

DCE-MRI 在颈动脉粥样硬化中的应用进展

彭雯佳 综述 陆建平, 陈录广 审核

【摘要】 动脉粥样硬化(AS)病变的炎症反应是斑块失稳的重要因素,而新生血管形成是 AS 炎症的组织学标志之一。动态对比增强磁共振(DCE-MRI)技术能够对活体组织的新生血管程度进行量化评估。近年来 DCE-MRI 逐渐应用于颈动脉 AS 病变的研究中。本文就 AS 与新生血管的关系、DCE-MRI 基本原理及其在颈动脉 AS 中的应用现状进行综述。

【关键词】 动脉粥样硬化; 磁共振成像; 新生血管; 颈动脉斑块

【中图分类号】 R445.2; R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)03-0350-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.03.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是危害人类健康的常见病,可引发一系列致命性或致残性的急性心脑血管事件^[1]。近年来,越来越多的研究证明缺血事件并不一定直接与血管狭窄程度相关,而是与斑块的成分、尤其是斑块的炎症程度有关^[2]。AS 炎症的组织学标志之一是新生血管形成。动态对比增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可量化评估微血管灌注和新生血管生成等,常用于肿瘤的评估和随访^[3-4],近年来也逐渐应用于 AS 的研究。笔者就 AS 斑块强化的病理基础、DCE-MRI 的原理及其在活体颈动脉斑块中的应用与研究进展进行综述。

斑块与新生血管

炎症细胞浸润和斑块内新生血管形成是 AS 斑块具有活动性炎症特征的组织学标志。基于钆对比剂的 AS 管壁成像研究发现,显著强化的斑块提示斑块内富含新生血管以及血管内皮渗透性增大,能够反映斑块的炎症程度^[5]。

1. 管壁血管滋养管及新生血管与斑块的发生

传统观点认为 AS 始于动脉内膜损伤、逐步向外膜侧发展,然而,近期研究表明血管外膜在 AS 的发生中也起着重要作用^[6]。血管外膜的血管滋养管(vasa vasorum, VV)及其发出的斑块内新生血管是细胞性、非细胞性促炎性细胞因子及早期动脉粥样硬化物质进入血管壁的重要通道。由于新生血管发育不全,血液内成分可穿过新生血管壁进入斑块的细胞间隙内^[7],触发早期斑块的炎症级联反应;反之,炎症过程也促进了斑块内新生血管和 VV 的增殖。新生血管形成也是

内膜层和中膜层对缺氧的代偿反应^[8],由于老龄、高血压或其他高危因素导致血管壁增厚所致的低氧条件可触发微血管生长,管壁微血管与 VV 的增生可能导致或进一步促进 AS 斑块的形成^[2]。

2. 斑块内新生血管与斑块的发展及失稳

除了与斑块发生有关, VV 和斑块内新生血管可能在斑块进展及失稳中也发挥着重要作用。研究发现,斑块内发育不良的新生血管极易破裂,是斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)的重要因素。IPH 与斑块进展、脂质坏死核心的形成及斑块不稳定相关;此外,新生血管可促进炎症细胞的浸润,后者可释放一系列的蛋白水解酶,导致纤维帽变薄、诱导新生血管内皮细胞死亡,破坏局部微血管^[9],从而引起 IPH。病理研究发现斑块内红细胞溢出与斑块新生血管的高密度分布有关,且未发现纤维帽裂隙,也支持 IPH 是红细胞从新生血管内漏出的观点^[10]。易损斑块内部斑块内新生血管体积的增加反映了外膜中血管滋养管增殖的结果,也反映了斑块的活性^[11]。因此目前的观点认为,高危/易损斑块的病理特征不仅包括大的脂质核心、薄的纤维帽和斑块内活动性炎症细胞浸润,还包括斑块内新生血管形成^[2]。

DCE-MRI 原理

DCE-MRI 主要通过连续、快速的成像序列,采集静脉注入低分子对比剂前后多个时期组织强化的一系列连续动态增强过程的图像,获得目标组织的时间-信号强度曲线,并转化为时间-对比剂浓度曲线,再通过相应计算机软件处理、分析所获得的曲线信息,可用非模型法获得半定量参数,也可利用模型法(药代动力学模型)获得能够反映组织微循环功能的各种定量参数。通常使用以钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)为代表的钆剂,此类对比剂具有扩散性(可通过微血管)和疏油性(保持

作者单位:200433 上海,海军军医大学附属长海医院影像医学科

作者简介:彭雯佳(1984-),女,广东陆丰人,博士,主治医师,主要从事中枢神经系统及心脑血管系统影像诊断工作。

通讯作者:陈录广, E-mail: chen_lu_guang@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(31600755, 31470910)

于细胞外)的特点。

1. 非模型法

一些经验性的半定量强化参数,如强化率、达峰时间、强化峰值、曲线下面积、流入和流出斜率等,可在一定程度上反映兴趣区(region of interest, ROI)中对比剂的摄取和新生血管系统的特征。优点是相关参数容易计算,且在数据采集方面不需要严格的要求。缺点是这些半定量参数容易受到成像参数的影响,它们与真实生理机能(如血流和血管表面通透性)的关系并不明显,各个研究中心所得的半定量数据也不能直接用于横向比较^[2,12]。

2. 模型法

是基于示踪剂(对比剂)在组织中分布的药代动力学模型方法,即利用房室模型假设组织中存在三个空间:血浆(血管内)室、血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)以及血管外细胞内室;若 p 、 e 和 i 分别依次代表这三个空间的容积分数,则: $V_p + V_e + V_i = 1$ 。

因为 Gd-DTPA 可通过血管内皮进入 EES,但不能穿过细胞膜,所以采集到的信号强度动态变化过程主要是对比剂从血管向 EES 渗透的过程,此动态变化通常被建模为一个开放的两室模型,即包含血浆(血管内)室和 EES 两个空间,上述三室模型基本不用。

模型法有三个主要参数^[12]: ① 体积转运常数(K^{trans}),单位 min^{-1} ,代表从血浆至 EES 的体积转运常数;② 血管外细胞外容积分数(V_e),无单位;③ 反流速率常数或称反向转运常数(K_{ep}),单位 min^{-1} ,定义为从 EES 返回至血浆的速率常数。三者之间的关系为: $K_{ep} = K^{trans} / V_e$ 。且 $0 < e < 1$,由此可见, K_{ep} 总是大于 K^{trans} 。 K^{trans} 和 V_e 与组织的生理机能相关,其中 K^{trans} 包含的生理学意义较丰富,取决于 ROI 中毛细血管表面积、渗透性及其与血流之间的平衡。

两室模型的动力学参数间的关系表达式为: $\frac{dC_e(t)}{dt} = \frac{K^{trans}}{V_e} [C_p(t) - C_e(t)]$, $C_t(t) = V_p C_p(t) + V_e C_e(t)$ 。 C_p 、 C_e 和 C_t 分别代表血浆、EES 和 ROI 组织的对比剂浓度变化。

目前,求解上述方程可选用以下四个模型^[2, 13-15]:

① Tofts 模型。由 Tofts 和 Kermode 等提出,通过血浆(C_p)和组织(C_t)的信号变化来计算 K^{trans} 和 K_{ep} ,忽略了血管对信号的贡献($V_p = 0$):

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{\frac{K^{trans}}{V_e}(\tau-t)} d\tau$$

② 扩展 Tofts 模型。为了克服 Tofts 模型不适用于高度血管化组织的缺陷,扩展 Tofts 模型考虑了 ROI 组织内血管对信号的贡献:

$$C_t(t) = V_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{\frac{K^{trans}}{V_e}(\tau-t)} d\tau$$

③ Patlak 模型。当对比剂从组织到血浆的反流(K_{ep})可被忽略时,上述扩展 Tofts 模型就被简化为:

$$C_t(t) = V_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) d\tau$$

④ 扩展图形化模型(extended graphical model)。该模型由扩展 Tofts 模型经过数学扩展推演而来,是扩展 Tofts 模型和 Patlak 模型之间的中间模型^[16]:

$$C_t(t) = V_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) d\tau - \frac{K^{trans}{}^2}{V_e} \int_0^t \int_0^{\tau_1} C_p(\tau_2) d\tau_2 d\tau_1$$

此外,模型法计算的重要依据是动脉输入函数(artery input function, AIF),也称之为血管输入函数(vascular input function, VIF)^[13]。AIF 描述了 ROI 动脉内的对比剂浓度如何随时间而变化。获得 AIF 的方法有:① 金标准法^[17]:动脉内插入导管直接测量血浆内对比剂浓度的变化。该方法不仅有创,而且不适用于缺乏大血管的组织,可行性不佳。② 基于人群的 AIF 法^[18]:首先测量一部分对象的 AIF,然后将其平均值直接用于后续大样本量的研究。其缺点是忽略了 AIF 的个体化差异。③ 基于对象的 AIF 法^[12,19]:测量每个对象的动脉管腔内的信号强度变化来计算个体化的 AIF。该方法无创并且考虑了个体差异,但不适用于 ROI 内缺乏大血管的组织,且准确性易受图像伪影的干扰。④ 参考区法^[20-21]:选取经过充分研究且健康的组织(如肌肉)作为“参考区”,测量其信号强度的变化,以校正 ROI 内对比剂浓度的变化,简而言之就是用健康组织内信号强度的变化来反推 AIF。该方法仅用于不需要考虑 V_p 的简化的 DCE 模型。

颈动脉 DCE-MRI 的检查方案

1. MRI 扫描

随着 MRI 软件和硬件技术的进步,DCE-MRI 技术也应用到颈动脉 AS 的研究中。场强从 1.5T 发展至 3.0T,成像从 2D 逐渐趋向于 3D,均采用颈动脉专用的表面线圈。目前成像序列主要是基于亮血 2D spoiled GRE T_1 WI,多以颈动脉分叉为定位中心包含病变全部,横轴面扫描 5~7 层,层厚 2~3 mm,层间距 0~1 mm 或层间重叠 1.5 mm,视野约 $(140 \sim 160) \times (112 \sim 120) \text{ mm}^2$,矩阵约 $256 \times (144 \sim 192)$,时间分辨率约 15~18 s,连续扫描 10~12 期相^[22-25],扫描时间在 5 分钟以内。此外,颈动脉 3D 的 DCE-MRI 仍处于探索阶段,总体方向是采用较高的空间分辨率和较高的时间分辨率的脉冲序列行多期相动态增强扫描。有研究^[13,26]应用舒张末期心电图门控 3D 快速场回波(turbo field echo, TFE) T_1 WI 横轴面扫描,时间分辨率较

长(20~25 s)。近期 Yuan 等^[27]采用冠状面 3D 时间分辨动态增强成像(time-resolved imaging of contrast kinetics, TRICKS)用于颈动脉 DCE-MRI 研究,成像空间分辨率和时间分辨率均有所提升,分别为 0.6 mm × 0.6 mm × 1.4 mm 和 10.6 s。

2. 对比剂用法

Gd-DTPA 的注射剂量多数为 0.1 mmol/kg,少数研究^[28]采用 0.05 mmol/kg。注射流率为 0.5~3.0 mL/s,多数采用 2 mL/s。并以相同流率注入约 20 mL 生理盐水冲管。

3. 后处理分析

对于颈部血管成像而言,ROI 内的颈血管腔内信号变化能提供计算 AIF 的信息,因此颈动脉 DCE-MRI 绝大多数采用基于对象的 AIF 法。选择何种动力学模型也有相关比较研究:Chen 等^[16]发现扩展图形化模型比 Tofts 模型的噪声敏感度更低,且 K^{trans} 和 V_p 的准确性更高,扩展图形化模型比 Patlak 模型计算的 K^{trans} 偏差率更低。然而, Gaens 等^[13]以相对拟合误差和不确定性作为标准更全面地比较了目前常用的四种模型,认为 Patlak 模型最适合应用于颈动脉斑块的 DCE-MRI 数据分析。上述研究结论的差异可能是由于不同的实验方案和评价标准所致。目前大多数有关颈动脉的研究均选择 Patlak 模型。

4. 黑血 DCE-MRI 的探索

目前常用的 2D 亮血序列虽然可满足后续模型法定量计算的要求,但其空间分辨力仍有待于提高,尤其对于微小的斑块(AS 早期病变)难以与邻近高亮的管腔信号区分;传统的黑血序列空间分辨力相对较高,但因其抑制了管腔内的血液信号从而不能直接获取 AIF,有动物实验采用参考区法计算^[29]。近期 Wu 等^[30]提出了一种新的 DCE-MRI 技术,该技术能够间隔采集高空间分辨力的黑血图像和高时间分辨力的亮血图像,黑血图像用于评估管壁形态,亮血图像用于计算 AIF。

DCE-MRI 在颈动脉粥样硬化中的验证

1. DCE-MRI 的病理组织学验证

通过与颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)术后的斑块标本的病理组织学进行对照研究,已证实 DCE-MRI 技术可以定量评价颈动脉斑块内新生血管程度。2003 年 Kerwin 等^[25]报道了对进展期颈动脉斑块的 DCE-MRI 研究,发现 V_p 和血管面积分数高度相关($r=0.80, P<0.001$)。之后 Kerwin 等^[31]又发现 K^{trans} 分别与巨噬细胞($r=0.75, P<0.001$)、新生血管($r=0.71, P<0.001$)以及疏松基质($r=0.50, P=0.01$)相关, V_p 亦分别与巨噬细胞($r=$

0.54, $P=0.004$)、新生血管($r=0.68, P<0.001$)以及疏松基质($r=0.42, P=0.03$)相关,并发现 K^{trans} 与高密度脂蛋白水平的减少相关($r=-0.66, P<0.001$),且吸烟者的 K^{trans} 明显高于非吸烟者(0.134min^{-1} vs $0.074\text{min}^{-1}, P=0.01$)。2008 年 Kerwin 等^[24]比较进展期斑块和中等程度病变发现前者的 K^{trans} 显著高于后者 [$(0.155 \pm 0.045) \text{min}^{-1}$ vs $(0.122 \pm 0.029) \text{min}^{-1}, P<0.01$],进展期斑块的外膜 K^{trans} 与新生血管系统的数量显著相关($r=0.41, P=0.04$)、也与巨噬细胞数量显著相关($r=0.49, P=0.01$),中等程度病变的外膜 K^{trans} 值的增加与 C 反应蛋白水平显著相关($r=0.57, P=0.01$),且吸烟者的 K^{trans} 值明显高于非吸烟者($P=0.02$),提示外膜的 K^{trans} 值可能作为动脉粥样硬化的危险因素。

2. DCE-MRI 的重复性

相较于半定量的非模型法,模型法所得的定量参数更适合于研究的交流和比较,但是需要注意不同研究中心、不同成像方案、不同动力学模型对结果的影响。已有学者对颈动脉斑块 DCE-MRI 的重复性做了比较研究。Gaens 等^[13]在比较四个动力学模型的同时也对 16 个患者行两次 DCE-MRI 以验证其重复性,发现无论选用何种模型, K^{trans} 的重复性最好,就颈动脉斑块而言重复性最佳的动力学模型是 Patlak 模型。Chen 等^[32]对颈动脉斑块的 DCE-MRI 可重复性开展了一项多中心研究:利用 Patlak 模型计算 K^{trans} 和 V_p ,发现 K^{trans} 的重复性较好(ICC 0.65, CV 25%), V_p 的重复性较差(ICC 0.28, CV 62%);当斑块较大(测量面积超过 25mm^2)时, V_p 的重复性可明显提高(ICC 升至 0.73, CV 降至 28%)。可见颈动脉斑块的 DCE-MRI 在多中心中等样本量的研究中具有可行性,尤其在评价中等程度及以上病变时。然而,今后的 DCE-MRI 研究需要加强操作者的训练、优化成像方案和严格的质量控制。

DCE-MRI 对颈部 AS 血管的评价

1. DCE 与斑块形态

Yuan 等^[27]利用高时间高空间分辨率的 TRICKS 技术发现颈动脉斑块表面形态和新生血管之间具有显著相关性,发现溃疡/不规则斑块的血管外膜的 K^{trans} 明显高于表面光滑斑块外膜的 K^{trans} [$(0.079 \pm 0.018) \text{min}^{-1}$ vs $(0.064 \pm 0.011) \text{min}^{-1}, P=0.02$],溃疡/不规则斑块内的 K^{trans} 也明显高于后者 [$(0.065 \pm 0.013) \text{min}^{-1}$ vs $(0.055 \pm 0.010) \text{min}^{-1}, P=0.03$];血管外膜的 K^{trans} 和 V_p 均与狭窄率呈正相关(相关系数分别为 $r=0.44, V_p=0.02; r=0.55, P=0.01$)。另外, Skeoch 等^[28]利用 DCE-MRI 和 FDG-PET 技术发

现类风湿性关节炎患者的颈动脉 AS 的发生率较高,且斑块形态具有较高的风险;实验组斑块均有不同程度强化,但其 DCE 参数无显著性差异;实验组斑块的钙化发生率较高、且斑块钙化和 K^{trans} 有负相关的趋势,但无统计学意义($r = -0.448, P = 0.093$)。

2. DCE 与缺血事件

近来, Wang 等^[22]探索了颈部 AS 病变外膜的 K^{trans} 值与心脑血管事件之间的关系,发现具有心脑血管事件的患者其外膜 K^{trans} 值显著高于无心脑血管事件患者 $[(0.056 \pm 0.024) \text{ min}^{-1} \text{ vs } (0.034 \pm 0.008) \text{ min}^{-1}, P < 0.001]$,颈动脉外膜 K^{trans} 与发生临床事件的时间呈负相关($r = -0.40, P = 0.003$),提示急性 AS 血栓形成的全身性因子可能影响着动脉外膜血管 VV 的功能状态。最近, Hoof 等^[26]利用 DCE-MRI 探索了症状性轻中度颈动脉狭窄者的颈部斑块微血管系统和近期脑血管事件的关系,发现外膜 K^{trans} 的第 75 百分位数与近期缺血性卒中显著相关(OR 1.97, 95% CI 1.18~3.29),而临床危险因素与脑血管事件均无明显相关性,提示与 TIA 患者相比,卒中患者的斑块微血管系统可能更易发生渗漏。未来需要前瞻性的纵向研究进一步论证斑块的 K^{trans} 和/或其他特征可否作为预测脑血管事件(类型)的影像学标志。

3. DCE-MRI 对药物治疗的随访

Dong 等^[23]运用 DCE-MRI 监测短期强化降血脂治疗的颈动脉管壁的微血管特征,结果发现治疗 1 年后 AS 管壁的 K^{trans} 显著降低[从 $(0.085 \pm 0.037) \text{ min}^{-1}$ 降至 $(0.067 \pm 0.028) \text{ min}^{-1}, P = 0.02$],但 K^{trans} 的降低与脂质坏死核心大小的减少或高敏 C 反应蛋白水平的减少均无显著相关性。该研究认为 DCE-MRI 可能会成为一种监测和评价 AS 疗效的影像学方法,可无创性检测 AS 管壁 VV 对治疗的反应。

展望

动脉斑块 DCE-MRI 的技术核心是进一步提高空间分辨率和时间分辨率,理论上两者越高越好,高空间分辨率可清晰显示微小的斑块,高时间分辨率可增加后处理结果的准确性,但实际上以现有的技术条件空间分辨率的提高将会牺牲一定的时间分辨率,反之亦然,故成像原则是在确保足够的空间分辨率的前提下尽量提高时间分辨率。不同的时间分辨率对动脉斑块成像结果和后处理模型及方法的影响有待于进一步研究。另外,限制 DCE-MRI 广泛应用的重要原因是其非标准化的检查和复杂的后处理方法,扫描序列、对比剂用法以及后处理方法(ROI 范围、模型选择及计算参数等)均会影响定量结果。最近,有关肿瘤的 DCE-MRI 后处理软件已经面世^[33],可简化繁琐的后处理步

骤。期待未来针对颈动脉斑块的 DCE 标准化检查方案和便捷高效的分析软件出现,并可推广应用于其他部位(如颅内动脉等)。

综上所述,DCE-MRI 对 AS 斑块炎症的评估尚处于研究阶段,目前已经证明该技术能够无创地定量检测颈动脉斑块内新生血管程度及功能特征。相信随着 DCE-MRI 技术的发展、后处理方法的改进以及更多应用研究的验证,DCE-MRI 可逐渐在临床诊疗中发挥更大的价值,实现对 AS 斑块治疗前的风险评估和治疗后的疗效随访。

参考文献:

- [1] Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [2] Calcagno C, Mani V, Ramachandran S, et al. Dynamic contrast enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) of atherosclerotic plaque angiogenesis[J]. Angiogenesis, 2010, 13(2): 87-99.
- [3] 俞顺, 石清磊, 苏家威, 等. DCE-MRI 定量参数在不同病理类型腮腺肿瘤鉴别诊断中的初步研究[J]. 磁共振成像, 2017, 8(9): 654-661.
- [4] 金兴兴, 岳巍, 韩东明, 等. 薄层小视野高分辨 MRI 结合 DCE-MRI 对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(4): 369-372.
- [5] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 15(1): 62-67.
- [6] Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, et al. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging[J]. Radiology, 2013, 267(3): 667-679.
- [7] Leclercq A, Houard X, Philippe M, et al. Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment[J]. J Leukoc Biol, 2007, 82(6): 1420-1429.
- [8] Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, et al. Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability: a clinical optical coherence tomography study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(23): 2469-2477.
- [9] Ribatti D, Levi-Schaffer F, Kovanen PT. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis—a double-edged sword[J]. Ann Med, 2008, 40(8): 606-621.
- [10] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(10): 2054-2061.
- [11] Sun Z. Atherosclerosis and atheroma plaque rupture: imaging modalities in the visualization of vasa vasorum and atherosclerotic plaques[J]. Scientific World J, 2014, 2014: 312764.
- [12] Port Ruediger E, Knopp Michael V, Hoffmann Ulf, et al. Multi-compartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 233-241.
- [13] Gaens ME, Backes WH, Rozel S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model se-

- lection, reproducibility, and validation[J]. *Radiology*, 2013, 266(1):271-279.
- [14] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3):223-232.
- [15] Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985, 5(4):584-590.
- [16] Chen H, Li F, Zhao X, et al. Extended graphical model for analysis of dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 66(3):868-878.
- [17] Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, et al. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors[J]. *Magn Reson Med*, 1990, 16(1):117-131.
- [18] Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers[J]. *Physiol Chem Phys Med NMR*, 1984, 16(2):167-172.
- [19] Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, et al. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: A step toward quantitative perfusion imaging[J]. *Magn Reson Med*, 1996, 36(2):225-231.
- [20] Yang C, Karczmar GS, Medved M, et al. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis[J]. *Magn Reson Med*, 2009, 61(4):851-859.
- [21] Kovar DA, Lewis M, Karczmar GS. A new method for imaging perfusion and contrast extraction fraction: input functions derived from reference tissues[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1998, 8(5):1126-1134.
- [22] Wang J, Chen H, Sun J, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid vasa vasorum in relation to coronary and cerebrovascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:420-426.
- [23] Dong L, Kerwin WS, Chen HJ, et al. Carotid artery atherosclerosis: effect of intensive lipid therapy on the vasa vasorum-evaluation by using dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2011, 260(1):224-231.
- [24] Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, et al. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59(3):507-514.
- [25] Kerwin W. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2003, 107(6):851-856.
- [26] van Hoof RHM, Schreuder Fhbm, Nelemans P, et al. Ischemic stroke patients demonstrate increased carotid plaque microvasculature compared to (ocular) transient Ischemic attack patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(5-6):297-303.
- [27] Yuan J, Makris G, Patterson A, et al. Relationship between carotid plaque surface morphology and perfusion: a 3D DCE-MRI study[J]. *MAGMA*, 2018, 31(1):191-199.
- [28] Skeoch S, Cristinacce PL, Williams H, et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):827.
- [29] Chen H, Ricks J, Rosenfeld M, et al. Progression of experimental lesions of atherosclerosis: assessment by kinetic modeling of black-blood dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 69(6):1712-1720.
- [30] Wu T, Wang J, Song Y, et al. Homologous homologous black-bright-blood and flexible interleaved imaging sequence (HOBBI) for dynamic contrast-enhanced MRI of the vessel wall[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(5):1754-1763.
- [31] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, et al. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study[J]. *Radiology*, 2006, 241(2):459-468.
- [32] Chen HJ, Sun J, Kerwin WS, et al. Scan-rescan reproducibility of quantitative assessment of inflammatory carotid atherosclerotic plaque using dynamic contrast-enhanced 3T CMR in a multi-center study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16:51.
- [33] Zollner FG, Daab M, Sourbron SP, et al. An open source software for analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance images: UMMPerfusion revisited[J]. *BMC Med Imaging*, 2016, 16:7.

(收稿日期:2018-05-09 修回日期:2018-07-26)