

· 基础研究 ·

姜黄素联合极低剂量¹²⁵I 治疗 A549 肺癌小鼠的¹H-MRS 分析姚红霞¹ 刘 祎² 黄健威² 欧智玲¹ 李 园¹ 张金山¹

摘要 目的 通过氢质子磁共振波谱成像(¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)分子影像技术无创活体内观察姜黄素联合极低剂量¹²⁵I 内照射治疗裸鼠 A549 肺癌分子代谢产物的变化。方法 采用 9~11 周 Balb/c 裸鼠, 制作 A549 细胞肺癌裸鼠模型 20 只, 按随机数字表法分为 5 组, 常规剂量组、极低剂量组、姜黄素组、混合组及对照组, 每组 4 只。常规剂量组给予 0.4 mCi/粒 ¹²⁵I 粒子植入; 极低剂量组为 0.2 mCi/粒 ¹²⁵I 粒子植入; 姜黄素组给予姜黄素腹腔注射(每次 10 mg, 每天 2 次); 混合组为极低剂量 0.2 mCi/粒 ¹²⁵I 粒子植入和姜黄素腹腔注射; 对照组给予“冷粒子”植入对照。各组治疗前及治疗后第 1 周经 MRI 测量肿瘤大小的变化和肿物单体素¹H-MRS 分子代谢情况(包括 Cr、Cho、NAA, 并测定感兴趣区各代谢物的相关比值)。结果 治疗前各组肿瘤大小及分子代谢物的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前单体素 MRS Cho/Cr、NAA/Cr 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿物 Cho 波峰值明显, 其次为 Cr, 无明显 NAA 波峰。治疗后与本组治疗前比较, 常规剂量组、极低剂量组、姜黄素组及混合组 Cho/Cr 比值降低, NAA/Cr 比值升高($P < 0.05$), 与其他各组比较, 混合组 Cho/Cr 比值最低, NAA/Cr 比值最高($P < 0.05$)。各组均未见肉眼或 MRI 可见的并发症。结论 姜黄素联合极低剂量¹²⁵I 内照射对裸鼠肺癌早期诱发了细胞凋亡,¹H-MRS 分子影像技术有助于无创活体内早期评价治疗效果。

关键词 姜黄素; 碘¹²⁵粒子; A549 肿瘤; 凋亡; 磁共振波谱成像

Analysis of Curcumin Combined Extremely Low Dose Iodine-125 in Treatment of A549 Lung Cancer by ¹H-magnetic Resonance Spectroscopy YAO Hong-xia¹, LIU Yi², HUANG Jian-wei², OU Zhi-ling¹, LI Yuan¹, and ZHANG Jin-shan¹ 1 Department of Nuclear Medicine, 3rd Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou (510150); 2 Department of Radiology, 3rd Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou (510150)

ABSTRACT Objective To observe changes of curcumin combined with extremely low dose iodine-125 (¹²⁵I) by ¹H-magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) for treatment of A549 lung cancer. Methods Twenty Balb/c nude mice (9–11 weeks old) were recruited for establishing naked mouse model of A549 lung cancer, which were then divided into 5 groups by random digit table, i.e., the conventional dose group, the extremely low dose group, the curcumin group, the mixed group, the control group, 4 mice in each group. In the conventional dose group 0.4 mCi ¹²⁵I was implanted. In the extremely low dose group 0.2 mCi ¹²⁵I was implanted. In the curcumin group curcumin was intraperitoneally injected, 10 mg each time, twice per day. In the mixed group 0.2 mCi ¹²⁵I was implanted and curcumin was intraperitoneally injected. Empty ¹²⁵I was implanted in the control group. The tumor size and molecular metabolism of tumor monomer (including Cr, Cho, NAA, relative ratios of each metabolites in the interest region) were measured differently by MRI and ¹H MRS before treatment and at week 1 after treatment. Results No significant differences existed in the tumor size and molecular metabolite level before ¹H-MRS

基金项目:广州市卫生局中医药中西医结合项目(No. 20132A011032)

作者单位:1 广州医科大学附属第三医院核医学科(广州 510150); 2 广州医科大学附属第三医院放射科(广州 510150)

通讯作者:张金山, Tel:18928916630, E-mail:zhangjsgd137@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20170426.080

scanning ($P > 0.05$). There was no statistical difference in Cho/Cr or NAA/Cr among groups before treatment ($P > 0.05$). The peak value of choline (Cho) was most obviously seen, followed by Cr. NAA peak value was not evident. Compared with before treatment in the same group, Cho/Cr ratio decreased and NAA/Cr ratio increased in all groups except the control group ($P < 0.05$). Cho/Cr ratio was the lowest, while NAA/Cr ratio was the highest in the mixed group ($P < 0.05$). No visible complications occurred by naked eye or MR in all groups. Conclusions Curcumin combined with extremely low dose ^{125}I induced early apoptosis in lung cancer nude mice. ^1H MRS as visual had the potential to early assess efficacy *in vivo*.

KEYWORDS curcumin; ^{125}I ; A549 tumor; apoptosis; magnetic resonance spectroscopy

姜黄素是从姜科植物姜黄中提取的一种多酚类色素,是姜黄中的有效活性成分之一,具有多种药理活性,尤其对肿瘤细胞有明确的广谱抗肿瘤作用,被认为是一种新的多靶点的抗癌剂。目前关于姜黄素的研究主要是体外实验研究一定浓度范围内观察姜黄素对癌细胞的抑制率,而体内动物实验的相关研究报道也均是在模型建立后,通过观察肿瘤体积的变化和处死动物后活组织检查来对比研究姜黄素对肿瘤细胞的损伤和转移的抑制情况^[1,2]。本研究通过体内实验,应用氢质子磁共振波谱成像(^1H -magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)分子影像技术,直接无创活体内评价姜黄素的治疗效果。另外,因姜黄素通过将人肺腺癌 A549 细胞周期阻滞在 G2/M 期而增加细胞对放射治疗的敏感性,联合放射治疗具有协同作用^[3,4]。因此,本研究拟通过姜黄素联合极低剂量(0.2 mCi 粒) ^{125}I 内照射治疗裸鼠 A549 肺癌,并采用 ^1H -MRS 分子影像学进行活体内评价,观察其细胞凋亡情况,希望为实体瘤的治疗提供一种新的治疗模式。

资料与方法

1 动物 A549 肺癌细胞的裸鼠肿瘤模型由广东省实验动物中心制作完成。采用 9 ~ 11 周的 Balb/c 裸鼠,体重 18 ~ 20 g,肿瘤种植入腋下,长径平均(7.4 ± 2.1) mm,共 20 只。合格证号:44007200010763)

2 试剂及仪器 姜黄素(粉末状,10 mg/瓶, Sigma,批号:048K0704); ^{125}I 放射性粒子(0.4 mCi/每粒,广州原子高科同位素公司,批号:20140701);丙泊酚注射液(针剂,200 mg/20 mL,英国阿斯利康制药公司,批号:H20140125)。MRI(Achieva 3.0T, Philips)。

3 分组及干预方法 20 只 A549 肺癌细胞的裸鼠用数字表法分为 5 组,常规剂量组、极低剂量组、姜

黄素组、混合组及对照组,每组 4 只。常规剂量组给予 0.4 mCi/粒 ^{125}I 粒子植入^[5];极低剂量组为 0.2 mCi/粒 ^{125}I 粒子植入;姜黄素组给予姜黄素腹腔注射;混合组为极低剂量 0.2 mCi/粒 ^{125}I 粒子植入和姜黄素腹腔注射;对照组给予“冷粒子”植入对照。具体干预方法为:(1) ^{125}I 粒子植入方法: ^{125}I 放射性粒子经 75% 乙醇消毒灭菌。自制穿刺针(芯):将 5 mL 针头套进 10 mL 注射器针头,且 10 mL 针头折断至合适长度,至 5 mL 针尖刚好暴露,以便将 ^{125}I 粒子推入瘤体内。2 个实验者进行直视下经皮 ^{125}I 放射性粒子植入术。一人握定老鼠,显露好瘤体,另一实验者用碘酊消毒瘤体及周围皮肤,选择瘤体中央部位为进针点, ^{125}I 粒子于放置 5 mL 针尖上,用自制穿刺针(芯)进行穿刺,进针深度 3 ~ 4 mm(即以瘤体长径的中点为标准),然后将 ^{125}I 粒子推入瘤体中,停留 1 ~ 2 min 后,拔出穿刺针,按压并消毒进针点,裸鼠放回饲养笼中。每个肿瘤 1 粒^[5]。(2)姜黄素腹腔注射:5 mg 姜黄素溶解于 50 μL 乙醇后用 2 mL 甲基纤维素稀释,腹腔注射 10 mg/次,2 次/日^[2]。

4 MRI 扫描及 ^1H -MRS 分析

4.1 扫描前准备 治疗后 1 周行 MRI 扫描。扫描前约 10 min,小鼠经腹腔注射丙泊酚注射液(2 mg/10 g 体重)麻醉,胶布俯卧位固定,分别行 MRI 扫描,小动物环形表面线圈(内径约为 9 cm),普通 T_1 及 T_2 扫描(观察治疗前后肿瘤体积大小)、定位扫描和 2D ^1H -MRS 扫描。

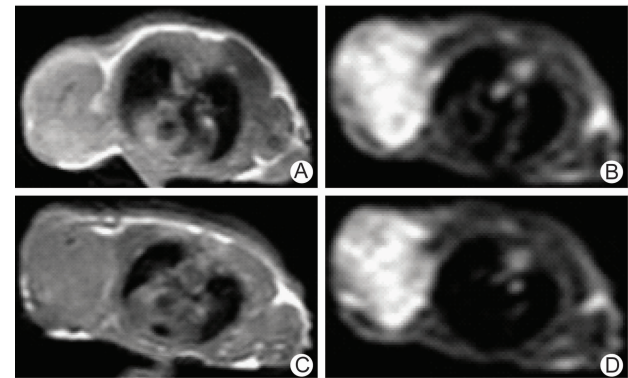
4.2 MRI 及 ^1H -MRS 分子代谢物测量 序列及参数:冠状位 FSE/ $T_1\text{WI}$, TR/TE(ms): 633/20,层厚为 1 mm,FOV 为 40 mm $\times$ 40 mm $\times$ 10 mm;横断位 FSE/ $T_1\text{WI}$, TR/TE(ms): FSE/ $T_1\text{WI}$, TR/TE(ms): 633/20,层厚为 1 mm,FOV 为 60 mm $\times$ 60 mm $\times$ 60 mm;MRS 2D, TR/TE(ms): 1 400/140,FOV 为 20 mm $\times$ 20 mm $\times$ 36 mm,采用点分辨表面线圈法(PRESS, Point resolved surface -coil method)。

通过 Extended MR workspace SpectroView 进行图像处理,自动在肿瘤实质勾画感兴趣区进行 MRS。主要检测的代谢物质及化学位移如下:Cr (3.03 ppm)、Cho (3.22 ppm)、NAA (2.02 ppm)。测定感兴趣区各代谢物的相关比值。各组治疗前及治疗后第 1 周经 MRI 普通扫描测量肿瘤大小的变化和肿物单体系¹H-MRS 分子代谢情况,以观察肿瘤细胞凋亡情况。

5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,治疗前后肿瘤大小、各代谢物比值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 *t* 检验,组间采用方差检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

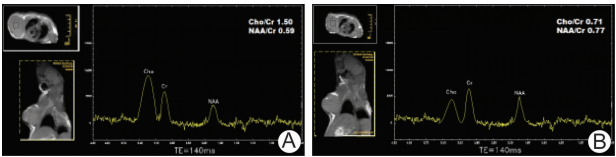
1 MRI 普通扫描结果比较(图 1) 各组 T1WI 呈稍低信号,T2WI 呈高信号,信号均匀,边界清楚;治疗后 1 周,除对照组外,其余组均 T1WI 信号稍减低,信号稍不均匀。



注:A 为治疗前 T1WI;B 为治疗前 T2WI;C 为治疗后 T1WI;D 为治疗后 T2WI

图 1 混合组的 MRI 扫描图

2 各组定位扫描和 2D¹H-MRS 扫描结果比较(表 1,图 2) ¹H-MRS 扫描治疗前各组肿瘤大小及分子代谢物的比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗前单体素 MRS Cho/Cr、NAA/Cr 代谢比率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。肿物 Cho 波峰值明显,其次为 Cr,无明显 NAA 波峰。治疗后与本组治疗前比较,常规剂量组、极低剂量组、姜黄素组及混合组 Cho/Cr 比值降低,NAA/Cr 比值升高(*P* < 0.05),与其他各组比较,混合组 Cho/Cr 比值最低,NAA/Cr 比值最高(*P* < 0.05)。各组均未见肉眼或 MRI 可见的并发症。



注:A 为治疗前;B 为治疗后
图 2 混合组肿瘤中心区域波谱代谢改变图

讨 论

从分子水平对肿瘤进行无创、实时诊断及个体化分子治疗已成为肿瘤诊疗发展的未来方向。Jansen JF 等^[6]报道,通过多模式影像技术¹⁸F-FDG PET/CT 及¹H-MRS 可用于评价治疗前结节是否转移,并可有效预测头颈部恶性肿瘤治疗后反应。本研究拟探讨肺腺癌模型动物体内¹H-MRS 分子影像技术,可望为肿瘤诊断、疗效判断提供更及时、准确的无创体内评价。多项研究证实,波谱活体检测是通过小分子代谢物浓度的不同评价肿瘤是否发生凋亡、坏死及发生的程度、肿瘤非手术治疗的疗效动态观察、发生的病理改变及代谢方面的变化情况,甚至可以鉴别肺内良性病变或

表 1 肺腺癌裸鼠模型各组的各参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	肿瘤最长径(mm)	Cho (mmol/L)	Cr (mmol/L)	NAA (mmol/L)	Cho/Cr	NAA/Cr
常规剂量	4	治疗前	7.45 ± 0.26	0.85 ± 0.10	0.57 ± 0.03	0.33 ± 0.02	1.49 ± 0.08	0.57 ± 0.06
		治疗后	7.40 ± 0.26	0.42 ± 0.08	0.61 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.69 ± 0.05* Δ	0.75 ± 0.05* Δ
极低剂量	4	治疗前	7.38 ± 0.22	0.89 ± 0.12	0.56 ± 0.05	0.34 ± 0.03	1.50 ± 0.10	0.59 ± 0.07
		治疗后	7.35 ± 0.20	0.45 ± 0.10	0.62 ± 0.12	0.50 ± 0.12	0.71 ± 0.06* Δ	0.77 ± 0.08* Δ
姜黄素	4	治疗前	7.50 ± 0.38	0.81 ± 0.11	0.53 ± 0.03	0.32 ± 0.02	1.47 ± 0.08	0.62 ± 0.08
		治疗后	7.50 ± 0.38	0.39 ± 0.06	0.57 ± 0.10	0.46 ± 0.08	0.72 ± 0.05* Δ	0.79 ± 0.09* Δ
混合	4	治疗前	7.48 ± 0.28	0.91 ± 0.05	0.58 ± 0.06	0.35 ± 0.03	1.53 ± 0.04	0.60 ± 0.04
		治疗后	7.47 ± 0.25	0.31 ± 0.08	0.78 ± 0.15	0.59 ± 0.11	0.38 ± 0.01*	0.82 ± 0.08*
对照	4	治疗前	7.40 ± 0.35	0.78 ± 0.12	0.54 ± 0.05	0.30 ± 0.03	1.45 ± 0.11	0.57 ± 0.08
		治疗后	7.42 ± 0.32	0.91 ± 0.13	0.59 ± 0.08	0.35 ± 0.06	1.69 ± 0.12 Δ	0.60 ± 0.09 Δ

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与混合组同期比较,Δ*P* < 0.05

恶性肿瘤^[7-9]。化学位移现象是其理论基础,通常以百万分率(ppm)为单位,它是频率范围除以共振频率所得。本实验采用的是单体素波谱,包括整个肿瘤实性部位,避免非肿瘤组织对 MRS 结果的影响。

本实验采用平行对照比较,采用治疗前后进行比较并包含了治疗组与未治疗组的比较,去除了肿瘤自然增殖这一重要因素。根据本实验结果提示联合治疗较单一方法治疗效果明显。¹²⁵I 粒子是一种具有高度适形的放疗,能够长时间(半衰期为 59.6 d)缓慢持续低剂量的照射肿瘤本身,而且低能量通过改变肿瘤的免疫原性降低其转移能力,对氧的依赖性减弱,在一定程度上克服了乏氧细胞对放射的抗拒性^[5];¹²⁵I 粒子是适合肺癌治疗的超低剂量率放射源,除了利用本身释放出的射线破坏肿瘤细胞的 DNA 双链使细胞失去增殖能力外,同时还可促进休眠期的癌细胞进入分裂期,转变为易被杀灭的增殖期细胞,进而使肿瘤组织受到最大程度的毁灭性杀伤^[5]。姜黄素同时通过增加活性氧物质(ROS)而抑制 ERK1/2 的激活和通过将人肺癌 A549 细胞周期阻滞在 G2/M 期而增加细胞对放射治疗的敏感性,从而增加两者联合应用具有协同作用^[3]。最新报道,Ai Y 等^[10]研究发现姜黄素是通过抑制还原蛋白酶氧化而增加癌细胞内活性氧物质,能显著抑制癌细胞生长和促进耐药癌细胞凋亡,且更为重要的是对正常肺上皮细胞没有影响。李晓波等^[11]同样也发现了上述相同结果,通过探讨姜黄素联合放射治疗对肺癌 NCI-H460 细胞的活性及肺癌小鼠放射敏感性的影响,把肺癌 NCI-H460 细胞分为空白对照组、姜黄素组、 γ 射线组及 γ 射线照射与姜黄素的联合组,比较分析各组肺癌细胞的增殖率和凋亡率,结果发现,联合治疗组增殖率明显降低和凋亡率明显增加。该学者认为,姜黄素可增强肺癌细胞对 γ 射线的敏感性,抑制肿瘤生长与肿瘤的放射耐受性。姜黄素的抗癌作用信号通路不一,但最终发挥的作用及其机制是一致的,这正说明了姜黄素多途径强大的抗癌作用。

因此,依赖增加放疗敏感性来增加放射对肿瘤细胞的杀伤力是可行的。且极低剂量(0.2 mCi/粒)¹²⁵I 即可有达到一定的疗效,本实验常规剂量与极低剂量放射性粒子植入治疗后出现了同样的代谢物变化。尽管放射线诱导肿瘤细胞发生凋亡,与时间、剂量及细胞类型有关,细胞接受放射剂量越高,细胞凋亡越多,但当单次放射剂量达到一定阈值,细胞凋亡将不再随剂量增加而升高^[12]。各组均未出现肉眼可见或 MRI 可见的并发症,如气胸或胸腔积液、咳嗽等,可能因本动

物实验周期短;或因肿瘤种植在腋下,离肺组织较远,且¹²⁵I 的有效射程仅 1.7 cm,尚不足以引起一系列并发症^[13]。因此,使用极低剂量的¹²⁵I 同时联合姜黄素可望在增强治疗效果的同时能减少并发症、降低治疗成本,不失为一种新的治疗方式,值得研究。

本实验采用肿瘤内局部植入粒子内照射治疗,导致局部肿瘤组织部分毁损,因此同时出现凋亡和坏死,相应的代表肿瘤增殖活跃的标志性小分子代谢物浓度会发生下降,早期表现为小分子代谢物的变化^[14]。本研究治疗前各组肿瘤大小、小分子代谢物及单体素 MRS Cho/Cr、NAA/Cr 分子代谢物比率,均无统计学意义。该肿物 Cho 波峰值明显,其次为 Cr,无明显 NAA 波峰。治疗后第 1 周各组肿瘤大小与治疗前比较无统计学意义。本实验治疗前后 MR 测定肿瘤大小变化均不明显,但肿瘤信号强度及分子代谢产物出现了明显的变化,原因可能与放疗后肿瘤组织中凋亡细胞数增加有关,凋亡时细胞皱缩导致,由于凝固性坏死的瘤组织自由水含量减低,缩短了组织的 T1 时间,从而在 T1 加权像上与正常肌肉组织对比呈相对低信号^[15]。Cho 峰反映细胞膜更新速度,在细胞增殖时会增加。NAA 反映的是神经元密度及活性(2.0 ppm 处),因此在肿瘤组织中降低^[16],同时认为,如果质子波谱显示在肿瘤及周围区域出现较高 Cho 值和较低 NAA 值,则预示肿瘤分级相对较高,预后相对不良。从本研究来看,肿瘤组织 MRS 代谢物浓度变化说明 MRS 能够一定程度反映了肿瘤组织的生物学行为。代谢产物水平及不同代谢产物之间的比值与肿瘤的恶性程度有关。近来的研究表明,不同代谢产物之间比值对肿瘤疗效判断有着重要价值^[17,18]。

总之,¹H-MRS 分子影像技术有助于无创活体内早期评价肿瘤治疗效果。但存在不足:小鼠 MRS 分析技术方面因素的影响;凋亡与坏死的共存,可能对分子影像学结果有影响。因此有望寻找更敏感更特异的小分子代谢物和更明确的阈值,有助于该项技术不断完善应用于临床,甚至有望联合其他更特异的分子影像诊断技术如新型分子探针 PET 影像来提高早期诊断价值。

参 考 文 献

- [1] 饶佳,张荣艳,陈国安,等.姜黄素对 CD34⁺人急性髓系白血病细胞增殖抑制作用及机制探讨[J].中国实验血液学杂志,2015,23(4):1005-1008.
- [2] Zhao Z, Li C, Xi H, et al. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the in-

- duction of forkhead box O1 and inhibition of the PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (4): 5415–5422.
- [3] 张楠, 刘皈阳, 董宁. 姜黄素联合吉非替尼对人肺腺癌细胞 A549/H1975 增殖影响的研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(3): 142–146.
- [4] 谢珂, 龚梁, 陈建强, 等. 新型单羧基姜黄素衍生物 B06 对不同辐射抗拒鼻咽癌细胞的抑制作用[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(17): 21–24.
- [5] Han Q, Deng M, Lv Y, et al. Survival of patients with advanced pancreatic cancer after iodine-125 seeds implantation brachytherapy: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (5): e5719.
- [6] Jansen JF, Schöder H, Lee NY, et al. Tumor metabolism and perfusion in head and neck squamous cell carcinoma: pretreatment multimodality imaging with ^1H magnetic resonance spectroscopy, dynamic contrast-enhanced MRI, and [^{18}F] FDG-PET[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 299–307.
- [7] Sah RG, Sharma U, Parshad R, et al. Association of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status with total choline concentration and tumor volume in breast cancer patients: an MRI and *in vivo* proton MRS study [J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(4): 1039–1047.
- [8] Rocha CM, Barros AS, Goodfellow BJ, et al. NMR metabolomics of human lung tumours reveals distinct metabolic signatures for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(1): 68–75.
- [9] Santy K, Nan P, Chantana Y, et al. Non-invasive diagnosis of lung tuberculosis in children by single voxel ^1H -magnetic resonance spectroscopy [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(8): 1257–1263.
- [10] Ai Y, Zhu B, Ren C, et al. Discovery of new monocarbonyl ligustrazine-curcumin hybrids for intervention of drug-sensitive and drug-resistant lung cancer [J]. *J Med Chem*, 2016, 59 (5): 1747–1760.
- [11] 李晓波, 徐芳. 姜黄素通过影响 NF- κB 信号通路促进肺癌细胞的放射敏感性[J]. *重庆医学*, 2017, 46 (6): 749–751.
- [12] 李杰恩, 周永, 蓝新海, 等. 鼻咽癌组织放疗前后细胞增殖凋亡的变化[J]. *肿瘤*, 2001, 21(5): 360–363.
- [13] Li W, Guan J, Yang L, et al. Iodine-125 brachytherapy improved overall survival of patients with operable stage III/IV non-small cell lung cancer versus the conventional radiotherapy [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 395.
- [14] Weidensteine C, Allegrini PR, Sticker-Jantscheff M, et al. Tumor T1 changes *in vivo* are highly predictive of response to chemotherapy and reflect the number of viable tumour cells—a preclinical MR study in mice[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 88.
- [15] 麦筱莉, 范海健, 牡丹, 等. 超顺磁性氧化铁纳米粒子标记内皮祖细胞靶向肝癌的 MR 实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(1): 19–24.
- [16] 滕宏伟, 薛新潮, 周静, 等. 磁共振波谱分析应用于脑胶质瘤分级的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(3): 76–77.
- [17] 于同刚, 吴丽琼, 戴嘉中, 等. MRS 在星形细胞肿瘤术后放疗中的价值: Cho/Cr 的变化及意义[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2015, 21(2): 101–104.
- [18] Morana G, Piccardo A, Puntoni M, et al. Diagnostic and prognostic value of ^{18}F -DOPA PET and ^1H -MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(12): 1637–1647.

(收稿:2015-09-21 修回:2017-03-06)

责任编辑: 汤 静

英文责编: 张晶晶