

动态增强 MRI 肾图评估慢性乙型肝炎早期肾损害的价值

张蕊, 吴焕焕, 董峰, 张富海, 王翔, 孙浩然

【摘要】 目的:探讨动态增强(DCE)MRI 测量慢性乙型肝炎相关性早期肾损害患者肾小球滤过率(GFR)的准确性。**方法:**21 例慢性持续性 HBV 肝炎纳入本前瞻性研究,所有患者均进行 DCE-MRI 检查、核素肾图检查和生化检查,获得 GFRMRI、GFRSPECT 和临床估算肾小球滤过率(eGFR)。以 GFRSPECT 为金标准,采用配对 t 检验、Pearson 相关性分析和 Bland-Altman 分析评价 GFRMRI、eGFR 和 GFRSPECT 相关性和一致性。**结果:**eGFR 与 GFRSPECT 差异具有统计学意义($t=4.615, P=0.00$),GFRMRI 与 GFRSPECT 差异无统计学意义($t=1.872, P=0.08$)。GFRMRI 与 GFRSPECT 之间($r=0.83, P<0.001$)较 eGFR 与 GFRSPECT($r=0.57, P=0.01$)具有更好的相关性。在 Bland-Altman 分析中,GFRMRI 与 GFRSPECT 结果的差值(5.4 ± 13.3) mL/min 较 eGFR 与 GFRSPECT 的差值(22.0 ± 21.9) mL/min 小,提示 GFRMRI 与 GFRSPECT 一致性更高。**结论:**作为反映慢性乙型肝炎早期肾损害的重要指标,DCE-MRI 获得的 GFR 结果较 eGFR 具有更好的准确性。

【关键词】 肾功能;慢性肾脏病;乙型肝炎,慢性;磁共振成像;肾小球滤过率

【中图分类号】 R445.2; R692; R512.62 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)11-1071-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.011

Evaluation of early kidney injury induced by chronic B virus hepatitis using dynamic contrast enhanced MRI renogram

ZHANG Rui, WU Huan-huan, DONG Feng, et al. Department of Radiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the accuracy of dynamic contrast enhanced (DCE) MRI to measure the glomerular filtration rate (GFR) in early kidney injury induced by chronic B virus hepatitis (HBV). **Methods:** Twenty-one patients with chronic HBV were enrolled in this prospective study, all patients underwent DCE MRI, dynamic scintigraphic renography and biochemical assay to obtain the GFR measurements, including GFRMR, GFRSPECT and eGFR. GFRSPECT was regarded as the golden standard, the correlation and consistence of GFRMR, eGFR with GFRSPECT were analyzed by t test, Pearson correlation and Bland-Altman analysis. **Results:** The results between eGFR and GFRSPECT had significant statistic difference ($t=4.615, P=0.00$), while results between GFRMRI and GFRSPECT had no significant difference ($t=1.872, P=0.08$). The correlation between GFRMR and GFRSPECT ($r=0.83, P=0.00$) is better than that of eGFR and GFRSPECT ($r=0.57, P=0.01$). As of Bland-Altman analysis, the discrepancy from GFRMR and GFRSPECT (5.4 ± 13.3) mL/min is smaller than that from eGFR and GFRSPECT (22.0 ± 21.9) mL/min. **Conclusion:** As an important indicator for the early kidney injury induced by chronic HBV, the GFR result obtained from DCE MRI is more accurate than that of eGFR.

【Key words】 Renal function; Chronic kidney disease; Hepatitis B, chronic; Magnetic resonance imaging; Glomerular filtration rate

乙型肝炎病毒(hepatitis b virus, HBV)可导致多系统功能紊乱,其中 HBV 所致的肝炎相关性慢性肾损害正在引起关注^[1]。HBV 相关肾功能损害发病缓慢,症状隐匿,属慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。对于 CKD,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评估肾功能最准确的指标,GFR 随着患病时间进行性下降,每年平均下降率为 4 mL/min^[2]。通过测量 GFR 可预测肾功能损伤,并评估其损伤程度。虽然很多功能 MR 成像方法,包括扩

散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和肾脏血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)等均可反映或者评估肾功能损害程度,但均不能精确测量 GFR^[3-4]。最近,有作者利用动态增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)MRI 绘制 MR 肾图(MR renogram, MRR)测量肾动脉狭窄患者 GFR^[5],获得与金标准非常一致的结果,然而对于慢性 HBV 相关性 CKD 患者的 GFR 测量准确性目前未见报道。本研究利用 DEC-MRI 绘制的 MRR 测量慢性 HBV 相关性早期肾损害患者的 GFR,以动态核素肾图测量值为金标准,并与目前临床估算肾小球滤过率(estimated GFR, eGFR)相对照,评估其结果的准确性。

作者单位: 300052 天津,天津医科大学总医院放射科(张蕊、吴焕焕、王翔、孙浩然),核医学科(董峰、张富海)

作者简介: 张蕊(1989—),女,山西临汾人,硕士研究生,主要从事肝炎患者肾功能改变的影像学研究。

通讯作者: 孙浩然, E-mail: sunhaoran2006@hotmail.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171316)

材料与方法

1. 研究对象

本前瞻性研究完成于天津医科大学总医院,经伦理委员会讨论通过本研究方案(批准文号 201316),所有受检者检查前均签署了知情同意书。病例纳入标准:①临床诊断为慢性持续性 HBV 肝炎,合并或不合并肝硬化;②血清肌酐水平正常;③早期肾损害指标,包括血、尿 N-乙酰-d-氨基葡萄糖、血 β_2 微球蛋白、胱抑素 C 中至少有一项高于正常;④无 MRI 检查禁忌征。病例排除标准:①有肾脏先天性疾患或急、慢性肾病史;②患有肾动脉狭窄、糖尿病、高血压病、高代谢综合征等;③MRI 检查发现肾脏形态异常或局灶性病变。在 2013 年 12 月—2015 年 3 月,共 21 例患者符合标准入组,其中男 16 例,女 5 例;年龄 25~67 岁,中位年龄 53 岁;身高 156~182 cm,中位身高 172 cm;体重 45~90 kg,中位体重 71 kg。HBV 感染合并肝功能异常病史 1.5~8.0 年。

2. 检查方法

所有患者采用 GE Discovery 750 3.0T MR 扫描仪,使用 8 通道体部相控阵线圈进行腹部 MRI 扫描。定位扫描之后,对双肾区使用冠状面 3D 肝脏加速容积采集序列(liver acceleration volume acquisition, LAVA)进行扫描,将腹主动脉及双肾全部包含在定位框内。增强检查使用双筒高压注射器自肘静脉注射经生理盐水稀释的 0.04 mmol/kg 的 Gd-DTPA (钆喷酸葡胺, 0.5 mol/L, 拜耳先灵公司, 德国), 注射流率 3.0 mL/s, 注毕使用 10 mL 生理盐水冲管。LAVA 序列扫描参数:TR 4.7 ms, TE 1.9 ms, TI 5.0 ms, 翻转角 15° , 像素带宽 977 kHz, 矩阵 256×160 , 视野 $35.0 \text{ cm} \times 35.0 \text{ cm}$, 层厚 2.8 mm, 间隔 2.8 mm, 采集 24 层, 采集时间 3.0 s。注药开始后延迟 10 s 以屏气方式连续采集 10 期, 采集时间共 30 s, 之后每间隔 30 s 扫描一期, 总扫描时间为 6 min。

3. 动态核素肾图和 eGFR

患者于 DCE-MRI 检查同日使用配置低能高分辨通用准直器的 NM/CT 670 型 SPECT 机(GE 公司, 密尔沃基, 美国)进行核素肾图检查, 经肘静脉弹丸注射 10 mCi 的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 和 2 mL 生理盐水洗液, 采用 SPECT 专用肾小球滤过率处理软件(Integra), 获得单肾 GFR, 双肾相加后获得总 GFR, 表示为 GFR-SPECT。

对所有患者身高、体重和血肌酐水平进行测量, 通过校正的肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)公式而获得临床 eGFR^[6]:

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{Scr (mg/dl)} -$$

$$1.154 \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742, \text{女性}) \times (1.233, \text{中国人})$$

4. 数据处理和图像分析

扫描结束后, 将所有数据以 DICOM 格式传输至工作站, 参考叶露等^[7]提出的方法, 使用东北大学协作开发软件进行图像识别、分割、描绘肾图和计算 GFR。首先利用增强图像获得双肾和主动脉的最大密度投影(MIP), 随后手动选取主动脉和双肾兴趣区, 然后通过软件对双肾皮质和肾髓质进行自动分割, 获得双肾实质 MRR 曲线, 再利用 Patlak 两室模型计算出患者双肾对比剂清除率, 最后经过血浆红细胞压积(Hct)校正后获得单肾 GFR, 双肾相加后获得总 GFR, 表示为 GFRMRI。

5. 统计学方法

不同检查方法获得 GFR 测量值均以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。利用 SPSS 20.0 进行统计学分析。首先, 对各组数据进行 Pearson 相关性分析。其次, 分别对 GFRMR 和 GFRSPECT、eGFR 和 GFRSPECT 的配对差进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 符合正态分布后进行配对 t 检验。采用 Bland-Altman 分析(B-A 分析)分别评价 GFRMR、eGFR 和 GFR-SPECT 之间的一致性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

双肾皮质在增强第 3~4 期(注药后 19~22 s)开始强化并于第 5~6 期(注药后 25~28 s)达到峰值, 随后肾髓质逐渐强化并于第 15 期(注药后 190 s)左右与肾皮质强化程度接近(图 1a)。所有患者双肾 MRR 曲线趋势近似: 早期信号强度迅速上升, 在达到峰值之后缓慢下降, 注药第 10 个时间点后曲线保持稳定状态, 双侧 MRR 几乎重叠; 而主动脉时间-信号曲线(time density curve, TDC)早期信号强度迅速上升, 达到峰值后迅速下降(图 1b)。

通过 MDRD 公式、MRR 和核素肾图所得 GFR 值分别为 (103.1 ± 24.3) 、 (86.5 ± 23.1) 和 (81.1 ± 22.5) mL/min。eGFR、GFRMRI 分别与 GFRSPECT 进行配对 t 检验, 结果显示 eGFR 与 GFRSPECT 差异具有统计学意义($t=4.615, P=0.00$), 而 GFRMRI 与 GFRSPECT 差异无统计学意义($t=1.872, P=0.08$)。

在 GFRMR、eGFR 与 GFRSPECT 的 Pearson 相关性分析中, eGFR 与 GFRSPECT 分析图中 13 个数值位于 95% 一致性界限外, GFRMR 与 GFRSPECT 分析图中仅 6 个数值位于 95% 一致性界限外。GFRMR 与 GFRSPECT 之间以及 eGFR 与 GFR-SPECT 之间均具有相关性($r=0.83, P=0.00; r=$

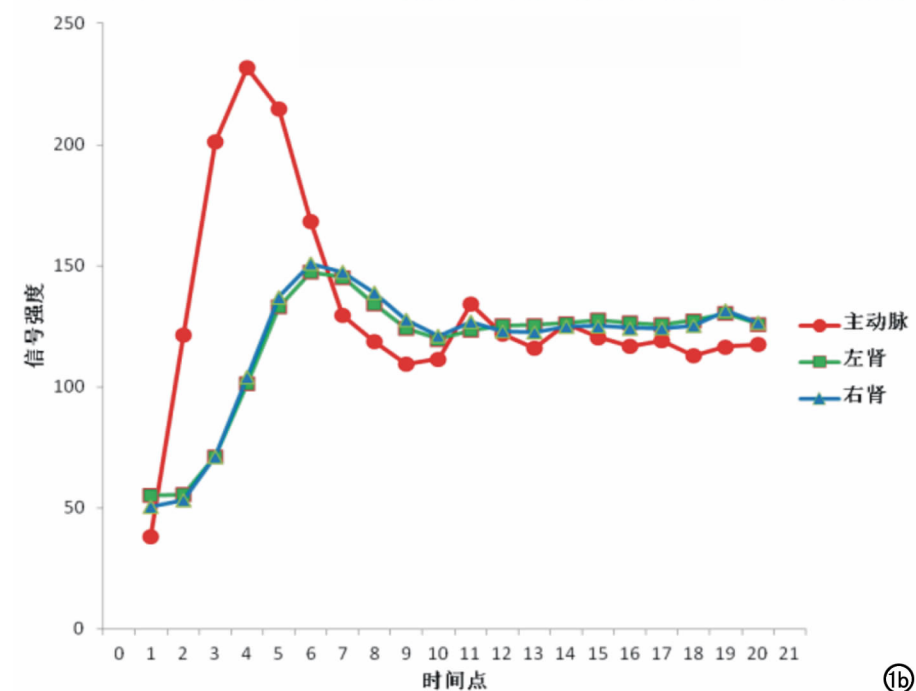


图1 男,52岁,慢性乙型肝炎。a) 冠状面双肾3D LAVA 动态增强MR图像自左向右逐行向下依次为20个时间点动态采集图像,前10个时间点为注射对比剂间隔10s后连续采集图像,间隔时间3.0s,之后每隔30s采集一个时间点。双肾皮质约第3~4个时间点开始强化并于第5~6个时间点达峰,随后肾髓质逐渐强化,约第15个时间点左右与肾皮质强化程度接近;b) 患者双肾MRR曲线(绿色和蓝色):早期信号强度迅速上升,达峰后缓慢下降,注药第10个时间点后曲线保持稳定状态,双侧MR肾图几乎重叠,主动脉信号曲线(红色)呈速升速降表现。

0.57, $P=0.01$),见图2。

GFRMR、eGFR与GFRSPECT的B-A分析结果以差值均数±差值的标准差表示,GFRMRI与GFRSPECT的差值为 (5.4 ± 13.3) mL/min,95%一致性界限为

-20.6~31.4 mL/min,GFRMR与GFRSPECT分析图中2个数值位于95%一致性界限外(图3a);eGFR与GFRSPECT差值为 (22.0 ± 21.9) mL/min,95%一致性界限为-20.9~65 mL/min,eGFR与GFRSPECT分析图中有1个数值位于95%一致性界限外(图3b)。GFRMR与GFRSPECT的差值与标准差较eGFR与GFRSPECT的差值和标准差更小,提示GFRMR与GFRSPECT一致性更高。

讨论

人感染HBV后,进入体内的乙肝病毒裂解并与体内的相应抗体结合而形成免疫复合物,其中分子量较小的抗原-抗体免疫复合物大量沉积在肾小球的毛细血管襻,吸引不同类型的炎性介质从而导致炎症反应,炎症反应诱发肾脏的纤维化进程,使得正常的功能肾单位受损,造成肾小球硬化、肾小管-间质纤维化、肾血管纤维化^[8-10]。上述病理改变导致肾功能不可逆损伤,因此早期发现和评估CKD对于疾病的治疗和预后判断具有重要作用。

DCE-MRI为临床较早应用的功能性MRI成像手段,它在注射对比剂之后连续获得动态 T_1 加权图像来描绘TDC曲线,并利用不同的数学模型获得组织和病变灌注的血流动力学参数。肾脏DCE-MRI检查后,通过图像处理可利用合适的模型获得单侧肾脏的血流灌注和滤过率信息。Buckley等^[11]曾利用Patlak模型对39例动脉粥样硬化性肾动脉狭窄患者肾小球滤过率进行评估,证实Patlak曲线测得结果与核素肾图

检查具有比较好的一致性。本研究在静脉团注对比剂后通过勾画主动脉和双肾实质兴趣区生成TDC曲线,即腹主动脉和双肾肾图曲线,再根据Patlak模型将肾实质划分为血管空间和肾小管空间的两室,计算

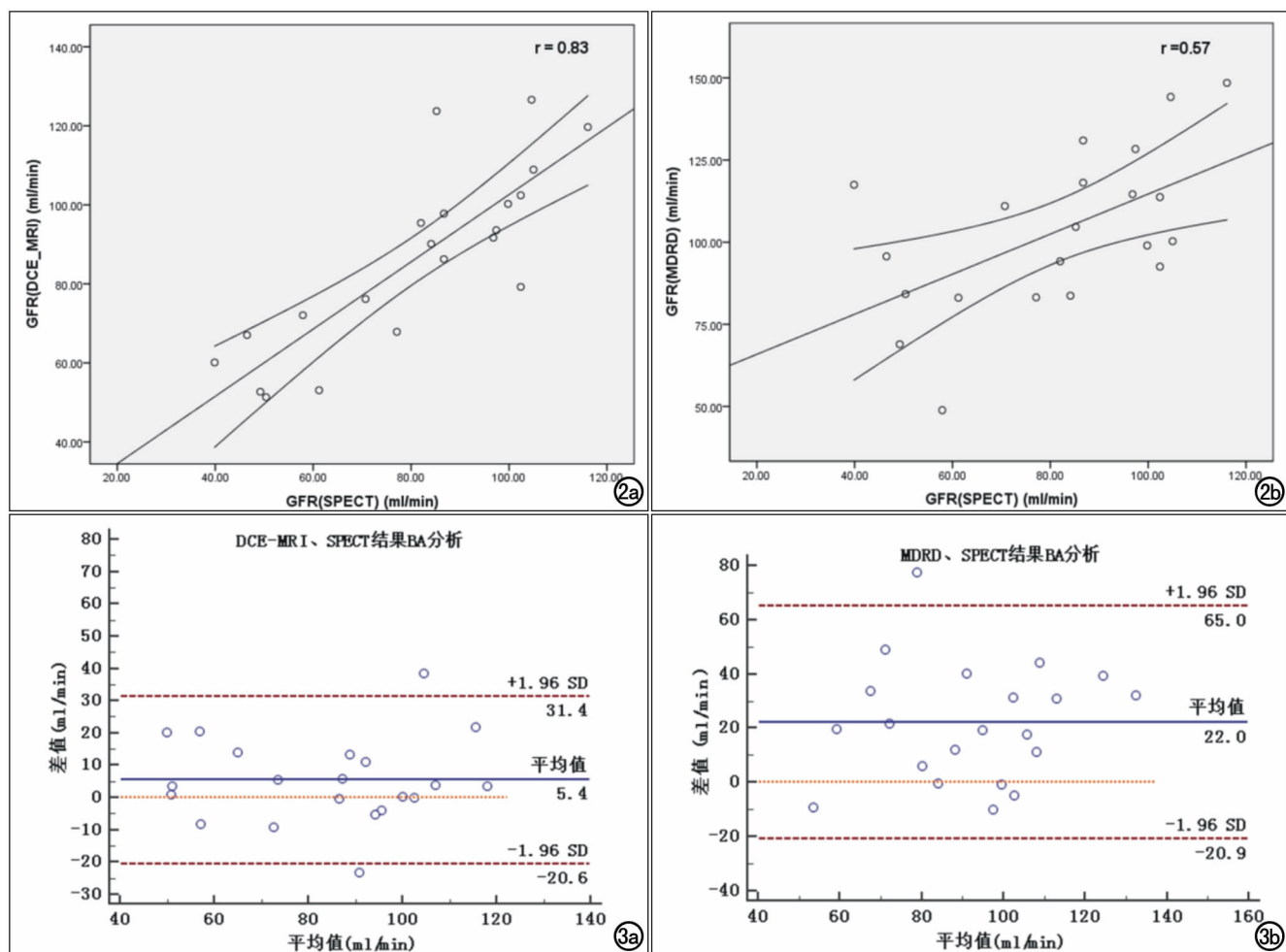


图 2 GFRMRI、eGFR 与 GFRSPECT 散点图。a) GFRMRI 与 GFRSPECT 散点图显示 GFRMRI 与 GFRSPECT 的 Pearson 分析结果($r=0.83, P=0.00$)。GFRMRI 与 GFRSPECT 散点图中仅 6 个数值位于 95% 一致性界限外; b) eGFR 与 GFRSPECT 散点图显示 eGFR 与 GFRSPECT 的 Pearson 分析结果($r=0.57, P=0.01$)。eGFR 与 GFRSPECT 散点图中 13 个数值位于 95% 一致性界限外, 所得数值距离相关曲线离散度大。图 3 DCE-MRI、MDRD 与 SPECT 结果的 B-A 分析。a) GFRMRI 与 GFRSPECT BA 分析图中 2 个差值位于 95% 一致性界限外, GFRMRI 与 GFRSPECT 的差值为 (5.4 ± 13.3) mL/min, 95% 一致性界限为 $-20.6 \sim 31.4$ mL/min, 差值集中度好; b) eGFR 与 GFRSPECT BA 分析图中仅 1 个差值位于 95% 一致性界限外, eGFR 与 GFRSPECT 差值为 (22.0 ± 21.9) mL/min, 95% 一致性界限为 $-20.9 \sim 65$ mL/min, 差值集中度差。

Patlak 曲线的斜率即血管空间向肾小管空间的流速, 从而获得对比剂的血浆清除率, 经过红细胞压积校正后得到 GFR 结果^[12-15]。

本研究结果的临床价值在于利用患者上腹部 DCE-MRI 的形态学信息, 通过数据挖掘描绘 MR 肾图, 并利用 Patlak 模型获得双肾 GFR。HBV 肝炎患者常并发肝硬化和肝细胞肝癌, 为评估肝脏病变常需进行腹部动态增强检查, 如果在肝脏增强检查的同时, 利用 Patlak 曲线进行肾脏功能评估, 则患者无需再对肾脏进行单独肾功能检查, 从而节约了检查时间和费用, 减轻患者身体和精神负担, 具有潜在的社会效益。

本研究还证实相对于临床常用的 eGFR 评估, MRR 测量 GFR 还可获得较高的符合率。由于 MDRD 公式计算所得 eGFR 值为总体 GFR, 而 MRR 和动态核素肾图方法获得的是单侧肾 GFR, 在本研究

中为统一方法, 将双肾 GFR 值相加来获得总体 GFR。近年国内外一些研究证实, 由 MDRD 方程测得的 eGFR 在正常人群、糖尿病肾病患者及血肌酐正常的慢性肾脏疾病人群中准确性差^[16-17]。Zuo 等^[18]曾指出, 相对于 GFR 标准值, MDRD 方程评价我国慢性肾脏病患者时有可能产生高估或低估。

本研究不足之处如下: 第一, 本研究不是纵向研究, 无法明确慢性 HBV 感染与肾损伤的前后关系, 患者 HBV 感染的知晓率低, 发病时间常常为就诊时间, 不能明确发病的准确时间, 无法确定感染后何时出现肾功能损伤; 第二, 曾有文献指出 Gd-DTPA 可能与肾脏系统性纤维化有关, 本研究针对早期肾损害患者, 此时患者 GFR 出现减低, 但血肌酐水平仍位于正常范围, 无对比剂使用禁忌征; 第三, 本研究使用低剂量对比剂, 可降低对比剂导致肾纤维化的风险; 第四, 为避

免肾组织活检导致的肾脏损伤,本研究未进行肾组织活检,但对患者进行了血、尿生化检查,提示患者存在慢性肝炎合并肾功能损伤;第四,本研究样本量小,研究结果仍需进一步验证。

本研究利用 DCE-MR 肾图和 Patlak 曲线测量慢性乙型肝炎患者的 GFR,其结果较 eGFR 具有更高的准确性。

参考文献:

- [1] 马秀英,姚云清.乙型肝炎病毒性传播的研究现状[J].中国当代医药,2013,20(33):24-26.
- [2] 刘章锁,王沛.K/DOQI 指南关于慢性肾脏病分期的临床指导意义[J].中国实用内科杂志,2008,28(1):21-24.
- [3] Huang AJ, Lee VS, Rusinek H. MR imaging of renal function[J]. Radiol Clin North Am, 2003, 41(5): 1001-1017.
- [4] 郑爽爽.肾缺血的肾脏功能影像学研究进展[J].医学影像学杂志,2010,20(11):1719-1722.
- [5] Gandy SJ, Sudarshan TA, Sheppard DG, et al. Dynamic MRI contrast enhancement of renal cortex: a functional assessment of renovascular disease in patients with renal artery stenosis [J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 18(4): 461-666.
- [6] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, et al. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) values as predictor of renal insufficiency in advanced stages of liver diseases with different etiology[J]. Med Arh, 2014, 68(3): 159-162.
- [7] 叶露,李琼,李宏,等.动态增强 MRI 测量猪单侧肾功能不全模型肾小球滤过率[J].磁共振成像,2012,3(3):204-209.
- [8] Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2004, 24(2): 198-211.
- [9] Elewa U, Sandri AM, Kim WR, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy [J]. Nephron Clin Pract, 2011, 119(1): c41-49.
- [10] Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major

- prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure[J]. Hepatology, 2007, 46(6): 1872-1882.
- [11] Buckley DL, Shurrah AE, Cheung CM, et al. Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of two models in human subjects[J]. J Magn Reson Imaging, 2006, 24(5): 1117-1123.
- [12] Annet L, Hermoye L, Peeters F, et al. Glomerular filtration rate: assessment with dynamic contrast-enhanced MRI and a cortical compartment model in the rabbit kidney[J]. J Magn Reson Imaging, 2004, 20(5): 843-849.
- [13] Hackstein N, Heckrodt J, Rau WS. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique [J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 18(6): 714-725.
- [14] Hackstein N, Kooijman H, Tomaselli S, et al. Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amounts of gadolinium-DTPA[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(3): 406-414.
- [15] Sourbron SP, Michaely HJ, Reiser MF, et al. MRI-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model[J]. Invest Radiol, 2008, 43(1): 40-48.
- [16] Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(8): 2140-2144.
- [17] Vervoot G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(11): 1909-1913.
- [18] Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(3): 463-472.

(收稿日期:2016-04-01)

欢迎订阅 2017 年《中国医学影像技术》

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。曾获百种中国杰出学术期刊,现为中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、波兰《哥白尼索引》收录源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjmit.com

微信公众号: cjmit1985 编辑部地址: 北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编: 100190

银行账户名: 《中国医学影像技术》期刊社 账号: 110907929010201

开户行: 招商银行北京分行清华园支行 联系人: 田苗