

Functional Evaluation of Early Renal Interstitial Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease Using Diffusion-Weighted and BOLD MR Imaging: Preliminary Experience*

Yinghua Wu¹, Bi Wu², Baihai Su³, Bin Song^{2#}

¹Second Clinical Medicine College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu

²Department of Radiology, West China hospital, Sichuan University, Chengdu

³Department of Nephrology, West China hospital, Sichuan University, Chengdu

Email: #cjr.songbin@vip.163.com

Received: Aug. 29th, 2013; revised: Sep. 7th, 2013; accepted: Sep. 12th, 2013

Copyright © 2013 Yinghua Wu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Objective: To investigate the clinical value of DWI and BOLD MRI in evaluating functional changes of early renal interstitial fibrosis in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods:** Study protocol was approved by the local ethics committee. A group of 26 patients with renal biopsy confirmed CKD were studied (12 males and 14 females; aged 16 - 71 years, with a mean age of 38 years) and 26 age- and sex-matched healthy volunteers served as control group. T1WI, T2WI, DW and BOLD MR imaging were detected with a GE 3.0T MRI scanner. Post-processing of all ADC and R2* maps of kidney with Fuctool software was done in a workstation. ADC and R2* values of interested regions in the renal parenchyma were measured and analyzed by two experienced doctors. **Results:** Among study group, 4 patients (15.4%) had serum creatinine and urea elevated, and 22 (84.6%) had microalbuminuria detected. The ADC values of left and right renal parenchyma were significantly lower ($P < 0.01$) and the R2* values of renal cortex and medulla were significantly higher ($P < 0.05$) in CKD group than those of the control group. No correlation between the ADC values of renal parenchyma and R2* values of medulla in the study group was found ($P > 0.05$). **Conclusion:** Motion of water molecules and changes of blood oxygen saturation and content exist in renal tissues at the early stage of renal interstitial fibrosis. The ADC values of renal parenchyma tend to decrease whereas R2* values tend to increase at the early stage of renal interstitial fibrosis. Taking the ADC and R2* together has a great value in early diagnosis and therapeutic efficacy evaluation.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Weighted Imaging; Blood Oxygen Level-Dependent

慢性肾病早期肾间质纤维化磁共振功能成像的初步研究*

郭颖华¹, 吴 苾², 苏北海³, 宋 彬^{2#}

¹成都中医药大学第二临床医学院, 成都

²四川大学华西医院放射科, 成都

³四川大学华西医院肾内科, 成都

Email: #cjr.songbin@vip.163.com

收稿日期: 2013年8月29日; 修回日期: 2013年9月7日; 录用日期: 2013年9月12日

摘 要: 目的: 探讨 MR DWI 和 BOLD 应用于临床评价慢性肾病患者早期肾间质纤维化功能改变的价值。**方法:**

*资助信息: 成都中医药大学基金重点项目(ZRZD200902); 四川省教育厅重点项目(13ZA0285)。

#通讯作者。

收集了 26 例经肾穿刺活检证实为早期肾间质纤维化的慢性肾脏患者,男 12 例,女 14 例,平均年龄 38.7 岁(16~71 岁); 26 例健康自愿者为对照组,其年龄、性别与病例组匹配。采用 GE 3.0T 磁共振仪行 T1WI、T2WI、DWI ($b = 600 \text{ s/mm}^2$)及 BOLD 扫描成像。利用工作站 Fuctool 软件对所有 DWI 和 BOLD 图像进行后处理,由两名有经验的主治医师对研究对象肾实质兴趣区的 ADC 值和 $R2^*$ 值进行测量和统计分析。**结果:**病例组 26 例早期肾间质纤维化的慢性肾病患者中 15.4%(4/26)血清肌酐、尿素升高; 84.6%(22/26)尿微量蛋白定量升高;病例组左、右肾实质 ADC 值较对照组减小($P < 0.01$);病例组左、右肾皮、髓质的 $R2^*$ 较对照组增高($P < 0.05$);病例组双肾实质的 ADC 值与髓质 $R2^*$ 值无相关性($P > 0.05$)。**结论:**慢性肾病早期肾间质纤维化阶段存在肾组织水分子运动及肾组织血氧饱和度及氧含量的变化;早期肾间质纤维化肾实质 ADC 值有降低趋势,而 $R2^*$ 值有增加趋势;两者联合应用可以在肾间质纤维化早期诊断及疗效评价方面发挥作用。

关键词: 慢性肾病; 磁共振成像; 磁共振弥散加权成像; 磁共振血氧水平依赖成像

1. 引言

肾间质纤维化(Renal Interstitial Fibrosis, RIF)是各种不同病因的慢性肾病进展到终末期肾病的共同病变过程,其程度与肾功能减退密切相关^[1,2]。肾间质纤维化早期诊断、早期干预有助于延缓及逆转肾纤维化的进程。无创、敏感度及特异度高的检查方法成为肾间质纤维化早期诊断、早期干预的重要临床选择。MR 功能成像的发展、成熟使活体、无创和早期评价肾脏功能成为可能。其中,磁共振扩散加权成像(DW MRI)和血氧水平依赖磁共振成像(BOLD MRI)是相对常用的磁共振功能成像技术,其在临床肾间质纤维化评价中的可靠价值尚不明确。本研究旨在采用 DW MRI 和 BOLD MRI 探讨早期肾间质纤维化时,肾脏 ADC 值、 $R2^*$ 值的变化规律及相关性,为磁共振功能成像应用于临床提供理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

该研究方案经医院伦理委员会批准实施。病例组为 26 例经肾穿刺活检证实为早期肾间质纤维化的慢

性肾脏患者,男 12 例,女 14 例,平均年龄 38.7 岁(16~71 岁); 对照组 26 例健康自愿者,年龄、性别与病例组匹配。

2.2. 仪器与方法

2.2.1. 仪器设备

使用 GE Signa Excite 3.0T 超导型磁共振仪成像系统,8 通道体部相控阵线圈。

2.2.2. 检查前准备

要求受试者检查前空腹 4 小时以上,禁饮 2 小时,接受呼气末屏气训练。

2.2.3. MR 扫描

采用仰卧、脚先进扫描体位;依次行 T1WI、T2WI、扩散加权成像(SE-EPI)、血氧水平依赖成像(mGRE);扫描范围以双侧肾门为中心,包整个肾脏。各序列扫描参数见表 1。

2.2.4. 图像后处理

采用美国通用公司(GE) Advantage Workstation4.2 工作站的 Fuctool 软件包对 DWI 和 BOLD 扫描数据

Table 1. T1WI, T2WI, DWI and BOLD scanning parameters
表 1. T1WI、T2WI、DWI 及 BOLD 扫描参数

名称	序列	TR/TE(ms)	层厚/间隔(mm)	FOV(mm)	带宽(kHz)	矩阵	NEX
T1	TFE	220/2.4~5.8	6/1	380	62.5	288 × 192	2
T2	TSE	6700/85	6/1	380	62.5	320 × 224	2
DWI	SE-EPI	4000/60	6/1	380	128	128 × 128	6
BOLD	mGRE	240/2.8~23.1	6/1	420	128	128 × 128	6

进行图像后处理；工作站软件自动生成彩色 ADC 图，其中红色代表 ADC 值较高，绿色代表 ADC 值较低，蓝色 ADC 值更低，黄色表示 ADC 值中等；工作站软件自动生成 R2 * 灰白与位彩色图。

2.2.5. 图像分析与测量

兴趣区(ROI)均选择在肾门水平皮、髓质分界清楚的区域，避开血管、脂肪、肠道气体及蠕动产生的伪影；要求 ROI 面积在 30~100 mm²，前中后三次(轴位)或上中下三次(冠状位)取样，分别获取肾实质 ADC 值，肾皮、髓质 R2 * 值。由两位 MRI 主治医师按统一要求，盲法完成图像参数的测量与统计分析。

2.2.6. 临床生化及病理检查：

于 MRI 检查前 1 周内采集受试者 24 h 尿液标本，行尿蛋白定量；采集静脉血，行血清肌酐及尿素检测。病理检查于 MRI 检查后当日至 1 周内完成。MRI 检查后 1 周内，在超声定位下，对 26 例慢性肾病患者行肾穿刺活检。肾组织病理诊断、分级根据肾小管扩张、间质炎性细胞浸润及间质纤维化程度将肾小管间质损害程度分为 3 级^[3]。

2.2.7. 统计分析

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析和处理。实验结果中计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示，各项测量值采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；等级资料采用 Ridit 分析；各参数与临床指标之间采用 Pearson 相关

性分析。

3. 结果

3.1. 临床生化及病理

26 例慢性肾病患者中肾间质纤维化及肾小管损伤 I 级(轻度)22 例，II 级 4 例。26 例慢性肾病患者伴早期肾间质纤维化(图 1)中 15.4%(4/26)血清肌酐、尿素升高；84.6%(22/26)尿微量蛋白定量升高。

3.2. 肾实质扩散图及 ADC 值

病例组双肾形态、体积较对照组无明显差异；病例组双肾扩散图较对照组皮、髓质分界欠清；病例组肾实质 ADC 值较对照组减小($P < 0.01$)，表现为黄色成分增多，红色成分减少(见图 2、表 2)。

3.3. 肾脏皮、髓质 T2*WI 图及 R2*值

在 T2*WI 图像中，随着 TE 时间的增加，髓质信号明显降低，而皮质信号稍减低，表现为皮、髓质的对比度增加。而在彩色 R2*图上肾皮、髓质分界清楚，皮质为蓝色，髓质为红绿色；病例组较对照组肾皮、髓质的 R2*均增高， $P < 0.05$ (见图 3、表 3)。

3.4. 肾实质 ADC 值与肾脏皮、髓质 R2*值的相关性

对 22 例 I 级(轻度)肾间质纤维化病例中双肾实质

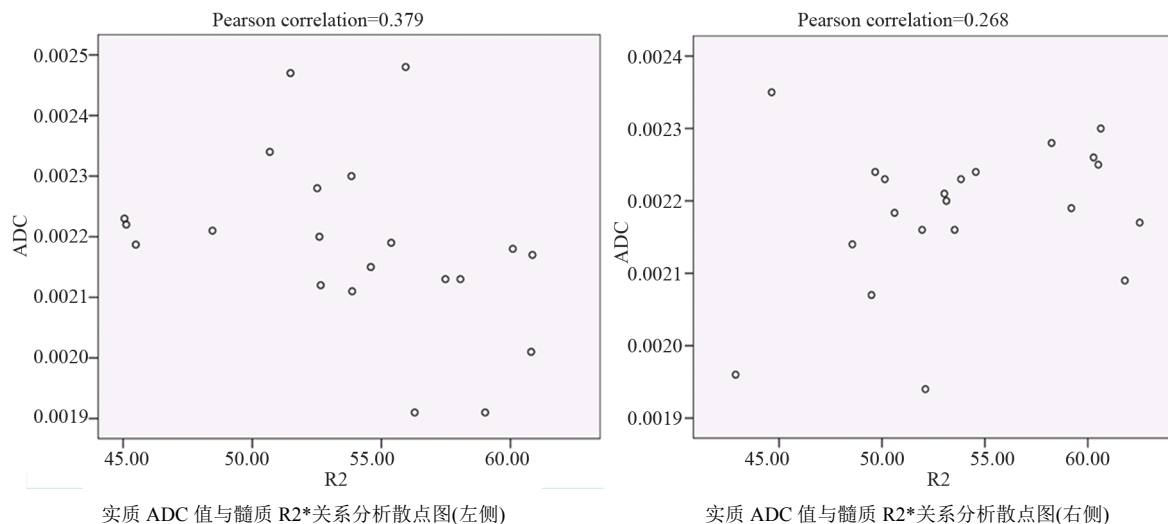
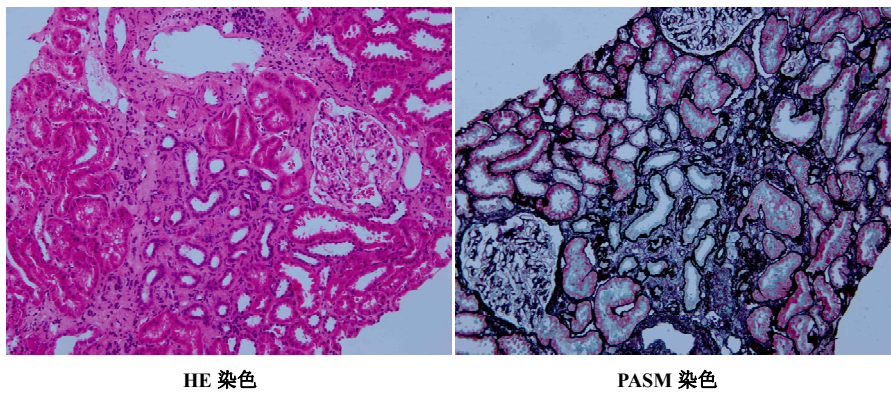


Figure 1. The scatter graph of relationship between renal parenchyma ADC values and renal medullar R2 * values in patients with early renal interstitial fibrosis

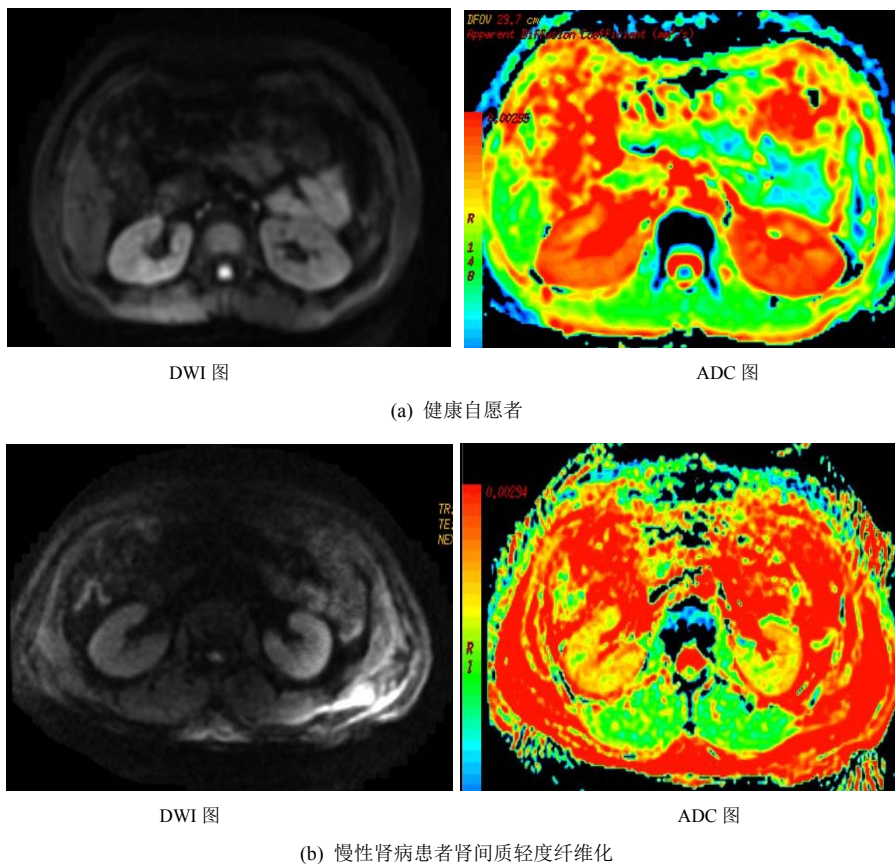
图 1. 早期肾间质纤维化患者的肾实质 ADC 值与髓质 R2*关系分析散点图



HE 染色

PASM 染色

Figure 2. The HE staining and PASM staining of renal parenchyma in Chronic kidney disease with early renal interstitial fibrosis
图 2. 慢性肾病患者早期肾间质纤维化的 HE 染色和 PASM 染色



DWI 图

ADC 图

(a) 健康自愿者

DWI 图

ADC 图

(b) 慢性肾病患者肾间质轻度纤维化

Figure 3. The DWI map and ADC map of renal parenchyma in Healthy volunteer and patient with chronic kidney disease ($b = 600 \text{ s/mm}^2$)
图 3. 健康自愿者与慢性肾病患者的肾脏 DWI 图和 ADC 图 ($b = 600 \text{ s/mm}^2$)

Table 2. The ADC value of renal parenchyma in the control group and the case group ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($b = 600 \text{ s/mm}^2$)
表 2. 对照组和病例组肾脏实质的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($b = 600 \text{ s/mm}^2$)

分组	例数	左肾实质 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	右肾实质 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	t	P
对照组	26	2.38 ± 0.23	2.35 ± 0.19	0.364	0.67
病例组 (I 级)	22	2.23 ± 0.24	2.17 ± 0.25	0.783	0.53
t		-3.26	-4.08		
P 值		0.002	0.00		

Table 3. The R2* value of renal cortex and medulla in the control group and the case group (1/second)
表 3. 对照组和病例组肾脏皮、髓质的 R2*值 (1/second)

分组	例数	左肾		右肾	
		皮质	髓质	皮质	髓质
对照组	26	18.23 ± 1.47	50.94 ± 3.65	17.41 ± 1.46	50.21 ± 2.43
病例组(1级)	22	20.33 ± 3.78	54.24 ± 4.63	20.61 ± 4.13	54.04 ± 5.66
t		-2.123	-2.526	-2.955	-2.441
P 值		0.047	0.021	0.008	0.025

的 ADC 值与肾脏髓质 R2*值进行 Pearson 相关性分析, 结果显示左右两侧 ADC 值与 R2*间均无相关性, $P > 0.05$ (图 4)。

4. 讨论

DW MRI 和 BOLD MRI 能否反映慢性肾病患者早期肾间质纤维化阶段的功能改变, 以及其与临床实验室检查结果的关系是本研究的重点。本研究显示在早期肾间质纤维化 CKD 患者中, 尿微量蛋白的检出率明显高于血清尿素、肌酐的检出率; 血尿素、肌酐正常的 CKD 患者中尿微量蛋白含量与血尿素、肌酐无相关性; 而血尿素、肌酐升高的肾病患者, 其尿微量蛋白含量与血尿素、肌酐呈显著正相关^[4]。进一步证实尿微量蛋白在早期肾间质纤维化诊断中敏感性较高, 慢性肾病肾小球病变与肾间质病变基本并行, 肾小管损伤及肾间质纤维化程度与肾功能减低密切相关。

DW MRI 主要反映早期肾间质纤维化阶段组织内水分子运动状态的变化。水分子的扩散运动主要受两方面因素的影响: 生物膜结构的限制和大分子物质对水分子的吸附^[5], 常用表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)来反映组织的扩散特性。本研究为了更好地观察肾间质纤维化时水分子扩散受限的程度, 同时减少图像的噪声, 采用 3.0T 磁共振快速平面回波成像(Echo-planner imaging, EPI), 选择 b 值 600s/mm²^[6,7]。由于 DWI 图和 ADC 图很难区分肾脏皮髓质, 为了保证 ADC 值测量的准确和客观, 本研究选择肾实质为兴趣区测量 ADC 值^[8,9]。本组结果显示早期肾间质纤维化 CKD 患者肾实质 ADC 值减低, 表明肾脏灌注及扩散受限, 肾小球滤过率降低, 与病理检测结果一致。多数学者认为肾脏的血流灌注、肾小管水分转运能力和水分子的布朗运动都可影响肾组

织的 ADC 值^[10]。肾间质纤维化出现以后, 间质内压力逐渐增高, 而影响肾小管内水的重吸收和转运。间质纤维化程度越重, 间质含水量越少, 水分子的扩散运动受限, 肾小球滤过率的降低。因此 DWI MRI 具有显著的潜力应用于评估早期肾间质纤维化分子结构和功能的改变。

而 BOLD MRI 在反映早期肾间质纤维化状态下肾脏皮、髓质血氧饱和度的改变方面有一定的优势。本组研究结果显示在 BOLD MRI T2*WI 图像中, 随着 TE 时间的增加, 双肾髓质信号明显降低, 而皮质信号稍减低, 表现为皮、髓质的对比度增加; 彩色 R2*图可以更清楚地分辨肾脏的皮髓质, 病例组肾脏髓质的 R2*值明显高于肾皮质的 R2*值, 说明正常情况下肾髓质处于低氧状态。病例组肾脏皮、髓质 R2*值较对照组增高, 代表早期肾间质纤维化肾组织氧含量降低, 与肾小球病变及早期肾间质纤维化所致的肾血流量降低, 肾小球滤过率降低有关。与部分文献报道的肾缺血可降低肾的血流量, 导致肾功能慢性损害, 肾皮、髓质的氧含量明显下降^[11]的结果一致。慢性肾病常见于肾小球肾炎、膜性肾病、糖尿病肾病等, 发展到肾间质纤维化阶段, 会引起肾脏皮髓质不同程度的血流量降低, 以髓质显著, 肾小管负荷增加, 导致肾脏组织的缺氧状态。Alford 等^[12]也利用 BOLD MRI 研究了肾动脉完全闭塞后肾的氧变化, 发现肾皮、髓质的 R2*值在急性肾缺血时明显增加。Xin 等^[13,14]研究认为 BOLD MRI 可以用来评估慢性肾病肾氧合的变化, 具有潜力成为一种优秀的无创评价肾功能的工具。

本研究亦对病例组肾实质 ADC 值与肾皮髓质 R2*值的相关性进行了分析。结果显示早期肾间质纤维化患者肾实质 ADC 值与肾皮髓质 R2*值无相关性。病例组较对照组肾实质 ADC 值降低, R2*值增高, 间

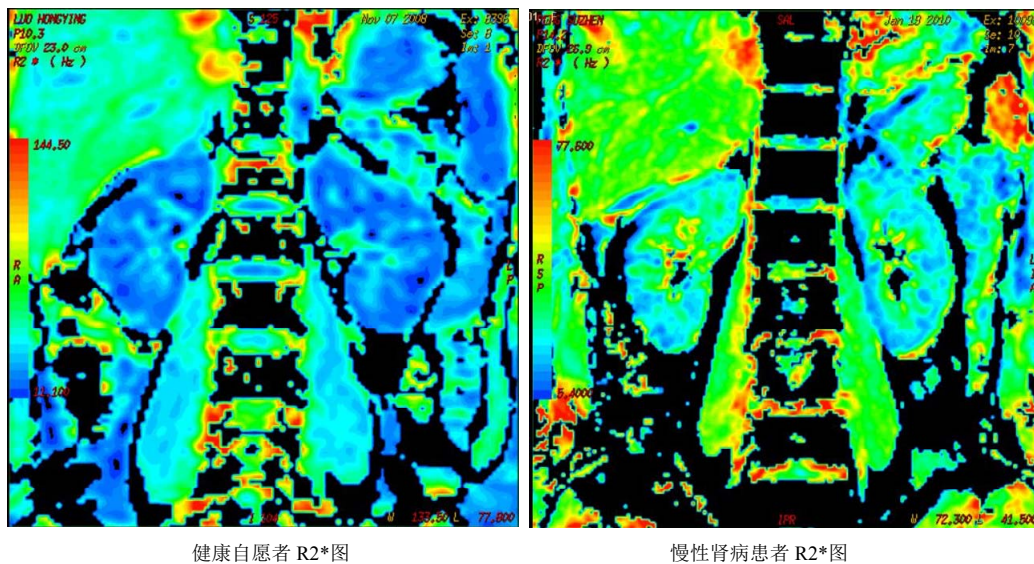


Figure 4. The R2* map of renal cortex and medulla in Chronic kidney disease patient and healthy volunteer
图 4. 慢性肾病患者和健康自愿者肾皮、髓质 R2*图

接反映了病例组肾血流量降低，肾小球滤过率降低及肾功能损坏的状态。前者反应的是肾小管及肾小球破坏，水分子的扩散受限，以肾小球病变为主；后者反应的是肾实质缺血所致的缺氧状态，以肾髓质敏感。这一结果进一步说明临床上常见的肾小球疾病可通过多种途径引起小管间质损害，导致小球和小管间质关系为一恶性相长的过程。因此，MRI DWI 和 BOLD 的联合应用可以全面反应慢性肾病的生理及病理状态，在早期肾间质纤维化的评价中具有互补作用。

本研究样本量不够大，缺少中、重度肾间质纤维化病例的对照。受试者肾脏 ADC 值及 R2*值测量的重复性及准确性有待进一步完善。ADC 值、R2*值的影响因素很多，早期肾间质纤维化肾脏 ADC 值及 R2*值的病理、生理机制有待进一步研究。总之，作为无创性功能成像技术，磁共振扩散与血氧水平依赖功能成像的发展、成熟，有望在肾间质纤维化的早期诊断、程度判定和疗效评价等方面发挥较重要的临床价值。

参考文献 (References)

- [1] Abboud, H. and Henrich, W.L. (2010) Clinical practice stage IV chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 56-65.
- [2] Jamerson, K.A. and Townsend, R.R. (2011) The attributable burden of hypertension: Focus on CKD, *Advances in Chronic Kidney Disease*, **18**, 6-10.
- [3] 陈楠, 主编 (2002) 肾小管间质疾病诊疗新技术. 人民军医出版社, 北京, 5-10, 171-173.

- [4] Thoeny, H.C., De Keyser, F., Oyen, R.H., et al. (2005) Diffusion weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchyma diseases: Initial experience. *Radiology*, **235**, 911.
- [5] Fukuda, Y., Ohashi, I., Hanafusa, K., et al. (2000) Anisotropic diffusion in kidney: Apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **11**, 156-160.
- [6] 许玉峰, 王霄英, 蒋学祥 (2005) 磁共振扩散加权成像对肾脏应用价值的初步研究. *中国医学影像技术*, **12**, 1848-1851.
- [7] Edlund, J., Hansell, P., Fasching, A., et al. (2009) Reduced oxygenation in diabetic rat kidneys measured by T2* weighted magnetic resonance micro-imaging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **645**, 199-204.
- [8] Heyman, S.N., Khamaisi, M., Rosen, S., et al. (2008) Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, **28**, 998-1006.
- [9] Toyoshima, S., Noguchi, K., Seto, H., et al. (2000) Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion weighted MR imaging. Relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiologica*, **41**, 642-646.
- [10] Chan, J.H., Tsui, E.Y., Luk, S.H., et al. (2001) MR diffusion weighted imaging of kidney: Differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clinical Imaging*, **25**, 110-113.
- [11] Juillard, L., Lerman, L.O., Kruger, D.G., et al. (2004) Blood oxygen level-dependent measurement of acute intrarenal ischemia. *Kidney International*, **65**, 944-950.
- [12] Alford, S.K., Sadowski, E.A., Unal, O., et al. (2005) Detection of acute renal ischemia in swine using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **22**, 347-353.
- [13] Xin, L.P., Jing, X.X., Jian, Y.L., et al. (2012) A preliminary study of blood-oxygen-level-dependent MRI in patients with chronic kidney disease. *Magnetic Resonance Imaging*, **30**, 330-335.
- [14] Yin, W.J., Liu, F., Li, X.M., et al. (2012) Noninvasive evaluation of renal oxygenation in diabetic nephropathy by BOLD-MRI. *European Journal of Radiology*, **81**, 1426-1431.