

# 超声造影定量分析在早期原发性慢性肾病诊断中的应用价值

涂美琳 谢文佳 陈洪宇 姚洁 杭月萍

**【摘要】目的** 探讨超声造影定量参数评估原发性慢性肾病肾实质血流灌注临床应用价值。**方法** 对 80 例诊断为原发性慢性肾脏病患者(病例组)和 10 例健康志愿者(对照组)进行常规肾脏超声检查,测量右肾长径和叶间动脉阻力指数(RI)后行 3min 造影检查,获得实时超声造影肾脏灌注成像和定量分析参数,分析原发性慢性肾脏病患者超声造影曲线和参数特点及其与肾脏病理的相关性。**结果** 与对照组比较,病例组常规超声下右肾长径和 RI 在 CKD III~V 期有统计学意义,超声造影下病例组中 CKD I~II 期的 AUC、TTP 与对照组比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。AUC、DPI、A 与 Katafuchi 积分均呈负相关( $r = -0.363$ 、 $-0.344$ 、 $-0.28$ , 均  $P < 0.05$ ); AUC、DPI 与肾小球积分均呈负相关( $r = -0.421$ 、 $-0.376$ , 均  $P < 0.05$ ); AUC 与肾小管-间质积分呈负相关( $r = -0.318$ ,  $P < 0.05$ ); AUC、DPI、A 与肾血管积分均呈负相关( $r = -0.3$ 、 $-0.243$ 、 $-0.317$ , 均  $P < 0.05$ ); TTP 与肾血管积分呈正相关( $r = 0.239$ ,  $P < 0.05$ )。其中, AUC 与肾小球积分、Katafuchi 积分, DPI 与肾小球积分的相关性最好。**结论** 超声造影参数可以反映慢性肾病早期肾皮血流灌注的异常,并与肾脏病理积分具有一定相关性, AUC、DPI 是反映肾小球病变程度较为敏感的指标。

**【关键词】** 慢性肾病 超声造影 定量参数

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种常见病和高发病,其病因复杂,疾病的进展过程也复杂多变<sup>[1]</sup>。随着对 CKD 病理生理机制的深入研究,其治疗方法也逐渐多样,能有效延缓肾实质纤维化的进展,因此在疾病早期识别 CKD 并准确评估治疗效果对于延迟 CKD 进展至关重要。目前实验室指标在早期评估肾功能损害方面缺乏灵敏度,肾穿刺活检是诊断肾病病理的主要手段和金标准,但有创性操作限制了其临床应用。超声造影结合定量分析可以无创评估脏器的血流灌注且无肾毒性,有效评估实质脏器的血流灌注变化<sup>[2-3]</sup>。本研究探讨超声造影定量参数与 CKD 肾功能及病理改变的相关性,为临床指导治疗和随访提供无创性评估方法。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月我院肾内科住院患者 80 例为病例组,男 44 例,女 36 例,年龄 18~49(42.3±8.7)岁;临床诊断为 CKD,参考美国 NKF-

K/DOQI 工作组编写的《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》(2012 年版)<sup>[4]</sup>,且排除各种类型的继发性肾脏疾病、已行肾脏替代治疗患者、妊娠或哺乳期妇女。根据美国 NKF-K/DOQI 工作组定义进行 CKD 分期<sup>[5]</sup>。其中 65 例患者行肾穿刺活检术,男 33 例,女 32 例,其肾脏病理参数半定量积分参照 Katafuchi 半定量积分标准<sup>[6]</sup>(总分 1~34 分)适当改编:包括肾小球积分(1~19 分),肾小管-间质积分(0~9 分),血管积分(0~6 分)。另选取正常志愿者 10 例作为对照组,男 5 例,女 5 例,年龄 24~46(36.9±8.4)岁,均无泌尿系统和其他系统的基础疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 超声造影仪为美国 PHILIPS EPIQ5 彩色多普勒超声显像仪, C5-2 凸阵探头。超声对比剂为 Bracco 公司生产的 SonoVue, 59mg/瓶。在使用前注入 0.9%氯化钠注射液 5ml, 经过充分震荡后配置成均匀的混悬液。对比剂的微泡直径为 2.5 $\mu$ m, 且 90%的微泡直径 < 6 $\mu$ m, 使其在血液中具有较高的稳定性。

所有受检者均进行实时超声造影肾脏灌注成像:取俯卧位,腹部小枕头垫高,使背部呈水平状,测量右肾最长径、叶间动脉阻力指数(RI),之后进行右肾实质造影,受检者取左半侧卧体位,将探头放置于侧腰部以观察右侧肾脏,待二维基波成像清楚地显示肾脏长轴后,保持探头位置不变,注射对比剂,每次使用剂量约为 0.9~

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.20.2019-1415

基金项目:杭州市科技发展计划项目(20170533B82);杭州市科技计划引导项目(20163501Y38)

作者单位:310006 杭州市中医院超声科(涂美琳、姚洁、杭月萍),肾内科(谢文佳、陈洪宇,谢文佳现在宁波市中医院肾内科工作)

通信作者:涂美琳, E-mail: meilintu@163.com

1.5ml(1ml/1.5m<sup>2</sup> 体表面积),先经肘静脉团注,其后立刻推注 0.9%氯化钠注射液 5ml,同时启动造影程序和图像采集系统,动态观察 3min 内肾实质回声强度的变化。检查结束后,使用 DICOM 医学影像格式进行数据存储。在整个过程中,始终不改变仪器的固定设置,包括机械指数 0.06、灰阶增益 80%、聚焦深度 5cm。

1.3 超声造影图像定量分析 用仪器自带的 QLAB 分析软件对感兴趣区域(Region of Interest, ROI)进行超声造影图像的定量分析:先将 ROI 取样框(取样框为正方形,面积固定为 25mm<sup>2</sup>)放置在包膜下肾脏皮质外层,与声束互相垂直,启动呼吸补偿技术,观察 ROI 内对比剂微泡的回声强度变化,经软件自动处理后,得到完整的时间-信号增强(TIC)曲线并进行拟合得出一系列反映肾脏血流灌注的参数,包括:上升支斜率(slope rate of ascending curve, A)、曲线下面积(area under curve, AUC)、达峰强度(derived peak intensity, DPI)、达峰时间(time to peak, TTP)、平均渡越时间(mean transit time, MTT)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。相关性分析采用 Spearman 相关。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病例组不同分期和对照组右肾长径和 RI 的比较 与对照组比较,病例组 I~II 期右肾的形态、大小无明显改变,皮质及髓质回声无明显变化,III~V 期右肾长径出现逐渐变小、萎缩,差异均有统计学意义。病例组 I~III 期与对照组的 RI 均在正常范围无明显改变,IV~V 期出现增高趋势,差异有统计学意义。见表 1。

表 1 病例组不同分期和对照组右肾长径和 RI 的比较

组别	n	右肾长径(cm)	RI
病例组			
I 期	17	10.47 ± 1.03	0.59 ± 0.067
II 期	25	10.33 ± 0.91	0.58 ± 0.070
III 期	17	9.84 ± 0.76*	0.59 ± 0.82
IV 期	14	9.12 ± 1.05*	0.65 ± 0.056*
V 期	7	9.18 ± 1.17*	0.66 ± 0.05*
对照组	10	11.0 ± 0.57	0.59 ± 0.058

注:与对照组比较,\**P* < 0.05

2.2 两组实时超声造影肾脏灌注成像结果 所有受检者均顺利完成超声造影检查,无不良反应出现。注入对

比剂后,对照组患者由肾动脉主干、段动脉、叶间动脉、弓形动脉、小叶间动脉、肾皮质、肾髓质依次明显增强,境界清晰光整,而病例组随着肾功能的下降,注射对比剂后肾脏实时造影显示其肾皮质增强速度不同程度较对照组略慢,峰值强度低,显影不均匀,包膜下边界不光整,见图 1-2。

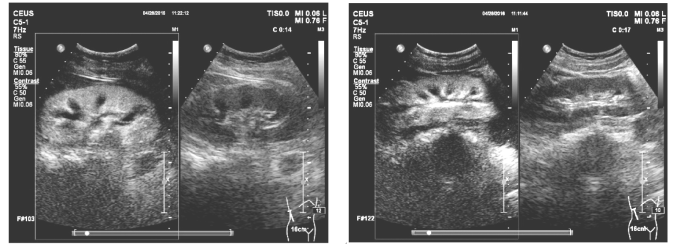


图 1 正常肾实质灌注 TIC 曲线 图 2 慢性肾病肾实质灌注 TIC 曲线

2.3 肾实质 TIC 曲线形态结果 所有检查者肾皮质 TIC 曲线可观察到曲线上升支陡直,到最高峰后略下降,时长约 10s,立即反弹产生第二个高峰,低于第一峰,同时形成一个凹陷的切迹,之后逐渐缓慢下降,直至对比剂排空消失。对照组第一高峰尖锐,高峰后切迹小而浅,下降支平缓,病例组高峰毛糙,切迹相对深大,下降支略斜率增大,对比剂消失增快,见图 3-4。

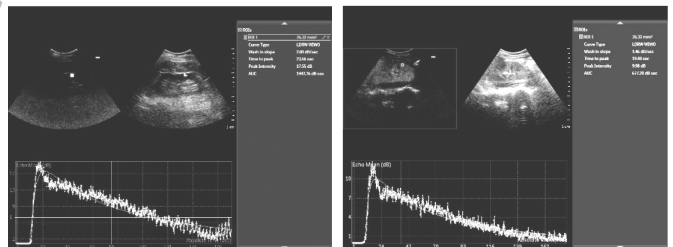


图 3 对照组肾实质灌注 TIC 曲线 图 4 慢性肾病肾实质灌注 TIC 曲线

2.4 肾脏超声造影定量参数与 CKD 分期、病理积分关系 病例组不同分期 CKD 患者的 AUC 值比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。随着病情加重,AUC 逐渐降低。病例组 III 期和 IV 期 DPI、A 较对照组降低,TTP 大于对照组,差异有统计学意义。详见表 2。

病例组中 65 例行肾实质穿刺活检,Spearman 检验显示 AUC、DPI、A 与 Katakuchi 积分均呈负相关(*r* = -0.363、-0.344、-0.28,均 *P* < 0.05);AUC、DPI 与肾小球积分均呈负相关(*r* = -0.421、-0.376,均 *P* < 0.05);AUC 与肾小管-间质积分呈负相关(*r* = -0.318, *P* < 0.05);AUC、DPI、A 与肾血管积分呈负相关(*r* = -0.3、-0.243、-0.317,均 *P* < 0.05);TTP 与肾血管积分呈正相关(*r* = 0.239, *P* < 0.05)。其中,AUC 与肾小球积分、Katakuchi 积分,DPI 与

表 2 超声造影参数与 CKD 分期的相关性

组别	n	AUC(dB·s)	DPI(dB)	A(dB/s)	TTP(s)	MTT(s)
病例组						
I~II 期	42	1124 ± 340.45*	15.15 ± 3.14	2.85 ± 0.78	17.1 ± 2.29**	35.14 ± 12.47
III 期	17	1016.49 ± 385.9**	13.64 ± 2.94**	2.18 ± 0.79**	17.4 ± 2.77*	30.35 ± 10.23
IV 期	14	859.10 ± 564.45**	12.51 ± 2.93*	2.51 ± 1.14**	15.39 ± 4.25	35.41 ± 15.98
对照组	10	1393.85 ± 265.89	16.28 ± 1.62	3.11 ± 0.72	13.55 ± 1.77	38.72 ± 12.55

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

肾小球积分的相关性最好。

### 3 讨论

随着超声造影技术的广泛开展,肾脏血流灌注的研究逐步向肾实质定量参数发展<sup>[6-7]</sup>,简便、无创、敏感、有效地评价慢性肾病早期肾功能改变是目前研究的一个难点,慢性肾病会导致肾小球内微血管瘤与微血栓形成,增加肾小球通透性,继而导致肾小球硬化,产生微血管的血流动力学变化,常规二维超声监测肾脏大小和实质回声,多普勒仅能反映较大动脉血管和血流阻力指数,本研究中病例组 I~II 期右肾长径和 RI 差异无统计学意义,III 期以后才逐步可以反映出异常,但多项研究认为超声造影和定量参数可以反映早期肾病或缺血性肾病肾实质微血管变化<sup>[8-9]</sup>。

本研究显示病例组超声造影曲线形态由于肾实质增强不均匀,同时由于呼吸作用取样框在实质内轻微移动导致曲线下降支呈现明显强弱变化,呈毛刺样改变,峰值后凹陷切迹不同程度加深,这可能是由于肾实质纤维化后血流的灌注减少,阻力增大,排空增快所致。这与其他学者研究结果较相近,虽然对切迹的描述不尽相同,可能是由于描记法有差异<sup>[10]</sup>。

通过对肾皮质灌注参数与肾病分期地相关性分析,得出超声造影参数 AUC、TTP 最能敏感地反映肾实质血流灌注地变化,在 CKDI-II 期可显示其统计学意义,这可能是因为在肾脏受损的早期,肾皮质灌注的降低与肾微血管的阻力增加有关,肾内小血管管壁增厚、硬化及血流阻力增高,肾实质内毛细血管血流动力学发生改变,血流灌注较正常肾脏减少,相同时间内进入肾皮质内的微泡数量显著减少,AUC 也随之减少,而且随着病情进展,DPI 和 A 也能反映肾血流量的持续改变,这说明超声造影能发现早期肾病肾实质的损伤,并能作为病情进展的监测手段之一。

本组病例对 65 例患者进行了肾活检穿刺,CKDV 期患者由于肾实质萎缩、出血风险大均未实施肾活检穿刺,通过病理结果和造影参数相关性分析显示,AUC 与

肾小球积分、Katafuchi 积分,DPI 与肾小球积分均呈负相关,认为随着肾小球损害程度加重,肾小管萎缩,间质性细胞浸润和间质纤维化,维持正常血流动力学的肾脏结构和功能发生改变,导致肾皮质血流灌注阻力增大,血流灌注量减少,单位时间内进入肾组织的对比剂含量减少,AUC、PI 下降。由此可知,AUC、PI 是反映肾小球病变程度较为敏感的指标。

超声造影可无创反映早期慢性肾脏血流动力学的改变,提示早期肾功能损害及病理改变程度,但本组病例数有限,病理类型未能细分,造影参数还可能存在一定的偏差,如果加大样本量,细分病理,超声造影将对临床产生更大的应用价值。

### 4 参考文献

- [1] Idasiak-Piechocka I, Oko A, Pawliczak E, et al. Elevated urinary fibronectin excretion predicts poor outcome in patients with primary chronic glomerulonephritis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 116(1):c47-52. DOI: 10.1159/000314550.
- [2] Stock E, Paeppe D, Daminet S, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Examination for the Assessment of Renal Perfusion in Cats with Chronic Kidney Disease[J]. *J Vet Intern Med*, 2018, 32(1):260-266. DOI: 10.1111/jvim.14869.
- [3] Sawhney S, Wilson SR. Can Ultrasound With Contrast Enhancement Replace Nonenhanced Computed Tomography Scans in Patients With Contraindication to Computed Tomography Contrast Agents?[J]. *Ultrasound Q*, 2017, 33(2):125-132. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000271.
- [4] 赖玮婧,刘芳,付平.慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读——从 K/DOQI 到 KDIGO[J]. *中国实用内科杂志*, 2013,33(6):448-453.
- [5] National kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,39(2):S1-266.
- [6] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognostic indicator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(1):1-8.
- [7] 赵丽,李明星,陈园园,等.超声造影评价糖尿病肾病肾功能变化的临床研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2016,27(10):732-735. DOI: 1008-1062(2016)10-0732-04.
- [8] 梁蕾,梁媛,郭君,等.超声造影定量分析技术评价肾脏血流灌注指标与

实验室指标的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(10):4240-4243.DOI:10.3877/cma.j.issn.16740785.2013.10.025.

- [9] 杨文琪,牟姝,许丽,等. 超声造影参数与 IgA 肾病肾功能及病理改变的相关性[J]. 中国超声医学杂志, 2017(7):38-41. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2017.07.011.

- [10] Tsuruoka K, Yasuda T, Koitabashi K, et al. Evaluation of renal microcirculation by contrast-enhanced ultrasound with Sonazoid as a contrast agent[J]. Int Heart J,2010,51(3):176-182.

(收稿日期:2019-05-08)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2318 页)

(64.15%)高于对照组的 41.51%( $P<0.05$ )。这也给本研究提供了一定的基础。

本研究通过回顾性分析 88 例晚期胰腺癌患者,进一步评估中医辨证治疗晚期胰腺癌的安全性和有效性。本研究显示,中医辨证治疗在改善晚期胰腺癌的临床疗效不明显,可能由于病例数不足、研究周期过短。治疗组中位 PFS 延长 1.1 个月,OS 延长 0.7 个月。中医辨证治疗组虽然对晚期胰腺癌的 OS 改善不明显,但能显著改善患者 PFS。两组患者不良反应、严重不良事件发生率相近,并未发现中医辨证组治疗相关的死亡事件。统计分析各项不良反应发生例数,治疗组 III/IV 级不良反应包括血小板减少、肝功能损害均少于对照组,但  $P>0.05$ ,考虑可能与纳入病例数不足有关。由此可见,中药能减轻化疗的不良反应,提升患者的耐受性,且疗效安全。两组经治疗后通过分析比较 KPS 评分,前者明显高于后者( $P<0.05$ ),说明治疗组在改善晚期胰腺癌患者 KPS 评分上明显优于对照组,可见联合中药组能减轻化疗不良反应,提高化疗耐受性,从而改善患者 KPS 评分。

综上所述,中药联合以吉西他滨为主的化疗方案治疗晚期胰腺癌,能显著改善患者 KPS 评分,减轻化疗不良反应,延长 PFS,且耐受性好,疗效安全,值得临床进一步推广。尽管如此,仍存在一些问題:本课题由于时间较短,仅纳入 88 例临床观察病例,因此结果极有可能存在一定偏差,在以后的工作中需扩大样本量,完善研究;再者,本课题由于条件和时间的限制,部分患者未随访到研究终点,可能对 OS 和 PFS 的分析结果造成一定的差异,且只评估了患者的临床疗效、不良反应等情况,未行合理有效的动物实验,缺乏分子机制研究。故笔者认为应提高中药在肿瘤中的治疗地位,不应仅限于减轻放

化疗的不良反应及姑息治疗,同时应加强中药的临床应用及分子机制研究。

#### 4 参考文献

- [1] Rebecca L, Kimberly D. Cancer statistics, 2019[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2019, 69(1):1-28. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [3] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST[J]. 循证医学, 2004,4(2):85-90.DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.007.
- [4] 虞先濬,刘亮,徐华祥,等.胰腺癌综合诊治指南(2018 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10):2109-2120. DOI:CNKI:SUN:LCGD.0.2018-10-011.
- [5] Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan:GEST Study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(13):1640. DOI:10.1200/JCO.2012.43.3680.
- [6] Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol,2009, 27(33): 5513-5518. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2446.
- [7] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(19):1817. DOI:10.1056/NEJMoa1011923.
- [8] 巩天晓,王海莉,王豪勋,等.白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤治疗胰腺癌的临床疗效[J]. 世界中医药, 2018, 13(6):1448-1451. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.034.
- [9] 韩俊,谢安卫,刘利红.清胰化积汤联合动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌[J]. 中医学报, 2018, 33(7):1165-1169. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2018.07.276.

(收稿日期:2019-07-11)

(本文编辑:沈昱平)