

脑胶质瘤氢质子磁共振波谱代谢物与 Ki-67 抗原的相关性及其应用价值

傅洁婷, 舒锦尔, 潘江峰, 姜巧生, 朱碧莲

(金华市中心医院, 浙江 金华 321000)

摘要: [目的] 探讨胶质瘤氢质子磁共振波谱(1H magnetic resonance spectroscopy, 1H-MRS)所示代谢物值与 Ki-67 抗原的相关性及其应用价值。[方法] 回顾性分析 83 例术前 1H-MRS 检查、术后病理学结果为脑胶质瘤的患者资料, 对比分析胶质瘤实质部位主要代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)及其比值(Cho/Cr、Cho/NAA、NAA/Cr)与 Ki-67 表达的相关性。[结果] Cho/Cr、Cho/NAA 比值与 Ki-67 表达呈正相关($r=0.257, P=0.019$; $r=0.329, P=0.002$), NAA/Cr 比值与 Ki-67 表达呈负相关($r=-0.206, P=0.049$); Lip 出现率与 Ki-67 表达呈正相关($r=0.304, P=0.005$)。[结论] 1H-MRS 检查的各代谢物值与 Ki-67 表达关系密切, 可有效反应脑胶质瘤的增殖活性, 其中 Cho/NAA 比值的诊断价值最高。

关键词: 胶质瘤; 氢质子磁共振波谱成像; Cho/NAA; Ki-67

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0842-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B002

Correlation of Ki-67 Expression with Metabolites Detected with 1H-MR Spectroscopy in Gliomas

FU Jie-ting, SHU Jin-er, PAN Jiang-feng, et al.

(Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the correlation of Ki-67 expression with metabolites detected with 1H-MR spectroscopy(1H-MRS) in gliomas. [Methods] 1H-MRS examination was performed in 83 patients with gliomas before surgery and the diagnosis was confirmed pathologically. The ratios of choline(Cho)/N-acetylaspartate(NAA), cho/creatine(Cr), NAA/Cr, and the occurrence rates of lactate(Lac) and lipid(Lip) signals were detected by 1HMRS. The correlation of Ki-67 expression with above metabolites was analyzed. [Results] The Ki-67 expression was positively correlated with Cho/Cr, Cho/NAA ratios and Lip signal occurrence rate ($r=0.257, P=0.019$; $r=0.329, P=0.002$; $r=-0.304, P=0.005$), and it was negatively correlated with NAA/Cr ratio($r=-0.206, P=0.049$). [Conclusion] The metabolites detected by 1-HMRS are closely correlated with Ki-67 expression in gliomas, suggesting that some metabolites(especially Cho/NAA) may indicate the tumors proliferation activity in glioma before the operation.

Subject words: glioma; 1H-MRspectroscopy; Cho/NAA; Ki-67

胶质瘤是由神经外胚叶演化而来胶质细胞发生的肿瘤, 是中枢神经系统最常见的原发性颅内肿瘤, 也是颅内最具复发和恶性进展倾向的肿瘤^[1], 占脑实质肿瘤的 33.26%~60.96%, 其中恶性星形细胞肿瘤如胶质母细胞瘤(GBM)是最致命的颅内肿瘤^[2]。其恶性程度高, 侵袭性强, 术后复发较快, 病死率高。胶质瘤患者的预后取决于多种因素, 如发病年龄、临

床状态的卡氏评分测定、肿瘤切除程度以及组织学类型、肿瘤分级和关键分子遗传学改变^[3]。尽管采用手术治疗、放疗和化疗等多种治疗方法但都不尽满意, 大多数病灶仍然持续增长并进展到一个更高的级别, 导致神经功能障碍, 最终死亡^[4]。脑胶质瘤预后的最关键因素是肿瘤的分级。因此, 脑胶质瘤患者接受治疗前, 对胶质瘤增殖活性做出准确评估及判断至关重要。Ki-67 作为评价增殖细胞的标志物之一, 是近年来被人们研究最多、最有研究价值的

通讯作者: 舒锦尔, 主任医师, 硕士; 金华市中心医院放射科, 浙江省金华市明月街 351 号(321000); E-mail: shujiner@163.com
收稿日期: 2016-08-01; **修回日期:** 2017-01-05

评价肿瘤细胞增殖活性的重要标志物^[5]。磁共振波谱(MRS)能够在活体上有选择性地、无创地定量测量组织内代谢物浓度,而且其检测灵敏度较高,通过对坐标中的不同共振频率波峰的分析来判断特定化学物质的含量,进而为临床判断脑胶质瘤的级别提供更多的可靠信息。本研究旨在通过分析脑胶质瘤的氢质子磁共振波谱(1H-MRS)中主要代谢物 NAA、Cho、Cr、Lac 和 Lip 等主要代谢物比值与 Ki-67 表达以及它们的相关性,分析 1H-MRS 影像学技术作为生物影像学指标成为明确胶质瘤细胞增殖活性的依据,实现无创、活体评价脑胶质瘤生物学行为。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月期间经手术病理证实(包括立体定向穿刺活检)为胶质瘤的 83 例患者,其中,男性 41 例,女性 42 例,年龄 10~77 岁,平均年龄 44.5 岁。按照 2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类的标准^[6,7],将脑胶质瘤分为 I~IV 级,其中低级别(I~II 级)胶质瘤 26 例,高级别(III~IV 级)胶质瘤 57 例。研究入组标准:①患者为首次发病。②在行 MRS 检查前没有经过放、化疗。③没有脑外伤和手术史。④排除其他脑肿瘤及脑转移病史。⑤术前常规行 MRI 平扫、增强及 MRS 检查。

1.2 常规仪器及扫描参数

MRS 扫描:使用标准正交头线圈做为发射和接收线圈,采用点分辨波谱分析法(point-resolved spectroscopy, PRESS), PROBE-P 序列进行二维采集。多体素采集, TR/TE=1500ms/105ms, FOV 240mm, 体素厚度 10mm, 激励次数 8 次, 扫描次数 128 次, 扫描时间 260s, 以纯轴位采集常规 T2 像, 用以定位。

1.3 图像处理

在避免颅骨、脂肪及气腔等影响的前提下,感兴趣区(ROI)尽量包括病变实质部分、坏死区、病变周围水肿区及健侧相应区域。体素内匀场,水抑制均由自动扫描程序完成。波谱扫描完毕后将所获得的原始数据传入工作站,采用设备自带商业软件 GE aw4.6 Functool 软件包进行数据处理。所得谱线经过基线校正、频率翻转等图像后处理。通过测算某

代谢物波峰下面积来半定量代谢物浓度,以 Cr 为内标准进行相对定量分析。通过观察并分析不同感兴趣区的峰值和比值,包括 NAA、Cho、Cr、Lac、Lip 峰以及 Cho/Cr、Cho/NAA、NAA/Cho、NAA/Cr 比值来比较并记录,比值结果以均数±标准差表示,Lac、Lip 峰的出现率以%表示。

1.4 组织学检查

肿瘤标本经石蜡固定、切片和常规 HE 染色,光镜下观察肿瘤的组织学结构、细胞形态等。Ki-67 计数:每例标本均于 400 倍高倍镜下随机取 5 个视野计数 500 个肿瘤细胞的染色情况,计算各高倍镜视野内阳性细胞占总观察肿瘤细胞的百分数,并取其平均值定义为该肿瘤的阳性细胞百分比^[8], <10%为(-), ≥10%为(+).

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件包,所有病例的肿瘤实质部分 MRS 各代谢产物比值与 Ki-67 表达率之间的关系采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

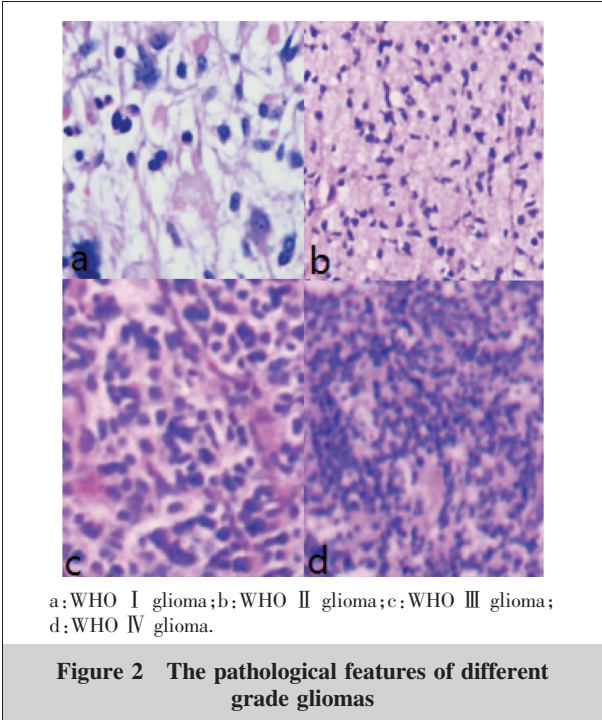
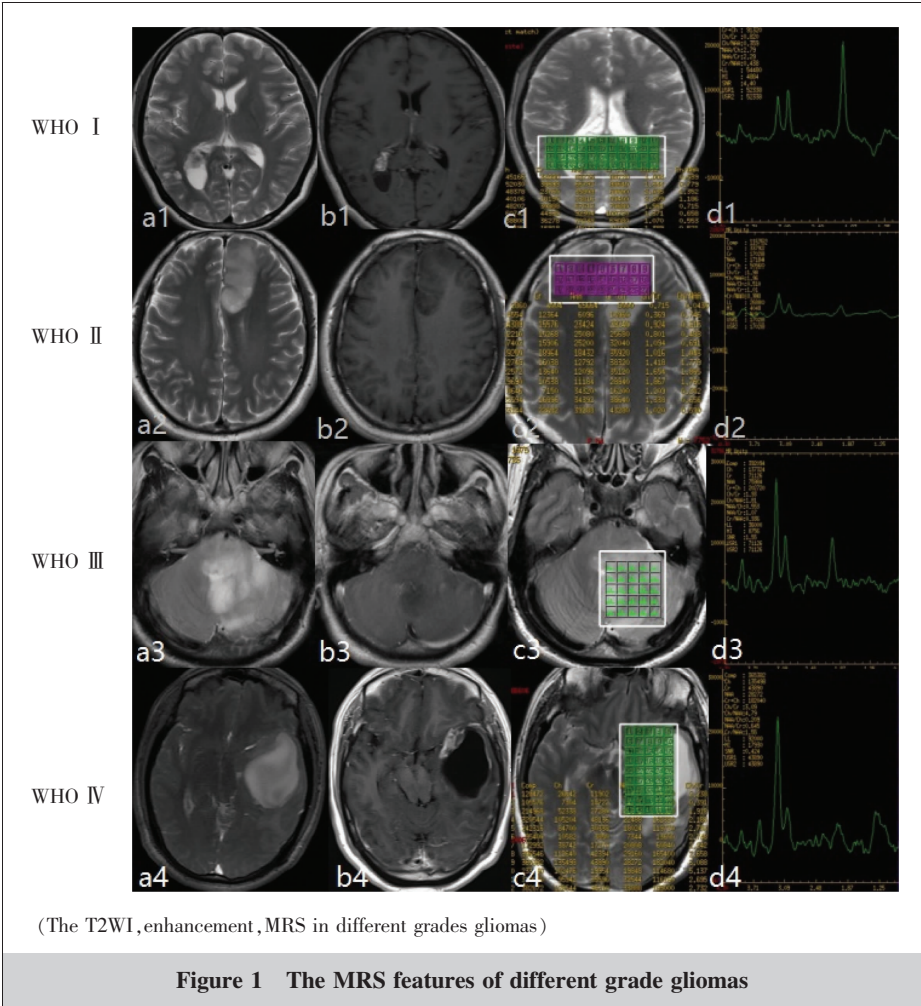
2 结果

2.1 胶质瘤的 MRS 及病理表现

胶质瘤的 MRS 大致表现为 Cho 峰升高, NAA 峰下降; Cho/NAA、Cho/Cr 比值升高, NAA/Cho 及 NAA/Cr 比值下降; 级别越高的肿瘤 Cho/NAA、Cho/Cr 比值越高, NAA/Cho 下降越明显, 病理标本上的细胞密度越高, 核异型性越明显, 有丝分裂越丰富 (Figure 1、2, Table 1)。WHO I 级胶质瘤: MRS 上 Cho 下降及 NAA 升高不明显, 病理标本上可见低细胞密度, 少数核异型性细胞; WHO II 级胶质瘤: MRS 上表现为 Cho 稍升高, NAA 下降, 病理标本上可见较低的细胞密度, 轻度核异型性; WHO III 级胶质瘤:

Table 1 Comparison of metabolite ratios of different grade glioma using MRS

Index	Low-grade(n=26)	High-grade(n=57)	P
Cho/Cr	2.30±0.99	2.94±1.59	0.065
Cho/NAA	2.45±1.57	4.46±2.72	0.001
NAA/Cr	1.04±0.30	0.83±0.53	0.065
Lac	38.5%(n=10)	49.1%(n=28)	0.366
Lip	3.8%(n=1)	22.8%(n=13)	0.054



MRS 上表现为 Cho 明显升高,NAA 下降,可见少许 Lac 峰,病理标本上可见较高的细胞密度,核异型性较明显,较丰富的有丝分裂;WHO IV 级胶质瘤:MRS 表现为 Cho 明显升高,NAA 明显下降,可见 Lac 峰,病理标本上可见高细胞密度,核异型性明显,丰富的有丝分裂。

2.2 不同级别胶质瘤中 Ki-67 表达情况

全组 83 例胶质瘤患者中 Ki-67 阳性共 50 例 (60.2%), 其中高级别、低级别胶质瘤组 Ki-67 阳性各 48、2 例,阳性率分别为 84%、8%,高级别胶质瘤组高于低级别组。

2.3 胶质瘤 MRS 代谢产物值与 Ki-67 表达的关系

Ki-67 表达阳性组的 Cho/Cr、Cho/NAA 比值明显高于阴性组,NAA/Cr 比值低于阴性组,Lac 及 Lip 的出现率也明显高于阴性组 (Table 3)。Pearson 相关分析提示:胶质瘤 Cho/Cr 比值与 Ki-67 表达呈正相关($r=0.257,P<0.05$);Cho/NAA 比值与 Ki-67 表达呈正相关 ($r=0.329,P<0.05$);NAA/Cr 比值与 Ki-67 表达呈负相关($r=-0.206,P<0.05$)。Lip 出现率与 Ki-67 表达显著正相关 ($r=0.304,P<0.05$);Lac 出现率与 Ki-67 表达无明显相关性。见 Table 2。MRS 各代谢产物值与 Ki-67 基本呈正态分布 (Figure 3)。

Table 2 Correlations between metabolite indicators in MRS and Ki-67 expression

Index	Ki-67 (-) (n=32)	Ki-67 (+) (n=50)	r	P
Cho/Cr	2.344	3.005	0.257	0.019
Cho/NAA	3.003	4.410	0.329	0.002
NAA/Cr	1.022	0.806	-0.206	0.049
Lac	50.0%(n=16)	44.0%(n=22)	0.053	0.632
Lip	3%(n=1)	26.0%(n=13)	0.304	0.005

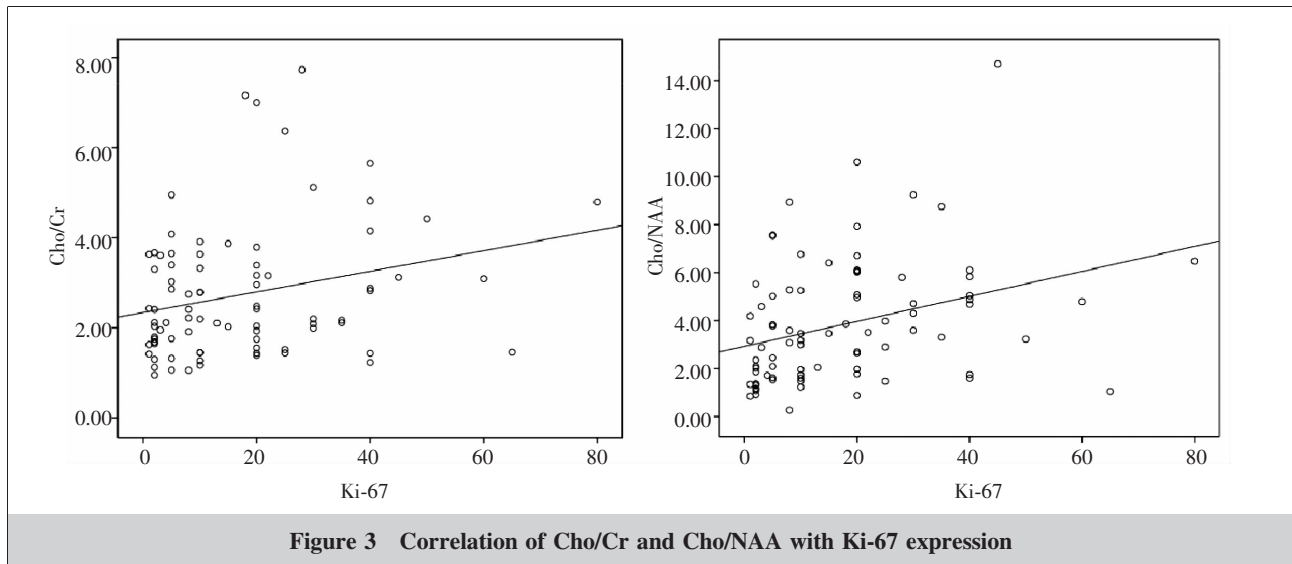


Figure 3 Correlation of Cho/Cr and Cho/NAA with Ki-67 expression

3 讨论

本研究总结了近两年在我院经手术病理证实的胶质瘤 MRS 表现, 研究其与 Ki-67 表达的关系, 以寻求 MRS 术前无创性反映肿瘤增殖的分子生物学依据。

Ki-67 抗原是存在于增殖细胞核的一种非组蛋白性核蛋白, 其表达随细胞周期不同时期而异^[9,10], 在 G₁、S、G₂、M 期均有表达, 但 G₀ 期无表达, 它是目前应用最广泛也是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一。Ki-67 是肿瘤细胞生长活跃程度的标志, Ki-67 表达越高, 肿瘤细胞生长越活跃, 恶性程度越高。本研究结果显示 Ki-67 的表达程度与胶质瘤的分级显著相关, Rodriguez-Pereira 等^[11]研究亦证实了 Ki-67 的表达与胶质瘤的恶性进展密切相关, 可以作为反映脑胶质瘤恶性程度的指标。但是对于 Ki-67 能否作为胶质瘤的预后指标目前尚存在较多争议^[12]。因为 Ki-67 的表达程度与病理分级显著相关, 而后者是胶质瘤强烈的独立预后因素, 因而其可能混淆了 Ki-67 的影响因素。McKeever 等^[13]研究显示 Ki-67 在单因素分析中是一项显著的预后因素, 但是在分层分析时发现在低级别胶质瘤中 Ki-67 的表达程度与生存率呈负相关, 而在高级别胶质瘤中则不再是一个独立的预后因素。袁庆国等^[14]分析了 39 例胶质母细胞瘤患者, 结果表明 Ki-67 阳性率与生存时间无显著相关性。Ki-67 作为一个显示肿瘤中增殖细胞所占比例的指标, Ki-67 比例高, 说明肿瘤增

殖迅速, 手术后无进展间隔时间较短。而增殖迅速的肿瘤有较高的放射敏感性 (虽然并不一定有较高的放射治愈性), 因此对于 Ki-67 表达高的胶质瘤, 特别是低级别胶质瘤, 是否可以认为它们可能更多从术后放疗中受益^[15]。

MRS 已被广泛用于胶质瘤的诊断、分级、随访及放疗计划的制定^[16-19], 也是评估肿瘤早期代谢改变及浸润范围的重要工具^[20-23]。胶质瘤的 MRS 基本表现为 Cho 峰升高, NAA 峰减低, Cho/Cr、Cho/NAA 比值升高, NAA/Cho 比值降低, 出现 Lac、Lip 峰。本研究中, 级别越高的肿瘤 Cho/NAA、Cho/Cr 比值越高, NAA/Cho 下降越明显, 病理标本上的细胞密度越高, 核异型性越明显, 有丝分裂越丰富。

NAA 主要存在于神经元内, 被公认是神经元的内标志物, 神经元的破坏可导致 NAA 浓度下降^[24,25]。Cho 峰值反映了脑内总的胆碱量, 是细胞膜磷脂代谢的成分之一, 反映了细胞膜的转换^[26]。当肿瘤细胞的凋亡被抑制、细胞分裂活跃、增殖的肿瘤细胞增多使细胞膜转化增多及肿瘤细胞总数增多, 细胞膜磷脂前体增加, 使 MRS 能检测的 Cho 升高, Cho 浓度升高反映肿瘤细胞膜的转换增强^[27-29]。本研究结果显示, 随着胶质瘤恶性程度的增加, 肿瘤 Cho 呈上升趋势, NAA 呈下降趋势, Cho/Cr、Cho/NAA 值升高, NAA/Cr 值降低, 与文献报道一致^[24,30,31], 提示随着肿瘤恶性程度的增加, 细胞的分裂增殖越活跃, 对神经细胞的破坏越明显, 对肿瘤周边的侵犯也越显著。

Lac 的出现提示组织细胞缺氧,被认为和肿瘤的恶性程度有关,Lac 水平高,提示肿瘤预后差^[32-34]。Lip 主要是指游离脂肪,它是恶性肿瘤特征性的代谢物,Lip 峰的出现可反映组织坏死的进展,为较有意义的鉴别肿瘤良恶性的指标。本研究中 Lac 的出现率为 45.8%,Lip 的出现率为 16.9%。Negendank 等^[35]报道在 41% 的高级别胶质瘤中可见 Lip 峰,本研究 57 例高级别胶质瘤中有 28 例可见 Lac,13 例可见 Lip 峰,分别为 49.1% 和 22.8%。提示 Lip 和肿瘤细胞的增殖潜力及肿瘤的恶性程度相关,可反映肿瘤的恶性度、侵袭性和预后^[36,37]。

MRS 是唯一能在活体测量脑组织各种代谢物的检测方法。本次研究中 MRS 代谢产物与 Ki-67 表达呈正态分布,且 Cho/Cr、Cho/NAA 及 Lip 与 Ki-67 表达明显相关。因此 MRS 可反映 Ki-67 的表达情况,在术前了解肿瘤的组织学及分子生物学改变。

综上所述,MRS 能基本反映出 Ki-67 的表达情况,能够代替其在术前更好地了解胶质瘤细胞增殖活性、恶性程度,为临床胶质瘤的诊疗和预后提供新的依据。

参考文献:

- [1] Cai J, Chen J, Zhang W, et al. Loss of ATRX, associated with DNAmethylation pattern of chromosome end, impacted biological behaviors of astrocytic tumors [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 18105-18115.
- [2] Yang P, Zhang W, Wang Y, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 40896-40906.
- [3] Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3: iii93-iii101.
- [4] Chaichana KL, McGirt MJ, Latherra J, et al. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(1): 10-17.
- [5] Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, et al. Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for survivin, Ki-67 and epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15 (11): 1198-1203.
- [6] Wang J, Yuan ZC, Shi Y. Expression of p53, Ki67, VEGF and MMP-9 in glioma and their clinical significances [J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2007, 17 (3): 218-231. [王俊, 袁志诚, 施洋. P53, Ki67, VEGF 和 MMP-9 在胶质瘤中表达及其意义 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2007, 17(3): 228-231.]
- [7] Fuller GN, Scheithauer BW. The 2007 revised world health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous System: newly codified entities [J]. *Brain Pathol*, 2007, 17: 304-307.
- [8] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization classification of tumors of the central nervous system [J]. *J Neuropath Exp Neur*, 2008, 67(3): 260.
- [9] Kayaselcuk F, Zofludemir S, Gumurduhu D, et al. PCNA and ki-67 in central nervous system tumors: correlation with the histological and grade [J]. *J Neurooncol*, 2002, 57 (2): 115-121.
- [10] Schröder R, Feisel KD, Ernestus RI. Ki-67 labeling is correlated with the time to recurrence in primary glioblastomas [J]. *J Neurooncol*, 2002, 56(2): 127-132.
- [11] Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, et al. Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for surviving, Ki-67 and epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15 (11): 198-203.
- [12] Rodriguez-Pereira C, Suarez-Penaranda JM, Vazquez-Salvado M, et al. Value of MIB-1 labelling index (LI) in gliomas and its correlation with other prognostic factors. A clinicopathologic study [J]. *J Neurosurg Sci*, 2000, 44(4): 203-209.
- [13] McKeever PE. Insights about brain tumors gained through immunohistochemistry and in situ hybridization of nuclear and phenotypic markers [J]. *J Histochem Cytochem*, 1998, 46(5): 585-594.
- [14] Yuan QG, Matsumoto K, Iwaki T. Correlation of O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase and Ki-67 with prognosis of glioblastoma in patients treated with ACNU [J]. *Chinese Journal of Neuro-Oncology*, 2006, 4 (3): 200-204. [袁庆国, 松本健一, 岩城澈. MGMT 和 Ki67 在胶质母细胞瘤中的表达对 ACNU 化疗预后的影响 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2006, 4(3): 200-204.]
- [15] Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, et al. Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(4): 996-1001.
- [16] Chen J, Huang SL, Li T, et al. In vivo research in astrocytoma cell proliferation with 1H-magnetic resonance spectroscopy: correlation with histopathology and immunohistochemistry [J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(5): 312-318.
- [17] Liu X, Germin BI, Zhong J, et al. N-Acetyl peak in MR spectra of intracranial metastatic mucinous adenocarcinoma

- mas[J].Magn Reson Imaging,2010,28(9):1390-1394.
- [18] Narayana A,Chang J,Thakur S,et al. Use of MR spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas[J]. Br J Radiol,2007,80(953):347-354.
- [19] Sankar T,Caramanos Z,Assina R,et al.Prospective serialproton MR spectroscopic assessment of response to tamoxifenfor recurrent malignant glioma [J]. J Neurooncol, 2008,90(1):63-76.
- [20] Mirbahai L,Wilson M,Shaw CS,et al. 1 H magneticresonance spectroscopy metabolites as biomarkers for cell cycle arrest and cell death in rat glioma cells [J]. Int J Biochem Cell Biol,2011,43(7):990-1001
- [21] Park I,Bok R,Ozawa T,et al. Detection of early response totemozolomide treatment in brain tumors using hyperpolarized13 C MR metabolic imaging [J]. J Magn Reson Imaging,2011,33(6):1284-1290.
- [22] Stadlbauer A,Buchfelder M,Doelken MT,et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging for visualization of the infiltration zone of glioma[J]. Cen Eur Neurosurg,2011,72 72(2):63-69.
- [23] Stadlbauer A,Moser E,Gruber S,et al. Improved delineation of brain tumors:anautomated method for egmentation based on pathologic changes of 1 H-MRSI metabolites in gliomas[J]. Neuroimage,2004,23(2):454-461.
- [24] Oshiro S,Tsugn H,Komatsu F,et al.Quantitative assessment of gliomasby proton magnetic i'esonance spectroscopy[J].Anticancer Res,2007,27(6A):3757-3763.
- [25] Law M,Yang S,Wang H,et al.Glioma grading:sensitivity, specificity,and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003,24(10):1989-1998.
- [26] Soares DP,Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain:review ofmetabolites and clinical applications[J]. Clin Radiol,2009,64(1):12-21.
- [27] Danielsen ER,Ross BD. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease [M]. New York;Marcel Dekker,1999.97-114.
- [28] Wang ZJ,Zimmerman RA. Proton MR spectroscopy of pediatric metabolic disorders[J].Neuroimaging Clin N Am, 1998,8(4):781-807.
- [29] Maheshwari SR,Fatterpekar GM,Castillo M,et al. Proton MR spectroscopy of the brain [J].Semin Ultrasound CT MR,2000,21(6):434-451.
- [30] Jeun SS,Kim MC,Kim BS,et al. Assessment of malignancy in gliomas by 3T 1H MR spectroscopy[J].Clin Imaging, 2005,29(1):10-15.
- [31] Poptani H,Gupta RK,Roy R,et al .Characterization of intracranial man lesions with in vivo proton MR spectroscopy [J] .Am J Neuroradiol,1995,16(8):1593-1603.
- [32] Crawford FW,Khayal IS,McGue C,et al. Relationship of pre-surgerymetabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM [J]. J Neurooncol,2009,91(3):337-351.
- [33] Saraswathy S,Crawford FW,Lamborn KR,et al. Evaluation of MRmarkers that predict survival in patients with newly diagnosed GBMprior to adjuvant therapy [J].J Neurooncol,2009,91(1):69-81.
- [34] Li Y,Lupo JM,Parvataneni R,et al. Survival analysis in patients with newly diagnosed glioblastoma using pre- and postradiotherapy MR spectroscopic imaging[J]. Neuro Oncol,2013,15(5):607-617.
- [35] Tedeschi G,Lundbom N,Raman R,et al .Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas;a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study[J].J Neurosurg,1997,87(4):516-524.
- [36] Zonari P,Baraldi P,Crisi G. Multimodal MRI,in the characterization of glial neoplasms;the combined role of single-voxel MR spectroscopy,diffusion imaging and echoplanar perfusion imaging [J].Neuroradiology,2007,49(10): 795-803.
- [37] Macdonald DR,Cascino TL,Schold SC Jr,et al. Response criteria forphase II studies of supratentorial malignant glioma[J]. J Clin Oncol,1990,8(7):1277-1280.