

预测肾结石腔内手术后发生尿脓毒症 列线图模型的建立

李成文¹ 刘畅¹ 齐士勇²

[摘要] 目的:建立和验证预测肾结石腔内手术后发生尿脓毒症的列线图预测模型。方法:回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 5 月于天津市第四中心医院和天津医科大学第二医院行肾结石腔内手术治疗患者的临床资料,通过 logistic 回归分析确定术后发生尿脓毒症的危险因素并建立列线图预测模型。使用受试者工作特征曲线(ROC)评价列线图的预测能力,使用内部验证(Bootstrap 自抽样)方法和一致性指数(C-index)检验列线图预测效果的准确性。使用决策曲线分析(DCA)分析列线图的临床实用价值。结果:共纳入 724 例肾结石手术患者,其中有 38 例患者术后发生了尿脓毒症,logistic 回归分析显示:女性($OR = 2.451, 95\%CI: 1.044 \sim 4.574, P = 0.038$)、糖尿病病史($OR = 2.412, 95\%CI: 1.217 \sim 5.161, P = 0.013$)、术前尿白细胞升高($OR = 1.955, 95\%CI: 1.049 \sim 4.516, P = 0.037$)、尿培养阳性($OR = 3.683, 95\%CI: 2.434 \sim 10.059, P = 0.001$)、中或重度肾积水($OR = 2.491, 95\%CI: 1.500 \sim 6.349, P = 0.002$)是肾结石腔内手术后发生尿脓毒症的危险因素,使用上述危险因素通过 R 语言建立列线图预测模型。列线图模型预测尿脓毒症风险的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.754, $P < 0.05$ 。模型校准图显示预测概率与实际发生概率趋于一致。结论:通过验证的列线图预测模型对肾结石腔内手术后发生尿脓毒症的风险具有较好的预测效能,同时也是改善围术期管理的实用诊疗工具。

[关键词] 肾结石;腔内手术;尿脓毒症;危险因素;列线图

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.03.004

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A

Establishment of nomogram model for predicting urosepsis after endourological surgery for kidney stones

LI Chengwen¹ LIU Chang¹ QI Shiyong²

(¹Department of Urology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin, 300142, China; ²Department of Urology, Second Hospital of Tianjin Medical University)

Corresponding author: Qi Shiyong, E-mail: yongshiqi@126.com

Abstract Objective: To establish and validate a prognostic nomogram model for predicting the occurrence of urosepsis after endourological surgery of renal stone. **Methods:** Clinical data of 724 cases at Tianjin Fourth Central Hospital and Tianjin Medical University Second Hospital from January 2018 to May 2021 were retrospectively reviewed, and all patients underwent endourological surgery for kidney stones. Logistic regression was used to identify the risk factors for the development of postoperative urosepsis, and the prognostic nomogram model was established. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive ability of the model, and the Bootstrap method was used for internal verification by repeating sample for 1 000 times. Decision curve analysis (DCA) was applied to analyze the clinical practical value of the model. **Results:** A total of 724 patients were included, and 38 patients had postoperative urosepsis. Logistic regression analysis showed that female ($OR = 2.451, 95\%CI: 1.044 \sim 4.574, P = 0.038$), diabetes mellitus ($OR = 2.412, 95\%CI: 1.217 \sim 5.161, P = 0.013$), preoperative elevated urine WBC ($OR = 1.955, 95\%CI: 1.049 \sim 4.516, P = 0.037$), urine culture positive ($OR = 3.683, 95\%CI: 2.434 \sim 10.059, P = 0.001$), hydronephrosis ($OR = 2.491, 95\%CI: 1.500 \sim 6.349, P = 0.002$) were the risk factors of postoperative urosepsis. The nomogram prediction model was established by the above risk factors. ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of nomogram model to predict the risk of postoperative urosepsis was 0.754. The model calibration chart showed that the predicting probability was consistent with the actual occurrence probability. **Conclusion:** The validated prognostic nomogram model has good prediction efficiency for the risk of postoperative urosepsis of renal stone, and it's also a practical theragnostic tool to improve perioperative management.

Key words renal stone; endourological surgery; urosepsis; risk factors; nomogram

¹天津市第四中心医院泌尿外科(天津,300142)

²天津医科大学第二医院泌尿外科

通信作者:齐士勇,E-mail:yongshiqi@126.com

肾结石作为常见的泌尿外科疾病,在我国患病率约为 5.8%^[1],目前主要的腔内治疗方法有经皮肾镜取石术(PCNL)和输尿管软镜碎石术(RIRS)。但由于碎石过程中细菌进入患者血液,术后可能并发尿脓毒症,如果不及早诊断和及时治疗,尿脓毒症很容易发展为感染性休克,严重威胁患者的生命,病死率高达 20%~40%^[2]。近年来,基于快速序贯器官功能衰竭评分(qSOFA)评分在临床中应用于评估肾结石患者术后并发尿脓毒症^[3],有研究表明虽然该方法特异性较好,但敏感性不足,同时观测指标繁琐复杂而且观测时效略显滞后^[4]。而尿脓毒症治疗每延迟 1 个小时,生存率就会降低 7.6%^[5],因此提前预测患者术后并发尿脓毒症及早采取干预措施至关重要。

随着 RIRS 在肾结石的广泛应用,治疗肾结石的首选方案已不仅限于 PCNL,目前已有研究多聚焦 PCNL 术后并发尿脓毒症的预测^[6-8],未对肾结石这一疾病做全面研究。基于以上原因,本研究拟选用列线图建立预测模型,希望通过直观的方式预测肾结石腔内手术后是否并发尿脓毒症,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集 2018 年 1 月—2021 年 5 月在天津市第四中心医院和天津医科大学第二医院诊断为肾结石并行 PCNL 或 RIRS 的所有患者。纳入标准:①影像学资料证实为肾结石患者;②结石直径 ≥ 10 mm;③年龄 > 18 岁。排除标准:①术前行尿脓毒症者;②先天性泌尿系统畸形(马蹄肾、肾盂输尿管连接部梗阻、孤立肾、重复肾、异位肾等);③伴有恶性肿瘤、血液病、严重精神疾病者;④使用免疫抑制剂的患者;⑤临床资料不完整者。

尿脓毒症的诊断是根据 2001 年国际脓毒症定义的:手术后 48 h 内发生感染且至少出现以下 2 项:①心率 > 90 次/min;②体温 $> 38^{\circ}\text{C}$;③白细胞计数 < 4000 个/ μL 或 > 12000 个/ μL ;④呼吸频率 > 20 次/min^[9]。

1.2 数据收集与分组

收集患者术前资料,主要包括:年龄、性别、体重指数(BMI)、糖尿病病史、高血压病史、术前 1 周发热史、术前尿白细胞、术前尿培养结果、肾积水程度、结石侧别、结石大小、是否鹿角形结石和手术方式。按术后是否并发尿脓毒症将患者分为试验组和对照组。本研究为临床数据的回顾性研究,符合医学伦理学标准,并获得了医院伦理委员会的批准。

1.3 统计学方法

使用 R 语言 3.6.3 版本统计建模软件进行统计分析,使用的 R 包为“rms”和“rmda”。独立样本

t 检验用于检测具有正态分布的连续变量之间的差异。 χ^2 检验用于比较分类变量。使用多因素回归分析确定术后并发尿脓毒症的独立危险因素,并用向后逐步回归法筛选差异有统计学意义的变量。根据回归分析结论绘制列线图后,用受试者工作特征曲线(ROC)评价模型和其他单项因素对术后并发尿脓毒症的预测能力;通过自举法(Bootstrap)重复抽样 1000 次进行内部验证,比较区分度指标 C 指数差异;并进一步使用决策曲线(DCA)分析评价预测模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

通过回顾性分析,总共 724 例患者纳入该研究。本研究中患者中位年龄为 53.5 岁,平均年龄为 52.99 岁。38 例患者术后发生尿脓毒症,被归为试验组,686 例术后未发生尿脓毒症,被归为对照组。

2.2 logistic 回归分析

将术后并发尿脓毒症的患者的临床资料进行对比分析,通过独立样本 t 检验和 χ^2 检验,显示术后并发尿脓毒症与性别、糖尿病病史、术前发热史、尿白细胞升高、尿培养结果、肾积水程度及鹿角形结石具有显著相关性($P < 0.05$),与年龄、BMI、侧别、高血压病史、结石大小、手术方式无明显相关性($P > 0.05$)。见表 1。

在多因素分析中,5 个因素被确定为尿脓毒症的独立危险因素:女性($OR = 2.451, 95\%CI: 1.044 \sim 4.574, P = 0.038$)、糖尿病病史($OR = 2.412, 95\%CI: 1.217 \sim 5.161, P = 0.013$)、术前尿白细胞升高($OR = 1.955, 95\%CI: 1.049 \sim 4.516, P = 0.037$)、尿培养阳性($OR = 3.683, 95\%CI: 2.434 \sim 10.059, P = 0.001$)、中或重度肾积水($OR = 2.491, 95\%CI: 1.500 \sim 6.349, P = 0.002$)。

基于以上回归分析的变量,利用 R 语言软件可视化处理模型得到列线图(图 1)。相关的临床因素包括性别、糖尿病、术前尿白细胞水平、尿培养、肾积水程度。模型 C 指数为 0.757,95%CI: 0.664~0.847,提示列线图模型具有良好的预测准确性。通过自举法内部验证后 C 指数相同,即模型预测结果与实际结果一致。校准图显示列线图与参考线有良好的拟合度(图 2),表明列线图模型预测肾结石腔内手术后并发尿脓毒症概率与观察人群实际死亡百分比有良好一致性。

2.3 ROC 曲线分析验证

建立的列线图模型预测肾结石腔内手术后并发尿脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.754, $P < 0.05$ 。其敏感度为 0.605,特异度为 0.908,显示良好的预测能力。见图 3。

2.4 DCA 曲线分析临床价值

运用 DCA 曲线评估列线图模型预测肾结石患者术后并发尿脓毒症的临床净获益情况。由图 4 可知,列线图模型阈值概率在 0.01~0.65 区间时,净获益率>0,提示该模型对于预测肾结石患者术后并发尿脓毒症的风险有较好的临床应用价值。

表 1 组间单因素分析结果

单因素	试验组 (n=38)	对照组 (n=686)	t/χ ²	P 值
年龄/岁	54.18±10.142	52.93±11.888	0.636	0.094
BMI/(kg·m ⁻²)	23.61±3.665	24.02±3.703	-0.666	0.897
性别			7.311	0.007
女	23	264		
男	15	422		
侧别			0.031	0.859
左	21	369		
右	17	317		
高血压			1.086	0.297
是	10	316		
否	28	370		
糖尿病			6.890	0.009
是	15	146		
否	23	540		
术前发热			4.357	0.037
是	9	83		
否	29	603		
尿白细胞			4.300	0.038
升高	16	186		
正常	22	500		
尿培养			16.783	0.001
阳性	20	159		
阴性	18	527		
肾积水			7.597	0.006
无或轻度	16	155		
中或重度	22	531		
结石大小			0.303	0.582
<2 cm	15	302		
≥2 cm	23	384		
鹿角形结石			5.187	0.023
是	12	117		
否	26	569		
手术方式			2.494	0.114
PCNL	15	325		
RIRS	23	361		

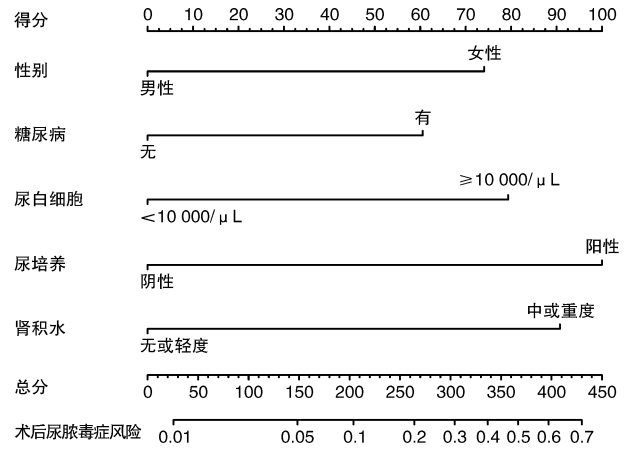


图 1 预测术后尿脓毒症的列线图

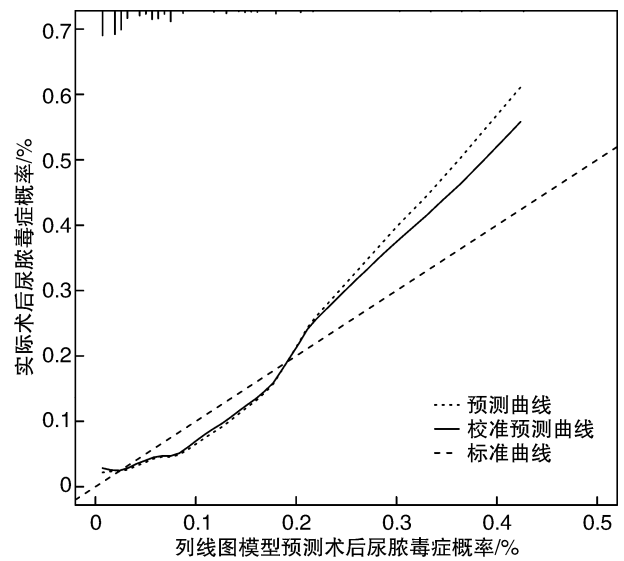


图 2 校准曲线预测评估性能

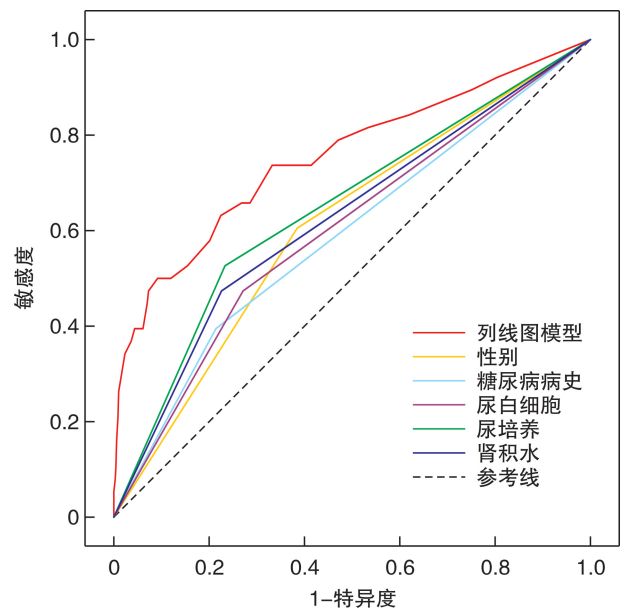


图 3 ROC 曲线

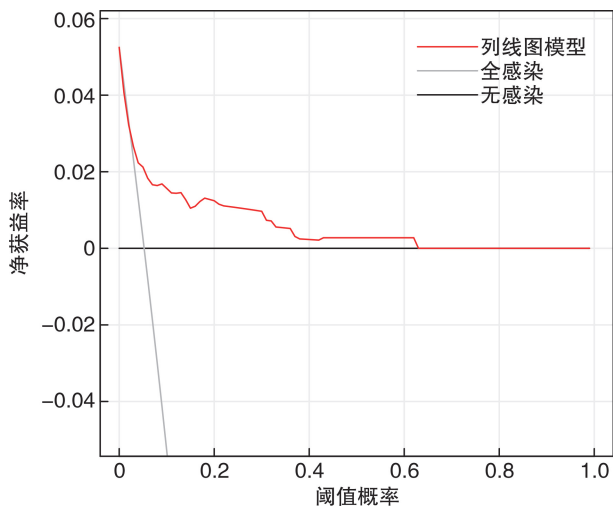


图 4 DCA 曲线

3 讨论

随着腔内手术在肾结石治疗中的广泛应用, PCNL 和 RIRS 成为主要的治疗方式, 并且具有较好的疗效, 然而尿脓毒症仍然是肾结石术后严重的并发症, 具有较高的病死率。早期确定与尿脓毒症相关的因素对于避免严重的术后事件至关重要。一旦感染在没有及时识别和干预的情况下进一步恶化, 可能会导致危及生命的并发症, 如休克和器官功能障碍。在这项研究中, 我们利用多因素分析中的 5 类临床资料建立了列线图: 性别、糖尿病、术前尿白细胞水平、尿培养、肾积水程度。这些均为入院时易获取, 且无需额外增加患者住院费用的临床资料。同时 ROC 曲线分析显示良好的预测能力, DCA 曲线分析显示良好的临床应用价值。

相比传统 logistic 回归分析或相关性分析而言, 列线图预测模型无需进行繁琐的公式计算即可对每位肾结石患者术前既可以进行个体化评估。例如: 1 例女性糖尿病肾结石患者, 入院尿白细胞升高, 尿培养阳性, 轻度肾积水, 根据本研究的列线图预测模型计算术后并发尿脓毒症的评分为: 74 分+60 分+77 分+95 分+0 分, 总分 306 分, 对应术后尿脓毒症风险约为 31%。

在本研究中, 女性是肾结石术后尿脓毒症的独立危险因素, 由于解剖因素, 女性比男性更易患尿路感染, 这可能是肾结石腔内术后女性易发生败血症的原因之一^[10]。已有多项研究表明女性与 PCNL 或 RIRS 术后并发尿脓毒症有显著相关^[11-12]。另一个与肾结石术后尿脓毒症密切相关的全身性因素是糖尿病病史, 糖尿病患者的感染相关住院和死亡发生率远高于一般人群^[13], 血糖控制不佳与感染同样显著相关^[14]。近年来研究表明糖尿病患者免疫功能发生改变, 通过影响自然免疫和获得性免疫的细胞功能, 进而促进微生物生长, 这一过程有助于尿脓毒症的进展^[15]。肾积水引起术后感染

与高肾盂内压力相关, 同时由于长期肾积水引起的肾功能不全也可提高尿路易感性, 为细菌繁殖提供良好条件^[16]。目前国内已有 PCNL 术中监测及控制肾盂内压力, 以减少发生尿脓毒症的风险^[17]。尿培养阳性和术前尿白细胞升高被认为是肾结石术后尿脓毒症并发的关键因素^[18-19], 本研究中, 尿培养阳性的患者术后并发尿脓毒症的风险增加了 4.948 倍。无论 PCNL 或是 RIRS, 均能显著增加肾盂内压力能促进局部病原体和毒素侵入血液循环, 导致尿脓毒症的发生^[20]。

由于 PCNL 和 RIRS 占肾结石手术治疗的 90% 以上, 本研究未纳入腹腔镜肾结石手术。在本研究中, 手术方式并非术后并发尿源性脓毒症的独立危险因素, 虽然 PCNL 与 RIRS 在手术通道及手术时间上具有明显差异, 但多项报道二者术后并发尿脓毒症差异无统计学意义^[21-22], 也支持本研究将肾结石作为一个整体进行研究获得的结果。

综上所述, 女性、糖尿病病史、术前尿白细胞升高、尿培养阳性、中或重度肾积水是肾结石患者术后并发尿脓毒症的危险因素, 基于以上因素构建的列线图预测模型可实现个体化、可视化的图形预测, 并具有良好的预测能力和临床价值。同时, 我们的研究有一定的局限性, 由于潜在的选择偏倚, 仍需要多中心的研究进行验证, 此外, 本研究缺乏外部验证, 预计在今后的队列研究中得到进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, et al. Therapeutic challenges of urosepsis[J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38 Suppl 2: 45-49.
- [3] Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Management of Urosepsis in 2018[J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(1): 5-9.
- [4] 罗竞超. 快速序贯器官功能衰竭评分(qSOFA)诊断全身性感染的准确性评估[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [5] Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, et al. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(49): 837-47; quiz 848.
- [6] Xun Y, Yang Y, Yu X, et al. A preoperative nomogram for sepsis in percutaneous nephrolithotomy treating solitary, unilateral and proximal ureteral stones [J]. Peer J, 2020, 8: e9435.
- [7] Jiang E, Guo H, Yang B, et al. Predicting and comparing postoperative infections in different stratification following PCNL based on nomograms [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11337.

- [8] Mi Q, Meng X, Meng L, et al. Risk Factors for Systemic Inflammatory Response Syndrome Induced by Flexible Ureteroscope Combined with Holmium Laser Lithotripsy[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:6842479.
- [9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4):530-538.
- [10] Zhu C, Liu H, Wang Y, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of urinary tract infection among immobile inpatients in China: a prospective, multi-centre study[J]. *J Hosp Infect*, 2020, 104(4):538-544.
- [11] Xu H, Hu L, Wei X, et al. The Predictive Value of Preoperative High-Sensitive C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy[J]. *J Endourol*, 2019, 33(1):1-8.
- [12] Martov A, Gravas S, Etemadian M, et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study[J]. *J Endourol*, 2015, 29(2):171-180.
- [13] Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(3):525-534.
- [14] Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, et al. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(2):227-236.
- [15] Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, et al. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association [J]. *Shock*, 2017, 47(3):276-287.
- [16] Chao CT, Lee SY, Wang J, et al. Frailty increases the risk for developing urinary tract infection among 79, 887 patients with diabetic mellitus and chronic kidney disease[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):349.
- [17] 梁兆军, 刘文武, 杜长春. 经皮肾镜取石术中监测及控制肾盂内压力的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(7):583-586.
- [18] Ruan S, Chen Z, Zhu Z, et al. Value of preoperative urine white blood cell and nitrite in predicting postoperative infection following percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(1):195-203.
- [19] Liu J, Zhou C, Gao W, et al. Does preoperative urine culture still play a role in predicting post-PCNL SIRS? A retrospective cohort study[J]. *Urolithiasis*, 2020, 48(3):251-256.
- [20] Tokas T, Skolarikos A, Herrmann T, et al. Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures [J]. *World J Urol*, 2019, 37(1):133-142.
- [21] Tsai SH, Chung HJ, Tseng PT, et al. Comparison of the efficacy and safety of shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10):e19403.
- [22] Kim CH, Chung DY, Rha KH, et al. Effectiveness of percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal surgery, and extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of renal stones: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(1):26.

(收稿日期:2021-09-14)

(上接第174页)

- [4] Yallappa S, Amer T, Jones P, et al. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients[J]. *J Endourol*, 2018, 32(5):371-379.
- [5] Özbir S, Can O, Atalay H A, et al. Formula for predicting the impaction of ureteral stones[J]. *Urolithiasis*, 2020, 48(4):353-360.
- [6] 李志勇, 蒲光平, 严坤. 术前结石处输尿管壁最大厚度对输尿管嵌顿性结石发生及预后的预测[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2020, 9(6):386-390.
- [7] 冯才鑫, 邱晓拂, 陈波特, 等. 输尿管壁面积对输尿管嵌顿性结石的预测价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(3):201-205.
- [8] Sarica K, Eryildirim B, Sahin C, et al. Impaction of ureteral stones into the ureteral wall: Is it possible to predict? [J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(4):371-376.
- [9] 刘彼得, 李循, 文彬, 等. 输尿管壁厚度诊断输尿管结石嵌顿的临床研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(3):176-179.
- [10] Yoshida T, Inoue T, Omura N, et al. Ureteral wall thickness as a preoperative indicator of impacted stones in patients with ureteral stones undergoing ureteroscopic lithotripsy [J]. *Urology*, 2017, 106:45-49.
- [11] Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, et al. Ureteral wall thickness as a significant factor in predicting spontaneous passage of ureteral stones of ≤ 10 mm: a preliminary report [J]. *World J Urol*, 2019, 37(5):913-919.

(收稿日期:2021-10-09)