

肾脏功能磁共振成像的动物实验研究进展

王蕊 综述 王霄英 审校

【摘要】 肾脏作为人体重要的功能代谢器官,其病理生理机制十分复杂。肾脏功能磁共振成像可无创性反映肾脏血流灌注、氧耗及扩散方面的变化。本文对肾脏功能磁共振成像在动物实验方面目前国内外研究进展及面临的问题进行综述。

【关键词】 肾脏; 磁共振成像; 功能成像; 动物实验

【中图分类号】 R692; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)05-0453-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.05.016

肾脏是人体重要的功能及代谢器官,其基本功能为生成尿液、清除体内代谢废物、维持内环境稳定。肾脏具有内分泌功能,能生成肾素、促红细胞生成素、活性维生素 D₃、前列腺素及激肽等,同时肾脏又是机体部分内分泌激素的降解场所和肾外激素的靶器官。

肾脏疾病的病理生理机制十分复杂,以人作为实验对象来研究疾病发生机制,不仅在伦理上存在限制,同时在实验方法上存在局限性;而借助于动物模型,可通过改变自然条件下不可能或不易排除的因素,以便更好地获得实验结果,并与人类疾病进行比较,有助于更方便、有效地认识人类疾病的发生发展规律。

磁共振成像不仅可以清晰显示组织器官的解剖结构,而且可采用功能成像技术研究肾脏的功能改变。广义的功能 MRI 包括:评估组织血流的技术如动脉自旋标记成像(arterial spin labeling, ASL)、评估组织氧合水平的技术如血氧水平依赖成像(blood oxygen level dependent, BOLD)和氧摄取分数成像(oxygen extraction fraction, OEF)、评估组织水分子扩散运动的技术如扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)。本文将根据以上分类对肾脏功能成像动物实验研究进展进行综述。

动物肾脏血流及灌注研究

ASL 是在不使用对比剂的情况下无创性得到组织灌注情况的检查方法,已广泛应用于颅脑,近年来在肾脏中的应用逐渐增多,且多与 BOLD 成像相结合,可同时反映肾脏组织灌注及氧合水平。Zhang 等^[1]在研究对比剂所致急性肾损伤模型中,发现对比剂注射后 1 h 肾皮质血流量(renal blood flow, RBF)显著减低,24 h 后降至最低,48 h 后恢复至基线水平,肾脏外髓同样在 24 h 后降至最低,但 72 h 后仍低于基线水平,提示对比剂造成肾整体灌注不足。而 Chen 等^[2]在对比剂所致大鼠急性肾损伤模型中,发现在对比剂注射后 12~48 h 肾脏皮质及外髓 RBF 值均显著降低,而在 72~96 h 恢复至基线水平。Wentland 等^[3]以小型猪为研究对象,通过注射乙酰胆碱诱导肾脏高灌注,注射异氟烷诱导肾脏低灌注,发现 ASL 可以敏感反

映肾脏血流动力学变化。Zimmer 等^[4]在单侧肾缺血模型中应用 ASL 及动态对比增强成像(dynamic contrast enhanced, DCE),并对两者结果进行对比,发现无论 ASL 还是 DCE,均可检出急性缺血侧肾脏灌注的减低,且两者结果相近,提示 ASL 可用于肾脏血流灌注异常的检出。

随着 MR 技术的发展,ASL 在肾脏灌注成像动物模型中的应用越来越广泛,但仍面临一些挑战:①易受磁场不均匀性及呼吸运动影响;②绝对定量问题,目前 ASL 只能基于一定的简化模型做到一定程度的定量计算;③标记效率有待提高。

动物肾脏氧合水平研究

1. BOLD

肾脏的皮质和髓质之间存在氧浓度的差异,肾髓质血供少,但其重吸收功能又需要大量的氧供应,正常情况下肾皮质氧分压约 50 mmHg,而髓质只有 10~20 mmHg,因此髓质更容易受到缺氧影响。目前测量氧分压唯一的准确定量办法是将氧敏感性微电极植入肾实质内,此方法对人体创伤较大,故不适合实际应用^[5]。

近年来, BOLD 成像被认为是无创性检测氧合水平的新方法。1936 年, Pauling 等首次证明了脱氧血红蛋白的顺磁性。1990 年 Ogawa 等^[6]提出了 BOLD 对比机制,即血液中顺磁性的脱氧血红蛋白会导致血管和周围组织之间产生较大的磁敏感差异,使血管周围氢质子的共振频率发生变化,在高场强磁场中使用梯度回波序列可显示脱氧血红蛋白的顺磁性作用,并可进行成像。

BOLD 最早在 1996 年由 Prasad 等^[7]应用于肾脏 MR 成像研究。杨学东等^[8]以 Wistar 大鼠为研究对象,评价 3.0T MR 肾脏 BOLD 成像的可行性,测量表观自旋-自旋弛豫率(R_2^* ; $1/T_2^*$, 单位 Hz),并评价两位观察者间及观察者内的一致性,结果发现肾脏 BOLD 在两位观察者间及观察者内均具有较好的一致性,可用于研究。在此实验基础上,杨学东等^[9]分别评价 5 只大鼠第 1 天、第 5 天、第 10 天、第 30 天和第 50 天的肾脏 BOLD 成像,发现第 30 天和第 50 天大鼠注射呋塞米前,大鼠在不同时间点皮质 R_2^* 值稳定,而注射呋塞米后大鼠肾脏皮质 R_2^* 值均降低。Pedersen 等^[10]以猪为研究对象,评价肾脏 BOLD 成像测得的 R_2^* 与氧敏感电极测得的氧分压之间的关系,发现猪肾脏皮质 R_2^* 与氧分压有很好的相关性。

肾脏 BOLD 在动物疾病模型里有广泛的应用。Ries 等^[11]

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科

作者简介:王蕊(1990-),女,河南南阳人,博士研究生,主要从事腹部功能磁共振诊断工作。

通讯作者:王霄英, E-mail: cjr. wangxiaoying@vip. 163. com

以糖尿病肾病大鼠模型为研究对象,发现与对照组正常肾脏相比,糖尿病大鼠肾脏皮质、外髓外带、外髓内带及内髓的 $T2^*$ 值明显降低,推测由于糖尿病肾病大鼠继发于高滤过的主动水重吸收增加,导致耗氧量增加;注射呋塞米后,对照组与糖尿病组肾脏各分区 $T2^*$ 均明显升高,而且糖尿病组升高更显著,提示糖尿病组大鼠肾脏缺氧。Alford 等^[12]在肾缺血模型中应用 BOLD 成像,以猪为研究对象,评价急性肾动脉闭塞后肾脏皮髓质 $R2^*$ 值变化,研究发现急性肾动脉闭塞时肾脏皮髓质 $R2^*$ 值明显升高,而闭塞解除后肾脏皮髓质 $R2^*$ 则很快恢复,提示 BOLD 成像能敏感且可靠地反映急性肾缺血,此结果与 Pohlmann 等^[13]在大鼠缺血再灌注损伤模型中的研究结果一致。BOLD 在高血压肾脏模型中也有研究, Li 等^[14]发现高血压组大鼠与对照组正常大鼠基础 $R2^*$ 值接近,但在注射 NO 合成抑制剂后,正常对照组大鼠髓质 $R2^*$ 明显增加,而高血压组 $R2^*$ 变化不明显,提示高血压组大鼠肾脏 NO 活性减低。Zhang 等^[1]发现静脉注射对比剂 1h 后,兔子肾脏外髓内带 $R2^*$ 值显著升高,并持续升高至对比剂注射后 24 h,但 48 h 后恢复至基线水平。Chen 等^[2]以 SD 大鼠为研究对象,经静脉注射对比剂,发现注射后 0.5~48 h 大鼠肾脏髓质 $R2^*$ 值显著升高,提示对比剂注射后肾脏髓质耗氧量增加。

目前肾脏 BOLD 成像仍存在局限性:①BOLD 成像的基础为磁敏感效应, $B1$ 场不均匀及腹腔肠管磁敏感伪影会干扰成像;②BOLD 信号受到生理条件的影响,如心输出量、血管搏动,而呈现波动性;③BOLD 信号反映组织脱氧血红蛋白含量变化,但组织脱氧血红蛋白含量除受氧和状态影响外,还受血流灌注及毛细血管容量等因素的影响。

2. OEF

氧合状态是供氧和耗氧两者共同作用的结果,而 BOLD 成像只能检测到氧合状态的综合结果,无法反映血流灌注和氧耗的独立贡献。对于肾脏,肾血流量向组织供给氧,而氧需求则可以用 OEF 来描述,即肾组织所消耗的氧与动脉血携带的氧之间的比率。一般正常组织为维持基本功能,组织氧代谢率需保持在一定水平^[15]。如果组织处于缺氧状态,血流量相应减少,此时组织为了维持其基本功能需求,从血液携带的氧中摄取的比率就要增加,即 OEF 增高。目前 OEF 定量测定多用于颅脑疾病的研究^[16-18],肾脏 OEF 研究非常少。张晓东等^[19]对新西兰大白兔左肾动脉结扎后获得急性肾缺血模型,发现术后 30 min 和 60 min OEF 均显著增大,提示急性肾缺血早期肾脏耗氧量增加。

动物肾脏水分子扩散研究

1. DWI

DWI 是目前唯一能够无创性检测活体组织内水分子扩散运动的检查手段,随着 MRI 设备及技术的发展, DWI 在肾脏研究中的价值得以展示。

Liu 等^[20]对狗的左肾动脉进行不同时间的结扎,发现肾脏急性缺血模型左肾皮髓质表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值明显减低,随后去除结扎,得到缺血再灌注模型,左肾髓质 ADC 值仍低于右肾,考虑 ADC 值减低与 GFR 下降、肾小管损伤和肾小管内压力增加均有关。Wang 等^[21]通过对兔静脉注射碘对比剂,发现肾脏 ADC 值在注射后 1 h 内下

降, 24~48 h 达最低值,且肾脏外髓 ADC 值变化最显著,提示碘对比剂所致肾毒性损伤是导致肾脏 ADC 值下降的直接原因。Yang 等^[22]以肾移植大鼠为研究对象,发现同种异体肾移植大鼠肾脏 ADC 值明显下降,而同基因移植大鼠则无明显改变,提示 DWI 可早期检出肾脏移植排斥反应。

DWI 作为目前唯一可对活体组织进行无创性分子成像研究的 MR 技术,对各种肾脏疾病的诊断、治疗及疗效评估具有重要的临床价值,但目前多采用单激发 SE-EPI 序列,临床应用尚存在一定的局限性。

2. DTI

DTI 是对 DWI 技术的延伸和改进,由于扩散张量成像并非平面过程,除了能观察水分子扩散幅度上的受限程度, DTI 还可显示水分子扩散运动方向性的差异。DTI 目前多应用于神经系统的研究,肾脏方面尚处于探索阶段。

Hueper 等^[23]以糖尿病肾病鼠为模型,发现肾脏 DTI 通过分析各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可以提示肾脏肾小球硬化、间质纤维化及肾小管损伤等病理学改变,提示 DTI 可能作为无创性检测糖尿病肾病相应病理学改变的一种检查手段。

综上所述,随着 MR 技术不断进展, ASL、BOLD、DWI 分别作为无创性评估肾脏灌注、耗氧及水扩散的检查手段,在动物模型中已广泛使用,可以敏感地反映多种动物疾病模型早期的肾脏血流、氧耗及组织水分子扩散方面的改变,通过结合功能磁共振定量参数和生化指标、病理改变,有可能早期判断肾脏功能的改变,揭示疾病的发生机制。随着 MR 技术的进一步发展、动物研究工作的成熟,可以预见,功能 MR 成像将逐步用于人体的研究,并对临床工作起到一定的指导作用。

参考文献:

- [1] 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[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2012, 7(4):418-425.
- [2] 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[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:593060.
- [3] Wentland AL, Artz NS, Fain SB, et al. MR measures of renal perfusion, oxygen bioavailability and total renal blood flow in a porcine model: noninvasive regional assessment of renal function[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1):128-135.
- [4] 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 intramethodical significance of ASL and DCE-MRI[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53849.
- [5] 杨学东, 王霄英. 肾脏 MR 血氧水平依赖成像的研究进展[J]. 国外医学(临床放射学分册), 2007, 30(6):426-430.
- [6] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(24):9868-9872.
- [7] Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI[J]. Circulation, 1996, 94(12):3271-3275.
- [8] 杨学东, 曹菊, 王霄英, 等. 3.0T 磁共振大鼠肾脏血氧水平依赖成

- 像的初步研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(6): 809-811.
- [9] 杨学东, 曹菊, 王霄英, 等. MRI 血氧水平依赖成像评价正常大鼠肾脏氧合水平的重复性研究[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(5): 523-526.
- [10] Pedersen M, Dissing TH, Morkenborg J, et al. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2305-2312.
- [11] Ries M, Basseau F, Tyndal B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy[J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 17(1): 104-113.
- [12] Alford SA, Sadowski EA, Unal O, et al. Detection of acute renal ischemia in swine using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(3): 347-353.
- [13] Pohlmann A, Hentschel J, Fechner M, et al. High temporal resolution parametric MRI monitoring of the initial ischemia/reperfusion phase in experimental acute kidney injury[J]. PloS One, 2013, 8(2): e57411.
- [14] Li LP, Storey P, Kim D, et al. Kidneys in hypertensive rats show reduced response to nitric oxide synthase inhibition as evaluated by BOLD MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 17(6): 671-675.
- [15] He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state[J]. Magn Reson Med, 2007, 57(1): 115-126.
- [16] An H, Lin W. Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(8): 1225-1236.
- [17] Kuwabara Y, Sasaki M, Hirakata H, et al. Cerebral blood flow and vasodilatory capacity in anemia secondary to chronic renal failure[J]. Kid Int, 2002, 61(2): 564-569.
- [18] Ulrich X, Yablonskiy DA. Separation of cellular and BOLD contributions to T2* signal relaxation[J]. Magn Reson Med, 2015, 75(2): 606-615.
- [19] 张晓东, 米悦, 王晶, 等. 基于 MRI 技术定量测量单侧肾动脉狭窄动物模型肾脏氧摄取分数的初步研究[J]. 放射学实践, 2015, 30(5): 519-524.
- [20] Liu AS, Xie JX. Functional evaluation of normothermic ischemia and reperfusion injury in dog kidney by combining MR diffusion-weighted imaging and Gd-DTPA enhanced first-pass perfusion[J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 17(6): 683-693.
- [21] Wang J, Zhang Y, Yang X, et al. Time course study on the effects of iodinated contrast medium on intrarenal water transport function using diffusion-weighted MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(5): 1139-1144.
- [22] Yang D, Ye Q, Williams DS, et al. Normal and transplanted rat kidneys: diffusion MR imaging at 7T[J]. Radiology, 2004, 231(3): 702-709.
- [23] Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy[J]. Invest Radiol, 2012, 47(7): 430-437.

(收稿日期: 2015-10-06 修回日期: 2015-11-05)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目, 该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材, 杂志在刊载答案的同时配发专家点评, 以帮助影像医生更好地理解相关影像知识, 提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿, 并积极参与《请您诊断》有奖活动, 稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求: ①来稿分两部分刊出, 第一部分为病例资料和图片; 第二部分为全文, 即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等); ②来稿应提供详细的病例资料, 包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料; ③来稿应提供具有典型性、代表性的图片, 包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料, 或某一检查方法的详细图片, 如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料, 最好附上病理图片), 每帧图片均需详细的图片说明, 包括扫描参数、序列、征象等, 病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页, 第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页, 如第一部分问题在 1 期杂志正文首页, 第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持: 石鹤 联系电话: 027-83662875 15926283035