

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.053

草酸钙肾结石成因的研究现状

田爱民 安瑞华[△] 杨 磊 林 洋 余 彪

(哈尔滨医科大学第一临床医学院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 肾结石是一种全球性疾病,同时也是泌尿外科最常见的疾病之一。近年来,肾结石在我国的发病率有逐渐上升趋势,大约 5%-15% 的人群一生中会罹患肾结石,其中约 80% 为草酸钙肾结石。多数草酸钙肾结石患者没有发现伴有其他系统疾病的存在,称为特发性草酸钙肾结石;一些患者存在原发性甲状旁腺功能亢进或其他钙代谢异常性疾病;一些患者主要表现为高草酸尿症等。虽然近年来体外冲击波碎石术和内镜技术的发展使本病的治疗取得了很大的进展,然而,肾结石的复发率仍居高不下,10 年复发率可达 50%,20 年的复发率可达 75%。因此,如何有效地预防结石发生和降低复发率,成为当前研究的重点内容。这对于制定恰当的、个性化的预防方案有重要价值。

关键词: 草酸钙结石;病因;危险因素

中图分类号: R692.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)27-5394-03

Research Causes of Calcium Oxalate Kidney Stones Causes

TIAN Ai-min, AN Rui-hua[△], YANG Lei, LIN Yang, YU Biao

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Kidney stones are a global disease, but also one of the most common diseases of Urology. Recently, there is a gradual upward trend in the incidence of kidney stones in China's. About 5% -15% of the population will suffer from kidney stones, which approximately 80% of calcium oxalate stones. Most CaOx kidney stone patients is not associated with the presence of other systemic diseases, called idiopathic calcium oxalate stones; Some patients with primary hyperparathyroidism or other calcium metabolic, some with hyperoxaluria, etc. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Endoscopic technology development made great progress in the treatment of this disease in recent years, however, the recurrence rate of kidney stones is high and new patients each year continues to increase, 10-year recurrence rate is up to 50%, and 20-year recurrence rate is up to 75%. Therefore, how to effectively prevent stone formation and reduce the relapse rate, become the focus of the current study, which has important value for appropriate and personalized prevention programs is important value.

Key words: Calcium oxalate; Cause of disease; Risk factors

Chinese Library Classification (CLC): R692.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5394-03

尽管随着体外冲击波碎石术和肾镜输尿管镜治疗技术的快速发展,尿石症的治疗效果有了很大的提高,然而尿石症的复发率仍然居高不下。尿石症之所以复发率高,主要是未对成石的病因进行有效的治疗。已知结石形成受内外因素的影响,外部因素包括地理环境气候、生活方式、饮食和营养等。内部因素例如患者泌尿系解剖结构异常、尿液改变和肾功能减退等异常。目前国内在尿石症的预防和治疗方面,泌尿外科医生对结石形成病因的检查关注不够,普遍的存在重治疗、轻预防的现象,或者存在认知上的差距。本篇文章内容专注于最容易被忽视的结石晶体成核过程、代谢异常类型,分析其潜在的机制,为下一步采取何种预防治疗措施提供依据。作者根据目前国内外对结石形成病因的最新研究进展,就草酸钙结石成因作一综述。

1 细胞膜磷脂异常参与特发性草酸钙结石的形成

在生理状态下,细胞膜内外的大分子不对称分布,磷脂酰

胆碱与鞘磷脂在脂质双分子层的外层,而磷脂酰丝氨酸(PS)与磷脂酰乙醇胺在内层,转运蛋白磷脂酰酶、氨基磷脂移位酶不起作用。细胞在应激状态下,如受损伤,细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,脂质翻转 PS 暴露于膜的表面,使转运蛋白磷脂酰酶激活,而氨基磷脂移位酶活性受到抑制,翻转到外层的 PS 不能及时翻转回来,导致 PS 由细胞内层迁移到外层,造成脂质双分子层病态不对称性分布^[1]。Saeed^[2]发现与正常人相比,草酸钙肾结石患者尿中的甘油三酯、胆固醇、胆固醇酯和磷脂的含量明显增加,这些脂类可能成为结石的核心而促进以后结石的形成。CaO 等^[3]发现草酸盐和 Ca^{2+} 均能引起肾小管上皮细胞磷脂酰丝氨酸暴露于细胞膜表面,而且草酸盐和 Ca^{2+} 同时存在时更能增加细胞膜表面 PS 比率,同时观察到 PS 可以通过跨膜迁移和横向运动,在特定区域聚集起来,进一步增加细胞对结石微晶体的粘附性。况且 PS 带负电荷,通过静电作用吸引 Ca^{2+} , Ca^{2+} 进一步与草酸盐、磷酸盐等作用,从而形成结石的核心,逐步堆积成为结石。

2 草酸钙肾结石的遗传性因素

肾结石形成的遗传性因素被人们认识由来已久^[4-7]。基因组时代的到来对于明确哪些遗传性缺陷病和单基因疾病可能导致结石的形成、进一步阐释草酸钙肾结石的发病机制具有重要

作者简介:田爱民(1988-),男,泌尿外科硕士,主要研究方向:泌尿系结石, E-mail:liu_huigood@yahoo.com.cn

[△] 通讯作者:安瑞华,男,教授,主要研究方向:泌尿系结石和肿瘤

(收稿日期:2013-12-14 接受日期:2014-01-10)

的价值。Dent 病是一种由于氯离子通道 CLCN5 基因突变所致的疾病,临床表现为肾结石、高钙尿症和小分子蛋白尿等。红细胞膜上的阴离子交换蛋白-III 带蛋白是草酸的主要转运通道,其基因突变可导肠道对草酸的吸收增加,这与草酸钙结石的形成有明显的关联。PHO 是一种常染色体隐性遗传性疾病,临床表现为高草酸尿症和草酸钙肾结石,是由于 AGXT 或 GRHRP 基因突变导致肝脏丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶和 D-甘油酸脱氢酶缺乏,进一步使乙醛酸代谢出现障碍而引起的疾病。但是,对于特发性草酸钙肾结石患者来说,目前仍然无法明确其遗传背景。目前已知的特发性草酸钙肾结石代谢性成石危险因素包括低枸橼酸尿、高草酸尿、高尿酸尿、高钙尿及结石形成的抑制物质缺乏等,发现这些成石因素都可能与不同的基因突变有关。总之,在不远的将来,明确草酸钙肾结石形成的易患基因及其基因序列的变异,进而开展后续的基因治疗研究将是完全有可能的。

3 基质在尿石成因中的作用

基质的主要组成成分为基质蛋白、酸性粘多糖和碳水化合物,研究比较明确的是基质蛋白,其包含 bikunin 蛋白、Tamm-Horsfall 蛋白、骨桥蛋白、肾钙素、 $\alpha 1$ 微球蛋白等。基质在结石形成中的具体作用为:① 基质可作为异质成核的诱发物促进成核;② 尿中的蛋白能够强有力的结合磷和 / 或钙离子,在形成基质的步骤中即可导致磷和 / 或钙离子的过饱和,进一步促进晶体的形成;③ 基质可作为结石微晶体形成过程中的黏附物加固结石微晶体的聚集、或构成模板提供结石微晶体有序的矿化、或形成纤维网将微晶体缠结成团,也可填充在微晶体周围构成团块;④ 基质可将微晶体团块黏附在尿路上皮表面,形成固定颗粒;⑤ 包围在晶微体或颗粒表面的基质成保护膜,防止微晶体在饱和时被溶解^[8]。

研究发现,尿凝血酶原片段 1 是草酸钙肾结石患者含量最丰富的基质蛋白之一^[9]。尿凝血酶原片段 1 可显著抑制草酸钙结晶的生长和聚集,草酸钙肾结石患者该分子上 r-羧基谷氨酸残基数目减少,致使其抑制结晶的活性明显降低。尿液中完全羧基化的尿凝血酶原片段 1 数量减少或浓度降低是导致结石形成的重要原因。高草酸尿和草酸钙结晶的沉积能促使大鼠肾脏通过合成更多的 bikunin 蛋白来抑制大鼠肾组织草酸钙晶体的形成,推测 bikunin 蛋白在抑制尿路结石的形成中发挥重要作用。

4 低尿量

任何破坏水的摄入量与损伤量平衡的因素如出汗过多,都会增加尿液中钙和盐的过饱和度,尿液中钙和盐的过饱和状态是尿石症形成的先决条件^[10]。大量饮水,不但能增加尿量,稀释尿中形成结石物质的浓度,减少晶体沉积,而且亦有利于结石排出。研究发现,尿石症患者的尿量明显少于对照组。高温工作工人存在低尿量和低枸橼酸尿症^[11],其尿路结石的发病率明显高于正常对照组。成人 24 小时尿量在 2000 mL 以上,这对任何类型的结石病人都是一项很重要的预防措施。

5 高钠尿症

研究表明,高钠饮食引起的高钠尿症可抑制肾小管上皮细

胞对钙离子的重吸收,进一步导致高钙尿症;高钠饮食还可以提高尿液中尿酸钠的含量和降低肾脏对枸橼酸盐的排泄作用^[12,13]。这些都是促进结石形成的危险因素。

6 特发性高钙尿症

临床上超过一半的肾结石患者出现尿钙排泄增多^[14,15]。根据高钙尿症来源分为三种类型:肠吸收型、肾漏型、骨去钙化型。研究表明,以上三种机制同时存在,而以某一种类型为主。目前认为特发性高钙尿症具有多基因、多因素遗传的特性^[14,16],例如钠-钙交换子基因、钙敏感性受体基因、维生素 D3 受体基因、细胞膜钙泵基因、钠离子通道-5 基因、肾脏钠依赖性磷酸盐转运子基因等基因及其蛋白异常可能参与特发性高钙尿症的发病。

7 特发性高草酸尿

临床上 50% 的草酸钙肾结石患者出现尿液草酸浓度轻度、持续的增高。高草酸尿是草酸钙肾结石患者最重要的促进结石形成的危险因素之一,由于尿液中草酸的浓度与尿液中草酸钙结晶的过饱和水平有关系,尿液草酸浓度的提高对于改变尿液草酸钙过饱和水平的影响比增加尿钙浓度的作用大得多。特发性外源性草酸尿是重要来源,研究发现,小肠上段部分上皮细胞膜磷脂异常导致 III 带蛋白异常磷酸化,III 带蛋白进而转运草酸增加,进一步促进对草酸的吸收有关^[17];还发现 Delta-6 去饱和酶异常导致细胞膜上亚油酸含量减少而花生四烯酸含量增加,进而导致草酸吸收异常增加^[18]。

8 特发性低枸橼酸尿症

大约 25%~65% 的草酸钙肾结石患者伴有低枸橼酸尿症。临床上远曲肾小管性酸中毒、其他代谢性酸中毒及慢性肠道疾病常常出现低枸橼酸尿症。枸橼酸根是尿液中最丰富的阴离子之一,也是尿液中抑制结石形成的重要抑制因子^[19]。其直接抑制晶体的聚集、成核、生长,同时也与尿液中的钙螯合,形成溶解度较高的枸橼酸钙螯合物,进而降低了尿液中钙离子的浓度,间接抑制了晶体的形成,这对于预防草酸钙肾结石的形成有重要价值^[20]。

9 特发性高尿酸尿症

临床上大约 12%~25% 的草酸钙肾结石患者伴有高尿酸尿症。其诱发草酸钙肾结石形成的机制主要是:① 当尿液的 pH<5.5 时,尿酸与钠离子形成尿酸钠诱导尿酸异质成核,进而促进结晶聚集、成核和生长;② 尿酸钠与尿液中的草酸钠结晶抑制因子结合,抑制其活性;③ 尿酸晶体堵塞肾小管^[4,12,13,21]。研究发现,肾脏近端小管上的阴离子交换器 URAT1 是尿酸盐转运器,URAT1 基因上的 SLC22A12 位点失活变异可能形成特发性高尿酸尿低尿酸血症。

10 缺氧诱导结石形成

研究发现,肾脏乳头部缺氧可促使肾小管上皮损伤,导致尿液酸化异常,进而促进结晶粘附。乳头部缺氧也可增加对草酸毒性的敏感性。草酸作用于肾小管和间质细胞,导致腔内结晶粘附^[8]。

11 胆固醇与草酸钙结石的相关性

对肾结石成分的分析发现^[22]:结石中含有胆固醇,包括非酯化的胆固醇和酯化的胆固醇。酯化胆固醇与非酯化胆固醇含量的比值与结石成分相关。血管因素(与酯化胆固醇含量相关,如动脉粥样硬化)可能参与结石的形成,可能是结石形成的早期事件。

12 神经内分泌与结石的相关性

流行病学调查发现^[23],应激性生活事件可导致尿中结石结晶相关成分(尿钙、草酸和尿酸)排泄增加。情感障碍的人群、低收入家庭、有精神负担的人群的肾结石发生率明显增高。在草酸钙肾结石患者中应激性生活事件的发生率明显高于正常人群。

综上所述,草酸钙肾结石的病因复杂,到目前为止我们对其了解的程度仍十分有限,在控制草酸钙肾结石的罹患率和复发率方面,仍未达到令人满意的效果。肾小管上皮损伤学说拓展了新的结石防治思路。遗传学研究和基因技术的发展使我们有可能从分子水平上发现肾结石发病的病因,为将来开展基因治疗创造可能。有人发现在肾结石标本中有纳米微粒(nanoparticle, NP)存在^[24],发现 NP 在体外研究中可促进一水草酸钙晶体的生长,在体内研究中可诱导肾小管上皮钙化和间质炎症反应^[25]。有报道从非结石患者肾脏标本中采集的肾乳头钙化斑组织中亦培养和分离出 NP^[26]。遗憾的是,目前尚无从结石患者肾脏采集的肾乳头钙化斑组织中培养和分离出 NP 的研究报道, NP 可能会成为结石治疗和预防的新靶点。

参考文献(References)

- [1] Narula J, Strauss HW. Implications of phosphatidylserine reversal in acute ischemic syndrome[J]. *Nacl Med*, 2003,44(3): 397-399
- [2] Saeed R Khan, Patricia A Glenton, Renal Backov, et al. Presence of lipids in urine, crystals and stone: Implications for the formation of kidney stone[J]. *Kidney International*, 2002,62:2062-2072
- [3] Cao LC, Jonassen J, Honeyman TW, et al. Oxalate-induced redistribution of phosphatidylserine in renal epithelial cell-Implications for kidney stone disease [J]. *Nephrol*, 2001,21(1):69-77
- [4] Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management [J]. *Lancet*, 2006,367:333-344
- [5] Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases[J]. *Kidney Int*, 2007, 72:1065-1072
- [6] Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria[J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28:120-132
- [7] Sayer JA. The genetics of nephrolithiasis [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2008, 110:e37-e43
- [8] 叶章群. 泌尿系结石成因及预防新进展[J]. *现代实用医学*, 2007,19(4):258-261
Ye Zhang-qun. The urinary calculi Causes and prevention of new progress[J]. *Modern Practical Medicine*, 2007,19(4):258-261
- [9] 陈俊汇, 刘继红, 章咏裳, 等. 草酸钙尿石患者肾组织 VitK 依赖性羧化酶活性的研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23: 725-727
Chen Jun-hui, Liu Ji-hong, Zhang Yong-shang, et al. Calcium oxalate urinary stone patients kidney tissue VitK the dependent carboxylase activity[J]. *Journal of Urology*, 2002, 23: 725-727
- [10] Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al. Urine volume stone risk factor and preventive measure[J]. *Nephron*, 1999,81(Suppl 1): 31-37
- [11] Atan L, Andreonic, Ortiz V, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures[J]. *Urology*, 2005,65(5): 858-861
- [12] 米华, 邓耀良. 草酸钙结石的危险因素及预防性治疗[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2009, 14(1): 74-76
Mi Hua, Deng Yao-liang. Risk factors and preventive treatment of calcium oxalate stones [J]. *Journal of Modern Urology*, 2009, 14(1): 74-76
- [13] Finkelstein VA, Goldfarb DS. Strategies for preventing calcium oxalate stones [J]. *CMAJ*, 2006, 174(10):1407-1409
- [14] 黎承杨, 邓耀良. 特发性高钙尿症的研究现状[J]. *国际泌尿外科杂志*, 2007, 27(3):371-374
Li Cheng-yang, Deng Yao-liang. The idiopathic hypercalciuria research status quo [J]. *International Journal of Urology*, 2007, 27(3): 371-374
- [15] Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria[J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(2):120-132
- [16] Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(4):1082-1095
- [17] Jennings ML, Adame MF. Characterization of oxalate transport by the human erythrocyte band 3 prote [J]. *Gen Physiol*, 1996, 107(1): 145-159
- [18] Baggio B, Gambaro G, Zamboni S, et al. Anomalous phospholipid n-6 polyunsaturated fatty acid composition in idiopathic calcium nephrolithiasis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(4):613-620
- [19] Kok DJ. Clinical implications of physicochemistry of stone formation [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002,31(4):855-867
- [20] Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, Pak CY. Pathogenesis of hypercalciuric nephrolithiasis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002,31(4):869-884
- [21] 邓耀良, 叶章群, 黎承杨. 草酸钙肾结石的研究现状: 问题与方向 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(4):241-243
Deng Yao-liang, Ye Zhang-qun, Li Cheng-yang. Research of calcium oxalate kidney stones: Problems and direction [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2009, 47(4):241-243
- [22] Straub M, Hautmann RE. Development in stone prevention [J]. *Current Opinion in Urology*, 2005,15(2):119
- [23] 王军, 梁颖, 章咏裳, 等. 亚麻酸抑制大鼠肾草酸钙结晶形成的实验研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004,25(3):163
Wang Jun, Liang Ying, Zhang Yong-shang, et al. Experimental study of linolenic acid inhibition of rat renal calcium oxalate crystal formation[J]. *Journal of Urology*, 2004,25(3):163
- [24] Kumar V, Farrell G, Yu S, et al. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis cell-mediated calcification and nanoparticles[J]. *Invest Med*, 2006, 54:412-424
- [25] Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria[J]. *Urol Res*, 2006, 34:53-57
- [26] Ciftcioglu N, Vajdani K, Lee O, et al. Association between Randall's plaque and calcifying nanoparticles[J]. *Nanonedicine*, 2008,3:105-115