



# 尿酸结石药物诊疗进展

丁政

(暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518000)

**摘要:** 尿酸结石在我国泌尿系结石成分组成中占第3位, 随着代谢综合症的发病率上升, 人们患尿酸结石的发病率也在逐年增长; 药物溶石是尿酸结石的首选治疗, 通过双能CT或者在常规CT中CT值与结石密度结合的方法诊断尿酸结石, 在枸橼酸氢钾钠等药物治疗下, 大部分纯尿酸结石可以获得理想的效果达到完全清除的效果, 对于含尿酸的混合型结石, 三明治治疗法也可以减少单纯操作性手术的时间及潜在损害。合理的膳食在尿酸结石的预防中也有重要作用。

**关键词:** 泌尿系结石; 尿酸结石; 枸橼酸氢钾钠

**中图分类号:** R692.4

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.001.008

**本文引用格式:** 丁政.尿酸结石药物诊疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(001):38-42.

## Advances in the Pharmacological Management of Uric Acid Stones

DING Zheng

(The Second School of Clinical Medicine, Jinan University, Shenzhen Guangdong 518000)

**ABSTRACT:** Uric acid stones occupy the 3rd place in the composition of urinary stones in China, and with the rising incidence of metabolic syndrome, the incidence of people suffering from uric acid stones is also increasing year by year; pharmacological lithotripsy is the treatment of choice for uric acid stones, which are diagnosed by dual energy CT or by combining CT values with stone density in conventional CT. With pharmacological treatment such as sodium potassium hydrogen citrate, most pure uric acid stones can be treated with satisfactory results to achieve complete clearance. For mixed stones containing uric acid, sandwich therapy can also reduce the time and potential damage of purely operative surgery. A proper diet also plays an important role in the prevention of uric acid stones.

**KEYWORDS:** urolithiasis; uric acid stones; sodium potassium hydrogen citrate

## 0 引言

尿石症是泌尿外科常见的疾病, 近期的调查发现我国肾结石的总体发病率约为6.5%, 发病率不断增长<sup>[1]</sup>。在我国泌尿系结石成分组成中尿酸成分占第3位, 占比12.4%。其中所有泌尿系结石的11.1%左右为单纯尿酸结石, 男性患者比例较高, 达12.8%<sup>[2]</sup>。并且随着社会经济的发展、高蛋白饮食增多, 代谢性疾病的发病率上升, 人们患尿酸结石的发病率也在逐年增长。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是指针对心血管疾病和2型糖尿病的风险因素来界定的, 包括糖耐量异常、血压升高、血脂异常和中央型肥胖<sup>[3]</sup>。泌尿系结石也属于代谢性疾病, 其增长的发病率与MS发病率增加相平

行<sup>[4]</sup>。本研究对国内外药物治疗尿酸结石的临床研究进行综述, 为临床提供决策参考。

## 1 尿酸结石的成因

尿酸结石的成因: 尿酸结石的形成是一个复杂的过程, 有多种因素的影响, 高尿酸血症、低尿pH值、尿量减少是三个主要因素。高尿酸血症是指尿中尿酸超过600mg/d。引起高尿酸血症最常见原因为嘌呤摄入过多。高尿酸水平也与高蛋白饮食、化疗期间的分解代谢状态或治疗痛风性关节炎的治疗用药有关<sup>[5]</sup>。低尿pH值是导致尿酸结石形成的最重要因素, 正常人尿pH参考范围5-7, 尿酸是一种弱有机酸, 酸度系数pKa值为5.75, 溶液中尿酸当尿

pH持续小于5.5时,尿酸大多呈非解离性质,溶解度下降,尿酸盐结晶开始析出。对于尿量,尿酸结石是所有结石中受气温和饮水量影响最大的结石<sup>[6]</sup>。尿量的减少可以使尿酸浓度升高以及尿pH下降。

自然及社会经济因素也在尿酸结石的成因中占有一定比重;一方面随着经济社会的发展,人们摄入的蛋白尤其是动物性蛋白的增加;另一方面是经济社会的发展所伴随的气候改变,Yanxin Wang等人<sup>[7]</sup>利用WofE方法定量评价了相关地质气候因子在结石发生中的相对重要性:气温38%,水化学25%,磷矿20%,碳酸盐岩17%。结果显示气候变化对全球结石发生风险的影响比地理因素更显著。

## 2 尿酸结石治疗现状

### 2.1 尿酸结石诊断

结石的治疗与结石的负荷、位置、成分息息相关。尿酸结石也不例外,但是对于尿酸结石尤其是纯尿酸结石,药物溶石是安全有效的治疗方法。使用药物溶石的前提是确定结石为尿酸结石,而确定尿酸结石的方法除了结石取出后红外线结石分析,治疗前预测尿酸结石至关重要。目前KUB不显示,CT可以显示的结石可以作为预测阴性结石即尿酸结石的参考之一。结石CT值、平密度是否均匀在鉴别尿酸结石与非尿酸结石具有较高价值,刘欢等人<sup>[8]</sup>纳入尿酸结石50例,非尿酸结石60例患者,采用常规CT扫描结石,发现CT值在尿酸结石与非尿酸结石中差异有统计学意义( $P<0.01$ ),同时结石密度是否均匀差异也具有统计学意义( $P<0.05$ ),当以CT值730HU为阈值时,诊断尿酸结石的阳性预测值为83.9%,阴性预测值为94.4%,准确度80.1%。以结石CT值730HU为阈值且结石密度均匀为诊断标准来预测尿酸结石时,其特异度100%,阳性预测值100%。当结石CT值与结石密度是否均匀结合考虑

时,诊断尿酸结石的特异度、阳性预测值明显增高。

除了CT值这一常规指标,双能量CT在鉴别尿酸结石与非尿酸结石显示出了更准确的特点。Bonatti<sup>[9]</sup>等人回顾性研究30例尿石症患者,通过低剂量120kV扫描,然后100/Sn140kV双能量扫描CT检查。根据120 kV下的衰减值和以100/Sn140 kV的衰减比将结石成分分为尿酸、胱氨酸或草酸钙、磷酸盐,并与红外光谱分析进行比较。30例患者共检出50颗结石。单能量SECT正确评估了52%的病例的结石成分,双能量DECT正确率为90%。区分尿酸结石和非尿酸结石的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为:SECT为0.94、0.72、0.64和0.96,DECT为1.00、0.94、1.00和0.96。DECT在体内肾结石诊断方面明显优于SECT。Trevor A. McGrath<sup>[10]</sup>等人的一项系统回顾与meta分析,纳入21项研究(1105例患者,1442颗结石),纳入研究的尿石症患者行DECT检查,以结石分析为参考标准,结果显示meta回归显示测试准确性差异无统计学意义。DECT是诊断体内尿酸结石的一种准确的替代检测方法,可在诊断路径中替代结石分析。

### 2.2 尿酸结石治疗

根据上述方法诊断为尿酸结石,而下一步如何治疗,结石的负荷(直径)是必须要考虑的。尿酸性结石的治疗可以通过改变生活方式、减少尿酸排泄和尿碱化来实现。后者是最重要的。在欧洲泌尿外科学会(EAU)指南中,直径>2cm的大负荷肾结石的治疗首选经皮肾镜取石术<sup>[11]</sup>。但手术风险较高,术后患者需面临出血、感染等并发症的风险,并且费用高。如果使尿液碱化,其他操作如体外碎石或是手术治疗的重要性肯定会降低。因此应用药物碱化尿液治疗尿酸结石,已经逐渐被广大泌尿外科医生所接受<sup>[12]</sup>。而尿液碱化的金标准是pH值达到6-6.5左右。

对于尿酸结石的药物治,目前有许多不

同的药品已被用来使尿液碱化，增加尿酸的溶解性。有枸橼酸盐、碳酸氢盐、碳酸酐酶抑制剂（如乙酰唑胺）等<sup>[13]</sup>。

（1）碳酸氢钠，优点是价格便宜，而且一般耐受性良好。缺点是增加了钠和液体负荷，这对充血性心力衰竭、肝硬化或高血压患者是有害的。同时，钠负荷也可能通过增加尿中钙和钠的排泄而促进草酸钙结石的形成。

（2）枸橼酸钾，迄今为止被认为是尿酸结石溶解和预防的一线治疗。枸橼酸钾进入体内后经过氧化作用，产生碱性负荷，从而使尿pH增高，同时增加尿中的枸橼酸盐，可以起到防止尿酸结石及草酸结石的作用。但应避免尿pH高于7，过高的尿pH会增加磷酸钙结石的形成风险。虽然枸橼酸钾含有钾，但是其很少会引起高钾血症，但也禁用于肾功能不全和高钾血症的患者。Gridley等<sup>[14]</sup>报道了24例应用枸橼酸钾治疗的尿酸结石患者，其中14例结石完全溶解，7例结石部分溶解，3例因不耐受停止治疗。在部分溶解的患者中结石负担平均减轻68%。Simone Brardi等<sup>[15]</sup>人通过一项50例的前瞻性随机对照研究评价枸橼酸钾与茅草提取物（*Agropyrum repens*）联合治疗肾结石的疗效。研究显示联合治疗组结石总数、大负荷结石的直径、尿酸排泄量均显著降低，其差异有统计学意义。这项前瞻性随机研究证明了枸橼酸钾和茅草提取物（*Agropyrum repens*）联合治疗方案比单用枸橼酸钾在减少尿路结石的数量和大小上更有优势。

（3）枸橼酸氢钾钠，枸橼酸氢钾钠具有良好的配比，不良反应较少，不易引起电解质紊乱，在临床上较枸橼酸钾应用比较广泛。Salem<sup>[16]</sup>等人通过一项139例前瞻性研究，对CT值<600HU、结石长径5-30mm的患者采用枸橼酸氢钾钠溶石治疗，取得了64.8%的总有效率。枸橼酸氢钾钠对大负荷肾尿酸结石具有较好的治疗效果。谢林国等<sup>[17]</sup>人的一项回顾性研究枸橼酸氢钾钠治疗的6例大负荷肾尿酸结

石（长径>4cm）患者的临床资料，6例均予口服枸橼酸氢钾钠颗粒治疗，治疗2.5-8.0个月，结石平均长径缩短3.2（1.4-5.9）cm，其中2例结石基本消失。El-Gamal Osama等<sup>[18]</sup>人的一项191例前瞻性的双盲随机对照试验，评价对于5-11mm的输尿管尿酸结石使用枸橼酸氢钾钠、坦索罗辛及两者联合治疗的疗效，结果显示联合治疗的清石率达到84.8%而单药治疗的清石率最高68.8%。由于枸橼酸氢钾钠患者耐受性好，不良反应小，因此其在治疗儿童X线阴性结石的应用也较广泛。Elderwy等<sup>[19]</sup>在治疗儿童X线阴性结石的一项前瞻性研究发现，口服枸橼酸氢钾钠治疗的清石率与体外冲击波碎石治疗的清石率相比较，药物溶石治疗为72.9%，体外冲击波碎石为82.1%，两者之间的差异无统计学意义。而在一项枸橼酸氢钾钠药物溶石和体外冲击波碎石联合治疗儿童X线阴性结石的报道中，其结石的清石率达到了100%<sup>[20]</sup>。

除了上述三种药物，各种柑橘类饮品由于其柠檬酸含量而具有使尿液碱化作用，但是它们对结石形成的影响尚未被阐明<sup>[21]</sup>。

另一药物治疗方向可以是降低尿酸。从尿酸的来源及代谢可知，黄嘌呤氧化酶是体内生成尿酸的关键酶，别嘌呤醇和非布司他都是黄嘌呤氧化酶抑制剂，它们能显著降低高尿酸血症和高尿酸尿。别嘌呤醇可以通过影响嘌呤代谢降低尿酸水平，而非影响嘌呤的合成水平。非布司他，被证明在降低血清尿酸、尿尿酸方面比别嘌呤醇更有效<sup>[22]</sup>。另一方面非布司在肝脏代谢，可以安全地用于肾功能损害患者，在安全性上与更有优势<sup>[23]</sup>。

（4）三明治疗法，以上药物治疗的尿酸结石多是以纯尿酸结石为主，在临床工作中，混合尿酸结石也占有相当的比例。部分含有钙盐沉积的尿酸结石为主要成分的结石为混合型尿酸结石。单纯采用药物溶石治疗等方法并不能彻底消除结石。因此在药物溶石基础上，适当的外科治疗措施能发挥较大作用。林谦等<sup>[24]</sup>



人采用三明治疗法治疗混合尿酸结石，具体步骤：（1）行输尿管支架置入，同时处理合并的输尿管结石并扩张输尿管。随后予友来特溶石治疗1个月，期间监测尿pH值；（2）行输尿管软镜碎石取石；取部分结石（分别取结石核心及周边），送检结石成分分析；术后继续友来特溶石；（3）再予友来特溶石1个月，复查CT并取除输尿管支架。所有患者均予非布司他降尿酸治疗。三明治疗法一方面可以避免经皮肾镜碎石带来的出血、肾功能损害等并发症，另一方面对于结石负荷较大的患者，也可以减少输尿管软镜碎石的次数，不仅降低患者的痛苦，也减少了治疗费用。特别是对于肾功能不全、多囊肾以及基础疾病较多、容易有出血倾向的高危患者尤为适合。

除了药物、手术治疗，增加液体摄入、饮食调整、改善生活方式也是防治尿酸结石重要的一环。增加液体摄入，摄入液体种类不局限于水，多项研究显示多喝茶水有助于降低结石发生率，含枸橼酸或碳酸氢钠的苏打水和果汁可显著提高尿液pH值和柠檬酸排泄，降低草酸排泄，发挥预防结石作用<sup>[25]</sup>。而富含糖的苏打水则增加结石患病风险。要注重均衡饮食，多食用蔬菜及含膳食纤维类食品，纤维素成分对预防结石有利，蔬菜中的碱性成分也有助于碱化尿液<sup>[26]</sup>。

众多研究表明代谢综合征患者结石患病风险增加，肾结石患病风险的增加是由尿酸肾结石患病率的上升所驱动的<sup>[27]</sup>。减少代谢综合征的发生可以通过合理饮食、增加运动量、规律作息等，从而进一步降低患尿酸结石的风险。其中合理饮食可以通过7天饮食记录评估患者膳食风险情况，针对每个患者量身定制专业的膳食治疗方案<sup>[28]</sup>。

### 3 总结与展望

代谢综合征发病率逐年增加，与其平行的

尿酸结石在泌尿系结石中发病率也逐年增加，尿酸结石可以通过碱化尿液等药物治疗达到结石负荷降低、痊愈的效果，可以很大程度上减少手术等操作性治疗对患者的潜在损伤，通过双能CT可以诊断尿酸结石，在常规CT中CT值与结石密度结合，也是可以选择的诊断方法。在枸橼酸氢钾钠等药物治疗下，大部分纯尿酸结石可以获得理想的效果达到完全清除的效果，对于含尿酸的混合型结石，三明治疗法也可以减少单纯操作性手术的时间及潜在损伤。对于药物治疗的尿酸结石，定期随访复诊时非常重要的，一方面需考虑患者对药物耐受情况，更重要的是通过定期复诊，监测结石负荷改变情况，及时调整治疗策略。而监测结石负荷情况，直径这一指标显然不够精确，体积似乎是我们监测结石负荷变化更优的选择。但这需要更多的临床数据证实。

#### 引用文献

- [1] 曾国华, 麦赞林, 夏术阶, 等. 中国成年人群尿石症患病率横断面调查[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36: 528-532.
- [2] Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China[J]. BJU international, 2020, 125(6): 801-809.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12: 156-161.
- [4] Wong Y, Cook P, Roderick P, et al. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature[J]. Journal of endourology, 2016, 30(12): 246-253.
- [5] Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review: Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2012, 97(6): 1847-60.
- [6] 周水根, 孙西钊, 叶章群, 等. 尿酸结石的成因与诊治[J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16: 147-149.
- [7] Wang Y, Wang Q, Deng Y, et al. Assessment of the impact of geogenic and climatic factors on global risk of urinary stone disease[J]. The Science of the total environment, 2020, 721: 137769.



- [8] 刘欢,杨学东,石凤祥,等. 常规CT扫描中尿酸结石与非尿酸结石的区别[J].基础医学与临床,2021,41:885-889.
- [9] Bonatti M, Lombardo F, Zamboni GA, et al. Renal stones composition in vivo determination: comparison between 100/Sn140 kV dual-energy CT and 120 kV single-energy CT[J]. Urolithiasis,2017, 45(3):255-261.
- [10] McGrath TA, Frank RA, Schieda N, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography (DECT) to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis[J]. European radiology,2020,30(5):2791-2801.
- [11] Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Guidelines on urolithiasis[J]. Eur Urol,2001,40(4):362-71.
- [12] Yang X, Zhang C, Qi S, et al. Multivariate Analyses of Urinary Calculi Composition: A 13-Year Single-Center Study[J].Journal of clinical laboratory analysis,2016, 30(6):873-879.
- [13] Cicerello E. Cicerello Uric acid nephrolithiasis: An update[J].Urologia,2018, 85 (3): 93.
- [14] Gridley CM, Sourial MW, Lehman A, et al. Medical dissolution therapy for the treatment of uric acid nephrolithiasis[J].World journal of urology,2019, 37(11):2509-2515.
- [15] Brardi S, Imperiali P, Cevenini G, et al. Effects of the association of potassium citrate and agropyrum repens in renal stone treatment: results of a prospective randomized comparison with potassium citrate[J].Archivio italiano di urologia, andrologia:organo ufficiale[di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica,2012,84(2):61-7.
- [16] Salem SM, Sultan MF, Badawy A. Badawy Oral dissolution therapy for renal radiolucent stones, outcome, and factors affecting response: A prospective study[J].Urology annals,2019,11(4):369-373.
- [17] 谢林国,解海杰,杨雄,等. 枸橼酸氢钾钠在大负荷尿酸结石治疗中的应用(附6例报告并文献复习)[J].中华泌尿外科杂志, 2021, 42(1):5.
- [18] El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, et al. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi[J].Urological research,2012, 40(3):219-24.
- [19] Elderwy AA, Kurkar A, Hussein A, et al. Dissolution therapy versus shock wave lithotripsy for radiolucent renal stones in children: a prospective study[J].The Journal of urology, 2014, 191(5 Suppl):1491-5.
- [20] Mokhless IA, Sakr MA, Abdeldaeim HM, et al. Radiolucent renal stones in children: combined use of shock wave lithotripsy and dissolution therapy[J].Urology,2009,73(4):772-5.
- [21] Goodman JW, Asplin JR, Goldfarb DS. Goldfarb Effect of two sports drinks on urinary lithogenicity[J].Urological research,2009,37(1):41-6.
- [22] Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones[J].Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN,2013,8(11):1960-1967.
- [23] Hu AM, Brown JN. Brown Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review[J]. Clinical rheumatology,2020, 39(11):3287-3294.
- [24] 林谦,章庆华,耿志海,等. 三明治疗法治疗混合性尿酸肾结石临床疗效分析[J].现代实用医学,2021,33(1):74-75.
- [25] Kessler T, Hesse A. Hesse Cross-over study of the influence of bicarbonate-rich mineral water on urinary composition in comparison with sodium potassium citrate in healthy male subjects[J].The British journal of nutrition,2000, 84(6):865-71.
- [26] Lin BB, Lin ME, Huang RH, et al. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis[J].BMC nephrology,2020, 21(1):267.
- [27] JBamberger JN, Rosen DC, Khusid JA, et al. The impact of metabolic syndrome components on urinary parameters and risk of stone formation[J]. World journal of urology,2021,39(12):4483-4490.
- [28] Siener R. Nutrition and Kidney Stone Disease[J]. Nutrients,2021,13(6):1917.