

Application progresses of arterial spin labeling in kidney

WANG Yimin, LIU Ailian*, LIU Jinghong
(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of
Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] As a non-contrast technique, arterial spin labeling (ASL) has the ability to assess morphology of kidneys and obtain regional renal blood flow, which has been applied to many aspects of kidney diseases. This article included the principle and progresses of ASL technology, and the application and clinical value to evaluate renal perfusion in healthy volunteers, renal tumors, acute kidney injury and transplanted kidneys were also reviewed.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Arterial spin labeling; Kidney

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.08.039

磁共振动脉自旋标记技术在肾脏的应用进展

王逸敏, 刘爱连*, 刘静红
(大连医科大学附属第一医院放射科, 辽宁 大连 116011)

[摘要] 动脉自旋标记(ASL)技术无需应用外源性对比剂即可评估肾脏形态学改变,并可获得肾脏局部灌注血流量,已逐步被用于诊断肾脏疾病。本文简述 ASL 技术原理和进展,并对其在健康志愿者、肾肿瘤、急性肾损伤、移植肾灌注评估方面的应用进展进行综述。

[关键词] 磁共振成像;动脉自旋标记;肾脏

[中图分类号] R692; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)08-1298-04

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术采用动脉血作为内源性对比剂,以特殊频率脉冲标记 ROI 层面上游的血流,使血液自旋状态反转,当被标记的血液进入 ROI 的成像平面时进行图像采集,获得的图像被称为标记像,包括静态组织以及流经成像区的被标记动脉血,而未经标记采集的 ROI 的图像被称为控制像,将标记前后的 ROI 图像进行减影,即可获得 ROI 的血管影像。被标记的血流进入组织并与组织中的水进行交换,导致组织的 T1 值发生变化,将标记前后 ROI 组织 T1 信号相减即可产生灌注对比,可获得组织的血流灌注信息^[1]。

ASL 技术无需应用外源性对比剂即可评估组织

血流灌注情况,其优点在于无辐射、无需对比剂、安全、可重复性较高。目前 ASL 在脑部应用已经相对成熟,主要用于颅内肿瘤的定性和分级、脑功能病变、缺血性脑血管病等^[2-3]。其在腹部应用尚处在研究阶段,本文主要对磁共振 ASL 技术的概况和在肾脏的临床应用进展进行综述。

1 ASL 技术分类

1.1 2D-ASL 技术 根据标记方法的不同,ASL 技术分为连续式动脉自旋标记(continuous arterial spin labeling, CASL)、脉冲式动脉自旋标记(pulsed arterial spin labeling, PASL)、伪连续式动脉自旋标记(pseudo continuous arterial spin labeling, pCASL)和流速选择性动脉自旋标记(velocity selective arterial spin labeling, VSASL)等技术^[4]。

CASL 是利用长的射频脉冲加一个层面选择性梯度,使动脉血在流经接近成像平面前的标记平面时,经历绝热性快速通过过程而反转。其优点为 SNR 较高,

[第一作者] 王逸敏(1990—),女,甘肃天水人,在读硕士。研究方向:腹部影像诊断学。E-mail: 369141717@qq.com

[通信作者] 刘爱连,大连医科大学附属第一医院放射科,116011。
E-mail: cjr.liuailian@vip.163.com

[收稿日期] 2016-02-03 [修回日期] 2016-05-23

且其反转标记发生在单一层面,对射频线圈敏感区域要求不高;缺点为由于射频脉冲的存在,往往会引起磁化传递效应,导致灌注被高估。PASL 是对一个接近成像层面的层块进行反转标记,标记时间短,标记效率较 CASL 高,所需的射频能量也较低。pCASL 则结合了上述两者的优点,具有较高的 SNR 和标记效率。VSASL 不是对特定空间的血流进行标记,而是对特定流速的血流进行标记,其对延迟时间不敏感,对慢速血流显示较好,因此能更真实反映病理状态下血流减慢时的灌注情况。

目前应用于肾脏的 ASL 多采用流动敏感交互式反转恢复(flow-sensitive alternating inversion recovery, FAIR)技术,其属于 PASL 的一种。成像过程需进行 2 次采样,每次采样前施加 180° 反转激励脉冲,使氢质子发生翻转,其磁化矢量方向与 z 轴相反。第一次采样在经一定的反转恢复时间(inverse time, TI)后,氢质子反转恢复为初始状态时进行,而第一次采样前需施加一个较大范围的 180° 激励脉冲,使 TI 内激发范围外血液中的氢质子无法流入扫描层面;第二次所施加的激励脉冲范围较小,使 TI 内激发范围外的氢质子有足够的时间流入扫描层面;将第一次不含氢质子信号的数据与第二次含有氢质子信号的数据相减,去除血流以外静态的其他组织,可获得血流相关信息。

FAIR 技术常用的两种序列有平面回波-FAIR 序列(EPI-FAIR)和单次激发快速自旋回波-AIR 序列(SSFSE-FAIR)。EPI-FAIR 的采集速度较快,但其图像分辨率较低,图像常变形,且易受腹部呼吸运动的影响;SSFSE-FAIR 为单次激发自旋回波 k 空间共轭采集技术,采集速度较快,并且提高了空间分辨力,图像变形较小^[5]。

ASL 能够定量获得组织血流灌注值,直观反应器官及病变的血供情况,为临床诊断、疾病分型、治疗监测等提供有力的手段。在采用 ASL 进行肾脏扫描时,有自由呼吸法和屏气法,屏气法总扫描时间 2~4 min,每次屏气在 30 s 左右,多数患者能够配合;自由呼吸法扫描时间较屏气法长,约 30 min,可用于少数无法坚持屏气的患者。

1.2 3D-ASL 技术 3D-ASL 扫描时间较 2D-ASL 标记短,可在 1.5 s 内完成 1 000 次以上的准连续标记,实现了大范围的灌注成像,克服 2D-ASL 存在的 SNR 低及灌注不均匀等缺点,且 3D-ASL 采用螺旋 k 空间采集技术,采集效率高,图像的 SNR 提高,运动伪影降

低。而其 FSE 读取方式能够克服传统 EPI 序列的磁敏感伪影,使 3D-ASL 的应用部位更加广泛。对肾脏的研究^[6]结果表明,3D-ASL 较 2D SSFSE-FAIR 技术更可靠,且可进行容积评估,反映肾肿瘤内部的异质性。

2 ASL 技术在肾脏的应用

由于 ASL 技术不使用对比剂,较传统动态增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)更安全,可降低对比剂肾病发生率,因此被广泛用于评估健康志愿者的肾功能、药物对肾血流量的影响、肾肿瘤和急性肾损伤等肾脏疾病的血流以及肾移植后移植肾的血流灌注情况。

2.1 健康志愿者肾灌注评估 有研究^[7]表明,ASL 与 DCE-MRI 所测得的肾血流量无显著差异。Wu 等^[8]采用 DCE-MRI 对 19 名 25~68 岁志愿者进行 3.0T MR 扫描,发现 ASL 测得的肾血流量(renal blood flow, RBF)与采用 DCE-MRI 的 Block 循环去卷积算法获得的时间信号曲线计算出的肾皮质 RBF 值有良好的相关性,但两种技术在肾髓质 RBF 的测量中并无相关性,分析原因为 ASL 技术通常采用的肾脏灌注模型为假设被标记的血液与组织交换在短时间内完成,忽视了毛细血管壁渗透性的影响和血液对远端组织灌注的影响,因而导致 ASL 对肾血流情况的评估过于简单,与专用于肾脏血流动力学模型的 DCE-MRI 比较准确性欠佳。Wu 等^[8]的研究还发现 DCE-MRI 测得的 RBF 无论皮质、髓质均高于 ASL 测得的 RBF。相反 Winter 等^[9]认为 ASL 与 DCE-MRI 所得的 RBF 有良好的相关性,Zimmer 等^[10]则认为两者间相关性不佳。由于各研究均无金标准对照,尚无法判定哪种方法的准确率更高。

Gillis 等^[11]采用 ASL 技术对健康人的肾血流量进行 2 次重复测量,发现 2 次测量的肾脏灌注值和皮质灌注值、平均肾脏绝对灌注值无统计学差异;2 次测量的皮质灌注和全肾灌注的相关性均较好,表明 ASL 在测量肾脏血流灌注时有良好的可重复性。采用 ASL 的两种序列即 SSFSE-FAIR(包括屏气法、自由呼吸法)与 EPI-FAIR 对健康人肾脏诊断能力的研究^[5]表明,SSFSE-FAIR 屏气法及 EPI-FAIR 空间分辨率低,无法区分肾脏皮髓质,可粗略评价肾脏灌注情况;而 SSFSE-FAIR 自由呼吸法图像空间分辨率较高,肾脏解剖结构显示较好,可初步评判肾脏皮髓质的灌注状态。呋塞米可增加肾血管阻力,通过限制转化生长因子以减少肾血流量;同时,呋塞米介导的肾血流

量的减少也可能与肾血流量自身调节有关,呋塞米的利尿作用可促进肾排泄水分,自由水和钠由肾小球过滤,但较少被肾小管吸收,同时肾小管压力增加,从而使相邻的静脉收缩,导致肾血流量显著减少。Wang 等^[12]采用 ASL 技术研究呋塞米对健康人肾脏血流动力学的影响,发现注射呋塞米后,通过 ASL 技术可发现肾皮髓质的血流量均显著减低,且血流量的减低与志愿者尿意评分有相关性,不同等级尿意评分对应的血流量有差异。

2.2 肾肿瘤灌注评估 肾肿瘤是泌尿系常见的肿瘤,其发病率仅次于膀胱肿瘤,ASL 技术可很好地判断肿瘤血供情况、区分其病理类型、评估肿瘤治疗反应。Pedrosa 等^[13]研究 11 例合并有渐进性肾功能损伤患者的 17 个肾肿瘤病灶,结果表明 ASL 可很好地分辨富血供肿瘤与乏血供肿瘤,对于不同恶性程度的肿瘤,其血流量有统计学差异。ASL 技术也可通过血流灌注情况区分不同病理类型的肾癌,包括肾透明细胞癌、乳头状癌、嫌色细胞癌、未分类肾癌和嗜酸细胞腺瘤等,通过与病理对照,发现乳头状肾细胞癌的灌注水平低于其他类型的肾细胞癌,肾嗜酸细胞腺瘤的平均灌注水平和灌注峰值高于乳头状癌、嫌色细胞癌和未分类肾癌^[14]。此外,有学者^[15]进行了将人肾肿瘤种植在小鼠体内的动物实验,探讨肾肿瘤长期治疗反应和 24 h 内的短期治疗反应,并与 DCE-MRI 进行比较,结果发现长期与短期治疗后实验组小鼠肿瘤体积均缩小,ASL 所测得的平均灌注值较对照组减低,且 ASL 与 DCE-MRI 的结果具有良好的相关性;在与病理结果的对照中,长期治疗时 ASL 所反映的肿瘤灌注值与血管面积比、血管体积均减低,且有良好的相关性,而在 24 h 内的短期治疗中,尽管肿瘤灌注值与血管体积均减低,但并无显著的相关性。

2.3 急性肾损伤灌注评估 由于急性肾损伤的患者多合并肾功能不全,所以不能注射对比剂进行 MR 增强检查,通过 ASL 技术,可较好地反应肾脏灌注情况,并可避免加重患者肾脏负担。

Zhang 等^[16]采用 ASL 技术评估对比剂对肾血流量的影响,将 15 只兔随机分组注射碘帕醇-370 或等量生理盐水,1、24、48、72 h 后对其肾脏分别行 ASL 及 BOLD MR 成像,获取肾脏皮质、外髓外带、内髓外带、内髓的 RBF 及 $R2^*$ 值,结果显示 ASL 测得的实验组兔肾皮质平均血流量在 1 h 内较对照组减低 ($P < 0.05$),24 h 时降至最低; $R2^*$ 值 1 h 内较正常水平升高 ($P < 0.05$),在 24 h 内保持高水平;外髓 RBF 在注

射后 1、24、48 h 时均减低 (P 均 < 0.05);表明碘帕醇-370 造成的外髓血流量减少较皮质血流量减少更多,提示皮质对对比剂相关肾损伤更为敏感。也有学者^[17]采用大鼠模型,以血肌酐浓度为标准对比 ASL 与 BOLD MR 成像在对比剂急性肾损伤时的诊断效能,发现肾皮质和外髓带的 RBF 在 12~48 h 内明显减低,并在 72~96 h 后恢复至正常水平,皮质和外髓带的血流量、外髓带的含氧量较内髓带减低,同时也表明 ASL 结合 BOLD 成像是一种可行的无创监测肾灌注情况的检查方法。

在应用 ASL 与传统 DCE-MRI 评估急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 模型大鼠肾灌注情况时,研究^[10]表明 ASL 与 DCE-MRI 均能反映正常大鼠和 AKI 大鼠皮质灌注的差异。而在 AKI 患者 ASL 与肾组织学表现、肾菊粉及氨基马尿酸清除率的相关性研究^[18]中,发现 ASL 可很好地评估 AKI 后的肾灌注损伤。董建等^[19]的研究表明,正常人皮质的 RBF 与血肌酐水平有良好的相关性 ($P < 0.05$);与正常对照相比,AKI 患者肾皮质、髓质和全肾 RBF 均降低 (P 均 < 0.05),ASL 灌注成像可在不引入对比剂的条件下,对 AKI 患者的 RBF 进行分析。

2.4 移植肾灌注评估 有研究^[20]表明,ASL 技术可很好地评估移植肾的灌注情况,用于区分肾移植后的肾性反应(主要为排斥反应)和术后反应(移植肾肾周积液、肾动脉狭窄、泌尿系梗阻等)所造成的肾灌注损伤,肾移植后集合系统梗阻部分皮质灌注减低较非梗阻部分明显。ASL 技术也可用于移植后肾动脉狭窄的监测。但其缺点在于不同成像方位会影响灌注结果,血流速度过快会导致灌注被低估,不同移植肾皮质的 T1 值不同也会对灌注结果造成影响。ASL 在监测移植肾功能方面也有很好的应用价值,其与临床指标(血肌酐及肾小球滤过率)具有良好的对应性,且对肾皮质灌注值的测量可重复性较好^[21]。而无论正常人还是慢性肾脏病患者,1.5T 与 3.0T MRI 在测量肾皮质血流量方面差异无统计学意义^[22]。此外,在评估移植肾的灌注方面,ASL 与多 b 值双指数模型 DWI 有很好的相关性^[23]。因此,使用 ASL 技术可评估移植肾的功能及其预后。

综上所述,ASL 利用动脉血中的氢离子作为内源性对比剂,避免了一系列对比剂不良反应,且采用 ASL 技术可直观地对肾脏及其疾病的血流灌注情况进行定量分析。随着 ASL 技术的日益完善,其在肾脏疾病的应用日益广泛,可用于评估肾损害时肾功能改

变、判断肾肿瘤血供情况、对恶性肿瘤进行分型、监测肿瘤治疗情况及肾脏药物反应、评估移植后肾功能等,有很好的临床研究及应用前景。

[参考文献]

- [1] Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, et al. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol*, 2014, 15(5):554-577.
- [2] 孔凡国,王黎明,郭会利.不同脑灌注成像方法的临床应用及其比较. *中国介入影像与治疗学*, 2010, 7(1):86-90.
- [3] 顾加和,李澄,王礼同.动脉自旋标记技术研究进展及其在短暂性脑缺血发作中的应用. *中国医学影像技术*, 2016, 32(3):465-469.
- [4] Ferré JC, Bannier E, Raoult H, et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(12):1211-1223.
- [5] 张帆,张雪林,杨立,等. 3.0T 磁共振动脉自旋标记技术在正常成人肾脏检查中的应用. *南方医科大学学报*, 2013, 33(10):1478-1482.
- [6] Robson PM, Madhuranthakam AJ, Smith MP, et al. Volumetric arterial spin-labeled perfusion imaging of the kidneys with a three-dimensional fast spin echo acquisition. *Acad Radiol*, 2015, 53(4):891-901.
- [7] Cutajar M, Thomas DL, Hales PW, et al. Comparison of ASL and DCE MRI for the non-invasive measurement of renal blood flow: Quantification and reproducibility. *Eur Radiol*, 2014, 24(6):1300-1308.
- [8] Wu WC, Su MY, Chang CC, et al. Renal perfusion 3-t MR imaging a comparative study of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced techniques. *Radiology*, 2011, 261(3):845-853.
- [9] Winter JD, St Lawrence KS, Cheng HL. Quantification of renal perfusion: Comparison of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(3):608-615.
- [10] Zimmer F, Zöllner FG, Hoeger S, et al. Quantitative renal perfusion measurements in a rat model of acute kidney injury at 3T: Testing inter-and intra methodical significance of ASL and DCE-MRI. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53849.
- [11] Gillis KA, McComb C, Foster JE, et al. Inter-study reproducibility of arterial spin labelling magnetic resonance imaging for measurement of renal perfusion in healthy volunteers at 3 Tesla. *BMC Nephrol*, 2014, 15:23.
- [12] Wang J, Zhang Y, Yang X, et al. Hemodynamic effects of furosemide on renal perfusion as evaluated by ASL-MRI. *Acad Radiol*, 2012, 19(10):1194-1200.
- [13] Pedrosa I, Rafatzand K, Robson P, et al. Arterial spin labeling MR imaging for characterisation of renal masses in patients with impaired renal function: Initial experience. *Eur Radiol*, 2012, 22(2):484-492.
- [14] Lanzman RS, Robson PM, Sun MR, et al. Arterial spin-labeling MR imaging of renal masses: Correlation with histopathologic findings. *Radiology*, 2012, 265(3):799-808.
- [15] Rajendran R, Huang W, Tang AM, et al. Early detection of antiangiogenic treatment responses in a mouse xenograft tumor model using quantitative perfusion MRI. *Cancer Medicine*, 2014, 3(1):47-60.
- [16] Zhang Y, Wang J, Yang X, et al. The serial effect of iodinated contrast media on renal hemodynamics and oxygenation as evaluated by ASL and BOLD MRI. *Contrast Media Mol Imaging*, 2012, 7(4):418-425.
- [17] Chen WB, Liang L, Zhang B, et al. To evaluate the damage of renal function in CIAKI rats at 3T: Using ASL and BOLD MRI. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:593060.
- [18] Hueper K, Gutberlet M, Rong S, et al. Acute kidney injury: Arterial spin labeling to monitor renal perfusion impairment in mice-comparison with histopathologic results and renal function. *Radiology*, 2014, 70(1):117-124.
- [19] 董健,杨莉,苏涛,等.动脉自旋标记法磁共振量化分析急性肾损伤. *中国科学:生命科学*, 2013, 43(6):519-524.
- [20] Artz NS, Sadowski EA, Wentland AL, et al. Arterial spin labeling MRI for assessment of perfusion in native and transplanted kidneys. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29(1):74-82.
- [21] Artz NS, Sadowski EA, Wentland AL, et al. Reproducibility of renal perfusion MR imaging in native and transplanted kidneys using non-contrast arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(6):1414-1421.
- [22] Heusch P, Wittsack HJ, Blondin D, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys using arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(1):84-89.
- [23] Heusch P, Wittsack HJ, Heusner T, et al. Correlation of biexponential diffusion parameters with arterial spin-labeling perfusion MRI: Results in transplanted kidneys. *Invest Radiol*, 2013, 48(3):140-144.