

高尿酸血症、痛风与泌尿系统结石关系的研究进展

韩 莹 陈海冰

摘 要 高尿酸血症和痛风是嘌呤代谢障碍所致的疾病,常可引起或加重其他疾病,如高血压、糖尿病、肾脏疾病等。本文从高尿酸血症、痛风与泌尿系统结石发生率的关系,以及结石形成的原因和危险因素等方面对其研究进展进行了综述。

关键词 高尿酸血症 痛风 泌尿系统结石

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.041

尿酸是人体嘌呤代谢的终产物,其产生过多和(或)排泄减少均可导致血尿酸水平增高。随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,人群血尿酸水平逐渐升高,高尿酸血症的发生率也因此逐年上升。Liu 等^[1]开展的一项全国性横断面调查研究表明,中国成人高尿酸血症的发生率为 8.4%。与此同时,痛风的发生率也逐年上升,中国痛风的发生率为 1% ~ 3%^[2]。高尿酸血症、痛风均与肾脏疾病密切相关,近年来的研究发现高尿酸血症和痛风可能会导致泌尿系统结石的发生。本文将从高尿酸血症、痛风与泌尿系统结石发生率的关系以及结石形成的原因和危险因素等方面对其研究进展进行概述。

一、高尿酸血症与泌尿系统结石

近年来,多位研究者以男性血尿酸高于 417 $\mu\text{mol/L}$ 、女性血尿酸高于 357 $\mu\text{mol/L}$,或不分男女血尿酸高于 417 $\mu\text{mol/L}$ 为高尿酸血症标准,对高尿酸血症与泌尿系统结石发生率之间的关系进行了调查。Oh 等^[3]对韩国 13964 例进行过腹部或肾脏超声及相关实验室检查的成人进行了调查,发现高尿酸血症患者中泌尿系统结石的发生率(5.9%)高于正常血尿酸者(4.1%, $P=0.001$)。王敏等^[4]对北京某基层单位的 1672 例体检人员进行研究,结果表明高尿酸血症组肾结石的发生率(11.1%, 35/313)明显高于正常血尿酸组(2.4%, 33/1359, $P<0.01$)。陈立军等^[5]从吉林省某企事业单位体检人员中选取出高

尿酸血症患者 200 例,另外选取血尿酸正常者 200 例,高尿酸血症组泌尿系统结石的发生率(9.00%, 18/200)明显高于正常血尿酸组(4.00%, 8/200, $P<0.05$)。此外还发现血尿酸水平明显升高组($\geq 500 \mu\text{mol/L}$)的结石发生率(9.09%, 11/121)高于血尿酸水平一般升高组(417 ~ 500 $\mu\text{mol/L}$)的泌尿系统结石发生率(5.06%, 4/79, $P<0.05$)。Zhu 等^[6]对 2007 ~ 2008 年的 5707 例美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的参与者进行了研究,发现高尿酸血症患者中肾结石的发生率(12.3%)明显高于对照组(8.3%),调整性别和年龄后,两组间肾结石的发生率仍有明显差异($OR=1.40$, 95% $CI:1.07 \sim 1.83$)。Ando 等^[7]进行了一项包括 13418 例日本男性的横断面研究,在校正了年龄、吸烟、饮酒和运动因素后,在既往有肾结石病史($OR=1.36$, 95% $CI:1.18 \sim 1.57$)和该次研究中发现有肾结石的患者($OR=1.61$, 95% $CI:1.28 \sim 2.02$)中高尿酸血症都是男性患肾结石的一个独立危险因素。

此外,木拉提·马合木提等^[8]从新疆省参加体检的男性公务员中检出高尿酸血症 161 例,90 例患者未进行治疗或未能按照治疗建议规范治疗,其余 71 例患者按照治疗建议进行规范治疗,治疗方法包括制定合理的饮食方案以减少富含嘌呤食物的摄入、根据高尿酸血症的不同分型给予不同的药物治疗(苯溴马隆、别嘌醇或丙磺舒)等,发现高尿酸血症未治疗组的泌尿系统结石发生率(11.11%, 10/90)显著高于高尿酸血症治疗组(2.82%, 2/71, $P<0.05$)。

根据以上研究结果可知,高尿酸血症患者中泌尿系统结石的发生率约为 5.9% ~ 12.3%,高尿酸血症患者的泌尿系统结石发生率明显高于血尿酸正常者,

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目("973"计划项目)(2012CB517700);国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81070649)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病临床医学中心、上海市糖尿病重点实验室

通讯作者:陈海冰,电子信箱:chenhb@sjtu.edu.cn

且血尿酸水平越高患泌尿系统结石的可能性越大,规范治疗高尿酸血症将降低泌尿系统结石的发生率。

二、痛风与泌尿系统结石

血尿酸水平是决定痛风发病的最主要因素,高尿酸血症患者中约有 10% ~ 20% 会发展为痛风,目前也有许多研究关注痛风与泌尿系统结石发生率的关系。韩亮等^[9]选择了湖北省某医院收治的痛风患者 70 例,另外选取非痛风患者 70 例为对照组,结果表明痛风组的肾结石发生率(35.7%, 25/70)明显高于对照组(15.7%, 11/70, $P < 0.05$)。于清等^[10]以山东省的 400 例痛风患者为痛风组,同地区的 400 例非痛风患者为对照组,也发现痛风组的肾结石发生率(22.50%, 90/400)显著高于对照组(3.75%, 15/400, $P < 0.01$)。Zhu 等^[6]的研究还发现痛风患者中肾结石的发生率(23.8%)明显高于对照组(8.4%),调整性别和年龄后,两组间肾结石的发生率仍有明显差异($OR = 2.10$, 95% $CI: 1.39 \sim 3.18$)。Scales 等^[11]对 2007 ~ 2010 年 12110 例美国 NHANES 参与者进行了研究,在校正了性别、年龄、BMI、糖尿病等因素后,痛风仍是肾结石的一个危险因素($OR = 1.92$, 95% $CI: 1.44 \sim 2.56$, $P = 0.000$)。

另外,研究者还对痛风患者的不同血尿酸水平与肾结石发生率的关系进行了分析。韩亮等^[9]将痛风组患者按照不同血尿酸水平分为 4 个小组,发现血尿酸 $< 420 \mu\text{mol/L}$ 患者的肾结石发生率为 25.0% (3/12), $420 \sim 500 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 31.6% (6/19), $501 \sim 600 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 38.1% (8/21), $> 600 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 90.0% (9/10),血尿酸水平和肾结石的发生率呈正相关。然而,于清等^[10]也将痛风组患者按不同血尿酸水平分为 4 个小组,结果为血尿酸 $< 420 \mu\text{mol/L}$ 患者的肾结石发生率为 21.4% (18/84), $420 \sim 500 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 23.8% (25/105), $501 \sim 600 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 20.0% (26/130), $> 600 \mu\text{mol/L}$ 的肾结石发生率为 25.9% (21/81),4 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

以上研究结果显示,痛风患者中肾结石的发生率约为 22.5% ~ 35.7%,痛风患者的肾结石发生率显著高于非痛风患者,痛风是肾结石的一个独立危险因素。

三、结石成分分析及结石的形成

Shimizu^[12]对痛风患者的结石成分进行分析,发现钙结石的发生率超过 60%,而尿酸结石仅占 30%。

而 Marchini 等^[13]对 393 例合并痛风的泌尿系统结石患者与 393 例无痛风的结石患者进行了结石成分的分析,发现痛风患者的结石中尿酸成分所占比例最高,且纯尿酸结石是其最常见的纯结石;又对 77 例别嘌呤醇治疗的痛风患者与 210 例非药物治疗的痛风患者进行分析,发现别嘌呤醇治疗组的痛风患者纯尿酸结石较少,而钙结石较多,即别嘌呤醇治疗会改变痛风患者的结石成分分布,使其更类似于非痛风患者的结石成分模式。虽然在以上研究中,痛风患者钙结石或尿酸结石发生率的高低有所不同,但可以明确的是尿酸代谢异常不仅促进尿酸结石产生,也促进钙结石的产生。

四、高尿酸血症/痛风患者中发生泌尿系统结石的危险因素

1. 痛风患者中发生泌尿系统结石的危险因素:梁叶萍等^[14]提出低尿量、高尿酸尿、高草酸尿、低枸橼酸尿、低镁尿、高钙尿、高磷酸盐尿、高钠尿等都可能是泌尿系统结石形成的危险因素,而高尿酸血症和痛风患者中泌尿系统结石的发生率更高,了解其发生结石的危险因素,将有助于减少这些患者的结石发生率。Shimizu 等^[15]对 463 例痛风患者进行了研究,肾结石组(157 例)的血尿酸和血肌酐明显高于无肾结石组(306 例)的患者(P 分别为 0.007 和 0.017),而肾结石组的估算肾小球滤过率(eGFR)和尿 pH 值明显低于无肾结石的患者(P 分别为 0.010 和 0.025)。Marchini 等^[13]对 181 例合并痛风的泌尿系统结石患者和与之对照的 181 例无痛风的结石患者进行了研究,发现痛风组高草酸尿症的比例高于非痛风组(74% vs 61%, $P = 0.009$)。Stansbridge 等^[16]对 559 例结石患者进行调查,发现合并痛风的患者血尿酸水平和 24h 尿酸水平都显著增加。Marickar^[17]对 259 例患者进行研究,其中包括 48 例合并草酸钙结石的痛风患者、38 例合并尿酸结石的痛风患者、43 例仅患痛风的患者、100 例不伴痛风的草酸钙结石患者以及 30 例的对照组,结果发现血磷($P < 0.05$)和尿草酸盐($P = 0.000$)在痛风性结石患者(包括痛风性尿酸结石和痛风性草酸钙结石患者)中最高。以上研究表明高血尿酸、高血肌酐、低 eGFR、低尿 pH 值、高草酸尿、高 24h 尿酸和高血磷都可能是痛风患者发生泌尿系统结石的危险因素。

2. 尿酸排泄与泌尿系统结石发生的关系:大部分尿酸经肾脏随尿液排出体外,上文中对尿液成分与结石关系的分析已证实高 24h 尿酸可能是痛风患者

发生结石的危险因素,研究者又分析了尿酸排泄与结石形成的联系。在 Shimizu 等^[15]的研究中,肾结石组的痛风患者和无肾结石组的痛风患者的尿酸排泄量差异无统计学意义。韩亮等^[9]根据不同的尿酸排泄分数(FEUA)将 70 例痛风患者分为 3 组,FEUA <4% 的患者肾结石发生率为 34.6% (9/26),4% ~ 10% 组肾结石发生率为 33.3% (8/24),>10% 组肾结石发生率为 32.0% (8/25),3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。于清等^[10]的研究发现 FEUA <4% 的患者肾结石发生率为 20.8% (21/101),4% ~ 10% 组肾结石发生率为 23.2% (58/250),>10% 组肾结石发生率为 22.4% (11/49),3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

尿尿酸的增加是结石形成的重要原因,而尿尿酸有多种测量指标,选择合适的指标可为临床治疗提供预测价值。Perez - Ruiz 等^[18]前瞻性地研究了与痛风患者使用促尿酸排泄药物治疗相关的危险因素,随访了无肾结石病史、使用促尿酸排泄药的 216 例痛风患者,有 21 例发生结石,双变量分析显示增加患肾结石风险的相关变量有基线时尿 pH 值、尿尿酸、24h 尿尿酸、不溶性尿尿酸、24h 不溶性尿尿酸、肌酐清除率、尿酸清除率,以及随访期间尿 pH 值、尿尿酸、24h 尿尿酸、不溶性尿尿酸、24h 不溶性尿尿酸、尿酸清除率,对以上变量及年龄变量进行多元 Cox 比例风险回归分析,结果发现基线时的尿酸清除率和随访期间不溶性尿尿酸浓度与肾结石发生的风险增加独立相关。将患者按不溶性尿尿酸浓度分层后,结石的累积发生率呈指数增加。这一发现表明基线时的尿酸清除率也许可为患者是否适于使用促尿酸排泄药提供依据,而不溶性尿尿酸浓度测定则可评估随访过程中发生泌尿系统结石的风险。

3. 不同成分的泌尿系统结石形成的危险因素:研究显示尿酸代谢的异常既可导致尿酸结石形成,也可形成钙结石,不同成分的结石形成的机制可能不同。尿酸结石形成的主要原因是持续低尿 pH 值、高尿酸血症和低尿量,其中持续酸性尿是尿酸结石形成的最重要机制。正常情况下,谷氨酰胺在肾小管细胞内,由酶的作用产生氨,以 NH_3 的形式弥散通过细胞壁而排泄;当 NH_3 进入肾小管腔内时,迅速与游离的 H^+ 结合形成 NH_4^+ ,最终结果是缓冲尿液,使尿 pH 值升高,最初酸负荷进入尿中变成碱负荷。但痛风或高尿酸血症患者由于肾小管分泌氨减少(可能是由于遗传或继发于尿酸盐结晶沉积所致的小管损伤),尿

液呈持续性的酸化状态。而在酸性尿环境中,离子化的尿酸逐渐成为不溶性尿酸,当 pH 值 <5.5 时,尿酸处于非离解状态,一旦溶液出现过饱和,尿酸结石便形成。而关于尿酸诱发钙结石形成的机制,目前认为与尿酸诱导晶体的异质成核的过程有关,当尿液的 pH 值 <5.5 时,尿酸在含钠的尿液中形成尿酸钠,后者直接诱导尿酸异质成核,促进结晶形成。另外,尿酸一钠与尿液中钙结石、结晶形成有关的因子结合起来,降低了抑制因子对尿液草酸钙结晶形成的保护活性,从而促进草酸钙结晶的形成。

一些研究者也发现不同成分的泌尿系统结石形成的危险因素不同。Xu 等^[19]将 28 例高尿酸血症合并泌尿系结石的患者根据结石的主要成分分为 3 组:草酸钙结石组(15/28)、尿酸结石组(8/28)和磷酸钙结石组(5/28)。发现高钙尿、高草酸尿、高钠尿和高尿酸尿是草酸钙结石组最常见的代谢危险因素;低枸橼酸尿是磷酸钙结石组的最常见的代谢危险因素;低枸橼酸尿和低尿 pH 值是尿酸结石组的最常见代谢危险因素。

综上所述,高尿酸血症、痛风都可能会促进泌尿系统结石的发生,最易发生尿酸结石和钙结石。高尿酸血症和痛风患者,尤其是血尿酸、血肌酐、血磷、尿尿酸、尿草酸升高或 eGFR、尿 pH 值降低等有各种结石形成高危因素的患者,均应根据存在的危险因素实施针对性的防治策略,并定期行泌尿系统 B 超检查,降低这些患者中结石的发生率,或尽早发现结石以采取相应治疗。

参考文献

- 1 Liu H, Zhang XM, Wang YL, *et al.* Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross - sectional survey using multi-stage, stratified sampling[J]. J Nephrol, 2014, 27(6):653 - 658
- 2 母义明. 高尿酸血症和痛风实用诊疗手册[M]. 天津:天津科技翻译出版公司, 2014: 1
- 3 Oh JS, Choi SW, Kuet BS, *et al.* The association between uric acid level and urolithiasis on ultrasonography[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73:780
- 4 王敏, 范立群, 包志宏. 体检人群中高尿酸血症与相关疾病的关系[J]. 武警医学, 2012, 23(3):241 - 242
- 5 陈立军, 梁春宇, 冷福. 高尿酸血症与泌尿系统结石关系的分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(36):308 - 308
- 6 Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007 - 2008[J]. Am J Med, 2012, 125(7):679 - 687. e1
- 7 Ando R, Nagaya T, Suzuki S, *et al.* Kidney stone formation is positively associated with conventional risk factors for coronary heart disease in Japanese men[J]. J Urol, 2013, 189(4):1340 - 1346

8

木拉提·马合木提, 张李晓, 阿里木·太来提, 等. 高尿酸血症与泌尿系结石的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012,15(11B): 3787-3788

9

韩亮, 周焰. 痛风患者肾结石发病情况及其影响因素的分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(36):108-109

10

于清, 李长贵, 韩琳. 痛风患者肾结石发病情况及其影响因素分析[J]. 山东医药, 2011, 51(5):71-72

11

Scales C, Smith A, Hanley J, *et al.* Prevalence of kidney stones in the United States[J]. Eur Urol, 2012, 62(1):160-165

12

Shimizu T. Urolithiasis and nephropathy complicated with gout[J]. Nihon Rinsho, 2008, 66(4):717-722

13

Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, *et al.* Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study[J]. J Urol, 2013, 189(4):1334-1339

14

梁叶萍, 吴文起, 曾国华. 24h 尿液成分与泌尿系统结石形成相关性的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版, 2011, 30(4): 666-670

15

Shimizu T, Kitada H, Umeyama M, *et al.* Novel evaluation of nephrolithiasis as a complication of gout: a cross-sectional study using helical computerized tomography[J]. J Urol, 2013, 189(5):1747-1752

16

Stansbridge EM, Griffin DG, Walker V. Who makes uric acid stones and why - observations from a renal stones clinic[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(5):426-431

17

Marickar YM. Calcium oxalate stone and gout[J]. Urol Res, 2009, 37(6):345-347

18

Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, *et al.* Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout[J]. Arthritis Care Res, 2010, 62(9):1299-1305

19

Xu Y, Lyu J, Chen X. Metabolic evaluation in stone formation with hyperuricemia[J]. Chin Med J:Engl, 2014, 127(8):1582-1584

(收稿日期:2016-04-15)

(修回日期:2016-05-02)

动静脉内瘘狭窄的放射治疗

曾 平 陈 铖

摘 要 血液透析是提高终末期肾病(ESKD)患者生活质量的重要方式之一,透析血管通路是血液透析患者的生命线,也是影响 ESKD 患者发生率及病死率的主要原因。功能良好的透析血管通路是实现充分透析,提高透析患者生活质量的必要条件。但血管通路狭窄发生率高,尽管目前尝试用多种方法治疗血管通路狭窄,但疗效都不甚令人满意。放射治疗作为众多治疗方法中的一种,其治疗原理及疗效独特,受到了广泛关注,现就动静脉内瘘狭窄的放射治疗研究进展做一综述。

关键词 动静脉内瘘 血管通路狭窄 远红外线治疗 近距离放射治疗

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.042

全球有超过 150 万人罹患终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD),且人数在不断增加^[1]。统计结果显示,ESKD 患者的年均病死率较普通人群高 10~20 倍^[2]。血液透析是 ESKD 患者的有效治疗方法。透析通路包括内瘘血管及中心静脉导管(central venous catheter, CVC)。其中内瘘血管分为两种:自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)和人工血管动静脉内瘘(arteriovenous graft, AVG)^[3]。由于聚四氟乙烯(PTFE)材质的人工血管血栓形成率低,抗反复穿刺能力强,易与不同大小的血管进行吻合,

所以当 ESKD 患者血管条件差,无法构建合适的自体血管通路时,通常利用 PTFE 材料的人工血管建立 AVG^[4]。AVF、AVG、CVC 三者的优缺点比较见表 1^[1,4,5]。基于以下原因及大量临床研究,AVF 常作为血液透析血管通路的首选^[1,5]。详见表 1。

表 1 3 种血液透析通路的比较

通路名称	优点	缺点
AVF	血流量好,成熟内瘘远期通畅率高,感染率低,使用寿命长,患者耐受性好	血管成熟前通路失败的可能性较 AVG 大,需反复穿刺
AVG	无法构建 AVF 时的替代方法无穿刺疼痛,抗反复穿刺能力强	医疗花费高,远期通畅率较 AVF 低感染率较 AVF 高
CVC	可即刻使用,无需反复穿刺不发生动脉窃血及动静脉短路	感染率高,易形成中心静脉血管狭窄易出现透析不充分,存在一定置管风险

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30900688,81470912);中华医学会临床研究专项基金资助项目(14050470584)

作者单位:430061 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:陈铖,副教授,硕士生导师,电子邮箱:chenchengc2001@aliyun.com