

论 著

(临床研究)

基于 MRI 特征的脑胶质瘤异柠檬酸脱氢酶 1 表达预测研究

夏晓亮, 夏云宝, 陈利华, 向定朝, 耿承军

【摘要】 目的 利用磁共振特征建立胶质瘤异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 突变的预测模型。 **方法** 回顾性分析 76 例术后病理诊断为胶质瘤患者的术前 MRI 及临床资料, 根据免疫组化结果将所有病例分为 IDH1 突变组与野生组。对 2 组间影像及临床特征行单变量相关性分析, 对有统计学意义的因素行多变量逐步 logistic 回归并建模, 作模型列线图, 并采用受试者工作曲线 (ROC)、校准曲线及决策曲线对模型进行评价。 **结果** 76 例患者中 IDH1 突变组 34 例, 野生型组 42 例, 在单变量分析中, 2 组间 6 个影像特征 (肿瘤强化、肿瘤边界、肿瘤累及脑叶、肿瘤累及深部白质、瘤周水肿、瘤内坏死或囊变) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多变量逐步 logistic 回归分析, 肿瘤边界、肿瘤累及脑叶、肿瘤累及深部白质、瘤周水肿进入最终模型 ($P < 0.05$), ROC 曲线 (AUC=0.92)、校准曲线及决策曲线 (2% < 阈值 < 90%) 对模型评估显示模型有较高的预测能力。 **结论** 利用 MRI 特征可建立胶质瘤 IDH1 突变的预测模型, 为临床决策提供参考。

【关键词】 胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶 1; 磁共振成像; 列线图

【中图分类号】 R446.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-0262-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.009

The study of correlation between magnetic resonance characteristics and expression of glioma IDH1

XIA Xiao-liang, XIA Yun-bao, CHEN Li-hua, XIANG Ding-chao, GENG Cheng-jun

(Department of Radiology, the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Wuxi 214044, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To establish a predictive model of isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation in glioma using magnetic resonance features. **Methods** Retrospective analysis of 76 cases of postoperative pathological diagnosis of glioma patients with preoperative MRI and clinical data. According to the results of immunohistochemistry, all cases were divided into IDH1 mutation group and wild group. Univariate correlation analysis of imaging and clinical features between the two groups, multivariate stepwise logistic regression were performed for statistically significant factors. The model presented as the nomogram and ROC curve. Calibration curve and decision curve were performed to evaluate the model. **Results** In univariate analysis, there were 6 image features (tumour enhancement; tumour boundary; tumour involve the lobes; tumour involve deep white matter; peritumoral edema; intratumoral necrosis or cystic degeneration) were significantly different ($P < 0.05$). Multivariate stepwise logistic regression analysis showed that tumour boundary, tumour involve the lobes, tumour involve deep white matter and peritumoral edema were included in the final model ($P < 0.05$). The ROC curve (AUC=0.92), calibration curve and decision curve (2% < threshold < 90%) were used to evaluate the model, and indicated this model has high prediction ability. **Conclusion** The prediction model of IDH1 mutation in glioma is established by using MRI features, which can provide important reference for clinical decision-making.

基金项目: 无锡市医学重点人才培养计划 (ZDRCPY009)

作者单位: 214044 无锡, 解放军联勤保障部队第九〇四医院放射科
(夏晓亮, 夏云宝, 陈利华, 向定朝, 耿承军)

通信作者: 耿承军, E-mail: gengchengjun101@163.com

【Key words】 glioma; isocitrate dehydrogenase-1; magnetic resonance imaging; nomogram

0 引言

起源于胶质细胞的胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,约占原发颅内肿瘤的 65%,近年来,胶质瘤的发病率在全球范围内急剧上升^[1-3]。由于胶质瘤具有侵袭性生长、预后差、致死率高的特点,寻找早期诊断、预后评估的标志物成为目前研究的热点。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的关键限速酶,在代谢、细胞分化及血管生成方面发挥着重要的作用。IDH 基因突变通常发生于Ⅱ级、Ⅲ级和继发性胶质母细胞瘤,在 2016 世界卫生组织分类中,将Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ级胶质瘤分为 IDH 突变型及 IDH 野生型^[4-6]。近年多项研究显示,尤其是 IDH1 突变的胶质瘤意味着更好的预后及更长的生存期,使 IDH1 成为了预测胶质瘤预后的重要靶点,但目前对于 IDH1 突变检测仍旧依赖于术后病理标本。MRI 作为一种非侵入性检查,在胶质瘤诊断、复发、及治疗后评估中得到了广泛的应用。由于其具有无创、多参数、多平面成像及组织分辨率高等诸多优点,在临床中有很大的应用前景。本研究旨在利用 MRI 特征及临床检查数据建立术前检测 IDH1 突变的预测模型,为胶质瘤患者的临床治疗提供更多的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 5 月至 2017 年 9 月在我院就诊并术后病理诊断为胶质瘤的 76 例患者临床资料。其中男 41 例,女 35 例,年龄 17~76 岁,平均年龄(47.4±17.4)岁。纳入标准:①经术后病理证实为胶质瘤。②有术前完整 MRI 平扫及增强数据。③有完整的临床及实验室检查资料。④术前未行化疗、放疗。排除标准:合并颅内感染等。

1.2 MRI 扫描方案 MRI 扫描采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 超导型扫描仪,8 通道头部专用线圈。扫描参数如下:①平扫轴位 FSE T1WI:TR=195 ms,TE=7 ms,SL=5.0 mm,FOV=25 cm×25 cm,MATRIX=512×512;②平扫轴位 FSE T2WI:TR=4500 ms,TE=92 ms,SL=5.0 mm,FOV=25 cm×25 cm,MATRIX=512×512;③轴位 FLAIR:TR=8700 ms,TE=85 ms,SL=5.0 mm,FOV=25 cm×25 cm,MATRIX=512×

512;④轴位 DWI:TR=3000 ms,TE=79 ms,SL=5.0 mm,FOV=25 cm×25 cm,MATRIX=512×512;⑤增强对比剂采用钆喷酸葡胺(广州康臣),剂量为 0.2 mmol/kg,流速为 2.5 mL/s,延迟 30 s 扫描,包括轴位、矢状位及冠状位,扫描参数同平扫 T1WI。

1.3 图像数据处理 所有患者术前 MRI 图像分析全部在医院图像存储与传输系统(picture archiving and communication system, PACS)工作站完成,由 2 名工作 8 年和 10 年的神经系统放射科医师分别行双盲法独立分析,统计的特征包括:肿瘤最大直径、肿瘤部位、强化程度、边界是否清楚、是否累及多个脑叶、是否累及深部白质、周围水肿情况、肿瘤内出血、肿瘤内坏死囊变、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值(取最大层面肿瘤实性部分,随机选取 3 个面积 1 mm²感兴趣区测值,并取平均值)。对于分类变量数据,如有争议,由 1 名工作 20 年的神经系统放射科医师作出最终结论,对于连续变量数据,取 2 名观察者的平均值。本研究前所有观察者对影像特征的分类均参考美国国家癌症研究所肿瘤影像档案库(<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>)的影像特征描述准则,并参加为期 2 周的培训。

1.4 临床及实验室检查资料 临床资料包括患者年龄、性别、癫痫发作病史、头痛病史、行为认知障碍、运动障碍、语言障碍,由神经外科医师提供。实验室检查包括血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

1.5 术后标本病理及免疫组化检测 术后标本病理分级及分类参照 2016 世界卫生组织中枢神经系统分级分类标准^[7]。免疫组化染色采用 EnVision 法,标本常规甲醛固定及石蜡包埋后行 3 μm 薄层切片,一抗、二抗孵育后二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,中性树脂封固。阴性对照以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗孵育。IDH1 表达于细胞质,以细胞胞质内有棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性细胞,光镜下随机观察 10 个高倍视野,以阳性细胞超过 5%定义为 IDH1 突变阳性。根据 IDH1 突变结果将所有病例中 IDH1 突变阳性的划分为 IDH 突变组,反之则划分为 IDH 野生型组。

1.6 统计学分析 所有数据使用 R 软件 (version 3.4.4) 进行统计学分析, 比较 2 名观察者对影像特征的一致性, 分类变量采用 kappa 一致性检验, 连续变量采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 一致性检验。IDH 野生型组与 IDH 突变组间影像及临床数据单变量分析, 连续变量采用独立样本 t 检验, 分类变量采用 Chi-squared 检验或 Fisher's 精确检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。对有统计学意义的指标行多变量 logistic 回归及 10 折交叉验证并建模, 作列线图, 通过影像特征对应的分数相加得出总分, 通过总分可以得出 IDH1 突变概率。并采用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC)、校准曲线及决策曲线对模型进行评价。

2 结果

2.1 一致性检验 2 名观察者对 11 项影像学特征的评估见图 1。ICC/kappa 值为 0.86~0.98, 显示了 2 名观察者间较高的一致性。

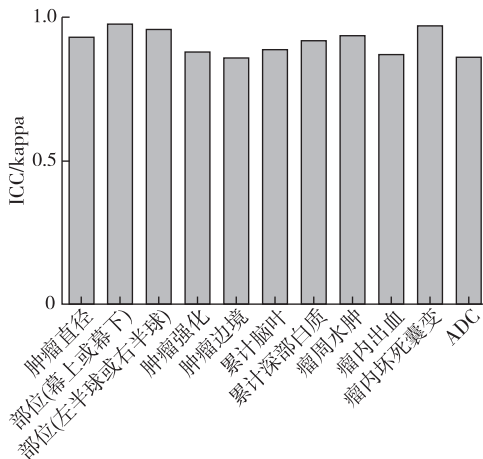
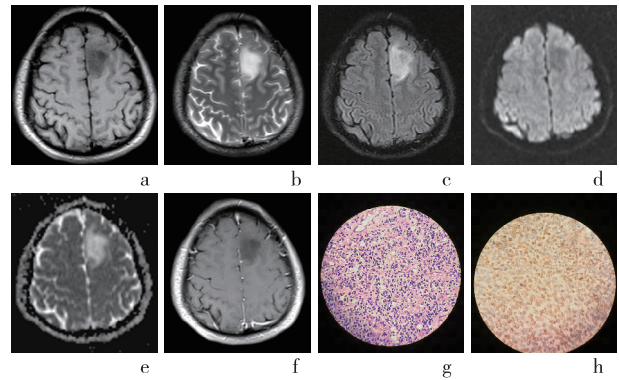


图 1 胶质瘤患者 MRI 影像特征一致性分析结果

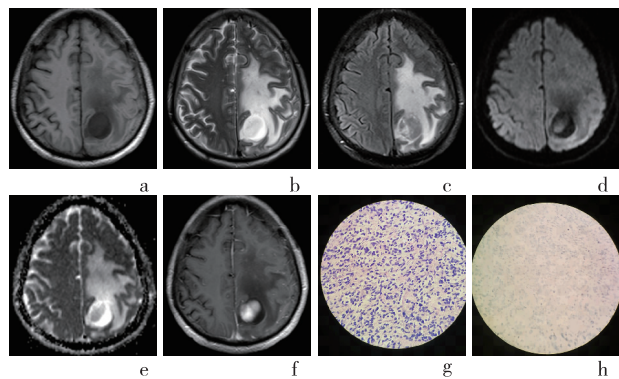
2.2 影像特征及临床资料单变量分析 76 例胶质瘤, 术后病理及免疫组化显示, 其中血管中心型胶质瘤 2 例, 毛细胞星形细胞瘤 5 例, 弥漫性星形细胞瘤 21 例, 少突胶质细胞瘤 7 例, 混合性少突-胶质细胞瘤 16 例, 胶质母细胞瘤 25 例。WHO I 级 7 例, II 级 22 例, III 级 26 例, IV 级 21 例。2 例典型 IDH1 突变型和野生型的 MRI 图像、病理及免疫组化图片见图 2、图 3。入组对象中 34 例表现为 IDH1 突变型, 42 例表现为 IDH1 野生型。IDH1 突变型组年龄为 (46.38 ± 18.49) 岁, IDH1 野生型组年龄为 (48.14 ± 16.74) 岁, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 组之间影像及临床单变量分析显示 6 个影像特征 (肿瘤强化、肿瘤边界、肿瘤累及脑叶、肿瘤累及深部白质、瘤周水肿、瘤内坏死或囊变) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余变量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1、表 2。



a-f: 分别为 T1WI、T2WI、FLAIR、DWI、ADC、增强 T1WI 图像; g-h: 分别为 HE 染色及 IDH1 免疫组化 ($\times 400$)

图 2 IDH1 突变型脑胶质瘤 MRI 图像及术后病理图像



a-f: 分别为 T1WI、T2WI、Flair、DWI、ADC、增强 T1WI 图像; g-h: 分别为 HE 染色及 IDH1 免疫组化 ($\times 400$)

图 3 IDH1 野生型脑胶质瘤 MRI 图像及术后病理图像

2.3 多因素 logistic 回归分析并建模 对单变量分析中有统计学意义的 6 个变量行多变量 logistic 回归分析 (逐步回归) 及 10 折交叉验证并建模显示, 肿瘤边界、肿瘤累及脑叶、肿瘤累及深部白质、瘤周水肿 4 个变量进入最终模型, 见表 3。对模型结果作列线图, 见图 4。采用 ROC 曲线对模型进行评价, 曲线下面积 (AUC) 为 0.92 (95% CI: 0.85 ~ 0.98), 显示了模型较好的预测能力。模型校准曲线也显示了预测值和实测值之间较高的一致性。决策曲线显示阈值在 $> 2\%$ 及 $< 90\%$ 之间时, 本模型均优于全或无简单模型, 见图 5。

表 1 IDH1 突变型组与 IDH1 野生型组脑胶质瘤患者 MRI 特征单变量分析结果

变量	IDH1 突变型组 (n=34)	IDH1 野生型组 (n=42)
肿瘤部位(幕上/幕下,n)	29/5	34/8
肿瘤部位(左半球/右半球,n)	20/14	23/19
肿瘤强化(轻度/明显,n)	22/12	13/29*
肿瘤边界(清楚/模糊,n)	25/9	12/30*
肿瘤累及脑叶(单个/多个,n)	23/11	11/31*
肿瘤累及深部白质(是/否,n)	8/26	32/10*
瘤周水肿(轻度/广泛,n)	25/9	8/34*
瘤内出血(不明显/明显,n)	25/9	31/11
瘤内坏死或囊变(不明显/明显,n)	24/10	13/29*
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$,cm)	5.47 \pm 1.82	5.04 \pm 1.61
肿瘤 ADC($\bar{x}\pm s$)	0.96 \pm 0.12	0.97 \pm 0.13

与 IDH1 突变型组比较, * $P<0.05$

表 2 IDH1 突变型组与 IDH1 野生型组脑胶质瘤患者临床资料单变量分析结果(n)

变量	IDH1 突变型组 (n=34)	IDH1 野生型组 (n=42)
性别(男/女)	18/16	23/19
癫痫(无/有)	15/19	20/22
头痛(无/有)	23/11	27/15
行为认知障碍(无/有)	25/9	34/8
运动障碍(无/有)	29/5	35/7
语言障碍(无/有)	28/6	37/5
CRP(<5/ \geq 5 mg/L)	11/23	17/25
IGF-1(<180/ \geq 180 mg/L)	10/24	15/27
ESR(<15/ \geq 15 mm/h)	13/21	19/23
肿瘤分级(I+II/III+IV)	15/19	14/28

表 3 IDH1 突变结果多变量逐步 logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	OR 值(95%CI)	P 值
肿瘤边界	-1.644	0.727	5.116	0.193(0.047~0.803)	0.024
肿瘤累及脑叶	-1.810	0.746	5.890	0.164(0.038~0.706)	0.015
肿瘤累及深部白质	3.940	0.950	17.126	51.401(0.034~0.584)	0.000
瘤周水肿	-2.445	0.750	10.615	0.087(0.020~0.377)	0.001

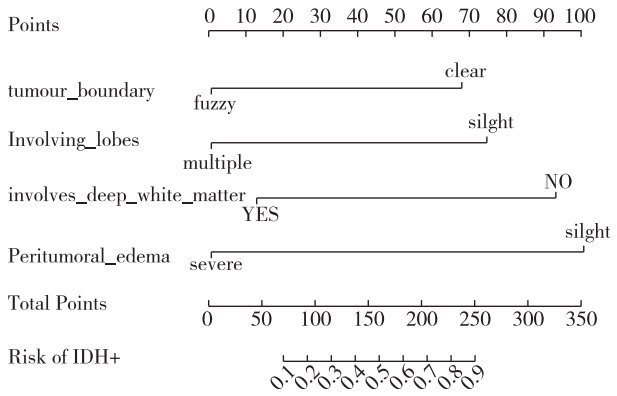


图 4 基于脑胶质瘤患者 MRI 图像 4 个影像特征建立模型的列线图

3 讨 论

IDH 是三羧酸循环中的关键限速酶,其可催化异柠檬酸形成 α -酮戊二酸(α -Ketoglutarate, α -KG)、 CO_2 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)^[8]。2008 年首次报道了在低级别胶质瘤及继发性胶质母细胞瘤中的 IDH 突变,研究发现 IDH 突变为胶质瘤的相对特异性突变,可能是胶质瘤发生早期的重要肿瘤驱动因素^[9-10]。IDH 家族有三种同工酶: IDH1、IDH2 及 IDH3, IDH1 主要位于胞质和过氧化物酶体内, IDH2 和 IDH3 主要位于线粒体内, IDH3 尚未见突变的报道, IDH1、IDH2 突变较为常见且相互排斥,其中最为重要的是 IDH1 突变。

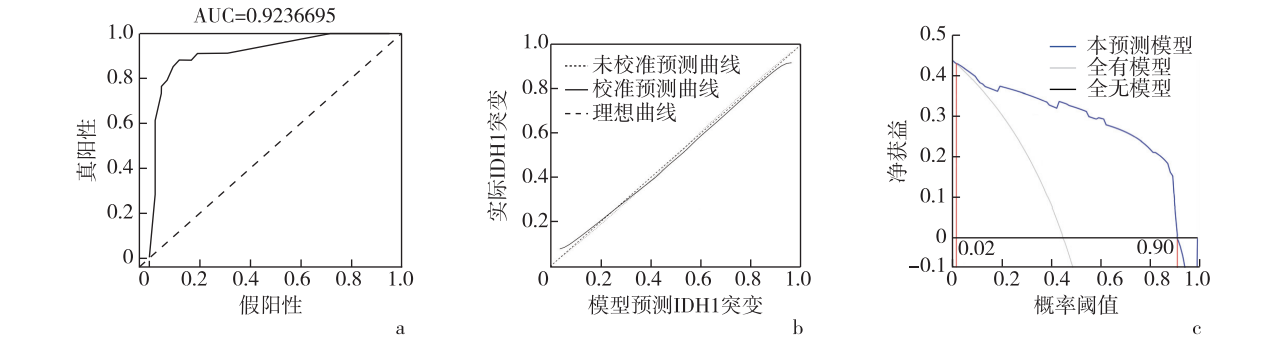


图 5 脑胶质瘤患者 IDH1 突变预测模型评价

首先, IDH1 突变产生大量的 2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG), 2-HG 与 α -KG 结构类似, 可竞争性抑制许多 α -KG 依赖性酶, 可能导致肿瘤的发生, 同时, 2-HG 本身就是一种肿瘤细胞代谢产物, 可能对神经系统恶性肿瘤的发生有促进作用。其次, IDH1 突变可抑制脯氨酰羟化酶(prolyl-hydroxylase, PHD)的活性, 并提高缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)的表达, 诱导下游效应如: 血管生成、葡萄糖代谢和细胞增殖, 从而可能促进肿瘤细胞生长、侵袭、血管生成及转移。说明 IDH1 突变是导致胶质瘤发生的重要因素^[11-13]。但同时多项临床研究发现, IDH1 突变与胶质瘤预后明显相关, IDH1 突变的胶质瘤患者预示着更好的预后及更长的生存期, 其机制尚不明确, 考虑可能为 IDH1 突变既可导致胶质瘤的发生, 又可抑制肿瘤细胞分化^[14]。Sabha 等^[15]研究发现, 在一组未经放射治疗的低级别弥漫性胶质瘤中, IDH1 突变型组的生存时间明显长于 IDH1 野生型组。杨燕武等^[16]也报道, 在 WHO II 级、III 级、IV 级胶质瘤患者中, IDH1 突变型组的无进展生存期及中位生存时间均长于 IDH1 野生型组。另一项研究显示, 相对于 IDH1 野生型, IDH1 突变型胶质瘤患者对化疗更为敏感^[17]。因此 IDH1 成为近年研究胶质瘤治疗及预后的重要靶点。

MRI 作为一种非侵入性检查, 在胶质瘤诊断和评估中发挥着越来越重要的作用, 由于其成像特性可间接反映肿瘤内部的代谢及分子机制, 近年有多项基于 MRI 成像特征预测 IDH1 突变的研究报道。在这些研究中发现 IDH1 突变与 MRI 特征有着一些特定的关系, 如 IDH1 突变型胶质瘤一般位于额叶, 且很少位于脑干、间脑等深部脑组织, IDH1 突变型胶质瘤相对于 IDH1 野生型胶质瘤, 一般强化较弱、边界较清、肿瘤内囊变坏死较少、ADC 值较高, 呈相对良性的影像特征^[18-22]。本研究收集了 11 项影像学特征及 11 项临床变量, 进行单变量分析时, 所有的临床因素均无统计学意义($P>0.05$), 有 6 项影像学特征有统计学意义($P<0.05$), 显示 IDH1 突变型胶质瘤相对于 IDH1 野生型胶质瘤强化更弱、边界更清晰、一般累及单个脑叶、较少累及深部白质、瘤周水肿较轻、瘤内囊变坏死较少见, 证实 IDH1 突变型胶质瘤具有局部侵袭性较低的影像特征, 这与之前的研究基本相符, 但本研究显示 2 组间 ADC 值无

明显统计学意义, 这与之前的部分研究不符^[23], 考虑为样本量较少且未行亚组分析的原因, 在后续的研究中将行进一步分析。多变量 logistic 回归分析, 肿瘤边界、肿瘤累及脑叶、肿瘤累及深部白质、瘤周水肿进入最终模型, 为预测 IDH1 突变的独立因素, 采用 ROC 曲线、校准曲线、决策曲线对模型进行评价, 证实了模型较高的预测能力。

本研究收集了胶质瘤患者部分临床资料及 MRI 半定量特征, 建立了 IDH1 突变预测模型及列线图, 并对模型进行了多维评价, 这对临床决策提供了重要参考, 但仍有一些不足, 本研究为单中心回顾性研究, 且样本量偏少, 未对不同病理类型的胶质瘤行亚组分析, 也缺少外部验证结果, 这在下一步工作中将行进一步论证。

【参考文献】

- [1] 吴志军, 张志强, 李建瑞, 等. 脑多发胶质瘤的磁共振影像特征及鉴别诊断[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8): 828-832.
- [2] Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017. doi: 10.1038/nrdp.2015.17.
- [3] 吴章泽, 王一芳, 王正伟, 等. 人参皂甙 Rh2 对人胶质瘤细胞内钙离子浓度的影响[J]. 东南国防医药, 2019, 21(1): 12-16.
- [4] Wen PY, Huse JT. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors[J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2017, 23(6, Neuro-oncology): 1531-1547.
- [5] Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas[J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(4): 469-474.
- [6] Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16238. doi: 10.1038/srep16238.
- [7] Villa C, Miquel C, Mosses D, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system[J]. Presse Med, 2018, 47(11-12 Pt 2): e187-e200.
- [8] Leonardi R, Subramanian C, Jackowski S, et al. Cancer-associated isocitrate dehydrogenase mutations inactivate NADPH-dependent reductive carboxylation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(18): 14615-14620.
- [9] Zhang C, Moore LM, Li X, et al. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(9): 1114-1126.
- [10] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. Science, 2008, 321

- (5897):1807-1812.
- [11] Kloosterhof NK, Bralten LB, Dubbink HJ, *et al.* Isocitrate dehydrogenase-1 mutations; a fundamentally new understanding of diffuse glioma? [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1):83-91.
- [12] Koivunen P, Lee S, Duncan CG, *et al.* Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation [J]. *Nature*, 2012, 483(7390):484-488.
- [13] Xu W, Yang H, Liu Y, *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):17-30.
- [14] 梅东东, 龚静山, 刘永光, 等. 脑胶质瘤 IDH 基因突变与定量多模态 MRI 研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(10):1550-1553.
- [15] Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, *et al.* Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7):914-923.
- [16] 杨燕武, 谢 飞, 汤俊佳, 等. IDH1 基因突变对胶质瘤诊断及预后意义 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12(6):712-718.
- [17] Song TQ, Lei Y, Si G, *et al.* IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(2):269-273.
- [18] Nakae S, Murayama K, Sasaki H, *et al.* Prediction of genetic subgroups in adult supra tentorial gliomas by pre- and intraoperative parameters[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(2):403-412.
- [19] Lasocki A, Tsui A, Gaillard F, *et al.* Reliability of noncontrast-enhancing tumor as a biomarker of IDH1 mutation status in glioblastoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 39:170-175.
- [20] Leu K, Ott GA, Lai A, *et al.* Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II-III diffuse gliomas[J]. 2017, 134(1):177-188.
- [21] Qi S, Yu L, Li H, *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6):1895-1902.
- [22] Chen C, Shi Y, Li Y, *et al.* A glycolysis-based ten-gene signature correlates with the clinical outcome, molecular subtype and IDH1 mutation in glioblastoma[J]. *J Genet Genomics*, 2017, 44(11):519-530.
- [23] Lee S, Choi SH, Ryoo I, *et al.* Evaluation of the microenvironmental heterogeneity in high-grade gliomas with IDH1/2 gene mutation using histogram analysis of diffusion-weighted imaging and dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1):141-150.

(收稿日期:2019-09-09; 修回日期:2019-10-22)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)