

超声造影定量评价兔急性肾功能衰竭肾皮质血流灌注变化情况

袁新春 陈璐 张诚 湛芳群 周爱云 陈莉 徐盼

摘要 目的 探讨超声造影定量技术评价早期兔急性肾功能衰竭肾皮质血流灌注变化的应用价值。方法 16 只健康家兔于后腿多点肌肉注射 50% 甘油 (12~15 ml/kg), 建立兔急性肾功能衰竭模型, 分别在注射甘油前和注射甘油后 24 h 测量血肌酐、尿素氮水平, 再行超声造影检查, 应用 Q-LAB 软件对时间-强度曲线 (TIC) 进行分析并比较注射甘油前后造影参数, 包括造影剂始增时间 (AT)、达峰时间 (TTP)、峰值强度 (A)、曲线上升支斜率 (β) 及曲线下面积 (AUC)。结果 16 只兔均成功建立兔急性肾功能衰竭模型。注射甘油前兔肾皮质 A 和 β 值分别为 (17.24 ± 10.31) dB 和 (5.24 ± 2.10) dB/s, 明显高于注射甘油后 24 h [(7.32 ± 4.81) dB、 (1.62 ± 1.20) dB/s], 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。注射甘油前兔肾皮质 TTP 和 AUC 值分别为 (2.48 ± 1.81) s 和 (325.27 ± 121.60) dBs, 明显低于注射甘油后 24 h [(6.10 ± 3.41) s、 (655.39 ± 271.80) dBs], 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。注射甘油前和注射甘油后 24 h AT、血肌酐、尿素氮、肾段动脉阻力指数及收缩期峰值流速比较, 差异均无统计学意义。结论 超声造影定量技术能较早并有效地反映兔急性肾功能衰竭肾皮质的血流灌注情况, 较血肌酐、尿素氮指标更敏感, 有助于对兔急性肾功能衰竭的早期诊断, 具有一定的应用价值。

关键词 超声检查; 造影剂; 肾功能衰竭, 急性; 兔

[中图法分类号] R322; R445.1

[文献标识码] A

Quantitative evaluation of renal cortical perfusion in acute renal failure in rabbits by contrast-enhanced ultrasound

YUAN Xinchun, CHEN Lu, ZHANG Cheng, CHEN Fangqun, ZHOU Aiyun, CHEN Li, XU Pan

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

ABSTRACT Objective To explore the application value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in quantitative evaluation of renal cortical and medullary perfusion in acute renal failure (ARF) in rabbits. **Methods** Rabbit ARF models were established with intramuscular 50% glycerin (12~15 ml/kg) injection into 16 rabbits' thighs and carried out CEUS examination before and after injection 24 h, then the perfusion time-intensity curve (TIC) by Q-LAB was analyzed. The parameters including arrival time (AT), time to peak intensity (TTP), amplitude of peak intensity (A), slope rate of TIC (β) and area under the curve (AUC). **Results** ARF model was successfully established in all 16 rabbits. The values of A and β of renal cortex before injection were (17.24 ± 10.31) dB and (5.24 ± 2.10) dB/s respectively, which were significantly higher than those after injection 24 h [(7.32 ± 4.81) dB and (1.62 ± 1.20) dB/s], there were significant differences (all $P < 0.05$). The values of TTP and AUC of renal cortex before injection were (2.48 ± 1.81) s and (325.27 ± 121.60) dBs respectively, which were significantly lower than those after injection 24 h [(6.10 ± 3.41) s and (655.39 ± 271.80) dBs], there were significant differences (all $P < 0.05$). Compared before injection, the difference of AT, serum urea nitrogen, serum creatinine, resistance index and peak systolic velocity after injection 24 h were not significant. **Conclusion** The CEUS quantitative technology can effectively reflect the condition of cortical and medullary perfusion in acute renal failure in rabbits, which is more sensitive than serum urea nitrogen and serum creatinine. It facilitates the early diagnosis of acute renal failure and has certain application value.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Renal failure, acute; Rabbit

急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF) 是由于肾小球滤过率急性下降引起, 是存在潜在可逆的一种

临床综合征, 血流灌注减少是肾功能损害的早期改变^[1]。在 ARF 早期, 准确定量分析肾血流灌注情况可

为肾功能的评价提供重要信息。目前,CT、MRI 及 PET 等多种影像学方法均可应用于定量分析肾血流灌注情况,但在 ARF 早期并不敏感,且不同影像学方法所得参数变化也较大,对 ARF 的早期诊断存在一定困难^[2]。超声是最早用于 ARF 检查的影像学方法,但在诊断及评价肾功能衰竭方面的敏感性和特异性均较低;彩色多普勒超声在评价肾实质动脉方面也有一定的局限性^[3]。超声造影是近年来发展的一项新技术,其可以敏感地显示组织内微血管灌注情况。本实验通过分析兔 ARF 早期肾皮质血流灌注的超声造影参数变化,旨在探讨超声造影定量技术在评估兔 ARF 肾皮质血流灌注变化中的应用价值。

材料与方法

一、实验动物

健康家兔 16 只,体质量 2.0~3.0 kg,平均 2.5 kg,雄性、雌性各 8 只,由南昌大学医学部实验动物中心提供。

二、仪器与试剂

使用 Philips iU 22 彩色多普勒超声诊断仪,L9-3 线阵探头,频率 6 MHz,配备实时超声造影编码反相脉冲谐波造影技术,造影条件下的帧频 50 Hz(时间分辨率约 17.0 ms),机械指数 0.07,动态范围 50 dB。超声造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司),每瓶含六氟化硫气体 59 mg,白色冻干粉 25 mg,其中微泡直径 1~10 μm ,平均约 2.5 μm 。

三、实验方法

本实验经我院伦理委员会批准。

1.兔 ARF 模型的建立:16 只健康家兔造模前禁水 24 h,于兔后腿多点肌肉注射 50%甘油,剂量为 12~15 ml/kg,注射后随意进食和饮水,观察排尿情况。以肉眼观察到棕红色尿,血肌酐、尿素氮迅速升高作为兔 AFR 模型成功的标志。

2.常规超声和超声造影检查:实验兔于检查前用 8%硫化钡脱去左肾区体毛,3%戊巴比妥钠肌肉注射麻醉,剂量为 1 ml/kg。麻醉后经兔耳缘静脉用 9 号套管针建立静脉通道,以右侧卧位固定于检查床上,取兔肾长轴切面行二维及彩色多普勒超声检查,观察肾脏的大小、血流情况,频谱多普勒测量肾段动脉阻力指数(resistance index,RI)和收缩期峰值流速(peak systolic velocity,PSV)。超声造影时抽取 5.0 ml 生理盐水注入 SonoVue 振摇 5 s 配制成混悬液,然后经兔耳缘静脉团注 0.2 ml,随后快速推入 2.0 ml 生理盐水进行冲管。以肾脏长轴切面为超声造影检查的最佳观察切面,启动

超声造影模式,设置谐波发射频率 15 Hz,机械指数 0.07,增益 90%,聚焦深度 3~4 cm,保持探头尽量固定不动,注射造影剂后立即开始计时,采集 4~5 min 动态造影数据并保存于仪器硬盘或外置工作站内。

3.实验室检查和病理检查:在注射甘油前和注射甘油后 24 h 分别于兔耳缘静脉抽血 1 ml 测量血肌酐、尿素氮水平。实验结束后,处死所有实验兔,取出肾脏送病理检查。

四、图像分析

调出存储的超声造影图像资料,启动仪器内置 Q-LAB 分析软件,将感兴趣区放于肾皮质,利用时间-强度曲线(time intensity curve,TIC)进行自动描记,分析其造影参数,包括:①始增时间(arrival time,AT),即造影剂注射到肾皮质开始强化的时间;②达峰时间(time to peak intensity,TTP),即造影剂从肾皮质开始强化到最大峰值的时间;③曲线下面积(area under the curve,AUC);④峰值强度(A);⑤曲线上支斜率(β)。

五、统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病理及实验室检查结果

16 只兔经病理结果证实,注射甘油后 24 h 均成功建立兔 ARF 模型(图 1)。

注射甘油前测得兔血肌酐、尿素氮值分别为 $(7.10 \pm 2.41) \text{ mmol/L}$ 和 $(55.17 \pm 11.47) \mu\text{mol/L}$,注射甘油后 24 h 血肌酐、尿素氮值分别为 $(9.92 \pm 1.34) \text{ mmol/L}$ 和 $(87.37 \pm 31.01) \mu\text{mol/L}$,注射甘油前后血肌酐、尿素氮值比较,差异均无统计学意义。

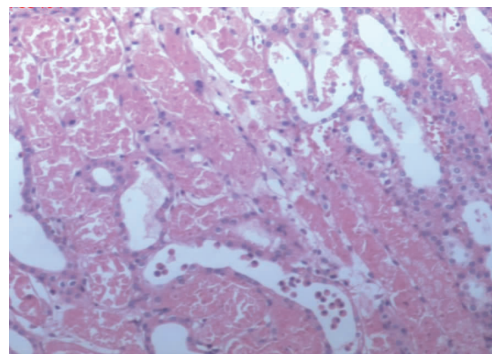


图 1 兔 ARF 病理图示肾小管坏死及见蛋白管型(HE 染色,×200)

二、注射甘油前后彩色多普勒超声血流参数比较

注射甘油前兔肾段动脉 RI 为 0.43 ± 0.21 ,PSV 为 $(95.23 \pm 10.12) \text{ cm/s}$;注射甘油后 24 h 兔肾段动脉 RI

为 0.53 ± 0.36 ,PSV 为 $(77.13\pm12.50)\text{cm/s}$,注射甘油前后彩色多普勒超声血流参数比较,差异均无统计学意义。

三、注射甘油前后造影灌注参数比较

注射甘油前和注射甘油后 24 h 兔 ARF 肾皮质血

流灌注参数比较见表 1。注射甘油前肾皮质 TTP 和 AUC 值均明显低于注射后 24 h,肾皮质 A 和 β 值均明显高于注射甘油后 24 h,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图 2,3。

表 1 注射甘油前和注射甘油后 24 h 兔 ARF 肾皮质血流灌注参数比较($\bar{x}\pm s$)

时间	AT(s)	TTP(s)	AUC(dBs)	A(dB)	$\beta(\text{dB/s})$
注射甘油前	6.48±2.98	2.48±1.81	325.27±121.60	17.24±10.31	5.24±2.10
注射甘油后 24 h	7.94±2.72	6.10±3.41	655.39±271.80	7.32±4.81	1.62±1.20
<i>t</i> 值	-1.518	-3.750	-4.435	3.488	5.987
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

AT: 始增时间;TTP: 达峰时间;AUC: 曲线下面积,A: 峰值强度变化; β : 曲线上升支斜率。

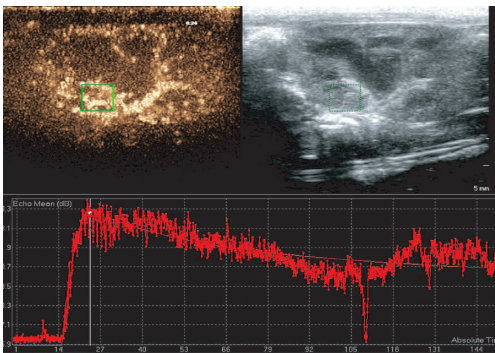


图 2 兔注射甘油前肾皮质超声造影 TIC 图

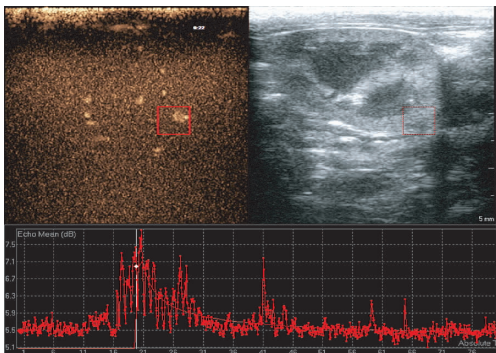


图 3 兔注射甘油后 24 h 肾皮质超声造影 TIC 图

讨 论

ARF 是由于肾小球滤过率急性下降引起,伴随排泄功能的降低及代谢产物堆积。同位素肾图、增强 CT 及 MRI 是定量评价肾灌注最常用的方法,但具有放射性,费用高,且依赖示踪剂的使用^[4]。超声造影技术在二维超声基础上通过观察造影剂的显影过程体现血流灌注情况,并能绘出造影剂在血管内分布曲线,即 TIC 曲线,使超声在功能方面的研究得以首次实现^[5]。通过分析感兴趣区内造影剂微泡回声强度和浓度的变化,可定量评价血流的变化情况,为诊断提供重要的功能信息,且因为微泡在血管内保持一定的空间形态,与血液中红细胞有相似的血流动力学,不受肾小球滤过及肾小管转运的影响^[6],故在肾功能衰竭患者中可以短时间内多次使用。研究^[7]结果表明在肾移植早期,超声造影可以定量评价肾动脉血流灌注,由于血流动力学改变早于其形态学改变,与常规超声相比,超声造影可以更早检测出排斥反应。本实验旨在应用超声造影定量分析兔 ARF 早期肾皮质血流灌注变化,探讨其应用价值。

由于肾小管的急性缺血坏死是导致 ARF 的最常

见原因之一,故本实验通过在兔后腿多点肌肉注射 50%甘油,成功建立兔 ARF 模型。在兔 ARF 早期,兔肾脏就出现严重的血流灌注减少,远早于肾脏的病理改变。通过超声造影 TIC 可反映肾脏内造影剂进入和退出的过程,随着肾皮质的血流量下降,进入肾皮质的造影剂微泡数量也相应减少,导致引起超声的背向散射信号减少,使肾皮质的增强程度和血流灌注也明显减低。本实验结果显示,注射甘油前和注射甘油后 24 h 兔肾皮质的 TTP、AUC、A 及 β 值比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明在兔 ARF 早期,肾血流灌注参数即可作为反映血流灌注的敏感指标。

目前临床 ARF 诊断标准是血肌酐、尿素氮的浓度增高^[8],但本实验结果发现,在兔 ARF 早期,血肌酐、尿素氮值变化与注射甘油前比较差异均无统计学意义,但其超声造影血流灌注参数出现明显改变(均 $P<0.05$)。分析原因是当出现肾功能失代偿,肾小球滤过率下降至正常水平 1/3~1/2 时,血肌酐、尿素氮值才会出现显著的升高^[9]。本实验结果表明,在兔 ARF 早期,超声造影血流灌注参数较血肌酐、尿素氮值更敏感、可靠,与毛世杰等^[10]研究结果一致。

肾段动脉 RI 和 PSV 作为无创评价肾血流灌注的

常用参数,虽可以反映血管的阻力,但不能评价肾脏的功能变化。本研究结果显示注射甘油前、后兔肾段动脉的 RI 和 PSV 比较差异均无统计学意义,说明在评价兔 ARF 早期血流动力学的变化中,超声造影血流灌注参数较彩色多普勒超声参数更敏感、有效。

由于本研究样本较小,对于临床的指导意义还有待于进一步深入研究,如使用超声造影技术用于评价肾缺血再灌注损伤的研究等。

综上所述,超声造影在兔 ARF 早期能实时动态的评估血流灌注情况,较血肌酐、尿素氮等实验室指标和 RI、PSV 等彩色多普勒超声参数更敏感,有助于对兔 ARF 的早期诊断,具有一定的应用前景。

参考文献

- [1] 蒋智,黄晓玲,杨红,等.超声造影观察兔急性肾功能衰竭前后肾皮、髓质血流灌注变化[J].中国介入影像与治疗学,2010,7(1):54-57.
- [2] Hoeffel C, Mulé S, Huwart L, et al. Renal blood flow quantification in pigs using contrast-enhanced ultrasound: an ex vivo study[J]. Ultraschall Med, 2010, 31(4):363-369.
- [3] Fretellier N, Bouzian N, Parmentier N, et al. Nephrogenic systemic fibrosis-like effects of magnetic resonance imaging contrast agents in rats with adenine-induced renal failure[J]. Toxicol Sci, 2013, 131(1):259-270.
- [4] Feingold S, Gessner R, Guracar IM, et al. Quantitative volumetric perfusion mapping of the microvasculature using contrast ultrasound[J]. Invest Radiol, 2010, 45(10):669-674.
- [5] 董怡,王文平,丁红,等.超声造影定量技术评价兔急性肾功能衰竭早期灌注改变[J].中国医学科学院学报,2008,30(1):45-48.
- [6] Gauthier TP, Averkiou MA, Leen EL. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: the impact of dynamic range and gain on time-intensity curves[J]. Ultrasonics, 2011, 51(1):102-106.
- [7] 蒋智,黄晓玲,杨红,等.兔急性肾衰竭时肾皮质血流灌注变化的超声造影与生化指标对照[J].中国医学影像技术,2010,26(4):597-600.
- [8] O'Neill S, Saigal G. Pseudo empty delta sign due to poor clearance of intravenous contrast in the setting of acute renal failure[J]. Pediatr Radiol, 2014, 44(6):761-762.
- [9] Song S, Meyer M, Türk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4):1157-1161.
- [10] 毛世杰,薛继平,王健,等.超声造影评价兔急性肾功能衰竭肾皮质血流灌注[J].山西医药杂志,2010,39(2):119-120.

(收稿日期:2017-03-19)

(上接第 543 页)

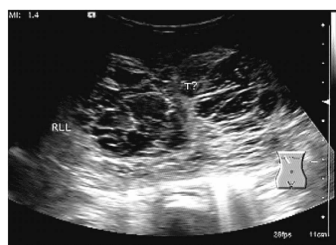


图 1 肝间叶性错构瘤超声表现

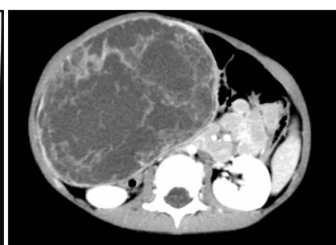


图 2 肝间叶性错构瘤 CT 增强表现

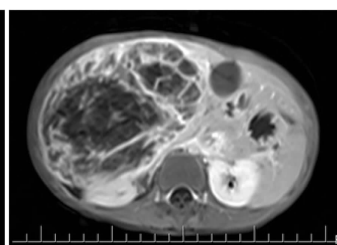


图 3 肝间叶性错构瘤 MRI 增强表现

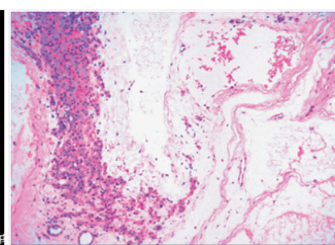


图 4 肝间叶性错构瘤病理图(HE 染色, ×40)

恶性肿瘤,以肝右叶多见,单发,多发生于 3 岁以下小儿,甲胎蛋白常明显升高,超声表现为实性肿块或囊实性肿块,囊实性肿块多见于肿瘤的液化坏死;③胆管错构瘤为胚胎时期肝内细小胆管发育异常所致,多呈囊性病灶,见于弥漫分布的所有肝段^[4];④畸胎瘤典型的超声表现为混合回声包块内可见强回声,强回声多为牙齿骨骼回声。分析本例患者超声误诊原因:①肿块突出于肝表面,体积巨大,定位比较困难。对于此类病例,可嘱患者做深呼吸,动态观察病灶是否与肝同步移动,彩色多普勒或能量多普勒有助于观察肿块是否由肝内血管供血,再者可以使用超声造影观察肝内血供的来源;②本病临床少见,超声医师临床经验不够及对其认识不足导致误诊。总之,超声检查是小儿肝脏肿瘤的首选检查方式,了解肝间叶性错构瘤的病理变化及声

像特征有助于与其他肿瘤做出鉴别诊断。

参考文献

- [1] 王晓曼,贾立群,胡艳秀.儿童肝脏间叶错构瘤超声表现[J].中华医学超声杂志(电子版),2012,9(6):516-520.
- [2] Makin E, Davenport M. Fetal and neonatal liver tumours[J]. Early Hum Dev, 2010, 86(10):637-642.
- [3] 贾守洪,彭彬,王义,等.9 例肝脏未分化胚胎性肉瘤的影像及病理特点分析[J].重庆医学,2010,39(8):978-980,1026.
- [4] 赵伟华,杨风华,陆恩祥,等.肝多发性胆管错构瘤超声误诊 1 例[J].中华超声影像学杂志,2003,12(1):34.

(收稿日期:2016-07-02)