

血氧水平依赖磁共振成像在慢性肾病中的应用*☆

王文娟^{1,2}, 郭燕¹, 李竹浩¹, 蔡华崧¹, 史瑶平¹, 杨栋¹

Application of blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in chronic kidney disease

Wang Wen-juan^{1,2}, Guo Yan¹, Li Zhu-hao¹, Cai Hua-song¹, Shi Yao-ping¹, Yang Dong¹

Abstract

BACKGROUND: Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging is a non-invasive method to monitor renal blood oxygen content.

OBJECTIVE: To explore the application of blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in the evaluation of renal blood oxygen content and renal function.

METHODS: Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging was used on 20 healthy volunteers and 24 chronic kidney disease patients. The cortical and medullary R2* value were measured and compared in each group.

RESULTS AND CONCLUSION: Normal medullary R2* value was higher than cortical R2* value ($P < 0.05$). There was no significant difference in bilateral kidney ($P > 0.05$). Patients with chronic kidney disease had higher cortical and medullary R2* than normal health ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum creatinine and renal R2* ($r=0.564$, $P=0.004$; $r=0.588$, $P=0.003$). This research shows that blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging can reflect renal blood oxygen levels, and has certain value in evaluate the renal function.

Wang WJ, Guo Y, Li ZH, Cai HS, Shi YP, Yang D. Application of blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in chronic kidney disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 859-862.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 血氧水平依赖的磁共振成像是目前惟一能无创性地监测肾血氧含量的方法。

目的: 探讨血氧水平依赖的磁共振成像在评价慢性肾病患者肾血氧水平、反映肾功能状态方面的价值。

方法: 对 20 名健康志愿者和 24 名慢性肾病患者行肾脏血氧水平依赖的磁共振成像, 测量各组肾皮质及髓质的 R2* 值, 并进行统计学分析。

结果与结论: 正常肾髓质的 R2* 值高于皮质 ($P < 0.05$), 双肾比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。慢性肾病患者皮质及髓质的 R2* 值均高于正常人 ($P < 0.05$), 均与血清肌酐水平呈正相关 ($r=0.564$, $P=0.004$; $r=0.588$, $P=0.003$)。提示血氧水平依赖的磁共振成像可以反映肾脏血氧水平, 在评价肾脏的功能状态方面有一定价值。

关键词: 血氧水平依赖; 慢性肾病; 磁共振成像; 血清肌酐; 肾髓质

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.024

王文娟, 郭燕, 李竹浩, 蔡华崧, 史瑶平, 杨栋. 血氧水平依赖磁共振成像在慢性肾病中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 859-862. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

慢性肾病是一种常见病、多发病, 极大的危害着人们的身心健康。有研究发现肾脏的慢性缺氧在发展到终末期肾病的过程中起着重要作用^[1-3]。目前, 研究肾缺氧常用的方法是直接将微电极插入肾内测量氧分压, 但这种技术有很大的创伤性, 不适用于人体研究^[1]。

血氧水平依赖的磁共振成像(blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging, BOLD MRI)是监测组织内血氧含量的有效手段, 有学者称其是目前惟一无创性地监测肾血氧含量的方法^[4-5]。近年来, 逐渐有学者用于对肾脏血氧水平的研究, 成为研究热点^[3-20]。但BOLD MRI在慢性肾病患者中的应用还处于探索阶段,

国内外报道较少。本研究的目的是探讨BOLD MRI在评价慢性肾病患者肾的血氧水平、反映肾功能状态方面的价值。

1 对象和方法

设计: 病例-对照观察。

时间及地点: 于2010-12/2011-02在中山大学附属第一医院完成。

对象: 纳入健康志愿者20例设为对照组, 其中男10例, 女10例, 年龄23~45岁, 平均31岁。纳入慢性肾病患者24例设为慢性肾病组, 男11例, 女13例, 年龄22~50岁, 平均37岁。

纳入24例患者临床资料齐全, 其中14例在B超引导下肾穿刺活检, 其余患者为临床诊断。按血肌酐水平, 阈值为115 $\mu\text{mol/L}$ 。分为2

¹Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; ²Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China

Wang Wen-juan☆, Studying for doctorate, Attending physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China wangwj212@sina.com

Correspondence to: Guo Yan, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China dr.guoyan@163.com

Supported by: Guangdong Science and Technology Program, No.2010 B080701067*

Received: 2011-08-08 Accepted: 2011-12-23

¹ 中山大学附属第一医院放射科, 广东省广州市 510080; ² 潍坊市人民医院, 山东省潍坊市 261041

王文娟☆, 女, 1979年生, 山东省潍坊市人, 汉族, 中山大学在读博士, 潍坊市人民医院主治医师, 主要从事影像诊断方面的研究。
wangwj212@sina.com

通讯作者: 郭燕, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第一医院放射科, 广东省广州市 510080
dr.guoyan@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)05-00859-04

收稿日期: 2011-08-08
修回日期: 2011-12-23
(20110408021/D·C)

组: 肌酐正常者10例, 肌酐升高者14例。

纳入标准: ①所有志愿者均无肾病、糖尿病、高血压及血管性疾病病史, 腹部MRI平扫检查均无阳性发现。②纳入患者均为中山大学附属第一医院肾内科明确诊断为慢性肾病的住院患者。③所有受检者均自愿接受腹部MRI检查, 并签署知情同意书。

排除标准: ①有MRI检查的相关禁忌证者。②不能耐受屏气检查者。③影像学检查提示合并梗阻性肾病者。④图像质量差, 伪影干扰严重者。

方法:

MRI扫描方法: 使用德国Siemens公司Magnetom Trio Tim 3.0 T超导型磁共振扫描仪, 采用体部相控阵线圈加脊柱表面线圈。所有研究对象均先行常规腹部MR平扫。BOLD扫描采用多梯度回波序列(multiple gradient echo, mGRE), 扫描参数: TR: 75 ms, TE: 2.5~52 ms, 回波数: 12个, 翻转角: 33°, FOV: 38 cm, 层厚5 mm, 层距1 mm, 扫描时间22 s, 共扫描六七层。每次扫描均在屏气期间完成。

数据处理: 所得图像传至Siemens随机工作站进行图像处理及数据测量。选择近肾门水平的2个连续层面, 在肾皮质和髓质, 手工放置6~9个感兴趣区(regions-of-interest, ROI), 避开肾窦组织、肉眼可见的血管及伪影, 分别测量双肾皮质及髓质的T2*值。R2*通过公式 $R2^*=(1/T2^*)$ 计算得到, 并求其平均值。用MATLAB(2009a)合成R2*伪彩图。

病理学检查: 由肾内科医师在B超引导下进行肾穿刺活检, 穿刺肾组织行病理检查。

主要观察指标: 健康志愿者及慢性肾病患者肾脏皮质及髓质的R2*值。

统计学分析: 由第一作者应用SPSS17统计软件分析数据。肾脏皮质和髓质的差异按样本要求, 采用两独立样本的t检验和配对t检验进行比较。不同组皮质间及髓质间测量值的差异比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较各组皮质间及髓质间R2*值的差异, 采用最小显著差值法(Least-significant Difference, LSD)。肾脏皮质及髓质R2*值与血肌酐水平的相关性采用Pearson相关性分析, $P < 0.05$ 判断为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 20例健康志愿者和24

例慢性肾病患者全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 对照组及慢性肾病组肾脏的MRI表现 对照组及慢性肾病肌酐正常组MRI扫描均显示肾脏轮廓光整, 皮髓质分界清晰, 见图1, 2。

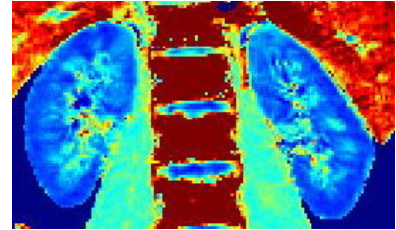


Figure 1 False color map of normal renal R2*
图1 正常肾脏R2*伪彩图

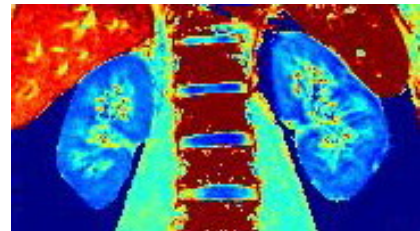


Figure 2 False color map of R2* in a chronic kidney disease patient with normal creatinine
图2 肌酐正常的慢性肾病患者R2*伪彩图

慢性肾病肌酐升高组可见肾体积缩小, 肾实质变薄, 皮髓质分界不清, 见图3。

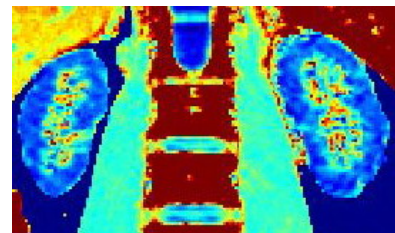


Figure 3 False color map of R2* in a chronic kidney disease patient with normal creatinine increased
图3 肌酐升高的慢性肾病患者R2*伪彩图

2.3 对照组及慢性肾病组肾脏R2*值的比较 对照组及两组慢性肾病患者肾髓质的R2*值均大于皮质($P < 0.05$), 对照组及两组慢性肾病患者肾皮质间及髓质间R2*值的差异均有显著性意义(F 分别为49.001及57.626, $P < 0.05$)。用LSD法两两比较显示, 慢性肾病肌酐升高组皮质的R2*值与对照组及慢性肾病肌酐正常组之间的差异有显著性意义($P < 0.05$), 而慢性肾病肌酐正常组与对照组之间的差异没有显著性意义($P > 0.05$)。肾髓质的R2*值则在3组之间两两

比较均有意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 对照组与慢性肾病组 R2*值的比较
Table 1 Comparison of R2* in control and chronic kidney disease (CKD) group ($\bar{x} \pm s, s^{-1}$)

Group	Cortex	Medulla	t	P
Normal	16.2±0.47	28.9±1.61 ^{bc}	-52.199	0.000
CKD with normal serum creatinine	16.7±0.48 ^c	30.0±1.25 ^{bc}	-43.991	0.000
CKD with high serum creatinine	18.5±1.47 ^{ab}	32.8±1.43 ^{ab}	-48.782	0.000
F	49.001	57.626		
P	0.000	0.000		

^a $P < 0.05$, vs. normal group; ^b $P < 0.05$, vs. CKD with normal serum creatinine group; ^c $P < 0.05$, vs. CKD with high serum creatinine

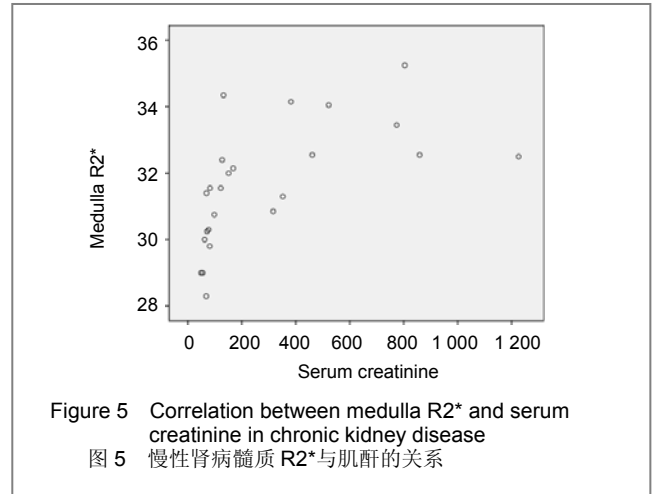
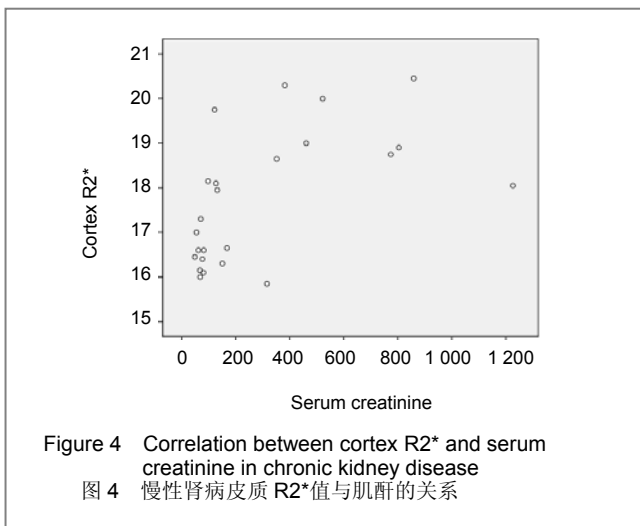
2.4 对照组及慢性肾病组双肾R2*值的比较 正常人与慢性肾病组双侧肾皮质及双侧肾髓质R2*值的差异没有显著性意义($P > 0.05$), 见表2。

表2 双侧肾 R2*值的比较
Table 2 Comparison of bilateral renal R2* ($\bar{x} \pm s, s^{-1}$)

Group		Left	Right	t	P
Normal	Cortex	16.3±0.52	16.2±0.41	1.268	0.220
	Medulla	28.9±1.57	28.8±1.68	0.298	0.769
CKD with normal SCr	Cortex	16.6±0.52	16.7±0.81	-1.049	0.321
	Medulla	30.0±1.09	30.2±1.44	-0.685	0.511
CKD with high SCr	Cortex	18.4±1.48	18.5±1.52	-0.337	0.741
	Medulla	32.9±1.22	32.7±1.64	0.788	0.445

CKD: chronic kidney disease; SCr: serum creatinine

2.5 慢性肾病患者肾皮质及髓质R2*值与血清肌酐值的相关性 因为肾脏左右两侧的R2*值没有明显差异, 因此取双肾R2*值的平均值, 代表患者肾皮质及髓质的R2*值。肾皮质的R2*值与血肌酐水平呈正相关($r=0.564, P=0.004$), 肾髓质的R2*值与血肌酐水平也呈正相关($r=0.588, P=0.003$)。随着血肌酐水平的提高, 肾皮质及髓质的R2*值均呈增高趋势, 见图4、5。



2.6 病理学结果 14例患者行肾脏穿刺活检, 均以右肾下极为穿刺点。13例病理诊断为IgA肾病。病理表现为不同程度的肾小球球性硬化及节段性硬化, 肾小管小灶性萎缩, 肾间质小灶性纤维化; 免疫荧光: 肾小球IgA+++。1例为局灶性节段性肾小球硬化。

3 讨论

BOLD MRI的成像原理: 去氧血红蛋白属于顺磁性物质, 可引起横向弛豫时间T2*的缩短, 从而导致T2*加权像上信号的降低, 当氧合血红蛋白升高或者去氧血红蛋白含量下降时, T2*缩短效应减弱, MRI图像的信号增高。组织中氧合血红蛋白和去氧血红蛋白的比值与氧分压相关, 毛细血管的氧分压与组织的氧分压基本一致^[6-8]。因此, 去氧血红蛋白作为MRI检查的一种内源性对比剂, 可以间接反应局部组织的氧含量。

大部分文献均采用表观横向弛豫率即R2* (apparent spin-spin relaxation rate, $R2^*=1/T2^*$, 单位 s^{-1})作为评价指标^[3-20], 因此本文中也是用R2*值来评价肾脏的血氧状态。动物实验研究证明, R2*值与微电极直接测量的肾氧分压之间具有良好的一致性^[4,9-10]。R2*值与组织中的去氧血红蛋白的含量成正比, 与氧分压成反比, R2*值增高表示组织中去氧血红蛋白含量增加, 氧分压降低。在R2*伪彩图上, 蓝色-绿色-黄色-红色的演变, 表示R2*值的逐渐增高。

本实验对健康对照组行BOLD MRI 检查发现, 肾髓质的R2*值明显高于皮质, 这与以往的文献是一致的^[3-20]。提示在正常状态下, 髓质与皮质比较是处于相对缺氧的状态, 这与肾脏生理状态下的血氧分布有关。肾约94%的血液供应肾皮质, 仅有约5%供应外髓, 1%供应内髓, 此处Na⁺的主动转运需要消耗大量的氧, 因此在正常条件下, 肾髓质即处在相对缺氧状态^[4,6]。

实验结果显示健康对照组两侧肾脏的R2*值没有明显差异, 这与大多数文献相符^[7,11-12], 提示双肾血氧状态

是相近的。慢性肾病患者两侧肾脏的R2*值也没有明显差异, 这与慢性肾病弥漫性肾脏病理改变的特点也相符。

本研究发现慢性肾病患者肾髓质的R2*值均高于对照组, 慢性肾病肌酐升高组患者肾皮质的R2*值亦高于对照组, 这与文献报道的慢性肾病处于缺氧状态相符^[1-2], 也与肾缺血导致肾R2*值增高的报道一致^[13-16]。因为慢性肾病患者的肾供氧减少(外周毛细血管丢失, 肾间质纤维化, 肾小球硬化及管周血流量减少, NO、PGs等血管活性物质合成减少等原因), 而耗氧量增多(残存肾小管肥大, 肾小球滤过率增加, 远端肾小管重吸收过多滤出的蛋白等)^[1-2], 所以慢性肾病患者肾脏处于慢性缺氧状态, 而这种缺氧又会导致肾纤维化的发展, 肾功能的恶化。

本实验中, 慢性肾病肌酐正常组皮质的R2*值高于对照组, 但差异没有显著性意义, 慢性肾病肌酐正常组髓质的R2*值明显高于对照组, 有显著性意义。可能是因为正常状态下肾髓质就处于缺氧状态, 氧含量的轻微变化即会导致去氧血红蛋白浓度较大变化, BOLD MRI可以敏感的检测的这种改变, 因此, BOLD MRI对肾髓质氧分压的改变比皮质更加敏感^[4,6]。

随着患者血清肌酐的增高, 本研究测得的皮质及髓质R2*均增高, 提示随着肾损害程度的加重, 肾皮质及髓质的缺氧状态加重。而且肾髓质与肾皮质的R2*与肌酐之间均存在相关性。因此, 在一定程度上, 肾皮质与髓质的R2*值可以反映肾脏不同的功能状态。

本实验的初步结果表明, BOLD MRI可以检测肾皮质及髓质的血氧水平, 在一定程度上反映肾脏的功能状态, 而且可以在肌酐升高之前, 就发现肾脏损害的存在。随着MRI的快速发展, BOLD MRI有望为临床提供一种敏感的、无创的、可重复进行的方法, 以检测肾实质可能存在的缺氧情况, 评估肾的功能, 以便提早采取干预措施, 减缓慢性肾病患者肾功能损害的进展, 减少终末期肾功能衰竭的发生。

致谢: 感谢中山大学附属第一医院放射科张中伟博士在磁共振扫描技术和图像处理方面给予的指导和帮助。

4 参考文献

[1] Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):998-1006.

[2] Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):17-25.

[3] Nangaku M, Inagi R, Miyata T, et al. Angiotensin-induced hypoxia in the kidney: functional and structural changes of the renal circulation. *Adv Exp Med Biol*. 2007;618:85-99.

[4] Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. *Circulation*. 1996;94(12):3271-3275.

[5] Prasad PV, Priatna A, Spokes K, et al. Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(5):744-747.

[6] Li LP, Storey P, Pierchala L, et al. Evaluation of the reproducibility of intrarenal R2* and $\Delta R2^*$ measurements following administration of furosemide and during waterload. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(5):610-616.

[7] Zuo CS, Rofsky NM, Mahallati H, et al. Visualization and quantification of renal R2* changes during water diuresis. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17(6):676-682.

[8] Epstein FH, Prasad P. Effects of furosemide on medullary oxygenation in younger and older subjects. *Kidney Int*. 2000;57(5):2080-2083.

[9] Li LP, Ji L, Santos EA, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on intrarenal oxygenation as evaluated by blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2009;44(2):67-73.

[10] Pedersen M, Dissing TH, Mørkenborg J, et al. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*. 2005;67(6):2305-2312.

[11] Głowiczki ML, Glockner J, Gomez SI, et al. Comparison of 1.5 and 3 T BOLD MR to study oxygenation of kidney cortex and medulla in human renovascular disease. *Invest Radiol*. 2009; 44(9): 566-571.

[12] Thoeny HC, Kessler TM, Simon-Zoula S, et al. Renal oxygenation changes during acute unilateral ureteral obstruction: assessment with blood oxygen level-dependent mr imaging—initial experience. *Radiology*. 2008;247(3):754-761.

[13] Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, et al. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intra-renal ischemia. *Kidney Int*. 2004;65(3):944-950.

[14] Alford SK, Sadowski EA, Unal O, et al. Detection of acute renal ischemia in swine using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(3):347-353.

[15] dos Santos EA, Li LP, Ji L, et al. Early changes with diabetes in renal medullary hemodynamics as evaluated by fiberoptic probes and BOLD magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2007; 42(3):157-162.

[16] Edlund J, Hansell P, Fasching A, et al. Reduced oxygenation in diabetic rat kidneys measured by T2* weighted magnetic resonance micro-imaging. *Adv Exp Med Biol*. 2009;645:199-204.

[17] Simon-Zoula SC, Hofmann L, Giger A, et al. Non-invasive monitoring of renal oxygenation using BOLD-MRI: a reproducibility study. *NMR Biomed*. 2006;19(1):84-89.

[18] Sadowski EA, Djamali A, Wentland AL, et al. Blood oxygen level-dependent and perfusion magnetic resonance imaging: detecting differences in oxygen bioavailability and blood flow in transplanted kidneys. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(1):56-64.

[19] Djamali A, Sadowski EA, Muehrer RJ, et al. BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(2):F513-F122.

[20] Boss A, Martirosian P, Jehs MC, et al. Influence of oxygen and carbogen breathing on renal oxygenation measured by T2*-weighted imaging at 3.0 T. *NMR Biomed*. 2009;22(6): 638-645.

[21] Ji L, Li LP, Schnitzer T, et al. Intra-renal oxygenation in rat kidneys during water loading: effects of cyclooxygenase (COX) inhibition and nitric oxide (NO) donation. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 32(2):383-387.

来自本文课题的更多信息--

基金声明: 广东省科技计划项目(2010B080701067), 课题名称: 磁共振 DWI、DTI 及 BOLD 功能成像联合评价慢性肾病患者肾脏功能。

作者贡献: 第一、二作者进行实验设计, 第一、三、四、五、六作者进行实施, 第二作者进行实验评估, 资料收集为第一、三、四、五、六作者, 第一作者成文, 第二作者审核, 第一、二作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益帮助。

伦理批准: 参与本研究的健康志愿者及患者均自愿参加, 在充分了解本研究的前提下签署“知情同意书”; 本研究获医院伦理委员会批准。

本文创新性: 本研究显示血氧水平依赖的磁共振成像作为一种无创的技术, 可以敏感地监测活体肾脏氧含量的变化, 在一定程度上能够反映肾脏的功能状态。