

论 著

QSM、APT联合3D-ASL
对血流灌注与代谢状态
相关性的研究*

刘 杨 张 涛* 张学琴

姜吉锋 丁 丁

南通大学附属南通第三医院放射科
(江苏 南通 226000)

【摘要】目的 应用QSM、APT联合3D-ASL探讨正常人各脑区的氨基质子转移加权、血流量及磁化率与年龄和性别的关系、是否存在侧别差异及三者之间相关性。方法 纳入65例正常人行QSM、APT及3D-ASL磁共振序列扫描,通过手动勾画标准化感兴趣区测量多个脑结构的APTw、SUS及CBF值。采用配对样本t检验或Wilcoxon秩和检验比较组内各部位参数值是否存在侧别差异;各组性别差异采用独立样本t检验或非参数秩和检验,用分别控制年龄、性别的Partial偏相关分析其与各组参数值有无相关性,各组SUS、APTw与CBF值在不同ROI两两之间的相关性采用Partial偏相关分析。结果 各脑区的SUS、APTw及CBF值未见明显侧别差异。除了右侧顶叶白质的APTw值与性别相关,余脑区各值与性别无相关性。两侧额叶及顶叶灰质的CBF与年龄呈弱到中等负相关,两侧壳核及红核的SUS与年龄呈中等正相关。两侧壳核的APTw及CBF存在弱正相关。结论 CBF及SUS值可用于探索脑正常老化过程,部分脑区APTw可能受局部血流量的影响。

【关键词】功能磁共振成像;定量磁化率成像;
三维动脉自旋标记

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】2021年南通市卫生健康委员会科研
立项课题面上课题B(QB2021016)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.014

Study of QSM, APT Combined with
3D-ASL on the Correlation between Blood
Perfusion and Metabolic Status*

LIU Yang, ZHANG Tao*, ZHANG Xue-Qin, JIANG Ji-Feng, DING Ding.

Department of Radiology, Affiliated Nantong Hospital 3 of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China.

ABSTRACT

Objective Quantitative susceptibility mapping (QSM), Amide proton transfer (APT) combined with 3D arterial spin labeling (3D-ASL) were used to investigate the relationship between Amide proton transfer-weighted (APTw), Cerebral blood flow (CBF) and Susceptibility values (SUS) in relation to age and sex, as well as the existence of lateral differences and correlations between the three in normal subjects. **Methods** Sixty-five normal subjects were enrolled for QSM, APT and 3D-ASL MRI sequences, and APTw, SUS and CBF values of multiple brain structures were measured by manually outlining a standardized region of interest (ROI). The paired-samples t-test or Wilcoxon rank-sum test was used to compare whether there were side-by-side differences in the parameter values between the sites within the groups; the difference in gender between the groups was tested using the independent samples t-test or the non-parametric rank-sum test, and the Partial correlation of the control variables (age and gender) was used to analyse whether they were correlated with the parameter values of each group separately. Finally, the correlation between the SUS, APTw and CBF values of each group at different ROIs was analysed using Partial correlation. **Results** No significant lateral differences were found in SUS, APTw and CBF values for each brain region. There was no correlation between the values in the remaining brain regions and sex, except for APTw values in the right parietal white matter. CBF in the bilateral frontal and parietal grey matter showed a weak to moderate negative correlation with age, and a moderate positive correlation between SUS and age in the putamen and red nucleus on both sides. There was a weak positive correlation between APTw and CBF in the bilateral putamen and no significant correlation between the values in the remaining brain regions. **Conclusion** CBF and SUS values are valuable to explore the normal brain ageing process, and APTw in some brain regions may be influenced by local blood flow.

Keywords: Functional Magnetic Resonance Imaging; Quantitative Susceptibility Mapping; 3D-arterial Spinlabeling

三维动脉自旋标记(3D arterial spin labeling, 3D-ASL)是反映组织血流灌注情况的功能MRI(functional MRI, fMRI)技术,可以对脑血流量(cerebral blood flow, CBF)实现无创定量,为临床鉴别疾病状态和正常衰老提供参数依据,自1992年问世已得到了深入研究和广泛应用。定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)和氨基质子转移(amide proton transfer, APT)成像是新兴的用于定量测量组织磁化特性及氨基质子交换速率的非侵入性成像新技术,前者可以从分子水平上敏感地检测到脑区不同程度的铁沉积导致的神经元坏死现象^[1],后者通过检测脑代谢物的改变来评估脑组织的代谢变化以明确组织化学环境演变^[2]。两者尚未得到广泛应用,也少被应用于对正常人的研究上。3D-ASL虽然已被应用于对正常人群研究,但各种研究差异较大,且对CBF与脑铁含量及代谢功能之间的关系报道较少。本研究的目的是利用QSM、APT联合3D-ASL对正常人各脑结构的氨基质子交换速率、血流量及脑铁含量是否存在侧别差异,相互之间及与年龄、性别是否具有相关性进行初步研究,为进一步研究神经退行性变中脑代谢环境和铁蓄积的病因和后遗症奠定基础,并可能发现新的评估疾病进展和治疗效果的成像标记物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,且得到南通大学附属第三人民医院伦理委员会批准,在磁共振扫描前所有患者或家属签署知情同意书。所有志愿者既往体健,常规MRI表现正常,无任何神经或精神疾病史,无颅脑外伤史,无严重的心、脑、肾及肝脏疾病史,无高血压及糖尿病,无长期的药物(包括酒精、尼古丁)滥用史,无其他全身性或系统性疾病,均为右利手;对于常规MRI颅内病变及血管变异者排除在外。招募到健康志愿者共65例(男性27例,女性38例)为研究对象。年龄在男性和女性之间没有显著差异($P < 0.05$)。

1.2 检查方法 采用Philips 3.0T MRI扫描仪,对所有受试者均行全脑MR常规序列、3D-ASL、APT及QSM序列扫描。先进行常规扫描,常规磁共振成像序列包括横断面T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复(FLAIR),以排除颅脑其他器质性病变。然后行横断面3D-ASL扫描和APT扫描,最后进行QSM序列扫描。

3D-ASL检查参数如下:TR/TE=4796/10.7ms,矩阵=64×45,激励次数1次,视野=240×240mm,层厚6mm,总时长3min2s。APT检查参数如下:TR/TE=5864/8.3ms,矩阵=128×100,激励次数1次,视野=230×180mm,层厚=6mm,总时长6min15s,APT MRI序列采用3.0μT、偏移量频率从-5到+5ppm、饱和阈值为0.5

【第一作者】刘 杨,女,住院医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: 2282413714@qq.com

【通讯作者】张 涛,男,主任医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: 19931067@qq.com

ppm的射频脉冲,利用在 ± 3.5 ppm偏移量水共振磁化转移比率不对称进行重组。QSM检查参数如下:TR/TE=40/7.2ms,回波数=6,间隔时间=7.2ms,翻转角=17°,视野=230×189mm,矩阵=384×315,层厚2mm,总时长4min30s。

1.3 图像处理与分析 所得的3D-ASL及APT原始数据发送至Philips工作站进行图像数据测量。SWI图像通过Matlab的开源软件STISuite进行后处理计算得到QSM图谱。由两位具有多年神经MRI诊断经验的放射科医生通过手动勾画标准化感兴趣区测量多个脑区的磁化率值(susceptibility values, SUS)、氨基质子的非对称磁化转移率(magnetic resonance ratio asymmetry, MTRasym),及CBF值,采用盲法单独三次测量同一病灶后取其平均值,测量时应避免周围结构的重叠及部分容积效应的影响。由于3D-ASL及APT图像分辨率较低,参考相应层面的SWI图像,在原始图像图上勾画相应的ROI进行测量。测量的区域包括:双侧的额顶叶白质、苍白球、壳核、丘脑、尾状核头, QSM成像还包括红核、黑质。

1.4 统计学分析 所有数据是否符合正态分布采用Shapiro-Wilk检验;采用配对样本t检验或Wilcoxon秩和检验比较组内各部位的参数值是否存在侧别差异;各组SUS值、APT_w及CBF值与性别的差异采用独立样本t检验或非参数秩和检验,采用分别控制变量(年龄、性别)的Partial偏相关分析其与各组SUS、APT_w及CBF值有无相关性,各组SUS、APT_w与CBF值在不同ROI相互之间的相关性采用Partial偏相关分析(年龄、性别作为协变量)。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常成人各脑区SUS、APT_w与CBF值的侧别差异 配对样本t检验或Wilcoxon秩和检验显示,两侧所有ROI的SUS、APT_w与CBF值比较差异无统计学差异(P>0.05)。

2.2 正常成人两侧各脑区SUS、APT_w与CBF值与年龄、性别的关系 除了两侧苍白球及壳核,其余各脑区女性CBF均值都高于男性相同脑区,但独立样本t检验或非参数秩和检验P值均大于0.05,差异无统计学意义,见表1。正常成人各脑区的CBF及SUS值与性别均无相关性。

右侧顶叶白质的APT_w值与性别相关(P=0.040),见表2;其余脑区APT_w值与性别无相关性。控制变量后的偏相关分析显示各脑区SUS、APT_w与CBF值均与性别无相关性。

控制性别变量时,两侧额叶及顶叶灰质的CBF与年龄呈弱到中等负相关(分别为r=-0.425, P=0.000; r=-0.396, P=0.001; r=-0.397, P=0.001; r=-0.415, P=0.001),两侧壳核及红核的SUS与年龄呈中等正相关(分别为r=0.568, P=0.000; r=0.526, P=0.000; r=0.422, P=0.001; r=0.402, P=0.001)。见图1、图2。而各脑区APT_w与年龄无相关性。

2.3 正常人各脑区SUS、APT_w与CBF值两两之间的相关性分析 两侧壳核的APT_w与CBF存在弱正相关(分别为r=0.252, P=0.046; r=0.283, P=0.024),见图3,余脑区各值两两之间未存在明显相关性。

表1 65例正常成人性别分组各ROI的CBF均值

与标准差及性别间的t检验或非参数秩和检验

部位	女性	男性	t	P
Left-Frontal gray matter	39.29±10.34	34.44±10.58	1.848	0.069
Right-Frontal gray matter	39.68±10.01	35.79±11.20	1.468	0.147
Left-Frontal white matter	13.27±4.70	11.86±5.39	1.120	0.267
Right-Frontal white matter	12.51±5.01	12.24±4.68	0.220	0.826
Left-Parietal gray matter	40.02±13.04	35.03±12.38	0.181	
Right-Parietal gray matter	38.00±13.35	34.33±10.85	0.293	
Left-Parietal white matter	16.63±7.47	13.08±7.27	0.057	
Right-Parietal white matter	16.10±7.08	13.14±6.09	0.059	
Left-Globus pallidus	18.83±8.84	19.92±10.70	-0.450	0.654
Right-Globus pallidus	18.09±8.77	21.64±10.74	-1.466	0.148
Left-Putamen	30.55±7.53	31.61±9.86	-0.493	0.624
Right-Putamen	30.53±7.30	30.41±10.55	0.053	0.958
Left-Caudate lobe head	40.16±10.78	38.35±9.34	0.703	0.485
Right-Caudate lobe head	38.68±10.45	36.59±9.99	0.808	0.422
Left-Thalamus	29.69±10.99	25.88±8.34	1.517	0.134
Right-Thalamus	30.81±11.56	26.81±9.89	1.46	0.150

表2 65例正常成人性别分组各ROI的APT_w均值

与标准差及性别间的t检验或非参数秩和检验

部位	女性	男性	t	P
Left-Frontal gray matter	1.01±0.52	0.81±0.46	1.597	0.115
Right-Frontal gray matter	1.02±0.59	0.79±0.46	1.754	0.084
Left-Frontal white matter	0.28±0.35	0.35±0.52	-0.610	0.545
Right-Frontal white matter	0.31±0.36	0.29±0.56	0.149	0.882
Left-Parietal gray matter	0.67±0.39	0.62±0.52	0.529	0.599
Right-Parietal gray matter	0.57±0.37	0.43±0.44	1.373	0.175
Left-Parietal white matter	0.56±0.24	0.47±0.38	1.147	0.256
Right-Parietal white matter	0.53±0.26	0.36±0.36	2.098	0.040
Left-Globus pallidus	1.16±0.58	1.16±0.67	-0.040	0.968
Right-Globus pallidus	1.02±0.78	1.25±0.74	-1.204	0.233
Left-Putamen	1.05±0.56	1.20±0.66	-0.999	0.322
Right-Putamen	1.12±0.55	1.49±0.71	-1.903	0.629
Left-Caudate lobe head	1.61±0.56	1.54±0.70	0.464	0.644
Right-Caudate lobe head	1.46±0.64	1.62±0.66		0.362
Left-Thalamus	1.10±0.46	1.15±0.56	-0.339	0.736
Right-Thalamus	1.04±0.49	1.02±0.57	0.160	0.873

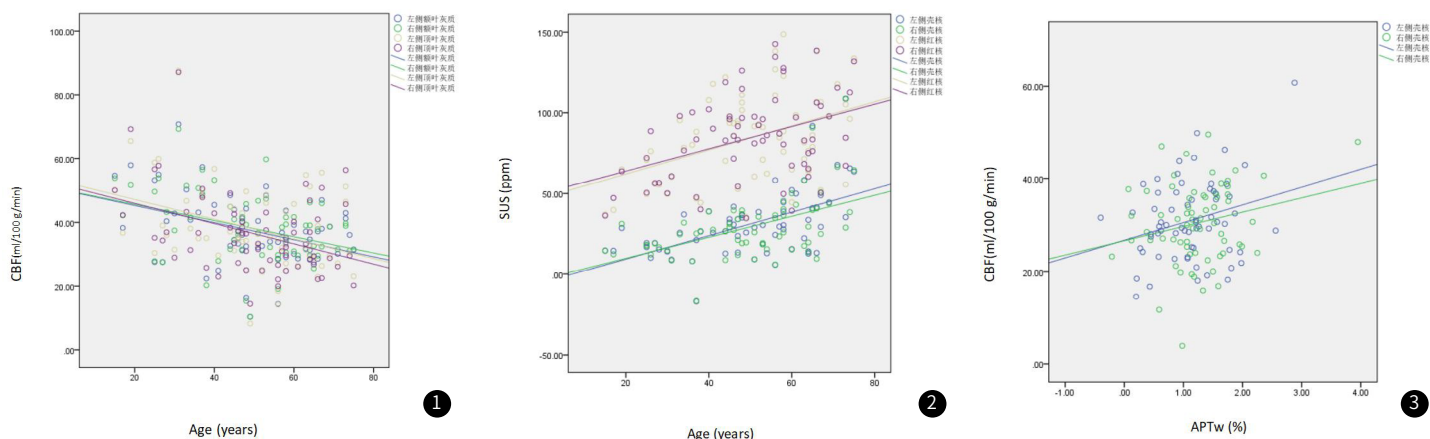


图1 两侧额叶及顶叶灰质的CBF与年龄的相关散点图；图2 两侧壳核及红核的SUS与年龄的相关散点图；图3 两侧壳核的APTw与CBF的相关散点图

3 讨论

酰胺质子转移成像是一种基于化学交换饱和和转移的分子MRI方法，能够在细胞和分子水平上间接测量pH水平和内源性移动蛋白^[3]，也是表现脑缺氧缺血改变时内部环境的体内表征的潜在方式。QSM成像可以显示脑内的微观出血并进行定量计算，而3D-ASL可以提供有关脑灌注的信息^[4-5]。目前这些MR成像已经在神经系统疾病患者中有所研究，然而APT和QSM尚未被用于检测正常人脑内部环境和代谢状态的变化，且三者正常之间的关系也从未有报道。两侧大脑半球对比是一种有效的研究方法，本次研究中两侧各脑区的SUS、APTw与CBF值比较均无统计学差异。

我们发现除了两侧苍白球及壳核，其余各脑区女性CBF均值都高于男性各脑区，但差异无统计学显著意义。关于性别对脑区CBF的影响，目前女性的全脑CBF高于男性的观点已得到较多认同。也有研究发现年轻绝经前女性CBF是高于年轻男性，而老年绝经后女性与老年男性CBF并无差异^[6]，这可能是雌激素水平较高所致。雌二醇和睾酮对脑血管反应性和CBF都有影响^[7]。雌二醇通过增强内皮细胞一氧化氮合成酶的表达促进内源性一氧化氮的产生，并通过增加前列环素的产生来改变前列腺素的平衡^[8]，这些化合物均能达到舒张血管、抑制血小板的粘附和聚集、抑制血管平滑肌的增殖等作用从而增加脑CBF。而睾酮通过增强血管收缩性血栓素的产生和减弱内皮生长因子的作用来改变前列腺素的平衡，从而促进脑血管收缩并随后降低CBF。类似的也有研究发现年轻男性的CBF值低于女性，这种差异在卵泡期和黄体期的女性上尤其显著^[9]，这更好地解释了雌二醇的作用及对CBF的影响。最近也有研究表明女性的髓鞘含量高于男性^[10-11]；这也可以解释部分脑白质区中CBF的差异，这些有髓鞘区域通过增加代谢需求以维持髓鞘稳态。CBF的性别差异可能有助于我们深入了解它们在神经退行性疾病中的潜在机制及其在认知障碍发展中的作用，从而针对男性和女性的进行不同的治疗调整。在任何研究区域中，铁含量均不存在与性别相关的差异，这也与之前的观察结果一致^[12-13]。

多项研究表明，CBF是影响正常衰老以及诸多神经退行性疾病的关键生物标志物^[14-15]，在阿尔茨海默病等诸多神经退行性疾病的进展中起着重要作用。此前已有较多研究表明大部分脑区CBF会随着年龄的增长而下降^[16-18]，Parkes等人通过连续动脉自旋标记发现^[17]脑灰质区域随着年龄的增长而表现出较低的CBF，相比之下白质区域在不同的大脑区域随着年龄的增长表现出更高的CBF。然而，由于患者的年龄和性别以及测量方法的不同，各种报告中与年龄相关的CBF差异程度因研究而异。年龄和性别对区域CBF的影响是混合的，因此控制性别的偏相关分析研究CBF与年龄的关系更具有信服力。本研究中控制性别按年龄分组时发现两侧额叶及顶叶灰质的CBF与年龄呈弱到中等负相关，这与之前的大部分研究结果一致^[18-20]，研究还发现CBF随年龄下降最快的是额叶，下降最慢的是颞叶^[21]。年龄是中枢神经系统神经变性以及伴随的认知和功能障碍的主要危险因素，衰老伴随着脑组织的日益萎缩、脑神经元的进行性丧

失、树突分支和突触连接的退化以及老年斑的增加，这些神经系统功能退化导致对脑血供的需求减少。此外，与年龄相关的心血管功能恶化也可能导致包括大脑在内的器官的血液供应减少。这些表现可能在两侧额顶叶灰质区域中更为显著。

既往研究指出脑铁随着年龄的增长可能会在大脑的几个区域积累，且分布具有时间异质性，即20岁以前迅速增加，20-30岁缓慢增加，随后逐渐上升，60岁后升高显著^[22-23]。如果不能维持铁稳态，过量的铁就有可能催化自由基反应，从而促进脑组织的氧化损伤，最终加剧认知和行为的损害。我们研究发现各脑区的SUS值与性别无关，说明脑铁沉积无性别差异性；在控制性别因素的影响下，发现两侧壳核及红核的SUS值与年龄呈中等正相关，证实了年龄对壳核及红核区脑铁水平的显著影响。这也与Nikkita等人的研究相似^[24]，即铁含量不存在与性别相关的差异，他们还通过测量SWI相位值发现尾状核、丘脑、壳核、红核、岛叶、黑质和苍白球表现出跨年龄的较高铁浓度，大部分脑区的脑铁含量和年龄之间存在正相关，但苍白球、红核、壳核和尾状核中铁浓度的年龄差异并不显著。局部铁含量和髓鞘形成之间的关系，特别是铁对少突胶质细胞代谢的神经毒性可能是神经退行性疾病中的发生机制之一，在研究中也得到了初步证实。

APT可以无创检测脑内的内源性移动蛋白浓度和组织pH值变化，由APT磁共振成像生成的参APT加权(APT weighted, APTw)信号强度能够反映生物组织中内源性游离蛋白和肽类的含量以及氨基质子的交换速率，从而反应间接反映活体细胞内部的代谢变化和生理病理信息，近些年来因对各种脑部疾病及其对治疗反应的评估研究受到了较多关注^[25]。此前有对正常人的研究发现^[26]在所有大脑区域中，APT信号与年龄和性别之间没有显著相关性^[26]。虽然我们在独立样本t检验发现右侧顶叶白质的APTw值与性别相关，但在分别控制年龄和性别的偏相关分析中均无相关性，且APTw值在其他脑区均无明显性别差异，我们考虑此区域的性别差异可能与其他因素或是较小的数据样本本身有关。APT成像的定量评估取决于分子组成(移动蛋白肽含量)和水含量，因此我们推测成年期髓鞘形成完成后酰胺质子浓度和含水量并未出现随年龄的显著变化。我们还发现两侧壳核的APTw及CBF存在弱正相关。之前对两者相关关系的研究大部分集中于对不同阶段脑缺血的研究，基于脑梗死的演变伴随着脑内代谢物的变化与病理生理变化互相影响，随着脑组织由酸中毒逐渐向碱中毒转化的过程，APTw值在脑缺血的各阶段表现不同^[27-28]。此外，对不同的退行性疾病的APT研究发现APTw值在患者的特定脑区可较正常有增高或减少的差异表现^[29-31]。因此APTw与CBF之间关系并不是直接相关的，部分脑区表现为CBF减低的长期慢性低灌注可导致酸中毒降低局部APTw值，但两者之间的关联还有待于进一步研究。

本研究具有一定的局限性。首先，我们的样本量相对较小可能会影响各数值之间的关联，因此结果是初步的，未来可使用更

大的样本进一步研究。另一个限制是年轻女性的CBF部分是在月经周期中测量的,在月经周期的不同阶段评估绝经前妇女的CBF可能会更好地了解性别对CBF数值的影响。此外,徒手ROI测量会产生人为误差,可能会影响各数值的准确性。事实上,APT成像中脉冲序列和数据处理的差异会限制机构间诊断结果的可重复性和比较能力,脑脊液流动或脉动伪影以及部分体积效应也可能影响了APT信号的测量结果。未来有必要建立用于临床研究的统一成像条件和自动分析方法。最后,本研究基于华人社区人口,因此,由于种族和文化差异,结果可能不适用于其他族裔或地区群体。

综上所述,本研究发现部分脑区的CBF及SUS与年龄呈正相关,且部分脑区的APTw及CBF之间存在相关性,这可能反映了正常成脑的老化过程及生化反应。未来需要更大样本量的进一步研究来探究三者相互之间的影响,并设置一系列正常参考值,为无创观察正常成脑提供相对定量的标准以区分疾病状态与正常变化。

参考文献

- [1] 郑志伟, 蔡聪波, 蔡淑惠, 等. 定量磁化率成像的基本原理及方法概述[J]. 磁共振成像, 2016, 7(6): 454-460.
- [2] Zhou J, Yan K, Zhu H. A simple model for understanding the origin of the amide proton transfer MRI signal in tissue[J]. Applied Magnetic Resonance, 2012, 42(3): 393-402.
- [3] Zheng Y, Wang X. The applicability of amide proton transfer imaging in the nervous system: focus on hypoxic-ischemic encephalopathy in the neonate[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(4): 797-807.
- [4] De Vis J B, Hendrikse J, Petersen E T, et al. Arterial spin-labeling perfusion MRI and outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. European Radiology, 2015, 25(1): 113-121.
- [5] 张要宇, 王博. 磁共振灌注成像与CT灌注成像在老年缺血性脑血管病患者中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(9): 14-16.
- [6] Liu W, Lou X, Ma L. Use of 3D pseudo-continuous arterial spin labeling to characterize sex and age differences in cerebral blood flow[J]. Neuroradiology, 2016, 58(9): 43-48.
- [7] Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function[J]. Journal of Applied Physiology, 2005, 101(4): 1252-1261.
- [8] Orshal J M, Khalil R A. Gender, sex hormones, and vascular tone[J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2004, 286(2): 233-249.
- [9] Otomo M, Harada M, Takashi Abe, et al. Reproducibility and variability of quantitative cerebral blood flow measured by multi-delay 3D arterial spin labeling according to sex and menstrual cycle[J]. The Journal of Medical Investigation, 2020, 67(3-4): 321-327.
- [10] Bouhrara M, Rejimon A C, Cortina L E, et al. Adult brain aging investigated using BMC-mcDESPOT based myelin water fraction imaging[J]. Neurobiology of Aging, 2020, 85: 131-139.
- [11] Arshad M, Stanley J A, Raz N. Adult age differences in subcortical myelin content are consistent with protracted myelination and unrelated to diffusion tensor imaging indices[J]. Neuroimage, 2016, 143: 26-39.
- [12] Xu X, Wang Q, Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron content of the human brain: an in vivo MRI study[J]. Neuroimage, 2008, 40(1): 35-42.
- [13] Persson N, Wu J, Zhang Q, et al. Age and sex related differences in subcortical brain iron concentrations among healthy adults[J]. Neuroimage, 2015, 122: 385-398.
- [14] Hays C C, Zlatar Z Z, Wierenga C E. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(2): 167-179.
- [15] 洪云恒, 曹明明, 朱志军, 等. 3D-ASL技术在短暂性脑缺血发作中的应用及其临床意义分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(3): 13-15.
- [16] Chen J J, Rosas H D, Salat D H. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy[J]. Neuroimage, 2011, 55(2): 468-478.
- [17] Lee C, Lopez O L, Becker J T, et al. Imaging cerebral blood flow in the cognitively normal aging brain with arterial spin labeling: implications for imaging of neurodegenerative disease[J]. Neuroimaging, 2009, 19: 344-352.
- [18] Zhang N, Gordon M L, Ma Y, et al. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018, 10: 214-225.
- [19] Parkes L M, Rashid W, Chard D T, et al. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2004, 51: 736-743.
- [20] Pagani M, Salmaso D, Jonsson C, et al. Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and (99m)Tc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender[J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002, 29(1): 67-75.
- [21] Joseph S R, Nikkita K, Richard W K, et al. Sex and age-related differences in cerebral blood flow investigated using pseudo-continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging[J]. Aging, 2021, 7: 13(4): 4911-4925.
- [22] 苗延巍, 刘婷, 伍建林, 等. 磁敏感加权成像评价正常人大脑灰质核团铁含量[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(3): 377-379.
- [23] Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, et al. R2* mapping for brain iron: associations with cognition in normal aging[J]. Neurobiology of Aging, 2015, 36(2): 925-932.
- [24] Khattar N, Triebswetter C, Kiely M, et al. Investigation of the association between cerebral iron content and myelin content in normative aging using quantitative magnetic resonance neuroimaging[J]. NeuroImage, 2021, 239: 118267.
- [25] Zhou J, Tryggstad E, Wen Z, et al. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 130-134.
- [26] Kazuaki S, Tosiaki M, Ryo Ueda, et al. Quantitative analysis of mobile proteins in normal brain tissue by amide proton transfer imaging: age dependence and sex differences[J]. J Comput Assist Tomogr, 2021, 45(2): 277-284.
- [27] Song G, Li C, Luo X, et al. Evolution of cerebral ischemia assessed by amide proton transfer-weighted MRI[J]. Frontiers in Neurology, 2017, 8: 67-68.
- [28] 张帅, 李春媚, 宋国栋, 等. 酰胺质子转移磁共振成像在缺血性脑梗死分期中的应用[J]. 山东医药, 2016, 56(43): 52-54.
- [29] Wang R, Li S Y, Chen M, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease at 3.0 Tesla: a preliminary study[J]. Chinese Medical Journal, 2015, 128(5): 615-619.
- [30] Li C M, Chen M, Zhao X N, et al. Chemical exchange saturation transfer MRI signal loss of the substantia nigra as an imaging biomarker to evaluate the diagnosis and severity of Parkinson's disease[J]. Frontiers in Neuroscience, 2017, 11: 489.
- [31] By S, Barry R L, Smith A K, et al. Amide proton transfer CEST of the cervical spinal cord in multiple sclerosis patients at 3.0 T[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2018, 79(2): 806-814.

(收稿日期: 2023-01-31)

(校对编辑: 孙晓晴)