专题: 磁共振技术

水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术研究进展*

李昭青[1)] 韩益华[2)] 王泽君[2)] 白瑞良[1)3)4)5)6)†]

1) (浙江大学附属邵逸夫医院康复医学科, 杭州 310016)

2) (浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 杭州 310027)

3) (浙江大学系统神经与认知科学研究所, 杭州 310029)

4) (良渚实验室, 杭州 311112)

5) (浙江大学脑科学与脑医学学院, 杭州 310012)

6) (浙江大学教育部脑与脑机融合前沿科学中心, 杭州 310058)

(2025 年 3 月 12 日收到; 2025 年 4 月 12 日收到修改稿)

水分子跨细胞膜交换是维持细胞稳态和功能的重要过程, 是肿瘤增殖、预后以及细胞状态的潜在生物学标志物. 利用磁共振方法测量水分子跨细胞膜的交换速率可追溯到 20 世纪 60 年代, 研究者在血红细胞悬液样本中测量细胞内水分子的停留时间. 之后, 人们发现了生物组织中磁共振信号的多指数特征, 并发现水分子跨膜交换过程有可能是解释该特征的因素之一, 利用磁共振方法测量水分子跨细胞膜交换过程的研究至此拉开序幕. 经过几十年的发展, 磁共振领域目前对水分子跨细胞膜交换测量的技术大致可以分为两类: 一种基于弛豫时间, 另一种基于扩散. 本文将梳理相关磁共振技术的发展历程, 对代表性技术的测量原理、数学/生物物理模型、不同技术的测量结果及验证进行介绍. 最后对不同方法的应用场景和优缺点进行讨论, 并对该领域的发展进行展望.

关键词: 核磁共振, 磁共振成像, 水分子跨细胞膜交换, 生物物理模型

PACS: 87.80.Lg, 83.85.Fg **DOI:** 10.7498/aps.74.20250325

CSTR: 32037.14.aps.74.20250325

1 引 言

在生物磁共振实验中, 单个体素内的磁共振信号来源于该体素内组织微环境中所有质子所经历的物理和化学相互作用. 这些物理和化学效应包括质子的扩散、流动, 以及不同质子之间或不同组织微环境中质子之间的交换等. 根据质子/分子交换的机制, 可以将其粗略分为自由水中氢质子与固态、半固态分子或受束缚水分子 (如细胞膜上的水分子) 中氢质子的交换 (通常定义为磁化转移 (magnetic transfer))[1,2]、自由水中氢质子与可移动的化合物中氢质子的交换带来的化学交换 (chemical exchange)[3,4], 以及通过扩散实现的不同组织微环境中水分子交换, 包括跨细胞膜交换 (transcytolemmal water exchange)[5,6].

质子/分子间的交换为磁共振测量提供了更丰富的对比度, 在生物医学领域被学者广泛研究. 磁化转移最早被 Wolff 和 Balaban[1] 提出可作为一种新型的成像对比度, 磁化转移对髓鞘微结构的敏感性使其在研究白质疾病 (如多发性硬化) 方面得到应用[7,8]. 基于化学交换的化学交换饱和转移磁共

* 国家自然科学基金 (批准号: 82222032, 82172050, 92359303)、科技部科技创新 2030 重大项目 (批准号: 2022ZD0206000) 和良渚实验室经费 (批准号: 2024SSYS0019) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: ruiliangbai@zju.edu.cn

© 2025 中国物理学会 Chinese Physical Society

振成像 (chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging, CEST MRI) 在 2000 年被 Ward 等 [4] 提出, 可对组织中低浓度代谢物的空间分布实现高灵敏度的定量. 其中, 在 CEST 基础上发展出来的酰胺质子转移 (amide proton transfer, APT) 成像由 Zhou 等 [9] 于 2003 年提出, 后续被广泛应用. 目前, 相关技术已在临床中被应用到肿瘤的鉴别和分级 [10]、缺血性病变检测 [11,12]、骨关节炎进程监测 [13,14] 等方面.

不同于上述对质子间转移和交换的测量, 在生物组织中还存在着由扩散驱动的不同组织微环境中的水分子跨膜运输, 早期研究揭示了水分子跨膜运输的两种形式: 单向净流动和稳态下双向交换, 它们在动力学上有所不同. 单向净流动通常是由渗透压差引起的, 发生在秒到分钟的时间尺度内, 例如水分子从低渗透压环境流向高渗透压环境 [15]. 然而, 稳态下的跨膜双向交换, 即水分子在膜两侧总量不变的情况下进行的双向流动, 在某些细胞中可以发生在毫秒到百毫秒内 [16]. 本文以下讨论将主要聚焦在稳态下的水分子跨膜交换.

根据水分子所处组织微环境的结构不同和观察的空间尺度不同, 跨膜交换过程可以有非常多且不同的情形. 以颅内跨膜水交换为例, 大致包括: 1) 水分子跨细胞膜交换 [17,18]; 2) 水分子跨血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 交换 [19]; 3) 脉络丛中水分子跨血液-脑脊液屏障 (blood-CSF barrier, BCSFB) 交换 [20]; 4) 水分子跨脑实质-蛛网膜下腔脑脊液屏障的交换 (由星型胶质细胞尾足和软脑膜构成)[21]. 脑组织中水分子跨膜过程概述如图 1 所示, 其中 Arachnoid 是蛛网膜; Astrocyte 是星形胶质细胞; BBB(blood-brain barrier) 表示血脑屏障, 由血管壁和星型胶质细胞尾足构成; Blood-CSF barrier 是血液-脑脊液屏障, 由孔隙血管壁和室管膜细胞构成; Bone 是骨; Cell membrane 是细胞膜; CSF-parenchymal barrier 是跨脑脊液-脑实质屏障; Endfeet 是尾足; Blood vessel 是血管;

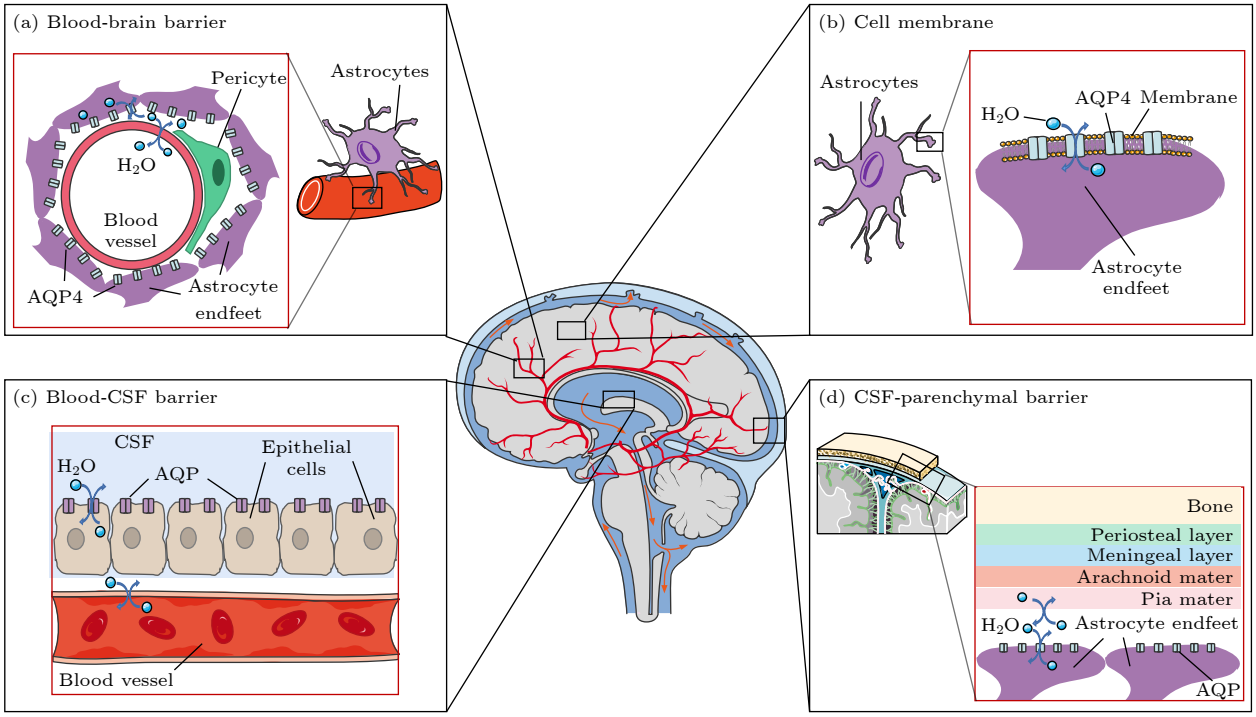


图 1 脑组织中水分子跨膜过程概述 (a) 水分子跨血脑屏障交换; (b) 水分子跨细胞膜交换; (c) 水分子跨血液-脑脊液屏障交换, 在脑室中, 水通道蛋白 AQP 存在于脑脊液界面的室管膜细胞的基底外膜; (d) 水分子跨脑脊液-脑实质屏障的交换, 蛛网膜下腔的脑脊液通过动脉周围间隙流入大脑, 然后通过位于星形胶质细胞终足的水通道蛋白与脑间质液交换

Fig. 1. The transmembrane process of water molecules in brain tissue can be summarized as: (a) Exchange of water molecules across the BBB (blood-brain barrier); (b) exchange of water molecules across cell membranes; (c) exchange of water molecules across the blood-CSF barrier. In the ventricle, AQP is present in the basal outer membrane of ependymal cells at the interface of cerebrospinal fluid; (d) exchange of water molecules across the CSF-brain parenchymal barrier. The cerebrospinal fluid in the subarachnoid space flows into the brain through the periarterial space and is then exchanged with the interstitial fluid via aquaporins located in the astrocyte endfeet.

Epithelial cells是上皮细胞; Meningeal layer 是脑膜层; Periosteal layer 是骨膜层; Pericyte 是周细胞; Pia mater 是软脑膜.

不同的水分子跨膜交换过程实现水分子交换的生物机制不同[22]. 其中, 水分子跨细胞膜交换过程的生物学基础包括通过细胞膜磷脂双分子层进行扩散; 通过膜上的水通道蛋白进行被动运输[17]; 由钠钾泵活性调控、水分子共运通道主导的“协同”运输[23], 如图 2 所示. 在水分子跨 BBB 交换中, 相关研究表明其潜在机制之一是血液中的水分子通过内皮细胞上表达的系统转运蛋白 (如 NKCC1, GLUT1 等) 穿过内皮细胞[24]. 在水分子跨 BCSFB 交换中, 脑室脉络丛中孔隙型毛细血管中的水分子会穿过内皮细胞, 并通过室管膜细胞上的协同转运蛋白 (NKCC1) 和 AQP1 进入和流出室管膜细胞最终到达脑室中[20]. 在水分子跨脑实质-蛛网膜下腔脑脊液屏障交换中, 蛛网膜下腔中脑脊液里的水分子可通过星型胶质细胞尾足上的 AQP4 (水通道蛋白 4) 与细胞内的水进行交换[21].

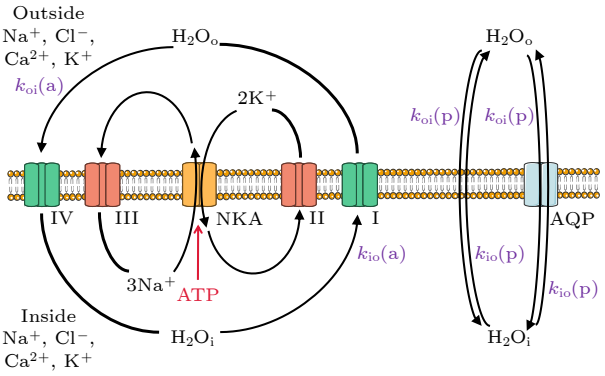


图 2 水分子跨细胞膜被动 (p) 交换途径和主动 (a) 交换途径的示意图, 其中 k_{io} 是细胞内水交换到细胞外空间的速率常数, k_{oi} 是细胞外水交换到细胞内空间的速率常数; II 和 III 分别表示 K^+外流通道和 Na^+内流通道, I 和 IV 表示水分子共运通道

Fig. 2. Illustration of the passive (p) and potentially active (a) transcytolemmal water exchange pathways, where k_{io} is the exchange rate of water from the cell into the extracellular space, k_{oi} is the exchange rate of water from the outside into the intracellular space, II and III represent transporters K^+ uses to re-exit and Na^+ uses to re-enter the cell, respectively, and I and IV represent water co-transporters that H_2O uses to exit and enter the cell.

近年来, 随着大脑类淋巴系统的发现, 以及越来越多的基础研究揭示了脑疾病中血脑屏障发生破坏, 利用磁共振技术评估血脑屏障通透性以及测量脑脊液与脑组织间水分子交换的研究受到了广泛关注. 特别地, 在水分子跨 BBB 交换上的磁共振测量上发展出了基于弛豫的方法[25]、Wang 等[26,27] 提出基于动脉自旋标记的方法, 以及最近 Bai 等[28]提出的血管水过滤交换成像方法, Lin 等[29] 提出的 WEPCAST(water extraction with phase-contrast arterial spin tagging) 方法. 更多关于水分子跨 BBB 交换的磁共振研究进展可参考 Dickie 等[30] 的综述报道. 在大脑液体循环系统中, 除水分子跨 BBB 的交换以外, 在脑实质中仍存在水分子跨单个细胞的细胞膜进行交换的过程. 该过程在维持正常细胞体积 (如胶质细胞, 神经元), 评估肿瘤细胞代谢等方面有重要作用. 其中, 水分子跨细胞膜的交换速率/细胞内水分子停留时间被认为与肿瘤的侵袭性[31,32]、治疗反应[33,34] 和脑水肿密切[35] 相关. 具体地, 如 Chawla 等[34] 发现平均细胞内水分子停留时间 (τ_i) 可作为头颈部鳞状细胞癌患者的预后标志物以预测患者的生存期. 因此, 定量化水分子跨细胞膜交换可能为与细胞膜通透性改变相关的疾病提供有用的生物标志物.

本文将重点针对水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术的研究进展进行介绍, 具体包括代表性技术的测量原理、数学/生物物理模型、不同技术的测量结果及验证, 旨在梳理该领域的发展历程, 讨论其在体应用的可行性和应用场景, 最后对该领域未来的发展进行展望.

2 水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术研究进展

经过数十年的发展, 磁共振领域目前在水分子跨细胞膜交换测量的技术大致以分为两类: 基于弛豫的方法和基于扩散的方法. 基于弛豫的方法通过加入对比剂, 改变某一组织微环境的纵向弛豫时间 (T_1) 或横向弛豫时间 (T_2); 而基于扩散的方法是一种不依赖对比剂的测量技术, 其通过测量不同组织微环境中水分子的扩散率实现对水分子跨细胞膜交换速率的测量. 下文将分别对两大类方法的研究进展进行介绍.

考虑到目前关于水分子跨细胞膜运输过程的定量化参数仍未统一, 在介绍相关研究进展前, 本文先列出过往磁共振研究中表征水分子跨细胞膜运输速率的参数.

1) 水分子交换速率常数 k, 并通过下标表示不

同组分内水分子的速率常数, 如 k_{io} 表示细胞内水交换到细胞外空间的速率常数; k_{oi} 表示细胞外水交换到细胞内空间的速率常数. 其中, $k = k_{io} + k_{oi}$, 在水分子稳态跨膜交换过程中, $k_{io}f_i = k_{oi}f_o$, f_i 和 f_o 分别为细胞内和细胞外水分子含量占比.

2) 交换时间 (exchange time) τ_{ex}, 其与 k 的关系为 $\tau_{ex} = 1/k$. 有时论文也会报道细胞内水分子在细胞内的"停留时间" (residence time/lifetime) τ_i, 以反映水分子跨细胞膜交换速率大小. 其与 τ_{ex} 的关系为 $\tau_{ex} = \tau_i f_o$.

3) 细胞膜通透性常数 p, 其为细胞膜的固有特性. 水分子稳态跨膜交换过程的模型如图 3 所示.

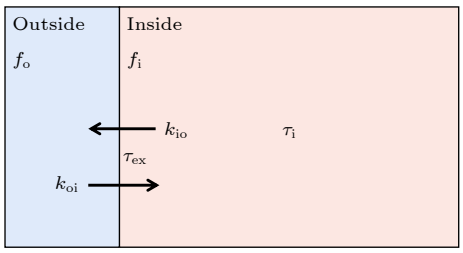


图 3 水分子稳态跨膜交换过程的模型, 左边方框表示细胞外空间 (outside), 右边方框表示细胞内空间 (inside)

Fig. 3. Model of steady-state transmembrane exchange of water molecules, the left box represents the extracellular space, and the right box represents the intracellular space.

2.1 基于弛豫的磁共振测量方法研究进展

2.1.1 基于弛豫磁共振方法的细胞悬液测量研究

在 20 世纪 70—80 年代, 陆续涌现出基于弛豫磁共振方法的对离体细胞样本的水分子跨细胞膜运输速率测量的研究. 1972 年, Conlon 和 Outhred[36] 通过向血液中加入 Mn^{2+}缩短血浆中的 T_2 弛豫时间, 使血液样本中存在双 T_2 弛豫时间的组分, 即血红细胞内较长的 T_2 组分和血浆中较短的 T_2 组分, 并用 90°—180°脉冲序列进行信号采集, 拟合出加入 Mn^{2+}的血浆中的快弛豫组分的 T_2 和慢弛豫组分的 T_{2b}. 由于拟合出的慢弛豫组分的弛豫时间 T_{2b} 会受到血红细胞内水"固有"的横向弛豫时间影响, 以及从血浆中进入到血红细胞内的水分子的 T_2 影响, 因此, 从一阶动力学角度出发, 可使用 (1) 式获取血红细胞内外水分子交换的交换时间 τ_{ex} (文献 [36] 中将水分子表观交换时间记为 T_{ae}):

$$1/\tau_{ex} = 1/T_{2b} - 1/T_{2i}, \tag{1}$$

其中, T_{2i} 为血红细胞内水分子"固有"的横向弛豫时间, 该参数通过对经过离心和沉淀的血红细胞单一样本测量得到. 基于该方法测量到的血液样本在 37 ℃, 血细胞比容 28%, 血浆水占比 53%, 细胞外 Mn^{2+}在 20 mmol/L 左右或更大时, 血红细胞内外水交换时间在 8 ms 左右. 后续有学者延续该模型探究不同温度、渗透、病理状态下的血红细胞内外水分子交换时间 [37–39]. Conlon 和 Outhred[36] 提出的方法通过简单的公式实现对血红细胞内外水分子交换时间的测量. 然而, 该模型忽略了回流效应对交换时间测量的影响, 即细胞内水分子扩散/交换到细胞外后又扩散回到细胞内, 这种水分子的回流会导致观测到的弛豫行为更为复杂. 因此, 该公式需要在细胞外施加高浓度的 Mn^{2+}, 如此, 扩散到细胞外的水分子会迅速失去信号, 从而降低回流效应对交换时间估计的影响. 除了早期使用 Mn^{2+}作为对比剂的研究, 后续也有研究者使用稳定性更高、具有亲水性的钆对比剂, 通过主要影响 T_1 来测量水分子跨细胞的交换速率. 如, Gianolio 等 [40] 使用钆对比剂重新评估了血红细胞的水交换速率, 得到的细胞内水分子停留时间在 20 ms 左右, 比之前基于 Mn^{2+}得到的停留时间更长. Jia 等 [41] 使用钆对比剂测量不同细胞系的胶质瘤细胞的水分子跨细胞膜交换速率, 并探究了 AQP4 敲除和抑制下 k_{io} 如何受到影响, 以阐明胶质瘤细胞中水分子跨细胞交换过程的生理机制. 在该研究中, Jia 等 [41] 发现胶质瘤细胞中的 k_{io} 在 10 s^{-1} 左右, AQP4 敲除和抑制后, k_{io} 下降约 50%. 除了使用对比剂的方法外, 还有使用其他方式改变细胞外组分弛豫时间的方法. Yang 等 [42] 在构建的三维立体细胞培养体模中, 通过灌注快速流动的液体改变细胞外组分的表观纵向弛豫时间以区分细胞内外组分. 在该研究中, Yang 等 [42] 发现星形胶质细胞和神经元的细胞内水分子停留时间分别在 0.57 s 和 0.75 s 左右.

2.1.2 基于弛豫磁共振方法的离体组织研究

在细胞悬液样本中, 由于细胞形态相对单一, 水分子所处的结构特征简单, 可以通过施加对比剂改变弛豫时间使其划分为细胞内、外两个组分. 然而, 在生物组织中, 由于组织结构更为复杂多样, 水分子的信号特征也更加复杂. 生物组织的磁共振研究中对水交换的关注可追溯到在生物组织中发现磁共振信号呈现多指数弛豫时间特征 [43–45].

1972 年, Belton 等[46] 在青蛙肌肉组织中发现横向弛豫信号可以用三指数进行良好拟合, 并被解释为信号来自 3 个不同组分的水, 即肌原纤维和肌浆网中的水、细胞间隙中的水、强链接到蛋白质中的水. 此外, 作者发现随着温度改变, 3 个组分的水分子体积占比发生改变. 作者推测该现象可能由不同组分间的水分子发生交换造成. 自此, 在生物组织中基于弛豫磁共振方法对水交换的研究拉开序幕.

不同于细胞悬液样本, 生物组织中的组分划分更为复杂, 因此需要更为完整的数学/生物物理模型描述水交换是如何影响磁共振的弛豫信号. 早在 1958 年, McConnell[47] 在 Bloch 方程的基础上考虑交换 (化学交换) 的影响, 给出双组分交换模型 (two-site-exchange, 2SX), 并用在模型中给出一阶速率常数 $1/\tau$, 用以描述交换信息. 1974 年, Hazlewood 等[48] 在大鼠腓肠肌上研究弛豫信号的多指数特征, 并用双组分交换模型去定量研究是否是结合水和自由水的交换引起组织中的多个弛豫时间分布. 此时, 在生物组织上基于 2SX 模型的交换研究多集中在质子交换, 如 Sobol 等[49,50] 在离体的小鼠后腿肌肉组织中测量出自由水和结合水的化学交换速率在 30 s^{-1} 左右.

然而, 不同于交换速率较快的化学交换, 在生物组织中, 水分子的交换更倾向于是一个更慢的、通过水分子扩散实现交换的过程. 基于 2SX 模型求由扩散驱动的水分子跨膜交换信息需要进一步的研究. 1984 年, Herbst 和 Goldstein[51] 提出了 2SX 方程组的解析解, 将细胞内水分子停留时间、细胞内水分子含量占比和细胞外弛豫时间同双指数特征的弛豫信号联系起来, 给出测量水分子跨细胞膜交换速率, 而非化学交换速率的模型. 在 2SX 模型中, T_{2a} 和 T_{2b} 分别代表信号双指数拟合中的横向弛豫时间不同的两个组分 (并非细胞内和细胞外两个组分), P_a 及 P_b 分别代表两个组分的水分子占比. 其中, T_{2i} 为细胞内水分子的横向弛豫时间, T_{2o} 表示细胞外空间水分子的横向弛豫时间, P_i 及 P_o 分别代表两个组分的水分子占比, τ_i 及 τ_o 分别为细胞内与细胞外水分子停留时间, 平衡状态下满足 $P_i/\tau_i = P_o/\tau_o$.

$$1/T_{2a} = C_1 - C_2, \tag{2}$$

$$1/T_{2b} = C_1 + C_2, \tag{3}$$

$$P_a = \frac{1}{2} - \frac{1}{4}\left[(P_o - P_i)\left(\frac{1}{T_{2i}} - \frac{1}{T_{2o}}\right) + \frac{1}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_o}\right], \tag{4}$$

$$P_b = 1 - P_a, \tag{5}$$

$$C_1 = \frac{1}{2}\left(\frac{1}{T_{2i}} + \frac{1}{T_{2o}} + \frac{1}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_o}\right), \tag{6}$$

$$C_2 = \frac{1}{2}\left[\left(\frac{1}{T_{2o}} - \frac{1}{T_{2i}} + \frac{1}{\tau_o} - \frac{1}{\tau_i}\right)^2 + \frac{4}{\tau_i\tau_o}\right]^{1/2}. \tag{7}$$

值得注意的是, 在该研究中, 需要分离出血红细胞并测量细胞内的弛豫时间作为方程的已知量. 然而, 对于不可分离的测量系统, 如生物组织, 很难单独获取细胞内的水分子弛豫时间. 1989 年, Mulkern 等[52] 通过使用两次不同浓度的顺磁性对比剂, 分别得到两次浓度下的信号, 并拟合出各自的双组分弛豫速率. 随后, 在 2SX 的基础上, 推导出 4 个双组分弛豫速率与两个组分的水含量占比、两组分间的交换速率常数的表达式, 以此实现对水分子跨细胞膜交换速率的测量. 最后, Mulkern 等[52] 在灌注的大鼠心脏的磁共振数据上进行了参数拟合和计算. 后续研究者在此模型的基础上开展了对离体神经组织中的水分子跨细胞膜交换测量. 如, Bai 等[23] 在新生大鼠的脑切片上测量到 k_{io} 在 2 s^{-1} 左右, 并发现了神经组织中水分子跨细胞膜交换会受到钠钾泵活性的影响.

2.1.3 基于弛豫磁共振方法的在体研究

不同于离体生物组织测量, 在体测量中对比剂主要通过静脉注射, 血流灌注和血管渗透性使测量系统更为复杂. 1999 年, Landis 等[25] 提出快门速度 (shutter-speed) 的概念 (见图 4), 在体测量生物组织中的细胞内水分子流出速率 k_{io}. 在这一理论框架中, 快门速度指细胞内外水分子纵向弛豫速率的差值 ($|R1_i - R1_o|$), 其中, $R1_i$ 为细胞内水分子的纵向弛豫速率, $R1_o$ 表示细胞外 (细胞间隙空间) 水分子的纵向弛豫速率. 当 $k_{io} + k_{oi}$ 远大于 $|R1_i - R1_o|$ 时, 系统被认为处于快速交换边界 (fast-exchange-limit, FXL), 难以区分细胞内外的磁共振信号. 当控制细胞外对比剂浓度以改变 $R1_o$ 时, 即增大对比剂浓度提高 $R1_o$ 可使 k_{io} 达到与 $|R1_i - R1_o|$ 接近的范围, 此时系统被认为处于慢交换区域 (slow-exchange regime), 磁共振纵向弛豫信号呈现双指数特征. 其中, 纵向弛豫时间较大的组分的纵向弛豫速率 R_{1L} 和纵向弛豫时间较小的组分的纵向弛豫速率组分 R_{1s} 同细胞内水分子停留时间的关系, 以及快纵向弛豫组分的信号占比分数 a_L 和慢纵向弛豫组分的信号占比分数 a_s 分别为[25]

$$R_{1\mathrm{L}}=\frac{1}{2}\left[R1_{\mathrm{i}}+r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]+R_{1\mathrm{o}0}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}+\frac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right]-\frac{1}{2}\left\{\left[R1_{\mathrm{i}}-r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]-R_{1\mathrm{o}0}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}-\frac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right]^2+\frac{4p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}^2\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right\}^{1/2},\tag{8}$$

$$R_{1\mathrm{S}}=\frac{1}{2}\left[R1_{\mathrm{i}}+r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]+R_{1\mathrm{o}0}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}+\frac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right]-\frac{1}{2}\left\{\left[R1_{\mathrm{i}}-r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]-R_{1\mathrm{o}0}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}-\frac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right]^2+\frac{4p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}^2\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right\}^{1/2},\tag{9}$$

$$\frac{a_{\mathrm{s}}}{a_{\mathrm{s}}+a_{\mathrm{L}}}=\frac{1}{2}-\frac{1}{2}\left(\frac{\left[\left(R1_{\mathrm{i}}-r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]-R_{1\mathrm{o}0}\right)\left(1-2p_{\mathrm{i}}\right)\right]+\dfrac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}}{\left\{\left[R1_{\mathrm{i}}-r_{1\mathrm{o}}\left[\mathrm{CR_o}\right]-R_{1\mathrm{o}0}+\tau_{\mathrm{i}}^{-1}-\dfrac{p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right]^2+\dfrac{4p_{\mathrm{i}}}{\tau_{\mathrm{i}}^2\left(1-p_{\mathrm{i}}\right)}\right\}^{1/2}}\right),\tag{10}$$

其中, $r_{1\mathrm{o}}$ 是加入对比剂后细胞间隙水分子的纵向弛豫速率, $[\mathrm{CR_o}]$ 是对比剂浓度, $R_{1\mathrm{o}0}$ 是在没有对比剂时细胞外水分子的纵向弛豫速率, τ_{i} 是细胞内水分子停留时间, p_{i} 是细胞内水分子含量占比. 关于 $R_{1\mathrm{L}}$, $R_{1\mathrm{S}}$ 和 $a_{\mathrm{s}}/(a_{\mathrm{s}}+a_{\mathrm{L}})$ 随对比剂浓度的改变可参考图 5.

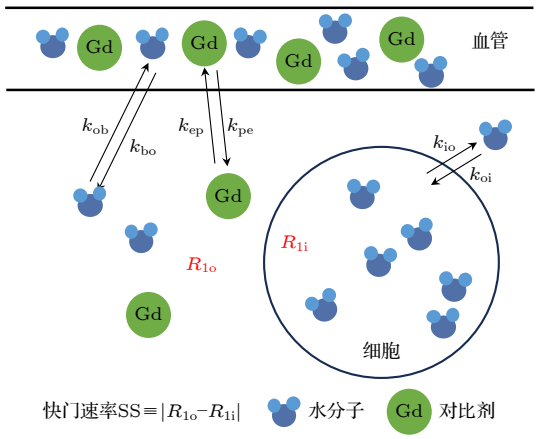


图 4 快门速度 (shutter-speed, SS) 概念示意图, SS 定义为细胞内外纵向弛豫速率的差值, 其中, k_{bo} 表示血管内水分子到细胞间隙的流出速率, k_{ob} 表示细胞间隙的水分子到血管内的流入速率, k_{pe} 表示对比剂分子从血管内到细胞间隙的渗透速率, k_{ep} 表示对比剂分子从细胞间隙渗透到血管内的速率; Gd 代表对比剂分子, 不能进入细胞内

Fig. 4. Conceptual diagram of shutter speed (SS), SS is defined as the difference in longitudinal relaxation rates between intracellular and extracellular spaces. Here, k_{bo} denotes the efflux rate of water molecules from the blood vessels to the interstitial space, while k_{ob} denotes the influx rate of water molecules from the interstitial space to the blood vessels, k_{pe} represents the rate of contrast agent molecules diffusing from the blood vessels to the interstitial space, and k_{ep} represents the rate of contrast agent molecules diffusing from the interstitial space to the blood vessels. Gd represents the contrast agent molecules, which cannot enter the cells.

Landis 等[25] 利用提出的 SSM 理论框架对大鼠腿部肌肉进行在体测量, 得到的肌质组织中的细胞内水分子停留时间在 1.1 s 左右, 细胞外水分子体积分数为 11%. 值得注意的是, 在该研究中 Landis 等[25] 采用静脉缓慢滴注的方式向大鼠体内注射对比剂, 以使细胞间隙的对比剂浓度逐渐达到稳态, 避免瞬时的血流动力学对信号的影响, 从而确保弛豫信号的改变由水分子跨细胞膜交换带来, 最终从弛豫信号中估计细胞内水分子停留时间. 然而, 该静脉缓慢滴注的方式很难在人体上进行, 除非大幅度增大对比剂的浓度, 否则需要更长的时间使组织中的对比剂浓度达到稳态 (Landis 等的研究中以 0.01 mL/min 的滴注速度需要约 40 min 达到稳态).

临床上, 通常采用静脉快速推注对比剂的方式进行磁共振增强扫描诊断肿瘤. 同期, 需静脉注射对比剂的动态增强磁共振 (DCE-MRI) 被广泛应用到肿瘤中, 以评估肿瘤中的灌注和血脑屏障通透性等[53–56]. 然而, 此类研究使用的模型 (如普朗克模型) 通常假设对比剂浓度和测量的弛豫速率之间呈线性相关. 这一假设的前提是水分子跨细胞膜的交换速率非常快, 即对比剂在各个空间的分布是均匀的. 这一假设在血红细胞的水分子跨细胞膜交换 ($\tau_{\mathrm{i}}\sim 10$ ms) 中可以成立, 然而, 在其他水分子跨

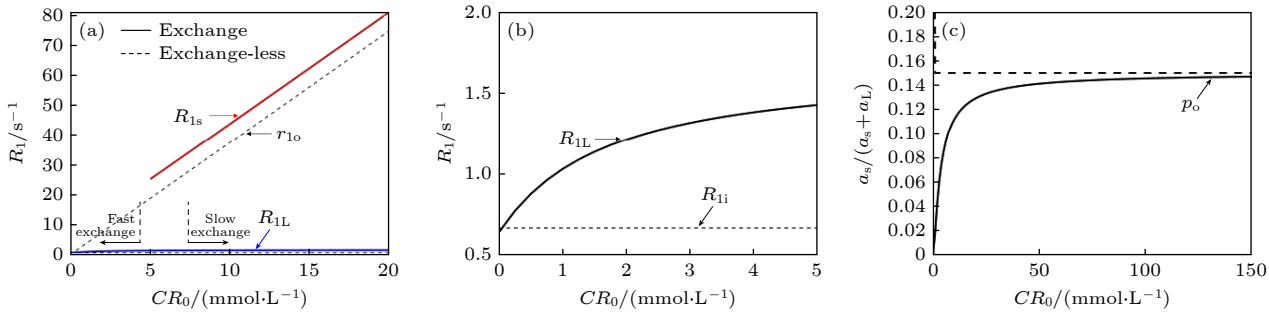


图 5 (a) 从磁共振信号获取的表观纵向弛豫速率 R_{1L}, R_{1S} 随细胞外对比剂浓度 $[CR_0]$ 的变化曲线[25], 不存在水交换时, R_{1S} 的值和对比剂的浓度符合 $r_{1o}[CR_0]+R_{1o0}$, 在图中的偏左侧区域表示 (k_{io}+k_{oi}) 远大于快门速度 $|R1_i-R1_o|$, 此时处于快交换边界; (b) (a) 图中左侧区域的放大图; (c) 表观弛豫速率快的组分的信号占比随对比剂浓度的变化曲线, 当其接近细胞外水含量占比时, 认为系统进入到慢交换边界, 此时, 对细胞内停留时间的计算可参考 (1) 式, 即 $R_{1L}=R_{1i}+\tau_i^{-1}$. 上述曲线根据 (8) 式—(10) 式绘制, 其中, $p_i=0.85$, $\tau_i=1.0\ s$, $R_{1i}=0.67\ s^{-1}$, $R_{1o0}=0.5\ s^{-1}$, $r_{1o}=3.75\ mmol^{-1}·L·s^{-1}$

Fig. 5. (a) The curves of apparent longitudinal relaxation rates R_{1L} and R_{1S} as a function of extracellular contrast agent concentration $[CR_0]$ obtained from magnetic resonance signals[25], in the absence of water exchange, the value of R_{1S} is proportional to the contrast agent concentration, following the relation $r_{1o}[CR_0]+R_{1o0}$, the region on the left side of the figure indicates that (k_{io}+k_{oi}) is much greater than the shutter speed $|R1_i-R1_o|$, which corresponds to the fast exchange boundary; (b) an enlarged view of the left-side region in (a); (c) the curve showing the proportion of signal from the fast component of the apparent relaxation rate as a function of contrast agent concentration, when it approaches the proportion of extracellular water content, the system is considered to have reached the slow-exchange limit. At this point, the calculation of intracellular residence time can refer to Eq. (1), where $R_{1L}=R_{1i}+\tau_i^{-1}$. The above curves are plotted according to Eqs. (8) to (10), where $p_i=0.85$, $\tau_i=1.0\ s$, $R_{1i}=0.67\ s^{-1}$, $R_{1o0}=0.5\ s^{-1}$, $r_{1o}=3.75\ mmol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$.

细胞膜交换中并不成立. 上述 Landis 等在 1999 年的研究也表明了水分子跨细胞膜的交换速率是“有限”的 ($\tau_i\sim1$ s). 2000 年, Landis 等[57] 在大鼠大腿肌肉和大鼠胶质瘤模型的在体对比剂推注实验中, 进一步验证了假设水分子跨细胞膜交换非常快的不合理性. 作者将原子发射光谱分析的血液中对比剂浓度和通过磁共振弛豫信号得到的对比剂浓度进行比对, 发现在水分子跨细胞膜交换非常快的假设下, 对比剂浓度低估近 1/2. 因此, 在对比剂推注实验时, 对磁共振弛豫信号分析中考虑水分子跨细胞膜交换是有必要的[58,59].

在对比剂快速推注的情景下, 组织中对比剂浓度随时间的变化会影响对水分子跨细胞膜交换速率的估计. 2003 年, Yankeelov 等[60] 将 (8) 式—(10) 式和药代动力学理论结合, 以分析对比剂推注后不同时间点下的磁共振弛豫信号 (DCE-MRI), 即 R_{1L}, R_{1S} 和 a_s 在对比剂通过采样区域时间段里是随着时间变化而变化的曲线:

$$R_{1L}(t)=\frac{1}{2}\Big\{2R_{1i}+r_{1o}[CR_o](t)+(R_{10}-R_{1i}+1/\tau_i)/p_o-\Big[(2/\tau_i-r_{1o}[CR_o](t)-(R_{10}-R_{1i}+1/\tau_i)/p_o)^2+4(1-p_o)/\tau_i{}^2p_o\Big]^{1/2}\Big\},\tag{11}$$

$$R_{1S}(t)=\frac{1}{2}\Big\{2R_{1i}+r_{1o}[CR_o](t)+\frac{1}{p_o}\left(R_{10}-R_{1i}+\frac{1}{\tau_i}\right)+\Big[(2/\tau_i-r_{1o}[CR_o](t)-(R_{10}-R_{1i}+1/\tau_i)/p_o)^2+4(1-p_o)/\tau_i{}^2p_o\Big]^{1/2}\Big\},\tag{12}$$

$$\frac{a_S(t)}{a_S+a_L}=\frac{1}{2}-\frac{1}{2}\left(\frac{[(R_{1i}-R_{10})/p_o-r_{1o}[CR_o](t)](2p_o-1)+1/\tau_ip_o}{\Big[(2/\tau_i-r_{1o}[CR_o](t)-(R_{10}-R_{1i}+1/\tau_i)/p_o)^2+4(1-p_o)/\tau_i{}^2p_o\Big]^{1/2}}\right),\tag{13}$$

其中, R_{10} 是在没有对比剂 (CR) 的情况下, 细胞外的纵向弛豫率常数, 即基线弛豫率常数, R_{1i} 是在没有交换的情况下, 细胞外的纵向弛豫率常数, r_{1o} 是对比剂的弛豫率, $[CR_o]$ 是对比剂的浓度,

$\tau_{\rm i}$ 是细胞内水分子的平均寿命, $p_{\rm o}$ 是细胞外水的比例, $[{\rm CR_o}](t)$ 是随时间变化的曲线. Yankeelov 等[53]则采用了 Kety-Schmidt 药代动力学公式描述从血浆中渗透到细胞间隙的对比剂浓度, 即

$$[{\rm CR_o}](T) = L\int_0^T [{\rm CR_p}](t)\exp\left[-L(T-t)\right]{\rm d}t, \quad (14)$$

其中, L 表示一级速率常数, 反映了对比剂从血浆向组织间隙的转移过程, $L = E\cdot F_{\rm k}(1-h)/(f_{\rm w}\cdot p_{\rm o})$, $E\cdot F_{\rm k}$ 为血浆中对比剂渗透比例和血流量的乘积, h 是血红细胞比容, $p_{\rm o}$ 是细胞间隙水分子占比, $f_{\rm w}$ 为系统中可被移动的溶质结合的水分子的体积占比, 常设置为 0.8. 最后, 将 (14) 式代入 (11) 式—(13) 式, 对磁共振弛豫信号进行分析. 在该研究中, 作者利用该分析模型在大鼠胶质瘤模型中, 得到细胞内水分子停留时间 $\tau_{\rm i}$, 细胞间隙水分子占比 $p_{\rm o}$, 细胞间隙对比剂弛豫速率 $r_{1\rm o}$, 细胞内水分子弛豫速率 $R_{1\rm i}$, 血浆中对比剂渗透比例和血流量的乘积 $E\cdot F_{\rm k}$.

然而, 值得注意的是在 Yankeelov 等[53]给出的模型中, 即第 1 代快门速度模型 (Shutter-speed model, SSM/S^{1}M), 忽略了对血管水含量占比的估计 (假设为 0), 因此它适用于血浆对比剂渗透速率较大的情况. 随后, Li 等[61]对模型进一步完善, 提出了第 2 代快门速度模型 (S^{2}M), 考虑了在血浆对比剂渗透速率较小的情况, 以更好地从 D-MRI 信号中估计血管壁通透性、细胞膜通透性、血管水占比、细胞水占比等信息. 该模型是一个包括了细胞内水、细胞间隙水和血管内水的三组分模型, 考虑了水分子跨细胞膜的交换和血管内外的水分子交换 (参考图 4). Li 等[61]对考虑了血管水的模型进行仿真实验, 得到对比剂推注后水分子跨血管交换的快门速度 ($|R1_{\rm b}-R1_{\rm o}|$, $R1_{\rm b}$ 为血管内水分子的弛豫速率, $R1_{\rm o}$ 为细胞间隙水分子的弛豫速率) 和水分子跨细胞膜交换的快门速度 ($|R1_{\rm i}-R1_{\rm o}|$, $R1_{\rm i}$ 为细胞内水分子的弛豫速率) 随时间的变化曲线. 在不同血管内对比剂渗透速率 ($k^{\rm trans}$) 和不同时间下, 快门速度在变化, 因此水分子跨血管交换和跨细胞膜交换将处在不同的范围 (快速交换范围或者慢速交换范围), 以此水分子跨血管交换和跨细胞膜交换对磁共振弛豫信号的“贡献”程度也不同. 该研究的仿真结果表明, 在血管内对比剂渗透速率 ($k^{\rm trans}$) 大于 0.1 min^{-1} 时, 第 1 代的 SSM 模型 (S^{1}M), 即忽略水分子跨血管交换, 只考虑水分子跨细胞膜交换, 可以用来分析对比剂推注后的磁共振弛豫信号. 当 $k^{\rm trans}$ 小于 0.1 min^{-1} 时, 可以采用第 2 代 SSM 模型 (S^{2}M) 分析磁共振数据, 即同时考虑水分子跨血管和细胞膜的交换. Bai 等[62]在第 2 代 SSM 模型的基础上做了进一步的改进. 他们通过模拟发现当对比剂从血管中渗漏较少时, 对比剂对间质空间的横向弛豫时间改变较小. 例如, 脑组织中血脑屏障完整时, $|R1_{\rm i}-R1_{\rm o}|$ 远小于 $k_{\rm io}$+$k_{\rm oi}$, 此时第 2 代 SSM 模型对间质水摩尔分数占比 ($p_{\rm o}$) 以及 $k_{\rm io}$ 估计不准. 因此, Bai 等将第 2 代 SSM 模型细化为 SSM$_{\rm vas}$ 和 SSM$_{\rm full}$ 两个子模型. 前述的对比剂从血管中渗漏较少的情况适用于 SSM$_{\rm vas}$ 模型, 此时 $p_{\rm o}$ 被固定为 0.2(脑组织中), $k_{\rm io}$ 被固定为 1000 s^{-1}, 即跨细胞膜水分子快速交换. 当对比剂从血管中渗出较多时, 此时满足 $|R1_{\rm i}-R1_{\rm o}|$ 大于 $k_{\rm io}$+$k_{\rm oi}$ 的条件, 适用于 SSM$_{\rm full}$ 模型. 两个模型通过赤池信息准则进行自动适配以满足最佳拟合. Bai 等使用这一改进模型发现了人脑多形性胶质母细胞瘤中 $k_{\rm io}$ 存在异质性. DCE-MRI 不同模型的示意图见图 6, 其中 Blood component 为血管组分; Extracellular component 为细胞外组分; Intracellular component 为细胞内组分.

随后, 快门速度模型被应用到乳腺癌[32,63,64]、前列腺癌[65,66]、头颈部鳞状细胞癌[33,67]等多种临床疾病中[68]. 在乳腺癌上, 研究者发现在恶性浸润性导管癌, 快门速度模型能够揭示肿瘤内部的“热点”区域, 即肿瘤区域在参数上表现更强的空间异质性, 在“热点”区域有更强的血流灌注和血管壁渗透性, 然而在良性纤维腺瘤上未发现参数的空间异质性[64]. 此外, 基于快门速度模型得到的影像参数更有助于分辨出恶性肿瘤和良性肿瘤, 尤其在 $k^{\rm trans}$ 参数上. 与传统的药代动力学模型相比, 基于快门速度模型得到的 $k^{\rm trans}$ 在恶性肿瘤上表现出更高的值, 但良性肿瘤上两种模型得到的 $k^{\rm trans}$ 无明显差异. 这一发现有希望基于快门速度模型实现对恶性肿瘤与良性肿瘤更精确的区分[63]. 类似地, 在前列腺癌上的相关研究表明, 基于快门速度模型得到的 $k^{\rm trans}$ 可以更好地区分恶性和良性前列腺组织[66]. 在头颈部鳞状细胞癌上, 快门速度模型相比于传统的药代动力学模型, 在超过 75% 的像素点上都表现出更好的拟合效果且残差更小, 且揭示了肿瘤不同区域的参数异质性, 如肿瘤外周的 $k^{\rm trans}$ 较高, 而中心区域则表现为较低的 $k^{\rm trans}$. 此外, 基于快门速

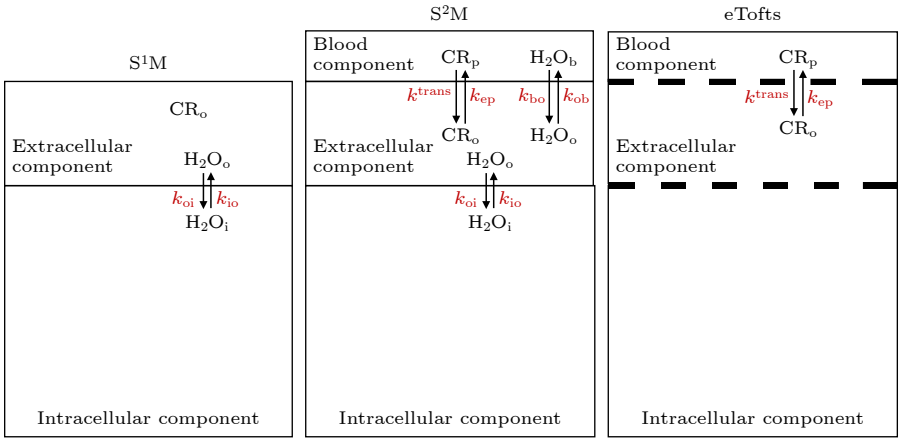


图 6 DCE-MRI 不同模型的示意图, 其中, S¹M 和 S²M 分别为第 1 代和第 2 代的快门速度模型 (SSM), 此外, 本文选择 eTofts 模型作为处理 DCE-MRI 的传统药代动力学模型代表, 在 S¹M 中, 忽略了血管水占比, 只考虑细胞膜内外水交换 k_{io} 和 k_{oi} ; 在 S²M 中, 同时考虑 k_{io} 和 k_{oi} 、k_{bo} 和 k_{ob}以及k^{trans} 血管内 k_{pe} 和 k_{ep} ; 在 eTofts 模型中, 血管内外和细胞内外的水交换被假设为无穷快

Fig. 6. The schematic diagrams of different models used in DCE-MRI. Among them, S¹M and S²M represent the first and second generation of the Shutter speed model (SSM). In addition, the eTofts model is selected here as a representative traditional pharmacokinetic model for processing DCE-MRI. In S¹M, the vascular water fraction is ignored, and only the water exchange between intracellular and extracellular spaces is considered (k_{io} and k_{oi}). In S²M, both vascular and cellular water exchanges are considered, with the permeability of the contrast agent from the vascular space to the interstitial space being accounted for(k_{bo} and k_{ob}). k^{trans}, the product of the permeability of the contrast agent in the vasculature (k_{pe} and k_{ep}). In the eTofts model, water exchange between both the vasculature and the cells is assumed to be instantaneous.

度模型估计的肿瘤区域的细胞内水分子停留时间在 211—364 ms[33]. 上述的临床应用均表明在 DCE-MRI 数据分析中, 使用考虑水分子跨细胞膜交换过程的快门速度模型的必要性. 除了基于快门速度模型得到的 k^{trans} 表现出的临床应用价值, 2022 年, Jia 等 [41] 在胶质瘤上发现基于快门速度模型得到的细胞内水分子流出速率 k_{io} 是 AQP4 表达高敏感、高特异性的潜在影像标志物 (图 7), 并且发现 AQP4 表达水平与胶质瘤治疗抵抗存在直接相关, 如图 8 所示 (Chemoradiation sensitive 是放化疗敏感; Chemoradiation resistance 是放化疗抵抗; FCC(fast-proliferating cells) 是快增殖细胞; Nucleus 是细胞核; SCC (slow-proliferating cells) 是慢增殖细胞; Treatment resistance 是治疗抵抗). 这表明在胶质瘤中有望通过 k_{io} “映射”出肿瘤区域的 AQP4 表达水平分布图, 为胶质瘤的治疗评估等提供影像评估指标.

值得一提, 过往的研究通常认为水分子跨细胞膜交换过程是被动交换 (通过磷脂双分子层扩散和通过水通道蛋白运输) 在 k_{io} 测量值上起作用. 然而, 2011 年 Zhang 等 [69] 研究测量了不同氧合状态下酵母细胞的细胞膜通透性和细胞内水分子停留时间 τ_i, 结果发现其和细胞 ATP 密切相关, 特别是与离子通道转运膜蛋白 (P-type H^+-ATPase) 的活性相关. 该研究暗示 k_{io} 的测量值可能同时受到水分子主动运输和被动运输的影响. 后续, Springer 等 [23,70,71] 发现 k_{io} 与脑组织中神经元放电活动相关, 并且受钠钾泵活动影响, 暗示 k_{io} 可能是细胞代谢活动检测的潜在影像标志物. 更多基于水跨膜交换表征代谢活动的研究进展可参考文献 [72,73]. 这些研究提示, 不同细胞类型中水分子跨膜运输的主要分子途径可能不同.

2.2 基于扩散磁共振测量水分子跨膜交换的研究进展

基于扩散磁共振测量水分子跨细胞膜交换信息的研究可追溯到 19 世纪 60 年代. 经过近 60 年的研究, 该领域的主要测量技术在序列编码方式上可按照单扩散梯度编码序列 (single diffusion encoding, SDE)[74] 和双扩散梯度编码序列 (double diffusion encoding, DDE)[75] 划分. 在拟合水分子跨细胞膜交换速率的模型上, 大致可概括为基于双组分高斯扩散的 Kärger 模型, 考虑水分子扩散受限的 Kärger 模型, 以及一阶反应动力学模型 (组分占比随时间变化). 下文将对其分别进行介绍.

2.2.1 基于 SDE 序列测量技术的发展

1969 年, Kärger[76] 从理论上推导出当系统中

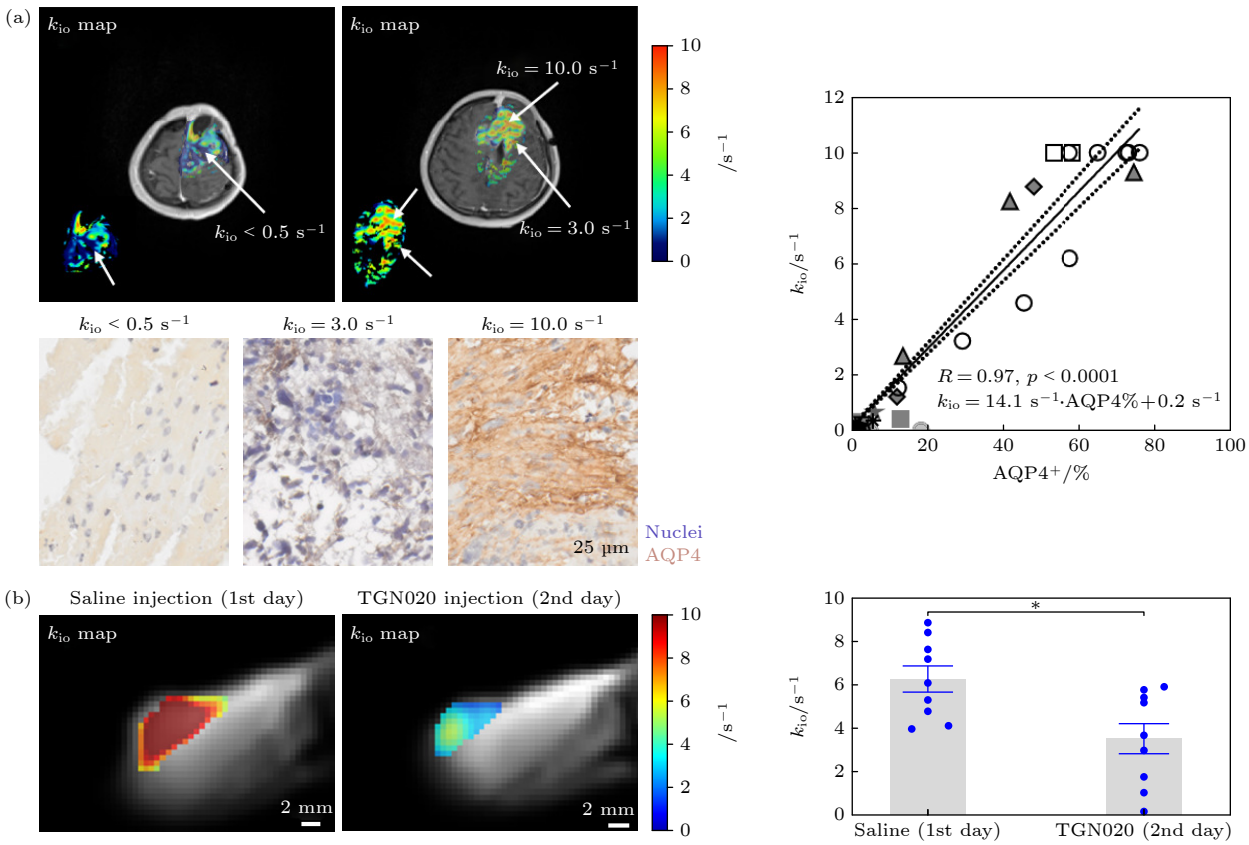


图 7 细胞内水分子流出速率 k_{io} 是胶质瘤中 AQP4 表达高敏感、高特异性的潜在影像标志物 (a) 左上图为一位胶质瘤患者 k_{io} 参数图 (彩色) 的示意图, 其中白色箭头指向处即活检点位置, 对应活检点的免疫组化结果见左下图, 右图为来自 19 位胶质瘤患者共 45 个活检点的 k_{io} 参数和 AQP4 表达量间的相关性结果, 其中 AQP4 表达量通过切片中 AQP4 阳性的细胞所占的比例进行定量化; (b) 左图为在大鼠胶质瘤模型 (C6 细胞) 中第 1 天注射生理盐水和第 2 天利用 TGN020 特异性抑制 AQP4 后, 肿瘤区域的 k_{io} 参数图, 右图为注射生理盐水和 TGN020 后肿瘤区域平均 k_{io} 的统计结果, TGN020 特异性抑制 AQP4 后, k_{io} 显著下降 43%(n = 9); *表示统计分析 p 值小于 0.05. 图片改自参考文献 [41]

Fig. 7. The intracellular water efflux rate (k_{io}) is a potentially high-sensitivity and high-specificity imaging biomarker for AQP4 expression in gliomas. (a) The upper left diagram shows a schematic of the k_{io} map for a glioma patient, with the white arrow indicating the location of the biopsy site. The corresponding immunohistochemical results for the biopsy site are shown in the lower left diagram, the right diagram presents the correlation between k_{io} parameters and AQP4 expression levels from 45 biopsy sites in 19 glioma patients, with AQP4 expression quantified as the proportion of AQP4-positive cells in the sections. (b) The upper left diagram shows the k_{io} parameter maps of the tumor region in a rat glioma model (C6 cells) on the first day after injection of saline and on the second day after specific inhibition of AQP4 with TGN020. The right diagram presents the statistical results of the average k_{io} in the tumor region after injection of saline and TGN020, with a significant 43% decrease in k_{io} after specific inhibition of AQP4 by TGN020 (n = 9). This figure was adapted from the Ref. [41].

的水分子存在两个不同扩散率时, 其对脉冲梯度自旋回波信号的影响. 后续并给出分析两个扩散率不同的组分交换信息的 Kärger 模型[77,78]. Kärger 模型基于以下假设: 1) 在扩散时间 t_d 下, 扩散长度远大于介质特征尺度 ($\sqrt{Dt_d} \gg l_c$, 其中 D 为扩散率, t_d 为扩散时间, l_c 为水分子遇到微观结构障碍的平均距离), 即扩散距离充分覆盖微观结构尺寸; 2) 交换速率较慢, 水分子交换时间较长, 满足“屏障受限交换”的条件, 即 $\sqrt{D\tau} \gg l_c$ (其中 τ 为水分子交换时间), 使得介质可视为宏观均匀. 在 Kärger 模型中, 信号可表示为如下双指数形式[79]:

$$S = P_1 \exp\left(-D_1 q^2 t_d\right) + P_2 \exp\left(-D_2 q^2 t_d\right), \quad (15)$$

其中, $q = \sqrt{b/t_d}$, b 为扩散加权因子; 扩散时间 $t_d = \Delta - \delta/3$, $D_{1,2}$ 和 $P_{1,2}$ 表达式如下:

$$D_{1,2} = \frac{1}{2}\left[X_e + X_i \mp \sqrt{\left(X_e - X_i\right)^2 + \frac{4}{q^4 \tau_{e\to i}\tau_{i\to e}}}\right], \quad (16)$$

$$X_e = D_f + 1/q^2\tau_{e\to i}, \quad X_i = D_s + 1/q^2\tau_{i\to e}, \quad (17)$$

$$P_1 = \frac{D_2 - \rho D_s - (1-\rho) D_f}{D_2 - D_1}, \quad (18)$$

$$P_2 = \frac{\rho D_s + (1-\rho) D_f - D_1}{D_2 - D_1}, \quad (19)$$

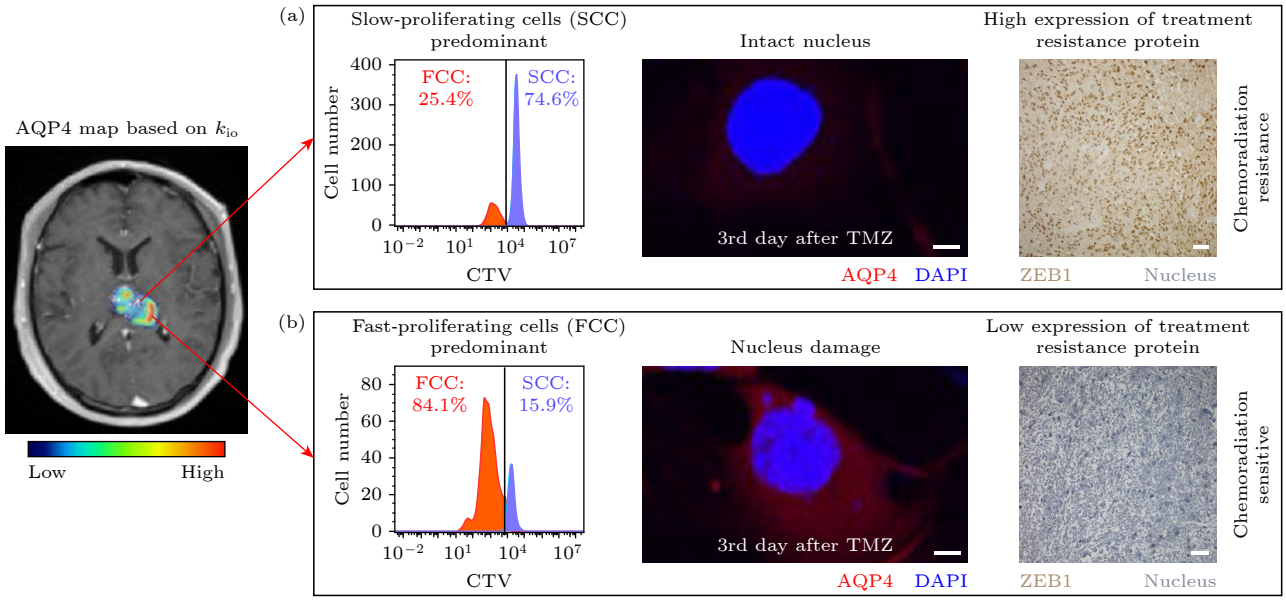


图 8 胶质瘤细胞中 AQP4 表达水平与治疗抵抗存在相关 (a) 低 AQP4 的细胞亚型以胶质瘤干细胞特征的慢增殖细胞为主, 在替莫唑胺 (TMZ) 治疗下存活, 细胞核完整, 并且表达更多的治疗抵抗标志蛋白 ZEB1; (b) 高 AQP4 的细胞亚型则以胶质瘤干细胞特征的快增殖细胞为主, 在 TMZ 治疗 3 天后细胞核受损, 表现出治疗敏感性, ZEB1 为锌指增强子结合蛋白 1; DAPI 为 4', 6-二脒基–2-苯基吲哚; CTV 为指细胞增殖荧光示踪剂; 图片改自参考文献 [41]

Fig. 8. The expression level of AQP4 in glioma cells is correlated with treatment resistance: (a) The low-AQP4 cell subtype is mainly composed of slow-proliferating cells with glioma stem cell characteristics, which survive under temozolomide (TMZ) treatment with intact nucleus and express higher levels of the treatment resistance marker protein ZEB1; (b) in contrast, the high-AQP4 cell subtype is mainly composed of fast-proliferating cells with glioma stem cell characteristics. On the third day of TMZ treatment, some cells show nucleus structure damage, which are chemoradiation-sensitive cells. ZEB1 refers to zinc finger E-box-binding homeobox 1; DAPI refers to 4', 6-diamidino-2-phenylindole; and CTV refers to a cell proliferation fluorescent tracer. This figure was adapted from the Ref. [41].

其中, $\tau_{i\to e}$ 和 $\tau_{e\to i}$ 为一个组分到另一个组分的交换时间, ρ 为组分 s 的信号占比. D_f 和 D_s 分别是快组分和慢组分的水分子扩散率.

1976 年, Andrasko[80] 同样对血红细胞的水分子跨细胞膜交换进行测量, 不同于 1972 年 Conlon 和 Outhred[36] 的外源对比剂方法, Andrasko[80] 采用基于水分子扩散的磁共振方法, 根据 Kärger[76–78] 提出的两室交换模型使用脉冲梯度 NMR 方法在离体血红细胞上实现了非对比剂依赖地测量细胞内水分子流出速率. 通过测量不同扩散时间下的信号, 得到模型中的 D_1, 并假定细胞内外占比和血红细胞外水分子扩散率已知, 且细胞内水分子扩散受限, 即长扩散时间下细胞内水扩散率相比细胞外水分子扩散率可以忽略, 如此, (16) 式可以简化为

$$\tau = \frac{D_A - D_1\,(1+1/N)}{K D_1\,(D_A - D_1)}, \tag{20}$$

其中, τ 是交换时间, D_A 是细胞外的水分子扩散率, D_1 测量得到的表观扩散系数, N 是细胞内和细胞外水分子的比例, K 是一个与梯度脉冲相关的实验常数. 基于该方法得到的人血红细胞内水分子交换时间在 24 ℃ 为 17 ms.

上述研究基于 Kärger 模型计算水分子交换时间时, 假定了细胞内、外水分子扩散率是已知常数, 且长扩散时间下细胞内水分子扩散率可以忽略, 即简化成 (20) 式. 然而, 同时期和后续的研究陆续表明细胞内水扩散率具有扩散时间依赖性. 例如, 1974 年 Neuman[81] 给出在均匀且无通透性的介质中, 基于自旋回波测量到的介质中水分子的表观扩散率是具有扩散时间依赖性的. 1978 年, Tanner[82] 首次考虑了一组具有不同通透性的平行一维介质下, 基于自旋回波序列测量的表观扩散率是如何随着扩散时间、梯度强度的变化而改变, 并给出从测量到的表观扩散率反推介质几何参数 (如平行介质的间距、介质的通透性) 的理论模型. 后续, 1983 年 Tanner[83] 结合该理论模型, 利用脉冲梯度 NMR 对红细胞、酵母和虾等不同样本中的细胞内水扩散率进行了测量, 分析了在 0.3—1.0 s 的扩散时间范围内, 水分子扩散率和膜渗透性之间的关系. 以血

红细胞为例, 结果表明真实的细胞内水分子扩散率 (即细胞内水自由扩散, 不受细胞膜的影响下) 是 6.3×10^{-6} cm^2/s, 在长扩散时间 (约大于 100 ms) 下, 受到细胞膜的影响细胞内水分子扩散率收敛到 2.6×10^{-6} cm^2/s, 并在 1978 年的理论模型下, 计算得到细胞膜通透性为 0.011 cm/s. Neuman[81] 和 Tanner[82] 提出的理论模型和细胞悬液的实验均表明细胞内的水分子扩散率是具有扩散时间依赖性的.

后续有人对 Kärger 模型进行延伸, 即考虑细胞内水分子扩散率对扩散时间的依赖性, 而不是固定为常数. 其中包括 1997 年, Stanisz 等[84] 考虑到神经纤维束中水分子扩散各向异性和细胞内水分子扩散受限, 对 Kärger 模型进行扩展, 提出一种解析模型用以描述基于 PGSE 测量的磁共振信号, 该模型可以给出不同组分的水分子扩散率、细胞膜通透性和表征细胞尺寸、占比的信息. 不同于 Kärger 模型中的双组分交换, 该研究提出的模型包括 3 个组分, 轴突、胶质细胞和细胞间隙空间, 且轴突膜和胶质细胞膜均具有通透性 (三组分双交换系统). 该研究在离体牛视神经组织上利用该模型得到的轴突膜和胶质细胞膜通透性分别为 0.0009 cm/s 和 0.0017 cm/s. 1998 年, Pfeuffer 等[85] 选择了胶质细胞悬液样本 (双组分系统) 研究了细胞内水分子扩散特征和细胞内外水分子跨膜交换过程. 该研究使用自旋回波和受激回波的 NMR 在胶质细胞样本中测量了扩散时间从 5.3—2000 ms 的信号 (constant gradient, CG 实验), 并根据 CG 实验获取细胞内水停留时间 (~50 ms). 在该研究中, 对细胞内水分子停留时间的估计仍然沿用 1976 年 Andrasko[80] 使用的方法, 但不同的是作者使用 $D_{\mathrm{app,intra}}$ 替换了 Kärger 模型中固定为常数的细胞内水分子扩散率 D_2, $D_{\mathrm{app,intra}}$ 是一个具有扩散时间依赖的表观扩散率, $D_{\mathrm{app,intra}}$ 可通过 Tanner 等[86] 给出的表征一个固定尺寸的介质里水分子扩散行为的磁共振信号公式对 q 值求导得到. Kärger 模型的假设限制了其在一些场景下的应用, 如尺寸较大的细胞, 水分子跨膜交换速度很快, 或者扩散时间较短、高 b 值的实验等. 最近, Shi 等[87] 探究了此类情况对 Kärger 模型估计的水分子跨膜交换的影响. 该研究的仿真结果表明, 在较大的细胞尺寸 (>10 μm)、更大的梯度强度和更长的梯度持续时间的情况下, 会出现对水分子跨细胞膜交换速率的高估. 但在细胞尺寸较小时 (<6 μm) 中, 影响可以忽略不计.

2005 年, Jensen 等[88] 提出了用扩散峰度 (kurtosis) 描述生物组织中水分子的非高斯扩散行为. 在该项研究中, 作者除了给出从扩散磁共振信号中估计扩散峰度的模型, 并根据 Kärger 模型给出扩散峰度和水分子交换时间之间的理论关系, 如 (21) 式, 但文章并未进行相关实验:

$$K(t)=6\frac{\mathrm{var}(D)}{\bar{D}^2}\cdot\frac{1}{\alpha}\left[1-\frac{1}{\alpha}\left(1-\mathrm{e}^{-\alpha}\right)\right], \tag{21}$$

其中, var(D) 是扩散系数 D 的方差, 表示扩散系数在不同隔室中的变异程度, $\bar{D}$ 是扩散系数的平均值, $\alpha=t/(\tau_{\mathrm{a}}p_{\mathrm{b}})=t/(\tau_{\mathrm{b}}p_{\mathrm{a}})$, τ_{a} 和 τ_{b} 是两个组分的水分子停留时间, p_{a} 和 p_{b} 是两个组分水含量占比, 其中 $p_{\mathrm{b}}=1-p_{\mathrm{a}}$.

当 $t\ll t_{\mathrm{m}}$ 时, 扩散峰度 $K(t)$ 接近于各室均为高斯扩散的理想状态下的值 ($3\mathrm{var}(D)/\bar{D}^2$), 这表示在水交换影响较小的情况下, 扩散峰度主要由扩散系数的分布决定. 当 $t\gg t_{\mathrm{m}}$ 时, 即时间远大于水混合时间, 扩散峰度 $K(t)$ 随时间 t 的延长而减小, 表现为 $1/t$ 的形式, 此时是水交换对扩散峰度的下降起主要作用 (图 9). $t_{\mathrm{m}}=\tau_{\mathrm{a}}p_{\mathrm{b}}=\tau_{\mathrm{b}}p_{\mathrm{a}}$ 是系统的水混合时间, 表示水在两个组分之间完全混合所需的

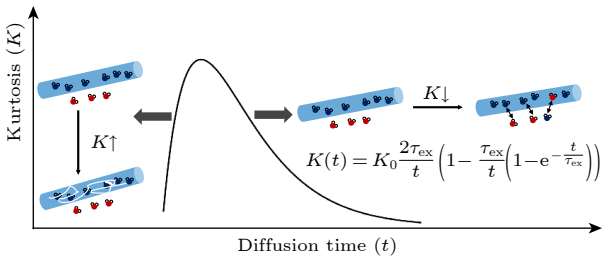


图 9 扩散峰度随扩散时间的变化曲线示意图, 其中, 在较短的扩散时间下, 扩散峰度随扩散时间延长而上升, 其反映了细胞内水分子扩散受微结构的影响, 在较长的扩散时间下, 系统达到“粗粒化”, 扩散峰度随扩散时间下降, 其反映了水分子跨膜交换的信息. 此时, 交换时间 τ_{ex} 可利用图中公式对下降部分拟合得到

Fig. 9. The schematic diagram of the change in diffusion kurtosis with diffusion time. At shorter diffusion times, the diffusion kurtosis increases with the diffusion time, reflecting the intra-compartmental microstructural effects. At longer diffusion times, the system reaches ‘coarse-graining’, and the diffusion kurtosis decreases with diffusion time, reflecting information about transmembrane water exchange. At this point, the exchange time (τ_{ex}) can be fitted from the decreasing part of the $K(t)$ curve using the formula shown in the figure.

时间. 2010 年, Fieremans 等[89] 通过仿真实验, 在一个由相同直径, 方向随机的圆柱体构成的系统里 (模拟生物组织结构), 验证基于扩散峰度估计停留时间的可行性. 作者表明在膜通透性足够低的系统中, 且扩散时间较长时, 基于扩散峰度的模型可以良好地估计停留时间和膜通透性. 具体地, 膜通透性足够低的系统中, 细胞内水分子停留时间大于特征时间 (characteristic time)(t_c 是水分子扩散距离 l_c 的均方时间, 如此, 在扩散时间也较长的情况下, 系统的表观扩散率将不再随着扩散时间变化, 此时扩散峰度会随扩散时间下降, 利用该段的数据可对水分子停留时间进行良好估计. 然而, 在膜通透性过高的系统里, 该模型将会对停留时间低估 (对通透性高估).

基于扩散峰度随扩散时间下降部分的曲线估计水分子停留时间 ((21) 式) 的方法后续也被用到不同胶质瘤小鼠模型和临床乳腺癌患者上[90]. 其中, GL261 和 4T1 肿瘤中估计的水分子停留时间是 93 ms 和 68 ms; C57 BL/6 和 BALB/c 肿瘤中估计的水分子停留时间是 41 ms 和 30 ms. 在两种乳腺癌类型中估计的水分子停留时间为 70 ms 和 106 ms[90]. 2022 年, Jelescu 等[91] 提出 NEXI (neurite exchange imaging) 方法, 利用 PGSE 采集多 b 值多扩散时间的数据, 建立了表征灰质扩散信号的模型. 在该模型中, 作者纳入了各向异性的 Kärger 模型, 从扩散峰度随时间的变化曲线中拟合出水分子跨细胞膜的交换速率, 其在大鼠皮层和海马测量的细胞内水分子停留时间在 15—60 ms. 随后, Uhl 等将 NEXI 在健康被试中进行测试, 在全脑获取 NEXI 模型的参数, 包括水分子在细胞内停留时间、细胞内外水分子扩散率和细胞内水分子占比[92]. 上述内容介绍了基于扩散峰度随扩散时间的变化曲线拟合水分子停留时间的相关研究. 需要注意的是, 该模型假设在该扩散时间下, 系统已达到“粗粒化”, 即系统的水分子表观扩散率不再随着扩散时间改变[89]. 然而, 这一假设在真实实验中并不一定满足, 如先前在活体小鼠、人脑灰质、人脑白质上, 均报道过扩散率对扩散时间的依赖性 (20—600 ms)[93–95]. Uhl 等[92] 的研究结果也同样展示了扩散率对扩散时间 (20—49 ms) 的依赖性, 即使很微弱. 水分子扩散率对扩散时间的依赖性也有可能是组织微结构的无序性 (structural disorder) 造成, 因此, 在此时模型的有效性可能有待研究.

2.2.2 基于 DDE 序列测量技术的发展

2004 年, Callaghan 和 Furo[96] 提出了双扩散梯度编码交换谱技术 (diffusion exchange spectroscopy, DEXSY) 测量交换. 该技术使用两个被交换时间“隔开”的扩散梯度编码的序列, 用以测量多域液晶材料中水分子从一个域扩散/“交换”到另一个域的引起的整个系统扩散特征 (用扩散率 D 表征) 的变化. 该技术的序列图可参考图 10 所示, 在交换时间 t_m 内, 水分子从一个域扩散/“交换”到另一域, 通过测量不同扩散梯度强度、不同交换时间下的磁共振信号, 并利用二维拉普拉斯逆变换获取

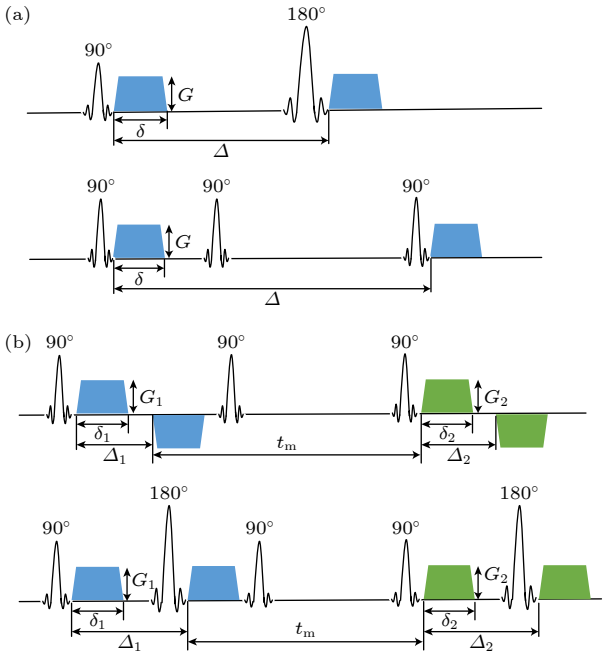


图 10 单扩散梯度和双扩散梯度编码序列示意图 (a) SDE 序列示意图, 在 SDE 中, 可以使用自旋回波或者受激回波进行水分子交换过程测量, 与自旋回波相比, 受激回波技术允许使用更长的混合时间, 而不会增加 TE, 两个扩散梯度开始的时间间隔为 Δ, δ 为扩散梯度的持续时间, G 为扩散梯度的强度; (b) DDE 序列示意图. 两对扩散梯度的参数用下标 1 和 2 区分, 并由混合时间 (mixing time, t_m) 隔开

Fig. 10. The schematic diagram of SDE and DDE sequence: (a) The schematic diagram of SDE sequence, in SDE, either spin echo or stimulated echo can be employed to measure the water molecule exchange process, compared to spin echo, the stimulated echo allows for longer mixing time (t_m) without increasing the echo time (TE), Δ is the time interval between the two diffusion gradient, δ is the duration of the diffusion gradient, and G is the intensity of the diffusion gradient; (b) the schematic diagram of DDE sequence, the parameters of the two pairs of diffusion gradients are distinguished by subscripts 1 and 2, and separated by the mixing time (t_m).

二维扩散谱. 在二维扩散谱中, 如果存在水分子从一个域扩散到另一域的情况, 则会出现偏离对角线的谱峰. 在该研究中, 作者通过分析不同交换时间下的非对角线上的谱峰偏离对角线的角度, 获取了多域液晶材料中域的尺寸信息.

DEXSY 最早应用在材料科学领域, 如, 利用 DEXSY 测量多层电解质膜对葡萄聚糖的通透性, 发现在测量时间设为 200 ms 时, 大约有 1.5% 的葡萄聚糖通过多层电解质膜[97,98]. DEXSY 虽然是一种不涉及生物物理模型建模的方法, 但它需要拉普拉斯逆变换获取水分子扩散特征, 因此在数学求解规程中存在不稳定性, 无法获取唯一解, 为了获取稳定的结果通常需要更多的数据点, 导致更长的扫描时间. 如 DEXSY 通常需要在单一交换时间下进行约 1000 次采集. 如果推算出水分子的交换速率, 需要使用一系列不同交换时间的数据点, 如此导致 DEXSY 数据采集时间更长, 限制了其在在体生物被试中的应用.

2018 年, Cai 等[99] 对 DEXSY 的采集点进行优化, 通过对第 1 个扩散加权模块 (扩散加权因子 b 值为 b_1) 和第 2 个扩散加权模块 (扩散加权因子 b 值为 b_2) 的信号再参数化, 实现对水分子扩散行为和交换行为带来的信号变化的区分. 即 $b_\mathrm{s}=b_1+b_2$ 下的信号为扩散的作用, $b_\mathrm{d}=b_2-b_1$ 下的信号为交换的作用. 作者使用 4 个数据点的情况下, 使用有限差分法计算 b_s 下的信号曲线曲率, 并给出通过曲率获取系统中组分体积占比的公式 (注: 该组分占比是指不同时间下各组分的水分子动态占比). 最后, 基于双组分交换的假设, 利用一阶交换动力学模型, 对不同交换时间下的组分占比拟合, 获取系统的交换速率 k. 在该研究中, 作者将其提出的采集方案和数据计算框架应用到一个由玻璃毛细管阵列组成的水模系统中, 对该水模进行成像, 计算了玻璃毛细管里的水和管外自由水之间的交换速率. 2019 年, Williamson 等[100] 在可保持数小时“活性”状态的离体小鼠脊髓, 以及经过多聚甲醛固定的小鼠脊髓上进行了 DEXSY 测量. 作者使用了梯度强度高达 15.3 T/m 的静态梯度场, 采用了自旋回波序列并结合能提高信噪比的 CPMG(Carr-Purcell-Meiboom-Gill) 回波链, 测量不同扩散时间下的信号衰减, 交换时间从 0.2—300 ms 变化, 发现利用 Cai 等[99] 提出的水分子交换速率的快速测量方法, 可得到脊髓组织中扩散受限的组分中的水分子同自由扩散的组分中的水分子交换速率为 100 s^{-1}. 2020 年, Breen-Norris 等[101] 在酵母细胞悬液和在体的小鼠肿瘤模型上进行了单个交换时间 (200 ms) 下的 DEXSY 测量, 并定义了 DEI 指标 (diffusion exchange index), 即二维扩散谱上偏离对角线的谱下体积和非对角线上谱下体积的比值, 用以反映水分子交换情况. 该研究首先通过仿真实验验证了 DEI 指标对细胞膜通透性的灵敏度, 在酵母细胞悬液和小鼠肿瘤模型上的 DEI 结果也初步表明了 DEXSY 技术在测量水分子跨膜交换速率的可行性, 然而该研究仍然缺乏对离体和在体实验结果的验证. 过往基于 DEXSY 的材料领域和生物领域的研究, 通过拉普拉斯逆变换得到二维扩散谱及水交换信息, 其背后的假设仍是水分子是高斯扩散, 但上述介绍中提到的生物系统中的水分子扩散是受限的. 非高斯扩散信号会导致二维扩散谱中受限扩散和交换产生的效应混淆. 2022 年, Cai 等[102] 通过仿真实验发现受限扩散会使二维扩散谱上的峰变宽且出现“假”的交换峰 (偏离对角线的峰), 并提出 REEDS-DE(restriction and exchange from equally-weighted double and single diffusion encoding) 的采集方案, 旨在分开对受限扩散和交换的测量. 最后, Cai 等[102] 在离体的新生小鼠脊髓上测量得到水分子交换速率 k 为 75 s^{-1}. 此外, 人工智能技术的出现为磁共振采集方案的优化提供了新思路. 最近, Cheng 等[103] 基于深度学习设计了一个物理模型引导的 DEXSY 加速网络 (deep learning based sampling pattern optimization and parameter estimation, DL-SPOPE) 以优化 DEXSY 降采样轨迹, 实现在指定采样时间的约束下获取可高准确度估计参数的采样轨迹. 该研究通过仿真实验和离体酵母细胞悬液的结果表明, 其提出的方法可以提供优化的降采样轨迹. 此外, 与其他采集轨迹和参数估计方法进行对比, 结果显示该网络在参数估计准确度和可重复性上均展现出较好的性能.

上述介绍的 DEXSY 相关研究从降低采集点的角度, 缩短了 DEXSY 在测量水交换信息上的扫描时间. 2006 年, Ramadan 等[104,105] 提出了一种名为扩散交换加权成像 (DEWI) 的数据简化和分析框架, 用于估计双室系统中的平均停留时间. 后来该方法在临床扫描仪上用以对人脑进行研究. 与 DEXSY 方法相仿, DEWI 基于 DDE 序列, 并采用两个相同的 PGSE 模块 (即 $b_1=b_2$). Price 等[106]

的研究表示, 在较长的交换时间下, DEWI 测得的表观扩散系数 (ADC) 会有所增大, 这是由于长时间内交换效应的增强. 早在 2009 年, Åslund 等[107]提出了一种 DEXSY 的“简化”思路和测量技术, FEXSY(filter exchange spectroscopy) 技术, 即通过固定第一个扩散加权强度降低采集点数量. FEXSY 借鉴了 Goldman-Shen 实验以及 Goldman 等[108,109] 提出的双量子滤波/自旋扩散实验的思路, 即使用一个滤波块来“过滤”一部分信号, 实现不同组分信号的分离, 然后等待一段时间 (定义为混合时间), 让不同组分“作用”(如不同组分的水分子交换), 恢复至平衡态再检测最终的信号. 在 FEXSY 中, 是根据不同组分的水分子扩散率不同, 将第 1 个扩散梯度的强度设置为固定值实现对系统中水分子扩散率较大组分的信号衰减. 在一定的交换时间下, 两组分的水分子交换引起信号的变化. 该研究中, 作者利用一阶动力学模型对细胞外水占比进行拟合 ((22) 式), 得到水分子交换速率, 在酵母细胞悬液样本中测量出 25 ℃ 下水分子跨细胞膜交换速率约为 3.5 s^{-1}. 相比 DEXSY 技术, FEXSY 通过固定了第一个扩散加权模块 (过滤模块) 的 b 值, 可以减少采样点并缩短扫描时间, 但该方法需要根据系统内不同组分的扩散率差异选择合适的过滤模块 b 值实现对某一组分信号的特异性的“过滤”. 如, 在细胞悬液样本中, 系统可以分为细胞内和细胞外水, 细胞外水呈现高斯扩散, 具有较高的扩散率 (D_{e}), 细胞内水呈现受限扩散, 扩散率为 (D_{i}). 在 FEXSY 中, 采集时需要包括满足 $bD_{\mathrm{e}} \ll 1$ 的数据点以“捕获”细胞内外信号, 和 $1/D_{\mathrm{e}} < b < 1/D_{\mathrm{i}}$ 的数据点以“捕获”细胞内信号, 确保信号对细胞外水占比随交换时间变化的敏感性最大化, 从而根据一阶动力学模型估计出交换速率 k[107]:

$$f_{\mathrm{e}}(t_{\mathrm{m}}) = f_{\mathrm{e}}^{\mathrm{eq}} - [f_{\mathrm{e}}^{\mathrm{eq}} - f_{\mathrm{e}}(0)]\,\mathrm{e}^{-kt_{\mathrm{m}}}, \tag{22}$$

其中, $f_{\mathrm{e}}(t_{\mathrm{m}})$ 是在混合时间 t_{m} 时的细胞外水分子的分数, $f_{\mathrm{e}}^{\mathrm{eq}}$ 是在平衡状态下细胞外水分子的分数, $f_{\mathrm{e}}(0)$ 是初始时刻 ($t_{\mathrm{m}} = 0$) 细胞外水分子的分数, k 是总交换速率常数, 包括从细胞内到细胞外的交换速率常数 k_{io} 和从细胞外到细胞内的交换速率常数 k_{oi}.

2011 年, Lasič等[110] 将成像模块引入 FEXSY 并提出过滤交换成像 (filter exchange imaging, FEXI), 使其可以使用临床允许的扩散加权因子 b 值进行水分子交换速率的测量. 在 FEXI 中, 作者在 b 值较小时, 对 FEXSY 中使用的模型进行简化, 推导出 (23) 式, 引入水分子表观交换速率 (apparent exchange rate, AXR) 参数来反映水分子交换速率. FEXSY 中在第 2 个扩散加权模块中仍然需要较多个不同 b 值数据实现对细胞外水分子占比的良好拟合, 但 FEXI 中可以仅使用两个 b 值对 ADC 计算, 进而对不同交换时间下的 ADC 拟合得到 AXR. 作者利用 FEXI 在酵母细胞悬液样本中得到的 AXR 在 1.7 s^{-1} 左右:

$$\mathrm{ADC}'(t_{\mathrm{m}}) = \mathrm{ADC}_{\mathrm{eq}}\left[1 - \sigma \cdot \exp\left(-\mathrm{AXR} \cdot t_{\mathrm{m}}\right)\right], \tag{23}$$

其中, σ 定义为过滤系数, $\mathrm{ADC}_{\mathrm{eq}}$ 为平衡态时系统的表观扩散扩散率. 随后 2013 年, Nilsson 等[111] 将 FEXI 方法应用到健康被试者和脑膜瘤患者中, 给出人脑 AXR 图, 测量出健康脑白质和灰质的 AXR 分别在 1.1 s^{-1} 和 0.4 s^{-1} 左右. 脑膜瘤患者的肿瘤实体部分则呈现出更高的 AXR, 约为 2.9 s^{-1}. FEXI 序列示意图及其测量双组分系统中水分子跨膜交换的原理简图如图 11 所示, 其中 Detection block 为检测模块; Fast diffusion component 为快扩散组分; Filter block 为过滤模块; Mixing block 为交换模块; Slow diffusion component 为慢扩散组分.

自 FEXI 技术被提出, 其在肿瘤组织的水分子跨细胞膜交换速率测量上展现了一定的可行性, 如区分脑膜瘤实体和坏死区[110]、不同的乳腺癌亚型[112]. 然而, 由于正常脑组织中组织微环境更为复杂 (细胞形态多样), 不同结构中的水分子扩散行为也更为复杂, 特异性“标记”某两个组分的水分子扩散信号, 实现对特定水分子跨膜交换过程的测量也更为困难. 2020 年, Bai 等[28] 根据 IVIM, 即血管内外水分子表观速率相差 1 个数量级, 通过在 FEXI 的过滤模块中首先“过滤”血管内水信号, 实现对水分子跨血脑屏障通透性地测量. 相较于水分子跨血脑屏障交换, 在正常脑组织中由于细胞形态多样性, 细胞内外的水分子扩散行为也更为复杂, 特异性、有效地“标记”细胞内外的水分子扩散信号, 实现对水分子跨细胞膜交换过程的测量更为复杂. 例如, 2014 年 Sønderby 等[113] 在离体猴脑白质中发现 FEXI 序列中扩散加权梯度方向和白质纤维主朝向夹角不同时, AXR 也不同. 后续研究者在健康被试的脑白质上同样发现 AXR 的方向依赖性, 具

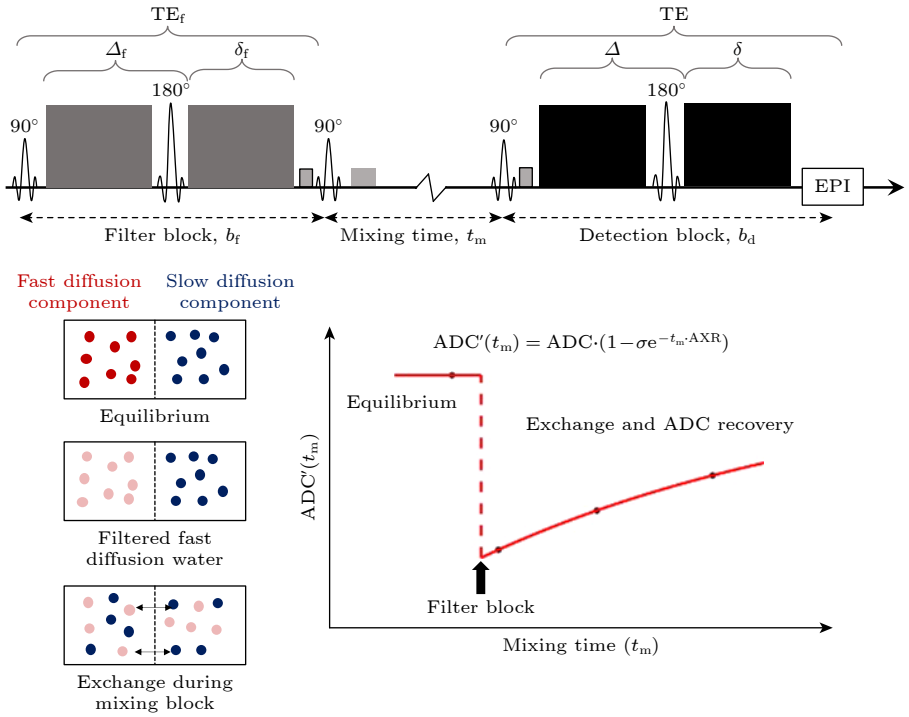


图 11 FEXI 序列示意图及其测量双组分系统中水分子跨膜交换的原理简图, 在 FEXI 序列的过滤模块中, 通过扩散梯度的施加可“过滤”系统扩散率快的水分子信号, 在交换模块, 两个组分的水分子发生跨膜交换引起系统表观扩散率 ADC 的恢复并在检测模块进行测量

Fig. 11. The schematic diagram of the FEXI sequence and its principle for measuring transmembrane water exchange in a two-component system. In the filter block, the application of diffusion gradients filters out the signals of water molecules with fast diffusivity in the system. In the mixing block, water exchange between the two components leads to the recovery of the system's apparent diffusion coefficient (ADC), which is measured in the detection block.

体为扩散梯度方向垂直白质纤维主朝向时测量的 AXR 显著大于扩散梯度方向平行白质纤维主朝向时测量的 AXR[114,115]. 这些研究表明 AXR 结果会依赖于测量参数的选择, 然而, 不同实验参数下的 AXR 能否特异性表征某个水分子跨膜交换过程仍不明确. 此外, 在利用 FEXI 进行水分子跨细胞膜交换过程测量时, AXR 是细胞膜通透性的间接表征, 会受细胞大小影响. 2021 年 Ludwig 等[116] 通过仿真实验探究了细胞膜通透性, 细胞大小、朝向分布和实验参数对 AXR 估计的影响. 2022 年, Khateri 等[117] 通过仿真实验探究了除细胞膜通透性外, 不同组分由于形态特征不同带来的不同水分子扩散特征对 AXR 估计的影响.

此外, 在 FEXI 中根据 ADC 拟合 AXR 的模型中, 尚未考虑不同组分水分子弛豫的影响, 且其推导 AXR 的过程中使用的一阶动力学模型 (更适用于化学反应动力学中关于化学底物反应速率问题), 可能不适用于生物组织中由扩散驱动的交换过程. 2024 年, Ordinola 等[118] 针对该问题, 提出一种更通用的水分子跨膜交换表达式, 以考虑水分子扩散、弛豫过程和几何形状的模型. 该模型从一维离散扩散谱方程出发推导了两个组分的水分子含量占比随时间的变化曲线, 以量化交换信息, 并在基于 REXSY(relaxation exchange spectroscopy) 序列的仿真数据上对模型进行评估. 在 REXSY 的仿真数据中, Ordinola 等[118] 将其理论框架结果和 Cai 等[99] 的分析框架进行对比, 在水分子占比的曲线上表现出相似的趋势, 但仍存在数值差异.

2.2.3 不同技术的横向对比研究

目前, 扩散磁共振领域存在着众多测量水分子跨膜交换的方法, 在同一测量样本上不同方法之间的横向比较有助于比较各种方法测量结果是否一致. Tian 等[119] 通过仿真实验和细胞悬液实验评估了 CG 方法和 FEXI 方法在测量水分子跨细胞膜交换率常数方面的准确性和可行性. 结果表明没有噪声的情况下, 在 $k_{io} < 10\ s^{-1}$ 时 CG 方法能提供相对准确的参数估计, 但当 $k_{io} > 15\ s^{-1}$ 时, CG 方法的估计值与真实值之间存在较大偏差. FEXI 方法会高估 k_{io}, 但在实际情况较低的 SNR 下能够提供

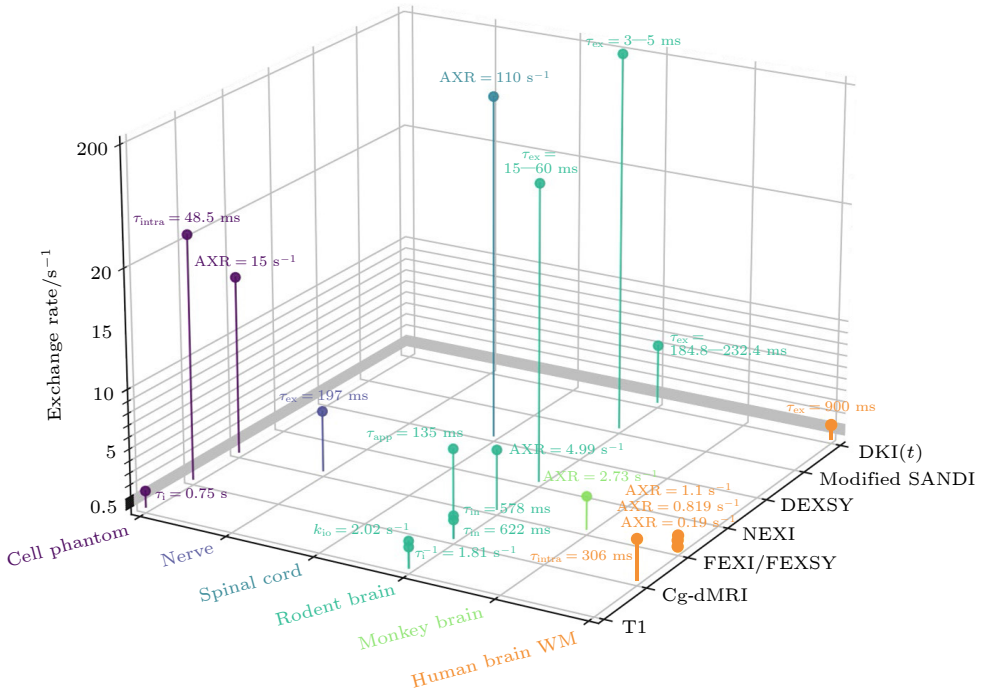


图 12 基于不同磁共振测量方法获取的不同生物样本的水分子跨膜交换速率或者交换时间, 图片改自参考文献 [120]

Fig. 12. Transcytolemmal water exchange rate or exchange time of different biological samples obtained using various MRI or NMR methods. This figure was adapted from the Ref. [120].

更合理的参数估计, 即在 $k_{io}<10\ s^{-1}$ 时, CG 方法准确性更高, 但需要高 SNR, FEXI 方法则能在在体实验中的 SNR 范围下合理估计 k_{io}. 2021 年, Li 等[120] 在离体小鼠脑组织上评估了 FEXI 和 DKI(t) 在测量水分子跨细胞膜运输速率上的一致性, 结果表明在胼胝体中, FEXI 测量的 AXR 与 DKI(t) 测量的停留时间的倒数呈正相关, 表明两者在白质中对相同交换过程敏感. 然而, 在脑皮层中由于组织微结构的复杂性, 在现有的扩散时间范围下, 受限扩散和水分子交换对信号的影响"混杂"在一起, 基于 DKI(t) 的水分子交换速率测量受到组织微结构特征的影响, FEXI 和 DKI(t) 的结果存在差异. 离体组织由于组织经过固定水分子的扩散行为会受到改变, 可能对水分子跨膜交换过程造成影响. 基于不同磁共振测量方法获取的不同生物样本的水分子跨膜交换速率或者交换时间如图 12 所示. 随后, Li 等[121] 在健康被试上评估了 FEXI 和 DKI(t) 方法测量结果的一致性. 结果表明 DKI(t) 在较长扩散时间下 (>100 ms), 其在脑白质上测量的水分子停留时间的倒数和基于 FEXI 得到的 AXR 存在显著相关. 然而, 在灰质上未发现两种方法的测量结果存在一致性.

上述在同一测量样本上的对比研究展示了不同方法可能对同一水分子跨膜过程敏感, 测量结果具有一定的一致性. 然而, 先前不同研究者的结果也显示了不同方法测量结果可能相差较大. 如测量大鼠脑组织中的水分子跨膜交换过程中, 基于 NEXI 方法得到的水分子停留时间在 15—60 ms[91], 基于改进的 SANDI 模型的测量结果为 3—5 ms[122], 基于弛豫方法得到的水分子交换速率常数为 2 s^{-1} 左右[123]. 此外, 基于 CG 的方法, 在不同的扩散时间尺度下, 测量结果也相差较大. 扩散时间在 55—395 ms 时, 测量到的水分子停留时间为 135 ms 左右[124], 扩散时间在 23 ms—1.18 s 时, 测量到的水分子停留时间为 622 ms 左右[125]. 不同的实验条件, 如扩散时间范围, 不同扩散时间尺度下, 对不同的水分子跨膜交换过程敏感程度不同可能是测量结果存在差异的原因之一. 因此, 对不同技术的生理验证更有助于合理评估它们测量的灵敏度和特异性.

3 总结与展望

本文梳理了生物组织中水分子跨细胞膜交换的磁共振测量方法的发展历程, 主要包括基于弛豫时间和扩散率的两类测量方法. 在基于弛豫时间的

测量方法中, 回顾了早期研究者在血红细胞悬液和离体生物组织样本上的测量方法, 以及近年来在体测量方面的进展, 重点介绍了从动态对比增强磁共振数据中估计水分子跨细胞膜交换速率的快门速度模型. 在基于扩散的测量方法中, 本文从不同序列编码方式的角度, 介绍了单扩散梯度编码模块和双扩散梯度编码模块在水分子跨细胞膜交换测量中的进展. 在单扩散梯度编码模块方法上, 重点梳理了不同生物物理模型的发展; 在双扩散梯度编码模块方法上, 介绍了采样方式不同的 DEXSY 和 FEXSY 方法, 以及 FEXI 的研究进展.

在基于弛豫的磁共振测量方法中, 临床可用的快门速度模型动态对比增强磁共振成像方法 (SSM-DCE-MRI) 能够在静脉注射对比剂的情况下, 通过造成细胞内外水分子的弛豫速率差异, 实现细胞内外信号的区分, 并在快门速度模型的理论框架下实现对在体组织中水分子跨细胞膜交换速率的测量. 目前, SSM-DCE-MRI 已在乳腺癌、前列腺癌等疾病的研究中, 对良性和恶性肿瘤的区分显示出一定的应用价值 [63], 与传统的药代动力学模型相比, 该方法得到的 k^{trans} 在恶性肿瘤上表现出更高的值, 且在恶性浸润性导管癌上表现出更强的空间异质性 [64], 这些研究表明该方法有助于更精确地区分恶性肿瘤与良性肿瘤. 此外, 最近的一项基于 SSM-DCE-MRI 的研究发现其测量的 k_{io} 是脑胶质瘤中 AQP4 表达高敏感、高特异性的潜在影像标志物, 且其评估的 AQP4 表达水平与胶质瘤治疗抵抗存在直接相关 [41]. 上述研究均显示出了 SSM-DCE-MRI 在测量肿瘤中的水分子跨细胞膜交换速率的可行性以及潜在临床价值.

然而, SSM-DCE-MRI 仍具有一定的局限性: 1) 在测量水分子跨细胞膜交换速率上, 要求有足够的对比剂通过血管壁渗透至细胞间隙, 这使其适用于血管通透性较大的肿瘤区域. 然而, 在血脑屏障完整的正常脑组织或血脑屏障轻微破坏的脑疾病中, 该方法则难以得到理想的拟合结果. 2) SSM-DCE-MRI 在扫描流程和数据处理的繁杂程度可能限制其在临床上广泛应用的因素. 如在 SSM-DCE-MRI 的数据拟合中通常采用非线性最小二乘方法, 涉及大量迭代操作, 因而计算时间和算力成本较高. 近年来, 有研究通过深度神经网络优化了 DCE-MRI 基于经典药代动力学模型 (如 eTofts 模型) 的数据处理效率 [126,127]. 然而, 目前依然缺乏对 SSM 模型的参数估计优化. 在未来的研究中, 如何在待拟合参数更多的 SSM 模型中保持网络的可训练性和稳定性是该类研究的一个挑战.

基于扩散的水分子跨细胞膜交换速率的磁共振测量则不依赖外部对比剂, 而是利用水分子的扩散率作为对比度, 使其临床应用场景更为广泛. 如近年有研究使用单扩散梯度编码的序列, 结合机器学习的方法 (随机森林回归) 在多发性髓鞘硬化患者和髓鞘损伤的动物模型上实现了脑白质区域的水分子停留时间测量, 结果表明了发生脱髓鞘病变的区域的水分子停留时间更低, 即水分子跨轴突膜的交换速率增加 [128,129]. 此外, Lasič等 [112] 在乳腺癌的在体研究中发现肿瘤组织的 AXR 值通常高于正常组织, 并且不同亚型的肿瘤组织的 AXR 值也有所不同, 如低级别浸润性导管癌的 AXR 值较低.

基于扩散的方法由于无需造影剂, 其临床适用范围更广, 而不仅仅局限于肿瘤. 然而, 该方法目前在序列编码和模型构建上仍有更多的发展空间. 如在单扩散梯度编码的磁共振测量技术中, 目前考虑水分子跨膜交换的模型大多建立在简化生物组织结构的基础上, 相关的简化假设可能影响对系统真实组织微结构特征和跨膜交换过程的测量. 因此, 在未来的研究中, 如何构建合理的理论模型, 以及针对不同模型的生理验证研究有助于找出更能真实表征水分子跨细胞膜交换过程的生物物理模型. 在双扩散梯度编码的磁共振测量技术中, 过滤交换谱/成像技术 (FEXSY/FEXI) 和 DEXSY 技术作为“无模型”的水分子跨细胞膜交换测量方法也存在一定的局限性 (注: 此处“无模型”指的是它们使用较长的混合时间以使系统达到“粗粒化 (coarse-graining)”, 因此未对组织微结构特征进行建模, 但其测量过程仍建立在双组分交换模型的基础上). 如在 FEXSY/FEXI 中, 通过将过滤模块中的 b 值设置在一定范围内, 以旨在衰减细胞外水分子信号, 实现细胞内外信号区分. 然而, 在生物组织中, 关于细胞内外水分子扩散率是否存在差异仍存在争议. 在 DEXSY 中, 虽然 DEXSY 不依赖细胞内外水分子扩散率的先验知识, 也无需特异性设计扩散编码强度以“标记”某一个组分的信号, 然而, 其测量到的扩散谱与生物组分 (如细胞内外水分子) 的扩散率之间的对应关系尚不明确. 因此, 在未来的研究中, 如何在信号采集端设计编码方式以提高对水分子跨细胞膜交换过程测量的灵敏性,

在参数拟合端构建合理的理论模型表征信号, 可能是未来研究的重要方向.

总之, 跨细胞膜水分子交换信息是表征细胞功能和状态的重要生物学指标, 已经在肿瘤增殖、神经元活动等多种生物医学场景中找到潜在应用价值. 基于弛豫和扩散的跨细胞膜水分子交换测量已经取得了很大进步, 但都有各自的局限性, 是磁共振领域的一个重要研究方向. 另一方面, 如何和人工智能深度融合, 借助人工智能解决磁共振测量中技术难题, 也是未来的一个发展方向.

参考文献

[1] Wolff S D, Balaban R S 1989 *Magn. Reson. Med.* **10** 135
[2] Henkelman R M, Stanisz G J, Graham S J 2001 *NMR Biomed.* **14** 57
[3] Forsén S, Hoffman R A 1963 *J. Chem. Phys.* **39** 2892
[4] Ward K M, Aletras A H, Balaban R S 2000 *J. Magn. Reson.* **143** 79
[5] Verkman A S, van Hoek A N, Ma T, Frigeri A, Skach W R, Mitra A, Tamarappoo B K, Farinas J 1996 *Am. J. Physiol.* **270** C12
[6] Waldeck A R, Kuchel P W, Lennon A J, Chapman B E 1997 *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **30** 39
[7] Filippi M, Rocca M A 2004 *J. Neuroimaging.* **14** 303
[8] York E N, Thrippleton M J, Meijboom R, Hunt D P J, Waldman A D 2022 *Brain Commun.* **4** fcac088
[9] Zhou J, Payen J F, Wilson D A, Traystman R J, van Zijl P C M 2003 *Nat. Med.* **9** 1085
[10] Xu X, Yadav N N, Knutsson L, Hua J, Kalyani R, Hall E, Laterra J, Blakeley J, Strowd R, Pomper M, Barker P, Chan K W Y, Liu G, McMahon M T, Stevens R D, van Zijl P C M 2015 *Tomography* **1** 105
[11] Wang M Y, Hong X H, Chang C F, Li Q, Ma B, Zhang H, Xiang S N, Heo H Y, Zhang Y, Lee D H, Jiang S S, Leigh R, Koehler R C, van Zijl P C M, Wang J, Zhou J 2015 *Magn. Reson. Med.* **74** 42
[12] Harston G W J, Tee Y K, Blockley N, Okell T W, Thandeswaran S, Shaya G, Sheerin F, Cellerini M, Payne S, Jezzard P, Chappell M, Kennedy J 2015 *Brain* **138** 36
[13] Ling W, Regatte R R, Navon G, Jerschow A 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105** 2266
[14] Li X, Kuo D, Theologis A, Carballido-Gamio J, Stehling C, Link T M, Ma C B, Majumdar S 2011 *Radiology* **258** 505
[15] Prescott D M, Zeuthen E 1953 *Acta Physiol. Scand.* **28** 77
[16] Ye R, Verkman A S 1989 *Biochemistry* **28** 824
[17] Zhou Z Y, Zhan J S, Cai Q Y, Xu F Q, Chai R C, Lam K, Luan Z, Zhou G Y, Tsang S, Kipp M, Han W L, Zhang R, Yu A C H 2022 *Cells* **11** 2564
[18] Ochoa-de la Paz L D, Gulias-Cañizo R 2022 *Front. Cell. Neurosci.* **16** 1
[19] Kadry H, Noorani B, Cucullo L 2020 *Fluids. Barriers. CNS.* **17** 1
[20] MacAulay N, Keep R F, Zeuthen T 2022 *Fluids. Barriers. CNS.* **19** 1
[21] Klostranec J M, Vucevic D, Bhatia K D, Kortman H G J, Krings T, Murphy K P, TerBrugge K G, Mikulis D J 2021 *Radiology* **301** 502
[22] MacAulay N 2021 *Nat. Rev. Neurosci.* **22** 326
[23] Bai R L, Springer C S, Plenz D, Basser P J, Springer Jr. C S, Plenz D, Basser P J 2018 *Magn. Reson. Med.* **79** 3207
[24] Hladky S B, Barrand M A 2016 *Fluids. Barriers. CNS.* **13** 1
[25] Landis C S, Li X, Telang F W, Molina P E, Palyka I, Vetek G, Springer C S 1999 *Magn. Reson. Med.* **42** 467
[26] Wang J, Fernández-Seara M A, Wang S, St Lawrence K S 2007 *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27** 839
[27] Shao X, Ma S J, Casey M, D'Orazio L, Ringman J M, Wang D J J 2019 *Magn. Reson. Med.* **81** 3065
[28] Bai R L, Li Z Q, Sun C L, Hsu Y C, Liang H, Basser P 2020 *NeuroImage* **219** 117039
[29] Lin Z X, Li Y, Su P, Mao D, Wei Z L, Pillai J J, Moghekar A, van Osch M, Ge Y L, Lu H Z 2018 *Magn. Reson. Med.* **80** 1507
[30] Dickie B R, Parker G J M, Parkes L M 2020 *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **116** 19
[31] Ruggiero M R, Baroni S, Pezzana S, Ferrante G, Geninatti Crich S, Aime S 2018 *Angew. Chem. Int. Ed.* **57** 7468
[32] Li X, Huang W, Morris E A, Tudorica L A, Seshan V E, Rooney W D, Tagge I, Wang Y, Xu J G, Springer C S 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105** 17937
[33] Kim S, Quon H, Loevner L A, Rosen M A, Dougherty L, Kilger A M, Glickson J D, Poptani H 2007 *J. Magn. Reson. Imaging* **26** 1607
[34] Chawla S, Loevner L A, Kim S G, Hwang W-T, Wang S, Verma G, Mohan S, LiVolsi V, Quon H, Poptani H 2018 *Am. J. Neuroradiol.* **39** 138
[35] Papadopoulos M C, Verkman A S 2007 *Pediatr. Nephrol.* **22** 778
[36] Conlon T, Outhred R 1972 *BBA-Biomembr.* **288** 354
[37] Chien D Y, Macey R I 1977 *Biochim. Biophys. Acta BBA-Biomembr.* **464** 45
[38] Morariu V V, Benga G 1977 *Biochim. Biophys. Acta BBA-Biomembr.* **469** 301
[39] Conlon T, Outhred R 1978 *Biochim. Biophys. Acta* **511** 408
[40] Gianolio E, Ferrauto G, Di Gregorio E, Aime S 2016 *Biochim. Biophys. Acta-Biomembr.* **1858** 627
[41] Jia Y H, Xu S C, Han G X, Wang B, Wang Z J, Lan C J, Zhao P, Gao M, Zhang Y, Jiang W H, Qiu B Y, Liu R, Hsu Y C, Sun Y, Liu C, Liu Y C, Bai R L 2023 *Nat. Biomed. Eng.* **7** 236
[42] Yang D M, Huettner J E, Bretthorst G L, Neil J J, Garbow J R, Ackerman J J H 2018 *Magn. Reson. Med.* **79** 1616
[43] Hazlewood C F, Nichols B L, Chamberlain N F 1969 *Nature* **222** 747
[44] Hazlewood C F 1985 *Water and Ions in Biological Systems* (Boston, MA: Springer US) pp9–15
[45] Belton P S, Ratcliffe R G 1985 *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **17** 241
[46] Belton P S, Jackson R R, Packer K J 1972 *BBA-Gen. Subj.* **286** 16
[47] McConnell H M 1958 *J. Chem. Phys.* **28** 430
[48] Hazlewood C F, Chang D C, Nichols B L, Woessner D E 1974 *Biophys. J.* **14** 583
[49] Sobol W T, Cameron I G, Inch W R, Pintar M M 1986 *Biophys. J.* **50** 181
[50] Sobol W T, Pintar M M 1987 *Magn. Reson. Med.* **4** 537
[51] Herbst M D, Goldstein J H 1984 *J. Magn. Reson.* **60** 299
[52] Mulkern R V, Bleier A R, Adzamli I K, Spencer R G, Sandor T, Jolesz F A 1989 *Biophys. J.* **55** 221
[53] Tofts P S, Brix G, Buckley D L, Evelhoch J L, Henderson

E, Knopp M V, Larsson H B W, Lee T Y, Mayr N A, Parker G J M, Port R E, Taylor J, Weisskoff R M 1999 *J. Magn. Reson. Imaging* **10** 223
[54] Choyke P L, Dwyer A J, Knopp M V. 2003 *J. Magn. Reson. Imaging* **17** 509
[55] Patlak C S, Blasberg R G, Fenstermacher J D 1983 *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3** 1
[56] Tofts P S 1997 *J. Magn. Reson. Imaging* **7** 91
[57] Landis C S, Li X, Telang F W, Coderre J A, Micca P L, Rooney W D, Latour L L, Vétek G, Pályka I, Springer C S 2000 *Magn. Reson. Med.* **44** 563
[58] Springer C S, Rooney W D, Li X 2002 *Magn. Reson. Med.* **47** 422
[59] Zhou R, Pickup S, Yankeelov T E, Springer C S, Glickson J D 2004 *Magn. Reson. Med.* **52** 248
[60] Yankeelov T E, Rooney W D, Li X, Springer C S 2003 *Magn. Reson. Med.* **50** 1151
[61] Li X, Rooney W D, Springer C S 2005 *Magn. Reson. Med.* **54** 1351
[62] Bai R L, Wang B, Jia Y H, Wang Z J, Springer C S, Li Z Q, Lan C J, Zhang Y, Zhao P, Liu Y C 2020 *J. Magn. Reson. Imaging.* **53** 850 (in Chinese)
[63] Huang W, Li X, Morris E A, Tudorica L A, Seshan V E, Rooney W D, Tagge I, Wang Y, Xu J G, Springer C S 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105** 17943
[64] Li X, Huang W, Yankeelov T E, Tudorica A, Rooney W D, Springer C S 2005 *Magn. Reson. Med.* **53** 724
[65] Lowry M, Zelhof B, Liney G P, Gibbs P, Pickles M D, Turnbull L W 2009 *Invest. Radiol.* **44** 577
[66] Li X, Priest R A, Woodward W J, Tagge I J, Siddiqui F, Huang W, Rooney W D, Beer T M, Garzotto M G, Springer C S 2013 *Magn. Reson. Med.* **69** 171
[67] Kim S, Loevner L A, Quon H, Kilger A, Sherman E, Weinstein G, Chalian A, Poptani H 2010 *Am. J. Neuroradiol.* **31** 262
[68] Yankeelov T E, Rooney W D, Huang W, Dyke J P, Li X, Tudorica A, Lee J H, Koutcher J A, Springer C S 2005 *NMR Biomed.* **18** 173
[69] Zhang Y, Poirier-Quinot M, Springer C S, Balschi J A 2011 *Biophys. J.* **101** 2833
[70] Springer C S, Li X, Tudorica L A, Oh K Y, Roy N, Chui S Y C, Naik A M, Holtorf M L, Afzal A, Rooney W D, Huang W 2014 *NMR Biomed.* **27** 760
[71] Rooney W D, Li X, Sammi M K, Bourdette D N, Neuwelt E A, Springer C S 2015 *NMR Biomed.* **28** 607
[72] Springer Jr. C S, Springer C S 2018 *J. Magn. Reson.* **291** 110
[73] Springer C S, Baker E M, Li X, Moloney B, Pike M M, Wilson G J, Anderson V C, Sammi M K, Garzotto M G, Kopp R P, Coakley F V, Rooney W D, Maki J H 2022 *NMR Biomed.* **36** 12
[74] Stejskal E O, Tanner J E 1965 *J. Chem. Phys.* **42** 288
[75] Cory D G, Garroway A N, Miller J B 1990 *J. Am. Chem. Soc.* **199** 105
[76] Kärger J 1969 *Ann. Phys.* **24** 1
[77] Kärger J 1985 *Adv. Colloid Interface Sci.* **23** 129
[78] Kärger J, Pfeifer H, Heink W 1988 *Adv. Magn. Opt. Reson.* **12** 1
[79] Moutal N, Nilsson M, Topgaard D, Grebenkov D 2018 *J. Magn. Reson.* **296** 72
[80] Andrasko J 1976 *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj.* **428** 304
[81] Neuman C H 1974 *J. Chem. Phys.* **60** 4508
[82] Tanner J E 1978 *J. Chem. Phys.* **69** 1748
[83] Tanner J E 1983 *Arch. Biochem. Biophys.* **224** 416
[84] Stanisz G J, Szafer A, Wright G A, Henkelman R M 1997 *Magn. Reson. Med.* **37** 103
[85] Pfeuffer J, Flögel U, Leibfritz D 1998 *NMR Biomed.* **11** 11
[86] Tanner J E, Stejskal E O 1968 *J. Chem. Phys.* **49** 1768
[87] Shi D W, Liu F, Li S S, Chen L, Jiang X Y, Gore J C, Zheng Q S, Guo H, Xu J Z 2024 *J. Magn. Reson.* **367** 107760
[88] Jensen J H, Helpern J A, Ramani A, Lu H, Kaczynski K 2005 *Magn. Reson. Med.* **53** 1432
[89] Fieremans E, Novikov D S, Jensen J H, Helpern J A 2010 *NMR Biomed.* **23** 711
[90] Zhang J, Lemberskiy G, Moy L, Fieremans E, Novikov D S, Kim S G 2021 *NMR Biomed.* **34** 1
[91] Jelescu I O, de Skowronski A, Geffroy F, Palombo M, Novikov D S 2022 *NeuroImage* **256** 119277
[92] Uhl Q, Pavan T, Molendowska M, Jones D K, Palombo M, Jelescu I O 2024 *Imaging Neurosci.* **2** 1
[93] Fieremans E, Burcaw L M, Lee H H, Lemberskiy G, Veraart J, Novikov D S 2016 *NeuroImage* **129** 414
[94] Lee H H, Papaioannou A, Novikov D S, Fieremans E 2020 *NeuroImage* **222** 1
[95] Mougel E, Valette J, Palombo M 2024 *Imaging Neurosci.* **2** 1
[96] Callaghan P T, Furó I 2004 *J. Chem. Phys.* **120** 4032
[97] Qiao Y, Galvosas P, Adalsteinsson T, Schönhoff M, Callaghan P T 2005 *J. Chem. Phys.* **122** 214912
[98] Galvosas P, Qiao Y, Schönhoff M, Callaghan P T 2007 *Magn. Reson. Imaging* **25** 497
[99] Cai T X, Benjamini D, Komlosh M E, Basser P J, Williamson N H 2018 *J. Magn. Reson.* **297** 17
[100] Williamson N H, Ravin R, Benjamini D, Merkle H, Falgairolle M, O'Donovan M J, Blivis D, Ide D, Cai T X, Ghorashi N S, Bai R L, Basser P J 2019 *eLife* **8** e51101
[101] Breen-Norris J O, Siow B, Walsh C, Hipwell B, Hill I, Roberts T, Hall M G, Lythgoe M F, Ianus A, Alexander D C, Walker-Samuel S 2020 *Magn. Reson. Med.* **84** 1543
[102] Cai T X, Williamson N H, Ravin R, Basser P J 2022 *Front. Phys.* **10** 1
[103] Cheng Z, Hu S, Han G X, Fang K, Jin X Y, Ordinola A, Özarslan E, Bai R L 2023 *J. Chem. Phys.* **159** 054201
[104] Ramadan S, Mountford C 2006 *Proc Intl Soc Mag Reson Med* **14** 1621
[105] Ramadan S 2009 *Magn. Reson. Insights* **3** 3504
[106] Price W S, Barzykin A V, Hayamizu K, Tachiya M 1998 *Biophys. J.* **74** 2259
[107] Åslund I, Nowacka A, Nilsson M, Topgaard D 2009 *J. Magn. Reson.* **200** 291
[108] Goldman M, Shen L 1966 *Phys. Rev.* **144** 321
[109] Voda M A, Demco D E, Voda A, Schauber T, Adler M, Dabisch T, Adams A, Baias M, Blümich B 2006 *Macromolecules* **39** 4802
[110] Lasič S, Nilsson M, Lätt J, Ståhlberg F, Topgaard D 2011 *Magn. Reson. Med.* **66** 356
[111] Nilsson M, Lätt J, Van Westen D, Brockstedt S, Lasič S, Ståhlberg F, Topgaard D 2013 *Magn. Reson. Med.* **69** 1572
[112] Lasič S, Oredsson S, Partridge S C, Saal L H, Topgaard D, Nilsson M, Bryskhe K 2016 *NMR Biomed.* **29** 631
[113] Sønderby C K, Lundell H M, Søgaard L V, Dyrby T B 2014 *Magn. Reson. Med.* **72** 756
[114] Li Z Q, Pang Z, Cheng J, Hsu Y C, Sun Y, Özarslan E, Bai R L 2022 *NeuroImage* **247** 118831

[115] Shin H G, Li X, Heo H Y, Knutsson L, Szczepankiewicz F, Nilsson M, van Zijl P C M 2024 *Magn. Reson. Med.* **92** 660
[116] Ludwig D, Laun F B, Ladd M E, Bachert P, Kuder T A 2021 *Magn. Reson. Med.* **86** 677
[117] Khateri M, Reisert M, Sierra A, Tohka J, Kiselev V G 2022 *NMR Biomed.* **35** e4804
[118] Ordinola A, Özarslan E, Bai R L, Herberthson M 2024 *J. Chem. Phys.* **160** 084701
[119] Tian X, Li H, Jiang X Y, Xie J P, Gore J C, Xu J Z 2017 *J. Magn. Reson.* **275** 29
[120] Li C, Fieremans E, Novikov D S, Ge Y, Zhang J 2023 *Magn. Reson. Med.* **89** 1441
[121] Li Z Q, Liang C, He Q, Feiweier T, Hsu Y C, Li J, Bai R L 2025 *Magn. Reson. Med.* **93** 2357
[122] Olesen J L, Østergaard L, Shemesh N, Jespersen S N 2022 *NeuroImage* **251**
[123] Quirk J D, Bretthorst G L, Duong T Q, Snyder A Z, Springer Jr. C S, Ackerman J J H, Neil J J 2003 *Magn. Reson. Med.* **50** 493
[124] Pfeuffer J, Provencher S W, Gruetter R 1999 *Magma Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* **8** 98
[125] Meier C, Dreher W, Leibfritz D 2003 *Magn. Reson. Med.* **50** 510
[126] Fang K, Wang Z J, Li Z Q, Han G X, Cheng Z W, Chen Z, Lan C, Zhang Y, Zhao P, Jin X Y, Liu Y C, Bai R L 2021 *J. Magn. Reson. Imaging* **53** 1898
[127] Fang K, Wang Z J, Xia Q, Liu Y C, Wang B, Cheng Z W, Cheng J, Jin X Y, Bai R L, Li L J 2024 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **71** 780
[128] Nedjati-Gilani G L, Schneider T, Hall M G, Cawley N, Hill I, Ciccarelli O, Drobnjak I, Wheeler-Kingshott C A M G, Alexander D C 2017 *NeuroImage* **150** 119
[129] Hill I, Palombo M, Santin M, Branzoli F, Philippe A C, Wassermann D, Aigrot M S, Stankoff B, Baron Van Evercooren A, Felfli M, Langui D, Zhang H, Lehericy S, Petiet A, Alexander D C, Ciccarelli O, Drobnjak I 2021 *NeuroImage* **224** 117425

SPECIAL TOPIC—Technology of magnetic resonance

Research progress of magnetic resonance measurements of transcytolemmal water exchange*

LI Zhaoqing [1)] HAN Yihua [2)] WANG Zejun [2)] BAI Ruiliang [1)3)4)5)6)†]

1) (*Department of Physical Medicine and Rehabilitation of the Affiliated Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou* 310016, *China*)

2) (*College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou* 310027, *China*)

3) (*Interdisciplinary Institute of Neuroscience and Technology, Zhejiang University, Hangzhou* 310029, *China*)

4) (*Liangzhu Laboratory, Hangzhou* 311112, *China*)

5) (*School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou* 310012, *China*)

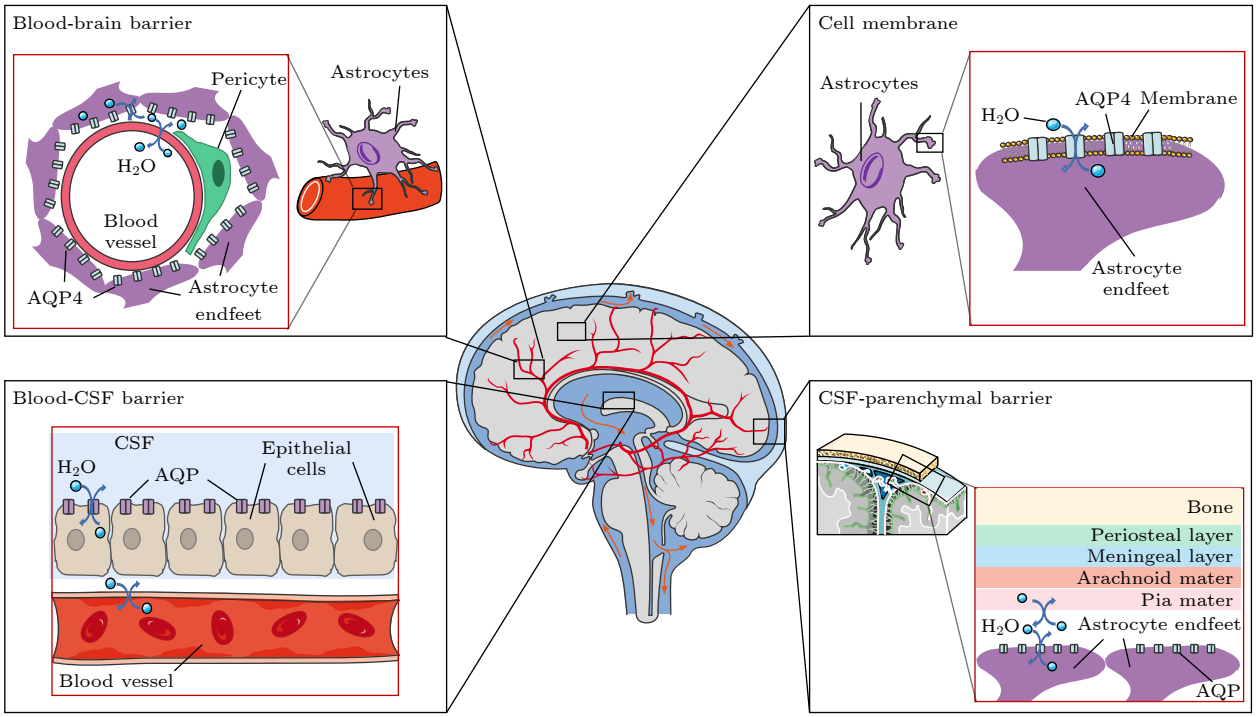
6) (*MOE Frontier Science Center for Brain Science and Brain-machine Integration, Zhejiang University, Hangzhou* 310058, *China*)

(Received 12 March 2025; revised manuscript received 12 April 2025)

Abstract

Transcytolemmal water exchange is a critical process for maintaining cellular homeostasis and function, serving as a potential biological marker for tumor proliferation, prognosis, and cellular states. The use of magnetic resonance imaging (MRI) to measure transcytolemmal water exchange can be traced back to the 1960s, when researchers first measured the residence time of intracellular water molecules in erythrocyte suspensions. Meanwhile, the multi-exponential nature of nuclear magnetic resonance signals in biological tissues was discovered. Studies suggested that transcytolemmal water exchange could be one of the factors explaining this characteristic, marking the beginning of research into measuring transcytolemmal water exchange by using magnetic resonance techniques. After decades of development, the current MRI techniques for measuring transcytolemmal water exchange can be broadly classified into two types: relaxation time based and diffusion based magnetic resonance measurement methods. This review introduces the development of these technologies, and discusses the principles, mathematical/biophysical models, results, and validation of representative

methods. Regarding relaxation-based MR techniques, this review systematically organizes MRI methods to quantify transcytolemmal water exchange through chronological developments of three biological substrates: *ex vivo* cell suspensions, *ex vivo* biological tissues, and *in vivo* biological tissues. The modeling section emphasizes two frameworks, including the two-site-exchange model and the three-site-two-exchange shutter-speed model. Regarding diffusion-based MR techniques, this review introduces the research progress of diffusion-encoding and modeling for water exchange measurement. The diffusion-encoding methods are introduced according to single diffusion encoding sequences and the double diffusion encoding sequences. For modeling, it covers three types, including the Kärger model based on the two-component Gaussian diffusion assumption, the modified Kärger model incorporating restricted diffusion effects, and first-order reaction kinetic model. Additionally, comparative studies among different diffusion-based methodologies are also discussed. Finally, this review evaluates their respective clinical applications, advantages, and limitations. The future prospects for technological development in this field are also proposed.



Keywords: nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, transcytolemmal water exchange, biophysical models

PACS: 87.80.Lg, 83.85.Fg **DOI:** 10.7498/aps.74.20250325

CSTR: 32037.14.aps.74.20250325

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 82222032, 82172050, 92359303), the Science and Technology Innovation 2030-Major Project of the Ministry of Science and Technology of China (Grant No. 2022ZD0206000), and the LiangZhu Laboratory, China (Grant No. 2024SSYS0019).

† Corresponding author. E-mail: ruiliangbai@zju.edu.cn

物理学报 Acta Physica Sinica
Chinese Physical Society
Institute of Physics, CAS

水分子跨细胞膜交换的磁共振测量技术研究进展

李昭青 韩益华 王泽君 白瑞良

Research progress of magnetic resonance measurements of transcytolemmal water exchange

LI Zhaoqing HAN Yihua WANG Zejun BAI Ruiliang

引用信息 Citation: Acta Physica Sinica, 74, 118702 (2025) DOI: 10.7498/aps.74.20250325
CSTR: 32037.14.aps.74.20250325
在线阅读 View online: https://doi.org/10.7498/aps.74.20250325
当期内容 View table of contents: http://wulixb.iphy.ac.cn

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于深度神经网络的时空编码磁共振成像超分辨率重建方法
Super-resolved reconstruction method for spatiotemporally encoded magnetic resonance imaging based on deep neural network
物理学报. 2022, 71(5): 058702 https://doi.org/10.7498/aps.71.20211754

基于支撑先验与深度图像先验的无预训练磁共振图像重建方法
Undersampled magnetic resonance image reconstruction based on support prior and deep image prior without pre-training
物理学报. 2022, 71(5): 058701 https://doi.org/10.7498/aps.71.20211761

硼中子俘获治疗中的含硼-10药物分布及浓度在体测量方法研究进展
Research progress of ^{10}B concentration and distribution measurement in boron neutron capture therapy
物理学报. 2021, 70(14): 148701 https://doi.org/10.7498/aps.70.20201794

基于自旋体系的量子机器学习实验进展
Experimental progress of quantum machine learning based on spin systems
物理学报. 2021, 70(14): 140305 https://doi.org/10.7498/aps.70.20210684

固态核磁共振量子控制及其应用
Quantum control based on solid-state nuclear magnetic resonance and its applications
物理学报. 2025, 74(7): 077402 https://doi.org/10.7498/aps.74.20241709

红外及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究进展
Research progress of biological effects of cell membrane under infrared and terahertz irradiation
物理学报. 2021, 70(24): 248707 https://doi.org/10.7498/aps.70.20212030