

肾结石饮食预防与草酸钙结石分子机制

刘 锐*, 邹忠林, 邓 明, 邓远忠[#]

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月13日; 发布日期: 2025年6月20日

摘 要

肾结石作为一种全球性常见泌尿系统疾病, 发病率在中国呈现逐年上升趋势, 且复发率高, 反复发作会对肾功能造成持续性损害。本文深入探讨了肾结石的形成因素及预防策略。流行病学证据表明, 液体摄入不足、高动物蛋白饮食、膳食钙失衡等是主要风险因素, 而限制草酸盐、补充柠檬酸盐等干预措施可显著降低复发风险。此外, 研究进展显示, FKBP5缺乏、抑制铁死亡以及抑制雄激素及其受体可能对预防草酸钙结石的形成具有积极作用。未来研究需进一步开展临床试验, 验证这些预防策略和新思路的有效性, 以期通过个体化治疗方案减少肾结石复发, 改善患者预后。

关键词

肾结石, 草酸钙结石, 饮食, 铁死亡, FKBP5

Dietary Prevention and Molecular Mechanisms of Calcium Oxalate Kidney Stones

Rui Liu*, Zhonglin Zou, Ming Deng, Yuanzhong Deng[#]

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 19th, 2025; accepted: Jun. 13th, 2025; published: Jun. 20th, 2025

Abstract

Kidney stones are a common urinary system disease worldwide, with an increasing incidence in China. The high recurrence rate of kidney stones can cause sustained damage to kidney function.

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 刘锐, 邹忠林, 邓明, 邓远忠. 肾结石饮食预防与草酸钙结石分子机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1270-1281. DOI: 10.12677/acm.2025.1561849

This paper systematically reviews the formation factors and prevention strategies for kidney calculi. Based on epidemiological evidence, dietary calcium imbalance, high animal protein diets, and insufficient fluid intake are important risk factors, however recurrence risk is considerably decreased through therapies such citrate supplementation and oxalate restriction. Emerging research highlights novel therapeutic targets including FKBP5 deficiency modulation, ferroptosis suppression, and inhibition of androgen signaling pathways, which demonstrate potential in preventing calcium oxalate stone formation. Future studies should conduct further clinical trials to validate the effectiveness of these prevention strategies and innovative approaches, aiming to reduce kidney calculi recurrence and improve patient outcomes through individualized treatment.

Keywords

Kidney Stones, Calcium Oxalate Stones, Diet, Ferroptosis, FKBP5

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. 引言

肾结石是全世界最常见的泌尿系统疾病之一，可严重影响全世界人群的健康和生活质量，近年来发现其发病率也愈发增高。在中国，肾结石的患病率达到了 7.80%，并且呈现逐年升高的趋势[1]。而未经系统性预防干预的患者中，10 年累积复发率可达到 50%以上，其中约 10%的人群复发率甚至更高[2]。而反复发作的肾结石会持续损害肾功能，进展为慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)。因此，仅靠手术碎石并不能解决肾结石日益流行的问题，预防性治疗对于治疗肾结石非常重要。肾结石成分不同，其预防策略也不尽相同，其中最常见的结石类型是草酸钙(71.4%)，其次是碳酸磷灰石(10.2%)、尿酸(8.3%)、鸟粪石(2.1%)和胱氨酸(0.4%) [3]。因草酸钙结石发病率最高，故本文主要总结肾结石的饮食预防以及草酸钙结石预防的研究进展。

2. 肾结石的一般预防策略

2.1. 液体

液体摄入不足或过度丢失导致的尿量减少是肾结石形成的重要的危险因素[4]。在多种生理或病理状态可引发体液的过度丢失，如精神压力大以及处于高温环境等，而这些因素与职业有高度的相关性。如司机、飞行员、教师及工人等，他们往往因工作的特殊性，面临摄入液体不足或丢失过多的问题，导致尿量减少、尿液浓缩、尿液中钙、草酸等溶质浓度升高，从而增加肾结石发生风险[5] [6]。充足的液体摄入是预防各类肾结石复发的核心策略，与结石成分或个体风险无关[4]。一项针对特发性草酸钙结石患者的随机对照研究显示，每日摄入 2 L 以上液体的患者较对照组显著降低复发率、延长复发时间[7]。此外，对于胱氨酸结石患者，保证充足的液体摄入，维持每日高尿量，也可有效降低结石的复发率[8]。因此，保持充足液体摄入是预防各类肾结石复发的重要措施。

液体类型对结石预防效果差异显著，研究表明富含碳酸氢盐的液体(如苏打水)可通过碱化尿液及促进柠檬酸盐的排泄，抑制酸性结石的形成；高草酸果汁(如葡萄柚汁)因增加尿草酸排泄而升高风险；橙汁因含柠檬酸盐可转化为碳酸氢盐，兼具碱化尿液与抑制晶体聚集的双重作用[9]-[12]。值得注意的是，碱化尿液作为一种治疗手段，其效果具有结石类型特异性：对草酸钙、尿酸和半胱氨酸结石等酸性结石具

有显著预防作用；但对磷酸钙和鸟粪石可能适得其反，因为碱性环境会降低磷酸钙溶解度，并促进产脲酶菌增殖，加速磷酸钙和鸟粪石形成[13]。

在常见饮品中，咖啡和茶显示出潜在的结石预防作用。Barghouthy 等人[14]发现，咖啡通过咖啡因的利尿作用和减少肾小管细胞对草酸钙晶体的黏附降低肾结石风险；茶则通过抗氧化成分和增加水分摄入抑制结石形成。相比之下，含糖饮料可显著增加肾结石的发病风险，这可能与其中的果糖成分有关。果糖在人体内代谢后，可能通过促进尿中钙、草酸和尿酸的排泄而增加结石形成风险，这些成分均是结石形成的重要危险因素[15]。

总之，增加液体摄入量可普遍降低各类结石的发生风险，但液体类型的选择对预防效果具有显著影响。尽管总体摄入量的提升有助于降低结石发生率，但含糖饮料等特定饮品可能通过促进尿液中成石物质排泄而增加结石风险。因此，在保证充足液体摄入的同时，应优先选择具有预防作用的饮品，如清水、无糖茶及高柠檬酸盐果汁等，以达到最佳的结石预防效果。

2.2. 蛋白质

成人每日蛋白质的推荐摄入量为 0.8~1.0 g/kg [16]。高蛋白质饮食可通过增加尿钙、草酸及尿酸排泄，同时减少柠檬酸盐分泌并降低尿液 pH 值，显著提升结石风险[17]。对特发性高钙尿症患者的研究发现，将蛋白质摄入量限制在 0.8 g/kg/天可减少尿钙和尿酸的排泄，增加尿柠檬酸排泄，这可能是由于外源性的酸负荷减少[18]。同时，蛋白质来源对结石预防具有重要影响，动物蛋白中的硫酸根可促进钙吸收和尿钙排泄，而植物蛋白则通过提供碱性物质中和酸性负荷，发挥保护作用[19][20]。尽管蛋白质摄入与结石形成的关系尚需进一步研究阐明，但现有证据表明，限制动物蛋白摄入对结石预防具有积极作[21]。

综上所述，蛋白质来源选择至关重要：植物蛋白通过提供碱性物质降低结石风险，而动物蛋白因硫酸根增加尿钙排泄。需根据个体代谢特征(如高尿钙或高尿酸)调整摄入比例，以实现个体化精准预防。

2.3. 碳水化合物

早期关于碳水化合物摄入量与肾结石风险是否相关的研究存在矛盾，这可能与碳水化合物类型未严格区分有关[13]。而现有研究表明，不同类型碳水化合物对肾结石风险的影响可能存在显著差异。一项大型流行病学研究显示，简单碳水化合物(如含糖饮料和加工食品)可能通过增加尿钙和草酸盐排泄促进肾结石形成；相比之下，复杂碳水化合物(如蔬菜和水果)则可能不会增加风险，甚至可能通过促进尿柠檬酸盐排泄发挥保护作用[22]。相关研究进一步证实，简单碳水化合物饮食，特别是高糖饮食与肾结石风险增加相关，其中果糖摄入显著增加肾结石风险($RR = 1.21$, 95% CI: 1.08~1.35)；其机制可能与尿钙、草酸排泄增加及尿酸代谢异常相关，还可能通过诱发胰岛素抵抗和代谢综合征间接促进结石形成[21]。

总之，碳水化合物对肾结石发生是否起到促进作用，还需要进一步地根据区分碳水化合物的种类，比如简单碳水化合物可能通过增加尿钙和草酸盐排泄促进肾结石形成，而复杂碳水化合物则可能不会增加风险，甚至具有预防作用，这再次提示了均衡饮食对于结石预防的重要性。

2.4. 膳食钙

肾结石最常见的结石表型是钙基型，主要以草酸钙和磷酸钙的形式出现，也可表现为单一成分的纯结石或与其他成分(如尿酸)混合[3]。尿钙排泄量高是含钙肾结石的主要危险因素之一，二者呈线性关系，没有明确的阈值，尿钙每增加 50 mg/天，肾结石发生的几率增加 31%，意味着在正常尿钙范围内，尿钙排泄增加也会加大结石形成风险[23]。但肾结石的形成并非单种因素造成，所以必须综合考虑结石形成的其他危险因素，如尿量低、尿柠檬酸盐低、尿酸排泄增加、食物中膳食酸负荷高以及尿 pH 值。研究证实，膳食钙可通过肠道结合草酸减少其吸收，从而降低尿草酸、尿钙排泄；在每日摄入 200~1200 mg 膳

食钙的范围内,草酸吸收率随钙摄入量增加呈显著下降趋势,从17%降至2.6%[24]。膳食钙摄入与结石风险呈负相关,这一结论也得到了流行病学研究的支持;但是钙摄入需保持平衡,过量补钙(尤其钙补充剂)可能会增加尿钙排泄,从而增加肾结石风险[25]-[27]。

因此,钙基型结石的预防需兼顾膳食钙的合理摄入与多因素管理(如增加液体摄入、调节尿液 pH 值等),避免盲目摄入钙补充剂,以实现最佳的结石预防效果。

2.5. 膳食钠、膳食钾

钠和钾都是人体内维持体液量、酸和电解质平衡以及正常细胞功能所必需的关键营养素,而钠、钾的摄入可能与肾结石的形成有关。动物研究表明,高钠饮食通过增加尿钠排泄,减少肾小管对钙的重吸收,导致尿钙排泄增加,进而促进钙晶体在肾脏中的沉积,增加肾结石形成的风险[28]。一项大型针对中老年女性前瞻性发现,高钠饮食与肾结石风险呈正相关,钠摄入量最高的群体(>3249 mg/d)相比最低摄入群体,肾结石风险增加了61%,其机制可能是促进尿钙排泄[29]。而高钙尿是肾结石疾病的主要的危险因素之一,我们理所应当认为低膳食钠饮食可以减少肾结石的发生。然而,多项大型流行病学研究却得出了相反结论,认为膳食钠摄入量与肾结石的发生和复发无显著关联,其作用可能受人群差异或其他因素的影响[25][29][30]。

膳食钾的摄入可以有效降低肾结石形成风险。Wang 等人[31]在小鼠模型中发现,高膳食钾摄入可以抑制远曲小管中的 Kri4.1 来调控氯化钠共同转运体通道活性(NCC),增加尿钠的排泄,从而增加肾小管内钙重吸收,减少尿钙的排泄。而低膳食钾会刺激肾小管重吸收柠檬酸盐,从而使尿液中的柠檬酸盐分泌减少,同时增加尿钙的排泄,导致肾结石的形成[32]。另一项研究发现高膳食钠和低膳食钾在促进高钙尿方面可能具有协同作用,所以限制膳食钠的同时增加膳食钾的摄入可以更有效地预防肾结石[30]。尽管高钠饮食可能通过尿钙排泄增加结石风险,但研究结果不一致;相比之下,高钾摄入的保护作用在动物与流行病学研究中均得到验证。

总的来说,钠摄入与肾结石风险的关系存在争议,高钠饮食可能通过增加尿钙排泄促进结石形成,但部分流行病学未发现显著关联,这可能与人群差异或研究方法有关;而膳食钾的摄入明确具有保护作用,通过抑制肾小管钙排泄、增加尿柠檬酸盐分泌降低风险。研究提示高钠与低钾可能协同加剧高钙尿,因此联合限钠与增钾的膳食策略,或能更有效预防肾结石,但未来需更多干预性研究验证其效果及明确个体化阈值。

2.6. 维生素 C

维生素 C 是人体必需营养素之一,在多种酶促途径中起到重要作用,主要来源于新鲜果蔬,同时它还是内源性草酸合成的重要前体物质,其代谢产物草酸盐经尿液排出,可能增加草酸钙结石形成的风险[33]。一项大型流行病学研究指出,摄入量低于推荐膳食允许量(Recommended Dietary Allowance, RDA) (男性 90 mg/d,女性 75 mg/d)时,维生素 C 对肾结石预防有积极作用,其机制可能是通过减少氧化应激和炎症,从而抑制肾小管损伤和晶体沉积来预防肾结石形成[34]。但遗憾的是此研究并未区分结石的类型,所以对于草酸钙结石,可能并不适用。

因此,维生素 C 作为必需营养素,适量摄入可能通过减少氧化应激和炎症预防肾结石,但其代谢产物草酸盐可能增加草酸钙结石风险,具体机制仍需进一步研究。

2.7. 草酸盐

草酸盐以及钙对于草酸钙(CaOx)类型肾结石的形成有着重要的作用,草酸钙结石患者的尿液中草酸

盐的过饱和程度往往高于健康受试者[23]。草酸盐有两个主要来源：饮食和内源性合成，而饮食中草酸对结石形成的影响一直难以准确评估。

饮食来源草酸盐风险通常通过食物频率问卷调查、24 小时尿液草酸盐分析来了解，据报道尿液中约一半的草酸盐来自饮食，在 24 小时尿液草酸盐的分析中发现在草酸排泄量低于 30 mg/天时，草酸每增加 10 mg/天，肾结石风险显著增加(84%)；而在草酸排泄量高于 30 mg/天时，结石风险的增加幅度减弱(14%)；同时增加膳食钙的摄入可以减少尿草酸盐的排泄，因其可以在肠道中与草酸盐结合形成不溶性复合物，减少草酸盐的吸收[23] [35]。膳食草酸的肠道吸收在很大程度上受摄入草酸的溶解度(生物利用度)的影响，而肠道内的微生物如 *O. formigenes*，可以通过分泌 Scll 样蛋白和多肽，激活 PKA 信号通路并增强草酸盐转运蛋白的活性，刺激肠道草酸盐的分泌，从而减少可溶性草酸盐的吸收，显著降低草酸钙结石的复发风险[36]。而原发性高草酸尿症患者的发病机制源于先天性肝脏乙醛酸代谢障碍，导致内源性草酸生成显著增加，仅通过调节肠道微生物对草酸盐的分解作用难以有效降低肾结石的发生风险[37]。

此外，Langman 等人[38]发现，口服草酸降解酶 ALLN-177 在健康志愿者中显著降低了尿草酸排泄量，与安慰剂相比减少了 $11.6 \pm 2.7 \text{ mg/d}$ ($P < 0.05$)，这表明重组草酸脱羧酶制剂可有效降低尿草酸盐含量，减少肾结石风险。

草酸盐代谢失衡是草酸钙结石的核心机制，对于预防草酸钙结石形成，应着眼于限制尿液中草酸盐的过饱和，如可通过膳食钙、肠道微生物调控以及口服酶等药物应用降低草酸排泄从而降低风险。

2.8. 柠檬酸盐

低柠檬酸盐尿是肾结石形成的主要危险因素之一，保持高柠檬酸盐尿可以有效地减少肾结石发生的几率。如摄入水果、蔬菜可以显著增加尿柠檬酸盐的含量，其原因是柠檬酸盐被胃肠道吸收并代谢成重碳酸盐，增加尿液的 PH 值和柠檬酸盐的排泄[19]。但日常饮食中的蔬果，它们也含有草酸盐、碳水化合物等成分。不同蔬果中草酸盐与柠檬酸盐的比例差异可能对肾结石风险出现拮抗作用，比如，葡萄柚汁因草酸盐含量高而增加风险，而橙汁则因富含柠檬酸盐而降低风险[12] [19]。对于草酸结石以及尿酸结石患者，摄入更多柠檬酸盐可以显著降低复发几率，这是因为尿柠檬酸盐增高可以碱化尿液、与尿钙结合形成可溶性复合物以及降低晶体黏附于肾小管上皮细胞的风险，柠檬酸盐甚至被用于尿酸结石的药物溶解治疗，使某些患者的结石完全溶解，避免了手术碎石[39]。

柠檬酸盐通过碱化尿液及抑制晶体聚集等途径降低肾结石风险，增加蔬果的摄入可以有效地增加柠檬酸盐的排泄。但需要注意的是其亦可使尿草酸盐升高，所以应妥善选择蔬菜、水果的种类。

3. 草酸钙结石预防的研究进展及展望

3.1. FKBP5 (脯氨酰异构酶 5)的缺乏可能在草酸钙结石的预防中发挥作用

肾小管上皮细胞(RTEC, Renal Tubular Epithelial Cells)凋亡是 CaOx 肾结石发病的重要环节，其死亡后释放的促炎因子可激活巨噬细胞极化[40]。研究表明，巨噬细胞极化在结石形成中起关键调控作用，M1 型巨噬细胞通过促进炎症反应加剧晶体沉积和肾小管损伤，M2 型巨噬细胞功能缺陷则导致晶体清除障碍，两者共同作用，最终导致兰德尔斑块的形成和钙石的形成[41]。同时巨噬细胞通过跨上皮作用，清除肾小管内的颗粒物质，在巨噬细胞缺乏时，在草酸盐的作用下，草酸钙肾结石的形成速度会大大增加[42]。FKBP5 是肾损伤的潜在预测因子，但近期研究发现，其或许参与了草酸钙结石的形成，FKBP5 缺乏可能是通过三种途径起作用：第一，FKBP5 缺陷通过抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B/CDH4}$ 信号传导从而减弱 RTEC 的细胞粘附和细胞 - 晶体粘附；第二，通过抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B/BOK}$ 信号传导减少 RTEC 的凋亡，促进其增殖；第三，抑

制 NF- κ B/CXCL10 信号传导抑制巨噬细胞的 M1 极化和浸润[43]。

未来研究应深入探索 FKBP5 调控巨噬细胞极化与 RTEC 凋亡的分子机制，开发靶向 NF- κ B 信号轴的干预策略，通过精准调控细胞死亡 - 炎症微环境平衡实现肾结石的病因阻断与组织修复。

3.2. 抑制铁死亡可以减轻 Ox 诱导的肾小管上皮细胞损伤、纤维化和草酸钙结石形成(表 1)

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡，与凋亡存在相互作用，可能加剧 RTEC 损伤，而 RTEC 的损伤和凋亡是 CaOx 结石形成的重要基础之一[44] [45]。铁死亡程度的增加，肾脏中晶体的沉积显着增加，证实了铁死亡在尿石症形成中的促进作用，但是 Fer-1 通过调节铁死亡来减轻 Ox 诱导的肾小管上皮细胞损伤、纤维化和 CaOx 结石形成[46] [47]。

抑制铁死亡可通过调控 Nrf2/HO-1、p53/SLC7A11、AMPK/PINK1-Parkin 及 GSK3 β /Nrf2 等信号通路，显著减轻 CaOx 诱导的 RTEC 损伤和纤维化，降低晶体沉积风险。尽管动物模型与体外实验结论一致，但研究异质性可能影响临床应用。铁死亡抑制剂(如 Fer-1、褪黑素等)展现出明确的肾脏保护作用，但其长期安全性(如铁代谢失衡风险)及对合并症患者(如 CKD)的疗效仍需验证。总之，未来需整合多机制交互研究，推进靶向药物开发与临床转化，以实现个体化防治。

Table 1. The preventive and therapeutic effects of inhibiting ferroptosis on calcium oxalate stones
表 1. 抑制铁死亡对草酸钙结石的防治作用

作者	研究类型	研究方法	目的	关键结论
Yuanyuan Yang [48]	实验性基础研究	生物信息学分析、体外细胞实验和体内动物实验	探讨 CAV1 通过抑制自噬依赖性铁下垂减轻 CaOx 结石形成的机制	CAV1 ¹ 通过上调 LRP6/WNT 信号通路抑制自噬依赖性铁下垂，从而减轻 CaOx 结石的形成
Jinna Xie [46]	实验性基础研究	草酸钙结石小鼠模型和体外细胞损伤模型，检测病理指标	探讨 Fer-1 在草酸盐诱导的肾小管上皮细胞损伤、纤维化及草酸钙结石形成中的作用及其机制	Fer-1 ² 可抑制铁死亡，减轻草酸盐诱导的肾损伤及结石形成，为防治提供新靶点
Chao Hou [47]	实验性基础研究	通过生物信息学分析、细胞实验和动物实验	探讨铁死亡相关基因在草酸钙肾结石形成中的作用，并寻找潜在生物标志物和治疗靶点	发现 LAMP2 ³ 和 MDM4 ⁴ 在草酸钙肾结石中表达下调，Fer-1 可逆转病理变化，表明铁死亡参与肾结石形成
Jiawen Zhao [49]	实验性基础研究	体外细胞实验和体内动物实验	探讨铁死亡在草酸钙肾结石形成中的作用及其调控机制，ANKRD1 基因在这一过程中的功能	CaOx 晶体通过 Nrf2/HO-1 和 p53/SLC7A11 信号通路诱导铁死亡，ANKRD1 ⁵ 通过激活 p53/SLC7A11 通路参与肾结石的形成
Jiawei Zhou [50]	实验性基础研究	体外细胞实验和体内动物实验	探讨褪黑素对肾结石形成的保护作用及其通过调节线粒体自噬和抑制铁死亡的潜在机制	褪黑素通过激活 AMPK/PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬，抑制铁死亡，显著减轻草酸诱导的肾损伤和肾结石形成
Caitao Dong [51]	实验性基础研究	细胞实验、动物模型、生物信息学分析及分子对接等	探究 SchB 对肾结石的保护效能及其作用机制，验证其是否通过调节 GSK3 β /Nrf2 信号通路介导的铁死亡来发挥改善肾结石的作用	证实 SchB ⁶ 能够通过调节 GSK3 β /Nrf2 信号通路抑制铁死亡，进而减轻肾结石的形成
Junyi Yang [52]	综述性研究	系统性回顾和分析	探讨铁死亡在肾结石形成中的作用机制，揭示其在肾结石发生和发展中的潜在影响	铁死亡通过氧化应激、内质网应激及自噬等机制在肾结石形成中扮演关键角色

注：(1) CAV1：即 Caveolin-1，一种细胞膜蛋白，具有调节细胞信号传导、细胞代谢和细胞自噬等多种生物学功能；(2) Fer-1：铁抑制素-1；(3) LAMP2：溶酶体相关膜蛋白 2；(4) MDM4：细胞内调节蛋白；(5) ANKRD1：一种急性反应蛋白，通过与转录因子如 p53 和 AP-1 家族成员相互作用，调节基因表达，影响细胞增殖、凋亡和炎症反应；(6) SchB：五味子甲素 B。

3.3. 睾酮对草酸钙结石形成具有促进作用(表 2)

Table 2. Association study between testosterone and the risk of kidney stones
表 2. 睾酮与肾结石风险的关联研究

作者	实验类型	研究人群/内容	目的	结论
Kapil Gupta [58]	病例对照研究	纳入 78 名 20~52 岁患有尿石症的男性, 以及 30 名年龄匹配的健康男性对照	探讨血清总睾酮、游离睾酮和二氢睾酮在男性尿石症发病机制中的作用, 同时验证睾酮与肾结石形成的关联性, 评估雌二醇的保护作用	血清总睾酮和二氢睾酮可能与肾结石形成风险增加相关, 游离睾酮与结石风险不绝对相关, 雌二醇无明显保护作用
Sirpi Nackeeran [59]	横断面研究	纳入了 10,193 名 20 岁及以上的 NHANES 数据库 7 参与者	探讨性激素水平(睾酮和雌二醇)与肾结石之间的潜在关系	性激素水平(睾酮和雌二醇)与肾结石病史之间没有独立关联, 而雌激素可能对肾结石有一定影响
Fang Huang [60]	横断面研究	纳入 6633 名 20 岁以上 NHANES 数据库 7 男性, 重点分析 40 岁以上男性血清睾酮与肾结石患病率的关系	评估血清睾酮水平与男性肾结石患病率之间的关系, 明确睾酮在肾结石形成中的作用	40 岁以上男性, 血清睾酮水平降低与肾结石风险增加显著相关; 20~40 岁组未发现相关性
Austin Thompson [61]	回顾性队列研究	纳入 263,557 名年龄 ≥ 18 岁的男性, 分为低睾酮组(<300 ng/dL)和正常睾酮组(≥ 300 ng/dL), 各 131,778 名, 排除了既往肾结石或睾酮治疗史者	探讨低血清睾酮水平是否与未接受睾酮替代治疗的男性首次肾结石风险增加存在关联	低血清睾酮水平与未接受睾酮替代治疗的男性首次肾结石风险增加相关, 且这种风险在 34~44 岁男性中最为显著
Ahmed M. Elshal [62]	前瞻性对照研究	纳入 74 名男性草酸钙结石患者(分初发和复发两组)以及 40 名无结石病史的健康男性对照者	探讨性激素、雄激素受体(ARs)和 miRNA/CSF-1 在草酸钙结石发生和复发中的作用	草酸钙结石的形成与雄激素受体(AR)和 miRNA-185-5p 的高表达以及 CSF-1 的低表达显著相关, 然而结石的复发并未发现与这些因素存在关联
Yonghan Peng [55]	实验性基础研究	临床样本分析、动物模型和体外细胞实验	睾酮是否直接诱导肾小管上皮细胞的凋亡和坏死, 并揭示其在肾结石形成中的潜在机制	睾酮通过 HIF-1 α /BNIP3 途径诱导肾小管上皮细胞凋亡和坏死, 揭示其在肾结石形成中的关键作用, 为防治肾结石提供了潜在靶点
Kanyarat Sueksakit [56]	实验性基础研究	通过体外培养 MDCK8 肾小管细胞, 用睾酮和非那雄胺处理后, 检测 α -烯醇化酶表达及 COM9 晶体粘	探讨非那雄胺对睾酮诱导的肾结石形成过程中晶体粘附和相关蛋白表达的保护作用	非那雄胺能够有效抵消睾酮对肾结石形成的促进作用, 包括恢复 α -烯醇化酶的表达水平和减少 COM 晶体与细胞的粘附
Channarong Changtong [63]	实验性基础研究	细胞培养和蛋白质组学等	探讨睾酮对肾结石疾病的影响, 特别是其在体外条件下对肾小管细胞的作用机制	睾酮通过增加肾小管细胞表面 α -烯醇化酶的表达, 增强草酸钙晶体与细胞的粘附, 从而促进肾结石的形成

注:(7)NHANES 数据库: National Health and Nutrition Examination Survey 美国国家健康与营养调查数据库; (8)MDCK: Madin-Darby Canine Kidney 一种源自狗肾的细胞系; (9)COM: 一水草酸钙。

从性别来看, 肾结石的患病率具有明显的差异性, 患病率男性与女性的比例约为 2~3:1, 但是近期的研究发现, 男女的比列正逐渐降低[1]。一项大鼠尿结石模型实验中发现, 睾酮对于肾结石的形成似乎起到至关重要的作用, 与正常雄性大鼠相比, 去势大鼠的高草酸尿率显著降低[53]。而刺激雄激素受体(AR)会增加 miRNA-185-5p 的表达, 从而抑制巨噬细胞集落刺激因子 1 (CSF-1), 进而抑制 M2 介导的 CaOx 晶体吞噬作用, 增加草酸钙结石风险[54]。同时, 睾酮通过 HIF-1 α /BNIP3 途径诱导肾小管上皮细胞凋亡

和坏死,揭示了其在肾结石形成中的关键作用[55]。Kanyarat 等人发现非那雄胺能够有效抵消睾酮对肾结石形成的促进作用,其途径包括恢复 α -烯醇化酶的表达水平和减少 COM 晶体与细胞的粘附[56]。此外,前列腺癌患者使用雄激素剥夺疗法(ADT)可使随后发生肾结石的风险降低约三分之一[57]。

睾酮可能通过激活 AR 信号通路(如 miRNA-185-5p/CSF-1 轴)及诱导 RTEC 凋亡(HIF-1 α /BNIP3 通路)促进草酸钙结石形成。基础实验证实雄激素抑制剂(如非那雄胺)及雄激素剥夺疗法(ADT)可减少晶体黏附并降低结石风险,但其临床转化仍需大规模干预性、前瞻性验证。但临床证据存在矛盾,在小样本病例对照研究中显示高睾酮水平与结石风险正相关($P < 0.05$),而在大型流行病学研究中却得出相反结论,可能与年龄分层、检测方法及代谢紊乱等混杂因素有关。

3.4. 分子机制间的交叉与协同

FKBP5 与雄激素信号通路通过独立机制调控肾结石形成中的炎症反应及巨噬细胞功能。FKBP5 基因缺失通过抑制 NF- κ B 信号通路活性,减少肾小管上皮细胞凋亡并抑制巨噬细胞向 M1 表型极化,从而缓解炎症反应及晶体沉积,而雄激素受体(AR)激活可通过 miRNA-185-5p/CSF-1 信号轴抑制巨噬细胞向 M2 表型极化,降低其晶体清除能力,从而促进结石形成[43][54]。然而,目前尚无直接证据证实两者的协同调控关系,未来可进一步研究,确认其相关性。

铁死亡与炎症/氧化应激可能存在协同效应。铁死亡通过脂质过氧化作用生成大量活性氧(ROS),激活 NLRP3 炎症小体并促进 IL-1 β 分泌,进而诱导 RTEC 凋亡及晶体黏附[44][52][64]。抑制铁死亡可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路显著减轻氧化损伤;而 FKBP5 缺失则通过抑制 NF- κ B 信号传导间接增强 Nrf2 活性,二者共同构建抗氧化防御的协同调控体系[43][58]。值得注意的是,铁死亡与 FKBP5 调控的细胞凋亡可能存在交互作用,铁死亡抑制剂 Fer-1 不仅能有效阻断铁死亡进程,还可通过减少 ROS 蓄积抑制 NF- κ B 活化,从而显著降低 RTEC 凋亡率,实现细胞保护的双重效应[46][48][65]。

未来或许通过多组学技术筛选 FKBP5-AR-铁死亡的协同通路,结合患者基因型(如 FKBP5)及代谢特征制定分层干预方案,推动草酸钙结石的精准预防。

4. 小结

肾结石有着发病率高、复发率高的双重特点,仅依靠外科手术治疗远不能达到预期的结果。针对结石的成分进行特定的预防治疗是必要的治疗策略,这不仅可以改善结石患者的预后,同时可以减少卫生保健的支出。目前主流的预防策略包括:摄入足量的液体(同时对摄入液体进行有效选择)、控制动物蛋白的摄入量、筛选碳水化合物、合理摄入膳食钙、低钠高钾饮食、适量摄入维生素 C、增加柠檬酸盐摄入、减少草酸盐摄入等。

同时针对草酸钙结石防治的研究,目前已有新的进展,如:(1)FKBP5 的缺乏可以通过抑制肾小管细胞凋亡及晶体黏附减少结石形成。(2)抑制铁死亡可以减少肾小管上皮细胞死亡,减缓肾结石形成,并且延缓因肾结石所进展的 CKD。(3)抑制雄激素及其受体,可减少晶体沉积,抑制肾结石形成。但肾结石形成涉及多机制交叉(如炎症、氧化应激等),如抑制炎症通路 NLRP3 等或通过抗氧化剂可有效降低结石风险。但受限于篇幅与研究深度,未全面覆盖所有机制,后续研究需进一步完善系统性分析。

参考文献

- [1] Tan, S., Yuan, D., Su, H., Chen, W., Zhu, S., Yan, B., *et al.* (2023) Prevalence of Urolithiasis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJU International*, **133**, 34-43. <https://doi.org/10.1111/bju.16179>
- [2] Wang, K., Ge, J., Han, W., Wang, D., Zhao, Y., Shen, Y., *et al.* (2022) Risk Factors for Kidney Stone Disease Recurrence: A Comprehensive Meta-Analysis. *BMC Urology*, **22**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01017-4>

- [3] Siener, R., Herwig, H., Rüdý, J., Schaefer, R.M., Lossin, P. and Hesse, A. (2022) Urinary Stone Composition in Germany: Results from 45,783 Stone Analyses. *World Journal of Urology*, **40**, 1813-1820. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04060-w>
- [4] Courbebaisse, M., Travers, S., Boudierlique, E., Michon-Colin, A., Daudon, M., De Mul, A., *et al.* (2023) Hydration for Adult Patients with Nephrolithiasis: Specificities and Current Recommendations. *Nutrients*, **15**, Article 4885. <https://doi.org/10.3390/nu15234885>
- [5] Lotan, Y., Antonelli, J., Jiménez, I.B., Gharbi, H., Herring, R., Beaver, A., *et al.* (2017) The Kidney Stone and Increased Water Intake Trial in Steel Workers: Results from a Pilot Study. *Urolithiasis*, **45**, 177-183. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0892-7>
- [6] Malieckal, D.A. and Goldfarb, D.S. (2020) Occupational Kidney Stones. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **29**, 232-236. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000581>
- [7] Collingridge, A. and O'Callaghan, M. (2024) Seminal Papers in Urology: Urinary Volume, Water and Recurrences in Idiopathic Calcium Nephrolithiasis: A 5-Year Randomized Prospective Study. *BMC Urology*, **24**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01416-9>
- [8] Siener, R., Bitterlich, N., Birwé, H. and Hesse, A. (2021) The Impact of Diet on Urinary Risk Factors for Cystine Stone Formation. *Nutrients*, **13**, Article 528. <https://doi.org/10.3390/nu13020528>
- [9] Lu, Y., Sundaram, P., Li, H. and Chong, T.W. (2022) The Effects of Drinking Bicarbonate-Rich Mineral Water in Calcium Oxalate Stone Formers: An Open Label Prospective Randomized Controlled Study in an Asian Cohort. *International Urology and Nephrology*, **54**, 2133-2140. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03256-8>
- [10] Solak, V., Gökce, M.İ. and Yaman, Ö. (2021) Potassium Citrate Vs. Hydrochlorothiazide to Reduce Urinary Calcium Excretion in Calcium Oxalate Stone Patients with Hypercalciuria: A Prospective Randomized Study. *International Urology and Nephrology*, **53**, 1791-1796. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02879-7>
- [11] Barghouthy, Y. and Somani, B.K. (2021) Role of Citrus Fruit Juices in Prevention of Kidney Stone Disease (KSD): A Narrative Review. *Nutrients*, **13**, Article 4117. <https://doi.org/10.3390/nu13114117>
- [12] Ferraro, P.M., Taylor, E.N., Gambaro, G. and Curhan, G.C. (2013) Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 1389-1395. <https://doi.org/10.2215/cjn.11661112>
- [13] Siener, R. (2021) Nutrition and Kidney Stone Disease. *Nutrients*, **13**, Article 1917. <https://doi.org/10.3390/nu13061917>
- [14] Barghouthy, Y., Corrales, M., Doizi, S., Somani, B.K. and Traxer, O. (2021) Tea and Coffee Consumption and Pathophysiology Related to Kidney Stone Formation: A Systematic Review. *World Journal of Urology*, **39**, 2417-2426. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03466-8>
- [15] Ma, Y., Cheng, C., Jian, Z., Wen, J., Xiang, L., Li, H., *et al.* (2024) Risk Factors for Nephrolithiasis Formation: An Umbrella Review. *International Journal of Surgery*, **110**, 5733-5744. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001719>
- [16] Richter, M., Baerlocher, K., Bauer, J.M., Elmadfa, I., Heseker, H., Leschik-Bonnet, E., *et al.* (2019) Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **74**, 242-250. <https://doi.org/10.1159/000499374>
- [17] Asoudeh, F., Talebi, S., Jayedi, A., Marx, W., Najafi, M.T. and Mohammadi, H. (2022) Associations of Total Protein or Animal Protein Intake and Animal Protein Sources with Risk of Kidney Stones: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, **13**, 821-832. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac013>
- [18] Giannini, S., Nobile, M., Sartori, L., Carbonare, L.D., Ciuffreda, M., Corró, P., *et al.* (1999) Acute Effects of Moderate Dietary Protein Restriction in Patients with Idiopathic Hypercalciuria and Calcium Nephrolithiasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **69**, 267-271. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.267>
- [19] Barghouthy, Y., Corrales, M. and Somani, B. (2021) The Relationship between Modern Fad Diets and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *Nutrients*, **13**, Article 4270. <https://doi.org/10.3390/nu13124270>
- [20] Shu, X., Calvert, J.K., Cai, H., Xiang, Y., Li, H., Zheng, W., *et al.* (2019) Plant and Animal Protein Intake and Risk of Incident Kidney Stones: Results from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Journal of Urology*, **202**, 1217-1223. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000493>
- [21] Balawender, K., Łuszczki, E., Mazur, A. and Wyszzyńska, J. (2024) The Multidisciplinary Approach in the Management of Patients with Kidney Stone Disease—A State-of-the-Art Review. *Nutrients*, **16**, Article 1932. <https://doi.org/10.3390/nu16121932>
- [22] Cheraghian, B., Meysam, A., Hashemi, S.J., *et al.* (2024) Kidney Stones and Dietary Intake in Adults: A Population-Based Study in Southwest Iran. *BMC Public Health*, **24**, Article No. 955. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18393-1>
- [23] Ferraro, P.M., Taylor, E.N. and Curhan, G.C. (2024) 24-Hour Urinary Chemistries and Kidney Stone Risk. *American Journal of Kidney Diseases*, **84**, 164-169. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.02.010>
- [24] von Unruh, G.E., Voss, S., Sauerbruch, T., *et al.* (2004) Dependence of Oxalate Absorption on the Daily Calcium Intake.

- Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1567-1573. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000127864.26968.7F>
- [25] Chewcharat, A., Thongprayoon, C., Vaughan, L.E., Mehta, R.A., Schulte, P.J., O'Connor, H.M., *et al.* (2022) Dietary Risk Factors for Incident and Recurrent Symptomatic Kidney Stones. *Mayo Clinic Proceedings*, **97**, 1437-1448. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.04.016>
 - [26] Bargagli, M., Ferraro, P.M., Vittori, M., Lombardi, G., Gambaro, G. and Somani, B. (2021) Calcium and Vitamin D Supplementation and Their Association with Kidney Stone Disease: A Narrative Review. *Nutrients*, **13**, Article 4363. <https://doi.org/10.3390/nu13124363>
 - [27] Curhan, G.C., Willett, W.C., Speizer, F.E., Spiegelman, D. and Stampfer, M.J. (1997) Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and Other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Women. *Annals of Internal Medicine*, **126**, 497-504. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001>
 - [28] Hong, Y., Zhang, Z., Ye, H., An, L., Huang, X. and Xu, Q. (2021) Effects of High-Sodium Diet on Lithogenesis in a Rat Experimental Model of Calcium Oxalate Stones. *Translational Andrology and Urology*, **10**, 636-642. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1226>
 - [29] Sorensen, M.D., Kahn, A.J., Reiner, A.P., Tseng, T.Y., Shikany, J.M., Wallace, R.B., *et al.* (2012) Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report from the WHI OS. *Journal of Urology*, **187**, 1645-1650. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.077>
 - [30] Tang, J., Sammartino, C. and Chonchol, M. (2024) Dietary Sodium and Potassium Intakes and Kidney Stone Prevalence: The National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2018. *Nutrients*, **16**, Article 2198. <https://doi.org/10.3390/nu16142198>
 - [31] Wang, M., Cuevas, C.A., Su, X., Wu, P., Gao, Z., Lin, D., *et al.* (2018) Potassium Intake Modulates the Thiazide-Sensitive Sodium-Chloride Cotransporter (NCC) Activity via the Kir4.1 Potassium Channel. *Kidney International*, **93**, 893-902. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.023>
 - [32] Vieira, M.S., de C. Francisco, P., Hallal, A.L.L.C., Penido, M.G.M.G. and Bresolin, N.L. (2020) Association between Dietary Pattern and Metabolic Disorders in Children and Adolescents with Urolithiasis. *Jornal de Pediatria*, **96**, 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.11.008>
 - [33] Crivelli, J.J., Mitchell, T., Knight, J., Wood, K.D., Assimos, D.G., Holmes, R.P., *et al.* (2020) Contribution of Dietary Oxalate and Oxalate Precursors to Urinary Oxalate Excretion. *Nutrients*, **13**, Article 62. <https://doi.org/10.3390/nu13010062>
 - [34] Huang, A., Huang, W., Ye, Y., Liu, L., Wang, H., Bian, X., *et al.* (2024) High Composite Dietary Antioxidant Index Is Associated with Reduced Risk of Kidney Stones: A Cross-Sectional Analysis of NHANES 2007-2020. *Nutrition Research*, **128**, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.06.006>
 - [35] Mitchell, T., Kumar, P., Reddy, T., Wood, K.D., Knight, J., Assimos, D.G., *et al.* (2019) Dietary Oxalate and Kidney Stone Formation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **316**, F409-F413. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00373.2018>
 - [36] Arvans, D., Chang, C., Alshaikh, A., Tesar, C., Babnigg, G., Wolfgeher, D., *et al.* (2023) Sell-Like Proteins and Peptides Are the Major *Oxalobacter formigenes*-Derived Factors Stimulating Oxalate Transport by Human Intestinal Epithelial Cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **325**, C344-C361. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00466.2021>
 - [37] Hoppe, B. and Martin-Higueras, C. (2022) Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs*, **82**, 1077-1094. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01735-x>
 - [38] Langman, C.B., Grujic, D., Pease, R.M., Easter, L., Nezzar, J., Margolin, A., *et al.* (2016) A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Phase 1 Cross-Over Study with ALLN-177, an Orally Administered Oxalate Degrading Enzyme. *American Journal of Nephrology*, **44**, 150-158. <https://doi.org/10.1159/000448766>
 - [39] Gridley, C.M., Sourial, M.W., Lehman, A. and Knudsen, B.E. (2019) Medical Dissolution Therapy for the Treatment of Uric Acid Nephrolithiasis. *World Journal of Urology*, **37**, 2509-2515. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02688-9>
 - [40] Abhishek, A., Benita, S., Kumari, M., Ganesan, D., Paul, E., Sasikumar, P., *et al.* (2017) Molecular Analysis of Oxalate-Induced Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Apoptosis in the Pathogenesis of Kidney Stone Disease. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **73**, 561-573. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0587-8>
 - [41] Khan, S.R., Canales, B.K. and Dominguez-Gutierrez, P.R. (2021) Randall's Plaque and Calcium Oxalate Stone Formation: Role for Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 417-433. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00392-1>
 - [42] He, J., Cao, Y., Zhu, Q., Wang, X., Cheng, G., Wang, Q., *et al.* (2024) Renal Macrophages Monitor and Remove Particles from Urine to Prevent Tubule Obstruction. *Immunity*, **57**, 106-123.E7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.12.003>
 - [43] Song, Q., Song, C., Chen, X., Xiong, Y., Li, L., Liao, W., *et al.* (2023) FKBP5 Deficiency Attenuates Calcium Oxalate Kidney Stone Formation by Suppressing Cell-Crystal Adhesion, Apoptosis and Macrophage M1 Polarization via Inhibition of NF- κ B Signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 301.

- <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04958-7>
- [44] Khan, S.R. (2013) Reactive Oxygen Species as the Molecular Modulators of Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: Evidence from Clinical and Experimental Investigations. *Journal of Urology*, **189**, 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.078>
- [45] Song, Q., Liao, W., Chen, X., He, Z., Li, D., Li, B., *et al.* (2021) Oxalate Activates Autophagy to Induce Ferroptosis of Renal Tubular Epithelial Cells and Participates in the Formation of Kidney Stones. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 6630343. <https://doi.org/10.1155/2021/6630343>
- [46] Xie, J., Ye, Z., Li, L., Xia, Y., Yuan, R., Ruan, Y., *et al.* (2022) Ferrostatin-1 Alleviates Oxalate-Induced Renal Tubular Epithelial Cell Injury, Fibrosis and Calcium Oxalate Stone Formation by Inhibiting Ferroptosis. *Molecular Medicine Reports*, **26**, Article No. 256. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12772>
- [47] Hou, C., Zhong, B., Gu, S., Wang, Y. and Ji, L. (2024) Identification and Validation of the Biomarkers Related to Ferroptosis in Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Aging*, **16**, 5987-6007. <https://doi.org/10.18632/aging.205684>
- [48] Yang, Y., Hong, S., Lu, Y., Wang, Q., Wang, S. and Xun, Y. (2022) CAV1 Alleviated CaOx Stones Formation via Suppressing Autophagy-Dependent Ferroptosis. *PeerJ*, **10**, e14033. <https://doi.org/10.7717/peerj.14033>
- [49] Zhao, J., Wu, Y., Zhou, K., Huang, M., Sun, Y., Kang, J., *et al.* (2023) Ferroptosis in Calcium Oxalate Kidney Stone Formation and the Possible Regulatory Mechanism of ANKRD1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1870**, Article 119452. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2023.119452>
- [50] Zhou, J., Meng, L., He, Z., Song, Q., Liu, J., Su, X., *et al.* (2023) Melatonin Exerts a Protective Effect in Ameliorating Nephrolithiasis via Targeting AMPK/PINK1-Parkin Mediated Mitophagy and Inhibiting Ferroptosis *in Vivo* and *in Vitro*. *International Immunopharmacology*, **124**, Article 110801. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110801>
- [51] Dong, C., Song, C., He, Z., Song, Q., Song, T., Liu, J., *et al.* (2023) Protective Efficacy of Schizandrin B on Ameliorating Nephrolithiasis via Regulating GSK3 β /Nrf2 Signaling-Mediated Ferroptosis *in Vivo* and *in Vitro*. *International Immunopharmacology*, **117**, Article 110042. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110042>
- [52] Yang, J., Wu, W., Amier, Y., Li, X., Wan, W., Xun, Y., *et al.* (2024) Ferroptosis and Its Emerging Role in Kidney Stone Formation. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 2024. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09259-1>
- [53] Lee, Y., Huang, W., Chiang, H., Chen, M., Huang, J. and Chang, L.S. (1992) Determinant Role of Testosterone in the Pathogenesis of Urolithiasis in Rats. *Journal of Urology*, **147**, 1134-1138. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37502-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37502-x)
- [54] Zhu, W., Zhao, Z., Chou, F., Zuo, L., Liu, T., Yeh, S., *et al.* (2019) Loss of the Androgen Receptor Suppresses Intrarenal Calcium Oxalate Crystals Deposition via Altering Macrophage Recruitment/M2 Polarization with Change of the miR-185-5p/CSF-1 Signals. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1358-y>
- [55] Peng, Y., Fang, Z., Liu, M., Wang, Z., Li, L., Ming, S., *et al.* (2019) Testosterone Induces Renal Tubular Epithelial Cell Death through the HIF-1 α /BNIP3 Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1821-7>
- [56] Sueksakit, K. and Thongboonkerd, V. (2019) Protective Effects of Finasteride against Testosterone-Induced Calcium Oxalate Crystallization and Crystal-Cell Adhesion. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **24**, 973-983. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01692-z>
- [57] Lin, C., Liu, J., Wu, C., Hsu, R. and Hsu, W. (2020) Decreased Risk of Renal Calculi in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 1762. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051762>
- [58] Gupta, K., Gill, G. and Mahajan, R. (2016) Possible Role of Elevated Serum Testosterone in Pathogenesis of Renal Stone Formation. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, **6**, 241-244. <https://doi.org/10.4103/2229-516x.192593>
- [59] Nackeran, S., Katz, J., Ramasamy, R. and Marcovich, R. (2021) Association between Sex Hormones and Kidney Stones: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *World Journal of Urology*, **39**, 1269-1275. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03286-w>
- [60] Huang, F., Li, Y., Cui, Y., Zhu, Z., Chen, J., Zeng, F., *et al.* (2022) Relationship between Serum Testosterone Levels and Kidney Stones Prevalence in Men. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 863675. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.863675>
- [61] Thompson, A., Omil-Lima, D., Rhodes, S., Jevnikar, B., Obery, D., Kaelber, D., *et al.* (2024) Low Serum Testosterone Is Associated with an Increased Risk of First-Time Renal Calculi in Men without Testosterone Replacement Therapy. *International Journal of Impotence Research*, 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41443-024-00963-x>
- [62] Elshal, A.M., Shamshoun, H., Awadalla, A., Elbaz, R., Ahmed, A.E., El-khawaga, O.Y., *et al.* (2023) Hormonal and Molecular Characterization of Calcium Oxalate Stone Formers Predicting Occurrence and Recurrence. *Urolithiasis*, **51**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1007/s00240-023-01440-8>

-
- [63] Changtong, C., Peerapen, P., Khamchun, S., Fong-ngern, K., Chutipongtanate, S. and Thongboonkerd, V. (2016) *In Vitro* Evidence of the Promoting Effect of Testosterone in Kidney Stone Disease: A Proteomics Approach and Functional Validation. *Journal of Proteomics*, **144**, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.05.028>
- [64] Su, L., Zhang, J., Gomez, H., Kellum, J.A. and Peng, Z. (2023) Mitochondria ROS and Mitophagy in Acute Kidney Injury. *Autophagy*, **19**, 401-414. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2084862>
- [65] Ming, S., Tian, J., Ma, K., Pei, C., Li, L., Wang, Z., *et al.* (2022) Oxalate-Induced Apoptosis through ERS-ROS-NF- κ B Signalling Pathway in Renal Tubular Epithelial Cell. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/S10020-022-00494-5>