

肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险^{*}

左蕾¹ 孙虎² 拜合提尼沙·吐尔地^{2*}, 新疆乌鲁木齐 830054

新疆医科大学第一附属医院 ¹ 创伤重症监护室 ² 呼吸重症监护室

摘要 目的:探讨肾皮质超声造影(CEUS)定量分析对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值。方法:对2016年1月-2018年12月在新疆医科大学第一附属医院诊治的103例脓毒症患者进行前瞻性研究,根据其是否出现急性肾损伤分为急性肾损伤组(48例)及无肾损伤组(55例),比较2组患者年龄、性别等一般资料和肾功能、肾皮质CEUS等临床指标,采用多因素Logistic回归分析影响脓毒症患者发生急性肾损伤的相关因素,并应用受试者工作曲线(ROC)评估各影响因素对脓毒症发生急性肾损伤的预测价值。结果:急性肾损伤组患者的急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、血肌酐、尿素、血清胱抑素C及平均通过时间(mTT)值明显高于无肾损伤组,而24h尿量及灌注指数(PI)明显低于无肾损伤组($P < 0.05$);多因素Logistic回归分析显示血清胱抑素水平及高mTT值是影响脓毒症患者发生急性肾损伤的独立危险因素($OR = 55.788, 2.205; P = 0.028, 0.032$),而24h尿量多及高PI是其独立保护因素($OR = 0.990, 0.860; P = 0.002, 0.000$),且PI预测脓毒症患者发生急性肾损伤的AUC为0.953,显著高于24h尿量、血清胱抑素C及mTT($Z = 3.288, 3.368, 4.620; P < 0.05$),其诊断的最佳截点为156.21,此时其敏感性为91.67%,特异性为90.91%。结论:肾皮质CEUS的PI可有效预测脓毒症患者发生急性肾损伤的风险,灵敏性及特异性较高。

关键词 肾皮质; 超声造影定量分析; 脓毒症; 急性肾损伤

中图分类号 R692.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210409

Quantitative analysis of renal cortex contrast-enhanced ultrasound can predict the risk of acute kidney injury in sepsis

ZUO Lei¹, SUN Hu², BAIHETINISHA · Tuerdi^{2*}. ¹ Department of Trauma Intensive Care Unit, ² Department of Respiratory Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: BAIHETINISHA · Tuerdi, E-mail: chedanle@163.com

Abstract Objective: To explore the value of quantitative analysis of renal cortical ultrasound (CEUS) in predicting acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis. Methods: A prospective study was conducted on 103 patients with sepsis who were diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2016 to December 2018, and the patients were divided into AKI group ($n = 48$) and non-AKI group ($n = 55$). The general data such as age, gender and clinical indicators of renal function, renal cortex CEUS findings and other clinical indicators were compared between the two groups. The multivariate logistic regression was used to analyze the related factors influencing the occurrence of AKI in patients with sepsis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of each influencing factor in predicting the AKI in sepsis. Results: Acute Physiology and Chronic Health Assessment (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, serum creatinine, urea, serum Cystatin C, and mean time of transit (mTT) of patients in the AKI group were significantly higher than those in the non-AKI group, and the 24-h urine output and perfusion index (PI) in the AKI group were significantly lower than those in the non-AKI group (all $P < 0.05$). The multivariate Logistic analysis showed that high serum cystatin levels and high mTT values were independent risk factors for AKI in sepsis patients ($OR = 55.788, 2.205; P = 0.028, 0.032$), high 24-h urine output and PI were independent protective factors ($OR = 0.990, 0.860; P = 0.002, 0.000$), and the AUC of PI predicting AKI in patients with sepsis was 0.953, which was significantly higher than that of the 24-h urine volume, serum cystatin C and mTT ($Z = 3.288, 3.368, 4.620; all P < 0.05$). The best

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No:2016D01C255)

^{*}通信作者:拜合提尼沙·吐尔地, E-mail: chedanle@163.com, 新疆乌鲁木齐新市区鲤鱼山南路137号

cut-off point for diagnosis was 156.21, and at this time, the sensitivity was 91.67% and the specificity was 90.91%. Conclusion: The PI of renal cortex CEUS can effectively predict the risk of AKI in patients with sepsis, with high sensitivity and specificity.

Key words Renal cortex; Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症是急性肾损伤最常见病因之一,高达 60% 的脓毒症患者会出现急性肾损伤,且有可能发展成为慢性终末期肾脏病^[1,2]。早期预测及干预,可以预防其进一步发展^[3]。肾脏超声造影检查可对肾内血流分布情况进行分析,是预测、评估急性肾损伤的重要工具^[4,5]。本文探究肾皮质超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值,报道如下。

资料及方法

一般资料 对 2016 年 1 月-2018 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院诊治的 103 例脓毒症患者进行前瞻性分析。纳入标准:①符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014 版)》^[6]中脓毒症的诊断标准;②年龄 18~80 岁。排除标准:①基础肾脏疾病患者;②急性冠脉综合征和急性心肌梗死等疾病患者;③肿瘤患者;④自身免疫系统疾病患者;⑤确诊前已应用免疫抑制药物;⑥孕妇或哺乳期妇女。

方法 所有患者均予针对性抗感染、液体复苏、纠正酸中毒、营养支持等对症治疗,必要时机械通气、应用血管活性药物等。根据患者是否出现急性肾损伤,将其分为急性肾损伤组及无肾损伤组。急性肾损伤的诊断参照 2012 年版改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)-AKI 诊治指南^[7]。

1. 比较 2 组患者的一般资料。急性生理与慢性健康状况评估(acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II)评分与序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。APACHE II 评分分值 0~71 分,分值越高,病情越严重,其内容包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分 3 个部分。SOFA 评分每项评分 1~4 分,总分 6~24 分,针对呼吸系统、神经系统、心血管系统、肝脏、肾脏和凝血系统进行评估,分值越高,病情越严重。

2. 统计 2 组患者入院后 24h 内的总尿量。所有患者均于确诊脓毒症后抽取次日空腹静脉血 2 mL, 3 000 转/min 离心 15 min, 取上清置于 -70℃ 冰箱中

保存,采用全自动生化分析仪(日本日立株式会社生产,7600 型)对患者血清肌酐、尿素及血清胱抑素 C 水平进行检测。

3. CEUS 定量分析。在脓毒症确诊后的 24 h 内完善 CEUS 定量分析,仪器为彩色多普勒超声诊断仪(美国通用电气公司生产,LOGIQ E9 型),探头频率为 1~5 MHz,机械指数为 0.07,增益 90%,超声造影剂为注射用六氟化硫微泡(国药准字 J20030117, 59 mg)。

①常规超声检查:患者取仰卧位,充分暴露肾脏所在位置,常规二维超声扫描以测量肾脏大小、皮质厚度等。

②CEUS:选择通过肾门、薄膜完整、显示肾脏面积最大且同时显示段动脉及弓形动脉的长轴切面,固定超声探头,选择局部放大模式,以便造影后分析图像,进入实时超声造影对比脉冲序列(CPS)模式,造影频率 1.5 MHz,机械指数为 0.23,动态范围为 80 dB,帧频为 8 Hz。取扫描肾对侧肘部浅静脉,由静脉团注 0.8~1.2 mL 造影剂,随即快速静推 5 mL 生理盐水,嘱患者均匀呼吸。在造影剂推注时开始计时,动态观察并保存图像,储存显影时间为 2 min,过程中保持探头位置不变,结束后观察并定量分析图像。

③超声造影定量分析:采用 SonoLiver 脱机定量分析软件对图像进行分析,主要对患者的平均渡越时间(mean transit time, mTT)及灌注指数(perfusion index, PI)进行比较、分析, mTT 为从造影剂到达时间计时至区域关注强度下降至 50% I_{max} 所需时间; PI 指数为局部血容量与 mTT 比值^[4]。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。服从正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料采用构成比(%)表示,采用 χ^2 检验对组间差异进行比较;采用多因素 Logistic 回归分析模型对影响因素进行分析,并应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估不同影响因素预测的诊断效能,并计算其曲线下面积(area under the curve, AUC),采用 DeLong 法比较曲线下面积的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 2 组患者年龄、性别等一般资料间无明显差异(P 均 >0.05),急性肾损伤组患者 A-PACHE II 评分及 SOFA 评分明显高于无肾损伤组($t=4.404,4.226,P$ 均 <0.05),见表 1。

肾功能及 CEUS 指标 急性肾损伤组患者血肌酐、尿素、血清胱抑素 C 及 mTT 值明显高于无肾损伤组,而 24 h 尿量和 PI 明显低于无肾损伤组(P 均 <0.05),见表 2。

影响脓毒症患者发生急性肾损伤的多因素 Logistic 分析 高血清胱抑素 C 及 mTT 值是影响脓毒症患者发生急性肾损伤的独立危险因素($OR=55.788,2.205;P=0.028,0.032$),而 24h 尿量多及

高 PI 指数则是其独立保护因素($OR=0.990,0.860;P=0.002,0.000$),见表 3。

ROC 曲线 PI 预测脓毒症患者发生急性肾损伤的 AUC 为 0.953,显著高于 24 h 尿量、血清胱抑素 C 及 mTT($Z=3.288,3.368,4.620;P$ 均 <0.05),其诊断的最佳截点为 156.21 pg/mL,此时其敏感性为 91.7%,特异性为 90.9%,见图 1,表 4。

讨 论

脓毒症是全身炎症反应综合征,系由宿主对感染的反应失调引起的,是重症监护室患者死亡的主要原因之一。脓毒症的病死率在 25% 左右^[8]。急性肾损伤是脓毒症患者常见的突发肾功能不全,可使毒素在脓毒症患者体内积聚,进一步导致多器官

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(%)]		BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
			男	女			
急性肾损伤组	48	66.4 $\pm$ 6.9	25(52.08)	23(47.92)	22.96 $\pm$ 2.65	23.57 $\pm$ 3.12 *	13.62 $\pm$ 3.21 *
无肾损伤组	55	64.5 $\pm$ 6.7	31(56.36)	24(43.64)	23.05 $\pm$ 2.71	21.01 $\pm$ 2.78	11.05 $\pm$ 2.96

组别	例	感染部位[例(%)]					
		呼吸道感染	泌尿系感染	消化道感染	腹腔感染	中枢神经系统感染	血液系统感染
急性肾损伤组	48	21(43.75)	10(20.83)	5(10.42)	4(8.33)	2(4.17)	6(12.50)
无肾损伤组	55	21(38.18)	10(18.18)	7(12.73)	6(10.91)	7(12.73)	4(7.27)

组别	例	基础疾病[例(%)]					
		糖尿病	慢性阻塞性肺疾病	腔隙性脑梗死	高血压	心力衰竭	冠心病
急性肾损伤组	48	3(6.25)	3(6.25)	4(8.33)	4(8.33)	5(10.42)	7(14.58)
无肾损伤组	55	4(7.27)	8(14.55)	6(10.91)	10(18.18)	12(21.82)	14(25.45)

注:与无肾损伤组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组患者肾功能及 CEUS 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	24h 尿量 (mL)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素 (mmol/L)	血清胱抑素 C (mg/L)	mTT (s)	PI
急性肾损伤组	48	1135.97 $\pm$ 156.32 **	105.18 $\pm$ 15.21 *	13.72 $\pm$ 3.13 *	1.22 $\pm$ 0.25 **	4.72 $\pm$ 1.26 **	135.71 $\pm$ 18.27 **
无肾损伤组	55	1321.21 $\pm$ 221.55	98.76 $\pm$ 13.97	12.17 $\pm$ 2.98	1.01 $\pm$ 0.19	3.87 $\pm$ 1.02	165.23 $\pm$ 15.16
t		4.836				3.781	8.960
P		0.000				0.000	0.000

表 3 影响脓毒症患者发生急性肾损伤的多因素 Logistic 分析

因素	B	标准误	$Wald$	P	OR	95% 置信区间	
						下限	上限
APACHE II 评分	0.117	0.129	0.834	0.361	1.125	0.874	1.447
SOFA 评分	0.158	0.135	1.371	0.242	1.171	0.899	1.524
24h 尿量	-0.10	0.003	9.151	0.002	0.990	0.984	0.996
尿素	0.297	0.157	3.570	0.059	1.346	0.989	1.832
血清胱抑素 C	4.022	1.834	4.810	0.028	55.788	1.534	2029.032
mTT	0.791	0.369	4.585	0.032	2.205	1.069	4.546
PI	-0.098	0.027	13.635	0.000	0.860	0.860	0.955

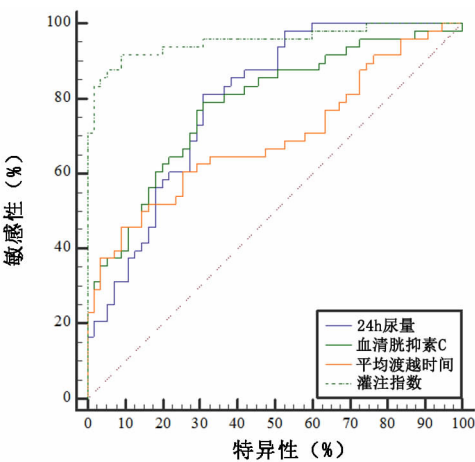


图1 影响脓毒症患者发生急性肾损伤的 ROC 曲线

表4 影响脓毒症患者发生急性肾损伤因素的 AUC

因素	AUC	标准误	95% CI
24h 尿量	0.794	0.043	0.703 ~0.868
血清胱抑素 C	0.783	0.045	0.690 ~0.858
mTT	0.694	0.053	0.59 ~50.781
PI	0.953	0.021	0.893 ~0.985
24h 尿量 vs PI	$Z=3.288, P=0.0010$		
血清胱抑素 C vs PI	$Z=3.368, P=0.0008$		
mTT vs PI	$Z=4.620, P<0.0001$		

功能障碍。血清肌酐是肾脏损伤的标准生化指标，对于晚期肾损伤患者具有较好的诊断价值，而对于脓毒症相关急性肾损伤预测价值有限^[9]。

本文表明，急性肾损伤组患者的 APACHE II 评分、SOFA 评分、血肌酐、尿素、血清胱抑素及 mTT 值均明显升高，而 24 h 尿量减少和 PI 明显降低，且 Logistic 分析示高血清胱抑素 C 及 mTT 值是脓症患者发生急性肾损伤的独立危险因素，高 24 h 尿量及 PI 则是其独立保护因素，提示脓症患者体内的血清胱抑素水平及 mTT 值越高，24 h 尿量及 PI 越低，其出现急性肾损伤的风险越大，且 PI 在预测脓症患者发生急性肾损伤方面具有较高的诊断价值。

尿量是诊断肾损伤较为敏感的指标之一，与肌酐比较更便于连续监测，能尽早识别早期肾损伤。Leedah 等^[10]研究发现尿量低于 0.5 mL/(kg·h)，且持续 3~5 h，即提示有出现急性肾损伤的风险。本研究表明，肾损伤组患者的 24 h 尿量明显低于无肾损伤组，但 2 组患者的尿量仍处于正常范围内，这可能与患者早期液体复苏及血管活性药物应用等因素相关。且随着感染控制欠佳，炎症进行性加重，机体释放炎性介质会进一步导致肾入球小动脉及出球小动脉扩张，且出球小动脉的扩张程度远高于入球

小动脉，肾灌注进一步减少，尿量随之不断减少，进而出现少尿，甚至无尿。而早期患者尿量减少，提示肾灌注压可能已经轻度下降。此外，尿量还受体重、药物等因素影响，使其在预测急性肾损伤方面仍具有一定局限性。

血清胱抑素 C 是机体有核细胞产生的一种低分子量蛋白，为半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族成员之一，可自由通过肾小球并于近端肾小管进行重吸收。年龄、性别、肌肉体积及饮食等因素对其影响较少，研究表明其能比肌酐早 1~2 d 提示急性肾损伤，与肾小球滤过率的关系较肌酐更为密切^[11]，是一种反应肾小球滤过率的理想标志物^[12]。

超声造影是一种全新的血流成像模式，可以更敏感、精确地显示急性肾损伤早期肾脏血流灌注状态的改变，对于微小血管病变更为敏感、真实，在急性肾损伤早期肾超声造影相关参数就会发生变化，灵敏度高于血生化检查^[13]。

mTT 是指病灶造影剂从开始增强显影至峰值强度造影下降至一半所需时间，是反映廓清的参数。急性肾损伤早期因肾小管上皮水肿、坏死增加，使得管腔内管型阻塞增加，微循环灌注阻力上升，导致肾皮质血液灌注不足，且肾血管内皮细胞损伤可使血管通透性增加，血管收缩活性物质含量升高，肾脏小动脉平滑肌痉挛、收缩，入球小动脉阻力增加，导致进入肾皮质的造影剂数量低于正常。此外，在肾损伤过程中肾直小管维持肾髓质高渗的作用在逐渐减弱，导致肾小血管内血流瘀滞，灌注速度减慢。本文中急性肾损伤组患者的 mTT 值明显高于无肾损伤组，PI 明显低于无肾损伤组，提示在急性肾损伤早期，肾皮质的血管灌注即开始下降，使得肾脏灌注指数降低，而肾内瘀血使得造影剂的代谢减慢，故 mTT 升高，故 PI 在预测脓症患者急性肾损伤方面更敏感^[14, 15]。

参考文献

1 Kellum JA,Chawla LS,Keener C,et al. The effects of alternative re-suscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock[J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,193(3):281-287.

2 Matejovic M,Ince C,Chawla LS,et al. Renal hemodynamics in AKI: in search of new treatment targets[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(1):49-58.

3 Rhodes A,Evans LE,Alhazzani W,et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Crit Care Med,2016,45(3):486-552.

4 Harrois A,Grillot N,Figueiredo S,et al. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock [J]. Crit Care,2018,22(1):161.