

输尿管结石合并急性肾盂肾炎患者进展为尿脓毒症的危险因素

刘霞明¹ 檀立端² 王娴¹ 董旭萌¹ 刘小宇¹ 陈治国²

[摘要] **目的:**探讨输尿管结石合并 APN 患者进展为尿脓毒症的危险因素,为临床识别高危患者提供线索。**方法:**回顾性收集 2014 年 8 月—2022 年 11 月期间承德市中心医院收治的输尿管结石合并 APN 患者的临床资料,根据患者是否发生脓毒症组分为病例组和对照组,分别对性别、年龄、BMI、既往病史、结石特点、实验室资料、APACHE II 评分等影响因素进行单因素分析,并对单因素分析中具有统计学意义的变量进行多因素分析。**结果:**输尿管结石合并 APN 患者发生尿脓毒症的比例为 42.5%。单因素分析发现结石最大长径、结石最大横径、血 WBC、Lymph#、Neut#、Neut%、Hb、RDW、PLT、MPV、血 Na⁺、PT、PTA、INR、ALB、TBIL、DBIL、SCR、尿培养、NLR、RPR、MLR、RAR、APACHE II 评分等差异具有统计学意义($P < 0.05$);多因素分析发现结石最大长径 >10.0 mm($P = 0.026$)、TBIL >20.4 $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.003$)、SCR >106 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.001$)、PLT 较低($P < 0.001$)、RAR($P = 0.018$)以及 APACHE II 评分($P = 0.001$)较高是输尿管结石合并 APN 患者进展为尿脓毒症的独立危险因素。**结论:**输尿管结石合并 APN 患者发生尿脓毒症的比例为 42.5%。在输尿管结石合并 APN 的患者中,结石较大、TBIL、SCR、RAR 以及 APACHE II 评分较高、PLT 较低是其进展为尿脓毒症的独立危险因素。

[关键词] 输尿管结石;急性肾盂肾炎;尿脓毒症;危险因素;红细胞分布宽度与白蛋白比值

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.08.004

[中图分类号] R473.6 **[文献标志码]** A

Risk factors for urosepsis in patients with ureteral calculi complicated with acute pyelonephritis

LIU Xiaming¹ TAN Liduan² WANG Xian¹ DONG Xumeng¹
LIU Xiaoyu¹ CHEN Zhiguo²

(¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China; ²Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Central Hospital)

Corresponding author: CHEN Zhiguo, E-mail: chenzhiguo1210@126.com

Abstract Objective: To explore the risk factors of urosepsis in patients with ureteral calculi complicated with APN and to provide clues for clinical identification of high-risk patients. **Methods:** Clinical data of patients with ureteral calculi complicated with APN treated in Chengde Central Hospital during the period of August 2014 to November 2022 were collected retrospectively. Patients with sepsis were divided into case group and control group according to whether sepsis occurred. Univariate analysis was performed on sex, age, BMI, previous medical history, stone characteristics, laboratory data, APACHE II score and other influencing factors, and multivariate analysis was performed on the statistically significant variables in univariate analysis. **Results:** The incidence of urinary sepsis in patients with ureteral calculi complicated with APN was 42.5%. In the univariate analysis, variables have statistically significant in maximum length diameter, maximum transverse diameter, blood leukocyte count, Lymph#, Neut#, Neut%, Hb, RDW, PLT, MPV, serum sodium, PT, PTA, INR, ALB, TBIL, DBIL, creatinine, urine culture, NLR, RPR, MLR, RAR, APACHE II scores. Multifactorial analysis revealed that maximum stone length >10.0 mm($P = 0.026$), total bilirubin >20.4 $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.003$), creatinine >106 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.001$), lower platelet count($P < 0.001$), RAR($P = 0.018$), and higher APACHE II score($P = 0.001$) were independent risk factors for progression to urosepsis in patients with ureteral calculi complicated with APN. **Conclusion:** The percentage of patients with ureteral calculi complicated with APN who developed urosepsis was 42.5%. In patients with ureteral stones combined with APN, larger stones, higher total bilirubin as well as

¹承德医学院研究生学院(河北承德,067000)

²承德医学院第二附属医院承德市中心医院急诊科

通信作者:陈治国,E-mail:chenzhiguo1210@126.com

creatinine, RAR, and APACHE II scores, and lower PLT were independent risk factors for progression to urinary sepsis.

Key words ureteral calculi; acute pyelonephritis; urosepsis; risk factors; red blood cell distribution width to albumin ratio

急性肾盂肾炎(acute pyelonephritis, APN)是一种临床常见的泌尿系感染,最新研究显示美国女性中 APN 年发病率为 15% 到 17%^[1]。APN 大致分为单纯性 APN 和复杂性 APN 两种。单纯性 APN 被定义为发生在正常生殖道的 APN,复杂性 APN 被定义为发生在与宿主有关的因素(如潜在的糖尿病)或与尿路有关的特定解剖或功能异常(如梗阻)泌尿道异常患者的感染^[2]。输尿管结石所致的 APN 是复杂性 APN 最常见的病因之一,临床上并不少见^[3],一旦处理不及时,极易发展为尿脓毒症,病死率高达 26%^[4-5]。目前的研究关注点多集中在上尿路结石减压后进展为尿脓毒性休克的危险因素^[6-7]、上尿路结石术后进展为尿脓毒症的危险因素^[8-9]、上尿路结石合并 APN 患者进展为尿脓毒性休克的危险因素^[10-11]。研究组查阅资料,尚未见到关于输尿管结石合并 APN 患者进展为尿脓毒症的危险因素的研究。因此,本研究旨在通过分析输尿管结石合并 APN 患者的临床资料,寻找其进展为尿脓毒症的危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析承德市中心医院 2014 年 8 月—2022 年 11 月期间收治的输尿管结石合并 APN 的患者共 134 例,发生脓毒症的患者 57 例(42.5%)为病例组,未发生脓毒症的患者 77 例(57.5%)为对照组。男 19 例(14.2%),女 115 例(85.8%)。年龄 18~87 岁,中位年龄 56 岁。BMI 17.6~40.4 kg/m²,中位 BMI 24.7 kg/m²。

既往史包括高血压病 55 例(41.0%),糖尿病 38 例(28.4%),冠心病 10 例(7.5%),既往泌尿系结石手术史 23 例(17.2%)。尿培养结果中,阴性 74 例(55.2%),阳性 60 例(44.8%)。其中大肠埃希菌 40 例(29.9%),肺炎克雷伯杆菌 8 例(6.0%),奇异变形杆菌 4 例(3.0%),屎肠球菌 2 例(1.5%),白假丝酵母菌 1 例(0.7%),粪肠球菌 1 例(0.7%),近平滑假丝酵母菌 1 例(0.7%),解链食子酸链球菌 1 例(0.7%),阴沟肠杆菌 1 例(0.7%),弗劳地枸橼酸杆菌 1 例(0.7%)。

1.2 纳入标准

①通过泌尿系超声、泌尿系 CT 平扫、静脉尿路造影等影像学资料确诊为输尿管结石;②符合 APN 的诊断标准^[12],即满足以下 2 条或 2 条以上情况:a. 临床表现:腋温 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 或寒战等全身症状。b. 查体:肾区叩击痛或肋脊角压痛阳性。c. 实

实验室检查:尿路刺激征(包括以下两种或两种以上症状:排尿困难、尿频、尿急或耻骨上疼痛),以及脓尿(中段尿沉渣中每高倍镜下白细胞超过 5 个)或中段尿细菌培养菌落计数 $> 10^4$ CFU/mL,且培养出的微生物 ≤ 2 种。③以序贯(脓毒症相关)器官衰竭评分系统(sequential organ failure assessment, SOFA)评分快速增加,累计 ≥ 2 分为脓毒症的诊断标准^[13]。

1.3 排除标准

①输尿管结石体积较小,未导致明显上尿路梗阻,无明显肾积水者;②除外其他急性慢性感染性疾病、恶性肿瘤、免疫功能障碍、严重肝肾疾病及心脑血管疾病、血液系统疾病者;③实验室或影像学资料缺失者。

1.4 方法

本研究在回顾文献、充分讨论及咨询专家的基础上设计、修改并选取以下危险因素:①一般资料:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、既往泌尿系结石手术史、高血压病史、糖尿病史、冠心病史;②结石相关资料:结石部位、结石患侧、是否合并同侧肾结石、结石最大长径及最大横径;③实验室相关资料:血白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(HCT)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板(PLT)、平均血小板体积(MPV)、淋巴细胞绝对值(Lymph #)、单核细胞绝对值(Mono #)、中性粒细胞绝对值(Neut #)、中性粒细胞百分数(Neut %)、血 Na⁺、血 K⁺、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、血肌酐(SCR)、尿酮体、尿潜血、尿亚硝酸盐、尿 WBC、尿糖、尿培养;④衍生指标:中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、红细胞分布宽度与血小板比值(RPR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、红细胞分布宽度与白蛋白比值(RAR)、APACHE II 评分。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布的以 $\bar{X} \pm S$ 表示,不符合正态分布的以四分位数间距表示。计数资料采用频数、百分比进行描述。组间比较采用 *t* 检验、非参数检验、 χ^2 检验。单因素分析存在统计学差异的变量纳入多因素 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者发生脓毒症的单因素分析

单因素回归分析显示,差异具有统计学意义的危险因素分别是结石最大长径、结石最大横径、血 WBC、Lymph #、Neut #、Neut%、Hb、RDW、PLT、MPV、血 Na⁺、PT、PTA、INR、ALB、TBIL、DBIL、SCR、尿培养、NLR、RPR、MLR、RAR、A-PACHE II 评分($P < 0.05$);差异无统计学意义的危险因素是性别、年龄、BMI、既往有结石手术史、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病、结石部位、结石患侧、合并同侧肾结石、Mono #、HCT、血 K⁺、APTT、FIB、尿潜血、尿亚硝酸盐、尿 WBC、PLR($P > 0.05$)。见表 1~4。

表 1 两组患者一般资料的单因素分析

项目	例(%)		$t/F/\chi^2$	P
	脓毒症组 (57 例)	非脓毒症组 (77 例)		
性别			2.136	0.144
男	11(19.3)	8(10.4)		
女	46(80.7)	69(89.6)		
年龄/岁			1.760	0.185
<60	29(50.9)	48(62.3)		
≥60	28(49.1)	29(37.7)		
BMI/(kg/m ²)			0.674	0.412
<24.0	27(47.4)	31(40.3)		
≥24.0	30(52.6)	46(59.7)		
结石手术史			0.318	0.573
有	11(19.3)	12(15.6)		
无	46(80.7)	65(84.4)		
高血压			0.724	0.395
有	21(36.8)	34(44.2)		
无	36(63.2)	43(55.8)		
糖尿病			0.105	0.746
有	17(29.8)	21(27.3)		
无	40(70.2)	56(72.7)		
冠心病			0.687	0.407
有	6(10.5)	4(5.2)		
无	51(89.5)	73(94.8)		

2.2 两组患者发生脓毒症的多因素分析

以患者是否发生脓毒症为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的 26 个变量作为自变量,使用向前似然比进行回归分析,进入回归方程的变量有结石最大长径(赋值:≤10.0 mm=0, >10.0 mm=1)、PLT、TBIL(赋值:≤20.4 μmol/L=0, >20.4 μmol/L=1)、SCR(赋值:≤106 μmol/L=0, >106 μmol/L=1)、RAR、APACHE II 评分是输尿管结石合并 APN 术前进展为脓毒症的独立危险因

素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

对上述 6 个独立危险因素进行共线性诊断,结果显示 VIF 分别为 1.041, 1.178, 1.030, 1.396, 1.098, 1.328, 根据 $VIF \geq 5$ 提示变量间存在多重共线性的判断标准^[14],提示上述 6 个独立危险因素均不存在多重共线性问题。

表 2 两组患者结石相关资料的单因素分析

项目	例(%)		$t/F/\chi^2$	P
	脓毒症组 (57 例)	非脓毒症组 (77 例)		
结石部位			0.958	0.619
上段	35(61.4)	52(67.5)		
中段	6(10.5)	9(11.7)		
下段	16(28.1)	16(20.8)		
结石患侧			2.963	0.085
左侧	33(57.9)	33(42.9)		
右侧	24(42.1)	44(57.1)		
同侧肾结石			0.001	0.992
有	23(40.4)	31(40.3)		
无	34(59.6)	46(59.7)		
最大长径/mm			5.466	0.019
≤10.0	32(56.1)	58(75.3)		
>10.0	25(43.9)	19(24.7)		
最大横径/mm			6.356	0.012
≤6.5	23(40.4)	48(62.3)		
>6.5	34(59.6)	29(37.7)		

2.3 预测模型的建立

根据多因素回归分析及赋值结果,最终得出输尿管结石合并 APN 患者发生脓毒症的风险因素预测模型为: $\text{Logit}(P) = -18.971 + 1.908 \times \text{结石最大长径} - 0.028 \times \text{PLT} + 4.113 \times \text{TBIL} + 5.061 \times \text{SCR} + 10.550 \times \text{RAR} + 0.583 \times \text{APACHE II 评分}$ 。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示 $P = 0.751$,提示模型拟合良好。采用 ROC 曲线评估预测模型得分与患者发生脓毒症的区分能力,结果显示该模型 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.980(95%CI: 0.961~0.999, $P < 0.001$),以约登指数最大值(0.870)选取预测模型临界值(0.390),此时 ROC 曲线的灵敏度为 0.95、特异度为 0.92(图 1)。

3 讨论

脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,当泌尿系统感染伴有全身炎症症状、器官功能障碍症状和持续低血压并伴有组织缺氧时,即可诊断为尿脓毒症^[2]。尿脓毒症主要病因是尿路梗阻,尿路结石、肿瘤、感染、先天性畸形或外科手术等均可导致尿路梗阻,其中以

输尿管结石最为常见^[2,15]。输尿管结石合并 APN 是泌尿外科最为凶险的疾病之一,可在极短时间内发展为尿脓毒症和脓毒性休克,病死率高达 13.6%~43.2%^[16-17]。然而尿脓毒症的病理机制

尚不明确,在深入探究其机制的同时,分析输尿管结石合并 APN 患者术前进展为尿脓毒症危险因素,为临床鉴别高危患者提供依据有着极其重要的意义。

表3 两组患者实验室相关资料的单因素分析

 $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75}), \text{例}(\%)$

项目	脓毒症组(57例)	非脓毒症组(77例)	$t/F/\chi^2$	P
血常规				
WBC/($\times 10^9/L$)	15.5 \pm 6.9	13.0 \pm 4.6	-2.304	0.023
Lymph#/($\times 10^9/L$)	0.68(0.38,0.87)	1.01(0.61,1.46)	1271.000	<0.001
Mono#/($\times 10^9/L$)	0.73(0.36,0.97)	0.67(0.50,1.00)	2131.500	0.777
Neut#/($\times 10^9/L$)	13.40 \pm 6.48	10.92 \pm 4.36	-2.506	0.014
Neut%	89.6(86.5,91.8)	84.6(80.9,88.2)	1162.000	<0.001
Hb/(g/L)	116(106,126)	122(114,131)	1697.000	0.025
HCT/(L/L)	0.351 \pm 0.052	0.364 \pm 0.049	1.562	0.121
RDW/%	13.4(12.3,14.9)	12.3(11.4,13.7)	1638.000	0.012
PLT/($\times 10^9/L$)	135 \pm 63	224 \pm 78	7.070	<0.001
MPV/fL	8.6(7.8,9.5)	7.9(7.3,8.7)	1540.500	0.003
血 Na ⁺ /(mmol/L)	136(133,138)	138(136,140)	1469.000	0.001
血 K ⁺ /(mmol/L)	3.40(3.10,3.95)	3.47(3.06,3.78)	2165.500	0.896
PT/s	13.1(12.4,14.6)	12.5(11.8,13.5)	1596.500	0.007
PTA/%	79(72,89)	86(77,95)	1636.000	0.012
INR	1.15(1.09,1.27)	1.10(1.03,1.18)	1562.500	0.004
APTT/s	30.0(28.0,32.7)	29.3(27.5,30.9)	1866.000	0.139
FIB/(g/L)	5.73(4.22,7.17)	4.90(4.33,6.45)	2024.500	0.444
ALB/(g/L)			8.524	0.004
≤ 30	36(63.2)	29(37.7)		
> 30	21(36.8)	48(62.3)		
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)			6.964	0.008
≤ 20.4	41(71.9)	69(89.6)		
> 20.4	16(28.1)	8(10.4)		
DBIL/($\mu\text{mol/L}$)			9.284	0.002
≤ 6.8	38(66.7)	68(88.3)		
> 6.8	19(33.3)	9(11.7)		
SCR/($\mu\text{mol/L}$)			64.617	<0.001
≤ 106	14(24.6)	71(92.2)		
> 106	43(75.4)	6(7.8)		
尿潜血			0.234	0.629
$< 2+$	17(29.8)	26(33.8)		
$\geq 2+$	40(70.2)	51(66.2)		
尿亚硝酸盐			1.927	0.165
阴性	35(61.4)	56(72.7)		
阳性	22(38.6)	21(27.3)		
尿 WBC			0.532	0.466
$< 2+$	18(31.6)	29(37.7)		
$\geq 2+$	39(68.4)	48(62.3)		
尿培养			8.874	0.003
阳性	34(59.6)	26(33.8)		
阴性	23(40.4)	51(66.2)		

表 4 两组患者衍生指标的单因素分析

项目	脓毒症组(57例)	非脓毒症组(77例)	$t/F/\chi^2$	$M(P_{25}, P_{75})$ P
NLR	20.88(12.42,28.27)	10.54(6.23,14.55)	1066.000	<0.001
PLR	211.11(126.32,302.89)	211.17(146.02,314.12)	2049.000	0.513
RPR	0.10(0.08,0.16)	0.06(0.04,0.07)	749.000	<0.001
MLR	1.02(0.55,1.52)	0.68(0.37,1.14)	1533.500	0.003
RAR	0.45(0.39,0.52)	0.39(0.34,0.53)	1425.500	0.001
APACHE II 评分	9(8,14)	6(5,9)	898.000	<0.001

表 5 输尿管结石合并 APN 患者发生脓毒症的多因素分析结果

影响因素	β	P	OR	95%CI
结石最大长径	1.908	0.026	6.738	1.250~36.335
PLT	-0.028	<0.001	0.972	0.959~0.986
TBIL	4.113	0.003	61.101	4.040~924.203
SCR	5.061	<0.001	157.749	15.933~1 561.823
RAR	10.550	0.018	38 164.832	6.319~230 491 354.100
APACHE II 评分	0.583	0.001	1.791	1.254~2.558
常量	-18.971	<0.001	<0.001	-

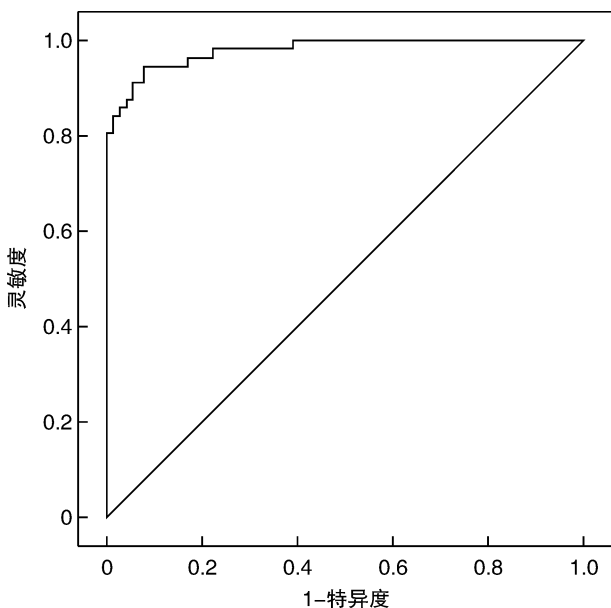


图 1 输尿管结石合并 APN 患者发生脓毒症诊断预测模型 ROC 曲线

迄今为止,国内外多项研究^[18-19]均发现结石负荷较大是上尿路结石患者尿脓毒症的独立危险因素。本研究发现输尿管结石长径>10.0 mm 的患者进展为尿脓毒症概率是结石≤10.0 mm 的患者的 6.738 倍,与上述结论一致。这可能与以下原因有关:较大的结石导致的嵌顿、梗阻较为严重,造成输尿管黏膜损伤^[1];结石的形成与细菌的存在互为因果,较大的结石中储存的细菌相对较多,结石引起梗阻时,容易引起细菌大量聚集,这可能会增加细菌逆行性感染的概率,理论上还会减少肾脏血流导致抗生素无法到达感染部位^[20-21];此外,抗生素

很难渗透到尿路结石中,并且尿路结石中的细菌并非常见的大肠埃希菌,使得经验性用药效果不佳^[22],从而增加了尿脓毒症的风险。但也有部分研究^[7,16]并未发现结石大小与尿脓毒症之间存在相关性,考虑造成上述差异的原因之一可能为各试验研究对象纳入标准和实验设计方法的异质性。

本研究发现尿脓毒症患者的 PLT 显著低于未发生尿脓毒症的患者,进一步分析发现 PLT 较低是输尿管结石合并 APN 术前进展为尿脓毒症的独立危险因素,与既往研究结论一致^[23-24]。在正常状态下,机体内源性凝血与抗凝处于一种平衡状态。当感染较为严重时,大量的促炎因子会导致体内凝血因子产生过多、天然抗凝剂产生减少并被大量消耗,从而导致体内凝血功能障碍、DIC 的发生。在此过程中,活化的 PLT 被大量消耗以及免疫抑制等原因导致 PLT 大量减少,这是脓毒症常见的表现之一^[25]。Christensen 等^[26]的动物试验表明,细菌毒素如 HlyA 等通过使 RBC 等产生孔道释放 ATP 入血,提高血液中 ATP 的含量,随后激活 PLT 表面 P2Y1 等受体,导致 PLT 的大量激活,引起血管内凝血及微血栓形成,从而导致 PLT 大量减少;当持续使用血小板 P2Y1 受体抑制剂时,可改善急性脓毒症期间小鼠的存活率。进一步研究发现虽然抑制了 P2Y1 受体,改善了 PLT 的减少,但血管内凝血并没有减少,该研究组推测 PLT 的减少可能不仅仅是血管内凝血和微血栓形成的结果,尚存在其他途径导致 PLT 的减少。综上所述,PLT 与脓毒症关系密切,PLT 可在一定程度上反映脓毒症的严重程度。然而,脓毒症的发病机制较

为复杂,目前对脓毒症的发现只是冰山一角,脓毒症与PLT之间的关系需进一步研究。

目前已有多项研究^[27-28]发现脓症患者TBIL水平较高,并且TBIL与脓症患者病情严重程度及预后有很大关系。本研究单因素分析中,与无尿脓毒症组相比,尿脓毒症组患者TBIL、DBIL显著升高,进一步行多因素分析发现TBIL是尿脓毒症的独立危险因素,与上述研究结论一致。从机制上分析,转录因子FXR(farnesoid X receptor, FXR)和FOXA2(factor Forkhead box A2, FOXA2)在维持肝细胞多药抗性蛋白2(multidrug resistance protein2, MRP2)的顶端表达中起着关键作用,而MRP2在各种病理生理条件下将胆红素葡萄糖醛酸排入胆汁是预防高胆红素血症的关键^[29]。生理条件下,FXR是维持MRP2表达的关键因素,而FOXA2由于与FXR的表达存在冲突以及受到胰岛素的抑制而独立于MRP2表达^[29]。同时FXR也是一种抑制糖异生的核受体,可增加胰岛素分泌、增强胰岛素的灵敏度,参与血糖的调节^[30]。在急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)的患者中,SIRS较为常见,为了保持重要器官,维持较高的血糖水平就显得较为重要,而此时抑制FXR有利于维持正常的血糖供应^[29]。同时,在SIRS患者中,胰高血糖素和TNF- α 的升高诱导FOXA2的表达,从而维持MRP2的正常表达^[29]。当ALF患者合并感染时,细菌产生的内毒素等可使FOXA2磷酸化,抑制MRP2的表达,从而引起高胆红素血症^[29]。因此,当患者TBIL升高以DBIL升高为主时,应高度怀疑脓毒症的发生,应及时采取干预措施,密切关注患者病情变化。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症最常见和最严重的并发症^[31]。据统计,脓症患者AKI发病率高达75.5%,病死率高达62.1%^[31-32]。脓毒症AKI的核心机制是机体对感染调节失控引起的微循环障碍、继发性肾小管上皮细胞死亡或急性肾小管坏死^[33]。SCR作为反映肾功能的常见标志物之一,在判断肾损害严重程度及预后方面具有重要价值^[27]。本研究中脓毒症组患者SCR水平较高,多因素分析发现SCR $>106\mu\text{mol/L}$ 是尿脓毒症的独立危险因素,与多项研究结果一致^[27-28]。研究表明,几种机制可能参与了脓毒症的发病过程。当模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRRs)如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)等识别病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMP)、组织损伤相关的分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMP)时,会触发级联反应,激活NF- κB ,诱导机体产生TNF- α 、IL-1 β 、趋化因子和其他ROS等促炎细胞因子,抑制IL-4、

IL-10等抗炎因子的产生,并进一步激活特异性免疫反应,当上述免疫反应过度激活时,引起肾脏内广泛的细胞及血管损伤^[25-33]。脓毒症改变了肾脏的微循环,使得肾小管周围毛细血管显著减少,导致肾小管细胞缺氧及ATP产生显著减少^[33]。机体可通过溶酶体降解途径清理受损的内部细胞器和细胞质成分,如线粒体,该途径可触发抗炎反应和组织修复,对维持机体正常的生命活动具有重要意义。在AKI期间,坏死细胞的清除受到抑制,导致持续的肾脏炎症,从而引起肾功能持续恶化和不良预后^[33-34]。

RDW是反映RBC体积异质性的参数,属于血常规中的一项常见检查项目,在大多数医疗机构均可检测。研究表明,RDW是一种强大的生物学标记物,RDW联合病史、体征、辅助检查等其他因素,可对包括脓毒症在内的多项疾病的发生及预后均有着可靠的预测价值^[35-36]。这可能是由于炎症、氧化应激等造成骨髓损伤,使RBC生成受到影响,导致RDW的升高;并且RDW值较高的患者红细胞变形能力降低,影响微循环血流,导致组织缺氧加重^[37]。血浆ALB通常反映机体的营养状况,然而,越来越多的研究发现ALB在维持血管内皮的稳定性、运输载体、抗炎、抗氧化、体液分布等方面发挥着重要的调节作用^[38-39]。国外一项前瞻性研究^[40]发现,与未发生脓毒症的患者相比,脓症患者ALB合成能力水平相似,但ALB清除率显著增强,导致脓症患者血浆ALB较低。因此,使用ALB治疗多种疾病以及判断预后也就不足为奇了。本研究单因素分析发现RDW、ALB、RAR在两组间差异均有统计学意义,多因素分析发现RAR是脓毒症的独立危险因素,而RDW、ALB未能进入多因素分析,表明衍生指标RAR预测脓毒症发病率的能力可能比单一的RDW、ALB价值更好。目前关于RAR的研究较少,有限的几项研究主要集中在心血管疾病、呼吸系统疾病方面,且对疾病预测能力及预后判断方面效果均优于单一指标^[41-43]。因此,我们推测RAR可能是一种潜在的生物标志物。

由年龄、急性生理评分(acute physiology score, APS)和慢性健康评分3个部分组成的A-PACHE II评分系统是当前应用较为广泛和权威的危重疾病评分系统^[44]。既往多项研究表明,A-PACHE II评分可以有效地评估患者疾病的危重程度、指导临床治疗,并且对包括脓毒症在内的多种疾病所致的危重患者的预后具有较高的预测价值^[45-46]。本研究发现APACHE II评分是尿脓毒症的独立危险因素,APACHE II评分每升高1分,患者尿脓毒症的发生率就增加1.8倍,表明A-PACHE II评分可较好地评估输尿管结石合并

APN 的严重程度。因此,当输尿管结石患者合并 APN 时,应密切关注患者的 APACHE II 评分,及早采取措施,预防脓毒症的发生。

本研究尚有一些局限性:第一,由于本研究属于回顾性研究,从医院电子病例系统中获取的部分信息可能是不准确的;一些炎症标志物如 PCT、CRP 等也因此未能纳入本研究当中,这可能会影响研究结果。第二,患者发病到入院的时间以及院外是否接受过抗生素治疗未被分析,这可能对研究结果造成一定的影响。第三,本研究属于单中心的研究,样本量有限,且缺乏外部验证。因此,接下来需要进行前瞻性、多中心、大样本的研究来验证我们的研究结果。

综上所述,输尿管结石合并 APN 患者术前发生尿脓毒症的风险高达 42.5%,并且结石最大长径 > 10.0 mm、TBIL > 20.4 $\mu\text{mol/L}$ 、SCR > 106 $\mu\text{mol/L}$ 、PLT 较低、RAR 以及 APACHE II 评分较高是此类患者进展为尿脓毒症的独立危险因素。对有危险因素的患者,应警惕尿脓毒症的风险,早期识别并及时干预对阻止尿脓毒症的发生至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis [M]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2023, StatPearls Publishing LLC, 2023.
- [2] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections[J]. 2023.
- [3] Yoo KH, Choi T, Lee HL. Blood culture for complicated acute pyelonephritis with ureteral stone: are they unnecessary? [J]. Infect Dis (Lond), 2019, 51(1): 75-76.
- [4] Umbehr MH, Müntener M. [Urinary stone disease-size isn't all that matters][J]. Ther Umsch, 2021, 78(5): 215-221.
- [5] Grossmann NC, Schuettfort VM, Betschart J, et al. Risk factors for concomitant positive midstream urine culture in patients presenting with symptomatic ureterolithiasis[J]. Urolithiasis, 2022, 50(3): 293-302.
- [6] Srougi V, Moscardi PR, Marchini GS, et al. Septic Shock Following Surgical Decompression of Obstructing Ureteral Stones; A Prospective Analysis [J]. J Endourol, 2018, 32(5): 446-450.
- [7] Lu X, Zhou B, Hu D, et al. Emergency decompression for patients with ureteral stones and SIRS: a prospective randomized clinical study[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 965-972.
- [8] Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, et al. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease; a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS) [J]. Curr Urol Rep, 2020, 21(4): 16.
- [9] Jarry É, Garot M, Marlière F, et al. Predictive factors of postoperative septic complications after flexible ureteroscopy for urinary stones [J]. Prog Urol, 2022, 32(2): 85-91.
- [10] Yamamichi F, Shigemura K, Kitagawa K, et al. Comparison between non-septic and septic cases in stone-related obstructive acute pyelonephritis and risk factors for septic shock: A multi-center retrospective study [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(11): 902-906.
- [11] Kakinoki H, Tobu S, Kakinoki Y, et al. Risk Factors for Uroseptic Shock in Patients with Urolithiasis-Related Acute Pyelonephritis [J]. Urol Int, 2018, 100(1): 37-42.
- [12] Abi Tayeh G, Safa A, Sarkis J, et al. Determinants of pyelonephritis onset in patients with obstructive urolithiasis [J]. Urologia, 2022, 89(1): 100-103.
- [13] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [14] Yue S, Li S, Huang X, et al. Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Septic Shock [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 9367873.
- [15] 王友铭, 许长宝, 王晓甫, 等. 河南省泌尿系结石住院患者流行病学特点及分析 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(6): 458-463.
- [16] Lee SH, Choi T, Choi J, et al. Differences between Risk Factors for Sepsis and Septic Shock in Obstructive Urolithiasis [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(43): e359.
- [17] Jeon K, Na SJ, Oh DK, et al. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: a multicenter cohort study in Korea [J]. Acute Crit Care, 2019, 34(3): 179-191.
- [18] Pietropaolo A, Geraghty RM, Veeratterapillay R, et al. A Machine Learning Predictive Model for Post-Ureteroscopy Urosepsis Needing Intensive Care Unit Admission: A Case-Control YAU Endourology Study from Nine European Centres [J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 388.
- [19] Liu M, Zhu Z, Cui Y, et al. Correction to: The value of procalcitonin for predicting urosepsis after mini-percutaneous nephrolithotomy or flexible ureteroscopy based on different organisms [J]. World J Urol, 2022, 40(2): 529-535.
- [20] Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, et al. Campbell - Walsh - Wein Urology [M]. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- [21] 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.
- [22] Kino M, Hayashi T, Hino D, et al. Patients' poor per-

- formance status is an independent risk factor for urosepsis induced by kidney and ureteral stones[J]. *Urolithiasis*,2021,49(5):477-484.
- [23] Zhao L,Zhao L,Wang YY,et al. Platelets as a prognostic marker for sepsis: A cohort study from the MIMIC-III database[J]. *Medicine(Baltimore)*,2020,99(45):e23151.
- [24] Jiang L,Lin SH,Wang J,et al. Prognostic values of procalcitonin and platelet in the patient with urosepsis[J]. *Medicine(Baltimore)*,2021,100(27):e26555.
- [25] Jacobi J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury[J]. *Am J Health Syst Pharm*,2022,79(5):329-337.
- [26] Christensen MG,Johnsen N,Skals M,et al. Prevention of P2 Receptor-Dependent Thrombocyte Activation by Pore-Forming Bacterial Toxins Improves Outcome in A Murine Model of Urosepsis[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(16):5652.
- [27] Efat A,Shoeib S,Ebrahim E,et al. Impact of indirect bilirubin and uric acid on outcomes of sepsis-associated acute kidney injury(sAKI)[J]. *Int Urol Nephrol*,2022,54(11):3009-3016.
- [28] Wu Y,Huang S,Chang X. Understanding the complexity of sepsis mortality prediction via rule discovery and analysis:a pilot study[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*,2021,21(1):334.
- [29] Wang S,Feng R,Wang SS,et al. FOXA2 prevents hyperbilirubinaemia in acute liver failure by maintaining apical MRP2 expression[J]. *Gut*,2023,72(3):549-559.
- [30] Wagner M,Zollner G,Trauner M. Nuclear receptors in liver disease[J]. *Hepatology(Baltimore, Md)*,2011,53(3):1023-1034.
- [31] Yue S,Li S,Huang X,et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. *J Transl Med*,2022,20(1):215.
- [32] de Oliveira FS,Freitas FG,Ferreira EM,et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock[J]. *J Crit Care*,2015,30(1):97-101.
- [33] Kuwabara S,Goggins E,Okusa MD. The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2022,17(7):1050-1069.
- [34] Poston JT,Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. *BMJ*,2019,364:k4891.
- [35] Wang TH,Hsu YC. Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor and Its Comparison with Lactate in Patients with Sepsis[J]. *Diagnostics(Basel)*,2021,11(8):1474.
- [36] Deniz M,Ozgun P,Ozdemir E. Relationships between RDW, NLR, CAR, and APACHE II scores in the context of predicting the prognosis and mortality in ICU patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2022,26(12):4258-4267.
- [37] Bujak K,Wasilewski J,Osadnik T,et al. The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease:A Review of the Pathophysiology[J]. *Dis Markers*,2015,2015:824624.
- [38] Pstras L,Waniewski J,Lindholm B. Transcapillary transport of water, small solutes and proteins during hemodialysis[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):18736.
- [39] Bihari S,Bannard-Smith J,Bellomo R. Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion[J]. *Crit Care Resusc*,2020,22(3):257-265.
- [40] Omiya K,Sato H,Sato T,et al. Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study[J]. *Crit Care*,2021,25(1):436.
- [41] Ertekin B,Acar T. The Relationship Between Prognosis and Red Cell Distribution Width(RDW)and RDW-Albumin Ratio(RAR)in Patients with Severe COVID-19 Disease[J]. *Int J Gen Med*,2022,15:8637-8645.
- [42] Ni Q,Wang X,Wang J,et al. The red blood cell distribution width-albumin ratio:A promising predictor of mortality in heart failure patients-A cohort study[J]. *Clin Chim Acta*,2022,527:38-46.
- [43] Jian L,Zhang Z,Zhou Q,et al. Red Cell Distribution Width/Albumin Ratio: A Predictor of In-Hospital All-Cause Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction in the ICU[J]. *Int J Gen Med*,2023,16:745-756.
- [44] Huang Y,Jiang S,Li W,et al. Establishment and Effectiveness Evaluation of a Scoring System-RAAS (RDW, AGE, APACHE II, SOFA) for Sepsis by a Retrospective Analysis[J]. *J Inflamm Res*,2022,15:465-474.
- [45] Lorente L, Martín MM, Argueso M, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*,2021,40(1):100777.
- [46] Kharaba A,Algethamy H,Hussein MA,et al. Predictors of survival from Acinetobacter in Saudi Arabian intensive care units:A prospective, one-year, six-city, ten-center cohort study[J]. *J Infect Public Health*,2022,15(6):677-684.

(收稿日期:2023-06-06)