

· 论 著 ·

人脑胶质瘤 PET 成像中 ^{11}C -蛋氨酸摄取与细胞增殖和血管形成的关系*甄海宁¹, 河井信行², 冈田真树², 大久保修一², 费舟¹, 章翔¹, 刘卫平¹, 霍军丽¹, 田宫隆²

(1. 第四军医大学西京医院神经外科, 陕西西安 710032; 2. 香川大学医学部脑神经外科, 日本香川木田 761-0793)

摘要:目的 探讨人脑胶质瘤中 ^{11}C -蛋氨酸(^{11}C -MET)摄取量与细胞增殖和血管形成的关系。方法 对 30 例新诊断的脑胶质瘤患者行 ^{11}C -MET PET 检查, 计算 ^{11}C -MET 最大标准化摄取值(SUVmax); 采用免疫组化方法检测 Ki-67 和 CD34 抗原在相同脑胶质瘤标本中的表达, 计算 Ki-67 标记指数(Ki-67 LI)和微血管密度(MVD)。结果 ^{11}C -MET SUVmax 和 Ki-67 LI 均随胶质瘤病理级别的升高而明显增加($P=0.000, P=0.000$); 在高恶性度胶质瘤中 ^{11}C -MET SUVmax 和 Ki-67 LI 均明显高于低恶性度胶质瘤($P=0.000, P=0.000$); 而 MVD 在胶质瘤不同病理级别间($P=0.831$)以及高、低恶性度胶质瘤间($P=0.370$)均无明显差异。 ^{11}C -MET SUVmax 与 Ki-67 LI 存在明显正相关($P=0.000$), 而 ^{11}C -MET SUVmax 与 MVD($P=0.154$)以及 Ki-67 LI 与 MVD($P=0.842$)之间均无明显相关性。结论 ^{11}C -MET 摄取量和细胞增殖活性可较好地反映胶质瘤病理级别和恶性程度。

关键词: 正电子发射体层成像; ^{11}C -蛋氨酸; 细胞增殖; 新生血管化, 病理性; 神经胶质瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3606-04

Relation of ^{11}C -MET uptake in PET with cell proliferation and angiogenesis in human brain gliomas*Zhen Haining¹, Kawai Nobuyuki², Okada Masaki², Okubo Shuichi², Fei Zhou¹,Zhang Xiang¹, Liu Weiping¹, Huo Junli¹, Tamiya Takashi²

(1. Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xian, Shanxi 710032, China;

2. Department of Neurological Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kida-gun, Kagawa 761-0793, Japan)

Abstract: Objective To investigate the relation of ^{11}C -methionine (^{11}C -MET) uptake with cell proliferation and angiogenesis in human brain gliomas. Methods For 30 cases of newly diagnosed glioma patients, positron emission tomography (PET) examination with ^{11}C -MET was performed, and the maximal standardized uptake value (SUVmax) of ^{11}C -MET was measured. Expression of Ki-67 and CD34 antigens was examined by immunohistochemistry method in the same glioma samples, both Ki-67 labeling index (Ki-67 LI) and microvessel density (MVD) were measured. Results Both ^{11}C -MET SUVmax and Ki-67 LI increased significantly with glioma pathological grade ascending ($P=0.000, P=0.000$), and which in malignant glioma tissues were significantly higher than those in benign glioma tissues as well ($P=0.000, P=0.000$); however, there were not significant differences in MVD among different grades of gliomas ($P=0.831$) as well as between high and low malignant gliomas ($P=0.370$). ^{11}C -MET SUVmax was significantly positively correlated with Ki-67 LI ($P=0.000$), however, there were not significant correlations between ^{11}C -MET SUVmax and MVD ($P=0.154$) as well as between Ki-67 LI and MVD ($P=0.842$). Conclusion ^{11}C -MET uptake and cell proliferation activity can better reflect the pathological grades and malignant degrees of gliomas.

Key words: positron emission tomography; ^{11}C -methionine; cell proliferation; neovascularization, pathologic; glioma

肿瘤细胞的快速生长有赖于大量的蛋白合成以及充足的氨基酸供给。正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)是重要的肿瘤功能影像学检查方法, 以 L-甲基- ^{11}C -蛋氨酸(L-methyl- ^{11}C -methionine), 简称 ^{11}C -蛋氨酸(^{11}C -methionine, ^{11}C -MET), 为示踪剂的 PET 可为肿瘤的氨基酸代谢提供重要信息^[1-2]。细胞增殖和血管形成是脑肿瘤的两个重要生物学指标^[3-4]。目前脑胶质瘤 PET 成像中 ^{11}C -MET 摄取量与肿瘤增殖活性和血管形成的关系尚不完全清楚^[1-2]。为此本研究对 30 例新诊断的脑胶质瘤患者进行了 ^{11}C -MET PET 检查; 并采用免疫组化方法检测 Ki-67 和 CD34 抗原在相同脑胶质瘤标本中的表达, 计算脑胶质瘤 Ki-67 标记指数和微血管密度; 进一步分析 ^{11}C -MET 摄取量以及 Ki-67 标记指数和微血管密度与胶质瘤临床病理学特征的关系以及三者之间的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 30 例脑胶质瘤患者为日本香川大学医学部附属医院脑神经外科自 2006 年 6 月至 2010 年 3 月收治的病例, 男 12 例, 女 18 例, 年龄 3~89 岁, 平均(48.4 ± 22.7)岁。脑胶质瘤标本经病理组织学检查确诊, 按 WHO 2007 年分类和分级标准, 包括 I 级 3 例, 均为毛细型星形细胞瘤; II 级 10 例, 包括纤维型星形细胞瘤 4 例, 弥漫型星形细胞瘤 2 例, 肥胖细胞型星形细胞瘤 2 例, 少突星形细胞瘤 1 例, 室管膜瘤 1 例; III 级 6 例, 包括间变型星形细胞瘤 5 例, 间变型室管膜瘤 1 例; IV 级 11 例, 均为胶质母细胞瘤。低恶性度胶质瘤(包括 I 级和 II 级)13 例, 高恶性度胶质瘤(包括 III 级和 IV 级)17 例。蜡块连续切片, 厚 3 μm。

1.2 PET 和 ^{11}C -MET 摄取量 PET 检查采用 ECAT EXACT HR+ 扫描仪(美国 Siemens/CTI)进行, 以三维采集模式

获取信号。¹¹C-MET 示踪剂由日本仙台大学回旋加速器和放射性同位素中心放射性药物化学研究部提供,¹¹C-MET 放射化学纯度大于 99%。PET 检查在手术前数日内实施,患者取仰卧位,在静息、闭眼状态下扫描。¹¹C-MET 摄取量以标准化摄取值(SUV)进行评估。感兴趣区(ROI)为放射性最强部位,如果¹¹C-MET 摄取不明显则以磁共振成像(MRI)扫描确定该区。最终以最大 SUV(SUV_{max})作为每例肿瘤的¹¹C-MET 摄取量分析值。

1.3 免疫组化方法 采用聚合物-过氧化物酶(PP)免疫组化两步法。石蜡切片常规脱蜡至水,浸于 0.01M 枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)中,行微波(500 W)抗原修复,CD34 和 Ki-67 抗原修复时间分别为 15 min 和 20 min。切片用 0.3% H₂O₂ 于室温下孵育 10 min,以消除内源性过氧化物酶活性。用 3% 牛血清白蛋白(BSA)于室温下孵育 30 min,以封闭非特异性结合位点。Ki-67 一抗(丹麦 Dako)稀释度 1:100,CD34 一抗(英国 Abcam)稀释度 1:150,一抗均于室温下孵育 2 h。EnVision +/辣根过氧化物酶复合物液(丹麦 Dako)于室温下孵育 40 min。二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染。分别以 CD34 表达阳性的乳腺癌和 Ki-67 表达阳性的扁桃体组织切片作为阳性对照,用磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定 Ki-67 标记指数(Ki-67 LI)测定:Ki-67 阳性信号定位于瘤细胞胞核,在瘤细胞 Ki-67 免疫反应最强的区域,于×400 高倍视野下计数 1 000 个细胞,以 Ki-67 阳性细胞的百分率作为每例标本的 Ki-67 LI。微血管密度(MVD)测定:CD34 阳性信号定位于瘤组织血管内皮,在血管内皮 CD34 免疫反应最强的区域,于×200 高倍镜下观察 3~5 个视野,以每个视野下微血管绝对数的平均数作为该例标本的微血管密度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件包进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。¹¹C-MET SUV_{max}、Ki-67 LI 和 MVD 在胶质瘤各病理级别间的比较首先采用单因素方差分析(ANOVA),其中两两级别间的比较采用 LSD 法进行分析。¹¹C-MET SUV_{max}、Ki-67 LI 和 MVD 在高、低恶性度胶质瘤间以及男、女性别间的比较采用独立样本 *t* 检验。¹¹C-MET SUV_{max}、Ki-67

LI 和 MVD 与年龄的相关性以及三者之间的相关性采用 Pearson 线性相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

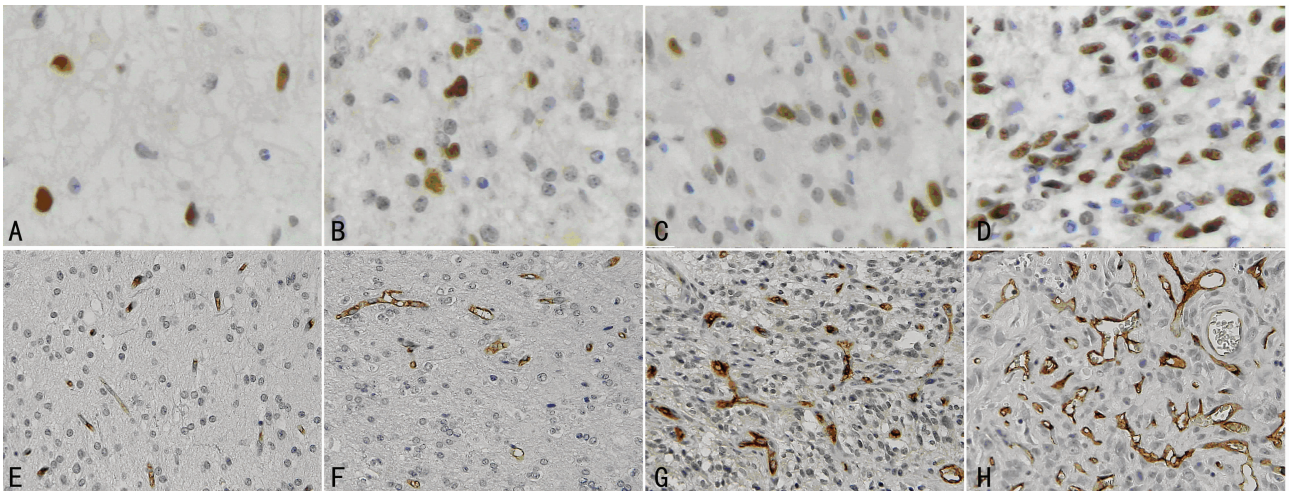
2 结 果

2.1 ¹¹C-MET SUV_{max} 与胶质瘤临床病理学特征的关系 本组¹¹C-MET SUV_{max} 1.40~6.60,平均 3.68 ± 1.53 ,见表 1。¹¹C-MET SUV_{max} 随胶质瘤病理级别的升高而明显增加($F=9.159, P=0.000$),其中Ⅳ级与Ⅰ级($P=0.005$)、Ⅳ级与Ⅱ级($P=0.000$)、Ⅲ级与Ⅱ级($P=0.027$)间差异有统计学意义;高恶性度胶质瘤中¹¹C-MET SUV_{max} 明显高于低恶性度胶质瘤($t=4.722, P=0.000$);¹¹C-MET SUV_{max} 在男、女性别间差异无统计学意义($t=1.378, P=0.258$);¹¹C-MET SUV_{max} 与患者年龄无明显相关性($r=0.134, P=0.479$)。

2.2 Ki-67 LI 与胶质瘤临床病理学特征的关系 本组 Ki-67 LI 1%~65%,平均 $(16.4 \pm 17.7)\%$,见表 1、图 1。Ki-67 LI 随胶质瘤病理级别的升高而明显升高($F=13.891, P=0.000$),其中Ⅳ级与Ⅰ级($P=0.000$)、Ⅳ级与Ⅱ级($P=0.000$)、Ⅳ级与Ⅲ级($P=0.004$)间差异有统计学意义;在高恶性度胶质瘤中 Ki-67 LI 明显高于低恶性度胶质瘤($t=4.942, P=0.000$),见表 1;而 Ki-67 LI 与胶质瘤患者的性别($t=1.300, P=0.204$)和年龄($r=0.205, P=0.352$)均无明显关系。

表 1 ¹¹C-MET SUV_{max}、Ki-67 LI 和 MVD 与胶质瘤临床病理学特征的关系

胶质瘤病理级别	¹¹ C-MET SUV _{max}	Ki-67 LI (%)	MVD
Ⅰ	2.71±0.82	1.0±0.0	56.6±7.5
Ⅱ	2.48±1.03	3.3±2.1	45.7±30.7
Ⅲ	3.85±1.35	14.7±12.6	63.6±38.1
Ⅳ	4.94±1.14	33.4±16.4	71.3±31.8
恶性程度			
低恶性	2.53±0.96	2.7±2.0	50.3±25.8
高恶性	4.56±1.29	26.8±17.4	67.2±33.7
总计	3.68±1.53	16.4±17.7	58.5±32.3



A~D: Ki-67 表达; E~H: CD34 表达; A, E: 毛细型星形细胞瘤; B, F: 弥漫型星形细胞瘤; C, G: 间变型星形细胞瘤; D, H: 胶质母细胞瘤。

图 1 Ki-67 和 CD34 抗原在人脑胶质瘤中的表达

2.3 MVD 与胶质瘤临床病理学特征的关系 本组 MVD 8~

186,平均 58.5 ± 32.3 ,见表 1、图 1;MVD 在胶质瘤不同病理

级别间差异无统计学意义($F=0.292, P=0.831$), 其在高恶性度胶质瘤和低恶性度胶质瘤间差异无统计学意义($t=0.865, P=0.370$), 见表 1; MVD 与胶质瘤患者的性别($t=0.238, P=0.814$) 和年龄($r=0.001, P=0.995$) 均无明显关系。

2.4 ^{11}C -MET SUV_{max}, Ki-67 LI 和 MVD 之间的关系 ^{11}C -MET SUV_{max} 与 Ki-67 LI 存在明显正相关($r=0.634, P=0.000$), 见图 2, 而 ^{11}C -MET SUV_{max} 与 MVD($r=0.267, P=0.154$) 以及 Ki-67 LI 和 MVD($r=0.038, P=0.842$) 之间均无明显相关性, 见图 3。

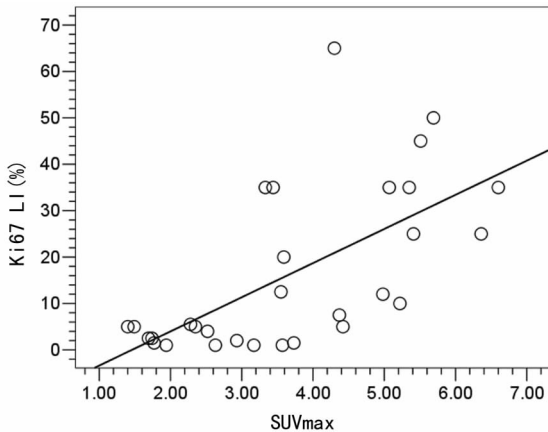


图 2 人脑胶质瘤中 ^{11}C -MET SUV_{max} 与 Ki-67 LI 呈显著正相关

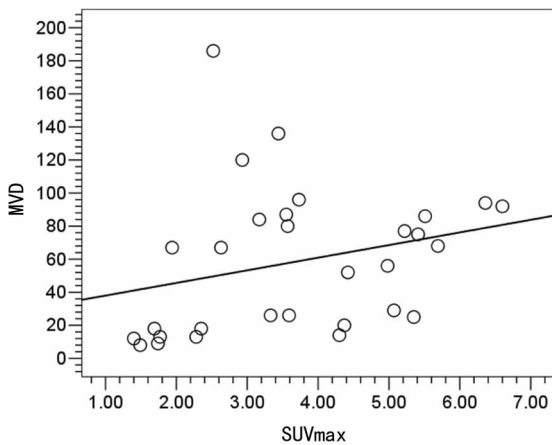


图 3 人脑胶质瘤中 ^{11}C -MET SUV_{max} 与 MVD 无明显相关性

3 讨论

PET 是重要的肿瘤功能影像学检查方法, 以 ^{11}C -MET 为示踪剂的 PET 可为肿瘤的氨基酸代谢提供重要信息^[1-2]。 ^{11}C -MET PET 对于胶质瘤的定性、定位诊断、肿瘤复发以及放疗反应的评估具有重要的参考价值^[1-2]。有关 ^{11}C -MET PET 对于胶质瘤病理级别和良恶性判定的意义已有一些相关研究报道, 但结果尚不完全一致, 多数结果显示随着胶质瘤病理级别的升高 ^{11}C -MET 摄取量明显增加, 恶性胶质瘤 ^{11}C -MET 摄取量明显高于良性胶质瘤^[5-8]; 但也有少数报道显示 ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤的病理级别和良恶性无关系^[9]。本研究结果支持上述多数研究报道的结果, 即随着胶质瘤病理级别的升高 ^{11}C -MET 摄取量明显增加, 高恶性度胶质瘤 ^{11}C -MET 摄取量明显高于低恶性度胶质瘤。这提示 PET 中 ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤病理级别和良恶性密切相关, 可作为判定胶质瘤病理组织学特性的一个重要指标^[10]。尽管如此,

本组中 ^{11}C -MET 摄取量的增加与胶质瘤病理级别的升高并非是完全平行的, 如本文 3 例 WHO I 级毛细胞型星形细胞瘤的 ^{11}C -MET 摄取量 (2.71 ± 0.82) 反倒略高于 10 例 II 级星形细胞瘤的 ^{11}C -MET 摄取量 (2.48 ± 1.03), 类似的结果其他作者也有相关报道^[11]。究其原因, 虽然毛细胞型星形细胞瘤的病理级别最低, 而且瘤细胞增殖指数也极低, 但其新生血管往往很旺盛, 毛细胞型星形细胞瘤 ^{11}C -MET 摄取量的增加可能与其微血管密度增高有关^[12]。

核蛋白 Ki-67 严格表达于增殖的细胞, Ki-67 LI 是具有代表性的反映组织细胞增殖活性的生物学指标^[3-4]。本组结果显示 Ki-67 LI 随胶质瘤病理级别的升高而明显升高, 在高恶性度胶质瘤中 Ki-67 LI 明显高于低恶性度胶质瘤, 提示 Ki-67 LI 可较好地反映胶质瘤的病理级别和恶性程度, 这与其他作者的研究结果基本一致^[3-4]。有关 MVD 在反映胶质瘤的病理级别、恶性程度和判断预后方面的作用目前尚存在严重分歧^[3-4, 13]。本组结果显示, 在胶质瘤病理级别间以及高、低恶性度之间 MVD 无明显差异。如前所述^[12], 本组结果也显示, 虽然 I 级的毛细胞型星形细胞瘤增殖指数很低, 但其 MVD (56.6 ± 7.5) 却稍高于 II 级的星形细胞瘤 MVD (45.7 ± 30.7), 提示该亚型胶质瘤的生物学表型有其自身的特殊性。此外, 尽管在 II ~ IV 级胶质瘤级别间 MVD 有随胶质瘤级别升高而增加的趋势, 以及高恶性度胶质瘤 MVD 也稍高于低恶性度胶质瘤 MVD, 但均无统计学意义, 这可能与本组胶质瘤病例数较少有关。但依据本组结果仍能提示, 在反映胶质瘤病理级别和恶性程度上, Ki-67 LI 较之 MVD 更为灵敏而特异。

本文的主要目的在于探讨脑胶质瘤 PET 成像中 ^{11}C -MET 摄取量与肿瘤增殖活性和血管形成之间的关系。结果显示 ^{11}C -MET SUV_{max} 与 Ki-67 LI 存在明显正相关, 这与其他作者的研究结果相一致^[5-7, 14-15], 提示 ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤的细胞增殖活性密切相关。有作者报道在部分高级别胶质瘤中, 肿瘤组织在 MRI 影像上无明显增强效应, 但其 ^{11}C -MET 摄取量却很高^[16]。根据本研究结果显示, ^{11}C -MET 摄取量可较好地反映胶质瘤的细胞密度和增殖活性, 在判定胶质瘤病理级别和恶性程度上有 MRI 不可替代的优势。有关 ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤血管形成关系的研究结果目前尚不一致, 有报道显示 ^{11}C -MET 摄取量随胶质瘤微血管密度增加而升高^[6, 17], 也有报道显示 ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤微血管密度无明显关系^[14]。本研究结果显示, 虽然胶质瘤中 ^{11}C -MET 摄取量有随 MVD 增加而升高的趋势, 但无统计学意义, 这也可能与本组胶质瘤病例数较少有关。但依据本组结果仍能提示, 虽然胶质瘤的微血管密度在增加 ^{11}C -MET 摄取量中发挥一定作用, 但与胶质瘤细胞增殖活性相比, 其作用有限。

总之, 本研究结果提示 ^{11}C -MET 摄取量和细胞增殖活性可较好地反映胶质瘤病理级别和恶性程度; ^{11}C -MET 摄取量与胶质瘤细胞增殖活性密切相关; 微血管密度在反映胶质瘤病理级别和恶性程度上以及在 ^{11}C -MET 摄取中的作用存在局限性。

参考文献:

- [1] Petrirena GJ, Goldman S, Delattre JY. Advances in PET imaging of brain tumors; a referring physician's perspective[J]. Curr Opin Oncol, 2011, 23(6): 617-623.
- [2] Kläsner BD, Krause BJ, Beer AJ, et al. PET imaging of

- gliomas using novel tracers; a sleeping beauty waiting to be kissed[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(5): 609-613.
- [3] Westphal M, Lamszus K. The neurobiology of gliomas: from cell biology to the development of therapeutic approaches[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(9): 495-508.
- [4] Roesler R, Brunetto AT, Abujamra AL, et al. Current and emerging molecular targets in glioma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(11): 1735-1751.
- [5] Shinozaki N, Uchino Y, Yoshikawa K, et al. Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of ^{11}C -methionine positron emission tomography[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(6): 1640-1647.
- [6] Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, et al. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of L-[methyl- ^{11}C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas[J]. *J Neurooncol*, 2009, 93(2): 233-241.
- [7] Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, et al. ^{11}C -methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(11): 2009-2017.
- [8] Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, et al. Usefulness of L-[methyl- ^{11}C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(3): 498-507.
- [9] Ceysens S, Van Laere K, de Groot T, et al. ^{11}C methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(7): 1432-1437.
- [10] 甄海宁, 河井信行, 冈田真树, 等. 人脑胶质瘤 PET 成像中 ^{11}C -蛋氨酸摄取与 LAT1 和 4F2hc 表达的关系[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2011, 9(4): 227-233.
- [11] Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, et al. ^{11}C -L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(2): 231-239.
- [12] Tibbetts KM, Emmett RJ, Gao F, et al. Histopathologic predictors of pilocytic astrocytoma event-free survival[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 117(6): 657-665.
- [13] Preusser M, Heinzl H, Gelpi E, et al. Histopathologic assessment of hot-spot microvessel density and vascular patterns in glioblastoma; Poor observer agreement limits clinical utility as prognostic factors; a translational research project of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group[J]. *Cancer*, 2006, 107(1): 162-170.
- [14] Okita Y, Kinoshita M, Goto T, et al. ^{11}C -methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma; A stereotactic image-histology comparison[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(4): 2977-2982.
- [15] Kim S, Chung JK, Im SH, et al. ^{11}C -methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma; comparison with 18F-FDG PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): 52-59.
- [16] Galldiks N, Kracht LW, Dunkl V, et al. Imaging of non- or very subtle contrast-enhancing malignant gliomas with ^{11}C -methionine positron emission tomography[J]. *Mol Imaging*, 2011, 10(6): 453-459.
- [17] Kracht LW, Friese M, Herholz K, et al. Methyl- ^{11}C -L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(6): 868-873.
- (收稿日期: 2013-05-08 修回日期: 2013-08-22)
- (上接第 3605 页)
- 中的作用[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 12(5): 317.
- [4] 赵巧玲, 李芬, 盛薇, 等. 二维超声、弹性成像对乳腺肿块诊断价值的评价[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2011, 32(6): 765-767, 777.
- [5] 周永昌, 郭万学. *超声医学*[M]. 5 版. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 160-161.
- [6] 李波, 李斌. 彩色多普勒超声联合钼靶 X 线对乳腺肿瘤鉴别诊断的临床应用[J]. *临床医药实践*, 2011, 20(10): 752-754.
- [7] 龚立勇. 实时超声弹性成像联合彩色多普勒超声对乳腺肿瘤的应用价值[J]. *中外医学研究*, 2011, 10(9): 50-51.
- [8] 丁勇俊, 范晓芳, 王卫理. 超声弹性成像联合乳腺钼靶摄像对乳腺疾病的诊断价值[J]. *江苏医药*, 2010, 6(11): 1333-1335.
- [9] 王汉峰, 怀其亮, 尚艳坤, 等. 超声弹性成像及钼靶 X 线诊断乳腺疾病价值对比研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 10(10): 938-940.
- [10] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason Imaging*, 1991, 13(2): 111-134.
- [11] Garra BS, Céspedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results[J]. *Radiology*, 1997, 202(1): 79-86.
- [12] 蔡石兰, 黄巧燕, 黄毅锋, 等. 超声弹性成像在乳腺肿块诊断中的价值[J]. *临床医学*, 2011, 31(10): 93-94.
- [13] 杨琳, 马方, 刘媛媛, 等. 超声弹性成像对乳腺实质性肿瘤定性诊断价值[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2008, 29(5): 135-137.
- [14] 罗葆明, 欧冰, 冯霞, 等. 乳腺疾病实时组织弹性成像与病理对照的初步探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 21(9): 662-664.
- [15] 孙渭玲, 严碧歌, 马磊. 超声弹性成像技术及其应用[J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(9): 1411-1413, 1410.
- (收稿日期: 2013-05-08 修回日期: 2013-07-22)