

◆ 生殖泌尿影像学

BOLD MRI in evaluation of renal oxygenation in primary nephrotic syndrome

ZHANG Rui¹, XIAO Wenbo^{1*}, WANG Qidong¹, WANG Zhaoming²

(1. Department of Radiology, 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the renal oxygenation in patients with primary nephrotic syndrome (PNS) using BOLD MRI. **Methods** Twenty patients with untreated first-onset PNS and 18 healthy control subjects underwent BOLD MRI. The $R2^*$ of renal cortex and medulla were measured. Blood and urine samples were obtained on the day of MRI, and the patients underwent renal biopsy after MRI. The renal tubulointerstitial damage scores (TIDS) were determined using Katafuchi criteria. All patients received corticosteroids within 7 days after MRI and were followed up for 12 months. The difference of $R2^*$ levels between the PNS patients and controls were compared, and the correlations between $R2^*$ values and TIDS, laboratory parameters (eGFR, etc.) were tested. **Results** $R2^*$ values of renal medulla in PNS patients significantly decreased compared that of the controls ($t = -9.270$, $P < 0.001$). $R2^*$ values of renal medulla in PNS patients were negatively correlated with eGFR ($r = -0.462$, $P = 0.040$) and positively correlated with TIDS ($r = 0.809$, $P < 0.001$). There was a slight tendency for higher $R2^*$ values of renal medulla in individuals with poor prognosis. **Conclusion** BOLD MRI is a noninvasive method for the detection of renal oxygenation changes, which can evaluate the renal function and tubulointerstitial impairment, as well as prediction of the prognosis for PNS patients.

[Key words] Kidney; Blood oxygen level dependent; Magnetic resonance imaging; Pathology; Prognosis

DOI:10.13929/j.1003-3289.201611115

BOLD MRI 评价原发性肾病综合征的肾内氧代谢状态

张 瑞¹, 肖文波^{1*}, 汪启东¹, 王照明²

(1. 浙江大学医学院附属第一医院放射科, 2. 病理科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 采用 BOLD MRI 评估原发性肾病综合征(PNS)患者肾内氧代谢状态。**方法** 收集 20 例初次发病且未接受治疗的 PNS 患者和 18 名健康志愿者进行 BOLD MR 检查, 分别测量肾脏皮质和髓质的 $R2^*$ 值, 记录检查当日 PNS 患者的评估肾小球滤过率(eGFR)等实验室指标。PNS 患者在检查后 1 周内进行穿刺活检, 肾小管间质病理损害评分采用 Katafuchi 积分标准。比较 PNS 患者和正常人间 $R2^*$ 值的差异, 分析 PNS 患者 $R2^*$ 值与肾小管间质病理损害积分、eGFR 等临床指标的相关性, 并对 PNS 患者的预后情况进行随访。**结果** PNS 患者髓质 $R2^*$ 值明显低于正常人($t = -9.270$, $P < 0.001$); PNS 患者髓质 $R2^*$ 值与 eGFR 呈负相关($r = -0.462$, $P = 0.040$), 与肾小管间质病理损害积分呈正相关($r = 0.809$, $P < 0.001$)。随访结果显示髓质 $R2^*$ 值相对增高的 PNS 患者预后常较差。**结论** BOLD MRI 能反映 PNS 患者肾内氧合水平及肾功能、病理损害程度, 为评估 PNS 患者预后提供更多辅助信息。

[关键词] 肾脏; 血氧水平依赖; 磁共振成像; 病理学; 预后

[中图分类号] R692; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)09-1388-04

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目(LZ16H180001)、浙江省科技厅公益技术研究社会发展项目(2015C33138)。

[第一作者] 张瑞(1983—), 女, 山东菏泽人, 硕士, 主治医师。研究方向: 慢性肾病的功能影像学研究。E-mail: 1510006@zju.edu.cn

[通信作者] 肖文波, 浙江大学医学院附属第一医院放射科, 310003。E-mail: xiaowenbo@zju.edu.cn

[收稿日期] 2016-11-22 **[修回日期]** 2017-04-18

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是一组表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症的临床症候群。PNS 由不同病理类型的肾小球病变引起,可合并肾小管间质损伤。研究^[1]发现,小管间质的病理损害程度是决定肾病预后转归的重要因素,而肾内氧代谢异常是肾病综合征小管间质损伤进行性发展为肾脏间质纤维化的主要原因和共同机制^[2]。BOLD MRI 为分析肾内氧合状态的一种非侵入性方法^[3-4],其定量分析参数 $R2^*$ 值与局部组织去氧血红蛋白水平成正比^[3],与血氧分压(PO_2)成反比^[5]。BOLD MRI 可稳定、可靠地反映正常及病变状态下肾内氧代谢的改变^[6-7]。本研究采用 BOLD MRI 观察 PNS 患者肾脏组织氧合状态的变化特征,探讨其与肾功能和病理改变间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月—2013 年 12 月间我院肾内科初次发病、未接受任何药物治疗的 PNS 患者 20 例(PNS 组),其中男 11 例,女 9 例,年龄 18~66 岁,平均 (39.2 ± 14.6) 岁,均符合 PNS 临床诊断标准^[8],记录检查当日患者的实验室检查指标并评估肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rates, eGFR)。除 2 例患者拒绝肾脏活检外,余 18 例在 MR 检查后 1 周内均接受超声引导下穿刺活检,明确病理类型及肾小管间质血管损害程度。另选取 18 名健康志愿者作为正常对照组,其中男 9 名,女 9 名,年龄 19~69 岁,平均 (41.4 ± 17.6) 岁,无肾脏疾病,肾脏功能检查正常。所有研究对象在检查前 12 h 内均禁用利尿剂,4 h 内禁饮水和输液。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 仪,常规扫描后行肾脏 BOLD MR 检查,BOLD MR 扫描以肾门为中心行 5 个层面的冠状位成像,层厚 5 mm,间隔 1 mm。采用梯度回波序列,每层面采集 16 个回波信号,TE 1.6~77.5 ms,TR 150 ms,翻转角 30° ,带宽 ± 31.25 kHz,矩阵 128×128 。采集每层面图像需受试者屏气 15 s。

1.3 数据处理 采用 GE AW 4.4 工作站,以 Functool 软件对 BOLD MRI 原始数据进行后处理,获得肾脏 $R2^*$ 值伪彩图,选择以肾门为中心的 3 个层面,在每个层面的皮质及髓质内各取 3 个 ROI $[(50.2 \pm 13.7) \text{ mm}^2]$,图 1],计算受试者两侧肾脏皮质和髓质的平均 $R2^*$ 值。

1.4 病理检查 将 PNS 组所取肾组织分别送光镜

(HE、PAS、PASM 和 Masson 染色)、免疫荧光(IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q 等直接法免疫酶标染色)和电镜检查,根据 1982 年 WHO 发布的肾小球疾病组织学分型方案^[9]及 1995 年 WHO 肾小球疾病组织学分型修订方案^[8]进行病理分型。由 2 名经验丰富的病理科医师共同对肾小管间质病理损害进行评分,并达成共识,参照 Katafuchi 肾病积分标准制定^[9],总分 0~9 分,包括间质炎性细胞浸润积分 0~3 分、间质纤维化积分 0~3 分和肾小管萎缩积分 0~3 分。

1.5 随访 对患者进行 12 个月的随访。规范治疗 8 周内尿蛋白转为阴性而 12 个月内未复发者,定义为治疗有效;规范治疗 8 周内尿蛋白仍呈阳性者为治疗无效;对治疗有效,但 12 个月内复发者,定义为治疗依赖。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。PNS 组与正常对照组患者肾脏皮髓质 $R2^*$ 值的比较采用两独立样本 t 检验;PNS 组不同病理类型和预后患者的皮、髓质 $R2^*$ 值的比较采用单因素方差分析;PNS 患者 $R2^*$ 值与肾小管间质病理损害积分、eGFR 等实验室指标的相关性采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PNS 组与正常对照组肾皮质 $R2^*$ 值差异无统计学意义 $[(20.41 \pm 3.92) \text{ s}^{-1} \text{ vs } (19.71 \pm 0.66) \text{ s}^{-1}; t = 0.792, P = 0.438]$,PNS 组髓质 $R2^*$ 值明显低于正常对照组 $[(23.97 \pm 5.89) \text{ s}^{-1} \text{ vs } (36.54 \pm 1.34) \text{ s}^{-1}; t = -9.270, P < 0.001]$,见图 2。

接受肾脏活检的 18 例 PNS 患者中,膜性肾病(membranous nephropathy, MN) 7 例(7/18, 38.89%),系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN) 5 例(5/18, 27.78%),微小病变型(minimal change disease, MCD) 3 例(3/18, 16.67%),局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 1 例(1/18, 5.56%),系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangio-capillary glomerulonephritis, MPGN) 2 例(2/18, 11.11%)。不同病理类型 PNS 患者的皮、髓质 $R2^*$ 值差异无统计学意义($F = 1.370, 1.791, P = 0.298, 0.191$)。18 例 PNS 患者中,肾小管间质病变 0 分 3 例(3/18, 16.67%),1~3 分 10 例(10/18, 55.56%),4~6 分 4 例(4/18, 22.22%),7~9 分 1 例(1/18, 5.56%);5 例行肾活检时小管间质病变达中重度。PNS 患者髓质 $R2^*$ 值与肾小管间质病理损害积分呈

正相关($r=0.809, P<0.001$), 见图 3A。

PNS 患者血红蛋白(141.50 ± 5.43)g/L, 总蛋白(39.33 ± 1.07)g/L, 白蛋白(17.91 ± 0.93)g/L, eGFR(100.90 ± 30.44)ml/(min $\cdot$ 1.73 m 2), 血肌酐(serum creatinine, SCR)(89.20 ± 32.64) μ mol/L, 尿蛋白(5.38 ± 0.51)g/L。髓质 $R2^*$ 值与 eGFR 呈负相关($r=-0.462, P=0.040$), 见图 3B, 患者皮、髓质 $R2^*$ 值与其他实验室指标均无明显相关性(P 均 >0.05)。

患者临床治疗全部以强的松为主, 其中 1 例加用他克莫司, 2 例加用雷公藤多苷。7 例患者治疗有效, 5 例治疗依赖, 8 例治疗无效。有效、依赖、无效患者髓质 $R2^*$ 值分别为(19.91 ± 3.71)s $^{-1}$ 、(25.50 ± 3.91)s $^{-1}$ 、(26.57 ± 6.92)s $^{-1}$, 差异无统计学意义($F=3.222, P=0.065$)。7 例 MN 患者中 2 例治疗无效, 其治疗前髓质 $R2^*$ 值分别为 26.88 s $^{-1}$ 和 28.26 s $^{-1}$,

病理活检显示其小管间质损害严重; 5 例 MsPGN 患者中 2 例治疗无效, 其髓质 $R2^*$ 值分别为 36.86 s $^{-1}$ 和 29.34 s $^{-1}$, 均伴肾功能不全, 肾小管间质损害严重; 2 例 MPGN 患者治疗效果不佳, 治疗前髓质 $R2^*$ 值分别为 18.46 s $^{-1}$ 和 21.79 s $^{-1}$ 。

3 讨论

本研究结果显示 PNS 患者肾内髓质 $R2^*$ 值显著低于正常对照组, 即 PNS 患者肾内髓质氧浓度增加, 与慢性肾病的 BOLD MRI 研究^[7,10-15] 报道结果相一致。肾内氧代谢取决于氧供应和氧消耗的平衡状态, 对于 PNS 患者, 肾内耗氧量的减少(肾小管重吸收减少)可能是氧浓度改变的主导因素。

本研究显示髓质 $R2^*$ 值与肾小管间质病理损害积分呈正相关, 与 Inoue 等^[14] 的报道一致, 后者对 37 例慢性肾病患者(非糖尿病)的活检标本进行 Masson

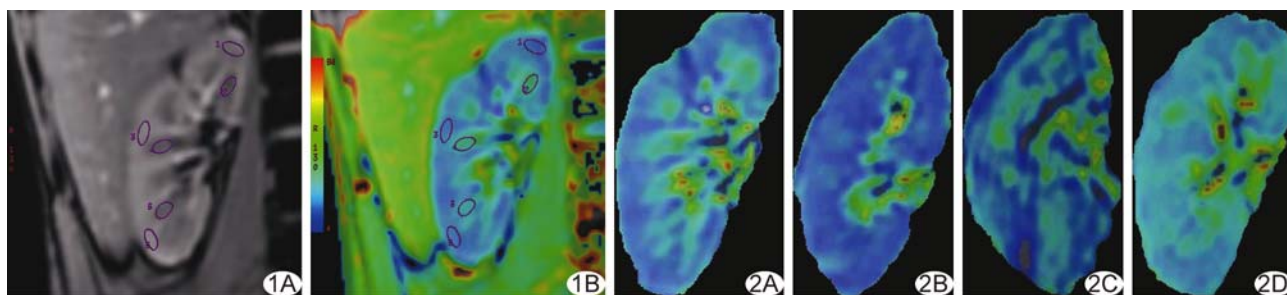


图 1 ROI 勾画示意图 A. 梯度回波 T1WI 图像; B. 相应的 $R2^*$ 伪彩图 图 2 肾脏 $R2^*$ 伪彩图 A. 正常志愿者; B. 治疗有效者; C. 治疗依赖者; D. 治疗无效者 (蓝色代表最低的 $R2^*$ 值, 随着 $R2^*$ 值的增加, 颜色逐渐变亮, 依次为绿色、黄色和红色, 治疗有效者的髓质颜色最暗, 代表其 $R2^*$ 值最低, 氧浓度最高; 治疗依赖和无效者的髓质颜色逐渐变亮, 氧浓度逐渐减低, 但仍高于正常志愿者的髓质氧浓度)

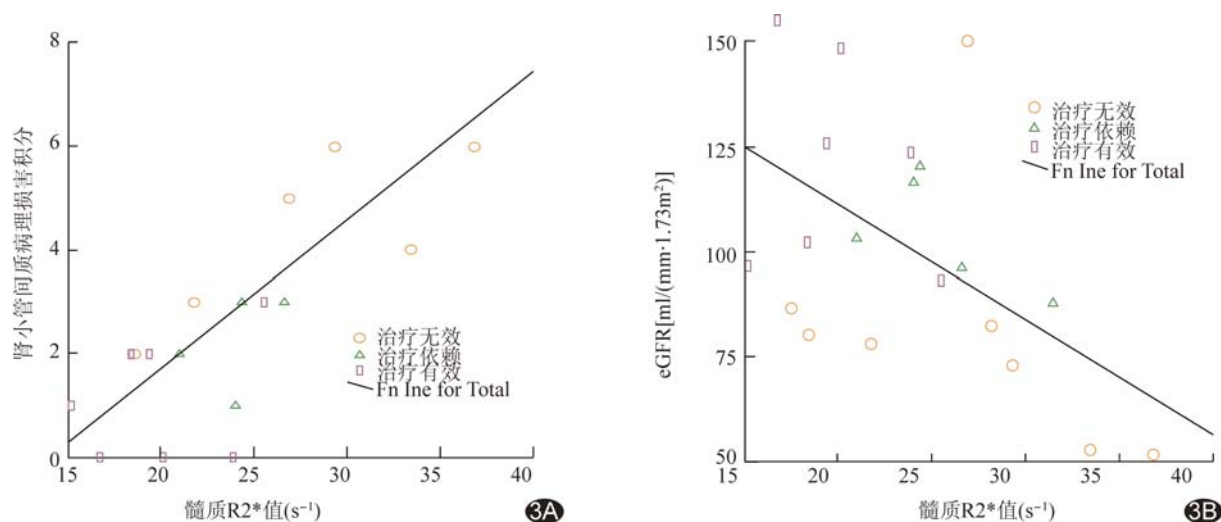


图 3 相关性散点图 A. PNS 患者髓质 $R2^*$ 值与肾小管间质病理损害积分相关性; B. PNS 患者髓质 $R2^*$ 值与 eGFR 相关性

染色,发现肾脏 $R2^*$ 值与其纤维化区域面积密切相关,表明 BOLD MRI 对肾脏病理改变有较好的预测性和辅助诊断价值。另外本研究还发现 PNS 患者髓质 $R2^*$ 值与 eGFR 呈负相关,也与 Inoue 等^[14]的研究结果相同。eGFR 是反映肾功能的重要指标,与 SCR 相比,前者经过 MDRD 方程消除一些因素的影响,可更准确地评价肾功能。

本研究中,尽管 PNS 患者髓质 $R2^*$ 值显著低于健康对照组,但随着肾脏损害程度加重(eGFR 降低、TIDS 增高),髓质 $R2^*$ 值增高。当肾小管间质病变时,肾小管周围毛细血管丢失,小管间质纤维化,导致肾髓质血流量减少,因此肾髓质氧浓度减低, $R2^*$ 值增高。

Futrakul 等^[15]分析 51 例 PNS 患者的病理结果发现,小管间质损害严重者预后多较差。本研究也显示预后较差的 PNS 患者常存在间质损害严重,髓质氧浓度相对减低的现象。但本研究中 2 例 MPGN 患者预后较差,在治疗前所测肾髓质 $R2^*$ 值却均偏低,提示除肾间质损害程度,PNS 患者的预后还受肾小球病理类型等其他因素影响。

本研究的样本量较少,尚需进一步大样本量的分析。另外,如在患者治疗过程中,采用 BOLD MRI 对肾内氧代谢的改变进行动态监测,可为评估药物干预效果、制定或调整用药方案等提供更多辅助信息。

总之,与正常人相比,PNS 患者肾脏髓质氧浓度增高,但随着肾小管间质损害加重,髓质氧浓度相对减低,临床治疗效果也常较差。BOLD MRI 可反映 PNS 患者肾内氧代谢状态,有助于评估肾脏病理及功能损害。

[参考文献]

- [1] Wang XN, Bi ZQ, Liu XL. Primary nephrotic syndrome associated with renal tubular dysfunctions: Renal morphologic alteration and response to treatment. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 1990, 29(1):14-18.
- [2] Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron*, 1995, 70(3):271-281.
- [3] 赵龙,刘家祎,范占明. 肾脏血氧水平依赖磁共振成像研究进展. *中国医学影像技术*, 2012, 28(12):2257-2260.
- [4] 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. *中国医学影像技术*, 2007, 23(6):809-811.
- [5] van der Bel R, Coolen BF, Nederveen AJ, et al. Magnetic resonance imaging-derived renal oxygenation and perfusion during continuous, steady-state angiotensin- II infusion in healthy humans. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3):e003185.
- [6] 姚永杰,朱炳印,郑玉荣,等. DWI、BOLD、DTI 技术原理及在糖尿病肾脏疾病诊断中的研究进展. *中国医学影像技术*, 2016, 32(5):803-806.
- [7] Thoeny HC, Zumstein D, Simon-Zoula S, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: Initial Experience. *Radiology*, 2006, 241(3):812-821.
- [8] Chury J, Bernstein J, Glasscock RJ. World Health Organization (WHO) monograph. Renal disease classification and atlas of glomerular disease. 2d ed. New York: Ikagu-Shoin medical publishers Inc, 1995:4.
- [9] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: Its usefulness and limitation. *Clin Nephrol*, 1998, 49(1):1-8.
- [10] Wang ZJ, Kumar R, Banerjee S, et al. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI of diabetic nephropathy: Preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(3):655-660.
- [11] Textor SC, Glockner JF, Lerman LO, et al. The use of magnetic resonance to evaluate tissue oxygenation in renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(4):780-788.
- [12] 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-F522.
- [13] Chehade H, Milani B, Ansaloni A, et al. Renal tissue oxygenation in children with chronic kidney disease due to vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(11):2103-2111.
- [14] Inoue T, Kozawa E, Okada H, et al. Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8):1429-1434.
- [15] Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, et al. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail*, 2000, 22(3):329-335.