

超声造影技术对成人体外循环中肾脏微循环灌注状态的初步研究*

张璐¹, 张静漪², 钟晓绯², 朱达³, 刘斌^{1△}

1. 四川大学华西医院 麻醉科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 超声科(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 心外科(成都 610041)

【摘要】目的 探讨体外循环转流对成人肾脏微循环灌注的影响。**方法** 纳入择期行体外循环心脏手术成人患者 6 例和非心脏手术的成人患者 12 例,分别于体外循环建立 30 min 和麻醉诱导结束生命体征稳定 5 min 后获取肾脏超声造影图像,采用超声造影技术分析比较成人非搏动性体外循环与麻醉诱导后的肾脏微循环灌注。分析比较两种条件下肾脏不同区域的灌注时间强度曲线(TIC)的相关参数:上升支斜率(α)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、曲线下面积(AUC)。**结果** 与全身麻醉状态相比,体外循环下肾脏浅层皮质、深层皮质和髓质锥体区域 TIC 的 AUC 均降低($P<0.05$),体外循环组肾脏髓质区域 AUC 低于同条件下的浅层皮质以及深层皮质的 AUC ($P<0.05$)。所有患者均未出现超声微泡造影剂相关的不良事件。**结论** 体外循环下肾脏各个区域的微循环灌注出现了明显下降,其中以髓质区域下降最为明显。超声造影技术可用于监测心脏手术期间肾脏微循环灌注状态。

【关键词】 超声造影 体外循环 肾脏微循环

Exploration of Renal Microcirculation Perfusion During Cardiopulmonary Bypass with Contrast-enhanced Ultrasound
ZHANG Lu¹, ZHANG Jing-yi², ZHONG Xiao-fei², ZHU Da³, LIU Bin^{1△}. 1. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Cardiac Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liubinhx@foxmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the alteration of renal microcirculation perfusion during cardiopulmonary bypass (CPB) in adult patients with contrast-enhanced ultrasound (CEU). **Methods** Six patients undergoing cardiac surgery with CPB and twelve patients undergoing non-cardiac surgery were enrolled and classified into CPB group and control group. CEU images of kidney were collected at the point of 30 min after CPB or 5 min after anesthesia induction respectively. Time intensity curve (TIC) was derived from three regions of interest (ROI): superficial cortex, deep cortex and medulla. Parameters including wash in slope (α), area under curve (AUC), peak intensity (PI) and time to peak (TTP) were calculated based on gamma-variant function. **Results** CEU showed a significant reduction of AUC in all three regions (superficial cortex, deep cortex and medulla) during CPB, compared with anesthetic condition. Ultrasound contrast agent-related adverse reactions were not occurred in all enrolled patients. **Conclusion** Renal microcirculation perfusion was dramatically reduced during CPB, especially in the medulla. CEU could be detected the renal microcirculation perfusion in the perioperative period of cardiac surgery.

【Key words】 Contrast-enhanced ultrasound Cardiopulmonary bypass Renal microcirculation perfusion

急性肾脏损伤是心脏手术术后常见的严重并发症之一,其发病率高达 30%^[1]。肾脏损伤的严重程度与住院期间的死亡率密切相关,即便相对轻微的肾脏损伤也会对患者的预后产生一定程度的影响^[2]。越来越多的证据表明,肾脏微循环的破坏与重构在多种病因导致的肾脏损伤的机制中起到了重要的作用^[3, 4]。有研究也提示,体外循环(cardiopul-

monary bypass, CPB)下肾脏微循环的改变可能是心脏手术相关急性肾损伤发病机制的重要环节^[5]。但目前为止,由于方法学的限制,鲜有临床研究对体外循环期间的肾脏微循环灌注进行量化分析。

超声微泡造影作为近年来兴起的微血管显影技术,其可实现无创的实时动态显像,具备了方便、快捷、无辐射、无肾脏毒性等优点,目前已被广泛用于心脏、肝脏、肾脏、乳腺等组织器官微循环状态的评估^[6]。基于此,本文采用超声微泡造影技术,观察体外循环下成人肾脏血流的变化,初步探讨其对肾脏

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2012FZ0121)资助

△ 通讯作者, E-mail: liubinhx@foxmail.com

微循环灌注的影响,为今后的深入研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 患者资料

本研究经四川大学华西医院临床试验与生物医学伦理专委会批准。纳入我院因心脏疾病需择期行体外循环下心脏手术的成年患者作为体外循环组(CPB组),并将择期在全麻下行非心脏手术(包括普外科手术和神经外科手术)的成年患者作为对照组。排除标准包括:既往有糖尿病、高血压、肾脏疾病或肾脏手术史的患者;术前检查提示肾功能异常的患者;既往存在心脏疾病或心脏手术史的非心脏手术患者。退出标准:对超声造影剂出现不良反应的患者。所有参与试验的患者及其家属术前均已签署知情同意书。

1.2 麻醉及体外循环方案

CPB组患者先于局麻下行桡动脉穿刺,麻醉诱导采用静脉麻醉(咪达唑仑 0.05 mg/kg,舒芬太尼 1.5 μg/kg,顺苯阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg),诱导后行中心静脉穿刺,并于鼻咽处放置温度探头。术中麻醉维持采用舒芬太尼 0.5 μg/(kg·h),维库溴铵 8~10 mg/h 以及七氟烷。术中监测心电图、有创动脉血压、中心静脉压、呼末 CO₂。开胸后给予 300 U/kg 肝素进行肝素化,之后行主动脉、腔静脉插管并建立体外循环,主动脉根部灌注心脏停跳液。根据患者的体表面积,维持体外循环灌注指数在 2.8~3.8 L/(min·m²),平均动脉压维持在 40~60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),鼻咽温度维持在 32~34℃。

对照组的患者采用常规的麻醉方案:麻醉诱导采用静脉麻醉(咪达唑仑 0.03~0.04 mg/kg,异丙酚 2 mg/kg,舒芬太尼 0.4 μg/kg,顺苯阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg),麻醉维持采用静吸复合。术中检测心电图、无创动脉血压、呼末 CO₂、氧饱和度及体温。

1.3 肾脏图像的采集

CPB组采用 Philips IU22 彩色超声仪,探头型号 C5-1,于手术消毒前将探头置于患者腹部,获取左侧肾脏二维灰阶图像,于成像质量最佳部位固定探头,使其与体表紧密接触。体外循环建立后 30 min,采用低机械指数下的双幅谐波超声造影模式,将超声造影剂声诺维®(Sono Vue, Bracco),按说明书要求配置后,经外周静脉注射 1.5 mL,并尾随 5 mL 无菌生理盐水。造影剂注射结束即刻存储动态造影过程,存储时间为 150 s。对照组采用与 CPB组相同的方式,在麻醉诱导完成血流动力学稳定 5 min 后,采用同样方法获取肾脏造影图像。

1.4 数据收集

使用 QLAB 定量分析软件对超声造影数据进行离线分析。选择肾脏浅层皮质、深层皮质及髓质锥体 3 个感兴趣区域(region of interest, ROI),观察不同 ROI 内各像素及造影剂回声量变化,获得肾实质灌注的时间-强度曲线(time intensity curve, TIC),经伽马拟合得到相关参数:上升支斜率(α)、达峰时间(peak intensity, PI)、峰值强度(time to peak, TTP)、曲线下面积(area under curve, AUC)(如图 1 所示)。同时记录采集时点患者的平均动脉压、灌注流量或心输出量、红细胞比容、体温。

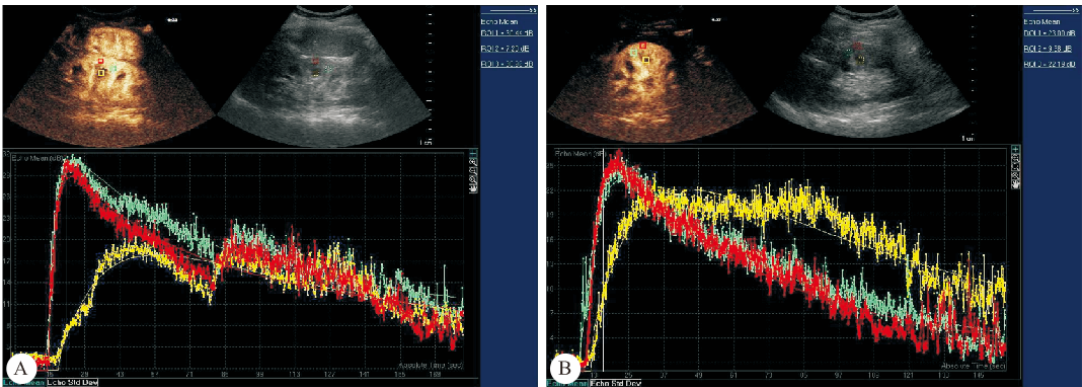


图 1 肾脏超声微泡造影采集(A: CPB 组; B: 对照组)

Fig 1 Replenishment of microbubbles in the kidney

A: CPB group; B: Control group. The top section displays the kidney after replenishment with contrast agent. A box represents a single region of interest (ROI). Green box is superficial cortex, yellow box is deep cortex and red box is medulla. Graphic demonstration of tissue replenishment with microbubbles over time for the three selected ROI using the Q-LAB software is shown at the bottom

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料的比较采用单因素方差分析或独立样本 t 检验,计数资料采用 Fisher 确切概率法进行分析, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基本资料

见表 1。本试验共纳入 CPB 组患者 6 例(男性 1 例,女性 5 例),对照组患者 12 例(男性 6 例,女性 6 例),两组患者的年龄、性别、体质量指数差异无统计学意义($P>0.05$),所有患者均未出现超声微泡造影相关的不良反应。肾脏功能方面,两组患者术前的血清肌酐以及尿素氮指标差异无统计学意义($P>0.05$)。CPB 组患者术前的左室射血分数为 0.68 ± 0.02 。

表 1 纳入人群基本资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Clinical parameters of the subjects ($\bar{x} \pm s$)

	CPB group (n=6)	Control group (n=12)	P
Sex (male : female)	1 : 5	6 : 6	0.316
Age (yr.)	46.67 $\pm$ 4.56	45.75 $\pm$ 2.41	0.847
BMI (kg/m ²)	22.12 $\pm$ 1.50	21.30 $\pm$ 0.51	0.526
BUN (mmol/L)	4.88 $\pm$ 0.35	5.37 $\pm$ 0.51	0.530
SCr (μ mol/L)	70.98 $\pm$ 2.45	68.60 $\pm$ 4.98	0.750

CPB: Cardiopulmonary bypass; BMI: Body mass index; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatine

2.2 造影期间循环相关指标

如表 2 所示,造影期间,CPB 组的灌注流量及

灌注指数与对照组的心输出量及心脏指数的差异无统计学意义,而 CPB 组的平均动脉压低于对照组($P<0.05$)。此外,CPB 组造影时点的血细胞压积以及体温均低于对照组($P<0.05$)。

表 2 造影期间指标($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Indictors during ultrasound imaging ($\bar{x} \pm s$)

	CPB group (n=6)	Control group (n=12)	P
MAP (mmHg)	57.67 $\pm$ 2.33	69.75 $\pm$ 2.25	0.004
CO (L/min)	4.08 $\pm$ 0.26	3.91 $\pm$ 0.16	0.567
CI [L/(min · m ²)]	2.62 $\pm$ 0.11	2.44 $\pm$ 0.06	0.120
Hct	0.20 $\pm$ 0.01	0.40 $\pm$ 0.01	<0.001
T (°C)	33.20 $\pm$ 0.30	36.53 $\pm$ 0.04	<0.001

CPB: Cardiopulmonary bypass; MAP: Mean arterial pressure; CO: Cardiac output; CI: Cardiac index; Hct: Haematocrit; T: Temperature; 1 mmHg=0.133 kPa

2.3 超声造影下肾脏灌注指数

见图 2。CPB 组患者在体外循环 30 min 后,肾脏各个区域(浅层皮质、深层皮质以及髓质区域)的 AUC 低于对照组($P<0.05$),以髓质区域的 AUC 降低最为明显,且与同组的浅层皮质、深层皮质的 AUC 值的差异有统计学意义($P<0.05$)。CPB 组内,患者肾脏髓质区域与深层皮质区域的 α 、PI、TTP 的差异有统计学意义($P<0.05$),而与浅层皮质区域差异无统计学意义($P>0.05$)。CPB 组与对照组相比,患者肾脏相同区域的 α 、PI、TTP 值差异无统计学意义($P>0.05$)。

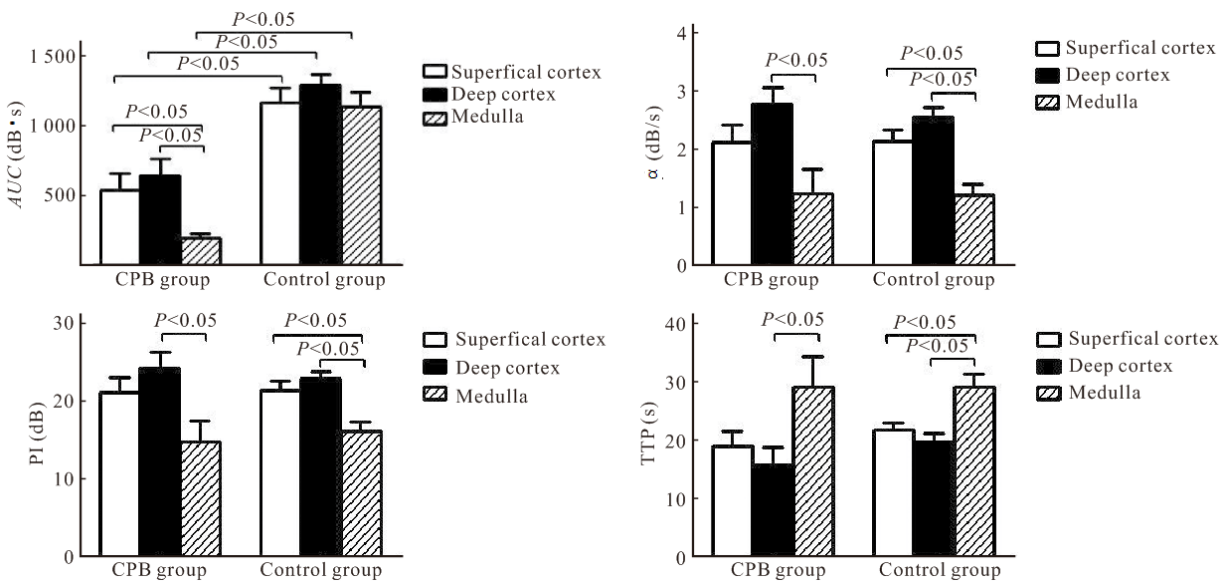


图 2 两组患者肾脏不同区域时间-强度曲线(TIC)指标($\bar{x} \pm s$)

Fig 2 Parameters of time intensity curve for different renal regions in two groups ($\bar{x} \pm s$)

CPB: Cardiopulmonary bypass; AUC: Area under curve; PI: Peak intensity; TTP: Time to peak

3 讨论

肾脏是人体器官中血流量较为丰富的器官之一,其血流量约占心输出量的22%^[7]。足够的血流灌注及合理的血液灌注分布是肾脏发挥排泄与分泌功能、维持机体内环境稳定的基础。因而,准确的评估肾脏不同区域的灌注变化,能为临床研究肾脏功能的改变提供直接的客观依据。

过去,监测肾脏血流灌注可采用注射示踪剂连续采集核素肾脏显像,动态观察其血流灌注情况。尽管此方法被认为是监测肾脏血流的金标准,但核素显像不能很好的区分肾脏髓质和皮质,且示踪剂有一定的放射性危害,因而应用有限。近年来,CT以及MRI灌注成像也被用于肾脏血流的动态评估,虽然具备较高的分辨率,安全性优于核素显像,但同样因设备限制不能进行床旁监测,限制了其临床开展^[8]。而超声微泡造影技术所使用的纳米级六氟化硫微泡,稳定性好,血流动力学特性与红细胞类似,不会扩散至血管外。造影剂在血管内通过时,通过增强血液的背向散射,使组织器官的微循环得以显现。通过分析造影剂随血流分布的时间强度曲线,可以实时反映组织器官灌注的变化。目前该技术已广泛应用于心、肝、肾等内脏器官的微循环灌注的精确评价^[8,9]。研究证实,超声微泡造影技术评价肾脏血流的能力与核素显像相当,TIC的AUC与肾脏实质血流具有较好的相关性^[10,11]。因此,本试验中,我们采用超声微泡造影技术,评估体外循环下肾脏不同区域的微循环灌注,并将其与麻醉状态下的肾脏微循环灌注进行对比,进而探讨体外循环下肾脏微循环灌注的变化。

本研究结果表明,在体外循环非搏动性灌注下,平均动脉压、体温以及红细胞比容均较全麻状态有所下降,此种环境中,肾脏各个区域的微循环灌注也出现了明显下降,主要表现为TIC的AUC下降。其原因首先可能在体外循环下,丧失了能够刺激颈动脉窦和主动脉弓压力感受器的血管舒缩反射,进而全身阻力升高导致灌注下降^[5];其次,非搏动性灌注以及浅低温的使用,促使肾素-血管紧张素系统相关介质、抗利尿激素以及儿茶酚胺的释放增加,也使得肾脏血管阻力增加导致全肾灌注下降^[12]。另外,CPB组由于血液稀释所引起的红细胞比容下降引起血流速度加快可能也是导致AUC下降的另一因素^[11,13]。

本研究发现体外循环和全身麻醉状态下心输出

量无明显差异,但前者出现了低血压表现,Kim等^[5]的动物实验也得到了同样的结果,低血压可能也是导致肾脏低灌注的另一个原因。但有研究发现,即便体外循环中出现血压降低,但术后的肾脏功能并未恶化,围手术期死亡率并未升高^[13]。因而,在分析血压与肾脏功能关系时,还应考虑体外转机时间、血液稀释等其他因素。

另外,本研究中,体外循环下肾脏不仅出现整体灌注降低,而且表现出区域灌注差异,髓质区域的灌注下降最为明显。我们的前期研究也发现,婴幼儿先心病患者体外循环下肾脏微循环也存在类似的差异性灌注现象^[14]。正常情况下髓质区域的血容量仅占全肾的10%,但其氧耗却占80%,低灌注、高氧耗的特点使其对低于正常范围的灌注或血液稀释导致的低氧供更敏感^[15]。在急性肾缺血的动物模型中同样也发现髓质区域血管床发生充血改变,其原因可能与肾脏不同区域对于内源性血管活性物质的敏感性存在差异及髓质区域的炎性细胞淤积有关^[16]。另外,由于髓质区域缺乏内源性血管调控机制如肾素血管紧张素系统以及致密斑反馈系统,因而较之皮质区域,髓质区域的灌注更易受到全肾灌注下降的影响^[5]。但此种微循环血量的下降和分配区域的改变,是否与体外循环后肾功能障碍相关,尚需进一步深入研究。

本研究中,两组患者所使用的麻醉药物基本一致,但CPB组所使用的舒芬太尼用量较对照组大,有实验发现麻醉性镇痛药可通过钙诱导的钾离子通道开放这一机制来调节血管的舒缩,对肾脏的灌注压有一定程度影响^[17]。但本试验中的心脏手术患者在麻醉诱导后,常规使用血管活性药物调整心输出量以及外周血管阻力,保证血流动力学平稳。加之所纳入的CPB组患者在图像采集前未出现严重失血情况。因此从麻醉诱导到体外循环建立前这一期间的生理状态与对照组是基本一致的。而体外循环建立期间灌注流量均维持在 $2.8 \sim 3.8 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$,平均动脉压维持在 $40 \sim 60 \text{ mmHg}$ 。因此采集时点所获得的图像可以反映体外循环下的肾脏灌注状态。

目前采用超声微泡造影技术探究肾脏微循环改变的相关报道十分有限,而本研究旨在初步探讨体外循环是否存在肾脏微循环改变,因此样本例数有限,本试验所得结果还需更大样本的临床研究加以证实。此外,本文中我们未深入探讨体外循环下肾脏微循环改变的分子机制,这将是以后进一步的研究。

究方向。

综上所述,体外循环下,成人患者肾脏微循环灌注会明显下降,同时存在明显的区域灌注性差异,主要体现在髓质区域的灌注明显降低。超声微泡造影技术可作为一种简便、无创且有效的手段,用于探究体外循环期间肾脏微循环灌注状态的改变。

参 考 文 献

- 1 Mao H, Katz N, Ariyanon W, *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med*,2013;3(3):178-199.
- 2 Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, *et al.* Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m². *Ren Fail*,2010;32(9):1066-1072.
- 3 Chade AR. Renovascular disease, microcirculation, and the progression of renal injury: role of angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2011;300(4):R783-R790.
- 4 Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, *et al.* Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*,2010;25(4):1079-1087.
- 5 Kim HK, Son HS, Fang YH, *et al.* The effects of pulsatile flow upon renal tissue perfusion during cardiopulmonary bypass: a comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow. *ASAIO J*,2005;51(1):30-36.
- 6 邱 邈,冷钱英,罗 燕. 超声联合微泡造影在分子影像诊断及治疗中的研究进展. *四川大学学报(医学版)*,2014;45(6):974-978.
- 7 Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care*,2011;1(1):13. doi:10.1186/2110-5820-1-13.
- 8 Kalantarina K, Belcik JT, Patrie JT, *et al.* Real-time measurement of renal blood flow in healthy subjects using contrast-enhanced ultrasound. *Am J Physiol Renal Physiol*,2009;297(4):F1129-F1134.
- 9 Wei K, Le E, Bin JP, *et al.* Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. *J Am Coll Cardiol*,2001;37(4):1135-1040.
- 10 Dong Y, Wang W, Cao J, *et al.* Comparative study of contrast-enhanced ultrasonography and ^{99m}Tc-DTPA renography in the diagnosis of kidney dysfunction. *Ultrasound Med Biol*,2011;37(8 Suppl):S16.
- 11 Ma F, Cang Y, Zhao B, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue could accurately assess the renal microvascular perfusion in diabetic kidney damage. *Nephrol Dial Transplant*,2012;27(7):2891-2898.
- 12 Krafte-Jacobs B. Effect of non-pulsatile renal blood flow on plasma erythropoietin. *Am J Hematol*,1998;57(2):144-147.
- 13 Haase M, Bellomo R, Story D, *et al.* Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*,2012;27(1):153-160.
- 14 钟晓绯,朱 达,卢 强等. 超声造影监测儿童及婴幼儿体外循环下肾脏微循环灌注的初探. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(4):646-650.
- 15 Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*,2013;17(2):221. doi:10.1186/cc12530.
- 16 Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,2010;24(6):990-1001.
- 17 Tuncer S, Bariskaner H, Yosunkaya A, *et al.* The effects of sufentanil and remifentanil in the isolated perfused rat kidney. *Agri*,2004;16(2):56-61.

(2015-06-18 收稿,2015-09-15 修回)

编辑 吕 熙