

· 临床研究 ·

^{99m}Tc -DTPA 动态显像法对肾移植术后患者肾小球滤过率的评估价值

张栋梁, 王珂, 陶俊, 顾民*

南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 比较双血浆法测量的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和基于单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)的肾动态显像法所得GFR, 探讨肾动态显像法在肾移植后肾功能判断中的应用价值。方法: 使用双血浆法和肾动态显像法测量2018年9月—2019年6月108例肾移植患者的GFR, 将患者按双血浆法检测结果[GFR>60 mL/(min·1.73 m²)为高GFR组, GFR≤60 mL/(min·1.73 m²)为低GFR组]或按性别分组, 对肾动态显像法与双血浆法测得的GFR行相关性分析, 比较两者总体及各亚组测得的GFR准确率, 评估肾动态显像法的检验性能。结果: 双血浆法测得GFR平均值为63.47 mL/(min·1.73 m²), 肾动态显像法测得GFR平均值为72.55 mL/(min·1.73 m²), 两者相关性有统计学意义($r=0.703, P<0.001$)。肾动态显像法整体偏倚为9.08 mL/(min·1.73 m²), 各亚组比较偏倚最小的组为高GFR组, 最大的组为低GFR组。高GFR组较低GFR组具有较高准确率($P_{30}: 82.54\% \text{ vs. } 55.56\%$), 男女性分组间无明显差异。结论: 肾动态显像法测量GFR的总体可靠性较差, 得出的GFR总体偏大, 高GFR组所测得的GFR较准确, 低GFR组测得数据准确率偏低, 建议使用双血浆法。

[关键词] 肾移植; 肾小球滤过率; 肾动态显像法; 双血浆法**[中图分类号]** R814.42**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)07-1026-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200718

慢性肾病正日益成为一个全球性的公共卫生问题。慢性肾病的主要不良后果之一是进入终末期肾病(end stage renal disease, ESKD), 需要终生的肾脏替代治疗^[1]。肾移植是治疗终末期肾病最有效的方法之一。然而, 在肾移植受者中移植肾功能不全的患病率仍很高, 可占70%~90%^[2]。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)作为评估肾功能的重要指标在肾移植术后病情判断、疗效监测和随访移植肾功能中举足轻重^[3]。因此, 快速、准确、便利地评估肾移植患者的GFR尤为重要。临床上常用血清肌酐(serum creatinine, Scr)估算GFR^[4-5], 但是因其众多的影响因素(肌肉含量、性别、种族、饮食、年龄、某些药物和肾小管功能等)及较低的灵敏度, 临床上难以评估移植肾的真实状态^[6]。

菊粉清除率是GFR测定的金标准^[7], 但因其花费高、检查困难, 限制了其在临床的使用。因此, 临床中心多用替代的清除方法和过滤标记作为研究工具。基于 ^{99m}Tc -二乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -DTPA)

清除率的多血浆法(包括双血浆法等), 因其与菊粉清除率较好的相关性, 易获取、易标记、价格低、放射剂量小等优点, 已被美国核医学学会推荐为临床上测定GFR的金标准^[8]。基于 ^{99m}Tc -DTPA的肾动态显像法也是一种较为理想的GFR测定方法, 具有非侵入性检测、操作方便、花费时间少、可重复性等优点^[9-10], 但评估其在移植肾GFR测定中作用的相关研究较少, 可靠性仍待进一步探讨^[11]。

因此, 本研究拟对比肾动态显像法与双血浆法, 以评价肾动态显像法测定肾小球滤过率的可靠性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2018年9月—2019年6月移植肾功能稳定的肾移植患者, 提供详细的临床资料。纳入要求: ①患者肾功能稳定, 连续3次血清肌酐值变化<10%; ②检验前经过3 d低蛋白饮食; ③无低蛋白血症和蛋白尿; ④最近体重没有显著变化; ⑤未使用利尿剂。本研究经医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

[基金项目] 国家自然科学基金(81570676, 81870512)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lancetgu@aliyun.com

1.2 方法

1.2.1 肾动态显像法测定GFR

图像采集:患者检查前30~60 min饮水500~1 000 mL,记录年龄、身高、体重及一般临床资料,排空膀胱。使用Symbia T6 SPECT的发射型计算机断层扫描仪(SIEMENS公司,德国)对置于衰减校正器(衰减系数3.51)中的注射器(注射前)进行30 s计数,受检者仰卧行后位采集,视野包括移植肾和膀胱。“弹丸”式注射^{99m}Tc-DTPA 5 mCi,2 s/帧×30帧为血流灌注相,15 s/帧×120帧为功能相,最后对注射药物后的注射器进行30 s计数。

图像处理:利用感兴趣区(region of interest, ROI)技术勾画双肾轮廓及本底。计算机自动利用Gates公式计算移植肾GFR, $GFR_{Gates} (mL/min) = (\text{肾计数} - \text{本底计数}) / [e^{-\mu x} \cdot (\text{注射前计数} - \text{注射后计数})] \times 100 \times 9.81270 - 6.82519$ 。式中 $\mu = 0.153/cm$,为^{99m}Tc射线在软组织中的线性衰减系数; x :估算的移植肾深度,单位cm,临床上常用的估算公式为: $x_{右肾} = 13.3 \times W/H + 0.7$; $x_{左肾} = 13.2 \times W/H + 0.7$, W 为体重(kg), H 为身高(cm)。

体表面积公式(body surface area, BSA)校正采用许文生氏公式: $GFR_{最终值} = GFR_{Gates} \times (1.73/BSA)$,单位为mL/(min·1.73 m²)。其中, $BSA (m^2) = 0.0061 \times \text{身高}(cm) + 0.0128 \times \text{体重}(kg) - 0.1529$, $GFR_{最终值}$ 用于后续的比较^[8]。

1.2.2 双血浆法测定GFR

首先根据^{99m}Tc-DTPA活度计数器(Capintec公司,美国)得出的活度和ZD-6000^{99m}Tc分析仪(西安志达科技有限责任公司)得出的 γ 计数计算得出两者的换算系数,具体方法为:通过^{99m}Tc-DTPA活度计数器设置盛药注射器活度,^{99m}Tc-DTPA以10万倍稀释,选择1 mL保存在试管容器中并设置计数时间1 min,^{99m}Tc分析仪内计数,将药物注射器计数与无药物注射器的差值与综合10次 γ 计数的单次平均值乘以10万的数值比较,最终得出换算系数k。测得的换算关系为:分析仪 γ 计数=活度计数器计数活度×k。“弹丸”式注射^{99m}Tc-DTPA,用活度计数器测量注射前后注射器的药物活度计数,得到所给药物的活度。2.4 h后抽取对侧手臂静脉血3~4 mL,肝素抗凝,准确记录药物注射及抽血时间,将血样以3 000 r/min离心10 min,使用移液枪准确量取血浆1.0 mL,于^{99m}Tc分析仪内计数,以空白样本作为本底,减去空白样本为最终计数。 $GFR (mL/min) = D [\ln(P_1/P_2) / (T_2 - T_1)] \exp[(T_1 \ln P_2 - T_2 \ln P_1) / (T_2 - T_1)]$, D 为通过换

算后的药物 γ 计数,单位为cpm/mL; T_1 为第1次采血时间,120 min; T_2 为第2次采血时间,240 min; P_1 、 P_2 分别为 T_1 、 T_2 时测得血浆中的放射性计数,单位为cpm/L;同理使用体表面积校准双血浆法所得GFR。经本室多次对照测定,抽血后4 h内测定放射性计数和放射性计数测定时间60 s不影响GFR测定结果,符合质控。

1.3 统计学方法

采用Medcalc11.5.0和SPSS13.0软件进行统计分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各数据正态性检验采用Kolmogorov-Smirnova法(K-S法),两方法的检测结果均值比较采用 t 检验,相关性分析采用Pearson相关性分析;一致性评价采用Bland-Altman检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。准确率以 P_{30} 及 P_{50} 表示,分别指偏倚在 $rGFR \pm 30\%$ 、 $rGFR \pm 50\%$ 的例数百分比,以McNemar检验比较 P_{30} 及 P_{50} 指标准确率。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共纳入108例移植肾功能稳定的肾移植患者。其中,男68例(63%),女40例(37%);年龄(42.4±9.5)岁,体重(62.1±10.6)kg,身高(168.2±5.58)cm;移植时间中位数为24.5个月。年龄、体重、身高通过K-S检验,均符合正态分布($P > 0.1$)。其免疫抑制方案及相关血检指标见表1。

2.2 双血浆法和肾动态显像法测得GFR结果分析

对肾动态显像法和双血浆法得出的GFR行K-S检验,均呈正态分布($P=0.200, P=0.200$)。108例中,双血

表1 免疫抑制方案及相关血检指标

项目	数值
免疫移植剂方案(例)	
他克莫司+MMF+激素	75
他克莫司+MMF+激素+雷公藤	1
他克莫司+MMF	1
CsA+MMF+激素	12
CsA+MMF+激素+雷帕霉素	3
普乐可复+MMF+激素+雷帕霉素	13
CsA+MMF+雷帕霉素	1
普乐可复+MMF+雷帕霉素	1
环孢素+MMF+美卓乐+雷公藤	1
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	97.6 ± 31.4
尿素氮(mmol/L)	7.07 ± 2.98
胱抑素C(mg/L)	1.28 ± 0.53

MMF:吗替麦考酚酯, CsA:环孢素。

浆法测得GFR为(63.47 ± 17.22)mL/(min·1.73 m²);肾动态显像法测得GFR为(72.55 ± 20.90)mL/(min·1.73 m²)。肾动态显像法和双血浆法得出的GFR总体上呈正相关($r=0.703, P < 0.001$)。总体的准确率、相关性详见表2。肾动态显像法测得结果偏倚为9.08 mL/(min·1.73 m²),偏倚与白蛋白、胱抑素C、肌酐、年龄、尿素、视黄醇结合蛋白、体重、性别、体

表面积没有显著相关性($P > 0.05$,表3)。

亚组分析:按照金标准双血浆法得出的GFR结果,并根据CKD分期标准60 mL/(min·1.73 m²)为界限,GFR>60 mL/(min·1.73 m²)为高GFR组(CKD1、2期),GFR≤60 mL/(min·1.73 m²)为低GFR组(CKD3、4、5期)^[12]。其中,高GFR组63例,低GFR组45例。按性别分为男性组68例,女性组40例。各亚组肾

表2 肾动态显像法测得的GFR结果分析

组别	偏倚 [mL/(min·1.73 m ²)]	准确率(%)		Bland-Altman 分析			Pearson 相关分析	
		P ₃₀	P ₅₀	下限	上限	可信区间	r 值	P 值
总体	9.08	71.3	88.0	-38.62	20.47	59.09	0.703	<0.001
高GFR组	7.23	82.5	92.1	-38.00	23.53	61.53	0.558	<0.001
低GFR组	11.65	55.6	82.2	-38.94	15.63	54.57	0.441	0.002
男性组	8.41	70.6	86.8	-38.64	21.84	60.48	0.664	<0.001
女性组	10.23	72.5	90.0	-38.79	18.34	57.13	0.764	<0.001

动态显像法和双血浆法得出的数据行正态性检验,均符合正态分布。

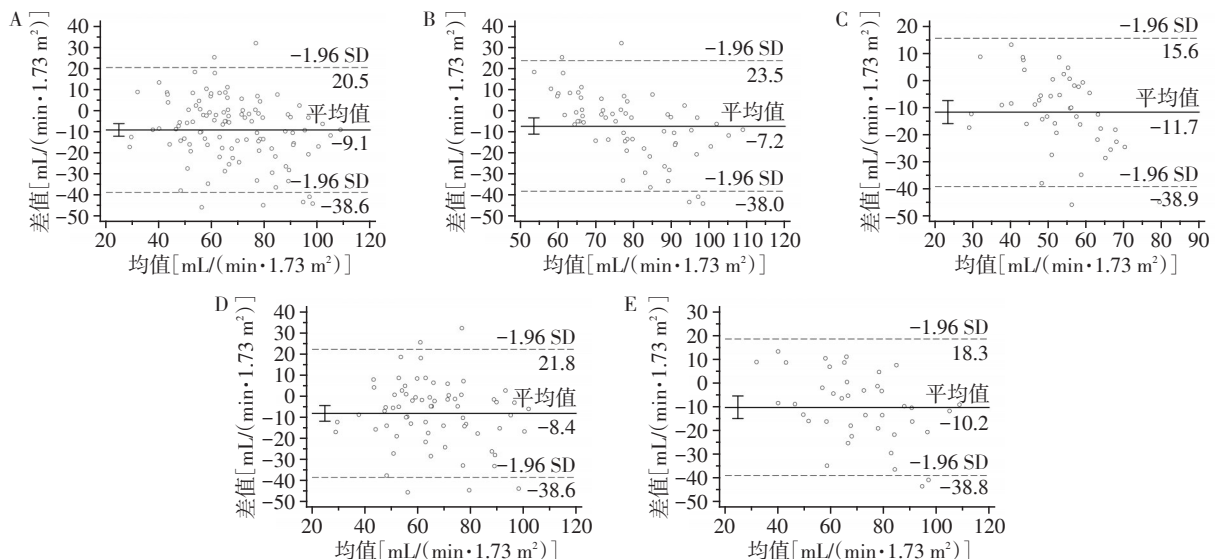
表3 总体偏倚的相关因素分析

项目	r 值	P 值
白蛋白	-0.052	0.646
胱抑素C	0.008	0.946
肌酐	-0.052	0.652
年龄	-0.046	0.685
尿素	-0.074	0.515
身高	-0.121	0.288
视黄醇结合蛋白	0.001	0.992
性别(女=0,男=1)	-0.057	0.619
体表面积	-0.162	0.154

各亚组中,肾动态显像法测得GFR均大于双血浆法组。其中偏倚最小的组为高GFR组,最大的组为低GFR组。高GFR组较低GFR组具有较高准确率(P₃₀ 82.54% vs. 55.56%),男性组与女性组间区别不大。肾动态显像法和双血浆法测得结果的相关性在女性组中较高($r=0.764, P < 0.001$,表2)。Bland-Altman分析结果见图1。

3 讨论

尽早、及时地发现GFR变化,对于评估移植肾功能具有重要作用。肾动态显像法因为其方便快捷,临床上常用来评判正常人群的分肾功能,在肾脏血流、大小、位置、功能及尿路通畅方面都为临床



差值:双血浆法GFR-肾动态显像法GFR;均值:双血浆法GFR与肾动态显像法平均值;A:总体;B:高GFR组;C:低GFR组;D:男性组;E:女性组。

图1 肾动态显像法与双血浆法的Bland-Altman分析

提供诊断依据,具有无需患者特殊准备、简单无创、辐射剂量小等诸多优势^[13-14],但其在移植肾相关检验上仍没有较为可靠的研究证据。尽管使用菊粉清除率及核素肾显像的方法来测GFR能更准确地反映真实值,但均存在检测步骤繁琐的缺点。

我们常常把 $P_{30} \geq 75\%$ 作为临床上评估方法较为准确的界限^[15]。从而可以看出:总体来说,肾移植患者使用肾动态显像法准确率较低。分组上看,在高GFR组肾动态显像法具有较高的准确率,而其余各亚组准确率均较低。相关性研究中,总体上肾动态显像法与双血浆法具有中等强度的相关($r=0.703, P < 0.001$),说明可以通过建立合适的回归方程,确保肾动态显像法得到的GFR的可靠性,高GFR组相关性较低GFR组好,男女性组差别不大。通过总体和亚组Bland-Altman检验结果提示肾动态显像法和双血浆法的一致性各级患者均欠佳,其平均差值与0相差偏大。

不管是总体还是亚组分析,肾动态显像法相比双血浆法,均高估了移植肾GFR。肾动态显像法与双血浆法存在偏差的原因:肾动态显像法基于非移植肾的内生肌酐清除率所得的经验GFR方程。正如本研究以前的文献所示,肾动态显像法对移植肾GFR产生了明显的高估^[16]。人体形态、肾脏深度测量估算、肾脏感兴趣区域、背景校正、衰减校正、注射质量、注射器注射前后放射性计数等相关因素的确定具有较强的主观性。有研究表明,当单侧肾切除或单侧肾功能有显著代偿性增加时,肾动态显像法测得的GFR值明显高于双血浆法^[17]。移植肾存在代偿,体积增大,符合相关结果。正常人与肾移植患者肾深度的差异也可能是导致结果差异较大的原因。肾深度影响肾放射性核素计数的准确性,而放射性核素计数的准确性又间接影响GFR的准确性。肾动态显像法公式中,移植肾深度估算按移植侧的普通肾脏深度来估算,由于移植肾相较于普通肾脏位置较表浅,因此势必导致GFR的高估,这与本研究结果相吻合。

亚组分析中,高GFR组 P_{30} 明显高于低GFR组,而性别对其影响较小。在GFR较高的时候准确率、相关性都较高,偏倚较小。杜晓英等^[18]研究表明,^{99m}Tc-DTPA肾动态显像适用于轻、中度肾功能不全患者GFR的评估。尚玉琨^[19]等报道肾动态显像法高估严重受损肾的GFR真实值与本文结果相吻合。原因可能是当肾小球滤过率偏低时,大量^{99m}Tc-DTPA滞留在动脉中,由于常规肾下方半月型作为

本底感兴趣区处理,而我们计算肾脏感兴趣区域常忽略血管内因素而导致本底校正不足,因此所测得的GFR比实际值明显增大。

综上所述,本研究结果表明,总体上看肾动态显像法肾移植患者的GFR可靠性较差,相关性较好,分组看对于肾功能较好的患者肾动态显像法所得到的GFR较为可靠,对于肾功能较差的患者,肾动态显像法显著高估其GFR,其检测性能还需进一步校准。本研究也存在一定局限性:①本研究为单中心研究,且样本量相对较小,代表性尚待提高,需要进行多中心、大样本研究进一步支持论据;②移植肾与普通肾脏深度、位置都有很大不同,还有待进一步验证,如通过B超、磁共振或者CT确定移植肾深度,改良移植肾深度估算公式。

[参考文献]

- [1] ZHANG L, ZUO L. Current burden of end-stage kidney disease and its future trend in China [J]. Clin Nephrol, 2016, 86(13):27-28
- [2] TSAI J P, WU S W, HUNG T W, et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2010, 42(10):4530-4533
- [3] FIRST M R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(Suppl 1):i3-6
- [4] LEVEY A S, BOSCH J P, LEWIS J B, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group [J]. Ann Intern Med, 1999, 130(6):461-470
- [5] HOEK F J, KEMPERMAN F A, KREDIET R T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(10):2024-2031
- [6] HORNUM M, FELDT-RASMUSSEN B. Glomerular filtration rate estimation in renal and non-renal solid organ transplantation [J]. Nephron, 2017, 136(4):298-301
- [7] GASPARI F, FERRARI S, STUCCHI N, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2004, 4(11):1826-1835
- [8] FLEMING J S, ZIVANOVIC M A, BLAKE G M, et al. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling [J]. Nucl Med Commun, 2004, 25(8):759-769
- [9] RUSSELL C D. Optimum sample times for single-injec-

tion, multisample renal clearance methods [J]. *J Nucl Med*, 1993, 34(10):1761-1765

[10] 吉蘅山,张龙江,朱虹,等.^{99m}Tc-DTPA肾动态显像测定肾小球滤过率在肾移植术后评价移植肾功能中的临床应用价值[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(10): 1055-1058

[11] MAN-TIAN L. Comparison of glomerular filtration rate by renal dynamic imaging method and double plasma method [J]. *China Prac Med*, 2014, 9(2): 20-21

[12] TANG Z, TAO J, SUN L, et al. Prospective comparison of equations based on creatinine and cystatin C for the glomerular filtration rate estimation in Chinese renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(1):85-91

[13] 顾虹. 核医学^{99m}Tc-DTPA肾动态显像在移植肾疾病中的优势评估[J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 卷(期):47-48

[14] 梁凯,万辛,瞿卫,等.核医学肾动态显像与血清胱抑素C评价肾积水患者肾功能的应用价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(2):197-200

[15] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(suppl 1): S1-S266

[16] HEPHZIBAH J, SHANTHLY N, OOMMEN R. Comparison of glomerular filtration rate measured by plasma sample technique, Cockcroft Gault method and Gates' method in voluntary kidney donors and renal transplant recipients [J]. *Indian J Nucl Med*, 2013, 28(3): 144-151

[17] 姚红霞,张金山,王淑侠,等.应用^{99m}Tc-DTPA肾动态显像和双血浆法评估肾小球滤过率的一致性研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(3): 395-398

[18] 杜晓英,李林法,何强,等.^{99m}Tc-DTPA肾动态显像检测肾小球滤过率的临床应用评价[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(5):266-270

[19] 尚玉琨,孔令山,潘文舟.不同本底感兴趣区对显像法测定肾小球滤过率的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(1):110-112

[收稿日期] 2020-03-14

(上接第1010页)

eration combined with left-sided valve surgery on the change in tricuspid regurgitation over time [J]. *Circulation*, 2005, 112(9 Suppl):I14-I19

[16] JE H G, SONG H, JUNG S H, et al. Impact of the maze operation on the progression of mild functional tricuspid regurgitation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(5): 1187-1192

[17] ZHU T Y, MIN X P, ZHANG H B, et al. Preoperative risk factors for residual tricuspid regurgitation after isolated left-sided valve surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiology*, 2014, 129(4): 242-249

[18] STULAK J M, DEARANI J A, DALY R C, et al. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(2):494-501

[19] AL-SAADY N M, OBEL O A, CAMM A J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism [J]. *Heart*, 1999, 82(5):547-554

[20] COX J L, AD N, CHURYLA A, et al. The maze procedure and postoperative pacemakers [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(5):1561-1569

[收稿日期] 2019-12-27