

描述人体内水分子扩散各向异性特征的新方法*

张首誉¹⁾ 包尚联¹⁾ 亢孝俭²⁾ 高嵩^{1)3)†}

1) (北京大学物理学院, 医学物理和工程北京市重点实验室, 北京 100871)

2) (美国加利福尼亚大学戴维斯分校医学院神经科学系, 美国戴维斯 95616)

3) (北京大学医学部医学影像物理实验室, 北京 100191)

(2013年8月11日收到; 2013年9月2日收到修改稿)

通过核磁共振扩散张量成像 (DTI) 得到的特定值域的扩散各向异性指数 (DAI) 可用于揭示水分子扩散椭球的形态学特征, 定量反映被成像物体内部水分子扩散的优势方向和强度, 间接得到被成像物体内部的组织结构信息. DAI 的可靠性直接影响对 DTI 数据的分析和理解. 本文基于扩散张量椭球的几何学信息, 提出利用扩散椭球几何比 (EGR) 定量描述水分子扩散的各向异性程度. 通过蒙特卡罗模拟实验和对人脑 DTI 数据进行分析, 并与当前广泛应用的水分子扩散各向异性分数 (FA) 和近期文献提出的扩散椭球面积比 (EAR) 进行对比. 实验发现 EGR 在不同级别噪声影响下的对比度效果和抗噪性都优于 FA 及 EAR. 而且 EGR 加入了体积修正, 增强了盘形扩散张量情况下的敏感性, 能够更好地鉴别神经纤维束交叉情况, 对于各向异性扩散程度较高的白质深层和相对均质的表层都有较好的量化区分结果.

关键词: 扩散系数, 各向异性扩散, 扩散张量成像, 扩散椭球几何比

PACS: 87.61.-c, 87.57.N-, 83.85.Fg

DOI: 10.7498/aps.62.208703

1 引言

核磁共振扩散加权成像 (magnetic resonance diffusion weighted imaging, DWI) 方法可以非侵入地测量人体内水分子的表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC), 测量过程中没有电离辐射, 不需注射对比剂, 是当前最常用的功能医学影像技术. 以 DWI 为基础的扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 方法可以通过研究水分子各向异性扩散特征, 得到人体内大量生理及病理信息, 广泛应用于临床及科研工作中^[1].

DTI 的结果是二阶扩散张量, 需要使用直观的扩散各向异性指数 (diffusion anisotropy index, DAI) 定量描述水分子各向异性扩散特征. 常用的 DAI 包括相对各向异性指数 (relative anisotropy, RA)、各向异性分数 (fractional anisotropy, FA)、容积比 (volume ratio, VR) 及归一化的特征值比值 (normal-

ized eigenvalue ratio, ER) 等. 其中 FA 具有较好的抗噪性而被广泛使用^[2,3], 但 FA 不能充分描述扩散椭球的形态学特征. 最近提出的椭球面积比 (ellipsoidal area ratio, EAR) 加入扩散椭球的表面积信息作为修正, 可部分克服 FA 的缺陷, 相对直接地反映扩散椭球的实际形状, 进而定量描述其对应的生物学扩散特征^[4]. 蒙特卡罗模拟和实际人脑实验数据分析表明, EAR 不仅能在大脑白质区域提供更高的对比度效果, 图像更平滑, 而且在较高的噪声干扰 (5%—10%) 下, 具有更高的信噪比^[5].

尽管 EAR 相比于其他 DAI 有明显的优势, 但仍有诸多不足. 例如, 已有研究表明 EAR 在分析反映神经纤维交叉情况下的盘形张量方面结果并不理想, 而且随着噪声增加, EAR 会出现严重偏倚^[5]. 为了更全面地概括扩散椭球的几何学信息, 更准确地定量衡量扩散椭球的形态学特征, 改进 EAR 在盘形张量情况下的缺陷, 本文提出椭球几何比 (ellipsoidal geometric ratio, EGR) 作为描述水分

* 国家自然科学基金 (批准号: 81171330) 和国家重点基础研究发展计划 (批准号: 2011CB707701) 资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: gaoss@hsc.pku.edu.cn

子各向异性扩散水平的新方法. EGR 不仅包含扩散椭球的表面积信息, 还加入了扩散张量椭球的体积信息, 两者共同描述扩散椭球的形态学特征, 更好地定量描述水分子各向异性扩散水平.

为了评估 EGR 的效果, 本文利用 DTI 扫描获取大脑皮层不同深度的数据, 与 FA 及 EAR 进行对比. 同时, 使用蒙特卡罗模拟分析三种 DAI 的对比度效果和抗噪性 [6]. 结果表明, EGR 的对比度略优于 EAR, 抗噪性改进较大, 尤其是针对纤维束交叉的盘形张量情况优势明显, EGR 和 EAR 均比 FA 能更好地反映扩散椭球的形态学特征, 为研究大脑的组织结构和纤维束跟踪等工作提供参考.

2 模型定义和实验

2.1 脉冲序列及扩散张量

DTI 使用的脉冲梯度自旋回波脉冲序列的特征是在 π 脉冲两侧配置一对可变方向扩散梯度磁场 (图 1), 结果中的扩散权重由扩散时间 $(\Delta - \delta/3)$ 及扩散梯度磁场强度 (G) 决定. 常用 b 值表示扩散权重:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (1)$$

其中 γ 是质子的旋磁比. b 值集合了扩散时间及扩散梯度磁场强度的影响.

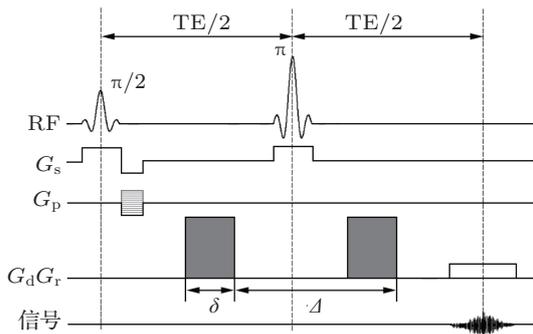


图 1 脉冲梯度自旋回波脉冲序列, 图中 δ 和 Δ 分别代表扩散梯度磁场的持续时间及间隔时间

DTI 的基础是求解以下方程得到各个体素中水分子的扩散张量:

$$\begin{bmatrix} g_{x1}^2 & 2g_{x1}g_{y1} & 2g_{x1}g_{z1} & g_{y1}^2 & 2g_{y1}g_{z1} & g_{z1}^2 \\ g_{x2}^2 & 2g_{x2}g_{y2} & 2g_{x2}g_{z2} & g_{y2}^2 & 2g_{y2}g_{z2} & g_{z2}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{xN}^2 & 2g_{xN}g_{yN} & 2g_{xN}g_{zN} & g_{yN}^2 & 2g_{yN}g_{zN} & g_{zN}^2 \end{bmatrix}$$

$$\times \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yy} \\ D_{yz} \\ D_{zz} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{ADC}_1 \\ \text{ADC}_2 \\ \vdots \\ \text{ADC}_i \\ \vdots \\ \text{ADC}_N \end{bmatrix}, \quad (2)$$

其中 N 代表扫描的方向数, ADC_i 表示第 i 个方向的表现扩散系数, g_x, g_y 和 g_z 分别表示实验坐标系 x, y, z 方向上的扩散敏感梯度磁场强度. 为了得到准确的扩散张量, 需要在尽量多的方向上施加扩散梯度磁场得到相应 ADC, 通过方程 (2) 得到扩散张量矩阵的六个独立分量: $D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}$ 及 D_{yz} , 进而得到扩散张量

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}. \quad (3)$$

由扩散张量矩阵可得到三个特征值 (λ_1, λ_2 和 λ_3) 和对应的特征矢量 (ϵ_1, ϵ_2 和 ϵ_3). 经常使用扩散椭球直观表示水分子扩散的各向异性. 多个 DAI 被用于定量描述水分子各向异性扩散水平, 其中 FA 值最常用, 定义如下:

$$\text{FA} = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2}\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}. \quad (4)$$

2.2 EAR 的定义

根据扩散张量椭球模型, EAR 定义为扩散椭球表面积与其最小外切球表面积的比值, 以此反映该体素内水分子对应的扩散各向异性程度. EAR 的计算公式如下:

$$\text{EAR} = 1 - \frac{S_e}{4\pi\lambda^2}, \quad (5)$$

其中, S_e 为扩散张量椭球表面积, $\lambda = \max(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$. S_e 的精确值为

$$S_e = 2\pi \left(\lambda_3^2 + \frac{\lambda_2\lambda_3^2}{\sqrt{\lambda_1^2 - \lambda_3^2}} \int_0^\gamma \frac{d\alpha}{\sqrt{1 - m\sin^2\alpha}} + \lambda_2\sqrt{\lambda_1^2 - \lambda_3^2} \int_0^\gamma \sqrt{1 - m\sin^2\alpha} \cdot d\alpha \right). \quad (6)$$

为了提高计算速度, 可使用 Knud Thomson 方法得到椭球表面积近似值 [7]:

$$S_e = 4\pi \left[\frac{1}{3} \times (\lambda_1^p \lambda_2^p + \lambda_1^p \lambda_3^p + \lambda_2^p \lambda_3^p) \right]^{1/p}, \quad (7)$$

其中 $p = 1.6075$ (误差小于 $\pm 1.061\%$).

EGR 在 EAR 基础上加入体积信息修正, 方法如下:

$$\text{EGR} = \frac{(1 - \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 / \lambda^3)}{B^{(1-\text{EAR})}}, \quad (8)$$

其中, B 为辅助归一化参数, 参考黄金分割比例确定 $B = 1.618$, 目的是将 EGR 的值域限定在 $[0, 1]$ 之间, 同时又保证不出现奇点值 [8].

2.3 实验图像数据采集方法

11 位健康志愿者 (右利手, 5 女, 6 男) 参与本实验, 年龄 18 周岁至 33 周岁 (平均年龄 24.2 岁). 使用西门子 Verio-3T 核磁成像系统获取图像, 实验中对全部被试志愿者脑部进行以下扫描: 1) 两组高分辨率 T_1 加权成像 (MPRage 序列) 作为结构像 (TR = 3000 ms, TE = 1.62 ms, 翻转角 = 9° , 图像矩阵 256×256 , 像素大小 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$); 2) 两组 DTI 成像, TR = 10700 ms, FOV = $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, TE = 95 ms, 翻转角 = 15° , $b = 1500 \text{ s/mm}^2$, 30 个扩散方向, 像素大小 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$, 其中两组 DTI 扫描序列的扩散梯度方向相反, 以减少非仿射几何失真 [9].

2.4 数据处理与分析方法

由于不同被试之间大脑皮层的沟回结构存在差异, 三维图像数据的归一化配准会受到一定限制 [10-12], 个体数据之间很难精确匹配、比较和统计分析. 如果提取大脑皮层特定层面的数据, 不仅可以利用表面特征进行更加精确的配准 [13-15], 而且平面化之后的大脑皮层数据更容易进行被试之间的定量分析比较, 还能够显示三维图像中被遮挡脑沟位置的信息. 所以将全部被试的大脑皮层数据都配准到一个统一标准的球坐标系中 [10], 以合理平均所用被试的脑部数据, 并在该标准坐标系中分析比较 FA, EAR 和 EGR 的计算结果, 衡量其实际应用效果.

数据分析主要集中于大脑的五个层面 (如图 2 所示), 其中两个层面直接由 FreeSurfer 软件 (<http://www.freesurfer.net/>) 分割得到 [16], 包括: 大脑灰质和白质交界面 (S_{00}), 软脑膜表面 (S_{10}), 即灰质和脑脊液交界面. 为了进一步纵向比较大脑不同层面的扩散特征, 以及体现三种指数的对比差异, 还选取了另外三个层面, 包括: S_{00} 和 S_{10} 的中间层面 (S_{05}); 从 S_{00} 层向白质内深入 1 mm 和 2 mm (分别

是 S_{-1} 和 S_{-2}). 三种各向异性指数的值和个体之间的变化差异都基于这五个层面进行统计和比较.

使用 2.1 及 2.2 节所介绍的方法, 对 11 位被试数据进行分析, 得到全脑 FA, EAR 及 EGR 数据, 进而得到五个分析层面对应的三种 DAI 平均值及其在 11 位被试之间的变异系数 ($CV = \text{标准差} / \text{平均值}$). 使用双因素方差分析 (ANOVA) 检验五个层面的 FA, EAR 及 EGR 之间的差异, 在有显著性差异情况下, 使用 q 检验法 (Newman-Kueuls 法) 两两比较三种 DAI 均值之间的差异.

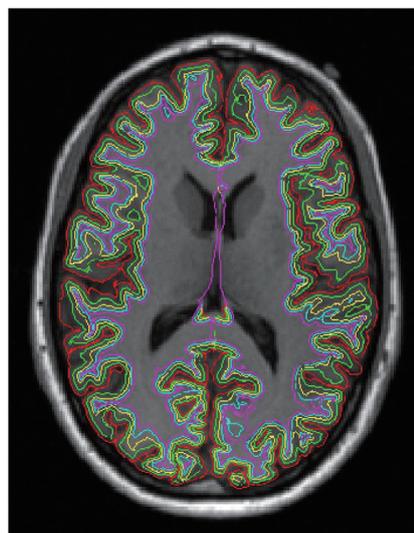


图 2 五个数据分析层面, 由表层向内依次为: S_{10} (红色), S_{05} (绿色), S_{00} (黄色), S_{-1} (蓝绿), S_{-2} (洋红)

2.5 蒙特卡罗模拟实验

构建有代表性的三类数字模体, 采用蒙特卡罗方法模拟 DTI 过程计算不同数字模体的 EGR [4,5], 并与 FA 和 EAR 进行对比. 模拟使用的数字体模包含三种类型的扩散张量: 1) 圆柱对称形张量 (也称米形或线形), 即 $\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3 > 0$, 包含 16 个不同扩散程度的组合, 从一个球形张量 ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 0$) 到一个线形张量 ($\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3 = 0$); 2) 盘形张量 ($\lambda_1 = \lambda_2 > \lambda_3 > 0$), 从球形张量到盘形 ($\lambda_3 = 0$) 的 16 个渐变组合; 3) 不对称形张量 ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3 > 0$), 从球形张量开始, 扩散程度不断加强的 16 个组合. 这些不同类型的扩散张量的特征值组合, 在三维空间下被随机旋转构成了 737280 组张量, 并进一步转换成扩散加权图像的无噪声数字体模 [17]. 在此体模数据中, 添加 9 种级别的高斯噪声 (1%—9%), 并计算不同级别噪声下的 FA, EAR 和 EGR 值, 分析对比三种指数的抗噪性.

3 实验结果与讨论

脑脊液中水分子是各向同性扩散; 大脑皮层灰质由各种神经元、神经胶质及出入皮质的神经纤维组成, 所以其中的水分子表现为较弱的各向异性扩散; 白质主要由神经纤维组成, 其中的水分子呈较强的各向异性扩散, 所以脑脊液的 DAI 较小, 脑

灰质的 DAI 较大, 而脑白质的 DAI 应最大. 本研究实验结果与理论分析结果相符. 方差分析结果表明, 由大脑表层向内的五个分析层面的 DAI 有显著差异 ($p < 0.001$). 如表 1 所示, 灰质和脑脊液交界面的 EGR 值较小 (0.188), 灰质的 EGR 值略有增加 (0.242), 白质的 EGR 较高 (0.539).

表 1 左半脑三种 DAI 数据比较

DAI	FA		EAR		EGR	
	平均值	变异系数/%	平均值	变异系数/%	平均值	变异系数/%
S_{10}	0.114	3.48	0.187	3.32	0.188	3.48
S_{05}	0.150	3.50	0.239	2.94	0.243	3.09
S_{00}	0.241	3.62	0.353	2.54	0.371	2.78
S_{-1}	0.333	2.98	0.449	2.03	0.483	2.21
S_{-2}	0.384	2.65	0.499	1.81	0.539	1.94

由实验结果可知, EGR 在脑组织图像分析方面优于 FA 及 EAR. 三种 DAI 的值域均为 $[0, 1]$, 从白质内部 S_{-2} 到灰质表面 S_{10} , EGR 的变化最大 ($\Delta = 0.351$), 而 FA 及 EAR 的变化量分别仅为 0.270 及 0.312. 再以左半脑 S_{-2} 为例, EGR 相对于 FA 值提高了 40.5%, 相对于 EAR 值也提高了 8.1%. 所以 EGR 可提高灰质与白质的对比度, 得到更好的层间纵向分析效果, 提高脑组织分割的精度. 另外 EGR 数据的个体差异也与 EAR 的结果近似, 两者相比于 FA 值都具有较小的变异系数, 使得个体间的横向分析更具有可比性.

在基于 DTI 的脑神经纤维束跟踪过程中, 白质区域较高的 DAI 有助于得到更可靠的神经纤维束图. 方差分析及 q 检验结果表明, 在大脑灰质和白质交界面 (S_{00}) 及从 S_{00} 层向白质内的 S_{-1} 和 S_{-2} 层面的三种 DAI 值有显著性差异 ($p < 0.001$). 由于 EGR 值显著高于 FA 及 EAR, 且三种 DAI 的值域相同, 所以使用 EGR 可以提高扩散张量矩阵主特征矢量方面的可信度及纤维束跟踪的效果.

圆柱对称形、盘形及不对称形三种扩散张量矩阵对应的 FA, EAR 及 EGR 蒙特卡罗模拟实验结果如图 3 所示, 图中纵轴表示不同 DAI 数值, 横轴表示所添加的噪声 (0%—9%). 与表 1 中的实际数据结果一致, 对于给定扩散强度的张量, EGR 的数值要普遍高于 EAR 和 FA 值, 而 EAR 仅仅只局限于线形张量情况下才明显高于 FA 值. EGR 在盘形张量和不对称形张量情况下的整体值域也比 EAR 更宽, 因此各个级别扩散强度的区分度得到改进.

通过蒙特卡罗模拟实验可以发现 EGR 受噪声的影响较小. 如图 3 所示, EAR 在盘形张量情况下比 FA 值明显容易受到噪声影响, 其数值大小和整体值域都随噪声变化幅度较大, EGR 则明显改善了 EAR 的这一不足, 保证了 EGR 在各种情况下都具有较好的抗噪能力和稳定性. EGR 的这一优势不仅可用于研究水分子的扩散, 还可以用于改善信号较弱的人体内神经代谢物分子扩散成像、束缚水分子扩散成像及多模态成像^[18–20]. 如果使用图像畸变较小的快速螺旋线数据采集方法^[21], 并结合高效的脂肪信号抑制技术^[22], EGR 可以得到更好的效果.

4 结论

本文提出的 EGR 指数充分利用扩散椭球的几何特征信息, 更加全面直观地反映了扩散椭球的几何形状, 从而达到更准确地量化描述人体内水分子扩散各向异性程度的目的. 实际人脑数据分析和蒙特卡罗模拟实验证实, EGR 各种类型扩散张量的特性描述及量化区分能力等方面均优于 FA, 而且抗噪性强于 EAR. 另外 EGR 增强了盘形张量情况下的稳定性和整体值域. 由于 EGR 融合了体积信息, 扩散椭球的形态学特征得到充分描述, 提高了不同扩散张量的辨识度, 在保留 EAR 优点的基础上, 进一步提高了其稳定性, 为描述人体内水分子扩散各向异性提供了新方法.

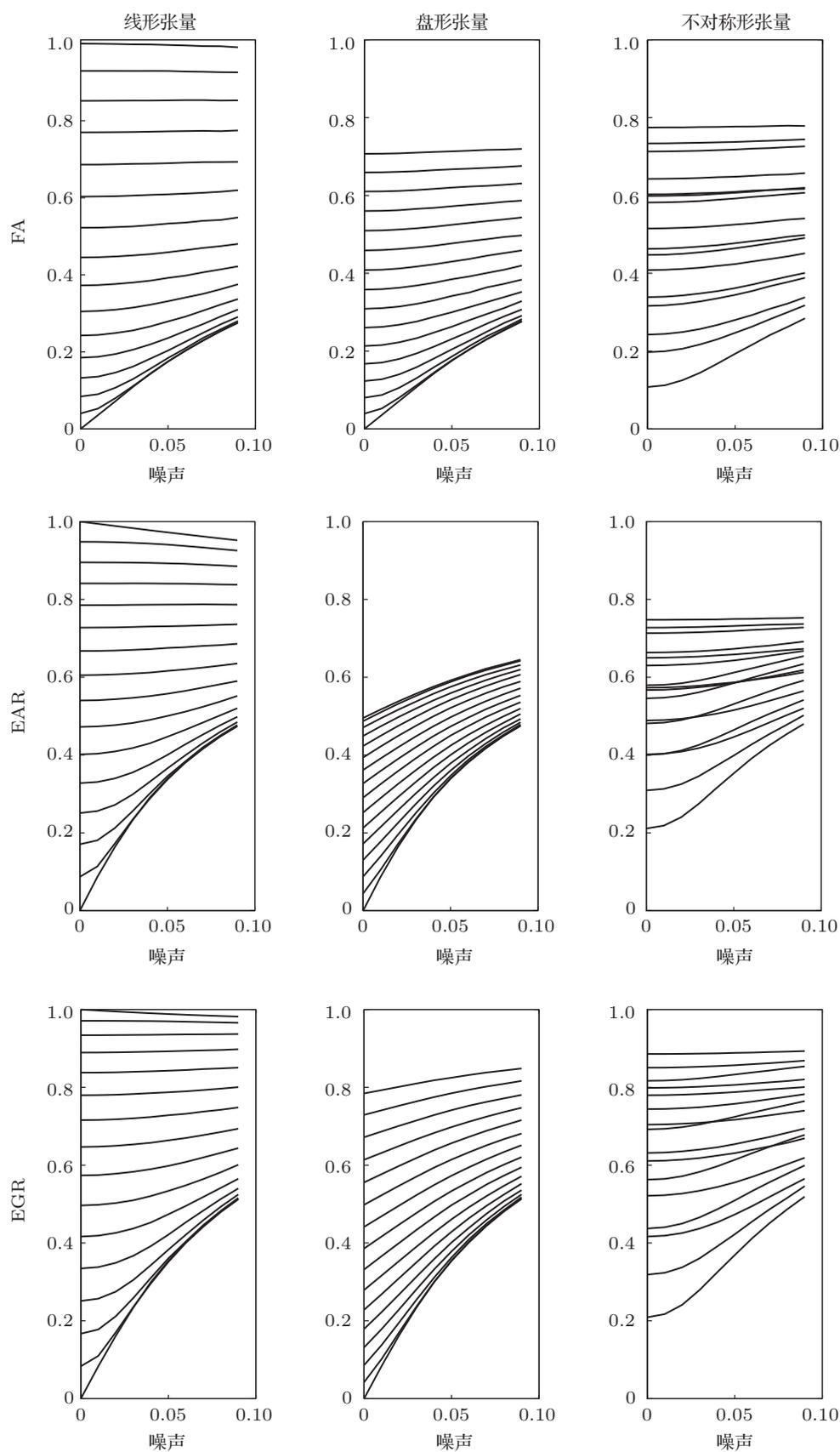


图3 三类扩散张量对应的三种 DAI 及受不同水平噪声影响的蒙特卡罗模拟实验结果

- [1] Wedeen V J, Rosene D L, Wang R, Dai G, Mortazavi F, Hagmann P, Kaas J H, Tseng W Y 2012 *Science* **335** 1628
- [2] Basser P J, Pierpaoli C 1996 *J. Mag. Reson. B* **111** 209
- [3] Hasan K M, Alexander A L, Narayana P A 2004 *Magn. Reson. Med.* **51** 413
- [4] Xu D, Cui J, Bansal R, Hao X, Liu J, Chen W, Peterson B S 2009 *Magn. Reson. Imag.* **27** 311
- [5] Kang X, Herron T J, Woods D L 2010 *Magn. Reson. Imag.* **28** 546
- [6] Skare S, Li T, Nordell B, Ingvar M 2000 *Magn. Reson. Imag.* **18** 659
- [7] Klamkin M 1976 *Am. Math. Mon.* **83** 478
- [8] Kim Y C, Narayanan S S, Nayak K S 2011 *Magn. Reson. Med.* **65** 1365
- [9] Shen Y, Larkman D J, Counsell S, Pu I M, Edwards D, Hajnal J V 2004 *Magn. Reson. Med.* **52** 1184
- [10] Fischl B, Sereno M I, Tootell R B, Dale A M 1999 *Hum. Brain. Mapp.* **8** 272
- [11] Thompson P, Toga A W 1996 *IEEE Trans. Med. Imag.* **15** 402
- [12] van Essen D C, Drury H A, Joshi S, Miller M I 1998 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95** 788
- [13] Desai R, Liebenthal E, Possing E T, Waldron E, Binder J R 2005 *Neuroimage* **26** 1019
- [14] Kang X, Bertrand O, Alho K, Yund E W, Herron T J, Woods D L 2004 *Neuroimage* **22** 1657
- [15] van Essen D C 2005 *Neuroimage* **28** 635
- [16] Dale A M, Fischl B, Sereno M I 1999 *Neuroimage* **9** 1790
- [17] Skare S, Hedehus M, Moseley M E, Li T Q 2000 *J. Magn. Reson.* **147** 340
- [18] Gao S, Zu Z L, Bao S L 2008 *Chin. Phys. Lett.* **25** 325
- [19] Wang X Y, Lu L, Cheng H Y, Li G Y, Wang H Z, Xu L F, Yu J, Huang Q M, Huang Y, Zhang X L, Wang H 2010 *Acta. Phys. Sin.* **59** 7463 (in Chinese) [王晓琰, 陆伦, 程红岩, 李颀颖, 汪红志, 许凌峰, 俞捷, 黄清明, 黄勇, 张学龙, 王鹤 2010 物理学报 **59** 7463]
- [20] Bao S L, Du J, Gao S 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 088701 (in Chinese) [包尚联, 杜江, 高嵩 2013 物理学报 **62** 088701]
- [21] Fang S, Wu W C, Ying K, Guo H 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 048702 (in Chinese) [方晟, 吴文川, 应葵, 郭华 2013 物理学报 **62** 048702]
- [22] Zu Z L, Zhou K, Zhang S G, Gao S, Bao S L 2008 *Chin. Phys. B* **17** 328

A new approach to depict anisotropy diffusion of water molecule *in vivo* *

Zhang Shou-Yu¹⁾ Bao Shang-Lian¹⁾ Kang Xiao-Jian²⁾ Gao Song^{1)3)†}

1) (Beijing Key Laboratory of Medical Physics and Engineering, School of Physics, Peking University, Beijing 100871, China)

2) (Department of Neurology, University of California, Davis 95616, USA)

3) (Medical Imaging Physics Laboratory, HSC of Peking University, Beijing 100191, China)

(Received 11 August 2013; revised manuscript received 2 September 2013)

Abstract

Diffusion anisotropy indices (DAIs) are parameters derived from diffusion tensor imaging (DTI) data which describe the morphological characteristics of diffusion tensor within a specific range. DAIs are the measurements used to quantitatively describe the diffusion direction and strength of the hydrone *in vivo*, so that DAIs enable one to indirectly probe the internal structure of an imaging subject. The reliability of DAIs is of great importance for the analysis and interpretation of DTI data. Based on the geometric characteristic of the diffusion tensor ellipsoid, we propose a new DAI, the “ellipsoidal geometric ratio” (EGR), to describe the hydrone diffusion anisotropy property. The analysis results of Monte Carlo simulation and human brain DTI data show that the EGR has better contrast and robustness than fractional anisotropy, the most commonly used DAI, and ellipsoidal area ratio at different noise levels. Furthermore, since EGR makes full use of the ellipsoidal volume information, it is more robust than any other DAIs in the fiber crossing case. EGR may be a superior measure of diffusion anisotropy both in quantifying deep white matter with relatively high anisotropy and pericortical white matter with relatively low anisotropy.

Keywords: diffusion coefficient, diffusion anisotropy, diffusion tensor imaging, ellipsoidal geometric ratio

PACS: 87.61.-c, 87.57.N-, 83.85.Fg

DOI: 10.7498/aps.62.208703

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81171330) and the National Basic Research Program of China (Grant No. 2011CB707701).

† Corresponding author. E-mail: gaoss@hsc.pku.edu.cn