

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.015

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191120.0905.002.html>(2019-11-20)

肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 对肾脏组织内缺氧的临床意义*

缪 晟,周 攀,陈 宁

(浙江普陀医院肾内科,浙江舟山 316100)

[摘要] **目的** 探讨肾脏缺氧分数联合血清血管内皮生长因子(VEGF)对肾脏组织内缺氧的临床意义。**方法** 选取该院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的慢性肾脏病患者 56 例,按照《KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南》分为轻度组(I~II 期,27 例)、中重度组(III~IV 期,29 例),选择同期到该院体检为健康者 26 例作为对照组;所有入选者采用核磁共振成像检查,检测血清 VEGF 水平变化,采用感兴趣区域(ROI)法与肾脏缺氧分数方法计算图像数据,同时比较 ROI 法与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的效能。**结果** 对照组、轻度组及中重度组患者髓质 $R2^*$ 值显著高于皮质 $R2^*$ ($P < 0.05$);对照组与轻度组皮质 $R2^*$ 值差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组与中重度组、轻度组与中重度组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,轻度组、中重度组髓质 $R2^*$ 不断升高,各组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,轻度组、中重度组肾脏缺氧分数、血清 VEGF 明显升高($P < 0.05$);与轻度组比较,中重度组肾脏缺氧分数、血清 VEGF 明显升高($P < 0.05$);经受试者工作特征(ROC)曲线分析,肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的 AUC 为 0.961,其灵敏度与特异度均高于髓质 $R2^*$;采用 Alpha 信度系数法,肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的灵敏度(0.959)大于髓质 $R2^*$ (0.857)。**结论** 肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 对肾脏组织内缺氧检测的灵敏度更高,可重复性更高,可有效评估肾脏的氧化情况。

[关键词] 肾脏缺氧分数;血管内皮生长因子;肾脏组织缺氧**[中图分类号]** R445.2;R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0754-04

Clinical significance of renal hypoxia fraction combined with serum VEGF in renal tissue hypoxia*

MIAO Sheng, ZHOU Pan, CHEN Ning

(Department of Nephrology, Zhejiang Putuo Hospital, Zhoushan, Zhejiang 316100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of renal hypoxia fraction combined with serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tissue hypoxia. **Methods** A total of 56 patients with chronic kidney disease admitted to the hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the mild groups (phase I - II, 27 cases) and moderate-to-severe group (phase III - IV, 29 cases) according to KDIGO Chronic Kidney Disease Evaluation and Management Clinical Practice Guidelines; meanwhile 26 subjects undergoing the healthy physical examination in the hospital were selected as the control group. All cases were examined by magnetic resonance imaging (BOLD-MRI) and the changes of serum VEGF were detected. The ROI method and renal hypoxia fraction method were used to calculate the image data. The ROI method and renal hypoxia fraction method combined with serum VEGF were compared. **Results** The medulla $R2^*$ values in the control group, mild group and moderate-to-severe group were significantly higher than those in the cortical $R2^*$ ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the $R2^*$ value between the control group and the mild group ($P > 0.05$); there were statistically significant differences between the normal group and the moderate-to-severe group as well as the mild group and the moderate-to-severe group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the medulla $R2^*$ in the mild group and moderate-to-severe group was increased continuously, and the difference among the groups was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the renal hypoxia score and serum VEGF in the mild group and moderate-to-severe

group were significantly increased ($P < 0.05$); compared with the mild group, the renal hypoxia fraction and serum VEGF in the moderate-to-severe group were significantly increased ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the renal hypoxia fraction combined with serum VEGF had AUC of 0.961, and its sensitivity and specificity were higher than those of medulla $R2^*$. The Alpha reliability coefficient method adopted, AUC of the renal hypoxia fraction combined with serum VEGF was greater than that the medulla $R2^*$ (0.959 vs. 0.857). **Conclusion** The renal hypoxia fraction combined with serum VEGF is more sensitive to hypoxia detection in renal tissues and is highly reproducible, which can effectively evaluate the renal oxidation.

[Key words] renal hypoxia fraction; vascular endothelial growth factor; renal tissue hypoxia

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是目前全世界面临的难题,随着 CKD 病情持续恶化后形成终末期肾病会诱发大量的不良事件,影响预后造成医疗负担增加,威胁患者生命安全^[1-2]。肾脏血流动力学丰富,既往大量研究证实肾脏皮髓质缺血、缺氧参与慢性肾脏疾病的发生、进展;肾脏组织缺氧一方面是肾脏受损的发病机制,另一方面是造成慢性肾脏疾病的独立危险因素,故临床中及早筛查、诊断及治疗可控制 CKD 及疾病发展^[3-6]。近年来,采用核磁共振成像(BOLD-MRI)技术在肾脏功能评价中具有良好的应用价值,血氧水平是探讨肾脏损伤的焦点方法,本文通过缺氧分数联合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),探讨二者对肾脏组织内缺氧的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 CKD 患者 56 例,按照《KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南》将 CKD 患者分为轻度组(I~II 期,27 例)、中重度组(III~IV 期,29 例),选择同期到本院体检的健康者 26 例作为对照组。CKD 患者纳入标准:(1)符合《KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南》CKD 诊断标准;(2)未见严重器质性病变、心功能不全及全身水肿的患者;(3)近期未采用利尿剂;(4)所有入选患者均为自愿参与本研究,且签署知情同意书;排除标准:(1)图像不符合标准者;(2)肾脏占位,定性差或多发占位者;(3)尿路梗阻者、先天变异与核磁共振检查禁忌证者。其中轻度组中男 15 例,女 12 例,年龄 22~78 岁,平均(51.47±6.38)岁;中重度组中男 14 例,女 15 例,年龄 23~78 岁,平均(52.14±6.31)岁;对照组中男 14 例,女 12 例,年龄 22~79 岁,平均(52.02±6.35)岁,各组间年龄、性别等资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有研究对象抽取晨起空腹静脉血 5 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试验法检测血清 VEGF。采用 Philips 3.0T 核磁共振仪进行肾脏 BOLD-MRI 检查。BOLD 主要应用的回波为 10mGRE 序列,将肾门作为核心进行 6 个斜冠状面扫描,层厚 5 mm,矩阵 270×360,视野 36 cm,扫描期间应保持屏气同时采集 3 次,平均每次屏气时间为

15 s。

感兴趣区域(ROI)法:采用西门子公司后处理软件展开 BOLD 图像处理,将肾上冠状位 $T2^*$ 灰阶图与该合成的 $R2^*$ 伪彩图搁置于相同视窗中,手工放置在相对峰值强度(RPI),单一侧肾脏 ROI 总共 12 个,同时在肾脏的上、中、下不同位置的皮、髓质量分别放 2 个。ROI 最少需要涵盖 5 个体素。放置 ROI 期间需要皮髓质清晰度高且定性准确的位置,防止受到模糊皮髓质、伸张集合系统、肾内血管、囊肿与邻近区域影响。测得 ROI 中 $T2^*$ 值后,按照公式 $R2^* = 1/T2^*$ 计算,计算双侧肾脏皮髓质 $R2^*$ 平均值。

肾脏缺氧分数:在 BOLD-MRI 图像中,比较冠状位置对应 $T2^*$ 灰阶图与 $R2^*$ 伪彩图,采用肾门邻近的 2~4 个层面,确定整体为肾脏为感兴趣区,应涉及肾脏皮质与髓质,但不包括肾脏集合系统与肾囊肿,采用 Spin 软件,检测感兴趣中各个体素所对应 $T2^*$ 时间,经公式 $R2^* = 1/T2^*$,排列全部体素的 $R2^*$ 值,肾脏缺氧分数大于 35/s 体素之和占所感兴趣区中总体的百分比。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间皮质 $R2^*$ 、髓质 $R2^*$ 变化情况

对照组、轻度组及中重度组患者髓质 $R2^*$ 值显著高于皮质 $R2^*$ ($P < 0.05$);对照组与轻度组皮质 $R2^*$ 值差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组与中重度组、轻度组与中重度组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,轻度组、中重度组髓质 $R2^*$ 不断升高,各组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组间皮质 $R2^*$ 、髓质 $R2^*$ 变化情况($\bar{x} \pm s, s^{-1}$)

组别	<i>n</i>	皮质 $R2^*$	髓质 $R2^*$
对照组	26	16.87±0.75	33.71±1.38 ^a
轻度组	27	17.12±1.02	37.25±1.47 ^{ab}
中重度组	29	21.64±1.14 ^{bc}	40.84±1.29 ^{ab}
<i>F</i>		191.08	183.28
<i>P</i>		<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$, 与同组皮质 $R2^*$ 比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与轻度组比较。

2.2 各组肾脏缺氧分数与血清 VEGF 的变化情况

与对照组比较,轻度组、中重度组肾脏缺氧分数、

血清 VEGF 明显升高 ($P < 0.05$); 与轻度组比较, 中重度组肾脏缺氧分数、血清 VEGF 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 各组肾脏缺氧分数与血清 VEGF 的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾脏缺氧分数	VEGF (pg/mL)
对照组	26	26.18 ± 2.75	42.64 ± 11.18
轻度组	27	36.51 ± 3.02 ^a	274.53 ± 14.64 ^a
中重度组	29	51.69 ± 3.18 ^{ab}	368.97 ± 15.97 ^{ab}
F		506.61	3 802.51
P		<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与轻度组比较。

2.3 髓质 R2* 与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的 ROC 曲线分析

经受试者工作特征 (ROC) 曲线分析, 肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.961, 其灵敏度与特异度均高于髓质 R2*。见表 3、图 1。

表 3 髓质 R2* 与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	临界值	灵敏度	特异度	P
髓质 R2*	0.800	17.52	67.4	82.9	<0.01
肾脏缺氧分数联合血清 VEGF	0.961	284.66	82.6	100	<0.01

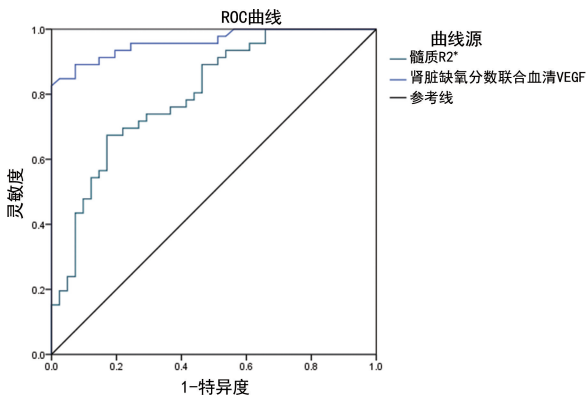


图 1 髓质 R2* 与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的 ROC 曲线

2.4 两种方法的重复性比较

表 4 髓质 R2* 与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 信度分析

项目	研究者	n	信度 (s^{-1})	F	P	Alpha 系数
髓质 R2*	1	56	35.15 ± 5.64	4.842	0.032	0.857
	2		34.64 ± 5.97			
肾脏缺氧分数联合血清 VEGF	1	56	40.64 ± 12.38	7.768	0.007	0.959
	2		39.59 ± 12.64			

经两位经验丰富的影像科医师分别完成传统

ROI 法与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 数据的核算, 采用 Alpha 信度系数法, 肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 的灵敏度 (0.959) 大于髓质 R2* (0.857), 肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 可重复性更高, 见表 4。

3 讨论

近年来, 随着 CKD 发病率的升高其检查方法不断增加。BOLD-MRI 可直观地表现肾组织中氧分压, 针对肾功能的诊断有一定的临床意义, 可作为 CKD 临床分期评估的辅助手段^[7-8]。既往研究发现, 缺氧是 CKD 疾病演进的关键; CKD 患者的肾脏氧供应量降低, 肾小球硬化升高, 同时肾小管临近组织血流供应下降, 外周毛细血管丧失, 肾间质纤维化后造成氧消耗量升高, 导致 CKD 患者肾脏表现为慢性缺氧^[9-11]。

血清 VEGF 作为调控血管功能的生长因子, 参与大量肾脏疾病的发生与进展^[12]。国内外临床研究发现肾脏组织缺氧期间血清 VEGF 参与调控, VEGF 活化缺氧诱导因子 (HIF-1), 经缺氧效应原件使 VEGF 的调节因子基因活化, 在氧气不足的状态中 HIF-1 因子活性更高, 使内皮细胞功能性下降, 炎症因子活化, 氧化应激反应增强, 随着上述变化加速组织损害与间质纤维化^[13-14]。BOLD-MRI 在肾脏组织缺氧时具有一定的血氧依赖增强效应, 血红蛋白在末端与氧气交替时形成顺磁性, 但与氧气结合后形成抗磁性, 进一步表现为机体肾脏组织中的氧化与还原^[15-16]。本研究采用 BOLD-MRI 检查形成的图像, 比较传统 ROI 方法与肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 检测, 研究发现对照组、轻度组及中重度组患者髓质 R2* 值显著高于皮质 R2*; 与对照组比较, 轻度组、中重度组髓质 R2* 不断升高, 各组间差异具有统计学意义, 病情严重的 CKD 患者肾脏缺氧分数不断升高, 与 CKD 缺氧原理表现一致, 同时本研究结果与既往研究结果相符^[17-18]。而本研究对照组与轻度组皮质 R2* 值差异无统计学意义; 对照组与中重度组、轻度组与中重度组差异有统计学意义; 与既往研究结果相同。YANG 等^[19]报道 CKD 皮质 R2* 值变化与皮质血流量变化快、氧分压高密切相关, 轻度组肾脏损害程度较轻, 肾脏缺氧程度小, 皮质氧分压较低, 故轻度组 R2* 值变化较小。目前由于临床对肾脏缺氧分数的应用阈值存在一定争议, 故本研究联合了血清 VEGF 共同检测, 结果发现, 轻度组、中重度组肾脏缺氧分数、血清 VEGF 明显升高; 与轻度组比较, 中重度组肾脏缺氧分数、血清 VEGF 明显升高, 提示随着 CKD 病情加重, 患者肾脏缺氧分数与血清 VEGF 上升, 与肾脏组织内缺氧机制符合^[20]。本研究为提高数据的可靠性, 采用 ROC 曲线与 Alpha 系数重复性检验, 研究结果均显示肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 评估 CKD 肾脏组织缺氧具有较好的临床价值, 可作为该疾病评估的方法。

综上所述, 肾脏缺氧分数联合血清 VEGF 较传统 ROI 方法评估 CKD 患者肾脏组织内缺氧具有更好的

灵敏度与重复性,可辅助 CKD 肾脏缺氧水平的检测,便于临床 CKD 早诊早治,利于患者预后。

参考文献

- [1] CAI Y Z, LI Z C, ZUO P L, et al. Diagnostic value of renal perfusion in patients with chronic kidney disease using 3D arterial spin labeling [J]. *J Mag Res Imag*, 2017, 46(2):589-594.
- [2] DONNOLA S B, PICCONE C M, LU L, et al. Diffusion tensor imaging MRI of sickle cell kidney disease: initial results and comparison with iron deposition [J]. *Nmr Biom*, 2018, 31(3):3883-3887.
- [3] 刘岳, 黄新忠, 李培培, 等. Sirt1 基因敲除对 5/6 肾切除诱导的小鼠慢性肾脏病及 VEGF/Flk-1 信号通路的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(5):371-377.
- [4] HIRAKAWA Y, TANAKA T, NANGAKU M. Renal hypoxia in CKD; Pathophysiology and detecting methods [J]. *Front Physiol*, 2017, 21(8):99-103.
- [5] 蒋慧, 丁国华. VEGF 对肾脏调节作用的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(46):185.
- [6] 王海燕. KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [7] WANG Q, GUO C, ZHANG L, et al. BOLD MRI to evaluate early development of renal injury in a rat model of diabetes [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4):1391-1403.
- [8] COX E F, BUCHANAN C E, BRADLEY C R, et al. Multiparametric renal magnetic resonance imaging: validation, interventions, and alterations in chronic kidney disease [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(21):696-869.
- [9] LI Z C, CAI Y Z, TANG Z G, et al. Lipo-prostaglandin E1 improves renal hypoxia evaluated by BOLD-MRI in patients with diabetic kidney disease [J]. *Clin Imag*, 2018, 50(4):239-242.
- [10] HALL M E, JORDAN J H, JUNCOS L A, et al. BOLD magnetic resonance imaging in nephrology [J]. *Int J Nephrol Ren Dis*, 2018, 11(2):103-112.
- [11] OTSUKA T, KANEKO Y, SATO Y, et al. Kidney morphological parameters measured using noncontrast-enhanced steady-state free precession MRI with spatially selective inversion recovery pulse correlate with eGFR in patients with advanced CKD [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 22(1):45-54.
- [12] PRASAD P V. Update on renal blood oxygenation level-dependent MRI to assess intrarenal oxygenation in chronic kidney disease [J]. *Kid Int*, 2018, 93(4):778-780.
- [13] CHANG C Y, LIN C C, TSAI C F, et al. Cognitive impairment and hippocampal atrophy in chronic kidney disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(5):477-485.
- [14] WANG C Y, PENG Y J, HSU Y J, et al. Cartilage MRI T2(*) relaxation time and perfusion changes of the knee in a 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease [J]. *Oste Cart*, 2017, 25(6):976-985.
- [15] TEWES S, GUELER F, CHEN R, et al. Functional MRI for characterization of renal perfusion impairment and edema formation due to acute kidney injury in different mouse strains [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):487-491.
- [16] LI L, THACKER J, LI W, et al. Consistency of multiple renal functional MRI measurements over 18 months [J]. *J Mag Res Imag*, 2018, 48(2):514-521.
- [17] GEIST B K, BALTZER P, FUEGER B, et al. Assessing the kidney function parameters glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with dynamic FDG-PET/MRI in healthy subjects [J]. *Ejn Res*, 2018, 8(1):37-41.
- [18] MAJOR R W, CHENG M, GRANT R A, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):147-150.
- [19] YANG S, CAI J, LU R, et al. Association between serum cystatin c level and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease in patients with acute lacunar stroke [J]. *J Stroke Cere Dis*, 2017, 26(1):186-191.
- [20] KAIMORI J Y, ISAKA Y, HATANAKA M, et al. Diffusion tensor imaging mri with spin-echo sequence and long-duration measurement for evaluation of renal fibrosis in a rat fibrosis model [J]. *Transp Proc*, 2017, 49(1):145-152.