

niomaxillofac Surg, 2007, 35(4/5): 218-221.

- [21] Vnen P, Nurmi JT, Lappalainen R, et al. Fixation properties of a biodegradable "free-form" osteosynthesis plate with screws with cut-off screw heads: biomechanical evaluation over 26 weeks[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107(4): 462-428.

- [22] Ahmad J, Raikin SM, Pour AE, et al. Bioabsorbable screw fixation of the syndesmosis in unstable ankle injuries[J]. Foot Ankle Int, 2009, 30(2): 99-105.

(收稿日期: 2010-10-29 修回日期: 2011-04-25)

· 综 述 ·

## 尿路结石症发病危险因素的研究进展

高艳芳 综述, 郭 有 审校

(赣南医学院预防医学系, 江西赣州 341000)

**关键词:** 尿路结石; 危险因素; 遗传

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 18. 036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)18-1847-03

尿路结石症(urinary stone disease, USD)是一种世界范围的常见病和多发病,以肾结石最为常见,迄今为止,病因不明。目前普遍认为尿路结石症是由多种因素造成的,与自然环境、社会生活条件、营养状况、泌尿系统自身疾患以及种族遗传因素等有关。现将泌尿系统结石的发病危险因素的研究近况作一综述,为人群预防提供依据。

### 1 尿路结石症的遗传因素

**1.1 家族聚集性** 大量研究表明遗传因素是尿路结石症的危险因素,在单因素分析中,有家族史人群中尿路结石症发病风险高于无家族史人群,具有家族聚集性。尿路结石症患者的一、二级亲属患尿路结石症的危险明显增高<sup>[1]</sup>。

**1.2 遗传多态性** 研究表明,维生素 D 受体基因多态性的等位基因会影响骨代谢与钙代谢,维生素 D 受体活性的增强与小鼠遗传性高钙尿症的尿结石形成密切相关<sup>[2]</sup>。研究发现,对照组与结石组比较,水生栖热菌 *Thermus Aquaticus* (Taq)-I 的 Tt 和 tt 基因多态性差异有统计学意义,尤其等位基因 t 可使结石形成危险性增加 5.2 倍, Tt 和 tt 基因型患者的尿钙水平也比 TT 型高,因此,认为维生素 D 基因多态性可能是结石严重程度以及可能复发的决定因素<sup>[3]</sup>。丙氨酸-乙醛酸转氨酶缺陷表现为先天性乙醛酸代谢缺陷,可导致原发性高草酸尿症 I 型(primary hyperoxaluria type 1, PH1),经证实这是由于染色体 2q37.3 位点上 AGXT 基因突变所造成,其纯合子 Phei52Ile 或 Gly70Arg 突变可使尿草酸排泄降低,从而增加草酸钙的形成,导致结石形成<sup>[4]</sup>。有学者指出,降钙素基因多态性的分布在肾结石患儿与正常儿童之间有显著差异,降钙素受体基因 1377 多态性位点 C/T 单核苷酸多态性对尿路结石症发病有重要作用,等位基因 T 和 TT 基因型分布频率高于对照组,因此,降钙素受体 Alu-I 基因多态性可能作为筛选和预测肾结石的一个指标<sup>[5]</sup>。此外,钙敏感受体基因可调节细胞外钙离子的敏感性,通过抑制甲状旁腺素的分泌,抑制尿钙在肾小管的重吸收,从而增加尿钙排泄,更易导致高钙尿<sup>[6]</sup>。骨桥蛋白基因也参与尿路结石症的发病。Gao 等<sup>[7]</sup>发现结石患者中,位于核苷酸序列 9402 的基因型明显高于对照组,认为位于骨桥蛋白基因 9402 的多态性与尿路结石症有相关性,并且具有 A 等位基因的个体比具有 G 等位基因的个体更易患尿路结石症。

### 2 尿路结石症的饮食因素

**2.1 饮水量及饮水类型** 饮水量的多少对结石的形成起着非常重要的作用,饮水不足使尿液浓缩形成高渗尿与尿结石的形

成有密切关系;随着饮水量增加,尿量增加,尿液中能够形成结石的物质被稀释,使其不易结晶沉淀而聚集成结石,但此时结石形成的抑制物同时也被稀释<sup>[8]</sup>。不同饮料由于其中所含的成分不同,对尿结石的影响也不同,脱脂牛奶、咖啡、酒及啤酒是尿路结石症的保护因素,其机制可能为酒精、咖啡因抑制了远端肾小管的抗利尿激素的活性,导致尿量增加,避免尿液浓缩,从而减少尿结石的形成;而脱脂牛奶可影响钙的吸收,也使尿路结石症减少。

**2.2 高蛋白饮食** 动物蛋白质对结石的形成具有促进作用,可能与某些氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸代谢的产物使尿中钙、草酸盐和尿酸的排泄增加,使枸橼酸盐的含量减少,尿中 pH 值降低,增加了形成含钙结石或尿酸结石的风险。而富含蛋氨酸或其他含硫氨基酸的蛋白质引起高尿酸尿症的作用更为明显,因为钙与尿酸形成络合物,影响钙在肾小管的吸收而形成高钙尿。同时,高尿酸尿液形成尿酸结晶后,可吸附谷氨酸和其他有机物,促进草酸钙结晶不断沉积,增加草酸钙结石形成的危险性<sup>[9]</sup>。

**2.3 高脂饮食** 有研究认为,结石形成与细胞损伤有关<sup>[10]</sup>。高脂饮食导致高脂血症,高脂血症可通过抑制硬脂酰辅酶 A 脱氢酶的代谢过程,刺激机体产生棕色脂肪变性、胰岛素抵抗等,使机体产生炎症反应<sup>[11]</sup>。肾脏或全身的局部炎症反应导致血浆血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显增高<sup>[12]</sup>,且与受累血管的数量呈正相关。VEGF 促进钙化的肾乳头周围的炎症反应,产生细胞因子、骨桥蛋白等炎症介质,参与肾脏细胞损伤,因此,肾脏疾病与结石的发生关系密切<sup>[13]</sup>。

**2.4 高嘌呤膳食** 嘌呤核酸在体内代谢可产生尿酸,而尿酸主要经肾脏排泄,导致尿液中尿酸的升高,易形成尿酸结石,且能增加内生性草酸生成,从而使肾结石形成的危险性增加。海上作业的渔民由于长期食用鱼、虾等高嘌呤食物,其肾结石的患病率明显高于同地区的岸上居住人群。另外,对肾结石与膳食因素的横断面调查也发现高嘌呤膳食是肾结石的危险因素<sup>[14]</sup>。此外,饮食口味偏咸,嗜好卤味、腌制品及甜食等饮食习惯也是泌尿系统发生结石的危险因素<sup>[15]</sup>。

**2.5 矿物质摄入** 饮食中钙含量高的人比钙含量低的人肾结石发病率约低 34%<sup>[16]</sup>。这是由于钙摄入量较少时,肠道对草酸的吸收增加,导致尿液中草酸增加,与尿钙形成结石。尿液中的草酸盐有少量的增加,就能显著增加尿液中草酸钙结石形

成。摄入高盐饮食者与对照组比较,泌尿系统结石的发生率明显增加,且与钠盐的摄入量呈正比<sup>[17]</sup>。随着钠盐的摄入增加,尿钙的排泄量也会逐渐增加,从而增加尿路结石症发生的可能。饮食中钠盐增加会影响钙盐代谢,尤其会影响甲状旁腺激素与游离钙离子的代谢,进而增加结石发生的风险<sup>[18]</sup>。研究表明,高镁饲料使大鼠尿钙的排泄量明显增加,使钙在体内的滞留率显著下降<sup>[19]</sup>。Kulaksizoglu 等<sup>[20]</sup>研究尿液中草酸钙结晶晶体形成的相关因素,发现镁离子可以抑制草酸钙结晶晶体的聚集。Atakan 等<sup>[21]</sup>对尿路结石症的流行病学进行调查表明,结石患者血清镁离子浓度低于正常对照组。镁离子不足可使泌尿系统中钙的沉积增加,同时,镁的缺乏使其竞争作用下降,泌尿系统中大量的盐络合物沉积,导致结石形成,因此,镁可以通过减少肠内草酸的吸收,增加草酸钙和磷酸钙的可溶性,镁还抑制草酸钙和磷酸钙结晶的聚集,进而减少尿中草酸的排泄,降低尿路结石症的形成。

**2.6 维生素摄入** 饮食中维生素 C 对尿酸及尿路结石的形成具有双重作用。试验表明,一方面大剂量摄入维生素 C 可促进大鼠尿液中的草酸和尿酸排泄,使其与尿液中的钙结合,降低游离钙离子的浓度,减少草酸钙结晶的形成,是尿路结石症发生的保护性因素<sup>[13]</sup>;而另一方面,有学者认为 25%~30% 的尿液草酸是饮食中维生素 C 的代谢产物,维生素 C 的摄入过量会增加人类患高草酸尿症和肾结石的风险<sup>[22]</sup>。维生素 B<sub>6</sub> 作为必需的辅酶在草酸代谢过程中发挥重要的作用,维生素 B<sub>6</sub> 可提高尿液枸橼酸的水平,维持尿液的稳定性,使内源性草酸的排泄减少,抑制尿路结石的形成<sup>[23]</sup>。饮食中缺乏维生素 B<sub>6</sub>,尿液中的草酸排泄就会增加,从而增加草酸结晶的形成,高草酸尿可诱发氧自由基的产生,造成肾小管过氧化损伤,从而导致草酸钙结晶的沉积。维生素 E 则可预防过氧化损伤,恢复肾组织的抗氧化机制和谷胱甘肽氧化还原系统平衡。有研究发现,采用维生素 E 治疗动物结石,肾组织的结晶沉积的程度随着维生素 E 剂量增加而逐渐减少<sup>[24]</sup>。维生素 K 具有抗结石形成的作用,其机制可能在于维生素 K 增加尿液中抑制物的浓度,从而阻碍结石的成核过程。

### 3 尿路结石症的人口学因素

**3.1 性别** 尿路结石症的发病以男性多见,可能与性激素有关,睾酮水平升高,可增加肝脏内生草酸。雄激素能增加血清草酸水平、尿草酸排泄以及草酸钙结晶在泌尿系统的沉积,而雌激素却与之相反<sup>[25]</sup>。

**3.2 年龄** 研究发现尿蛋白的日排泄量与年龄呈反比,指出年龄是尿路结石症的重要影响因素,<20 岁的男性,尿液中含有抑制尿路结石结晶沉积的强抑制物;绝经期女性尿液中钙的排泄增多,可增加尿路结石症的发生<sup>[26]</sup>。内源性胰岛素三分子缩合抑制物是尿路结石结晶沉积的强抑制物,儿童的内源性胰岛素三分子缩合抑制物明显增高,是其他年龄的 2~7 倍,而女性不同年龄的内源性胰岛素三分子缩合抑制物无差异,男性在进入成年期后内源性胰岛素三分子缩合抑制物下降,即进入“结石形成年龄期”,尿路结石症发病率与内源性胰岛素三分子缩合抑制物的表达变化相平行<sup>[27]</sup>。

**3.3 超体质量及肥胖** 体质量指数是世界卫生组织(WHO)推荐的国际统一使用的肥胖分型标准。体质量指数的增加是尿路结石症发生的危险因素,这是因为随着体质量指数的增加,增加男性人群尿液中钠、草酸钙水平,降低尿液 pH 值;而在女性人群,使尿液中钠、肌酐及磷酸盐水平增加,使柠檬酸与硫酸盐水平降低<sup>[28]</sup>,当体质量指数超过 30,尿路结石症的发病

的发生率将明显增加<sup>[29]</sup>。

综上所述,遗传因素、饮食因素及人口学因素是尿路结石症发生的主要影响因素,文化水平、经济收入及精神压力等也会对尿路结石症的发病产生一定影响。因此,尿路结石症是多种因素相互作用的结果,需对其进行综合防治。

### 参考文献:

- [1] Edvardsson VO, Palsson R, Indridason OS, et al. Familiality of kidney stone disease in Iceland[J]. Scand J Urol Nephrol, 2009, 43(5): 420-424.
- [2] Ferreira LG, Pereira AC, Heilberg IP. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor gene polymorphisms in hypercalciuric stone-forming patients [J]. Nephron Clin Pract, 2010, 114(2): 135-144.
- [3] Nishijima S, Sugaya K, Naito A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with urolithiasis[J]. J Urol, 2002, 167(5): 2188-2191.
- [4] van Woerden CS, Groothof JW, Wanders RJ, et al. From gene to disease; primary hyperoxaluria type I caused by mutations in the AGXT gene[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2006, 150(30): 1669-1672.
- [5] Bid HK, Chaudhary H, Mittal RD. Association of vitamin-D and calcitonin receptor gene polymorphism in paediatric nephrolithiasis[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(6): 773-776.
- [6] 杨奕, 王少刚, 叶章群, 等. 钙敏感受体基因第 7 外显子单核苷酸多态性与特发性高钙尿症的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(5): 588-590.
- [7] Gao B, Yasui T, Okada A, et al. A polymorphism of the osteopontin gene is related to urinary calcium stones[J]. J Urol, 2005, 174(4 Pt 1): 1472-1476.
- [8] 何妮妮, 陈香美, 徐光辉, 等. 尿路结石症患者危险因素的病例对照研究[J]. 重庆医学, 2003, 32(6): 659-660.
- [9] Scales CD Jr, Chandrashekar AS, Robinson MR, et al. Stone forming risk factors in patients with type Ia glyco-gen storage disease[J]. J Urol, 2010, 183(3): 1022-1025.
- [10] Escobar C, Byer KJ, Khaskheli H, et al. Apatite induced renal epithelial injury: insight into the pathogenesis of kidney stones[J]. J Urol, 2008, 180(1): 379-387.
- [11] Brown JM, Chung S, Sawyer JK, et al. Inhibition of stearoyl-coenzyme A desaturase 1 dissociates insulin resistance and obesity from atherosclerosis [J]. Circulation, 2008, 118(14): 1467-1475.
- [12] Kitamoto Y, Nakamura E, Kudo S, et al. Thrombin in synovial fluid as a marker of synovial inflammation; a definite measurement by ELISA and correlation with VEGF[J]. Clin Chim Acta, 2008, 398(1/2): 159-160.
- [13] Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, et al. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(1): 61-68.
- [14] Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Pinnock D, et al. Risk factors for renal calcium stone formation in South African and European young adults[J]. Arch Ital Urol Androl,

2009,81(3):171-174.

[15] Sinha T, Karan SC, Kotwal A. Increased urinary uric acid excretion; a finding in Indian stone formers[J]. Urol Res, 2010,38(1):17-20.

[16] Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers; a 3-mo randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2010,91(3):565-570.

[17] Lojanapiwat B, Kochakam W, Suparatchatpan N, et al. Effectiveness of low-dose and standard-dose tamsulosin in the treatment of distal ureteric stones; a randomized controlled study[J]. J Int Med Res, 2008,36(3):529-536.

[18] Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, et al. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010,21(2):284-289.

[19] 鲍善芬, 赵霖, 丛涛, 等. 膳食缺镁对大鼠肾钙沉积的作用[J]. 军医进修学院学报, 2004,25(5):357-359.

[20] Kulaksizoglu S, Sofikerim M, Cevik C. Impact of various modifiers on calcium oxalate crystallization [J]. Int J Urol, 2007,14(3):214-218.

[21] Atakan IH, Kaplan M, Seren G, et al. Serum, urinary and stone zinc, iron, magnesium and copper levels in idiopathic calcium oxalate stone patients [J]. Int Urol Nephrol, 2007,39(2):351-356.

[22] 叶章群. 泌尿系结石成因及防治新进展[J]. 现代实用医学, 2007,19(4):258-261.

[23] 王跃春, 王子栋. 维生素 K、D、C 和 B<sub>6</sub> 对泌尿系草酸钙结

石的影响(讲座)[J]. 暨南大学学报:医学版, 2003,24(2):54-57.

[24] 张保, 陈一戎, 王志平, 等. 维生素 E 对大鼠肾结石模型体内活性氧及成石的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002,18(10):1292-1293.

[25] Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, et al. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults; objective determination using low dose noncontrast computerized tomography[J]. J Urol, 2010,183(3):1017-1021.

[26] Berqslund KJ, Kinder JM, Asplin JR, et al. Influence of gender and age on calcium oxalate crystal growth inhibition by urine from relatives of stone forming patients[J]. J Urol, 2002,167(6):2372-2376.

[27] Ricchiuti V, Hartke DM, Yang LZ, et al. Levels of urinary inter-alpha-trypsin inhibitor trimer as a function of age and sex--hormone status in males and females not forming stones[J]. BJU Int, 2002,90(6):513-517.

[28] Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis[J]. Urology, 2010,75(6):1289-1293.

[29] Semins MJ, Shore AD, Makary MA, et al. The association of increasing body mass index and kidney stone disease [J]. J Urol, 2010,183(2):571-575.

(收稿日期:2010-12-26 修回日期:2011-03-31)

· 综 述 ·

## 垂体腺瘤侵袭性相关因子的研究进展

敖红敏<sup>1</sup>综述, 张 剑<sup>2△</sup>审校

(1. 江西省新余市人民医院耳鼻咽喉-头颈外科 338025; 2. 南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科, 江西南昌 330006)

**关键词:** 垂体肿瘤; 肿瘤浸润; 细胞因子类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.037

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2011)18-1849-03

垂体腺瘤是神经-内分泌系统的常见疾病, 发病率约为 1/10 万, 生前无任何表现, 尸检时才发现有垂体腺瘤者并非少见, 尸检发现率约为 11%; 垂体腺瘤发病率约占颅内肿瘤的 10%~15%。垂体腺瘤分侵袭性和非侵袭性两种, 非侵袭性垂体腺瘤为良性肿瘤; 侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenomas, IPA)的生物活性介于良性和恶性之间, 因其具有恶性肿瘤的某些特性, 易向周围侵袭性生长, 且临床演变急剧, 易复发, 治疗困难而倍受关注。除催乳素瘤一般首先采用药物如溴隐亭治疗外, 所有垂体腺瘤, 尤其是大腺瘤和功能性肿瘤均宜考虑手术治疗。垂体腺瘤的发病机制尚不完全清楚, 国内外诸多学者对它进行了大量的研究, 许多研究表明垂体腺瘤的发生、发展和侵袭与众多相关因子的异常表达有关。本文就垂体腺瘤侵袭性相关因子的研究进展作一综述。

### 1 癌基因相关因子

癌基因是一类在生物界普遍存在的保守基因, 对生物的正

常生长、发育起调节作用。癌基因及其蛋白的异常表达与肿瘤的发生、发展、浸润及转移等生物学过程有密切关系。研究证实 IPA 也有多种癌基因的表达<sup>[1]</sup>。

**1.1** P21 p21 家族包括 p21、p27 及 p57 基因系列。P21 蛋白为原癌基因 Ras 的编码产物, 是一种与 G 蛋白结构相关的相对分子质量为 21×10<sup>3</sup> 的蛋白质, 具有三磷酸鸟苷酶活性。Neto 等<sup>[2]</sup>证实 P21 在 IPA 中呈明显的高表达, Ras 基因突变和激活与 IPA 的发生密切相关, 认为 Ras 基因突变可能是肿瘤高侵袭性的一个标志。

**1.2** P62 C-myc 基因位于 8q24, 编码结合蛋白 P62, 与 DNA 复制的启动及细胞增殖的控制有关。有研究证实垂体腺瘤中有 P62 蛋白表达, 其表达水平高低反映了垂体腺瘤侵袭程度的高低, 表达高者, 细胞增殖活跃, 因此, P62 蛋白在垂体腺瘤中的表达水平可能作为预测垂体腺瘤生物学行为的一个指标<sup>[3]</sup>。

△ 通讯作者, Tel:13979161288; E-mail: zhangjian115123@hotmail.com.