

论 著

酰胺质子转移评估急性脑卒中患者预后的研究

王培炎¹ 刘林栋¹ 赵 傲¹
付 彤¹ 林 海³ 于慧华¹
蒋 腾² 武新英^{1,*}

- 1.南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)医学影像科(江苏南京 210006)
- 2.南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)神经内科(江苏南京 210006)
- 3.上海联影中央研究院磁共振临床科研合作(上海 201800)

【摘要】目的 研究酰胺质子转移(APT)成像对急性脑卒中患者预后评估的价值。**方法** 选取2022年11月至2023年6月我院收治的急性缺血性脑卒中患者48例,所有受试者均进行头颅常规MRI序列及APT成像检查并进行第三个月的随访检查,根据入院第三个月复查时NIHSS评分分为预后良好组(NIHSS<2分, n=34)与预后不良组(NIHSS≥2分, n=14),用专用软件分析数据获得不对称磁化转移比(MTRAsym)图像即APT_w 图像进行定量分析,分析ΔAPT_w值、APT_wmax-min值与脑卒中患者预后的关系,分析ΔAPT_w值、APT_wmax-min值能否作为脑卒中治疗后恢复的标志。**结果** 治疗前APT_wmax-min较对侧高有显著差异(P<0.001);预后良好组ΔAPT_w值高于预后不良组存在显著差异(P<0.001);预后良好组APT_wmax-min值低于预后不良组存在显著差异(P<0.001);ΔAPT_w与NIHSS存在显著的负相关(r=-0.817, P<0.001),随着ΔAPT_w减小,NIHSS评分增高;APT_wmax-min值与NIHSS存在显著的正相关(r=0.835, P<0.001)随着脑梗处APT_wmax-min值增加,NIHSS评分也升高。**结论** 酰胺质子转移成像中给予APT成像的定量分析能够在细胞分子水平反应脑代谢物改变,为临床提供了一种无创性检查方法来预测脑卒中预后恢复情况。

【关键词】 酰胺质子; APT_w; 脑卒中; 预后
【中图分类号】 R743.3
【文献标识码】 A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.003

Study of Amide Proton Transfer to Evaluate the Prognosis of Patients with Acute Stroke

WANG Pei-yan¹, LIU Lin-dong¹, ZHAO Ao¹, FU Tong¹, LIN Hai³, YU Hui-hua¹, JIANG Teng², WU Xin-ying^{1,*}

- 1.Department of Medical Imaging, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
- 2.Department of Neurology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
- 3.Shanghai Lianying Central Research Institute of Magnetic Resonance Clinical Research Cooperation, Shanghai 201800, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of amide proton transfer (APT) imaging for the prognosis evaluation of patients with acute stroke. **Methods** Selected 48 patients with acute ischemic stroke admitted to our hospital from November 2022 to June 2023, all subjects underwent a conventional head MRI sequence and APT imaging and a third month follow-up examination, NIHSS score at the third month of admission(NIHSS<2 points, n=34)and poor prognosis group(NIHSS≥2 points, n=14),the asymmetric magnetization transfer ratio (MTRAsym) image, namely APT_w image, is obtained by analyzing the data with special software for quantitative analysis.To analyze the relationship between ΔAPT_w value and APT_wmax-min value and the prognosis of stroke patients, and whether aptw value and APT_wmax-min value can be used as signs of recovery after stroke treatment. **Results** Before treatment, the APT_wmax-min was significantly higher than that of the contralateral side (P<0.001). The value of ΔAPT_w in the group with good prognosis was significantly higher than that in the group with poor prognosis (P<0.001). The value of APT_wmax-min in good prognosis group was significantly lower than that in poor prognosis group(P<0.001). ΔAPT_w was negatively correlated with NIHSS (r=-0.817, P<0.001), with the decrease of ΔAPT_w, NIHSS score increased. There was a significant positive correlation between APT_wmax-min value and NIHSS(r=0.835, P<0.001). With the increase of APT_wmax-min value in cerebral infarction, the NIHSS score also increased. **Conclusion** The quantitative analysis of APT imaging in amide proton transfer imaging can reflect changes in brain metabolites at the cellular and molecular levels, providing a non-invasive diagnostic method for predicting stroke prognosis and recovery in clinical practice.

Keywords: Amide Proton; APT_w; Cerebral Apoplexy; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是指因脑血管狭窄或闭塞引起血流灌注减低,最终导致神经功能障碍和脑组织损伤的脑血管疾病,具有高发病率、高致残率、高复发率的特点。近年来流行病学统计发现其发病率逐年上升并有年轻化趋势,是脑血管疾病中致残或致死的主要原因^[1-2]。酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像以化学交换饱和和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术为基础的一种新的成像方法,可以定量评估细胞内蛋白质含量和酸碱度变化来间接反映细胞的生物代谢信息^[3-4],具有包括无创性、无需外源对比、高特异性、高空间分辨率等优点^[5]。近期研究显示酰胺质子转移成像技术在脑卒中早期诊断、病情监测及预后判断具有一定价值。本文利用APT成像对脑卒中预后评估进行相关性研究,APT成像可以作为缺血性卒中患者接受支持治疗后恢复情况的动态指标^[6-7],提示APT成像在评估缺血性卒中疗效方面的潜力,可为卒中患者治疗计划提供影像学支持与指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 经我院伦理委员会批准,选取2022年11月至2023年6月我院收治的急性缺血性脑卒中(AIS)患者85例,按照入组标准排除标准从85例急性缺血性脑卒中患者中取48例为研究对象,48例患者中男30例,女18例,年龄40岁至82岁,平均63±11岁。根据入院第三个月复查时NIHSS评分分为预后良好组(NIHSS<2分, n=34)与预后不良组(NIHSS≥2分, n=14)。

入组标准:头颅影像图像上可见单个或多个急性脑梗灶;有出入院NIHSS评分和药物溶栓治疗;研究对象成功完成检查且图像质量符合诊断要求。排除标准:未做CEST序列成像的;图像质量不佳的影像资料;并发有脑部其他基础疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 检查参数 所有患者在治疗前和入院第三个月均接受联影uMR780 3T磁共振扫描仪进行检查,使用32通道头颈联合线圈进行常规横轴位扫描。扫描序列包括横轴位DWI序列、T2 FLAIR序列、APT序列。横轴位定位中心对眉间连线中点及线圈中心,扫描基线为前联合基线(胼胝体压部和膝部连线)扫描范围包含颅底至颅顶,APT扫描序列在DWI上梗死病灶为中心进行扫描。DWI成像(体素大小=1.44×1.44×5.00mm,读出FOV=230mm,相位FOV=220,TR=2364ms,TE=90.3,扫描时间为1min14s),T2 FLAIR加权成像(体素=0.85×0.72×0.50mm³,FOV=230×220mm,TR=8000ms,TE=108.3ms,IR=2413ms,扫描时间为2min10s),APT成像采用单次激发快速自旋回波序列,脉冲间隔时间:15ms,

【第一作者】王培炎,男,技师,主要研究方向:医学图像采集与处理。E-mail: 1527466420@qq.com

【通讯作者】武新英,女,副主任医师,主要研究方向:医学影像诊断工作。E-mail: rebeccaht@163.com

脉冲持续时间: 15ms, 饱和功率: 2 μ T, 在DWI图像上选择病变最大层面进行复制位置扫描, 体素=1.80 \times 1.80 \times 8.00mm³, FOV=230 \times 220mm, TR=4500ms, TE=59.62ms, 扫描时间为2分50秒。APT成像包括扫描三个序列, 包括CEST ([-4.5ppm 4.5ppm]), scan = 31; Wassr ([-1ppm 1ppm]) for B0 correction, scan = 11; S0 (CEST_On box unchecked), scan = 1。

1.2.2 图像后处理与数据分析 CEST GUI是基于MATLAB程序产生的可执行文件, 利用它对扫描的CEST序列进行分析, 想得到准确的APT加权成像, 通常需要参照自由水信号(指定为0ppm)描绘出Z谱图。磁化转移比定义为(其中和分别为施加饱和和脉冲前后自由水的信号强度), 并且对水信号进行不对称分析。基于3.5ppm的MTRAsym, 根据公式 $MTR_{Asym} = \frac{S_{sat}(-3.5ppm) - S_{sat}(+3.5ppm)}{S_0}$ 计算出APT_w信号, 这种磁化不对称分析方法MTRAsym(3.5ppm) 包括来自酰胺质子(3.5ppm)、脂肪族质子(-3.5ppm) 和半固体大分子的多种饱和转移效应, 由于不能消除其他因素对图像的干扰, 因此被称为相对的APT加权(APT_w)图像^[8]。

1.2.3 数据处理 检查完成后将全部原始图像发送至工作站来进行图像后处理。以DWI成像水分子扩散受限呈高信号区域定义为梗死区, 对梗死区酰胺质子加权成信号值(APT_w)值进行定量分析, 统计治疗前和治疗后第三个月复查时的APT_w图像上测量IP区的APT_w值及对侧非脑梗死区的最大值(APT_{wmax})、最小值(APT_{wmin})并记录, 计算脑梗区和正常对侧APT_w差值(Δ APT_w)、最大值和最小值之差(APT_{wmax-min})。统计治疗前和治疗后第三个月复查时NIHSS评分。

1.3 统计学方法 全部数据采用SPSS 26.0统计软件进行统计, 计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以百分数表示, 并对检查结果进行分析。治疗前脑梗侧和对侧APT_w值比较采用独立样本t检验; 组间脑梗侧和对侧APT_w值比较采用配对样本t检验; 对NIHSS评分与治疗前后 Δ APT_w值采用Pearson相关分析, 相关性用热点图表示; 采用Spearman相关性检验分析APT_{wmax-min}值与NIHSS的相关性, 相关性用热点图表示。得出统计结果用P值表示, P值小于0.05则在统计学方面可认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前APT_w值变化 配对样本t检验显示APT_{wmax-min}较对侧高有差异, 有统计学意义(P<0.05), 见表1。

表1 治疗前脑梗侧APT_{wmax-min}与对侧APT_{wmax-min}值对比分析

组类	脑梗侧	对侧	脑梗侧VS对侧	
			t	P
APT _{wmax-min}	2.00 \pm 0.46	0.98 \pm 0.23	20.606	<0.001

2.2 治疗后两组APT_{wmax-min}、 Δ APT_w值比较 预后不良组 Δ APT_w值低于预后良好组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 预后不良组APT_{wmax-min}值高于预后良好组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表2。

表2 治疗后两组 Δ APT_w、APT_{wmax-min}值比较分析

组类	预后不良	预后良好	预后良好VS预后不良	
			t	P
APT _{wmax-min}	1.22 \pm 0.28	0.43 \pm 0.16	12.376	<0.001
Δ APT _w	-1.55 \pm 0.37	-0.44 \pm 0.40	8.837	<0.001

2.3 Δ APT_w、APT_{wmax-min}值与脑卒中预后的相关性分析 经Pearson相关检验分析, Δ APT_w与NIHSS评分之间有显著相关性(r=-0.817, P<0.001); 经Spearman相关检验分析, 脑梗侧APT_{wmax-min}值与NIHSS评分之间也有显著相关性(r=0.835, P<0.001)相关热点图见图2; 即 Δ APT_w与NIHSS评分之间呈显著负相关, 脑梗侧APT_{wmax-min}值与NIHSS评分之间呈显著正相关, 具体数据见表3; 随着 Δ APT_w值的增加, NIHSS评分减小; 脑梗

侧APT_{wmax-min}值减小, NIHSS评分也减小, 临床症状也随之有所改善。

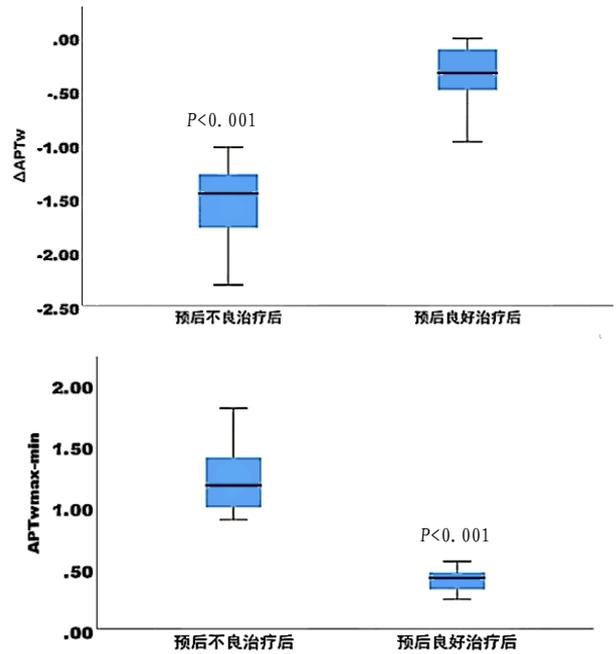


图1 从左到右分别为治疗后两组APT_{wmax-min}、 Δ APT_w值的箱线图。

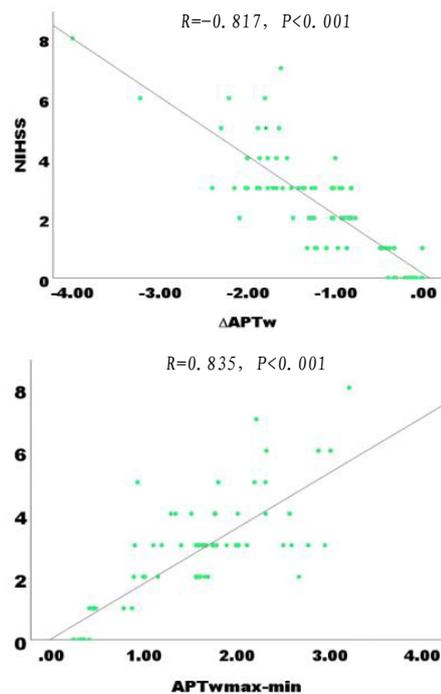


图2 从左到右分别为 Δ APT_w值与NIHSS之间的相关性分析热点图(Pearson)、APT_{wmax-min}与NIHSS之间的相关性分析热点图(Spearman)。 Δ APT_w与NIHSS评分之间有显著相关性(r=-0.817, P<0.001); 脑梗侧APT_{wmax-min}值与NIHSS评分之间也有显著相关性(r=0.835, P<0.001)。

表3 治疗前后两组APT_w值变化与NIHSS评分变化关系

组别	治疗前	治疗后
预后不良APT _{wmax-min} (n=14)	2.54 \pm 0.42	1.22 \pm 0.28
预后不良 Δ APT _w	-2.26 \pm 0.62	-1.55 \pm 0.37
预后不良NIHSS评分	3.93 \pm 1.64	3.14 \pm 1.10
预后良好APT _{wmax-min} (n=34)	1.78 \pm 0.24	0.43 \pm 0.16
预后良好 Δ APT _w	-1.16 \pm 0.36	-0.44 \pm 0.40
预后良好NIHSS评分	2.92 \pm 1.21	0.47 \pm 0.51

2.4 病例分析 见图3。

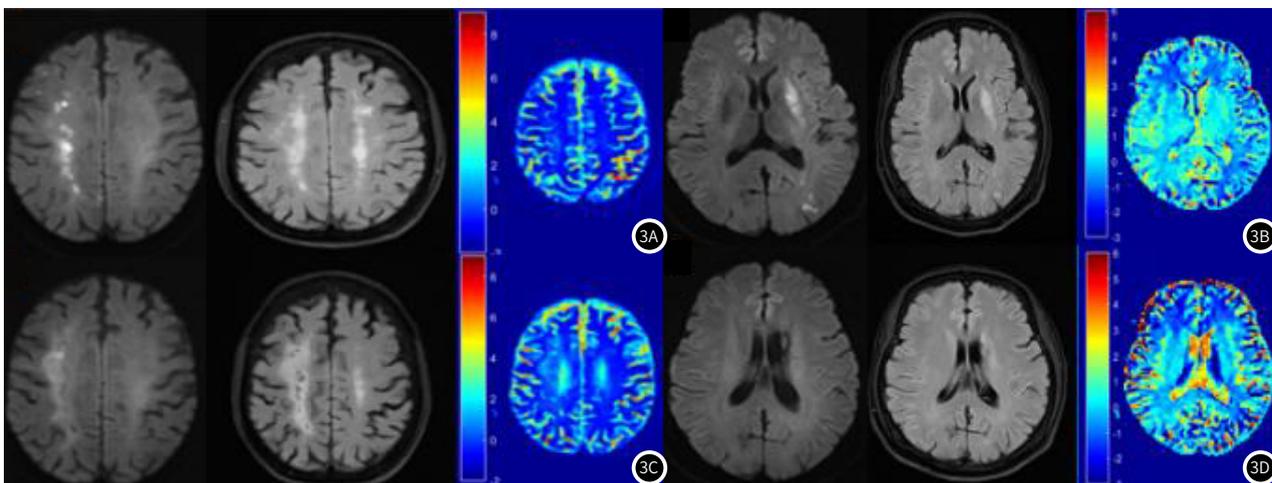


图3A-图3D 常规MRI DWI (b1000)、T2 FLAIR和APT_w图像。3A为入院时患者治疗前检查,NIHSS评分2、 Δ APT_w, APT_w_{max-min}值分别为-2.10%, 2.67%。3B为入院第三个月随访复查图像, Δ APT_w(-2.01%), APT_w_{max-min}值(1.57%), 患者NIHSS评分增高为4, 临床症状相较之前加重。3C为入院时患者治疗前检查,NIHSS评分3、 Δ APT_w, APT_w_{max-min}值分别为-1.56%, 1.76%。3D为入院第三个月随访复查时图像, Δ APT_w(-0.34%), APT_w_{max-min}值(0.43%), 患者NIHSS评分减小为1, 临床症状相较之前减轻。

3 讨论

酰胺质子转移成像通过利用组织内的游离蛋白和肽段中的酰胺质子进行CSET 成像,通过对自由水施加偏离中心频率的预饱和脉冲,选择性饱和酰胺质子,进而对水信号进行采集,在0.00ppm 处为水的共振频率,偏离水峰左边+3.5 ppm处得到的信号为酰胺质子的共振频率^[9],在不同频率脉冲下测得的水信号的强度变化可得到1条称之为Z谱的曲线。在一定的温度及酸碱度下,对酰胺质子峰处施加1个预饱和脉冲后,被饱和的酰胺质子会以一定速度和自由水进行化学交换,其交换速率随pH值的减小而降低,随温度的升高而增加。此效应最终的结果就是自由水的磁共振信号变弱,通过对水分子的信号变化情况进行分析,进而间接获得酰胺质子浓度来评估组织所处环境信息^[10]。

缺血性卒中中发生在大脑区域灌注不足时,通常是由血管闭塞引起的,远端的闭塞血管区域通常以较小的缺血核心为特征,其被较大面积的边缘灌注组织包围,通常称为缺血半暗带^[11]。除非迅速逆转再次灌注,否则持续的缺血可能导致代谢紊乱和神经元死亡,最终梗塞核心会生长并逐渐取代缺血半暗带^[12]。对急性缺血性卒中及时干预的主要目标是挽救缺血半暗带^[13-14]。急性期脑梗死脑组织会出现大量乳酸堆积,血流在灌注时乳酸堆积量会下降,组织内缓冲机制使梗死组织的pH值相应上升,曹冠杰等^[15]研究表明将pH敏感的APT成像可以测出缺血半暗带的APT_w_{max-min}、 Δ APT_w值的变化来间接提供脑组织的酸碱平衡状态,从而实现对最终梗死面积和预后恢复的预测。

在此次研究结果显示,96例数据中(治疗前48例,入院3个月48例),配对样本t检验显示, APT_w_{max-min}较对侧高有差异,有统计学意义($P<0.05$),说明APT_w_{max-min}增高在脑卒中早期诊断具有一定价值;经独立样本检验预后不良组 Δ APT_w值低于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$);预后不良组APT_w_{max-min}值高于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明APT_w_{max-min}、 Δ APT_w值对脑卒中预后恢复有相关性。进一步经Spearman相关检验分析 Δ APT_w与NIHSS评分有显著负相关性($r=-0.817$, $P<0.001$),NIHSS评分随着 Δ APT_w减小而升高;经Pearson相关检验分析,APT_w_{max-min}与NIHSS评分之间有显著正相关性($r=0.817$, $P<0.001$,脑梗侧APT_w_{max-min}值减小,NIHSS评分也减小,临床症状也随之有所改善。分析其原因卒中后发生一连串生理变化,如蛋白质崩解、水肿和炎症,这可能会影响APT 信号。预后良好的患者在卒中后24-48h这些生理变化可以恢复正常导致APT_w成像无法检测出脑梗侧和对侧有明显的差异,而预后不良组脑梗侧生理变化明显其后续时间超过48h也依然能经APT_w成像检测出与对侧有明显差异,预后良好组患者随着时间的增加 Δ APT_w还是逐渐增大,APT_w_{max-min}逐渐减小并且NIHSS评分降低,病人临床症状有所改善,表明酰胺质子转移成像中APT的定量分析能较好地反映细胞分子水平级别的状态,在判断脑卒中严重程度及恢复情况中

提供了一种具有潜力的新方法预测脑卒中预后,而 Δ APT_w值、APT_w_{max-min}值作为脑卒中治疗后恢复的标志具有一定的参考价值。

4 局限性

患者多为年龄较大,后续复查随访过程患者由于卒中中给身体行动带来不便及家属因其他原因未带患者来随访复查导致患者数量少,后续需要拉长时间获得更多的样本数量来进一步研究。

本次研究的病例只采集了患者脑梗最大面积的一个层面的图像,信息较局限。

5 结论

酰胺质子转移成像中APT的定量分析能够较好反应细胞分子水平级别的状态,在判断脑卒中严重程度及恢复情况中提供了一种具有潜力的新方法预测脑卒中预后,在脑卒中患者后续治疗检查中出现 Δ APT_w值减小、APT_w_{max-min}值增加的情况,临床提供有效干预可提高患者预后水平。

参考文献

- [1] 张瑶,彭军.急性缺血性卒中治疗的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(9):1146-1153.
- [2] 秦元林,于昊,陈月芹.多模态MRI对急性缺血性卒中诊断及预后评估的研究进展[J].磁共振成像,2022,13(8):112-116.
- [3] van Zijl PC,Yadav NN.Chemical exchange saturation transfer (CEST):what is in a name and what isn't?[J].Magn Reson Med,2011,65(4):927-948.
- [4] Kim H,Krishnamurthy LC,Sun PZ. Brain pH imaging and its applications[J]. Neuroscience,2021,474:51-62.
- [5] 郭子玄,朱西琪.酰胺质子转移成像应用的研究进展[J].医学影像学杂志,2021,31(10):1789-1792.
- [6] 田瑶天,李春媚,陈敏.化学交换饱和和转移成像在神经退行性疾病中的研究进展[J].磁共振成像,2023,14(1):32-35,47.
- [7] 罗明芳,孙振博,荣康,等.定量磁共振成像技术原理及研究进展[J].分子影像学杂志,2020,43(4):572-576.
- [8] Heo HY,Zhang Y,Burton TM,et al.Improving the detection sensitivity of pH-weighted amide proton transfer MRI in acute stroke patients using extrapolated semisolid magnetization transfer reference signals[J].Magn Reson Med,2017,78(3):871-880.
- [9] Heo HY,Tee YK,Harston G,et al.Amide proton transfer imaging in stroke[J].NMR Biomed,2023,36(6):e4734.
- [10] Zhou J,Heo HY,Knutsson L,et al.APT-weighted MRI:Techniques,current neuro applications,and challenging issues[J].J Magn Reson Imaging,2019,50(2):347-364.
- [11] 秦元林,于昊,陈月芹.多模态MRI对急性缺血性卒中诊断及预后评估的研究进展[J].磁共振成像,2022,13(8):112-116.
- [12] Seners P, Yuen N, Mlynash M, et al. Quantification of penumbral volume in association with time from stroke onset in acute ischemic stroke with large vessel occlusion[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(5): 523-528.
- [13] Cui J, Afzal A, Zu Z. Comparative evaluation of polynomial and Lorentzian lineshape-fitted amine CEST imaging in acute ischemic stroke[J]. Magn Reson Med, 2022, 87(2): 837-849.
- [14] 刘海静,尹继磊,王丽坤.3D-ASL联合弥散加权成像、血管成像可准确评估急性缺血性脑梗死患者的缺血半暗带区域[J].分子影像学杂志,2022,45(6):880-884.
- [15] 曹冠杰,王彩华,史志涛,等.APT_w-MRI对急性期脑梗死梗死核心及缺血半暗带酸碱度变化的评估价值[J].医学影像学杂志,2023,33(5):741-744.

(收稿日期:2024-01-11)

(校对编辑:江丽华)