

# 应用 MRI 评估肾功能的研究进展

陈雅青 郭燕 孟俊非

**【摘要】** MRI 提供丰富的肾脏实质及大血管的形态学诊断信息及肾脏各项功能参数,近年来得到较大发展。就肾功能相关的各种 MRI 技术包括传统序列成像、血氧饱和和依赖成像、弥散加权成像、动脉自旋标记等非定量分析方法;对比剂增强首次通过法、MR 肾图等定量分析法进行了综述。

**【关键词】** 磁共振成像; 肾功能; 对比剂

**【中图分类号】** R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)05-0311-04

## Approach to evaluation of renal function with MR imaging

CHEN Ya-qing, GUO Yan, MENG Quan-fei

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yet-sen University, Guangzhou 510080, China)

**【Abstract】** Due to its complementary information to standard morphological imaging, functional parameters, renal magnetic resonance imaging was developed rapidly these years. The purpose of this article is to review the recent studies of MR technology that renal function related, including traditional imaging sequence analysis, blood oxygenation level dependent imaging, diffusion weighted imaging, arterial spin labeling, contrast enhanced first-pass perfusion, MR renography.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Renal functional; Contrast medium

实验室检查包括血肌酐、血尿素氮以及内生肌酐清除率等间接评估肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)以反映肾功能,但不能提供肾脏灌注及单侧肾脏功能信息。CT 能提供肾脏形态学诊断信息及肾功能定量分析信息,但电离辐射危险及肾毒性对比剂的应用使得不能广泛应用于临床。肾脏核素扫描被认为是检测肾功能的金标准,但其时间、空间分辨率低下,不能满足临床需求。而肾脏 MRI 检查克服了上述检查的缺点,可以提供高时空分辨率形态学及功能信息。应用 MRI 进行肾脏功能评价的方法主要分为非定量分析和定量分析。非定量分析包括传统序列成像、血氧饱和和依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)成像和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI),主要反映肾脏血流供应及形态学改变;对肾功能进行定量分析的 MRI 方法主要有动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)、对比剂增强首次通过法和 MR 肾图(MR renography, MRR),主要是对肾脏内血流动力学及肾小球滤过率的定量分析。

## 1 应用 MRI 进行肾功能非定量分析

### 1.1 常规 MRI 序列非定量分析

MRI 常规扫描序列包括自旋回波 (spin echo, SE) 序列和梯度回波 (gradient recalled echo, GRE) 序列,扫描应用的对比剂主要为钆-二亚乙基三胺五乙酸 (gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA)。Semelka 等<sup>[1]</sup>发现,当血浆肌酐水平高于 3.0 mg/dL 时,在平扫脂肪饱和序列 T<sub>1</sub>WI 肾脏皮髓质分界(corticomedullary differentiation, CMD)变得模糊, Gd-DTPA 增强后 T<sub>1</sub>WI 仍能清晰显示 CMD;当血浆肌酐水平更高时, Gd-DTPA 增强 T<sub>1</sub>WI 也不能显示 CMD。据此,应用肾脏 MRI 图像中 CMD 的变化可粗略地评价肾功能。van den Dool 等<sup>[2]</sup>采用 Gd-DTPA 增强 T<sub>1</sub>WI 多期扫描发现,肾脏皮质体积与肾脏肌酐清除率呈显著相关。

超微超顺磁性氧化铁颗粒 (ultrasmall particles of iron oxide, USPIO) 能被巨噬细胞等网状内皮细胞所摄取,是目前应用最多的细胞内 MRI 对比剂。USPIO 具有超顺磁性,致邻近弥散的水质子相位离散增加, T<sub>2</sub> 弛豫率升高,结果在 T<sub>2</sub>WI、T<sub>2</sub>\*WI 上

呈低信号。当急性肾小球肾炎、移植肾功能不全(急性排斥及急性肾小管坏死所致)及急性缺血性时,肾实质内出现巨噬细胞浸润。Hauger等<sup>[2]</sup>证实USPIO增强后的 $T_2^*$ WI上出现的信号减低区存在较多的巨噬细胞。USPIO对于肾脏炎症的显示在一系列动物实验中得到证实<sup>[4]</sup>:肾病综合征模型小鼠的外髓信号明显减低;急性移植排斥的小鼠模型见到均一的肾脏信号减低;抗肾小球基膜肾炎可见到仅肾皮质的信号减低;肾积水见到肾脏弥漫性的信号减低;而缺血再灌注模型中见到髓质信号的减低。信号的减低和巨噬细胞的数量及疾病的严重程度相关,可作为炎症所致肾功能损害的特异性MRI对比剂。

## 1.2 BOLD 成像非定量分析

BOLD 成像以去氧血红蛋白为内源性对比剂,因其顺磁性引起 $T_2^*$ WI局部失相位而造成信号降低。因毛细血管静脉端的去氧血红蛋白含量与周围组织氧含量一致,因此可用BOLD成像作为组织的氧合成像。大血管的BOLD效应与主磁场强度成比例,而小血管则与主磁场强度的平方成比例。当给出一个有效横向磁化弛豫时间 $T_2^*$ ,自旋去相位率(rate of spin dephasing,  $R2^*$ )可以通过 $R2^*=1/T_2^*$ 计算。1.5 T场强MR扫描仪下所测的BOLD效应很小,信噪比差,临床应用价值不高。3T高场强下BOLD效应显著,目前已广泛应用于各个系统实验及临床研究。长期使用利尿的患者肾脏 $R2^*$ 显著升高,而水利尿状态下则未见明确升高<sup>[5]</sup>。Alford等<sup>[6]</sup>发现,球囊压迫肾动脉狭窄所致急性缺血猪模型皮髓质 $R2^*$ 明显较正常增高,而对侧肾脏则无明显改变。在异体肾移植患者中发现髓质 $R2^*$ 大于皮质,但明显低于配对志愿者肾髓质 $R2^*$ <sup>[7]</sup>。一氧化氮合酶抑制剂所致髓质缺血大鼠模型的肾脏 $R2^*$ 明显升高,而区别于仅轻度升高的正常肾脏<sup>[8]</sup>。Santosh等<sup>[9]</sup>设计了3维多重GRE序列,较2维成像提高了时间分辨率,肾脏皮髓质间对比明显高于1.5T BOLD成像。3T高场强下肾脏BOLD成像必能更好地应用于药物动力学、肾脏灌注改变等领域。

## 1.3 DWI 非定量分析

DWI通过高场强梯度磁场观察到非均匀的磁场环境下,因水分子弥散而产生的质子随机活动而造成MR信号的改变,应用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来反映组织内水

分子的弥散能力。DWI应用于肾脏研究的基础为肾小管的管状结构限制了水分子弥散运动导致各向异性。Pedersen等<sup>[10]</sup>发现急性输尿管梗阻猪模型仅肾髓质ADC值下降,但在慢性输尿管梗阻模型则肾皮髓质ADC值均下降,急性肾功能衰竭的动物模型及糖尿病鼠肾脏ADC值亦下降<sup>[11]</sup>。Thoeny等<sup>[12]</sup>通过Levenberg-Marquardt算法将微循环灌注肾脏弥散中分离,分别测了15例肾移植患者的移植肾的总ADC值、纯灌注及微循环ADC值,发现皮髓质数值相近,与志愿者髓质数值亦相仿,但明显低于志愿者肾皮质水平,猜测与肾脏皮髓质生理血供分布及移植肾灌注下降有关,且发现肾脏各项ADC值与血清肌酐浓度呈正相关。

## 2 应用MRI进行肾功能定量分析

### 2.1 ASL 技术定量分析

ASL技术是应用射频反转脉冲将进入感兴趣层面的动脉水中的水分子自旋反转,当反转的动脉水分子自旋扩散进入细胞外空间,并与未受干扰的组织自旋相作用时,将导致信号下降,若分别采集标记前后的图像,减影处理后即得到感兴趣层面的灌注加权图像及组织的灌注信息。常用的技术是流动敏感交替反转恢复(flow-sensitive alternating inversion recovery, FAIR)技术,这种技术无需修正磁化传递对比(magnetization transfer contrast, MTC)效应,但仅能区别一层组织的灌注高低,而不能精确定量。真实稳态进动快速成像(true fast imaging with steady state precession, True FISP)灌注技术可以减少磁敏感伪影及由于器官周围磁场不均匀出现在平面回波序列中的图像错乱,提高信噪比,得到高质量图像,适用于评价志愿者肾脏灌注<sup>[12]</sup>。Fenchel等<sup>[13]</sup>应用FAIR True FISP灌注技术进行志愿者及不同程度的肾动脉狭窄患者肾脏灌注功能的研究,发现髓质的灌注因是否屏气而不同,皮质则不然;此项技术可以区分不同程度肾动脉狭窄,为肾动脉狭窄患者选择治疗方案提供依据。不断发展的ASL技术将成为真正无创伤、无侵入性评价肾功能的方法之一。

### 2.2 对比剂增强首次通过法定量分析

首次通过法定量分析应用对比剂Gd-DTPA的剂量低于常规增强剂量,肾功能正常患者的使用剂量约为0.015 mmol/kg,肾功能不全患者的推荐使

用剂量则为 0.025 mmol/kg<sup>[14]</sup>, 以避免 Gd-DTPA 在肾脏髓质和集合系统浓聚而产生较明显的磁化作用。根据灌注数据可以得到信号强度时间曲线 (signal intensity versus time curve, SIVTC)、计算半定量最大斜率(max slope)和平均通过时间(mean transit time, MTT)等参数<sup>[15,16]</sup>。Vallee 等<sup>[17]</sup>根据最大斜率法计算 Gd-DTPA 灌注成像的血流参数的绝对值, 发现肾动脉狭窄、肾衰患者的肾脏灌注量明显降低。绝对的定量分析需要分 4 步骤校正流入效应<sup>[18]</sup>: ①假设 R2\* 和对比剂浓度之间存在线性关系, 将信号改变转换成对比剂浓度; ②应用指示剂清除法, 计算组织内对比剂浓度时间曲线下面积得到局部血容量, 该曲线通过整合后的动脉流入效应标准化; ③计算 MTT, 需要计算组织内的残余曲线。残余曲线是假设理想的团注下, 通过组织对比剂浓度对动脉流入效应去卷积得到; ④肾脏血流量 (renal blood flow, RBF) 可以通过 MTT、肾脏血容量 (renal blood volume, RBV) 计算。这些参数随着肾动脉狭窄程度的改变而改变, 在血浆肌酐水平升高时均表现为下降<sup>[19]</sup>。对肾功能的绝对定量仍需解决以下问题: ①现用的各种去卷积技术皆复杂费时, 目前尚无统一的去卷积方法; ②需制作标准钆螯合剂标准化对比剂浓度, 但仍受动脉流入效应的干扰。后者可以通过应用饱和和恢复序列来克服<sup>[9]</sup>, 即在数据采集之前预磁化。无肾动脉狭窄的高血压鼠首次通过灌注参数减低, 在治疗后得到改善<sup>[19]</sup>。因此首次通过法可以应用于发现和监测慢性肾功能衰竭。将来肾脏功能的绝对灌注定量将被广泛接受, 使得同一患者在不同机器测定的结果以及与不同患者之间进行比较成为可能。

### 2.3 MRR 定量分析

和首次通过法不同, MRR 观测对比剂通过肾脏的整个过程, 可用于评价单肾功能、分泌功能以及 GFR。由于钆螯合剂性质类似于菊粉, 能自由地被肾小球过滤且不被分泌或重吸收, 因此肾动脉及肾静脉内的对比剂浓度的改变仅是肾脏滤过功能的反映。Niendorf 等<sup>[20]</sup>将测得的肾动脉、肾静脉信号强度转化为钆螯合剂浓度后计算出萃取系数 (extraction fraction, EF)。根据 EF、RBF 和血容量计算 GFR。通常将肾脏分成肾皮质和髓质两部分, 最近发表的相关文献报道, 在理论上可以将一个肾单位分割成由肾小球至集合管多部分模型<sup>[9]</sup>。分别测量肾

脏不同部位感兴趣区的信号强度改变而得到多个 SIVTC。从这些曲线中得到肾脏各个部位的各项生理参数。Lee 等<sup>[20]</sup>通过此法计算 GFR, 结果与文献中应用 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 的核素扫描测定结果显著相关。

以上任一种检查方法得到的信息都只是针对肾脏功能的特定部分进行评估, 灌注成像反映肾脏的血供和肾脏功能, DWI 显示肾脏的超微结构, BOLD 成像则显示了肾脏的氧合以及髓质的血流情况, 临床上需综合这些信息完整评价肾功能。随着高场强 MR 扫描仪的市场化和普及应用, 以及图像后处理软件的开发, 应用 MRI 进行肾功能评估将在肾脏疾病的诊治发挥越来越重要的作用。

### 参 考 文 献

- 1 Semelka RC, Corrigan K, Ascher SM, et al. Renal corticomedullary differentiation: observation in patients with differing serum creatinine levels. *Radiology*, 1994, 190(1): 149-152.
- 2 van den Dool SW, Wasser MN, de Fijter JW, et al. Functional renal volume: quantitative analysis at gadolinium-enhanced MR angiography-feasibility study in healthy potential kidney donors. *Radiology*, 2005, 236(1): 189-195.
- 3 Hauger O, Delalande C, Deminiere C, et al. Nephrotoxic nephritis and obstructive nephropathy: evaluation with MR imaging enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide-preliminary findings in a rat model. *Radiology*, 2000, 217(3): 819-826.
- 4 Grenier N, Pedersen M, Hauger O. Contrast agents for functional and cellular MRI of the kidney. *Eur J Radiol*, 2006, 60(3): 341-352.
- 5 Li LP, Storey P, Pierchala L, et al. Evaluation of the reproducibility of intrarenal R2\* and DeltaR2\* measurements following administration of furosemide and during waterload. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 19(5): 610-616.
- 6 Alford SK, Sadowski EA, Umal O, et al. Detection of acute renal ischemia in swine using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 22(3): 347-353.
- 7 Thoony HC, Zumstein D, Simon-Zoula S. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: initial experience. *Radiology*, 2006, 241(3): 812-821.
- 8 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 Magn Reson Imaging*, 2003, 17(6): 671-675.
- 9 Santosh T, Anthony V, Li Lp, et al. Evaluation of intrarenal oxygenation at 3.0 T using 3-dimensional multiple gradient-recalled echo sequence. *Investigative Radiology*, 2006, 41(2): 181-184.
- 10 Pedersen M, Wen JG, Shi Y, et al. The effect of unilateral ureteral obstruction on renal function in pigs measured by diffusion-weighted MRI. *APMIS Suppl*, 2003, (109): 29-34.
- 11 Ries M, Basseau F, Tyndal B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17: 104-113.
- 12 Martirosian P, Klose U, Mader I, et al. FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys. *Magn Reson Med*, 2004, 51(2): 353-361.

- 13 Fenchel M, Martirosian P, Langanke J, et al. Perfusion MR imaging with FAIR True FISP spin labeling in patients with and without renal artery stenosis. *Radiology*, 2006, 238(3): 1013-1021.
- 14 Rusinek H, Lee VS, Johnson G. Optimal dose of Gd-DTPA in dynamic MR studies. *Magn Reson Med*, 2001, 46(2): 312-316.
- 15 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 Magn Reson Imaging*, 2003, 18(4): 461-466.
- 16 Michaely HJ, Schoenberg SO, Oesingmann N, et al. Renal artery stenosis: functional assessment with dynamic MR perfusion measurements-feasibility study. *Radiology*, 2006, 238(2): 586-596.
- 17 Vallee JP, Lazeyras F, Khan HG, et al. Absolute renal blood flow quantification by dynamic MRI and Gd-DTPA. *Eur Radiol*, 2000, 10(8): 1245-1252.
- 18 Aumann S, Schoenberg SO, Just A, et al. Quantification of renal perfusion using an intravascular contrast agent (part 1): results in a canine model. *Magn Reson Med*, 2003, 49(2): 276-287.
- 19 Lenhard SC, Nemrkar SS, Schaeffer TR, et al. p38 MAPK inhibitors ameliorate target organ damage in hypertension: Part 2. Improved renal function as assessed by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3): 939-946.
- 20 Niendorf ER, Grist TM, Lee FT Jr, et al. Rapid in vivo measurement of single-kidney extraction fraction and glomerular filtration rate with MR imaging. *Radiology*, 1998, 206(3): 791-798.
- 21 Lee VS, Rusinek H, Noz ME, et al. Dynamic three-dimensional MR renography for the measurement of single kidney function: initial experience. *Radiology*, 2003, 227(1): 289-294.

(收稿日期: 2007-01-31)

## 骨髓间充质干细胞的活体标记示踪技术及其研究进展

董庆玉 陈丽

**【摘要】** 骨髓基质干细胞因具有不断自我更新和向多种细胞分化的能力而备受关注。通过干细胞移植并诱导其向各种受损组织细胞分化, 可促进受损组织的再生和修复, 为疾病的治疗开辟了新途径。为更深入认识移植细胞实现其修复功能的机制, 需要有效的标记方法追踪移植细胞在受者体内的分布、迁移、增殖和分化情况。

**【关键词】** 骨髓; 间充质干细胞; 生物学标记; 超顺磁性氧化铁

**【中图分类号】** R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)05-0314-04

### Living labeling techniques of mesenchymal stem cells

DONG Qing-yu, CHEN Li

(Department of Endocrinology and Metabolism, The Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

**【Abstract】** Mesenchymal stem cells (MSCs) are well known for their self-renew and multi-differentiation potentiality. With the transplantation of the MSCs which can promote the regeneration and repair of the injured tissue, a new route for the treatment of diseases is hopeful to be effective. To trace the distribution, migration, proliferation and differentiation of the implanted MSCs, there need effective labeling techniques, especially living labeling techniques.

**【Key words】** Bone marrow; Stem cell transplantation; Biological markers; Superparamagnetic iron oxide

骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是来源于骨髓的具有不断自我更新和多向分化能力的干细胞。目前, 干细胞移植的治疗作用已在动物模型和部分临床试验中得到证实<sup>[1,2]</sup>。由于骨髓间充质干细胞具有来源丰富、取材容易、可自体移植等其他干细胞不可比拟的优点, 故目前通过

移植骨髓间充质干细胞治疗疾病的研究成为热点。为更深入认识移植细胞实现其修复功能的机制, 需要对移植细胞在体内的存活、分布、迁移及增殖、分化进行监测。所以, 为区别供体及受体细胞, 需要有效的标记方法对这些细胞进行标记示踪。

### 1 MSCs 常用标记示踪技术及研究现状

近年来, 常用的干细胞标记技术包括抗抗原标