

· 临床研究 ·

膀胱输尿管返流及返流性肾病的 放射学诊断与动物实验

方昆豪 黄兆民 廖惜云

(附属第一医院放射科)

提 要 本文报告40例儿童和64例成人慢性复发性尿路感染作静脉尿路造影(IVU)和排尿期膀胱尿道造影的检查结果。儿童组的膀胱输尿管返流(VUR)发现率66.2%(53/80个肾),有肾损害病例(46个肾)全部有VUR。成人组的VUR发现率25%(32/128个肾),有肾损害病例70%(28/40个肾)。肾损害的IVU表现可分为单或多灶性肾瘢痕、弥漫性肾损害伴肾盂积水及弥漫性重度萎缩肾或小肾3种形式。讨论了返流性肾病(RN)的诊断标准结合实验性动物模型对VUR与肾损害的关系及RN的病理特点作了探讨。

关键词 膀胱输尿管返流; 返流性肾病; 尿路感染; 放射学诊断; 动物实验

中图分类号 R816.7; R692

自60~70年代以来,有关膀胱输尿管返流(VUR)与慢性复发性尿路感染(简称尿感)的关系及返流性肾病(RN)的病理基础的研究,一直是泌尿学上一个重要的研究课题^[1,2]。国内迄今无论在临床或实验研究方面均未见报道。作者等收集1988~1991年104例尿感病例的放射学资料,结合初步的动物实验结果,着重就我国尿感儿童和成人中VUR的发病情况、VUR与肾损害的关系及RN的病理基础和放射学诊断等问题作一报道。

材 料 和 方 法

临床材料 (1)成人反复尿感64例。男8例,女56例。年龄23~60岁,平均40岁。尿感史1~20年,无尿路结石、梗阻及结核史。其中有54例尿培养杆菌为阳性。合并有高血压病8例及肾功能不全有9例。(2)儿童反复尿感40例。男28例,女12例。年龄 $2\frac{1}{2}$ 月~14岁,平均5岁。尿感史1月~12年,6例有尿潴留或尿失禁症状。尿培养杆菌阳性13例。合并肾功能不全20例。有原发性病因的包括先天性后尿道瓣膜形成、继发性尿道狭窄、神经性膀胱

等共23例。

放射学检查方面除均作静脉尿路造影(IVU)和排尿期膀胱尿道造影(MCU)外,还作核素膀胱显像对照(另文总结),有17例作肾CT扫描检查。IVU按常规法进行,有19例加作肾厚层体层摄影。MCU系经导尿管注入20%泛影葡胺直至排尿感,然后拔管在透视下观察排尿过程中有无VUR并摄片。摄片包括膀胱和上尿路,儿童病例常规加摄尿道片。VUR按国际放射学分度标准分为I~V度^[3]: I度为返流到输尿管; II度为返流到肾盂; III度为返流输尿管、肾盂轻、中度扩张,但肾盏仅轻度变钝; IV度为返流输尿管中度扩张伴扭曲,肾盂盏中度扩张,肾盏显著变钝; V度为返流输尿管重度扩张、扭曲,肾盂盏重度扩张,肾盏呈杵状(本文图1见插页3)。

动物实验 巴江香幼猪15只。除去其中2只发现已有原发VUR和3只留作对照组外,11只作了手术破坏右侧输尿管膀胱内段,而左侧留作对照观察。8只经MCU证实成功地建立了VUR模型。全部动物在8周后取肾,观察肾大体外观切面并作病理切片和镜下检查。5只有肉眼瘢痕的肾作了逆行肾盂造影。

结果与分析

临床病例组

肾损害情况 根据 IVU 结合肾体层摄影和肾 CT 检查,儿童组有肾损害表现28例,其中单侧10例(10个肾),双侧18例(36个肾),共46个肾受损。成人组有肾损害表现32例,其中单侧24例(24个肾),双侧8例(16个肾),共40个肾受损。二组病例肾损害形式可归纳为:

1. 单或多灶性肾瘢痕 表现为一或多个肾盏杵状变形,伴一或多处邻近肾实质局部变薄、变平或凹入,杵状肾盏可贴近肾表面,余处肾可出现代偿性肥大(图2)。瘢痕位于肾上极有23个,下极有13个,中部有8个。此型在成人组占52.5%(21/40);在儿童组占10.8%(5/46)。后者有2侧在 IVU 上即可见输尿管全长显影扩张,尤其下段扩张更明显,提示有 VUR 征象。

2. 弥漫性肾损害伴肾盂积水 表现类似梗阻性肾病,但肾影增大较轻,肾盂输尿管扩张而无梗阻,肾实质变薄为不均匀性或伴有凹入改变。但因肾功能大多数不正常,常在双剂量 IVU 肾体层摄影或肾 CT 检查时,才显示较清楚(图3)。此型在成人组仅占15%(6/40);在儿童组则占60%(28/46)。后者有4侧可见输尿管全长显影扩张,提示有 VUR 征象。

3. 弥漫性肾损害伴严重萎缩肾或小肾 表现为肾体积显著缩小,肾长径仅为3~7cm,类似梗阻后肾萎缩或肾发育不全。但肾外形不光滑,一或多个肾盏呈杵状,肾实质变薄不均等。单侧有病变时,对侧肾常呈代偿性肥大。此型在成人组占32.5%(13/40);在儿童组占28.2%(13/46)。同侧输尿管全长显影扩张者有7侧。

肾损害与 VUR 关系 根据 MCU,儿童组40例中,有 VUR 33例,其中单侧13例,双侧20例,共53侧。VUR 分度: I 度2侧, II 度4侧, III 度18侧, IV 度14侧, V 度15侧。其

中 VUR 为原发性10例,继发性23例。后者大多数为重度反流,12例可见膀胱成梁和憩室形成,提示有下尿路梗阻征象。成人组64例中,有 VUR 26例,其中单侧20例,双侧6例(12侧),共32侧有 VUR; VUR 分度: I 度4侧, II 度10侧, III 度16侧, IV 度2侧, V 度0侧。VUR 均为原发性。全部尿感病例中肾损害与 VUR 关系见附表。

附表 208侧肾中肾损害与VUR关系

肾损害程度	组别	肾侧数	VUR分度					
			无	I	II	III	IV	V
无肾损害	儿童组	34	27	2	1	3	1	0
	成人组	88	84	4	0	0	0	0
局灶损害	儿童组	5	0	0	1	2	2	0
	成人组	21	8	0	6	7	0	0
弥漫损害(积水)	儿童组	28	0	0	0	6	10	12
	成人组	6	0	0	0	4	2	0
弥漫损害(小肾)	儿童组	13	0	0	2	7	1	3
	成人组	13	4	0	4	5	0	0
合 计	儿童组	80	27	2	4	13	14	15
	成人组	128	96	4	10	16	2	0
总 计		208	123	6	14	31	16	15

动物实验组

8只右侧 VUR 动物模型中, VUR 为 I 度1只, II 度2只, III 度5只。全部返流侧肾组织切片均见有不同程度的慢性炎症细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。在返流合并细菌尿的6只动物中,5只返流侧的肾大体标本明显可见肉眼瘢痕,切面观瘢痕灶呈浅灰白色,从肾盏贯穿肾髓质至皮质凹陷或扁平处。瘢痕灶总数为15个,其中肾上极有8个,下极有5个,中部有2个。但在逆行肾盂造影片上,明显可见的瘢痕灶约8个,其分布依次在肾上极有5个,下极有2个,中部有1个。在无细菌尿的2只右侧 VUR 模型和1只双侧原发返流动物中,虽然返流侧有2侧在肾切面观见斑片状小瘢痕,但肾外观均无明显瘢痕。所有非返流侧及对照组的肾外观及切面均未见瘢痕。

讨 论

VUR 在尿感病人中的发病情况

国外文献报道 VUR 在儿童尿感中常被发现,发现率 30~55%,肾损害病例达 80%~85%^[1,2]。国内有关 VUR 儿童尿感中的发病率尚不清楚,本组为 66.2% (53/80),有肾损害病例全部有 VUR。儿童 VUR 大多为原发性,原发于输尿管膀胱连接部发育不成熟或有缺陷;仅少数继发于膀胱以下梗阻、神经性膀胱、膀胱炎及医源性损伤等^[2]。本组 VUR 发现率高于国外文献报告,可能与收集的病例中多半为下尿路等病变引起的继发返流有关。本组继发返流大多数为重度返流,尿感症状也较严重,不少病例可无下尿路梗阻症状而以反复尿感症状就诊,MCU 发现 VUR 后如不注意膀胱成梁和憩室形成等下尿路梗阻征象,并常规摄尿道片仔细寻找有无尿道异常,可误为原发返流而延误原发病因的诊断。这与新近 Ben-Ami 等^[4]强调男孩重度 VUR 常与先天性尿道梗阻有关是一致的。但为何本组原发返流少见,是否与症状较轻的儿童尿感较少作 MCU 或实际发病率不高有关,有待今后进一步研究。

成人 VUR 曾被认为少见,发现率不到 10%^[2]。但近年有作者报道成人尿感中 VUR 达 23%^[6],有肾损害病例 79~85%^[6,7]。本组 VUR 发现率 25% (32/128),有肾损害病例 70% (28/40),基本上一致。这提示对以反复尿感就诊而查出有肾损害的成人患者,VUR 的发现也应予重视。然而,成人病例何时开始有 VUR,尚不甚清楚。但 Hodson 等^[1,8]强调成人原发 VUR 可能在儿童期就已存在,肾损害也可能在儿童期就已发生,可在儿童期无明显症状,成年后才以反复尿感及/或高血压和肾功能衰竭就诊而被查出。然而,由于随年龄增长输尿管膀胱连接部发育逐渐健全,成人 VUR 程度大多不及儿童那么显著(附表)。

VUR 与肾损害关系及肾损害的病理基础

VUR 对肾的损害取决于返流程度及持续时间。I 度返流无影响,II 度返流可能有些影

响,III 度返流常不可避免地导致肾损害^[1]。这在本组儿童病例中是显而易见的(附表)。但也有 III 度以上返流而无明显肾损害者,本组 4 侧肾有这一情况,可能与返流时间尚较短有关。有作者报告儿童尿感发作后数月甚至数年 X 线上才出现典型肾损害征象^[2,9],并认为重度返流而肾尚无损害者,早期抗返流手术是防止肾损害发展的关键^[10]。成人 VUR 与肾损害的关系,虽然不如儿童那么明显,但基本上还是可以看出其相关性。在局灶性肾损害病例,有 II 度以上 VUR 者占 62% (13/21),其中 1/2 为 III 度 VUR;两组弥漫性肾损害病例(重度肾损害),II 度以上 VUR 79% (15/19),其中 III~IV 度 VUR 占 2/3;而无肾损害病例仅 4.54% (4/88) 有 I 度 VUR。与新近报道的成人病例基本一致^[6,7]。至于有肾损害而无 VUR 病例,可能是 VUR 已消失了,但肾瘢痕萎缩依然存在。

目前,VUR 导致肾损害的真正机制还在进一步研究中^[1]。但可以肯定的是,VUR 是通过肾内返流造成肾损害。尿之肾内返流系经肾盂肾小管漏入肾间质,引起间质炎症和纤维化。纤维化始于髓质,先发生肾乳头的瘢痕收缩,进而形成皮质凹陷性瘢痕。上述肾内返流导致肾损害的机制在 Hodson 等所建立的动物模型上已得到证实^[1]。本组动物实验也证实这一发现,8 只 VUR 动物模型中,全部返流侧肾组织切片均见有不同程度的慢性炎症细胞浸润,切面观瘢痕灶呈浅灰白色从肾乳头伸向皮质凹陷或扁平处,其中 6 只尿有细菌的 VUR 动物模型中,5 只在返流侧的肾肉眼可见明显瘢痕,对此 5 只动物的离体肾进行逆行肾盂造影,返流侧见造影剂经肾小管漏入肾间质,并弥散到肾包膜下(图 4),从 X 线上明显可见 8 个瘢痕灶与肾内返流完全在同一部位,瘢痕灶分布于肾上极有 5 个,下极有 2 个,中部仅有 1 个,进一步支持 Hodson^[1]关于肾内返流所致瘢痕具有极性分布规律和两极尤其上极瘢痕是返流性肾病(RN)特征的理论。但与 Hodson 等不同,作者等的模型是在未阻塞尿

道的低压状态下制成的,更适于研究原发VUR的病因和病理,更符合Funston等^[11]关于肾乳头形态与肾内返流有密切关系的解释,即肾极区多为复合乳头,导管开口宽,低压下即易返流;而肾中部多为单乳头,导管开口窄不易返流。本组临床病例IVU上单或多灶性肾损害的26个肾共44个瘢痕灶的分布,依次为肾上极(23个)、下极(13个)和中部(8个),基本符合动物模型的发现。

RN的放射学表现和诊断标准

RN的命名是70年代Bailey等首先提出的^[1]。尽管临床上肾损害大多数是尿路感染与返流协同作用所引起,对单纯返流能否引起肾损害仍有争议,但为了强调VUR、肾内返流在导致感染尿上升到肾脏的作用,这一命名已为大多数学者所接受,尤其是自Hodson等建立了RN动物模型以后^[1]。综合文献意见^[1,2,7,8],RN的诊断标准应包括:(1)IVU发现杵状肾盏伴邻近肾实质瘢痕、肾生长迟滞或非梗阻性肾盂输尿管扩张;肾瘢痕的凹入切迹常与变形的肾盏相对应,有别于分叶肾凹入位于肾盏间的肾柱处,且后者肾盏无异常变化。(2)MCU发现VUR或膀胱镜发现输尿管口异常(如高尔夫球洞等)。(3)排除肾结石及结核等疾病。本组包括儿童和成人组在内的IVU表现可归纳为:单或多灶性肾瘢痕(26/86)、弥漫性肾损害伴肾盂积水(34/86)及弥漫损害重度萎缩肾或小肾(26/86)3种形式,与Hodson^[1]关于RN的新概念不仅包括熟知的慢性萎缩性肾盂肾炎,也包括类似梗阻肾病但继发于重度返流的弥漫性肾损害和Ask-Upmark肾基本一致。作者发现,许多所谓Ask-Upmark肾,实际上很可能是肾发育生长期就已有返流,导致肾生长迟滞或停止的小肾。本组26个萎缩肾或小肾中(儿童和成人各13个),儿童组全部可见Ⅱ~V度的VUR,成人组有9个可见Ⅱ~Ⅲ度的VUR,大致说明这一问题。另还发现,成人的VUR虽不及儿童显著,但局灶性肾瘢痕的X线表现却常比儿童尤其幼童典型。这可能是肾损害要持续一定时间

才变得明显,以及随着非损害区在肾生长过程中继续生长甚至代偿性肥大,致凹入或扁平的瘢痕灶更易显示的缘故。因此,除儿童病例肾损害发现时几乎都有VUR,RN的诊断不难确立外,成人病例VUR较轻甚至无VUR者,如肾瘢痕表现典型又无结石或结核史,也可提示为RN。近年文献报告的成人RN,也都包括轻度VUR甚至无VUR病例^[6,7]。为了确定有无VUR,MCU是必要的。国外学者多主张对儿童病例及早作MCU,这不仅有助诊断意义,还可根据VUR程度决定治疗方案,而且,有些IVU正常病例,MCU时还可发现不同程度甚至惊人程度的VUR^[2,12]。但成人病例无肾损害者,MCU大都正常,MCU应仅限于IVU有异常者。

应指出,在IVU上许多可提示为RN的征象,实际工作中常被忽略;双极瘢痕是RN特征和肾盂输尿管积水而无上尿路梗阻应想到RN可能,以及所谓肾发育不全很可能是RN所致小肾的概念也常未引起注意。此外儿童病例的IVU肾损害侧输尿管全长显影并扩张尤其下段扩张可作为提示VUR的征象,也未被完全认识。常规IVU肾轮廓可能显示不清,也是遗漏诊断的原因。肾体层摄影是有助于较清楚显示肾轮廓和发现肾瘢痕存在的简便方法,值得推荐。肾CT检查能从横切面显示肾内、外缘及前、后缘,瘢痕切迹更易发现,但轻度肾盏杵状变形不如IVU显示清楚。近年报告^[2]核素肾显像有取代X线诊断肾损害的可能,但其价值未与肾体层摄影作比较。

(本文图见插页3)

参考文献

1. Hodson CJ. Reflux nephropathy: a personal historical review. *AJR* 1981;137:451
2. Thomsen HS. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Acta radiol Diagn* 1985;26:3
3. Lebowitz RL, et al. International system of radiographic grading of vesicourete-

- ric reflux. *Pediatr radiol* 1985;15:105
4. Ben-Ami T, et al. Vesicoureteral reflux in boys: Review of 196 cases. *Radiology* 1989;173:681
 5. Senoh R, et al. Non-obstructive vesicoureteric reflux in adults, value of conservative treatment. *J Urol* 1977;177:566
 - 6 Malek RS, et al. Vesicoureteral reflux in the adult. I. Factors in pathogenesis. *J Urol* 1983;130:37
 7. Zucchelli P, et al. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy in adults. *Contr Nephrol* 1988;61:210
 8. Thomsen HS, et al. Calical clubbing and adjacent parenchymal scarring (always reflux nephropathy?) as a cause of end-stage renal failure. *Acta radiol Diagn* 1986;27:705
 9. Claesson I, et al. Early detection of nephropathy in children with urinary tract infection. *Acta radiol Diagn* 1981;22:315
 10. Bellinger MF. The management of vesicoureteric reflux. Symposium on advances in pediatric urologic clinics of North America. 1985;12:23
 11. Funston MR, et al. Intrarenal reflux-papillary morphology and pressure relationship in children's necropsy kidneys. *Br J radiol* 1978;51:655
 12. Blickman JF, et al. Voiding cystourethrography: the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *AJR* 1987;145:617
- (1991-05-10收稿 1991-11-10修回)

RADIOLOGIC DIAGNOSIS AND EXPERIMENTAL STUDY OF VESICOURETERAL REFLUX AND REFLUX NEPHROPATHY

Fang Kunhao Huang Zhaomin Liao Xiyun
(Department of Radiology, First Affiliated Hospital)

The results of intravenous urography (IVU) and Micturating cystourethrography in 40 children and 64 adults with recurrent urinary tract infection (UTI) were presented. Vesicoureteral reflux (VUR) was detected in 66.2% (53/80) of kidneys in children group with UTI and in all 40 damaged kidneys. In adult group, VUR was found in 25% (32/128) of kidneys and in 70% (28/40) of damaged kidneys. The diagnostic criteria of reflux nephropathy (RN) was discussed, and the IVU findings of RN in both groups were classified into three patterns: (1) single or multiple focal renal scarring (26/86), (2) diffuse renal damaged with hydronephrosis (34/86) and (3) diffuse severe atrophic kidney or small kidney (26/86). The relationship between VUR and renal damage and the pathological features of RN were discussed in conjunction with experimental VUR models.

Key words vesicoureteral reflux; reflux nephropathy; urinary tract infection; radiologic diagnosis; experimental study

膀胱输尿管返流及返流性肾病的放射学诊断与动物实验 (正文见第44页)

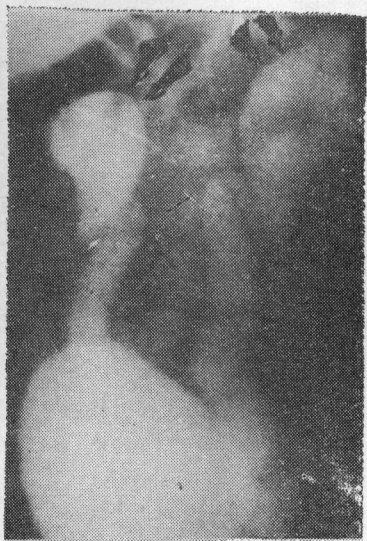


图1 双侧V度 VUR
继发于后尿道瓣膜, 双侧输尿管肾盂
重度扩张



图2 左侧 RN 双极瘢痕
上、下盏杵状变形伴上、下极实质
变薄(▲)



图3 左侧 RN 弥漫性损害伴积水
肾盏、肾盂及输尿管普遍扩张, 肾
实质不均匀性变薄凹入(△)

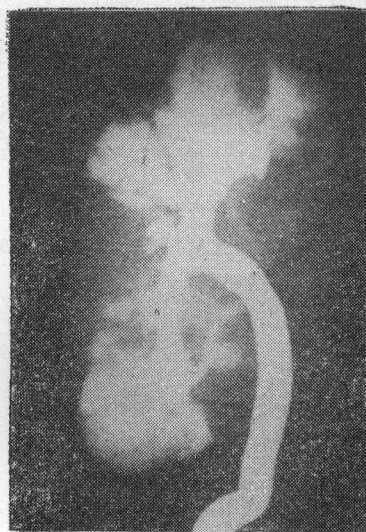


图4 动物右肾 RN 模型
逆行造影示上、下极凹入瘢痕与肾
内返流在同处, 上极瘢痕旁有一小
脓肿