

脂代谢异常同泌尿系结石关系研究进展

姜洋¹ 杨进益^{1△}

[摘要] 泌尿系结石是泌尿外科的常见病,在泌尿外科住院患者中占据首位。泌尿系结石源于多方面因素,流行病学调查认为,代谢综合征同泌尿系结石相关。本文通过胰岛素抵抗这一核心机制,就脂代谢异常同泌尿系结石之间关系的进展做一综述。

[关键词] 脂代谢异常;泌尿系结石;胰岛素抵抗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.10.024

[中图分类号] R692.4 **[文献标识码]** A

Research progress on relationship between dyslipidemia and urolithiasis

JIANG Yang YANG Jinyi

(Department of Urology, Dalian Friendship Hospital, Dalian, 116001, China)

Corresponding author: YANG Jinyi, E-mail: yangjinyi90@hotmail.com

Abstract Urolithiasis is a common disease in urology, and it takes the first place in the urology hospitalized patients. The causes of urolithiasis are various. Epidemiological investigations have found that the metabolic syndrome is associated with urolithiasis. Basing on insulin resistance as the core mechanism, this review will focus on the relationship between dyslipidemia and urolithiasis.

Key words dyslipidemia; urolithiasis; insulin resistance

泌尿系结石是泌尿外科的常见病,在泌尿外科住院患者中占据首位。我国泌尿系结石发病率约为1%~5%,南方高达5%~10%;年新发病率约为150~200/10万人。其中25%的患者需住院治疗^[1]。近年来,我国泌尿系结石发病率有增加的趋势。泌尿系结石源于多方面因素,年龄、性别、种族、气候和职业被描述为其风险因素^[2]。代谢综合征是以胰岛素紊乱为中心的一组代谢紊乱疾病,基本特征包括糖代谢异常、向心性肥胖、脂代谢异常、高血压等^[3]。其病理生理学核心机制是“胰岛素抵抗”^[4]。胰岛素抵抗是指胰岛素执行其正常生物作用的效应不足,表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织对葡萄糖的利用障碍。胰岛素抵抗是代谢综合征和2型糖尿病的基本代谢异常,与许多泌尿外科疾病有密切关系^[5]。流行病学调查认为,代谢综合征与泌尿系结石相关。有文献报道,48.7%的肾结石患者伴有代谢综合征^[6],代谢综合征患者中肾结石的患病率为7.5%~8.8%^[7]。本文通过胰岛素抵抗这一核心机制,就代谢综合征其中的成员之一、脂代谢异常同泌尿系结石之间的关系做一综述。

1 胰岛素抵抗同脂代谢异常的作用机制

肝脏的甘油三酯(triglycerides, TG)主要来自循环摄取的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),以

及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的摄取和乳糜微粒残体,和糖提供的少部分的脂肪酸从头合成。VLDL的功能之一是作为肝脏将过剩能量以TG输出的一种手段。因此,VLDL的组装取决于TG的利用^[8]。TG过多,增加VLDL的输出,胰岛素抵抗风险增加。由于低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是VLDL的代谢产物,LDL的水平同样增加。肝脏和肝外组织上存在载脂蛋白B(apolipoprotein B, apoB)受体,通过结合作用清除血液中的LDL。胰岛素抵抗时,LDL上的apoB100发生糖化,导致肝脏细胞的apoB受体介导的近2/3的LDL清除下降,进而血浆中的LDL浓度增高^[8]。与此同时,血浆中的肝酯酶(hepatic lipase, HL)活性增加,卵磷脂胆固醇酯酰转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)及脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)活性下降。HL促进高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)中的TG水解,LCAT催化游离胆固醇酯化及HDL成熟。由于该酶活性下降,导致HDL成熟受阻,不成熟的HDL易被肾脏清除。LPL活性降低影响TG的分解,阻碍HDL的合成,HDL水平下降。

胰岛素抵抗指数(homa insulin-resistance, HOMA-IR)是用于评价个体胰岛素抵抗水平的指标,可以反应个体胰岛素抵抗的情况。HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5。低HOMA-IR表示胰岛素敏感性正常,高

¹大连市友谊医院泌尿外科(辽宁大连,116001)

[△] 审校者

通信作者:杨进益, E-mail: yangjinyi90@hotmail.com

则表明胰岛素抵抗。卞华等^[9]通过分析 109 例受试者,来研究肝脏脂肪含量(liver fat contents, LFC)与胰岛素抵抗的关系,结果发现 LFC 增加至 4%时,开始出现胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞早相分泌代偿增高;当增加至 10%时,早相和整体 β 细胞分泌功能恶化伴血糖升高。多元回归分析显示 LFC 是 HOMA-IR 独立影响因子($P < 0.01$)。

脂代谢异常可进一步发展为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。目前认为,通过对 NAFLD 的研究显示肝脏脂肪沉积在促发胰岛素抵抗方面的重要地位^[9]。10%~75%的 NAFLD 患者伴有糖尿病。许多研究已证实早在糖代谢尚属正常的 NAFLD 患者已存在胰岛素抵抗,且随着 LFC 的增加,胰岛素抵抗加重^[10]。

2 胰岛素抵抗、脂代谢异常同泌尿系结石的关系

胰岛素抵抗患者脂代谢异常能够影响尿液 pH,其原因是由于当内脏脂肪过多积累时,流入门脉系统和肝脏的游离脂肪酸增加,刺激脂肪酸合成,致使 NADP-NADPH 介导的 5-磷酸核糖向磷酸核糖焦磷酸进行的嘌呤从头合成亢进,促使 TG 的合成及尿酸产生亢进。TG 降解生成的部分游离脂肪酸再酯化进入其他组织的过程中将会加速三磷酸腺苷(ATP)的利用率,引起尿酸生成增加^[11]。Torricelli 等^[12] 研究结果显示,拥有高总胆固醇(total cholesterol, TC),低 HDL 和高 TG 的肾结石患者相较正常组患者而言,具有较高的尿酸结石率。然而 Alderman 等^[13] 发现高尿酸患者同血浆中的高 TG 及低 HDL 相关,同 LDL 和 TC 无明显关联。说明高 TC 能够增加尿酸结石率,同尿液中的尿酸含量无关,其余异常脂代谢指标均同高尿酸和尿酸结石率增加相关。此外,胰岛素抵抗还能够直接影响尿液的 pH。 NH_3 的分泌是肾脏调节酸碱平衡的重要机制之一。 H^+ 的分泌主要来源于肾小管和集合管,正常情况下,人体肾脏分泌的 H^+ ,约 50% 由 NH_3 缓冲。 H^+ 与 NH_3 反应生成 NH_4^+ ,从而降低小管液中 H^+ 的浓度。胰岛素可通过刺激肾小管 NH_3 合成和 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换,调节 NH_3 的排泄,影响尿液 pH 水平^[14]。由于胰岛素抵抗导致肾脏产 NH_3 作用缺乏,进而较多的酸性尿液 pH,从而尿酸析出。Eisner 等^[15] 对 462 例肾结石患者进行分析研究后发现,糖尿病肾结石患者的尿 pH 值比非糖尿病肾结石患者低 0.34。这可能是由于 2 型糖尿病患者中普遍存在胰岛素抵抗。

酸性尿是尿酸结石的形成和发展的前提条件,尿酸结石患者的尿液 pH 值一般低于 5.5。这是因为 pH 低于 5.5 时,尿酸处于非离解状态,溶液中含有饱和时容易形成结石。改善胰岛素水平或许

能够改变尿液 pH 值。Eisner 等^[15] 通过动物模型研究发现,经过 24 周的饲养糖尿病大鼠的尿 pH 值比正常大鼠偏低 1.21,而尿液尿酸含量高 1.92 mg/d,对糖尿病大鼠应用 10 mg/kg 的吡格列酮喂食 4 周后,其尿 pH 值增高 0.35。可见通过药物增加胰岛素敏感性以后,胰岛素抵抗随之改善,提高了尿 pH 值。

脂代谢异常的患者往往还存在尿液成分的改变。Torricelli 等^[12] 对脂代谢异常的肾结石患者 24 小时尿液成分进行了分析。结果显示,相较正常组,高 TC 的肾结石患者尿钾($P < 0.05$)和尿钙($P < 0.05$)相对更高,尿草酸盐偏低($P < 0.01$)。低 HDL 患者尿中钠($P < 0.01$)、草酸盐($P < 0.05$)、尿酸($P < 0.01$)偏高,并且尿 pH 偏低($P < 0.01$)。非 HDL(不包含高密度脂蛋白的总胆固醇)升高的患者,具有较高的尿钠和尿酸($P < 0.01$)。高 TG 组尿钠($P < 0.01$)、草酸盐($P < 0.05$)、尿酸($P < 0.01$)偏高。

有学者通过进行动物研究,以证明高脂肪摄入不但能够影响血脂水平,还能够影响尿液的成分。Schmiedl 等^[16] 通过将雄性远交群大鼠分成两组,分别给予 TC 和脂肪丰富的食物以及正常的实验室食物进行喂养,并对大鼠的血液和 24 h 尿液成分进行分析,来说明高脂肪饮食同尿液成分异常情况之间的关系。异常饮食组的大鼠出现了高 TG、TC 以及高钙、高草酸盐尿,磷酸钙肾钙质沉着症。Itoh 等^[17] 同样分析了 TC 对小鼠肾结石的影响,他们将 60 只小鼠分为两组,分别给予小鼠正常饮食及高脂肪饮食 8 周,并进行观察,结果发现在第 1 周时高脂饮食组草酸钙结石偶有发现,然而到了第 2 周却有显著增加。高脂饮食组的小鼠尿钙及尿磷酸排泄量显著高于正常饮食组,高脂肪饮食组血清 TC 含量及血糖水平较正常组明显增高。提示长期高胆固醇负荷能够促进肾钙结石形成。

中心性肥胖同胰岛素抵抗存在密切的联系,是连接代谢综合征的重要环节^[18]。一些证据说明肥胖及脂代谢异常在泌尿系结石病理生理学方面具有重要角色^[19]。肥胖患者往往存在有脂代谢异常,相对于正常体重的患者来说摄入较高的钙、草酸和嘌呤含量的食物以及较低的液体摄入^[20],也具有显著较高的尿钙、柠檬酸盐、尿酸、钠、钾、镁、肌酐、磷酸钙含量以及尿酸过度饱和^[21]。Eisner 等^[22] 通过对受试者控制饮食,并对 880 例肾结石患者进行多变量分析后,发现男性中 BMI 与尿钠和尿液草酸钙过饱和比呈正相关,而与尿 pH 及尿硫酸盐呈负相关。另外,在女性中随着 BMI 的提高,尿液中尿酸、钠、磷酸盐、肌酐也增加,而尿枸橼酸盐和尿硫酸盐减少。Inci 等^[19] 认为,BMI 增加、高胆固醇血症、高脂血症同不同类型的泌尿系结石形

成相关。

适当强度的运动能够降低肥胖患者血脂水平。Marandi 等^[23]将 45 例中年肥胖/超重女性(25~40 岁, 身体质量指数(BMI) $\geq 25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$)随机分为三组, 分别进行轻度有氧运动(45%~50% 最高心率储备(HRR_{max}))、中度有氧运动(70%~75% HRR_{max})、无运动训练(控制组)共 10 周, 包括每周 3 次的 60 min 有氧运动, 发现轻中度有氧运动能显著降低 HDL($P < 0.01$)、体重($P < 0.01$)、脂肪百分比($P < 0.05$)、BMI($P < 0.01$)、脂肪重量($P < 0.05$)、去脂体重($P < 0.05$)、腰围臀围比例(WHR)($P < 0.01$)。

恰当的体重, 定期锻炼, 缩减紧张的生活时间或许能有效预防肾结石形成^[24]。Sorensen 等^[25]对 84 225 例绝经女性平均随访 8 年, 结果发现体育运动能够预防肾结石。在校正分析后发现, 参加最低强度的体育活动类别的女性相较久坐的女性, 有 14%(OR 0.86, 95%CI 0.76~0.99)减小了结石事件发生的风险。每周增强体育锻炼, 结石事件发生的风险减小至 31%(OR 0.69, 95%CI 0.60~0.79)。

综上所述, 随着生活水平的提高, 代谢综合征的发病已逐渐普遍, 已成为心血管事件和 2 型糖尿病重要的危险因素。临床研究已证实脂代谢异常同泌尿系结石风险间存在联系, 且独立于其他代谢综合征成分^[12], 其防治尤为重要。改善生活方式是首要基本措施, 通过控制饮食, 降低饱和脂肪酸、反式脂肪酸及胆固醇的摄入, 将体重控制在目标范围, 此外坚持适度的运动, 戒除烟酒也是防治该疾病的重要手段。降低代谢综合征的发病率对泌尿系结石有一定预防作用。

[参考文献]

- 1 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 129.
- 2 Dawson C H, Tomson C R. Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment[J]. ClinMed, 2012, 12(5): 467-471.
- 3 周哲, 王义, 蔡建良, 等. 中老年男性代谢综合征和前列腺增生关系的研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(5): 373-377.
- 4 Cupisti A, DAlessandro C, Samoni S, et al. Nephrolithiasis and hypertension: possible links and clinical implications[J]. J Nephrol, 2014, 27(5): 477-482.
- 5 何家扬. 胰岛素抵抗与尿石症[J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29(10): 718.
- 6 Cho S T, Jung S I, Myung S C, et al. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition[J]. Int J Urol, 2013, 20(2): 208-213.
- 7 Tasca A. Metabolic syndrome and bariatric surgery in stone disease etiology[J]. Curr Opin Urol, 2011, 21(2): 129-133.
- 8 Ebbert J O, Jensen M D. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia[J]. Nutrients, 2013, 5(2): 498-508.
- 9 卞华, 林寰东, 饶圣祥, 等. 肝脏脂肪含量与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(7): 535-540.
- 10 高鑫. 非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(7): 533-536.
- 11 陆宏虹, 郭志荣, 刘士俊, 等. 尿酸与代谢综合征及其各组分的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(5): 274-277.
- 12 Torricelli F C, De S K, Gebreselassie S, et al. Dyslipidemia and kidney stone risk[J]. J Urol, 2014, 191(3): 667-672.
- 13 Alderman M H. Uric acid and cardiovascular risk[J]. Curr Opin Pharmacol, 2002, 2(2): 126-130.
- 14 Maalouf N M, Sakhaee K, Parks J H, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis[J]. Kidney Int, 2004, 65(4): 1422-1425.
- 15 Eisner B H, Porten S P, Bechis S K, et al. Diabetic kidney Stone former secrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers[J]. J Urol, 2010, 183(6): 2244-2248.
- 16 Schmiel A, Schwille P O, Bonucci E, et al. Nephrocalcinosis and hyperlipidemia in rats fed a cholesterol- and fat-rich diet: association with hyperoxaluria, altered kidney and bone minerals, and renal tissue phospholipid-calcium interaction[J]. Urol Res, 2000, 28(6): 404-415.
- 17 Itoh Y, Yoshimura M, Niimi K, et al. The role of long-term loading of cholesterol in renal crystal formation[J]. Arch Ital Urol Androl, 2011, 83(1): 23-25.
- 18 贾伟平. 对代谢综合征的探索和研究在继续[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(9): 737-739.
- 19 Inci M, Demirtas A, Sarli B, et al. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones[J]. Ren Fail, 2012, 34(9): 1140-1143.
- 20 Ahmed M H, Ahmed H T, Khalil A A. Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists[J]? Ren Fail, 2012, 34(10): 1348-1354.
- 21 Al-Hayek S, Schwen Z R, Jackman S V, et al. The impact of obesity on urine composition and nephrolithiasis management[J]. J Endourol, 2013, 27(3): 379-383.
- 22 Eisner B H, Eisenberg M L, Stoller M L. Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis[J]. Urology, 2010, 75(6): 1289-1293.
- 23 Marandi S M, Abadi N G, Esfarjani F, et al. Effects of intensity of aerobics on body composition and blood lipid profile in obese/overweight females[J]. Int J Prev

- Med, 2013, 4(Suppl 1): S118-125.
- 24 Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones [J]. Urol Clin North Am, 2011, 38(3): 313-320.
- 25 Sorensen M, Chi T, Shara N, et al. Physical activity and dietary energy intake are independently associated with incident kidney stones in women: a report from the women's health initiative (WHI)[J]. J Urol, 2013, 189(4 Suppl): e28.

(收稿日期:2015-01-27)

NADPH 氧化酶与肾结石相关性研究进展*

李笑然¹ 岳中瑾^{1△}

[摘要] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)在肾炎症反应、缺血/再灌注损伤、肾小管上皮细胞和肾脏间质细胞损伤的病理生理过程中起着关键性的作用。该酶激活后产生大量氧自由基(ROS)参与多种细胞内信号转导,引发炎症反应,细胞损伤等过程。过量的 ROS 将导致肾损伤、成石物质沉积、肾结石的形成及肾功能衰竭等病理生理改变。NOX 抑制剂可以有效改善上述病理过程。本综述旨在讨论 NOX 在肾结石形成过程中的作用以及 NOX 抑制剂的肾脏保护作用。

[关键词] NADPH 氧化酶;肾结石;氧自由基;研究进展

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.10.025

[中图分类号] R692.4 **[文献标识码]** A

Research progress on the correlation between NADPH oxidase and nephrolithiasis

LI Xiaoran YUE Zhongjin

(Department of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: YUE Zhongjin, E-mail: yuezhongjinlz@126.com

Abstract Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase plays a crucial role in renal inflammation, ischemia / reperfusion injury and the injury of renal tubular epithelial cells and interstitial cells. After being activated, the enzyme produces large amounts of reactive oxygen species (ROS) which are involved in various intracellular signal transduction, leading to inflammatory response and cell injury. Excess ROS will lead to kidney damage, deposition of stone material, the formation of kidney stones, renal failure and other pathophysiological changes. NADPH oxidase inhibitor can effectively improve the above mentioned pathological process. The purpose of this review is to study the role of NADPH oxidase in the formation of kidney stones as well as NADPH oxidase inhibitors in renal protection.

Key words NADPH oxidase; nephrolithiasis; reactive oxygen species; research progress

肾结石是泌尿系的常见病,复发率高,其发病率在世界各地有所不同,其中在亚洲 1%~5%,在欧洲 5%~9%,在北美约 13%,并且其患病率有逐年升高的趋势^[1]。尽管自古以就认识到肾结石的危害性,但对肾结石的预防仍然没有有效的措施。NADPH 氧化酶(NOX)与肾脏疾病尤其是肾结石有着密切的关系,它活化产生的氧自由基引起的肾损伤是肾结石形成的重要病因之一^[2,3],NADPH 氧化酶特异性的抑制剂的产生可能为以后肾结石的治疗提供一个有效的途径。

1 NOX 研究现状

* 基金项目:甘肃省杰出青年科学基金项目(编号 1111RJDA0001)

¹ 兰州大学第二医院泌尿外科(兰州,730030)

[△] 审校者

通信作者:岳中瑾,E-mail: yuezhongjinlz@126.com

1.1 NOX 概述

NOX 广泛存在于肾脏各种细胞内,其是由胞浆内亚基 p47phox、p67phox、p40phox^[4],膜亚基 p22phox 和 gp91phox 和小分子 GTPases 结合蛋白 Rac 等组成的酶复合体^[5]。当细胞受到刺激后,胞浆内的 p47phox 磷酸化并与 p67phox 和 Rac 一起移位到细胞膜,与细胞色素 b558(gp91phox 和 p22phox)结合,从而激活 NOX。活化后的 NOX 催化反应: $\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$ 。O₂⁻ 在超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)催化下与生成 H₂O₂。O₂⁻ 和 H₂O₂ 具有强的氧化性,被称为氧自由基,参与机体防御反应、炎症反应、细胞信号传导以及细胞增殖与凋亡等过程^[6]。

1.2 NOX 的主要功能