

基于大鼠肾脏阶跃氧刺激的高时间分辨率动态 T_2^*W 成像研究

孙送送^{1,2}, 陶泉^{1,2}, 赵凯旋³, 胡秋根⁴, 冯衍秋^{1,2,4}

南方医科大学¹生物医学工程学院,²广东省医学图像处理重点实验室//广东省医学影像与诊断技术工程实验室, 广东 广州 510515;³南方医科大学第三附属医院, 广东省骨科研究院, 广东 广州 510630;⁴南方医科大学第八附属医院(顺德第一人民医院)放射科, 广东 佛山 528308

摘要:目的 通过高时间分辨率动态 T_2^* 加权平面回波成像 (T_2^*W -EPI) 监测大鼠肾脏在阶跃氧刺激下的氧合水平变化。**方法** 对SD大鼠 ($n=10$) 施加 2 min 高氧 (100% O_2)-10 min 低氧 (10% O_2)-10 min 高氧 (100% O_2) 的阶跃氧刺激, 在 9.4 T 小动物磁共振扫描仪上连续采集多回波梯度回波序列 (mGRE) 及梯度回波-平面回波成像 (EPI) 序列的肾脏动态 MRI 数据, 2 种序列的时间分辨率分别为 9 s、1 s。对大鼠肾脏不同感兴趣区域 (ROI) 的动态时间序列曲线建立二阶阶跃响应模型, 并定量得到阶跃响应模型参数, 包括时间延迟 Δt 、自然频率 ω_n 、阻尼常数 D 及振荡周期 T 。通过对比模型参数差异来比较 2 种不同时间分辨率的 MRI 成像方法对肾脏阶跃氧刺激响应的表现。**结果** 与 mGRE 的对照实验结果相比, 本研究提出的动态 T_2^*W -EPI 技术将监测肾脏阶跃氧刺激的成像时间分辨率提升了 8 倍, 并提高了阶跃响应模型拟合优度; 且模型有更优的表现, 包括更短的时间延迟 Δt (在皮质、外髓外带、外髓内带、内髓质分别缩短 29.4%、42.6%、56.4%、47.4%), 更大的自然频率 ω_n (分别增加 21.1%、28.6%、52.2%、61.9%), 以及各个 ROI 在阶跃氧刺激下的振荡恢复 (阻尼常数 $D < 1$)。**结论** 对于大鼠肾脏的阶跃氧刺激模型, 本研究提出的高时间分辨率动态 T_2^*W -EPI 技术可以实时监测到肾脏组织内更快的氧合水平变化, 为肾脏异常状态的检测提供了潜在的指标。

关键词: 平面回波成像; 阶跃氧刺激; 肾脏; 氧合水平

A high temporal resolution dynamic T_2^*W imaging study based on step oxygen stimulation of rat kidneys

SUN Songsong^{1,2}, TAO Quan^{1,2}, ZHAO Kaixuan³, HU Qiugen⁴, FENG Yanqiu^{1,2,4}

¹School of Biomedical Engineering, ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Image Processing & Guangdong Province Engineering Laboratory for Medical Imaging and Diagnostic Technology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Guangdong Provincial Orthopedic Research Institute, Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; ⁴Department of Radiology, Eighth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Shunde First People's Hospital), Foshan 528308, China

Abstract: Objective To monitor the changes in oxygenation levels of rat kidneys under step oxygen stimulation by high temporal resolution dynamic T_2^* weighted planar echo imaging (T_2^*W -EPI). **Methods** Step oxygen stimulation was applied to SD rats ($n=10$) in the sequence of 2 min of hyperoxia (100% O_2)-10 min of hypoxia (10% O_2)-10 min of hyperoxia (100% O_2). Dynamic MRI data of the kidneys of multi-echo gradient echo (mGRE) sequence and gradient echo-planar imaging (EPI) sequence were continuously acquired on a 9.4T small animal magnetic resonance scanner. The time resolution of the two sequences were 9 s and 1 s, respectively. A second-order step response model was established for the dynamic time series curves of different regions of interest (ROIs) in rat kidneys, and the parameters of the step response model were obtained, including time delay Δt , natural frequency ω_n , damping constant D and oscillation period T . The performance of two MRI imaging methods with different temporal resolution in response to the step oxygen stimulation in the kidneys was compared. **Results** Compared with the control experiment results of mGRE, the dynamic T_2^*W -EPI technology proposed in this study increased the temporal resolution of monitoring renal step oxygen stimulation by 8 folds and improved the goodness of fit of the step response model. The model showed a shorter time delay Δt (shortened by 29.4%, 42.6%, 56.4%, and 47.4%, respectively, in the CO, OSOM, ISOM and IM), a larger natural frequency ω_n (increased by 21.1%, 28.6%, 52.2%, and 61.9%, respectively), and oscillation of each ROI (damping constant $D < 1$) under the step oxygen stimulation. **Conclusion** In a step oxygen stimulation model of rat kidneys, the high temporal resolution dynamic T_2^*W -EPI technique proposed in this study is capable of real-time monitoring of the changes in renal oxygenation levels for detection of abnormal renal conditions.

Keywords: echo planar imaging; step oxygen stimulation; kidney; oxygenation

肾脏是维持机体内环境稳态的重要器官,其功能依赖于充足的氧供应和细胞代谢之间的平衡^[1-3]。尽管肾

脏仅占人体总重量的0.5%左右,但是其需氧量极高,且肾皮质与髓质之间存在显著的氧梯度差异,容易发生缺氧性损伤^[4-7]。肾组织缺氧是肾脏疾病的关键早期因素^[8,9]。然而,目前测量肾脏氧合的金标准,包括微电极、氧敏感光纤探针等,均有创且只能检测局部肾组织异常^[10,11]。因此,实时、无创且高精度地监测肾脏氧合水平,对研究肾脏的生理与病理机制、评估治疗效果及制定干预策略均具有重要的临床意义和研究价值^[12]。

近年来, MRI 因其无创和多参数成像等优点, 成为

收稿日期: 2025-07-20

基金项目: 国家自然科学基金 (82372079); 国家自然科学基金联合基金 (U21A6005); 广东省自然科学基金 (2024A1515010014); 广东省基础与应用基础研究基金 (2023A1515110614)

Supported by National Natural Science Foundation of China (82372079).

作者简介: 孙送送, 在读硕士研究生, E-mail: sunsongsong02@163.com

通信作者: 冯衍秋, 博士, 教授, E-mail: forec@163.com

监测肾脏组织异常的重要工具^[13]。特别是基于血氧水平依赖(BOLD)效应的MRI技术,利用顺磁性的脱氧血红蛋白作为内源性造影剂,通过测量表观横向弛豫率 $R_2^*(1/T_2^*)$ 反映肾脏组织的氧合水平^[14-16]。肾脏BOLD-MRI常用的序列是多回波梯度回波(mGRE)序列和平面回波成像(EPI)技术。目前的研究主要通过基于mGRE序列的动态BOLD-MRI来监测肾脏氧合水平的变化。有研究通过实验大鼠的低氧和高氧实验以及缺血再灌注实验,证明了BOLD-MRI监测大鼠肾脏氧合的可行性,其成像时间分辨率约为80~100 s^[17]。Zhao等^[18]通过对实验大鼠施加交替低氧-高氧气体刺激,实现了时间分辨率约为9 s的动态BOLD-MRI,并对观测到的肾脏动态 T_2^* 数据建模分析,发现了模型参数中的阻尼常数D具有作为急性肾损伤诊断标记物的潜力。

然而,mGRE序列需要在同一激励脉冲下依次采集多个回波时刻的 T_2^* 加权图像(T_2^*WI)用于拟合 T_2^* 值^[19],这使得每个时间点的信号采集周期相对较长,导致在快速变化的动态过程中成像时间分辨率受限^[20]。相比之下,平面回波成像(EPI)技术能够进行更快的MR信号采集,同时GRE-EPI序列采集得到的 T_2^*WI 对BOLD信号敏感,并提供更高的时间分辨率^[21-24]。

因此,在已有研究基础上,本研究提出基于动态的 T_2^*W-EPI 建立阶跃响应模型,用于监测肾脏在阶跃氧刺激下更快速的氧合水平变化。通过优化成像序列扫描参数,对低氧-高氧阶跃氧刺激^[25]下的大鼠实现了时间分辨率为1 s的 T_2^*WI 的连续采集。同时,与时间分辨率为9 s的BOLD-MRI采集进行模型定量结果对比,本研究提出模型的时间分辨率提高了8倍,可在相同的气体刺激时间内采集到更多的数据信息,且数据模型拟合优度更高和模型表现更优,旨在证明高时间分辨率动态 T_2^*W-EPI 监测肾脏氧合水平变化的可行性。

1 材料和方法

1.1 实验动物

动物实验已获得南方医科大学动物伦理委员会批准(伦理批号:L2018132)。本研究使用雄性Sprague-Dawley大鼠($n=10$,实验动物许可证号SCXK(粤)2016-0059)购自南方医科大学动物实验中心,体质量 250 ± 20 g,年龄10周,饲养于南方医科大学SPF级动物实验部(动物实验设施许可证号SYXK(粤)2016-0167),自由摄食和饮水,每天给予12 h光照(8:00~20:00),适应性饲养1周后开始实验。

1.2 MRI扫描前准备

所有大鼠在实验前6 h禁食禁水。扫描前,将大鼠放入麻醉诱导盒,用5%异氟烷(瑞沃德,深圳市瑞沃德

生命科技有限公司)及 O_2 1 L/min进行麻醉。待大鼠眼睑对光反应迟钝、脚趾收缩反应丧失后转移至操作台进行插管,插管完毕立即转移至MRI扫描床并连接呼吸机。使用呼吸机驱动呼吸并将频率保持在60次/min,呼吸门控用于在平台期触发采集以抑制运动伪影。扫描过程中,给予1%~2%异氟烷及 O_2 1 L/min维持麻醉,使用循环水加热垫将大鼠的温度保持在 37.5 ± 0.2 °C。待大鼠状态稳定后开始MRI扫描。

1.3 气体刺激

实验过程中,通过气管插管配合呼吸机的方式给大鼠输送不同浓度百分比的 O_2 。首先持续2 min高氧基线期(100% O_2),然后依次给予10 min的低氧气体(10% O_2 +90% N_2)以及10 min的高氧气体(100% O_2)。由于大鼠在MRI扫描前的准备过程和定位像的扫描过程中均处于高氧(100% O_2)状态,因此气体刺激的前2 min为确保大鼠肾脏已经达到稳定状态,并将该时间段内采集得到的数据以及定量结果作为基线值。

1.4 MRI扫描

所有MRI扫描均使用9.4 T小动物MRI扫描仪(BioSpin, Bruker Corp, Ettlingen)进行,发射线圈为体线圈,接收线圈为四通道大鼠心脏线圈。

利用矢状位和横断面的扫描图像确定大鼠双肾的最大横截面,取肾脏中心层作为成像层。所有的成像序列均采用单层2D冠状位。采用快速采集弛豫增强(RARE)序列采集高分辨率 T_2 加权图像(T_2WI)以显示肾脏结构信息。在气体刺激阶段采用mGRE序列采集BOLD-MRI图像,采用FID-EPI序列(Bruker平台, GRE-EPI序列命名为FID-EPI)采集 T_2^*WI 。其中FID-EPI序列的重复时间(TR)设置为1000 ms(即1 s),这是实现高时间分辨率的关键参数。1 s的成像时间分辨率正好与大鼠的呼吸频率(60次/min)相对应,通过呼吸门控技术在每次呼吸周期的平台期进行采集图像可以减少运动伪影。回波时间(TE)设为最短的时间8.458 ms,以减少 T_2^* 加权信号的衰减,同时更快地采集回波信号。各序列具体的MR扫描参数(表1)。

在22 min的气体刺激过程中,mGRE序列以约9 s的时间分辨率连续扫描,每只大鼠采集140帧数据,即序列采集的重复次数为140次;FID-EPI序列以1 s的时间分辨率连续扫描,每只大鼠采集1320帧数据,即序列采集的重复次数为1320次。

1.5 数据处理

所有数据均使用MATLAB(R2021b, MathWorks)处理。采集的原始图像采用3D非局部均值滤波方法进行去噪,具体参数设置为:搜索窗口=5×5×5,权重weight=1(共享权重),平滑程度smooth=50。

T_2^* 通过以下单指数衰减模型进行拟合:

表1 各序列具体的MR扫描参数

Tab.1 MR scan parameters for each sequence

| MR scan sequence | RARE | mGRE | FID-EPI |
|-------------------------------|---------|------------------------------|---------|
| TE (ms) | 45 | 2-33.05 ($\Delta TE=2.07$) | 8.458 |
| TR (ms) | 3500 | 40.553 | 1000 |
| FA (°) | - | 15 | 60 |
| FOV (mm ²) | 55×55 | 55×55 | 55×55 |
| Matrix size | 110×110 | 110×110 | 110×110 |
| Slice thickness (mm) | 1 | 1 | 1 |
| Resolution (mm ²) | 0.5×0.5 | 0.5×0.5 | 0.5×0.5 |
| Averages | 2 | 1 | 1 |
| Rare factor | 16 | - | - |
| Bandwidth (kHz) | - | - | 666.7 |
| Scan time (s) | 42 | 9 | 1 |

TE: Time of echo; TR: Time of repetition; FA: Flip angle; FOV: Field of view.

$$S(TE_i) = S_0 e^{-\frac{TE_i}{T_2^*}} \quad (1)$$

其中, $S(TE_i)$ 表示在第 i 个 TE 时刻采集到的信号强度, S_0 表示 TE=0 时的信号强度, T_2^* 表示为需要拟合的参数。

基于肾脏的解剖学结构,在 T_2 WI 上勾画感兴趣区域(ROI),包括皮质(CO),外髓外带(OSOM),外髓内带(ISOM),以及内髓(IM)4个部分。对于肾脏 CO, OSOM, ISOM 及 IM,分别绘制对应的动态 T_2^* -时间序列曲线(mGRE 序列)和动态 T_2^* W 信号值-时间序列曲线(FID-EPI 序列)。

1.6 对动态时间序列建立阶跃响应模型

对于从低氧切换到高氧的瞬时过程,采用二阶连续

时间系统的阶跃响应模型^[18, 25]对采集得到的动态 T_2^* W 和 T_2^* 曲线进行建模分析(图 1A)。

二阶连续时间系统的线性常系数微分方程的形式可以表示为:

$$\frac{d^2y(t)}{dt^2} + 2D\omega_n \frac{dy(t)}{dt} + \omega_n^2 y(t) = \omega_n^2 x(t) \quad (2)$$

其中, $x(t)$ 和 $y(t)$ 分别表示系统的输入和输出; D 表示阻尼常数,是一个无量纲参数,反映了系统从一个状态过渡到另一个状态的阻力大小; ω_n 表示该二阶连续时间系统固有的自然频率, ω_n 越大,系统响应的速度越快,即达到稳态值所需的时间更短。其具体形式取决于阻尼常数 D 和自然频率 ω_n ,不同阻尼常数 D 和不同自然频率 ω_n 对应的二阶系统阶跃响应(图 1B、C)。

根据阻尼常数 D 的不同,二阶连续时间系统的阶跃响应可以分为:

无阻尼($D=0$):系统响应为等幅振荡,最终无法趋于稳态值;

欠阻尼($0 < D < 1$):系统响应呈阻尼振荡,最终趋于稳定值(图 1A)。其振荡周期 T 可由公式计算:

$$T = \frac{2\pi}{\omega_n \sqrt{1 - D^2}} \quad (3)$$

临界阻尼($D=1$):系统在没有振荡的情况下以最快的速度达到稳态值;

过阻尼($D > 1$):系统达到稳态值的过程较为缓慢,不存在振荡。

对于肾脏 CO, OSOM, ISOM 及 IM 在不同时间点依次采集到的连续数据,采用 Levenberg-Marquardt 非线性最小二乘算法拟合得到阶跃响应的模型参数,并计算模型拟合优度 R^2 。

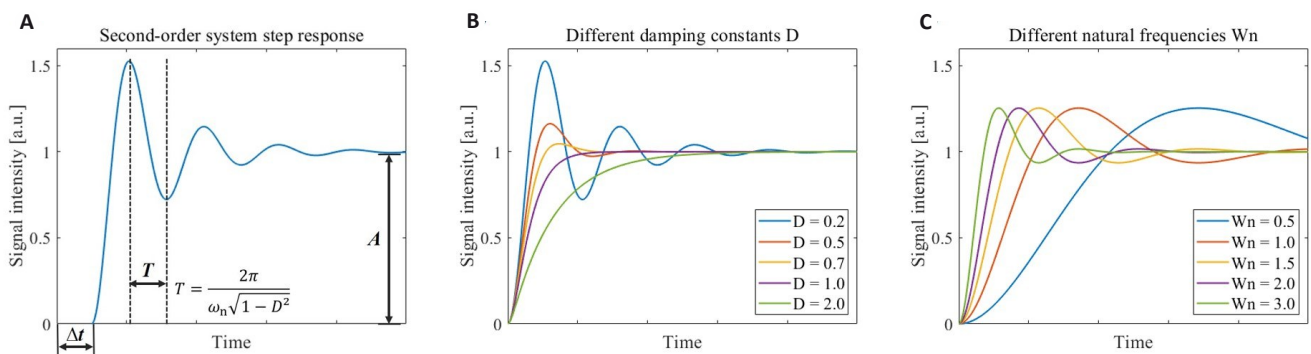


图1 二阶连续时间系统的阶跃响应模型

Fig. 1 Step response models for the second-order continuous-time system. A: Step response of the second-order system and the significance of its model parameters. B: Step response of the second-order system corresponding to different damping constants D . C: Step response of the second-order system corresponding to different natural frequencies ω_n .

本研究将大鼠肾脏看作一个系统, O_2 刺激看作系统的输入 $x(t)$, 肾脏对输入刺激的动态响应则为系统的输

出 $y(t)$ (图 2)。当大鼠肾脏受到不同 O_2 浓度的刺激时, 肾脏血氧系统会迅速地作出反应, 通过 T_2^* W-EPI 技术

实现对这一快速变化的监测。从切换气体到肾脏开始产生阶跃响应的过程中存在时间延时 Δt ,因此阶跃响应模型中的时间 t 均需要用 $t-\Delta t$ 代替。

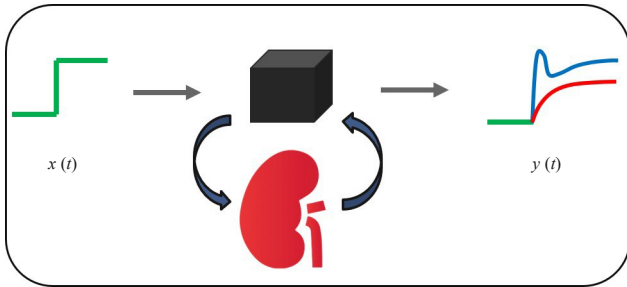


图2 肾脏系统的阶跃响应示意图

Fig.2 Schematic diagram of the step response of the renal system.

1.7 统计学分析

使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。数据采用均数±标准差表示,采用双样本 t 检验对比分析 2 种不同时间分辨率的模型参数定量结果。* $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR 成像分析

在 T_2 WI 上勾画 ROI (图 3A), 包括 CO、OSOM、ISOM 及 IM。气体刺激时序图以及在气体刺激各阶段对应的 T_2^* map 和 T_2^* WI 显示 (图 3B), 随着低氧气体的刺激, 大鼠肾脏的 T_2^* 值和 T_2^* W 信号值都下降; 在恢复高氧气体刺激后, 肾脏的 T_2^* 值和 T_2^* W 信号值均增加。

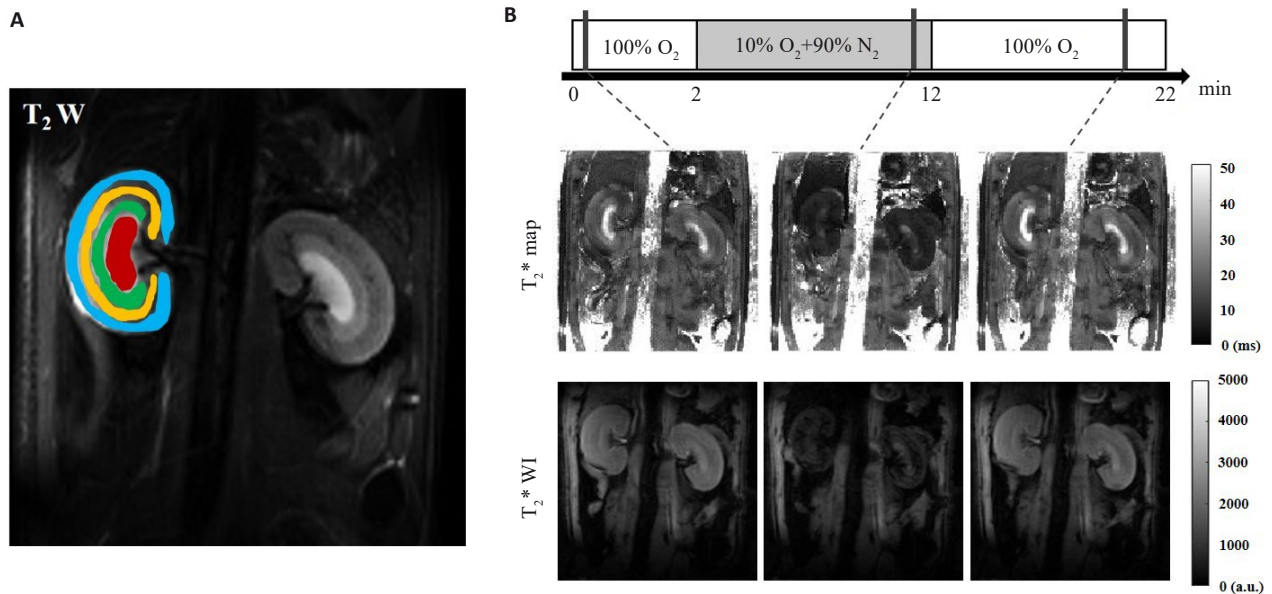


图3 在大鼠肾脏 T_2 WI 上勾画 ROI (CO 蓝色, OSOM 黄色, ISOM 绿色, IM 红色) 以及气体刺激时序图和在气体刺激各阶段对应的 T_2^* map 和 T_2^* WI

Fig.3 Placement of ROIs on T_2 WI obtained from MRI (A) and gas challenge protocol, T_2^* map and T_2^* WI acquired at each stage of gas challenge (B). ROI placement 4 anatomical layers of kidney-CO (blue), OSOM (yellow), ISOM (green), and IM (red) were used.

2.2 动态时间序列的建模分析

在交替的低氧-高氧气体刺激下, 其中一只大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM 及 IM 的动态 T_2^* 时间序列曲线 (图 4A) 和动态 T_2^* W 信号时间序列曲线 (图 4B), 阴影部分表示 10 min 的低氧气体持续阶段, 灰色曲线表示扫描得到的真实数据, 蓝色曲线表示使用阶跃响应模型拟合的结果。

大鼠肾脏所有 ROI 的 T_2^* 值和 T_2^* W 信号值在初始 2 min 的基线期均保持稳定, 随后在低氧气体的刺激下均开始下降。在高氧气体刺激下逐渐恢复, 但不同 ROI 的恢复过程不一样。ISOM 中显示, T_2^* 和 T_2^* W 信号快速上升并伴随有明显的过冲现象, 其中在 T_2^* 数据中的

过冲超过基线值约 11.1% (图 4A), 而在 T_2^* W 数据中的过冲超过基线值约 13.3% (图 4B), 过冲幅度提升了约 19.8%。在 OSOM 中, 也存在微弱的过冲现象。

大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM 及 IM 的动态 T_2^* 数据的阶跃响应模型拟合优度 R^2 分别为 0.989、0.994、0.977、0.987 (图 4A); 本研究提出的动态 T_2^* W-EPI 数据的拟合优度分别为 0.998、0.996、0.994、0.995 (图 4B)。相较于以往的动态 T_2^* 模型, 动态 T_2^* W-EPI 模型的拟合优度均有所提高。

2.3 模型拟合定量结果

对于从切换气体 (低氧-高氧) 到肾脏开始产生阶跃响应的的时间延时 Δt , 在 mGRE 序列生成的动态 T_2^* 数据

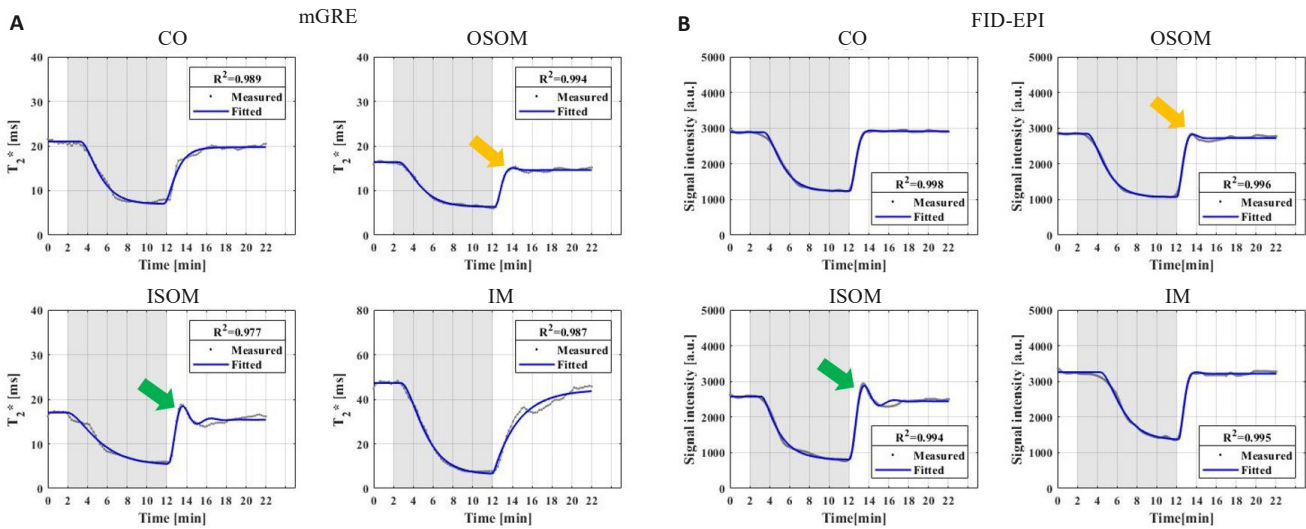


图4 大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM及IM的动态时间序列曲线

Fig.4 Dynamic T_2^* sequence curves (A) and dynamic T_2^*W signal sequence curves (B) in renal CO, OSOM, ISOM and IM of the same rat. The yellow and green arrows represent the overshoot phenomena of OSOM and ISOM, respectively.

的模型中(图5A),大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM及IM的时间延迟 Δt 分别为 24.5 ± 3.1 s、 19.5 ± 1.9 s、 18.8 ± 2.2 s、 23.4 ± 2.8 s。在FID-EPI序列生成的动态 T_2^*W 数据的模型中(5B),对应的时间延迟 Δt 分别为 17.1 ± 2.0 s、 11.3 ± 2.1 s、 8.2 ± 1.1 s、 12.3 ± 1.2 s,比动态 T_2^* 模型的时间延迟 Δt 缩短了29.4%、42.6%、56.4%、47.4%(均 $P < 0.0001$,图5C)。

对于二阶连续时间系统的自然频率 ω_n ,在动态 T_2^* 模型中,大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM及IM的自然频率 ω_n 分别为 0.038 ± 0.002 Hz、 0.035 ± 0.002 Hz、 0.023 ± 0.001 Hz、 0.021 ± 0.001 Hz。而动态 T_2^*W 数据氧阶跃模型的自然频率 ω_n 分别为 0.046 ± 0.005 Hz、 0.045 ± 0.005 Hz、 0.035 ± 0.004 Hz、 0.034 ± 0.005 Hz,比动态 T_2^* 模型的自然频率 ω_n 增加了21.1%、28.6%、52.2%、61.9%($P < 0.0001$)。

对于阻尼常数 D ,在动态 T_2^* 模型中,只有大鼠肾脏的OSOM和ISOM两部分的阻尼常数 D 小于1,分别为 0.84 ± 0.13 、 0.43 ± 0.08 ,而CO和IM的阻尼常数 D 大于1,分别为 1.41 ± 0.27 、 3.67 ± 0.31 ,在低氧到高氧的阶跃氧刺激下,大鼠肾脏的OSOM和ISOM的 T_2^* 值呈振荡恢复,对应的振荡周期 T 分别为 6.3 ± 0.6 min和 5.8 ± 0.3 min,而CO和IM的 T_2^* 值呈非振荡恢复。然而在动态 T_2^*W 数据的氧阶跃模型中,大鼠肾脏 CO, OSOM, ISOM及IM的阻尼常数 D 均小于1,分别为 0.80 ± 0.03 、 0.56 ± 0.06 、 0.35 ± 0.05 、 0.69 ± 0.07 ,在低氧到高氧的阶跃氧刺激下,大鼠肾脏所有ROI的 T_2^*W 信号值都呈振荡恢复,存在振荡周期 T ,分别为 4.1 ± 0.7 min、 2.9 ± 0.5 min、 3.1 ± 0.3 min、 3.7 ± 0.5 min。相较于mGRE序列的动态 T_2^* 模型,FID-EPI序列的动态 T_2^*W 模型拟合得到的阻尼常数 D 参数图可以显示出大鼠肾脏ISOM的更多细节。

3 讨论

本研究利用低氧气体(10% O_2 +90% N_2)到高氧气体(100% O_2 ,最高氧浓度)的快速切换,对大鼠产生阶跃氧刺激^[26],对mGRE序列采集得到的动态 T_2^* 数据和FID-EPI序列采集得到的动态 T_2^*W 数据分别用二阶阶跃响应模型进行拟合。以mGRE序列数据定量得到的模型参数作为标准,当动态成像时间分辨率从9 s提升到1 s时,对比模型参数的定量结果,以此评估本研究提出的高时间分辨率动态 T_2^*W -EPI技术监测肾脏氧合水平的能力。

实验结果显示,动态 T_2^*W 数据的模型拟合优度 R^2 均有所提高。这是因为当动态成像时间分辨率提高时,可以在相同的气体刺激时间内采集到更多的数据信息,有助于动态数据的阶跃响应模型拟合,从而得到更高的拟合精度。这也进一步验证了使用连续时间系统的阶跃响应模型对观测到的动态时间序列建模分析的可行性。

通过对动态 T_2^* 数据进行建模分析,观察到从低氧切换到高氧,只有大鼠肾脏的OSOM和ISOM的阻尼常数 D 小于1,呈振荡恢复,且ISOM的振荡更明显。这种振荡的过冲现象可能与肾血流量自动调节机制^[27, 28]以及肾髓质更容易处于缺氧状态有关^[3, 29]。肾脏在正常生理情况下血流非常丰富,为心输量的25%,但供给髓质的血流量仅占肾脏血流总量的10%^[3, 5, 7]。肾髓质血管独特的“U”形结构使氧气易于弥散分流,造成氧供应量下降;且髓质生理功能耗氧较大,使其更容易处于缺氧状态^[30-33]。而肾髓质又被分为外髓质和内髓质,它们在解剖结构和功能上有显著差异,对缺氧也会作出不同反应^[34, 35]。外髓质主要负责初级尿液的形成,维持肾小管对物质的重吸收等生理功能耗氧较大,在缺血缺氧的

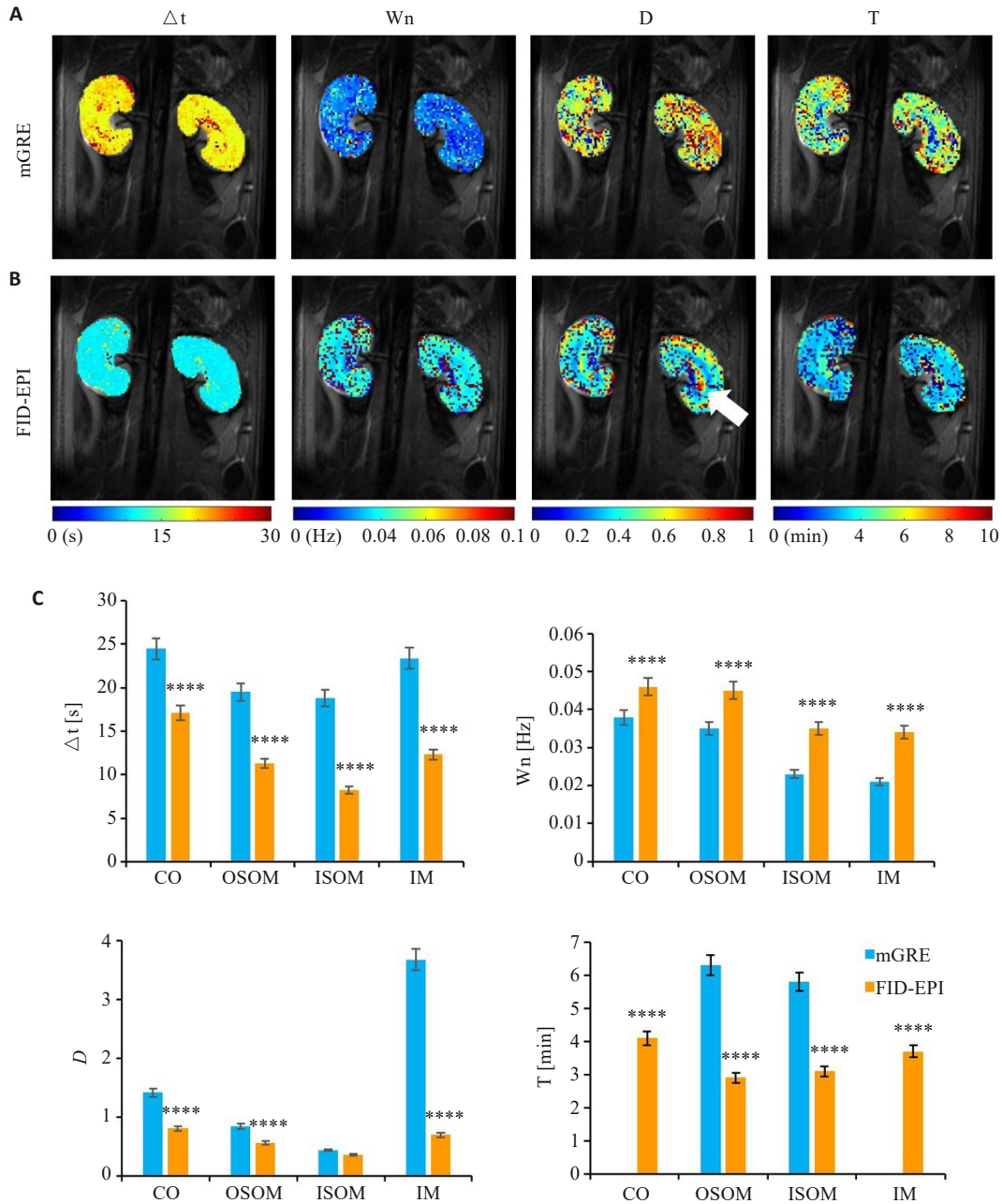


图5 mGRE和FID-EPI序列的动态数据的模型参数分析

Fig.5 Model parameter analysis of dynamic data of mGRE and FID-EPI sequences. A: Model parameter maps of mGRE. B: Model parameter maps of FID-EPI. C: Comparison of model parameters. **** $P < 0.0001$ vs mGRE.

情况下容易出现血管充血,不利于肾内循环,对缺氧更为敏感;而内髓质主要负责尿液的浓缩,对缺氧的耐受性较强,具有一定的自我保护机制^[36,37]。当大鼠肾脏受到低氧气体的刺激时,肾脏组织的血氧分压(PO_2)降低,由于氧供不足,为了维持肾脏组织的正常需氧代谢,氧合血红蛋白中的氧分子释放量增加,引起血液中的脱氧血红蛋白浓度升高。此时肾脏会通过局部血管的舒张来增加血流量,以应对缺氧的情况^[25]。当恢复高氧刺激时,肾脏组织的 PO_2 逐渐恢复,随着氧供逐渐充足,血红蛋白重新结合氧分子,此时血液中的脱氧血红蛋白浓度降低。肾脏的自我调控机制逐渐将血管收缩回到正常

状态,避免过度灌注对肾脏微循环的影响^[28,38]。外髓质(OSOM和ISOM)的血管收缩可能导致短暂的局部缺血,从而可能引起代偿性舒张的振荡反应^[39],在阶跃氧刺激下更容易出现过冲现象。此外,有研究通过大鼠肾髓质模型发现了ISOM中的束间区域是对缺氧最为敏感的部位之一^[40],这可能导致在低氧-高氧过程中出现相较于OSOM更明显的过冲现象。

对于动态 T_2^*W 数据,大鼠肾脏OSOM和ISOM同样出现了这种过冲现象。不同的是,当成像时间分辨率提高到1s时,肾脏CO和IM的阻尼常数 D 也小于1,呈现轻微的振荡恢复,提示高时间分辨率动态 T_2^*W -EPI

可以监测到之前研究未曾发现的变化,但需要进一步验证。已有研究表明,正常生理情况下,由于动静脉分流以及不同节段的肾小管耗氧量不同,导致肾脏CO中的PO₂存在异质性^[41]。尽管肾CO的高血流量使其氧供相对充足,但这种PO₂的异质性,也可能导致了CO容易受到缺氧损伤。另外,通常情况下IM处于“高耗氧、低供氧”的状态,在10%O₂缺氧状态下,细胞代谢产生的ATP耗尽,可能引起细胞坏死,增加损伤风险^[42,43]。当肾脏处于缺氧到高氧的快速变化过程中,由于CO和IM的结构功能和氧供需要的不同,可能也会引起过冲现象。然而,本研究使用的高时间分辨率动态成像可以捕捉到这一动态过程的瞬时变化,尤其是在ISOM中,当动态成像时间分辨率由9 s提升到1 s,本研究提出的T₂*W-EPI监测到了更明显的过冲现象,具体为过冲幅度相对提升了19.8%,说明T₂*W-EPI在快速动态成像方面更敏感,能够反应更精细的动态响应。

本研究还发现,在动态T₂*W数据中,大鼠肾脏的CO, OSOM, ISOM及IM的时间延迟 Δt 均缩短。本研究通过脉搏血氧仪测量了大鼠足部的血氧饱和度来进行验证性实验,结果显示,从低氧切换到高氧气体,大鼠足部的血氧饱和度呈阶跃状改变并在10 s左右开始恢复且在30 s内完成恢复,这与之前的研究结果基本一致^[18]。此外,高时间分辨率动态T₂*W数据拟合得到的二阶连续时间系统的自然频率 ω_n 均变大,表明系统响应的速度更快,肾脏以更快得速度调整血流和氧供以适应生理需求。这些结果均提示,本研究通过时间分辨率为1秒的动态T₂*W-EPI可以监测到大鼠肾脏对于阶跃氧刺激更稳定且更快速的氧合变化。

然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究的对比分析仅限于正常肾脏,并未在肾脏疾病模型中进行验证实验。Zhao等^[18]研究发现阻尼常数 D 在急性肾损伤大鼠肾脏OSOM和ISOM中相较于健康肾脏分别增加了3.7倍和10.0倍。未来研究中需要探究高时间分辨率动态T₂*W-EPI技术在一些具有明显病理改变的模型中的应用,如缺血再灌注引起的急性肾损伤的肾脏模型^[44]。其次,本研究未探究扫描过程中麻醉对大鼠肾脏血流、血氧的影响。已有研究表明,异氟烷等常用麻醉剂可能引起肾脏血管的扩张、血流量的改变,以及可能对肾小管的代谢存在抑制作用,从而可能对大鼠肾脏的血氧系统响应产生影响^[45]。最后,尽管本研究使用的低氧气体(10% O₂)和高氧气体(100% O₂)是目前科学研究中较常用的气体刺激,但10%O₂低氧刺激大部分仅限于动物实验,其临床转化仍需进一步探究。10% O₂的低氧刺激接近于重度缺氧的病理状况,较为极端,相当于约5000 m海拔的PO₂,在人体内可能引起心血管应激反应和安全性问题,特别是有基础疾病的患者群体^[46]。

未来的研究可以考虑更温和的氧刺激方案。

综上所述,本研究表明,在交替低氧-高氧气体的阶跃氧刺激下,时间分辨率为1 s的动态T₂*W-EPI实现了大鼠肾脏氧合水平变化更快速的监测,为肾脏疾病的早期发现提供了潜在的影像学工具。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Preuss HG. Basics of renal anatomy and physiology[J]. Clin Lab Med, 1993, 13(1): 1-11.
- [2] Bane O, Seeliger E, Cox E, et al. Renal MRI: from nephron to NMR signal[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 58(6): 1660-79.
- [3] Levassort H, Essig M. The kidney, its anatomy and main functions[J]. Soins Gerontol, 2024, 29(165): 10-20.
- [4] Brezis M, Rosen S, Silva P, et al. Renal ischemia: a new perspective[J]. Kidney Int, 1984, 26(4): 375-83.
- [5] Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease[J]. N Engl J Med, 1995, 332(10): 647-55.
- [6] Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Renal hypoxia in CKD; pathophysiology and detecting methods[J]. Front Physiol, 2017, 8: 99.
- [7] Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Renal physiology [J]. Bull Cancer, 2012, 99(3): 237-49.
- [8] Franzin R, Stasi A, Fiorentino M, et al. Renal delivery of pharmacologic agents during machine perfusion to prevent ischaemia-reperfusion injury: from murine model to clinical trials[J]. Front Immunol, 2021, 12: 673562.
- [9] Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. Cells, 2019, 8(3): E207.
- [10] Cantow K, Evans RG, Grosenick D, et al. Quantitative assessment of renal perfusion and oxygenation by invasive probes: basic concepts[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2216: 89-107.
- [11] Cantow K, Ladwig-Wiegard M, Flemming B, et al. Monitoring renal hemodynamics and oxygenation by invasive probes: experimental protocol[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2216: 327-47.
- [12] Yeh TH, Tu KC, Wang HY, et al. From acute to chronic: unraveling the pathophysiological mechanisms of the progression from acute kidney injury to acute kidney disease to chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1755.
- [13] Niendorf T, Gladysz T, Cantow K, et al. Magnetic resonance imaging of renal oxygenation[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(7): 483-502.
- [14] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields[J]. Magn Reson Med, 1990, 14(1): 68-78.
- [15] Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI[J]. Circulation, 1996, 94(12): 3271-5.
- [16] 杨桂香, 梅颖洁, 吕健, 等. 血氧水平依赖磁共振成像评估急性马兜铃酸肾病大鼠肾脏氧合水平变化[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 528.
- [17] Pohlmann A, Hentschel J, Fechner M, et al. High temporal resolution parametric MRI monitoring of the initial ischemia/

- reperfusion phase in experimental acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57411.
- [18] Zhao K, Pohlmann A, Feng Q, et al. Physiological system analysis of the kidney by high-temporal-resolution T2 monitoring of an oxygenation step response[J]. *Magn Reson Med*, 2021, 85(1): 334-45.
- [19] Priatna A, Epstein FH, Spokes K, et al. Evaluation of changes in intrarenal oxygenation in rats using multiple gradient-recalled echo (mGRE) sequence[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 9(6): 842-6.
- [20] Markl M, Leupold J. Gradient echo imaging[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 35(6): 1274-89.
- [21] Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second[J]. *Science*, 1991, 254(5028): 43-50.
- [22] Mansfield SP. EPI - in the beginning[J]. *J Magn Reson*, 2011, 213(2): 532.
- [23] Jin N, da Silveira JS, Jolly MP, et al. Free-breathing myocardial T2* mapping using GRE-EPI and automatic non-rigid motion correction [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17: 113.
- [24] Kundu P, Inati SJ, Evans JW, et al. Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI[J]. *NeuroImage*, 2012, 60(3): 1759-70.
- [25] Wronski T, Seeliger E, Persson PB, et al. The step response: a method to characterize mechanisms of renal blood flow autoregulation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 285(4): F758-64.
- [26] Boss A, Martirosian P, Jehs MC, et al. Influence of oxygen and carbogen breathing on renal oxygenation measured by T2*-weighted imaging at 3.0 T[J]. *NMR Biomed*, 2009, 22(6): 638-45.
- [27] Seeliger E, Wronski T, Ladwig M, et al. The renin-angiotensin system and the third mechanism of renal blood flow autoregulation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(6): F1334-45.
- [28] Edwards A, Kurtcuoglu V. Renal blood flow and oxygenation[J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2022, 474(8): 759-70.
- [29] Głowiczki ML, Glockner J, Gomez SI, et al. Comparison of 1.5 and 3 T BOLD MR to study oxygenation of kidney cortex and medulla in human renovascular disease[J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(9): 566-71.
- [30] Pohlmann A, Arakelyan K, Hentschel J, et al. Detailing the relation between renal T2* and renal tissue PO2 using an integrated approach of parametric magnetic resonance imaging and invasive physiological measurements[J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(8): 547-60.
- [31] Ganesh T, Estrada M, Duffin J, et al. T2* and T1 assessment of abdominal tissue response to graded hypoxia and hypercapnia using a controlled gas mixing circuit for small animals[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(2): 305-16.
- [32] Gardiner BS, Smith DW, O' Connor PM, et al. A mathematical model of diffusional shunting of oxygen from arteries to veins in the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(6): F1339-52.
- [33] Donati OF, Nanz D, Serra AL, et al. Quantitative BOLD response of the renal medulla to hyperoxic challenge at 1.5 T and 3.0 T[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(10): 1133-8.
- [34] Evans RG, Smith DW, Lee CJ, et al. What makes the kidney susceptible to hypoxia[J]? *Anat Rec: Hoboken*, 2020, 303(10): 2544-52.
- [35] Wang R, Lin Z, Yang X, et al. Noninvasive evaluation of renal hypoxia by multiparametric functional MRI in early diabetic kidney disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 55(2): 518-27.
- [36] Li ZL, Liu BC. Hypoxia and renal tubulointerstitial fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 467-85.
- [37] Crislip GR, Patel B, Mohamed R, et al. Ultrasound measurement of change in kidney volume is a sensitive indicator of severity of renal parenchymal injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(3): F447-57.
- [38] Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, et al. Renal and cerebral hypoxia and inflammation during cardiopulmonary bypass[J]. *Compr Physiol*, 2021, 12(1): 2799-834.
- [39] Arnoux G, Serre J, Verissimo T, et al. The preferential injury of outer renal medulla after ischemia-reperfusion relies on high oxidative metabolism [J]. *bioRxiv*, 2024: 2024.09.12.612245.
- [40] Sgouralis I, Evans RG, Layton AT. Renal medullary and urinary oxygen tension during cardiopulmonary bypass in the rat[J]. *Math Med Biol*, 2017, 34(3): 313-33.
- [41] 游勇, 陈丽. 呼吸衰竭的相关研究 [J]. *临床医学进展*, 2025, 15(4): 2024-30.
- [42] Kim N, Voicu L, Hare GM, et al. Response of the renal inner medulla to hypoxia: possible defense mechanisms[J]. *Nephron Physiol*, 2012, 121(1/2): 1-7.
- [43] Lee CJ, Gardiner BS, Evans RG, et al. Analysis of the critical determinants of renal medullary oxygenation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(6): F1483-502.
- [44] Selby NM, Francis ST. Assessment of acute kidney injury using MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2025, 61(1): 25-41.
- [45] 叶常红, 杨燕玲. 七氟烷与异氟烷吸入麻醉对肝肾功能影响的比较 [J]. *中国基层医药*, 2012, 19(10): 1560-1.
- [46] Evans RG, Goddard D, Eppel GA, et al. Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(4): R931-40.

(编辑:林萍)