

# 扩散峰度成像直方图联合 EphA2 分级在胶质瘤分级诊断中的价值

李建瑞 刘宵雪 许强 骆仲强 卢光明 张志强

**【摘要】** 目的 探讨扩散峰度成像(DKI)直方图联合红细胞生成素生成的肝细胞受体 A2(EphA2)在胶质瘤分级诊断中的价值。方法 纳入 2015 年 12 月至 2019 年 12 月在东部战区总医院行神经外科手术切除并经病理证实的 183 例弥漫性胶质瘤患者(包括低级别胶质瘤 63 例、高级别胶质瘤 120 例),均行常规 MRI 和 DKI 检查[包括部分各向异性(FA)、平均扩散率(MD)、峰度各向异性(KFA)、平均峰度(MK)、平均峰度张量(MKT)],获取 DKI 直方图参数(包括平均值、方差、中位数、25%分位数、75%分位数、偏度、峰度),并行 EphA2 免疫组化染色。单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查胶质瘤分级预测因素,并基于该因素构建 DKI 直方图以及 DKI 直方图联合 EphA2 评分的胶质瘤分级诊断预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估其诊断效能,Spearman 秩相关分析探讨 DKI 直方图各项参数与 EphA2 评分的相关性。结果 高级别胶质瘤 FA 值方差( $t = -2.050, P = 0.042$ )和 75%分位数( $t = -2.130, P = 0.035$ ),MD 值方差( $t = -6.052, P = 0.000$ )和偏度( $Z = -3.326, P = 0.001$ ),MK 值平均值( $t = -3.094, P = 0.002$ )、方差( $t = -2.140, P = 0.027$ )、中位数( $Z = -3.444, P = 0.001$ )、25%分位数( $t = -3.022, P = 0.003$ )和 75%分位数( $t = -3.438, P = 0.001$ ),MKT 值平均值( $t = -3.096, P = 0.002$ )、方差( $t = -2.218, P = 0.028$ )、中位数( $t = -3.701, P = 0.000$ )、25%分位数( $t = -3.033, P = 0.003$ )和 75%分位数( $t = -3.441, P = 0.001$ )均高于低级别胶质瘤,FA 值( $Z = 4.489, P = 0.000$ )、MK 值( $Z = 4.528, P = 0.000$ )和 MKT 值( $Z = 4.528, P = 0.000$ )偏度均低于低级别胶质瘤。Logistic 回归分析显示,FA 值偏度( $OR = 0.484, 95\%CI: 0.278 \sim 0.842; P = 0.010$ )、MD 值方差( $OR = 2.821, 95\%CI: 1.231 \sim 6.466; P = 0.014$ )和 MKT 值 75%分位数( $OR = 2.581, 95\%CI: 1.148 \sim 5.806; P = 0.022$ )是胶质瘤分级的预测因素。ROC 曲线显示,DKI 直方图联合 EphA2 评分的曲线下面积为  $0.90 \pm 0.02(95\%CI: 0.676 \sim 0.922, P = 0.000)$ ,其诊断效能优于 DKI 直方图的  $0.86 \pm 0.02(95\%CI: 0.809 \sim 0.916, P = 0.000; Z = 1.114, P = 0.041)$ 。Spearman 秩相关分析显示,仅 MD 值峰度与 EphA2 评分呈负相关关系( $r_s = -0.267, P = 0.002$ )。结论 DKI 直方图联合 EphA2 评分的胶质瘤分级预测模型可以有效提高胶质瘤分级诊断效能。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 膜蛋白质类; 弥散磁共振成像; 预测; Logistic 模型

## The value of diffusion kurtosis imaging histogram combine with EphA2 grading in glioma grading

LI Jian-rui, LIU Xiao-xue, XU Qiang, LUO Zhong-qiang, LU Guang-ming, ZHANG Zhi-qiang

Department of Diagnostic Radiology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHANG Zhi-qiang (Email: zhangzq2001@126.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) histogram combined with Ephrin type-A receptor 2 (EphA2) in the evaluation of glioma grading. **Methods** A total of 183 patients with diffuse glioma [including 63 cases of low-grade glioma (LGG) and 120 cases of high-grade glioma (HGG)] who underwent neurosurgical resection and were confirmed by pathology at General Hospital

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.016

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFA0701703);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81530054)

作者单位:210002 南京大学医学院附属金陵医院 东部战区总医院放射诊断科

通讯作者:张志强,Email:zhangzq2001@126.com

of Eastern Theater Command from December 2015 to December 2019 were enrolled. All patients underwent conventional MRI and DKI examination [including fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), kurtosis fractional anisotropy (KFA), mean kurtosis (MK), mean kurtosis tensor (MKT)], and DKI histogram parameters (including mean, variance, median, 25% quantile, 75% quantile, skewness, kurtosis) were obtained. Immunohistochemical staining of EphA2 was performed. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to screen the predictive factors of glioma grading, and based on these factors, the DKI histogram and the DKI histogram combined with EphA2 grading diagnostic prediction model were constructed, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate its diagnostic efficiency. Spearman rank correlation analysis was used to explore the correlation between the DKI histogram parameters and the EphA2 grading. **Results** For HGG, the variance ( $t = -2.050, P = 0.042$ ) and 75% quantile ( $t = -2.130, P = 0.035$ ) of FA value, the variance ( $t = -6.052, P = 0.000$ ) and skewness ( $Z = -3.326, P = 0.001$ ) of MD value, the mean ( $t = -3.094, P = 0.002$ ), variance ( $t = -2.228, P = 0.027$ ), median ( $Z = -3.444, P = 0.001$ ), 25% quantile ( $t = -3.022, P = 0.003$ ) and 75% quantile ( $t = -3.438, P = 0.001$ ) of MK value, the mean ( $t = -3.096, P = 0.002$ ), variance ( $t = -2.140, P = 0.028$ ), median ( $t = -3.701, P = 0.000$ ), 25% quantile ( $t = -3.033, P = 0.003$ ) and 75% quantile ( $t = -3.441, P = 0.000$ ) of MKT value were higher than those of LGG. The FA value ( $Z = 4.489, P = 0.000$ ), MK value ( $Z = 4.528, P = 0.000$ ) and MKT value ( $Z = 4.528, P = 0.000$ ) were significantly lower than those of LGG. Logistic regression analysis showed the skewness of FA value ( $OR = 0.484, 95\%CI: 0.278-0.842; P = 0.010$ ), variance of MD value ( $OR = 2.821, 95\%CI: 1.231-6.466; P = 0.014$ ) and 75% quantile of MKT value ( $OR = 2.581, 95\%CI: 1.148-5.806; P = 0.022$ ) were the predictive factors for glioma grading. The ROC curve showed the area under the curve (AUC) of DKI histogram parameters combined with EphA2 grading was  $0.90 \pm 0.02$  ( $95\%CI: 0.676-0.922, P = 0.000$ ), which was better than DKI histogram ( $0.86 \pm 0.02; 95\%CI: 0.809-0.916, P = 0.000; Z = 1.114, P = 0.041$ ). Spearman rank correlation analysis showed only MD kurtosis was negatively correlated with EphA2 grading ( $r_s = -0.267, P = 0.002$ ). **Conclusions** The prediction model of DKI histogram combined with EphA2 grading can effectively improve the efficiency of grading diagnosis of glioma.

**【Key words】** Glioma; Membrane proteins; Diffusion magnetic resonance imaging; Forecasting; Logistic models

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFA0701703), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81530054).

**Conflicts of interest:** none declared

弥漫性胶质瘤是成人最常见的原发性颅内肿瘤<sup>[1]</sup>,根据2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版分为低级别胶质瘤(LGG,WHO II级)和高级别胶质瘤(HGG,WHO III~IV级),二者组织学形态、分子病理学和影像学均显示出巨大异质性,高级别胶质瘤恶性程度高、预后差、生存期短<sup>[2]</sup>。因此,准确的术前分级对治疗方案的选择和预后的评估具有重要意义。胶质瘤的发生、发展和复发与肿瘤干细胞(TSCs)密切相关<sup>[3]</sup>。红细胞生成素生成的肝细胞受体A2(EphA2)是受体酪氨酸激酶(RTK)家族成员,其作为关键致癌因子在维持肿瘤干细胞特性中发挥关键作用<sup>[4-5]</sup>。EphA2在胶质瘤细胞膜呈过表达,与病理分级<sup>[6]</sup>和预后<sup>[5]</sup>相关。既往MRI研究显示,EphA2表达变化与肿瘤最大径、水肿指数和强化比例相关<sup>[7]</sup>,因此临床综合EphA2表达水平和MRI表现进行胶质瘤分级诊断与治疗,但EphA2表达变化与胶质瘤影像学特征的潜在生物学机制尚不清楚。扩散峰度成像(DKI)是一项描述组

织内水分子扩散呈非高斯分布的新技术,可以更好地反映组织微观结构的复杂性<sup>[8]</sup>,在胶质瘤分级诊断和异质性评估方面更具优势<sup>[9]</sup>。既往研究主要是人工勾画兴趣区(ROI),存在耗时、费力、主观性强等缺点;直方图分析法是基于病变组织不同体素值进行分析的方法,可以提供标准差、峰度、偏度等反映肿瘤异质性的定量参数<sup>[10]</sup>,从而更加全面地评估肿瘤生物学特征。也有学者尝试将DKI直方图分析法应用于胶质瘤分级诊断<sup>[11-12]</sup>。基于此,我们假设联合DKI直方图和EphA2两种维度特征有助于胶质瘤的分级诊断,本研究筛查胶质瘤分级预测因素,并基于该因素构建DKI直方图以及DKI直方图联合EphA2的胶质瘤分级诊断预测模型,对比分析两种模型的预测效能。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)行神经外科手术并经

病理学检查证实为弥漫性胶质瘤(WHO II ~ IV级)。(2)影像学检查前未行穿刺、手术切除和放疗化疗。(3)在同一台设备上行MRI平扫、增强扫描和DKI检查。(4)排除MRI图像伪影过重影响图像处理与数据分析的患者。

2. 一般资料 选择2015年12月至2019年12月在东部战区总医院神经外科行手术切除并经病理证实的弥漫性胶质瘤患者共183例,男性100例,女性83例;年龄为23~80岁,平均(51.97 ± 13.53)岁。低级别胶质瘤(WHO II级)共计63例,男性32例,女性31例;年龄25~71岁,平均(45.74 ± 10.90)岁;病理分型为弥漫性星形细胞瘤38例(60.32%),少突胶质细胞瘤24例(38.10%),少突星形细胞瘤1例(1.59%)。高级别胶质瘤(WHO III ~ IV级)120例,男性68例,女性52例;年龄23~80岁,平均(55.24 ± 13.66)岁;病理分型为间变性星形细胞瘤29例(24.17%),间变性少突胶质细胞瘤9例(7.50%),间变性少突星形细胞瘤1例(0.83%),胶质母细胞瘤80例(66.67%),H3 K27M-mut弥漫中线胶质瘤1例(0.83%)。高级别胶质瘤患者年龄高于低级别胶质瘤患者( $t = -5.118, P = 0.000$ ),二者性别差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.575, P = 0.448$ )。

## 二、研究方法

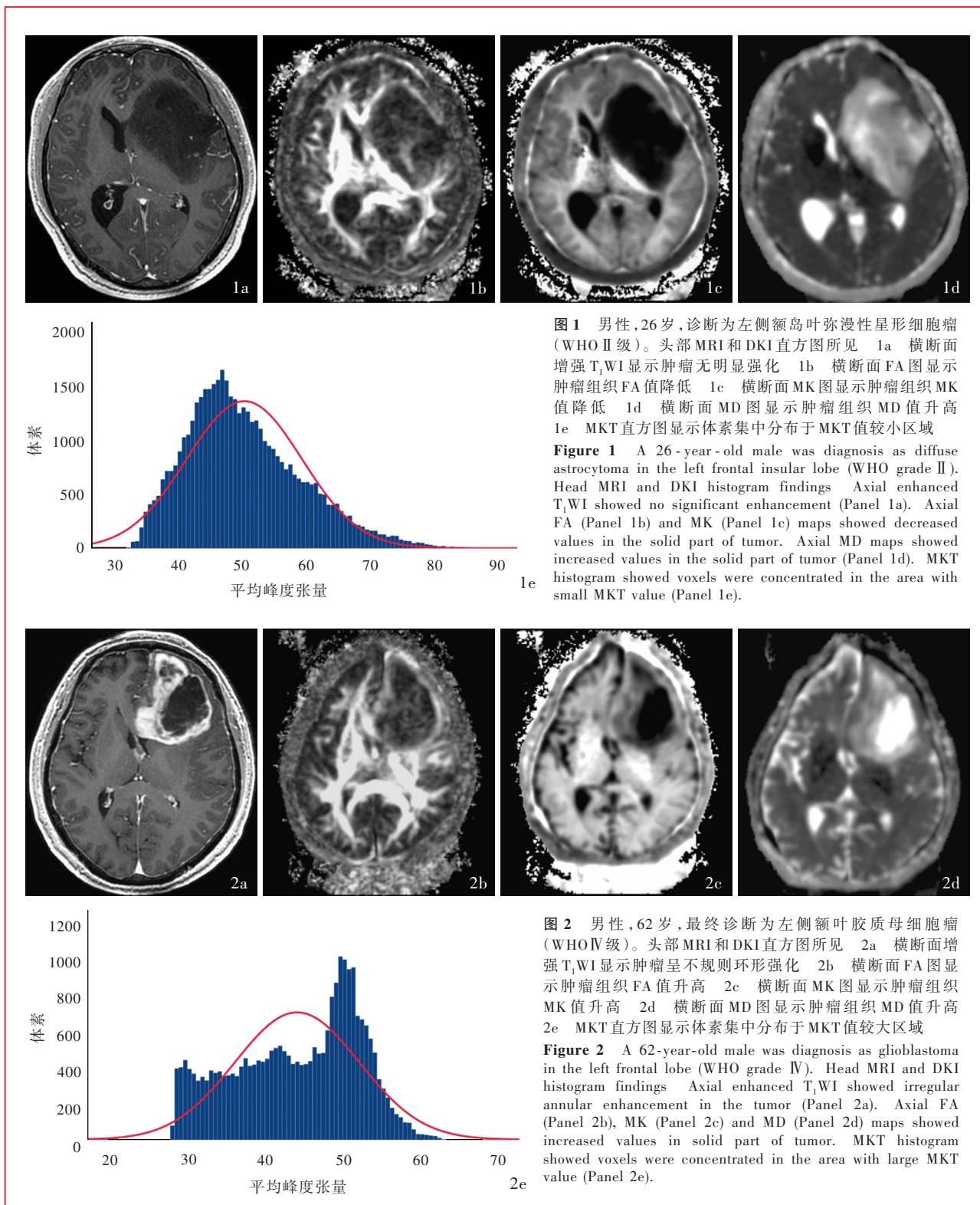
1. 头部MRI检查 采用美国GE公司生产的GE Discovery MR 750 3.0T超导型MRI扫描仪,含32通道相控阵头部线圈,扫描序列为横断面T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、3D-T<sub>1</sub>WI增强扫描、DKI,以及冠状位FLAIR成像。(1)T<sub>1</sub>WI:重复时间(TR)1750 ms、回波时间(TE)24 ms,扫描视野(FOV)220 mm × 220 mm,矩阵为320 × 256,层厚5 mm、层间距1.50 mm,扫描时间为82 s。(2)T<sub>2</sub>WI:重复时间5642 ms、回波时间93 ms,扫描视野240 mm × 240 mm,矩阵为320 × 256,层厚5 mm、层间距1.50 mm,扫描时间86 s。(3)FLAIR成像:重复时间9000 ms、回波时间95 ms、反转时间(TI)2474 ms,扫描视野240 mm × 240 mm,矩阵为512 × 512,层厚5 mm、层间距1.50 mm,扫描时间为95 s。(4)3D-T<sub>1</sub>WI增强扫描:重复时间8.20 ms、回波时间3.20 ms,扫描视野240 mm × 240 mm,矩阵为256 × 256,层厚1 mm、层间距为零,肘前静脉团注钆喷酸葡胺注射液(0.20 ml/kg),注射完毕后立即予20 ml生理盐水以相同速度冲洗连接管道和静脉,扫描时间为191 s。(5)DKI序列:重复时间5000 ms、回波时间103.20 ms,扫描视野220 mm × 220 mm,矩阵

为192 × 192,扩散敏感梯度方向共30个,b值为2000 s/mm<sup>2</sup>,层厚4 mm、层间距为零,扫描时间为180 s。

2. 图像处理 (1)兴趣区勾画:在GE Advantage Work Station 4.6工作站(美国GE公司)中以DICOM格式将所有MRI图像导出,由2位神经放射科医师采用MRIcron软件(<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron>) 在3D-T<sub>1</sub>WI增强图像勾画肿瘤兴趣区,避开伪影、大血管、静脉窦、增强的脑膜等,并构建肿瘤三维感兴趣体积(VOI),包括实性强化区、囊性变区、实性无强化区,意见不一致时请另一位高年资神经放射科医师校正。(2)直方图数据处理:采用MRIcron软件dcm2nii工具(<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>)将DICOM格式图像转换为Nifti\_1格式,DKE软件(<http://www.ninc.org/projects/dke>)对DKI图像进行后处理,获得部分各向异性(FA)、平均扩散率(MD)、峰度各向异性(KFA)、平均峰度(MK)、平均峰度张量(MKT)图像,SPM12软件包(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)将3D-T<sub>1</sub>WI增强扫描图像和肿瘤感兴趣体积与FA、MD、KFA、MK、MKT图像进行匹配获得直方图,再采用我们研究小组研发的磁共振高信号区域分割及信息提取软件V1.0(软件著作权号:2017SR2074086)计算直方图各项参数的平均值、方差、中位数、25%分位数、75%分位数、偏度、峰度(图1,2)。

3. EphA2免疫组化分级 手术切除肿瘤组织制备石蜡切片,行EphA2免疫组化染色,光学显微镜下(×400)随机选取5个视野,计数阳性细胞(染色呈棕黄色为阳性细胞)并计算阳性细胞占肿瘤细胞百分比,半定量测定EphA2表达,参照文献[13]评分标准,阳性细胞占肿瘤细胞百分比<10%为0分、10%~20%为1分、21%~50%为2分、51%~80%为3分、>80%为4分(图3)。

4. 统计分析方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。正态性检验采用拟合优度 $\chi^2$ 检验,方差齐性检验采用Levene检验。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本的 $t$ 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验。胶质瘤分级预测因素的筛查采用单因素和多因素前进法Logistic回归分析



**图 1** 男性, 26岁, 诊断为左侧额岛叶弥漫性星形细胞瘤 (WHO II级)。头部MRI和DKI直方图所见 1a 横断面增强 T<sub>1</sub>WI显示肿瘤无明显强化 1b 横断面FA图显示肿瘤组织FA值降低 1c 横断面MK图显示肿瘤组织MK值降低 1d 横断面MD图显示肿瘤组织MD值升高 1e MKT直方图显示体素集中分布于MKT值较小区域

**Figure 1** A 26-year-old male was diagnosis as diffuse astrocytoma in the left frontal insular lobe (WHO grade II). Head MRI and DKI histogram findings Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed no significant enhancement (Panel 1a). Axial FA (Panel 1b) and MK (Panel 1c) maps showed decreased values in the solid part of tumor. Axial MD maps showed increased values in the solid part of tumor (Panel 1d). MKT histogram showed voxels were concentrated in the area with small MKT value (Panel 1e).

1e

2e

**图 2** 男性, 62岁, 最终诊断为左侧额叶胶质母细胞瘤 (WHO IV级)。头部MRI和DKI直方图所见 2a 横断面增强 T<sub>1</sub>WI显示肿瘤呈不规则环形强化 2b 横断面FA图显示肿瘤组织FA值升高 2c 横断面MK图显示肿瘤组织MK值升高 2d 横断面MD图显示肿瘤组织MD值升高 2e MKT直方图显示体素集中分布于MKT值较大区域

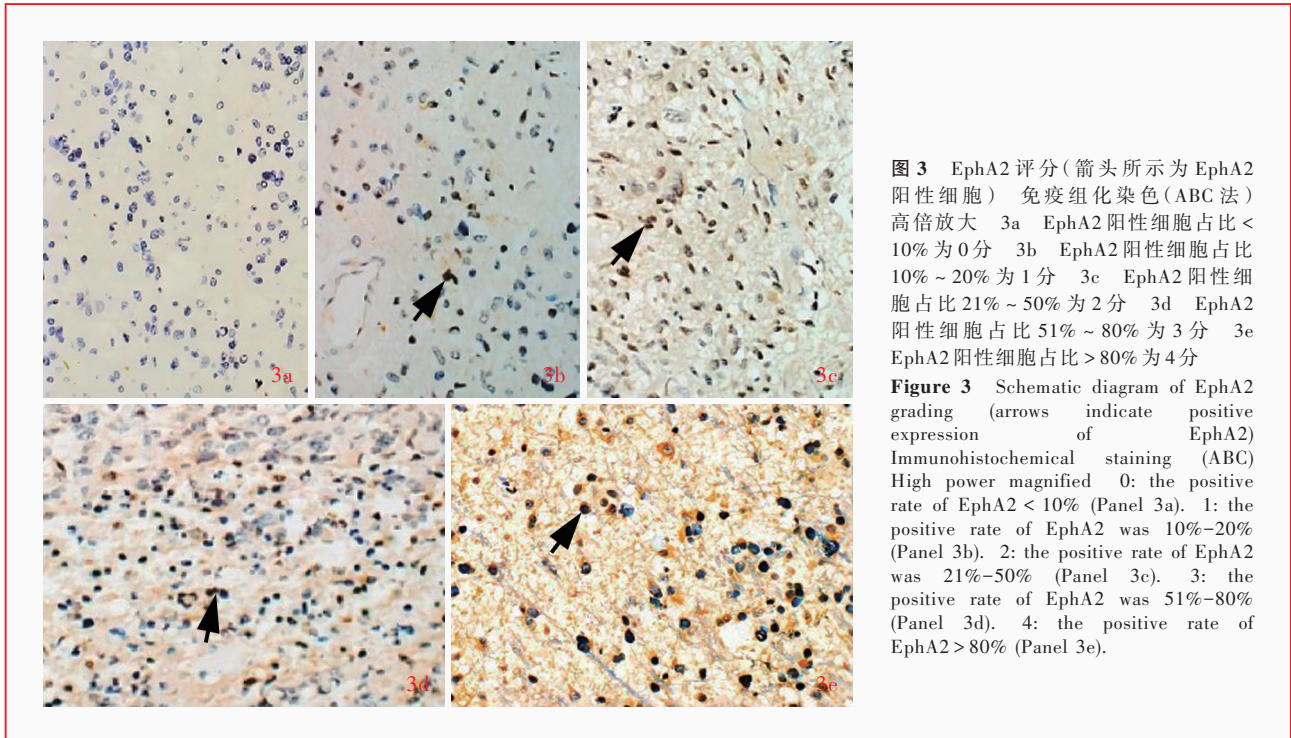
**Figure 2** A 62-year-old male was diagnosis as glioblastoma in the left frontal lobe (WHO grade IV). Head MRI and DKI histogram findings Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed irregular annular enhancement in the tumor (Panel 2a). Axial FA (Panel 2b), MK (Panel 2c) and MD (Panel 2d) maps showed increased values in solid part of tumor. MKT histogram showed voxels were concentrated in the area with large MKT value (Panel 2e).

( $\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$ ), 并根据筛选出的因素构建胶质瘤分级预测模型; 进一步绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC), 采用 Delong 检验评估胶质瘤分级预测模型的效能。EphA2 评分分级与DKI直方图参数的相关性分析采用 Spearman

秩相关分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 结 果

高级别胶质瘤 FA 值方差 ( $P = 0.042$ ) 和 75% 分位数 ( $P = 0.035$ ), MD 值方差 ( $P = 0.000$ ) 和偏度 ( $P =$



**图 3** EphA2 评分 (箭头所示为 EphA2 阳性细胞) 免疫组化染色 (ABC 法) 高倍放大 3a EphA2 阳性细胞占比 < 10% 为 0 分 3b EphA2 阳性细胞占比 10% ~ 20% 为 1 分 3c EphA2 阳性细胞占比 21% ~ 50% 为 2 分 3d EphA2 阳性细胞占比 51% ~ 80% 为 3 分 3e EphA2 阳性细胞占比 > 80% 为 4 分

**Figure 3** Schematic diagram of EphA2 grading (arrows indicate positive expression of EphA2) Immunohistochemical staining (ABC) High power magnified 0: the positive rate of EphA2 < 10% (Panel 3a). 1: the positive rate of EphA2 was 10%-20% (Panel 3b). 2: the positive rate of EphA2 was 21%-50% (Panel 3c). 3: the positive rate of EphA2 was 51%-80% (Panel 3d). 4: the positive rate of EphA2 > 80% (Panel 3e).

0.001), MK 值平均值 ( $P = 0.002$ )、方差 ( $P = 0.027$ )、中位数 ( $P = 0.001$ )、25% 分位数 ( $P = 0.003$ ) 和 75% 分位数 ( $P = 0.001$ ), MKT 值平均值 ( $P = 0.002$ )、方差 ( $P = 0.028$ )、中位数 ( $P = 0.000$ )、25% 分位数 ( $P = 0.003$ ) 和 75% 分位数 ( $P = 0.001$ ) 均高于低级别胶质瘤, FA 值 ( $P = 0.000$ )、MK 值 ( $P = 0.000$ ) 和 MKT 值 ( $P = 0.000$ ) 偏度均低于低级别胶质瘤, 其余各项 DKI 直方图参数组间差异并无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 1 ~ 5)。免疫组化染色结果显示, 高级别胶质瘤 EphA2 阳性细胞占比 < 10% 者 16 例 (13.33%)、10% ~ 20% 者 20 例 (16.67%)、21% ~ 50% 者 25 例 (20.83%)、51% ~ 80% 者 37 例 (30.83%)、> 80% 者 22 例 (18.33%); 低级别胶质瘤 EphA2 阳性细胞占比 < 10% 者 21 例 (33.33%)、10% ~ 20% 者 18 例 (28.57%)、21% ~ 50% 者 12 例 (19.05%)、51% ~ 80% 者 5 例 (7.94%)、> 80% 者 7 例 (11.11%), 组间差异有统计学意义 ( $Z = -4.205, P = 0.000$ )。

单因素 Logistic 回归分析显示, FA 值偏度 ( $P = 0.004$ )、MD 值方差 ( $P = 0.000$ ) 和 MKT 值 75% 分位数 ( $P = 0.001$ ) 是胶质瘤分级相关预测因素 (表 6); 将上述因素纳入多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, FA 值偏度 ( $OR = 0.484, 95\%CI: 0.278 \sim 0.842; P = 0.010$ )、MD 值方差 ( $OR = 2.821, 95\%CI: 1.231 \sim 6.466; P = 0.014$ ) 和 MKT 值 75% 分位数 ( $OR = 2.581,$

$95\%CI: 1.148 \sim 5.806; P = 0.022$ ) 是胶质瘤分级的预测因素 (表 7)。

绘制 DKI 直方图和 DKI 直方图联合 EphA2 评分预测胶质瘤分级的 ROC 曲线, 结果显示, DKI 直方图的曲线下面积为  $0.86 \pm 0.02 (95\%CI: 0.809 \sim 0.916, P = 0.000)$ , 灵敏度为 0.833、特异度为 0.778, 截断值为 0.577; DKI 直方图联合 EphA2 评分的曲线下面积为  $0.90 \pm 0.02 (95\%CI: 0.676 \sim 0.922, P = 0.000)$ , 灵敏度为 0.825、特异度为 0.873, 截断值为 0.671 (图 4)。DKI 直方图联合 EphA2 评分的胶质瘤分级预测模型的诊断效能优于 DKI 直方图的预测模型 ( $Z = 1.114, P = 0.041$ )。

Spearman 秩相关分析显示, DKI 直方图各项参数中仅 MD 值峰度与 EphA2 评分呈负相关关系 ( $r_s = -0.267, P = 0.002$ ; 表 8)。

### 讨 论

本研究结果显示, DKI 直方图中 FA 值偏度、MD 值方差和 MKT 值 75% 分位数是胶质瘤分级的预测因素, 仅 MD 值峰度与 EphA2 评分存在负相关关系; DKI 直方图联合 EphA2 评分的胶质瘤分级预测模型准确性高于 DKI 直方图的预测模型, 表明 EphA2 评分有助于提高胶质瘤分级预测诊断效能。

众所周知, 胶质瘤中水分子在细胞间隙、细胞

**表 1** 高级别胶质瘤与低级别胶质瘤 FA 值的比较

**Table 1.** Comparison of FA value between HGG and LGG

参数	LGG(n=63)	HGG(n=120)	t 或 Z 值	P 值
平均值 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.059 (0.049, 0.071)	0.063 (0.050, 0.082)	-1.270*	0.204
方差( $\bar{x} \pm s$ )	0.031 ± 0.013	0.035 ± 0.014	-2.050#	0.042
中位数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.053 (0.044, 0.064)	0.056 (0.045, 0.075)	-1.441*	0.150
25% 分位数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.039 (0.033, 0.047)	0.038 (0.029, 0.050)	-0.395*	0.093
75% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.079 ± 0.030	0.090 ± 0.035	-2.130#	0.035
偏度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.143 (0.908, 1.461)	0.848 (0.570, 1.119)	4.489*	0.000
峰度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	4.493 (3.807, 6.073)	3.544 (2.958, 4.369)	4.751*	0.060

\*Z value, Z 值; #t value, t 值。LGG, low-grade glioma, 低级别胶质瘤; HGG, high-grade glioma, 高级别胶质瘤。The same for Table 2

**表 2** 高级别胶质瘤与低级别胶质瘤 MD 值的比较

**Table 2.** Comparison of MD value between HGG and LGG

参数	LGG(n=63)	HGG(n=120)	t 或 Z 值	P 值
平均值 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	2.529 (1.987, 2.830)	2.512 (1.967, 2.854)	0.051*	0.959
方差( $\bar{x} \pm s$ )	0.250 ± 0.085	0.367 ± 0.177	-6.052#	0.000
中位数( $\bar{x} \pm s$ )	2.417 ± 0.591	2.409 ± 0.623	0.082#	0.935
25% 分位数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	2.364 (1.824, 2.667)	2.230 (1.739, 2.590)	1.015*	0.310
75% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	2.588 ± 0.627	2.692 ± 0.734	-0.953#	0.342
偏度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.115 (-0.218, 0.797)	0.605 (0.210, 1.012)	-3.326*	0.001
峰度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	3.085 (2.747, 3.862)	3.047 (2.461, 4.569)	0.565*	0.572

**表 3** 高级别胶质瘤与低级别胶质瘤 KFA 值的比较

[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

**Table 3.** Comparison of KFA value between HGG and LGG [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

参数	LGG(n=63)	HGG(n=120)	Z 值	P 值
平均值	0.067(0.051, 0.090)	0.060(0.047, 0.082)	1.332	0.183
方差	0.025(0.020, 0.035)	0.024(0.020, 0.037)	-0.339	0.734
中位数	0.061(0.047, 0.085)	0.054(0.043, 0.077)	-1.379	0.168
25% 分位数	0.048(0.036, 0.070)	0.041(0.033, 0.057)	2.010	0.054
75% 分位数	0.077(0.063, 0.107)	0.073(0.058, 0.103)	1.068	0.286
偏度	0.909(0.622, 1.213)	0.892(0.636, 1.296)	-0.154	0.877
峰度	0.893(0.571, 1.180)	0.821(0.518, 1.213)	-0.078	0.633

LGG, low-grade glioma, 低级别胶质瘤; HGG, high-grade glioma, 高级别胶质瘤

内的扩散运动呈非高斯分布。基于高斯分布的 DWI 和 DTI 技术在胶质瘤分级诊断上存在一定局限性<sup>[14]</sup>。DKI 技术可反映肿瘤的非高斯分布状态, 从而更准确地反映肿瘤微观结构和高度异质性<sup>[14]</sup>。DKI 不仅可以获取传统的扩散参数, 如 FA 值、MD 值外, 还可以获取峰度参数如 KFA 值、MK 值和 MKT

**表 4** 高级别胶质瘤与低级别胶质瘤 MK 值的比较

**Table 4.** Comparison of MK value between HGG and LGG

参数	LGG(n=63)	HGG(n=120)	t 或 Z 值	P 值
平均值( $\bar{x} \pm s$ )	0.525 ± 0.078	0.571 ± 0.105	-3.094#	0.002
方差 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.063 (0.049, 0.080)	0.074 (0.059, 0.096)	-2.140*	0.027
中位数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.500 (0.468, 0.564)	0.546 (0.505, 0.626)	-3.444*	0.001
25% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.474 ± 0.074	0.512 ± 0.096	-3.022#	0.003
75% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.568 ± 0.086	0.625 ± 0.117	-3.438#	0.001
偏度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.579 (0.304, 0.807)	0.127 (-0.238, 0.465)	4.528*	0.000
峰度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.582 (0.336, 0.811)	0.138 (0.331, 0.582)	0.051*	0.925

\*Z value, Z 值; #t value, t 值。LGG, low-grade glioma, 低级别胶质瘤; HGG, high-grade glioma, 高级别胶质瘤。The same for Table 5

**表 5** 高级别胶质瘤与低级别胶质瘤 MKT 值的比较

**Table 5.** Comparison of MKT value between HGG and LGG

参数	LGG(n=63)	HGG(n=120)	t 或 Z 值	P 值
平均值( $\bar{x} \pm s$ )	0.524 ± 0.078	0.570 ± 0.104	-3.096#	0.002
方差 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.062 (0.049, 0.079)	0.074 (0.058, 0.094)	-2.060*	0.028
中位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.518 ± 0.079	0.568 ± 0.104	-3.701#	0.000
25% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.473 ± 0.074	0.512 ± 0.096	-3.033#	0.003
75% 分位数( $\bar{x} \pm s$ )	0.567 ± 0.086	0.624 ± 0.117	-3.441#	0.001
偏度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.575 (0.272, 0.811)	0.130 (-0.236, 0.465)	4.528*	0.000
峰度 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.542 (0.312, 0.781)	0.141 (0.104, 0.351)	0.032*	0.922

值<sup>[13]</sup>。MD 值反映水分子平均扩散水平和能力, 与水分子运动自由度呈正相关<sup>[15]</sup>, 与胶质瘤分级呈负相关, 有助于分级诊断<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示, 高级别胶质瘤 MD 值方差和偏度均高于低级别胶质瘤, 表明高级别胶质瘤更易发生囊性变、坏死, 异质性更强, 且肿瘤组织间扩散水平不均衡或不稳定。FA 值反映水分子运动各向异性程度<sup>[18]</sup>, 肿瘤造成神经细胞结构和完整性改变, 易导致水分子扩散方向和幅度变化, FA 值降低与细胞结构破坏有关。Beppu 等<sup>[19]</sup>发现, 胶质母细胞瘤强化区 FA 值可反映肿瘤细胞增殖程度, 且与侵袭性相关病理学标志物呈正相关关系。本研究结果显示, 高级别胶质瘤 FA 值方差和 75% 分位数均高于低级别胶质瘤, 偏度低于低级别胶质瘤。已知 DKI 直方图中高分位数代表组织异质性<sup>[20]</sup>, 本研究高级别胶质瘤具有更高的 FA 值 75% 分位数, 表明其侵袭性更强; 而 FA 值偏度更低, 与高级别胶质瘤的高度异质性密切相关。

MK 值和 MKT 值作为 DKI 的峰度指标, 反映不

表 6 胶质瘤分级相关预测因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 6. Univariate Logistic regression analysis of predictors associated with glioma grading

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
FA 值平均值	-39.572	1325.730	0.001	0.976	0.000	0.000 ~ 1.381
FA 值方差	-161.204	474.878	0.115	0.734	0.000	0.000 ~ 8.348
FA 值中位数	-91.553	333.165	0.076	0.783	0.000	0.000 ~ 6.759
FA 值 25% 分位数	130.846	651.092	0.040	0.841	6.697	0.000 ~ 2.003
FA 值 75% 分位数	160.776	384.116	0.175	0.676	6.667	0.000 ~ 1.013
FA 值偏度	-0.946	0.330	8.200	0.004	0.388	0.203 ~ 0.742
FA 值峰度	0.741	0.967	0.587	0.444	2.097	0.315 ~ 13.952
MD 值平均值	42.936	58.440	0.540	0.463	4.435	0.000 ~ 2.459
MD 值方差	6.581	1.523	18.660	0.000	721.025	36.411 ~ 14 277.918
MD 值中位数	12.819	17.120	0.561	0.454	369 321.856	0.000 ~ 1.380
MD 值 25% 分位数	-23.057	38.693	0.355	0.551	0.000	0.000 ~ 8.345
MD 值 75% 分位数	-31.491	19.871	2.511	0.113	0.000	0.000 ~ 1 731.265
MD 值偏度	-2.514	1.620	2.407	0.121	0.081	0.003 ~ 1.938
MD 值峰度	-0.158	0.465	0.115	0.734	0.854	0.343 ~ 2.126
KFA 值平均值	-1465.832	946.968	2.396	0.122	0.000	0.000 ~ 2.867
KFA 值方差	606.469	388.202	2.441	0.118	2.434	0.000 ~ 3.610
KFA 值中位数	544.410	321.987	2.859	0.091	2.719	0.000 ~ 2.823
KFA 值 25% 分位数	527.617	478.390	1.216	0.270	1.384	0.000 ~ 2.103
KFA 值 75% 分位数	305.355	303.344	1.013	0.314	4.110	0.000 ~ 1.007
KFA 值偏度	11.538	4.936	5.464	0.059	102 578.945	0.383 ~ 1.696
KFA 值峰度	-1.564	1.103	2.012	0.156	0.209	0.024 ~ 1.817
MK 值平均值	5557.586	5670.796	0.960	0.327	2.441	0.000 ~ 11.250
MK 值方差	-4009.745	3057.613	1.720	0.190	0.000	0.000 ~ 10.150
MK 值中位数	1491.713	2485.485	0.360	0.548	1.384	0.000 ~ 17.340
MK 值 25% 分位数	-7969.208	3897.491	4.181	0.051	0.000	0.000 ~ 0.410
MK 值 75% 分位数	-1691.872	1820.907	0.863	0.353	0.000	0.000 ~ 3.951
MK 值偏度	68.534	48.797	1.973	0.160	5.806	0.000 ~ 1.991
MK 值峰度	-12.601	16.951	0.553	0.457	0.000	0.000 ~ 9.046
MKT 值平均值	-4925.408	5673.786	0.754	0.385	0.000	0.000 ~ 6.005
MKT 值方差	3739.200	3087.059	1.467	0.226	2.444	0.000 ~ 4.335
MKT 值中位数	-1641.587	2493.858	0.433	0.510	0.000	0.000 ~ 1.205
MKT 值 25% 分位数	7737.062	3920.137	3.895	0.058	2.414	2.169 ~ 8.105
MKT 值 75% 分位数	5.713	1.763	10.494	0.001	302.653	9.548 ~ 9 593.905
MKT 值偏度	-69.573	48.768	2.035	0.154	0.000	0.000 ~ 1.977
MKT 值峰度	13.258	16.978	0.610	0.435	572 597.972	0.000 ~ 1.620

FA, fractional anisotropy, 部分各向异性; MD, mean diffusivity, 平均扩散率; KFA, kurtosis fractional anisotropy, 峰度各向异性; MK, mean kurtosis, 平均峰度; MKT, mean kurtosis tensor, 平均峰度张量

受扩散张量影响的峰度张量的各向异性<sup>[21-22]</sup>,代表组织结构的复杂性,用于评估胶质瘤在复杂组织环境中扩散能力<sup>[23]</sup>,二者十分相似<sup>[24]</sup>。多项研究显示,胶质瘤实质部分 MK 值随肿瘤分级的增高而增加<sup>[23]</sup>。Falk 等<sup>[9]</sup>的 Meta 分析纳入 10 项临床研究计 430 例胶质瘤患者,结果显示, MK 值鉴别高级别与

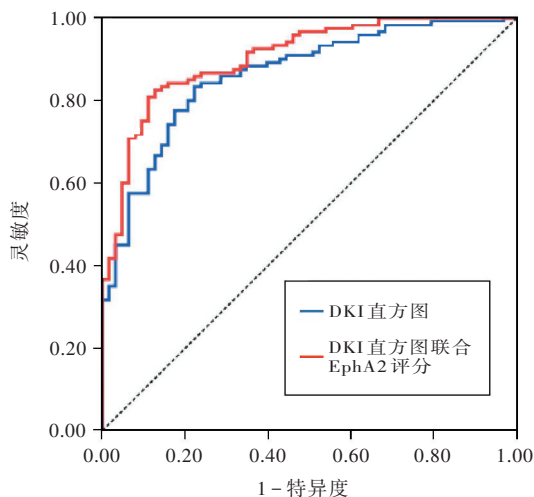
低级别胶质瘤具有较高的准确性。本研究高级别胶质瘤 MK 值和 MKT 值平均值、方差、中位数、25% 分位数和 75% 分位数均高于低级别胶质瘤,偏度低于低级别胶质瘤;加之 DKI 直方图中 25% 分位数和 75% 分位数与组织异质性呈正相关<sup>[20]</sup>,进一步表明肿瘤分级与肿瘤组织异质性呈正相关<sup>[24]</sup>,与既往研

表 7 胶质瘤分级相关预测因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 7. Multivariate forward Logistic regression analysis of predictors associated with glioma grading

变量	b	SE	Wald $\chi^2$	P 值	OR 值	OR 95%CI
FA 值偏度	-0.812	0.289	25.343	0.010	0.484	0.278 ~ 0.842
MD 值方差	6.844	1.251	18.121	0.014	2.821	1.231 ~ 6.466
MKT 值 75% 分位数	5.211	1.564	11.463	0.022	2.581	1.148 ~ 5.806
常数项	-8.851	1.551	29.911	0.000		

FA, fractional anisotropy, 部分各向异性; MD, mean diffusivity, 平均扩散率; MKT, mean kurtosis tensor, 平均峰度张量



DKI, 扩散峰度成像;  
EphA2, 红细胞生成素生成的肝细胞受体 A2

图 4 ROC 曲线显示, DKI 直方图预测胶质瘤分级的曲线下面积为  $0.86 \pm 0.02$  (95%CI: 0.809 ~ 0.916,  $P = 0.000$ ), DKI 直方图联合 EphA2 评分为  $0.90 \pm 0.02$  (95%CI: 0.676 ~ 0.922,  $P = 0.000$ )

Figure 4 The ROC curves showed the AUC for the DKI histogram predicting glioma grading was  $0.86 \pm 0.02$  (95%CI: 0.809-0.916,  $P = 0.000$ ) and the DKI histogram combined with EphA2 grading was  $0.90 \pm 0.02$  (95%CI: 0.676-0.922,  $P = 0.000$ ).

表 8 DKI 直方图参数与 EphA2 评分的 Spearman 秩相关分析

Table 8. Spearman rank correlation analysis of DKI histogram parameters with EphA2 grading

变量	$r_s$ 值	P 值	变量	$r_s$ 值	P 值	变量	$r_s$ 值	P 值	变量	$r_s$ 值	P 值	变量	$r_s$ 值	P 值
FA			MD			KFA			MK			MKT		
平均值	-0.003	0.970	平均值	0.078	0.373	平均值	0.013	0.885	平均值	-0.052	0.553	平均值	0.043	0.624
方差	0.002	0.981	方差	-0.046	0.603	方差	-0.067	0.444	方差	-0.005	0.958	方差	0.007	0.940
中位数	-0.025	0.771	中位数	-0.005	0.951	中位数	-0.132	0.129	中位数	-0.092	0.294	中位数	0.105	0.230
25% 分位数	0.099	0.255	25% 分位数	-0.007	0.940	25% 分位数	-0.041	0.638	25% 分位数	0.112	0.199	25% 分位数	-0.097	0.264
75% 分位数	0.026	0.766	75% 分位数	-0.072	0.409	75% 分位数	0.158	0.070	75% 分位数	-0.112	0.199	75% 分位数	0.105	0.229
偏度	-0.037	0.669	偏度	0.137	0.115	偏度	-0.081	0.354	偏度	0.102	0.242	偏度	-0.092	0.292
峰度	0.034	0.701	峰度	-0.267	0.002	峰度	0.152	0.081	峰度	-0.010	0.909	峰度	0.006	0.942

FA, fractional anisotropy, 部分各向异性; MD, mean diffusivity, 平均扩散率; KFA, kurtosis fractional anisotropy, 峰度各向异性; MK, mean kurtosis, 平均峰度; MKT, mean kurtosis tensor, 平均峰度张量

究结果相一致<sup>[11]</sup>。

EphA2 在正常神经组织中的表达水平较低, 在胶质瘤细胞膜中呈过表达, 尤其是间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤<sup>[25]</sup>。EphA2 过表达与肿瘤病理分级和增殖相关<sup>[26]</sup>, 亦与预后较差相关<sup>[27]</sup>。有研究显示, 恶性胶质瘤中可检测到较高的 EphA2 表达, 且与较差预后显著相关<sup>[25]</sup>; 也有学者认为, EphA2 有助于肿瘤的恶性转化<sup>[28]</sup>。本研究结果显示, 高级别胶质瘤 EphA2 表达水平高于低级别胶质瘤, 与既

往研究结果相一致<sup>[26]</sup>。Suo 等<sup>[7]</sup>还发现, 高级别胶质瘤 EphA2 的高表达与一些影像学指标相关。因此, EphA2 可以作为评估胶质瘤恶性程度的有价值指标。

DKI 直方图参数和 EphA2 评分信息均可独立实现胶质瘤分级预测<sup>[29]</sup>。本研究将二者联合, 结果显示, DKI 直方图联合 EphA2 评分的预测模型准确性高于 DKI 直方图的预测模型; 进一步采用 Spearman 秩相关分析探讨 DKI 直方图各项参数与 EphA2 评分



的相关性,结果显示,仅 MD 值峰度与 EphA2 评分呈负相关关系,表明 MD 值可以反映胶质瘤恶性程度。DKI 直方图参数在胶质瘤分级和增殖预测中具有较好的可行性<sup>[9]</sup>,其中 MD 值反映肿瘤细胞密集程度,肿瘤分级增高、MD 值降低<sup>[30]</sup>。

然而,本研究亦存在以下不足之处:(1)为单中心回顾性研究,存在一定选择偏倚。(2)旨在分析肿瘤整体异质性,勾画的肿瘤兴趣区包含实性强化区、实性非强化区、肿瘤坏死区,未对各亚区进行分类研究。(3)仅对肿瘤进行组织学分级,未行分子分型研究。

综上所述,构建 DKI 直方图联合 EphA2 评分的胶质瘤分级预测模型有助于更精准地进行胶质瘤分级诊断,从而为临床提供一种新型预测工具。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Narayanan A, Turcan S. The magnifying GLASS: longitudinal analysis of adult diffuse gliomas[J]. *Cell*, 2020, 180:407-409.
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [3] Bischof J, Westhoff MA, Wagner JE, Halatsch ME, Trentmann S, Knippschild U, Wirtz CR, Burster T. Cancer stem cells: the potential role of autophagy, proteolysis, and cathepsins in glioblastoma stem cells [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39: 1010428317692227.
- [4] Wykosky J, Debinski W. The EphA2 receptor and ephrinA1 ligand in solid tumors: function and therapeutic targeting [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6:1795-1806.
- [5] Liu XX, Li JR, Luo ZQ, Lu GM, Zhang ZQ. Progress of erythropoietin-producing hepatocellular A2 receptor in glioma [J]. *Zhong Liu Yan Jiu Yu Lin Chuang*, 2021, 33:702-705.[刘霄雪, 李建瑞, 骆仲强, 卢光明, 张志强. 促红细胞生成素产生肝细胞受体 2 在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33:702-705.]
- [6] Li X, Wang Y, Wang Y, Zhen H, Yang H, Fei Z, Zhang J, Liu W, Wang Y, Zhang X. Expression of EphA2 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade, proliferation and apoptosis[J]. *Tumour Biol*, 2007, 28:165-172.
- [7] Suo F, Zhong B, Lu F, Dong Z. The combined use of EphA2/MMP - 2 expression and MRI findings contributes to the determination of cerebral glioma grade[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18: 5607-5613.
- [8] Luan J, Wu M, Wang X, Qiao L, Guo G, Zhang C. The diagnostic value of quantitative analysis of ASL, DSC-MRI and DKI in the grading of cerebral gliomas: a meta-analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15:204.
- [9] Falk Delgado A, Nilsson M, van Westen D, Falk Delgado A. Glioma grade discrimination with MR diffusion kurtosis imaging: a meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. *Radiology*, 2018, 287:119-127.
- [10] Qazi MA, Vora P, Venugopal C, Adams J, Singh M, Hu A, Gorelik M, Subapanditha MK, Savage N, Yang J, Chokshi C, London M, Gont A, Bobrowski D, Grinshtein N, Brown KR, Murty NK, Nilvebrant J, Kaplan D, Moffat J, Sidhu S, Singh SK. Cotargeting ephrin receptor tyrosine kinases A2 and A3 in cancer stem cells reduces growth of recurrent glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78:5023-5037.
- [11] Qi XX, Shi DF, Ren SX, Zhang SY, Li L, Li QC, Guan LM. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging derived maps may distinguish between low and high grade gliomas before surgery[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28:1748-1755.
- [12] Hempel JM, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, Tabatabai G, Castaneda Vega S, Ernemann U, Klose U. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging estimates for in vivo assessment of 2016 WHO glioma grades: a cross-sectional observational study [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 95: 202-211.
- [13] Pogosebikan EL, Pronin IN, Zakharova NE, Batalov AI, Turkin AM, Konakova TA, Maximov II. Feasibility of generalised diffusion kurtosis imaging approach for brain glioma grading[J]. *Neuroradiology*, 2021, 63:1241-1251.
- [14] Tan Y, Mu W, Wang XC, Yang GQ, Gillies RJ, Zhang H. Whole-tumor radiomics analysis of DKI and DTI may improve the prediction of genotypes for astrocytomas: a preliminary study [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 124:108785.
- [15] Kimura Y, Sato N, Ota M, Shigemoto Y, Morimoto E, Enokizono M, Matsuda H, Shin I, Amano K, Ono H, Sato W, Yamamura T. Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49:818-824.
- [16] Van Cauter S, De Keyzer F, Sima DM, Sava AC, D'Arco F, Veraart J, Peeters RR, Leemans A, Van Gool S, Wilms G, Demaerel P, Van Huffel S, Sunaert S, Himmelreich U. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16: 1010-1021.
- [17] Zhao J, Wang YL, Li XB, Hu MS, Li ZH, Song YK, Wang JY, Tian YS, Liu DW, Yan X, Jiang L, Yang ZY, Chu JP. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumour cell proliferation and IDH - 1 gene mutation status [J]. *J Neurooncol*, 2019, 141:195-203.
- [18] Hectors SJ, Semaan S, Song C, Lewis S, Haines GK, Tewari A, Rastinehad AR, Taouli B. Advanced diffusion-weighted imaging modeling for prostate cancer characterization: correlation with quantitative histopathologic tumor tissue composition: a hypothesis-generating study [J]. *Radiology*, 2018, 286:918-928.
- [19] Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, Ogawa A, Kabasawa H. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas [J]. *Surg Neurol*, 2005, 63:56-61.
- [20] Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011:ID732848.
- [21] Hansen B, Shemesh N, Jespersen SN. Fast imaging of mean, axial and radial diffusion kurtosis [J]. *Neuroimage*, 2016, 142: 381-393.
- [22] Glenn GR, Helpert JA, Tabesh A, Jensen JH. Quantitative assessment of diffusional kurtosis anisotropy [J]. *NMR Biomed*, 2015, 28:448-459.
- [23] Van Cauter S, Veraart J, Sijbers J, Peeters RR, Himmelreich U,

- De Keyser F, Van Gool SW, Van Calenbergh F, De Vleeschouwer S, Van Hecke W, Sunaert S. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading[J]. Radiology, 2012, 263:492-501.
- [24] Hu LS, Hawkins - Daarud A, Wang L, Li J, Swanson KR. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma[J]. Cancer Lett, 2020, 477:97-106.
- [25] Wykosky J, Gibo DM, Stanton C, Debinski W. EphA2 as a novel molecular marker and target in glioblastoma multiforme [J]. Mol Cancer Res, 2005, 3:541-551.
- [26] Wu Q, Xu L, Wang C, Fan W, Yan H, Li Q. MicroRNA-124-3p represses cell growth and cell motility by targeting EphA2 in glioma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503:2436-2442.
- [27] Bielamowicz K, Fousek K, Byrd TT, Samaha H, Mukherjee M, Aware N, Wu MF, Orange JS, Sumazin P, Man TK, Joseph SK, Hegde M, Ahmed N. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2018, 20:506-518.
- [28] Day BW, Stringer BW, Wilson J, Jeffree RL, Jamieson PR, Ensby KS, Bruce ZC, Inglis P, Allan S, Winter C, Tolleson G, Campbell S, Lucas P, Findlay W, Kadrian D, Johnson D, Robertson T, Johns TG, Bartlett PF, Osborne GW, Boyd AW. Glioma surgical aspirate: a viable source of tumor tissue for experimental research[J]. Cancers (Basel), 2013, 5:357-371.
- [29] Zhang SS, Yu L. Research progress of MRI in glioma grading and molecular genetic biomarkers[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 17:69-73.[张姗姗, 于林. 胶质瘤分级及分子遗传学标志物相关磁共振成像研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:69-73.]
- [30] Xu Z, Ke C, Liu J, Xu S, Han L, Yang Y, Qian L, Liu X, Zheng H, Lv X, Wu Y. Diagnostic performance between MR amide proton transfer (APT) and diffusion kurtosis imaging (DKI) in glioma grading and IDH mutation status prediction at 3 T[J]. Eur J Radiol, 2021, 134:109466.

(收稿日期:2023-03-16)

(本文编辑:彭一帆)

## 《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)和 2020 年版(即第 9 版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021 和 2022 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjjbzz@263.net.cn。

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:本刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,本刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒本刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以本刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号,本刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归本刊所有。