

·专家述评·

2024年上尿路修复的进展和前景展望

张一鸣, 杜毅聪, 李学松, 杨昆霖*

(北京大学第一医院 泌尿外科, 北京大学泌尿外科研究所, 国家泌尿、男性生殖系肿瘤研究中心, 北京 100034)

摘要: 上尿路修复是泌尿外科领域的重要分支。近年来, 该领域在创新材料研发、微创手术技术优化及再生医学应用方面取得一些进展。药物洗脱输尿管支架中雷帕霉素及紫杉醇的应用为抗纤维化治疗提供了新思路。微创手术包括机器人辅助技术逐渐成为主流, 复杂输尿管狭窄的手术治疗技术在微创化基础上不断优化。内镜治疗如球囊扩张和自扩张金属支架在特定患者中展现了一定的替代价值。此外, 组织工程技术突破了复杂输尿管修复的传统局限, 初步研究证明了其构建生物相容性组织的潜力。未来需要通过多中心随机临床试验与跨学科协作, 推动新技术的临床转化与标准化, 逐步形成规范的上尿路修复诊疗模式。

关键词: 输尿管狭窄; 修复外科手术; 输尿管支架; 组织工程

中图分类号: R699.6

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2025)01-0011-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2025.01.02

Advances and perspectives in upper urinary tract reconstruction in 2024

Zhang Yiming, Du Yicong, Li Xuesong, Yang Kunlin

Department of Urology, Peking University First Hospital, Institute of Urology, Peking University,
National Urological Cancer Centre, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Kunlin, E-mail: yangkunlin12345@163.com

Abstract: Upper urinary tract reconstruction is a significant branch of urology. In recent years, this field has witnessed notable progress in the development of innovative materials, optimization of minimally invasive surgical techniques, and applications of regenerative medicine. Drug-eluting stents incorporating sirolimus and paclitaxel offer some approaches for antifibrotic therapy. Minimally invasive procedures, including robot-assisted techniques, have increasingly become mainstream, with ongoing refinements in the surgical management of complex ureteral strictures. Endoscopic treatments, such as balloon dilation and self-expanding metal ureteral stents, have shown alternatives in select patients. Moreover, tissue engineering has overcome traditional limitations in complex ureteral repair, with preliminary studies demonstrating its potential to construct biocompatible tissues. Future efforts should focus on conducting multicenter randomized clinical trials and fostering interdisciplinary collaboration to accelerate the clinical translation and standardization of new technologies, ultimately establishing standardized diagnostic and therapeutic protocols for upper urinary tract reconstruction.

Keywords: Ureteral stricture; Reconstructive surgery; Ureteral stent; Tissue engineering

输尿管狭窄指输尿管部分或全段管腔较正常输尿管缩窄, 导致尿液引流不畅, 严重时继发狭窄段以上输尿管扩张及肾积水, 甚至引起肾功能损伤与衰竭。输尿管狭窄病因众多, 包括先天发育异常、结石嵌顿、手术损伤、放疗、感染、结核、腹膜后纤维化及肿瘤压迫等, 其中医源性损伤最为常见^[1]。及时恢复尿液通畅引流、保护肾功能是必要的。泌

*通信作者: 杨昆霖, E-mail: yangkunlin12345@163.com

尿外科中, 输尿管狭窄及其相关疾病的诊治一直是复杂而重要的挑战。手术重建是治疗输尿管狭窄的主要手段, 但术式繁多、技术难度高, 围术期管理复杂。内镜治疗虽可作为替代方案, 但疗效尚不明确。除外科手术外, 缺乏有效的辅助治疗手段。

本文旨在综述2024年上尿路修复领域的最新进展, 重点聚焦输尿管支架创新材料的研发、微创和机器人辅助手术技术的优化, 以及再生医学技术的

潜在应用。通过梳理最新研究成果及其临床意义,希望为上尿路修复领域的诊疗优化提供参考,为未来发展方向的探索奠定基础。

1 输尿管支架与新型材料

输尿管支架是泌尿外科最常用的工具之一,在解除输尿管梗阻、预防输尿管损伤等方面发挥重要作用。但在实际应用中,支架相关并发症如感染、结壳、阻塞、血尿、尿路刺激症状等,显著增加患者的身心痛苦与经济负担。近年来,关于支架材料和表面涂层的探索不断有新进展,如金属材料、可生物降解材料,表面抗菌涂层、抗狭窄涂层等^[2-3]。

目前最常用的支架材料是以聚合物为基础,但金属输尿管支架的应用也越来越普遍,其刚性材质具有更强的抗压能力,可以保持长期的通畅率,但其高质量的研究证据不足。GAO等^[4]报道了一项大规模前瞻性应用金属输尿管支架治疗输尿管狭窄患者的研究结果。该研究对246例置入金属支架的输尿管狭窄患者随访2年,总体成功率达71.7%,常见的输尿管狭窄、复发性输尿管狭窄和肾移植后输尿管狭窄的成功率分别为73.0%、67.6%和78.2%。术后肾积水缓解,血肌酐和尿素氮水平显著降低。与金属输尿管支架相关的不良事件发生率相对较低,主要为血尿(7.9%)、疼痛(6.8%)、尿路感染(6.4%)和下尿路症状(5.3%)。该研究报告了金属输尿管支架是一种安全有效的治疗输尿管狭窄的办法,在金属输尿管支架领域做出了建设性的贡献,为患者提供了一种创新腔内治疗的选择。但远期疗效仍需进一步验证。

药物洗脱动脉支架已被证实可以预防血管再狭窄,雷帕霉素和紫杉醇因为其抗纤维化、减少胶原沉积的作用,被广泛应用于血管支架中。目前关于药物涂层输尿管支架的研究正在兴起。HU等^[5]研发了一种新型双层可降解的雷帕霉素药物洗脱输尿管支架,由聚乳酸-羟基乙酸混合药物组成,并通过超声雾化技术覆盖聚己内酯,在体外有效抑制人输尿管瘢痕纤维细胞增殖,在钕激光损伤大鼠模型中抑制纤维化蛋白表达。DUAN等^[6]合作开发了雷帕霉素和紫杉醇双重载药输尿管支架,将药物加载到丝素蛋白溶液中,并涂覆在编织二氧环己酮支架上。将支架在大鼠皮下包埋,结果显示其可以有效抑制成纤维细胞过度生长和胶原沉积,具有良好生物相容性。药物洗脱输尿管支架在引流尿液的同时,兼具抗炎抗狭窄的作用,具有很好的应用潜力。

2 手术技术与创新

2.1 概述 上尿路修复手术是泌尿外科手术的重要分支,主要目的是恢复上尿路的连续性和稳定尿液引流,保护肾功能,达到形态学和功能学的重建,同时尽量降低手术并发症。由于输尿管狭窄的病因复杂多样,患者年龄跨度大,且病变位置、范围与程度各异,因此需结合具体情况选择适宜术式,以实现最佳效果。上尿路修复手术种类繁多,从微创内镜治疗到各类重建手术,有多种技术可供选择。肾盂输尿管连接处及输尿管上段短段狭窄可以通过肾盂成形术治疗,当狭窄较长时可采用肾盂瓣肾盂输尿管成形术;对于短段中、上段输尿管狭窄,可以通过输尿管切断再吻合术治疗;对于远端输尿管狭窄,通常采用输尿管膀胱再植术,当无张力吻合无法实现时,可以单独或联合使用膀胱腰大肌悬吊术和膀胱瓣输尿管成形术,以完成复杂输尿管远端狭窄修复。长段中、上段输尿管狭窄是上尿路修复领域的难题,自体移植物被证实是安全有效的选择,包括口腔黏膜补片输尿管成形术、阑尾补片输尿管成形术和回肠代输尿管术^[1,7]。上尿路修复术式复杂,手术难度高,并发症发生率较高,是泌尿外科领域的重要挑战。近年来,由于机器人技术能提供高清放大的三维视野,高精度和高自由度的操作性能,同时还可以应用吲哚菁绿荧光显像等技术,其在上尿路重建领域的优势不断凸显^[8]。此外,输尿管内镜治疗包括球囊扩张术、内镜下输尿管狭窄切开术及自扩张金属支架等,对特定的患者群体也逐渐成为一种有吸引力的替代治疗手段^[9]。

2.2 内镜治疗进展 尽管外科重建仍是治疗输尿管狭窄的标准手段,对于一些不适合或不愿意接受重建手术的患者,球囊扩张是可选的微创治疗方法。但相较于重建手术的高成功率(>90%),球囊扩张治疗输尿管狭窄的复发率相对较高,限制了其进一步应用^[7]。LI等^[10]基于紫杉醇的抗胶原沉积特性研发一种新型紫杉醇涂层球囊技术,并在猪输尿管热损伤模型中成功初步验证其有效性和安全性。与普通球囊相比,药物球囊更好地维持了术后输尿管通畅,组织学证实了输尿管壁更轻的纤维化程度。在治疗过程中,血药浓度维持安全范围内,具有很好的安全性。这一研究为微创内镜治疗提供新的发展思路,有望使内镜治疗获得更广阔的应用前景。未来需要进一步设计高质量临床试验来证实其在临床实践中的适用性。

原发性巨输尿管是一种先天性输尿管远端梗阻, 常见于婴幼儿中, 在成人中也可发生。输尿管膀胱再植术是其标准疗法, 但具有较大的侵入性和较高围手术期风险。在儿童中, 球囊扩张因其微创性和高成功率颇受青睐, 被视为一线治疗手段。SONIA等^[11]进行了一项前瞻性队列研究, 旨在确定儿童原发性巨输尿管球囊扩张后需要二次手术干预的危险因素。研究结果表明术后早期取出双J输尿管支架是独立危险因素, 每延长一天支架留置时间, 再手术风险可降低7%, 通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 确认最佳留置时间为55 d, ROC曲线下面积为0.77 (95%CI 0.62~0.92), 这为术后精细化管理提供了一个有效的参考。目前相关研究主要集中在儿童的诊治, 针对成人的原发性巨输尿管治疗的报道较少, LI等^[12]报道了治疗成人原发性巨输尿管的内镜技术和长期疗效。该研究对76例患者采用无透视的球囊扩张术, 其中, 39例经球囊扩张后仍存在环状狭窄的患者联合应用经尿道输尿管狭窄切开术, 结果显示了较短的手术时间和住院时间, 手术安全性高, 术中未出现并发症。在长期随访中表现出高成功率, 总体成功率为92.1%。有5例患者(6.6%) 出现膀胱输尿管连接处再狭窄, 1例(1.3%) 出现高级膀胱输尿管反流, 需二次干预。该研究在成人原发性巨输尿管内镜治疗领域迈出了重要的一步, 期待进一步与金标准再植手术的对照研究。

2.3 重建与机器人技术 随着技术的进步和泌尿外科医生的不断探索, 手术重建的技术日益成熟。近年来, 泌尿外科医师对不同术式的不断创新和灵活综合运用, 标志着上尿路修复正处于快速发展时期。微创化和机器人平台的引入, 尤其是国产机器人的进步, 更为修复亚专业带来前所未有的发展机遇。

FLEGAR等^[13]报道了基于德国国家医疗费用数据库分析的2006–2022年肾盂成形术与输尿管重建手术的趋势。开放肾盂成形术比的例从79.5%降至17.6%, 而机器人辅助腹腔镜肾盂成形术的比例从0.3%上升到35.9%, 输尿管重建手术采用机器人技术的比例从0.2%逐年上升到18.3%。微创重建及机器人技术逐渐成为上尿路修复手术的主流。但受限于高昂的费用等, 进口达芬奇机器人手术系统的推广使用在中国依旧存在一定困难。FAN等^[14]报道了1例应用中国自主研发的国产康多外科机器人(KD-SR-2000 Plus) 实现完全体内双侧回肠替代输尿管的结果, 手术顺利完成, 机械臂对接时间、手术时间和控制台时间分别为3.4、271、231 min。估计失血量

为50 ml。术后住院时间6 d, 无围手术期并发症发生。这项高难度的手术操作的顺利完成, 是国产机器人在泌尿外科修复领域应用踏出的坚实一步。未来还需要大规模的国产机器人临床试验和长期随访结果来验证其安全性和有效性, 以惠及更多患者。

在技术创新方面, LI等^[15]介绍了截石Trendelenburg体位下机器人辅助腹腔镜离断式肾盂成形术治疗成人马蹄肾合并肾盂输尿管连接处梗阻, 结果证实这种改良体位下机器人技术对于这类患者是安全有效的, 术后中位随访时间25个月, 总体成功率100%, 肾功能保持长期稳定。对于放疗后双侧输尿管狭窄合并膀胱挛缩的患者, 修复手术往往十分困难, HUANG等^[16]报道了双侧回肠代输尿管联合回肠膀胱成形术治疗这类患者的技术和术后随访结果, 术后膀胱容量明显好转, 尿液引流长期无梗阻, 肾功能无恶化, 即使在这种高度复杂的输尿管狭窄患者中, 通过精细的手术修复也可以实现完全可靠的尿路重建。CHAI等^[17]创新性使用舌黏膜补片输尿管成形术联合输尿管膀胱再植术治疗多发输尿管狭窄, 其中1例患者接受了双舌黏膜补片治疗两段近端输尿管狭窄, 手术结果令人满意, 平均手术时间236 min, 平均估计失血量78 ml, 平均术后住院时间为6 d。术后平均随访15个月, 未见狭窄复发。这种灵活的手术应用证实其治疗多发输尿管狭窄安全可行, 在特定的患者中可以作为回肠代输尿管或自体肾移植的替代手术方式。HEO等^[18]报道了使用达芬奇单孔机器人实现成人肾盂成形术的结果, 并与多孔机器人进行比较, 两者的疗效相似, 且单孔机器人肾盂成形术在美容效果、术中出血量、手术时间等方面要优于多孔机器人。单孔机器人正处于起步阶段, 具有更小的侵入性, 这项研究表明了单孔机器人应用于上尿路修复的可行性。

尽管在临床实践中, 输尿管狭窄的患者病情复杂, 但随着微创手术技术的进步, 规范化的上尿路修复体系正在逐渐完善, 对患者的治疗向个体化诊疗不断迈进。

2.4 患者预后与生活质量 虽然大量的研究报告了上尿路修复手术的安全性和可行性, 但对长期随访结果以及手术对患者生活质量影响的报告较少。MARY等^[19]回顾性分析了其中心近32年接受回肠代输尿管术的患者的长期结果, 共计158例患者纳入分析, 结果显示长期并发症主要包括肾功能恶化(3%)、切口疝(8.2%)和肠梗阻(6.9%)。值得注意肾功能恶化的患者, 在术前肌酐水平已相对较高。这项长

期结果进一步加强了上尿路修复领域的信心。WANG等^[20]报道了微创舌黏膜补片输尿管成形术后患者客观手术结局和主观上生活质量的变化。术后随访成功率达97.5%，术后患者报告的健康相关生活质量较术前显著改善，且心理健康和口腔健康相关生活质量较基线无明显恶化。患者生活质量也是评价手术成功的一个重要标准，舌黏膜补片技术在这方面展现出了显著的优势。

3 组织工程与再生医学

复杂输尿管狭窄的修复往往无法通过传统的输尿管切断再吻合实现，通常利用自身泌尿组织重建，如肾盂瓣肾盂成形术，或者引入自体移植物，包括口腔黏膜、阑尾和回肠等，来弥补过长的输尿管缺损^[21]。虽然这些手术技术都报道了良好的结果，但供体部位的损伤，自体移植物和输尿管之间的结构和功能差异明显，以及多种相关的并发症，包括代谢紊乱、感染、狭窄等，都是临床亟待解决的难题。组织工程和再生医学技术，通过应用生物工程原理，利用生物材料、细胞和生物活性因子等构建出与目标组织相似的结构^[22-23]。在泌尿外科领域，下尿路组织工程重建已经有所进展，但关于输尿管相关研究尚少。相关技术的突破，有望为上尿路修复领域带来新的驱动力，具备很好的应用潜力。

CHENG等^[24]合作设计了一种新型支架，能诱导平滑肌细胞形成与天然泌尿道相似的双向排列结构。通过在皮下植入模板，然后去除模板并脱细胞，制造出具有完整内层和管壁双向对齐微通道的管状脱细胞基质支架。而KATSUNORI等^[25]报告了利用生物3D打印技术，使用活细胞创建了人工输尿管结构，没有使用支架技术。将人工输尿管移植到大鼠输尿管中，可以观察到输尿管组织的再生。组织工程技术飞速发展，各类新型生物材料与架构不断出现，各种新技术如生物3D打印等也加入其中，相信输尿管组织工程可以逐渐实现临床应用，这仍需泌尿外科医生与研究人员通力合作。

4 结论

在过去一年里，上尿路修复领域的发展呈现出跨学科、多层次、创新驱动的特点。在临床实践中，对治疗方案仔细设计，大胆创新，灵活运用，严谨验证，为临床难以解决的复杂性输尿管狭窄提出安全有效的手术模式；在微创化的趋势下，发展与推动机器人技术的应用与国产化，验证内窥镜下

治疗在特定患者群体中的可行性；在医学与多学科交叉融合的背景下，新型输尿管支架材料与涂层、输尿管组织工程发展迅速，具有广阔的应用潜力。同时可见，临床实践的报道大多还是以回顾性、单中心的小样本观察性研究为主，异质性较大，缺乏长期随访结果。尽管这些研究已经报告了令人振奋的良好疗效，未来仍需要进一步的大规模前瞻性随机临床试验来验证。新兴材料与组织工程等前沿技术虽然发展迅猛，但临床应用尚处于探索阶段。加强多学科合作，推动前沿技术临床转化，将会是上尿路修复领域重要的增长点。未来的趋势是以前沿技术及基础研究为支撑，整合高质量临床研究结果，建立起上尿路修复全周期诊疗体系，为患者提供规范化、个体化的精准医疗。

参考文献：

- [1] PAFFENHOLZ P, HEIDENREICH A. Modern surgical strategies in the management of complex ureteral strictures [J]. *Curr Opin Urol*, 2021, 31(2): 170-176.
- [2] KHAN SA, RAHMAN ZU, JAVED A, et al. Natural biopolymers in the fabrication and coating of ureteral stent: An overview [J]. *Biomater Adv*, 2024, 165: 214009.
- [3] XIA K, SHEN X, ANG X, et al. Surface modification of ureteral stents: development history, classification, function, and future developments [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2023, 20(5): 401-416.
- [4] GAO X, DI X, CHEN G, et al. Metal ureteral stents for ureteral stricture: 2 years of experience with 246 cases [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 66-71.
- [5] HU J, WANG Z, HU H, et al. In vitro and in vivo assessment of a bilayered degradable rapamycin-eluting stent for ureteral stricture caused by holmium: YAG laser lithotripsy [J]. *Acta Biomater*, 2023, 172: 321-329.
- [6] DUAN L, LI L, ZHAO Z, WANG X, et al. Antistricture Ureteral Stents with a Braided Composite Structure and Surface Modification with Antistenosis Drugs [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(1): 607-619.
- [7] BILOTTA A, WIEGAND LR, HEINSIMER KR. Heinsimer, Ureteral reconstruction for complex strictures: a review of the current literature [J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(11): 2211-2219.
- [8] LBERS JR, RODRÍGUEZ SOCARRÁS M, RIVAS JG, et al. Robotic Repair of Ureteral Strictures: Techniques and Review [J]. *Curr Urol Rep*, 2021, 22(8): 39.
- [9] LUCAS JW, GHIRALDI E, ELLIS J, et al. Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update [J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(4): p. 24.
- [10] LI X, ZHAO F, XU L, et al. The safety and efficacy of

- paclitaxel-coated balloon for ureteric stenosis in a porcine model [J]. *BJU Int*, 2024, 134(4): 564–567.
- [11] PÉREZ-BERTÓLEZ S, MARTÍN-SOLÉ O, Casal-Beloy I, et al. Risk and protective factors for secondary procedures after endoscopic dilatation of primary obstructive megaureters [J]. *World J Urol*, 2024, 42(1): 463.
- [12] LI Z, YANG K, DU Y, et al. Endoscopic Management of Adult Primary Obstructive Megaureter: Techniques and Long-term Outcomes [J]. *Eur Urol Open Sci*, 2024, 68: 18–24.
- [13] FLEGAR L, KIPFER F, DURMUS T, et al. Pyeloplasty and Ureteral Reconstruction Surgery Trends: A Total Population Analysis in Germany from 2006 to 2022 [J]. *Eur Urol Open Sci*, 2024, 70: 116–123.
- [14] FAN S, CHEN S, LI X, et al. Totally Intracorporeal Robot-Assisted Bilateral Ileal Ureter Replacement for the Treatment of Ureteral Strictures using Kangduo Surgical Robot 2000 Plus [J]. *Int Braz J Urol*, 2024, 50(6): 781–782.
- [15] LI Z, CHEN S, DU Y, et al. Modified robot-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty for adult patients with horseshoe kidney: techniques and medium-term outcomes [J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2024.
- [16] HUANG C, YANG K, GAO W, et al. Ileal ureter replacement and ileocystoplasty for the treatment of bilateral ureteral strictures and bladder contracture: technique and outcomes [J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2024, 76(1): 97–109.
- [17] CHAI S, XIAO X, CHEN J, et al. Treating Multifocal Ureteral Strictures with Combined Techniques: 14 Cases of Initial Experience [J]. *J Endourol*, 2024, 38(3): 283–289.
- [18] HEO JE, HAN HH, LEE J, et al. Single-port robot-assisted pyeloplasty using the da Vinci SP system versus multi-port pyeloplasty: Comparison of outcomes and costs [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(9): 3841–3846.
- [19] SOYSTER ME, BURNS RT, SLAVEN JE, et al. Long-term Renal Preservation and Complication Profile With Ileal Ureter Creation [J]. *Urology*, 2024, 188: 138–143.
- [20] WANG X, MENG C, LI D, et al. Minimally invasive ureteroplasty with lingual mucosal graft for complex ureteral stricture: analysis of surgical and patient-reported outcomes [J]. *Int Braz J Urol*, 2024, 50(1): 46–57.
- [21] DRAIN A, JUN MS, ZHAO LC. Robotic Ureteral Reconstruction [J]. *Urol Clin North Am*, 2021, 48(1): 91–101.
- [22] KAPETANOS K, LIGHT A, THAKARE N, et al. Bioengineering solutions for ureteric disorders: clinical need, challenges and opportunities [J]. *BJU Int*, 2022, 130(4): 408–419.
- [23] DUAN L, WANG Z, FAN S, et al. Research progress of biomaterials and innovative technologies in urinary tissue engineering [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1258666.
- [24] CHENG Q, ZHANG L, ZHANG J, et al. Decellularized Scaffolds with Double-Layer Aligned Microchannels Induce the Oriented Growth of Bladder Smooth Muscle Cells: Toward Urethral and Ureteral Reconstruction [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(26): e2300544.
- [25] TAKAGI K, MATSUMOTO K, TANIGUCHI D, et al. Regeneration of the ureter using a scaffold-free live-cell structure created with the bio-three-dimensional printing technique [J]. *Acta Biomater*, 2023, 165:102–110.