

肾结石形成的机制研究进展

高云飞

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月29日

摘要

肾结石是泌尿系统最常见的疾病之一。近年来, 随着人们生活水平日益提升, 肾结石的患病率急剧上升。且复发率高, 首次结石发作后5年内复发率高达50%。因此预防结石的形成和复发意义重大。本综述旨在阐述目前已知的肾结石形成的机制, 期望对早期预防结石形成及结石复发提供一定的帮助。

关键词

肾结石, 分子机制, 分类, 影响因素

Research Progress on the Mechanism of Kidney Stone Formation

Yunfei Gao

First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Aug. 29th, 2024

Abstract

Kidney stone disease is one of the most common diseases of the urinary system. In recent years, with the increasing improvement of people's living standards, the prevalence of kidney stone disease has risen sharply. The recurrence rate is high, with a potential relapse rate reaching up to 50% within the first five years following the initial stone attack. Therefore, it is of great significance to prevent the formation and recurrence of stones. The purpose of this review is to explain the mechanism of kidney stone formation, and to provide some help for early prevention of stone formation and stone recurrence.

文章引用: 高云飞. 肾结石形成的机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1576-1582.

DOI: 10.12677/acm.2024.1482393

Keywords

Kidney Stone Disease, Molecular Mechanisms, Classification, Influence Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

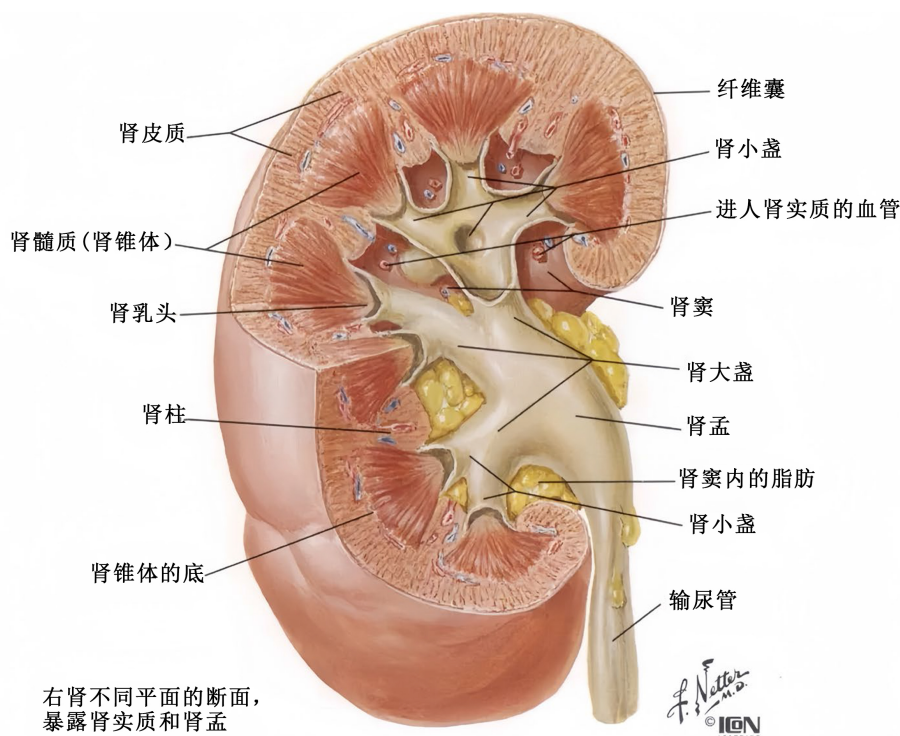


Open Access

1. 引言

肾结石是泌尿系统最常见的疾病之一。近年来,随着人们生活水平日益提升,肾结石的患病率急剧上升,全世界的患病率为 2~15% [1]。且肾结石具有高复发性,首次肾绞痛后肾结石复发率约为 35~50% [2],因此预防结石的形成与复发意义重大。本综述旨在了解目前已知的结石形成的机制,期望对早期预防结石形成及复发提供一定的帮助。

2. 肾脏的解剖结构



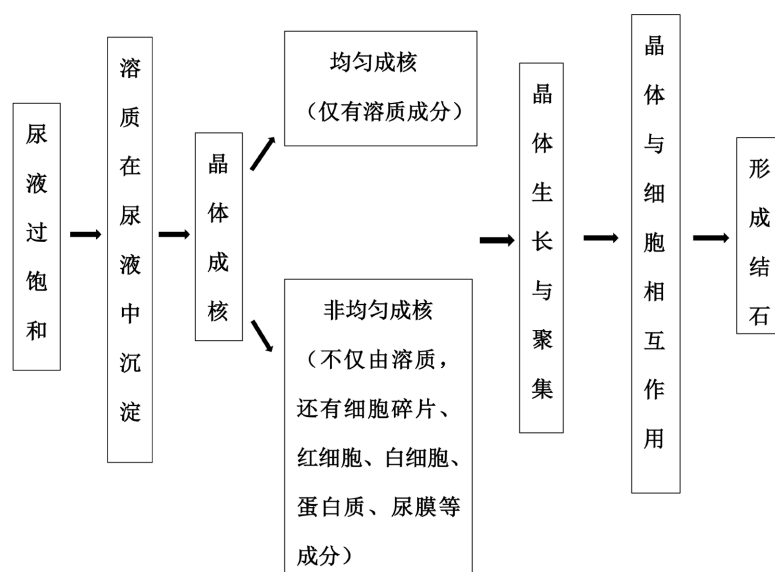
选自人体解剖学彩色图谱中文第 6 版

肾实质分为肾皮质和肾髓质。皮质位于肾实质的浅层,富含血管,主要由肾小体和肾小管组成。髓质位于肾实质的深层,由 15~20 个肾锥体构成。伸入肾锥体之间的肾皮质称为肾柱。肾锥体的条纹由肾直小管和血管平行排列而成。2~3 个肾锥体尖合并成肾乳头,乳头顶端有许多小孔称为乳头孔,尿经乳头孔流入肾小盏内。2~3 个肾小盏合成一个肾大盏,再由 2~3 个肾大盏汇合形成一个肾盂,肾盂离开肾门后逐渐变细与输尿管相移行[3]。

肾单位是肾脏的基本功能单位，有单独生成尿液的功能。每个肾单位由肾小体和与之相连接的肾小管构成。90%的肾单位位于肾皮质。肾小体由肾小球和肾小囊组成。肾小球是入球小动脉和出球小动脉之间的一团毛细血管簇，由入球小动脉分支而成，最后又汇合形成出球小动脉。从肾小球滤过的液体流入肾小囊中，肾小囊延续为肾小管。肾小管又分为近曲小管、髓袢和远曲小管，远曲小管与集合管相连接，集合管收集肾单位转运的尿液，最后经过肾盏、肾盂流入输尿管[4]。

3. 肾结石的形成过程

肾结石的形成指的是在多种因素作用下尿液中成石物质浓度升高或溶解度降低，呈过饱和状态，析出结晶并在局部生长、聚积，最终形成结石。结石通常游离或附着于肾乳头上，或者沉积于肾盏、肾盂或者肾盂与输尿管连接部。



4. 肾结石形成的病理生理及主要分子机制

4.1. 自由粒子机制

晶体在肾小管的尿液流动中成核、生长和聚集。一旦晶体聚集相互混合形成较大颗粒而无法经肾小管管腔被滤过，较大颗粒则会淤积在肾小管上皮细胞上而滞留在肾脏内，造成肾小管阻塞形成结石，肾功能遭受恶化[5]。

4.2. 固定粒子机制

结石附着在肾乳头间质组织中形成斑块，这些斑块称为 Randall's 斑块，是由钙、磷晶体在肾间质沉积而形成[6]。

5. 结石的分类及结石形成的影响因素

肾结石可分为含钙结石与非含钙结石。几乎 75%的肾结石为含钙结石。含钙结石是放射不透明的，由草酸钙和/或磷酸钙组成[7]。非含钙结石较为少见，主要由尿酸盐、磷酸铵镁、碳酸盐磷灰石、胱氨酸组成。

5.1. 含钙结石：主要由草酸钙(50%)、磷酸钙(5%)或两者混合(45%)组成[8]

草酸钙结石的形成与饮食之间有严格的相关性[7]。较高含钠物质的摄入会导致尿液中较高的钠与钙的排泄。同样，草酸盐摄入增加可能导致草酸尿增加[7]。此外，较高的动物蛋白/硫酸盐氨基酸摄入量会导致酸性尿液增多，有利于结石形成。与正常的混合饮食相比，素食饮食与尿草酸盐排泄增加有关。所以，对于轻度高草酸尿的患者，可能不推荐没有足够钙质素食的摄入[7]。

张立峰等[9]指出，结石的形成过程中体重指数(BMI)也是一项促成因素，伴随着 BMI 的不断增加，男性患者尿液中钠、草酸钙水平不断提升，且尿液的 pH 值是变化的；当 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 时，尿路结石的发生率将明显增加。Negri 等[10]对 700 多例肾结石患者行回顾性研究得出结论：其中半数以上的患者 $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ，当纳入研究患者的 BMI 值不断增加，这些患者尿液分析中草酸、尿酸、磷酸盐和钠的含量都会明显高于其他患者。

相关研究表明炎症与氧化应激参与了结石的形成。巨噬细胞长期以来一直被认为与人肾乳头间质晶体形成有关。Taguchi 等人发现，巨噬细胞的促炎表型(M1)和抗炎表型(M2)参与了肾结石形成的过程。蛋白质组学研究结果表明，形成肾结石的患者主要表达 M1 样巨噬细胞相关蛋白，M1 细胞通过肾脏炎症、纤维化和细胞损伤促进结石的形成。M2 巨噬细胞(受 CSF-1、IL-4 和 IL-13 刺激)可以吞噬草酸钙晶体，减少结石的形成。NLRP3、PPAR γ -miR-23-Irf1/Pknox1、miR-93-TLR4/IRF1 与 miR-185-5p/CSF1 等细胞通路可促进 M2 样巨噬细胞向草酸钙肾钙化症极化[11]。Anders 等人研究了高草酸饮食中 NLRP3 缺陷小鼠草酸钙肾钙化症中 NLRP3 的功能。他们的研究结果强调，抑制 NLRP3 可导致浸润性肾巨噬细胞从 M1 样表型向 M2 样表型转变，并减弱肾纤维化[12]。肾小管上皮细胞(RTECs)与晶体之间存在深度相关性。这种相互作用至关重要，并通过巨噬细胞的激活介导促炎蛋白(如 TNF- α 和 IL-1b)的产生。活性氧(ROS)的过量产生可能同时作为炎症的原因和结果。在一个恶性循环中，尿液过饱和析出的晶体会引起肾小管上皮细胞损伤，从而促发炎症，炎症反应又促进晶体形成[13]。

维生素 D 缺乏对引起炎症和氧化应激有影响。因此，维生素 D 缺乏也可能导致肾结石形成的加速或严重程度增加。研究发现，维生素 D 抑制促炎细胞因子的产生，其受体(VDR)的激活已被证明可抑制 NF- κ B 的激活。此外，维生素 D 缺乏的个体表现出肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性增加和血管紧张素 II 水平升高。在体外和动物模型上进行的研究表明，维生素 D 激活维生素 D 受体(VDR)可以抑制肾素基因的转录，从而可能导致氧化应激的抑制[8]。

近年来，针对肾结石的研究重点迁移至肠道微生物群中(肾肠轴)。越来越多的证据表明，肠道微生物群在肾结石的发病机制中起着作用。草酸盐在小肠吸收后通过尿液排出体外[14]。缺乏具有草酸降解活性的共生菌已被证明与结石形成有关。观察表明，肾结石患者的整体微生物组成与健康对照者有很大不同，这进一步支持肠道微生物群是结石形成的重要贡献者[14]。Karstens 等人已经证明，健康个体中存在泌尿微生物群[15]。与肠道微生物组相比，泌尿微生物组与肾结石疾病的相关性更强。大肠杆菌和葡萄球菌已被确定为肾结石的预测因子[16]。这些微生物产生多种酶，如尿素酶，可以增加尿液的 pH 值。Gao 等人的研究证实了这两者的作用，且首次证明了支原体和微球菌也有作用[17]。

5.2. 非含钙结石：主要由尿酸盐、磷酸铵镁、碳酸盐磷灰石、胱氨酸组成

5.2.1. 尿酸性结石

最近的流行病学研究强调，在美国和全球范围内，尿酸性肾结石的发病率不断上升[18]。尿酸性肾结石患者的比例在过去 30 年中显著增加，从 7% 增加到 14% [19]。尿酸是嘌呤代谢的主要产物。嘌呤有三个主要来源：(1) 细胞更新产生的细胞 RNA；(2) 代谢性肝脏合成；(3) 饮食中摄入的高嘌呤食物。嘌呤

分解产生黄嘌呤，黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的酶促作用下，转化为尿酸。虽然黄嘌呤比尿酸更易溶解，但水平升高也会导致结石形成[20]。内源性尿酸的合成保持相对稳定，约为每天 300~400 mg [20]。而高嘌呤饮食，可使尿酸排泄量大幅提高 50%或更多。酸性尿液，无论有无低氨水平，都是形成尿酸结石的主要危险因素[20]。其他危险因素包括高尿量和低尿量。酸性尿、高尿量和低尿量可单独或以不同的组合作用，促使尿酸性结石的形成[20]。

5.2.2. 感染性结石

感染性结石相当常见，主要包括磷酸镁铵结石和/或碳酸盐磷灰石。泌尿系统感染中产生尿素酶的生物体是这些结石形成的必要条件[21]。细菌产生的尿素酶分解尿素，促进氨和二氧化碳的形成。经过一系列化学反应，致尿液碱化，磷酸镁铵和碳酸磷灰石形成。当尿液中的磷酸镁铵和碳酸磷灰石达到过饱和水平则会析出晶体，晶体黏附于尿路上皮而逐渐生长、聚集形成结石。变形杆菌是尿素酶的制造者，其他革兰氏阴性和阳性菌种的有限数量菌株可能也产生尿素酶。解脲支原体和解脲棒状杆菌也是产生尿素酶的细菌，但是不能通过常规尿液培养分离出来，需要特异性的试验来鉴定[22]。易患尿路感染的因素增加了感染性结石形成的可能性。

5.2.3. 胱氨酸结石

胱氨酸结石并不常见，在成人和儿童肾结石中只占很小的比例。胱氨酸是一种氨基酸，由两个通过二硫键连接的半胱氨酸分子组成。在生理条件下，胱氨酸被肾小球滤过，在近端小管中被重吸收。胱氨酸结石是由编码肾小管转运蛋白的基因突变失活引起的，主要是 SLC7A9 与 SLC3A1 基因突变。这使得近端肾小管的异聚氨基酸转运体(HAT)合成受损导致转运功能异常，重吸收胱氨酸减少，造成尿液中胱氨酸浓度升高[23]，在远端小管导致胱氨酸沉淀和结石形成，对肾脏造成损害。

6. 肾结石的临床表现

肾结石的临床表现因结石的病因、成份、大小、数目、活动度、有无梗阻感染以及肾实质病理损害的程度的差异而不同。轻者常因结石直径过小而无明显症状，严重者可出现腰痛、血尿、无尿、肾功能衰竭、中毒性休克以及死亡。其中，肾结石的典型症状为腰痛和血尿。约 75%的肾结石患者出现腰痛。当结石体积较大，在肾盂内移动幅度较小时，疼痛往往是一种钝痛或隐痛。而当结石体积较小，在肾盂内移动幅度较大时，易导致肾盂输尿管联合处梗阻，出现肾绞痛。肾绞痛是一种突发的阵发性剧烈绞痛，一般持续几分钟至数小时不等，从腰部开始，沿输尿管向下传至膀胱，而且患者常伴有面色苍白、大汗淋漓、脉搏快速微弱甚至血压下降等虚脱症状。剧烈活动后，结石可因通过肾盂、输尿管时损伤黏膜常出现血尿。肾结石患者常常合并泌尿系感染，急性发作时可出现畏寒、发热、腰痛、尿频、尿急、尿痛甚至脓尿等症状，严重者可能出现无尿、肾功能衰竭、中毒性休克甚至死亡[24]。

7. 肾结石的诊断

肾结石的诊断需要进行全面的评估，包括进行详细的病史采集和体格检查，寻找潜在的致病因素以及完善相关的实验室及影像学检查。根据结石类型的不同，诊断结果也不同。

7.1. 实验室检查

含钙结石与非含钙结石成分不同，可行血液学及尿液学分析初步判断。血液学分析包括血钙、磷、磷酸盐、尿酸、肌酐、尿素氮、甲状旁腺激素、维生素 D 及代谢物等。尿液分析如尿量、尿 pH、尿比重、尿磷酸盐、草酸等。

7.2. 影像学检查

泌尿系超声、泌尿系X线片(Kidney ureter bladder, KUB)、静脉尿路造影(Intravenous urography, IVU)、泌尿系螺旋CT、泌尿系核磁等影像学检查可辅助诊断。泌尿系CT是结石检测的最佳成像方式,在检测输尿管小结石或远端结石方面优于超声和泌尿系X线片。然而,结石可能在未被发现的情况下消失,有时不可能对有症状的肾结石做出明确的诊断。不注射造影剂的螺旋CT,现在被广泛用作肾绞痛患者急诊诊断的首选方法,其灵敏度为97%,特异性为96%。泌尿系超声是诊断泌尿系结石的最佳首选方法,其灵敏度值为61%,特异性接近100%。超声对输尿管结石的敏感性为45%,特异性为94%,对肾结石的敏感性为45%,特异性为88% [25] [26],但是超声常常会遗漏CT上可见的结石。对首次形成结石以及一些复发性高的结石患者可进行结石分析术。标准技术包括偏振显微镜分析,分析试剂盒(CA),以及其他当代方法,如X射线衍射(XRD)和红外光谱,其中快速FTIR技术尤其值得注意。目前比较常用的分析方法是红外光谱法和X射线衍射法(XRD) [27] [28]。

8. 讨论

肾结石的形成存在复杂的分子机制,不同类型的结石形成的影响因素也存在差异,其中大多数尚不完全清楚。持续深入的调查研究有助于更深入地了解肾结石的形成机制,可为开发新型的预防和治疗策略提供更多帮助,进一步减轻肾结石病人的身心痛苦,提高生活及生存质量。

参考文献

- [1] Sui, W., Hancock, J., Asplin, J.R., Gould, E.R. and Hsi, R.S. (2020) Nephrolithiasis and Elevated Urinary Ammonium: A Matched Comparative Study. *Urology*, **144**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.05.063>
- [2] Wigner, P., Grębowski, R., Bijak, M., Szemraj, J. and Saluk-Bijak, J. (2021) The Molecular Aspect of Nephrolithiasis Development. *Cells*, **10**, Article 1926. <https://doi.org/10.3390/cells10081926>
- [3] 丁文龙, 刘学政, 孙晋浩, 等. 系统解剖学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [4] 朱大年, 王庭槐, 罗自强, 等. 生理学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [5] Kok, D.J. and Khan, S.R. (1994) Calcium Oxalate Nephrolithiasis, a Free or Fixed Particle Disease. *Kidney International*, **46**, 847-854. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.341>
- [6] Khan, S.R., Rodriguez, D.E., Gower, L.B. and Monga, M. (2012) Association of Randall Plaque with Collagen Fibers and Membrane Vesicles. *Journal of Urology*, **187**, 1094-1100. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.125>
- [7] D'Ambrosio, V., Ferraro, P.M., Lombardi, G., Friso, S. and Gambaro, G. (2022) Unravelling the Complex Relationship between Diet and Nephrolithiasis: The Role of Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Nutrients*, **14**, Article 4961. <https://doi.org/10.3390/nu14234961>
- [8] Tavasoli, S. and Taheri, M. (2018) Vitamin D and Calcium Kidney Stones: A Review and a Proposal. *International Urology and Nephrology*, **51**, 101-111. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1965-z>
- [9] 张立峰, 方志辉, 靳勇, 等. 影响泌尿系结石的多因素研究[J]. 黑龙江医药, 2015(1): 170-172.
- [10] Negri, A.L., Spivacow, F.R., Del Valle, E.E., Forrester, M., Rosende, G. and Pinduli, I. (2008) Role of Overweight and Obesity on the Urinary Excretion of Promoters and Inhibitors of Stone Formation in Stone Formers. *Urological Research*, **36**, 303-307. <https://doi.org/10.1007/s00240-008-0161-5>
- [11] Taguchi, K., Okada, A., Unno, R., Hamamoto, S. and Yasui, T. (2021) Macrophage Function in Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: A Systematic Review of Literature. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 673690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673690>
- [12] Anders, H., Suarez-Alvarez, B., Grigorescu, M., Foresto-Neto, O., Steiger, S., Desai, J., et al. (2018) The Macrophage Phenotype and Inflammasome Component NLRP3 Contributes to Nephrocalcinosis-Related Chronic Kidney Disease Independent from IL-1-Mediated Tissue Injury. *Kidney International*, **93**, 656-669. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.022>
- [13] Liu, Y., Sun, Y., Kang, J., He, Z., Liu, Q., Wu, J., et al. (2022) Role of Ros-Induced NLRP3 Inflammasome Activation in the Formation of Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 818625.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.818625>
- [14] Kim, M., Yang, J. and Jo, S. (2021) Intestinal Microbiota and Kidney Diseases. *Kidney Research and Clinical Practice*, **40**, 335-343. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.053>
- [15] Karstens, L., Asquith, M., Caruso, V., Rosenbaum, J.T., Fair, D.A., Braun, J., *et al.* (2018) Community Profiling of the Urinary Microbiota: Considerations for Low-Biomass Samples. *Nature Reviews Urology*, **15**, 735-749. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0104-z>
- [16] Zampini, A., Nguyen, A.H., Rose, E., Monga, M. and Miller, A.W. (2019) Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5425. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41977-6>
- [17] Gao, H., Lin, J., Xiong, F., Yu, Z., Pan, S. and Huang, Y. (2022) Urinary Microbial and Metabolomic Profiles in Kidney Stone Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 953392. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953392>
- [18] Tran, T.V.M. and Maalouf, N.M. (2020) Uric Acid Stone Disease: Lessons from Recent Human Physiologic Studies. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **29**, 407-413. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000610>
- [19] Xu, L.H.R., Adams-Huet, B., Poindexter, J.R., Maalouf, N.M., Moe, O.W. and Sakhaee, K. (2017) Temporal Changes in Kidney Stone Composition and in Risk Factors Predisposing to Stone Formation. *Journal of Urology*, **197**, 1465-1471. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.057>
- [20] Manish, K.C. and Leslie, S.W. (2024) Uric Acid Nephrolithiasis. StatPearls.
- [21] Cohen, T.D. and Preminger, G.M. (1996) Struvite Calculi. *Seminars in Nephrology*, **16**, 425-434.
- [22] Trinchieri, A. (2014) Urinary Calculi and Infection. *Urologia Journal*, **81**, 93-98. <https://doi.org/10.5301/uro.5000073>
- [23] Nagamori, S., Wiriyasermkul, P., Guarch, M.E., Okuyama, H., Nakagomi, S., Tadagaki, K., *et al.* (2016) Novel Cystine Transporter in Renal Proximal Tubule Identified as a Missing Partner of Cystinuria-Related Plasma Membrane Protein rBAT/SLC3A1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 775-780. <https://doi.org/10.1073/pnas.1519959113>
- [24] 李洪武. 肾结石的西医诊断综述[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(5): 2000-2001.
- [25] Ray, A.A., Ghiculete, D., Pace, K.T. and Honey, R.J.D. (2010) Limitations to Ultrasound in the Detection and Measurement of Urinary Tract Calculi. *Urology*, **76**, 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.015>
- [26] Smith-Bindman, R., Aubin, C., Bailitz, J., Bengiamin, R.N., Camargo, C.A., Corbo, J., *et al.* (2014) Ultrasonography versus Computed Tomography for Suspected Nephrolithiasis. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1100-1110. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404446>
- [27] Khan, S.R. (2010) Nephrocalcinosis in Animal Models with and without Stones. *Urological Research*, **38**, 429-438. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0303-4>
- [28] Finlayson, B. (1978) Physicochemical Aspects of Urolithiasis. *Kidney International*, **13**, 344-360. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.53>