



DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221737

## 超声造影技术在糖尿病慢性并发症诊疗中的应用

邝楠珍, 易菁琳, 侯佳慧, 李倩如 综述 赵新兰 审校

[湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)内分泌二科, 长沙 410005]

**[摘要]** 糖尿病是目前已知并发症最多的疾病, 常影响人体多个器官功能。而大多数糖尿病慢性并发症治疗时只能延缓其进展, 无法完全阻止或逆转。早防早治是糖尿病慢性并发症防治的重中之重, 超声造影技术凭借其独特优势成为临床上筛查和诊断糖尿病慢性并发症的方法之一。由于造影剂的限制, 超声造影技术在眼部等特殊组织的应用还有待商榷。但综合来看, 相比其他检测手段, 超声造影技术更加准确且无创, 有望成为糖尿病慢性并发症早期诊断的主要手段。

**[关键词]** 超声造影; 糖尿病; 慢性并发症

## Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and treatment of chronic complications of diabetes

KUANG Nanzhen, YI Jinglin, HOU Jiahui, LI Qianru, ZHAO Xinlan

[Second Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, China]

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with the most complications, which often affects the function of multiple organs. And most chronic complications of diabetes can only be delay the progression, can not be completely prevented or reversed in treatment. Early prevention and treatment is the most important task in the prevention and treatment of chronic complications of diabetes. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has become one of the examination methods for clinical screening and diagnosis of chronic complications of diabetes due to its unique advantages. Due to the limitation of contrast media, the application of CEUS in special tissues such as eyes remains to be discussed. However, in

收稿日期(Date of reception): 2022-08-16

第一作者(First author): 邝楠珍, Email: kknzdyx@163.com

通信作者(Corresponding author): 赵新兰, Email: qiqihaohao@163.com

基金项目(Foundation item): 湖南省卫生健康委员会课题(202203063627)。This work was supported by the Project of Hunan Provincial Health Commission, China (202203063627).

general, CEUS is more accurate and non-invasive than other detection methods, which is expected to become the main means of early diagnosis of chronic complications of diabetes.

**KEY WORDS** contrast-enhanced ultrasound; diabetes; chronic complications

糖尿病指胰岛素不足和/或胰岛素作用障碍引起人体内分泌代谢紊乱的一系列临床综合征<sup>[1]</sup>。长时间代谢紊乱将导致血管损害,从而引发心脏、大脑、肾、眼睛和足等部位的并发症,糖尿病是现今已知并发症最多的疾病<sup>[2]</sup>。据统计<sup>[3]</sup>,我国2型糖尿病患者合并糖尿病肾病的患病率为21.8%;23%的糖尿病患者出现糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR);糖尿病患者心血管疾病的发生率为33.9%;出现认知功能障碍的风险也明显高于正常人。由此可见糖尿病慢性并发症的患病率普遍较高。目前大多数糖尿病慢性并发症无法完全治愈,只能延缓其进展,早防早治和综合防治是糖尿病慢性并发症防治的重中之重。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种利用超声造影剂使病灶增强显示,从而观察血流灌注情况的新的检查技术,因具备敏感性更高且快速无创的特点,已成为临床上筛查和诊断糖尿病慢性并发症的方法之一。本文结合近年来CEUS在诊治糖尿病慢性并发症的相关研究,对CEUS技术进行综述。

## 1 CEUS技术的原理

CEUS技术是指利用造影剂的强散色特性,极大地增加超声诊断的敏感性及分辨率的新技术,是超声发展史上的第3次重大突破。其具体实施方式是经肘静脉注射超声造影剂,通过血液循环到达体内组织器官,利用气泡液体针对超声波的强散色特性,增强血流信号,提高超声图像清晰度和分辨率,增强血管内回声,更好地反映组织器官的血流灌注情况,提高糖尿病慢性并发症诊断的准确性。微泡能够通过肺循环进入体循环,伴随红细胞出入毛细血管,能够反映该位置微血管的分布形态。造影剂在组织区域的浓度可反映局部组织的血供情况,微泡进入脏器中能使脏器显影增强,且为实时动态显像,从而达到对某些疾病进行诊断及鉴别诊断的目的。根据超声波扫射不同界面反馈的结果可分为线性传播与非线性传播,线性传播即超声扫描到规则界面时产生均匀的反射与折射,非线性传播即超声扫描

至不规则界面导致反射的波形产生畸变。

超声造影剂大小为微米级,将其注射至血管后,目标区域由于声阻抗的差异产生显著超过组织回声的非线性谐波,因此可增加超声对小血管检测的敏感性,同时可以实时、不间断地监测微循环灌注情况,显示微血管形态,定向观测病灶治疗效果<sup>[4]</sup>。

CEUS技术作为一种简单、迅速的检测手段,通过使用造影剂作为示踪剂,检测目标位置在不同时间的信号强度并绘制时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),建立相关模型,从而观察目标区域的血流量并评价其微循环灌注<sup>[5]</sup>。组织灌注的血流量与信号强度呈正比。目前市面上主要有2种分析软件,即ACQ软件(自动跟踪造影定量分析软件)和SonoLiver CAP软件。利用ACQ软件绘制TIC,从图中提取达峰时间、峰值强度、曲线下面积(area under the curve, AUC)、拟合度、到达时间等相关参数。通过SonoLiver CAP软件绘制动态血管模型(dynamic vascular patterns, DVP),并从该曲线中提取平均渡越时间、上升时间等相关参数作为评估微循环的定量参数实时评估血流情况。

目前CEUS技术主要应用于检测心肌内冠脉微循环的灌注,探查动脉斑块内新生血管,辨别实质脏器内的异常病灶,评估手术疗效,判断管腔是否通畅等方面,如今在糖尿病慢性并发症诊疗中的应用也越来越广泛。

## 2 CEUS技术在糖尿病血管病变中的应用

糖尿病血管病变的主要原因为脂质代谢紊乱、凝血机制异常、内皮细胞异常、激素调节失常、血管腔狭窄或闭塞等。其中,血管内皮损伤是动脉粥样硬化性周围血管病变的起始环节<sup>[6]</sup>。糖尿病患者血管病变的早期表现为颈动脉内膜中层厚度增加,而导致粥样硬化斑块或存在轻微的下肢血管狭窄(狭窄程度50%以下),此时并无任何临床表现。当狭窄程度逐渐上升至70%~80%会造成缺血引起的皮温降低等症,而后期甚至会导致血管重构等血管结构改变<sup>[7]</sup>。常见的糖尿病血管病变可分为微血管并发症

和大血管并发症。微血管并发症主要有糖尿病肾病、DR等,其病理变化主要是毛细血管基底膜增厚。而大血管并发症主要有缺血性心脏病、脑血管疾病等,糖尿病患者更易发生动脉粥样硬化,进而导致大血管病变。因此,临床上需要敏感性更高的诊断方法以及及时发现病变,积极地控制糖尿病并发症的发生。

## 2.1 在糖尿病肾病中的应用

糖尿病肾病已成为终末期肾衰竭的主要病因,更是1型糖尿病的主要死因。研究<sup>[8]</sup>表明:糖尿病肾病早期表现为肾的高灌注和高滤过,肾小球超滤过是此期最突出的特征。因此,早期监测糖尿病肾病的血流灌注有益于评估糖尿病肾病的进展。确诊糖尿病肾病的金标准仍然是肾穿刺活检,然而由于该技术具有创伤性且容易并发感染,临床上使用率并不高。目前糖尿病肾病的常用诊断指标为微量蛋白尿,糖尿病肾病按照肾损伤程度可分为5期,而在I期(肾小球高滤过和肾肿大期)和II期(早期肾小球病变期)时,以微量蛋白尿作为指标容易出现误差。而对于糖尿病患者来说,早期诊断才是关键。血管阻力指数正常值为0.55~0.75,而使用CEUS技术可以在血管阻力指数>0.8时检测出异常<sup>[9]</sup>,相比以微量蛋白尿作为指标,CEUS技术在糖尿病肾病早期诊断的优势显著。彩色多普勒超声只能观察肾动脉的血流情况,对肾实质的灌注效果欠佳。而CEUS技术可以清晰地观察肾血流灌注情况,有利于早期诊断。

造影剂目前可分为3类,首先是初代造影剂,此时造影剂的研发还处于探索阶段,通常为成分较为简单的气体微泡,目前基本已经被淘汰。随着技术发展研究的深入,第二代造影剂应运而生,这也是目前大部分CEUS所使用的,与第一代相比,第二代造影剂主要为氟碳类或氟硫类气体,具有高分子质量、低血液溶解度的特性。如声诺维属于第二代超声造影剂,稳定性优于第一代造影剂,为注射用六氟化硫微泡针,可提高血液回波率,不同于经肝肾代谢的造影剂,声诺维溶解于血液,通过肺循环从肺部排出,其血流动力学特性上与红细胞相类似,因此其针对肾血流灌注显示具有独特优势<sup>[10]</sup>。

Luo等<sup>[11]</sup>通过CEUS技术预测自发性2型糖尿病食蟹猴早期肾病,对比无肾病组,糖尿病肾病组定量指标的峰值降低,表明进入肾皮质微血管床的造影剂微泡减少。Luo等<sup>[11]</sup>的研究证实了即使微量蛋白尿呈阴性,肾活检病理仍提示糖尿病肾病病变,说明在临床上用微量蛋白尿来诊断糖尿病肾病及其分期并不准确,容易漏诊,同时该研究也证实了CEUS

检查可通过定量指标很好地反映微量蛋白尿阴性时糖尿病肾病肾实质的灌注情况,为临床诊断增加了依据。尽管该研究未检测每只猴的肾小球滤过率,且样本数量过少仅为6只,但峰值定量指标为量化糖尿病肾病早期微循环灌注受损提供了新的思路。Wang等<sup>[12]</sup>对CEUS检查诊断早期糖尿病肾病肾高灌注进行了研究,结果显示利用肾脏清除率可以区分早期糖尿病肾病和中期糖尿病肾病患者。该研究对比55例糖尿病肾病与22例非糖尿病肾病患者,样本充足,且临床资料记录良好,在部分研究结果与前人研究<sup>[13]</sup>相符的同时,补充了肾微血管血液灌注的变化规律,认为肾微血管高灌注可能是导致显性蛋白尿的原因。该研究表明代表肾脏清除率下降的AUC可用于区分早期和中期糖尿病肾病患者,因此,早期糖尿病肾病患者的肾灌注增强可能是由于肾脏清除率降低引起。虽然Wang等<sup>[12]</sup>的研究缺乏病理检查,具有一定的局限性,但仍然为CEUS应用于糖尿病早期肾损伤诊断提供了一个强有力的依据,同时通过CEUS观察治疗是否能够改善肾灌注,也增加了CEUS的应用场景。Wang等<sup>[14]</sup>通过对172名2型糖尿病患者进行肾病理活检,将患者分为糖尿病肾病组和非糖尿病肾病组,两组分别注射超声造影剂进行CEUS检查,分析TIC及肾灌注参数。该研究对所有患者都进行了肾病理活检,所得结论较Wang等<sup>[12]</sup>的研究更具说服力,即CEUS可评价糖尿病肾病者肾血流灌注下降情况,为糖尿病肾病和非糖尿病肾病的鉴别诊断提供了辅助参数,其敏感性为81%,特异性为40%。

与此同时,第三代造影剂的相关研究也逐渐开展。与第二代造影剂不同,第三代造影剂主要对微泡表面进行了改建,使其连接特异性配体,然后借助血液循环有目的地与对应受体相结合以达到微泡靶向治疗的目的,同时也可用作药物和基因的运载工具<sup>[15]</sup>。Wang等<sup>[16]</sup>通过第三代造影剂,探讨联合细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4免疫球蛋白(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin, CTLA-4-Ig)或微泡介导暴露对糖尿病肾病大鼠肾功能的治疗作用,发现CTLA-4-Ig及CTLA-4-Ig+超声微泡治疗可显著改善糖尿病肾病模型大鼠的肾功能,并且超声微泡暴露可以提高CTLA-4-Ig通过肾小球基底膜以接近足细胞的能力,有效防止足细胞损伤,抑制炎症和纤维化。该研究以超声微泡为承载物以CTLA-4-Ig为治疗手段,在揭示第三代造影剂方向的同时为糖尿病肾病的治疗与改善提供了新的思路,

这对其他疾病也有一定的借鉴作用,但目前在临床上使用免疫球蛋白的技术还不成熟,需要更多的研究来支撑。

综上所述,CEUS技术在糖尿病肾病中所发挥的作用根据造影剂的不同而有所区分,使用声维诺等二代造影剂的相关研究,CEUS的主要作用在于强化超声,提高其敏感性及准确性,以此评价肾的血流灌注情况。而使用三代造影剂的CEUS技术主要作用于靶向传输,提高治疗药物接近受体的能力。随着超声造影剂研发的不断深入,CEUS技术的应用范围必将不断扩大,而不仅仅局限于增强超声。由此可见,CEUS技术在诊断和治疗糖尿病微血管病变方面的优势已经越来越突出。

## 2.2 在糖尿病视网膜病变中的应用

DR是糖尿病患者最常见的一种眼部并发症,其患者失明风险比正常人高25倍<sup>[17]</sup>。视网膜微血管病变是DR的经典标志,它以选择性周细胞丢失、基底膜增厚、毛细血管闭塞等毛细血管内皮损害、血-视网膜屏障功能受损、微血管渗漏、视网膜缺血、晚期视网膜水肿和新生血管形成成为主要病理学表现<sup>[18]</sup>。增殖期视网膜病变容易出现玻璃体积血、玻璃体机化,甚至牵拉性视网膜脱离,造成失明。在区分视网膜脱离(视网膜血管化)及玻璃体膜(相当于视网膜无血管化),尤其当玻璃体膜有回声且活动度低时,常规灰阶超声和彩色多普勒超声往往不能准确诊断<sup>[19-20]</sup>。而CEUS可以更清晰地观察角膜瘢痕、玻璃体积血等屈光介质混浊患者的眼底改变,有利于鉴别诊断。

眼部组织具有特殊的声学特性,这也对超声技术在眼部的应用提出新的要求,并且眼球相比其他脏器,对安全性的要求更高。由于CEUS对视网膜组织的潜在风险<sup>[21]</sup>,而目前针对眼部CEUS的研究大部分处于起步阶段,在临床试验中的数量有限,因此眼球不属于声诺维指南推荐应用的器官<sup>[22-23]</sup>。刘艾琳等<sup>[24]</sup>采用CEUS技术研究不同机械指数低剂量声诺维在眼部运用的安全性及有效性,结果表明CEUS技术在使用低剂量声诺维可在线实时监测并观察到眼球后部血管、球壁及眼眶组织从增强到减弱的整个过程,且在不同机械指数下的低剂量声诺维CEUS,对兔眼的视网膜结构均未产生有害影响。

该研究有两个问题值得商榷,首先是只针对低剂量声诺维对兔眼进行研究,而中等或者较大剂量的情况下是否会对兔眼造成损害不得而知。其次,该研究为动物实验,由于眼部组织的特殊性,对

兔眼的研究到对人眼的研究还有很长一段路要走,但该研究的开创性仍然值得肯定。

首都医科大学团队<sup>[25]</sup>对CEUS技术在视网膜下出血诊断的准确率进行了相关研究,结果表明彩色多普勒、CEUS的准确率均高于常规超声,三者的准确率分别为88.5%、100%及57.7%,其中CEUS的准确率高达百分之百,具有更高的应用价值。由于眼球的特殊性,CEUS技术在眼部疾病的运用还处于起始阶段,但从少数研究中足以体现CEUS具有极高的敏感性及准确率。随着超声造影剂的进一步研发,安全性逐渐完善,CEUS技术在眼科运用中的壁垒也将被打破。

## 2.3 在糖尿病下肢动脉和颈部动脉病变中的应用

糖尿病下肢动脉病变(lower extremity arterial diseases, LEAD)主要指下肢动脉粥样硬化性病变,LEAD的患病率与年龄呈正比<sup>[26]</sup>。该并发症发病较早,会导致多数动脉受损,明显增加糖尿病足(diabetic foot, DF)及截肢的风险。对于糖尿病患者而言,斑块内新生血管和斑块溃疡导致斑块破裂的风险增加,容易发生急性临床不良事件。而CEUS技术能较真实地显示管腔内血流情况,且能定量评估斑块内新生血管的增强显影情况,而这点是常规超声技术所不具备的<sup>[27]</sup>。宋焯等<sup>[28]</sup>将LEAD的患者与健康成人进行对比,结果显示CEUS能反映受损靶器官侧支循环水平和相应骨骼肌灌注。

van den Oord等<sup>[29]</sup>通过CEUS检测51例无症状糖尿病患者,以此评估亚临床动脉粥样硬化的发生率。结果显示高达45例患者出现亚临床颈动脉粥样硬化,通过颈动脉CEUS检测到的斑块内新生血管可能成为监测稳定动脉粥样硬化斑块的治疗策略的靶点。van den Oord等<sup>[29]</sup>的研究表明:CEUS可以在体内评估糖尿病患者的易损斑块特征(斑块内新生血管和斑块溃疡),利用CEUS技术检测斑块内新生血管和斑块溃疡可以在临床实践中实施,以识别导致临床事件的高风险斑块。但是只能证明CEUS能评估斑块内新生血管,却并未证明斑块内新生血管的含量与糖尿病慢性并发症之间的相关性。

## 2.4 在糖尿病足中的应用

DF通常是由下肢神经营养障碍性病变、动脉闭塞性病变和感染共同作用的结果,主要症状是下肢疼痛及皮肤溃疡,其发病率、病死率较高且医疗费用昂贵<sup>[30]</sup>。据估计,19%~34%的糖尿病患者可能会受到DF的影响,国际糖尿病联合会报道称,每年将

有910万~2 610万人患上DF<sup>[31]</sup>。目前,临床上评价足部微血管条件的手段很多,如激光多普勒血流测定技术、多模态磁共振、经皮氧张力测定及数字减影血管造影技术等,这些技术有各自的优势,但是都存在局限性,均无法独立完成定位、定量分析。而CEUS通过多个灌注参数实现了对目标区域的定位、定量分析。张瑕等<sup>[32]</sup>通过CEUS与常规超声对16例DF溃疡患者进行检测。结果表明与常规超声相比,CEUS检测的病灶范围更大,说明CEUS能更准确地评价DF溃疡范围。值得注意的是,借助CEUS技术能够在出现DF之前检测出2型糖尿病、糖耐量降低以及患者足部微循环的异常,为临床检测足部微循环增添了一种操作简单、结果可靠、安全性高的方法<sup>[33]</sup>。但该研究<sup>[33]</sup>仅纳入15例患者,只研究右脚大脚趾,且因女性患者少直接排除了女性样本,具有一定局限性。并且由于样本数少,不同程度的糖尿病患者样本量不足,没有考虑到不同糖尿病阶段足趾微循环的表现是否会发生改变。该研究也指出足趾CEUS能直观、生动地反映足部微循环,但是在临床上对于患者研究部位的定性,比如定位在左足还是右足、大脚趾还是小脚趾等问题还有待商榷。

### 2.5 在糖尿病周围神经病变中的应用

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)通常起病隐匿,约50%的病患无临床症状,随着疾病进展可引起四肢感觉异常,甚至致残、致死。其病理特点主要是神经轴突的丧失和脱髓鞘表现<sup>[34]</sup>,早期典型症状为脚麻。由于早期症状过于常态化,因此早期诊断和治疗DPN在临床上尤为重要。目前通常将神经传导速度作为DPN的诊断标准,但它只适合大纤维DPN,存在一定的不足,如价格较高,操作繁杂,普及难度较高,检测不适感明显,病患接受程度较低,也不适合小纤维DPN诊断<sup>[35-36]</sup>。当周围神经发生病变时,将导致神经细胞水肿、神经纤维增粗,其走形、形态及毗邻的血供都会出现相应的改变。CEUS技术能够增加背向散射信号,使神经内血供情况更为清楚,为早期DPN的诊断提供依据<sup>[37]</sup>。何英等<sup>[38]</sup>通过CEUS技术检测兔坐骨神经DPN,发现CEUS技术在兔坐骨神经DPN模型的显影效果较好,DPN的加深与兔坐骨神经的血流灌注呈反比,该研究介绍了CEUS在评估DPN微血管病变方面的优势,有望成为DPN早期诊断的关键技术。目前为止,CEUS技术对DPN的研究还比较少,未来需要更多研究为DPN的诊断提供更有价值依据。

### 2.6 在糖尿病心脏病中的应用

糖尿病心脏病是糖尿病患者致死的主要原因之一,除高血糖之外,主要发病原因有胰岛素抵抗、高胰岛素血症及脂质代谢异常等<sup>[39]</sup>。人们普遍认为糖尿病心脏病的特征之一是左室舒张功能障碍,这是糖尿病心肌病的第1个迹象,通常比临床显著的左室收缩功能障碍更早被发现<sup>[40-41]</sup>。早期发现患者的心功能异常,尽早采取措施治疗干预,有利于改善糖尿病心脏病患者的预后以及降低病死率。目前,随着CEUS技术的不断发展,超声造影剂已达微米级,能够轻易通过肺部微循环使左心室显影<sup>[42-43]</sup>,造影剂有利于左心室内膜面的显示,能明显提升左心室收缩和舒张功能检测的准确性及稳定性<sup>[44-46]</sup>。张琳堃等<sup>[47]</sup>通过使用声诺维造影剂对患者实施左心室CEUS,发现CEUS结果符合临床心脏功能评估的结果,表明心脏CEUS技术对左心室舒缩功能的评估有重要意义。超声造影剂可产生线性和非线性两种回声信号,而心肌组织主要产生线性回声信号<sup>[48]</sup>。成像软件接收非线性回声信号,通过分析TIC来评价心肌等组织的血流量和血流灌注情况,如果组织造影剂显像时间延长,则表明灌注充盈缺损<sup>[49]</sup>。

综上所述,CEUS技术不仅能发现动脉粥样斑块、斑块内新生血管情况,还能动态评估心脏的舒缩功能以及心肌充盈缺损情况,未来能否替代冠状动脉造影技术来诊断冠心病将会是其新的研究方向。田新桥等<sup>[50]</sup>使用声诺维,酸性成纤维细胞生长因子的递送载体并结合超声靶向微泡击破技术对模拟糖尿病心肌病的大鼠进行干预,结果表明其对糖尿病心肌病大鼠左心室舒缩功能具有保护作用。这种以超声造影剂作为定向运输工具的思路,为糖尿病心脏病的防治研究提供新的思路和实验依据。

## 3 结 语

糖尿病慢性并发症常常累及多个器官,对人体可造成不可逆的损害,及时发现糖尿病慢性并发症是关键。CEUS是评估不同器官和组织微循环的良好工具,它可以动态地、持续地、可重复地观察血容量和血流量。

而CEUS技术的发展应该从2个方面来看,首先是超声技术,通过更为先进的超声反馈算法,以获得更为精确的灰度值,进而转化为更加清晰的图像,如一种基于低频和高频超声波之间的反向传播相互作用无造影剂检测方法,可提高准确性,特别是对远壁斑块,或者超声设备的发展如3D超声探头的开

发, 可以进一步改善血管的可视化。第二是超声造影剂的发展, 目前第二代超声造影剂如声维诺已经成为主流, 然而由于某些组织器官的特殊性, 如眼部、神经等, 声维诺的应用受到了限制, 并不能完全保证在这些特殊组织器官上绝对的安全性, 而且对于声维诺使用的剂量也暂时没有统一的标准, 未来仍然需要大量的研究来拓展声维诺的使用范围。

随着第三代造影剂的初步问世, 可以预见随着技术的发展, 造影剂一定是趋向于精细化、特异化, 使得CEUS技术更加精确。从目前少部分动物实验来看, 第三代造影剂不仅能增强显影, 还能作为运输载体进行靶向治疗, 提高治疗的有效性。由此, 也可以对糖尿病患者的组织器官进行研究, 若是能发现特异性受体, 利用造影剂的运载功能可以在诊断靶器官受损的同时进行治疗。然而, 目前研究只停留在动物实验阶段, 未来还需要攻克更多难关。综上, CEUS凭借其准确性、特异性与无创性在未来的检测领域必将牢牢占据一席之地。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1432-1435.  
LIAO Eryuan, YUAN Lingqing. Endocrinology and metabolism[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 1432-1435.
- [2] Si Y, Wang C, Guo Y, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: A systematic review and meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(7): 1203-1214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31497541/>.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会. 《2型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022版)》专家组. 2型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(10): 1017-1034. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20220810-00393>.  
Chinese Society of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association, Expert group of Chinese expert consensus on the assessment and management of pan-vascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus (2022 edition). Chinese expert consensus on the risk assessment and management of panvascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus (2022 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2022, 14(10): 1017-1034. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20220810-00393>.
- [4] 刘洋, 万灵. 糖尿病视网膜病变的早期筛查方法[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(96): 97-98. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.050>.
- [5] LIU Yang, WAN Ling. Early screening methods for diabetic retinopathy[J]. *World Latest Medicine Information*, 2019, 19(96): 97-98. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.050>.  
张渊, 陈剑, 张云霄, 等. ACQ软件与SonoLiver CAP软件在超声造影图像定量分析中的比较研究[J]. *医药前沿*, 2016, 6(33): 381-383.  
ZHANG Yuan, CHEN Jian, ZHANG Yunxiao, et al. Comparison of ACQ software and CAP SonoLiver software in quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound images[J]. *Journal of Frontiers of Medicine*, 2016, 6(33): 381-383.
- [6] 刘晓晨, 王改凤. 高强度间歇有氧运动对2型糖尿病患者周围血管病变影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(3): 202-207. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6187.2022.03.008>.  
LIU Xiaochen, WANG Gaifeng. The effect of high-intensity interval training on treating peripheral angiopathy disease patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2022, 30(3): 202-207. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6187.2022.03.008>.
- [7] 吴凤芸, 张宇虹, 苏本利. 高频超声评价2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化血管重构[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(1): 65-68. <https://doi.org/10.3321/j.issn.1003-3289.2009.01.019>.  
WU Fengyun, ZHANG Yuhong, SU Benli. Study on remodeling of carotid atherosclerosis in patients of type 2 diabetes mellitus with high-frequency ultrasound[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2009, 25(1): 65-68. <https://doi.org/10.3321/j.issn.1003-3289.2009.01.019>.
- [8] Dong ZY, Wang YD, Qiu Q, et al. Dysmorphic erythrocytes are superior to hematuria for indicating non-diabetic renal disease in type 2 diabetics[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(1): 115-120. <https://doi.org/10.1111/jdi.12371>.
- [9] Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 234-239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380498/>.
- [10] Frinking P, Segers T, Luan Y, et al. Three decades of ultrasound contrast agents: a review of the past, present and future improvements[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(4): 892-908. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.008>.
- [11] Luo J, Chen J, Sun Y, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound of renal perfusion: a technology for the assessment of early diabetic nephropathy in cynomolgus macaques with type 2 diabetes mellitus[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(5): 1850-1857. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01908-5>.
- [12] Wang L, Wu J, Cheng JF, et al. Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for early detection of renal hyperperfusion in diabetic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(6): 669-678. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0183-3>.
- [13] Heran MK, Sangha BS, White C. Renal hyperperfusion injury resulting in transient proteinuria post renal artery angioplasty

- for fibromuscular dysplasia[J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(4): 491-494. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2207-z>.
- [14] Wang Y, Li N, Tian X, et al. Evaluation of renal microperfusion in diabetic patients with kidney injury by contrast-enhanced ultrasound[J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(7): 1361-1368. <https://doi.org/10.1002/jum.15516>.
- [15] Mullick Chowdhury S, Lee T, Willmann JK. Ultrasound-guided drug delivery in cancer[J]. *Ultrasonography*, 2017, 36(3): 171-184. <https://doi.org/10.14366/usg.17021>.
- [16] Wang L, Wang P, Li X, et al. Combination CTLA-4 immunoglobulin treatment and ultrasound microbubble-mediated exposure improve renal function in a rat model of diabetic nephropathy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8524-8540. <https://doi.org/10.18632/aging.202664>.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142>.  
Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2021, 37(4): 311-398. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142>.
- [18] 马雪菲, 匡洪宇. 从神经血管单元角度认识糖尿病视网膜病变[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(10): 641-644. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.10.001>.  
MA Xuefei, KUANG Hongyu. Understanding diabetic retinopathy from the perspective of neurovascular unit[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2019, 11(10): 641-644. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.10.001>.
- [19] Sconfienza LM, Lacelli F, Ardemagni A, et al. High-resolution, three-dimensional, and contrast-enhanced ultrasonographic findings in diseases of the eye[J]. *J Ultrasound*, 2010, 13(4): 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jus.2010.10.002>.
- [20] Bertolotto M, Serafini G, Sconfienza LM, et al. The use of CEUS in the diagnosis of retinal/choroidal detachment and associated intraocular masses - preliminary investigation in patients with equivocal findings at conventional ultrasound[J]. *Ultraschall Med*, 2014, 35(2): 173-180. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330321>.
- [21] Park J, Zhang Y, Vykhodtseva N, et al. Targeted and reversible blood-retinal barrier disruption via focused ultrasound and microbubbles[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42754[2022-08-16]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042754>.
- [22] Dalecki D. WFUMB Safety Symposium on Echo-Contrast Agents: bioeffects of ultrasound contrast agents in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(2): 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.010>.
- [23] 李海东, 傅培. 超声造影在眼科研究中的应用[J]. *国际眼科纵览*, 2010, 34(2): 94-97. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2010.02.006>.  
LI Haidong, FU Pei. Application of contrast-enhanced ultrasound in ophthalmology[J]. *International Review of Ophthalmology*, 2010, 34(2): 94-97. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2010.02.006>.
- [24] 刘艾琳, 陈倩, 毕颖文, 等. 兔眼低剂量Sono Vue超声造影的可行性及安全性观察[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2014, 14(6): 353-357. <https://doi.org/10.14166/j.issn.1671-2420.2014.06.005>.  
LIU Ailin, CHEN Qian, BI Yingwen, et al. Feasibility and safety of contrast-enhanced ultrasonography with low-dose Sono Vue in rabbit eyes[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2014, 14(6): 353-357. <https://doi.org/10.14166/j.issn.1671-2420.2014.06.005>.
- [25] 沈琳, 杨文利, 李栋军, 等. 常规超声与彩色多普勒及超声造影在视网膜下出血诊断中的应用价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, 14(10): 730-733. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.10.003>.  
SHEN Lin, YANG Wenli, LI Dongjun, et al. Diagnostic value of conventional ultrasound, color Doppler ultrasonography and contrast-enhanced ultrasound in sub-retinal hemorrhage[J]. *Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition)*, 2017, 14(10): 730-733. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.10.003>.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063>.  
Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2021, 41(5): 482-548. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063>.
- [27] 黄品同, 黄福光, 孙海燕, 等. 超声造影对颈动脉粥样斑块内新生血管的血流动力学研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2007, 16(1): 40-42. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1004-4477.2007.01.012>.  
HUANG Pintong, HUANG Fuguang, SUN Haiyan, et al. Study on hemodynamics of neovascularization within carotid atherosclerotic plaques with contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2007, 16(1): 40-42. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1004-4477.2007.01.012>.
- [28] 宋焯, 李园, 陆雯, 等. 下肢动脉硬化闭塞症骨髓肌灌注异常与侧支循环相关性的超声造影观察[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(7): 507-509. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.07.009>.  
SONG Ye, LI Yuan, LU Wen, et al. Preliminary study of contrast-enhanced ultrasound in correlation between muscle perfusion deficits in lower extremity arterial disease and its collateralization[J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(7): 507-509. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.07.009>.
- [29] van den Oord SC, Akkus Z, Renaud G, et al. Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic

- patients with diabetes mellitus[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(11): 1213-1218. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu127>.
- [30] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1): 153-165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>.
- [31] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>.
- [32] 张瑕, 刘宏伟, 吕雅暘, 等. 糖尿病足溃疡超声造影的影像学特点及临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(3): 368-370. ZHANG Xia, LIU Hongwei, LÜ Yaci, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging features of diabetic foot ulcers[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2012, 32(3): 368-370.
- [33] Li X, Wu L, Yang Z, et al. Assessment of microcirculation in the type 2 diabetic and impaired glucose tolerance feet of elderly men by CEUS[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3647-3652. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S314727>.
- [34] Yasuda H, Terada M, Maeda K, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration[J]. *Prog Neurobiol*, 2003, 69(4): 229-285. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00034-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00034-0).
- [35] 周海平, 周君, 杨涛, 等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(2): 187-190. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20200608-00355>. ZHOU Haiping, ZHOU Jun, YANG Tao, et al. Advances in biomarkers associated with the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13(2): 187-190. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20200608-00355>.
- [36] Suk JI, Walker FO, Cartwright MS. Ultrasonography of peripheral nerves[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(2): 328. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0328-x>.
- [37] 乔春梅, 王晓磊, 哈斯, 等. 超声在周围神经病变诊断中的应用进展[J]. *生物医学工程与临床*, 2015, 19(1): 90-94. <https://doi.org/10.13339/j.cnki.sglc.2015.01.022>. QIAO Chunmei, WANG Xiaolei, SiHA, et al. Application progress of ultrasound in diagnosis of peripheral neuropathy[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2015, 19(1): 90-94. <https://doi.org/10.13339/j.cnki.sglc.2015.01.022>.
- [38] 何英, 向茜, 王红, 等. 超声造影评价兔坐骨神经糖尿病周围神经病变实验研究[C]//中国超声医学工程学会第七届全国肌肉骨骼超声医学学术会议论文汇编. 南昌, 2019: 171. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2019.010022>. HE Ying, XIANG Qian, WANG Hong, et al. Evaluation of diabetic peripheral neuropathy in rabbit sciatic nerve by contrast-enhanced ultrasound[C]//The 7th National Academic Conference on Musculoskeletal Ultrasound, Chinese Society of Ultrasonic Medical Engineering. Nanchang, 2019: 171. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2019.010022>.
- [39] 张会欣, 刘书哲, 李印肖, 等. 多普勒超声对糖尿病患者左心室结构与功能的临床评价分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(4): 132-133. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.04.078>. ZHANG Huixin, LIU Shuzhe, LI Yinxiao, et al. Clinical evaluation of left ventricular structure and function by Doppler ultrasonography in diabetic patients[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2015, 8(4): 132-133. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.04.078>.
- [40] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>.
- [41] Liu X, Yang ZG, Gao Y, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 139. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0782-0>.
- [42] Dong F, Zhang J, Wang K, et al. Cold plasma gas loaded microbubbles as a novel ultrasound contrast agent[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(3): 1123-1130. <https://doi.org/10.1039/c8nr08451c>.
- [43] Li Y, Chen Y, Du M, et al. Ultrasound technology for molecular imaging: from contrast agents to multimodal imaging[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(8): 2716-2728. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b00421>.
- [44] Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(6): 607-616. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi083>.
- [45] 申斌, 耿召华, 陈瑜, 等. 左心声学造影与二维超声心动图测量左心室厚度的对照研究[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(15): 1413-1418. <https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.201803201>. SHEN Bin, GENG Zhaohua, CHEN Yu, et al. Left ventricle opacification versus two-dimensional echocardiography for left ventricular thickness: a control study of 113 cases[J]. *Journal of Army Medical University*, 2018, 40(15): 1413-1418. <https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.201803201>.
- [46] Seo Y, Maeda H, Ishizu T, et al. Peak C-reactive protein concentration correlates with left ventricular thrombus formation diagnosed by contrast echocardiographic left ventricular opacification in patients with a first anterior acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2006, 70(10): 1290-1296. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1290>.
- [47] 张琳堃, 毛善永, 陈婷婷, 等. 左心室声学造影评估房颤患者左室收缩功能的临床价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(8): 963-966, 972. <https://doi.org/10.19367/j.cnki.2096-8388.2020.08.018>. ZHANG Linkun, MAO Shanyong, CHEN Tingting, et al. The clinical value for left ventricular opacification in assessment left ventricular systolic function in patients with atrial fibrillation[J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2020, 45(8): 963-966, 972. <https://doi.org/10.19367/j.cnki.2096-8388.2020.08.018>.



- 8388.2020.08.018.
- [48] 朱米雪, 邓毅凡, 刘娟, 等. 超声造影技术在心脏疾病诊断中的临床运用[J]. 中国老年保健医学, 2022, 20(1): 87-89. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2671.2022.01.027>.  
ZHU Mixue, DENG Yifan, LIU Juan, et al. Clinical application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of heart disease[J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2022, 20(1): 87-89. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2671.2022.01.027>.
- [49] 林文婷, 陈雅宇, 夏淑东. 心脏声学造影在临床疾病诊断中的应用进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(17): 1909-1913. <https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2019-780>.  
LIN Wenting, CHEN Yayu, XIA Shudong. Application progress of contrast echocardiography in clinical disease diagnosis[J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41(17): 1909-1913. <https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2019-780>.
- [50] 田新桥, 茹翱, 赵应征, 等. 超声微泡靶向递送 aFGF 对糖尿病心肌病的治疗作用及其机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(8): 1387-1392. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2013.08.008>.  
TIAN Xinqiao, RU Ao, ZHAO Yingzheng, et al. Protective effect of aFGF delivery by ultrasound-targeted microbubble destruction on left ventricular function in diabetic cardiomyopathy rats[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, 29(8): 1387-1392. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2013.08.008>.

本文引用: 邝楠珍, 易菁琳, 侯佳慧, 李倩如, 赵新兰. 超声造影技术在糖尿病慢性并发症诊疗中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(1): 189-197. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221737

**Cite this article as:** KUANG Nanzhen, YI Jinglin, HOU Jiahui, LI Qianru, ZHAO Xinlan. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and treatment of chronic complications of diabetes[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2023, 43(1): 189-197. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221737