

泌尿系结石首次发现年龄与病程长短和肾功能损伤相关

乔逸¹, 肖河^{1*}, 樊晓红², 石冰冰¹, 纪志刚¹, 李汉忠¹

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 1. 泌尿外科; 2. 肾内科, 北京 100730)

摘要:目的 评价泌尿系结石患者中结石首次发现年龄与病程长短等与肾功能损伤的相关性。方法 回顾性收集北京协和医院泌尿外科 2016 年 5 月至 2020 年 5 月进行代谢评估的 183 例患者的情况, 资料包括患者首次发现结石的年龄、结石病程长短以及患者肾小球滤过率(eGFR)情况等。利用多元线性回归方法评估首次发现结石的年龄、结石病程长短等因素与患者 eGFR 之间的相关性, 以说明泌尿系结石对患者肾功能的影响。结果 本研究发现, 肾功能分级越高, 泌尿系结石患者的平均病程更长。而在肾功能 1~3 级的结石患者中, 肾功能分级越高, 患者首次发现结石的平均年龄越大。利用多元线性回归方法分析显示, 首次发现结石的年龄、结石病程长短与患者 eGFR 之间存在线性相关性。结论 泌尿系结石患者首次发现结石的年龄越大、结石病程越长, 对患者肾功能损伤越明显、eGFR 越低。

关键词: 泌尿系结石; 首次发现年龄; 病程长短; 肾功能

中图分类号: R691.4 文献标志码: A

Age of onset and course of urinary stone are related with renal function damage

QIAO Yi¹, XIAO He^{1*}, FAN Xiao-hong², SHI Bing-bing¹, JI Zhi-gang¹, LI Han-zhong¹

(1. Department of Urology; 2. Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To evaluate the correlation of age of onset, course of stone with renal function among urinary stone patients. **Methods** Totally 183 patients' history data were reviewed, including age of onset for stone, course of stone and eGFR. We evaluated correlation of age of onset, course of stone with eGFR by multivariate linear regression, to find potential relationship of urinary stone with renal function damage. **Results** With higher level of renal function, mean course of stone was longer among urinary stone patients. Meanwhile, among patients with renal function at 1-3 level, mean age of onset also increased as level of renal function increasing. Furthermore, multivariate linear regression revealed that age of onset, course of stone and eGFR were in linear correlation. **Conclusions** With older age of onset for stone and/or longer course of stone, patients' renal function is impaired more seriously with lower eGFR among urinary stone patients.

Key words: urinary stone; age of onset; course of disease; renal function

长期以来,泌尿系结石(urinary stone)是一种常见病和多发病,据国内权威研究估计,中国泌尿系结石患病率为 6.4%^[1],而美国患病率为 8.8%^[2]。泌尿

外科医生对结石的治疗始终遵循“结石-手术-再结石-再手术”的循环,缺乏对结石从病因、诊断、治疗到预后的整体认知。由于目前泌尿系结石外科治疗

基本实现微创化和普及化,结石预后较之前有明显改善,学术界也更少关注结石对患者健康的长期影响。但从目前国内外的相关研究来看,泌尿系结石对患者健康、社会生活等各方面的影响是不容忽视的^[3-4]。特别是对肾功能的影响,目前多数研究认为,泌尿系结石可以损伤患者肾功能^[5-7],这种损害可能与多个因素相关,但是结石首次发现年龄和病程长短与肾功能的关系尚不明确。北京协和医院泌尿外科自 2016 年 5 月以来开展了泌尿系结石的代谢评估工作,本研究利用该临床资料,回顾性分析了患者首次发现结石的年龄和病程长短与肾功能的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究的研究对象为北京协和医院泌尿外科结石代谢评估临床数据库病例。北京协和医院泌尿外科自 2016 年 5 月以来开展了泌尿系结石的代谢评估临床工作,对所有代谢评估病例均收集患者病史、血尿化验指标、结石影像学结果、手术资料等,建立代谢评估数据库。

患者的纳入标准如下:1)北京协和医院泌尿外科门诊及住院的泌尿系结石患者;2)自愿进行代谢评估并入组研究,签署知情同意书。排除标准如下:1)根据自愿原则,不同意进行代谢评估及入组研究的患者;2)因各种因素导致无法配合相关病史采集和化验检查的患者。

1.2 患者一般资料

自 2016 年 5 月至 2020 年 5 月,北京协和医院泌尿外科代谢评估工作共研究 183 例病历资料完整患者,均纳入本研究。其中,男性 125 例(68.3%),女性 58 例(31.7%)。最小年龄不满 1 岁(0 岁),最大年龄 78 岁,平均年龄(44.3±13.1)岁(表 1)。

本研究定义患者首次发现泌尿系结石的年龄(岁)=首次发现泌尿系结石的时间(年)-出生时间(年),患者泌尿系结石病程(年)=末次就诊日期(年)-首次发现泌尿系结石的时间(年)。患者首次发现泌尿系结石的含义,既包括患者因泌尿系结石相关症状,如腰痛、血尿、感染等就诊发现泌尿系结石,还包括因体检偶然发现泌尿系结石等。本研究所使用肾小球滤过率(eGFR)均以患者血肌酐浓度

表 1 纳入患者性别及年龄分布
Table 1 Distribution of gender and age among included patients

age/year	male/n	female/n	total/n
<10	1	2	3
10-19	0	0	0
20-29	15	9	24
30-39	40	6	46
40-49	33	13	46
50-59	22	16	38
60-69	13	12	25
70-79	1	0	1
≥80	0	0	0
total/n	125	58	183

(Scr)、血尿素氮(Urea)、血清白蛋白(Alb)、年龄、性别等为基础,按肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease,MDRD)公式计算,以 mL/min×1.73 m² 为单位。

1.3 统计学分析

本研究所有统计分析均应用 IBM SPSS Statistics R23.0.0.0 软件完成。首先对样本进行描述性分析,主要描述首次发现结石的年龄、病程长短以及 eGFR 等,同时对全体样本按肾功能分级进行分层描述。其次,对泌尿系结石患者首次发现结石的年龄、病程长短以及 eGFR 等进行多元线性回归分析,评价其相关性。对于符合正态分布的连续变量,以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述。非正态分布的连续变量以中位数(median)进行描述。连续变量组间差异以 *t* 检验(*t*-test)计算,分类变量组间差异以卡方检验(Chi-square test)计算。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

本研究所纳入的 183 例患者中,首次发现结石的年龄最小的不满 1 岁(按 0 岁计),最大的为 66 岁,平均年龄为(34.6±13.7)岁;最短病程小于 1 年(按 0 年计),最长病程为 42 年,平均病程为(10.3±8.8)年;最大 eGFR 247.3 mL/min×1.73 m²,最小 eGFR 4.0 mL/min×1.73 m²,平均 eGFR (87.2±27.6)mL/min×1.73 m²。根据 eGFR 对患者肾功能进行分级,分布情况如表 2 所示。

表 2 不同肾功能分级的分层情况
Table 2 Stratification of renal function according to eGFR

stage of renal function	case/ <i>n</i>	age of onset/year	mean of course/year
stage 1 (eGFR≥90 mL/min×1.73 m ²)	85	30.1	9.0
stage 2 (60 mL/min×1.73 m ² ≤eGFR<90 mL/min×1.73 m ²)	73	37.5	10.2
stage 3 (30 mL/min×1.73 m ² ≤eGFR<60 mL/min×1.73 m ²)	23	42.0	14.8
stage 4 (15 mL/min×1.73 m ² ≤eGFR<30 mL/min×1.73 m ²)	1	30.0	16.0
stage 5 (eGFR<15 mL/min×1.73 m ²)	1	24.0	20.0
total	183	34.6	10.3

根据上述结果,可以发现在肾功能分级越高的患者中,泌尿系结石的平均病程更长。在肾功能1~3级的患者中,也呈现出随着肾功能分级越高,患者首次发现结石的平均年龄越大的趋势,由于肾功能4~5级患者数量少,这种趋势并不显著。但遗憾的是,首次发现结石的年龄和平均病程所表现出的这种可能的趋势,在不同肾功能分级患者之间并不具有统计学差异。

利用多元线性回归方法对患者首次发现泌尿系结石的年龄、病程长短以及目前 eGFR 水平进行分析,结果提示患者首次发现泌尿系结石的年龄、病程长短和目前 eGFR 水平之间存在线性相关($P<0.05$)。

进一步分析得出回归常数为 128.655,首次发现结石年龄的系数为-0.833($P<0.05$),病程长短的系数为-1.227($P<0.05$)。得出线性回归方程如下:

$$\text{eGFR} = 128.655 - 0.833 \times \text{结石发病年龄(岁)} - 1.227 \times \text{结石病程(年)}$$

可见,首次发现泌尿系结石的年龄越大、结石病程越长,患者 eGFR 越低,肾功能越差,这与上述在不同肾功能分级患者中的观察结果基本一致。

3 讨论

目前,泌尿系结石与慢性肾功能不全(CKD),甚至终末期肾病(ESRD)的相关性已得到学术界的普遍认同^[6-10]。一方面,泌尿系结石可以从3个方面造成肾功能损害:1)结石本身引起的泌尿系梗阻和感染;2)成石条件同时造成的肾间质破坏(单基因病、继发性高草酸尿症等);3)结石手术治疗带来的继发肾损害^[11-12]。另一方面,目前的研究普遍认为,泌尿系结石与高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等代谢性疾病以及许多慢性病状态密切相

关^[13-15]。有学者认为上述代谢性疾病等因素也可能参与了结石患者肾功能损伤的病理生理过程^[9],但目前尚缺乏有力的循证医学证据加以证明。从目前的研究来看,在泌尿系结石患者中,高龄、女性、高尿酸血症、低体质指数(BMI)以及尿液成分排出减少均是肾功能损害可能的高危因素^[16-17],而不同成分结石对肾功能的影响目前尚无定论,缺乏权威证据支持^[8,16,18]。

本研究发现,患者首次发现泌尿系结石的年龄、结石病程长短与患者 eGFR 水平具有线性相关性,即首次发现结石的年龄越大、结石病程越长,患者 eGFR 越低,肾功能越差。有两项研究均考虑到结石患者年龄因素对 eGFR 的影响,认为高龄是导致结石患者 eGFR 下降的重要因素^[16-17]。尽管上述研究中所纳入的年龄均为患者纳入研究时的年龄,并非患者发病年龄,但仍具有重要的提示作用。人体衰老势必带来各项机能的退化,如认知功能、运动功能、心脏功能、肾脏功能等,随之而来的是机体对病理条件的适应和调节能力的下降。美国梅奥医学中心的研究人员曾对衰老和肾脏结构的改变进行了研究,发现随着年龄的增加,肾脏大体结构和超微结构均会发生相应变化,如肾脏皮质体积下降、肾脏表面明显粗糙、肾小球硬化、肾间质纤维化以及肾小管萎缩等,而与 eGFR 相伴的是肾单位数量的下降^[5,19]。因此我们推测,在相同条件下,发现结石越晚的患者由于肾脏更差的基础条件,则有更大概率因结石而导致肾脏功能的损伤。

通过检索中文和英文数据库,我们并没有发现关于泌尿系结石病程长短对肾功能影响的文献资料。但显而易见的是,结石病程的长短,往往与结石复发次数、症状发作频率等密切相关。泌尿系结石

症状反复发作、泌尿系梗阻的反复发生以及结石治疗后的复发等均是泌尿系结石引起肾功能损害的重要原因^[5]。这或许能够解释结石病程长短对肾功能的影响。

有研究指出^[8],长期以来我们都低估了泌尿系结石造成 ESRD 的严重后果,因此我们更应重视利用结石精准分析和代谢评估的手段,实现早期诊断并提供更为恰当的治疗和预防方案,阻断结

石损害肾功能的各种促进因素。结合本研究结果来看,对于高龄患者发现泌尿系结石,要更加警惕肾功能的损害,重视肾功能的保护,尽早解除泌尿系梗阻、感染等其他因素。同时,对于年轻的结石患者,在结石的治疗中要重视代谢评估的作用,应从病因学角度积极治疗和预防结石,缩短结石病程,减少结石复发,达到长期保护肾功能的目的。

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: 109-116.
- [2] Scales CD, Smith AC, Hanley JM, *et al.* Prevalence of kidney stones in the United States [J]. *Eur Urol*, 2012, 62: 160-165.
- [3] Patel N, Brown RD, Sarkissian C, *et al.* Quality of life and urolithiasis: the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) [J]. *IBJU*, 2017, 43: 880-886.
- [4] Bryant M, Angell J, Tu H, *et al.* Health related quality of life for stone formers [J]. *J Urol*, 2012, 188: 436-440.
- [5] Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37: 233-243.
- [6] Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 2069-2075.
- [7] Sigurjonsdottir VK, Runolfssdottir HL, Indridason OS, *et al.* Impact of nephrolithiasis on kidney function [J]. *BMC Nephrology*, 2015, 16: 149-155.
- [8] Jungers P, Joly D, Barbey F, *et al.* ESRD caused by nephrolithiasis prevalence, mechanisms, and prevention [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 799-805.
- [9] Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, *et al.* Kidney stones and the risk for chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephro*, 2009, 4: 11-804.
- [10] Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, *et al.* History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease [J]. *Ann Epidemiol*, 2004, 14: 222-228.
- [11] Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, *et al.* The risk of chronic kidney disease associated with urolithiasis and its urological treatments: a review [J]. *J Urol*, 2017, 198: 268-273.
- [12] Gambaro G, Croppi E, Coe F, *et al.* Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement [J]. *J Nephrol*, 2016, 29: 715-734.
- [13] Inci M, Demirtas A, Sarli B, *et al.* Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones [J]. *Ren Fail*, 2012, 34: 1140-1143.
- [14] Kang HW, Seo SP, Kim WT, *et al.* Hypertriglyceridemia is associated with increased risk for stone recurrence in patients with urolithiasis [J]. *Urology*, 2014, 84: 766-771.
- [15] Chu FY, Chang CC, Huang PH, *et al.* The association of uric acid calculi with obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2017. doi: org/10.1155/2017/7523960.
- [16] Li CC, Chien TM, Wu WJ, *et al.* Uric acid stones increase the risk of chronic kidney disease [J]. *Urolithiasis*, 2018, 46: 543-547.
- [17] Moreira DM, Friedlander JJ, Hartman C, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate with 24h urinalysis and stone composition [J]. *Urolithiasis*, 2016, 44: 319-325.
- [18] Nassir A, Saada H, Alnajjar T, *et al.* The impact of stone composition on renal function [J]. *Urol Ann*, 2018, 10: 215-218.
- [19] Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidney with healthy aging [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 2838-2844.