

# 代谢综合征与泌尿系结石关系的研究进展

李杰 综述,刘春雨,解海杰 审校

(天津医科大学第二医院尿石症治疗中心,天津 300211)

**摘要** 泌尿系结石在我国发病不断增加,其与代谢综合征之间存在着联系。代谢综合征与泌尿系结石发病和严重程度相关,且为泌尿系结石复发的独立危险因素,而泌尿系结石也可能是代谢性疾病的早期表现。代谢综合征患者最常见的结石成分是草酸钙结石,但以尿酸结石增加为主。胰岛素抵抗是联系代谢综合征中几个疾病病理生理的纽带,相关的炎症和氧化应激水平的变化促进尿中的结晶在远端小管上皮细胞和集合管或 Randall's 斑黏附,尿液成份发生改变,增加肾结石的风险。生活方式的改变是目前代谢综合征患者泌尿系结石一级和二级预防的主要手段。

**关键词** 代谢综合征;泌尿系结石;发病机制;防治

**中图分类号** R691.4

**文献标志码** A

泌尿系结石在我国发病不断增加<sup>[1]</sup>,一些研究显示泌尿系结石与代谢综合征之间存在着联系,代谢综合征症状人群患泌尿系结石风险较非代谢综合征人群增加,泌尿系结石发病与肥胖、高血压和糖尿病显著相关<sup>[2]</sup>。代谢综合征临床上表现为一系列的代谢紊乱综合征,主要包括腹型肥胖、血脂异常、高血糖和高血压,其发病机制尚不十分明确,胰岛素抵抗被认为发挥着重要的作用。虽然泌尿系结石治疗近年来取得了很大的进展,但如何预防结石的复发仍是一个难题。本文将就代谢综合征与泌尿系结石的关系进行综述,以期对临床泌尿系结石的防治提供新的思路。

## 1 代谢综合征类型与泌尿系结石的关系

关于血糖水平与肾结石风险的研究显示在调整代谢综合征及其他相关危险因素后,胰岛素的应用、糖化血红蛋白>6.5%、空腹胰岛素水平增高和胰岛素抵抗与肾结石密切相关<sup>[3]</sup>,由此可见,糖尿病的严重程度与肾结石有关,且胰岛素水平在其中发挥重要的作用。Masterson 等<sup>[4]</sup>研究显示血脂紊乱增加肾结石风险,降脂治疗可能降低肾结石风险。一项韩国的研究显示代谢综合征的影响在男性更为显著,明显增加了肾结石的风险,该研究同时发现高血压与肾结石的发生显著相关<sup>[5]</sup>。台湾的研究则显示腹型肥胖、高血压和空腹血糖增高与肾结石有关<sup>[6]</sup>。

一项系统回顾分析显示代谢综合征类型与肾结石的严重程度相关,具有3项以上代谢综合征的患者肾结石的患病增加<sup>[7]</sup>,同时具有4项代谢综合征的患者肾结石的发病风险是没有代谢综合征患者的1.8倍,高血压和血脂紊乱与肾结石的复发和多发有关,但并未发现糖尿病和肥胖与肾结石的严重程度独立相关<sup>[8]</sup>。对泌尿系结石患者的随访研究发现代谢综合征患者泌尿系结石复发的风险增加,代谢综合征为泌尿系结石复发的独立危险因素<sup>[9]</sup>。

**基金项目** 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(2015134)

**作者简介** 李杰(1972-),女,主管护师,研究方向:泌尿系结石的研究;通信作者:解海杰,xhj003110@126.com。

同时泌尿系结石也可能是代谢性疾病的早期表现。一项对于体外超声波碎石患者的随访20年的研究显示,患者糖尿病或高血压的发病增加<sup>[10]</sup>。另一项对泌尿系结石患者随访5年的研究显示其患者糖尿病的风险增加<sup>[11]</sup>。因此代谢综合征与泌尿系结石的联系是双向的,一方面代谢综合征患者应控制危险因素预防泌尿系结石的发生,另一方面,泌尿系结石患者也应进行代谢综合征筛查,及时发现,有助于早期防治。

## 2 代谢综合征患者肾结石成分

有Meta分析显示代谢综合征患者尿酸结石的发病显著增加,但草酸钙结石仍是代谢综合征患者最常见的结石成分<sup>[12]</sup>。总的来说,代谢综合征患者泌尿系结石增加还是以尿酸结石增加为主<sup>[13]</sup>。体质指数(body mass index,BMI)和血脂水平与结石成分关系的研究显示 BMI 和总胆固醇(total cholesterol, TC)与尿酸结石和一水草酸钙二水草酸钙混合结石(calcium oxalate monohydrate-calcium oxalate dehydrate, COM-COD)关系更为密切,而 COM-COD 结石患者的低密度脂蛋白水平(low density lipoprotein, LDL)明显高于一水草酸钙结石患者<sup>[14]</sup>。空腹血糖受损和高甘油三酯血症患者与尿酸钙结石风险的降低有关,也与尿酸钙结石密切相关<sup>[15]</sup>。

## 3 代谢综合征与泌尿系结石联系的病理生理机制

由于流行病学调查缺乏结石成分及尿路危险因素的资料,代谢综合征相关泌尿系结石的病理生理机制尚不明确。日本的一项全国泌尿系结石调查研究显示代谢综合征患者尿钙、尿酸和草酸分泌增加,而尿枸橼酸盐减少<sup>[16]</sup>。代谢综合征患者内分泌紊乱导致尿液成分的改变为我们探讨其泌尿系结石易感性的病理生理机制提供了线索。

**3.1 尿酸结石** 代谢综合征患者通常有过酸性尿,这种情况下,大部分的尿酸不容易溶解而形成尿酸结石。胰岛素抵抗的患者尿液 pH 降低,患尿酸结石患者胰岛素敏感性、尿 pH 值和尿枸橼酸盐降低,导致这种现象的原因是多因素作用的结果,其中包括铵盐分泌减少。胰岛素促进近段小管氨的生成,这是阻止尿液 pH 值过低的重要机制,胰岛素抵抗时

这种作用减弱。代谢综合征患者还可能存在蛋白的摄入增加,在一项横断面研究中,发现三分之二的特发性尿酸结石患者存在高尿酸尿,但只有不到25%的患者出现铵盐的减少,而在结石患者中标志着蛋白摄入的尿素氮水平增高<sup>[17]</sup>。

### 3.2 钙结石

**3.2.1 过饱和假说** 代谢综合征草酸钙结石风险增加与草酸和钙的分泌增加以及枸橼酸盐分泌减少有关<sup>[8]</sup>。Hartman等<sup>[18]</sup>研究显示高血压患者枸橼酸盐水平减低可能引起钙代谢紊乱进而导致结石的形成。Al-Hayerk等<sup>[19]</sup>研究显示肥胖患者与正常体质量者相比尿钙、尿酸、尿素氮和肌酐等均增高。血脂紊乱和糖尿病患者同样存在尿酸和尿酸水平升高和pH值降低<sup>[16]</sup>,控制尿酸和pH值可以减少糖尿病患者结石形成。

**3.2.2 Randall's斑** 肾结石患者的内镜检查发现特发性草酸钙肾结石的情况很大比例可能与上皮钙磷沉积有关,这种沉积被称为Randall's斑。特发性钙结石Randall's斑开始很小,在Henle环的细段基底膜下出现圆的磷沉积,其与胶原和膜泡有关,然后缓慢的生长和迁移到肾乳头表面的上皮。另一种Randall's斑起源的理论认为肾乳头的生理及结石形成和肾血管受累的疾病之间的关联支持斑块形成的血管理论,肾乳头顶端的血流由层流变成湍流,肾皮质和乳头尖端之间的携氧能力减少及渗透压增加10倍以上<sup>[19]</sup>。Randall's斑统一的病理机制是由于尿液异常,如高钙尿症、高草酸尿、低枸橼酸尿症、肾脏的压力,或外伤导致肾小管上皮损伤。磷酸钙晶体的晶核通过骨特异蛋白生成增加和结晶抑制剂的抑制作用减弱而形成,导致膜细胞降解产物和其他纤维钙化,直到斑块累及乳头状上皮<sup>[20]</sup>。肾上皮细胞暴露于磷酸钙晶体产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),造成损伤和氧化应激的发展。

**3.2.3 氧化应激和炎症代谢综合征** 大鼠模型肾小管可见结石结晶形成,通过全基因组分析和基因本体分析显示,被上调的基因与免疫炎症和黏附分子有关,降低炎症和凋亡水平可以有效的控制结石结晶的形成<sup>[21]</sup>,推测代谢综合征促进肾结石的形成可能与炎症免疫有关。细胞实验显示脂肪细胞和/或巨噬细胞导致的旁分泌紊乱而触发肾小管细胞炎症反应加剧,其可能是代谢综合征患者泌尿系结石易感性的原因<sup>[22]</sup>。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种具有钙结合域和细胞黏附RGD域的酸性分泌糖蛋白,在Randall's斑的形成中发挥重要的作用,也与代谢综合征关系密切,其在肾小管上皮细胞和脂肪细胞共培养时水平明显升高,而当其暴露于COM晶体时可溶性OPN水平降低,并可能与细胞相互作用反过来促进COM晶体的形成,进而促进早期结石的形成。活性氧的产生和氧化应激可能是联系结石形成和代谢综合征共同病理特征,氧化应激时维持内皮正常功能的一氧化氮(nitric oxide, NO)耗竭,血管舒张功能受损,炎症因子表达增加,还形成高活性的ONOO<sup>-</sup>,进一步加剧氧化应激。在肾脏还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是ROS的主要来源,由血管紧张素Ⅱ激活,肾小管上皮细胞也可以产生NO和O<sup>2-</sup>,因此可能存在肾小管和血管的串扰,当细胞暴露于结石结晶时,会加剧氧化应激,上调促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和TGF- $\beta$ 、NF $\kappa$ B、前

列腺素类、单核细胞趋化蛋白-1和OPN的产生<sup>[23]</sup>。

## 4 代谢综合征患者泌尿系结石的防治

代谢综合征患者具有泌尿系结石高发和复发风险,因此应针对代谢综合征患者可控的危险因素采取干预手段以降低泌尿系结石的风险。

**4.1 一级预防** 代谢综合征患者泌尿系结石的一级预防主要是减少致病的危险因素。进行血清和24h尿液检测可发现可能的危险因素,及时采取措施予以纠正。患者健康教育和健康生活方式的推广对于代谢综合征的预防非常重要,让患者了解代谢综合征的危险因素、代谢综合征的并发症以及改变生活方式和控制体质量的益处。进行代谢综合征风险评估,常规测量BMI或者腹围、血压、血糖和血脂水平,以早期发现高危患者。

饮食摄入水果和蔬菜可以降低包括高血压、糖尿病、肥胖、血脂紊乱在内的代谢综合征的风险,同时可以降低结石的风险<sup>[24-27]</sup>。高盐饮食增加代谢综合征的风险<sup>[28]</sup>,代谢综合征患者钠的摄入和尿钠增加<sup>[29]</sup>,低盐饮食有助于控制血压和体质量,可以通过限制尿钙的分泌有效的降低结石的风险<sup>[30]</sup>。代谢综合征患者通过饮食控制和运动也可能有助于预防肾结石形成,在代谢综合征大鼠模型中通过饮食控制和运动可以改善胰岛素抵抗情况,并升高尿液的pH值,增加枸橼酸的分泌,可以降低尿液的草酸钙水平,提示可以同时预防钙结石和尿酸结石的形成<sup>[31]</sup>。因此,代谢综合征患者泌尿系结石的一级预防除了控制好代谢综合征各个因素外,更强调生活方式的改变,摄入水果和蔬菜、低钠饮食和运动等,将有助于降低肾结石的风险。

**4.2 二级预防** 代谢综合征合并泌尿系结石患者的二级预防最重要的同样是一级预防中提到的生活方式的改变。摄入蔬菜和水果、低钠饮食、运动和控制体质量同样可以有效地降低代谢综合征患者结石复发的风险。

慢性脱水可以降低尿pH值,增加尿液致病因素的饱和度和,导致结晶的形成,足够的水可以稀释尿液,改善结晶的形成。目前指南推荐患者每日摄入足够的液体,保证每日尿量2.5L<sup>[32]</sup>。水是首先被推荐的,柠檬和苹果汁也是比较有益的饮料,需要注意的是尽量避免番茄和葡萄汁,因为番茄汁含钠较高而葡萄汁草酸含量较高<sup>[33]</sup>。软饮料的副作用可能会增加酸负荷而导致尿液pH值降低。

果汁不仅可以增加尿量,还可以增加钾和枸橼酸的摄入,枸橼酸盐的摄入可以增加尿枸橼酸和pH值,从而降低结石的形成,柠檬汁和橙汁都是富含枸橼酸的。尿枸橼酸的分泌取决于酸性基础环境,高酸性负荷情况下使肾枸橼酸再吸收增加,从而减少其分泌。高动物蛋白饮食不仅可以增加尿钙和尿酸的浓度,还可以降低枸橼酸水平和尿液pH值,然而,并不推荐低蛋白饮食,而是要保证足够的蛋白摄入(0.8~1g/kg),植物蛋白较动物蛋白对于尿液的影响较小,因此更推荐其为蛋白来源<sup>[33]</sup>。

目前药物治疗没有明确哪种药物可以降低代谢综合征患者泌尿系结石的风险。代谢综合征中每种类型都有各自的治疗方法,但代谢综合征的药物治疗是否可以有效地预防结石的形成,阻止结石的进程需要进一步研究探讨。

综上所述,代谢综合征和泌尿系结石双向联系,泌尿系结石可能是多个代谢性危险因素相互作用系统性疾病。胰岛素抵抗是联系代谢综合征中几个疾病生理的纽带,相关的炎症和氧化应激水平的变化促进尿中的结晶在远端小管上皮细胞和集合管或 Randall's 斑黏附,增加肾结石的风险。生活方式的改变是目前代谢综合征患者泌尿系结石一级和二级预防的主要手段。

#### 参考文献:

- [1] Wang W, Fan J, Huang G, et al. Prevalence of kidney stones in mainland China: A systematic review[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41630
- [2] Jeong I G, Kang T, Bang J K, et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 383
- [3] Weinberg A E, Patel C J, Chertow G M, et al. Diabetic severity and risk of kidney stone disease[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 242
- [4] Al-Hayek S, Schwen Z R, Jackman S V, et al. The impact of obesity on urine composition and nephrolithiasis management[J]. *J Endourol*, 2013, 27(3): 379
- [5] Kim Y J, Kim C H, Sung E J, et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components[J]. *Metabolism*, 2013, 62(6): 808
- [6] Liu Y T, Yang P Y, Yang Y W, et al. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: a cross-sectional analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 41
- [7] Wong Y, Cook P, Roderick P, et al. Metabolic syndrome and kidney stone disease: A systematic review of literature [J]. *J Endourol*, 2016, 30(3): 246
- [8] Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, et al. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(6): 923
- [9] 陈星,郭剑明,王国民,等.代谢综合征与泌尿系结石复发关系的研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(8): 624
- [10] Chew B H, Zavaglia B, Sutton C, et al. Twenty-year prevalence of diabetes mellitus and hypertension in patients receiving shock-wave lithotripsy for urolithiasis[J]. *BJU Int*, 2012, 109(3): 444
- [11] Chung S D, Chen Y K, Lin H C. Increased risk of diabetes in patients with urinary calculi: a 5-year followup study[J]. *J Urol*, 2011, 186(5): 1888
- [12] Rendina D, De Filippo G, D'elia L, et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(4): 371
- [13] 王起,杨波,徐涛,等.代谢综合征与尿酸结石成分的相关性研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(8): 3
- [14] Inci M, Demirtas A, Sarli B, et al. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(9): 1140
- [15] Cho S T, Jung S I, Myung S C, et al. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(2): 208
- [16] Torricelli F C, De S K, Gebreselassie S, et al. Dyslipidemia and kidney stone risk[J]. *J Urol*, 2014, 191(3): 667
- [17] Strohmaier W L, Wrobel B M, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis[J]. *Urol Res*, 2012, 40(2): 171
- [18] Hartman C, Friedlander J I, Moreira D M, et al. Does hypertension impact 24-hour urine parameters in patients with nephrolithiasis[J]. *Urology*, 2015, 85(3): 539
- [19] Khan S R, Canales B K. A Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs[J]. *Urolithiasis*, 2015, 43(0 1): 109
- [20] Khan S R, Canales B K. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs[J]. *Urolithiasis*, 2015, 43(Suppl 1): 109
- [21] Fujii Y, Okada A, Yasui T, et al. Effect of adiponectin on kidney crystal formation in metabolic syndrome model mice via inhibition of inflammation and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61343
- [22] Zuo L, Tozawa K, Okada A, et al. A paracrine mechanism involving renal tubular cells, adipocytes and macrophages promotes kidney stone formation in a simulated metabolic syndrome environment[J]. *J Urol*, 2014, 191(6): 1906
- [23] Khan S R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome[J]. *Urol Res*, 2012, 40(2): 95
- [24] Borgi L, Muraki I, Satija A, et al. Fruit and vegetable consumption and the incidence of hypertension in three prospective cohort studies[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 288
- [25] Li M, Fan Y, Zhang X, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(11): e005497
- [26] You J, Choo J. Adolescent overweight and obesity: Links to socioeconomic status and fruit and vegetable intakes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(3): pii: E307
- [27] Yuan C, Lee H J, Shin H J, et al. Fruit and vegetable consumption and hypertriglyceridemia: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2007-2009[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(11): 1193
- [28] Oh S W, Han K H, Han S Y, et al. Association of sodium excretion with metabolic syndrome, insulin resistance, and body fat[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1650
- [29] Won J C, Hong J W, Noh J H, et al. Association between estimated 24-h urinary sodium excretion and metabolic syndrome in Korean adults: The 2009 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15): e3153
- [30] Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU working group[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2015, 87(2): 105
- [31] Sasaki Y, Kohjimoto Y, Iba A, et al. Weight loss intervention reduces the risk of kidney stone formation in a rat model of metabolic syndrome[J]. *Int J Urol*, 2015, 22(4): 404
- [32] Pearle M S, Goldfarb D S, Assimos D G, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline[J]. *J Urol*, 2014, 192(2): 316
- [33] Gul Z, Monga M. Medical and dietary therapy for kidney stone prevention[J]. *Korean J Urol*, 2014, 55(12): 775

(2017-02-16 收稿)