

不同化学成分的泌尿结石取决于尿量的水平的发生

URINE STONES OF DIFFERENT CHEMICAL COMPOSITION OCCURRENCE DEPENDING ON THE LEVEL OF URICURIA

© M.Yu. Prosiannikov, N.V. Anokhin, S.A. Golovanov, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, O.I. Apolihih

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Prosiannikov MYu, Anokhin NV, Golovanov SA, et al. Urine stones of different chemical composition occurrence depending on the level of uricuria. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):107-113. <https://doi.org/10.17816/uroved102107-113>

Received: 03.02.2020

Revised: 13.04.2020

Accepted: 19.06.2020

✉ **简介** 根据现代概念, 尿石症发病机制的关键环节之一是结石代谢障碍。研究多种因素对尿石症患者的复杂影响是现代科学研究尿石症发病机制的基础。本文研究了不同尿量中不同化学成分的尿结石发病率。

材料和方法。 我们分析了708名尿石病患者(303名男性和405名女性)的数据。在工作过程中, 对血液和日常尿液的生化分析结果, 尿液中结石的化学成分分析进行了研究。为评估不同程度尿尿时不同化学成分结石的发生情况, 将尿量按10个间隔排列: 从0.4至14.8 mmol/天。

结果。 当尿液中尿酸水平升高时, 由尿酸构成的结石的发生频率也增加。当尿量增加到3.11 mmol/天以上时, 草酸钙结石的发生有持续增加的趋势。与此相反, 随着尿液中尿酸排泄量在3.11 mmol/天以上增加, 出现含碳尿石症的发病率和鸟粪石结石的患病率下降。尿酸和草酸钙结石是最常见的高水平的尿酸排泄。

结论。 监测尿液中尿酸的排泄水平对草酸钙和尿酸尿石症至关重要。

✉ **关键词:** 尿石病; 尿石形成; 尿量; 尿路结石

✉ **Introduction.** According to modern concepts one of the key links in the pathogenesis of urolithiasis is metabolic lithogenic disturbances. The study of the complex effect of many factors on the metabolism of urolithiasis patient is the basis of modern scientific research. We studied the frequency of various chemical urinary stones occurrence depending on various levels of uricuria. **Materials and methods.** Data from of 708 urolithiasis patients (303 men and 405 women) were analyzed. The results of blood and urine biochemical analysis and chemical composition of urinary stone were studied. The degree of uricuria was ranked by 10 intervals: from 0.4 to 14.8 mmol/day to assess the occurrence of different stones at various levels of uricuria. **Results.** The incidence of calculi consisting of uric acid also increases with increasing levels of uric acid in the urine. An increase in the level of uricuria above 3.11 mmol/day is observed to increase calcium-oxalate stones occurrence. Decrease in the prevalence of carbonatapatite and struvite stones observed at an increase of urine uric acid excretion. At high levels of uric acid excretion, we found uric acid and calcium oxalate stones most often. **Conclusion.** Control over the level of urinary acid excretion in urine is important in case of calcium-oxalate and uric acid urolithiasis.

✉ **Keywords:** kidney stones; urolithiasis; uricuria.

简介

根据现代概念, 尿石症发病机制的关键环节之一是代谢性结石。与此同时, 尿石的化学成分和尿石复发的频率不仅取决于代谢紊乱, 还取决于其严重程度, 以及其他伴随因素的影响, 如患者的体重指数、是否存在伴随性疾病、患者的年龄、与食物一同摄入的蛋白质、脂肪、碳水化合物、微量和大量营养素的量[1,2]。

研究多种因素对尿石症患者的复杂影响是现代科学研究尿石病发病机制的基础。大量研

究表明, 与草酸钙型尿石症患者相比, 尿酸尿石症患者的体重指数、血清尿酸水平和每日尿液尿酸水平更高, 晨尿pH值降低和饮食的特征性改变(增加从食物中摄入的碳水化合物和维生素C)[1,3-6]。研究表明, 尿石病存在年龄相关特征: 尿酸尿石患者的年龄略大于草酸钙结石和磷酸钙结石患者[5]。

具有特定化学成分的尿石的形成并不总是以一种特定的代谢性结石为特征[1]。例如, 尿酸结石和混合结石的形成, 其中包括尿酸, 不

仅取决于尿的严重程度。同时,草酸钙尿石症或磷酸钙尿石症患者的血清和/或每日尿液中尿酸浓度升高[1,7]。同时,钙排泄量与日尿水平可在参考值[1]以内。

因此,岩石成因过程受到多种共同作用的因素的影响。为了研究尿石病的发病机制,需要对尿石病患者进行全面的代谢评估,研究所有可能的危险因素对尿石症患者身体状况的综合影响。

本文研究了不同尿量中不同化学成分的尿结石发病率。

材料和方法

以俄罗斯卫生部 Research Institute of Urology 和 Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin 的 National Medical Research Radiology Center 分析了2017-2019 年接受治疗的 708名患者(303名男性和 405名女性)的调查数据。

这项研究是回顾性的。在工作过程中,对血液和日常尿液的生化分析结果,尿液中结石的化学成分分析进行了研究。液结石成分分析与血液和尿液生化试验之间的时间间隔不超过3个月。

测定血清总钙、钠、钾、磷、镁、氯、尿酸、肌酐和尿素水平。在每日尿液中,测定总钙、钠、钾、磷、镁、氯、尿酸、肌酐、尿素、草酸、柠檬酸盐的排泄水平。在ADVIA 1200自动分析仪(Bayer-Siemens, 德国)上对空腹和每日尿液样本采集的静脉血血清进行生化研究。

使用仪器制造商提供的尿液结石光谱标准库,在Nicolet iS10仪器(Thermo Scientific, 美国)上通过红外光谱分析尿液结石的化学成分。在分析混合尿结石时,如果其中某一成分占结石总成分的50%以上,则该结石的化学成分可根据主要元素(草酸盐、尿酸、磷酸盐(来自碳磷灰石或鸟粪石)归属于这组结石。

为研究不同程度尿尿时不同化学成分结石的发生情况,将尿量按10个间隔排列:从0.7至7.3 mmol/天(见图)。

采用皮尔逊卡方检验进行统计分析,确定不同化学成分结石与不同尿量的检出率差异的可靠性。

结果与讨论

数据分析的分布频率发生的尿酸结石(尿酸一水化物,尿酸二水化物)根据尿量程度表明,随着尿液中尿酸水平的增加(2.4—3.1的区间mmol/天, 3.87—7.3 mmol/天)尿酸构成的结石的发生频率也增加(图1)。图呈锯齿形,随着尿量的增加,尿酸性结石的发生有周期性的上升和下降。同时,在构建指数趋势线时,尿酸尿石症的发生随着尿量的增加而稳定增加。

已发表的研究表明,尿酸结石患者出现尿酸过多是相当罕见的[8]。这一事实可以解释如下:众所周知,尿酸结石形成的主要危险因素是尿液pH较低[9]。当尿液pH为6.0时,尿酸在尿液中的溶解度为600 mg/l。当尿液pH < 5.5时,尿酸结晶在尿液中相对不溶[10]。

然而,如果尿液中尿酸排泄明显超过正常水平,无论尿液的pH值如何,尿酸结石形成的风险都会增加[1]。

这项工作的结果证实了一个众所周知的事实,即在患有尿石症的患者中,有必要将尿液中的尿酸排泄水平维持在参考值之内。

图2显示了不同程度尿中钙草酸盐结石的出现情况。随着尿量在3.11 mmol/天以上升高,草酸钙结石的发生有持续增加的趋势($p < 0.05$)。

这些岩石成因特征可以用外延作用的开始来解释。外延是一个晶体在另一个晶体表面的生长(异质成核)。外延可能是高尿症患者草酸钙结石形成的可能机制之一。

尿量程度分布的范围

The distribution of the degree of uricuria in the ranges

范围的序号	尿量的程度, mmol /天
Ur1	0.7–1.71
Ur2	1.8–2.1
Ur3	2.15–2.40
Ur4	2.41–2.77
Ur5	2.80–3.11
Ur6	3.2–3.4
Ur7	3.48–3.87
Ur8	3.9–4.3
Ur9	4.4–5.0
Ur10	5.1–7.3

这是由于尿酸排泄的增加，加速了亚稳态溶液中草酸钙晶体的沉淀[11]。该理论于1975年由两组独立的研究人员提出[12,13]。F.L.Coe等人在体外实验中，通过添加结晶性尿酸钠作为结石形成的基础，证明在尿液pH值为5.7时，草酸钙结晶的沉淀[12]。C.Y.Pak等人也详细描述了在尿液pH值为5.7和6.7时，尿酸钠对草酸钙异相成核的启动作用，以及在体外尿液pH值为5.3、5.7和6.7时磷酸钙的作用[13]。外延对钙石形成的影响也已在体内得到证实。研究发现，减少富含嘌呤的产品的消费，或给草酸钙尿石病和尿尿酸过多别嘌呤醇患者开处方，不仅会导致血液和尿液中的尿酸水平下降，还能减少尿液中形成草酸钙晶体[14]。

与此同时，人们认为，尿酸可以灭活结石形成抑制剂，防止形成草酸钙盐在尿液。已经

完成的工作证明，尿酸降低了结石形成抑制剂之一的活性—尿中的粘多糖[15]，导致钙草酸结石钙化过程的启动。

因此，对于草酸钙尿石症患者，在监测尿液中钙和草酸排泄水平的同时，当尿液中尿酸浓度超过3.11 mmol/天时，有必要调整尿的程度。

对不同尿量水平碳酸盐岩结石的分析发生表明，随着尿酸水平的增加，尿液中尿酸的排泄减少了形成碳酸石结石的频率（图3）。与草酸钙结石一样，其图形呈锯齿形。同时，指数趋势线很清楚地反映了碳酸盐岩的发生在尿量程度的增加中呈下降趋势。在尿酸排泄>3.11 mmol/天水平下，碳酸磷灰石的出现频率与尿量程度呈反比关系 ($p < 0.05$)。

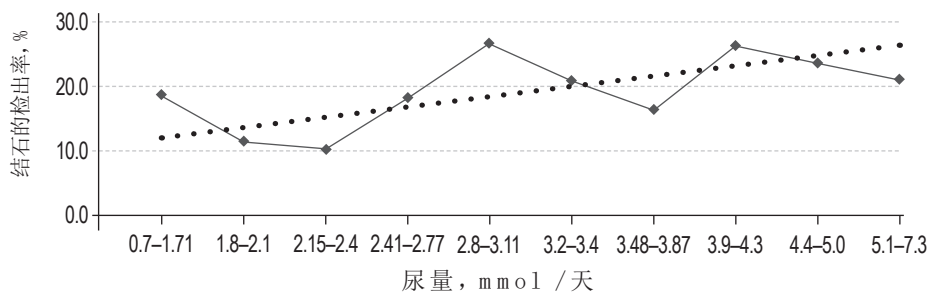


图1. 尿酸尿石症的发生频率（尿石总数的百分比），取决于尿量的水平。指数趋势线用虚线表示
Fig. 1. The frequency of occurrence of urate urolithiasis (% of the total number of urinary stones) depending on the level of uricuria. The exponential trend line is indicated by a dotted line

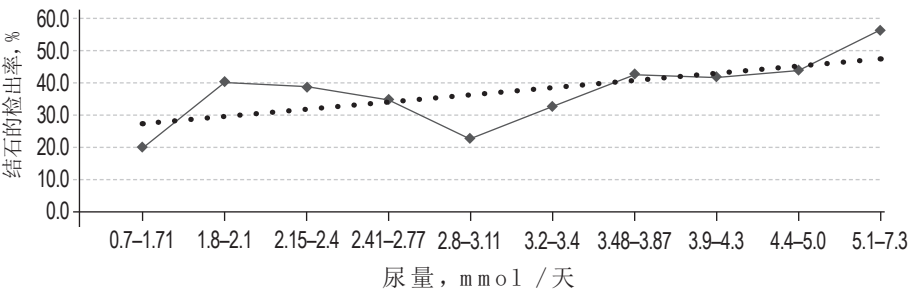


图2. 草酸钙尿石症的发生频率（尿石总数的百分比），取决于尿量的水平。指数趋势线用虚线表示
Fig. 2. The frequency of occurrence of calcium-oxalate urolithiasis (% of the total number of urinary stones) depending on the level of uricuria. The exponential trend line is indicated by a dotted line

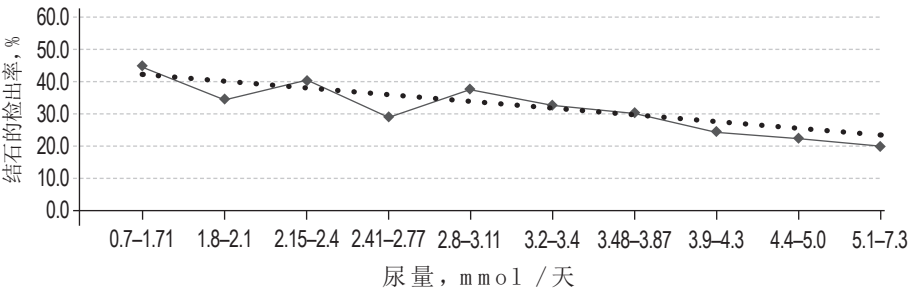


图3. 碳酸磷灰石尿石病的发生频率（尿石总数的百分比），取决于尿量的水平。指数趋势线用虚线表示
Fig. 3. The frequency of occurrence of carbonate-apatite urolithiasis (% of the total number of urinary stones) depending on the level of uricuria. The exponential trend line is indicated by a dotted line

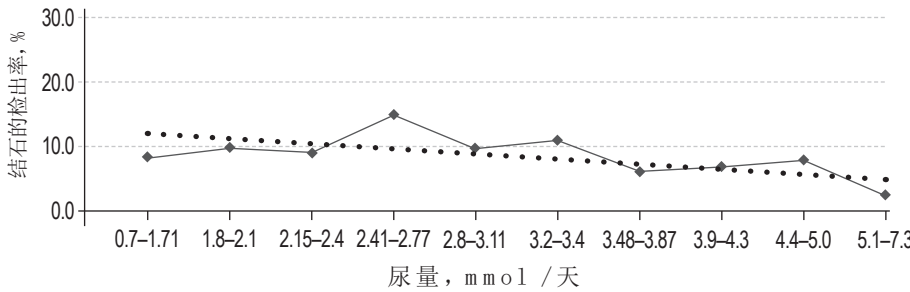


图4. 鸟粪石结石的发生频率（尿石总数的百分比），取决于尿量的水平。指数趋势线用虚线表示
Fig. 4. The frequency of struvite stones (in % of the total number of urinary stones) depending on the level of uricuria. The exponential trend line is indicated by a dotted line

如你所知，碳酸磷灰石可指感染性结石[16,17]。磷酸钙结石的形成可由原发性甲状旁腺功能亢进和肾小管酸中毒引起[16]。这些疾病常伴有高尿液pH值和高钙尿[18]。

本研究结果显示，鸟粪石结石的发生频率与尿量的严重程度有统计学显著相关性（图4）。随着尿酸排泄 $>3.4\text{ mmol/天}$ 的增加，鸟粪石结石患病率下降（ $p < 0.05$ ）。

根据现代观点，鸟粪石结石的成因是产生结石的微生物区系[16]。同时，一些专家指出，尽管存在明显的结石形成原因，但仍有必要评估该类患者的结石形成物质代谢情况[1,19-21]。我们认为，代谢性结石障碍可增加晶体粘附到受损尿路上皮的活性，从而加速结石形成[19]。同时，应该强调的是，在混杂鸟粪石和碳酸磷灰石的情况下，结石疾病的诊断要比在《纯》鸟粪石中更为常见[19]。

结论

分析不同化学成分尿结石的发生与尿量程度的关系显示尿酸和草酸钙结石最常见的是尿酸排泄>3.11 mmol/天。在这方面,监测尿液中尿酸排泄的水平在进行足够的干骨后端对于草酸钙和尿酸尿石症患者是至关重要的。

这项工作得到了俄罗斯联邦总统的国家资助(2019–2020年)《代谢因素对泌尿系结石形成风险的影响》。

参考文献

1. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 39 с. [Konstantinova OV. Prognozirovaniye i printsipy profilaktiki mochekamennoy bolezni. [dissertation abstract] Moscow; 1999. 39 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000223000>. Ссылка активна на 10.02.2020.
2. Голованов С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 314 с. [Golovanov SA. Kliniko-biokhimicheskiye i fiziko-khimicheskiye kriterii techeniya i prognoza mochekamennoy bolezni. [dissertation] Moscow; 2003. 314 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004311319>. Ссылка активна на 10.02.2020.
3. Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, et al. 100 % uric acid stone formers: what makes them different? *Urology*. 2015;85(2): 296-298. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.10.029>.
4. Trinchieri A, Montanari E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. *Urolithiasis*. 2018;46(2):167-172. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0965-2>.
5. Torricelli FC, De S, Liu X, et al. Can 24-hour urine stone risk profiles predict urinary stone composition? *J Endourol*. 2014;28(6):735-738. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0769>.
6. Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: an update. *Urologia*. 2018;85(3):93-98. <https://doi.org/10.1177/0391560318766823>.
7. Moe OW, Xu LH. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol*. 2018;31(2):189-196. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0469-3>.
8. Hirasaki S, Koide N, Fujita K, et al. Two cases of renal hypouricemia with nephrolithiasis. *Intern Med*. 1997;36(3):201-205. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.36.201>.
9. Kenny JE, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):125-129. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0089-y>.
10. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):895-914. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(02\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00032-4).
11. Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature*. 1968;217(5123):56-58. <https://doi.org/10.1038/217056a0>.
12. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tembe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;149(4):926-9. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38928>.
13. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;149(4): 930-932. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38929>.
14. Pak CY, Barilla DE, Holt K, et al. Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am J Med*. 1978;65(4): 593-599. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90846-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90846-x).
15. Robertson WG. Physical chemical aspects of calcium stone-formation in the urinary tract. In: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W. Urolithiasis Research. New York: Plenum Press; 1976. P. 25-39. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4295-3_2.
16. Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, et al. Treatment of bladder stones in adults and children: a systematic review and meta-analysis on behalf of the european association of urology urolithiasis guideline panel. *Eur Urol*. 2019;76(3):352-367. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.018>.
17. Englert KM, McAteer JA, Lingeman JE, Williams JC, Jr. High carbonate level of apatite in kidney stones underlines infection, but is it predictive? *Urolithiasis*. 2013;41(5):389-394. <https://doi.org/10.1007/s00240-013-0591-6>.
18. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Physician*. 2011;84(11): 1234-1242.
19. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(10):583-591. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.09043>.

20. Cicerello E, Mangano M, Cova GD, et al. Metabolic evaluation in patients with infected nephrolithiasis: is it necessary? *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(3):208-211. <https://doi.org/10.4081/aiua.2016.3.208>.
21. Iqbal MW, Shin RH, Youssef RF, et al. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? *Urolithiasis.* 2017;45(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0893-6>.

Information about the authors:

Michail Yu. Prosiannikov — Candidate of Medical Science, Head of the Department of Urolithiasis. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: prosyannikov@gmail.com.

Nikolay V. Anokhin — Researcher, Department of Urolithiasis. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: anokhinnikolay@yandex.ru.

Sergey A. Golovanov — Doctor of Medical Science, Professor, head of the Scientific Laboratory Department. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: sergeygol124@mail.ru.

Olga V. Konstantinova — Doctor of Medical Science, Chief Researcher of the Department of Urolithiasis. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: konstant-ov@yandex.ru.

Andrey V. Sivkov — Candidate of Medical Science, Deputy Director for Research. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: uroinfo@yandex.ru.

Oleg I. Apolihin — Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Science, Professor, Director. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: apolikhin.oleg@gmail.com.