

## Pulmonary MRI with hyperpolarized gas

ZHANG Zhi-ying<sup>1</sup>, LI Hai-dong<sup>1</sup>, LI Zhao<sup>1</sup>, SUN Xian-ping<sup>1</sup>, WU Guang-yao<sup>2</sup>, ZHOU Xin<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Magnetic Resonance in Biological Systems, State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Wuhan Centre for Magnetic Resonance, Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China;

2. Department of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

[Abstract] Pulmonary diseases, such as lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumoconiosis, are keeping increased in the recent decades, resulting in a significant issue of public health. The structure of the lung is dominated by cavities, and the essential function of the lung is gas exchange. Therefore, an imaging modality, which has the capability to noninvasively visualize the gas exchange in real time, is extremely important to be developed. The progresses of hyperpolarized gas MRI as a cutting-edge pulmonary imaging technique were reviewed in this paper.

[Key words] Lung diseases; Magnetic resonance imaging; Hyperpolarized gas

## 肺部超极化气体 MR 成像

张智颖<sup>1</sup>, 李海东<sup>1</sup>, 李 昭<sup>1</sup>, 孙献平<sup>1</sup>, 吴光耀<sup>2</sup>, 周 欣<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院武汉物理与数学研究所, 武汉磁共振中心, 波谱与原子分子物理国家重点实验室, 中国科学院生物磁共振分析重点实验室, 湖北 武汉 430071; 2. 武汉大学中南医院放射科, 湖北 武汉 430071)

[摘要] 近年来, 肺癌、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、尘肺等肺部疾病发病率逐年攀升, 已成为非常突出的公共医疗卫生问题。肺是以空腔为结构主体的器官, 其最主要的功能是气体交换; 因此, 发展能对肺部气体交换功能进行无创、可视和实时成像的技术至关重要。本文围绕一种新的肺部影像学方法——超极化气体 MRI 进行综述。

[关键词] 肺疾病; 磁共振成像; 超极化气体

[中图分类号] R445. 2; R563 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2013)05-0813-05

中国肺部疾病形势严峻, 目前有 4400 万慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者, 约占全球的 70%; 尘肺患者 91 万, 约占全球的 50%; 预计到 2025 年, 每年仅死于肺癌的人数将接近 100 万。随着空气污染加重, 肺部重大疾病已经成为非常严重的公共卫生问题和社会问题, 因此发

展对肺部疾病的影像学诊断技术至关重要。

临床用于肺部疾病检测的影像学技术包括胸部 X 线透视、CT、MRI 和 PET 等。X 线透视操作简单、费用低廉, 能进行动态观察; 但曝光时间长, 辐射剂量大。胸部平片空间分辨力相对较高, 辐射剂量较小, 但不能动态观察。CT 是目前空间分辨力最理想的肺部无创性成像方法之一, 经过重建可得到二维和三维图像; 高分辨 CT 和薄层 CT 可以观察到支气管树的细小分支<sup>[1-2]</sup>。传统 MRI 是质子成像, 而肺部大多是空腔组织, 因此肺部是其“盲区”<sup>[3]</sup>。PET、SPECT 在肺癌的诊断方面应用广泛, 能获得器官或组织的功能信息, 但其空间分辨力不够。以上技术都不能无辐射地从结构和功能上全面评价肺部生理状态。肺的主要功能是完成气-气交换与气-血交换, 通过这两项指标能有效评

[基金项目] 国家自然科学基金(81227902、11004228)、国家科学技术部创新方法(2010IM030600)、中国科学院知识创新工程重要方向项目(KJCX2-EW-N06)、中国科学院“百人计划”([2010]88)。

[作者简介] 张智颖(1987—), 女, 山西晋中人, 在读硕士。研究方向: 超极化气体肺部成像技术。E-mail: sunnyzhangzhiying@gmail.com

[通讯作者] 周欣, 中国科学院武汉物理与数学研究所, 武汉磁共振中心, 波谱与原子分子物理国家重点实验室, 中国科学院生物磁共振分析重点实验室, 430071。E-mail: xinzhou@wipm.ac.cn

[收稿日期] 2012-11-20 [修回日期] 2013-03-15

价肺的健康状态;而采用现有影像学技术得到的大多是结构像,不能实现肺部气体交换功能的可视化。为解决这一技术难题,各领域的科学家们做出了诸多探索与贡献<sup>[4-6]</sup>。

超极化气体肺部 MRI 在此方面表现出相当大的优势,能无辐射、无创地对肺部进行结构与功能成像。其利用激光光泵和自旋交换技术产生超极化惰性气体的过程如下<sup>[7-8]</sup>:使用圆偏振激光照射磁场中的碱金属原子,使其核外电子自旋高度极化;极化的碱金属原子通过自旋交换碰撞将角动量传递给惰性气体原子核自旋,产生超极化气体;惰性气体原子核的自旋极化度与图像质量成正比,超极化技术将极化度增强  $10^3 \sim 10^5$  倍,将 MR 成像的观察对象从液体和固体(组织)扩充至气体,从而使得肺部空腔成像成为现实。图 1A 是传统的肺部 MR 影像,其中无信号区域是肺部空腔;图 1B 是超极化<sup>3</sup>He 的肺部 MR 影像,图中肺部空腔为高信号区域,显示了完整的无背景信号的气管及肺部轮廓<sup>[7]</sup>。

### 1 肺通气成像

嘱受检者吸入超极化气体后立刻屏气,超极化气体通过气管、支气管逐级向下扩散,最终到达肺泡充满整个肺,于此时进行成像;健康人气路顺畅,超极化气

体均匀分布,得到的图像是均匀的;肺疾病患者则由于肺部结构和功能改变而使极化气体分布不均,从而表现出不同类型的通气缺陷。

使用超极化<sup>3</sup>He 可以对健康人和多种肺疾病患者进行研究<sup>[9]</sup>。使用 1.5T MR 仪,嘱受检者吸入 200 ml 超极化<sup>3</sup>He 气体后,使用小角度(FA 9°)2D 梯度回波序列进行成像。超极化气体均匀分布于健康志愿者肺部轮廓之内,而肺气肿患者、吸烟者与哮喘患者肺部均有不同程度通气缺陷(图 2)。MR 检查无辐射,可在 1 天内重复检查,而两次 CT 检查则需要间隔一定时间。

阻塞性细支气管炎是与小气道炎症性损伤相关的慢性气流阻塞综合征,也是导致肺移植失败的主要原因。对早期炎症可通过免疫抑制药物治疗;但早期细支气管炎诊断较困难,而超极化气体成像技术对此具有不可比拟的优势<sup>[9]</sup>,在检查通气缺陷方面比高分辨力 CT 有更高的灵敏度;图 3 是同一患者的高分辨力 CT 与超极化气体成像对比,高分辨力 CT 仅显示少量通气障碍,而<sup>3</sup>He MRI 可见相当多量通气缺陷,经临床证实为阻塞性细支气管炎。

静态成像不能连续反映自由呼吸状态下,气体自上而下在呼吸循环过程中的动态变化。动态成像可以

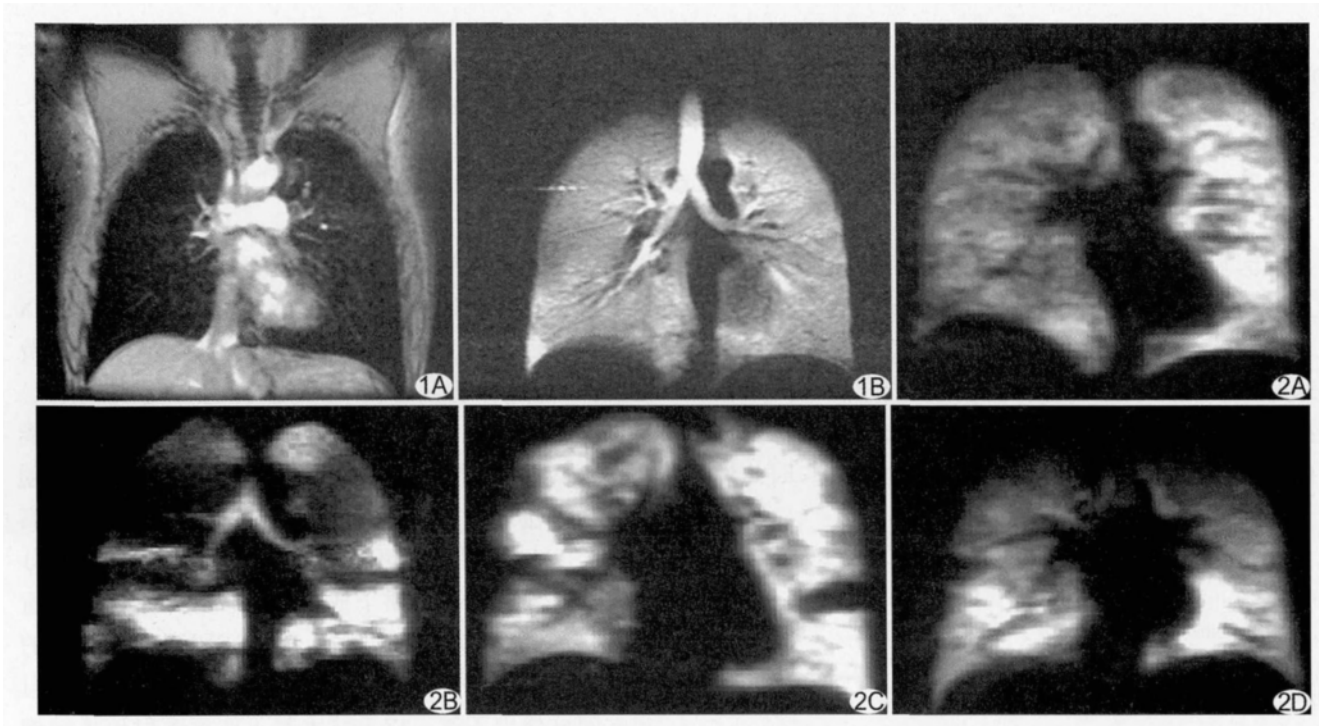


图 1 肺部 MRI A. 传统<sup>1</sup>H 肺部 MRI; B. 超极化<sup>3</sup>He 肺部 MRI<sup>[7]</sup>

图 2 利用超极化<sup>3</sup>He 在健康志愿者(A)、肺气肿患者(B)、无症状吸烟者(C)及哮喘患者(D)所得肺部 MRI<sup>[10]</sup>

高时空分辨力地使肺部气体的流动可视化,更便于分析肺部生理和病理状态,其时间分辨力可达 10 ms 甚至更高<sup>[10]</sup>。利用动态成像技术可见肺气肿患者肺内部分区域存在明显通气延迟,并可在囊性肺纤维化与特发性肺纤维化患者肺内观察到明显通气异常<sup>[11]</sup>。

超极化<sup>129</sup>Xe 肺部实时成像已经在小鼠上实现<sup>[12]</sup>,动态成像的超极化气体信号强度比静态成像低 26 倍,图像分辨力和 SNR 均有所下降,但仍可清晰显示肺部通气异常。

### 2 肺部 ADC 成像

ADC 可以评价气体的运动状态。肺气肿患者肺实质破坏导致其缺乏对气体的限制,使 ADC 值增大,严重肺气肿患者的 ADC 值是健康人的 2.5 倍<sup>[9,13-15]</sup>。Woods 等<sup>[16]</sup>发现利用 ADC 判定肺气肿比形态学手段更为清晰。

Kaushik 等<sup>[14]</sup>利用超极化<sup>129</sup>Xe 观察 27 名肺部健康状况不同的受检者,完成了<sup>129</sup>Xe ADC 与肺实质功

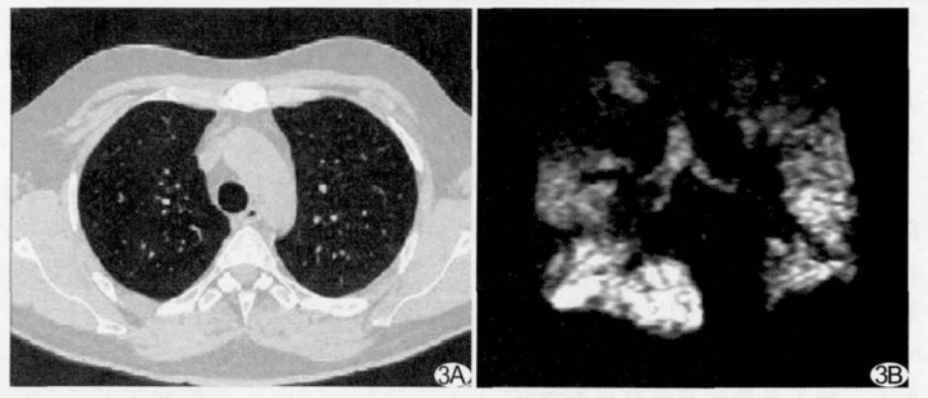


图 3 阻塞性细支气管炎的患者早期的高分辨率 CT(A)与<sup>3</sup>He MR 检查(B)结果对比<sup>[10]</sup>

能的相关性测试,其结果与<sup>3</sup>He 实验一致,证明这种方法对由于年龄引起的肺功能变化是敏感的(图 4)。

### 3 肺部氧含量成像

氧分子的存在会使<sup>3</sup>He 和<sup>129</sup>Xe 的核自旋弛豫率增加。利用超极化气体极化度的不可逆性,可以测量人体肺内氧分压。正常人肺氧分压分布均匀,而肺疾病患者则由于通气/血流比例失调而使氧分压分布不均。Van Beek 等<sup>[9]</sup>利用<sup>3</sup>He 对健康志愿者以及肺疾病患者进行肺部氧分压成像,得到了肺部氧分压变化率的分布图。超极化<sup>129</sup>Xe 气体的弛豫时间对氧气非常敏感,也可用于肺部氧含量成像。

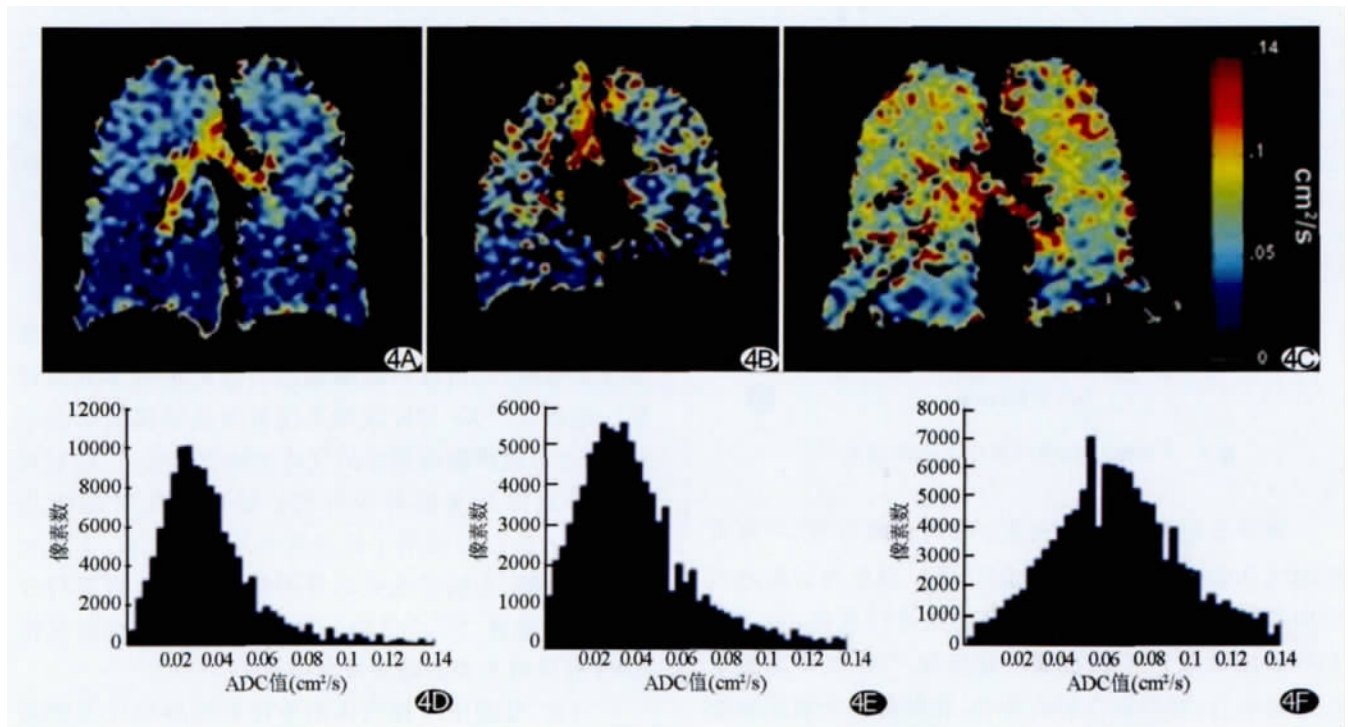


图 4 三种典型受检者的 ADC 成像结果(A~C)及 ADC 值的直方图(D~F) A. 健康志愿者; B. 老年人; C. 肺气肿患者; D~F. 分别为 A~C 对应的 ADC 值分布直方图<sup>[15]</sup>

#### 4 溶解态 Xe 成像

与<sup>129</sup>Xe 相比,<sup>3</sup>He 的磁化矢量是<sup>129</sup>Xe 的 2.7 倍,极化度可达<sup>129</sup>Xe 的 5~20 倍<sup>[17]</sup>,所需样品更少,得到的肺通气成像分辨力更高。但 Xe 的适当溶解度(约 10%)及对外部化学环境的超高灵敏度使其在探测肺部气体的运输和吸收方面非常有优势,借助 Xe 可以通过多种方式得到肺部的气体交换功能信息。通常肺部结构病变的早期为气-气或气-血交换功能发生改变,故发展肺部气体交换功能的可视化技术对于肺部重大疾病的早期研究具有重要意义。

人体吸入超极化<sup>129</sup>Xe 气体后,MRI 中出现多个谱峰表征<sup>129</sup>Xe 所处的不同环境,其中气态形式的<sup>129</sup>Xe 最多。1%~2%的<sup>129</sup>Xe 以溶解态存在于组织中,在 200 ppm 左右各有一个峰,分别为溶解在肺实质、血浆和血红蛋白中的<sup>129</sup>Xe;气态的<sup>129</sup>Xe 通过气血屏障进入肺实质,通过对溶解态的<sup>129</sup>Xe 定量,可以判定气血屏障的厚度(图 5)。此外,在人体中溶解态的两个信号相差约 20 ppm,这个化学位移宽度为研究气-血交换提供了可能<sup>[18-19]</sup>。

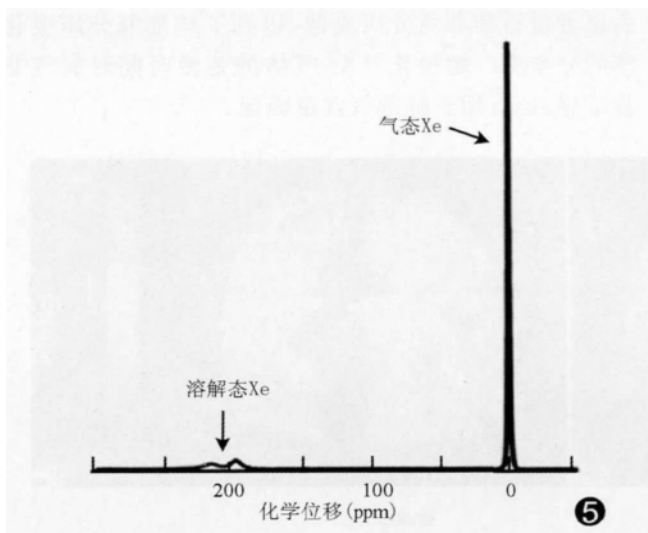


图 5 人体吸入超极化气体后的 NMR 谱图<sup>[19]</sup>

溶解态超极化<sup>129</sup>Xe 成像主要有两种方式:一种是肺通气状态下溶解态<sup>129</sup>Xe 成像,可以理解为对肺泡内新鲜氧气进入毛细血管的物理通路进行成像;另一种是肺灌注状态下<sup>129</sup>Xe 成像。超极化<sup>129</sup>Xe 气体溶解于生理盐水后,经静脉注射入体内,在肺部的气血屏障处通过毛细血管进入气路,可以反映肺内各部位血流灌注情况。超极化<sup>129</sup>Xe 是表征肺部气体交换功能的强有力的探针。

溶解态<sup>129</sup>Xe 浓度比气态<sup>129</sup>Xe 小一个数量级,且弛豫时间更短,这给溶解态<sup>129</sup>Xe 直接成像带来了很大挑战<sup>[7]</sup>。Ruppert 等<sup>[11]</sup>最早利用<sup>129</sup>Xe 极化转移对比实现了对溶解态<sup>129</sup>Xe 的间接成像。通过脉冲持续饱和和溶解态<sup>129</sup>Xe 的磁化矢量,使气态<sup>129</sup>Xe 的信号由于分子间不停地交换作用而衰减;气态<sup>129</sup>Xe 信号的减少可以间接反映溶解态<sup>129</sup>Xe 的浓度,进而评估肺部气体交换功能。

目前已可通过提高<sup>129</sup>Xe 的极化度而同时得到肺通气状态下气态与溶解态<sup>129</sup>Xe 图像。通过对健康志愿者、缓解期哮喘患者及 COPD 患者进行由上到下不同层溶解态与气态<sup>129</sup>Xe 肺部仰卧位成像并加以分析,发现其间存在明显区别<sup>[18]</sup>。

Driehuys 等<sup>[20]</sup>将超极化<sup>129</sup>Xe 溶解于生理盐水并注入大鼠体内,使溶解态<sup>129</sup>Xe 通过血液循环在肺部穿越气血屏障变成气态<sup>129</sup>Xe;随后对气态<sup>129</sup>Xe 进行成像,得到平面分辨力为 1 mm×1 mm、SNR 为 25 的图像。Zhou 等<sup>[21]</sup>证明了 Hyper-SAGE 方法增强溶解态<sup>129</sup>Xe 信号的原理,通过气态信号高度放大溶解态下的信号,并首次证明溶解态下的信号通过相变至气态后仍能被有效重建;英国诺丁汉大学 Mansfield 实验室拟将该方法用于人体肺部 MRI 研究<sup>[22]</sup>。Cleveland 等<sup>[23]</sup>利用疏水性多微孔膜,通过体外循环方式从颈动脉连续注入极化度为 10%的超极化<sup>129</sup>Xe,得到分辨力为 2 mm×2 mm×2 mm 的 3D 气态成像,并将结果与肺通气成像相结合,研究其通气血流比;此方法虽属有创成像,但血液可以流入全身各个部位,结合分子探针可得到分子水平上的功能成像。

#### 5 展望

超极化惰性气体安全无毒,MRI 无放射性伤害,是一种非侵入安全有效的成像方式。利用 MR 成像方式的多样性,可以对肺部形态与功能进行多方面评估。超极化<sup>129</sup>Xe MR 成像不仅能反映肺部的形态学信息,也可提供肺部重要的气体交换功能信息,是对现有肺部成像技术的有效补充。经血管注射超极化<sup>129</sup>Xe 的方法已开始用于研究肺部及脑部探索,未来有可能对肿瘤、心脑血管疾病等困扰人类的疾病进行分子影像学检查<sup>[24-26]</sup>。作为一种新兴技术,超极化气体 MRI 有望对人类的健康做出贡献。

目前,受限於惰性气体的价格和超极化仪器的高技术门槛,超极化气体肺部 MRI 尚未用于临床,但国内外医学界均已意识到这项技术的潜力,并正在开展相关研究;其图像分辨力尚有提升空间,气体交换动力

学研究技术有待进一步深入,这项技术的普及还需要更多的人付出更多努力。

### [参考文献]

- [1] Tschirren J, Hoffman EA, McLennan G, et al. Intrathoracic airway trees; Segmentation and airway morphology analysis from low-dose CT scans. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(12): 1529-1539.
- [2] Tschirren J, McLennan G, Palágyi K, et al. Matching and anatomical labeling of human airway tree. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(12): 1540-1547.
- [3] Hatabu H, Gaa J, Tadamura E, et al. MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence. *Eur J Radiol*, 1999, 29(2): 152-159.
- [4] 赵艳娥,张龙江,卢光明.肺栓塞 CT 灌注成像的研究进展. *中国医学影像技术*, 2009, 24(11): 1844-1846.
- [5] 范丽,刘士远,孙非,等.重力和肺容积对 MR 肺灌注的影响. *中华放射学杂志*, 2008, 42(4): 377-381.
- [6] Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: Head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*, 2009, 50(12): 1987-1992.
- [7] 孙献平,韩叶清,罗晴,等.超极化<sup>129</sup>Xe 磁共振波谱和成像及在生物医学中的应用. *物理*, 2011, 40(6): 381-390.
- [8] Zhou X. Hyperpolarized Xenon brain MRI//Chaudhary V. Advances in brain imaging. USA: InTech Press, 2012: 127-142.
- [9] Van Beek EJ, Wild JM, Kauczor HU, et al. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20(4): 540-554.
- [10] Salerno M, Altes TA, Brookeman JR, et al. Dynamic spiral MRI of pulmonary gas flow using hyperpolarized <sup>3</sup>He; Preliminary studies in healthy and diseased lungs. *Magnet Reson Med*, 2001, 46(4): 667-677.
- [11] Ruppert K, Brookeman JR, Hagspiel KD, et al. Probing lung physiology with xenon polarization transfer contrast (XTC). *Magnet Reson Med*, 2000, 44(3): 349-357.
- [12] Driehuis B, Pollaro J, Cofer GP. In vivo MRI using real-time production of hyperpolarized <sup>129</sup>Xe. *Magnet Reson Med*, 2008, 60(1): 14-20.
- [13] Saam BT, Yablonskiy DA, Kodibagkar VD, et al. MR imaging of diffusion of <sup>3</sup>He gas in healthy and diseased lungs. *Magnet Reson Med*, 2000, 44(2): 174-179.
- [14] Kaushik SS, Cleveland ZI, Cofer GP, et al. Diffusion-weighted hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MRI in healthy volunteers and subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Magnet Reson Med*, 2011, 65(4): 1154-1165.
- [15] Salerno M, Altes TA, Mugler JP, et al. Hyperpolarized noble gas MR imaging of the lung: Potential clinical applications. *Eur J Radiol*, 2001, 40(1): 33-44.
- [16] Woods JC, Choong CK, Yablonskiy DA, et al. Hyperpolarized <sup>3</sup>He diffusion MRI and histology in pulmonary emphysema. *Magnet Reson Med*, 2006, 56(6): 1293-1300.
- [17] Mugler JP 3rd, Driehuis B, Brookeman JR, et al. MR imaging and spectroscopy using hyperpolarized <sup>129</sup>Xe gas; Preliminary human results. *Magnet Reson Med*, 1997, 37(6): 809-815.
- [18] Mugler JP 3rd, Altes TA, Ruset IC, et al. Simultaneous magnetic resonance imaging of ventilation distribution and gas uptake in the human lung using hyperpolarized xenon-129. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(50): 21707-21712.
- [19] Cleveland ZI, Cofer GP, Metz G, et al. Hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MR imaging of alveolar gas uptake in humans. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12192.
- [20] Driehuis B, Möller HE, Cleveland ZI, et al. Pulmonary perfusion and xenon gas exchange in rats; MR imaging with intravenous injection of hyperpolarized <sup>129</sup>Xe. *Radiology*, 2009, 252(2): 386-393.
- [21] Zhou X, Graziani D, Pines A. Hyperpolarized xenon NMR and MRI signal amplification by gas extraction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(40): 16903-16906.
- [22] Rayner E. Hyperpolarized xenon MRI: Research presented and future clinical trials promised. *Imaging Med*, 2009, 1(2): 127-129.
- [23] Cleveland ZI, Möller HE, Hedlund LW, et al. In vivo MR imaging of pulmonary perfusion and gas exchange in rats via continuous extracorporeal infusion of hyperpolarized <sup>129</sup>Xe. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31306.
- [24] Zhou X, Mazzanti ML, Walvick RP, et al. Distribution of hyperpolarized xenon in the brain following sensory stimulation; Preliminary MRI findings. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21607.
- [25] Zhou X, Sun Y, Mazzanti M, et al. MRI of stroke using hyperpolarized <sup>129</sup>Xe. *NMR Biomed*, 2011, 24(2): 170-175.
- [26] Zhou X. Hyperpolarized noble gases as contrast agents//Clifton NJ. In vivo NMR imaging: Methods and protocols, USA: Humana Press, 2011: 189-204.