

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309004

论著 · 实验研究

功能磁共振评估宫内发育迟缓仔鼠 肾脏微观结构及灌注改变

梁灿^{1,2} 李莹^{1,2} 贺晓日¹

(1. 中南大学湘雅二医院新生儿科; 2. 中南大学湘雅二医院新生儿疾病研究室, 湖南长沙 410011)

[摘要] **目的** 探讨体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM)、纵向弛豫时间定量成像 (T1 mapping)、横向弛豫时间定量成像 (T2 mapping) 等功能磁共振成像技术评估宫内发育迟缓 (intrauterine growth restriction, IUGR) 仔鼠的肾脏微观结构及灌注改变的价值。**方法** 通过孕期低蛋白饮食法建立 IUGR 仔鼠模型。低蛋白饮食孕鼠所产仔鼠随机分为 IUGR 8 周组、IUGR 12 周组, 正常饮食孕鼠所产仔鼠随机分为正常 8 周组、正常 12 周组, 各组 $n=8$ 。比较各组仔鼠肾脏皮质、髓质的表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC)、真实扩散系数 (D_i)、伪扩散系数 (D^*)、灌注分数 (f)、T1 值、T2 值, 以及血肌酐、血尿素氮水平。**结果** IUGR 12 周组肾脏髓质 D_i 值高于 IUGR 8 周组, IUGR 12 周组肾脏髓质 D^* 值低于正常 12 周组与 IUGR 8 周组 ($P<0.05$); IUGR 8 周组肾脏髓质 T1 值高于皮质, IUGR 12 周组肾脏髓质 T1 值高于 IUGR 8 周组与正常 12 周组, IUGR 12 周组肾脏皮质 T1 值高于正常 12 周组 ($P<0.05$); 各组内肾脏髓质 T2 值均高于皮质 ($P<0.05$), 各组间肾脏皮质及髓质的 T2 值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组血肌酐及血尿素氮含量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。IUGR 8 周组仔鼠肾脏可见肾小球增生肥大, 未见明显纤维化改变; IUGR 12 周组仔鼠肾脏可见肾小球萎缩, 囊腔狭窄, 间质出现炎性细胞浸润及纤维化。**结论** IVIM 磁共振成像可用于评估及动态观察 IUGR 仔鼠肾脏微观结构及灌注损伤, T1 mapping 磁共振成像可用于评估 IUGR 仔鼠肾脏损伤, T1 mapping 联合 T2 mapping 磁共振成像可进一步分辨 IUGR 仔鼠的肾脏纤维化。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (3): 289-296]

[关键词] 宫内发育迟缓; 肾脏; 体素内不相关运动; 纵向弛豫时间定量成像; 横向弛豫时间定量成像; 功能磁共振; 大鼠

Functional MRI assessment of microstructural and perfusion changes in the kidneys of rats with intrauterine growth restriction

LIANG Can, LI Ying, HE Xiao-Ri. Department of Neonatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (He X-R, Email: hexiaori@yeah.net)

Abstract: Objective To explore the value of functional magnetic resonance imaging (MRI) techniques, including intravoxel incoherent motion (IVIM), T1 mapping, and T2 mapping, in assessing the microstructural and perfusion changes in the kidneys of rats with intrauterine growth restriction (IUGR). **Methods** An IUGR rat model was established through a low-protein diet during pregnancy. Offspring from pregnant rats on a low-protein diet were randomly divided into an IUGR 8-week group and an IUGR 12-week group, while offspring from pregnant rats on a normal diet were divided into a normal 8-week group and a normal 12-week group ($n=8$ for each group). The apparent diffusion coefficient (ADC), true diffusion coefficient (D_i), pseudo-diffusion coefficient (D^*), perfusion fraction (f), T1 value, and T2 value of the renal cortex and medulla were compared, along with serum creatinine and blood urea nitrogen levels among the groups. **Results** The D_i value in the renal medulla was higher in the IUGR 12-week group than in the IUGR 8-week group, and the D^* value in the renal medulla was lower in the IUGR 12-week group than in both the normal 12-week group and the IUGR 8-week group ($P<0.05$). The T1 value in the renal medulla was higher than in the

[收稿日期] 2023-09-04; [接受日期] 2024-01-28

[基金项目] 湖南省自然科学基金 (2020JJ4785); 澳优食品与营养科学研究基金项目 (AU-YJY-B-LX-20-022)。

[作者简介] 梁灿, 女, 博士研究生。

[通信作者] 贺晓日, 女, 副主任医师。Email: hexiaori@yeah.net。

cortex in the IUGR 8-week group, and the T1 value in the renal medulla was higher in the IUGR 12-week group than in both the IUGR 8-week group and the normal 12-week group, with the cortical T1 value in the IUGR 12-week group also being higher than that in the normal 12-week group ($P<0.05$). The T2 values in the renal medulla were higher than those in the cortex across all groups ($P<0.05$). There were no significant differences in the T2 values of either the cortex or medulla among the groups ($P>0.05$). There were no significant differences in serum creatinine and blood urea nitrogen levels among the groups ($P>0.05$). Glomerular hyperplasia and hypertrophy without significant fibrotic changes were observed in the IUGR 8-week group, whereas glomerular atrophy, cystic stenosis, and interstitial inflammatory infiltration and fibrosis were seen in the IUGR 12-week group. **Conclusions** IVIM MRI can be used to assess and dynamically observe the microstructural and perfusion damage in the kidneys of IUGR rats. MRI T1 mapping can be used to evaluate kidney damage in IUGR rats, and the combination of MRI T1 mapping and T2 mapping can further differentiate renal fibrosis in IUGR rats. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(3): 289-296]

Key words: Intrauterine growth restriction; Kidney; Intravoxel incoherent motion; T1 mapping; T2 mapping; Functional magnetic resonance imaging; Rat

宫内发育迟缓 (intrauterine growth restriction, IUGR) 在中国大陆的发病率达 8.77%^[1]。其在发展中国家及亚洲发达国家常见的致病因素为孕期营养不良。在 IUGR 个体中, 肾单位数量减少是高血压和肾脏疾病发生的重要促成因素^[2]。肾单位的减少可使剩余肾小球代偿性肥大及高灌注^[3]。同时, 肾单位高灌注、高滤过的血流动力学改变还可以引起足细胞损伤、肾小球系膜细胞增生^[4]以及肾小管损伤等^[5]。流行病学相关研究显示, IUGR 个体成年后出现高血压、微量蛋白尿、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 甚至终末期肾脏疾病的概率较正常出生体重人群高^[6-7]。IUGR 肾小球数量减少多在出生时就已出现, 但其后续肾脏改变多发生在成年后, 肾功能损害一旦出现, 很难防止病情的进展与恶化, 从而导致不良临床结局^[8], 故对于 IUGR 个体的肾脏结构与功能需动态监测以期尽早干预, 改善预后^[4]。

目前常用于评估肾功能的方法如血肌酐、尿素氮、超声、肾穿刺活检等仍存在一定局限性。功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 具有敏感、定量、无创的特点, 目前有多种技术已应用于肾脏损伤早期和持续损伤的评估。采用单指数模型方法的传统扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 得到的表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 反映了组织微观结构及组织微循环灌注信息^[9]。双指数模型可将组织微观结构和微循环信息分开, 精细量化水分子的真性扩散和毛细血管及肾小管内液体流动引起的假性扩散, 得到真实扩散系数 (D_i)、伪扩散系数 (D^*) 以及灌注分数 (f), 即为体素内

不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 技术^[10-11]。 D_i 与细胞间水分子的扩散速率相关, 反映组织的微细结构; D^* 主要反映微循环灌注情况; f 值表示目标区域内包含肾小管液流动的微循环灌注在整体扩散信号中所占比例。IVIM 在移植肾模型、糖尿病肾病及儿童慢性肾疾病中可用于评估纤维化评分、肾功能受损、估算肾小球滤过率与纤维化面积等, 但各参数敏感度仍未达成共识^[12-15]。

纵向弛豫时间 (T1) 和横向弛豫时间 (T2) 是形态磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 中组织对比的主要来源^[16], 对组织的含水量较为敏感, 且 T1 的变化早于 T2^[17-18]。T1 mapping 及 T2 mapping 技术通过定量化生成 T1-map 图及 T2-map 图, 得到对应部位的 T1 值及 T2 值^[17, 19]。T1 mapping 及 T2 mapping 已广泛应用于大脑、心脏等部位。目前研究认为 T1 值与肾纤维化存在一定的相关性^[17], T2 值对肾纤维化改变相对不敏感^[7], 对足细胞水肿、炎症等改变较敏感。T1 及 T2 值在急性炎症时期均出现升高, 肾纤维化时仅 T1 值出现升高^[20], 两者联合或能更好地识别肾脏纤维化改变。

本研究采用孕期低蛋白饮食建立 IUGR 仔鼠模型, 利用 IVIM、T1 mapping、T2 mapping MRI 扫描评估仔鼠肾脏微观结构及灌注改变的动态变化, 观察各参数值的差异。同时将存在差异的 MRI 参数与 Scr、BUN 及肾脏病理检测结果对比, 探讨通过 fMRI 评估 IUGR 仔鼠肾脏微观结构及灌注改变的价值。

1 材料与方 法

1.1 实验动物和模型建立

本动物实验方案获中南大学湘雅二医院实验动物伦理委员会批准(编号 2021030)。实验动物购买于湖南省长沙市斯莱克景达实验动物有限公司。将 12 只 Sprague-Dawley (SD) 孕鼠, 随机分为低蛋白组(雌鼠妊娠予蛋白质含量为 10% 的低蛋白饲料喂养)和对照组(正常喂养), 仔鼠出生后均正常喂养。仔鼠出生后测量体重, 当仔鼠的出生体重低于对照组仔鼠的平均体重 2 个标准差者认为其发生 IUGR^[21]。通过给予孕鼠孕期全程低蛋白饮食建立 IUGR 模型^[22]。低蛋白组仔鼠随机分为 IUGR 8 周组、IUGR 12 周组, 对照组仔鼠随机分为正常 8 周组、正常 12 周组, 每组各 8 只。均母乳喂养至 21 d 后断乳分笼予以正常饮食, 喂养至第 8 周、第 12 周时行 MRI 检查后处死并留取标本。

1.2 MRI 检查

仔鼠检查前 6~8 h 禁食禁饮, 扫描前 15 min 予 10% 水合氯醛 (0.3 mL/100 g) 皮下注射麻醉, 取

俯卧位、头先进体位。采用上海联影 uMR790 3.0T 磁共振成像系统, 专配 12 通道实验动物专用磁共振线圈。

1.3 MRI 扫描序列

使用的 MRI 扫描序列为: 横轴位和冠状位快速自旋回波 (T2WI) 序列, 快速自旋回波 (T1WI) 序列, IVIM 序列, 横轴位 T1 mapping 序列, 快速自旋回波 (T1WI) 序列, 横轴位 T2 mapping 序列, 快速自旋回波 (T2WI) 序列。

1.4 MRI 数据测量及分析

将 IVIM 及 T2 mapping 的 MRI 扫描图片上传至联影处理工作站, 使用相应软件包对图像进行处理后可生成 IVIM 图像及 T2 mapping 图像, T1 mapping 图像在 MRI 扫描完成后自动生成。选取肾脏横断面面积最大的层面及其前后各 2 个层面, 在肾脏对应解剖层(即肾皮质及肾髓质)内选择至少 5 个像素大小的感兴趣区域 (region of interest, ROI), 避开肾窦及伪影区域。见图 1。各个层面获得其对应 MRI 参数后将 5 个层面数据汇总, 取其算术平均数为最终参数。



图 1 实时测量时 ROI 选区 A: IVIM MRI 选区图, 可得到真实扩散系数 (D_0)、伪扩散系数 (D^*)、表观弥散系数 (ADC)、灌注分数 (f) 值; B: T1 mapping MRI 选区图, 可得到 T1 值; C: T2 mapping MRI 选区图, 可得到 T2 值。

1.5 实验室检查

于各时间点 MRI 扫描结束后, 颈静脉采血, 迅速离心血液样本取上层血清。使用全自动生化分析仪检测血肌酐及血尿素氮水平。

1.6 病理检测

每组随机取 2 只仔鼠, 予 2% 戊巴比妥 (50 mg/kg) 腹腔注射后处死, 沿腹中线剪开皮肤后使用实验镊钝性分离腹膜, 于腹膜后位分离肾脏取出, 沿肾脏最大冠状面切开, 放入 4% 多聚甲醛中固定 24 h, 不同浓度乙醇脱水后置于石蜡中包埋切片。

苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色: 60℃ 烤石蜡切片 12 h; 逐层至水, 予苏木精进行染色, 蒸馏水冲洗后 PBS 返蓝; 予伊红进行染色, 蒸

馏水冲洗; 梯度酒精 (95%~100%) 脱水, 置于二甲苯中脱蜡, 中性树胶封片。

Masson 染色: 60℃ 烤石蜡切片 4 h; 切片脱蜡至水 (同 HE 染色) 后甩去切片上水, 予适量核染液滴上覆盖切片组织, 染色 3~5 min; 予自来水冲洗、蒸馏水浸泡、PBS 浸泡切片 5~10 min 返蓝; 甩去切片上水, 适量复染液滴上覆盖切片组织, 染色 2 min, 冲洗液冲洗; 滴上分色液 30 s, 弃分色液; 适量复染液滴上覆盖切片组织, 染色 6~8 min, 倒去, 无水乙醇冲洗; 吹干封片。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表

示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用SNK-*q*检验；各组内肾脏皮质和髓质间计量资料的比较采用两样本 *t* 检验。非正态分布计量资料采用中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis *H* 检验，组间两两比较采用Dunn's 检验；各组内肾脏皮质和髓质间计量资料的比较采用Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IUGR 动物模型

正常对照组平均出生体重为 (6.8 ± 0.6) g，低蛋白组平均出生体重为 (5.0 ± 0.6) g，两组差异具有统计学意义 ($t = -15.914, P < 0.001$)。IUGR 组仔鼠 IUGR 发生率显著高于正常组 (0% vs 84%; P

< 0.05)。以仔鼠死产或生后 24 h 内死亡定义为围产期死亡，两组仔鼠围产期病死率差异无统计学意义 (5% vs 8%; $\chi^2 = 0.630, P = 0.427$)。

2.2 各组仔鼠肾脏组织病理检查结果

HE 染色结果显示，正常 8 周组、正常 12 周组仔鼠肾脏皮质肾小球及周围间质结构清楚，细胞形态良好，肾小球周围毛细血管呈小叶状分布，未见炎性细胞浸润；髓质可见肾小管结构清晰，肾小管上皮细胞刷状缘形态正常。IUGR 8 周组仔鼠肾脏皮质出现部分肾小球轻度扩张，间质可见炎性细胞浸润；髓质偶可见肾小管上皮细胞损伤；IUGR 12 周仔鼠肾脏皮质可见部分肾小球萎缩乃至坏死，囊腔消失，炎性细胞浸润；髓质可见部分肾小管上皮细胞损伤，刷状缘脱落，部分肾小管管腔扩张，管腔内可见管型及坏死脱落细胞，间质可见纤维化。见图 2。

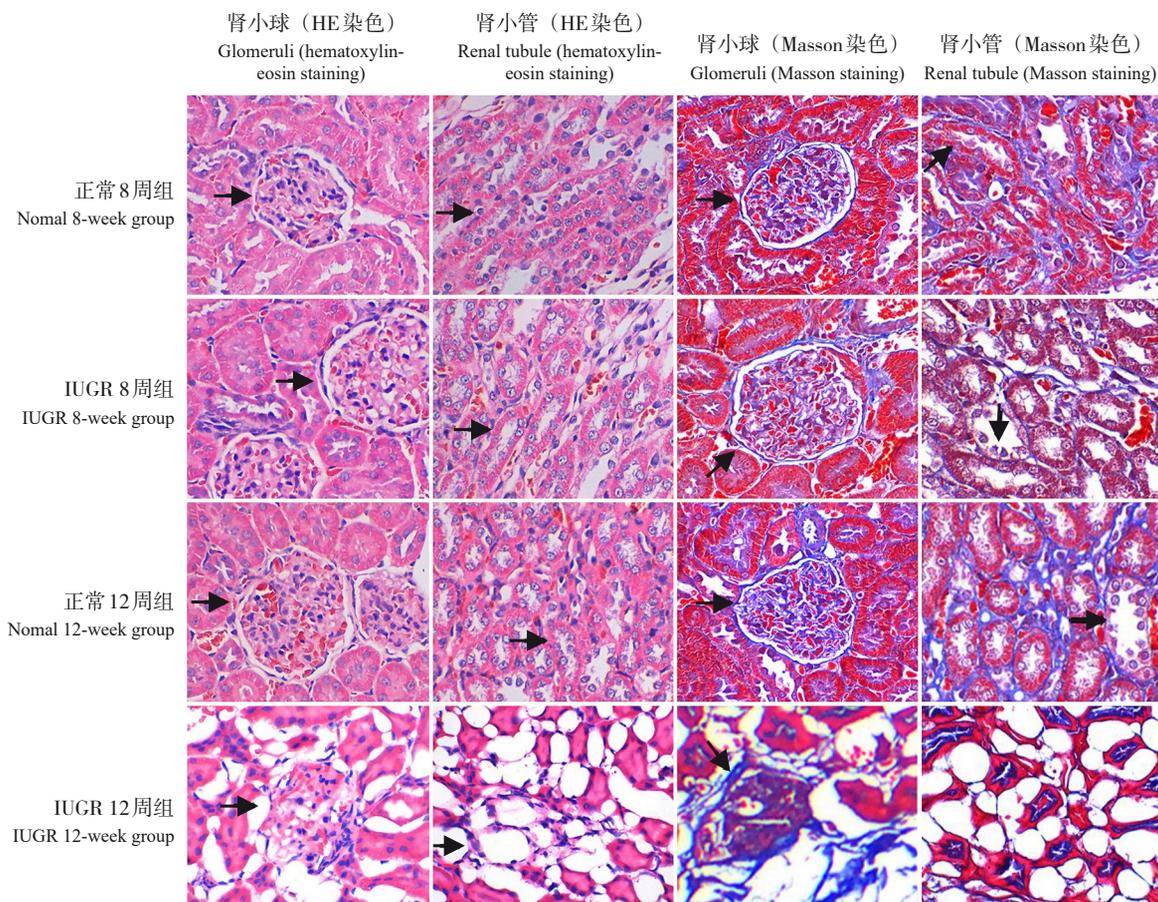


图 2 各组仔鼠肾小球、肾小管 HE、Masson 染色图 (光镜, $\times 400$) HE 染色结果显示，正常 8 周组、正常 12 周组及 IUGR 8 周组可见肾小球形状完整，肾小囊清晰，IUGR 12 周组可见肾小球萎缩，肾小囊消失，箭头指示肾小球结构；正常 8 周组、正常 12 周组及 IUGR 8 周组可见肾小管结构正常，刷状缘清晰，IUGR 12 周组可见肾小管结构紊乱，刷状缘脱落，部分可见肾小管上皮细胞脱落，箭头指示肾小管刷状缘。Masson 染色结果显示，正常 8 周组、正常 12 周组及 IUGR 8 周组可见肾小球形状完整，肾小囊清晰；IUGR 12 周组可见肾小球萎缩，肾小囊消失，蓝染较其余 3 组明显，提示纤维化改变，箭头指示肾小球结构。正常 8 周组、正常 12 周组及 IUGR 8 周组可见肾小管结构正常，刷状缘清晰，未见显著纤维化改变；IUGR 12 周组可见肾小管结构紊乱，刷状缘脱落，部分可见管型，蓝染较其余 3 组明显，提示纤维化改变，箭头指示肾小管刷状缘。

Masson 染色结果显示，正常 8 周组、正常 12 周组及 IUGR 8 周组仔鼠肾脏未见纤维化改变。IUGR 12 周组仔鼠可见肾小球坏死、间质纤维化改变。见图 2。

2.3 各组肾脏 fMRI 结果

各组内肾脏皮质和髓质间 ADC 值及 f 值差异无统计学意义，各组间肾脏皮质和髓质间 ADC 值及 f 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。IUGR 12 周组肾

脏髓质 D_i 值高于 IUGR 8 周组 ($P<0.05$)，各组间肾脏皮质 D_i 值比较及各组内肾脏皮质和髓质间 D_i 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。IUGR 12 周组肾脏髓质 D^* 值低于正常 12 周组与 IUGR 8 周组 ($P<0.05$)，各组间肾脏皮质 D^* 值比较及各组内肾脏皮质和髓质间 D^* 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组肾脏 fMRI 结果比较 ($n=8$)

组别	ADC ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)				$D_i [M(P_{25}, P_{75}), \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$				$D^* (\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$				f ($\bar{x} \pm s, \%$)			
	皮质	髓质	t 值	P 值	皮质	髓质	t/Z 值	P 值	皮质	髓质	t 值	P 值	皮质	髓质	t 值	P 值
正常 8 周组	1.75 ± 0.28	1.86 ± 0.21	-0.934	0.366	1.49 (1.37, 1.72)	1.54 (1.43, 1.84)	-0.262	0.798	1.12 ± 0.45	0.90 ± 0.21	1.316	0.209	30 ± 6	29 ± 5	0.365	0.720
IUGR 8 周组	1.93 ± 0.22	1.83 ± 0.31	0.744	0.469	1.60 (1.48, 1.69)	1.60 (1.38, 1.71)	0.777	0.45	1.23 ± 0.59	0.95 ± 0.18	1.274	0.237	27 ± 7	25 ± 10	0.465	0.649
正常 12 周组	2.05 ± 0.21	2.08 ± 0.20	-0.262	0.797	1.67 (1.59, 1.53)	1.68 (1.61, 2.08)	-0.445	0.663	1.06 ± 0.14	0.92 ± 0.15	1.848	0.086	30 ± 5	27 ± 6	1.21	0.246
IUGR 12 周组	2.04 ± 0.16	2.08 ± 0.14	-0.471	0.645	1.66 (1.58, 1.82)	1.70 (1.64, 1.79) ^a	-1.528	0.149	0.91 ± 0.20	0.77 ± 0.05 ^{a,b}	1.863	0.100	32 ± 3	28 ± 7	1.542	0.156
F/H 值	1.906	2.918			1.075	3.152			0.904	2.983			0.815	0.742		
P 值	0.152	0.052			0.376	0.042			0.451	0.048			0.497	0.704		

注：a 示与 IUGR 8 周组比较， $P<0.05$ ；b 示与正常 12 周组比较， $P<0.05$ 。[ADC] 表观弥散系数； $[D_i]$ 真实扩散系数； $[D^*]$ 伪扩散系数；[f] 灌注分数。

2.4 各组肾脏 T1 mapping、T2 mapping 结果

IUGR 8 周组肾脏髓质 T1 值高于皮质，IUGR 12 周组肾脏髓质 T1 值高于 IUGR 8 周组与正常 12 周组，IUGR 12 周组肾脏皮质 T1 值高于正常 12 周

组 ($P<0.05$)。各组内肾脏髓质 T2 值均高于皮质 ($P<0.05$)；各组肾脏皮质和髓质间 T2 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组肾脏 T1、T2 值比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	T1 值				T2 值			
	皮质	髓质	t 值	P 值	皮质	髓质	t 值	P 值
正常 8 周组	1 694 ± 153	1 880 ± 254	-1.272	0.224	67 ± 4	81 ± 6	-5.291	<0.001
IUGR 8 周组	1 648 ± 174	1 847 ± 94	-2.836	0.013	68 ± 5	82 ± 8	-4.233	0.001
正常 12 周组	1 410 ± 264	1 561 ± 340	-0.992	0.338	66 ± 5	85 ± 7	-6.033	<0.001
IUGR 12 周组	1 740 ± 385 ^b	1 928 ± 313 ^{a,b}	-1.075	0.301	67 ± 2	85 ± 4	-11.158	<0.001
F 值	2.988	3.055			0.399	0.888		
P 值	0.047	0.045			0.755	0.459		

注：a 示与 IUGR 8 周组比较， $P<0.05$ ；b 示与正常 12 周组比较， $P<0.05$ 。

2.5 各组血肌酐及血尿素氮含量比较

正常 8 周组、IUGR 8 周组、正常 12 周组及

IUGR 12 周组血肌酐及血尿素氮含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3。

表3 各组血肌酐及血尿素氮含量比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮 (mmol/L)
正常 8 周组	28 \pm 8	8.4 \pm 1.8
IUGR 8 周组	31 \pm 7	10.0 \pm 1.3
正常 12 周组	33 \pm 4	8.0 \pm 0.9
IUGR 12 周组	35 \pm 11	9.4 \pm 3.1
F 值	1.237	1.584
P 值	0.319	0.220

3 讨论

本研究采用雌鼠孕期全程低蛋白饮食成功建立 IUGR 仔鼠模型。在肾脏病理检测中 IUGR 8 周组肾小球仅出现肥大，而 IUGR 12 周组肾小球出现萎缩、硬化，肾小管出现损伤，肾间质出现炎性细胞浸润乃至肾纤维化，其中纤维化改变在 Masson 染色中较为突出。此前研究认为在 IUGR 生后早期，肾单位的减少使得剩余肾小球出现代偿性肥大及高灌注，而在肾脏中灌注与能量消耗相关的特性使其氧耗增加，最终晚期可见剩余的肾小球出现硬化、坏死、纤维化^[3]，甚至肾小管损伤等病理改变^[23]。本研究病理结果与上述研究一致，故认为本模型可应用于 IUGR 肾损伤的研究。而血肌酐与血尿素氮组间比较并无明显差异，这可能是由于这两个指标易受饮食、年龄、身高、肌肉含量等多种因素影响，可靠性欠佳并相对滞后^[24]。

多数研究者认为 ADC 值、f 值、D^{*} 值及 D_i 值在灌注丰富、水分子扩散活跃的皮质中更高，在部分病理情况下其皮、髓质间差异可消失^[25]。本研究中，IUGR 8 周组与正常 8 周组在 IVIM 图像上获得的 ADC 值、f 值、D^{*} 值及 D_i 值差异无统计学意义，提示 IUGR 仔鼠生后早期，肾脏病理改变可能仅为肾小球数目减少，而肾小球工作面积的增加便可维持正常肾功能^[26]。IUGR 12 周组髓质 D^{*} 值较正常 12 周组降低，其病理检查结果提示肾脏出现失代偿性修复，其中细胞水肿、炎症细胞浸润及肾纤维化等均可导致 D^{*} 值降低^[27]。也有研究认为 IUGR 模型中肾素-血管紧张素系统的改变导致 D^{*} 值出现显著降低^[28]。肾脏髓质对缺氧等损害较为敏感，故 D^{*} 值的改变主要发生在髓质。而 ADC 值与被认为较为敏感的 D_i 值未出现改变，可能是由于肾小球周围小血管的收缩与肾小球的高灌注可导致其出现截然相反的变化，从而使得改变抵消。

比较 IUGR 组第 8 周与第 12 周结果发现，

IUGR 8 周组肾脏髓质 D^{*} 值高于 IUGR 12 周组，而 D_i 值低于 IUGR 12 周组。D_i 值代表真实水分子扩散水平，在早期 IUGR 丢失的肾小球可通过剩余肾小球高灌注进行代偿，而后期仅剩的肾小球进一步坏死丢失可导致剩余肾小球负荷继续加重，血浆流量进一步增加，水分子扩散继续增加，故 D_i 值随时间发展升高而 D^{*} 值下降^[29]。

肾脏髓质拥有较丰富的含水量，正常肾脏其皮质 T1 值应低于髓质^[30]，本研究结果与之相符。各组内皮质、髓质间 T1 值差异仅在 IUGR 8 周组有统计学意义，而在 IUGR 12 周时其组内差异不再具有统计学意义。肾小球长期高负荷导致细胞水肿、炎症细胞浸润、肾脏皮质肾小球已逐渐出现纤维化、胶原蛋白具有丰富的含水量等，均可导致 IUGR 12 周组肾脏皮质 T1 值升高^[31]。IUGR 12 周组髓质 T1 值高于正常 12 周组与 IUGR 8 周组，提示 IUGR 仔鼠 12 周时其肾脏已出现可逆转的炎症反应或是不可逆的纤维化改变。既往研究认为处于低氧环境时髓质对于血液灌注及氧消耗的变化较敏感，故 IUGR 肾损伤首先发生在髓质^[32]，这与本研究所观察到 T1 值改变发生在髓质相符，同时，在 IVIM 中也观察到代表灌注的 D^{*} 值在髓质出现改变，认为其可相互印证。以上提示 T1 mapping MRI 可用于评估 IUGR 仔鼠肾脏微观结构及灌注损伤。

本研究显示，IUGR 仔鼠生后 12 周时其肾脏与正常 12 周仔鼠的 D^{*} 值及 T1 值差异有统计学意义，而此时血肌酐及尿素氮无法反映此时肾脏的损伤。对于肾脏损伤的类型 IVIM 及 T1 mapping MRI 单独使用时均无法分辨。在多数肾脏病理改变中 T1 值及 T2 值均可出现相似改变，但在肾脏纤维化中其改变则存在显著差异^[33]。在可逆性急性炎症反应（即细胞及间质水肿、炎症细胞浸润）的情况下，T1 值与 T2 值均出现升高，在肾纤维化时 T2 值无显著改变但 T1 出现升高^[11, 18, 33]。和 T1 值一样，一般而言，肾脏髓质 T2 值高于皮质^[34]。本研究观察到 IUGR 12 周组肾脏出现纤维化改变，同时其 T1 值较正常 12 周组高，各组仔鼠肾脏髓质 T2 值均高于皮质，各组间 T2 值比较差异无统计学意义，这与此前的研究相符。以上提示，T1 mapping 联合 T2 mapping MRI 可辨别出 IUGR 仔鼠肾脏纤维化改变。

IVIM MRI 是评估及动态观察 IUGR 仔鼠肾脏微观结构及灌注损伤敏感的方法。T1 mapping MRI 可用于评估 IUGR 仔鼠肾脏损伤；T1 mapping 联合 T2 mapping MRI 可进一步分辨 IUGR 仔鼠的肾脏纤

维化。

作者贡献声明：梁灿、李莹负责研究设计、分析数据、论文撰写；贺晓日负责项目主持及指导、研究设计、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from China Mainland[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27): e210. PMID: 25501078. PMCID: PMC4602786. DOI: 10.1097/MD.0000000000000210.
- [2] Zohdi V, Lim K, Pearson JT, et al. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction[J]. *Nutrients*, 2014, 7(1): 119-152. PMID: 25551250. PMCID: PMC4303830. DOI: 10.3390/nu7010119.
- [3] Murano Y, Nishizaki N, Endo A, et al. Evaluation of kidney dysfunction and angiotensinogen as an early novel biomarker of intrauterine growth restricted offspring rats[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(6): 678-682. PMID: 26270574. DOI: 10.1038/pr.2015.153.
- [4] 朱婧, 邢燕. 宫内发育迟缓对肾脏结构及功能的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(11): 872-874. PMID: 27806803. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.021.
- [5] Murano Y, Shoji H, Hara T, et al. Long-term renal tubular damage in intrauterine growth-restricted rats[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(6): 565-568. PMID: 29575245. DOI: 10.1111/ped.13570.
- [6] Kanda T, Murai-Takeda A, Kawabe H, et al. Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(9): 859-868. PMID: 32393862. DOI: 10.1038/s41440-020-0451-z.
- [7] White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(2): 248-261. PMID: 19339091. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.042.
- [8] Grandi C. Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2021, 119(5): e480-e486. PMID: 34569748. DOI: 10.5546/aap.2021.eng.e480.
- [9] Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2): 395-405. PMID: 24370767. PMCID: PMC3913228. DOI: 10.2215/CJN.02900313.
- [10] Ljimini A, Caroli A, Laustsen C, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal diffusion-weighted MRI[J]. *MAGMA*, 2020, 33(1): 177-195. PMID: 31676990. PMCID: PMC7021760. DOI: 10.1007/s10334-019-00790-y.
- [11] Zhou JY, Wang YC, Zeng CH, et al. Renal functional MRI and its application[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(4): 863-881. PMID: 30102436. DOI: 10.1002/jmri.26180.
- [12] Mao W, Zhou J, Zeng M, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for the assessment of renal fibrosis of chronic kidney disease: a preliminary study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 47: 118-124. PMID: 29217491. DOI: 10.1016/j.mri.2017.12.010.
- [13] 郑在琼, 王登伟, 李欢, 等. 磁共振弥散加权成像技术、体素内不相干运动磁共振成像技术在糖尿病肾病诊断中的应用研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(10): 838-842. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.10.014.
- [14] Zhang H, Wang P, Shi D, et al. Capability of intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging to detect early kidney injury in type 2 diabetes[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(5): 2988-2997. PMID: 35031840. DOI: 10.1007/s00330-021-08415-6.
- [15] 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. PMID: 34674043. PMCID: PMC8531182. DOI: 10.1186/s13244-021-01091-6.
- [16] Wolf M, de Boer A, Sharma K, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(suppl_2): ii41-ii50. PMID: 30137583. PMCID: PMC6106643. DOI: 10.1093/ndt/gfy198.
- [17] Hueper K, Rong S, Gutberlet M, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(12): 834-842. PMID: 23907103. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829d0414.
- [18] Hueper K, Peperhove M, Rong S, et al. T1-mapping for assessment of ischemia-induced acute kidney injury and prediction of chronic kidney disease in mice[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(9): 2252-2260. PMID: 24996794. DOI: 10.1007/s00330-014-3250-6.
- [19] Dekkers IA, de Boer A, Sharma K, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal T1 and T2 mapping MRI[J]. *MAGMA*, 2020, 33(1): 163-176. PMID: 31758418. PMCID: PMC7021750. DOI: 10.1007/s10334-019-00797-5.
- [20] Rankin AJ, Mayne K, Allwood-Spiers S, et al. Will advances in functional renal magnetic resonance imaging translate to the nephrology clinic? [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2022, 27(3): 223-230. PMID: 34724286. DOI: 10.1111/nep.13985.
- [21] 高琳琳, 王军, 李子英, 等. 不同方法制备大鼠宫内发育迟缓模型比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(1): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.01.001.
- [22] He X, Xie Z, Dong Q, et al. Dynamic p53 protein expression and

- phosphorylation in the kidneys of rats that experienced intrauterine growth restriction[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(5): 896-902. PMID: 25721428. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1015428.
- [23] DuPriest E, Hebert J, Morita M, et al. Fetal renal DNA methylation and developmental programming of stress-induced hypertension in growth-restricted male mice[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(5): 1110-1120. PMID: 32046425. PMCID: PMC7539823. DOI: 10.1007/s43032-019-00121-5.
- [24] 郭婧, 王帅, 霍鹏飞, 等. 急性肾损伤相关生物标志物的临床研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(4): 620-622. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.04.043.
- [25] 陈丽华. 多 b 值 DWI 及 DKI 直方图分析评估大鼠肾脏冷缺血再灌注损伤[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [26] Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(6): 1168-1179. PMID: 23669525. DOI: 10.1542/peds.2013-0009.
- [27] 陈径, 徐虹, 沈茜, 等. 宫内发育迟缓对大鼠血压及肾功能影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(11): 706-707. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.11.017.
- [28] Ruster M, Sommer M, Stein G, et al. Renal angiotensin receptor type 1 and 2 upregulation in intrauterine growth restriction of newborn piglets[J]. *Cells Tissues Organs*, 2006, 182(2): 106-114. PMID: 16804301. DOI: 10.1159/000093065.
- [29] Oostendorp M, de Vries EE, Slenter JM, et al. MRI of renal oxygenation and function after normothermic ischemia-reperfusion injury[J]. *NMR Biomed*, 2011, 24(2): 194-200. PMID: 20954164. DOI: 10.1002/nbm.1572.
- [30] Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, et al. Multiparametric renal magnetic resonance imaging: validation, interventions, and alterations in chronic kidney disease[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 696. PMID: 28959212. PMCID: PMC5603702. DOI: 10.3389/fphys.2017.00696.
- [31] Buchanan CE, Mahmoud H, Cox EF, et al. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multi-parametric magnetic resonance imaging[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(6): 955-964. PMID: 31257440. PMCID: PMC7282828. DOI: 10.1093/ndt/gfz129.
- [32] Pruijm M, Milani B, Pivin E, et al. Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 932-940. PMID: 29325997. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.020.
- [33] Schmidbauer M, Rong S, Gutberlet M, et al. Diffusion-weighted imaging and mapping of T1 and T2 relaxation time for evaluation of chronic renal allograft rejection in a translational mouse model[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4318. PMID: 34640336. PMCID: PMC8509284. DOI: 10.3390/jcm10194318.
- [34] Kim SY, Kim H, Lee J, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of chronic kidney disease: an experimental *in vivo* study using rat chronic kidney disease models[J]. *Acta Radiol*, 2023, 64(1): 404-414. PMID: 34928730. DOI: 10.1177/02841851211065143.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)