

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220120.1346.010.html\(2022-01-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220120.1346.010.html(2022-01-21))

## 17 例胱氨酸结石患者的临床诊治\*

李佳明, 谢永鹏, 邓远忠<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨胱氨酸结石患者的临床特点、诊断、治疗及随访管理。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2020 年 10 月该院收治的 17 例胱氨酸结石患者,男 13 例,女 4 例,年龄 16~76 岁,均采取手术治疗,手术方式包括:经皮肾镜取石术、输尿管软镜碎石术及输尿管镜碎石术,术后影像学未发现结石则判为结石完全清除,单个残留结石直径小于或等于 4 mm 则为临床无意义残留结石,若结石残留较多则再次手术。**结果** 患者平均手术次数为(1.82±1.13)次/人,手术次数为 1 次者 9 例,2 次者 4 例,3 次者 3 例,5 次者 1 例,通过 1 次手术达到无结石残留者 8 例,一期清石率为 47.06%,术后仍有结石残留者 6 例。手术次数≥2 次的患者鹿角石构成比明显高于手术次数<2 次的患者(87.5% vs. 11.1%, $P=0.003$ )。16 例患者术后血肌酐水平低于术前,13 例患者术后肾小球滤过率估计值(eGFR)高于术前,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 临床上胱氨酸结石病例较少见,易复发,常需多次手术,手术应尽量微创达到完全清石并联合水化、饮食及药物等综合治疗,建立长期随访及管理体制。

**[关键词]** 胱氨酸结石;泌尿系结石;诊断;手术治疗;经皮肾镜取石;碎石**[中图法分类号]** R691.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0663-05

## Clinical diagnosis and treatment of 17 patients with cystine stone\*

LI Jiaming, XIE Yongpeng, DENG Yuanzhong<sup>△</sup>

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical characteristics, diagnosis, treatment and follow-up management of patients with cystine stone. **Methods** A total of 17 patients with cystine stones admitted to this hospital from June 2015 to October 2020 were analyzed retrospectively. There were 13 males and four females, aged from 16 to 76 years old, and all of them were treated with surgery. Surgical methods included: percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal stone surgery and ureteroscopy lithotomy. If no stone was found in postoperative imaging, the stone was considered to be completely removed, and the diameter of single residual stone less than or equal to 4 mm was regarded as clinically meaningless. If there were more stones remaining, the operation should be performed again. **Results** The average number of operations for patients was (1.82±1.13) times/person, nine cases were performed once operation, four cases were performed twice, three cases were performed three times, one case was performed five times, eight cases achieved no residual stones through one operation, the primary stone removal rate was 47.06%, and six cases had residual stones after the operation. The proportion of staghorn stones in patients with ≥2 operations was significantly higher than that in patients with <2 operations (87.5% vs. 11.1%,  $P=0.003$ ). The postoperative serum creatinine level was lower than the preoperative level in 16 patients, the postoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) was higher than the preoperative eGFR in 13 patients, and there was no statistically significant the difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Clinical cases of cystine stones are rare, prone to recurrence, and often require multiple operations. The operation should be minimally invasive to achieve complete stone removal, combined with comprehensive treatment such as hydration, diet and drugs, and establish a long-term follow-up and management system.

**[Key words]** cystine stone; urinary calculus; diagnosis; surgical therapy; percutaneous nephrolithotomy; lithotripsy

胱氨酸结石是胱氨酸尿症的唯一临床表现,是一种较少见的遗传性疾病,在成人泌尿系结石患者中仅

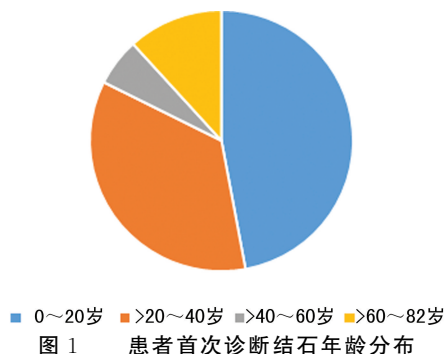
\* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0717)。 作者简介:李佳明(1995—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事泌尿系结石疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: dyzh4734@sina.com。

占1%~2%<sup>[1]</sup>,具有首发年龄低、结石成形速度快、易复发、常累及双侧泌尿系的特点。一直以来,胱氨酸结石的治疗都是一个棘手的问题,患者常需多次手术,造成肾功能受损,甚至发展为慢性肾病,影响生活质量。本文收集了本院2015年6月至2020年10月收治的17例胱氨酸结石患者,结合相关文献,对胱氨酸结石的临床特点、诊断及治疗方法进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2015年6月至2020年10月所有于本院行结石成分分析的患者共5 012例,其中23例确诊为胱氨酸结石,患病率为0.46%。23例胱氨酸结石患者中有17例于本院住院行手术治疗,将其纳入本研究,采集患者临床资料:性别、年龄、身高、体重、主诉、既往史、家族史、实验室检查结果(包括血常规、血生化、尿常规、尿培养等)、影像学资料及手术相关资料等。其中男13例,女4例;患者年龄16~76岁,平均(33.06±17.42)岁;初次诊断结石时年龄4~76岁,平均(27.65±19.60)岁,患者首次诊断结石年龄分布见图1;平均体重指数(BMI)为20.51(16.89~25.39)kg/m<sup>2</sup>。首发症状为腰痛16例,因体检检出1例;双侧泌尿系结石10例,其中单纯双肾结石4例,一侧肾结石合并另一侧输尿管结石2例,双肾结石合并一侧输尿管结石4例,无单纯双侧输尿管结石;单侧泌尿系结石7例,其中单纯肾结石3例,单纯输尿管结石2例,单侧肾结石合并输尿管结石2例;多发结石13例,鹿角形结石8例,既往有结石手术病史或体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)病史10例。术前实验室检查:尿常规尿pH值≥7.5者4例;尿常规白细胞升高者11例,正常者6例;尿亚硝酸盐阳性者1例;尿培养阳性者2例。17例患者术前均完善尿路平片或泌尿系CT平扫及三维重建,用以判断结石位置及大小等情况。



### 1.2 手术方法

本组17例患者均采取手术治疗,手术方式包括:经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)、输尿管软镜碎石术(retrograde intrarenal stone surgery, RIRS)、输尿管镜碎石术(ureteroscopy lithotomy, URL),根据患者具体情况选择单一手术方式或联合手术,术后均完善尿路平片或泌尿系CT平扫了解碎石情况,未发现结石则认为结石完全清除,单个残留结石直径小于或等于4 mm则为临床无意

义残留结石,若结石残留较多则再次手术。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 26.0软件进行统计分析,对于计量资料,若数据呈正态分布且方差齐用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,成组比较则采用配对样本 $t$ 检验;计数资料用例数或百分比表示,采用Fisher确切概率法进行比较;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者手术情况

本组病例中,所有患者手术次数为1~5次/人,平均(1.82±1.13)次/人,其中1次9例,2次4例,3次3例,5次1例,通过1次手术达到无结石残留者8例,一期清石率为47.06%(8/17),术后仍有结石残留者6例。手术次数≥2次者共8例,<2次者共9例。

### 2.2 患者代谢指标水平比较

收集所有患者术前血肌酐、肾小球滤过率估计值(eGFR)、尿酸、尿素氮及空腹血糖等代谢相关指标,其中3例因无完整数据将其排除,最后将7例手术次数≥2次及7例手术次数<2次的患者相关代谢指标进行比较,手术次数≥2次者术前血肌酐水平低于手术次数<2次者,术前eGFR水平高于手术次数<2次者,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );手术次数≥2次者与手术次数<2次者术前尿酸、尿素氮及空腹血糖水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 手术次数≥2次与<2次患者术前代谢指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

代谢指标	手术次数(次)		$t$	$P$
	≥2 ( $n=7$ )	<2 ( $n=7$ )		
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	98.14±38.77	104.71±44.34	0.295	0.773
eGFR( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )	98.83±29.12	86.14±28.54	0.825	0.426
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	428.14±91.29	340.14±79.70	1.921	0.079
尿素氮( $\text{mmol/L}$ )	4.87±1.36	5.47±1.87	0.686	0.507
空腹血糖( $\text{mmol/L}$ )	4.27±1.00	4.81±0.33	1.359	0.215

### 2.3 患者结石类型比较

10例双侧结石患者中,有6例手术次数≥2次;13例多发结石患者中,有8例手术次数≥2次;8例鹿角形结石患者中,手术次数≥2次者有7例。分别比较双侧结石、多发结石、鹿角结石在手术次数≥2次和手术次数<2次患者中的分布构成,结果显示,手术次数≥2次者鹿角结石构成比高于手术次数<2次者,差异有统计学意义( $P = 0.003$ );双侧结石、多发结石分布构成比较,差异无统计学意义( $P = 0.218$ 、 $0.053$ ),见表2。

### 2.4 患者结石成分及预后

术后所有患者结石成分分析均证实为L-胱氨酸结石,其中13例(76.5%)为单纯L-胱氨酸结石,2例(11.8%)结石成分为L-胱氨酸+碳酸磷灰石,1例(5.9%)为L-胱氨酸+水草酸钙,1例(5.9%)为L-胱氨酸+碳酸磷灰石+水草酸钙。3例(17.6%)患者术后出现发热,给予抗感染治疗后好转;2例(11.8%)患者术后出现血红蛋白明显下降,给予输血后

好转,其中 1 例患者术后同时合并发热及出血症状。

### 2.5 患者血肌酐及 eGFR 比较

17 例患者中有 1 例因数据缺失未能收集术前及术后血肌酐,3 例未能收集术前及术后 eGFR。16 例患者术后血肌酐水平低于术前,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );14 例患者术后 eGFR 水平高于术前,但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 3。

表 2 手术次数  $\geq 2$  次患者与  $< 2$  次患者结石情况比较 [ $n(\%)$ ]

结石类型	手术次数 $\geq 2$ 次 ( $n=8$ )	手术次数 $< 2$ 次 ( $n=9$ )	$P$
是否双侧结石			0.218
是	6(75.0)	4(44.4)	
否	2(25.0)	5(55.6)	
是否多发结石			0.053
是	8(100.0)	5(55.6)	
否	0	4(44.4)	
是否鹿角结石			0.003
是	7(87.5)	1(11.1)	
否	1(12.5)	8(88.9)	

表 3 患者手术前后肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	$n$	术前	术后	$t$	$P$
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	16	100.56 $\pm$ 37.66	97.56 $\pm$ 37.95	0.303	0.766
eGFR( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )	14	92.47 $\pm$ 28.47	97.99 $\pm$ 26.63	1.092	0.294

## 3 讨论

胱氨酸结石通常由胱氨酸尿症引起,尿液中出现高浓度胱氨酸为其主要特点,由于近端肾小管上皮细胞对胱氨酸重吸收障碍导致过量的 L-胱氨酸在尿液中过饱和,而胱氨酸在酸性及中性尿液中溶解度低,极易析出结晶,进而出现胱氨酸结石。由于胱氨酸尿症的特殊性,胱氨酸结石患者往往发病年龄较小,结石成形速度快,易复发,常累及双侧泌尿系。胱氨酸结石总体发病率较低,多见于儿童,成人发病率为 1%~2%,儿童发病率为 6%~8%<sup>[1-4]</sup>,本院胱氨酸结石仅占同期泌尿系结石的 0.46%。本文收集的 17 例患者中,9 例患者年龄小于 30 岁,且 12 例患者初次发现结石时年龄小于 30 岁,年龄最小的患者仅 4 岁。近年来对于胱氨酸尿症的发病机制已基本明确,本文将从其诊断、治疗及长期随访等方面进行讨论。

### 3.1 胱氨酸结石的诊断

早期和正确的诊断对胱氨酸结石症患者的成功治疗至关重要,30 岁以下经常复发、结石较大且为双侧泌尿系结石的患者,以及有相关家族病史的患者应高度怀疑胱氨酸结石可能。在激光碎石术中闻到硫磺气味也应怀疑为胱氨酸结石,本组病例中有 3 例行 PCNL 时,在钬激光碎石过程中可见白色烟雾自工作鞘内飘出并伴有刺鼻异味,改用气压弹道碎石后烟雾及刺鼻异味消失。诊断主要通过结石成分分析及 24 h 定量尿液分析来确定,第 1 次晨尿的显微镜检查发现六角形苯环状晶体对胱氨酸尿症的诊断具有高度特异性,基因检测一般不作为常规诊断检测项目<sup>[5-6]</sup>。法国的一项前瞻性研究发现,孕妇妊娠 36 周

前对胎儿行常规超声扫描,若检测到高回声结肠可能提示为胱氨酸尿症,具有较高的阳性预测价值,应在胎儿分娩后尽早确诊<sup>[7]</sup>。

### 3.2 胱氨酸结石的综合治疗

#### 3.2.1 手术治疗

由于胱氨酸结石成形快,大多数患者尤其是成人患者就诊时结石负荷已较大。本文 17 例患者中有 8 例为鹿角形结石,其中 7 例手术次数  $\geq 2$  次,经统计分析显示,手术次数  $\geq 2$  次的患者鹿角结石构成比明显高于手术次数  $< 2$  次的患者 ( $P=0.003$ ),说明较大的结石负荷是影响结石清除的一个重要因素,患者常需多次手术并且复发概率更高<sup>[2]</sup>。胱氨酸结石与其他类型结石的手术适应证及治疗措施基本一致,但考虑胱氨酸结石易复发,患者常常面临多次手术。为减少手术对肾功能的影响在决定手术方式时应更加慎重,对于输尿管中下段结石首选 URL,对于输尿管上段结石及结石直径小于 2 cm 的肾结石应尽可能选择 RIRS,当需要选择 PCNL 时,应尽量选择使用微通道碎石,对于较复杂的结石可以选择单通道 PCNL 联合 RIRS,术后输尿管支架留置时间建议  $< 2$  周以降低复发风险。通常认为 ESWL 对于胱氨酸结石的碎石效果较差,但对于较小的结石 ( $\leq 1 \text{ cm}$ ),或以前治疗成功、希望避免侵入性手术的患者(包括儿童)可以选择体外冲击波碎石<sup>[5]</sup>。

#### 3.2.2 水化及饮食疗法

通过大量饮水可以稀释尿液,降低尿胱氨酸浓度,促进尿胱氨酸排泄,进而防治胱氨酸结石。当尿胱氨酸浓度小于 250 mg/L(1 mmol/L)时,治疗效果更佳,为达成此目标推荐成人每 24 小时尿量应大于或等于 3 L<sup>[5]</sup>,且尿胱氨酸浓度也应纳入患者长期随访指标。同时,限制钠盐、动物蛋白的摄入,减少蛋氨酸的摄入,多食入植物蛋白及蔬菜水果,可以降低胱氨酸结石的发生率<sup>[8]</sup>。

#### 3.2.3 药物治疗

(1)碱化药物。由于胱氨酸结石在中性及酸性尿液中溶解度极低,因此,碱化尿液可增加尿胱氨酸溶解度,促进排泄。柠檬酸钾为碱化剂首选药物,可有效地碱化尿液且不增加钠负荷,对于严重肾功能不全或对柠檬酸钾不耐受的患者可选择碳酸氢钠,碱化应使尿 pH 值维持在 7.5~8.0<sup>[9]</sup>。本组病例中,仅有 4 例患者术前尿 pH 值  $\geq 7.5$ 。对于诊断明确的胱氨酸结石患者,出院后均应坚持长期口服碱化药物并监测尿 pH 值。(2)硫醇类药物。如 D-青霉胺、硫普罗宁等硫醇类药物,由于其含有巯基可与胱氨酸结合从而降低游离胱氨酸浓度,但可能造成严重的不良反应,服药过程中需监测血常规、肝肾功能等,且此类药物发挥疗效依赖于尿酸碱度,一般在水化、饮食及碱化尿液基础上联用此类药物。此外,还有一些新的药物,如 L-胱氨酸二甲酯、 $\alpha$ -硫辛酸等,其在人体内的应用有待进一步评估。国内有学者在采用 PCNL 治疗胱氨酸结石的同时通过肾造瘘管向肾内灌注氨基丁三醇-E(THAM-E)行药物溶石,取得不错的效果,但



病例较少,仍需进一步验证<sup>[10]</sup>。

### 3.2.4 基因治疗

胱氨酸结石作为一种遗传性疾病,且近年来随着对其分子发病机制研究的深入,基因治疗已有实现的可能,但目前国内外暂无相关基因疗法的实质进展,只存在理论上可治愈的可能性<sup>[11]</sup>。

### 3.3 胱氨酸结石患者的长期随访及管理机制

胱氨酸结石患者复发风险高,多数患者患病时间长、治疗次数多,很多患者甚至从儿童期开始,在漫长的病程中患者不断丢失治疗信心<sup>[12]</sup>,这些都对其生活质量造成了影响<sup>[13]</sup>。但由于该病发病率低、患者分散,很难做到集中的统一管理。本组 17 例患者并未进行长期随访,仅统计到 3 例患者术后因复发再次入院治疗,而患者术后是否自行坚持药物治疗、水化治疗、定期随访及其复发情况等均难以知晓,因此建立一个安全可靠的管理中心,对患者进行长期的严格随访,无论是对于患者的治疗还是对于疾病的研究都至关重要。管理中心内最好配有全套的治疗设施及人员,以满足对患者的个性化综合治疗,并由中心对每例患者进行全程随访、监测,随访项目应包括治疗后的效果评估(如影像学检查、实验室检查等)、药物治疗的不良反应监测、肾功能的监测和保护等,并为患者提供长期咨询以提高患者治疗依从性<sup>[14]</sup>。同时,应达成对胱氨酸结石的共识,如结石清除率、无意义残石的定义,对于不同类型胱氨酸结石的最佳外科干预方式及时机,患者的随访问隔时间及相关指标,以利于制订出合理、科学的随访及管理体制<sup>[15]</sup>。

临床上胱氨酸结石病例较少见,可通过临床表现、相关病史、影像学检查、尿液实验室检查、结石成分分析及基因检测等进行诊断,治疗上应尽量选择对患者侵入性小、造成肾损伤小的单一或联合手术方式,手术尽量达到一期完全清石,并辅以水化、饮食及药物治疗等进行个体化综合治疗,同时建立科学、合理、安全可靠的随访及管理体制,对患者进行长期的指导治疗,降低复发风险,提高患者生活质量。

### 参考文献

[1] SHEN L, CONG X, ZHANG X, et al. Clinical and genetic characterization of Chinese pediatric cystine stone patients[J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(6): 629. e1-629. e5.

[2] ASI T, DOGAN H S, BOZACI A C, et al. A single center's experience in pediatric cystine stone disease management: what changed over time? [J]. *Urolithiasis*, 2020, 48(6): 493-499.

[3] 李钧, 王文营, 杜源, 等. 儿童胱氨酸结石的诊断和治疗(附 13 例报告)[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(11): 1012-1015.

[4] USAWACHINTACHIT M, SHERER B, HUDN

ALL M, et al. Clinical outcomes for cystinuria patients with unilateral versus bilateral cystine stone disease[J]. *J Endourol*, 2018, 32(2): 148-153.

[5] SERVAIS A, THOMAS K, DELLO STROLO GO L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 48-58.

[6] 白云金, 曹德宏, 韩平, 等. 胱氨酸结石诊治研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(2): 155-157, 162.

[7] AMAT S, CZERKIEWICZ I, BENOIST J F, et al. Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 38(5): 543-547.

[8] 王政昊, 白云金, 王佳豪, 等. 胱氨酸结石患者的临床特点及其防治现状的研究[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(2): 238-242.

[9] PROT-BERTOYE C, LEBBAH S, DAUDON M, et al. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France[J]. *BJU Int*, 2019, 124(5): 849-861.

[10] 邵建国, 侯颀, 宋飞, 等. 上尿路胱氨酸结石诊治 22 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2015, 21(7): 622-623, 627.

[11] 王政昊, 白云金, 曹德宏, 等. 胱氨酸尿症的发病机制和基因治疗前景[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(2): 256-258.

[12] ANDREASSEN K H, PEDERSEN K V, OSTHER S S, et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? [J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(1): 65-76.

[13] STREEPER N M, WERTHEIM M L, NAKADA S Y, et al. Cystine stone formers have impaired health-related quality of life compared with non-cystine stone formers: a case-referent study piloting the wisconsin stone quality of life questionnaire among patients with cystine stones[J]. *J Endourol*, 2017, 31(Suppl 1): S48-53.

[14] REINSTATLER L, STERN K, BATTER H, et al. Conversion from cystine to non-cystine stones: incidence and associated factors[J]. *J Urol*, 2018, 200(6): 1285-1289.

[15] MOORE S L, COOK P, DE CONINCK V, et al. Outcomes and long-term follow-up of patients with cystine stones: a systematic review [J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(6): 27.