

超声造影参数在评估 IgA 肾病肾功能及病理改变中的价值

青海省人民医院 马有良* 张玉英 马钦凤, 西宁 810007

摘要 目的: 探讨超声造影技术(CEUS)不同参数在评估 IgA 肾病(IgAN)患者肾功能及病理改变中的预测价值。方法: 回顾性分析 81 例确诊的 IgAN 患者(IgAN 组), 并选择同期 40 例健康体检者作为对照组, 比较 2 组常规超声指标、CEUS 灌注指标间的差异, 应用 Person 相关性模型探讨 CEUS 参数与患者肾功能的相关性, 并以病理学诊断作为“金标准”, 应用受试者工作曲线(ROC)比较不同 CEUS 指标对于病理学分级 IV 级以上的预测价值。结果: 对照组和 IgAN 组患者的肾脏常规超声参数、肾髓质 CEUS 参数以及肾皮质曲线上升时间(RT)及达峰时间(TTP)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); IgAN 患者皮质 CEUS 参数中峰值强度(PI)明显低于对照组, 且随着 Lee 病理分级升高而明显降低($P < 0.05$)。Person 回归分析显示, PI、AUC 与肾小球滤过率(eGFR)呈正相关($r = 0.341, 0.210, P = 0.008, 0.031$), 与肌酐(SCr) ($r = -0.298, -0.203, P = 0.001, 0.040$)、尿素氮(BUN) ($r = -0.218, -0.171, P = 0.016, 0.041$)和镜下红细胞(RBC) ($r = -0.279, -0.228, P = 0.012, 0.038$)呈负相关。ROC 曲线显示, 应用皮质 PI 预测 IgAN 患者病理分级 $\geq IV$ 级的曲线下面积(AUC = 0.920)高于肾小管萎缩和肾间质纤维化指数(TCI-AUC) (AUC = 0.612); 约登指数计算出 PI 的最佳截点值为 12.12dB, 此时 PI 预测 IgAN 患者病理分级 $\geq IV$ 级的诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 95.87%、92.86%、96.77%、89.66%、97.83%。结论: IgA 肾病患者肾脏超声造影的皮质 PI 和 AUC 与肾功能存在明显的相关性; 应用 PI 预测 IgA 肾病患者病理学分级具有较高的应用价值, 其中, 肾皮质 PI ≤ 12.12 dB 为 Lee 分级 $\geq IV$ 级的最佳截点。

关键词 超声造影技术; IgA 肾病; 肾功能; 病理分型

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190411

Value of contrast-enhanced ultrasound parameters in assessing renal function and pathological changes in IgA nephropathy MA You-liang*, ZHANG Yu-ying, MA Qin-feng. People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China

Abstract Objective: To explore the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) parameters in the evaluation of renal function and pathological changes in patients with IgA nephropathy (IgAN). Methods: Eighty-one patients (IgAN group) diagnosed in our hospital were retrospectively analyzed, and 40 healthy physical examination patients were selected as the control group at the same time. The clinical data, routine ultrasound indicators and CEUS perfusion parameters were compared between the two groups. Person correlation model was used to explore the correlation between CEUS parameters and renal function in patients. The pathological diagnosis was used as a "gold standard" and the receiver operating characteristic curves (ROC) were used to compare the predictive value and efficacy of different CEUS indexes for pathological grade IV or higher. Results: There was no statistically significant difference in conventional ultrasound parameters of the kidneys, CEUS parameters of the renal medulla, and RT and TTP of the renal cortex between two groups ($P > 0.05$). The PI of CEUS parameters in IgAN patients was significantly lower than that in control group, and decreased significantly with the increase of Lee's pathological grade ($P < 0.05$). Person regression analysis showed that PI, AUC were positively correlated with eGFR ($r = 0.341, 0.210, P = 0.008, 0.031$), and negatively correlated with SCr ($r = 0.298, 0.203$), BUN ($r = 0.218, 0.171$) and microscopic RBCs ($r = 0.279, 0.228$). The ROC showed that the area under the curve (AUC = 0.920) in the IgAN patients with pathological grade $\geq IV$ was higher than that in the TCI-AUC (AUC = 0.612) using the cortical PI; the Youden index showed the best cutoff value of the PI was 12.12dB. At this time, the diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of PI predicting IgAN patients with pathological grade $\geq IV$ were 95.87%, 92.86%, 96.77%, 89.66%, and 97.83%, respectively. Conclusions: The cortical PI and AUC of CEUS in patients with IgA nephropathy are significantly correlated with renal function; PI has a high diagnostic value in predicting the pathological grade, among which, renal cortex PI ≤ 12.12 dB is the best cut off point for Lee grade $\geq IV$.

Key words Contrast-enhanced ultrasound; IgA nephropathy; Kidney function; Pathological type

* 通信作者: 马有良, E-mail: ml5018@163.com

IgA 肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是以 IgA 在肾小球系膜区域大量沉积为主要免疫病理特点的一系列综合征^[1]。IgA 肾病病情进展较为缓慢,但有 30% 左右的患者发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[2]。肾功能检查是评估患者肾功能,判断疗效的重要手段,但由于肾脏具有较强的代偿能力,常在进展为 ESRD 之前,并不会出现明显的异常;病理学检查为诊断 IgA 肾病的“金标准”,但其作为有创检查,限制了在随访中的应用。肾脏超声检查对于观察肾脏形态和血供有较好的效果,但无法反应肾脏功能和病理学状态;超声造影技术(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过对超声造影剂在肾脏中的通过情况进行动态观察,能够对肾脏的微循环状态进行全面的评估^[3],本文探讨 CEUS 参数用于评估 IgA 肾病患者肾功能和病理状态的价值。

资料与方法

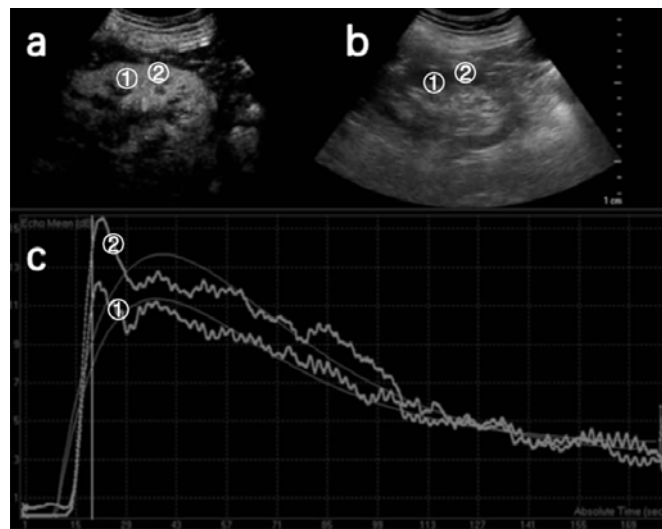
一般资料 选取青海省人民医院 2016 年 1 月~2018 年 2 月确诊的 IgAN 患者 81 例(男 38,女 43),平均年龄(38.91 ± 12.48)岁。纳入标准:①经病理学检查明确诊断和分型的 IgAN 患者^[4];②治疗前行 CEUS 检查;③临床资料完整。本研究通过医院伦理委员会批准,受试者同意。排除合并其他肾脏器质性病变,对本研究所用造影剂过敏或存在严重过敏倾向者。Lee 病理学分型 I~V 级分别为 2、28、23、19、9 例。并选择同时期 40 例健康体检者作为对照组 40 例(男 19,女 21),平均年龄(40.27 ± 10.60)岁,2 组在性别和年龄方面比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$)。

术前检查方法

常规超声检查:使用 Xario660 多功能超声诊断仪(日本东芝)及其配套线阵高频探头(频率 3~5 MHz);受试者充分暴露检查部位,常规灰阶扫描下观察肾脏的位置、大小、形态、边界和回声情况,多普勒模式下观察结节的血流丰富程度、血流分布形式和肾血管的相关参数等。

CEUS 检查:在超声(ultrasound, US)常规扫描的基础上,给予超声造影剂注射用六氟化硫微泡(商品名声诺维,瑞士 Bracco Suisse,国药准字 J20030117 s, 59 mg),在使用前向瓶内注入无菌氯化钠注射液 5 mL,然后用力振摇,直至冻干粉完全分散,将微泡混悬液抽吸至注射器后应立即注入外周静脉(一般为肘部静脉)。在注入超声造影剂后进行扫描,应用超声工作站对 CEUS 灌注情况绘制灌注曲

线,记录灌注曲线上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, PI)和曲线下面积(area under the curve, AUC),见图 1。



a) 1 例 27 岁男性患者的 CEUS 扫描图像;b) 灰阶扫描图像;c) 时间-强度曲线(time-intensity curves, TICs);①曲线表示肾皮质(图 1-a 中①框内区域)的 TCI,②曲线表示肾髓质(图 1-a 中②框内区域)的 TCI

图 1 US 和 CEUS 下 IgAN 患者的典型图像及 TICs

病理学检查: IgAN 患者的病理学图像的研读均采用盲法,根据《肾活检病理诊断报告模式专家共识(2016 版)》^[5]进行,诊断由 2 名高年资病理学专业主治医师分别判读,如果诊断结果存在明显差异,则由 1 名副主任医师或主任医师共同商讨后做出诊断。

评价指标 比较 2 组临床资料、常规超声指标、CEUS 灌注指标间的差异,应用 Person 相关性模型分析 CEUS 参数与患者肾功能的相关性,并以病理学诊断作为“金标准”,应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)比较不同 CEUS 指标对于病理学分型 IV 级以上的预测价值以及诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等)。准确率 = 诊断符合人数/总例数 $\times 100\%$, 敏感性 = 真阳性人数/(真阳性人数 + 假阴性人数) $\times 100\%$, 特异性 = 真阴性人数/(真阴性人数 + 假阳性人数) $\times 100\%$, 阳性预测值 = 真阳性人数/(真阳性人数 + 假阳性人数) $\times 100\%$, 阴性预测值 = 真阴性人数/(真阴性人数 + 假阴性人数) $\times 100\%$ 。

统计学处理 采用软件 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。Person 回归模型分析各指标间的相关性;采用 ROC 曲线评价预测效能,绘制 ROC 曲线图,并计算 AUC 及其 95% 置信区间、标准误和 P

值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

肾功能指标 与对照组比较,IgAN 组患者的肾小球滤过率(eGFR)水平较低,而血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)和镜下红细胞(RBC)明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表1。

不同病理分级患者肾脏常规超声参数与 CEUS 参数间的比较 各组间的肾脏常规超声参数、肾髓质 CEUS 参数及肾皮质 RT 和 TTP 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);IgAN 患者皮质 CEUS 参数中 PI 明显低于对照组,且随着 Lee 病理分级升高而明显降低($P < 0.05$),见表2。

CEUS 参数与 IgAN 患者肾功能指标间的相关性

Person 回归分析显示,PI、AUC 与 eGFR 呈正相关($r = 0.341, 0.210$),与 SCr($r = -0.298, -0.203$)、BUN($r = -0.218, -0.171$)和镜下 RBC($r = -0.279, -0.228$)呈负相关,见表3。

应用 CEUS 参数预测 IgAN 患者病理分级的

ROC 曲线 ROC 曲线显示,应用皮质 PI 预测 IgAN 患者病理分级 $\geq IV$ 级的曲线下面积($AUC = 0.920$)高于 TCI-AUC($AUC = 0.612$);Youden 指数计算出 PI 的最佳截点值为 12.12dB,此时 PI 预测 IgAN 患者病理分级 $\geq IV$ 级的诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 95.87%、92.86%、96.77%、89.66%、97.83%,见图2、表4。

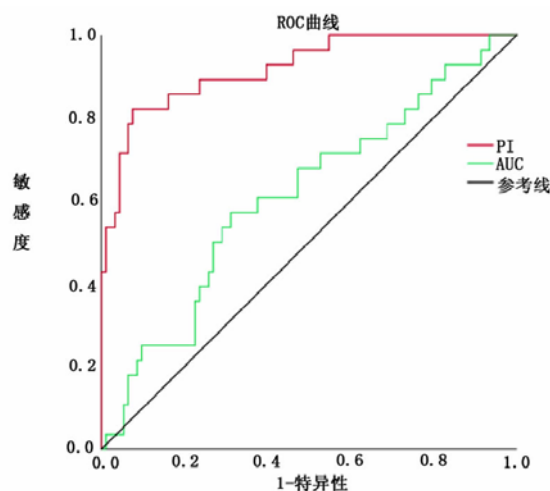


图2 应用 CEUS 参数预测 IgAN 患者病理分级的 ROC 曲线

表1 2组肾功能指标的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	eGFR(mL/min/1.73m ²)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	镜下红细胞(uRBC/HP)
对照组	40	114.29 ± 22.62	70.04 ± 19.38	4.86 ± 1.20	0.89 ± 0.41
IgAN 组	81	76.94 ± 26.37 *	102.56 ± 41.84 *	5.71 ± 1.81 *	16.70 ± 6.35 *

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表2 不同病理分级患者肾脏常规超声参数与 CEUS 参数间的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	常规超声(mm)			皮质			
		肾脏长径	肾脏宽径	皮质厚度	RT(s)	PI(dB)	AUC(dB·s)	TTP(s)
对照组	40	103.2 ± 8.3	47.9 ± 7.1	9.4 ± 1.4	19.6 ± 7.4	16.0 ± 2.2	1591.9 ± 389.5	38.5 ± 11.6
IgAN 组								
Lee I ~ II	30	104.5 ± 8.7	47.6 ± 5.6	9.1 ± 1.5	19.8 ± 4.8	14.0 ± 2.5 *	1541.2 ± 410.4	35.8 ± 5.6
Lee III	23	102.7 ± 7.7	46.8 ± 5.7	8.9 ± 1.4	20.4 ± 4.8	13.2 ± 2.1 *△	1445.0 ± 223.2	37.1 ± 5.4
Lee IV ~ V	28	102.2 ± 7.4	45.2 ± 6.1	8.7 ± 2.4	21.5 ± 4.7	11.6 ± 2.0 *△#	1338.6 ± 354.3 *	38.8 ± 8.3
组别	例	髓质						
		RT(s)	PI(dB)	AUC(dB·s)	TTP(s)			
对照组	40	22.79 ± 8.22	14.06 ± 2.61	1454.70 ± 364.76	43.95 ± 12.84			
IgAN 组								
Lee I ~ II	30	23.79 ± 6.19	13.60 ± 3.59	1597.57 ± 550.50	42.49 ± 8.14			
Lee III	23	24.32 ± 6.59	13.27 ± 3.42	1438.17 ± 495.47	42.44 ± 8.82			
Lee IV ~ V	28	24.30 ± 4.68	12.78 ± 3.12	1379.89 ± 592.52	44.41 ± 8.53			

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 Lee I ~ II 组比较,△ $P < 0.05$;与 Lee III 组比较,# $P < 0.05$

表3 CEUS 参数与 IgAN 患者肾功能指标间的相关性

指标	eGFR		SCr		BUN		镜下 RBC	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PI(dB)	0.341	0.008	-0.298	0.001	-0.218	0.016	-0.279	0.012
AUC(dB·s)	0.210	0.031	-0.203	0.040	-0.171	0.041	-0.228	0.038

表 4 应用 CEUS 参数预测 IgAN 患者病理分级的曲线下面积

指标	区域	标准误	P	95% 置信区间	
				下限	上限
PI	0.920	0.030	0.000	0.861	0.979
TCI-AUC	0.612	0.061	0.074	0.491	0.732

讨论

CEUS 通过结合超声造影剂,能够克服普通超声以及多普勒技术应用的局限^[6],能够实时、动态连续地呈现出组织的微循环灌注水平,将超声技术由形态学成像向功能性成像过渡^[7]。

本研究通过对 81 例完善二维超声 (Ultrasonic, US) 和 CEUS 检查并经病理学检查明确病理学分级的 IgA 肾病患者进行回顾性分析,本文结果显示 2 种检查方式均能较好地反应检查区域的解剖学结构、病变位置和形态特点;而与普通超声相比,CEUS 可以通过造影剂的动态变化,更好地反应肾脏(尤其是肾皮质)的微循环状态,为临床治疗提供更加全面的证据。本文结果显示,IgA 组患者的 PI 明显低于对照组, Lee 分级 IV ~ V 级患者的 AUC 明显低于对照组和 Lee 分级 I ~ II 级,而两组肾髓质 CEUS 参数以及皮质的 RT、TTP 等参数间无统计学差异。这提示,与正常肾脏相比,发生 IgA 肾病的肾脏在进行强化时,造影剂注射后通过时间、达峰时间无明显变化,肾功能并不影响其消除速率,而强化峰值则出现了显著降低。IgA 肾病患者病理类型直接反映了肾小球及其附属组织的状态:对于 Lee IV ~ V 级的患者,其肾小球系膜细胞和内皮细胞出现明显的增生,肾小球表现为节段性甚至整体性的硬化、肾小管发生萎缩或间质纤维化,而其主要的病理学变化为肾小球内微血管管径的缩小,即肾皮质微循环状态的明显下降^[8]。此外,IgA 患者 CEUS 参数与健康体检人群的差异与 CEUS 使用的造影剂特点有关^[9],目前临床广泛应用的第二代超声造影剂,其主要成分内含六氟化硫 (SF₆) 气体的微泡,此类型造影剂的稳定性高,并可以与超声波发生背向散射效应,为实时超声成像提供了基础^[10];与 CT、MR 的造影剂相比,超声造影剂是一种纯血池造影剂,平均直径为 2.5 μm,故仅进入微血管而无法由血管内皮细胞的间隙进入组织,能够较好地反应肾脏组织的血供分布^[11]和微循环情况^[12]。此外,IgA 肾病患者的严重程度与肾皮质的灌注强度 PI 具有较高的相关性,这为动态监测肾功能状态提供了新的手段^[13]。

ROC 曲线是评价诊断效能的常用统计学工具,

应用皮质 PI 值预测 IgA 患者病理学分级的曲线下面积 (AUC) 较高,其诊断准确率、敏感性、特异度和阴性预测值均高于 90%,具有较好的临床应用价值,此结果与 Yang^[14] 等对 1113 例患者进行的研究结果一致。此外,Wang 等^[15, 16] 的研究显示,CEUS 在早期诊断糖尿病肾病患者高血压发生风险以及尿酸和肾血流关注情况中具有较好的应用价值,Cao 等^[17] 对 CEUS 在慢性肾病患者急性肾损伤的早期预测价值进行了分析,认为 CEUS 参数具有较好的预测效能。

参考文献

- Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 677-686.
- Soares MF. An update on pathology of IgA nephropathy [J]. J Bras Nefrol, 2016, 38(4): 435-440.
- Sui F, Zheng Y, Li WX, et al. Renal circulation and microcirculation during intra-abdominal hypertension in a porcine model [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(3): 452-461.
- 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南 (2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 643-646.
- 刘志红, 曾彩虹, 梁丹丹. 肾活检病理诊断报告模式专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(9): 810-816.
- Xiang D, Hong Y, Zhang B, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients: diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes [J]. Eur Radiol, 2014, 24(10): 2513-2519.
- DOnofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions [J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(1): W56-W66.
- Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group [J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1014-1021.
- Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Prediction of thyroid extracapsular extension with cervical lymph node metastases (ECE-LN) by CEUS and BRAF expression in papillary thyroid carcinoma [J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8559-8564.
- Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue [J]. Ultrasonography, 2018, 37(1): 25-35.
- Barozzi L, Capannelli D, Imbriani M. Contrast enhanced ultrasound in the assessment of urogenital pathology [J]. Arch Ital Urol Androl, 2014, 86(4): 319-324.
- Ran L, Zhao W, Zhao Y, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(28): 7463-7469.
- Ivarez RS, Hevia PV, Sanz ME, et al. The Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Early Kidney Transplant Function and Complications [J]. Diagnostics (Basel), 2017, 7(3): 53-59.
- Yang W, Mou S, Xu Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for assessment of tubular atrophy/interstitial fibrosis in immunoglobulin A nephropathy: a preliminary clinical study [J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 43(6): 1423-1431.
- Wang L, Wu J, Cheng JF, et al. Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for early detection of renal hyperperfusion in diabetic kidney disease [J]. J Nephrol, 2015, 28(6): 669-678.
- Wang L, Cheng JF, Sun LP, et al. Use of contrast-enhanced ultrasound to study relationship between serum uric acid and renal microvascular perfusion in diabetic kidney disease [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1-10.
- Cao W, Cui S, Yang L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for assessing renal perfusion impairment and predicting acute kidney injury to chronic kidney disease progression [J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 27(17): 1397-1411.

(2018-08-08 收稿 2018-12-20 修回)