

化学交换饱和转移成像技术在肌肉骨骼系统的研究进展

王梅¹, 张晓东^{2*}



作者单位: 1. 广州市第一人民医院南沙医院放射科, 广州 511458; 2. 南方医科大学第三附属医院(广东省骨科研究院) 影像科, 广州 510630

*通信作者: 张晓东, E-mail: ddautumn@126.com

中图分类号: R445.2; R318.17 文献标识码: A DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.09.030

本文引用格式: 王梅, 张晓东. 化学交换饱和转移成像技术在肌肉骨骼系统的研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(9): 116-120.

[摘要] 化学交换饱和转移成像(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术是一种新型磁共振成像技术, 它可利用磁化传输比不对称(magnetization transfer ratio asymmetry, MTR_{asym})分析产生半定量的结果, 对肌骨系统相关疾病的早期诊断和手术决策具有重要意义。传统MRI只能反映病变的形态学差异, 很难为疾病的早期诊断提供帮助。CEST技术具有无侵入性和定量检测的优势, 已应用于骨关节炎的早期诊断、椎间盘变性、及软骨修复手术术后评估等。作者重点总结了CEST的原理、信号测定及其在肌肉骨骼系统的临床应用。

[关键词] 化学交换饱和转移成像技术; 磁共振成像; 骨关节; 进展; 早期诊断; 术后评估

Research progress of chemical exchange saturation transfer imaging technology in musculoskeletal system

WANG Mei¹, ZHANG Xiaodong^{2*}

¹Department of Radiology, Nansha Hospital, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511458, China; ²Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital, Southern Medical University (Academy of orthopedics, Guangzhou), Guangzhou 510630, China

*Correspondence to: Zhang XD, E-mail: ddautumn@126.com

Received 29 Apr 2021, Accepted 16 Jun 2021; DOI:10.12015/issn.1674-8034.2021.09.030

ACKNOWLEDGMENTS This work was part of National Natural Science Foundation of China (No. 81801653).

Cite this article as: Wang M, Zhang XD. Research progress of chemical exchange saturation transfer imaging technology in musculoskeletal system[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2021, 12(9): 116-120.

Abstract Chemical exchange saturation transfer imaging (CEST) is a new type of magnetic resonance imaging technology, which can produce semi-quantitative results using the magnetization transfer ratio asymmetry (MTR_{asym}) analysis, which can provide early diagnosis of musculoskeletal system related diseases and surgical decisions are of great significance. Traditional MRI can only reflect the morphological differences of the lesion, and it is difficult to provide help for the early diagnosis of the disease. CEST technology realizes early diagnosis of osteoarthritis (OA), intervertebral discs degeneration, and post operative evaluation of cartilage repair surgery by detecting changes in metabolites in anatomical structures. This technology has the advantages of non-invasive and quantitative detection, and has been widely developed and applied in the central nervous system and musculoskeletal system. This article summarizes the concept, principle, signal measurement and clinical application in the musculoskeletal system of CEST.

Key words chemical exchange saturation transfer; magnetic resonance imaging; osteoarthritis; progress; early diagnosis; postoperative evaluation

化学交换饱和转移成像(chemical exchange saturation transfer, CEST)是一种新型磁共振成像技术, 严格意义上来说, 它是一种磁共振增强技术。与其他常规MR成像技术相比, CEST技术可以利用非对称分析公式计算出非对称性磁化转移率(magnetization transfer ratio asymmetry, MTR_{asym}), 利用该转移率可以分析被检物质的浓度和相关疾病的进展^[1]。CEST最早由Ward等^[2]于2000年提出, 此技术可定量检测多种代谢物的生化成分, 目前已应用于肿瘤、脑卒中、膝关节炎及椎间盘退变等疾病的临床诊疗评估, 尤其在肌骨系统相关疾病的早期诊断方面具有很大的应用前景。因此, 本文旨在对CEST技术的概念及基本原理、测量指标及其在肌骨系统方面的应用进行综述, 以加深对CEST技术在肌骨系统应用的理解。

1 CEST技术的基本概念及原理

CEST技术是在磁化传递技术(magnetization transfer, MT)的基础上发展而来的, 它是一种新型磁共振成像技术。这

项技术是利用特定的饱和脉冲, 对特定大分子中氢质子进行充分预饱和, 饱和后的氢质子可与周围自由水中低能氢质子进行化学交换, 使得自由水中氢质子部分饱和, 在常规的MR扫描中, 饱和质子无法产生共振, 因而无法采集到信号, 导致自由水质子磁共振信号的降低。通过测量信号变化差值, 可以间接反映大分子浓度和人体组织的相关信息。CEST技术包含两个过程即化学交换过程和饱和转移过程。化学交换是指自由水中的氢质子和大分子中的饱和氢质子会不停的发生交换而处于动态平衡中; 饱和转移是指由于自由水中饱和氢质子不断富集使自由水磁化强度降低, 从而引起了自由水信号强度衰减^[3]。

目前“两池”交换模型是CEST较为经典的原理模型^[4], 即将生物组织中自由水和大分子分别划分为“自由池”(free, large, or liquid pool)和“溶质池”(restricted, small, or macromolecular pool)。人体中存在大量自由水且自由水信号强度高, 因此常规MR图像采集到的信号都是“自由池”信号。通过对“溶质池”施加频率选择性饱和脉冲, 使与磁场方

收稿日期: 2021-04-29 接受日期: 2021-06-16

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(编号:81801653)

向相同的溶质质子自旋数目和与磁场方向相反的溶质质子自旋数目相等,导致溶质质子净磁化强度为零,最终结果是采集不到这部分溶质质子MRI信号。溶质池的饱和质子会以一定的交换率与自由池的不饱和质子进行交换,导致自由水池中饱和质子不断积累,最终引起自由水池信号的降低,其降低程度与“溶质池”浓度成正比。由于“溶质池”浓度较小,信号较低,常规MR图像很难直接观察到,而不间断的饱和转移实际是起到了放大器作用,使得低浓度的“溶质池”信息可以被检测到。

2 CEST信号测定

CEST信号测定是通过Z谱(Z-spectrum)图实现的,对于CEST分析,最常用的度量是 MTR_{asym} 。饱和和传递效应可通过Z谱评价,并用 MTR_{asym} 定量表示。将饱和频率作为横轴,饱和后的信号强度标准化(S_{sat}/S_0)后作为纵轴,规定水峰为0 ppm,假设不存在MR gagCEST效应,施加不同频率的预饱和和脉冲得到的Z谱应该关于水峰点左右对称(即只由直接水饱和效应和半固体常规MT效应引起),但实际上由于存在CEST效应,Z谱在特定饱和频率处左右两边是非对称的,所以通过测量Z谱中特定频率处左右对称点的 S_{sat}/S_0 差值即可反映MR gagCEST效应,公式如下。

$$MTR_{\text{asym}} = [S_{\text{sat}}(-\Delta\omega) - S_{\text{sat}}(\Delta\omega)] / S_0$$

上式中, S_{sat} 为施加饱和和脉冲后不同偏置频率的采集信号强度, S_0 为施加饱和和脉冲时的信号强度。 $\Delta\omega$ 为自由水氢质子饱和频率的偏移值。

3 CEST对比剂的分类

CEST对比剂可分为内源性对比剂和外源性对比剂两大类。内源性是利用人体本身存在的大分子物质作为天然对比剂,而外源性CEST对比剂是引入与水分子固有频率存在差值的物质,以形成较好的CEST对比^[5-9]。外源性CEST对比剂主要包括反磁性CEST对比剂和顺磁性CEST对比剂。内源性CEST对比剂主要包括酰胺类CEST、胺类CEST、羟基类CEST。在酰胺类CEST中,应用最多的是酰胺质子转移(amide proton transfer,APT)技术,目前主要用于脑卒中和肿瘤方面,对于在其他系统疾病的应用也在不断地研究中^[7]。谷氨酸(Glu)和肌酸(Cr)作为CEST成像的两种主要含胺基的代谢物,已分别用于中枢神经系统和肌肉系统疾病的定量评估^[8]。羟基类的CEST主要包括糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG)和糖原两种含羟基的代谢物。研究表明,关节软骨中GAG的含量是评价膝关节软骨的重要生物标记物,且GAG含量的降低是评价早期骨关节炎(osteoarthritis,OA)的有效指标^[8]。

4 CEST技术在肌骨系统的应用、存在问题及展望

4.1 CEST技术在膝关节的应用

4.1.1 MR gagCEST在膝OA的应用

膝OA是最常见的慢性退行性疾病之一且病程发展呈不可逆性^[9]。膝OA的主要特征是软骨中GAG的大量丢失,同时伴随有胶原纤维的破坏和胶原基质的解体,以及水分含量的轻微增加^[10]。关节软骨的功能实现是基于它的两个主要构成部分:细胞和细胞外基质。细胞由负责产生和保存细胞外基质的细胞-软骨细胞组成,其中软骨细胞占正常关节软骨体积的10%。细胞外基质是由水(高达70%)和大分子组成,主要成分是胶原和蛋白多糖/GAGs^[11]。膝OA的早期会有软骨成分的生化改变,常规的MR成像技术无法做到对软骨生化成分改变的定量计算与评估,因此临床中膝OA的发现往往已经到了晚期阶段,而糖胺聚糖化学交换饱和转移成像技术(glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer, gagCEST)可以对膝关节的软骨生化成分进行定量测量,可为疾病的超早期发现和诊断提供依据。

MR gagCEST的优势是理论上对GAG内容具有很高的选择

性,无需使用外源性对比剂或专门的线圈或硬件^[6]。目前用于MR软骨成分定量的技术还有T1 ρ 、钆延迟增强扫描(dGEMRIC)、²³Na-MRI等,这些技术都能完成对GAG含量的测量,但也都各自存在一些问题,比如:钆增强延迟扫描需要使用Gd剂,对于有对钆剂使用禁忌证的人群(肾功能不全者)不能使用,并且延迟扫描需要等待更长的时间。T1 ρ 成像也可用于GAG检测,其利用水分子与组织内大分子的相互作用进行T1 ρ 成像,可直接测定GAG含量,但特异性较低^[12],因为软骨中的钠MRI信号比质子信号低约3500倍,并且表现出非常快的弛豫,这需要特定的超短回波时间(ultrashort echo time,UTE)采集序列,所以利用²³Na-MRI获取数据具有一定的挑战性^[10]。相比于以上的其他几项技术,MR gagCEST作为一种采用内源性对比剂的技术,无需注射任何对比剂,无需患者等待过长检查时间,无创且安全,同时对于硬件(如线圈)无特殊要求,可操作性高。

4.1.2 MR gagCEST对软骨修复术后的评价

软骨修复术后如何准确的评价其修复效果一直是临床医生和患者共同关注的话题。MR gagCEST技术可以对软骨修复术后损伤区的周围软骨组织进行分析,以确定软骨修复术后是否存在退变意义上的生化改变^[13]。传统MRI上看不到软骨的损伤范围,术前了解软骨的生化状态或GAG含量对于得出损伤组织的范围是十分必要的,这可能会影响术中有关软骨切除范围的决策。此外,术后监测软骨的生化状态也可作为软骨修复手术的成功与否提供参考依据。Koller等^[13]在7.0 T MR上采用MR gagCEST技术对11例接受微骨折技术或基质联合自体软骨细胞移植(matrix-associated autologous chondrocyte transplantation,MACT)技术治疗的软骨缺损患者的软骨缺损平面不对称性进行测量,发现这些结果与健康参考软骨(healthy reference cartilage,RC)的gagCEST不对称性相关,证明软骨修复术后损伤区的周围软骨组织存在退变意义上的生化改变,支持了MR gagCEST技术可以作为评价修复手术部位邻近软骨的工具。研究^[14]表明,通过MR gagCEST测定毗邻病灶周围软骨组织的 MTR_{asym} 值可作为移植术成功与否的参考依据,也可作为软骨修复手术部位软骨准确分期的可行性方法。正常关节不同软骨区域的 MTR_{asym} 值不同,其可为软骨移植后不同软骨区域质量评估提供重要的参考,但不同场强下不同软骨区域的 MTR_{asym} 值有待进一步验证。Schreiner等^[15]对10名健康青年志愿者在7.0 T MRI上进行膝关节成像,通过计算膝关节软骨感兴趣区Z谱(MTR_{asym})的不对称性得出负重和非负重股骨软骨的 MTR_{asym} 值相似,而滑车沟、髌骨和胫骨软骨的 MTR_{asym} 值低于非负重股骨软骨;Schleich等^[14]在3.0 T上对20名健康志愿者的膝关节6个软骨区CEST效应进行评价,研究发现髌骨和滑车软骨的 MTR_{asym} 值较高,股骨内侧髌和胫骨外侧平台的 MTR_{asym} 较低。这些研究表明磁场强度的大小和软骨区域差异也会影响 MTR_{asym} 值,在进行膝关节软骨gagCEST成像时,必须加以考虑。

4.2 CEST技术在胫距骨关节软骨的应用

胫距骨关节损伤很常见。距骨骨软骨病(OCL)的定义是涉及距骨的关节面和软骨下骨的任何缺损,通常认为与踝关节损伤有关^[16-17]。如果OCL病变不治疗或治疗不及时,易患早期骨关节炎^[18]。因此及时、准确的诊断是治疗的先决条件。关节镜被认为是评价软骨的金标准^[19],但它却是一种有创检查。MRI由于具有非侵入性,无辐射性和显示周围异常软组织的能力,被认为是排除或者确认踝关节软骨病变的首选技术^[18]。传统MRI仅能对关节软骨的形态学变化进行描述,不能检测到软骨的早期退行性变化,CEST技术可安全、无创地通过对胫距骨关节软骨中GAG含量的测量,为骨关节炎的早期诊断提供参考。Kogan等^[20]最早在7.0 T MRI上进行了健康志愿者踝关节MR gagCEST成像的研究,将测量的gagCEST不对称与T1 ρ 进行比较和相关分析。体外研究的结果显示,用两个或更多的切片采集的关节软骨gagCEST的平均值要高于单层采集的gagCEST。从而论证了关节软骨多层gagCEST标准测量的可行性和优化性。经过参数的优化,可在7 min内完成

整个胫距关节的MR gagCEST成像。Abrar等^[21]在3.0 T MRI上获取并分析了17名健康志愿者和5名关节损伤后距骨软骨病变患者的胫距关节软骨的MR gagCEST效应,结果显示患者组的平均磁化传递传输比不对称性(即MR gagCEST效应大小)显著低于健康志愿者。该优化的3.0 T MR gagCEST成像方案允许在临床可行的采集时间内对正常和退变的软骨进行稳定的MR gagCEST效应量化。此项研究为CEST技术在胫距骨关节应用于临床提供了更大的可能性。尽管如此,目前关于CEST在胫距骨关节的研究及应用仍然较少,这主要是由于关节软骨厚度有限(健康人测量仅约2 mm)以及已知的MR gagCEST成像空间分辨率有限^[11,22]。

4.3 CEST技术对椎间盘早期退变的诊断价值及应用

椎间盘(intervertebral discs, IVD)是人体内最大的无血管、神经性结构,对脊柱功能起着至关重要的作用。它由两个解剖区域组成——椎间盘中央的髓核(nucleus pulposus, NP)和外环纤维环(annulus fibrosus, AF),并由软骨终板与椎体隔开^[23]。糖胺聚糖(GAG)是椎间盘的主要成分之一,在脊柱生理中起着至关重要的作用。在病理状态下椎间盘发生退变或老化,由于椎间盘大分子降解且不再被组织基质捕获,而是缓慢扩散出椎间盘,因此研究认为GAG的丧失是发生退变的最早且最明显的特征^[24]。传统上的解剖MRI常常用来描述椎间盘的形态变化和评估退变的严重程度,原理是NP中水分含量的减少,导致T2值降低,临床上常使用T2加权像来评估IVD变性。然而,由于GAG浓度的降低发生在含水量降低之前,因此gagCEST成像可能比传统的T2WI更早发现IVD的退化,有可能在疾病出现症状之前发现IVD变性^[25]。Schleich等^[26]在3.0 T上对无腰痛的健康志愿者进行椎间盘检查,通过识别感兴趣区中的MTR_{asym}来测量NP和AF的GAG含量,结果表明正常椎间盘NP中的MTR_{asym}值明显高于突出的椎间盘,提示退变的椎间盘含有较低的GAG含量。Xiong等^[27]对非特异性下腰痛(LBP)患者研究也发现椎间盘的GagCEST值与退变程度呈明显负相关。MR gagCEST技术判别椎间盘退变准确率优于椎间盘的扩散加权成像(DWI)、T1rho成像,准确率最高达82%,而且gagCEST可早期检测到NP和AF内GAG含量的丢失,可实现对腰椎间盘退变疾病的早期诊断和定量评估。Latz等^[28]通过CEST技术研究了腿长差(Leg length discrepancy, LLD)对椎间盘退变的影响,发现LLD患者L5~S1 IVD的NP-gagCEST值明显低于正常人,且在未检测到任何形态学病理之前就观察到gagCEST值降低,因此腰椎间盘MR gagCEST技术可作为检测腰椎间盘早期分子改变的工具。Pulickal等^[29]在3.0 T磁共振上研究发现神经根病和慢性下腰痛患者的gagCEST值明显低于健康人,而形态学分析显示没有显著差异,因此GagCEST生化显像可作为患者IVD退变的早期生物标志物,MR gagCEST技术可能是研究IVD退变过程的一种无创性工具。MR gagCEST除了对椎间盘退行性病变的早期诊断外,还可用于评价活体椎间盘的病理生理学^[23],同时有望以量化的方式干预和监测保守治疗、手术和干细胞治疗等各种治疗方法的疗效^[25]。

4.4 CEST技术在肌肉组织中的应用

肌酸(creatine, Cr)在磷酸盐结合能的储存和传递中起着重要的作用^[30]。在运动中,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)被分解成二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和磷酸基,为运动提供能量。为了维持ATP供应,磷酸肌酸(phosphocreatine, PCR)被肌酸激酶(creatine kinase, CK)反应分解产生ATP,同时伴有Cr增加^[31]。因此,定量测定Cr和PCR的浓度和组织分布对于理解细胞化学和评估病理变化非常重要。目前磁共振技术已被广泛用于运动肌肉代谢的非侵入性功能研究,并在研究肌肉疾病方面变得越来越重要^[32]。通过³¹P磁共振波谱(³¹P magnetic resonance spectroscopy, ³¹P MRS)和¹H MRS (proton magnetic resonance spectrum, ¹H MRS)评估体内的Cr水平是观察活体组织能量代谢的标准技术^[33]。³¹P MRS是研究骨骼肌氧化代谢的第一种方法,也是目

前应用最广泛的方法,但它的缺点是空间分辨率低和敏感度低且需要专门的硬件和软件^[34-37]。由于光谱分辨率有限,¹H MRS只能测量总Cr,不能区分PCR和Cr,在能量代谢方面应用较少^[38-39]。此外,¹H MRS和³¹P MRS均不能测定游离Cr。先前研究表明Cr在其胺基(-NH₂)和体内水质子之间表现出浓度依赖性的CEST效应且Cr的CEST效应与Cr浓度成线性关系^[40-41]。Kogan等^[42]在7.0 T下通过测量健康志愿者屈足运动后肌肉中Cr的浓度,观察到Cr引起CEST效应增加,并以指数方式恢复到基线水平,展示了一种基于CEST的技术来测量活体肌肉中游离Cr的变化的可行性。与³¹P MRS相比,CrCEST的敏感度高出三个数量级以上。此外,CrCEST_{asym}图显示出良好的空间分辨率,能够区分不同受试者的不同肌肉用途,且运动后³¹P MRS的恢复动力学与CrCEST的恢复动力学有很好的一致性。但是7.0 T磁共振并没有广泛应用临床,目前仅限于科学研究。Kogan等^[42]后续又在3.0 T下做了相似的试验,认为CrCEST技术可应用于3.0 T活体肌肉Cr动态变化的检测,3.0 T磁共振的广泛可获得性和临床适用性有可能在临床上推动这一方法的发展^[43]。Pavuluri等^[44]利用给体模静脉注射PCr前后,分别于11.7 T和21.1 T对后肢肌肉和肾脏进行CEST MRI检查,特异跟踪Cr和PCr的摄取和清除,证明了CEST检测Cr和PCr在广泛的实验条件和磁场强度下是相当稳健的。CrCEST方法作为诊断和治疗肌肉疾病的工具,有可能为肌肉代谢的原发性疾病以及与其他病理相关的肌肉代谢继发性并发症提供关键信息,也可能会为肌肉能量学提供新的见解,当然,也可以通过这种方法直接监测代谢物浓度和定量肌酸代谢来改善肌酸补充方案。

4.5 CEST技术的局限性及展望

CEST技术在临床的应用中也受到磁场均匀性、扫描时间过长、信噪比低和场强要求(最好是 ≥ 7.0 T)等复杂的技术性限制^[11],因此在临床上的应用还没有大规模的开展。此外在患者安全性问题,特异性吸收率(specific absorption rate, SAR)值的限制也需要关注。研究表明,可快速交换的质子通过施加更多的RF脉冲才能有效的饱和,这样对人体的SAR值是不利的^[45]。不同设备厂家对化学饱和和转移成像技术序列所设置的扫描协议及参数也不尽相同,所以导致测量结果也有不一致性。虽然这项技术对静磁场(B₀)均匀性较敏感、扫描时间较长,但已有研究^[46-48]对这些局限性进行改进,使得这项技术的发展更趋于成熟,而且初步应用于3.0 T MRI。

综上所述,与传统影像学检查技术相比,CEST技术作为一种新型成像技术,为疾病的早期诊断和临床诊治提供了更多的理论依据,已在人体肌骨系统呈现了良好的应用前景。虽然CEST技术存在对磁场均匀性要求高、磁场强度的要求高、采集时间较长等这些局限性,但最新研究表明CEST技术可与与压缩感知技术相结合,大大提高成像速度且不会影响成像质量^[49]。还有一些学者预测在不久的将来,许多外源性CEST试剂可能会被推进到临床,有助于以个性化的方式进行诊断或治疗监测^[50]。因此,笔者坚信,随着科学技术的不断发展,此项技术一定能够早日应用于临床工作。

作者利益冲突声明:全体作者均声明无利益冲突。

参考文献 [References]

- [1] Jones CK, Huang A, Xu J, et al. Nuclear overhauser enhancement (NOE) imaging in the human brain at 7 T[J]. Neuroimage, 2013, 77: 114-124. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.047.
- [2] Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST)[J]. J Magn Reson, 2000, 143(1): 79-87. DOI:10.1006/jmre.1999.1956.
- [3] 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. DOI: 10.1007/s40134-013-0010-3.
- [4] Sherry AD, Woods M. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. Annu Rev Biomed Eng.

- 2008, 10: 391-411. DOI:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151929.
- [5] Xu J, Zhao SH, Lu MJ, et al. Advances of chemical exchange saturation transfer in cardiac MRI[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2020, 36(2): 291-294. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.02.030. 徐晶, 赵世华, 陆敏杰. 化学交换饱和和转移在心脏MRI中的研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(2): 291-294. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.02.030.
- [6] A R, Qiao WJ, Sun XH, et al. CEST MR contrast agent for pH-sensitive imaging. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2020, 11(8): 712-716. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2020.08.029. 阿荣, 乔文菊, 孙晓红, 等. pH敏感CEST MRI对比剂研究进展[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(8): 712-716. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2020.08.029.
- [7] Li L, Wang ZX, Fang JC, et al. Development and clinical application of new technology of chemical exchange saturation transfer derivation. *Radiol Pract*, 2020, 35(1): 2-8. DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.01.001. 李丽, 王振雄, 方纪成, 等. 化学交换饱和和转移衍生新技术的开发与临床应用[J]. *放射学实践*, 2020, 35(1): 2-8. DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.01.001.
- [8] Dou W, Lin CE, 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): 1747-1766. DOI:10.21037/qims.2019.10.03.
- [9] Guermazi A, Alizai H, Crema MD, et al. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(10): 1639-1653. DOI:10.1016/j.joca.2015.05.026.
- [10] Madelin G, Xia D, Brown R, et al. Longitudinal study of sodium MRI of articular cartilage in patients with knee osteoarthritis: initial experience with 16-month follow-up[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(1): 133-142. DOI:10.1007/s00330-017-4956-z.
- [11] Martin NT, Raya JG, Wessell DE, et al. Functional MRI for evaluation of hyaline cartilage extracellular matrix, a physiopathological-based approach[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1103): 20190443. DOI:10.1259/bjr.20190443.
- [12] Yang JW, Shao HD, Zhu JQ, et al. The application of MR gag CEST in quantitative assessment of articular cartilage[J]. *Int J Med Radiol*, 2019, 42(2): 185-188, 226. DOI:10.19300/j.2019.Z6388. 杨佳伟, 邵泓达, 诸静其, 等. 糖胺聚糖化学交换饱和和转移成像对软骨成分的定量研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(2): 185-188. DOI:10.19300/j.2019.Z6388.
- [13] Koller U, Apprich S, Schmitt B, et al. Evaluating the cartilage adjacent to the site of repair surgery with glycosaminoglycan-specific magnetic resonance imaging[J]. *Int Orthop*, 2017, 41(5): 969-974. DOI:10.1007/s00264-017-3434-1.
- [14] Schleich C, Bittersohl B, Miese FT, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer at 3T MRI in asymptomatic knee joints[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(5): 627-632. DOI:10.1177/0284185115598811.
- [15] Schreiner MM, Zbyn S, Schmitt B, et al. Reproducibility and regional variations of an improved gagCEST protocol for the in vivo evaluation of knee cartilage at 7 T[J]. *MAGMA*, 2016, 29(3): 513-521. DOI:10.1007/s10334-016-0544-5.
- [16] Looze CA, Capo J, Ryan MK, et al. Evaluation and management of osteochondral lesions of the talus[J]. *Cartilage*, 2017, 8(1): 19-30. DOI:10.1177/1947603516670708.
- [17] Seo SG, Kim JS, Seo DK, et al. Osteochondral lesions of the talus[J]. *Acta Orthop*, 2018, 89(4): 462-467. DOI:10.1080/17453674.2018.1460777.
- [18] Posadzky M, Desimpel J, Vanhoenacker F. Staging of osteochondral lesions of the talus: MRI and cone beam CT[J]. *J Belg Soc Radiol*, 2017, 101(Suppl 2): 1. DOI:10.5334/jbr-btr.1377.
- [19] Pritsch M, Horoshovski H, Farine I. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1986, 68(6): 862-865.
- [20] Kogan F, Hargreaves BA, Gold GE. Volumetric multislice gagCEST imaging of articular cartilage: optimization and comparison with T1rho[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 77(3): 1134-1141. DOI:10.1002/mrm.26200.
- [21] Abrar DB, Schleich C, Radke KL, et al. Detection of early cartilage degeneration in the tibiotalar joint using 3 T gagCEST imaging: a feasibility study[J]. *MAGMA*, 2020, DOI:10.1007/s10334-020-00868-y.
- [22] Krusche-Mandl I, Schmitt B, Zak L, et al. Long-term results 8 years after autologous osteochondral transplantation: 7 T gagCEST and sodium magnetic resonance imaging with morphological and clinical correlation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(5): 357-363. DOI:10.1016/j.joca.2012.01.020.
- [23] Saar G, Zhang B, Ling W, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration changes in the intervertebral disc via chemical exchange saturation transfer[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(2): 255-261. DOI:10.1002/nbm.1741.
- [24] Urban JP, Winlove CP. Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(2): 419-432. DOI:10.1002/jmri.20874.
- [25] Wada T, Togao O, Tokunaga C, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs: Effect of saturation pulse and relationship with low back pain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(3): 863-871. DOI:10.1002/jmri.25397.
- [26] Schleich C, Muller-Lutz A, Eichner M, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in healthy volunteers[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(2): 146-152. DOI:10.1097/BRS.0000000000001144.
- [27] Xiong X, Zhou Z, Figini M, et al. Multi-parameter evaluation of lumbar intervertebral disc degeneration using quantitative magnetic resonance imaging techniques[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 444-454.
- [28] Latz D, Frenken M, Schiffner E, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs of patients with leg length discrepancy: A pilot study[J]. *J Orthop*, 2019, 16(5): 363-367. DOI:10.1016/j.jor.2019.03.014.
- [29] Pulickal T, Boos J, Konieczny M, et al. MRI identifies biochemical alterations of intervertebral discs in patients with low back pain and radiculopathy[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6443-6446. DOI:10.1007/s00330-019-06305-6.
- [30] Chance B, Williams GR. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. III. The steady state[J]. *J Biol Chem*, 1955, 217(1): 409-427.
- [31] Davies RE. A molecular theory of muscle contraction: calcium-dependent contractions with hydrogen bond formation plus ATP-dependent extensions of part of part of the myosin-actin cross-bridges[J]. *Nature*, 1963, 199: 1068-1074. DOI:10.1038/1991068a0.
- [32] Bendahan D, Giannesini B, Cozzone PJ. Functional investigations of exercising muscle: a noninvasive magnetic resonance spectroscopy-magnetic resonance imaging approach[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(9): 1001-1015. DOI:10.1007/s00018-004-3345-3.
- [33] Rerich E, Zaiss M, Korzowski A, et al. Relaxation-compensated CEST-MRI at 7 T for mapping of creatine content and pH--preliminary application in human muscle tissue in vivo[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(11): 1402-1412. DOI:10.1002/nbm.3367.
- [34] Hoult DI, Busby SJ, Gadian DG, et al. Observation of tissue metabolites using 31P nuclear magnetic resonance[J]. *Nature*, 1974, 252(5481): 285-287. DOI:10.1038/252285a0.
- [35] Dawson MJ, Gadian DG, Wilkie DR. Muscular fatigue investigated by phosphorus nuclear magnetic resonance[J]. *Nature*, 1978, 274(5674): 861-866. DOI:10.1038/274861a0.
- [36] Ingwall JS. Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles[J]. *Am J Physiol*, 1982, 242(5): H729-H744. DOI:10.1152/ajpheart.1982.242.5.H729.
- [37] Kemp GJ, Meyerspeer M, Moser E. Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by 31P MRS: a quantitative review[J]. *NMR Biomed*, 2007, 20(6): 555-565. DOI:10.1002/nbm.1192.
- [38] Bottomley PA, Lee Y, Weiss RG. Total creatine in muscle: imaging and quantification with proton MR spectroscopy[J]. *Radiology*, 1997, 204(2): 403-410. DOI:10.1148/radiology.204.2.9240527.
- [39] Rico-Sanz J, Thomas EL, Jenkinson G, et al. Diversity in levels of intracellular total creatine and triglycerides in human skeletal muscles observed by (1) H-MRS[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1999, 87(6): 2068-2072. DOI:10.1152/jappl.1999.87.6.2068.
- [40] Sun PZ, Benner T, Kumar A, et al. Investigation of optimizing and translating pH-sensitive pulsed-chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging to a 3 T clinical scanner[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4): 834-841. DOI:10.1002/mrm.21714.
- [41] Haris M, Nanga RP, Singh A, et al. Exchange rates of creatine kinase metabolites: feasibility of imaging creatine by chemical exchange saturation transfer MRI[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(11): 1305-1309. DOI:10.1002/nbm.2792.
- [42] Kogan F, Haris M, Singh A, et al. Method for high-resolution imaging of creatine in vivo using chemical exchange saturation transfer[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(1): 164-172. DOI:10.1002/mrm.24641.
- [43] Kogan F, Haris M, Debrosse C, et al. In vivo chemical exchange saturation transfer imaging of creatine (CrCEST) in skeletal muscle at 3 T[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(3): 596-602. DOI:10.1002/jmri.24412.
- [44] Pavuluri K, Rosenberg JT, Helsen S, et al. Amplified detection of phosphocreatine and creatine after supplementation using CEST MRI at high and ultrahigh magnetic fields[J]. *J Magn Reson*, 2020, 313: 106703. DOI:10.1006/j.jmr.2020.106703.
- [45] 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. DOI:10.1002/mrm.22761.
- [46] Watkins LE, Rubin EB, Mazzoli V, et al. Rapid volumetric gagCEST imaging of knee articular cartilage at 3 T: evaluation of improved dynamic range and an osteoarthritic population[J]. NMR Biomed, 2020, 33(8): e4310. DOI:10.1002/nbm.4310.
- [47] Song X, Gilad AA, Joel S, et al. CEST phase mapping using a length and offset varied saturation (LOVARS) scheme[J]. Magn Reson Med, 2012, 68(4): 1074-1086. DOI:10.1002/mrm.23312.
- [48] Wei W, Jia G, Flanigan D, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging of articular cartilage glycosaminoglycans at 3 T: Accuracy of B0 Field Inhomogeneity corrections with gradient echo method[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32(1): 41-47. DOI:10.1016/j.mri.2013.07.009.
- [49] Heo HY, Xu X, Jiang S, et al. Prospective acceleration of parallel RF transmission-based 3D chemical exchange saturation transfer imaging with compressed sensing[J]. Magn Reson Med, 2019, 82(5): 1812-1821. DOI:10.1002/mrm.27875.
- [50] Chen Z, Han Z, Liu G. Repurposing clinical agents for chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging: current status and future perspectives[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 14(1): 14(1): 11. DOI:10.3390/ph14010011.



磁共振成像 杂志社

www.chinesemri.com

(上接第115页)

- [37] Jing Y, Qing X, Shou-An W, et al. Differentiation between fat-poor angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative analysis using arterial spin labeling MR imaging[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(2): 512-519. DOI:10.1007/s00261-019-02303-w.
- [38] Fischbach F, Schirmer T, Thormann M, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the normal liver and malignant hepatic lesions at 3.0 tesla[J]. Eur Radiol, 2008, 18(11): 2549-2558. DOI:10.1007/s00330-008-1040-8.
- [39] Rachel K, Neil MR, Martina MM, et al. Decreases in free cholesterol and fatty acid unsaturation in renal cell carcinoma demonstrated by breath-hold magnetic resonance spectroscopy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 288(4): F637-F641. DOI:10.1152/ajprenal.00140.2004.