

论 著

动脉自旋标记MRI诊断糖尿病性肾病早期血液动力学变化的研究*

甘俊^{1,*} 甘敏² 吴锡¹
张平³

1.简阳市人民医院内分泌科

(四川 成都 641400)

2.资阳市第四人民医院内分泌科

(四川 资阳 641100)

3.四川大学华西医院内分泌科

(四川 成都 611530)

【摘要】目的 探讨动脉自旋标记(ASL)MRI对糖尿病(DM)慢性肾脏病(CKD)不同阶段肾血流动力学损害的诊断价值。方法 应用3T ASL-MRI对91例受试者(46例健康志愿者和45例2型糖尿病患者)的肾血流量(RBF)进行检测。根据估计的肾小球滤过率(EGFR)将患者分为I组(EGFR>60mL/min/1.73m²)、II组(60≥EGFR>30mL/min/1.73m²)或III组(EGFR≤30mL/min/1.73m²),以确定不同肾功能的差异。结果 糖尿病患者皮质RBF较健康对照组下降28%(P<0.05)。正常对照组和无明显蛋白尿的糖尿病患者之间的差异也有统计学意义(RB, EGFR, 白蛋白/肌酐比均P>0.05)。随着糖尿病肾病(DN)的进展,CKD5个阶段RBF显著降低(P<0.05)。肾小球滤过率与肾血流量之间有很强的相关性(P<0.05)。结论 ASL-MRI能够量化糖尿病患者早期肾脏血流灌注损伤,以及根据糖尿病肾病不同CKD分期的变化。此外,ASL量化的RBF和GFR之间存在相关性。

【关键词】动脉自旋标记MRI;糖尿病性肾病;血液动力学;肾小球滤过率

【中图分类号】R692

【文献标识码】A

【基金项目】四川省科技厅2023年第一批省级科技计划(23NSFSC0708)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.044

Study on Hemodynamic Changes in Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy with Arterial Spin Labeling MRI*

GAN Jun^{1,*}, GAN Min², WU Xi¹, ZHANG Ping³.

1.Department of Endocrinology, The People's Hospital of Jianyang City, Chengdu 641400, Sichuan Province, China

2.Department of Endocrinology, The Fourth People's Hospital of Ziyang City, Ziyang 641100, Sichuan Province, China

3.Department of Endocrinology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 611530, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the diagnostic value of arterial spin labeling (ASL)MRI in the diagnosis of renal hemodynamic impairment at different stages of diabetic (DM) chronic kidney disease (CKD). **Methods** Renal blood flow (RBF) was measured by 3T ASL-MRI in 91 subjects (46 healthy volunteers and 45 patients with type 2 diabetes). Patients were assigned to group I (EGFR>60mL/min/1.73m²), Group II (60≥EGFR>30mL/min/1.73m²) or group III (EGFR≤30mL/min/1.73m²) based on estimated glomerular filtration rate (EGFR) to determine differences in renal function. **Results** The cortical RBF of diabetic patients decreased by 28% compared with that of healthy control group (P<0.05). There was also a statistically significant difference between the normal control group and diabetic patients without significant proteinuria (RB, EGFR, albumin/creatinine ratio P>0.05). With the progression of diabetic nephropathy (DN), RBF in 5 CKD stages was significantly decreased (P<0.05). There was a strong correlation between glomerular filtration rate and renal blood flow (P<0.05). **Conclusion** ASL-MRI can quantify the early renal perfusion injury in diabetic patients and the change of CKD according to different stages of diabetic nephropathy. In addition, there was a correlation between RBF and GFR quantified by ASL.

Keywords: Arterial Spin-labeled MRI; Diabetic Nephropathy; Hemodynamics; Glomerular Filtration Rate

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)的一种微血管并发症,也是终末期肾脏疾病的主要原因之一^[1]。血肌酐、肾小球滤过率(EGFR)和尿白蛋白/肌酐比值是诊断糖尿病患者肾脏疾病的临床工具;然而,它们不够敏感,不足以发现早期的功能障碍。肾功能磁共振成像(MRI)技术可以测量肾脏的生理标记物^[2]。动脉自旋标记(ASL)MRI是一种有吸引力的无创肾血流(RBF)测量方法,因为它不需要外源性造影剂的管理。ASL使用磁性标记的动脉血水作为内源性示踪剂^[3]。血流灌注是通过从非标记(对照)图像中减去标记图像来测量的。ASL信号与RBF成正比,使用适当的信号模型,ASL能够以最小生理单位定量RBF^[4]。因此,在过去的几年里,肾脏ASL已被多项研究证实为评估肾脏功能的重要和通用的工具^[5]。已被用于量化肾脏的血流灌注,以评估药物引起的肾脏变化、急性肾损伤、肾移植、慢性肾脏疾病(CKD)和代谢综合征患者等。如上所述,糖尿病患者发生CKD的风险很高,但临床上直到患者遭受晚期肾小球和肾间质损害时才能看到肾脏病变的证据^[6]。因此,本研究的目的是探讨ASL能否检测糖尿病患者的肾脏血流动力学变化,可能具有相关的临床和治疗意义。

1 资料与方法

1.1 研究资料 2022年1月至2023年10月期间应用3T ASL-MRI对91例受试者(46例健康志愿者和45例2型糖尿病患者)的肾血流量(RBF)进行检测,研究获医院伦理委员会批准通过。DM2患者在纳入研究前至少5年已根据美国糖尿病协会标准确诊,且年龄在18岁或以上。

对照受试者纳入标准:EGFR>60mL/min/1.73m²,尿液分析无病理特征;无高血压、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂使用史、糖尿病或肾脏疾病史。排除标准: MRI禁忌证(由于金属、机械或电子植入物),幽闭恐惧症,免疫抑制药物治疗,急性或慢性炎症过程,活动性自身免疫性或肿瘤性疾病,或除DM2外的任何可能的肾脏疾病病因。

1.2 研究方法 所有参与者都接受病史评估、体检以及尿样和血样的临床实验室测量。在所有受试者中,EGFR根据修改的肾脏疾病饮食(MDRD)公式和基于胱抑素C和肌酐的慢性肾脏疾病流行病学协作(CKD-EPI)方程计算。14例患者根据GFR(毫升/分钟/1.73m²)按CKD-EPI方程估计,分为组 I (EGFR>60, CKD分期1-2)、组 II (EGFR>30, CKD分期3)或组 III (EGFR, 30, CKD分期4-5)。研究在3TMR扫描仪上进行,扫描过程中受试者被指示保持不动。在屏气期间使用二维(2D)T2加权平衡稳态自由进动(BSSFP)序列。在导航仪门控自由呼吸采集中,使用ASL序列采集灌注加权图像。轴向标记平面垂直于主动脉,位于肾脏上方约10厘米处。标记参数为^[3]: 标记时间51.6 S,标记后延迟51.2 S。在每个TR的开始处施加对成像切片选择性的预饱和脉冲。

【第一作者】甘俊,女,主治医师,主要研究方向:内分泌科临床。E-mail: jiangzongyan993@yeah.net

【通讯作者】甘俊

为了最大限度地减少残余运动,采集的ASL图像使用ANTS软件中包含的非刚体配准算法进行校正。该算法的工作原理是利用对称的微分同胚图像配准最大化图像帧之间的互相关性^[4]。运动校正后,减去控制图像和标记图像,得到25幅灌注加权图像。确定为异常值的灌注图像在平均化之前被剔除。当灌注图像的平均灌注信号与灌注图像序列的平均值相差62SD时,该灌注图像被认为是异常值。对其余图像进行平均以计算平均灌注图。根据这张图,基于单室ASL灌注模型,假设标记的血液自旋主要保留在血管系统中而不是交换到组织室中,使用以下公式以毫升/100g/分钟为单位来量化肾血流量。在RBF图上描绘肾皮质的感兴趣区(ROI)是由专科医生绘制的,每个患者抽取两个感兴趣区(一个用于右肾,一个用于左肾)。皮质RBF计算为两个ROI中包含的像素值的平均值。

性别频率差异使用卡方检验进行评估。采用Wilcoxon Mann-Whitney检验对其他临床变量进行组间比较。由于这些组在年龄、性别频率和BMI上有差异,皮质RBF值被输入到一个以组(CO和患者)、年龄、性别和BMI为自变量的一般线性模型(GLM)中,以评估组的差异,同时控制这些变量可能的混杂效应。使用诊断图直观地检查GLM假设(残差的独立性、同质性和正态分布)。随后,使用Kruskal-Wallis检验评估了RBF区分疾病不同阶段患者和CO的能力,采用MOODS中位数检验比较两组患者的EGFR和白蛋白/肌酐比值。最后,使用四个不同的EGFR方程评估整个研究组RBF和EGFR之间的相关性。

1.3 统计学方法 所有数据分析用SPSS 26.0软件进行,通过观察频数直方图和分位数-分位数(Q-Q)图和Shapiro-Wilk正态检验,直观地评价数据的正规性。因此,使用双样本t检验评估了两组患者在年龄、BMI和Hb方面的差异。 $P<0.05$ 表示统计学差异有意义。

2 结果

2.1 RBF图谱及对比分析 具体如图1所示,图1A显示了两个有代表性受试者肾血流图:一名CO患者和一名DM2患者,可以观察到较低血流灌注。DM2患者的肾皮质血流量较CO患者减少28%。以径向血流量为因变量的GLM分析结果显示,组间比较有显著差异($P<0.05$)。年龄、性别、BMI无显著差异($P>0.05$)。不同组间的RBF有显著差异($P<0.05$)。随后的组间试验证实:CO与I组、CO与II组、CO与III组以及I组与III组之间有显著差异($P<0.05$)。

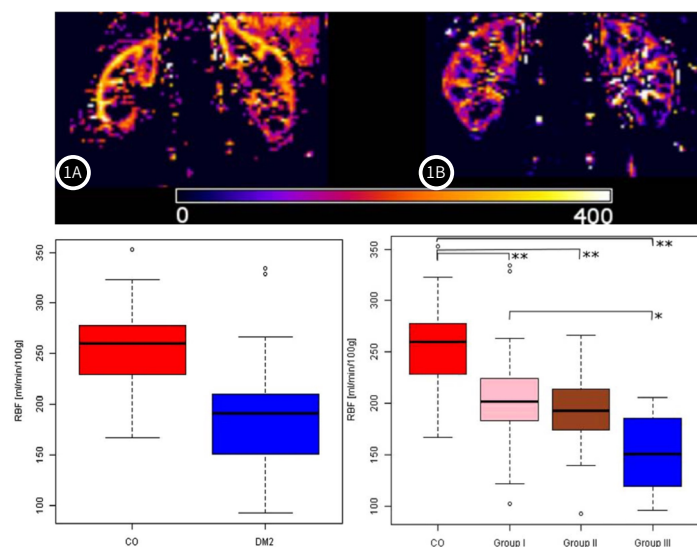


图1A-图1B 健康志愿者(1A)和糖尿病受试者(1B)的RBF图谱,色标表示RBF。二排左1:DM2患者与CO患者RBF的比较。二排左2:所有四个研究组的RBF数据。 $^{*}P<0.01$; $^{*}P<0.05$ 。

2.2 RBF图谱及对比分析 具体如图2所示,CO组和I组的肾功能(EGFR和白蛋白/肌酐比值)没有显著差异($P>0.05$,左图+中图)。RBF和使用cystatin C的EGFR估计值之间的相关性最高,右图。

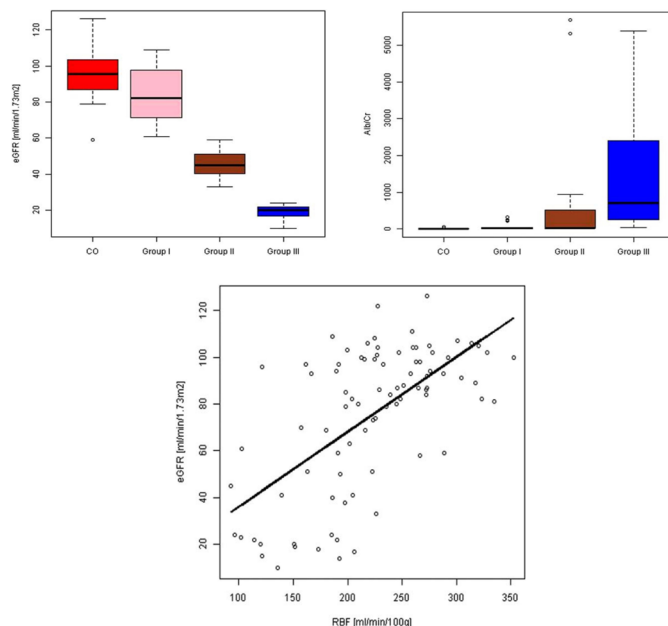


图2 左图:比较四组EGFR数据。右图:比较四组白蛋白/肌酐比率数据。下图:RBF和EGFR的相关性。

3 讨论

本研究使用一种非侵入性方法来显示2型糖尿病患者的早期血流动力学损害。本研究是肾脏ASL研究过的最大的队列之一,可以量化糖尿病患者肾脏微血管的变化^[6]。与非糖尿病患者相比,患者的肾脏血流灌注减少,这些差异与年龄、性别或BMI无关^[7]。此外,在肾小球滤过率正常的DM2患者中还观察到肾血流灌注受损。ASL能够检测到糖尿病患者慢性肾脏病不同阶段肾脏血流灌注的微小变化人口,这具有很大的临床意义^[8]。ASL-MRI测量的肾血流量与传统公式估计的肾小球滤过率之间也有很强的相关性,尤其是与血清肌酐相比,半胱氨酸氨基转移酶C的相关性更强,这些结果可能对糖尿病肾病的早期诊断有明确的意义^[9]。

最近的数据表明^[6,10],ASL能够检测到健康志愿者和CKD患者不同疾病阶段的肾脏血流灌注的差异。然而,据我们所知,之前的报告中没有一篇研究相同病因的肾脏疾病所有五个阶段之间的差异。在这种情况下,我们的观察性研究将是第一个在相同的病理学中显示早期和终末期肾脏疾病肾脏血流灌注差异的报告^[11]。由于糖尿病肾病的血流动力学损害先于结构和生化障碍的显现,因此根据CKD 23期将DM2患者分为三组:I组(1-2期)、II组(3期)和III组(4-5期)。目的是评估早期肾脏血流灌注的差异,以及与肾脏疾病演变相关的血流动力学损伤的进展情况^[12]。我们的结果显示,与健康志愿者相比,处于糖尿病肾病早期阶段的I组患者的肾血流灌注显著降低,尽管他们的肾小球滤过率相似,而且他们没有明显的蛋白尿。以往报道的ASL肾血流灌注值在200mL/min/100g到384mL/min/100g之间变化很大^[13]。在本研究中,健康队列的平均肾皮质灌注值为258.83-637.96mL/min/100g,部分原因可能是研究人群的年龄。在我们的CO组中,平均年龄为60岁,而大多数其他研究都包括了更年轻的受试者。有研究报道^[14],50岁以上人群每十年发生一次生理性10%的肾脏质量下降,这种下降在肾皮质比在髓质更明显。这些改变与肾皮质变薄、功能性肾单位数量减少、肾血浆流量(Rpf)减少、小动脉透明质化和厚度减少以及弓状动脉和小叶间动脉弯曲增加有关。我们发现,通过临床上可用的四种经典方法(MDRD-4、CKDEPIcreat、CKD-EPIcyst和CKD-EPIcyst-Creat)中的任何一种方法来测量,皮质血流灌注与GFR之间存在显著的关系^[15]。我们观察到EGFR-cystatin C与肾血流量的相关性最强。我们的结果可以解释是因为胱抑素C受到其他因素而不是GFR的影响较小,例如高滤过状态的存在或RPF的变化^[16]。此外,尽管血糖水平不同,但胱抑素C与直接测量GFR的相关性更好,因此在评估DM2患者的肾功能时更准确。

有研究证明^[17],在糖尿病和非糖尿病队列中,胱抑素C水平与动脉僵硬有关,这将间接影响肾脏血浆的供应。我们的结果还表明,尽管糖尿病患者的血糖水平较高,但I组(CKD 1-2期)的DM2患者的肾脏血流量低于健康受试者,尽管肾小球滤过率相似。这种差异可以通过糖尿病患者肾皮质中一氧化氮(NO)浓度的降低来解释,这影响了肾脏血管扩张,从而影响了慢性高血糖所致的氧化应激增加所致的肾脏血流灌注^[18]。由于血液动力学损害是糖尿病肾病自然病程中最早和最持续的病变,使用ASL进行血流动力学评估似乎是一种新的、有前途的方法,可以在糖尿病肾病的早期阶段促进新的治疗靶点的开发,当肾脏损害可能是可逆的,或者至少对试图减缓或阻止疾病进展的干预更敏感^[19]。从这些方法中,血氧水平依赖性对比(BOLD)MRI已被广泛用于糖尿病,但数据一直不一致,在糖尿病人群中缺乏EGFR和BOLD-MRI之间的显著联系以及未能区分CKD32的不同阶段和检测糖尿病早期阶段的氧合变化^[20]。这些观察可能是由于BOLD基于血液和组织氧合处于紧平衡的假设,但还有其他因素可能影响肾微血管和间质组织之间的氧气交换,如纤维化、贫血或缺血^[21]。在评估糖尿病肾病时,这些潜在的混淆是相关的,因为与其他肾脏疾病相比,DM2患者存在更高的间质纤维化、贫血和微血管疾病的发生率^[22]。相反,与本研究一致,ASL-MRI已经在动物和人类中得到验证,作为一种新的和可重复的方法来评估肾功能,并与PAH清除相比较来估计RPF^[23-24]。

总而言之,ASL能够在临床表现出现之前发现肾脏微血管损害。由于糖尿病肾病可能被低估,这种非侵入性技术可能有助于检测出糖尿病肾病的高危人群或已确诊为无症状糖尿病肾病的患者。早期检测可以打开新的治疗靶点的大门,这些靶点作用于—氧化氮、氧化应激或RAAS本身,通过改善肾脏灌注,可以避免出现高滤过状态或肾功能损害。

参考文献

- [1] Xu Z, Cai K, Su S L, et al. Salvianolic acid B and tanshinone IIA synergistically improve early diabetic nephropathy through regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 3): 117356.
- [2] Chen Q, Wang L, Wei X, et al. Puerarin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting Caspase-1-mediated pyroptosis[J]. J Pharm Pharmacol, 2024.
- [3] Hongmei H, Maojun Y, Ting L I, et al. Neferine inhibits the progression of diabetic nephropathy by modulating the miR-17-5p/nuclear factor E2-related factor 2 axis[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 44 (1): 44-53.
- [4] Chikoti S, Najiya M U, Bhushan R S, et al. Corrigendum to "Gender bias in the genetic vulnerability towards type 2 diabetes and diabetic nephropathy: role of forkhead box Protein3 transcription factor gene variants" [Gene 774 (2021) 145426] [J]. Gene, 2024, 891: 147846.
- [5] Yang L, Yuan S, Wang R, et al. Exploring the molecular mechanism of berberine for treating diabetic nephropathy based on network pharmacology[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 126: 111237.
- [6] Wang Y, Peng L, Lu X, et al. Tangshen formula protects against podocyte apoptosis via enhancing the TFEB-mediated autophagy-lysosome pathway in diabetic nephropathy[J]. J Ethnopharmacol, 2024: 117721.
- [7] Jaikumkao K, Thongnak L, Htun K T, et al. Dapagliflozin and metformin in combination ameliorates diabetic nephropathy by suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis and activating autophagy in diabetic rats[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870 (1): 166912.
- [8] Gao W, Gao S, Zhang Y, et al. Altered metabolic profiles and targets relevant to the protective effect of acteoside on diabetic nephropathy in db/db mice based on metabolomics and network pharmacology studies[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318 (Pt B): 117073.

- [9] Lin J, Weng M, Zheng J, et al. Identification and validation of voltage-dependent anion channel 1-related genes and immune cell infiltration in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2024, 15 (1): 87-105.
- [10] Hou B, Ma P, Yang X, et al. In silico prediction and experimental validation to reveal the protective mechanism of Puerarin against excessive extracellular matrix accumulation through inhibiting ferroptosis in diabetic nephropathy[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 2): 117281.
- [11] He H, Wang H, Chen X, et al. Treatment for type 2 diabetes and diabetic nephropathy by targeting Smad3 signaling[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20 (1): 200-217.
- [12] Karimi Z, Daryabor G, Masjedi F. Effects of conditioned media derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells on diabetic nephropathy and hepatopathy via modulating TGF- β and apelin signaling pathways in male rats[J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24 (1): 6.
- [13] Kumawat V S, Kaur G. Cannabinoid receptor 2 (CB(2)) agonists and L-arginine ameliorate diabetic nephropathy in rats by suppressing inflammation and fibrosis through NF- κ B pathway[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397 (1): 381-393.
- [14] Khanam A, Alouffi S, Alyahyawi A R, et al. Generation of autoantibodies against glycated fibrinogen: role in diabetic nephropathy and retinopathy[J]. Anal Biochem, 2024, 685: 115393.
- [15] Li D, Yuan S, Deng Y. Interference in the nutrient-sensing and inflammatory signaling pathways by renal autophagy activation in mice with late stage diabetic nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56 (1): 303-311.
- [16] Yao W, Tao R, Xu Y, et al. AR/RKIP pathway mediates the inhibitory effects of icariin on renal fibrosis and endothelial-to-mesenchymal transition in type 2 diabetic nephropathy[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 320: 117414.
- [17] Qi XY, Peng GC, Han QT, et al. Phthalides from the rhizome of Ligusticum chuanxiong Hort. attenuate diabetic nephropathy in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 2): 117247.
- [18] Eisa N H, Khodir A E, El-Sherbiny M, et al. Retraction notice to "Phenethyl isothiocyanate attenuates diabetic nephropathy via modulation of glycolytic/oxidative/inflammatory signaling in diabetic rats" [Biomed. Pharmacother. 142 (2021) 111666] [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116046.
- [19] Zhang X, Wang S, Chong N, et al. GDF-15 alleviates diabetic nephropathy via inhibiting NEDD4L-mediated IKK/NF- κ B signalling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 128: 111427.
- [20] Li J, Bao L, Zha D, et al. Corrigendum to "Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF- κ B signaling pathways" [Int. Immunopharmacol. 55 (2018) 9-19] [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 126: 111252.
- [21] Jiang Y, Deng G, Liu C, et al. Tangshen formula improves diabetic nephropathy in STZ-induced diabetes rats fed with hypermethionine by regulating the methylation status of kidney[J]. ClinEpigenetics, 2024, 16 (1): 1.
- [22] Cao S L, Zhang G Q, Li J, et al. Platelet-to-albumin ratio is a potential biomarker for predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Biomark Med, 2024.
- [23] Wu L, Zhang X, Zhao J, et al. The therapeutic effects of marine sulfated polysaccharides on diabetic nephropathy[J]. Int J Biol Macromol, 2024: 129269.
- [24] Uemura T, Nishimoto M, Eriguchi M, et al. Utility of serum beta2-microglobulin for prediction of kidney outcome among patients with biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26 (2): 583-591.

(收稿日期: 2024-02-20)

(校对编辑: 江丽华)