

尿石症基础及诊治研究进展

林雨冬, 王剑平 综述, 王明元 校审

(解放军95临床部, 福建莆田 351100)

[摘要] 尿石症又称尿路结石, 包括肾、输尿管、膀胱和尿道结石, 是泌尿外科常见病、多发病, 也是一种多因素疾病, 其发病机理尚不清楚, 需要从分子生物学水平进一步研究发病机制, 同时也是一种高复发、难治性疾病。尿石症的防治工作目前仍处于探索阶段, 因此, 研究尿石症形成的相关因素, 探讨其发病机制及研究防治措施, 有一定的理论和现实意义。

[关键词] 尿石症; 病因学; 治疗; 预防

中图分类号: R 691.4 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X (2009)01-0045-03

尿石症又称尿路结石, 包括肾、输尿管、膀胱和尿道结石, 是泌尿外科常见病、多发病。据调查目前发病率高达4%~13%, 并呈上升趋势, 发病率男性比女性高2~3倍^[1-4]。在我国南方, 尿石症发病率较高, 主要与饮食习惯、温度、湿度等环境因素有关^[1-4]。而部队这个特殊群体, 无论是从性别、年龄方面来讲, 还是从战士所从事的特殊职业与所处的特殊环境而言都是尿石症的高发人群。临床上, 尿石症是常见的急腹症, 随时可以引发难以忍受的绞痛。近5年因尿石症而住我院的部队患者229 968人, 占23.7%, 其中肾结石38.5%、输尿管结石59.8%、膀胱结石1.3%, 尿道结石0.4%。分析尿石症相关研究进展, 特别是分析驻岛部队尿石症相关因素, 探讨其发病机制, 制定有针对性地防治措施, 对于保障部队战斗力, 有着重要的现实意义。

1 尿石症的影响因素

尿石症是泌尿系统中最常见的疾病之一, 但病因迄今不明。研究表明^[1-6]尿石症是地理环境、个体差异、饮食习惯、社会职业以及遗传背景等多因素综合作用的结果。在地域上, 南方尿石症发病率高于北方, 且南方诸省中, 尿石症患者几乎均占泌尿外科住院患者首位, 性别上男女比例为2~5:1。年龄上尿石症患者的发病年龄高峰为21~50岁, 该年龄段的患者占尿石症患者总数的67.70%~89.62%。生活习惯如不喜欢饮水、摄入蛋白质、脂肪和碳水化合物过多等与尿石症的发生有较密切的关系。也与患有高甘油三酯血症、鼻炎、胆结石、肾囊肿、肩周

炎、牙周病等疾病有关联。社会职业上工人和职员尿石症患者比农民多。此外, 外科医师、飞行人员及从事铅作业的人群尿石症的发病率明显高于对照组。同时也有人认为文化水平高低与尿石症发病呈负相关。家族有尿石症史的男性肾结石发病3倍于无尿石症家族史者, 家族性肾小管酸中毒者70%有肾结石、肾钙沉着症、胱氨酸尿、黄嘌呤尿、二羟腺嘌呤尿都和遗传有关^[4-9]。目前国内外对尿石症的病因研究, 多是对局部地区尿石症发病的部分相关因素的一种孤立研究, 很少采用分析流行病学方法对尿石症进行多因素调查。

2 尿石症的分子生物学研究

尿石症病因不明, 研究表明结石组成、结构与尿石症多因素等密切相关^[4], 对结石的测定, 尤其是微观构造分析能为查找结石成因、预防和治疗提供依据。现已知尿结石90%以上是由无机物质, 2%~6%是由有机物质(基质成分)形成^[10-11]。在结石形成各个阶段中起促进、抑制因子作用的是基质, 在尿石症发病机制中起着重要的作用^[12]。目前部分与尿石有关的蛋白质已分离出来, 如肾钙素(NC)、尿凝血酶原片段F1(UPTF)、富含糖醛酸蛋白(UAP)、间a胰蛋白酶抑制因子(IaI)、骨桥蛋白(OPN)和Bikunin等, 同时研究还发现尿石形成和影响钙、草酸和枸橼酸排泄的基因可能有关^[12-16], 尿结石有关基因突变已发现部分, 如SLC3A1基因与胱氨酸结石^[17]、APRT基因与2,8-DHA尿结石^[18]和CLCN5基因和高钙尿性肾结石^[19]等有关。但对最常见的尿结石

基金项目: 南京军区计划项目(07M100)

作者简介: 林雨冬(1967-), 男, 福建古田人, 医学硕士, 副主任医师, 从事泌尿外科临床研究。

如草酸钙结石、磷酸钙结石等方面进行研究比较少。其中IaI已被许多学者证实有抑制草酸钙结晶生长及结晶形成的作用^[15,20]。近年来体外抑制实验证明Bikunin作为构成IaI的轻链结构,IaI对草酸钙结晶的抑制作用主要来源于Bikunin,在肾草酸钙结石形成后,Bikunin mRNA的表达迅速增强^[15,20]。目前对Bikunin的来源、结构和其他功能都有较深入的研究,但对Bikunin的亚细胞水平合成、排泄和抑制草酸钙结晶作用的确切机理,都还不清楚,并且Bikunin的合成基因及其调节、结构的变化、正常人和结石患者Bikunin的浓度、性质的差异,以及Bikunin表达与尿石症患者血尿中尿酸、肌酐、尿素氮、草酸盐含量等的关系,目前均无系统研究,有待进一步研究。

3 尿石症的治疗现状

目前尿石症的治疗方法较多,有非手术治疗、体外冲击波碎石(ESWL)、腔内外科手术及开放外科手术等,大大提高了尿石症的疗效,但仍应根据结石大小、数目、部位、肾功能和全身情况,有无确定病因,有无代谢异常,有无梗阻和感染及其程度确定治疗方案。

3.1 尿石症的非手术治疗 对于部分结石较小、无梗阻者,可以通过大量饮水,经常作跳跃活动等促使结石通过尿道排出体外,改变生活方式,控制感染,调节尿pH等。也可采用中西药排石、药物溶石^[3,21-23]等治疗方法。

3.2 体外冲击波碎石 体外冲击波碎石(ESWL)创伤小、恢复快、适用范围广,已成为临床治疗尿石症的主要手段之一^[24-25]。但在处理较大的结石时需反复多次治疗,且易残留结石碎片,此时可与腔内技术联合运用。近年来,碎石机的碎石效率并没有明显改善,但在ESWL的应用范围、辅助治疗及合并症的预防等方面不断地取得新的进展^[26]。

3.3 腔内外科技术治疗 随着微创技术的不断发展,经皮肾取石术(PNL)、输尿管镜取石术、激光碎石术、气压弹道碎石术等^[27-32]腔内外科技术不断涌现,为尿石症提供了全新的治疗手段,不仅能直接取出结石,还可以通过激光、气压弹道、超声等击碎结石,使结石便于排出,目前腔内外科技术在尿路结石的治疗中发挥着越来越重要的作用。

3.4 开放性手术治疗 目前,随着腔内外科技术的不断运用,开放性手术治疗尿路结石已明显减少,但开放性手术也具有重要的临床作用。当保守治疗、

ESWL、腔内外科技术治疗禁忌或失败时,应选择手术治疗。

4 尿石症治疗后复发的预防

近年来,尿石症的治疗方法有了迅速发展,但结石术后5年再发率高达40%^[33],长期以来,如何预防结石复发已成为泌尿外科工作者关注的重点。尿石症是一种由年龄、性别、种族、遗传、地理环境、饮食习惯、职业等综合作用结果的多因素疾病,因此,对这些影响因素引起足够重视,将有助于减少结石复发率。

4.1 基础预防 改变生活习惯和调整饮食结构是预防尿石症复发最简单最重要的方法。通过大量饮水,每天摄水2500ml以上,保持每天的尿量在2000ml以上,有助于降低结石成分的过饱和状态,预防结石复发。研究表明,正常或者适量的高钙饮食对预防尿路含钙结石的复发具有一定的临床价值,限制草酸、嘌呤等含量较高食物的摄入,保持合适的体重指数,增加水果和蔬菜的摄入等^[34-36]。

4.2 预防性药物治疗 当上述基础预防效果不佳时,可考虑采用药物治疗。目前研究较多的是枸橼酸盐在防治尿石症的应用,研究表明^[37],口服枸橼酸钾一方面通过增加碱负荷,提高尿值,降低尿酸,胱氨酸饱和度促进尿酸结石、胱氨酸结石的溶解;另一方面提高尿液中枸橼酸,通过形成枸橼酸-钙络合物,降低草酸钙饱和度,抑制草酸钙、磷酸钙结晶聚集,从而抑制草酸钙、磷酸钙结石形成。这些基础理论的研究为枸橼酸钾在临床上的应用打下了基础,但关于枸橼酸钾对尿石症影响的临床应用研究,还需要进一步的相关研究。噻嗪类利尿药、别嘌呤醇、镁剂、葡胺聚糖、维生素B₆、部分中草药等^[38-39]也用于预防结石复发的治疗。

4.3 祛除诱因 积极处理尿路梗阻,以保持尿路通畅。根据药敏使用抗生素治疗尿路感染,对长期卧床患者,应协助其多活动,对甲状旁腺功能亢进者应行手术治疗。

参考文献

- [1] 叶章群,邓耀良,董诚.泌尿系结石[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [2] 庞家瑜,陈春延,刘新福,等.玉林市肾结石发病的相关因素调查[J].临床泌尿外科杂志,2004,19(1):93-94.
- [3] 那彦群.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2007:265-293.
- [4] 顾方六.尿石症的流行病学和病因学[J].中华泌尿外科杂志,

- 2003, 24: 717-719.
- [5] 郑学清, 李付彪, 陈晓英, 等. 吉林省尿石症病人的分布规律[J]. 吉林医学, 2007, 28(5): 615-616.
- [6] Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease[J]. BJU Int, 2003, 91(8): 758-767.
- [7] Tiselius HG, Ackermann D, Allen P, et al. Guidelines on Urolithiasis[J]. In: EAU guidelines EAU, 2006: 5-6.
- [8] Raj GV, Auge BK, Assimos D, et al. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys[J]. Endourol, 2004, 18: 157-161.
- [9] Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, et al. Serial crystaluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers[J]. Kidney Int, 2005, 67: 1934-1943.
- [10] 何群, 张晓春, 那彦群. 284例泌尿系结石成分分析与代谢评价[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(11): 761-764.
- [11] 邓穗平, 陈德志, 欧阳健明. 泌尿系结石组分分析方法及其研究进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(4): 761-766.
- [12] 沙辛达, 王国民. 泌尿系结石与基因关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2001, 8(3): 305-308.
- [13] 陈志强, 孔德波. 泌尿系结石的基因诊断和治疗[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(1): 1-4.
- [14] 代海涛, 陈志强, 叶章群. 草酸、草酸钙晶体-上皮细胞相互作用与肾结石[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(2): 254-257.
- [15] 曹止国, 刘继红, 周四维, 等. 草酸钙结石形成对肾组织bikunin和laI表达的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2005, 10: 190-192.
- [16] Goodman HO, Brommage R, Assimos DG, et al. Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease[J]. World J Urol, 1997, 15: 186-194.
- [17] Goodyer P, Saadi LOng P, et al. CystTffdia subtype and the risk of nephrolithiasis[J]. Kidney Int, 1998, 54(1): 56-61.
- [18] Bye S, Mallmann R, Duley J, et al. Identification of a 7-basepair deletion in the adenine phosphoribosyl transferase gene as a cause of 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis[J]. Clin Invest, 1994, 72(7): 550-553.
- [19] Obermuller N, Gretz N, Kriz W, et al. The swelling-activated chloride channel CIC-2, the chloride channel CIC-3, and CIC-5, a chloride channel mutated in kidney stone disease, are expressed in distinct subpopulations of renal epithelial cells[J]. J Clin Invest, 1998, 101(3): 635-642.
- [20] 曹正国, 刘继红, 宋晓东, 等. 肾结石大鼠肾组织bikunin mRNA的表达[J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19(11): 675-677.
- [21] 刘哲枸. 枸橼酸钾钠治疗泌尿系混合性结石的疗效分析(附44例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20(12): 745-746.
- [22] 刘清华. 中西医结合治疗泌尿系结石临床观察[J]. 四川中医, 2005, 23(1): 35-36.
- [23] Porpiglia E. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones[J]. J Urol, 2004, 172(2): 568-571.
- [24] Srivastava A, Zaman W, Singh V, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower calyceal stone: a statistical model[J]. BJU Int, 2004, 93(3): 364-368.
- [25] 阎应禄, 韩万峰, 何爽, 等. 应用体外碎石机治疗尿石症2368例临床观察[J]. 长春中医学院学报, 2003, 19(3): 54.
- [26] 史葆光, 陈一戎. 体外冲击波碎石研究进展[J]. 卫生职业教育, 2007, 25(18): 146-147.
- [27] Cayan RV. Percutaneous nephrolithotomy: an update[J]. J Urol, 2005, 173(4): 1199.
- [28] Kim SC, Kuo RL, Lingeman JE. Percutaneous nephrolithotomy: an update[J]. Curr Opin Urol, 2003, 13(3): 235-241.
- [29] 李逊, 曾国华, 袁坚, 等. 经皮肾穿刺取石术治疗上尿路结石(20年经验)[J]. 北京大学学报医学版, 2004, 36(2): 124-126.
- [30] 王仙友, 张忠, 陈静宜, 等. 输尿管镜钬激光碎石术治疗输尿管结石82例[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(15): 2288-2289.
- [31] 孙颖浩, 戚晓升, 王林辉, 等. 输尿管软镜下钬激光碎石术治疗肾结石(附51例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(11): 681-682.
- [32] 李文平, 郭跃先, 王伟, 等. 气压弹道碎石术治疗输尿管结石[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(7): 449-450.
- [33] Osamu K, Yoshinari Ono, Norio Kato, et al. Long-term stone recurrence rate after extracorporeal shock wave lithotripsy[J]. J Urol, 1996, 156(4): 1267-1271.
- [34] Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention[J]. Curr Opin Urol, 2005, 15(2): 119-126.
- [35] Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors[J]. Kidney Int, 2004, 66(6): 2402-2410.
- [36] 刘景铎. 成年人肾结石病的病因及防治[J]. 人民军医, 2005, 48(7): 407-409.
- [37] 易延华, 白先忠, 莫曾南, 等. 枸橼酸钾防治泌尿系结石的研究新进展[J]. 广西医学, 2007, 29(9): 1379-1381.
- [38] 于晓鹏, 张进, 孙亚青. 泌尿系结石抑制物的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(18): 2814-2815.
- [39] 张洪义, 金仲品. 预防泌尿系结石的研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(8): 45-46.

(收稿日期: 2008-08-28; 修回日期: 2008-10-28)

(本文编辑: 黄攸生)