

# 经皮肾镜取石术后尿脓毒血症的相关危险因素及预测模型

刘余庆, 卢 剑, 郝一昌, 肖春雷<sup>△</sup>, 马潞林

(北京大学第三医院泌尿外科, 北京 100191)

**[摘 要]** **目的:**对经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)治疗上尿路结石术后发生尿脓毒血症的围手术期相关因素进行分析,根据其中的独立危险因素,建立预测术后尿脓毒血症风险的列线图模型。**方法:**回顾性分析2013年1月至2016年12月北京大学第三医院泌尿外科405例接受一期PCNL患者的临床资料。根据术后是否发生尿脓毒血症将患者分为两组,通过单因素和多因素Logistic回归分析评价患者发生尿脓毒血症的独立危险因素,根据回归系数绘制相应的列线图预测模型。**结果:**405例患者PCNL手术均获成功,其中32例(7.9%)术后发生尿脓毒血症,多因素Logistic回归分析结果显示,与术后尿脓毒血症相关的独立危险因素包括:糖尿病史( $OR = 4.511, P = 0.001$ )、较高结石负荷( $OR = 2.588, P = 0.043$ )、较长手术时间( $OR = 2.353, P = 0.036$ )、较高灌注速度( $OR = 5.862, P < 0.001$ )以及感染性结石成分( $OR = 2.677, P = 0.036$ )。列线图模型在建模样本中的一致性系数(concordance index, C-index)为0.834,在验证样本中的C-index为0.802,表现出良好的符合度。**结论:**糖尿病史、较高结石负荷、较长手术时间、较高术中灌注速度以及感染性结石成分是一期PCNL治疗上尿路结石术后尿脓毒血症的独立危险因素,根据上述临床独立危险因素建立的列线图有助于预测术后尿脓毒血症的风险。

**[关键词]** 肾造口术;经皮;尿路结石症;脓毒症;危险因素;列线图

**[中图分类号]** R692.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2018)03-0507-07

**doi:**10.3969/j.issn.1671-167X.2018.03.019

## Predicting model based on risk factors for urosepsis after percutaneous nephrolithotomy

LIU Yu-qing, LU Jian, HAO Yi-chang, XIAO Chun-lei<sup>△</sup>, MA Lu-lin

(Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the potential perioperative risk factors that affect the development of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy (PCNL) for upper urinary tract calculi with a regression model, and to develop a nomogram for predicting the probability of postoperative urosepsis after PCNL according to the identified independent risk factors. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data from consecutive 405 cases of upper urinary tract calculi treated by one-phase PCNL between January 2013 and December 2016 in our clinical department. According to whether the patients developed urosepsis or not after the surgery, the patients were divided into two groups. Perioperative risk factors that could potentially contribute to urosepsis were compared between the two groups. By a Logistic regression model, univariate and multivariate statistical analyses were carried out for the occurrence of postoperative urosepsis, to identify the independent risk factors affecting the development of postoperative urosepsis. From this model, a nomogram was built based on regression coefficients. **Results:** The PCNL procedures of the 405 cases were performed successfully, and there were 32 cases that developed urosepsis after the PCNL, and the incidence of urosepsis was 7.9% (32/405). A multivariate Logistic regression model was built, excluding the factors with values of  $P > 0.05$  in the univariate analysis. Multivariable Logistic regression analysis identified the following factors as independent risk factors for urosepsis after PCNL: diabetes mellitus history ( $OR = 4.511, P = 0.001$ ), larger stone burden ( $OR = 2.588, P = 0.043$ ), longer operation time ( $OR = 2.353, P = 0.036$ ), increased irrigation rate ( $OR = 5.862, P < 0.001$ ), and infectious stone composition ( $OR = 2.677, P = 0.036$ ). The nomogram based on these results was well fitted to predict a probability, and the concordance index (C-index) was 0.834 in the nomogram model sample and 0.802 in the validation sample. **Conclusion:** Diabetes mellitus history, higher stone burden, longer operation time, increased intraoperative irrigation rate, and infectious stone composition are identified as independent risk factors to affect the development of urosepsis after one-phase percutaneous nephrolithotomy for upper urinary tract calculi. A nomogram based on these perioperative clinical independent risk factors for urosepsis could be used to predict the risk of urosepsis following PCNL.

<sup>△</sup> Corresponding author's e-mail, pku3uro@aliyun.com

网络出版时间:2018-2-27 13:30:46 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20180227.1330.004.html>

**KEY WORDS** Nephrostomy, percutaneous; Urolithiasis; Sepsis; Risk factors; Nomograms

经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)是治疗复杂上尿路结石的主要方法之一,多数手术均能一期进行,具有较高的结石清除率和手术安全性<sup>[1]</sup>,但严重并发症的发生风险仍然存在,其中,尿脓毒血症是PCNL术后最严重的并发症之一,可进展为感染性休克,严重时可导致患者出现多器官功能衰竭甚至死亡<sup>[2]</sup>。预防PCNL术后重症感染,是改善手术安全性的客观要求,因此,充分评估围手术期尿脓毒血症的高危因素具有重要的临床意义<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析了北京大学第三医院泌尿外科一期PCNL治疗上尿路结石术后尿脓毒血症的独立危险因素,建立整合相关预测指标的列线图,以期临床上早期评估术后尿脓毒血症风险,及早予以治疗干预。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析北京大学第三医院泌尿外科于2013年1月至2016年12月因上尿路结石行一期PCNL术的患者资料。入组患者的排除标准为:(1)因器官移植或其他系统疾病应用免疫移植药物;(2)术前美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分Ⅲ级或以上;(3)术前基础心率大于90次/min;(4)孤立肾、马蹄肾等患侧肾解剖畸形;(5)多镜联合手术;(6)微通道PCNL或双侧均一期行PCNL;(7)18周岁以下未成年患者<sup>[1]</sup>。最终连续纳入405例,其中男性293例,女性112例,平均年龄46.9岁(19~74岁),66例(16.3%)有糖尿病史。患者术前均接受病史询问及常规化验检查,泌尿系影像学检查评估结石数据及相关解剖。因结石形态多不规则,结石负荷通过结石近似表面积( $\text{mm}^2$ )表示,计算方法为通过影像学测得结石的长( $L$ )和宽( $W$ ),进而通过公式估算结石表面积( $L \times W \times \pi^2 \times 0.25$ )<sup>[4]</sup>。若术前尿常规白细胞增多,则留取中段尿培养并给予抗生素治疗,治疗后复查尿常规,每高倍镜视野尿白细胞计数低于5个方可接受手术治疗。

### 1.2 手术方法

所有手术均在全身麻醉下完成,术中用生理盐水作为灌注液持续泵入。患者取截石位置入手术侧输尿管导管后转为俯卧位,B超定位穿刺目标肾盏,导丝引导下用筋膜扩张器依次扩张至16 F(1 F = 0.33 mm),置入Wolf 8/9.8 F输尿管镜探查集合系

统。退出输尿管镜,再次用金属同轴扩张器继续扩张至24 F,留置24 F金属外鞘,置入Karl Storz或Wolf 20 F肾镜,采用双导管清石系统(美国Cyber-sonics公司,Cyberwand®)或EMS第3代气压弹道联合超声碎石系统(瑞士EMS公司)击碎并清除结石。如B超发现肾盏有结石残留,再次用B超定位穿刺目标肾盏,同法行多通道碎石取石术。结石清除后,沿导丝顺行置入输尿管支架管,经皮肾通道内留置14 F或20 F肾造瘘管。

术中记录手术时间(成功建立经皮肾通道至留置肾造瘘管的时间),并根据术中灌注液用量及镜下操作时间计算灌注速度( $\text{mL}/\text{min}$ )。术后当日应用傅立叶转换红外光谱测定结石成分,术后次日患者接受常规化验检查。患者术中及术后48 h内静脉给予广谱抗生素。术后发热 $38\text{ }^\circ\text{C}$ 以上或有其他感染表现的患者,留取静脉血、膀胱内尿液及肾造瘘尿液送检细菌培养及药物敏感试验,明确是否存在尿路感染,必要时行X线胸片等检查排除其他部位感染,并继续应用抗菌药物。术后2~5 d行B超或腹部X线平片,结石碎片 $>4\text{ mm}$ 被认为有结石残留。若无结石残留,可夹闭肾造瘘管观察12~24 h,患者无发热及其他不适可拔除肾造瘘管及尿管。

### 1.3 分组评估指标

根据患者术后是否出现尿脓毒血症分为两组。同时满足尿路感染和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)两个条件,并且排除其他部位感染,可确诊为尿源性脓毒血症<sup>[5]</sup>。SIRS的诊断标准为:(1)体温 $>38\text{ }^\circ\text{C}$ 或 $<36\text{ }^\circ\text{C}$ ;(2)心率 $>90\text{ 次}/\text{min}$ ;(3)呼吸 $>20\text{ 次}/\text{min}$ 或动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ ) $<32\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$ );(4)术后血白细胞 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ 。上述4项标准中,符合 $\geq 2$ 项者诊断成立。根据既往文献报道<sup>[2-3]</sup>,分析以下围手术期参数:性别、年龄、糖尿病史、肾功能不全、肾积水、结石负荷、鹿角形结石、术前尿培养结果、术中肾盂积脓、经皮肾通道数目、手术时间、灌注速度、术中输血、结石残留情况、是否含有感染性结石(磷酸铵镁、碳酸磷灰石或尿酸铵任意一种成分),分别予以赋值后作为变量。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。连续变量经正态性检验,符合正态分布者采用均值 $\pm$ 标准差表示,采用独立样本 $t$ 检验分析;不符

合正态分布的变量,与有序分类变量一起采用中位数(最小值,最大值)表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验分析;无序分类变量采用  $\chi^2$  检验分析;单因素及多因素分析采用 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。单因素分析存在统计学差异的变量,纳入多因素 Logistic 回归分析(Enter 法)。

列线图模型的建立和验证均采用 R 统计软件(R Project for Statistical Computing 3.3.0),采用 Logistic 多因素回归模型分析结果中与尿脓毒血症独立相关的临床资料变量建模。模型评价采用分辨度和符合度两种指标。分辨度采用一致性系数(concordance index, C-index)表示[相当于受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积,是模型准确性的一种指标],C-index 为 0.5 代表随机预测,1.0 代表完美的预测模型。符合度采用在 bootstrap 重抽样数据中内部验证,通过分析模型在验证样本中所产生的偏差加以评价,预测风险越接近于实际风险则模型的符合度越好<sup>[6]</sup>。

## 2 结果

405 例患者一期 PCNL 手术均成功完成,平均结石负荷( $563.7 \pm 215.1$ )  $\text{mm}^2$ ,中位数手术时间 100 min (45 ~ 195 min),术中平均灌注速度( $283.2 \pm 35.2$ )  $\text{mL}/\text{min}$ 。结石分析结果显示,58 例(14.3%)含有感染性结石成分。术后 32 例患者(7.9%)出现尿脓毒血症,均发生于术后 48 h 内,采用积极抗菌治疗后好转。尿脓毒血症组与对照组间临床参数的比较见表 1。在连续变量中,平均结石负荷、中位数手术时间以及平均灌注速度的组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。将上述连续变量进行亚组分层分析,结果显示,随着结石负荷的增加,尿脓毒血症的发生率总体呈 S 形上升趋势,结石负荷  $\geq 600 \text{ mm}^2$  后尿脓毒血症的发生率显著增加(图 1)。按照手术时间分为 3 个亚组,术后尿脓毒血症的发生率在小于 60 min 组为 2.4% (1/41),61 ~ 120 min 组为 6.5% (17/260),大于 120 min 组为 13.5% (14/104),呈递进式上升的趋势,组间差异有统计学意义( $P = 0.034$ )。

临床参数分别予以赋值后作为变量(赋值见表 1),各变量的单因素和多因素 Logistic 分析结果见表 2。单因素分析与术后尿脓毒血症显著相关的变量纳入多因素分析。多因素 Logistic 回归分析结果中有 5 个变量,可作为术后尿脓毒血症的独立预

测风险因素,分别为:糖尿病史( $OR = 4.511, P = 0.001$ )、结石负荷( $OR = 2.588, P = 0.043$ )、手术时间( $OR = 2.353, P = 0.036$ )、灌注速度( $OR = 5.862, P < 0.001$ )以及感染性结石成分( $OR = 2.677, P = 0.036$ )。将以上 5 项因素作为因变量构建列线图(图 2),该列线图初始的 C-index 为 0.834。经过 200 次内部验证后,实际风险概率与预测风险概率的平均绝对误差为 0.011,在验证样本中校正后的 C-index 为 0.802,表现出良好的符合度(图 3)。

列线图使用方法:在临床应用中,医生可利用列线图上预测风险因素对应的评分,将各项评分相加得到总分,通过总分得到相对应的术后尿脓毒血症风险指数。例如某无糖尿病史的患者,结石负荷大于  $600 \text{ mm}^2$ ,结石成分为感染性,PCNL 手术时间控制在 60 ~ 120 min 内,术中平均灌注速度小于  $300 \text{ mL}/\text{min}$ ,患者对应的评分总和为  $0 + 50.5 + 52.5 + 0 + 58 = 161$ ,术后尿脓毒血症风险指数仅为 0.09 (图 4A)。又如,另一有糖尿病史的患者,结石负荷小于  $600 \text{ mm}^2$ ,但 PCNL 手术时间大于 120 min,术中平均灌注速度也达到  $300 \text{ mL}/\text{min}$ ,如果含有感染性结石成分,患者对应的评分总和为  $64.5 + 0 + 100 + 84.5 + 58 = 307$ ,尿脓毒血症风险指数增加至 0.66 (图 4B)。

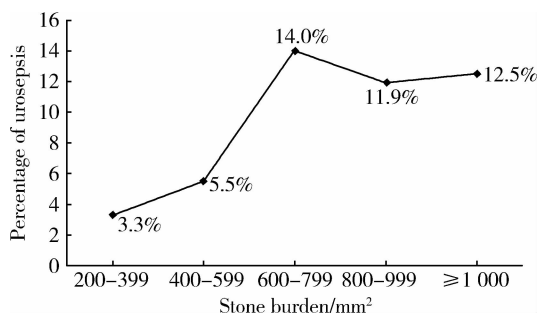


图 1 结石负荷与经皮肾镜取石术后尿脓毒血症发生率的关系

Figure 1 The percentage of postoperative urosepsis following percutaneous nephrolithotomy according to the stone burden

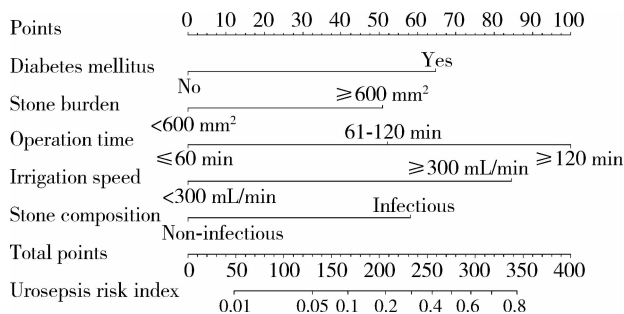


图 2 经皮肾镜取石术后尿脓毒血症风险的列线图预测模型

Figure 2 Nomogram for predicting the probability of postoperative urosepsis following percutaneous nephrolithotomy

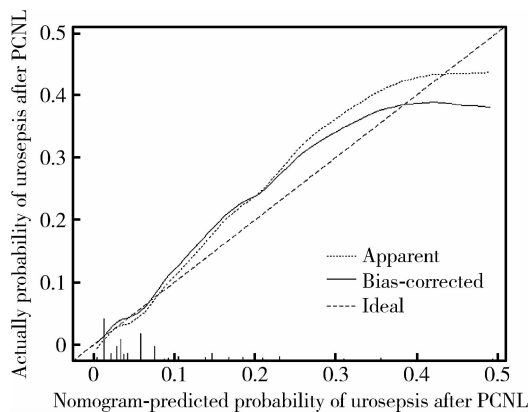
表 1 术后尿脓毒血症组与非尿脓毒血症组患者间的临床数据比较

Table 1 Comparison of clinical data between patients with or without postoperative urosepsis

Parameters	Assignment of variables	Urosepsis (n = 32)	Non-urosepsis (n = 373)	$\chi^2/Z/t$	P value
Gender, n (%)				$\chi^2 = 2.922$	0.087
Male	1	19 (6.5)	274 (93.5)		
Female	2	13 (11.6)	99 (88.4)		
Age/years, $\bar{x} \pm s$		49.8 $\pm$ 9.2	46.7 $\pm$ 12.7	$t = -1.384$	0.167
Diabetes mellitus, n (%)				$\chi^2 = 11.452$	0.001
No	1	20 (5.9)	319 (94.1)		
Yes	2	12 (18.2)	54 (81.8)		
Renal insufficiency, n (%)				$\chi^2 = 1.445$	0.229
No	1	26 (7.3)	330 (92.7)		
Yes	2	6 (12.2)	43 (87.8)		
Hydronephrosis, n (%)				$\chi^2 = 0.717$	0.397
No	1	19 (7.1)	249 (92.9)		
Yes	2	13 (9.5)	124 (90.5)		
Stone burden/mm <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$		674.6 $\pm$ 215.0	554.2 $\pm$ 212.7	$t = -3.072$	0.002
Stone burden, n (%)				$\chi^2 = 9.448$	0.002
< 600 mm <sup>2</sup>	1	12 (4.7)	242 (95.3)		
$\geq$ 600 mm <sup>2</sup>	2	20 (13.2)	131 (86.8)		
Staghorn stone, n (%)				$\chi^2 = 5.704$	0.017
No	1	19 (6.1)	291 (93.9)		
Yes	2	13 (13.7)	82 (86.3)		
Urine culture, n (%)				$\chi^2 = 2.334$	0.127
Negative	1	22 (6.9)	299 (93.1)		
Positive	2	10 (11.9)	74 (88.1)		
Pyonephrosis, n (%)				$\chi^2 = 7.027$	0.008
No	1	27 (7.0)	356 (93.0)		
Yes	2	5 (22.7)	17 (77.3)		
Access track number, n (%)				$\chi^2 = 2.517$	0.113
Single	1	24 (7.0)	319 (93.0)		
Multiple	2	8 (12.9)	54 (87.1)		
Operation time/min, median (min, max)		110 (55 – 155)	100 (45 – 195)	$Z = -3.165$	0.002
Operation time, n (%)				$\chi^2 = 6.763$	0.034
$\leq$ 60 min	1	1 (2.4)	40 (97.6)		
61 – 120 min	2	17 (6.5)	243 (93.5)		
> 120 min	3	14 (13.5)	90 (86.5)		
Irrigation rate/(mL/min), $\bar{x} \pm s$		320.4 $\pm$ 38.9	281.5 $\pm$ 34.5	$t = -3.264$	0.001
Irrigation rate, n (%)				$\chi^2 = 7.244$	0.007
< 300 mL/min	1	15 (5.4)	261 (94.6)		
$\geq$ 300 mL/min	2	17 (13.2)	112 (86.8)		
Blood transfusion, n (%)				$\chi^2 = 6.517$	0.011
No	1	26 (6.9)	349 (93.1)		
Yes	2	6 (20.0)	24 (80.0)		
Residual stone, n (%)				$\chi^2 = 2.209$	0.137
No	1	24 (7.0)	317 (93.0)		
Yes	2	8 (12.5)	56 (87.5)		
Infectious stone, n (%)				$\chi^2 = 11.388$	0.001
No	1	21 (6.1)	326 (93.9)		
Yes	2	11 (19.0)	47 (81.0)		

表2 患者临床参数与术后尿脓毒血症发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析  
Table 2 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of clinical data and urosepsis

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Gender	1.894	0.902 – 3.977	0.092			
Age	1.021	0.991 – 1.053	0.169			
Diabetes mellitus	3.544	1.638 – 7.667	0.001	4.511	1.812 – 11.228	0.001
Renal insufficiency	1.771	0.690 – 4.547	0.235			
Hydronephrosis	1.374	0.657 – 2.873	0.399			
Stone burden (subgroups)	3.079	1.459 – 6.496	0.003	2.588	1.032 – 6.495	0.043
Staghorn stone	2.428	1.151 – 5.124	0.020	0.880	0.326 – 2.370	0.800
Urine culture	1.837	0.834 – 4.045	0.131			
Pyonephrosis	3.878	1.329 – 11.319	0.013	2.308	0.699 – 7.621	0.170
Access track	1.969	0.841 – 4.610	0.118			
Operation time (subgroups)	2.309	1.207 – 4.415	0.011	2.353	1.057 – 5.241	0.036
Irrigation rate (subgroups)	2.641	1.274 – 5.474	0.009	5.862	2.337 – 14.706	0.000
Blood transfusion	3.356	1.260 – 8.935	0.015	2.873	0.883 – 9.349	0.080
Residual stone	1.887	0.807 – 4.411	0.143			
Infectious stone	3.633	1.647 – 8.013	0.001	2.677	1.067 – 6.715	0.036



PCNL, percutaneous nephrolithotomy.

图3 经皮肾镜取石术后尿脓毒血症风险预测模型的校正曲线

Figure 3 Calibration curve of prediction model for postoperative urosepsis following percutaneous nephrolithotomy

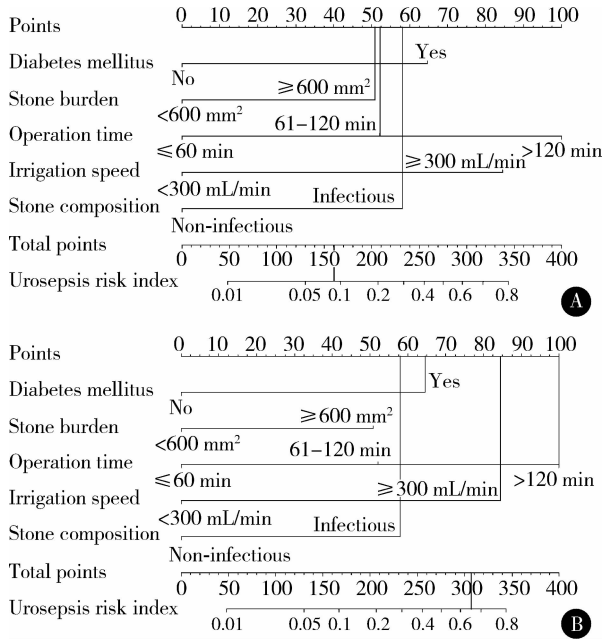
### 3 讨论

近年来随着技术的发展,PCNL的安全性得到了有效提高,但是术后感染仍是主要并发症之一<sup>[1-3]</sup>。临床上PCNL术后感染性发热的发生率相对较高(21%~39.8%),如果不引起血流动力学异常,积极的抗感染治疗对患者的转归影响不大<sup>[3]</sup>。然而,重症感染引起的脓毒血症在PCNL术后仍有一定的发生率,其中尿源性脓毒血症最为常见<sup>[2]</sup>。尿脓毒血症是由于尿路感染引起的SIRS,可进一步导致器官功能障碍,甚至感染性休克,危及患者生命<sup>[5]</sup>。尽管有观点认为,对于合并肾内感染的

病例,一期行肾造瘘术引流集合系统内的脓尿,待感染恢复后二期再行PCNL手术,将有助于降低术后重症感染的风险<sup>[7]</sup>。但是二期手术不可避免会增加患者的痛苦和经济负担,已有研究表明,只要处理得当,无发热结石性脓肾一期PCNL术后的SIRS发生率并无显著增高<sup>[1]</sup>。因此,在术前或术中有效评价患者出现尿脓毒血症的风险因素,早期识别高危病例并及时予以干预,对于提高PCNL手术的安全性具有重要意义。本研究中,一期PCNL术后尿脓毒血症发生率为7.9%(32/405),与既往文献报道相近(0.3%~9.3%)<sup>[8]</sup>。

本研究中有糖尿病病史的患者一期PCNL术后尿脓毒血症的发生率显著增高,且具有较高的相对风险度( $OR=4.511, P=0.001$ )。合并糖尿病病史的患者围手术期感染风险较高已成为普遍的外科共识,造成这一现象的原因是多方面的,主要与免疫功能下降有关<sup>[9]</sup>。近期的研究表明,1型糖尿病与先天免疫反应中的许多缺陷相关,有些是不能通过控制血糖来纠正的,这些变化主要发生于嗜中性粒细胞,其迁移、吞噬作用下降,活化氧自由基产生障碍,最终导致细菌杀伤效应降低<sup>[10]</sup>。2型糖尿病对脓毒血症的影响机制更为复杂,研究显示2型糖尿病患者伴有慢性低度炎症状态,外周T细胞程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)的表达升高,后者具有抑制T细胞功能和增殖的作用<sup>[11]</sup>。本研究在围手术期对患者都进行了血糖控制,但糖尿病仍

是术后尿脓毒血症的独立危险因素。因此,不能简单地认为只要术前控制好血糖,就能够有效减低术后重症感染的风险,糖尿病促进脓毒血症的病理机制是复杂的,尚待进一步研究。



A, nomogram prediction example 1; B, nomogram prediction example 2.

图 4 经皮肾镜取石术后尿脓毒血症风险的列线图预测示例

Figure 4 Examples for nomogram prediction model for postoperative urosepsis following percutaneous nephrolithotomy

本研究中尿脓毒血症组的平均结石负荷显著大于对照组,较大的结石负荷 ( $\geq 600 \text{ mm}^2$ ) 是预测 PCNL 术后尿脓毒血症的独立危险因素 ( $OR = 2.588, P = 0.043$ )。与直径 20 mm 以下的结石相比,较大结石含有病原体及内毒素的可能性更高<sup>[3]</sup>。结石表面积增加,使结石更易与尿路黏膜接触,促使尿路上皮出现细胞脱落、溃疡、纤维化等,造成尿路系统局部抵抗力下降,同时结石可能引起局部尿路梗阻,感染性尿液引流不畅,肾盏内局部压力增加,不仅有利于病菌的繁殖与侵袭,而且增加了抗菌治疗的困难<sup>[12]</sup>。高负荷结石形态比较复杂,可能累及多个肾盏,增加了手术难度,也增加了多通道手术的可能性,手术中需要更长的碎石取石时间和肾盂灌注时间<sup>[13]</sup>。

手术时间并非完全依赖于结石负荷,结石密度及分布情况、肾内解剖结构、手术通道的选择、术中出血等因素都可能影响手术时间。本研究中,手术时间是术后尿脓毒血症的独立危险因素 ( $OR = 2.353, P = 0.036$ )。亚组分析显示,随着手术时间的增加,尿脓毒血症的发生率呈递进式上升的趋势。内镜下手术操作时间延长,肾盂内持续受到灌注的

影响,增加了感染性尿液反流和灌注液的吸收,也增加了术后全身性感染的风险<sup>[14]</sup>。因此,我们认为 PCNL 术前应仔细评估结石情况及肾内解剖,选择适当的通道路径和碎石设备,以便于提高术中碎石取石效率,缩短手术时间,对于有其他感染高危因素的患者,如果结石负荷较大,短时间内难以取净结石,可以考虑分二期碎石取石术,提高手术安全性。

提高手术效率的同时,必须控制术中灌注速度,因长时间高速灌注,即使在标准通道下操作,也势必增加肾盂内的压力,促进感染性尿液反流入血。本研究发现,术中灌注速度大于 300 mL/min 的患者,术后发生尿脓毒血症的风险是对照组的 5.8 倍 ( $OR = 5.862, P < 0.001$ ),这是本研究多因素分析结果中最强的独立影响因素。陈亮等<sup>[1]</sup>通过对一期 PCNL 治疗无发热性脓肾的研究,认为灌注液流量大于 500 mL/min 时,患者术后发生 SIRS 的风险增加约 45 倍,因此该研究不建议在高灌注条件下开展结石性脓肾的一期手术。在临床操作中,为了保持肾内视野清晰、扩张肾盂空间、冲洗结石碎片,术者往往采用提高灌注速度的方法,但有研究表明,高灌注对于改善术中出血和结石清除率并无显著意义<sup>[15]</sup>。随着设备的改进,目前已有一些清石系统可以在术中实时测定灌注压力,有助于控制灌注流量,其对预防术后感染的意义尚需进一步研究。

在本研究中,有 58 例 (14.3%) 含有感染性结石成分,其术后尿脓毒血症的发生率达 19.0% (11/58),多因素分析结果显示,感染性结石成分是预测术后尿脓毒血症的独立风险因素 ( $OR = 2.677, P = 0.036$ )。感染性结石与 PCNL 术后感染性并发症密切相关,碎石过程中结石内部释放出的细菌、内毒素是导致术后 SIRS 的重要原因<sup>[3]</sup>。感染性结石术前患者可能无明显感染表现,致病菌谱以产尿素酶的变形杆菌较为多见,因此常规预防性抗菌治疗往往难以完全纠正感染<sup>[16]</sup>。在术前明确结石成分有一定困难,术前中段尿培养结果亦难以充分反映肾内感染情况,可能受到尿量稀释、上尿路梗阻等多种因素影响。本研究显示,尿培养结果并不是术后尿脓毒血症的独立风险因素。Eswara 等<sup>[17]</sup>报道了 274 例输尿管镜碎石术和 54 例经皮肾镜碎石术,尿脓毒血症发生率为 3%,但这类患者中术前中段尿培养均为阴性,而结石细菌培养结果 70% 的患者呈阳性。Benson 等<sup>[7]</sup>的回顾性研究认为,相对于术前中段尿培养结果,术中肾盂尿液培养更符合肾结石培养结果,并建议术前根据肾盂尿培养及抗菌药物敏感试验指导治疗脓肾及感染性结石,有助于降低术

后感染性并发症的风险。本研究结果显示,PCNL术后尿脓毒血症均发生于48 h内,术中培养结果难以及时得到,其预测意义有限。Osman等<sup>[18]</sup>的研究发现,PCNL术中肾内结石的培养及其药物敏感结果对大多数病例的术后抗菌药物应用方案影响不大。相比之下,术后当日应用傅立叶转换红外光谱测定结石成分,简便快捷、准确度较高,对于评估术后重症感染风险更有意义。

以上5个风险因素虽彼此独立,但也有一定相关性,在临床上可能相互影响,因此,我们根据各个因素的相对风险度,构建了列线图,便于临床实际参考应用。经内部验证,本列线图的C-index为0.802,具有良好的符合度。通过结果中的示例可以看出(图4),对于较大负荷感染性结石,如果处理得当,控制手术时间和灌注速度,可以有效降低术后尿脓毒血症发生风险。以上5个风险因素均属于围手术期因素,在PCNL手术完成后能够及时获得,具有实用的预测评估价值。应用这一工具,不仅有助于临床决策,早期干预潜在的重症感染,而且对手术的预后提供了数字化依据,便于术前、术后的医患沟通。由于本研究属于单中心回顾性研究,样本量受到一定限制,本列线图暂未经过外部验证,在不同地区、不同中心的预测效果仍有待进一步深入探讨。

综上所述,糖尿病史、结石负荷、手术时间、灌注速度以及感染性结石成分是一期PCNL治疗上尿路结石术后尿脓毒血症的独立危险因素。对于有糖尿病史的高负荷感染性结石患者,应在积极抗菌治疗的基础上,术中尽可能控制手术时间,平均灌注速度应控制在300 mL/min以下,从而降低术后尿脓毒血症的风险。我们建立了预测术后SIRS列线图,该列线图在内部验证中显示了良好的符合度,有助于上尿路结石的个体化手术治疗。

#### 参考文献

[1] 陈亮,李建兴,黄晓波,等. 一期经皮肾镜手术治疗无发热结石性脓肾术后发生全身炎症反应综合征的危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(4): 566-569.

[2] Keydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery [J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(10): 598-605.

[3] Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study [J]. *Urolithiasis*, 2015, 43(1):

55-60.

[4] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 180-181.

[5] Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(10): 963-970.

[6] Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Longer operative time is associated with higher risk of severe complications after percutaneous nephrolithotomy: analysis of 1511 cases from a Japanese nationwide database [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(12): 1193-1198.

[7] Benson AD, Juliano TM, Miller NL. Infectious outcomes of nephrostomy drainage before percutaneous nephrolithotomy compared to concurrent access [J]. *J Urol*, 2014, 192(3): 770-774.

[8] Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy [J]. *World J Urol*, 2013, 31(5): 1135-1140.

[9] 朱振杰,许清泉,黄晓波,等. 糖尿病患者经皮肾镜取石术后发生全身炎症反应综合征的危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(4): 643-649.

[10] Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, et al. Diabetes mellitus and sepsis: A challenging association [J]. *Shock*, 2017, 47(3): 276-287.

[11] Jia Y, Zhao Y, Li C, et al. The expression of programmed death-1 on CD4+ and CD8+ T lymphocytes in patients with type 2 diabetes and severe sepsis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159383.

[12] Fan J, Wan S, Liu L, et al. Predictors for uroseptic shock in patients who undergo minimally invasive percutaneous nephrolithotomy [J]. *Urolithiasis*, 2017, 45(6): 573-578.

[13] Yang T, Liu S, Hu J, et al. The evaluation of risk factors for post-operative infectious complications after percutaneous nephrolithotomy [J]. *Biomed Res Int*, 2017; 4832051. doi: 10.1155/2017/4832051.

[14] Singh P, Yadav S, Singh A, et al. Systemic inflammatory response syndrome following percutaneous nephrolithotomy: Assessment of risk factors and their impact on patient outcomes [J]. *Urol Int*, 2016, 96(2): 207-211.

[15] Omar M, Noble M, Sivalingam S, et al. Systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy: A randomized single-blind clinical trial evaluating the impact of irrigation pressure [J]. *J Urol*, 2016, 196(1): 109-114.

[16] Flannigan R, Choy WH, Chew B, et al. Renal struvite stones—pathogenesis, microbiology, and management strategies [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(6): 333-341.

[17] Eswara JR, Sharifabrizi A, Sacco D. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures [J]. *Urolithiasis*, 2013, 41(5): 411-414.

[18] Osman Y, Elshah AM, Elawdy MM, et al. Stone culture retrieved during percutaneous nephrolithotomy: is it clinically relevant? [J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(4): 327-332.

(2017-06-29 收稿)

(本文编辑:任英慧)