

克罗恩病多模态磁共振成像

朱建国, 李海歌, 曹鹏

【摘要】 克罗恩病是一种消化道的慢性炎症,多发生于肠道,以往对该病的诊断和随访多依赖于内镜和实验室检查。随着影像技术的发展,诸多的磁共振成像技术被用于克罗恩病的临床研究,这些成像技术丰富了对克罗恩病的研究手段,能够从微结构和微循环的角度讨论克罗恩病,拓宽了研究视野。本文在概括前人研究的基础上,就不同磁共振成像技术的原理、实际应用、问题不足做一综述,并对未来的发展方向提出展望。

【关键词】 Crohn 病; 多模态; 磁共振成像

【中图分类号】 R574; R05; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)10-1070-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.10.017

肠道克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的慢性、反复发作的消化道炎症病变,多见于青少年,跳跃性分布是该病的特征。以往对 CD 的诊断和随访主要依赖于内镜、微生物和血清学检查。随着技术的发展,影像学越来越多地被用于监控 CD 病情、观察并发症、评估疗效。上个世纪九十年代开始,磁共振(magnetic resonance, MR)凭其高组织分辨率、无辐射、非侵入性的优势,逐步应用于 CD 的研究。在软硬件水平的提高基础上,多种磁共振成像技术被应用于 CD 的临床研究,其中以磁共振肠道造影(magnetic resonance enterography/enteroclysis, MRE),磁共振弥散加权(diffusion weighted magnetic resonance, DW-MR)、磁共振动态增强(dynamic contrast enhanced magnetic resonance, DCE-MR)技术相对成熟,使用最为广泛。近年来,磁化传递(magnetization transfer, MT)、超微超顺磁氧化铁粒子增强磁共振[ultrasmall super paramagnetic iron oxide-(USPIO)-enhanced MR]以及正电子发射型计算机断层-磁共振成像(positron emission computed tomography-MR, PET-MR)等成像技术也开始应用临床。上述多模态 MR 成像技术有助于观察病灶分布、病变形态并能从细胞学、微循环和组织代谢角度分析 CD 的病理改变,丰富了对 CD 的研究手段。本文就多模态 MR 成像技术在 CD 中的研究情况做一综述。

MRE 的应用研究

根据检查前的准备方式不同, MRE 分口服法(enterography)和经导管灌入法(enteroclysis)两种。两

者的共同之处都是使用 1000~2000 mL 对比剂充盈肠道^[1],不同之处在于前者是在 MR 扫描前 60 min 分次口服对比剂,后者首先经鼻向十二指肠远端-空肠近端插入小肠导管,经导管以 100 mL/min 的速度直接向小肠内注入对比剂。两者的目的均为 MR 扫描前用对比剂充分充盈肠道,既能防止萎陷的肠管掩盖病变、产生误诊,又能减少肠腔气体,避免磁敏感伪影。相对于 MR enteroclysis, MR enterography 操作简便,但摄入的量有限,扩张肠道的效果不如 MR enteroclysis; MR enteroclysis 的缺点是需要插入十二指肠导管,对操作者有技术要求,患者需忍受一定的痛苦。对比剂的应用以双相对比剂居多^[2],即在 T₁WI 为低信号, T₂WI 为高信号,包括甲基纤维素水混合液、聚乙烯醇溶液、等渗甘露醇等。Zhu 等^[3]研究 2.5%甘露醇溶液味微甘易被患者接受,且为等渗溶液,不被肠道吸收,充盈肠道效果最为理想。充盈肠道后的 MR 检查应选用快速序列屏气扫描,如 T₁WI 二维的快速扰相梯度回波(fast spoiled gradient recalled echo, FSPGR)、三维的肝脏容积快速扫描(liver acceleration volume acquisition, LAVA)、容积式内插法扫描(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE), T₂WI 的单次激发快速自旋回波(single shot fast spin echo, SSFSE)或半傅立叶采集单次激发快速自旋回波(half-fourier acquisition single shot turbo spin echo, HASTE)、真实稳态进动快速成像(true fast imaging with steady precession, trueFISP)。达到缩短扫描时间,避免呼吸运动伪影和减少肠蠕动伪影目的。

小肠是结肠镜观察的盲区,继发肠道狭窄和肠痿则是肠镜检查的禁忌症, MRE 可以无创、无侵入性的观察整个肠道情况。Samuel 等^[4]比较 MRE 和胶囊肠镜对小肠 CD 病灶检出情况,发现两种方法敏感性相似,但 MRE 的特异性要显著高于胶囊肠镜。Mac-

作者单位: 210011 南京, 南京医科大学第二附属医院医学放射科(朱建国、李海歌); 201203 上海, 通用电气药业(上海)有限公司(曹鹏)

作者简介: 朱建国(1978-), 男, 江苏镇江人, 博士, 副主任医师, 主要从事神经系统及消化系统影像诊断工作。

基金项目: 南京医科大学科技发展基金重点项目支持(2015NJMUZD035)

cioni 等^[5]以胶囊肠镜和结肠镜为标准,评估 MRE 在全肠道 CD 病灶的检出情况,认为 MRE 具有与肠镜相同的检查效果。Oussalah 等^[6]通过定量分析认为 MRE 对肠壁溃疡的显示具有 89% 的特异度,甚至超过肠镜。Maglinte 等^[7]提出肠道 CD 分为 4 个阶段:炎症活动、肠瘘穿孔、纤维性狭窄、修复再生。MRE 可以结合肠壁及肠系膜的信号特征,对 CD 的活动性做出判断。CD 的肠壁厚度超过 3 mm,且炎症越重,肠壁越厚^[8];T₂WI 脂肪抑制序列,肠壁信号的强度亦和炎症反应程度相关^[9];肠壁强化的程度和强化方式也能提示炎症活动^[10];肠系膜血管增粗、“梳齿征”(comb sign)和短径>1 cm 的肠系膜淋巴结也是提示 CD 活动的征象^[11]。在此基础上先后产生了 3 项 MRE 评分标准:克罗恩病活动性评分(Crohn's disease activity score, CDAS),急性炎症评分(acute inflammation score, AIS)、磁共振小肠成像全球评分(MRE global score, MEGS)。经过和临床资料、血清标记物的对比分析证实,MR 评分能够反应 CD 的活动程度,具有 70% 以上的特异度和敏感度^[9,12]。肠壁间条状长 T₂ 信号和聚集呈“星状”(star shaped)的肠袢是肠瘘形成的典型表现^[13]。Schil 等^[14]研究 76 例 CD 患者手术证实,不同放射科医师对肠瘘诊断一致性达 0.895(观察者间一致性分析)。Ordas 等^[15]研究 48 例 CD 患者在药物治疗 12 周后,采用 MRE 评估溃疡愈合情况,准确率达 90%。Peyrin-Biroulet 等^[16]的研究认为在药物治疗 2 周后,MRE 就能观察到肠粘膜的恢复情况。

肠管蠕动、呼吸运动会形成移动伪影,空气等肠内容物导致磁敏感伪影。伪影的产生不仅降低图像质量,影响诊断。胰高血糖素和丁基东莨菪碱是目前使用较多的注射药物,可以在一定程度上减轻肠管运动伪影的影响,但不能完全消除^[17]。注射药物的种类、剂量,注射途径和时间都没有统一标准,并且有不良反应的风险^[18]。口服对比剂充盈肠道可以排除肠气,减轻磁敏感伪影,但对比剂向肠壁的外渗,表现为 T₂WI 信号增高,形成假阳性结果^[2]。高场强(3.0T)能缩短扫描时间、提高时间分辨率,减轻运动伪影的影响,但磁敏感伪影的干扰效应更加突出,图像变形、扭曲,质量下降^[19]。

DW-MRI 的应用研究

DW-MR 基于水分子的布朗运动,无需注入对比剂即可得到细胞构成、细胞膜完整性等分子水平的信息。通过测量表观扩散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC),达到定量分析^[20]。DW-MR 起初广泛应用于神经系统研究,随着软硬件水平的提高,梯度回

波序列、多通道线圈和并行成像等技术开发利用,使 DW-MR 运用于 CD 的研究成为可能。

炎症越重,肠壁 DW-MR 信号越高、ADC 值越低,其原因是由于炎症导致的灌注增加、炎细胞浸润共同限制了水分子的弥散^[21]。根据这一理论,Stanescu-Siegmund^[22]认为 CD 病变段肠壁的 ADC 值低于正常肠段,以 $1.56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为截断点,诊断 CD 的敏感度和特异度分别为 97.4%、99.2%。Hordonneau^[23]和 Zhu 等^[24]认为 ADC 能定量评估 CD 炎症反应程度。Schmid-Tannwald 等^[25]应用 DW-MRI 对 24 例 CD 患者的 144 段病变肠管进行研究,发现以 $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为 ADC 值截断点可以有效区分肠壁的急性和慢性炎症活动。Li^[26]采用多 b 值 DW-MRI 对 47 例 CD 患者进行研究,认为以 $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为界判别病变静止期和活动期,具有 100% 敏感度。研究表明,病程 10 年以上 CD 患者中 1/3 都会发生肠道狭窄,早期以炎性狭窄为主,后期向纤维性狭窄转化,因此狭窄性质的判定决定治疗方案^[27]。Zhu 等^[24]研究表明以 $1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为 ADC 值截断点对狭窄性质的判断有帮助。通过与内镜对照,一项为期 3 年的随访研究^[28]显示 DW-MR 对疗效评估的敏感度为 94.12%,特异度为 73.91%。Buisson 等^[29]使用肿瘤坏死因子抑制剂治疗 CD,观察治疗前后肠壁 ADC 值的变化,认为治疗前肠壁 ADC 值 $< 1.96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,其疗效更好。

目前,磁场强度和 b 值是 DW-MR 应用于 CD 研究的两个关键因素。相对于 1.5T、3.0T 场强能够提高疾病诊断的特异性,其不足之处在于受磁敏感伪影影响,图像质量下降^[19]。DW-MR 扫描参数 b 值的选取尚无统一标准,ADC 值的测量受预设 b 值大小的影响,b 值越大,对检出病灶特异性强,但信号噪声比和对比噪声比同时下降^[30]。Oto 等^[31]早期选用 $b = 600 \text{ s}/\text{mm}^2$ 。目前多数学者^[11,32]还是采用 $b = 800 \text{ s}/\text{mm}^2$,认为在此条件下图像质量和检出病灶的敏感性都相对较高。Feng 等^[30]通过分析对比噪声和信号噪声比,建议采用 $b = 1500 \text{ s}/\text{mm}^2$,认为对 CD 病灶检出率 90.32%,诊断敏感度 81.18%、特异度 95.10%,但这只是一组 31 例患者的小样本研究,有待继续讨论。

DCE-MRI 的应用研究

DCE-MRI 是一种基于对比剂药物代谢动力学的 MRI 成像方法,其采用快速 T₁ 加权序列追踪经静脉注射、随后通过组织的低分子量对比剂,依据每个体素的信号改变提取反映组织血流动力学信息,非侵入性观察、分析组织微循环功能状态^[33]。炎症刺激会导致微血管生成和血管通透性增加,注入对比剂后,对比

剂分子通过高通透性的不成熟新生血管向血管外细胞外间隙 (extravascular extracellular space, EES) 扩散^[34-35]。DCE-MR 在对比剂注入血管前、中、后连续采集图像, 分析对比剂分子在血管内和 EES 间隙分布信息, 获取药物代谢动力学参数^[36]。为了拟合出对比剂分子时间变化浓度曲线, 真实反映药物代谢情况, 时间分辨率是 DCE-MR 成像的关键。Ziech 等^[37]认为相对低场强, 3.0T MR 能将时间分辨率降低到 0.82s, 既保证了定量参数的可靠性, 又能一定程度克服运动伪影对图像的影响。DCE-MR 获得的功能参数包括半定量和定量参数, 半定量参数如增强率 (rate of enhancement)、初始上升斜率 (Initial slope of increase, ISI); 定量参数包括容积转运常数 (volume transfer coefficient reflecting vascular permeability, K^{trans})、返流常数 (flux rate constant, K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数 (extracellular volume ratio reflecting vascular permeability, V_e)、血浆容量 (plasma volume fractions, V_p)。相对而言, 半定量参数的可靠性和稳定性不如定量参数, 和实验室及病理学标记物的相关性也更差, 不能直接反应生理病理改变^[38]; 而定量参数反应血管内皮、毛细血管床容积等定量信息更准确, 临床使用更广^[39-42]。

Zhu 等^[3]的研究发现 DCE-MR 定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 与炎症反应的血清学标记物 C 反应蛋白浓度呈线性相关, 对此解释为炎症刺激高通透性的不成熟血管生成, 对比剂分子易于扩散到 EES 间隙。Jeroen 等^[43]以 20 例患者手术切除的 50 个肠段的病理为基础, 认为 DCE-MR 的参数 [最大强化 (maximum enhancement, ME)] 和 ISI 有助于鉴别狭窄的性质。

动脉输入函数 (arterial input function, AIF) 是获取 DCE-MRI 定量参数 (K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 和 V_p) 的前提, 并决定定量参数的稳定性和可靠性。受年龄、性别、身体机能等多因素影响, 加之对时间分辨率的高要求, AIF 的稳定性不够理想。学者^[44]提出以其他模型取代 AIF, 但这仅是通过 7.0T MR 动物实验得出的结论; 还有学者^[38]提出个体化 AIF 的概念, 并在胶质瘤的临床分级研究中得以实施, 类似研究是否能应用于肠道 CD 有待检验。

前景和展望

多模态 MR 成像技术相互融合、新技术推广和研究领域拓展将是未来肠道 CD 研究的方向。

各种成像模式各有优劣, 相互结合能提高对 CD 的诊断效能, 综合不同的定量参数, 能从更全面的角度解释 CD 的病理改变。Schmid-Tannwald 等^[45]对 25 例 CD 的研究表明 DW-MR 结合 T_2 WI 能提高对肠

痿、窦道的检出率。Hordonneau 等^[23]在 MR 评分中增加了 ADC 的评价系数, 提高了对 CD 活动性的评估能力。Zhu 等^[3]将 DCE-MR 和 DW-MR 结合, 对 CD 进行研究, 发现 K^{trans} 和 ADC 对 CD 都有较高的诊断价值, 同时 K^{trans} 和 ADC 之间也具备统计相关性, 据此认为可以从微循环和微结构的角度解释 CD 的病理变化过程。

新兴的 MR 成像技术也具备 CD 研究的潜能, 受限于设备条件和经济因素, 这些新技术处于实验阶段, 尚未临床普及。MT 基于自由水分子和结合水分子之间的差异, 产生图像对比, 并能测算结合大分子的浓度。MT 脉冲序列施加前、后需要加入 2D 或 3D 的梯度平面回波序列, 目的是饱和结合性水分子的信号, 致使含有高浓度的大分子的组织具有高的 MT 比^[46-47]。胶原沉积被视为肠壁纤维化的标志, 因 MT 具有检测大分子胶原的能力, 借以判断肠壁纤维化的程度, 此结论已得到动物实验研究^[46]和临床研究证实^[47]。USPIO 粒子是一组能够使血管和免疫细胞双重现象的 MRI 对比剂。由于粒子表面涂有葡聚糖涂层, 当静脉内给药后, 血管首先显影, 随后炎症部位浸润的巨噬细胞吞噬 USPIO 颗粒, 导致 USPIO 积聚于巨噬细胞活跃的区域, 显示炎症和感染病灶^[48-49]。在炎症部位积聚的 USPIO 粒子能降低 T_2^* 弛豫时间, 从而使得信号发生改变^[50], 因此 USPIO 粒子对于细微的炎症活动都有较高的敏感性, 并能定量评估炎症活动程度^[51], 该观点已被实验^[52]和临床研究^[53]证实。此外, 相对于钆对比剂, USPIO 粒子肾毒性更小、使用更安全^[54]。氟-18 易于积聚在高葡萄糖摄取和利用的炎细胞内, 因此被视为炎症反应的标记物。PET-MR 可以先后或者同时采集 PET、MR 图像, 是对单纯 MRE 图像的有益补充, 其次 PET-MR 能够通过氟-18 摄取配准, 改善肠道 MR 的结构图像^[55]。

CD 具有病程长、易反复、难治愈的临床特点, 影响全身代谢功能, 属于系统性疾病^[56-57]。部分患者会出现抑郁、情绪反复、大脑反应异常、癫痫发作等症状^[58]。最新研究表明可以通过慢性迷走神经刺激治疗 CD, 5 例患者 (5/7) 经过 6 个月治疗, 出现不同程度临床症状减轻、生物学和内镜指证缓解^[59]。Stovicek 等^[60]发现治疗前后部分 CD 患者脑结构发生改变。研究^[61]认为可以通过脑功能成像评估 CD 患者治疗后腹痛症状改善情况。据此, 我们认为 CD 患者的脑功能研究具有理论基础和临床意义, 研究尚未深入, 值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, et al. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what

- the gastroenterologist needs to know[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(4): 429-439.
- [2] Mentzel HJ, Reinsch S, Kurzai M, et al. Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(5): 1180-1191.
 - [3] Zhu J, Zhang F, Luan Y, et al. Can dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) and diffusion-weighted MRI (DW-MRI) evaluate inflammation disease; a preliminary study of crohn's disease[J]. *Medicine*, 2016, 95(14): e3239.
 - [4] Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(11): 1253-1259.
 - [5] Maccioni F, Al Ansari N, Mazzamurro F, et al. Detection of Crohn disease lesions of the small and large bowel in pediatric patients; diagnostic value of MR enterography versus reference examinations[J]. *AJR*, 2014, 203(5): W533-542.
 - [6] Oussalah A, Laurent V, Bruot O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2010, 59(8): 1056-1065.
 - [7] Maglinte DD, Gourtsoyiannis N, Rex D, et al. Classification of small bowel Crohn's subtypes based on multimodality imaging[J]. *Radiol Clin North Am*, 2003, 41(2): 285-303.
 - [8] Oto A, Kayhan A, Williams JT, et al. Active Crohn's disease in the small bowel; evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(3): 615-624.
 - [9] Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography; derivation and histopathological validation of an MR-based activity index[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(9): 2080-2088.
 - [10] Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(4): 984-993.
 - [11] Moy MP, Sauk J, Gee MS. The role of MR enterography in assessing crohn's disease activity and treatment response[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, (2015): 1-13.
 - [12] Makanyanga JC, Pendse D, Dikaio N, et al. Evaluation of Crohn's disease activity; initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(2): 277-287.
 - [13] Al-Hawary MM, Zimmermann EM, Hussain HK. MR imaging of the small bowel in Crohn disease[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2014, 22(1): 13-22.
 - [14] Schill G, Jesalnicks I, Haimerl M, et al. Assessment of disease behavior in patients with Crohn's disease by MR enterography[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(5): 983-990.
 - [15] Ordas I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 374-382.
 - [16] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease; meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(6): 644-653.
 - [17] Mollard BJ, Smith EA, Dillman JR. Pediatric MR enterography: technique and approach to interpretation-how we do it[J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 29-43.
 - [18] Allen BC, Leyendecker JR. MR enterography for assessment and management of small bowel Crohn disease[J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(4): 799-810.
 - [19] Yoon K, Chang KT, Lee HJ. MRI for Crohn's disease; present and future[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 786802.
 - [20] Sinha R, Rajiah P, Ramachandran I, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the gastrointestinal tract; technique, indications, and imaging findings[J]. *Radiographics*, 2013, 33(3): 655-676; discussion 76-80.
 - [21] Freiman M, Perez-Rossello JM, Callahan MJ, et al. Characterization of fast and slow diffusion from diffusion-weighted MRI of pediatric Crohn's disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(1): 156-163.
 - [22] Stanescu-Siegmund N, Nimsch Y, Wunderlich AP, et al. Quantification of inflammatory activity in patients with Crohn's disease using diffusion weighted imaging (DWI) in MR enteroclysis and MR enterography[J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(3): 264-271.
 - [23] Hordonneau C, Buisson A, Scanzani J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease; validation of quantitative index of activity[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(1): 89-98.
 - [24] Zhu J, Zhang F, Liu F, et al. Identifying the inflammatory and fibrotic bowel stricture; MRI diffusion-weighted imaging in Crohn's disease[J]. *Radiology of Infectious Diseases*, 2015, 2(3): 128-133.
 - [25] Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, et al. The role of diffusion-weighted MRI in assessment of inflammatory bowel disease[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(8): 1484-1494.
 - [26] Li XH, Sun CH, Mao R, et al. Assessment of activity of Crohn disease by diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1819.
 - [27] Rodrigues C, Oliveira A, Santos L, et al. Biodegradable stent for the treatment of a colonic stricture in Crohn's disease[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2013, 5(5): 265-269.
 - [28] Sakuraba H, Ishiguro Y, Hasui K, et al. Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease under treatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Digestion*, 2014, 89(1): 49-54.
 - [29] Buisson A, Hordonneau C, Goutte M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance enterocolonography in predicting remission after anti-TNF induction therapy in Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(3): 260-266.
 - [30] Feng Q, Yan YQ, Zhu J, et al. Optimal b value of diffusion-weighted imaging on a 3.0T magnetic resonance scanner in Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(35): 12621-12627.
 - [31] Oto A, Zhu F, Kulkarni K, et al. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with

- Crohn's disease[J]. Acad Radiol, 2009, 16(5):597-603.
- [32] Neubauer H, Pabst T, Dick A, et al. Small-bowel MRI in children and young adults with Crohn disease: retrospective head-to-head comparison of contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(1):103-114.
- [33] Goh V, Gourtsoyianni S, Koh DM, editors. Functional imaging of the liver[M]. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 2013, 34(1):54-65.
- [34] Orguc S, Tikiz C, Aslanalp Z, et al. Comparison of OMERACT-RAMRIS scores and computer-aided dynamic magnetic resonance imaging findings of hand and wrist as a measure of activity in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(7):1837-1844.
- [35] Truijman MT, Kwee RM, van Hoof RH, et al. Combined ^{18}F -FDG PET-CT and DCE-MRI to assess inflammation and microvascularization in atherosclerotic plaques[J]. Stroke, 2013, 44(12):3568-3570.
- [36] Barnes SL, Whisenant JG, Xia L, et al. Techniques and applications of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in cancer[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 4264-4267.
- [37] Ziech ML, Lavini C, Bipat S, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in determining disease activity in perianal fistulizing Crohn disease: a pilot study[J]. AJR, 2013, 200(2):W170-177.
- [38] Zhang N, Zhang L, Qiu B, et al. Correlation of volume transfer coefficient K^{trans} with histopathologic grades of gliomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(2):355-363.
- [39] Gawlitza M, Purz S, Kubiessa K, et al. In vivo correlation of glucose metabolism, cell density and microcirculatory parameters in patients with head and neck cancer: initial results using simultaneous PET/MRI[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0134749.
- [40] Aryal M, Park J, Vykhodtseva N, et al. Enhancement in blood-tumor barrier permeability and delivery of liposomal doxorubicin using focused ultrasound and microbubbles: evaluation during tumor progression in a rat glioma model[J]. Phys Med Biol, 2015, 60(6):2511-2527.
- [41] Li L, Wang K, Sun X, et al. Parameters of dynamic contrast-enhanced MRI as imaging markers for angiogenesis and proliferation in human breast cancer[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(2):376-382.
- [42] Ng CS, Wei W, Bankson JA, et al. Dependence of DCE-MRI biomarker values on analysis algorithm[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0130168.
- [43] Tielbeek JA, Ziech ML, Li Z, et al. Evaluation of conventional, dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn's disease assessment with histopathology of surgical specimens[J]. Eur Radiol, 2014, 24(3):619-629.
- [44] Lee J, Cardenas-Rodriguez J, Pagel MD, et al. Comparison of analytical and numerical analysis of the reference region model for DCE-MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32(7):845-853.
- [45] Schmid-Tannwald C, Agrawal G, Dahi F, et al. Diffusion-weighted MRI: role in detecting abdominopelvic internal fistulas and sinus tracts[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(1):125-131.
- [46] Dillman JR, Swanson SD, Johnson LA, et al. Comparison of non-contrast MRI magnetization transfer and T_2 -weighted signal intensity ratios for detection of bowel wall fibrosis in a Crohn's disease animal model[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(3):801-810.
- [47] Pazahr S, Blume I, Frei P, et al. Magnetization transfer for the assessment of bowel fibrosis in patients with Crohn's disease: initial experience[J]. MAGMA, 2013, 26(3):291-301.
- [48] Sadat U, Howarth SP, Usman A, et al. Sequential imaging of asymptomatic carotid atheroma using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging: a feasibility study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8):e271-276.
- [49] Alam SR, Shah AS, Richards J, et al. Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in patients with acute myocardial infarction: early clinical experience[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5):559-565.
- [50] Gaglia JL, Harisinghani M, Aganj I, et al. Noninvasive mapping of pancreatic inflammation in recent-onset type-1 diabetes patients[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(7):2139-2144.
- [51] Hedgire SS, Mino-Kenudson M, Elmi A, et al. Enhanced primary tumor delineation in pancreatic adenocarcinoma using ultrasmall super paramagnetic iron oxide nanoparticle-ferumoxytol: an initial experience with histopathologic correlation[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9(4):1891-1896.
- [52] Farrell BT, Hamilton BE, Dosa E, et al. Using iron oxide nanoparticles to diagnose CNS inflammatory diseases and PCNSL[J]. Neurology, 2013, 81(3):256-263.
- [53] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. Nat Mater, 2014, 13(2):125-138.
- [54] Nayak AB, Luhar A, Hanudel M, et al. High-resolution, whole-body vascular imaging with ferumoxytol as an alternative to gadolinium agents in a pediatric chronic kidney disease cohort[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(3):515-521.
- [55] Rosenkrantz AB, Balar AV, Huang WC, et al. Comparison of coregistration accuracy of pelvic structures between sequential and simultaneous imaging during hybrid PET/MRI in patients with bladder cancer[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(8):637-641.
- [56] 周敏清, 谢宝君. 克罗恩病的小肠 CTE 联合 CTA 诊断[J]. 放射学实践, 2015, 30(4):364-368.
- [57] 赵亚娥, 汪登斌, 韩本谊, 等. 克罗恩病合并泌尿系结石的多层螺旋 CT 检查价值[J]. 放射学实践, 2011, 26(6):631-633.
- [58] Rubio A, Pellissier S, Van Oudenhove L, et al. Brain responses to uncertainty about upcoming rectal discomfort in quiescent Crohn's disease-a fMRI study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(9):1419-1432.
- [59] Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, et al. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(6):948-953.
- [60] Stovicek J, Liskova P, Lisy J, et al. Crohn's disease: is there a place for neurological screening? [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(2):173-176.
- [61] Hess A, Roesch J, Saake M, et al. Functional Brain Imaging Reveals Rapid Blockade of Abdominal Pain Response Upon Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease[J]. Gastroenterology, 2015, 149(4):864-866.