

含钙尿路结石病单核苷酸多态性研究进展*

崔建伟¹ 白云金¹ 尹山¹ 王佳豪¹ 魏武然¹ 王佳^{1△}

[摘要] 尿路结石病是一种高发病率、高复发率及高花费性疾病,其中含钙结石占 80%以上。目前对于尿石症的流行病学、发病基础及临床治疗的研究探讨已有巨大进展,近些年随着高通量基因测序技术的出现及推广,结石病变异基因的检出率日益增高。本文通过总结含钙尿路结石病在单核苷酸多态性方面的最新研究进展,希望有助于人们全面而深入地认识和理解泌尿系结石病,进而有益于精准而高效地诊断、治疗以及预防尿石症。

[关键词] 尿路结石病;单核苷酸多态性;高钙尿;遗传;基因

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.08.014

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Research progress on single nucleotide polymorphisms of calcium-containing urolithiasis

CUI Jianwei BAI Yunjin YIN Shan WANG Jiahao WEI Wuran WANG Jia

(Department of Urology, Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: WANG Jia, E-mail: wangjiawch@163.com

Abstract Urolithiasis is a disease with high prevalence, high recurrence rate and high cost, of which calcium stones account for more than 80%. At present, while great progress has been made in the research on the epidemiology, pathogenesis and treatment of urolithiasis, the detection rate of variant gene about urolithiasis is increasing gradually because of the emergence and promotion of high-throughput sequencing technology. This article summarizes the latest research progress in single nucleotide polymorphisms of calcium-containing urolithiasis, hoping to contribute to the comprehensive and in-depth understanding of urolithiasis, and more importantly to the accurate and efficient diagnosis, treatment and prevention of urinary lithiasis.

Key words urolithiasis; single nucleotide polymorphisms; hypercalciuria; hereditary; gene

尿路结石病是全球重大公共卫生问题,且在过去几十年中发病率正不断上升^[1],虽然在微创治疗方面取得的革命性进展极大地促进了结石的取出,但其具体形成机制尚不清楚,潜在病因包括环境、营养、代谢、尿路梗阻及感染等^[2]。然而,这些因素远远不足以解释所有结石的形成,对于原发性结石,特别婴幼儿结石,变异基因的风险因素可能占据着更为重要的地位。近些年随着高通量基因测序技术的发展,可在 16.7%~29.4% 儿童结石病患者及 11.4%~16.8% 成人患者中发现相关单基因的变异^[3-4]。同时,结石病的家族聚集性及单卵双胞胎中患结石病的一致性明显高于双卵双胞胎也揭示了基因遗传在结石发病中的重要作用^[5]。

尿路结石中含钙结石最为常见,而高钙尿症是

含钙结石形成的最常见危险因素^[6]。约 50% 的特发性高钙尿人群有肾结石病家族史,其中一级亲属患结石病更为常见。随着遗传学研究的深入,发现以下几个基因单核苷酸多态性与含钙尿路结石病及高钙尿症有关(表 1)。

1 钙敏感受体基因

钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)基因位于染色体 3q13.3-21,包含 2 个启动子、7 个外显子和若干个内含子,负责编码 CaSR^[7]。CaSR 是一种主要由细胞外 Ca²⁺ 激活并在人细胞中广泛表达的 G 蛋白偶联受体,其在甲状旁腺、肾小管髓袢升支粗段分布最多,分别调控甲状旁腺激素分泌及肾小管钙的重吸收,维持机体钙平衡^[8]。生理状况下,血钙浓度增高会激活 CaSR 表达,进而抑制 Ca²⁺ 在肾小管的重吸收及磷酸盐的生成;而肾小管液中 Ca²⁺ 浓度增高也会激活 CaSR,一方面促进肾小管闰细胞中的 H⁺ 排泄到管腔,另一方面抑制顶端膜上的水通道蛋白 2 表达进而减少管腔中水的重吸收,最终产生稀释的酸性尿液,从而降低肾结石形成的风险^[9]。

* 基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(No:ZY2016104);四川大学专职博士后研发基金(No:2020SCU12039)

¹ 四川大学华西医院泌尿外科 四川大学华西医院泌尿外科研究所(成都,610041)

[△] 审校者

通信作者:王佳, E-mail: wangjiawch@163.com

已有研究显示,位于 CaSR 基因 7 号外显子上的 3 个基因多态性:rs1801725(也被称为 Ala986Ser,即突变后第 986 号位点丙氨酸为丝氨酸所替代,下同)、rs1042636(Arg990Gly)、rs1801726(Glu1011Gln)与肾结石发生有关^[10-11]。其中,Arg990Gly 基因多态性还与原发性甲状旁腺功能亢进、绝经后骨质疏松患者的高钙尿产生有关。体外实验同时表明,携带 Arg990Gly 突变基因的个体 CaSR 表达上调,髓袢升支和远曲小管中钙的重吸收受抑制,从而增加钙的排泄和肾结石罹患风险^[8]。此外,位于 4 号内含子上与上述 Ala986Ser 基因连锁的 rs17251221 基因^[12]、位于 1 号启动子上 rs6776158 基因、以及分别位于 1 号内含子和 5-非翻译区但都与 rs6776158 连锁的 rs1501899、rs7652589 基因的多态性亦被报道与结石病相关^[8,13]。但是这些调控区基因变异主要引起 CaSR 表达下调,进而可能引起尿液的浓缩及碱化,最终诱发结石形成。

不同地区,与尿石症相关性最显著的基因各异,其中欧洲是 rs17251221,印度是 rs1801725,而东亚是 rs13068893^[14]。而在我国 rs6776158 和 rs7652589 基因多态性对含钙尿路结石的发病风险有显著影响^[5,13]。总之,CaSR 编码区及调控区基因的多态性与含钙肾结石有关,CaSR 表达的失调可能是导致结石的原因,但是具体机制尚待研究。

2 Claudins 基因

Claudins (CLDNs) 基因中,CLDN16 和 CLDN19 基因位于染色体 3q27,突变后会引一种常染色体隐性遗传疾病——家族性低镁血症伴高钙尿症和肾钙沉着症,CLDN 是存在于细胞紧密连接处的四跨膜蛋白,作用是介导阳离子(特别是 Ca^{2+})选择性通过,其中广泛分布于肾小管髓袢升支粗段的 CLDN16 和 CLDN19 相互作用保证了 20% 的 Ca^{2+} 和 70% 的 Mg^{2+} 被重吸收。最新实验显示,磷酸化的 CLDN16 不局限分布于紧密连接处,还存在于远端小管细胞的管腔膜中,可以促进瞬时受体电位通道蛋白 5(功能详见第 7 点)通道的跨细胞转运 Ca^{2+} ^[15]。相反,CLDN14 则抑制上述紧密连接处阳离子的通过。生理状态下,CLDN14 被 microRNA-9、microRNA-374 抑制;当机体高钙饮食时,游离钙会激活 CaSR,一方面减少这两种 microRNA 的转录进而上调 CLDN14 基因的转录和蛋白翻译水平,另一方面抑制蛋白激酶 A 介导的 Claudin16 磷酸化,最终抑制紧密连接对钙的重吸收^[8]。

CLDN16 及 CLDN19 基因错义突变与高钙尿及尿石症的相关性已被广泛报道^[15-16]。另外,CLDN14 在小鼠肾小管的强表达可以引发与血浆钙浓度无关的高钙尿^[17],相反 CLDN14 基因敲除动物即使在高钙饮食条件下也出现低钙尿、低镁尿

和高镁血症^[18]。大型全基因组研究也证实了成人肾结石和高钙尿症与 CLDN14 基因多态性有很强的关联^[19]。此外,作为促进 CLDN14 基因表达的顺式调节元件——胰岛素瘤相关 1 转录基因也与儿童高钙尿和肾结石症状高度相关^[20]。最近 Curry 等^[21]还发现 CLDN2 缺失的小鼠会出现高钙尿现象,通过进一步动物实验发现该类小鼠肾小管钙转运缺陷并出现肾乳头钙盐沉着;结肠的钙在细胞旁通道低通透性又导致了肠道钙排泄降低。随后基于人群的大型研究也表明,CLDN2 变异与高钙尿和结石患病风险增加有关^[21]。

CLDN16、CLDN19 介导钙在肾小管的重吸收,而 CLDN14 作用相反,它们与 CaSR 相互作用,共同维持机体钙稳态。

3 维生素 D 受体基因

维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因位于染色体 12q13.11,编码一种特殊亲核蛋白——VDR,在钙磷代谢、维生素 D 及细胞增殖和分化的调节中起着关键作用^[22]。基因 ApaI(rs7975232),BsmI(rs1544410),TaqI(rs731236)皆位于其 3'-非编码序列上,尽管它们不改变 VDR 蛋白结构,但会影响其稳定性及 RNA 翻译效率;FokI(rs2228570)基因位于 2 号外显子,可以改变 VDR 蛋白的转录活性和序列^[23]。VDR 主要通过配体 1,25-(OH)₂-D₃ 结合,介导钙在肠道及肾脏的吸收,该基因变异后机体钙失调是造成结石形成很重要的原因;另外 VDR 还可能抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的转录,该激酶主导促进近端肾小管细胞中枸橼酸的重吸收,因此 VDR 变异会导致尿中枸橼酸浓度降低,进而促进结石形成^[24]。

既往的研究显示 ApaI、TaqI 及 FokI 基因多态性与亚洲人肾结石的发生有关,但与白种人肾结石风险无关^[25]。在土耳其的婴儿群体中调查发现,结石患儿和对照者之间的 BsmI、TaqI 基因型分布有显著差异^[26]。最近一项 Meta 分析表明, ApaI 基因多态性与肾结石无相关性;BsmI 基因多态性与白种人群结石病相关,而与亚洲人无关;TaqI 影响结果与 BsmI 恰恰相反;FokI 多态性与白人及亚洲人群的肾结石病均相关^[23]。一项关于我国维吾尔族结石人群调查显示 FokI 基因多态性会增加上尿路结石的罹患风险^[22]。总之,不同种族的 VDR 基因多态性对肾结石影响力不同,这些差异可能是由种族背景、环境、饮食等不同引起的。

4 细胞色素 P450 家族 24 亚家族 A 成员 1 基因

细胞色素 P450 家族(cytochrome P450, CYP)中的 24 亚家族 A 成员 1(CYP24A1)基因定位于染色体 20q13.2-q13.3,编码一种参与维生素 D 分解代谢的线粒体内膜 P450 酶——CYP24A1,该酶常表达于肾脏、骨骼、皮肤和肠道等多种组织中^[27]。

CYP24A1 基因的变异会造成 24-羟化酶的功能障碍,导致维生素 D 储存形式的 25-(OH)-D₃ 及生理活性形式的 1,25-(OH)₂-D₃ 被 24-羟化酶降解受阻,进而机体内维生素 D 过度蓄积,肠钙吸收和骨再吸收增加,从而引发特发性婴儿高钙血症 1 型和成人肾钙化、肾结石疾病^[28]。一项最新的荟萃分析表明,外周循环中上述两种维生素 D 水平升高与高钙尿及含钙尿石症显著相关^[29]。

特发性婴儿高钙血症是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,出生后几个月便开始出现严重高钙血症、低 PTH、肾钙质沉着、肾结石甚至肾功能衰竭症状,可伴有发育不良、呕吐、脱水,过量的阳光照射和维生素 D 补充治疗是两个主要的环境触发因素^[30]。一项关于携带 CYP24A1 突变基因的三姐妹的追踪报道显示,她们皆患有妊娠高钙血症,且所生的 7 个孩子中,有 4 个患有高钙血症^[31]。但是,由于基因和环境的相互作用,这种疾病的表达出现了高度的异质性。临床和生化表型具有基因剂量效应:即与单个等位基因携带者相比,双等位基因变异的群体表现出更严重的症状^[32]。

除了结石的常规治疗之外,目前针对 CYP24A1 突变所致特发性婴儿高钙血症患者的治疗建议还包括限制阳光照射和维生素 D 饮食^[33]。Sayers 等^[34]发现低剂量氟康唑能抑制维生素 D 合成酶(包括 25-羟化酶和 1 α -羟化酶),降低机体 1,25-(OH)₂-D₃ 的水平,从而降低血清钙水平及减少尿钙排泄。亦有研究证明利福平可能通过过度表达 CYP3A4,为 CYP24A1 突变患者的维生素 D 失活提供了另一种酶途径,从而提供一个潜在的治疗措施^[35]。

5 可溶性载体转运蛋白基因

可溶性载体转运蛋白(solute carrier, SLC)基因,也称作钠磷协同转运蛋白(sodium phosphate cotransporte, NaPi)基因中 SLC34A 位于染色体 5q35,其中 SLC34A1、SLC34A3 分别编码表达于近端肾小管顶端刷状缘的磷酸转运体——NaPi II a、NaPi II c,介导着磷酸钠的重吸收^[36]。其失活突变是常染色体隐性遗传性疾病——遗传性低磷性佝偻病伴高钙尿症的病因,突变后尿磷排泄增加导致低磷血症,继发 1,25-(OH)₂-D₃ 升高,进而增加钙的重吸收,最终导致机体钙超载,引发尿钙增加、肾结石等一系列症状^[37]。因为症状与特发性婴儿高钙血症类似,所以该基因变异导致的疾病也被称为特发性婴儿高钙血症 2 型^[38]。

Wagner 等^[36]的研究表明 SLC34A1 和 SLC34A3 的基因突变可致更高的患肾结石病的风险。一项产前超声提示肾高回声、产后超声随访提示肾钙质沉着症并伴有高钙尿症的婴幼儿基因测序显示 SLC34A1 基因存在双等位致病变异^[27]。

最新研究还发现,即使在杂合子 SLC34A3 单基因突变携带者中,肾结石的罹患风险也会显著增加^[39]。另外,位于 SLC34A1 上游的 rs11746443 单核苷酸多态性可以影响肾功能,在日本人群中该基因是肾结石新的突变位点,但是该位点与中国汉族人群尿路结石风险无相关性^[40];一项在我国华东地区开展的最新研究显示,SLC2A9 rs938552 基因多态性可通过调节钙的代谢来诱发结石的形成^[41],这表明了除遗传外,可能还存在其他影响该疾病临床特征的因素。

6 甘油二酯激酶基因

甘油二酯激酶(diacylglycerol kinase eta, DGKH)基因位于染色体 13q14,编码的甘油二酯激酶可以催化甘油二酯转化为磷脂酸,故该基因变异会使机体甘油二酯累计,进而过度激活蛋白激酶 C 通路,再通过氧化应激机制导致高钙尿症^[42]。最初 2012 年 Urabe 等^[43]对 1000 例日本肾结石患者和 7936 例对照者进行基因分型研究得出 DGKH 单核苷酸多态性(rs4142110)与与草酸钙结石及高钙尿症密切有关的结论。其后在我国汉族人群中研究不仅验证了这点,还发现其 rs180870 和 rs17646069 基因多态性也与尿石症有关^[44]。

7 瞬时受体电位通道蛋白 5 基因

瞬时受体电位通道蛋白 5(transient receptor potential vanilloid 5, TRPV5)主要表达于肾远曲小管和连接小管,对 Ca²⁺ 具有高度选择性,被称为是 Ca²⁺ 重吸收的门卫,动物实验表明 TRPV5 基因敲除的小鼠会产生严重的高钙及高磷尿^[45]。两份独立的研究报道了 TRPV5 基因多态性:R154H(rs4236480)和 L530R(rs757494578)分别与结石的多发性和复发性相关^[46-47]。另外有研究表明,尿调节蛋白(UMOD 基因编码)及黏蛋白-1(MUC-1 基因编码)可以上调肾小管 TRPV5 丰度,增加钙的重吸收,降低尿中 Ca²⁺ 浓度进而预防肾结石^[48]。因此 TRPV5 基因与肾结石关系密切。

8 骨桥蛋白基因及其他基因

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)基因位于染色体 4q21-25,编码的 OPN 是一种独特的酸性大分子,能够抑制尿盐结晶,降低草酸钙晶体的生长和聚集,并能抑制晶体直接与肾小管上皮细胞结合^[49]。Li 等^[50]的荟萃分析发现尿石症患者尿液和血清中 OPN 水平明显低于正常对照组,且该基因多态性与含钙结石的易感性有关。另外,骨桥蛋白基因中的 SPP1 基因多态性还与首发草酸钙结石有关^[51]。因此,OPN 有可能成为尿路结石形成的生物标志物,有助于早期诊断肾结石。

最近的一项荟萃分析显示降钙素受体基因多态性 CALCR-rs1801197 可能与罹患含钙结石的风险增加有关^[52]。另外还有研究发现 ORAI1 基因

(编码钙离子通道 SOC 的主要亚单位)的多态性可能导致含钙肾结石罹患及复发的风险增加^[53]。除此之外,与高钙血症相关的遗传性疾病包括染色体 11q13 基因变异引发的多发性内分泌肿瘤 1 型、染色体 10q11.2 基因变异导致的多发性内分泌肿瘤 2

型、染色体 1q31.2 基因变异导致甲状旁腺功能亢进性颌骨肿瘤综合征、家族性孤立性原发性甲状旁腺功能亢进以及 CaSR 的失活突变导致的家族性良性低血钙高尿钙症^[54]。

表 1 与含钙尿路结石病及高钙尿症有关的基因单核苷酸多态性

基因类型	染色体	致病单基因	编码产物及其生理作用	突变后致病机制
钙敏感受体 (CaSR) 基因	3q13.3-21	rs1801725 (Ala986Ser) rs1042636 (Arg990Gly) rs1801726 (Glu1011Gln) rs17251221,rs6776158 rs1501899,rs7652589	①调控 Ca ²⁺ 在肾小管的重吸收及磷酸盐的生成;②促进肾小管闰细胞中的 H ⁺ 排泄到管腔;③抑制顶端膜上的水通道蛋白 2 表达进而减少管腔中水的再吸收	尿中磷酸盐生成增加,易与钙离子结合形成结石;尿的浓缩及碱化,易诱发结石形成
Claudins (CLDNs) 基因	3q27	CLDN2、CLDN14、CLDN16、CLDN19	①CLDN16 和 CLDN19 形成紧密连接介导肾小管钙离子选择性通过;②CLDN14 则抑制上述紧密连接处阳离子的通过;③CLDN2 介导肠、肾钙离子排泄	CLDN2、CLDN16 和 CLDN19 表达不足及 CLDN14 过度表达会导致机体尿钙浓度升高,诱发含钙结石形成,最终引发常染色体隐性遗传疾病——家族性低镁血症伴高钙尿症和肾钙沉着症
维生素 D 受体 (VDR) 基因	12q13.11	ApaI(rs7975232) BsmI(rs1544410) TaqI(rs731236) FokI(rs2228570)	①介导钙在肠道及肾脏的吸收;②抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的转录,进而减少近端肾小管细胞中枸橼酸的重吸收	机体钙超载,近端肾小管细胞中枸橼酸的重吸收增加,尿液中枸橼酸浓度降低,增加含钙尿石症的罹患风险
细胞色素 P450 家族 24 亚家族 A 成员 1 (CYP24A1) 基因	20q13.2-1q13.3	CYP24A1 基因	参与维生素 D 分解代谢	24-羟化酶的功能障碍,导致维生素 D 储存形式的 25-(OH)-D ₃ 及生理活性形式的 1,25-(OH) ₂ -D ₃ 被 24-羟化酶降解受阻,进而机体内维生素 D 过度蓄积,肠钙吸收和骨再吸收增加,机体钙超载,从而引发常染色体隐性遗传疾病——特发性婴儿高钙血症 1 型和成人肾钙化、肾结石疾病
钠磷协同转运蛋白 (NaPi) 基因	5q35	SLC34A1 基因 SLC34A3 基因	NaPi II a 和 NaPi II c 介导着磷酸钠的重吸收	尿磷排泄增加导致低磷血症,继发 1,25-(OH) ₂ -D ₃ 升高,进而增加钙的重吸收,最终导致机体钙超载,尿钙增加、肾结石等一系列症状,引发常染色体隐性遗传性疾病——遗传性低磷性佝偻病伴高钙尿症
甘油二酯激酶 (DGKH) 基因	13q14	rs4142110 rs180870 rs17646069 等	催化甘油二酯转化为磷脂酸	机体甘油二酯累计,进而过度激活蛋白激酶 C 通路,再通过氧化应激机制导致高钙尿
瞬时受体电位通道蛋白 5 (TRPV5) 基因	未知	R154H(rs4236480) L530R(rs757494578) 尿调节蛋白基因 黏蛋白-1 基因	表达于肾远曲小管和连接小管,对 Ca ²⁺ 具有高度选择性,介导 Ca ²⁺ 重吸收	尿 Ca ²⁺ 重吸收减少,尿 Ca ²⁺ 浓度增加
骨桥蛋白 (OPN) 基因	4q21-25	OPN 基因	抑制尿盐结晶,降低草酸钙晶体的生长和聚集,并能抑制晶体直接与肾小管上皮细胞结合	草酸钙晶体的生长和聚集增加,进而诱发结石形成

9 总结与展望

CaSR、CLDN、VDR、CYP24A1、SLC34A、DGKH 以及 TRPV5 基因变异会通过不同机制引起高钙尿症,增加含钙尿路结石病的罹患风险。另外 OPN、ORAI1、CALCR 等基因变异也与含钙尿石症易感性有关,当然,其他基因也可能参与其中,日新月异的医学技术和生物信息学的进步正在带领着我们一个接着一个揭开它们的面纱。

基于当今的基因测序技术,建立结石遗传的框架,根据基因表型初步评估罹患结石的风险,可以辅助医务人员甄别需要进行个体化的筛查及随访的高危人群;此外,通过研究基因型-表型相关性,确定与高突变检测率相关的因素,有望根据分子遗传学特性精准实施治疗,降低结石疾病复发率并延迟进展到终末期肾病。希望我们的综述能对确定含钙尿路结石病潜在的预测指标能起到借鉴作用。

参考文献

- [1] Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, et al. Epidemiology of stone disease across the world[J]. *World J Urol*, 2017, 35(9): 1301-1320.
- [2] Pozdzik A, Maalouf N, Letavernier E, et al. Meeting report of the "Symposium on kidney stones and mineral metabolism: calcium kidney stones in 2017"[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(5): 681-698.
- [3] Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 204-213.
- [4] Amar A, Majmundar AJ, Ullah I, et al. Gene panel sequencing identifies a likely monogenic cause in 7% of 235 Pakistani families with nephrolithiasis[J]. *Hum Genet*, 2019, 138(3): 211-219.
- [5] Zhou H, Huang H, You Z, et al. genetic polymorphism(rs6776158) in CaSR gene is associated with risk of nephrolithiasis in Chinese population[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(45): e13037.
- [6] Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts [J]. *Adv Urol*, 2018, 2018: 3068365.
- [7] Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 15(1): 33-51.
- [8] Vezzoli G, Macrina L, Magni G, et al. Calcium-sensing receptor: evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis[J]. *Urolithiasis*, 2019, 47(1): 23-33.
- [9] Ranieri M. Renal Ca²⁺ and Water Handling in Response to Calcium Sensing Receptor Signaling: Physiopathological Aspects and Role of CaSR-Regulated microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5341.
- [10] Ding Q, Fan B, Shi Y, et al. Calcium-Sensing Receptor Genetic Polymorphisms and Risk of Developing Nephrolithiasis in a Chinese Population[J]. *Urol Int*, 2017, 99(3): 331-337.
- [11] Guha M, Bankura B, Ghosh S, et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 Genes Associated with Increased Risk of Kidney Stone Disease in Patients from the Eastern Part of India [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130790.
- [12] Kapur K, Johnson T, Beckmann ND, et al. Genome-wide meta-analysis for serum calcium identifies significantly associated SNPs near the calcium-sensing receptor (CASR) gene [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(7): e1001035.
- [13] Li H, Zhang J, Long J, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism (rs7652589) is associated with calcium nephrolithiasis in the population of Yi nationality in Southwestern China [J]. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(5): 265-271.
- [14] Vinayagamoorthy N, Yim SH, Jung SH, et al. Association of common variants in the calcium-sensing receptor gene with serum calcium levels in East Asians [J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(8): 407-412.
- [15] Hou J, Renigunta V, Nie M, et al. Phosphorylated claudin-16 interacts with Trpv5 and regulates transcellular calcium transport in the kidney[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(38): 19176-19186.
- [16] Perdomo-Ramirez A, de Armas-Ortiz M, Ramos-Trujillo E, et al. Exonic CLDN16 mutations associated with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis can induce deleterious mRNA alterations[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 6.
- [17] Gong Y, Hou J. Claudin-14 underlies Ca²⁺-sensing receptor-mediated Ca²⁺ metabolism via NFAT-microRNA-based mechanisms[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 745-760.
- [18] Gong Y, Renigunta V, Himmerkus N, et al. Claudin-14 regulates renal Ca²⁺ transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway[J]. *EMBO J*, 2012, 31(8): 1999-2012.
- [19] Oddsson A, Sulem P, Helgason H, et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7975.
- [20] Ure ME, Heydari E, Pan W, et al. A variant in a cis-regulatory element enhances claudin-14 expression and is associated with pediatric-onset hypercalciuria and kidney stones[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(6): 649-657.
- [21] Curry JN, Saurette M, Askari M, et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1948-1960.
- [22] Huang Y, Peng Q, Bao M, et al. Biochemical metabolic levels and vitamin D receptor Fok I gene polymorphisms in Uyghur children with urolithiasis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212183.

- [23] González-Castro TB, Blachman-Braun R, Hernández-Díaz Y, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis[J]. *Gene*, 2019, 711:143936.
- [24] Aykan S, Tuken M, Gunes S, et al. ApaL1 urokinase and TaqI vitamin D receptor gene polymorphisms in first-stone formers, recurrent stone formers, and controls in a Caucasian population[J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(2):109-115.
- [25] Zhou TB, Jiang ZP, Li AH, et al. Association of vitamin D receptor BsmI(rs1544410), FokI(rs2228570), TaqI(rs731236) and ApaI(rs7975232) gene polymorphism with the nephrolithiasis susceptibility[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(2):107-114.
- [26] Goknar N, Öktem F, Torun E, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish infants with urolithiasis[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(4):545-551.
- [27] Hureauux M, Molin A, Jay N, et al. Prenatal hypercogenic kidneys in three cases of infantile hypercalcemia associated with SLC34A1 mutations[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(10):1723-1729.
- [28] De Paolis E, Scaglione GL, De Bonis M, et al. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: from genotype to phenotype[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(11):1650-1667.
- [29] Hu H, Zhang J, Lu Y, et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3):301.
- [30] Mohebbi N, Ferraro PM, Gambaro G, et al. Tubular and genetic disorders associated with kidney stones[J]. *Urolithiasis*, 2017, 45(1):127-137.
- [31] Hedberg F, Pilo C, Wikner J, et al. Three Sisters With Heterozygous Gene Variants of CYP24A1; Maternal Hypercalcemia, New-Onset Hypertension, and Neonatal Hypoglycemia[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(2):387-396.
- [32] Carpenter TO. CYP24A1 loss of function: Clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173:337-340.
- [33] Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(4):1095-1117.
- [34] Sayers J, Hynes AM, Srivastava S, et al. Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(4):453-455.
- [35] Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, et al. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With CYP24A1 Mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5):1440-1446.
- [36] Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4):549-559.
- [37] Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10):2366-2375.
- [38] Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2):604-614.
- [39] Schönauer R, Petzold F, Lucinescu W, et al. Evaluating pathogenicity of SLC34A3-Ser192Leu, a frequent European missense variant in disorders of renal phosphate wasting[J]. *Urolithiasis*, 2019, 47(6):511-519.
- [40] Wang L, Feng C, Ding G, et al. Association Study of Reported Significant Loci at 5q35.3, 7p14.3, 13q14.1 and 16p12.3 with Urolithiasis in Chinese Han Ethnicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45766.
- [41] 游攀, 胡传义, 章璟, 等. SLC2A9 基因多态性与机体代谢及肾结石的相关性研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(1):21-25.
- [42] Sakai H, Sakane F. Recent progress on type II diacylglycerol kinases: the physiological functions of diacylglycerol kinase δ , η and κ and their involvement in disease[J]. *J Biochem*, 2012, 152(5):397-406.
- [43] Urabe Y, Tanikawa C, Takahashi A, et al. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(3):e1002541.
- [44] Xu Y, Zeng G, Mai Z, et al. Association study of DGKH gene polymorphisms with calcium oxalate stone in Chinese population[J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(5):379-385.
- [45] van der Wijst J, van Goor MK, Schreuder MF, et al. TRPV5 in renal tubular calcium handling and its potential relevance for nephrolithiasis[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(6):1283-1291.
- [46] Khaleel A, Wu MS, Wong HS, et al. A Single Nucleotide Polymorphism (rs4236480) in TRPV5 Calcium Channel Gene Is Associated with Stone Multiplicity in Calcium Nephrolithiasis Patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:375427.
- [47] Wang L, Holmes RP, Peng JB. The L530R variation associated with recurrent kidney stones impairs the structure and function of TRPV5[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3):362-367.
- [48] Nie M, Bal MS, Yang Z, et al. Mucin-1 Increases Renal TRPV5 Activity In Vitro, and Urinary Level Associates with Calcium Nephrolithiasis in Patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11):3447-3458.

- Urol,2020,20(1):69.
- [28] Li R, Ruckle D, Keheila M, et al. High-Frequency Dusting Versus Conventional Holmium Laser Lithotripsy for Intrarenal and Ureteral Calculi[J]. J Endourol,2017,31(3):272-277.
- [29] 邓小林,宋乐明,钟久庆,等.可智能监控肾盂内压的输尿管软镜吸引取石术的临床应用[J].中华泌尿外科杂志,2016,37(5):385-388.
- [30] Yang Z, Song L, Xie D, et al. The New Generation Mini-PCNL System-Monitoring and Controlling of Renal Pelvic Pressure by Suctioning Device for Efficient and Safe PCNL in Managing Renal Staghorn Calculi[J]. Urol Int,2016,97(1):61-66.
- [31] 李天,盛明,李逊,等.输尿管负压吸引鞘在输尿管软镜碎石术中的价值探讨[J].中国内镜杂志,2018,24(2):33-37.
- [32] Fang L, Xie G, Zheng Z, et al. The Effect of Ratio of Endoscope-Sheath Diameter on Intrapelvic Pressure During Flexible Ureteroscopic Lasertripsy[J]. J Endourol,2019,33(2):132-139.
- [33] 叶照华,米其武,罗杰鑫,等.输尿管结石行输尿管镜下碎石术后并发输尿管狭窄的危险因素分析[J/OL].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2017,11(1):40-42.
- [34] 程跃,严泽军,谢国海,等.“粉末化碎石”在输尿管软镜治疗肾结石中的应用[J].微创泌尿外科杂志,2013,2(3):210-212.
- [35] Ozyer U, Dirim A. Tandem ureteral stents in the management of double-J stent dysfunction in gynecological malignancies[J]. Diagn Interv Imaging,2017,98(9):601-608.
- [36] 刘杰,薛江辉,冉光勇,等.同侧两根双J管引流在结石伴息肉导致输尿管狭窄患者中的应用[J/OL].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2019,13(4):251-254.
- [37] 何永忠,李逊,杨炜青,等.电刀内切开联合球囊扩张治疗输尿管狭窄[J/OL].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2017,11(2):37-40.
- [38] Assimos D, Crisci A, Culkun D, et al. Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study[J]. BJU Int,2016,117(4):648-654.
- [39] 杨炜青,李逊,何永忠,等.输尿管软镜碎石术前留置双J管的随机对照研究[J/OL].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2016,10(2):26-29.
- [40] Pan J, Xue W, Chen Q, et al. Antifibrotic role of captopril after ureteral injury[J]. Urol Int,2012,89(4):418-424.

(收稿日期:2020-12-12)

(上接第662页)

- [49] Anan G, Yoneyama T, Noro D, et al. The Impact of Glycosylation of Osteopontin on Urinary Stone Formation[J]. Int J Mol Sci,2019,21(1):93.
- [50] Li X, Liu K, Pan Y, et al. Roles of osteopontin gene polymorphism(rs1126616), osteopontin levels in urine and serum, and the risk of urolithiasis: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int,2015,2015:315043.
- [51] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Association between polymorphisms in osteopontin gene (SPP1) and first episode calcium oxalate urolithiasis[J]. Urolithiasis,2013,41(4):303-313.
- [52] Qin J, Cai Z, Xing J, et al. Association between calcitonin receptor gene polymorphisms and calcium stone urolithiasis: A meta-analysis[J]. Int Braz J Urol,2019,45(5):901-909.
- [53] Chou YH, Juo SH, Chiu YC, et al. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis[J]. J Urol,2011,185(5):1742-2746.
- [54] Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis: renal stone disease[J]. Ann N Y Acad Sci,2007,1116:461-484.

(收稿日期:2020-04-30)