

自拟中药组方化石汤预防上尿路结石术后复发的研究

于鑫源, 刘国庆, 许兆榕, 周全*

山东第二医科大学第一附属医院泌尿外科, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月16日

摘要

目的: 探究中药组方化石汤对上尿路结石术后复发的预防作用。方法: 随访潍坊市人民医院60例经治疗后结石全部排出的临床痊愈的上尿路结石患者, 采用随机单盲对照的方法, 验证自拟中药组方化石汤对上尿路结石患者预防的疗效; 并应用大鼠草酸钙结石模型加以验证, 探究其可能的作用机制。结果: 临床研究中两组患者的基本情况的比较: 年龄(44.23 ± 2.37 岁 vs 45.47 ± 2.94 岁)、性别(70%:30% vs 63.3%:36.7%)的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结石复发率(3.3% vs 16.7%)的差异无统计学意义($P > 0.05$)。尿液生化检测方面, 尿PH值(6.4 ± 0.55 vs 5.9 ± 1.14)、尿UA (2.85 ± 0.76 mmol/L vs 3.31 ± 0.95 mmol/L)、尿Ox (0.43 ± 0.32 mmol/L vs 0.61 ± 0.38 mmol/L)的差异存在统计学意义($P < 0.05$)。尿Ca (4.53 ± 1.06 mmol/L vs 5.24 ± 0.95 mmol/L)的差异则具有显著统计学意义($P < 0.01$)。动物研究方面: 大鼠尿液检测指标中, 尿Ca: 空白组与结石组(0.29 ± 0.06 mmol/L vs 0.39 ± 0.06 mmol/L)相比, 差异存在显著统计学意义($P < 0.01$), 化石汤组与结石组(0.33 ± 0.08 mmol/L vs 0.39 ± 0.06 mmol/L)相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但空白组与化石汤组(0.29 ± 0.06 mmol/L vs 0.33 ± 0.08 mmol/L)相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。尿Mg: 空白组与结石组(0.86 ± 0.07 mmol/L vs 0.63 ± 0.06 mmol/L)比较, 差异存在显著统计学意义($P < 0.01$), 化石汤组与结石组(0.75 ± 0.12 mmol/L vs 0.63 ± 0.06 mmol/L)相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 化石汤组与空白组(0.75 ± 0.12 mmol/L vs 0.86 ± 0.07 mmol/L)相比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。尿Ox: 空白组与结石组(0.24 ± 0.03 mmol/24 h vs 0.39 ± 0.03 mmol/24 h)的差异存在显著统计学意义($P < 0.01$), 化石汤组与结石组(0.31 ± 0.08 mmol/24 h vs 0.39 ± 0.03 mmol/24 h)相比较, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 空白组与化石汤组(0.24 ± 0.03 mmol/24 h vs 0.31 ± 0.08 mmol/24 h)相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。大鼠血液指标中, BUN: 空白组、化石汤组与结石组 (9.03 ± 0.75 mmol/L、 10.12 ± 1.17 mmol/L vs 13.25 ± 0.89 mmol/L)相比, 差异存在显著统计学意义($P < 0.01$), 空白组与化石汤组相比(9.03 ± 0.75 mmol/L vs 10.12 ± 1.17 mmol/L)差异具有统计学意义($P < 0.05$)。血清Cr: 空白组与化石汤组和结石组(26.13 ± 1.86 μ mol/L、 29.84 ± 2.43 μ mol/L vs 34.46 ± 5.23 μ mol/L)相比, 差异存在显著统计学意义($P < 0.01$), 空白组与化石汤组(26.13 ± 1.86 μ mol/L vs 29.84 ± 2.43 μ mol/L)相比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。空白组、结石组以及化石汤组的血清Ca (2.13 ± 0.27 mmol/L vs 2.21 ± 0.45 mmol/L vs 2.14 ± 0.38 mmol/L)、血清P (2.78 ± 0.41 mmol/L vs 2.96 ± 0.32 mmol/L vs 2.83 ± 0.14 mmol/L)浓度结果差异均无统计学意义($P > 0.05$)。大鼠肾指数: 结石组较空白组、化石汤组肾脏明显增大($1.04\% \pm 0.22\%$ vs $0.93\% \pm 0.12\%$ 、 $0.97\% \pm 0.21\%$), 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。大鼠肾组织Elisa检测指标结果: 超氧化物歧化酶(SOD)活力结果: 空白组、化石汤组与结石组(128.43 ± 23.76 U/mgprot、 $98.63 \pm$

*通讯作者。

文章引用: 于鑫源, 刘国庆, 许兆榕, 周全. 自拟中药组方化石汤预防上尿路结石术后复发的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 481-492. DOI: 10.12677/acm.2025.151066

19.36 U/mgprot vs 56.13 ± 12.14 U/mgprot)相比, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 空白组与化石汤组(128.43 ± 23.76 U/mgprot vs 98.63 ± 19.36 U/mgprot)相比, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。丙二醛(MDA)含量: 空白组、化石汤组与结石组(2.73 ± 0.36 U/mgprot、3.13 ± 0.43 U/mgprot vs 4.32 ± 0.21 U/mgprot)相比, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 空白组与化石汤组(2.73 ± 0.36 U/mgprot vs 3.13 ± 0.43 U/mgprot)相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。大鼠肾组织病理: 空白组无明显异常, 肾小管无明显扩张且无草酸钙结晶出现, 结石组镜下可见肾小管内连接成片的草酸钙结晶, 且肾小管扩张明显, 化石汤组镜下可见肾小管内有散在的草酸钙结晶, 肾小管扩张明显轻于结石组, 接近于空白组。

关键词

化石汤, 上尿路结石, Wistar大鼠, 预防复发

Study on Prevention of Postoperative Recurrence of Upper Urinary Tract Stones by Self-Proposed Traditional Chinese Medicine Formula Hua Shi Tang

Xinyuan Yu, Guoqing Liu, Zhaorong Xu, Quan Zhou*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

Received: Dec. 13th, 2024; accepted: Jan. 6th, 2025; published: Jan. 16th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the preventive effect of the Chinese herbal formula Hua Shi Tang on postoperative recurrence of upper urinary tract stones. **Methods:** Weifang People's Hospital followed up 60 clinically cured patients with upper urinary tract stones who had all stones discharged after treatment, and used a randomized single-blind controlled method to verify the efficacy of the self-proposed traditional Chinese medicine formula Hua Shi Tang on the prevention of patients with upper urinary tract stones; and applied the rat calcium oxalate stone model to verify it, and to explore the possible mechanism of its action. **Results:** There were no significant differences in age (44.23 ± 2.37 years vs 45.47 ± 2.94 years) and gender (70%:30% vs 63.3%:36.7%) between the two groups in the clinical study ($P > 0.05$). There was no significant difference in stone recurrence rate (3.3% vs 16.7%) ($P > 0.05$). Among urinary PH (6.4 ± 0.55 vs 5.9 ± 1.14), urinary UA (2.85 ± 0.76 mmol/L vs 3.31 ± 0.95 mmol/L), urinary Ox (0.43 ± 0.32 mmol/L vs 0.61 ± 0.38 mmol/L), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Urinary Ca (4.53 ± 1.06 mmol/L vs 5.24 ± 0.95 mmol/L) was significantly different ($P < 0.01$). **Animal Studies:** In rat urine detection indicators, urine Ca: There was a statistically significant difference between the blank group and the stone group (0.29 ± 0.06 mmol/L vs 0.39 ± 0.06 mmol/L) ($P < 0.01$). Compared with the stone group and the Hua Shi Tang group (0.33 ± 0.08 mmol/L vs 0.39 ± 0.06 mmol/L), the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the blank group and Hua Shi

Tang group (0.29 ± 0.06 mmol/L vs 0.33 ± 0.08 mmol/L) ($P > 0.05$). Urinary Mg: There was a statistically significant difference between the blank group and the stone group (0.86 ± 0.07 mmol/L vs 0.63 ± 0.06 mmol/L) ($P < 0.01$). Compared with the stone group and the Hua Shi Tang group (0.75 ± 0.12 mmol/L vs 0.63 ± 0.06 mmol/L), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the blank group (0.75 ± 0.12 mmol/L vs 0.86 ± 0.07 mmol/L), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Urine Ox: The difference between the blank group and the stone group (0.24 ± 0.03 mmol/24 h vs 0.39 ± 0.03 mmol/24 h) was statistically significant ($P < 0.01$). There was a significant difference between the Hua Shi Tang group and stone group (0.31 ± 0.08 mmol/24 h vs 0.39 ± 0.03 mmol/24 h) ($P < 0.01$). There was a significant difference between the blank group and the Hua Shi Tang group (0.24 ± 0.03 mmol/24 h vs 0.31 ± 0.08 mmol/24 h) ($P < 0.05$). In the blood indexes of rats, BUN: There was a significant difference between the blank group, Hua Shi Tang group, and stone group (9.03 ± 0.75 mmol/L, 10.12 ± 1.17 mmol/L vs 13.25 ± 0.89 mmol/L) ($P < 0.01$). The difference between the blank group and the Hua Shi Tang group (9.03 ± 0.75 mmol/L vs 10.12 ± 1.17 mmol/L) was statistically significant ($P < 0.05$). Serum Cr: There was a significant difference between the blank group, Hua Shi Tang group, and stone group (26.13 ± 1.86 μ mol/L, 29.84 ± 2.43 μ mol/L vs 34.46 ± 5.23 μ mol/L) ($P < 0.01$). The difference between the blank group and the Hua Shi Tang group (26.13 ± 1.86 μ mol/L vs 29.84 ± 2.43 μ mol/L) was statistically significant ($P < 0.05$). The serum calcium concentrations in the blank group, stone group, and Hua Shi Tang group were 2.13 ± 0.27 mmol/L, 2.21 ± 0.45 mmol/L, and 2.14 ± 0.38 mmol/L, respectively. The serum phosphorus concentrations were 2.78 ± 0.41 mmol/L, 2.96 ± 0.32 mmol/L, and 2.83 ± 0.14 mmol/L, respectively. There were no significant differences in serum calcium and serum phosphorus concentrations among the groups ($P > 0.05$). Kidney index of rats: The kidney of the stone group was significantly increased compared with the blank group and fossil decoction group ($1.04\% \pm 0.22\%$ vs $0.93\% \pm 0.12\%$, $0.97\% \pm 0.21\%$), but there was no statistical significance ($P > 0.05$). Elisa test results of rat kidney tissue: Superoxide dismutase (SOD) activity results: There was a significant difference between the blank group, Hua Shi Tang group, and lithiasis group (128.43 ± 23.76 U/mgprot, 98.63 ± 19.36 U/mgprot vs 56.13 ± 12.14 U/mgprot) ($P < 0.01$). The difference between the blank group and the Hua Shi Tang group (128.43 ± 23.76 U/mgprot vs 98.63 ± 19.36 U/mgprot) was statistically significant ($P < 0.01$). Malondialdehyde (MDA) content: The difference between the blank group and Hua Shi Tang group and stone group (2.73 ± 0.36 U/mgprot, 3.13 ± 0.43 U/mgprot vs 4.32 ± 0.21 U/mgprot) was statistically significant ($P < 0.01$). The difference between the blank group and the Hua Shi Tang group (2.73 ± 0.36 U/mgprot vs 3.13 ± 0.43 U/mgprot) was statistically significant ($P < 0.05$). Renal histopathology of rats: in the blank group, there were no obvious abnormalities, no obvious expansion of renal tubules and no calcium oxalate crystals; in the calculus group, calcium oxalate crystals connected into renal tubules were visible under the microscope, and renal tubule dilation was obvious; in the Hua Shi Tang group, scattered calcium oxalate crystals were visible in renal tubules under the microscope, and renal tubule dilation was significantly less than that in the calculus group and close to that in the blank group.

Keywords

Huan Shi Tang, Upper Urinary Tract Stones, Wistar Rats, Prevention of Recurrence

Copyright © 2025 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. 前言

泌尿系结石有多种类型，其发病机制涉及人体新陈代谢失调、尿路畸形或梗阻、细菌感染、药物带来的副作用及多元化的内外部环境元素综合影响(包括年龄、性别、人种、遗传基因、所处地理位置、气

候条件、水分的消耗与摄入和饮食模式)的综合作用[1][2], 结石成分的选择与治疗 and 预防措施密切相关。在应对泌尿系结石的预防措施中, 仅仅关注单一因素往往不足以达到令人满意的效果。这一现实情况意味着, 为了有效地减少结石的形成和复发, 我们需要采取一种多角度、综合性的策略。目前, 泌尿系结石的预防主要依赖于简单的指导原则和药物治疗, 而缺乏更深入、更个性化的干预措施。这种局限性导致了预防方法的低效性和被动性, 亟需医疗界的创新和突破。传统中医学在处理泌尿系结石问题上拥有数千年的经验和知识积累。长期的研究工作使中医药研究人员在治疗此类疾病方面积累了宝贵的临床经验, 并在实验研究领域也取得了显著成就。在预防结石再次出现的过程中, 中医药扮演着至关重要的角色, 其效果无可替代, 并且形成了很多有效的方药, 但目前缺乏系统的临床及基础研究。

具体来说, 早在两千多年前, 一些著名的中医文献中就有结石病的记录。他们认为结石病因多为湿热沙石、阻水、通不下、散瘀不散。基于这些理论, 一些中草药自古以来就被用作医学驱逐疗法[3]。

针对泌尿系结石容易复发的病因病机, 山东第二医科大学第一附属医院自拟了一份化石汤的中药方剂, 旨在降低结石复发率。中药方剂为山东第二医科大学第一附属医院自行研制, 是由金钱草、海金沙、鸡内金、车前子(包)、石韦、冬葵子、当归、丹参、川牛膝、茯苓、泽泻制成的中成药。多种药物配伍使用, 效果在于清除体内热气和湿气、促进血液循环和强化肾功能、消解结石以及促进结石的排出。并通过临床试验来观察此化石汤对于上尿路结石预防作用的有效性, 并应用大鼠草酸钙结石模型加以验证, 预测其可能的作用机制, 为自拟中药组化石汤的临床应用提供可能的分子生物学依据。同时充实中医“湿热”理论和通过“清热利湿, 通淋排石, 助阳化气”治疗泌尿系结石的内涵。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

2.1.1. 主要仪器和器材

高速离心机(赛默飞世尔科技); 真空采血管(河南合禄医疗器械有限公司); 全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司); 超声波破碎仪(美国 sonics 公司); 分光光度计(上海分析仪器厂); 多功能酶标仪(赛默飞世尔科技)等。

2.1.2. 试剂及药品

化石汤: 金钱草、海金沙、鸡内金、车前子(包)、石韦、冬葵子、当归、丹参、川牛膝、茯苓、泽泻(潍坊市人民医院); 乙二醇(国药集团化学试剂有限公司); 氯化铵(国药集团化学试剂有限公司); SOD 测定试剂盒(南京建成生物工程研究所); MDA 测定试剂盒(南京建成生物工程研究所); 10%水合氯醛溶液(广州检测科技有限公司)等。

2.2. 实验方法

2.2.1. 临床研究

1) 临床资料研究: 总体设计采用随机单盲安慰剂对照的方法, 从 2021 年 12 月到 2022 年 12 月, 在潍坊市人民医院确诊患有上尿路结石的 60 名患者被选中参与此项研究, 60 名患者均通过手术清除了所有结石。将 60 名患者随机且均等分为中药组和对照组, 通过 12 个月的随访, 最后对比两组患者的基本情况、复发情况以及生化指标来进行疗效分析。

2) 复发及随访方案: 患者手术后 1~2 月拔除 D-J 管, 拔管 2 周后复查泌尿系超声或 KUB 或泌尿系 CTU, 证实术侧上尿路无残余结石留存。给予相应的结石预防指导方案, 并嘱患者每半年复查泌尿系彩超或 KUB 或泌尿系 CTU, 明确术后有无结石复发, 术后 12 个月通过电话随访。

3) 患者随访: 结石预防一般建议: (1) 大量液体摄入: 通过饮水保证每日尿量 2000 毫升以上; 根据临床实践, 我们还将此条建议拓展为: 每次排尿观察尿色, 尿色为透明、不发黄也可作为大量饮水的标准。(2) 适度运动: 通过体位变化, 利用重力及尿液的冲刷作用可以排出体内较小的上尿路结石, 需要注意的是大量液体通过汗液流失可导致尿液比重上升, 增加结晶析出风险。运动还可以降低体重指数, 避免结石形成的危险因素。(3) 定期体检: 每隔半年于门诊复查。

4) 患者分组及干预: (1) 中药组: 在结石预防一般建议基础上术后服用化石汤。(2) 对照组: 患者术后只给予结石预防一般建议。

5) 观测指标: (1) 影像学检查: 结石复发率, 通过双肾输尿管超声检查确定。(2) 生化指标: ① 尿 PH 值; ② 尿尿酸; ③ 尿钙; ④ 尿草酸。

2.2.2. 动物研究

1) 动物实验研究: 本研究采用 Wistar 系列的雄性实验大鼠, 通过给予它们饮用掺杂了乙二醇的饮用水以及氯化铵溶液, 来建立草酸钙肾结石动物模型; 通过 Wistar 大鼠研究中药组方化石汤预防大鼠肾结石形成的作用机制。

2) 动物模型建立: 采用 0.8% 乙二醇溶液与 1% 氯化铵溶液联合作为诱石液, 诱导大鼠体内产生结石。经过 5 天的适应性喂养, 3 组大鼠中除空白组外, 其余组大鼠均接受诱石液诱导成石: 0.8% 乙二醇溶液替换自来水每日自由饮用, 并通过灌胃方式每日摄入 2 ml 氯化铵溶液(1%)。实验截止前 1 天所有大鼠禁食但可自由饮水或诱石液, 用代谢笼分别收集所有大鼠的 24 h 尿液, 最后一次给药 1 h 后, 麻醉大鼠并从腹主动脉采血, 采血后进行离心, 以分离血清, 随后分别测定其 Ca、P、BUN、Cr 的含量; 最后, 对大鼠进行处死, 并取双肾称其质量, 计算出脏器指数; 分别分离部分肾组织行 Elisa 检测分析, 各组随机抽取 3 颗肾做石蜡切片作镜下观察。

3) 动物分组及处理: 30 只雄性 Wistar 大鼠自由进食、饮水, 适应环境一周后, 随机平均分为 3 组, 即空白组、结石组、化石汤组, 各组 10 只。参考徐叔云教授主编的《药理实验方法学》中体表面积法计算剂量。按照大鼠 1 ml/100 g (体重) 的剂量进行给药干预。具体分组方式如下: 空白组: 自由进食、饮水, 每天灌胃生理盐水 2 ml。结石组: 建立草酸钙结石大鼠模型, 每天灌胃生理盐水 2 ml, 持续 4 周; 化石汤组: 建立草酸钙结石大鼠模型, 每天灌胃化石汤水煎溶液 2 ml (300 mg/kg), 持续 4 周。

4) 检测指标与检测方法:

① 尿液检测: 尿 Ca、Mg 浓度采用生化分析仪自动测定。尿 Ox 含量测定: 大鼠尿液计量后加浓盐酸防腐, 离心、去杂物后 4℃ 冰箱保存待检, 使用催化光度法进行测定。根据尿中草酸能催化铬酸钾氧化使甲基红褪色的原理进行尿中草酸测定, 使用分光光度计在 510 nm 波长处比色定量。根据吸光度值由公式进行草酸定量测定。

② 血液检测: 采用下腔静脉采血的方法每只大鼠采血 4 ml 左右, 经离心后分离血清, 其 BUN、Cr、P、Ca 含量由潍坊市人民医院检验科生化分析仪测得。

③ 大鼠肾指数比较: 取出双侧肾脏, 剥离被膜及脂肪, 进行称重记录。大鼠肾指数 = 肾质量/体质量 × 100%。

④ 草酸钙结晶观察: 纵向剖开肾脏, 甲醛固定后, 石蜡包埋组织块, 切片后行苏木精 - 伊红染色(HE)染色观察, 于光学显微镜下观察结晶体形成情况。

⑤ 肾组织病理学改变: 大体观察大鼠肾脏大小及色泽、剖面观察皮质和髓质边界; 显微镜下观察结晶分布位置: 皮质、髓质、肾乳头及上皮细胞肿胀、坏死情况, 肾间质炎性细胞浸润程度等。

⑥ 大鼠肾组织 SOD 和 MDA 的检测: 组织匀浆后操作方法严格按照测定试剂盒说明书进行, 并计

算出每个样本的 SOD 活力 MDA 浓度。

2.3. 统计学方法

选择使用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析处理，正态分布的计量资料应用 t 检验或者方差分析方法，检测结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的方式来比较，方差分析组间差异采用 q 检验验证；计数资料采用卡方检验的方式来比较。将 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况比较

3.1.1. 患者一般情况

在本次试验中，中药组患者服药期间或者服药后，未出现便秘、腹泻、呕吐等可能与化石汤相关的不良反应，并且在试验完成后，对患者相关生化常规指标进行检测，与服药前相比，未见明显的病理性变化，因此可证明化石汤的不良反应或者副作用很小。

3.1.2. 大鼠一般情况

空白组大鼠饮食习惯无明显异常，精力充沛且精神状态良好，毛发顺滑，反应迅速敏捷，尿量无显著变化。结石组大鼠在灌胃 3 天后出现饮食减退，其中 1 只反应迟钝，双下肢无力，行走摇摆不定，中毒症状严重，并于 1 周后死亡，结石组其余大鼠均出现不同程度的中毒症状，10 天后又 1 只大鼠死亡，遂将结石组与化石汤组灌胃所使用氯化铵溶液浓度，由 1%改为 0.8%，降低氯化铵溶液浓度后，结石组大鼠无死亡出现，剩余 8 只，喂养 4 周后，剩余大鼠饮食减退，反应迟缓，毛发枯燥，尿量明显较其他两组减少，活动量也有不同程度降低，我们还发现结石组大鼠所用垫料，其上有霜状结晶出现，并且结石组大鼠粪便中也出现了白色结晶。化石汤组大鼠，活动、饮食均无明显异常，精神状况可，尿量明显增加。

3.2. 患者性别、年龄分析及双肾输尿管超声检测复发率对比

两组患者的性别：中药组男性 21 人(70%)，女性 9 人(30%)，对照组男性 19 人(63.3%)，女性 11 人(36.7%)，两组患者均是男性患者的比例高于女性，两组患者相比， $P = 0.4168$ 。年龄：中药组年龄在 35 岁~51 岁之间，平均年龄 44.23 ± 2.37 岁；对照组年龄范围为 36 岁~49 岁，平均年龄 45.47 ± 2.94 岁， $P = 0.0793$ 。复发率：中药组复发 1 人(3.3%)，对照组复发 5 人(16.7%)，对照组复发比例高于中药组， $P = 0.1967$ ，患者性别、年龄分析及双肾输尿管超声检测复发率对比统计数据结果分析均 $P > 0.05$ ，在统计学上均无显著差异。

3.3. 患者尿液指标检测

Table 1. Comparison of urine indexes ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 患者尿液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	尿液 PH 值	尿 Ox (mmol/L)	尿 Ca (mmol/L)	尿 UA (mmol/L)
对照组	30	5.9 ± 1.14	0.61 ± 0.38	5.24 ± 0.95	3.31 ± 0.95
中药组	30	6.4 ± 0.55	0.43 ± 0.32	4.53 ± 1.06	2.85 ± 0.76

患者尿液 PH 值经 t 检验分析， $t = 2.4876$ ， $P = 0.0158$ ， $P < 0.05$ ，中药组均值明显高于对照组，两组在统计学上有明显差异；患者尿液尿酸统计数据结果分析， $t = 2.0777$ ， $P = 0.0422$ ， $P < 0.05$ ，中药组尿液

尿酸含量低于对照组, 统计学差异明显; 患者尿钙统计结果分析, $t = 2.7444$, $P = 0.0081$, $P < 0.01$, 中药组尿钙含量明显低于对照组, 差异存在显著统计学意义; 患者尿液草酸盐数据结果分析, $t = 2.0880$, $P = 0.0412$, $P < 0.05$, 中药组尿酸含量低于对照组, 统计学差异明显, 其差异具有统计学意义(见表 1)。

3.4. Wistar 大鼠 24 h 尿液指标检测

3 组大鼠 24 小时尿钙方差分析: $F = 6.0358$, $P = 0.0073$, $P < 0.01$, 各组大鼠尿钙在统计学上有显著差异。3 组大鼠尿镁方差分析: $F = 13.7050$, $P = 0.0001$, $P < 0.01$, 各组大鼠尿镁浓度差异在统计学上有显著意义。3 组大鼠尿酸方差分析: $F = 15.9642$, $P = 0.0000$, $P < 0.01$, 各组差异明显, 具有显著统计学意义。

各组尿钙组间差异: 空白组与结石组相比, 尿钙明显降低, $q = 4.8927$, $P < 0.01$, 差异具有显著统计学意义; 空白组与化石汤组相比较, $q = 1.9079$, $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 结石组与化石汤组相比较, 尿钙浓度明显升高, $q = 3.0939$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。各组尿镁组间差异: 空白组较结石组尿镁浓度明显升高, $q = 7.3879$, $P < 0.01$, 差异明显, 具有显著统计学意义, 空白组较化石汤组尿镁浓度也有升高, $q = 3.9145$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义, 化石汤组尿镁浓度高于结石组, $q = 3.6972$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。各组尿酸浓度组间差异: 空白组、化石汤组与结石组相比尿酸浓度均有下降, 差异具有统计学意义(q 值分别为 7.9890, 4.2894; $P < 0.01$)。空白组与化石汤组相比, 尿酸含量明显降低, $q = 3.9240$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义(见表 2)。

Table 2. Comparison of 24-hour urine indexes in Wistar rats ($\bar{x} \pm s$)

表 2. Wistar 大鼠 24 h 尿液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (只)	尿 Ca^{2+} (mmol/L)	尿 Ox (mmol/24 h)	尿 Mg^{2+} (mmol/L)
空白组	10	0.29 ± 0.06	0.24 ± 0.03	0.86 ± 0.07
结石组	8	0.39 ± 0.06	0.39 ± 0.03	0.63 ± 0.06
化石汤组	10	0.33 ± 0.08	0.31 ± 0.08	0.75 ± 0.12

3.5. Wistar 大鼠血清指标检测

3 组大鼠 BUN 含量方差分析: $F = 45.6599$, $P = 0.0000$, $P < 0.01$, 各组大鼠 BUN 含量在统计学上有显著差异。3 组大鼠血清 Cr 含量方差分析: $F = 13.9750$, $P = 0.0001$, $P < 0.01$, 各组大鼠血清 Cr 含量在统计学上有显著差异。3 组大鼠血清钙离子、血清磷离子浓度方差分析: 大鼠血清钙离子($F = 0.1195$, $P = 0.8879$, $P > 0.05$)、血清磷离子($F = 0.7888$, $P = 0.4654$, $P > 0.05$)浓度方差分析结果无统计学意义。

各组 BUN 含量组间差异: 空白组与化石汤组与结石组相比, 结石组 BUN 含量显著降低, 差异存在显著的统计学意义(q 值分别为 13.1855, 9.7892; $P < 0.01$), 化石汤组 BUN 含量比空白组有所升高, 差异明显, 具有统计学意义($q = 3.6024$, $P < 0.05$)。各组血清 Cr 含量组间差异: 空白组、化石汤组与结石组相比, 血清 Cr 含量明显降低, 差异具有显著统计学意义(q 值分别为 7.4766, 4.1507; $P < 0.01$)。空白组较化石汤组血清 Cr 含量明显降低, 差异具有统计学意义($q = 3.5277$, $P < 0.05$)。各组血清钙离子、血清磷离子浓度组间差异: 各组血清钙离子(空白组 - 结石组: $q = 0.6453$; 空白组 - 化石汤组: $q = 0.0852$; 化石汤组 - 结石组: $q = 0.5649$; $P > 0.05$)、血清磷离子浓度(空白组 - 结石组: $q = 1.7439$; 空白组 - 化石汤组: $q = 0.5241$; 化石汤组 - 结石组: $q = 1.2498$; $P > 0.05$)组间差异在统计学上无意义(见表 3)。

Table 3. Comparison of serum indexes in Wistar rats ($\bar{x} \pm s$)
表 3. Wistar 大鼠血清指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (只)	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
空白组	10	9.03 $\pm$ 0.75	26.13 $\pm$ 1.86	2.13 $\pm$ 0.27	2.78 $\pm$ 0.41
结石组	8	13.25 $\pm$ 0.89	34.46 $\pm$ 5.23	2.21 $\pm$ 0.45	2.96 $\pm$ 0.32
化石汤组	10	10.12 $\pm$ 1.17	29.84 $\pm$ 2.43	2.14 $\pm$ 0.38	2.83 $\pm$ 0.14

3.6. Wistar 大鼠肾指数

3 组大鼠肾指数方差分析： $F = 0.7407$ ， $P = 0.4869$ ， $P > 0.05$ 。方差分析结果提示差异无统计学意义。
各组大鼠肾指数组间差异：结石组较空白组、化石汤组肾脏明显增大，双肾质量有所增高，但差异在统计学上无意义(空白组 - 结石组： $q = 1.6933$ ；空白组 - 化石汤组： $q = 0.5252$ ；化石汤组 - 结石组： $q = 1.1981$ ； $P > 0.05$) (见表 4)。

3.7. Wistar 大鼠肾组织 MDA 含量及 SOD 活力

3 组大鼠肾组织中 MDA 含量方差分析： $F = 46.9825$ ， $P = 0.0000$ ， $P < 0.01$ ，各组大鼠肾组织 MDA 含量在统计学上有显著差异。3 组大鼠肾组织 SOD 活力方差分析： $F = 30.6581$ ， $P = 0.0000$ ， $P < 0.01$ ，各组大鼠肾组织 SOD 活力在统计学上有显著差异。

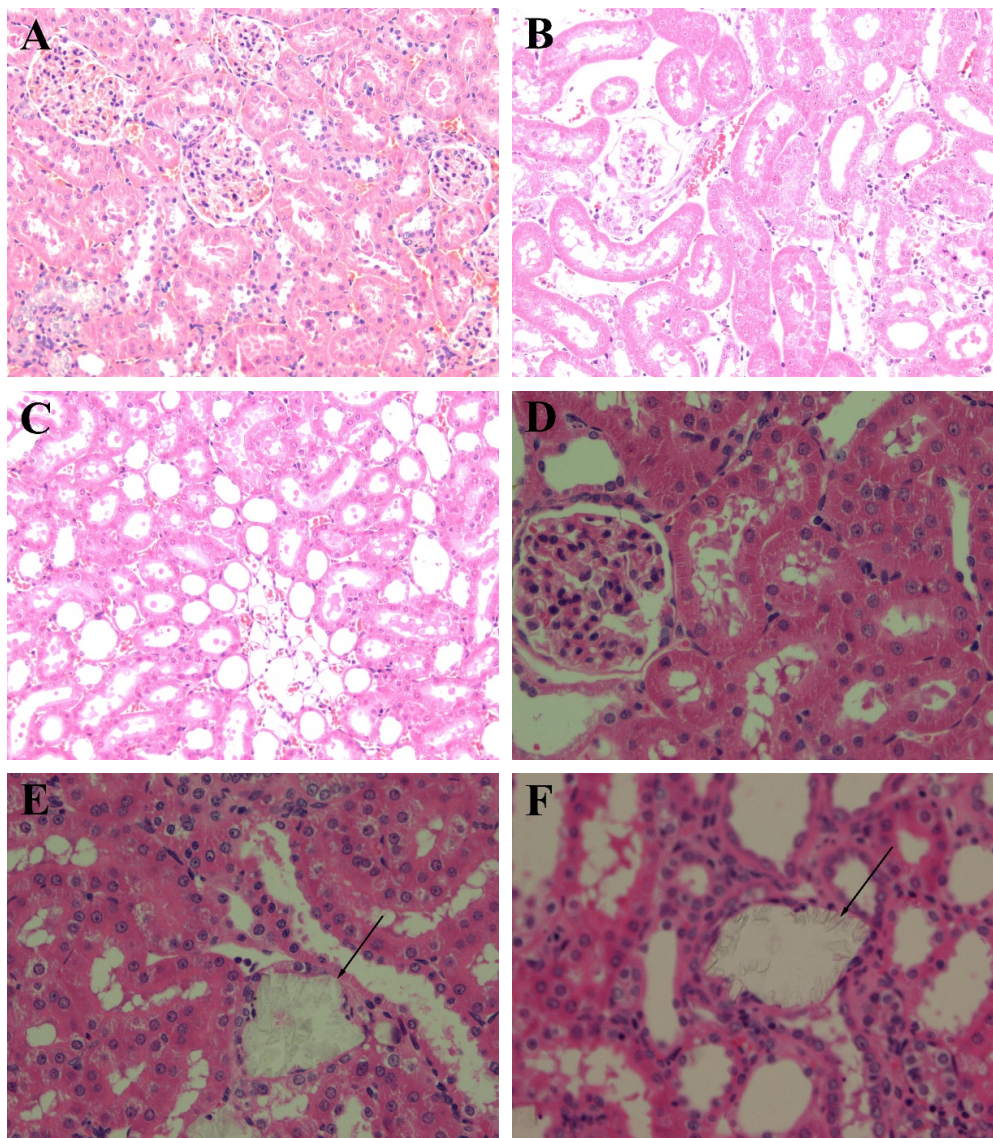
肾组织 MDA 含量的组间差异：空白组、化石汤组肾组织 MDA 含量与结石组相比明显降低，差异显著，具有统计学意义(q 值分别为 13.3518，10.0019； $P < 0.01$)。空白组肾组织 MDA 含量与化石汤组相比同样有所降低，差异存有统计学意义($q = 3.5531$ ， $P < 0.05$)。各组大鼠肾组织 SOD 活力组间差异：结石组较空白组与化石汤组肾组织 SOD 活力明显降低，具有显著统计学意义(q 值分别为 11.0656，6.5043； $P < 0.01$)；化石汤组与空白组相比，肾组织 SOD 活力同样有所降低， $q = 4.8380$ ， $P < 0.01$ ，差异具有统计学意义(见表 4)。

Table 4. Comparison of renal index, MDA content and SOD activity in rat tissue ($\bar{x} \pm s$)
表 4. 大鼠肾指数、肾组织 MDA 含量及 SOD 活力比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (只)	肾指数 (%)	MDA (nmol/mgprot)	SOD (U/mgprot)
空白组	10	0.93 $\pm$ 0.12	2.73 $\pm$ 0.36	128.43 $\pm$ 23.76
结石组	8	1.04 $\pm$ 0.22	4.32 $\pm$ 0.21	56.13 $\pm$ 12.14
化石汤组	10	0.97 $\pm$ 0.21	3.13 $\pm$ 0.43	98.63 $\pm$ 19.36

3.8. Wistar 大鼠肾组织病理切片情况

空白组大鼠肾组织病理切片无明显病变出现，未发现草酸钙结晶堆积，组织细胞形态正常，肾小管扩张不明显。结石组可见草酸钙结晶堆积成片，分布于肾小管内，并可见肾小管扩张征象，且内部有上皮细胞脱落出现。化石汤组仅有少量病变，较结石组明显减轻，接近于空白组，但少量肾小管内出现了散在草酸钙结晶(见图 1)。



注: A: 空白组(HE, 200 $\times$); B: 结石组(HE, 200 $\times$); C: 化石汤组(HE, 200 $\times$); D: 空白组无明显草酸钙结晶(HE, 400 $\times$); E: 结石组可见草酸钙结晶堆积(HE, 400 $\times$); F: 化石汤组可见散在草酸钙结晶(HE, 400 $\times$)

Figure 1. Histopathological sections of Wistar rat kidney tissue

图 1. Wistar 大鼠肾组织病理切片情况

4. 讨论

泌尿系结石在泌尿系统疾病中排名第三, 患病率高居不下, 并且呈现逐年上升的态势[4]。在大多数患者中, 潜在的病因被认为是多因素的, 包括环境、饮食、激素和遗传因素。众所周知, 当医生面对上尿道结石治疗时, 会按照结石的体积以及所在部位来决定相应的疗法。对于较小的结石, 直径小于 6 mm, 通常可以采取药物治疗, 如溶石药物或抗生素, 以帮助结石溶解或防止感染。这种保守治疗方式可以减少手术带来的创伤和风险。然而, 对于直径大于 6 mm 的结石, 药物治疗的效果可能有限, 此时手术治疗成为更合适的选择。由于许多结石患者的医疗依从性较差, 尤其是在第一次结石手术之后, 他们下意识地认为自己已经完全康复, 忽略了结石复发的可能性。出院后, 之前不适当的饮食和生活习惯可能已经

持续,加速了结石的复发。目前,结石手术后的临床健康教育应当针对的是所有结石患者,而不仅仅是复发风险高的患者。体外冲击波碎石(ESWL)和输尿管镜等先进的医疗技术只能减轻已经形成的结石的疼痛和健康负担,而不能防止结石的形成[5]。加上结石患者自身生活习惯、环境等并未作出改变,这些缺点使得结石的复发率仍然很高。而针对病因预防只能覆盖于少数人群,且效果可能不尽人如意。中医在我国已有几千年的历史,对于泌尿系结石有自己独特的见解,形成了诸多的方药,这为我们打开了一个新的思路。

在西医理论中,泌尿系结石的发病原因较为复杂,影响因素冗杂,现在并未完全阐明。其发病机理目前主要归结为三个关键因素。首先,尿液中晶体的浓度超过其饱和点,导致晶体沉积并逐渐形成结石。其次,身体内某些物质的增加或减少,如钙、草酸、尿酸等,可能促进结石的形成。最后,肾小管上皮细胞的损伤或功能异常,提供了结石形成的“温床”,使得晶体在此处聚集并发展成结石[6]。这些因素相互作用,共同推动了结石的形成过程。尿液中成石物质的饱和是结石形成的物质基础,而促进成石物质与抑制成石物质的失衡,则从生理层面上影响了结石的形成。此外,肾小管上皮细胞的损伤不仅为结石的形成提供了条件,还可能加剧结石的进展和恶化。目前主要是通过手术方式对其进行治疗,由于其发病或复发因素繁杂,预防手段也多种多样,比如服用枸橼酸钾、噻嗪类利尿药、镁剂,或者别嘌呤醇、葡胺聚糖、维生素等,这些方法也大都从前文提到的发病机理出发来预防泌尿系结石复发的。

中医学认为,泌尿系结石是由致密的砾石引起的,再加上湿热,发展为结石,在中医角度,这多属于“淋证”、“石淋”、“血淋”等范畴。《黄帝内经》认为“淋之为病,肾虚膀胱热也”。这句话的意思是说“淋病的本质为肾功能减退伴随膀胱也出现问题。”另一经典《中藏经》描述,人体气虚受损,外来邪热不断增强,逐渐在体内聚集成类似沙石物质,就像是在用火煮盐一样;火势旺盛而水分不足时,盐就会结晶成石。这段文字揭示了疾病的成因很大程度上与身体长期积存的湿热有关,这些湿热熬煮尿液后转变为砂石,从而堵塞尿道[7]。在《诸病源候论·石淋候》中所说“石淋者,淋而出石也。”[8]肾结石的成因通常源于湿热之邪侵犯下部三焦,导致湿热邪气在肾和膀胱中聚积,使尿液受煎熬而凝结成沙石。若疾病持续,则会造成血气的损耗,损害身体的元气,进而引发肾阴不足或肾气不足的问题,而肾虚的状况又会进一步影响膀胱气化。总结起来就是“膀胱湿热”为标,“肾虚”为本。所以,在治疗泌尿系统的结石问题时,我们应本着清除热邪,促进体液代谢,确保尿液畅通,以及增强机体自身抵抗力和恢复能力的原则进行,在治疗过程中,需要综合考虑患者的具体病情,采用个性化治疗方案,以达到最佳治疗效果。清热药物可以用于消除体内的湿热症状,利湿药物可以帮助排出体内的多余水分,通淋药物可以促进尿液的流通,扶正固本药物可以增强患者的体质,提高身体的抵抗力。历代中医学家在防治泌尿系结石的过程中,所应用的方剂,也大都以此为基准。

化石汤是潍坊市人民医院中医科医生根据多年临床经验,并依据古方逐渐改良而成。方中金钱草、海金沙、鸡内金及石韦具有利尿排石、消炎抗菌等作用,这与其包含的萜类、黄酮类化合物以及各种有机酸等物质的作用有一定关系,而且还能促进输尿管蠕动,促进结石排出,泽泻、茯苓亦有一定的利水渗湿、泄热等功效[9][10]。《黄帝内经》认为“淋之为病,肾虚膀胱热也”,换算为西医视角,这可能与肾小管上皮细胞的损伤或功能异常有关,从而提供了结石形成的“温床”,使得晶体在此处聚集并发展成结石[6]。化石汤组方中的金钱草、鸡内金、当归、丹参、川牛膝、冬葵子具有一定的抗炎活性,从而保护肾功能,补益脾肾[11]-[16]。

通过对各个中草药物的分析,我们发现大多数中草药含有黄酮类化合物、萜类化合物以及各种微量元素等等。众所周知,黄酮类化合物是一大类植物多酚,被认为对几种常见疾病有益,包括黄酮醇、黄烷酮、异黄酮和花青素等[17]。黄酮类化合物可以直接或间接与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)蛋白结合,并通过调节PPARG转录因子活性来影响肾结石的形成[18]。植物类黄酮的抗尿石活性被认为

与它们的利尿、抗氧化、抗炎、抗菌、抗感染、抗凋亡作用、微循环保护作用、调节内源性结石激活剂或抑制剂的合成和表达的作用有关,维持草酸盐代谢的平衡或减少晶体的大小和数量[17]。在最近的一项动物实验中,应用黄酮类化合物后,大鼠肾脏重量、尿液 PH 值、尿总蛋白、尿钙、磷,血清钾、钠、Cr、尿酸和 BUN 水平(结石形成的危险因素)显著降低,而尿容量、尿镁、钾、钠和血清 Cr (结石生成的抑制剂)明显升高[19],这与我们的研究结果相似。国外有研究认为黄酮类化合物在结石诱导的大鼠中抑制草酸盐合成并增加一氧化氮的生物利用度以通过 cGMP (30, 50 环状鸟苷一磷酸)途径螯合钙,从而降低了尿液中草酸及钙离子的浓度[20]。萜类化合物,尤其是三萜类化合物,据报道此类化合物具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗炎、抗病毒和抗氧化等[21]。国外通过动物实验认为,桦木素和羽扇豆醇属于五环三萜类化合物,他们通过增加尿量来减少 CaOx 尿石症,这导致尿液中 CaOx 过饱和度的降低。测试的生物活性化合物还被发现可以减少实验性高草酸尿大鼠的肾小管功能障碍并防止对肾小管的进一步损伤。结果还显示,与桦木素相比,羽扇豆醇表现出更显著的积极作用[9]。

5. 结论

综上可知,化石汤内各种化学成分驳杂,各种中草药材对于结石的预防都有其一定的作用,他们增加了尿量,降低了尿饱和度、成石因子(比如尿钙、尿草酸、尿酸)的浓度,并且增加了尿镁等抗石因子的浓度,但是尿镁等抗石因子也可能存在于化石汤中,在尿液排泄中提高了浓度,从而降低了尿路结石的风险。但是从大鼠血钙、血磷的情况来看,虽然有着轻微的差异,但是并没有达到我们预测的结果,笔者认为这可能是由于机体代偿的原因。这些化合物还具有一定的抗炎、抗氧化能力,保护了肾小管上皮细胞免受氧化侵袭,肾组织匀浆中 SOD 活性升高、MDA 含量降低证明了这一点,BUN、Cr 的升高也证明了化石汤对于肾功能的保护作用。从病理结果来看,化石汤明显降低了肾小管上皮损伤程度,并且结晶的出现及粘附明显变少,抑制了草酸钙结石形成,这与其干扰成石晶体形成与抗氧化能力有关。

参考文献

- [1] Liu, Y., Chen, Y., Liao, B., Luo, D., Wang, K., Li, H., *et al.* (2018) Epidemiology of Urolithiasis in Asia. *Asian Journal of Urology*, 5, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.007>
- [2] Hsi, R.S., Kabagambe, E.K., Shu, X., Han, X., Miller, N.L. and Lipworth, L. (2018) Race and Sex-Related Differences in Nephrolithiasis Risk among Blacks and Whites in the Southern Community Cohort Study. *Urology*, 118, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.04.036>
- [3] Wang, R., Qiao, Q., Yang, D., Zhang, J., Zhu, C., Sun, J., *et al.* (2022) Ningmitai Capsule Promotes Calculi Expulsion after RIRS for 10-20-mm Upper Urinary Stones: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial. *Urolithiasis*, 50, 205-214. <https://doi.org/10.1007/s00240-021-01296-w>
- [4] Chen, M., Yang, J., Lu, J., Zhou, Z., Huang, K., Zhang, S., *et al.* (2022) Ureteral Calculi Lithotripsy for Single Ureteral Calculi: Can DNN-Assisted Model Help Preoperatively Predict Risk Factors for Sepsis? *European Radiology*, 32, 8540-8549. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08882-5>
- [5] López, M. and Hoppe, B. (2010) History, Epidemiology and Regional Diversities of Urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 25, 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
- [6] 李笑然, 岳中瑾. 肾结石形成机理研究进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(26): 5749-5750.
- [7] 汪陈英, 张闯, 刘进, 等. 中医体质与泌尿系结石形成关系研究[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(9): 1605-1609.
- [8] 相鲁闽. 巢元方与《诸病源候论》[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 654.
- [9] Vidya, L. and Varalakshmi, P. (2000) Control of Urinary Risk Factors of Stones by Betulin and Lupeol in Experimental Hyperoxaluria. *Fitoterapia*, 71, 535-543. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(00\)00192-1](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(00)00192-1)
- [10] 李慧君, 王天合, 尤朋涛, 等. 不同产地茯苓对肾阳虚下焦水肿大鼠的利尿渗湿作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 632-638.
- [11] 宋玲玲, 王君明, 弓明珠, 王彦媚, 秦玲玉, 关月晨. 金钱草降低雷公藤致小鼠肾毒性的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 50-54.

-
- [12] 沙聪威, 陈文政, 曾木达, 周诗光, 陈俊虎. 鸡内金对大鼠肾草酸钙结石的防治作用研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(9): 1473-1476.
- [13] 吴星霖. 当归补血汤治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(11): 107-109.
- [14] Mei, X., Cao, Y., Che, Y., Li, J., Shang, Z., Zhao, W., *et al.* (2019) Danshen: A Phytochemical and Pharmacological Overview. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17**, 59-80. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(19\)30010-x](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(19)30010-x)
- [15] Yin, L., Cao, Y., Gu, C., Zhao, F., Tang, Y., Cui, X., *et al.* (2017) Therapeutic Effects of Cyathula Officinalis Kuan and Its Active Fraction on Acute Blood Stasis Rat Model and Identification Constituents by HPLC-QTOF/MS/MS. *Pharmacognosy Magazine*, **13**, 693-701. https://doi.org/10.4103/pm.pm_560_16
- [16] 朱凯, 赵欣. 冬葵子对胃溃疡模型小鼠的预防效果研究[J]. 中国药房, 2015, 26(1): 49-52.
- [17] Zeng, X., Xi, Y. and Jiang, W. (2018) Protective Roles of Flavonoids and Flavonoid-Rich Plant Extracts against Urolithiasis: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **59**, 2125-2135. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1439880>
- [18] Su, M., Sang, S., Liang, T. and Li, H. (2023) PPARG: A Novel Target for Yellow Tea in Kidney Stone Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11955. <https://doi.org/10.3390/ijms241511955>
- [19] Rehman, M.U., Tahir, M., Quaiyoom Khan, A., Khan, R., Lateef, A., Hamiza, O.O., *et al.* (2013) Diosmin Protects against Trichloroethylene-Induced Renal Injury in Wistar Rats: Plausible Role of P53, Bax and Caspases. *British Journal of Nutrition*, **110**, 699-710. <https://doi.org/10.1017/s0007114512005752>
- [20] Divakar, K., Pawar, A.T., Chandrasekhar, S.B., Dighe, S.B. and Divakar, G. (2010) Protective Effect of the Hydro-Alcoholic Extract of Rubia Cordifolia Roots against Ethylene Glycol Induced Urolithiasis in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 1013-1018. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.011>
- [21] Jing, B., Liu, M., Yang, L., Cai, H., Chen, J., Li, Z., *et al.* (2017) Characterization of Naturally Occurring Pentacyclic Triterpenes as Novel Inhibitors of Deubiquitinating Protease USP7 with Anticancer Activity *in Vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 492-498. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.119>