

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1345.004\(2024-02-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1345.004(2024-02-26))

上尿路感染性结石清石术后长期间断口服 磷霉素氨丁三醇散的疗效对照研究

刘慧倩,王宁,姚俊杰,刘振宇,尹志康[△]

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨长期间断口服磷霉素氨丁三醇散(FMT)在上尿路感染性结石清石术后控制尿路感染、降低结石复发率中的有效性及安全性。**方法** 纳入符合标准的患者共 171 例,根据随机数字表法分为 FMT 组(使用 FMT)、头孢组(使用头孢克肟)及空白组(未使用抗生素)各 57 例。最终纳入统计分析的 FMT 组 55 例、头孢组 47 例及空白组 48 例,并于结石清石术后定期随访 3 组患者的尿路感染及结石复发情况。**结果** 3 组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者术后 3、6 个月的尿路感染复发率比较差异有统计学意义($P=0.010$ 、 $P<0.001$)。进一步成对比较结果显示,术后 3 个月,FMT 组的尿路感染复发率低于空白组($P<0.05$),但与头孢组比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 6 个月,FMT 组的尿路感染复发率低于头孢组及空白组($P<0.05$)。3 组患者术后 1、3 年的结石复发率比较差异均有统计学意义($P=0.028$ 、 0.015)。进一步成对比较结果显示,术后 1 年,FMT 组结石复发率低于头孢组及空白组($P<0.05$);术后 3 年,FMT 组结石复发率低于空白组($P<0.05$),但与头孢组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。FMT 组和头孢组的药物不良反应总发生率差异无统计学意义($P=0.131$)。**结论** FMT 在上尿路感染性结石清石术后控制尿路感染方面优于头孢克肟。

[关键词] 磷霉素氨丁三醇散;感染性结石;随机对照研究;临床疗效

[中图分类号] R692.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)05-0717-06

Comparative study on the clinical efficacy of intermittent oral administration of fosfomycin trometamol for a long time after removal of upper urinary infection stones

LIU Huiqian, WANG Ning, YAO Junjie, LIU Zhenyu, YIN Zhikang[△]

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

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of long-term intermittent oral administration of fosfomycin trometamol (FMT) in the control of urinary tract infection and the reduction of stone recurrence rate after removal of upper urinary infection stones. **Methods** A total of 171 patients who met the inclusion criteria were enrolled and divided into the FMT group (using FMT), cephalosporin group (using cefixime), and blank group (not using antibiotics) according to the random number method, with 57 cases in each group. Finally, 55 cases in the FMT group, 47 cases in the cephalosporin group and 48 cases in the blank group were included in the statistical analysis, and the urinary tract infection and stone recurrence of the three groups were followed up regularly after the stone removal operation. **Results** There was no statistical significance in the baseline data of the three groups ($P>0.05$). There were significant differences in the recurrence rate of urinary tract infection at the 3rd and 6th month among the 3 groups ($P=0.010$, $P<0.001$). Further pair-wise comparison showed that the recurrence rate of urinary tract infection at the 3rd month in the FMT group was lower than that in the blank group ($P<0.05$), but there was no statistical difference compared with the cephalosporin group ($P>0.05$). The recurrence rate of urinary tract infection at the 6th month in the FMT group was lower than that in the cephalosporin group and blank group ($P<0.05$). The recurrence rate of stones in the 1st and 3rd year of the three groups were statistically different ($P=0.028$, 0.015). Further pair-wise comparison showed that the 1st year stone recurrence rate of the FMT group

[△] 通信作者, E-mail: yinzhikang2005@sina.com。

was lower than that of the cephalosporin group and blank group ($P < 0.05$). The 3rd year stone recurrence rate of the FMT group was lower than that of the blank group ($P < 0.05$), but there was no statistical difference compared with the cephalosporin group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reaction between the FMT group and cephalosporin group ($P = 0.131$). **Conclusion** FMT is superior to cephalosporin in the control of urinary tract infection after lithotripsy for upper urinary tract infection.

[Key words] fosfomycin trometamol; infection stones; randomized controlled study; clinical efficacy

上尿路感染性结石占有尿路结石的 15%~20%，结石生长速度快，易充盈各个肾盏而形成鹿角形结石，增加治疗难度及费用。如不及时处理，极易导致尿源性脓毒血症、慢性肾盂肾炎、肾功能衰竭等严重后果^[1]。感染性结石的治疗以外科手术为主，经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)是大体量的感染性结石的主要治疗方式，并在术中或术后辅以输尿管软镜取石术(Flexible Ureteroscopic Lithotripsy, FURL)，必要时进行二期 PCNL，以尽可能完全清除结石；再以药物治疗为辅，目的是溶解残石、控制感染及预防结石复发^[2]。抗感染治疗对于感染性结石的防治具有十分重要的意义，其目的是使尿液达到无菌水平，防止磷酸盐结晶处于过饱和状态，或作用于结石内部以阻止结石体积继续增大^[3]。但是对于感染性结石清石术后控制感染、延缓结石复发的抗生素治疗方案，目前各大指南尚无明确建议。

磷霉素氨丁三醇散(fosfomycin trometamol, FMT)作为磷霉素的口服制剂，可直接抑制细菌细胞壁合成所必需的丙酮酸转移酶的合成，对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有很好的抑制作用，细菌耐药率低，此外 FMT 还具有以下特点^[4-7]：(1)生物利用度高，口服经小肠吸收后，以游离磷霉素的形式主要分布于肾脏、膀胱壁及尿液中，2~4 h 尿药浓度即可达峰值(1 053~4 415 mg/L)，药物有效浓度时间可达 24~48 h；(2)因独特的杀菌机制从而避免与其他抗生素产生交叉耐药；(3)分子穿透力强，低相对分子质量的磷霉素对感染性结石内部的细菌能发挥良好的抗菌作用，效果明显优于头孢菌素；(4)安全度高：以原形经肾小球滤过排泄，内生肌酐清除率(Ccr) ≥ 50 mL/min 的老年人、儿童、妊娠期妇女及肝功能不全者均无须调整药量。综上所述，FMT 在感染性结石清石术后控制尿路感染、延缓或降低结石复发方面可能具有潜在优势。本研究为验证这一理论猜想，故设计了此随机对照研究，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入本院 2016 年 12 月至 2019 年 9 月符合标准的患者共 171 例，采用随机数字表法分为 FMT 组、头孢组和空白组，每组各 57 例。纳入标准：(1)年龄 > 18 岁；(2)经傅力叶转换红外光谱结石成分分析诊断

为感染性结石(结石成分中含有能分解尿素的脲酶微生物感染所形成的成分，可以是磷酸铵镁、碳酸磷灰石、尿酸铵中的一种或多种)^[8]；(3)单侧肾(伴或不伴输尿管)结石且结石经一期或分期微创腔镜取石手术被完全清除；(4)自愿受试并签署知情同意书。排除标准：(1)合并有严重肾功能不全者($Ccr < 50$ mL/min)；(2)合并有神经、精神疾病无法遵医嘱规律服药者；(3)合并有全身出血性、溶血性疾病或凝血功能异常者；(4)哺乳期或妊娠期妇女；(5)研究者认为不适合参与本研究者。

患者随访过程中，FMT 组失访 2 例，头孢组失访 10 例，空白组失访 9 例。最终纳入统计分析的患者共 150 例，其中 FMT 组 55 例，男 25 例，女 30 例，年龄 19~72 岁，平均(49.7 \pm 12.4)岁，10 例(18.2%)合并高血压，8 例(14.5%)合并糖尿病，2 例(3.6%)同时合并高血压、糖尿病；头孢组 47 例，男 24 例，女 23 例，年龄 20~80 岁，平均(51.3 \pm 12.7)岁，13 例(27.7%)合并高血压，6 例(12.8%)合并糖尿病，6 例(12.8%)同时合并高血压、糖尿病；空白组 48 例，男 23 例，女 25 例，年龄 20~75 岁，平均(52.9 \pm 11.5)岁，13 例(27.1%)合并高血压，4 例(8.3%)合并糖尿病，4 例(8.3%)同时合并高血压、糖尿病。所有术前合并尿路感染的患者需根据药敏试验结果或经验性予以抗生素抗感染治疗，复查尿细菌培养阴性或尿常规提示感染得以控制后方行手术治疗。

FMT 组患者一期 31 例行经皮肾镜联合输尿管软镜碎石取石术(ECIRS)，24 例行 PCNL，16 例于 2 周后行二期 PCNL 以清除残石。头孢组患者一期 33 例行 ECIRS，14 例行 PCNL，11 例需行二期手术；其中 9 例于 2 周后行二期 PCNL，2 例于 2 周后行二期 FURL 以清除残石。空白组患者一期 31 例行 ECIRS，17 例行 PCNL，13 例需行二期手术；其中 8 例于 2 周后行二期 PCNL，5 例于 2 周后行二期 FURL 以清除残石。术后第 4 周复查泌尿系 CT 平扫，评估结石清除效果，未见残余结石影定义为结石完全清除^[9]。本研究获得本院伦理委员会审查、批准(批准号 2022-107)。

1.2 方法

FMT 组患者在结石完全清除后开始服用 FMT：每个月定期口服 FMT，每次 1 瓶(3 g 活性成分)，每天 1 次，每月连续服用 3 d，疗程为 6 个月。头孢组患

者在结石完全清除后开始服用头孢克肟分散片:每个月定期口服头孢克肟分散片,每次 100 mg,每天 2 次,每月连续服用 3 d,疗程为 6 个月。空白组患者在结石完全清除后不予以任何药物治疗。3 组患者均保证每天 2~3 L 的液体摄入量,以纯净饮用水为主,避免橙汁、可乐等碱性饮料,适度运动,于术后第 1、3、6、12 个月定期门诊随访,此后每年定期门诊随访。

1.3 观察指标

根据住院病历收集 3 组患者的基线资料,包括性别、年龄、BMI、血肌酐、血尿酸、尿白细胞计数、尿亚硝酸盐定量、尿细菌培养、结石部位、结石负荷、结石 CT 值、肾结石 SHA. LIN 评分、结石细菌培养、结石成分分析、手术方式、手术时间、二期手术率、术后并发症 Clavien-Dindo 分级^[10]、术后全身炎症反应综合征(SIRS)发生率及术后住院时间等。FMT 组及头孢组患者服药期间随访药物相关不良反应及患者耐受性(包括电话随访及门诊随访)。3 组患者定期门诊随访,复查尿常规、尿培养以评估尿路感染复发情况,复查泌尿系 CT 平扫以评估结石复发情况。尿路感染定义为清洁中段尿标本离心沉渣检查每高倍镜视野(4 000 倍镜)下白细胞>5 个和/或尿细菌培养阳性,可合并有尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,偶见血尿^[11]。结石复发定义为 CT 平扫提示患侧新发结石影且结石直径>2 mm。术后 48 h 内出现 2 项及以上以下情况者可诊断 SIRS^[12]:(1)体温>38 °C 或<36 °C;(2)心率>90 次/min 或血压降低(收缩压<90 mmHg 或较基线降低>40 mmHg);(3)呼吸频率>20 次/min 或 PaCO₂<32 mmHg;(4)外周血白细胞计数>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L,或未成熟白细胞百

分比>10%,并排除可引起上述急性异常改变的其他原因。结石负荷通过结石容积(cm³)表示^[13-14],计算方法为通过影像学测得结石的长(l)和宽(w),通过公式估算结石表面积(SA),进而计算出结石容积(V):

$$SA = l \times w \times \pi \times 0.25 (\pi = 3.1415927) \quad ①$$

$$V = 0.6 \times SA^{1.27} \quad ②$$

SHA. LIN 评分系统包括:S 为结石最大横截面积,评分为 1~4 分;H 为肾积水程度,评分为 1~3 分;A 为结石解剖分布,评分为 1~4 分;L 为 CT 横截面上测量 45°线肾盂中心至皮肤的距离,评分为 1~2 分;I 为结石 CT 值,评分为 1~2 分;N 为受累肾盏数目,评分为 1~2 分,总分范围为 6~17 分^[15]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或方差分析,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者的基线资料比较

3 组患者的性别、年龄、BMI、血肌酐、血尿酸、尿白细胞数、尿亚硝酸盐定量、尿培养阳性率、尿路刺激征、结石部位、结石负荷、结石 CT 值、肾结石 SHA. LIN 评分、结石病原菌培养、结石培养多重耐药发生率、结石成分分析、手术方式、手术时间、二期手术率、术后并发症 Clavien-Dindo 分级、术后 SIRS 发生率及术后住院时间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者的基线资料比较

项目	FMT 组(<i>n</i> =55)	头孢组(<i>n</i> =47)	空白组(<i>n</i> =48)	<i>F/Z/χ²</i>	<i>P</i>
性别 [<i>n</i> (%)]				0.320	0.852
男	25(45.5)	24(51.1)	23(47.9)		
女	30(54.5)	23(48.9)	25(52.1)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.7±12.4	51.3±12.7	52.9±11.5	0.874	0.419
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.4±2.7	22.7±2.0	23.3±2.4	1.317	0.271
血肌酐 [$M(Q_1, Q_3)$, μmol/L]	84(78,90)	89(79,105)	81(69,90)	5.867	0.053
血尿酸($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	396.5±100.5	424.5±94.3	397.3±103.9	1.238	0.293
尿白细胞计数 [$M(Q_1, Q_3)$, μL]	326(153,672)	300(215,612)	490(222,1315)	4.509	0.105
尿亚硝酸盐定量 [<i>n</i> (%)]				5.508	0.239
0	21(38.2)	18(38.3)	21(43.8)		
1+	23(41.8)	19(40.4)	11(22.9)		
2+	11(20.0)	10(21.3)	16(33.3)		
尿培养阳性 [<i>n</i> (%)]	36(65.5)	24(51.1)	34(70.8)	4.256	0.119
尿路刺激征 [<i>n</i> (%)]	12(21.8)	15(31.9)	15(31.3)	1.651	0.438

续表 1 3 组患者的基线资料比较

项目	FMT 组(<i>n</i> =55)	头孢组(<i>n</i> =47)	空白组(<i>n</i> =48)	<i>F</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
结石部位[<i>n</i> (%)]				1.333	0.513
左	31(56.4)	26(55.3)	22(45.8)		
右	24(43.6)	21(44.7)	26(54.2)		
结石负荷[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mm ³]	4 056(2 923,5 384)	3 593(2 894,5 659)	4 347(2 914,6 063)	0.962	0.618
结石 CT 值($\bar{x}\pm s$,HU)	774.2±166.4	774.3±110.2	838.7±177.7	2.489	0.088
肾结石 SHA. LIN 评分[<i>n</i> (%)]				0.631	0.960
7~9 分	12(21.8)	9(19.1)	11(22.9)		
10~12 分	27(49.1)	23(48.9)	25(52.1)		
13~16 分	16(29.1)	15(31.9)	12(25.0)		
结石病原菌培养[<i>n</i> (%)]				7.484	0.278
大肠埃希菌	21(38.2)	23(48.9)	19(39.6)		
奇异变形杆菌	17(30.9)	14(29.8)	11(22.9)		
铜绿假单胞菌	7(12.7)	6(12.8)	13(27.1)		
其他 ^a	10(18.2)	4(8.5)	5(10.4)		
结石培养多重耐药[<i>n</i> (%)]	26(47.3)	22(46.8)	25(52.1)	0.332	0.847
结石成分分析[<i>n</i> (%)]				10.196	0.252
碳酸磷灰石+一水草酸钙+二水草酸钙	21(38.2)	18(38.3)	12(25.0)		
碳酸磷灰石+一水草酸钙	4(7.3)	12(25.5)	11(22.9)		
六水磷酸铵镁+碳酸磷灰石+一水草酸钙+二水草酸钙	10(18.2)	8(17.0)	9(18.8)		
六水磷酸铵镁+碳酸磷灰石	10(18.2)	5(10.6)	8(16.7)		
其他 ^b	10(18.2)	4(8.5)	8(16.7)		
手术方式[<i>n</i> (%)]				2.141	0.343
ECIRS	31(56.4)	33(70.2)	31(64.6)		
PCNL	24(43.6)	14(29.8)	17(35.4)		
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	104.7±23.4	102.7±21.7	106.5±25.2	0.317	0.729
二期手术[<i>n</i> (%)]	16(29.1)	11(23.4)	13(27.1)	0.425	0.808
术后并发症 Clavien-Dindo 分级[<i>n</i> (%)]				2.618	0.270
I 级	54(98.2)	44(93.6)	44(91.7)		
II 级	1(1.8)	3(6.4)	4(8.3)		
术后 SIRS[<i>n</i> (%)]	16(29.1)	12(25.5)	10(20.8)	0.925	0.630
术后住院时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),d]	5(5,5)	5(5,7)	5(5,6)	5.292	0.071

^a:FMT 组按蚊伊丽莎白金菌 1 例、恶臭假单胞菌 6 例、粪肠球菌 1 例、施氏假单胞菌 2 例,头孢组恶臭假单胞菌 3 例、粪肠球菌 1 例,空白组鲍曼不动杆菌 1 例、恶臭假单胞菌 1 例、粪肠球菌 1 例、施氏假单胞菌 2 例;^b:FMT 组“六水磷酸铵镁+一水草酸钙”5 例、“碳酸磷灰石+二水草酸钙”5 例,头孢组“六水磷酸铵镁+一水草酸钙”4 例,空白组“六水磷酸铵镁+一水草酸钙”7 例、“碳酸磷灰石+二水草酸钙”1 例。

2.2 3 组患者随访尿路感染复发率的比较

术后 3 个月随访时,3 组尿路感染发生率比较差异有统计学意义($P=0.010$)。成对比较结果显示,FMT 组的尿路感染复发率低于空白组($P<0.05$),而 FMT 组与头孢组间、头孢组与空白组间差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 6 个月随访时,3 组尿路感染发生率比较差异有统计学意义($P<0.001$)。成对比较结果显示,FMT 组和头孢组的尿路感染复发率均低于空白组($P<0.05$),且 FMT 组也低于头孢组

($P<0.05$)。于术后 1 个月及术后 1、2 年随访时,3 组尿路感染复发率差异均无统计学意义($P=0.280$ 、 0.083 、 0.154),见表 2。

2.3 3 组患者随访结石复发率的比较

3 组患者于术后 1 年随访时,3 组结石复发率比较差异有统计学意义($P=0.028$)。成对比较结果显示,FMT 组明显低于头孢组及空白组($P<0.05$),而头孢组与空白组间差异无统计学意义($P>0.05$)。随访至 3 年时,3 组结石复发率比较差异有统计学意义

($P=0.015$)。成对比较结果显示, FMT 组明显低于空白组($P<0.05$), 而 FMT 组与头孢组间、头孢组与空白组间差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者术后 2 年结石复发率比较差异无统计学意义($P=0.070$), 见表 3。

表 2 3 组患者的尿路感染的复发情况[n(%)]

随访时间	FMT 组 (n=55)	头孢组 (n=47)	空白组 (n=48)	χ^2	P
1 个月	1(1.8)	3(6.4)	4(8.3)	2.400	0.280
3 个月	3(5.5) ^a	7(14.9)	13(27.1)	9.246	0.010
6 个月	5(9.1) ^{ab}	21(44.7) ^a	35(72.9)	43.731	<0.001
1 年	39(70.9)	39(83.0)	42(87.5)	4.789	0.083
2 年	49(89.1)	45(95.7)	47(97.9)	3.377	0.154

^a: $P<0.05$, 与空白组比较; ^b: $P<0.05$, 与头孢组比较。

表 3 3 组患者的结石复发情况[n(%)]

随访时间	FMT 组 (n=55)	头孢组 (n=47)	空白组 (n=48)	χ^2	P
1 年	1(1.8) ^{ab}	7(14.9)	8(16.7)	7.214	0.028
2 年	4(7.3)	10(21.3)	11(22.9)	5.564	0.070
3 年	8(14.5) ^a	14(29.8)	19(39.6)	8.297	0.015

^a: $P<0.05$, 与空白组比较; ^b: $P<0.05$, 与头孢组比较。

2.4 FMT 组与头孢组患者服药期间不良反应发生情况

两组均无因无法耐受药物不良反应而提前停止服药的患者。服药期间, FMT 组共有 12 例(21.8%)患者出现药物不良反应, 其中 11 例患者出现腹泻症状, 均表现为轻度腹泻, 自行服用蒙脱石散后症状减轻, 均不影响饮食和生活, 服药结束后 1~3 d 症状完全缓解; 1 例患者出现恶心不适, 伴食欲减退, 进食酸味食物后症状减轻, 服药结束后症状缓解。头孢组共有 5 例(10.6%)患者出现药物不良反应, 其中 2 例患者出现恶心、呕吐, 改为饭后服药后症状好转; 2 例患者出现轻度皮疹, 予以口服抗组胺类药物后症状缓解; 1 例患者出现头晕、乏力, 休息后症状缓解。FMT 组与头孢组的药物不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P=0.131$)。

3 讨论

感染性结石是由产尿素酶阳性的病原菌(包括变形杆菌、克雷伯菌、假单胞菌、支原体和葡萄球菌等)慢性感染泌尿系统所形成的以磷酸铵镁(即鸟粪石)和/或碳酸磷灰石为主要成分的尿路结石^[16-17]。抗感染治疗对于感染性结石清石术后的维持和预防十分重要。欧洲泌尿外科协会发布 B 级建议对所有感染性结石的患者进行长期或短期抗生素治疗^[18]。美国泌尿外科协会也建议将所有鹿角形结石当作感染性

结石进行治疗, 进行预防或抑制性抗生素治疗^[19]。尿路感染是感染性结石复发的独立危险因素^[8], 清石术后随访尿路感染控制情况能够客观反映预防结石复发的治疗效果。

革兰阴性杆菌(大肠埃希菌、奇异变形杆菌)是本院感染性结石最主要的病原菌, 占比达 60% 以上。国内学者的研究显示, 大肠埃希菌对头孢菌素类的耐药率高达 11.7%~50.8%, 对喹诺酮类的耐药率达 45.3%。而超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阳性大肠埃希菌对磷霉素耐药率仅为 4.3%, ESBLs 阴性大肠埃希菌对磷霉素耐药率为 0^[20]。长期应用 FMT 能使其杀菌作用更彻底, 尿液无菌或低菌状态持续时间更长, 且间断应用 FMT 能降低细菌耐药的发生风险。但停药时间过长(≥ 6 个月)也可能出现尿路感染复发、结石再形成等后果, 这可能与感染性结石患者泌尿系对病原菌的固有易感性有关^[21]。本研究中, 术后 3 个月时 FMT 组与头孢组的尿路感染复发率差异无统计学意义, 术后 6 个月时 FMT 组的尿路感染复发率则明显低于头孢组, 病原菌对头孢克肟的高耐药率可能是其主要原因。

文献报道, 即使通过手术完全清除结石, 且术后予以药物预防, 结石复发率仍可达 10% 左右; 若不预防, 则 5 年结石复发率可提高至 50% 左右; 若手术后残留结石碎片, 既往有研究报道过 85% 的高复发率^[3,8]。本研究以年为随访单位评估结石复发情况。术后 1 年 FMT 组的结石复发率明显低于头孢组, 头孢组与空白组间差异无统计学意义($P>0.05$), 提示 FMT 有较好的临床效果并优于头孢克肟。随着随访时间延长, 第 3 年 FMT 组的结石复发率(14.5%)虽然与头孢组(29.8%)差异无统计学意义, 但低于空白组(39.6%)。提示术后的长期抗生素治疗能够有效降低感染性结石的复发率, 其中 FMT 的效果可能优于头孢克肟。除了积极控制感染, 生活方式、饮食习惯等方面的配合也很重要, 例如保证液体的足量摄入, 减少结石结晶的过饱和状态, 通过排尿清除晶体及细菌^[21]。

FMT 的长期应用, 患者发生药物相关不良反应的风险可能增加, 其中以腹泻最为常见。原因是 FMT 口服经小肠吸收后, 可引起肠道渗透压暂时性升高, 导致轻度腹泻^[22]。一般服药结束后 1~2 d 症状可自行消失, 无须停药处理。治疗前的充分告知及宣教可以很好缓解患者焦虑情绪, 提高患者耐受阈值。向患者科普感染性结石的相关知识, 增强其对自身疾病的认知, 可提高其对出院医嘱的依从性。

综上所述, 上尿路感染性结石清石术后长期间断口服 FMT 可有效控制尿路感染, 效果优于头孢克肟。但本研究也存在一些不足: (1) 随访时间较短, 后期仍

需继续随访以评估远期效果;(2)缺少 FMT 及头孢克肟的药敏试验结果,无法进一步明确细菌耐药性对治疗效果的影响;(3)为小样本量随机对照试验,研究结果有待大样本量的多中心前瞻性随机对照试验予以进一步验证。

参考文献

- [1] GAO X, LU C, XIE F, et al. Risk factors for sepsis in patients with struvite stones following percutaneous nephrolithotomy[J]. *World J Urol*, 2020, 38(1):219-229.
- [2] 王志云, 买成辉. 经皮肾镜超声碎石术在感染性肾结石患者中的应用价值[J/CD]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 13(3):105-107.
- [3] PRYWER J, OLSZYNSKI M. Bacterially induced formation of infectious urinary stones: recent developments and future challenges[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(3):292-311.
- [4] FALAGAS M E, ATHANASAKI F, VOULGARIS G L, et al. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(1):22-28.
- [5] SONG F, LIU C, ZHANG J, et al. Antibacterial effect of fosfomycin tromethamine on the bacteria inside urinary infection stones[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 52(2):1-10.
- [6] 陈中举, 田磊, 杨为民, 等. 2016—2018 年泌尿外科患者尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(2):103-107.
- [7] TRAN M T. New ways of using old antibiotics in pediatrics: focus on fosfomycin[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(7):705-712.
- [8] 苏晓伟, 王大明, 丁德茂, 等. 感染性结石的相关临床易感因素研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(4):284-287.
- [9] CHEN Y, WEN Y, YU Q, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopic lithotripsy in the treatment of upper urinary tract stones: a meta-analysis comparing clinical efficacy and safety[J]. *Bmc Urology*, 2020, 20(1):109-115.
- [10] SINGH A K, SHUKLA P K, KHAN S W, et al. Using the modified clavien grading system to classify complications of percutaneous nephrolithotomy[J]. *Current urology*, 2018; 11(2): 79-84.
- [11] 蒋醒竹, 陈阳, 陆俊华, 等. 磷霉素氨丁三醇颗粒(美乐力)对老年尿路感染的治疗价值评估[J]. *当代医学*, 2019, 25(21):42-44.
- [12] BULLOCK B, MICHAEL D. *Bacterial sepsis* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- [13] 金丹, 方立, 程跃. 输尿管软镜时代肾结石负荷的评估进展[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(12):1677-1680.
- [14] 袁谦, 江洪涛, 刘增钦, 等. 肾结石负荷的三种测量参数与输尿管软镜手术时间及效果的相关性分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(5):339-343.
- [15] 彭国辉, 李汉忠, 张玉石, 等. SHA. LIN 评分系统的建立及其在预测经皮肾镜取石术结石清除率中的价值[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(10):746-751.
- [16] ESPINOSA-ORTIZ E J, EISNER B H, LAN-GE D, et al. Current insights into the mechanisms and management of infection stones[J]. *Nature Reviews Urology*, 2019, 16(1):35-53.
- [17] WANG Z, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(2):149-156.
- [18] TÜRK C, PETRÍK A, SARICA K, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3):468-474.
- [19] NG D M, HALEEM M, MAMUCHASHVILI A, et al. Medical evaluation and pharmacotherapeutic strategies in management of urolithiasis[J]. *Ther Adv Urol*, 2021, 24(13):101-106.
- [20] 杨俊, 李淦洪, 李乾伟, 等. 泌尿系结石患者尿路感染病原菌分布及耐药性特点分析[J]. *吉林医学*, 2019, 40(47):1482-1483.
- [21] 刘昊, 刘昌伟, 褚校涵, 等. 感染性结石的致病菌菌谱及预防结石复发的经验[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(10):744-750.
- [22] 杜震, 关迪, 胡晓, 等. 结石伴下尿路感染患者感染病原菌分布及对磷霉素氨丁三醇敏感性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 26(10):32-35.