

酰胺质子转移成像的应用进展

林月, 李春媚, 陈敏

【摘要】 酰胺质子转移(APT)成像是一种最新的磁共振分子成像技术,目前在临床上已经得到了较广泛的应用,本文旨在介绍 APT 技术原理及其在临床上的应用现状,并对其应用前景进行展望。

【关键词】 酰胺质子转移; 化学交换饱和转移; pH 成像; 蛋白质成像

【中图分类号】 R445.2; R741.04 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)05-0525-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.05.018

酰胺质子转移(amid proton transfer, APT)成像是近年来在化学交换及磁化传递理论上发展起来的一种新型磁共振分子成像技术,能够无创性地检测内源性、位于细胞质内的游离蛋白质及多肽分子,从而间接反映活体细胞内部的代谢变化和生理病理信息^[1]。APT 成像对组织的 pH 值变化敏感,从而能够对有 pH 值变化的血管性疾病进行鉴别诊断。目前,APT 成像在临床上已经得到了较为广泛的应用。本文旨在介绍 APT 技术原理及其在临床上的应用现状,并对其应用前景进行展望。

APT 技术原理

1. APT 成像原理

APT 成像技术是化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)的分支,其原理是利用特定的偏共振饱和脉冲,充分预饱和外源性或内源性的特定物质,这种饱和的特定物质通过化学交换,在适宜温度及酸碱度条件下,进一步影响自由水的信号强度,因此,通过检测自由水的信号,便可间接反映这种物质的化学交换的组织环境及信息。APT 成像产生化学交换饱和转移的物质为细胞内蛋白质和/或多肽的酰胺质子。Zhou 等^[2]采集不同频率脉冲下水的信号,获得一条曲线,称为 Z 谱,其两侧呈不对称峰图,以水峰为中心,距水峰+3.5 ppm 处为酰胺质子峰,于+3.5 ppm 处施加饱和脉冲后,该处水信号明显下降,提示酰胺质子饱和后水信号下降,证明存在 APT 效应即酰胺质子与水的交换,通过探测水的信号,即可间接得出体内内环境的变化。APT 信号强度一般通过水共振频率两侧+/-3.5 ppm 处的非对称磁化转移率(magnetization transfer ratio, MTRasym)

的差求得,即:

$$\Delta \text{MTRasym}(3.5 \text{ ppm}) = \text{MTRasym}(+3.5 \text{ ppm}) - \text{MTRasym}(-3.5 \text{ ppm})$$

$\Delta \text{MTRasym}(3.5 \text{ ppm})$ 数值可通过后处理软件直接得出,数值大小反映 APT 信号强度的高低,因此可以作为 APT 信号强度的量化指标。

但酰胺质子的共振频率在偏离水 3.5 ppm 处,活体检测 APT 时难免带来水的直接饱和效应和传统的磁化传递(magnetization transfer, MT)效应,考虑到相对于 MT(+3.5 ppm)在(-3.5 ppm)偏置处可能存在的奥氏核效应(nuclear overhauser effect, NOE),我们一般将计算得出的 $\Delta \text{MTRasym}(3.5 \text{ ppm})$ 称为 APT 加权(APTW)图像,即本文提到的 APT 图像就是 APTW 图像,为避免混乱,统一用 APT 表示。

2. 影响 APT 成像的因素

根据 APT 成像原理可以发现,APT 成像信号取决于酰胺质子和自由水质子的交换速率,而这种交换速率依赖于体内的 pH 值及蛋白质浓度^[3]。在缺血缺氧性脑损伤中,疾病初始阶段蛋白浓度只有细微改变,因而信号的高低均取决于化学交换速率的变化即 pH 值的改变。研究显示, pH 值每变化 0.5 个单位,交换速率变化 50%~70%,因而观察到的 APT 信号减低可以认为是由于 pH 值降低所致。同理,在脑肿瘤这样很难探测到微小 pH 值改变的疾病中,APT 信号强度的高低近似取决于细胞内蛋白质的含量。由于肿瘤组织内蛋白质水平较高,因此肿瘤部分的 APT 信号强度明显高于正常组织。APT 的 pH 成像与蛋白质成像互相关联,互相影响,共同反映细胞内环境的改变,从而评估细胞活性和状态,进而明确疾病的分期和阶段,更好地指导治疗和预测预后。

APT 的临床应用

1. APT 在中枢神经系统的应用

脑梗死:又称为缺血性脑卒中,是由动脉粥样硬

作者单位:100730 北京,北京医院/国家老年医学中心放射科(林月、李春媚、陈敏);100005 北京,北京协和医学院研究生院(林月、陈敏)

作者简介:林月(1992-),女,天津宁河人,硕士研究生,主要从事磁共振功能成像技术临床应用工作。

通讯作者:陈敏, E-mail:chenmin62@yahoo.com

化、血栓形成等各种原因导致的局部脑组织区域血液供应障碍,以致脑组织缺血缺氧性病变坏死,从而导致脑内 pH 值发生较大的变化,根据 APT 的 pH 成像原理,可以将正常脑组织与有 pH 值改变的脑血管疾病进行鉴别。

鉴别缺血半暗带与不需治疗可自行恢复的良性血量减少。Sun 等^[4]选取大脑中动脉闭塞成年大鼠模型进行实验,分别对脑梗死后 3.5 h 和 24 h 的大鼠进行 APT 成像,结果显示 3.5 h 的脑梗死区在 APT 上呈明显低信号,同时低信号区代表的梗死区与动物解剖判定的梗死区域显示一致。由于缺血半暗带伴随着脑血流低灌注及 pH 值下降,与良性血量减少的 pH 值无改变形成鲜明对比,因此,APT 成像不仅可以在脑梗死早期对病灶进行诊断,也可鉴别缺血半暗带与良性血量减少^[5]。

鉴别缺血性与出血性脑梗死。Wang 等^[6]对大脑中动脉梗死大鼠模型(缺血性脑梗死)与诱导产生的脑内动脉出血大鼠模型(出血性脑梗死)进行 APT 成像,结果显示与正常脑组织相比,诱导产生的出血性梗死灶在 APT 上呈持续高信号,主要归因于新形成的血肿中存在丰富的红细胞和其他血浆蛋白和肽;而缺血性大鼠模型梗死灶在 APT 上呈持续低信号,主要归因于有氧代谢受损后组织酸中毒导致的 pH 值降低。由此根据所得图像信号的高低差异可很好地鉴别了缺血性与出血性脑梗死。

对脑出血进行分期。脑出血原因有很多,从良性的血管病变到恶性的肿瘤都可导致脑出血。并且,出血的分期不同,临床治疗及预后也不尽相同,所以通过 APT 技术对不同原因(肿瘤、非肿瘤)导致的脑出血的鉴别及对出血进行分期很有必要。相关研究证明,APT 信号强度与脑出血原因并没有明确的相关性;但与亚急性脑出血相比,急性脑出血有更高的 MTR_{asym},即脑出血的分期越早,APT 信号强度越高^[7,8]。

脑肿瘤:肿瘤发生时肿瘤组织的代谢水平增高,将合成更多蛋白产物,此时 pH 值改变很小,基本可以忽略不计,蛋白质浓度与 APT 效应呈正相关^[9],因此 APT 技术能够对脑肿瘤进行诊断及预后分析。

对脑膜瘤和脑胶质瘤进行分级:高、低级别脑膜瘤、胶质瘤的治疗方法 & 预后完全不同,脑膜瘤及胶质瘤诊断的金标准是外科穿刺病理,当肿瘤内部不均匀时,穿刺也可能出现误差,所以需要一种非侵入性影像技术对其进行准确分级;根据 APT 蛋白成像原理^[10],随着肿瘤级别的增高,内部蛋白浓度增高,更高级别肿瘤的固体组分细胞更加密集,导致 APT 信号强度越高,从而很好地对脑膜瘤^[11]及胶质瘤^[12,13]进行分级。

鉴别胶质瘤与其他肿瘤:实性转移瘤、原发性中枢

神经系统淋巴瘤与高级别胶质瘤有时在影像图像上难以鉴别,但是三者治疗方法截然不同。Yu 等^[14]、Jiang 等^[15]对转移瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤及胶质瘤进行 APT 成像,由于转移瘤及原发性中枢神经系统淋巴瘤周围主要是血管源性水肿,而胶质瘤周围主要是肿瘤浸润细胞及炎症细胞,含有更多的蛋白。根据 APT 蛋白成像原理,胶质瘤在 APT 图像上有着更高的信号,从而能够很好地将胶质瘤与另外两种没有蛋白质浓度变化的肿瘤进行鉴别。

鉴别胶质瘤复发与治疗反应:对于脑胶质瘤患者,外科手术治疗后还要进行相应的术后放疗和化疗,因而会产生治疗后相关的效应,在 MRI 上难以将肿瘤浸润与复发相鉴别。肿瘤复发时细胞异常活跃,细胞内的蛋白质合成迅速,浓度增加,在基于探测细胞内蛋白浓度的 APT 成像上显示为高信号,有别于蛋白质浓度并没有发生明显变化的治疗后相关效应^[16]。同时,由于其对细胞内蛋白浓度改变的高度敏感性^[17],可以在肿瘤复发早期做出诊断;因而可对疾病治疗的干预手段进行正确评估,为进一步的治疗提供指导方向。

神经退行性疾病:帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是中老年人常见的中枢神经系统退行性疾病。神经病理学研究显示,大多数神经退行性疾病,包括 PD 和 AD,均伴有中枢神经系统异常蛋白的沉积。因此,APT 成像为 PD 和 AD 的早期诊断提供了新的技术手段。

评价阿尔兹海默病:AD 患者病变首先累及颞叶内侧,以海马区为著。Wang 等^[18]选取 AD 患者与正常对照者进行头部 APT 成像,并对海马区的影像进行对比分析。结果显示,AD 患者海马区 APT 信号强度与正常人存在差异,在 APT 图像上呈高信号。说明 APT 成像能够将 AD 患者与正常对照者进行鉴别。

评价帕金森病:黑质内多巴胺能神经元的选择性变性缺失和残余神经元内 Le、IV y 小体的形成是 PD 的特征性病理改变。Li 等^[19]选取 PD 患者与正常对照者进行头部 APT 成像,研究结果表明与正常对照者相比,PD 患者黑质的 APT 信号强度显著减低,推测这可能是由于 PD 患者黑质神经元的缺失导致可与自由水进行饱和交换的化学物质减少,引起 APT 信号强度下降;同时研究结果显示,PD 患者苍白球、壳核和尾状核的 APT 信号强度均显著高于正常对照者,推测可能与 PD 患者脑内游离蛋白的异常增加有关。

评价儿童脑发育:APT 成像技术在成人脑病中的应用已经相对成熟,而对于儿童中枢神经系统的应用较为局限,主要集中于儿童脑发育和新生儿脑损伤。

众所周知,人类大脑发育是一个复杂而终身的过程,其中髓鞘形成从怀孕中期到儿童出生后 2 周岁,并伴随着神经元突触发生,以及灰质和白质生长,所以基于蛋白质的 APT 成像在评估儿童脑髓鞘形成方面是有价值的。Zhang 等^[20]对 82 例正常发育的儿童进行 APT 成像,结果显示随着年龄增长,全脑区域(胼胝体、额、枕白质及半卵圆中心)APT 信号指数曲线下降,其中最重要的变化出现在第一年,并且在成熟期在白质中发现 APT 值下降幅度较大,研究分析蛋白质迁移率的降低(从移动蛋白质到半固体蛋白质,如髓鞘碱性蛋白从少突神经胶质细胞质迁移到髓鞘)可以解释在脑髓鞘形成期间观察到的 APT 信号强度降低。

评价新生儿脑损伤:新生儿围产期各种原因造成的脑损伤(如新生儿缺血缺氧性脑病)会引起脑组织内环境的改变。脑内 pH 值的调节至关重要,这对于脑内蛋白质的结构及酶的作用尤为明显。因此及时了解及调控细胞内 pH 值对脑组织的改善是非常重要的,可以应用 APT 的 pH 成像原理加以诊断。Zheng 等^[21]对 13 例脑损伤新生儿及 25 例健康新生儿进行 APT 及 MT 成像,结果显示围产期缺氧缺血使全脑代谢发生变化,APT 及 MT 成像可从内环境及分子水平评估新生儿脑损伤。

2. APT 在其他系统中的应用

APT 成像在中枢神经系统的应用价值较为肯定。影像学者也尝试将此技术应用在其他系统,但由于研究较少且结果不尽统一,因此笔者仅对其他系统的 APT 应用进展进行简单概括。

有学者将 APT 技术应用在胸部疾病诊断上,结果显示胸部恶性病变的 APT 信号强度明显高于良性病变^[22];肺癌外的胸部其他恶性病变(如纵膈来源的肿瘤)的 APT 信号强度高于肺癌;肺癌中的腺癌的 APT 信号高于鳞癌。说明 APT 对于胸部疾病有一定的诊断价值。Togao 等^[23]的研究也证实 APT 对肺癌分级有很好的应用前景。此外,有研究将 APT 技术应用用于前列腺癌的诊断上,结果显示病变位置的 APT 信号强度明显高于周围未患病区域^[24],证实了 APT 对于判断前列腺癌的位置及分级是有应用价值的;同时也有研究证实 APT 信号强度与 Gleason 评分有很好的相关性^[25]。另有研究将 APT 技术应用用于乳腺,结果证实了 APT 评估健康乳房中的纤维组织的可靠性^[26]。与之相应,有研究应用 APT 技术评估乳癌治疗后淋巴水肿,特别是双侧上肢的累及情况,结果显示乳癌治疗后淋巴水肿累及的上肢的 APT 信号强度明显高于对侧未累及的上肢,并且随着淋巴水肿程度加重,APT 信号强度增高,即 APT 技术提供了一种新的淋巴管成像方法^[27]。也有研究证实 APT 技术可以用

来评估餐后及过夜未餐的肝脏某些物质的输出量,并发现与餐后相比,禁食 12h 的 APT 信号强度明显下降^[28-30],这也符合人体肝脏组织的储备功能与代谢过程特点^[31]。

APT 技术的优缺点

APT 成像的优势不仅在于无电离辐射,无需注射外源性对比剂,最重要的是它能无创检测内源性、位于细胞质内的游离蛋白质及多肽分子,从而间接反映活体细胞内部的代谢变化和生理病理信息;APT 成像对组织的 pH 值变化高度敏感,对有 pH 值变化的血管性病变诊断准确。然而 APT 技术也存在一定的局限性,APT 图像伪影较重,分辨率不高,所以需要优化脉冲频率、翻转角以及提高对比度,使其提高对病变的识别能力。另外随着射频激发脉冲功率的增加,射频激发脉冲所负载的能量部分以热量形式释放出来,可被人体局部吸收,导致体温升高,因此高场核磁扫描中,为不引起局部热损伤,还需选择合适的脉冲能量及脉冲时间。

展望

APT 技术在中枢神经系统疾病,包括对脑肿瘤分级、帕金森病、急性期脑梗死、儿童脑发育及损伤的评价价值被广为肯定;但影像学家并没有止步于此,而是把 APT 技术应用用于更多部位疾病,如胸部肿瘤鉴别、前列腺癌分级及乳腺癌治疗后淋巴水肿的评价;APT 技术不仅可用于具体疾病的诊断,还对人体内微量物质的探测具有重要的应用价值,如糖原,乳酸^[32]等。

综上所述,APT 从细胞分子水平探测细胞内蛋白质^[33]及 pH 值^[34],对中枢神经系统疾病有较为肯定的应用价值,对其他部位疾病的诊治亦可提供更详尽的信息。

参考文献:

- [1] Kogan F, Hariharan H, Reddy R. Chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging: description of technique and potential clinical applications[J]. Curr Radiol Rep, 2013, 1(2): 102-114.
- [2] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1085-1090.
- [3] Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE. CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities[J]. J Magn Reson, 2013, 229(4): 155-172.
- [4] Sun PZ, Zhou J, Sun W, et al. Detection of the ischemic penumbra using pH-weighted MRI[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(6): 1129-1136.
- [5] Harston GW, Tee YK, Blockley N, et al. Identifying the ischaemic penumbra using pH-weighted magnetic resonance imaging[J]. Brain, 2015, 138(1): 36-42.

- [6] Wang M, Hong X, Chang CF, et al. Simultaneous detection and separation of hyperacute intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia using amide proton transfer MRI[J]. Magn Reson Med, 2015, 29(4): 671-679.
- [7] Jeong HK, Han K, Zhou J, et al. Characterizing amide proton transfer imaging in haemorrhage brain lesions using 3T MRI[J]. Eur Radiol, 2017, 27(4): 1577-1584.
- [8] Ma X, Bai Y, Lin Y, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging in detecting intracranial hemorrhage at different stages: a comparative study with susceptibility weighted imaging [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45696. DOI: 10. 1038/srep45696
- [9] 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]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(3): 732-739.
- [10] Bai Y, Lin Y, Zhang W, et al. Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas[J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5834-5842.
- [11] Joo B, Han K, Choi YS, et al. Amide proton transfer imaging for differentiation of benign and atypical meningiomas[J]. Eur Radiol, 2018, 28(1): 331-339.
- [12] Su C, Liu C, Zhao L, et al. Amide proton transfer imaging allows detection of glioma grades and tumor proliferation: comparison with Ki-67 expression and proton MR spectroscopy imaging[J]. Am J Neuroradiol, 2017, 38(9): 1702-1709.
- [13] Choi YS, Ahn SS, Lee SK, et al. Amide proton transfer imaging to discriminate between low- and high-grade gliomas: added value to apparent diffusion coefficient and relative cerebral blood volume[J]. Eur Radiol, 2017, 27(8): 3181-3189.
- [14] Yu H, Lou H, Zou T, et al. Applying protein-based amide proton transfer MR imaging to distinguish solitary brain metastases from glioblastoma[J]. Eur Radiol, 2017, 27(11): 4516-4524.
- [15] Jiang S, Yu H, Wang X, et al. Molecular MRI differentiation between primary central nervous system lymphomas and high-grade gliomas using endogenous protein-based amide proton transfer MR imaging at 3 Tesla[J]. Eur Radiol, 2016, 26(1): 64-71.
- [16] Ma B, Blakeley JO, Hong X, et al. Applying amide proton transfer-weighted MRI to distinguish pseudoprogression from true progression in malignant gliomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(2): 456-462.
- [17] Mehrabian H, Desmond KL, Soliman H, et al. Differentiation between radiation necrosis and tumor progression using chemical exchange saturation transfer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3667-3675.
- [18] Wang R, Li SY, Chen M, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease at 3.0 Tesla: a preliminary study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(5): 615-619.
- [19] Li C, Peng S, Wang R, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging of Parkinson's disease at 3 Tesla[J]. Eur Radiol, 2014, 24(10): 2631-2639.
- [20] Zhang H, Kang H, Zhao X, et al. Amide proton transfer (APT) MR imaging and magnetization transfer (MT) MR imaging of pediatric brain development[J]. Eur Radiol, 2016, 26(10): 3368-3376.
- [21] Zheng Y, Wang X, Zhao X. Magnetization transfer and amide proton transfer MRI of neonatal brain development[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 3052723.
- [22] Ohno Y, Yui M, Koyama H, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging: preliminary results for differentiation of malignant and benign thoracic lesions[J]. Radiology, 2016, 279(2): 578-589.
- [23] Togao O, Kessinger CW, Huang G, et al. Characterization of lung cancer by amide proton transfer (APT) imaging: an in-vivo study in an orthotopic mouse model [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77019.
- [24] Jia G, Abaza R, Williams JD, et al. Amide proton transfer MR imaging of prostate cancer: a preliminary study[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 33(3): 647-654.
- [25] Takayama Y, Nishie A, Sugimoto M, et al. Amide proton transfer (APT) magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison with Gleason scores[J]. Magma, 2016, 29(4): 671-679.
- [26] Dula AN, Dewey BE, Arlinghaus LR, et al. Optimization of 7T chemical exchange saturation transfer parameters for validation of glycosaminoglycan and amide proton transfer of fibroglandular breast tissue[J]. Radiology, 2015, 275(1): 255-261.
- [27] Donahue MJ, Donahue PC, Rane S, et al. Assessment of lymphatic impairment and interstitial protein accumulation in patients with breast cancer treatment-related lymphedema using CEST MRI[J]. Magn Reson Med, 2016, 75(1): 345-355.
- [28] Chen SZ, Yuan J, Deng M, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) MR technique for in-vivo liver imaging at 3.0 tesla[J]. Eur Radiol, 2016, 26(6): 1792-1800.
- [29] Deng M, Chen SZ, Yuan J, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) MR technique for liver imaging at 3.0 Tesla: an evaluation of different offset number and an after-meal and overnight-fast comparison[J]. Mol Imaging Biol, 2016, 18(2): 274-282.
- [30] Ren J, Trokowski R, Zhang S, et al. Imaging the tissue distribution of glucose in livers using a PARACEST sensor[J]. Magn Reson Med, 2008, 60(5): 1047-1055.
- [31] 李莉, 唐鹤茵, 刘洋洋, 等. Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 定量评估肝脏储备功能的可行性研究[J]. 放射学实践, 2016, 31(1): 19-25.
- [32] Aime S, Delli Castelli D, Fedeli F, et al. A paramagnetic MRI-CEST agent responsive to lactate concentration[J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(32): 9364-9365.
- [33] Wen Z, Hu S, Huang F, et al. MR imaging of high-grade brain tumors using endogenous protein and peptide-based contrast[J]. Neuroimage, 2010, 51(2): 616-622.
- [34] Wu R, Longo DL, Aime S, et al. Quantitative description of radiofrequency (RF) power-based ratiometric chemical exchange saturation transfer (CEST) pH imaging[J]. NMR Biomed, 2015, 28(5): 555-565.

(收稿日期: 2017-08-31 修回日期: 2017-11-13)