

# 终末期肾病脑灌注改变的影像学研究

吴龙, 郑罡, 张龙江 综述 张宗军 审校

**【摘要】** 终末期肾病患者常伴有贫血、高血压、动脉硬化等多种并发症,严重威胁了患者的生命健康;研究发现终末期肾病患者的大脑灌注变化情况与其并发症关系密切,对于评估心脑血管意外以及认知功能障碍等具有重要意义。近年来影像医学发展迅速,特别是磁共振成像技术和核医学成像技术能够比较准确的反应脑血流量的改变情况。本文简述了近期终末期肾病患者脑灌注改变的影像学研究进展。

**【关键词】** 肾病;灌注成像;磁共振成像

**【中图分类号】** R692; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)10-1013-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.10.026

全球约有 8%~16% 的普通人患有慢性肾病(chronic kidney disease, CKD),近些年来越来越多的 CKD 患者发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)需要接受透析治疗,这已经成为一项全世界的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。ESRD 是肾功能不全的终末期阶段,患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)明显降低,当 GFR 低于 15.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 时可诊断为 ESRD<sup>[2]</sup>。ESRD 患者常因促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)分泌不足而出现贫血,这是肾性贫血的最主要原因<sup>[3]</sup>;另外患者还常常伴有严重的高血压和动脉硬化,这大大增加了患者发生心脑血管意外的风险,据统计 ESRD 患者发生心脑血管意外的风险是普通人的 30 倍<sup>[4]</sup>。有研究发现终末期肾病患者的大脑血流(cerebral blood flow, CBF)变化情况与其并发症关系密切,如 Zheng 等<sup>[5]</sup>的研究证实伴有贫血的青壮年 ESRD 患者 CBF 是明显增加的,并且与认知功能降低有关。本文就终末期肾病患者脑灌注改变的影像学研究及进展进行综述。

## 常见并发症与 CBF 改变的关系

贫血是 ESRD 患者常见的并发症,EPO 分泌不足是导致贫血的最主要原因<sup>[6]</sup>;贫血时血液的载氧能力降低,导致了脑组织的供氧不足,人体通过增加 CBF 来缓解大脑的缺氧状况,当患者的贫血状况得到改善后 CBF 也随之下降。ESRD 患者常因水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活以及抗贫血药物的使用等引起不同程度的高血压;在单纯慢性高血压患者中由于脑动脉阻力以及脑灌注压增高导致 CBF 下降;长期的血压增高使心脏负担持续性加重,最终导致心力衰竭,有研究指出控制高血压对于提高 ESRD 患者生存率具有重要意义<sup>[7]</sup>。动脉硬化是一个复杂的过程,在 ESRD 患者中除高血压、高血脂、高血糖外,钙磷代谢障碍也是重要危险因素;另外新近的研究表明长期接受透析治疗的 ESRD 患者常表现出一种微炎症状态,患者并没有病原微生物感染的病史,也没有红、肿、热、痛等明显的感染征象,但呈现出持续的炎症因子的升高,这种微

炎症状态可以引起血管损伤并进而诱发动脉硬化<sup>[8]</sup>。动脉硬化导致了脑血管壁顺应性降低、管腔狭窄甚至闭塞使 CBF 降低导致脑供血不足。

## CBF 常用的影像学检查方法及相关的影像学进展

### 1. 磁共振成像技术

磁共振脑灌注成像包括动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast, DSC)和动脉自旋标记(artery spin labeling, ASL)两种方法,ASL 又可以分为连续型、伪连续型和脉冲型;主要参数包括局部脑血流量(regional CBF, rCBF)、局部脑血流容量(regional CBV, rCBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)等。ASL 技术利用动脉血内水中的氢质子作为内源性的示踪剂,根据标记的氢质子流量与脑的灌注成比例的原理获得脑灌注图像,实现对的 CBF 定量测量,然后通过与对照组进行比较(正常人或自身的前后对照),可以用来反映脑组织的微血管分布情况及血流灌注的改变情况,并且可以通过与临床精神量表相结合用于分析认知功能障碍的发病机制。正常人体存在一种脑血流自动调节能力<sup>[9]</sup>(cerebral autoregulation, CA)当血压在一定范围内波动时可以使脑血流量保持相对稳定,它反应了脑内微动脉血管的调节能力;ESRD 患者常伴有 CBF 的明显改变,提示 CA 功能损伤,这与高血压引起的脑中风险密切相关<sup>[10]</sup>,当高血压纠正时 CA 功能可以得到部分修复,因此观测 ESRD 患者 CBF 的改变情况对于评估脑中风险具有重要性;另外 Prohovnik 等<sup>[11]</sup>利用 ASL 等技术发现长期透析治疗的 ESRD 患者发生不明原因的脑中风险和认知障碍与 CBF 减少具有一致性。ESRD 患者肾功能损伤严重,常规磁共振灌注检查中使用的对比剂可能会加重肾脏功能的损伤,因此 DSC 在慢性肾功能不全患者研究中少有报道;相比之下 ASL 具有无需使用对比剂、可重复性高、操作简单、无创等优点,被广泛的应用到脑缺血性疾病及脑肿瘤血供等方面的研究当中,其在脑部疾病的研究中可以与 DSC 相媲美<sup>[12]</sup>。

血氧水平依赖功能磁共振成像包括任务态(task-fMRI)和静息态(resting-state fMRI, rs-fMRI)两种形式。task-fMRI 需要给被检查者不同的活动刺激,使相应的脑区得到激活,使该脑区信号增强;rs-fMRI 反映的是人在清醒的安静状态下自发的脑活动,其基本研究在于功能链接分析,对于研究各种原因引起的认知障碍具有重要意义<sup>[13]</sup>。长期接受透析治疗的

**作者单位:** 210002 南京,徐州医学院医学影像学院(吴龙);南京军区南京总医院医学影像科(吴龙、郑罡、张龙江)

**作者简介:** 吴龙(1990—),男,河北廊坊人,硕士研究生,主要从事医学影像诊断及研究工作。

**通讯作者:** 张宗军, E-mail: 13814020968@163.com

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81471644, 81101039);中国博士后基金(2014T71014, 2015M570436)

ESRD 患者常伴有认知功能障碍和不同程度的脑萎缩<sup>[14]</sup>, Zheng 等<sup>[15]</sup>通过将 ESRD 患者同正常对照组进行比对发现半数以上的异常功能链接涉及到前额叶,而前额叶被用于策划复杂的认知行为、个性表达、个人决策以及缓和社会行为等,该结论与 Kamata 等<sup>[16]</sup>发现的长期血透的 ESRD 患者会出现脑灌注不足且较正常人出现明显的额叶萎缩,透析时间越长萎缩越明显的结论相吻合,为 ESRD 患者的认知功能障碍的发生机制提供了影像学依据。

磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)发展十分迅速,常见的 MRA 技术有时间飞跃(time of flight, TOF),相位对比和对比增强(在 ESRD 患者的检查中使用比较谨慎)。MRA 可以比较直观的显示患者的血管结构,可以用来判断和评估狭窄部位以及狭窄程度<sup>[17,18]</sup>;斑块形成时 MRA 图像上显示管壁不光滑,可见突向腔内的半月型或环形斑块,富含脂肪的坏死核在 T<sub>1</sub>WI 上呈高信号,在 T<sub>2</sub>WI 上呈低信号;纤维帽在 T<sub>1</sub>WI 上呈等或稍高信号,在 T<sub>2</sub>WI 上呈高信号;TOF 序列上纤维环为低信号,当破裂时表现为相对的高信号<sup>[19]</sup>;MRA 可以准确的显示和诊断粥样硬化斑块,并且无辐射可重复性高,已被广泛的应用到了临床实践中。

## 2. 超声血管检查

颈部动脉超声检查是诊断和评估 ESRD 患者血管病变的常用方法,其优点在于操作简单并且无创、无辐射。在 M 型超声图像上根据回声强弱可将颈动脉壁分为 3 层,内层为中等回声,中间为低回声,外层为高回声,据此可以在超声图像上测量颈动脉内-中膜厚度(intima media thickness, IMT),研究显示 IMT 与冠心病、高血压的严重程度密切相关<sup>[20,21]</sup>,正常 IMT < 0.8 mm,大于 > 1.3 mm 便可以认为有斑块形成,斑块常向管腔内突起,不同类型的斑块回声强度不同,软斑多为中或低回声,硬斑多为伴有声影的强回声;颈部动脉超声检查可以早期的发现 IMT 的改变情况,对于评估血管的狭窄程度、脑灌注的改变以及发生心脑血管意外的风险性都有重要意义。

## 3. CT 脑灌注成像、CT 血管造影和数字减影血管造影

CT 灌注成像是通过静脉注射对比剂的同时进行连续动态的扫描,以此获得所选感兴趣层面内每一像素的时间-密度曲线,然后根据此曲线利用计算机处理得到 rCBF、rCBV、MTT、峰值时间(time to peak, TPP)等血流动力学参数用以评价脑组织的灌注状态,如当急性脑梗死发生时典型表现为 rCBF 和 rCBV 下降,MTT 和 TTP 延长;TTP 延长主要为血流速度减慢的结果,对缺血最为敏感;MTT 对异常的脑血流灌注比较敏感,可以用于区分正常脑组织和缺血脑组织;rCBF 和 rCBV 可以用来评估缺血的严重程度,当 rCBF 轻度减低而 rCBV 轻度增高时提示有缺血发生,当两者都出现下降时提示有梗死的危险,当下降明显时表明发生了不可逆的梗死。

CT 血管造影(CT angiography, CTA)可以得到清晰直观的血管影像,对闭塞性血管病变可提供重要且可靠的诊断依据<sup>[22]</sup>;动脉硬化的管壁在 CTA 图像上可以看到多发或单发的高密度钙化灶,若有管壁增厚则提示软斑形成,当血管局部出现显影欠佳或远端未见显影则提示管腔狭窄严重甚至闭塞。数字减影血管造影技术是当前血管病变检查的重要方法之一,但其创伤性较大且操作复杂,相比之下 CTA 检查操作无创且

简单快捷,其图像质量也达到了临床的诊断需要<sup>[23]</sup>。

## 4. 核医学成像

核医学常见的成像技术包括单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)。SPECT 技术能够提供患者脑血流及代谢等方面的信息,可被用于 ESRD 患者认知功能障碍的研究;PET 是核医学领域的先进技术,其基本原理是将放射性核素标记的某种物质(最常用的是<sup>18</sup>F-FDG)注入人体后,通过观察不同组织对其的代谢情况来评估组织代谢及血流变化等情况。核医学成像技术对于观测 ESRD 患者的 CBF 改变情况具有重要的价值,如 Isshiki 等<sup>[24]</sup>利用 SPECT 技术发现长期透析治疗的 ESRD 患者其 rCBF 都是明显下降的,这可能与 CKD 患者痴呆的发生有关;另外其对缺血性脑血管意外,癫痫致痫灶的定位,判断脑肿瘤的血运等也有很高的诊断价值,但其检查费用昂贵,可重复性差,具有放射性等因素一定程度上限制了其在相关领域的发展。

## 总结和展望

通过联合 MRI、CT、超声以及核医学等多种影像学技术可以多方面多层次的解释 ESRD 患者的各种临床表现。不同方式的脑灌注成像已经被广泛的应用于脑缺血性、占位性疾病的诊断和预后评估当中,但在脑卒中多发的 ESRD 患者中进行的预防性检查和研究较少,尤其是在年龄较大的患者当中;另外 ASL 等技术与临床精神量表相结合发现 ESRD 患者认知功能降低和脑灌注改变关系密切,该结论所涉及到的脑区(如大脑前额叶等)与静息态功能磁共振所得到的结论基本一致,但仍未阐释清楚其详细的变化机制,如血液中氧的递送和脑组织氧摄取的变化情况对其的影响。总之随着越来越多新技术的产生和应用,对 ESRD 患者脑灌注增高或减低机制的研究将有利于 ESRD 相关心脑血管疾病的早期诊断及预后评估。

## 参考文献:

- [1] Yang B, Xu J, Xue Q, et al. Non-pharmacological interventions for improving sleep quality in patients on dialysis: systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Medicine Reviews, 2015, 23(1): 68-82.
- [2] Kumar P, Kumar D. Epidemiological profile of patients of end stage renal disease (ESRD) for hemodialysis (HD) at tertiary care rural hospital of subhimayalian region of india[J]. International J Science Research, 2014, 3(11): 2331-2333.
- [3] Macdougall IC. Anaemia and chronic renal failure[J]. Medicine, 2011, 39(7): 425-428.
- [4] Schlaich MP. Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow[J]. Hypertension, 2011, 57(4): 683-685.
- [5] Zheng G, Wen JQ, Lu HZ, et al. Elevated global cerebral blood flow, oxygen extraction fraction and unchanged metabolic rate of oxygen in young adults with end-stage renal disease: an MRI study[J]. Eur Radiology, 2016, 26(6): 1732-1741.
- [6] Patel A, Mehta S, Waseef A, et al. Correction of severe anemia in a patient with end stage renal disease and myelodysplastic syndrome[J]. Open J Nephrology, 2014, 4(3): 125-129.
- [7] Iseki Kunitoshi. Control of hypertension and survival in haemodialysis patients[J]. Nephrology, 2015, 20(2): 49-54.

- [8] Ren H, Zhou X, Luan Z, et al. The relationship between carotid atherosclerosis, inflammatory cytokines, and oxidative stress in middle-aged and elderly hemodialysis patients[J]. International J Nephrology, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/835465>
- [9] Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges[J]. Eur J Applied Physiology, 2014, 114(3): 545-559.
- [10] Maximilian O, Florian N, Klaus-Juergen B, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2013, 44(10): 2722-2728.
- [11] Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(12): 1861-1869.
- [12] Rau MK, Braun C, Skardelly M, et al. Prognostic value of blood flow estimated by arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas[J]. J Neuro-Oncology, 2014, 120(3): 557-566.
- [13] Plichta MM, Schwarz AJ, Grimm O, et al. Test-retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive-emotive fMRI test battery[J]. Neuroimage, 2012, 60(3): 1746-1758.
- [14] Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study[J]. Am J Kidney Diseases, 2015, 65(2): 312-321.
- [15] Zheng G, Wen JQ, Zhang LP, et al. Altered brain functional connectivity in hemodialysis patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MR imaging study[J]. Metabolic Brain Disease, 2014, 29(3): 777-786.
- [16] Kamata T, Hishida A, Takita T, et al. Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease[J]. Am J Nephrology, 2000, 20(1): 27-31.
- [17] Papale M, Paolo SD, Magistroni R, et al. Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(11): 2409-2415.
- [18] Li XL, Yang XY, Zhang YQ, et al. Evaluation of intracranial internal carotid artery stenosis by using CTA, MRA and DSA: a comparison study[J]. J Interventional Radiology, 2014, 23(4): 333-336.
- [19] 张宗军, 肖俊强, 周国庆, 等. 颈动脉粥样硬化的高分辨力 MRI 研究[J]. 放射学实践, 2006, 21(8): 770-774.
- [20] Sahin OZ, Sahin SB, Ayaz T, et al. The impact of hypertension on retinal nerve fiber layer thickness and its association with carotid intima media thickness [J]. Blood Pressure, 2015, 24(3): 178-184.
- [21] 韩晓玲, 谢永高, 熊威. 颈动脉超声评分在冠心病风险评估中的应用价值[J]. 放射学实践, 2009, 24(9): 1047-1049.
- [22] Lv P, Lin J, Guo D, et al. Detection of carotid artery stenosis: a comparison between 2 unenhanced MRAs and dual-source CTA [J]. Am J Neuroradiology, 2014, 35(12): 2360-2365.
- [23] 王娜娜, 杨晨. 大脑中动脉开窗及其 CTA、MRA 及 DSA 诊断 [J]. 放射学实践, 2013, 28(9): 990-991.
- [24] Isshiki R, Kobayashi S, Iwagami M, et al. Cerebral blood flow in patients with peritoneal dialysis by an easy Z-score imaging system for brain perfusion single-photon emission tomography[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2014, 18(3): 291-296.

(收稿日期: 2015-10-28 修回日期: 2016-02-15)

## 《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2015 年 6 月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999, 2008 年之后的第 3 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,为关注医学影像领域的广大人士服务,也欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 或者在“查找微信公众号”栏里,输入“放射学实践”,即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,将手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



待您的加入!