

# 大鼠发育对肾脏 MR 表观扩散系数影响的实验研究

杨学东 曹菊 王霄英 李晓玫 许玉峰 蒋学祥

**【摘要】** 目的 探讨正常大鼠从幼鼠到成年的发育过程中,肾脏皮髓质表观扩散系数(ADC)值的变化。方法 对 5 只 1 个月龄的雄性 Wistar 大鼠分别在实验开始第 1 天(d1)、第 5 天(d5)、第 10 天(d10)、第 30 天(d30)和第 50 天(d50)在 3.0 T MR 上进行肾脏 SE 回波平面成像(EPI)序列扩散加权成像(DWI),扩散敏感因子(b 值)选择 0 和 500 s/mm<sup>2</sup>。测量右肾皮髓质 ADC 值,手工画出每层肾脏面积,计算其体积,采用配对 t 检验分析皮髓质间 ADC 值的差异,并采用重复测量方差分析评价大鼠肾脏体积及 ADC 值随大鼠发育的变化。结果 在 b 值为 0 和 500 s/mm<sup>2</sup> 时,除 d1 外,大鼠肾脏皮质 ADC 值均明显高于髓质(P < 0.01)。随月龄增加,肾脏体积逐渐增大,从(0.86 ± 0.02) mm<sup>3</sup> 逐渐增加到(1.47 ± 0.21) mm<sup>3</sup>。而皮髓质 ADC 值均随月龄而增加,皮质 ADC 值从(1.66 ± 0.14) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s 逐渐增加至(1.96 ± 0.08) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s(P < 0.05);髓质 ADC 值从(1.54 ± 0.12) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s 逐渐增加至(1.91 ± 0.09) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s(P < 0.05)。结论 从 1 个月到 3 个月龄的大鼠,其肾脏皮髓质的 ADC 值是逐渐增加的。对大鼠肾脏疾病模型进行 MR DWI 研究时,需要考虑到所用大鼠不同发育阶段对 ADC 值的影响。

**【关键词】** 肾皮质; 肾髓质; 磁共振成像,弥散

Developmental variation of renal apparent diffusion coefficient in rat YANG Xue-dong\*, CAO Ju, WANG Xiao-ying, LI Xiao-mei, XU Yu-feng, JIANG Xue-xiang.\* Department of Radiology, Peking University First Hospital & Functional Imaging Center, Advanced Academy of Interdisciplinary Sciences, Peking University, Beijing 100034, China

Corresponding author: WANG Xiao-ying, Email: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

**【Abstract】** Objective To analyze the changes of renal apparent diffusion coefficient (ADC) value during development in intact rats. Methods Five intact male Wistar rats (1 month of age) were involved in this study. Using SE-echo planar imaging (EPI) sequence to acquire renal DWI at a 3.0 T MR on day 1, day 5, day 10, day 30, and day 50, respectively. The b value was 0 and 500 s/mm<sup>2</sup>. The ADCs of the cortex and the medulla were measured on the right kidney and the renal volume was calculated by manually renal outlining on each slice. The difference of ADC between the cortex and the medulla was analyzed using a paired student t test, and the changes of renal volume and ADCs with rats development were evaluated with a repeated measurement ANOVA. Results The ADC of the cortex was higher than that of the medulla except on day 1 (P < 0.01), when b value 0 and 500 s/mm<sup>2</sup> were chosen. Renal volume increased with the rat development, from (0.86 ± 0.02) ml to (1.47 ± 0.21) ml. And the ADCs of both the cortex and medulla increased from (1.66 ± 0.14) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s to (1.96 ± 0.08) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for the cortex and from (1.54 ± 0.12) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s to (1.91 ± 0.09) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for the medulla. Conclusion Renal ADCs of both the cortex and medulla increase during the period from 1 to about 3 months of age in rats. The influence of age on renal ADC should be considered when choosing rats aged from 1 to 3 months for MR study.

**【Key words】** Kidney cortex; Kidney medulla; Diffusion magnetic resonance imaging

MR 扩散加权成像(DWI)是目前惟一能够反映

活体水分子扩散的无创性技术,已经初步应用于评价人体肾病<sup>[1-4]</sup>和动物肾病模型<sup>[5-7]</sup>。国外有学者对正常胎儿及幼儿肾脏发育的表观扩散系数(ADC)值进行了研究,表明胎儿和幼儿的肾脏 ADC 值在不同的发育阶段是不同的<sup>[8-9]</sup>。本研究目的在于探讨正常大鼠从幼鼠到成年鼠的发育过程中皮髓

作者单位:100034 北京大学第一医院医学影像科 北京大学前沿交叉学科研究院功能成像研究中心(杨学东、王霄英、许玉峰、蒋学祥);北京大学第一医院肾内科 北京大学肾脏病研究所卫生部肾脏疾病重点实验室(曹菊、李晓玫)

通信作者:王霄英,Email: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

质 ADC 值的变化及其影响因素。

### 资料与方法

1. 实验动物: 5 只健康雄性 Wistar 大鼠(购自中国医学科学院实验动物研究所)纳入本研究,约 1 个月龄。为减少胃肠内气体造成的伪影影响,每次扫描前均禁食 24 h,不限制饮水。扫描前称量大鼠体重并记录。采用 2% 戊巴比妥钠 2 ml/kg 行腹腔注射麻醉。本实验已通过北京大学第一医院动物伦理委员会审查。

2. 扫描设备及方法: 采用 GE Signa Excite 3.0 T MR 扫描仪, 3 in(1 in = 2.54 cm) 专用表面线圈。大鼠取仰卧位, 四肢固定。进行轴面快速毁损梯度回波(GRE)序列 T<sub>1</sub>WI、快速自旋回波(FSE)序列 T<sub>2</sub>WI 及 DWI 检查。T<sub>1</sub>WI(TR 200 ms, TE 3.1 ms, 反转角 70°)及 T<sub>2</sub>WI(TR 2800 ms, TE 108.1 ms)扫描层厚 3 mm, 无间隔扫描, 扫描全肾。DWI 成像采用 SE 回波平面成像(EPI)序列, TR 2000 ms, TE 64.7 ms, 带宽 167 kHz, 矩阵 64×64, 层厚 3 mm, 无间隔扫描, 视野(FOV) 10 cm×10 cm, 扩散梯度因子(b)值为 0 和 500 s/mm<sup>2</sup>, 采用 3 方向施加梯度。分别在实验开始第 1 天(d1)、第 5 天(d5)、第 10 天(d10)、第 30 天(d30)和第 50 天(d50)对大鼠肾脏进行扫描。

3. 图像观察及数据测量: 由 2 名有经验的 MR 医师对所有肾脏 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 及 DWI 图像进行评价, 观察肾脏皮髓质形态、信号有无异常, DWI 图像上的变形及伪影情况, 2 名医师意见不一致时通过协商达成一致。b 值为 0 和 500 s/mm<sup>2</sup> 时的图像能够匹配认为图像满足测量要求。将扫描数据传至 AW 4.2 工作站, 用 Functool 软件生成 ADC 图, 由于左肾易受到肠管内气体的影响变形, 故只测量右肾皮髓质的 ADC 值。肾脏 ADC 值受肾小管走行及血管搏动等因素的影响<sup>[4]</sup>, 为了保证数据测量的可重复性, 均测量肾门水平 1~2 个层面的皮质和外髓质, 避开伪影干扰区, 采用手工放置感兴趣区(ROI)的方法测量(每个 ROI 的像素数 > 20)。根据公式计算 ADC 值,  $ADC = \ln(S_2/S_1)/(b_1 - b_2)$ , 其中, ln 为自然对数, S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub> 分别为 b<sub>1</sub> = 0 和 b<sub>2</sub> = 500 s/mm<sup>2</sup> 时的信号强度。由 1 名不知实验目

的的技术人员在轴面 T<sub>2</sub>WI 图像上用手工方法勾画出每层右肾肾脏的轮廓, 勾画轮廓时不包含肾门结构, 由于肾上腺紧靠肾上极, 需注意区分。记录所有层面肾脏的面积, 按照公式计算肾脏体积<sup>[7,10]</sup>,  $V = \sum_{i=1}^n S_i \cdot (T+G)$ , 其中 V 为肾脏体积, S<sub>i</sub> 为各层面积, T 为层厚, G 为间隔。

4. 统计学方法: 使用 SPSS 10.0 统计软件, 分别对每次检查的皮质与髓质 ADC 值进行配对 t 检验, 对 5 次扫描皮髓质 ADC 值、体积进行重复测量方差分析, 使用重复测量方差分析中的“Pairwise Comparisons”检验方法进行两两比较, P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

5 只大鼠均顺利完成了检查, 大鼠体重逐渐增加, 由(150 ± 4) g 增加至(352 ± 12) g, 常规 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 均未见大鼠肾脏形态及信号异常。DWI 图像右肾均无显著变形及伪影, 均可满足测量要求(图 1, 2)。

1. 肾脏体积变化: 5 只大鼠 d1、d5、d10、d30 和 d50 肾脏体积分别为: (0.86 ± 0.02)、(0.90 ± 0.05)、(1.03 ± 0.08)、(1.33 ± 0.08) 和 (1.47 ± 0.21) mm<sup>3</sup>, 随月龄增加, 不同时间肾脏体积间差异有统计学意义(F = 32.86, P < 0.01)。重复测量方差分析“Pairwise Comparisons”法进行两两比较显示, 大鼠肾脏体积 d1 与 d5、d10、d30 及 d50 比较的 P 值分别为: > 0.05、< 0.01、< 0.01 和 < 0.01; d5 与 d10、d30 及 d50 比较的 P 值分别为: > 0.05、< 0.01 和 < 0.01; d10 与 d30 及 d50 比较的 P 值均 < 0.01; d30 与 d50 比较的 P 值 > 0.05。

2. 皮髓质 ADC 值的差异及随月龄的变化: 除 d1 外的 4 次扫描皮质 ADC 值均显著高于髓质(P < 0.05); 皮髓质 ADC 值不同时间组间差异均有统计

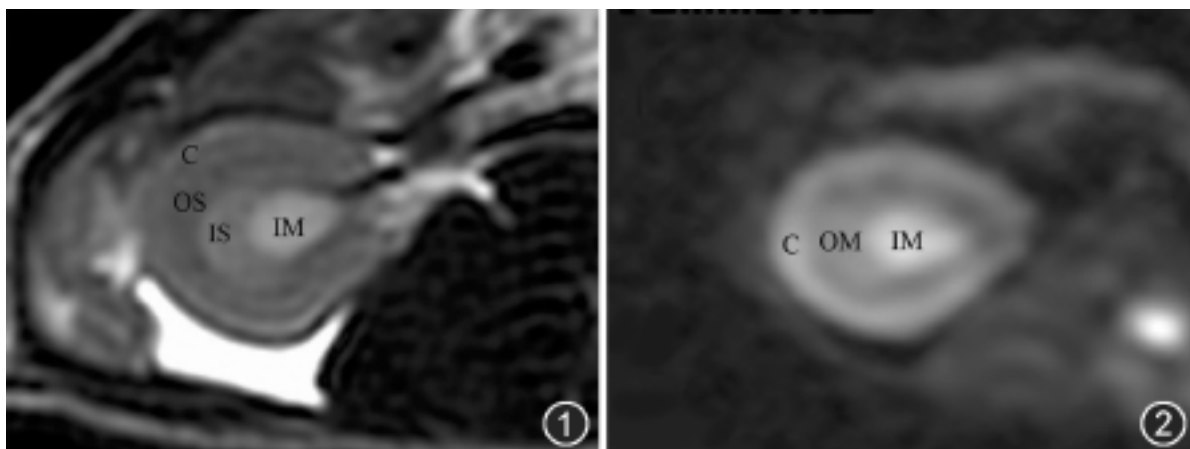


图 1 大鼠肾脏轴面 T<sub>2</sub>WI, 可清晰的显示肾脏解剖结构。(C: 皮质; OS: 外髓外带; IS: 外髓内带; IM: 内髓) 图 2 大鼠肾脏轴面扩散加权成像, 外髓外带和內带分界不清, 但外髓(OM)和皮质(C)及內髓(IM)分界清楚

学意义 (F 值分别为 6.13、13.24, P 值均 < 0.05) (表 1)。

## 讨 论

肾脏 MR DWI 广泛应用于人体及动物实验, 显示了诊断早期肾脏病变、肾脏功能损伤的价值以及对肾脏生理研究方面的前景。母体内胎儿随月龄增加, 其肾实质 ADC 值降低<sup>[8]</sup>, 而出生后幼儿 ADC 值随年龄增加逐渐升高<sup>[9]</sup>, 这反映了在不同发育阶段, 肾脏 ADC 值可在一定程度上反映出生理差异。大鼠是常用来进行肾病模型研究的实验动物, 对其正常肾脏发育过程中 ADC 值的动态观察有利于对病变作出合理的解释。

表 1 5 只大鼠不同时间扫描肾脏皮髓质表观扩散系数值结果比较 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 珉 $\pm$ s)

时间	皮质	髓质	t 值	P 值
第 1 天	1.66 $\pm$ 0.14	1.54 $\pm$ 0.12	2.49	>0.05
第 5 天	1.72 $\pm$ 0.14	1.57 $\pm$ 0.09	4.83	<0.05
第 10 天	1.74 $\pm$ 0.13	1.57 $\pm$ 0.13	5.47	<0.05
第 30 天	1.86 $\pm$ 0.04	1.69 $\pm$ 0.07	4.44	<0.05
第 50 天	1.96 $\pm$ 0.08	1.91 $\pm$ 0.09	4.87	<0.05
F 值	6.13	13.24		
P 值	<0.05	<0.05		

注: 重复测量方差分析“Pairwise Comparisons”法进行两两比较, 皮质 ADC 值第 1 天与第 5 天、第 10 天、第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05、>0.05、>0.05 和 <0.05; 第 5 天与第 10 天、第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05、>0.05 和 <0.05; 第 10 天与第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05 和 <0.05; 第 30 天与第 50 天比较的 P 值为 0.041。髓质 ADC 值第 1 天与第 5 天、第 10 天、第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05、>0.05、>0.05 和 <0.05; 第 5 天与第 10 天、第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05、>0.05 和 <0.01; 第 10 天与第 30 天及第 50 天比较的 P 值分别为: >0.05 和 <0.01; 第 30 天与第 50 天比较的 P 值 <0.01

1. 皮髓质 ADC 值的差异: 本研究中除第 1 次扫描外, 其余 4 次扫描皮质 ADC 值均显著高于髓质 (P < 0.05), 而第 1 次皮髓质 ADC 值差异无统计学意义可能是由于样本量偏小的原因。采用的 b 值为 0 和 500  $\text{s}/\text{mm}^2$  时, 肾脏皮质 ADC 值高于髓质, 这一结果同大部分采用高 b 值的研究结果一致<sup>[1-2, 11-12]</sup>。ADC 值包含有细胞外间隙扩散和微灌注的信息<sup>[12]</sup>, b 值越高, 扩散成分所占的比重就越高。但由于目前的技术无法对微灌注进行定量分析, 笔者研究中为了避免复杂因素的干扰, 仅使用了高 b 值进行研究。高 b 值时, ADC 值主要受扩散的影响, 可能由于髓质内结构因呈放射状排列, 各向异

性明显, 更容易限制扩散, 故导致髓质 ADC 值低于皮质<sup>[2, 4, 13]</sup>。肾脏扩散存在各向异性。当选择不同方向的 b 值时, 所得的 ADC 值在肾脏各部位也有所不同<sup>[4, 14]</sup>。笔者借鉴大部分文献的做法, 采用 3 方向施加梯度, 将各方向的扩散情况加以平均, 主要原因是 3 方向施加梯度为临床成熟序列, 在工作站上能够方便地进行 ADC 值的测量, 而且 3 方向平均能够从整体检测肾脏扩散情况。

2. 月龄对皮髓质 ADC 值的影响: 1~3 个月龄的大鼠约相当于幼年到成年鼠的发育过程, 在此期间, 正常大鼠肾脏皮髓质的 ADC 值逐渐增加。对正常未成年人的研究表明, 肾实质 ADC 值随年龄增加而增加, 尤其是在出生后到 1 岁的阶段增加最明显<sup>[9]</sup>。同成年人相比, 幼儿的肾单位处于发育期, 其肾内肾单位的分布更不均匀; 另一方面, 由于肾小球基底膜功能尚不完善和肾血流较低, 幼儿的肾小球滤过率 (GFR) 也显著低于成年人<sup>[15]</sup>, 这提示 ADC 值的升高可能与肾小球发育成熟和肾小球功能增加有关。由于无法确定大鼠的月龄同人类年龄的关系, 目前的手段也无法确定大鼠肾小球发育成熟和肾小球功能随月龄的增加情况, 笔者也未见类似的文献报道。笔者观察到大鼠从幼鼠到成年鼠过程中 ADC 值的变化趋势同人类接近, 都是逐渐升高的, 能够反映其生理的成熟过程。

3. 肾脏体积与 ADC 值的关系: 肾脏体积的测量方法较多。部分文献测量肾脏纵轴和横轴长度代表肾脏大小<sup>[8, 16]</sup>, 此方法虽然使用方便, 但也有一定的缺点: (1) 不能保证每次测量的轴线是最大值; (2) 对于发生萎缩的肾脏, 由于肾脏各轴线萎缩的程度可能不一致, 不能代表肾脏整体。而用手工方法测量每层肾脏面积, 然后运用公式计算体积的方法已经被证明与体外实测的灌注肾脏标本有较好的一致性<sup>[7]</sup>, 也较 B 超常用假定肾脏为椭圆形计算体积的方法更准确<sup>[10]</sup>。笔者也采用此方法, 结果表明, 大鼠肾脏在约 1~3 个月龄之间体积是逐渐增大的, 而且随月龄增加, 大鼠间肾脏体积差异越大。对人类胎儿的研究表明, 随肾脏体积增大, 肾实质 ADC 值是逐渐降低的<sup>[8]</sup>。笔者认为, 对于发育过程中的肾脏, 其体积的大小只是发育过程中生理功能的外在表现之一, 与 ADC 值无直接的联系, 因此, 未进行体积与 ADC 值的相关性探讨。

由于 ADC 值反映的是水分子的自由扩散情况, 对于已经发育成熟的肾脏, 不同原因导致的肾功能不全, 其最终病理结果都是肾间质纤维化、肾小管萎

缩和肾小球瘢痕化<sup>[17]</sup>, 肾脏体积萎缩, 导致 ADC 值下降。此时往往伴有血清肌酐的升高, 因而 ADC 值降低能够反映出血清肌酐改变<sup>[1, 3-4]</sup>。但在某些病理状态下, 虽然肾脏体积没有变化, ADC 值仍可降低, Vexler 等<sup>[5]</sup>将甘油注入小鼠肌肉内诱导急性肾功能衰竭, 注射 4 min 后皮质和外髓的 ADC 值明显下降, 提示 ADC 值的变化早于肾脏体积变化, 能早期发现急性肾小管坏死, 甚至早于血清肌酐和尿素氮的检测。

本研究的不足之处: (1) 未能对超过 3 个月龄的大鼠肾脏皮髓质 ADC 值进行观察, 需进一步实验证明成年鼠肾脏 ADC 值变化; (2) 未能取得组织学标本, 从组织学上找到 ADC 值升高的原因, 但目前认为肾脏 ADC 值所受影响因素较多, 可能是多种因素共同作用的结果, 单纯组织学检查较难作出分析。

总之, 1 ~3 个月龄的大鼠, 其肾脏体积和皮髓质的 ADC 值是逐渐增加的。在进行动物实验时, 需要考虑到所用大鼠不同发育阶段对 ADC 值的影响。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Thoeny HC, De Keyser F, Oyen RH, et al. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*, 2005, 235: 911-917.
- [ 2 ] Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 9: 832-837.
- [ 3 ] 王志峰, 周翔平, 刘荣波, 等. MR 扩散加权成像在肾功能评价中的应用. *中华放射学杂志*, 2006, 40: 518-521.
- [ 4 ] Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical

use. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 11: 156-160.

- [ 5 ] Vexler VS, Roberts TP, Rosenau W. Early detection of acute tubular injury with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a rat model of myohemoglobinuric acute renal failure. *Ren Fail*, 1996, 18: 41-57.
- [ 6 ] Ries M, Basseau F, Tyndal B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17: 104-113.
- [ 7 ] Christiansen T, Rasch R, St dkilde-J rgensen H, et al. Relationship between MRI and morphometric kidney measurements in diabetic and non-diabetic rats. *Kidney Int*, 1997, 51: 50-56.
- [ 8 ] Witzani L, Brugger PC, H rmann M, et al. Normal renal development investigated with fetal MRI. *Eur J Radiol*, 2006, 57: 294-302.
- [ 9 ] Jones RA, Grattan-Smith JD. Age dependence of the renal apparent diffusion coefficient in children. *Pediatr Radiol*, 2003, 33: 850-854.
- [ 10 ] Bakker J, Olree M, Kaatee R, et al. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology*, 1999, 211: 623-628.
- [ 11 ] Muller MF, Prasad PV, Bimmler D, et al. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology*, 1994, 193: 711-715.
- [ 12 ] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 1988, 168: 497-505.
- [ 13 ] Grenier N, Basseau F, Ries M, et al. Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging*, 2003, 28: 164-175.
- [ 14 ] Siegel CL, Aisen AM, Ellis JH, et al. Feasibility of MR diffusion studies in the kidney. *J Magn Reson Imaging*, 1995, 5: 617-620.
- [ 15 ] Peters AM, Henderson BL, Lui D. Indexed glomerular filtration rate as a function of age and body size. *Clin Sci*, 2000, 98: 439-444.
- [ 16 ] Lohr J, Mazurchuk RJ, Acara MA. Magnetic resonance imaging (MRI) and pathophysiology of the rat kidney in streptozotocin-induced diabetes. *Magn Reson Imaging*, 1991, 9: 93-100.
- [ 17 ] Schreiner GF, Kissane JM. The urinary system//Anderson WA, Kissane JM. *Anderson s pathology*. 9th ed. St Louis: Mosby, 1990: 804-844.

( 收稿日期: 2007-11-08 )

( 本文编辑: 张晓冬 )

## · 消 息 ·

### 第二届肝癌综合介入诊疗国际会议通知

中华放射学会介入学组和复旦大学附属中山医院将于 2008 年 6 月 27 至 29 日在上海举办第二届肝癌综合介入诊疗国际会议。大会组委会将邀请 50 多名在该领域享有盛誉的国内外专家与各位同道一起总结和交流在肝癌综合介入诊疗领域的新知识、新技术, 展现最新的研究成果, 并深入探讨肝癌影像诊断和介入治疗的最新热点, 如: MR 扩散成像、MR 波谱、正电子发射计算机断层成像 (PET)-CT、超声造影、分子影像技术等对肝癌的诊断; 肝癌肝移植、基因治疗和靶向分子药物等治疗肝癌的最新研究成果。

会议代表可获得国家继续教育 类学分 8 分。会议信息可查阅中山医院网站 ( 医院网址: <http://www.zshospital.com> )。欲参加会议者, 可通过电子邮件索取大会注册表, 电子邮件地址: wang\_ping@zs-hospital.sh.cn。联系电话: 021-64041990-2533/2523/3088; 地址: 上海市医学院路 136 号复旦大学附属中山医院放射科, 邮政编码: 200032。

( 王建华 )