

·临床研究·

基于集成磁共振成像的急性淋巴细胞性白血病儿童脑体积测量

候威锋¹, 苏舒¹, 陈颖茜¹, 钱龙², 唐燕来³, 黄礼彬³, 杨智云¹, 林丽萍¹

(1. 中山大学附属第一医院放射科, 广东广州, 510080; 2. GE医疗磁共振科研部, 北京100020; 3. 中山大学附属第一医院儿科, 广东广州, 510080)

摘要:【目的】儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)常发生中枢神经系统(CNS)浸润。ALL患儿多表现出亚临床CNS浸润,常规方法难以早期检测。本研究旨在探讨基于集成磁共振成像(Sy MRI)脑容量参数在临床未检测出CNS浸润的ALL患儿中的变化。【方法】前瞻性收集ALL患儿36例和典型发育(TD)儿童29例,所有被试均行Sy MRI检查。使用Synthetic MR软件后处理并获得总白质体积、灰质体积、脑脊液体积等脑容量参数,用协方差分析评估组间差异。采用Spearman相关性分析探讨生物学特征与有统计学意义的脑容量参数的相关性。【结果】与TD儿童相比,ALL患儿的脑脊液体积增加($P_{\text{FDR校正}} = 0.009$)及灰质体积减小($P_{\text{FDR校正}} = 0.027$)。ALL患儿灰质体积/颅内体积与危险度分级呈中度负相关($r_s = -0.380, P = 0.022$)。【结论】临床未检测出CNS浸润的ALL患儿表现为脑脊液蓄积及灰质减少。这些新发现提示ALL患儿CNS浸润亚临床期的脑容量的变化,为探究ALL患儿CNS浸润的潜在机制及早期诊断提供新的方向。

关键词:磁共振成像;急性淋巴细胞白血病;儿童;灰质;脑脊液

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)02-0271-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0211

The Brain Structure Volume Estimation Based on Synthetic MRI in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

HOU Wei-feng¹, SU Shu¹, CHEN Ying-qian¹, QIAN Long², TANG Yan-lai³, HUANG Li-bin³,
YANG Zhi-yun¹, LIN Li-ping¹

(1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of MR Research, GE Healthcare, Beijing 100020; 3. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: LIN Li-ping; E-mail: linlp5@mail2.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】Central nervous system (CNS) infiltration commonly occurs in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Early subclinical CNS infiltration in pediatric ALL is hard to detect with conventional methods. This study aimed to investigate the changes of brain structure volume parameters based on Synthetic MRI (SyMRI) in pediatric ALL without clinically diagnosed CNS infiltration.【Methods】Thirty-six ALL and twenty-nine typically developing (TD) children were prospectively collected and all underwent SyMRI. The Synthetic MR software was used to obtain brain volumetric parameters including total white matter volume (WMV), gray matter volume (GMV), cerebrospinal fluid (CSF) volume, etc. and their within-group differences were assessed by analysis of covariance. The Spearman correlation analysis was used to examine the correlation between biological characteristics and statistically significant brain volume parameters.【Results】ALL children showed increased CSF volume ($P_{\text{FDR-corrected}} = 0.009$) and decreased GMV ($P_{\text{FDR-corrected}} = 0.027$)

收稿日期:2022-10-18

基金项目:国家自然科学基金(82001439);广东省自然科学基金(2022A1515011910)

作者简介:候威锋,学士,研究方向:儿童白血病磁共振,E-mail:houwf3@mail.sysu.edu.cn;林丽萍,通信作者,E-mail:linlp5@mail2.sysu.edu.cn

when compared to TD children. We also found a moderately negative association between GMV/intracranial volume and risk classification in pediatric ALL ($r_s = -0.380$, $P = 0.022$). [Conclusions] Pediatric ALL without clinically diagnosed CNS infiltration presented with accumulation of CSF and reduction of gray matter. The brain volumetric changes in subclinical CNS infiltration of pediatric ALL provides a new attempt for exploring the underlying mechanism and early detection of CNS infiltration in pediatric ALL.

Key words: MRI; acute lymphoblastic leukemia (ALL); children; gray matter; cerebrospinal fluid (CSF)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(2): 271-276]

急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤,其发病率约占儿童白血病总发病率的80%^[1]。虽然ALL的治疗取得重大进展,但仍是儿童死亡的常见原因^[1-2]。目前,中枢神经系统(central nervous system, CNS)浸润是ALL患儿治疗失败的原因之一^[3]。在临床上,无CNS浸润危险因素的ALL患儿常出现CNS复发^[4]。Williams^[5]等研究一项儿童急性B前体淋巴细胞白血病的CNS浸润潜能,发现超过75%小鼠出现CNS浸润,进一步提示ALL CNS浸润比预期更普遍。文献表明,尽管临床上未检测出CNS浸润,但仍需预防性CNS导向的常规鞘内化疗才能实现无复发生存,表明大多数患儿均表现出亚临床CNS表现^[6]。有文献提出,血-脑脊液屏障是CNS浸润的早期途径之一,而血-脑屏障是CNS浸润的主要途径,但临床上很难早期预测和评估CNS浸润情况^[7-8]。常规的磁共振成像已用于临床诊断ALL患儿CNS浸润,其表现仍存在争议^[9]。随着磁共振技术的发展,越来越多的新序列能进一步提供解剖及功能信息,如近年来发展的集成磁共振成像(synthetic magnetic resonance imaging, Sy MRI)技术,可以在一次扫描同时获取T1、T2、PD的定量图像,进而根据白质、灰质的信号模板获得白质、灰质、脑脊液及其他成分(即非白质、灰质、脑脊液)的体积^[10]。同时,其衍生的基于组织信息推论的算法在体外组织学层面及临床实践方面均通过验证^[11-12]。本研究旨在探究能否通过Sy MRI技术获取临床未检测出CNS浸润的ALL患儿脑容量参数的数据,揭示ALL患儿CNS浸润亚临床期的脑体积改变,为ALL患儿CNS浸润早期诊断及机制探索提供新的方法及见解。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本前瞻性研究已获得中山大学附属第一医院伦理委员会的批准(批准文号:【2021】083),并且在中国临床试验中心注册(Identifier: ChiCTR2000031353),所有参与者的知情同意书由其法定监护人在检查前签署。本研究纳入自2021年2月至2022年9月在中山大学附属第一医院招募的36例ALL患儿及29例典型发育(TD)儿童的图像。

ALL患儿组纳入标准如下:①经骨髓穿刺活检确诊的ALL患儿,均符合NCCN指南(版本2.2021)中相关的疾病诊断标准^[13];②既往未接受任何治疗;③临床未检测出CNS浸润;④右利手。

TD儿童组纳入标准如下:①既往无任何颅脑相关疾病病史,无任何精神发育相关疾病病史;②在常规MRI序列中无肉眼可见的脑结构性病变者;③右利手。TD儿童均在社区招募,其中6岁以下的TD儿童($n = 7$)是因身材矮小筛查时排除垂体及颅脑病变后纳入。

排除标准为:①既往有其他恶性血液病患者;②既往有接受过头颅放疗、骨髓移植或化疗患儿;③既往有任何已知的可能导致脑结构发育异常的相关病史者或在常规MRI序列中发现的任何脑部病变者;④有MRI禁忌症或因幽闭恐惧症等无法坚持的MRI扫描者。

对原始图像进行回顾分析后,剔除受试者因头动伪影大无法实现脑组织分割的ALL患儿5例,最终纳入36例ALL患儿及29例TD儿童的Sy MRI图像。ALL患儿组年龄均在4~16岁,平均年龄 7.78 ± 3.81 岁,其中包括20例男性及16例女性。TD儿童年龄均在4~16岁之间,平均年龄 8.81 ± 3.35 岁,其中包括19例男性及10例女性。

从病历系统中分别收集患儿组年龄、性别、初诊外周血白细胞计数、脑脊液细胞形态学分型、临床危险度分型及免疫学分型等情况。其中,本研究纳入的患儿均排除 CNS 浸润,脑脊液细胞形态学为 CNS1。依据 NCCN 指南(版本 2.2021)^[13]中临床危险度分型为低危、中危及高危,免疫学分型分为 B 细胞及 T 细胞。

临床危险度诊断标准如下:①低危:同时满足以下条件:强的松 7 d 反应佳;年龄 ≥ 1 岁且 < 10 岁;WBC $< 50 \times 10^9/L$;诱导化疗第 15 天骨髓 M1;诱导化疗第 33 天骨髓 M1。②中危:强的松 7 d 反应佳,且符合以下一项或多项:年龄 < 1 岁, ≥ 10 岁;WBC $\geq 50 \times 10^9/L$;T-ALL; CNSL(CNS3)或/和睾丸白血病;Ph-ALL 或 Ph-Like ALL;t(1; 19)(E2A-PBX1);t(1; 19)(E2A-PBX1);d15 骨髓 M2,且 d33 骨髓 M1。③高危:符合以下一项或多项:强的松反应差;d8 外周血幼稚细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$;d15 骨髓 M3;d33 骨髓未缓解 M2 及 M3;t(4; 11)(MLL-AF4)或其它 MLL 基因重排(MLLr)阳性;低二倍体;iAMP21;IKZF1 缺失突变阳性;MEF2D 重排或 ZNF384 重排;TCF3-HLF/t(17; 19)(q22;p13);诱导治疗后(d33)评估纵隔瘤灶没有缩小到最初肿瘤体积的 1/3 或巩固治疗前仍存在瘤灶者。

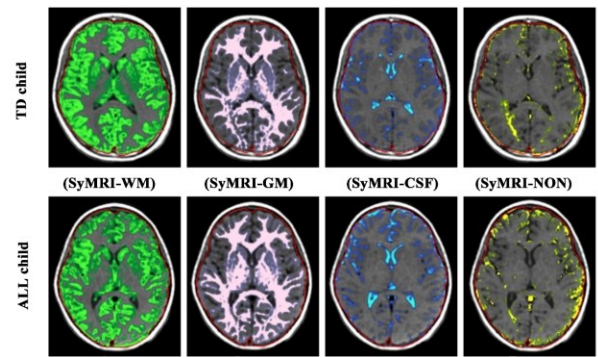
1.2 MRI 检查方法

对于小于 6 岁无法配合的患儿使用 5 g/L 水合氯醛按 0.5 mL/kg 体质量口服。

所有受试者均采用同一台 3.0 T MRI 扫描仪(SIGNA Pioneer MR, General Electric Healthcare, WI, USA)及 32 通道头部相控阵线圈进行头部 MRI 图像采集。先行 T2WI 及 T2-FLAIR 序列排除任何颅内病变。Sy MRI 成像采用多延迟多回波(MDME)序列,TR = 10 205.0 ms, TE = 11.3 及 90.3 ms, FA = 12°, ETL = 16, FOV = 256 mm \times 256 mm, 层厚 2 mm, 无层间距,层数 = 75, 矩阵 = 128 \times 128, 扫描方向:横断位,采集时间 = 5.5 min。

1.3 图像处理及图像分析

将数据导入 Sy MRI 后处理软件(版本:11.22, Synthetic MR 公司)对脑组织进行分割和容量评估。按照操作手册提供的流程自动获取脑白质体积、灰质体积、脑脊液体积,其他物质体积(即非灰质、白质、脑脊液的其他物质;图 1)。脑实质体积定义为白质、灰质及其他物质体积之和。颅内容积定义为脑实质体积和脑脊液体积之和。



The first line are the segmentation results of the intracranial components of a 10-year-old TD child, and the second line are the segmentation results of the intracranial components of a 10-year-old ALL child. (Sy MRI = synthetic magnetic resonance imaging; TD = typically developing; ALL = acute lymphoblastic leukemia; WMV = white matter; GMV = gray matter; CSF = cerebrospinal fluid; NON = non-WM/GM/CSF).

图 1 Sy MRI 数据处理结果示意图

Fig. 1 The representative brain segmentation of Sy MRI results

1.4 统计方法

本研究采用 SPSS 25.0 进行分析。采用卡方检验比较性别组间差异;用 Shapiro-Wilk 检验评估连续变量的正态分布情况,并采用两组独立样本 *t* 检验比较 TD 组与 ALL 患儿组的年龄有差异无统计学意义, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。采用协方差分析(以分组为固定因素,以性别、年龄及颅内体积作为协变量)评估脑容量参数的组间差异。使用 Spearman 相关性分析探讨生物学特征与差异有统计学意义的脑容量参数之间的关系。采用 Benjamini-Hochberg 错误发现率(BHFDR)校正法进行多重比较, $P_{FDR校正} < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

ALL 患儿组与 TD 儿童组间的男女性别比、年龄的差异均差异无统计学意义(表 1)。临床危险度分型低危 11 例,中危 16 例,高危 9 例;免疫学分型 T 细胞 9 例,B 细胞 27 例(表 2)。

2.2 脑容量参数组间比较

脑容量参数均不符合正态分布。与 TD 儿童组对比,ALL 患儿组的灰质体积减小,脑脊液体积增高,组间比较差异有统计学意义($P_{FDR校正}$ 值均 < 0.05 ;表 3)。

表1 ALL患儿及TD儿童的临床资料

Table 1 Demographic Characteristics of ALL and TD children

Items	ALL children (n = 36)	TD children (n = 29)	P
Age/years	7.78 ± 3.81	8.81 ± 3.35	0.465
Male/female	20/16	19/10	0.415

Data are reported as the mean ± SD. ALL: acute lymphoblastic leukemia; TD: typically developing.

表2 ALL患儿的生物学特征

Table 2 Biological features of pediatric ALL

Items	ALL children (n = 36)
White blood cell counts	
< 50×10 ⁹ /L	31 (86.11%)
≥ 50×10 ⁹ /L	5 (13.89%)
Risk stratification	
Low risk	11 (30.56%)
Standard risk	16 (44.44%)
High risk	9 (25.00%)
Immunophenotype	
T-cell ALL	9 (25.00%)
B-cell ALL	27 (75.00%)

Data are expressed as the number of patients with % in parentheses. ALL = acute lymphoblastic leukemia.

2.3 有统计学差异的脑容量参数及生物学特征的相关性分析

偏相关分析结果显示,仅ALL患儿灰质体积/颅内体积与危险度分级呈中度负相关($r_s = -0.380$, $P = 0.022$),ALL患儿其他差异有统计学意义的脑容量参数与生物学特征参数均无显著相关(图2)。

3 讨论

3.1 主要发现

在临床上,很多ALL患儿CNS浸润为亚临床表现^[6]。目前,CNS浸润的诊断包括临床表现、脑脊液细胞学检查和影像学检查^[14]。然而,由于上述诊断方法敏感性不足,初诊时很难检测到CNS的浸润。因此,在本研究中,我们使用Sy MRI序列评估临床上未检测出CNS浸润的ALL患儿脑容量的参数变化。本研究发现ALL患儿脑脊液蓄积,灰质体积萎缩,提示CNS浸润的ALL患儿亚临床期已经发生了脑容量的改变。并且灰质体积/颅内体积与临床危险度呈负相关,提示疾病的严重程度影响灰质体积的减少程度。这些发现为进一步研究ALL患儿CNS浸润的机制及早期诊断提供新的见解及方法。

3.2 Sy MRI

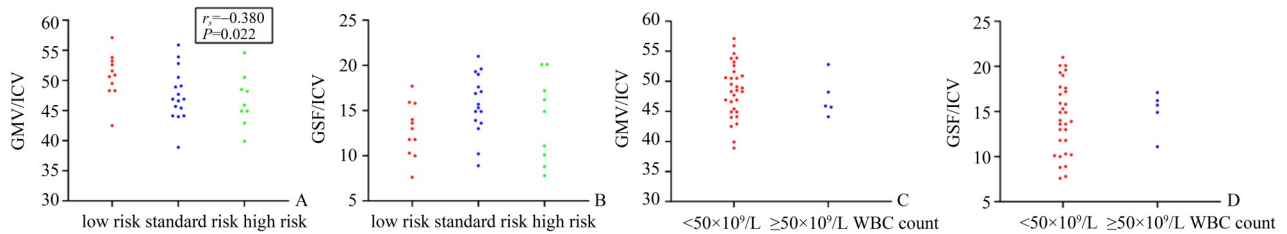
本研究应用Sy MRI技术实现ALL患儿的脑组织体积分割。其原理为获取每一个体素内生成的

表3 ALL患儿与TD儿童脑容量参数组间比较

Table 3 Comparison of brain volumetric parameters between ALL and TD children

Items	ALL children (n = 36)	TD children (n = 29)	$P_{FDR-corrected}$	Z
WMV (×10 ³ mm ³)	427.65 (386.75, 478.13)	420.10 (382.35, 453.30)	0.988	-0.508
GMV (×10 ³ mm ³)	704.35 (635.78, 774.85)	733.38 (676.90, 818.95)	0.027 ¹⁾	-1.405
CSF Volume (×10 ³ mm ³)	209.15 (154.90, 258.85)	165.40 (123.30, 205.45)	0.009 ¹⁾	-2.996
NON Volume (×10 ³ mm ³)	105.80 (72.28, 152.20)	94.70 (79.50, 124.50)	0.819	-0.693
ICV (×10 ³ mm ³)	1471.00 (1380.00, 1570.00)	1418.00 (1355.50, 1547.50)	0.946	-0.633
WMV/ICV/%	28.90 (26.53, 31.40)	29.00 (27.60, 30.95)	0.984	-0.066
GMV/ICV/%	48.30 (45.03, 51.43)	51.70 (49.10, 53.60)	0.008 ¹⁾	-2.950
CSF Volume/ICV/%	14.90 (11.28, 17.18)	11.80 (8.95, 13.40)	0.018 ¹⁾	-2.924
NON Volume/ICV/%	7.35 (5.03, 9.73)	6.10 (5.60, 8.60)	0.767	-0.660

Data are presented as the median (interquartile range). ¹⁾ represented $P_{FDR-corrected} < 0.05$. ALL: acute lymphoblastic leukemia; TD: typically developing; WMV: white matter volume; GMV: gray matter volume; CSF: cerebrospinal fluid; NON: non-WM/GM/CSF; ICV: intracranial volume.



A: GMV/ICV was negatively correlated with risk categories in pediatric ALL ($r_s = -0.380$, $P = 0.022$). There was no significant correlation between GMV/ICV and WBC count (B), CSF/ICV and risk categories (C), as well as CSF/ICV and WBC count (D) in children with ALL. Notes: ALL: acute lymphoblastic leukemia; GMV: gray matter volume; ICV: intracranial volume; CSF: cerebrospinal fluid; WBC: White blood cell.

图2 ALL患儿有统计学差异的脑容量参数及生物学特征的相关性分析

Fig. 2 Correlation analysis of statistically significant brain volume parameters and biological characteristics in children with ALL

T1-T2-PD的三维矩阵,在前期研究的不同的脑组织的T1、T2及PD信号定量的基础上,解析出每个体素内每种成分的占比,从而获取颅内体积、白质、灰质、脑脊液及其他成分的体积^[10, 15]。Sy MRI扫描时间短,能一次性获取多个定量参数,后处理时间小于1 min,已经应用于多种疾病的临床及科研应用中,包括神经发育类疾病^[12]、脑损伤^[16]等等。在临床应用中,扫描Sy MRI可以获取常规的T1加权成像、T2加权成像、质子密度加权成像、液体衰减反转恢复及短反转时间反转恢复序列,提高了扫描的成功率^[17]。因为Sy MRI基于采集信号的定量解析获得定量图像,理论上不受硬件及具体采集参数的影响。在不同的设备采集均获得良好的可对比性及重复性,扩大了数据的应用范围^[18]。因此,Sy MRI有望代替常规的序列(如T1加权成像、T2加权成像等)用于ALL患儿CNS浸润的诊断中。同时,基于本研究的初步结果,可以在后处理软件得出脑容量参数的体积,从而进一步分析ALL患儿脑容量参数的变化。

3.3 可能机制

本研究结果显示,临床未检测出CNS浸润的ALL患儿脑脊液体积增加。尽管ALL患儿CNS浸润是普遍的,但其浸润机制尚不明确。研究表明,血-脑屏障、血-软脑膜屏障及血-脑脊液屏障被认为是最相关的通路之一^[7]。白血病细胞在穿过脉络膜丛细胞和/或脑膜毛细血管的小静脉后,最初定位于大脑表面的软脑膜和脑脊液中,然后迁移至皮层和白质周围血管的深部脑膜组织^[19]。只有在疾病的晚期,绒毛神经胶质膜破坏,才在脑实质中发现白血病细胞^[8]。文献表明,白血病细胞主要通

过血-脑脊液屏障扩散至脑脊液、软脑膜及浸润至CNS^[20]。因此,白血病细胞早期通过血-脑脊液屏障浸润CNS的可能性大。

白血病细胞可以通过劫持中枢神经系统的淋巴管(血-硬脑膜淋巴管屏障,BDLB)进入或离开CNS^[8]。因此,本研究提示ALL患儿CNS浸润的临床前期出现脑脊液淤积,可能是因为血-脑脊液屏障及血-硬脑膜淋巴管屏障受损,类淋巴系统的功能减低,脑脊液及其代谢废物运输速率减慢,白血病细胞在血管周围间隙中淤积,未来需进一步临床及动物实验研究类淋巴系统功能的变化。

另外,本研究结果显示,临床未检测出CNS浸润的ALL患儿的灰质体积减小,且与临床危险度呈负相关,反映高危ALL患儿灰质体积减小的程度越严重。文献表明,血-脑屏障是ALL患儿中枢神经系统浸润的主要途径^[6]。另有文献表明危险度分型越高,发生CNS受累的几率越高^[21]。因此,通过白血病细胞浸润CNS的过程,我们推断白血病细胞迁移至皮层周围血管深部的脑膜组织并且通过血-脑屏障到达灰质,从而引起灰质萎缩,并且浸润的程度越深,灰质萎缩越严重,未来需进一步动物实验来验证此推论。

综上所述,本研究发现ALL初诊患儿脑脊液体积增加及灰质体积减小,且危险度越高的患儿皮质萎缩程度越严重,而常规的方法未能检测出ALL患儿的CNS浸润。很多ALL患儿表现为亚临床CNS浸润改变,提示ALL患儿CNS浸润亚临床期已出现脑容量的变化,可能为探究ALL患儿CNS浸润的机制及早期诊断提供新的见解及方法。

参考文献

- [1] Ward E, Desantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 83–103.
- [2] 胡文强, 纪晓萍, 王彩霞, 等. 急性淋巴细胞性白血病的眼部表现研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(6): 418–421.
- Hu WQ, Ji XP, Wang CX, et al. Research progress on ocular manifestations of acute lymphoblastic leukemia [J]. *J New Med*, 2020, 51(6): 418–421.
- [3] Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(2): 157–167.
- [4] Bartram J, Goulden N, Wright G, et al. High throughput sequencing in acute lymphoblastic leukemia reveals clonal architecture of central nervous system and bone marrow compartments [J]. *Haematologica*, 2018, 103(3): e110–e114.
- [5] Williams MT, Yousafzai YM, Elder A, et al. The ability to cross the blood–cerebrospinal fluid barrier is a generic property of acute lymphoblastic leukemia blasts [J]. *Blood*, 2016, 127(16): 1998–2006.
- [6] Münch V, Trentin L, Herzig J, et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor [J]. *Blood*, 2017, 130(5): 643–654.
- [7] März M, Meyer S, Erb U, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia—Conquering the CNS across the choroid plexus[J]. *Leuk Res*, 2018, 71: 47–54.
- [8] Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(1): 68.
- [9] Lauer M, Kernen E, Schwabe D, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of central nervous system involvement in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(10): e28294.
- [10] Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, et al. Linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative multidynamic multiecho sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3 T: a validation study with a standardized phantom and healthy controls [J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(1): 39–47.
- [11] Warntjes JB, Leinhard OD, West J, et al. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: Optimization for clinical usage[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(2): 320–329.
- [12] Chen Y, Su S, Dai Y, et al. Brain volumetric measurements in children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparative study between synthetic and conventional magnetic resonance imaging [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 711528.
- [13] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(9): 1079–1109.
- [14] Zhou F, Wen Y, Jin R, et al. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(4): 657–671.
- [15] Gonçalves FG, Serai SD, Zuccoli G. Synthetic brain MRI: review of current concepts and future directions [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2018, 27(6): 387–393.
- [16] Yoo RE, Choi SH, Youn SW, et al. Myelin content in mild traumatic brain injury patients with post-concussion syndrome: quantitative assessment with a multidynamic multiecho sequence [J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(2): 226–236.
- [17] West H, Leach JL, Jones BV, et al. Clinical validation of synthetic brain MRI in children: initial experience [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(1): 43–50.
- [18] Andica C, Hagiwara A, Hori M, et al. Review of synthetic MRI in pediatric brains: basic principle of MR quantification, its features, clinical applications, and limitations [J]. *J Neuroradiol*, 2019, 46(4): 268–275.
- [19] 刘沙沙, 李小宝, 任小刚. 弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤一例[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2022, 31(4): 299–302.
- Liu SS, Li XB, Ren XG. A case of diffuse soft meningeal glial neuronal tumor [J]. *J Diagn Imag Intervent Radiol*, 2022, 31(4): 299–302.
- [20] Tian Y, Zhao M, Chen Y, et al. The underlying role of the glymphatic system and meningeal lymphatic vessels in cerebral small vessel disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 748.
- [21] Sauter CS, Defilipp Z, Inamoto Y, et al. ASBMT statement on routine prophylaxis for central nervous system recurrence of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(3): e86–e88.