



枸橼酸盐抑制泌尿系结石形成的化学基础

欧阳健明

(暨南大学生物矿化及结石病防治研究所, 广州 510632)

本文综述了防石药物枸橼酸及其盐对泌尿系结石形成、抑制和治疗的化学基础, 重点讨论了其与钙离子的配位、封闭尿石矿物生长活性位点、抑制草酸钙的成核和生长、增加尿液中尿大分子和枸橼酸浓度、改变尿液 pH 以及诱导二水草酸钙和三水草酸钙形成, 并讨论了抗衡阳离子对枸橼酸盐抑制能力的影响。

关键词: 枸橼酸 尿结石 草酸钙 生物矿化
分类号: O614.23*1

泌尿系结石是影响人类健康的一种严重疾病, 根据地理环境的不同, 其发病率在 3%~15%^[1]。在美国 5 到 10 年内该病的复发率约为 50%, 在中国则高于 80%。草酸钙(CaOxa)是人体结石中最常见的结晶相, 约占尿石组分的 70%左右^[2]。但 80%以上的患者病因不清, 其形成机制未完全阐明, 因而对其预防尚无十分理想的方法^[3]。

目前临床上对泌尿系结石的预防和治疗主要采用口服药物的方法, 常见的药物包括枸橼酸系列、无机磷酸盐、噻嗪类利尿药、镁制剂、别嘌呤醇及中草药等^[4,5], 但对这些药物的作用机理亦不很清楚。

枸橼酸及其盐在泌尿系结石的形成和预防中起着十分重要的作用。早在 1931 年, Ostery 首先提出尿液中枸橼酸浓度的降低可促进含钙结石的形成, 1978 年, Fleish 提出, 枸橼酸能抑制草酸钙的生长和聚集。1985 年 7 月, 美国食品药品监督管理局批准枸橼酸钾作为单味药治疗低枸橼酸尿性草酸钙结石、尿酸结石及轻中度高尿酸尿性草酸钙结石^[6]。作为临床药物, 枸橼酸及其盐具有无毒、价廉、副作用小、可长期服用等优点而被广泛应用。且无论是草酸钙结石、尿酸结石还是胱氨酸结石, 都可选用枸橼酸盐药物进行治疗。尿石患者在体外震波碎石(ESWL)治疗后, 辅以枸橼酸钾治疗的病人中, 在 12 个月内结石

复发率为 0, 而未使用枸橼酸钾治疗的病人复发率为 28.5%($P<0.05$)^[7]。因此, 弄清枸橼酸及其盐的作用机理, 对有效地预防和治疗尿结石疾病, 具有极为重要的科学和现实意义。

本文结合我们自己的工作, 综述了枸橼酸及其盐对泌尿系结石形成、抑制和治疗的化学基础的研究成果, 讨论了其作用机理。

1 枸橼酸及其盐与钙离子的螯合作用

枸橼酸(H_3cit)又名柠檬酸, 具有 3 个羧基和 1 个羟基, 羧基之间的距离为 3 个 C-C 键长度, 在溶液中, H_3cit 可与 Ca^{2+} 离子形成含有 1 个五元环和 1 个六元环的螯合物 (图 1)^[8], 其稳定常数为 $4.79 \times$

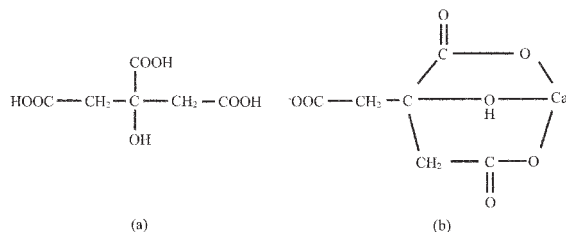


图 1 枸橼酸(a)及其与钙的螯合物(b)^[8]

Fig.1 Molecular structure of citric acid and its complex with calcium

收稿日期:2004-04-12。收修改稿日期:2004-06-30。

国家自然科学基金重点项目(No.20031010)、广东省自然科学基金(No.013202)、广东省重点攻关项目(No.2001C31401)和广东省“千百十工程”优秀人才培养基金(No.Q02060)资助项目。

E-mail: toyjm@jnu.edu.cn

作者: 欧阳健明, 男, 41 岁, 教授, 博士生导师; 研究方向: 生物无机化学。

10^4 [9]。H₃cit 及其盐与尿液中 Ca²⁺离子形成难于离解的高度可溶性枸橼酸钙后,可以随尿液排出体外,从而降低尿钙的浓度和尿中草酸钙及磷酸钙的饱和度。结石患者的尿液中,H₃cit 浓度降低,这使得其尿中离子钙分数升高,CaOxa 的过饱和度增大,形成含钙结石。

在模拟介质中,添加 $1.49 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 H₃cit,对 CaOxa 自发沉淀的抑制活性可以提高 76%;当 H₃cit 的浓度为 $0.285 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,CaCl₂ 和 Na₂Oxa 溶液中一水草酸钙(COM)种晶的生长速度降低 50% [10];在凝胶体系中,加入枸橼酸钠(Na₃cit)后,不但诱导了二水草酸钙(COD)生成(图 2),而且 CaOxa 晶体尺寸减小,而 COM 的棱角更趋圆钝,归因于 Na₃cit 与 Ca²⁺离子的螯合作用及其与 CaOxa 沉淀之间动态

的配位-离解平衡 [11]。

2 枸橼酸及其盐封闭草酸钙晶体生长活性位点

枸橼酸及其盐可以封闭尿石矿物生长的活性位点,加强其抑制活性。作为泌尿系结石的主要组分,一水草酸钙 (COM) 晶体的 ($\bar{1}01$) 面是由被 H₂O 和 C₂O₄²⁻链分开的互相啮合的 Ca 链所组成,如图 3a 所示,枸橼酸根 A 与 COM 的 ($\bar{1}01$) 面的吸附发生在间隔为 3 个 C-C 键长度的枸橼酸根的相邻羧基官能团上 [12],排斥力最小,因此最能抑制 COM 的生长。Wierzbicki 等 [13] 采用分子模型研究了枸橼酸同 COM 晶体的键合情况,计算了枸橼酸同 COM 不同晶面的键合能,得出枸橼酸同 ($\bar{1}01$) 面上的钙离子能更好

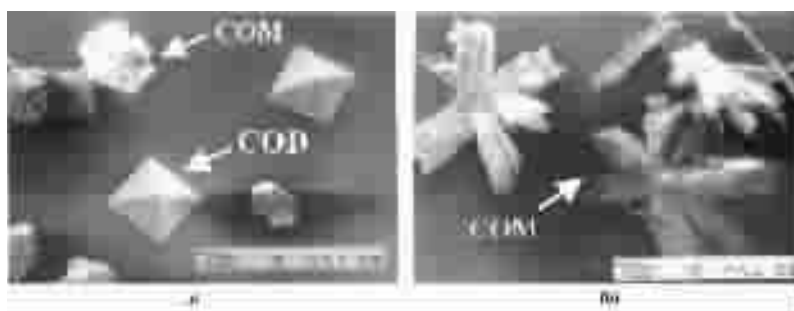


图 2 在 Na₃cit 存在下(a)和没有添加时(b)凝胶中 CaOxa 晶体的 SEM [11]

Fig.2 SEM images of CaOxa crystals grown in the presence of Na₃cit (a) and in the absence of additive (b)
The bar: 100 μm .

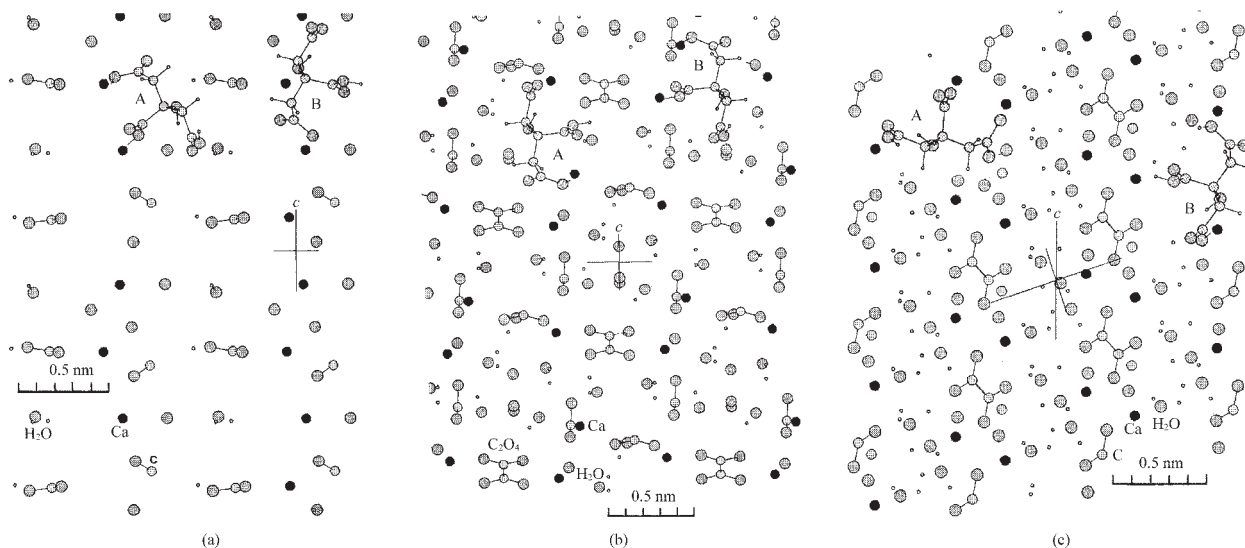


图 3 枸橼酸根与草酸钙不同水合物晶体的结构匹配

(a) 与单斜 COM 的 ($\bar{1}01$) 晶面, (b) 与四角形 COD 的 (101) 面, (c) 与三斜 COT 的 (010) 面 [12]。

图中大的实心圈为 Ca 原子,小的实心圈为 H 原子,稍大的阴影圈为 O 原子,稍小的阴影圈为 C 原子。

Fig.3 Structural compatibility between citrate and calcium oxalate hydrates

(a) with ($\bar{1}01$) face of monoclinic COM, (b) with (101) face of tetragonal COD, (c) with (010) face of triclinic COT crystal.

的配位。此外,枸橼酸根与二水草酸钙(COD)晶体的(101)面(图 3b)和三水草酸钙(COT)晶体的(010)面(图 3c)的钙间距也具有较好的结构匹配性。从图 3 可以看出,枸橼酸根与草酸钙晶体表面的这种桥联结构明显不同于在水溶液中枸橼酸根与 Ca^{2+} 离子的螯合结构(图 1b)。

3 抑制草酸钙的成核和生长

H_3cit 及其盐可以同时抑制尿石主要矿物 CaOxa 晶体的成核和生长。在膜模拟体系中, H_3cit 浓度对 COM 晶体生长的影响如图 4 所示^[14]。随着 H_3cit 浓度的增大,不但 COM 晶体的密度减小,而且 COM 晶体尺寸变小,前者表明 H_3cit 抑制了 COM 的成核,而后者表明 H_3cit 抑制了 COM 的生长。

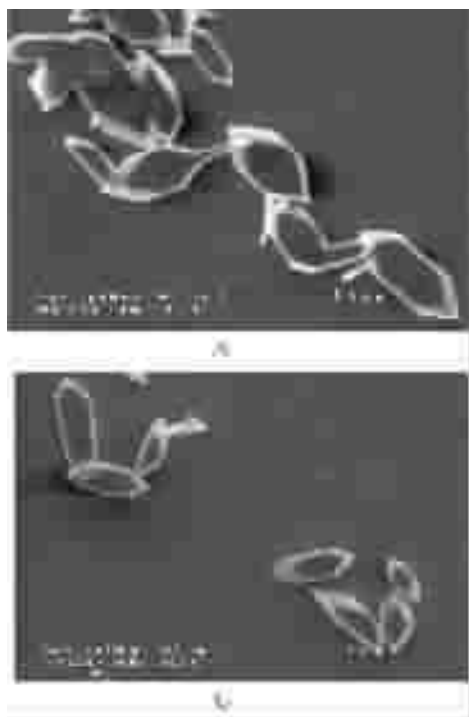


图 4 在硬脂酸单分子膜诱导下 H_3cit 浓度对 COM 晶体生长的影响^[14]

Fig.4 SEM images of COM crystals grown at stearic acid monolayers in the presence of (a) $0.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and (b) $0.30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ H_3cit , respectively
The bar: $20 \mu\text{m}$.

4 增加尿液中枸橼酸的浓度

尽管结石病人和正常人在枸橼酸盐排泄上男性和女性没有差别^[15],但结石患者尿液里枸橼酸的浓度($2.06 \pm 1.04 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$)显著低于正常人($3.42 \pm$

$1.33 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$)^[16],钙/枸橼酸盐比例(1.57)也明显高于正常人(0.86)^[17]。

用枸橼酸钾治疗时,吸收的枸橼酸盐中约 20% 未在人体内氧化而直接出现在尿中^[18]。钙结石病人口服枸橼酸钾后,尿中枸橼酸的排泄速率由碱化前的 $1.9 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 升到碱化后的 $2.6 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ ($P < 0.004$)^[19]。长期服用枸橼酸钾的肾结石患者,新结石的发生率仅为未服用枸橼酸钾者的 1/5。口服枸橼酸钾镁(内含钾 42 mEq, 镁 21 mEq, 枸橼酸 63 mEq)1 周后,能够使尿液枸橼酸水平提高 61%,尿镁水平提高 43%,尿 pH 值提高 0.6 个单位,尿草酸钙浓度降低 31%,对草酸钙结晶的抑制活性提高 46%,对磷酸钙结晶的抑制活性提高 90%。而在服用枸橼酸钾镁 3 年后,病人的新结石形成率为 12.9%,显著低于没有服用的病人(63.6%)^[20]。

因此,摄入含有大量枸橼酸的水果(如柑橘、葡萄柚、山莓、菠萝等)和蔬菜可以辅助治疗低枸橼酸尿结石患者。对 8 名正常人和 3 名低枸橼酸尿患者口服柑橘汁后发现,在饮用期间 11 人的尿枸橼酸平均从 $571 \text{ mg} (2.9 \text{ mmol}) \cdot \text{d}^{-1}$ 增加至 $952 \text{ mg} (4.9 \text{ mmol}) \cdot \text{d}^{-1}$;同饮用矿泉水相比,在喝了含有柚子汁的软饮料后,尿枸橼酸和镁的排泄分别由 $(2.34 \pm 0.78) \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $(1.0 \pm 0.7) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 增加到 $(3.22 \pm 1.2) \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $(2.9 \pm 1.5) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[21],从而达到了预期效果。

5 增加尿液中尿大分子的浓度

Tamm Horsfall (TH) 蛋白、凝血酶原片断 1 (UP-TF1)、肾钙素、葡胺聚糖和骨桥蛋白等是抑制泌尿系结石形成的主要尿大分子。正常人和尿石病人的尿大分子不仅在浓度上存在差异,而且在结构和性质上存在差异,结石病人尿大分子的抑制活性(而非浓度)比正常人低。

尿大分子对尿石的抑制活性决定于其自身的聚集、尿液 pH 值及其他尿离子的变化。口服枸橼酸钾后,TH 蛋白从碱化前的 $94.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 升高到碱化后的 $199.3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,且尿液 pH 增加,进一步增强了 TH 蛋白的抑制活性^[18],这表明,枸橼酸钾对钙结石形成病人的治疗效果至少部分归因于 TH 蛋白含量的升高。

6 改变尿液 pH

如前所述,约 20% 的口服枸橼酸盐直接出现在

尿中^[18], 作为强碱弱酸盐, 枸橼酸盐 (包括 K_3cit 、 Na_3cit 、 $KMgCit$ 等) 在尿液中电离后均可以增加尿 pH 值。另外 80% 的枸橼酸钾被吸收后, 在体内氧化, 只保留钾离子而产生碱负荷^[10]。尿 pH 值升高后, 首先可使得酸性类结石如尿酸结石和胱氨酸结石的溶解度增加, 如 $pH < 5.5$ 时, 尿中的尿酸均呈过饱和状态, 在 $pH < 5.0$ 时尿酸结晶析出, 而当尿 pH 由 5.0 增到 7.0 时, 尿酸溶解度可增加 10 倍^[10]; 其次, 可以增强尿中其他抑制剂如焦磷酸盐和部分尿大分子的抑制活性^[22], 这从另一方面解释了枸橼酸盐预防草酸钙结石的机理; 第三, 枸橼酸盐自身的抑制活性也随尿 pH 升高而增大, 如在 pH 为 7.4 时, 枸橼酸盐的抑制活性是 pH 为 6.0 时的 2 倍。在 $pH = 6.6$ (高于枸橼酸 pK_3 6.38) 或更高 pH 进行的微电泳试验表明, 负三价枸橼酸根离子 (cit^{3-}) 对 COM 种晶的电导迁移率的改变贡献最大^[12], 而在 $pH = 5.8$ (低于枸橼酸 pK_3), cit^{3-} 离子的浓度所占枸橼酸的分数最小, 此时, COM 的 ξ 电位只稍微受到枸橼酸的影响。

例如, 患者口服枸橼酸钾后, 在治疗期间尿 pH 值从 5.4 ± 0.19 升至 6.48 ± 0.2 ($P < 0.001$)^[23]。谷现恩^[2]将 252 例肾草酸钙结石病人随机分为 2 组, 服用枸橼酸钾 (每日 3 次, 每次 2.0 g) 组在 1 周后, 平均尿 pH 值从 5.88 升高至 6.81 ($P < 0.001$), 尿枸橼酸从 $0.78 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 上升到 $1.96 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ ($P < 0.001$), 尿钙从 $7.81 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 降至 $4.44 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

由于在深夜至黎明时尿液的浓缩度最高, 尿 pH 降低, 因此晚上服用枸橼酸盐更有效。在每天补充 20.0~36.7 mmol 枸橼酸钾后, 尿 pH 及尿枸橼酸均明显增加, 与治疗前相比, 在治疗期结石形成率减少 76%~91%, 无复发达 67%~92%^[24]。

7 诱导二水草酸钙和三水草酸钙形成

H_3cit 可以在 $CaOxa$ 的三种水合物 COM、COD 和 COT 表面上发生吸附, 计算机模型表明, 在 $1.6 \text{ nm} \times 1.6 \text{ nm}$ 的相同面积内, H_3cit 可在 COM 晶格中找到 8 个可能的吸附位点, 在 COT 晶格中有 5 个, 而在 COD 中只有 3 个^[12], 因此, COM 具有最强的吸附 H_3cit 的能力; COD 和 COT 由于含有较少的吸附位点, H_3cit 要与其吸附位点键合时, 只有增加其自身的浓度。因此, 少量的 H_3cit 能抑制具有强吸附性的 COM 的亚临界成核而促进 COT 和 COD 的形成,

特别是当 H_3cit 的浓度高于某一临界值时, H_3cit 可以吸附在吸附能力最弱的 COD 上, 从而抑制 COD 晶体向 COM 转变, 稳定 COD 的存在^[25]。如图 5 所示, COD 含量随 Na_3cit 浓度的增加而增加, 当 Na_3cit 浓度为 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, COD 含量可达 90% 以上。

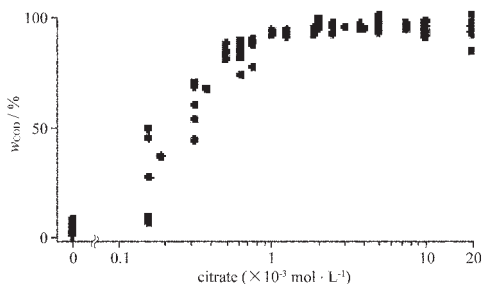


图 5 Na_3cit 浓度对草酸钙沉淀中 COD 的质量分数的影响^[25]

Fig.5 Percentage of COD in the $CaOxa$ precipitate after the addition of Na_3cit

我们^[26]在囊泡模拟体系中研究了 K_3cit 浓度对 $CaOxa$ 晶体生长的影响。在不同的 K_3cit 浓度下, 可以分别诱导 COM、COD 和 COT 的生成。在低浓度 ($0.33 \sim 3.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 范围, 随着 K_3cit 浓度的增加, COM 减少, COD 含量增加 (图 6); 至中间浓度 ($3.3 \sim 17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 范围, COD 含量达到 100%; 而在较高浓度 ($> 17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 时, COD 减少, COT 含量增加。在不同的浓度区间, 无论是 COM 含量减少, 还是 COT 含量增加, 或者是 COD 含量的先增加后减少, 均与 K_3cit 浓度的对数呈线性关系。

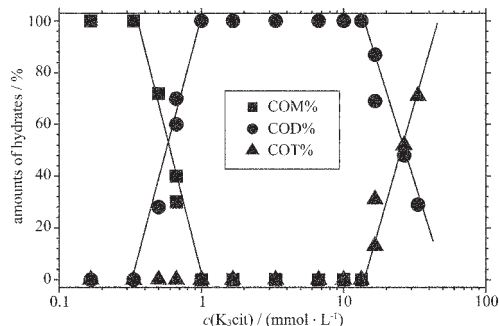


图 6 在囊泡模拟体系 $CaOxa$ 沉淀中 COM(■)、COD(●) 和 COT(▲) 含量与羧酸钾浓度的关系^[26]

Fig.6 Distribution of COM (■), COD (●), and COT (▲) in $CaOxa$ crystals in vesicles after addition of different concentrations K_3cit

8 抗衡阳离子对枸橼酸盐抑制能力的影响

在治疗泌尿系结石上,可以选择具有不同抗衡阳离子的枸橼酸盐,如枸橼酸钾、枸橼酸钠、枸橼酸钾钠和枸橼酸铵等。在中欧人们喜欢服用枸橼酸钾钠,而在北美人们则选用枸橼酸钾。枸橼酸钾是目前临床上最常用的一种防石药物,特别在预防尿酸结石及其含钙结石并发症方面明显优于枸橼酸钠和枸橼酸合剂。

Fan 等^[27]研究了口服不同枸橼酸盐后健康男性未稀释尿液内 CaOxa 的结晶,其中 1 项实验研究了口服中性的枸橼酸钾 (K_3cit) 或者枸橼酸氢钾钠 (KNaHcit) 的生物等价性,另 2 项试验检测了口服 K_3cit 和枸橼酸钠钙(NaCacit)剂量的影响。口服 K_3cit 和 KNaHcit 会产生高尿枸橼酸和高尿 pH 值,从而抑制草酸钙结晶; K_3cit 能抑制草酸钙的成核、生长和聚集,而 KNaHcit 对草酸钙的抑制绝大部分在成核阶段。口服 NaCacit 后,尽管其对肾结石形成的危险因子仍不确定,但会增加尿钙和晶体生长。

Sakhaee 等^[28]比较研究了 K_3cit 和 Na_3cit 对 5 名尿酸结石患者的治疗效果。 Na_3cit 组尿钙无明显下降,归因于过量的钠负荷影响了肾小管对钙的重吸收,且大量钠离子的排出,导致尿酸钠的饱和度增加,使尿酸钙及尿酸钠呈超饱和状态;而 K_3cit 组尿钙排泄明显下降,磷酸离解增加,尿磷酸钙呈非饱和状态,且大量钾离子从尿中排出形成单钾尿酸盐。由于尿酸钾的溶解度极高,在尿液中仍然保持非饱和状态,因此,不易形成结石。但长期服用枸橼酸钾也存在一些副作用,枸橼酸钾可与食物中的铝结合,使铝离子吸收增加而引起铝中毒,如口服枸橼酸钾 $60 \text{ mmol} \cdot \text{d}^{-1}$,尿铝可由 $7.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 增至 $13.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,但血清铝可在正常范围。

我们^[29]比较研究了凝胶模拟体系中 H_3cit 及其盐 K_3cit 、 Na_3cit 对草酸钙晶体生长的调控作用,其抑制 COM 生长、聚集和诱导 COD 的能力均为: $K_3cit > Na_3cit > H_3cit$ 。此实验表明,临床上使用枸橼酸盐作为有效的防石剂不但归因于枸橼酸盐具有抑制 CaOxa 晶体生长和聚集的能力,更重要的是它们能诱导大量的容易随尿液排出体外的 COD 的生成,因而枸橼酸及其盐对尿石的治疗效果比其他羧酸盐如酒石酸盐、EDTA 二钠盐更优。

9 结 论

枸橼酸根离子由于其特殊的空间结构,不但能同钙离子强烈地配位,抑制尿石矿物的成核和生长,并与 COM、COD 和 COT 的一些晶面极好匹配,而且还能影响尿液环境,使其不利于泌尿系结石形成,因此,无论是体外模拟、动物实验,还是临床治疗,都对枸橼酸及其盐防治尿石症的效用予以了肯定。但由于枸橼酸参与体内代谢,口服枸橼酸盐后枸橼酸的排泄量受多种因素的影响,因而,对其防治尿石症的部分机理目前仍存在争议,有待更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Sheng X., Ward M. D., Wesson J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**,**125**,2854.
- [2] YE Zhang-Qun(叶章群), DENG Yao-Liang(邓耀良), DONG Cheng(董 诚) *Urolithiasis(泌尿系结石)*, Beijing: People's Medical Publishing House, **2003**,p213.
- [3] LI Yue-Qing(李曰庆), JIA Jin-Ming(贾金铭) *Practical Urology and Andrology by Combination of Traditional Chinese and Western Medicine(实用中西医结合泌尿男科学)*, Beijing: People's Medical Publishing House, **1995**,p155.
- [4] Pak C. Y., Heller H. J., Pearle M. S., Odvina C. V., Poindester J. R., Peterson R. D. *J. Urol.*, **2003**,**169**(2),465.
- [5] CAO Zheng-Guo(曹正国), LIU Ji-Hong(刘继红), HU Shao-Qun(胡少群), WU Ji-Zhou(吴继洲), YIN Chun-Ping(尹春萍), YE Zhang-Qun(叶章群) *Linchuang Miniao Waiké Zazhi (Journal of Clinical Urology)*, **2003**,**18**(1),40.
- [6] Pak C. Y. C. *J. Urol.*, **1988**,**140**,461.
- [7] Tarkan S., Aysegul A., Sadettin K. *J. Endourol.*, **2002**,**16**(3), 149.
- [8] ZHANG Xiang-Lin(张祥麟), KANG Heng(康 衡) *Coordination Chemistry(配位化学)*, Changsha: Midsouth Technical University Press, **1985**,p391.
- [9] Dean J. A., McGraw H. *Lange's Handbook of Chemistry*, 13th ed., McGraw-Hill, **1985**, citric acid p5~46.
- [10] LU De-Man(鲁德曼), ZHOU Si-Wei(周四维) *Linchuang Miniao Waiké Zazhi (Journal of Clinical Urology)*, **2000**,**15**(3),131.
- [11] Ouyang J. M., Deng S. P., Li X. P., Tan Y. H., Tiek B. *Zhongguo Kexue(Science in China, B)*, **2004**, **47**(4),311.
- [12] Cody A. M., Cody R. D. *J. Cryst. Growth*, **1994**,**135**,234.
- [13] Wierzbicki A., Sikes C. S., Sallis J. D., Madura J. D., Stevens E. D., Martin K. L. *Calcif. Tissue Int.*, **1995**,**56**(4),297.
- [14] OUYANG Jian-Ming, DENG Sui-Ping *Dalton Transactions*, **2003**,(14),2846.

- [15]Borghi L., Guerra A., Meschi T. et al. *Kidney. Int.*, **1999**,**55** (3),1043.
- [16]Ganter K., Bongartz D., Hesse A. *Urology*, **1999**,**53**(3),492.
- [17]Höbarth K., Hofbuer J. *Euro. Urol.*, **1991**,**19**(2),165.
- [18]Fuselier H. A., Moore K., Lindberg J. *Urology*, **1998**,**52**,988.
- [19]Fuselier H. A., Ward D. M. *Urology*, **1995**,**45**,942.
- [20]ZHANG Xiao-Chun(张晓春) *Zhonghua Miniao Waike Zazhi (Chin. J. Urol.)*, **1998**,**19**(6),320.
- [21]Trinchieri A., Lizzano R., Bernardini P., Nicola M., Pozzoni F., Romano A. L., Serrago M. P., Confalanieri S. *Dig Liver Dis.*, **2002**,**34**(Suppl 2),160.
- [22]GU Xian-En(谷现恩) *Zhongguo Yikan(Chinese Journal of Medicine)*, **2001**,**36**(8),22.
- [23]WU Gui-Sheng(武贵生), WANG Zhu-Lin(王竹林) *Heze Yizhuan Xuebao(Journal of Heze Medical College)*, **2000**,**12** (1),36.
- [24]LI Guo-Dong(刘国栋), LI Xiao(刘 晓) *Linchuang Miniao Waike Zazhi(Journal of Clinical Urology)*, **1999**,**14**(7),277.
- [25]Yuzawa M., Tozuka K., Tokue A. *Urol. Res.*, **1998**,**26**,83.
- [26]OUYAN Jian-Ming(欧阳健明), DUAN Li(段 荔), HE Jian-Hua(何建华) *Huaxue Xuebao(Acta Chim Sinica)*, **2003**,**61** (10),1597.
- [27]Fan J., Schwille P. O., Schmiedl A., Fink E., Manoharan M. *Arzneimittel-Forschung*, **2001**,**51**,848.
- [28]Sakhaee K., Nicari M., Hill K. et al. *Kidney Int.*, **1983**,**24**, 384.
- [29]OUYANG Jian-Ming(欧阳健明), TAN Yan-Hua(谭燕华), KUANG Li(邝 荔), SU Ze-Xuan(苏泽轩), LIANG Wei-Bo (梁蔚波) *Wuji Huaxue Xuebao(Chin. J. Inorg. Chem.)*, **2003**,**19**(3),312.

Chemical Basis in Inhibition of Urinary Stones by Citric Acid and Its Salts

OUYANG Jian-Ming

(Institute of Biomineralization and Lithiasis Research, Jinan University, Guangzhou 510632)

The progress on the formation, inhibition and therapy of urolithiasis by citric acid (H_3cit) and its salts was reviewed. The chemical basis was discussed in terms of the coordination chemistry between citrate and Ca^{2+} ion, the active growth sites blocking of urinary minerals, the nucleation and growth inhibition of calcium oxalate, the concentrations of urinary macromolecules and urinary H_3cit , the pH value of urines, the induction of the formation of dihydrate and trihydrate calcium oxalate. The effect of the counterions of citric acid on the inhibition activity was also comparatively discussed.

Keywords: citric acid urinary stone calcium oxalate biomineralization