

·述评·

对于肾盂输尿管连接部梗阻病因和治疗的 认识与争议

张潍平 杨 洋 汪添益

肾盂输尿管连接部梗阻(Ureteropelvic junction obstruction, UPJO)是常见的小儿先天性泌尿系统畸形。伴随产前超声的进步,UPJO的产前检出率得以提高,引起了家长和小儿泌尿外科医生的广泛关注。尽管过去几十年来对UPJO从胚胎学、解剖学、形态学以及病理学等方面进行了大量研究,特别是其病因研究取得了一定进展,但其确切病因及治疗原则与方法仍存在争议。

一、病因学研究

1. 内源性因素:先天性UPJO通常由内源性因素引起,最常见的是肾盂输尿管连接部狭窄。有组织病理学研究显示,正常肾盂输尿管连接部(Ureteropelvic junction, UPJ)松散的、不规则的螺旋形肌纤维被异常的纵形肌纤维或纤维组织取代,这导致UPJ处正常蠕动波消失,使尿液自肾盂进入近端输尿管受限^[1]。

在对UPJO病因的进一步研究中,Solari等首先报道UPJ部Cajal间质细胞(ICC)密度降低与UPJO发病有关,病理学检查结果也证实正常儿童UPJ处Cajal间质细胞与内层纵行肌纤维平行,并与神经元关系密切,这提示Cajal间质细胞参与神经信号传导并调控输尿管肌层蠕动。而UPJO患儿UPJ部位纤维化明显,因此认为Cajal间质细胞数量减少与输尿管蠕动的变化有密切关系^[2]。然而,目前对Cajal间质细胞在UPJO发病中的作用仍存在争议,不少研究结果显示UPJO患儿与正常儿童比较,UPJ处Cajal间质细胞分布无统计学差异^[3]。

近年来,有研究表明血小板源生长因子受体- α 阳性(PDGFR α^+)细胞可能在UPJO发病中起重要作用。PDGFR α^+ 细胞所表达SK3通道,可通过调控嘌呤来抑制神经传递。Hunziker等^[4]研究发现PDGFR α^+ 细胞在UPJO组与对照组中分布并无差异,然而UPJO组中SK3通道在PDGFR α^+ 细胞中表达较对照组明显减少。因此,PDGFR α^+ 细胞可能在神经传递和输尿管蠕动收缩机制中起重要作用。

随着基因诊断的兴起,关于UPJO的遗传学研究逐渐增多。Miranda等^[5]研究发现具有明显家族史的UPJO患者可表现出常染色体显性或隐性遗传,符合单基因遗传病的特征,可能与单个基因的突变有关。Vivante等^[6]通过UPJO家系研究发现TBX18基因突变与UPJO发病关系密切。Touichi等^[7]在此基础上进一步研究发现UPJO患儿肾盂输尿管交界处平滑肌纤维细胞存在自噬异常,说明肾盂输尿管交界处组织自噬异常导致了平滑肌纤维减少,进而导致UPJO。亦有文献报道TBX18基因所调控的蛋白通路BMP4(bone morphogenetic protein 4)可调节DMH1的产生,从而诱导平滑肌纤维细胞自噬增强,可能是BMP4下降致肾盂输尿管交界处平滑肌纤维减少的发生机制。

其他内源性因素包括:肾盂输尿管连接部息肉或瓣膜、高位输尿管开口、尿石症、恶性肿瘤等。

2. 外源性因素:迷走血管或副血管压迫肾盂输尿管连接部是外源性UPJO最常见的原因。解剖学上认为迷走血管或副血管在UPJ或邻近输尿管前横行跨过,造成机械性梗阻。有学者认为在胎儿发育过程中,旁分泌的介质可能导致迷走血管或副血管迁移至UPJ处进而导致UPJO。但迷走血管或副血管是否造成原发性UPJO的病因仍存在争论。Tuna Mut等^[8]研究发现在UPJ处起搏器活动、间隙连接和纤维化程度方面,内源性UPJO患者与外源性UPJO患者之间没有显著差异。Madeline等对^[9]136例迷走血管或副血管压迫导致UPJO的患者进行病理学研究,结果显示较单纯内源性UPJO患者并无差别。

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.06.001

基金项目:1.北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(编号:DFL20151102);2.北京市医院管理局“扬帆计划”(编号:ZYLX201709);3.北京市自然科学基金(编号:7172073)

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科,Email:zhangwpp@163.com

3. 继发性 UPJO:UPJO 亦可能继发于膀胱输尿管反流。膀胱输尿管反流可能导致上尿路扩张,进而导致近端输尿管伸长、扩张甚至扭曲,从而继发 UPJO。因此,临床上对存在反复发热、输尿管扩张的高风险人群需进行膀胱输尿管反流筛查,以尽早发现 UPJO^[10]。

二、治疗方法与争议

(一) 治疗方法

手术治疗 UPJO 的目的是解除梗阻和改善肾功能,既往手术方式主要是开放性肾盂成形术,随着腹腔镜、机器人等新兴技术的出现及应用,UPJO 外科治疗方式得以迅速发展。

1. 开放肾盂成形术(open pyeloplasty, OP):离断式肾盂成形术主要指 Anderson-Hynes 肾盂成形术,此术式的特点是裁剪肾盂,切除肾盂输尿管狭窄处及肌细胞发育异常的部位;劈开远端输尿管,与肾盂下极做斜面吻合,使吻合口宽阔、低位、呈漏斗形,恢复其蠕动能力;这是治疗先天性 UPJO 的金标准,手术成功率可达 90% 以上^[11,12]。

2. 腹腔镜肾盂成形术(laparoscopic pyeloplasty, LP):①传统腹腔镜肾盂成形术。近年来,随着微创技术的发展,腹腔镜肾盂成形术已经得到广泛认可,在腹腔镜技术成熟的医院,其手术成功率与开放手术相当,远期效果甚至超过开放手术,逐渐成为治疗 UPJO 的新的常规手术方式。Kojima 等^[13]对成人和儿童腹腔镜肾盂成形术进行比较,认为手术成功率 >90%,两组术后并发症、平均手术时间无差异,但儿童肾盂前后径减少更明显。对于年龄较小的儿童, Penn 等^[14]进行了一项前瞻性临床随机对照试验,结果表明 LP 与 OP 相比手术成功率无差异,住院费用相似,LP 组手术时间稍长,但术后恢复快,总体住院时间缩短。最新研究发现对于 <1 岁的婴幼儿 UPJO,LP 治疗也是非常安全有效的^[15]。手术入路主要包括经腹腔和腹膜后两种方式。经腹腔途径可以获得较大的操作空间和良好视野,容易剪裁肾盂、留置双 J 管和缝合打结,但操作中有引起腹腔内脏器及血管副损伤的可能;后腹腔镜离断肾盂成形术方法安全可靠,充分体现了腹腔镜手术的微创优势,但存在操作空间狭小、解剖不清晰的缺点。②单孔腹腔镜肾盂成形术。单孔腹腔镜肾盂成形术只需在脐部做一个约 2 cm 的切口,所有腹腔镜器械仅通过一个操作通道进入体内。一项关于单孔腹腔镜与传统腹腔镜肾盂成形术综合评估的前瞻性临床随机对照试验发现两者手术成功率相同(95%),且失血量、输血率及住院时间上无明显差异,单孔腹腔镜平均手术时间较长,但恢复正常活动时间短,术后视觉模拟评分较低和镇痛药的使用较少,取得了良好的美容效果和较高的满意度^[16]。这种新兴技术有望成为治疗 UPJO 的一种可选择的微创手术方式。

3. 机器人辅助腹腔镜肾盂成形术(Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty, RP):近几年来达芬奇机器人系统在泌尿外科腹腔镜手术中得到了广泛的应用,得益于其放大的 3D 视野、运动缩放、机械手臂精确缝合、较短的学习曲线以及包含传统腹腔镜技术的优点等^[17]。Traumann 等^[18]近期报道了 60 例 UPJO 成人患者行机器人辅助腹腔镜肾盂成形术,手术成功率高达 98%。Cundy 等^[19]进行的一项 Meta 分析认为在儿童患者中机器人辅助腹腔镜较开放肾盂成形术可以减少住院时间、镇痛要求、术中失血量,但这是以更高的费用及手术时间为代价的。Autorino 等^[20]研究发现机器人及腹腔镜肾盂成形术在成年患者中较儿童患者优势更明显,因此在降低其成本前提下,RP 很可能成为未来微创手术的首选术式。

4. 是否留置支架管:单纯肾盂成形术后是否需常规放置支架管作外引流或内引流一直存在争议。近年来国内多主张以放置双 J 管进行支撑和内引流,利用其管腔内引流和管周围引流的作用,保证引流通畅,降低尿外渗、防止吻合口扭曲狭窄。但是,诸多国外文献报道不放置任何支架管也取得较大的成功,特别对于儿童患者^[21]。而最近报道的一项临床随机对照试验研究发现肾盂成形术后仅放置肾造瘘管与仅放置双 J 管对肾功能恢复及尿液引流效果是一致的^[22]。

(二) 治疗原则争议

对于 UPJO 患者,目前尚没有检查能够明确诊断输尿管一定存在梗阻。其治疗原则目前临床医生参考的是国外指南,尤其是欧洲小儿泌尿外科指南。在国内尚缺乏大样本多中心的前瞻性队列研究。

利尿性肾核素显像检查是能够反映肾功能及积水严重性的一项检查。常用的显像剂包括 MAG3、Tc-EC 或 DTPA。由于利尿性肾核素显像结果受很多因素影响,为了标准化该项技术,使各个机构的检查以及各个检查之间具有可比性,1992 年 SFU 和儿童核医学委员会发表了“*Well-tempered Diuresis Renogram*”指

南,制定了利尿性肾核素显像检查的标准,包括检查前及检查中水化、检查时留置尿管、患者体位、数据的采集和分析、利尿剂应用的时间、兴趣区的选择。对于双侧重度肾积水,由于没有正常的对侧肾脏,利尿性肾核素显像检查对分肾功能不能提供精确数据。对于巨大肾积水,如果患儿没有足够水化或者过早注射利尿剂,会导致肾图曲线不准确,且对于重度肾积水患者的肾脏功能容易被高估。由于利尿性肾核素显像存在这些内在缺陷,临床应用该检查时应该标准化,并且需要系列检查,特别是系列超声检查以共同判断是否存在梗阻。

UPJO 手术技术非常简单、成熟,手术效果稳定,目前争议最多的是手术指征和手术年龄,由于国内外缺乏大样本的临床随机对照研究,导致缺乏足够证据来明确。比较一致的手术适应证包括:①UPJO 并发疼痛或感染;②肾动态显像分肾功能 $<35\%\sim 40\%$;③保守治疗后患肾功能下降 $>10\%$ 。建议指征:彩超提示胎儿肾积水3级以上(胎儿超声协会 SFU),超声检查患肾肾盂前后径 $>20\text{ mm}$,并合并肾盏扩张^[23]。

对于月龄3个月以内的患者,绝对手术指征是:①孤立肾重度积水;②肾积水程度很重,影响呼吸或者消化系统功能;③有破裂危险。其他的患者尽量选择定期复查。新生儿和婴幼儿不同年龄段对于麻醉和手术以及手术后护理的接受条件不一样,手术条件也不一样,而且即使随诊观察,病人的肾功能损失很小。由于肾核素扫描对于3个月之内的病人检查结果不可靠,故不建议以此为标准来评判手术指征。总之,大部分UPJO病人可以随诊观察,且存在缓解的可能^[15]。

参考文献

- 1 Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study[J]. Br J Urol, 1978, 50(3):145-152. DOI:10.1111/j.1464-410x.1978.tb02790.x.
- 2 Senol C, Onaran M, Gurocak S, et al. Changes in Cajal cell density in ureteropelvic junction obstruction in children [J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(2):89. e1-e5. DOI:10.1016/j.jpuro.2015.08.010.
- 3 Apoznanski W, Koleda P, Wozniak Z, et al. The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(3):607-612. DOI:10.1007/s11255-013-0454-7.
- 4 Hunziker M, O'Donnell AM, Puri P, et al. Platelet-derived growth factor receptor alpha-positive cells: a new cell type in the human ureteropelvic junction[J]. Pediatr Res, 2017, 82(6):1080-1087. DOI:10.1038/pr.2017.193.
- 5 Miranda DM, Dos Santos AC, Sarubi HC, et al. Association of angiotensin type 2 receptor gene polymorphisms with ureteropelvic junction obstruction in Brazilian patients[J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(11):714-720. DOI:10.1111/nep.12308.
- 6 Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J, et al. Mutations in TBX18 Cause Dominant Urinary Tract Malformations via Transcriptional Dysregulation of Ureter Development[J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(2):291-301. DOI:10.1016/j.ajhg.2015.07.001.
- 7 Wu J, Yu Z, Su D. BMP4 Protects Rat Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells from Apoptosis by PI3K/AKT/Smad1/5/8 signaling [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(8):13738-13754. DOI:10.3390/ijms150813738.
- 8 Mut T, Acar Ö, Oktar T, et al. Intraoperative inspection of the ureteropelvic junction during pyeloplasty is not sufficient to distinguish between extrinsic and intrinsic causes of obstruction: Correlation with histological analysis[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(4):223. e1-6. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.02.016.
- 9 Cancian M, Pareek G, Caldamone A, et al. Histopathology in Ureteropelvic Junction Obstruction With and Without Crossing Vessels [J]. Urology, 2017, 107:209-213. DOI:10.1016/j.urology.2017.05.013.
- 10 Weitz M, Schmidt M. To screen or not to screen for vesicoureteral reflux in children with ureteropelvic junction obstruction: a systematic review[J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(1):1-9. DOI:10.1007/s00431-016-2818-3.
- 11 Chang SJ, Hsu CK, Hsieh CH, et al. Comparing the efficacy and safety between robotic-assisted versus open pyeloplasty in children: a systemic review and meta-analysis[J]. World J Urol, 2015, 33(11):1855-1865. DOI:10.1007/s00345-015-1526-3.
- 12 陈超, 杨体泉, 苏成, 等. 支架管外引流与双J管内引流在小儿离断式肾盂成形术中的应用比较[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(1):34-38. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.011.
Chen C, Yang TQ, Su C, et al. Comparison of the effect of external stent and double-J tube internal drainage in Anderson-Hynes Pyeloplasty[J]. J Clin Ped Sur, 2014, 13(1):34-38. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.011.
- 13 Kojima Y, Umemoto Y, Mizuno K, et al. Comparison of laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in adults and children: lessons learned[J]. J Urol, 2011, 185(4):1461-1468. DOI:10.1016/j.juro.2010.11.048.

- 14 Penn HA, Gatti JM, Hoestje SM, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty in children: preliminary report of a prospective randomized trial[J]. J Urol, 2010, 184(2): 690-695. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.062.
- 15 García-Aparicio L, Blazquez-Gomez E, Martin O, et al. Anderson-hynes pyeloplasty in patients less than 12 months old. Is the laparoscopic approach safe and feasible? [J]. J Endourol, 2014, 28(8): 906-908. DOI: 10.1089/end.2013.0704.
- 16 Tugcu V, Ilbey YO, Sonmezay E, et al. Laparoendoscopic single-site versus conventional transperitoneal laparoscopic pyeloplasty: A prospective randomized study[J]. Int J Urol, 2013, 20(11): 1112-1117. DOI: 10.1111/iju.12126.
- 17 Redy MN, Nerli RB. The Laparoscopic Pyeloplasty: Is there a role in the age of robotics? [J]. Urol Clin North Am, 2015, 42(1): 43-52. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.09.004.
- 18 Traumann M, Kluth LA, Schmid M, et al. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in adults: Excellent long-term results of primary pyeloplasty [J]. Urology A, 2015, 54(5): 703-708. DOI: 10.1007/s00120-014-3654-6.
- 19 Cundy TP, Harling L, Hughes-Hallett A, et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children[J]. BJU Int, 2014, 114(4): 582-594. DOI: 10.1111/bju.12683.
- 20 Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, et al. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2014, 65(2): 430-452. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.053.
- 21 Helmy T, Blanc T, Paye-Jaouen A, et al. Preliminary experience with external ureteropelvic stent: alternative to double-J stent in laparoscopic pyeloplasty in children[J]. J Urol, 2011, 185(3): 1065-1070. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.056.
- 22 Garg RK, Menon P, Narasimha Rao KL, et al. Pyeloplasty for hydronephrosis: Issues of double J stent versus nephrostomy tube as drainage technique[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2015, 20(1): 32-36. DOI: 10.4103/0971-9261.145444.
- 23 Tekul S, Dogan HS, Kocvara H, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology [EB/OL]. [2017-12-10]. http://uroweb.org/wp-content/uploads/21-Paediatric-Urology_2017_web.pdf

(收稿日期: 2018-05-25)

本文引用格式: 张潍平, 杨洋, 汪添益. 对于肾盂输尿管连接部梗阻病因和治疗的认识与争议[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.06.001.

Citing this article as: Zhang WP, Yang Y, Wang TY. Recent advances in the etiology and treatment of uteropelvic junction obstruction[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.06.001.

·消息·

第一届发展中国家儿科论坛暨国际脑瘫联盟大会通知(第一轮)

在国家卫健委国际交流与合作中心、商务部培训中心、国家外专局等支持下,由湖南省儿童医院和发展中国家儿童健康协作网主办,国际脑瘫联盟、国际早产联盟、临床小儿外科杂志协办的“第一届发展中国家儿科论坛暨国际脑瘫联盟大会”定于2018年9月14日至16日在湖南长沙召开。本次论坛以“合作共享,发展创新”为主题,将围绕“新生儿救治、儿童预防保健与早期发展、早产儿管理、儿童常见疾病防治、神经发育、出生缺陷”等发展中国家面临的主要儿童健康问题展开交流探讨。会议邀请了来自世界卫生组织(WHO)、联合国儿童基金会(UNICEF)、国际早产联盟等国际组织专家、亚洲和非洲卫生部长及官员、发展中国家儿科协作网代表、国内外知名儿科专家共商儿童健康发展。本次会议为国家级Ⅰ类继续医学教育项目,授予10学分。

会议报到时间:9月14日8:00-22:00,会议时间:9月15日至9月16日,报到及会议地点:湖南佳兴世尊酒店(湖南省长沙市岳麓区金星中路247号)。本次会议会务费800元/人,研究生700元/人。8月14日前办理报名并缴费者会务费700元/人。住宿及交通费用自理。联系人:罗寒露 电话:13548580591,丁向:电话:18774951426,邮箱:28866222@qq.com,地址:湖南省儿童医院国际合作交流部。请于9月10日前报名。银行账户名称:湖南锐智国际会议展览服务有限公司,开户行:中信银行股份有限公司长沙分行,账号:8111601011500219471