

MRI技术在眼病临床及科学研究中的应用

张秀艳^{1,2}, 毕爱玲², 陈 嵘³, 陈美清^{1,2}, 吴建峰^{2,4}, 马先祯^{2,4}, 毕宏生^{1,2,4}

基金项目:国家自然科学基金(No. 31300907, 81173440); 山东省自然科学基金(No. ZR2013HQ028, BS2014YY041)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市, 山东中医药大学眼科与视光医学院;²(250002)中国山东省济南市, 山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省高校中西医结合眼病防治技术(强化)重点实验室 山东中医药大学眼科研究所;³(20742-5235)美国马里兰州巴尔的摩市, 马里兰大学;⁴(250002)中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院

作者简介:张秀艳, 2016级在读硕士研究生, 研究方向:屈光不正、白内障。

通讯作者:毕宏生, 教授, 主任医师, 山东中医药大学附属眼科医院院长, 研究方向:屈光不正、白内障. hongshengbi@163.com

收稿日期:2018-03-13 修回日期:2018-07-06

Roles of magnetic resonance imaging techniques in the study of eye disease

Xiu-Yan Zhang^{1,2}, Ai-Ling Bi², Rong Chen³, Mei-Qing Chen^{1,2}, Jian-Feng Wu^{2,4}, Xian-Zhen Ma^{2,4}, Hong-Sheng Bi^{1,2,4}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 31300907, 81173440); Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2013HQ028, BS2014YY041)

¹School of Ophthalmology and Optometry, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Universities of Shandong; Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China; ³University of Maryland, Baltimore 20742-5235, Maryland, the United States; ⁴Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@163.com

Received:2018-03-13 Accepted:2018-07-06

Abstract

• As magnetic resonance imaging (MRI) technology has the features of non-invasive, clear imaging, and high resolution to soft tissue, it has been used to both the clinic applications and basic researches of ophthalmic diseases. The most important applications of MRI in

ophthalmology are orbital and ocular tumor diseases. In recent years, MRI has been gradually applied to clinical and scientific research of visual impairment. The purpose of this paper is to introduce the applications of MRI in the field of ametropia, cataract, glaucoma, amblyopia, optic nerve diseases, choroidal disease, retinopathy, and so on.

• KEYWORDS: magnetic resonance imaging; eye disease; scientific research

Citation: Zhang XY, Bi AL, Chen R, et al. Roles of magnetic resonance imaging techniques in the study of eye disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1416-1419

摘要

随着医学影像学的发展,磁共振成像(MRI)技术凭借着无创、成像清晰、对软组织具有高分辨率的特点逐渐运用到眼科疾病及相关动物模型的研究领域中。MRI在眼科最主要应用在眼眶、眼肿瘤疾病,近年来,MRI也逐渐应用于视觉损伤的临床及科学研究中。下面简单介绍MRI在屈光不正、白内障、青光眼、弱视、视神经、脉络膜疾病、视网膜病变等眼病及眼科科研领域中的应用。

关键词:磁共振成像;眼病;眼科研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.13

引用:张秀艳,毕爱玲,陈嵘,等. MRI技术在眼病临床及科学研究中的应用. 国际眼科杂志 2018;18(8):1416-1419

0 引言

据全球视觉损伤病因的统计数据,视觉损伤的最大原因与屈光不正有关,主要原因是屈光不正未得到有效的矫正;此外,随着年龄在70岁以上人口的增加,白内障的发病率占视觉损伤成因的第二位;与此同时,视神经病变、视皮层疾病在视觉损伤成因中也占据着不可忽视的比例^[1-4]。磁共振成像(MRI)因对软组织具有很好的成像功能,且能多方位、多角度、无创地进行活体扫描^[5-6],有利于疾病的发现和诊断,因此MRI逐渐运用到上述眼病的诊断、疗效评估及科学研究中。

1 MRI技术在眼病诊断中的应用

1.1 MRI技术在早期糖尿病性白内障诊断中的应用 糖尿病性白内障在发生过程中由于患者血糖的浮动,会引起细胞渗透压的变化,其中必然伴随着水分子含量的改变。质子核磁共振(proton nuclear magnetic resonance, 1H-NMR)技术是一种无创地检测生物体内水分含量的重要方法之一,它可以对早期糖尿病性白内障进行有效地评估。Mori^[7]用1H-NMR技术对糖尿病性白内障大鼠模型进行研究,结果发现大鼠白内障早期阶段(即大鼠模

型摄入半乳糖后的第 2d) 弛豫时间 (T1、T2 值) 延长, 晶状体皮质的高强度区被放大, 这些变化早于组织学的改变。相比现代通过裂隙灯观察人类晶状体是否发生变性、混浊来断定白内障的发生, 1H-NMR 技术可对未发生组织学改变的糖尿病性白内障做出早期诊断, 有利于疾病的早期诊断和治疗, 从而提高患者后期的生存质量^[8]。同时该技术也可用于监测人类抗糖尿病性白内障药物的疗效^[2]。

1.2 MRI 技术在缺血性视神经病变诊断中的应用 缺血性视神经病变是导致中老年人视力障碍的最普遍原因之一^[9-10]。该病分为前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 和后部缺血性视神经病变 (posterior ischemic optic neuropathy, PION)^[11], 因 PION 患病率低, 且不容易进行诊断, 因此, 在此仅简要介绍 MRI 技术在 AION 诊断中的应用。祁佩红^[11]采用血氧水平依赖性磁共振成像 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 技术来探索 AION 时大脑视皮层的变化。研究发现, AION 患者大脑双侧视皮层激活范围明显减小, 且右眼视皮层激活范围减小更明显, 减小更明显的原因可能与正常人大脑视皮层多表现为右侧优势有关, 当发生病变时以优势侧减少为主; 研究还发现 AION 患者的大脑视皮层出现异常激活区, 该激活区的出现可能是大脑视皮层的一种适应性代偿。因此, 在临床检查中可利用 BOLD 技术检测患者大脑视皮层的变化情况, 对 AION 患者进行早期诊断, 为后续的治疗提供影像学依据。

1.3 MRI 技术在青光眼诊断中的应用 青光眼患者的主要临床特征为视乳头萎缩、视神经受损和视野缺失^[12], 其中视神经受损为青光眼患者的主要临床特征之一, MRI 技术是检测视神经病变的有效方法, 传统的 MRI 技术不能检测细微的视神经病变^[13-14], 而磁共振弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是近年来新兴的一种 MRI 成像技术, 它可以通过水分子各向异性来探索组织的精细结构。该技术有两个主要参数, 分别是平均扩散率 (mean diffusivity, MD) 和部分各向异性 (fractional anisotropy, FA), MD 反映了水分子的扩散程度, FA 反映了水分子的扩散方向^[15]。由于青光眼患者在发病过程中会出现视神经缺失、损伤和萎缩等现象, 导致组织结构中水分子分布的改变, 表现为水分子扩散阻力减小, 即 MD 升高、FA 降低^[16-17]。Son 等^[18]对青光眼晚期患者进行 DTI 扫描时发现, 患者视神经的 FA 下降、MD 升高; 李婷等^[19]、Mastropasqua 等^[20]研究发现在早期青光眼患者中也存在上述现象, 即患者双侧视放射的平均 FA 下降、MD 升高, 而且还发现 FA、MD 值与疾病的严重程度相关 (平均 FA 值与疾病严重程度呈负相关、MD 值则反之)。因此, 通过 DTI 对青光眼患者进行扫描, 根据视神经的萎缩情况可对病情进行正确地评估, 做到早诊断、早治疗, 减少并发症的发生。

2 MRI 技术在眼病治疗中的应用

2.1 MRI 技术在探究针灸治疗眼病中的应用 针灸治疗眼部疾病在晋代皇甫谧的《针灸甲乙经》中就有记载。通过针灸可引起刺激部位神经元的兴奋, 然后兴奋延神经传到大脑, 引起大脑的激活。MRI 技术可直观地观测针灸时大脑的活跃状态, 有研究表明: 针灸时人类大脑双

侧视皮层得到激活, 且针灸侧比非针灸侧激活程度强^[21]。Zheng 等^[22]研究发现针灸患者的太冲穴 (LR3) 可激活大脑的功能网络, 该网络主要参与视觉功能、联想功能和情感认知。此外, Zhang 等^[23]的研究还发现针灸患者的光明穴 (GB37, 该穴与视觉系统有关) 与针灸交信穴 (Ki8, 该穴与视觉系统无关) 可激活共同的脑区——枕叶皮层, 虽然有相似的空间激活范围, 但是两穴在针灸后休息过程中表现出方向相反的时间调控模式。同时, 针灸 Ki8 也激活了一些其他的脑区, 这些激活调控模式及区域的不同反映了两穴功能上的差别^[23-24]。上述研究显示针灸在治疗眼病的过程中不是简单地调控一个特定的区域, 而是通过调制大脑的功能网络来实现的^[25-26]。利用 MRI 来直观地观察针灸在治疗眼病时大脑的激活情况, 为探索针灸治疗眼病的机制提供了明确方向。

2.2 MRI 技术在评价弱视治疗效果中的应用 弱视是一种较为常见的儿童眼病, 其发病率约为 1% ~ 3%。MRI 表现为弱视眼大脑激活范围明显较少。谢兵等^[27]利用血氧水平依赖性功能性磁共振成像 (blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 技术观察 6 ~ 15 岁屈光参差性弱视儿童在正确的屈光矫正后大脑视皮层神经元激活情况。MRI 信号显示在未进行屈光矫正前弱视眼的 Brodmann17 区 (纹状区)、Brodmann18 区 (纹旁区)、Brodmann19 区 (纹周区) 激活范围均小于健眼。进行正确的屈光矫正后, 弱视眼的上述区域激活范围明显增加, 虽然仍小于健眼。Gupta 等^[28]研究也证实了上述结果, 研究发现利用遮盖疗法治疗斜视性弱视, 治疗后较治疗前大脑枕叶视皮层激活范围明显扩大, 同时还观察到治疗后的颞叶及顶叶激活范围也增加, 该现象可能与弱视眼得以注视, 大脑皮层的功能得到了再分配有关。治疗前后脑区激活范围的变化为 MRI 用于评估弱视的治疗效果提供了更客观、更准确的信息。

2.3 MRI 技术在眼科肿瘤治疗评估中的应用 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤。近几年由于动脉灌注化疗 (intra-arterial chemotherapy, IAC) 可以无创地评估肿瘤活性和疾病传播的危险因素而广泛用于 RB 的治疗^[29]。但很少有研究阐述 MRI 技术在评估 IAC 治疗 RB 效果和并发症中起的作用。Chen 等^[29]通过回顾性研究临床上 60 例 RB 患者在 IAC 治疗前后的 MRI 特征。研究发现: 经 IAC 治疗后, 弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 扫描显示肿瘤活性降低, 说明肿瘤细胞变小。RB 主要的病理组织学危险因素是视神经异常, 相对比现在用眼底检查结果来评价治疗后残余病灶的活性和危险因素, DWI 对视神经侵犯能提供更多的信息。MRI 技术是一种可靠地评估 IAC 治疗后肿瘤残余病灶活性、监测视神经变化、防止 RB 再次复发导致眼球摘除的方法。

3 MRI 技术在眼科相关动物模型研究中的应用

3.1 MRI 技术在大鼠视神经病变模型中的应用 传统的视神经疾病研究都需要将动物处死, 制成组织切片然后进行观察^[30]。该方法的局限在于: (1) 难以对病变的动物进行长期、全面地观察; (2) 实验无法精确、敏感、无创地研究同一动物损伤前后的视觉通路改变情况^[31-32]。

由于 Mn^{2+} 可被视网膜神经节细胞直接摄取,通过视觉神经通路传递到大脑视皮层,然后在磁共振影像上清晰呈现^[33]。因此锰增强磁共振成像(manganese-enhanced magnetic resonance imaging, MEMRI)技术能够解决上述限制,它可以无创、直观地测量活体动物的视神经和大脑结构和功能^[34]。

Ryu 等^[35]将单剂量放射物(35 Gy)注射到 Fischer 大鼠体内,通过照射使之产生视神经病变。将大鼠分为照射组和未照射的对照组,照射组大鼠照射 6mo 后,分别在两组大鼠的玻璃体腔内注射 $MnCl_2$ 溶液(增强视神经显影),24h 后进行 MRI 技术扫描。未照射的对照组大鼠 MRI 成像显示了一条完整的色彩增强的视神经轨道(起自眼眶,终到视交叉);而在照射组大鼠中存在明显的视交叉和视神经损伤现象^[32,35]。MRI 扫描完成之后,进行组织学检查发现在照射部位存在脱髓鞘和轴突损伤的情况,且组织学轴突、髓鞘损伤区与 MRI 扫描 Mn^{2+} 对比消失区具有很好的相关性^[36]。通过该研究可得出视神经病变导致的轴突、髓鞘损伤可阻碍 Mn^{2+} 的传输, MEMRI 技术利用该传输障碍可以清晰地显示视神经病变累及的部位及该部位的信号强度^[5]。综上, MEMRI 技术不仅可用于判断活体动物视神经损伤的确切位置,还提供了一种探索活体动物视觉神经通路功能完整性的检测方法^[35,37]。

3.2 MRI 技术在大鼠脉络膜新生血管模型中的应用 磁共振动态对比增强(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)是一种临床常用的 MRI 技术^[38],它不受光学介质的影响^[31]。为了评估 DCE-MRI 技术能否无创、非侵入性地检查脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的情况,以及其用于监测药物对 CNV 大鼠模型抗血管生成的治疗效果。Kim 等^[39]用激光诱导 14 只大鼠的右眼,制备右眼 CNV 模型。将 14 只大鼠随机分为实验组和对照组。实验组($n=7$)每天用抗血管生成的药物处理,一共处理 14d;对照组($n=7$)用 10% 表面活性剂、10% 无水乙醇和 80% 生理盐水混合液单独处理^[39]。手术前后进行 DCE-MRI 扫描并计算药代动力学参数(K^{trans} 、 V_e 、 V_p)值^[40]。研究结果显示,14 只诱导成功的右眼 CNV 大鼠与正常大鼠相比药代动力学参数(K^{trans} 、 V_e)均显著升高($P<0.05$);实验组(抗血管生成药物处理)的药代动力学参数(K^{trans} 、 V_e)显著低于对照组^[41]。即通过 DCE-MRI 扫描得到的药代动力学参数的高低与 CNV 的多少呈正相关^[39,42]。为了验证上述结果的可靠性,对上述两组大鼠进行血管造影,发现实验组相比对照组的 CNV 减少^[43],证明了 DCE-MRI 可作为 CNV 的一种无创性生物标志物,从而可用于监测年龄相关性黄斑变性(AMD)抗血管生成药物的治疗效果^[44]。

3.3 MRI 技术在大、小鼠视网膜色素变性模型研究中的应用 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种遗传性视网膜病变,从周边开始丧失视力,最终导致失明^[45-46]。血流量(blood flow, BF)是检验该疾病的一种重要的生理参数,在正常的生理条件下,它与代谢有着错综复杂的联系,同时还与许多神经系统和视网膜病变有关^[47]。Muir 等^[48]为研究 RP 小鼠的视网膜、脉络膜分层血流显像情况及视网膜解剖厚度,使用已建立视网膜色

素变性的 rd 小鼠作为实验模型。该研究采用非侵入性高分辨率 MRI 技术扫描视网膜、脉络膜的 BF 以及 rd 小鼠在视网膜变性不同阶段与年龄匹配的正常鼠相比的视网膜厚度。成像显示:RP 小鼠视网膜血流量(RBF)减少,但脉络膜血流量(ChBF)随时间的推移未发生变化^[49]。随着实验的进行发现 MRI 影像中 RP 小鼠的视网膜厚度变薄,后期通过组织学分析证实了病变小鼠与同龄小鼠相比视网膜厚度变薄的观点^[50-51]。Li 等^[47]运用类似的研究方法发现在 RCS 大鼠中也存在上述现象。由上述研究可得,在进行性视网膜变性中 rd 小鼠、RCS 大鼠的脉络膜、视网膜血液循环系统具有不同的易感性^[48];同时该研究还表明 MRI 技术可用于监察视网膜病变中 BF 和视网膜厚度的变化,为将来 MRI 用于早期检测和纵向观察视网膜疾病的治疗情况提供了潜能^[52]。

4 展望

MRI 技术因具有可重复、安全、无创、多方位、多角度的成像特点,为眼病临床和科学研究提供了较多的定量数据。眼部结构的扫描可帮助临床医师正确地识别、诊断眼科疾病以及评价药物的治疗效果,为后续治疗方案的制定提供确切的影像学依据。相信在未来随着我国眼科工作人员的努力,更完备的高磁场 MRI 技术将广泛应用到眼部诊疗、眼科学基础及临床科研中。

参考文献

- 1 Bunce C, Xing W, Wormald R. Causes of blind and partial sight certifications in England and Wales: April 2007 - March 2008. *Eye (Lond)* 2010;24(11):1692-1699
- 2 Yi WG, Andrew D, Mcghee C, et al. Clinical and demographic associations with optic nerve hypoplasia in New Zealand. *Br J Ophthalmol* 2014;98(10):1364-1367
- 3 Leasher JL, Lansingh V, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in Latin America and the Caribbean: 1990 - 2010. *Am J Reprod Immunol* 2014;98(5):619
- 4 Schellini SA, Carvalho GM, Rendeiro FS, et al. Prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in a Brazilian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21(1):33-38
- 5 张衍龙,周淑涓. 眼内疾病的磁共振分析. *医学信息* 2011;24(1):113
- 6 Bolcaen J, Descamps B, Boterberg T, et al. PET and MRI Guided Irradiation of a Glioblastoma Rat Model Using a Micro-irradiator. *J Vis Exp* 2017;(130)
- 7 Mori K. Magnetic resonance imaging study on rat sugar cataract. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97(10):1157-1164
- 8 张益珍,张书琴,胡新珉,等. 用核磁共振分析仪对大鼠糖尿病性白内障时间改变的研究. *四川大学学报医学版* 1990;21(2):128-130
- 9 Cauquil C, Souillard-Scemama R, Labetoulle M, et al. Diffusion MRI and tensor tractography in ischemic optic neuropathy. *Acta Neurol Belg* 2012;112(2):209-211
- 10 Sheremet NL, Smirnova TB, Ronzina IA, et al. Analysis of structure, causes, and risk factors of ischemic optic neuro-pathy. *Vestn Oftalmol* 2017;133(6):50-58
- 11 祁佩红. DTI 和 fMRI 在前部缺血性视神经病变中的应用研究. 郑州大学 2010
- 12 李珊珊,李凤双,纪力畅,等. 疑似青光眼患者 24h 眼压变化规律. *国际眼科杂志* 2018;18(5):915-918
- 13 吴珂. 原发性慢性闭角型青光眼视神经 DTI 和 Bold-fMRI 应用. 郑州大学 2011

- 14 Xu ZF, Sun JS, Zhang XH, *et al.* Microstructural visual pathway abnormalities in patients with primary glaucoma: 3 T diffusion kurtosis imaging study. *Clin Radiol* 2018;73(6):591
- 15 李智勇. MR 扩散张量成像原理及其在脑肿瘤中的研究进展. 中国临床医学影像杂志 2003; 14(4):281-283
- 16 Naskar R, Wissing M, Thanos S. Detection of early neuron degeneration and accompanying microglial responses in the retina of a rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(9):2962
- 17 Band LR, Hall CL, Richardson G, *et al.* Intracellular flow in optic nerve axons: a mechanism for cell death in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(8):3750-3758
- 18 Son JL, Soto I, Oglesby E, *et al.* Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia* 2010;58(7):780-789
- 19 李婷, 缪文, 何晖光, 等. 原发性开角型青光眼患者视放射的扩散张量成像价值分析. 中华医学杂志 2017;97(5):347-352
- 20 Mastropasqua R, Agnifili L, Mattei PA, *et al.* Advanced Morphological and Functional Magnetic Resonance Techniques in Glaucoma. *Biomed Res Int* 2015;2015(1):1-7
- 21 刘颖, 李银官, 曹代荣, 等. 针刺太冲穴激活视皮层的脑功能磁共振研究. 中国中西医结合影像学杂志 2011;9(2):97-100
- 22 Zheng Y, Wang Y, Lan Y, *et al.* Imaging of brain function based on the analysis of functional connectivity-imaging analysis of brain function by fMRI after acupuncture at l3 in healthy individuals. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2016;13(6):90
- 23 Zhang Y, Liang J, Qin W, *et al.* Comparison of visual cortical activations induced by electro-acupuncture at vision and nonvision-related acupoints. *Neurosci Lett* 2009;458(1):6-10
- 24 Zhang WT, Jin Z, Luo F, *et al.* Evidence from brain imaging with fMRI supporting functional specificity of acupoints in humans. *Neurosci Lett* 2004;354(1):50-53
- 25 Qin W, Tian J, Bai L, *et al.* fMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network. *Mol Pain* 2008;4(1):55
- 26 Zhang Y, Qin W, Liu P, *et al.* An fMRI study of acupuncture using independent component analysis. *Neurosci Lett* 2009;449(1):6-9
- 27 谢兵, 王健, 李传明, 等. 儿童屈光参差性弱视的 fMRI 研究. 临床放射学杂志 2006;25(11):1055-1058
- 28 Gupta S, Kumaran SS, Saxena R, *et al.* BOLD fMRI and DTI in strabismic amblyopes following occlusion therapy. *Int Ophthalmol* 2016; 36(4):557-568
- 29 Chen S, Ji X, Liu M, *et al.* The value of MRI in evaluating the efficacy and complications with the treatment of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Oncotarget* 2017; 8(24):38413-38425
- 30 邹引. 用锰增强磁共振成像评价视神经的损伤. 大连医科大学 2013
- 31 Fanea L, Fagan AJ. Review: magnetic resonance imaging techniques in ophthalmology. *Mol Vis* 2012;18:2538-2560
- 32 王玮玲. 锰离子增强磁共振视神经示踪成像的实验研究. 宁夏医科大学 2009
- 33 Pautler RG, Silva AC, Koretsky AP, *et al.* In vivo neuronal tract tracing using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1998;40(5):740-748
- 34 崔志利, 康军, 惠延年, 等. CNTF 和 Ad-BDNF 对视神经夹伤后视网膜神经节细胞存活的影响. 国际眼科杂志 2008; 8(6):1130-1132
- 35 Ryu S, Brown SL, Kolozsvary A, *et al.* Noninvasive detection of radiation-induced optic neuropathy by manganese-enhanced MRI. *Radiat Res* 2002; 157(5):500-505
- 36 Chan KC, Fu QL, So KF, *et al.* Evaluation of the visual system in a rat model of chronic glaucoma using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:67-70
- 37 Yao X, Chaganti S, Nabar KP, *et al.* Structural-Functional Relationships Between Eye Orbital Imaging Biomarkers and Clinical Visual Assessments. *Proc Spie Int Soc Opt Eng* 2017:10133
- 38 Li DJ, Yang WL, Wang ZY, *et al.* Comparative analysis on the significances of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in uveal melanoma diagnosis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2018; 54(3):194-198
- 39 Kim JH, Im GH, Yoon J, *et al.* Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing therapeutic response of choroidal neovascularization in a rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7693-7700
- 40 Tofts PS, Brix G, Buckley DL, *et al.* Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 2015; 10(3):223-232
- 41 Kim IT, Park HY, Choi JS, *et al.* Anti-angiogenic effect of KR-31831 on corneal and choroidal neovascularization in rat models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):3111-3119
- 42 Yang J, Kim JH, Im GH, *et al.* Evaluation of Antiangiogenic Effects of a New Synthetic Candidate Drug KR-31831 on Xenografted Ovarian Carcinoma Using Dynamic Contrast Enhanced MRI. *Korean J Radiol* 2011;12(5)602-610
- 43 王玲, 陈超, 刘筠, 等. 银杏叶提取物对激光诱导的大鼠脉络膜新生血管的疗效. 国际眼科杂志 2013;13(11):2179-2181
- 44 Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(6):663-669
- 45 Mrejen S, Audo I, Bonnel S, *et al.* Retinitis Pigmentosa and Other Dystrophies. *Dev Ophthalmol* 2017;58:191-201
- 46 董晓, 余华宁. 视网膜色素变性疾病治疗进展及研究现状. 国际眼科杂志 2011;11(4):633-636
- 47 Li G, De LGB, Shih YY, *et al.* Layer-specific blood-flow MRI of retinitis pigmentosa in RCS rats. *Exp Eye Res* 2012;101(4):90-96
- 48 Muir ER, De LGB, Duong TQ. Blood flow and anatomical MRI in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Magn Reson Med* 2013;69(1):221-228
- 49 Li Y, Cheng H, Shen Q, *et al.* Blood flow magnetic resonance imaging of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(4):1824
- 50 刘红, 孙丹宇, 刘丽娟, 等. 频域光学相干断层扫描在原发性视网膜色素变性中的应用. 国际眼科杂志 2010; 10(4):677-679
- 51 Aleman TS, Cideciyan AV, Sumaroka A, *et al.* Retinal laminar architecture in human retinitis pigmentosa caused by Rhodopsin gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(4):1580-1590
- 52 Muir ER, Garza BDL, Duong TQ. Blood flow and anatomical MRI in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Magn Reson Med* 2013;69(1):221-228