

超声造影技术对慢性肾脏病患者长期预后的预测价值

马晴 徐焱 李红丽 张敏芳 王琴 谢园园 邵兴华 王春林 田磊
袁燕红 倪兆慧 牟姗

【摘要】 目的 评估超声造影技术对慢性肾脏病(CKD)患者长期预后的预测价值。
方法 收集2014年1月至2014年12月在上海交通大学医学院附属仁济医院诊断为CKD的住院患者临床资料122例,排除六氟化硫微泡药物过敏、妊娠、心肺功能不全、泌尿系结石、肿瘤等患者。按照估算肾小球滤过率[eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]分为 eGFR ≥ 60 组、eGFR 30 ~ 59 组和 eGFR < 30 组。肾脏超声造影检查获取相关超声参数。规律随访2年,终点事件定义为 eGFR 值较基线值下降 50%,或 Scr 较基线值翻倍,或进入终末期肾脏病(ESRD)。Cox 回归法分析 CKD 各期患者超声造影检查结果与预后的相关关系。**结果** 100 例患者入选,其中 CKD 1 ~ 2 期患者 78 例(78%),3 期患者 16 例(16%),4 ~ 5 期患者 6 例(6%)。中位随访时间 14.1 个月,至随访终点有 10 例(10%)患者肾脏病进展。3 组患者间左肾长度峰值强度的差异有统计学意义(分别 $P=0.014$, $P=0.010$)。多因素 Cox 回归分析结果提示,造影剂到达肾皮质峰值强度是肾脏预后不良的独立影响因素($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果提示,年龄、eGFR 基线值、峰值强度与 eGFR 下降率相关。峰值强度 < 12.27 db 患者肾脏预后差于峰值强度 ≥ 12.27 db 的患者($P=0.008$),其敏感度和特异度分别为 64% 和 88%。**结论** CKD 患者肾功能受损越重,造影剂到达肾皮质的峰值强度越低。峰值强度降低与肾功能下降速率、肾脏预后差相关,对评估 CKD 预后具有一定的临床应用价值。

【关键词】 超声检查,介入性; 肾功能不全,慢性; 预后; 峰值强度

基金项目: 港澳台科技合作专项资助(2014DFT30090);国家自然科学基金(81373865、81573748);上海市科委中医引领项目(14140903200);上海市科委优秀学术带头人计划资助(16XD1401900)

Contrast-enhanced ultrasound predicts the long-term prognosis of chronic kidney disease patients

Ma Qing, Xu Yao, Li Hongli, Zhang Minfang, Wang Qin, Xie Yuanyuan, Shao Xinghua, Wang Chunlin, Tian Lei, Yuan Yanhong, Ni Zhaohui, Mou Shan. Department of Nephrology, Molecular Cell Lab for Kidney Disease, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Mou Shan, Email: shan_mou@shsmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the ability of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) as a prognostic indicator of renal function in chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods** A total of 122 patients with CKD were collected, and patients with allergies to sulfur hexafluoride, pregnancy, cardiopulmonary insufficiency, urinary calculus and tumour were excluded. These patients were divided into estimated glomerular filtration rate [eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] ≥ 60 group, eGFR 30-59 group and eGFR < 30 group. CEUS was performed after an intravenous bolus injection of 1.5 ml SonoVue (BR1; Bracco Milan, Italy). Time-intensity curves (TICs) and quantitative indexes were created using

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.03.004

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科 分子细胞(肾病)实验室(马晴、徐焱、张敏芳、王琴、谢园园、邵兴华、王春林、田磊、袁燕红、倪兆慧、牟姗), 超声医学科(李红丽)

通信作者: 牟姗, Email: shan_mou@shsmu.edu.cn

QLAB quantification software. Followed up for 2 years, and patients with eGFR dropped 50%, double serum creatinine and end-stage renal disease (ESRD) were regarded as having kidney failure events. Risk factors related to kidney survival were investigated using a multivariate Cox regression model.

Results One hundred patients were enrolled in the study, with 78% patients in CKD 1-2 stages, 16% in CKD 3 stage and 6% in CKD 4-5 stages. Patients were followed for a mean period of 14.1 months, ten (10%) patients exhibited composite kidney failure events. Among 3 groups, significant differences in the left kidney length derived peak intensity (DPI) were noted ($P=0.014$, $P=0.010$). Multivariate Cox regression analysis revealed that the DPI was an independent factor of progression of kidney disease. Multiple linear regression showed that age, basic eGFR, peak intensity were associated with eGFR decline rate. Patients with $DPI < 12.27$ db were less to recover from kidney disease progression as compared with patients with $DPI \geq 12.27$ db ($P=0.008$). The area under the curve (AUC) for DPI was 0.778 (95% CI 0.612 - 0.944, $P < 0.05$), with a sensitivity of 64% and a specificity of 88%.

Conclusions The DPI might be the most valuable CEUS parameter for the evaluation of renal function. The DPI could serve as an independent predictor of the long-term prognosis of CKD patients.

[Key words] Ultrasonography, interventional; Renal insufficiency, chronic; Prognosis; Derived peak intensity

Fund programs: HongKong, Macao and Taiwan Science & Technology Cooperation Program of China (2014DFT30090); National Natural Science Foundation of China (81373865, 81573748); Science and Technology Commission of Shanghai Municipality of China (14140903200); Program of Shanghai Academic Research Leader (16XD1401900)

慢性肾脏病(CKD)的患病率呈逐年上升趋势,已成为全球的重要公共卫生问题之一^[1-2]。中国CKD总患病率10.8%,已超过以往报道CKD患病率最高的美国^[2-4]。CKD如果不能及早干预,最终将进展到终末期肾脏病(ESRD)。据统计,仅2010年全球就有190万人接受肾脏替代治疗^[2]。因此,早期诊断及防治CKD的发生和发展至关重要。传统的B型超声是临床常用的成像技术,由于其简单、安全、可床边操作的特点,已经成为初步评估肾脏病病情的首选检查。但肾脏结构的改变并非特异性,肾实质回声强度受患者体质、年龄、仪器等多种因素的影响^[5-6]。彩色多普勒血流成像(color doppler flow imaging, CDFI)可用于监测肾脏血流变化,但对低血流量或小血管(直径 < 2 mm)的血流监测敏感性低,不能反映肾脏微血管病变^[7]。随着超声技术的不断发展,实时超声造影技术已经成为超声成像的新热点,其第二代造影剂声诺维(SonoVue)作为一种理想的血池示踪剂,可实时反映CKD中肾脏微循环血流变化^[6,8]。本研究旨在探讨超声造影定量分析技术在慢性肾功能不全患者肾脏功能评价中的应用价值。

对象和方法

一、对象

收集2014年1月至2014年12月于上海仁济医院行肾脏超声造影的CKD住院患者。纳入标准:(1)临床或病理诊断为CKD^[9];(2)入院时年龄18~75岁;(3)可配合吸气、屏气、呼气动作,交流无障碍;(4)随访时间 ≥ 3 个月。排除标准:(1)对六氟化微泡药物过敏者;(2)心肺功能不全、胸腔积液、肺部感染者;(3)有哮喘、慢性支气管炎病史者;(4)妊娠期患者;(5)合并泌尿系结石或肿瘤者。按照估算肾小球滤过率[eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]分为eGFR ≥ 60 组、eGFR 30~59组和eGFR < 30 组。本研究经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准(仁济科伦审[2014]005号),参与者均签署书面知情同意书。

二、方法

1. 仪器与方法:(1)仪器:日本西门子 Acuson S2000 彩色多普勒超声诊断仪,4C1 探头,频率4.0 MHz。造影剂为六氟化硫微泡(声诺维,意大利 Bracco),使用前注入生理盐水5 ml,振荡均匀配置成混悬液。(2)超声造影检查方法:所有受检者均接受实时灰阶超声造影肾灌注成像检查,以左肾为比较对象。每次造影剂使用剂量约为1 ml,经肘静脉团注,随后推注生理盐水5 ml。受试者俯卧位,探头置于腰背侧观察左肾,检测左肾长宽、皮质厚度。注射造影剂的同时启动图像采集,使用DICOM医学影像格式记录肾灌注各个时

间点的数据。应用随机 QLAB 定量分析软件对感兴趣区域(region of interest, ROI)进行动态分析研究,获得动态增强曲线(TIC)及各个时间点的超声造影定量数值。经 Excel 程序统计处理,得到一系列反映肾血流灌注的参数,包括 TIC 曲线下面积、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(derived peak intensity, DPI)、到达肾皮质时间。彩色多普勒血流显像(CDFI)测得肾动脉阻力指数(resistance index, RI)。声脉冲辐射力成像(ARFI)检测左肾皮质区弹性指数(elastic index, EI),分别于每位患者肾脏上下极及中部 3 处检测其肾组织弹性硬度,同一部位检测 3 次,取平均值。超声造影检查均由本院超声诊断科同一位经验丰富的超声医学专家进行检查并撰写报告。

2. 临床指标:记录 CKD 患者入院时基线资料。收集入选患者临床和实验室资料,并规律随访。收集的临床指标包括:性别、年龄、体重指数(BMI)、血钠(Na)、血钾(K)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、血白蛋白(Alb)、血谷丙转氨酶(ALT)、血谷草转氨酶(AST)、24 h 尿蛋白量(UPE)、估算 GFR(eGFR)值。

3. 评估标准:用 EPI 公式估算 eGFR。估算 $GFR=141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}} \times 1.018$ (女性);其中 min 代表最小值, max 代表最大值; κ (女性)=0.7, κ (男性)=0.9; α (女性)=0.329, α (男性)=0.411^[9-10]。根据 KDIGO 诊疗指南对 CKD 进行分期^[11]。每位患者至少每 1~3 个月规律随访 1 次,总随访 3 次以上,记录患者各随访时间点 Scr 值,用线性回归和最小二乘法计算 eGFR 下降斜率,评估各患者肾功能下降率。随访终点评估

肾脏生存情况,将肾脏病进展作为肾脏终点事件,肾脏病进展定义为患者 eGFR 值较基线值下降 50%,或 Scr 较基线值翻倍,或达到 ESRD。

三、统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。非正态分布的计量资料采用 $M(1/4, 3/4)$ 表示,组间比较采用秩和检验。分类变量以例(%)表示,组间比较采用卡方检验。Cox 回归分析法分析患者肾脏预后的相关影响因素。采用单因素 Cox 回归模型计算各个因素的风险比值(HR),将单因素分析结果中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归模型分析,进一步明确独立的预后相关因素。线性回归分析与 eGFR 下降率相关的因素。用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(area under curve, AUC)评价相关危险因素及联合指标判断肾脏预后的敏感性和特异性。用 Kaplan-Meier 生存分析曲线分析 CKD 未进展发生率。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:共筛选出 122 例 CKD 患者,其中 4 例年龄 < 18 岁;6 例发现泌尿系结石;2 例患有泌尿系肿瘤;10 例失随访,最终纳入 100 例进入本研究。100 例 CKD 患者均为中国人,78% 患者 CKD 分期为 1~2 期。eGFR ≥ 60 组患者 78 例(78%); eGFR 30~59 组 16 例(16%); eGFR < 30 组 6 例(6%)。中位随访时间 14.1 (10.2~18.8) 个月。至

表 1 各组患者一般资料及实验室检查结果比较

项目	合计(100例)	eGFR ≥ 60 组(78例)	eGFR 30~59组(16例)	eGFR < 30组(6例)	P值
年龄(岁)	39(29,53)	39(29,53)	40(30,61)	43(36,52)	0.663
男性[例(%)]	61(61.0)	46(58.9)	10(62.5)	5(83.3)	0.495
体重指数(kg/m ²)	24.5(22.5,26.0)	24.6(22.5,25.8)	24.5(22.7,26.0)	23.4(20.5,26.7)	0.866
Na(mmol/L)	141.0(140.0,143.0)	141.0(140.2,143.0)	142.5(139.3,144.8)	142.0(140.2,146.3)	0.342
K(mmol/L)	4.1(3.8,4.3)	4.1(3.8,4.3)	4.1(3.9,4.6)	4.4(3.7,4.9)	0.454
谷草转氨酶(U/L)	17.0(14.0,21.0)	18.0(15.0,22.0)	13.5(13.0,18.0)	13.5(12.8,15.3)	0.002
谷丙转氨酶(U/L)	16.0(11.0,21.0)	17.0(12.0,22.0)	12.5(10.0,16.8)	9.5(8.0,19.8)	0.016
血白蛋白(g/L)	36.0(29.1,41.1)	35.8(28.3,41.1)	34.6(29.2,40.9)	37.9(34.1,42.9)	0.614
血肌酐($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	108.6 \pm 86.9	79.7 \pm 19.4	143.7 \pm 38.1	390.3 \pm 165.0	<0.001
尿酸($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	374.8 \pm 86.4	358.4 \pm 73.9	402.6 \pm 89.1	513.7 \pm 101.9	0.001
血尿素氮(mmol/L)	5.4(4.3,6.8)	4.9(4.1,5.6)	7.1(5.6,10.9)	16.5(8.5,21.3)	<0.001
24 h 尿蛋白量(g)	0.61(0.24,2.20)	0.60(0.24,1.89)	1.47(0.17,3.87)	1.76(0.25,1.76)	0.861

注:eGFR:估算肾小球滤过率,单位:ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;除标注外,余数据以 $M(1/4, 3/4)$ 表示

表 2 各组患者基线超声造影检查参数的比较

项目	合计(100例)	eGFR \geq 60组(78例)	eGFR 30~59组(16例)	eGFR <30组(6例)	P值
左肾长度(mm)	106.0(101.0, 112.8)	107.0(102.0, 114.3)	104.5(95.5, 111.3)	94.0(84.8, 104.8)	0.014
左肾宽度(mm)	48.0(45.0, 51.8)	48.0(45.8, 52.3)	47.5(41.0, 51.0)	47.5(37.5, 49.5)	0.213
皮质厚度(mm)	9.2(8.0, 10.0)	9.2(8.0, 10.0)	10.0(8.0, 11.0)	9.0(7.3, 10.7)	0.735
阻力指数	0.61(0.59, 0.64)	0.61(0.59, 0.63)	0.62(0.60, 0.67)	0.60(0.54, 0.64)	0.289
到达肾皮质时间(s)	13.0(10.0, 15.0)	13.0(10.8, 15.0)	12.5(10.0, 17.5)	15.5(12.5, 21.5)	0.224
达峰时间(s)	23.0(20.0, 26.0)	22.0(20.0, 25.0)	22.0(20.0, 7.8)	27.0(21.0, 36.3)	0.204
峰值强度(db, $\bar{x} \pm s$)	12.9 \pm 3.7	13.3 \pm 3.8	12.0 \pm 2.4	9.8 \pm 3.7	0.010
弹性指数(m/s, $\bar{x} \pm s$)	2.2 \pm 0.7	2.2 \pm 0.7	2.1 \pm 0.7	2.1 \pm 0.9	0.867
TIC曲线下面积(db·s)	1067.7(862.1, 1331.0)	1074.2(872.0, 1331.7)	1006.2(783.1, 1445.0)	1190.1(720.0, 1349.5)	0.709

注: eGFR: 估算肾小球滤过率, 单位: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; TIC: 动态增强曲线; 除标注外, 余数据以 $M(1/4, 3/4)$ 表示

表 3 影响肾脏终点事件发生的 Cox 回归分析结果

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄(岁)	1.026	0.980~1.074	0.277	-	-	-
体重指数(kg/m^2)	0.811	0.658~0.998	0.048	-	-	0.249
eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	0.998	0.976~1.021	0.862	-	-	-
左肾长(mm)	1.015	0.949~1.086	0.661	-	-	-
左肾宽(mm)	1.062	0.952~1.184	0.280	-	-	-
皮质厚度(mm)	1.237	0.886~1.728	0.211	-	-	-
阻力指数	9.284×10^3	$(0.012 \sim 7.191) \times 10^9$	0.187	-	-	-
造影剂到达时间(s)	0.992	0.849~1.158	0.917	-	-	-
达峰时间(s)	1.007	0.884~1.147	0.921	-	-	-
峰值强度(db)	0.700	0.562~0.873	0.002	0.660	0.520~0.838	<0.001
弹性指数(m/s)	2.430	0.902~6.551	0.079	-	-	-
TIC曲线下面积(db·s)	0.997	0.995~1.000	0.025	-	-	0.325

注: eGFR: 估算肾小球滤过率; TIC: 动态增强曲线

随访终点, 100 例 CKD 患者平均 eGFR 下降率为 $0.58 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ (95% CI 为 $-7.04 \sim 9.87$), 10 例 (10%) 患者达到终点事件。

2. 基线临床及超声参数: 各组患者基线临床资料及超声参数见表 1, 表 2。3 组患者间年龄、男女比例、24 h 尿蛋白量的差异无统计学意义。血 AST、ALT 水平随肾脏病变程度加重而降低, 3 组间比较差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 但均在正常范围内。各组基线超声参数比较结果显示, 3 组患者间左肾长度及峰值强度的差异有统计学意义 (分别 $P=0.014, P=0.010$), 肾功能受损越重, 其肾脏萎缩越严重, 左肾长度越短, 峰值强度越低。

3. 超声参数与肾脏预后的相关性分析: 至随访终点, 共 10 例 (10%) 达到终点事件, 其中 4 例 ESRD, 6 例 eGFR 或 Scr 值较基线值下降 50%。单

因素 Cox 回归分析结果提示, BMI、峰值强度、TIC 曲线下面积是肾脏病进展的影响因素 (均 $P < 0.05$)。将 3 者纳入多因素 Cox 回归分析, 提示峰值强度 (HR 值为 0.660, 95% CI 为 0.520~0.838) 与肾脏不良预后独立相关, 峰值强度每下降 1db, 肾脏病进展危险度增加 34%。见表 3。根据 eGFR 下降斜率测得 eGFR 平均下降率为 $0.58 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ 。用多元线性回归法分析影响 GFR 下降率的影响因素, 结果显示年龄、eGFR 基础值、峰值强度是 eGFR 下降率的独立影响因素, 见表 4。ROC 曲线法分析峰值强度预测肾脏预后的准确性, 结果提示, AUC 为 0.778 ($P=0.010$), 95% CI 为 0.612~0.944; 当检测的截点为 12.27 db, 其敏感度和特异度分别为 64% 和 88%。用 Kaplan-Meier 生存曲线分析峰值强度对 CKD 患者肾脏预后的预测价值, 按最佳截断值分组后进行 Kaplan-

表 4 肾功能下降斜率相关因素分析(线性回归分析)

因素	单因素分析				多因素分析			
	B	β	B的95%CI	P值	B	β	B的95%CI	P值
年龄(岁)	-0.030	-0.197	(-0.060 ~ 3.222) $\times 10^{-4}$	0.052	-0.042	-0.317	-0.080 ~ -0.003	0.035
体重指数(kg/m ²)	0.123	0.198	-0.001 ~ 0.247	0.052	0.146	0.055	-0.003 ~ 0.295	0.055
eGFR	-0.014	-0.200	(-0.029 ~ -1.085) $\times 10^{-4}$	0.048	-0.028	-0.417	-0.049 ~ -0.007	0.010
左肾长(mm)	0.004	0.015	-0.045 ~ 0.052	0.883	0.033	0.156	-0.049 ~ 0.115	0.419
左肾宽(mm)	-0.014	-0.038	-0.091 ~ 0.062	0.713	0.005	0.013	-0.139 ~ 0.149	0.946
皮质厚度(mm)	-0.014	-0.012	-0.244 ~ 0.217	0.907	-0.093	-0.084	-0.397 ~ 0.212	0.543
阻力指数	-7.401	-0.138	-19.083 ~ 4.281	0.211	-6.355	-0.151	-17.700 ~ 4.990	0.266
造影剂到达时间(s)	0.002	0.004	-0.100 ~ 0.104	0.966	-0.052	-0.093	-0.330 ~ 0.225	0.707
达峰时间(s)	0.005	0.012	-0.084 ~ 0.094	0.909	0.040	0.090	-0.176 ~ 0.257	0.715
峰值强度(db)	0.080	0.120	-0.058 ~ 0.219	0.251	0.216	0.311	0.010 ~ 0.391	0.017
弹性指数(m/s)	0.011	0.004	-0.631 ~ 0.653	0.973	-0.032	-0.012	-0.800 ~ 0.716	0.932
TIC曲线下面积(db·s)	-9.706 $\times 10^{-6}$	-0.006	(-3.361 ~ 3.166) $\times 10^{-4}$	0.953	-6.658 $\times 10^{-5}$	-0.044	(-4.456 ~ 3.125) $\times 10^{-4}$	0.725

注:eGFR:估算肾小球滤过率,单位为ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;TIC:动态增强曲线

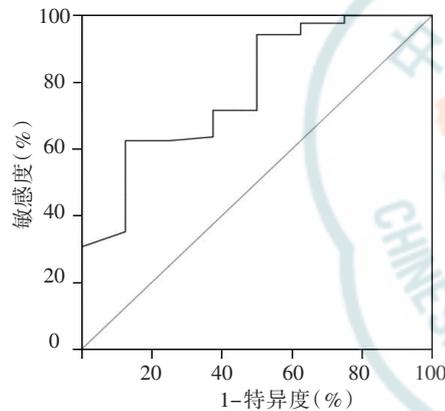


图1 峰值强度预测CKD患者肾脏预后的ROC曲线

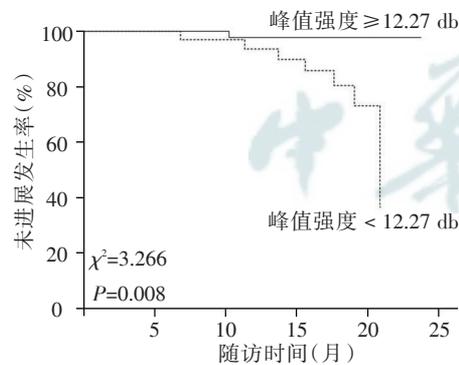


图2 峰值强度预测CKD肾脏预后的Kaplan-Meier曲线

Meier分析,结果显示峰值强度 < 12.27db 患者肾脏预后差于峰值强度 ≥ 12.27 db 的患者 ($P=0.008$)。见图1,图2。

讨论

CKD具有高患病率、高死亡率的特点,已经

成为全球性公共健康问题。CKD患者发生心血管死亡事件的风险增加3~4倍,需接受透析的风险增加20~50倍^[8]。CKD是ESRD的主要危险因素,近年来ESRD的发生率逐渐增加。美国肾病数据系统结果显示,2013年新患ESRD患者达到11.7万例,每百万人口中就有1800例患者接受透析治疗^[12-13]。因此早期诊断CKD,监测并预防疾病进展至关重要。目前,肾穿刺活检是诊断的金标准,但慢性肾衰竭或孤立肾患者行肾穿刺活检风险较大,且肾穿刺活检为一种有创检查,重复检查和动态监测有一定的局限性。Scr是临床上最常用于肾脏病的诊断和分期的生化指标,但Scr受多种因素的影响,如体内肌肉总量、饮食、肝功能等。Leelahavanichkul等^[14]发现脓毒症引起的急性肾损伤(AKI)发生3h后,GFR下降超过50%,而Scr和BUN的增加却并不明显。近年来,多项研究证实肾损伤因子1(KIM-1)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)是早期诊断肾损伤理想的生物学标志物,其预测肾脏预后的潜在价值逐渐被接受^[14-18]。我们前期的研究发现,尿L-FABP是慢性肾小球肾炎患者肾脏预后不佳的独立影响因素,疾病进展的患者尿中L-FABP的量明显高于肾功能稳定的患者^[20]。但这些生物标志物并不能反映单侧或肾脏局部病变,当一侧肾脏受损时,这些指标无法做出及时、准确评价。超声造影是一种新型的低机械指数的成像技术,使用微气泡声学造影剂,可

快速、准确地检测肾脏血流灌注,具有简便快捷、安全无创、可反复检测等优势^[20]。Dong 等^[21]发现急性肾衰竭(ARF)早期,超声造影参数明显升高,但 Scr、BUN 改变并不明显,提示超声造影显示肾脏微循环的血流灌注状况早于生化指标,有助于肾脏疾病的早期诊断。

TTP 为超声造影剂开始进入肾皮质至达到最大强度的时间,DPI 为造影剂到达肾皮质的最强信号强度,与肾皮质血流量呈正比;TIC 曲线下面积,与造影剂分布容积、血流速度及灌注时间有关。在本研究中,相比于 1~3 期患者,4~5 期 CKD 组患者 DPI 明显降低。由于 CKD 患者肾脏微血管数量减少,肾皮质血流灌注较正常肾脏明显减少,在相同时间内进入肾皮质的造影剂微泡数量亦明显少于正常肾脏。随着肾功能受损加重,DPI 明显降低,这种变化趋势与随着 CKD 患者病情加重,导致肾小球血流量逐级减少相关。ROC 生存曲线分析结果显示,峰值强度对 CKD 患者肾脏长期预后的评估有较好的价值。我们对 CKD 患者进行中位随访 14.1 个月后发现,具有较高峰值强度的患者其肾脏存活率明显增高,峰值强度低于 12.27 db 是肾脏远期生存的危险因素。因此,对 CKD 患者行超声造影检查,监测造影剂到达肾皮质的峰值强度对评估患者肾脏远期预后具有积极的临床价值。

肾脏血供丰富,具有大量的血管结构,其中肾皮质血流量占整个肾脏血流的 90%^[22]。慢性缺血是 CKD 进展的关键因素^[23]。缺血导致上皮细胞的损伤和凋亡,轻到中度小管的损伤可完全修复,但长期或反复缺血,常引起不完全修复,最终导致 CKD 的进展、纤维化的发生^[23-24]。与肾小管相比,肾小球微血管再生能力弱,肾小球灌注减少,Fas-FasL 信号通路的激活引起内皮细胞凋亡,微血管减少,进而导致组织局部缺氧、炎症反应激活,最终发生间质纤维化^[22]。超声造影采用声诺维作为造影剂,其采用磷脂鞘包裹六氟化硫形成的高分子量微泡结构,这种惰性气体在血液中具有较低的溶解度和较高的稳定性,在循环中的半衰期短,可由肺完全排出。这些微气泡直径 1~6 μm ,与红细胞直径相仿,能够随血液分布至全身,可通过肺泡毛细血管床,不会通过内皮细胞弥散,是一种理想的血池示踪剂^[20, 25]。利用超声造影可以清晰地显示肾脏微循环灌注情况,通过 TIC 曲线反映微循环的血流动力学改变。

实时超声造影成像技术是以量化的方式反映器官组织的血流特点及血管特性,已逐渐成为对实质脏器血流灌注进行定量评价的一项新手段。Jin 等^[26]发现超声造影参数是评估移植肾灌注情况的可靠指标,可预测移植肾急性排斥反应的发生。Ying 等^[27]通过建立四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型,发现检测肝脏的峰值强度可有助于肝脏纤维化的评估,峰值强度随着肝脏纤维化程度的加重而降低。常规超声检查反映肾脏的形态、大小、结构,但其结果受到遗传、种族、个体差异和病变性质的影响,特异性差。糖尿病患者的肾脏往往表现出体积增大;随着年龄的增加,老年人的肾脏体积会缩小,肾皮质厚度会变薄,因此皮质厚度和肾脏大小预测预后的特异性低。在我们的研究中,不同 CKD 分期的患者,肾脏大小和皮质厚度并没有表现出明显的差异。CDFI 是常用于无创性评估肾脏血流灌注的成像技术,但其应用受到患者状态和操作者的影响,对于肥胖患者适用性低,其参数 RI 不能反映微循环的病变^[20]。在我们的研究中不同 CKD 分期的患者 RI 并没有明显的差异,对于 CKD 患者肾脏病变的评估,峰值强度优于 RI。因此,峰值强度可为 CKD 患者肾功能定量评价提供客观指标,可有助于临床判断 CKD 患者肾功能预后,对疾病尽早干预,减缓疾病进展。

本研究旨在了解超声造影技术对 CKD 患者肾脏病变的评估能力,探索超声造影对 CKD 患者肾脏预后的预测价值。本研究人群是 CKD 住院患者,不同的病因可能造成超声造影技术参数的差异,未将病因作为可能的影响因素纳入研究是本研究的局限性之一,同时本研究是单中心小样本研究,中位随访时间较短,达到终点事件的患者例数较少。因此,尚需要更大样本、多中心、更长时间的随访研究,在随访过程中对患者进行重复超声造影检查,动态观察其检查结果与肾脏疾病转归的变化,进一步验证峰值强度在预测 CKD 患者肾脏长期预后中的价值。

参 考 文 献

- [1] Okada K, Yanai M, Takeuchi K, et al. Sex differences in the prevalence, progression, and improvement of chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(4): 279 - 288. DOI: 10.1159/000355805.
- [2] Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of

- worldwide population - based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 950-957. DOI: 10.1038/ki.2015.230.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross - sectional survey[J]. *The Lancet*. 2012, 379(9818): 815 - 822. DOI: 10.1016/S0140 - 6736(12) 60033-6.
- [4] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2007, 298(17): 2038-2047. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038.
- [5] Meola M, Samoni S, Petrucci I. Imaging in Chronic Kidney Disease[J]. *Contrib Nephrol*, 2016, 188: 69-80. DOI: 10.1159/000445469. Epub 2016 May 12.
- [6] Meola M, Nalesso F, Petrucci I, et al. Ultrasound in acute kidney disease[J]. *Contrib Nephrol*, 2016, 188: 11 - 20. DOI: 10.1159/000445461.
- [7] Dong Y, Wang WP, Lin P, et al. Assessment of renal perfusion with contrast-enhanced ultrasound: Preliminary results in early diabetic nephropathies[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 62 (3): 229-238. DOI: 10.3233/CH-151967.
- [8] Dong Y, Wang WP, Cao J, et al. Early assessment of chronic kidney dysfunction using contrast-enhanced ultrasound: a pilot study[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1042): 20140350. DOI: 10.1259/bjr.20140350.
- [9] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622 - 623. DOI: 10.1038/ki.2013.243.
- [10] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [11] Li X, Liu Y, Lv J, et al. Progression of IgA nephropathy under current therapy regimen in a Chinese population[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 484 - 489. DOI: 10.2215/CJN.01990213.
- [12] Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3 Suppl 1): Svi, S1-S305. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.12.014.
- [13] Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9811): 165-180. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
- [14] Leelahavanichkul A, Souza AC, Street JM, et al. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(8): F939-F948. DOI: 10.1152/ajprenal.00025.2013.
- [15] Granata A, Zanoli L, Insalaco M, et al. Contrast - enhanced ultrasound (CEUS) in nephrology: Has the time come for its widespread use?[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(4): 606 - 615. DOI: 10.1007/s10157-014-1040-8.
- [16] Mou S, Wang Q, Li J, et al. Urinary excretion of liver - type fatty acid - binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1 - 2): 187 - 191. DOI: 10.1016/j.cca.2011.09.018.
- [17] Xie Y, Xue W, Shao X, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for obstructive nephropathy and clinical outcomes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112865. DOI: 10.1371/journal.pone.0112865.
- [18] Yuan Y, Wang C, Shao X, et al. Urinary retinol - binding protein as a risk factor of poor prognosis in acute-on-chronic renal injury[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(6): 827-833. DOI: 10.1007/s40620-016-0331-4.
- [19] Mou S, Wang Q, Li J, et al. Urinary excretion of liver - type fatty acid - binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1 - 2): 187 - 191. DOI: 10.1016/j.cca.2011.09.018.
- [20] Schneider AG, Hofmann L, Wuerzner G, et al. Renal perfusion evaluation with contrast - enhanced ultrasonography[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 674 - 681. DOI: 10.1093/ndt/grf345.
- [21] Dong Y, Wang WP, Cao JY, et al. Quantitative evaluation of acute renal failure in rabbits with contrast-enhanced ultrasound [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(4): 652-656.
- [22] Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end - stage renal disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(11): 667 - 678. DOI: 10.1038/nrneph.2010.124.
- [23] Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(10): 1009 - 1014. DOI: 10.1038/ki.2009.49.
- [24] Kramann R, Tanaka M, Humphreys BD. Fluorescence microangiography for quantitative assessment of peritubular capillary changes after AKI in mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(9): 1924-1931. DOI: 10.1681/ASN.2013101121.
- [25] Schneider A, Johnson L, Goodwin M, et al. Bench-to-bedside review: contrast enhanced ultrasonography: a promising technique to assess renal perfusion in the ICU[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): 157. DOI: 10.1186/cc10058.
- [26] Jin Y, Yang C, Wu S, et al. A novel simple noninvasive index to predict renal transplant acute rejection by contrast - enhanced ultrasonography[J]. *Transplantation*, 2015, 99(3): 636-641. DOI: 10.1097/TP.0000000000000382.
- [27] Ying M, Leung G, Lau TY, et al. Evaluation of liver fibrosis by investigation of hepatic parenchymal perfusion using contrast-enhanced ultrasound: an animal study[J]. *J Clin Ultrasound*, 2012, 40(8): 462-470. DOI: 10.1002/jcu.21969.

(收稿日期: 2016-08-22)

(本文编辑: 孙玉玲)