综述

Progresses of arterial spin labeling MRI in end-stage renal disease patients with cognitive impairment

WU Yijun，CHEN Wen，XU Lin*，ZHANG Tao
（Medical Imaging Center，Taihe Hospital，Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine，Shiyan 442000，China）

[**Abstract**] Cognitive impairment is one of the common neurological complications in end-stage renal disease（ESRD）patients and associates with abnormal cerebral perfusion. Arterial spin labeling（ASL）is a non-invasive and easily repeatable MRI perfusion technique without the use of contrast agent. ASL can quantitively measure the cerebral blood flow and is not influenced by break down of the blood-brain barrier，which makes ASL rapidly expands applications in neurodegenerative diseases. The clinical applications of ASL MRI in ESRD patients with cognitive dysfunction were reviewed in this article.

[**Keywords**] kidney failure，chronic；cognitive dysfunction；arterial spin labeling；cerebral blood flow
DOI：10.13929/j.1003-3289.201811146

动脉自旋标记成像在终末期肾病认知障碍中的应用进展

吴奕君，陈　文，徐　霖*，张　涛
（湖北医药学院附属医院 十堰市太和医院医学影像中心，湖北 十堰　442000）

[**摘　要**] 认知障碍是终末期肾病患者常见的中枢神经系统并发症之一，脑灌注异常被认为与认知功能改变有关。动脉自旋标记成像作为一种无创、可重复操作、无需对比剂的 MR 灌注成像技术，可不受血脑屏障的影响而定量评估脑血流量情况，在神经退行性疾病中的应用逐年增多。本文对动脉自旋标记成像在终末期肾病认知障碍中的应用进展进行综述。

[**关键词**] 肾功能衰竭，慢性；认知功能障碍；动脉自旋标记；脑血流量
[**中图分类号**] R692.5；R445.2　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2019)05-0778-04

终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）是指肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）＜15 ml/（min·1.73 m^2）或肾功能持续低于 10%，需要透析、肾移植治疗的慢性肾脏病[1]。认知障碍是慢性肾病常见并发症之一，ESRD 患者认知障碍的患病率为 17%～50%。慢性肾病是痴呆的主要危险因素，但透析对认知功能的影响仍不清楚，部分 ESRD 患者在透析后认知功能可得到改善，但有研究[2-3]显示对于慢性肾衰竭并接受透析治疗的患者，其认知功能损伤的发病率将更高，约 30%～70%。认知损伤常导致患者执行能力、逻辑思维及判断力下降，干扰患者对疾病治疗的依从性，早期诊断和干预有利于改善患者生活质量。脑血流量（cerebral blood flow，CBF）是反映脑生理特征的重要参数，ESRD 患者 CBF 变化与其并发症密切相关[4]。动脉自旋标记（arterial spin labeling，ASL）成像作为一种简便无创、无需对比剂的 MR 成像技术，能够准确反映及监测脑部灌注信息，尤其适合肾功能受损的患者，通过 ASL 所获得的 CBF 可反映

[**基金项目**] 湖北省教育厅科学研究计划项目（B2018115）。
[**第一作者**] 吴奕君（1992—），女，湖北仙桃人，在读硕士。研究方向：中枢神经系统影像学诊断。E-mail：wuyijun305@163.com
[**通信作者**] 徐霖，湖北医药学院附属医院 十堰市太和医院医学影像中心，442000。E-mail：xulinst@sohu.com
[**收稿日期**] 2018-11-27　[**修回日期**] 2019-03-07

灌注结果及灌注过程。本文对 ASL 在 ESRD 患者认知损伤的脑灌注临床应用进行综述。

1 ESRD 认知障碍的基础研究及可能机制

除肾脏本身结构及功能的损害外,ESRD 患者还伴有因肾排泄、内分泌功能障碍及 GFR 下降所导致的一系列中枢神经系统并发症,包括脑血管病变和认知功能障碍。认知功能损伤可发生在慢性肾病的各阶段,随着 GFR 下降及尿蛋白发生,认知障碍的发病率和严重程度显著增高,ESRD 甚至可成为临床痴呆的独立危险因素[5]。血管源性痴呆在慢性肾病患者中较其他认知障碍亚型更常见,注意力和执行功能障碍是其主要的认知损害特征,而记忆功能受累相对较轻[6]。脑小血管病变是血管性认知功能障碍和血管性痴呆的主要原因,提示脑小血管病可解释慢性肾病与认知障碍之间的联系。

尽管目前认为慢性肾病患者认知障碍风险升高,但其病因和病理生理学机制目前尚不清楚。有学者[7]将认知障碍和痴呆归因于肾-脑轴紊乱。肾脏和大脑的解剖学和血管调节特征相似,如低血管阻力等,易受血管损伤的影响。慢性肾病和脑血管内皮损伤可能是传统的血管危险因素,包括年龄、高血压、糖尿病、吸烟、胆固醇以及合并肾脏损害引起的非传统性血管危险因素,包括贫血、慢性炎症、氧化应激、尿毒素、血管壁钙化及慢性肾病治疗相关因素,从而导致广泛的内皮功能障碍和系统性血管重建,甚至直接对神经元造成损害,而内皮功能障碍、血脑屏障损害及神经血管单元障碍是血管性认知功能障碍最初的发病特点,血管损伤和内皮功能障碍最终也可导致脑血管疾病,表明血管性危险因素与血管性认知功能障碍间有一定联系[5,8]。在治疗前后定期评估患者认知功能并及时采取干预措施,预防 GFR 下降导致的并发症、控制脑血管疾病发生的危险因素,可有效减少慢性肾病患者认知功能障碍,延缓病情发展,提高患者生活质量。

2 ASL 成像原理及概况

ASL 是一种脑血流灌注 MR 成像技术,以反转脉冲标记的动脉血内水分子作为内源性示踪剂,可自由通过血脑屏障,即使血脑屏障严重破坏,也可较准确地反映脑部灌注信息。ASL 的成像过程包括氢质子标记、磁化矢量交换及采集图像后剪影。首先反转脉冲对成像平面上游动脉血中水分子的氢质子进行标记,改变氢质子的弛豫状态;当血液流入成像平面时,与邻近组织交换磁化矢量,组织磁化矢量的改变反映血流灌注量的改变;被标记水分子到达成像平面之前、之后分别采集图像,获得标记像和对照像,将二者进行剪影,即可获得脑血流灌注图[9]。ASL 根据脉冲标记方式的不同分为 3 种类型:①连续式 ASL(continuous labeling ASL, CASL),标记效率低,比吸收率(specific absorption ratio, SAR)较高,需额外发射连续射频脉冲的设备,目前尚用于临床;②脉冲式 ASL(pulsed labeling ASL, PASL),标记效率较高,但标记脉冲持续时间短,灌注成像范围受限;③准连续式 ASL(pseudo-continuous ASL, pcASL),结合了 CASL 高信噪比、大范围灌注成像及 PASL 高标记效率的优点,现阶段应用最多。在 ASL 技术基础上发展而来的血管选择性 ASL(territorial ASL, t-ASL)技术可实现选择性地观察特定血管供血灌注情况,通过对目标血管进行标记,获得该血管供血区域的灌注信息[10]。目前临床常用的 2 种 t-ASL 技术均基于 pcASL 技术,包括血管编码动脉自旋标记技术(vessel encoded ASL, ve-ASL)和超选择性 ASL 技术(superselective ASL, ss-ASL)。t-ASL 在监测代偿血管的开放程度、明确脑卒中症状区域的责任血管及显示颅内肿瘤的供血动脉等方面具有优势。Jensen-Kondering 等[11]以 DSA 为标准,发现 ss-ASL 和 TOF-MRA 在显示动静脉畸形(arterio-venous malformations, AVM)的形态、大小、供血血管等方面具有一致性,且 ss-ASL 对于细小供血动脉的显示更为清楚。除了脑血管病变,ASL 在脑肿瘤、代谢性及神经退行性疾病中的应用也越来越多。FDG PET 被认为是研究神经退行性疾病脑代谢的主要方法,其测量的葡萄糖代谢水平可反映突触活动。近年来有研究[12]将 PET 与 ASL 技术进行比较,发现通过 ASL 测量的脑血流变化与 PET 测量的脑代谢改变一致性较高。

ASL 成像的优势:①无需对比剂,无辐射,尤其适用于不能接受对比剂者,如老年人、儿童、肾功能不全和需要长期随访者;②可与 MR 结构像联合使用,减少费用,并可直接评估组织结构-功能关系(如体积变化、脑白质异常等)。目前 ASL 已用于中枢神经退行性变、肿瘤病变和脑血管疾病等,其在疾病的早期诊断和鉴别诊断方面有明显优势。

3 ASL 在 ESRD 认知障碍中的应用

在慢性肾病认知损伤早期寻找检测和追踪疾病进展的生物标志物是近年来的主要研究方向[13]。灌注成像已成为脑部临床评价中不可缺少的工具,脑血流通常与脑部代谢密切相关。测定 CBF 对评估 ESRD

认知障碍和监测病程进展有重要价值。目前临床常用的脑灌注成像技术包括动态磁敏感对比 MRI（dynamic susceptibility contrast-MRI，DSC-MRI）、CT 灌注成像、SPECT 和 PET，但均需外源性对比剂或示踪剂，不适用于肾功能受损或需长期随访的患者。

采用 ASL MRI 监测血液透析患者 CBF 变化有一定局限性。Prohovnik 等[14]结合脑结构像、ASL 及多普勒超声，发现间歇性血液透析 ESRD 患者脑萎缩明显，在透析间隔期，不伴贫血的血液透析患者 CBF 降低，颈内动脉血流减少更明显，透析开始时约为正常水平的 60%，透析结束后脑血流灌注可恢复至正常水平；认知功能在透析间隔期恶化并在透析结束后约 24 h逐渐恢复，推测 CBF 的变化是导致 ESRD 患者脑萎缩及认知障碍的因素之一。Regolisti 等[15]则发现 ESRD 患者在间歇性血液透析期间的 CBF 并无明显降低，透析前后机体可进行血压自动调节并保持对二氧化碳的反应性，表明机体具有调节 CBF 的能力，提示需进一步研究间歇性血液透析对 ESRD 患者 CBF 的影响，并探讨其发生机制。Cheng 等[16]对 ESRD 患者腹膜透析前、后和正常对照者进行 ASL 灌注成像，发现透析治疗后患者认知功能改善。ESRD 患者认知功能损伤主要包括注意力、执行功能、记忆功能、语言以及视觉空间功能等方面，与采用其他评价方法的神经影像学研究结果一致，包括基于体素的形态学测量[17]、静息态功能成像[18]及扩散张量成像[19]等。

Cheng 等[16]的研究表明，透析前 ESRD 患者双侧边缘系统、颞叶和右额叶局部 CBF 增加，而透析后左侧额顶颞叶、壳核和右侧脑岛 CBF 明显低于透析前，表明局部脑实质过度灌注与特定认知功能间存在关联，并证实了 ESRD 患者认知障碍的血管病因学假说，即高灌注除直接损伤血管内皮细胞，增加的 CBF 使脑部尿毒症毒素浓度增加，进一步损害脑实质，引发一系列中枢神经系统并发症。Cheng 等[16]还发现，透析前 ESRD 患者左侧海马 CBF 与执行功能下降呈负相关，提示海马区脑血流过度灌注导致血管损伤，进而引发神经变性和海马体积缩小。另有研究[20]同样显示血液透析患者出现海马萎缩，推测海马是 ESRD 患者认知障碍的责任脑区。Jiang 等[21]比较腹膜透析、血液透析以及未接受透析治疗的 ESRD 患者和正常对照组脑血流变化情况，发现 ESRD 患者 CBF 与血红蛋白水平和神经认知障碍相关；ESRD 患者的平均 CBF 高于正常对照组，与非透析 ESRD 患者相比，透析患者双侧额叶和前扣带回皮质的局部 CBF 下降。额叶皮质对血液供应更敏感，而前扣带回皮质与执行功能、反应力相关，随着这些脑区高灌注的改善，认知功能也得到改善[22]。贫血可引起脑过度灌注，导致认知功能障碍，透析患者矫正贫血后可改善认知功能。贫血 ESRD 患者为维持正常的脑氧代谢率，需更高的脑血流和氧摄取分数，尽管大脑代谢得到补偿，但其认知功能仍受损。虽然有研究[23]表明接受腹膜透析的 ESRD 患者的认知功能好于接受血液透析者，但另有研究[24]显示，在透析彻底、营养良好和病情稳定的情况下，接受腹膜透析和血液透析患者的认知能力无差异；血液透析患者比腹膜透析患者在透析中血流动力学变化更明显，但在透析结束后脑血流量可恢复正常，2 种方法对肾性贫血的影响也无明显差异。楔前叶是默认网络脑区的功能核心，参与内外部信息的整合[25]。针对年轻的慢性肾病患者的研究[26]发现，除脑灌注增加，楔前叶 CBF 的变化与执行功能密切相关，提示局部 CBF 和神经活动在高代谢脑区如楔前叶出现病理性失调，可能是一种代偿性反应，与既往关于慢性肾病患者脑默认网络功能连接降低的研究[27]一致。

4 小结与展望

ASL 对发现早期慢性肾病脑血流动力学异常具有重要价值，在早期检出慢性肾病相关脑损伤中显示出良好的应用前景。目前关于透析是否加重慢性肾病患者认知功能障碍的研究结果不一，且大部分研究侧重于横向比较，样本量较小，且研究方法差异较大，有待更大样本量、多中心、纵向比较研究以及与现有分子和神经变性生物标志物相结合的研究。

[参考文献]

[1] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 713-735.

[2] Nakai S, Wakai K, Kanda E, et al. Is hemodialysis itself a risk factor for dementia? An analysis of nationwide registry data of patients on maintenance hemodialysis in Japan. Renal Replacement Therapy, 2018, 4(1): 12.

[3] Drew DA, Tighiouart H, Scott TM, et al. Cognitive performance before and during hemodialysis: A randomized cross-over trial. Nephron Clin Pract, 2013, 124(3-4): 151-158.

[4] Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: Perspectives and mechanisms. Transl Stroke Res, 2017, 8(1): 67-76.

[5] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Chronic kidney disease is

associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. Neurology, 2014,82(12):1051-1057.

[6] Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, et al. Cognitive impairment and dementia in older adults with chronic kidney disease: A review. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2016,30(4):357-366.

[7] Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis. J Am Soc Nephrol, 2013,24(3):353-363.

[8] Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(10):1606-1614.

[9] Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, et al. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. Neuroradiology, 2015,57(12):1181-1202.

[10] Hartkamp NS, Petersen ET, De Vis JB, et al. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: Techniques and clinical application. NMR Biomed, 2013,26(8):901-912.

[11] Jensen-Kondering U, Lindner T, van Osch MJ, et al. Superselective pseudo-continuous arterial spin labeling angiography. Eur J Radiol, 2015,84(9):1758-1767.

[12] Tosun D, Schuff N, Rabinovici GD, et al. Diagnostic utility of ASL-MRI and FDG-PET in the behavioral variant of FTD and AD. Ann Clin Transl Neurol, 2016,3(10):740-751.

[13] 李朋,马雪英,丁墩,等.静息态 fMRI 观察终末期肾病患者执行功能障碍相关自发脑活动异常.中国医学影像技术,2018,34(12):1787-1791.

[14] Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. J Cereb Blood Flow Metab, 2007,27(11):1861-1869.

[15] Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant, 2013,28(1):79-85.

[16] Cheng BC, Chen PC, Chen PC, et al. Decreased cerebral blood flow and improved cognitive function in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis: An arterial spin-labelling study. Eur Radiol, 2018,29(3):1415-1424.

[17] Qiu Y, Lv X, Su H, et al. Structural and functional brain alterations in end stage renal disease patients on routine hemodialysis: A voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. PLoS One, 2014,9(5):e98346.

[18] Zheng G, Wen J, Zhang L, et al. Altered brain functional connectivity in hemodialysis patients with end-stage renal disease: A resting-state functional MR imaging study. Metab Brain Dis, 2014,29(3):777-786.

[19] Hsieh TJ, Chang JM, Chuang H, et al. End-stage renal disease: In vivo diffusion-tensor imaging of silent white matter damage. Radiology, 2009,252(2):518-525.

[20] Maesato K, Ohtake T, Mochida Y, et al. Correlation of hippocampal atrophy with hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: An exploratory pilot study. PLoS One, 2017, 12(4):e0175102.

[21] Jiang XL, Wen JQ, Zhang LJ, et al. Cerebral blood flow changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: An arterial-spin labeling MR imaging. Metab Brain Dis, 2016, 31(4):929-936.

[22] Barch DM, Braver TS, Sabb FW, et al. Anterior cingulate and the monitoriing of response conflict: Evidence from an fMRI study of overt verb generation. J Cogn Neurosci, 2000,12(2):298-309.

[23] Neumann D, Mau W, Wienke A, et al. Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. Kidney Int, 2018,93(2):430-438.

[24] Radić J, Ljutić D, Radić M, et al. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. Neth J Med, 2010,68(4):153-157.

[25] Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. J Neurosci, 2014,34(3):932-940.

[26] Liu HS, Hartung EA, Jawad AF, et al. Regional cerebral blood flow in children and young adults with chronic kidney disease. Radiology, 2018,288(3):849-858.

[27] Zhang XD, Wen JQ, Xu Q, et al. Altered long- and short-range functional connectivity in the patients with end-stage renal disease: A resting-state functional MRI study. Metab Brain Dis, 2015,30(5):1175-1186.