



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.006

· 综述与讲座 ·

影像技术在脑小血管病诊断中的应用现状与前景

邵鹏飞 徐运

【关键词】 脑小血管病； 神经影像； 新兴影像技术； 应用前景

脑小血管疾病(CSVD)是一类常见的脑血管疾病,其主要通过影响颅内的穿孔小动脉、毛细血管和小静脉而引起病理学、影像学及临床表现的一系列改变。CSVD 是老年人认知能力下降、痴呆和功能障碍的主要病因,且约占卒中病因的 20%^[1]。CSVD 影响大脑中最小的血管,此类血管通常比医学成像设备的分辨率低一个数量级^[2],所以脑小血管病变在一些常规影像技术如计算机断层摄影血管造影(CTA)或磁共振血管造影(MRA)检查中通常难以发现,而脑病理活检等诊断方法只能在少数患者中进行,但 CSVD 又与认知能力下降、步态障碍等临床症状密切相关,因此 CSVD 的早期诊断尤为重要,且其临床诊断高度依赖于神经影像技术。CSVD 的影像标志物包括近期皮质下小梗死、假定血管源性的腔隙、假定血管源性的白质高信号(WMH)、血管周围间隙(PVS)、脑微出血、脑萎缩,其反映了继发于 CSVD 的宏观脑组织损伤^[3]。近年来随着神经影像尤其是磁共振成像(MRI)技术的发展,大家对 CSVD 的认识得以进一步深入。CSVD 的影像标志物大多从标准解剖 MRI 上获取,如 T2 加权像、液体衰减倒置恢复成像(FLAIR)等。一些新兴影像技术包括扩散张量成像(DTI)、具有动脉自旋标记的 MR 灌注成像(ASL)、功能性 MRI(fMRI)和正电子发射断层扫描(PET)等也越来越多地应用在 CSVD 诊断中^[4]。本文对当前一些影像技术在 CSVD 诊断中的应用现状及新兴影像技术在 CSVD 诊断中的应用前景进行综述。

一、CSVD 的定义

CSVD 是一组由于颅内小血管异常导致的临床表

现与影像表现相近的脑组织局部病变。解剖学上,脑内小血管病变包括小动脉(直径 100 ~ 400 μm)、微动脉(直径 < 100 μm)、毛细血管和小静脉,也是脑组织供血的基本单位,但目前研究的 CSVD 主要指脑小动脉及微动脉血管病^[5]。CSVD 患者的典型临床表现为腔隙综合征,包括构音障碍、运动异常综合征等。同时,CSVD 患者亦可出现认知功能损害的表现,且其小血管病变并不局限于脑血管,也可累及其他脏器,出现相应的临床症状。

二、常规影像技术在 CSVD 诊断中的应用现状

1. MRI

MRI 在 CSVD 的诊断中占据主导位置,临床诊断中常用的序列包括 T1、T2、FLAIR、扩散加权成像(DWI)、梯度回波成像(GRE)、MRI 敏感加权成像(SWI)等^[6]。

(1)T1:T1 加权成像技术有助于检测皮质下腔隙性梗死灶。在腔隙性坏死组织中,由于载脂巨噬细胞、变形蛋白在死亡细胞中聚集,在受损的皮质上可见线性高 T1 信号^[2]。

(2)T2 和 FLAIR:T2 和 FLAIR 序列是检测白质病变的敏感工具。近年来随着磁共振仪器扫描分辨率的提升,白质病变及周围血管间隙的检出比例也随之升高。在 T2 或 FLAIR 上观测到脑室及额顶叶出现白质高信号提示脱髓鞘疾病或缺血性改变。当出现这种相同的信号变化时,诊断 CSVD 就需要结合白质高信号分布的位置和形状考虑:脱髓鞘疾病通常呈椭圆形,缺血导致的白质高信号形状则相对不规则。与灰质相交界的白质常受到脱髓鞘疾病的影响,但不受缺血性疾病影响,而深层白质的常见病变部位则与之相反^[1,7]。

(3)DWI:DWI 对于深部白质、脑干及小脑急性期脑梗死的检测极其敏感。由于腔隙性脑梗死病灶很小,1.5 T 或 3.0 T 的 MRI 可能检测不到,但部分急性

基金项目:江苏省科技厅医学重点项目(BE2020620)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科

通讯作者:徐运, E-mail: xuyun2004201@aliyun.com

腔隙性脑梗死表现为 DWI 高信号、在表观扩散系数 (ADC) 上为低信号的直径 1~2 mm 的病灶^[8-10]。

(4) GRE 和 SWI

GRE 成像是检测微出血的敏感工具, GRE 序列与传统的 T2 加权成像或回波平面序列不同, GRE 序列可最大化血液成分(如含铁血黄素、脱氧血红蛋白和铁蛋白)的顺磁效应。GRE 亦可看到 CT 扫描无法检测到的小钙化。SWI 通过图像后处理将磁共振信号幅度乘以信号脉冲位移,从而增强了传统 T2* GRE 的效果。与 T2* GRE 相比,这提供了更大的对比度,使 SWI 能够比 GRE 多检测出 50%~70% 的病灶^[11-13]。

(5) 时间飞跃法核磁共振血管成像 (TOF-MRA)

TOF-MRA 的空间分辨率不足以显示穿支动脉,随着更高空间分辨率 MRI 的应用,7.0 T 的 TOF-MRA 能直接显示豆纹动脉及后交通动脉和基底动脉起源的穿支血管,值得注意的是,对比病理研究结果显示,7.0 T 的 TOF-MRA 亦只能显示部分穿支血管^[14-16]。因此,TOF-MRA 并不能精准诊断 CSVD。

2. CT、CTA、数字减影血管造影术 (DSA)

除了 MRI,其他一些传统影像检查也在 CSVD 的诊断中发挥了部分作用。CT 和 CTA 对 CSVD 的诊断价值有限,对基底节或脑血管壁钙化的鉴别诊断较好。DSA 是诊断中枢神经系统血管类疾病的金标准,可以显示较小的动脉,包括穿支动脉。但病理研究结果表明,CSVD 累及的穿支动脉直径通常小于 850 μm 。因此,部分 CSVD 累及的血管并不能清晰地显示在 DSA 上。且 DSA 为有创检查,并伴有电离辐射,所以 DSA 对于 CSVD 的诊断价值也是有限的^[17-18]。

三、新兴影像技术在 CSVD 诊断中的应用前景

1. 超高场强 MRI 在 CSVD 中的应用

MRI 于上世纪 80 年代开始投入临床使用,用于描绘各种解剖区域并解决各种形态和功能问题,这种成像方法已成为医学成像中最重要的诊断检查方法之一。目前全球大多数 MRI 装置的磁场强度为 1.5 T 或 3.0 T^[19]。自上世纪 90 年代以来,在适当的伦理许可下,人们一直在探索 7.0 T 及更高的磁场强度以用于科学研究。1998 年俄亥俄州立大学首次启用了 8.0 T 系统,近几年,超高场强 (UHF) MRI 在 CSVD 的研究中取得源源不断的成果^[4]。例如在 UHF MRI 上获取的 SWI 和 QSM 的高空间分辨率和高对比度可以显示出既往常规 MRI 难以显像的各种大脑细微结构。

(1) UHF MRI 与微出血及腔隙性梗死:脑微出血是 CSVD 影像学的典型标志之一,常位于皮质-皮质交界处、大脑半球的深部灰质和白质及脑干、小脑,在顺

磁敏感的序列如 T2 加权梯度回波或 SWI 序列上表现为小的低信号病变。近几年对 CSVD 中微出血的影像学研究主要集中在发展新的 MRI 检测技术,以期通过提高检测的精确度来得到对其影像学定义的标准,从而获得更加精确的微出血数据资料。由于血液中的成分及其副产物(铁血蛋白、高铁血红蛋白)表现出强烈的顺磁敏感性,因此即使是很微量的出血也可以被 SWI 和 QSM 序列敏感地检测到。近两年国内外的众多研究结果表明,7.0 T 磁场强度下比 1.5 T 或 3.0 T 时在其他相同条件下检测出更多的大脑微出血灶。血管起源的腔隙性梗死一直是 CSVD 研究的热点,已被证明与认知能力下降有关。大量尸检研究发现,这些小梗死可在 43% 的非痴呆老年人的大脑皮层和皮层下区域中被发现。尽管患病率很高,但由于其体积小,常规的 1.5 T 或 3.0 T MRI 检查难以被发现。新兴的 7.0 T MRI 具有更高的信噪比和对比度,分辨率更高,从而能够精确地检测到大脑皮质的小梗死^[20]。国外 SMART 研究小组于 2017 年进行了在 7.0 T 磁场强度下评估尾状核腔隙性梗死的研究,结果显示,在 90 例有症状的动脉粥样硬化患者中,7 T MRI 扫描相比于 1.5 T MRI 扫描检测出小面积梗死的患者数量增加了 1 倍。随着 7T 及更高磁场强度 MRI 在 CSVD 研究中的深入,小梗死的影像学标准也随之改变,这些成像标准可用于将来的研究,以提供有关 CSVD 病理生理的新思路^[21]。

(2) UHF 与血管成像:根据 2012 年发布的国际指南,确立了 CSVD 在 MRI 上的 6 种标志物,分别为近期皮质下小梗死、假定血管源性的腔隙灶、白质高信号、血管周围间隙、脑微出血及脑萎缩。这 6 种标志物均与脑小血管有着密不可分的关系,因此 CSVD 研究的重点是如何精确地观察到患者的颅内脑小动脉及微动脉血管的病变。过去的几十年中,多项研究已证明依赖血管流量的成像技术对于可视化大血管疾病有效,然而对于脑小血管由于缺乏检测灵敏度始终无法获得清晰的显影。最近,有学者应用 UH MRA 及 ASL 观察大脑微血管^[22]。与使用 1.5 T 或 3.0 T 的临床 MRA 图像相比,UHF MRA 在微血管的可视化方面显示出强大的优越性。与其他侵入性血管造影方法如 CTA 或 DSA 相比,MRA 可以在不使用造影剂的情况下更好地诊断周围血管疾病和(或)CSVD,如动静脉畸形、动脉瘤和狭窄等^[23]。最近有研究已经在 7.0 T MRI 上测量了穿透动脉的血流速度。然而,为了获得令人满意的 MRA 图像,MR 序列和相应线圈同样应该面向 7.0 T MRI 环境进行优化,如具有多通道配置的相控阵线圈由于其高灵敏度、低不均匀性和易于获得高分

分辨率成像结果用于超高频磁共振成像^[24]。此外,开发如 3D 血管分割这样的后处理技术,对于图像的定量分析也必不可少,对于可见度较差的微血管可以获得其长度、半径、曲率等信息^[25]。

2. 静息态功能磁共振(rs-fMRI)

rs-fMRI 是让受试者在静息状态下进行全脑 MRI 扫描,检测基线状态下脑区的自发神经元活动,判断功能相关脑区之间的网络连接情况,反映基础状态下自发脑功能活动。fMRI 旨在通过识别血流和氧合的变化来测量大脑活动。与健康对照组相比,CSVD 患者在 rs-fMRI 激活模式上存在差异,这可能有助于 CSVD 的早期诊断。目前 rs-fMRI 在 CSVD 中的研究有限,样本量相对较小,缺乏纵向的研究数据,但 rs-fMRI 作为一种无创性探测脑功能的影像学技术,在 CSVD 的诊断中还有很大潜能^[26-28]。

3. T1 与 FLAIR 相上的纹理分析(TA)

CSVD 是血管性认知障碍和血管性痴呆的主要原因,其 MRI 影像学特征包括腔隙性梗死、白质高信号和脑微出血等,使用先进的 MRI 技术尤其是 DTI,可以观察到这些图像中的白质异常^[29]。然而,DTI 在常规临床实践中并不容易进行,如今可以使用常规 MRI 评估白质损坏的一种指标是基于 T1 和 FLAIR 相衍生出的纹理分析(TA)。TA 是一种新兴的评估诊断 CSVD 的方法,描述了相邻像素强度之间的关系,特别适用于如白质之类的组织。TA 对白质结构变化的敏感性可能不如 DTI,但其优势在于可产生大量高度相关的参数,对大型临床试验而言,使用常规序列(T1、FLAIR)就可以完成数据采集,这无疑是非常方便的。大量研究表明,CSVD 患者与对照组之间的几种纹理参数(TP)有显著差异。在 CSVD 患者中,TP 与其他 MRI 参数(大脑体积、白质病变体积、腔隙计数)高度相关。在控制年龄、性别等参数后,TP 与基线时的执行功能和整体功能相关,并可预测痴呆。有研究结果显示,TP 可能成为 CSVD 的标志物^[30]。

4. DTI 与 PSMD、DSEG-θ

白质高信号是 CSVD 的影像标志之一,与注意力、执行功能和信息处理速度方面的认知障碍密切相关。一些患者在缺乏 MRI 上广泛的 WML 的情况下,仍可能患有严重的认知功能障碍,其原因之一就是白质中的微结构完整性丧失。而 DTI 是一种可以观察白质微结构组织变化的 MRI 序列,其通过水扩散措施检测超微结构损伤,最常见的测量方法是分数各向异性(FA)和平均扩散率(MD),这两种方法均是基于髓鞘和轴突膜在单个方向上促进扩散的原理。FA 描述了扩散的方向性,而 MD 是在所有空间方向上平均扩散的量

度。WML 中典型的扩散变化模式包括 FA 减小和 MD 增大^[31]。DTI 在 CSVD 及认知方面的分析工作已经开展很多,其中大量的初步工作在伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)中进行。但是由于标记大脑感兴趣区方法中的主观操作错误,DTI 广泛应用仍存在一些局限性。最近,有学者提出了通过 DTI 参数评估 CSVD 的方法,这些参数使用大脑白质骨架来测量大脑中平均扩散率的峰宽,新的成像标记称为骨架化平均扩散峰宽(PSMD)^[32],PSMD 比 CSVD 的其他神经影像标记物(如 WMH 和腔隙的数量、体积)表现更好。该方法消除了脑脊液污染的误差可能,并提高了 CSVD 相关变化的敏感性。相应研究也证明 WML 患者比对照组具有更高的 PSMD 和较差的认知表现。该结果为 WML 患者认知障碍的病理生理学提供了新的见解,并确立了 PSMD 可能是疾病进展的替代指标这一观点。

全自动扩散张量图像分割技术(DSEG)^[33]是一种全自动技术,可提供一种从 DTI 角度评估 CSVD 患者脑微结构损伤的准确方法。DSEG-θ 是鉴定 CSVD 患者罹患痴呆症风险的重要工具,并可能成为判断 CSVD 严重程度的临床指标。研究发现,DSEG-θ 的变化还与 CSVD 的常规成像标志物的变化有关,包括 WMH 负荷、GM 萎缩、腔隙性梗死和脑微出血。因此,DSEG-θ 是一种可以基于单个成像参数(DTI)评估 CSVD 严重程度的合适生物标志物,而不是依赖于手动分割的几种不同成像模式的信息。DSEG-θ 可用于准确分类 CSVD 患者。有研究发现,DSEG-θ 可作为临床前标志物,用于识别 CSVD 中有患痴呆症风险的个体,并可作为测量疾病进展率及其对认知影响的预后工具。此外,DSEG-θ 还可以成功预测会继续发展成为痴呆症的人群。DSEG-θ 在判别分析中的表现可与 Barnes 等提出的方法相媲美,后者预测阿尔茨海默病(AD)的准确性为 88%^[34]。DSEG 的优势在于,所有分析都在原始 DTI 空间中进行,且不需要其他预处理步骤。因此,DSEG 为评估 CSVD 严重程度提供了一种快速可靠的替代方法,可以在临床环境中便捷应用而无需使用高级预处理。该技术的局限性在于 DSEG-θ 度量需通过将每例患者的扫描结果与单个健康对照的扫描结果进行比较计算^[35]。

5. PWI

PWI 是一类用于反映组织的微血管分布和血流灌注情况、提供血流动力学方面信息的磁共振功能成像技术,对 CSVD 的诊断具有较大潜力。其常用的序列包括动态磁敏感对比增强(DSC)灌注成像和动脉自旋标记(ASL)磁共振成像^[36-37]。ASL 此前已应用于评估

大血管疾病,近年来也越来越多地应用于 CSVD 的研究中。在颅外动脉标记血液的两种主要技术是连续标记(CASL)和脉冲标记(PASL)。近来第三种技术伪连续动脉自旋标记(PCASL)获得普及,现已成为临床研究的推荐技术。其使用已经标记或未标记磁性的图像之间的信号差,并通过考虑变量(如磁性标记效率)的模型将其转换为 CBF。超高场强下的 ASL 与造影剂增强 MRI 表现出良好的一致性,被认为是测量脑血流量(CBF)的可靠方法。但该技术同样有局限性,包括对运动伪影的敏感性较低等^[38]。

6. PET 在诊断 CSVD 中的价值

尽管 CT 和 MRI 能够检测出 CSVD 的形态学病变,但无法确定潜在的病理变化,而 PET 可以检测并定量评估这些病理改变^[39]。有病理学研究结果显示,混合性痴呆的发病率较高,部分患者同时具有类似于 AD 的血管改变和退行性病理改变。仅应用 MRI 进行诊断时会导致诊断不明确,而通过 PET 进行的分子成像可能在区分血管性和退化性认知障碍中起重要作用。PET 在定位和量化方面的独特潜力使其成为近年来研究 CSVD 的热门工具^[40]。总而言之,PET 研究可以揭示患者个体的病理生理机制,并且在此过程中进行反复检查可能反映病情进展,并有助于提出新的治疗策略。但是,由于缺乏完整的 PET 设备(包括回旋加速器等),目前 PET 相关的科研工作并不十分顺利。随着将更多的临床 PET 摄像机作为卫星安装到¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG)中央生产单元上(这一概念已经在肿瘤学成像中获得成功),更多的 CSVD 患者可以从改进的诊断成像中受益。

四、总结与展望

除了以上技术外,其他一些新兴影像技术与后处理方法也在 CSVD 的诊断中发挥积极作用。Nasel 等^[41]对动态磁化率对比增强磁共振成像(DSC-MRI)的峰时(TTP)直方图进行分析,称其为“TTP 分布曲线(TDC)”,以检测血流动力学有意义的变化。由于 TDC 对这些血管段内触发的血流动力学改变非常敏感,因此可能用于识别早期有脑小血管疾病风险的患者。Fisse 等^[42]开发了一种在大脑中动脉多普勒超声检查过程中生成归一化平均流谱的技术,即计算加速度曲线及最大正加速度和负加速度的绝对量,计算结果称为“TCD 轮廓系数(TPC)”,证实了 TCD 图谱对评估脑微血管病的适用性。Zhang 等^[43]使用体素不相干运动成像技术(一种扩散加权磁共振成像技术,旨在同时确定微血管灌注和微结构完整性)来确定 CSVD 患者认知与微血管灌注和微结构完整性之间的关系,

也可用于 CSVD 的早期诊断。目前尚无有效、特异的疗法可以阻止 CSVD 的影像学或临床进展^[44]。CSVD 与大血管动脉粥样硬化性血管疾病和正常衰老不同的观点也只在近几年才被广泛接受。先进的神经影像技术发展是加强对 CSVD 诊断和治疗的关键,但该方法必须对患者及科研工作者而言是可靠、可重复、可耐受且易于使用的。本文中我们对近几年国际上新兴的用于诊断 CSVD 的影像学方法进行介绍,期待随着科技的进步可以发现并使用更敏感的高级影像学指标。但是目前许多方法仍不成熟^[45],例如使用 DCE-MRI 评估脑血屏障漏血以探讨 CSVD 病理机制的方法,这是一种非常难于成像的技术,因为缓慢漏血引起的信号变化很小,采集时间较长,通常具有与噪声、伪影及仪器或生物信号漂移水平相当的幅度^[46]。其次,各研究者对 CSVD 影像学表现的定义常有不同,且短期内很难达成一致。因此,CSVD 研究者应将每种表现的具体定义、扫描方法及后处理方法进行详细描述;在同一个中心的研究中,也要注意随访前后影像学判定标准保持一致,尽量减少误差,这样才有助于对 CSVD 展开更加深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [2] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [3] Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 121-138.
- [4] Park CA, Kang CK, Kim YB, et al. Advances in MR angiography with 7T MRI: From microvascular imaging to functional angiography[J]. *Neuroimage*, 2018, 168: 269-278.
- [5] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [6] Heiss WD. The Place of Neuroimaging in the Assessment of Cerebral Small Vessel Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 378-379.
- [7] Nan D, Cheng Y, Feng L, et al. Potential Mechanism of Venous System for Leukoaraiosis: From post-mortem to in vivo Research[J]. *Neurodegener Dis*, 2019, 19(3-4): 101-108.
- [8] Nagaraja N, Forder JR, Warach S, et al. Reversible diffusion-weighted imaging lesions in acute ischemic stroke: A systematic review[J]. *Neurology*, 2020, 94(13): 571-587.
- [9] Yilmaz U. Differential diagnoses of ischemic stroke using imaging[J]. *Radiologe*, 2019, 59(7): 627-631.
- [10] Bateman M, Slater LA, Leslie-Mazwi T, et al. Diffusion and Perfusion MR Imaging in Acute Stroke: Clinical Utility and Potential Limitations for Treatment Selection[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2017, 26(2): 77-82.
- [11] Liu S, Buch S, Chen Y, et al. Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions[J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(4): 3552.
- [12] Liu C, Li W, Tong KA, et al. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1): 23-41.
- [13] Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1): 19-30.
- [14] Debrey SM, Yu H, Lynch JK, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2237-2248.
- [15] Grochowski C, Staśkiewicz G. Ultra high field TOF-MRA: A method to

- visualize small cerebral vessels. 7T TOF-MRA sequence parameters on different MRI scanners-Literature review [J]. Neurol Neurochir Pol, 2017, 51(5):411-418.
- [16] Ozsarlak O, Van Goethem JW, Maes M, et al. MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications [J]. Neuroradiology, 2004, 46(12):955-972.
- [17] Denby CE, Chatterjee K, Pulicino R, et al. Is four-dimensional CT angiography as effective as digital subtraction angiography in the detection of the underlying causes of intracerebral haemorrhage: a systematic review [J]. Neuroradiology, 2020, 62(3):273-281.
- [18] Grist TM, Mistretta CA, Strother CM, et al. Time-resolved angiography: Past, present, and future [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(6):1273-1286.
- [19] Zwanenburg JJM, van Osch MJP. Targeting Cerebral Small Vessel Disease With MRI [J]. Stroke, 2017, 48(11):3175-3182.
- [20] Ladd ME, Bachert P, Meyerspeer M, et al. Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application [J]. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2018, 109:1-50.
- [21] Ghaznawi R, de Bresser J, van der Graaf Y, et al. Detection and characterization of small infarcts in the caudate nucleus on 7 Tesla MRI: The SMART-MR study [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(9):1609-1617.
- [22] Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, et al. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications [J]. Radiology, 2016, 281(2):337-356.
- [23] Li MH, Li YD, Tan HQ, et al. Contrast-free MRA at 3.0 T for the detection of intracranial aneurysms [J]. Neurology, 2011, 77(7):667-676.
- [24] Strasser B, Chmelik M, Robinson SD, et al. Coil combination of multi-channel MRSI data at 7T: MUSICAL [J]. NMR Biomed, 2013, 26(12):1796-1805.
- [25] Li Z, Vidorreta M, Katchmar N, et al. Effects of resting state condition on reliability, trait specificity, and network connectivity of brain function measured with arterial spin labeled perfusion MRI [J]. Neuroimage, 2018, 173:165-175.
- [26] Khosla M, Jamison K, Ngo GH, et al. Machine learning in resting-state fMRI analysis [J]. Magn Reson Imaging, 2019, 64:101-121.
- [27] Maknojia S, Churchill NW, Schweizer TA, et al. Resting State fMRI: Going Through the Motions [J]. Front Neurosci, 2019, 13:825.
- [28] Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders [J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124(7):821-839.
- [29] Croall ID, Lohner V, Moynihan B, et al. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multi-centre studies [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(12):1361-1373.
- [30] Tozer DJ, Zeestraten E, Lawrence AJ, et al. Texture Analysis of T1-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Images Detects Abnormalities That Correlate With Cognitive Decline in Small Vessel Disease [J]. Stroke, 2018, 49(7):1656-1661.
- [31] Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(6):764-774.
- [32] Wei N, Deng Y, Yao L, et al. A Neuroimaging Marker Based on Diffusion Tensor Imaging and Cognitive Impairment Due to Cerebral White Matter Lesions [J]. Front Neurol, 2019, 10:81.
- [33] Williams OA, Zeestraten EA, Benjamin P, et al. Predicting Dementia in Cerebral Small Vessel Disease Using an Automatic Diffusion Tensor Image Segmentation Technique [J]. Stroke, 2019, 50(10):2775-2782.
- [34] Brookmeyer R, Abdalla N, Kawas CH, et al. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States [J]. Alzheimer's Dement, 2018, 14(2):121-129.
- [35] Williams OA, Zeestraten EA, Benjamin P, et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change [published correction appears in Neuroimage Clin. 2019; 23:101742] [J]. Neuroimage Clin, 2017, 16:330-342.
- [36] Tong E, Sugrue L, Wintermark M. Understanding the Neurophysiology and Quantification of Brain Perfusion [J]. Top Magn Reson Imaging, 2017, 26(2):57-65.
- [37] Holdsworth SJ, Bammer R. Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI, and PWI [J]. Semin Neurol, 2008, 28(4):395-406.
- [38] Davis SM, Donnan GA. Advances in penumbra imaging with MR [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17 Suppl 3:23-27.
- [39] Heiss WD. The Additional Value of PET in the Assessment of Cerebral Small Vessel Disease [J]. J Nucl Med, 2018, 59(11):1660-1664.
- [40] Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, et al. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5):926-938.
- [41] Nasel C, Boubela R, Kalcher K, et al. Normalised time-to-peak-distribution curves correlate with cerebral white matter hyperintensities-Could this improve early diagnosis? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(2):444-455.
- [42] Fisse AL, Püschel J, Deppe M, et al. TCD-Profiling Using AVERAGE. A New Technique to Evaluate Transcranial Doppler Ultrasound Flow Spectra of Subjects with Cerebral Small Vessel Disease [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(1-2):50-59.
- [43] Zhang CE, Wong SM, Uiterwijk R, et al. Intravoxel Incoherent Motion Imaging in Small Vessel Disease: Microstructural Integrity and Microvascular Perfusion Related to Cognition [J]. Stroke, 2017, 48(3):658-663.
- [44] Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease [J]. Clin Interv Aging, 2015, 10:1695-1704.
- [45] Blair GW, Hernandez MV, Thrippleton MJ, et al. Advanced Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017, 19(7):56.
- [46] Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: Review and consensus recommendations [J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(6):840-858.

(收稿日期:2020-05-25)

(本文编辑:张一冰)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

第一期 血栓与止血

第二期 肺部肿瘤的诊治进展

第三期 肿瘤相关性肾病

第四期 药物相关性消化系统损害或疾病

第五期 骨质疏松症的诊治进展

第六期 脑小血管病的诊治进展

第七期 心力衰竭的诊治进展

第八期 乙型肝炎的规范诊治和管理

第九期 肥胖及其慢性并发症的防治

第十期 肺部肉芽肿性疾病

第十一期 疑难肝病的诊治进展

第十二期 心房颤动的诊治进展