

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.012

早期糖尿病肾病大鼠模型磁共振弥散加权成像的初步研究*

胡小艳 王 强 苟 杰 林 伟 李文波[△]

(成都市中西医结合医院 / 成都市第一人民医院放射科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨早期糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)模型大鼠磁共振弥散加权成像(Diffusion Weight Imaging, DWI)肾实质 ADC 值变化规律。**方法:**将 20 只清洁级雄性 SD 大鼠随机分成两组,糖尿病肾病组(DN 组)12 只,正常对照组(NC 组)8 只;DN 组给予 60 mg/kg 链尿佐菌素腹腔注射诱导糖尿病肾病模型,NC 组按照相同方法、相同剂量柠檬酸缓冲液腹腔注射;并对最终糖尿病模型造模成功并且存活的 8 只 DN 大鼠、8 只 NC 大鼠进行 MRI 扫描,包括常规轴位 T₁WI、T₂WI 扫描及 DWI 扫描;扫描结束后收集血液送血肌酐及双肾组织进行病理检查。并测量每只大鼠双肾皮、髓质的 ADC 值。**结果:**造模后, DN 组大鼠血糖明显升高、尿量明显增加、体重明显减低, DN 组大鼠肾脏出现不同程度病理损伤,符合早期 DN 病理改变。DN 组大鼠肾脏皮、髓质 ADC 值分别为 $1.522 \pm 0.913 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.268 \pm 0.388 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 较 NC 组肾脏皮、髓质 ADC 值 $1.276 \pm 0.341 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.011 \pm 0.217 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 增高, 两组比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** DWI 成像 ADC 值可能反映早期糖尿病肾病肾脏功能的变化。

关键词: 磁共振扩散加权成像; 糖尿病肾病; 表观弥散系数; 大鼠

中图分类号: R-33; R587.2; R445.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)02-264-04

A Preliminary Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Early Diabetic Nephropathy Rats*

HU Xiao-yan, WANG Qiang, GOU Jie, LIN Wei, LI Wen-bo[△]

(Department of Radiology, Chengdu Integrated TCM&Western Medicine Hospital / Chengdu First People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of ADC value in renal parenchyma of early diabetic nephropathy (DN) using diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI). **Methods:** 20 healthy male SD rats were randomly divided into diabetic group of 12 rats (DN group) and normal control of 8 rats (NC group). We injected intraperitoneally 60 mg/kg streptozotocin in DN group to establish the model of diabetic nephropathy. The NC group was injected the same dose of citrate buffer in the same way. Finally, there were eight DN rats which modeled Successfully and surviving and eight NC rats underwent MR scan. The scan sequences include axial T₂WI, T₁WI and DTI sequence. At the end of the scan, we killed all rats immediately, and collected the blood sample to exam the serum creatinine and double kidney tissues for pathological examination. The ADC value of renal parenchyma in each rat were measured. **Results:** After modeling, the blood glucose, urine volume and body weight in DN group were significantly increased, and there was significant difference between the two groups. The pathological changes of kidney in DN group were consistent with the pathological changes of early DN. The ADC values of renal cortex ($1.522 \pm 0.913 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and medulla ($1.268 \pm 0.388 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) in DN group were higher than those of in NC group ($1.276 \pm 0.341 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.011 \pm 0.217 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), and there was statistical significance between the two groups. **Conclusions:** The ADC value of DWI can reflect the changes of renal function in early stage of diabetic nephropathy.

Key words: Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging; Diabetic Nephropathy; Apparent dispersion coefficient; Rats

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R587.2; R445.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-264-04

前言

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的微血管并发症, 是导致终末期肾衰竭 (End Stage Renal Disease, ESRD) 的常见原因^[1-3], 一旦发展成为终末期肾病, 病情

不可逆转, 只能通过替代治疗维持生命^[4-6], 大大降低了患者的生活质量、增加家庭和社会的经济负担^[7]。目前, DN 的临床诊断主要依靠如微量白蛋白尿、血肌酐、尿肌酐等实验室检查方法^[8,9], 但这些实验室检查方法很难评估其肾脏病理损害程度。肾脏穿刺活检是评估 DN 病理变化的金标准, 但由于其属

* 基金项目: 成都市科技惠民项目 (2015-HM01-00462-SF)

作者简介: 胡小艳 (1990-), 硕士研究生, 主要研究方向: 影像诊断学, E-mail: 615313178@qq.com

[△] 通讯作者: 李文波 (1971-), 副主任医师, 主要研究方向: 影像诊断学, E-mail: lwbo@163.com

(收稿日期: 2019-04-28 接受日期: 2019-05-23)

于有创性检查且有一定禁忌症,临床运用受到很大局限。随着磁共振技术的不断发展,磁共振功能成像技术在糖尿病肾病的运用越来越多,DWI成像是基于水分子的布朗运动原理,可以定性和定量评价组织的结构和功能改变^[10-13]。本研究以早期DN大鼠模型作为研究对象,运用DWI功能磁共振成像技术,对早期DN大鼠肾脏进行无创的影像检查,探讨ADC值评估早期DN肾脏功能改变的可行性,为临床早期诊断DN提供无创、可视化、精准的影像诊断方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 实验动物 选取清洁级雄性SD大鼠20只,购买于四川大学华西基础动物房,体质量在200 g~270 g。全部实验动物均饲养在四川大学基础动物房。将大鼠随机分成两组:正常对照组(NC)和糖尿病肾病模型组(DN),NC组8只,DN组12只,所有动物正常饮食、水,单笼喂养,每笼4只,昼夜光线,通风良好,室内温度控制在22~25摄氏度,相对湿度控制在40%~70%左右。记录造模前每只大鼠的精神状况、活动量、毛发、饮食水量、体重、尿液、血糖等基本情况。DN组的实验大鼠给以1%链脲佐菌素用来诱导大鼠糖尿病模型^[14-17],NC组则用同等比例剂量的柠檬酸缓冲液。

1.1.2 模型成功的标准 按照国内外糖尿病模型的标准^[18,19],大鼠尾尖空腹静脉血 >16.7 mmol/L,且出现饮水量增加、饮食量增加、尿量增多、体重减少等"三多一少"症状时,则认为糖尿病模型造模成功。但此次实验的对象是早期DN大鼠,故此次DN模型的成功与否最后依据病理检查及生化检查为标准,本次实验采用Mogensen^[20]五型分期标准对DN组大鼠进行最终的分期。

1.1.3 实验设备及扫描参数 本次扫描设备采用3.0T GE MRI,膝关节线圈,轴位扫描。 T_1WI 采用FSE序列,层厚/间隔:2.0 mm/0.2 mm,TR/TE:360.0 ms/9.5 ms,FOV:8.0 mm×8.0 mm,矩阵160×128,NEX:4; T_2WI 采用FSE序列,层厚/间隔:2.0 mm/0.2 mm,TR/TE:1918.0 ms/68.0 ms,FOV:8.0 mm×8.0 mm,矩阵160×128,NEX:4;DWI采用SE序列,b值取

600 s/mm²,层厚/间隔:2.0 mm/0.2 mm,TR/TE:4000 ms/89 ms,FOV:8.0 mm×8.0 mm,矩阵160×128,NEX:4.00。扫描完成后,全部图像自动传送到磁共振后处理工作站(AW4.5),由两名工作5年以上的医师采用盲法对图像的质量进行评价,在每个肾脏肾门层面,分别在皮质区、髓质区手动画取6个感兴趣区(ROI),每个ROI面积大约2~3 mm²,测量该区域的ADC值,最后取六次测得的皮质、髓质ADC值的平均值。

1.1.4 病理检查 在磁共振扫描结束后,处死并解剖大鼠,分离出双侧肾脏,用4%的甲醛液固定、脱水、包埋切片,送HE染色。

1.2 统计学分析

使用SPSS17.0统计软件统计分析所有数据。检验水准 α 取0.05为差异有统计学意义。对所有定量数据进行正态分布、方差齐性检验,正态分布的定量资料用" $\bar{x} \pm s$ "表示,用T检验进行组间比较;对不是正态分布的定量资料用" $M \pm Q_R$ "表示,采用非参数检验Mann-Whitney Test方法进行组间比较。

2 结果

2.1 一般情况及生化检查

造模后,DN组的动物开始出现精神萎靡、少动、脱毛、多饮、多食、消瘦等表现。造模后3天测量每只大鼠的空腹血糖,DN组大鼠血糖明显增高,都高于16.7 mmol/L,有部分大鼠血糖过高,测出High值,平均血糖为 30.69 ± 2.07 mmol/L,NC组大鼠造模后平均血糖为 5.52 ± 0.62 mmol/L,两组比较差异有明显统计学意义;两组大鼠血肌酐及尿微量白蛋白比较无明显差异。

2.2 病理结果

NC组所有大鼠肾脏共16个肾脏均未出现明显损伤改变。DN组大鼠共16个肾脏都出现了不同程度的病理损伤,16个肾脏都出现肾小球萎缩、肾小囊变大等,有一些肾小囊内可见渗出物、有一些肾小囊呈空泡改变;肾小管的上皮细胞有水肿,肾小管扩张,在一些肾小管的管腔里可以看到细胞碎片。根据上文提到的DN病理分期标准,DN组大鼠符合早期DN改变。见图1。

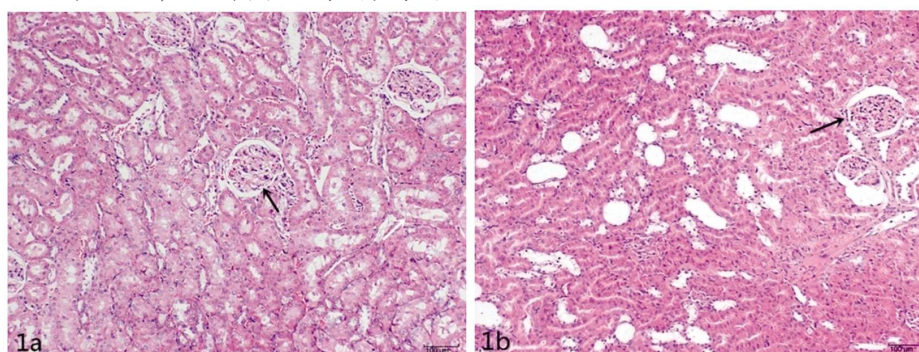


图1a、1b分别为NC组和DN组肾脏HE染色图片,黑色箭头所指为肾小球,NC组肾小球未见明显异常改变;

DN组肾小球萎缩,肾小囊扩大,肾小囊内有分泌物填充;白色箭头所指为肾小管,NC组肾小管结构没有看到明显异常改变,

DN组大鼠肾小管有扩张,肾小管的上皮细胞有肿胀,在一些肾小管内可看到细胞碎片。

Fig. 1a~1b are the HE staining of kidney in NC group and DN group. The black arrow indicated the glomerulus in NC group, and there was no obvious abnormal change in glomerulus. In DN group, glomerular atrophy, enlargement of renal microcapsule and filling with secretions in renal microcapsule were observed. The white arrowhead refers to the renal tubules. No obvious abnormal changes in renal tubule structure were observed in NC group. In the DN group, the tubules were dilated and the epithelial cells of the renal tubules were swollen, and the fragments could be seen in some renal tubules.

2.3 MRI 检查

2.3.1 常规 MRI 成像 T_1WI 图像上, DN 组和 NC 组大鼠肾皮质、髓质均呈等信号, 皮、髓质分界不清, 两组大鼠 MRI 成像均未见明显的运动伪影、胃肠搏动伪影; 而在 T_2WI 图像上观察, 两组大鼠肾脏皮髓质均可分辨, 皮质呈等、稍短 T_2 信号影, 髓质的信号比皮质的信号稍高, 呈稍长的 T_2 信号改变; 从肉眼

观察, DN 组大鼠肾脏皮、髓质的分辨率较 NC 组稍显模糊。ADC 图显示, NC 组肾脏皮质和髓质的颜色有明显差异, 皮质呈青绿色, 髓质呈湖蓝色, 皮质和髓质分辨清楚; 但 DN 组大鼠皮质和髓质的分辨率较 NC 组减低, 髓质颜色加深, 皮髓质颜色差异变小。见图 2-4。

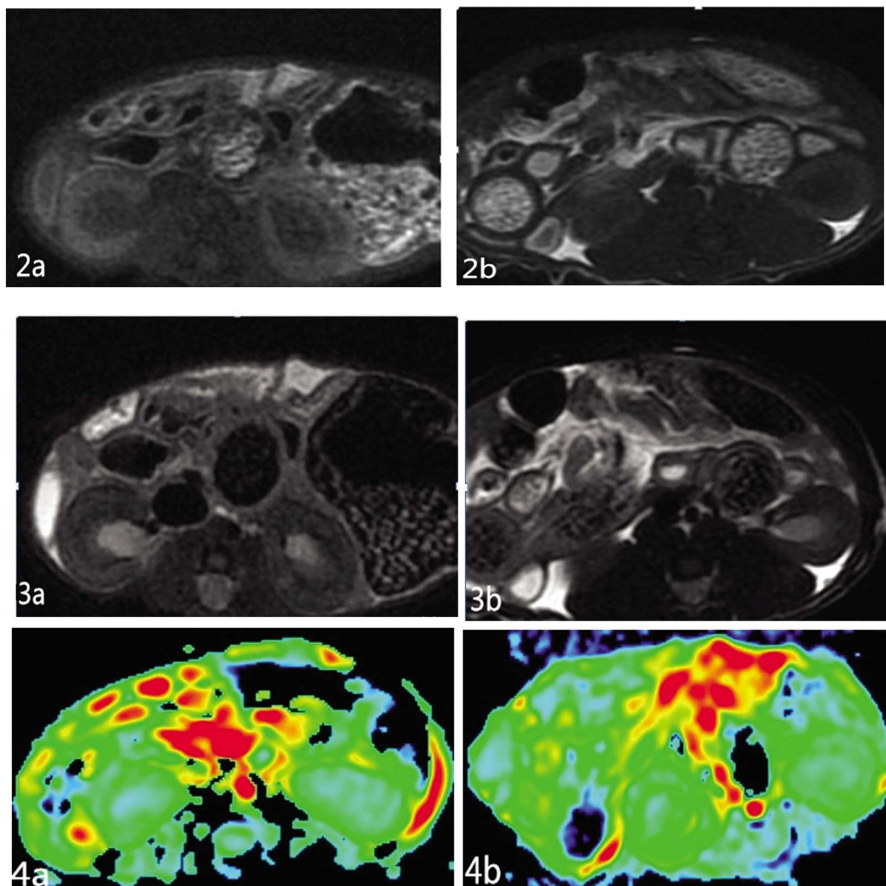


图 2a、2b 分别为 NC 组和 DN 组肾脏 T_1WI 图像, 皮髓质均呈等信号, 集合系统呈低信号, 皮质和髓质分界不清楚

图 3a、3b 分别为 NC 组和 DN 组肾脏 T_2WI 图像, 皮质和髓质可以分辨, 髓质信号稍高, 但与 NC 组比较, DN 组皮髓质分界稍模糊

图 4a、4b 分别为 NC 组和 DN 组肾脏 DWI 图, 两组大鼠肾脏皮髓质均可分辨, 皮质呈青绿色, 髓质呈湖蓝色, 但 DN 组肾脏髓质颜色加深, 皮髓质颜色差异变小

Fig. 2a and 2b are the T_1WI images of the two groups. The cortex and medulla were isomorphic signal, and the collection system showed low signal intensity, and the boundary between cortex and medulla was not clear.

Fig. 3a and 3b are the T_2WI images of the two groups. The cortex and medulla of kidney can be distinguished. The signal of medulla is slightly higher, but compared with NC group, the division of cortex and medulla in DN group is slightly blurred.

Fig. 4a and 4b are the DWI images of the two groups. The cortex and medulla of kidney can be distinguished. The cortex was turquoise and the medulla was lake blue, but the color of renal medulla in DN group was deeper and the color difference of cortex and medulla was smaller.

2.3.2 ADC 值结果分析 DN 组大鼠肾脏皮质、髓质的 ADC 值较 NC 组大鼠肾脏皮髓质的 ADC 值增加, 详见表 1。

表 1 NC 组和 DN 组肾脏皮质、髓质 ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Table 1 The ADC value of renal cortex and medulla in NC and DN groups($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Groups	Number	Cortex	Medulla
NC Group	8	1.276 $\pm$ 0.341	1.011 $\pm$ 0.217
DN Group	8	1.522 $\pm$ 0.913	1.268 $\pm$ 0.388
<i>z</i>		1.131	1.259
<i>p</i>		0.037	0.025

3 讨论

DWI 能敏感的反应水分子弥散运动^[21-23],可以观察活体组织内水分子的运动情况,可以定性和定量观察组织的结构特征。自由水的扩散相对自由,扩散不受限制;相反,细胞内的水分子由于受到膜结构的约束和其他物质对水分子的吸附,扩散会受到限制,在 DWI 成像时信号会增加。Apparent Diffusion Coefficient(ADC),即表观扩散系数,是量化水分子扩散的定量指标^[24]。b 值是指弥散敏感系数,低 b 值($b < 100 \text{ s/mm}^2$)时,ADC 值受血流灌注的影响大,主要反应组织的血液灌注信息,而随着 b 值的增加,ADC 值受血液灌注的影响减小,中间 b 值和高 b 值($b > 500 \text{ s/mm}^2$)主要提供组织水分子的扩散信息^[25-27]。虽然 b 值越高,ADC 值越能反应水分子的扩散,但这并不代表 b 值越高越好,因为随着 b 值的增大,图像的质量会变差,信噪比会减低,反而影响了 ADC 值的真实性。所以,为了最大程度的反应水分子的扩散运动,同时又要兼顾图像的质量,本次研究的 b 值选择的是 600 s/mm^2 。

造模后 2 周,NC 组大鼠血肌酐、尿白蛋白及肾脏病理等指标均在正常范围内。DN 组大鼠血肌酐处于正常范围内,尿白蛋白值 $< 20 \mu\text{g/min}$,病理检查 DN 组大鼠肾脏都有不同程度的损伤,处于糖尿病肾病的早期。从本次实验的生化 and 病理检查结果来看,糖尿病动物模型在尿微量白蛋白阴性的时候,其肾脏已经出现了病理损伤。但是,在这个阶段,糖尿病患者的临床表现没有特异性,临床很容易忽视患者的肾功能损害情况。所以,在尿微量白蛋白出现的前期,DN 的诊断是非常困难的,此时的治疗只能是针对糖尿病本身的治疗,而没有对肾功能损害作出相应的处理措施,从而导致肾功损害进一步发展。

本次研究结果显示 DN 组双肾皮、髓质 ADC 值较 NC 组肾脏相应的 ADC 值增大,这一改变可能与肾脏的解剖结构、生理功能有很大关系。肾脏的主要功能是通过尿液的生成和排泄来维持机体中的水盐代谢均衡、酸碱平衡。这一过程依赖于肾小球对原尿的滤过、肾小管和集合管对原尿中的物质的重吸收功能。糖尿病患者早期肾脏血液灌注量增加,肾的血浆流量增多,肾小球滤过率(GFR)增加,每天生成原尿的量也随之增多,那么尿的重吸收量也相应的增加,因此临床前期 DN 的肾脏,水分子的运动量较正常健康人肾脏的运动量是加大的;不仅如此,在糖尿病肾病的早期,肾脏的病理改变主要是肾小球基底膜的轻度增厚、系膜轻度增生、肾小囊扩大以及肾小管的扩张等改变,病理损伤程度轻,尚不会影响原尿的生成和重吸收,此阶段肾脏的病理改变导致的水分子弥散运动所受到的限制是不明显的;即在临床前期的 DN 肾脏,早期肾脏高灌注对 ADC 值的影响所占的比重比肾脏的病理损伤对 ADC 值的影响所占的比重大,这一观点也被 Sigmund、YY Yan^[28,29]等学者证实。而 LU^[30]等对早期 DN 的研究发现,DN 组肾髓质的 ADC 值减小,与本研究有所差异,LU 的研究中,其研究对象是尿蛋白阳性、肾小球滤过率有减低的患者,而本次研究对象尚未出现明显蛋白尿,前者的病理损伤重,肾脏皮质、髓质水分子的弥散受到限制,故 ADC 值减小。

因此,早期 DN,肾脏水分子的弥散运动量增加,但运动尚

未受到限制,故肾脏的 ADC 值是增加的。

综上所述,早期 DN,其血肌酐、尿白蛋白尚未出现明显的改变,而其肾脏已有一定程度的病理损伤,其肾脏 ADC 值在此时期较正常大鼠肾脏的 ADC 值增加,可以反映糖尿病肾病早期肾脏功能的微观变化。但本次实验样本量较少,在以后的研究中会进一步加大样本含量及对 DN 的各个时期进行研究,为临床诊断 DN 提供更详实的实践及理论依据。

参考文献(References)

- [1] Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 395-423
- [2] Qian Y, Feldman E, Pennathur S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1439-1445
- [3] Ziyadeh FN. The extracellular matrix in diabetic nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 1993, 22: 736-744
- [4] 陈海高, 廖新媛, 刘日光. 腹膜透析与血液透析治疗糖尿病肾病的对比研究[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(1): 17-19
- [5] 黄振兴, 马志宏. 腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病临床疗效及安全性评价[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(6): 529-530
- [6] Weil E J, Fufaa G, Jones L I, et al. Effect of Losartan on prevention and progression of Diabetic Nephropathy in American Indians with Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes*, 2018, 67(3): 532-532
- [7] 郝玉婷, 林洁, 秦杰. 联合检测标志物在糖尿病肾病早期肾损伤诊断中的临床价值[J]. *西部医学*, 2018, 30(10): 1535-1538
- [8] 张利祥, 赵洁, 陈红彩, 等. 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C、尿 $\alpha 1$ - 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(80): 33-34
- [9] 回妍, 马聪, 吕睿婷, 等. 血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(1): 92-94
- [10] Li Q, Wang D, Zhu X, et al. Combination of renal apparent diffusion coefficient and renal parenchymal volume for better assessment of split renal function in chronic kidney disease [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 108: 194-200
- [11] Feng YZ, Chen XQ, Yu J, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) at 3.0T: evaluation of early renal function changes in type 2 diabetic patients[J]. *Abdominal Radiology*, 2018, 43(10): 2764-2773
- [12] Xu XQ, Palmer SL, Lin XZ, et al. Diffusion-weighted imaging and pathology of chronic kidney disease: initial study [J]. *Abdominal Radiology*, 2018, 43(7): 1749-1755
- [13] Emre T, Kilickesim O, Buker A, et al. Renal function and diffusion-weighted imaging: a new method to diagnose kidney failure before losing half function[J]. *Radiologia Medica*, 2016, 121(3): 163-172
- [14] 高俊丽, 朱赞洁, 王巍巍, 等. 左肾切除术联合链脲佐菌素腹腔注射诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(5): 306-311
- [15] 姚蓝, 张雨洁, 王健, 等. 高脂高糖与低剂量链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠模型的建立[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(17): 12-15
- [16] Woo Suk C, Oh Seong K, Sung Yong C, et al. Effect of chronic administration of PDE5 combined with glycemic control on erectile function in streptozotocin-induced diabetic Rats[J]. *J Sex Med*, 2015, 12(3): 600-610

(下转第 272 页)

- [14] 杨赛,王桂兰,容嘉妍,等.中山市婴幼儿喘息相关危险因素分析[J].临床儿科杂志, 2014, 32(2): 126-130
- [15] 陈晓媛,高英,马金海,等.婴幼儿喘息的相关因素分析[J].宁夏医学杂志, 2015, 37(2): 151-153
- [16] 张春晖,季伟.儿童反复呼吸道感染与影响因素关系的探讨,兰州大学, 2006
- [17] Hardy RD, Jaf his, Olsen K, et al. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine My-coplasma pneumoniae pneumonia model[J]. Infect Immun, 2001, 69(6): 3869-3876
- [18] 张碧卉. 儿童反复呼吸道感染的影响因素 Logistic 回归分析[J].江西医药, 2016, 51(3): 263-265
- [19] 高海霞,王志勇.儿童反复呼吸道感染与自身免疫功能及气道高反应性的相关因素研究[J].河北医药, 2012, 34(17): 2629-2630
- [20] 马瑞琴,曲百胜,刘瑞玲,等. 变应性鼻炎与气道高反应的关系[J].临床耳鼻咽喉科杂志, 2000, 14(2): 55-56
- [21] 刘宝娟,赖克方.变应性鼻炎患者的气道炎症及预后观察,广州医科大学, 2013
- [22] 马静波,金欣俐. 儿童反复呼吸道感染易感因素 Logistic 回归分析[J].江西医药, 2016, 51(3): 263-265
- [23] 安云芳,陈建军,程雷,等.过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015[J].中国耳鼻喉头颈外科, 2015, 22(8): 379-404
- [24] Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemensvon Pirquet Foundation [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2013, 24(2): 195-209
- [25] 魏雪,荣光生.过敏性疾病过敏原的检测[J].临床肺科杂志, 2018, 23(3): 551-562
- [26] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. Available from: <https://ginasthma.org>
- [27] 王莲,赵腾飞.280 儿童哮喘的过敏原检测临床分析[J].临床医药文献杂志, 2014, 1(7): 226-227
- [28] Baldaara R P, Fernandes Mde F, Baldaara L, et al. Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children[J]. Sao Paulo Med J, 2013, 131(5): 301-308
- [29] 陈进喜,白璐,刘志刚,等.反复喘息儿童体外过敏原检测及临床意义分析[J].实用临床医药杂志, 2014, 18(3): 133-135
- [30] 向莉,付亚南,王群.家庭内尘螨过敏原含量季节变化与儿童哮喘控制水平的相关性[J].中华儿科杂志, 2014, 52(3): 177-183
- [31] 徐亚娜,闻丽,夏以琳.儿童过敏原检测的临床意义及预防方法[J].检验医学与临床, 2014, 11: 392-393
- [32] 刘光辉.临床变态反应学[M]. 1 版.北京:人民卫生出版社, 2014: 23-33, 38-59, 288-294
- [33] 尧荣凤,姜培红,许国祥,等.过敏原检测对湿疹,过敏性鼻炎和哮喘患者的意义[J].检验医学, 2015, 30(5): 457-460
- [34] 杨利桃,黄秋花,贾小莉.变应性鼻炎患者血清总 IgE 和特异性 IgE 分析[J].临床和实验医学杂志, 2014, 13(11): 882-885
- [35] 潘伟,邹强.四种过敏性皮肤病患儿血清过敏原特异性 IgE 结果分析[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(2): 143-146

(上接第 267 页)

- [17] Gandhi S, Srinivasan B, Akarte AS. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic renal vascular complications in STZ-induced diabetic rats [J]. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 2013, 14(1): 3-13
- [18] Zehra Eren, Mehmet Yalçın Günel, Elif An Bakir. Effects of Paricalcitol and Aliskiren Combination Therapy on Experimental Diabetic Nephropathy Model in Rats [J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39: 581-590
- [19] 郭学军,邹移海,吴凌,等.链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型的影响因素探讨[J].动物医学进展, 2008, 29(4): 1-5
- [20] Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 1983, 32(2): 64-78
- [21] Thoeny HC, Zumstein D, SimonZoula S, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion weighted and BOLD MR imaging: initial experience[J]. Radiology, 2006, 241(3): 812-821
- [22] Thoeny HC, De Keyzer F. Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys[J]. Radiology, 2011, 259(1): 25-38
- [23] Taouli B, Beer AJ, Chenevert T, et al. Diffusion-Weighted Imaging Outside the Brain: Consensus Statement From an ISMRM-Sponsored Workshop[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(3): 521-540
- [24] Yildirim E, Kirbas I, Teksam M, et al. Diffusion weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis [J]. Eur J Radiol, 2008, 65(1): 148-153
- [25] Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, et al. Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29: 766-776
- [26] Cho GY, Moy L, Zhang JL, et al. Comparison of fitting methods and b-value sampling strategies for intravoxel incoherent motion in breast cancer[J]. Magn Reson Med, 2015, 74: 1077-1085
- [27] Zhang JL, Sigmund EE, Rusinek H, et al. Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney [J]. Magn Reson Med, 2012, 67: 89-97
- [28] Sigmund EE, Vivier PH, Sui D, et al. Intravoxel incoherent motion and diffusion-tensor imaging in renal tissue under hydration and furosemide flow challenges[J]. Radiology, 2012, 263(3): 758-769
- [29] YY Yan, S Hartono, T Hennedige, et al. Intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging of early renal fibrosis induced in a murine model of streptozotocin induced diabetes [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 3(38): 71-76
- [30] Lu L, Sedor JR, Gulani V, et al. Use of diffusion tensor MRI to identify early changes in diabetic nephropathy [J]. Am. J. Nephrol, 2011, 34(5): 476-482