

高尿酸血症伴肾结石的相关危险因素分析

张开能 寸杏珠 张涛 叶盟 殷思范 柯昌兴

摘要 目的 探讨高尿酸血症伴肾结石的相关危险因素并建立预测模型。**方法** 选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月就诊于笔者医院诊断为高尿酸血症伴肾结石的 120 例患者及同时期诊断为高尿酸血症的 46 例体检者作为研究对象,回顾性分析研究对象的临床资料(包括人口学基线资料、生化常规及尿常规),对各指标进行单因素和多因素 Logistic 回归分析评价高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素,并将确定的独立危险因素用于建立高尿酸血症伴肾结石的列线图预测模型。采用 Hosmer and Lemeshow 检验模型的拟合度。**结果** 单纯高尿酸血症者在性别、饮酒史、体重指数(body mass index, BMI)、高血压、泌尿系结石史、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、肌酐、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、尿白细胞及尿蛋白与高尿酸血症伴肾结石者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),高尿酸血症伴肾结石者 BMI、TC、LDL、肌酐、HCY、尿白细胞及尿蛋白高于单纯高尿酸血症者。多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、高 BMI、高 LDL、泌尿系结石史、尿蛋白是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素。以此建立列线图预测模型,预测模型受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积为 0.850(95% CI:0.787~0.913)。Hosmer and Lemeshow 检验提示预测模型拟合度为 $\chi^2 = 10.638$ ($P = 0.223$),该模型判别区分能力较好,拟合优度较高。**结论** 男性、高 BMI、高 LDL、泌尿系结石史、尿蛋白是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素,临床工作中可根据列线图模型预测高尿酸血症伴肾结石的发生率并及早进行干预。

关键词 高尿酸血症 肾结石 危险因素

中图分类号 R691.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.028

Analysis of the Related Risk Factors of Hyperuricemia with Renal Calculi. ZHANG Kaineng, CUN Xingzhu, ZHANG Tao, et al. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650101, China

Abstract Objective To explore the related risk factors of hyperuricemia with renal calculi and establish a predictive model. **Methods** From January 2019 to December 2020, 120 patients diagnosed with hyperuricemia and kidney stones in the author's hospital and 46 physical examination patients diagnosed with hyperuricemia during the same period were selected as the research objects. Clinical data (including demographic baseline data, biochemical routine and urine routine), univariate and multivariate Logistic regression analysis was performed on each index to evaluate the independent risk factors of hyperuricemia with kidney stones, and the identified independent risk factors were used for establishing a nomogram prediction model for hyperuricemia with renal calculi. The fit of the model was tested by Hosmer and Lemeshow. **Results** There were statistically significant differences in gender, drinking history, body mass index (BMI), hypertension, history of urinary calculi, total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), serum creatinine, homocysteine (HCY), urine white blood cells and urine protein between patients with pure hyperuricemia and those with hyperuricemia with kidney stones ($P < 0.05$). BMI, total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), serum creatinine, homocysteine (HCY), urine white blood cells and urine protein were higher in hyperuricemia patients with nephrolithiasis than in pure hyperuricemia patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that male sex, high BMI, high LDL, history of urinary calculi, and urinary protein were independent risk factors for hyperuricemia with renal calculi. Based on this, a nomogram prediction model was established, and the area under the ROC curve of the prediction model was 0.850(95% CI:0.787-0.913). Hosmer and Lemeshow test showed that the prediction model fit was $\chi^2 = 10.638$ ($P = 0.223$). The model had better discriminative ability and higher goodness of fit. **Conclusion** Male gender, high BMI, high LDL, history of urinary calculi, and urinary protein are independent risk factors for hyperuricemia with nephrolithiasis. to intervene.

Key words Hyperuricemia; Kidney calculi; Risk factor

基金项目:昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2021S063)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(张开能、张涛、叶盟、殷思范、柯昌兴),风湿免疫科(寸杏珠)

通信作者:柯昌兴,主任医师,硕士生导师,电子信箱:kenne126@

126.com

泌尿系结石是泌尿外科较常见的疾病之一,我国泌尿系结石的发生率为 1%~5%,南方地区发生率高达 7%~13%,因其可继发感染、梗阻积液、患侧肾脏功能损伤甚至丧失等直接危害人类健康。近年来,随着人们生活方式以及饮食结构的改变,高尿酸血症

患者逐渐增多,我国高尿酸血症发生率约为13.3%^[1,2]。高尿酸血症已成为常见的代谢性、全身性疾病,对人体各个器官造成损害。血尿酸水平升高,导致肾结石的发生率升高,其中不仅是尿酸结石,也包括含钙结石等非尿酸结石。王敏等^[3]对1672例体检人员进行研究,发现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, $P < 0.01$)。而潘显阳等^[4]对178例高尿酸血症患者进行泌尿系超声检查,发现有27例患者有泌尿系结石,高尿酸血症患者肾结石发生率高达27.5%。随着近年来高尿酸血症的患者越来越多,出现高尿酸血症伴肾结石的患者也越来越多,患者生活质量下降的同时也给社会及国家带来负担。本研究回顾了120例高尿酸血症伴肾结石患者以及46例高尿酸血症患者的临床资料,寻找高尿酸血症伴肾结石的相关危险因素以便能够早期预防及干预。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性分析2019年1月~2020年12月就诊于笔者医院,诊断为高尿酸血症伴肾结石的120例患者(观察组)的临床资料、生化检验及尿常规,另选取同时期诊断为高尿酸血症的46例体检者作为对照组。纳入标准:临床资料完整。排除标准:①肿瘤史;②严重心脑血管疾病者;③临床资料、生化常规及尿常规等资料不全;④合并甲状腺疾病、骨髓增生性疾病及高钙血症等其他疾病;⑤合并泌尿系统结构性改变、多囊肾及孤立肾等;⑥1个月内曾接受过降尿酸治疗。高尿酸血症的定义:正常饮食状态下,不同时间2次检测空腹血尿酸水平男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$;肾结石的诊断:泌尿系超声检查,肾结石超声影像表现为肾窦区点状或团状高回声,后方伴有声影。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:审-PJ-2021-161)。

2. 临床资料:人口学基线资料包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、职业、吸烟饮酒史、高血压史、糖尿病史、痛风病史及泌尿系结石史等。生化常规相关资料包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、血清游离脂肪酸、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、血肌酐、血尿酸、胱抑素C(cystatin C, CysC)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、血糖、血钾、血氯、血钙、血磷等。尿常规包括尿酸碱度、尿白细胞、尿蛋白、尿结晶等。

3. 统计学方法:应用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计分析,采用双侧检验,符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验;不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距) $[M(Q1, Q3)]$ 表示,采用Mann-Whitney U 非参数检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。单因素分析差异有统计学意义的变量纳入二元Logistic回归分析。通过R统计学软件绘制高尿酸血症伴肾结石的列线图预测模型。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行并进行Hosmer and Lemeshow测验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 单因素分析:单因素分析发现,对照组患者在性别、饮酒史、BMI、高血压、泌尿系结石史、TC、LDL、血肌酐、HCY、尿白细胞及尿蛋白与高尿酸血症伴肾结石有一定关系($P < 0.05$),高尿酸血症伴肾结石者BMI、TC、LDL、血肌酐、HCY、尿白细胞及尿蛋白高于单纯高尿酸血症者,详见表1。

2. 多因素分析:将单因素分析差异有统计学意义的变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,男性、高BMI、泌尿系结石史、高LDL、尿蛋白是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素($P < 0.05$),详见表2。

3. 列线图预测模型:通过R统计学软件绘制高尿酸血症伴肾结石的列线图预测模型,预测高尿酸血症伴肾结石的发生率风险,详见图1。

4. ROC曲线:ROC曲线下面积(AUC) = 0.850, 95% CI:0.787~0.913;Hosmer and Lemeshow检验提示,预测模型拟合度为 $\chi^2 = 10.638$, $P = 0.223$,该模型判别区分能力较好,拟合优度较高,详见图2。

讨 论

潘显阳等^[4]研究指出,高尿酸血症患者肾结石发生率为27.5%。一项关于韩国男性的研究显示,肾结石的发病风险与血尿酸水平的升高呈剂量-反应,随着血尿酸水平的增加,肾结石的发生率随之增加^[5,6]。高尿酸血症导致肾结石的形成可能与异质成核、肾损伤、炎性反应、合并代谢综合征等有关^[7,8]。本研究发现,男性、高BMI、高LDL、泌尿系结石史、尿蛋白是高尿酸血症伴肾结石的相关危险因素,并建立了列线图预测模型,为个体化早期预防及干预高尿酸血症伴肾结石提供更为合理的依据。

男性是肾结石的高危人群,同样也是高尿酸血症的高危人群。本研究中多因素分析结果显示,女性是

表 1 高尿酸血症伴肾结石的单因素分析 [n(%), $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	对照组 (n = 46)	观察组 (n = 120)	$\chi^2/t/z$	P
性别(男性/女性)	23/23	85/35	6.349	0.012
年龄(岁)	47.41 ± 13.16	48.31 ± 11.91	0.421	0.674
吸烟(是/否)	40/6	106/14	0.059	0.807
饮酒(有/无)	0/46	12/108	4.958	0.026
职业			-	0.130
农民	20 (43.48)	31 (25.83)		
技工	4 (8.70)	11 (9.17)		
公务员	3 (6.52)	12 (10.00)		
退休	5 (10.87)	8 (6.67)		
其他	14 (30.43)	58 (48.33)		
BMI(kg/m ²)	23.93 ± 3.36	25.73 ± 3.92	2.744	0.007
高血压(有/无)	5/41	35/85	6.087	0.014
糖尿病(有/无)	2/44	7/113	0.143	0.705
泌尿系结石史(有/无)	4/42	42/78	11.486	0.001
痛风病史(有/无)	1/45	5/115	-	1.000
TC(mmol/L)	4.31(3.88,4.93)	4.70(4.10,5.71)	2.591	0.010
TG(mmol/L)	1.79(1.24,2.64)	1.81(1.21,2.92)	0.633	0.527
HDL(mmol/L)	1.07(0.88,1.22)	1.04(0.90,1.18)	-0.251	0.802
LDL(mmol/L)	2.72(2.41,3.16)	3.04(2.58,3.70)	2.852	0.004
血清游离脂肪酸(μmol/L)	486.00 ± 199.40	525.65 ± 204.82	1.124	0.262
ApoE(mg/dl)	4.01(3.40,4.87)	4.12(3.39,4.93)	0.543	0.587
血肌酐(μmol/L)	77.00(66.75,90.75)	86.00(74.00,113.25)	2.905	0.004
尿酸(μmol/L)	469.50(419.75,520.75)	473.00(438.25,540.00)	1.046	0.295
CysC(mg/L)	1.01(0.87,1.19)	1.03(0.92,1.35)	1.238	0.216
HCY(μmol/L)	14.50(12.48,16.38)	17.09(13.86,22.31)	2.908	0.004
血糖(mmol/L)	5.21(4.78,5.75)	5.08(4.69,5.74)	-0.471	0.638
血钾(mmol/L)	4.01 ± 0.42	4.03 ± 0.40	0.378	0.706
血氯(mmol/L)	106.05(104.50,107.95)	105.55(103.40,106.88)	-1.405	0.160
血钙(mmol/L)	2.33 ± 0.11	2.34 ± 0.12	0.362	0.718
血磷(mmol/L)	1.19(1.04,1.34)	1.13(1.01,1.27)	-0.956	0.339
尿酸碱度	6.0(5.5,6.5)	5.5(5.5,6.5)	-0.999	0.318
尿白细胞(/μl)	31.20(6.40,154.20)	86.05(29.72,277.88)	2.971	0.003
尿蛋白(/μl)			15.828	<0.001
无	35 (76.09)	50 (41.67)		
+	8 (17.39)	54 (45.00)		
++ ~ +++	3 (6.52)	16 (13.33)		
尿结晶	0(0,0.10)	0(0,0.27)	1.056	0.291

表 2 高尿酸血症伴肾结石的多因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
性别(女性)	-1.023	0.447	5.237	0.022	0.360(0.150 ~ 0.863)
BMI	0.135	0.064	4.404	0.036	1.145(1.009 ~ 1.299)
高血压	1.171	0.610	3.685	0.055	3.224(0.976 ~ 10.652)
泌尿系结石史	1.772	0.606	8.543	0.003	5.885(1.793 ~ 19.317)
LDL	0.885	0.309	8.188	0.004	2.422(1.321 ~ 4.440)
尿蛋白	-	-	16.122	<0.001	-
+	1.911	0.521	13.454	<0.001	6.763(2.435 ~ 18.780)
++ ~ +++	1.871	0.773	5.854	0.016	6.492(1.427 ~ 29.545)
常量	-5.930	1.827	10.531	0.001	0.003

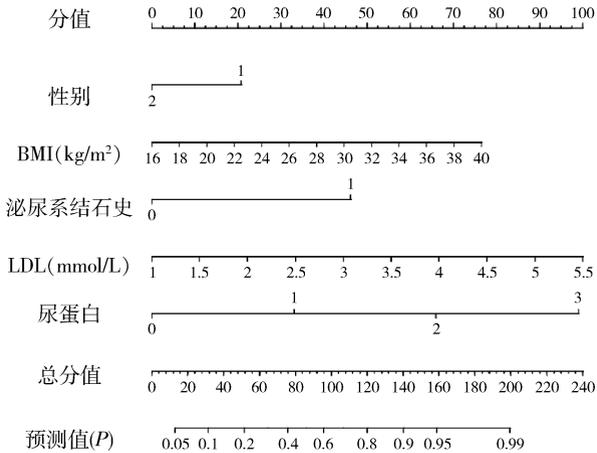


图1 高尿酸血症伴肾结石的预测模型列线图

性别(1. 男性;2. 女性)、泌尿系结石史(1. 有;2. 无)、尿蛋白(0. 无;1. +;2. ++;3. +++). 各项独立危险因素的不同状态及不同值对应一定分值,最后累加得到总分值,从而得出对应高尿酸血症伴肾结石的风险

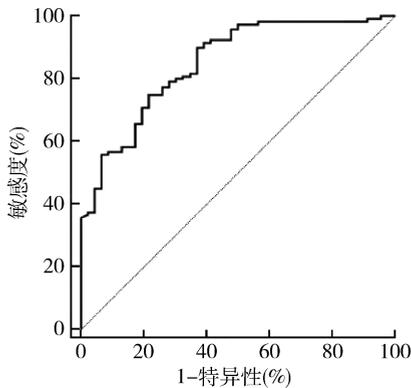


图2 高尿酸血症肾结石的预测模型 ROC 曲线

高尿酸血症伴肾结石的保护因素(OR = 0.360, 95% CI: 0.150 ~ 0.863)。本研究结果说明,在高尿酸血症中,男性更容易导致肾结石形成,可能与男女性激素不同相关。女性绝经前分泌大量的雌激素,雌激素能够减少尿草酸排泄和肾脏草酸钙晶体沉积,而雄激素却是相反的作用。Peng 等^[9] 研究报道,睾酮通过 HIF-1 α /BNIP3 途径诱导肾小管上皮细胞凋亡和坏死,从而促进肾结石的发生。Changtong 等^[10]、Rodgers^[11] 揭示睾酮可通过增加表面 α -烯醇化酶增强草酸钙晶体细胞黏附而促进肾结石疾病。男性患者尿酸水平普遍比女性患者高,可能还与男性患者喜爱高脂高嘌呤饮食、饮酒等有关,高脂高嘌呤食物以及啤酒等导致尿酸升高,尿酸升高又能导致结石的形成。因此对于男性高尿酸血症的患者,更应严格控制尿酸。

高尿酸血症是代谢综合征的危险因素,代谢综合征反过来作用于高尿酸血症,两者相互联系、密切相关,常合并存在^[12,13]。本研究在单因素分析时,高尿酸血症伴肾结石组,在高血压、BMI、TC、LDL 等方面与单纯高尿酸血症组比较,差异有统计学意义,且高尿酸血症伴肾结石组 BMI、TC、LDL 均高于单纯高尿酸血症组。高血压、高 BMI、高 TC、高 LDL 是代谢综合征的子特征。高尿酸血症以及代谢综合征均为肾结石的危险因素,两者同时出现时增加结石的发生率。在多因素分析时,BMI 仍然是高尿酸血症伴肾结石的危险因素,且为独立危险因素。高尿酸血症合并高 BMI 及高 LDL 可导致尿钙及草酸排泄增加、尿液 pH 值降低,从而导致草酸钙结石、尿酸结石等形成;也可通过介导肾小管细胞炎性以及细胞损伤,促进结石形成^[14]。因此对于高尿酸血症患者,要严格监测 BMI 及血脂水平,必要时加于饮食、药物等干预,避免结石形成。

本研究多因素分析中,泌尿系结石史是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素。既往存在泌尿系结石,此次可能是结石复发。既往研究表明,肾结石患者手术后半年复发率约为 6%,1 年复发率约为 15%,10 年复发率超过 30%^[15]。另外一项关于西方国家的调查发现,肾结石复发率高达 50%^[16]。既往有肾结石的患者,肾结石的高危因素可能未解除,如继续从事高温条件下工作、继续居住在热带地区、饮食仍以高脂高蛋白为主等,机体代谢紊乱仍然存在,如高草酸尿、高血压、高血脂等,加上高尿酸血症导致晶体异质成核、机体炎性反应和肾损伤等,各因素的作用下导致结石形成或复发。因此对于结石患者,在就诊时应找出结石的高危因素,以便在以后的生活工作中更好地预防,对于合并高尿酸血症的患者,更要严格控制尿酸,尽量减少因尿酸升高而导致的结石形成及复发。

尿蛋白是临床上评价肾脏损伤的重要指标。正常人尿液中含有少量低分子蛋白,但常规尿液分析检测不出来,如在尿液中检测出蛋白,说明肾脏受到一定损伤,无论是肾小球还是肾小管发生病变,都有可能引起蛋白尿的出现^[17]。管昊晨等^[18] 在大鼠模型中发现,高尿酸血症组大鼠的尿蛋白显著高于正常尿酸组大鼠。本研究多因素分析中,尿蛋白 +、++、+++ 均是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素,因此尿液中出现蛋白可显著增加高尿酸血症伴肾结石的发生率。尿酸盐通过直接损害、炎性反应、氧化应

激等对肾小球、肾小管以及肾间质造成损害,导致尿蛋白的出现,同时导致结石形成。其他因素导致的肾脏功能受损也能出现蛋白尿。当尿液中检测出尿蛋白时,说明肾脏已受到一定程度的损害,特别是有高尿酸血症的患者,积极找出肾脏损害的因素进行治疗,高尿酸血症的患者尿酸控制在 $<300\mu\text{mol/L}$,可通过控制饮食以及药物辅助等降尿酸^[19]。

列线图是依据多因素回归分析的结果,将独立危险因素进行整理,运用带有刻度的线条,根据事先计算好的比例绘制出来,从而可清楚地描述模型中各个危险因素之间的联系^[20]。在临床工作中,泌尿外科医生可以通过列线图上各项独立危险因素所对应的分值,将它们相加获得总得分,从而来预测高尿酸血症伴肾结石的风险。

本研究存在一定局限性:①本研究为单中心研究,所以单纯高尿酸血症的患者数量较少且总体样本量较小,今后需开展多中心、大样本量研究予以进一步证实笔者的结果;②研究尚未对肾结石高危因素(如是否从事高温条件下的工作、是否居住在热带地区、饮食是否以高脂高蛋白为主等)进行亚组分析,会在一定程度上影响笔者预测模型的准确性。未来需进行更多亚组分析,以进一步提高笔者预测模型的准确性。

综上所述,男性、高 BMI、高 LDL、泌尿系结石史及尿蛋白是高尿酸血症伴肾结石的独立危险因素,在临床工作中可通过上述指标评估高尿酸血症伴肾结石的风险,从而对其进行早期干预及预防。

参考文献

- 冯高科,徐林.《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识:2021年更新版》更新要点解读[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(5):1-7
- 黄叶飞,杨克虎,陈澍洪,等.高尿酸血症/痛风患者实践指南[J].中华内科杂志,2020,59(7):519-527
- 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
- 潘显阳,李曼云,李晓玲,等.高尿酸血症与痛风患者并发肾结石的影响因素[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(2):130-134
- Kim S, Chang Y, Yun KE, et al. Development of nephrolithiasis in asymptomatic hyperuricemia: a cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(2): 173-181
- Verzola D, Ratto E, Villaggio B, et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115210
- Ling H, Chen H, Wei M, et al. The effect of autophagy on inflammation cytokines in renal ischemia/reperfusion injury[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 1-10
- Kanlaya R, Sintiprungrat K, Chaiyari S, et al. Macropinocytosis is the major mechanism for endocytosis of calcium oxalate crystals into renal tubular cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 1171-1179
- Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 62
- Changtong C, Peerapen P, Khamchun S, et al. In vitro evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: a proteomics approach and functional validation[J]. J Proteomics, 2016, 144(1): 11-22
- Rodgers AL. Race, ethnicity and urolithiasis: a critical review[J]. Urolithiasis, 2013, 41(2): 99-103
- Kuriyama S, Nishio S, Kidoguchi S, et al. A greater association of hyperuricemia than of metabolic syndrome with the new incidence of chronic kidney disease[J]. Open Journal of Nephrology, 2016, 6(1): 17-27
- 王芹,姜敏,郑闻,等.南京地区体检人群血尿酸与代谢综合征关系的研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2020,40(12):1815-1819
- Carbone A, Salhi YA, Tasca A, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review[J]. Minerva Urologica E Nefrologica, 2018, 70(4): 393-400
- Doulian S, Hasimu S, Jun D, et al. The application of S. T. O. N. E. nephrolithometry in pediatric patients with upper urinary tract calculi treated with mini-percutaneous nephrolithotomy[J]. Urolithiasis, 2015, 43(4): 363-367
- Bagga HS, Chi T, Miller J, et al. New insights into the pathogenesis of renal calculi[J]. Urol Clin North Am, 2013, 40(1): 1-12
- Thasinas D. Increased protein excretion, including albumin, by children of patients with urolithiasis[J]. Asian Biomedicine, 2015, 9(3): 401-408
- 管昊晨,肖婧,郑玉琪,等.降尿酸药物对高尿酸大鼠尿蛋白排泄的影响[J].老年医学与保健,2019,25(3):298-301
- 余学清,陈崴.中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J].中华肾脏病杂志,2017,33(6):463-469
- 蔡高平,杨成,杨旭凯,等.经皮肾镜碎石术后尿脓毒血症发生的独立危险因素预测模型研究[J].微创泌尿外科杂志,2020,9(5):330-336

(收稿日期:2022-01-15)

(修回日期:2022-03-10)