

· 论 著 ·

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 肾动态显像与胱抑素 C 对肝病肾损害的诊断价值

蔡亮¹, 张伟¹, 苏松², 陈跃¹, 黄占文¹, 张春银¹

(泸州医学院附属医院: 1. 核医学科; 2. 肝胆外科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)检测与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二乙三胺五醋酸肾动态显像($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI)在早期肝病肾损害中的价值。方法 将 65 例肝病患者按照其内生肌酐清除率(CCr)值分为 3 组, 并采用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI 检测肾小球滤过率(GFR), 同时测 Cys C 和血清肌酐(SCr)水平, 采用统计学方法分析结果。结果 在肝病患者中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI 测得的 GFR 与 Cys C 随 SCr 的下降呈明显改变, 对早期肾脏的损害明显优于 SCr($P < 0.05$)。相关性分析提示在肝病肾损害的患者中, Cys C、GFR 与 CCr 有明显的负相关关系($P < 0.001$), 而 GFR 相关性更高。结论 Cys C 检测与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI 在肝病患者中能更为早期准确地发现肾功能损害, 对临床有效防止肝肾综合征的发生有着积极意义。

关键词:肾小球滤过率; 血清胱抑素 C; 肾功能损害; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二乙三胺五醋酸肾动态显像

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0426-02

Value of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA renal dynamic imaging and cystatin C for diagnosing renal injury in liver disease

Cai Liang¹, Zhang Wei¹, Su Song², Chen Yue¹, Huang Zhanwen¹, Zhang Chunyin¹

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Hepatobiliary Surgery,

Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To probe into the clinical value of isotope $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA renal dynamic imaging (RDI) and serum cystatin C (CysC) for diagnosing early renal damage in liver disease. **Methods** 65 patients with liver disease were divided into three groups according to endogenous creatinine clearance (CCr) value. The glomerular filtration rate (GFR) was detected by the $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI, and at the same time, Cys C and serum SCr were detected. The results were statistically analyzed. **Results** In the patients with liver diseases, GFR detected by $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI and Cys C showed significant change with declining of SCr, which were obviously superior to SCr in early renal damage ($P < 0.05$). The correlation analysis revealed that in the patients with liver diseases complicating renal impairment, serum Cys C and GFR had obvious negative correlation with CCr ($P < 0.001$) and GFR had the higher correlation. **Conclusion** Serum Cys C and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI can earlier found renal impairment in the patients with liver diseases, which plays the active significance to prevent the occurrence of hepatorenal syndrome.

Key words: glomerular filtration rate; cystatin C; renal impairment; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA renal dynamic imaging

急、慢性肝脏疾病常常由于免疫损伤或血流动力学改变, 使肾功能受损, 严重者可导致肾功能衰竭^[1]。一旦出现肾功能损害而没有积极处理则可易导致急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF), 而 ARF 目前没有较好的治疗和逆转手段, 不仅死亡率可高达 71%~84%, 同时其他脏器衰竭发生率也明显上升。惟有早期发现肾功能损害, 并及时采取各种改善肾脏灌流手段, 才能有效减少 ARF 的发生。肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 测定的主要作用是测评受损肾脏组织的多少及肾功能好坏程度, 早期 GFR 测定是评价肾小球功能最有利的指标。目前临床上主要采用血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 来监测肾功能变化。但近来研究发现 SCr 并不能准确和及时地反映 GFR 的变化^[2]。因此, 寻找更为准确、检测简便的临床指标是及时发现肝病患者肾功损害的关键。目前, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二乙三胺五醋酸肾动态显像 ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA renal dynamic imaging, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI) 被认为是获得测得 GFR 的准确方法, 可以早期评价肾功能变化。但在其肝脏引起的肾功能损害中的报道很少; 同时, 近年来内源性指标中血清胱抑素 C (Cystatin C, Cys C) 是研究的热点, Cys C 水平是反映 GFR 变化更为特异和灵敏的内源性指标^[3], 而且受其他因素影响很少。那么这两种检测指标在肝脏疾病引起的肾损害中那种更能真实可靠地反应 GFR 的变化呢? 基于此, 作者以内生肌酐清除率

(CCr) 为 GFR 的标准对 65 例肝脏疾病患者进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 肾动态研究, 并测定比较 Cys C、SCr, 评价两种检查在肝脏疾病引起早期肾脏损害中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2011 年 12 月慢性肝病 65 例, 平均年龄 (58.6±12.4) 岁, 本组患者均除外原发性肾脏疾病、心脏病、高血压、糖尿病、血液系统肿瘤等慢性疾病。所有患者均收集 24 h 尿液, 并于尿液收集完毕时采集血液标本, 于 6 h 内送检测定 SCr 和 Cys C。

1.2 方法

1.2.1 CCr 测定 在抽取血液标本之前, 计算患者收集的 24 h 尿量, 并检测尿肌酐浓度。计算患者 CCr, 计算公式为: $\text{CCr} (\text{mL}/\text{min}) = (\text{尿量} \times \text{尿肌酐}) / (\text{SCr} \times 1440)$ 。根据受试者身高、体质量求得体表面积, 再按标准体表面积 1.73 m^2 矫正 CCr。并以 $\text{CCr} < 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 作为肾功能损害诊断标准, 将其分为 3 个组 (单位: $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$), $60 \leq \text{CCr} < 80$ 为 1 组, $40 \leq \text{CCr} < 60$ 为 2 组, $\text{CCr} \leq 40$ 为 3 组。

1.2.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 显像测定 GFR GFR 测定采用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA RDI, 显像仪器为美国 GE MillenniumVG5 和 Hawkeye 双探头 SPECT 仪, 配低能高分辨准直器。患者饮水 500 mL, 检查前排空小便取仰卧位, 探头置于后腰部, “弹丸式”肘静脉

注射显像剂,放射性活度为 92.5~111 MBq,体积小于 1 mL,连续采集 30 min,软件作图像和数据处理,输入患者身高、体质量及注射前后计数器计数,计算 GFR 值,并用体表面积矫正。⁹⁹Tc^m-DTPA 为北京师宏公司提供,放化纯大于 95%。

1.2.3 血清 Cys C、SCr 的测定 Cys C 采用胶乳颗粒增强的散射免疫比浊法检测。测定在德国 BN ProSpec 特定蛋白分析仪上完成。其正常参考范围 0.60~1.03 mg/L。肌酐采用酶法测定,在日立 7060 全自动生化分析仪上完成,正常参考范围为 24~130 pmol/L。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件包分析数据。计量资料用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearsons 相关系数计算。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者的 Cys C、CCr、GFR 的测定结果 从表 1 可以看出,血清 Cys C、CCr、GFR 在任意两组间比较差异都有统计学意义(*P* < 0.05)。随着 CCr 的降低,GFR 和 Cys C 已经有了变化,但只有当 CCr < 40 时,SCr 才有明显变化。

表 1 各组患者的 Cys C、SCr、GFR 的测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SCr (μ mol/L)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA GFR (mL/min)	Cys C (mg/L)
1 组	25	74.8 \pm 8.4	76.9 \pm 19.32	0.95 \pm 0.26
2 组	25	79.2 \pm 12.1	56.3 \pm 12.16*	1.64 \pm 0.38**
3 组	20	155.1 \pm 20.4* $\Delta\Delta$	41.3 \pm 17.43* Δ	2.02 \pm 0.43* $\Delta\Delta$

*:*P* < 0.05, **:*P* < 0.01,与 1 组比较; Δ :*P* < 0.05, $\Delta\Delta$:*P* < 0.01,与 2 组比较。

2.2 相关性分析 通过相关性分析发现,⁹⁹Tc^m-DTPA 显像与 CCr 有明显的负相关关系(*r* = -0.892, *P* < 0.01),Cys C 与 CCr 的负相关性也较高(*r* = -0.712, *P* < 0.01),SCr 与 CCr 也呈现负相关性(*r* = -0.562, *P* < 0.01)。而就相关系数的绝对值而言,⁹⁹Tc^m-DTPA 显像大于 Cys C,而 Cys C > SCr。

3 讨 论

慢性肝病患者由于抗体抗原的免疫反应,引起免疫复合物沉积于肾小球基底膜,损害肾脏,同时血流动力学改变以及交感神经系统兴奋性增强,导致水钠潴留和肾小球滤过率下降,从而诱发肝病相关性肾病。而这种早期肾功能不全是一种功能性改变而非器质性的损害^[4],如能早期发现肾功异常并及时处理,就能及时逆转肾功损害;如果未能早期发现肾功改变,则有可能错过治疗时机导致肝肾综合征的发生,引起严重的 ARF,甚至造成患者死亡。目前,通过菊粉清除率或 51Cr-EDTA 被认为是评估 GFR 的金标准^[5],但均因操作繁琐或价格昂贵而在临床上难以推广。临床常用的一些指标不能及时、准确反映早期肾损害。SCr 水平受肾小管分泌 SCr、肾外 SCr 分泌等因素影响。对于慢性肾脏病变患者,却小肠细菌过度繁殖引起 SCr 降解增加,导致肾外 SCr 分泌增加。对于严重肾脏病患者,2/3 的 SCr 可通过肾外途径分泌^[6]。尽管临床上公认 CCr 能比较准确地反映 GFR 变化,但由于要收集 24 h 尿液,操作费时、复杂,且要多次测量。现在国内外学者多有报道⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 和 Cys C 能够早期反应肾功变化,但仅仅局限于在糖尿病肾病的研究中,那么⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 和 Cys C 在慢性肝病中能像在糖尿病肾病中一样及时准确地反应肾功损害吗?本研究认为,⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 能通过的摄取及生

理性排泄及时准确地反映 GFR 的变化,具有方便、省时、无需收集血尿标本等优点,并可测定分侧肾功能,具有较高的实用性和准确性^[7],其清除率与 51Cr-EDTA 有良好的相关性及很高的符合度^[8]。同时,⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 还可为临床提供非常丰富的肾功能信息,除可定量测定双肾的 GFR 和 R20 值外,还可较为准确、直观地显示肾脏的滤过及排泄过程,综合分析⁹⁹Tc^m-DTPA 肾动态显像图像及各项指标,对早期 CRF 的诊断阳性率明显高于 SCr 等检查^[9]。但由于其有一定放射性,且不适合在妊娠人群及急诊患者中使用,故在临床未形成常规检测。本文研究发现,⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 在慢性肝病引起的肾脏损害其测得的 GFR 与 CCr 有明显的相关性,较 SCr 相关系数高。当 CCr < 80 时,⁹⁹Tc^m-DTPA 肾显像测得的 GFR 已经低于正常值,并随着 CCr 下降,GFR 进一步降低。说明⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 能准确地反应 GFR 变化。研究中还发现,当 SCr 还没明显变化时,⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 测得 GFR 已经有了明显下降,说明其敏感性更高。

Cys C 是近来发现的一个新型肾功能指标。Cys C 由体内有核细胞产生,其产生速率稳定,不受进食状态、疾病因素、肌肉含量等影响,而且几乎完全由肾小球自由滤过并不被肾小管重吸收^[10]。目前在肾脏原发疾病的肾功能指标的对比研究中,国内外研究都证实 Cys C 是明显优于 SCr 且更能反映 GFR 变化的血清学检测指标。研究表明^[11-12],在肾功能仅轻度减退时,Cys C 的敏感性优于 SCr,且在 SCr 未有改变时,即所谓的“SCr 盲区”,SCr 就已经升高。本研究中同样发现,Cys C 的相关性虽略低于肾显像,但仍明显高于 SCr,同样也是在 SCr 无明显变化时,Cys C 水平已经有了改变,证明其是一项敏感的监测肾功能的内源性指标。

综上所述,⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 和 Cyst C 都能灵敏地反映 GFR 的变化,在早期反应慢性肝病引起的肾损害有很高的临床价值。⁹⁹Tc^m-DTPA RDI 的优点在于可以通过显像了解分肾功能,并且可以通过其测定排出显影剂半剂量的时间和到高峰时间了解肾脏的排泄能力以及血流灌注情况,从而判断早期功能损害。但由于其显像的特殊性和需要专门的仪器设备,且费用相对较高,在临床急诊患者以及需要长期不断检测肾功能变化时,相对 Cyst C 而言,没有其方便,故当上述条件不允许时,血清 Cyst C 也是可用来检测早期肾损害的灵敏指标。

参考文献:

[1] 董德长.内科各系统疾病与肾脏[M].2 版.北京:人民卫生出版社,1996,543-556.
 [2] Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease[J]. Kidney Int,1990,38(2):167-173.
 [3] Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure [J]. Clin Nephrol,2004,62(5):344-350.
 [4] 陈晓玲.尿微量蛋白检测对慢性肝病伴肾损害的早期诊断意义探讨[J].四川医学,2004,25(3):354-355
 [5] Godfrey T, Cuadrado MJ, Fofi C, et al. Chromium-51 ethylenediamine tetraacetic acid glomerular filtration rate: a better predictor than glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault formula for renal involvement in systemic lupus erythematosus patients[J]. (下转第 431 页)

的统一标准,且鉴于小鼠自体血液可取量少等不足,本血栓制备过程中仅以较低转速、较短时间离心及抽取血浆时靠近分界面吸取等方法增加血浆中血小板含量,使得本法略显不足。而血小板对于栓子的抗纤溶作用依然重要^[15],因此本模型仍有提高空间,仍可通过富集血小板等方式增加栓子稳定性,从而扩展其应用范围至慢性肺栓塞的研究。

本研究探索并比较了两种不同诱导方式下小鼠肺栓塞的多种指标及稳定性问题,在国内外未见报道,且本实验室利用这一模型已经取得了切实可信的用于研究 APE 方面的初步成绩^[6]。经本研究证明,全血血栓 APE 模型超过 12 h 用于研究肺栓塞是不恰当的。因此,用白色血栓建立急性血栓性肺栓塞动物模型较全血血栓有着诸多的优点,具有很高的科研价值和可行性,可作为系统研究该病的基石。

参考文献:

- [1] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(9):1197-1199.
- [2] Khoo JP, Zhao L, Alp NJ, et al. Pivotal role for endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2005, 111(16):2126-2133.
- [3] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18):2276-2315.
- [4] Bdeir K, Murciano JC, Tomaszewski J, et al. Urokinase mediates fibrinolysis in the pulmonary microvasculature[J]. *Blood*, 2000, 96(5):1820-1826.
- [5] Murciano JC, Harshaw D, Neschis DG, et al. Platelets inhibit the lysis of pulmonary microemboli[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282(3):L529-1539.
- [6] Wan J, Lu LJ, Miao R, et al. Alterations of bone marrow-derived endothelial progenitor cells following acute pulmonary embolism in mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,

2010, 235(8):989-998.

- [7] Weiss EJ, Hamilton JR, Lease KE, et al. Protection against thrombosis in mice lacking PAR3[J]. *Blood*, 2002, 100(9):3240-3244.
- [8] Matsuno H, Okada K, Ueshima S, et al. Alpha2-antiplasmin plays a significant role in acute pulmonary embolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(8):1734-1739.
- [9] Runyon MS, Gellar MA, Sanapareddy N, et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats[J]. *Thromb J*, 2010, 8:3.
- [10] Kirchhof K, Welzel T, Zoubaa S, et al. New method of embolus preparation for standardized embolic stroke in rabbits[J]. *Stroke*, 2002, 33(9):2329-2333.
- [11] Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism[J]. *Chest*, 2002, 121(3):877-905.
- [12] Konstantinides S, Schafer K, Neels JG, et al. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11):2196-2201.
- [13] Tsang J, Simon M, Stewart K, et al. Proinflammatory cytokines are not released in the circulation following acute pulmonary thromboembolism in pigs[J]. *J Invest Surg*, 2002, 15(1):29-35.
- [14] Dolci DT, Fuentes CB, Rolim D, et al. Time course of haemodynamic, respiratory and inflammatory disturbances induced by experimental acute pulmonary polystyrene microembolism[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(1):67-76.
- [15] Angelillo-Scherrer A, de Frutos P, Aparicio C, et al. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis[J]. *Nat Med*, 2001, 7(2):215-221.

(收稿日期:2011-10-14 修回日期:2011-11-22)

(上接第 427 页)

- Rheumatology, 2001, 40(3):324-328.
- [6] Leung YY, Lo KM, Tam LS, et al. Estimation of glomerular filtration rate in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2006, 15(5):276-281.
- [7] Gates GF. Filtration fraction and its implications for redionuclide renography using diethylenetriaminepentaacetic acid and mercaptoacetyl triglycine[J]. *Clin Nucl Med*, 2004, 29(4):231-234.
- [8] Petersen LJ, Petersen JR, Tøllner U, et al. Glomerular filtration rate estimated from the uptake phase of ^{99m}Tc-DTPA renography in chronic renal failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(7):1673-1675.
- [9] 李现军 孙建梅 李广宙, 等. ^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像对早期慢性肾功能衰竭的诊断价值[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(01):32-34.

- [10] Hermida J, Romero R, Tutor J C. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2002, 316(1/2):165-170.
- [11] Shlipak MG, Praga M, Sarn MJ. Update on eGFR: new insights into the importance of mild kidney dysfunction[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(3):270-275.
- [12] Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentrations: results of 4-year follow-up study[J]. *Am Soc Nephrol*, 2005, 16(5):1404-1412.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-05-22)