

综述

酰胺质子转移(APT)技术在乳腺疾病中的应用进展*

李叶琴^{1,2} 王翠艳^{2,*}

1.山东大学临床医学院 (山东 济南 250021)

2.山东大学附属山东省立医院放射科
(山东 济南 250021)

【摘要】乳腺癌是一类具有高度异质性的恶性肿瘤，严重威胁着女性的生命安全与健康。近年来乳腺癌的发病率不断上升，现已成为全球女性最多发的癌症。早期检出和确诊对乳腺癌患者的治疗与预后具有重要价值。乳腺癌的检出主要依靠影像检查，其中磁共振成像技术占据了越来越重要的位置。酰胺质子转移(APT)技术是一种新的可无创测定人体内微量蛋白质的MR定量技术，可以反映组织的微观信息，首先被应用于神经系统的鉴别诊断中，近年来，其在乳腺疾病的诊断方面也有了许多的突破与发现。本文总结了国内外相关研究，较全面地阐述了APT技术的相关基础及其目前在乳腺疾病临床应用中的研究进展。

【关键词】乳腺疾病；磁共振成像；酰胺质子转移

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】山东省医学会乳腺疾病科研基金
(YXH2020ZX068)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.065

Progress in the Application of Amide Proton Transfer (APT) Technology in Breast Diseases*

Li Ye-qin^{1,2}, WANG Cui-yan^{2,*}.

1.Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

2.Department of Radiology, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

ABSTRACT

Breast cancer is a highly heterogeneous malignant tumor, which seriously threatens the health of women. Recently, the incidence of breast cancer has been increasing and it has become the most common tumor of women. Early detection and diagnosis of breast cancer are of great value to the treatment and prognosis of patients. The detection of breast cancer mainly relies on imaging examination, in which magnetic resonance imaging occupies an increasingly important position. Amide Proton Transfer technology is a new MR quantitative technique that can non-invasively measure proteins in the human body. Amide proton transfer weighted imaging can reflect the microscopic information of the tissue. There have been many breakthroughs and discoveries in the diagnosis of breast diseases for the past few years. This article summarizes relevant research at home and abroad, and comprehensively explains the relevant basis of APT technology and its current research progress in the clinical application of breast diseases.

Keywords: Breast Diseases; Magnetic Resonance Imaging; Amide Proton Transfer

传统的乳腺检查方式主要有乳腺X线摄影及超声检查，其中乳腺X线摄影具有一定的放射危害，且对于致密型腺体的诊断限制性较大^[1-2]，而超声检查的诊断准确性高度依赖于检查医师的技术水平与经验，对微钙化与小病变的诊断缺乏特异性^[3]，容易导致漏诊及误诊。乳腺磁共振(breast magnetic resonance, BMR)是一种能够无创评估乳腺结构与病变的成像技术，因其优越的软组织分辨率、对人体的无创性、无辐射性以及多参数、多序列的成像方式成为传统乳腺影像检查方式强有力的补充^[4]。随着临床的需要和技术的不断进步，近年来涌现出了一大批磁共振新技术，其中，酰胺质子转移技术是一种分子层面的磁共振成像技术，可以提供病变组织的微观信息，因而得到了研究人员的广泛关注。

1 APT技术相关基础

1.1 磁化传递(magnetization transfer, MT)技术 MT技术可以选择性的抑制组织信号，尤其是富含大分子结构的组织(如蛋白质)，从而达到增加对比度的目的，其基本原理是把组织中结合水的饱和磁化状态传递给自由水，因此被称为磁化传递或磁化转移。

MT技术主要用于磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)中，通过抑制背景信号来突出显示血管。另外MT技术也可用于增加MRI增强图像的对比度，有研究表明，使用单倍剂量对比剂进行颅脑增强扫描，施加了MT技术后其图像增强效果与使用三倍剂量对比剂、不施加MT技术的增强扫描图像效果相似。

1.2 化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术 CEST技术由MT技术发展而来。化学交换是指两个不同化学偏移的基团之间的交换效应，主要是指某一物质与自由水质子之间的交换效应^[5]。CEST技术通过利用特定的偏共振饱和脉冲，对特定的某一物质进行充分的预饱和，通过这一物质与水质子之间的化学交换来影响自由水的信号强度，通过检测自由水信号的变化，就可以间接反映出这一物质的变化信息。由于不同物质与水质子的固有频率之间具有不同差值，因而可以将内源性或外源性对比剂引入CEST技术中，以获得较高的CEST对比^[6]。目前CEST技术已经实现对蛋白质^[7]、糖胺聚糖^[8]、谷氨酸^[9]以及葡萄糖^[10]等分子的检测。

1.3 酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)技术 APT技术是CEST技术的特定类型，主要是将其中的特定物质选定为蛋白质和多肽中含有的酰胺质子，利用其与水质子之间的化学交换效应，间接反映组织中游离蛋白质和多肽的浓度变化。2003年，Zhou^[7]等人首次实现了使用磁共振探测活体内的自由蛋白质和氨基酸，APT技术正式形成。

1.4 APT成像原理 APT技术是CEST技术中的一种类型，其原理与CEST技术相同。磁共振成像的信号主要来源于氢质子，而人体中的氢质子主要来源于水和脂肪组织。人体组织内自由运动的水分子被称为自由水，或自由水池(free pool)。当发射的射频脉冲频率与质子的进动频率相同时可使质子产生共振达到饱和状态。因为酰胺质子位于8.25ppm处^[11]，而自由水的中心频率位于4.75ppm处，所以会首先发射一个偏离水中心频率3.5ppm的射频饱和脉冲来激发酰胺质子并使之饱和。饱和的酰胺质子会和未饱和的自

【第一作者】李叶琴，女，硕士研究生，主要研究方向：乳腺磁共振。E-mail: leeyeqin@163.com

【通讯作者】王翠艳，女，教授，主要研究方向：乳腺及心脏影像。E-mail: wcyzhang@163.com

由水中的氢质子进行交换, 最终结果是自由水中的氢质子也产生了饱和效应。此时再施加真正的成像脉冲并采集信号, 就会发现自由水的信号降低了, 且其降低的程度与组织中酰胺质子的浓度呈正相关。

在CEST分析中常用的一个量化指标是非对称磁化转移率(magnetization transfer asymmetry, MTRasym), 在APT分析中, 其计算公式为 $MTRasym(3.5\text{ppm}) = \{(S-3.5\text{ppm}) - (S+3.5\text{ppm})\} / S_0$, S_0 为饱和前的水信号强度, $S-3.5\text{ppm}$ 和 $S+3.5\text{ppm}$ 分别代表施加饱和脉冲后在 -3.5ppm 和 $+3.5\text{ppm}$ 处获得的信号强度。利用非饱和图与发射射频饱和脉冲之后得到的饱和图进行计算, 就可以得出APT加权图像(APT Weight Imaging, APTWI)。APTWI为定量图像, 直接勾画ROI得出的 $APT_w(\%)$ 即为MTRasym(%), 可以反映酰胺质子的含量, 从而反映出游离蛋白质的含量。

2 APT技术的临床应用

APT技术最早应用于脑肿瘤成像^[7], 主要集中于对脑内肿瘤尤其是胶质瘤的诊断^[12-14]、分级^[12, 15]以及肿瘤放化疗的疗效评估^[16]等方面。目前APT技术在神经系统方面的研究已日益成熟, 如其在缺血性脑卒中成像中的潜在价值也已被证实^[17], 包括识别缺血性半暗带^[18]、预测患者预后^[19]和监测治疗效果^[20]等。另外, APT技术在帕金森^[21]、阿尔兹海默症、多发性硬化和创伤性脑损伤的成像中也具有良好的前景。

近年来, APT技术在全身其他系统中也有了一些应用研究, 如诊断子宫内膜癌^[22-24]、直肠腺癌^[25]、前列腺癌^[9], 预测晚期直肠癌及鼻咽癌的新辅助放化疗疗效^[26-27]、评估在腮腺成像中的可行性^[28]等。

2.1 APT序列在乳腺中的重复性与可靠性 随着APT技术在人体各系统中研究的不断深入, 其在乳腺病变领域的应用也逐渐增多。2011年, Schmitt等人^[29]使用3.0T磁共振成像仪对6名经病理检查证实为乳腺浸润性导管癌的女性患者进行了乳腺磁共振检查, 包括抑脂T₁WI对比增强扫描及CEST扫描, 在这6例患者中, 有3例患者的CEST高信号区与DCE-MRI所显示的肿瘤区域有很好的相关性, 因而认为CEST在区分乳腺癌和正常乳腺腺体组织方面有很大的潜力。之后Klomp等人^[30]在7.0T磁共振成像仪上使用肌酸体模检验了CEST(3.5ppm)的系统稳定性, 体模中的CEST(3.5ppm)结果显示出质子、可分辨的CEST效应, 且伪影水平低于背景噪声。而Zaric等人^[31]对5名健康志愿者进行了重复CEST扫描, 发现在3.5ppm处, MTRasym值具有良好的组内一致性, 证实了APTWI在乳腺成像中的可重复性。

2.2 APT在乳腺疾病诊断中的价值 APT作为一种新近发展起来的无创性的对比成像技术, 在乳腺癌的诊断、治疗与疗效评估中具有极大的潜力, 但目前不同学者对乳腺APT的研究结果尚不一致。

Zaric等人^[31]的研究显示在正常组织中测得的MTRasym值明显低于肿瘤组织中的MTRasym值, 低级别肿瘤(G1级)的MTRasym值低于高级别肿瘤(G3级), 而孟等人^[32]评估了APTWI对乳腺良恶性病变的诊断价值, 研究结果表明恶性病变组的MTRasym值低于良性病变组, 这一结果与以往研究结果相反, 但与既往研究不同的是, 孟等人的研究对象不仅包括不同类型的乳腺癌, 还包括乳腺良性病变, 而既往研究的研究对象多为同一类型不同级别的乳腺癌, 如Zaric等人的18名研究对象中有16名为乳腺浸润性导管癌。正常乳腺组织具有强大的分泌能力, 分泌物中富含蛋白质、多肽及相关衍生物, 当研究对象为级别不同的同种类肿瘤时, 不同组别的肿瘤细胞分泌能力可能差异不大, 此时影响肿瘤内游离蛋白质和多肽含量的因素主要是细胞密度、核异型性和组织坏死等, 在此条件下, 高级别肿瘤的MTRasym值高于低级别肿瘤。而乳腺良性病变分化较好, 分泌能力与正常乳腺组织差异不大, 乳腺恶性病变分化较差, 分泌能力可能受损, 当细胞密度、组织坏死等因素不能弥补因分泌能力不同而引起的蛋白质和多肽含量差异时, 恶性病变的MTRasym值低于良性病变。

作为一种高度异质性的病变, 乳腺癌的预后影响因素很多, 包括病灶体积、病理分级、Ki-67增殖指数、腋窝淋巴结转移情况

和受体表达水平等, 其中Ki-67即增殖细胞相关核抗原, 是一种能够反映细胞增殖活性的标志物。Ki-67的表达水平与肿瘤的增殖程度关系密切。Zaric等人^[31]的研究表明MTRasym值与Ki-67增殖指数之间存在显著正相关性, 而孟等人^[32]分析了MTRasym值与乳腺癌各项预后因素的相关性后, 认为MTRasym值仅与病理分级具有低度正相关性, 与其他预后因素均不具有相关性。考虑到上述研究的研究对象及所用机器均具有较大差异, APT与肿瘤增殖之间的关系尚不能确定, 今后还需要对它们之间的关系进行更加深入的研究。

在乳腺癌的治疗中, 淋巴水肿是一种较常见的并发症, 这主要是由于淋巴系统损伤, 淋巴负荷超出运输能力, 导致蛋白质在间质中积聚, 最终形成水肿。淋巴系统常被人们忽略, 但其在疾病中的破坏性不可忽视, 早期识别受损淋巴管可以防止或推迟并发症的发生。Donahue等人^[33]探讨了APT在评估乳腺癌治疗相关性淋巴水肿(breast cancer treatment-related lymphedema, BCRL)中的价值, 研究结果表明, 在BCRL患者中可观察到健侧手臂与淋巴水肿手臂之间APT效应的不对称性增加, 且APT效应大小与淋巴水肿阶段之间存在相关性, 表明APT可以在临床症状出现之前就检测到并评估此类患者的淋巴损害。BCRL患者最常见的治疗方法之一是手动淋巴引流(manual lymph drainage, MLD), 这种方法可以暂时将浅层组织中淤积的淋巴转移到深层淋巴通道中。Crescenzi等人^[34]对接受了MLD治疗的BCRL患者进行了研究, 采集治疗前后的APT图像进行对比, 结果表明接受MLD治疗后, BCRL受试者患侧的质子转移比显著升高, 因而认为APT可以用来观察淋巴动员疗法的效果。

2.3 APT在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的价值 新辅助化疗现在已逐渐成为乳腺癌患者全身系统性治疗的第一步, 它可以使部分无法保乳的患者获得保乳的机会, 部分不能手术的患者获得手术的机会, 但也有小部分患者(低于5%)在新辅助化疗的过程中出现疾病进展, 甚至失去手术的机会, 因而新辅助化疗的疗效如何直接影响到患者的手术效果及预后生活质量的高低。APT对细胞游离蛋白含量和组织pH很敏感, 而这些组织特性会随着治疗的反应而改变, 因此有理由假设在治疗过程中早期观察到的APT变化可以预测最终的化疗结果。

Dula等人^[35]对3名接受一个周期的新辅助化疗的乳腺癌患者前后的APTWI进行了初步的评估与对比, 在发生疾病进展的患者中发现了APT信号的增加, 潜在地反映了细胞的持续增殖; 而在完全缓解的患者中, 测得的APT信号减少, 同时在常规磁共振解剖图像中, 化疗前后肿瘤的大小没有发生显著变化。这些结果表明APTWI对宏观变化之前发生的微观结构分子变化具有潜在的敏感性。Krikken等人^[36]在7.0T磁共振成像仪上进行了更大样本量($n=10$)的研究, 有超过半数的病灶观测到的治疗前后的APT信号变化具有显著性差异, 表明使用APTWI作为非侵入性生物标志物来评估新辅助化疗在乳腺癌患者治疗早期的效果是可行的, 但还需要更大的患者群体来更全面地分析APT信号的变化与病理反应之间的关系。

3 APT技术的不足与展望

APT技术是目前唯一能够无辐射、无创性的定量游离蛋白质的MR分子影像技术, 但其在乳腺疾病中的应用还不够成熟, 与其他MR成像技术相比, 其诊断效能有待于进一步的提高。孟等人^[37]比较了APTWI和弥散峰度成像(DKI)及体素内非相干运动成像(IVIM)在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的价值, 王等人^[38]则比较了APTWI和扩散加权成像(DWI)在鉴别乳腺良恶性病变中的价值, 结果表明IVIM和APTWI对乳腺良恶性病变的诊断效果相似, 而DKI与DWI的诊断效能略高于APTWI。

乳腺中富含脂肪组织, 正常纤维腺体组织与脂肪组织是交错分布的, 因而APT信号容易受到脂肪信号的影响从而产生伪影。张等人^[39]开发并验证了CEST-Dixon成像序列, 通过制备不同pH值的碘帕醇溶液作为体模进行CEST-Dixon成像, 采集相应的MTRasym值进行对比, 结果表明Dixon成像不会为Z谱引入额外的不对称性, 可以校正脂肪信号诱发的伪影。最近Zimmermann等

人^[40]提出使用一种新的归一化方法来校正脂肪信号,这一方法主要是基于脂肪信号可以通过直接水饱和度的光谱位置处的残余信号来估计,由于所需要的信息已包含在传统的Z谱中,这种校正方法既不需要脂肪饱和或水激发方案,也不需要进行额外的测量。

APT成像还受到诸多因素的影响,如核奥氏效应(nuclear overhauser effect, NOE)及MT效应等,而APT数据分析中最常用和最快速的MTRasym方法无法校正这些效应,因此,可以考虑不同的Z谱分析方法来分离这些影响^[31]。此外,APT对运动非常敏感,且扫描时间普遍较长,这就增加了出现各种伪影的风险,所以用于体部有很大的难度和挑战。最近Schüre等人^[41]提出快速CEST-EPI序列可以实现快速的数据采集,并提供与改进的传统方案相似的CEST对比度,而扫描时间减少了约50%。

APT技术因其较高的敏感性及本身独特的成像特性,在全身各系统的多种疾病中均具有很好的潜在应用价值,虽然在乳腺疾病中应用时间尚短,但既往发表的结果已经证明了APT成像在乳腺磁共振功能成像中的巨大潜力。相信随着技术的不断发展以及进一步的研究和更大规模的试验,未来APTWI在乳腺疾病中会发挥更有效的作用。

参考文献

- [1] NADLER M, AL-ATTAR H, WARNER E, et al. MRI surveillance for women with dense breasts and a previous breast cancer and/or high risk lesion[J]. Breast, 2017, 34: 77-82.
- [2] 黄莉, 陈亚明, 张学军. 乳腺钼靶X线摄影和MRI对乳腺癌的诊断价值对照研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(8): 89-91.
- [3] 何重阳, 欧阳祖彬, 陈翼. 乳腺高频超声、MRI检查对女性乳腺疾病的鉴别诊断价值对比[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(4): 46-7, 89.
- [4] BAKKER M F, DE LANGE S V, PIJNAPPEL R M, et al. Supplemental MRI screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue [J]. N Engl J Med, 2019, 381(22): 2091-102.
- [5] 赵旭娜. 氨基质子饱和和转移磁共振成像方法研究[J]. 中国医疗器械信息, 2015, 1: 17-21, 6.
- [6] 闫爽, 李明利, 金征宇. 化学交换饱和和转移技术原理及应用进展[J]. 磁共振成像, 2016, 7(4): 241-8.
- [7] ZHOU J, LAL B, WILSON D A, et al. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(6): 1120-6.
- [8] HANEDER S, APPRICH S R, SCHMITT B, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3.0 Tesla: preliminary results in patients with low-back pain [J]. Eur Radiol, 2013, 23(3): 861-8.
- [9] DOU W, LIN C E, DING H, et al. Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging and its main and potential applications in pre-clinical and clinical studies[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(10): 1747-66.
- [10] CHAN K W, MCMAHON M T, KATO Y, et al. Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer [J]. Magn Reson Med, 2012, 68(6): 1764-73.
- [11] MORI S, ELEFF S M, PILATUS U, et al. Proton NMR spectroscopy of solvent-saturable resonances: A new approach to study PH effects in situ[J]. Magn Reson Med 1998, 40(1): 6-42.
- [12] KANG X W, XI Y B, LIU T T, et al. Grading of glioma: combined diagnostic value of amide proton transfer weighted, arterial spin labeling and diffusion weighted magnetic resonance imaging[J]. BMC Med Imaging, 2020, 20(1): 50.
- [13] MA B, BLAKELEY J O, 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): 456-62.
- [14] ZHUO Z, QU L, ZHANG P, et al. Prediction of H3K27M-mutant brainstem glioma by amide proton transfer-weighted imaging and its derived radiomics [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021.
- [15] 李欣苒, 宋玉坤, 初建平, 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[J]. 放射学实践, 2017, 32(4): 355-9.
- [16] LIU Z C, YAN L F, HU Y C, et al. Combination of IVIM-DWI and 3D-ASL for differentiating true progression from pseudoprogression of Glioblastoma multiforme after concurrent chemoradiotherapy: study protocol of a prospective diagnostic trial[J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1): 10.
- [17] FOO L S, HARSTON G, MEHNDIRATTA A, et al. Clinical translation of amide proton transfer (APT) MRI for ischemic stroke: a systematic review (2003-2020) [J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(8): 3797-811.
- [18] TIETZE A, BLICHER J, MIKKELSEN I K, et al. Assessment of ischemic penumbra in patients with hyperacute stroke using amide proton transfer (APT) chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI [J]. NMR Biomed, 2014, 27(2): 163-74.
- [19] LIN G, ZHUANG C, SHEN Z, et al. APT weighted MRI as an effective imaging protocol to predict clinical outcome after acute ischemic stroke [J].

- Front Neurol, 2018, 9: 901.
- [20] YU L, CHEN Y, CHEN M, et al. Amide proton transfer MRI signal as a surrogate biomarker of ischemic stroke recovery in patients with supportive treatment [J]. Front Neurol, 2019, 10: 104.
- [21] LI C, CHEN M, ZHAO X, et al. Chemical exchange saturation transfer MRI signal loss of the substantia nigra as an imaging biomarker to evaluate the diagnosis and severity of parkinson's disease [J]. Front Neurosci, 2017, 11: 489.
- [22] LI Y, LIN C Y, QI Y F, et al. Non-invasive differentiation of endometrial adenocarcinoma from benign lesions in the uterus by utilization of amide proton transfer-weighted MRI [J]. Mol Imaging Biol Actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search, 2021, 23(3): 446-55.
- [23] MENG N, FANG T, FENG P, et al. Amide proton transfer-weighted imaging and multiple models diffusion-weighted imaging facilitates preoperative risk stratification of early-stage endometrial carcinoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(4): 1200-11.
- [24] MENG N, WANG X, SUN J, et al. Evaluation of amide proton transfer-weighted imaging for endometrial carcinoma histological features: a comparative study with diffusion kurtosis imaging [J]. Eur Radiol, 2021.
- [25] CHEN W, LI L, YAN Z, et al. Three-dimension amide proton transfer MRI of rectal adenocarcinoma: correlation with pathologic prognostic factors and comparison with diffusion kurtosis imaging [J]. Eur Radiol, 2020, 31(5): 3286-96.
- [26] CHEN W, MAO L, LI L, et al. Predicting treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer using amide proton transfer MRI combined with diffusion-weighted imaging [J]. Front Oncol, 2021, 11.
- [27] SONG Q, CHEN P, CHEN X, et al. Dynamic change of amide proton transfer imaging in irradiated nasopharyngeal carcinoma and related histopathological mechanism [J]. Mol Imaging Biol, 2021.
- [28] CHEN Y, WANG X, SU T, et al. Feasibility evaluation of amide proton transfer-weighted imaging in the parotid glands: a strategy to recognize artifacts and measure APT value [J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(6): 2279-91.
- [29] SCHMITT B, ZAMECNIK P, ZAISS M, et al. A new contrast in MR mammography by means of chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 3 Tesla: preliminary results [J]. Rofo, 2011, 183(11): 1030-6.
- [30] KLOMP D W J, DULA A N, ARLINGHAUS L R. Amide proton transfer imaging of the human breast at 7T: development and reproducibility [J]. NMR in Biomedicine, 2013, 26(10): 1271-7.
- [31] ZARIC O, FARR A. 7T CEST MRI: A potential imaging tool for the assessment of tumor grade and cell proliferation in breast cancer [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2019, 59: 77-87.
- [32] MENG N, WANG X-J, WANG M-Y, et al. Comparative study of amide proton transfer-weighted imaging and intravoxel incoherent motion imaging in breast cancer diagnosis and evaluation [J]. Journal of magnetic resonance imaging, 2020, 52(4): 1175-86.
- [33] DONAHUE M J, DONAHUE P C, RANE S. 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): 45-55.
- [34] CRESCENZI R, DONAHUE P M C, MAHANY H, et al. CEST MRI quantification procedures for breast cancer treatment-related lymphedema therapy evaluation [J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2019, 83(5): 1760-73.
- [35] DULA A N, ARLINGHAUS L R, DORTCH R D. Amide proton transfer imaging of the breast at 3 T: establishing reproducibility and possible feasibility assessing chemotherapy response [J]. Magn Reson Med, 2013, 70(1): 216-24.
- [36] KRIKKEN E, KHLBENIKOV V, ZAISS M. Amide chemical exchange saturation transfer at 7 T: a possible biomarker for detecting early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 51.
- [37] MENG N, WANG X, SUN J, et al. A comparative study of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis and evaluation of breast cancer [J]. Eur Radiol, 2021, 31(3): 1707-17.
- [38] 王雪佳, 王竞, 韩东明, 等. 酰胺质子转移成像和扩散加权成像鉴别诊断乳腺良恶性病变 [J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(12): 1820-4.
- [39] ZHANG S, SEILER S, WANG X, et al. CEST-Dixon for human breast lesion characterization at 3 T: A preliminary study [J]. Magn Reson Med, 2018, 80(3): 895-903.
- [40] ZIMMERMANN F, KORZOWSKI A. A novel normalization for amide proton transfer CEST MRI to correct for fat signal-induced artifacts: application to human breast cancer imaging [J]. Magn Reson Med, 2020, 83(3): 920-34.
- [41] SCHÜRE J R, PILATUS U, DEICHMANN R, et al. A fast and novel method for amide proton transfer - chemical exchange saturation transfer multislice imaging [J]. NMR in Biomedicine, 2021, 34(7): e4524.

(收稿日期: 2021-11-25)

(校对编辑: 姚丽娜)