

动脉自旋标记技术的研究进展

黄浩哲 综述 李文涛 审校

复旦大学附属肿瘤医院影像诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)作为一种非侵入性的磁共振功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术, 利用动脉血作为内源性示踪剂, 避免患者不适和潜在危险来追踪由病变引起的血流变化, 从而得到组织生理学及病理学信息。现就该技术的工作原理及分类、与其他技术的比较、临床应用和未来展望作一综述。

[关键词] 磁共振功能成像; 灌注; 动脉自旋标记

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.11.014

中图分类号: R730.44 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)11-0930-05

The progress of arterial spin labeling HUANG Hao-zhe, LI Wen-tao (Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Wen-tao E-mail: liwentao98@126.com

[Abstract] As a kind of non-invasive functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques, arterial spin labeling (ASL) takes full advantage of arterial blood as an endogenous tracer to track changes of blood flow caused by lesions and to obtain the physiological and pathological information of relative tissues avoiding patients' discomfort and potential danger. This review focused on working principle and categories of ASL, the comparisons with other methods, clinical application, and future prospects of ASL.

[Key words] Functional magnetic resonance imaging; Perfusion; Arterial spin labeling

磁共振功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可反映组织微血管灌注分布及血流灌注情况。根据其成像原理, 可大致分为两类, 即对比剂首过灌注成像和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)成像。前者与CT增强扫描方法类似, 所不同的是注入顺磁性对比剂(如Gd-DTPA); 而ASL则是将动脉血中水分子作为内在标记物, 无需注射外源性对比剂便可得到较高信噪比(signal to noise ratio, SNR)图像^[1]。

1 ASL技术简介

1.1 ASL原理及分类

近年来, ASL作为一种评价脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的非侵入性fMRI技术得到了广泛关注和研究。ASL的工作原理是利用选择性反转恢复脉冲在成像平面近端标记动脉中

的水质子, 待其流入成像平面后与未标记的水质子进行交换, 改变局部组织的磁化率来反映血流灌注情况, 从而产生对比图像。自1992年Williams等^[2]首创了基础ASL技术至今, ASL已经发展了多种序列, 除了传统两大类型, 即连续法(continuous-ASL, CASL)和脉冲法(pulsed-ASL, PASL)之外, 还包括假连续ASL(pseudo-CASL, pCASL)和速率选择ASL(Velocity Selective-ASL, VSASL)等衍生技术。

CASL是利用隔热快速反转脉冲对动脉质子进行连续标记^[2], 其优点是既能得到高SNR图像, 又能全脑成像^[3], 但为了产生隔热反转脉冲, 必须满足两个条件: ①整个标记过程必须比间歇时间短(即“快速”); ②有效磁场方向的变化必须足够慢, 从而使磁场方向与磁化方向的夹角保持不变(即“隔热”)。这也就注定了CASL的最大缺陷, 即需要足够长的脉冲来产生隔热反转脉冲^[2]。而在临床实践中, 绝大多数MR机

器并不能满足产生长脉冲的硬件要求,而且还会产生磁化转移(magnetization transfer, MT)效应^[1],但是这些难题可以由双线圈CASL或pCASL等技术解决。

与CASL相比,PASL使用的是更易实施的短脉冲(通常10~15 ms),受MT的影响更小,所以PASL的应用更加广泛^[4]。但是PASL的缺点也不容忽视:①PASL的SNR比CASL低;②对传输时间敏感性高;③层面伪影限制了大脑扫描覆盖率,不能全脑扫描。

pCASL技术集CASL和PASL各自优势,利用短梯形脉冲来标记流入的质子。Wu等^[5]研究证实,在3.0 T场强下,pCASL的SNR比PASL高50%;标记有效率比CASL高18%。Gevers等^[6]对6名健康志愿者在3个影像中心均进行pCASL、CASL和PASL检查,结果发现pCASL联合背景抑制法得到的数据结果差异性最小。

VSASL与传统ASL标记过程相似,唯一不同的是,VSASL基于动脉血质子的速率而非位置。Qiu等^[7]对10例烟雾病患者进行氙气-CT、pCASL、VSASL和动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced, DSC)检查,结果发现相对于传统ASL技术,VSASL对运输延迟更加不敏感,并且可以测量低血流脑血管病患者的CBF。

1.2 ASL与其他技术的比较

1.2.1 ASL与DSC的比较

DSC成像是经静脉团注外源性顺磁性对比剂,检测对比剂通过毛细血管床时,由磁敏感效应引起的信号改变,从而反映组织的灌注信息。相比于DSC技术,ASL的优势显而易见,即ASL无需注射外源性对比剂,直接利用动脉血中水质子作为示踪剂,具有无创性和良好的重复性。此外,ASL利用反转射频脉冲所产生的持续时间较短,具有较高的空间特异性。

1.2.2 ASL与血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)的比较

BOLD是在大脑活动时,利用氧化和脱氧血红蛋白相对浓度变化时产生的局部不均匀磁场

来显像。BOLD与ASL均是一种利用内源性示踪剂且较易实施的无创性检查,但BOLD的SNR和时间分辨率更高,并且无需脉冲激发,而ASL的优势则体现在空间定位和信号量化上。①空间定位: BOLD效应主要产生于CBF、脑血流容积和耗氧量,但不能精确到神经活动的具体区域,而ASL是单独根据CBF来实现直接定位;②信号量化: ASL可以直接对比活动前后CBF基线水平来反映病理生理情况,但BOLD却无法将其量化,并且实验证明CBF基线与相应的BOLD反应并不匹配;③能量频谱: BOLD信号在低频波时的振幅较高,不适宜低于0.01 Hz的基础频率,而ASL能量波谱相对独立,适于追踪不断变化的频率;④敏感性: ASL可以结合自旋回波减少伪影从而提高敏感性,而BOLD只有在高场强下才能实现最高敏感性^[8]。

2 ASL的临床应用

2.1 在神经系统中的应用

CBF占整个心输出量的20%,因此正确评价CBF对了解脑功能情况十分必要。ASL可以不用注射外源性对比剂即可获得与数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)相似的结果,并提供血流动力学及脑功能方面的信息^[3]。

2.1.1 脑血管病变

吴冰等^[9]先后对10例颈内动脉狭窄患者进行血管编码动脉自旋标记(VE-ASL)和DSA检查,发现在Willis环与软脑膜动脉侧支循环形成方面,两者具有很好的一致性($\kappa=0.855$ 1, $Z=4.421$, $P<0.000$ 1),充分证实VE-ASL在此方面的应用价值。同时,在ASL结合局部脑内动脉成像和血管反应测量技术后,Hendrikse等^[10]证实了在高场强(≥ 3.0 T)下,ASL对慢性脑血管疾病、中风、烟雾病、动静脉畸形甚至血管性痴呆的安全有效性。

2.1.2 脑功能病变

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和轻度意识损伤(mild cognitive impairment, MCI)是认知能力正常脑衰老到痴呆的临床过渡阶段。研究表明这与脑灌注异常有关,因此

Alexopoulos等^[11]就利用PASL对19例AD患者和24例MCI患者与24名健康老年人作一对比,发现PASL检查结果与核医学检查一致:大多数AD和MCI患者表现为顶叶的低灌注。此实验充分证实了在正常脑衰老过渡到痴呆时,PASL在监测脑灌注变化方面的应用价值,并且预示其在AD诊断方面可以取代核医学检查。Fernandez-Seara等^[12]也同样验证了ASL在测量帕金森患者CBF方面的有效可行性。

2.1.3 脑肿瘤

脑胶质瘤复发与放射性坏死的鉴别一直是临床上的难题。Ozsunar等^[13]对已接受过手术和放疗的30例胶质瘤患者的33次ASL检查结果、32次动态磁敏感对比增强脑血流量(DSC-enhanced cerebral blood volume, DSCE-CBV)检查结果和26次PET检查结果进行比较,统计得出PET的敏感度为81%,DSCE-CBV为86%,ASL为88%,证明了ASL可以更加精确地鉴别两者。此外,Yamashita等^[14]也利用ASL、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和PET来区分37例脑胶质瘤和19例脑淋巴瘤患者,结果显示,在脑胶质瘤中,ASL测量的肿瘤血流(tumor blood flow, TBF)和DWI测量的最小表面弥散系数均比脑淋巴瘤高,而PET的FDG最大摄取量却比脑淋巴瘤低,故ASL可以联合DWI、PET来鉴别淋巴瘤和胶质瘤。此外,Hirai等^[15]和Thomsen等^[16]也都通过胶质瘤患者来证实ASL在测量TBF方面与DSC有较高的一致性。

Yamashita等^[17]在3.0 T场强下用PASL测量5例成血管细胞瘤和14例脑转移瘤患者(包括7例肺癌转移、4例乳腺癌转移、1例胃癌转移、1例肾癌转移和1例不明原发癌灶转移)的绝对和相对TBF,并运用*t*检验分析数据,统计得出成血管细胞瘤患者绝对和相对TBF都明显高于脑转移瘤患者,但肾癌脑转移瘤却表现为类似于成血管细胞瘤的高TBF。此实验证实了ASL可提供鉴别这两种颅内肿瘤的有效信息。

为了评估pCASL和DSC对脑膜瘤检测的可行性、定量对比和检查质量,Lehmann等^[18]对

8例脑膜瘤患者进行对比分析,并通过Spearman非参数相关检验分析数据,发现两种检查结果一致,并由此推断对于禁忌注射对比剂的患者,ASL可以替代DSC检查。

2.2 在肾脏疾病中的应用

Liu等^[19]使用ASL检测小鼠注射对比剂后肾血流量(renal blood flow, RBF)的变化,并通过H&E染色法证实ASL结果:髓质外侧RBF值低于皮质和髓质内侧;同时论证了ASL可精准评价药物导致的肾毒性情况。Lanzman等^[20]比较了34例肾肿瘤患者的病理和ASL检查结果,发现可以根据肾灌注量来诊断肾肿瘤的病理类型:嗜酸性粒细胞瘤的灌注量比肾细胞癌高;乳突状肾细胞癌的灌注量又比其他亚型肾细胞癌低。众所周知,肾功能损伤与肾皮髓质血流灌注下降有密切关系,因此Rossi等^[21]统计了8名健康志愿者和9例中度肾功能损伤(慢性肾脏病1~3期)患者的RBF,结果9例患者灌注量[皮质:(263 ± 81)mL·100 g⁻¹·min⁻¹,髓质:(244 ± 77)mL·100 g⁻¹·min⁻¹]与8名健康志愿者灌注量[皮质:(329 ± 53)mL·100 g⁻¹·min⁻¹,髓质:(301 ± 51)mL·100 g⁻¹·min⁻¹]差异有统计学意义($P < 0.05$),表明ASL有助于检测慢性肾功能紊乱及监测肾功能变化。

2.3 在肺疾病中的应用

肺灌注在病理状态下(如肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病等)会发生变化,因此肺灌注的生理学和临床学意义极其重要。Schraml等^[22]检测对比33例肺囊性纤维化患者与5名健康志愿者的肺灌注,ASL结果显示,肺囊性纤维化患者的肺灌注量较健康志愿者低。因此,ASL为肺囊性纤维化患者提供了良好的检测方法。Arai等^[23]用ASL-FAIRER序列研究了在常氧、低氧和高氧下肺血流的空间分布情况,用多层快速梯度回波序列定量分析氢质子密度,结果显示ASL检测的肺血流量和氢质子密度的空间分辨率高。虽然PET、SPECT和CT也可替代ASL,但这些技术有电离辐射,不宜人体重复检查。

2.4 在心脏疾病中的应用

ASL不仅能显示冠心病患者心肌的受累范

围,还能明确损伤心肌能否挽救,从而决定是否有必要实施高风险的冠脉扩张或冠脉成形术。虽然CT和MRI也应用于心肌的灌注分析,但由于其需要依赖药动学来评价灌注,所以定量分析绝对灌注值有一定难度。近期,Campbell-Washburn等^[24]利用心电图门控(ECG-gated)Look-Locker FAIR序列联合分段K-空间对小鼠心脏进行ASL检查,探究心肌ASL灌注测量的变异性和可重复性,为人类心脏ASL临床前研究提供了平台。

3 展望

ASL必然的发展趋势是开发高场强成像新技术。因为在高场强下,ASL可产生更长的 T_1 值来提高SNR;其次是发展校准BOLD fMRI成像,即ASL结合BOLD测量CBF技术。单独应用ASL可以测出引起BOLD反应的最少氧代谢量,但是高碳酸血症时,ASL则具有局限性,然而校准BOLD fMRI成像可以摆脱低氧的限制;最后是发展ASL分析方法来提高敏感性。毫无疑问,更精确的分析方法能解决更复杂的问题^[8]。

总之,ASL作为一种完全无创的MR灌注成像法,在评价组织器官灌注方面已经取得了一定成果。随着MRI技术的不断发展和理论基础的进一步完善,ASL的研究领域与临床应用将会得到更广泛的拓展。

[参 考 文 献]

- [1] FERRE J C, BANNIER E, RAOULT H, et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, doi: 10.1016/j.diii.2013.06.010.
- [2] WILLIAMS D S, DETRE J A, LEIGH J S, et al. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(1): 212-216.
- [3] ROBSON P M, DAI W Y, SHANKARANARAYANAN A, et al. Time-resolved vessel-selective digital subtraction MR angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling [J]. *Radiology*, 2010, 257(2): 507-515.
- [4] PIZZINI F B, FARACE P, MANGANOTTI P, et al. Cerebral perfusion alterations in epileptic patients during peri-ictal and post-ictal phase: PASL vs DSC-MRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(6): 1001-1005.
- [5] WU W C, FERNANDEZ-SEARA M, DETRE J A, et al. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudo-continuous arterial spin labeling [J]. *Magn Reson Imaging*, 2007, 58(5): 1020-1027.
- [6] GEVERS S, VAN OSCH M J, BOKKERS R P, et al. Intra- and multicenter reproducibility of pulsed, continuous and pseudo-continuous arterial spin labeling methods for measuring cerebral perfusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(8): 1706-1715.
- [7] QIU D Q, STRAKA M, ZUN Z H, et al. CBF measurements using multidelay pseudocontinuous and velocity-selective arterial spin labeling in patients with long arterial transit delays: comparison with xenon CT CBF [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(1): 110-119.
- [8] BOROGOVAC A, ASLLANI I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constrains, and experimental challenges in neurosciences [J]. *Int J Biomed Imaging*, 2012, 818456. doi: 10.1155/2012/818456.
- [9] 吴冰, 王霄英, 郭佳, 等. VE-ASL MRI评价脑动脉侧支循环一与DSA比较 [J]. *放射学实践*, 2012, 27(7): 722-725.
- [10] HENDRIKSE J, PETERSEN E T, GOLAY X. Vascular disorders: insights from arterial spin labeling [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2012, 22(2): 259-269.
- [11] ALEXOPOULOS P, SORG C, FORSCHLER A, et al. Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 69-77.
- [12] FERNANDEZ-SEARA M A, MENGUAL E, VIDORRETA M, et al. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2743-2750.
- [13] OZSUNAR Y, MULLINS M E, KWONG K, et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging [J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(3): 282-290.
- [14] YAMASHITA K, YOSHIURA T, HIWATASHI A, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography [J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(2): 135-143.
- [15] HIRAI T, KITAJIMA M, NAKAMURA H, et al. Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(11): 2073-2079.
- [16] THOMSEN H, STEFFENSEN E, LARSSON E M. Perfusion MRI (dynamic susceptibility contrast imaging) with different measurement approaches for the evaluation of blood flow and blood volume in human gliomas [J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(1): 95-101.
- [17] YAMASHITA K, YOSHIURA T, HIWATASHI A, et al.

- Arterial spin labeling of hemangioblastoma: differentiation from metastatic brain tumors based on quantitative blood flow measurement [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54(8): 809-813.
- [18] LEHMANN P, MONET P, DE MARCO G, et al. A comparative study of perfusion measurement in brain tumours at 3 Tesla MR: Arterial spin labeling versus dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(1): 21-26.
- [19] LIU Y P, SONG R, LIANG C, et al. Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for evaluation of renal injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(4): F551-F558.
- [20] LANZMAN R S, ROBSON P M, SUN M R, et al. Arterial spin-labeling MR imaging of renal masses: correlation with histopathologic findings [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 799-808.
- [21] ROSSI C, ARTUNC F, MARTIROSIAN P, et al. Histogram analysis of renal arterial spin labeling perfusion data reveals differences between volunteers and patients with mild chronic kidney disease [J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(8): 490-496.
- [22] SCHRAML C, SCHWENZER N F, MARTIROSIAN P, et al. Non-invasive pulmonary perfusion assessment in young patients with cystic fibrosis using an arterial spin labeling MR technique at 1.5 T [J]. *MAGMA*, 2012, 25(2): 155-162.
- [23] ARAI T J, PRISK G K, HOLVERDA S, et al. Magnetic resonance imaging quantification of pulmonary perfusion using calibrated arterial spin labeling [J]. *J Vis Exp*, 2011(51): e2712.
- [24] CAMPBELLI-WASHBURN A E, PRICE A N, WELLS J A, et al. Cardiac arterial spin labeling using segmented ECG-gated Look-Locker FAIR: variability and repeatability in preclinical studies [J]. *Magn Reson Med*, 2013, 69(1): 238-247.
- (收稿日期: 2013-05-06 修回日期: 2013-07-23)

《中国癌症杂志》举办继续教育函授班通知

经本刊编委会讨论决定, 本刊从2013年下半年起举办2014年度继续医学教育函授班:

一、2013年第8期起开设2014年度函授继续医学教育专栏, 本年度的主要内容包括: 胰腺癌、食管癌、胃癌的病理诊断、放射治疗及内外科治疗等。每期刊登1讲, 共12讲, 2014年第8期刊登考试试题, 第9期刊登正确答案, 要求学员认真阅读讲座后答题, 并将答案寄至编辑部(复印无效), 考卷经专人统一审阅, 合格者授予Ⅱ类继续教育学分10分, 学分证书由复旦大学附属肿瘤医院颁发。

二、参加对象: 所有正在从事医学专业技术工作的卫生技术人员。预参加者请写好本人姓名、年龄、性别、职称、职务、学历、选派单位名称(地址及邮政编码)、所在科室、联系电话等寄往本编辑部(E-mail: zgaz@chinajournal.net.cn; zgazzz@163.com), 同时通过邮局汇款(单位名称: 《中国癌症杂志》编辑部; 地址: 上海市徐汇区东安路270号)的方式支付函授教育费, 请在汇款备注中注明“2014年度函授继续教育”。编辑部收到学员报名和函授教育费后编号登记注册, 随即寄出注册费发票, 并按时寄上每期刊物。即日起开始报名。

三、学员每人收费200元, 赠送12期杂志。编辑部依据学员报名登记注册编号、交费记录和考试成绩于2014年10月30日以前寄发学分证书。

四、编委会邀请有关专家进行出题、阅卷工作, 并设专人负责。电话: 021-64188274; 传真: 021-64043766; 邮编: 200032; 联系人: 王露。欢迎广大医务人员踊跃参加。