

## Research progresses of amide proton transfer MRI techniques

HUANG Zhenyu, LI Wuming, JIANG Guihua\*

(Department of Medical Imaging, Guangdong No. 2 Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China)

**[Abstract]** In recent years, amide proton transfer MRI (APT-MRI) technology has made a breakthrough in animal experiments and clinical applications, which promoted the improvement of APT-MRI sequences and the updating of imaging equipments. APT-MRI has an advantage in detecting endogenous free protein and peptides content, and is clinically applied to the diagnosis of diseases such as brain tumors and stroke. Focusing on the key point of APT-MRI technology, the basic principles of imaging, the development of imaging sequences and the characteristics of sequence improvement, data acquisition methods, clinical application and future development were reviewed in this article.

**[Key words]** Magnetic resonance imaging; Amide proton transfer; Imaging sequence; Water fat separation

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.201801020

## 氨基质子饱和转移效应 MRI 技术研究进展

黄振宇, 李武铭, 江桂华\*

(广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317)

**[摘要]** 近年来, 氨基质子饱和转移 MRI (APT-MRI) 技术在动物实验与临床研究中均取得突破性成果, 促进了 APT-MRI 序列的改进和成像设备的更新。APT-MRI 可探测内源性游离蛋白质和缩氨酸含量, 临床用于诊断脑肿瘤、脑卒中等疾病。本文针对 APT-MRI 技术的关键点, 对其成像基本原理、序列发展和序列改进特点、数据采集方法和临床运用以及未来发展和研究趋势进行综述。

**[关键词]** 磁共振成像; 氨基质子饱和转移; 成像序列; 水脂分离

**[中图分类号]** R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1422-04

氨基质子饱和转移 (amide proton transfer, APT) 效应由 Zhou 等<sup>[1]</sup> 采用 4.7T 动物 MR 成像系统于大鼠脑中首次观察到, 该动物实验发现, 在自由水质子与可移动细胞蛋白质和缩氨酸的氨基质子的交换过程中, 可产生对生物组织内酸碱度敏感的 MRI 对比度, 通过 MR 成像技术可探测到活体蛋白质的 MR 信号, 称为 APT 效应 MR 成像 (APT-MRI)。随着研究的深入, APT-MRI 的临床应用领域不断扩大, 近年来逐渐用于脑肿瘤<sup>[2]</sup>、脑卒中<sup>[3]</sup>、神经变性疾病<sup>[4]</sup> 等的定

性研究。本文针对 APT-MRI 技术的关键点, 对其成像的基本原理、成像序列发展和序列改进特点、数据采集方法和临床运用以及未来发展和研究趋势进行综述。

### 1 APT-MRI 技术基本原理

APT-MRI 的基本原理是游离的蛋白质酰胺质子与水质子之间存在交换效应, 即蛋白质氨基上的氢质子可脱键游离, 并与水分子的质子进行交换, 结合成水分子的一部分; 可用 MRI 方法探测到该化学交换过程, 从而间接获得人体游离蛋白质的 MR 信号图像<sup>[5]</sup>。利用 APT-MRI 技术可获得高分辨活体自由蛋白质和缩氨酸的氨基化合物质子的信息。

APT-MRI 技术中, 氨基质子饱和转移比 (amide proton transfer ratio, APTR) 是与可移动细胞蛋白质和缩氨酸相关的 APT 场效应。非对称磁化强度转移

**[第一作者]** 黄振宇 (1988—), 男, 湖南郴州人, 学士, 技师。研究方向: 医学影像技术。E-mail: 839340661@qq.com

**[通信作者]** 江桂华, 广东省第二人民医院影像科, 510317。

E-mail: jiangguihua177@163.com

**[收稿日期]** 2018-01-03 **[修回日期]** 2018-05-15

比 (asymmetry magnetization transfer ratio,  $MTR_{asym}$ ) 与束缚大分子和膜相关的固相磁化强度转移 (magnetization transfer, MT) 效应相关。APT-MRI 利用水信号随饱和脉冲频率的变化得到 Z 谱, 再对 APT 加权 (APT<sub>w</sub>) 信号进行测量。常用方法是对 Z 谱 ±3.5 ppm 处的 MT 进行非对称性分析, 获取氨基质子的化学交换信息, 水共振频率 ±3.5 ppm 处的磁化转移率 (magnetization transfer rate, MTR) 之差即为 APT<sub>w</sub> 信号强度, 从而生成 APT<sub>w</sub> 图像, 计算公式为  $MTR_{asym}(3.5 \text{ ppm}) = MTR(+3.5 \text{ ppm}) - MTR(-3.5 \text{ ppm}) = [S_{sat}(-3.5 \text{ ppm}) - S_{sat}(+3.5 \text{ ppm})] / S_0$ , 其中  $S_{sat}$  为施加饱和脉冲后的信号强度,  $S_0$  为未施加饱和脉冲的信号强度。在组织中实际检测的 APT 成像信号  $MTR_{asym}(3.5 \text{ ppm})$  由两部分组成, 一是 APTR 本身, 二是传统 MTR 不对称造成的剩余量  $MTR_{asym}(3.5 \text{ ppm})$  产生的噪声污染,  $MTR_{asym}(3.5 \text{ ppm})$  图像被称为 APT<sub>w</sub> 图像<sup>[6]</sup>。APT<sub>w</sub> 信号强度受内源性游离蛋白和肽类含量、氨基质子交换速率和 pH 值变化等因素的影响。

## 2 APT-MRI 技术关键要素

APT-MRI 技术在序列设计中需要注意两方面: ①主磁场均匀性, 尤其是对主磁场的校正; ②水脂分离。对主磁场均匀场校正常用以下 3 种计算方法, 即根据 Z 谱最低点的位置进行计算, 根据多回波采集序列进行计算, 或根据水饱和转移定位 (water saturation shift referencing, WASSR) 技术进行匀场校正, 均对 APT-MRI 有很好的校正效果, 可明显降低伪影对 APT 图像的干扰, 更好地反映蛋白与氨基酸质子的信息<sup>[7]</sup>。主磁场校正技术也在不断改进, Togao 等<sup>[8]</sup>对比扫描仪内置主磁场校正技术 (3D-FSE-DIXON 序列) 与独立主磁场校正 (未内置主磁场校正技术的序列), 发现前者获取的脑肿瘤 APT-MRI 信号更好。氨基质子共振频率在水峰下游 3.5 ppm 处, 脂肪的化学位移频率在 1.3 ppm 处; APT-MRI 时, 将饱和脉冲加在氨基质子频率上, 得到交换饱和图像, 将射频脉冲加在脂肪共振频率处得到参考控制图像, 易在不对称图像中产生脂肪伪影, 因此 APT-MRI 需考虑抑制脂肪信号。APT-MRI 还与射频饱和时间、饱和功率等因素有关。Wada 等<sup>[9]</sup>发现, 饱和脉冲持续时间与 APT 成像的化学交换饱和转移 (chemical exchange dependent saturation transfer, CEST) 效应高度相关, 足够的脉冲饱和时间可提高模体中移动蛋白和多肽的 APT 成像效果, 因此优化扫描序列参数是重要的研究

内容, 需要深入探索和调试。

## 3 APT-MRI 序列发展和改进

APT-MRI 早期使用 SE-EPI 序列, 随着研究的进展, 动物实验 MR 成像设备发展到 7.0T、9.4T<sup>[10]</sup>, 多采用 GRE 序列; 而临床研究多以 3.0T MR 成像系统为主, 所用序列为 TSE 或 GRE。最初的 APT-MRI 序列<sup>[11]</sup>以 400 个高斯脉冲序列照射水峰下游 3.5 ppm 处, 数据采集用预饱和和激发配合 SE-EPI 序列, TR 10 s, TE 30 ms; 然而高磁场下采用 SE-EPI 采集方法存在图像变形严重、磁化率伪影大等缺点。为此可采用 TSE 序列和 EPI 序列相结合的梯度自旋回波 (gradient and spin echo, GRASE) 序列, 其设计思路是以 TSE 序列为基础, 在每个 180°脉冲之间执行一个短 EPI 序列, 有两方面优点: ①与 TSE 序列相比, 减少了 180°脉冲的数目, 可降低射频功率沉积值, 这在高场 (3.0T 及以上) MR 成像中尤为重要; ②与 EPI 序列相比, 由于使用再聚焦脉冲, 磁场不均匀效应和 MTR 效应得到补偿, 伪影减少, 同时也降低了偏振自旋积累的相位, 可减少几何形变以及减低体元内散相引起的信号损失。GRASE 序列虽可克服 TSE 和 EPI 的缺点, 但降低了扫描速度, 延长了图像采集时间; GRASE 序列采集的 k 空间数据需使用脂肪饱和才可最小化偏离共振产生的伪影, 否则很难予以消除。

郭文莎等<sup>[12]</sup>采用 FSE 序列替代 EPI 序列进行信号采集, 在模体上研究氨基酸信号强度随预饱和脉冲偏置频率变化的规律, 经过图像后处理获得了 APT 图像, 且无明显畸变。与传统 EPI 序列比较, 采用 GRE 序列的 APT-MRI 受 MTR 伪影影响较小, 也未出现 EPI 图像中经常出现的信号缺失和图形畸变等问题; 使用短激发间距和小角度激发, 能拓展到三维图像采集, 可提高图像 SNR, 且缩短图像采集时间。但该序列未采用脂肪抑制技术, 且实验多采用体模, 不能充分反映活体组织成分, 应用于脂肪组织较少的结构 (如颅内) 尚可, 可否拓展应用到体部其他含脂肪较多的组织器官则有待商榷。

随着 APT-MRI 设备的升级换代, 2017 年北美放射年会推出了一款符合 APT-MRI 技术要求且临床普遍适用的新款 MR 设备, 其自由度射频匀场更多, 射频同步时间更快, 四维多源发射使射频场更均匀, 特定吸收率 (specific absorption ratio, SAR) 值更低。除匀场技术更先进外, APT-MRI 序列结合了最新水脂分离技术。传统 DIXON 技术受主磁场均匀性影响大, 只能做梯度回波序列, TE 依赖于水-脂的同相位、反相

位时间,导致 TE、TR 相对固定。IDEAL-IQ 和 mDIXON 是在传统 DIXON 技术基础上研发的新的脂肪抑制技术<sup>[13]</sup>。IDEAL-IQ 技术是在传统三点式 DIXON 水脂分离成像技术基础上进行改进,结合快速三维多回波梯度回波成像序列和增强的图像重建技术以改善局部脂肪的检出,通过多峰脂肪模型精确模拟甘油三酯的多共振峰,以实现全自动计算脂像、水像和脂肪分数图像<sup>[14]</sup>。IDEAL-IQ 技术优点显著,但尚未研发出适用于 APT-MRI 的序列。mDIXON 技术不依赖于同相位、反相位采集,在水-脂质子相位的其他角度也可以进行计算。mDIXON XD 是 mDIXON 最新的改进版本,其优点有:采集时间缩短,扫描时间减少,尤其适用于腹部动态增强屏气扫描;水脂分离技术使用七峰模型,脂肪分离效果更好,大大提高了算法的精确度。基于 mDIXON XD 技术,技术人员设计出了符合 APT-MRI 序列的 mDIXON TSE 序列,可应用于全身扫描,但 mDIXON TSE 序列易产生运动伪影,因此开发出 3DmDIXON TSE 序列,使其配备化学位移伪影校正技术。最新款 APT-MRI 设备运用 3D TSE-mDIXON APT<sub>x</sub> 采集方式,其独立射频饱和长达 2~5 s,可实现交替射频饱和和 100% 射频占空比,精确的射频参数控制保证了 APT-MRI 的稳定性和结果的可靠性。

#### 4 APT-MRI 数据采集方法及临床应用

APT-MRI 数据采集方法的研究集中于两方面<sup>[11]</sup>:一是相对于水峰偏离 $\pm 7$  ppm 范围,以 0.5 ppm 分别采集标准的 Z 谱,每个发射偏置采集 1 幅图像,随着射频能量增加,选择激发氨基酸氢质子时,受直接水饱和效应影响,氢质子从自由水中脱出,通过不对称分析进行识别,并与正常组织进行比较;二是采集 APT<sub>w</sub>,照射水峰左边 $+3.5$  ppm 处用于射频标记,根据 Z 谱对称特性,同时照射水峰右边 $-3.5$  ppm 处用于获得非化学交换存在时的参考值。由于 APT 图像的 SNR 低,需要多次扫描(如 16 次),然后再进行不对称分析。如用于临床,为节省扫描时间,APT<sub>w</sub> 图像也可只采集 6 个频率位置( $\pm 3$  ppm、 $\pm 3.5$  ppm、 $\pm 4$  ppm)<sup>[15]</sup>。

APT-MRI 的优势在于不依赖对比剂,也不受血脑屏障的限制,可无创性探测组织的内源性游离蛋白和多肽<sup>[2]</sup>,应用领域广泛。Jeong 等<sup>[16]</sup>发现肿瘤性脑出血与非肿瘤性脑出血患者的 MTR<sub>asym</sub> 值无显著差异,而急性出血患者 MTR<sub>asym</sub> 值高于亚急性出血。国内有关 APT-MRI 的研究<sup>[2,17-18]</sup>主要集中在中枢神经

系统领域,如脑胶质瘤分级、预测肿瘤细胞增殖、预后评估、引导穿刺活检及对新生儿脑发育和损伤的评价等。国外研究者<sup>[19-21]</sup>将 APT-MRI 用于鉴别胸部良恶性病变、诊断前列腺癌以及乳腺癌疗效评估。国内较少见 APT-MRI 与其他技术的对比研究。Sakata 等<sup>[22]</sup>对脑肿瘤患者行 MR 增强、MRS 和 APT 检查,发现 Cho 和 Cr 含量与 APT 值呈正相关。Ohno 等<sup>[23]</sup>发现联合应用 APT<sub>w</sub> 和 FDG PET/CT 可提高诊断肺部良恶性结节的敏感度和准确率,且 APT<sub>w</sub> 诊断肺结节良恶性的特异度和准确率高于 DWI。Sun 等<sup>[24]</sup>指出,APT 图像和增强 MRI 对脑肿瘤的诊断准确率相当,且高于<sup>18</sup>F-FDG-PET,APT 图像有助于评估肿瘤的新陈代谢活性。Togao 等<sup>[25]</sup>认为高级别胶质瘤的 APT 信号高于低级别胶质瘤,APT 图像可对增强扫描无强化的胶质瘤进行分级,诊断价值高于 DWI 和 PWI。

#### 5 APT-MRI 技术发展展望

基于化学交换旋转转移(chemical exchange rotation transfer, CERT)机制进行成像是 Zu 等<sup>[26]</sup>提出的新方法。APT 对比度与照射脉冲倾角有关,随角度增大,对比度呈周期性波动,180°时最大,360°时最小,此现象是氨基质子旋转效应对饱和效应抵消的结果,而旋转效应可从饱和转移效应中分离出来。旋转效应是质子独有的,可以单独成像,称为氨基质子旋转转移(amide proton rotation transfer, APRT)成像或 CERT 成像,该技术可避免多种因素造成的伪影,特别是脂肪伪影。最新研究<sup>[27]</sup>表明,CERT 提供的化学交换比图像的对比度优于传统 APT-MRI。

随着 APT-MRI 硬件设备及序列的革新和改进,以及研究者的不断探索,前瞻性的研究成果推广到临床指日可待;随着技术进步,CERT 成像技术最终也可用于临床。

#### [参考文献]

- [1] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amid proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI. *Nat Med*, 2003, 9(8):1085-1090.
- [2] 李欣蓓,宋玉坤,朱筱磊,等.氨基质子转移 MRI 对脑胶质瘤分级及预测肿瘤细胞增殖的诊断价值. *放射学实践*, 2017, 32(4): 355-359.
- [3] 李胜开.基于梯度回波序列的化学交换饱和和转移成像于超急性脑梗塞中的运用. 汕头:汕头大学,2013:1-48.
- [4] 王蕊,李春媚,张晨,等.帕金森病患者黑质和红核的 3.0T MR 氨

- 基质子转移成像初步研究. 中华放射学杂志, 2015, 49(2):81-84.
- [5] 白岩, 马潇越, 史大鹏, 等. 磁共振氨基质子转移成像的临床应用. 磁共振成像, 2016, 7(4):259-264.
- [6] Zhou J, Hong X, Zhao X, et al. APT-weighted and NOE-weighted image contrasts in glioma with different RF saturation powers based on magnetization transfer ratio asymmetry analyses. *Magn Reson Med*, 2013, 70(2):320-327.
- [7] 赵旭娜. 氨基质子饱和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.
- [8] Togao O, Keupp J, Hiwatashi A, et al. Amide proton transfer imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo dixon method: Comparison with separate  $B_0$  correction. *Magn Reson Med*, 2017, 77(6):2272-2279.
- [9] Wada T, Togao O, Tokunaga C, et al. Effect of the saturation pulse duration on chemical exchange saturation transfer in amide proton transfer MR imaging: A phantom study. *Radiol Phys Technol*, 2015, 9(1):15-21.
- [10] Jin T, Wang P, Zong X, et al. MR imaging of the amide-proton transfer effect and the pH-insensitive nuclear overhauser effect at 9.4 T. *Magn Reson Med*, 2013, 69(3):760-770.
- [11] Zhou J, Lal B, Wilson DA, et al. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. *Magn Reson Med*, 2003, 50(6):1120-1126.
- [12] 郭文莎, 张娜, 邹超, 等. 基于快速梯度回波序列的氨基质子转移成像. 集成技术, 2015, 5(4):75-80.
- [13] 林楚岚, 江桂华, 陈楚庄, 等. 基于 mDixon 方法快速量化非酒精性脂肪肝脂肪含量的研究. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(3):465-471.
- [14] 常红花, 李杰, 王亚魁, 等. IDEAL-IQ 技术定量测量健康青年女性颈部锁骨上脂肪. 中国医学影像技术, 2018, 34(5):760-764.
- [15] Zhou J, Blakeley JO, Hua J, et al. Practical data acquisition method for human brain tumor amid proton transfer (APT) imaging. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4):842-849.
- [16] Jeong HK, Han K, Zhou J, et al. Characterizing amide proton transfer imaging in haemorrhage brain lesions using 3T MRI. *Euro Radiol*, 2017, 27(4):1577-1584.
- [17] 苏昌亮, 张家旋, 张顺, 等. 磁共振酰胺质子转移成像在鉴别胶质瘤与治疗后改变中的应用. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6):337-341.
- [18] 郑阳, 王晓明. 新生猪缺氧缺血脑损伤后酰胺质子转移成像. 中国医学影像技术, 2017, 33(8):1153-1157.
- [19] Ohno Y, Yui M, Koyama H, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging: Preliminary results for differentiation of malignant and benign thoracic lesions. *Radiology*, 2015, 279(2):578-589.
- [20] Jia G, Abaza R, Williams JD, et al. Amide proton transfer MR imaging of prostate cancer: A preliminary study. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(3):647-654.
- [21] Dula AN, Arlinghaus LR, Dortch RD, et al. Amide proton transfer imaging of the breast at 3 T: Establishing reproducibility and possible feasibility assessing chemotherapy response. *Magn Reson Med*, 2013, 70(1):216-224.
- [22] Sakata A, Fushimi Y, Okada T, et al. Diagnostic performance between contrast enhancement, proton MR spectroscopy, and amide proton transfer imaging in patients with brain tumors. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(3):732-739.
- [23] Ohno Y, Kishida Y, Seki S, et al. Amide proton transfer-weighted imaging to differentiate malignant from benign pulmonary lesions: Comparison with diffusion-weighted imaging and FDG-PET/CT. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(4):1013-1021.
- [24] Sun H, Xin J, Zhou J, et al. Applying amide proton transfer MR imaging to hybrid brain PET/MR: Concordance with gadolinium enhancement and added value to [ $^{18}$ F] FDG PET. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(3):473-481.
- [25] Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: Comparisons with diffusion-and perfusion-weighted imaging. *Eur Radiol*, 2016, 27(2):578-588.
- [26] Zu Z, Janve VA, Xu J, et al. A new method for detecting exchanging amid protons using chemical exchange rotation transfer. *Magn Reson Med*, 2013, 69(3):637-647.
- [27] Zu Z, Xu J, Li H, et al. Imaging amide proton transfer and nuclear overhauser enhancement using chemical exchange rotation transfer (CERT). *Magn Reson Med*, 2014, 72(2):471-476.