

◆ 综述

## Research progresses of inhomogeneity correction with B<sub>0</sub> field in chemical exchange saturation transfer MRI

XUE Xinyu, HOU Yuqing, HE Xiaowei\*, BAI Shuai

(College of Information Science and Technology, Northwest University, Xian 710127, China)

**[Abstract]** The inhomogeneity of B<sub>0</sub> field in the process of data collection in chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI could cause the spatial encoding error and distort CEST imaging. Also it could produce artifacts and seriously affect the accuracy of quantitative analysis. So inhomogeneity correction of MRI were needed. In recent years, some researchers made a series of studies on the problem about the inhomogeneity correction of B<sub>0</sub> field. By using the linear fitting algorithm, improving acquisition sequence and so on, the artifacts caused by inhomogeneity of B<sub>0</sub> filed could be reduced. Also the scanning time and the contrast to noise ratio could be improved. The research progress in correction of inhomogeneity B<sub>0</sub> field was reviewed in this paper.

**[Key words]** Chemical exchange saturation transfer; Magnetic resonance imaging; Artifacts; Inhomogeneity of B<sub>0</sub> field; Contrast to noise ratio

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.2016.08.036

## 化学交换饱和转移 MRI 中 B<sub>0</sub> 场不均匀性校正的研究进展

薛心雨, 侯榆青, 贺小伟\*, 白 帅

(西北大学信息科学与技术学院, 陕西 西安 710127)

**[摘要]** 化学交换饱和转移(CEST)MRI 数据采集过程中主磁场 B<sub>0</sub> 的不均匀部分会导致空间编码错误, 扭曲 CEST 成像, 产生伪影并严重影响定量分析的准确性, 因此需要对 MRI 进行匀场校正。近年来, 研究者对 B<sub>0</sub> 场不均匀性的校正问题进行了一系列研究, 通过优化线性拟合算法、改进采集序列等手段, 可以在一定程度上降低 B<sub>0</sub> 场不均匀性带来的伪影, 减少扫描时间并且提高对比噪声比。本文旨在对 B<sub>0</sub> 场不均匀性校正的研究进行综述。

**[关键词]** 化学交换饱和转移; 磁共振成像; 伪影; B<sub>0</sub> 场不均匀性; 对比噪声比

**[中图分类号]** R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)08-1285-05

MRI 是目前医学领域的研究热点<sup>[1-2]</sup>, 自从 2000 年提出化学交换饱和和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)概念以来<sup>[3]</sup>, CEST MR 成像技术就被广泛应用于预临床和临床研究中<sup>[4-6]</sup>。磁化

转移(magnetization transfer, MT)成像方法是探测半固相大分子之间(结合水与自由水中氢质子)的相互作用, CEST 成像是 MT 技术的一种, 可以用来探测人体内自由态的蛋白质氨基酸特性, 如蛋白质浓度和交换速率等<sup>[7]</sup>。此外, CEST 还可以提供一种新型的 MRI 对比, 这种对比机制不仅具有分子特异性<sup>[8]</sup>, 而且可以同时检测多种物质和环境变化(如: PH 值, 代谢产物)等, 具有其他对比剂不能替代的特性<sup>[9]</sup>。目前 CEST MR 成像的应用包括基因表达<sup>[10]</sup>、细胞标记<sup>[11]</sup>、PH 测量<sup>[12]</sup>、温度测量<sup>[13]</sup>和酶活性评估<sup>[14]</sup>等。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(61372046)。

**[第一作者]** 薛心雨(1991—), 女, 陕西延安人, 在读硕士。研究方向: 化学交换饱和和转移磁共振成像。E-mail: xuexinyu@stumail.nwu.edu.cn

**[通信作者]** 贺小伟, 西北大学信息科学与技术学院, 710127。

E-mail: hexw@nwu.edu.cn

**[收稿日期]** 2016-01-06 **[修回日期]** 2016-06-18

随着 MRI 技术迅速发展,尤其是在 B0 场均匀度和 shim 线圈的性能近年来都有很大提升,但是 CEST 成像仍存在问题,特别是在非均匀体不同组织间界面和组织与空气界面仍存在较大的 B0 场偏移。而 CEST 本身的成像机制决定了其对激发和检测频率的准确性要求较高,而在体成像中会存在很多饱和射频(radio frequency, RF)脉冲引起的其他干扰效应,如 MT 效应和水直接饱和(direct saturation, DS)效应<sup>[15-16]</sup>,这些干扰效应显著增加了 CEST 图像分析的难度和复杂性,因此需要进行 B0 场不均匀性校正。

### 1 CEST 基本原理

CEST 是一类阴性对比剂,是通过转移饱和质子达到降低水分子信号的一类对比剂。氨基质子转移(amide proton transfer, APT)成像是一种特殊的 CEST MR 成像技术<sup>[17]</sup>,本文以 APT 成像技术为例介绍 CEST 基本原理。

CEST 中的化学交换是指两个不同化学偏移基团之间的交换。由于溶质质子中氨基质子频率(8.25 ppm)与水中氢质子频率(4.75 ppm)不同,需要在氨基质子处施加射频脉冲,从而使被饱和的氨基质子(s 池)与水中氢质子(w 池)发生化学交换过程,且这种交换活动经过饱和时间  $t_{sat}$  一直持续到稳态(图 1A、1B)。由于人体和动物体内含有大量的自由水,施加 RF 脉冲信号使两池交换效应不断积累,从而使水信号下降的幅度达到可观测量级,因此可以通过水信号变化间接检测氨基质子信息,探知生物体内蛋白质、多肽的信息,实现分子水平的 MR 成像。其中获得 CEST 对比需要满足以下两个条件:①  $k_{sw} \ll \Delta\omega$ ,式中  $\Delta\omega$  表示 s 池中氨基质子与 w 池中氢质子之间的化学位移差,  $k_{sw}$  表示 s 池向 w 池的交换速率;②  $k_{sw} \geq R_{1s}$ ,  $R_{1s}$  表示氨基质子的弛豫率。图 1C 为 Z 谱或 CEST 谱,通过拟合归一化  $S_{sat}/S_0$  作为饱和频率的函数来计算,式中  $S_{sat}$  为施加脉冲后的水信号强度,  $S_0$  为施加脉冲前的水信号强度。假设自由水频率为 0,则氨基质子相对频率为  $8.25 - 4.75 = 3.5$  ppm(图 1C)。由于射频饱和脉冲的施加会带来其他干扰效应(DS、MT),考虑到常规的 MT 效应和 DS 效应关于水频率呈现对称趋势,通过非对称性方法可以分析上述干扰因素(图 1D),其非对称性表达式见公式 1。虽然使用非对称性分析方法(Z 谱)可以区分 CEST、MT 及 DS 效应,但是在这个过程中极易受 B0 场不均匀性的影响。

$$MTR_{asym}(\Delta\omega) = [S_{sat}(-\Delta\omega) - S_{sat}(+\Delta\omega)]/S_0 \tag{1}$$

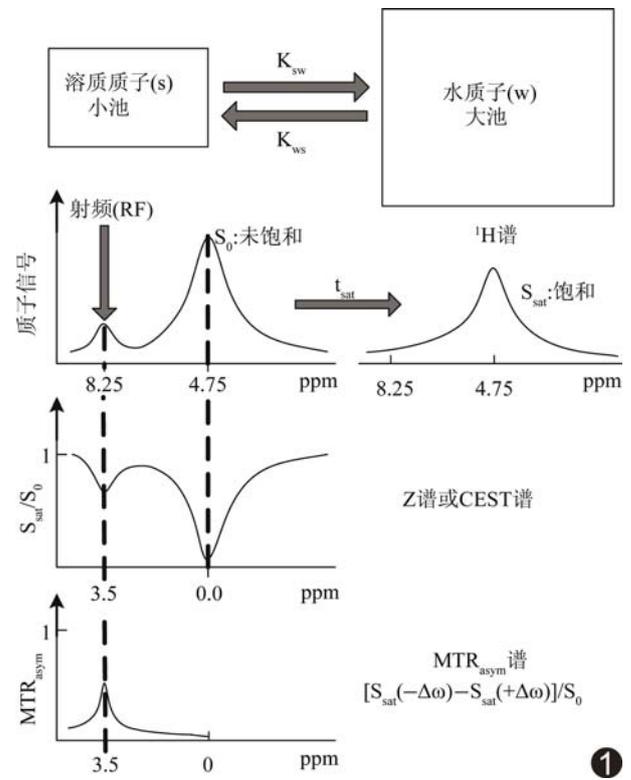


图 1 化学交换饱和和转移示意图<sup>[8]</sup>

### 2 CEST MRI 中 B0 场不均匀性的校正技术

数据采集过程中主磁场 B0 的不均匀性仍然是 CEST MRI 面临的问题,这是因为 B0 场不均匀部分可以看作非线性梯度场,导致空间编码错误,扭曲 CEST 图像,在 CEST 对比映射中产生伪影。因此为了消除 B0 场不均匀性带来的影响,需要对 CEST MRI 进行匀场校正。传统方法是根据 Z 谱的最低点位置计算 B0 场。假设 CEST MRI 的数据采集过程中 B0 场均匀,则 Z 谱曲线上自由水的位置应该处于最低点(即 0),如图 1C 所示。然而由于 B0 场不均匀性的存在使自由水的位置通常不是出现在 Z 谱最低点,即存在偏移量,因此通过获得有关该偏移量的信息可以计算出 B0 场的非均匀状况。但这类型方法需要采集一系列 RF 照射频率的图像,增加了扫描时间,不适用于临床应用。近年,研究者们从拟合 Z 谱、改变多回波采集序列等方面提出了一些校正 B0 场不均匀的方法<sup>[18-19]</sup>,下面简要阐述近几年提出的几种 B0 场校正技术。

#### 2.1 基于 WASSR 技术进行校正 用于区分 CEST、

MT 及 DS 效应的传统方法是使用非对称性分析方法,然而当 CEST 峰值和水共振重合时,该方法会存在一定的误差,而且实验发现当进行在体研究时,传统的 MT 效应并不完全关于水频率对称。针对这些问题,2009 年 Kim 等<sup>[20]</sup>提出 WASSR (water saturation shift referencing) 方法,该方法通过施加足够小的功率以及持续时间足够短的 RF 脉冲,使 MT 和 CEST 效应被忽略,而 DS 效应起主要作用,因此通过该方法可以得到自由水信号的频率偏移信息,从而得到 B0 场的非均匀特性。

WASSR 方法第一次被 Kim 等<sup>[20]</sup>应用于人体小腿肌肉,结果表明经 WASSR 校正后的映射图像均匀度得到显著改善,而且由 0 ~ 2 ppm 频率范围内的  $MTR_{asym}$  曲线可显示出糖原 CEST 效应;当应用目鱼肌、腓肠肌内侧头、腓肠肌外侧头和胫骨前肌 4 种不同肌肉区域来测量  $MTR_{asym}$  信号时,校正后的所有实验对象表现出一致的 CEST 信号,能有效改善 B0 场不均匀性带来的影响(图 2)。

### 2.2 基于线性拟合算法进行校正

针对传统方法用于筛选对比剂速度慢的问题, Liu 等<sup>[21]</sup>提出 HT(high-throughput)筛选方法,其在图像后处理和分析时未使用零填充来改善 MR 图像的空间分辨率,而是通过拟合 WASSR 图像来找到每个体素的频率偏移,形成基于饱和的 B0 场偏移映射。与传统方法使用最大化对称拟合算法不同, Liu 等<sup>[21]</sup>使用的洛伦兹线性拟合算法在高场强、B0 场不均匀性 > 200 Hz 的情况下鲁棒性更高,文中将 Mulkern 和 Williams 推导的解析表达式用于纵向磁化 ( $S_z^S$ ) 的稳态饱和线型,其表达式见公式 2:

$$S_z^{SS} = \frac{S_z^0}{1 + \left(\frac{\omega_1}{\Delta\omega - \Delta B_0}\right)^2 \left(\frac{T_1}{T_2}\right)} \quad (2)$$

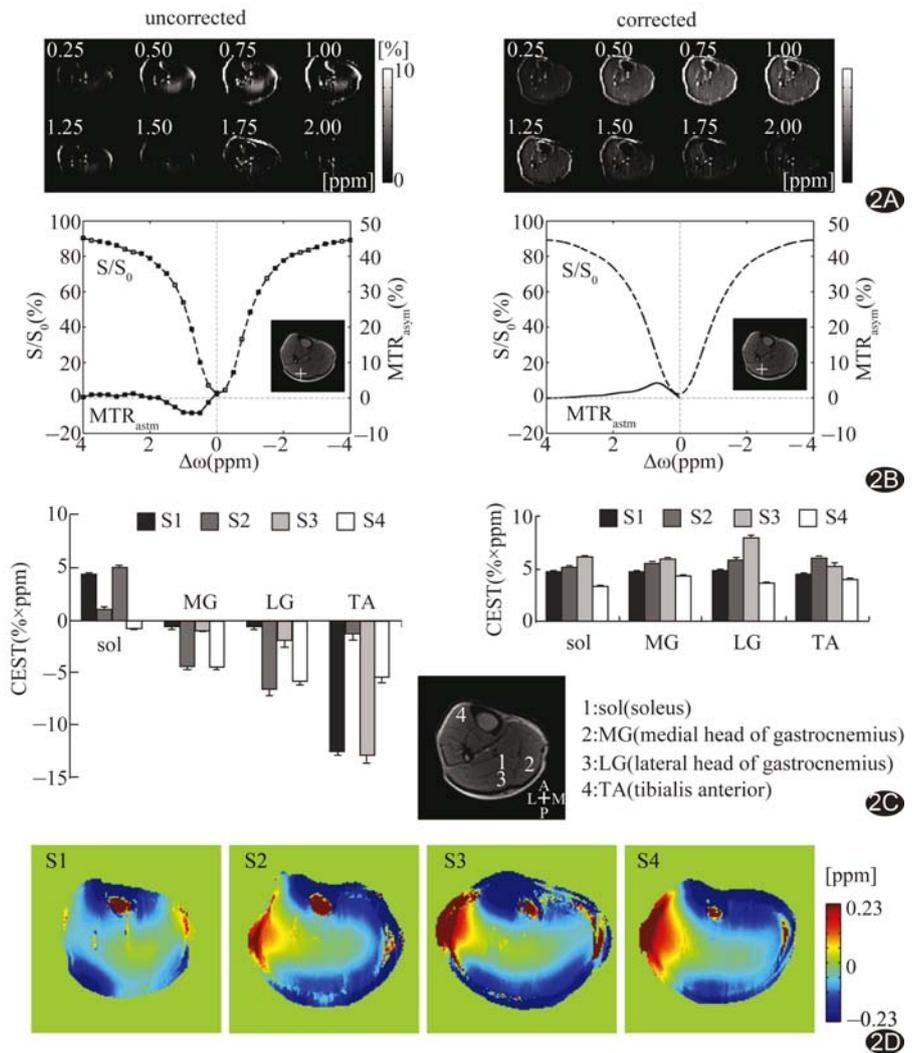


图 2 WASSR 校正前后人体小腿肌肉的糖原 CEST 效应<sup>[20]</sup> A. CEST 映射; B. 糖原 CEST 效应; C. 4 种不同肌肉区域  $MTR_{asym}$  信号的量化; D. 4 种不同肌肉区域的 WASSR 偏移映射 (左右两列分别表示校正前和校正后的结果; sol: 比目鱼肌; MG: 腓肠肌内侧头; LG: 腓肠肌外侧头; TA: 胫骨前肌)

式中  $S_z^0$  为初始纵向磁化,  $\omega_1$  为使用射频脉冲后的强度,  $\Delta B_0$  为 B0 场偏移,  $T_1$ 、 $T_2$  分别代表纵向与横向弛豫时间,假设  $1/T_2 \ll \Delta\omega$ , 则大致满足高场强的 CEST 对比测量。

2.3 基于饱和脉冲调制进行校正 N rviinen 等<sup>[22]</sup>提出 ZAPI (Z-spectroscopy with Alternating-Phase Irradiation) 脉冲方法区分由模块频率为  $\Omega$  的  $T_2$  选择性饱和脉冲引起的干扰效应 (DS, MTC 和 CEST)。该方法包括 ZAPI 和 ZAPISM (Z spectroscopy with alternating phase irradiation and sine modulation) 两个调制频率,前者表示每个  $1/\Omega$  方形脉冲的相位调制为  $180^\circ$ , 后者表示相位交替和振幅余弦调制。随后, Scheidegger 等<sup>[23]</sup>提出利用两个交替饱和频率照射方

案来区分 MT 和 CEST, 即 SAFARI (saturation with frequency alternating RF irradiation) 方法, 先使用  $+\Delta\omega$  和  $-\Delta\omega$  交替变化的频率脉冲链, 随后用余弦调制双波段连续波脉冲, 并且该方法使用三通道减法, 即使用 2 倍的 SAFARI 图像减去正、负频率处的图像之和, 其 MT 不对称性表达式见公式 3。

$$\begin{aligned}
 MTR_{SAFARI} &= 2 \times MTR(SAFARI) - MTR \\
 (+\omega_s) &- MTR(-\omega_s) = 2 \times [1 - S_{sat} \\
 (SAFARI)/S_0] &- [1 - S_{sat}(+\omega_s)/S_0] - \\
 [1 - S_{sat}(-\omega_s)/S_0] &\propto S_{sat} \\
 (+\omega_s) + S_{sat}(-\omega_s) &- 2S_{sat} \\
 (SAFARI) &= CEST
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

该小组将 SAFARI 方法应用于 4 名健康志愿者, 结果表明由于 MT 不对称, 无 B0 场校正的  $MTR_{asym}$  最初都为负值, 反映出氨基质子交换和 MT 不对称效应; 而  $MTR_{SAFARI}$  最初为正值, 且随着时间  $TR_{RF}$  的增长呈指数形式递减并趋向于 0。SAFARI 方法在 B0 场偏移小于 180 Hz 的情况下, 不需要额外的 B0 场校正, 因此缩短了扫描时间。

2.4 基于时域分析进行校正 针对 B0 场不均匀性的影响以及 CNR 低的问题, Song 等<sup>[24]</sup> 基于以下条件: ① CEST、DS 和 MTC 在关于  $t_{sat}$  的函数式中分别表现为不同的特性; ② 在 Z 谱中, DS 与 MT 在水共振频率周围分别表现为两侧对称和主要对称趋势而 CEST 表现为两侧不对称趋势, 提出了 LOVARS (length and offset varied saturation) 相位映射方法。该方法先使用 LOVARS 序列采集 CEST MR 图像, 再使用相位映射法进行图像

后处理及分析, 其中, LOVARS 序列包含两个长度 ( $t_{sat}$ ) 和偏移量 ( $\Delta\omega$ ) 各不相同的饱和信号。Song 等<sup>[24]</sup> 将 LOVARS 相位映射法应用于小鼠胶质瘤成像 (图 3)。图 3C 为未被校正过得  $MTR_{asym}$  映射; 图 3E 和 3F 分别为经 FFT 和一般线性模型计算得到的 LOVARS 相位映射, 结果表明, 经 LOVARS 相位映射法处理过的映射图像对 B0 场不均匀性的敏感度降低。

### 3 总结

CEST MRI 是目前医学领域研究的重要内容, B0 场不均匀性在 CEST MRI 技术中是一种普遍存在的现象, 其影响不容忽视。在对人体和动物组织的 MR 成像中, 传统 CEST 图像对 B0 场不均匀性十分敏感, 在 CEST 对比映射中产生伪影并严重影响 CEST 的定量性, 影响 CEST MRI 技术进入实际临床应用。本文从四个不同角度介绍了近年来对 B0 场不均匀性校正的方法, WASSR 方法相比于传统方法具有的优势是只需要在参考频率周围进行部分 Z 谱采样, 即可以缩短扫描时间; HT 方法即使存在严重的谱线展宽或水共振偏移 (B0 场不均匀) 的情况下, 都具有快速、灵敏和可重复性好的优点; 相比于 WASSR 方法, Scheidegger 等<sup>[23]</sup> 提出的 SAFARI 方法使用频率交替的 RP 脉冲以及新的  $MTR_{SAFARI}$  计算方法可以直接从 APT 成像中去除 MT 和 DS 效应, 即不需要额外的 B0 场校正, 因此在很大程度上缩短了扫描时间; 在 LOVARS 相位映射法中, 由于在后处理时只需 8~12 幅图像, 因此可以减少采集时间, 并且与 OIC (offset incrementation correction) 方法相比, CEST 映射图的对

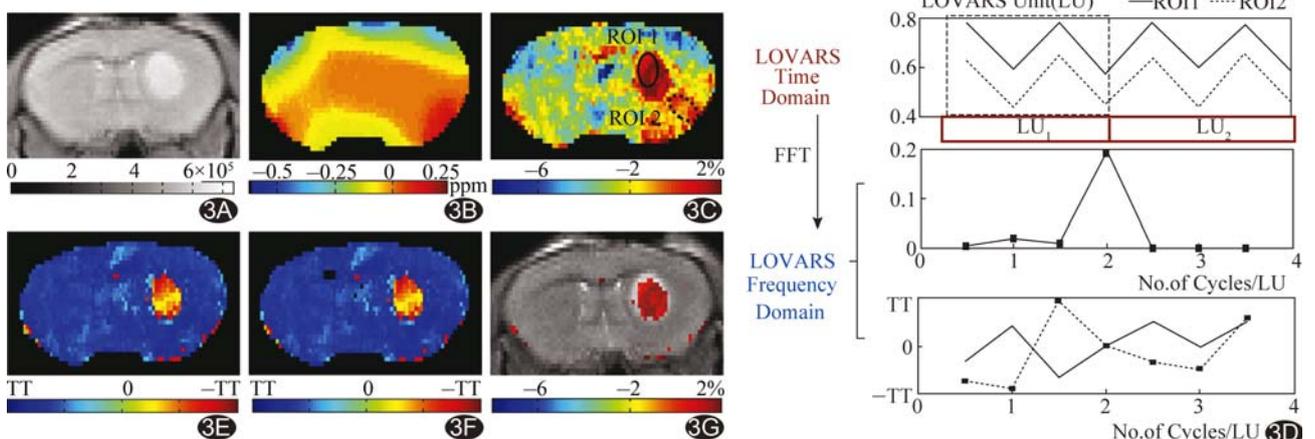


图 3 LOVARS 相位映射法在小鼠胶质瘤的应用<sup>[24]</sup> A. T2W 图像; B. B0 偏移映射 (WASSR); C. 未被校正的映射图; D. 应用 FFT 将 LOVARS 时域变换到频域; E. 经 FFT 计算得到的 LOVARS 相位映射; F. 经一般线性模型计算得到的 LOVARS 相位映射; G. 应用阈值后的 LOVARS 虚部分量映射

比噪声比提高了 3~4 倍,更容易区分肿瘤与正常区域。这些方法均可以从不同角度有效校正 B0 场,缩短扫描时间,甚至可以改善图像质量。

B0 场不均匀性校正的研究过程体现了 CEST MR 成像技术的逐步推进,从简单的研究 B0 场不均匀性到将其方法应用到更好地区分肿瘤与正常区域,充分说明校正 B0 场不均匀在医学领域的重要性。但是仍有很多问题有待解决,如如何在减少 B0 场影响的同时减少 B1 场的影响,且能减少采集图像的时间,提高 CEST 映射图的对比噪声比,使 CEST MRI 技术更好地应用于临床。

### [参考文献]

- [1] 周坤生,朱先清,张安山,等. MRI 对脑瘫患儿的诊断价值及意义. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(1):37-39.
- [2] 梁莉,马立斌,王莉莉,等. MRI 诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移准确性 Meta 分析. 中国医学影像技术, 2015, 31(11):1701-1706.
- [3] Ward KM, Balaban RS. Determination of pH using water protons and chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). *Magn Reson Med*, 2000, 44(5):799-802.
- [4] Schuenke P, Windschuh J, Roeloffs V, et al. Simultaneous mapping of water shift and B1 (WASABI)-Application to field-inhomogeneity correction of CEST MRI data. *Magn Reson Med*, 2016 Feb 9. doi: 10.1002/mrm.26133. [Epub ahead of print].
- [5] Song XL, Xu JD, Xia SL, et al. Multi-Echo length and offset VARied saturation (MeLOVARS) method for improved CEST imaging. *Magn Reson Med*, 2015, 73(2):488-496.
- [6] Li JK, Feng X, Zhu W, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) agents: Quantum chemistry and MRI. *Chemistry*, 2016, 22(1):264-271.
- [7] 赵旭娜. 氨基质子饱和转移磁共振成像方法研究. 中国医疗器械信息, 2015, 21(1):17-21, 26.
- [8] Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE. CEST: From basic principles to applications, challenges and opportunities. *J Magn Reson*, 2013, 229(2):155-172.
- [9] McMahon MT, Gilad AA, Deliso MA, et al. New "multicolor" polypeptide diamagnetic chemical exchange saturation transfer (DIACEST) contrast agents for MRI. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4):803-812.
- [10] Bar-Shir A, Liu G, Greenberg MM, et al. Synthesis of a probe for monitoring HSV1-tk reporter gene expression using chemical exchange saturation transfer MRI. *Nat Protoc*, 2013, 8(12):2380-2391.
- [11] Hitchens TK, Liu L, Foley LM, et al. Combining perfluorocarbon and superparamagnetic Iron-Oxide cell labeling for improved and expanded applications of cellular MRI. *Magn Reson Med*, 2015, 73(1):367-375.
- [12] Jones KM, Randtke EA, Howison CM, et al. Measuring extracellular pH in a lung fibrosis model with acidoCEST MRI. *Mol Imaging Biol*, 2015, 17(2):177-184.
- [13] Zhu XL, Chen SZ, Luo Q, et al. Body temperature sensitive micelles for MRI enhancement. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(44):9085-9088.
- [14] Hingorani DV, Montano LA, Randtke EA, et al. A single diamagnetic catalyCEST MRI contrast agent that detects cathepsin B enzyme activity by using a ratio of two CEST signals. *Contrast Media Mol Imaging*, 2016, 11(2):130-138.
- [15] Xu X, Yadav NN, Zeng HF, et al. Magnetization transfer contrast-suppressed imaging of amide proton transfer and relayed nuclear overhauser enhancement chemical exchange saturation transfer effects in the human brain at 7T. *Magn Reson Med*, 2016, 75(1):88-96.
- [16] Liu G, Chan KW, Song X, et al. Normalized Magnetization ratio (NOMAR) filtering for creation of tissue selective contrast maps. *Magn Reson Med*, 2013, 69(2):516-523.
- [17] Zhou JY, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI. *Nat Med*, 2003, 9(8):1085-1090.
- [18] Cai KJ, Singh A, Poptani H, et al. CEST signal at 2ppm (CEST@2ppm) from Z-spectral fitting correlates with creatine distribution in brain tumor. *NMR Biomed*, 2015, 28(1):1-8.
- [19] Lee JS, Regatte RR, Jerschow A. Isolating chemical exchange saturation transfer contrast from magnetization transfer asymmetry under two-frequency rf irradiation. *J Magn Reson*, 2012, 215:56-63.
- [20] Kim M, Gillen J, Landman BA, et al. Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments. *Magn Reson Med*, 2009, 61(6):1441-1450.
- [21] Liu G, Gilad AA, Bulte JW, et al. High-throughput screening of chemical exchange saturation transfer MR contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging*, 2010, 5(3):162-170.
- [22] Närväinen J, Hubbard PL, Kauppinen RA, et al. Z-spectroscopy with Alternating-Phase Irradiation. *J Magn Reson*, 2010, 207(2):242-250.
- [23] Scheidegger R, Vinogradov E, Alsop DC. Amide proton transfer imaging with improved robustness to magnetic field inhomogeneity and magnetization transfer asymmetry using saturation with frequency alternating RF irradiation. *Magn Reson Med*, 2011, 66(5):1275-1285.
- [24] Song XL, Gilad AA, Joel S, et al. CEST phase mapping using a length and offset varied saturation (LOVARS) scheme. *Magn Reson Med*, 2012, 68(4):1074-1086.