



曾国华,教授,广州医科大学附属第一医院副院长,广东省泌尿外科重点实验室主任,广州泌尿外科研究所所长。CUA 全国委员,广东省泌尿外科分会副主任委员,CUA 结石学组副组长。擅长各种类型的经皮肾镜取石术(PCNLs)、输尿管镜术(URS)以及输尿管软镜术(RIRS),并和其团队共同创建了独特的“微创经皮肾镜取石术”,即中国式 Mini PCNL,完成 Mini PCNL 达 25 000 台次,取得了良好的临床效果。在 Micro PCNL 与 UMP 的基础上还发明一种新的 PCNL 技术,称之为 Super Mini PCNL,即 SMP,具有创伤少、结石清除率高、肾盂内压低等优点,并应邀到法国、意大利、土耳其、德国、西班牙、英国等进行 SMP 手术演示。在国内率先进行了泌尿系结石的流行病学调查,同时首次建立了中国人 24 小时尿结石危险因素的正常值范围。已获得 4 项国家自然科学基金资助的尿石症研究项目,并在国内外期刊上发表学术论著 100 多篇,主编和参编泌尿外科专著 10 部。

代谢评估在泌尿系结石诊治中的应用*

曾国华¹ 朱玮¹

[摘要] 泌尿系结石为泌尿外科的常见病之一,其 5 年复发率高达 50%。系统性地治疗泌尿系结石,除了通过药物或手术治疗清除结石,全面地评估患者有无代谢异常也是必不可少的。结石患者的代谢评估主要包括结石成分分析,血生化检查以及 24 h 尿液成分分析。本文拟结合最新的泌尿系结石诊治指南,分析代谢评估在泌尿系结石诊治中的作用及其进展。

[关键词] 泌尿系结石;代谢评估

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.06.001

[中图分类号] R691.4 [文献标识码] A

Progress of metabolic evaluation for urinary stone patients

ZENG Guohua ZHU Wei

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Urology, Guangdong Key Laboratory of Urology, Guangzhou, 510230, China)

Corresponding author: ZENG Guohua, E-mail: gzgyzgh@vip.sina.com

Abstract Urolithiasis is one of the most common urinary tract diseases in human. After a first stone, the risk of five-year recurrence is nearly 50%. In addition to removal of stones, patients with urolithiasis should have a metabolic evaluation, consisting of stone composition analysis, standard serum chemistries, and 24-hour urine analysis. This article reviewed the role and progress of metabolic evaluation in the management of urolithiasis based on the latest guidelines on urolithiasis.

Key words urolithiasis; metabolic evaluation

泌尿系结石为泌尿外科的常见病及多发病之一。2014 年全国尿石症流行病学调查数据显示,我国肾结石的患病率高达 5.8%^[1]。肾结石有着复发率高的特点,其 5 年复发率为 50% 左右,10 年复发率高达 80%~90%^[2]。虽然外科技术的提高可以减少并发症、加快恢复时间,却无法预防肾结

石的复发。肾结石是一类系统性疾病,多数结石患者伴有不同程度的代谢异常,包括血液离子成分及尿液离子成分异常^[3]。伴有代谢异常的人群其结石的复发率要远高于未合并代谢异常的人群^[4]。然而,经过药物或手术治疗将结石去除后,并不能纠正体内原本存在的代谢异常。因此,在治疗肾结石同时,对结石患者进行详细地代谢评估则尤为重要。代谢评估不仅可发现影响结石发生的潜在危险因素从而为临床治疗提供依据,更为重要的是代

* 基金项目:国家自然科学基金(编号 81670643,81370804)

¹ 广州医科大学附属第一医院泌尿外科,广州泌尿外科研究所,广东省泌尿外科重点实验室(广州,510230)

通信作者:曾国华,E-mail:gzgyzgh@vip.sina.com

谢评估对预防结石复发方面可提供极其重要的指导意义。但是在临床实际工作中,多数泌尿外科医生对泌尿系结石的代谢评估并不重视,对该部分内容也不熟悉。在美国,仅有 7% 高复发风险的结石患者进行了完整的代谢评估检查^[5]。如何正确、有效地对泌尿系结石患者进行代谢评估,以及如何根据代谢评估的结果制定个体化的肾结石预防措施,是作为一名合格泌尿系结石专科医生最基本的要求。我们结合最新指南以及泌尿系结石相关代谢评估的最新进展,阐述代谢评估在泌尿系结石诊治中的作用以及注意事项。

1 代谢评估的内容

基本代谢评估包括结石成分分析、血清电解质及血清肌酐检查、血清激素检查(排除甲状旁腺功能亢进等全身性疾病)、尿常规检查及尿培养。一般来说,对于肾结石初发患者,没有任何可识别的促进结石复发的危险因素,可仅进行上述基本代谢评估。对于有强烈意愿进行全面代谢评估的患者或正在进行饮食干预治疗或药物治疗的患者,可以考虑行 24 h 尿液成分分析评估尿液中各项离子的代谢情况。对于存在明确已知促使结石复发的危险因素患者,均应行 24 h 尿液成分分析进行全面的代谢评估^[6]。

2 结石成分分析

最新欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)指南建议所有的结石患者在手术后或排石后均应行结石成分分析。对于结石患者,结石成分分析相当于患者的“病理”结果。明确结石的成分对寻找结石成因及预防有着极大的帮助。对于感染性结石、尿酸结石、胱氨酸结石以及其他一些罕见的结石,结石成分分析是制定治疗策略的最重要的环节。目前常用的结石成分分析方法包括红外光谱分析法和 X 线衍射方法^[7]。传统的湿化学分析法可测定结石中的离子及化学基团,但因其结果分析不可靠,且需要的标本量大,目前已基本淘汰。值得注意的是,结石在多次复发过程中,其成分并不是不变的。研究表明,部分反复发生结石的患者,其结石成分会发生变化^[8]。随着时间的推移,21.2% 的患者的结石成分会发生改变。患者的结石成分可在草酸钙和磷酸钙结石之间互换,并且过去的尿酸结石,在以后可形草酸钙结石^[9]。因此,对于反复发作的结石患者,每次结石取出或排出后,均应行结石成分分析,以判断最新发生结石的成分及类型,从而制定更为有效的结石预防方案。

若患者情况或医院条件不允许时(如结石未排出或无结石分析相关仪器),临床医生可通过一些间接的方法推测其结石成分。间接的手段包括详细询问患者的病史(是否为复发性结石、前次结石

的成分)、结石家族史、饮食习惯、药物治疗史、KUB 及 CT 判断结石的透光性、尿培养细菌的种类、尿沉渣镜检、尿液 pH 值等^[10]。

3 血液代谢检查

除了行结石分析之外,血液生化检查以及一些特定激素检测对结石患者也是必不可少的。血液检查包括检测血肌酐、血钙、血磷、血尿酸、血钠、血钾、血碳酸氢根以及甲状旁腺素等指标。血清中的钙、磷以及甲状旁腺素有助于排除甲状旁腺功能亢进或其他机体矿物质代谢失调所引起的肾结石。血清中的肌酐则有助于评估患者的肾功能。血清中的钾、钠、氯、碳酸氢根则有助于排除肾小管酸中毒。对于采取了药物手段预防结石复发的患者应定期行血液生化检查监测体内电解质的情况。例如对于应用噻嗪类药物预防结石复发的患者,应注意定期检测血清电解质观察有无低钾和低钠血症发生。若患者应用枸橼酸钾预防结石,则应注意高钾血症的发生。

4 24 h 尿液成分分析

泌尿系结石复发的危险因素包括^[6,11]: 年龄 \leq 18 岁的结石患者、结石具有家族史、磷酸氢钙结石、尿酸及尿酸盐结石、感染性结石、甲状旁腺功能亢进、肾钙质沉着症、胃肠道疾病(肠切除患者、克罗恩病、肠道吸收不良等)、结节病、胱氨酸尿症、原发性高草酸尿症、肾小管性酸中毒、黄嘌呤尿症、莱施-奈恩综合征、囊性纤维化、髓质海绵肾、肾盂输尿管连接处梗阻、肾盏憩室、输尿管狭窄、膀胱输尿管反流、马蹄肾、输尿管囊肿、以及药物性结石(如头孢曲松结石)。若患者合并上述危险因素,除了进行结石成分分析以及血液代谢检查,通过 24 h 尿液成分分析进行全面的代谢评估是必不可少的。尽管孤立肾并不是引起结石复发的危险因素,但对于该类患者结石复发所带来的危害要远高于一般患者,因此仍建议行 24 h 尿液分析进行全面的代谢评估以便更好地预防结石的复发。对于一些与公共安全相关的特殊职业人群,如飞行员、空中交通管制员、警察、军事人员等,一旦结石复发则有可能导致严重的后果。因此对于该部分人群也建议行全面的代谢评估以便能更有效地预防结石的复发。24 h 尿液成分检测是分析结石形成危险因素的主要手段,是对结石患者更为深入的评估分析。24 h 尿液成分检查项目通常包括尿量、尿钙、尿酸、尿枸橼酸、尿 pH 值、尿肌酐、尿钠、尿钾、尿酸、尿镁、尿磷等。

4.1 留取 24 h 尿液样本的注意事项

由于尿液成分受饮食及日常活动影响较大,因此在留取 24 h 尿液时,患者应按照日常饮食的习惯以及维持日常的活动量,以使尿样以能够准确反映成石的环境因素^[12]。有学者建议留取 24 h 尿液

时患者最好在家中或是在平时活动的地方进行,因该环境与患者结石形成更为相关。而医院内收集24 h尿液只建议于需要导尿留取尿液的儿童患者。此外,在留取24 h尿液5天前应尽量停用可能影响分析结果的一些药物,如维生素C、维生素D、钙剂、枸橼酸钾、别嘌呤醇、肾上腺皮质激素等。

24 h尿液的保存方法也会影响尿液成分的检测结果。目前可用于24 h尿液保存的试剂包括麝香草酚、甲苯、叠氮化钠,其原理为抑制尿液中离子成分的相互结晶及抑制尿液中细菌的生长以保证尿液成分的稳定。研究表明三种保存方法可达到相似保存尿液的效果,检测单位可根据实际条件选择其中一种即可^[13]。对于不能立即检测的尿液标本,应先保存于4℃,并尽快送检。

4.2 24 h尿液成分分析的次数

对于结石患者所需的24 h尿液收集的数量存在一些争议。一般情况下,血液中的电解质相对稳定,但是24 h尿液成分易随着饮食和生活环境的改变会产生不同程度的变化,为临床评估结石复发风险造成了困难。研究表明,比较连续两天收集的24 h尿液标本中,近1/4样本前后两次尿液主要成分相差了50%以上^[14]。目前多主张连续收集2次24 h尿液进行检测及评估,以减少误差及更准确地评估患者尿液中的代谢异常^[11]。

4.3 随机尿液成分分析的有效性

对于一些结石患者,特别是小儿患者,24 h尿液标本在收集方面往往存在着不便及困难。有文献介绍临床上可留取随机尿液标本进行尿液成分分析,随后根据尿液样本中肌酐的含量进行校正,推算出24 h尿液的成分情况^[15]。然而随机尿液成分易受标本留取时间、患者性别、体重、年龄等多种因素的影响,结果并不稳定。目前仍无高等级证据表明随机尿液成分分析结果与24 h尿液分析结果有着很强的正相关。因此在一般情况下,并不建议将随机尿液成分分析代替24 h尿液成分分析。目前随机尿液成分分析仅用于一些不能配合收集24 h尿液的小儿患者。

4.4 24 h尿液成分的参考值范围

最新EAU指南中已有24 h尿液成分的正常参考值范围供临床工作中使用。值得注意的是,指南中所提及的参考值范围仅仅限于成人,而在我国的某些地区如新疆,儿童患者是主要的结石人群。对于儿童结石患者,24 h尿液的参考值范围目前研究较少,这也给儿童结石患者的代谢评估造成一定的困难。EAU指南对于儿童尿液成分的参考值范围主要是通过检测随机尿,随后与尿液肌酐的含量或是体重作校正而产生的。而这种参考值范围究竟能否真实地反映儿童体内的代谢异常目前并不清楚。因此,对于儿童结石患者如何进行合理

的尿液标本收集以及准确的判断代谢是否异常则是未来工作需要探索的方向之一。

临床医生在分析24 h尿液成分结果时,需清楚24 h尿液中各项指标均是连续型的变量。尽管每项指标有其参考值范围,但是在临床工作中不能将参考值范围作为一个“门槛”,不能认为患者尿液成分在正常范围就判定患者不存在代谢异常。研究表明患者当尿钙、尿草酸、尿枸橼酸及尿酸等成分含量接近于临界值时,尽管未超出正常参考范围,其结石发生的风险也会将增加^[16]。

24 h尿液成分受多种因素的影响,其中包括人种、饮食习惯、地域环境等。在中国,临床医生对结石患者进行尿液代谢评估往往是以EAU指南的参考值范围为参照。然而欧洲人群的人种、饮食习惯及地域环境与中国人有着较大的差异。因此,基于欧洲人群所制定的24 h尿液成分参考值范围究竟是否适用于中国人群目前仍具争议。在我们单位2014年牵头开展的全国尿石症流行病学调查初步结果显示,中国人群的尿液中的枸橼酸、肌酐、镁、氯等成分相对所报道的欧洲人群尿液成分结果偏低。因此,我们认为有必要联合泌尿科专家、检验科专家及统计相关专家共同制定中国人群的24 h尿液成分参考值范围,以便更好地针对中国结石人群进行更为准确的尿液代谢评估。

4.5 24 h尿液代谢评估的随访时间

对于结石患者,代谢评估检查的时间间隔以及随访时长目前仍无定论,缺乏高等级证据支持。通常情况下一般要求患者结石清除后再进行结石相关代谢评估检查^[17]。目前建议结石排出或取出至少20天后再进行24 h尿液成分分析检查^[11]。对于接受了药物预防结石复发的患者,患者应定期行24 h尿液成分检查监测尿液中各种成分的变化。患者在用药后的8~12周内,应完成首次24 h尿液代谢评估的复查。若此时24 h尿液成分复查结果仍存在异常,则可适当调整药物的剂量以及预防的方案。调整用药后,临床医生可根据实际的需要,嘱患者定期进行24 h尿液成分分析检查随访,直至24 h尿液中各项指标达到正常。一旦患者24 h尿液各项指标均在正常范围后,每年复查一次24 h尿液成分分析已足够^[11]。

4.6 尿pH值—常被忽略的代谢异常指标

在解读24 h尿成分分析结果时,临床医生通常将重点放在尿草酸、尿钙、尿枸橼酸等一些直接影响结石形成的指标,而尿液pH值在评估结石患者代谢异常方面的重要性经常被临床医生所忽视。实际上,除了草酸钙结石以外,尿液pH值几乎可以影响其他所有类型的结石形成。正常人尿液中的pH通常在5.7~6.3范围内波动。当尿pH值低于5.5时,尿酸结石形成风险将急剧增加^[18]。

当尿 pH 值高于 6.5 时,磷酸钙结石的风险则将增加。导致尿液 pH 值低的因素有酸性饮食(如高蛋白饮食)、体内碱性物质丢失(如腹泻)以及其他代谢性疾病。导致尿 pH 值过高的原因包括素食饮食、补充碱剂、肾小管酸中毒以及泌尿系感染。因此,当结石患者尿液中出现 pH 值异常时,应及时地判断其可能导致的原因,并进行针对性地干预,对结石的预防有着极大的帮助。

由于尿 pH 值具有一定范围的波动性,对于需要代谢评估的结石患者,单次随机尿 pH 往往不能完全反应 24 h 尿液的 pH 值范围。因此对于结石患者建议在留取 24 h 尿液的过程中,多次留取随机尿样本检测尿液 pH 值。

5 结语

泌尿系结石是一类系统性疾病。临床医生应对每位结石患者进行合适的代谢评估检查,确定其结石的类型以及是否合并结石形成相关的代谢异常,对结石的发生发展做出一个整体的判断,从而制定出有针对性的结石预防措施以及实施规范化的随访。只有这样,才能算是一位合格的泌尿系结石专科医生。

[参考文献]

- Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study[J]. BJU Int, 2017.
- Eisner B H and Goldfarb D S. A nomogram for the prediction of kidney stone recurrence[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(12): 2685-2687.
- Spivacow F R, Valle D, E E, et al. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis [J]. Medicina(B Aires), 2016, 76(6): 343-348.
- Auge B K, Maloney M E, Mathias B J, et al. Metabolic abnormalities associated with calyceal diverticular stones[J]. BJU Int, 2006, 97(5): 1053-1056.
- Milose J C, Kaufman S R, Hollenbeck B K, et al. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers[J]. J Urol, 2014, 191(2): 376-380.
- Dion M, Ankawi G, Chew B, et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient-2016 update[J]. Can Urol Assoc J, 2016, 10(11-12): E347-E358.
- Wu W, Yang D, Tiselius H G, et al. The characteristics of the stone and urine composition in Chinese stone formers: primary report of a single-center results[J]. Urology, 2014, 83(4): 732-737.
- 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.
- Lee T T, Elkoushy M A, Andonian S. Are stone analysis results different with repeated sampling? [J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(5-6): E317-322.
- Straub M, Strohmaier W L, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline[J]. World J Urol, 2005, 23(5): 309-323.
- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients; EAU guidelines[J]. Eur Urol, 2015, 67(4): 750-763.
- Nayan M, Elkoushy M A, Andonian S. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic[J]. Can Urol Assoc J, 2012, 6(1): 30-33.
- Wu W, Yang D, Tiselius H G, et al. Collection and storage of urine specimens for measurement of urolithiasis risk factors[J]. Urology, 2015, 85(2): 299-303.
- Alruwaily A F, Dauw C A, Bierlein M J, et al. How Much Information is Lost When You Only Collect One 24-Hour Urine Sample during the Initial Metabolic Evaluation? [J]. J Urol, 2016, 196(4): 1143-1148.
- Coe F L, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease [J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2598-2608.
- Curhan G C, Willett W C, Speizer F E, et al. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men[J]. Kidney Int, 2001, 59(6): 2290-2298.
- Norman R W, Bath S S, Robertson W G, et al. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? [J]. J Urol, 1984, 132(6): 1137-1139.
- Ennis J L, Asplin J R. The role of the 24-h urine collection in the management of nephrolithiasis [J]. Int J Surg, 2016, 36(Pt D): 633-637.

(收稿日期: 2017-05-13)