

网络出版时间: 2025-03-17 09:29:55 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250314.1615.024>

◇ 综 述 ◇

各代谢异常疾病与肾结石的相关性研究进展

贺政齐¹ 陈小龙² 王 庆² 江克华² 综述 孙 发^{1,2} 审校(¹ 遵义医科大学 遵义 563006; ² 贵州省人民医院泌尿外科 贵阳 550002)

摘要 肾结石为泌尿外科的常见病、多发病,近年来泌尿系结石发病率逐年上升,影响人们生活质量并加剧社会经济负担,而肾结石的发生发展与代谢因素密切相关,该文主要就近些年电解质代谢异常、血脂代谢异常及其他代谢类疾病与肾结石关系的研究进行系统回顾,通过对各类代谢异常与肾结石关系进行综述,从代谢的角度为探究肾结石的发生和发展提供参考。

关键词 肾结石;电解质代谢异常;血脂异常;原发性醛固酮增多症;骨质疏松症

中图分类号 R 692.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)03-0565-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.025

肾结石是一种常见的泌尿系统疾病,是指发生于肾盏、肾盂及肾盂与输尿管连接部的结石。Ye et al^[1]2020年针对我国泌尿系结石的研究表明,肾结石不但患病率高,大约每17名中国成年人中就有一人患有肾结石,且泌尿系结石也是一种复发性疾病,在5~10年内复发率为50%,20年内复发为75%。研究表明,肾结石的危险因素包括肾脏和输尿管解剖异常、家族史、既往结石、年龄和各种药物。而结石的形成是多因素共同作用的结果,例如尿液中的成石物质过多(尿钙、尿草酸、尿酸增加等),以及尿液中抑石物质的减少(枸橼酸、尿镁等),增加结石风险的因素包括肥胖、糖尿病、高血压、代谢综合征(图1)。该文主要对各类代谢异常与肾结石关系进行综述。

1 肾结石与电解质代谢异常的关系

1.1 高钙尿症 由于高钙尿症是引发钙结石的主要因素之一,过去对高钙尿症的发生机制的研究已经很明确,主要分为3类:①经肠道吸收类高钙血症;②肾性高钙尿症;③重吸收类高钙尿症。既往有关高钙尿症的遗传分子学也一直为前沿研究的热点,比如OCRL、CLCN5、CLDN16、CLDN19、ATP6V0A4、

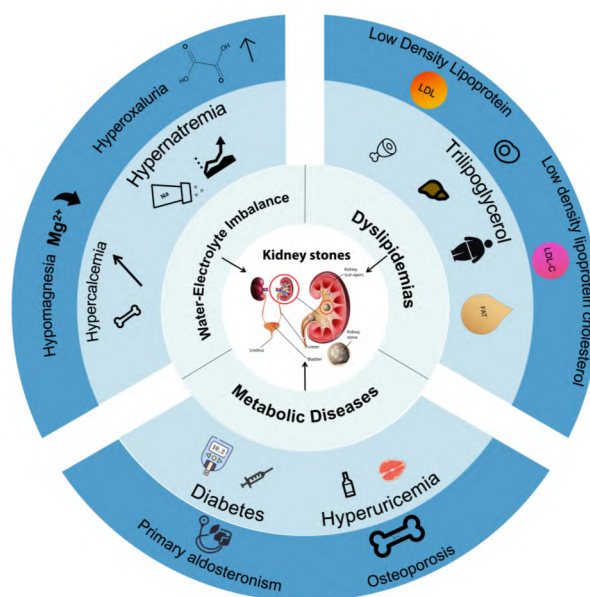


图1 各代谢异常疾病与肾结石的关系

Fig.1 The relationship between metabolic disorder diseases and kidney stones

ATP6V1B1、SLC4A1、FOXI1、WDR72、ATP6V1C2、SLC4A1等单等位基因或多等位基因的突变通过改变对应编码的蛋白表达等不同机制导致高钙尿症,增加患者肾结石以及肾钙质沉着症的风险^[2]。近几年,Plain et al^[3]通过建立敲除封闭蛋白12(Claudin-12)基因小鼠模型,利用微灌注研究证实了claudin-12 mRNA在肾脏和近端肾小管细胞中表达并通过改变细胞旁途径钙通透性影响尿钙排泄,但这些小鼠并没有出现高钙尿症或促钙激素水平的升高,

2024-12-11 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82260156、82060136);贵州省泌尿疾病临床研究中心项目(编号:黔科合平台人才(2019)5405号)

作者简介:贺政齐 男 硕士研究生;

孙 发 男 临床医学博士 教授 博士研究生导师 通信作者 E-mail: sfmc@sina.com

与此相比,在 Curry et al^[4]的研究中敲除封闭蛋白 2 (Claudin-2) 基因的小鼠则因肾小管钙重吸收缺陷而出现了高钙尿症。在此基础上, Beggs et al^[5]通过建立 Cldn2/12 双敲除小鼠,证明了 Claudin-2 和 Claudin-42 为结肠以及近端小管贡献了独立的钙渗透孔,二者在维持钙稳态方面有重要互补作用。而 Claudin-2 的错义突变会导致高钙尿症和肾结石疾病^[4], Claudin-2 调节通路可以作为肾结石预防和治疗潜在靶点进一步研究。除此之外, Rodrigues et al^[6]的研究首次揭示了结石形成者中,血清硬化蛋白是与结石患者尿钙相关的独立强决定因素。尽管目前对于高钙尿症引起肾结石的发病机制以及相关通路有了初步了解,但仍存在许多精细调控机制尚待研究。

1.2 高钠血症和低枸橼酸盐血症 大量的钠摄入与尿钙排泄直接相关,钠摄入过多会引起尿钙排泄增加从而增加结石风险,有研究^[7]表明每增加摄入 6.0 g 氯化钠,会导致健康者尿钙排泄增加 40.00 mg,高钙尿症患者尿钙排泄会增加 80.00 mg。Anan et al^[8]在一项针对日本糖尿病患者的横断面研究中发现,与其他抗糖尿病药物相比,使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 与尿石症的几率降低有关,其相关机制可能是 SGLT2 通过抑制近端肾小管中葡萄糖摄取而降低近端小管中 OPN(一种与巨噬细胞反应相关的促炎细胞因子) 基因表达和炎症。在此基础上, Harmacek et al^[9]发现恩格列净可以通过降低 pH 值和增加枸橼酸盐来改变尿过饱和度从而推动 SGLT2is 对肾结石的保护作用。而枸橼酸盐是尿液中最重要的结晶抑制剂之一,既往对其抑石机制研究也比较明确,其可与尿液中的钙形成溶解度高的枸橼酸-钙螯合物,直接抑制尿液中晶体的生长和聚集,并可以降低骨桥蛋白的表达从而减少尿石基质的形成^[2]。Thongprayoon et al^[10]通过分析肾结石患者的核磁共振代谢组学分析发现了其尿液中的代谢产物马尿酸和枸橼酸盐水平降低之间的关系,证明肠道微生物可能是尿液代谢组学改变的重要来源,这些变化是结石形成者的特征。

1.3 低镁尿症 低镁尿症(尿液中镁的排泄量 < 50 mg/d) 也被认为是尿路结石形成的危险因素之一,其与结石形成的相关机制可能有: ① 镁离子 (Mg^{2+}) 作为草酸钙和磷酸钙结晶的抑制因子,镁对肾结石的保护作用的机制与其可竞争性抑制钙与草酸盐结合的作用有关,与草酸钙相比,镁-草酸盐

复合物是可溶的,并且镁似乎比钙具有更高的草酸盐亲和力,当草酸镁结合在尿液中时,其可溶性是草酸钙的 100 倍,因此降低了草酸钙的尿饱和度。② 镁能减少肠道内草酸的吸收,增加草酸钙和碳酸钙的可溶性,进而减少尿中草酸的排泄。③ Mg^{2+} 浓度的增加会阻止草酸钙-水晶体黏附在培养的肾细胞上,从而阻止肾结石形成的最后一步。④ 镁能抑制肾小管再吸收而增加尿内枸橼酸钾的排泄进而抑制结石生成^[11]。Wang et al^[12]的研究发现尿镁每减少 1 个单位,结石形成的风险增加 1.1 倍。近年来,尿镁在尿石症中的作用一直备受争议。一些研究指出,高钙尿性结石形成者的镁水平显著高于健康受试者。同时,也有文献^[13]表明,尽管镁是一个关键的结晶抑制剂,但在尿液超饱和状态下,尿镁可能反而促进结石形成。尿镁在草酸钙结石形成中的作用尚未明确,这需要进行进一步的研究来阐明尿镁在尿路结石形成中的具体机制,并为尿路结石的预防和治疗提供新的思路和方法。

1.4 高草酸盐尿症 尿液中草酸盐的来源主要是膳食草酸盐摄入(经肠道吸收)和内源性草酸盐合成(经肝脏代谢以及红细胞生成),由于草酸盐几乎没有营养功能,其排出主要依赖肾小球滤过和分泌物输送到肾单位后经尿液排泄。许多因素可以改变草酸盐的正常运输方式,导致血液和尿液中的草酸盐浓度升高,从而增加草酸钙结石形成的发生率。而溶质载体家族中的 SLC26 (solute carrier family 26, SLC26) 和 SLC4 阴离子交换转运蛋白在维持草酸盐稳态中起着不可或缺的作用,是近几年研究的热点之一。其中 SLC4A1 可能通过交换 Cl^-/HCO_3^- 和 pH 水平来影响细胞草酸盐水平和尿草酸盐清除率^[14],而有关研究发现 SLC26A6 基因敲除小鼠肠道中草酸盐的分泌减少了 50% ~ 75%,以及胃肠道中草酸盐的净吸收量增加从而引起高草酸尿症以及尿石症,证实 SLC26A6 作为一种编码蛋白质的基因,主要参与阴离子的跨膜转运,是一种主要的草酸分泌转运体^[14]。Liu et al^[15]的研究发现短链脂肪酸可以通过上调 SLC26A6 来降低尿草酸盐水平。Cornière et al^[16]的研究表明肠道高草酸尿症和肾结石与显性阴性 SLC26A6 突变相关。此外有关肾结石蛋白质组学研究发现,高草酸盐可通过 α 烯醇化酶 [一水合草酸钙 (calcium oxalate monohydrate, COM) 结合蛋白之一] 的表面表达增加,以此增强肾上皮细胞结合 COM 晶体的能力从而影响结石生成过程^[17]。这说明尿液中草酸盐的水平与肾结石的

病理进程具有密不可分的联系。

2 肾结石与血脂代谢异常的关系

泌尿系结石的病因较为复杂,结石的形成受到多种因素的影响,其中血脂代谢异常已被国内外众多研究证实与结石的形成密不可分。Hung et al^[18]一项关于 27 002 人的随访研究发现,高甘油三酯血症(67~93 mg/dl)人群发生肾结石的风险高 1.463 倍,而低的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(>63 mg/dl)可以防止肾结石形成。以往的回顾性研究一致显示,血脂异常与泌尿系结石的发生有着紧密的关联,其中高甘油三酯血症可能是泌尿系结石发生的独立危险因素。Taguchi et al^[19]通过 RNA 测序比较携带 Randall 斑块的肾乳头,发现脂质代谢受损是这些结石形成的关键因素,而其中脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein 4, FABP4)的下调在结石的发生过程中起关键作用。在分子层面, Tanikawa et al^[20]发现 2p23.3、6p12.3 和 16q12.2 三个基因位点与较高的 BMI 或甘油三酯关联,其中 6q12.2 的肥胖相关基因(FTO)变异通过抑制 IRX3 和 IRX5 的表达,促进脂质储存;6p12.3 上的风险等位基因与促进脂肪细胞的增大的转录因子 TFAP 家族 2B(transcription factor AP-2B)更高表达有关;而 2p23.3 通过氨基酸取代抑制葡萄糖激酶调控因子(glucokinase regulator gene, GCKR)功能从而促进胰岛素分泌和甘油三酯合成。既往研究中血脂异常与肾结石的相关机制可能有以下几点:①脂质代谢产物通过氧化应激损伤肾小管细胞触发晶体沉积^[21];②高甘油三酯会促进肾小管重吸收枸橼酸盐,降低枸橼酸盐的浓度,进而加剧钙结晶的形成和沉淀,形成尿路结石;③高水平低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)也会增加尿液中草酸钙的形成,草酸钙晶体黏附于输尿管上皮细胞细胞膜上,进而发展成为草酸钙结石^[22];④低密度脂蛋白与胰岛素抵抗呈正相关,而胰岛素抵抗降低了氨的生成和转运,导致尿液酸化的改变,降低尿的 pH 值,可能有利于盐结晶产生、肾结石形成^[23]。此外,有研究表明他汀类降脂药物的使用与肾结石形成之间存在保护性关联,其作用机制可能与他汀类药物的抗炎和抗氧化特性有关,而 Liu et al^[24]的研究中发现,他汀类药物可能通过诱导肾结石患者尿液中 pH 值和枸橼酸盐浓度的改变来降低尿酸结石形成的风险。科学健康的饮食生活习惯,定期锻炼

均有助于改善人体血脂水平以及提高胰岛素敏感性,减少结石的发生。降脂类药物对肾结石的保护作用从侧面提供了血脂代谢与肾结石关系的证据。这些研究均说明肾结石的形成与血脂水平和代谢存在一定相关性,但具体机制还待进一步研究。

3 肾结石与代谢类疾病的关系

3.1 糖尿病

糖尿病是肾结石的重要危险因素,与无肾结石的患者相比,糖尿病患者的风险高出 16%。Chao et al^[25]的研究表明糖尿病患者的尿石症风险明显增高且结石形成的可能性随着病情的严重程度而逐步增加。糖尿病增加结石发生可能性的同时也会影响尿石症的复发,Prasanchaimontri et al^[26]的一项回顾性研究表明糖尿病的严重程度是结石复发的重要危险因素,其中伴有神经病变和视网膜病变的糖尿病患者结石复发的风险分别增加约 80% 和 70%。在分子生物学层面,Shen et al^[27]通过基因交叉研究确定了 11 个与肾结石和糖尿病相关的潜在靶基因,其中白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)被确定为肾结石和糖尿病的共同生物标志物,而 IL-11 及其受体可能通过参与肾脏损伤、肾纤维化和促进进一步的晶体沉积,最终形成肾状钙化斑块。胰岛素抵抗作为糖尿病致病机制也被认为是肾结石形成的原因,一般来说,胰岛素会刺激氨的产生,并增加近端肾小管的 Na/H 交换活性,降低尿液 pH 改变尿盐饱和度和提高尿酸排泄,增加结石形成风险^[28]。此外膳食碳水化合物过高后血浆胰岛素水平升高也会引起高钙尿症从而促进结石发生。这提示糖尿病与肾结石二者之间存在必然联系,糖尿病可通过介导肾脏损伤与胰岛素抵抗,从而干预结石的形成与发展。

3.2 高尿酸血症

高尿酸血症的定义为非同日 2 次血尿酸水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$,高尿酸血症的发生主要是嘌呤合成增加或尿酸排泄不良导致的。有关研究显示老年高尿酸血症或痛风患者肾结石发生率为 21.01%,且血尿酸升高的病程越长,患者尿酸盐结晶沉积更多,除了沉积于关节和肌腱等常见部位,还会在肾脏和输尿管等部位逐渐形成结石^[29]。除了尿酸直接沉淀析出形成尿酸结石以外,尿酸还可通过涉及可溶性、胶体和结晶性尿酸盐等多种机制促进草酸钙沉淀而形成高尿酸排泄性钙尿石症,其相关机制可能是在溶液相中尿酸钠是一种有效的盐析剂,在胶体相中尿酸钠是能吸附和去除草酸钙结晶的抑制剂,尿酸钠晶体可以通过异相成核或外延

引发草酸钙结晶,3种因素均促进了草酸钙结晶生成,促进结石的发生^[30]。此外高尿酸血症可通过异质成核、肾脏损伤、炎症反应以及合并代谢综合征等导致尿酸结石和其他类型结石的形成。高尿酸水平通常与高嘌呤饮食相关联,建议减少食用牛肉、猪肉、贝类、鱼类和鸡肉,这有助于降低体内嘌呤代谢水平,从而抑制结石的形成。

3.3 原发性醛固酮增多症 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由于肾上腺皮质病变分泌过多醛固酮,导致潴钠排钾、容量负荷增加,以高血压、低血钾、低肾素、高醛固酮为典型表现的临床症候群,是一种常见的内分泌性高血压。Chang et al^[31]的研究指出不但PA患者的肾结石发生率更高而且PA相关肾结石也比原发性高血压组体积更大、密度更高。PA在结石的发生和发展中起重要作用,其有关作用机制总结如下:①由于醛固酮的保钠保水作用,机体容量扩张会减少近端肾小管中钠和钙的吸收,增加尿钙排泄并导致高钙尿症,增加结石风险;②醛固酮的增加会导致血清钾的降低从而影响磷酸盐的重吸收,磷酸盐的减少会刺激骨化三醇合成,然后增强肠道钙吸收和增加骨溶解,导致高钙尿症;③醛固酮增多症导致低钾的同时还会引起细胞内酸中毒,并增加近端小管中枸橼酸盐的摄取和代谢,导致低枸橼酸尿症,枸橼酸钠是尿液中最重要的结晶抑制剂之一;④高醛固酮血症引起 HCO_3^- 在肾小管重吸收增加,导致酸性尿排出,也可增加尿

酸盐结晶,促进尿酸盐结石的形成^[32]。近来还有研究表明与特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)患者相比,醛固酮生成腺瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)患者的肾结石发病率更高,这可能与醛固酮生成腺瘤相关的血清甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)较高的结果^[33]。原发性醛固酮增多症促结石发展机制示意图如图2所示。此前也有研究证明醛固酮与原发性甲状旁腺功能亢进症患者的术前甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平呈正相关,此外,PTH可增强醛固酮对血管紧张素Ⅱ的反应,并增强PTH受体在醛固酮产生细胞中表达^[34]。这些发现进一步揭示了肾结石与代谢类疾病之间复杂的相互作用机制。醛固酮作为调节体内盐和水平衡的重要激素,其异常水平不仅影响电解质代谢,还可能通过影响PTH等激素的作用,间接促进肾结石的形成。同时,原发性甲状旁腺功能亢进症患者中的PTH水平升高,也可能通过增强醛固酮的效应,加剧肾结石的风险。因此,在治疗肾结石时,除了关注直接的结石成因外,还应综合考虑患者自身的代谢状态,特别是电解质和激素水平的异常,以制定更为全面和有效的治疗方案。

3.4 骨质疏松症 骨质疏松症(Osteoporosis)是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,从而易发生骨折的骨代谢性疾病。江兰等^[35]的研究显示老年患者骨质疏松是泌尿系结石形成的

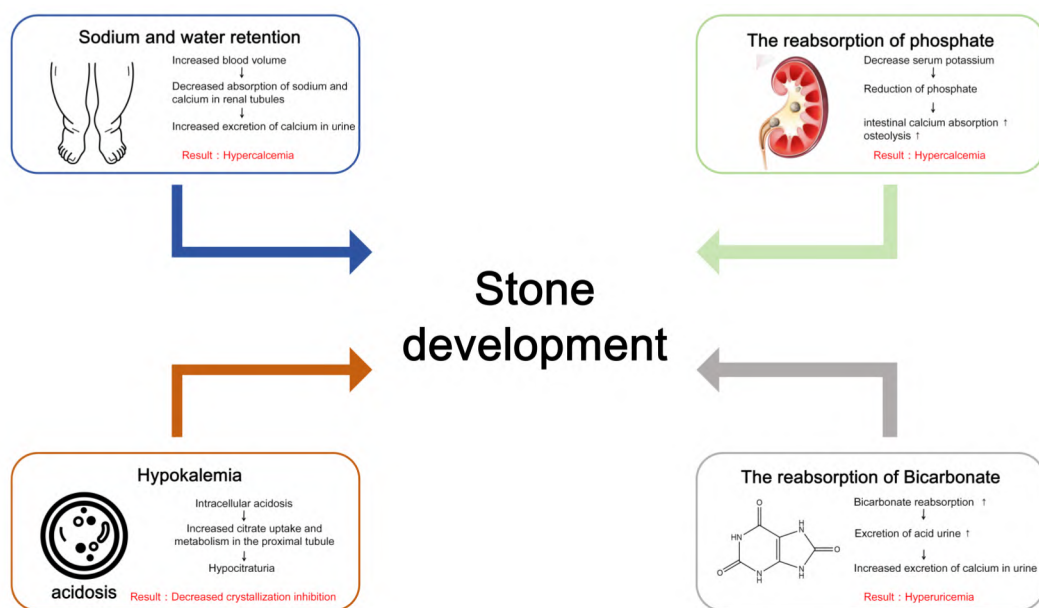


图2 原发性醛固酮增多症促结石发展机制

Fig. 2 The mechanism of primary aldosteronism promoting stone formation

危险因素,推测其相关机制可能为骨质疏松患者丢失的骨质促进了高钙尿症的发生从而促使尿路结石形成。此外雌激素缺乏通过骨丢失、减少瞬时感受器电位阳离子通道 V5 表达,造成高钙尿、低骨量,导致尿石症及骨质疏松^[36]。骨质疏松和肾结石的发生不是单纯的因果关系,二者之间也会相互促进, Kim et al^[37] 的研究显示骨质疏松症患者的肾结石风险比未患骨质疏松症的人群高 1.36 倍(95% CI 1.28 ~ 1.45),肾结石患者骨质疏松症的风险比未患肾结石人群高 1.26 倍(95% CI 1.21 ~ 1.32)。Ganesan et al^[38] 的研究中,大约四分之一的肾结石病人在肾结石诊断时有骨质疏松症或骨折病史,这些研究均印证了肾结石与骨质疏松二者具有双向关联关系。而在遗传学角度,与骨质疏松症和肾结石的发生相关的基因有 ALPL、SPPI、CLDN14、CASR、VDR、SLC34A1 等,例如钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)在所有肾小管段中均有表达,并可根据肾小管腔中钙浓度从而调节肾小管细胞功能,在肾近端肾小管中, CaSR 可抑制 PTH 诱导的磷酸盐排泄,而在髓质升支粗段中 CaSR 可抑制钙重吸收以及集合管中的水重吸收,这些 CaSR 介导的作用会减小更大液体体积中的肾小管钙负荷,并降低盐沉淀、晶体聚集和生长的风险,最终导致结石形成和骨密度降低^[39]。由于肾结石和骨质疏松症之间的统计学关联,致病环境和遗传背景方面有许多相似之处,国外有学者^[39] 认为可以将特发性肾结石和骨质疏松症视为独特临床综合征的两种可能表现。众多研究均说明骨质疏松症与肾结石之间存在内在联系,两者之间可以通过钙离子代谢作为桥梁而相互调节、相互影响,但对于二者关系的研究仅停留于统计学关系,其具体的相互作用机制仍需进一步探索。

4 小结

综上所述,各代谢异常疾病与泌尿系统结石的发生和发展密切相关,已得到国内外学者的普遍认可。近些年,代谢组学、分子生物组学、遗传学的蓬勃发展给肾结石的研究方向带来了新契机,肾结石与各代谢类疾病之间的关系并不是简单的因果关系,而是具有相互作用的复杂生理过程,阐明肾结石与各代谢异常状态关系的研究有助于为肾结石患者代谢治疗提供新思路,为制定诊疗方案提供依据,具有广阔的前景。把结石看作是全身性疾病的一部分,通过合理的饮食结构和均衡的营养摄入,并在日

常中进行适度的体力活动以及养成合理的运动习惯能更好地预防结石复发。此外,临床上除了针对结石本身的治疗外,还需要关注其是否存在其他代谢类疾病,通过对患者各项代谢指标的监测以及对引起异常指标的原因的控制,可在疾病早期干预泌尿系结石发生和发展,降低肾结石的复发率和并发症的发生率。

参考文献

- [1] Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China[J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 801–9. doi: 10.1111/bju.14765.
- [2] Singh P, Harris P C, Sas D J, et al. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(4): 224–40. doi: 10.1038/s41581-021-00513-4.
- [3] Plain A, Pan W, O'Neill D, et al. Claudin-12 knockout mice demonstrate reduced proximal tubule calcium permeability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2074. doi: 10.3390/ijms21062074.
- [4] Curry J N, 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): 1948–60. doi: 10.1172/JCI127750.
- [5] Beggs M R, Young K, Pan W, et al. Claudin-2 and claudin-12 form independent, complementary pores required to maintain calcium homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(48): e2111247118. doi: 10.1073/pnas.2111247118.
- [6] Rodrigues F G, Ormanji M S, Pietrobon I G, et al. Urinary calcium is associated with serum sclerostin among stone formers[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 5027. doi: 10.3390/jcm12155027.
- [7] 刘政道, 易宏刚, 余辉, 等. 泌尿系结石病因研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(18): 2839–42. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.18.018.
- [7] Liu Z D, Yi H G, She H, et al. Research progress on etiology of urinary calculi[J]. *J Mod Med Health*, 2018, 34(18): 2839–42. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.18.018.
- [8] Anan G, Hirose T, Kikuchi D, et al. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106524. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106524.
- [9] Harmacek D, Pruijm M, Burnier M, et al. Empagliflozin changes urine supersaturation by decreasing pH and increasing citrate[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(6): 1073–5. doi: 10.1681/ASN.2021111515.
- [10] Thongprayoon C, Vuckovic I, Vaughan L E, et al. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling and urine chemistries in incident kidney stone formers compared with controls[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(11): 2071–86. doi: 10.1681/ASN.2022040416.
- [11] 邵帅, 顾晓箭, 陈雪花. 低镁尿与尿石症关系的研究进展[J]. *江苏医药*, 2015, 41(17): 2059–61. doi: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2015.17.026.

- [11] Shao S, Gu X J, Chen X H. Research progress on the relationship between hypomagnesemia and urolithiasis [J]. *Jiangsu Med J*, 2015, 41(17): 2059–61. doi: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2015.17.026.
- [12] Wang P, Zhang H, Zhou J, et al. Study of risk factor of urinary calculi according to the association between stone composition with urine component [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8723. doi: 10.1038/s41598-021-87733-7.
- [13] 迪亚尔·地里木拉提, 阿衣丁·西热亚孜旦, 哈木拉提·吐送, 等. 小儿上尿路结石代谢评估及其临床意义探讨 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(6): 449–52. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.06.000.
- [13] Diyaer D, Ayiding X, Hamulati T, et al. Clinical analysis and significance of urine metabolism for pediatric upper urinary calculi [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2016, 37(6): 449–52. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.06.000.
- [14] Huang Y, Zhang Y H, Chi Z P, et al. The handling of oxalate in the body and the origin of oxalate in calcium oxalate stones [J]. *Urol Int*, 2020, 104(3–4): 167–76. doi: 10.1159/000504417.
- [15] Liu Y, Jin X, Ma Y, et al. Short-chain fatty acids reduced renal calcium oxalate stones by regulating the expression of intestinal oxalate transporter SLC26A6 [J]. *mSystems*, 2021, 6(6): e0104521. doi: 10.1128/mSystems.01045-21.
- [16] Cornière N, Brent Thomson R, Thauvin S, et al. Dominant negative mutation in oxalate transporter SLC26A6 associated with enteric hyperoxaluria and nephrolithiasis [J]. *J Med Genet*, 2022, 59(11): 1035–43. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108256.
- [17] Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney stone proteomics: An update and perspectives [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2021, 18(7): 557–69. doi: 10.1080/14789450.2021.1962301.
- [18] Hung J A, Li C H, Geng J H, et al. Dyslipidemia increases the risk of incident kidney stone disease in a large Taiwanese population follow-up study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1339. doi: 10.3390/nu14071339.
- [19] Taguchi K, Chen L, Usawachintachit M, et al. Fatty acid-binding protein 4 downregulation drives calcification in the development of kidney stone disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5): 1042–56. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.042.
- [20] Tanikawa C, Kamatani Y, Terao C, et al. Novel risk loci identified in a genome-wide association study of urolithiasis in a Japanese population [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(5): 855–64. doi: 10.1681/ASN.2018090942.
- [21] Besiroglu H, Ozbek E. Association between blood lipid profile and urolithiasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Urol*, 2019, 26(1): 7–17. doi: 10.1111/iju.13781.
- [22] 肖亮, 张庆卫, 郭伟, 等. 血脂水平对患者输尿管结石发病影响的研究 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2019, 8(4): 276–9. doi: 10.19558/j.cnki.10-1020/r.2019.04.013.
- [22] Xiao L, Zhang Q W, Guo W, et al. Study on the influence of blood lipid level on the incidence of ureteral calculi patients [J]. *J Minim Invasive Urol*, 2019, 8(4): 276–9. doi: 10.19558/j.cnki.10-1020/r.2019.04.013.
- [23] 叶文玲, 樊晓红, 马杰, 等. 低密度脂蛋白与不同性别肾结石的关系 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(7): 517–23. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.07.006.
- [23] Ye W L, Fan X H, Ma J, et al. Relationship of low-density lipoprotein and nephrolithiasis in different genders [J]. *Chin J Nephrol*, 2017, 33(7): 517–23. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.07.006.
- [24] Liu C J, Huang H S. Statins significantly alter urinary stone-related urine biochemistry in calcium kidney stone patients with dyslipidemia [J]. *Int J Urol*, 2020, 27(10): 839–44. doi: 10.1111/iju.14312.
- [25] Chao C T, Wang J, Huang J W, et al. Frailty predicts a higher risk of incident urolithiasis in 525 368 patients with diabetes mellitus: a population-based study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000755. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000755.
- [26] Prasanchaimontri P, Monga M. Predictive factors for kidney stone recurrence in type 2 diabetes mellitus [J]. *Urology*, 2020, 143: 85–90. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.067.
- [27] Shen S, Wei J, Kang W, et al. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 491. doi: 10.1186/s12967-023-04356-4.
- [28] Chen L, Zhang J, Shen K, et al. Kidney stones are associated with metabolic syndrome in a health screening population: a cross-sectional study [J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(6): 967–76. doi: 10.21037/tau-23-51.
- [29] 张翠兰, 苏佩琼, 黎宝仁, 等. 老年高尿酸血症或痛风患者肾结石筛查及其与血清 NALP3、sICAM-1、ET-1 的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(18): 4415–8. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.18.007.
- [29] Zhang C L, Su P Q, Li B R, et al. Kidney calculi screening in elderly patients with hyperuricemia or gout and its correlation with serum NALP3, sICAM-1 and ET-1 [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(18): 4415–8. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.18.007.
- [30] Adomako E, Moe O W. Uric acid and urate in urolithiasis: the innocent bystander, instigator, and perpetrator [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(6): 564–73. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.12.003.
- [31] Chang C K, Chang C C, Wu V C, et al. The relationship between renal stones and primary aldosteronism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 828839. doi: 10.3389/fendo.2022.828839.
- [32] 曹旭, 朱显军, 杨艳, 等. 原发性醛固酮增多症合并无症状肾结石/肾钙沉着症的特征及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(21): 2635–9, 2645. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0232.
- [32] Cao X, Zhu X J, Yang Y, et al. Clinical features and associated factors of asymptomatic nephrolithiasis/nephrocalcinosis in primary aldosteronism [J]. *Chin Gen Pract*, 2022, 25(21): 2635–9,

2645. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0232.
- [33] Kang V J, Lee B C, Huang J Z, et al. Aldosterone-producing adenoma is associated with urolithiasis in primary aldosteronism[J]. *Endocr Connect*, 2023, 12(9): e230056. doi: 10.1530/EC-23-0056.
- [34] Brown J M, Vaidya A. Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(3): 193-201. doi: 10.1097/MED.0000000000000062.
- [35] 江 兰. 某三甲医院老年科老年患者泌尿系结石发生率与骨质疏松的关系分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(96): 185-6, 188. doi: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.96.066.
- [35] Jiang L. Analysis of the relationship between the incidence of urinary calculi and osteoporosis in elderly patients in geriatrics department of a 3A hospital[J]. *World Latest Med Inf*, 2021, 21(96): 185-6, 188. doi: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.96.066.
- [36] 张任秋月, 冯正平. 尿石症与骨质疏松相关性的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5): 771-6. doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.05.030.
- [36] Zhang R Q Y, Feng Z P. Research progress of the relationship between urinary Calculus and osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(5): 771-6. doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.05.030.
- [37] Kim S Y, Chung J, Park D S, et al. The reciprocal relationship between osteoporosis and renal stones[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6614. doi: 10.3390/jcm11226614.
- [38] Ganesan C, Thomas I C, Romero R, et al. Osteoporosis, fractures, and bone mineral density screening in veterans with kidney stone disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(5): 872-8. doi: 10.1002/jbmr.4260.
- [39] Rendina D, De Filippo G, Iannuzzo G, et al. Idiopathic osteoporosis and nephrolithiasis: two sides of the same coin? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8183. doi: 10.3390/ijms21218183.

Research progress on the correlation between metabolic disorder diseases and kidney stones

He Zhengqi¹, Chen Xiaolong², Wang Qing², Jiang Kehua², Sun Fa^{1 2}

(¹ Zunyi Medical University, Zunyi 563006;

² Dept of Urology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002)

Abstract Kidney stones are common and frequently occurring diseases in urology. In recent years, the incidence of urinary stones has increased year by year, affecting people's quality of life and aggravating the social and economic burden. The occurrence and development of kidney stones are closely related to metabolic factors. This review mainly conducts a systematic overview of the research on the relationship between electrolyte metabolism abnormalities, dyslipidemias and other metabolic disorder diseases and kidney stones in recent years. By exploring the relationship between various metabolic disorder diseases and kidney stones, this review provides reference for exploring the occurrence and development of kidney stones from the perspective of metabolism.

Key words kidney stone; electrolyte metabolism abnormalities; dyslipidemias; primary aldosteronism; osteoporosis

Fund programs National Natural Science Foundation of China(Nos. 82260156, 82060136); Guizhou Provincial Clinical Research Center for Urological Diseases (Qiankehe Platform Talent (2019) No. 5405)

Corresponding author Sun Fa, E-mail: sfgmc@sina.com