

茚地那韦治疗 HIV 感染人群中泌尿系结石成分分析及发病风险研究*

杜勇超, 唐智旺, 李南南

(长沙市第一医院 泌尿外科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 探讨人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染人群中服用茚地那韦与泌尿系结石发病的相关性, 分析研究服用茚地那韦与服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物患者的结石成分差异, 为 HIV 感染患者泌尿系结石临床防治提供参考。**方法** 回顾性分析自 2016 年 7 月至 2023 年 1 月长沙市第一医院收治的 1 150 例 HIV 感染者的临床资料, 分为服用茚地那韦组 (观察组) 与服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物组 (对照组), 比较两组泌尿系结石发病率, 并收集 180 例结石标本进行结石成分分析, 分析比较两组结石成分构成及差异。**结果** 观察组泌尿系结石发病率高于对照组 ($P<0.05$); 两组结石成分均以草酸钙类为主, 在磷酸钙类、磷酸铵镁、尿酸类结石分布上比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但观察组草酸钙类结石少于对照组, 茚地那韦药物结石多于对照组 ($P<0.05$); 两组在结石治疗 6 个月后复发率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 服用茚地那韦治疗 HIV 感染会增加泌尿系结石发病风险, 其药物性结石, 即茚地那韦结石发生率高于其他药物组, 可根据结石成分分析结果, 制定个体化防治方案, 如服药时水化尿液等重要举措, 以降低结石复发率, 提高治疗效果。

关键词: 茚地那韦; 人类免疫缺陷病毒; 泌尿系结石; 结石成分分析; 发病风险

中图分类号: R691.4

Composition and risk of urolithiasis in HIV infected individuals treated with indinavir*

DU Yongchao, TANG Zhiwang, LI Nannan

(Department of Urology, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the correlation between the use of indinavir and the incidence of urolithiasis in human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals, and analyze the differences in stone composition between patients taking indinavir and those taking other anti-HIV retroviral drugs, so as to provide reference for the clinical prevention and treatment of urolithiasis in HIV infected patients. **[Methods]** The clinical data of 1150 HIV infected patients admitted to the First Hospital of Changsha from July 2016 to January 2023 were retrospectively analyzed. They were divided into two groups: the treatment group with indinavir (observation group) and the treatment group with other anti-HIV retroviral drugs (control group). The incidence rate of urolithiasis in the two groups were compared. Totally 180 stone samples were collected for calculus composition analysis, and the composition and difference of calculus composition between the two groups were analyzed. **[Results]** The incidence rate of urolithiasis in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Both groups of stones were mainly composed of calcium oxalate, and there was no significant difference in the distribution of calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, and uric acid stones ($P>0.05$). However, the observation group had fewer calcium oxalate stones compared with the control group, and the number of indinavir induced stones was significantly increased compared with the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the recurrence rate between the two groups after 6 months of stone treatment ($P>0.05$). **[Conclusion]** Taking indinavir to treat HIV infection increases the risk of urinary tract stones. The composition and recurrence rate of stones are not significantly different from those of patients taking other anti HIV drugs. Therefore, personalized prevention and treatment plans should be developed based on the analysis of stone components to reduce stone recurrence rate and improve treatment effectiveness. However, the incidence of drug-induced stones, namely indinavir stones,

收稿日期: 2023-11-12

* 基金项目: 湖南省科技厅临床医疗技术创新引导项目 (2020SK53001)

[通信作者] 李南南, E-mail: lnnurology@126.com; Tel: 0731-84667545

is higher than that of other drug groups. Hydrating urine during medication is an important measure to reduce the recurrence of urinary system stones.

Keywords: indinavir; human immunodeficiency virus; urolithiasis; analysis of calculus composition; risk of disease

泌尿系结石是泌尿外科的常见疾病，在泌尿外科住院患者中占居首位，严重影响人们的身体健康。人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者因其自身免疫功能缺陷，容易出现泌尿道梗阻、感染，继发泌尿系结石^[1]。目前对 HIV 逆转录病毒的治疗药物有三大类：核苷类反转录酶抑制剂（NRTI）、非核苷类反转录酶抑制剂（NNRTI）和蛋白酶抑制剂（PI）。茚地那韦（indinavir）是 PI 的代表药物之一^[2]。国外报道^[3]显示，服用茚地那韦可明显增加泌尿系结石的发病率，尿石症在一般人群中的发病率约为 1%~5%，而在服用茚地那韦的患者中发病率为 3%~20%，呈明显上升趋势。针对 HIV 患者服用茚地那韦治疗后合并泌尿系结石的患者，目前国内较少有流行病学和结石成分分析的相关报道。

长沙市第一医院现为湖南省成人 HIV 感染人群定点医院，本研究通过回顾性分析自 2016 年 7 月至 2023 年 1 月医院收治的满足条件的 HIV 感染者的临床资料，探索服用茚地那韦与泌尿系结石发病的相关性；并收集长沙市第一医院 HIV 感染合并泌尿系结石患者的结石标本，通过红外光谱法结石成分分析技术进行分析，研究服用茚地那韦与服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物患者的结石成分差异，以期分析 HIV 感染人群中茚地那韦对泌尿系结石发病影响及相关危险因素，为防治结石提供个体化策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集自 2016 年 7 月至 2023 年 1 月在长沙市第一医院就诊的 1 150 例 HIV 感染者的病例资料。纳入标准：①年龄≥18 岁，性别不限；②经省级以上疾病预防控制中心确诊为 HIV 感染患者；③服用茚地那韦或其他抗 HIV 逆转录病毒药物史，服药时间≥1 个月；④均曾行泌尿系相关影像学检查，如腹部 B 超、CT、肾、输尿管及膀胱平片（KUB）、静脉肾盂造影（IVP）等检查。排除标准：①年龄<18 岁；②服用抗 HIV 逆转录病毒药物前已诊断为泌尿系结石者；③服用以上药物时间<1 个月；④影像学诊断为解剖异常，如马蹄肾、重复肾、肾盂输尿管连接部梗阻（UPJO）、尿流改

道等。

将纳入病例根据是否服用茚地那韦分为两组，服用茚地那韦的患者 472 例为观察组，服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物的患者 678 例为对照组。观察组男 274 例，女 198 例；年龄 20~76 岁，平均（47.53±5.84）岁。对照组男 390 例，女 288 例；年龄 20~75 岁，平均（46.81±5.34）岁。两组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。本研究经长沙市第一医院伦理委员会批准（伦理审批号：2021 伦审【临研】第 24 号）。

1.2 方法

1.2.1 服用茚地那韦与服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物患者的结石成分差异分析 上述 1 150 例 HIV 感染者中经影像学诊断为泌尿系结石并经手术治疗（输尿管镜碎石术、输尿管软镜碎石术、经皮肾镜碎石术、膀胱镜下碎石术）及保守治疗（药物排石及体外冲击波碎石）取得结石标本 180 例，将收集的结石标本利用红外光谱法结石分析仪进行结石成分分析得出结石成分。

1.2.2 结石成分分析方法 应用蓝莫德（天津）科学仪器有限公司结石红外光谱自动分析系统进行泌尿系结石成分分析。步骤如下：①用蒸馏水对结石进行清洁后，放入 70~100℃烘箱内烘干。②取约 1 mg 尿路结石样品粉末与事先充分干燥的 200 mg 纯溴化钾进行充分的混合，再研磨。③将混合物烘培 10~30 min，再取出后压片机加压，制成半透明片，迅速置入红外光谱槽中扫描。最后电脑根据光谱特征峰绘制光谱图后自动解析和报告结石成分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计数资料用百分率（%）表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者泌尿系结石的发病率比较

1 150 例 HIV 感染者中经影像学诊断为泌尿系结石者共 226 例（19.65%），其中观察组 472 例患者中诊断为泌尿系结石者 124 例，占观察组的 26.27%，对照组 678 例患者中诊断为泌尿系

结石者 102 例，占对照组的 15.04%。观察组泌尿系结石发病率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=22.213$, $P<0.001$)。见表 1。

表 1 两组患者泌尿系结石发病率比较

组别	<i>n</i>	发生结石/例	未发生结石/例	发病率/%
观察组	472	124	348	26.27
对照组	678	102	576	15.04
总计	1 150	226	924	19.65

表 2 两组患者结石成分类型分布情况比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	草酸钙类	磷酸钙类	磷酸铵镁	尿酸类	药物结石(如茛地那韦)
观察组	98	66(67.35)	7(7.14)	6(6.12)	4(4.08)	15(15.31)
对照组	82	67(81.71)	6(7.32)	5(6.10)	4(4.88)	0(0.00)
χ^2		4.772	0.002	<0.001	0.067	13.692
<i>P</i>		0.029	0.964	0.994	0.796	<0.001

2.3 两组患者治疗后随访结石复发结果比较

两组患者（180 例）经手术或保守治疗排石后，在不中断 HIV 治疗的同时，根据结石成分分析结果制定个体化结石复发预防方案，如草酸钙类结石患者限制草酸摄入、大量饮水（每日饮水 2 500~3 000 mL）、口服碱性枸橼酸盐等措施，尿酸类结石患者限制嘌呤摄入、戒酒、大量饮水、口服碱性枸橼酸盐等措施，磷酸铵镁结石患者控制感染、大量饮水、低磷、低钙饮食等措施，磷酸钙类结石患者大量饮水、限制钠盐及过量动物蛋白摄入等措施^[4]，茛地那韦结石患者服药时水化（增加尿量）等措施^[5]。排石 6 个月后复查泌尿系相关影像学检查，如腹部 B 超、CT、KUB、IVP 等，两组患者 6 个月后随访结石复发率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.002$, $P=0.964$)，见表 3。

表 3 两组患者泌尿系结石复发率比较

组别	<i>n</i>	结石复发/例	结石未复发/例	复发率/%
观察组	98	7	91	7.14
对照组	82	6	76	7.32
总计	180	13	167	7.22

3 讨论

泌尿系结石是常见病和多发病，在泌尿外科住院病人中占居首位，国外报道显示，欧美国家泌尿系结石总体发病率约为 1%~20%^[6]，我国泌尿系结石发病率约为 1.5%~18%，近年来发病率有上升趋势，且有明显的地域差异，总体南方地区发病率高于北方地区^[7]。如今泌尿系结石的治疗逐渐向微创方向发展，但治疗方法的进步并没有

2.2 两组患者泌尿系结石成分差异比较

对取得的 180 例结石标本利用红外光谱法结石分析仪进行结石成分分析，得到结石成分分布见表 2。结果显示：两组结石成分均以草酸钙类为主；两组在磷酸钙类、磷酸铵镁、尿酸类结石分布上比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，但观察组草酸钙类结石少于较对照组，茛地那韦药物结石多于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

降低结石的复发率，有报道显示 5~10 年的复发率最高可达 50% 以上^[8]。因结石复发需“二次手术”或“多次手术”的病例较多，造成患者医疗成本支出增加明显。结石成分分析是结石的“病理”诊断，是制定结石预防方案的重要依据，也是对尿石症患者进行个体化治疗的前提条件^[9]。红外光谱法的原理是因结石中的不同物质分子对红外光的吸收强度不同，在红外光谱图中依据吸收率和波长的关系与标准图谱对照、鉴别特定成分，同时借助对比各组分的吸收峰强度以进行结石混合成分的定量分析^[10]。红外光谱法所需结石标本量少，检测速度快，灵敏度高，能在体外精准分析各种晶体、非晶体物质和有机、无机成分，同时对以上所述的各种化合物均能鉴别区分，临床意义大。综合费用、效率、分辨力和准确性，红外光谱法已是当今全球使用最广泛且最理想的结石成分分析法，是成分分析的“金标准”^[11]。

茛地那韦作为 HIV 治疗的代表药物之一，国外报道显示：服用茛地那韦患者中泌尿系结石的发病率为 3%~20%，呈明显上升趋势^[3]。本研究依托长沙市第一医院为湖南省成人 HIV 收治定点医院，通过单中心回顾性分析 1 150 例 HIV 感染者的病例资料，发现服用茛地那韦组泌尿系结石发病率为 26.27%，服用其他抗 HIV 逆转录病毒药物组泌尿系结石发病率为 15.04%，提示服用茛地那韦治疗 HIV 感染会增加泌尿系结石发病风险。纯茛地那韦颗粒相对不溶于水，其 pKa（酸度系数）是 5.5，在中性和碱性溶液中溶解度很低，pH <5.0 时其溶解度较高^[3, 5]。为了增加在胃肠道的溶解度，茛地那韦药物常制成硫酸盐制剂，一般治

疗剂量为 800 mg，口服，3 次/d。口服吸收后药物主要经肝脏代谢（约 81%），约 12%~20% 的药物以原形经肾脏排泄到尿中^[12]，较高的尿液排泄量及在生理尿 pH 值下溶解度极低，导致茛地那韦在尿中容易形成药物结晶，形成茛地那韦结石，或作为结石核心，形成茛地那韦和其他物质的混合结石。同时有研究发现茛地那韦结石患者有低枸橼酸尿症^[13]，使得抑制结石结晶聚集的作用减弱。这也是服用茛地那韦患者泌尿系结石发病率较高的原因之一。

本研究通过对比两组患者结石成分分析，发现两组结石成分均以草酸钙类为主，在磷酸钙类、磷酸铵镁、尿酸类结石分布上比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。这与我国普通人群中结石成分以草酸钙类为主^[7]相吻合。但茛地那韦所致药物性结石，即茛地那韦结石发生率较其他药物组升高（ $P<0.05$ ），这也与茛地那韦独特的药物动力学特征有关。

两组患者在结石治疗后 6 个月随访结果显示，服用茛地那韦结石复发率与服用其他抗 HIV 药物患者比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。根据研究结果，理论上观察组结石复发率应较对照组高，但由于根据结石成分分析结果对患者制定了个体化结石复发预防方案，相对降低了观察组结石复发率，以致随访结石复发率比较差异无统计学意义。这一结果亦提示结石成分分析作为结石的“病理”诊断，对结石的防治有指导作用。茛地那韦在 pH<5.0 溶液中溶解度较高^[5]，但长期保持尿液酸化至该 pH 值以下是不现实的，且酸化尿液会增加尿酸结石及草酸钙结石的发生风险^[14]；虽然茛地那韦结石患者尿液中枸橼酸含量较低会促使结石形成，但补充枸橼酸盐会导致尿液碱化，降低茛地那韦溶解度。可以看出酸化或碱化尿液的措施均不适用于茛地那韦结石患者。所以预防服用茛地那韦患者泌尿系结石复发的最重要措施是增加饮水量达到水化尿液的目的^[15]。

综上所述，本研究通过单中心数据分析揭示了服用茛地那韦增加泌尿系结石的发病风险，通过结石成分分析得出了茛地那韦相关泌尿系结石的成分构成，并以此为依据制定个体化的结石预防方案，可有效降低结石复发风险。本研究可为 HIV 感染人群的泌尿系结石防治提供理论基础。但本研究是单中心回顾性研究，样本数量有限，随访时间较短，希望以后能扩大样本库，纳入更多变量如年龄、性别、代谢综合征等因素，进行

更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] MURKAMILOV IT, AITBAEV KA, FOMIN VV, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients: prevalence and risk factors[J]. Urologia, 2023(4): 136-140.
- [2] LOSADA N, RUIZ FX, CURRELI F, et al. HIV-1 gp120 antagonists also inhibit HIV-1 reverse transcriptase by bridging the NNRTI and NRTI sites[J]. J Med Chem, 2021, 64(22): 16530-16540.
- [3] BRANDENBURG JJ, HOEPELMAN IM, STAPPER G, et al. Three patients with indinavir-related urolithiasis[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2007, 151(33): 1839-1845.
- [4] TICINESI A, NOUVENNE A, BORCHI L, et al. Water and other fluids in nephrolithiasis: state of the art and future challenges[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(5): 963-974.
- [5] KALAITZIS C, TOULOUPIDIS S, PATRIS E, et al. Indinavir urolithiasis in HIV-positive patients. treatment and prophylaxis [J]. Urologie A, 2004, 43(2): 168-171.
- [6] GÜVEN S, SÖNMEZ MG, SOMANI BK, et al. Current management of renal colic across Europe and its compliance to the European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis: a survey from the European Section of Uro-technology, European Section of Urolithiasis, Young Academic Urologists study groups [J]. Cent European J Urol, 2022, 75(2): 182-190.
- [7] TAN SS, YUAN DB, SU H, et al. Prevalence of urolithiasis in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BJU Int, 2024, 133(1): 34-43.
- [8] KHAN SR, PEARLE MS, ROBERTSON WG, et al. Kidney stones [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16008.
- [9] SIENER R, STROHMAIER WL, NEISIUS A. Urolithiasis- Therapy and recurrence prevention taking into account gender-specific aspects[J]. Urologie, 2022, 61(10): 1076-1082.
- [10] AIERKEN Y, YE ED, ABUDUREYIMU A, et al. Analysis of the components of 236 cases of urinary stones in Xinjiang uyghur children[J]. Z Fur Kinderchirurgie, 2023, 33(4): 293-298.
- [11] SIENER R, HERWIG H, RÜDY J, et al. Urinary stone composition in Germany: results from 45, 783 stone analyses[J]. World J Urol, 2022, 40(7): 1813-1820.
- [12] JOOB B, WIWANITKIT V. Indinavir and atazanavir; comparison of predicted property by chemoinformatics technique and implication on renal problem in HIV infected patients[J]. J Nephropharmacol, 2017, 6(1): 21-22.
- [13] AVIHINGSANON A, AVIHINGSANON Y, DARNPORNPRASERT P, et al. High prevalence of indinavir-associated renal complications in Thai HIV-infected patients[J]. Chotmaihet Thangphaet, 2006, 89(Suppl 2): S21-S27.
- [14] DONG CT, SONG C, HE ZQ, et al. An overview of global research landscape in etiology of urolithiasis based on bibliometric analysis [J]. Urolithiasis, 2023, 51(1): 71.
- [15] HUYNH J, HEVER A, TOM T, et al. Indinavir-induced nephrolithiasis three and one-half years after cessation of indinavir therapy[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 571-573.

（张咏 编辑）