草酸钙结石的体外模拟*

欧阳健明** 姚秀琼

苏泽轩

(暨南大学生物矿化与结石病防治研究所, 广州 510632)

(暨南大学医学院附属一院, 广州 510632)

崔福斋

(清华大学材料科学与工程系, 北京 100084)

摘要 运用扫描电子显微镜(SEM)重点研究了正常人尿液中草酸钙(CaO_x)的结晶, 并与在尿石患者尿液中的结晶进行了比较. 在正常人尿液中, CaO_x 晶体的大小并不与 $[\text{Ca}^{2+}]$ 和 $[\text{O}_x^{2-}]$ 的起始浓度成正比, 而是只有在 0.60 ~ 0.90 mmol/L 的浓度范围内, 才形成最大尺寸的 CaO_x 晶体. 当 CaO_x 浓度依次为 1.20, 0.80, 0.60, 0.30 和 0.15 mmol/L 时, 结晶 6 d 后三者得到的 CaO_x 晶体的平均尺寸分别为 $9.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$, $20.0 \mu\text{m} \times 13.5 \mu\text{m}$ 和 $15.0 \mu\text{m} \times 10.0 \mu\text{m}$, 后两者因相对过饱和度小, 30 d 仍没有结晶出现. 这一结果从理论上支持了近年来临床上得出的结论: 并不是尿中 Ca^{2+} 离子浓度越大就越易形成结石, 这一结论同时被激光散射技术所证明. 由于正常人尿液中含有比结石患者尿液中更多的或活性更强的可与 Ca^{2+} 配位的大分子物质, 这些大分子不但可以抑制 CaO_x 的成核、生长和聚集, 而且还能调控 CaO_x 晶体结构从一水草酸钙(COM)向与细胞亲合力较小的二水草酸钙(COD)的转化, 因而, 正常人不易形成 CaO_x 结石, 而患者容易形成. 结晶时间对晶体形状的影响不明显, 均得到圆角的六边形 CaO_x 晶体, 但影响晶体的大小和密度. 在结晶初期(1 ~ 6 d 内)晶体尺寸随结晶时间的延长逐渐增大, 表明此时 CaO_x 结晶为生长控制; 而在结晶的中后期(6 ~ 30 d), CaO_x 晶体的密度明显增加, 生长速率减慢, 表明此时 CaO_x 结晶为成核控制.

关键词 泌尿系结石 草酸钙 SEM 生物矿化

泌尿系结石是生物体内病理矿化的产物, 是一种世界范围的常见病、多发病, 其发病率呈上升趋势^[1]. 在美国佛罗里达, 结石病患者 1987 年是 15.7/10 万人, 1996 年为 20.8/10 万人, 上升了 32.5%. 而在我国南方诸省及港澳地区, 尿石症在泌尿外科住院病人中占首位, 超过 40%. 1997 年对深圳五个区的结石调查表明, 肾结石总患病率为 4870/10 万人, 其中男性为 6102/10 万人, 女性为 4070/10 万.

泌尿系结石在手术后复发率高. 患者在被检出患泌尿系结石并经过治疗后, 短则半个月, 长至 6 年, 80% 以上的病人都会复发. 对结石的预防也尚无十分理想的方法. 至今其形成机制未完全阐明, 80% 以上的尿结石患者病因不明^[1]. 目前临床上对泌尿结石的预防主要采用无机

2002-09-20 收稿

*国家自然科学基金重点项目(批准号: 20031010)、广东省自然科学基金项目(013202, 980898)、广东省重点攻关项目(C31401-2001)、教育部重点科学技术项目(1998-121)和广州市重点科技项目(SZ-613-2001)资助

** E-mail: jndxa@sohu.com

磷酸盐、枸橼酸盐类及噻嗪类利尿药等, 对上述药物的具体作用机理亦欠清楚. 因而, 延缓尿结石的复发, 预防尿结石的形成, 减轻结石病人的痛苦, 具有极为重要的科学和现实意义.

由于在原位研究泌尿系结石的困难较多, 因而, 各国的科学家都是在体外进行模拟研究, 旨在弄清尿石形成的机理^[2,3]. 然而, 仍有许多问题没有解决, 如结石基质与无机矿物的相互作用, 基质大分子对矿物成核、取向和生长的影响, 各尿石成分所具有的特征的物理化学基础, 决定尿石最终结构、取向、形态和大小的因素等. 近年来, 研究泌尿系结石异常生物矿化过程已成为医学、化学、生物和材料等多学科之间相互渗透和相互交叉的前沿课题^[4~6].

1 实验

1.1 材料

氯化钠, 氯化钙, 草酸钾, 叠氮化钠均为分析纯试剂. 溶剂为二次蒸馏水. 尿样为无结石病史的正常人和结石患者的新鲜尿液, 收集后, 马上加入 2%(W/V)的叠氮化钠溶液(以 10 mL/1 L 尿样)防腐, 经 0.45 μm 滤膜过滤, 再用 0.15 mol/L 的 NaCl 溶液适当稀释后, 磁力搅拌使溶液混合均匀, 在样品收集后的 40 min 内进行结晶实验. 人造尿的主要组成为 0.0106 mol/L NaCl, 0.064 mol/L KCl, 0.0032 mol/L NaH_2PO_4 , 0.017 mol/L Na_2SO_4 , 0.0038 mol/L MgSO_4 和 0.0032 mol/L 枸橼酸三钠.

1.2 方法

1.2.1 CaC_2O_4 亚稳过饱和溶液的配制 取 0.01 mol/L CaCl_2 溶液, 加入一定体积的尿液, 然后边搅拌边缓慢滴加 0.01 mol/L K_2Q_x 溶液, 使 $[\text{Ca}^{2+}] = [\text{O}_x^{2-}]$. 将尿液替换为 NaCl 溶液或人造尿, 并分别改变 CaCl_2 及 K_2Q_x 溶液的体积, 配制浓度为 1.20, 0.80, 0.60, 0.30 和 0.15 mmol/L 的 5 种溶液, 在相同实验条件下进行比较研究.

1.2.2 晶体生长实验 按文献[6]方法进行 CaO_x 结晶生长实验. 实验温度为 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$, 在恒温室里进行. 用扫描电子显微镜(SEM)观察所得到的 CaO_x 晶体, 分析浓度和时间对 CaO_x 结晶的影响.

1.2.3 激光散射光谱 取新鲜的正常人和结石患者尿液, 置于激光散射仪的样品管中, 测量尿液中晶体微粒的个数和大小分布. 测量时用过滤器滤掉 1 μm 以上的粒子, 只检测 1 μm 以下的微粒. 检测条件为: 蓝光激光, $\lambda = 488 \text{ nm}$, 测量温度 30°C , 参比折射率 1.335, 入射角 90° .

1.2.4 一水草酸钙(COM)和二水草酸钙(COD)的测定 首先通过 SEM 和 FT-IR 可以定性区别 COM 和 COD 晶体. COM 多为拉长的六边形^[4], 而 COD 为四角锥形. 在 COM 和 COD 的红外光谱中, COO^- 的对称伸缩振动 $\nu_s(\text{COO}^-)$ ^[7] 分别为 1317 和 1325 cm^{-1} , 反对称伸缩振动 $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ 分别为 1629 和 1647 cm^{-1} . 然后用 XRD 进行定量分析. 根据 K 值法^[8], 沉淀中 COM 和 COD 的相对含量比 $\frac{W_M}{W_D} = K \times \frac{I_M}{I_D}$, 式中 I_M 为 COM 主吸收峰($\bar{1}01$ 晶面, d 值 5.93)的强度, I_D 为 COD 主吸收峰(100 晶面, d 值 6.18)的强度, K 为常数.

1.3 仪器

SEM 为 JSM-TE300 型(JEOL 型, 日本)扫描电子显微镜, 加速电压 10 kV. 激光散射光谱为显微氩离子激光散射光谱和图像分析仪(Brookhaven, 美国).

2 结果与讨论

2.1 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 浓度对 CaO_x 结晶的影响

在正常人尿液中, 当 $[\text{Ca}^{2+}] = [\text{O}_x^{2-}]$ 分别为 1.20, 0.80 和 0.60 mmol/L 时, 结晶 6 d 后 CaO_x 晶体尺寸分别为 9.5×6.5 , 20.0×13.5 和 $15.0 \mu\text{m} \times 10.0 \mu\text{m}$ (见图 1), 表明正常人尿液中 CaO_x 晶体的大小并不完全与 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的起始浓度成正比. 临床上曾经根据患者钙摄入和尿钙呈线性关系而认为, 增加钙的摄入会增加肾结石形成的危险性, 建议结石患者应少吃含 Ca^{2+} 食物^[9]. 但近年的动物实验和临床表明^[5], 限制 Ca^{2+} 的摄入可促进肠道草酸盐的吸收, 引起高草酸尿, 从而促进了结石的形成, 增加结石的复发率. 本实验结果表明, 只有当 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的浓度在 0.60 ~ 0.90 mmol/L 时, 才形成最大尺寸的 CaO_x 结晶, 增加 CaO_x 结晶形成的危险性. 激光散射技术也表明, 悬浮于正常人尿液中晶体微粒的尺寸 (约 50 nm) 大于结石患者尿液中的晶体微粒 (约 10 nm) (图 2), 进一步支持了人体尿液中 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的浓度与结石形成没有正比关系.

图 1 正常人尿液中不同浓度 CaO_x 结晶的 SEM

标尺: 10 μm , 结晶时间: 6 d, (a) 1.20 mmol/L; (b) 0.80 mmol/L; (c) 0.60 mmol/L

图 2 激光散射光谱检测的正常人尿液(a)与结石患者尿液(b)中矿物微晶的大小
微晶的粒径分别为(a) 52.89 nm; (b) 11.25 nm

在正常人尿液中 CaO_x 的这种结晶规律与以下几个因素有关:

(i) 尿液中 CaO_x 晶体的成核过程必须克服一个从饱和溶液中自发形成固相的活化能垒, 只有当满足形成新界面所需要的能量 ΔG_1 后, 固相簇才可以继续生长, 故成核过程的活化能 ΔG_N 可以表示为^[10]:
$$\Delta G_N = \frac{16\pi (\Delta G_1)^3}{3 (\Delta G_B)^2} = \frac{16\pi (\Delta G_1)^3}{3 (kT \ln S)^2}$$
 其中 ΔG_B 为整块聚集中成键所放出的能量, k 为 Boltzmann 常数, T 为温度, S 为过饱和度. 因此, 通过降低表面能 ΔG_1 或增加过饱和度 S , 可以降低 CaO_x 成核的活化能. 在正常人尿液中, 成核发生在尿大分子有机界面附近的化学微环境里, 在该微环境里, 有机-无机局域界面附近聚集了比本体尿液多的足够数目的 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 离子, 使得 CaO_x 局域过饱和度远比本体溶液大, 因而成核活化能 ΔG_N 减小, 有利于成核, 从而产生多颗粒、小尺寸的 CaO_x 晶体.

根据槐氏(Von Weimarn)经验公式^[11], 晶体颗粒的大小与沉积晶体的分散度(R)相关, 而 R 与溶液的相对过饱和度有关, 即: 沉积晶体的分散度(R) = $K \times \frac{Q-s}{s}$, 式中 Q 为加入沉淀剂瞬间沉淀物质的浓度, s 为开始沉淀时沉淀物质的溶解度, $Q-s$ 为沉淀开始瞬间的过饱和度, $\frac{Q-s}{s}$ 为沉淀开始瞬间的相对过饱和度(RS), K 为常数.

在一定的 RS 范围内, 溶液的 RS 越小, 分散度 R 也越小, 形成的晶核数目就越少, 得到的晶体较大. Khan 等^[12]认为, 当溶液中溶质的 RS 小于 10~12 时, 必须等足够长的时间才能发生自发成核和生长, 或者加入种晶后, 才能诱导结晶. CaO_x 的溶度积 K_{SP} 为 2.32×10^{-9} , 由此可以计算出 CaO_x 浓度为 1.20, 0.80, 0.60, 0.30 和 0.15 mmol/L 时, 其 RS 值依次为 23.90, 15.60, 11.45, 5.20 和 2.11. 可见, 前三者的 $RS > 11$, 因而容易结晶; 而后两者由于其 $RS < 10$, 因而即使结晶 30 d 仍没有晶体出现.

(ii) CaO_x 在尿液中的结晶不但与上述所讨论的 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的起始浓度有关, 而且还与尿中存在的大分子物种、浓度和活性密切相关. 人体尿液中存在着约 700 种有机大分子^[1], 含量较高的有酸性黏多糖(GAGs)、凝血酶原激活肽 F_1 片段(UPTF1)、TH 蛋白(THP)、肾钙素(NC)、RNA 和骨桥蛋白(OPN)等. 正常人尿液中的这些大分子对 CaO_x 晶体的生长和聚集均具有抑制作用, 这种抑制作用很大程度上与尿大分子- Ca^{2+} 之间的配位作用密切相关. 每微摩尔硫酸软骨素(GAGs 的一种)二糖单位可以结合 0.757 μmol 游离 Ca^{2+} 离子; NC 可以通过 γ -羧基谷氨酸中的氧原子与 Ca^{2+} 离子以 4 : 1 定量结合^[2]; OPN 可以通过其羧基和磷酸基位点与晶体表面的 Ca^{2+} 离子相互作用^[13], UPTF1 的 N-末端区域有 10 个谷氨酸残基, 谷氨酸上的 γ -羧基化程度越高, 对 Ca^{2+} 的结合能力越大^[3]. 这些尿大分子与 Ca^{2+} 发生配位后, 不但降低了 CaO_x 的饱和度, 而且可以封闭 CaO_x 的生长位点, 加强其抑制活性. 因而, 相同条件(如 1.20 mmol/L)下, 在正常人尿液中得到的 COM 晶体(图 1 (a), $9.5 \mu\text{m} \times 6.5 \mu\text{m}$)明显小于在患者尿液(图 3 (a), $22.0 \mu\text{m} \times 10.0 \mu\text{m}$)、人造尿(图 3 (b), $17.4 \mu\text{m} \times 13.5 \mu\text{m}$)和 NaCl 溶液(图 3 (c), $22.8 \mu\text{m} \times 7.6 \mu\text{m}$)中.

实际上, 尿液中 CaO_x 晶体的生长是一个扩散控制过程^[14]. 此时, CaO_x 晶体生长速度: $dr/dt = DV_m(c_0 - c)/r$. 这里 D 为扩散系数, V_m 为 CaO_x 晶体的摩尔体积, c_0 和 c 分别为 CaO_x 的浓度和溶解度. 由于患者尿液中的大分子在成份和结构上发生了变化, 其活性比正常人尿液中的大分子显著降低, 其与 Ca^{2+} 离子的配位能力减小, 导致 Ca^{2+} 离子的扩散系数 D 增加, 故在

患者尿液中 CaO_x 的生长速度比在正常人尿液中的增加, 产生的 CaO_x 晶体比患者尿液中大。

(iii) 由于上述所讨论的尿大分子大都是聚阴离子, 负电荷的集中使得 CaO_x 晶体表面的 Zeta 电位变负, 晶体表面离子间斥力增加, 从而抑制 CaO_x 晶体的聚集. 尿大分子所带负电荷密度越高(如肝素分子, 每个双糖单位含 2~3 个硫酸基), 其对 Ca^{2+} 离子的作用越强, 抑制活性增加。

图 3 患者尿液、人造尿和 NaCl 溶液中 CaO_x 晶体形态的 SEM

$[\text{Ca}^{2+}] = [\text{O}_x^{2-}] = 1.20 \text{ mmol/L}$, 标尺 $10 \mu\text{m}$, 结晶时间 6 d. (a) 结石患者尿液; (b) 人造尿模拟溶液; (c) 氯化钠溶液

(iv) 离子强度可以通过影响尿大分子与 CaO_x 晶体的结合而影响 CaO_x 晶体的形成. 随着 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的起始浓度下降, 体系离子强度也随之降低, 使得结合到 CaO_x 晶体表面的基质大分子总量增加, 对 CaO_x 晶体生长、聚集的抑制活性亦随之增强. 同时, 本体溶液中的离子强度增加后, 可以置换结合到 CaO_x 晶体表面的基质大分子, 因此, 当 CaO_x 的起始浓度从 1.20 降低至 0.80, 0.60, 0.30, 0.15 mmol/L, 即体系的离子强度依次降低时, 尿大分子的抑制作用将依次增强, 这也是导致后两者没有 CaO_x 晶体生成的重要原因之一。

当 CaO_x 起始浓度为 1.20 mmol/L 时, 正常人尿液中同时出现了一水草酸钙(COM)和二水草酸钙(COD)(图 1 (a)), 两者含量比约为 3 : 2. 但在相同的 CaO_x 初始浓度下, 当体系中没有这些尿大分子(如人造尿溶液和 NaCl 溶液中)或其活性较低(如在患者尿液中)时, CaO_x 主要(90%以上)生成(101)晶面拉长、(010)晶面缩短、(011)晶面被抑制的拉长六边形 COM 晶体(图 3). 在正常人尿液中 COD 的生成是由于尿大分子调控的结果. 正常人尿液中所含有的尿大分子物质如 OPN, NC, UPTF1, RNA 和肝素等, 存在着一系列带负电荷的残基(如 γ -羧基谷氨酸和天冬氨酸等), 可以作为 Ca^{2+} 成键的成核位置, 当成核位点上的极性和电荷密度与正在形成晶核的 CaO_x 晶体的某一特定晶面周围所产生的静电场相互匹配时, 成键亲和力就低, 就会在某个晶面上择优取向生长. 体外实验表明^[15], 浓度为正常人尿液中 2~3 倍的 OPN 和肾钙素 A 或浓度为正常人尿中 10 倍的 UPTF1, 均可诱导 100% 的 COD 晶体。

在人体尿液和尿石中, 均同时含有 COM 和 COD. 正常人虽无结石, 但其尿液中所存在的无症状 CaO_x 微晶多为 COD 晶体^[16]. 由于 COD 的表面积比 COM 小, 所以, 由细胞膜上的磷脂头基所组成的重复晶格与 COM 晶体间的二维匹配大大高于 COD 晶体^[16], 导致 COM 晶体与肾小管细胞的接触程度比 COD 更大, 即 COM 与肾小管细胞表面有更强的结合力. 理论计算也表明^[17], COM 的确比 COD 对细胞膜有更强的亲合力. 由此可见, COD 晶体将比 COM 晶体更容易随尿液排出体外. 如能生成更多的 COD 晶体, 将有利于预防尿石的形成。

2.2 时间的影响

在浓度为 1.20、0.80 和 0.60 mmol/L 的 CaO_x 溶液中, 随着结晶时间从 1 d 延长到 6、30 d, CaO_x 均呈现出相似的结晶规律. 图 4 为 CaO_x 浓度为 0.80 mmol/L 时结晶时间对 CaO_x 晶体影响的 SEM. 随着结晶时间的延长, CaO_x 晶体的棱角更趋圆钝. 这种圆角六边形晶体明显有别于在结石患者尿液中所形成的棱角分明的六边形 COM(图 3(a))、人造尿中的六边形 COM(图 3(b))和氯化钠中的更具立体感的拉长六边形 COM(图 3(c)). 这是因为, 在正常人尿液中, CaO_x 成核后, 晶体的生长是一个动态过程, 在这个动态过程中, 尿中大分子物质(如前所述主要为硫酸软骨素, OPN, NC 和 UPTF1 等)与 Ca^{2+} 离子之间存在络合-离解平衡, CaO_x 晶面上的 Ca^{2+} 离子(尤其是在晶体周边的 Ca^{2+} 离子)不断被上述尿大分子所溶解, 溶解后的 Ca^{2+} 离子同时也不断地沉积到 CaO_x 晶面上. 这种永不停止的溶解作用使得 CaO_x 晶体棱角变得圆钝. 相反, 在氯化钠、人造尿溶液和结石患者尿液体系中, 由于没有或这些有机大分子的浓度较低, CaO_x 晶体的沉淀-溶解动态平衡要弱得多, 因而对晶体形状的影响较小, 最终得到的 COM 晶体也棱角分明.

图 4 结晶时间对正常人尿液中 CaO_x 结晶影响的 SEM
标尺: 10 μm , $[\text{Ca}^{2+}] = [\text{O}_x^{2-}] = 0.80 \text{ mmol/L}$. (a) 1 d; (b) 6 d; (c) 30 d

在结晶的初始阶段(1 ~ 6 d), CaO_x 晶体密度变化不大, 而晶体尺寸逐渐增大. 1 和 6 d 时晶体的平均尺寸分别为 15.0×9.0 和 $20.0 \mu\text{m} \times 13.5 \mu\text{m}$, 密度分别为 100 和 (125 ± 25) 个/ mm^2 . 当延长结晶时间至 30 d 时, 晶体的尺寸($23.0 \mu\text{m} \times 14.0 \mu\text{m}$)变化较小, 但晶体的密度明显增加, 从 6 d 时的 (125 ± 25) 个/ mm^2 增加到 30 d 的 (350 ± 50) 个/ mm^2 . 这说明, 在结晶的开始阶段(1 ~ 6 d), CaO_x 晶体的形成主要为生长控制. 在此期间, 随着结晶时间的延长, 晶体的密度增加缓慢, 而晶体尺寸不断增大. 而在结晶的中后期(6 ~ 30 d), 晶体的形成主要为成核控制. 此时, 随着结晶时间的延长, 晶体大小变化较小, 而晶体密度(成核数)明显增加.

正常人尿液中 CaO_x 的这一结晶规律明显不同于在尿石患者尿液中 CaO_x 的结晶. 在患者尿液中, CaO_x 晶体的生长一直为生长控制, 晶体的大小随结晶时间的增加而不断增大. 这一结果从理论上解释了为什么正常人不形成结石而患者可以形成结石. 对于患者, 随着每日 Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的补充增加, CaO_x 晶体不断长大, 最后形成大体积的 CaO_x 结石. 而在正常人尿液中, Ca^{2+} 和 O_x^{2-} 的补充增加仅仅增加了微米级 CaO_x 晶体的数量, 大量小尺寸的 CaO_x 晶体可以随尿液而排出体外, 因而不易形成结石.

参 考 文 献

- 1 欧阳健明. 草酸钙结石研究中的化学基础. 化学通报, 2002, (5): 326 ~ 333
- 2 Mustafi D, Nakagawa Y, Makinen M W. ENDOR studies of VO^{2+} : Probing protein-metal ion interactions in nephrocalcin. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2000, 46 (8): 1345 ~ 1360
- 3 Buchholz N P, Kim D S, Grover P K, et al. The effect of warfarin therapy on the charge properties of urinary prothrombin fragment 1 and crystallization of calcium oxalate in undiluted human urine. J Bone Miner Res, 1999, 14 (6): 1003 ~ 1012
- 4 Tunik L, Garti N. Morphological and phase changes in calcium oxalate crystals growth in the presence of sodium diisooctal sulfosuccinate. J Cryst Growth, 1996, 167: 748 ~ 755
- 5 Messa P, Marangella M, Paganin L, et al. Different dietary calcium intake and relative supersaturation of calcium oxalate in the urine of patients forming renal stones. Clin Sci, 1997, 93: 257 ~ 263
- 6 Nenow D, Vitkov L. Effect of the opposite directions on the crystal face upon the growth kinetics of weddellite. J Cryst Growth, 1997, 182: 461 ~ 464
- 7 Laurence M -E, Levillain P, Lacour B, et al. Advantage of zero-crossing-point first-derivative spectrophotometry for the quantification of calcium oxalate crystalline phases by infrared spectrophotometry. Clin Chim Acta, 2000, 298: 1 ~ 11
- 8 黄胜涛. 固体 X 射线学, 北京: 高等教育出版社, 1985. 215 ~ 218
- 9 刘国栋, 刘晓. 泌尿系结石的饮食治疗. 临床泌尿外科杂志, 1999, 14 (7): 277 ~ 279
- 10 邵子厚. 生物无机固态化学. 无机化学学报, 1994, 10 (3): 330 ~ 337
- 11 武汉大学主编. 分析化学. 北京: 高等教育出版社, 1982. 415 ~ 416
- 12 Khan S R, Whalen P O, Glenton P A. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate crystals in the presence of membrane vesicles. J Cryst Growth, 1993, 134: 211 ~ 218
- 13 姜学军, 冯 陶, 宓 培, 等. Osteopontin 及其 mRNA 在正常大鼠肾脏的表达. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19 (4): 199 ~ 201
- 14 戴永定, 沈继英. 生物矿化作用机理. 动物学杂志, 1995, 30 (5): 55 ~ 58
- 15 Falini G, Albeck S, Akkaki L. Control of aragonite or calcite polymorphism by mollusk shell macromolecules. Science, 1996, 271: 67 ~ 69
- 16 Wesson A J, Worcester M E, Wiessner J H, et al. Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules. Kidney Int, 1998, 53: 952 ~ 957
- 17 Mandel N. Crystal-membrane interaction in kidney stone disease. J Am Soc Nephrol 5 (Suppl 1), 1994: S37 ~ S45