



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.008

• 论著 •

肾脏超声造影对脓毒症急性肾损伤预测价值的前瞻性队列研究

潘思梦 林世龙 宋洁琼 钟鸣 吴威

[摘要] **目的** 探讨肾脏超声造影对脓毒症急性肾损伤(AKI)的预测价值。**方法** 前瞻性纳入脓毒症患者 93 例,根据是否合并 AKI 将其分为 AKI 组 53 例和非 AKI 组 40 例。在脓毒症起病 24 h 内采用超声造影评估基线时患者肾脏血液灌注水平,比较两组患者时间-强度曲线(TIC)相关参数,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TIC 相关参数预测脓毒症 AKI 的效能。**结果** 不论在肾脏皮质或髓质取样分析,AKI 组上升斜率(WIS)和峰值强度(PI)均低于非 AKI 组,而上升时间(RT)、达峰时间(TTP)及平均通过时间(MTT)均高于非 AKI 组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,肾脏皮质的 WIS、TTP 及肾脏髓质的 RT、WIS、TTP 预测脓毒症 AKI 的 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度及特异度均高于基线血肌酐($P < 0.05$)。**结论** 超声造影评价肾脏血流灌注能够有效预测脓毒症 AKI 的发生。

[关键词] 脓毒症; 急性肾功能损伤; 超声造影

[中图分类号] R445.1 **[文献标识码]** A

Prospective cohort study of predictive value of renal contrast-enhanced ultrasound in sepsis-acute kidney injury Pan Simeng, Lin Shilong, Song Jieqiong, Zhong Ming, Wu Wei. Department of Intensive Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of renal contrast-enhanced ultrasound on sepsis-acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 93 patients with sepsis were prospectively included and they were divided into AKI group (53 cases) and non-AKI group (40 cases). Baseline renal blood perfusion levels were assessed by using contrast-enhanced ultrasound within 24 h after the onset of sepsis. Time-intensity curve (TIC) related indexes were compared between patients in two groups. Predictive efficacy of TIC related indexes for occurrence of sepsis-AKI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Whether sampling analysis in renal cortex or medulla, wash in slope (WIS) and peak intensity (PI) in AKI group were lower than those in non-AKI group, while rise time (RT), time to peak (TTP) and mean transit time (MTT) were higher than those in non-AKI group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that area under ROC curve (AUC), sensitivity and specificity of renal cortical WIS, TTP and renal medulla RT, WIS and TTP in predicting sepsis AKI were higher than those of baseline serum creatinine ($P < 0.05$). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound measurement of renal blood perfusion is effective for predicting the occurrence of sepsis-AKI.

[Key words] Sepsis; Acute kidney injury; Contrast-enhanced ultrasound

2016 年美国与欧洲重症医学会联合发布脓毒症 3.0 定义,即机体对感染反应失调而造成的器官功能障碍^[1]。一旦并发脏器功能不全,脓毒症患者的死亡率极高。2017 年全球约报道 4 890 万脓毒症病例,其中 1 100 万例死亡,约占当年全球死亡人口的 19.7%^[2]。肾脏由于其高氧耗、低摄氧及血流丰富的特点^[3],在机体发生脓毒症时相较其他器官更易受到影响^[4-5]。约 40% ~ 50% 的脓毒症患者会发生不同程度的急性

肾损伤(AKI),其院内死亡率相比无 AKI 患者增加 6 ~ 8 倍^[6]。临床上长期使用血肌酐水平作为 AKI 的标记物,但由于其时效的滞后性及易受多种因素影响,并非一种理想的指标^[7]。我们通过对肾脏进行普通二维超声及超声造影,对脓毒症患者早期肾功能不全作出筛查,并评价肾脏超声造影对预测脓毒症相关 AKI 的临床意义。

对象与方法

1. 对象:纳入 2021 年 1 月 ~ 2021 年 12 月于我科接受治疗的脓毒症成年患者 93 例,均符合脓毒症 3.0

基金项目:上海市“科技创新行动计划”学术带头人项目(20XD1420800)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院重症医学科

通讯作者:吴威, E-mail: wu.wei1@zs-hospital.sh.cn

定义,且患者被诊断为脓毒症的时间 < 24 h。排除标准:(1)既往有慢性肾功能不全病史或合并肾移植术后、肾脏良恶性肿瘤、肾血管疾病(如肾动脉狭窄、肾动脉纤维肌性发育不良等);(2)有明确非脓毒症诱因(如药物性、尿道梗阻等)。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准中关于 AKI 的诊断标准^[8],将患者分为 AKI 组 53 例和非 AKI 组 40 例。48 h 内血肌酐升高超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内增加值超过基线水平的 50% 或尿量 < 0.5 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 6 h 诊断为 AKI。本研究已通过我院伦理委员会审核批准(B2021-046R),所有患者或其直系亲属均知情同意。

2. 方法

(1)临床资料收集:包括患者年龄、性别、BMI、基础疾病及脓毒症感染来源等基线信息。患者入组后即启动脓毒症集束化治疗,并记录患者入组时急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、血压、入组时去甲肾上腺素使用剂量、是否接受肾脏替代治疗、ICU 住院时间、总住院时间及 28 天死亡率。

(2)实验室检查:检测患者入组 24 h 内(即基线)血肌酐水平,计算估算的肾小球滤过率(eGFR),此后每日随访血肌酐水平至第 7 天。收集患者入组 24 h 内尿液检测尿渗透压。

(3)肾脏超声检查:于脓毒症起病后首个 24 h 内使用 Philips CX50 彩色多普勒超声仪的凸阵探头(频率为 3.5 MHz)对患者双侧肾脏血流进行半定量分级以评估血流灌注情况,共分为 4 级^[9]:0 级:无可见血流;1 级:肾门附近可见少量血流;2 级:叶间动脉可见血流;3 级:弓状动脉可见血流,并测量以肾小叶间动脉为主的血管阻力指数(RI)。进一步选取超声造影模式,并静脉推注含有 15 mg 六氟化硫微泡的超声造影剂,进行同步动态图像采集。通过 QLAB 13.0 软件在肾脏皮质、髓质区域分别选取 3 处同等大小的关注区域(ROI),并分析区域内时间-强度曲线(TIC),主要

依据随时间轴推移,ROI 内回声强度的变化来计算相关参数,包括上升斜率(WIS)、峰值强度(PI)、平均通过时间(MTT)、上升时间(RT)、达峰时间(TTP)。取 3 个 ROI 的平均值作为结果以减少测量误差。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合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;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项参数对 AKI 的预测价值,以最佳截断值作为预测参考值,应用 R 语言对 ROC 曲线下面积(AUC)的比较进行 Delong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:AKI 组患者入组时 APACHE II 评分、去甲肾上腺素使用剂量均高于非 AKI 组,入组时平均动脉压低于非 AKI 组($P < 0.05$),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者临床结局比较:AKI 组需要接受肾脏替代治疗患者比例和 28 天死亡率均高于非 AKI 组($P < 0.001$),而两组患者 ICU 住院时间及总住院时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者实验室检查结果比较:AKI 组患者基线血肌酐水平高于非 AKI 组[78.0(62.0,107.5) $\mu\text{mol/L}$ 比 64.0(46.5,80.5) $\mu\text{mol/L}$, $Z = 2.701$, $P = 0.007$], eGFR 及尿渗透压均低于非 AKI 组[(52.9 \pm 31.1) $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 比 (87.5 \pm 25.0) $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $t = 5.770$, $P < 0.001$; (359.3 \pm 102.5) mOsm/kg 比 (469.6 \pm 147.3) mOsm/kg , $t = 3.724$, $P < 0.001$]。

4. 两组患者肾脏超声检查结果比较:非 AKI 组左肾及右肾血流半定量分级为 3 级患者比例均高于 AKI

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	脓毒症感染来源[例, (%)]				
					腹腔	肺部	软组织	中枢	血流
AKI 组	53	34/19	71.2 \pm 16.8	22.7 \pm 3.1	37(69.8)	7(13.2)	4(7.5)	1(1.9)	2(3.8)
非 AKI 组	40	24/16	64.8 \pm 15.9	23.9 \pm 4.2	26(65.0)	9(22.5)	3(7.5)	2(5.0)	0(0)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.167	1.851	1.542	0.241	1.382	0.001	0.708	1.543
<i>P</i> 值		0.682	0.067	0.127	0.623	0.240	0.993	0.378	0.214

组别	例数	入组时 APACHE II 评分(分)	入组时平均 动脉压(mmHg)	入组时去甲肾上腺素 使用剂量[$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	基础疾病[例, (%)]		
					高血压	冠心病	糖尿病
AKI 组	53	16.9 \pm 7.8	79.5 \pm 10.1	0.20(0,0.4)	33(62.3)	6(11.3)	8(15.1)
非 AKI 组	40	13.3 \pm 6.8	86.0 \pm 10.8	0(0,0)	18(45.0)	3(7.5)	4(10.0)
$\chi^2/t/Z$ 值		2.334	3.047	4.717	2.743	0.381	0.526
<i>P</i> 值		0.022	0.003	<0.001	0.098	0.537	0.468

表 3 两组患者肾脏超声检查结果比较[例, (%)]

组别	例数	肾脏 RI($\bar{x} \pm s$)		肾脏血流半定量分级					
		左肾	右肾	左肾 1 级	左肾 2 级	左肾 3 级	右肾 1 级	右肾 2 级	右肾 3 级
AKI 组	53	0.62 \pm 0.08	0.63 \pm 0.07	9(17.0)	29(54.7)	15(28.3)	7(13.2)	26(49.1)	20(37.7)
非 AKI 组	40	0.61 \pm 0.06	0.61 \pm 0.07	3(7.5)	14(35.0)	23(57.5)	2(5.0)	13(32.5)	25(62.5)
t/χ^2 值		0.728	1.389	1.823	3.565	8.042	1.757	2.566	5.598
P 值		0.468	0.168	0.177	0.059	0.005	0.185	0.109	0.018

表 4 两组患者肾脏超声造影的 TIC 相关参数比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	肾脏皮质				
		WIS	PI($\bar{x} \pm s$)	RT(s)	TTP(s)	MTT($s, \bar{x} \pm s$)
AKI 组	53	8.0(5.9, 11.5)	91.4 \pm 26.3	9.3(6.5, 10.6)	21.3(19.3, 26.9)	30.67 \pm 10.1
非 AKI 组	40	18.5(13.8, 23.2)	106.5 \pm 26.7	4.8(4.0, 6.1)	15.9(14.0, 18.1)	24.2 \pm 10.0
Z/t 值		5.739	2.721	5.037	5.126	3.076
P 值		<0.001	0.008	<0.001	<0.001	0.003

组别	例数	肾脏髓质				
		WIS	PI($\bar{x} \pm s$)	RT(s)	TTP(s)	MTT($s, \bar{x} \pm s$)
AKI 组	53	7.4(5.7, 9.3)	87.7 \pm 24.4	9.5(7.7, 13.3)	25.0(19.2, 30.3)	35.0 \pm 12.0
非 AKI 组	40	15.2(11.4, 20.4)	100.4 \pm 25.8	5.6(4.3, 7.5)	16.5(14.1, 20.0)	28.9 \pm 10.1
Z/t 值		5.762	2.438	5.215	5.013	2.584
P 值		<0.001	0.017	<0.001	<0.001	0.011

表 2 两组患者临床结局比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	接受肾脏替代治疗 [例, (%)]	ICU 住院时间 (天)	总住院时间 (天)	28 天死亡 [例, (%)]
AKI 组	53	28(52.8)	7.0(4.0, 13.5)	15.0(7.0, 24.0)	21(39.6)
非 AKI 组	40	2(5.0)	6.0(3.0, 10.0)	12.5(6.0, 24.0)	1(2.5)
χ^2/Z 值		23.865	1.486	0.874	17.395
P 值		<0.001	0.137	0.382	<0.001

组($P<0.05$),而两组患者肾脏 RI 及其余血流半定量分级比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。肾脏皮质区域超声造影中的 TIC 见图 1。不论在肾脏皮质或髓质取样分析,AKI 组 WIS 和 PI 均低于非 AKI

组,而 RT、TTP 及 MTT 均高于非 AKI 组($P<0.05$),见表 4。93 例患者肾脏髓质 MTT 和 WIS 均低于皮质 [(32.4 \pm 11.5)s 比 (27.9 \pm 10.5)s, $t=2.783, P=0.006$; 11.0 \pm 6.3 比 13.2 \pm 7.7, $t=2.066, P=0.040$],而肾脏髓质与皮质 PI、RT、TTP 比较差异均无统计学意义[93.2 \pm 25.6 比 97.8 \pm 27.4, $t=1.205, P=0.230$; (8.8 \pm 4.5)s 比 (7.8 \pm 4.5)s, $t=1.395, P=0.165$; (22.9 \pm 9.6)s 比 (21.7 \pm 9.5)s, $t=0.899, P=0.370$]。

5. 基线血肌酐与肾脏超声造影的 TIC 相关参数对脓毒症 AKI 的预测价值比较:ROC 曲线分析结果显示,肾脏皮质的 WIS、TTP 及肾脏髓质的 RT、WIS、TTP 预测脓毒症 AKI 的 AUC、敏感度及特异度均高于基线血肌酐($P<0.05$)。见表 5。

讨 论

脓毒症并发 AKI 患者院内死亡风险更高,并伴有更长的住院时间^[10-11]。本研究发现,AKI 组患者 28 天死亡率高于非 AKI 组。因此早期识别肾损伤的发生可使临床医师采取一定肾保护措施,避免使用肾毒性药物等导致肾功能进一步恶化,并导致不良预后^[12]。

血肌酐作为 AKI 的标志物具有滞后性,初次变化一般在 AKI 发生后的 24 ~ 48 h,且在肾小球滤过率下降达到基础值的 50% 后才会出现明显上升^[7]。肌酐和肾小球滤过率的非线性关系导致其不能较灵敏地提示早期肾损伤^[13]。而脓症患者存在诸多干扰血肌酐水平的因素,如肌肉消耗导致肌酐生成减少、液体复苏造成的血液稀释又掩盖了血肌酐实际水平的上升^[14]

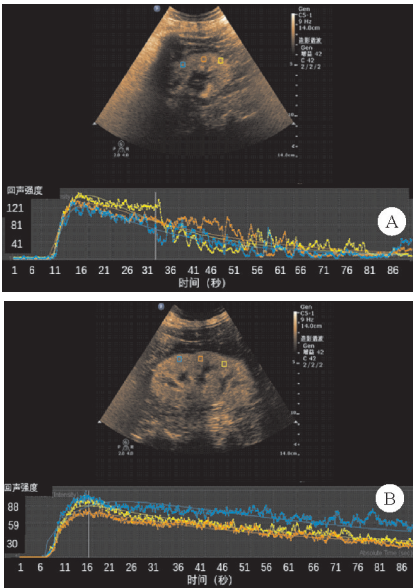


图 1 肾脏皮质区域超声造影中的 TIC(A:非 AKI 组;B:AKI 组)

表 5 基线血肌酐与肾脏超声造影的 TIC 相关参数对脓毒症 AKI 的预测价值比较

指标		AUC	标准误	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
基线血肌酐		0.664	0.056	0.554 ~ 0.774	75.5 μmol/L	54.7	72.5	—
WIS	髓质	0.850	0.046	0.759 ~ 0.941	9.4 dB/s	77.4	80.0	0.011
	皮质	0.849	0.046	0.760 ~ 0.938	11.01 dB/s	75.5	85.0	0.009
TTP	髓质	0.805	0.048	0.711 ~ 0.899	19.93 s	64.2	72.5	0.044
	皮质	0.812	0.049	0.716 ~ 0.907	19.74 s	69.8	82.5	0.022
RT	髓质	0.817	0.048	0.723 ~ 0.911	8.41 s	64.2	80.0	0.039
	皮质	0.806	0.049	0.709 ~ 0.903	7.03 s	62.3	82.5	0.052

注: P 值为该指标与基线血肌酐比较的结果

等,因此,某个时间点的单次血肌酐意义有限。虽然 KDIGO 的诊断标准是目前诊断 AKI 的金标准,但其主要依靠在一段时间内动态监测血肌酐水平的变化,早期识别能力有限。

床旁超声因其无创、便捷、可重复性高的特点在重症领域得到广泛应用。肾脏血流半定量分级及肾脏血管 RI 获取简单,可作为肾功能初筛的指标。但研究发现其测量精度有限,影响因素众多,会导致敏感度和特异度降低^[15]。超声造影借助直径 <10 μm 的微气泡造影剂,并追踪其在血管内的强度来可视化微循环、量化血流,达到肾脏灌注的准确评估^[16]。PI 为局部区域内 TIC 最高点所对应的强度值,其降低表明 ROI 内的平均血容量减少。RT 是指从峰值强度的 10% 上升至 90% 所需要的时间,其增加提示微循环灌注恶化。WIS 为 ROI 内 TIC 上升支的倾斜角度,斜率越小提示肾脏灌注越差,可能存在微血管床局部堵塞。TTP 为灌注强度上升至峰值所需的时间,其延长表明局部肾脏灌注速度减慢。MTT 为造影剂到达 ROI 后灌注强度下降为峰值强度的 50% 所需的时间,反映了肾脏局部清除造影剂的速度,同样提示肾脏微循环是否存在血流缓慢、微循环障碍。本研究结果显示,AKI 组患者脓毒症起病 24 h 内的 TIC 相关参数即出现明显恶化,其肾脏微循环灌注显著劣于非 AKI 组患者。本研究还发现,脓症患者起病 24 h 内肾髓质的 MTT 较肾皮质下降,提示肾脏髓质灌注更早受到损伤。这可能缘于不同的供血分布决定髓质较皮质更容易发生微循环障碍^[17]。

本研究结果显示,脓毒症起病 24 h 内超声造影的 TIC 指数特别是 WIS 和 TTP 较基线血肌酐更有优势,同时具备更好的敏感度和特异度。再次提示血肌酐作为早期预警指标效能欠佳;同时也说明肾脏超声造影利用实时的微循环可视化技术,实现了肾脏灌注的精确测量^[16],可在脓毒症早期提示临床医师及时采取预防措施,保护肾功能。

本研究表明,超声造影技术可有效预警脓毒症早期出现的肾脏微循环障碍,进一步预示后续肾功能不

全的可能。本研究尚存在不足:作为一项单中心研究,纳入的病例数量有限,可能存在偏差,后续应继续扩大研究样本量;超声技术是一项主观因素较强的检查手段,不同的操作人员可能得到不尽相同的测量结果,如何建立标准化的操作流程以尽量减少系统性误差需要进一步探索。

参 考 文 献

[1] Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):801.

[2] Rudd KE,Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet,2020,395(10219):200-211.

[3] O' Connor PM. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2006,33(10):961-967.

[4] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. Intensive Care Med,2017,43(6):816-828.

[5] 魏茂碧,张治琴,马洲,等. 血清胱抑素 C 联合急性生理学与健康状况评分 II 对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):619-622.

[6] Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient[J]. Crit Care Clin,2002,18(2):203-222.

[7] Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! [J]. Nephron,2017,136(4):302-308.

[8] Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. Crit Care,2013,17(1):204.

[9] Schnell D, Reynaud M, Venot M, et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study [J]. Minerva Anesthesiol,2014,80(12):1273-1281.

[10] Shum HP, Kong HHY, Chan KC, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Incidence, Clinical Characteristics and Outcomes [J]. J Nephrol,2015,17(Suppl2):S99.

[11] 陈城,崔静,纪小奇,等. 脓症患者预后危险因素分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(1):61-63.

[12] 赵春莉,曹昌萌,柳颖,等. 脓症患者血液净化治疗 28 天预后的影响因素分析[J]. 中国医药,2021,16(7):1057-1060.

[13] 胡天佑,王洪亮. 脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):588-590.

[14] Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(6):1217-1221.

[15] Bellos I, Perrea DN, Kontzoglou K. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function: A meta-analysis [J]. Transplant Rev (Orlando),2019,33(3):145-153.

[16] Hoeffel C, Mule S, Huwart L, et al. Renal blood flow quantification in pigs using contrast-enhanced ultrasound: an ex vivo study [J]. Ultrascall Med,2010,31(4):363-369.

[17] Ray SC, Mason J, O'connor PM. Ischemic Renal Injury: Can Renal Anatomy and Associated Vascular Congestion Explain Why the Medulla and Not the Cortex Is Where the Trouble Starts? [J]. Semin Nephrol, 2019,39(6):520-529.