

肾盂灌注冲洗对肾脏功能和结构的影响*

丁 军 陈 仙[△] 杨 帆 邱伟彬 张 彪 罗志刚

(南华大学第二附属医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 目的 探讨经皮肾镜碎石术肾盂灌注冲洗压对肾脏结构和功能的影响。方法 建立 20 头活体猪高压肾盂冲洗模型,建立 24F 肾造瘘通道,分别在 0mmHg(作自身对照,只造瘘不灌注)、150mmHg、200mmHg、250mmHg、300mmHg 压力下各冲洗 30 分钟。术中取肾组织送病理检查,监测肾单位光镜和电镜下的形态学改变;术后 5 天留取尿标本,应用免疫比浊测定法(ITM)检测尿微量白蛋白(ALB)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG);并于术后第 5 天再次取肾组织行病理检查观察肾单位的形态学改变。结果 所有灌注组术后都出现尿蛋白的增高,术后第 1 天和术前相比,都有显著差异($P<0.01$)。形态学观察:当肾盂灌注冲洗压在 150-200mmHg 时,光镜下观察见肾小囊腔轻度扩张,压力超过 250mmHg,肾小囊腔见红细胞和蛋白渗出物,肾小管扩张。电镜下见肾近曲小管上皮细胞内空泡形成,微绒毛排列杂乱、稀疏、部分微绒毛脱落。结论 肾盂灌注冲洗安全压不应超过 200mmHg。

关键词 肾盂灌注 压力 肾单位 损伤

中图分类号 R692.4 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)05-850-04

Effects of renal pelvis infusion on renal function and structure*

DING Jun, CHEN Xian[△], YANG Fang, QIU Wei-bin, ZHANG Biao, LUO Zhi-gang

(The Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the influence of kidney's structure and function of intrapelvic perfusion under percutaneous nephrolithotripsy (PCNL). **Methods:** High-pressure intrapelvic perfusion model was established under different pressure for twenty swines, to establish 24F nephrostomy established channels, in 0 mmHg (for self-control, only ostomy not perfusion), 150mmHg, 200mmHg, 250mmHg, 300mmHg pressure for 30 minutes intrapelvic perfusion respectively. The renal biopsy specimens were used to pathologic examination and were taken for observed the morphological changes under light and electron microscopy during an operation; The urine samples were collected and applied Immune than turbidity method detection of urinary albumin (ALB) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG);after operation for 5 days; and the 5 day after operation, renal specimens were taken for observed the renal pathology and renal unit of the morphological changes again. **Result:** All the Infusion group had the change of urinary protein, the difference of model was of statistical significance between the before and the first day after treatment ($P<0.01$). Morphological observation: When we flushed the pressure at 150-200mmHg, we could see the slight expansion of renal cysts in light microscope. When the pressure over 250mmHg, there are red blood cells and protein exudations in renal cysts as well as the tubular dilation in the same area. There are vacuolizations, microvillus arranged in cluttered and sparse, some microvillus was shaded in electron microscopy. **Conclusion:** The ideal intrapelvic perfusion for PNL was lower than 200mmHg.

Key words: renal pelvis infusion; Pressure; Nephron; Injure

Chinese Library Classification(CLC): R692.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)05-850-04

泌尿系结石是临床上的常见病、多发病。目前,经皮肾镜技术已成为治疗肾结石和输尿管上段结石的主要手段之一^[1]。国外学者 Fernstrom 和 johhanson 在 1976 年报告了经皮肾镜取石的经验^[2],早期经皮肾镜工作通道较大,常在 F30 号以上,低压冲洗即可达手术操作要求^[3]。因其造瘘口径粗,术中术后大出血和肾皮质撕裂的发生率较高,对肾脏损伤也较大,加上肾镜活动范围相对较小等原因限制了此项技术的广泛应用^[4]。近年来,采用 F14~18 号的微工作通道,可以减少对肾脏的损害,手术并发症少,适应症广,更缩短了患者的住院时间^[5]。为保持清晰的手术视野,加快碎石的排出,常采用高压灌注冲洗。但灌注压力的增高,会引起肾脏的损伤^[6]。本实验模拟经皮肾镜灌注冲洗

模型,在不同压力下灌注冲洗,术后观察肾脏结构和功能的变化,为临床评价经皮肾镜下取石所致肾脏的改变和微创技术的安全性提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

20 头健康家猪,体重 20.5-25.2kg,随机分为 5 组($n=4$)。对照组 0 mmHg(作自身对照,只造模不冲洗)、150mmHg、200mmHg、250mmHg、300mmHg。

1.2 实验材料

肾穿刺针,斑马导丝,增压水泵,测压仪,日本 TSK 半自动

* 基金项目 湖南省科技厅科研基金课题(2008FJ3221)

作者简介:丁 军(1985-),男,硕士研究生,主要从事微创泌尿外科研究, E-mail:dingjun_02@qq.com

[△]通讯作者 陈 仙,男,博士,主任医师, Tel:0734-8899691 E-mail:ch1248@yeah.net

(收稿日期 2010-12-01 接受日期 2010-12-24)

活检枪 ,PNL 手术器械 ,ALB β_2 -MG 测定试剂盒。

1.3 动物造模

采用速眠新 2 注射液 1.5ml 肌肉注射(0.04-0.08ml/kg) , 1ml 静推维持麻醉 ,术中给予 5%葡萄糖建立静脉通道 ,取左侧卧位 ,抬高腰部 ,固定四肢和头部 ,取右 12 肋下切口 ,依次切开皮肤、肌肉 ,暴露右肾 ,在腰大肌前方找到右侧输尿管并分离 ,在距肾盂 3~5 cm 作输尿管上段小切口 ,置入输尿管导管至肾盂输尿管连接部稍上方 ,注入生理盐水以制造“人工肾积水”。然后以 18 号肾穿刺针行肾穿刺刺入肾中、下盏 ,见有尿液溢出或有落空感后 ,退出穿刺针芯 ,置入安全导丝或斑马导丝 ,退出穿刺针鞘 ,顺导丝以筋膜扩张器逐号扩张至 16 F ,留置 16F 的 Peel-away 塑料薄鞘 ,放入叠套式金属扩张器 ,自中空长蕊 F15 开始 ,间隔 3 号逐级扩张至 21F ,将 F24 肾镜短外鞘沿叠套式扩张器插入至肾内 ,取出叠套式扩张器 ,留置肾镜外鞘 ,形成肾造瘘通道。肾镜鞘上插入冲洗管 ,接加压泵(可测压力)。用生理盐水模拟经皮肾镜碎石术持续肾盂灌注冲洗。分别在 0 mmHg、150mmHg、200mmHg、250mmHg、300mmHg 压力下各冲洗 30 分钟。

1.4 尿微量白蛋白和 β_2 - 微球蛋白的测定

术后每组每天分别留取尿液标本 ,应用免疫比浊法测定尿微量白蛋白、 β_2 - 微球蛋白。试剂由北京利德曼生化股份有限公司生产 ,测量仪器为 7180 日立生化分析仪。

1.5 肾单位形态学观察

在每个压力级别下分别于肾凸缘两侧上、中、下部快速弹射式穿刺活检取肾实质组织。取部分肾脏组织经 10%甲醛溶液固定 ,石蜡包埋 ,切片 ,HE 染色 ,光学显微镜下观察肾脏肾单位的形态结构变化 ;另再取肾脏组织 ,立即固定于 2.5%戊二醛溶液 ,后用 1%锇酸后固定 ,梯度脱水后包埋 ,超薄切片(用醋酸铀及枸橼酸铅双染色) ,透射电镜观察肾脏肾单位的形态结构变化。并于术后第 5 天再次取肾脏组织送病理检查监测猪肾脏肾单位光镜和电镜下的形态学改变。

1.6 实验数据处理

本实验数据采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析 ,手术后每天结果与对照组比较用单因素方差分析 ,相同组术后每天与手术前比较用配对 t 检验。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 尿微量白蛋白和 β_2 - 微球蛋白的变化

从表 1、表 2 结果中显示所有活体猪高压肾盂冲洗模型 ,出现尿白蛋白、 β_2 - 微球蛋白的变化 ,提示肾脏受损 ,压力越大损伤越严重。各灌注组 ALB、 β_2 -MG 术后第 1 天和术前相比 ,都有显著差异($P<0.01$) ,灌注各组之间也有显著性差异($P<0.01$) ,灌注组压力 200mmHg 以内时 ,ALB、 β_2 -MG 术后第 4 天基本恢复正常 ,压力超过 250mmHg 时,ALB、 β_2 -MG 在术后第 5 天

表 1 尿微量白蛋白(ALB)的变化($\bar{x} \pm s$, mg/L)
Table 1 The change of urinary albumin (ALB)($\bar{x} \pm s$, mg/L)

时 间	Time	0mmHg	150mmHg	200mmHg	250mmHg	300mmHg
手 术 前	Pre-op	4.91± 0.08	4.95± 0.06	4.92± 0.04	4.90± 0.04	4.92± 0.04
术后 1 天	The first day of post operation	4.95± 0.06	5.83± 0.14*#	7.78± 0.10*#	10.95± 0.18*#	12.78± 0.17*#
术后 2 天	The second day of post operation	4.91± 0.04	5.69± 0.05*#	6.46± 0.06*#	9.73± 0.11*#	11.23± 0.26*#
术后 3 天	The third day of post operation	4.90± 0.04	5.14± 0.02*	5.34± 0.05*#	8.89± 0.12*#	9.77± 0.05*#
术后 4 天	The fourth day of post operation	4.92± 0.04	4.91± 0.04	4.98± 0.01*#	6.63± 0.08*#	8.50± 0.20*#
术后 5 天	The fifth day of post operation	4.92± 0.05	4.91± 0.04	4.83± 0.07	5.85± 0.07*#	6.56± 0.03*#

注 相同组术后与术前比较 ,* $P<0.05$;术后每天与对照组每天比较 # $P<0.05$
The same group's preoperative data compare with postoperative data * $P<0.05$;The day to day data of every experimental groups after operation compare with blank control's # $P<0.05$

表 2 尿 β_2 - 微球蛋白(β_2 -MG)的变化($\bar{x} \pm s$, mg/L)
Table 2 the change of β_2 -microglobulin(β_2 -MG)($\bar{x} \pm s$, mg/L)

时 间	Time	0mmHg	150mmHg	200mmHg	250mmHg	300mmHg
手 术 前	Pre-op	0.71± 0.04	0.71± 0.04	0.71± 0.02	0.69± 0.03	0.69± 0.02
术后 1 天	The first day of post operation	0.71± 0.03	0.96± 0.01*#	1.26± 0.03*#	1.46± 0.04*#	1.16± 0.02*#
术后 2 天	The second day of post operation	0.69± 0.04	0.92± 0.01*#	1.15± 0.04*#	1.32± 0.03*#	1.51± 0.03*#
术后 3 天	The third day of post operation	0.70± 0.03	0.74± 0.04	0.92± 0.02*#	1.21± 0.03*#	1.28± 0.02*#
术后 4 天	The fourth day of post operation	0.69± 0.02	0.72± 0.04	0.77± 0.05	0.94± 0.03*#	1.01± 0.04*#
术后 5 天	The fifth day of post operation	0.68± 0.03	0.73± 0.05	0.71± 0.04	0.79± 0.06*#	0.92± 0.03*#

注 相同组术后与术前比较 ,* $P<0.05$;术后每天与对照组每天比较 # $P<0.05$
The same group's preoperative data compare with postoperative data * $P<0.05$;The day to day data of every experimental groups after operation compare with blank control's # $P<0.05$

与 0mmHg 相比有差异($P<0.05$) ,与各组相比仍有显著性差异。且压力越高时 ALB、 β_2 -MG 也越高 ,恢复时间越长。

2.2 肾单位形态学观察

随着肾盂灌注冲洗压力的升高 ,肾脏结构和功能出现不同程度的变化。肉眼观察 对照组未见明显变化 ,灌注组肾包膜紧张 ,肾脏颜色随灌注压增高而逐渐加深 ,肾包膜外见少量渗出血。光学显微镜下观察 对照组肾小球、肾间质结构基本正常。图 1、图 3 所示当肾盂内灌注压在 200mmHg 时 ,肾小体与肾小

管腔随着压力的增高逐渐扩张 ,肾小囊腔由轻度扩张逐渐变成中度扩张 ,上皮细胞扁平化,部分肾小囊腔内可见少量红细胞渗出 ,但肾小囊基底膜连续性存在未见断裂 ,其结构仍保持完整。电镜下见肾近曲小管上皮细胞内空泡形成 ,微绒毛排列杂乱、稀疏 ,部分微绒毛脱落。从图 2、图 4 见肾盂内压力到达 250mmHg 或以上时 ,光镜下见部分肾小囊内出现大量红细胞和蛋白样渗出物 ,肾小囊腔由高度扩张 ,部分肾小囊壁基底膜断裂 ,肾间质毛细血管扩张充血 ,粘膜内炎细胞浸润;透射电镜

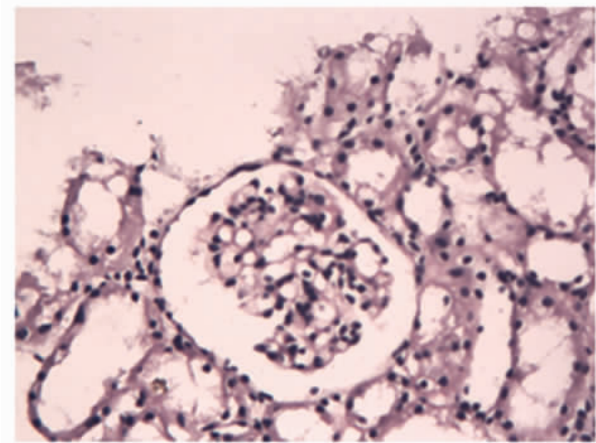


图 1 灌注压为 200mmHg ,HE 染色× 400
The infusion pressure is 300mmHg,HE colouration× 400

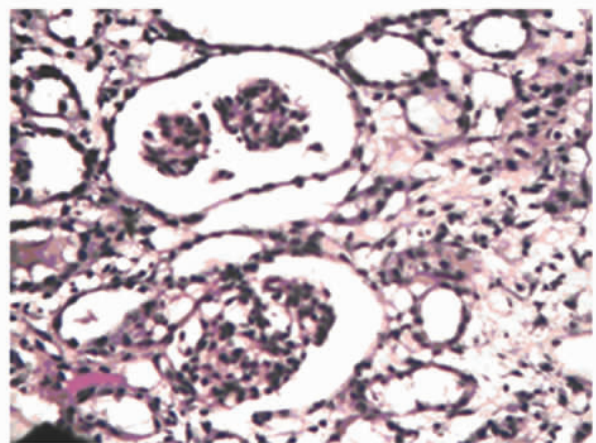


图 2 灌注压为 300mmHg ,HE 染色× 400
The infusion pressure is 200mmHg,HE colouration× 400

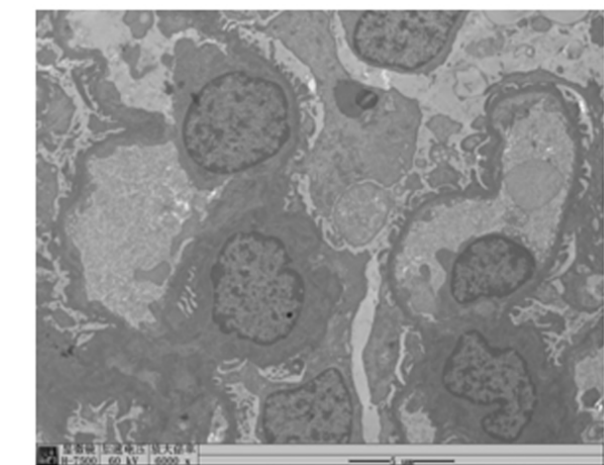


图 3 灌注压为 200mmHg 电镜× 6000
The infusion pressure is 200mmHg,electron microscope× 6000

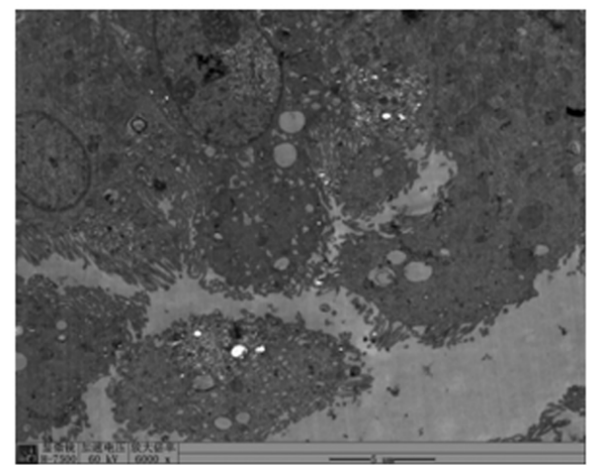


图 4 灌注压为 300mmHg,电镜× 6000
The infusion pressure is 300mmHg,electron microscope× 6000

见肾近曲小管上皮细胞内大量空泡形成 ,微绒毛排列杂乱、稀疏、大部分微绒毛脱落。

3 讨论

目前 ,微创经皮肾镜是治疗肾结石和输尿管上段结石的主要方法之一 ,而气压弹道联合超声碎石术处理复杂的肾结石 ,疗效更佳、安全性高、结石清除率高^[7]。为保持手术过程中内镜视野清晰 ,加快碎石的清除 ,需用生理盐水进行高压灌注冲洗 ,来大大提高取石效率^[8]。肾镜下肾盂冲洗的压力低 ,肾单位结构基本保持完整 ,而肾镜下肾盂冲洗的压力越高 ,灌注冲洗的液体可经肾盂肾盏逆流入血液 ,细菌及其内外毒素可通过返流至

肾周或血液 ,从而引起水中毒、术后高热^[9]等并发症。研究微创碎石术肾盂灌注冲洗对肾脏结构和功能的影响 ,以便选择适当的肾盂灌注冲洗压力。

国内学者于永刚等^[10]研究了兔单侧输尿管逆行恒压灌注后对肾脏的影响 ,发现灌注压力为 60~120cmH₂O 时 ,在短期内出现尿蛋白增高及肾形态改变 ,提示肾功能损害 ,且压力越高 ,肾功能损害越严重 ,恢复时间越长。本实验通过模拟经皮肾镜手术模型 ,建立肾造瘘通道 ,在不同压力下用生理盐水持续肾盂灌注冲洗 ,肾盂内压不断增高而引起肾小球和肾小管内压上升 ,出现肾脏的病理变化^{[11][12]} ,临床上肾功能改变主要表现为肾小球滤过率的降低、肾脏浓缩功能的下降、肾血流量的减

少等^[13]。尿素(Urea)和肌酐(creatine, Cre)水平一直是临床应用最广泛的肾功能评价标准,但其敏感性差,即使肾功能明显受损,血清 Urea 和 Cre 水平仍可在正常范围。实验中测定的 β_2 -微球蛋白为一种低分子量蛋白质,分子质量仅为 1.1×10^4 ,易通过肾小球滤过膜。其合成及释放速度非常恒定,并在肾小管内降解成氨基酸被吸收,其中 99.9%以上被近端肾小管重吸收并分解,滤过的 β_2 -MG 不再回到血循环,而肾小管重吸收障碍可使尿中的 β_2 -微球蛋白增高, β_2 -MG 测定是判断肾功能较为灵敏、准确的指标^[14]。尿微量白蛋白分子量为 6.6×10^4 的中分子蛋白质,当肾小球滤过膜屏障功能受损,通透性增加,滤过量超过肾小管重吸收时,尿中 ALB 含量也出现升高。故联合测定高灵敏度的尿 β_2 -MG、ALB 含量能早期发现肾功能损害,并能确定受损部位、受损程度且方法简便^[15]。本实验灌注组中均检测出了尿 β_2 -MG、ALB,随着压力越高尿蛋白增高越明显且对肾功能损害越严重,恢复时间越长。光镜下观察到当肾盂内灌注压在 150~200mmHg 时,肾小体与肾小管腔随着压力的增高逐渐扩张,肾小囊腔由轻度扩张逐渐变成高度扩张,部分肾小囊腔内可见红细胞渗出,但肾小囊基底膜连续性存在未见断裂,其结构仍保持完整。肾小管轻度扩张,上皮细胞扁平化。当肾盂内压力到达 200mmHg 或以上时,灌注液从肾盂反流入肾组织间隙,致肾脏细胞发生水肿,部分肾小囊内出现大量红细胞和蛋白性渗出物,部分肾小囊壁基底膜断裂,肾间质毛细血管扩张充血,粘膜内炎细胞浸润,肾小管细胞因缺血而发生充血肿胀,提示为不可逆性损伤。管腔内压继续升高,肾盂输尿管的失代偿性扩张,造成肾盂逆流和尿外渗,液体可逆流致肾实质并可外渗至肾周围软组织中,而肾间质水肿并不一定是逆流造成,也可能是肾内静脉压增加所致。

总之,我们在研究中发现进行经皮肾镜手术时,肾盂灌注压选择在 200mmHg 以内可减少肾脏结构和功能的损伤,在手术过程中选择适当的肾盂灌注压,注意灌注液的引流和外渗的程度^[16],建立多通道操作可减少手术风险^[17],又能充分发挥微创技术的优势。

参考文献(References)

- [1] Sandhu C, Alison KM, Patel U. Urinary tract stones-Part 1: Current Status of treatment [J]. clin radiol, 2003, 58(6): 422-433
- [2] Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, et al. Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones [J]. Eur Urol, 2001, 40: 619 - 624
- [3] Irby PB, Schwartz BF, Stoller ML. Percutaneous access techniques in renal surgery[J]. Tech Urol, 1999, 5(1): 29-39
- [4] Kuo RL, Paterson RF, Siqueira TM, et al. In vitro assessment of lithoclast ultra intracorporeal lithotripter [J]. J Endourol, 2004, 18(2): 153-156
- [5] 黄健, 李逊主编. 微创泌尿外科科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2006 211-212
Huang Jian, Li Xun. Minimally Invasive Urology [M]. Wuhan: Hubei Science And Technology Press, 2006: 211-212
- [6] 袁明杰, 王伟, 赵东晖, 等. 高压肾盂冲洗对肾单位结构影响的实验研究[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(12): 40-41
Yuan Ming-jie, Wang Wei, Zhao Dong -hui, etc. Research On The Impact Of High-pressure Intrapelvic Perfusion on Nephron Structure [J]. International Medicine & Health Guidance News, 2006, 12(12): 40-41
- [7] 陈仙, 刘水清等. 经皮肾镜下气压弹道联合超声碎石术治疗复杂性肾结石[J]. 中国现代手术学杂志, 2007, 11(2): 141-143
CHEN Xian, LIU Shui-qing, etc. Clinical Efficacy of Combined Pneumatic and Ultrasound Lithotripsy under Percutaneous Nephrolithotomy for Complicated Nephrolith [J]. Chinese Journal of Modern Operative Surgery. 2007, 11(2): 141-143
- [8] Agostini S, Dedola GL, Gabbriellini S, et al. A new percutaneous nephrostomy technique in the treatment of obstructive uropathy [J]. Radiol Med, 2003, 105(5-6): 454-461
- [9] Troxel SA, Low RK. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever [J]. J Urol, 2002, 168(4): 1348-1351
- [10] 于永刚, 廖松柏, 武英杰等. 肾盂恒压灌注对肾损伤的实验研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 5(21): 387-389
Yu Yong-gang, Liao Song-bai, Wu Ying-jie, etc. Experimental Study On The Kidney Damage By Constant Pressure Irrigation Into Renal Pelvis [J]. Journal of Clinical Urology, 2006, 5(21): 387-389
- [11] Shokeir AA, Shoma AM, Abubieh EA, et al. Recoverability of renal function after relief of acute complete ureteral obstruction: clinical prospective study of the role of renal resistive index [J]. Urology, 2002, 59: 5062-510
- [12] Rehman J, Monga M, Landman J et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths [J]. Urology, 2003, 61(4): 713
- [13] Sutherland D E, Jarrett T W. Surgical options in the management of ureteropelvic junction obstruction [J]. Current Urology Reports, 2009, 10(1): 23-28
- [14] Lin WT, Tsai CC, Chen CY, et al. Proteomic analysis of peritoneal dialysate fluid in patients with dialysis-related peritonitis [J]. Ren Fail, 2008, 30(8): 772-777
- [15] 王雪琴. 尿 Alb、 α_1 -m、 β_2 -mg 联检评估肾功能 [J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(2): 147
Wang Xue-qin. Joint Detection of ALB, α_1 -m, β_2 -m in Assessing Renal Functional [J]. Journal of Radioimmunology, 2008, 21(2): 147
- [16] Alapont Alacreu JM, Broseta Rico E, Pontones Moreno JL et al. Complications of ureteroscopy [J]. Acta Urol Esp, 2003, 27(9): 692
- [17] Kelly A, Healy, Kenneth Ogan. Pathophysiology and Management of Infectious Staghorn Calculi [J]. Urol Clin N Am, 2007, 34: 363-374