

动脉自旋标记在神经退行性疾病中的临床应用

许丹丹¹ 综述 叶钦勇² 审校

1. 福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院,福建省福州市 350001

2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建医科大学脑血管病研究室/福建医科大学分子神经病学重点实验室,福建省福州市 350001

摘 要: 动脉自旋标记法 (ASL) 是一种无创的利用已磁化标记的动脉血作为内源性对比剂来评估脑血流量 (CBF) 的磁共振成像技术。既往 ASL 技术主要在脑血管疾病中获得广泛的应用,近年来,ASL 技术在神经退行性疾病中的应用也开始受到人们的重视。随着技术的改进,ASL 逐渐成为一种可用于帮助明确诊断和监测病情演变的越来越有前途的工具。本文就 ASL 在神经退行性病变中应用的研究进展进行阐述。

关键词: 磁共振成像;动脉自旋标记;神经退行性疾病

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.018

神经退行性疾病包括阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD)、路易体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB)、血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等,在疾病纷繁复杂的表象下,如何能及时诊断、预估病情演变,并采取相应措施变得尤为重要。动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 是 1992 年才出现的新兴磁共振成像技术^[1],可用于评估脑血流量,具有非侵入性、成本低、可重复性好、无电离辐射和操作简单等优点,近来受到越来越多临床医生的重视,在各类脑部疾病中得到了广泛的应用。

1 ASL 技术介绍

1.1 ASL 概念

ASL 的基本原理是通过射频脉冲使血液中的质子大量磁化从而产生标记,它能在动脉血注入组织前,磁化并标记血液中的质子,因此,它可以被看作是一项用水作为天然内源性示踪剂来估计组织灌注的示踪技术。在标记期和流入期后,使用快速采集技术,如回波平面成像、梯度和自旋回波成像 (GRASE),或使用螺旋堆叠方法的三维快速自

旋回波成像从而获得图像。应用 ASL 技术需要 2 个图像,1 个为被磁化标记的动脉血图像 (即标记像),另 1 个为未被磁化标记的动脉血图像 (即对照像),标记像和对照像之间的信号差异与转化和传递到组织的磁化量成正比。如果所有标记的血液在图像采集期已经达到成像体素,信号差异将与脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 成正比。目前 ASL 主要是通过脉冲动脉自旋标记 (PASL) 和伪连续动脉自旋标记 (pCASL) 实现。

1.2 ASL 分类和各自的优缺点

ASL 可大致分为两大类,分别是脉冲动脉自旋标记 (PASL) 和伪连续动脉自旋标记 (pCASL)。pCASL 相对于 PASL 的主要优势在于其较高的信噪比 (SNR),这是一种本质上受限于 SNR 的技术,原因可能和动脉血液到达组织时的标记程度以及在流入时间和标记后延迟期间的变化情况有关。对于 PASL,在流入时间为 0 时,动脉血管中的血进行转化,随后在流入期经历 T1 弛豫。对于 pCASL,当动脉血通过标记平面时,动脉血不断进行转化,这意味着当所有血液到达组织时,血液的 T1 衰减量是相似的,与其标记的时间无关。然而,由于① PASL 中使用的射频脉冲的转化效率高于使用

基金项目:福建省自然科学基金引导性项目 (2016Y0043)

收稿日期:2018-03-29;修回日期:2018-07-09

作者简介:许丹丹 (1991-),女,硕士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。

通信作者:叶钦勇 (1970-),男,主任医师,教授,博士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。E-mail:unionqyye@163.com。

pCASL 流动诱导的隔热反转脉冲序列所实现的效率,所以 pCASL 的益处理论上不如预期的那么大。②pCASL 标记序列对离体效应的敏感性,如果不同的供血动脉受到不同的影响,可能引起明显的局部灌注不足。③pCASL 动脉到达时间较长,标记平面需要与已知方向的主要供血动脉相交,一般位于 PASL 标记板的远端。因此,对于任何给定的研究,有必要根据 pCASL 和 PASL 的具体利弊来做出最合适的选择。

1.3 影响脑血流量的因素

影响 CBF 的因素有很多,常见的有年龄和性别等。Liu 等^[2]研究发现年轻绝经前妇女的 CBF 高于年轻男性,而老年绝经后妇女与年长男性之间 CBF 无差异,老年绝经后妇女的 CBF 显著低于年轻女性,而在男性中没有这种年龄相关的影响,这些观察结果表明,在运用动脉自旋标记研究神经系统疾病时,性别和年龄差异是重要的考虑因素,为了消除偏倚,在选择大脑研究对象时应考虑年龄范围和女性与男性的比例。Clement 等^[3]对 553 篇相关文章的分析后总结出影响脑血流量的一系列因素,其中认知行为、健身运动、高碳酸血症、缺氧和低血糖等会引起 CBF 增加,而中暑、低碳酸血症和焦虑等会引起 CBF 降低。

2 ASL 在神经退行性疾病中的应用

2.1 正常老化

在认知功能减退中,为了更好用 ASL 技术评估脑灌注的下降,首先有必要了解在正常老化中 ASL 成像的演变。在一项对 44 名 4~78 岁健康受试者进行的研究发现,灰质灌注量在儿童中最高($97 \pm 5 \text{ mL}/100 \text{ g}/\text{min}$),青少年时已降低($79 \pm 3 \text{ mL}/100 \text{ g}/\text{min}$)。在 20 岁左右之后,灰质灌注仍然保持在($58 \pm 4 \text{ mL}/100 \text{ g}/\text{min}$),直到 80 岁左右^[4]。Restom 等^[5]比较了 15 岁左右的 15 名健康年轻人和 75 岁左右的 12 名健康老年对照者,发现老年人休息时 CBF 显著降低。由于海马在痴呆中有特殊意义,故 Rusinek 等^[6]研究了从 26~92 岁人群中海马的 ASL 变化,发现没有显著的年龄或性别影响。最近,148 名连续对照组和 65 名 76 岁左右的 MCI 实验组进行了 ASL 成像^[7]。在随访期间,大约一半的对照组人员发生了轻度认知障碍。在基线进行的 ASL 成像显示,那些后来发展成 MCI 的人存在后部扣带回皮质的灌注减少,表明了 ASL 对早期认知衰退的预测价值。有趣的是,那些恶化的对照

受试者的 ASL 模式与 MCI 类似,表明尽管 CBF 已经存在减少,但是这些个体最初仍可通过其认知储备保持完整的认知状态。

2.2 轻度认知障碍和阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(AD)是以进行性认知能力下降为特征^[8],是最常见的痴呆类型。在疾病的早期阶段,如 MCI 或临床前 AD,尽管代谢影像学,如氟代脱氧葡萄糖正电子发射型计算机断层显像(FDG positron emission computed tomography, FDG PET)结果可能已经异常,但还未出现脑萎缩。最新的研究结果认为,在患有 MCI 的患者中,ASL 比 FDG PET 检测的灵敏度低^[9],但考虑到成本和造影剂副作用等问题,ASL 技术在辅助 MCI 的诊断上仍值得推荐。Hays 等^[10]研究发现运用 ASL 可以识别正常人的 AD 患病风险和预测 MCI,其中的 CBF 可作为追踪疾病严重程度和病情进展的生物标志物。Yew 等^[11]对 232 例北美老年人进行动脉自旋标记磁共振成像,结果表明阿尔茨海默病组相对于非痴呆组顶叶和颞叶脑血流量下降。

2.3 额颞叶痴呆

ASL 在 AD 以外的痴呆中的应用潜力目前尚不清楚。在 FTD 患者中,Du 等^[12]发现 21 例病人出现右额叶灌注下降,类似于 FDG PET,而顶叶区和后扣带的灌注相对于 AD 保留。这些发现在一项 AD 和 FTD 的比较研究中得到证实,在 FTD 与 AD 比较中 ASL 和 FDG 显示出明显的区别模式^[13]。最新研究表明,与 FDG-PET 相比,ASL 虽然可以检测到和 FDG-PET 相似的 FTD 患者的异常空间模式,但其对 FTD 诊断的敏感性和特异性仍然与 FDG-PET 无法比拟,需要在个人层面进行进一步的研究,以确认 ASL 在 FTD 管理中的临床作用^[14]。FDG PET 可能被保留应用于临床怀疑 FTD 但 ASL 阴性的病人^[15]。

2.4 路易体痴呆

Taylor 等^[16]在 DLB 患者中,发现 15 例 DLB 患者的后扣带回和高级视觉联想区域存在灌注不足,但这种灌注不足没有与 AD 做过比较。在帕金森病相关的痴呆症中,Le 等^[17]发现后部低灌注的模式与 AD 患者的模式在很大程度上存在重叠,这提示神经退行性疾病的类似机制。Roquet 等研究发现 DLB 在额叶、岛叶和颞叶皮质中 CBF 减少,而 AD 在顶叶和颞叶皮质中 CBF 减少。灌注减少可能涉及功能障碍,灌注增加可能提示一些脑区功能

性补偿^[18]。

2.5 血管性痴呆

根据定义,血管性痴呆是由脑灌注受损引起的,研究发现在血管性痴呆^[19]和合并偶发性白质缺血性改变的受试者中^[20],双侧额叶和顶叶区域 CBF 的广泛减少。该模式与卒中后 AD 患者的模式重叠更多^[21],虽然这可能是由于伴随阿尔茨海默病的病理改变导致。Malojcic 等^[22]在总结了这些广泛使用、安全和相对低成本的工具后强烈建议在血管危险因素人群中应用 ASL 来评估认知能力下降和或转换为痴呆的风险。Sun 等^[23]发现与对照组相比,皮质下血管性认知障碍(SVCI)组脑内弥漫性 CBF 下降,其中颞叶、额叶、海马、丘脑和脑岛缺血性脑灌注与认知功能损害程度有关,它与认知的关系表明了 ASL 的临床意义,为 SVCI 患者认知功能障碍的机制提供了进一步的证据。

2.6 帕金森病

PD 是一种渐进性神经退行性疾病,可改变中枢神经系统的灌注,并造成自主神经功能紊乱。神经元丢失和交感神经激活可能解释皮质自主神经区灌注与心血管自主神经功能之间的相互作用。Lin 等^[24]的研究表明,PD 病人在额中回的较低灌注与临床疾病严重程度增加相关,在自主神经控制区(如额叶和岛叶)的低灌注则与自主神经损伤显著相关。Syrimi 等^[25]的研究发现 PD 患者和健康对照组相比,后部皮质(左上角上回/上颞回和左后扣带回/楔前叶)存在低灌注,在非痴呆 PD 患者中,楔前叶和后扣带血流异常与运动功能障碍和全身认知功能水平相关。缘上回的灌注异常可能是脑变性和认知功能下降的代偿机制。

表 1 神经退行性疾病在 ASL 中灌注减少部位一览表

疾病类型	ASL 中灌注减少部位
MCI	后部扣带回皮质 ^[7]
AD	顶叶和颞叶 ^[11]
FTD	右额叶 ^[12]
DLB	后扣带回和高级视觉联想区域 ^[16] 、额叶、岛叶和颞叶 ^[18]
VD	双侧额叶和顶叶区域 ^[19]
PD	后部皮质(左上角上回/上颞回和左后扣带回/楔前叶) ^[26]

3 ASL 技术展望

随着技术的发展,近来出现各种各样关于动脉自旋标记的新技术,如反映血管区域的超选择性 ASL、磁共振指纹图像 ASL(MRF-ASL)等。超选择性 ASL 可以在一次扫描中得到感兴趣的血管的血

流速度和方向,也能对静脉结构进行选择性的观察^[26]。MRF-ASL 可以同时评估多达 7 个血流动力学参数,可在高碳酸血症以及在颅内血管狭窄闭塞,如 Moyamoya 病中进行初始临床筛查^[27]。这些新技术的出现,使 ASL 功能更加强大,为临床工作提供越来越有力的支持和帮助。

4 结语

虽然 ASL 已经存在了二十多年,但直到最近由于放射科医师和临床医师对其能力和技术发展的认识的提高,才使得该方法成为 MR 成像平台上的更加可靠和可用序列,并开始从研究工具转变到临床使用中。对于许多神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病、轻度认知障碍、额颞叶痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和帕金森病等,ASL 提供了结构化的磁共振成像额外的补充信息,目前的方法学发展旨在提高估计 CBF 的稳健性和降低图像间的变异性。

参 考 文 献

[1] Detre JA, Leigh JS, Williams DS, et al. Perfusion imaging [J]. Magn Reson Med, 1992, 23(1): 37-45.

[2] Liu W, Lou X, Ma L. Use of 3D pseudo-continuous arterial spin labeling to characterize sex and age differences in cerebral blood flow[J]. Neuroradiology, 2016, 58(9): 1-6.

[3] Clement P, Mutsaerts HJ, Václaví L, et al. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects-A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 271678X17702156.

[4] Biagi L, Abbruzzese AM, Alsop D, et al. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling[J]. Jf Magn Reson Imaging, 2010, 25(4): 696-702.

[5] Restom K, Bangen KJ, Bondi MW, et al. Cerebral Blood Flow and BOLD Responses to a Memory Encoding Task: A Comparison Between Healthy Young and Elderly Adults [J]. Neuroimage, 2007, 37(2): 430-439.

[6] Rusinek H, Brys M, Glodzik L, et al. Hippocampal blood flow in normal aging measured with arterial spin labeling at 3 T[J]. Magn Reson Med, 2011, 65(1): 128-137.

[7] Xekardaki A, Rodriguez C, Montandon M L, et al. Arterial Spin Labeling May Contribute to the Prediction of Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals [J]. Radiology, 2015, 274(2): 490-499.

[8] Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(2): e47-e92.

[9] Riederer I, Bohn KP, Preibisch C, et al. Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-Labe-

- ling MRI and 18F-FDG PET[J]. *Radiology*, 2018; 170575.
- [10] Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 167-179.
 - [11] Yew B, Nation DA. Cerebrovascular resistance; effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia[J]. *Brain*, 2017, 140(7): 1987-2001.
 - [12] Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 67(7): 1215.
 - [13] Verfaillie SC, Adriaanse SM, Binnewijzend MA, et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia; two sides of the same coin? [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(10): 3050-3059.
 - [14] Anazodo UC, Finger E, Bym K, et al. Using simultaneous PET/MRI to compare the accuracy of diagnosing frontotemporal dementia by arterial spin labelling MRI and FDG-PET [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17(C): 405-414.
 - [15] Fällmar D, Haller S, Lilja J, et al. Arterial spin labeling-based Z-maps have high specificity and positive predictive value for neurodegenerative dementia compared to FDG-PET [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10): 1-10.
 - [16] Taylor JP, Firbank MJ, He J, et al. Visual cortex in dementia with Lewy bodies: magnetic resonance imaging study [J]. *Br J Psychiatry*, 2012, 200(6): 491.
 - [17] Le HC, Wright SL, Melzer TR, et al. Comparing cerebral perfusion in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ASL-MRI study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(6): 964-970.
 - [18] Roquet D, Sourty M, Botzung A, et al. Brain perfusion in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: an arterial spin labeling MRI study on prodromal and mild dementia stages [J]. *Alzheimers Res Therapy*, 2016, 8(1): 1-13.
 - [19] Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6): 454-462.
 - [20] Bastos-Leite AJ, Kuijter JP, Rombouts SA, et al. Cerebral blood flow by using pulsed arterial spin-labeling in elderly subjects with white matter hyperintensities [J]. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29(7): 1296.
 - [21] Firbank MJ, He J, Blamire AM, et al. Cerebral blood flow by arterial spin labeling in poststroke dementia[J]. *Neurology*, 2011, 76(17): 1478.
 - [22] Malojcic B, Giannakopoulos P, Sorond FA, et al. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 27.
 - [23] Sun Y, Cao W, Ding W, et al. Cerebral Blood Flow Alterations as Assessed by 3D ASL in Cognitive Impairment in Patients with Subcortical Vascular Cognitive Impairment: A Marker for Disease Severity[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 211.
 - [24] Lin WC, Chen PC, Huang CC, et al. Autonomic Function Impairment and Brain Perfusion Deficit in Parkinson's Disease [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 246.
 - [25] Syrimi ZJ, Vojtisek L, Eliasova I, et al. Arterial spin labelling detects posterior cortical hypoperfusion in non-demented patients with Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2017, 124(5): 1-7.
 - [26] Lindner T, Larsen N, Jansen O, et al. Selective arterial spin labeling in conjunction with phase-contrast acquisition for the simultaneous visualization of morphology, flow direction, and velocity of individual arteries in the cerebrovascular system[J]. *Magn Reson Med*, 2016, 78(4): 1469-1475.
 - [27] Su P, Mao D, Liu P, et al. Multiparametric estimation of brain hemodynamics with MR fingerprinting ASL[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 78(5): 1812-1823.