



电子、语音版

·综述·

多发性硬化的影像学研究进展

陈全^{1,2}, 彭永^{1,2}, 甘棋心³, 饶桂兰^{1,2}, 何顺清^{1,2}, 唐艳丹^{1,2}

1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208
2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科, 湖南株洲 412000
3. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院放射科, 湖南株洲 412000

摘要:多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的慢性炎性脱髓鞘疾病,是导致青壮年非创伤性残疾的主要疾病之一。临床上常以肢体无力、感觉异常、眼部症状、共济失调、发作性症状及精神症状为主要特征。以往MS的诊断依赖临床表现和病理组织学,随着神经影像学技术的发展,可以帮助我们早期发现无临床症状的MS病变,并作为疾病的亚临床证据。现代神经影像学技术已从结构影像学、功能影像学发展至分子影像学阶段,常用于MS辅助诊断的结构影像学技术包括磁共振成像、弥散张量成像、光学相干断层成像等,这些技术可以显示病灶的具体形态结构、判断病灶的新旧,为临床分期和治疗提供依据。功能影像学技术包括功能磁共振成像及动脉自旋标记等,可以从代谢水平、血流动力学等方面对MS患者的脑功能活动进行评价,从而为MS的诊断、分期、预后评估提供影像学依据。分子影像学技术包括磁共振波谱成像及正电子发射断层扫描等,可以在MS的发病机制、早期诊断、病情评估、疗效评价等方面提供支持。功能影像学及分子影像学技术的发展,弥补了结构影像学技术不能发现无解剖学改变的MS的缺陷,特别是分子影像学技术,通过对MS发生过程中关键标记分子的成像,可以从组织、细胞及分子水平探究疾病发生发展的过程,直观反映疾病的病理生理学变化,通过设计特异性探针,还可以为研究药物新靶点提供思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 91-96]

关键词:多发性硬化;神经影像学;磁共振成像;动脉自旋标记;正电子发射断层扫描

中图分类号:R744.5⁺1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.017

Research advances in the imaging findings of multiple sclerosis

CHEN Quan^{1,2}, PENG Yong^{1,2}, Gan Qixin³, RAO Guilan^{1,2}, HE Shunqing^{1,2}, TANG Yandan^{1,2}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410208, China
2. Department of Neurology, First Hospital Affiliated to Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China
3. Department of Radiology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and is one of the major diseases leading to non-traumatic disability in young adults. It is often characterized by limb weakness, paresthesia, ocular symptoms, ataxia, paroxysmal symptoms, and mental symptoms. The diagnosis of MS in the past relies on clinical manifestations and pathological histology, and with the development of neuroimaging technology, it can help us to detect MS lesions without clinical symptoms in the early stage, which can be used as the subclinical evidence of the

基金项目:湖南省中医药管理局重点课题(201915);湖南省自然科学基金(2018JJ6043);湖南省卫计委课题(B20180815);株洲市科技局课题(2021-009);湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003);株洲市科技计划项目(2021-009, 2022/01-2023/12)。

收稿日期:2022-07-26; **修回日期:**2022-12-20

作者简介:陈全(1998—),男,在读硕士,从事神经系统疾病研究。Email:2074805637@qq.com。

通信作者:彭永(1970—),男,硕士研究生导师,副主任医师,从事神经系统疾病研究。Email:1779342446@qq.com。

disease. Modern neuroimaging technology has developed from structural imaging to functional imaging and molecular imaging. The structural imaging techniques commonly used for the auxiliary diagnosis of MS include magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, and optical coherence tomography imaging, and these techniques can display the specific morphological structure of lesions, judge whether the lesion is old or new, and provide a basis for clinical staging and treatment. Functional imaging techniques include functional magnetic resonance imaging and arterial spin labeling, which can evaluate the brain functional activities of MS patients from the aspects of metabolic level and hemodynamics and thus provide an imaging basis for the diagnosis, staging, and prognosis evaluation of MS. Molecular imaging techniques include magnetic resonance spectroscopy and positron emission computed tomography, which can provide support for the pathogenesis, early diagnosis, disease evaluation, and outcome evaluation of MS. The development of functional imaging and molecular imaging techniques make up for the defect that structural imaging techniques cannot identify MS without anatomical changes, and in particular, through the imaging of the key marker molecules in the process of MS, molecular imaging techniques can explore the development and progression of the disease from the tissue, cell, and molecular levels, directly reflect the pathophysiological changes of the disease, and provide ideas for the research on drug new targets through the design of specific probes. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 91–96]

Keywords: multiple sclerosis; neuroimaging; magnetic resonance imaging; arterial spin labeling; positron emission tomography scanning

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)通常发生在20~30岁的年轻人中,并伴有单侧视神经炎、部分脊髓炎、感觉障碍或脑干综合征。全球MS的患病率为每10万人中有5~300人,在高纬度地区有所增加,女性多发(女性与男性的性别分布接近3:1),且患者总体预期寿命低于一般人群^[1]。

以往MS的诊断依赖临床表现和相关检查的结合,以证明在空间和时间上的传播,并排除可以解释现有发现的其他疾病^[2],但难以实现早期诊断和提高诊断的准确性。随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术不断进步及与之相应的新诊断标准的应用和推广,MS的早期诊断和准确诊断也得到了提高^[3]。我们归纳总结了近年来关于MS的最新影像学技术研究成果,希望能够为MS的早期诊断和亚型鉴别提供帮助,以期提高患者的生存质量。

1 结构影像学

1.1 磁共振成像

除神经学检查和病史外,MRI是MS早期诊断、治疗和监测最重要的工具^[4]。基于McDonald标准,MRI是准确和早期诊断MS的一种必要的检查手段。有研究表明,在MRI影像特征中中央静脉征和铁环征是MS的典型表现^[5]。认知障碍是MS中常见但有时被忽视的症状,对日常生活和工作有着深远的影响。影像学研究发现,大脑网络的广泛变化会导致认知障碍,而灰质萎缩是认知功能下降的早期迹象^[6]。在原发进展型MS患者和复发缓解型MS(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)患者中,关键中枢神经系统区域(脊髓、幕下区域和灰质)的病变和被诊断后头几年MRI检测到的严重炎症表现,是导

致长期残疾和未来呈进展性病程的危险因素。在已确诊的MS患者中,灰质受累和神经退行性病变与临床恶化速度加快相关,软膜下脱髓鞘和缓慢扩张的病变是进展性MS的新指标^[7]。皮质脱髓鞘病变在MS中具有重要意义,但是在MRI中很难成像。Bouman等^[8]研究发现,MRI双反转恢复序列和相位敏感反转恢复序列具有高度的病理特异性,可用于MS的皮质病变评估。近年来,7 T或更高水平的超高场MRI提高了对MS病理特征的显像能力,包括皮质脱髓鞘和中央静脉征。此外,超高场MRI能对与铁相关的病理及软脑膜炎症和神经炎症的脊髓病理提供独特的显像,有利于提高MRI诊断的特异性和具有潜在的治疗监测作用,可以进一步激发新的MS成像生物标志物的发现^[9]。

1.2 弥散张量成像

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)能够清晰地显示脑内白质纤维束的走向和空间分布。DTI可用于评估正常白质和其他难以用常规MRI评估的MS脑和脊髓的病变^[10]。DTI和体积MRI可显示MS患者边缘系统的白质和深部灰质的异常,而穹窿等结构与MS患者的认知障碍有关。在认知障碍的MS患者中,穹窿、丘脑和海马体表现出萎缩和/或异常的扩散指标。较低的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、较高的平均扩散系数和径向扩散系数,以及较低的海马FA和较低的丘脑体积均与认知障碍密切相关^[11]。MS患者总体上表现出广泛的穹窿弥散异常,体积较小,FA较低,平均扩散系数和径向扩散系数较高^[12]。有研究利用DTI指标探讨姿势反应潜伏期与颈椎脊髓的微观结构完整性之间的相关性发现,MS患者颈椎脊髓较低的FA与右侧胫骨前肌测量的

较长潜伏期之间存在显著相关性,这表明DTI评估的颈椎脊髓微结构受损可能与延迟姿势反应有关,该区域与MS的疾病严重程度显著相关^[13]。Wolańczyk等^[14]研究DTI测量FA和表观弥散系数是否足够敏感地检测MS患者非正常脊髓的微观结构改变,以及其是否反映了这些患者的临床残疾表现,结果表明MS患者与对照组的FA值有显著差异,选定白质束的FA和表观扩散系数值与特定脊髓水平之间存在相关性,脊髓结构丧失可能是住院患者炎症或脱髓鞘的主要因素,脊髓DTI变化与脑DTI改变相关。临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)常被用来描述MS的初期症状。Dostál等^[15]通过DTI数据分析,研究CIS患者颈椎脊髓的弥散特性,发现CIS患者颈椎脊髓扩散参数的直方图分析可能有助于预测CIS是否向临床确诊MS的转化。

1.3 光学相干断层成像

光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)是一种无创、敏感的指标,可用于评估MS中神经退行性变和炎症的进展。MS患者中黄斑总体积减小和视网膜乳头周围神经纤维层变薄是最常见的改变,这些缺陷的严重程度随着MS的进展而增加,这反映了神经纤维和视网膜神经节细胞的进行性变性,而这些可使用OCT来监测和诊断^[16]。研究表明,用临床和OCT数据的机器学习技术,可以帮助早期诊断和预测MS的病程,视网膜神经纤维层厚度可能是一种可靠的MS生物标志物^[17]。MS患者视神经血管灌注减少与OCT检测到的视网膜神经纤维层厚度和神经节细胞层损伤密切相关^[18]。一项前瞻性观察研究通过OCT血管造影检测到的视网膜浅表微血管丛,进行视网膜浅丛和视盘面积的血管密度(vessel density, VD)百分比测量,并进行组间比较,结果表明,与健康受试者相比,MS患者的上视网膜、鼻视网膜和下视网膜的VD显著降低,病程超过5年的患者在上、鼻和下副中央凹区域的VD较低,MS导致视网膜副中央凹浅丛视网膜血管密度降低。OCT血管造影具有检测亚临床血管变化的能力,是诊断MS存在和进展的潜在生物标志物^[19]。López-Dorado等^[20]使用卷积神经网络对扫频光源相干层析术(swept source optical coherence tomography, SS-OCT)捕获的图像进行分类,以协助MS的早期诊断,研究者获取了48名对照受试者和48名最近诊断的MS患者的SS-OCT图像,这些图像显示了完整的视网膜、视网膜神经纤维层、2个神经节细胞层(GCL+, GCL++)和脉络膜的厚度,结果显示具有最大鉴别能力的视网膜结构为GCL++(44.99%的图像点)、完整视网膜(26.71%)和GCL+(22.93%),特征预选和卷积神经网络的使用可能是1种基于SS-OCT厚度数据的很有前途、无害、低成本、易于执行、有效的辅助诊断早期MS的方法。

2 功能影像学

2.1 功能磁共振成像

功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)通过对脑组织含氧和脱氧血红蛋白的测量,来获得相应磁共振信号的微小变化。有研究表明,MS患者存在广泛的功能网络紊乱,显示出大脑网络效率较低,大脑网络的动态特性与认知功能有很强的相关性,fMRI显示,有认知障碍的MS患者不仅默认模式、额顶叶和视觉网络的动态降低,而且默认模式和视觉网络之间的相互作用丧失^[21]。15%~28%的MS患者有执行功能障碍(包括注意力困难、工作记忆困难、计划困难和抑制困难),认知网络中胼胝体和小脑上脚的微观结构损伤和静息状态功能连接(resting-state functional connectivity, RSFC)异常是MS中执行功能减弱的基础^[22]。为研究神经核特异性丘脑功能连接(functional connectivity, FC)的MS相关异常及其与疲劳和认知的关系,Lin等^[23]对64例MS患者和26例健康对照的静息状态fMRI进行了分析,发现MS患者左侧丘脑内侧核与左角回之间的FC减少,左丘脑后核与左侧边缘上回之间的FC减少,右侧丘脑内侧核与双侧尾状核/丘脑和左侧小脑区域的连通性减少,左侧丘脑前核和双侧前扣带皮质之间的FC增加,2组之间的连通性改变与疲劳和认知测量之间存在显著的差异。Gianni等^[24]为了研究丘脑RSFC是否与MS的感觉运动整合改变和手灵巧性损伤有关,利用多模态结构和功能MRI测试了36例RRMS患者和39例健康对照在体感时间辨别阈值中食指外展的运动学特征,结果显示RRMS患者的食指外展速度低于健康对照,手指运动速度与丘脑内RSFC呈正相关,丘脑RSFC与中央前回、中央后回、辅助运动区和壳核呈负相关。异常的丘脑RSFC可能是MS中感觉运动整合改变的基础,丘脑内高RSFC促进手指运动,而丘脑RSFC与基底神经节和感觉运动皮质的增高则导致运动性能恶化。丘脑萎缩被认为是MS残疾进展的一个主要预测因子,Schoonheim等^[25]对673例受试者(MS患者512例,健康对照161例)进行了结构和静息态fMRI研究,测量了丘脑和7个公认的静息状态网络的萎缩情况,发现残疾与高龄、进行性表型、丘脑萎缩和具有感觉运动网络的静态丘脑FC的增加有密切相关。静态丘脑—感觉运动网络FC在高残疾[扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)≥4]患者中显著增高,并与网络萎缩相关,但与丘脑萎缩或病变体积无关。MS患者残疾的严重程度与静态丘脑—感觉运动网络导致的静态丘脑FC的增加有关,丘脑FC的改变只与皮质网络萎缩有关,而与丘脑萎缩无关。

2.2 动脉自旋标记

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是一种相对较新的灌注技术,不需要静脉造影剂,这使得该技术在

临床研究中特别有吸引力。与健康对照相比,MS患者的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)减少,造影剂到达时间增加。EDSS与丘脑转运时间和额叶皮质CBF呈负相关。即使没有结构体积变化,ASL灌注也可以检测到MS患者的CBF变化,灌注参数可以作为监测这些患者的生物标志^[26]。目前对于MS患者中CBF的变化尚未达成共识,Zhou等^[27]使用ASL技术研究不同脑区的CBF变化及其与疾病严重程度的关系,除小脑外,MS患者在各脑区的平均CBF均高于健康对照,疾病严重程度较严重(EDSS评分和血清神经丝轻链值较高,病程较长)的MS患者,顶叶、颞叶、基底节、正常白质和受损的白质的CBF增加,复发患者的某些区域(颞叶、左基底神经节、右正常白质)的CBF明显高于缓解期患者,有认知障碍的MS患者右顶叶及正常脑白质的CBF高于无认知障碍的患者,CBF可能是一种与疾病严重程度相关的潜在定量成像标志物。MS患者比健康对照更容易患认知疲劳,在额顶叶、皮质一纹状体、小脑和基底神经节区域可以观察到不同的CBF激活模式。有研究结果显示,使用ASL可以客观地量化评估MS中认知疲劳,同时也可以帮助验证患者的主观描述^[28]。ASL不需要外源性造影剂,这使其成为监测MS患者纵向灌注变化的更合适的工具,为研究MS的发生发展提供了一个新的窗口^[29]。

3 分子影像学

3.1 磁共振波谱成像

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)利用原子核化学移位现象进行成像来提供脑组织的代谢信息。在过去的30年中,质子磁共振波谱法(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)提供了很多用来诊断中枢神经系统组织疾病的潜在生物标志,并已经获得了丰富的数据集,该数据集提示MS患者存在大量代谢变化^[30]。扩散加权¹H-MRS可以量化肌酸—磷酸肌酸脑扩散系数,其在MS中的降低被认为是能量功能障碍的代表,MS患者丘脑总肌酸表观扩散系数的降低与丘脑—皮质束损伤相关,表明丘脑能量代谢的病理变化与连接纤维的结构变性有关^[31]。¹H-MRS能够在体内测量到涉及MS的小分子。Swanberg等^[32]使用¹H-MRS测量RRMS、进展性MS及健康对照组的额叶皮质中的谷氨酸、 γ -氨基丁酸、谷胱甘肽、谷氨酰胺、N-乙酰天冬氨酸、胆碱和肌醇水平,发现进展性MS患者的谷氨酸、 γ -氨基丁酸水平降低,而谷胱甘肽水平可能降低;RRMS患者的病程与 γ -氨基丁酸呈显著负相关。这些结果表明,在进展性MS和RRMS中,额叶皮质代谢存在不同程度的紊乱。

MS病变在MRI成像中与脑肿瘤性病变有很多的相似之处。Ekşi等^[33]利用MRS数据,采用计算机辅助诊断方法对MS和低级别脑肿瘤进行鉴别,采用峰值积分和全谱方法对51例MS患者和39例低级别脑肿瘤患者的MRS

数据进行特征提取,识别出最显著的特征,分类步骤采用人工神经网络、支持向量机和线性判别分析方法,自动对MS与脑肿瘤进行鉴别,检验结果表明,MS和低级别脑肿瘤病例的数据在人工神经网络的帮助下可以自动区分,准确率、敏感性、特异性均为100%,使用MRS分析和人工智能方法可能可以作为MRI成像的补充成像技术来鉴别MS病变和低级别脑肿瘤。

在临床上鉴别RRMS和继发进展型多发性硬化(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)是困难的。有研究通过MRS和机器学习方法对健康对照、RRMS和SPMS进行自动分类。首先,利用信号处理技术鉴定MRS代谢物;其次,基于MRS光谱进行特征提取,N-乙酰天冬氨酸是鉴别MS类型中最显著的代谢物;最后,根据支持向量机算法获得的特征,进行二进制分类(健康对照、RRMS和RRMS-SPMS)。RRMS病例与健康对照的鉴别准确率为85%,敏感性为90.91%,特异性为77.78%;RRMS和SPMS的分类准确率为83.33%,敏感性为81.81%,特异性为85.71%。这些结果表明,MRS和计算机辅助的联合分析可补充成像技术来确定MS类型^[34]。

3.2 正电子发射计算机断层显像

正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)通过向体内引入放射性标记物,通过对该物质的追踪来观察体内代谢活动的情况。以往MS的诊断主要依靠临床诊断,并经MRI证实,然而MRI的图像方式对于区分灰质和白质区域的脱髓鞘和炎症性病变并不理想。PET使用特定的放射性药物,可以作为区分这些病变的工具^[35],例如淀粉样蛋白PET中白质摄取量降低与MS患者认知能力下降和白质病变体积增加相关。有研究表明,¹⁸F-氟比他班(¹⁸F-florbetaben) PET可能是评估MS患者的髓鞘状态,了解其病理生理学,预测其认知结果的生物标志^[36]。通过¹¹C-PBR28-PET可以在MS患者体内检测到活化的小胶质细胞。Barletta等^[37]对28例MS患者和16例健康对照进行了¹¹C-PBR28MRI-PET扫描,以测量在正常外观上的小脑中的小胶质细胞被激活的情况,采用EDSS和符号数字模式测试对患者进行评估,采用线性回归分析比较MS和健康对照的示踪剂摄取情况,并评估其与临床评分的相关性,结果显示在所有检查的小脑区域,MS患者表现出示踪剂摄取异常增加,这与认知和神经功能障碍相关,并说明神经炎症广泛存在于MS患者的小脑中。Kato等^[38]利用1-C-11醋酸盐PET研究MS中的星形胶质细胞代谢,对8例MS患者和10例健康对照患者进行了MRI和1-C-11定量PET检测,结果显示MS患者的白质和灰质中的流出率均显著高于正常对照组。此外,MS患者中流出率的白质/灰质比值明显高于正常对照组。基于体素的统计分析显示,MS患者的神经元纤维束中流出率增加最为显著,各

向异性分数最小,这说明通过定量的 1-C-11 醋酸盐 PET 可以观察到 MS 患者中与星形细胞活化相关的病理变化。Carotenuto 等^[39]使用混合 ¹⁸F-florbetapir-PET 联合 MRI 评估 MS 患者中枢神经系统的髓鞘变化,对包括了 18 例 RRMS 患者和 12 例健康对照进行了混合 PET-MR 检查和临床认知评估,用分布体积比(distribution volume ratio, DVR)测量 ¹⁸F-florbetapir 的结合,通过 Logan 图形参考法和监督聚类分析提取参考区域,以及注射后 70 ~ 90 min 的标准摄取值(standard uptake value, SUV)。与健康对照相比,白质受损区域的脑血流量减少, SUV₇₀₋₉₀ 和 DVR 能够区分完整和受损的髓鞘,这说明 ¹⁸F-florbetapir-PET 联合 MRI 可以测量 MS 患者的体内髓鞘损伤。MS 的脱髓鞘并不局限于常规 MRI 所能检测到的病变,还涉及看似正常的白质, ¹⁸F-florbetapir-PET 联合 MRI 在 MS 患者的临床管理中可能会发挥重要的作用。

4 结论与展望

传统影像学技术成本低、临床普及率高,但难以实现 MS 早期诊断;功能影像学技术可以从神经系统功能代谢的角度实现 MS 早期诊断,但缺乏特异性;分子影像学技术是未来的发展方向,不仅可以实现 MS 的早期诊断,还可为阐明 MS 发病机制、研究药物新靶点提供指导。

MS 临床表现多样,特征性症状较少,需要与各类白质病变相鉴别。随着神经影像学技术的发展,可以发现早期无临床症状的病灶,从而实现疾病的早期诊断和干预,提高患者的生存质量。在未来,我们需要进一步提高相关影像学技术的普适性、低成本性和可操作性,以提高 MS 的检出率和实现更全面的功能评价。

不同影像学检查在 MS 的诊断中的价值和优缺点见表 1。

表 1 不同影像学检查在 MS 的诊断中的价值和优缺点

影像学种类	价值	优点	缺点
结构影像学	可以显示病灶的形态结构、动态变化、判断病灶的新旧,为临床分期和治疗提供依据	成本低,分辨率高,临床普及率高	只能发现有解剖学结构改变的 MS,难以实现疾病早期诊断,伪影较多
功能影像学	可以从功能连接、血流动力学、代谢水平等方面对 MS 进行评价,从而为 MS 的诊断、分期、预后提供依据	有利于发现 MS 患者早期病变,对 MS 早期诊断和检测具有重要作用	成像时间较长,特异性低,成本高,临床普及率低
分子影像学	可以为 MS 在发病机制、早期诊断、病情评估、疗效评价、药物研究等方面提供支持	对 MS 早期、超早期诊断的特异性和灵敏度较高	目前尚无标准化的定量分析方法和相关的诊断和治疗指南,临床普及率极低

参 考 文 献

[1] MCGINLEY MP, GOLDSCHMIDT CH, RAE - GRANT AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(8): 765-779.

[2] YAMOUT B, SAHRAIAN M, BOHLEGA S, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 37: 101459.

[3] JIA DM, ZHANG Y, YANG CS. The incidence and prevalence, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis in China: a narrative review[J]. Neurol Sci, 2022, 43(8): 4695-4700.

[4] WEIDAUER S, RAAB P, HATTINGEN E. Diagnostic approach in multiple sclerosis with MRI: an update[J]. Clin Imaging, 2021, 78: 276-285.

[5] ROVIRA À, AUGER C. Beyond McDonald: updated perspectives on MRI diagnosis of multiple sclerosis[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(8): 895-911.

[6] BENEDICT RHB, AMATO MP, DELUCA J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(10): 860-871.

[7] FILIPPI M, PREZIOSA P, BARKHOF F, et al. Diagnosis of progressive multiple sclerosis from the imaging perspective: a review[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(3): 351-364.

[8] BOUMAN PM, STEENWIJK MD, POUWELS PJW, et al. Histopathology - validated recommendations for cortical lesion imaging in multiple sclerosis[J]. Brain, 2020, 143(10): 2988-2997.

[9] INEICHEN BV, BECK ES, PICCIRELLI M, et al. New prospects for ultra - high - field magnetic resonance imaging in multiple sclerosis[J]. Invest Radiol, 2021, 56(11): 773-784.

[10] HORI M, MAEKAWA T, KAMIYA K, et al. Advanced diffusion MR imaging for multiple sclerosis in the brain and spinal cord [J]. Magn Reson Med Sci, 2022, 21(1): 58-70.

[11] VALDÉS CABRERA D, SMYTH P, BLEVINS G, et al. Diffusion imaging of fornix and interconnected limbic deep grey matter is linked to cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Eur J Neurosci, 2022, 55(1): 277-294.

[12] VALDÉS CABRERA D, STOBBE R, SMYTH P, et al. Diffusion tensor imaging tractography reveals altered fornix in all diagnostic subtypes of multiple sclerosis[J]. Brain Behav, 2020, 10(1): e01514.

[13] LEE CY, HUISINGA JM, CHOI IY, et al. Correlation between spinal cord diffusion tensor imaging and postural response latencies in persons with multiple sclerosis: a pilot study[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 66: 226-231.

[14] WOLAŃCZYK M, BLADOWSKA J, KOŁTOWSKA A, et al. Diffusion tensor imaging of normal - appearing cervical spinal

- cords in patients with multiple sclerosis: correlations with clinical evaluation and cerebral diffusion tensor imaging changes. Preliminary experience[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(4): 441-448.
- [15] DOSTÁL M, KEŘKOVSKÝ M, STULÍK J, et al. MR diffusion properties of cervical spinal cord as a predictor of progression to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome [J]. *J Neuroimaging*, 2021, 31(1): 108-114.
- [16] MEHMOOD A, ALI W, SONG S, et al. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(10): e2302.
- [17] MONTOLÍO A, MARTÍN-GALLEGO A, CEGOÑINO J, et al. Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 133: 104416.
- [18] KHADER SA, NAWAR AE, GHALI AA, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiography findings in patients with multiple sclerosis[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(6): 1457-1463.
- [19] CORDON B, VILADES E, ORDUNA E, et al. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243236.
- [20] LÓPEZ - DORADO A, ORTIZ M, SATUE M, et al. Early diagnosis of multiple sclerosis using swept - source optical coherence tomography and convolutional neural networks trained with data augmentation[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 22(1): 167.
- [21] EIJLERS AJC, WINK AM, MEIJER KA, et al. Reduced network dynamics on functional MRI signals cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 449-457.
- [22] MARCHESI O, BONACCHI R, VALSASINA P, et al. Functional and structural MRI correlates of executive functions in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(5): 742-756.
- [23] LIN FC, ZIVADINOV R, HAGEMEIERS J, et al. Altered nuclei-specific thalamic functional connectivity patterns in multiple sclerosis and their associations with fatigue and cognition[J]. *Mult Scler*, 2019, 25(9): 1243-1254.
- [24] GIANNÌ C, BELVISI D, CONTE A, et al. Altered sensorimotor integration in multiple sclerosis: a combined neurophysiological and functional MRI study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(9): 2191-2198.
- [25] SCHOONHEIM MM, PINTER D, PROUSKAS SE, et al. Disability in multiple sclerosis is related to thalamic connectivity and cortical network atrophy[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(1): 61-70.
- [26] DE LA PEÑA MJ, PEÑA IC, GARCÍA PGP, et al. Early perfusion changes in multiple sclerosis patients as assessed by MRI using arterial spin labeling[J]. *Acta Radiol Open*, 2019, 8(12): 2058460119894214.
- [27] ZHOU QM, ZHANG TX, MENG HY, et al. Characteristics of cerebral blood flow in an eastern sample of multiple sclerosis patients: a potential quantitative imaging marker associated with disease severity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1025908.
- [28] BERARD JA, FANG Z, WALKER LAS, et al. Imaging cognitive fatigability in multiple sclerosis: objective quantification of cerebral blood flow during a task of sustained attention using ASL perfusion fMRI[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2417-2428.
- [29] DURY RJ, FALAH Y, GOWLAND PA, et al. Ultra -high -field arterial spin labelling MRI for non - contrast assessment of cortical lesion perfusion in multiple sclerosis[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4): 2027-2033.
- [30] SWANBERG KM, LANDHEER K, PITT D, et al. Quantifying the metabolic signature of multiple sclerosis by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy: current challenges and future outlook in the translation from proton signal to diagnostic biomarker[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1173.
- [31] RICIGLIANO VA, TONETTO M, PALLADINO R, et al. Thalamic energy dysfunction is associated with thalamo-cortical tract damage in multiple sclerosis: a diffusion spectroscopy study [J]. *Mult Scler*, 2021, 27(4): 528-538.
- [32] SWANBERG KM, PRINSEN H, DESTEFANO K, et al. In vivo evidence of differential frontal cortex metabolic abnormalities in progressive and relapsing - remitting multiple sclerosis[J]. *NMR Biomed*, 2021, 34(11): e4590.
- [33] EKŞİ Z, ÖZCAN ME, ÇAKIROĞLU M, et al. Differentiation of multiple sclerosis lesions and low -grade brain tumors on MRS data: machine learning approaches[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8): 3389-3395.
- [34] EKŞİ Z, ÇAKIROĞLU M, ÖZ C, et al. Differentiation of relapsing - remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a magnetic resonance spectroscopy study based on machine learning[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(12): 789-796.
- [35] CARVALHO RHF, REAL CC, CININI S, et al. [¹¹C]PIB PET imaging can detect white and grey matter demyelination in a non -human primate model of progressive multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 108-115.
- [36] PYTEL V, MATIAS-GUIU JA, MATÍAS-GUIU J, et al. Amyloid PET findings in multiple sclerosis are associated with cognitive decline at 18 months[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 39: 101926.
- [37] BARLETTA VT, HERRANZ E, TREABA CA, et al. Evidence of diffuse cerebellar neuroinflammation in multiple sclerosis by ¹¹C -PBR28 MR-PET[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(6): 668-678.
- [38] KATO H, OKUNO T, ISOHASHI K, et al. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(2): 369-379.
- [39] CAROTENUTO A, GIORDANO B, DERVENOULAS G, et al. [¹⁸F]Florbetapir PET/MR imaging to assess demyelination in multiple sclerosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(2): 366-378.

责任编辑:龚学民