

# 肠道菌群及代谢产物龙胆酸参与肾结石形成机制的研究进展

Research progress on the mechanism of the involvement of intestinal flora and the metabolite gentisic acid in the formation of kidney stones

罗涵<sup>1,2a</sup>, 王凯<sup>2b</sup>, 吕骥<sup>2a</sup>, 冉清<sup>2a△</sup>

LUO Han, WANG Kai, LV Ji, RAN Qing

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 器官移植中心  
b. 急诊外科, 四川 成都 610072

**【摘要】** 肾结石是人类常见的疾病, 形成过程尚不明确。肠道菌群及代谢产物影响多种疾病的发生发展。研究发现肠道菌群代谢产物龙胆酸可能参与草酸钙肾结石的形成, 一方面可能直接参与草酸钙晶体形成; 另一方面可能通过炎症、氧化应激间接参与其发生发展, 但机制仍不清楚。本文将全面探讨肠道菌群及其代谢产物龙胆酸与草酸钙肾结石的形成关系, 为尿路结石的防治制定新的策略。

**【关键词】** 肾结石; 草酸钙结石; 肠道菌群; 龙胆酸。

**【中图分类号】** R692.4 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0169-05

肾结石作为泌尿外科最常见的疾病之一<sup>[1]</sup>, 同时也是全球非常重要的健康问题, 影响着全球约 10% 的人口, 并且发病率仍在继续上升<sup>[2]</sup>。同时, 肾结石也带来了巨大的经济负担, 每年医疗费用高达 100 亿<sup>[3]</sup>。高达 80% 的肾结石由草酸钙组成<sup>[4]</sup>。随着外科手术学以及医疗设备的发展, 肾结石治疗效果显著, 目前主要以腔内微创手术治疗为主。但是, 肾结石是一种复发性终身疾病, 5~10 年复发率为 50%, 20 年内复发率为 75%<sup>[5]</sup>。肾结石反复发作容易导致慢性肾脏病, 甚至终末期肾病<sup>[5]</sup>。肾结石会增加患高血压、糖尿病、代谢综合征、和慢性肾脏疾病的风险, 严重影响我们的健康<sup>[6]</sup>。因此探索草酸钙肾结石形成机制及其重要。

## 1 草酸钙肾结石的形成

草酸钙肾结石的形成过程可以分为三个主要阶段: 核形成、增长和聚集。核形成阶段是指草酸钙盐开始在尿液中结晶形成初始微小的晶体核心称为核晶体。在这个阶段, 尿液中存在的草酸钙浓度的升高以及可能的尿路感染等因素都可以影响核晶体的形成<sup>[4]</sup>。在增长阶段, 核晶体开始逐渐生长, 在这个过程中, 尿液中的某些成分, 如某些蛋白质、多糖和小分子化合物等, 可以影响草酸钙晶体的形态和生长速率。聚集阶段是指晶体生长到一定大小后开始聚集形成结石。在此过程中, 晶体表

面的生化和生物学作用仍在继续, 可能会影响晶体之间的相互作用, 导致结晶的聚集和凝结<sup>[5]</sup>。

草酸钙肾结石的形成和多种因素有关。第一, 尿液中的草酸阳离子浓度是影响草酸钙结晶形成的最主要因素之一。草酸钙在高浓度下容易形成结晶。另外, 尿液的 pH 值也可以影响草酸钙结晶的形成, 不同的 pH 值会导致草酸钙的溶解度发生变化, 进而影响结晶的形成和增长<sup>[1]</sup>。第二, 尿中的离子强度和溶液的温度均会影响草酸钙结晶。低离子强度和低温度的尿液中容易形成草酸钙结晶。第三, 尿液中存在的其他物质也会影响草酸钙晶体的形成。例如, 尿中的多糖、蛋白质和草酸盐等物质可以影响晶体的形态和生长速率。第四, 慢性代谢性疾病如高尿酸血症、高钙血症等也与草酸钙结石的形成相关。而许多研究表明肠道菌群及其代谢产物通过参与以上机制影响草酸钙肾结石的形成<sup>[2]</sup>。

## 2 肠道菌群及代谢产物与草酸钙肾结石

**2.1 肠道菌群及代谢产物的概念** 人体中最常研究的微生物组位点之一是肠道<sup>[7]</sup>, 肠道菌群包括细菌、真菌、病毒等多种微生物, 其种类繁多, 数量极为庞大, 多达 50 个细菌门和 100~1000 个细菌物种, 数量可达 10 万亿数量级<sup>[8]</sup>, 彼此之间建立复杂的功能网络。肠道菌群影响着个体的整体健康, 不仅对食物的消化和营养物质的提取至关重要, 而且还通过代谢产物调节宿主的代谢状态, 从而影响细胞增殖、分化和凋亡等生理过程。同时, 肠道菌群还通过调节宿主的免疫反应, 抑制病原体生长, 调节内分泌功能, 以及通过神经信号调节宿主的整体

**【基金项目】** 四川省自然科学基金(编号: 2023NSFSC1475); 四川省干部保健科研项目(编号: 川干研 2023-207; 川干研 2023-211)

△通讯作者

代谢<sup>[2]</sup>。

**2.2 肠道菌群及代谢产物的生理作用** 肠道菌群及代谢产物通过与宿主细胞相互作用,调节宿主的代谢状态。肠道菌群中常出现的代谢产物包括短链脂肪酸、氨基酸、胆汁酸等。一些代谢产物可以通过调节脂肪酸合成和氧化来影响宿主的脂肪代谢和能量平衡,从而调节体重。它们也可以影响肠道屏障功能,帮助维持肠道黏膜的完整性,阻止有害物质和病原体的入侵。此外,有些代谢产物还可以调节体内的免疫反应,影响炎症过程。因此,当受外界影响造成肠道“微生物失调”时,会引起多种疾病。已有研究证明,肠道菌群及其代谢产物与多种疾病有关。例如一些精神疾病<sup>[9]</sup>,如抑郁症和焦虑症,与肠道菌群失调有关。此外,心血管疾病<sup>[10]</sup>、癌症<sup>[11]</sup>、炎性肠病<sup>[10]</sup>、哮喘<sup>[12]</sup>等全身性疾病与肠道菌群失调也有一定的联系。因此,维护肠道菌群的健康状态,通过食物、药物、营养补充等多种途径调整肠道菌群失调,已逐渐成为许多疾病治疗和预防的重要方法。

**2.3 肠道菌群及代谢产物与草酸钙肾结石形成的关系** 草酸钙肾结石是一种常见的尿路疾病,其形成机制复杂,而肠道菌群及其代谢产物的作用在其中也有所体现。草酸盐主要存在于食物之中,如蔬菜、水果、坚果等。在人体内,草酸盐会与钙离子结合形成草酸钙,这种化合物很难被身体吸收,容易积聚在肾脏中形成结石。肠道菌群的紊乱与草酸钙肾结石的发生发展紧密相关。研究表明,宿主的菌群主要从草酸的吸收和代谢两个方面影响肾结石形成<sup>[2]</sup>。消化道的菌群失调中尤为重要,通过调控草酸盐的吸收和代谢影响肾结石的形成。一方面,膳食中草酸盐的最佳摄入比例有助于在消化道中形成草酸盐复合物,阻止草酸盐吸收并增强肾脏排泄,从而减少结石形成的风险。另一方面,内源性草酸盐分泌到肠腔,与钙形成复合物,可有效防止过多的草酸盐进入尿液,从而减少高草酸尿的发作,进而减少草酸钙结石的形成。除此之外,消化道中存在的草酸降解菌可以分解草酸,以及一些肠道代谢产物抑制草酸的吸收。肠道菌群的异常改变破坏这些机制的平衡,都会使草酸的吸收过程发生异常,草酸的含量过高,增加了草酸盐在尿液中的浓度,导致肾结石形成的风险增加<sup>[13]</sup>。随着宏基因组学的发展,有研究表明,与健康对照组相比,肾结石患者粪便中的生物多样性显著降低,并且在菌门的代表性和特定菌群的平均相对丰度方面呈现出明显差异<sup>[13]</sup>,这些缺陷可能会导致草酸盐在肠道中过多的吸收和草酸钙晶体的

形成。因此,调整肠道菌群及代谢产物的平衡,促进肠道微生物的多样性和稳定性,是防止草酸钙肾结石形成的有效措施之一。

**2.3.1 降解草酸的细菌** 降解草酸细菌可分为专性草酸和兼性草酸营养型细菌。专性草酸营养型细菌:肠道中的草酸代谢细菌物种(OMBS)属于专性草酸营养型细菌,通过分解摄入的草酸盐来维持体内草酸盐的动态稳定<sup>[2]</sup>。还可以将血液循环中的草酸固定到消化道,增加分泌,这对于内源性草酸产生较高的个体尤其重要。1985年,Alison等最早发现甲酸草酸杆菌(*Oxalobacter formigenes*, Oxf),一种革兰阴性杆菌,可以有效降解草酸<sup>[14]</sup>。是目前研究最广泛的“专性草酸营养型”细菌之一。Oxf能够利用草酸盐作为碳源,将草酸转化为甲酸和CO<sub>2</sub>,并为细胞提供能量<sup>[5]</sup>。Oxf可以降解饮食中摄入的草酸盐,减少吸收,从而减少尿液中草酸盐的浓度,这种作用对维持体内草酸盐的稳态尤其重要<sup>[6]</sup>。Oxf的缺失可能会使草酸盐吸收增加,并减少分泌,从而增加尿液中草酸盐浓度,导致草酸钙结石的形成。

兼性草酸营养型细菌:乳酸杆菌与双歧杆菌为“兼性草酸营养型”菌株,也可以减少草酸盐在小鼠肠道的吸收,最终减少尿草酸盐的浓度<sup>[16]</sup>。乳酸杆菌是一类革兰氏阳性杆菌,普遍存在于人体健康肠道微生物群落中的有益菌群。乳酸杆菌在肠道中能够促进草酸盐的代谢,并产生乳酸和乙酸,进而降低肠道中的pH值,这种降低的pH值不仅抑制有害菌的生长,维持肠道微生物群落的稳定性,还有利于草酸钙的分解和溶解,降低结石形成的风险。同时,乳酸杆菌还可以增加肠道中的有益菌群,减少有害菌群的数量,提高肠道免疫力。这对于保持肠道健康和预防结石的形成都有很大的帮助。此外,它具有抗炎作用,能够减轻肠道炎症反应,从而降低肾结石形成的风险。Mehra等的研究证明了乳酸杆菌是有效的草酸盐分解代谢益生菌,能够预防高草酸尿症并减轻与肾结石相关的肾损伤<sup>[17]</sup>。

双歧杆菌是一类革兰氏阳性杆菌,可以通过多种机制减少肾结石形成的风险。一方面,双歧杆菌具有草酸酶活性,能够分解草酸盐。草酸酶是一种酶类,可以催化草酸盐分解为草酸和钙离子,从而减少草酸钙的积聚,降低结石形成的可能性。另一方面,双歧杆菌还能够通过酸化肠道环境来影响草酸盐的代谢。它们产生的乳酸和其他有机酸可以降低肠道的pH值,使肠道环境呈酸性,这有助于草酸钙的分解和溶解。酸性环境还可以抑制结石形成所需的尿液碱化,从而降低结石形成的风险。此



外,双歧杆菌还能够增强肠道屏障功能,减少有益菌群的生长,对肠道微生物群落平衡的调节也有着重要作用。这种平衡能够降低有害菌群的数量,减少毒素的生成和肠道炎症的发生,从而降低结石形成的风险。一项小鼠实验发现包括双歧杆菌能够通过增加肠道草酸盐降解来减少尿草酸盐排泄和肾脏中 CaOx 晶体沉积,并且可能在草酸盐相关肾结石中发挥保护肾功能的作用<sup>[18]</sup>。

**2.3.2 肠道代谢产物与草酸钙肾结石形成** 人体内大部分草酸经肾脏排泄,其余部分主要通过肠道排泄,可见肠道对维持草酸稳态极其重要。当肠道稳态失调导致草酸在体内积累过多时,草酸与钙在尿液中的比例失衡,超过饱和度便会导致草酸钙沉淀形成肾结石。肠道代谢产物在草酸钙结石形成中发挥了重要的作用。短链脂肪酸作为肠道代谢产物,具有多种功能,其中包括调节血液和尿液的酸碱平衡。通过维持合适的酸碱平衡,短链脂肪酸可以减少尿液中钙盐结晶的风险,从而降低草酸钙结石形成的概率。此外,短链脂肪酸还具有免疫调节作用,通过抑制炎症和维持肠道黏膜屏障完整性,减少外源性物质的渗透,降低肾脏炎症反应和结石形成的风险<sup>[19]</sup>。短链脂肪酸可以通过调节肠道草酸转运蛋白 SLC26A6 的表达,来减少肾草酸钙结石的形成。2021 年 Liu 等<sup>[20]</sup>研究表明,通过增强 SLC26A6 的表达,可以增加肠道对草酸的吸收和利用,减少草酸在体内的蓄积,降低尿液中草酸盐的浓度,减少结石形成。此外,人体消化蛋白质后,会产生大量含氮代谢产物,半胱氨酸和甘氨酸是影响草酸代谢的重要代谢产物。当肠道中半胱氨酸的代谢异常时,会导致尿液中草酸盐的浓度升高,从而增加肾结石的形成。肠道中的脂肪酸可以影响肾脏局部的酸碱平衡,从而影响草酸结石的形成。总之,肠道代谢产物对草酸钙肾结石的形成至关重要。

### 3 龙胆酸与草酸钙肾结石的形成

肾结石患者常常存在肠道菌群紊乱。一些代谢产物,包括氨基酸代谢产物、多肽、酚酸等,它们通过调节肾脏的炎症和免疫反应来影响肾结石的形成。本研究团队利用代谢组学研究草酸钙肾结石患者与正常人的粪便,分析两者差异代谢产物,结果发现龙胆酸具有显著的差异性。

**3.1 龙胆酸的生理特性** 龙胆酸是一种酚酸,可作为水杨酸的代谢产物,除了在人体内产生外,它还存在于一些食物中,例如柠檬、柑橘、葡萄、苦瓜、芝麻等食物中。龙胆酸可以清除自由基,具有抗氧化作用。它们在体内可产生氧化应激,并通过夺取邻

近分子的电子发生氧化反应。2000 年 Exner 等发现龙胆酸通过氧化自由基反应产物对 LDL 进行修饰,可有效抑制动脉粥样硬化性 LDL 颗粒的形成<sup>[21]</sup>。龙胆酸能够诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖,并通过调节细胞周期来抑制癌细胞的生长。2018 年 Altinoz 等发现龙胆酸可抑制乳腺癌患者实体肿瘤的生长,并减少腹水生成,还可以有效地预防阿霉素的心脏毒性<sup>[22]</sup>。2022 年 Dong 等检测龙胆酸对类风湿关节炎组织化学的影响检测滑膜组织中 RAF、ERK 和 p-ERK 的表达,证明了龙胆酸能减轻关节肿胀和炎症。同时,龙胆酸具有显著的抗炎作用,能够抑制炎症细胞的激活、细胞因子的产生和炎症反应的发生。研究显示,龙胆酸能够通过抑制炎症信号通路、调节炎症细胞的活性和减少细胞因子的产生,发挥抗炎作用。龙胆酸可通过抑制 RAF/ERK 信号通路,改善炎症因子异常、滑膜增生和滑膜细胞凋亡<sup>[23]</sup>。此外,龙胆酸已经被证明具有抗炎、抗菌、抗癌、肝脏保护等作用<sup>[24, 25]</sup>。

### 3.2 龙胆酸影响草酸钙肾结石形成的潜在机制

龙胆酸作为一种多酚类化合物,在影响草酸钙肾结石形成的过程中可能通过以下几个潜在机制发挥作用。首先,龙胆酸具有草酸抑制作用,能够与草酸钙形成稳定的络合物,复合物的形成可以改变草酸钙结晶的特性,减少其溶解度并增加其稳定性。草酸钙结晶会更加稳定,较少出现沉积,从而降低了草酸钙肾结石形成的风险。其次,龙胆酸在体内代谢时,会转化为龙胆酸钠,其与尿液中的酸性物质结合,使尿液中的酸性离子浓度降低,从而增加尿液的碱性成分,提高尿液的 pH 值,这种碱性环境可以使草酸难以结晶沉积,从而减少草酸钙肾结石的形成。再者,龙胆酸具有抗氧化作用,可以中和自由基并减少氧化应激的损伤<sup>[25]</sup>。而许多研究已经证明草酸钙肾结石的形成与氧化应激有关<sup>[26, 27]</sup>,因此龙胆酸的抗氧化作用可能减小结石形成的风险。最后,龙胆酸可抑制炎症反应,减少炎症相关细胞介质,这种抗炎作用可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路等机制实现<sup>[25]</sup>。巨噬细胞相关的炎症反应在肾结晶的钙草酸盐形成中扮演重要角色<sup>[27, 28]</sup>。

### 4 龙胆酸与草酸钙肾结石形成的机制研究方法与技术进展

分子生物学和基因组学技术的进步为我们深入探索草酸钙肾结石的形成机制提供了更好的工具。这些技术可以帮助我们研究与草酸钙结石相关的基因变异、表达模式和功能,揭示结石形成的潜在机制,有助于有效预防和治疗肾结石。同时,可以研究龙胆酸与相关信号通路的相互作用、基因

表达的变化以及关键蛋白质的表达水平。有研究者利用 16S rRNA 扩增子测序和鸟枪宏基因组学的新技术研究了肾结石与短链脂肪酸之间的关系<sup>[29]</sup>,并通过小鼠模型发现了短链脂肪酸可以调节 GPR43、SLC26A6 的表达,并参与免疫、炎症等多种机制参与草酸钙肾结石的形成<sup>[19, 20]</sup>。同样地,我们相信基因组技术和蛋白质组学也可以对龙胆酸与草酸钙结石的关系进行系统性分析,更加全面、详细地了解两者之间的关联。这些技术可以帮助研究人员观察基因的整体表达情况以及蛋白质组的变化,从而深入了解龙胆酸如何影响草酸钙结石的形成过程。此外,通过动物模型模拟人体内结石形成过程,可以探索结石形成的各个阶段,并研究龙胆酸在各个过程中的作用,帮助人们更好地理解龙胆酸对草酸钙肾结石形成的影响,进而探究相关的信号通路和分子机制。本团队也正在通过上述相关方法探索龙胆酸与草酸钙肾结石的关系。

## 5 总结与展望

肠道菌群在肾结石形成和发展中起到关键调节作用。其中,龙胆酸极有可能在草酸钙肾结石的发生发展中具有重要的调控作用。然而,龙胆酸对草酸钙肾结石的形成是促进还是抑制作用,通过何种途径影响肾结石形成,通过什么通路、分子发挥作用,这些问题都尚不明确。进一步的研究包括通过体外实验和动物模型来探究龙胆酸的作用机制,以及临床试验来验证龙胆酸的有效性和安全性。随着研究的深入,有望获得更深入的认识,并为临床治疗和预防提供新的思路。通过进一步研究和验证,将龙胆酸应用于临床治疗和预防中,从而为患者提供更有效的治疗方案和提高生活质量。

## 【参考文献】

- [1] Wu F, Cheng Y, Zhou J, et al. Zn<sup>2+</sup> regulates human oxalate metabolism by manipulating oxalate decarboxylase to treat calcium oxalate stones[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123320.
- [2] Miller AW, Penniston KL, Fitzpatrick K, et al. Mechanisms of the intestinal and urinary microbiome in kidney stone disease[J]. *Nat Rev Urol*, 2022, 19 (12): 695-707.
- [3] Arvans D, Alshaikh A, Bashir M, et al. Activation of the PKA signaling pathway stimulates oxalate transport by human intestinal Caco2-BBE cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318 (2): C372-C379.
- [4] Tian L, Liu Y, Xu X, et al. Lactiplantibacillus plantarum J-15 reduced calcium oxalate kidney stones by regulating intestinal microbiota, metabolism, and inflammation in rats[J]. *FASEB J*, 2022, 36 (6): e22340.
- [5] Wang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48 (2): 1.
- [6] Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis[J]. *Kidney Int*, 2009, 75 (6): 585-595.
- [7] NIHMPA Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016[J]. *Microbiome*, 2019, 7 (1): 31.
- [8] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14 (8): e1002533.
- [9] Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78 (11): 1363-1374.
- [10] Hills RD, Pontefract BA. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (7): 1.
- [11] Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health [J]. *J Transl Med*, 2017, 15 (1): 73.
- [12] Borbet TC, Zhang X, Muller S, et al. The role of the changing human microbiome in the asthma pandemic[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144 (6): 1457-1466.
- [13] Ticinesi A, Ntouyas A, Meschi T. Gut microbiome and kidney stone disease: not just an Oxalobacter story[J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (1): 25-27.
- [14] Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, et al. Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract [J]. *Arch Microbiol*, 1985, 141 (1): 1-7.
- [15] Miller AW, Dearing D. The metabolic and ecological interactions of oxalate-degrading bacteria in the Mammalian gut [J]. *Pathogens*, 2013, 2 (4): 636-652.
- [16] Klimesova K, Whittamore JM, Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria[J]. *Urolithiasis*, 2015, 43 (2): 107-117.
- [17] Mehra Y, Rajesh NG, Viswanathan P. Analysis and Characterization of Lactobacillus paragasseri and Lacticaseibacillus paracasei: Two Probiotic Bacteria that Can Degrade Intestinal Oxalate in Hyperoxaluric Rats [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2022, 14 (5): 854-872.
- [18] Wang Y, Sun J, Xie S, et al. Increased abundance of bacteria of the family Muribaculaceae achieved by fecal microbiome transplantation correlates with the inhibition of kidney calcium oxalate stone deposition in experimental rats [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1145196.
- [19] Jin X, Jian Z, Chen X, et al. Short Chain Fatty Acids Prevent Glyoxylate-Induced Calcium Oxalate Stones by GPR43-Dependent Immunomodulatory Mechanism [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 729382.
- [20] 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.
- [21] Exner M, Hermann M, Hofbauer R, et al. The salicylate metabolite gentisic acid, but not the parent drug, inhibits glucose autooxidation-mediated atherogenic modification of low density lipoprotein [J]. *FEBS Lett*, 2000, 470 (1): 47-50.