http://www.journals.zju.edu.cn/med DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2010.02.008

急性肾衰肾内氧代谢的血氧水平依赖功能磁共振评价

肖文波[1],汪启东[1],许晶晶[1],韩 飞[2],张敏鸣[1]
(浙江大学医学院 附属第一医院 1.放射科、2.肾病中心,浙江 杭州 310003)

[摘 要] **目的**:应用磁共振血氧水平依赖成像(BOLD MRI)对急性肾衰肾内的氧代谢进行评价。**方法**:20名志愿者作为正常对照组,急性肾衰患者21例,其中少尿期18例,非少尿型1例,功能性急性肾衰竭2例。常规轴位T2WI、T1WI以及BOLD MRI扫描。BOLD MRI为冠状位16个梯度回波序列成像,分别测量肾脏的皮质及髓质的R2*值以及计算髓质与皮质的R2*比值,并将各组数据进行对比分析。**结果**:正常组肾髓质R2*值(17.64±1.86)明显高于皮质R2*值(13.73±0.49),$P<0.00$,髓皮质R2*值比值为1.28±0.06。急性肾衰少尿组肾皮质R2*值(12.25±2.41)和髓质R2*值(13.31±4.28)以及髓皮质比值(1.01±0.25),与正常组比较均减低,$P<0.05$。功能性急性肾衰竭与急性间质性肾炎非少尿期患者的肾皮、髓质R2*值,以及髓皮质比值,均高于正常组。**结论**:肾脏BOLD MRI测量的R2*值可评价肾脏急性肾衰时氧代谢的改变。在急性肾衰少尿期,皮质及髓质内氧的利用率减低,髓皮质氧浓度梯度差消失。

[关键词] 肾功能衰竭,急性/病理学;磁共振成像/方法;氧/血液;氧/代谢;血氧水平依赖磁共振成像
[中图分类号] R 816.7 [文献标志码] A [文章编号] 1008-9292(2010)02-0157-06

Evaluation of kidney oxygen bioavailability in acute renal failure by blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging

XIAO Wen-bo, WANG Qi-dong, XU Jing-jing, HAN Fei, ZHANG Min-ming (*Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou* 310003, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To assess the kidney oxygen bioavailability in acute renal failure using blood oxygen level dependent (BOLD) magnetic resonance (MR) imaging. **Methods**: Twenty-one patients with acute renal failure, including 18 patients with oliguric renal failure, 1 nonoliguric acute renal failure and 2 functional renal failure were enrolled in the study; 20 healthy subjects served as controls. All subjects received renal functional MR examination. BOLD MR imaging with 16 gradient-recalled-echoes on a 1.5-T scanner were performed. R2* (1/sec) values of the cortex and medulla and R2* ratio of the medulla to cortex (R2* ratio of M/C) of the renal were recorded respectively. **Results**: The R2* values

收稿日期:2009-12-12 **修回日期**:2010-01-26
基金项目:国家自然科学基金(30770627);浙江省科技厅重点科研社会发展项目(2006C23022);浙江省自然科学基金(Y2007431);浙江省医药卫生科技项目(2007A067);浙江省中医药卫生科技项目(20080624).
作者简介:肖文波(1966-),女,硕士,副主任医师,从事医学影像学专业.
通讯作者:张敏鸣(1957-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事医学影像学专业,现在附属第二医院放射科;E-mail:cjr.zhangminming@vip.163.com

of the medulla was higher than those of the cortex in controls (17.64 ± 1.86/sec *vs* 13.73 ± 0.49/sec, P < 0.00). The R2* ratio of M/C in controls was 1.28 ± 0.06. The R2* values of the medulla (13.31 ± 4.28/sec) and cortex (12.25 ± 2.41/sec) and the R2* ratio of M/C (1.01 ± 0.25) in oliguric renal failure were lower than those in controls (P < 0.05). Patients with functional renal failure and nonoliguric acute renal failure had higher R2* values in cortex and medulla and higher R2* ratio of M/C than those of controls. **Conclusion**: BOLD MRI demonstrates that decreased R2* values of cortex and medulla suggest lower oxygen bioavailability in acute renal failure and decreased R2* ratio of M/C suggests the disappearance of a steep cortico-medullary gradient of oxygen.

[**Key words**] Kidney failure, acute/pathol; Magnetic resonance imaging/methods; Oxygen/blood; Oxygen/metab; Blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(2):157-162.]

几十年来,临床和基础的研究工作者们针对急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)进行了广泛的研究,尽管对其病理生理及发病机制的研究都取得了长足进步,但除了有创伤性的肾穿刺活检可明确诊断外,临床上血肌酐和尿量是目前唯一可靠的无创伤性的检测指标,也是目前急性肾衰分期的依据[1]。但是,血肌酐并非是一个敏感的指标,而且,从血肌酐代谢与分布的生理学来看,血肌酐不仅反映肾小球滤过率(GFR),还受到其分布及排泌等综合作用的影响。尿量更易受到容量状态、药物等非肾脏因素影响[2]。因此,能够直观的、敏感的反映肾脏功能及代谢的无创伤性的检测指标,对急性肾衰临床分期、治疗效果检测及预后判断尤为需要。

血氧水平依赖磁共振成像(Blood oxygenation level dependent magnetic resonance imaging, BOLD MRI)是利用氧合血红蛋白和去氧血红蛋白磁化率的不同来成像的成像技术。去氧血红蛋白具有顺磁性特性,可引起局部组织磁场的不均匀性,增加体素内磁敏感性引起的去相位,导致 T2* 加权梯度回波像上信号的降低,因而可作为内源性对比剂。而组织氧合血红蛋白和去氧血红蛋白的比值与氧分压相关,且毛细血管的氧分压与组织的氧分压基本一致,因此,组织氧合状态的变化可以引起组织 T2* 值的变化,因而 BOLD MRI 可对组织的氧代谢进行评价[3-4]。R2* 值为 1/T2*(单位秒),R2* 值增高代表组织氧合血红蛋白减少或去氧血红蛋白增加,R2* 值降低则代表组织氧合血红蛋白增加或去氧血红蛋白减少。本研究应用磁共振血氧水平依赖成像,对急性肾衰患者肾内氧代谢进行评价,旨在为临床评估肾脏功能提供可靠、敏感的无创性影像学检测手段。

1 材料与方法

1.1 正常对照者及患者资料 实验经过当地医学伦理委员会同意,所有参与者签署知情同意书。纳入 20 位志愿者作为正常对照组,平均年龄 25 岁;男性 10 位,女性 10 位。志愿者要求没有肾脏疾病、糖尿病以及其它血管性疾病病史。21 例急性肾衰患者纳入研究组成急性肾衰组。患者平均年龄 47 岁;男性 14 例,女性 7 例。急性肾衰的诊断标准[2]为:48 h 内血肌酐上升 0.3 mg/dl(25 mmol/L)或较原先水平增高 50%;和/或尿量减少(少于 0.5 ml/kg/h,持续 6 h 以上)。13 例患者经肾穿刺活检,病理证实具有急性肾衰。患者病因为:药物源性肾衰 9 例,原发肾病综合征 3 例,急性间质性肾炎或急性血管炎性肾炎 3 例,肝移植术后肾衰患者 1 例,输尿管梗阻引起的急性肾衰 1 例,浆细胞瘤引起急性肾衰 1 例。18 例患者在行 BOLD MRI 检查时均处于急性肾衰少尿期,尿量 <400 ml/d 或 <100 ml/d 构成急性肾衰少尿组。另 3 例患者中,2 例临床诊断为功能性急性肾衰竭(尿比重 > 1.010,尿钠含量 < 30

mmol/L)；1 例临床穿刺活检证实为急性间质性肾炎非少尿期。这 3 例患者在 MRI 检查后经扩容、血透等积极治疗，临床血肌酐逐渐下降处于稳定状态。

1.2　MR 检查技术　检查在 GE Signa Exite Ⅱ 1.5T 磁共振机上进行。行常规 T1WI、T2WI 肾脏扫描后，进行肾脏 BOLD 成像。BOLD MRI 以肾门为中心 5 个层面冠状位成像，层厚 5 mm，间距 1 mm。扫描由 16 个梯度回波序列组成，参数为 100 ms 重复时间；回波时间为 2.5 ~ 77.5 ms；反转角：35°；带宽：±31.25 kHz；矩阵 192 × 128；视野：36 cm。每一个回波图像获得需要受试者屏气 15 s。

1.3　R2* 值的测量　在 ADW 4.2 工作站上，以 Functool 软件对扫描数据进行后处理。获得肾脏 R2* 值伪彩图，观察阈值为 5.0 ~ 50.0。受试者两侧肾脏皮质及髓质分别取 6 ~ 12 个感兴趣区（ROIs），每个 ROIs 包括 20 ~ 60 个像素，分别计算肾皮质和髓质的平均 R2* 值。计算肾髓质与皮质的 R2* 值之比作为髓皮质比值。皮髓质解剖区域确定划分，参考 BOLD 灰阶图以及 R2* 值伪彩图。数据测量均由一位具有 15 年临床经验的腹部影像诊断医师完成。

1.4　统计学分析　正常组及急性肾衰少尿组的皮质及髓质 R2* 值以及髓皮质 R2* 比值用均数 ± 标准差表示，组间比较采用 t 检验。数据统计采用 SPSS 15.0 软件（Spss Inc. USA）。P 值 ≤0.05 为显著差异。另 3 例非急性肾衰少尿组患者数据因样本量小，而未作统计学分析，仅分别描述。

2　结　果

2.1　正常对照组肾髓质 R2* 值明显高于皮质 R2* 值（$P < 0.00$），髓皮质 R2* 比值为 1.28。急性肾衰少尿组的肾皮质和髓质的 R2* 值均较正常对照组减低（皮质 $P = 0.03$，髓质 $P = 0.00$，表 1），其中髓质的 R2* 值降低更为显著，导致皮质和髓质之间 R2* 值差异消失（$P > 0.05$）。该组肾髓皮质比值为 1.01，与正常组相比差异显著（$P = 0.01$）。见表 1。

2.2　正常组常规轴位 T2WI 上显示皮质及髓质解剖结构清楚，髓质呈稍高信号。冠状位 R2* 伪彩图显示从皮质到髓质的彩色带状分布，表现为皮质为蓝色，髓质从外髓至内髓分别显示为绿、黄到红色。皮质及髓质分界清楚（图 1a、b）。在急性肾衰少尿期患者，常规轴位 T2WI 上显示肾脏弥漫性肿胀，信号增高，皮髓质解剖结构分解不清。冠状位 R2* 伪彩图上皮髓质分界的彩色带消失，皮质及髓质均显示为蓝色区域，仅在内髓带及肾门区域可见红色带（图 2a、b）。

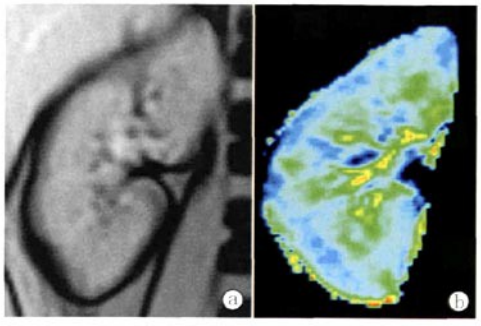
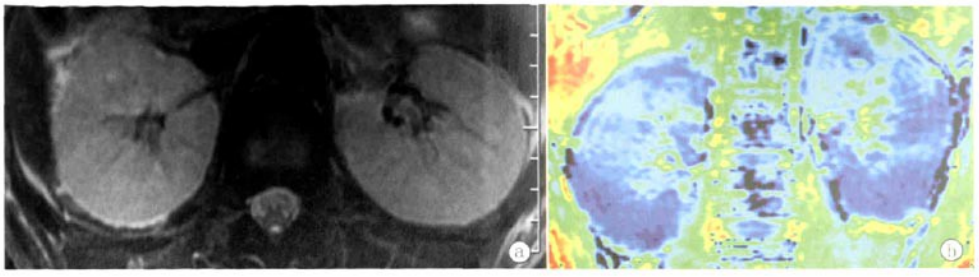


图 1　a：正常志愿者肾 BOLD 灰阶图；b. R2* 伪彩图。伪彩图见肾脏皮质为蓝色，髓质从外髓至内髓分别显示为绿、黄到红色。皮质及髓质分界清楚

Fig. 1　a: Healthy volunteer's renal BOLD gray-scale image. b: Color R2* map in healthy shows obvious color strips from the cortex to medullar region. The cortex appears blue, the medulla showes green, yellow and red spots from outer to inner. There is clear cortical-medullary demarcation

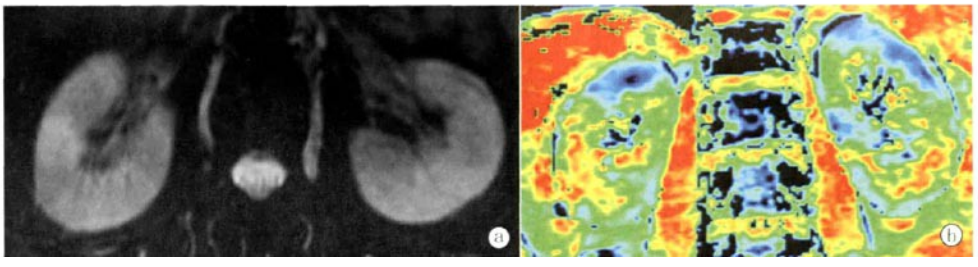
2.3　功能性急性肾衰 2 例患者的肾 R2* 值皮质分别为 17.76、18.09，髓质分别为 24.55、24.66，髓皮质 R2* 比值 1.38、1.36；1 例急性肾衰非少尿期患者的肾 R2* 值皮质为 15.76，髓质为 19.98，髓皮质 R2* 比值为 1.27。此 3 例患者的皮质和髓质的 R2* 值以及髓皮质 R2* 比值均明显高于急性肾衰少尿期，甚至高于正常对照组。3 名患者的冠状位 R2* 伪彩图显示，皮髓质内为更多的红色、绿色及黄色（图 3a、b）。



a:T2WI上见肾脏弥漫性肿胀,信号增高,皮髓质解剖结构分解不清;b:冠状位R2*伪彩图上皮髓质分界的彩色带消失,皮质及髓质均显示为蓝色区域,仅在内髓带及肾门区域可见红色带。

图2 急性肾衰少尿期轴位T2WI及冠状位R2*伪彩图

Fig. 2 The T2WI and Color R2* map in oliguric acute renal failure



a:T2WI上见肾脏轻度肿胀,信号增高,皮髓质解剖结构分解不清;b:冠状位R2*伪彩图显示皮髓质内为更多的红色、绿色及黄色,但皮髓质分界尚可见。

图3 功能性急性肾衰轴位T2WI及冠状位R2*伪彩图

Fig. 3 The axial T2WI and coronal Color R2* map in functionality acute renal failure

表1 正常对照组与急性肾衰少尿组肾髓质和皮质R2*值以及髓皮质R2*比值(R2*值单位:1/s)

Table 1 Mean R2* values and P value in cortex and medulla and R2* ratio of the medulla to cortex in healthy volunteers and acute renal failure patients (R2* values:1/sec)

组别	n	参数		
		皮质R2*值	髓质R2*值	髓皮质R2*比值
正常对照组	20	13.73±0.49	17.64±1.86	1.28±0.06
急性肾衰少尿组	18	12.25±2.41	13.31±4.28	1.01±0.25
*P*值		0.03	0.00	0.01

2组*t*检验,$P \leq 0.05$。

3 讨论

目前,有关BOLD MRI对肾脏病变的研究已有较多报道,如高血压性肾病[5],尿路梗阻[6],糖尿病性肾病[7],甚至移植肾脏的急慢性排异时肾内的氧代谢变化情况[8-10]。但有关急性肾衰患者的肾内氧代谢的检测尚未见报道。只有Alford等[11]以猪为研究对象所报道的急性肾动脉闭塞时肾内氧代谢改变。他们的研究结果显示,肾脏皮质和髓质的R2*值都明显升高(皮质13.8~24.6 Hz;髓质19.3~32.2 Hz)。而当肾动脉闭塞解除后,皮髓质R2*值

均立刻恢复为正常值。他们认为BOLD成像能够可靠地诊断急性肾缺血。

我们的研究发现，急性肾衰竭患者的肾皮质和髓质内的R2*值明显低于正常志愿者，并且髓皮质R2*比值也明显低于正常志愿者。如前所述，去氧血红蛋白作为内源性的对比剂在BOLD成像时其含量的相对改变可反映组织的氧代谢。R2*值增高代表组织氧合血红蛋白减少或去氧血红蛋白增加，R2*值降低则代表组织氧合血红蛋白增加或去氧血红蛋白减少。因而急性肾衰患者肾脏的皮质和髓质的R2*值降低提示肾脏的氧浓度有增加，且以髓质氧浓度增加明显。原因可能为①急性肾衰的肾脏对氧的利用度减低，致肾组织内去氧血红蛋白减少，氧合血红蛋白相对增加；②急性肾衰的肾脏血供增加，导致组织氧合血红蛋白绝对量增加。同时我们注意到，正常肾脏髓质和皮质之间存在着氧浓度差，即肾皮质的氧浓度要高于髓质。肾脏髓皮质R2*比值(1.28)可反映这一状态。而急性肾衰时，肾脏髓质和皮质之间的氧浓度差消失，显示在R2*伪彩图上皮髓质分界的彩色带模糊。

肾脏皮质内的远曲小管及髓质区域存在大量Na^+-K^+-ATP酶，它的作用是维持体内Na^+平衡，这个过程又以髓质为主。其耗氧量将近全肾耗氧量的一半[12]。我们的结果所显示的正常肾脏髓质和皮质之间存在着氧浓度差，也说明肾髓质的工作负荷要大于皮质，故髓质的氧利用度高于皮质。而髓质又是一个乏血供区域，外髓的细胞在缺氧状态下运转，因而肾脏髓质是一个易受损伤的区域[13]。当发生急性肾功能衰竭时，肾内病理改变均会出现近端和远端肾小管上皮细胞肿胀，皮质间质和外髓带间质炎症反应明显，小管间毛细血管被严重间质水肿挤压，尤以少尿期最为显著[14]。无论急性肾衰竭的病因如何，肾脏的病理改变必然导致肾血流量减少。因此，我们可以认为急性肾衰少尿期肾脏的皮、髓质处于高氧状态，并且尤以髓质明显，是因为髓质Na^+-K^+泵的作用消失，氧利用度的减低，氧合血红蛋白相对增高所致。

我们的研究中另一项有意义的发现，是功能性急性肾衰患者和急性肾衰非少尿期患者肾脏皮质和髓质的R2*值均增高，提示此期病变的肾脏皮髓质处于低氧浓度或急性缺血状态[11]。可能的原因为：①血容量减少导致肾脏缺血；②血液浓缩继发高滤过的主动水重吸收增加，导致肾耗氧量增加，氧利用度增加。而该期肾衰患者肾髓皮质氧浓度差仍然存在，也说明肾脏功能尚存，也可解释这3例患者接受治疗后能够快速恢复肾脏正常功能。

综上所述，我们的研究表明，肾脏BOLD MRI测量的R2*值及其伪彩图可评价肾脏急性肾衰时氧代谢的改变，显示急性肾衰少尿期肾皮质及髓质氧的利用度减低，髓皮质氧浓度差消失。而非少尿期及功能性肾衰肾皮质及髓质氧的利用度增高。随着病例的增加以及进一步动态观察急性肾衰不同分期的氧代谢改变的深入，BOLD MRI有可能成为临床无创性诊断急性肾功能衰竭和评价分期，及判断预后的敏感而有效的方法。

References:

[1] BELLOMO R, RONCO C, KELUM J A, et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal modelS, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. **Crit Care**, 2004, 8(4): R204-212.

[2] MEHTA R L, PASCUAL M T, SOROKO S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience [J]. **Kidney Int**, 2004, 66(4): 1613-1621.

[3] OGAWA S, LEE T M, KAY A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1990, 87(24): 9868-9872.

[4] THULBOM K R, WATERTON J C, MATTHEWS P M, et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field [J]. **Biochim Biophys Acta**, 1982, 714(2): 265-270.

[5] LI L, 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.

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

[7] EPSTEIN F H, VEVES A, PRASAD P V. Effect of diabetes on renal medullary oxygenation during water diuresis [J]. **Diabetes Care**, 2002, 25(3): 575-578.

[8] DJAMALI A, SADOWSKI E A, MUEHRER R J, et al. BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction [J]. **Am J Physiol Renal Physiol**, 2007, 292(2): F513-522.

[9] DJAMALI A, SADOWSKI E A, SAMANIEGO-PICOTA M, et al. Noninvasive assessment of early kidney allograft dysfunction by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging [J]. **Transplantation**, 2006, 82(5): 621-628.

[10] SADOWSKI E A, FAIN S B, ALFORD S K, et al. Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR imaging: initial experience [J]. **Radiology**, 2005, 236(3): 911-919.

[11] ALFORD S K, SADOWSKI E A, 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.

[12] FARMAN N, CORTHESY-THEULAZ I, BONVALET J P, et al. Localization of alpha-isoforms of Na(+)-K(+)-ATPase in rat kidney by in situ hybridization [J]. **Am J Physiol**, 1991, 260(3 Pt1): C468-C474.

[13] KATZ A L. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron [J]. **Kidney**, 1986, 29(1): 21-31.

[14] BOHLE A, CHRISTENSEN J, KOKOT F, et al. Acute renal failure in man: new aspects concerning pathogenesis. A morphometric study [J]. **Am J Nephrol**, 1990, 10(5): 374-388.

[责任编辑 张荣连]

周天华研究小组发现细胞内分子调控新机制

《美国国家科学院院刊》(PNAS)于近期在线发表了浙江大学医学院细胞生物学系周天华研究小组的最新研究成果:NudCL2(细胞核分布蛋白 NudC 的同源基因)通过热休克蛋白 Hsp90 来稳定 LIS1(无脑回综合症致病基因产物),进而调节细胞动力蛋白 Dynein 的功能。该课题组研究人员杨月红等,通过与浙江大学附属邵逸夫医院姒健敏教授的合作,完成了该项研究工作。

Dynein 在细胞的各种生命活动,如分裂、运动、存活及个体发育过程中起着关键作用,其异常将有可能导致人类癌症和神经精神系统疾病的发生。周天华课题组成功克隆了一个全新的人类细胞核分布蛋白 NudC 的同源基因(NudCL2),发现其在细胞内的动态定位与 LIS1 及 Dynein 基本一致,其表达下降会诱导 LIS1 的不稳定,导致类似于 LIS1 或 Dynein 表达下调所产生的细胞功能异常。进一步研究显示,NudCL2 和 LIS1 都可与热休克蛋白 Hsp90 相互作用。Hsp90 是一种分子伴侣(Chaperone),能帮助细胞内蛋白质形成正确空间构象,使其靶蛋白正常执行各种特定功能。Hsp90 异常时则会导致其目标蛋白的降解。杨月红等研究人员发现,NudCL2 可能是一种分子共伴侣(Co-chaperone,分子伴侣的调节因子),通过增强 LIS1 和 Hsp90 的相互作用,使得 LIS1 获得正确的蛋白空间结构,从而行使其正常发挥功能。因此,如果 NudCL2 表达量不足,LIS1 将不能获得正常蛋白结构,不能有效执行其调节 Dynein 的功能,从而导致细胞出现多种类似于 LIS1 或 Dynein 功能异常的表型。

这一研究首次提出了:人类 NudCL2 蛋白通过分子伴侣 Hsp90 调节细胞内 LIS1/Dynein 复合体功能的分子机制的新假说。