

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.12.1512

动脉自旋标记磁共振灌注成像技术在颅脑疾病中的应用

史 张, 刘 崎*

第二军医大学长海医院放射科, 上海 200433

[摘要] 动脉自旋标记(ASL)磁共振灌注成像技术是一种以动脉血中水的氢质子作为内源性对比剂的磁共振灌注成像技术,其以无创、简便、成本低、可定量测量脑血流量(CBF)、可重复性高等优点得到了临床的广泛关注和应用。如今,颅脑疾病是国内外临床及科研工作者最为关注的高发疾病之一,而 ASL 磁共振灌注成像技术对颅脑疾病的检查和诊断大有裨益。本文综述了近几年来有关 ASL 磁共振灌注成像技术在评估脑血管疾病、脑肿瘤及精神疾病中应用的国内外文献,为 ASL 磁共振灌注成像技术在颅脑疾病中的后续研究提供帮助。

[关键词] 自旋标记物;磁共振成像;脑血管障碍;脑肿瘤;精神障碍

[中图分类号] R 74;R 445.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)12-1512-05

Application of perfusion magnetic resonance imaging with arterial spin labeling in craniocerebral diseases

SHI Zhang, LIU Qi*

Department of Radiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Arterial spin labeling (ASL) in perfusion magnetic resonance imaging is based on endogenous contrast (hydrogen proton in arterial blood), and it has drawn widespread clinical attention and application due to its advantages, including noninvasiveness, convenient operation, low cost, quantitative measurement of cerebral blood flow(CBF), and good repeatability. Recently, the craniocerebral disease has become one of the diseases with highest incidence, which has drawn great attention from scientists and clinicians in and outside China; ASL could be helpful in the clinical examination and diagnosis of craniocerebral diseases. This review summarized recent reports on the clinical application of ASL in the cerebrovascular diseases, brain tumors and mental diseases, so as to provide references for future ASL research in craniocerebral diseases.

[Key words] spin labels; magnetic resonance imaging; cerebrovascular disorders; brain neoplasms; mental disorders

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(12): 1512-1516]

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)磁共振灌注成像技术(以下简称 ASL)是一种建立在灌注成像基础上的,可定量测量脑血流量(cerebral blood flow, CBF),且无创、无辐射、有高重复性的影像学检查方法^[1]。早在 1945 年就有报道称,利用 FICK 原则通过量化大脑提取的 N₂O 对 CBF 进行测量,同时早期的文献中也确立了 CBF 的单位,即每分钟每 100 g 脑组织的血液毫升数[mL/(100 g · min)]^[2]。随后,多种神经影像学技术可以微创测量 CBF,包括单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)、计算机断层扫描灌注成像(computed

tomography perfusion, CTP)、动态磁敏感对比增强磁共振成像(dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI, DSC-MRI)和 ASL。作为临床检查工具,ASL 与其他神经影像学方法相比较,具有无电离辐射、不依赖示踪剂、成像时间短及可重复性高等优点。近年来,ASL 被广泛应用于多种颅脑疾病的检查,因此了解 ASL 的基本临床应用对疾病的诊断和最佳治疗方案的选择大有裨益。本文就 ASL 评估颅脑疾病的临床应用进行了综述。

1 ASL 的作用原理

ASL 是通过标记动脉血中水的氢质子实现对大脑血流信号的采集及测量。当血液流入组织时,

[收稿日期] 2016-07-05 **[接受日期]** 2016-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81270413)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81270413)。

[作者简介] 史 张, 硕士生。E-mail: shizhang2080007@126.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31162154, E-mail: liuqidm@126.com

在成像平面上游利用射频(radiofrequency, RF)脉冲对动脉血中水的氢质子进行标记,被标记血液的自旋状态随之改变,当被标记血液流向成像平面一段时间后,标记血对组织进行灌注并经过磁共振采集所得的图像为标记像,而之前未经标记的血液对成像区进行灌注成像所得的图像称为控制像,灌注像就是标记像和控制像的差值^[3]。由于所得灌注图像的信噪比较小,因此需要多次采集标记像和控制像对信号进行加权平均。ASL的选择往往受到示踪剂作用时间的影响,而示踪剂作用时间约等于从标记位置开始到脑组织进行物质交换位置结束血流运行所需要的时间,称为运输时间(即动脉通过时间,arterial transit time, ATT)。ATT是由血液的纵向弛豫时间决定的,一般为1 300~1 750 ms^[4]。ATT因个人、区域而异,并且正常组织和病变组织的ATT也不相同^[5]。

2 ASL 分类

ASL的标记方法可以分为3种类型:连续式动脉自旋标记(continuous arterial spin labeling, CASL)^[6]、脉冲式动脉自旋标记(pulsed arterial spin labeling, PASL)^[7]和速度选择动脉自旋标记(velocity-selective arterial spin labeling, VSASL)^[8]。VSASL目前尚处于发展阶段并需要继续进行临床验证,CASL和PASL现已应用于临床。CASL有两种形式:CASL和伪连续式动脉自旋标记(pseudo-continuous arterial spin labeling, PCASL)^[3];前者是一个单一的长时间标记技术,后者则是约每1 ms施加1 000个或更多RF脉冲的技术。CASL信噪比高,但功率沉积也较高,尤其是在高场强条件下,其功率沉积问题尤为严重;PASL虽然功率沉积小、标记效率高,但信噪比较低。PCASL综合拥有CASL的高信噪比和PASL的高标记效率,因此临床应用较多^[9]。

3 ASL 在脑血管疾病中的应用

3.1 脑缺血性疾病 ASL适合在急性脑缺血性疾病中应用。一般而言,脑皮质血流量低于10 mL/(100 g·min)时易发生梗死^[10],目前临床上用弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)来判断急性期的新鲜梗死灶,以确定并挽救半暗带

(围绕在梗死灶周围的缺血组织),这是临床治疗急性缺血性脑卒中的关键。理论上,弥散图像和灌注图像相比不匹配的区域被认为是半暗带^[11],而这一判定可以通过ASL灌注成像与DWI相结合来完成。ASL能够测量相应的CBF,甚至造影剂团到达时间(bolus arrival time, BAT),从而能够为临床判定缺血半暗带提供帮助;此外,如果同时进行无创MRA,便可以不用注射对比剂钆喷酸葡胺而对患者脑血管进行一站式综合评估。王树春等^[12]研究报告,三维动脉自旋标记(3D-ASL)诊断短暂性脑缺血发作(TIA)的敏感性为70.91%,在血管的轻度狭窄、分支稀少及中度狭窄中差异有统计学意义,提高了DWI阴性的TIA诊断的特异性及敏感性。此外,ASL也可促进慢性脑缺血性疾病患者的诊断,尤其是大血管狭窄的患者,术前判定其脑组织缺血风险以及术后随访十分必要,而ASL的可重复性可提供可靠的术后随访^[13]。

3.2 烟雾病(Moyamoya disease, MMD) MMD是颈内动脉末端或大脑前、中动脉严重狭窄或者闭塞伴有烟雾状血管形成的疾病,通常数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是评估MMD患者侧支循环形成的经典方法,但Zaharchuk等^[14]特别强调了ASL是MMD值得重视的影像技术。近临床上也已经采用高分辨率磁共振成像(high-resolution magnetic resonance imaging, HR-MRI)结合ASL对MMD进行综合评估。唐小平等^[15]研究表明,HR-MRI对单侧MMD的诊断具有十分重要的价值,而且同时用3D-pCASL可发现单侧MMD患者的脑血流量表现为受累侧额颞叶血流灌注减低,枕叶血流灌注无明显变化或轻度升高。

3.3 脑血管畸形 脑血管畸形,尤其动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVMs),主要由DSA评估,但是ASL的无创性较许多有创性检查具有明显的优势,并已成功应用于临床^[16]。王芳等^[17]用ASL对儿童脑血管病变进行了研究,其中MMD 9例,脑血管畸形7例,结果表明儿童脑血管畸形所累及区域的局部脑血流量(rCBF)往往高于MMD,这一结果提示ASL有助于鉴别脑血管畸形和MMD。

3.4 可逆性脑后部白质病变综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) RPLS

是一种与高血压、惊厥、自身免疫性疾病和某些药物(环孢霉素、他克莫司等)有关的疾病。有文献表明,ASL发现RPLS患者大脑后循环供血区灌注异常,以枕叶皮质为主;依据患病的时间或严重程度,ASL也可发现皮质的高灌注或低灌注^[18]。RPLS较为严重的并发症是进行性缺血性卒中,其在ASL和DWI上分别表现为密集低灌注和明显弥散受限。

4 ASL在脑肿瘤中的应用

研究表明,脑肿瘤的血供检测对神经胶质瘤的评价尤其重要^[19],ASL正是通过灌注成像得到肿瘤区域的CBF,从而实现对肿瘤血流的量化,因此,ASL在神经胶质瘤的级别评定、治疗指导和预后评估方面具有重要意义。Shen等^[20]认为,早期胶质瘤没有血管生成,且不具备肿瘤血管生成的条件;当肿瘤细胞分裂至60~80个时,瘤体内迅速出现新生毛细血管,肿瘤供血也呈指数快速增长,表明肿瘤的CBF可以用来判定肿瘤的级别。近来,有研究认为PASL能够很好地区分黏液性毛细胞型星形细胞瘤和纤维性星形细胞瘤,而这两者的化疗方案完全不同^[21]。然而,很多预判脑部肿瘤级别的研究大多使用DSC-MRI,甚至有证据表明DSC-MRI的预测结果可独立用于脑肿瘤的分级^[16]。但是,Xiao等^[22]和Cebeci等^[23]的研究表明ASL用于脑胶质瘤的分级与DSC-MRI之间有很高的相关性。因此,ASL的临床效用不仅因为它是DSC-MRI的衍生物,也因为它是现阶段颅脑肿瘤的主要研究技术之一。另外,有研究显示儿童高级别脑肿瘤比低级别脑肿瘤的CBF更高,并且也可以用ASL来对其进行分级^[24]。由此可见,基于ASL的灌注成像方法可能将在脑肿瘤分级中占主导地位。

5 ASL在精神疾病中的应用

5.1 认知障碍——痴呆 目前,痴呆患者的灌注成像仍处于试验性研究阶段。神经影像学检查方法的目的是早期诊断并筛查导致痴呆的可能原因。痴呆分为额颞叶痴呆(frontotemporal dementia,FTD)和血管性痴呆(vascular dementia,VD)。研究表明FTD中低灌注主要影响额叶^[25];VD的病因可以通过ASL在脑灌注功能障碍和白质体积分析结合的基础上进行分析^[26]。另外,伴有轻度认知障碍(mild

cognitive impairment,MCI)的小部分患者会发展为痴呆,因此识别这些患者有助于制定治疗方案。Haller等^[27]在最新的研究中指出ASL可以通过额颞叶CBF的减少来判断早期阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)或者早期MCI。

5.2 运动障碍——帕金森病(Parkinson disease,PD) 目前,主要使用核医学方法研究PD患者CBF的变化,而MR灌注技术并没有被广泛使用。早前,Kamagata等^[28]在一项ASL的研究中表明枕叶皮质低灌注可作为PD的标志之一。虽然大脑枕叶不是PD和帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia,PDD)发病机制的核心区域,但是这些发现可能代表视觉、知觉缺陷,这种缺陷可继发于皮质下的功能障碍。Mersov等^[29]建立了一个PD的脑灌注模型,指出顶枕叶、楔叶等皮质下低灌注是PD的ASL特征,并强调了ASL的定量能力,使得ASL成为进一步研究PD的理想技术。

5.3 情感障碍——抑郁症 重度抑郁症和相关情感障碍的发病机制复杂且原因不明,但是在概念上其应该与神经递质失调有关。ASL可用于对脑代谢和突触功能的判断,其在进行情感障碍评估时具有新的作用。目前已有许多关于抑郁症相关灌注改变的报道,其中Théberge的一篇文章总结了MR灌注的特征结果^[30],并且在2015年Grade等^[31]在神经科医生临床指南中也提到了ASL对抑郁症的诊断特点。

6 总结及展望

目前,应用于颅脑疾病临床诊断的灌注成像技术均采用外源性药物作为示踪剂,以血液为介质对组织进行灌注成像,进入血液的示踪剂会在一定程度上对患者的血流动力学、血液渗透压等造成影响。而ASL所标记的水分子可以自由通过血脑屏障,其测量的CBF也更贴近实际值。当然,CTPI和DSC-MRI在脑血容量(cerebral blood volume,CBV)、CBF、平均通过时间(mean transit time,MTT)、达峰时间(time to peak,TTP)的测量上已经得到临床的广泛认可。相比这两种灌注方法,目前ASL仅对CBF的测量进行广泛研究和应用,参数相对单一。

ASL产生已久,之前2D-ASL无法克服运动伪影和磁敏感伪影且信噪比低,而3D-ASL依托于高

稳定性和高保真度的射频平台,能在短时间内完成1 000次以上的准连续式标记,实现了大范围的全脑容积灌注成像,克服了信噪比低及灌注不均匀等缺点。此外,相对于传统单期像的ASL而言,多期像3D-ASL可通过16个点的曲线拟合得到真正准确的峰值数据,并以其准确的CBF,包含时间信息、血液动力学响应特性信息等多参数定量结果,为临床治疗方案的制定提供了巨大帮助。

综上所述,ASL磁共振灌注成像技术有助于脑血管疾病、脑肿瘤及精神疾病的检查和诊断,它用定量的数据弥补了普通影像学检查单纯显示解剖图像的不足。与其他灌注成像的影像学方法相比,ASL具有新颖、无创、可重复的特点,能够增加其在纵向研究的使用,并提供重要的特定疾病生物标志物,从而实现预测治疗效果和长期随访的期望。

[参考文献]

[1] FARACO C C, STROTHER M K, DETHRAGE L M, JORDAN L, SINGER R, CLEMMONS P F, et al. Dual echo vessel-encoded ASL for simultaneous BOLD and CBF reactivity assessment in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73: 1579-1592.

[2] WATTS J M, WHITLOW C T, MALDJIAN J A. Clinical applications of arterial spin labeling[J]. *NMR Biomed*, 2013, 26: 892-900.

[3] 王 利,郑 罡,赵铁柱,郭 超,李 林,卢光明. 动脉自旋标记技术在脑部疾病中的临床应用[J]. *生物医学工程学杂志*, 2013, 30: 195-199.

[4] ZHANG X, PETERSEN E T, GHARIQ E, DE VIS J B, WEBB A G, TEEUWISSE W M, et al. *In vivo* blood T(1) measurements at 1.5 T, 3 T, and 7 T[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 70: 1082-1086.

[5] ALSOP D C, DETRE J A, GOLAY X, GÜNTHER M, HENDRIKSE J, HERNANDEZ-GARCIA L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: a consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73: 102-116.

[6] DAI W, FONG T, JONES R N, MARCANTONIO E, SCHMITT E, INOUE S K, et al. Effects of arterial transit delay on cerebral blood flow

quantification using arterial spin labeling in an elderly cohort[J/OL]. *J Magn Reson Imaging*, 2016. doi:10.1002/jmri.25367.

- [7] TELISCHAK N A, DETRE J A, ZAHARCHUK G. Arterial spin labeling MRI: clinical applications in the brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41: 1165-1180.
- [8] ZUN Z, HARGREAVES B A, ROSENBERG J, ZAHARCHUK G. Improved multislice perfusion imaging with velocity-selective arterial spin labeling [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41: 1422-1431.
- [9] 马 进,张 翱. 3D-ASL 技术的研究进展及临床应用 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2015, 38: 50-53.
- [10] LATCHAW R E, YONAS H, HUNTER G J, YUH W T, UEDA T, SORENSEN A G, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association[J]. *Stroke*, 2003, 34: 1084-1104.
- [11] AMUKOTUWA S A, YU C, ZAHARCHUK G. 3D Pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: a review of clinically significant artifacts[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43: 11-27.
- [12] 王树春,辛 毅,马智军,房 伟. 3D-ASL 联合 MRA 诊断 DWI 阴性 TIA[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2016, 22: 5-8.
- [13] SEDAGHAT S, VERNOOIJ M W, LOEHRER E, MATTACE-RASO F U, HOFMAN A, VAN DER LUGT A, et al. Kidney function and cerebral blood flow: the rotterdam study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 715-721.
- [14] ZAHARCHUK G, DO H M, MARKS M P, ROSENBERG J, MOSELEY M E, STEINBERG G K. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease [J]. *Stroke*, 2011, 42: 2485-2491.
- [15] 唐小平,余期云,王志强,肖新兰. 3.0T 高分辨率磁共振血管壁成像及伪连续式动脉自旋标记技术在单侧烟雾病中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32: 348-352.
- [16] XING D, ZHA Y, YAN L, WANG K, GONG W, LIN H. Feasibility of ASL spinal bone marrow perfusion imaging with optimized inversion time[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42: 1314-1320.

- [17] 王芳, 邵剑波, 张文涵, 朱百奇. 3D ASL 成像在儿童脑血管病变诊断中的应用价值[J]. 放射学实践, 2015, 30:1177-1181.
- [18] GRANATA G, GRECO A, IANNELLA G, GRANATA M, MANNO A, SAVASTANO E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome—insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14: 830-836.
- [19] KOMORI T, SASAKI H, YOSHIDA K. [Revised WHO classification of tumours of the central nervous system: summary of the revision and perspective][J]. *No Shinkei Geka*, 2016, 44: 625-635.
- [20] SHEN N, ZHAO L, JIANG J, JIANG R, SU C, ZHANG S, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44: 620-632.
- [21] NABAVIZADEH S A, ASSADSANGABI R, HAJMOMENIAN M, SANTI M, VOSSOUGH A. High accuracy of arterial spin labeling perfusion imaging in differentiation of pilomyxoid from pilocytic astrocytoma[J]. *Neuroradiology*, 2015, 57: 527-533.
- [22] XIAO H F, CHEN Z Y, LOU X, WANG Y L, GUI Q P, WANG Y, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25: 3423-3430.
- [23] CEBECI H, AYDIN O, OZTURK-ISIK E, GUMUS C, INECIKLI F, BEKAR A, et al. Assessment of perfusion in glial tumors with arterial spin labeling; comparison with dynamic susceptibility contrast method [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83: 1914-1919.
- [24] DANGOULOFF-ROS V, DEROULERS C, FOISSAC F, BADOUAL M, SHOTAR E, GREVENT D, et al. Arterial spin labeling to predict brain tumor grading in children; correlations between histopathologic vascular density and perfusion MR imaging [J]. *Radiology*, 2016, 281: 553-566.
- [25] AGOSTA F, FERRARO P M, CANU E, COPETTI M, GALANTUCCI S, MAGNANI G, et al. Differentiation between subtypes of primary progressive aphasia by using cortical thickness and diffusion-tensor MR Imaging Measures [J]. *Radiology*, 2015, 276: 219-227.
- [26] FIRBANK M J, HE J, BLAMIRE A M, SINGH B, DANSON P, KALARIA R N, et al. Cerebral blood flow by arterial spin labeling in poststroke dementia [J]. *Neurology*, 2011, 76: 1478-1484.
- [27] HALLER S, ZAHARCHUK G, THOMAS D L, LOVBLAD K O, BARKHOF F, GOLAY X. Arterial spin labeling perfusion of the brain; emerging clinical applications[J]. *Radiology*, 2016, 281: 337-356.
- [28] KAMAGATA K, MOTOI Y, HORI M, SUZUKI M, NAKANISHI A, SHIMOJI K, et al. Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33: 803-807.
- [29] MERISOV A M, CRANE D E, CHAPPELL M A, BLACK S E, MACINTOSH B J. Estimating the sample size required to detect an arterial spin labelling magnetic resonance imaging perfusion abnormality in voxel-wise group analyses [J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 245: 169-177.
- [30] THÉBERGE J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19: 111-130.
- [31] GRADE M, HERNANDEZ TAMAMES J A, PIZZINI F B, ACHTEN E, GOLAY X, SMITS M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice [J]. *Neuroradiology*, 2015, 57: 1181-1202.

[本文编辑] 杨亚红