

- 2): 6-11.
- [3] Ricci C, Holton J, Vaira D, Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(2): 299-313.
- [4] Sanaka M, Yamamoto T, Nakayama S, et al. Reliability of the time to maximal [^{13}C]excretion and the half-[^{13}C]excretion time as a gastric emptying parameter: assessments using the Wagner-Nelson method. *J Smooth Muscle Res*, 2007, 43(5): 201-209.
- [5] Usai Satta P, Scarpa M, Oppia F, et al. ^{13}C -octanoic acid breath test in functional and organic disease: critical review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005, 9(5 Suppl 1): 9-13.
- [6] Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Retention, fixation, and loss of the [^{13}C]label: a review for the understanding of gastric emptying breath tests. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(7): 1747-1756.
- [7] Braden B, Faust D, Sarrazin U, et al. ^{13}C -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(2): 179-185.
- [8] Lalazar G, Pappo O, Hershovici T, et al. A continuous (^{13}C) methacetin breath test for noninvasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and normal ALT. *J Viral Hepat*, 2008, 15(10): 716-728.
- [9] Ocker M, Ganslmayer M, Zopf S, et al. Improvement of quantitative testing of liver function in patients with chronic hepatitis C after installment of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(35): 5521-5524.
- [10] Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(10): 1293-1302.
- (收稿日期: 2009-01-21)

Gate's 法测定肾小球滤过率及其影响因素

吴哈 石洪成

【摘要】肾小球滤过率(GFR)是评估肾脏功能的重要指标,与其他测定方法相比,核医学肾动态显像 Gate's 法具有使用简便、结果准确的特点。影响该法检测结果的因素包括肾脏放射性计数、感兴趣区的勾画、肾脏深度等多种因素。

【关键词】肾小球滤过率;肾动态显像;Gate's 法

Influencing factors of Gate's method to measure of glomerular filtration rate

WU Ha^{1,2}, SHI Hong-cheng¹

(1. Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

【Abstract】 Glomerular filtration rate (GFR) is an important criterion to estimate renal function. $^{99\text{Tc}}\text{-diethylenetriaminepentaacetic acid}$ renal dynamic imaging is one of method to measure GFR that it have the characteristics of simple and accurate. But the Gate's method may be influenced by many factors such as dose of imaging agent, outlined of regions of interest, kidney depth, and so on.

【Key words】 Glomerular filtration rate; Dynamic imaging; Gate's method

应用 Gate's 法测定肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)源于 20 世纪 80 年代初期,因其较测定 GFR 的“金标准”——菊酚清除率法^[1]的使用更为简便,同时兼有准确性高、无创、快速等特点,尤其是能够提供分肾功能,使其得到临床医生普遍认可并被广泛使用,已成为其他检测方法的参

照标准。近年来, GFR 检测方法的相关研究层出不穷,但核医学 Gate's 法测定 GFR 依然在临床发挥着无可替代的作用,近期的美国肾脏疾病及透析的临床实践指南中还在强调 GFR 的重要性^[2],就说明了这个问题。但核医学 Gate's 法不是一种完美的检测手段,本文对影响其结果的诸多因素进行分析并综述如下。

1 Gate's 法的建立

1982 年, Gates^[3] 以 $^{99\text{Tc}}\text{-二亚乙基三胺五乙酸}$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.002

作者单位: 1. 复旦大学附属中山医院核医学科(吴哈, 石洪成); 2. 复旦大学附属儿科医院核医学科(吴哈)

通信作者: 石洪成(E-mail: shihongcheng@sina.com)

($^{99}\text{Tc}^m$ -diethylenetriaminepentaacetic acid, $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA) 清除率为基础, 通过与 24 h 肌酐清除率的比较, 获得了理想的回归公式— Gate's 公式:

$$\text{GFR} = [(C^{\text{LK}} - C^{\text{LB}}) e^{-0.153 \text{DL}} + (C^{\text{RK}} - C^{\text{RB}}) e^{-0.153 \text{DR}}] \times (\text{Cpre} - \text{Cpt})^{-1} \times 9.75621 - 6.19843$$

公式中, C^{LK} 和 C^{RK} 分别为左、右肾放射性计数, C^{LB} 和 C^{RB} 分别为左、右本底计数, DL 和 DR 分别为左、右肾中心位置至后背皮肤的垂直距离, Cpre 为注射前满注射器的放射性计数, Cpt 为注射后空注射器的放射性计数。1983 年, Gates^[4] 将公式进一步完善为:

$$\text{GFR} = [(C^{\text{LK}} - C^{\text{LB}}) e^{-0.153 \text{DL}} + (C^{\text{RK}} - C^{\text{RB}}) e^{-0.153 \text{DR}}] \times (\text{Cpre} - \text{Cpt})^{-1} \times 9.81270 - 6.82519$$

该公式成为到目前为止的核医学测定 GFR 的“金标准”, 在临床上得到普遍使用。 $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA 100% 通过肾小球滤过, 在肾脏达峰值时间不超过 5 min, 最后经尿液排出, 因此需要检查的时间较短。由于借用相关仪器接收放射性药物在体内发射出的射线就可以了解药物在体内的行踪, 与菊粉法相比, 省去了抽血和留尿的步骤, 不仅避免了误操作, 而且也减少了检测误差, 使结果更加客观、准确。

2 Gate's 公式的分析

2.1 剂量的影响

Gates^[3] 推荐的计数测量方法是分别将注射前满注射器和注射后空注射器置于距离探头 30 cm 处并采集 1 min, 分别得出 Cpre 和 Cpt, 以及 Cpre-Cpt, 即为理论上注射到体内的放射性计数。但在实际操作过程中, 很多因素会影响到 Cpre-Cpt 的准确性并影响 GFR 的结果, 如注射时药物外渗到注射点周围的软组织内, 实际进入到体循环的放射性计数较 Cpre-Cpt 的理论值小, 导致 GFR 偏低; 因软组织内的放射性缓慢的再吸收, 在功能曲线的排泄段上形成双峰或锯齿峰。如果在检查结束时探测注射点有无放射性残留, 并将注射点“外渗”放射性注射后空注射器等在注射时所涉及的与放射性相关物件一并采集其计数, 会有助于校正 Cpre-Cpt 值, 在一定程度上减少 GFR 误差。但间隔一定时间后重新检查, 才是获得可靠结果的惟一方式。受核医学仪器探测效率和统计涨落的影响, 放射性药物剂量过大, 计数溢出, 造成 Cpre 假性降低, 引起 GFR 高估; 剂量过低, 图像清晰度不够,

相对误差增大。推荐使用剂量: 成年人为 37~370 MBq^[4], 儿童为 3.7 MBq·kg (最低剂量不小于 37 MBq)^[5], 但在实际应用时成年人以 111~185 MBq 为宜。在测定注射器计数时, 应保持注射器长轴与探头平行, 如果注射器垂直于探头, 测得的放射性计数较平行于探头时约损失 16%^[6]。

2.2 感兴趣区 (region of interesting, ROI) 的勾画

Gates^[3] 认为, 在注射 $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA 后的 2~3 min 显像, 最能体现肾脏对显像剂的滤过能力, 而且与肌酐清除率有更好的相关性。因此, 应该在该时段的肾脏图像上勾画 ROI。理想状态下, 肾脏 ROI 应该在三维图像上勾画, 并去除集合系统部分, 但现阶段的技术还无法实现。因此, 在临床工作中为了最大限度的减少误差, 针对不同的情形, 采用不同的选择。对于非尿路梗阻者, 肾脏的 ROI 应该包含肾盂部分, 为的是避免与肾盂重叠部分的肾实质的计数损失; 对于尿路梗阻者, ROI 应该不包括集合系统, 因为集合系统内积聚的放射性计数会导致 GFR 的高估^[7]。肾动态显像采集的是腹部所有器官的重叠影像, 所勾画 ROI 内的放射性计数同时包含着与肾脏重叠器官的放射性计数, 因此在计算时应该剔除该部分放射性本底计数。但由于平面图像无法直接对肾脏前、后组织、器官的放射性本底进行扣除, 故需要寻找能代表肾脏周围放射性本底的区域。以左肾为例, 肾脏外上方有脾脏的影响, 内侧有大血管或输尿管的影响, 惟有外下方受其他脏器放射性的影响最小^[8], 本底 ROI 呈半月形、位于肾脏外下方 2~3 像素, 大小为 40~70 像素^[6], 最终计算出的 GFR 与 24 h 肌酐清除率的相关性最好, 同时, 既避免了距离肾脏太近而受到来自于肾脏的散射影响, 又兼顾了测量肾脏本底的需求。

2.3 肾脏深度

如果上述几个因素得到规范后, 肾脏深度便成为 Gate's 公式中的惟一变量。依照 $^{99}\text{Tc}^m$ 在软组织的衰减系数 $\mu=0.153$ 计, 肾脏深度变化 1cm, GFR 就会产生 14%~16% 的偏差^[6]。Gate's 公式中肾脏的深度是依据 Tonnesen 公式^[9] 估算出的右肾深度 (cm) = 13.3 × 体质量 (kg) / 身高 (cm) + 0.7, 左肾深度 (cm) = 13.2 × 体质量 (kg) / 身高 (cm) + 0.7^[12]。Tonnesen 公式是以超声为依据, 患者取坐位测量时获得的回归公式。Taylor 等^[9] 认为, 该公式低估了肾脏深度, 从而低估了 GFR。他们以 CT 测量法作出校

正, 兼顾年龄因素, 建立了新的公式: 左肾深度= $16.17 \times (\text{体质量}/\text{身高}) + 0.027 \times \text{年龄} - 0.94$, 右肾深度= $15.13 (\text{体质量}/\text{身高}) + 0.022 \times \text{年龄} + 0.077$ 。Inoue 等^[10] 通过 CT 法对 306 例样本 (其中 74 例儿童) 的研究, 总结出公式: 左肾深度= $16.825 \times (\text{体质量}/\text{身高}) + 0.397$, 右肾深度= $16.778 \times (\text{体质量}/\text{身高}) + 0.752$, 以此为基础测定 GFR 结果并与双血浆法进行比较, 获得类似于 Gate's 公式的新回归方程: $\text{GFR} = 18.300 \times \% \text{肾脏摄取率} - 0.25$, 并表示可同时适用于成年人和儿童。但 Tonnesen 公式、Taylor 公式等均是以前西方人为研究对象, 所得的结果可能与中国人有一定差异。在此基础上, Zhang 等^[11] 研究了中国人肾脏深度, 结果表明, 与双血浆法测定 GFR 有更好的相关性。Gruenewald 等^[12] 用 B 超测量 150 例患者肾脏深度, 又用核医学侧位法测量其中的 100 例, 并用 Tonnesen 公式估算肾脏深度, 结果表明, B 超法最为准确, Tonnesen 法最差, 核医学侧位法居中。肾动态显像实时测定肾脏深度并进行衰减校正较为准确、简便、使用的方法, CT 法空间分辨率最高, 测定的结果最为可靠, 而且可重复性好。

3 注射技术的要求

精准的“弹丸”注射体积为 0.5~1 ml 高比活度的放射性药物, 是保证获得满意结果的必要前提。注射部位一般选取近心的大血管, 比如肘正中静脉等。采用 2 ml 注射器配备 7 号针头, 选取肘正中静脉加压注射。注射后及时抬高手臂以增快静脉回流, 有助于降低本底, 防止肾图出现双峰。注射前保持良好的气氛, 消除患者紧张情绪, 有助于注射的成功。

4 显像剂及其他药物的影响

完全经肾小球滤过、不与体内任何物质结合或作用, 是临床上最为理想的显像剂。 ^{99m}Tc -DTPA 能快速从肾小球滤过, 由于 GFR 的结果直接与标记率有关, 因此高的标记率和纯化技术是必需的, 通常要求放化纯 >95% 以上, 为了防止解离和辐射自分解, 建议药物在标记后 30~60 min 内使用这可保证较好的质量控制。Rehlin 等^[13] 报道, 以超滤法检测 ^{99m}Tc -DTPA 与血浆蛋白的结合率可达 10%~13%, 由于结合物分子质量大、结合物和滤过膜均

带负电荷, 故不能为肾小球滤过, 因此可造成实测 GFR 值降低, 这也正是 ^{99m}Tc -DTPA 与菊粉的差别所在, 但 ^{99m}Tc -DTPA 与血浆蛋白结合率较为稳定, 自身比较时可不校正, 在分析时应注意这个误差对 GFR 的低估。

其他凡是影响肾血管系统、内分泌系统及肾小球毒性的药物也会影响 GFR 的结果。肾素血管紧张素转换酶抑制剂类药物通过对肾素血管紧张素转换酶的活性抑制, 血管紧张素 II 生成减少, 出球小动脉的扩张大于入球小动脉, 从而造成 GFR 下降。对于肾血管性高血压患肾, 应用肾素血管紧张素转换酶抑制剂类药物使其自身代偿调节机制失效, GFR 下降得更加显著^[14], 核医学法诊断肾血管性高血压也正是利用了这一特性。另外, 一些化疗药物, 比如大剂量氨甲蝶呤具有肾毒性, 在使用这些药物时, 除非是专门评估药物的肾毒性, 都要依病情停用药物或结合临床判断测得的结果。静脉肾盂造影会引起 GFR 一过性降低, 建议间隔 3 d 以上再执行核医学检测。

5 水化的影响

肾血浆流量、有效滤过压、滤过系数均能影响肾小球的滤过能力, 因此合适的水化方法能将肾脏的滤过能力调动到最佳状态, 只有维持好这三者的平衡, 才能得出最符合真值的 GFR。水化后短时间就进行检查, 水化不足, 其结果影响了通过肾小球的血浆流量, 肾脏的计数偏低, 而本底的计数相对偏高, 故 GFR 假性偏低; 水化过度, 使有效滤过压增大, 引起 GFR 假性增高。按推荐的水化方案: 小儿按 10~15 ml/kg 静滴生理盐水^[15], 成年人可按 7 ml/kg 饮水, 于检查前 30~60 min 完成^[16]。另外, 水化的速度也是需要考虑的因素, 过快与过慢都是不可取的。总之, 保证肾小球及周围环境的稳定是基本原则。

6 年龄、性别及个体自身因素的影响

GFR 随年龄呈规律性变化。新生儿肾脏发育尚未成熟, GFR 一般是成年人的 10%~30%^[14], 至 2 岁后逐渐接近成年人水平, 40 岁后每 10 年下降 4 ml/min 左右^[19]。这种生理性变化在临床分析时应予以充分关注。儿童血浆容积小, 按照 Gate's 公式计算可能造成 GFR 被高估, 以体表面积代替血

浆分布容量能很好的解决这一问题。另外,受检者自身条件的差异,如身材过胖或过瘦等,也造成了GFR的横向不可比性。目前,围绕GFR体表面积标准化的多项相关研究结果证明了进行校正的必要性^[15-18]。GFR还具有在相同条件下,女性低、男性高的特点,这一现象已经被广泛接受。

7 其他影响因素

在以适宜的窗位、窗宽显示的黑白图像上勾画ROI,对于保证结果的可靠性具有很大的帮助。情绪不稳定除了影响注射效果外,还会影响到肾脏的摄取和排泄,这可能是由于引起了肾血管和输尿管痉挛所致。

8 结语

综上所述, Gate's法测GFR的影响因素较多,建立统一的操作规范和流程是亟待解决的现实问题。GFR异常时,结合肾脏影像和肾功能曲线的形态,辅助分析、及时判断所获得的GFR是否准确,是必要而且也是非常有帮助的。临床上以血清肌酐和肌酐清除率为基础估算GFR的各种公式是目前研究的热点,但尚未找到一个适宜的公式。Gate's法定测定GFR仍然是目前最为实用的检查方法,而Gate's测定方法的进一步完善和操作流程的标准化,是获得GFR准确结果的重要保证。

参 考 文 献

- [1] Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, et al. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(7): 780-784.
- [2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [3] Gates GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc-DTPA (stannous). *Am J Roentgenol*, 1982, 138 (3): 565-570.
- [4] Taylor AT Jr, Fletcher JW, Nally JV Jr, et al. Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*, 1998, 39(7): 1297-1302.
- [5] Shulkin BL, Mandell GA, Cooper JA, et al. Procedure guideline for diuretic renography in children 3.0. *J Nucl Med Technol*, 2008, 36 (3): 162-168.
- [6] Awdeh M, Kouris K, Hassan IM, et al. Factors affecting the Gates' measurement of glomerular filtration rate. *Am J Physiol Imaging*, 1990, 5(1): 36-41.
- [7] 柴雪红, 李亚明, 高凡, 等. 用肾皮质区 ROI 计算 GFR 评价尿路梗阻患者肾功能. *中华核医学杂志*, 2005, 25(4): 232-234.
- [8] Dopuda M, Ajdinovi? B, Jaukovi? L, et al. Influence of the background activity region selection on the measurement of glomerular filtration rate using the Gates method. *Vojnosanit Pregl*, 2008, 65(10): 729-732.
- [9] Taylor A, Lewis C, Giacometti A, et al. Improved formulas for the estimation of renal depth in adults. *J Nucl Med*, 1993, 34 (10): 1766-1769.
- [10] Inoue Y, Yoshikawa K, Suzuki T, et al. Attenuation correction in evaluating renal function in children and adults by a camera-based method. *J Nucl Med*, 2000, 41(5): 823-829.
- [11] Zhang CL, Li Q, Fu ZL, et al. Develop formulas for accurately measuring GFR by renal dynamic imaging [J/OL]. *J Nucl Med*, 2006, 47 (Suppl 1): 62P [2009-02-03]. http://jnm.dmtg.snmjournals.org/cgi/content/abstract/47/suppl_1/62P.
- [12] Gruenewald SM, Collins LT, Fawdry RM. Kidney depth measurement and its influence on quantitation of function from gamma camera renography. *Clin Nucl Med*, 1985, 10(6): 398-401.
- [13] Rehling M, Nielsen LE, Marqvorsen J. Protein binding of ^{99m}Tc-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun*, 2001, 22 (6): 617-623.
- [14] Zimmerman RE, Mitchell K, Davis RT. Calculation of glomerular filtration rate/Treves ST. *Pediatric nuclear medicine/PET*. 3 ed, New York: Springer-verlag, 2006: 239-285.
- [15] Blake GM, Grewal GS. An evaluation of the body surface area correction for ⁵¹Cr-EDTA measurements of glomerular filtration rate. *Nucl Med Commun*, 2005, 26 (5): 447-451.
- [16] Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M, et al. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: concept and example. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (10): 2024-2028.
- [17] Geddes CC, Woo YM, Brady S. Glomerular filtration rate-what is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area?. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(1): 4-6.
- [18] Heaf JG. The origin of the 1.73 m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2007, 27(3): 135-137.

(收稿日期: 2009-01-10)