

胱氨酸结石诊疗新进展

张国庆¹ 印胡滨¹ 朱鑫¹ 欧阳洁¹ 邹忠林¹ 邓远忠¹

[摘要] 胱氨酸尿症作为一种常染色体隐性遗传性疾病,是胱氨酸结石最常见的病因,具有发病时间早,进展快速的特点。部分病例早期即合并急性肾功能不全或衰竭。目前最新的检测方式包括衰减全反射-傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)联合高效液相色谱结合荧光检测(HPLC-FL)、新型苯并咪唑探针和便携式荧光仪等具有高特异度的方法。最新的治疗包括胱氨酸晶体抑制剂、重组酶修复蛋白错误折叠、补硒辅助抑制胱氨酸结晶形成以及基因治疗等。在发达国家已经形成胱氨酸尿症的规范化治疗,但在我国目前针对胱氨酸结石的规范化诊疗仍然不尽如人意。本文就胱氨酸结石的最新诊疗进展进行阐述与总结。

[关键词] 胱氨酸尿症;胱氨酸结石

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.07.015

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Novel advances in diagnosis and treatment of cystine calculi

ZHANG Guoqing YIN Hubin ZHU Xin OU Yangjie ZOU Zhonglin DENG Yuanzhong
(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: DENG Yuanzhong, E-mail: dyzh201975@icloud.com

Abstract Cystinuria, an autosomal recessive disorder, is the most common cause of cystine calculi and is characterized by early onset and rapid progression. Acute renal insufficiency or failure at an early stage has been observed in some patients. The latest detection methods include attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) combined with high-performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection (HPLC-FL), novel benzimidazole probes, and portable fluorometry with high specificity. The newest strategies include cystine crystal inhibitors, recombinant enzymes to repair protein misfolding, selenium supplementation for inhibiting cystine crystal formation, as well as gene therapy. Standardized treatment of cystinuria has been well-established in developed countries, but that of cystine stones has been still unsatisfied in China. The latest advances in the treatment of cystine stones are described and summarized in the manuscript.

Key words cystinuria; cystine calculi

胱氨酸尿症(OMIM 220100)是一种常染色体隐性遗传疾病,主要由SLC7A9与SLC3A1基因突变,使得近端肾小管及结肠部位的异聚氨基酸转运体(HAT)合成受损导致转运功能异常,重吸收胱氨酸减少造成肠道及尿液中胱氨酸浓度升高^[1]。全世界胱氨酸结石发病率在1/7 000,占据所有结石病的1%,占据儿童尿石症的4%~5%^[2]。出现临床症状的平均年龄约为12岁,男性出现临床症状的首发年龄通常早于女性,且每年诊断胱氨酸结石的概率是女性的2倍^[3]。相比较其他类型结石而言,胱氨酸结石具有复发率更高、患者生活质量更低、并发症更多的特点。随着各种结石诊断技术不断发展,胱氨酸结石的诊断也随之增加。目前胱氨酸结石的术前检查尚未形成可靠的、成熟的体系。常规的结石检查如家族史、泌尿系彩超、泌尿

系CT、腹部平片(KUB)等方式不能满足现代医疗中为胱氨酸结石的检出提供高质量的诊断依据。

1 胱氨酸结石诊断技术进展

尿液分析和显微镜观察:高倍镜下多表现为六边形晶体外观。尽管存在高度特异性,但在儿童患者中的敏感性仅为25%,单一的晶体缺失并不能排除疾病^[4]。而胱氨酸尿患者尿样中只有17%~25%可见胱氨酸晶体,实验室可以进行氰化物硝普钠定性筛查以提高阳性检出率^[5]。如将溶液添加到尿液中会产生紫色,表明胱氨酸的排泄>75 mg/L(正常值为<30 mg/L)。该检测的敏感性约为75%,但涉及有毒试剂,这使得该筛查模式在一些临床医生中开展很少。

固相分析测量胱氨酸过饱和度:通过此试验可以确定在临床治疗中将尿液胱氨酸控制在较精确的浓度下以达到防止胱氨酸结晶形成。因此在药物干预的情况下,使用滴定疗法可以最大限度地减

¹重庆医科大学附属第一医院泌尿外科(重庆,400016)
通信作者:邓远忠, E-mail: dyzh201975@icloud.com

少结石形成以及药物不良反应,但该试验由于开展的试验中心少而未得到普及^[5]。

测定 24 h 尿液标本中碱性氨基酸(鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸升高)/血肌酐比值;该测量值的升高有助于胱氨酸结石诊断,当尿胱氨酸/肌酐比值 > 150 mmol/ μ mol 的患者中,考虑是 SLC7A9 或 SLC3A1 两个基因中任何一个基因的 2 个等位基因发生突变携带^[6]。

衰减全反射-傅里叶变换红外光谱(attenuated total reflection-fourier transform infrared spectroscopy,ATR-FTIR)联合高效液相色谱结合荧光检测(high-performance liquid chromatography combined with fluorescence detection,HPLC-FL):作为一种快速简便的胱氨酸尿症筛查试验^[7];应用相量算法结合多元统计分析(linear discriminant analysis,LDA)。基于离散傅里叶变换(discrete fourier transform,DFT)的相量方法是在多维成像领域中开发出的一种新型检测手段。用于量化荧光团的发射光谱和衰减时的细微变化;由于它能够识别复杂信号中不同物质所发挥的作用,而不依赖于信号绝对值。相量方法的使用最近也被扩展到其他研究领域。该算法在 FTIR 光谱分类中的原始应用,具有 100% 的灵敏度和 82% 的特异度,突出了区分胱氨酸尿症患者和其他结石成分的高效能力。可以认为这种方法是一种有效的筛查试验,可以方便、经济的检测出胱氨酸尿症患者。

新型苯并咪唑探针和便携式荧光仪:检测生物硫醇^[8],只有少数应用于检测人体尿液和活细胞中的半胱氨酸。实验研究中发现此方法可以良好的诊断胱氨酸尿,从而进一步诊断胱氨酸结石^[9]。

S-甲基-L-麦角硫因与 L-麦角硫因的尿液比率:在 López de Heredia 等^[10]的一项小鼠模型研究中,B 型胱氨酸尿(SLC7A9)老鼠,L-麦角硫因和 S-甲基-L-麦角硫因的尿液排泄量显示出显著的性别差异。在 B 型胱氨酸尿(SLC7A9)小鼠模型中,无论性别和年龄如何,结石病和非结石病小鼠的 S-甲基-L-麦角硫因与 L-麦角硫因的尿液浓度比率存在差异。尿 S-甲基-L-麦角硫因(S-Methyl-L-Ergothioneine)与 L-麦角硫因(Ergothioneine)的比值可以为 B 型胱氨酸尿中胱氨酸结石提供诊断依据。

代谢评估和外显子组测序:通过对可疑胱氨酸结石的患者进行代谢评估,比如检测患者尿液中的胱氨酸浓度,胱氨酸结晶量以及尿液酸碱度或者尿液比重,或者直接使用红外光谱确定胱氨酸结石成分,在完成代谢评估后,对患者进行外显子组测序(基因检测)。Zhao 等^[11]对该研究中心的结石患者进行外显子组测序,发现 11 例胱氨酸结石患者均表现为基因 SLC3A1(A 型胱氨酸尿症)或 SLC7A9(B 型胱氨酸尿症)缺陷,这可能有利于患

者的个体化治疗以及为准备妊娠提供指导依据。

双能量计算机断层扫描(Dual-Energy Computed Tomography,DECT)是一种很有前途的结石成分评估工具,可提供 5 个指数[80 KV 和 135 KV 下的结石密度、结石的 Zeff(吸收性材料的有效原子序数)、DER、双能量指数(DEI)和双能量差(DED)],并能够预测所有结石类型的化学成分,特异度和准确性在 85%~100%。双能量指数(DEI)=(X 低 KV-X 高 KV)/(X 低 KV+X 高 KV+2000),其中“X 低 KV”是低能量水平下 HU 中的结石密度,“X 高 KV”是高能量水平下的密度;双能量比(DER)=(低能图像中的结石密度/高能图像中的结石密度);双能量差(DED)=(低能图像中的结石密度-高能图像中的结石密度)^[12],胱氨酸结石的双能衰减比为 1.1~1.24,在第三代 DECT 扫描仪在区分尿酸结石和非尿酸结石方面具有 100% 的准确性^[13]。

人工智能内窥镜自动识别泌尿系结石成分技术:El Beze 等^[14]在一项研究中提示人工智能技术可用于自动识别并分析结石成分。

浅度学习法——传统机器学习方法的预定义特征向量(随机森林法):首先经过输尿管软镜/输尿管镜观察并获取结石的表面与横截图像,然后经过特征灵敏度分析,其分量编码色调、饱和度、明度值(HSV)和局部二进制模式(LBP)特征(代表局部纹理)的向量。将获取的数据用于 XGBoost 进行计算,其对胱氨酸结石的灵敏度、特异度、阳性预测值均为 99%。

深度学习法——卷积神经网络:可以在三维空间中表示结石成分的区度。每个图像被分成小模块。对于每个小模块,通过特征灵敏度分析提取特征向量。然后将所有提取的元素简化为 3 个为一组的主要“特征”。这种表示方法被称为“流行一致逼近投影降维”(UMAP)。三维空间中坐标为(umap1-umap2-umap3)的点代表一个模块。每种类型(即类别)的尿结石用一种给定的颜色表示,对应于每一类别模块的点形成“云”或“簇”。其对胱氨酸结石的灵敏度、特异度、阳性预测值也均为 99%。

2 胱氨酸结石治疗及进展

2.1 水化与饮食

正常成人每日约排 3 L 尿液才能排出 2~3 mmol 的胱氨酸,因此成人建议每日饮水 > 3 L,儿童 > 2 L,尿液比重的目标应为 < 1.005^[15];限盐限蛋白饮食:例如低盐和中等蛋白质饮食^[16]。钠的摄入量不超过 6 g(100 mmol 钠),即 24 h 钠尿量 < 100 mmol/d。蛋氨酸的生理需要量为 1 200~1 400 mg/d^[2]。

2.2 药物治疗

①碱化尿液:当尿液 pH < 6 时,胱氨酸的溶解

度低于 250 mg/L (1.05 mmol/L), 当 pH > 7 时, 胱氨酸的溶解度达到 500 mg/L (2.1 mmol/L)^[17]。胱氨酸尿患者应当控制胱氨酸排泄 < 250 mg/d, 采用柠檬酸钾、枸橼酸氢钾等药物可有效碱化尿液, 定期复查患者尿液 pH 值以及尿电解质, 根据尿液酸碱度来调整药物剂量, 目标尿 pH 维持在 7.5~8.0。②D-青霉胺: 含有巯基, 可促进将胱氨酸裂解为半胱氨酸然后再形成半胱氨酸-青霉胺复合物, 其溶解性高于纯胱氨酸 50 倍^[5]。不良反应: 蛋白尿、胃肠道不良事件、皮肤不良事件、血液学不良事件、肺部不良事件和痉挛或肝功能异常^[18]。D-青霉胺还会导致维生素 B6 缺乏, 因此建议在治疗中补充吡哆醇^[7]。③ α -巯基丙酰甘氨酸(MPG), 也称硫普罗宁。已证明在溶解胱氨酸结石和(或)预防复发中具有明显有效性。与 D-青霉胺相比, 它的不良反应较少^[5]。④布西拉明是一种由硫普罗宁衍生的药物, 目前用作抗风湿剂, 并作为硫醇供体, 能够结合尿液中的半胱氨酸, 从而降低结石形成的风险^[5]。⑤托伐普坦(加压素受体拮抗剂)通过增加液体摄入量和尿量, 在胱氨酸尿小鼠中显示出预防胱氨酸结石生长的有效性。⑥胱氨酸晶体生长抑制剂: L-胱氨酸二甲酯(L-CDME)和 L-胱氨酸甲酯(L-CME)。Lee 等^[9]利用胱氨酸尿小鼠模型证明了 CDME 在体内抑制 L-胱氨酸晶体生长的功效在 L-胱氨酸二酰胺 2a-i 中, L-胱氨酸双吗啉内酯和 L-胱氨酸双(N-甲基哌嗪)是最有效的 L-胱氨酸结晶抑制剂^[15], 但目前还未广泛用于临床。⑦胱氨酸双胺类药物双- β -硫化丙氨酸/ α -硫辛酸也可减低尿中胱氨酸的含量, 但临床疗效尚未确定。⑧重组人酶也在早期试验中作为潜在的治疗方法进行探索, 因为胱氨酸尿症中的几种突变与胱氨酸转运蛋白合成时错误折叠的发生有关^[19]。但目前是一种尚未开发的治疗方法。⑨补硒辅助治疗。Kovářiková 等^[20]在研究报道中, 在一项对 48 例患有胱氨酸尿的人进行的双盲临床试验研究中, 补充硒(200 mg/d, 持续 6 周)导致尿液中胱氨酸晶体的体积显著减少。因此, 由于减少胱氨酸晶体体积会减少晶体形成, 硒可能对治疗胱氨酸尿患者有效。

2.3 手术治疗

2.3.1 体外冲击波碎石 胱氨酸结石质地硬且不易击碎, 好发于双侧肾脏或者累及输尿管, 结石体积大。Takahashi 等^[21]报道, 20% 的胱氨酸结石患者有鹿角状结石。因此目前诊疗方案并不常规推荐成人体外冲击波碎石疗法。但是在幼儿患者中, 全麻下 ESWL 是治疗幼儿胱氨酸结石的一种有效的方法。Vinit 等^[22]报道在 2 岁以下患有胱氨酸尿症的儿童中, ESWL 治疗 3 个月时有 83% 的患儿处于无结石状态。年幼儿童胱氨酸结石粉碎成功率高可能是由于他们组织中的水含量较高, 冲击

波传播路径较短, 如果手术是在全身麻醉下进行的, 可最大限度地减少了呼吸运动引起的冲击波不精确性。

2.3.2 RLUL、RIRS 与 PCNL 对于 < 5 mm, 5~7 mm 和 > 7 mm 的结石, 结石自行排除的概率分别为 89%、49% 和 29%^[23]。输尿管近端和远端结石的通过率分别为 52% 和 83%。选用逆行肾内输尿管软镜碎石取石术(retrograde intrarenal surgery, RIRS); 经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL); 经后腹腔镜输尿管切开取石术(retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy, RLUL)。后腹腔镜手术对镇痛和术后肠梗阻的要求较高; PCNL 需要穿透肾实质, 故出血风险比另外 2 种术式高; RIRS 手术容易造成输尿管的狭窄引发肾积水甚至肾功能受损等并发症。在 Kallidonis 等^[24]的一项 meta 分析中, 作者将 RLUL 与 RIRS 进行比较, 发现 RLUL 组输尿管上段结石的结石清除率更高, 二次手术的发生率更低, 但 RLUL 创伤较内镜手术大, 对输尿管上段巨大结石或梗阻结石, 可先采用输尿管镜检查, 如发现难以用输尿管镜处理, 再改用 RLUL 方式^[25]。Sharma 等^[26]在文献报道, RIRS 相比 PCNL、RLUL 而言手术时间较短, 对患者带来的损伤更小, 相对更加安全, 就结石清除率而言不及另外 2 种术式。对于 < 2 cm 的胱氨酸结石可行 RIRS 治疗, RIRS 在残余碎片清除率方面具有优势, 尤其 RIRS 是对于肾小盏结石的清除, 但要评估患者的禁忌证。在 > 2 cm 的肾脏胱氨酸结石可行 PCNL 治疗, 若 PCNL 术后如有较多结石残留, 可行 ESWL 将其击碎, 结石碎裂后表面积明显增加, 药物溶石效果较好, 可考虑通过肾造瘘管灌注药物溶石。目前认为效果最好的溶石药物为氨基丁三醇-E(THAM-E)^[27]。

2.3.3 胱氨酸结石手术治疗后复发情况 由于胱氨酸结石具有高复发率的特点, 再次发生结石事件和手术干预的中位时间分别为 2 年和 3.25 年, 患者的结石复发率约 60%, 平均每年需要 0.59 (0.22~1.32) 次手术^[28]。Moore 等^[3]报道了在首次干预后完全无结石和碎片的重要性, 显示在首次治疗后没有完全清除结石的患者中结石复发率为 85.7%, 而在达到完全清石的患者中, 结石复发率低至 44.4%。据 Iremashvili 等^[4]报道, 即使是较小的残余碎片(< 2 mm)也与胱氨酸结石患者的重复干预有关。残余碎片的最佳横径值应进一步研究。鉴于胱氨酸尿症是一种代谢性疾病, 没有明确的治疗方法, 从长远来看, 反复手术及尿路梗阻积水会导致肾功能降低。

2.4 基因治疗进展

近期国内学者报道了一种类似于肾盂顺行造影的方法, 即经过肾实质肾盂注射携带特定基因的

腺病毒相关载体 (adeno-associated virus-9, AAV-9) 可以使肾小管表达, 手术后 3 个月检测发现报告基因在肾皮质和髓质仍有表达, 而肾小球无表达。分析发现基因有效转导主要集中在表达 AQP2 的集合管, 也可稀疏表达在近端肾小管。该方法的优点是: 所导致的出血和溶液外泄等并发症可接受, 对输尿管无明显损伤, 不会导致输尿管梗阻, 与逆行转导外源基因效果相当^[29]。但目前基因治疗技术在国内尚不成熟, 如何控制转基因的非靶向表达所产生的不良反应, 以及使用基因编辑技术去挽救胱氨酸转运蛋白异常表达所带来的未知不良反应尚不能较好控制, 加之基因治疗技术费用昂贵, 故在国内当前推广的可能性较小。

3 随访

胱氨酸结石患者应每 3 个月随访 1 次, 病情稳定后每 6 个月随访 1 次。在随访期间, 应监测血压、肾功能、24 h 尿量、尿常规以及晨尿结晶。如果引入巯基衍生物治疗, 应密切监测不良反应 (尤其是中性粒细胞减少症和蛋白尿): 血小板、蛋白尿、肝肾功能。超声检查应在前 2 年每 3~4 个月进行 1 次, 然后每 6 个月进行 1 次^[2]。

4 总结与展望

目前国际上对胱氨酸尿症的研究也越来越完善, 也提出了更加系统、规范化的诊疗方案。但在国内, 大多数医院未对此类疾病予以重视, 未对患者随访追踪及个体化治疗, 这让患者极大增加经济以及身心负担。而胱氨酸结石的患者治疗目的应达到无结石状态, 并让首次发现后接受早期结石筛查和药物治疗的患者复发率达到最低, 且倾向于保留肾功能。早预防、早诊断、早治疗、定期随访以及完全清除结石和结石碎片是预防胱氨酸结石发作和改善这类患者长期肾脏功能的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nagamori S, Wiriyasermkul P, Guarch ME, et al. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(3): 775-780.
- [2] Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 48-58.
- [3] Moore SL, Somani BK, Cook P. Journey of a cystinuric patient with a long-term follow-up from a medical stone clinic: necessity to be SaFER (stone and fragments entirely removed) [J]. *Urolithiasis*, 2019, 47(2): 165-170.
- [4] Iremashvili V, Li S, Penniston KL, et al. Role of Residual Fragments on the Risk of Repeat Surgery after Flexible Ureteroscopy and Laser Lithotripsy: Single Center Study[J]. *J Urol*, 2019, 201(2): 358-363.
- [5] Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, et al. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(2): 71-78.
- [6] Prot-Bertoye C, Daudon M, Tostivint I, et al. Cystinuria[J]. *Nephrol Ther*, 2021, 17: 100-107.
- [7] Rezaee ME, Rule AD, Pais VM Jr. What are the main challenges to the pharmacological management of cystinuria? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(2): 131-133.
- [8] Yeom GS, Song IH, Warkad SD, et al. Development of a Novel Benzimidazole-Based Probe and Portable Fluorimeter for the Detection of Cysteine in Human Urine[J]. *Biosensors (Basel)*, 2021, 11(11): 420.
- [9] Lee MH, Sahota A, Ward MD, et al. Cystine growth inhibition through molecular mimicry: a new paradigm for the prevention of crystal diseases[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(5): 33.
- [10] López de Heredia M, Muñoz L, Carru C, et al. S-Methyl-L-Ergothioneine to L-Ergothioneine Ratio in Urine Is a Marker of Cystine Lithiasis in a Cystinuria Mouse Model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1424.
- [11] Zhao Y, Fang X, Fan Y, et al. Integration of exome sequencing and metabolic evaluation for the diagnosis of children with urolithiasis[J]. *World J Urol*, 2021, 39(7): 2759-2765.
- [12] Rudenko V, Serova N, Kapanadze L, et al. Dual-Energy Computed Tomography for Stone Type Assessment: A Pilot Study of Dual-Energy Computed Tomography with Five Indices[J]. *J Endourol*, 2020, 34(9): 893-899.
- [13] Shalini S, Arunachalam VK, Varatharajaperumal RK, et al. The role of third-generation dual-source dual-energy computed tomography in characterizing the composition of renal stones with infrared spectroscopy as the reference standard [J]. *Pol J Radiol*, 2022, 87: e172-e176.
- [14] El Beze J, Mazeaud C, Daul C, et al. Evaluation and understanding of automated urinary stone recognition methods[J]. *BJU Int*, 2022, 130(6): 786-798.
- [15] Yang Y, Albanyan H, Lee S, et al. Design, synthesis, and evaluation of L-cystine diamides as L-cystine crystallization inhibitors for cystinuria [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(8): 1303-1308.
- [16] Gillion V, Saussez TP, Van Nieuwenhove S, et al. Extremely rapid stone formation in cystinuria: look out for dietary supplements! [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(6): 1694-1696.
- [17] Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(7): 1235-1245.
- [18] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, et al. Adverse

- events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France[J]. *BJU Int*, 2019, 124(5):849-861.
- [19] Kowalczyk NS, Zisman AL. Cystinuria: Review of a Life-long and Frustrating Disease[J]. *Yale J Biol Med*, 2021, 94(4):681-686.
- [20] Kovaříková S, Maršálek P, Vrbová K. Cystinuria in Dogs and Cats: What Do We Know after Almost 200 Years? [J]. *Animals(Basel)*, 2021, 11(8):2437.
- [21] Takahashi T, Somiya S, Ito K, et al. The Long-Term Follow-Up of Patients with Cystine Stones: A Single-Center Experience for 13 Years[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1336.
- [22] Vinit N, Khoury A, Lopez P, et al. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Cystine Stones in Children: An Observational, Retrospective, Single-Center Analysis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:763317.
- [23] Shah TT, Gao C, Peters M, et al. Factors associated with spontaneous stone passage in a contemporary cohort of patients presenting with acute ureteric colic: results from the Multi-centre cohort study evaluating the role of Inflammatory Markers In patients presenting with acute ureteric Colic(MIMIC) study[J]. *BJU Int*, 2019, 124(3):504-513.
- [24] Kallidonis P, Ntasiotis P, Knoll T, et al. Minimally Invasive Surgical Ureterolithotomy Versus Ureteroscopic Lithotripsy for Large Ureteric Stones: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature[J]. *Eur Urol Focus*, 2017, 3(6):554-566.
- [25] 卢俊霖, 余虢, 李聪, 等. 腹腔镜下输尿管切开取结石的适应证再探讨: 附 63 例报告[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(5):382-385.
- [26] Sharma G, Pareek T, Tyagi S, et al. Comparison of efficacy and safety of various management options for large upper ureteric stones a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11811.
- [27] 邵建国, 侯颺, 宋飞, 等. 上尿路胱氨酸结石诊治 22 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2015, 15(7):622-623, 627.
- [28] Moore SL, Cook P, de Coninck V, et al. Outcomes and Long-term Follow-up of Patients with Cystine Stones: a Systematic Review[J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(6):27.
- [29] 王政昊, 白云金, 曹德宏, 等. 胱氨酸尿症的发病机制和基因治疗前景[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(2):256-258.

(收稿日期:2022-09-22)

(上接第 556 页)

- [29] Tekgü IS, Stein R, Bogaert G, et al. European Association of Urology and European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urinary Stone Disease[J]. *Eur Urol Focus*, 2022, 8(3):833-839.
- [30] Zhang Y, Wu Y, Li J, et al. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery for the Treatment of Lower Calyceal Calculi of 2-3 cm in Patients With Solitary Kidney[J]. *Urology*, 2018, 115:65-70.
- [31] Deng X, Xie D, Huang X, et al. Suctioning Flexible Ureteroscopy with Automatic Control of Renal Pelvic Pressure versus Mini PCNL for the Treatment of 2-3-cm Kidney Stones in Patients with a Solitary Kidney[J]. *Urol Int*, 2022, 106(12):1293-1297.
- [32] Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations[J]. *J Urol*, 2005, 173(6):1991-2000.
- [33] Guo Y, Yang L, Xu X, et al. Clinical comparative study of standard channel percutaneous nephroscope combined with flexible ureteroscope and traditional standard channel combined with microchannel percutaneous nephrolithotomy in the treatment of multiple renal calculi without hydronephrosis[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(7):1844-1851.
- [34] 邢浩楠, 彭忠胜, 祁元炯, 等. 顺行输尿管软镜在经皮肾镜取石术治疗复杂肾结石中的应用价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(1):20-23.
- [35] Lildal SK, Andreassen KH, Baard J, et al. Consultation on kidney stones, Copenhagen 2019: aspects of intracorporeal lithotripsy in flexible ureterorenoscopy[J]. *World J Urol*, 2021, 39(6):1673-1682.
- [36] Peng L, Zheng Z, Xu J, et al. Retrograde intrarenal surgery in lateral position for lower pole stone: an initial experience from Single Academic Hospital[J]. *Urolithiasis*, 2022, 50(2):199-203.
- [37] 袁强, 杜丹. 复杂性肾结石的微创治疗新进展[J/OL]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2018, 12(2):136-138.
- [38] Sierra A, Corrales M, Kolvatzis M, et al. Real Time Intrarenal Pressure Control during Flexible Ureterorenoscopy Using a Vascular Pressure Wire: Pilot Study[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1):147.
- [39] Hughes SF, Moyes AJ, Jones K, et al. Pre-and peri-operative clinical information, physiological observations and outcome measures following flexible ureterorenoscopy (FURS), for the treatment of kidney stones. A single-centre observational clinical pilot-study in 51 patients[J]. *BMC Urol*, 2022, 22(1):104.

(收稿日期:2022-11-24)