

临床研究

DOI: 10.11699/cyxh20131134

53 例无症状小儿肾结石随访和预后分析

王志铁¹, 阳海平¹, 李秋¹, 吴道奇¹, 王莽², 刘俊宏³, 崔晶晶¹, 施静¹, 万俊丽¹
(重庆医科大学附属儿童医院 1. 肾脏免疫科; 2. 超声科; 3. 泌尿外科, 重庆 400014)

【摘要】目的:评估无症状小儿肾结石的中远期预后。**方法:**以我院泌尿系统超声筛查发现的 75 例无症状小儿肾结石为研究对象, 其中三聚氰胺相关肾结石(melamine-associated renal calculi, MARC)37 例, 非三聚氰胺肾结石(non melamine-associated renal calculi, NMARC)38 例。随访 28~45 月(平均 41 月), 通过泌尿系统超声和尿常规检查进行评估。**结果:**随访患儿 53 例, 其中 MARC 患儿 34 例, NMARC 患儿 19 例; 结石自发排出率为 58.49%(31/53)。婴幼儿, 直径 ≤ 5 mm 结石最易自发排出; 而 3 岁以上, 直径 ≥ 10 mm 的结石自发排出率较低($P=0.003$, $P=0.000$)。尿常规显示, 41 月后总体异常检出率为 15.38% 明显低于初诊时 41.03% ($P=0.010$); 其中 MARC 患儿蛋白尿全部消失, 其缓解率高于 NMARC 患儿 ($P=0.030$)。**结论:**41 月后无症状小儿肾结石自发排出率较高, 结石直径和发病年龄是影响其排出的主要因素; 总体预后良好, MARC 患儿预后比 NMARC 相对较好; 其长期预后尚需继续随访。

【关键词】小儿; 无症状; 肾结石; 随访; 预后

【中国图书分类法分类号】R181.2⁺3; R726.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-12

Follow-up and prognosis analysis of 53 asymptomatic children with renal calculi

WANG Zhitie¹, YANG Haiping¹, LI Qiu¹, WU Daoqi¹, WANG Qiao², LIU Junhong³, CUI Jingjing¹,
SHI Jing¹, WAN Junli¹

(1. Department of Renal Immunology; 2. Department of Ultrasonography; 3. Department of Urinary Surgery,
the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the prognosis of asymptomatic children with renal stones. **Methods:** Totally 75 asymptomatic children with renal stones were followed up for 28-45 months averaged 41 months after the initial diagnosis, including 37 melamine-associated renal calculi (MARC) children and 38 non melamine-associated renal calculi (NMARC) children. Urinary system ultrasound and urinalysis were examined at the end of follow-up. **Results:** Follow-up was completed in 53 children (34 MARC children and 19 NMARC children) and renal calculi were excreted in 31 children (58.49%). Spontaneous discharge occurred more often in infants and in children with stone of diameter no than 5 mm, while unlikely occurred in children aged older than 3-year-old and in children with stone of diameter larger than 10 mm ($P=0.003$, $P=0.000$). At the end of follow-up, urinalysis showed that the total abnormal rate (15.38%) at 41 months after the initial diagnosis was lower than that (41.03%) at initial diagnosis, with statistically significant differences ($P=0.010$). No MARC child had proteinuria, significantly better than that of NMARC children ($P=0.030$). **Conclusions:** Most asymptomatic children with renal calculi discharged spontaneously at the end of follow-up. Stone size and suffering age are two risk factors of discharge. Overall prognosis is fine and prognosis of MARC children is superior to that of NMARC. Long term prognosis of NMARC children needs further follow-up.

【Key words】 children; asymptomatic; renal calculi; follow-up; prognosis

多数小儿肾结石早期无临床症状, 往往通过泌尿系统超声检查意外发现, 而晚期肾结石患儿常常合并血尿、肾积水甚至肾功能不全, 预后欠佳。有研

究^[1-2]表明长期存在肾结石的患者是进展为慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的高危人群, 但是在无症状小儿中, 通过早期筛查确诊的肾结石其临床转归, 目前研究甚少。

2008 年我国无症状婴幼儿肾结石病例骤然增多, 且多数有三聚氰胺污染奶粉喂养史; 本研究前期通过 14 256 名无症状小儿筛查研究^[3]发现食用三

作者简介: 王志铁, Email: wzt0232010@sina.com,

研究方向: 小儿慢性肾脏疾病。

通信作者: 李秋, Email: liqiu809@126.com。

基金项目: 重庆市卫生局重点项目(编号: [2009]66 号 2009-1-34)。

聚氰胺污染奶粉是小儿肾结石高发的一危险因素;虽然目前国内短期随访研究发现三聚氰胺相关肾结石(melamine-associated renal calculi, MARC)自发排出率较高,对患儿的肾功能及生长发育无明显影响^[4];但尚无其远期随访研究预后的相关报道。此外,国外有研究^[5]无症状成人肾结石的预后报道,而国内外对于无症状肾结石小儿的预后或向 CKD 进展的相关影响因素尚不明确。因此,对前期泌尿系统超声筛查诊断的无症状肾结石小儿进行长期的临床随访,评估其远期预后具有重要的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以我院 2008 年 9 月-10 月集中行泌尿系统超声筛查的 14 256 名无症状小儿筛查确诊的 75 例肾结石患儿为研究对象^[6],其中 MARC 37 例,非三聚氰胺肾结石(non melamine-associated renal calculi, NMARC)38 例。MARC 患儿纳入标准:①筛查时为无症状泌尿系患儿;②有三聚氰胺污染的婴幼儿配方奶粉接触史(食用时间 ≥ 30 d^[6]);③年龄在 0~36 个月;④泌尿系统超声特点为结石呈砂粒样或聚积成团块状,后方为淡声影,大多数可探及结石后缘,多切面显示肾盂、肾盏内 ≥ 4 mm 团状强回声伴或不伴声影^[6]。MARC 患儿排除标准:①筛查时有肾结石的典型症状和体征如肉眼血尿、无尿和(或)肾绞痛或肾功能不全;②无三聚氰胺接触史;③年龄超过 36 个月;④特发性高钙血症、先天性甲状旁腺功能亢进和泌尿系统先天畸形所致梗阻引起的继发性肾结石。而 NMARC 患儿组,无三聚氰胺接触史的无症状患儿,其诊断符合超声诊断标准^[7]。本研究获得重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准,患儿监护人均知情同意。

1.2 随访及干预方式

1.2.1 随访方式 制定统一的随访登记表格,在随访期间通过电话告知其来院(重庆医科大学附属儿童医院)随访,收集患儿临床症状,泌尿系统彩超及尿常规等资料。

1.2.2 干预方式 口服枸橼酸盐颗粒剂、金钱草及增加饮水量等内科治疗促进结石排出,当出现腰背部疼痛、肉眼血尿和(或)并发肾积水时,建议外科手术治疗。将通过上述内科治疗肾结石自行排出者定义为结石自发排出。

1.3 资料收集

1.3.1 泌尿系统超声检查 筛查和随访时,由具有临床资质的超声检查医师,专人专机,采用 3.5 MHz 的探头频率(SEQUOIA512,德国西门子),分别在患儿仰卧位、侧卧位或俯卧位下进行二维超声图像检查。

1.3.2 实验室检查 随访尿常规,分别采用拭子带法和尿沉渣高倍镜检查;镜下红细胞 ≥ 3 个/HP 为镜下血尿、白细胞 ≥ 5 个/HP 为白细胞尿。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件处理,两个样本率的比较采用

χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用二分类反应变量的非条件 logistic 回归分析影响结石自发排出的因素,包括发病年龄、性别、有无三聚氰胺接触史、结石部位和结石直径。检验水准定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 75 例无症状小儿肾结石临床特点及转归总体分析

初诊时,75 例患儿经泌尿系统超声筛查诊断为肾结石,男性 47 例,女性 28 例;年龄 2~180 月,中位年龄 17.0 月。结石直径为 ≤ 5 mm 41 例(54.67%), < 10 mm 23 例(30.67%), ≥ 10 mm 11 例(14.66%)。结石部位:双侧 34 例(45.33%)、右侧 18 例(24.00%)和左侧 23 例(30.67%)。肾结石伴肾积水 14 例(18.67%)。

平均 41 月(28~45)月后,通过门诊和电话随访患儿 53 例(MARC 患儿 34 例, NMARC 患儿 19 例),随访率为 70.67% (53/75)。失访患儿 22 例,原因与错误电话号码和地址、路途远及繁忙有关。所有随访患儿中,3 例有一过性肉眼血尿,3 例间断腰背部疼痛及 1 例头晕,余患儿均无不适症状。53 例行泌尿系统超声检查,31 例(58.49%)结石自发排出;13 例(24.53%)结石未排出,随访结石直径分别为 ≤ 5 mm 3 例, < 10 mm 3 例和 ≥ 10 mm 7 例;9 例因结石直径均在 10 mm 以上且 6 例并发肾积水(5 例中重度积水,1 例轻度积水)均行手术治疗(5 例行经皮肾镜取石术、4 例行肾孟切开取石术)。9 例手术患儿中, MARC 患儿 5 例为 14.71% (5/34), NMARC 患儿 4 例为 21.05% (4/19),差别无统计学意义 ($P=0.840$)。

病初 14 例肾结石伴肾积水患儿随访 9 例;其中 6 例行手术治疗(如前述),2 例(病初为中小结石合并轻度积水)结石自发排出且积水消失;1 例结石(2.2 cm 右肾肾门处)伴中度积水,建议外科手术但家长拒绝,现口服溶石药物内科保守治疗中,患儿未诉腰背部疼痛、肉眼血尿及无尿,肾功能检查正常。

2.2 不同发病年龄、性别、结石直径和部位对肾结石自发排出的影响

肾结石自发排出与发病年龄、三聚氰胺接触史及结石直径等密切相关 ($P<0.05$);而与性别、结石部位等无相关性(表 1)。

2.3 影响无症状患儿肾结石自发排出因素的 logistic 回归分析

logistic 回归分析显示小儿肾结石自发排出与其发病年龄、结石直径有关,婴幼儿、结石直径 ≤ 5 mm 的结石分别较 3 岁以上组、 ≥ 10 mm 组结石更易自发排出 ($P<0.01$, $P<0.001$),而与接触三聚氰胺问题奶粉、性别和结石部位均无相关性(表 3)。

2.4 MARC 和 NMARC 患儿的尿常规检测结果分析

平均 41 月后随访时排除无对应初诊尿常规资料的患儿共纳入尿常规 39 份(表 4),发现随访总异常检出率为 15.38% (6/39)明显低于初诊时 41.03% (16/39),差别有统计学意义 ($\chi^2=6.33$, $P=0.010$);其中蛋白尿、白细胞检出率均明显低于初诊时 ($\chi^2=4.13$, $P=0.040$; $\chi^2=5.19$, $P=0.020$),而血尿检出率前

表 1 初诊后 41 月无症状小儿肾结石自发排出的单因素分析 (n, %)

Tab.1 Single factor analysis of spontaneous renal calculi discharge among asymptomatic children at 41 months after initial diagnosis (n, %)

变量	自发排石 (n=31)	未自发排石 (n=22)	χ^2 值	P 值
发病年龄 (岁)			17.196	0.000
≤3	28 (77.78)	8 (22.22)		
>3	3 (17.65)	14 (82.35)		
性别			0.044	0.833
男	16 (57.14)	12 (42.86)		
女	15 (60.00)	10 (40.00)		
三聚氰胺接触史			5.717	0.017
是	24 (70.59)	10 (29.41)		
否	7 (36.84)	12 (63.16)		
部位			2.573	0.109
单侧	19 (51.35)	18 (48.65)		
双侧	12 (75.00)	4 (25.00)		
结石直径 (mm)			13.173	0.000 ^a
≤5	24 (80.00)	6 (20.00)		
<10	5 (50.00)	5 (50.00)		
≥10	2 (15.38)	11 (84.62)		

注: a, 与 >5 mm 组比较

表 2 各研究变量的赋值说明

Tab.2 Assignment for variables

因素	变量名	赋值说明
发病年龄	X ₁	≤3 岁=1, >3 岁=2
性别	X ₂	女性=1, 男性=2
三聚氰胺接触史	X ₃	是=1, 否=2
部位	X ₄	双侧=1, 单侧=2
结石直径	X ₅	≤5 mm=1, <10 mm=2, ≥10 mm=3
结石是否自发排出	Y	自发排出=1, 未自发排出=0

表 3 影响无症状小儿肾结石自发排出因素的 logistic 回归分析结果

Tab.3 Logistic regression analysis of factors influencing spontaneous renal calculi discharge among asymptomatic children

参数	β	SE	Wald	P 值	OR (95%CI)
常量	-4.255	1.244	11.707	0.001	0.014
年龄 ≤3 岁	3.080	1.023	9.071	0.003	21.760 (2.932 ~ 161.496)
直径 ≤5 mm	4.260	1.164	13.393	0.000	70.822 (7.232 ~ 693.501)
>5 ~ <10 mm	2.715	1.235	4.835	0.028	15.101 (1.343 ~ 169.790)

表 4 MARC 和 NMARC 患儿初诊和随访 41 月时尿常规结果比较分析 (n, %)

Tab.4 Comparison on urinalysis results between MARC and NMARC children at 41 months after initial diagnosis (n, %)

组别	就诊时段	例数 (n)	总异常率	蛋白尿	白细胞尿	血尿
MARC	初诊	23	12/23 (52.17)	7 (30.43)	6 (26.09)	9 (39.13)
	随访	23	3/23 (13.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (13.04)
NMARC	初诊	16	4/16 (25.00)	1 (6.25)	3 (18.75)	2 (12.50)
	随访	16	3/16 (18.75)	2 (12.50)	2 (12.50)	2 (12.50)

后比较差异无统计学意义 (P=0.090)。进一步分析 MARC 患儿蛋白尿全部消失, 其缓解率高于 NMARC 患儿 (P=0.030), 而白细胞尿及血尿缓解率 2 组间比较差异无统计学意义 (P=0.200, P=0.060)。

3 讨论

2004 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组一项全国多中心调查发现, 儿童肾结石是我国小儿 CKD 的原因之一^[8]。另外, 2008 年三聚氰胺相关婴幼儿无症状肾结石事件引起了全世界广泛关注^[9]。因此本研究对早期泌尿系统筛查确诊的无症状肾结石小儿进行了长期随访, 并探讨其预后及可能的影响因素。

本研究通过平均随访 41 月发现高达 58.49% (31/53) 患儿肾结石可自发排出, 提示无症状小儿肾结石自发排出率较高。而单因素分析发现 MARC 患儿自发排出率 (70.59%) 明显高于 NMARC 患儿 (36.84%), 分析原因可能与 MARC 成分为三聚氰胺和尿酸混合物其结构松散有关^[9], 经停用三聚氰胺问题奶粉、水化及碱化等内科保守治疗, 多数患儿结石可自发排出, 与国内其它机构报道一致^[4,10]。另外本资料随访发现 MARC 患儿中 14.71% (5/34) 的需外科手术干预, 提示三聚氰胺可致复杂性大结石, 需手术干预避免对肾脏的逐渐损伤, 与国内尚攀峰等研究报道^[11]相符。

本资料进一步通过 logistic 回归分析发现发病年龄和结石直径是影响结石自发排出的主要因素; 无症状小儿肾结石特别是婴幼儿、直径 ≤5 mm 的肾结石自发排出率较高, 对于这部分小儿临床可随访观察; 而 3 岁以上、直径 ≥10 mm 肾结石自发排

出率较低,建议早期手术干预,这与美国泌尿学会指南和国内指南^[12-13]<5 mm 肾结石多数可自发排出相一致。从长期来看,患儿的性别和食用三聚氰胺污染的配方奶粉虽然对肾结石的形成起到了重要作用^[14,6],但却不是影响结石自发排出的主要因素。其原因可能为随访后期结石性质发生了转变。在停用三聚氰胺问题奶粉后,正常饮食的儿童尿液中含有草酸盐结晶、磷酸盐结晶等,其以未排出的MARC为起始病灶,供尿液中常见的钙盐结晶颗粒沉积、黏附和滞留而形成混合性结石;另外,残存的MARC可能与周围组织、细胞相互作用,诱发炎症反应,促进结石性质转变^[15-16]。

国外研究^[17]发现罹患症状性肾结石的成人存在蛋白尿,而无症状肾结石成人蛋白尿较少出现;目前尚未见无症状小儿肾结石的相关报道。本资料随访尿常规发现总体异常检出率较初诊时明显降低,提示无症状小儿肾结石总体预后良好;其中MARC患儿随访尿蛋白均阴性,与国内随访研究报道一致^[4,10]。而随访NMARC无症状小儿尿常规发现蛋白尿的检出率为12.50%,且均为结石持续存在患儿;提示结石持续存在可能是发生慢性肾脏损害的危险因素;分析原因可能与结石持续存在引起肾血管收缩和炎症致小管压力增加,导致肾脏灌注减少出现肾缺血有关。进一步比较发现MARC患儿蛋白尿的缓解率显著高于NMARC患儿,提示MARC患儿预后比NMARC相对较好,但其长期预后尚需继续随访。

总之,本研究在前期研究的基础上通过对早期发现的无症状肾结石小儿进行了必要的早期干预和中远期随访,表明无症状小儿肾结石自发排出率较高,结石直径和发病年龄是影响其自发排出的主要因素;患儿总体预后良好,MARC患儿预后比NMARC患儿相对较好;其长期预后尚需继续随访。

参 考 文 献

- [1] Rule A D, Bergstralh E J, Melton L J, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(4): 804-811.
- [2] Hogg R J, Furth S, Lemley K V, et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification[J]. Pediatrics, 2003, 111(6 part 1): 1416-1421.
- [3] 阳海平, 罗娟, 李翠萃, 等. 14 256 名无症状小儿泌尿系统超声筛查分析[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(6): 927-930. Yang H P, Luo J, Li C C, et al. Ultrasound screening of urinary system in 14 256 asymptomatic children[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2010, 35(6): 927-930.
- [4] Shen Y, Sun Q, Gao J, et al. One year follow up of the outcomes of child patients with melamine-related kidney stones in Beijing and surrounding provinces in China[J]. Nephrology (Carlton), 2011, 16(4): 433-439.
- [5] Burgher A, Beman M, Holtzman J L, et al. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi[J]. J Endourol, 2004, 18(6): 534-539.
- [6] Guan N, Fan Q, Ding J, et al. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children[J]. N Eng J Med, 2009, 360(11): 1067-1074.
- [7] 王纯正, 徐智章. 超声诊断学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 304-312. Wang C Z, Xu Z Z. Ultrasonic diagnostics[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999: 304-312.
- [8] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 91 所医院 1990~2002 年小儿慢性肾衰竭 1268 例调查报告[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(10): 724-730. Nephrology Group, Pediatric Branch, Chinese Medical Society. Analysis of 1268 patients with chronic renal failure in childhood: a report from 91 hospitals in China from 1990 to 2002[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2004, 42(10): 724-730.
- [9] 司民真, 李清玉, 刘仁明, 等. 典型的三聚氰胺致幼儿肾结石红外光谱分析[J]. 光谱学和光谱分析, 2010, 30(2): 363-367. Si M Z, Li Q Y, Liu R M, et al. Investigation of typical melamine urinary stones using infrared spectra[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2010, 30(2): 363-367.
- [10] Gao J, Xu H, Kuang X Y, et al. Follow-up results of children with melamine induced urolithiasis: a prospective observational cohort study[J]. World J Pediatr, 2011, 7(3): 232-239.
- [11] 尚攀峰, 常宏, 岳中瑾, 等. 三聚氰胺致婴幼儿泌尿系结石一年随访研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(11): 781-784. Shang P F, Chang H, Yue Z J, et al. One year follow-up study of urolithiasis in infants exposed to melamine-tainted powdered formula[J]. Chinese Journal of Urology, 2011, 32(11): 781-784.
- [12] Preminger G M, Assimos D G, Lingeman J E, et al. Chapter 1: AUA Guidelines on management of stag horn calculi: diagnosis and treatment recommendations[J]. J Urol, 2005, 173(6): 1991-2000.
- [13] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 2007 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 274. Na Y Q. The handbook of china urology diseases diagnosis and treatment[M]. 2007 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 274.
- [14] Novak T E, Lakshmanan Y, Trock B J, et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation[J]. Urology, 2009, 74(1): 104-107.
- [15] Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis[J]. Kidney Int, 2009, 75(6): 585-595.
- [16] García López F J, Quereda C. Melamine toxicity: one more culprit in calcium kidney lithiasis[J]. Kidney Int, 2011, 80(7): 694-696.
- [17] Rule A D, Krambeck A E, Lieske J C. Chronic kidney disease in kidney stone formers[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(8): 2069-2075.

(责任编辑: 冉明会)