

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.002
文章编号: 1005-8982 (2025) 15-0007-09

继发性肾病专题·论著

超声造影技术评估糖尿病肾病肾脏血流灌注的应用价值*

安艳红¹, 肖永华², 陈宇², 薛惠中¹, 杨依萌¹, 陈泉屹¹, 王哲³, 石雪³,
沙培林⁴, 于泽兴³

(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700; 2.北京中医药大学东直门医院 肾病内分泌
II科,北京 100700; 3.首都医科大学附属北京朝阳医院,100020; 4.北京中医药大学
第三附属医院,北京 100029)

摘要: 目的 探索糖尿病肾病(DN)不同阶段肾脏血流灌注状态的特征性改变及爆破-再灌注超声造影技术在DN中的临床应用价值。**方法** 选取2024年2月—2025年1月北京中医药大学东直门医院收治的55例糖尿病(DM)患者,依据尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)分为DM组(正常蛋白尿)13例、DN早期组(微量蛋白尿)28例、DN临床期组(大量蛋白尿)14例,同期选取该院6例健康受试者作为对照组。患者均行常规超声、彩色多普勒超声及爆破-再灌注超声造影。采用Pearson法进行相关性分析。采用多因素逐步Logistic回归模型分析DN的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对DN的诊断价值。**结果** 与DM组比较,DN早期组肾动脉主干阻力指数(RI)较高($P<0.05$);与DM组比较,DN早期组、DN临床期组段动脉RI和叶间动脉RI较高($P<0.05$)。相关性分析结果显示,UACR与DM病程、皮质厚、段动脉RI、叶间动脉RI、皮质平均通过时间(mTT)、肾髓质达峰时间(TTP)均呈正相关($r=0.504, 0.331, 0.320, 0.352, 0.359, 0.295, P<0.05$);UACR与估计肾小球滤过率(eGFR)、肾动脉舒张期流速(Vd)、段动脉Vd、肾皮质上升斜率(WiR)、肾髓质WiR、髓质减半WiR均呈负相关($r=-0.336, -0.292, -0.301, -0.429, -0.469, -0.334, P<0.05$)。eGFR与肾动脉Vd、段动脉Vd、叶间动脉Vd、皮质减半WiR、皮质WiR均呈正相关($r=0.356, 0.500, 0.440, 0.262, 0.417, P<0.05$);eGFR与DM病程、肾动脉RI、段动脉RI、叶间动脉RI、皮质TTP、皮质mTT均呈负相关($r=-0.476, -0.499, -0.438, -0.417, -0.538, -0.565, P<0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示,DM病程长[OR=1.258(95% CI: 1.088, 1.454)]、皮质WiR小[OR=0.653(95% CI: 0.434, 0.982)]是DN的危险因素。ROC曲线分析结果显示,DM病程、皮质WiR及两者联合诊断DN的曲线下面积分别为0.878(95% CI: 0.788, 0.967)、0.737(95% CI: 0.608, 0.866)、0.904(95% CI: 0.827, 0.982),敏感性分别为84.2%(95% CI: 0.624, 0.945)、73.7%(95% CI: 0.512, 0.882)、83.3%(95% CI: 0.608, 0.942),特异性分别为76.7%(95% CI: 0.623, 0.869)、71.4%(95% CI: 0.564, 0.828)、86.1%(95% CI: 0.727, 0.934)。**结论** 通过超声造影技术可以观察到,随着DN病情进展,血管阻力增加,血流灌注上升斜率减缓,反映了肾脏灌注能力的下降。DM病程与超声造影皮质上升斜率联合应用于DN诊断中,具有较高的诊断价值。

关键词: 糖尿病肾病; 超声造影; 血流灌注; 上升斜率; 诊断; 糖尿病病程

中图分类号: R692.9

文献标识码: A

Application value of contrast-enhanced ultrasonography in assessing renal blood perfusion in diabetic nephropathy*

收稿日期: 2025-03-27

* 基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2024-2-2032)

[通信作者] 于泽兴, E-mail: yu_zexing@126.com; Tel: 13051289996

An Yan-hong¹, Xiao Yong-hua², Chen Yu², Xue Hui-zhong¹, Yang Yi-meng¹, Chen Quan-yi¹, Wang Zhe³,
Shi Xue³, Sha Pei-lin⁴, Yu Ze-xing³

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. The Second
Department of Nephrology and Endocrinology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese
Medicine, Beijing 100700, China; 3. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University,
Beijing 100020, China; 4. Third Affiliated Hospital of Beijing University of
Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To investigate characteristic changes in renal blood perfusion at different stages of diabetic nephropathy (DN) and evaluate the clinical value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), specifically analyzing the wash-in rate (WiR). **Methods** Fifty-five diabetes mellitus (DM) patients were enrolled between February 2024 and January 2025 and categorized into DM group (normoalbuminuria, $n = 13$), early DN group (microalbuminuria, $n = 28$), and clinical DN group (macroalbuminuria, $n = 14$) based on urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR). Six healthy subjects served as controls. All underwent conventional ultrasound, color Doppler, and CEUS (burst-replenishment technique). Renal artery resistive indices (RI) and CEUS parameters (cortical WiR, mean transit time [mTT], time to peak [TTP]) were analyzed. Pearson correlation, multivariate logistic regression, and ROC analysis were performed. **Results** Compared to the DM group, the early DN group had significantly higher RI in the main renal artery ($P < 0.05$). Both early and clinical DN groups had significantly higher RI in segmental and interlobar arteries ($P < 0.05$). UACR correlated positively with DM duration, cortical thickness, segmental/interlobar RI, cortical mTT, and medullary TTP ($P < 0.05$), and negatively with eGFR, renal/segmental artery diastolic velocity (Vd), cortical WiR, and medullary WiR/half WiR ($P < 0.05$). eGFR correlated positively with renal/segmental/interlobar Vd and cortical half WiR/WiR ($P < 0.05$), and negatively with DM duration, renal/segmental/interlobar RI, cortical TTP/mTT ($P < 0.05$). Multivariate analysis identified longer DM duration [$\hat{OR} = 1.258$ (95% CI: 1.088, 1.454)] and lower cortical WiR [$\hat{OR} = 0.653$ (95% CI: 0.434, 0.982)] as independent risk factors for DN. ROC analysis showed AUCs for DM duration, cortical WiR, and their combination in diagnosing DN were 0.878 (95% CI: 0.788, 0.967), 0.737 (95% CI: 0.608, 0.866), and 0.904 (95% CI: 0.827, 0.982), with 84.2% (95% CI: 0.624, 0.945), 73.7% (95% CI: 0.512, 0.882), 83.3% (95% CI: 0.608, 0.942) in sensitivity and 76.7% (95% CI: 0.623, 0.869), 71.4% (95% CI: 0.564, 0.828), 86.1% (95% CI: 0.727, 0.934) in specificity, respectively. **Conclusion** CEUS reveals increasing vascular resistance and decreasing renal perfusion WiR with DN progression. Combining DM duration and cortical WiR provides high diagnostic value for DN.

Keywords: diabetic nephropathy; contrast-enhanced ultrasonography; blood perfusion; wash-in rate; diagnosis; diabetes duration

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者最常见的慢性微血管并发症之一, 是导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要病因。调查显示, 截至 2019 年, 中国人口 DN 疾病负担已位居全球第一, DM 已超过慢性肾小球肾炎成为中国慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的主要病因^[1]。且美国健康与营养调查报告显示, 无 DM/肾脏疾病患者的 10 年累计标准化死亡率为 7.7%, 无肾病进展的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 10 年累计标准化病死率增加至 11.5%, 而 T2DM 肾脏疾病患者已增加至 31.1%^[2]。DN 一旦进展为 ESRD 则预后差、并发症多、生活质量急剧下降。因此, 防

治 DN 迫在眉睫, 而及早识别、早期预警 DN 的发生和控制病情进展则是改善疾病预后的关键。

调查显示, 肾脏微血管异常与肾皮质血流灌注下降有关^[3]。肾脏血流灌注直接影响肾脏功能, 因而有必要明确 DN 患者肾脏血流灌注状态与肾功能进展之间的规律。目前诸多临床和动物实验证实超声造影技术 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 可无创评估 DN 肾脏血流灌注情况^[4-7]。但基于强度变量的 CEUS 检测容易受到患者自身状态和技术因素的限制, 导致个体内部和个体间的变异性较大^[8]。爆破-再灌注超声造影这一新技术能够更好地避免心脏功能、基础代谢率、操作技术等因素的影响, 是更准确评估组织

微血管灌注的标准技术。因此,本研究运用静脉滴注爆破-再灌注超声造影技术,无创、客观、定量地评估 DN 患者不同进展下的肾脏血流灌注情况,分析肾功能与肾皮质和髓质血流灌注参数间的关系,探究超声造影技术在判断 DN 病情进展中的临床应用价值,以期临床诊疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 2 月—2025 年 1 月于北京中医药大学东直门医院内分泌科就诊的 55 例 DM 患者。参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[9]进行分期。尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR) <30 mg/g (或 <3 mg/mmol) 为正常蛋白尿, UACR 30 ~ 300 mg/g (或 3 ~ 30 mg/mmol) 为微量白蛋白尿, UACR >300 mg/g (或 >30 mg/mmol) 为大量白蛋白尿。纳入正常蛋白尿组(DM 组)13 例,微量白蛋白尿组(DN 早期组)28 例,大量白蛋白尿组(DN 临床期组)14 例,并同期收集本院 6 例健康受试者作为对照组。排除其他原因引起的肾脏疾病或对对比剂过敏患者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦理号:2024DZMEC-571-02),所有受试者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集受试者姓名、性别、年龄、身高、体重、体质量指数、病程等,记录收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿酸(uric acid, UA)、UACR、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等。通过 CKD-EPI 肌酐(2009)公式计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.2.2 仪器与方法 采用超声诊断仪(迈瑞 Resona R9, 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)及随机配备的超声造影定量分析软件,采用 SC6-1U 凸阵腹部超声探头,对比剂为声诺维(SonoVue),即六氟化硫微气泡注射液(意大利 Bracco 公司)。

患者取仰卧位,选取一侧肾脏扫查,常规测量肾脏长径、宽径、厚径及肾实质、皮质厚度。彩色多普勒超声测量一侧肾动脉主干内径和肾静脉内径,以及肾动脉主干、段动脉、叶间动脉的收缩期流速(peak systolic velocity, Vs)、舒张期流速(end-diastolic velocity, Vd)、阻力指数(resistance index, RI)。患者取仰卧位,左肘静脉穿刺留置超声造影专用静脉管。2 支声诺维对比剂溶于 10 mL 生理盐水中充分振荡,置入 20 mL 注射器。将注射器安放于对比剂专用微量注射泵,设置速度为 2 mL/min,连接静脉管。选取患者肾脏最大冠状切面(显示肾门),打开注射泵,超声观察对比剂到达肾脏时间,并持续观察 2 min,直至对比剂进入肾脏实质达到平衡。使用固定高机械指数(mechanical index, MI),连续爆破肾实质内微泡 6 s,直至对比剂微气泡全部淬灭,随后于肾最大冠切面连续动态观察 30 s 微气泡再次进入肾脏的再灌注时相。连续爆破-再灌注 3 次,获得 3 组再灌注动态图像,进行时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)分析,计算峰值强度(peak intensity, PKI)、达峰时间(time to peak, TTP)、上升斜率(wash-in rate, WiR)、平均通过时间(mean transit time, mTT)等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数[M(P₂₅, P₇₅)]表示;比较采用方差分析或 *H* 检验;两两比较用 LSD-*t* 检验或 Games Howell 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 法;影响因素的分析采用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

对照组、DM 组、DN 早期组和 DN 临床期组年龄、男性占比、身高、体重、体质量指数、SBP、DBP、FBG、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HDL-C、UA、肾脏实质厚、肾脏皮质厚、肾动脉主干内径、肾静脉内径的比较,经 *H* / χ^2 / *F* 检验,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。DM 组、DN 早期组、DN 临床期组患者

DM 病程比较,经 H 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与 DM 组比较,DN 早期、DN 临床期组患者 DM 病程较长。对照组、DM 组、DN 早期组、DN 临床期组患者 Scr 水平比较,经 H 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与 DN 早期组比较,DN 临床期组

患者 Scr 水平较高。对照组、DM 组、DN 早期组、DN 临床期组患者 eGFR 水平比较,经 H 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与对照组、DM 组比较,DN 临床期组患者 eGFR 水平较低。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	年龄/ [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	男性/%	身高/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重/ [kg, $M(P_{25}, P_{75})$]	体质量指数/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	SBP/ [mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	6	50.5(22.5, 65.8)	66.7	169 \pm 11.1	67.5(57.0, 81.0)	23.6 \pm 3.23	131.5(130.0, 142.8)	78.33 \pm 6.59
DM 组	13	53.0(41.5, 59.5)	92.3	175 \pm 5.25	80.0(75.0, 87.5)	26.5 \pm 2.38	126.0(115.5, 141.5)	82.23 \pm 10.13
DN 早期组	28	59.5(47.0, 69.8)	60.7	170 \pm 8.55	72.3(66.5, 80.0)	25.3 \pm 3.2	127.0(120.0, 137.0)	76.79 \pm 10.08
DN 临床期组	14	65.0(44.5, 69.3)	71.4	169 \pm 11	65.5(61.8, 83.0)	25.4 \pm 4.49	140.0(125.0, 160.0)	78.93 \pm 11.29
$H/\chi^2/F$ 值		4.031	4.309	1.217	6.250	1.026	6.488	0.862
P 值		0.258	0.230	0.310	0.100	0.390	0.090	0.470

组别	DM 病程/ [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	FBC/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	HbA1c[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	Scr/[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	eGFR/[mL/min \cdot 1.73/ m^2 , $M(P_{25}, P_{75})$]	TC/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TC/[mmol/ L, $\bar{x} \pm s$]
对照组		5.6(5.3, 6.1)	—	68.5(66.1, 71.1)	107.6(98.5, 120.4)	1.54(0.65, 1.85)	5.24 \pm 0.39
DM 组	5.0(1.0, 8.0)	6.9(6.6, 9.1)	6.7(6.0, 8.2)	65.2(62.0, 84.0)	102.7(94.4, 106.9)	1.64(1.24, 2.74)	4.93 \pm 1.38
DN 早期组	14.0(5.5, 21.5) ^①	7.3(6.4, 9.1)	7.2(6.6, 7.8)	70.0(52.0, 78.5)	97.5(77.2, 109.2)	1.82(1.26, 2.66)	4.66 \pm 1.22
DN 临床期组	20.0(8.2, 27.8) ^①	7.3(6.3, 10.5)	7.7(5.8, 8.8)	94.5(80.7, 143.9) ^②	63.4(41.1, 96.1) ^{①③}	1.51(1.25, 2.52)	4.58 \pm 1.09
$H/\chi^2/F$ 值	26.350	6.970	2.820	10.190	9.150	1.187	0.454
P 值	0.000	0.073	0.420	0.017	0.027	0.756	0.720

组别	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	UA/[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	肾脏实质厚/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	肾脏皮质厚/ [cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	肾动脉主干内径/ [cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	肾静脉内径/ [cm, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	3.30 \pm 0.22	1.37(1.10, 2.10)	346.3(341.9, 459.4)	1.63 \pm 0.24	0.76(0.72, 0.9)	0.51(0.42, 0.63)	0.62(0.55, 0.73)
DM 组	3.16 \pm 1.06	1.22(0.92, 1.32)	391.0(335.5, 444.0)	1.69 \pm 0.70	0.76(0.70, 0.95)	0.50(0.54, 0.62)	0.69(0.66, 1.05)
DN 早期组	2.71 \pm 1.10	1.16(0.97, 1.46)	395.1(301.0, 445.2)	1.77 \pm 0.29	0.80(0.78, 0.90)	0.56(0.50, 0.62)	0.70(0.64, 0.79)
DN 临床期组	2.56 \pm 0.96	1.21(0.98, 1.33)	375.0(315.9, 482.4)	1.73 \pm 0.35	0.90(0.69, 1.02)	0.51(0.46, 0.59)	0.64(0.54, 0.79)
$H/\chi^2/F$ 值	1.137	1.686	0.480	0.205	2.233	3.458	4.903
P 值	0.343	0.640	0.920	0.892	0.526	0.484	0.179

注: ①与 DM 组比较, $P < 0.05$; ②与 DN 早期组比较, $P < 0.05$; ③与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 各组多普勒超声血流参数比较

对照组、DM 组、DN 早期组、DN 临床期组肾动脉主干 V_s 、肾动脉主干 V_d 、段动脉 V_s 、段动脉 V_d 、叶间动脉 V_s 、叶间动脉 V_d 比较,经 F 或 H 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);对照组、DM 组、DN 早期组、DN 临床期肾动脉主干 RI、段动脉 RI、叶间动脉 RI 比较,经 F 检验,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);与 DM 组比较,DN 早期组肾动脉主干 RI 较高;与 DM 组比较,DN 早期组、DN 临床期组段动脉 RI 和叶间动脉 RI 较高。见表 2。

2.3 各组超声造影参数比较

对照组、DM 组、DN 早期组、DN 临床期组肾皮质 PKI、肾皮质 TTP、肾皮质减半 WiR 、肾髓质 PKI、肾髓质 TTP、肾髓质减半 WiR 、肾髓质 mTT 的比较,经 F 或 H 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);对照组、DM 组、DN 早期组和 DN 临床期肾皮质 WiR 、肾皮质 mTT 、肾髓质 WiR 比较,经 H 检验,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组、DM 组、DN 早期组比较,DN 临床期组肾皮质 WiR 较低;与对照组、DM 组比较,DN 临床期组肾皮质 mTT 延长;与

表 2 各组多普勒超声血流参数比较

组别	n	肾动脉主干		
		Vs/[cm/s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	Vd/[cm/s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	RI ($\bar{x} \pm s$)
对照组	6	78.4(58.5, 99.3)	24.1(19.8, 34.8)	0.655 ± 0.033
DM 组	13	79.0(52.0, 98.4)	26.0(17.0, 35.6)	0.634 ± 0.050
DN 早期组	28	76.0(62.3, 98.0)	22.5(16.0, 31.0)	0.696 ± 0.090 [‡]
DN 临床期组	14	62.0(54.0, 99.7)	17.5(12.0, 28.1)	0.717 ± 0.099
H/F 值		1.746	5.530	3.879
P 值		0.627	0.137	0.021

组别	段动脉			叶间动脉		
	Vs/(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	Vd/(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	RI ($\bar{x} \pm s$)	Vs/(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	Vd/(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	RI ($\bar{x} \pm s$)
对照组	55.75 ± 16.30	20.18 ± 3.25	0.618 ± 0.080	37.10 ± 9.73	13.85 ± 4.29	0.625 ± 0.05
DM 组	43.47 ± 13.00	17.13 ± 4.21	0.586 ± 0.080	35.37 ± 7.95	13.42 ± 4.21	0.587 ± 0.06
DN 早期组	29.37 ± 12.40	16.34 ± 4.71	0.652 ± 0.072 [‡]	36.26 ± 10.5	11.49 ± 3.96	0.671 ± 0.08 [‡]
DN 临床期组	52.04 ± 15.40	13.73 ± 8.25	0.728 ± 0.135 [‡]	35.42 ± 9.11	11.35 ± 6.58	0.686 ± 0.13 [‡]
H/F 值	1.427	2.084	5.635	0.068	0.871	3.682
P 值	0.244	0.112	0.002	0.976	0.460	0.017

注: ‡与DM组比较, $P < 0.05$ 。

对照组、DM 组、DN 早期组比较, DN 临床期组肾髓质 WiR 较低。见表 3、4。

2.4 UACR、eGFR 与各参数的相关性分析

UACR 与 DM 病程 ($r = 0.504$, $P = 0.000$)、肾脏皮

质厚 ($r = 0.331$, $P = 0.032$)、段动脉 RI ($r = 0.320$, $P = 0.028$)、叶间动脉 RI ($r = 0.352$, $P = 0.015$)、肾皮质 mTT ($r = 0.359$, $P = 0.013$) 和肾髓质 TTP ($r = 0.295$, $P = 0.046$) 均呈正相关; UACR 与 eGFR ($r = -0.336$,

表 3 各组肾皮质超声造影参数比较

组别	n	PKI/(dB, $\bar{x} \pm s$)	TTP/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	减半 WiR/(dB/s, $\bar{x} \pm s$)	WiR/[dB/s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	mTT/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
对照组	6	21.57 ± 4.62	2.99(2.07, 4.2)	8.58 ± 4.01	8.36(5.5, 9.27)	1.17(0.88, 1.47)
DM 组	13	23.56 ± 5.6	3.57(2.89, 4.28)	8.42 ± 4.74	6.84(5.67, 7.66)	1.2(1.01, 1.37)
DN 早期组	28	22.20 ± 4.54	3.85(3.16, 4.5)	8.49 ± 3.3	5.57(4.83, 7.45)	1.4(1.17, 1.56)
DN 临床期组	14	20.14 ± 8.06	4.45(3.57, 6.25)	5.88 ± 2.87	4.9(2.47, 5.59) ^{①②③}	1.45(1.31, 2.39) ^{①②}
F/H 值		0.829	6.623	1.862	13.092	9.038
P 值		0.483	0.085	0.146	0.004	0.029

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DM 组比较, $P < 0.05$; ③与 DN 早期组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组肾髓质超声造影参数比较

组别	n	PKI/(dB, $\bar{x} \pm s$)	TTP/[s, $\bar{x} \pm s$)	减半 WiR/[dB/s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	WiR/[dB/s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	mTT/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
对照组	6	18.37 ± 4.44	7.89 ± 3.93	2.15(1.77, 2.98)	1.91(1.56, 3.55)	3.11(2.66, 6.05)
DM 组	13	17.78 ± 6.70	10.45 ± 5.91	2.04(1.15, 3.54)	1.66(1.14, 3.05)	3.4(2.67, 6.33)
DN 早期组	28	17.37 ± 4.77	10.27 ± 4.46	2.18(1.40, 3.14)	1.56(1.17, 2.21)	3.76(2.43, 5.36)
DN 临床期	14	13.26 ± 5.18	11.33 ± 4.12	1.27(0.79, 2.01)	1.05(0.82, 1.27) ^{①②③}	6.5(2.73, 7.50)
F/H 值		2.210	0.721	4.458	13.336	1.865
P 值		0.097	0.544	0.216	0.004	0.601

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DM 组比较, $P < 0.05$; ③与 DN 早期组比较, $P < 0.05$ 。

$P=0.023$)、肾动脉 Vd($r=-0.292, P=0.047$)、段动脉 Vd($r=-0.301, P=0.040$)、肾皮质 WiR($r=-0.429, P=0.003$)、肾髓质 WiR($r=-0.469, P=0.001$)和肾髓质减半 WiR($r=-0.334, P=0.025$)均呈负相关。UACR 与 Scr($r=0.242, P=0.106$)、肾脏实质厚($r=0.184, P=0.270$)、肾动脉 Vs($r=-0.097, P=0.517$)、肾动脉 RI($r=0.280, P=0.057$)、段动脉 Vs($r=0.074, P=0.620$)、叶间动脉 Vs($r=-0.053, P=0.724$)、叶间动脉 Vd($r=-0.279, P=0.058$)、肾皮质 PKI($r=-0.170, P=0.253$)、肾皮质 TTP($r=0.204, P=0.169$)、肾皮质减半 WiR($r=-0.214, P=0.148$)、肾髓质 PKI($r=-0.230, P=0.125$)、肾髓质 mTT($r=0.214, P=0.154$)均无相关性。

eGFR 与肾动脉 Vd($r=0.356, P=0.005$)、段动脉 Vd($r=0.500, P=0.000$)、叶间动脉 Vd($r=0.440, P=0.000$)、肾皮质减半 WiR($r=0.262, P=0.043$)和肾皮质 WiR($r=0.417, P=0.001$)均呈正相关; eGFR 与 DM 病程($r=-0.476, P=0.000$)、肾动脉 RI($r=-0.499, P=0.000$)、段动脉 RI($r=-0.438, P=0.000$)、叶间动脉 RI($r=-0.417, P=0.001$)、肾皮质 TTP($r=$

$-0.538, P=0.000$)和肾皮质 mTT($r=-0.565, P=0.000$)均呈负相关。eGFR 与皮质厚($r=0.197, P=0.154$)、实质厚($r=0.143, P=0.354$)、肾动脉 Vs($r=-0.018, P=0.893$)、段动脉 Vs($r=0.036, P=0.785$)、叶间动脉 Vs($r=0.212, P=0.104$)、肾皮质 PKI($r=0.015, P=0.909$)、肾髓质 PKI($r=0.114, P=0.394$)、肾髓质 TTP($r=-0.166, P=0.214$)、肾髓质减半 WiR($r=0.112, P=0.406$)、肾髓质 WiR($r=0.176, P=0.187$)和肾髓质 mTT($r=-0.107, P=0.429$)均无相关性。

2.5 发生DN的多因素逐步Logistic回归分析

以是否发生 DN(否 = 0, 是 = 1)为因变量, 单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的 DM 病程、eGFR 水平、段动脉 RI 水平、叶间动脉 RI 水平、肾皮质 WiR 水平和肾皮质 mTT 水平(均为实测值)为自变量, 进行多因素逐步 Logistic 回归分析(引入水准为 0.05, 排除水准为 0.10)。结果显示: DM 病程长[$\hat{OR}=1.258$ (95% CI: 1.088, 1.454)]、肾皮质 WiR 小[$\hat{OR}=0.653$ (95% CI: 0.434, 0.982)]是 DN 的危险因素。见表 5。

表 5 发生DN的多因素逐步Logistic回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2 值	P 值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
DM 病程	0.229	0.074	9.64	0.002	1.258	1.088	1.454
肾皮质 WiR	-0.426	0.208	4.189	0.041	0.653	0.434	0.982

2.6 DM病程、肾皮质WiR诊断DN的效能分析

ROC 曲线分析结果显示: DM 病程、肾皮质 WiR 诊断 DN 的最佳截断值分别为 6.5 年和 5.925 dB/s。DM 病程、肾皮质 WiR 及两者联合诊断 DN 的曲线下面积分别为 0.878 (95% CI: 0.788, 0.967)、0.737 (95% CI: 0.608, 0.866)、0.904 (95% CI: 0.827, 0.982); 敏感性分别为 84.2% (95% CI: 0.624, 0.945)、73.7% (95% CI: 0.512, 0.882)、83.3% (95% CI: 0.608, 0.942); 特异性分别为 76.7% (95% CI: 0.623, 0.869)、71.4% (95% CI: 0.564, 0.828)、86.1% (95% CI: 0.727, 0.934)。见图 1。

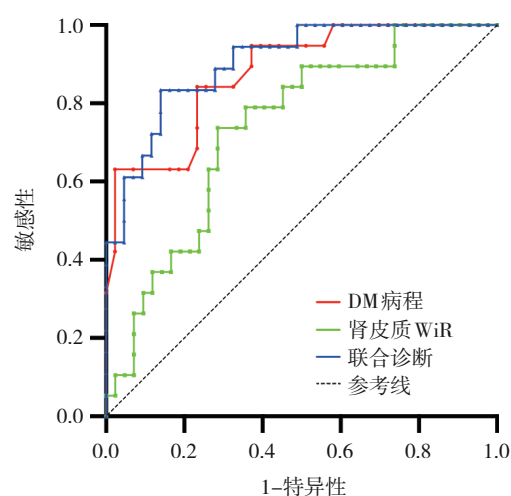


图 1 DM病程、肾皮质WiR及两者联合诊断DN的ROC曲线

3 讨论

DN 是严重的微血管病变,肾脏微循环障碍是疾病的病理基础,而其起病隐匿,常规的生化检查和尿蛋白检测往往只能反映部分肾功能改变,且阳性结果存在滞后情况^[10],这为早期诊疗带来了一定的困难。超声作为一种实时、无创、无辐射的影像学检查手段,已经越来越多地应用于 DN 患者的诊断中,且在不使用任何对比剂的情况下,常规彩色多普勒超声已被广泛应用于肾脏大血管和部分实质小血管血流动力学的实时动态监测^[11],但其对肾实质尤其是肾皮质微循环灌注的检测仍欠缺准确性。爆破-再灌注超声造影技术使用能够通过人体肺循环到达任意终末微小血管的六氟化硫微泡对比剂来评估人体微循环灌注^[12],该对比剂最终经肺脏呼出,无肾毒性且极为安全,有望能够更加精准捕捉微血管血流的异常灌注状态。WATCHORN 等^[12]使用爆破再灌注超声造影观察了 50 例脓毒性休克患者和 10 例健康受试者的肾皮质灌注情况,发现肾皮质灌注不足是重症脓毒性休克出现急性肾损伤的持续性特征。

本研究使用无创的超声造影技术观察不同阶段 DN 肾脏血流灌注情况,结果发现,DM、DN 早期患者肾动脉主干 RI 逐渐升高,DM、DN 早期、DN 临床期患者段动脉及叶间动脉 RI 逐渐升高。RI 升高提示对应小动脉硬化,顺应性降低,充盈不佳,灌注不良。凌晓晶等^[13]同样运用超声造影技术检测 DN 和非 DN 患者肾脏血流,发现与非 DN 组比较,当 DN 患者 $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,肾门动脉、段动脉、叶间动脉 RI 明显升高,与本研究所得结论一致。马丽等^[14]研究中单纯 T2DM 患者、早期 DM 肾病和临床 DM 肾病患者行多普勒超声检查,发现随病情进展,肾动脉、段动脉、叶间动脉阻力逐渐增加。MA 等^[14]使用超声造影评估 DN 患者早、中期肾微血管灌注和损伤的差异,结果显示中期 DN 组肾动脉血流 RI 明显高于早期 DN 和健康组。由此可知,随 DN 肾脏功能损伤的加重,肾脏微循环障碍即肾动脉硬化也愈加严重,通过测定肾血管 RI 可定量体现血管的血流灌注,反映肾脏血管床阻力情况^[15]。

本研究结果显示, DN 患者超声造影参数主要在 WiR 和灌注时间参数的改变上存在特异性。DN

临床期出现大量蛋白尿时,肾皮质和肾髓质 WiR 明显下降,皮质灌注时间明显延长。大量蛋白尿出现提示肾脏血管通透性增加,肾小球毛细血管渗出,基底膜增厚,系膜基质增生和微血管管腔硬化、狭窄^[16],进一步导致血管床阻力增加。WANG 等^[5]探索超声造影成像参数与肾小球病变严重程度、肾小球硬化率和 K-W 结节数量的相关性,发现肾小球病变严重程度、肾小球硬化率等与肾皮质 WiR 呈负相关,而与灌注时间相关参数呈正相关,与本研究结论一致。丁晓静等^[17]使用超声造影观察 DN 患者肾脏参数,使用 Mogensen 分期得到 DN III 期(早期)、IV 期(临床期)患者各 8 例和健康志愿者 8 例,发现随病程进展,肾脏微循环结构发生改变,进入肾脏微血管的对比剂速度逐渐减缓,且时间延长。关于肾髓质 WiR 的增加,目前尚未见相关报道,笔者考虑主要与肾脏灌注压产生分流相关,肾小球基底膜病变导致血液异常分流,加重了肾髓质血管灌注压力,故随病情进展,肾髓质亦开始出现病变。

超声造影技术能够客观、定量评估 DN 患者疾病进展中的肾脏微循环状态,对阐明 DN 病理特征有重要指导意义。本研究结果显示,UACR 与皮质厚度、血管阻力(段动脉、叶间动脉)、皮髓质灌注时间(mTT、TTP)和 DM 病程呈正相关;而 eGFR 与血管阻力(肾动脉、段动脉、叶间动脉)、皮质灌注时间、DM 病程呈负相关。提示随着 DN 病情进展,导致肾小球硬化、肾间质纤维化等病变,继而导致肾小球滤过功能下降,同时见到肾脏血管床阻力升高和血流灌注时长增加,尤其是在进入肾实质的肾血管(段动脉、叶间动脉)阶段血流受阻明显。关于肾皮质厚度,有研究表明,与正常对照组比较,未出现肾功能衰竭或肾萎缩的 DN 早期患者肾皮质明显较厚^[18],与本研究结果相符。众所周知,DM 并发症随 DM 病程延长逐渐出现,本研究确切得到 DM 病程 >6.5 年是影响 DN 的独立危险因素。韩俊杰等^[19]、李季等^[20]研究亦发现 T2DM 病程 >10 年是发生 DN 的危险因素。李昌艳等^[21]探索 T2DM 向 DN 进展的影响因素,同样得到,DM 病程长、空腹血糖升高等因素与 T2DM 进展为 DN 有关。这考虑与患者长期处于高血糖状态,导致各种血管活性介质释放,造成了血管内皮损伤有关,长

期高血糖状态促成了糖基化终末产物的生成,激活了蛋白激酶及核因子信号通路、Ras 通路等^[22],最终造成肾脏细胞外基质增生、血管基底膜增厚,最终形成难以逆转的肾脏微血管病变^[23]。此外,结合本研究相关性和 Logistic 回归分析结果得到,肾皮质 WiR 是 DN 的保护因素,即对比剂进入肾皮质速度越快,WiR 值越大,提示肾皮质病变程度越轻,反之提示肾脏灌注能力下降,肾皮质微血管硬化程度增加。孙孝杰^[24]通过复制 DM 兔模型,并在不同时期使用超声造影观察其双侧肾脏血流灌注模式,发现在模型复制后第 8、10、12 周,曲线 WiR 逐渐减缓,解剖肾脏病理发现此时肾小球系膜细胞明显增多,系膜基质增生,基底膜增厚,提示肾皮质 WiR 变化随病变时间延长而减缓。结合本研究 ROC 曲线分析结果,肾皮质 WiR 联合 DM 病程这一重要信息,能够预测 DN 发生,可为临床早期干预提供重要参考依据。

本研究结果还发现,UACR 与 eGFR、舒张期流速(肾动脉、段动脉)、肾皮质和肾髓质 WiR 呈负相关,eGFR 则与舒张期流速(肾动脉、段动脉、叶间动脉)和肾皮质 WiR、肾皮质减半 WiR 呈正相关。本研究结果与其他研究结果基本一致^[25-27]。而髓质减半 WiR 的相关报道目前均未见,故在后续研究中本团队将进一步深入探索其病理本质。由上可知,超声造影中的关键指标可定量反映 DN 肾血流灌注状态,与肾功能变化趋同。若能尽早发现并干预肾脏微血管病变,改善微循环状态,有望延缓 DN 进展。然而,本研究尽管取得了以上结果,仍在某些方面存在一定局限性,如部分组别样本量较小,可能存在一定误差,未来可通过扩大样本量、优化研究方法等方式进一步验证和完善本研究结论。

参 考 文 献:

- [1] 潘威,王梦龙,徐瑶,等. 1990—2019 年中国糖尿病肾脏疾病的疾病负担及其危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(8): 576-586.
- [2] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(2): 302-308.
- [3] 李孟璞,马娜,王思宇,等. 超声造影定量评估大动脉炎性肾动脉炎患者肾皮质血流灌注的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(4): 266-270.
- [4] ZHAO P, LI N, LIN L, et al. Correlation between serum cystatin C level and renal microvascular perfusion assessed by contrast-enhanced ultrasound in patients with diabetic kidney disease[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1732-1740.
- [5] WANG Y R, ZHAO P, LI N, et al. A study on correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and pathological features of diabetic nephropathy[J]. Ultrasound Med Biol, 2022, 48(2): 228-236.
- [6] MA F, YADAV G P, CANG Y Q, et al. Contrast-enhanced ultrasonography is a valid technique for the assessment of renal microvascular perfusion dysfunction in diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(12): 750-760.
- [7] 孙晓颖, 卞斌, 罗志建, 等. 超声造影评价地塞米松治疗大鼠肾脏缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(3): 31-37.
- [8] AVERKIOU M A, JUANG E K, GALLAGHER M K, et al. Evaluation of the reproducibility of bolus transit quantification with contrast-enhanced ultrasound across multiple scanners and analysis software packages—a quantitative imaging biomarker alliance study[J]. Invest Radiol, 2020, 55(10): 643-656.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 388-410.
- [11] 马丽, 张莹, 王欣欣, 等. 多普勒超声、声触诊组织定量技术联合血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9): 77-84.
- [12] WATCHORN J, HUANG D A, BRAMHAM K, et al. Decreased renal cortical perfusion, independent of changes in renal blood flow and sublingual microcirculatory impairment, is associated with the severity of acute kidney injury in patients with septic shock[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 261.
- [13] 凌晓晶, 范校周, 高卓, 等. 超声造影在糖尿病肾脏疾病鉴别诊断中的价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(3): 204-209.
- [14] MA F, CANG Y Q, ZHAO B Z, et al. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue could accurately assess the renal microvascular perfusion in diabetic kidney damage[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(7): 2891-2898.
- [15] 李海洋. 肾动脉血流阻力指数在糖尿病肾病与非糖尿病肾病鉴别诊断中的作用研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2022.
- [16] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识(2021 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 49-57.
- [17] 丁晓静, 傅晓红, 刘连勇, 等. 超声造影定量评价糖尿病肾病肾功能损害的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(8): 569-571.
- [18] KOO B S, CHUNG W J, PARK B H, et al. Measurement of renal cortical thickness using spiral CT in early diabetic nephropathy[J]. J Korean Radiol Soc, 1997, 36(3): 499-502.

- [19] 韩俊杰, 武迪, 陈志胜, 等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病风险的列线图预测模型与验证研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(9): 1054-1061.
- [20] 李季, 马广跃, 胡云, 等. 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病的危险因素分析[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(19): 27-29.
- [21] 李昌艳, 刘娟, 顾芳, 等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(26): 3291-3296.
- [22] 陆依萍, 马迪, 段凤梅, 等. 糖基化终产物在糖尿病肾病中的作用概述[J]. 河南中医, 2025, 45(5): 778-787.
- [23] 刘均广, 周晓红, 高维娟. 糖尿病微循环障碍及其引起糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 承德医学院学报, 2023, 40(5): 415-419.
- [24] 孙孝杰. 超声造影对糖尿病兔肾脏血流灌注的实验研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [25] 何博, 陈日超, 易莉娜, 等. 彩色多普勒超声检查参数评估肾动脉血流变化与检测平均血小板体积及血小板分布宽度对早期 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国医学装备, 2023, 20(2): 82-87.
- [26] 李莉, 林志艳, 张薇薇, 等. 彩色多普勒超声诊断早期糖尿病肾病的效果观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(3): 36-37.
- [27] 郭玲, 苏春燕, 曲志萍, 等. 彩色多普勒超声对隐匿性糖尿病肾病各级肾动脉的观察[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2010, 8(4): 316-318.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 安艳红, 肖永华, 陈宇, 等. 超声造影技术评估糖尿病肾病肾脏血流灌注的应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(15): 7-15.

Cite this article as: AN Y H, XIAO Y H, CHEN Y, et al. Application value of contrast-enhanced ultrasonography in assessing renal blood perfusion in diabetic nephropathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(15): 7-15.