标量动脉输入函数无法唯一确定灌注残留函数：理论与模体磁共振成像

Yuyang Gan[1,2], Dominick Romano[1,3], Maneesh John[1,4], Renjiu Hu[1,2], Qihao Zhang[1], Benjamin Weppner[1,3], Alexey V. Dimov[1], Pascal Spincemaille[1], Yi Wang[1,2,3,4,*]

1 放射学系，威尔康奈尔医学院，纽约州纽约市

2 机械与航空航天工程系，康奈尔大学，纽约州伊萨卡

3 生物医学工程系，康奈尔大学，纽约州伊萨卡

4 康奈尔大学电气与计算机工程系，纽约州伊萨卡

* 通信作者：Yi Wang，博士，威尔康奈尔医学院放射学系，纽约州纽约市东61街407号，RR-118，邮编10065，美国。

电子邮箱：yiwang@med.cornell.edu

短标题：标量动脉输入函数不能唯一确定残留函数

字数：231（摘要，不含小标题；含小标题为237），2798（正文，从引言至结论）

摘要

目的

建立示踪剂动力学模型的残留函数与动脉入口处的血流速度及横截面示踪剂分布之间的关系，并表明横截面平均动脉输入函数（AIF）无法唯一确定残留函数。

理论与方法

对于无径向扩散的稳态层流，以横截面平均入口动脉输入函数为参照的残留函数可根据速度和入口示踪剂分布进行解析推导。在具有抛物线流的直管中，比较了两个共享同一测量动脉输入函数的非负入口分布，输入分别为伽马变异输入和矩形动脉自旋标记（ASL）。在钆团注通过期间，于 3 T 下对直管体模进行成像，并以均匀填充作为对照。

结果

在体模中，在全部 11 个测站和三个团注中，团注到达期间管腔中心附近的增强均大于管壁附近，而均匀钆填充未显示出这种模式。在管模型中，对于伽马变异输入，两个分布产生的组织曲线相差最大可达均匀入口峰值的 23.3%，达峰时间相差 0.30 s；对于短于最快通过时间的 ASL 标记，差异最大可达 33.3%。两者的残留函数在初始幅度和归一化时间形状方面存在差异。

结论

相同的动脉输入函数可能产生不同的组织浓度曲线，这取决于入口示踪剂浓度和动脉血流速度的空间分布。因此，残留函数-动脉输入函数示踪剂动力学模型可能不符合流体力学，也不应被解释为组织血流。

关键词： 动脉输入函数、残留函数、指示剂稀释、反卷积、示踪剂与速度的空间分布、延迟与弥散

引言

组织血流对于评估许多疾病非常重要，它被编码于动态示踪剂成像中，包括动态对比增强CT、动态磁敏感对比MRI、动态对比增强（DCE）磁共振成像（1）以及动脉自旋标记（ASL）（2）。组织血流的提取或定量一直基于示踪剂动力学模型或指示剂稀释理论：组织浓度-时间曲线被建模为血流量乘以动脉输入函数（AIF）（3,4）与组织残留函数（5）的时间卷积，并通过时间反卷积估计血流量。多个区室模型基于AIF，利用相同的动力学关系表达示踪剂进入与离开的平衡（6）。然而，AIF仅反映单一的浓度-时间曲线，无法解析示踪剂在动脉管腔内的空间分布。

从物理上看，血液的速度场由纳维–斯托克斯方程支配，而示踪剂从供血动脉向组织的输运则由平流-扩散（连续性）方程（7）支配。经典指示剂稀释理论认为，组织浓度是残留函数与动脉输入函数的时间卷积（8）；然而，成像测量的是横截面平均动脉输入函数，无法记录示踪剂在不同速度的流线间如何分布。由于从靠近轴线处进入的示踪剂比从靠近管壁处进入的示踪剂更早离开，组织响应取决于这种入口分布。我们在此表明，即使血管几何结构和速度场固定，横截面平均动脉输入函数也不能唯一确定残留函数。一般而言，对于复杂的组织脉管系统，残留函数作为时间函数可能无法从流体力学推导得出。我们针对直管给出了这一结论的解析证明，并在团注通过流动仿体时对径向示踪剂梯度进行了成像。

理论与方法

理论：动脉输入与组织残留函数

标准血管内指示剂稀释模型通过单位组织体积的血流量（f）和无量纲残留函数$r(\tau)$，将组织示踪剂浓度$c_T(t)$与动脉输入函数$c_A(t)$联系起来，其中$r(0) = 1$ (8)：

$$c_T(t) = f \int_0^t c_A(t-\tau)\, r(\tau)\, \mathrm{d}\tau. \qquad (1)$$

时间积分将所有仍留在组织中的较早动脉输入相加，并分别以残留函数 r (4,8) 加权；对于指数残留函数，$r(\tau) = e^{-k\tau}$，其速率常数为 k (6)，公式 1 等价于隔室模型 $\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} c_T(t) = f \cdot c_A(t) - k \cdot c_T(t)$。补充信息 S1 根据示踪剂质量守恒推导出公式 1。

—

在本研究中，我们证明，当入口示踪剂分布发生变化时，即使血管几何结构和速度场保持不变，给定的动脉输入函数也可能对应不同的残留函数 r 。为此，我们将一个简单的血管空间——圆柱形管道 (9)——作为全血管模型区域：$c_A(t)$ 是入口横截面上的平均浓度，$c_T(t)$ 是管道体积内的平均浓度。$c_T(t)$ 在公式 1 中起到组织浓度的作用。

设 R 为该管道的半径，L 为其长度。设 $c(z, \rho, \theta, t)$ 为轴向位置 $0 \le z \le L$、径向位置 $0 \le \rho \le R$和方位角 $0 \le \theta < 2\pi$处的示踪剂浓度。设 $S = \pi R^2$ 为其横截面积，$V = SL$ 为其体积。流动为稳态轴向流，速度为 $u(\rho)$；体积流量为 $F = \int u(\rho)\, \mathrm{d}S$，因此 $f = F/V$。忽略径向扩散，因此每个示踪剂元都沿其流线运动，符合对流层流稀释理论（10）。如果管道初始时不含示踪剂，且当 $t < 0$ 时入口浓度为零，那么示踪剂通过长度为 L 的管道输运，只会使每条流线上的入口浓度延迟各自的传输时间（11）：

$$c(z,\rho,\theta,t) = c\left(0,\rho,\theta,t-\tfrac{z}{u(\rho)}\right). \tag{2}$$

测得的动脉输入函数是入口表面上的面积平均值，组织浓度则是管道内的体积平均值：

$$c_A(t) = \tfrac{1}{S}\textstyle\int_S c(0,\rho,\theta,t)\,\mathrm{d}S,$$

$$c_T(t) = \tfrac{1}{V}\textstyle\int_V c(z,\rho,\theta,t)\,\mathrm{d}V, \tag{3}$$

其中 $\mathrm{d}S = \rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta$，且 $\mathrm{d}V = \rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta\,\mathrm{d}z$，采用柱坐标。考虑一种在团注期间横截面形状保持不变的入口分布：$c(0,\rho,\theta,t) = \phi(\rho,\theta)c_A(t)$，其中$\frac{1}{S}\int \phi(_S \quad \rho\ \theta \quad S = 1,)\,\mathrm{d}$，因此 c_A 仍为面积平均入口浓度。此推导适用于任意分布$\phi(\rho,\theta)$，无论其是否轴对称。代入方程 3 得

$$\begin{aligned} c_T(t) &= \frac{1}{V}\int_V \phi(\rho,\theta)c_A\left(t-\frac{z}{u(\rho)}\right)\,dV \\ &= \frac{1}{V}\int_V \phi(\rho,\theta)\int_{-\infty}^{\infty}\delta\left(\tau-\frac{z}{u(\rho)}\right)c_A(t-\tau)\mathrm{d}\tau\;\mathrm{d}V \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} c_A(t-\tau)\int_V \frac{1}{V}\phi(\rho,\theta)\,\delta\left(\tau-\frac{z}{u(\rho)}\right)\mathrm{d}V\,\mathrm{d}\tau\,, \end{aligned}$$

其中 δ 为狄拉克δ函数。量 $_{u}{}^{z}{}_{(\rho)}$表示位于(z,ρ,θ)的示踪剂元自进入管道以来在其中停留的时间。由于我们设定$c_A(t) = 0$，适用于$t < 0$，该积分变为

$$c_T(t) = f\textstyle\int_0^t c_A(t-\tau)\,\tilde{r}_\phi(\tau)\,\mathrm{d}\tau. \tag{4}$$

Here

$$\tilde{r}_\phi(\tau) = \frac{1}{F}\int_0^L\int_0^{2\pi}\int_0^R \phi(\rho,\theta)\,\delta\left(\tau-\frac{z}{u(\rho)}\right)\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta\,\mathrm{d}z = \frac{1}{F}\int_0^{2\pi}\int_0^R \phi(\rho,\theta)\,u(\rho)\,H\left(\frac{L}{u(\rho)}-\tau\right)\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta\,, \tag{5}$$

其中 H 为 Heaviside函数（对于 $\tau > 0$）。量 r_ϕ 是相对于测得的动脉输入函数 c_A 定义的有效残留函数，取决于速度分布 u 和入口形状 ϕ。

沿每条流线积分，$\int \delta(\begin{matrix} L \\ 0 \end{matrix} \quad \tau - \frac{z}{u\ \rho} \quad z = u()) \mathrm{d}\,(\rho) H(\begin{matrix} L \\ u \end{matrix}(\rho) - \tau)$ 对于 $\tau > 0$，可得到第二种形式。其中，$\phi u\,\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta$ 表示示踪剂通量，其通过面积元 $\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta$ 进入，单位为每 c_A；Heaviside函数 H 仅保留通过时间 $\begin{matrix} L \\ u \end{matrix}(\rho)$超过 τ的流线，即示踪剂在早于时间 τ 进入后仍处于管道内的流线。对于短于最快通过时间的 τ，所有流线均有贡献，而公式 5 给出 $r_\phi(\tau) = \kappa_\phi \equiv \frac{1}{F}\int \quad \int \quad \phi u\,\rho\,\mathrm{d}$ $\begin{matrix} 2\pi \\ 0 \end{matrix} \quad \begin{matrix} R \\ 0 \end{matrix} \quad \rho \quad \theta\mathrm{d}$，即通量加权入口浓度与面积加权入口浓度之比。对于均匀入口分布，该比值等于 1（补充信息 S1）。将其除以该比值可得归一化残留函数

$$R_\phi(\tau) = \frac{\tilde{r}_\phi(\tau)}{\kappa_\phi} = \frac{\int_0^{2\pi}\int_0^R \phi u\, H\left(\frac{L}{u} - \tau\right)\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta}{\int_0^{2\pi}\int_0^R \phi u\,\rho\,\mathrm{d}\rho\,\mathrm{d}\theta}, \tag{6}$$

即进入管道的示踪剂中，在进入后经过 τ 时间仍留在管道内的比例，其中 $R_\phi(0) = 1$ 与式 1 中的标准残留函数相同。因此，式 4 是将归一化残留函数 R_ϕ 和通量加权入口浓度 $\kappa_\phi c_A$ 分别替换 r 和 c_A 后得到的式 1。对 ϕ 的依赖不仅限于比例因子 κ_ϕ：R_ϕ 的形状也会随 ϕ 改变。对每一种面积平均值为 1 的入口分布，将式 5 在 τ 上积分可得$\int_0^\infty r_\phi\ \tau \quad \tau = \frac{L}{F}\int \quad \int \quad \phi\,\rho(\,)\,\mathrm{d}\,\mathrm{d}$ $\begin{matrix} 2\pi \\ 0 \end{matrix} \quad \begin{matrix} R \\ 0 \end{matrix} \quad \rho \quad \theta = \frac{V}{F}\mathrm{d}$；有效残留函数曲线下面积仅由血管容积和流量决定。具有不同 κ_ϕ、因而初始高度也不同的两个入口分布，其有效残留函数不可能成比例；它们的归一化残留函数（积分值为 $V/(\kappa_\phi F)$）形状必然不同。因此，每一种固定入口分布都有其自身的标量卷积（式 4），但不存在一个残留函数能够描述所有可能的、具有相同测量 AIF 的入口分布。

方法：体模与MRI采集

使用一根直的聚氯乙烯管道（标称内径 9.53 mm，长度 81.3 cm）构建了一个体模。水在重力作用下流经该管道，流量约为 200

毫升/分钟（Re ≈ 450）。其管腔比脑动脉更大，因此可以采用临床动态序列进行横断面成像。通过 Y形连接器手动注入三次钆喷酸葡胺团注（马根维显；拜耳公司，美国新泽西州惠帕尼），每次标称体积为 2 mL，配制浓度为 5 mM，注射时间约为 5 s。主要分析使用了第一次团注，这是唯一一次注入无示踪剂基线的团注；补充信息 S2 对三次团注进行了比较。

成像采用 3 T GE Discovery MR750 扫描仪（GE 医疗，美国威斯康星州沃基肖）和 3D DISCO/EFGRE3D 序列：TR/TE 为 4.22/1.636 ms，翻转角为 10°，平面内加速因子为 2，重建矩阵为 256 × 256 × 20，体素大小为 1.0156 × 1.0156 × 1.0 mm3。每个序列包含 121 个体积，按 1.530 秒的间隔重建；由于采用视图共享，每个体积的有效时间覆盖范围长于此间隔。五次采集采用相同方案：静态水、流动水、团注、静态稀释钆和流动稀释钆。由于在最后两次采集中，钆均匀充满管道，因此其中任何径向模式都反映了成像效应，例如翻转角不均匀性或流量对信号的影响，而非团注输运。

垂直于管中心线的横截面在 0.4 mm 网格上进行重采样。分别对静态水采集和流动水采集拟合椭圆形管腔边界（中心差异中位数为 0.12 mm；Dice 重叠系数中位数为 0.98），并将其平均为单一的管腔几何形态；在采样任何钆图像之前固定该几何形态，并将其用于所有比较。分析了 11 个具有完整成像横截面的测站；截断的横截面予以排除（补充信息 S3）。图 1A–B 显示了沿该中心线的 3.0 mm 纵向层以及基于水信号的管腔掩膜。

由于信号未经校准，位置 $\boldsymbol{r}$ 和时间t 的示踪剂浓度由磁共振信号的相对增强 $S(\boldsymbol{r}, t)$表示：

$$E(\boldsymbol{r},t)=\frac{S(\boldsymbol{r},t)-S_0(\boldsymbol{r})}{S_0(\boldsymbol{r})}. \tag{7}$$

团注图以注射扫描的团注前中位数（第 4–8 帧，从零开始编号）作为基线，以避免扫描间漂移。定量比较将团注和两次均匀填充参照同一基线（流水帧 20–99 的均值），并对这些帧中的均匀填充取平均；每个站点的首次团注均在其局部上升段进行评估（从管腔均值峰值的 30% 上升至峰值，最多六帧）。

在每个测站，我们计算了十个分箱的径向增强剖面、中央带（图中标记为“核心区”，$\rho/R<0.30$）与内壁带（$0.60\le\rho/R<0.85$）平均增强值之差，以及正增强质心距管腔中心的距离。此处，ρ/R 表示相对于拟合椭圆管腔边界归一化的径向位置（中心处为0，管壁处为1）；内壁带在边界之前结束，以避免部分容积体素，质心则按正E加权。该单次实验的测站值仅作描述性报告，未进行显著性检验。

结果

体模：管腔横截面上的非均匀增强

团注到达后，管道中心附近的增强强于管壁附近（15.3 s；图1A、B，上图）。在冲洗过程中，这一模式发生逆转，增强集中于管壁附近（39.8 s；图1B，下图），示踪剂在近壁缓慢流线中滞留。对于层流输运而言，这种演变是可以预期的，并表明真实团注的横截面分布会在通过管道的过程中发生变化。下面的管模型采用最简单的情形，即固定入口分布；在这种情况下，标量卷积仍然成立，但残留函数并不唯一。

以共同的流动水基线为参照，团注的径向分布从轴线附近的0.38下降至管腔边缘处的0.15，而静态和流动钆填充在接近0.45处重合，未见中心增强（图1C）。团注的中心减管壁增强平均为0.108，并且在全部11个测站均为正值；相比之下，静态和流动填充分别为−0.019和−0.027（图1D）。正增强质心的位移，团注为1.26 mm，而两种填充分别为0.78和0.74 mm（图1E）。团注较大的偏移与其通过偏离轴线的Y形连接器端口注入相一致。由于两种填充的中心减管壁值略为负值，成像效应并未造成中心过量增强。横截面平均（如测得的动脉输入函数所进行的平均）会抹平这些空间变化。

管模型：相同的动脉输入函数，不同的残留函数

假设为稳定的抛物线（泊肃叶）流

$$u(\rho) = u_{\max}[1 - (\frac{\rho}{R})^2],$$

我们得到 $F = Su_{\max}/2$。

定义 $s=(\rho/R)^2$ 和 $\tau_0=L/u_{\max}$（即沿轴线的通过时间（最快流线）），并将以 s 表示的轴对称入口剖面记为 $\phi(s)$，则式 5 给出了 $\tau>0$ 的有效残留函数

$$\tilde{r}_{\phi}(\tau)=2\int_{s^*(\tau)}^{1}\phi(s)(1-s)\,\mathrm{d}s\,,\qquad s^*(\tau)=\max\left(0,1-\frac{\tau_0}{\tau}\right). \tag{8}$$

我们比较两个简单的二次剖面：一个在中心附近富集ϕ_+，另一个在ϕ_-管壁附近富集：

$$\phi_{\pm}(s)=1\pm[\tfrac{1}{2}-s]. \tag{9}$$

它们如图2A所示。两个剖面的取值范围均为0.5至1.5，且截面平均值均为1，因此它们的实测入口动脉输入函数相同。对于$\tau>0$，取$q=\min(1,\tau_0/\tau)$，公式8给出（记$r_{\pm}$、$\kappa_{\pm}$、$R_{\pm}$为$\phi_{\pm}$）$r_+=\frac{q^2}{2}+\frac{2q^3}{3}$和$r_-=\frac{3q^2}{2}-\frac{2q^3}{3}$，因此$\kappa_+=\frac{7}{6}$和$\kappa_-=\frac{5}{6}$（图2C）。中心富集剖面$\phi_+$将更多示踪剂置于快速流线上，因此产生更大的示踪剂通量。图2D显示，两个归一化残留函数都从1开始，但随后彼此分离；例如，在$\tau=2\tau_0$时，$R_+=\frac{5}{28}\approx 0.18$和$R_-=\frac{7}{20}=0.35$。

对于具有$\tau_0=1$ s的管道，我们使用两种动脉输入分别计算了两种流速分布的组织曲线。第一种是因果伽马变异团注，即$c_A(t)\propto t^2e^{-t}$，其中t以秒为单位，代表DSC、DCE或CT灌注中的造影剂团注。第二种是连续或伪连续ASL动力学模型（2）中采用的矩形输入，在入口处进行标记：其宽度即为标记持续时间，将残留函数乘以$e^{-\tau/T_1}$可计及血管内纵向弛豫。由于持续时间为D的矩形输入所产生的组织曲线，会在该宽度的滑动窗口上对残留函数进行积分，因此比较0.1、0.5和2 s的标记持续时间，可以显示分布差异如何取决于输入持续时间相对于最快通过时间的大小。ASL曲线分别在不考虑和考虑弛豫的情况下计算（3 T条件下血液的$T_1=1.65$ s（12））。曲线以0.5 ms为间隔进行评估，

中心富集组织曲线与壁面富集组织曲线之间的差异，以相同弛豫条件下均匀入口（$\phi = 1$）峰值的百分比表示。

尽管实测入口动脉输入函数完全相同，这两种剖面产生的组织曲线却不同（图2B、E）。对于伽马变输入，曲线之间的差异最高可达均匀入口峰值的 23.3%，达峰时间相差 0.30 s。由于 $\kappa_+ \neq \kappa_-$，幅度差异既包含示踪剂输送量不同的影响，也包含残留函数形状不同的影响；达峰时间差异则仅反映形状差异，因为将残留函数乘以一个常数不会改变组织曲线的峰值位置，这也证实归一化残留函数同样存在差异（图2D）。根据公式 5，两种有效残留函数的积分均为$V/F = 2\tau_0$ (2 s；图2C)，因此中心富集残留函数较大的初始值由其更快的衰减所抵消。

矩形输入显示了这种差异如何取决于输入持续时间（图2F、G）。对于短于 τ_0 的标记，在标记结束时尚无标记离开管道；无论是否存在弛豫，最大差异均达到均匀入口峰值的 $\kappa_+ - \kappa_- = 1/3$（33.3%），因为在最快流线上的标记到达出口之前，两条组织曲线都恰好是均匀入口曲线的 κ_ϕ 倍。无弛豫时，较长的标记会使组织曲线趋向由与剖面无关的面积 V/F （式5）决定的共同稳态，因此分离度在上升沿达到峰值（2 秒标记时为 25.0%）。存在弛豫时，在管道中停留时间较短的示踪剂所占权重更大，因此平台段不再重合，2 秒标记时的分离度为 28.0%。

讨论

我们证明，血流速度会根据流体力学规律在管腔内发生变化，因此，无法根据缺乏示踪剂浓度和通过时间空间信息的横截面平均动脉输入函数唯一确定残留函数。对于固定的血管几何结构和速度场，即使在建模区域入口处测量，相同的平均动脉输入函数也会因入口分布不同而产生不同的组织浓度曲线。平均动脉输入函数本身无法区分这类入口横截面分布，而临床灌注图像也无法解析这些分布，从而导致传统动脉输入函数-残留函数表述中的示踪剂动力学存在歧义。

因此，除了反卷积响应曲线下面积与入口分布无关这一点之外，很难将时间反卷积结果解释为组织血流，因为 $\int_0^\infty r_\phi\ \tau \quad \tau = V(\ )\ \mathrm{d}\ /F$(公式 5)。使用面积平均的$c_A$ 对c_T 进行反卷积，$\tilde{}$ 可以恢复 $f \cdot r_\phi = \kappa_\phi \cdot f \cdot R_\phi$，而不是恢复$f$ 乘以初始值为 1 的残留函数。在直管示例中，该响应的峰值为 $\kappa_\phi \cdot f$。若将此峰值作为f的估计值，则其存在±17%的偏差: ~对于中心富集型入口，峰值为真实流量的 7/6；对于管壁富集型入口，峰值为真实流量的 5/6，尽管两者的几何形状和流量完全相同。在这条不发生混合的管道中，以基于面积的血容量除以基于峰值的f 计算得到的平均通过时间（MTT）会按 $1/\kappa_\phi$进行缩放。按照示踪剂稀释理论的要求（10,13），将动脉输入函数参照示踪剂通量而非面积，可消除这一流量缩放因子κ_ϕ ，同时使基于面积的血容量按 $1/\kappa_\phi$进行缩放，但无法消除归一化残留函数的形状变化（公式 6）。当动脉输入函数在上游测量时，恢复的响应还会吸收动脉输入函数测量点与组织之间的输运效应：纯粹的延迟会使响应发生平移，而弥散还会降低其峰值（14,15），因此根据峰值读取的流量会被低估。

通过对动脉输入函数的延迟或弥散进行校正无法消除这种歧义，因为这些校正只针对中间动脉（16-19）。即使动脉输入函数是在建模区域的入口处测量的，也不存在需要校正的中间动脉，这种歧义仍然存在。只有在指定入口分布后，才能定义有效残留函数（公式 5），而测量的动脉输入函数并不能确定该分布。每当动态对比增强磁共振成像组织模型由测量的标量动脉输入函数驱动时，预计也会存在类似的依赖关系（6）。

本研究存在若干局限性。分析假设流量沿轴向保持稳定（且在示例中呈抛物线分布），并且不存在径向扩散；在体内，搏动性、血管弯曲、分支和微血管混合会决定径向示踪剂梯度持续的时间。在体模中，手动通过 Y 型接头注射也可能引入横向不对称。由于信号未转换为浓度，且视图共享延长了每个体积的时间窗口，这些图像显示了示踪剂的位置，却未显示其含量，因此该描述仍是定性的。要对具有相同动脉输入函数的两种空间分布不同的输入分布进行定量，需要仔细校准。其影响需在未来的患者研究中进行评估，例如在缺血性卒中的评估中（20）。

结论

横截面平均动脉输入函数无法唯一确定残留函数，即使血管几何结构和速度场固定，且动脉输入函数是在建模区域入口处测得的，也不例外。相同的动脉输入函数可以产生不同的组织浓度曲线。以测量的标量动脉输入函数为参照的残留函数，不仅取决于血管特性，还取决于入口示踪剂分布，包括其幅度和时间形状。

致谢与资助

本研究得到了 美国国立卫生研究院（R01EB034755 和 R01NS135205）的资助).

利益冲突

PS 和 YW 持有 Medimagemetric LLC 的股权。

数据可用性声明

支持本研究结论的体模 MRI 数据和分析代码可在合理请求后向通讯作者获取。

补充信息

更多补充信息请参阅在线版补充信息 PDF：第 S1 节（公式 1 和直管模型的推导，公式 S1–S3）、第 S2 节（三次团注注射的可重复性，图 S1–S2）以及第 S3 节（管腔几何提取，图 S3）。

图

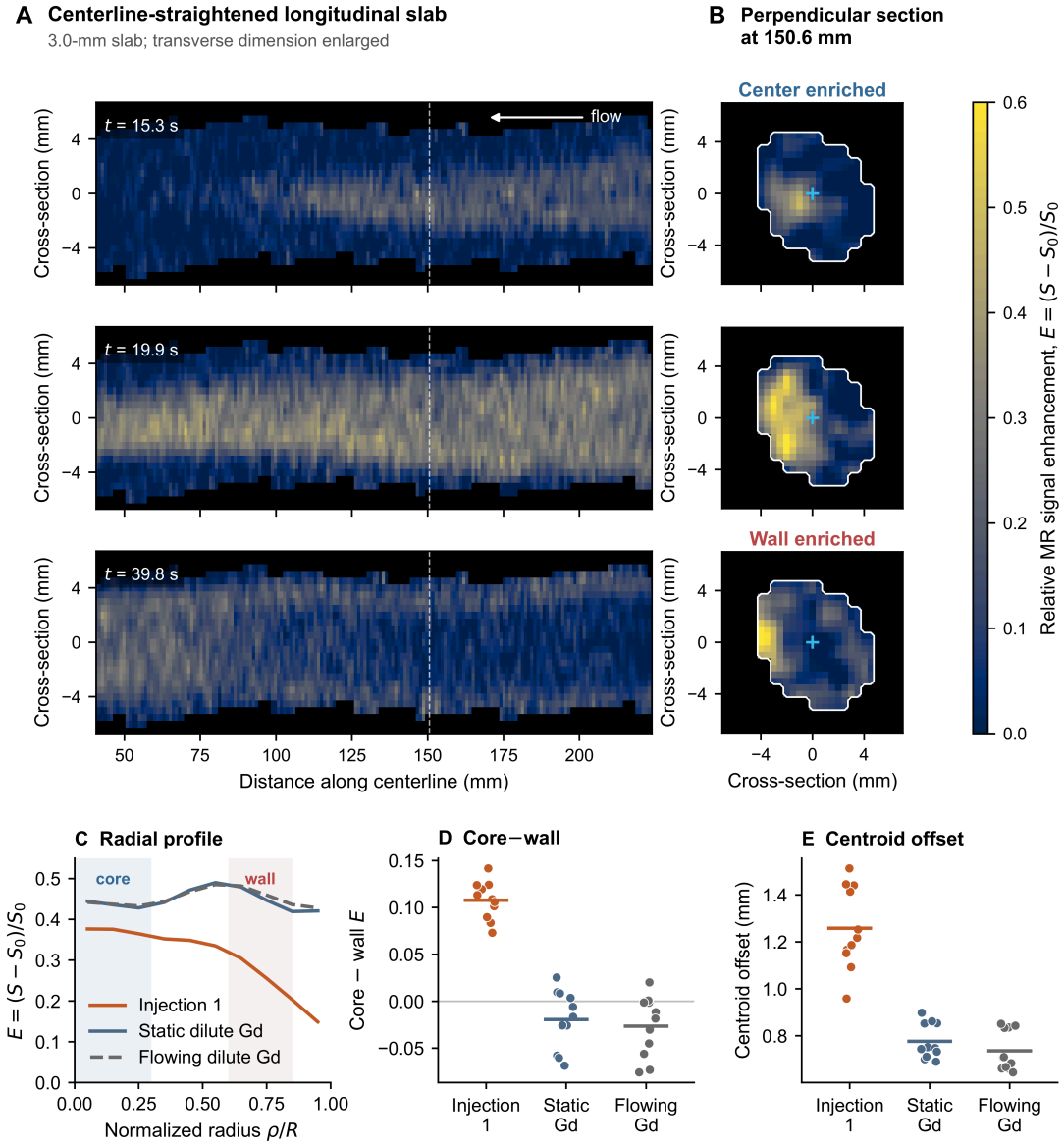
A Centerline-straightened longitudinal slab
3.0-mm slab; transverse dimension enlarged
B Perpendicular section at 150.6 mm
Center enriched
Wall enriched
flow
t = 15.3 s
t = 19.9 s
t = 39.8 s
Cross-section (mm)
Distance along centerline (mm)
Relative MR signal enhancement, E = (S − S0)/S0
C Radial profile
core
wall
Injection 1
Static dilute Gd
Flowing dilute Gd
Normalized radius ρ/R
D Core−wall
Core − wall E
E Centroid offset
Centroid offset (mm)
Injection 1
Static Gd
Flowing Gd

图1. 团注通过期间的横截面增强及均匀填充。(A) 纵向图像（3.0-mm层；虚线标示150.6-mm截面）和(B) 15.3 s（上图，中心信号较强）、19.9 s（中图）及39.8 s（下图，管壁信号较强；此截面的管壁与中心差异最大）时的垂直团注图，相对于注射采集的团注前水基线。(C) 十一个测站的平均径向分布曲线（阴影标示核心区，$\rho/R < 0.30$，蓝色；内壁，$0.60 \leq \rho/R < 0.85$，红色），(D) 中心减管壁（“核心区–管壁”）增强，以及(E) 注射1局部上升段上的正向增强质心偏移和两种均匀钆填充的质心偏移；计算时采用同一个流动水基线和固定的椭圆几何形状。圆点表示同一实验中管道沿线各测站（$n = 11$）的数据；横线表示测站均值。

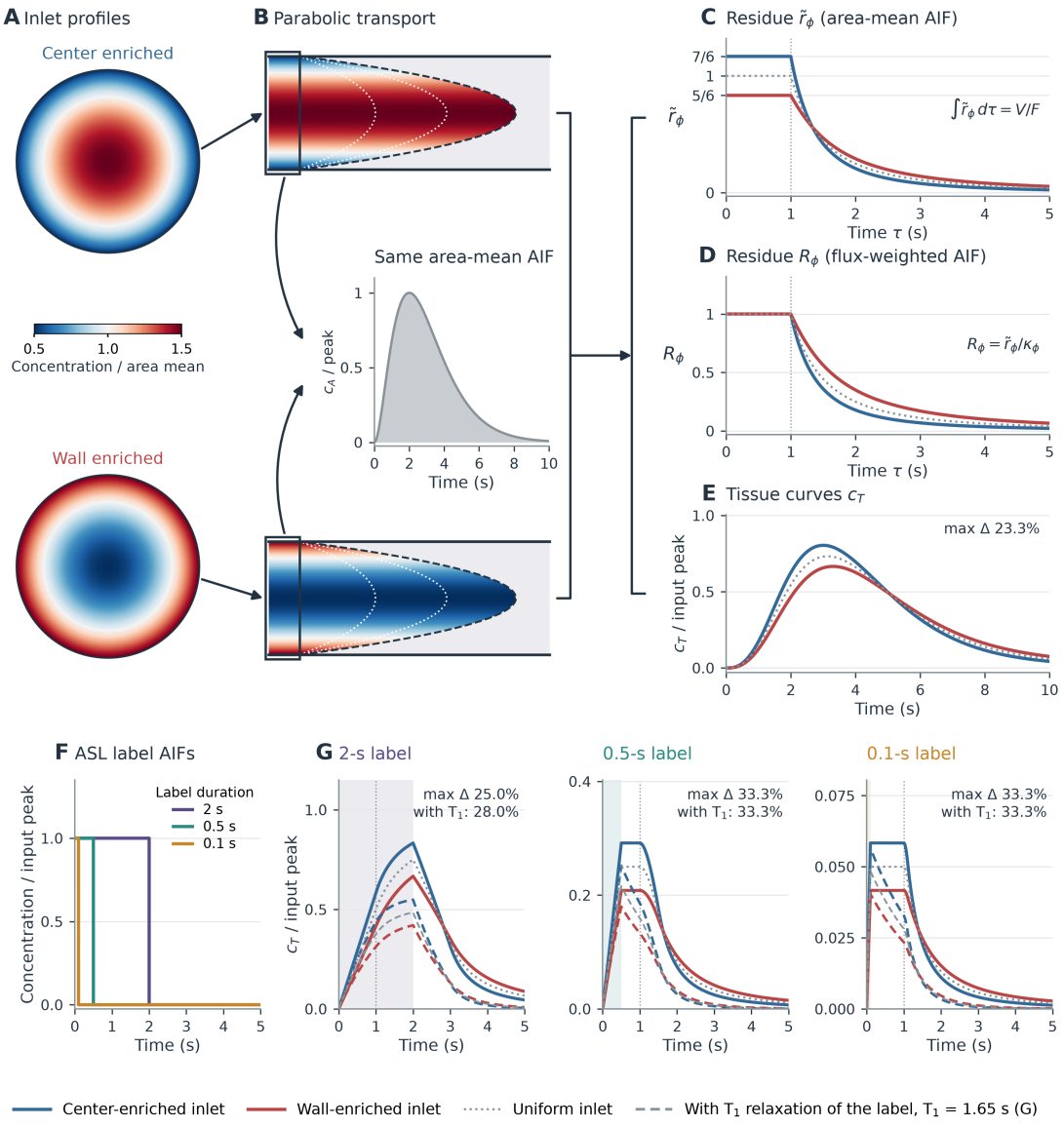
A Inlet profiles
Center enriched
0.5
1.0
1.5
Concentration / area mean
Wall enriched
B Parabolic transport
Same area-mean AIF
c_A / peak
Time (s)
C Residue $\tilde{r}_\phi$ (area-mean AIF)
7/6
1
5/6
$\tilde{r}_\phi$
$\int \tilde{r}_\phi \, d\tau = V/F$
Time τ (s)
D Residue R_ϕ (flux-weighted AIF)
R_ϕ
$R_\phi = \tilde{r}_\phi / \kappa_\phi$
Time τ (s)
E Tissue curves c_T
max Δ 23.3%
c_T / input peak
Time (s)
F ASL label AIFs
Label duration
2 s
0.5 s
0.1 s
Concentration / input peak
Time (s)
G 2-s label
max Δ 25.0%
with T_1: 28.0%
c_T / input peak
Time (s)
0.5-s label
max Δ 33.3%
with T_1: 33.3%
Time (s)
0.1-s label
max Δ 33.3%
with T_1: 33.3%
Time (s)
Center-enriched inlet
Wall-enriched inlet
Uniform inlet
With T_1 relaxation of the label, T_1 = 1.65 s (G)

图2。相同的实测入口动脉输入函数掩盖了不同的残留函数。(A) 二次入口剖面，在中心附近或管壁附近富集。(B) 在管道的侧视图中，每个剖面都沿抛物线流的轴向流线，在抛物线团块前沿（虚线；白色点线曲线表示恒定进入时间等时线）之后向前输运；二者在入口处给出相同的面积平均动脉输入函数（方框）。(C) 以实测面积平均动脉输入函数为参照的有效残留函数 r_ϕ 从 7/6 和 5/6 开始并相交，因为二者具有相同的面积（公式5）。(D) 以通量加权动脉输入函数为参照的归一化残留函数 $R_\phi = r_\phi/\kappa_\phi$ 均从 1 开始，但形状仍然不同。(E) 对于 B 中的伽马-变异动脉输入函数，得到的组织曲线为 $c_A(t) \propto t^2 e^{-t}$。组织曲线之间的最大绝对差异为均匀入口峰值的 23.3%，达峰时间相差 0.30秒。(F) 时长分别为 2、0.5 和 0.1秒的矩形动脉自旋标记输入函数，以及 (G) 在无（实线）和有（虚线）标记纵向弛豫（$T_1 = 1.65$秒）条件下得到的组织曲线；阴影表示标记时段，点状竖线表示 C、D 和 G 中的 τ_0。Max Δ 是中心富集与壁面富集组织曲线之间的最大差异，以相同弛豫条件下均匀入口峰值的百分比表示；对于短于 τ_0 的标记，该差异等于 $\kappa_+ - \kappa_- = 1/3$。在 C、D、E 和 G 中，灰色曲线表示均匀入口。浓度已按输入峰值归一化；残留函数无量纲。$\tau_0 = 1$s。

参考文献

1. Bammer R. 磁共振和计算机断层扫描灌注及药代动力学成像：临床应用与理论原理：LWW；2016年。2. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. 基于动脉自旋标记的定量灌注成像通用动力学模型。Magn Reson Med 1998年；40(3):383–396。3. Axel L. 通过快速序列计算机断层扫描测定脑血流：理论分析。Radiology 1980年；137(3):679–686。4. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. 使用血管内示踪剂团注通过高分辨率测量脑血流。第一部分：数学方法与统计分析。Magn Reson Med 1996年；36(5):715–725。5. Bammer R, Amukotuwa SA. 动态磁敏感对比灌注，第一部分：基础。Magn Reson Imaging Clin N Am 2024年；32(1):1–23。6. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. 从可扩散示踪剂的动态对比增强T1加权磁共振成像中估算动力学参数：标准化量与符号。J Magn Reson Imaging 1999年；10(3):223–232。7. Landau LD, Lifshits EM. 流体力学。牛津，英格兰；纽约：Pergamon Press；1987年。8. Meier P, Zierler KL. 关于用于测量血流和血容量的指示剂稀释法理论。J Appl Physiol 1954年；6(12):731–744。9. Zhou L, Zhang Q, Spincemaille P, Nguyen TD, Morgan J, Dai W, Li Y, Gupta A, Prince MR, Wang Y. 采用近似微血管网络的肾脏定量传输映射（QTM）。Magn Reson Med 2021年；85(4):2247–2262。10. Holland WPJ. 直管层流中对流弥散的指示剂稀释理论。Phys Med Biol 1982年；27(5):639–664。11. Romano D, Zhang Q, Roberts AG, Weppner B, Shou J, Kovanlikaya I, Şişman M, Hu R, Nguyen TD, Dimov AV, Prince MR, Spincemaille P, Wang Y. 使用离体灌注肝脏模型验证定量传输映射（QTM）。Magn Reson Med 2025年；94(4):1779– 1792。12. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Gunther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, Lu H, MacIntosh BJ, Parkes LM, Smits M, van Osch MJ, Wang DJ, Wong EC, Zaharchuk G. 用于临床应用的动脉自旋标记灌注磁共振成像推荐实施方案：ISMRM灌注研究组与欧洲痴呆症动脉自旋标记联盟的共识。Magn Reson Med 2015年；73(1):102–116。13. Bassingthwaighte JB, Knopp TJ, Anderson DU. 通过指示剂稀释（团注）估算流量：减少非定常流时间平均采样导致的误差。Circulation Research 1970年；27(2):277–291。14. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. 动态磁敏感对比磁共振成像中的延迟与弥散效应：使用奇异值分解进行模拟。Magn Reson Med 2000年；44(3):466–473。15. Calamante F. 灌注磁共振成像中的动脉输入函数：全面综述。Prog Nucl Magn Reson Spectrosc 2013年；74:1–32。16. Wu O, Østergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. 对示踪剂到达时间不敏感的流量估算技术：在灌注加权磁共振成像中使用奇异值分解与分块循环反卷积矩阵。Magn Reson Med 2003年；50(1):164–174。

17. Willats L, Connelly A, Calamante F. 尽可能减小团注弥散对团注追踪磁共振成像的影响。NMR Biomed 2008;21(10):1126–1137. 18. Willats L, Christensen S, Ma HK, Donnan GA, Connelly A, Calamante F. 验证一种局部动脉输入函数方法，以改善卒中的灌注定量。J Cereb Blood Flow Metab 2011;31(11):2189–2198. 19. Mehndiratta A, Calamante F, MacIntosh BJ, Crane DE, Payne SJ, Chappell MA. 动态磁敏感对比磁共振成像中团注弥散效应的建模与校正。Magn Reson Med 2014;72(6):1762–1774. 20. Zhang S, Cho J, Nguyen TD, Spincemaille P, Gupta A, Zhu W, Wang Y. 不同阶段缺血性卒中的无挑战磁共振成像氧摄取分数成像初步经验：与灌注和扩散成像的比较。Frontiers in neuroscience 2020;14:535441.

补充信息

标量动脉输入函数无法唯一确定灌注残留函数：理论与模体磁共振成像

Yuyang Gan、Dominick Romano、Maneesh John、Renjiu Hu、Qihao Zhang、
Benjamin Weppner、Alexey V. Dimov、Pascal Spincemaille、Yi Wang

第 S1 节根据示踪剂质量守恒推导公式 1，并给出公式 4–6、8 和 9 的推导步骤。第 S2 节报告全部三次团注注射，第 S3 节总结模体管腔几何形态的提取方法。不带前缀 S 的公式、章节和图编号均指正文；参考文献编号指向下方的列表。

S1. 推导

S1.1. 质量平衡和公式 1

将示踪剂输运方程在体积为 V (1) 的血管或组织区域上积分，可得到示踪剂质量 $m(t) = V\,c_T(t)$ 的质量平衡：

$$\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} = J_{\mathrm{in}}(t) - J_{\mathrm{out}}(t). \tag{S1}$$

标准的指示剂稀释模型 (2) 假设：(i) 流入通量为 $J_{\mathrm{in}} = F\,c_A$，因此 c_A 隐含地表示通量加权入口浓度；(ii) 输运是线性时不变的，且具有与入口位置无关的单一通过时间密度 h(τ $J_{\mathrm{out}}\ t\ = F\int_0^t c_A\ t'\quad t-$)，因 $t\quad t'$ 1 $1\quad f = F\ V\quad r\ \tau$ 此 () ( ) h(ı) d 。对初始无示踪剂区域积分方程 S 可得方程，其中 / 和 ( ) $= 1 -$ $\int_0^\tau\ \tau'\quad \tau'$ c_A h( ) d 。当速度在管腔横截面上发生变化，

并以横截面积平均值进行测量时，这两个假设均不会自动成立 (3)。

S1.2. 管模型

在直管中，真实的流入通量为 $J_{\mathrm{in}} = \int\ u\,c(_S\quad 0\ \rho\ \theta\ t\quad S = F\,c_F,,,)\,\mathrm{d}\,(t)$，其中 $S = \pi R^2$ 为横截面积，c_F 为通量加权入口浓度。对于时间不变的入口分布

$c\ 0\ \rho\ \theta\ t\ = \phi\ \rho\ \theta\ \ c_A\ t\qquad c_A\ t\ \ = 0\quad t\ < 0\qquad c_A\ t-(,,,)$

$z\ u\ = \int_{-\infty}^{\infty} c_A\ t-\tau\ \ \delta\ \tau-z\ u\quad \tau\qquad 3\qquad 4\qquad 5\qquad \tau$

(,) ()，其面积平均值为 1，且（ı）适用于ı，将 (/) ( ) (/) d 代入方程，得到方程和方程。对于短于最快通过时间的时间，没有示踪剂流出（每条流线上均有 $H = 1$），且有效残留函数的初始值为

$$\kappa_\phi = \frac{1}{F}\int_S \phi\,u\,\mathrm{d}S = \frac{c_F}{c_A}, \qquad \kappa_\phi - 1 = \frac{\mathrm{cov}_S(\phi, u)}{\bar{u}}, \tag{S2}$$

其中，$\bar{u} = F/S$ 为平均速度，cov_S 为横截面上的协方差。因此，当 ϕ 均匀分布或与 u 不相关时，$\kappa_\phi = 1$；当示踪剂在速度较快的流线上富集时，$\kappa_\phi > 1$。有效残留函数的积分始终为 V/F，而归一化残留函数的积分为示踪剂自身的平均通过时间，即 $\int_0^\infty R_\phi\ \tau\quad \tau = V(\ )\,\mathrm{d}\,/(\kappa_\phi F)$。

对于稳态抛物线流，代入$s=(\rho/R)^2$ 可将式 5 化为式 8，而$w=1-s$ 给出$r_\phi(\tau)=2\int_0^g \phi(1-w)\,w\,w)\,\mathrm{d}$，其中$q=\min(1,\tau_0/\tau)$，适用于$\tau>0$。对于均匀入口，$r_1(\tau)=q^2$。对于式 9 的二次剖面，积分得到正文中的$r_\pm$ 以及归一化残留函数

$$R_+(\tau)=\frac{3q^2+4q^3}{7},\qquad R_-(\tau)=\frac{9q^2-4q^3}{5}, \tag{S3}$$

示踪剂平均通过时间分别为 $12\tau_0/7$ 和 $12\tau_0/5$，相较之下，均匀入口的值为 $2\tau_0$。

S2. 三次团注注射的重复性

在 9.53毫米管 中，流量约为 200 毫升/分钟（雷诺数 Re ≈ 450，远处于层流状态范围内）。注射采集包括三次手动团注，间隔约 60 s，且三次都呈现相同的空间演变：团注到达期间以中心增强为主，随后在冲洗期间出现近壁滞留（图 S1A、B）。第一次团注前，相较于流动水，管腔平均偏移较小（0.018；核心区减管壁差值为 0.006），这反映了轻微的扫描间偏移（图 S2A–C）。由于相邻注射之间冲洗不完全，第二次和第三次团注前，残留钆滞留在近壁区域（图 S1C，顶行；图 S2A–C）。以共同的流动水基线为参照时，这种偏重管壁的残留部分抵消了后续团注上升斜率期间的中央减壁差值（分别为 0.076 和 0.063；第一次团注为 0.108；图 S1C，中行）。若改为以每次团注自身的团注前帧为参照，以扣除先前残留，则三次团注的中央减壁差值几乎相同（0.099、0.100 和 0.105；图 S1C，底行）。无论采用哪种基线，每次团注在全部 11 个测站的中央减壁增强均为正值（图 S2E、H）。

S3. 管腔几何提取

由于管道倾斜了 3.3° 以排出气泡（在 259 mm 的视野内上升 15 mm），原始切片以倾斜角度切过其管腔，且管腔在靠近一端的位置离开了 20 mm 的成像层（图 S3A、B）。为避免团注本身增强不均匀造成偏差，仅根据静态水和流动水采集的数据，在以 0.4 mm 网格重采样的垂直横截面上拟合管中心线和共识椭圆形管腔边界（半轴中位数分别为 5.16 和 3.98 mm）（图 S3C、D）。沿管道以 8.1 mm 的间距设置的 20 个测站中，完全位于成像层内的 11 个测站被纳入分析，另外 9 个截切站点被排除（图 S3A）。径向指标采用固定共识边界内的归一化椭圆半径 ρ/R（图 S3E）。

参考文献

1. Zhou L、Zhang Q、Spincemaille P、Nguyen TD、Morgan J、Dai W、Li Y、Gupta A、Prince MR、Wang Y。采用近似微血管网络对肾脏进行定量传输映射（QTM）。Magn Reson Med 2021年；85(4)：2247–2262。2. Meier P、Zierler KL。关于用于测量血流和血容量的指示剂稀释法理论。应用生理学杂志 1954年；6(12)：731–744。3. Holland WPJ。指示剂稀释理论：层流通过直管时的对流弥散。医学物理与生物学 1982年；27(5)：639–664。

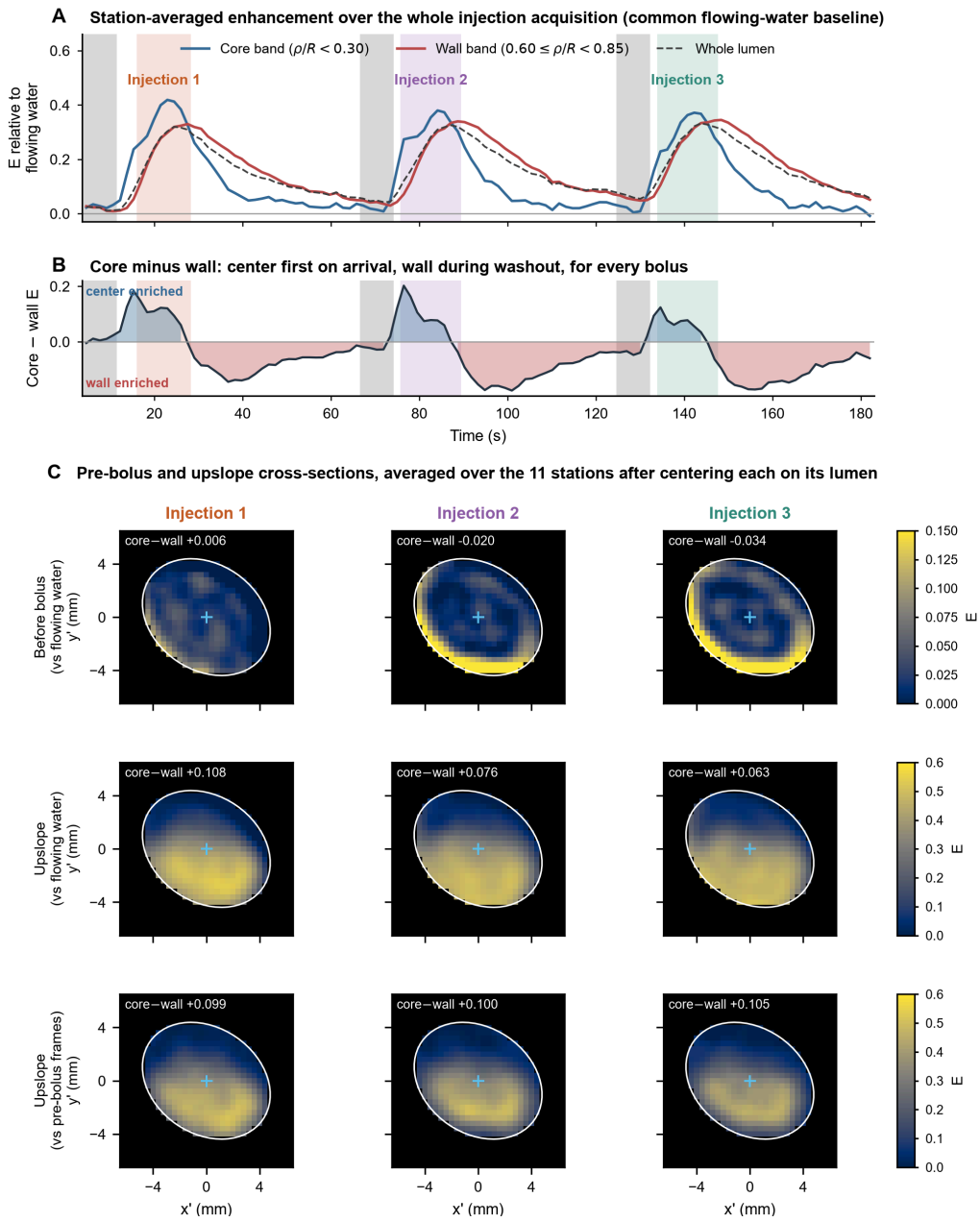

图 S1。全部三个团注。（A）在第 4–120 帧期间，中央带（蓝色）、壁带（红色）和全管腔（虚线）的增强值；对 11 个测站取平均，并以流动水为参照；灰色表示团注前帧；彩色表示 11 个测站中各测站上升段帧范围。（B）中央减壁。（C）各测站横截面在以各自管腔为中心对齐后取平均：每次团注前的残差（上图；注意色标），以及以上升段以流动水为参照（中图；正文所采用的参照）或以该团注自身的团注前帧为参照（下图）；x' 和y' 是垂直平面内的坐标。数字表示中央减壁差值。

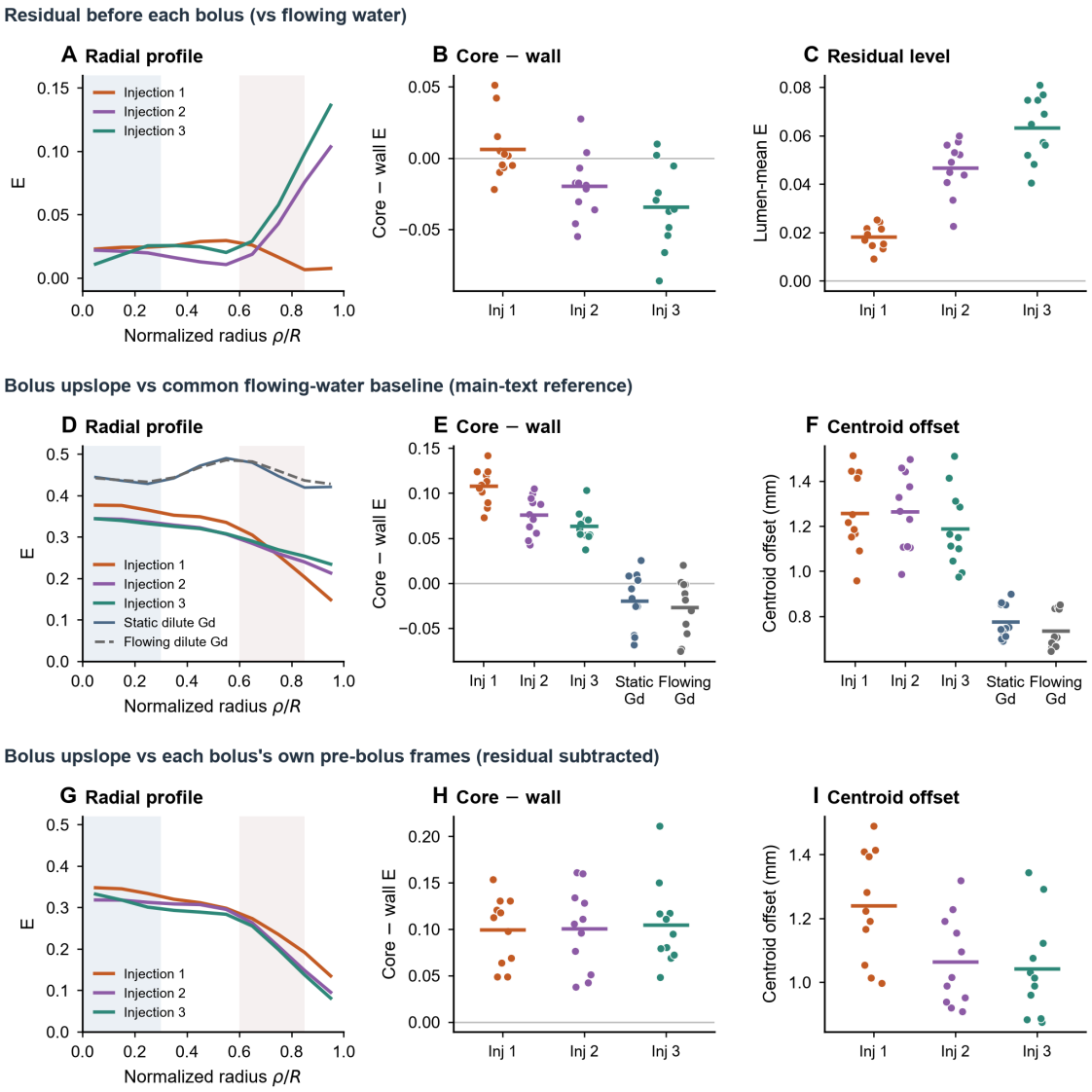

图 S2. 每次团注前的残差的测站指标（A–C），以及以上升斜率为指标、参照流动水（D–F，包含均匀填充；团注 1 重现图 1C–E）或各次团注自身的团注前帧（G–I）的测站指标。点表示测站；条形表示测站均值。

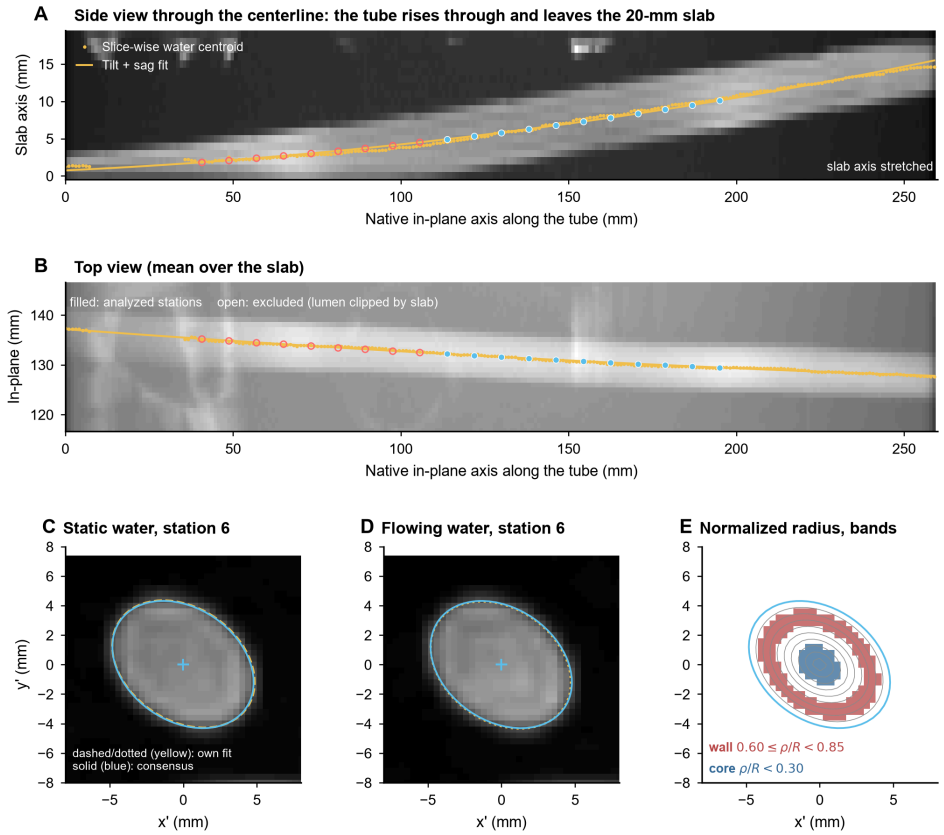

图 S3. 管腔几何形态。(A) 沿中心线穿过合并水图像的侧视图，薄片轴经过拉伸：管道穿过20毫米薄片向上延伸，并从低端离开薄片。圆点表示逐层管腔质心；线表示倾斜加下垂拟合。(B) 俯视图（薄片范围内的平均图像）；在 (A, B) 中，实心蓝色圆圈和空心红色圆圈分别标出 11 个分析站点和 9 个截切站点。(C, D) 第六个分析站点处垂直平面内的静态水图像和流动水图像，每幅图像均带有各自的椭圆拟合（黄色虚线/点线）和共识椭圆（蓝色实线）；x' 和y' 是该平面内的坐标。(E) 归一化半径 ρ/R，以及中央（“核心区”，蓝色）和内壁（红色）带。