

DOI:10.16356/j.1005-2615.2017.05.020

# 多延迟动脉自旋标记技术的量化原理及其临床研究

郑 罡<sup>1,2</sup> 张健康<sup>1,2</sup> 胥巧丽<sup>1,2</sup>

(1. 南京航空航天大学民航学院, 南京, 210016; 2. 南京总医院医学影像科, 南京, 210002)

**摘要:** 动脉自旋标记 (Arterial Spin Labeling, ASL) 技术作为一种新兴的灌注成像技术, 能够在无需对比剂下进行无损成像, 其临床应用日趋广泛。本文阐述了多延迟 ASL 技术的量化原理, 然后与正电子发射型计算机断层显像技术 (Positron emission computed tomography, PET) 和电子计算机断层扫描技术 (Computed tomography, CT) 进行对比, 分析了该技术在实际应用中的优势。最后, 总结了多延迟 ASL 技术的临床研究内容及科研前景, 并探讨了其在脑血管等疾病研究中的应用, 指出多延迟 ASL 技术对于脑血管等疾病的预防及治疗具有巨大的潜力。

**关键词:** 多延迟动脉自旋标记技术; 量化原理; 脑血流量; 后标记延迟

**中图分类号:** R318      **文献标识码:** A      1005-2615(2017)05-0753-04

## Quantization Principle and Clinical Research of Multi-delay Arterial Spin Labeling Technique

ZHENG Gang<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiankang<sup>1,2</sup>, XU Qiaoli<sup>1,2</sup>

(1. College of Civil Aviation, Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing, 210016, China;

2. Department of Medical Image, Nanjing General Hospital, Nanjing, 210002, China )

**Abstract:** As a new perfusion imaging technique, the arterial spin labeling (ASL) technique is able to measure perfusion images noninvasively. This paper explains the quantization principle of multi-delay ASL, and then analyzes the advantages in practical application in comparison to positron emission computed tomography (PET) and computed tomography (CT). At last, the clinical research contents and research prospect of multi-delay ASL technology are summarized. The application of multi-delay ASL technology in the research of cerebrovascular diseases is also discussed. It is pointed out that multi-delay ASL technology has great potential for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases.

**Key words:** multi-delay arterial spin labeling technique; quantization principle; cerebral blood flow; post-labeling delay

动脉自旋标记技术 (Arterial spin labeling, ASL) 是一种采用内源性标记物的磁共振灌注成像技术, 能够进行脑血流 (Cerebral blood flow, CBF)

的无损评估<sup>[1]</sup>。由于 ASL 的完全无创性, 基于 ASL 的灌注测量已经越来越多地应用于神经疾病以及脑血管疾病的成像研究。根据不同的标记方

**项目基金:** 国家自然科学基金 (81671667, 81471644, 81101039) 资助项目。

**收稿日期:** 2017-07-01; **修订日期:** 2017-08-15

**作者简介:** 郑罡, 男, 副教授, 硕士生导师, 入选江苏省“333 高层次人才培养工程”第三层次, 福建省漳州市高层次引才“柔性引才”第四类。主要研究方向为灌注及代谢功能磁共振技术及应用。主持国家自然科学基金项目 3 项, 参与国家自然科学基金重点项目 1 项。近 5 年来, 发表 SCI 论文 15 篇, 1 篇论文获得国际第三方同行 F1000 推荐。获教育部科技进步奖一等奖 1 项 (6/15)。

**通信作者:** 郑罡, E-mail: gang.zheng@nuaa.edu.cn。

**引用格式:** 郑罡, 张健康, 胥巧丽. 多延迟动脉自旋标记技术的量化原理及其临床研究 [J]. 南京航空航天大学学报, 2017, 49(5): 753-756. ZHENG Gang, ZHANG Jiankang, XU Qiaoli. Quantization principle and clinical research of multi-delay arterial spin labeling technique [J]. Journal of Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, 2017, 49(5): 753-756.

法 ASL 可分为分连续式 ASL (Continuous ASL, CASL) 和脉冲式 ASL (Pulsed ASL, PASL), 二者各有优缺点。CASL 信噪比高, 但需要额外的标记线圈; PASL 无需额外硬件开销, 但是信噪比较低。伪连续 ASL (Pseudo-continuous ASL, pCASL) 技术综合了 CASL 高信噪比和 PASL 高标记效能的优点, 标记效率高, 图像信噪比高, 而且本身具有良好的可重复性。因此, pCASL 技术临床和科研应用日趋广泛。

ASL 技术通过脉冲标记动脉血, 实现 CBF 的非侵入性评估。ASL 的延迟时间表示的是标记后血液流至成像区域的时间间隔, 是 ASL 成像的核心参数之一。对于不同个体, 延迟时间因为个体间血液动力学不同, 而具有不同的延迟过程。在临床应用, 为了简化扫描过程, 并尽可能缩短扫描时间, 通常选用固定的延迟时间。一般地, 西门子和 GE 的 ASL 产品序列通常设定人脑的延迟时间为 1 200 ms。该延迟时间对于正常人群具有比较好的实用性和通用性。但是, 由于多数脑疾病伴有血流动力学改变, 所以单延迟 ASL 无法优化个体最佳延迟时间, 导致量化过程的误差。为此, 多延迟 ASL 灌注 MRI 技术通过采用多个后标记延迟 (Post-labeling delay, PLD), 拟合个体特有的灌注延迟曲线, 可以获得较为准确的延迟时间用于 ASL 成像, 从而保证所测血液动力学参数的准确性<sup>[2-3]</sup>, 克服了单延迟 ASL 的局限。

$$f(i) = \frac{\lambda \Delta M(i) R_{1a}}{2\alpha M_0 (\exp((\min(\delta - w_i, 0) - \delta) R_{1a}) - \exp(-(\tau + w_i) R_{1a}))} \quad (3)$$

式中:  $D_w$  为加权延迟;  $f(i)$  为每个 PLD 下的 CBF 值;  $R_{1a}$  为血液的纵向弛豫率;  $\alpha$  为标记效率;  $w_i$  为后标记延迟时间。最终的 CBF 结果为每个 PLD 状态下估计的 CBF 平均值, 如图 1 所示。

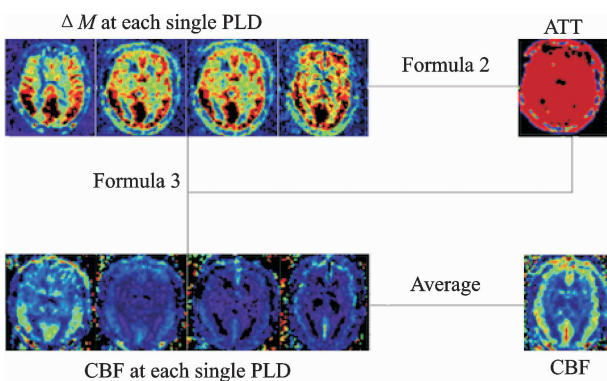


图 1 4 个延迟的 CBF 在多 PLD (1.5 s/2.5 s/3 s) 下的量化流程图 (GE 750 3T 磁共振采集, 由天津第一中心医院提供)

Fig. 1 Flow chart of CBF under four PLD (1.5 s/2.5 s/3 s)

## 1 多延迟 ASL 成像的量化原理

多 PLD 方法对 ASL 的关键优势在于不仅能够获取动脉血流量, 而且能够量化灌注关键参量: 动脉通过时间 (Arterial transit time, ATT)。ATT 指动脉血从标记处到达成像所在的毛细血管的时间, 是计算 CBF 的主要参数<sup>[3]</sup>。单延迟 ASL 技术通过固定 ATT 来近似地计算 CBF, 从而导致 CBF 量化误差, 多延迟 ASL 正好弥补了这一劣势。

在有关 CBF 的计算中, 式(1)用于从单个 PLD 数据中量化 CBF, 即

$$\frac{\Delta M}{M_0} = \frac{2\alpha f T_{1a}}{\lambda} [1 - \exp(-\frac{\tau}{T_{1a}})] \exp(-\frac{PLD}{T_{1a}}) \quad \delta < PLD \quad (1)$$

式中:  $\delta$  为动脉通过时间;  $\tau$  为标记的持续时间;  $T_{1a}$  为脑血流量;  $f$  为动脉血松弛时间;  $\lambda$  为组织血液水分的分配系数;  $\Delta M$  为图像之间的信号变化;  $M_0$  为脑组织的平衡磁化。简化需要以下假设:

(1) ATT 应小于 PLD;

(2) 标记旋转保持在微血管系统内, 不会进入组织隔室;

(3) 没有静脉血流出。

多延迟 ASL 技术中, 采用了多个延迟计算 ATT, 进而计算 CBF, 表达式如下

$$D_w = \left[ \sum_{i=1}^4 w_i \Delta M(i) \right] / \left[ \sum_{i=1}^4 \Delta M(i) \right] \quad (2)$$

## 2 多延迟 ASL 技术与 CT 和 PET 灌注成像技术的对比

正电子发射型计算机断层显像技术 (Positron emission computed tomography, PET) 技术是灌注成像技术的金标准, 然而受制于昂贵的费用和电离辐射, 临床应用较少。电子计算机断层扫描技术 (Computed tomography, CT) 灌注技术虽然临床应用广泛, 但是其仍然具有电离辐射, 无法短时间内重复测量。多延迟 ASL 技术具有无损的优点, 适合作为脑血管疾病患者的脑血管长期反复评估技术<sup>[4]</sup>。在烟雾病 CT 灌注与多延迟 ASL 的双模态成像研究中, 对比结果显示 ASL 灌注结果与 CT 灌注数据之间具有相关性。通过将烟雾病患者的延迟 ATT 纳入 CBF 计算, 多延迟 ASL 可以提高 CBF 的量化参数。对于烟雾病来说, 采用 4 个 PLD 计算的 ASL-CBF 比使用 CT 灌注作为参考标准的 2 s 单次 PLD 获得的 ASL-CBF 更准确<sup>[5]</sup>, 因为计算出的 CBF 是 4 个延迟时 ATT 调整后

CBF 的平均值,与相同扫描时间的单次延迟 pCASL 扫描相比,信噪比的损失更小。与 CT 灌注相比,ASL 完全没有辐射和外源性造影剂,因此可以应用于儿童和患有肾功能不全、甲状腺功能亢进症或碘化对比过敏的患者<sup>[6]</sup>。因多延迟 ASL 的安全性和可操作性,更容易得到患者和放射科医师的接受。

基于  $O^{15}$  水的 PET 灌注成像技术,是测量 CBF 的金标准<sup>[7]</sup>。ASL 和 PET 具有数据采集技术上的差异,同时两者在 CBF 的测量上有一定关联<sup>[8]</sup>。在 PET 数据的采集过程中,动态 PET 采集放射性衰减血液数据需要被校正到每次扫描的起始点,CBF 图像从动态 PET 数据和动脉输入功能计算得到。在  $O^{15}$  水中使用 0.9 的分配系数进行 CBF 计算<sup>[9]</sup>。虽然 PET 对临床监测和治疗具有重要作用,但是考虑到 PET 成本和电离辐射的局限性,ASL 技术可能成为烟雾病血流动力学的替代方法。Bokkers 等<sup>[10]</sup>对动脉闭塞患者观察 ASL-MRI 与  $O^{15}$  水 PET 扫描的差异表现,发现多个延迟时间的 ASL-MRI 能够识别出颈内动脉闭塞患者具有低 CBF 的脑区域,ASL 与 PET 测量的脑血流量具有较强的相关性,如图 2 所示。

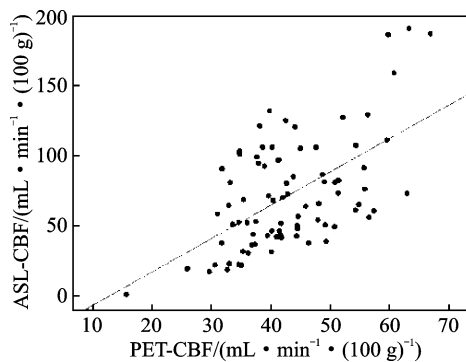


图 2 ASL 与  $O^{15}$  PET 技术测量的脑血流量的相关性<sup>[10]</sup>

Fig. 2 Correlation between CBF measurement by ASL and  $O^{15}$  PET technique

### 3 多延迟 ASL 技术的临床研究及科研前景分析

多延迟 ASL 已在临床上有效运用,并突破了部分技术上的瓶颈。Tetsuya 等人<sup>[11]</sup>采用多延迟 ASL 技术,研究急性缺血性脑卒中病人的脑灌注改变。然而,多延迟 ASL 技术在临床应用中经常受制于扫描时间过长的问题,所以通过组合单次 3D GRASE (梯度自旋回波)、背景抑制以及 pCASL 技术,可以改进 ASL 图像序列的时间稳定性,在相对较短时间内实现了 CBF 和 ATT 的同时测量。

缺血性卒中或短暂性脑缺血发作以及颈动脉闭塞患者,每年有 5%~6% 的发生中风的风险。具有延迟补偿的 pCASL 技术可适用于慢性闭塞性脑血管疾病的预测。该技术即使在改变血液动力学状态下,也可以在延迟补偿后较精确地测量 CBF,能够提前鉴别出缺血性卒中。针对大脑中动脉血管区域患有症状性动脉闭塞的患者,多延迟 ASL-MRI 测量可用于描绘存在灌注不足的区域。

此外,多延迟 pCASL 已在临床上实现动态灌注图像评估脑旁路流量<sup>[12]</sup>。ASL 局部血管内信号和低组织灌注特征的延迟动脉转运效应可以表现侧支灌注的状态。迄今为止,延迟传播效应的鉴定和侧支灌注的推断主要是基于在单个 PLD 中(通常在 1.5~2 s 之间)获得的 ASL 图像。多延迟 pCASL 技术能够通过动态灌注图像系列提供烟雾病患者旁路流动的可视化,以及进行侧支灌注定量评估。在未来的临床研究中,除了平均 CBF 和 ATT 之外,还建议在多个 PLD 中检查动态灌注图像序列。

Dong 等人<sup>[8]</sup>采用多延迟 pCASL 技术在健康志愿者中评估肾灌注和 ATT 的可行性、重现性和变化特征。在 4 个不同的后标记延迟点(0.5, 1.0, 1.5 和 2.0 s)计算 ATT 和校正 ATT 的肾血流量,并对每个肾脏和受试者进行评估。通过使用类内相关性和 Bland-Altman 图来评估 pCASL 技术的水重现性,得出 pCASL 是测量肾皮质灌注可行性和可重复性的有效方法。利用该技术得出肾皮质和髓质的 ATT 具有较弱的再现性和明显的变异性。Mezue 等人<sup>[13]</sup>采用多延迟 pCASL 技术,研究了正常人静息状态下脑灌注相关参数 CBF 和 ATT,使参数的测量具有高灵敏度和重复性。根据这些特征初步分析表明,未来可以进一步优化基于解剖学的 PLD 选择与研究。这种技术不仅稳健可靠,对 ASL 技术也将是一个越来越普遍的新型应用。PLD 方法提供了更多的实验灵活性,所以这种方法将是临床诊断和新型药物开发的强有力的工具<sup>[14]</sup>。

### 4 结束语

ASL 技术问世 20 余年来,其无创性的优点及其相关科研技术的进步,使得 ASL 技术已经逐渐应用于临床。采用延迟补偿的 pCASL 对 CBF 的定量分析可行且准确度较高;即使在改变的血液动力学状态下,pCASL 也可以采用多 PLD 测量方法运用于慢性闭塞性脑血管病患者。多延迟 ASL 技术对于痴呆症、血管疾病和各种精神疾病的预防以及治疗具有巨大的潜力。但是,该技术也有一定的

局限性,多个 PLD 会明显延长扫描时间,同时需要计算才能得到重要的血液动力学参数,而且计算标准的不同和外界因素的干扰对结果都有影响,在以后的研究中需引起重视。

#### 参考文献:

- [1] ALSOP D C, DETRE J A. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6): 1236-1239.
- [2] HALLER S, ZAHARCHUK G, THOMAS D L, et al. Arterial spin labeling perfusion of the brain: Emerging clinical applications[J]. *Radiology*, 2016, 281(2):337-356.
- [3] 中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组中华医学会放射学分会磁共振学组. 动脉自旋标记脑灌注 MRI 技术规范应用专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(11):817-824.
- [4] QIU D, STRAKA M, ZUN Z, et al. CBF measurements using multidelay pseudo-continuous and velocity-selective arterial spin labeling in patients with long arterial transit delays: Comparison with xenon CT CBF[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging JMRI*, 2012, 36(1):110-119.
- [5] IBARAKI M, OHMURA T, MATSUBARA K, et al. Reliability of CT perfusion-derived CBF in relation to hemodynamic compromise in patients with cerebrovascular steno-occlusive disease: A comparative study with 15O PET[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35(8):1280.
- [6] DAI W, FONG T, JONES R N, et al. Effects of arterial transit delay on cerebral blood flow quantification using arterial spin labeling in an elderly cohort [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging JMRI*, 2017, 45(2):472.
- [7] IBARAKI M, SHIMOSEGAWA E, TOYOSHIMA H, et al. Effect of regional tracer delay on CBF in healthy subjects measured with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI: Comparison with 15O-PET[J]. *Magnetic Resonance in Medical Sciences; MRMS: An Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, 4(1):27.
- [8] DONG W K, SHIM W H, YOON S K, et al. Measurement of arterial transit time and renal blood flow using pseudo continuous ASL MRI with multiple post-labeling delays: Feasibility, reproducibility, and variation[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2017, 46(3):1-7.
- [9] HUANG Y C, LIU H L, LEE J D, et al. Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in patients with acute stroke[J]. *Plos One*, 2013, 8(7):e69085.
- [10] BOKKERS R P, BREMMER J P, van BERCKEL B N, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times: A correlative study with H215O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2010, 30(1):222-229.
- [11] TETSUYA T, HIROHIKO K, TSUYOSHI M, et al. Arterial transit time mapping obtained by pulsed continuous 3D ASL imaging with multiple post-label delay acquisitions: Comparative study with PET-CBF in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease[J]. *Plos One*, 2016, 11(6):e0156005.
- [12] XIN L, YU S, SCALZO F, et al. Multi-delay ASL can identify leptomeningeal collateral perfusion in endovascular therapy of ischemic stroke[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2437-2443.
- [13] MEZUE M, SEGERDAHL A R, OKELL T W, et al. Optimization and reliability of multiple postlabeling delay pseudo-continuous arterial spin labeling during rest and stimulus-induced functional task activation. [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2014, 34(12):1919-1927.
- [14] FEDERAU C, CHRISTENSEN S, ZUN Z, et al. Diffusion and multi-delay arterial spin labeling imaging of cerebral blood flow, cerebrovascular reserve, and transit time in Moyamoya disease before and after acetazolamide challenge[C]// *Proceeding of International Society for Magnetic Resonance in Medicine. [S.l.]: ISMRM*, 2016.