

# 肠道与泌尿系统的微生物对肾结石发病机制影响的研究进展

何春燕<sup>1</sup>, 张宁南<sup>2,3</sup>, 杨敏<sup>2,3</sup>, 柳陈坚<sup>1</sup>, 李晓然<sup>1</sup>, 申杰<sup>\*2,3</sup>

1 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500

2 云南省第一人民医院泌尿外科, 云南 昆明 650034

3 昆明理工大学附属医院泌尿外科, 云南 昆明 650034

何春燕, 张宁南, 杨敏, 柳陈坚, 李晓然, 申杰. 肠道与泌尿系统的微生物对肾结石发病机制影响的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(9): 3967-3978

He Chunyan, Zhang Ningnan, Yang Min, Liu Chenjian, Li Xiaoran, Shen Jie. Effect of microorganisms in intestinal tract and urinary system on the pathogenesis of renal calculus: a review[J]. Microbiology China, 2022, 49(9): 3967-3978

**摘要:** 肾结石是成人泌尿系统的常见疾病。它会影响肾脏的生理机能, 还会导致尿路感染从而对人体健康造成一定危害。肾结石周围存在一个多元化的微生物群落, 而肠道微生物和泌尿系统微生物的变化可能引起肾结石的发生与发展。其中双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)与肾结石发生较为密切。本篇综述着重介绍了肠道微生物与泌尿系统微生物在肾结石形成过程中的关联性, 同时也对肾-肠轴概念, 肠道微生物从短链脂肪酸产生、草酸盐变化和炎症发生对肾结石的影响, 以及肾结石的预防与治疗等方面做出了介绍。

**关键词:** 肾结石; 发病机制; 泌尿系统微生物; 肠道微生物; 肾-肠轴

基金项目: 云南省科技厅项目(2019FE001 (-298))

Supported by: Project of Yunnan Science and Technology Department (2019FE001 (-298))

\*Corresponding author: E-mail: newstaar8@hotmail.com

Received: 2021-12-27; Accepted: 2022-06-17; Published online: 2022-07-11

## Effect of microorganisms in intestinal tract and urinary system on the pathogenesis of renal calculus: a review

HE Chunyan<sup>1</sup>, ZHANG Ningnan<sup>2,3</sup>, YANG Min<sup>2,3</sup>, LIU Chenjian<sup>1</sup>, LI Xiaoran<sup>1</sup>, SHEN Jie<sup>\*2,3</sup>

1 Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China

2 Department of Urology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650034, Yunnan, China

3 Department of Urology, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650034, Yunnan, China

**Abstract:** Renal calculus, a common urinary disorder in adults, influences the physiological function of the kidney and leads to urinary tract infection, thus threatening human health. Renal calculi are surrounded by a diversified microbial community, and the changes of microorganisms in the intestinal tract and urinary system may cause the occurrence and development of renal calculus. Particularly, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Enterobacteriaceae* are closely related to the occurrence of this disease. This review focused on the role of microorganisms in intestinal tract and urinary system in the formation of renal calculi. In addition, we also introduced the kidney-gut axis, influence of intestinal microorganisms on renal calculus from the production of short-chain fatty acids, the change of oxalate, and the occurrence of inflammation, and the prevention and treatment of this renal disease.

**Keywords:** renal calculus; pathogenesis; microorganisms in urinary system; intestinal microorganisms; kidney-gut axis

肾结石是一种成人泌尿系统的常见病，主要发病于肾脏。其特征是患病初期不出现症状或症状不明显，随着时间推移，患者会因结石梗阻输尿管而出现肾绞痛<sup>[1]</sup>。此外，还会出现腰痛、血尿、尿路感染、肾积水、肾积脓、肾周围炎、肾周围脓肿和膀胱炎等病症，一些患者还会出现恶心呕吐的胃肠道症状<sup>[1]</sup>。有调查表明，两侧肾脏结石的发病率无明显差异，40%–75%的肾结石患者会有不同程度的腰部疼痛，25%的肾结石患者需要住院手术治疗<sup>[2]</sup>。如果肾结石患者出现泌尿道感染，可能会加速结石的增大和肾实质的损害。在肾结石合并感染的急性期，患者一般表现为患侧腰痛、血尿和发热等症状，如结石下移至膀胱壁段则会出现尿频、尿急等尿路刺激症状，常伴有乏力、食欲不振和腰酸疼痛等症状。肾结石患者最初

结石发作的前5年内复发率高达50%，部分地区甚至更高，目前暂无特效治疗药物<sup>[3]</sup>。就目前的研究而言，肾结石是一个复杂且多因素的疾病，影响肾结石的因素诸多，如年龄、性别、种族、家族遗传、生活地区与环境、饮食习惯和职业等均与结石形成相关<sup>[4]</sup>。一些前瞻性研究表明，肾结石形成会导致高血压、慢性肾病和终末期肾病的发生<sup>[5]</sup>。还有研究表明泌尿系统微生物群与肾结石发展存在一定的相关性，并有研究表明对接受输尿管支架治疗的肾结石患者，其血压变化与泌尿系统微生物群落变化间存在一定的相关性<sup>[5]</sup>。也有研究者认为肾结石可能是一种与代谢综合征相关的系统性疾病<sup>[6]</sup>，新的流行病学研究也表明，肥胖和糖尿病等代谢综合征与肾结石的发生具有一定相关性<sup>[7-8]</sup>。目前主要采用低钠饮食、增加蔬菜水

果及低脂乳制品的摄入和口服枸橼酸盐等结石抑制药物预防肾结石的发病。

## 1 肾结石

### 1.1 肾结石概述

肾结石是一种由大小不等的晶体和广泛存在的有机基质构成的固体物质<sup>[9]</sup>, 它由钙、草酸等物质在肾脏的异常聚积作用下形成, 属于泌尿系统的常见病与多发病<sup>[10]</sup>。

我国肾结石的患病率存在地域差异, 其中覆盖中国横断面的流行病学数据统计显示, 中国成人的肾结石患病率较高, 几乎为每 17 个人中就有一个罹患该病, 同时该病也呈现复发率高的特征<sup>[1]</sup>。1991 年至 2000 年、2001 年至 2010 年和 2011 年至今的发病率分别为 5.95%、8.86% 和 10.63%<sup>[11]</sup>。

### 1.2 肾结石发生机制

肾结石发生是一个复杂的生物化学过程, 涉及理化变化和尿液过饱和, 目前该病的发病机制尚未完全明确<sup>[12-13]</sup>。其中肾结石的形成机制只能在少数方面得到初步明确, 即存在先天性尿路异常或者钙和草酸盐代谢的特定障碍。

生物医学存在多个肾结石形成学说, 其中常见的学说有两个, 一个是“游离颗粒”学说, 而另一个则是“固定颗粒”学说<sup>[14]</sup>。尽管这些模型几乎涵盖所有与肾结石发生发展相关的假设模型, 但是没有一个是单一模型可以合理地解释所有的结石患者在临床上所观察到的证据, 即肾结石是由许多致病因素共同发挥作用所致。无论是哪个假设模型, 晶体成核、生长的化学过程对于所有类型肾结石的发生和发展均为必不可少的步骤<sup>[15]</sup>, 一旦在肾脏内部形成晶核并暴露于尿液, 结石便会通过结壳进行生长。

### 1.3 肾结石成分组成

根据肾结石的主要成分可以将其分为 5 种类

型, (1) 含钙结石: 这种结石最为常见, 主要以草酸钙和磷酸钙晶体的形式单独或者组合存在<sup>[9]</sup>; (2) 高尿酸血症: 即尿液中尿酸排泄过多, 可能是由于摄入过多富含嘌呤的食物所引起<sup>[16]</sup>; (3) 磷酸铵镁结石或鸟粪石: 该结石占全世界所有肾结石的 7%–8%<sup>[9]</sup>, 其病因是患者感染产脲酶微生物所致(如变形杆菌属或者克雷伯菌属)。随着尿中的氨含量增加, 脲酶将尿素分解/裂解成氨和二氧化碳, 使尿液更趋碱性, 从而提高 pH (通常>7.0)<sup>[17]</sup>, 最终导致结石形成; (4) 胱氨酸结石: 该种结石占比不到 2%, 它是一种氨基酸和胱氨酸转运的遗传性疾病, 导致肾小管对胱氨酸的吸收受损或者胱氨酸漏入尿液中, 然而胱氨酸又不溶于尿液, 最终导致结石形成<sup>[1,18]</sup>; (5) 药物诱发性结石: 这种情况较为少见, 占有结石的不到 1%, 一些药物如甘油醚、三氮嘌呤及磺胺类等会诱发此种结石形成<sup>[1]</sup>。

## 2 泌尿系统微生物群

人体微生物群落的概念是从人体正常菌群的认知演变而来, 无论是人体处于健康、亚健康或疾病状态下, 人体不同的部位都有特定菌群的定殖, 不同点在于多样性和丰度的差异。肾脏属于泌尿系统, 从大范围而言, 整个泌尿系统的微生物群对于肾结石的形成与发展存在一定的影响作用。泌尿系统是一个复杂的微生物网络, 然而有关人类泌尿系统微生物群的研究非常有限, 多数研究主要侧重于女性或男性的微生物群落特征<sup>[19]</sup>。其中“泌尿系统微生物群”是指膀胱尿液中的微生物群落, 目前其完整且确切的群落结构仍处在研究阶段<sup>[20]</sup>。但随着高通量测序技术的发展使得泌尿系统微生物群落结构与组成得以初步明确, 从而驳斥先前有人提出的膀胱无菌假说。一般而言, 尿液中的微生物群并无身体其他部位(如肠道)的微生物

物群那么丰富和多样。例如, 女性泌尿系统微生物群估计含有  $10^4$ – $10^5$  CFU/mL, 而粪便中含有  $10^{12}$  CFU/g<sup>[21]</sup>。

最近的一项研究提出, 泌尿系统微生物群起源于肠道, 使用 16S rRNA 基因测序的方法, 在尿液中鉴定出的物种有 64% 与肠道中存在的物种重叠, 31% 与阴道存在的物种重叠<sup>[19]</sup>。这些研究结果说明人体大环境内的微生物在不断地相互演替, 从而形成一个相对稳定的动态平衡。其中泌尿细菌群落被分为以特定细菌属为主的泌尿细菌类型<sup>[15]</sup>, 通常以其各自的优势属命名, 如普雷沃氏菌属、斯那西氏菌属、加德纳氏菌属、阿托波毕姆氏菌属、乳杆菌属、志贺氏菌属、埃希氏菌属、肠球菌属、链球菌属和柠檬酸杆菌属<sup>[18]</sup>。基于门水平的 16S rRNA 基因测序结果表明, 男性和女性的微生物组成具有显著的相似性<sup>[22]</sup>。不同性别之间泌尿系统微生物群落组成的主要差异在于某些菌属的丰富度, 如棒状杆菌属和链球菌属, 其在男性中更为丰富<sup>[23]</sup>。而乳酸杆菌属则在女性中更为丰富<sup>[24]</sup>。基于属水平的分析发现, 健康男性与健康女性的泌尿系统微生物群落组成无显著性差异, 常见的属有普雷沃氏菌属、埃希氏菌属、肠球菌属、链球菌属和柠檬酸杆菌属等, 但是假单胞菌属仅在男性泌尿系统中有所发现<sup>[22]</sup>。

### 2.1 肾结石患者的泌尿系统微生物体系

肾结石(kidney stone, KSD)是一种常见的泌尿系统疾病, 其特征是存在钙基肾结石<sup>[5]</sup>。肾结石与泌尿系统微生物群的变化有很大关系, 最近一项针对 22 名男性结石患者和 21 名男性健康者的导管尿液样本的细菌群落研究, 通过比较男性结石患者组与健康对照组尿液中微生物的丰度, 发现男性患者中不动杆菌丰度过高, 普雷沃氏菌丰度减少<sup>[5]</sup>。普雷沃氏菌为通过产生短链脂肪酸(short chain fatty acids,

SCFAs)达到抵抗炎症的保护性细菌。因此, 其丰度的减少可能是普雷沃氏菌被改变了促炎状态, 从而促进肾结石的形成<sup>[5]</sup>。基于 16S rRNA 基因的高通量测序发现, 在结石样本中检测到细菌的存在, 其中有 12 个优势细菌类群在结石中富集<sup>[25]</sup>。由欧洲环境保护联盟公布的从肾结石中分离得到的 12 个细菌优势类群包括葡萄球菌属、韦氏菌属、链球菌属、棒状杆菌属、嗜血杆菌属、变形杆菌属、乳杆菌属和双歧杆菌属, 以及肠杆菌科, 包括埃希氏菌属和克雷伯氏菌属<sup>[5]</sup>。实验室的前期研究从肾结石患者采集结石、尿液、口腔拭子和粪便样品, 分离纯化上述各样品的总基因组 DNA, 基于 16S rRNA 基因应用 Illumina MiSeq 高通量测序对上述各样品进行群落组成分析, 选取了丰度前 20 的操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)来分析。结果如表 1 所示, 肾结石患者样品中, 尿道部位弗格森埃希氏菌(*Escherichia fergusonii*)、乳杆菌属(*Lactiplantibacillus*)、阴性球菌(*Negativicoccus*)、溶脲弯曲杆菌(*Campylobacter ureolyticus*)的丰度较高; 而从粪便、口腔和结石 3 个部位的样品的结果来看, 丰度较高的菌属较为一致, 如邓肯粪杆菌(*Faecalibacterium duncaniae*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)和布氏瘤胃球菌(*Ruminococcus bromii*)。此结果与上述 12 个优势细菌属较为一致。

## 3 肠-肾轴

肠道微生物失调代表肠道微生物群落的组成和结构发生变化。目前, 许多研究证明肠道微生物群落失调与各种肾脏疾病的发生与发展存在一定的相关性, 如慢性肾病、IgA 肾病、肾结石、高血压、急性肾损伤和血液透析等, 其中与“肠-肾轴”有关的肾疾病包括慢性肾病、尿毒症、肾结石、高血压和胃肠道炎症等<sup>[26]</sup>。

表 1 肾结石患者不同部位的 OTU 占比

Table 1 Proportion of OTU in different parts of patients with renal calculi

OTU	序列丰度 Sequence abundance	序列比对结果 Sequence alignment results	不同部分 OTU 占比 Proportion of OTU in different parts (%)			
			尿道 Urethra	粪便 Faces	口腔 Oral cavity	结石 Stone
1	8 943	<i>Escherichia fergusonii</i>	36	1	1	1
2	6 357	<i>Lactiplantibacillus</i>	9	0	0	0
3	3 993	<i>Negativicoccus</i>	16	0	0	0
4	2 726	<i>Neisseria subflava</i>	3	0	0	0
5	2 630	<i>Haemophilus sputorum</i>	1	2	1	1
6	2 276	<i>Staphylococcus chromogenes</i>	0	0	0	0
7	1 630	<i>Campylobacter ureolyticus</i>	6	0	0	0
8	1 406	<i>Streptococcus periodonticum</i>	2	0	0	0
9	1 384	<i>Varibaculum vaginae</i>	5	0	0	0
10	998	<i>Neisseria macacae</i>	1	0	0	0
11	860	<i>Mobiluncus mulieris</i>	3	0	0	0
12	745	<i>Faecalibacterium duncaniae</i>	0	19	9	14
13	720	<i>Clostridiales bacterium</i>	3	0	0	0
14	712	<i>Schaalia odontolytica</i>	3	0	0	0
15	678	<i>Bifidobacterium longum</i>	0	16	8	12
17	441	<i>Ruminococcus bromii</i>	0	11	5	8
18	420	<i>Alterileibacterium massiliense</i>	2	0	0	0
19	417	<i>Negativicoccus succinicivorans</i>	2	0	0	0
20	392	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	1	0	0	0

“肠-肾轴”理论上可分为代谢依赖型和免疫型<sup>[27]</sup>, 代谢依赖途径主要由肠道微生物群产生的代谢物所介导, 这些代谢物具有调节宿主生理功能的能力。“肠-肾轴”理论的核心观点认为, 肾脏疾病患者在疾病发展过程中会出现肠道微生态系统紊乱, 造成肠道菌群失调<sup>[28]</sup>。其中包括益生菌减少、产尿毒素条件致病菌增加, 其结果就是加剧肠源性尿毒素在血液中蓄积从而不能被肾脏及时清除, 导致肾功能进一步衰退, 最终形成肠、肾间的恶性循环<sup>[28]</sup>。另一方面, 失调的肠道菌群还会破坏肠道上皮的屏障功能, 使得肠源性尿毒素和条件致病菌移位而进入血液循环系统, 激活肠道黏膜免疫系统, 诱导全身性炎症反应, 加重肾脏的损伤<sup>[29]</sup>。

免疫途径的临床环境表明, 骨髓移植接受者存在肾功能障碍, 肠道微生物不仅调节肠道免疫细胞的激活, 还调节骨髓中免疫干细胞的分布。对于“肠-肾轴”的内涵可延伸至大脑, 即“大脑-肠道-肾轴”理论<sup>[30]</sup>。

### 3.1 肾结石患者独特的肠道微生物群落

肠道微生物组(gut microbiome, GMB)是维护人体健康的重要参与者, 越来越多的研究表明 GMB 参与多种疾病的发生, 包括肾结石(kidney stone disease, KSD)在内<sup>[31]</sup>。高通量测序等技术的成熟应用使人们对肠道菌群有了更深入的了解。近年, GMB 对 KSD 的作用影响成为研究的热点之一。有关肠道微生物在代谢综合征疾病中的作用研究结果, 为研究微生物

群与肾结石发生的相关性提供理论依据<sup>[32]</sup>。大多数研究主要聚焦肾结石和非肾结石人群的对比研究,讨论 GMB 是否存在丰度上的差异。新陈代谢的病理变化被认为在肾结石形成中发挥着关键作用,而饮食作为生物体新陈代谢的主要决定因素,通常被认为是 KSD 的重要促成因素。目前已知具有降解草酸功能的肠道菌群有产甲酸草酸杆菌、大肠埃希菌、雷氏普罗威登斯菌和乳酸杆菌等细菌<sup>[32]</sup>,其中产甲酸草酸杆菌是人类发现的第一个专门降解草酸的专性厌氧菌,其余的已知草酸降解细菌均为条件性降解草酸的肠道定殖菌。

早在 1998 年,就有研究认为纳米细菌能形成磷灰石结构,作为结石形成的结晶中心<sup>[33]</sup>。纳米细菌的所有生长阶段均是在其细胞包膜上产生生物磷灰石,在细胞培养基中所产生的生物矿化导致生物膜和矿物聚集体与组织钙化都与肾结石中发现的非常相似<sup>[33]</sup>。而这项研究认为,纳米细菌可能导致体内钙化和结石形成,其原因如下:(1) 在人体血液中检测到纳米细菌<sup>[34]</sup>;(2) 纳米细菌已被证明是作为活生物体从血液转移至尿液中;(3) 在人类肾结石中发现纳米细菌抗原;(4) 纳米细菌被证明会感染吞噬细胞(成纤维细胞),导致冯·科萨染色可见的细胞内和细胞外钙化<sup>[35]</sup>。

由于人们认识到草酸盐代谢细菌(oxalate metabolizing bacteria, OMBS)在维持草酸盐体内平衡中发挥积极作用,所以很多关注点聚集至能降解草酸盐的肠道细菌。目前已知的细菌被分为两类:“广义的草酸营养体”,包括一些双歧杆菌和乳酸杆菌,它们除了降解草酸盐之外,还能降解替代碳源;另外一类为“特殊的草酸营养体”,如变形杆菌,它是一种共生的厌氧菌,只能使用草酸盐作为唯一的碳源<sup>[36]</sup>。Tang 等的一项肾结石患者组与无结石组比较研

究发现,双歧杆菌属、乳酸杆菌属和变形杆菌属的相对丰度无显著差异,但是肠杆菌科在肾结石患者组的丰度明显高于无结石组的相对丰度<sup>[36]</sup>。肠杆菌科主要包括埃希氏菌属、沙门氏菌属、志贺菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属和变形杆菌属等。其中埃希氏菌-志贺氏菌混合肠道菌群尤为明显,与我们前期肾结石患者的尿液菌群组成的研究结果相一致,尤其是埃希氏菌-志贺氏菌的丰度偏高。原因可能与柠檬酸盐的浓度具有一定相关性,因为研究发现,随着人体内柠檬酸盐浓度的降低,患肾结石的风险增加<sup>[28,36]</sup>。而大肠杆菌是埃希氏菌-志贺氏菌混合肠道菌群的主要成员,研究发现肾结石中的大肠杆菌感染使草酸钙晶体更容易沉积于肾脏<sup>[37]</sup>。然而大肠杆菌是否增加肠道中的微生物丰度,从而促进肾结石的形成还有待进一步研究明确。

### 3.2 肾结石患者肠道菌群的差异

肾结石的形成是一个复杂的过程。其中钙、草酸盐、尿酸盐和磷酸根离子是晶体形成的主要促进剂,通过这几种机制的活化,可以促进结石成分的结晶或其聚集<sup>[38]</sup>。所以临床上把肾结石分为三大类:草酸钙肾结石(calcium oxalate kidney stones, COKS)、尿酸肾结石(uric acid kidney stone, UAKS)和碳酸盐磷灰石肾结石(carbonate apatite kidney stone, CCKS)。其中 COKS 的形成是由于内源性和外源性草酸代谢紊乱,其中草酸杆菌是最重要的促成因素之一<sup>[39]</sup>。Barr-Beare 等在 COKS 中发现了显性细菌群落,包括肠杆菌科和假单胞菌属<sup>[40-41]</sup>。Dornbier 等还额外鉴定了葡萄球菌属、链球菌属、棒状杆菌属、嗜血杆菌属、乳酸杆菌属和双歧杆菌属<sup>[42]</sup>。此外,萨特氏菌属、韦荣球菌属和消化球菌属的高丰度与尿草酸盐排泄显著相关<sup>[43]</sup>。但是导致胃肠道疾病其他类

型细菌与肾结石形成有关的报道较少。在一项试点研究中, Stern等发现不含钙的UAKS组的 *Prevotella* 丰度存在显著差异<sup>[44]</sup>。因此, 有人提出异常高丰度的 *Prevotella* 可能导致 UAKS 的形成。研究发现肠道菌群失调的细菌可能通过尿酸短链脂肪酸代谢紊乱从而干扰人体正常的炎症反应和物质代谢, 最终导致肾脏中钙和 UAKS 的形成, 而 UAKS 正是尿酸代谢紊乱的产物<sup>[45]</sup>。COKS 同 UAKS 和 CCKS 相比较, 瘤胃球菌有明显的差异, 而瘤胃球菌和颤螺菌是导致肠道草酸异常的原因<sup>[46]</sup>。宏基因组学分析表明, 结石患者的粪便微生物的多样性和丰度减少, 其特征是选择性去除粪杆菌属、普雷沃菌属、小杆菌属和肠杆菌属<sup>[46]</sup>。

## 4 肠道微生物对肾结石形成的影响

### 4.1 肠道微生物通过调节草酸内稳态影响肾结石形成

草酸盐是一种导致高草酸尿症和草酸钙尿结石的有毒化合物, 草酸盐实际上是草酸盐代谢的唯一能量来源。人类缺乏代谢内源性和饮食性草酸盐所需的生物酶, 而草酸盐的排泄是由羟脯氨酸、尿嘧啶、乳清酸和抗坏血酸的内源性分解代谢所引起, 其中还涉及到饮食中草酸盐的生物利用度。因此人体内的草酸盐可以通过以下几种途径排出: (1) 通过尿液排泄; (2) 形成不溶性草酸钙并通过粪便排出; (3) 通过胃肠道的微生物降解草酸盐得以消除。其中尿草酸盐根据来源可分为外源性和内源性两类。内源性草酸盐主要由红细胞和肝脏生物合成<sup>[39]</sup>。内源性草酸主要来自抗坏血酸、蛋白质和草酸前体, 如乙醇酸甘油酯和乙醛酸盐<sup>[20]</sup>。红细胞中草酸盐的生物合成过程尚不明确, 并且抗坏血酸分解代谢对尿草酸盐的生物合成作用存在争议<sup>[47]</sup>。

体外研究发现, 具有草酸盐降解能力的细菌并不局限于拟杆菌, 而是可能存在于大量利用草酸盐作为生长第二底物的微生物中<sup>[48]</sup>。因此, 在特发性钙结石患者中, 肠道微生物可能发挥着重要作用, 从而增加肾脏草酸盐负荷。低钙饮食通常可以防止肠腔中草酸钙的螯合, 促进草酸盐的吸收并诱发高草酸尿症<sup>[49]</sup>。相反, 肠道微生物群中存在具有草酸盐降解功能的微生物时, 则可能限制草酸盐的吸收并减少草酸盐的代谢, 从而在复发性肾结石患者中观察到伴随草酸盐代谢细菌种类的富集<sup>[49]</sup>。先前的研究普遍认为, 肠道中的 OMBS 在维持草酸盐代谢稳态中能发挥积极作用<sup>[50]</sup>, 特别是草酸杆菌占据优势。草酸杆菌通常只在人体肠道微生物群中才能发现, 尤其是在无肾结石病史的健康受试者中发现<sup>[51]</sup>。

### 4.2 肠道微生物产生的 SCFAs 对肾结石的影响

SCFAs 是微生物群和炎症反应之间的一类连接分子, 它是细菌发酵纤维物质的主要代谢产物。产 SCFAs 的肠道微生物群主要负责调节炎症反应和保护相应组织器官免受氧化应激作用<sup>[52]</sup>。最近几年, SCFAs 和肾脏间的相关性被不断揭示<sup>[53]</sup>, 其中高糖、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导巨噬细胞增殖和肥大、细胞外基质的积累以及随后的肾纤维化被认为是糖尿病、肾病、肾衰竭等疾病发生与发展的主要原因<sup>[54]</sup>。SCFAs 特别是乙酸盐、丁酸盐、特异性 G 蛋白偶联受体 43 (specific G protein coupled receptor, GPR43) 激动剂的治疗可显著抑制高糖和脂多糖诱导的肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cells, GMCs) 的增加, 进而逆转活性氧 (reverse reactive oxygen species, ROS) 的产生<sup>[55]</sup>。综合目前的

研究结果,支持 SCFAs 或 GPR43 激动剂可抑制高糖和脂多糖诱导的 GMCs 氧化应激和炎症的假设,从而提示来自肠道菌群诱导的信号通路中产生的 SCFAs 可能成为糖尿病、肾病的新治疗靶点<sup>[56]</sup>。

### 4.3 炎症因子作为中间反应连接肾肠

近年来,人们发现饮食对人体健康的影响在很大程度上取决于肠道微生物的代谢活动。一项研究表明, HK-2 细胞暴露于高水平草酸盐中会导致 IL2R 基因的转录被激活,从而增加 IL2R 蛋白水平,驱动细胞活性的变化,如炎症诱导<sup>[57]</sup>。研究发现草酸盐诱导的 IL2R 基因的转录激活可能是通过作用于细胞膜而触发 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号,但该机制目前尚未确定<sup>[58]</sup>。还有研究利用质谱和免疫组织化学方法分析肾结石由来的基质蛋白,鉴定出将近 160 种的高可信度蛋白,其中包括 28 种常见蛋白,如整合膜和脂质调节蛋白<sup>[7]</sup>。对所有蛋白质实施代谢途径分析表明,绝大多数基质蛋白均参与炎症反应过程,该研究结果支持上述假说—即肾结石的形成诱导了细胞炎症反应的发生,并且有助于结石基质蛋白质的富集。肾结石患者的肾脏基因表达研究揭示了促炎性巨噬细胞基因丰度较高,而抗炎巨噬细胞特征的基因则丰度不太高<sup>[8]</sup>。

## 5 肾结石的预防和治疗

### 5.1 饮食与药物的预防治疗

目前肾结石的有效预防取决于结石的形成原因,一般而言,为了防止肾结石的形成与发病,需要实施适当的饮食管理和药物使用。饮食干预是肾结石预防的一项低成本的公共卫生举措。无论肾结石的病因和药物治疗效果如何,都应该指导患者增加饮水量,足够的水分摄入能够降低尿的饱和度,由此稀释氧化钙

(CaOx)结晶<sup>[59]</sup>。为了预防草酸钙、胱氨酸和尿酸结石的形成,应该摄入足够的蔬菜水果,补充摄入柠檬酸盐或碱性矿泉水达到碱化尿液目的,也可以服用别嘌醇用于治疗草酸钙结石患者的高尿酸血症。然而胱氨酸结石的治疗仍然具有挑战性,所以该病患者的钠和蛋白质的摄入量需要控制。对于鸟粪石,酸化尿液是最重要的一步,或者完全的手术切除配合适当的抗生素治疗是十分必要的<sup>[60]</sup>。

### 5.2 益生菌的预防与治疗

目前已知具有降解草酸功能的肠道菌群有产甲酸草酸杆菌、大肠埃希菌、雷氏普罗威登斯菌和乳酸杆菌等,其中草酸杆菌是研究最多和最广为人知的草酸盐降解细菌。一些体外研究表明,编码草酰辅酶 A 脱羧酶(oxalyl COA decarboxylase, OXC)的基因并不存在于所有的乳杆菌属和双歧杆菌属中,降解草酸盐的能力通常是菌株特异性的<sup>[61]</sup>。其中乳酸菌草酸盐的降解也同样是种属特异性和菌株特异性的。其实关于使用乳酸菌(益生菌)减少尿草酸盐排泄的结果并不一致。双歧杆菌属的研究也显示体内草酸盐减少,但这些数据仍有争议<sup>[61]</sup>。通过施用拟杆菌或其酶来减少高草酸尿症的临床试验显示出一种良好的趋势,但是这些数据需要通过更大规模的、控制性能良好的试验来证实。益生菌或其副产品已被用于开发作为干预措施。但在干预措施成为肾病患者主要治疗方法之前,还需要大型试验进一步验证。降解草酸盐的微生物应研究到某个菌株的特异性。

## 6 总结与展望

本综述总结了肠道微生物和泌尿系统微生物两者与肾结石的联系。目前肾结石已成为常见的泌尿系统疾病之一,它与肠道微生物的关系一直是研究的焦点。大肠杆菌的感染能导致

结石的异常沉积, 而乳酸杆菌和双歧杆菌可以通过降解草酸盐从而降低肾结石的患病风险。本文论述了不同类型肾结石中肠道菌群的差异, 可以看出异常高丰度的 *Prevotella* 可能导致 UAKS 的形成, COKS 同 UAKS 和 CCKS 相比较, 瘤胃球菌有明显的差异<sup>[44,46]</sup>。但仅仅这些证据还不足以表明肾结石与微生物的直接联系, 还需要我们更深入的研究。

从我们实验室得出的结果来看, 粪便、结石、口腔的样品中丰度较高的菌属较为一致, 可以看出肠道的微生物与结石周围的微生物是处于一种动态的相互作用。而尿道部位样品与其他部位样品的菌属存在差异, 可能是因为泌尿系统是一个完整的通路。有研究表明肾结石病史的患者在结石清除后, 含有致病菌的尿液通常会消失<sup>[62]</sup>。也能明显看到肾结石患者的乳杆菌丰度的减少, 因为乳酸杆菌的丰度降低有利于泌尿道致病病原体的定殖<sup>[23]</sup>。尽管需要更多证据证明肠道微生物与泌尿系统微生物是肾结石的发病因素之一, 但现有的研究结果已经在临床诊治中给以新的方向, 泌尿微生物菌群和肠道菌群组成的改变可以作为肾结石诊断和预后判断的补充方法, 从而提高诊断的准确度。而在进行实验研究时, 更应该注重区分不同类型的结石患者, 对照组理应选择健康者, 因为非结石患者可能会因为其他疾病的影响从而导致肠道微生物的差异。同时应记录饮食习惯等方面作为参考。

未来研究, 无论是饮食治疗还是益生菌治疗, 都应该在健康受试者和结石患者中验证这一假设。基于人群的前瞻性研究和干预研究应验证人体微生物动态是否能影响 KSD 发生进程, 或可通过调节肠道和泌尿系统的微生物来抑制人体内结石的形成。

## REFERENCES

- [1] Alelign T, Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts[J]. *Advances in Urology*, 2018, 2018: 3068365
- [2] 邱瑾. 肾结石发病机制的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(4): 750-753  
Qiu J, Liu JX, Zhong Y. Progress in the pathogenesis of kidney stones[J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2020, 40(4): 750-753 (in Chinese)
- [3] Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, Traxer O, Tiselius HG. Kidney stones[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, 2: 16008
- [4] Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambaro G. Risk of kidney stones: influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian-vegan diets[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 779
- [5] Xie J, Huang JS, Huang XJ, Peng JM, Yu Z, Yuan YQ, Xiao KF, Guo JN. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones[J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1): 41
- [6] Obligado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review[J]. *American Journal of Hypertension*, 2008, 21(3): 257-264
- [7] Merchant ML, Cummins TD, Wilkey DW, Salyer SA, Powell DW, Klein JB, Lederer ED. Proteomic analysis of renal calculi indicates an important role for inflammatory processes in calcium stone formation[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2008, 295(4): F1254-F1258
- [8] Khan SR. Randall's plaque and renal injury[J]. *Kidney International*, 2007, 71(1): 83
- [9] Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis[J]. *Kidney International*, 2009, 75(6): 585-595
- [10] Strope SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease[J]. *Urology*, 2010, 75(3): 543-546.e1
- [11] 郭禹封, 郭亚明, 楚甜甜, 赵文静, 靳向燕, 徐焱. 多种生活因素对肾结石发病的流行病学调查[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2(1): 135-137  
Guo YF, Guo YM, Chu TT, Zhao WJ, Jin XY, Xu Y. Epidemiological investigation of various life factors on the incidence of kidney stones[J]. *Modern Medicine and Health Research*, 2018, 2(1): 135-137 (in Chinese)
- [12] Chauhan CK, Joshi MJ, Vaidya ADB. Growth

- inhibition of struvite crystals in the presence of herbal extract *Commiphora wightii*[J]. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 2009, 20(Suppl 1): S85-S92
- [13] 李笑然, 岳中瑾. 肾结石形成机理研究进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(26): 5749-5750  
Li XR, Yue ZJ. Research progress on the mechanism of kidney stone formation[J]. Jilin Medical Journal, 2012, 33(26): 5749-5750 (in Chinese)
- [14] Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, Sonnekus MI, Margolius LP. Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: dietary and other risk factors[J]. British Journal of Urology, 1991, 68(5): 454-458
- [15] Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease?[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2004, 15(11): 2775-2791
- [16] Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, Unger R, Victor RG. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: *in vivo* evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2003, 49(3): 417-423
- [17] Barbas C, García A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers[J]. Journal of Chromatography B, 2002, 781(1/2): 433-455
- [18] Coe FL. Kidney stone disease[J]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(10): 2598-2608
- [19] Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary microbiome: Yin and Yang of the urinary tract[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 617002
- [20] Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile urine" and the presence of bacteria[J]. European Urology, 2015, 68(2): 173-174
- [21] Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, Kliethermes S, Schreckenberger PC, Brubaker L, Gai XW, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence[J]. mBio, 2014, 5(4): e01283-e01214
- [22] Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota[J]. Current Opinion in Urology, 2017, 27(3): 282-286
- [23] Moustafa A, Li WZ, Singh H, Moncera KJ, Torralba MG, Yu YB, Manuel O, Biggs W, Venter JC, Nelson KE, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection[J]. Scientific Reports, 2018, 8: 4333
- [24] Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury[J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10: 174
- [25] Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection[J]. Nature Reviews Urology, 2015, 12(2): 81-90
- [26] Jansen J, Jansen K, Neven E, Poesen R, Othman A, Van Mil A, Sluijter J, Sastre Torano J, Zaai EA, Berkers CR, et al. Remote sensing and signaling in kidney proximal tubules stimulates gut microbiome-derived organic anion secretion[J]. PNAS, 2019, 116(32): 16105-16110
- [27] Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. Nature Reviews Nephrology, 2018, 14(7): 442-456
- [28] Ticinesi A, Milani C, Guerra A, Allegri F, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, Turroni F, Duranti S, et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: An analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers[J]. Gut, 2018, 67(12): 2097-2106
- [29] Li DY, Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease[J]. Seminars in Nephrology, 2018, 38(2): 193-205
- [30] Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis[J]. Pediatric Nephrology: Berlin, Germany, 2017, 32(11): 2005-2014
- [31] 许子豪. 肠道微生物体系与肾结石发生机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(2): 355-358  
Xu ZH. Research progress of intestinal microbial system and the mechanism of renal calculi[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2020, 40(2): 355-358 (in Chinese)
- [32] 坚尚. 肠道微生物对肾结石形成过程发挥关键作用[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(9): 1  
Jian S. Intestinal microorganisms play a key role in the formation of kidney stones. China Medical Information Guide, 2018, 33(9): 1 (in Chinese)
- [33] Kajander EO, Ciftçioğlu N. Nanobacteria: an

- alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation[J]. PNAS, 1998, 95(14): 8274-8279
- [34] Kuronen I, Åkerman K, Hiltunen E, Laukkanen J, Kajander E. A new potential threat in antigen and antibody products: nanobacteria[J]. Vaccines, 1997: 97
- [35] Yönetçi N, Oruç N, Özütemiz AÖ, Kumanlioglu K, Yüce G, Batur Y. Effects of methimazole pretreatment on cerulein induced acute pancreatitis in rats[J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 2002, 54(3): 197-201
- [36] Tang RQ, Jiang YH, Tan AH, Ye J, Xian XY, Xie YL, Wang QY, Yao ZT, Mo ZN. 16S rRNA gene sequencing reveals altered composition of gut microbiota in individuals with kidney stones[J]. Urolithiasis, 2018, 46(6): 503-514
- [37] Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease[J]. Kidney International, 2013, 83(6): 1144-1149
- [38] Wang Z, Zhang Y, Zhang JW, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review)[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2021, 48(2): 149
- [39] Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, Huang R, Huang H, Liu GY, Zhang YF, Yang HS, Lin JH, Yang TH, et al. The handling of oxalate in the body and the origin of oxalate in calcium oxalate stones[J]. Urologia Internationalis, 2020, 104(3/4): 167-176
- [40] Barr-Bearre E, Saxena V, Hilt EE, Thomas-White K, Schober M, Li BR, Becknell B, Hains DS, Wolfe AJ, Schwaderer AL. The interaction between *Enterobacteriaceae* and calcium oxalate deposits[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139575
- [41] Yang YY, Hong SY, Xu JZ, Li C, Wang SG, Xun Y. *Enterobacter cloacae*: a villain in CaO<sub>x</sub> stone disease?[J]. Urolithiasis, 2022, 50(2): 177-188
- [42] Dornbier RA, Bajic P, van Kuiken M, Jardaneh A, Lin HY, Gao X, Knudsen B, Dong QF, Wolfe AJ, Schwaderer AL. The microbiome of calcium-based urinary stones[J]. Urolithiasis, 2020, 48(3): 191-199
- [43] Ticinesi A, Nouvenne A, Meschi T. Gut microbiome and kidney stone disease: Not just an *Oxalobacter* story[J]. Kidney International, 2019, 96(1): 25-27
- [44] Stern JM, Moazami S, Qiu YP, Kurland I, Chen ZG, Agalliu I, Burk R, Davies KP. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers[J]. Urolithiasis, 2016, 44(5): 399-407
- [45] 韩曙光, 陈莉惠, 韩莹, 吴冕, 马伊雯, 陈晓婷, 梁楠, 金国玺. 高尿酸血症患者肾结石患病率及相关影响因素[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(2): 142-145
- Han SG, Chen LH, Han Y, Wu M, Ma YW, Chen XT, Liang N, Jin GX. Prevalence of kidney stones in patients with hyperuricemia and related influencing factors[J]. International Journal of epidemiology and epidemiology, 2021, 48(2): 142-145
- [46] Wigner P, Grębowski R, Bijak M, Szemraj J, Saluk-Bijak J. The molecular aspect of nephrolithiasis development[J]. Cells, 2021, 10(8): 1926
- [47] Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, 97(6): 1847-1860
- [48] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier[J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339
- [49] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men[J]. Kidney International, 2001, 59(6): 2290-2298
- [50] Hatch M. Gut microbiota and oxalate homeostasis[J]. Annals of Translational Medicine, 2017, 5(2): 36
- [51] Suryavanshi MV, Bhute SS, Jadhav SD, Bhatia MS, Gune RP, Shouche YS. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 34712
- [52] Lin MY, De Zoete MR, Van Putten JPM, Strijbis K. Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6: 554
- [53] Huang W, Guo HL, Deng X, Zhu TT, Xiong JF, Xu YH, Xu Y. Short-chain fatty acids inhibit oxidative stress and inflammation in mesangial cells induced by high glucose and lipopolysaccharide[J]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association, 2017, 125(2): 98-105
- [54] Wu XM, Gao YB, Cui FQ, Zhang N. Exosomes from

- high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells to promote renal fibrosis[J]. *Biology Open*, 2016, 5(4): 484-491
- [55] Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer[J]. *Metabolism*, 2012, 61(8): 1058-1066
- [56] Zdařilová A, Svobodová AR, Chytilová K, Šimánek V, Ulrichová J. Polyphenolic fraction of *Lonicera caerulea* L. fruits reduces oxidative stress and inflammatory markers induced by lipopolysaccharide in gingival fibroblasts[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48(6): 1555-1561
- [57] Chaturvedi LS, Koul S, Sekhon A, Bhandari A, Menon M, Koul HK. Oxalate selectively activates p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun N-terminal kinase signal transduction pathways in renal epithelial cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(15): 13321-13330
- [58] Koul S, Khandrika L, Pshak TJ, Iguchi N, Pal M, Steffan JJ, Koul HK. Oxalate upregulates expression of IL-2R $\beta$  and activates IL-2R signaling in HK-2 cells, a line of human renal epithelial cells[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2014, 306(9): F1039-F1046
- [59] Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update[J]. *American Family Physician*, 2011, 84(11): 1234-1242
- [60] 张帝, 汤晓静, 高远, 于鸿晶, 文彬, 付莉莉, 宋书伟, 梅长林. 产甲酸草酸杆菌预防草酸钙肾结石的作用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(4): 288-294  
Zhang D, Tang XJ, Gao Y, Yu HJ, Wen B, Fu LL, Song SW, Mei CL. Role of *Oxalobacter formigenes* in preventing calcium oxalate kidney stones[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2019, 35(4): 288-294 (in Chinese)
- [61] 施昕琦, 杨颀. 益生菌临床应用的研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(3): 349-352  
Shi XQ, Yang Y. Research progress on the clinical use of probiotics[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2017, 20(3): 349-352 (in Chinese)
- [62] Omar M, Abdulwahab-Ahmed A, Chaparala H, Monga M. Does stone removal help patients with recurrent urinary tract infections?[J]. *The Journal of Urology*, 2015, 194(4): 997-1001