

Progress of contrast-enhanced voiding ultrasonography in diagnosis of vesicoureteric reflux in children

ZHENG Weikun^{1,2}, CHEN Xiaokang^{1,2*}

(1. Department of Ultrasound, Xiamen Children's Hospital, Xiamen 361000, China;

2. Key Laboratory of Neonatal Diseases of Xiamen, Xiamen 361000, China)

[Abstract] Vesicoureteric reflux (VUR) is an important association of pediatric urinary tract infection in children. Contrast-enhanced voiding urosonography (CeVUS) has proven to be a safe and reliable imaging technique for detecting children VUR. The advancements of CeVUS in evaluation of children VUR were reviewed in this article.

[Keywords] vesicoureteric reflux; contrast-enhanced voiding urosonography; child

DOI:10.13929/j.1003-3289.201905025

排泄性尿路超声造影在儿童膀胱输尿管反流诊断中的研究进展

郑伟坤^{1,2}, 陈晓康^{1,2}

(1. 厦门市儿童医院超声医学科, 福建 厦门 361000;

2. 厦门市新生儿疾病重点实验室, 福建 厦门 361000)

[摘要] 膀胱输尿管反流(VUR)与儿童泌尿道感染密切相关。排泄性尿路超声造影(CeVUS)是诊断儿童 VUR 的一种安全且可靠的影像学检查方法。本文主要就 CeVUS 在评估儿童 VUR 方面的研究进展做一综述。

[关键词] 膀胱输尿管反流; 排泄性尿路超声造影; 儿童

[中图分类号] R693; R694; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)11-0000-00

膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)指尿液自膀胱异常反流进入输尿管和肾脏,是儿童最常见的泌尿系统疾病之一,且与儿童泌尿道感染关系密切,其发病率在一般人群中为 1%~2%,而在首发尿路感染的患儿中高达 30%~50%^[1-3]。既往 VUR 被认为与反流性肾病、肾脏瘢痕形成有关^[4];近年研究^[5]发现反流性肾病的发展存在性别差异,多数男性患儿为先天性肾脏发育异常,而女性患儿多为后天获得性(反复尿路感染),因此 VUR 与反流性肾病的相关性仍有待商榷。临床诊断 VUR 的传统影像学检查方法主要为排泄性膀胱尿道造影(voiding

cystourethrography, VCUG)和放射性核素膀胱造影(radionuclide cystography, RNC)。然而,这 2 种显像方式均存在放射暴露,会对成长中的儿童产生辐射风险。排泄性尿路超声造影(contrast-enhanced voiding urosonography, CeVUS)是诊断 VUR 的一种新兴的、无辐射的动态成像技术,随着超声技术的发展及第 2 代超声造影的应用,其检测 VUR 的敏感性已得到极大改善,优于传统放射学检查。本文主要就 CeVUS 在儿童 VUR 诊断中的研究进展做一综述。

1 VUR 的传统影像学检查方法

1.1 VCUG VCUG 是一种利用放射性对比剂和 X

[第一作者] 郑伟坤(1991—),男,福建泉州人,硕士,医师。研究方向:儿童超声诊断学。E-mail: zhwmike@163.com

[通信作者] 陈晓康,厦门市儿童医院超声医学科,361000;厦门市新生儿疾病重点实验室,361000。E-mail: 13959891041@163.com

[收稿日期] 2019-05-05 **[修回日期]** 2019-08-08

线透视进行成像的方法,一直以来作为 VUR 诊断和分级的“金标准”。通过导尿管向膀胱内缓慢注射以生理盐水稀释的放射性对比剂后,行腹部及盆部 X 线透视,观察膀胱充盈情况及排泄时上尿路是否存在对比剂,进而诊断 VUR 并判断其反流程度。国际反流性肾病协会将反流分为 5 级^[6]: I 级,尿液反流仅达到输尿管; II 级,尿液反流至肾盂,但肾盂无扩张; III 级,尿液反流至肾盂,伴肾盂集合系统轻度扩张; IV 级,尿液反流至肾盂,肾盂集合系统中度扩张,肾乳头形态仍可见; V 级,尿液反流至肾盂,输尿管迂曲伴严重扩张,肾盂、肾盏重度扩张,肾乳头形态消失。

VCUG 检查涉及 X 线透视,必然存在电离辐射,其标准平均有效剂量约为 0.4~0.6 mSv^[7],检查过程中对性腺的辐射剂量较大;且可能进一步加重感染,往往需待感染控制后方可进行检查。医疗辐射可以诱发癌症的发生^[7],虽然通过间歇性透视扫描可减低对患者及医务人员的辐射剂量,但是相对于成年人,儿童更易于受到辐射的长期影响。辐射暴露是 VCUG 检查最主要的局限性。此外,VUR 是一种间歇性的现象,VCUG 的间歇性透视可能造成漏诊,其漏诊率约为 6%~62%^[8]。

1.2 RNC RNC 也需要通过导尿管向膀胱内注射放射性同位素显像剂进行检查,其优点是可在充盈时对肾和膀胱进行连续性检查,且对性腺的辐射剂量较低,卵巢的辐射剂量仅约 0.005~0.01 mGy,睾丸的剂量则更低^[9-10]。总体来说,RNC 对 VUR 的诊断效能与 VCUG 相当^[10];但由于 RNC 检查的空间分辨率较低且不能显示膀胱、尿道的解剖细节,因此通常是用于 VUR 患者的随访,而不推荐作为 VUR 的首诊检查方法,尤其是对男性患儿尿道异常的检查^[8-9]。此外,RNC 检查的主要缺点还是辐射问题,对受检患儿及其家人均可产生辐射影响。

2 CeVUS

2.1 技术及安全性 CeVUS 是一种动态成像技术,经导尿管将超声造影剂注入膀胱内,在膀胱充盈和排尿时依次实时动态观察膀胱、输尿管、肾盂及肾盏的造影增强情况。目前有两种注射超声造影剂的方法,其中一种是直接将造影剂注入膀胱内,随后再注射生理盐水充盈膀胱^[11-15];另一种是预先将造影剂注入生理盐水袋中,再通过重力的作用或压力器将其混合液滴注进入膀胱内^[16-18]。

早期有学者将声振白蛋白作为超声造影剂来检测反流,发现采用这种声学造影进行检查对 VUR 的诊

断具有一定的价值^[19]。但声振白蛋白不够稳定,CeVUS 的诊断效能可在稳定型超声造影剂应用后才得到提高^[20]。此外,随着谐波成像技术不断发展,超声造影的分辨力明显提高,伪影大幅减少,从而获得更高质量的声像图^[21]。最早应用于 CeVUS 的第 1 代超声造影剂是含棕榈酸的稳定型微气泡 Levovist^[22]。而目前常用的造影剂是含惰性气体的第 2 代新型微泡造影剂,其主要优点是溶解性低、持续时间长、稳定性好。其中 SonoVue 不易溶于水,保持稳定的时间约为 6 h,较之 Levovist 稳定性更好^[23-25]。美国食品及药品管理局和欧洲药品管理局均已批准以六氟化硫气体填充的第 2 代超声造影剂 Lumason 和 SonoVue 在儿童 VUR 中的应用^[26-27]。

VUR 可以是一种独立存在的病变,也可能合并其他先天性病变,如后尿道瓣膜、输尿管重复畸形和肾盂输尿管狭窄。CeVUS 对 VUR 的诊断主要取决于上尿路是否存在造影剂微泡回声(回声增强)及其分级。虽然有学者^[28]在 2002 年提出了基于超声的 VUR 分类法;但通过 CeVUS 可获得高质量的图像,从而很好地观察双侧输尿管及肾脏,因此 VUR 的分级仍可采用国际反流性肾病协会提出的 5 级分级法^[6]。部分 VUR 患者可能出现肾内反流,并且通过 CeVUS 检出^[16];但出现肾内反流并不会影响 VUR 的超声分级^[29]。

CeVUS 不仅可提供高质量的图像,还可使医师能够在无辐射的情况下评估儿童 VUR 的情况,已成为替代 VCUG 诊断 VUR 的重要手段。此外,CeVUS 可准确显示尿道异常,且具有良好的诊断效能^[17]。更重要的是,CeVUS 是一种安全性较高的检查方法。Papadopoulou 等^[30]收集 1 010 例 VUR 患儿进行 Sono-Vue/Lumason 膀胱内给药的安全性评估,结果显示均无严重不良反应发生,仅少数病例由于导尿管留置而引起轻微不良反应。

2.2 CeVUS 的应用情况 国际上,CeVUS 在儿童 VUR 诊断中的应用已较为完善。一项欧洲调查分析^[31]显示,CeVUS 检查已在欧洲广泛应用,至 2012 年,欧洲 29 个医学中心累计安全完成 4 131 例次 CeVUS 检查。在一些医学中心,CeVUS 已经取代了传统的 VCUG 检查^[17,30]。一系列的研究^[13,24,32-38]通过应用 CeVUS 技术检测 VUR,并与 VCUG 和 RNC 对照,已证实 CeVUS 是评估儿童 VUR 的一种具有高敏感性和可行性的成像方法。目前,CeVUS 检查较少使用的第 1 代造影剂^[39],大多为第 2 代超声造影剂,

且评估 VUR 的相关研究^[13-14,24,30,32-33,35-38,40-44]中,多数研究^[13,24,33,36-38,42,44]为 CeVUS 与 VCUG 对照,结果显示 CeVUS 检测 VUR 的敏感度达 80%~100%、特异度达 77%~98%。但漏诊仍是值得重视的问题,CeVUS 漏诊的反流多为低级别反流,而 VCUG 漏诊的反流多为中高级别反流^[39]。有研究^[13,24,30,33,36-38,40,42]报道,CeVUS 对高级别 VUR 诊断效能优于 VCUG。

国内目前关于 CeVUS 的报道相对较少。张超等^[11]应用对比脉冲序列超声造影技术对 53 例反复尿路感染的患儿进行检查,发现通过 CeVUS 能够敏感地检出 VUR 且可重复性好,认为 CeVUS 可作为 VUR 的首选检查方法。唐毅等^[12]对 46 例患儿进行 CeVUS 检查,并与 VCUG 对照,结果显示 CeVUS 诊断 VUR 的准确率为 94.5%,敏感度和特异度分别为 96.7%和 93.5%。伏雯等^[45]收集 54 例患儿,同样进行 CeVUS 检查,结果显示其对 VUR 的诊断敏感度为 91.1%,特异度为 88.9%。张伟等^[46]的研究也表明 CeVUS 检查安全、准确,可作为儿童 VUR 筛查和随访的首选检查方法。

2.3 CeVUS 的优势及局限性 CeVUS 是一种动态成像技术,通过在膀胱内注入超声造影剂从而对整个泌尿道进行形态上及功能上的评估^[39,47-48]。CeVUS 不仅可获得高质量的图像以评估 VUR 及其他泌尿系统疾病,其适应症包括:泌尿道感染、尿路畸形或解剖学改变、产前发现重度肾积水或其他泌尿道异常、VUR 随访及可疑尿道异常^[29]。相对于传统的 VCUG 和 RNC 检查,CeVUS 诊断 VUR 的总体效能更优,更有利于检测高级别反流,还避免了放射暴露对成长中儿童造成的影响^[24,39,48]。此外,就造影剂的安全性来说,欧洲超声医学与生物学联合会的最新指南^[49]明确提出 CeVUS 是安全的,可用于男性和女性患儿 VUR 的诊断。Riccabona^[31] 研究报道 4 131 例 CeVUS,未见严重并发症发生,且在进行经静脉造影后轻微不良反应发生率也仅为 0.52%^[30-31]。

当然,CeVUS 也存在一定不足:①造影剂价格相对昂贵;②对于存在严重脊柱侧弯或交叉异位肾的患者,肾脏显影困难或可能因肠气干扰而显示不清。

3 小结

VUR 在儿童中的发病率并不低,既往通常采用 VCUG 和 RNC 等具有辐射性的检查方法来进行诊断评估。随着近年来辐射保护意识的提升及超声检查技术不断的发展,CeVUS 作为一种无辐射且诊断敏感准

确、安全的检查方法,对儿童 VUR 的评估具有重要价值,应进一步加以推广。

[参考文献]

- [1] Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2012,366(13):1218-1226.
- [2] Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 2000,30(9):587-593.
- [3] Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, et al. Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr*, 2010,99(12):1875-1878.
- [4] Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol*, 1973,1(3):132-141.
- [5] Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011,128(3):595-610.
- [6] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*, 1985,15(2):105-109.
- [7] Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, et al. Fluoroscopy-controlled voiding cystourethrography in infants and children: Are the radiation risks trivial? *Eur Radiol*, 2006,16(4):846-851.
- [8] Tse KS, Wong LS, Lau HY, et al. Paediatric vesicoureteric reflux imaging: Where are we? Novel ultrasound-based voiding urosonography. *Hong Kong Med J*, 2014,20(5):437-443.
- [9] Fettich J, Colarinha P, Fischer S, et al. Guidelines for direct radionuclide cystography in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003,30(5):B39-B44.
- [10] Unver T, Alpay H, Biyikli NK, et al. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int*, 2006,48(3):287-291.
- [11] 张超,黄福光,黄品同,等.超声造影对儿童膀胱输尿管反流诊断价值的初步探讨. *中华超声影像学杂志*, 2008,17(1):49-51.
- [12] 唐毅,李奇林,杨春江,等.超声造影技术在儿童膀胱输尿管反流诊断中的诊断价值. *第三军医大学学报*, 2010,32(19):2124-2126.
- [13] Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: Usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol*, 2004,34(6):481-487.
- [14] Zhang W, Cai B, Zhang X, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of ultrasound contrast agent for the diagnosis of pediatric vesicoureteral reflux. *Exp Ther Med*, 2018,16(6):4546-4552.

- [15] Zimbaro G, Ascenti G, Visalli C, et al. Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral reflux: State of the art. *Radiol Med*, 2007, 112(8):1211-1224.
- [16] Colleran GC, Barnewolt CE, Chow JS, et al. Intrarenal reflux: Diagnosis at contrast-enhanced voiding urosonography. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(8):1811-1819.
- [17] Duran C, del Riego J, Riera L, et al. Voiding urosonography including urethrosonography: High-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(6):660-667.
- [18] Fernandez-Ibieta M, Parrondo-Muinos C, Fernandez-Masaguer LC, et al. Voiding urosonography with second-generation contrast as a main tool for examining the upper and lower urinary tract in children. Pilot Study. *Actas Urol Esp*, 2016, 40(3):183-189.
- [19] Atala A, Wible JH, Share JC, et al. Sonography with sonicated albumin in the detection of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1993, 150(2 Pt 2):756-758.
- [20] Bosio M. Cystosonography with echocontrast: A new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol*, 1998, 28(4):250-255.
- [21] Shapiro RS, Wagreich J, Parsons RB, et al. Tissue harmonic imaging sonography: Evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(5):1203-1206.
- [22] Fritsch T, Schlieff R. Levovist. *Drugs Fut*, 1995, 20:1224-1227.
- [23] 何蒙娜, 姜玉新, 吕珂. 超声造影剂 Sonazoid 与 SonoVue 的物理特征及临床特点比较. *中国医学影像技术*, 2015, 31(2):306-309.
- [24] Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*, 2009, 39(3):239-244.
- [25] Schneider M. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur Radiol*, 1999, 9(Suppl 3):347-348.
- [26] U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Lumason (sulfur hexafluoride lipid-type A microspheres) for injectable suspension, for intravenous use or intravesical use. [2019-08-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203684s002lbl.pdf.
- [27] European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (post authorisation): SonoVue-sulphur hexafluoride. [2019-08-24]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000303/WC500229896.pdf.
- [28] Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol*, 2002, 43(2):122-128.
- [29] Duran C, Beltran VP, Gonzalez A, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography for vesicoureteral reflux diagnosis in children. *Radiographics*, 2017, 37(6):1854-1869.
- [30] Papadopoulou F, Ntoulia A, Siomou E, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of a second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteral reflux: Prospective evaluation of contrast safety in 1,010 children. *Pediatr Radiol*, 2014, 44(6):719-728.
- [31] Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children—a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(12):1471-1480.
- [32] Babu R, Gopinath V, Sai V. Voiding urosonography: Contrast-enhanced ultrasound cystography to diagnose vesico-ureteric reflux: A pilot study. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2015, 20(1):40-41.
- [33] Darge K, Moeller RT, Trusen A, et al. Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(1):73-78.
- [34] Del Riego J, Duran C, Riera Soler L. Voiding urosonography with a second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10):1913-1914.
- [35] Duran C, Valera A, Alguersuari A, et al. Voiding urosonography: The study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol*, 2009, 39(2):124-131.
- [36] Kis E, Nyitrai A, Varkonyi I, et al. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(11):2289-2293.
- [37] Kljucsek D, Battelino N, Tomazic M, et al. A comparison of echo-enhanced voiding urosonography with X-ray voiding cystourethrography in the first year of life. *Acta Paediatr*, 2012, 101(5):e235-239.
- [38] Wong LS, Tse KS, Fan TW, et al. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(8):1095-1101.
- [39] Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*, 2008, 38(1):54-63.
- [40] Faizah MZ, Hamzaini AH, Kanaheswari Y, et al. Contrast enhanced voiding urosonography (ce-VUS) as a radiation-free technique in the diagnosis of vesicoureteric reflux: Our early experience. *Med J Malaysia*, 2015, 70(5):269-272.
- [41] Kuzmanovska D, Risteski A, Kambovska M, et al. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteric reflux: First local pilot study. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(2):215-221.
- [42] Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent optison for vesicoureteral reflux detection in children: A prospective clinical trial. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(2):216-226.
- [43] Wozniak MM, Osemlak P, Pawelec A, et al. Intraoperative

- contrast-enhanced urosonography during endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol*, 2014, 44(9): 1093-1100.
- [44] Wozniak MM, Wiczorek AP, Pawelec A, et al. Two-dimensional (2D), three-dimensional static (3D) and real-time (4D) contrast enhanced voiding urosonography (ceVUS) versus voiding cystourethrography (VCUG) in children with vesicoureteral reflux. *Eur J Radiol*, 2016, 85(6):1238-1245.
- [45] 伏雯, 刘国昌, 周路遥, 等. 超声造影在儿童膀胱输尿管反流初筛中的应用. *广东医学*, 2013, 34(15):2321-2323.
- [46] 张伟, 易惠明, 蔡保欢, 等. 排泄性尿路超声造影在儿童膀胱输尿管返流诊断中的应用. *华中科技大学学报*, 2018, 4(1):105-108.
- [47] Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol*, 2008, 38(1):40-53.
- [48] Darge K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: An update. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(6):956-962.
- [49] Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in paediatric practice: An EFSUMB position statement. *Ultraschall Med*, 2017, 38(1):33-43.