

感染性结石的相关临床易感因素研究

苏晓伟¹ 王大明¹ 丁德茂¹ 谢栋栋¹ 章大钊¹ 吕洁¹ 于德新¹

[摘要] 目的:探讨感染性结石的相关临床易感因素,并且分析各种结石成分的临床特点差异。方法:回顾性分析 2015 年 6 月—2020 年 8 月于安徽医科大学第二附属医院行手术治疗的上尿路结石患者,根据结石成分分析分为草酸钙结石组、感染性结石组、尿酸结石组,将各临床因素与感染性结石的相关性进行 Logistic 回归分析,采用方差分析或卡方检验分析 3 组临床特点差异。结果:1604 例患者纳入研究,草酸钙结石组 1087 例,感染性结石组 250 例,尿酸结石组 267 例,感染性结石的发生与患者年龄、女性、尿路感染、尿细菌培养阳性有显著相关性,与其他因素无相关性,3 组临床特点分析有显著差异($P < 0.05$),感染性结石组年龄最小,感染性结石组在女性患者比例、结石复发率、尿路感染比例、尿细菌培养阳性比例及尿 pH 值显著高于其他两组,尿培养最多的细菌为大肠埃希菌。结论:感染性结石的发生与年龄、女性、尿路感染、尿细菌培养阳性明显相关,感染性结石的发生趋向年轻化,非脲酶细菌明显增多。

[关键词] 感染性结石;临床易感因素;鸟粪石;碳酸磷灰石

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.04.008

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Clinical factors associated with susceptibility to infection stone formation

SU Xiaowei WANG Daming DING Demao XIE Dongdong
ZHANG Dazhao LV Jie YU Dexin

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China)

Corresponding author: YU Dexin, E-mail: Urology_ydx@126.com

Abstract Objective: To investigate the clinical factors associated with susceptibility to infection stone formation and to analyze the variations in the clinical characteristics of stones with different compositions. **Methods:** We retrospectively analysed patients with upper urinary calculi who underwent surgical treatment in Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2015 to August 2020. The patients were divided into calcium oxalate stone group, infectious stone group and uric acid stone group according to the analysis of stone composition. The correlation between clinical factors and infectious stones were analyzed by logistic regression analysis. The clinical characteristics of the three groups were analyzed by ANOVA or chi square test. **Results:** A total of 1604 patients were included in the study. There were 1087 cases in calcium oxalate stone group, 250 cases in infectious stone group and 267 cases in uric acid stone group. The occurrence of infection stones was significantly associated with the patient's age, female, urinary tract infection and positive urine bacterial culture. It has nothing to do with other factors. There was significant difference in clinical characteristics among the three groups ($P < 0.05$). The infection stone group was the youngest. The proportion of female patients, stone recurrence rate, urinary tract infection rate, positive rate of urinary bacterial culture and urine pH value in the infectious stone group were significantly higher than those in the other two groups. *Escherichia coli* was the most cultured bacteria in urine. **Conclusion:** The incidence of infectious stones was significantly correlated with age, female, urinary tract infection and positive culture of urinary bacteria. In addition, the incidence of infectious stones tended to be younger and non-urease bacteria increased significantly.

Key words infection stone; clinical susceptibility factors; struvite calculus; apatite carbonate

感染性结石又称鸟粪石,是指由可产生脲酶的微生物感染所引起的结石,主要由磷酸镁铵和碳酸磷灰石组成,约占尿路结石总体的 15%^[1],其生长速度快,复发率高,如不积极治疗,易发展为慢性肾盂肾炎,甚至可导致肾功能衰竭和尿源性败血症^[2]。治疗感染性结石的手术方式较多,术后常见并发症为感染,严重者甚至出现感染性休克,为防

止术后严重并发症及做好感染性结石的预防,本研究回顾性分析感染性结石相关临床易感因素,为感染性结石的处理和预防提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 6 月—2020 年 8 月于我院行经皮肾镜或输尿管软镜取石手术治疗的上尿路结石患者 1604 例,其中男 1002 例(62.5%)、女 602 例(37.5%);年龄 14~85 岁,平均(50.84±12.92)

¹安徽医科大学第二附属医院泌尿外科(合肥,230601)
通信作者:于德新,E-mail:Urology_ydx@126.com

岁,平均 BMI(24.08 ± 3.13) kg/m²,其中 150 例(9.4%)患者有糖尿病,378 例(23.6%)患者合并高血压病,1205 例(75.1%)患者合并尿路感染,365 例(22.8%)患者尿细菌培养阳性,采用红外光谱自动分析仪(二代)分析结石成分构成,根据结石成分筛选出感染性结石组(磷酸镁铵结石、碳酸磷灰石或尿酸铵结石含量大于 25%)^[3]、单纯草酸钙结石组(一水草酸钙、二水草酸钙)、尿酸结石组。

1.2 研究方法

收集患者的临床资料,设计调查表,统计一般资料:性别、年龄、BMI;收集病史包括结石病史、绝经史、糖尿病、高血压;检验指标:尿常规、尿细菌培养(中段尿或肾盂穿刺尿)、血肌酐、血尿酸、甘油三酯等。纳入标准:上尿路结石行手术治疗,临床资料齐全的患者;排除标准:临床资料不全,合并有泌尿系解剖异常、神经源性膀胱、髓质海绵肾或家族遗传性疾病,长期放置导尿管或支架管,长期服用激素或免疫抑制剂的患者。分析各因素与感染性结石的相关性,并且分析感染性结石、草酸钙结石、尿酸结石 3 种结石成分的临床特点差异。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析处理,进行方差齐性检验,正态性检验,计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用 Logistic 回归分析,评估各临床变量与感染性结石的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间计量资料之间的比较采用 t 检验或方差分析,组间计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。

2 结果

2.1 结石成分分析

草酸钙结石组 1087 例(66.8%),感染性结石组 250 例(15.6%),尿酸结石组 267 例(16.6%)。

2.2 临床因素与感染性结石相关分析

本研究共有 250 例患者结石成分分析为感染性结石,将年龄、性别、BMI、绝经史、结石初发/复发、糖尿病、高血压、甘油三酯、有无尿路感染、尿细菌培养、尿 pH 与感染性结石的相关性进行 Logistic 回归分析,感染性结石的发生与患者年龄($OR = 0.978, 95\%CI: 0.966 \sim 0.989, P < 0.001$)、女性($OR = 3.55, 95\%CI: 2.630 \sim 4.793, P < 0.001$)、尿路感染($OR = 1.848, 95\%CI: 1.214 \sim 2.814, P = 0.004$)、尿细菌培养阳性($OR = 1.792, 95\%CI: 1.300 \sim 2.470, P < 0.001$)有显著相关性,与结石是否复发、女性有无绝经、有无糖尿病、高血压病、BMI、甘油三酯及尿 pH 值无相关性(表 1)。

2.3 三类结石成分各临床特点比较

根据三类结石成分分组,通过卡方检验分析 3 个组在性别、初复发、有无糖尿病、有无高血压、有无尿路感染、细菌培养是否阳性上差异有统计学意

义($P < 0.05$),通过方差分析发现 3 个组年龄、BMI、血尿酸、肌酐、甘油三酯、尿 pH 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。感染性结石组年龄最小,尿酸结石组年龄最大;感染性结石组女性比例(66%)显著高于其他两组;感染组结石复发率最高(53.2%),显著高于其他两组;感染性结石组尿路感染病例数、尿细菌培养阳性例数明显高于其他两组;感染性结石组尿 pH 值明显高于其他两组。尿酸结石组平均 BMI 值、糖尿病、高血压患者例数明显高于其他两组;尿酸结石组平均血尿酸、肌酐、甘油三酯水平明显高于其他两组(表 2)。

2.4 三类结石细菌培养特点

感染性结石组尿细菌培养阳性 94 例,其中最多的为大肠埃希菌 49 例、奇异变形杆菌 12 例、肺炎克雷伯菌 6 例;草酸钙结石组细菌培养阳性 211 例,最多为大肠埃希菌 103 例、粪肠球菌 20 例、无乳链球菌 12 例;尿酸结石组细菌培养阳性为 60 例,最多为大肠埃希菌 24 例、粪肠球菌 8 例,肺炎克雷伯菌 5 例。

表 1 各临床特征与感染性结石 Logistic 回归分析

| 项目 | EXP(B) | 95%CI | | P |
|---------|--------|-------|-------|--------|
| | | 下限 | 上限 | |
| 年龄 | 0.978 | 0.966 | 0.989 | <0.001 |
| 性别(女) | 3.55 | 2.630 | 4.793 | <0.001 |
| BMI | 0.996 | 0.950 | 1.044 | 0.872 |
| 绝经 | 1.000 | 0.671 | 1.490 | 0.998 |
| 复发性结石 | 1.277 | 0.954 | 1.708 | 0.100 |
| 高血压 | 0.642 | 0.423 | 0.974 | 0.312 |
| 糖尿病 | 0.604 | 0.326 | 1.120 | 0.110 |
| 甘油三酯 | 0.953 | 0.812 | 1.119 | 0.559 |
| 尿 pH | 1.053 | 0.971 | 1.143 | 0.213 |
| 尿路感染 | 1.848 | 1.214 | 2.815 | 0.004 |
| 尿细菌培养阳性 | 1.792 | 1.30 | 2.47 | <0.001 |

3 讨论

感染性结石形成主要是由尿液中的解脲酶微生物产生脲酶,分解尿中的尿素,持续产生氨和二氧化碳,氨溶于水中产生铵,形成碱性尿。在这种碱性环境中,铵与镁、磷酸盐和水形成六水磷酸镁铵结石。而二氧化碳产生的碳酸根与尿液中的钙离子、磷酸根离子形成碳酸磷灰石,导致感染性结石的形成^[4]。传统研究分析发现常见的产脲酶细菌有变形杆菌属、克雷伯菌属、假单胞菌属和葡萄球菌属,其中最为常见的是奇异变形杆菌,55%的葡萄球菌产生脲酶,仅有 1.4%的大肠埃希菌产生脲酶^[4-5]。最早的研究发现细菌培养可以用来预测结石的组成,因为鸟粪石含量大于 80%的结石总是含有解脲细菌,而非传统的产脲酶细菌大多是从

鸟粪石含量小于 20% 的石头中分离出来^[6]。最近对感染性结石细菌形态的研究表明,非脲酶细菌的流行率越来越高,Paonessa 等^[7]在接受 PCNL 治疗的患者中研究了尿液和结石的细菌培养,23% 的鸟粪石患者检出非脲酶形成细菌。Parkhomenko 等^[8]采用严格定义的(>50% 鸟粪石组成)感染性结石的细菌检测,发现传统产脲酶菌仅在半数阳性结石培养物中发现,大肠杆菌和肠球菌的分离率分别为 18% 和 12%。大肠杆菌在感染性结石患者中发病率的增加是由多种感染引起的,这种病原体由

于其复制时间短而更常见,另外有研究指出质粒介导的脲酶基因转移为一种可能的机制^[6]。本研究同样发现感染性结石组大肠埃希菌检出率高,感染性结石与尿细菌培养阳性、尿路感染明显相关,感染性结石组尿路感染及细菌培养阳性比例明显高于其他两组,说明感染性结石的患者以前或现在均有尿路感染发生。其他两组尿路感染的例数同样较高,超过 70%,近期有研究^[9]指出尿路感染与非感染性结石的形成也有一定关系。

表 2 三组结石临床因素比较

| 项目 | 感染性结石组(n=250) | 草酸钙结石组(n=1087) | 尿酸结石组(n=267) | 例(%), $\bar{x} \pm s$ | |
|--|---------------|----------------|---------------|-----------------------|--------|
| | | | | χ^2 | P |
| 性别 | | | | 102.73 | <0.001 |
| 男 | 85(34) | 732(67.3) | 185(69.3) | | |
| 女 | 165(66) | 355(32.7) | 82(30.7) | | |
| 初复发 | | | | 7.94 | 0.019 |
| 初发 | 117(46.8) | 579(53.3) | 158(59.2) | | |
| 复发 | 133(53.2) | 508(46.7) | 109(40.8) | | |
| 年龄/岁 | 47.87±13.15 | 50.14±12.55 | 56.50±12.61 | | <0.001 |
| 糖尿病 | 14(5.6) | 85(7.8) | 51(19.1) | 37.09 | <0.001 |
| 高血压 | 36(14.4) | 236(21.7) | 106(39.7) | 52.32 | <0.001 |
| 尿路感染 | 218(87.2) | 796(73.2) | 191(71.5) | 23.43 | <0.001 |
| 尿细菌培养 | 94(37.6) | 211(19.4) | 60(21.7) | 38.27 | <0.001 |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 23.79±3.32 | 23.99±3.03 | 24.71±3.27 | | 0.001 |
| 尿酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 308.80±95.55 | 340.95±93.49 | 394.48±112.21 | | <0.001 |
| 甘油三酯/(mmol·L ⁻¹) | 1.32±0.91 | 1.42±1.03 | 1.67±1.33 | | <0.001 |
| 尿 pH | 6.39±0.62 | 6.15±0.91 | 5.72±0.56 | | <0.001 |
| 肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 89.20±56.52 | 85.75±43.48 | 112.77±58.92 | | <0.001 |

本研究中总的男性患者例数高于女性,男性比女性更易患结石病,但感染性结石组女性患者例数明显高于男性,女性占比感染性结石组(66%)均高于草酸钙结石组(32.7%)及尿酸结石组(30.7%),国内两项大样本多中心的研究同样证实女性患者多为感染性结石,这与女性容易发生尿路感染有关^[10-11]。本研究发现年龄与感染性结石的发生明显相关,感染性结石组的年龄显著小于其他两组。Talati 等^[12]研究同样指出感染性结石多见于年轻患者,尿酸结石多见于高龄患者,这与年龄的增大,尿 pH 降低及肾脏老化和环境变化有关。本组研究发现尿酸结石组在年龄、血肌酐、血尿酸显著高于其他两组,尿 pH 明显低于其他组,充分证明了以上观点。

本组研究发现感染性结石组复发结石的比例(53.2%)明显高于草酸钙结石组(46.7%)及尿酸结石组(40.8%),感染性结石容易复发,生长速度极快,4~6 周足以形成结石,复发率高达 50%^[4],另外有研究^[13-14]指出草酸钙结石有向磷酸钙结石强烈转化的趋势,肾结石磷酸化是结石复发的关键

因素。Zeng 研究^[15]同样证明复发性结石患者的结石成分是随时间而转变,在无性别差异的患者调查中,有 32.9% 的患者存在结石成分的改变,在 15.7% 的草酸钙结石和 51.7% 的感染性结石中发现了从草酸钙到感染性结石的主要成分转变,而感染性结石患者则可发展为尿酸性结石或草酸钙性结石。

糖尿病虽然容易诱发或加重患者泌尿系感染,可能造成泌尿系结石伴感染,但与感染性结石的发生无明显相关,研究^[16-18]表明糖尿病患者中尿酸结石的比例明显高于非糖尿病患者,糖尿病患者尿 pH 值更低,尿中葡萄糖竞争性抑制尿酸重吸收,尿酸盐、草酸盐的排泄量及饱和度高于对照组,另外胰岛素抵抗促进 24h 尿中水解酶的改变,从而导致酸性尿增多和低柠檬酸尿,这些都是结石形成的重要危险因素,糖尿病患者以尿酸及草酸钙结石多见。本组研究同样证实这一点,糖尿病与感染性结石无相关性,尿酸结石组糖尿病患者占比(19.1%)显著高于草酸钙结石组(7.8%)和感染性结石组(5.6%)。另外本组研究发现高血压、BMI、甘油三

酯与感染性结石的发生无相关性,尿酸结石组高血压患者(39.7%)显著高于草酸钙结石组(21.7%)和感染性结石组(14.4%),这与代谢综合征患者低柠檬酸尿和高尿酸排泄有关,容易导致尿酸结石的形成^[19-20]。

综上所述,年龄、女性,尿路感染、尿细菌培养阳性与感染性结石的发生明显相关,发现感染性结石的发生趋向年轻化,非脲酶细菌明显增多。另外感染性结石与糖尿病、高血压、BMI、高脂血症无相关性。通过以上研究发现感染性结石的相关易感因素及与其他类型结石的临床特点差异,更加有利于指导临床对感染性结石进行筛选、治疗和预防。

参考文献

- [1] Thomas B, Tolley D. Concurrent urinary tract infection and stone disease: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2008, 5(12): 668-675.
- [2] Espinosa-Ortiz E J, Eisner B H, Lange D, et al. Current insights into the mechanisms and management of infection stones[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(1): 35-53.
- [3] Nevo A, Shahait M, Shah A, et al. Defining a clinically significant struvite stone: a non-randomized retrospective study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(4): 585-591.
- [4] Bichler K H, Eipper E, Naber K, et al. Urinary infection stones[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19(6): 488-498.
- [5] Gault M H, Longerich L L, Crane G, et al. Bacteriology of urinary tract stones[J]. *J Urol*, 1995, 153(4): 1164-1170.
- [6] Flannigan R, Choy W H, Chew B, et al. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies[J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(6): 333-341.
- [7] Paonessa J E, Gnessin E, Bhojani N, et al. Preoperative Bladder Urine Culture as a Predictor of Intraoperative Stone Culture Results Clinical Implications and Relationship to Stone Composition[J]. *J Urol*, 2016, 196(3): 769-774.
- [8] Parkhomenko E, De Fazio A, Tran T, et al. A Multi-Institutional Study of Struvite Stones: Patterns of Infection and Colonization[J]. *J Endourol*, 2017, 31(5): 533-537.
- [9] Bauza J L, Pieras E C, Grases F, et al. Urinary tract infection's etiopathogenic role in nephrolithiasis formation[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 118: 34-35.
- [10] Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China[J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 801-809.
- [11] 高逢彬, 王谦, 王荣江, 等. 浙江省泌尿系结石患者的结石成分分析(附 4423 例报告)[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(8): 619-624.
- [12] Talati V M, Soares R, Khambati A, et al. Trends in urinary calculi composition from 2005 to 2015: a single tertiary center study[J]. *Urolithiasis*, 2020, 48(4): 305-311.
- [13] Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes[J]. *J Urol*, 2003, 169(6): 2026-2029.
- [14] 王伟, 马凤宁, 彭瑞鲜, 等. 复发性尿路结石成分变化的发生情况及危险因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(10): 752-756.
- [15] Zeng G, Zhao Z, Wu W, et al. Interconversion of stone composition profiles from two recurrent stone episodes in stone formers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(7): 1019-1024.
- [16] Nerli R, Jali M, Guntaka A K, et al. Type 2 diabetes mellitus and renal stones[J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 180.
- [17] Hartman C, Friedlander J I, Moreira D M, et al. Differences in 24-h urine composition between nephrolithiasis patients with and without diabetes mellitus[J]. *BJU Int*, 2015, 115(4): 619-624.
- [18] Prasanchaimontri P, Monga M. Predictive Factors for Kidney Stone Recurrence in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Urology*, 2020, 143: 85-90.
- [19] Valente P, Castro H, Pereira I, et al. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? [J]. *Cent European J Urol*, 2019, 72(3): 276-279.
- [20] Hartman C, Friedlander J I, Moreira D M, et al. Does hypertension impact 24-hour urine parameters in patients with nephrolithiasis? [J]. *Urology*, 2015, 85(3): 539-543.

(收稿日期: 2020-10-12)