

· 临床研究 ·

间歇阶梯式增能方式对体外冲击波碎石后肾损伤保护作用的随机对照研究

李健, 章璟, 徐冀东, 杨佳伟, 张鹤, 胡传义, 姜宁

(上海市浦东新区公利医院泌尿外科, 上海 200135)

Step-wise ramping and pause protocols on reducing ESWL-induced renal injury: a randomized control study

LI Jian, ZHANG Jing, XU Ji-dong, YANG Jia-wei, ZHANG He, HU Chuan-yi, JIANG Ning

(Department of Urology, Gongli Hospital of Pudong New Area of Shanghai, Shanghai 200135, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the effects of different step-wise ramping protocols on the reduction of renal injury in patients receiving extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). Methods A total of 120 patients with solitary radiopaque renal stones <15 mm were recruited prospectively and randomized into 3 groups: group A received standard step-wise ramping protocol, group B received step-wise ramping and pause protocols, and group C received slow step-wise ramping protocol. Spot urine samples were collected before treatment, and 2 h, 24 h, 48 h, 1 w and 2 w after treatment to monitor the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C). Visual analogue pain score (VAS) was collected before and after lithotripsy. Stone-free rate (SFR) and complication rate were compared 2 weeks postoperatively. Results The 3 groups had comparable baseline data (urine NGAL, Cys C, VAS), and the treatment outcomes (SFR, complication rate) were also comparable 2 weeks postoperatively ($P > 0.05$). The increase amplitude of NGAL and Cys C in group B and C ($P < 0.001$) was significantly lower than in group A. The VAS was significantly lower in group C than that in group A and B ($P < 0.001$). Conclusion Step-wise ramping with pause protocols and slow step-wise ramping protocol led to significant decreases in ESWL-induced renal injury with acceptable treatment outcomes. Slow step-wise ramping protocol had higher patient acceptance due to lighter pain feeling.

KEY WORDS: extracorporeal shock wave lithotripsy; step-wise ramping; renal injury; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; cystatin C

摘要:目的 探讨不同阶梯式增能方式对体外冲击波碎石(ESWL)后肾损伤的保护作用。方法 120例7~15 mm单发肾结石患者被随机分为3组:常规组(常规阶梯式增能)、间歇组(间歇阶梯式增能)和缓慢组(缓慢阶梯式增能)。在ESWL前及ESWL后2 h、24 h、48 h、1周和2周分别检测患者的尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和胱抑素C(Cys C)。同时比较ESWL前后视觉模拟疼痛评分(VAS)。2周后统计排净率及并发症率等。结果 3组患者的基线VAS评分及尿NGAL、Cys C值、2周排净率及并发症率均无显著性差异($P > 0.05$)。间歇组、缓慢组各时点NGAL及Cys C升高幅度显著低于常规组($P < 0.001$)。缓慢组术后VAS评分显著低于常规组、间歇组($P < 0.001$)。结论 ESWL治疗肾结石时,间歇阶梯式增能及缓慢阶梯式增能在保持良好的碎石效果的同时均可以起到减轻肾损伤的作用;并且后者的疼痛感更轻,患者接受度更好。

关键词:体外冲击波碎石;阶梯式增能;肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;胱抑素C

中图分类号:R691.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.03.007

体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)在泌尿系结石治疗领域应用已达30余年,目前仍是肾和输尿管上段结石的首选治疗方法^[1]。ESWL的关键是如何提高碎石效果的同时尽量减少组织损伤。临床普遍采用的阶梯式(step-

wise)增能可减少肾脏损伤,降低血肿率^[2],但有超过一半的能量处于过渡阶梯,减少了有效治疗次数。近来有学者提出两个冲击波治疗剂量之间插入了一个约3 min的短暂间歇,也可以起到保护肾脏的作用。而阶梯式增能与短暂间歇二种策略联用,动物实验也显示出良好的肾脏保护作用^[3],但还缺乏临床验证。尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)是近期发现的反映近端肾小管上皮细胞急性缺血性损伤的一个敏感

收稿日期:2018-07-17

修回日期:2018-11-10

基金项目:上海市医学重点专科建设计划资助(No:ZK2015A11)

通信作者:章璟,副主任医师。E-mail:zjurol@aliyun.com

作者简介:李健(1977-),男(汉族),学士学位,主治医师。研究方向:泌尿系结石。E-mail:lijian_771103@126.com

标志物,可早期发现 ESWL 后肾损伤^[4]。

我们采用随机对照研究方法,比较不同能量递增方式冲击波治疗肾结石的疗效,并通过检测 ESWL 前后尿中 NGAL 及胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 浓度来比较其对肾损伤的保护作用,探索肾结石 ESWL 的最佳能量给予方式。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2017 年 1—12 月来院接受首次 ESWL 治疗的单发 X 阳性、最大径 7~15mm 的肾结石患者签署知情同意书并入组,样本量 120 例。排除结石位于下盏、肾功能不全、孤立肾或有其他脏器严重功能障碍患者。术前行 B 超及非增强 CT 确诊,并行尿常规等检查排除泌尿道感染。CT 测结石最大径。ESWL 前,询问患者基线视觉模拟疼痛评分 (visual analogue pain score, VAS)。

1.2 ESWL 的分组情况 使用西门子 MODULARIS Variostar 电磁式碎石机,冲击频率设定为 60 次/min。采用仰卧位,X 线定位。碎石前 30 min 先使用吗啡 10 mg 肌肉注射止痛。所有入组患者按随机数字表法分为 3 组:①常规组(标准阶梯),从能级 0.1 开始,每冲击 10 次增加 0.2,100 次达到能级 2.0 后维持 2 000 次;②间歇组(标准阶梯+3 min 间歇),最初的 100 次逐步加到能级 2.0 后,停 3 min,3 min 后直接从 2.0 能级开始维持 2 000 次;③缓慢组(缓

表 1 3 组患者一般情况比较

项目	常规组	间歇组	缓慢组	χ^2 / F 值	<i>P</i>
例数	40	40	40		
性别(例)				0.251	>0.05
男	30	28	29		
女	10	12	11		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.0 ± 11.5	46.0 ± 13.7	50.0 ± 13.8	1.046	>0.05
位置(例)				0.494	>0.05
左	17	15	14		
右	23	25	26		
结石长径(mm, $\bar{x} \pm s$)	10.2 ± 2.5	10.2 ± 2.0	9.9 ± 2.0	0.293	>0.05

2.2 ESWL 疗效及并发症比较 所有患者在接受碎石治疗后首次排尿即可见肉眼血尿,多在 1~2 d 内消失。结石总粉碎率为 92.5%(111/120)。3 组结石粉碎率、复震率、2 周排净率及并发症率(包括肾周血肿率)均无显著性差异($P > 0.05$,表 2)。

随访收集到 108 例结石粉末行红外光谱成分分析,其中草酸钙与磷酸盐混合结石占 77%(83/108),其次为一水草酸钙结石、磷酸盐结石及含有磷酸镁胺

慢阶梯),从能级 0.1 开始,每冲击 20 次增加 0.1,100 次达到 0.5 级,200 次达到 1.0 级,而后每冲击 20 次增加 0.2,300 次(5 min 后)达到能级 2.0 后继续维持 2 000 次。每冲击 250 次,通过透视复查结石定位,确保瞄准目标。所有 ESWL 均由同一位拥有 20 年以上碎石经验的医师操作。

1.3 ESWL 术后处理 ESWL 后,再次询问患者 VAS。常规给予静脉补液和排石中药。术后 2 周复查腹部平片及 B 超,残留结石长径 < 4 mm 则判定为结石粉碎;无碎石颗粒则判定为结石排净^[1]。若有 > 5 mm 的残余结石,则于碎石后 2 周复震。随访收集排出的结石碎片,用红外光谱法(德国 BRUKER SENSOR 27 型结石分析仪)分析结石成分。

收集入组者术前 2 h、碎石后 2 h、24 h、48 h、1 周及 2 周的尿液标本,采用 ELISA 试剂盒检测 NGAL、Cys C。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较用单因素方差分析;计数资料用百分率表示,组间用 χ^2 检验比较。 $P < 0.05$ 设定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的一般情况比较 3 组在性别、年龄、结石位置及大小方面比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05,表 1)。

的混合含钙结石。3 组结石成分构成比差异比较无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 尿生物标记物水平比较 3 组术前基线尿 NGAL、Cys C 值均无统计学差异。尿 NGAL 值在术后 2 h 即出现升高,24 h 后开始下降,1 周接近术前基线值,间歇组、缓慢组升高的时间点均与常规组一致,且 2 h 和 24 h 的升高幅度均显著低于常规组($P < 0.001$)。而 Cys C 则 3 组一致于术后 24 h 开始

升高,48 h后开始回落,1周接近术前基线值。间歇组、缓慢组24 h($P < 0.05$)和48 h($P < 0.001$)的升高

幅度均显著低于常规组(表3)。

表2 3组患者碎石疗效及安全性比较

[例(%)]

项目	常规组	间歇组	缓慢组	χ^2 值	P
结石粉碎	38(95.0)	37(92.5)	36(90.0)	0.721	>0.05
复震	3(7.5)	4(10.0)	3(7.5)	0.218	>0.05
2周排净	33(82.5)	31(77.5)	32(80.0)	0.313	>0.05
并发症	6(15.0)	2(5.0)	3(7.5)	2.602	>0.05
肾周血肿	4(10.0)	1(2.5)	1(2.5)	3.158	>0.05
输尿管石街	2(5.0)	1(2.5)	2(5.0)	0.417	>0.05

表3 3组患者碎石不同时间点的尿生物学标记物水平

($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	n	碎石前	术后2h	术后24h	术后48h	术后1周	术后2周
NGAL($\mu\text{g/L}$)	常规组	40	3.96 \pm 1.3	7.33 \pm 1.7*	9.37 \pm 2.8*	5.60 \pm 1.1*	4.23 \pm 1.1	4.01 \pm 1.2
	间歇组	40	4.16 \pm 1.6	6.23 \pm 1.7*	6.52 \pm 2.1*	5.22 \pm 0.8*	3.86 \pm 1.0	3.81 \pm 1.1
	缓慢组	40	3.92 \pm 1.1	5.63 \pm 1.4*	6.64 \pm 1.5*	5.35 \pm 1.7*	4.30 \pm 1.2	4.14 \pm 1.2
	F 值		0.359	15.194	21.756	1.477	1.758	0.824
	P		>0.05	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05
Cys C(ng/mL)	常规组	40	24.53 \pm 2.1	25.21 \pm 2.6	31.46 \pm 2.4*	36.82 \pm 1.4*	28.15 \pm 3.0	24.45 \pm 3.3
	间歇组	40	24.16 \pm 2.2	24.87 \pm 2.3	29.45 \pm 3.4*	33.27 \pm 1.6*	27.55 \pm 2.7	24.11 \pm 3.1
	缓慢组	40	24.10 \pm 1.5	24.81 \pm 2.6	29.84 \pm 3.8*	32.06 \pm 2.7*	26.68 \pm 3.0	23.53 \pm 1.9
	F 值		0.564	1.136	4.306	63.372	2.612	1.035
	P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.001	>0.05	>0.05

注:*与碎石前比较 $P < 0.05$ 。

2.4 3组患者手术前后VAS比较 ESWL前3组VAS评分无显著性差异($P > 0.05$)。ESWL后即刻再次评分,各组较术前均有显著性升高($P < 0.001$),其中常规组、间歇组二组VAS升高幅度无差异($t = 0.572, P > 0.05$),而缓慢组升高幅度显著低于常规组、间歇组($t = 7.039, P < 0.001$)。

表4 3组患者碎石前后VAS评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	碎石前	碎石后	t 值	P
常规组	40	3.1 \pm 0.9	8.1 \pm 1.1	22.079	<0.001
间歇组	40	3.1 \pm 0.9	8.0 \pm 1.1	21.572	<0.001
缓慢组	40	3.0 \pm 0.8	6.6 \pm 1.0	17.708	<0.001
F 值		0.303	25.770		
P		>0.05	<0.001		

3 讨论

ESWL是一种颠覆传统的非侵入性治疗上尿路结石的方法,多数学者提出了针对性的术前病例选择、合适的耦合介质选用及术后排石方法的运用等策略来提高疗效^[5],并设定低频率操作法来降低肾损

伤^[6]。本研究中,3组患者接受的均是60次/min的低频率碎石策略。虽然ESWL侵入性小于其他治疗方法,但已有研究证实其可能因为高能量而导致肾实质出血并对肾功能产生潜在损伤,其发生机制与空化作用及缺血再灌注有关^[7]。

NGAL是脂质运载蛋白家族中的一员,是反映肾小管功能早期变化的敏感性、特异度高的生物学指标。而Cys C是一个反应早期肾损伤的内源性指标,其与肾小球滤过率呈正相关,可以反映肾小球功能变化^[8]。本课题组前期研究发现,NGAL和Cys C是两种能较好反映ESWL后早期肾功能损伤的尿生化指标^[9],而NGAL更为敏感,ESWL后2h即较碎石之前明显升高。这一结果也得到了ATAEI等^[10]学者的研究证实。

除了低频率碎石,另一种普遍采用降低肾损伤的方法是使用阶梯分步式增加能量。WILLIS等^[11]研究发现,与单纯2000次高能级ESWL相比,先用500次低能级预冲击或100次低能级冲击后暂停3min,接着继续2000次的标准高能级冲击波治疗,可显著减少实验猪肾的组织损伤程度。CONNORS

等^[2]进一步的研究显示,即便是用 18 kV 的中高能级或是 24 kV 的标准能级预冲击处理,仍能起到肾保护作用。二者的研究说明,起保护作用的关键,并非预处理的能级高低,而是 3 min 的间歇期,这也是肾保护机制产生所需的反应时间。HANDA 等^[3]研究发现,100 次预冲击后紧跟 2 000 次高能级治疗可导致 2.27% 实验猪的肾损,而同样是这种方法,在 100 次预冲击后面加入 3 min 的间歇期,则最终肾损伤降为原方案 1/5 (0.46%)。另外,持续不间断的 500 次低能级预冲击,而没有 3 min 的停歇,仍可以起到保护作用。这些新发现充分说明,避免高能冲击波引起的肾损伤,初期的预冲击及给予肾脏防御机制启动的间歇(反应)时间是至关重要的。

上述 3 个动物试验充分说明了,不管是低能或高能预冲击,还是插入 3 min 间歇期,这些多种分步法都可以起到保护肾脏的作用。临床 RCT 研究也表明,与固定能量(2 500 次 18 kV, 60~80 次/min)相比,逐步增加能量策略(500 次 14 kV, 1 000 次 16 kV, 1 000 次 18 kV, 60~80 次/min),肾结石患者的肾损伤程度比常规策略治疗的患者轻^[12]。但是,有学者提出质疑,该实验很难说明肾损伤的减轻是由于能量逐渐增加策略引起的,因为阶梯组总的冲击波次数的 60% 在一个低能级水平^[3]。我们研究肾损伤的实验方法与之不同,我们分 2 阶段,不管第一阶段 3 种能级增加方法,第 2 阶段总是固定给予 2 000 次高(治疗)能级。因此,我们的临床试验中对肾起保护作用的是第一阶段的间歇期(反应期)。

阶梯增能和插入间歇期二种方法的肾保护作用在动物实验均得到了证实,但将其联合应用至临床是否能使患者获益,目前研究结果还较少。NG^[13-14] 将 320 例小于 15 mm 的单发肾结石患者分为 4 组:组 1 始终保持治疗能级;组 2 单独使用阶梯增能方式;组 3 是阶梯增能和插入 3 min 间歇一起应用;组 4 仅插入 3 min 间歇。结果意外发现,不管是短期肾损伤指标(尿 NAG, IL-18, NGAL, MA) 还是长期肾损伤指标(肾纤维化标志物 PⅢ NP), 4 组均无差异。但该研究的“阶梯”增能仅有 2 步,严格意义上说,属于“预冲击”,而不是真正意义的“阶梯增能”。

阶梯增能及插入间歇可以减轻肾损伤的确切机制还不是很清楚。但是通过超声多普勒监测冲击波治疗区域的血管阻抗指数可以发现,与没有预冲击相比,有预冲击以及插入 3 min 的间歇都会诱导出更强有力的血管收缩。收缩的血管会变硬且不太容易被冲击波能量击碎。同时肾实质内出血减少,可以促进冲击波的空化作用,这些因素都有助于保护肾脏免于

遭受冲击波的损害^[15]。如果推测冲击波作用区域肾血管收缩是一种保护机制,那么就需要一定的反应时间让血管发生这种收缩。我们的临床研究表明,阶梯增能时间 1.7 min(100 次)而后停止 5 min,和延长阶梯增能时间至 5 min(300 次)2 种策略,临床疗效及保护作用是一样的。但是 4 min 的阶梯增能期可以使患者疼痛感得到缓冲,接受度更高。当然到底最少的阶梯次数是多少,最佳的间歇期是多久,并且这个保护机制是如何产生的,这些都需要进一步研究来探索。

总之,ESWL 治疗肾结石时,间歇阶梯式增能及缓慢阶梯式增能尽管碎石疗效及并发症与常规阶梯增能相似,但在保持良好的碎石效果的同时均可以起到减轻肾脏损伤的效果;并且缓慢阶梯式增能的疼痛感更轻,患者接受度更好。由于本研究病例数有限,随访时间短,故后续尚需进行大样本研究及远期随访来进一步验证。

参考文献:

- [1] 那彦群,叶章群,孙颖浩. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:129-242.
- [2] CONNORS BA, EVAN AP, BLOMGREN PM, et al. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping[J]. BJU Int, 2009, 103(1): 104-107.
- [3] HANDA RK, MCATEER JA, CONNORS BA, et al. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy[J]. BJU Int, 2012, 110(11Pt C): 1041-1047.
- [4] 陶亿德,李秋雨,漆典,等. 体外冲击波碎石致肾损伤的磁共振成像及生化指标改变及其临床意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(2): 104-107.
- [5] 伏旭,岳中瑾. 如何提高体外冲击波碎石的成功率[J]. 现代泌尿外科杂志, 2015, 20(5): 364-366.
- [6] 张东亮,陈嵘,郭辉,等. 不同能量和频率 EESWL 治疗肾结石的疗效及肾组织损伤的临床研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(2): 110-113.
- [7] BHOJANI N, LINGEMAN JE. Shockwave lithotripsy-new concepts and optimizing treatment parameters[J]. Urol Clin N Am, 2013, 40(1): 59-66.
- [8] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. Ann Afr Med, 2017, 16(3): 101-106.
- [9] 邓超,王国增,章璟,等. 体外冲击波碎石前后肾损伤生化指标的比较[J/OL]. 中华临床医师杂志, 2015, 9(2): 86-90.
- [10] ATA EI N, AMELI S, YOUSEFIFARD M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) and cystatin C in early detection of pediatric acute kidney injury; a diagnostic accuracy study[J]. Emerg (Tehran), 2018, 6(1): e2.

(下转第 218 页)