



· 综述 ·

氨基质子转移成像在胶质瘤术前分级及术后复发评估中的相关研究进展

张瀚文, 雷 益, 林 帆

深圳大学第一附属医院 / 深圳市第二人民医院医学影像科, 广东 深圳 518035

[摘要] 胶质瘤是最常见的颅内原发恶性肿瘤。氨基质子转移成像 (amide proton transfer imaging, APT) 是目前一种以磁共振平扫方式反映肿瘤内多肽及蛋白质的氨基质子与水中的氢离子转运水平的技术, 可以较为准确地反映肿瘤内的蛋白质水平、pH值等相关信息。在国内外已被广泛应用于胶质瘤的手术前后病情判断研究。本文将国内外该领域的研究进展作一简要综述。

[关键词] 氨基质子转移成像; 胶质瘤; 术前分级; 分子分型; 假性进展; 肿瘤复发

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.03.020

中图分类号: R739.41; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)03-0340-05

Research progress of amide proton transfer imaging in preoperative grading and postoperative recurrence assessment of glioma ZHANG Hanwen, LEI Yi, LIN Fan (Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

Correspondence to: LEI Yi E-mail: leiyisz2011@163.com

[Abstract] Glioma is the most common primary malignant tumor in the brain. Amide proton transfer imaging (APT) is a technique that reflects the level of amide proton transport with hydrogen ions in water for peptides and proteins within the tumor by using magnetic resonance imaging without contrast administration. This technique can more accurately reflect the protein level, pH value and other relevant information within the tumor. Nowadays, APT is widely used in the research of glioma. In this paper, we briefly described the research progress of this technique in China and abroad.

[Key words] Amide proton transfer imaging; Glioma; Preoperative grading; Molecular typing; Pseudo-progression; Tumor recurrence

胶质瘤是最常见的颅内原发恶性肿瘤, 根据2016版中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 肿瘤分类标准, 胶质瘤除了常规的世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分级外, 还根据基因表达的不同加入了分子分型^[1]。胶质瘤患者的预后与病理学分型及分子表型相关, 并进而影响临床治疗方案的选择。据临床观察, 胶质瘤的复发率极高, 通常胶质母细胞瘤会在1年内复发, 而类似于少突胶质细胞瘤、预后较好的胶质瘤也存在3~5年内复发的可能。如何更好地判断肿瘤的分级、分型, 以及术后是复发还是假性进展, 显得尤为重要^[2]。

1 氨基质子转移成像 (amide proton transfer imaging, APT) 的原理

APT是基于磁化转移成像技术 (magnetization transfer, MT) 一大分支即化学交换饱和成像 (chemical exchange saturation transfer, CEST) 的技术, 是目前最具临床使用价值的一类磁共振技术。这项技术最早由美国约翰·霍普金斯大学Zhou等^[3]提出, 采用最经典的双池模型建立, 即自由水池 (溶液) 与氨基质子池 (溶质)。

人体内的多肽及蛋白质普遍含有氨基键 (-NH), 氢质子的共振频率为0, 氨基质子的

基金项目: 深圳市科创委自由探索项目 (JCYJ20180228163333734)

通信作者: 雷 益 E-mail: leiyisz2011@163.com

共振频率为 3.5×10^{-6} ，利用Z-图谱计算出非对称磁化转移率（asymmetrical magnetization transfer rate, MTR_{asym} ）即可反映氨基质子的转移速率。在持续的选择性饱和射频脉冲的照射下，氨基质子可达到饱和^[4]。通过化学位移与自由水产生交换，从而将水的信号减低。这种信号值的减低，可以间接地反映出物质内的蛋白质含量、pH值等多种信息据此可判定对该区域内氨基质子的含量^[5]。

2 APT在胶质瘤中的应用

2.1 术前对胶质瘤恶性程度的分级

胶质瘤的恶性程度由术前的WHO分级划分。通常认为I、II级胶质瘤属于低级别，III、IV级的属于高级别胶质瘤。高级别胶质瘤患者的预后相对较差，通常在1年内复发，且需要进行长期的放化疗。在术前对胶质瘤的分级进行正确判读，可以帮助患者确定较为准确的切除范围，尽可能地减少肿瘤的复发^[6]。Durmo等^[7]在术前对26例分级不明的胶质瘤患者进行APT检查，结合术后病理学检查，结果显示，氨基质子转移加权（APT-weighted, APT_w ）的均值 $APT_{w_{\text{mean}}} > 2\%$ 以及最大值 $APT_{w_{\text{max}}} > 2.48$ 作为界值可以很好地划分高、低级别胶质瘤。

Warnert等^[8]研究发现，无强化的胶质瘤因其内氨基质子转移的活跃程度较高可以在APT上清楚地显现，这无疑是对传统影像学的有力补充。Zhang等^[9]研究中，提出使用Z-光谱拟合的APT技术相对于常规APT技术可以更精确地对胶质瘤等级进行划分。而在Jiang等^[10]的研究中提出使用APT技术可以更好地区分肿瘤周围水肿区域与异常肿瘤增殖区域。Dreher等^[11]发现，胶质瘤发生在大脑半球的不同位置会导致APT信号不同的改变，而这些患者的病理学检查结果并没有明显差异，可能与该区域代谢活动相关。同时，Sotirios等^[12]和Suh等^[13]分别所做的meta分析中均指出APT是一种可以十分有效地鉴别胶质瘤恶性程度的技术。

与其他影像学成像技术相比，APT有着独特的优势。Togao等^[14]对34例胶质瘤患者同时进行了APT、弥散加权成像（diffusion-weighted

imaging, DWI）以及灌注加权成像（perfusion-weighted imaging, PWI）扫描，结果显示 APT_{mean} 及第90百分位（ $APT_{90\text{th}}$ ）均较PWI参数相对脑血容量（relative cerebral blood volume, rCBV）值以及DWI的表观弥散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）值对胶质瘤分级更有意义；他们的研究同时提出APT有助于临床对非强化胶质瘤的恶性程度进行判读。Choi等^[15]同样使用了APT、PWI、DWI这3项技术对46例胶质瘤患者进行扫描，结果发现APT虽然显著性最高，但是APT联合PWI或APT联合DWI扫描较任何一项技术单独应用更有优势。Kang等^[16]2020年发表的文章中使用APT、动脉自旋标记（arterial spin labeling, ASL）及DWI也得到了相似的结论。这反映了不同技术对于胶质瘤的某项生物学特性有着各自的灵敏度，联合应用可以更好地对胶质瘤的恶性程度进行判断。Da Silva等^[17]将APT联合正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）对同一组患者进行扫描发现，虽然氨基质子转移活跃区与PET所示的高代谢区相类似，但内部的局部热点区域并不一致，这反映了这两种技术虽然都可以很好地在术前评价肿瘤内部情况，但所反映出的信息并不相同。APT对术前胶质瘤的分级有着极高的参考价值^[18]。

2.2 术前对胶质瘤的分子分型的判断

2016版CNS肿瘤分类标准中以患者预后为指向，提出了胶质瘤分子分型的概念。以异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase, *IDH*）基因为基础，并加入了染色体1p19q杂合性丢失（1p19q LOH）、X连锁 α 地中海贫血/精神发育迟滞综合征蛋白（X-linked α -thalassaemia retardation syndrome protein, ATRX）、DNA修复蛋白O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶（O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT）、端粒酶逆转录酶（telomere reverse transcriptase, TERT）等亚型基因和概念。不同的基因分型对患者的影响不同。这个分型的基础就是*IDH*基因的状态。当*IDH*基因发生突变，导致酶活性丧失，催化 α -酮戊二酸（alpha-ketoglutarate, α -KG）还原为2-羟

基戊二酸 (2-hydroxyglutarate, 2-HG), 同时抑制 α -KG 酶的活性程度, 影响谷氨酸及葡萄糖代谢过程, 而抑制肿瘤细胞的增殖^[19]。这类患者通常有着较好的预后。

Han 等^[20] 将 59 例 II / III 级胶质瘤患者图像, 使用组学分析提取了 APT 图像的 1 044 个影像特征进行分析, 发现其中 18 个特征在 IDH 基因野生型与突变型间具有显著性差异, 可以很好地对 IDH 基因型状态进行判读。Su 等^[21] 使用 APT 对 MGMT 甲基化状态进行研究 [该基因甲基化会使得胶质瘤患者对烷化剂和替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 等化疗药物敏感, 预后相对较好], 发现 MGMT 甲基化水平与 APTw 高度相关, 可以在术前无创地对 MGMT 是否甲基化进行预测。但在 Paech 等^[22] 在 7 T 场强下应用低场核 Overhauser 效应抑制 APT 成像技术 (downfield nuclear Overhauser effect-suppressed APT, dns-APT) 对胶质瘤的恶性程度分级、IDH 状态和 MGMT 的甲基化状态进行预测, 结果显示 dns-APT_{mean} 及 dns-APT_{90th} 对 IDH 的灵敏度及特异度均较高, 同时也能区分胶质瘤的恶性等级, 但却无法对 MGMT 甲基化状态进行区分。这两项研究结论相异, 说明 APT 对 MGMT 状态的评估还需要更多的研究证实。但 APT 对 IDH 的判读, 基本已达成共识。Xu 等^[23] 在 APT 与弥散峰态成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 的对比研究中提出, APT 对胶质瘤 IDH 状态的判读是优于 DKI 的。Joo 等^[24] 在对患者进行随访以了解 IDH 不同表型患者的预后, 发现 APTw 值越高通常 IDH 基因表达为野生型, 预后相对较差。

2.3 对胶质瘤术后假性进展与复发的评估

在既往大样本生存研究中发现胶质瘤基本都会复发, 患者预后较差。II / III 级胶质瘤一般在 3~5 年内复发, 而胶质母细胞瘤通常在 1 年内就会复发, 而复发与假性进展在传统影像学上又是较难区分的, 不能直接以强化程度作为胶质瘤复发的评价标准^[25]。通常胶质瘤术后放疗会导致照射野中细胞的坏死、血脑屏障破坏, 造影剂外漏而导致的明显强化。目前, 临床影像学上

广泛使用 PWI 或磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 对胶质瘤复发进行评估^[26], 有着较高的鉴别应用价值。但在特殊部位, 如近颅骨区域或近脑脊液区域时, 有时成像易受到干扰。

Ma 等^[27] 使用 APT 对胶质瘤患者的预后进行评估, 结果表明 APTw 值越高氨基质子转移越活跃通常代表该患者复发的可能性越大, APTw_{mean} 值 2.42% 或 APTw_{max} 值 2.54% 可以有效地对复发与假性进展进行鉴别。Park 等^[28] 对比 DWI、DTI、PWI 及 APT 在鉴别胶质瘤复发与假性进展中的研究发现, APTw 优于 PWI 的 CBV 和 DTI 的各向异性分数 (fraction anisotropy, FA), 而 DWI 的 ADC 值对鉴别复发与假性进展无意义。Jiang 等^[29] 将 21 例患者的 APTw 图像与 64 层病理学切片进行分析, 使用 APTw_{mean} 值 1.79% 对胶质瘤是否有活性进行评估, 结果显示灵敏度为 94.4%, 阳性预测值达 100.0%。Park 等^[30] 联合使用常规磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、PWI 以及 APT 对胶质瘤术后患者进行研究, 认为联合应用 APT 可提高常规影像加 PWI 判定患者假性进展的准确度。血脑屏障破坏及放疗引起的 CBV 增加或强化程度的提高往往不能反映在 APTw 图像上。Meissner 等^[31] 通过与 MRS 波谱技术对比, 认为 APT 可以反映早期的胶质瘤复发, 相较于 MRS 能将评估的时间提前 4 周左右。Park 等^[32] 使用 APT 技术随访 54 例胶质瘤患者后发现, 如果在 4~6 周 APTw_{mean} 值减低, 通常预示患者后 12 个月病情相对稳定且不易复发。该作者^[33] 发表在 *European Radiology* 的研究将 APT 与 PET 作对比, 认为 APT (参数 APT_{90th}) 对复发与假性进展的判断优于 PET (参数 TN_{90th})。Paech 等^[34] 提出 APTw 信号强度与胶质瘤患者总体生存率相关, 信号强度越强生存率越差。Liu 等^[35] 提出 APT 联合多模态影像学 (DWI、ASL、MRS 等) 可以很好地评估患者的预后状况。

有关胶质瘤复发与假性进展的基础研究, 进一步为 APT 的应用提供了理论支持。Yu 等^[36] 在人胶质瘤细胞系的 BALB/c 裸小鼠移植瘤模型进行实验性放射治疗, 结果显示 APT 检查比常规

MRI图像更为准确。Kumari等^[37]在小鼠胶质瘤模型进行化疗实验,发现短期化疗后APT信号显著性减低,而DWI的ADC值并没有明显增高或改变,APT可以作为早期胶质瘤化疗效果的影像学评估方法。

随着APT技术的日臻成熟及其在胶质瘤手术前后病情判断方面临床应用经验的不断积累,必将为胶质瘤的精准医疗提供有力的影像学支持。

[参 考 文 献]

- [1] TABOURET E, NGUYEN A T, DEHAIS C, et al. Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(4): 625–634.
- [2] WESSELING P, CAPPER D. WHO 2016 classification of gliomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(2): 139–150.
- [3] ZHOU J Y, PAYEN J F, WILSON D A, 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.
- [4] 林月, 李春媚, 陈敏. 酰胺质子转移成像的应用进展 [J]. *放射学实践*, 2018, 33(5): 525–528.
- [5] HEO H Y, JONES C K, HUA J, et al. Whole-brain amide proton transfer (APT) and nuclear overhauser enhancement (NOE) imaging in glioma patients using low-power steady-state pulsed chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 7T [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(1): 41–50.
- [6] 孙诗昀, 刘一帆, 丁莹莹, 等. 酰胺质子转移成像在神经胶质瘤中的应用进展 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(8): 744–746.
- [7] DURMO F, RYDHÖG A, TESTUD F, et al. Assessment of amide proton transfer weighted (APT_w) MRI for pre-surgical prediction of final diagnosis in gliomas [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244003.
- [8] WARNERT E A H, WOOD T C, INCEKARA F, et al. Mapping tumour heterogeneity with pulsed 3D CEST MRI in non-enhancing glioma at 3T [J]. *Magn Reson Mater Phys Biol Med*, 2022, 35(1): 53–62.
- [9] ZHANG J X, ZHU W Z, TAIN R, et al. Improved differentiation of low-grade and high-grade gliomas and detection of tumor proliferation using APT contrast fitted from Z-spectrum [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(4): 623–631.
- [10] JIANG S S, EBERHART C G, ZHANG Y, et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 9–18.
- [11] DREHER C, OBERHOLLENZER J, MEISSNER J E, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) signal intensity at 7 T MRI of WHO IV gliomas is dependent on the anatomic location [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3): 777–785.
- [12] SOTIRIOS B, DEMETRIOU E, TOPRICEANU C C, et al. The role of APT imaging in gliomas grading: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133: 109353.
- [13] SUH C H, PARK J E, JUNG S C, et al. Amide proton transfer-weighted MRI in distinguishing high- and low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(5): 525–534.
- [14] 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 [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 578–588.
- [15] CHOI Y S, AHN S S, LEE S K, 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.
- [16] 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.
- [17] DA SILVA N A, LOHMANN P, FAIRNEY J, et al. Hybrid MR-PET of brain tumours using amino acid PET and chemical exchange saturation transfer MRI [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(6): 1031–1040.
- [18] ZHAO J Y, HUANG S T, XIE H, et al. An evidence-based approach to evaluate the accuracy of amide proton transfer-weighted MRI in characterization of gliomas [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(10): e14768.
- [19] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803–820.
- [20] HAN Y, WANG W, YANG Y, et al. Amide proton transfer imaging in predicting isocitrate dehydrogenase 1 mutation status of grade II/III gliomas based on support vector machine [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 144.
- [21] SU L, GAO P Y, LIN S, et al. Predicting O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in primary low- and high-grade gliomas using certain qualitative characteristics of amide proton transfer-weighted magnetic resonance imaging [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: e814–e823.
- [22] PAECH D, WINDSCHUH J, OBERHOLLENZER J, et al. Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multipool CEST MRI at 7.0 T [J]. *Neuro-oncology*, 2018, 20(12): 1661–1671.
- [23] XU Z W, KE C, LIU J, et al. Diagnostic performance between MR amide proton transfer (APT) and diffusion kurtosis imaging (DKI) in glioma grading and IDH mutation status prediction at 3 T [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 134: 109466.

- [24] JOO B, HAN K, AHN S S, et al. Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma [J] . *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6643–6652.
- [25] BLUMENTHAL D T, DVIR A, LOSSOS A, et al. Clinical utility and treatment outcome of comprehensive genomic profiling in high grade glioma patients [J] . *J Neurooncol*, 2016, 130(1): 211–219.
- [26] STUPP R, TONN J C, BRADA M, et al. High-grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v190–v193.
- [27] MA B, BLAKELEY J O, HONG X H, 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.
- [28] PARK Y W, AHN S S, KIM E H, et al. Differentiation of recurrent diffuse glioma from treatment-induced change using amide proton transfer imaging: incremental value to diffusion and perfusion parameters [J] . *Neuroradiology*, 2021, 63(3): 363–372.
- [29] JIANG S S, EBERHART C G, LIM M, et al. Identifying recurrent malignant glioma after treatment using amide proton transfer-weighted MR imaging: a validation study with image-guided stereotactic biopsy [J] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 552–561.
- [30] PARK K J, KIM H S, PARK J E, et al. Added value of amide proton transfer imaging to conventional and perfusion MR imaging for evaluating the treatment response of newly diagnosed glioblastoma [J] . *Eur Radiol*, 2016, 26(12): 4390–4403.
- [31] MEISSNER J E, KORZOWSKI A, REGNER S, et al. Early response assessment of glioma patients to definitive chemoradiotherapy using chemical exchange saturation transfer imaging at 7 T [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(4): 1268–1277.
- [32] PARK J E, KIM H S, PARK S Y, et al. Identification of early response to anti-angiogenic therapy in recurrent glioblastoma: Amide proton transfer - weighted and perfusion-weighted MRI compared with diffusion-weighted MRI [J] . *Radiology*, 2020, 295(2): 397–406.
- [33] PARK J E, LEE J Y, KIM H S, et al. Amide proton transfer imaging seems to provide higher diagnostic performance in post-treatment high-grade gliomas than methionine positron emission tomography [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(8): 3285–3295.
- [34] PAECH D, DREHER C, REGNER S, et al. Relaxation-compensated amide proton transfer (APT) MRI is a predictor of survival and progression in high-grade glioma patients [C] // *Einheit in Vielfalt* , “RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. May 29–June 1, 2019. Leipzig. Georg Thieme Verlag KG, 2019.
- [35] LIU J, LI C, CHEN Y S, et al. Diagnostic performance of multiparametric MRI in the evaluation of treatment response in glioma patients at 3 T [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(4): 1154–1161.
- [36] YU Y, LEE D H, PENG S L, et al. Assessment of glioma response to radiotherapy using multiple MRI biomarkers with manual and semiautomated segmentation algorithms [J] . *J Neuroimaging*, 2016, 26(6): 626–634.
- [37] KUMARI N, THAKUR N, CHO H R, et al. Assessment of early therapeutic response to nitroxoline in temozolomide-resistant glioblastoma by amide proton transfer imaging: a preliminary comparative study with diffusion-weighted imaging [J] . *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5585.

(收稿日期: 2022-01-13 修回日期: 2022-04-21)