI 0.756~0.857)，突显了模型强大的预测能力 (图5D)，各危险因素和列线图的诊断性能总结于表5。

表3 浸润区和正常脑区CEUS参数定量

Tab.3 Quantitative analysis of CEUS parameters in infiltrated versus normal brain regions

| 参数 | 数值 (95% CI) | | P值* |
|-------------|------------------------|------------------------|--------|
| | 浸润区 (n=136) | 正常脑区 (n=136) | |
| PI | 31.477 (29.025~34.114) | 21.024 (19.597~22.462) | <0.001 |
| RT/s | 5.266 (4.573~5.929) | 6.255 (5.636~6.914) | 0.010 |
| TTP/s | 7.080 (6.217~7.964) | 8.028 (7.191~8.891) | 0.126 |
| TIC-AUC | 33.620 (29.819~37.515) | 26.953 (23.642~30.726) | 0.013 |
| Nor_PI | 1.571 (1.467~1.683) | 1.206 (1.136~1.276) | <0.001 |
| Nor_RT | 0.918 (0.865~0.973) | 0.876 (0.820~0.932) | 0.290 |
| Nor_TTP | 0.785 (0.738~0.833) | 0.868 (0.830~0.911) | 0.010 |
| Nor_TIC-AUC | 1.686 (1.493~1.912) | 1.567 (1.402~0.743) | 0.390 |

*: Mann-Whitney U检验。PI: 峰值强度; RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; TIC-AUC: 时间-强度曲线曲线下面积; Nor: 标准化。

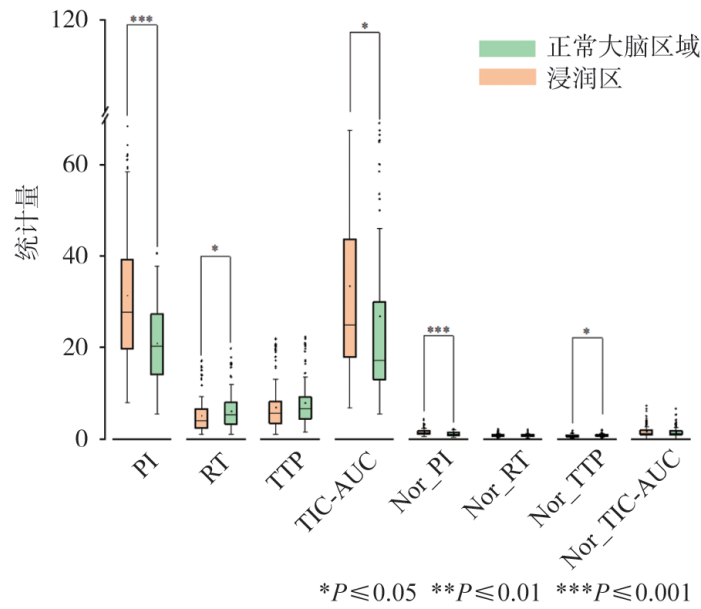


图3 浸润区和正常脑区CEUS参数比较

Fig.3 Comparison of CEUS parameters between infiltrated and normal brain regions

表4 浸润相关因素的单变量和多变量logistic回归分析

Tab.4 Univariate and multivariate logistic regression analysis of infiltration-related factors

| 参数 | 单变量分析 | | | | 多变量分析 | | | |
|-------------|--------|-------|--------|----------------------|--------|-------|--------|----------------------|
| | β值 | 标准差 | P值 | 比值比 (95% CI) | β值 | 标准差 | P值 | 比值比 (95% CI) |
| PI | 0.093 | 0.017 | <0.001 | 1.098 (1.061~1.136) | 0.088 | 0.016 | <0.001 | 1.092 (1.058~1.128) |
| RT | -0.016 | 0.063 | 0.802 | 0.984 (0.870~1.113) | | | | |
| TTP | -0.085 | 0.052 | 0.099 | 0.918 (0.830~1.016) | | | | |
| TIC-AUC | 0.008 | 0.008 | <0.001 | 1.038 (1.021~1.054) | 0.035 | 0.007 | <0.001 | 1.035 (1.021~1.050) |
| Nor_PI | 2.022 | 0.436 | <0.001 | 7.551 (3.210~17.761) | 1.711 | 0.387 | <0.001 | 5.535 (2.591~11.825) |
| Nor_RT | 0.974 | 0.514 | 0.058 | 2.648 (0.968~7.247) | | | | |
| Nor_TTP | -1.223 | 0.605 | 0.043 | 0.294 (0.090~0.962) | -1.381 | 0.567 | 0.015 | 0.251 (0.083~0.764) |
| Nor_TIC-AUC | 0.200 | 0.159 | 0.208 | 1.222 (0.895~1.669) | | | | |

PI: 峰值强度; RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; TIC-AUC: 时间-强度曲线曲线下面积; Nor: 标准化。



图4 各危险因素95% CI的森林图

Fig.4 Forest plot of the 95% CI for each risk factor

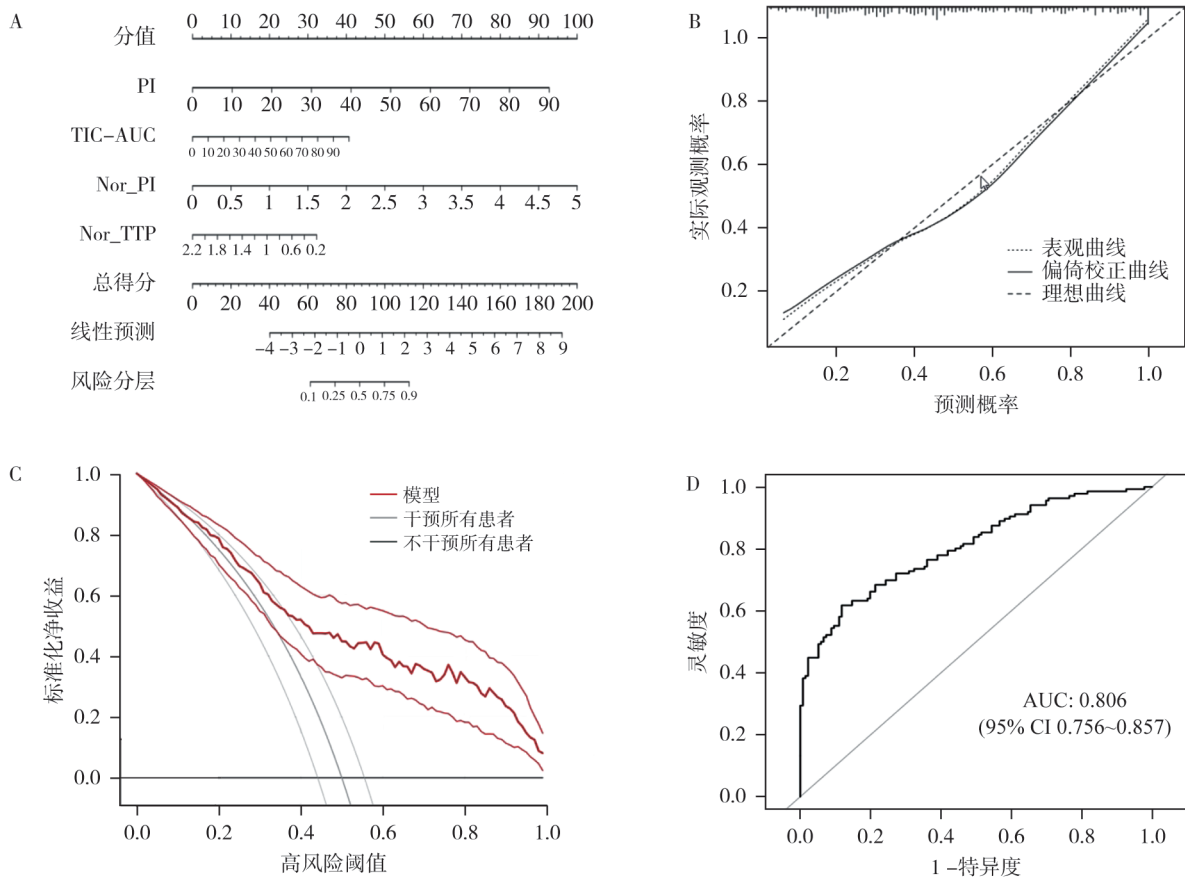


图5 模型构建与评估

Fig.5 Model construction and evaluation

A: PI、TIC-AUC、Nor_PI和Nor_TTP作为GBM浸润的独立危险因素，构建列线图；B: 校准曲线，更接近理想的值表示更高的预测精度；C: 决策曲线分析，灰线表示无浸润假设，黑线表示完全浸润假设，红线对应基于logistic回归模型的列线图；D: 预测GBM浸润状态列线图的ROC曲线验证。

表5 瘤周浸润各危险因素及模型的诊断性能

Tab.5 Risk factors for peritumoral infiltration and diagnostic performance of the prediction model

| 危险因素 | AUC (95% CI) | 准确度 | 灵敏度 | 特异度 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PI | 0.703 (0.643~0.764) | 0.603 | 0.551 | 0.654 | 0.581 | 0.593 |
| TIC-AUC | 0.633 (0.566~0.699) | 0.581 | 0.390 | 0.772 | 0.482 | 0.559 |
| Nor_PI | 0.663 (0.599~0.727) | 0.585 | 0.522 | 0.647 | 0.557 | 0.575 |
| Nor_TTP | 0.571 (0.503~0.639) | 0.548 | 0.493 | 0.603 | 0.521 | 0.543 |
| 列线图 | 0.806 (0.756~0.857) | 0.724 | 0.662 | 0.787 | 0.706 | 0.699 |

PI: 峰值强度; TIC-AUC: 时间-强度曲线曲线下面积; Nor: 标准化。

3 讨论

GBM手术原则是实现最大安全切除，然而，瘤周浸润会对切除范围和精度产生重要影响，术中可视化浸润风险可以显著改善患者的预后^[22]。本研究基于肿瘤细胞破坏BBB导致钆剂的渗透，

借助超声-增强MRI图像融合界定了肿瘤核心，并进一步基于CEUS定义了增强边界以外的浸润区^[20, 23-24]。结果显示，随着GBM逐渐侵入正常组织，PI和TIC-AUC显著增加，而RT显著降低，因为在病理学上肿瘤细胞的浸润与血管增殖密切相关，肿瘤细胞通过异常紊乱的血管快速渗透组织，同时侵犯附近血管破坏组织的正常血

供, 导致PI显著增高。由于PI的显著升高, 也会相应引起TIC-AUC的增加^[12, 25]。然而, TTP的降低差异无统计学意义, 一方面可能是浸润区域的高度异质性, 异常的新生血管和不均匀的血液灌注导致微泡流动模式不稳定, 影响TTP检测的准确度; 其次, 研究中有限的样本量对最终的统计效能产生影响, 使得差异不明显^[26-27]。然而标准化后, Nor_PI和Nor_TIC-AUC的趋势依然存在, 因为这些指标综合反映了血流强度和整体灌注量, 其较高的特异度与肿瘤生长过程中对血供的强烈依赖性有关。相比之下, Nor_RT的差异变得不显著, 可能是因为浸润区的血流特征在标准化后趋于同质化, 说明肿瘤可能对周边脑组织甚至是对侧脑组织的血流动力学均产生一定的影响, 而不是真正意义上的无差别, 因此有必要纳入更大样本量进一步验证。Nor_TTP始终没有显示出显著差异, 主要是受限于肿瘤和正常脑区的整体灌注模式的影响, 说明在表征正常脑区和浸润区之间的微小灌注差异上价值有限, 对血流速度和强度的动态变化灵敏度有待进一步提升^[24, 28-29]。总之, 正常组织和浸润区之间的血流动力学表现出不同的特征, CEUS通过捕捉这些差异有望增强对浸润区域的识别, 在可视化GBM浸润区方面具有巨大的潜力^[30]。

微血管的生成是GBM进展和浸润的驱动因素, CEUS可敏感地揭示微血管结构和组织灌注的异常, 有望精准识别浸润区域, 为术前评估和术中决策提供指导^[31-32]。基于PI、TIC-AUC、Nor_PI和Nor_TTP的列线图可以进行个性化瘤周风险预测。正如Nakase等^[1]所指出, 具有高PI的区域通常表现出较高的血管密度, 这与GBM浸润性生长特性直接相关, 同样说明血管的异常增殖与GBM浸润这一生物学行为相关^[2, 27]。TIC-AUC反映浸润区的灌注特征, 例如血流动力学变化状态, 由于浸润区的高血流量以及血管通透性, 曲线更加陡峭, 而正常脑区更趋于平稳, 曲线相对平滑。Nor_TTP的影响相对较低, 可能是由于其仅反映造影剂首次到达肿瘤的时间点, 无法全面量化血流总量或渗透特性^[4]。RT的效果并不显著, 可能是由于CEUS对低速血流的检

测灵敏度有限, 难以捕捉浸润区与正常脑区交界处的渐变式血流动力学改变; 其次当与其他强相关参数(如PI、TIC-AUC)存在共线性时, 被多元回归模型自动剔除。Yuan等^[7]认为, 肿瘤浸润不受单一参数的影响, 应联合运用多维度的标志物。Verburg等^[8]也提出GBM浸润与多种因素相关, 结合多参数模型可显著提高对浸润事件的预测能力。该模型作为一种可靠的术中诊断工具, 其预测结果与实际结果高度一致, 可辅助神经外科医师制订个性化手术方案^[33]。其在准确评估瘤周浸润和术中指导方面展现出强大的临床决策能力, 研究^[34]表明, 当浸润发生率介于8%~91%时, 应用模型能带来显著的临床获益, 其预警功能有助于提升患者生存率。

本研究存在一定的局限性: 首先, 我们的结果受到小样本量和单中心研究性质的限制, 可能会在样本选择中引入偏倚; 其次作为血池内造影剂, BBB的打开将同时影响正常脑区和浸润区, 因此有必要进一步分析这一限制对结果构成的影响; 此外, 该研究缺乏其他影像学 and 临床数据, 然而整合多维度信息可能提高模型的准确度及可推广性, 促进对其生物学行为的深入理解, 这种结合临床和影像学的综合模型也为未来研究指明了方向; 最后, GBM微环境的组成是极其复杂的, 肿瘤细胞浸润受各种因素的调节, 如免疫细胞、化学信号和分子调节, 未来研究需聚焦于解析血流动力学在肿瘤浸润中的核心作用^[27, 35]。

总之, 通过CEUS可以量化正常脑区和浸润区之间的血流动力学差异, 基于CEUS的浸润区域风险预测列线图可以为手术切除提供进一步指导, 所构建的预测模型能够有效地量化浸润风险, 具有实时、准确和个性化的优势。未来我们将通过多中心大样本队列研究及增加多模态数据, 以进一步提高模型的稳健性和临床适用性。

第一作者:

胡 星 (ORCID: 0000-0001-7901-586X), 博士研究生, 主治医师。

通信作者:

丁 红 (ORCID: 0000-0002-9998-0904), 博士研究生, 主任医师, E-mail: ding_hong@fudan.edu.cn。

作者贡献声明:

胡星: 数据收集, 数据统计分析, 文章撰写; 谢嵘: 论文框架设计; 张显迪: 数据收集及分析; 王涌: 数据资料收集及分析; 祝迎锋: 数据资料收集及整理; 丁红: 选题及设计研究方案, 审校。

[参 考 文 献]

- [1] NAKASE T, GUERRA G, OSTROM Q T, et al. Genome-wide polygenic risk scores predict risk of glioma and molecular subtypes [J]. medRxiv, 2024. DOI: 10.1101/2024.01.10.24301112.
- [2] DI NUNNO V, APRILE M, GATTO L, et al. Tumor microenvironment in gliomas: a treatment hurdle or an opportunity to grab?[J]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1042.
- [3] MESSINGER D, HARRIS M K, CUMMINGS J R, et al. Therapeutic targeting of prenatal pontine ID1 signaling in diffuse midline glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 54-67.
- [4] XIE X, LUO C, WU S, et al. Recursive partitioning analysis for survival stratification and early imaging prediction of molecular biomarker in glioma patients[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 818.
- [5] OMURO A, BRANDES A A, CARPENTIER A F, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: an international randomized phase III trial[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 123-134.
- [6] LIU J G, YANG S F, LIU Y H, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging with fluorescein sodium dyeing for surgery of gliomas in brain motor functional areas[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(13): 2418-2423.
- [7] YUAN Y F, YU Y, GUO Y, et al. Noninvasive delineation of glioma infiltration with combined 7 T chemical exchange saturation transfer imaging and MR spectroscopy: a diagnostic accuracy study[J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 901.
- [8] VERBURG N, KOOPMAN T, YAQUB M M, et al. Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(3): 412-422.
- [9] SAB B, ZIVKOVIC D, POJSKIC M, et al. Navigated intraoperative 3D ultrasound in glioblastoma surgery: analysis of imaging features and impact on extent of resection [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 883584.
- [10] SEBÖK M, VAN NIFTRIK C H B, MUSCAS G, et al. Hypermetabolism and impaired cerebrovascular reactivity beyond the standard MRI-identified tumor border indicate diffuse glioma extended tissue infiltration [J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab048.
- [11] LI G Z, LI L, LI Y M, et al. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas [J]. *Brain*, 2022, 145(3): 1151-1161.
- [12] DELLA PEPA G M, IUS T, LA ROCCA G, et al. 5-aminolevulinic acid and contrast-enhanced ultrasound: the combination of the two techniques to optimize the extent of resection in glioblastoma surgery [J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(6): E529-E540.
- [13] CHENG M M, HU C C, YAO Z W, et al. Harnessing reconstructed macrophage modulation of infiltration-excluded immune microenvironments to delineate glioma infiltrative region [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(7): 8811-8823.
- [14] DUAN W J, YUE Q, LIU Y, et al. A pH ratiometrically responsive surface enhanced resonance Raman scattering probe for tumor acidic margin delineation and image-guided surgery [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(17): 4397-4402.
- [15] WU D F, HE W, LIN S, et al. The real-time ultrasonography for fusion image in glioma neurosurgery [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 175: 84-90.
- [16] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [17] VAN GARDEREN K A, VAN DER VOORT S R, WIJNENGA M M J, et al. Evaluating the predictive value of glioma growth models for low-grade glioma after tumor resection [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2024, 43(1): 253-263.
- [18] PRADA F, DEL BENE M, FORNARO R, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 40(3): E7.
- [19] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [20] SELVAPANDIAN A, MANIVANNAN K. Fusion based Glioma brain tumor detection and segmentation using ANFIS classification [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, 166: 33-38.
- [21] KEIL V C, GIELEN G H, PINTEA B, et al. DCE-MRI in glioma, infiltration zone and healthy brain to assess angiogenesis: a biopsy study [J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4): 1049-1058.
- [22] ZHENG H Y, ZHANG L, BAI X N, et al. GCN5-targeted dual-modal probe across the blood-brain barrier for borders display in invasive glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2345.
- [23] GAO X H, YUE Q, LIU Y K, et al. Image-guided chemotherapy with specifically tuned blood brain barrier permeability in glioma margins [J]. *Theranostics*, 2018, 8(11): 3126-3137.
- [24] PRADA F, MATTEI L, DEL BENE M, et al. Intraoperative cerebral glioma characterization with contrast enhanced ultrasound [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 484261.
- [25] CAI S Q, SHI Z F, ZHOU S H, et al. Cerebrovascular dysregulation in patients with glioma assessed with time-shifted BOLD fMRI [J]. *Radiology*, 2022, 304(1): 155-163.
- [26] 李 静, 王 蕊, 朱莉敏. 超声造影与磁共振成像在诊断胶质瘤分级中的价值 [J]. *中国临床研究*, 2023, 36(8): 1184-1188.
- [27] LI J, WANG R, ZHU L M. Value of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of glioma grading [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(8): 1184-1188.
- [27] TAMMA R, INGRAVALLO G, ANNESE T, et al. Tumor

- microenvironment and microvascular density in human glioblastoma[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 11.
- [28] DU N F, SHU W Q, LI K F, et al. An initial study on the predictive value using multiple MRI characteristics for Ki-67 labeling index in glioma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 119.
- [29] LIN C, WANG N, XU C Y. Glioma-associated microglia/macrophages (GAMs) in glioblastoma: immune function in the tumor microenvironment and implications for immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1123853.
- [30] 王 鑫, 彭凡禹, 宗 丹, 等. 基于LASSO-Cox回归构建高级别胶质瘤患者生存预测模型[J]. *肿瘤学杂志*, 2025, 31(5): 419-426.
- WANG X, PENG F Y, ZONG D, et al. Development of a survival prediction model for patients with high-grade glioma based on LASSO-cox regression analysis [J]. *J Chin Oncol*, 2025, 31(5): 419-426.
- [31] 王 忠, 周志彪, 张晓军, 等. 多模态神经导航联合术中超声及荧光素钠引导高级别胶质瘤精准切除[J]. *临床神经外科杂志*, 2025, 22(2): 158-165.
- WANG Z, ZHOU Z B, ZHANG X J, et al. Guided precision resection of high-grade gliomas using multimodal neuronavigation integrated with intraoperative ultrasound and sodium fluorescein[J]. *J Clin Neurosurg*, 2025, 22(2): 158-165.
- [32] ZHANG C H, DENG Z H, YANG Z C, et al. A nomogram model to predict the acute venous thromboembolism risk after surgery in patients with glioma[J]. *Thromb Res*, 2023, 224: 21-31.
- [33] LOSURDO A, DIPASQUALE A, GIORDANO L, et al. Refining patient selection for next-generation immunotherapeutic early-phase clinical trials with a novel and externally validated prognostic nomogram[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1323151.
- [34] ZHOU Q Q, WANG Y M, XIN C Q, et al. Identification of telomere-associated gene signatures to predict prognosis and drug sensitivity in glioma [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 168: 107750.
- [35] WANG J X, WU N S, FENG X W, et al. PROS1 shapes the immune-suppressive tumor microenvironment and predicts poor prognosis in glioma[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1052692.
- (收稿日期: 2025-10-17 修回日期: 2025-11-13)

新书发售通知——《学子之路——曹世龙教授从医执教的经历》

《学子之路——曹世龙教授从医执教的经历》由曹世龙教授著,复旦大学出版社贺琦编辑,于2026年1月出版。

该书为复旦大学附属肿瘤医院荣誉教授、原上海医科大学副校长、《中国癌症杂志》名誉主编曹世龙教授的自传体回忆录。作为从上海贫民窟走出的学子,他依靠勤奋与信念,从育才中学考入上海第一医学院,后被公派至瑞典皇家医学院攻读博士,成为改革开放后首批获得国外医学科学博士学位的学者之一。

书中以朴素的笔触,记录了作者从临床医生到医院院长、从学者到副校长的成长历程。他在回国后成功建立我国首例人鼻咽癌裸鼠移植瘤模型,主编《肿瘤学新理论与新技术》等学术著作,创办《中国癌症杂志》,并推动医院改革、设立每周5天的肿瘤专家门诊、开展科普抗癌与社会开放日等惠民举措。此外,他还三次援藏、支持新药研发、推动博士后制度建设。

全书不仅展现了一位医学专家求真务实、勇于担当的治学精神,更折射出新中国一代知识分子在时代变迁中坚守初心、服务人民的真实风貌。中国工程院院士汤钊猷、原上海医科大学校长姚泰、复旦大学上海医学院副院长朱同玉分别为该书作序推荐,既是对传主一生的高度肯定,也为后学树立了敬业的榜样。

征订方式:复旦大学出版社官方旗舰店(天猫店、微店)、复旦经世书局天猫店。

《肿瘤影像学》编辑部