

输尿管软镜、体外冲击波碎石治疗肾结石对老年性患者肾功能的影响^{*}

刘昌明¹ 翁吴斌¹ 李国敏¹ 林立姮¹

[摘要] 目的:探讨输尿管软镜碎石术(URS)、体外冲击波碎石术(ESWL)治疗肾结石对老年性患者肾功能的影响,并比较 2 种手术方式对肾功能的损害程度。方法:选取 2016 年 6 月~2018 年 5 月在我院治疗的老年性肾结石患者 80 例,随机分成 URS 组和 ESWL 组,每组各 40 例。收集两组患者术前 2 h 及术后 2、6、12、24、48、72 h 血、尿标本,用 ELISA 法检测血中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)及尿液肾损伤分子-1(KIM-1)的浓度,比较两组患者手术前后各指标的变化情况。结果:URS 组中血 NGAL 及尿 KIM-1 浓度术后 2 h 内均出现明显升高,且达到高峰,与术前 2 h 及术后 6 h 比较差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 6 h 开始逐渐下降,血 NGAL 于术后 72 h 未降至术前水平,与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$),而尿 KIM-1 于术后 72 h 基本降至术前水平,与术前比较差异无统计学意义;血 Cys-C 浓度术后 2 h 开始升高,于术后 24 h 达到高峰,与术后 12、48 h 比较差异有统计学意义($P<0.05$),术后 72 h 仍未降至术前水平,与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。ESWL 组中血 NGAL 及尿 KIM-1 浓度均于术后 2 h 开始升高,于术后 6 h 达到高峰,与术后 2、12 h 比较差异有统计学意义($P<0.05$),随后浓度开始下降,于术后 72 h 降至术前水平,与术前 2 h 比较差异无统计学意义;血 Cys-C 浓度术后 2 h 开始升高,其高峰出现在术后 48 h,与术后 24、72 h 比较差异有统计学意义($P<0.05$),术后 72 h 其浓度与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:URS 和 ESWL 均对老年性患者早期肾功能产生损害,主要体现在对肾小管和肾小球的损伤,但造成的损害是可逆的。这 2 种手术方式中肾小管的损伤及恢复时间均早于肾小球。对于治疗 <2 cm 的结石,URS 和 ESWL 2 种手术方式对老年患者肾功能的影响差异不大,但行 ESWL 对老年性患者肾小管的损伤及恢复时间均优于 URS。

[关键词] 输尿管软镜碎石术;体外冲击波碎石术;肾结石;早期肾功能;老年患者

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.007

[中图分类号] R692.4 **[文献标志码]** A

Effect of ureteroscopy and extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function in elderly patients with renal calculi

LIU Changming WENG Wubin LI Guomin LIN Liheng

(Department of Urology, Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuan, Fujian, 355000, China)

Corresponding author: LIU Changming, E-mail: mdyylcm@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of ureteroscope (URS) and extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on renal function in elderly patients with renal calculi, and compare the degree of damage to renal function between the two surgical methods. **Method:** From June 2016 to May 2018, eighty patients with senile renal stones treated in our hospital were selected. They used URS and ESWL to treat kidney stones. Their blood and urine samples were collected 2 h before surgery and 2, 6, 12, 24, 48, 72 h after surgery. The concentrations of blood NGAL, Cys-C and urinary KIM-1 were measured by ELISA, and the changes of various indexes before and after surgery were compared between the two groups. **Result:** The blood NGAL and urinary KIM-1 concentrations in the URS group increased significantly within 2 h after operation, and reached the peak, which was significantly different from the preoperative and postoperative 6 h data ($P<0.05$). They started to fall from postoperative 6 h. Blood NGAL did not decrease to preoperative level 72 h after surgery ($P<0.05$ compared with preoperation), while urinary KIM-1 decreased to preoperative level at 72 h after surgery ($P>0.05$ compared with preoperation). The blood Cys-C concentration began to increase at 2 h after operation and reached a peak at 24 h after operation. The difference was statistically significant ($P<0.05$) at 12 h after operation and 48 h after operation, and did not fall to the preoperative level at 72 h after surgery (compared with preoperation $P<0.05$). The levels of blood NGAL and urinary KIM-1 in the ESWL group began to increase at 2 h after surgery, and reached a peak at 6 h after surgery. Compared with 2 h after operation and 12 h after surgery, there existed significant difference

^{*}基金项目:宁德市指导性科技计划项目(编号 20160148)

¹福建医科大学附属闽东医院泌尿外科(福建福安,355000)

通信作者:刘昌明, E-mail: mdyylcm@163.com

($P < 0.05$). Then the concentration began to decrease and decreased to the preoperative level ($P > 0.05$) at 72 h after surgery. The concentration of blood Cys-C increased at 2 h after operation, and the peak appeared at 48 h after operation. Compared with 24 h after operation and 72 h after operation, there existed significant difference ($P < 0.05$). The concentration at 72 h after operation was significantly different from that before operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both URS and ESWL have impaired early renal function in senile patients, mainly in the damage of renal tubules and glomeruli, but the damage is reversible. In both surgical procedures, the damage and recovery time of the renal tubules were earlier than those of the glomeruli. For the treatment of stones below 2 cm, the effects of the two surgical methods on renal function in elderly patients were similar, but ESWL treatment was superior to URS in the damage and recovery time of renal tubules in elderly patients.

Key words ureteroscopic lithotripsy; extracorporeal shock wave lithotripsy; renal calculi; early renal function; elderly patients

肾结石是泌尿外科常见疾病之一,发病率呈逐年上升趋势,以多山地区为高发区^[1]。随着泌尿外科碎石技术的发展,肾结石的治疗也呈现多样化,目前主要包括输尿管软镜碎石术(URS)、经皮肾镜取石术(PCNL)及体外冲击波碎石术(ESWL)等治疗手段^[2],而在肾结石的治疗过程中难免对肾功能产生不同程度的影响,因此早期进行肾功能的评估及干预对术后患者恢复具有重要的临床意义,尤其是老年患者。血肌酐(Scr)是目前医院常用的检测肾功能的指标,但反映早期肾功能变化的灵敏度较差。目前用于检测患者早期肾功能受损的指标有血中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C, Cys-C)及尿液肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)^[3]。NGAL、KIM-1 在受损早期的肾小管内呈高表达, Cys-C 具有稳定的产生速度,且肾脏是其唯一的清除器官,因此三者是反映早期肾功能受损的理想指标^[4]。本研究通过检测术前、术后 NGAL、Cys-C、KIM-1 的浓度变化来比较分析 URS 和 ESWL 治疗肾结石对老年患者早期肾功能的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 6 月~2018 年 5 月在我院治疗的老年单侧肾结石患者 80 例,随机分成 URS 组和 ESWL 组,每组各 40 例。其中 URS 组男 27 例,女 13 例,平均年龄(69.19 ± 2.65)岁,单发结石 29 例,多发结石 11 例,结石平均直径为(1.27 ± 0.51)cm(多发结石取结石长径之和);ESWL 组男 32 例,女 8 例,平均年龄(68.59 ± 2.53)岁,单发结石 30 例,多发结石 10 例,结石平均直径为(1.30 ± 0.39)cm。纳入标准:①患者 65 岁以上,心、肺、肝、肾功能能耐受麻醉和手术;②经影像学检查确诊为单侧肾结石,结石直径为 0.5~2.0 cm,腹部平片(KUB)确诊均为阳性结石;③麻醉方式采用腰硬联合麻醉, URS 组采用输尿管软镜治疗, ESWL 组采用德国

多尼尔体外碎石机治疗。排除标准:①患者本身存在中、重度肾积水及尿路感染;②术前肾功能受损较严重或合并有糖尿病、高血压病、内科相关肾病等影响肾功能的疾病。

1.2 实验方法

收集两组患者术前 2 h 及术后 2、6、12、24、48、72 h 血、尿标本各 5 ml,置于高速离心机中,以 2 000 r/min,离心 15 min,用加样器吸取上清液置于 EP 管中-80℃保存,批量检测。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测尿 KIM-1,血 NGAL 及 Cys-C 的含量,严格按照说明书操作步骤进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用重复测量设计资料的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

URS 组中 NGAL、Cys-C 及 KIM-1 的浓度变化呈一定规律,血 NGAL 浓度术后 2 h 内即出现明显升高,且达到高峰值,与术前 2 h 及术后 6 h 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);其浓度于术后 6 h 开始逐渐下降,术后 72 h 仍有较高的浓度,与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。血 Cys-C 术后 2 h 开始升高,但升高不明显,与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后 6 h 开始明显升高,同术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),术后 24 h 达到高峰值,随后其浓度开始下降,术后 72 h 其浓度仍未降至术前水平($P < 0.05$)。尿 KIM-1 浓度变化与血 NGAL 一样,术后 2 h 即出现明显升高,且达到高峰值,于术后 6 h 开始逐渐下降,但与血 NGAL 不同的是术后 72 h 其浓度基本降至术前水平,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

ESWL 组血 NGAL 与尿 KIM-1 浓度的变化规律一致,术后 2 h 开始升高,于术后 6 h 达到高峰,随后浓度开始下降,于术后 72 h 降至术前水平($P > 0.05$)。血 Cys-C 浓度术后 2 h 开始升高,但

升高不明显,与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后 6 h 开始明显升高,与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但与 URS 组不同的是其

高峰值于术后 48 h 出现,术后 72 h 其浓度同样未降至术前水平,与术前比较差异有统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 URS 组患者手术前后 NGAL、Cys-C 及 KIM-1 的浓度比较

$\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$

检测时间点	NGAL	Cys-C	KIM-1
术前 2 h	3.31 ± 1.09	488.19 ± 81.21	70.31 ± 11.09
术后 2 h	$5.38 \pm 1.08^{1)2)}$	503.29 ± 90.11	$121.59 \pm 17.51^{1)2)}$
术后 6 h	$4.80 \pm 1.03^{1)}$	$550.16 \pm 97.18^{1)}$	$100.23 \pm 15.10^{1)}$
术后 12 h	$4.79 \pm 1.01^{1)}$	$591.31 \pm 101.21^{1)3)}$	$99.21 \pm 13.11^{1)}$
术后 24 h	$4.28 \pm 1.05^{1)}$	$689.11 \pm 110.13^{1)4)}$	$96.29 \pm 11.71^{1)}$
术后 48 h	$4.09 \pm 1.19^{1)}$	$592.83 \pm 87.23^{1)}$	$82.81 \pm 10.29^{1)}$
术后 72 h	$3.91 \pm 1.27^{1)}$	$553.69 \pm 79.37^{1)}$	73.61 ± 11.21

与术前 2 h 比较,¹⁾ $P < 0.05$;与术后 6 h 比较,²⁾ $P < 0.05$;与术后 24 h 比较,³⁾ $P < 0.05$;与术后 48 h 比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 ESWL 组患者手术前后 NGAL、Cys-C 及 KIM-1 的浓度比较

$\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$

检测时间点	NGAL	Cys-C	KIM-1
术前 2 h	3.21 ± 1.18	491.10 ± 80.29	68.37 ± 10.09
术后 2 h	$4.11 \pm 1.19^{1)2)}$	513.17 ± 82.37	$90.59 \pm 13.51^{1)2)}$
术后 6 h	$4.69 \pm 1.13^{1)3)}$	$563.37 \pm 89.31^{1)}$	$102.79 \pm 18.00^{1)3)}$
术后 12 h	$4.07 \pm 1.03^{1)}$	$593.16 \pm 100.21^{1)}$	$92.01 \pm 17.04^{1)}$
术后 24 h	$3.71 \pm 0.99^{1)}$	$668.19 \pm 107.34^{1)4)}$	$81.10 \pm 16.03^{1)}$
术后 48 h	$3.67 \pm 1.01^{1)}$	$728.30 \pm 119.89^{1)5)}$	$75.00 \pm 13.12^{1)}$
术后 72 h	3.30 ± 1.01	$588.19 \pm 106.79^{1)}$	69.01 ± 11.01

与术前 2 h 比较,¹⁾ $P < 0.05$;与术后 6 h 比较,²⁾ $P < 0.05$;与术后 12 h 比较,³⁾ $P < 0.05$;与术后 48 h 比较,⁴⁾ $P < 0.05$;与术后 72 h 比较,⁵⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肾结石是成人泌尿系统的常见疾病之一,其在我国的发生率约为 5.8%^[1]。了解肾结石治疗方式对早期肾功能产生的影响对临床工作具有重要的指导意义。老年性患者作为一特殊的群体,了解术后早期肾功能的变化有助于其术后的恢复。人体的肾脏功能主要表现在肾小管的分泌与重吸收能力以及肾小球滤过率两个方面。目前医院临床工作中仍以 Scr、尿素氮(BUN)等作为检测肾功能常用指标,但因 Scr 作为肌酸的代谢产物,肾小管本身存在少量分泌,BUN 只有在肾小球滤过率下降正常 50% 以上时才出现明显变化,且二者均受年龄、性别、饮食、发热、感染等因素影响,故不能及早准确反映早期肾功能的变化^[5]。目前用于检测患者早期肾损伤的指标有 NGAL、Cys-C 及 KIM-1,其敏感性高、特异性好,是反映早期肾功能受损的理想指标^[6]。

NGAL 是一种在人中性粒细胞中发现的损伤诱导的转铁蛋白,其分子量为 25 kD,在机体正常状态下表达很少,只有在肾小管急性受损时出现高表达,能够较好反映早期肾功能受损情况^[7]。研究

表明 NGAL 的表达与肾小管受损程度呈正相关性,在受损肾小管的上皮细胞中其浓度可迅速上升。同时 NGAL 也参与受损肾小管上皮细胞的修复,这可能与 NGAL 具有铁转运功能能够诱导血红素加氧酶生成有关^[8,9]。KIM-1 为 I 型跨膜糖蛋白,是免疫球蛋白基因超家族的一员,由 Ichimura 等于 1998 年首次在大鼠肾细胞中发现,主要在 T 细胞表面表达^[10]。KIM-1 的表达具有组织特异性,在正常的肾组织中几乎不表达,而在受损的肾组织中呈高表达。研究发现,在肾功能受损早期,尿液中即可检测到 KIM-1 浓度升高,且与肾脏组织的受损程度呈正相关性^[11]。同时因 KIM-1 不受尿液理化性质的影响,因此可作为衡量早期肾功能损害程度的理想指标之一。Cys-C 是一种表达于所有有核细胞的低分子量非糖基化碱性低蛋白,其产生速度稳定性高,不受感染、饮食、年龄、性别及肿瘤等因素影响,肾脏是其唯一的清除器官,因此它可作为一种早期反映肾小球滤过率的内源性标记物^[12]。血清中 Cys-C 水平与肾小球损伤的程度呈正相关,而与肾小球滤过率呈负相关,且肾损伤的早期即可出现升高^[13]。

本研究结果显示,URS 组 NGAL、KIM-1 的峰值出现在术后 2 h,而 ESWL 组峰值出现在术后 6 h;URS 组中 NGAL 术后 72 h 较术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 ESWL 组中 NGAL 术后 72 h 已基本恢复术前水平。这种差异可能与 URS 和 ESWL 对肾损伤的途径不同有关。URS 碎石过程中为了保持视野清晰,需要较高的冲水灌注压,当冲水灌注压力超过肾盂生理压力时,肾盂内液体反流,造成肾实质缺血性变化,从而损害肾小管,影响肾功能,其造成的损害范围较广^[14]。ESWL 碎石时冲击波所造成的组织损伤很大程度取决于能量密度 (energy density, ED)^[15],主要表现为冲击波作用的区域肾实质血管破裂,损伤范围较局限。两组 Cys-C 均在术后 6 h 出现明显升高,与术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但 ESWL 组出现峰值时间迟于 URS 组,这可能与 ESWL 碎石后碎石块堵塞输尿管致肾小球滤过率进一步降低有关。两组 Cys-C 术后 72 h 均未降至术前水平 ($P < 0.05$)。不管是在 URS 组还是 ESWL 组中反映肾小管损伤的 NGAL 及 KIM-1 在术后 2 h 均出现明显升高,与术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而反映肾小球损伤的 Cys-C 在术后 2 h 与术前比较差异无统计学意义,说明 URS 和 ESWL 术后肾小管的损伤表达早于肾小球的损伤表达。

综上所述,URS 与 ESWL 在治疗肾结石过程中,对老年性患者的肾功能均会产生不同程度的损害,但该损害是可逆的。研究结果显示 2 种手术后 NGAL、KIM-1 明显升高时间及恢复至术前水平的时间均早于 Cys-C,提示 2 种术式对肾小管的损害及恢复均早于对肾小球损害,且随时间呈一定规律性变化。因此,对于治疗 < 2 cm 的结石,2 种手术方式对老年性患者肾功能的影响差异不大,但行 ESWL 治疗对老年性患者肾小管的损伤程度轻于 URS,且恢复时间要快于 URS。

[参考文献]

- 1 Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study [J]. BJU Int, 2017, 120(1): 109–116.
- 2 曾国华, 朱玮. 输尿管软镜钬激光碎石术: 热潮中的冷思考 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(3): 169–172.
- 3 Leem A Y, Park M S, Park B H, et al. Value of Serum Cystatin C measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery [J]. Yonsei Med J, 2017, 58(3): 604–612.
- 4 Benli E, Ayyildiz S N, Cirrik S, et al. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the Kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine [J]. Int Braz J Urol, 2017, 43(5): 887–895.
- 5 Janak J C, Stewart I J, Sosnov J A, et al. Urinary Biomarkers are Associated with Severity and Mechanism of Injury [J]. Shock, 2017, 47(5): 593–598.
- 6 厉兆春, 张树立, 张勇. 脓毒症急性肾损伤 NGAL、KIM-1、Cys-C 联检对肾脏替代治疗预后的预测价值研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 619–623.
- 7 Wada E, Suganuma K, Shibata S, et al. Usefulness of urinary NGAL levels during an operation in a patient with septic shock and acute kidney injury for determining postoperative initiation of renal replacement therapy: a case study [J]. JA Clin Rep, 2018, 4(1): 33–38.
- 8 Siddappa P K, Kochhar R, Sarotra P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: An early biomarker for predicting acute kidney injury and severity in patients with acute pancreatitis [J]. JGH Open, 2018, 3(2): 105–110.
- 9 Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, et al. The utility of neutrophil gelatinase associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients [J]. Biomark Res, 2019, 7: 4.
- 10 Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2014, 36(10): 1559–1563.
- 11 杨宏伟, 牛文彦. 探讨 uKIM-1、IL-6、T 细胞亚群在脓毒症急性肾损伤中早期检测的意义 [J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(2): 145–147, 155.
- 12 Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(1): 125–132.
- 13 Volpon L C, Sugo E K, Carlotti A P. Diagnostic and prognostic value of serum Cystatin C in critically ill children with acute kidney injury [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): e125–e131.
- 14 Neisius A, Lipkin M E, Rassweiler J J, et al. Shockwave lithotripsy: The new phoenix [J]. World J Urol, 2015, 33(2): 213–221.
- 15 Cocuzza M, Colombo J R Jr, et al. Outcomes of flexible ureteroscopic lithotripsy with holmium laser for upper urinary tract calculi [J]. Int Braz J Urol, 2018, 34(2): 143–149.

(收稿日期: 2019-09-27)