doi:10.11659/jjssx.09E022008

·综 述·

炎症标志物对上尿路腔内碎石术后全身炎症反应综合征的预测价值

张云梦[1],叶军明[2],叶启航[1] (1.赣南医学院第一临床医学院,江西 赣州 341000;2.赣南医学院第一附属医院麻醉科/赣州市麻醉学重点实验室,江西 赣州 341000)

[摘 要] 上尿路腔内碎石术是一种微创治疗方式,因其创伤小有利于患者术后康复,逐渐成为治疗泌尿系结石的首选方法。然而,随着这一术式的广泛开展,全身炎症反应综合征(SIRS)等并发症也越来越受到人们的关注。SIRS作为术后常见的并发症之一,若未给予积极治疗,会导致机体炎症反应失控和重要脏器损害。在全身炎症反应阶段,体内的多种炎症指标会发生急剧变化,不同时期血液中的炎症标志物的含量差异巨大。对这些指标的准确检测将有助于早期干预SIRS,避免严重的实质器官损伤,对改善接受上尿路腔内碎石术患者整体预后具有十分重要的意义。然而,目前关于单一指标和多种指标联合的预测效果未有明确报道;同时,联合预测时选择恰当且合适的炎症指标也是临床研究的重点。因此,本文旨在探讨炎症标志物对上尿路腔内碎石术后SIRS发生的预测价值,以期为选择合适的炎症指标准确监测术后SIRS的发生提供参考。

[关键词] 炎症标志物;上尿路腔内碎石术;全身炎症反应综合征

[中图分类号] R691.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-09-01

Predictive value of inflammatory markers for systemic inflammatory response syndrome after endoscopic lithotripsy for upper urinary tract stones

ZHANG Yun-meng[1], YE Jun-ming[2], YE Qi-hang[1] (1.First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi 341000, China; 2.Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University/Ganzhou Key Laboratory of Anesthesiology, Ganzhou Jiangxi 341000, China)

Abstract: Endoscopic lithotripsy for upper urinary tract stones is a minimally invasive treatment method, which is gradually becoming the first choice for the treatment of urinary stones because of its small trauma and good postoperative rehabilitation. However, with the widespread development of this surgery, complications such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) have attracted more and more attention. As one of the common postoperative complications, SIRS can lead to uncontrolled inflammation response and vital organs damage without active treatment. In the systemic inflammatory response stage, a variety of inflammatory indicators in the body will change dramatically and there are great differences in the contents of inflammatory indicator in blood at different periods. Accurate detection of these indicators will facilitate early intervention of SIRS, and avoid serious organ damage, which is of great significance for improving the overall prognosis of patients undergoing endoscopic lithotripsy for upper urinary tract stones. However, there is no clear report on the prediction effect of a single indicator or combination of multiple indicators at present; at the same time, the selection of appropriate and proper inflammatory indicators for joint prediction is a key point of clinical research. Therefore, this article aims to explore the predictive value of inflammatory indicators on the occurrence of SIRS after endoscopic lithotripsy for upper urinary tract stones, in order to provide a reference for selecting appropriate inflammatory indicators to accurately monitor the occurrence of SIRS after surgery.

Keywords: inflammatory indicators; endoscopic lithotripsy for upper urinary tract stones; systemic inflammatory response syndrome

泌尿系结石是一种病因复杂、发病率较高的全球性疾病。近年来,我国成年人泌尿系结石发生率逐渐上升,高达6.4%[1]。泌尿系结石可出现腰痛、肾区叩击痛、肾积水、尿路梗阻等临床表现,甚至可导致肾衰竭等,严重影响患者生活质量和生命安全。因此,及时清除结石以保护正常肾功能是必要的。随着微创技术及医疗设备的发展,经皮肾镜取石术、输尿管软镜取石术、输尿管硬镜取石术等上尿路腔内碎石术成为泌尿系结石的一线治疗手段。上尿路腔内碎石术可适用于单发和多发性结石、术后残留结石、复发结石等90%以上的上尿路结石[2],其较传统开放性手术具备更好的临床效果,且创伤小,患者术后恢复快,更有利于患者康复。但由于术中碎石产生大量的细菌和内毒素释放,并通过肾盂静脉、淋巴和肾小管回流进入血液循环,会触发全身炎症反应失调引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)[3]。以往研究仅仅探索简单的血液炎症标志物对患者的疾病状态及预后的影响[4-6]。目前,SIRS的发生机制尚不明确,临床上判断SIRS的实验室指标的敏感性和特异性偏低;因此,选择新的指标或

[通信作者] 叶军明,E-mail:yjm7798@sina.com

应用适当的联合指标来预测SIRS十分重要[7]。此外，为了降低上尿路腔内碎石术后SIRS发生率和病死率，确定其相关危险因素及预测因子并早期干预可能是其重要手段。本文通过探讨炎症标志物对上尿路腔内碎石术后SIRS发生的预测价值，并对SIRS发生相关影响因素进行总结，以期为该病的早期发现和预防提供参考。

1 炎症标志物

1.1 C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)

CRP是一种由肝细胞在炎症发生时产生的急性期反应物，参与炎症因子合成及炎症反应进展。在急性炎症过程中，CRP受促炎细胞因子白细胞介素6(interleukin 6,IL-6)调节，随着IL-6的升高，CRP在血浆中的水平也急剧升高到正常水平的数百倍。CRP在肥胖、衰老、阻塞性睡眠呼吸暂停和糖尿病等非感染性条件影响下也会升高。Bray等[8]的研究显示，CRP是先天免疫系统的组成部分，可作为感染的早期防御物，有助于补体和受损细胞结合，并增强巨噬细胞的吞噬作用。因此，CRP能够反映机体的炎症反应与感染情况。Ganesan等[5]的研究发现，术前CRP与经皮肾镜取石术后SIRS的发生相关，对预测SIRS具有一定价值，术前CRP>0.65 mg/dL预测术后SIRS发生的敏感性和特异性分别为51.4%、69.4%。CRP可在IL-6、肿瘤坏死因子-α等细胞因子调控下升高，并激活经典补体通路，加重机体局部或全身炎症反应，从而引发SIRS[9]。CRP在炎症过程中有重要的调节作用，随组织损伤、炎症反应而变化，对预测上尿路腔内碎石术后SIRS的发生有一定价值。

1.2 降钙素原(procalcitonin,PCT)

PCT是降钙素的前体物质，在健康人血清中水平极低，但当发生细菌感染或SIRS时PCT水平明显升高。Lin等[10]研究证实，血清PCT水平在细菌感染后3 h内开始升高，并在6~12 h达到峰值，半衰期为25~30 h。因此，PCT是一种判断细菌感染的新型炎症指标，可作为识别SIRS的早期炎症标志物。Wu等[11]的meta分析结果表明，在识别细菌感染方面，PCT的敏感性与CRP接近，但其特异性(90%)显著高于CRP(56%)。在SIRS动物模型中，PCT对评估SIRS及其严重程度具备一定价值。Nocera等[12]比较了健康马与SIRS阳性马随时间推移血浆PCT浓度的变化，结果显示，与SIRS阳性马相比，健康马的血浆PCT浓度较低，且PCT与SIRS相关。高向林等[13]探讨了PCT对经皮肾镜取石术后SIRS的早期诊断价值发现，SIRS手术组患者术后2 h PCT水平显著升高，PCT诊断经皮肾镜取石术后SIRS的敏感性和特异性分别为75.4%和87.6%；此外，PCT对SIRS的早期诊断及风险分层的敏感性和特异性较CRP、IL-6更高，这可能与感染后PCT在血清中的半衰期更长有关。也有报道称，动态监测血清PCT变化将有助于评估SIRS和脓毒症患者预后，PCT水平越高则患者预后越差[14]。因此，PCT可作为临床了解患者疾病严重程度的指标，持续监测PCT水平有助于临床抗菌药物的合理使用及治疗效果的评价。对于PCT在SIRS及严重感染中的病理生理机制，仍需进一步的研究探讨，以明确预测上尿路腔内碎石术后发生SIRS的PCT浓度。

1.3 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)

ESR是在指定时间段内随机抽取的抗凝血液样本的血浆中红细胞下落或沉降的速率，可作为炎症反应的间接测量值。ESR受到多种免疫和非免疫因素的影响，包括红细胞质量和数量的改变及各种血浆蛋白数量的变化。ESR在炎症过程初期不会迅速变化，在炎症发生24~48 h开始上升，并随着炎症消退而缓慢下降，相比其他急性期反应物，ESR恢复更慢，甚至需要数周才能完全恢复正常[15]。Ganesan等[5]研究证实，术前ESR与经皮肾镜取石术后SIRS的发生相关，且该研究发现在尿培养阴性患者中，*ROC*曲线分析显示术前ESR预测经皮肾镜取石术后SIRS发生的截断值为6.5 mm/h，术前ESR>6.5 mm/h预测SIRS发生的敏感性、特异性和阴性预测值分别为70.4%、61.5%和80.0%。这可能是在急性炎症反应过程中，血液中炎症反应物质迅速增多，从而在不同程度上促进了红细胞聚集进而导致ESR升高。基于ESR在炎症过程中的变化，连续测量ESR有助于预测上尿路腔内碎石术后SIRS的发生及炎症程度。

1.4 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor,suPAR)

suPAR作为一种新型炎症标志物，能够反映体内免疫激活程度和炎症水平，其是尿激酶型纤溶酶原激活物受体被各种因子分裂后释放到血液中的可溶性产物[16]。研究发现，SIRS患儿的血清suPAR水平显著高于正常儿童；*ROC*曲线显示：suPAR诊断SIRS的曲线下面积、最佳截断值、敏感性、特异性、阴性预测值和阳性预测值分别为0.978、3.8 ng/mL、96%、96%、96%和96%[17]。还有研究发现，suPAR是诊断脓毒症的良好生物标志物，可反映脓毒症的严重程度[18]。曾勉等[19]探讨了suPAR在脓毒症的诊断及病情评估中的价值，结果发现SIRS患者suPAR水平明显高于健康人群，且suPAR水平越高，病情越严重。suPAR能评估感

染的严重程度。suPAR主要在中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等免疫活性细胞中表达，这些细胞均与炎症的发生相关，并参与SIRS的形成[17]。suPAR在SIRS和脓毒症的诊断和预后方面具有较高的价值，是一个具有开拓意义的实验室指标，可提高SIRS及感染诊断的准确性。

1.5 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)和淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio,LMR)

白细胞在炎症和免疫中起重要作用，中性粒细胞和单核细胞是先天性免疫系统的关键参与者，中性粒细胞通过抑制免疫细胞的活性来抑制免疫反应，且是首个在炎症急性期向炎症部位迁移的炎症细胞。淋巴细胞计数可反映患者的免疫状况，随着炎症的进展，患者免疫系统功能下降，大量T淋巴细胞受到抑制甚至凋亡。同时，各种抗炎细胞因子释放到血液中会导致免疫抑制和T淋巴细胞增殖活性降低[20]。淋巴细胞在免疫系统中起核心作用，T淋巴细胞有助于介导免疫反应，而B淋巴细胞负责体液免疫中抗体的产生[21]。血小板作为炎症刺激物参与炎症反应的过程，其活化后可促使血管通透性因子产生，血管通透性增加，还可促进白细胞趋化以参与炎症过程。目前，术前炎症标志物变化与上尿路腔内碎石术后感染相关并发症发生的关系尚未阐明，且鉴于术后SIRS复杂的发生机制，多种血液炎症标志物联合检测可能是更准确的诊断方法[22]。

NLR、PLR和LMR是全身炎症的新型生物标志物，与免疫反应密切相关，作为简单且易测的血液炎症标志物，引发了国内外学者的关注和研究，并在临床得到了广泛应用[4]。Sen等[23]首次评估了NLR在结石中的作用，其构建的*ROC*曲线显示，NLR预测经皮肾镜取石术后SIRS发生的截断值为2.50，NLR>2.5的患者SIRS发生率高于NLR<2.5的患者，且NLR敏感性较白细胞计数高。NLR作为上尿路腔内碎石术后SIRS发生的预测指标，不同研究中其预测SIRS发生的最佳截断值不同。Bai等[24]采用*ROC*曲线分析发现，术前NLR预测输尿管软镜取石术后SIRS发生的最佳截断值为2.61。NLR预测的截断值差异可能是由于纳入研究的患者来自不同的群体，而不同群体中血液生物标志物等平均值及正常参考范围存在差异[25]。Kriplani等[26]研究发现，NLR升高(*OR*=1.6，95%*CI*：1.22~2.24)、PLR升高(*OR*=1.008，95%*CI*：1.002~1.014)和LMR降低(*OR*=1.3，95%*CI*：1.03~1.56)是经皮肾镜取石术后SIRS发生的独立危险因素；*ROC*曲线分析显示，术前NLR预测经皮肾镜取石术后SIRS的最佳截断值为2.03，敏感性为82%，特异性为31%；术前PLR预测的最佳截断值为110.62，敏感性为80.2%，特异性为50.5%；LMR预测的最佳截断值为3.23，敏感性为83.9%，特异性为42%。Hwang等[27]认为，NLR的升高与血浆促炎性细胞因子IL-1、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12等水平有关，这些细胞因子在组织微环境中积累可导致机体炎症反应失控。炎症反应失控可通过降低淋巴细胞的活性来抑制免疫反应，而血小板富含促炎剂，能够释放活性炎症代谢产物[28]，并参与全身炎症的放大过程，诱导中性粒细胞分泌多种炎症因子，加重炎症反应[20]。术前较高的NLR、PLR和较低的LMR可作为上尿路腔内碎石术后SIRS发生的预测指标，为临床术前制定治疗方案提供依据。此外，基于血液的炎症标志物可以从外周血标本的常规全血细胞计数中统计，且是常规测量，并且与CRP、PCT和ESR等其他生物标志物相比，检验成本更低[6]。然而，最佳截断值的差异限制了这些标志物在临床实践中的应用，因此需要更全面的前瞻性、多中心的研究加以证实。

1.6 全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)

SII是一种新的炎症指数，其在炎症过程中升高，SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数[29]。Peng等[30]探讨了术前SII预测经皮肾镜取石术后SIRS发生的价值，结果发现SII、NLR、LMR是经皮肾镜取石术后SIRS发生的独立预测因子；*ROC*曲线显示，术前SII预测经皮肾镜取石术后SIRS发生的曲线下面积为0.782，高于NLR(0.671)、LMR(0.734)和PLR(0.617)，其敏感性为79.63%，特异性为73.93%。因此，SII是一种基于三种循环免疫细胞的新型生物标志物，较NLR、PLR、LMR预测上尿路腔内碎石术后SIRS发生的敏感性和特异性高，预测优势更明显，更能准确判断上尿路腔内碎石术患者的预后情况。

1.7 预后营养指数(prognostic nutritional index,PNI)

PNI是一种基于血清白蛋白水平和淋巴细胞数量的炎症标志物，定义为血清白蛋白值(g/L)+5×外周血淋巴细胞总数(×10^9/L)，一定程度上反映了宿主营养和免疫状况[31]。低PNI患者营养低下造成的免疫力减弱，易造成炎症反应失控而引起SIRS。Xu等[32]研究发现，在接受经皮肾镜取石术的556例患者中，有123例(22.1%)患者术后发生SIRS；多因素*Logistic*回归分析显示，PNI(*OR*=0.559，95%*CI*：0.338~0.924)是经皮肾镜取石术后SIRS发生的独立预测因子，PNI预测SIRS发生的最佳截断值为49。因此，PNI可用于评估患者术前营养状况及手术风险。PNI最初用于评估接受消

化道疾病手术患者的免疫状态和营养状况,目前已逐渐应用于根治性肾切除术等其他非消化系统手术的预后评估,其对上尿路腔内碎石术后SIRS发生的预测价值有待进一步研究。

1.8 格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score,GPS)和高灵敏度改良格拉斯哥预后评分(hs-mGPS)

GPS是根据患者血清CRP和白蛋白的正常与否进行评分所得的指标,综合考虑了CRP和白蛋白的状况,在一定程度上可反映炎症反应和营养消耗。为提高GPS评估机体状况的准确性,hs-mGPS被提出。Xu等[32]研究结果表明,hs-mGPS与经皮肾镜取石术后SIRS的发生有关,CRP和白蛋白联合检测能预测预后和SIRS的发生。GPS和hs-mGPS已被用来评估食管癌、胃癌等各种癌症的预后,而肿瘤的生长与炎症反应密切相关[33]。但GPS与SIRS发生的关系待进一步探究。

2 总结

脓毒症是上尿路腔内碎石术后严重的并发症之一。近年来,因脓毒症而死的患者持续增加。SIRS作为脓毒症发生的前兆,早期诊断尤为重要。目前研究确定炎症标志物对上尿路腔内碎石术后SIRS的发生有一定预测价值,但针对炎症标志物预测术后SIRS发生的最佳截断值不同研究结果不同,限制了其临床应用。因此,确定统一的截断值的方法仍需进一步研究。选择合适、简便的指标联合检测可能是未来预测术后SIRS发生的重要方式,可用于识别高危患者,以便临床早期干预和治疗。

[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(1):109-116. doi:10.1111/bju.13828.

[2] Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection[J]. Anesth Analg, 2020, 131(6):1693-1707. doi:10.1213/ANE.0000000000005175.

[3] Liu C, Zhang X, Liu Y, et al. Prevention and treatment of septic shock following mini-percutaneous nephrolithotomy: a single-center retrospective study of 834 cases[J]. World J Urol, 2013, 31(6): 1593-1597. doi:10.1007/s00345-012-1002-2

[4] Wang J, Zhang F, Jiang F, et al. Distribution and reference interval establishment of neutral-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(9):e23935. doi:10.1002/jcla.23935.

[5] Ganesan V, Brown RD, Jimenez JA, et al. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate predict systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy[J]. J Endourol, 2017, 31(7):638-644. doi:10.1089/end.2016.0884.

[6] Tang K, Liu H, Jiang K, et al. Predictive value of preoperative inflammatory response biomarkers for metabolic syndrome and post-PCNL systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85612-85627. doi: 10.18632/oncotarget.20344.

[7] Zhao JJ, Lou XL, Chen HW, et al. Diagnostic value of decoy receptor 3 combined with procalcitonin and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for sepsis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2018, 23:22. doi:10.1186/s11658-018-0087-z.

[8] Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine[J]. WMJ, 2016, 115(6):317-321.

[9] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. Front Immunol, 2018, 9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.

[10] Lin W, Huang H, Wen J, et al. The predictive value of procalcitonin for early detection of infection in elderly type 2 diabetes mellitus[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(4):343-348. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.015.

[11] Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(9): 3034-3042. doi:10.1002/art.34512.

[12] Nocera I, Bonelli F, Vitale V, et al. Evaluation of plasmatic procalcitonin in healthy, and in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) negative or positive colic horses[J]. Animals (Basel), 2021, 11(7):2015. doi:10.3390/ani11072015.

[13] 高向林,吴振声,何宇晖,等. 降钙素原对经皮肾镜取石术后全身炎症反应综合征早期诊断的价值研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(1): 14-16. doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.01.004.

[14] Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2014, 4(3):195-199. doi:10.4103/2229-5151.141356.

[15] Litao MK, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice[J]. Pediatr Ann, 2014, 43(10):417-420. doi:10.3928/00904481-20140924-10.

[16] Tsai PK, Tsao SM, Yang WE, et al. Plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor level as a predictor of the severity of community-acquired pneumonia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(6):1035. doi:10.3390/ijerph16061035.

[17] Sirinoglu M, Soysal A, Karaaslan A, et al. The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(1):17-22. doi:10.1016/j.jiac.2016.08.015.

[18] Zeng M, Chang M, Zheng H, et al. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(3): 375-380. doi:10.1016/j.ajem.2015.11.004.

[19] 曾 勉,常敏婵,何婉媚,等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在脓毒症的诊断价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(7): 772-778. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.07.018.

[20] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.