

· 综述 ·

动脉自旋标记技术在血管源性脑白质高信号中的研究进展

黄超娟,袁昕,孙中武

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽 合肥 230000

摘 要:脑小血管病(CSVD)是指累及脑的小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等小血管的各种结构或功能性的病变,导致相应临床、认知、影像及病理表现的综合征。血管源性脑白质高信号(WMH)是当前最为广泛认可的CSVD影像学标志物,多数研究认为慢性脑血流低灌注是WMH潜在病理机制之一。该文介绍磁共振成像的一个新的技术——动脉自旋标记技术(ASL)的基本原理,重点介绍ASL技术在WMH中的应用进展,对单一ASL及ASL联合多模态磁共振技术,如弥散张量成像(DTI)、血氧水平依赖磁共振(BOLD)、基于体素的形态学分析(VBM)、动态对比增强磁共振(DCE)在WMH中的应用进行综述,为进一步了解WMH相关机制、早期诊断和早期干预等提供依据。

关键词:脑小血管病;动脉自旋标记技术;血管源性脑白质高信号;弥散张量成像;血氧水平依赖磁共振;基于体素的形态学;动态对比增强磁共振

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.019

Research advances in arterial spin labeling technology in white matter hyperintensities of vascular origin

HUANG Chao-Juan, YUAN Xin, SUN Zhong-Wu. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Corresponding author: SUN Zhong-Wu, Email: sunzhwu@126.com

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) refers to a syndrome of various structural or functional lesions involving the small arteries, perforating arteries, capillaries, and small veins of the brain, which may lead to corresponding clinical, cognitive, imaging, and pathological manifestations. White matter hyperintensities (WMH) of vascular origin is currently the most widely recognized imaging marker of CSVD, and most studies believe that chronic cerebral blood flow hypoperfusion is one of the potential pathological mechanisms of WMHs. This article introduces the basic principle of a new magnetic resonance imaging technique, arterial spin labeling (ASL), with a focus on the advances in the application of ASL technology in WMHs, and reviews the application of ASL alone or in combination with multimodal magnetic resonance in WMHs, such as diffusion tensor imaging, blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, in order to provide a basis for understanding the mechanisms, early diagnosis, and early intervention of WMHs.

Key words: arterial spin labeling; white matter hyperintensity; diffusion tensor imaging; blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging; voxel-based morphometry; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)指在磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)T2WI或FLAIR序列上表现为高信号的脑白质损伤,常见于遗传性和获得性疾病如脑血管病、

代谢性疾病、自身免疫性、感染、中毒性和肿瘤等。其中血管源性WMH是与年龄或血管危险因素相关的脑小血管病变所引起的损伤,是当前被广泛认可的脑小血管病(cerebral small vessel disease, CS-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771154)

收稿日期:2020-03-16;修回日期:2020-07-04

作者简介:黄超娟(1996-),女,硕士研究生在读,主要从事脑小血管病相关研究。

通信作者:孙中武(1964-),男,教授,主任医师,医学博士,博士生导师,主要从事痴呆与认知障碍的研究。Email:sunzhwu@126.com。

VD)的影像学标志物。CSVD是指累及脑的小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等直径40~900 μm 的小血管的各种结构或功能性的病变,从而导致相应临床、认知、影像及病理表现的综合征。CSVD占缺血性脑卒中病因的10%~30%,认知功能损害病因的50%~70%,是血管性痴呆最重要的原因,且与步态障碍、尿便障碍、情绪障碍等相关^[1-3]。CSVD影像学标志物主要包括近期皮质下小梗死、腔隙、血管源性WMH、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩^[4]。血管源性WMH作为其主要标志物,与慢性低灌注密切相关^[5]。探讨无创定量测定脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术在血管源性WMH中的应用,有助于进一步了解血管源性WMH发生和发展机制,WMH与临床症状之间的相关性及潜在机制,为疾病早期诊断、早期干预和动态监测提供依据。

1 动脉自旋标记技术

近年来,随着MRI技术的进展,通过ASL技术可直接无创定量测定CBF。ASL灌注成像技术通过射频脉冲标记动脉血中的水质子,磁化标记的水质子作为可自由扩散的内源性示踪剂,经过一定的动脉运输时间后,标记的血液流入脑组织,包含标记水和静态组织水信号的为标记图像,在未进行标记时获取的为控制图像,标记图像减去控制图像产生的即为灌注图像,从中可获得磁化标记的水质子对组织的灌注情况^[6]。标记的血液在一定的延迟时间后成像,即标记后延迟时间(post-labeling delay, PLD),PLD过短时,不能将标记的水质子完全输送到组织,PLD过长时,会低估CBF,掩盖真实的组织灌注状态,并导致T1大幅度衰减,从而降低信噪比。研究推荐,年龄<70岁的健康个体,PLD为1800 ms;年龄>70岁的健康个体,PLD为2000 ms;成年患者PLD为2000 ms。ASL得到的灌注信息以CBF表示,CBF以 $\text{mL}/(100\text{ g}\cdot\text{min})$ 为单位。

根据标记动脉水质子的方法不同,ASL可分为脉冲式ASL(pulsed ASL, PASL)、连续式ASL(continuous ASL, CASL)、伪连续式ASL(pseudo-CASL, pCASL)、选择性ASL(selective ASL, SASL)等。PASL标记时间短,效率高,但信噪比低;CASL信噪比高,但标记时间长,效率低,对设备要求高;pCASL综合PASL及CASL优点,是目前应用最广泛的ASL技术,欧洲痴呆症联盟推荐3.0T pCASL结合背景抑制技

术应用于脑小血管病研究^[7]。ASL与PET、SPECT等组织灌注金标准技术有较好的一致性^[8],且无创,无电离辐射,无造影剂注射,重复性好,并且能够对脑血流量进行定量评估,花费少,不影响血液物理化学及生理特性,不受血脑屏障影响。这些优点使ASL更适用于健康个体、肾功能不全者和儿童,更便于随访。但ASL技术标记图像与控制图像之间的信号差仅为1%~2%,信噪比较低,且易受生理噪声和运动、磁敏感伪影干扰。

2 ASL技术在血管源性WMH中的研究进展

2.1 单一ASL技术

年龄、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等血管危险因素可损伤脑灌注,引起血管源性WMH发生,进而导致认知功能损害等临床症状^[9-10],其中高血压被认为是最重要的危险因素。研究提示,高血压患者较无高血压者有更高的WMH负荷^[11]和更低的CBF。ASL技术能够在轻度高血压阶段即可检测出表现正常的白质的细微血液动力学异常,在这些区域中观察到的CBF降低可能提示WMH风险增加^[12]。进一步研究发现,高血压患者额叶皮质WMH负荷与较低的CBF及MoCA评分相关,即使在轻度高血压阶段,脑灌注不足也可引起认知功能损害^[13]。另有研究表明,1型糖尿病患者精神运动速度降低与双侧尾状核、丘脑和额上回的CBF降低有关;高脂血症患者瞬间记忆下降,与枕叶和颞叶内侧以外的皮质及灰质区域CBF较低有关^[14]。同时,各个危险因素间存在协同作用,而大部分血管危险因素是可控的,如经过治疗的高血压患者WMH进展减慢,因此,血管危险因素的早期干预有利于延缓WMH发生发展。

研究提示,WMH内CBF较周围组织降低^[15],且WMH弥漫融合者全脑、皮质灰质、皮质下CBF均较点状或开始融合者的CBF降低约20%。WMH负荷越高者,全脑白质平均CBF、WMH处及其周围CBF越低。基线CBF是否可以预测WMH进展仍存在争议。van der Veen等^[16]纳入574名脑小血管病患者进行为期4年的随访研究,发现WMH进展与全脑CBF降低程度相关,但与基线CBF无关。另一项纳入82名CSVD患者的研究则发现基线CBF可预测WMH进展^[17]。一项联合认知的研究进一步提示,更高的基线CBF,尤其是左侧前额叶背外侧皮质和右侧丘脑处,与更好的执行功能有关^[18],提示丘脑-前额叶环路的良好灌注有利于

执行功能的保留,与其他研究结果相一致^[19-20]。随访研究发现,全脑和额叶较高基线的 CBF 与四年后更好的认知功能,尤其是情景记忆相关,而后扣带回皮质 CBF 较低者,认知能力下降速度更快^[21]。

WMH 形成与发展非单一机制作用结果,可能与低灌注、血脑屏障破坏、淋巴回流障碍、遗传等多机制交互作用有关^[22-23],ASL 仅有 CBF 这一单一灌注参数指标,因此需将 ASL 与多模态磁共振技术联合进行大规模纵向性研究,探讨单一机制及多机制交互作用在血管源性 WMH 发生发展中的作用,以更全面多方位的探究其潜在机制,为早期诊断、早期干预提供基础。

2.2 ASL 联合多模态磁共振技术

2.2.1 弥散张量成像

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是测量白质纤维束的方向性和完整性,揭示白质纤维束超微结构改变的 MRI 新技术。参数包括平均弥散率 (mean diffusivity, MD) 和各向异性分数 (fractional anisotropy, FA), MD 越大,FA 越小,白质微结构损伤越严重。WMH 周围存在 WMH 半暗带,即 WMH 周围区域,虽然在常规 MRI 上表现为正常的脑白质 (normal appearing white matter, NAWM),但已处于缺血状态,且有轻微免疫组化及病理学损害^[24],较其他 NAWM 更容易发展为 WMH。ASL 联合 DTI 的研究报道,WMH 血流半暗带范围约 12 ~ 14 mm,结构半暗带范围约 2 ~ 9 mm^[17,25]。NAWH 的血流改变可能早于结构改变,因此,猜测 CBF 的异常可能是 WMH 的始发因素。

MD 是 WMH 进展的最佳预测指标,低基线 CBF 和 FA 以及高基线 MD 均与新增侧脑室旁白质高信号 (periventricular white matter hyperintensity, PVWMH) 独立相关,而 CBF 与深部白质高信号 (deep white matter hyperintensity, DWMH) 病变进展无关^[26],研究提示 DTI 预测 WMH 进展比 ASL 更敏感,WMH 进展可能是由于继发于低灌注的脱髓鞘损伤。PVWMH 及 DWMH 进展结果不尽相同,可能是 PVWMH 位于分水岭区域,易受慢性低灌注影响,两者解剖差异产生的结果。联合认知功能进一步分析发现,CBF 下降越迅速,MD 上升越快,信息处理速度恶化越明显^[18]。DTI 定义的结构半暗带可能提供微观结构完整性破坏的全面信息,血流半暗带可能提供病因学机制,联合 ASL 及 DTI 有助于深入了解 WMH 的形成和进展机制。

2.2.2 血氧水平依赖的磁共振技术

与单个“基

线”期间的生理成像不同,血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 磁共振技术通过生理刺激诱发高二氧化碳血症,获取脑血管反应性 (cerebral vascular reactivity, CVR) 指标,CVR 越低,脑血管储备能力越差。有关 ASL 及 BOLD 在 WMH 中的敏感性研究结果不一。Sam 等^[27] 和 Rane 等^[28] 发现,CVR 可能是 WMH 更敏感的生物学指标,并能更好的预测 NAWM 是否发展为 WMH。然而,Marstrand 等^[35] 认为,WMH 中 CBF 显着降低,但 CVR 差异无统计学意义。研究结果不一可能是由于 MRI 方法、研究对象及样本量的差异。数据表明,认知功能初始减退者顶叶和额颞区 CBF 和 CVR 降低,而在可能发展为 MCI 的高风险人群中存在顶叶和额颞区 CBF 和 CVR 升高现象,这可能与代偿机制相关,并可能预测随后的认知功能障碍^[29]。综合利用 ASL 及 BOLD 技术,可联合脑血流灌注及血管储备功能,动态研究 WMH 的病理生理,更好地理解 WMH 的潜在机制。

2.2.3 基于体素的形态学

基于体素的形态学 (voxel-based morphometry, VBM) 测量是一种基于体素对脑结构磁共振的分析技术,可以检测出全脑灰质、白质的轻微改变,在活体脑进行精确的形态学研究。研究联合 ASL 与 VBM 发现,标准化脑容积及 WMH 负荷体积均与全脑及皮质 CBF 有关^[30]。此外,一项有关 WMH 负荷与灰质 CBF 及灰质体积之间相关性的研究提示左前壳核、胼胝体压部、尾状核头部、额极的 WMH 体积与灰质 CBF 呈负相关;舌回、双侧海马的 WMH 体积与灰质体积呈负相关^[31]。有关纵向性研究发现,全脑 CBF 下降速度与灰质体积减少及执行功能减退速度呈正相关^[18],大脑后动脉供血区处低灌注与脑萎缩,WMH 严重程度,认知功能损害程度相关^[32]。灰质或白质体积的轻微变化可能反映了潜在的白质损害风险,可联合 ASL 与 VBM 进行定量分析 WMH 体积变化与灌注改变间相关性,作为影像学标志物进一步研究。

2.2.4 动态对比增强 MRI

动态对比增强 MRI (dynamic contrast enhanced, DCE-MRI) 基于钆造影剂 (Gd-DTPA),获取对比剂注入前后图像,可定量微小泄漏,是最常见的量化血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 功能的技术,其参数渗透率及渗透容积越大,血脑屏障破坏越严重。研究发现,WMH 负荷与 WMH、NAWM、皮质下灰质及深部灰质的 BBB 通透性呈正相关^[33],BBB 通透性改变的 NAWM 处

更易发展为 WMH。联合 ASL 及 DCE 的研究表明, WMH 周围半暗带区域,每接近 WMH 1 mm,CBF 下降 2.2 mL/min/100 g,渗透容积增加 0.7%,在 WMH 和 NAWM 中 CBF 与渗透参数呈负相关,越接近 WMH 处其相关性越强^[34]。这可能是由于神经血管单位(neurovascular unit, NVU)中 BBB 损害及低灌注的相互作用使代谢毒物与废物堆积,血管周围水肿,脑细胞中毒,从而导致 WMH 形成。未来的研究可联合 ASL 与 DCE 进一步探索 NVU 的深层机制,进而了解 WMH 的病理生理机制。

3 小结与展望

综上所述,CSVD 非局灶性病变,而是局灶性病变引起的局部及远处脑结构损害,影响全脑结构及功能网络连接,ASL 仅有单一的 CBF 血流灌注指标,不能完全解释血管源性 WMH 发生发展及临床症状,这可能与受教育程度、局部病灶的远隔效应、代偿机制及脑储备等相关。ASL 联合多模态磁共振技术将有助于从多机制角度探究血管源性 WMH 形成发展及其与认知、行为障碍等临床症状间的相关性,协助疾病早期诊断、早期干预、动态监测以及评估进展风险,提高疾病分化的敏感性和特异性。由于 CBF 变化部分可逆,改善脑血流的相关干预措施,可能在一定程度上挽救部分脑白质,改善临床症状。因此未来研究可将 ASL 与多模态磁共振技术相结合,进行大规模纵向性研究。

参 考 文 献

- [1] Li P, Wang Y, Jiang Y, et al. Cerebral small vessel disease is associated with gait disturbance among community-dwelling elderly individuals: the Taizhou imaging study [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2814-2824.
- [2] Dhamoon MS, Cheung YK, Bagci A, et al. Periventricular White Matter Hyperintensities and Functional Decline [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(1): 113-119.
- [3] Ding D, Xiong Y, Zhao Q, et al. White Matter Hyperintensity Predicts the Risk of Incident Cognitive Decline in Community Dwelling Elderly [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(4): 1333-1341.
- [4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [5] Shi YL, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(10): 1653-1667.
- [6] Nery F, Gordon I, Thomas DL. Non-Invasive Renal Perfusion Imaging Using Arterial Spin Labeling MRI: Challenges and Opportunities [J]. *Diagnostics*, 2018, 8(1): 101-115.
- [7] Alsop DC, Detre JA, Golay X, 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(1): 102-116.
- [8] Fallmar 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): 4237-4246.
- [9] Zhou YN, Gao HY, Zhao FF, et al. The study on analysis of risk factors for severity of white matter lesions and its correlation with cerebral microbleeds in the elderly with lacunar infarction [J]. *Medicine*, 2020, 99(4): 865-871.
- [10] Zhao J, Wu Y, Piao XY. Serum alkaline phosphatase level is correlated with the incidence of cerebral small vessel disease [J]. *Clin Invest Med*, 2019, 42(1): 47-52.
- [11] Li T, Liu X, Diao S, et al. H-Type Hypertension Is a Risk Factor for Cerebral Small-Vessel Disease [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6498903.
- [12] Wang T, Li Y, Guo X, et al. Reduced Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Mild to Moderate Hypertension as Revealed by 3D Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(3): 635-643.
- [13] Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naive middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(8): 23-32.
- [14] Ryan JP, Aizenstein HJ, Orchard TJ, et al. Basal ganglia cerebral blood flow associates with psychomotor speed in adults with type 1 diabetes [J]. *Brain imaging Behav*, 2018, 12(5): 1271-1278.
- [15] Dolui S, Tisdall D, Vidorreta M, et al. Characterizing a perfusion-based periventricular small vessel region of interest [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 10(1): 897-906.
- [16] van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Longitudinal Relationship Between Cerebral Small-Vessel Disease and Cerebral Blood Flow The Second Manifestations of Arterial Disease-Magnetic Resonance Study [J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1233-1238.
- [17] Promjunyakul NO, Lahna DL, Kaye JA, et al. Comparison of cerebral blood flow and structural penumbras in relation to white matter hyperintensities: A multi-modal magnetic resonance imaging study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,

- 2016, 36(9): 1528-1536.
- [18] Staffaroni AM, Cobigo Y, Elahi FM, et al. A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(12): 3522-3533.
- [19] Ouhaz Z, Fleming H, Mitchell AS. Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(33): 1-18.
- [20] Parnaudeau S, Bolkan SS, Kellendonk C. The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(8): 648-656.
- [21] De Vis JB, Peng SL, Chen X, et al. Arterial-spin-labeling (ASL) perfusion MRI predicts cognitive function in elderly individuals: A 4-year longitudinal study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(2): 449-458.
- [22] Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, et al. Location-specific characteristics of perivascular spaces as the brain's interstitial fluid drainage system [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 9-15.
- [23] Freeze WM, Jacobs HIL, de Jong JJ, et al. White matter hyperintensities mediate the association between blood-brain barrier leakage and information processing speed [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 85: 113-122.
- [24] Promjunyakul N, Lahna D, Kaye JA, et al. Characterizing the white matter hyperintensity penumbra with cerebral blood flow measures [J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 224-229.
- [25] Maillard P, Fletcher E, Lockhart SN, et al. White Matter Hyperintensities and Their Penumbra Lie Along a Continuum of Injury in the Aging Brain [J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1721-1726.
- [26] Promjunyakul NO, Dodge HH, Lahna D, et al. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time [J]. *Neurology*, 2018, 90(24): 2119-2126.
- [27] Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(2): 277-285.
- [28] Rane S, Koh N, Boord P, et al. Quantitative cerebrovascular pathology in a community-based cohort of older adults [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 65: 77-85.
- [29] van der Thiel M, Rodriguez C, Van De Ville D, et al. Regional Cerebral Perfusion and Cerebrovascular Reactivity in Elderly Controls With Subtle Cognitive Deficits [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11(19): 1-12.
- [30] Benedictus MR, Binnewijzend MAA, Kuijter JPA, et al. Brain volume and white matter hyperintensities as determinants of cerebral blood flow in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(12): 2665-2670.
- [31] Crane DE, Black SE, Ganda A, et al. Gray matter blood flow and volume are reduced in association with white matter hyperintensity lesion burden: a cross-sectional MRI study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 131-139.
- [32] Liu M, Nie ZY, Li RR, et al. Correlation of Brain Perfusion with White Matter Hyperintensity, Brain Atrophy, and Cognition in Patients with Posterior Cerebral Artery Stenosis and Subjective Cognitive Decline [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5729-5738.
- [33] Li Y, Li M, Zhang X, et al. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden [J]. *J Neurol*, 2017, 264(7): 1474-1481.
- [34] Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2019, 92(15): 1669-1677.
- [35] Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*, 2020, 30(4): 972-976.