

结石类型与血脂代谢的相关性研究

邓华¹ 杨义² 陆丽兰¹ 黄朝友¹

[摘要] 目的:对结石成分进行分析,探讨结石类型与血脂代谢之间的关系。方法:回顾性分析 429 例泌尿系结石患者,按结石类型分为单纯草酸钙结石组、草酸钙混合结石组、磷酸钙混合结石组、尿酸结石组和其他结石组。比较不同组间患者年龄、性别、BMI、基础疾病情况、血脂检查结果的差异是否有统计学意义。对单因素分析中 $P < 0.10$ 的影响因素进行多分类 Logistic 回归分析。结果:单纯草酸钙结石 238 例(55.5%),草酸钙混合结石 99 例(23%),磷酸钙混合结石 57 例(13.3%),尿酸结石 24 例(5.6%),其他结石 11 例(2.6%)。不同组间患者的年龄比较差异有统计学意义($P < 0.05$),不同组间患者的性别、BMI、高血压和糖尿病患病情况、结石复发情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同组间患者甘油三酯比较差异有统计学意义($P < 0.05$),不同组间患者的总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素分析结果显示,与老年患者相比,青年患者的结石类型为草酸钙混合结石、磷酸钙混合结石和尿酸结石的 $OR(95\%CI)$ 分别为 2.21(1.16~4.23)、4.53(1.83~11.24)和 0.21(0.06~0.79);中年患者的结石类型为草酸钙混合结石和磷酸钙混合结石的 $OR(95\%CI)$ 分别为 2.04(1.09~3.81)和 3.29(1.33~8.14)。与正常甘油三酯患者相比,高甘油三酯患者的结石类型为草酸钙混合结石、磷酸钙混合结石和尿酸结石的 $OR(95\%CI)$ 分别为 0.59(0.36~0.96)、0.3(0.15~0.6)和 2.44(1.01~5.91)。结论:不同结石类型的患者具有明显不同的血脂代谢特点。

[关键词] 结石成分;结石类型;血脂代谢

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.04.007

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Study on relationship between stone type and lipidemia

DENG Hua¹ YANG Yi² LU Lilan¹ HUANG Chaoyou¹

(¹Department of Urology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, 610017, China; ²School of Administration, Chengdu University of TCM)

Corresponding author: HUANG Chaoyou, E-mail: thehanson@163.com

Abstract Objective: To identify the association between stone type and patients' lipidemia by analyzing stone composition. **Method:** We performed a retrospective analysis of 429 stone patients with different compositions. They were divided into 5 groups: pure calcium oxalate stone, mixed calcium oxalate stone, mixed calcium phosphate stone, uric acid stone, and other stone. Chi-square test and Fisher's exact test were carried out. Multinomial logistic analysis was applied to examine factors associated with stone type, including factors with $P < 0.10$ in bivariate analyses. **Result:** Pure calcium oxalate stone(55.5%) was the most common followed by mixed calcium oxalate stone(23%), mixed calcium phosphate stone(13.3%), uric acid stone(5.6%), and other stone(2.6%). There was statistical difference in age and triglyceride among different stone type groups($P < 0.05$). No statistical difference in other factors among different stone type groups was identified($P > 0.05$). Multinomial logistic analysis showed that compared with elderly patients, the corresponding $OR(95\%CI)$ for young patients with mixed calcium oxalate stone, mixed calcium phosphate stone, and uric acid stone were 2.21(1.16-4.23), 4.53(1.83-11.24) and 0.21(0.06-0.79), for middle-aged patients with mixed calcium oxalate stone, mixed calcium phosphate stone were 2.04(1.09-3.81) and 3.29(1.33-8.14). Compared with normal triglyceride patients, the corresponding OR for high triglyceride patients with mixed calcium oxalate stone, mixed calcium phosphate stone and uric acid stone were 0.59(0.36-0.96), 0.3(0.15-0.6) and 2.44(1.01-5.91). **Conclusion:** Lipidemia shows a marked influence on the type of stone formation.

Key words stone composition; stone type; lipidemia

近 30 年来,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加。中国成人血脂异常总体患病率高达 40.40%,预示未来血脂异常患病及相

关疾病负担将继续加重^[1]。有证据表明,血脂异常会增加肾结石形成的风险。Inci 等^[2]认为,高胆固醇血症和高甘油三酯血症是结石形成的高危因素。但 Masterson 等^[3]认为,只有高密度脂蛋白胆固醇与结石形成风险相关,甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇与结石形成没有关系。Kang 等^[4]则认为,高

¹成都市第二人民医院泌尿外科(成都,610017)

²成都中医药大学管理学院

通信作者:黄朝友, E-mail: thehanson@163.com

甘油三酯血症和低-高密度脂蛋白胆固醇血症会增加结石形成风险,高胆固醇血症和高-低密度脂蛋白胆固醇血症却降低结石形成风险。研究结论的不确定性,提示我们需要针对不同的结石类型来验证血脂代谢在结石形成中的确切作用。因此,我们依据结石成分分析结果确定结石类型,对可能的影响因素进行多因素分析,以探讨不同结石类型患者所具有的血脂代谢特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来自我院 2015 年~2017 年进行结石成分分析的患者数据库,其中具有完整资料可进行分析的成人患者(年龄 ≥ 18 岁)共 429 例。具体资料包括患者的结石成分、年龄、性别、身高、体重、基础疾病(高血压病、糖尿病、甲亢等)、服药情况、结石来源、血脂检查结果等。本研究已经取得我院医学伦理委员会的批准。

1.2 结石分析方法

将结石烘干后,称取 1~1.5 mg 样本与 200~300 mg 溴化钾光谱纯研磨后压片,使用傅里叶变换红外光谱自动分析系统对压片进行成分分析并得出结果。

1.3 研究方法

依据结石成分定量分析结果,参考 Tiselius 的方法^[5],将患者分为:①单纯草酸钙结石组(仅含有草酸钙,包括一水草酸钙和二水草酸钙);②草酸钙混合结石组(主要成分为草酸钙,含有少量碳酸磷灰石 $\leq 5\%$);③磷酸钙混合结石组(含有较多碳酸磷灰石 $\geq 25\%$,其余成分为草酸钙);④尿酸结石组(含有任何比例的无水尿酸);⑤其他成分组(含有任何比例的其他成分,如磷酸铵镁、二氧化硅等)。采用世界卫生组织标准将年龄划分为:青年(18~44岁)、中年(45~59岁)、老年(≥ 60 岁)。采用中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)标准^[1]划分血脂异常切点:总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L 为高胆固醇血症,甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 为高甘油三酯血症,低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.4 mmol/L 为高-低密度脂蛋白胆固醇血症,高密度脂蛋白胆固醇 < 1.0 mmol/L 为低-高密度脂蛋白胆固醇血症。对不同组间患者的年龄、性别、BMI、基础疾病情况、血脂检查结果等进行分析比较。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。不同组间的影响因素采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对单因素分析中 $P < 0.10$ 的影响因素纳入多分类 Logistic 回归分析,计算优势比(OR)及其 95%可信区间。

2 结果

2.1 不同结石类型的构成情况

本研究中的结石标本均为上尿路结石,共 429 例。经输尿管镜手术取得 179 例,经肾镜手术取得 200 例,经腹腔镜手术取得 5 例,行体外冲击波碎石治疗排出 24 例,非手术治疗排出 21 例。

所有结石中,单纯草酸钙结石 238 例(55.5%),草酸钙混合结石 99 例(23%),磷酸钙混合结石 57 例(13.3%),尿酸结石 24 例(5.6%),其他结石 11 例(2.6%)。

429 例结石患者年龄 24~84 岁,平均 50.37 岁。其中男 291 例(67.8%),女 138 例(32.2%),高血压患者 91 例(21.2%),糖尿病患者 57 例(13.3%),甲亢患者 2 例(0.5%),痛风患者 2 例(0.5%)。95 例(22.1%)为复发患者。4 例患者身高体重不详,其余患者 BMI 为正常、消瘦、超重和肥胖的分别为 193 例(45.0%)、11 例(2.6%)、161 例(37.5%)和 60 例(14.0%)。

在血脂方面,正常胆固醇患者 305 例(71.1%),高胆固醇患者 124 例(28.9%);正常甘油三酯患者 259 例(60.4%),高甘油三酯患者 170 例(39.6%);正常高密度脂蛋白胆固醇患者 315 例(73.4%),低-高密度脂蛋白胆固醇患者 114 例(26.6%);1 例患者低密度脂蛋白胆固醇数据不详,正常低密度脂蛋白胆固醇患者 352 例(82.1%),高-低密度脂蛋白胆固醇患者 76 例(17.7%)。

2.2 结石类型影响因素的单因素分析结果

不同组间患者的年龄比较差异有统计学意义($P < 0.05$),不同组间患者的性别、BMI、高血压和糖尿病患病情况、结石复发情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。不同组间患者甘油三酯比较差异有统计学意义($P < 0.05$),不同组间患者的总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 结石类型影响因素的多因素分析结果

以单纯草酸钙结石为参照类型,进行多分类 Logistic 回归分析显示,结石类型与年龄和甘油三酯有关。控制其他影响因素,与老年患者相比,青年患者的结石类型为草酸钙混合结石、磷酸钙混合结石和尿酸结石的 OR(95%CI)分别为 2.21(1.16~4.23)、4.53(1.83~11.24)和 0.21(0.06~0.79);中年患者的结石类型为草酸钙混合结石和磷酸钙混合结石的 OR(95%CI)分别为 2.04(1.09~3.81)和 3.29(1.33~8.14)。控制其他影响因素,与正常甘油三酯患者相比,高甘油三酯患者的结石类型为草酸钙混合结石、磷酸钙混合结石和尿酸结石的 OR(95%CI)分别为 0.59(0.36~0.96)、

0.3(0.15~0.6)和 2.44(1.01~5.91)。见图 1。也就是说,与单纯草酸钙结石相比,草酸钙混合结石、磷酸钙混合结石更常见于青年、中年患者,较少

见于高甘油三酯患者;尿酸结石较少见于青年患者,更常见于高甘油三酯患者。

表 1 结石类型一般影响因素单因素分析结果

例(%)

项目	合计	结石类型					χ^2	P
		单纯草酸钙 结石	草酸钙混合 结石	磷酸钙混合 结石	尿酸结石	其他结石		
年龄							23.58	<0.01
青年	142(33.1)	72(30.3)	37(37.4)	26(45.6)	3(12.5)	4(36.4)		
中年	170(39.6)	90(37.8)	43(43.4)	24(42.1)	8(33.3)	5(45.5)		
老年	117(27.3)	76(31.9)	19(19.2)	7(12.3)	13(54.2)	2(18.2)		
性别							6.11	0.19
男	291(67.8)	168(70.6)	69(69.7)	33(57.9)	16(66.7)	5(45.5)		
女	138(32.2)	70(29.4)	30(30.3)	24(42.1)	8(33.3)	6(54.5)		
BMI								0.56*
体重过低	11(2.6)	6(2.5)	4(4.0)	1(1.8)	0	0		
体重正常	193(45.1)	109(45.8)	44(44.9)	29(50.9)	7(30.4)	4(40.0)		
超重	161(37.5)	84(35.3)	40(40.8)	18(31.6)	14(60.9)	5(50.0)		
肥胖	60(14.0)	38(16.0)	10(10.2)	9(15.8)	2(8.7)	1(10.0)		
高血压病							2.89	0.58
是	91(21.2)	54(22.7)	17(17.2)	10(17.5)	7(29.2)	3(27.3)		
否	338(78.8)	184(77.3)	82(82.8)	47(82.5)	17(70.8)	8(72.7)		
糖尿病							7.83	0.10
是	57(13.3)	34(14.3)	6(6.1)	11(19.3)	5(20.8)	1(9.1)		
否	372(86.7)	204(85.7)	93(93.9)	46(80.7)	19(79.2)	10(90.9)		
复发							4.63	0.33
是	95(22.1)	53(22.3)	20(20.2)	12(21.1)	9(37.5)	1(9.1)		
否	334(77.9)	185(77.7)	79(79.8)	45(78.9)	15(62.5)	10(90.9)		

* :Fisher 确切概率法

表 2 结石类型与血脂代谢关系的单因素分析结果

例(%)

项目	合计	结石类型					χ^2	P
		单纯草酸钙 结石	草酸钙混合 结石	磷酸钙混合 结石	尿酸结石	其他结石		
总胆固醇							5.91	0.21
正常	305(71.1)	163(68.5)	74(74.7)	46(80.7)	14(58.3)	8(72.7)		
高	124(28.9)	75(31.5)	25(25.3)	11(19.3)	10(41.7)	3(27.3)		
甘油三酯							17.27	<0.01
正常	259(60.4)	133(55.9)	66(66.7)	45(78.9)	9(37.5)	6(54.5)		
高	170(39.6)	105(44.1)	33(33.3)	12(21.1)	15(62.5)	5(45.5)		
高密度脂蛋白胆固醇							5.26	0.26
正常	315(73.4)	169(71.0)	72(72.7)	46(80.7)	21(87.5)	7(63.6)		
低	114(26.6)	69(29.0)	27(27.3)	11(19.3)	3(12.5)	4(36.4)		
低密度脂蛋白胆固醇							6.02	0.20
正常	352(82.1)	189(79.4)	80(80.8)	51(89.5)	21(87.5)	11(100)		
高	76(17.7)	48(20.2)	19(19.2)	6(10.5)	3(12.5)	0		

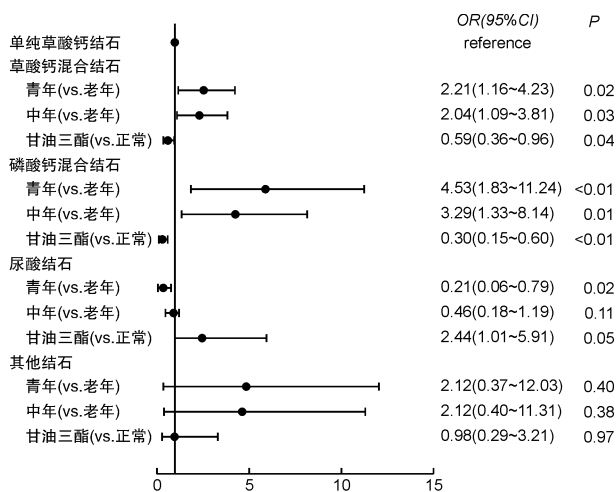


图 1 结石类型影响因素多分类 logistic 回归分析结果

3 讨论

泌尿系结石按成分可分为含钙结石(草酸钙结石、磷酸钙结石)和非含钙结石(尿酸结石、磷酸铵镁结石、胱氨酸结石等)^[6],前者为绝大多数且发病机制不清、缺乏有效的预防措施;后者数量较少且病因及防治措施较为明确^[7]。如果以泌尿系结石总体进行病因学研究,则主要反映含钙结石的代谢特点。但 Tiselius 等^[7]指出,由于饮食、气候、生活条件以及结石分析技术的差异,不同地区含钙结石的构成情况明显不同。例如, Tiselius 等^[8]所在瑞典地区,含钙结石约占总体的 80%,其中 30%~35%为单纯草酸钙结石,60%~65%为草酸钙/磷酸钙混合结石,只有不到 5%为单纯磷酸钙结石;在草酸钙/磷酸钙混合结石中,磷酸钙的含量通常很少。但在巴尔干、阿拉伯地区,单纯草酸钙结石比草酸钙/磷酸钙混合结石更为常见^[7]。本研究中,含钙结石约占 90%,其中单纯草酸钙结石约占 60%,草酸钙/磷酸钙混合结石约占 40%,没有单纯磷酸钙结石;也与 Tiselius 等^[8]的报道不同。如果单纯草酸钙结石和草酸钙/磷酸钙混合结石的代谢特点明显不同,那么只对结石总体进行分析,就会增加研究结论的不确定性。基于这种推定,我们对不同结石类型患者的基本信息、基础疾病情况、血脂检查结果等进行了分析比较。

本研究中,第一个影响结石类型的因素是年龄。一般认为,年龄与结石的形成时间密切相关^[9]。从结石的形态学上看,草酸钙晶体和尿酸晶体的结晶程度较好,沉淀形成过程较慢;而磷酸钙晶体结晶程度较差,沉淀形成晶体速度较快^[10]。所以含钙结石中磷酸钙成分含量越高,说明结石形成速度越快,发病概率越大,发病年龄也就越早。而尿酸结石的形成,需要有过度酸化的尿液环境——这不仅取决于肾小管泌酸功能增加,更取决

于肾小管泌氨功能减弱。研究发现,随年龄增长而出现的胰岛素抵抗是导致肾小管泌氨功能减弱的重要原因^[11],所以尿酸结石的发病年龄往往更晚。

另一个影响结石类型的因素是甘油三酯。甘油三酯水平受遗传和环境因素的双重影响,与种族、年龄、性别以及生活习惯有关^[1]。Torricelli 等^[12]在研究结石患者血脂水平与 24 h 尿液成分的关系时发现,在线性回归模型中,结石患者的甘油三酯水平与尿液 pH 值具有负相关性;而总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇则没有这种相关性。尿液 pH 值越高,越有利于磷酸钙结晶沉积,尿液 pH 值越低,越有利于尿酸结晶沉积^[11]。高甘油三酯血症引起尿液 pH 值降低,有利于尿酸结石的形成,不利于草酸钙/磷酸钙混合结石形成。所以含钙结石中磷酸钙成分含量越高,为高甘油三酯血症的可能性就越小。另外,高甘油三酯血症也与胰岛素抵抗关系密切,由此推测,高甘油三酯血症可以通过诱发胰岛素抵抗,导致肾小管泌氨功能减弱,使得尿液 pH 值降低,从而对结石类型产生影响。

综上所述,不同结石类型的患者具有明显不同的血脂代谢特点。含钙结石中的磷酸钙含量越高,发病年龄越早,为高甘油三酯血症的可能性越小;尿酸结石则比含钙结石的发病年龄更晚,为高甘油三酯血症的可能性更大。临床医生在治疗结石本身的同时,还应该关注患者的血脂情况,并重视对内科疾病的治疗。

[参考文献]

- 1 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志. 2016,(10):937-953.
- 2 Inci M, Demirtas A, Sarli B, et al. Association between Body Mass Index, Lipid Profiles, and Types of Urinary Stones[J]. Renal Failure, 2013, 189(4): 1359-1359.
- 3 Masterson JH, Woo JR, Chang DC, et al. Dyslipidemia is associated with an increased risk of nephrolithiasis [J]. Urolithiasis, 2015, 43(1): 49-53.
- 4 Kang HW, Lee SK, Kim WT, et al. Hypertriglyceridemia and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol-emia Are Associated with Increased Hazard for Urolithiasis[J]. J Endourol, 2014, 28(8): 1001-1005.
- 5 Tiselius HG, Larsson L. Calcium phosphate: an important crystal phase in patients with recurrent calcium stone formation? [J]. Urological Research, 1993, 21(3): 175-180.
- 6 邓耀良,陶芝伟,王翔. 含钙肾结石复发的危险因素及个体化防治策略[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(2): 85-88.

- 11 Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer. [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 515.
- 12 Mohd R, Nesam T, Kamaruzaman L, et al. Community acquired multi drug resistant(MDR) Acinetobacter baumannii pneumonia in malaysia-a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2018, 24: 147-149.
- 13 Omran Z, Scaife P, Stewart S, et al. Physical and biological characteristics of multi drug resistance(MDR): An integral approach considering pH and drug resistance in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 43: 42-48.
- 14 Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, et al. Reinventing the Wheel: Impact of Prolonged Antibiotic Exposure on Multi-Drug Resistant Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(2): 1.
- 15 Joshi P, Vishwakarma RA, Bharate SB. Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 138: 273.
- 16 Tomono T, Yano K, Ogihara T. Snail-Induced epithelial-to-mesenchymal transition enhances P-gp-Mediated multidrug resistance in HCC827 cells [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2642-2649.
- 17 杨福兰, 余燕琪, 习勋, 等. 不同分子亚型乳腺癌组织中BCRP、MRP1 和 MDR1 的表达及其临床意义 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2017, 57(2): 52-55.
- 18 Rady M, Mostageer M, Rohde J, et al. Therapy-relevant aberrant expression of MRP3 and BCRP mRNA in TCC-/SCC-bladder cancer tissue of untreated patients. [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 551-560.
- 19 Erdogan S, Turkecul K, Serttas R, et al. The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44 + prostate cancer stem cells to cisplatin therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88(2017): 210-217.
- 20 Watanabe T, Okumura T, Hirano K, et al. Circulating tumor cells expressing cancer stem cell marker CD44 as a diagnostic biomarker in patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 281-288.
- 21 Sun J, Sun B, Zhu D, et al. HMGA2 regulates CD44 expression to promote gastric cancer cell motility and sphere formation [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(2): 260-274.
- 22 Wang Z, Wang Q, Wang Q, et al. Prognostic significance of CD24 and CD44 in breast cancer: a meta-analysis. [J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(1): 75-82.
- 23 Hu B, Ma Y, Yang Y, et al. CD44 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5627.
- 24 Sachs J, Kadioglu O, Weber A, et al. Selective inhibition of Selective P-gp transporter by goniotalamin derivatives sensitizes resistant cancer cells to chemotherapy [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(1): 226-235.
- 25 王文胜, 马志强, 张冠男, 等. MRP1 蛋白表达情况与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(3): 339-341.
- 26 Chen C, Zhao S, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 64.

(收稿日期: 2019-04-15)

(上接第 290 页)

- 7 Tiselius HG. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades [J]. *Urological Research*, 2011, 39(4): 231-243.
- 8 Tiselius HG. Who Forms Stones and Why? [J]. *Eur Urol Suppl*, 2011, 10(5): 408-414.
- 9 邓华, 杨义, 陆丽兰, 等. 结石类型与年龄、性别的相关性研究 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(12): 968-971.
- 10 孙朝阳, 庞允, 刘高杰, 等. 尿石红外光谱和电镜图像与尿石成因的相关性研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2007, (6): 368-371.
- 11 Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation [J]. *J Nephrology*, 2010, 23(16): S165-S169.
- 12 Torricelli FC, De SK, Gebreselassie S, et al. Dyslipidemia and kidney stone risk [J]. *J Urol*, 2014, 191(3): 667-672.

(收稿日期: 2019-06-11)