

主 审 叶章群

主 编 顾晓箭 吕建林

副主编 周水根 徐 彦 吴 锐

尿结石的 成因与评估

Risk Factors and Evaluation
in Urolithiasis Patients

主 编 顾晓箭（江苏省中医院）
吕建林（南京医科大学附属江宁医院）
副主编 周水根（南京军区南京总医院）
徐 彦（江苏省中医院）
吴 锐（南京医科大学附属江宁医院）
主 审 叶章群（华中科技大学附属同济医院）

尿结石的 成因与评估

Risk Factors and Evaluation
in Urolithiasis Patients

图书在版编目(CIP)数据

尿结石的成因与评估 / 顾晓箭, 吕建林主编. — 苏州: 苏州大学出版社, 2012. 10
ISBN 978-7-5672-0297-9

I. ①尿… II. ①顾… ②吕… III. ①尿结石—病因—研究 IV. ①R691.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 236607 号

尿结石的成因与评估

Risk Factors and Evaluation in Urolithiasis Patients

顾晓箭 吕建林 主编

责任编辑 廖桂芝

苏州大学出版社出版发行

(地址: 苏州市十梓街 1 号 邮编: 215006)

苏州工业园区美柯乐制版印务有限责任公司印装

(地址: 苏州工业园区东兴路 7-1 邮编: 215021)

开本 889 mm×1 194 mm 1/16 印张 16.5 插页 3 字数 431 千

2012 年 10 月第 1 版 2012 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5672-0297-9 定价: 50.00 元

苏州大学版图书若有印装错误, 本社负责调换

苏州大学出版社营销部 电话: 0512-65225020

苏州大学出版社网址 <http://www.sudapress.com>

主 编 介 绍



顾晓箭,1961 年出生,1984 年毕业于南京医科大学。1984 年 8 月—2002 年 10 月,就职于南京鼓楼医院泌尿外科。2002 年 10 月至今,任江苏省中医院泌尿外科主任医师,科主任。获省市科技进步奖 4 项,参编医学图书 3 本,发表论文 30 余篇。现任中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会副主任委员;中华医学会泌尿外科学分会微创泌尿外科学组委员;中华医学会华东地区结石病防治基地主任;江苏省医师学会理事;江苏省中西医结合学会泌尿系统专业委员会主任委员;江苏省医学会泌尿外科分会委员。



吕建林,男,1968 年出生,南京大学外科学博士,副主任医师,南京医科大学附属江宁医院泌尿外科副主任。近年来以第一作者发表 SCI 论文 5 篇,国内核心期刊 10 余篇。现任江苏省中西医结合学会泌尿分会常务委员。

序一

泌尿系统结石作为一种全球性的疾病,其发病率和复发率居高不下。尽管大多数患者经过不同方法治疗后,其结石之“标”虽被去除,但较多患者的“病之本,病之根”尚存,复发率依然很高。因此,针对尿结石成因的研究、病因的诊断及疾病的防治越来越受到重视。所谓尿石的“成因”,包括尿石的“形成”和“原因”两个不同的概念。尿石的形成不是单一因素所致,而是多种因素作用的结果。尿石症的代谢评估是揭示和诊断尿石症病因的重要手段,现已成为评估成石发病危险因素的常用方法。结石成分分析是代谢评估的核心技术,相当于结石的“病理”。在诊断上,它可对非钙结石的病因判别提供直接证据,对钙结石则有助于缩小结石代谢评估的范围。结石成分分析对结石防治的重要性不言而喻。

早在 20 世纪 50 年代,人们就认识到机体内某些成分的吸收和排泄障碍以及新陈代谢的紊乱会促进尿路结石的发生。关于尿液中影响晶体形成的因素,包括尿液的过饱和状态、抑制因子、基质、结晶形成的位置和晶体形成的机制等,目前已经取得了较深入的研究。然而,有关尿结石形成的机制尚未完全明了,目前关于肾结石的形成机制有多种学说,包括肾钙斑学说、过饱和和结晶学说、基质学说、抑制物缺乏学说、游离颗粒和固定颗粒学说、取向附生学说和免疫损伤学说等。这些有关结石形成机制的学说虽从不同角度和方面对尿路结石的形成机制进行了论述,但迄今为止,还没有一种学说能够较全面地解释结石的形成机制。

有鉴于此,《尿结石的成因与评估》一书的出版有很重要的现实意义。本书系统地阐述了结石病的病因和形成机制,并对结石病的成因进行评估,为从事尿路结石防治的医务工作者及科学研究者提供了一本较为全面的参考专著。该书也可作为中华医学会华东地区结石防治基地的一部很好的培训教材。衷心祝贺本书的出版,也感谢作者的辛勤劳动。

中华医学会泌尿外科学分会主任委员



二零一二年秋 于江城武汉

序二

随着经济的发展,居民饮食结构、劳动强度及生活环境发生了改变,我国尿石症的发病率也在大幅度上升。作为一种终身性疾病,尿石症的复发率很高,统计显示,尿石症近十年的复发率约为50%,二次发病中位期为9年。尿石的形成不是单一因素所致,而是多种因素共同作用的结果。尿石形成的原因有宏观因素和微观因素两个方面。宏观因素在于机体内外环境的变化,主要体现在代谢失衡、水电解质与酸碱平衡紊乱;微观因素在于尿液微环境的热力学变化,主要体现在尿液中液相与固相相互转化的能障梯度变化,过饱和与尿液成石抑制因子对立力量的失衡。

尿石症的代谢评估是揭示和诊断尿结石病因的重要手段,现已成为评估成石危险因素的金标准。结石的成分主要由人体不同的代谢产物构成,因此结石的形成与人体的新陈代谢有着非常密切的联系。尿中成石物质浓度过高所致的尿液过饱和是结石形成过程中最重要的驱动力。尿液中常见的结石成分包括钙、草酸、尿酸和磷酸等,任何生理紊乱引起这些成石物质在尿液中呈过饱和(或超饱和)状态或其结晶抑制因子缺乏时,都有可能触发结石的形成或促进结石的生长。由于泌尿系统结石产生于异常的尿液中,故临床上常将24 h尿液检查作为尿石症病因诊断和治疗监测的重要依据。然而,由于尿液的成分相当复杂,迄今为止,无论在临床治疗过程中,还是在实验室检查中,都未能找到泌尿系统结石的确切病因和特异性强、灵敏度高的临床指标。

结石的形成过程主要分为成核、生长、聚焦、固相转化等过程。在此过程中有多种促进成石物质与抑制成石物质的参与。促进成石物质包括钙离子、草酸、磷酸、尿酸、蛋白质等;抑制成石物质包括枸橼酸、镁离子、焦磷酸盐、葡糖胺聚糖、RNA分子片段等。有研究指出,尿液中的钙、镁、草酸、枸橼酸、钠、钾、磷和尿酸等与结石的形成最密切,它们的浓度会影响结石的发生。尿液的成分与结石的形成密切相关。当尿液的成分发生变化时,结石就有可能在尿液中形成。尿液成分的变化,主要与体内的代谢变化有关。通过24 h尿成石危险因素评估患者的代谢状况,结合药物及饮食指导能有效降低尿石症的复发率。

人们现已认识到尿结石的形成与饮食有较大的关系。20世纪90年代以来的流行病学数据表明,高钙饮食能降低尿结石的患病率和发病率,其原因可能是高钙饮食可减少草酸从尿中的排泄。也有研究发现,饮食中的草酸盐与男性和老年女性的结石形成风险有关,但草酸盐摄入的多少与年轻女性结石形成的风险无明显相关性。虽然尿草酸盐是草酸钙结石形成的重要风险因子,但是饮食中的草酸却并不是唯一重要的因素,食物中还有其他抑制因素。大量蔬菜的摄入能增加肌醇六磷酸盐的摄入。肌醇六磷酸盐能减少钙盐的结晶形成,同时还能减少尿钙的排泄。但是,研究显示,肌醇六磷酸盐的摄入抑制结石的形成作用仅仅表现在年轻女性中,而在

男性人群却无此作用。尽管流行病学数据并没有证实,增加蛋白质的摄入可能会提高结石的患病率,但是短期的尿液化学分析研究表明,减少蛋白质的摄入会导致尿液中枸橼酸盐和尿 pH 上升,尿钙和尿酸的排泄减少,增加蛋白质摄入后尿草酸盐的排泄则明显增多。然而,一些健康调查研究显示,动物蛋白并不是明显的结石症患病风险因素。低蛋白饮食的随机对照实验也并未证实低蛋白饮食能预防结石的形成。相比于低钙饮食的患者,高钙饮食同时减少动物蛋白的摄入能降低结石的复发率,但是它的作用尚不能一概而论,因为不同种类的蛋白质在结石形成中的作用是不相同的。

尿石的形成与体重指数(BMI)密切相关。无论是女性还是男性,高体重指数与结石患病率的增加明显相关。研究显示,体重大于 100 kg 的男性结石形成风险约为体重小于 68.2 kg 的男性的 1.4 倍。同样,在相同体重下,老年女性的尿石症患病率是年轻女性的 1.9 倍。与 BMI 正常的尿石症患者相比,BMI ≥ 30 kg/m² 的尿石症患者有较低的尿 pH、高尿酸尿症和低枸橼酸尿症。同时随着 BMI 的增加,患者的尿 pH 随之下降。在低 pH 尿的患者中,肥胖症伴有尿石的患者中 63% 有尿酸结石,而非肥胖症但伴有结石的患者中只有 11%。肥胖使尿石症患病率增加、促进结石的形成原因可能是胰岛素抵抗。虽然该假设目前并未完全被证实,特别是对那些不受糖尿病影响的患者。虽然 BMI 的增加与尿液中尿酸的增加量相关,但是草酸钙结石形成的风险并未增加。

尿石形成的发生机制亦涉及细菌感染,细菌可以表现出促进成石或抑制成石作用。人体内影响泌尿系统结石形成的细菌有三类:第一类为诱发尿石形成,主要是通过分解尿素使尿液 pH 升高、加重尿路感染、降低尿石抑制因子的浓度、破坏尿路黏膜酸性黏多糖保护层从而促进晶体滞留。临床上许多细菌均能分解尿素,其中,变形杆菌和葡萄球菌最常见,其次为克雷白杆菌属和假单胞菌属。尿路中产尿素酶细菌的存在是感染性结石形成的先决条件。形成的结石成分主要为磷酸铵镁($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)和碳酸磷灰石。第二类是促进尿石形成的细菌,为非产尿素酶细菌(如大肠杆菌、粪链球菌及白色念珠菌等),它们可能是作为外延结晶的晶核,并使尿液中晶体和胶体的正常平衡失调,造成尿液中晶体大量析出。细菌在成石过程中可充当始动因子,具有促进成核的作用,细菌的代谢产物如聚多糖及黏蛋白可形成菌膜,对尿石起凝聚和支架作用,并可成为尿石核心,主要以大肠杆菌引起的尿路感染为主。尿路感染可引起尿液的微环境发生变化,促使尿液中的过饱和物沉淀,同时尿路感染引起的组织损伤,损伤面成为结晶黏附的“晶巢”,有助于结晶的生长和聚集,形成的结石主要为草酸钙结石。第三类为抑制尿结石形成的细菌,这些细菌(主要为食草酸杆菌、乳酸杆菌和粪肠球菌等草酸分解菌)参与外源性草酸代谢,降低尿草酸浓度。

对尿结石患者的评估需考虑多种因素,包括病人的年龄、急性还是慢性发作、相关的药物使用情况等。评估过程包括病史、成像、结石分析、尿液检查、血液检查和基因学检查等。结石成分的分析是代谢评估的核心技术,在诊断上,它可对非钙结石的病因判别提供直接证据,对钙结石则有助于缩小结石代谢评估的范围。进行尿路结石成分分析的必要性在于:① 为尿石成因的研究提供依据;② 帮助泌尿外科医生告知患者如何进一步预防结石的复发;③ 帮助泌尿外科医生针对特定的结石选择最佳的治疗方案、减少并发症、提高治疗效价比。

尽管一系列重大的发现对尿结石的发病机制和病理生理学都有一定的阐述和揭示,但是这

些年来评估尿石成因的随机临床试验很少。这主要因为相关的临床随机试验比较困难,即使最短的获得可靠的结石复发率的试验也至少需要 2 年。因而,由于尿石成因的研究需要的时间过长,研究者在不断寻找可替代研究结石复发率的参数,如通过各时段尿液的分析来预估结石的复发风险。目前尚没有评估结石形成、复发风险的直接泌尿系统参数,这需要我们临床医师和科研工作者为此目标而共同努力。

顾晓箭

2012 年 10 月

前言

尿结石是一种古老的疾病,早在美索不达米亚、古印度、中国、波斯、古希腊和古罗马等的医学文献中都可查到结石病的相关报道。尽管尿石症是常见病,但至今大多数病人的确切病因仍不十分清楚,因而尿石症的发病率居高不下。关于尿路结石的形成机制,也仍有待于研究。要明确尿路结石形成的原因,需要多个学科在晶体动力学、免疫学、细胞病理学等方面联合,从普通病理、超微结构、细胞、分子等不同的层面进行深入的研究。尿石症的代谢评估是揭示和诊断尿石症病因的重要手段,现已成为评估成石危险因素的金标准。机体的代谢变化,如尿量、酸碱度和尿中各种成分的变化可对结石的形成产生直接影响,所以研究尿结石形成的病因,预防结石的复发,对人体尿液中结石形成的微观环境的评估是必由之路。

随着微创外科技术的不断发展,目前泌尿系统结石的治疗方法已经发生了翻天覆地的变化,由传统的开放性手术为主转为微创治疗为主,并且绝大多数复杂性肾结石通过微创治疗可达到满意疗效。近年来,光电技术、生物材料以及新型碎石技术的发展不断推动着结石治疗手段和方法的创新。这些领域的进步加速了现代排石技术的发展,包括输尿管镜检查术、经皮肾镜取石术(PNL)和体外冲击波碎石术(SWL)。这三项技术是20世纪尿石症治疗的最伟大的发明。但是,治疗方法的改进使得泌尿外科医生对尿石症的基础研究似乎有所淡化。部分医师似乎已忘记尿酸结石可以通过溶石治疗;感染性结石可以通过抑制解脲酶微生物的活性而得到治疗;草酸钙结石可以通过控制尿钙、尿草酸的浓度,增加尿枸橼酸的浓度,而减少复发。早在20世纪50年代,人们就认识到机体内某些成分的吸收和排泄障碍以及新陈代谢的紊乱会促进尿路结石的发生。关于尿液中影响晶体形成的因素,包括尿液的过饱和状态、抑制因子、基质、结晶形成的位置和晶体生成的机制等,目前已经取得了广泛而深入的研究。因此,系统地阐述结石形成的病因和机制,并对结石的成因进行评估,为从事尿路结石防治的医务人员及科学研究者提供一本关于尿石成因的较为全面的参考书,即为我们撰写本书的主要目的。

本书参考了国内外众多关于泌尿系结石的专著、论文及循证医学的研究成果,系统地介绍了尿结石的成因与评估。本书在编写过程中得到了南京大学附属鼓楼医院孙西钊教授在逻辑思路、构建层次、写作方向以及知识产权等方面的指导,在此表示衷心的感谢!

本书难免存在错误和遗漏,敬请各位同道批评指正。

吕建林

2012 年 10 月

目 录

第一篇 尿结石的形成机制

第一章 尿结石形成机制概述	(3)
第一节 结石形成的物理化学过程	(3)
第二节 尿结石形成机制的研究学说	(9)
第二章 草酸钙结石形成的机制	(17)
第一节 草酸钙结石的生物系统模型	(17)
第二节 草酸钙结石在细胞内的始动情况	(20)
第三章 尿酸类结石	(24)
第一节 尿酸和铵的排泄	(25)
第二节 尿酸结石的成因	(27)
第三节 尿酸结石的理化特点及分类	(30)
第四节 尿酸结晶的形成	(32)
第五节 尿酸铵结石的成因	(34)
第四章 感染性结石	(37)
第一节 感染性结石的认识及理化特点	(37)
第二节 感染性结石成石机制	(38)
第三节 感染性结石的体外结晶研究	(40)
第四节 感染性结石的体内模型	(42)
第五节 感染性结石的尿路组织病理学的损害	(44)
第六节 Tamm-Horsfall 蛋白与感染性结石	(45)
第七节 植物药在感染性结石实验研究中的思路	(46)
第五章 胱氨酸结石	(49)
第一节 胱氨酸结石的理化特点	(50)
第二节 胱氨酸尿的代谢特点	(51)
第三节 胱氨酸尿症的分型	(53)
第四节 胱氨酸尿症的表型特征	(54)

第五节 遗传学基础	(55)
第六节 基因突变和胱氨酸结石	(57)
第七节 胱氨酸尿症相关性疾病	(58)
第六章 甲状旁腺功能亢进症与尿结石	(60)
第一节 原发性甲状旁腺功能亢进症相关性尿结石的病理生理	(60)
第二节 原发性与继发性甲状旁腺功能亢进症相关性结石的区别	(62)
第七章 远端肾小管性酸中毒性尿结石	(64)
第一节 远端肾小管性酸中毒的病理生理	(64)
第二节 远端肾小管性酸中毒的成石机制	(66)
第三节 远端肾小管性酸中毒组织病理学变化	(67)

第二篇 尿液成石的危险因素

第八章 尿液成石的危险因素概述	(81)
第九章 尿结石患者 24 h 尿液标本的保存	(84)
第一节 24 h 尿液标本的保存方法	(85)
第二节 24 h 尿液标本的收集	(86)
第十章 尿液中成石危险因素的检测方法	(88)
第一节 尿草酸的测定	(88)
第二节 尿枸橼酸的测定	(91)
第三节 尿胱氨酸的测定	(93)
第四节 尿液中尿酸的测定	(95)
第五节 尿钙的测定	(96)
第六节 尿镁的测定	(96)
第十一章 有机盐在尿成石危险因素中的评估	(97)
第一节 高草酸尿症	(97)
第二节 低枸橼酸尿	(103)
第三节 高尿酸尿	(107)
第四节 胱氨酸尿症	(110)
第五节 低焦磷酸盐尿	(111)
第十二章 阳离子在尿成石危险因素中的评估	(112)
第一节 高钙尿	(112)
第二节 低镁尿	(118)
第十三章 尿液中的成石相关蛋白及酸性黏多糖	(120)
第一节 骨桥蛋白	(120)
第二节 bikunin 蛋白	(122)

第三节	尿凝血酶原片段 1	(123)
第四节	Tamm-Horsfall 蛋白	(125)
第五节	肾钙素	(128)
第六节	酸性黏多糖	(130)
第十四章	尿液中与成石相关的氨基酸	(131)

第三篇 结石的成分与成因

第十五章	结石成分分析在我国的发展概述	(145)
第十六章	尿石成分的分布特点	(149)
第一节	不同地区与年代结石成分的特点	(149)
第二节	不同性别结石成分的特点	(151)
第三节	不同年龄阶段结石成分的特点	(152)
第四节	儿童尿结石成分的分布情况	(153)
第五节	混杂类结石	(155)
第六节	假性结石	(157)
第七节	中国尿石成分的分布简况	(157)
第十七章	泌尿系统结石的分析方法	(161)
第一节	尿结石的化学分析法	(161)
第二节	尿结石的发射光谱分析	(162)
第三节	傅立叶变换光谱法	(163)
第四节	X 射线衍射法	(165)
第五节	X 射线荧光分析法	(167)
第六节	扫描电子显微镜	(168)
第七节	偏光显微镜	(168)
第八节	原子力显微镜	(169)
第九节	透射电子显微镜	(170)
第十节	热分析	(170)
第十一节	CT 扫描分析	(171)
第十二节	阴极发光技术	(175)
第十三节	其他分析技术	(175)
第十八章	尿结石的形态及晶体结构	(177)

第四篇 微生物与尿结石

第十九章	微生物与尿结石概述	(187)
------	-----------------	-------

第二十章 产甲酸草酸杆菌	(189)
第二十一章 钙化性纳米微粒	(192)
第二十二章 脲酶微生物	(196)

第五篇 尿结石的内科评估

第二十三章 病史的评估	(203)
第二十四章 CT 在结石患者评估中的应用	(206)
第一节 CT 的作用	(206)
第二节 CT 和其他结石成像法的将来	(207)
第三节 CT 使用建议	(208)
第二十五章 非螺旋 CT 成像法	(209)
第一节 非螺旋 CT 的影像学应用	(209)
第二节 对非螺旋 CT 的影像学检查建议	(211)
第二十六章 血液学检查的评估	(212)
第二十七章 结石成分的评估	(213)
第二十八章 尿液分析的评估	(214)
第二十九章 特殊结石病的评估	(217)
第一节 高草酸尿症的评估	(217)
第二节 原发性甲状旁腺功能亢进	(218)
第三节 特发性尿钙增多症	(219)
第四节 高尿酸尿性草酸钙结石	(221)

第六篇 尿结石的预防

第三十章 含钙结石	(227)
第一节 饮食措施	(227)
第二节 药物因素	(230)
第三十一章 非钙结石	(237)
第一节 尿酸结石	(237)
第二节 胱氨酸症	(238)
第三节 感染性结石	(240)
索 引	(251)



尿结石的形成机制

第一章

尿结石形成机制概述

尿结石的发病并不是一个简单的过程,其形成机制很可能因结石表型不同而不同,即每类结石均有特定的外科解剖、组织形态和代谢特点。尽管研究者已经下了很大的努力去研究结石的表型,并且形成了许多相关的理论,但精确的导致肾结石形成的级联反应事件并不清楚。目前关于肾结石的形成机制有多种学说,包括肾钙斑学说、过饱和结晶学说、基质学说、抑制物缺乏学说、游离颗粒和固定颗粒学说、取向附生学说、免疫损伤学说等。这些成石学说虽从不同的角度和方面对尿结石形成的机制进行了论述,但是截至目前,还没有一种学说能够较为全面地解释结石的形成机制。

结石的形成是尿液中液态物质转变为固态物质的过程。这个过程需要一定的能量,尿中成石物质浓度过高所致的尿过饱和是驱动结石形成的能量来源。目前,对结石患者的肾乳头和皮质活检结果的研究,不仅证实了 Randall 斑在肾结石发病机制中的作用,还显示了肾乳头组织在结石形成中的特点和作用。Randall 斑可能是原发性结石形成的起始部位,结石生长的位点可能固定在这个斑块上。尿石的形成不是单一因素所致,而是多种因素共同促成的结果。虽然尿过饱和是重要的前提条件,但有时却不一定是唯一的条件,参与成石过程的因素还有抑制物、促进物和基质等。

尿液是一个非常复杂的物理化学体系,尿结石的形成自然也是一个很复杂的物理化学过程。结石的形成取决于液相与固相之间的化学势差,当尿饱和时,液相趋于向固相转变。过饱和往往需要有其他因素的共同参与才会形成结石,尤其取决于尿饱和度与结晶抑制因子之间的平衡。在正常情况下,尿中某些成石物质的饱和度往往超过其溶解度。例如,正常尿中草酸钙的浓度是其溶解度的4倍,而且只有当草酸钙的浓度达到其溶解度的8~10倍时,才会发生沉淀,这主要是结晶抑制因子作用的结果。结晶抑制因子能够吸附在晶体表面的生长点上,阻止结晶的成核、生长和聚集。结石主要由晶体组成,成石过程遵循结晶形成的化学动力学过程。

第一节 结石形成的物理化学过程

一、尿液的过饱和及亚稳定性

尿石形成的第一驱动力是尿过饱和,其次是尿液饱和度与其他各种变更因素(如抑制因子、促成因子、pH等)之间的平衡发生紊乱。在一定温度、压力下,当溶液中溶质的浓度已超过该温度、压力下溶质的溶解度,而溶质仍不析出现象叫过饱和现象。当溶液过饱和时,溶液中的溶质浓度超过其溶解度(溶度积)。虽然过饱和溶液没有饱和溶液稳定,但仍有一定的稳定性,因