

· 综述 ·

糖尿病肾脏病的磁共振成像评估方法及进展

黄婧荷¹ 宋焱² 郭立新¹

¹北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; ²北京医院放射科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

通信作者: 郭立新, Email: glx1218@163.com; 宋焱, Email: firesong@sina.com

【摘要】 糖尿病在全球流行, 其中 30%~40% 的患者会发展为糖尿病肾脏病(DKD)。DKD 是发达国家和部分发展中国家终末期肾病的主要原因。该病早期临床不易察觉, 若在肾脏出现高灌注、缺氧等病理生理改变后, 能早期发现并进行干预, 可有效延缓或逆转终末期肾病的结局。近年来, 随着磁共振成像(MRI)技术的发展, MRI 不仅能够反映肾脏体积及形态学改变, 还可在不使用造影剂的情况下, 评估肾脏的灌注、氧合、代谢、水分子扩散等与肾脏功能和微观结构相关的改变。本文就 MRI 在 DKD 早期诊断、疾病进展监测及药物治疗效果评价中的临床应用作一综述。

【关键词】 糖尿病肾脏病; 磁共振成像; 动脉自旋标记; 血氧水平依赖; 扩散加权成像

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220403-04007

Magnetic resonance imaging in diabetic kidney disease: assessment and update Huang Jinghe¹, Song Yan², Guo Lixin¹. ¹Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Radiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guo Lixin, Email: glx1218@163.com; Song Yan, Email: firesong@sina.com

【Abstract】 Diabetes is prevalent globally, with 30%~40% of patients developing diabetic kidney disease (DKD). DKD is the leading cause of end-stage renal disease in developed and some developing countries. Early clinical detection of this disease is not easy, but pathophysiological changes such as hyperperfusion and hypoxia have occurred in the kidney. If early detection and intervention can be carried out, the outcome of end-stage renal disease may be effectively delayed or reversed. In recent years, with the development of magnetic resonance imaging (MRI) technology, MRI can not only reflect the kidney volume and morphological changes, but also evaluate the kidney perfusion, oxygenation, metabolism, water molecular diffusion and other changes related to kidney function and microstructure without the use of contrast agent. This article reviews the clinical application of MRI in early diagnosis of DKD, monitoring of disease progression and evaluation of drug therapeutic effect.

【Keywords】 Diabetic kidney disease; Magnetic resonance imaging; Arterial spin labeling; blood oxygenation level-dependent; diffusion-weighted imaging

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220403-04007

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病的一种严重微血管并发症, 发生在约 40% 的糖尿病患者中^[1]。调查显示, 我国 2 型糖尿病患者的 DKD 患病率为 21.8%^[2]。该病约占慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的 40%, 终末期肾病的 50%^[3]。DKD 使心血管疾病发生风险增加, 发病率和死亡率升高, 给全球医疗带来巨大的经济和人

力负担。

1 DKD 的定义、评估方法及问题

《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》明确定义 DKD 为尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 和(或)估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻², 且持续超过

3 个月^[4]。其主要病理生理改变包括肾脏血流动力学改变、高滤过状态、肾脏缺氧以及纤维化等。

该病起病隐匿,肾脏微循环高灌注状态常早于临床明显蛋白尿出现,该阶段的肾脏病变常规方法难以检测,早期诊断困难。但是 DKD 的早期诊断具有重要的临床意义,可以通过早期干预控制甚至逆转肾脏损害^[5]。识别 DKD 主要病理改变,如肾脏微循环灌注等的技术可作为本病早期诊断、监测、评估疗效的重要工具。

目前的临床工作中,可以通过 UACR、eGFR、肾活检、肾小管损害标志物、超声和磁共振成像(MRI)等方法评估 DKD。UACR 和 eGFR 最常使用,但无法进行早期诊断,结果易受多种病理生理因素的影响;肾活检是诊断 DKD 的金标准,但是由于其有创性,难以推广或重复检查;肾小管损害标志物如 $\beta 2$ 微球蛋白、视黄醇结合蛋白等,需排除诸多影响因素,临床应用较少;超声检查较为便捷,但测量的敏感性和准确性有待提高,而且在评估肾功能时需要使用超声造影剂^[4]。MRI 技术,能够无创检测肾血流量、血氧含量和纤维化等,发现肾脏早期病理改变,对 DKD 早期诊断、疾病监测有重要价值。特殊的 MRI 参数也可能在未来成为肾脏疾病的影像标志物。

2 DKD 的 MRI 影像学检查

2.1 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)-MRI 在 DKD 中的应用与评价

ASL-MRI 是以动脉血中的氢质子作为内源性示踪剂,对肾脏灌注进行成像的技术。ASL-MRI 测量肾血流量(renal blood flow, RBF)的可靠性已得到证实^[6]。该技术在临床上主要用于评估急慢性脑卒中、肿瘤、感染和痴呆等,对于肾脏疾病可用于评估肾移植、肾细胞癌、DKD 等。

研究表明,ASL-MRI 能够反映 DKD 早期肾脏血流动力学变化、监测不同时期 RBF 改变。一项研究发现,DKD 早期患者尽管 eGFR 正常且无明显蛋白尿,但 ASL-MRI 已经检测到肾脏灌注损伤。此外,随着 DKD 进展,所测得的 RBF 逐渐下降。并且 ASL-MRI 测量的肾脏皮质灌注值与 eGFR 具有显著相关性,能够反映肾脏灌注、血流动力学损害^[7]。Brown 等^[8]研究发现随着 DKD 不断进展、肾间质纤维化程度增加,所测肾脏血流灌注明显下降,可见 ASL-MRI 是诊断 DKD 病情进展的有效工具。此外,作者还提出了一种基于 MRI 的替代滤过分数(sFF,

sFF = eGFR/ASL 血流量),并且认为 sFF 可作为滤过分数的替代值,以便于 MRI 评估。该技术还可以评估药物干预对肾脏血流动力学的影响。在一项小样本($n=15$ 例)研究中,健康者单次口服 50 mg 血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利 60 min 后,ASL-MRI 测定肾皮质灌注较基线增加 22%^[9]。Laursen 等^[10]发现单剂量 50 mg 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净在短期内改善肾皮质氧合水平,但血流灌注不变,证实该药物的主要作用机制是减少近曲小管重吸收活动,从而降低氧的消耗,而非通过增加肾脏血流灌注提供更多的氧。

由此可见,ASL-MRI 能够无创且灵敏地检测肾脏微循环灌注的改变,是评估 DKD 最具应用前景的技术之一^[6]。未来需要大样本研究,探索 ASL-MRI 诊断早期 DKD 的阈值以及分期标准。该技术未来将在 DKD 的早期诊断、分期诊断及监测、探究药物疗效和治疗机制方面发挥更大的作用。

2.2 血氧水平依赖(blood oxygenation level-dependent, BOLD)-MRI 在 DKD 中的应用与评价

BOLD-MRI,以氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白之间顺磁性状态的差异作为天然对比,以血液中脱氧血红蛋白含量的变化作为成像的基础,并以横向弛豫率 $R2^*$ 值,横向弛豫时间 $T2^*$ ($R2^* = 1/T2^*$) 表示。 $R2^*$ 值增高代表组织脱氧血红蛋白含量增加,氧合水平降低, $R2^*$ 值下降则相反。BOLD-MRI 用于评估疾病导致的肾脏氧合水平改变,如高血压、糖尿病、肾病综合征和肾脏异体移植排斥等。

Feng 等^[11]研究表明 BOLD-MRI 可以评估 DKD 早期肾脏缺氧情况。依据蛋白尿程度对糖尿病患者进行分组,发现早期无蛋白尿的糖尿病患者已经出现明显肾脏髓质缺氧,这可能与肾脏高滤过、过量重吸收钠有关。作者还认为髓质 $R2^*$ 值有望成为糖尿病早期肾脏缺氧的影像标志物。但另一项类似研究未检测到组间肾脏氧合水平的差异^[12]。这可能与不同研究选择的测量方法、糖尿病类型、DKD 病变程度等相关。当前有关 BOLD-MRI 在 DKD 分期中的应用研究较少,但它在 CKD 分期中的监测作用已经获得证据支持。在 CKD 1~5 期的儿童中,随着 CKD 进展, $T2^*$ 逐渐降低,其病理生理学基础为肾脏氧合水平逐渐降低,由此可见 BOLD-MRI 能够区分 CKD 患者的不同病程^[13]。在 CKD 1~4 期成人的研究中也得到类似结论,研究者认为该技术对监测肾缺氧以及判断肾损伤的严重

程度有一定的临床价值^[14]。BOLD-MRI 也是评估药物对肾脏氧合状态影响的有效手段。肾功能正常的 2 型糖尿病患者服用卡格列净 100 mg/d, 24 周后与对照组相比, 肾皮髓质 R2* 值显著降低, 提示该技术可以较为敏感地检测药物对肾脏氧合水平的改善^[15]。此外, 近年来人们初步认定 BOLD-MRI 具有预测 CKD 疾病进展的潜力^[16]。

慢性缺氧在 DKD 病理中发挥主要作用, BOLD-MRI 作为评估肾脏氧合状态的无创性影像学检查, 在 DKD 早期诊断和肾脏氧合状态监测方面具有较大的应用前景。目前一系列研究和评估主要集中在 CKD, 将来需要更多的研究使用 BOLD-MRI 探索 DKD 的发病机制、不同阶段病理变化、疾病风险预测等问题。

2.3 扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 在 DKD 中的应用与评价 DWI 是通过检测活体内水分子扩散状态来反映组织结构的 MRI 技术。基于布朗运动, 水分子在自由介质中的运动不受限, 但是在人体中由于细胞膜、纤维组织等的影响, 水分子的扩散状态发生改变。该成像技术通过表观扩散系数 (ADC) 量化水分子的扩散, 当组织内水分子扩散受限时, ADC 降低^[17]。DWI-MRI 可以用于评估肾间质的纤维化、细胞浸润等, 目前已有研究探索了它在 DKD、肾功能不全中的应用。

传统 DWI-MRI 图像中包含水分子扩散和组织血流灌注两个信息, 而 DWI 的衍生序列体系内不相干运动弥散加权成像 (intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging, IVIM-DWI) 可以将两者区分开来。IVIM-DWI 的参数值包括以下几项: 真实

扩散系数 D 值, 代表组织内水分子的扩散; 假性扩散系数 D* 值, 代表组织内微循环灌注相关的扩散; 灌注分数 f 值, 代表微循环灌注占总体扩散的比值。一项研究发现, 随着糖尿病患者肾功能的降低, 其肾脏皮髓质 D 值逐渐下降。这表明随着疾病进展, 肾脏的细胞炎症、代谢障碍等限制了水分子的扩散活动。进一步发现, 轻度蛋白尿组肾脏皮髓质 f 值和皮质 D* 值显著增加, 中度蛋白尿组髓质 f 值和皮髓质 D* 值降低。这可能因为轻度蛋白尿时, 糖尿病患者的高血糖、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等引发肾脏微循环的异常高灌注; 到中度蛋白尿时, 肾脏对损伤产生一定的耐受能力, 使高灌注恢复^[18]。DWI 的另一个衍生序列弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 可以显示水分子扩散运动的方向。Kaimori 等^[19]证实 DTI-MRI 能够可视化观测模型大鼠的肾髓质纤维化改变, 并在使用改善肾纤维化的药物后发现, 用药组肾脏各向异性分数 (FA) 值低于非用药组。可见该技术能检测药物疗效。此外, 近年来影像组学不断发展, 有研究者使用 DWI 纹理特征建立了 DKD 诊断模型, AUC 值达 0.98^[20]。

总之, DWI 能够无创识别 DKD 早期异常, 诊断肾脏纤维化。IVIM-DWI、DTI-MRI 的发展以及与其他功能性磁共振联合应用、构建影像组学预测模型可能会成为未来发展的方向。同时, 需要更多关于 DKD 分期进展、药物治疗或机制评估的研究。

3 小结与展望

当前 MRI 在评估 DKD 方面还存在局限。其一, 缺乏大样本多中心的研究支持。其二, 目前的很多研究, 尤其是 BOLD-MRI 的研究结果存在矛盾。

表 1 ASL-MRI、BOLD-MRI 和 DWI-MRI 对糖尿病肾脏病检测的对比总结

	ASL-MRI	BOLD-MRI	DWI-MRI
原理	动脉血液的氢质子	血液中脱氧血红蛋白含量	组织内水分子扩散状态
测量肾脏	· 灌注血流量	· 氧合水平	· 纤维化程度
主要参数	· RBF	· R2* · T2*	· ADC · D · f · D* · FA
优势	· 对肾脏血流灌注、RBF 变化敏感	· 对肾脏缺氧、氧合水平变化敏感	· 对肾脏纤维化变化敏感
缺点	· 较低信噪比和运动误差影响测量结果	· 研究结果存在矛盾 · 受红细胞压积、血容量等因素影响	· 受血流灌注等因素影响
共同优势	· 无须造影剂, 无创 · 糖尿病肾脏病的早期诊断、疾病分期监测、药物疗效、机制探索、预测 · 联合影像组学、人工智能为科学研究和临床应用提供有价值的工具		

注: ASL-MRI: 动脉自旋标记磁共振成像; BOLD-MRI: 血氧水平依赖磁共振成像; DWI-MRI: 扩散加权成像磁共振成像; RBF: 肾血流量; R2*: 纵向弛豫率; T2*: 纵向弛豫时间; ADC: 表观扩散系数; D: 真实扩散系数; f: 灌注分数; D*: 假性扩散系数; FA: 各向异性分数

这可能受 MRI 扫描方案、图像伪影及其不同的校正方法、纳入排除标准等的影响。因此,为了促进 MRI 技术在 DKD 评估中的应用,亟需制定规范化的扫描方案和后处理方法,提高图像质量和结果可信度。未来通过与影像组学、人工智能相结合,必将进一步拓展其应用前景。

综上所述, MRI 新兴技术 ASL、BOLD、DWI 及其衍生序列可以有效评估肾脏血流灌注、氧合情况、纤维化等功能状态及微环境,有助于 DKD 早期诊断、进展监测和药物疗效评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988—2014 [J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610. DOI: 10.1001/jama.2016.10924.
- [2] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2315607. DOI: 10.1155/2020/2315607.
- [3] Tsai CW, Grams ME, Inker LA, et al. Cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate, vascular disease, and mortality in persons with diabetes in the U. S [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1002-1008. DOI: 10.2337/dc13-1910.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [5] Tain YL, Hsu CN. Developmental origins of chronic kidney disease: should we focus on early life? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 381. DOI: 10.3390/ijms18020381.
- [6] Mora-Gutiérrez JM, Fernández-Seara MA, Echeverría-Chasco R, et al. Perspectives on the role of magnetic resonance imaging (MRI) for noninvasive evaluation of diabetic kidney disease [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2461. DOI: 10.3390/jcm10112461.
- [7] Mora-Gutiérrez JM, García-Fernández N, Slon Roblero MF, et al. Arterial spin labeling MRI is able to detect early hemodynamic changes in diabetic nephropathy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(6): 1810-1817. DOI: 10.1002/jmri.25717.
- [8] Brown RS, Sun MRM, Stillman IE, et al. The utility of magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(6): 970-978. DOI: 10.1093/ndt/gfz066.
- [9] Getzin T, May M, Schmidbauer M, et al. Usability of functional MRI in clinical studies for fast and reliable assessment of renal perfusion and quantification of hemodynamic effects on the kidney [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(4): 466-473. DOI: 10.1002/jcph.1034.
- [10] Laursen JC, Søndergaard-Heinrich N, de Melo JML, et al. Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial [J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 37: 100895. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100895.
- [11] Feng YZ, Ye YJ, Cheng ZY, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1105): 20190562. DOI: 10.1259/bjr.20190562.
- [12] Sørensen SS, Gullaksen S, Vernstrøm L, et al. Evaluation of renal oxygenation by BOLD-MRI in high-risk patients with type 2 diabetes and matched controls [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(3): 691-699. DOI: 10.1093/ndt/gfac186.
- [13] Liang P, Chen Y, Li S, et al. Noninvasive assessment of kidney dysfunction in children by using blood oxygenation level-dependent MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging [J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1): 146. DOI: 10.1186/s13244-021-01091-6.
- [14] Yang J, Yang S, Xu Y, et al. Evaluation of renal oxygenation and hemodynamics in patients with chronic kidney disease by blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging and intrarenal doppler ultrasonography [J]. *Nephron*, 2021, 145(6): 653-663. DOI: 10.1159/000516637.
- [15] Zhou S, Zhang Y, Wang T, et al. Canagliflozin could improve the levels of renal oxygenation in newly diagnosed type 2 diabetes patients with normal renal function [J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47(5): 101274. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101274.
- [16] Sugiyama K, Inoue T, Kozawa E, et al. Reduced oxygenation but not fibrosis defined by functional magnetic resonance imaging predicts the long-term progression of chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(6): 964-970. DOI: 10.1093/ndt/gfy324.
- [17] Granata V, Fusco R, Filice S, et al. The current role and future perspectives of functional parameters by diffusion weighted imaging in the assessment of histologic grade of HCC [J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 13: 23. DOI: 10.1186/s13027-018-0194-5.
- [18] Feng YZ, Chen XQ, Yu J, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) at 3.0 T: evaluation of early renal function changes in type 2 diabetic patients [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(10): 2764-2773. DOI: 10.1007/s00261-018-1555-7.
- [19] 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]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5731. DOI: 10.1038/s41598-017-06111-4.
- [20] Yu B, Huang C, Fan X, et al. Application of MR imaging features in differentiation of renal changes in patients with stage III type 2 diabetic nephropathy and normal subjects [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 846407. DOI: 10.3389/fendo.2022.846407.

(收稿日期: 2022-04-03)