

1.5 T 磁共振化学交换饱和和转移成像的影响因素分析

杨永贵¹, 陈忠², 蔡聪波², 郭岗^{1*}

1. 厦门医学院附属医院, 厦门市第二医院 医学影像科, 福建 厦门 361021; 2. 厦门大学 电子科学系, 福建省等离子体与磁共振研究重点实验室, 福建 厦门 361005

摘要: 本文探讨 1.5 T 磁共振化学交换饱和和转移 (Chemical Exchange Saturation Transfer, CEST) 成像的影响因素. 通过试管模型和临床病例, 采用 GE Signa HDe 1.5 T 磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 扫描仪分别进行不同矩阵、激励次数、翻转角、磁化传递翻转角的 CEST 成像对比分析, 以及不同激励次数、磁化传递翻转角的 Z 谱分析, 并从成像组织、成像设备、成像技术等方面对原始图信号、酰胺质子转移 (Amide Proton Transfer, APT) 信号及 Z 谱进行分析研究. 实验结果表明 1.5 T MRI 扫描仪的 CEST 图像信噪比相对较低, 且磁场稳定性及均匀度影响了 CEST 成像的效果. 在其他参数不变的情况下, 降低采集矩阵和增加激励次数与翻转角可以增加原始图像信噪比. 磁化传递翻转角为 105° 时, CEST 成像效果最好. 激励次数为 2、磁化传递翻转角为 105° 时, 所得数据符合组织 Z 谱情况. 模型 Z 谱在磁化传递频率为 -294 ~ -194 Hz 范围可显示 30% 谷氨酸 (Glu)、碘剂 (I₃₂₀)、纯水 (H₂O)、肌酸 (Cr) 的信号差异, 与 H₂O 差异最大处在 -244 ~ -214 Hz. 原始图像信号 30% I₃₂₀ 明显高于 Glu、H₂O、Cr, Cr 略低于 Glu, APT 图 Cr 略低于 Glu. 25 例脑肿瘤的 APT 图呈高信号、12 例脑梗塞的 APT 图呈低信号, CEST 原始图像均可区分病变区域. 有 12 例因采集时间、患者配合情况、环境及室温等影响导致 CEST 成像的失败. 由此得出 1.5 T 场强下, CEST 技术受到成像组织、设备、技术等因素的影响, 需要进行多方面优化. 在保证磁场稳定性及均匀度的情况下, 优化参数的 CEST 成像和 Z 谱成像可以区分代谢物及其浓度.

关键词: 磁共振成像 (MRI); 化学交换饱和和转移 (CEST); 酰胺质子转移 (APT); 酸碱度
中图分类号: O482.53 **文献标识码:** A

Factors Affecting Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging on 1.5 T Clinical MRI Scanners

YANG Yong-gui¹, CHEN Zhong², CAI Cong-bo², GUO Gang^{1*}

1. Department of Medical Imaging, The 2nd Hospital of Xiamen, The Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361021, China; 2. Department of Electronic Science, Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Plasma and Magnetic Resonance, Xiamen 361005, China

Abstract: Acquisition parameters for chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging were optimized on a GE Signa HDe 1.5 T magnetic resonance imaging (MRI) scanner with phantoms and clinical cases. The effects of matrix size, number of averages (*NEX*) and flip angles on the quality of CEST images were assessed. It was shown that the signal-to-noise ratio (*SNR*) of the CEST images acquired on the 1.5 T scanner was relatively low, and the stability and uniformity of the *B*₀ field affected the outcome significantly. Reducing matrix size and increasing *NEX* improved the *SNR* of the CEST images. Optimal flip angle for magnetization transfer was found to be 105°. With a *NEX* of 2, usable Z spectra could be obtained. The Z spectra indicated that, with the saturation pulse frequency centered at -294 ~ -194 Hz, signal differences could be observed for 30% Glu, I₃₂₀, H₂O, and Cr. Maximal signal differences were observed when the saturation pulse applied at -244 ~ -214 Hz. Amide proton transfer (APT) imaging on patients showed that 25 cases of brain tumor had high CEST signals, 12 cases of cerebral infarction had low CEST signals. It was therefore possible to differentiate brain tumor from infarction with CEST imaging. There were also 12 cases which failed due to long acquisition time, patient movements, and temperature changes in the scanner room.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI), chemical exchange saturation transfer (CEST), amide proton transfer (APT), pH

收稿日期: 2016-10-08; 收修改稿日期: 2017-07-15

基金项目: 厦门市科技局科技惠民计划资助项目(3502Z20144052); 卫生部福建省卫生教育联合攻关计划资助项目(WKJ-FJ-05).

通讯联系人(Corresponding author): * Tel: 0592-6159536, E-mail: guogangxm@163.com.

引 言

在特定的化学环境下, 因化学交换导致不同的质子 (-NH、-OH 等) 会从一种物质的饱和状态向另一种物质转移, 即称化学交换饱和和转移 (Chemical Exchange Saturation Transfer, CEST) 效应. CEST 成像作为一种新的磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 技术是在磁化传递 (Magnetization Transfer, MT) 及化学交换理论上发展起来的, 其原理是利用特定的偏共振饱和脉冲, 对外源性或内源性特定物质的质子进行充分的预饱和, 进而与自由水中的质子进行化学交换, 从而影响自由水中质子的信号强度. 这样可通过检测水质子信号的变化, 来间接反映这种物质的相关信息及化学交换的组织环境. 由于 CEST 成像使用水信号间接检测特定代谢物信息, 因此低浓度代谢物的信号得到明显的放大, 可以探测的代谢物浓度可达到微摩尔 (μmol), 甚至纳摩尔 (nmol) 级别. 这种以细胞内物质为内源性对比剂, 进行组织的酸碱度成像及其各种代谢物成像的技术, 具有广泛的应用前景^[1-4].

众所周知, 蛋白质是生命的物质基础, 占体重的比例达 16%~20%, 它与各种形式的生命活动密切相关, 是机体细胞的重要组成部分. 蛋白质由肽键将氨基酸连接而成, 而酰胺质子正是肽键的组成部分之一, 其分布范围非常广泛. 酰胺质子转移 (Amide Proton Transfer, APT) 成像^[3-5]是一种基于 CEST 成像, 能无创性地检测内源性的、位于细胞质内的游离蛋白质及多肽分子的新影像技术. APT 成像产生 CEST 的物质为细胞内蛋白质和/或多肽的酰胺质子. 酰胺质子的化学位移为 δ_{H} (8.3 ± 0.5), 即位于水峰左边 3.5 ppm 的位置^[6]. 采用 CEST 技术, 用饱和脉冲激发可交换的酰胺质子, 这样被饱和的酰胺质子会与未饱和的水中质子进行化学交换, 从而使水中质子的信号强度发生变化. 由于酰胺质子的共振频率在偏离水质子 3.5 ppm 处, 因此利用 APT 成像进行在体检测时, 会受到水的直接饱和效应 (water saturation) 和传统的 MT 效应的影响. 当我们采用磁化传递率 (Magnetization Transfer Ratio, MTR) 来定量评价时,

$$MTR = 1 - S_{\text{sat}} / S_0 \quad (1)$$

S_{sat} 为相应饱和频率的信号值; S_0 为饱和频率为 0 的信号值. 必须分离出 APT 的效果:

$$\begin{aligned} MTR_{\text{asym}}(3.5 \text{ ppm}) &= S_{\text{sat}}(-3.5 \text{ ppm}) / S_0 - S_{\text{sat}}(+3.5 \text{ ppm}) / S_0 \\ &\approx MTR'_{\text{asym}}(3.5 \text{ ppm}) + APTR \end{aligned} \quad (2)$$

上式中 $MTR'_{\text{asym}}(3.5 \text{ ppm})$ 是在内在固有的 MT 不对称. $APTR$ 是游离蛋白质或多肽的质子转移率, 大小根据(3)式进行计算

$$APTR = \frac{K_{\text{sw}}[\text{amide proton}]}{[\text{water proton}]R_{1\text{w}}} (1 - e^{-R_{1\text{w}}t_{\text{sat}}}) \quad (3)$$

其中 K_{sw} 为氨基类化合物的化学交换率; $[\text{water proton}]$ 为水质子浓度, 与含水量有关; $[\text{amide proton}]$ 为 CEST 氨基质子浓度; t_{sat} 为饱和脉冲饱和时间; $R_{1\text{w}}$ 为纵向弛豫率. 对于水溶液里的质子交换, 有 $K_{\text{sw}} \propto 10^{\text{pH} - \text{p}K_{\text{w}}}$, (3)式说明了氨基类化合物的化学交换率与溶液酸碱度之间的关系.

疾病早期代谢物的变化和细胞内外酸碱度的变化越来越受到人们的重视, 因为代谢和 pH 值平衡是维持机体内环境稳态的重要组成部分之一. 正常情况下, 机体各组织代谢和 pH 值处于一种动态平衡过程, 只在很小的范围内波动; 在病理条件下, 尤其是脑肿瘤的代谢和 pH 值可能存在异常变动. 因此可用代谢物和 pH 反映组织的生理、病理变化. 目前尚无一种成熟的方法, 可实现无创地检测活体代谢物和 pH 值, 而 CEST 成像可以实现这一目的, 用于疾病, 特别是脑部疾病的早期

诊断和评估, 对于肿瘤的预后及治疗有重要意义. 虽然 CEST 技术可从传统的解剖成像扩展到活体生化代谢和 pH 值成像, 开创了 MRI 分子影像新领域, 为临床疾病诊断治疗甚至预防提供了一种全新的检查手段. 然而, 在临床应用研究中, CEST 成像仍存在一些重要的影响因素有待阐明, 本文就这个问题进行初步探讨.

1 材料与方 法

1.1 实验材料

采用试管模型和临床病例, 分别从成像组织、设备、技术及其他因素 4 个方面收集数据分析.

试管模型: 在同一大量杯, 分别采用 50 mL 试管制作含有 30% 谷氨酸 (Glu)、碘剂 (I_{320})、纯水 (H_2O) 和肌酸 (Cr) 的模型, 采用 30% 琼脂糖固定.

临床案例: 收集从 2013 年 10 月至 2014 年 10 月进行 CEST 图像采集的临床病例 45 例, 其中志愿者 8 例, 患者 37 例; 男 25 例, 女 20 例. 年龄在 35~73 岁之间, 平均年龄为 52.6 岁. 患者中脑梗塞患者 12 例, 脑肿瘤患者 25 例. 在检查前所有受检者均了解检查内容, 并签署了知情同意书.

1.2 方 法

采用 GE Signa HDe 1.5 T MRI 扫描仪分别进行试管模型和临床病例的数据采集, 其中试管模型进行 CEST 成像和 Z 谱成像, 临床案例进行 CEST 成像和常规 MRI 检查.

CEST 成像: 采用 pulsed RF irradiation 的 GRE 序列, 其饱和和脉冲占空比为 50%. 脉冲个数和相位编码数一致, 单个饱和脉冲的饱和时间为 8 ms, 总的饱和时间=8 ms×饱和脉冲个数×2. 脉冲间隔时间 (TR) 为 60 ms, 回波时间 (TE) 时间默认为最小值. 视野 (FOV) = 20×20 cm², 翻转角 ($flip\ angle$) 为 35°, 矩阵=128×128, MT 翻转角=105°, $opfat=1$, 激励次数为 8 次. 分别采集 $opmt=1$ 、MT 频率=-224 Hz, $opmt=1$ 、MT 频率=224 Hz, 及 $opmt=0$ 三组图像, 并通过该三组图像进行后处理得出 APT 图. $opfat$ 是脂肪抑制的开关命令符, 1 为开、0 为关; $opmt$ 是 MT 饱和脉冲的开关命令符, 1 为开、0 为关. 在对比成像效果时, 分别采用不同采集矩阵 (128×128 和 256×256)、不同激励次数 (2 次和 8 次)、不同翻转角 (15° ~ 65°, 间隔 10°)、不同 MT 翻转角 (35° ~ 105°, 间隔 10°) 进行对比分析.

Z 谱: $opmt=1$, MT 频率为-354 ~ 354 Hz、间隔 10 Hz, 分别采集不同激励次数 (2 次和 8 次)、不同翻转角 (35° ~ 115°, 间隔 10°) 的 Z 谱分析.

1.3 数据处理及分析

所得数据采用 MATLAB 平台上自主编译的后处理软件进行 CEST-APT 成像和 CEST-Z 谱重建等进行后处理, 分别对原始图、APT 图、Z 谱进行信号值和谱线分析. 数据分析采用 SPSS 13.0 进行统计学分析.

2 结果与讨论

2.1 成像组织

组织中的不同代谢物的含量决定了 CEST 成像时 APT 信号对比情况, 包括游离蛋白及多肽的含

量、组织的水含量、pH 值、温度、水的纵向弛豫时间 (T_1) 等都会影响 APT 信号, 其中最主要的是蛋白及多肽含量 [3]。本实验中的 CEST 模型和临床案例, 都证明了这一点。

模型 Z 谱在磁化传递频率区间范围为 $-294 \sim -194$ Hz 时可显示 30% Glu、 I_{320} 、 H_2O 、Cr 的信号差异, 与 H_2O 差异最大处为 $-244 \sim -214$ Hz。原始图像信号 30% I_{320} 明显高于 Glu、 H_2O 、Cr, Cr 略低于 Glu, APT 图 Cr 略低于 Glu, 如图 1 所示。根据文献所述, 1.5 T 拉莫尔频率为 63.75 MHz, APT 为 δ_H 3.5, 频率范围为 (224 ± 5) Hz; Cr 一般为 δ_H 3.05, 频率范围为 (194.4 ± 5) Hz; 谷氨酸类为 δ_H 2.1~2.4 和 δ_H 3.65~3.8, 频率范围为 133.8~153.0 Hz 和 232.7~242.2 Hz。

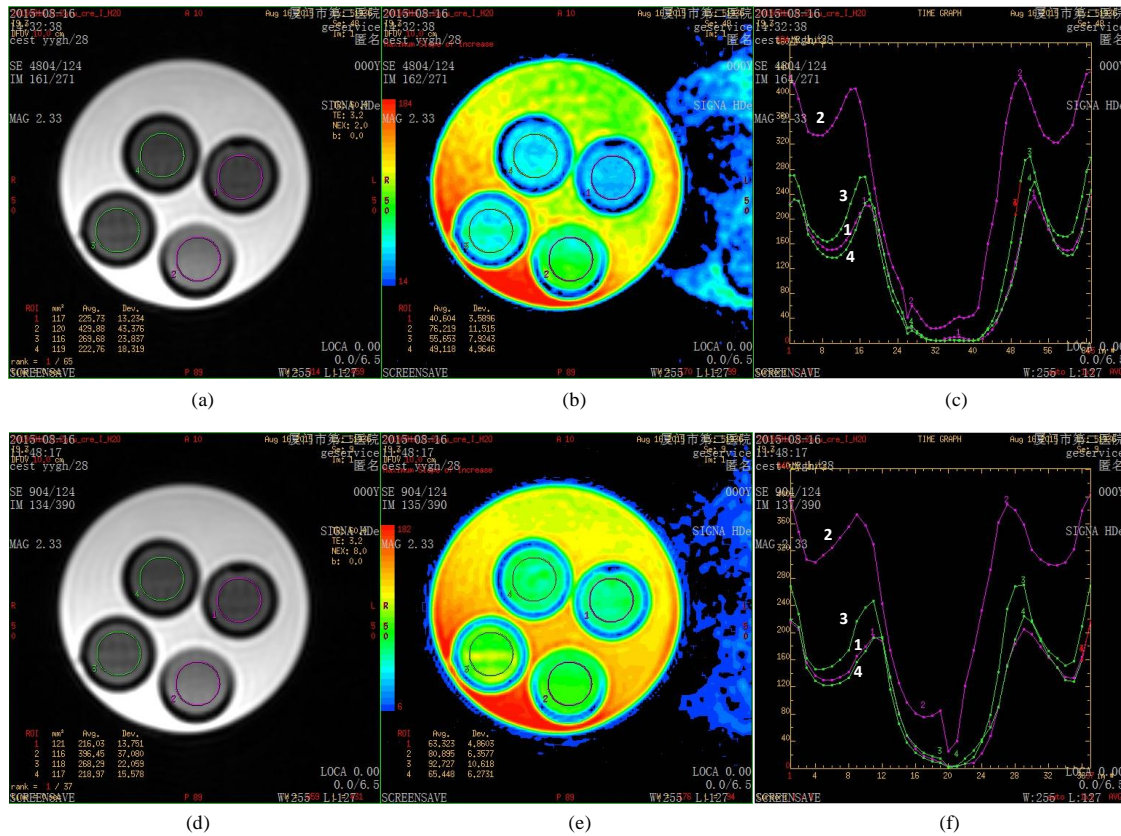


图 1 (a) 饱和频率为 -354 Hz 的原始图 (激励次数为 2); (b) 最大斜率图 (激励次数为 2); (c) Z 谱图 (激励次数为 2); (d) 饱和频率为 -354 Hz 的原始图 (激励次数为 8); (e) 最大斜率图 (激励次数为 8); (f) Z 谱图 (激励次数为 8)。编号 1~4 分别代表 30% 谷氨酸 (Glu)、碘剂 (I_{320})、纯水 (H_2O) 和肌酸 (Cr) 四种代谢物

Fig. 1 (a) Original map with the saturation frequency of -354 Hz ($NEX=2$); (b) Maximum slope map ($NEX=2$); (c) Z spectra ($NEX=2$); (d) Original map with the saturation frequency of -354 Hz ($NEX=8$); (e) Maximum slope map ($NEX=8$); (f) Z spectra ($NEX=8$). No. 1~4 represent 30% Glu, I_{320} , H_2O and Cr, respectively

因氨基质子浓度的增多, 25 例脑肿瘤液体衰减反转恢复序列成像 (Fluid Attenuated Inversion Recovery, FLAIR) 呈高信号, 弥散加权成像 (Diffusion Weighted Imaging, DWI) 呈高信号、灌注加权成像 (Perfusion Weighted Imaging, PWI) 呈低灌注, CEST 原始图像可区分病变区域; APT 图呈高信号 (如图 2 所示), 可区分肿瘤实变区、坏死区及瘤周水肿区。对于小点状的转移灶, 原始图像上可以区分信号的差异。

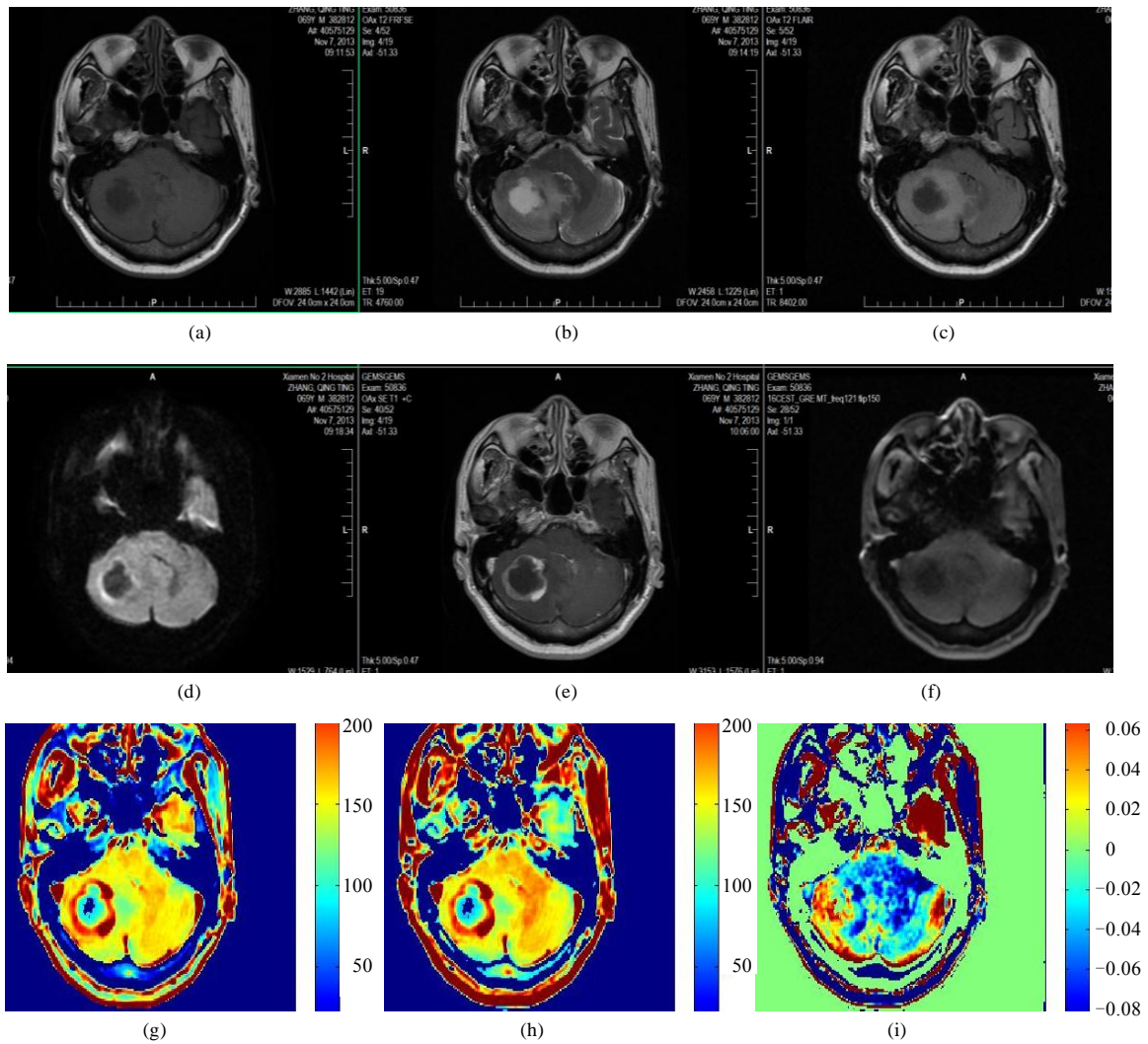


图 2 脑肿瘤患者脑部磁共振图像。(a) T_1 加权图；(b) T_2 加权图；(c) T_2 FLAIR 图；(d) DWI 图；(e) 增强 T_1 加权图；(f) 饱和频率为 -224 Hz 的原始图；(g) 饱和频率为 -224 Hz 的伪彩图；(h) 饱和频率为 224 Hz 的伪彩图；(i) APT 图
 Fig. 2 Brain MR images of the patients with brain tumor. (a) T_1 weighted image; (b) T_2 weighted image; (c) T_2 FLAIR image; (d) DWI image; (e) Enhance T_1 weighted image; (f) Original map with the saturation frequency of -224 Hz; (g) Pcolor map with the saturation frequency of -224 Hz; (h) Pcolor map with the saturation frequency of 224 Hz; (i) APT image

因缺血导致 pH 的变化，12 例脑梗塞缺血区 FLAIR 呈高信号、DWI 呈高信号、PWI 呈低灌注，CEST 原始图像可区分病变区域；APT 图呈低信号（如图 3 所示），可区分实际病变区及水肿区。当然，本实验入选样本数据量不算多，可能存在一定的偏差，需要更大量的样本。

2.2 成像设备

实验结果显示，1.5 T MRI 扫描仪实现 CEST 效应的有效饱和频率范围较小，信噪比相对低。因为实现 APT 成像需要两个基本条件^[3,7]，即 $\Delta\omega \geq K$ 和 $R_1 \leq K$ ，其中 $\Delta\omega$ 为酰胺质子与自由水质子的化学位移差， K 为化学交换速率， R_1 为水质子的纵向弛豫速率。酰胺质子的共振峰位于 δ_H 8.3 处，相对于水峰而言， $\Delta\omega$ 为 δ 3.5，则 3.0 T 场强下， $\Delta\omega$ 为 448 Hz，且 K 值范围为 10~300 Hz，故在 3.0 T

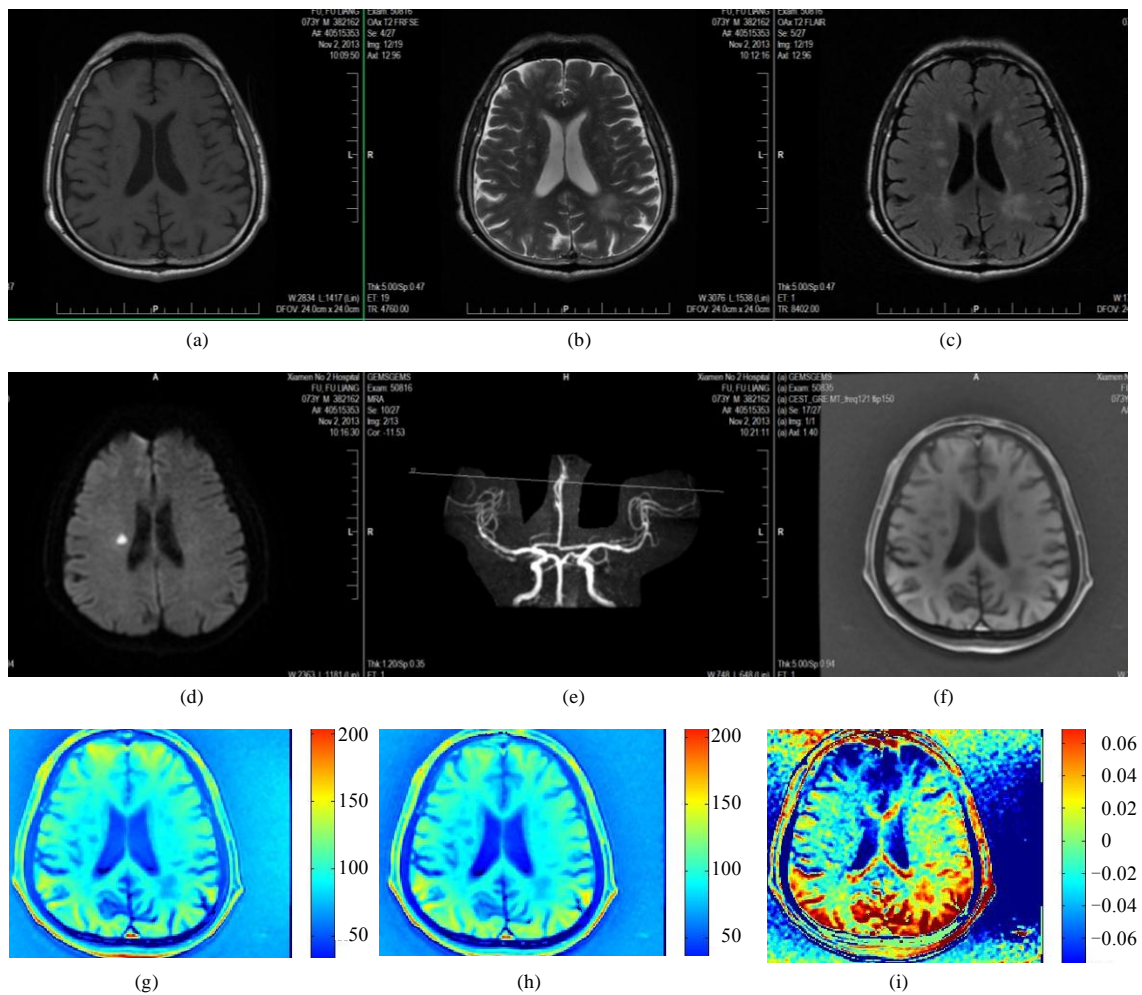


图 3 脑梗塞患者脑部磁共振图像。(a) T_1 加权图；(b) T_2 加权图；(c) T_2 FLAIR 图；(d) DWI 图；(e) 增强 T_1 加权图；(f) 饱和频率为 -224 Hz 的原始图；(g) 饱和频率为 -224 Hz 的伪彩图；(h) 饱和频率为 224 Hz 的伪彩图；(i) APT 图
 Fig. 3 Brain MR images of the patients with brain infarction. (a) T_1 weighted image; (b) T_2 weighted image; (c) T_2 FLAIR image; (d) DWI image; (e) Enhance T_1 weighted image; (f) Original map with the saturation frequency of -224 Hz; (g) Pcolor map with the saturation frequency of -224 Hz; (h) Pcolor map with the saturation frequency of 224 Hz; (i) APT image

MRI 扫描仪上进行 APT 成像是符合条件的，且可以进行定量分析组织的 pH 值。这也是目前 CEST 成像的研究及应用主要在 3.0 T 及以上场强的 MRI 扫描仪的原因。本实验是在 1.5 T MRI 扫描仪上进行的， $\Delta\omega = 224$ Hz，只有部分满足 $\Delta\omega \geq K$ 这个条件，故在饱和的过程中将直接影响到水峰，相对信号差异不是太明显，致使 APT 成像时 CEST 效应低，且信噪比相对较低，如图 1 所示。

另外，磁场的稳定性及均匀度也会影响 CEST 成像效果^[8]。本实验过程中，进行了可重复性的分析。重复采集，即同一模型或同一受检者，在同一定位的情况下，间隔数分钟以后重新采集一次。发现该成像技术可重复性与磁场稳定性及均匀度有关，即在保证磁场的稳定性及均匀度的情况下，可进行比较准确的 CEST 成像，否则，将得到重复性较差的数据，进而影响图像质量。所以，在每次进行 CEST 成像时，需进行磁场稳定性及均匀度的质量控制检查并校正。

2.3 成像技术

在 1.5 T 场强的磁场下, CEST 图像信噪比相对较低, 而要得到可靠的结果需要有更高的信噪比, 因此不能完全移植 3.0 T 场强下的成像参数, 必须进行优化改善. 本实验组通过修改矩阵大小、激励次数、翻转角、MT 翻转角等序列参数进行方案优化. 结果显示: 1.5 T 场强下, 在其他参数不变的情况下, 降低矩阵可以一定程度提高信噪比; 增加激励次数可提高信噪比, 但是激励次数增加会导致采样时间增加, 这时 APT 图及 Z 谱影响不大, 但受检者就可能因为采样时间长而无法耐受; 增大采集翻转角可以增加原始图像信噪比; MT 翻转角为 105° 时 CEST 效果最好. 本文模型未制作不同 pH 值的状态, 据文献^[8,9], pH 值越大, 信号下降越明显. 本实验中出现的信号偏差很大程度上可能是因为 pH 值的影响. 当然, 还可以通过编译序列包, 改变预饱和和时间来进一步优化序列, 该部分工作正在进行中.

对于 Z 谱, 不同 MT 翻转角虽原始图信号不同, 但不影响 Z 谱谱线的对比. 激励次数为 8 次、MT 翻转角为 105° 时, 信号较好, 但采集时间较长; 而激励次数为 2 次、MT 翻转角为 105° 时, 所得数据符合组织 Z 谱情况.

所有的 CEST 数据均采用 pulsed RF irradiation 的 GRE 序列, 其饱和脉冲占空比 (即饱和脉冲与间隔时间之比) 为 50%. 脉冲个数和相位编码数一致, 单个饱和脉冲的饱和时间为 8 ms, 总的饱和时间 = $8 \text{ ms} \times \text{饱和脉冲个数} \times 2$. 即矩阵越大, 饱和时间越长, 采集时间也越长. 且文献报道^[7-9] TR 为 60 ms, 足够组织纵向恢复至原始状态. 故我们认为, 优化后 CEST 序列参数可设置为: TR=60 ms, TE 默认为最小值, 翻转角 = 35° , FOV = $20 \times 20 \text{ cm}^2$, 矩阵 = 128×128 , MT 翻转角 = 105° , opfat=1, 激励次数为 8 次. 分别采集 opmt=1、MT 频率为 -224 Hz, opmt=1、MT 频率为 224 Hz, 及 opmt=0 三组图像, 并通过该三组图像并得出 APT 图. Z 谱采集时, opmt=1、MT 频率为 -354 ~ 354 Hz, 间隔 10 Hz, 激励次数为 2 次.

2.4 其他因素

虽说采集时间对序列本身没有影响, 但受检者配合情况、环境室温等因素, 都会影响 CEST 成像效果. 本实验中, 出现 12 例首次扫描失败. 其中 7 例为无法耐受长时间卧位, 5 例为检查间温度太高.

3 结论

1.5 T 场强下, CEST 技术受到成像组织、设备、技术等因素的影响, 待优化的参数较多. 在保证磁场稳定性及均匀度的情况下, CEST 序列参数为: TR=60 ms, TE 默认为最小值, 翻转角 = 35° , FOV = $20 \times 20 \text{ cm}^2$, 矩阵 = 128×128 , MT 翻转角 = 105° , opfat=1, 激励次数为 8 次. 分别采集 opmt=1、MT 频率为 -224 和 224 Hz, 及 opmt=0 三组图像. Z 谱采集时采用 opmt=1, MT 频率为 -354~354 Hz, 间隔 10 Hz, 激励次数为 2 次, 就可以得到满意的 CEST 原始图、APT 图、Z 谱, 可以区分代谢物及其浓度, 并可准确无创性地检测脑肿瘤及脑梗塞等疾病微环境早期代谢变化.

参考文献:

- [1] WARD K M, ALETRAS A H, BALABAN R S. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST)[J]. *J Magn Reson*, 2000, 143(1): 79-87.
- [2] HUA J, JONES C K, BLAKELEY J, et al. Quantitative description of the asymmetry in magnetization transfer effects around the water resonance in the human brain[J]. *Magn Reson Med*, 2007, 58(4): 786-793.
- [3] YANG Y G, SHEN Z W, WU R H, et al. Research of chemical exchange saturation transfer in brain[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2016, 7(4): 81-84.
杨永贵, 沈智威, 吴仁华, 等. 脑部化学交换饱和和转移成像研究[J]. *磁共振成像*, 2016, 7(4): 81-84.
- [4] VAN ZIJL P C M, YADAV N N. Chemical exchange saturation transfer (CEST): What is in a name and what isn't? [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(4): 927-948.
- [5] WANG S, JARSO S, VAN ZIJL P C, et al. Role of amide proton transfer (APT)-MRI of endogenous proteins and peptides in brain tumor imaging[M]. New York: Springer, 2014: 171-181.
- [6] MORI S, ELEFF S M, PILATUS U, et al. Proton NMR spectroscopy of solvent-saturable resonances: A new approach to study pH effects in Situ[J]. *Magn Reson Med*, 1998, 40(1): 36-42.
- [7] SUN P Z, WANG E, CHEUNG J S, et al. Simulation and optimization of pulsed radio frequency (RF) irradiation scheme for chemical exchange saturation transfer(CEST) MRI-demonstration of pH-weighted pulsed-amide proton CEST MRI in an animal model of acute cerebral ischemia[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 66(4): 1042-1048
- [8] SUN P Z, ZHOU J, HUANG J, et al. Simplified quantitative description of amide proton transfer (APT) imaging during acute ischemia[J]. *Magn Reson Med*, 2007, 57(2): 405-410.
- [9] SUN P Z, ZHOU J, SUN W, et al. Detection of the ischemic penumbra using pH-weighted MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(6): 1129-1136.