

低能量体外冲击波碎石术研究进展

任中志¹ 魏强^{2△} 李虹^{2△}

〔摘要〕 复式脉冲低能量体外冲击波碎石术治疗尿路结石成功率高,复打率低,副作用少,无严重并发症。本文就低能量体外冲击波碎石术提高成功率、减轻结石周围组织损伤及预防结石再复发的研究进展作一综述。

〔关键词〕 尿路结石;体外冲击波碎石术;超声学

〔中图分类号〕 R691.4 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1001-1420(2013)08-0633-04

Progression of low-energy extracorporeal shock wave lithotripsy

REN Zhongzhi¹ WEI Qiang² LI Hong²

(¹Department of Urology, Guangyuan City Second People's Hospital, Guangyuan, Sichuan, 628000, China; ²Department of Urology, West China Hospital of Sichuan University)

Corresponding author: REN Zhongzhi, E-mail: 231549@qq.com

Abstract Duplex pulse low-energy extracorporeal shock wave lithotripsy(ESWL) is a high success rate, low recurrence method to treat urinary calculi, with low adverse effect and no severe complication. This article summarized the research outcomes of improvement of success rate, reducing peripheral tissue impairment and prevention of calculus recurrence of low-energy ESWL.

Key words urinary calculi; extracorporeal shock wave lithotripsy; supersonics

低能量体外冲击波碎石术(ESWL)具有对尿路结石患者侵袭性小、并发症少、术后恢复快、治疗费用低廉、部分患者可在门诊进行碎石治疗等优点。本文现就低能量 ESWL 治疗尿路结石的现状和未来发展的趋向作一综述。

1 ESWL 治疗从高能发展到低能量的实验研究

1.1 体外冲击波对生物组织的影响

高能冲击波(HESW)产生物理和生物化学的改变^[1~4]:①形态学的改变。肉眼可见肾周围、肾被膜下小的血肿及肾内轻度出血及水肿,肾皮质与髓质界限模糊;光镜下见早期为肾实质内小的出血灶、弓形静脉损伤及血栓形成,肾小管扩张,肾小球玻璃样变,治疗 1 个月后可见灶性钙化,间质及血管纤维化;电子显微镜下可见肾小管上皮细胞的微绒毛和纤毛消失,细胞内空泡形成,细胞脱屑及肾小球玻璃样变。②生物化学变化。主要反映肾功能的细胞酶和相关蛋白在血液和尿液中含量显著提高,如 N-乙酰 β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、γ-谷氨转氨酶(γ-GT)、尿微量蛋白、转铁蛋白、尿视黄醇白蛋白等。这种损伤在治疗 2 个月内大部分可逆转恢复。若原有肾功能减退或多次 HESW 损伤,也可导致恢复时间明显延长或造成不可逆性损伤。研究表明,致伤动物在 HESW 的作用下,ET-1 的释放及基因表达具有相同的趋势,即伤后即刻至 24 h,其 ET-1 释放 mRNA 转录明显增高,1 周后恢复正常^[5]。提示 HESW 是导致 ET-1 释放及基因

表达紊乱的重要力学因素;mRNA 转录增强可能是 HESW 对 ET-1 调节反应的分子病理学基础。

肾血流及机体凝血和纤溶系统的变化:研究表明,在 HESW 作用后,早期机体存在血液高凝纤溶亢进状态,可能与肾损害有关。也发现肾脏冲击区域肾血表现为低速高阻型,在非冲击区域,肾血流速度明显提高,此种改变多在 1 周后恢复,而冲击区损伤在 1 个月后才得以修复^[6,7]。

1.2 体外冲击波损伤性结石复发的因素

其因素主要有^[8,9]:①冲击波能量在瞬间爆发,结石碎裂产生的冲击力使一些微小结石颗粒嵌入黏膜,引起黏膜坏死脱落,钙病理性沉着,结石复发。②冲击波损伤肾盂黏膜,乳头坏死脱落,形成异质成核,导致结石形成。③冲击波致肾脏损伤后,尿液中大分子物质如骨桥蛋白增加以及尿钙增加,成石成分分泌增多,易再形成结石。研究结果表明,冲击波对肾脏损伤的程度直接影响着碎石患者术后复发率的高低。

1.3 低能量复式冲击波减小组织损伤的动物实验研究^[10]

复式冲击波是在特定时间范围内连续产生两个脉冲波,形成空化效应(doble cavieation),使冲击波能量集中指向靶区中心,从而增强冲击波碎石效果。国内采取活体猪进行系列液电式复式冲击波与单式冲击波以及电磁式冲击波,对比分析组织损伤范围及组织学改变,在 8 kV 冲击 1 000 次条件下,单式冲击波与复式冲击波导致肾脏损伤的范围分别为 18 mm×15 mm×3 mm 和 14 mm×11 mm×2 mm,输尿管损伤范围分别为 42 mm 和 30

¹广元市第二人民医院泌尿外科(四川广元,628000)

²四川大学华西医院泌尿外科

△审校者

通信作者:任中志,E-mail:231549@qq.com

mm;病理检查显示复式和单式冲击波对肾脏及输尿管的各层结构均可以造成以出血为特征的可逆性损伤,很少产生瘢痕组织。与电磁式冲击波比较,复式冲击波碎石效果更好,并不增加组织损伤。大量的动物实验和临床应用研究表明:低能量 ESWL 治疗能减轻结石周围组织的损伤。

2 低能量 ESWL 治疗尿石症的临床应用

采用低能量 ESWL 治疗尿石症,患者痛感较轻,组织损伤较小,而且焦点更为精确^[11],逐层剥离,碎石屑细小,易随尿液排出体外。国内报告采用 HB-V 型低能量碎石机治疗尿路结石 234 例,肾结石每次治疗次数 1 000~3 000 次,工作电压 3~9 kV,肾结石粉碎率 100%,2 个月内排空率 81.0%。输尿管结石每次治疗次数 1 200~4 800 次,工作电压 4~9 kV,结石粉碎率 99.3%,2 周内结石排空率 99.3%。几乎所有患者术后出现肉眼血尿,均轻微,肾结石术后血尿 12 h 内消失,输尿管结石术后血尿 1~2 次后消失。2.1% 患者出现局部皮肤红斑,1.2% 患者出现输尿管绞痛,5.1% 患者有输尿管石街形成,1 例伴发热,经再次 ESWL 治疗,石街消失并退热,无严重并发症^[12]。有人报告国内较早使用低能量 CS-2000MP 型碎石机治疗泌尿系结石患者 4 628 例,工作电压 3.5~7.0 KV,每次冲击波治疗 1 500~2 000 次以内,频率为 40 次/min,疗效满意,结石复发率低,高血压病发生率与未行 ESWL 治疗的人群高血压病发生率相近^[13]。有人采用低能量 ESWL 治疗术后复发性结石患者 112 例,疗效较好,无严重并发症^[14]。

国内报告采用复式脉冲 HB-ESWL-VG 型低能量体外冲击波碎石机治疗上尿路结石患者 717 例,工作电压 3~9 kV,单次冲击次数 1 000~3 000 次,肾结石平均冲击次数 2 300 次,输尿管结石平均冲击 2 800 次,肾上、中盏结石排净率 89.5%,复打率 13.2%;下盏结石排净率 81.6%,复打率 17.4%;肾盂结石排净率 92.9%,复打率 5.7%;输尿管结石总排净率 95.2%,总复打率 6.4%。在碎石过程中,14.9% 患者出现轻度疼痛,95.8% 患者出现肉眼血尿,1~3 天后血尿消失,无肾周血肿等严重并发症^[15]。

3 低能量 ESWL 联合腔道微创技术综合治疗复杂性泌尿系结石

近几年来,国内出现了低能量 ESWL 治疗与腔道微创技术联合处理泌尿系结石的研究:①有人报告 105 例小儿肾结石患者诊治资料,结果:68 例共治疗 92 次,结石完全排空 57 例(83.8%);1 次 ESWL 治疗成功 47 例(69.1%),2 次治疗 18 例(26.5%),3 次治疗 2 例(4.4%);2 例石街患者采用输尿管镜术治疗成功;33 例接受经皮肾微造瘘输尿管镜碎石术(MPCNL)治疗者,一期采用经皮

肾取石术(PCNL)治疗成功 24 例(72.7%),二期采用 PCNL 治疗成功 9 例(27.3%);3 例伴肾盂输尿管结石连接部梗阻者同时行顺行肾盂输尿管内切开术;一期结石清除率为 72.7%(24 例),二期结石清除率为 87.9%(29 例);联合 ESWL 治疗 4 例,总结石清除率为 97%;4 例接受开放手术者,2 例同时行肾盂输尿管成形术,1 例多发结石患者术后剩余结石^[16]。②有人报告采用经皮肾穿刺输尿管镜治疗输尿管上段石街患者成功^[17],为低能量 ESWL 治疗后并发症的处理提供了一种新途径。③有学者报告对输尿管结石患者先行 ESWL 治疗^[18],24 h 内再行输尿管镜下气压弹道碎石;对于肾结石及输尿管镜碎石困难的输尿管上段结石患者,先一期行经皮肾微穿刺造瘘术,5~7 天后行 ESWL 治疗,24 h 内再经肾造瘘通道行输尿管镜下气压弹道碎石取石术,降低了腔内手术难度,缩短了腔内操作时间,提高了结石排净率。④复杂性上尿路结石的综合治疗需制定个体化方案^[19];MPCNL 结合其他微创技术治疗复杂性上尿路结石患者,有利于减少损伤,降低并发症,提高碎石取石效果。有人报告 73 例,ESWL 在 MPCNL 术后 10~30 天进行,取得了较好临床效果^[19]。

4 低能量 ESWL 结合 α_1 -肾上腺受体阻滞剂的治疗

输尿管存在 α_1 -肾上腺素受体,最近 α_1 -受体阻滞剂对结石的促排作用又被拓展为 ESWL 的辅助治疗手段^[20~22]。研究证明,在用 ESWL 治疗 >10 mm 肾结石时,坦索罗辛作为辅助疗法联用 ESWL 更安全有效,并且还可减少 ESWL 后镇痛药的使用量。坦索罗辛对促排 <5 mm 远段输尿管结石是有效的,对于较大的结石,可以作为 ESWL 的辅助疗法来提高其无石率。由于 α_1 -受体阻滞剂可作用于前列腺和膀胱颈,在对 BPH 患者上尿路结石采用 ESWL 治疗后,使用坦索罗辛更有优越的辅助治疗价值。

5 低能量 ESWL 配合尿石症预防饮食管理软件的应用价值

采用低能量 ESWL 治疗后,为长期预防结石复发,合理的饮食结构非常重要。根据国内最新尿石症预防饮食管理^[23,24],开发在 Microsoft Visual net2003 平台上的饮食管理软件上可获得完整饮食管理目标值:增加液体饮入量,保持尿量 2 000~2 500 ml/d;动物蛋白食物可食部分摄入量 <175 g/d,钙 800~1 000 mg/7d,富含草酸食物可食部分摄入量 <50 g/d,钠 <3 300 mg/d,富含嘌呤食物可食部分摄入量 <70 g/d,镁 350~700 mg/7d;维生素 A,男性为 80~3 000 μ g/d,女性为 700~3 000 μ g/d。统计尿石症患者一天的摄入营养成分并进行计算分析,可提供饮食预防方案。临床应用

于肾结石患者的饮食调整,效果满意^[24]。

6 低能量 ESWL 治疗尿石症后结石成分分析的重要性

国内对 284 例泌尿系结石成分进行分析,发现各种类型结石患者中均有代谢异常,总发生率为 92.1%,其中高钙尿症 14.1%,高尿酸尿症 28.3%,高草酸尿症 21.5%,高尿磷 28.8%,低枸橼酸尿症 67%,低尿镁症 41.9%,低尿素 34%,高胱氨酸尿症 2.1%。因此认为结石复发与多种代谢异常关系密切,确定结石成分及评价患者的代谢水平对泌尿系结石的成因、治疗和预防有重要意义^[25]。

7 中西医药物对体外冲击波致肾脏损伤保护作用的研究

低能量 ESWL 治疗对肾脏仍有一定的损伤,特别是少许患者已出现 ESWL 过度治疗,故应重视肾脏保护。

7.1 西药对体外冲击波致肾脏损伤保护的研究及应用

维拉帕米和超氧化物歧化酶对体外冲击波致肾脏损伤有保护作用^[26]。研究表明 ESWL 可造成不同程度肾损伤,如肾小球出血、间质充血、尿蛋白升高等。动物实验和临床研究认为钙离子拮抗剂维拉帕米和硝苯地平对 ESWL 肾功能损害均有保护作用^[27]。

7.2 中药对体外冲击波致肾脏损伤保护的研究及应用

临床研究认为人参总皂苷具有抑制自由基的产生^[28]、保护 SOD 活性和抗脂质过氧化物的作用,并可通过缩短钙通道开放时间和开放概率,保护细胞膜的稳定性和完整性,并刺激肾组织释放前列腺素,抑制血栓形成,扩张肾血管,疏通微循环,增加肾血流量和肾小球滤过率,提高肾脏对缺血、缺氧的耐受力,对孤立肾、对侧肾功能不良有过多碎石史者及幼儿、老年人、肾内已有感染者行 ESWL 术时使用人参总皂苷是有益的。研究表明黄芪较盐酸维拉帕米更能减轻对体外冲击波致肾脏组织的损伤,使机体恢复更快;黄芪能直接清除氧自由基,对抗生物氧化作用,并且有钙拮抗作用,同时可降低局部内皮素浓度,促进损伤肾组织修复。

8 低能量 ESWL 发展的展望

低能量 ESWL 治疗是较好的微创医疗技术之一,对其有如下展望:①继续进行低能量体外冲击波源的优化基础研究。②B 超、X 线定位系统操作数字程控化的研究逐渐发展到制作碎石机操作机器人。③尽量使基层单位碎石患者能完成结石成分分析。④尽量使基层单位碎石患者拥有个体化预防尿石症复发的饮食软件。⑤尽量使基层单位门诊和急诊碎石患者病历资料有管理软件,特别是

远期并发症,如结石复发和高血压病等统计管理及随访等。⑥扩大泌尿系结石治疗医师和技师的知识面,培养更多的新型结石治疗医师,不但会操作碎石机,也要知晓开放和腔道微创等手术治疗,掌握结石病的复发及预防,使其对泌尿系结石治疗全程掌控自如,从而有利于碎石工作的发展。

[参考文献]

- 1 张祖豹,管梁,朱承漠,等. ESWL 对肾功能的影响[J]. 中华泌尿外科杂志,1991,12(3):175-176.
- 2 夏同礼,梁丽莉,孔祥田,等. 体外冲击波对肾脏损伤量效关系的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志,1994,15(4):292-293.
- 3 申鹏飞,余大敏,张时纯,等. ESWL 对肾、输尿管影响的动物实验及临床观察[J]. 中华泌尿外科杂志,1994,15(4):295-299.
- 4 江军,方玉华,靳风烁,等. 高能冲击波与肾脏损伤量效关系的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志,1994,15(3):196-171.
- 5 李黔生,方玉华,靳风烁,等. 高能冲击波致肾损伤时 ET-1 释放及 mRNA 表达的实验及临床研究[J]. 中华泌尿外科杂志,1998,19(9):519-521.
- 6 孟庆军,周惜才,章泳裳. ESWL 对机体凝血及纤溶系统的影响和钙拮抗剂的防护性作用[J]. 中华泌尿外科杂志,1996,17(10):321-623.
- 7 唐宝元,白俊,邹苏娅,等. 高能冲击波对肾脏血流动力学影响的检测及临床意义[J]. 中华泌尿外科杂志,1997,18(12):759.
- 8 林桂亨,李焕军,邱立宝,等. 体外冲击波碎石术对结石形成危险因素的影响[J]. 中华泌尿外科杂志,2000,21(8):491-493.
- 9 郭振家,谭保赋,林桂亨,等. 体外冲击波碎石后结石高复发原因的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2002,23(4):238-240.
- 10 韩见知,梁丽莉,杨信,等. 复式冲击波组织损伤的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2003,24(6):414-416.
- 11 Myers D A, Mobley T B, Jenkins J M, et al. Pediatric low energy lithotripsy with the Lithostar[J]. J Urol, 1995, 153(2):453-457.
- 12 梁丽莉,郭应禄,汤慧娣,等. HB-V 型低能量碎石机治疗上尿路结石临床报告[J]. 中华泌尿外科杂志,1998,19(8):471-473.
- 13 任中志,董震,蔡体章,等. 低能量体外冲击波碎石术治疗尿路结石 4628 例报告[J]. 临床泌尿外科杂志,2003,18(12):763.
- 14 任中志,马永江,李黔生,等. ESWL 治疗泌尿系结石术后复发性结石[J]. 中华泌尿外科杂志,1996,17(3):176-177.
- 15 张泽,李逊,夏明义,等. 复式脉冲低能量体外冲击波碎石术治疗上尿路结石(附 717 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志,2004,25(12):448-449.
- 16 吴开俊,陆伟,李逊,等. 小儿肾结石的 ESWL 和 PCNL 治疗[J]. 中华泌尿外科杂志,2004,25(2):130-133.
- 17 徐英民,邢念增,高维忠,等. 经皮肾穿刺输尿管镜治疗输尿管上段结石[J]. 中华泌尿外科杂志,2007,28(2):104-106.
- 18 尹杰,何国伟,陈向新,等. ESWL 与腔内技术联合处理复杂性上尿路结石[J]. 中华泌尿外科杂志,2004,25

- (4);240-242.
- 19 王树声,向松涛,陈志强,等.复杂性上尿路结石的微创综合治疗[J].中华泌尿外科杂志,2005,26(8):239-241.
- 20 孙西钊,叶章群.尿路结石的药物排石疗法[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(3):212-212.
- 21 Gravina G L, Costa A M, Ronehi P, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones[J]. Urology, 2005, 66(1):24-28.
- 22 Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy[J]? Urology, 2004, 64(6):1111-1115.
- 23 张泽,李逊,吴开俊,等.计算机尿石症预防饮食管理软件的刊发[J].中华泌尿外科杂志,2006,27(11):782-784.
- 24 张泽,李逊,吴开俊,等.尿石症预防饮食管理软件管理肾结石患者饮食摄入的应用价值[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(3):186-188.
- 25 何群,张晓春,那彦群.284例泌尿系结石成分分析与代谢评价[J].中华泌尿外科杂志,2005,26(11):761-764.
- 26 林宗明,方银忠,张永康,等.维拉帕米和超氧化物歧化酶对体外冲击波肾损伤保护作用[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(2):93-95.
- 27 江宏恩,张祖豹,吴瑜璇.两种钙离子拮抗剂对ESWL时保护肾功能的初探[J].中华泌尿外科杂志,1997,18(3):157-159.
- 28 廖勇彬,黄齐旺,黄晓生,等.人总皂甙对高能冲击波肾的保护作用[J].中华泌尿外科杂志,1998,19(6):309.
- 29 盛斌武,贺大林,陈兴发,等.黄芩对高能冲击波致肾损伤保护性作用的实验研究[J].中华泌尿外科杂志,2004,25(3):159-116.

(收稿日期:2012-12-23)

基因治疗在下尿路功能障碍治疗中的应用现状*

田钰¹ 廖利民^{1△} 陈国庆¹

〔摘要〕 下尿路功能障碍可由中枢和外周神经系统以及尿路上皮和逼尿肌的病变导致。随着人们对下尿路研究的不断深入,临床上出现多种治疗下尿路功能障碍的新方法和新药物,但是对症状严重的患者效果仍不尽如人意。基因治疗为下尿路功能障碍的治疗提供了一种全新的途径。本文对目前国内外基因治疗在下尿路功能障碍的应用及基因导入载体的种类和优缺点进行综述。

〔关键词〕 下尿路功能障碍;基因治疗;间质性膀胱炎;膀胱过度活动症

〔中图分类号〕 R694 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1001-1420(2013)08-0636-04

Application of gene therapy in lower urinary tract dysfunction

TIAN Yu LIAO Limin CHEN Guoqing

(Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine; Department of Urology, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Centre, Beijing, 100068, China)

Corresponding author: LIAO Limin, E-mail: lmliao@263.net

Abstract Lower urinary tract dysfunction is caused by pathophysiological alterations of central and peripheral nervous systems, as well as urothelium and detrusor. Recent researches have increased treatment options thus many new medical care and drugs have emerged for lower urinary tract symptoms. Nevertheless, doctors still experience refractory cases. Gene therapy offer a new therapeutic approach. In this article, we review the current status of gene therapy for lower urinary tract dysfunction and the advantages and disadvantages of gene delivery systems.

Key words lower urinary tract dysfunction; gene therapy; interstitial cystitis; overactive bladder

基因治疗是一种将某些遗传物质转移到患者体内,使其在体内表达,最终达到改善细胞功能和(或)治疗某种疾病的方法。由于基因治疗的有效

性和安全性存在问题,因此以往主要用于治疗威胁人类生命的疾病和缺少常规治疗方法的先天性或后天性疾病。影响基因治疗有效性和安全性的两个主要因素是基因转移系统和靶细胞。随着新的基因导入载体的出现,基因治疗效率和安全性得到提升,临床试验范围也扩大到了治疗风湿性关节炎、神经系统疾病、视神经炎、帕金森综合症、下尿路功能障碍等疾病。

* 基金项目:国家十二五科技支撑计划项目(编号 2012BA134B02),国家自然科学基金资助项目(81270847,81070607)

¹首都医科大学康复医学院,中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科(北京,100068)

[△] 审校者

通信作者:廖利民, E-mail: lmliao@263.net