doi 10.12122/j.issn.1674-4500.2026.06.19 分子影像学杂志, 2026, 49(6): 836-842

多模态影像学在胶质瘤乏氧微环境中的研究进展

蒋景名,徐 蕊,王云玲
新疆医科大学第一附属医院影像中心,新疆 乌鲁木齐 830054

摘要:肿瘤微环境乏氧是推动胶质瘤恶性进展的关键因素,能够影响肿瘤的侵袭性、放化疗耐受性以及预后,其精准评估对个体化治疗决策具有关键意义。近年来,应用影像学方法评估肿瘤乏氧水平已经成为一种趋势。本文从多模态影像学技术体系出发,系统分析了扩散峰度成像、动态增强磁共振、血氧水平依赖磁共振、体素内不相干运动成像及磁共振波谱的技术原理在肿瘤乏氧方面的研究价值,并探讨了双模态成像、纳米技术及MRI生境分析、核医学等新兴技术的前沿进展。未来发展方向聚焦于多参数联合成像、人工智能辅助生境分析、纳米探针诊疗一体化,建立影像-病理-分子特征的可靠对应关系是推动临床转化的关键。
关键词:胶质瘤;肿瘤微环境;肿瘤乏氧;多模态影像学

Advances in multimodal imaging of the hypoxic microenvironment in glioma

JIANG Jingming, XU Rui, WANG Yunling
Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Tumor microenvironment hypoxia is a key driver of malignant progression in glioma, which affects tumor invasiveness, chemoradiotherapy tolerance, and patient prognosis. Accurate evaluation of hypoxia is therefore critical for individualized treatment decision-making. In recent years, imaging-based assessment of tumor hypoxia has become a prevailing research trend. Starting from the multimodal imaging technical system, this paper systematically analyzes the research value of the technical principles of diffusion kurtosis imaging, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging, intravoxel incoherent motion imaging, and magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of tumor hypoxia. It also discusses the cutting-edge advances of emerging techniques including bimodal imaging, nanotechnology, MRI habitat analysis, and nuclear medicine. Future research directions focus on multiparameter combined imaging, artificial intelligence-assisted habitat analysis, and integrated diagnosis and therapy with nanoprobes. Establishing reliable correlations among imaging, pathology, and molecular signatures is the key to promoting clinical translation.
Keywords: glioma; tumor microenvironment; tumor hypoxia; multimodal imaging

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性颅内肿瘤,胶质母细胞瘤(GBM)作为恶性程度极高的脑肿瘤,临床预后较差,患者确诊后的平均生存时间普遍在14个月左右[1]。胶质瘤的特征是存在广泛的组织乏氧区域[2, 3]。乏氧不仅增强肿瘤侵袭性,还对维持胶质瘤干细胞表型至关重要;而胶质瘤干细胞正是介导治疗耐药[4, 5]与肿瘤复发的核心细胞亚群[4-6]。乏氧和炎症反应在胶质瘤微环境中存在高度重叠,因为乏氧环境不仅限制细胞毒性T淋巴细胞的发育,同时也促进炎症细胞因子的增殖和表达[7]。尽管具体机制尚未完全阐明,但相较于分化成熟的肿瘤细胞,在乏氧微环境中存活的胶质瘤干细胞,可更显著地抑制活化T细胞的增殖[8]。胶质瘤内的乏氧条件会激活信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路,该通路介导缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)并导致免疫抑制[9]。乏氧微环境招募免疫抑制细胞[10]通过上调效应免疫细胞表面的抑制性分子表达,进而抑制机体抗肿瘤免疫应答。

MRI是一种广泛用于肿瘤诊断和分级的无创性检查技术,能有效地反映肿瘤的形态学特征。MRI具有多参数、多序列、多方向的特点,与传统CT相比,具有更高的软组织对比度和较高的空间分辨率[11]。胶质瘤的乏氧状态一直以来是研究的热点及难点,因为乏氧程度与恶性程度及生物学活性有关,且影响着肿瘤的放化疗疗效,所以对改善肿瘤的预后及转归具有重要的临床意义[12]。传统检测乏氧方法有创且重复性差,影像学检查是一种安全无创的手段,能够以更客观的证据进行评价,在胶质瘤治疗中具有广阔的应用前景。同时,随着功能磁共振(fMRI)、核医学、纳米技术等新技术的进步和各种量化参数的引入,使定量评估肿瘤的功能特征成为可能。利用多模态影像学定量评估胶质瘤微环境的乏氧状态,已取得了一些进展。本文就多模态影像学在胶质瘤乏氧微环境中的研究进展进行综述,为其临床治疗规划提供客观依据和指导,改善胶质瘤患者预后。

1 乏氧与肿瘤微环境(TME)

TME涵盖了多种细胞及基质成分,包括血管内皮

收稿日期:2025-12-08
基金项目:"天山英才"科技创新领军人才项目(2023TSYCLJ0027);新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2024D01D20)
作者简介:蒋景名,在读硕士研究生,E-mail: 2424375357@qq.com
通信作者:王云玲,主任医师,E-mail: 1079806994@qq.com

细胞(EC)、癌症相关成纤维细胞、免疫细胞,以及细胞外基质[13]。乏氧环境是实体恶性肿瘤中普遍存在且极为关键的特征,与肿瘤的侵袭能力、耐药性以及患者的预后密切相关。胶质瘤的TME常处于乏氧状态,乏氧是推动肿瘤恶性进展的关键因素,主要原因是血管供应不足,进而导致细胞增殖减缓、葡萄糖代谢增强、免疫功能抑制以及提升肿瘤细胞对免疫攻击的抵抗能力[13]。在肿瘤生长的早期阶段,癌细胞和TME中的各种成分相互作用,有助于促进癌细胞存活、增强其侵袭能力并提高转移潜能。乏氧环境能够减弱放射线对DNA的损伤效果,干扰缺氧诱导因子(HIF)的降解途径,并促进其他细胞基因的表达,从而显著降低细胞对放化疗的敏感性,进而导致耐药性的出现[14]。TME的乏氧状态常被视为细胞毒性疗法疗效欠佳以及肿瘤复发与转移加剧的关键因素。

2 乏氧生物标志物

缺氧诱导因子α(HIF-α)、碳酸酐酶IX(CAIX)和哌莫硝唑(PIMO)是目前普遍接受的肿瘤乏氧标志物。其中,PIMO和CAIX适合表征慢性乏氧,而HIF-1α主要参与急性乏氧的靶基因表达。HIF-1α在乏氧肿瘤中表达更高,其异常高表达可通过促进肿瘤恶性进展的基因突变,抑制细胞凋亡与死亡。CAIX被认为是预后不良和潜在治疗靶点的独立预测因子。PIMO能够特异性地结合细胞内的低氧部位,并在肿瘤乏氧区域显著积累,可以利用免疫组织化学技术将这些乏氧区域进行可视化呈现;其在组织中的表达水平与通过微电极直接测量的氧分压(<10 mmHg)密切相关,这是乏氧检测的金标准。这些乏氧生物标志物与多种fMRI、核医学及纳米技术的参数之间存在一定关联,有助于利用多模态影像学技术对胶质瘤的乏氧微环境进行检测,为临床治疗提供帮助。

3 定量MRI在胶质瘤乏氧的应用

3.1 扩散峰度成像(DKI)在肿瘤乏氧成像中的应用及前景

DKI通过分析水分子高斯扩散和非高斯扩散的差异提供组织微结构的详细信息,能捕捉到在复杂组织环境中水分子扩散的受限程度和不均匀性。DKI利用2个关键指标(Dapp和Kapp)来描述高b值下信号强度衰减的情况[15]。在DKI中,平均峰度(MK)和平均扩散(MD)是表征组织特性的核心参数。MK反映组织微观结构的复杂性和扩散屏障的密度,MK数值增大表明组织内水分子运动受限更为显著。而MD值则用于量化水分子在组织中的平均表观扩散系数(ADC),反映了水分子扩散的整体水平。有研究发现MD值与HIF-1α表达呈负相关,MK与HIF-1α表达呈正相关,并且MK值的诊断能力最强(AUC=0.867),说明肿瘤的微观病理结构具有异质性,导致肿瘤中心和周边区域的血流状态、血管分布及乏氧水平存在显著差异[16]。另有脑胶质瘤相关研究亦表明,HIF-1α表达与MK、Ka、Kr均存在显著相关性(P<0.001)[17]。有学者提出HIF-1α表达与MK值呈正相关,原因可能是在HIF-1α高表达时可诱导的血管生成,该过程可与肿瘤乏氧状态共存,乏氧所引起的新生血管壁完整性受损以及组织坏死,会导致局部微观结构变得更加复杂,并且提出MD值的评估准确性优于ADC值[16]。因此,DKI的应用有助于了解肿瘤细胞分化、增殖活性、侵袭和转移等生物学行为,并为个体治疗提供指导[18]。近几年,DKI结合PET及生境分析等新技术,证实了DKI的MK高值区与^{18}F-FAZA PET乏氧显像区域高度重合,可无创定位人胶质瘤乏氧亚区[19]。

DKI在肿瘤乏氧评估中具有显著潜力,其核心参数与乏氧标志物的相关性已得到证实,且能结合多技术实现乏氧亚区无创定位,但目前仍存在评估间接性、技术缺乏标准化等不足。未来DKI将围绕精准化、标准化及多模态融合发展,将为肿瘤内异质性提供宝贵的整体信息,揭示DNA突变和基因表达谱层面的区域多样性,有助于预后分析,可为手术和放疗规划提供极大帮助。

3.2 动态增强磁共振(DCE-MRI)在肿瘤微血管生成及乏氧成像中的挑战与前景

DCE-MRI能够有效反映肿瘤的生理微环境特征,已应用于评估肿瘤微血管生成情况。病变灌注的量化主要有两种方法:一种是半定量分析方式,依据时间-强度曲线的形态来揭示相关参数的变化趋势;另一种是定量分析方法,基于药代动力学模型来精确描述造影剂浓度的动态变化[20]。胶质瘤是血管化程度最高的肿瘤之一,乏氧现象是由氧的供应和需求之间的不平衡所引起的。氧的供给主要受到血液灌注情况的影响,而氧的需求则主要与细胞增殖的活跃程度密切相关,这两者都可以通过DCE-MRI参数如容量转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})和血管外细胞外容积分数(V_e)等来反映[21]。

有研究揭示了对比剂在肿瘤组织中的动态变化特征,发现K^{trans}和V_e这2个参数与非坏死性肿瘤组织的乏氧程度存在相关性[22]。其次,K^{trans}和V_e值的高低与乏氧细胞的比例呈负相关。此外,K^{trans}在区分肿瘤的低乏氧比例和高乏氧比例比V_e更具优势。DCE-MRI的半定量参数中的相对增强值(RE)、最大增强强度(ME)和最大相对增强值(MRE)与HIF-1α的阳性表达密切相关,能够反映体内癌症病灶局部微环境中的乏氧状态[23]。此外,这些参数值随着临床分级和T分期的增加而逐渐增加,DCE-MRI能够通过识别具有不同灌注和血管通透性的区域来描述TME[24]。既往研究通过大鼠胶质瘤模

型行DCE-MRI检测发现，肿瘤实性区呈显著渐进性强化及高灌注表现，瘤周坏死区域则强化程度微弱、呈低灌注特征；且模型不同时间点的K^{trans}、V_e值与HIF-1α表达水平存在显著负相关（$P<0.05$）[25]。已有研究采用DCE-MRI探究胶质瘤边缘区新生血管特征，发现在距肿瘤组织边缘257.658±53.663 μm范围内观察到血管共生现象，该区K^{trans}、K_{ep}与血管共生指数呈负相关（$P<0.05$）[26]。有研究通过低频脉冲电子顺磁共振波谱作为参考标准，评估^{18}F-MISO PET在体内乏氧成像的准确性，并利用DCE-MRI参数图像初步探索潜在的校正算法，以使^{18}F-MISO PET在肿瘤乏氧的空间分布上与电子顺磁共振氧分压成像（EPR pO_2）更具兼容性，为使用EPR、^{18}F-MISO PET和DCE-MRI进行多模态氧成像提供了概念验证[27]。

DCE-MRI已成为胶质瘤乏氧无创评估的核心功能成像技术，通过定量分析血管通透性、灌注与血脑屏障破坏，间接反映乏氧微环境，在肿瘤分级、分子分型、疗效监测与预后预测中广泛应用；但受模型依赖、扫描异质性、对比剂风险、测量乏氧间接性等局限，临床标准化与精准度仍待突破。未来需通过多模态融合、人工智能（AI）技术等突破瓶颈，实现精准、动态、个体化乏氧评估，为胶质瘤精准诊疗提供关键支撑。

3.3 血氧水平依赖磁共振在（BOLD-MRI）肿瘤乏氧诊断中的潜力与机制

BOLD-MRI已被证实具有诊断肿瘤乏氧的潜力。BOLD-MRI利用脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白在顺磁性上的差异来评估组织的氧合状态。脱氧血红蛋白单体是氧气从红细胞释放到组织后残留的红细胞蛋白形式，它会导致组织横向磁化产生不同的弛豫速率，而氧合血红蛋白则不会引起这种变化[28]。所以，BOLD-MRI能够用于探测肿瘤内部氧合水平的变动，或者找出肿瘤中乏氧的部位。不过需要指出的是，在正常呼吸空气的情况下，脱氧血红蛋白的浓度还不足以对乏氧进行量化测量[29]。BOLD-MRI的T2值、T2*值、脑血容量（CBV）、氧提取分数（OEF）与肿瘤乏氧密切相关。

有学者对比了肿瘤$R2^*$值和相对脑血容量（rCBV）与PIMO组织切片之间的关系。结果发现，高R2*值与PIMO染色密切相关，在肿瘤主导区域（肿瘤占比>50%）检测乏氧的敏感性高达88%，高R2*值可将乏氧阳性预测值由70%提升至76%，低R2*值则可使乏氧预测值降低26%，联合rCBV后降幅达41%，阴性预测值达70%[30]。该研究证实BOLD-MRI的$R2^*$值对肿瘤乏氧具有高敏感性、中等阴性预测价值，可用于无创识别乏氧区域以指导放疗剂量。通过独立测量T2、T2*和CBV值，计算出的相对氧提取分数（rOEF）值与胶质瘤分级相关，并在高级别胶质瘤（HGG）中发现了潜在的乏氧区域。初步的免疫组化验证显示，rOEF与HIF-1α表达之间存在一定的相关性，表明该方法在检测胶质瘤乏氧方面具有一定的敏感度和特异度。因此，未来的研究需要进一步验证该方法的有效性，特别是在更大的患者队列中进行研究，并结合更多的免疫组化标记物及^{18}F-MISO-PET/MRI联合检查，更全面地评估其在临床中的应用价值[31]。研究表明肿瘤组织的BOLD-fMRI信号强度与R2*值在吸氧前均高于吸氧后水平（$P<0.05$）[32]，这说明BOLD-MRI能够有效检测肿瘤氧合状态的变化，并为病灶的精准定位提供有力支持。

随着定量血氧水平依赖性磁共振成像（qBOLD）的兴起，有研究用该技术来追踪大鼠胶质瘤中的氧代谢，发现PIMO表达水平与T2值和T2*值之间存在显著负相关，这提示肿瘤区域的T2和T2*值越低，PIMO水平越高，对应肿瘤乏氧加重[33]。随着技术进步衍生出了一种新技术，即简化的定量血氧水平依赖性MRI（sqBOLD），运用了不对称自旋回波序列与流体衰减反转恢复分量相结合的技术[34]。有学者发现sqBOLD技术测量的OEF值、CD31值和微血管密度（MVD）在低级别胶质瘤（LGG）和HGG乏氧评估中均表现出良好效能[35]。这项研究证实，sqBOLD技术结合血管相关参数，能够无创、较准确地评估胶质瘤的乏氧状态与微血管特征，且sqBOLD测量结果与病理金标准高度吻合。

BOLD-MRI以脱氧血红蛋白为内源性对比剂，通过T2*、R2*等指标间接评估胶质瘤乏氧，在肿瘤分级、疗效监测及多模态融合应用中具有重要价值，其技术风险主要包括伪影干扰、乏氧误判等。未来需通过技术优化、标准化制定及多模态融合突破瓶颈，有必要进一步探索BOLD-fMRI与胶质瘤乏氧代谢及微血管成熟度之间的相关性，用于评估胶质瘤的乏氧代谢、血管成熟度及放化疗疗效。

3.4 体素内不相干运动磁共振成像（IVIM-MRI）在肿瘤乏氧成像中的应用前景

IVIM-MRI采用多个b值获取扩散加权成像，可区分水分子扩散与血液灌注信息，从而反映活体内的微观运动。常用参数为ADC值、D值、D^*值、f值。ADC值表示水分子的平均扩散程度，D值表示体素内水分子的真实扩散情况。D*值反映血流灌注量，而f值与肿瘤血管生成密切相关。乏氧可影响肿瘤的细胞密度和血管状态，这是扩散和灌注相关参数在反映肿瘤乏氧方面的适用性的基础。一方面，肿瘤细胞的过度增殖导致水分子扩散受限。同时，肿瘤细胞与供血血管之间的距离增加，从而导致肿瘤乏氧。另一方面，肿瘤乏氧环境可以启动各种促进肿瘤血管生成的调节因子，导致灌注增加[36]。因此，肿瘤具有高度乏氧的区域已被证明具有较高的灌注参数或较低的扩散参数。该技术广泛用于多

种肿瘤的预测、诊断、预后评估。已有研究证实f值与HIF-α、CAIX、PIMO呈正相关；f值鉴别HIF-1α及CAIX高低表达的AUC分别为0.777和0.822，提示其具有良好的诊断效能[37]。这可能是由于乏氧微环境对肿瘤组织的调节作用，其可以促进新血管形成并增强组织灌注有关。

IVIM-MRI无需使用外源性对比剂，可同时分离并量化组织的灌注与扩散信息，可无创定量评估胶质瘤的乏氧状态、血管生成水平及微循环异常，已成为胶质瘤乏氧评估的重要手段。IVIM-MRI可用于区分真性乏氧与假性进展、评估抗血管生成治疗疗效，并能反映肿瘤内部乏氧异质性。但现有研究多为单中心、小样本，IVIM扫描参数、后处理方法及定量阈值缺乏统一标准，且难以区分乏氧、炎症、坏死对参数的混杂影响。同时，IVIM仅能间接推断乏氧，无法直接反映乏氧分子水平，与PET、MRS等技术相比，特异性仍不足。由于其成像原理更加接近细胞真实状态，IVIM-MRI在未来胶质瘤乏氧成像研究中需通过多中心、标准化、多模态融合提升其准确性与临床实用性。

3.5 磁共振波谱(MRS)技术在肿瘤乏氧监测中的临床应用

MRS能够精确定量分析肿瘤组织内的代谢产物分布情况。其基本原理在于：生物体内代谢物分子结构差异使其质子共振频率产生特异性化学位移，信号强度与含量正相关，因此MRS可灵敏检测组织代谢异常，在肿瘤乏氧研究中具有重要应用价值。^{19}F-MRS能够特异性检测乏氧标志物硝基咪唑类化合物在肿瘤中的蓄积情况，并且可直接反映组织氧分压的动态变化。一项研究通过^{1}H-MRS监测钴配合物在乏氧微环境中发生的氧化还原反应所诱导的水信号改变，不仅实现了对肿瘤乏氧程度的无创评估，还为钴基前体药物在肿瘤靶向治疗中的应用提供了重要依据[38]。这种基于生物还原激活的检测策略具有双重优势：一是特异性响应乏氧微环境，二是在正常氧分压组织中保持较低的毒性。胶质瘤中的的脂质与乳酸盐两种代谢产物，均可在短回波时间(TE)磁共振波谱序列中检出，且已被证实可作为肿瘤乏氧的影像学标志物。脂质水平升高不仅与肿瘤坏死密切相关，同时可反映细胞对乏氧应激的早期应答[39-41]。有研究在肿瘤乏氧区域检测到脂质与乳酸信号异常增高，且该信号变化与胶质瘤的rCBV存在显著关联[42]。

MRS可无创检测胶质瘤内乳酸、脂质、胆碱等代谢物浓度，间接反映肿瘤乏氧程度、无氧酵解活性及HIF-1α通路激活状态，为乏氧评估提供代谢组学依据。但仅能间接推断乏氧，易受坏死、炎症干扰，临床转化仍存在显著瓶颈。未来需依托多中心标准化与多模态融合，提升其精准性与实用性。

4 双模态成像技术提升肿瘤乏氧检测的敏感度与分辨率

双模态成像是一种采用两种不同成像技术的复合型成像方式，通过整合不同成像模态的优势，克服单一模态的局限性，为肿瘤乏氧研究提供了新的视角。光学缺氧成像是一种高灵敏度的成像方法。与MRI、CT和光声成像等高分辨率成像方式相比，体内荧光/磷光成像的分辨率相对较低。因此，高分辨率成像模式和高灵敏度功能性乏氧成像的结合使该方法对于检测肿瘤内部状况很有价值。有学者开发了一种基于铱(Ir)-镧系元素(Ln)发光配合物的双模态MRI/乏氧成像探针，通过将磷光铱分别与铕(Eu3+)和钆(Gd3+)镧系单元进行分子组装，成功制备了兼具磁共振成像与光学检测功能的Ir-Ln双核金属配合物[43]。在肿瘤乏氧环境下，细胞会转向厌氧呼吸形成乳酸。因此，乳酸浓度是测量TME中肿瘤乏氧代谢活动的有用指标。有研究基于这一特点发明了一种用于癌症成像的pH值响应性T1-T2双模态MRI造影剂即SPIO@SiO_2@MnO_2，这种MRI造影剂的对比敏感度提高到病变组织和正常组织之间的12.3倍差异[44]。

双模态成像有效弥补单一模态在胶质瘤乏氧评估中的不足。基于金属配合物与pH值响应型纳米探针的MRI/光学或T1-T2双模态体系，已实现对乏氧微环境的特异性识别与高对比度成像。但目前研究多处于探针构建与体外验证阶段，临床转化受限于标准化缺失、生物安全性及颅内递送效率等瓶颈。未来需聚焦多中心验证、探针优化及多模态融合，推动双模态成像向精准无创的临床应用迈进。

5 纳米技术结合MRI用于治疗胶质瘤患者

胶质瘤由于其高度侵入性的特性和血脑屏障(BBB)的存在，胶质瘤的早期诊断和治疗仍然是癌症的一大挑战。BBB的生理特性显著限制了药物分子的中枢神经系统递送效率，但纳米技术的突破已经产生了可以穿过或绕过BBB的多功能治疗诊断纳米平台，使胶质瘤的有效治疗成为可能[45]。基于纳米颗粒(NPs)的尺寸效应和表面特性，靶向纳米治疗胶质瘤已成为当前研究的热点。NPs可用作药物载体，以改善药物递送的药代动力学并降低全身毒性。而MRI在外部产生的磁场可以控制磁性纳米材料的流动和释放，使其成为功能性诊断和治疗工具，现已经使用了超顺磁性氧化铁纳米颗粒[46]。纳米材料还可以作为分子探针，与多种成像模式相结合。已有研究构建了一种新型双向磁共振调谐纳米探针(t-MRET)，可对肿瘤内分子靶点进行定量成像，并能灵敏地检出微小颅内肿瘤[47]。与化疗、放疗等常规疗法相比，靶分子与NPs表面结合能够提升其在肿瘤部

位的亲和性以及穿透BBB的能力。

胶质瘤因侵袭性强和BBB存在，早期诊断与乏氧靶向治疗仍面临巨大挑战，而纳米技术为跨越BBB、精准识别并干预肿瘤乏氧微环境提供了重要突破口。磁性纳米颗粒、乏氧响应型纳米载体及多模态成像探针可实现靶向药物递送、磁共振精准成像与乏氧区域可视化，显著提升药物在颅内肿瘤的富集效率，同时增强放化疗敏感性。但仍存在制备标准不统一、生物安全性有待验证、颅内递送效率有限等问题，未来需完善生物安全性评价及多中心临床研究、优化跨BBB递送效率与乏氧响应性能，推动胶质瘤乏氧靶向诊疗的临床转化。

6 MRI生境分析在脑胶质瘤临床诊疗中的应用

MRI生境分析通过构建TME亚区图谱并定量测定其形态功能参数，可直观呈现瘤内异质性动态演变，进而为临床个体化方案设计提供核心依据[48]。该技术有效应用的前提在于影像标志物的科学遴选：微环境特征参数与预后相关标志物能够客观量化肿瘤生物学特性及其亚区间交互作用[49]，但需注意标志物维度增加会导致各亚区容积递减；虽然这种精细化分割对精准诊疗具有重要价值，却可能为多重采样交叉验证带来困难[50]。有学者通过构建出8种PET-MRI联合生境分析，发现以低灌注、高细胞密度、高^{18}F-FAZA摄取为特征的乏氧相关生境与病理活检证实的乏氧区域高度一致，且该生境在Ⅳ级胶质瘤中的占比高于Ⅲ级，同时具备良好的可重复性[19]。这表明生境成像可无创显示肿瘤内部代谢、乏氧、灌注等生物学信息，在可视化肿瘤内部异质性方面具有极大的优势。既往研究采用多参数MRI将肿瘤分为三个生境（富血管细胞生境、乏血管细胞生境、无活性组织生境），其中乏血管细胞生境与胶质瘤乏氧状态直接相关，其体积增加与患者无进展生存期（TTP）、总生存期（OS）缩短显著相关，乏血管细胞生境预测TTP的效能（AUC=0.762）优于肿瘤体积（AUC=0.646），且乏血管细胞生境可精准预测肿瘤进展部位[51]。也有研究将多参数MRI与深度学习模型结合，开展乏氧评估与疗效预测研究，发现深度学习模型预测的乏氧分数与组织学真实乏氧分数高度相关（r>0.7），该模型可精准预测肿瘤乏氧状态[52]。综上，多参数MRI联合生境分析与深度学习不仅可无创识别胶质瘤乏氧微环境、独立预测患者预后，为肿瘤乏氧精准评估与个体化治疗提供了关键影像学支撑。

因此，拥有时间和空间双重信息的生境地图会对胶质瘤病理生理变化的解释性产生帮助。基于生境成像的多序列MRI是一个相对新颖的领域，需要我们深入研究以解决现有的一些问题。首先，在胶质瘤患者中使用生境分析并研究其与相关病理生理、分子特征的现有研究并不全面，需要对生境地图的建立过程及后续组织学验证进行合理安排。其次，一些研究尚未将肿瘤实体和瘤周水肿同时纳入ROI范围。每个生境都包含了更敏感和更具体的微环境信息，提示我们应予以重视。目前，基于生境成像的多序列MRI在预测患者生存周期、评估肿瘤基因亚型、肿瘤乏氧情况及监测治疗后反应等方面已有一定深度的研究，但高级成像模型鲜有涉及。

7 核医学在肿瘤乏氧成像中的应用

PET/SPECT功能成像已经成为临床评估肿瘤乏氧的标准方法。其核心机制在于放射性核素（如^{18}F、^{64}Cu、^{11}C等）标记的乏氧探针可在乏氧病灶中发生特异性积聚与滞留，从而实现靶区的可视化及定量分析。其中1-H-1-（3-［^{18}F］氟-2-羟基丙基）-2-硝基咪唑（^{18}F-FMISO）是应用最为成熟的示踪剂[53]，已获得广泛临床认可。近几十年来，研究者相继研发了多种^{18}F标记的硝基咪唑类化合物，包括^{18}F-FMISO、^{18}F-FETNIM、^{18}F-EF5、^{18}F-FAZA、^{18}F-HX4等。有研究指出，Ⅳ级胶质瘤对^{18}F-FMISO的摄取活性高于LGG（P<0.05）[54]。

一项前瞻性研究纳入胶质瘤患者同步接受^{18}F-FMISO PET与MRI检查，观察到肿瘤乏氧程度与HIF-1α、CAIX及VEGF表达水平呈正相关（P<0.05）[55]，进一步佐证了^{18}F-FMISO PET摄取与肿瘤恶性生物学行为的紧密关联。有研究联合双示踪剂（^{18}F-FMISO+^{18}F-FLT）PET/CT与MRI联合成像评估胶质瘤乏氧与增殖状态的关联，发现胶质瘤病灶灌注与乏氧呈显著负相关（r=-0.99），证实双示踪剂PET可精准表征TME，为影像引导放疗提供支撑[56]。^{18}F-FAZA与^{18}F-EF5在胶质瘤[57]、脑淋巴瘤[57]、头颈部肿瘤[58]等有效显示肿瘤乏氧状态。鉴于^{18}F-FMISO存在固有局限性，其他新型乏氧显像剂的研发近年来备受关注。其中，^{18}F-HX4与^{18}F-FAZA展现出广阔的临床应用潜力。对比研究显示，^{18}F-HX4具备更快的体内清除速率，可获取更高质量的显像图像；而^{18}F-FAZA则凭借更优的生物动力学特性，对乏氧区域具有更强的靶向结合能力，同时兼具快速清除与成像效率高的优势。

PET、PET-MRI与常规MRI相比，可直接、特异性反映肿瘤乏氧代谢，能够无创定位乏氧区域、量化乏氧体积，并预测放化疗抵抗，这是普通MRI无法实现的核心优势。一体化PET/MRI凭借同步结构与功能成像优势，显著提升乏氧异质性评估与真假进展鉴别能力，成为临床精准诊疗的重要方向。但目前研究仍以单中心、小样本为主，且核医学存在空间分辨率较低、辐射暴露、示踪剂可及性差、成本较高等局限等问题。未来需推进多中心标准化验证与AI、生境分析融合，进一步提升核医学在胶质瘤乏氧诊疗中的临床价值。

8 小结

本文系统综述了影像技术在评估胶质瘤微环境乏氧中的研究进展，揭示了影像学与肿瘤生物学行为间的深层关联。多模态影像学技术已成为胶质瘤乏氧微环境无创评估的核心手段，能够从结构、功能、代谢多个维度对肿瘤乏氧状态进行定性与定量评价。DKI、IVIM、DCE-MRI、BOLD-MRI及MRS等fMRI技术，可通过量化参数间接反映肿瘤的乏氧程度、血管生成、细胞密度及代谢异常，为肿瘤分级、预后评估及疗效监测提供影像学依据。核医学通过乏氧特异性示踪剂，可直接、精准地定位乏氧区域并量化乏氧体积，在评估放化疗抵抗、指导放疗剂量提升方面具有不可替代的优势。与此同时，生境分析、纳米技术、双模态成像等新兴方向进一步推动了胶质瘤乏氧的精准可视化与个体化诊疗，有助于揭示肿瘤内部异质性并指导靶向干预。但目前该领域仍存在技术标准化不足、多中心研究缺乏、临床转化证据等级有限等问题，多数技术仍停留在科研阶段，尚未形成统一的临床应用规范。

未来应通过多中心、大样本、标准化研究，建立统一的扫描方案与定量阈值；加快新型乏氧示踪剂、纳米探针的临床转化；并结合AI与生境分析，实现对胶质瘤乏氧微环境的精准、动态、无创评估，最终推动多模态影像学技术真正进入临床指南，服务于胶质瘤的个体化精准诊疗。

参考文献：

[1] Liu ZD, Wang HB, Jia YL, et al. Significantly high expression of NUP37 leads to poor prognosis of glioma patients by promoting the proliferation of glioma cells[J]. Cancer Med, 2021, 10(15): 5218-34.

[2] Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al. Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions[J]. J Neuro Oncol, 2002, 58(1): 47-52.

[3] Colwell N, Larion M, Giles AJ, et al. Hypoxia in the glioblastoma microenvironment: shaping the phenotype of cancer stem-like cells [J]. Neuro Oncol, 2017, 19(7): 887-96.

[4] Bao SD, Wu QL, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. Nature, 2006, 444(7120): 756-60.

[5] Soeda A, Park M, Lee D, et al. Hypoxia promotes expansion of the CD133-positive glioma stem cells through activation of HIF-1α[J]. Oncogene, 2009, 28(45): 3949-59.

[6] Park DM, Li J, Okamoto H, et al. N-CoR pathway targeting induces glioblastoma derived cancer stem cell differentiation[J]. Cell Cycle, 2007, 6(4): 467-70.

[7] Doedens AL, Phan AT, Stradner MH, et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of $CD8^+$ T cells to persistent antigen[J]. Nat Immunol, 2013, 14(11): 1173-82.

[8] Di Tomaso T, Mazzoleni S, Wang EN, et al. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(3): 800-13.

[9] Gray GK, McFarland BC, Nozell SE, et al. NF-κB and STAT3 in glioblastoma: therapeutic targets coming of age[J]. Expert Rev Neurother, 2014, 14(11): 1293-306.

[10] Nizet V, Johnson RS. Interdependence of hypoxic and innate immune responses[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(9): 609-17.

[11] 张 换, 童 彤. 磁共振弥散加权成像术在腹膜转移癌诊断中的应用价值[J]. 上海医药, 2016, 37(23): 15-7, 27.

[12] Boyd NH, Tran AN, Bernstock JD, et al. Glioma stem cells and their roles within the hypoxic tumor microenvironment[J]. Theranostics, 2021, 11(2): 665-83.

[13] Li Y, Zhao L, Li XF. Hypoxia and the tumor microenvironment[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211036304.

[14] 王雪华, 陈旺生. 胶质瘤乏氧的影像学研究进展[J]. 放射学实践, 2024, 39(1): 121-6.

[15] Palumbo P, Martinese A, Antenucci MR, et al. Diffusion kurtosis imaging and standard diffusion imaging in the magnetic resonance imaging assessment of prostate cancer[J]. Gland Surg, 2023, 12 (12): 1806-22.

[16] Li XW, Yang L, Wang QM, et al. Soft tissue sarcomas: IVIM and DKI correlate with the expression of HIF-1α on direct comparison of MRI and pathological slices[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 4669-79.

[17] 李福艳, 于台飞, 徐兴华, 等. 脑胶质瘤MR扩散峰度成像与分子标记物HIF-1α及MMP-2表达的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(11): 1805-9.

[18] Wang XC, Tan Y, Zhang H, et al. Diffusion kurtosis imaging reflects GFAP, TopoIIα, and MGMT expression in astrocytomas[J]. Neurol India, 2021, 69(1): 119-25.

[19] Bailo M, Pecco N, Callea M, et al. Decoding the heterogeneity of malignant gliomas by PET and MRI for spatial habitat analysis of hypoxia, perfusion, and diffusion imaging: a preliminary study[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 885291.

[20] Chen MC, Zhou XQ, Cai HS, et al. Evaluation of hypoxia in hepatocellular carcinoma using quantitative MRI: significances, challenges, and advances[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 58(1): 12-25.

[21] Vince GH, Bendszus M, Schweitzer T, et al. Spontaneous regression of experimental gliomas: an immunohistochemical and MRI study of the C6 glioma spheroid implantation model[J]. Exp Neurol, 2004, 190(2): 478-85.

[22] Egeland TAM, Gulliksrud K, Gaustad JV, et al. Dynamic contrast-enhanced-MRI of tumor hypoxia[J]. Magn Reson Med, 2012, 67 (2): 519-30.

[23] Liu L, Hu LP, Zeng Q, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of nasopharyngeal carcinoma: correlation of quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) parameters with hypoxia-inducible factor 1α expression and tumor grade/stage[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 2238-53.

[24] Chang YC, Ackerstaff E, Tschudi Y, et al. Delineation of tumor habitats based on dynamic contrast enhanced MRI[J]. Sci Rep, 2017, 7: 9746.

[25] 潘红利, 侯唯姝, 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): 153-8.

[26] 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): 81-6.

[27] Gertsenshteyn I, Epel B, Barth E, et al. Improving tumor hypoxia location in ^{18}F-misonidazole PET with dynamic contrast-enhanced MRI using quantitative electron paramagnetic resonance partial oxygen pressure images[J]. Radiol Imaging Cancer, 2021, 3(2): e200104.

[28] O'Connor JPB, Robinson SP, Waterton JC. Imaging tumour hypoxia with oxygen-enhanced MRI and BOLD MRI[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1096): 20180642.

[29] Jiang L, Weatherall PT, McColl RW, et al. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast magnetic resonance imaging (MRI) for prediction of breast cancer chemotherapy response: a pilot study[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(5): 1083-92.

[30] Hoskin PJ, Carnell DM, Taylor NJ, et al. Hypoxia in prostate cancer: correlation of BOLD-MRI with pimonidazole immunohisto-chemistry: initial observations[J]. Int J Radiat Oncol, 2007, 68(4): 1065-71.

[31] Tóth V, Förschler A, Hirsch NM, et al. MR-based hypoxia measures in human glioma[J]. J Neuro Oncol, 2013, 115(2): 197-207.

[32] 翟晓辉, 刘 敏, 王 莹, 等. 吸氧前后乳腺浸润性导管癌BOLD-fMRI成像的特征及意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(22): 7225-8.

[33] Wang DD, Chen J, Ying YW, et al. Assessment of hypoxia and its dynamic evolution in glioblastoma *via* qBOLD MRI: a comparative study with metformin treatment[J]. Eur Radiol Exp, 2024, 8(1): 134.

[34] Stone AJ, Blockley NP. A streamlined acquisition for mapping baseline brain oxygenation using quantitative BOLD[J]. NeuroImage, 2017, 147: 79-88.

[35] Arzanforoosh F, Van der Velden M, Berman AJL, et al. MRI-based assessment of brain tumor hypoxia: correlation with histology[J]. Cancers, 2023, 16(1): 138.

[36] Wicks EE, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation[J]. J Clin Invest, 2022, 132(11): e159839.

[37] Duan ZQ, Tao J, Liu WY, et al. Correlation of IVIM/DKI parameters with hypoxia biomarkers in fibrosarcoma murine models: direct control of MRI and pathological sections[J]. Acad Radiol, 2024, 31 (3): 1014-23.

[38] O'Neill ES, Kaur A, Bishop DP, et al. Hypoxia-responsive cobalt complexes in tumor spheroids: laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry and magnetic resonance imaging studies [J]. Inorg Chem, 2017, 56(16): 9860-8.

[39] Barba I, Cabañas ME, Arús C. The relationship between nuclear magnetic resonance-visible lipids, lipid droplets, and cell proliferation in cultured C6 cells[J]. Cancer Res, 1999, 59(8): 1861-8.

[40] Lim M, Cheshier S, Steinberg G. New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations, and moyamoya[J]. Curr Neurovasc Res, 2006, 3(3): 237-45.

[41] Rémy C, Fouilhé N, Barba I, et al. Evidence that mobile lipids detected in rat brain glioma by 1H nuclear magnetic resonance correspond to lipid droplets[J]. Cancer Res, 1997, 57(3): 407-14.

[42] Li X, Vigneron DB, Cha S, et al. Relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(4): 760-9.

[43] Jana A, Crowston BJ, Shewring JR, et al. Heteronuclear Ir(III) -ln (III) luminescent complexes: small-molecule probes for dual modal imaging and oxygen sensing[J]. Inorg Chem, 2016, 55(11): 5623-33.

[44] Lu HW, Chen A, Zhang XD, et al. A pH-responsive T1-T2 dual-modal MRI contrast agent for cancer imaging[J]. Nat Commun, 2022, 13: 7948.

[45] Tang W, Fan WP, Lau J, et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics[J]. Chem Soc Rev, 2019, 48(11): 2967-3014.

[46] Si G, Hapuarachchige S, Artemov D. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles as nanocarriers for magnetic resonance imaging: development and *in vivo* characterization[J]. ACS Appl Nano Mater, 2022, 5(7): 9625-32.

[47] Wang ZL, Xue XD, Lu HW, et al. Two-way magnetic resonance tuning and enhanced subtraction imaging for non-invasive and quantitative biological imaging[J]. Nat Nanotechnol, 2020, 15(6): 482-90.

[48] Li SL, Dai YM, Chen JY, et al. MRI-based habitat imaging in cancer treatment: current technology, applications, and challenges[J]. Cancer Imaging, 2024, 24(1): 107.

[49] Chiu FY, Yen Y. Imaging biomarkers for clinical applications in neuro-oncology: current status and future perspectives[J]. Biomark Res, 2023, 11(1): 35.

[50] Waqar M, Van Houdt PJ, Hessen E, et al. Visualising spatial heterogeneity in glioblastoma using imaging habitats[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1037896.

[51] Moon HH, Park JE, Kim N, et al. Prospective longitudinal analysis of physiologic MRI-based tumor habitat predicts short-term patient outcomes in IDH-wildtype glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2025, 27 (3): 841-53.

[52] Jardim-Perassi BV, Mu W, Huang SN, et al. Deep-learning and MR images to target hypoxic habitats with evofosfamide in preclinical models of sarcoma[J]. Theranostics, 2021, 11(11): 5313-29.

[53] 高艳青, 王宇飞, 郭占林. ^{18}F-FMISO乏氧显像剂的临床应用进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(1): 88-91, 96.

[54] Mapelli P, Picchio M. 18F-FAZA PET imaging in tumor hypoxia: a focus on high-grade glioma[J]. Int J Biol Markers, 2020, 35 (1_suppl): 42-6.

[55] Abdo RA, Lamare F, Fernandez P, et al. Analysis of hypoxia in human glioblastoma tumors with dynamic 18F-FMISO PET imaging [J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2019, 42(4): 981-93.

[56] Nehmeh SA, Cui C, Magge R, et al. Dual-[^{18}FMISO+^{18}FLT] PET/CT and MRI imaging in glioblastoma[J]. Med Phys, 2025, 52(10): e18124.

[57] Postema EJ, McEwan AJB, Riauka TA, et al. Initial results of hypoxia imaging using 1- α -d- (5-deoxy-5- [^{18}F] -fluoroarabino-furanosyl) -2-nitroimidazole (^{18}F-FAZA) [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(10): 1565-73.

[58] Zschaeck S, Löck S, Hofheinz F, et al. Individual patient data meta-analysis of FMISO and FAZA hypoxia PET scans from head and neck cancer patients undergoing definitive radio-chemotherapy[J]. Radiother Oncol, 2020, 149: 189-96.

（编辑:林 萍）