

椎间盘化学交换饱和转移成像研究

李亦彤, 吴刚, 李小明

【摘要】 椎间盘退变早期往往仅发生生化成分改变, 利用常规形态学成像技术难以发现。化学交换饱和转移成像(CEST)技术是一种新兴 MR 成像技术, 可定量评价椎间盘退变生化改变, 被认为是椎间盘成像技术中非常具有潜力定量成像技术。本文对 CEST 技术用于椎间盘成像原理、优势、研究进展以及目前一些不足进行综述, 并对其未来研究和应用前景进行展望。

【关键词】 椎间盘退行性变; 生化现象; 磁共振成像

【中图分类号】 R34; R445.2; R681.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)10-1339-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.10.025

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



椎间盘(the intervertebral discs, IVDs)是人体中最大的无血管结构, 它位于两椎体之间, 由髓核(nucleus pulposus, NP)、纤维环(annulus fibrosus, AF)和软骨终板(cartilaginous endplate)组成^[1], 对维持脊柱正常功能发挥着重要作用。

椎间盘退变是一种“由细胞介导的针对渐进性结构改变的异常反应”^[2], 是导致腰痛和颈肩痛的重要原因之一。腰痛与颈肩痛是当今社会困扰很多人的症状, 影响患者生活质量, 甚至造成残疾, 因此临床上早期、准确的诊断和处理至关重要。目前对椎间盘退变的诊断主要依赖影像学检查, 其中 MRI 因其良好组织对比度、无电离辐射、可多参数多平面成像等优势, 在临床广泛应用。但是目前常规成像序列多依赖形态学改变和信号改变定性或半定量评价椎间盘的改变, 例如应用广泛的 Pfirrmann 分级^[3]、Miyazaki 等^[4]提出评估颈椎间盘退变半定量分级方法等。这些方法依赖于对髓核信号、髓核纤维环分界情况、椎间盘高度等主观评价, 尽管这些评价体系操作简便且被验证了临床可行性、很好可重复性及观察者间一致性^[3-5], 但不能提供早期客观的定量测量指标^[6,7]。

化学交换饱和转移成像(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术是一种新兴的 MR 成像技术, 可以对椎间盘生化成分行定量测量和评估^[6,8-10], 为我们发现椎间盘早期改变、研究椎间盘退变影响因素以及监测干预措施疗效提供方法支持。

CEST 技术应用于椎间盘原理

1. 椎间盘生化成分改变在退变中的作用

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 李亦彤(1995—), 女, 河南南阳人, 硕士研究生, 主要从事肌骨影像学研究。

通讯作者: 李小明, E-mail: lilyboston2002@163.com

基金项目: 国家自然科学基金重点项目“椎间盘细胞及分子生物学应答机制的影像学研究”(项目批准号: 31630025)

椎间盘的主要成分包括胶原以及蛋白多糖(proteoglycan, PG), 其中, 一个 PG 基本单元由核心蛋白和一个或多个共价连接的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)链组成^[8], GAG 是由重复二糖单元组成的无分叉长链多糖。椎间盘生化成分对于维持其正常机械性能至关重要, 并且不同部位成分含量有所不同。纤维环(annulus fibrosus, AF)由大约 70% 胶原和 10%~20% 蛋白多糖组成, 而髓核(nucleus pulposus, NP)由约 20%~30% 胶原和 50% 的蛋白多糖组成^[9,11,12]。胶原在 AF 中作用是抵抗 NP 的膨胀压力, 提供剪切和抗拉强度, 作为蛋白多糖重要组成成分 GAG 由于其携带负电荷特性可吸附大量 Na⁺, Na⁺的高度集中产生渗透压对周围水具有强大吸引力, 进而可以起到保证椎间盘弹性、减震等重要作用^[13]。椎间盘早期退变主要发生的是生化改变, 包括 PGs 丢失、脱水和胶原变性, 其中 PGs 丢失是最早、最显著改变^[2], 因此, 测定椎间盘 GAG 含量可发现椎间盘早期生化改变, 有助于椎间盘退变早期诊断、探究椎间盘退变影响因素以及监测治疗反应等。

2. CEST 成像原理

CEST 成像技术的发生发展基于磁化传递(magnetization transfer, MT)技术, 通过预先施加特定频率预饱和脉冲, 该脉冲频率与待测分子频率相同, 此时待测分子中氢质子得到饱和, 进而可以与周围自由水中的氢质子发生化学交换, 使得部分周围自由水中的氢质子饱和, 这样当接下来射频脉冲发射时已经饱和的水分子中的氢质子无法产生共振, 可导致水分子信号降低, 通过对水分子信号改变探测就可间接反映待测分子浓度等信息^[13,14]。每个 GAG 单位包括 1 个—NH 和 3 个—OH, 可作为 CEST 内源性对比剂, Ling 等^[8]首次提出可利用 CEST 技术在活体中测量 GAG 含量, 为接下来 CEST 技术在椎间盘中的应用提供研究思路。选择 GAG 中—OH 的频率来作为预饱和脉

冲的频率,根据上述原理可反映出椎间盘中 GAG 含量,但由于人体环境复杂性,水分子信号改变不仅受 CEST 效应影响,还受直接水饱和(direct water saturation)、常规的磁化转移过程(conventional MT processes)、核奥氏效应(nuclear overhauser enhancement, NOE)影响,同时,温度和酸碱度等条件也会影响化学交换速率^[14]。为了更直观了解及应用 CEST,常常会绘制由不同频率预饱和脉冲得到 Z 谱图,即 S_{sat}/S_0 关于饱和脉冲频率曲线,其中 S_{sat} 为施加预饱和脉冲之后水信号强度, S_0 为施加预饱和脉冲前水信号强度,若只有直接水饱和效应以及常规磁化转移效应影响,Z 谱表现为以水峰(0ppm 处)为中心左右对称图像,但是由于 CEST 效应存在,Z 谱表现为左右非对称分布,对这种非对称表现行定量计算得到非对称性磁化转移率(magnetization transfer asymmetry, MTR_{asym})这一参数,可反映出 CEST 效应大小^[13]。由于酸碱度对化学交换速率影响,可利用二者关系对椎间盘 PH 行在体成像研究,进一步加深我们对椎间盘退变的理解,为临床早期发现椎间盘变性提供有效评价工具^[15-18]。

CEST 技术成像优势

CEST 成像技术优势在于能够提供椎间盘生化成分定量评估,减少主观因素对椎间盘退变诊断干扰。除了 CEST 技术之外,还有一些其他可对椎间盘进行定量成像技术,例如对比剂延迟增强磁共振成像(delayed gadolinium-enhanced MRI contrast, dGEMRIC)、 T_2 -mapping 成像、 $T_1\rho$ 成像、钠成像以及扩散成像等。dGEMRIC 技术是一种利用固定电荷密度间接测量 GAG 含量的方法,在软骨 GAG 定量方面已有诸多研究^[19,20],也有研究利用动物模型验证了其在椎间盘上的应用^[21]。但是该技术有诸多局限性,由于对比剂扩散速度非常缓慢,不仅明显增加了扫描时间,而且为了保证足够显像浓度需要的对比及剂量较大^[22],研究^[23]显示 dGEMRIC 技术因过慢扩散速度而在椎间盘应用中受限。此外对比剂潜在肾毒性也限制了其在肾功能不全患者中应用。 T_2 -mapping 成像可对椎间盘的 T_2 值进行定量评估, T_2 值大小可反映椎间盘内水分、胶原等综合情况,特别是水含量差异^[24],研究发现不同退变等级椎间盘 T_2 值具有差异, T_2 值大小可反映退变情况^[7,25,26],并且该技术成像相对简便易行。但 T_2 值大小受很多因素综合影响,不利于进一步研究^[22],且 T_2 无法反映椎间盘 PGs 丢失这一最早最显著变化^[27]。 $T_1\rho$ 成像能反映大分子物质与水质子之间相互作用,进而可反映出相关大分子物质含量,可用来探测 PGs 丢失^[28-30]。但其过长的扫描时间和由多

重长自旋锁定脉冲所带来的高特异性吸收率(specific absorption rate, SAR)限制了其临床应用^[27,31]。钠成像利用 GAG 携带负电荷可吸附 Na^+ 的特性,当椎间盘 GAG 丢失时可释放出 Na^+ ,通过检测 Na^+ 含量来间接反映 GAG 浓度变化,但是钠成像信噪比低,并且需要特殊硬件设备,使其临床应用受到限制^[8]。扩散成像包括扩散加权成像(DWI)、扩散张量成像(DTI)等,反映组织内水分子运动特性,已有研究证实了他们在评估椎间盘退变方面的潜力^[32-35],但是由于受磁场强度、扩散方向数目等限制,扩散成像定量指标与椎间盘退变相关性结论还未统一^[36],部分研究结果支持相关指标能检测、评价退变^[34,35],部分则认为其无法辨别正常与退变椎间盘^[37],使扩散成像临床价值存疑。CEST 成像技术可利用 GAG 这一内源性对比剂无创性评价椎间盘生化成分,无需注射外源性对比剂,不需要特殊硬件设备,能对椎间盘 GAG 含量以及 PH 值进行定量测定,研究对 CEST 与其他定量方式进行了比较,发现 CEST 所得定量参数与椎间盘退变评分相关性最高^[38]。虽然该技术易受磁场不均匀性影响,扫描时间较长,但目前学者们也致力于技术改进^[39-41],使得该技术成为椎间盘成像技术中非常具有潜力的定量成像技术。

CEST 技术在椎间盘中研究进展

1. CEST 技术应用于椎间盘可行性验证

椎间盘中 GAG 丢失是椎间盘退变的早期表现,随后才是渗透压改变、椎间盘高度变化等。因此在体、无创地探测 GAG 含量变化十分必要^[6]。为此,学者^[6,9,10,42]利用志愿者、人造模体以及动物模型等对 gagCEST 技术在椎间盘应用中可行性进行了验证。Kim 等^[6]首次提出在人体中行椎间盘 gagCEST 成像成功评价了 3.0T 磁共振仪测量无症状健康志愿者腰椎间盘 CEST 效应可行性,同时利用不同 GAG 含量模体验证了 CEST 效应与椎间盘 GAG 含量高度相关性($R^2=0.95$)。该研究表明 NP 与 AF 的 GAG 含量有显著性差异,同时发现 NP 的 CEST 信号分布不均匀,其结果与其他研究的组织学结果相一致^[43]。随后 Saar 等^[9]通过对人为处理的不同 GAG 含量的牛以及猪椎间盘样本在 11.7T 场强下的 gagCEST 成像进一步验证了该技术对 GAG 浓度评估,更加支持了该技术评价椎间盘生化成分改变的可行性。Schleich 等^[42]利用了与 Kim 等类似方法证明了该技术在颈椎椎间盘评价中同样具有可行性,并且对退变(Miyazaki 评分 3~5)和非退变组(Miyazaki 评分 1~2) MTR_{asym} 值进行统计学分析发现两组差异有显著性。但是 Schleich 等研究发现颈椎椎间盘的 MTR_{asym} 值随着

所在节段降低而增大,这与 Kim 等^[6]针对腰椎椎间盘研究结果相反,可能与脊柱不同节段机械负荷需求以及实际负荷强度相关。Liu 等^[10]在 Kim 的研究基础之上通过小视野 TSE 技术(reduced field-of-view turbo-spin-echo technique)减少肠道运动干扰,提高了成像质量和成像可靠性,进一步验证 GAG 浓度与 CEST 信号间良好的线性关系,为该技术可行性的验证提供了更加可靠的研究依据。

2.CEST 技术对椎间盘退变早期诊断及其影响因素探究

对椎间盘 GAG 含量的测量有助于发现椎间盘退变早期改变,并且还可利用 CEST 技术实现对退变影响因素的探究。Haneder 等^[12]首次利用 gagCEST 在 3.0T 场强下评价下腰痛患者椎间盘 GAG 含量及分布,并探究其与 Pfirrmann 分级和椎间盘 T_2 值的相关性,此后有多位学者^[1,27,38,44,45]对 CEST 效应与腰椎间盘 Pfirrmann 分级关系进行了研究。Haneder 等^[12]研究结果显示退变组 NP(Pfirrmann 分级 3~5) MTR_{asym} 值小于非退变组 NP(Pfirrmann 分级 1~2),但是单纯 Pfirrmann 分级与 CEST 效应之间没有直接相关性,NP 的 MTR_{asym} 值与 T_2 值之间只有较弱线性相关关系,这与其他研究结果存在差异。多数学者^[1,27,38,44,45]均发现椎间盘 NP 的 MTR_{asym} 值与 Pfirrmann 分级呈显著负相关,原因可能在于这些研究实验对象纳入标准有所不同,扫描参数以及图像处理技术有差异等。Schleich 等^[45]还发现了 CTF (Combined Task Force) 分类显示为疝出椎间盘 NP MTR_{asym} 值低于正常组 ($1.55 \pm 1.61\% < 2.83 \pm 1.52\%$, $P < 0.0001$),Deng 等^[44]研究还表明 AF 的 MTR_{asym} 值随退变等级增加而增加。

在与其他成像方法对比研究中,Togao 等^[27]发现 MTR_{asym} 值与 $T_{1\rho}$ 值呈显著正相关($P < 0.0001$),并且能更敏感地检测椎间盘退变早期 GAG 丢失,Xiong 等^[38]则通过多参数磁共振成像评价椎间盘退变,例如 T_2^* 、 $T_{1\rho}$ 、ADC (apparent diffusion coefficient) 以及 MTR_{asym},结果发现 NP 和 AF 的 MTR_{asym} 值与 Pfirrmann 分级相关性高于其他参数,说明 gagCEST 在评价椎间盘退变中具有优势。对椎间盘退变影响因素的研究 Muller-Lutz 等^[46]发现 CEST 效应与年龄的相关性,其研究表明 NP 和 AF 随年龄增长而减小的 CEST 效应可能与随着老化而减少的 GAG 含量相对应,这提示在今后研究中行年龄匹配的 gagCEST 成像分析可能是必要的。随后,Muller-Lutz 等^[47]又对性别和 BMI (body mass index) 对椎间盘 CEST 效应的影响做了研究,发现 NP 的 MTR_{asym} 值与 BMI 负相关($\rho = -0.16$, $P = 0.03$),女 MTR_{asym} 值大于男,

但纳入研究对象中男椎间盘突出比例(15%)高于女(7%),这可能会造成结果的偏倚。Schleich 等^[48]以及 Latz 等^[49]分别探究了椎小关节角度、椎小关节双侧不对称性以及双侧下肢不等长对椎间盘退变的影响,发现椎小关节双侧不对称、矢状位角度 $> 45^\circ$ 的志愿者椎间盘 NP 的 GAG 含量更低,双侧下肢不等长者 L_5/S_1 椎间盘 NP 的 MTR_{asym} 值明显降低,说明这些因素都有可能是早期腰椎间盘退变的易感因素。Schleich 等^[50]还发现形态学评价为未退变椎间盘(Pfirrmann 分级 1~2)的 MTR_{asym} 值在脊柱关节炎患者与健康志愿者间存在显著差异,提示脊柱关节炎患者可能会出现椎间盘 GAG 丢失早期改变。

3.CEST 技术在椎间盘 PH 成像中应用

作为人体中最大的无血管结构,椎间盘细胞依靠无氧糖酵解产生能量,乳酸的产生率很高,当椎间盘变性,新陈代谢紊乱会造成乳酸的堆积,致使局部 PH 值降低,已有研究表明这也与疼痛症状相关^[51]。Melkus 等^[15]首次利用 CEST 研究椎间盘 PH 值,通过对离体猪椎间盘模型在 7.0T 场强下的 CEST 成像,表明该技术对 PH 改变敏感,并且发现注射外源性对比剂碘普罗胺方法具有测定椎间盘 PH 潜力。为了探究出一种更适合于临床应用的在体 PH 检测方法(3.0T 场强,尽量不使用外源对比剂),Liu 等^[16]分别对猪椎间盘模型以及下腰痛患者进行 CEST 成像和自旋锁定成像,得到 RROC (the ratio of $R_1\rho$ dispersion and $-OH$ CEST),发现 RROC 能反映 PH 水平且不受 GAG 浓度影响,模型研究结果表明较高的 RROC 值与较低 PH 水平相关,针对患者的研究表明通过椎间盘造影确诊为疼痛椎间盘者的 RROC 值明显高于阴性椎间盘($P < 0.05$)。Zhou 等^[17]以及 Bez 等^[18]均对定量 CEST 技术进行了研究,发现测得的 K_{sw} (化学交换速率)与 PH 值高度相关,Zhou 等^[17]研究提出二者关系可描述为 $K_{sw} = 9.2 \times 10^6 \times 10 - PH + 196.9$ ($R^2 = 0.7883$),Bez 等^[18]还进行了相关基因分析,发现疼痛标志物表达与定量 CEST 信号增加呈正相关。

CEST 技术的不足

虽然 CEST 技术相比其他椎间盘成像技术有着独特优势,但也存在不足。如目前多数研究 CEST 成像仅限于单层面扫描,因为多层扫描会增加射频激发脉冲的部分能量在人体中的沉积且延长了扫描时间^[6],虽然对此在技术上也有人提出了改进的方案,但目前还未出现一个标准统一的参数优化扫描方案。其次,CEST 技术易受磁场不均匀性影响,目前也有不同技术来校正 B_0 场不均匀性,如基于 WASSR (water saturation shift referencing) 技术、基于线性拟合算

法、基于饱和脉冲调制以及基于时域分析等方法^[52],但是在椎间盘领域研究应用中还未出现公认标准校正方法,并且大多数相关研究并未对 B1 场进行有效校正,Muller-Lutz 等^[41]将一种可同时校正 B0 场和 B1 场不均匀性的方法(watersaturation and B1 correction,WASABI)引入了椎间盘 CEST 成像中并与仅校正 B0 场不均匀性方法进行了比较,结果发现成像质量得到了提高,所以对 B0 场和 B1 场不均匀性共同校正方法是需要进一步研究的。最后,椎间盘的 CEST 成像影响因素较多,图像信噪比、对比度、分辨率等相对较低,还需对扫描参数继续优化,以达到最优的成像效果^[1,44]。

展 望

CEST 技术作为新兴的极具潜力的椎间盘定量成像技术,在对椎间盘退变的早期诊断、椎间盘退变生化成分和微环境变化的探究以及相关影响因素等方面已经有了不少研究,但是目前尚未发现对椎间盘退变的治疗反应进行研究的相关文献,有学者^[12,45,48]提出了这一研究方向,可以作为未来研究的一个新思路。此外,该技术目前还处于研究阶段,尚未在临床推广使用,需要更多更大样本量的研究支持,同时需要针对目前一些技术上的不足对扫描方案优化。

参考文献:

- [1] Wada T, Togao O, Tokunaga C, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs: effect of saturation pulse and relationship with low back pain[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(3): 863-871.
- [2] Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(18): 2151-2161.
- [3] Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2001, 26(17): 1873-1878.
- [4] Miyazaki M, Hong SW, Yoon SH, et al. Reliability of a magnetic resonance imaging-based grading system for cervical intervertebral disc degeneration[J]. J Spinal Disord Tech, 2008, 21(4): 288-292.
- [5] Kettler A, Wilke HJ. Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration[J]. Eur Spine J, 2006, 15(6): 705-718.
- [6] Kim M, Chan Q, Anthony MP, et al. Assessment of glycosaminoglycan distribution in human lumbar intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3T: feasibility and initial experience[J]. NMR Biomed, 2011, 24(9): 1137-1144.
- [7] Chen C, Huang M, Han Z, et al. Quantitative T₂ magnetic resonance imaging compared to morphological grading of the early cervical intervertebral disc degeneration: an evaluation approach in asymptomatic young adults[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87856.
- [8] Ling W, Regatte RR, Navon G, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange-dependent saturation transfer (gagCEST) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(7): 2266-2270.
- [9] Saar G, Zhang B, Ling W, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration changes in the intervertebral disc via chemical exchange saturation transfer [J]. NMR Biomed, 2012, 25(2): 255-261.
- [10] Liu Q, Jin N, Fan Z, et al. Reliable chemical exchange saturation transfer imaging of human lumbar intervertebral discs using reduced-field-of-view turbo spin echo at 3.0T [J]. NMR Biomed, 2013, 26(12): 1672-1679.
- [11] Eyre DR, Muir H. Quantitative analysis of types I and II collagens in human intervertebral discs at various ages [J]. Biochim Biophys Acta, 1977, 492(1): 29-42.
- [12] Haneder S, Apprich SR, Schmitt B, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3.0 Tesla: preliminary results in patients with low-back pain [J]. Eur Radiol, 2013, 23(3): 861-868.
- [13] 杨佳伟, 邵泓达, 诸静其, 等. 糖胺聚糖化学交换饱和转移成像对软骨成分的定量研究进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(2): 185-188. 226.
- [14] 闫爽, 李明利, 金征宇. 化学交换饱和转移技术原理及应用进展 [J]. 磁共振成像, 2016, 7(4): 241-248.
- [15] Melkus G, Grabau M, Karampinos DC, et al. Ex vivo porcine model to measure pH dependence of chemical exchange saturation transfer effect of glycosaminoglycan in the intervertebral disc [J]. Magn Reson Med, 2014, 71(5): 1743-1749.
- [16] Liu Q, Tawackoli W, Pelled G, et al. Detection of low back pain using pH level-dependent imaging of the intervertebral disc using the ratio of R1rho dispersion and -OH chemical exchange saturation transfer (RROC) [J]. Magn Reson Med, 2015, 73(3): 1196-1205.
- [17] Zhou Z, Bez M, Tawackoli W, et al. Quantitative chemical exchange saturation transfer MRI of intervertebral disc in a porcine model [J]. Magn Reson Med, 2016, 76(6): 1677-1683.
- [18] Bez M, Zhou Z, Sheyn D, et al. Molecular pain markers correlate with pH-sensitive MRI signal in a pig model of disc degeneration [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17363.
- [19] Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation [J]. Magn Reson Med, 1996, 36(5): 665-673.
- [20] Crema MD, Hunter DJ, Burstein D, et al. Association of changes in delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) with changes in cartilage thickness in the medial tibiofemoral compartment of the knee: a 2 year follow-up study using 3.0T MRI [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(11): 1935-1941.
- [21] Chan DD, Khan SN, Ye X, et al. Mechanical deformation and glycosaminoglycan content changes in a rabbit annular puncture disc degeneration model [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(18): 1438-1445.
- [22] 崔运能, 李绍林, 赵银霞. MRI 检测椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(10): 797-800.
- [23] Niinimäki JL, Parviainen O, Ruohonen J, et al. In vivo quantification of delayed gadolinium enhancement in the nucleus pulposus of human intervertebral disc [J]. J Magn Reson Imaging, 2006, 24(4): 796-800.
- [24] Marinelli NL, Haughton VM, Munoz A, et al. T₂ relaxation times

- of intervertebral disc tissue correlated with water content and proteoglycan content[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(5): 520-524.
- [25] Trattnig S, Stelzeneder D, Goed S, et al. Lumbar intervertebral disc abnormalities: comparison of quantitative T_2 -mapping with conventional MR at 3.0T[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(11): 2715-2722.
- [26] Stelzeneder D, Welsch GH, Kovacs BK, et al. Quantitative T_2 evaluation at 3.0T compared to morphological grading of the lumbar intervertebral disc: a standardized evaluation approach in patients with low back pain[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(2): 324-330.
- [27] Togao O, Hiwatashi A, Wada T, et al. A qualitative and quantitative correlation study of lumbar intervertebral disc degeneration using glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer, Pfirrmann grade, and T_1 -rho[J]. *Am J Neuroradiol*, 2018, 39(7): 1369-1375.
- [28] Takayama Y, Hatakenaka M, Tsushima H, et al. T_1 rho is superior to T_2 -mapping for the evaluation of articular cartilage denaturation with osteoarthritis: radiological-pathological correlation after total knee arthroplasty[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(4): e192-198.
- [29] Menezes NM, Gray ML, Hartke JR, et al. T_2 and T_1 rho MRI in articular cartilage systems[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 51(3): 503-509.
- [30] Li X, Cheng J, Lin K, et al. Quantitative MRI using T_1 rho and T_2 in human osteoarthritic cartilage specimens: correlation with biochemical measurements and histology[J]. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29(3): 324-334.
- [31] Wheaton AJ, Borthakur A, Corbo M, et al. Method for reduced SAR T_1 rho-weighted MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 51(6): 1096-1102.
- [32] 黄耀渠, 赵晓梅, 伍琼慧, 等. 磁共振 T_2 弛豫时间和 ADC 评估腰椎间盘退变的对比研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(8): 773-777.
- [33] 褚相乐, 马景旭, 邱雪玲, 等. DTI 在腰椎间盘退行性改变中的应用初探[J]. *放射学实践*, 2016, 31(1): 81-85.
- [34] Niinimäki J, Ruohonen J, Silfverhuth M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of experimentally injured porcine intervertebral disc[J]. *Acta Radiol*, 2007, 48(6): 643-649.
- [35] Chiu EJ, Newitt DC, Segal MR, et al. Magnetic resonance imaging measurement of relaxation and water diffusion in the human lumbar intervertebral disc under compression in vitro[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(19): E437-444.
- [36] Zhang W, Ma X, Wang Y, et al. Assessment of apparent diffusion coefficient in lumbar intervertebral disc degeneration[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(9): 1830-1836.
- [37] Niinimäki J, Korkiakoski A, Ojala O, et al. Association between visual degeneration of intervertebral discs and the apparent diffusion coefficient[J]. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(5): 641-647.
- [38] Xiong X, Zhou Z, Figini M, et al. Multi-parameter evaluation of lumbar intervertebral disc degeneration using quantitative magnetic resonance imaging techniques[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 444-454.
- [39] Muller-Lutz A, Schleich C, Schmitt B, et al. Improvement of gagCEST imaging in the human lumbar intervertebral disc by motion correction[J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(4): 505-511.
- [40] Muller-Lutz A, Cronenberg T, Schleich C, et al. Comparison of glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer using Gaussian-shaped and off-resonant spin-lock radiofrequency pulses in intervertebral discs[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 78(1): 280-284.
- [41] Muller-Lutz A, Ljimini A, Stabinska J, et al. Comparison of B0 versus B0 and B1 field inhomogeneity correction for glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer imaging[J]. *MAGMA*, 2018, 31(5): 645-651.
- [42] Schleich C, Muller-Lutz A, Zimmermann L, et al. Biochemical imaging of cervical intervertebral discs with glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging: feasibility and initial results[J]. *Skeletal Radiol*, 2016, 45(1): 79-85.
- [43] Iatridis JC, MacLean JJ, O'Brien M, et al. Measurements of proteoglycan and water content distribution in human lumbar intervertebral discs[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32(14): 1493-1497.
- [44] Deng M, Yuan J, Chen WT, et al. Evaluation of glycosaminoglycan in the lumbar disc using chemical exchange saturation transfer MR at 3.0 Tesla: reproducibility and correlation with disc degeneration[J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(1): 47-55.
- [45] Schleich C, Muller-Lutz A, Eichner M, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in healthy volunteers[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(2): 146-152.
- [46] Muller-Lutz A, Schleich C, Pentang G, et al. Age-dependency of glycosaminoglycan content in lumbar discs: A 3t gagCEST study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(6): 1517-1523.
- [47] Muller-Lutz A, Schleich C, Schmitt B, et al. Gender, BMI and T_2 dependencies of glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in intervertebral discs[J]. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34(3): 271-275.
- [48] Schleich C, Muller-Lutz A, Blum K, et al. Facet tropism and facet joint orientation: risk factors for the development of early biochemical alterations of lumbar intervertebral discs[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1761-1768.
- [49] Latz D, Frenken M, Schiffner E, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs of patients with leg length discrepancy: A pilot study[J]. *J Orthop*, 2019, 16(5): 363-367.
- [50] Schleich C, Muller-Lutz A, Matuschke F, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in patients with spondyloarthritis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(4): 1057-1063.
- [51] Cheung KM. The relationship between disc degeneration, low back pain, and human pain genetics[J]. *Spine J*, 2010, 10(11): 958-960.
- [52] 薛心雨, 侯榆青, 贺小伟, 等. 化学交换饱和转移 MRI 中 B0 场不均匀性校正的研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(8): 1285-1289.

(收稿日期: 2019-09-02 修回日期: 2019-10-13)