

伴有高血压的2型糖尿病肾病患者尿白蛋白和肾脏血流变化及其关系研究

张曦, 李茹艳, 于璐, 王媛

(昆明市第一人民医院肾内科, 云南省昆明市 650211)

[关键词] 彩色多普勒血流显像; 彩色多普勒能量显像; 糖尿病肾病; 肾动脉; 血流指标; 尿白蛋白排泄率

[摘要] **目的** 探讨伴有高血压的2型糖尿病肾病患者尿白蛋白和肾动脉血流指标变化及其关系。**方法** 75例伴有高血压的2型糖尿病肾病患者, 根据尿白蛋白排泄率(UAER)分为3组: 微量蛋白尿组、临床蛋白尿组、大量蛋白尿组; 30例健康体检者为正常对照组。应用彩色多普勒血流显像(CDFI)及彩色多普勒能量显像(CDEI)检测双侧肾主动脉及叶间动脉的血流频谱, 对各组测定指标进行比较分析; 分析肾血流变化与UAER变化之间的关系。**结果** 伴有高血压的2型糖尿病肾病患者左肾、右肾的搏动指数和阻力指数与正常对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且左肾、右肾的搏动指数和阻力指数随尿白蛋白排泄的增加而增高($P < 0.05$)。双肾主动脉、叶间动脉的收缩期最大流速、舒张期最小流速、阻力指数、加速度、加速时间, 临床蛋白尿组、大量蛋白尿组与正常对照组比较, 差异有统计学意义。Pearson相关分析表明, 肾主动脉、叶间动脉的收缩期最大流速、舒张期最小流速、阻力指数均与UAER呈显著相关。**结论** CDFI及CDEI检测肾动脉血流指标能为临床糖尿病肾病的早期诊断和评价预后提供重要依据。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Urine Albumin and Renal Blood Flow Changes in the Type 2 Diabetic Nephropathy Patients with Hypertension

ZHANG Xi, LI Ru-Yan, YU Lu, and WANG Yuan

(Department of Nephrology, the First Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650211, China)

[KEY WORDS] Color Doppler Flow Imaging; Color Doppler Energy Imaging; Diabetic Nephropathy; Renal Artery; Bloodstream Parameter; Urinary Albumin Excretion Rate

[ABSTRACT] **Aim** To explore the changes of urine albumin and renal blood flow parameters and their relationship in the type 2 diabetic nephropathy patients with hypertension. **Methods** 75 cases of type 2 diabetic nephropathy patients with hypertension, according to urinary albumin excretion rate (UAER), were divided into 3 groups: microalbuminuria group, clinical proteinuria group and mass albuminuria group. 30 healthy persons were as normal control group. Bloodstream spectrums of bilateral master renal arteries (MRA) and interlobar renal arteries (IRA) were detected by using color Doppler flow imaging (CDFI) and color Doppler energy imaging (CDEI). The detective indexes of various groups were compared, and the relationships between renal blood flow and UAER changes were analyzed. **Results** The pulsatile index and resistance index (RI) differences of both kidney in type 2 diabetic nephropathy patients with hypertension had statistical significance compared to normal control group ($P < 0.05$). The pulsatile index and RI were increased with urine albumin excretion enhancing ($P < 0.05$). Systolic Vmax, diastolic Vmin, RI, HAAC, and SAT of MRA and IRA in clinical proteinuria group, mass albuminuria group were markedly different from those in normal control group. Pearson correlation analysis showed that the Vmax, Vmin and RI of MRA and IRA had significant correlation with UAER.

Conclusion Renal arteries blood flow indexes detected by CDFI and CDEI can provide an important basis for the early di-

[收稿日期] 2012-12-11

[基金项目] 云南省卫生科技成果三等奖(2011NK-3-3-007-02)

[作者简介] 张曦, 硕士, 主任医师, 研究方向为肾小球疾病临床、病理、分子生物学, E-mail 为 aurora.zx@163.com。李茹艳, 学士, 主治医师, 研究方向为肾小球疾病临床和实验室技术。于璐, 学士, 副主任医师, 研究方向为肾小球疾病病理。

agnosis and evaluation of prognosis of clinical diabetic nephropathy.

微量白蛋白尿(microscale albuminuria, MAU)是全身血管内皮损伤的标志,是血管内皮损伤的最主要结果。MAU 不能认为是单独对糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者肾脏损害的一个检查,而是代表全身血管内皮都有障碍。在早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)时,对 MAU 纠正可以看作是对 DM 所引起的综合因素的纠正。彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)及彩色多普勒能量显像(color Doppler energy imaging, CDEI)反映了肾脏血流灌注的变化,间接反映肾功能变化,在 DN 等肾血流减少性疾病的诊断上有很大潜力。以往对糖尿病肾损害的诊断以实验室检查为主,尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)可作为 DM 肾早期损害的参考标准,但不能反映肾损害时肾血流动力学改变。联合应用超声多普勒检测肾动脉血流指标,可判断 DM 肾血管早期损害^[1,2]。我们采用 CDFI 及 CDEI 对 75 例伴有高血压的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)肾病患者进行肾内各级动脉检测,并与正常对照组 30 例进行比较,探讨彩色多普勒对 DN 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院 2010 年 12 月至 2011 年 12 月期间,诊断符合 1999 年 WHO 建议的 DM 诊断及分型标准的 75 例 2 型糖尿病肾病住院病人,其中男性 39 例,女性 36 例,年龄 32~81 岁,病程 6 个月至 21 年。在血糖控制良好的情况下(空腹血糖 < 8.0 mmol/L),入院后每位患者连续 3 天测定 UAER,取其平均值,依据 UAER 水平将患者分为 3 组:(1)微量蛋白尿组(UAER 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$)25 例,男 13 例,女 12 例,平均年龄 57.1 ± 24.1 岁,病程 10.3 ± 9.5 年;(2)临床蛋白尿组(UAER > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$,但 < 3.5 g/d)24 例,男 11 例,女 13 例,平均年龄 58.3 ± 24.1 岁,病程 11.1 ± 9.2 年;(3)大量蛋白尿组(UAER ≥ 3.5 g/d)26 例,男 11 例,女 15 例,平均年龄 56.2 ± 22.1 岁,病程 10.2 ± 9.6 年。正常对照组 30 例,均为同期本院健康体检者,男 15 例,女 15 例,平均年龄 54.2 ± 19.3 岁。所有入选病例均排除恶性肿瘤、严重心肝肺肾功能不全、自身免疫系统疾病、血液病、近 4 周内发生过急性心脑血管疾病或急性感染、

各种形式的外伤或手术等。所有受试者近 1 个月内未使用过抗生素和免疫抑制剂,各组性别构成比、平均年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)。入院时常规测量身高、体重、血压,排除血压等因素对肾小球囊内压的影响。

1.2 实验室检测

清晨采空腹血,使用 Olympus AU 5400 全自动生物化学分析仪检测空腹血糖、糖化血红蛋白。同时测定 UAER。

1.3 彩色多普勒检查

使用 LOGIQ 9 3D/4D 型彩色多普勒超声仪,频率为 3.5~5.5 Hz。在肾的冠状切面上显示肾门及肾窦图像后用彩色血流图显示肾内的血管走向,在彩色多普勒引导下自肾主动脉(master renal artery, MRA)起始段及肾柱内依次测得双侧肾主动脉、叶间动脉(interlobar renal artery, IRA)的收缩期最大流速(V_{max})、舒张期最小流速(V_{min})、阻力指数(resistance index, RI)、加速度(hepatic artery acceleration, HAAC)、加速时间(systolic acceleration time, SAT)等,数据均为 3 个心动周期的平均值;并观察双肾血流灌注情况、能量图血流立体成像;测量双肾实质内血流信号。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间均数比较用 u 检验或单因素方差分析。相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。以上分析用华西医科大学(四川大学)PEMS 3.1 统计软件包完成。

2 结果

2.1 伴有高血压与不伴有高血压的早期 2 型糖尿病肾病患者的比较

伴有高血压的 2 型糖尿病肾病患者组搏动指数、阻力指数与患者的血压增高程度呈正相关,比不伴有高血压的 2 型糖尿病肾病患者组的搏动指数、阻力指数明显增高($P < 0.05$)。2 组患者左肾、右肾的搏动指数和阻力指数与正常对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);且左肾、右肾的搏动指数和阻力指数随尿白蛋白排泄的增加而增高($P < 0.05$)。

2.2 各组血流指标的比较

临床蛋白尿组及大量蛋白尿组 DN 患者双侧肾

主动脉、叶间动脉有不同程度的动脉粥样硬化及斑块形成,伴有高血压的早期 DN 患者更为明显($P < 0.05$)。分别检测双肾主动脉、叶间动脉的 V_{\max} 、 V_{\min} 、RI、HAAC、SAT,临床蛋白尿组及大量蛋白尿组 DN 患者与正常对照组比较,差异有统计学意义(表 1、表 2)。

表 1. 各组肾主动脉血流指标比较

Table 1. The comparison of blood flow indexes in MRA among different groups

分 组	<i>n</i>	RI	V_{\max} (cm/s)	V_{\min} (cm/s)	HAAC(cm/s)	SAT(ms)
正常对照组	30	0.73 ± 0.12	128.20 ± 11.53	22.43 ± 3.57	15.74 ± 0.38	71.40 ± 8.61
微量蛋白尿组	25	0.82 ± 0.07	119.10 ± 10.29	19.80 ± 2.94	14.64 ± 0.29	69.80 ± 8.72
临床蛋白尿组	24	0.91 ± 0.06 ^a	108.80 ± 8.94	15.45 ± 3.17 ^a	13.38 ± 0.28	67.43 ± 7.12
大量蛋白尿组	26	0.95 ± 0.05 ^a	98.26 ± 7.46 ^a	13.29 ± 3.01 ^b	12.10 ± 0.26 ^a	65.11 ± 5.14 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

表 2. 各组肾叶间动脉血流指标比较

Table 2. The comparison of blood flow indexes in IRA among different groups

分 组	<i>n</i>	RI	V_{\max} (cm/s)	V_{\min} (cm/s)	HAAC(cm/s)	SAT(ms)
正常对照组	30	0.58 ± 0.06	36.50 ± 8.53	15.38 ± 3.41	5.83 ± 0.24	80.54 ± 9.23
微量蛋白尿组	25	0.73 ± 0.12	32.10 ± 7.09	13.34 ± 2.97	4.90 ± 0.28	71.34 ± 8.23
临床蛋白尿组	24	0.79 ± 0.07 ^a	27.30 ± 6.41 ^a	12.38 ± 2.74 ^a	3.36 ± 0.21 ^a	57.34 ± 6.25 ^a
大量蛋白尿组	26	0.85 ± 0.09 ^a	25.40 ± 6.38 ^a	11.52 ± 4.21 ^b	3.30 ± 0.25 ^a	43.00 ± 6.24 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.3 各组肾脏 CDFI、CDEI 结果比较

采用 CDFI、CDEI 观察肾动脉血流分布情况(表 3), 正常对照组肾主动脉、段动脉、叶间动脉、弓状动脉显示清晰,包膜下充满细小血管网,肾动脉血流呈“树枝状”;微量蛋白尿组肾动脉分支尚清晰,包膜下周边血管可见少许缺损,测量肾脏周边血管与肾包膜距离(D 值;mm)尚小;临床蛋白尿组弓状动脉显示模糊,或弓状动脉、叶间动脉均显示模糊,肾包膜下周边血管缺损范围增加,D 值增高;大量蛋白尿组叶间动脉显示不清晰,段动脉显示模糊,肾包膜下周边血管缺损范围明显增加,D 值明显增加。从微量蛋白尿组到大量蛋白尿组肾周边血流显示

范围逐渐减少,D 值逐渐增加,肾包膜下周边血管缺损范围逐渐增多,D 值在正常对照组和 DN 各组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

测量双肾实质内血流信号发现,随着尿蛋白的增加,双肾实质血流逐渐减少。在伴有高血压的早期 DN 患者与不伴有高血压的早期 DN 患者之间比较,双肾实质血流亦有减少,但无统计学意义。

另外,在对不同时期的 DN 患者行 CDFI、CDEI 检查发现,伴有高血压的 DN 患者与不伴有高血压的 DN 患者比较,前者不仅肾动脉粥样硬化发生率高($P < 0.05$),且发生早,多并存双侧颈动脉、腹主动脉、双下肢动脉等血管的粥样硬化及斑块。

表 3. 各组肾动脉 CDFI、CDEI 结果比较

Table 3. The comparison of CDFI, CDEI detected for renal arteries in different groups

分 组	<i>n</i>	超声评价	CDFI	CDEI
正常对照组	30	血流丰富	肾动脉各分支血流显像清晰	能量图显示肾动脉各分支血流较好
微量蛋白尿组	25	血流欠丰富	弓形动脉、叶间动脉血流显像稍模糊	能量图显示叶间动脉血流好
临床蛋白尿组	24	血流差	弓形动脉、叶间动脉血流显像较模糊	能量图可显示叶间动脉血流
大量蛋白尿组	26	血流甚差	弓形动脉、叶间动脉血流显像消失	能量图显示叶间动脉及肾皮质血流明显减少

2.4 Pearson 相关分析

控制性别与年龄后,Pearson 相关分析表明,肾

主动脉、叶间动脉的 V_{\max} 、 V_{\min} 、RI 均与 UAER 呈显著相关,相关系数经检验均有统计学意义(表 4)。

表 4. 肾血流指标与 UAER 的 Pearson 相关分析

Table 4. Pearson correlation analysis for renal blood flow indexs and UAER

项 目	Vmax(cm/s)		Vmin(cm/s)		RI	
	肾主动脉	叶间动脉	肾主动脉	叶间动脉	肾主动脉	叶间动脉
r 值	-0.243	-0.201	-0.654	-0.678	0.758	0.737
P 值	0.002	0.013	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 糖尿病肾病不同时期肾小动脉病变声像图改变

糖尿病肾病不同时期肾小动脉病变在声像图上的改变表现为 CDFI、CDEI 上的差异。正常对照组 CDFI 显示肾脏血供丰富,肾内血流分布连续完整,呈现从肾门主干逐级分支至肾包膜下微细血管网的树枝状血流。随着 DN 肾小动脉病变进展,血流显像也表现不同。微量蛋白尿组肾小球、毛细血

管和肾小动脉损害较轻,肾动脉各级分支显示清晰,肾包膜下微细血管仅见轻度减少;临床蛋白尿组随着肾小动脉损害加重,此时弓状动脉或叶间动脉已受损,叶间动脉血流呈粗细不均匀,部分弓形动脉血流信号减少,CDFI 显示肾脏血供减少;大量蛋白尿组肾血流灌注明显减少,包膜下微细血管消失,大部分弓形动脉和叶间动脉血流消失(图 1)。

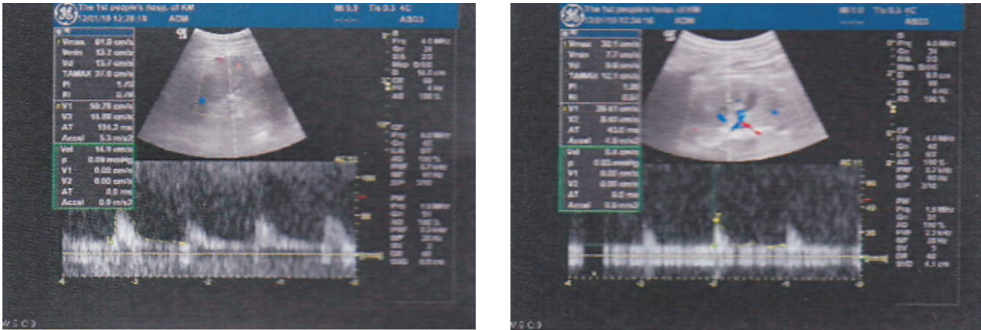


图 1. 肾血流 CDFI 图 左图为正常对照组,右图为大量蛋白尿组。

Figure 1. CDFI of renal blood flow

3 讨 论

糖尿病肾病为糖尿病主要的微血管并发症。它是一种以小血管损害为主的肾小球病变,主要指糖尿病性肾小球硬化,通常发生在糖尿病病史超过 10 年的患者,糖尿病病程越长并且伴有高血压的患者,发病率越高,是糖尿病患者的主要死亡原因之一。因此,早期诊断、预防 DN 的发生和发展意义重大。目前,临床上公认 UAER 是诊断早期糖尿病肾病的重要指标,当患者出现微量蛋白尿时,肾小血管结构已经发生了破坏,特别是在伴有高血压的糖尿病肾病患者。此外,糖尿病肾病患者肾功能的减退,并不都随着尿白蛋白排泄率的增加而加重^[1]。肾脏是一个血供极为丰富的实质性脏器,肾小球是个特殊的血管网,其灌注状况直接影响肾小球滤过功能。DN 的病理改变是肾小球毛细血管基底膜逐渐增厚以及毛细血管堵塞^[2,3]。虽然 UAER 可作为 DN 早期肾损害的参考标准,但不能反映肾损害时

肾血流动力学改变。在这些实验室检查明显异常之前,糖尿病肾病损害的病理改变已经存在,随之而产生血流动力学前向阻力增加。糖尿病患者早期肾小球滤过率显著增高,这种高灌注和高滤过状态导致毛细血管通透性的改变。DN 出现微量蛋白尿阶段是肾脏高灌注状态的恶化。肾小球毛细血管基底膜增厚、内皮损伤和增生,导致血栓形成和血管闭塞,乃至肾小球硬化。随着 DN 肾小球的硬化,肾血管及其分支发生粥样硬化。

彩色多普勒血流显像可直接显示肾动脉血流图像,主要表现为叶间动脉粗细不均,肾动脉血流信号部分减少。CDFI 与脉冲多普勒(pulsed wave Doppler,PW)将各级肾动脉血流状况用血流参数进行了量化,在评价肾脏血流动力学状态方面有独特的优势,联合应用 CDEI 可提高显示血流的敏感性,对肾脏血流灌注进行三维血管结构图像重建,可以获取血流灌注状态和立体形态的图像,获取 DN 患者不同时期肾脏血流分布特点的信息。DN 肾脏血

管损伤遵循从末梢向主干发展的规律,因此以靠近末梢的 IRA 最有参考价值。在所有反映 DN 患者血流状态的指标中,阻力指数作为一项反映肾动脉顺应性的指标已得到常规应用,能够较全面地评价肾病的肾血流动力学改变,且因其有较小的变异相关性和标准差而最实用,成为临床工作中最多应用的指标。正常人肾血管阻力随年龄增高而增大,而且左、右肾脏间血流参数差异无统计学意义^[4-6]。

DN 发生前,肾血流量增加,RI 值降低,肾脏呈现高灌注低阻力状态;随着 DM 逐渐发展到 DN,RI 开始增加,发展到微量蛋白尿阶段,RI 值开始超出正常范围,以后随 DN 的进展 RI 值进一步升高。DN 早期肾损害时,肾动脉、叶间动脉的舒张期最小流速减低,RI 增高,当叶间动脉 RI > 0.65 时,早期肾功能指标出现异常,预示肾功能出现早期损害。在利用 RI 进行病情分析时,还应将患者病程和年龄等这些相关因素一并考虑。

CDEI 通过对单位面积下红细胞通过的数量和信号的振幅大小成像,评估肾脏局部和整体的血流量,对于及时、正确地诊断病变、监测病程及判断预后极其重要,它的最大优势是不受检测角度的影响,显示信号动态范围较广,能够显示低流量、低流速的血流,甚至可以显示平均流速为零的灌注区,因此在显示肾脏血管分布方面,比 CDFI 更敏感。本研究发现 CDFI、CDEI 联合检查可以很好地反映肾血流灌注状态,能早期发现肾微小血管的损伤,CDEI 血流信号强于 CDFI,能探测 CDFI 所不能探测到的低速血流和微细血流,特别是肾弓形动脉及其以远的肾微小血管;但 CDEI 对运动有较高的敏感性,对于那些不能屏气的患者检查效果差,而 CDFI 受此影响较小。而且 CDFI 可以通过血流亮度大致估测血流速度,血流花彩则流速高(血流为五色花彩血流,流速增高),血流暗淡则流速低,还可以根据肾动脉、静脉走行方向直接判断是肾动脉还是肾静脉。联合应用 CDFI 和 CDEI 检测糖尿病肾病患者肾血流状态、肾动脉血流指标是诊断 DN 患者肾血管早期损害的无创性理想工具^[7,8]。

我们采用 CDFI 和 CDEI 对 75 例伴有高血压的 DN 患者进行肾内各级动脉检测,并与正常对照组 30 例进行比较,结果显示:随着肾功能损害的加重,肾血流 RI 增高明显,双肾主动脉、叶间动脉有不同程度的动脉粥样硬化及斑块形成,双肾实质血流逐渐减少。控制性别与年龄后,Pearson 相关分析表明,UAER 与 Vmax、Vmin、RI 均呈显著相关,相关系数经检验均有统计学意义。在对不同时期的 DN 患

者行 CDFI 和 CDEI 检查发现,伴有高血压的 DN 患者与不伴有高血压的 DN 患者比较,前者不仅肾动脉粥样硬化发生率高($P < 0.05$),且发生早,多并存双侧颈动脉、腹主动脉、双下肢动脉等血管的粥样硬化及斑块。通过该研究,我们发现彩色多普勒超声测定肾动脉血流参数,能反映糖尿病肾病肾损伤的程度,对诊断早期糖尿病肾病及监测其进展有参考价值,尤其对各级动脉的检测最为敏感、特异,指标稳定、客观;肾动脉 RI > 0.7 可作为早期糖尿病肾病诊断及病情评估的参考指标。

目前利用 CDFI、CDEI 结合 UAER 对伴有高血压的糖尿病肾病的研究报道较少,我们应用 CDFI、CDEI 技术结合 UAER 在对 DN 前期血流超滤状态及中晚期血流灌注逐渐减少状态的评价上收到了较好效果。综上所述,作为一种非侵入性的安全可靠检查方法,CDFI、CDEI 有望成为评价肾脏血流灌注的临床实用技术;正常肾皮质与肾锥体的超声定量参数不同,讨论两者的定量指标,可为临床肾相关疾病的诊断和鉴别诊断提供依据。通过 CDFI、CDEI 来反映肾脏血流灌注的变化,结合 UAER 间接反映肾功能变化,在 DN 患者急、慢性肾功能不全等肾血流减少性疾病的诊断上有很大潜力,对临床早期干预治疗、逆转或延缓肾脏损害具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19 (5): 358-364.
- [2] 刘惠玲,江怡,陈菊萍,等.早期糖尿病肾病患者彩色多普勒超声肾血流的意义[J].上海医学影像,2010,15(4):322-324.
- [3] 孙卓贵,刘立静.糖尿病肾病的彩色多普勒超声诊断价值[J].中国超声诊断杂志,2005,11(6):868-869.
- [4] 李涛,王燕.彩色多普勒超声评价糖尿病肾病[J].河北医科大学学报,2010,31(4):494-496.
- [5] Fahey B, Nightingale K, Stutz D, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of thermally and chemically induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results [J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(3): 321-328.
- [6] Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy value of intrarenal resistive index (RI) [J]. Prilozi, 2007, 28(1): 69-79.
- [7] 赵胜利,李秀芬,耿喆.2型糖尿病早期肾损害的彩色多普勒超声诊断研究[J].中国全科医学,2010,98(13):2910-912.
- [8] Kalantarina K, Okusa MD. Ultrasound contrast agents in the study of kidney function in health and disease [J]. Drug Discov Today, 2007, 4(3): 153-158.

(此文编辑 曾学清)