



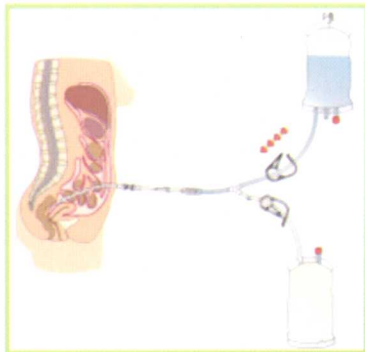
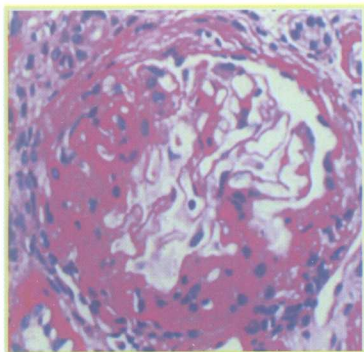
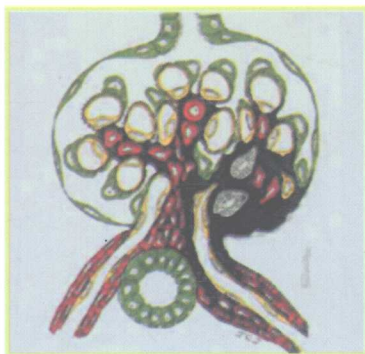
国家医学教育发展中心组织编写

临·床·医·学  
关键技术丛书

# 肾功能衰竭

Shengongneng Shuaijie

主编 苗里宁



第四军医大学出版社

临床医学关键技术丛书

图书在版编目(CIP)数据

肾功能衰竭 / 苗里宁主编. — 西安: 第四军医大学出版社, 2007.

临床医学关键技术丛书

ISBN 978-7-81086-248-4

Ⅰ. 肾… Ⅱ. 苗… Ⅲ. 肾功能衰竭—诊疗 IV. R692.5

# 肾功能衰竭

主 编 苗里宁

肾功能衰竭

第四军医大学出版社·西安

## 图书在版编目(CIP)数据

肾功能衰竭/苗里宁主编. —西安:第四军医大学出版社, 2007. 4

临床医学关键技术丛书

ISBN 978 - 7 - 81086 - 248 - 6

I. 肾… II. 苗… III. 肾功能衰竭 - 诊疗 IV. R692.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 050639 号

## 肾功能衰竭

主 编 苗里宁

责任编辑 郭国明 潘 莉

出版发行 第四军医大学出版社

地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)

电 话 029 - 84776765

传 真 029 - 84776764

网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>

印 刷 西安建筑科技大学印刷厂

版 次 2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 次印刷

开 本 787 × 1092 1/16

印 张 25.75

字 数 590 千字

书 号 ISBN 978 - 7 - 81086 - 248 - 6/R·264

定 价 56.80 元

(版权所有 盗版必究)

## 《肾功能衰竭》编写人员

主 编 苗里宁

副主编 解汝娟 那 宇

编 委 (按姓氏笔画排序)

|     |               |       |
|-----|---------------|-------|
| 马俐儒 | 长春市中心医院       | 主任医师  |
| 王景新 | 黑龙江省医院        | 主任医师  |
| 卢雪红 | 吉林大学第二医院      | 副教授   |
| 刘庆鑫 | 吉林大学第二医院      | 副主任医师 |
| 刘声茂 | 吉林大学第二医院      | 主治医师  |
| 那 宇 | 吉林大学第四医院      | 教授    |
| 朴志贤 | 长春中医药大学       | 教授    |
| 任野萍 | 哈尔滨医科大学附属第二医院 | 教授    |
| 孙 晶 | 吉林大学第二医院      | 主治医师  |
| 朱 白 | 吉林市中心医院       | 主任医师  |
| 许钟镐 | 吉林大学第二医院      | 副教授   |
| 李 芳 | 解放军第 211 医院   | 教授    |
| 张世英 | 吉林省人民医院       | 主任医师  |
| 张冬梅 | 吉林大学第二医院      | 副教授   |
| 陈 瑛 | 延边大学附属医院      | 教授    |
| 邹洪斌 | 延边大学第一医院      | 副教授   |
| 罗 萍 | 吉林大学第二医院      | 教授    |
| 金顺英 | 吉林省人民医院       | 主任医师  |
| 金海峰 | 延边大学附属医院      | 主治医师  |
| 苗里宁 | 吉林大学第二医院      | 教授    |
| 周文华 | 吉林大学第二医院      | 副教授   |
| 郝丽荣 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 教授    |
| 胡克杰 | 哈尔滨医科大学附属第二医院 | 教授    |
| 姜玉姬 | 延边大学附属医院      | 主治医师  |
| 贾 冶 | 吉林大学第二医院      | 主治医师  |
| 解汝娟 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 教授    |

学术秘书(兼) 许钟镐

## 前 言

肾脏病学是一门基础医学与临床医学紧密结合的学科。近年来,生命科学,特别是分子生物学和医学边缘学科迅速发展,其影响也必定波及肾脏病学。医学分科细致,研究日渐深入,观念不断更新,这是现代医学发展的一个特点。为了帮助肾脏病学专科的医师们扩大知识面,进行知识更新,能在较短时间内了解各种肾脏疾病与肾功能衰竭的关系,掌握近几年肾脏病学的新进展,我们组织编写了这部《肾功能衰竭》。

本书共分两篇三十八章,全面系统地介绍了与急、慢性肾功能衰竭有关的各种肾脏疾病诊断、治疗的最新进展。对肾小球、肾小管、尿路感染所致肾脏疾病,肾脏肿瘤,肾血管肾脏疾病,遗传性肾脏疾病,结缔组织疾病引起的肾损害,代谢性疾病的肾损害,肝脏疾病与肾病的关系,血液、心血管疾病引起的肾损害,药物和化学物质引起的肾脏病变,妊娠与肾脏病以及老年肾脏病等,均从病因、病理、发病机制、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断、治疗、预防和预后等方面作了较为详尽的阐述。

本书内容侧重临床实际工作,力求从不同侧面对十几年来肾脏病诊断治疗过程中的关键理论技术进行讨论,以体现丛书(《临床医学关键技术丛书》)的要求;同时尽量反映国内外在该领域的最新研究成果和发展趋势,以便读者了解肾脏病学的前沿进展,更新医学知识。

国家医学教育发展中心和第四军医大学出版社对本书的编写出版给予了极大的关怀和支持。本书的完成凝聚了众多专家和学子的智慧和辛劳。在此一并致谢。

由于时间仓促,加之编写人员能力有限,书中难免有不尽人意之处,欢迎广大读者批评指正。

谨以本书献给国内肾脏病和内科学界的同仁们。

吉林大学第二医院肾病内科 苗里宁  
教授、博士研究生导师

于2007年3月

# 目 录

## 上篇 急性肾功能衰竭

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第1章 急性肾功能衰竭的发病机制          | /2  |
| 第2章 急性肾功能衰竭发病的危险因素        | /10 |
| 第3章 急性肾功能衰竭的病因、诊断与鉴别诊断    | /16 |
| 第4章 原发性肾小球疾病相关的急性肾功能衰竭    | /20 |
| 第5章 继发性肾小球疾病相关的急性肾功能衰竭    | /26 |
| 第6章 药物、造影剂和环境毒素相关的急性肾功能衰竭 | /42 |
| 第1节 药物相关的急性肾功能衰竭          | /42 |
| 第2节 造影剂相关的急性肾功能衰竭         | /45 |
| 第3节 重金属中毒相关急性肾功能衰竭        | /50 |
| 第7章 创伤后急性肾功能衰竭            | /53 |
| 第1节 挤压综合征                 | /53 |
| 第2节 腹间隔综合征                | /55 |
| 第3节 脑损伤所致的急性肾功能衰竭         | /56 |
| 第4节 烧伤所致的急性肾功能衰竭          | /56 |
| 第8章 梗阻性肾病相关的急性肾功能衰竭       | /58 |
| 第9章 代谢性疾病相关的急性肾功能衰竭       | /62 |
| 第1节 糖尿病相关的急性肾功能衰竭         | /62 |
| 第2节 高尿酸血症所致的急性肾功能衰竭       | /66 |
| 第3节 高钙血症引起的急性肾功能衰竭        | /69 |
| 第4节 急性肿瘤溶解综合征             | /72 |
| 第10章 多发性骨髓瘤相关的急性肾功能衰竭     | /76 |
| 第11章 肾综合征出血热相关的急性肾功能衰竭    | /82 |
| 第12章 肝脏疾病相关的急性肾功能衰竭       | /88 |
| 第13章 肾移植后急性肾功能衰竭          | /94 |
| 第1节 肾功能延迟恢复               | /94 |
| 第2节 免疫抑制剂的肾脏毒性            | /95 |

|      |                       |      |
|------|-----------------------|------|
| 第3节  | 急性排斥反应                | /96  |
| 第14章 | 妊娠相关的急性肾功能衰竭          | /99  |
| 第15章 | 老年急性肾功能衰竭             | /104 |
| 第16章 | 急性肾功能衰竭的监护            | /109 |
| 第17章 | 急性肾功能衰竭的防治            | /115 |
| 第18章 | 急性肾功能衰竭的营养支持          | /120 |
| 第19章 | 急性肾功能衰竭的血液净化治疗        | /124 |
| 第1节  | 急性肾功能衰竭血液净化治疗的指征      | /124 |
| 第2节  | 急性肾功能衰竭的血液净化方式        | /124 |
| 第3节  | 急性肾功能衰竭的血液净化对策        | /125 |
| 第4节  | 急性肾功能衰竭的腹膜透析          | /129 |
| 第5节  | 血液净化血管通路与维护           | /130 |
| 第6节  | 抗凝剂的应用                | /135 |
| 第7节  | 连续性血液净化在重症急性肾功能衰竭中的应用 | /136 |

## 下篇 慢性肾功能衰竭

|      |                   |      |
|------|-------------------|------|
| 第20章 | 慢性肾功能衰竭的病因及发病机制   | /146 |
| 第1节  | 慢性肾功能衰竭的病因        | /146 |
| 第2节  | 儿童及老年患者慢性肾功能衰竭的病因 | /147 |
| 第3节  | 慢性肾功能衰竭的发病机制      | /149 |
| 第21章 | 慢性肾功能衰竭进展因素及防治    | /158 |
| 第1节  | 慢性肾功能衰竭的进展机制      | /158 |
| 第2节  | 延缓慢性肾功能衰竭进展的治疗对策  | /160 |
| 第22章 | 糖尿病肾病与慢性肾功能衰竭     | /164 |
| 第23章 | 高血压肾小动脉硬化与慢性肾功能衰竭 | /170 |
| 第24章 | 多囊肾及遗传性肾病与慢性肾功能衰竭 | /175 |
| 第1节  | 多囊肾病              | /175 |
| 第2节  | Alport 综合征        | /183 |
| 第3节  | 薄基底膜病             | /186 |
| 第4节  | 指甲-髌骨综合征          | /188 |
| 第25章 | 慢性肾盂肾炎与慢性肾功能衰竭    | /190 |
| 第26章 | 狼疮性肾炎与慢性肾功能衰竭     | /198 |
| 第27章 | 紫癜性肾炎与慢性肾功能衰竭     | /201 |

|        |                           |      |
|--------|---------------------------|------|
| 第 28 章 | 中药相关的慢性肾功能衰竭              | /206 |
| 第 29 章 | 老年慢性肾功能衰竭                 | /219 |
| 第 30 章 | 慢性肾功能衰竭的心血管并发症            | /223 |
| 第 31 章 | 慢性肾功能衰竭脑血管疾病的诊断与治疗        | /228 |
| 第 32 章 | 慢性肾功能衰竭贫血机制及诊断与治疗         | /230 |
| 第 33 章 | 慢性肾功能衰竭甲状旁腺功能亢进的机制及诊断与治疗  | /237 |
| 第 34 章 | 慢性肾功能衰竭水、电解质、酸碱平衡失调的诊断与治疗 | /250 |
| 第 1 节  | 肾脏的解剖生理功能简述               | /250 |
| 第 2 节  | 慢性肾功能衰竭水、钠平衡失调            | /250 |
| 第 3 节  | 慢性肾功能衰竭钾代谢紊乱              | /255 |
| 第 4 节  | 慢性肾功能衰竭钙、磷代谢异常            | /257 |
| 第 5 节  | 慢性肾功能衰竭镁代谢紊乱              | /259 |
| 第 6 节  | 慢性肾功能衰竭酸碱平衡紊乱             | /259 |
| 第 35 章 | 慢性肾功能衰竭与营养不良              | /262 |
| 第 36 章 | 慢性肾功能衰竭非透析治疗的进展           | /270 |
| 第 37 章 | 慢性肾功能衰竭的腹膜透析              | /277 |
| 第 1 节  | 腹膜透析机制                    | /277 |
| 第 2 节  | 腹膜透析液                     | /277 |
| 第 3 节  | 腹膜透析的适应证                  | /278 |
| 第 4 节  | 腹膜透析的禁忌证                  | /284 |
| 第 5 节  | 腹膜透析导管植入与拔除               | /285 |
| 第 6 节  | 腹膜透析方法与临床应用               | /288 |
| 第 7 节  | 慢性腹膜透析患者处方调整              | /298 |
| 第 8 节  | 腹膜透析并发症与处理                | /306 |
| 第 9 节  | 腹膜透析腹膜炎及处理                | /326 |
| 第 10 节 | 特殊患者腹膜透析                  | /334 |
| 第 38 章 | 慢性肾功能衰竭的血液净化              | /341 |
| 第 1 节  | 抗凝药物在透析中的应用               | /341 |
| 第 2 节  | 血液透析患者的急性并发症              | /347 |
| 第 3 节  | 血液透析远期并发症                 | /351 |
| 第 4 节  | 特殊病情透析                    | /367 |
| 第 5 节  | 血液滤过                      | /379 |
| 第 6 节  | 血浆置换                      | /383 |
| 第 7 节  | 透析患者的心理问题及特殊情况            | /394 |

## 上篇

# 急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)是指短期内(通常以48h为限)肾小球滤过率(GFR)急剧下降,血肌酐(SCr)迅速升高,常伴有水、电解质紊乱及酸碱平衡失调。ARF是临床常见的危重症,其发病率在ICU中可达10%~20%,病死率高达50%~80%。

ARF的发病机制复杂,涉及多个器官和系统。其发病过程可分为三个阶段:①肾前性因素,如低血容量、低血压、休克等,导致肾脏灌注不足;②肾性因素,如肾小球肾炎、肾小管坏死、急性肾小管间质炎等;③肾后性因素,如尿路梗阻、膀胱出口梗阻等。其中,肾性因素是ARF的主要发病机制。

在肾性因素中,肾小管坏死是最常见的病理改变。其发生机制可能与缺血、缺氧、毒素、药物等因素有关。肾小管坏死时,肾小管上皮细胞发生变性、坏死,导致肾小管阻塞,尿液排出受阻,进而引起肾功能衰竭。

此外,急性肾小管间质炎也是ARF的重要发病机制之一。其特点为肾小管周围炎症细胞浸润,肾小管上皮细胞受损,导致肾功能下降。

在肾前性因素中,低血容量和低血压是导致ARF的主要原因。当血容量不足或血压过低时,肾脏血流灌注减少,肾小球滤过率下降,从而引发ARF。因此,在临床实践中,应密切监测患者的血容量和血压,及时纠正低血容量和低血压,以预防ARF的发生。

肾后性因素中,尿路梗阻是导致ARF的常见原因。当尿液排出受阻时,肾内压力升高,肾小球滤过率下降,进而引起肾功能衰竭。因此,对于怀疑有尿路梗阻的患者,应及时进行影像学检查,明确梗阻部位,并采取相应措施解除梗阻。

总之,急性肾功能衰竭的发病机制复杂,涉及多个器官和系统。在临床实践中,应密切监测患者的肾功能,及时发现并处理各种危险因素,以预防ARF的发生。对于已经发生ARF的患者,应根据病因采取相应的治疗措施,以改善肾功能,降低病死率。

## 第1章 急性肾功能衰竭的发病机制

急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)是以迅速的(逐日或逐周)肾小球滤过率下降和血肌酐及尿素氮上升为特点的一个临床综合征。肾功能下降可发生在原来无肾功能不全的患者,也可发生在原已稳定的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者,突然急性恶化。起病初期临床表现常常不明显,有赖于密切观察肾功能动态变化而得以诊断。少尿(尿量少于400ml/d)或无尿,常出现于致病因素(如低灌注、肾毒性药物)作用1~2d之后,或肾小球源性急性肾功能衰竭(如急性肾小球肾炎)起病的数周后。ARF可发生于非卧床患者,是内科、外科和妇产科较为常见的临床问题。如能及时、合理治疗大部分可以恢复。

ARF的发病机制甚为复杂,包括许多神经、体液、代谢障碍等因素参与。临床上检查可见肾小球滤过率明显下降。 $\text{Ca}^{2+}$ 在细胞内积聚过多;磷脂酶 $\text{A}_2$ 过度激活;氧化作用的刺激;应激蛋白诱生对上皮细胞的损害;血红素氧化酶的激活;血管活性物质的异常;肾脏细胞凋亡的发生;细胞骨架结构、整合素等代谢异常导致细胞极性改变;以及各种黏附因子等的相互作用等,都被认为与整个发病机制密切相关。这些机制的确定,对充分认识ARF的发病机制、引出一系列崭新的治疗方案具有十分重要的意义。

### 一、钙代谢异常

#### (一) 正常及损伤后细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的含量

细胞内钙通常以3种形式存在,即:①与细胞膜蛋白结合;②位于细胞器内;③以游离或结合形式存在于细胞质中。正常情况下细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度很低,仅为100mmol/L,是细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的万分之一。这种细胞内低 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的维持与细胞膜上一些参与 $\text{Ca}^{2+}$ 泵出的转运机制的正常运行有关,它们主要是 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP酶和 $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交换离子,均位于基侧膜。正常细胞膜对 $\text{Ca}^{2+}$ 通透性很低,因此一旦 $\text{Ca}^{2+}$ 从细胞内被转运出去,细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 不易再入内,进而保持了细胞内低钙状况。

许多实验均发现,当细胞缺血损伤时细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度明显上升,之后出现一系列线粒体功能异常,最终导致细胞损伤,在由缺血造成的肾小管细胞损伤中,当再灌注开始后细胞损伤更为明显,此时除有细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 过高以外,还伴有氧自由基的产生增加,后者是由于高钙造成钙调素(calmodulin)作用增强,诱使次黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,最终产生大量氧自由基。

迄今已有大量证据表明细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度过高是造成细胞损伤的重要原因,在缺氧所致心肌损伤实验中,使用钙通道阻滞剂(CCB)维拉帕米(verapamil)可使组织损伤明显减轻。在缺血所造成的ARF模型中,使用CCB处理后,动物发生肾功能衰竭的严重程度较未用者明显为轻,同时肾脏血流及肾小球滤过率的自我调节功能也能较好地维持。近来,在培养的肾小管上皮细胞中也证明当细胞处于缺氧环境时,如果在培养液中加入CCB,则缺氧对这些细胞的影响较轻,表现为细胞内壁情况较好,产生的乳酸脱氢酶量较少等。如在缺血性肾功

能衰竭动物中预先使用钙调素的拮抗剂氯丙嗪,肾功能衰竭程度也可以减轻。上述药物对再灌注时期的损伤也有一定保护作用。除钙通道阻滞剂外,使用钙络合剂或者将肾小管细胞放置于无钙的环境中生长,也都能观察到保护性结果。细胞内钙升高,究竟是组织损伤的结果,还是在组织损伤之前就已出现这个问题一直为人们所关注,近来已有许多实验证实细胞内钙过高出现在组织损伤之前。比如 Maliloris 等应用 Furs-2 方法结合荧屏录像技术动态观察新鲜分离大鼠近端肾小管上皮细胞,结果发现细胞缺氧后细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  几乎立即上升。

## (二) $\text{Ca}^{2+}$ 参与细胞损伤的机制

主要包括活化磷脂酶,对细胞膜及线粒体产生损害;活化钙依赖性胞质蛋白酶 calpain,进而影响细胞骨架结构蛋白;对细胞骨架结构的影响,以及通过钙依赖性氧化亚氮合酶发挥作用等四大方面。

1. 活化磷脂酶 磷脂酶是可以水解磷脂的一系列酶,包括在 Sn-1 acyl 脂键上水解脂肪的磷脂酶,称为磷脂酶  $\text{A}_1$  ( $\text{PLA}_1$ )、作用在脂肪 Sn-2 位置上的磷脂酶  $\text{A}_2$  ( $\text{PLA}_2$ )、清除磷酸键的磷酸二酯酶 (PLC),以及去除磷脂上碱基的磷脂酶 D (PLD)。其中  $\text{PLA}_2$  在  $\text{Ca}^{2+}$  参与的细胞损伤中起最主要作用。

人类细胞膜 Sn-2 部位的磷脂中含有丰富的花生四烯酸,对于调节  $\text{PLA}_2$  活性及二十碳酸物质的产生具有重要意义,后者参与了许多重要生命活动的调节过程。 $\text{PLA}_2$  除了参与调节外,还与许多病理生理过程有关,特别是一些与细胞膜包括线粒体膜功能有重要关系的过程,包括能量代谢、膜兴奋性、炎性介质的产生以及血流动力学调节等。

肾脏多种组织中含有丰富的  $\text{PLA}_2$ ,如胞质、线粒体及微粒体等。其中线粒体和微粒体中的  $\text{PLA}_2$  相对分子质量约为 14 000,为  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性,因此一旦细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度上升,这些就可以被激活,导致病理改变,在肾组织其他部位或细胞内某些部位,还可测出分子量不同、底物不同以及对  $\text{Ca}^{2+}$  依赖程度不同的  $\text{PLA}_2$ ,它们的生理作用尚在研究之中。

直接测定肾脏损伤时损伤部位  $\text{PLA}_2$  的活性,结果发现其活性明显升高。另外,在病损部位还可观察到许多  $\text{PLA}_2$  活性增高后其直接代谢产物增加,包括大量不饱和脂肪酸、前列腺素族、白三烯族、血栓素族、血小板活化因子等等。使用  $\text{PLA}_2$  的特殊调节剂以致磷脂降解,可以使病变得明显减轻。类似结果在肾缺血和心肌损害的动物模型中也可观察到。在离体灌注肾实验中,缺血后未再灌注时,肾小管上皮细胞内的  $\text{PLA}_2$  含量很快下降,提示其被利用或可能被转移到细胞膜上;一旦再灌注后,细胞质线粒体以及微粒体等部位的  $\text{PLA}_2$  活性很快明显上升,反证了前述单纯缺血时胞质中  $\text{PLA}_2$  下降的机制。

$\text{PLA}_2$  通过直接作用于细胞、产生血管活性物质、炎症性物质、反应性氧化产物以及影响线粒体功能等五大方面,从而导致对细胞的毒性作用。

实验证实在缺血所造成的组织损伤时,局部所产生的  $\text{PLA}_2$  可以直接降解细胞,致使细胞溶解。虽然有时损伤程度未达到使细胞溶解,但可使细胞膜的通透性发生明显改变。这种改变最明显的后果是使细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  通透性增加,从而造成细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度进一步上升。 $\text{PLA}_2$  活化后,花生四烯酸代谢产物明显增加,尤其是许多具有血管活性的产物,例如血栓素  $\text{A}_2$  等物质的积聚,它们一方面促使血管收缩,另一方面又刺激血小板聚集,导致局部血栓形成,组织缺血进一步加剧。血栓素  $\text{A}_2$  还可参与前列腺素  $\text{E}_2$  类的缩血管作用,加剧组织损伤。由于  $\text{PLA}_2$  促使花生四烯酸及其代谢产物增加,可直接或间接造成损伤区域充血、水肿。

血小板的积聚又可以使内皮细胞上的黏附因子表达上调。这些因子与局部固有或转移来的白细胞等一起,通过化学趋化作用等使局部炎症反应加剧,病变更为严重。 $\text{PLA}_2$ 还可促使氧化产物堆积,进而使这些反应性复合物与多种脂类相作用产生 $\text{H}^+$ ,通过链式反应产生脂过氧化物。它们又可相互结合对膜表面蛋白产生攻击作用。脂过氧化作用还可使细胞膜的膜流动性发生改变,细胞膜的蛋白结构特性也随之改变,特别是一些受体、酶转运蛋白等结构的改变,更促使了离子通透性异常,细胞内外环境从此产生严重障碍,加剧了病变的严重程度。正常线粒体对 $\text{PLA}_2$ 的作用非常敏感,一旦线粒体内的 $\text{PLA}_2$ 水平上升后,一方面该处ATP的产生量立刻明显下降,另一方面对反应性氧化产物毒性作用的耐受力也明显降低。正常线粒体内的ATP酶及二磷酸腺苷转位酶等对维持该处正常 $\text{H}^+$ 通透性有十分重要的作用。当 $\text{PLA}_2$ 活性增加,上述各酶活性明显下降,线粒体膜对 $\text{H}^+$ 通透性增加,促使能量代谢功能显著异常。

总之, $\text{PLA}_2$ 活化在缺血性肾小管上皮损伤中的作用主要包括以下几个方面:①直接对细胞造成毒性影响, $\text{PLA}_2$ 活化可致使细胞膜的通透性发生变化,使 $\text{Ca}^{2+}$ 进一步提高。当起作用过强时,甚至可致细胞溶解。②影响线粒体功能,当 $\text{PLA}_2$ 活化或其在线粒体内水平增高时,可使线粒体产生ATP进一步减少,并使得质膜对活性氧的毒性作用耐受性降低,加重细胞代谢异常。③促使氧化代谢产物在细胞内堆积,加重脂质过氧化反应所造成的细胞损伤。④促使花生四烯酸及其代谢产物增加,使大量炎性介质和血管活性物质在组织局部积聚,加重炎症反应和局部血流动力学紊乱。

2. 蛋白酶激活 主要是细胞内一组胱氨酸蛋白酶的激活,其中calpain为 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性酶,在 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增高时被激活。正常calpain对细胞膜上许多功能包括蛋白激酶C活化以及调节细胞骨架蛋白和离子转运蛋白等都起重要作用。

在缺氧的近端肾小管上皮细胞中,损伤早期calpain活力显著上升。近端肾小管细胞骨架结构中的许多蛋白以及负责将这些结构蛋白镶嵌到血浆面上的肌动蛋白结合蛋白都可以是calpain作用的底物,这些蛋白都与刷状缘微绒毛以及血浆面上的许多重要结构密切相关,由于calpain的作用,导致结构出现损害,从而引起肾小管严重损伤。

3. 激活氧化亚氮合酶(NOS) NOS共三型,即脑型、内皮细胞型以及诱生型。三者DNA序列上均有钙调蛋白结合位点,因此均可受钙浓度改变的调节。三者结构中都有与细胞色素P450还原酶相似的序列,也都以四氢生物素作为辅助因子。当肾小管上皮细胞缺血损害时,随着细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 上升,NOS被激活,NO合成增加,提供大量氧自由基,这种改变在再灌注过程更加明显。

4. 对细胞骨架结构的影响 细胞骨架主要成分微丝或纤维型肌动蛋白(F-actin)的结构上含有1分子核苷酸(ATP或ADP)以及1个阳离子结合位点,例如 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Mg}^{2+}$ 。核苷酸及 $\text{Ca}^{2+}$ 一旦与微丝结合后,可导致微丝结构明显改变,使肌动蛋白形成多聚体,肌动纤维相互交联,同时将肌动蛋白与血浆肌动蛋白结合蛋白(ABP)相连。

缺血将造成肌动蛋白细胞骨架的破坏和再分布,表现为近曲小管刷状缘超微结构的改变,是细胞损伤的重要标志。肌动蛋白分子的组装、调节和维持均依靠ATP水解提供能量,细胞ATP消耗造成肌动蛋白高级结构的改变,进而影响其在细胞器运动、细胞形态的支持和信息传递中的作用。有研究发现,在双侧肾蒂夹闭急性缺血模型中,缺血5min可使微绒毛处F-actin显著减少;缺血15min,肾小管腔中可见片状脱落的F-actin;缺血50min时,

腔面膜 F-actin 几乎全部消失,胞质中的 F-actin 无明显变化。在缺血再灌注损伤模型中,用抗 actin 抗体检测肾小管上皮细胞骨架的变化也得到相似的结果。也有研究证实,如果 ATP 水平恢复,那么 30min 内肌动蛋白细胞骨架可恢复正常。因此,缺血时的 ATP 耗竭可引发细胞骨架变化造成肾小管上皮细胞的许多功能异常。

近年来的研究发现,存在于细胞质内的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖蛋白酶 Calpain 参与细胞骨架蛋白、膜锚定蛋白的分解。在缺血导致的大鼠近段肾小管损伤中,Calpain 活性增加与质膜结构损害相关,应用不同的脱氨酸蛋白酶抑制剂具有保护作用。

5. 细胞凋亡 ATN 时肾小管上皮细胞凋亡的发生是细胞对于中等程度的缺血或较低浓度肾毒性物质损伤的反应性变化,其常见影响因素包括:①细胞毒因素:如缺氧、氧化损伤、顺铂、环孢素、放射损伤等;②“生存”因子缺失:如生长因子缺乏(表皮生长因子或胰岛素样生长因子)、肾小管上皮细胞与基底膜黏附减弱、上皮细胞间黏附机制破坏等;③受体介导因子存在:如 Fas/Fas 配体和肿瘤坏死因子(TNF)等。目前已知,在 ATN 的发生、发展过程中可见到两个细胞凋亡现象的高峰:第一个多在急性损伤发生的 1~2d 内,即急性损伤期;而另一个多见于急性损伤发生的 5~7d 以后,即损伤修复期。

研究发现,肾脏缺血 5min 并再灌注 24h 和 48h 以后,肾组织内并无肾小管细胞坏死,但可见凋亡小体和梯形 DNA 条带,随缺血时间的延长,再灌 24h 或 48h,肾小管上皮细胞出现坏死,并可见较多的凋亡小体。在离体肾缺血模型中,髓襻升支粗段可见较多的凋亡细胞。缺氧后体外培养的肾小管上皮细胞也可出现明显的梯形 DNA。在庆大霉素引起的 ATN 模型中,近端肾小管细胞表现为坏死,而远端肾小管细胞则可见凋亡。高浓度(1mmol)顺铂可使体外培养的近端肾小管细胞发生坏死,而低浓度(10 $\mu$ mol)则可诱导细胞凋亡。因此肾小管上皮细胞对于损伤的反应是坏死还是凋亡,可能与其损伤的严重程度有关。干预细胞凋亡的信号转导过程有可能影响 ARF 时的细胞损伤或修复过程。在缺血再灌注肾小管损伤模型中已经证实确有 Caspase 不同亚型的 mRNA 和蛋白质表达增加。有人还在体外细胞培养实验中证实,应用特定的 Caspase 抑制剂可减轻因缺氧造成的肾小管上皮细胞损伤。

研究发现,在缺血再灌注损伤或庆大霉素所致 ATN 的肾小管上皮细胞修复过程中可见细胞凋亡现象,凋亡的细胞主要出现在细胞再生明显的部位,提示细胞凋亡也是肾小管上皮细胞修复过程中机体清除多余新生细胞、维持细胞数量恒定、进而保证肾小管结构与功能正常重建的重要调节机制。已有研究发现,在缺血再灌注急性肾损伤模型和缺氧造成的肾小管上皮细胞损伤中,肝细胞生长因子可明显促进细胞的损伤修复,其机制不仅是通过促进细胞增殖、分化,同时还可能与抑制早期损伤时非致死损伤的细胞发生凋亡反应有关。

## 二、反应性氧化代谢产物的积聚

正常氧( $\text{O}_2$ )可以接受 4 个电子转化为水,但在机体代谢过程中,有时  $\text{O}_2$  并不能完全被代谢,而产生许多氧部分还原产物,统称为反应性氧代谢中间产物(reactive oxygen intermediates),它们主要包括超氧阴离子、过氧化氢、羟基基团等。这些中间产物即自由基在肾脏损伤时,特别是缺血、再灌注损伤时可以明显增加,从而导致对肾组织的一系列毒性作用。过氧化氢酶可以阻止过氧化氢形成,超氧化物歧化酶能清除超氧化合物,去铁胺则可通过络合铁离子阻止这些反应性氧代谢产物的电子传递。这些物质常常用于验证反应性氧代谢产物作用机制的试验中。

黄嘌呤氧化酶是促使超氧化物产生最主要的酶,它存在于各种组织中,正常情况下以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱氢酶方式存在。嘌呤氧化时该酶利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸而不用  $O_2$  作为电子接受子,因此不产生新生氧及过氧化氢。但是,在缺血再灌注时,该酶转化为黄嘌呤氧化酶。在缺血时期,由于腺嘌呤核苷酸大量分解,大量腺嘌呤转变成次黄嘌呤核苷及次黄嘌呤,一旦再灌注开始,大量  $O_2$  进入组织,黄嘌呤氧化酶大量激活,产生众多超氧化物。

在许多缺血再灌注动物模型中,都可以观察到黄嘌呤脱氢酶转化为氧化酶,氧化酶含量增多,反应性氧化代谢产物产生增加。与此同时,脂质过氧化作用(指在有机体细胞膜双脂层中将多聚不饱和脂质上氢原子的电子转移去的氧化反应)也明显加强。加用预防这种由氧化作用而导致脂肪过氧化的物质,例如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、二甲基硫脲、去铁胺等可以预防脂质过氧化作用,同时使缺血再灌注导致的组织损伤减轻。维生素 E 及硒有强烈抗氧化作用,当给予动物缺乏维生素 E 及硒的饮食后,由缺血再灌注所致的组织损伤可以明显加剧。应用转基因技术造成超氧化物歧化酶活力过高的动物,其组织对缺血再灌注损伤的耐受力特别强。因此事实证明反应性氧化代谢产物在此类型 ARF 发病机制中起重要作用。

在反应性氧化代谢产物中具体哪几种物质对组织起损伤作用还不十分清楚,多数认为过氧化氢作用较大,但有人认为超氧离子也很重要。大多数人认为铁离子在其中起很重要的作用。它不但直接催化脂肪过氧化,催化氧离子成为羟基基团,还使整个反应呈链式状态,致使自由基的产生过程不断放大。由于脂肪层上过氧化作用的进行,使维持正常细胞功能的许多膜泵蛋白功能发生障碍,包括  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶、 $Ca^{2+} - ATP$  酶等,从而使线粒体不能保持正常钙浓度,细胞内  $Ca^{2+}$  水平上升,许多磷脂酶、蛋白酶等被激活,细胞骨架结构损伤,从而导致细胞死亡。其中磷脂酶激活在发病机制中起重要作用,其意义已于前述。

反应性氧化代谢产物还可以直接通过对核内酶(endonuclease)的影响对许多细胞核的脱氧核糖核酸(DNA)起作用,其方式包括对 DNA 碱基修饰、促使 DNA 上单链或双链断裂或碎片形成,进而影响细胞凋亡,使细胞死亡。

反应性氧化代谢产物所致的 ARF,除由缺血再灌注引起外,氨基糖甙类抗生素所致的肾脏毒性作用、甘油诱导的 ARF 模型等,都与反应性氧化代谢产物密切相关。其中庆大霉素可以直接促使肾皮质线粒体中过氧化氢产生,同时还使从肾皮质线粒体中游离出的铁离子明显增加,应用羟基团络合剂或铁离子络合剂都对实验性庆大霉素所致的肾损伤有明显保护作用。在甘油所致的 ARF 模型中也可观察到类似情况。

### 三、血管活性物质异常

许多血管活性物质参与了 ARF 的发病机制,包括缩血管性物质,如肾素-血管紧张素系统过度激活、交感神经系统过度兴奋、缩血管性血栓素类分泌过多,以及许多舒张血管活性物质,包括前列腺素族、心钠素等分泌或作用相对不足等,它们对启动肾脏缺血,吸引一些炎症介质,激发许多细胞因子、黏附因子的产生等都起重要作用。在实验研究中,阻断肾素-血管紧张素系统、切除肾神经、注射心钠素或使用延缓心钠素降解药物均可在某种程度上减轻 ARF 的发生,而使用非甾体类抗炎药物,则可以使病情加重。

最近对于血管内皮分泌的舒张因子氧化亚氮(NO)以及收缩因子内皮素有较多的研究报道。肾脏组织中含有 NOS,包括原生型及诱生型两大类,可以合成 NO,它们对维持肾脏血

流动力学等起重要作用。在肾脏许多细胞中诱生型 NOS 可以由多种细胞因子及活化物质刺激后产生,其情况如表 1-1 所示。

表 1-1 肾脏诱生型 NOS 及其刺激物

| 细 胞     | 刺 激 物                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------|
| 系膜细胞    | ↑ IL-1, TNF $\alpha$ , LPS, cAMP<br>↑ TGF- $\beta$ , PDGF, 环孢素 A, 皮质类固醇, IFN |
| 肾小球上皮细胞 | ↑ IFN $\alpha$                                                               |
| 肾小管上皮细胞 | ↑ TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$<br>↓ osteopontin                               |
| 巨噬细胞    | ↑ IFN $\gamma$ , LPS, MIF<br>↓ 糖皮质类固醇, TGF- $\beta$ , IL-10<br>↑ CD69        |
| Th1 细胞  | ↑ 刀豆素 A                                                                      |

注: IL, 白细胞介素; TNF, 肿瘤坏死因子; LPS, 脂多糖; cAMP, 环磷酸腺苷; TGF, 转化生长因子; PDGF, 血小板源性生长因子; IFN, 干扰素; MIF, 转移因子

大多数人认为 NO 相对不足在由缺血再灌注所致的 ARF 中起很重要作用,这是因为正常情况下 NO 可以干扰超氧化合物的形成,而后者与缺血再灌注过程的启动有重要关系。如前所述,在再灌注时期,由于大量超氧化物产生,内皮细胞上不饱和脂肪酸受到攻击,产生大量脂性超氧化物,使细胞膜上的膜流动性发生改变,钙离子大量进入细胞内,磷脂酶 A<sub>2</sub> 活化。后者又可促使血小板源性因子、白三烯类、血栓素类以及补体等大量活化,它们综合性地作用在一起使内皮细胞和中性粒细胞中许多黏附因子(如整合素)合成增加,这些血管内皮和中性粒细胞造成的损害,最终都可导致循环障碍及细胞代谢障碍等。NO 可以减少超氧化合物的产生,同时也可降低上述内皮细胞和中性粒细胞间的交互作用。最近更有人证实,在缺血再灌注的过程中,如果使用氧化亚氮合酶的抑制剂 L-NAME,则肾组织损害更为明显。预先灌注 L-精氨酸以促进 NO 的合成,则可使病损减轻,从此证明了 NO 在本类型 ARF 中的作用。

NO 虽然在缺血再灌注引起 ARF 中起有益的作用,但在内毒素所造成的中毒性休克导致的肾功能衰竭中却起相反作用。在该病发展过程中,由于大量脂多糖产生,大量刺激了诱生型 NOS,使局部及聚积至肾脏的各种单个核细胞,产生大量 NO。后者作用于血管床,使血压下降、局部严重循环障碍及缺氧,导致病情加剧。补充 L-精氨酸可以使循环障碍更为加重,给予 L-NAME 则使病变相对减轻。上述结果提示了 NO 在不同 ARF 中作用的两面性。

内皮素则为血管内皮细胞分泌的具有强烈收缩血管作用的物质之一。实验证实许多类型的 ARF 中,肾组织内皮素基因表达明显增加,包括缺血再灌注、内毒素、环孢素 A 或造影剂导致的 ARF 等。相应的内皮素受体(包括 A 型及 B 型受体)mRNA 表达均明显上调。动物实验中使用内皮素受体拮抗剂可以使很多类型 ARF 的发病减轻。上述这些实验结果正逐步被用于临床。

总之,有内皮细胞产生的内皮素和 NO 的正常平衡被破坏,将引起肾内血管持续收缩,在 ARF 发生发展中起重要作用。此外,在大鼠急性肾缺血的模型中,有研究发现,在缺血

45min 以后,肾内血管紧张素 II 水平可明显增高,老年大鼠肾小球的血管紧张素 II 受体数目和亲和力还可以明显增加,提示肾内肾素-血管紧张素作用增强可能是缺血性 ARF 时 GFR 下降的机制之一。还有一些研究认为肾脏交感神经兴奋以及前列腺素类物质等可能也部分参与其调节过程。

#### 四、肾小管上皮细胞结构与功能改变

肾小管上皮细胞各细胞膜面所包含的离子泵或成分完全不同,因此为有极性细胞。其中基侧膜主要有  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶,负责将细胞内  $\text{Na}^+$  泵出胞外,同时将  $\text{K}^+$  转入胞内。管腔侧细胞膜结构呈褶皱样,称微绒毛,众多与肾小球滤过重吸收有关的酶分布其上,与许多营养物质、水及电解质等吸收有密切关系。小管细胞间有相连甚紧的紧密联合,可以阻止滤过的液体从细胞间渗漏到间质。近年发现,在缺血造成的 ARF 中,原来位于基底侧部的钠泵可以部分转移到管腔侧,细胞间的紧密联合往往消失,管腔侧微绒毛的改变也相似。上述消失的极性在 ARF 恢复后又能重新获得。正常钠泵在基底侧有利于细胞内低钠浓度的维持,由此造成的管腔与细胞内浓度梯度差又是  $\text{Na}^+$  从管腔进入细胞内的主要动力。许多重要物质,如葡萄糖、氨基酸的重吸收、 $\text{H}^+$  的分泌、 $\text{HCO}_3^-$  的重吸收等,都与这一转运功能密切相关。由于细胞极性状况消失,这些功能也都不正常,更加剧了肾小管细胞的代谢紊乱,导致坏死等严重后果。另外,由于  $\text{Na}^+$  在近端肾小管重吸收减少,钠滤过排泄分数增加,抵达致密斑的  $\text{Na}^+$  明显增多,加剧了管-球反馈机制,使肾小球滤过率进一步下降。

ARF 时上述肾小管上皮细胞极性丧失的机制近年来有了较深入的了解。已知组成细胞骨架的许多结构不仅对维持细胞构型有重要作用,还参与了细胞与细胞间的相互连接、沟通等许多功能。近端肾小管管腔侧的微绒毛,其中央构架是由骨架蛋白组成。当 ATP 缺乏时,这种骨架蛋白很快被破坏,微绒毛失去支架,很快脱落成为管型,堵塞管腔内一部分空间;另外,原来附着于其上的许多重要结构也随之损害。由于细胞骨架还负责细胞间紧密联合的构成,损害后紧密连接功能也丧失。正常分布于基底侧的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶也镶嵌在细胞骨架的某些特殊成分上,如 actin、vinculin 及 talin 等,这些成分又通过一些具有黏附功能的跨膜活性蛋白,构成细胞与基底之间的相互连接。当 ATP 缺乏时,它们的结构也遭受损伤,膜泵不能固定于特殊部位,因此造成了上皮细胞极性的消失。

#### 五、细胞管型形成与小管管腔堵塞

前述机制所导致的细胞代谢障碍,最终导致肾小管部分细胞的某些结构丧失脱落,甚至坏死,形成管型,造成管腔内堵塞,压力上升,成为肾小球滤过功能进一步下降、滤过液从细胞间隙渗出到间质等改变的重要原因。目前还认为,脱落下来的具有黏附作用的蛋白一方面可以相互粘合,加快细胞管型的形成;另一方面还可与已经损伤、但尚未脱落的细胞上黏附蛋白相互粘连,导致黏附于上皮侧的管型形成,后者也是造成小管内压力增高的原因之一。另外,近来还发现与整合素受体相结合的主要是含有精氨酸、甘氨酸、天门冬氨酸的分子结构层,统称为 RGD。实验证明在缺血所造成的 ARF 中,如果先给 RGD 使整合素受体充分被结合,以后再由缺血导致肾脏损害,其肾功能损害程度、管型的数量等都明显减少,从而验证了本理论的合理性。

综上所述,ARF 的发病机制牵涉到很多方面,缺血再灌注所造成的易感肾小管能量代

谢障碍,似乎是发病的核心。能量代谢异常一方面释放出许多可造成肾组织损害的中间产物,使肾小管损害加剧;另一方面,细胞组成结构的损害,特别是细胞骨架成分的破坏,则可促使细胞管型形成、小管上皮完整性消失以及小球滤过液倒流到间质等,成为 ARF 持续肾脏损害得以维持的主要机制。当然,在病理过程中,还有许多细胞因子、炎症因子及血管活性物质参与,在恢复期还有生长因子的参加,在发病机制中也都具有独特意义。

而不同病因的 ARF 则又有某些特殊的发病机制,例如环孢素 A 的毒性作用可能与内皮素分泌过多更密切相关;造影剂引起者与细胞内钙的增加以及高渗性因素更有关;某些毒物如氯化汞除直接损伤肾小管外,还与管-球反馈过度被激活等有关。因此,必须在具体情况下进行具体分析。但了解 ARF 时肾血流动力学的异常、肾脏能量代谢异常、肾小管上皮细胞极性的改变以及细胞性管型形成的机制等,无疑为理解 ARF 发病的共同基础。选择性阻断上述各环节已成为研究治疗 ARF 的热点。RGD 也已在临床部分使用,并取得一定效果。相信通过这些研究,ARF 的治疗将进一步提高。

(解汝娟)

## 参考文献

- [1] Bonventre JV, Siegel N. Relative importance of proximal distal tubular. *Am J Physiol*, 1998, 275: 623 ~ 631
- [2] Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Necrosis and apoptosis in acute renal failure. *Semin Nephrol*, 1998, 18: 505 - 518
- [3] Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998, 7: 289 - 295
- [4] Edelstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of renal cell injury. *Kidney Int*, 1997, 51: 1341 - 1351
- [5] Sheridan AM, Fitzpatrick S, Wang C, et al. Lipid peroxidation contributes to hydrogen peroxide induced cytotoxicity in renal epithelial cells. *Kidney Int*, 1996, 49: 88 - 93
- [6] Rabb H, O' Meara YM, Maderna P, et al. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 1997, 51: 1463 - 1468
- [7] Molitoris BA. Putting the actin cytoskeleton into perspective: pathophysiology of ischemic alterations. *Am J Physiol*, 1997, 272: F430 - 433
- [8] Lidaerthal W, Menza SA, Levine JS. Graded ATP depletion can induce apoptosis or necrosis of cultured mouse proximal tubular cells. *Am J Physiol*, 1998, 274: F315 - 327
- [9] Orte L, Cwuvus P, Tejada SD, et al. Fibroblast growth factor attenuates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8: 593A
- [10] Ueda N, Shah SV. Tubular cell damage in acute renal failure - apoptosis, necrosis, or both. *Nephrol Dial transplant*, 2000, 15: 318 - 323
- [11] Brenner BM. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1999
- [12] Schrier RW, Gottschalk CW. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little, Brown, 1997
- [13] 王海燕. 肾衰竭. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2003