DOI:10.16016/j.1000-5404.201609091



磁共振成像技术临床应用进展——对脑胶质瘤评价的作用

张伟国 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科)

[关键词] 胶质瘤;肿瘤生物标志;磁共振成像;功能性 MR 成像;磁共振生理/代谢成像
[中图法分类号] R445.2;R730.264 [文献标志码] A

Progress of advanced magnetic resonance imaging in evaluation of gliomas

Zhang Weiguo (Department of Radiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] Conventional magnetic resonance imaging (MRI) sequences are largely nonspecific in the pathology they reveal, and provide a limited view of the complex morphological changes associated with gliomas. For the purpose of clinical application, advanced MR imaging promises to complement existing techniques by revealing more specific information on the changes of gliomas-relevant pathophysiology, such as cerebral microangiopathy and dysbolism. Moreover, genetic alterations in gliomas associated with unique phenotype signatures can be detected by advanced MRI. This relationship between MRI modalities and molecular features will facilitate diagnosis, patient stratification, and monitoring of treatment response. In this review, we outlined the current efforts to correlate advanced imaging findings with the genetic/histopathological development in gliomas, and discussed the challenges that were being encountered in this area afterwards.

[**Key words**] gliomas;tumor biomarker;MRI; functional MRI; MR physiologic/metabolic imaging

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81571660,81271626), the Project of Science and Technology R&D Base Construction Plan (International Cooperation) of Chongqing (CSTC2014gjhz110002), and the Clinical Research Foundation of Institute of Surgery Research, Daiping Hospital of Third Military Medical University(2014YLC03). Corresponding Author: Zhang Weiguo, E-mail: wgzhang01@163.com

胶质瘤(gliomas)是一类起源于神经胶质细胞和神经干细胞最常见的脑内肿瘤,占脑恶性肿瘤中80%[1]。依据肿瘤恶性程度 WHO 将其分为 4 级,2016 年 5 月 WHO 又发布新的脑肿瘤分级标准,引入了胶质瘤相关特征分子作为重要的病理分型指标[2]。磁共振成像技术不仅可以提供脑肿瘤的解剖结构以及病理特征信息,在一定程度上也能够反映胶质瘤的某些分子表型特征[3]。在临床应用方面,MRI 已能够对胶质瘤的基本病理特征做出较为准确的评价,如胶质瘤的病理分级,MRI 的研究结果与 WHO 分级有非常高的一致性,而且在肿瘤整体评价、异质性评价方面也具有较病理学诊断更大的优势,在胶质瘤的预后、对治疗的反应等方面的评估则是动态分析和观察的主要手段。MRI 技术高速发展,如氨基质子转移成像(amide proton transfer,APT)、非高斯扩散模型、血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent fMRI,

[基金项目] 国家自然科学基金(81571660,81271626);重庆市科技研发基地建设计划(国际科技合作)项目(CSTC2014gjhz110002);第三军医大学大坪医院野战外科研究所临床科研基金(2014YLC03)

[通信作者] 张伟国,男,博士,教授,博士研究生导师,留美归国学者。中华医学会放射学分会委员,重庆市医学会放射专委会主任委员,中华医学会放射学分会神经专业委员会副主任委员,中国研究型医院学会放射专业委员会副主任委员,中华医学会数字医学分会委员,中华医学会医学鉴定专家库成员,中国医学影像技术研究会理事,重庆市数字医学学会常务理事,全军放射医学专业委员会委员。担任《中华放射学杂志》资深编委。主持国家自然科学基金、全军十一五重点项目分题、重庆市科技攻关项目、第三军医大学科研基金和归国学者基金等科研项目。以第一作者或通信作者发表论文 60 余篇,其中国外 SCI 收录杂志发表论文 21 篇。主要研究方向:神经影像及分子影像学。电话:(023)68757621,E-mail: wgzhang01@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161108.1447.014.html

BOLD-fMRI)及新的动态对比增强(dynamic contrast-enhanced,DCE)等技术的应用,在对胶质瘤的结构特征准确分析的基础上,对胶质瘤血流评价、细胞构筑特征以及功能和代谢特征分析等方面又出现了新的影像生物标志[4-6]。现结合近期文献,总结 MRI 的最新技术,进一步对 MRI 技术在胶质瘤临床诊断方面的优势进行阐述。

1 胶质瘤血管 MRI 评价

MRI 技术可通过对肿瘤血流动力学信息的评估来反映肿瘤血管功能与结构的改变,继而间接反映肿瘤的恶性程度。常用的磁共振灌注成像方法包括动态磁敏感对比(dynamic susceptibility contrast,DSC)、DCE 以及动脉自旋标记(arterial spin labeling,ASL)技术,可从不同角度描述胶质瘤血管的灌注属性,获得肿瘤的血管增生、血管通透性等病理特征信息[7-8]。灌注成像与常规增强 MRI 相比,在对胶质瘤分级、边界确定、鉴别复发、放射性坏死以及相关分子特征等方面存在优势。研究报道,具有 1p/19q 杂合缺失表型与其野生型表型相比,其 rCBV 显著增加[9],rCBV 值还与促血管生成基因(如 TNFRSF1A,HIF1A)表达水平呈正相关,而与抗血管生成基因(如 VASH2)表达水平呈负相关[10]。通过改进脉冲序列或图像重建算法,可以从灌注成像中提取更多有价值的信息。Rosen 等[11]比较 R2 和 R2 * 的差异获得单个体素水平血管相对管径,即微血管管径成像技术(vessel size imaging,VSI)。VSI 与 rCBV 相比,在胶质瘤分级和预测中的准确度明显提高[12]。常规的 DSC 技术仅可获得肿瘤相对灌注参数,而通过选取不依赖动脉输入函数(AIF)的缩放因子作为参照获得定量的脑血流与脑容积(qCBV 和 qCBF)是对 DSC 技术的重大改进。Sakaie 等[13]建立 Bookend 技术即在示踪剂给予前后测量组织 R1 的变化修正 DSC 测定的 rCBV 和 rCBF 获得了绝对定量的 qCBV 和 qCBF,该方法时间分辨率较高且获得的灌注参数与 PET 测量的金标准相一致。

近年来,基于体素不相干运动(intravoxel incoherent motion,IVIM)的 DWI 成像方法也可以获得肿瘤血管的灌注信息。DWI 测量的 ADC 值在微血管系统密集区域如胶质瘤血管网中可以分为慢扩散成分(D)和快扩散成分(D *),分别代表水分子扩散作用和灌注效应。D 为纯扩散系数,代表水分子扩散效应,D * 为假扩散系数,代表体素内微循环不相干运动即灌注效应。通过施加多重梯度脉冲可以将这两种效应分离出来,通过非线性拟合获得水分子的灌注分数 f 值[14]。该技术与 DSC 相比存在的主要优势为 IVIM 是基于水分子的内在灌注信息,不依 MR 对比剂,同时获得血流灌注和弥散加权图像。Federau 等报道,以 IVIM 技术获得的 f 值在高低级别胶质瘤间有显著差异,与 rCBV 有较高的相关性[5,15-16],且 f 和 D * 参数值对高低级别胶质瘤鉴别诊断都具有较高的敏感性和特异度[17]。

磁共振灌注成像新方法持续发展为研究胶质瘤血管的微观结构病变提供更加精准的工具。但是,由于胶质瘤中微血管结构的病理改变具有异质性特征,仅靠单一的数学模型或成像方法是不足以反映其复杂程度的。

2 胶质瘤细胞构筑的 MRI 评价

细胞构筑的变化如细胞密度增加是肿瘤细胞增殖重要的病理特征。当胶质瘤细胞密度增加时,水分子扩散受限,磁共振扩散成像技术(difussion-MRI,dMRI)是研究胶质瘤细胞密度变化的有效工具。常用的 dMRI 技术包括扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging,DKI)等。DWI 是在常规 T2 序列的基础上施加一对弥散梯度后测量分子扩散引起的信号衰减,以表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)表示,但 ADC 反映的是平面内水分子扩散,常常低估水分子扩散的各向异性。Basser 等提出扩散张量成像的概念即通过连续施加扩散梯度并构建扩散张量数学模型得到多种扩散参数,可以更加全面的评估水分子的扩散信息[18-20]。DWI 和 DTI 技术都是基于假设在自由介质中的水分子位移符合三维高斯分布函数,但是由于胶质瘤中生物学屏障(如细胞膜、血管壁等)的存在,限制了分子的自由扩散,水分子运动的曲折程度增加,位移分布也不遵循高斯线形。因而,DKI、IVIM、QSI 等非高斯扩散模型成像技术有可能更为准确地反映肿瘤内水分子的扩散特征。

DKI 技术是描述各方向扩散峰度值量化非高斯扩散模型下水分子的分布概率,DKI 计算获得扩散峰度系数 k,反应水分子扩散偏离高斯分布的程度。一些研究报道,利用 DKI 获得的 k 值在 ADC 或 FA 对胶质瘤分级不敏感的情况下可以对胶质瘤精确分级[21-22]。Hempel 等[21]报道,IDH1/2 突变型的 MKn 值(normalized mean kurtosis)比 IDH1/2 野生型显著降低。不同级别或不同类型胶质瘤细胞密度不同且肿瘤细胞侵犯

髓鞘引起神经纤维微观结构改变也不相同,如脱髓鞘、纤维交叉增加等,利用 QSI 技术可以检测这些病理改变[23]。上述 dMRI 相关技术都是依赖水分子在体扩散特性,对特定的微观结构没有特异性,且常常忽略水分子的化学交换效应。近期结合磁共振扩散与波谱技术而建立起的扩散波谱成像(diffusion tensor spectroscopy,DTS)方法,可检测重要代谢物(如 NAA、Cho)的扩散特性,不仅可以获得特殊组织的微观结构信息,也可以得到代谢物的定量分布信息[24],在胶质瘤分级诊断中有着良好的应用前景。

3 代谢相关的 MRI 评价

MRI 检测代谢物的变化主要有 2 种方法,即化学交换饱和转移技术(chemical exchange saturation transfer,CEST)和磁共振波谱分析(MR spectroscopy,MRS)。CEST 技术是在磁化传递技术及化学交换理论基础上建立起来的新技术,对特定物质(如蛋白质、多肽的酰胺质子以及葡萄糖等)施加特定的偏共振饱和脉冲进行充分的预饱和,再通过化学交换,影响自由水的信号强度,通过检测水的信号强度变化间接反映该物质的体内分布信息[25]。其中水的氢质子(4.7 ppm)与内源性蛋白质和多肽上的酰胺基质子(8.3 ppm)化学交换速度比较快,称为氨基质子转移(APT)[26],利用 CEST 技术可以检测胶质瘤相关代谢物以及肿瘤细胞 PH 值的改变。Togao 等[27]发现高级别胶质瘤的 APT 信号比低级别胶质瘤要高,且与 ki67 表达水平及肿瘤细胞密度成正相关。CEST 技术获得的信号来自于化学交换和核奥斯效应(NOE)。NOE 效应是由于 2 个质子空间位置很靠近,相互弛豫较强引起的一种能量交换的现象,一般 CEST 成像过程中都会忽略 NOE 效应。最新的研究利用 APT 技术分离胶质瘤中 NOE 信号和 APT 信号分别进行成像,可为胶质瘤临床诊断提供新的影像对比度[28]。

MRS 利用共振现象和化学位移作用测量不同化学环境下的原子核的共振频率来测量不同代谢物的含量。MRS 可在组织、特征分子和病理层次上提供胶质瘤代谢信息[29],2016 年胶质瘤分级 WHO 新标准发布后其重要的价值再次显现。首先,MRS 技术可以提供不同级别胶质瘤的代谢特征,可以对胶质瘤特征分子半定量分析,IDH-1 基因突变在胶质瘤的发生、发展过程中可能起重要作用,研究得到较好的结论。IDH-1 基因突变会引起代谢物 D-2HG 生成,在体定量分析 D-2HG 被认为是独立判断肿瘤预后的生物学标志物[30-31]。MRS 技术也可以提供胶质瘤代谢过程中的动态信息,Choi 等[32]利用^{13}C-MRS 发现 IDH-1 型胶质瘤丙酮酸转换乳酸率与 IDH-1 野生型相比显著下降。Gottschalk 等[33]利用短 TE 的 PRESS 序列分离出 Gln 和 Glu 峰,测得胶质瘤中的 Gln 的升高,利用 LCModel 后处理软件也可以更加精确地定量胶质瘤代谢信息[34]。近年来,^{1}H-MRS 测温法也被用于胶质瘤的诊断,其原理为胶质瘤组织区域温度比正常组织温度高 0.7 ℃,通过测量温度引起质子共振频率的变化可反映一定的肿瘤特征[35]。

4 胶质瘤的 fMRI 评价

胶质瘤血氧消耗增加以及肿瘤区域血管增生引起血流量的变化均会引起局部弛豫时间变化,利用 BOLD-fMRI 评价肿瘤对重要脑区及深部结构的功能影响,可为胶质瘤分级诊断以及手术精确定位提供重要的帮助。fMRI 技术和静息态 fMRI(resting state fMRI,rs-fMRI)技术的优势在于 2 个方面:首先,胶质瘤大脑功能网络的改变早于胶质瘤典型临床症状出现,fMRI 技术可用于早期诊断胶质瘤患者的脑功能异常;其次,对患者脑功能网络分析可以对大脑精确分区,在脑胶质瘤手术中实施精确定位,从而最大限度保存大脑功能区,改善患者术后生活质量。Wilkinson 等利用 BOLD-fMRI 对运动皮层区的胶质瘤患者进行术中导航,发现胶质瘤切除率不仅显著高于未行 BOLD-fMRI 导航组,且患者术后运动功能未受明显影响[36]。最近研究发现,高级别胶质瘤患者执行动指任务时瘤侧初级体感皮层(SM1)激活区域明显小于对侧相同脑区,这不仅是由于胶质瘤侵入 SM1 引起其功能损伤,也是由于胶质瘤区高灌注效应引起 SM1 血流分配不足引起 BOLD 信号降低[37]。Maesawa 等[38]对胶质瘤患者的静息态网络的研究也显示,胶质瘤患者静息网络与正常被试相比发生显著改变,如肿瘤对侧腹侧默认模式网络角回显著降低,执行控制网络在右侧顶叶的连接显著提高,这些网络功能连接强度与相关神经心理量表(如 WAIS-Ⅲ,WMS-R)的评分有较好相关性,也有研究报道胶质母细胞瘤病理过程和化疗过程都会引起患者默认网络中重要节点如后扣带功能连接变化[39]。

综上所述,MRI 不仅可以提供脑胶质瘤的大体解剖形态结构及病理特征信息,在一定程度上也能够反映胶质瘤的某些分子表型特征。能够对胶质瘤的基本病理特征做出较为准确的评价,且在肿瘤整体评价、异

质性评价方面也具有更大的优势,是肿瘤动态分析和观察的主要手段。MR 新的成像技术还可以提供具有微观病理机制的肿瘤结构功能特征、细胞微构筑和代谢信息,也可从大脑整体水平对结构与功能网络进行评估,从而反映胶质瘤患者更深层面的病理、功能、分子和临床特征。

参考文献:

[1] Goodenberger M L, Jenkins R B. Genetics of adult glioma [J]. Cancer Genetics, 2012, 205(12): 613 - 621. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.10.009

[2] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, *et al*. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Acta Neuropathologica, 2016, 131(6): 803 - 820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

[3] Colen R R, Vangel M, Wang J, *et al*. Imaging genomic mapping of an invasive MRI phenotype predicts patient outcome and metabolic dysfunction: a TCGA glioma phenotype research group project[J]. BMC Med Genomics, 2014, 7(1): 1 - 9. DOI: 10.1186/1755-8794-7-30

[4] Yu Y, Lee D H, Peng S L, *et al*. Assessment of Glioma Response to Radiotherapy Using Multiple MRI Biomarkers with Manual and Semiautomated Segmentation Algorithms[J]. J Neuroimaging, 2016, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jon.12354

[5] Shen N, Zhao L, Jiang J, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(3): 620 - 632. DOI: 10.1002/jmri.25191

[6] Burks J D, Bonney P A, Conner A K, *et al*. A method for safely resecting anterior butterfly gliomas: the surgical anatomy of the default mode network and the relevance of its preservation[J]. J Neurosurg, 2016: 1 - 17. DOI: 10.3171/2016.5.JNS153006

[7] 黄杰, 李晓光, 康厚艺, 等. DSC-MRI 和 DCE-MRI 定量分析在脑胶质瘤分级诊断中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(7): 672 - 677. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201410173

[8] 杜学松. 脑胶质瘤新生血管变化特征与动态对比增强磁共振成像实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.

[9] Whitmore R G, Krejza J, Kapoor G S, *et al*. Prediction of oligodendroglial tumor subtype and grade using perfusion weighted magnetic resonance imaging [J]. J Neurosurg, 2007, 107(3): 600 - 609. DOI: 10.3171/Jns-07/09/0600

[10] Jain R, Poisson L, Narang J, *et al*. Correlation of Perfusion Parameters with Genes Related to Angiogenesis Regulation in Glioblastoma: A Feasibility Study[J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(7): 1343 - 1348. DOI: 10.3174/ajnr.A2956

[11] Rosen B R, Belliveau J W, Vevea J M, *et al*. Perfusion imaging with NMR contrast agents [J]. Magn Reson Med, 1990, 14(2): 249 - 265.

[12] Kang H Y, Xiao H L, Chen J H, *et al*. Comparison of the Effect of Vessel Size Imaging and Cerebral Blood Volume Derived from Perfusion MR Imaging on Glioma Grading[J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(1): 51 - 57. DOI: 10.3174/ajnr.A4477

[13] Sakaie K E, Shin W, Curtin K R, *et al*. Method for improving the accuracy of quantitative cerebral perfusion imaging [J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 21(5): 512 - 519. DOI: 10.1002/jmrt.20305

[14] Ma D, Lu F, Zou X, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging as an adjunct to dynamic contrast-enhanced MRI to improve accuracy of the differential diagnosis of benign and malignant breast lesions[J]. Magn Reson Imaging, 2016, pii: S0730-725X(16)30152-7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.mri.2016.10.005

[15] Federau C, Meuli R, O'Brien K, *et al*. Perfusion Measurement in Brain Gliomas with Intravoxel Incoherent Motion MRI[J]. Am J Neuroradiol, 2014, 35(2): 256 - 262. DOI: 10.3174/ajnr.A3686

[16] Bisdas S, Klose U. IVIM analysis of brain tumors: an investigation of the relaxation effects of CSF, blood, and tumor tissue on the estimated perfusion fraction [J]. MAGMA, 2015, 28(4): 377 - 383. DOI: 10.1007/s10334-014-0474-z

[17] Hu Y C, Yan L F, Wu L, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: efficacy in preoperative grading[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7208. DOI: 10.1038/Srep07208

[18] Liang R F, Wang X, Li M, *et al*. Potential role of fractional anisotropy derived from diffusion tensor imaging in differentiating high-grade gliomas from low-grade gliomas: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10): 3647 - 3653.

[19] El-Serougy L, Abdel Razek A A, Ezzat A, *et al*. Assessment of diffusion tensor imaging metrics in differentiating low-grade from high-grade gliomas [J]. Neuroradiol J, 2016, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1971400916665382

[20] Jiang R, Du F Z, He C, *et al*. The value of diffusion tensor

imaging in differentiating high-grade gliomas from brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112550. DOI: 10.1371/journal.pone.0112550

[21] Hempel J M, Bisdas S, Schittenhelm J, *et al*. *In vivo* molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging[J]. J Neurooncol, 2016, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11060-016-2272-0

[22] Jiang R F, Jiang J J, Zhao L Y, *et al*. Diffusion kurtosis imaging can efficiently assess the glioma grade and cellular proliferation[J]. Oncotarget, 2015, 6(39): 42380 - 42393.

[23] Fatima Z, Motosugi U, Hori M, *et al*. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI using 1.5 tesla clinical scanner; determination of displacement parameters in the brains of normal versus multiple sclerosis and low-grade glioma subjects[J]. J Neuroimaging, 2012, 22(3): 279 - 284. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00596.x

[24] Lewandowski K E, Ongur D, Sperry S H, *et al*. Myelin vs Axon Abnormalities in White Matter in Bipolar Disorder[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(5): 1243 - 1249. DOI: 10.1038/npp.2014.310

[25] Ward K M, Aletras A H, Balaban R S. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST)[J]. J Magn Reson, 2000, 143(1): 79 - 87. DOI: 10.1006/jmre.1999.1956

[26] Zhou J Y, Payen J F, Wilson D A, *et al*. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1085 - 1090. DOI: 10.1038/nm907

[27] Togao O, Yoshiura T, Keupp J, *et al*. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(3): 441 - 448. DOI: 10.1093/neuonc/not158

[28] Lee D H, Heo H Y, Zhang K, *et al*. Quantitative assessment of the effects of water proton concentration and water T1 changes on amide proton transfer (APT) and nuclear overhauser enhancement (NOE) MRI: The origin of the APT imaging signal in brain tumor[J]. Magn Reson Med, 2016, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/mrm.26131

[29] 彭娟, 罗天友, 吕发金, 等. 氢质子 MR 波谱对脑结核瘤、胶质瘤及脑转移瘤的鉴别诊断价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(12): 1213 - 1216. DOI: 10.3321/j.issn:1000-5404.2009.12.025

[30] Chawla S, Krejza J, Vossough A, *et al*. Differentiation between Oligodendroglioma Genotypes Using Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion-Weighted Imaging and Proton MR Spectroscopy[J]. Am J Neuroradiol, 2013, 34(8): 1542 - 1549. DOI: 10.3174/ajnr.A3384

[31] Kats L M, Reschke M, Taulli R, *et al*. Proto-Oncogenic Role of Mutant IDH2 in Leukemia Initiation and Maintenance[J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(3): 329 - 341. DOI: 10.1016/j.stem.2013.12.016

[32] Choi C, Ganji S K, DeBerardinis R J, *et al*. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas[J]. Nat Med, 2012, 18(4): 624 - 629. DOI: 10.1038/nm.2682

[33] Gottschalk M, Tropres I, Lamalle L, *et al*. Refined modelling of the short-T2 signal component and ensuing detection of glutamate and glutamine in short-TE, localised, (1) H MR spectra of human glioma measured at 3 T[J]. NMR Biomed, 2016, 29(7): 943 - 951. DOI: 10.1002/nbm.3548

[34] Opstad K S, Wright A J, Bell B A, *et al*. Correlations Between *In Vivo* H-1 MRS and *Ex Vivo* H-1 HRMAS Metabolite Measurements in Adult Human Gliomas[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010, 31(2): 289 - 297. DOI: 10.1002/jmri.22039

[35] Babourina-Brooks B, Wilson M, Arvanitis T N, *et al*. MRS water resonance frequency in childhood brain tumours: a novel potential biomarker of temperature and tumour environment[J]. NMR Biomed, 2014, 27(10): 1222 - 1229. DOI: 10.1002/nbm.3177

[36] Wilkinson I D, Romanowski C A, Jellinek D A, *et al*. Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance[J]. Br J Radiol, 2003, 76(902): 98 - 103. DOI: 10.1259/Bjr/66817309

[37] Jiang Z, Krainik A, David O, *et al*. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors[J]. Neuroimage, 2010, 52(2): 538 - 548. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.194

[38] Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, *et al*. Evaluation of Resting State Networks in Patients with Gliomas: Connectivity Changes in the Unaffected Side and Its Relation to Cognitive Function[J]. Plos One, 2015, 10(2): 191 - 209. DOI: 10.1371/journal.pone.0118072.

[39] Tuovinen N, de Pasquale F, Caulo M, *et al*. Transient effects of tumor location on the functional architecture at rest in glioblastoma patients: three longitudinal case studies[J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1): 107. DOI: 10.1186/s13014-016-0683-x

(**收稿**:2016-09-13;**修回**:2016-10-26)

(编辑 汪勤俭)