

尿酸性肾结石中代谢发病机制的现状与展望

杨陈朝阳¹, 沈大庆^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院泌尿外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月6日

摘要

尿酸性肾结石是泌尿系统常见疾病, 全球患病率呈逐步上升趋势, 复发率高, 且与代谢综合征、肥胖及2型糖尿病密切相关, 疾病负担重。近年来研究将其重新认识为一种与全身代谢异常紧密关联的系统性疾病, 其中内脏脂肪堆积驱动的胰岛素抵抗通过损害肾小管泌氨功能导致持续性低尿pH, 构成核心致病环节。本文从流行病学趋势与结石谱系变迁、体成分异常与代谢紊乱、尿液理化异常机制、肠-肾代谢轴、遗传与分子机制及饮食与环境因素六个维度, 系统综述了尿酸性肾结石代谢发病机制的研究进展, 重点阐述了内脏脂肪、胰岛素抵抗与低尿pH在结石形成中的关键作用, 明确代谢综合征各组分通过胰岛素抵抗-低尿pH通路及高尿酸尿通路协同促进结石形成。体成分多维评估具有超越传统体质量指数的风险分层潜力, 可为精准预防提供新工具。未来将以整合多组学技术、构建精准预测模型、开发靶向代谢与肠道菌群的新型干预策略为主要方向, 推动尿酸性肾结石从经验性预防向个体化精准管理的临床转化。

关键词

尿酸性肾结石, 代谢综合征, 胰岛素抵抗, 低尿pH, 内脏脂肪

Metabolic Pathogenesis of Uric Acid Nephrolithiasis: Current Status and Perspectives

Chenzhaoyang Yang¹, Daqing Shen^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: June 2, 2026; accepted: June 26, 2026; published: July 6, 2026

*通讯作者。

文章引用: 杨陈朝阳, 沈大庆. 尿酸性肾结石中代谢发病机制的现状与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 349-358.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672533

Abstract

Uric acid nephrolithiasis is a common urological disease with progressively increasing global prevalence and a high recurrence rate. It is closely associated with metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes mellitus, imposing a substantial disease burden. Recent studies have redefined this condition as a systemic disorder intimately linked to generalized metabolic dysfunction, in which visceral adiposity-driven insulin resistance impairs renal tubular ammoniogenesis, leading to persistently low urinary pH—the core pathogenic mechanism. This review systematically examines the metabolic pathogenesis of uric acid nephrolithiasis across six dimensions: epidemiological trends and stone composition shifts, body composition abnormalities and metabolic disturbances, urinary physicochemical derangements, the gut-kidney metabolic axis, genetic and molecular mechanisms, and dietary and environmental factors. Emphasis is placed on the pivotal role of visceral adiposity, insulin resistance, and low urinary pH in stone formation, highlighting how individual components of metabolic syndrome synergistically promote stone formation through the insulin resistance-low urinary pH axis and the hyperuricosuria pathway. Multidimensional body composition assessment offers risk stratification potential that surpasses that of traditional body mass index, providing a novel tool for precision prevention. Future research should prioritize integrating multi-omics technologies, constructing precision prediction models, and developing novel intervention strategies targeting metabolism and the gut microbiota, thereby accelerating the clinical translation of uric acid nephrolithiasis management from empirical prevention to individualized precision care.

Keywords

Uric Acid Nephrolithiasis, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Low Urinary pH, Visceral Adiposity

Copyright © 2026 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(nephrolithiasis)是全球最常见的泌尿系统疾病之一,且近五十年来持续上升,不受年龄、性别和种族的限制[1]。根据一项纳入 46 项研究的系统综述与荟萃分析,中国尿石症的总患病率为 8.1%,其中肾结石患病率为 7.8% [2]。肾结石的复发率极高,约 50% 的患者在 5~10 年内至少经历一次复发。基于全球疾病负担研究(GBD) 2021 的数据,1990 至 2021 年间中国尿石症的年龄标化发病率虽呈下降趋势,但伤残调整生命年负担依然沉重[3]。

传统的结石成因研究多从泌尿系统局部出发,关注钙代谢、草酸代谢和尿液过饱和和结晶等机制。然而,近二十年的流行病学和基础研究不断揭示,肾结石与肥胖、2 型糖尿病、血脂异常、高血压和代谢综合征之间存在显著关联。肥胖、代谢综合征与 2 型糖尿病现在已被认为是相互关联的疾病,而肾结石病可被视为这一更广泛的心血管-肾脏-代谢综合征的一个组成部分[4]。将内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗与肾结石串联起来的共同病理生理根源,正是胰岛素抵抗和系统性低度炎症。

值得特别关注的是,尿酸结石的发病率与肥胖的流行呈同步上升趋势。其核心致病因素为持续性低尿 pH,而胰岛素抵抗所导致的肾小管泌氨功能缺陷被认为是低尿 pH 形成的关键机制[5]。这一机制将内脏脂肪堆积、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗与尿酸结石串联成一个完整的致病链条,也为体成分(内脏脂肪

面积、皮下脂肪面积、骨骼肌面积)与肾结石的关联性研究提供了坚实的病理生理基础。

本文围绕代谢紊乱相关肾结石的成因,从流行病学趋势与结石谱系变迁、体成分异常与代谢紊乱、尿液理化异常、肠-肾代谢轴、遗传与分子机制及饮食与环境因素等方面进行系统综述,重点阐述尿酸结石与代谢综合征的内在联系,以期为尿酸性肾结石的精准预防与个体化管理提供理论依据。

2. 流行病学趋势与结石谱系变迁

2.1. 全球及中国患病率

一项基于美国国家健康与营养调查(NHANES) 2007~2018 数据的横断面分析显示,美国成年人肾结石的总体患病率为 10.20%,其中代谢不健康肥胖组的患病率最高(14.5%),代谢健康肥胖组次之(11.1%),提示无论代谢健康状况如何,肥胖本身就显著增加肾结石风险,而体育锻炼则与风险降低独立相关[6]。

一项纳入 142,309 名中国成年人的横断面研究发现,甘油三酯-葡萄糖指数(TyG 指数)与肾结石患病率呈剂量-反应正相关,TyG 指数最高四分位组较低四分位组结石患病率显著升高(Q4 vs Q1: OR = 2.40, 95% CI: 2.17~2.65) [7]。ZJU 指数(浙江大学指数)被证实是肾结石患病率和复发的独立危险因素,一项包含 5104 名中国成年人的回顾性分析发现,ZJU 指数每升高 1 个单位,肾结石风险增加 5%~9%,且存在剂量-反应正线性关系[8]。此外,体重调整腰围指数(WWI)每增加 1 个单位,肾结石发生风险增加 30%,糖尿病介导了该关联的 12.60% [9]。

高尿酸血症是尿酸性肾结石的重要危险因素。一项基于南方三省四家医院的多中心横断面研究显示,高尿酸血症患者中肾结石患病率高达 25.48% (男性 24.21%, 女性 1.28%),年龄、BMI、血尿酸水平及性别均为肾结石的独立危险因素[10]。

2.2. 结石成分谱系的转变

一项基于中国南方两家医院 33,616 例泌尿系结石样本的回顾性分析(2014~2024 年)显示,结石成分谱系正在发生显著变化,其中尿酸结石比例呈上升趋势[11]。尿酸结石与草酸钙结石的致病机制既有重叠(如低尿量、高尿酸尿),亦有本质区别——前者以持续性低尿 pH 为核心,后者以高钙尿、高草酸尿更为典型。这种异质性要求在临床评估中区分结石类型,并重视背后的代谢异常,尤其对于尿酸结石患者,应系统筛查代谢综合征相关组分。

2.3. 新型人体测量指标与肾结石风险

身体圆度指数(BRI)作为一种评估体脂分布的新指标,在中国成年人中与肾结石风险显著相关[12]。心脏代谢指数(CMI)每增加一个单位 log 值,结石患病率上升 19%,该关联在小于 50 岁、女性、肥胖、慢性肾脏病及糖尿病患者中尤为显著[13]。一项系统综述和荟萃分析进一步确认了代谢综合征与肾结石病的关联及其风险程度[4]。矢状腹径(SAD)作为腹部肥胖的测量指标,被证实是美国人群中肾结石病的显著危险因素,强调了腹部肥胖在结石形成中的重要作用[14]。此外,脂质累积产物(LAP)等六种人体测量指标的联合评估也为基于体成分的肾结石风险分层提供了新工具[15]。

3. 核心病理生理机制：从内脏脂肪到酸性尿

3.1. 内脏脂肪与胰岛素抵抗：尿酸结石的始动环节

内脏脂肪堆积是代谢综合征的核心特征。内脏脂肪组织通过释放大量游离脂肪酸和促炎因子,驱动系统性胰岛素抵抗。当脂肪在腹腔内堆积时,脂肪细胞变得肥大而非增生,其正常储存脂肪的能力迅速被超越,导致慢性低度系统性炎症状态,这在胰岛素抵抗的发生中起核心作用。一项覆盖 30 年研究的系

统综述进一步证实, 高 BMI 和肥胖与肾结石发病风险增加显著相关, 并强调肾结石应作为一种代谢性疾病进行综合管理[16]。胰岛素抵抗进而抑制肾近端小管的氨生成——氨是尿液中最主要的氢离子缓冲剂, 当氨生成减少时, 尿液 pH 因缓冲能力不足而持续降低。

在分子层面, 胰岛素通过 IRS-1/PI3K/Akt 信号轴调控肾近端小管的钠-氢交换体 3 (NHE3) 活性及氨生成。胰岛素与受体结合后, 触发 IRS-1 酪氨酸磷酸化, 激活 PI3K, 进而催化 PIP2 生成 PIP3, 后者通过 PDK1 磷酸化 Akt。活化的 Akt 直接磷酸化 NHE3, 增强其转运活性, 促进钠-氢交换, 维持细胞内碱性环境, 为氨生成提供适宜的 pH 条件; 同时, 胰岛素信号促进谷氨酰胺转运体的表达, 保障了氨生成的底物供应。当发生胰岛素抵抗时, Akt 磷酸化受抑, NHE3 介导的钠-氢交换障碍, 导致细胞内酸化不足; 谷氨酰胺转运体表达亦随之下调, 限制了氨生成的底物供应[17][18]。两条分子通路协同作用, 共同导致肾近端小管泌氨障碍, 尿液 pH 因缓冲能力不足而持续降低[19]。

2025 年发表于 *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 的一项研究进一步揭示了脂肪分布与尿酸结石风险参数的关联: 在控制饮食条件下, 尿酸结石患者仍表现出饮食非依赖性的内源性酸产量增加与肾脏铵排泄障碍的双重缺陷, 二者共同构成尿酸结石形成的核心风险; 同时体脂含量与尿液缓冲能力的下降存在关联[19]。高脂肪摄入后健康对照者的尿铵排泄比例显著下降, 而尿酸结石患者的铵排泄缺陷呈慢性稳定状态, 提示后者可能已存在脂毒性相关的近端小管功能损伤[20]。

3.2. 脂毒性: 游离脂肪酸驱动细胞器损伤

内脏脂肪释放的过量游离脂肪酸不仅驱动胰岛素抵抗, 更通过直接的脂毒性效应损伤肾小管细胞器功能, 形成多条促进泌氨障碍的分子通路[21]。

首先, 在线粒体功能障碍与代谢底物转换方面, 过量 FFAs 经 β -氧化产生大量乙酰辅酶 A, 通过抑制丙酮酸脱氢酶活性, 迫使肾小管细胞能量代谢从氨基酸氧化转向脂肪酸氧化。这一“代谢底物转换”减少了谷氨酰胺等生氨底物的利用, 直接削弱氨生成能力[20]。

其次, 在内质网应激方面, 脂毒性触发内质网腔内未折叠蛋白积聚, 激活 PERK/eIF2 α /ATF4 通路, 通过 IRE1 α /XBP1 轴激活 NLRP3 炎症小体, 上调 CHOP 表达诱导近端小管细胞凋亡, 进一步加重泌氨功能障碍[22]。

同时, 在铁死亡方面, 脂质过氧化物堆积、谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性下降及长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 表达上调共同导致铁死亡, 造成近端小管上皮细胞损伤, 削弱其生氨功能[21]。

上述三条通路并非孤立存在, 而是通过氧化应激、炎症反应及代谢紊乱等共同节点相互交织, 形成“脂毒性-细胞器损伤-泌氨障碍”的恶性循环, 构成尿酸性肾结石形成的核心分子机制。

3.3. 内脏脂肪面积与 24 小时尿液化学的量化关联

内脏脂肪面积(VFA)与 24 小时尿液化学及结石复发的量化关联已获直接证据。一项纳入 194 例上尿路结石患者的研究通过非增强 CT 自动测量体成分参数, 结果显示 VFA $\geq 100 \text{ cm}^2$ 的患者尿液量、尿酸排泄量、钠排泄量和草酸排泄量均显著升高($p < 0.01$)。中位随访 42 个月中, 48% 的患者出现结石复发, 而 VFA 是与结石复发显著相关的唯一因素($p = 0.03$) [23]。

3.4. 代谢综合征各组分与肾结石的关联

代谢综合征(Metabolic syndrome, MetS)的每一组分都与肾结石风险独立相关。日本一项基于第 6 次全国尿石症调查(纳入 30,448 例患者)的研究显示, MetS 特征的聚集通过降低尿 pH 增加了尿酸结石形成的风险, 同时与尿钙、尿酸和草酸排泄增加以及结石病严重程度升高相关[24]。在 OLETF 大鼠(MetS 动物模型)中, 观察到尿 pH 降低、枸橼酸排泄减少、尿酸和钙排泄增加, 而吡格列酮(改善胰岛素抵抗的药物)

可显著提高尿 pH [25]。这些结果表明, MetS 导致尿液成分改变, 增加尿酸结石形成风险, 提示肾结石病应被视为 MetS 的组成部分。

代谢相关脂肪性肝病(Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD)与肾结石的关联日益受到关注。MASLD 影响全球近三分之一人口, 与肾结石共享肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压等共同风险因素。MASLD 不仅通过胰岛素抵抗 - 低尿 pH 通路促进尿酸结石形成, 还可能因乙醛酸解毒酶活性下降导致内源性草酸合成增加, 从而提高草酸钙结石的风险[26]。

3.5. 尿液理化异常: 结石形成的直接机制

尿酸是一种弱有机酸, 在尿液中的溶解度高度依赖于 pH。当尿 pH 低于 5.5 时, 尿酸主要以非解离形式存在, 溶解度急剧下降, 极易析出结晶。因此, 持续性低尿 pH 是尿酸结石形成的核心决定因素[5]。高尿酸尿通过增加尿酸滤过负荷升高尿酸浓度, 高尿酸血症与胰岛素抵抗之间的双向致病关系进一步放大这一效应[27]。低尿量导致溶质浓度升高, 增加过饱和度和结晶风险。维持每日尿量 2000~2500 mL 是预防结石复发最基础也是最有效的手段之一[28]。

3.6. 骨骼肌与体成分比值: 新维度的风险分层

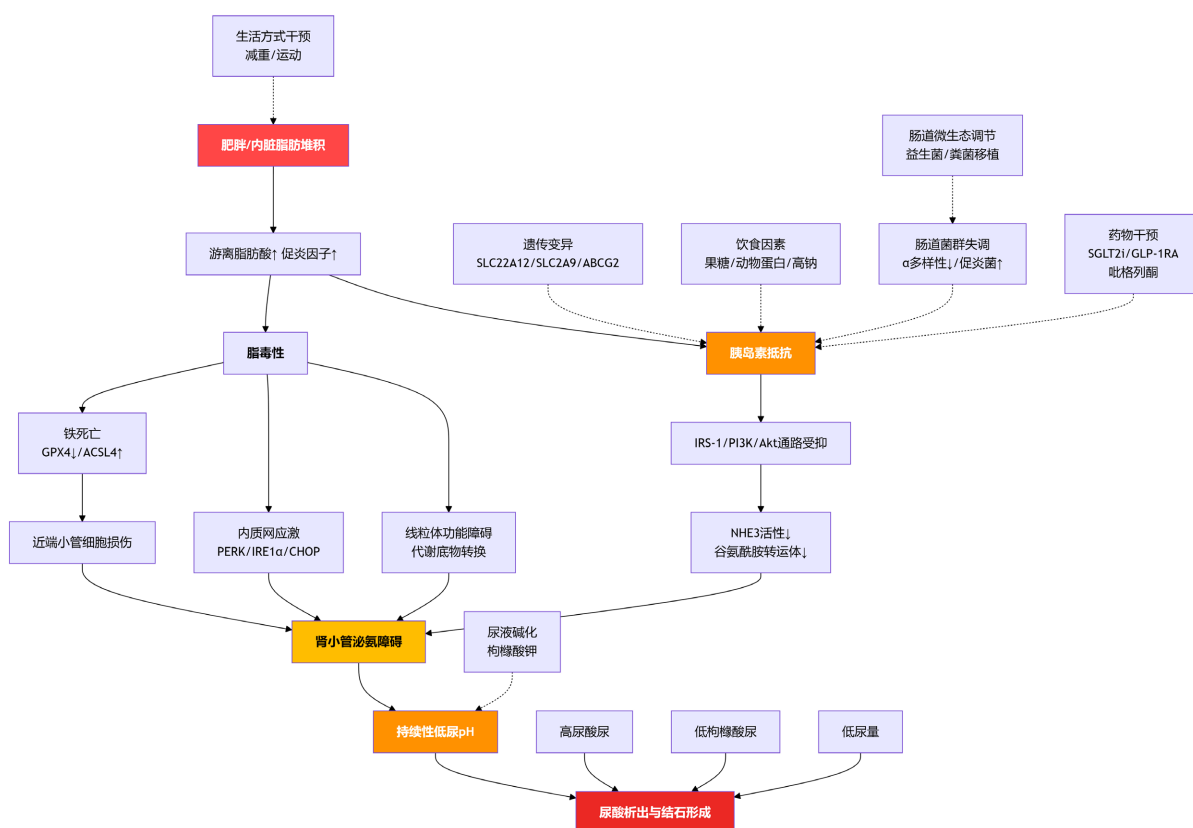


Figure 1. Metabolic pathogenic network model of uric acid nephrolithiasis

图 1. 尿酸性肾结石代谢致病网络模型

相较于内脏脂肪, 骨骼肌在结石成因中的角色近年来受到越来越多关注。2025 年一项基于 NHANES 2011~2018 数据(8522 名参与者)的研究提出了骨骼肌 - 内脏脂肪比值(skeletal muscle-to-visceral fat ratio, SVR)这一新型指标。结果显示, 与最低 SVR 四分位组相比, 第二、第三和第四四分位组的肾结石风险显

著降低, OR 分别为 0.63 (95% CI: 0.47~0.84)、0.57 (95% CI: 0.42~0.79) 和 0.39 (95% CI: 0.25~0.61), 且限制性立方样条回归显示二者呈非线性关系[29]。SVR 整合了骨骼肌的代谢保护作用和内脏脂肪的致病效应, 有望提供比单一指标更精准的风险评估。

另一项同样基于 NHANES 2011~2018 数据的研究首次同时分析了肥胖、肌少症和肌少性肥胖与肾结石的关系。在 10,043 名美国成年人中, 肥胖、肌少症和肌少性肥胖的患病率分别为 35.68%、7.19% 和 5.27%, 三者的肾结石发病率分别为 9.77%、10.92% 和 11.95%。多元回归分析显示, 三种体成分紊乱均与肾结石风险独立正相关。中介分析首次揭示了中性粒细胞在肥胖、肌少症和肌少性肥胖与肾结石关系中分别介导了 11.38%、13.60% 和 15.55% 的效应, 提示慢性炎症在体成分异常促进结石形成中发挥重要作用[30]。

此外, CT 评估的体成分指标(肌肉质量、脂肪分布)与 24 小时尿液成石参数独立相关[31]。皮下脂肪组织在年轻人中被发现是结石事件的独立危险因素, 在代谢紊乱发生之前即可作为评估结石风险的便捷指标[32]。一项孟德尔随机化研究为内脏脂肪组织与肾结石风险之间的因果关系提供了遗传学证据支持[33]。综合上述机制, 本文构建了“系统性代谢紊乱 - 多通路 - 尿酸性肾结石”的综合致病网络模型(见图 1)。

4. 肠 - 肾轴

4.1. 肠道菌群失调与尿石症

结石患者的肠道菌群呈现特征性改变: α 多样性降低、草酸降解菌(如 *Oxalobacter*、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium*)减少、促炎菌属(*Escherichia*、*Bacteroides*)增多[34]。一项纳入 88 例复发性草酸钙结石患者与 90 例对照的病例对照研究进一步发现, 患者组大肠杆菌和梭杆菌丰度显著升高, 粪杆菌和毛螺菌丰度降低, 大肠杆菌丰度被确认为结石复发的独立危险因素[35]。

4.2. 肠道菌群与尿酸代谢

肠道菌群除参与草酸代谢外, 还能够影响嘌呤代谢。2025 年一项重要研究发现, 厌氧细菌中存在一条还原性尿酸降解通路, 尿酸首先被还原为一种新发现的代谢物, 通过一系列还原性脱芳构化和开环反应进一步降解[36]。该发现修正了长期以来对嘌呤分解代谢的认识, 揭示了肠道细菌在厌氧环境下的代谢多样性, 为基于菌群调控的尿酸结石防治策略提供了新思路。

4.3. 肠道尿酸转运体 ABCG2

肠道尿酸转运体 ABCG2 在肠道上皮细胞高表达, 负责将尿酸分泌至肠腔, 是肾脏之外最重要的尿酸排泄途径。一项病例对照研究发现, ABCG2 rs4148155 和 SLC22A12 rs75786299 多态性存在加性交互作用, 与高尿酸血症、痛风和肾结石风险增加显著相关[37]。ABCG2 功能缺陷可导致肠道尿酸排泄减少、肾尿酸排泄代偿性增加, 从而升高尿酸浓度和结石风险。这一肠 - 肾尿酸轴的提出, 为理解高尿酸尿和尿酸结石的发病机制提供了崭新的视角。

5. 遗传与分子机制

5.1. 尿酸转运体的遗传变异

URAT1 (由 SLC22A12 编码)位于肾近端小管上皮细胞顶端膜, 负责尿酸的重吸收; 其功能缺失突变可导致 1 型肾性低尿酸血症。GLUT9 (由 SLC2A9 编码)介导尿酸跨基底膜转运。2025 年发表于 PNAS 的研究报道了 SLC2A9 的冷冻电镜结构解析, 揭示了其尿酸结合位点、构象变化以及疾病相关突变的分子机制, 为理解 SLC2A9 在尿酸转运中的作用提供了高分辨率结构基础[38]。2025 年发表于 *Kidney Research*

and Clinical Practice 的一篇综合综述系统阐述了肾脏与肠道中关键尿酸转运体的作用, 全面梳理了包括 URAT1 (SLC22A12)、GLUT9 (SLC2A9)、OATs 和 ABCG2 在内的尿酸转运蛋白在维持尿酸稳态中的核心角色, 讨论了遗传变异和环境因素对尿酸调控的影响, 并关注了转运体功能障碍的病理后果[39]。

5.2. 表观遗传与环境-基因交互

高尿酸血症和肾结石的发生是遗传与环境交互作用的结果。全基因组关联研究(GWAS)已鉴定出数十个与血尿酸水平和肾结石风险相关的基因位点。SLC2A9 基因变异与 2 型糖尿病的交互作用以及 ABCG2 多态性的功能影响是高尿酸血症精准研究的典型案例[37]-[39]。表观遗传修饰——包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控——在代谢记忆和肾脏纤维化中的角色日益受到重视, 但直接连接表观遗传与结石形成的证据链尚待完善。

6. 饮食与环境因素

6.1. 果糖与嘌呤代谢

2025 年发表于 Current Urology Reports 的综述系统阐述了饮食在肾结石发病机制中的作用: 高动物蛋白饮食导致尿酸和尿钙升高、尿枸橼酸降低, 而低尿 pH 有利于尿酸结石形成; 果糖增加血清和尿液尿酸水平; 相反, 摄入水果和蔬菜可提高尿 pH 和枸橼酸排泄[40]。一项动物实验进一步证实, 高果糖饮食可通过诱导代谢综合征和近端小管损伤促进肾结石形成, 结石大鼠表现出显著更高的血清胰岛素浓度和尿钙、镁排泄量[41]。

6.2. 动物蛋白与酸性负荷

动物蛋白富含含硫氨基酸, 其氧化代谢产生的硫酸构成体内重要的固定酸来源。高动物蛋白饮食增加净酸负荷, 促使肾脏增加泌酸和泌铵, 长期高负荷可加重胰岛素抵抗状态下的酸化功能障碍。动物蛋白同时是嘌呤的重要膳食来源, 进一步升高尿酸负荷。与此相对, 高钾摄入(主要来自蔬果)提供碱负荷, 促进尿枸橼酸排泄和尿液碱化, 有助于拮抗尿酸结石形成。

6.3. 综合饮食干预策略

针对尿酸结石患者, 饮食干预的核心目标在于降低尿酸负荷并提升尿 pH。2025 年发表的综述系统阐述了基于饮食和补充剂的非药物结石风险降低策略, 提出充分水化、限制钠及动物蛋白摄入、增加蔬果摄入的个体化饮食方案, 并强调根据结石成分、代谢异常和合并症制定精准的药物防治策略[42]。

7. 从机制到预防: 精准干预的展望

上述机制研究的临床转化价值在于个体化预防策略的制定。对于尿酸结石患者, 干预的重点不仅是降低尿酸, 更在于纠正胰岛素抵抗和提升尿 pH。

在体成分管理方面, 减少内脏脂肪、增加骨骼肌量可改善胰岛素敏感性, 从根本上改善肾小管泌氨功能。体育锻炼不仅有助于体重管理, 还可能通过改善代谢健康独立降低结石风险[6]。基于骨骼肌-内脏脂肪比值(SVR)的风险分层有望超越传统的 BMI 评估, 实现更精准的个体化风险评估[29]。在尿液碱化方面, 枸橼酸钾是提升尿 pH 最经典的药物干预手段, 目标是将尿 pH 维持在 6.0~6.5 之间; 2025 年的临床综述指出, 枸橼酸钾治疗可溶解高达 70% 的尿酸结石, 在可透 X 线的输尿管尿酸结石患者中可达到近 90% 的无石率[43]。枸橼酸盐通过结合钙形成可溶性复合物、抑制晶体形成以及代谢为碳酸氢盐碱化尿液等机制发挥作用。在药物选择上, SGLT2 抑制剂在降糖的同时显示出降低血清尿酸和改善代谢的双重获益, 其机制涉及增加肾脏尿酸排泄。2025 年发表于 UROLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA 的综述

指出, 针对肾结石患者的非药物风险降低策略应以患者为中心、个体化制定, 涵盖饮食调整 and 营养补充剂干预; GLP-1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂等新型药物对成石风险的影响也成为近年来研究的热点问题, 可能成为尿酸结石合并代谢综合征患者的优选治疗[42]。

在肠道微生态调节方面, 益生菌(如重组乳酸杆菌)和粪菌移植在草酸钙结石动物模型中已显示出降低草酸负荷和减少结石形成的潜力, 针对尿酸降解菌群(如表达尿酸酶的厌氧菌)的调节策略值得进一步研究[34][36]。在饮食干预层面, 限制果糖和动物蛋白摄入、增加蔬果摄入、保证充足饮水, 是基础且经济的预防措施[40]。基于患者个体代谢特征(结石成分、24 小时尿液化学、体成分)的精准饮食建议, 效果优于通用性指南。

8. 结语与展望

尿酸性肾结石的成因研究正在经历从局部到系统、从单一到多维的范式转变。代谢综合征以内脏脂肪堆积和胰岛素抵抗为核心, 通过持续性低尿 pH 与高尿酸尿两条主要通路, 将肥胖、2 型糖尿病、血脂异常与尿酸结石串联为一个完整的致病网络。肝脏脂肪变性通过代谢底物转换影响肾小管泌氨功能的发现, 以及肠-肾轴的相继提出, 进一步拓展了对这一网络的认识边界——前者揭示了肝脏脂肪变性通过游离脂肪酸驱动的代谢底物转换限制肾小管生氨底物供给, 后者阐明了肠道菌群对嘌呤代谢的调控作用及 ABCG2 转运体在肠道尿酸排泄中的关键角色。脂质代谢紊乱通过 PPARs、FABPs 等调控因子协同线粒体功能障碍、内质网应激及铁死亡等通路加速肾乳头钙化, 亦为代谢-结石关联提供了新的分子层面诠释。

体成分的多维评估是当前最具转化潜力的研究方向之一。内脏脂肪面积、皮下脂肪面积、骨骼肌面积及其比值(如骨骼肌-内脏脂肪比值 SVR)已被证实与 24 小时尿液成石参数及结石复发独立相关, 具备超越传统体质量指数的风险分层能力。然而, 该领域仍面临若干关键挑战: 现有证据多源于横断面研究, 缺乏大样本前瞻性队列验证体成分与结石形成的因果关系; 致病网络涉及多器官、多通路的交互作用, 其复杂性增加了机制解析的难度; 能够有效预测尿酸结石风险并指导个体化干预的生物标志物仍待鉴定。

未来研究应着力于以下方向: 整合代谢组学、宏基因组学与基因组学等多组学技术, 构建尿酸结石风险的精准预测模型; 开发以改善胰岛素抵抗和调节肠道菌群为核心的新型干预策略, 推动基础研究成果向临床转化; 在体成分多维评估的基础上, 建立超越传统体质量指数的风险分层体系, 最终推动尿酸性肾结石从经验性预防向个体化精准管理跨越。

参考文献

- [1] Bargagli, M., Scoglio, M., Howles, S.A. and Fuster, D.G. (2025) Kidney Stone Disease: Risk Factors, Pathophysiology and Management. *Nature Reviews Nephrology*, **21**, 794-808. <https://doi.org/10.1038/s41581-025-00990-x>
- [2] 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>
- [3] Wang, Z., Guo, W., Xu, Z., Huang, X. and Shao, L. (2025) Long-Term Trends in the Incidence of Urolithiasis in the United States and China: A Join-Point Regression and Age-Period-Cohort Analysis Based on GBD 2021. *BMJ Open*, **15**, e092440. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-092440>
- [4] Dassanayake, S.N., Lafont, T. and Somani, B.K. (2024) Association and Risk of Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: Outcomes from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Opinion in Urology*, **35**, 377-384. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000001227>
- [5] Adomako, E.A. and Maalouf, N.M. (2022) Type 4 Renal Tubular Acidosis and Uric Acid Nephrolithiasis: Two Faces of the Same Coin? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **32**, 145-152. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000859>
- [6] Ding, X., Du, Q., Li, J., Ji, C., Zhang, E. and Hu, W. (2025) Prevalence of Kidney Stones Based on Metabolic Health and Weight Criteria: Reports from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018 Data Analysis.

- Frontiers in Physiology*, **16**, Article ID: 1625100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1625100>
- [7] Tang, Y., Cai, X. and Chen, L. (2025) Exploring the Relationship between Triglyceride-Glucose Index and Kidney Stones in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Translational Andrology and Urology*, **14**, 1542-1550. <https://doi.org/10.21037/tau-2025-143>
 - [8] Cao, M., Chen, Y. and Shen, X. (2025) Association between ZJU Index and Kidney Stone Prevalence in the Chinese Adult Population: A Retrospective Propensity Score-Matched Analysis. *Urolithiasis*, **53**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s00240-025-01741-0>
 - [9] Su, Y., Wu, R., Yuan, H., He, J. and Pan, H. (2025) A Study on the Relationship between the Weight-Adjusted Waist Index and Kidney Stone Prevalence Mediated by Diabetes: Data from NHANES 2007-2018. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 19116. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03034-3>
 - [10] Zhong, Y., He, R., Kang, G., Zhou, Z., Xiao, K. and Li, L. (2026) Association between Hyperuricemia and Kidney Stones in Southern China: A Multicentre Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **17**, Article ID: 1611287. <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1611287>
 - [11] Peng, L., Zhou, X., Liu, J., Chen, J., Zhang, J., Tan, F., et al. (2026) Analysis of 33,616 Urinary Stone Cases: Novel Findings on Renal Transplantation Impact, Comorbidity Profiles, and Composition Patterns. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1757548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1757548>
 - [12] Zhang, W., Hua, T., Zheng, S., Fei, S., Li, Y. and Fan, Q. (2025) Association between Body Roundness Index and Kidney Stone Risk in Chinese Adults: An Ultrasound-Based Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **15**, e101716. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-101716>
 - [13] Zhong, S., Li, G., Tian, C., Jiang, M., Chen, D., Wang, H., et al. (2025) Associations between Cardiometabolic Index with Kidney Stones: Evidence from NHANES 2007-2018. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1485477. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1485477>
 - [14] Song, W., Li, S., Wang, G. and Gao, S. (2025) Increased Sagittal Abdominal Diameter Is Associated with a Higher Risk of Kidney Stones. *PLOS ONE*, **20**, e0317717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0317717>
 - [15] Zhou, X., Shi, F., Zhou, Z. and Wang, D. (2026) Association between Six Anthropometric Indexes and Kidney Stones: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Translational Andrology and Urology*, **15**, 42-42. <https://doi.org/10.21037/tau-2025-738>
 - [16] Garg, M., Joseph, P., Johnson, H., Lawrence, J.V., Somani, B., Rai, B.P., et al. (2025) Obesity and BMI Score as Risk Factors for Urolithiasis: A Systematic Review over 30 Years. *Current Opinion in Urology*, **35**, 338-346. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000001298>
 - [17] Moret, C., Dave, M.H., Schulz, N., Jiang, J.X., Verrey, F. and Wagner, C.A. (2007) Regulation of Renal Amino Acid Transporters during Metabolic Acidosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **292**, F555-F566. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00113.2006>
 - [18] Fuster, D.G., Bobulescu, I.A., Zhang, J., Wade, J. and Moe, O.W. (2007) Characterization of the Regulation of Renal Na⁺/H⁺ Exchanger NHE3 by Insulin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **292**, F577-F585. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00240.2006>
 - [19] Zomorodian, A., Li, X., Poindexter, J., Maalouf, N.M., Sakhaee, K. and Moe, O.W. (2024) Fat Distribution and Urolithiasis Risk Parameters in Uric Acid Stone Formers and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 116-123. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000561>
 - [20] Zomorodian, A., Li, X., Poindexter, J., Maalouf, N.M., Moe, O.W. and Sakhaee, K. (2025) Acute Effect of High Fat Intake on Urinary Acidification Parameters. *Kidney International Reports*, **10**, 2213-2221. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.04.020>
 - [21] Wen, Q., Li, Q., Zhou, H., Su, B., Ren, Y. and He, Q. (2025) Dysregulated Lipid Metabolism in Kidney Stone Pathogenesis: A Literature Review of Mechanistic Insights and Therapeutic Implications. *BMC Urology*, **25**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12894-025-01870-z>
 - [22] Cybulsky, A.V. (2017) Endoplasmic Reticulum Stress, the Unfolded Protein Response and Autophagy in Kidney Diseases. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 681-696. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.129>
 - [23] Deguchi, R., Kohjimoto, Y., Maruyama, Y., Mashima, N., Iwahashi, Y., Kawabata, H., et al. (2025) The Impact of Visceral Fat Accumulation on 24-h Urine Chemistries and Stone-Recurrence in Patients with Urolithiasis. *International Journal of Urology*, **32**, 1660-1667. <https://doi.org/10.1111/iju.70203>
 - [24] Kohjimoto, Y., Sasaki, Y., Iguchi, M., Matsumura, N., Inagaki, T. and Hara, I. (2013) Association of Metabolic Syndrome Traits and Severity of Kidney Stones: Results from a Nationwide Survey on Urolithiasis in Japan. *American Journal of Kidney Diseases*, **61**, 923-929. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.028>
 - [25] Iba, A., Kohjimoto, Y., Mori, T., Kuramoto, T., Nishizawa, S., Fujii, R., et al. (2010) Insulin Resistance Increases the Risk of Urinary Stone Formation in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *BJU International*, **106**, 1550-1554.

- <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09216.x>
- [26] Cunneely, O.P., Roberts, A., Fargue, S., Knight, J., Assimos, D.G. and Wood, K.D. (2025) Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver and Kidney Stones: What Is Going On? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **34**, 247-253. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000001062>
 - [27] Xia, X., Niu, H., Xu, C., Liu, X., Zhang, G. and Ling, J. (2026) Revisiting the Metabolic Crosstalk between Type 2 Diabetes and Hyperuricemia: Pathophysiological Insights and Therapeutic Perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1872**, Article ID: 168102. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.168102>
 - [28] Pearle, M.S., Goldfarb, D.S., Assimos, D.G., Curhan, G., Denu-Ciocca, C.J., Matlaga, B.R., *et al.* (2014) Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. *Journal of Urology*, **192**, 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
 - [29] Du, Y.Z., Yang, J.Q., Tang, J., *et al.* (2025) Association between the Skeletal Muscle-to-Visceral Fat Ratio and Kidney Stones: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1549047.
 - [30] He, R., Li, P., Lang, Y., Zhu, B., Yang, X. and Li, J. (2025) Associations of Obesity, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity with the Risk of Kidney Stones in the U.S. Adult: Results from NHANES 2011-2018. *Urolithiasis*, **53**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1007/s00240-025-01783-4>
 - [31] Lahiji, R., Ramacciotti, L.S., Morton, E., Nicaise, E.H., Braunschweig, A., Palmateer, G., *et al.* (2026) Computerized Tomography-Derived Body Composition Metrics Are Associated with 24-h Urine Lithogenic Parameters. *BJUI Compass*, **7**, e70152. <https://doi.org/10.1002/bco2.70152>
 - [32] Ye, Z., Xiao, H., Liu, G., Qiao, Y., Zhao, Y., Ji, Z., *et al.* (2022) Subcutaneous Adipose Tissue Accumulation Is an Independent Risk Factor of Urinary Stone in Young People. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 865930. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.865930>
 - [33] Xia, L., Wang, B., Jiang, B., Zheng, Y., Li, Y. and Zhu, P. (2026) Visceral Adipose Tissue and Risk of Kidney Stones: Evidence from NHANES 2011-2018 and Mendelian Randomization Analysis. *Medicine*, **105**, e48216. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000048216>
 - [34] Li, D., Li, Z. and Liu, W. (2025) The Gut-Kidney Axis in Urolithiasis: Roles of Gut Microbiota, Metabolites, and Therapeutic Implications. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article ID: 1655808. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1655808>
 - [35] Zhang, B., Li, T., Qiang, Z., Ma, L., Kong, X. and Chen, S. (2025) Dysbiotic Gut Microbiota Correlates with Altered Serum and Urinary Biomarkers in Recurrent Calcium Oxalate Stone Patients. *International Journal of General Medicine*, **18**, 6497-6506. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s549804>
 - [36] Li, Z., Meng, W., Gao, Z., Peng, W., Hu, Z., Zhang, J., *et al.* (2025) A Reductive Uric Acid Degradation Pathway in Anaerobic Bacteria. *Life Metabolism*, **4**, loaf031. <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loaf031>
 - [37] Lin, C., Chen, I., Chen, Y., Lin, Y., Chang, J., Wang, T., *et al.* (2026) Additive Association of ABCG2 rs4148155 and SLC22A12 rs75786299 Polymorphisms with Hyperuricemia, Gout, and Nephrolithiasis: A Hospital-Based, Case-Control Study. *Kidney Diseases*, **12**, 154-166. <https://doi.org/10.1159/000550471>
 - [38] Khandelwal, N.K., Gupta, M., Kumar, P., Balasubramani, S.G., Echeverria, I. and Stroud, R.M. (2025) Structural Basis of Disease Mutation and Substrate Recognition by the Human SLC2A9 Transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **122**, e2418282122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2418282122>
 - [39] Kim, S.H., Shin, J., Son, H. and Kang, D. (2026) Role of Urate Transporters in the Kidneys and Intestine in Uric Acid Homeostasis. *Kidney Research and Clinical Practice*, **45**, 296-313. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.24.321>
 - [40] Ojo, O.A., Brown, N., Yaceczko, S. and Scotland, K.B. (2025) The Role of Diet in Kidney Stone Pathogenesis and Prevention. *Current Urology Reports*, **26**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1007/s11934-025-01304-1>
 - [41] Flisiński, M., Brymora, A., Skoczylas-Makowska, N., Stefańska, A. and Manitijs, J. (2021) Fructose-Rich Diet Is a Risk Factor for Metabolic Syndrome, Proximal Tubule Injury and Urolithiasis in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 203. <https://doi.org/10.3390/ijms23010203>
 - [42] Penniston, K.L. (2025) Nonpharmacologic Methods of Stone Risk Reduction. *Urologic Clinics of North America*, **52**, 343-363. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2025.04.003>
 - [43] Tsampoukas, G., Hossain, M.F., Katsouri, A., Pati-Alam, A., Symeonidis, E.N., Moussa, M., *et al.* (2025) Urine pH, Citrate, and Beyond: Challenges of Pharmaceutical Stone Management in Daily Urological Practice. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, **97**, Article No. 13798. <https://doi.org/10.4081/aiua.2025.13798>