

磁共振扩散张量成像技术评估男性 2 型糖尿病早期肾损伤的价值

叶信健 崔诗洽 宋佳雯 黄小燕 周永进 刘 锐 王 靓 严志汉

摘要 目的 探讨肾脏扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)评估男性糖尿病患者早期肾脏损伤的临床应用价值, 分析成像参数与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)和微量白蛋白尿的相关性。**方法** 纳入 27 例慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 1 期和 2 期的男性 2 型糖尿病患者和 14 名男性健康志愿者。使用 3.0 T 临床磁共振仪进行肾脏 DTI 成像, 分别计算肾皮、髓质感兴趣区的平均扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC) 和各向异性分数(fractional anisotropy, FA), 分析这两个 DTI 参数和估算肾小球滤过率 eGFR 和尿微量白蛋白的相关性。**结果** 不同组间肾皮髓质 FA 值均差异有统计学意义。CKD 1 期 [eGFR $\geq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 和 CKD 2 期患者 [eGFR $60 \sim 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 较健康对照组皮髓质的 FA 值均显著减低(皮质 FA, $\chi^2 = 12.037, P = 0.002$; 髓质 FA, $F = 9.078, P = 0.001$)。CKD 2 期患者髓质 FA 显著低于 1 期。糖尿病患者的皮髓质 FA 值与 eGFR 呈正相关, 皮质 FA 值与尿 α_1 微球蛋白肌酐比值(α_1 -microglobulin/creatinine ratio, UA1MCR) 呈负相关。1 期患者肾皮质和髓质 ADC 值有升高趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肾 DTI 有助于评估男性糖尿病患者的早期肾功能损伤。

关键词 肾脏 糖尿病 磁共振成像 扩散张量成像

中图分类号 R445.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.020

Usefulness of Diffusion Tensor MRI to Identify Early Stage Kidney Disease in Male Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. Ye Xinjian, Cui Shihan, Song Jiawen, et al. The Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To evaluate the clinical feasibility of diffusion tensor image (DTI) in early CKD stage male type 2 diabetic patients, correlating DTI parameters with estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria. **Methods** Twenty – seven male diabetic patients and fourteen healthy volunteers were enrolled. DTI was examined on a clinical 3T scanner. The apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) values were calculated from the region – of – interest (ROI) of the renal cortex and medulla. The correlation between DTI – parameters, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary microalbumin were evaluated. **Results** Significant differences of the FA values measured in the renal cortex and medulla were found among groups. FA was significantly reduced in the CKD stage 1 group [$eGFR \geq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] and stage 2 group [$eGFR 60 \sim 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] of the cortex and medulla compared with the control group (cortical FA, $\chi^2 = 12.037, P = 0.002$; medullary FA, $F = 9.078, P = 0.001$). In stage 2 group, only medullary FA was significantly lower than in the stage 1 group. FA values of the renal cortex and medulla positively correlate with eGFR. The FA values of cortex negatively correlate with UA1MCR in the diabetic group. The ADC values of renal cortex and medulla in the stage 1 have an increasing tendency, but a statistically significant difference was not achieved. **Conclusion** Renal DTI is a promising method of assessing early renal function changes of male diabetic patients.

Key words Kidney; Diabetes mellitus; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病常见的微血管病变之一, 见于约 25% ~

40% 的糖尿病患者^[1]。我国糖尿病肾脏疾病的患病率呈快速增长趋势^[2]。糖尿病肾脏疾病已经成为国内接受透析的慢性肾病人群的首要病因^[3]。因此早期诊断糖尿病肾病并进行干预治疗具有非常重要的临床意义。然而, 糖尿病患者在肾损伤的早期阶段往往没有症状, 目前临幊上一般使用基于血清肌酐的估算肾小球滤过率(eGFR) 和尿蛋白肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR) 两项指标预测糖尿病患者早期肾损伤。根据 2011 年美国肾脏病基金会制

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LY13H070005); 浙江省卫生厅一般研究计划项目(2014KYA145); 浙江省温州市科学技术局公益性科技计划项目(Y20170813)

作者单位: 325027 温州医科大学附属第二医院放射科(叶信健、崔诗洽、宋佳雯、黄小燕、周永进、刘锐、严志汉); 内分泌科(王靓)

通讯作者: 严志汉, 电子信箱: zhihanyan@ hotmail. com

定的肾脏病生存质量指导指南(NKF/KDIGO)和2014年美国糖尿病协会(ADA)建议,1~2期的DKD定义为 $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/(min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 并且有其他肾损伤的证据(一般是存在微量白蛋白尿,即 $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ 并持续3个月以上)^[1, 4]。然而,近年来研究发现,尿蛋白排泄受多种生理病理状态的影响,相当多的糖尿病患者GFR异常的同时尿蛋白排泄没有增加^[2]。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的早期阶段尤其是CKD1期,肾脏处于高滤过状态($e\text{GFR}$ 可以显著升高或轻度升高或没有变化),此时仅凭 $e\text{GFR}$ 和尿蛋白往往漏诊糖尿病早期肾损伤。NKF/KDIGO指南中特别提及,对于CKD1期和2期的患者,除了 $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ 外,“肾损伤”的其他依据还包括肾小球源性血尿、尿沉渣异常、放射学异常和其他异常表现^[2]。在影像学检查手段中,磁共振扩散张量成像作为一种功能磁共振技术,通过各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和表观扩散系数(apparent diffusional coefficient, ADC)两个参数无创性地敏感地检测组织内水分子的微观扩散运动的方向和幅度,已广泛用于脑、脊髓、周围神经等疾病。肾脏实质内存在大量的血管结构和集合系统,特别是髓质区分布着从皮质到肾盂辐射状规律排列肾小管和毛细血管袢。因此,肾脏的水分子运动模式存在一定的各向异性。这一特性对扩散张量成像技术在肾脏疾病中的应用提供了解剖和生理学依据^[5]。

目前国内外针对肾脏扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)在早期糖尿病肾脏损伤的诊断价值研究报道较少^[6~8]。为此,本研究测量了正常男性(中位年龄47岁)正常人ADC、FA值,并对CKD分期在1期和2期的男性成人2型糖尿病患者分别进行肾脏DTI检查,观察这些病例和正常人之间是否有差异,以及相应的成像数据和临床 $e\text{GFR}$ 、 UACR 等诊断指标的相关性,探索这一技术在诊断糖尿病早期肾损伤的临床价值。

对象与方法

1. 对象:(1)对照组:14例健康正常男性志愿者,年龄30~60岁,中位年龄47岁。(2)糖尿病组:27例男性2型糖尿病T2DM患者,患者年龄25~60岁,中位年龄45岁,收集自2016年9月~2018年1月在笔者医院住院患者的病例、病程超过两年。所有T2DM患者均符合2014年美国糖尿病协会ADA的T2DM诊断标准,排除标准:大血管疾病(如脑血管疾病、心血管

疾病)、原发性高血压、慢性肝病、原发性肾小球肾炎、肾脏肿瘤、常染色体遗传性多囊性肾脏疾病^[9]。所有受试者了解本研究的目的和内容后签署知情同意书。

2. 方法:(1)所有受试者在磁共振检查前1周内采集血样进行肝肾功能、血糖检测,糖尿病患者另外还检测了随机尿白蛋白、尿 α_1 微球蛋白、尿转铁蛋白(transferrin)、尿肌酐、糖化血红蛋白。3种尿蛋白分别与尿肌酐相除得到相应比值。使用慢性肾脏病流行病协作(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式,按照基于血肌酐的估算肾小球滤过率 $e\text{GFR}$,男性, $\text{Cr} \leq 79.2 \mu\text{mol/L}$ 的 $e\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}/88/0.9)^{-0.411} \times (0.993) \times \text{年龄}$; $\text{Cr} > 79.2 \mu\text{mol/L}$ 的 $e\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}/88/0.9)^{-1.209} \times (0.993) \times \text{年龄}$ 。然后根据KDOQI指南,将患者分为CKD1期[$e\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/(min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]和2期[$e\text{GFR} 60 \sim 89 \text{ ml/(min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]两组^[10]。(2)磁共振检查前禁食禁水3~4h,停止服用呋塞米等利尿药24h。磁共振扫描参数:所有图像在GE Discovery MR750 3.0T磁共振扫描仪上进行,采用8通道体部线圈,仰卧位,足先进,自由呼吸,在肾周放置6条内置饱和带,扫描36个层面覆盖双侧肾脏,DTI参数如下:TR/TE 3000ms/minimum,层厚/层间距5mm/1mm,FOV 28cm×28cm,矩阵128×128,激励次数(NEX)2,b值为0、800s/mm²,扩散梯度方向6个。扫描时间为150s。(3)图像后处理:获取的DTI原始图像传入GE AW4.6工作站,利用内置diffusion tensor imaging软件(Advantage Workstation software 4.6, GE Healthcare)进行后处理分析,得参数ADC、FA值。所有图像后处理由两名分别具有7年和20年工作经验的放射科医生单独进行评估。所有参数图均放一个椭圆形ROI置于双侧肾脏扫描中心层面的前唇、后唇及中部的(图1)皮质、髓质区域,注意避开肾盂、血管及局部伪影区域,记录每例12个ROI的平均值,对所有测得皮质、髓质ROI值取平均值,分别得到各参数左右肾皮、髓质平均值。最后,对两名放射科医生测得所有参数值进行平均后用于最终结果分析。

3. 统计学方法:采用SPSS 16.0统计学软件对数据进行统计分析,GraphPad Prism 5.0软件包做图。*Shapiro-Wilk*检验对所有参数值及临床指标值进行正态性及方差齐性检验。数据符合正态分布的采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的以中位数(四分位数)表示。各组内部自身肾皮质、髓质的ADC和FA值差异均采用配对t检验。糖尿病CKD1

期和2期组和对照组的临床数据差异,以及3组间的DTI参数差异均使用方差分析(ANOVA),两两比较采用事后LSD法检验。对非正态分布的采用非参数检验Kruskal-Wallis分析,两两比较采用事后Nemenyi法检

验。运用Spearman或Pearson相关检验对DTI参数值与eGFR、尿蛋白肌酐比值分别进行相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

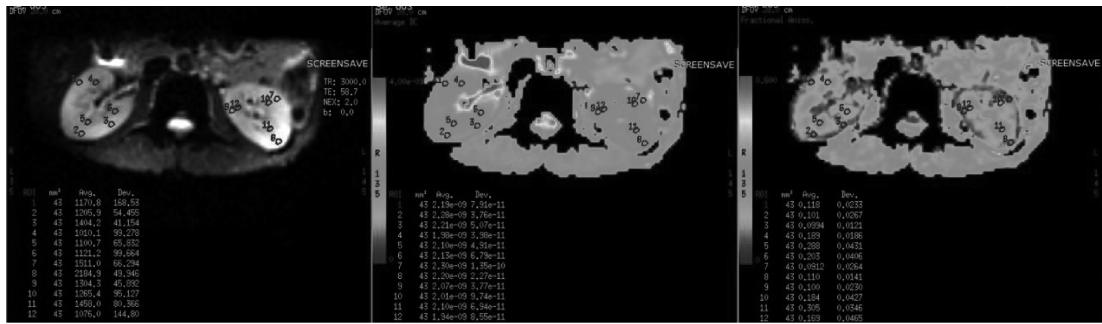


图1 肾脏感兴趣区ROI放置示意图

轴位b0图、ADC图和FA图,分别显示了两肾皮、髓质前、中、后唇内3个独立圆形ROI,每例一共12个ROI

结 果

对照组和糖尿病CKD1期和2期组的临床资料详见表1。其中,血肌酐(SCr)、估算肾小球滤过率

(eGFR)、尿酸(UA)3组之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 全部研究对象临床资料[$\bar{x} \pm s, M(Q)$]

临床资料	对照组	1期组	2期组	P
例数(n)	14	21	6	
年龄(岁)	45 ± 6	43 ± 11	50 ± 8	0.180
BMI(kg/m ²)	23 ± 2	23 ± 3	25 ± 4	0.415
血高血压	-	2	5	-
HbA1c	-	8.00(5.40)	7.28 ± 1.18	-
UACR(mg/g)	-	12.27(15.18)	78.64(957.27)	-
UA1MCR(mg/g)	-	8.24(5.59)	18.18 ± 26.89	-
UTRFCR(mg/g)	-	2.50(1.72)	4.63(43.95)	-
UA(μmol/L)	347.00 ± 64.28	335.14 ± 92.35	436.67 ± 74.54	0.034
SCr(μmol/L)	71.86 ± 10.29	63.10 ± 10.84	92.52 ± 14.38	0.000
BUN(mmol/L)	4.70 ± 0.98	5.07 ± 1.26	6.15 ± 1.42	0.056
eGFR[mL/(min · 1.73m ²)]	106.14 ± 8.00	116.18 ± 14.04	79.24 ± 6.45	0.000

BMI:体重指数;UACR:尿白蛋白肌酐比值;UA1MCR:尿α1微球蛋白肌酐比值;UTRFCR:尿转铁蛋白肌酐比值;UA:尿酸;SCr:血肌酐;BUN:血尿素氮;eGFR:估算肾小球滤过率

对照组和糖尿病CKD1期和2期组的各自皮质ADC值均显著高于髓质ADC值,糖尿病CKD1期和

2期组和对照组的各自髓质FA值均高于皮质,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

表2 皮髓质FA和ADC值比较[$\bar{x} \pm s, M(Q)$]

组别	n	皮质ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)	髓质ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)	皮质FA	髓质FA
对照组	14	2.12(0.22)	1.82 ± 0.11	0.14(0.02) [#]	0.19 ± 0.02 ^{*#}
1期组	21	2.17 ± 0.16	1.93 ± 0.12	0.12 ± 0.01	0.17 ± 0.02 [#]
2期组	6	2.00(0.38)	1.82 ± 0.19	0.11(0.03)	0.15 ± 0.02

与1期组[eGFR≥90ml/(min · 1.73m²)]比较,* $P < 0.05$;与2期组[eGFR 60~90ml/(min · 1.73m²)]比较,[#] $P < 0.01$

表2和图2分别展示了糖尿病不同分期组和对照组DTI测量参数结果。3组肾皮质和髓质的FA值

比较,差异有统计学意义(皮质FA, Z = 12.037, P = 0.002;髓质FA, F = 9.078, P = 0.001)。组间两

比较,皮质 FA 值在 1 期组和对照组比较 ($P = 0.021$)、2 期组和对照组比较,差异有统计学意义 ($P = 0.009$);髓质 FA 值在 1 期组和对照组比较

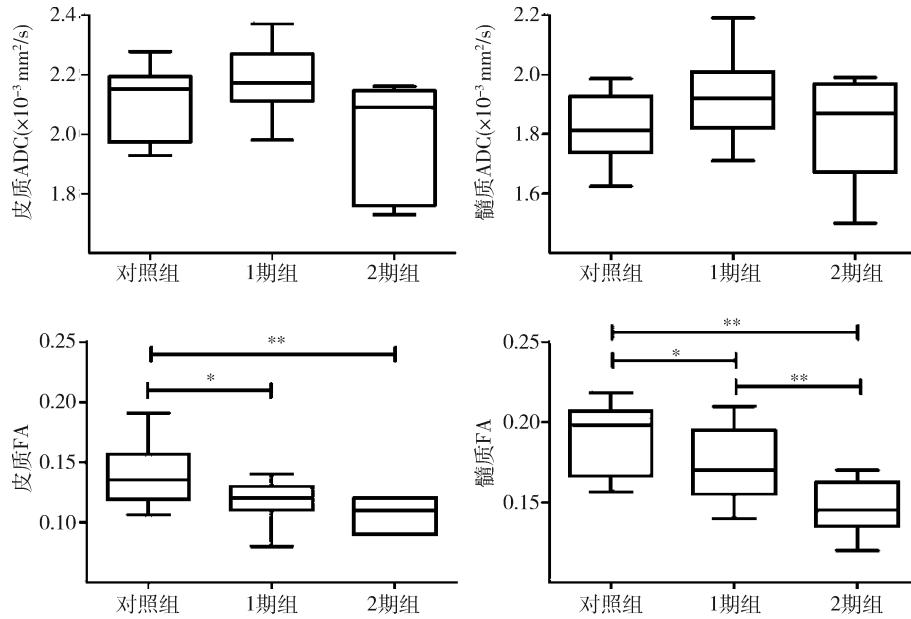


图 2 3 组间皮髓质 ADC 和 FA 值比较

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

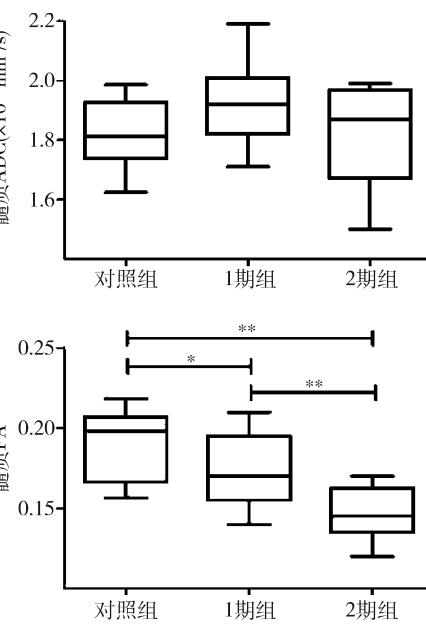
肾皮质和髓质的 ADC 值 3 组间比较,差异无统计学意义(皮质 ADC, $Z = 5.112$, $P = 0.078$; 髓质 ADC, $F = 3.214$, $P = 0.051$)。

糖尿病组患者肾 FA 值与部分临床资料数据存在不同程度的相关关系。其中,皮质 FA 值和 eGFR 之间(Pearson 相关系数 $r = 0.434$, $P = 0.024$),髓质 FA 值和 eGFR 之间(Pearson 相关 $r = 0.520$, $P = 0.005$)呈正相关。DTI 参数和 UA、BUN、UACR、UTRFcr 均无相关关系,皮质 FA 值与 UA1MCR 之间呈负相关(Spearman 相关系数 $r = -0.455$, $P = 0.017$)。

讨 论

本研究发现,男性糖尿病患者 CKD1 期组的 eGFR 显著升高即处于高滤过期,2 期组 eGFR 显著下降,部分患者伴有微量白蛋白尿。1 期组和 2 期组的肾皮髓质 FA 值都较对照组明显减低,糖尿病组的皮髓质 FA 值与 eGFR 值的下降呈正相关,皮质 FA 的下降与 $\alpha - 1$ 微球蛋白肌酐比 UA1MCR 呈负相关。这些结果提示了本组纳入的男性糖尿病患者虽然处于肾损伤的初期,但肾内均已经出现了一定程度的生理功能改变甚至病理改变,而 DTI 参数可能反映了这些细微的疾病进程。

($P = 0.026$),2 期组和对照组比较($P = 0.000$),1 期组和 2 期组比较($P = 0.010$),差异有统计学意义。



本研究中,对照组和糖尿病 1 期和 2 期组的各自肾脏髓质 FA 值均明显高于皮质,各自皮质 ADC 值均明显高于髓质,这种特殊的参数差异表现与肾脏本身的解剖学和生理学特点相符。肾皮质内的入球、出球小动脉起自弓状动脉,其走行有一定规律,而肾小管更是从皮质到肾盂放射状排列,特别在肾髓质区排列更加规则,肾小管周围的髓样血管分布也是有一定方向性。因此,肾内这些小管、血管的分布造成了肾组织内水分子扩散运动各向异性明显不同,使得 DTI 的 FA 参数皮质髓质差异有统计学意义,是肾 DTI 技术应用的前提基础^[11~13]。肾血流动力学研究表明,肾血流量的 90% 分布在皮质,仅 10% 进入了髓质,这种血流灌注的不均匀造成了肾组织内水分子扩散幅度的显著差异,使得皮质 ADC 值显著高于血流灌注较低的髓质区^[14]。

根据 eGFR 对本组患者进行了 CKD 分期,1 期和 2 期组患者的皮质、髓质 FA 值均较对照组显著减低,而且 2 期患者的髓质 FA 值较 1 期组也是显著减低,皮髓质的 FA 值减低与 eGFR 有一定的相关关系。这一发现与 Lu 等^[6]的研究相似,他们发现在 eGFR > 60 的早期阶段 DKD 患者和 eGFR < 60 的晚期 DKD 患者随着病程进展,肾髓质 FA 值和 eGFR 呈正相关。

本研究对 eGFR > 60 的早期阶段 DKD 患者依据 eGFR 是否 > 90 分为 1 期和 2 期组, 同样得到了肾脏 FA 值随着病程进展而减低这一结果。Hueper 等^[7]研究糖尿病肾病大鼠发现, 糖尿病组大鼠只有皮质 FA 是显著低于对照组, FA 值与皮质内肾小球硬化和肾小管扩张程度呈负相关, 与内髓质的肾小管间质纤维化也呈负相关, 说明 DTI 的改变和糖尿病肾病理改变有关。一些临床和动物实验的 DTI 研究也表明, 肾小管细胞肿胀, 肾小管上皮细胞退变, 基膜增厚, 肾小球硬化, 小管管腔扩张, 甚至小管坏死, 小管间质纤维化都可能出现在糖尿病患者慢性肾病不同阶段, 因此不同阶段的肾 FA 值渐进性降低的趋势与肾损伤的渐进性发展过程是一致的^[7,8]。

尿蛋白是慢性肾病公认的主要生物学标志物, 在监测疾病发生、发展中发挥了重要作用。Razek 等^[16]发现, 糖尿病患者肾皮质的 FA 和 ADC 值与尿蛋白有关。然而, 目前有一些队列前瞻性研究发现, 尿蛋白的变化和临床预后之间的关联并不完全一致。例如, Dwyer 等^[17]观察 11573 例 2 型糖尿病患者, 有相当大比例(17%)患者肾功能有明显损伤(CKD 3 期~5 期)而尿白蛋白是正常范围, 说明尿蛋白作为肾损伤生物学标志物的局限性。本研究显示, 1 期和 2 期的患者部分伴有尿白蛋白排泄率升高, 但是肾 FA 值与 UACR 没有显著的相关性, 也提示了 DTI 参数与尿白蛋白的相关性值得进一步的研究。另外, 本研究发现皮质的 FA 值与 UA1MCR 存在一定的负相关。有研究显示, 尿 UA1M 对近曲小管损伤较敏感, 可以用来检测微量白蛋白尿出现之前是否有糖尿病肾脏疾病^[18]。本研究发现, 支持肾皮质 FA 值的改变可能和 UA1M 在某种程度上都反映了早期的肾损伤。

本研究中, 3 组间皮髓质 ADC 值比较差异无统计学意义。根据扩散成像的体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion)理论, 活体组织内的 ADC 值受到单纯水分子扩散、毛细血管灌注等双重影响, b 值 < 200s/mm² 组织灌注在 ADC 值占主导成分, > 200s/mm² 得到的 ADC 值中单纯扩散占主要成分。笔者推测, 可能是由于使用了 0 和 800s/mm² 的 b 值, 而且是单指数模型拟合信号衰减曲线, 因此得到的 ADC 值不能很好地反映肾脏的灌注效应及病理下的相应改变^[19]。

本研究也存在一些不足, 首先, 由于性别因素对肾功能的影响较大, 为了排除性别因素干扰, 本研究设计时只纳入了男性患者, 因此结论不能用于女性成

人 2 型糖尿病患者^[20]。其次, 本研究只纳入了 CKD1 期和 2 期的早期阶段患者, 没有 3 期~5 期的患者, 不能明确 DTI 在早、中、晚各期肾病中的价值。因此今后需要加大样本量, 对不同性别、不同疾病阶段的糖尿病患者进行综合分析。

综上所述, 肾 DTI 成像参数, 尤其是 FA 值在评估男性 2 型糖尿病患者早期肾损伤有着一定的临床应用前景, 在监测、预后评估方面可能成为一项可供选择的无创性的影像学标志物, 值得今后开展深入研究。

参考文献

- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. Kidney Int, 2011, 80(1):17~28
- 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2~42
- Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905~906
- American Diabetes A. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes - 2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1):S105~S118
- Takahashi T, Wang F, Quarles CC. Current MRI techniques for the assessment of renal disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(3):217~223
- Lu L, Sedor JR, Gulani V, et al. Use of diffusion tensor MRI to identify early changes in diabetic nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2011, 34(5):476~482
- Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy[J]. Invest Radiol, 2012, 47(7):430~437
- Kaimori JY, Isaka Y, Hatanaka M, et al. Visualization of kidney fibrosis in diabetic nephropathy by long diffusion tensor imaging MRI with spin-echo sequence[J]. Science, 2017, 7(1):5731
- American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes - 2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1):S14~80
- Zhao F, Zhang L, Lu J, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation improves the detection of hyperfiltration in Chinese diabetic patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12):22084~22097
- Gaudiano C, Clementi V, Busato F, et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases[J]. Eur Radiol, 2013, 23(6):1678~1685
- Notohamiprodjo M, Glaser C, Herrmann KA, et al. Diffusion tensor imaging of the kidney with parallel imaging: initial clinical experience[J]. Investigat Radiol, 2008, 43(10):677~685
- Notohamiprodjo M, Dietrich O, Horger W, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 tesla - feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla[J]. Invest Radiol, 2010, 45(5):245~