

基于快速梯度回波序列的氨基质子转移成像

郭文莎 张 娜 邹 超 刘 新 郑海荣

(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

摘 要 磁共振氨基质子转移成像技术已经成为一种对机体内蛋白质浓度及活性检测的新方法。目前, 磁共振氨基质子转移成像序列设计主要采用预饱和和激发脉冲结合回波平面成像序列采集信号, 但是在高场系统中回波平面成像序列容易产生图像变形、信号丢失等问题。文章提出一种用快速梯度回波代替回波平面成像序列进行信号采集的序列设计方法, 在仿体上研究了不同浓度氨基酸信号强度随预饱和和脉冲偏置频率变化的关系, 经过图像后处理得到了仿体的氨基质子转移图像。结果显示, 仿体氨基质子转移图像无明显畸变, 同时对氨基质子转移的转移率与氨基浓度做了定量分析。

关键词 氨基质子转移成像; 梯度回波序列; 质子共振频率谱分析

中图分类号 R 445.2 **文献标志码** A

Amide Proton Transfer Imaging with Fast Gradient Echo Sequence

GUO Wensha ZHANG Na ZOU Chao LIU Xin ZHENG Hairong

(Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Magnetic resonance amide proton transfer imaging is a novel technical to detect the concentration and viability of protein in vivo. Currently, amide proton transfer (APT) imaging is commonly implemented by the echo planar imaging (EPI) sequence with a series of pre-saturation pulses. However, EPI images suffer from image distortion and signal decay in higher field MR (magnetic resonance) system. In this paper, we proposed to replace EPI with the fast gradient echo sequence for APT imaging. Specifically, the APT data were acquired by a series of pre-saturation pulses with different offset frequency following a fast gradient echo readout with small flip angle. The APT images were then obtained with field inhomogeneity correction. Experimental results show that the images are free of distortion and the quantitative analysis of APT ratio with the concentration of amide proton exhibits good consistency.

Keywords amide proton transfer imaging; gradient recalled echo sequence; z-spectra analysis

收稿日期: 2015-09-06 修回日期: 2016-01-27

作者简介: 郭文莎, 研究助理, 研究方向为磁共振成像及序列设计; 张娜, 助理研究员, 研究方向为磁共振成像技术及应用; 邹超(通讯作者), 高级工程师, 研究方向为磁共振成像序列设计及磁共振温度成像, E-mail: chao.zou@siat.ac.cn; 刘新, 研究员, 研究方向为磁共振成像新技术及其临床应用; 郑海荣, 博士, 研究员, 研究方向为多功能超声和医学成像仪器。

1 引 言

蛋白质是有机体的重要组成部分，它是酶、激素、抗体等生理活性物质的主要成分。机体的一切代谢都是由酶参与完成：生理功能靠激素来调节，自身抵抗力通过抗体来实现。传统的蛋白质代谢检测主要是通过离体组织的蛋白质电泳分析、酶活性检测等生物化学手段实现，不具备实时性，有创过程也会对人体造成伤害；此外，离体组织的生物活性已经发生改变，影响检测的准确性。

磁共振蛋白质检测是通过氨基质子转移 (Amide Proton Transfer, APT) 成像实现的^[1]。氨基酸是蛋白质的组成单元，APT 通过标记蛋白质氨基酸氢质子的浓度与活性来实现蛋白质的浓度与活性检测^[2]，具有准确、实时、无创和可定量分析的优点。现阶段该技术主要应用在恶性肿瘤的鉴定以及中风患者脑部缺血性坏死的鉴定。恶性胶质瘤细胞与正常组织细胞相比，细胞质内蛋白质和多肽的浓度更高，因此 APT 成像可以应用于恶性肿瘤的鉴定^[3]，特别在热消融手术中，能够从辐射坏死组织中辨别出仍然具有活性的恶性肿瘤组织，有助于提高手术效率以及减少肿瘤复发，并且无需注入外部造影剂，成像过程安全可靠^[4]。

APT 成像是一种 CEST (Chemical Exchange-dependent Saturation Transfer) 成像技术^[5,6]。相对于自由水分子，蛋白质在体内浓度太低，不能被磁共振成像直接检测出来。但细胞质内蛋白质氨基酸支链上的氢质子共振频率相对于水分子的氢质子共振频率偏置，在 APT 成像过程中，预饱和和激发脉冲选择激发氨基酸氢质子，它们与水氢质子进行交换，饱和激发状态伴随着交换过程转移到水分子上，使得水分子磁共振信号被部分饱和，在成像时信号显著减小，从而形成图像信号对比。通过 APT 过程将蛋白质分子的敏感性放

大，组织内蛋白质成分被水分子信号直接体现出来，即是 APT 成像技术的本质^[2]。

APT 成像序列包括预饱和和激发以及图像信号采集两部分，目前普遍采用的方法为预饱和和激发配合自旋回波平面回波成像 (Spin Echo-Echo Planar Imaging, SE-EPI) 采集图像，它具有单次激发和成像速度快等优点^[2]。由于 APT 检测灵敏度和图像信噪比正比于磁场强度，因此大多数 APT 应用都在 3T 或以上的系统上实施。而在高场或者超高场系统中，回波平面成像 (Echo Planar Imaging, EPI) 序列容易产生由磁场不均匀性引起的图像形状变形、强度改变以及信号丢失，特别是在空气—组织和骨头—组织界面磁化率变化大的地方，图像局部变形更加严重^[7,8]，所以这种序列设计已经无法满足需求。本文采用梯度回波 (Gradient Recall Echo, GRE) 序列代替 SE-EPI 序列，APT 成像序列由预饱和和激发部分与 GRE 图像采集部分组成，配合匀场技术，提高了成像的保真度，减少了图像畸变。

2 序列设计

APT 成像序列由预饱和和激发部分与 GRE 图像采集序列部分组成，如图 1 所示。预饱和和激发由一串高斯脉冲实现。脉冲特点是中心频率可

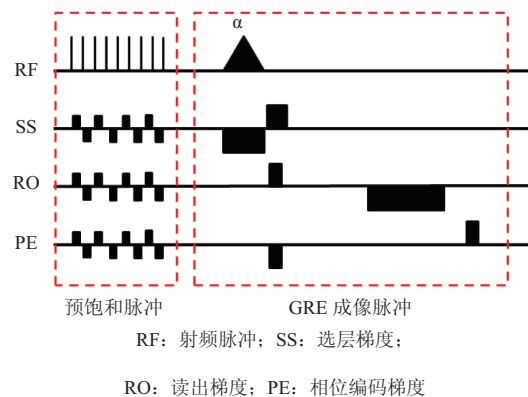


图 1 APT 成像序列设计

Fig. 1 The APT imaging sequence

调节, 激发频率带宽足够窄, 实现对具有不同共振频率质子的激发, 同时减少对相邻共振频率质子的影响; 脉冲数量适当, 在不超过选择性吸收率 (Specific Absorption Rate, SAR) 值安全范围以及不影响成像质量的前提下, 保证足够的能量沉积; 另外, 脉冲具有较大的激发层厚, 其作用对象为整个组织体, 无空间选择性。GRE 序列通过选层梯度对特定层面未被饱和激发仍然处于初始态的水分子氢质子进行一个小角度激发, 配合读出梯度和相位编码梯度采集水分子成像信号。需要提到的是, 这里梯度回波序列使用射频绕相技术, 即每次射频激发脉冲使用不同的相位, 通常第 n 个射频脉冲相位满足为 $\varphi = a \times n^2 + b \times n$, 该射频绕相技术使得每一个重复时间 (Repeat Time) 周期结束时, 横向磁化矢量为 $0^{[9]}$ 。

3 氨基质子转移率

APT 成像需要在不同偏置频率的预饱和脉冲下采集多组数据。假设预饱和脉冲偏置频率 Δf 采集到的信号强度为 $S_{sat}(\Delta f)$, 用无预饱和脉冲的序列扫描一幅图作为参照, 信号强度为 S_0 。信号比例 $S_{sat}(\Delta f)/S_0$ 即为偏置频率 Δf 的预饱和脉冲作用下的信号衰减, $S_{sat}(\Delta f)/S_0$ 被定义为质子共振频率谱 (z-spectra)。z-spectra 曲线预激发脉冲频率等于水氢质子共振频率时, 全部水氢质子被饱和, 信号采集趋于零。随着偏置频率增大, 被饱和的水信号减少, 成像信号逐渐提高。当偏置频率设定为氨基氢质子激发频率时, 氨基氢质子被激发并与水氢质子交换, 该频率对应的信号强度有一个下降趋势。

为了避免其他大分子的磁化转移效应影响, 使用对称性分析法将 z-spectra 对称数据相减, 得到氨基质子转移率 (APT Ratio, APTR):

$$APTR = \frac{S_{sat}(\Delta f) - S_{sat}(-\Delta f)}{S_0}$$

由于局部磁场不均匀, 各像素 z-spectra 曲线对称点相对水分子饱和激发频率会偏移, 导致 APT 测量不准确。局部磁场不均匀可以用 WASSR (Water Saturation Shift Referencing) 方法进行修正, WASSR 使用较小的频率间隔, 通过插值和对称性测量, 求取每个像素点 z-spectra 曲线的对称点作为频率偏移 f_0 中心点, 并对各点 z-spectra 曲线平移负 f_0 , 使其关于水分子饱和激发频率对称, 此时 APTR 定义为:

$$APTR = \frac{S_{sat}(f_0 + \Delta f) - S_{sat}(f_0 - \Delta f)}{S_0}$$

4 实验内容

4.1 仿体制作

琼脂中加入肌氨酸成分配置仿体, 分别配置 8 种浓度: 0 mmol/L、30 mmol/L、60 mmol/L、90 mmol/L、120 mmol/L、150 mmol/L、180 mmol/L、210 mmol/L, 各成分在磁共振成像中的位置如图 2 所示。

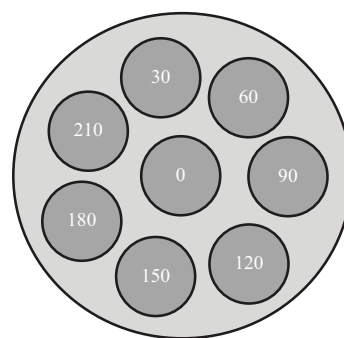


图 2 肌氨酸仿体示意图

Fig. 2 The configuration of the creatine phantom

4.2 扫描参数

采用上述序列对仿体成像, 在 3T 西门子磁共振 TIM TRIO 系统下进行, 扫描前先进行匀场, 扫描参数设置如下: 重复时间 = 10 000 ms, 回波时间 = 3.3 ms, 翻转角 = 15° , 成像视野 = 192 mm, 层厚 = 3.0 mm, 分辨率 = 192,

回波间隔 = 6 ms。预饱和脉冲由 200 个非层选 Gaussian 脉冲组成。首先设置预饱和脉冲频率相对于水氢质子共振频率偏置 -6 ppm 到 +6 ppm，每间隔 0.25 ppm 成像一次，共扫描 49 幅图用于绘制 z-spectra 曲线 (ppm 表示以主磁场频率为中心，允许偏差的值，频率以赫兹为单位， ΔF ppm 和 F 赫兹之间的换算关系如下 $\Delta F = \frac{F \times ppm}{10^6}$)；然后设置预饱和脉冲频率相对于水氢质子共振频率偏置 -1 ppm 到 +1 ppm，每间隔 0.1 ppm 成像一次，共扫描 21 幅图用于 WASSR 校正主磁场不均匀性；最后，用无预饱和脉冲的 GRE 序列扫描 S_0 作为参照。

5 图像处理与结果分析

琼脂-氨基酸仿体在不同频率预饱和脉冲作用下，各感兴趣区域 (Region of Interesting, ROI) 信号衰减 $S_{sat}(\Delta f)/S_0$ 的平均值随 49 个偏置频率变化的 z-spectra 曲线如图 3 所示。

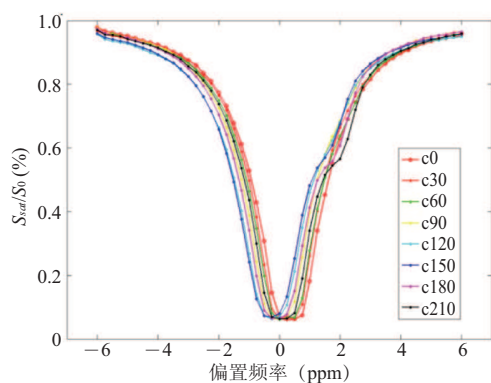


图 3 z-spectra 曲线

Fig. 3 The z-spectra curve

WASSR 方法即是对每个像素点的信号强度 $S_{sat}(\Delta f)/S_0$ 随 21 个偏置频率变化的曲线进行插值分析，求其对称点相对水分子饱和激发频率的偏移量 f_0 ，所有像素点的 f_0 分布图如图 4 所示。

f_0 分布图较好地反映出主磁场分布的不均匀特性，即由中心向四周逐渐减小。

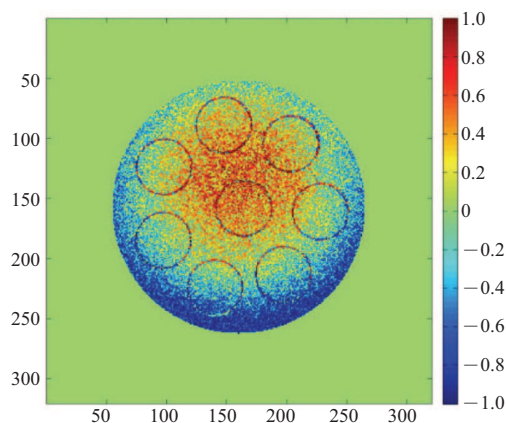


图 4 场图

Fig. 4 Magnetic field mapping

每个像素点信号随着 49 个偏置频率变化的 z-spectra 曲线都用 f_0 分布图对应点数据平移负 f_0 值，得到各个像素点的修正 z-spectra 曲线。对不同浓度 ROI 区域每个像素点的修正后曲线进行插值拟合，再对不同频率下各个 ROI 区域的信号强度 $S_{sat}(\Delta f)/S_0$ 求平均值，z-spectra 曲线如图 5 所示。图 5 表明 z-spectra 曲线经 f_0 分布图校正主磁场不均匀性后，有很好的对称性；预激发脉冲偏置频率为零时，信号强度趋于零，随着偏置频率绝对值增大，被预饱和和激发的水氢质子减少，信号强度逐渐增大；含肌氨酸的曲线在 $f = +2$ ppm 附近存在一个下降趋势，表明肌氨酸被激发，并且与水分子发生了磁化交换。

对称分析法对图 5 各曲线负频率数值减去正频率数值，除去其他大分子的磁化转移效应影响，得到各成分 ROI 信号平均值的 APTR 曲线如图 6 所示。结果表明肌氨酸成分被清楚地检测出来，其共振频率相对于水氢质子共振频率偏置 +2 ppm。在 $f = +2$ ppm 处，APTR 信号强度随浓度的变化关系如图 7 所示，可以看出 APTR 值与肌氨酸浓度成线性关系，为后续定量分析氨基质子浓度提供基础。

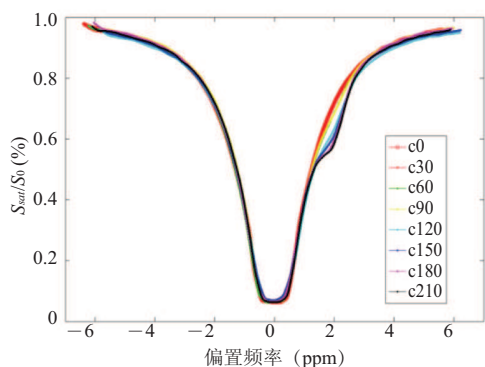


图 5 WASSR 修正后的 z-spectra 曲线

Fig. 5 The z-spectra curve with WASSR correction

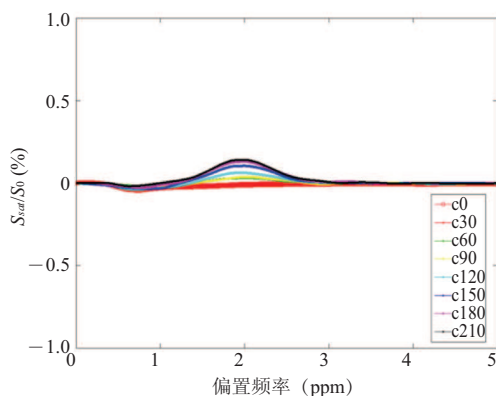


图 6 仿体 APTR 曲线

Fig. 6 The APTR curve of the phantom

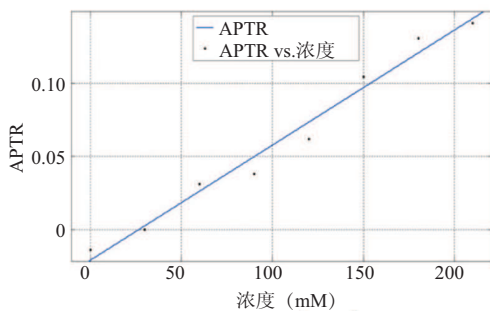


图 7 APTR 随蛋白质浓度变化曲线

Fig. 7 The linear regression curve of APTR with protein concentration

每个像素点修正拟合后的 z-spectra 曲线用 -2 ppm 的数值减去 $+2$ ppm 的数值, 得到各个点 APT 图的信号强度, 如图 8 所示。由图 8 可见, APT 成像将蛋白质成分很好地标记出来,

蛋白质含量越高, 图像信号强度越强。相比于传统基于 EPI 采集技术的 APT 成像而言, 基于 GRE 序列的 APT 成像不容易受到磁化率伪影的影响, 并没有观察到 EPI 图像中经常出现的图形畸变和信号缺失等问题^[10]。同时, 由于 GRE 使用短激发间距和小角度激发, 能扩展到三维图像采集, 提高图像信噪比和覆盖范围的同时, 不显著增加采集时间, 为今后应用拓展提供基础。

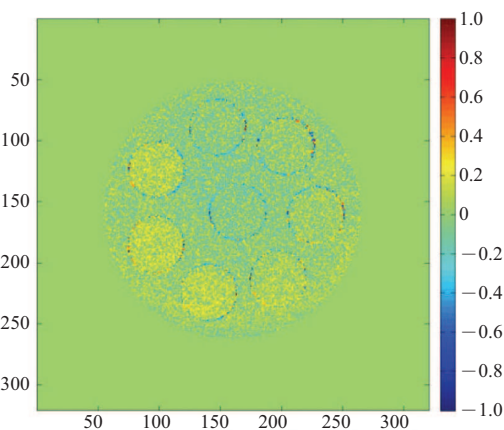


图 8 仿体 APT 图像

Fig. 8 The APT image of the phantom

6 结 论

本文提出了一种基于 GRE 序列的氨基质子转移成像技术, 用于组织体内蛋白质检测。成像序列由预饱和激发与 GRE 图像采集组成, 避免了现阶段普遍使用的 SE-EPI 采集方法所引起的高磁场下图像变形严重、磁化率伪影大的缺点。在 3T 系统下, 采用本文设计序列对仿体进行实验, 实验数据曲线准确地体现了氨基质子转移成像原理, 清楚标定出肌氨酸氢质子的共振频率。仿体 APT 图像准确检测出蛋白质成分, 边界清晰无变形, APTR 与蛋白质浓度呈现线性关系。

参 考 文 献

- [1] Zhou J, Payen J, Wilson DA, et al. Using the amide

- proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI [J]. *Nature Medicine*, 2003 (9): 1085-1090.
- [2] Zhou J, Lal B, Wilson DA, et al. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003, 50(6): 1120-1126.
- [3] Hobbs SK, Shi G, Homer R, et al. Magnetic resonance imaging-guided proteomics of human glioblastoma multiforme [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2003, 18(5): 530-536.
- [4] Zhou J, Blakeley JO, Hua J, et al. Practical data acquisition method for human brain tumor amide proton transfer (APT) imaging [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 60(4): 842-849.
- [5] Wolff SD, Balaban RS. NMR imaging of labile proton exchange [J]. *Journal of Magnetic Resonance*, 1990, 86(1): 164-169.
- [6] Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST) [J]. *Journal of Magnetic Resonance*, 2000, 143(1): 79-87.
- [7] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design* [M]. New York: John Wiley & Sons, 1999.
- [8] Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI Pulse Sequences* [M]. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2004.
- [9] Markl M, Leupold J. Gradient echo imaging [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 35(6): 1274-1289.
- [10] Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI Pulse Sequences* [M]. Burlington: Elsevier Academic Press, 2004: 702-801.