

## 饮用富氢水对肾结石患者血脂、尿钙水平及肾功能的临床疗效研究\*

于健鹏<sup>①</sup> 湛 卫<sup>①</sup> 郭志勇<sup>①△</sup>

〔摘要〕 目的:观察饮用富氢水对肾结石患者血脂、尿钙水平及肾功能的临床疗效。方法:选择 2021 年 01 月—2021 年 12 月于我院肾内科就诊的肾结石患者 60 例,随机分成试验组和对照组,每组各 30 例。试验组患者每日饮用 2 L 富氢水,对照组患者每日饮用 2 L 纯净水,持续 3 个月。试验前后分别留取每组患者的血液及尿液样本,采用日立 7600-120 全自动生化分析仪检测两组患者试验前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿钙、尿钙/尿肌酐水平。结果:试验组患者试验结束后的 TC、TG、LDL-C、Cr、BUN、尿钙、尿钙/尿肌酐发生显著下降,与试验前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组患者试验前后的各项血液、尿液指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:饮用富氢水能够降低肾结石患者的 TC、TG、LDL-C 以及尿钙水平,并有助于改善患者的肾功能。

〔关键词〕 富氢水 肾结石 尿钙 血脂 肾功能

肾结石是全球范围内的常见病、多发病,我国人群中的发病率约为 6.4%<sup>[1]</sup>,ADDIN EN. CITE<sup>[2]</sup>。作为肾结石中最常见类型的含钙结石,尿钙水平的异常升高是导致肾结石形成及复发的关键因素<sup>[3,4]</sup>。高脂血症作为临床上常见的代谢性疾病,有研究发现其与泌尿系结石的发生同样密不可分<sup>[5,6]</sup>,长期的脂质累积还会导致肾功能进一步恶化<sup>[7]</sup>。

自 2007 年 Ohsawa 等<sup>[8]</sup>发现分子氢通过抗氧化作用治疗脑缺血再灌注损伤以来,分子氢开始逐渐地被应用于心、肺等多个器官系统疾病的治疗<sup>[9]</sup>。本研究在此基础上分析肾结石患者血脂、尿钙及肾功能相关指标,并进一步观察饮用富氢水干预,评估其临床作用疗效。

## 资料与方法

1 一般资料 选择 2021 年 01 月—2021 年 12 月于海军军医大学第一附属医院肾内科门诊就诊的肾结石患者 60 例作为研究对象。(1)纳入标准:年龄在 18~65 岁之间;双侧尿路皆存在结石,且单侧已行手术,另一侧结石直径 $\leq 10$  mm;接受饮用富氢水,具备正常活动能力,依从性良好。(2)排除标准:年龄在 18 岁以下或 65 岁以上;妊娠期、哺乳妇女,女性妊娠试验阳性者;肾、输尿管存在畸形、狭窄、梗阻、手术瘢痕黏连等;合并有心脑血管、肝脏、肾脏、造血系统等严重原发性疾病(如冠心病、尿毒症、白血病等),或已知的影响其生存的严重疾病(如肿瘤或艾滋病),或精神或法律上的残疾患者;近 1 周内使用过药物治疗泌尿系结石者。本研究已通过海军军医大学第一附属医院伦理委员会批准。

2 方法 将 60 例研究对象随机分配到试验组和对照组,每组各 30 例,其中试验组患者每日饮用 2 L 富氢水(上海纳诺巴伯纳米科技有限公司 NB-B81 多功能氢分子生成器),并使用微信观察患者每日饮用富氢水是否达标(富氢水杯容量 280 ml,患者每日发送的饮水视频满足 8 杯即视为达标,不满足则视为不达标,随即电话提醒)。对照组患者使用试验开始前赠送的 500 ml 水杯,确保每日饮用 2 L 纯净水(患者同样每

日微信发送饮水视频,满足 4 杯视为达标,不满足视为不达标并进行电话提醒)。研究开始前收集患者基线资料及相关检测指标,富氢水饮用满 3 个月后终止研究,并再次复查相关检测指标。

## 3 观察指标

3.1 一般资料 研究开始前详细收集两组研究对象的年龄、性别、BMI、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、结石大小。

3.2 血液指标 分别于试验开始前、研究结束后 1 周内空腹抽取两组患者的外周静脉血,采用日立 7600-120 全自动生化分析仪检测 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、BUN 水平。

3.3 尿液指标 分别于试验开始前、研究结束后 1 周内留取两组患者的新鲜晨尿,采用日立 7600-120 全自动生化分析仪检测尿钙、尿钙/尿肌酐水平。

4 统计学方法 使用 SPSS 26 统计学软件对数据进行处理分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,组内前后比较采用两配对样本  $t$  检验,组间比较采用两独立样本  $t$  检验。计数资料以(频数和百分率)来表示,组间比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组基线各指标比较 如表 1 所示,试验开始前,两组患者的一般资料、血液及尿液指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2 血液指标的比较 如表 2 所示,实验结束后,对照组患者的各项血液指标与实验前相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );实验组患者的 TC、TG、LDL-C、Cr、BUN 均发生明显的下降,且与实验前相比差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),实验组患者的 HDL-C 与实验前相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3 尿液指标的比较 如表 3 所示,研究结束后,对照组患者的尿钙、尿钙/尿肌酐水平与实验前相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组患者的尿钙、尿钙/尿肌酐水平发生明显

\* 本课题为国家自然科学基金资助项目(No. 82070692);长海医院学科攀登计划基金资助项目(No. 2019YXK043)

① 海军军医大学第一附属医院,上海长海医院肾内科 (上海 200433)

△ 通讯作者

的下降,且与实验前相比差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者基线期各指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | 年龄(岁)       | 男性比例(%)  | BMI        | 高血压史(%)  | 糖尿病史(%) | 吸烟史(%)  | 饮酒史(%)   | 结石大小(mm)  |
|-------------------|-------------|----------|------------|----------|---------|---------|----------|-----------|
| 试验组               | 36.3 ± 8.9  | 18(60)   | 24.6 ± 1.7 | 8(26.7)  | 4(13.3) | 8(26.7) | 11(36.7) | 6.6 ± 2.3 |
| 对照组               | 35.6 ± 10.4 | 16(53.3) | 25.5 ± 2.3 | 10(33.3) | 3(10)   | 9(30)   | 13(43.3) | 5.6 ± 2.2 |
| $t$ 值/ $\chi^2$ 值 | 0.294       | 0.271    | 1.677      | 0.317    | 0.162   | 0.082   | 0.278    | 1.574     |
| $P$ 值             | 0.770       | 0.602    | 0.099      | 0.573    | 0.688   | 0.774   | 0.598    | 0.121     |

  

| 组别                | TC(mmol/L)  | TG(mmol/L)  | LDL-C(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | Scr( $\mu$ mol/L) | BUN(mmol/L) | 尿钙(mmol/L)  | 尿钙/尿肌酐      |
|-------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| 试验组               | 4.72 ± 1.03 | 1.78 ± 0.47 | 2.72 ± 0.69   | 1.19 ± 0.31   | 94 ± 38           | 6.1 ± 1.8   | 3.68 ± 1.67 | 0.48 ± 0.21 |
| 对照组               | 4.82 ± 1.03 | 2.01 ± 0.72 | 2.79 ± 0.93   | 1.24 ± 0.31   | 83 ± 22           | 6.0 ± 1.6   | 4.00 ± 1.48 | 0.57 ± 0.22 |
| $t$ 值/ $\chi^2$ 值 | -0.399      | -1.524      | -0.331        | -0.568        | 1.375             | 0.297       | -0.795      | -1.639      |
| $P$ 值             | 0.692       | 0.133       | 0.742         | 0.573         | 0.174             | 0.768       | 0.430       | 0.107       |

表 2 两组患者研究开始前后各项血液指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  |       | TC(mmol/L)  | TG(mmol/L)  | LDL-C(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | Scr( $\mu$ mol/L) | BUN(mmol/L) |
|-----|-------|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|
| 试验组 | 干预前   | 4.72 ± 1.03 | 1.78 ± 0.47 | 2.72 ± 0.69   | 1.19 ± 0.31   | 94 ± 38           | 6.1 ± 1.8   |
|     | 干预后   | 4.46 ± 0.63 | 1.54 ± 0.27 | 2.56 ± 0.42   | 1.19 ± 0.29   | 86 ± 22           | 5.8 ± 1.2   |
|     | $t$ 值 | 2.800       | 3.939       | 2.576         | 0.016         | 2.189             | 2.474       |
|     | $P$ 值 | 0.009       | 0.000       | 0.015         | 0.987         | 0.037             | 0.019       |
| 对照组 | 干预前   | 4.82 ± 1.03 | 2.01 ± 0.72 | 2.79 ± 0.93   | 1.24 ± 0.31   | 83 ± 22           | 6.0 ± 1.6   |
|     | 干预后   | 4.75 ± 0.99 | 1.95 ± 0.63 | 2.78 ± 0.86   | 1.19 ± 0.29   | 82 ± 21           | 6.0 ± 1.4   |
|     | $t$ 值 | 1.311       | 1.414       | 0.339         | 1.667         | 0.398             | -0.384      |
|     | $P$ 值 | 0.200       | 0.168       | 0.737         | 0.106         | 0.693             | 0.704       |

表 3 两组患者研究开始前后各项尿液指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  |       | 尿钙(mmol/L)  | 尿钙/尿肌酐      |
|-----|-------|-------------|-------------|
| 试验组 | 干预前   | 3.68 ± 1.67 | 0.48 ± 0.21 |
|     | 干预后   | 3.22 ± 1.16 | 0.46 ± 0.16 |
|     | $t$ 值 | 4.589       | 2.673       |
|     | $P$ 值 | 0.000       | 0.012       |
| 对照组 | 干预前   | 4.00 ± 1.48 | 0.57 ± 0.22 |
|     | 干预后   | 4.02 ± 1.47 | 0.60 ± 0.15 |
|     | $t$ 值 | -0.924      | -1.290      |
|     | $P$ 值 | 0.363       | 0.207       |

## 讨 论

肾结石具有患病率高、复发率高、危害程度大的特点,如未经有效控制会带来肾功能减退的风险,导致慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)及终末期肾脏病的发生<sup>[10,11]</sup>。围绕肾结石患者代谢水平变化的相关研究是近年来的热点,有研究发现肾结石人群的血清 TC、TG 水平明显高于正常人<sup>[12]</sup>,并且有 42.5% 患者还存在着高钙尿症<sup>[13]</sup>。在机体代谢水平异常导致肾结石发生的众多研究中,尿钙升高导致肾结石发生的这一过程已被学界所广泛认识<sup>[3]</sup>,而在血脂水平层面,目前也有研究认为血清 TC、TG、LDL-C 浓度升高是导致肾结石发生的重要因素<sup>[14]</sup>。

氢是构成人体最常见元素之一,既往潜水医学的相关研究已经证实,分子氢并不会对人体造成任何损害<sup>[15]</sup>。本课题组在既往研究中发现,给予草酸钙结晶模型小鼠饮用富氢水后,发现其肾脏草酸钙晶体的沉积、肾损伤及氧化应激水平均得到了明显的改善<sup>[16]</sup>,而尿钙水平与肾功能的相关临床研究则鲜有报道。基于前期的研究成果本研究进一步探讨富氢水对于血脂、尿钙等代谢指标和肾功能相关指标在肾结石患者中的变

化情况。

机体血脂水平受外源性摄取吸收、内源性合成转运以及脂质分解代谢的影响而发生变化。本研究结果发现,肾结石患者在饮用富氢水 3 个月后,其血清 TC、TG、LDL-C 水平发生了明显的下降,这与既往应用在代谢综合征患者上的结果相类似<sup>[17,18]</sup>。在内源性脂质的合成及转运上,有研究发现富氢水降低了构成 LDL 成分中的载脂蛋白 B100 和 B48 水平,导致 LDL 合成减少,并增强了 HDL 介导的肝脏胆固醇反向转运能力,相应地引起 TC、LDL-C 水平的下降<sup>[19]</sup>。在脂质的分解代谢方面,FGF21 是与脂质代谢有紧密关系的成纤维细胞生长因子<sup>[20]</sup>,有研究发现富氢水能够增强 FGF21 的转录表达并降低 TG 水平<sup>[21]</sup>;而另有一项转录组学及代谢组学研究,提示饮用氢水或吸入氢气后肝脏分解脂肪的能力得到加强,使血清 TC、LDL-C 水平发生显著下降<sup>[22]</sup>。

在本课题研究中,肾结石患者饮用富氢水后 Scr、BUN 发生明显的下降,提示患者的肾功能得到一定程度改善。氧化应激在肾结石形成中发挥着重要的作用<sup>[23]</sup>,并且广泛存在于急性肾损伤、CKD 进展过程中<sup>[24]</sup>。基础研究发现,在缺血再灌注损伤及草酸钙结石的动物模型中,使用富氢水干预能够显著下调 Scr、BUN 以及氧化应激相关指标<sup>[16,25]</sup>,因此,我们推测富氢水通过发挥其抗氧化作用,一定程度上缓解了因氧化应激造成的肾功能下降。同时,本研究还观察到肾结石患者的尿钙水平显著下降,推测其作用机制可能是由于富氢水干预使肾脏钙转运蛋白的表达,如 TRPV5、NCX1、PMCA 发生上调,从而加强肾脏远端小管对  $\text{Ca}^{2+}$  的重吸收<sup>[26]</sup>,使得尿钙水平最终下降,但这一观点目前缺乏相应的实验证据,需要今后完善基础研究来进一步验证。

综上所述,本研究结果发现饮用富氢水能够调节肾结石患者的脂质代谢异常,降低肾结石患者 TC、TG、LDL-C 以及尿钙

水平,一定程度上保护患者的肾功能,其潜在意义在于降低患者肾结石的复发率,延缓肾功能减退,临床上可应用于肾结石患者治疗方式选择之一。

### 参 考 文 献

- 汪丽,湛卫,丁家荣,等. SAHA 对草酸钙肾结晶小鼠肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 201-204.
- Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study[J]. BJU International, 2017, 120(1): 109-116.
- Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, et al. Risk of kidney stones: influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian - vegan diets[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 748-754.
- Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, et al. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers[J]. Kidney International, 2005, 67(5): 1934-1943.
- Akarken I, Tarhan H, Ekin RG, et al. Visceral obesity: a new risk factor for stone disease[J]. Canadian Urological Association Journal, 2015, 9(11-12): E795-E799.
- Kang HW, Lee SK, Kim WT, et al. Hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein cholesterolemia are associated with increased hazard for urolithiasis[J]. Journal of Endourology, 2014, 28(8): 1001-1005.
- Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 921-926.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. Nature Medicine, 2007, 13(6): 688-694.
- Tian Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Hydrogen, a novel therapeutic molecule, regulates oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 789507.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease[J]. CJASN, 2009, 4(4): 804-811.
- El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN, et al. Urolithiasis and the risk of ESRD[J]. CJASN, 2012, 7(9): 1409-1415.
- Inci M, Demirtas A, Sarli B, et al. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones[J]. Renal Failure, 2012, 34(9): 1140-1143.
- Spivacow FR, Negri AL, Ddel Valle EE, et al. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones[J]. International Urology and Nephrology, 2010, 42(2): 471-475.
- Torricelli FC, De SK, Gebreselassie S, et al. Dyslipidemia and kidney stone risk[J]. The Journal of Urology, 2014, 191(3): 667-672.
- Persson O, Ostberg C, Pagels J, et al. Air contaminants in a submarine equipped with air independent propulsion[J]. Journal of Environmental Monitoring, 2006, 8(11): 1111-1121.
- Si Y, Liu L, Cheng J, et al. Oral hydrogen-rich water alleviates oxalate-induced kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and fibrosis[J]. Frontiers in Medicine, 2021, 8: 713536.
- Lebaron TW, Singh RB, Fatima G, et al. The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial[J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2020, 13: 889-896.
- Song G, Li M, Sang H, et al. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome[J]. Journal of Lipid Research, 2013, 54(7): 1884-1893.
- Zong C, Song G, Yao S, et al. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2012, 61(6): 794-800.
- Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic Messengers: FGF21[J]. Nature Metabolism, 2021, 3(3): 309-317.
- Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, et al. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice[J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2011, 19(7): 1396-1403.
- Adzavon YM, Xie F, Yi Y, et al. Long-term and daily use of molecular hydrogen induces reprogramming of liver metabolism in rats by modulating NADP/NADPH redox pathways[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 3904.
- Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis[J]. Translational Andrology and Urology, 2014, 3(3): 256-276.
- Tejchman K, Kotfis K, Sienko J. Biomarkers and mechanisms of oxidative stress - last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 2146-2152.
- Li J, Hong Z, Liu H, et al. Hydrogen-rich saline promotes the recovery of renal function after ischemia/reperfusion injury in rats via anti-apoptosis and anti-inflammation[J]. Frontiers in Pharmacology, 2016, 7: 106.
- Alexander RT, Fuster DG, Dimke H. Mechanisms underlying calcium nephrolithiasis[J]. Annual Review of Physiology, 2022, 84: 559-583.

(收稿: 2022-02-29 修回: 2022-04-26)