

超声造影对膀胱输尿管反流诊断价值的探讨

伏 雯 刘国昌 周路遥 章道锐 鹿连伟

【摘要】 目的 对可疑膀胱输尿管反流 (vesicoureteric reflux, VUR) 患儿进行排尿性膀胱尿道超声造影检查 (contrast-enhanced voiding urosonography, VUS) 和排尿性膀胱尿道造影检查 (voiding cystourethrography, VCUG), 对其结果进行分析, 探讨超声造影对膀胱输尿管反流的诊断价值。 **方法** 将 2010 年 7 月至 2011 年 12 月本院泌尿外科收治的可疑 VUR 患儿 54 例作为研究对象, 包括反复尿路感染 6 例, 可疑后尿道瓣膜 12 例, 单侧或双侧肾积水并输尿管扩张 36 例, 对比脉冲序列超声造影技术对患儿进行超声造影检查, 经膀胱注入 SonoVue 造影剂后, 实时观察造影剂微泡在反流病例尿路中的流动过程, 分析评价反流程度, 用五级法分析评价, 并与 VCUG 对照。 **结果** (1) 54 例患儿 (108 个肾输尿管单位) 中, VUS 检出 VUR 48 个肾输尿管单位, VCUG 检出 45 个肾输尿管单位, VUS 诊断 VUR 的敏感性为 91.1%, 特异性为 88.9%, 阳性预测值 85.4%, 阴性预测值 93.3%, VUS 和 VCUG 对 VUR 的检查有较好的一致性 (Kappa 值 = 0.792)。 (2) 在 16 例患儿中, VUS 诊断 VUR 的分级高于 VCUG 1~2 级。 (3) 在 5 例 (6 个肾输尿管单位) 中, VUS 可显示出肾内反流微泡, 提示对肾功能造成极大影响的肾内反流的存在。相比, VCUG 只能检出 V 级反流, 无法显示肾内反流。 **结论** VUS 是一种准确可靠的检查手段, 对 VUR 检测的敏感性 & 特异性均较高, 在 VUR 检出率及分级上优于 VCUG。同时无放射性, 重复性好, 可作为 VUR 的筛查或追踪观察的首选方法之一。

【关键词】 超声检查; 膀胱输尿管反流; 诊断

Diagnosis of vesicoureteral reflux in Children: Role of voiding ultrosonography. FU Wen, LIU Guo-chang, ZHOU Lu-yao, et al. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

【Abstract】 Objective To determine the diagnosis usefulness of contrast-enhanced voiding ultrosonography (VUS) compared to voiding cystourethrography (VCUG) for the study of the suspicious vesicoureteral reflux in children. **Methods** A total of 54 cases of suspicious VUR admitted in our medical center from July 2010 to December 2011, including 6 cases of repeatedly urinary infection, 12 cases of posterior urethral valve, 36 cases of unilateral or bilateral hydronephrosis. After transvesical injection of contrast medium SonoVue, all cases underwent VUS to observe the microbubbles flow in urinary tracts and evaluated the grade of reflux, compared to VCUG. **Results** (1) Of all 54 cases (108 kidney-ureter units), VUS confirmed 48 kidney-ureter units as VUR, VCUG confirmed 45 kidney-ureter units as VUR, diagnosis sensitivity 91.1%, specificity 88.9%, positive predictive value 85.4%, negative predictive value 93.3%. VUS shows good consistency with VCUG (Kappa Value = 0.792). (2) VUS evaluated 1~2 grades higher than VCUG of 16 cases. (3) In 5 cases (6 kidney-ureter units), VUS showed intrarenal reflux bubbles, which indicates the existence of harmful intrarenal reflux, while VCUG only showed reflux of grade V. **Conclusion** VUS is a precise examination method, it shows good sensitivity and specificity of confirming VUR. Compared to VCUG, VUS also shows better relevance ratio and grade evaluation. VUS can be considered as the method of first choice for the initial /follow-up study of suspected VUR in children.

【Key words】 voiding ultrosonography; vesicoureteral reflux; voiding cystourethrography

膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 是

指尿液自膀胱逆流至上尿路, 是儿童期常见的泌尿系统疾病。在无症状儿童中发病率约 1%, 在反复尿路感染儿童中发病率为 10%~40%^[1]。反流常并发尿路感染, 进而出现肾瘢痕。即使在没有尿路感染的情况下, 肾内高压可导致肾内反流, 促进肾瘢痕

的形成^[2]。VUR 是导致儿童反流性肾病的最常见原因,其中 30% 可导致肾血管性高血压,最终发展成肾功能衰竭^[3]。因此,早期诊断,早期内科或外科干预,减轻或避免反复发作的肾盂肾炎,保护肾功能,防止肾瘢痕化显得尤为重要。由于 VUR 缺乏特异性临床表现,因此影像学检查的作用举足轻重。超声造影诊断 VUR 在国外已发展成熟,但目前国内少有报道。本研究在对比脉冲序列 (contrast pulsed sequence, CPS) 条件下应用超声造影技术 (VUS) 对 VUR 患儿进行检查,探讨该技术在 VUR 中的诊断价值。

材料与方法

一、研究对象

以 2010 年 7 月至 2011 年 12 月在本院泌尿外科住院的可疑 VUR 患儿 54 例为研究对象详述纳入标准及排除标准,包括反复尿路感染 6 例,可疑后尿道瓣膜 12 例,单侧或双侧的肾积水并输尿管扩张 36 例。男 42 例,女 12 例,年龄 17 d 至 10 岁,平均 2.8 岁。

二、研究方法

1. 进行检查前获得医院伦理委员会批准及签署父母书面知情同意书。对存在排尿不适的儿童,如尿频、尿急、尿痛等,行尿常规检查或中段尿培养,对有尿路感染者,给予口服抗菌药物治疗。

2. 常规超声检查:患儿取平卧位,在膀胱充盈状态下,常规超声检查双肾、输尿管、膀胱,测量双肾长径、宽径、横径,集合系统分离的长度、宽度及深度,皮髓质结构,并存图。

3. 超声造影检查:①造影剂:声诺维 (SonoVue) 使用前注入 5 mL 无菌生理盐水,用力振摇至冻干粉末完全溶解。抽取 1 mL 微泡混悬液备用。②超声检查:留置导尿管并排空膀胱。连接三通管至导尿管,一端连超声造影剂,另一端连接生理盐水。缓慢滴注生理盐水至半充盈量,充盈量的计算公式 (mL) = (年龄 + 2) × 30^[4],然后推注 1 mL 配置好的造影剂,再滴注生理盐水至充盈量,夹闭导尿管。造影剂经导尿管注入后,转换至 CPS 模式,工作频率 1.5 MHz,机械指数 0.15,连续实时观察 5 ~ 10 min,动态存储图像。然后嘱患儿做排尿动作,不配合者可使其哭泣,实时观察膀胱、输尿管及肾盂肾盏增强情况。③用 6 ~ 4 MHz 扇形探头,男童采用分别在矢状面将探头放置在阴囊水平,及经盆腔在

矢状面将探头放置在下腹壁正对耻骨区域;女孩经盆腔在矢状面将探头放置在下腹壁正对耻骨区域进行检查。在患儿排尿时显示膀胱颈和整个尿道,同时显示输尿管和肾脏。收集排出尿量并计量。保存动态资料。④两位有经验的超声科医生对图像进行独立分析,不一致的病例由两位放射科医生一起评价。

4. 图像观察及 VUR 分级:如果超声造影剂出现在输尿管或肾盂,就可以诊断为膀胱输尿管反流。以 VCUG 作为诊断 VUR 的标准,反流程度分级根据国际反流性肾病协会提出的 5 级分类方法。

Darge K 提出的 VUS 评价 VUR 程度的方法基本同 VCUG^[5]。I 级:仅限在输尿管检测到微泡;II 级:微泡出现在肾盂,但无明显肾盂扩张;III 级:微泡出现在肾盂,肾盂明显扩张,肾盏轻度扩张;IV 级:微泡出现在肾盂,肾盂、肾盏明显扩张;V 级:肾盂检测到微泡,肾盂、肾盏严重扩张,输尿管扭曲,肾盂轮廓消失。

5. 所有患儿在超声造影后进行 VUCG 检查。

三、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件。反流的分级和计数统计主要基于肾输尿管单位进行,每个肾输尿管单位包含 1 个肾盂和 1 根独立开口于膀胱的输尿管。以 VCUG 作为诊断 VUR 的金标准,计算 VUS 诊断 VUR 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。Kappa 分析法评价两种方法诊断 VUR 及评定 VUR 分级的一致性。McNemar's 检验用于证明两种方法对 VUR 检出率的差异有无统计学意义 ($P < 0.05$)。

结 果

一、整体情况

本研究共检查了 54 例患儿,108 个肾输尿管单位,无发生不良反应。VUS 诊断 VUR 的敏感性为 91.1%,特异性为 88.9%,阳性预测值 85.4%,阴性预测值 93.3% (表 1)。

VUR 共检出 52 例 KUUs,检出率为 48.1%;其中 41 例 KUUs (38%) 为两种方法均检出,7 例 KUUs (6.4%) 仅为 VUS 检出,4 例 KUUs (3.7%) 仅为 VCUG 检出。在 97 例 KUUs 中,两种方法检出的结果是一样的,占 89.8% (表 1)。VUS 和 VCUG 对 VUR 的检查有较好的一致性 (Kappa 值 = 0.792),见图 1。

表 1 VUS 和 VCUG 对 VUR 检出情况的比较(肾输尿管单位:个数)

Table 1 Comparison of VUS and VCUG for VUR detected (cases)

		VCUG		TOTAL
		+	-	
VUS	VUR +	41	7	48
	VUR -	4	56	60
	TOTAL	45	63	108

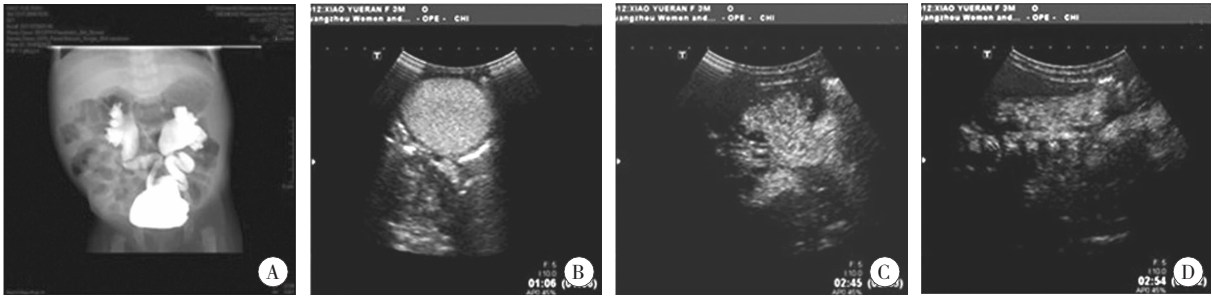


图 1 同一病例 VUS 和 VCUG 的检查结果一致。A,VCUG 提示右侧 III 级/左侧 IV 级反流。B,注入造影剂后,VUS 显示强光点微泡开始进入双侧输尿管,双侧输尿管下段扩张。C,VUS 显示微泡出现在左侧肾盂,肾盂、肾盏明显扩张,提示左侧 IV 级返流。D,VUS 显示微泡出现在右侧肾盂,肾盂明显扩张,肾盏轻度扩张,提示右侧 III 级返流。

Figure 1 VUS and VCUG examination results in the same case. A, VCUG prompted grade III reflux in the right, grade IV reflux in the left. B,After injection of contrast agent, VUS display light point microbubbles began to enter the ureters, bilateral ureteral hypomere dilatation. C,VUS show microbubbles appear in the left renal pelvis,pelvis,calyces dilated ,the left grade IV reflux. D,VUS show microbubbles appear in the right renal pelvis, renal pelvis dilated,calyces mild expansion, suggesting that the right grade III reflux.

VUS 和 VCUG 对 VUR 的分级比较,VUS 和 VCUG 诊断 VUR 的分级有中等一致性(Kappa 值 = 0.496)。在 16 例患儿中,VUS 诊断 VUR 的分级高于 VCUG 1~2 级,见表 2。

在 5 例(6 个肾输尿管单位)中,VUS 可动态显示出肾内反流微泡,提示对肾功能造成极大影响的肾内反流存在。而 VCUG 只能检出 V 级反流,无法显示肾内反流。利用线性成像技术、成像模式采用

表 2 VUS 和 VCUG 对 VUR 的分级比较(肾输尿管单位个数)

Table 2 Grading comparison of VUS and VCUG for VUR(cases)

		VCUG					TOTAL
		I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级	
VUS	I 级	2	0	0	0	0	2
	II 级	3	7	0	0	0	10
	III 级	1	2	5	0	0	8
	IV 级	0	3	4	8	0	15
	V 级	0	0	1	2	3	6
	TOTAL	6	12	10	10	3	41

低 MI、经盆腔和经会阴探测,证实 VUS 不仅能显示男性尿道,也能显示女性尿道;本研究中准确诊断后尿道瓣膜 8 例,前尿道憩室 1 例,并被 VCUG 证实。

讨 论

目前,用于诊断 VUR 的常用方法有排尿性膀胱尿道造影(voiding cystourethrography ,VCUG)、放射

性核素膀胱造影(radionuclide cystography ,RNC)和磁共振排尿性尿路造影(magnetic resonance voiding cystourethrography ,MRVCUG),其中 VCUG 被认为是诊断 VUR 的金标准,有助于病因诊断^[6]。VCUG 通过实时观察造影剂的反流并进行分级,VUR 的分级与处理方法、预后密切相关。部分 VUR 可以随着年龄增长而自然缓解,需要定期随访以确定反流是否存在;部分需要内科或外科介入。目前国内外一致

认为,对于保守治疗的原发性 VUR 患儿,每 6 个月需要 1 次 VCUG 检查,3~6 个月需要 1 次放射性核素膀胱造影;对于外科手术后的病例,也需要 6~12 个月复查 VCUG 1 次,以评估手术效果^[7]。这意味着患儿要接受多次的放射性暴露。

但是,生长发育期的儿童还处在器官、组织的生长阶段,细胞分裂速度和比例远高于成人,对放射线的敏感性是成人的 10 多倍^[8]。儿童生殖系统发育不成熟,过度暴露在放射线下会影响发育。另外,儿童由于自主或不自主的活动而影响检查,延长了透视时间或造成重复拍片,从而增加了受照剂量,增加了对组织的损伤机会及程度。即使采用数字技术和间歇性荧光图像技术,仍对骨盆有较高的放射性^[9]。RNC 虽然是发现 VUR 肾瘢痕的金标准,但是不能提供解剖学细节,不能观察尿道情况,对分级欠精确,且仍存在放射性暴露。这无疑都限制了 VCUG 和 RNC 的常规应用。MRVCUG 最近也被用于诊断 VUR,敏感性和特异性可以达到 90% 和 96%,但价格昂贵,需要良好的镇静才能完成,用于 VUR 的常规检查并不实际。

上个世纪九十年代德国医生 Darge 率先开展排泄性尿路超声造影(VUS)用于诊断 VUR,获得了满意的效果。原理是利用含气体微泡的造影剂增加超声反射信号,使超声显像获得增强,进而为超声探头捕获。2002 年 Darge 和 Troeger 又提出 VUR 超声造影分级方法,使 VUS 诊断 VUR 更加系统、具体^[5]。但是对于直接反映反流危害、影响预后的肾内反流未能准确反映,如肾内反流的部位、程度等有待进一步探讨。

第一代超声造影剂 Levovist,其微泡稳定性较差,造影持续时间短,所需剂量较大、费用较高,限制了在临床的广泛应用。SonoVue 是第二代超声造影剂,主要成分是六氟化硫(SF_6)气体微泡。 SF_6 是一种惰性气体,稳定性更好,持续时间相对较长。体外研究表明,SonoVue 增强持续时间是 Levovist 的 7 倍,而剂量却降低 80%。2008《欧洲超声造影指南》指出, SF_6 能很快地经肺循环排出体外,注射后 15 min 几乎所有的 SF_6 气体都已排出。目前已知 SonoVue 所有成分均是无毒的,发生副反应的概率极低。它们没有肝肾毒性,在应用前没有必要进行过敏试验及肝肾功能测定。发生严重过敏反应的情况低于 X 线或 MR 造影剂,在腹部应用中发生过敏反应的几率为 0.000 1%。总的来说,它的不良反应是轻微、短暂,且可以自行恢复并无遗留效应。从造

影剂在 10 年前开始应用至今,还未见有关造影剂在腔内应用的不良反应的报道^[11]。Papadopoulou 等^[12]对 228 例 463 条输尿管采用 1 mL SonoVue 作为造影剂行 VUS 检查,微泡可探及,造影剂持续时间更长,无一例出现造影剂的副反应。SonoVue 是目前中国大陆批准用于临床的唯一合法超声造影剂产品,已被用于血管腔内超声造影。近年来其应用范围逐渐拓展到非血管腔造影,如胆道造影、尿路造影等^[13]。我们自 2010 年开展 VUS,检查前均签署知情同意书,且无一例发生不良反应。

随着超声显像技术与诊断技术的不断提高,超声造影诊断 VUR 的敏感性、特异性明显提高,费用明显降低。超声造影技术被越来越多的超声医生、小儿泌尿外科医生、患儿家属所接受^[14]。Piscitelli 等在一项对比研究中,118 例计 233 条输尿管,VUS 诊断 VUR 的敏感性与特异性分别为 96% 和 95%^[15];Darge 等以 VCUG 作为参考,VUS 诊断 VUR 的敏感性 57%~100%,特异性 85%~100%,阳性和阴性预测值分别为 58%~100% 与 87%~100%,诊断的精确度为 78%~96%^[16]。目前超声造影诊断 VUR 在国内开展较晚,且病例较少,也认为超声造影能敏感检测出 VUR,同时无放射性,重复性好,可用于 VUR 的诊断^[17,18]。在本研究中,VUS 诊断 VUR 的敏感性为 91.1%,特异性为 88.9%,阳性预测值 85.4%,阴性预测值 93.3%,也获得了较好的敏感性与特异性。

然而,尽管国内外许多研究显示排尿性超声造影诊断 VUR 的敏感性、特异性均超过了传统 VCUG,为什么目前在绝大多数医疗单位仍将 VCUG 作为诊断 VUR 的首选手段?主要原因在于一般认为超声造影不能显示尿道的形态,对于梗阻性尿道疾病,如瓣膜等导致的膀胱输尿管反流不能提供病因诊断,故限制了 VUS 的广泛应用。近几年线性成像技术以及低 MI (mechanical index,机械指数)被采用,增强了造影剂的信号,并实时监测到动态的增强效果。有学者在这一方面做了研究。2010 年 6 月 Darge 总结分析文献,有 6 篇文章介绍了 VUS 显示尿道情况,共 647 个男童、200 个女童,证明 VUS 不仅能显示男性尿道,而且也能显示女性尿道;同时能准确诊断后尿道瓣膜及前尿道瓣膜 22 例并被 VCUG 所证实^[14]。Duran 等^[19]在 2009 年对 51 个女童,99 个男童,对在 VCUG 检查后发现尿道异常者,再行 VUS,发现 2 例后尿道瓣膜,1 例前列腺囊憩室,1 例前尿道憩室。因而认为“超声造影显示尿

道不再有技术上的局限”。而目前国内尚没有这方面的报道。在本研究中,我们利用线性成像技术,成像模式采用低 MI、经盆腔和经会阴探测,证实 VUS 不仅能显示男性尿道,而且也能显示女性尿道;准确诊断后尿道瓣膜 8 例,前尿道憩室 1 例,并被 VCUG 所证实。

本研究结果提示,VUS 较 VCUG 检测 VUR 更灵敏。其原因可能与 VUS 能连续监测微泡运动有关,有反流存在时即使微泡数量很少也较容易发现;而 VCUG 的 X 线造影剂常常间断显影,且 X 线造影剂在膀胱中经尿液稀释后,往往需要相对较大剂量才显示反流征象,尤其是在扩张的肾盂输尿管系统,从而可能导致阴性结果。

本研究将 VCUG 作为标准,获得 VUS 的敏感性为 91.1%,特异性为 88.9%,上述指标均较高。同时,分级结果的比较显示 VUS 比 VCUG 更准确,且 VUS 还可显示出肾内反流微泡,提示对肾功能造成极大影响的肾内反流的存在;这些都提示 VUS 优于 VCUG。

随着超声造影技术的进步和新型超声造影剂的不断开发应用,可以预见在不久的将来超声造影技术在很多领域将起着举足轻重的作用,排尿性超声造影技术可望取代排尿性膀胱尿道造影技术,为患者提供远离放射线损害的检查技术。

参 考 文 献

- Zimbaro G, Ascenti G, Visalli C. Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral: reflux: state of the art[J]. Radiol med, 2007, 112(8): 1211-1224.
- Holcomb GW, Murphy JP Editor. Ashcraft's Pediatric Surgery[J]. Saunders Elsevier, 2010, 716-730.
- Greenfield SP, Wan J. Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management[J]. Pediatr Nephrol, 1996, 10(6): 789-794.
- Koff SA. Estimating bladder capacity in children[J]. Urology, 1983, 21: 248.
- Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography[J]. Eur J Radiol, 2002, 43(2): 122-128.
- Grazioli S, Parvex P, Laura Merlini. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25: 1687-1692.
- 上海市儿科学会肾脏学组上海市小儿外科学会泌尿学组. 儿童尿路感染及原发性膀胱输尿管反流临床诊治的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(4): 273-275.
- Ward VL, Barnewolt CE, Strauss KJ, et al. Radiation Exposure Reduction during Voiding Cystourethrography in a Pediatric Porcine Model of Vesicoureteral Reflux[J]. Radiology, 2006, 238(1): 96-106.
- Kadioglu A, Mihmanli I, Kantarci F, et al. Cyclic voiding cystourethrography without the use of fluoroscopic monitoring[J]. Eur J Radiol, 2006, 57(1): 138-147.
- Robrecht J, Darge K. In-vitro comparison of a 1st and a 2nd generation US contrast agent for reflux diagnosis[J]. Rofo, 2007, 179(8): 818-825.
- 欧洲超声医学与生物学委员会(EFSUMB)网站 <http://www.efsumb.org/>.
- Papadopoulou P, Anthopoulou A, Siomou E, et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux[J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(3): 239-244.
- 周路遥, 谢晓燕, 徐辉雄, 等. 胆管超声造影的临床价值初探[J]. 中华超声影像学杂志, 2008, 17(9): 763-767.
- Darge K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update[J]. Pediatr Radiol, 2010, 40(6): 956-962.
- Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, et al. Which cystography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux? [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(1): 107-110.
- Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children II. Comparison with radiological examinations[J]. Pediatr Radiol, 2008, 38(1): 54-63.
- 张超, 黄福光, 黄品同, 等. 超声造影对小儿膀胱输尿管反流诊断价值的初步探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2008, 17(1): 49-51.
- 唐毅, 李奇林, 杨春江, 等. 超声造影技术在小儿膀胱输尿管反流诊断中的诊断价值[J]. 第三军医大学, 2010, 32(19): 2124-2126.
- Duran C, Valera A, Alguersuari A, et al. Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique[J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(2): 124-131.