

尿酸结石的诊断和防治研究进展

董浩¹ 高小峰^{1Δ}

[摘要] 尿酸结石的发病率逐年升高,近些年来,针对尿酸结石的诊断和防治措施取得了一定进展,根据尿酸结石的透 X 射线性 and 可溶性的特点,可以进行较为明确的诊断,并选择合适的溶石方案和预防策略,从而避免手术带来的创伤和减轻反复手术治疗的经济负担。然而在我国,尤其在一些基层医院,尿酸结石的诊断和恰当的治疗仍未引起足够的重视。因此,本文对尿酸结石的诊断和防治进展做一总结,呼吁国内泌尿外科同行,针对尿酸结石进行科学有效的鉴别诊断,并提供给这类患者合适的治疗方案和预防措施。

[关键词] 尿酸结石;诊断;药物治疗;预防策略

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.01.014

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Progress in the diagnosis, treatment and prevention of uric acid stones

DONG Hao GAO Xiaofeng

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: GAO Xiaofeng, E-mail: gxfdoc@sina.com

Abstract The incidence of uric acid stones increased year by year. In recent years, the diagnosis, prevention and treatment measures of uric acid stones have made certain progress. According to the radiolucent feature and the soluble characteristic of uric acid stones, a more definite diagnosis can be made, and the appropriate stone dissolution and prevention strategies were selected so as to avoid the surgical trauma and reduce the economic burden of repeated surgery. However, in China, especially in some basic-level hospitals, the diagnosis and appropriate treatment of uric acid stones still do not attract enough attention. Therefore, we summarized the progress of diagnosis, prevention and treatment of uric acid stones, and would like to call on domestic urology colleagues to carry out scientific and effective differential diagnosis for uric acid stones, and provide appropriate treatment plan and prevention strategies for such patients.

Key words uric acid stones; diagnosis; pharmacotherapy; prevention strategies

1 流行病学

尿酸结石的发病率占有肾结石的 5%~10%^[1]。不同国家和地区的尿酸结石发病具有一定的差异,例如中东地区 22%~28%,美国 8%~10%,欧洲 3%~4%,而在我国,近几年的研究显示,尿酸结石的发病率为 3.90%~13.59%^[2-4]。这种尿酸结石发病的全球和地区差异的具体原因尚不清楚,可能与遗传因素有关,也可能与饮食习惯有关。研究表明,尿酸结石与 ZNF365 和 Sip1 等基因密切相关^[5]。近年来,尿酸结石的发病率有逐年升高的趋势。

2 病因

尿酸结石形成的病因十分复杂,包括内在因素和外在因素。

内在因素包括年龄、性别、饮食习惯、伴随基础疾病等。文献报道,尿酸结石在 >50 岁的年龄群

体中发病率升高,而且在男性患者中的比例较高^[2,6]。饮食方面,高嘌呤肉类、高糖饮食和啤酒摄入会增加尿酸的排泄导致高尿酸血症,从而促进尿酸结石的形成。高卡路里饮食、碳水化合物摄入过多以及维生素 C 摄入减少是纯尿酸结石发病人群的饮食习惯^[7]。研究表明,肥胖患者、二型糖尿病患者和代谢综合征患者尿酸结石的发病率相对于普通人更高^[8]。国内学者研究也表明,尿酸结石与血脂异常也存在一定的关系^[9]。关于痛风和尿酸结石之间的关系是毋庸置疑的,文献报道,尿酸结石患者中有 10%~20% 的患者同时患有痛风^[10],然而,痛风患者中有接近一半的患者不患有尿酸结石^[11]。

外在因素包括低尿 pH、低尿量和高尿酸血症,这三大因素也是尿酸结石形成的决定性因素。①低尿 pH 是尿酸结石形成中最重要的因素,尿酸在体内尿液中(37℃)的解离指数(pKa)是 5.35,即当尿 pH 值 ≤5.35 时,尿液中尿酸开始析出形成尿酸结晶,并进一步形成结石。酸性尿的产生与碳酸氢盐的丢失以及尿酸生成过多有关,慢性腹泻会导致

¹海军军医大学第一附属医院泌尿外科(上海,200433)

^Δ审校者

通信作者:高小峰, E-mail: gxfdoc@sina.com

碳酸氢盐和水的丢失,过度运动会使体内乳酸生成增加,动物蛋白的摄入会促进酸负荷增加。值得一提的是,很多尿酸排泄正常的患者也会发生尿酸结石,可能就是由于尿液 pH 较低,在这种情况下,即使正常的尿酸排泄也会有尿酸结晶析出,这也解释了为何一些怀疑尿酸结石的患者不伴有高尿酸血症或痛风表现。近些年关于人类的生理学研究提示酸性物质排泄增加以及尿氨的排泄减少,这种铵盐的减少降低了其对酸性尿的缓冲作用,也会造成 pH 值的降低^[12]。②低尿量即排泄的尿量减少,这会增加尿液各种成分的相对饱和度,促进结石的形成,此外,低尿量也会导致尿液处于停滞状态,低尿量的原因主要是液体摄入过少或者经肠道或皮肤排出过多,与在高温环境下工作有关。③高尿酸血症主要是由于体内产生或摄入过多的嘌呤,进而代谢形成尿酸,并经肾脏排泄引起的,它会导致尿液中尿酸过饱和,更容易析出形成结石,而引起高尿酸血症的疾病包括骨髓增生性疾病、原发性痛风等。

3 诊断

尿酸结石的临床表现与含钙结石没有什么不同,多数有症状的患者主诉腰腹部酸痛、恶心呕吐或伴有血尿。由于尿酸结石具有可溶解性的特点,大多可以通过药物治疗而避免手术,因此与其他类型结石的鉴别诊断十分重要。

纯尿酸结石具有透 X 射线性,在腹部平片(KUB)上无法显影,但平扫 CT 可以清楚地显示尿酸结石的大小和位置,而且 CT 值一般在 200~500 HU,但是混合性结石会影响这一判断^[13]。一项回顾性研究将已知成分是纯尿酸的结石进行 CT 扫描,得出的平均 CT 值为(387±98) HU^[14]。在过去的十几年间,双源 CT 被认为在尿酸结石的诊断中具有明显的优势,其敏感性和特异性接近 100%。通过扫描计算,含钙成分可以被标记为蓝色,而尿酸成分会被标记成红色,因此可以进行体内尿酸结石的鉴别诊断,包括将混合性结石中的尿酸结石成分区分出来。然而因为其辐射较大且成本较高,暂时没有在国内广泛地开展和应用。

如果患者既往有排石史,收集结石标本进行结石成分分析,也是一个较为明确的诊断方法,可以为后续的防治提供了依据,临床上最常见的尿酸结石类型是无水尿酸结石。

尿酸结石多伴有代谢相关性疾病,进行 24 h 尿液收集和代谢评估,根据测量尿量、尿 pH、尿酸、柠檬酸盐、草酸盐、铵盐等的含量,进行结石形成的病因分析,也可以为尿酸结石的诊断提供线索。然而,24 h 尿中尿酸含量较高的患者中,含钙结石通常更为常见。一项研究分析了纯尿酸结石与含钙尿酸结石的生化检查及饮食特点,发现纯尿酸结石患者较含钙尿酸结石患者的血清尿酸水平更高,且多数伴有低尿 pH、低尿钙以及低尿量^[7]。最近一篇发表在 *Eur Urol* 上的研究显示,研究者通过回顾性

研究,制定了一个关于尿酸结石诊断的量表,通过对年龄、BMI、血清尿酸值、透 X 射线性、尿 pH 值、CT 值等进行量化赋分,根据总分对应量表,得出尿酸结石的可能性百分比,也是一种简单有效的方法^[15]。

综上,我们建议,在门诊及临床诊疗中,如果结石在 KUB 上显影不清或不显影,但 CT 明确诊断存在泌尿系结石,且 CT 值在 200~500 HU,就要怀疑尿酸结石的可能性,并进一步追问病史,如饮食习惯、尿量、痛风病史和其他相关疾病史等,并配合实验室检查,进行血常规和尿常规及生化检查,持续的低尿 pH 和血清尿酸水平升高可以为尿酸结石的诊断提供依据。考虑尿酸结石复发率高,因此针对病因的诊断十分重要,有条件的医院可以进行 24 h 尿量收集与分析,寻找出可能引起尿酸结石形成的病因。

4 治疗

尿酸结石与其他类型结石的治疗方案有相同点也有不同点。

针对直径<6 mm 的输尿管结石急性发作引起的肾绞痛患者,无论是何种结石类型,推荐使用非甾体类镇痛药进行止痛,在控制炎症的同时,联合应用排石颗粒和 α 受体阻滞剂进行排石治疗^[16]。如果考虑尿酸结石,待症状缓解后,尤其是输尿管远端结石,结合碱化尿液和口服 α 受体阻滞剂,可以获得理想的排石效果。

对于不伴有梗阻和感染的肾脏结石,如果高度怀疑是尿酸结石,药物溶石治疗则是一线选择。根据尿酸结石形成的特点,低尿 pH 是尿酸结石形成的最主要因素,因此碱化尿液可以促进尿酸结石的溶解,有文献报道,这种成功率为 70%~80%^[17]。溶解尿酸结石常用的药物是枸橼酸盐和碳酸氢钠。常用的枸橼酸盐包括枸橼酸氢钾钠、枸橼酸钾和枸橼酸钠,钠盐会增加尿钙的排泄,因此钾盐更常用,且枸橼酸盐还可以抑制含钙结石的形成与生长。枸橼酸钾在北美应用广泛,枸橼酸氢钾钠颗粒作为一种新的枸橼酸盐,2004 年在我国上市,目前已成为治疗和预防尿酸结石的一线用药,推荐溶解结石的尿 pH 值为 6.2~6.8。值得注意的是,使用这一类药物时需严格监测尿液 pH 的范围,过高的尿液 pH 值(>7.0)会促进磷酸钙结石的形成并附着于尿酸结石表面,阻碍尿酸结石的溶解。此外,枸橼酸钾类的药物禁用于伴有急性或慢性肾衰竭的患者。Pejčić 等^[18]采用 1.6% 的碳酸氢钠溶液,通过经皮肾造瘘灌注的方式,对 1 例梗阻性尿酸结石患者进行溶石治疗,经过 12 d 的灌注,结石基本上完全溶解,且梗阻也完全解除。

如果药物溶石治疗效果不佳,应考虑患者服药的依从性和用药是否标准,通常观察周期可选择为 1~2 个月,通过 B 超或者 CT 判断结石负荷的变化情况,如果结石大小无明显改变,需对患者用药情况进行询问,纠正可能存在的用药问题。此外,还

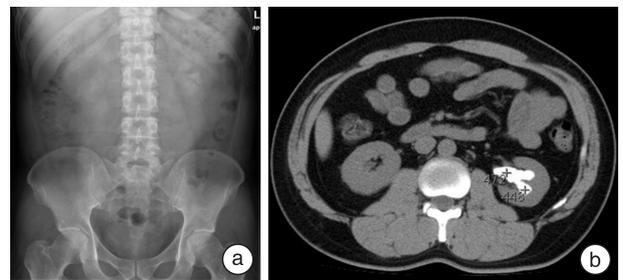
要考虑混合性尿酸结石的可能性,一项关于纯尿酸和混合性尿酸结石的回顾性研究显示,年龄大、体重较重且伴有高尿酸血症的患者更容易形成纯尿酸结石,结合尿酸结石的其他特点,也有助于寻找对药物溶石更有效的尿酸结石患者^[19]。

对于溶石治疗效果不佳或尿酸结石伴有梗阻或者感染,或伴有急性肾衰的患者,尿酸结石治疗原则与含钙结石类似,可选择超声引导下体外碎石、输尿管镜碎石或经皮肾镜碎石等微创治疗方式。然而,手术不是最终的解决办法,实际上,即使术前没有明确诊断为尿酸结石,术中也可以根据尿酸结石的黄色类圆形外观,激光击打成粉末状等特点,进一步诊断尿酸结石的可能性,这样对于负荷较大的结石,一期手术的主要目的是解除梗阻,并获取结石行结石成分分析,如明确诊断为尿酸结石,后续的治疗可以口服药物碱化尿液治疗为主。这样既能减少再次手术带来的创伤,也能起到一定的预防作用。

针对相关疾病的治疗也是十分必要的,如患者有痛风病史,表现为高尿酸血症或高尿酸尿症,则需要通过别嘌醇或非布司他等降尿酸药物进行干预。然而,对于不伴有痛风的尿酸结石患者,不建议一开始就选择这类降尿酸药物进行治疗,除非碱化尿液的治疗效果不佳,无法达到理想的尿 pH 值。而治疗糖尿病、纠正慢性腹泻、改善饮食习惯等在尿酸结石的治疗中也需要重视。

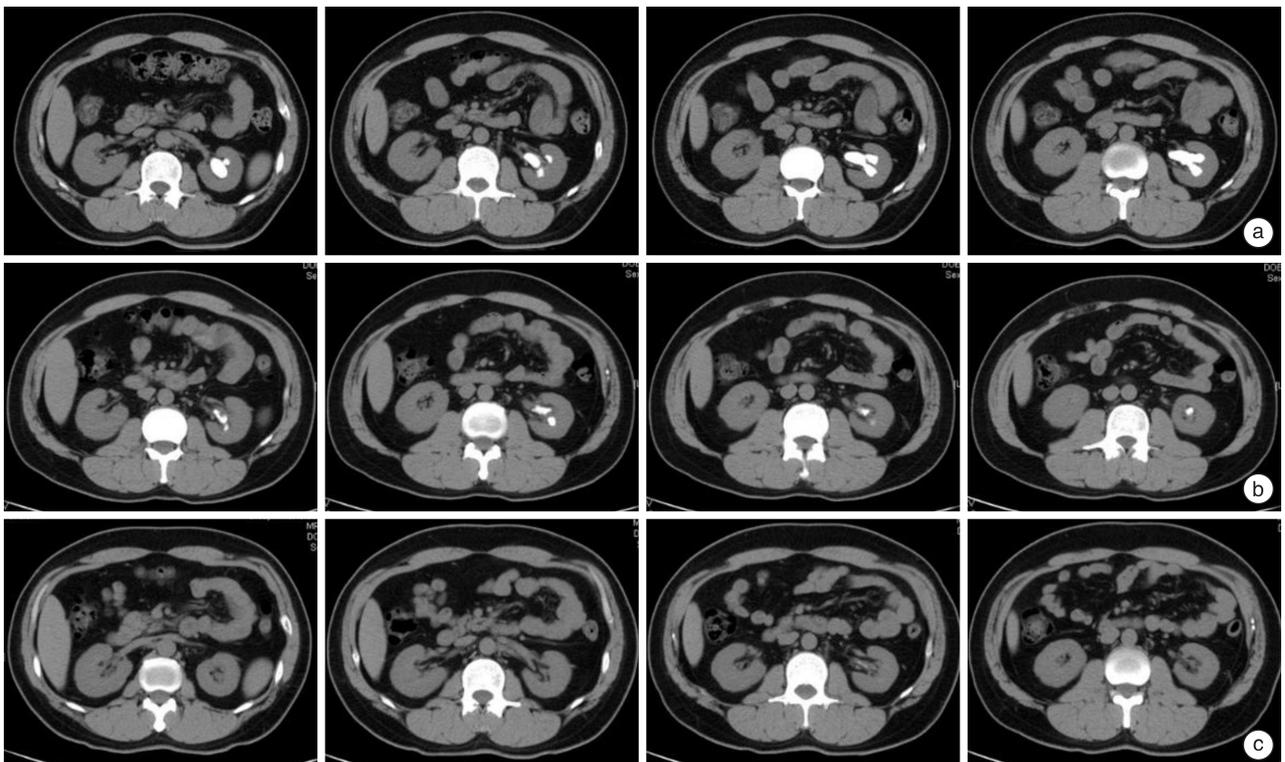
经皮肾镜取石术(PCNL)是鹿角形肾结石的

一线治疗选择。然而,针对鹿角形尿酸结石,我们通过碱化尿液治疗也取得了很好的效果。例如,患者,男,44岁,体检发现左肾鹿角形肾结石,当地医院建议手术治疗。我们观察到患者 KUB 上结石显影不清,测量结石 CT 值约 400 HU(图 1)。结合实验室检查:尿 pH 5.6,肌酐 112 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 0.54 mmol/L,考虑为尿酸结石,予以枸橼酸氢钾钠颗粒早、中各 2.5 g/次,晚 5 g/次,口服,将尿液 pH 值控制在 6.2~6.8,每日监测,并根据尿 pH 值调整用药剂量,每月复查中腹部平扫 CT。结果显示,治疗 1 个月后,结石体积明显减小,再继续治疗 1 个月以后,患者结石已几乎完全消失(图 2)。可以看出,口服枸橼酸氢钾钠颗粒治疗鹿角形尿酸结石是安全有效的,避免了手术创伤并极大地降低了治疗费用,而且为患者提供了一个很好的预防策略,降低了尿酸结石复发的风险。



a:KUB;b:CT。

图 1 KUB 和 CT 表现



a:治疗前;b:治疗 1 个月后复查;c:治疗 2 个月后复查。

图 2 枸橼酸氢钾钠颗粒治疗尿酸结石效果

5 预防

尿酸结石的复发率很高,因此,尿酸结石的预防也尤为重要,中医讲的“治未病”主要就是重视预防,采取有效的预防措施,可以降低尿酸结石复发的概率。在饮食方面,限制动物蛋白和高嘌呤饮食等可以减少尿酸的生成,从而控制高尿酸血症,预防尿酸结石的形成,这类饮食通常包括红肉、家禽类、海鲜类、啤酒等。增加液体的摄入量也可以达到预防结石的目的,推荐每日液体摄入量 2~3 L。通过饮食还可以调节尿液的酸碱性,减少低碳水化合物摄入以及饮用苏打水、橙汁或柠檬汁,可以起到碱化尿液的作用。如果患者存在高尿酸血症或者高尿酸尿症,即使没有形成结石,也建议使用别嘌呤醇或非布司他来降低尿酸的生成,达到预防尿酸结石的目的。Costa-Bauza 等^[20]研究证实,可可碱可以有效抑制尿酸结晶的形成。定期的 B 超或 CT 复查有助于发现结石的复发,同时协助尿常规和生化检查,尽早采取干预措施能起到治疗或抑制结石生长的目的,从而避免不必要的肾绞痛发作或手术。

6 总结

随着经济的发展和人们饮食水平的提高,国内尿酸结石的发病率逐年增加。近年来关于尿酸结石的诊断和治疗水平也在不断提高。碱化尿液是治疗尿酸结石的一线选择,而门诊或术前的鉴别诊断尤为重要,国内泌尿外科医师应深入了解尿酸结石形成的病因,重视尿酸结石的诊断与防治,尽量避免结石复发以及开展不必要的手术。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 513-527.
- [2] Zhang S, Huang Y, Wu W, et al. Trends in urinary stone composition in 23,182 stone analyses from 2011 to 2019: a high-volume center study in China [J]. *World J Urol*, 2021, 39(9): 3599-3605.
- [3] Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(3): 241-245.
- [4] Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult[J]. *Urolithiasis*, 2017, 45(6): 553-562.
- [5] 张勇,陈站,陈建刚,等. 尿酸结石致病相关基因的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(2): 148-151.
- [6] Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, et al. Stone composition as a function of age and sex[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2141-2146.
- [7] Trinchieri A, Montanari E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation[J]. *Urolithiasis*, 2018, 46(2): 167-172.
- [8] Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(4): 371-376.
- [9] 曹程,范波,阳东荣,等. 尿酸结石与血脂异常的相关性研究及危险因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(4): 303-308.
- [10] Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies[J]. *J Urol*, 2002, 168(4 Pt 1): 1307-1314.
- [11] Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study[J]. *J Urol*, 2013, 189(4): 1334-1339.
- [12] Tran T, Maalouf NM. Uric acid stone disease: lessons from recent human physiologic studies[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(4): 407-413.
- [13] Kambadakone AR, Eisner BH, Catalano OA, et al. New and evolving concepts in the imaging and management of urolithiasis: urologists' perspective[J]. *Radiographics*, 2010, 30(3): 603-623.
- [14] Lidén M. A new method for predicting uric acid composition in urinary stones using routine single-energy CT[J]. *Urolithiasis*, 2018, 46(4): 325-332.
- [15] Wiessmeyer JR, Ozimek T, Struck JP, et al. Comprehensive Nomogram for Prediction of the Uric Acid Composition of Ureteral Stones as a Part of Tailored Stone Therapy[J]. *Eur Urol Focus*, 2022, 8(1): 291-296.
- [16] Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones[J]. *BMJ*, 2016, 352: i52.
- [17] Ngo TC, Assimos DG. Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions [J]. *Rev Urol*, 2007, 9(1): 17-27.
- [18] Pejčić T, Marković B, Djurasić L, et al. The dissolution of multiple renal uric acid stones via percutaneous nephrostomy in the patient with a solitary kidney[J]. *Acta Chir Iugosl*, 2012, 59(3): 93-96.
- [19] Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, et al. 100% uric acid stone formers: what makes them different? [J]. *Urology*, 2015, 85(2): 296-298.
- [20] Costa-Bauza A, Grases F, Calvo P, et al. Effect of Consumption of Cocoa-Derived Products on Uric Acid Crystallization in Urine of Healthy Volunteers [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1516.

(收稿日期: 2022-08-04)