

脑胶质瘤的¹H MRS

杨桂芬 综述 田伟 审校

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)04-0364-04

活体质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H MRS)由于能够无创性检测肿瘤组织及正常表观组织代谢物的变化,目前在胶质瘤的分级、诊断、范围确定及鉴别诊断中有积极的应用价值^[1]。本文主要介绍¹H MRS 在胶质瘤中的研究现状。

¹H MRS 检测的主要代谢物及其意义

关于 NAA、Cho、Cr、mIns、Lac 及 Glx 代谢物的测定及意义已有过详细的论述^[2],本文仅简要阐述以下几种代谢物的测定及其意义。甘氨酸(Gly):化学位移位于 3.5 ppm,主要存在于胶质瘤细胞。有时将其与肌醇(mIns)合并为 mIG^[3,4]。丙氨酸(Ala):化学位移位于 1.47 ppm,含量增加可能与低活性的谷氨酰胺合成有关^[1]。还原型谷胱甘肽(GSH):化学位移位于 2.9 ppm、3.8 ppm,可从正常脑组织清除自由基、毒素^[5]。大分子(macromolecular, MM):化学位移位于 0.89 ppm、1.51 ppm、2.1 ppm、3.0 ppm,其底物可能为蛋白氨基酸^[6]。

¹H MRS 在胶质瘤分级中的价值

目前多数学者认为 Cho 与恶性度相关。从正常脑白质(normal white matter, NWM)到星形细胞瘤Ⅱ级(astrocytoma grade-Ⅱ, AS)到间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma, AA),Cho 绝对浓度增加,因为坏死对代谢物浓度的稀释使得这一趋势在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)没有存在,其 Cho 尚低于 NWM,分别为(1.7±0.2) mM; (2.2±0.4) mM; (2.5±0.6) mM; (1.5±1.0) mM^[4]。在 GBM 无坏死区平均的 Cho 浓度可高达 4 mM,为低级星形细胞瘤的 2 倍。而采用代谢物的比值可消除坏死等所致的代谢物浓度降低,从 AS-AA-GBM, Cr/Cho 降低,在 TE 136 ms,分别为 0.53±0.1、0.34±0.04、0.25±0.11^[4]。

用 T₂ 弛豫时间来纠正代谢物的绝对浓度, NAA 随恶性度降低,但这一相关性没有达统计学意义, NAA 随肿瘤细胞密度的增加而降低,在低级胶质瘤,正常细胞被肿瘤细胞取代,在高级胶质瘤,因坏死使 NAA 的降低更为显著^[7]。

高级胶质瘤较低级胶质瘤 Cr 浓度明显降低, Cr 降低反映了肿瘤 Cr 能量代谢高、消耗多,可望作为一个恶性度指标^[7]。

星形细胞瘤 Gly、mIns 均增加,随级别增加而降低。在短 TE 时, mIG/Cho 能区分 AS 与 GBM、AA 与 GBM,而 mIG/Cr 仅在 AS 与 GBM 间有明显差异^[4]。

Murphy 等^[8]报道 Lip 可用于胶质瘤分级。高级少突胶质

细胞瘤与低级胶质瘤相比,有明显的 Lip、Lac^[9]。GBM 的活体¹ HMRS 和体外高分辨魔角自旋(high-resolution magic angle spinning, HR MAS)中均有 Lip 峰,与细胞凋亡、坏死和坏死前缺氧所致的甘油三酯相关^[10]。甘油三酯作为 Lip 的一种形式,来自于膜或髓磷脂。在活跃生长的肿瘤中同时有 Cho 和长 T₂-Lip 提示高度增殖的细胞磷酸脂质代谢增加。因此长 T₂-Lip 的出现不仅仅代表坏死状态,也提示肿瘤的快速生长,是一个恶性因子^[11]。MM 与坏死、细胞凋亡相关,在胶质瘤分级中有价值^[4]。Lac 反映了缺氧状态,但其含量尚与乳酸转运、清除、肿瘤大小有关,且易受 Lip 影响,因而其在胶质瘤分级间无很好的相关性。但有学者认为短 TE 时联合采用 Lip、MM 及 Lac 在胶质瘤分级中是最好的参数^[4]。

采用恰当的统计方法可很好地对胶质瘤分级。采用多变量分析较单变量分析、采用统计模式识别技术(statistical pattern recognition technique)如逻辑回归(logistic regression, LR)和线性鉴别分析(linear discrimination analysis, LDA)等对胶质瘤分级更有价值。如 Herminghaus 等^[12]采用长 TE 单体素波谱中多个变量(NAA、Cr、Cho、Lac、Lip 与内参照 Cr 的比值)结合 LDA 对术前 90 个肿瘤进行Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级的分级,准确度为 86%,在高、低级别的鉴别中准确度为 95%。

目前大多研究认为采用¹H MRS 在胶质瘤分级方面有一定价值,但因不同级别间代谢物水平的重叠,¹H MRS 可能难以对胶质瘤进行准确分级^[13]。McKnight 等^[14]报道Ⅱ级和Ⅲ、Ⅳ级活检样本的 Cho/NAA 指数(Cho/NAA Index,即 CNI,是测量多体素阵列中每一体素 Cho/NAA 与正常脑组织 Cho/NAA 均数的偏移程度)没有明显差别,两两间没有明显差别。因此¹H MRS 能否有效地进行胶质瘤组织学分级有待在大样本中进一步探讨。

¹H MRS 与胶质瘤细胞形态学间的研究

除了分裂指数和细胞构成,肿瘤细胞核的形态学仍是胶质瘤分级的最重要指标,形态学指标对肿瘤分级的准确度接近 100%^[15]。为了评估¹H MRS 在胶质瘤应用中的准确度,可将肿瘤的¹H MRS 与形态学相比较,但目前相关的研究很少。迄今为止查阅到 4 篇文献采用 Ki-67 增殖指数,即抗 Ki-67 蛋白标记(+)的肿瘤细胞核的百分数, Ki-67 蛋白仅在增殖细胞核表达,在 G₀ 和 G₁ 期不表达。Shimizu 等^[16]报道在没有坏死的均质肿瘤中 Ki-67 增殖指数与 Cho 呈正相关;Tamiya 等^[17]报道 Ki-67 增殖指数与 Cho/Cr 有明显的相关性。而 Gupta 等^[18]及 Nafe 等^[15]报道 Cho 与 Ki-67 增殖指数没有相关性,但与核密度相关。200 例Ⅱ~Ⅳ级的胶质瘤样本中, Ki-67 增殖指数与 Lip 峰呈正相关,且在 GBM 有较高的 Ki-67 增殖指数、核轮廓

作者单位:650032 昆明,昆明医学院第一附属医院 MR 室

作者简介:杨桂芬(1977-),女,云南鹤庆人,硕士研究生,主要从事神经影像诊断工作。

明显不规则,提示 Lip 与恶性度相关。Cho 与形态学指标如核圆形因子、傅立叶幅度间有相关性,核形态不规则度增加,Cho 也增加;Cr 含量与核大小有明显正相关。在 AA,核圆形因子的标准差与 Lac 呈正相关,核多形性增加则 Lac 量增加^[15]。¹H MRS 与形态学之间的相关性提示¹H MRS 用于胶质瘤的诊断和分级中有一定的理论依据。

鉴别诊断

1. 与非肿瘤性病变的鉴别

胶质瘤的¹H MRS 一般表现为 Cho 增加、Cr 降低、NAA 明显降低,出现 Lac、Lip。但这样的改变并不特异,在非肿瘤性病变和其它肿瘤中也可出现类似变化。McKnight 等^[14]采用 CN1 阈值为 2.5,鉴别肿瘤组织和含有正常组织、水肿、胶质增生、坏死的混合组织的敏感度和特异度分别为 90%、86%。Butzen 等^[19]采用来自 99 个单体素 MRS 的 7 个代谢物建立了一个逻辑回归模式以鉴别肿瘤与非肿瘤组织,敏感度和特异度分别为 85%、87%。有时需要与胶质瘤进行鉴别的非肿瘤性病变包括神经胶质增生、脑梗死、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和其它的脱髓鞘病变、炎症、放射性坏死等。神经胶质增生的波谱改变一般是 Cho、mIns 轻微增加, NAA 轻度降低,但严重的神经胶质增生有明显变化,而易与低级别胶质瘤相混淆^[20]。在急性脑梗死,波谱改变取决于严重程度, NAA 可完全丢失,可出现 Lac,但 Cho/Cr 没有变化^[1],而 1 周后, Cho/Cr 升高, Lip、MM 出现,因此,脑梗死与肿瘤间的鉴别诊断仅在一些情况下可行^[21]。孤立 MS 斑块的波谱可与胶质瘤的波谱非常相似, Cho/Cr 增加, NAA 降低, mIns/Cr 增加,可出现 Lac、Lip。这些变化与膜合成与翻转的改变、炎症和脱髓鞘相关,并随时间而变化。即使有报道采用模型识别能鉴别急、慢性 MS 和 AS,孤立病变与 AS 间的波谱鉴别应谨慎^[1]。脑桥渗透性髓鞘破坏有大量含有脂质的巨噬细胞产生高 Lip;而 NAA、Cho 一般均低,因有许多巨噬细胞, Cho 也可轻微增加^[22],因而可与胶质瘤相鉴别。在脑脓肿中 NAA、Cr、Cho 消失,而出现 Lac、Ala、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(phe)、醋酸盐(Ace)、Gly 等氨基酸,这些氨基酸是细菌所致的厌氧代谢终产物和细胞外蛋白酶^[1]。在结核瘤,若主要是干酪样坏死组织,仅有 Lip 峰时可以鉴别;而细胞构成明显、干酪样坏死区小时因有 Cho、Cr、Lip,难以与胶质瘤鉴别^[23]。

2. 与非胶质瘤性肿瘤的鉴别

胶质瘤与不典型非胶质瘤性肿瘤难以鉴别,如脑膜瘤、转移瘤、神经鞘瘤、原发性神经外胚层肿瘤(primary neuroectodermal tumors, PNET)等。脑膜瘤中 NAA、Cr 明显降低,比星形细胞瘤中更为明显, Cho 仅轻微增加^[11]。但高的 Cho/Cr 和 Lip 也是恶性脑膜瘤和转移瘤的特征。体外研究表明在星形细胞瘤 Cr 降低,在脑膜瘤、神经鞘瘤和转移瘤几乎缺乏^[1]。但也有报道脑膜瘤 Cr 的降低仅发生在 50% 的患者^[11]。Ala、Glx、GSH 可作为脑膜瘤波谱的特征。Ala、GSH 在其它类型的肿瘤很少检测到; Glx 在 12/15 个脑膜瘤中增加,但在缺氧、缺血、恢复的脑组织、转移瘤中 Glx 也增加^[11]。在脑膜瘤、正常白质、

AS 中 GSH 的绝对浓度为 3.3 : 1.2 : 1.0, Glx 为 2.4 : 1.3 : 1.0。在脑膜瘤 Gly、mIns 均降低或缺乏。赖氨酸(Lys)为 3.74 ppm 处的一个三重峰,在脑膜瘤中含量增加^[5]。

Howe 等^[4]报道在 GBM 和转移瘤间瘤内代谢物的比值没有明显差异。但胶质瘤强化区周围的波谱是异常的,而有包膜的肿瘤如脑膜瘤、转移瘤、生殖细胞瘤的邻近组织没有肿瘤细胞的浸润,其波谱正常,与孤立的转移瘤相比, GBM 瘤周 Cho/Cr 明显增高,在 GBM、转移瘤的瘤周区 Cho/Cr 分别为 2.28 ± 1.24、0.76 ± 0.23^[24],故可采用代谢物分布图区分 GBM 和转移瘤^[13]。Ishimaru 等^[25]报道在 21/25 转移瘤中没有明确的 Cr 峰,因为大多继发性的肿瘤转移到缺乏 Cr 酶的组织^[11]。在 TE 30 ms 时, Lip 信号的缺乏可排除转移瘤^[25]。在肺癌、胃癌、直肠癌、肝细胞癌的脑转移瘤中 Glx 增加^[11]。

神经鞘瘤内不含正常的神经元, NAA 很低或缺乏;而 mIns 作为一个渗透剂和星形细胞的标志,在瘤内 mIns 增加^[11]。

PNET 细胞致密、胞浆少、坏死数量少,与 AS、AA 相比, Cho 增加,与 GBM 相比, 1.3 ppm 的 Lip、Cho 与其它含三甲胺的化合物增加^[26]。

对治疗反应及早期恶变的检测

胶质瘤对治疗的良性反应表现为 NAA、Cr、Cho 明显降低或缺失, Lac、Lip 增加,提示存活的肿瘤细胞向坏死转变^[1]。在 II-IV 级胶质瘤治疗后的系列研究中, Cho 增加 > 45% 提示进展, Cho 增加 < 35% 或者降低者提示病情稳定^[27]。尽管¹H MRS 对检测肿瘤敏感性高,但在复发肿瘤与放射性坏死混杂时,敏感性降低^[28]。Rabinov 等^[29]报道在 II 级或更高级的胶质瘤接受高剂量放疗(> 54Gy)后,根据活检点 Cho/正常脑组织 Cr > 1.3 作为肿瘤的阈值, 16/17 例患者被正确地分类为肿瘤组织和放射性改变组织,而活检点的 Cho/Cr 没有明显差别。在放疗后,单一地采用 NAA、Lac、Lip 不能鉴别复发肿瘤和放射性效应^[30]。

未经治疗的肿瘤发生恶变时, Cho 增加、NAA 降低、出现 Lac 及 Lip。Herminghaus 等^[12]的回顾性研究中,有 6 例 AA 患者的 MRI 提示 AS,而¹H MRS 准确分级了其中 5 例,提示肿瘤的生化代谢改变早于 MRI,可用于预测恶变。随着恶变,出现许多快速分裂的细胞而血供不足产生缺氧时,可将 Lip 作为坏死发生前恶变的一个早期标志^[8]。

在放疗中的意义

目前随着放疗软、硬件技术的发展,使准确靶向不规则的病变成为可能,如强度调控放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、放疗外科学,可以实现在肿瘤最恶性区域采用高剂量、而使周围正常组织的剂量降低。为了最有效地利用这些技术,需要准确界定肿瘤范围。在描绘靶容积时,常采用常规 MRI、CT。然而 T₁WI 对比增强区与病变活性区域常不一致,在 T₁WI 对比增强区和 T₂WI 高信号病变区之外有显微镜下的肿瘤细胞浸润^[14]。虽然核医学技术在大体的肿瘤范围描绘中有意义,但在检测肿瘤细胞显微浸润时受限,而¹H MRS

成像(^1H MRS imaging, ^1H MRSI)在这方面有价值。

一般低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)的放疗靶区为与 T_2WI 高信号一致的大体靶容积(gross target volume, GTV)区及周围 2~3 cm 的区域,但这样的靶容积过大,会累及病变周围的正常脑组织。 ^1H MRSI 采用 CNI 可描绘 LGG 的范围,可辅以确定临床靶容积(clinical target volume, CTV),CTV 应为一个与 T_2WI 高信号范围相近、而边缘不规则的较小区域,且延伸方向与肿瘤扩散路径一致; ^1H MRSI 还可在 CTV 区内进行分区,指导不同的区域采用不同的放疗剂量,最高 CNI 区域为最高剂量的肿瘤区,而正常脑组织放疗剂量尽可能少或没有。Lac 的出现提示厌氧代谢、血供差、有缺氧细胞的出现,应采用较高的放疗剂量;而 Cr/NAA 增加的区域反映了高细胞构成和活性的生物能量过程,Cr/NAA 的 $\text{CNI} \geq 2$ 的肿瘤区为放疗敏感区,需用较少的剂量^[31]。

高级别胶质瘤的放疗靶区为 T_1WI 对比增强区及周围 1~4 cm 的区域。采用 CNI_2 (即 CNI 为 2)描绘的容积大部分位于 MRI 的 T_2 容积内,但在 95% 的 III 级、75% 的 IV 级胶质瘤中 CNI_2 的范围超出了 T_2 范围的最大距离分别为 9 mm、8 mm, T_2 高信号区没有包括所有的肿瘤区^[32]。在 III 级、IV 级胶质瘤中在对比增强区之外 1/3~1/2 的 T_2 高信号区 CNI 大于 2.5,且与组织学证实的肿瘤区一致^[5]。因此 ^1H MRS 能够更准确地描绘高级别胶质瘤的放疗靶区。

大多恶性胶质瘤患者术后放疗(postoperative radiotherapy, PRT)后有肿瘤复发,大多复发适于放疗。Rutkowski 等^[30]报道 ^1H MRS 难以准确描绘 PRT 后复发肿瘤的靶容积。因为即使在低剂量放疗区及肿瘤浸润区 NAA 均可降低;在高剂量放疗区 Cho 增加的幅度差异大,可能与肿瘤、坏死相混杂有关,因而在目前 ^1H MRS 的空间分辨率下对 PRT 后复发肿瘤放疗靶区描绘中 NAA、Cho 价值有限。

^1H MRS 对生存期的预测

目前有少数研究报道了 ^1H MRS 在预测胶质瘤生存期中的价值。Graves 等^[33]报道在复发的恶性胶质瘤中,采用 Cho、NAA,在 γ -刀靶区之外含有肿瘤波谱改变的 GBM 患者与肿瘤波谱局限于 γ -刀靶区的 GBM 患者相比,前组生存期明显降低。Warren 等^[34]发现在复发胶质瘤的儿童患者 ^1H MRS 在存活者和未存活者之间有明显差异。Kuznetsov 等^[35]报道 ^1H MRS 能预测幕上胶质瘤患者的生存期,至少与常规的临床病理评估一致;除了高 Lac 或 $\text{Lip}/\text{Cr} \geq 1$ 的体素数之外,Cho 的最大值、Lac 或 Lip 的最大值、低 NAA 的体素数也是生存期有意义的预测参数。调整 Lac/Cr 的阈值可以更好地预测生存期。术后胶质瘤患者的生存期与肿瘤级别、患者年龄、Lac/NAA 相关,Lac/NAA 与生存期具有最好的相关性,Lac/NAA > 2.0 时一年生存率为 30%,且没有患者在治疗后 2 内存活;而 Lac/NAA < 2.0,2 年存活率接近 80%,Lac 高时预后差可能是因缺氧对放疗敏感性降低所致^[36]。

综上所述, ^1H MRS 在胶质瘤分级、病变范围确定、鉴别诊断及放疗中均有一定积极的意义。由于目前广泛应用的 MRI

的场强多为 1.5T,而 3.0T MRI 有更好的信噪比和分辨力,能提供更为详尽的波谱信息和更好的空间分辨力,将有助于异质性肿瘤组织的分类、分级和范围界定,对临床可能会提供更有价值的信息。

参考文献:

- [1] Howe FA, Opstad KS. ^1H MR Spectroscopy of Brain Tumours and Masses[J]. NMR Biomed, 2003, 16(3): 123-131.
- [2] 朱文珍, 漆剑频, 夏黎明, 等. ^1H MRS 技术及其在脑疾病中的应用[J]. 放射学实践, 2002, 17(3): 266-268.
- [3] Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, et al. Use of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Brain to Differentiate Gliomatosis Cerebri from Low-Grade Glioma[J]. J Neurosurg, 2003, 98(2): 269-276.
- [4] Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic Profiles of Human Brain Tumors Using Quantitative in Vivo ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Magn Reson Med, 2003, 49(2): 223-232.
- [5] Opstad KS, Provencher SW, Bell BA, et al. Detection of Elevated Glutathione in Meningiomas by Quantitative in Vivo ^1H MRS[J]. Magn Reson Med, 2003, 49(4): 632-637.
- [6] Behar KL, Rothman DL, Spencer DD, et al. Analysis of Macromolecule Resonances in ^1H NMR Spectra of Human Brain[J]. Magn Reson Med, 1994, 32(3): 294-302.
- [7] Isobe T, Matsumura A, Anno I, et al. Quantification of Cerebral Metabolites in Glioma Patients with Proton MR Spectroscopy Using T2 Relaxation Time Correction[J]. Magn Reson Imaging, 2002, 20(4): 343-349.
- [8] Murphy PS, Rowland IJ, Viviers L, et al. Could Assessment of Glioma Methylene Lipid Resonance by in Vivo ^1H MRS be of Clinical Value[J]. Br J Radiol, 2003, 76(907): 459-463.
- [9] Rijpkema M, Schuurin J, van der Meulen Y, et al. Characterization of Oligodendrogliomas Using Short Echo Time ^1H MR Spectroscopic Imaging[J]. NMR Biomed, 2003, 16(1): 12-18.
- [10] Tzika AA, Cheng LL, Goumnerova L, et al. Biochemical Characterization of Pediatric Brain Tumors by Using in Vivo and Ex Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. J Neurosurg, 2002, 96(6): 1023-1031.
- [11] Cho YD, Choi GH, Lee SP, et al. ^1H -MRS Metabolic Patterns for Distinguishing between Meningiomas and other Brain Tumors[J]. Magn Reson Imaging, 2003, 21(6): 663-672.
- [12] Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, et al. Determination of Histopathological Tumor Grade in Neuroepithelial Brain Tumors by Using Spectral Pattern Analysis of in Vivo Spectroscopic Data[J]. J Neurosurg, 2003, 98(1): 74-81.
- [13] Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, et al. Proton MR Spectroscopy and Preoperative Diagnostic Accuracy: an Evaluation of Intracranial Mass Lesions Characterized by Stereotactic Biopsy Findings[J]. AJNR, 2000, 21(1): 84-93.
- [14] McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, et al. Histopathological Validation of a Three-Dimensional Magnetic Resonance Spectroscopy Index as a Predictor of Tumor Presence[J]. J

- Neurosurg, 2002, 97(4):794-802.
- [15] Nafe R, Herminghaus S, Raab P, et al. Preoperative Proton-MR Spectroscopy of Gliomas-Correlation with Quantitative Nuclear Morphology in Surgical Specimen[J]. J Neurooncol, 2003, 63(3): 233-245.
- [16] Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, et al. Correlation between Choline Level Measured by Proton MR Spectroscopy and Ki-67 Labelling Index in Gliomas[J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21(4): 659-665.
- [17] Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Reflects Cellular Proliferative Activity in Astrocytomas[J]. Neuroradiology, 2000, 42(5): 333-338.
- [18] Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U, et al. Relationships between Choline Magnetic Resonance Spectroscopy, Apparent Diffusion Coefficient and Quantitative Histopathology in Human Glioma[J]. J Neurooncol, 2000, 50(3): 215-226.
- [19] Butzen J, Prost R, Chetty V, et al. Discrimination between Neoplastic and Nonneoplastic Brain Lesions by use of Proton MR Spectroscopy: the Limits of Accuracy with a Logistic Regression Model[J]. AJNR, 2000, 21(7): 1213-1219.
- [20] Cecil KM, Jones BV. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Pediatric Brain[J]. Top Magn Reson Imag, 2001, 12(6): 435-452.
- [21] Murphy M, Loosemore S, Clifton AG, et al. The Contribution of ^1H MRS to Clinical Brain Tumor Diagnosis[J]. J Neurosurg, 2002, 16(4): 329-334.
- [22] Smith JK, Londono A, Castillo M, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Brain-Stem Lesions[J]. Neuroradiology, 2002, 44(10): 825-829.
- [23] Gupta RK, Husain M, Vatsal DK, et al. Comparative Evaluation of Magnetization Transfer MR Imaging and in Vivo Proton MR Spectroscopy in Brain Tuberculomas[J]. Magn Reson Imaging, 2002, 20(5): 375-381.
- [24] Law M, Cha S, Knopp EA, et al. High-Grade Gliomas and Solitary Metastases: Differentiation by Using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging[J]. Radiology, 2002, 222(3): 715-721.
- [25] Ishimaru H, Morikawa M, Iwanange S, et al. Differentiation between High-Grade Glioma and Metastatic Brain Tumor Using Single-Voxel Proton MR Spectroscopy[J]. Eur Radiol, 2001, 11(9): 1784-1791.
- [26] Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Adult Primitive Neuroectodermal Tumor: Proton MR Spectroscopic Findings with Possible Application for Differential Diagnosis[J]. Radiology, 2002, 225(2): 556-566.
- [27] Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, et al. Increased Choline Signal Coinciding with Malignant Degeneration of Cerebral Gliomas: a Serial Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study[J]. J Neurosurg, 1997, 87(4): 516-524.
- [28] Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, et al. Correlations between Magnetic Resonance Spectroscopy and Image-Guided Histopathology, with Special Attention to Radiation Necrosis[J]. Neurosurgery, 2002, 51(4): 912-920.
- [29] Rabinov JD, Lee PL, Barker FG, et al. In Vivo 3T MR Spectroscopy in the Distinction of Recurrent Glioma Versus Radiation Effects: Initial Experience[J]. Radiology, 2002, 225(3): 871-879.
- [30] Rutkowski T, Tarnawski R, Sokol M, et al. 1H-MR Spectroscopy of Normal Brain Tissue before and after Postoperative Radiotherapy because of Primary Brain Tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(5): 1381-1389.
- [31] Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR, et al. Metabolic Imaging of Low-Grade Gliomas with Three-Dimensional Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(5): 1254-1264.
- [32] Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE, et al. MR-Spectroscopy Guided Target Delineation for High-Grade Gliomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(4): 915-928.
- [33] Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, et al. A Preliminary Study of the Prognostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Gamma Knife Radiosurgery of Recurrent Malignant Gliomas[J]. Neurosurgery, 2000, 46(2): 319-328.
- [34] Warren KE, Frank JA, Black JL, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Children with Recurrent Primary Brain Tumors[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(5): 1020-1026.
- [35] Kuznetsov YE, Caramanos Z, Antel SB, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging can Predict Length of Survival in Patients with Supratentorial Gliomas[J]. Neurosurgery, 2003, 53(3): 565-574.
- [36] Tarnawski R, Sokol M, Pieniazek P, et al. 1H-MRS in Vivo Predicts the Early Treatment Outcome of Postoperative Radiotherapy for Malignant Gliomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(5): 1271-1276.

(收稿日期: 2003-12-11 修回日期: 2005-05-27)