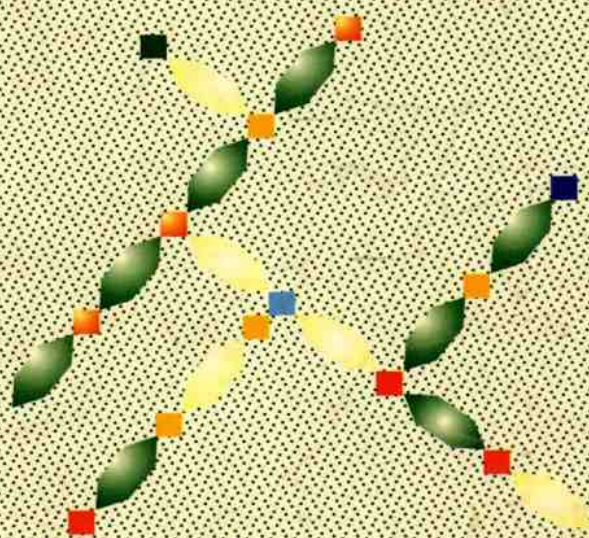


小管间质肾病学

邹和群 编著



中国医药科技出版社

小管间质肾病学

邹和群 编著

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是我国第一部有关小管间质性肾病的专著，旨在给国内读者系统介绍肾脏的小管间质疾病在病因学、发病学、症状学、诊断学和治疗学等方面的独立的理论和实践体系。

本书分总论和各论两部分。总论介绍了各种小管间质肾病在发病学和病理学方面的共同基础，在症状学和治疗学方面的共同特点，以及对小管间质疾病进行诊断和鉴别诊断的思路。各论分别叙述各种常见小管间质肾病，并重点介绍了各种常见小管间质肾病因学和发病机制、病理与临床表现的关系以及诊断和治疗的新近研究进展。

本书适合肾脏病专业各级临床医师和研究人员阅读，还有助于肾脏病专业博士生、硕士生和进修生全面学习本专业的基础理论和临床知识，以及全科医师和其它专业医师了解现代肾脏病学的进展。

图书在版编目 (CIP) 数据

小管间质肾病学/邹和群编著. —北京：中国医药科技出版社，1999. 10
ISBN 7-5067-2148-1

I. 小… II. 邹… III. 肾小管-肾疾病-研究 IV. R692.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 64854 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京市朝晖印刷厂印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $1/16$ 印张 14 $\frac{3}{4}$

字数 259 千字 印数 1—4000

2000 年 1 月第 1 版 2000 年 1 月第 1 次印刷

定价：31.00 元

前 言

国际上近期临床和实验研究结果显示，小管间质肾病是一类有别于肾脏其它疾病，而有着独立的形态学和病理生理学基础的一个疾病群体。在这类疾病相互之间，在发病机制、临床表现、诊断思路和治疗方法学上有着显著的共性。因此，小管间质疾病不论在发病学、症状学、诊断学和治疗学等方面，都有着不同于肾脏其他疾病的独立的理论和实践体系。这是本书定题“小管间质肾病学”的主要理由。

近年来，国际上大量新的临床药物的应用、我国工业化迅猛发展带来的物理和化学污染迅速加剧、吸毒和免疫缺陷引起的新型病原感染等方面因素引起的小管间质损害大量增加，更需要我们重视小管间质肾病的学习和研究。

作者编写本书，旨在为国内读者系统全面地认识小管间质肾病这一特殊的疾病群体提供参考，力求有助于读者对小管间质及其疾病有一个整体的概念，有利大家在自己的临床思维体系中，建立对这一方面疾病的专门思路，有利对这一方面疾病的及时正确的诊断、鉴别诊断和治疗，同时使大家在肾脏病的教学和研究中重视小管间质肾病这一广泛而十分重要的疾病领域。

米兰大学D' Amico 教授领导的肾脏病中心，对肾脏的原发性小管间质疾病和由肾小球疾病引起的继发的小管间质病变，开展了大量而深入的研究，特别是临床、病理及发病机制研究。本书作者接受国际肾脏病学会临床研究员(Fellowship)训练期间，在该中心的学习和博士后研究工作，是编写本书的动因和基础。

此外，国际上透析的“充分性”、肾移植手术学的日趋完善和对急性排斥反应的有效控制，已使慢性排斥反应成为 20 世纪末和 21 世纪肾脏病领域的中心课题之一，排斥反应（尤其是慢性排斥反应）及抗排斥药物引起的间质损害从而成为小管间质肾病的重要内容。作者的博士导师，德国埃森大学 Heemann 教授在移植肾病研究中对作者的悉心指导，给作者在这方面的写作奠定了基础。

在本书总论及各论中的生理学、病理生理学内容写作中，中山医科大学王庭槐教授做了大量工作，并做了审改。

为了与国际专业著作编写接轨，本书对所有新的学术观点都进行了引证，以便读者进一步查阅。结合国情，本书选用了国际上通用的参考文献简化格式，即不列出参考文献的文题，以节省篇幅。

由于本书的理论体系在国内尚属探讨阶段，加上本人经验不足，书中可能存有不少缺点和错误，恳请同仁予以批评指正。

还应该提到的是，作者的妻子和女儿在本人留学的数年中所付出的艰辛。

中山医科大学孙逸仙纪念医院 邹和群

1999年7月20日

目 录

上篇 总论

第一章 小管间质性肾病的概念	(3)
第二章 小管间质结构与功能	(8)
第一节 正常肾脏间质结构	(8)
一、肾间质的分布	(8)
二、肾间质的成分	(9)
第二节 小管间质结构与肾功能的关系	(14)
一、小管间质结构与功能的关系	(14)
二、小管间质结构-功能关系的机制	(16)
第三章 小管间质性肾病发病机制	(19)
第一节 小管间质病变免疫性机制	(19)
一、小管间质疾病实验模型	(19)
二、小管间质性肾炎发病机制	(21)
三、纤维化和小管萎缩机制	(27)
第二节 小管间质病变非免疫性机制	(37)
一、蛋白尿引起小管间质病变	(37)
二、蛋白尿引起小管间质病变的机制	(39)
三、线粒体 DNA 缺失	(41)
第四章 小管间质性肾病概述	(45)
第一节 急性小管间质性肾炎概述	(45)
第二节 慢性小管间质性肾病概述	(55)

下篇 各论

第五章 感染相关的小管间质性肾炎	(69)
第一节 反应性小管间质性肾炎	(70)
第二节 感染性急性小管间质性肾炎	(73)
第六章 药物相关的小管间质性肾病	(77)

第一节 药物性急性小管间质性肾炎（变应性小管间质性肾炎）	(77)
第二节 镇痛剂肾病	(85)
第三节 非类固醇抗炎药物肾病	(92)
一、NSAIDs 引起的间质性肾炎	(93)
二、NSAIDs 引起的肾乳头坏死	(95)
第四节 锂肾病	(97)
第五节 转换酶抑制剂引起的急性小管间质性肾炎	(101)
第六节 氨基糖苷肾病	(103)
第七章 代谢紊乱相关的小管间质性肾病	(105)
第一节 尿酸肾病与痛风肾病	(105)
第二节 高钙性肾病	(115)
第三节 低钾肾病	(118)
第八章 理化因子相关的小管间质性肾病	(121)
第一节 重金属中毒性肾病	(121)
一、概述	(121)
二、铅肾病	(122)
三、铅肾病并发痛风	(125)
四、镉肾病	(126)
第二节 工业毒物引起的小管间质性肾病	(131)
一、汞及汞化合物引起的小管间质性肾病	(131)
二、铬引起的小管间质性肾病	(132)
三、砷引起的小管间质性肾病	(132)
四、可挥发性碳酸氢盐类引起的小管间质性肾病	(132)
第三节 放射性肾炎	(134)
第九章 移植肾的小管间质性肾病	(136)
第一节 移植肾急性小管间质性肾炎	(136)
一、轻度细胞排斥反应	(137)
二、中度细胞排斥反应	(137)
三、重度细胞排斥反应	(137)
第二节 慢性排斥反应	(138)
第三节 环孢霉素 A 肾病	(148)
一、急性小管坏死	(149)

二、小管毒性病变	(149)
三、环孢霉素 A 慢性肾病	(150)
第十章 反流性肾病	(152)
第十一章 梗阻性肾病	(164)
第十二章 特发性小管间质性肾炎	(174)
第一节 特发性急性小管间质性肾炎	(174)
第二节 肉芽肿性间质性肾炎	(179)
第三节 类肉瘤病肾间质肉芽肿	(181)
第四节 抗肾小管基底膜病	(185)
第五节 肾小管免疫复合物沉积病	(191)
第六节 原发性干燥综合征肾损害	(196)
第十三章 地方性和遗传性小管间质性肾病	(200)
第一节 巴尔干肾病	(200)
第二节 流行性肾病	(203)
第三节 HLA 连锁的家族性小管间质性肾炎	(204)
第四节 婴儿慢性小管间质性肾炎	(205)
第十四章 肾囊性病	(207)
第一节 多囊肾	(208)
第二节 单纯性肾囊肿	(211)
第三节 肿瘤性肾囊肿/瘤肿	(213)
第四节 肾髓质的囊性疾病	(214)
一、幼年性肾单位肾癆-髓质囊性病	(214)
二、髓质海绵肾	(215)
第五节 获得性肾囊性病	(216)
第六节 多囊性肾发育不良	(217)
第七节 其他实质和非实质性肾囊肿	(217)
一、结节性硬化	(217)
二、遗传性斑痣性错构瘤病	(217)
三、孤立性多房囊肿	(218)
四、肾盂肾盏囊肿	(218)
五、肾盏周围淋巴血管扩张	(218)
六、肾周假囊肿	(218)
第十五章 肾乳头坏死	(219)

上 篇

总 论

第一章 小管间质性肾病的概念

肾脏的小管间质组成于肾小球以外的其它结构^[1]。在胚胎发生过程中，它是最先形成的肾组织，并很快占据了成熟肾脏结构的大部分^[2]。

早在 16 世纪就有人认识到肾小管是肾脏结构成分^[3]。Bowman 1842 年报道，肾小体连接于肾小管，从而为尿液形成的滤过理论奠定了基础^[4]。1852 年从解剖学上认识到间质是肾脏的一种独立成分^[5]。

1860 年 Biermer 第一次观察到发生于非感染时的间质浸润^[6]，1868 年 Dickinson 在其著作中对“小管肾炎”(tubular nephritis)引起的白蛋白尿进行了专章论述^[7]。到 1898 年，Councilman 首次提出急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis)的病因及表现^[8]，随后 Pearce 于 1910 年对不同类型的小管间质损害进行了详细分析^[9]，这些工作使得 Vollhard 和 Fahr 能够在 1914 年对肾脏疾病分类时将间质性肾炎(interstitial nephritis)独立作为一类疾病^[10]。

肾小管间质疾病是指主要影响肾脏的间质和小管而不是小球和血管的各种疾病，最初被称为“间质性肾炎”。肾间质炎症常与肾小管损害一同发生，受累的肾小管在结构和功能上亦常有明显改变，故现用“小管间质疾病”(tubulo-interstitial disease)、“小管间质性肾炎”(tubulo-interstitial nephritis)和“小管间质性肾病”(tubulo-interstitial nephropathy)来描述这一类疾病，指主要结构改变发生于肾脏的间质和小管、主要病理生理改变由小管结构和功能障碍引起的疾病^[11]。

上述病名中的术语“小管间质”意指发生这些疾病时小管和间质损害常是最突出的病理改变，且小管间质改变能很好解释小管功能障碍，但并不意味着小管间质性肾病时无小球功能障碍。多数小管间质性肾病的病程中将出现小球和血管结构和功能变化，并在较晚时期出现小球硬化，表现为进行性小球滤过率下降，出现小球蛋白尿和容量依赖高血压^[11]。

另一方面，在发生肾小球疾病时继发的小管间质损害在决定由肾小球疾病引起的肾功能进行性丧失方面具有重要作用，蛋白尿与间质炎症细胞浸润和纤维化相关。本书作者的研究结果表明 IgA 肾病短期蛋白尿在间质 CD4+ 淋巴细

胞和单核细胞浸润机制中可能起作用，而长期蛋白尿可能诱导间质 CD8+ 而非 CD4+ T 细胞的浸润，同时观察到 IgA 肾病血肌酐水平于首次活检时与间质 CD4+ T 细胞浸润程度相关而在二次活检时与间质 CD8+ T 细胞浸润程度相关。

从临床表现和组织病理学角度可将小管间质性肾病分为急性小管间质性肾炎和慢性小管间质性肾病两大类。但这种划分不是绝对的，在一些小管间质性疾病中，小管间质病变是一个连续和延续的过程，急性间质损害和慢性间质损害属于一个整体病理生理过程，如重金属中毒性肾病、放射性肾炎等。另一方面，同一病因既可引起急性小管间质性肾炎，又可引起慢性小管间质性肾病。如非甾体类抗炎药，既可引起急性的变应性小管间质性肾炎或非甾体类抗炎药物肾病，又可引起慢性的镇痛剂肾病。又如高尿酸血症肾病，既可导致急性尿酸肾病，又可导致慢性痛风肾病。

一、急性小管间质性肾炎

过去，临床医师在遇到急性少尿性肾功能衰竭时，较少意识到肾间质和小管的炎症也是引起急性少尿性肾功能衰竭的常见病因。现在已清楚地认识到，急性小管间质性肾炎和急性肾小球肾炎的特征均可可是肾小球滤过率迅速下降、高血压、水肿和少尿。

Councilman 于 1898 年第一次详细描述急性小管间质性肾炎 (acute tubulo-interstitial nephritis, ATIN)，认为本病是严重细菌感染时发生的，并发急性肾功能衰竭的肾损害^[12]。现在，急性小管间质性肾炎被定义为累及肾小管和间质的急性炎症^[12-14]。

急性小管间质性肾炎可因许多损伤因子引起，包括感染、中毒、药物、免疫性疾病、化学物质等。临床上常突然发病，常见临床表现是小管功能损害、尿沉渣异常和肾功能衰竭，一般是可逆性的。不同患者的肾损害严重程度不同，从肾功能正常的无症状性尿异常如镜下血尿、脓尿和蛋白尿，到需要透析治疗的严重肾功能衰竭^[12-17]。急性小管间质性肾炎多数为轻到中度蛋白尿，超过 2g/d 的大量蛋白尿是肾小球疾病的特点。

急性小管间质性肾炎的特征性病理变化是无硬化的间质水肿、炎症细胞浸润和不同程度的小管损害，但无小管萎缩^[13,18]。无明显间质硬化和小管萎缩，是急性小管间质性肾炎与慢性小管间质性肾病的区别。

二、慢性小管间质性肾病

慢性小管间质性肾病 (chronic tubulo - interstitial nephropathies, 慢性 TIN) 是指以肾间质慢性炎性浸润和纤维化为主要表现, 伴有不同程度小管萎缩和变性的疾病^[19-21]。慢性 TIN 在终末肾疾病中占 10%^[19] ~ 33%^[20]。

事实上, 各种进行性肾脏疾病, 无论肾小球疾病、血管炎、肾囊性病或原发的肾间质疾病, 均可发生慢性小管间质组织学改变, 以间质单个核细胞浸润、小管萎缩、小管扩张、间质纤维化为特征。如果患者具有前述慢性小管间质组织学改变, 而没有明显的肾小球疾病的组织学表现, 并有引起慢性小管间质性肾病的病因存在, 临床表现符合小管间质性肾病的特点, 则应诊断为慢性小管间质性肾病。

由于各种慢性小管间质疾病的临床特点主要表现为小管功能不全, 因此这些疾病常被称为慢性小管间质性“肾病”(nephropathy), 而不常被称为慢性小管间质性“肾炎”(nephritis), 如镇痛剂肾病、重金属中毒性肾病、高钙血症肾病等^[21]。

慢性小管间质性肾病的临床特征之一是肾功能不全进展缓慢。在这些疾病的早期阶段, 不存在钠潴留、水肿、高血压、蛋白尿、血尿等肾小球损害的特征性表现。肾脏受累的早期表现是小管功能不全。病因的继续存在将导致进行性损害, 随着疾病进展可出现肾小球滤过率降低^[19]。

导致慢性小管间质性肾病的原因很多, 包括干燥综合征等免疫性疾病、全身或肾脏感染、各种原因引起的尿路梗阻、药物、镰状红细胞病等造血细胞增生疾病、重金属中毒、糖尿病和血管炎等引起的肾血管病变、高尿酸血症和高钙血症等代谢性疾病、肾囊性病等遗传性疾病、肉芽肿病、地方性和流行性肾病、以及特发性慢性小管间质性肾病等。

本书总论介绍正常小管间质和小管间质性肾病发病机制, 并将各种小管间质性肾病分为急性小管间质性肾炎和慢性小管间质性肾病两大类进行概述。各论叙述各种常见小管间质性肾病。但非包括总论中概述的所有小管间质病变, 未予繁述的小管间质性肾病主要包括以下情形: 一些疾病如肾盂肾炎、肾结核等, 国内多部肾脏病专著已有详尽论述; 奥尔波特综合征 (Alport syndrome) 虽以间质损害为主要病理所见, 但主要基底膜病变是在肾小球。

参 考 文 献

1. Lemley KV, Kriz W. *Kidney Int.* 1991; 39: 370.
2. Ekblom P. *FASEB J.* 1989; 3: 2141.
3. Eustachio E. *Opuscula Anatomica*. Luchinus, Vincent, 1564.
4. Bowman W. *Philos Trans Soc Lond.* 1842; 4: 57.
5. Kolliker A. *Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen*. Wilhelm Engelmann, Berline, 1852.
6. Biermer A. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1860; 19: 537.
7. Dickinson WH. *On the Pathology and Treatment of Albuminuria*. William Wood & Co, New York, 1868.
8. Councilman WT. *J Exp Med.* 1898; 3: 393.
9. Pearce RM. *Arch Intern Med.* 1910; 5: 133.
10. Vollhard F, Fahr TH. *Die Bright'sche Nierenkrankheiten*. Springer, Berlin, 1914.
11. Eknoyan G. Tubulointerstitial nephropathies. In Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. 3rd edition. Williams and Wilkins, Maryland, 1995; pp. 1036 ~ 1046.
12. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*. Mosby - Year Book, Inc., St Louis. 1995; pp. 207 ~ 216.
13. Eknoyan G. Tubulointerstitial nephropathies. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. 3rd edition. Williams and Wilkins, Maryland, 1995; pp. 1036 ~ 1046.
14. Schrier RW, Gottschalk CW. *Disease of the Kidney*. Little Brown, Boston, 1992.
15. Pettersson E, Von Bonsdorff M, Tomroth T, Lindholm H. *Clin Nephrol.* 1984; 22: 217.
16. Wilson DB. *Br Med J.* 1978; 2: 447.
17. Laberk HG, Bohle A. *Clin Nephrol.* 1980; 14: 263.
18. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. Fifth edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; pp. 1655 ~ 1679.

19. Muter E and Nath KA. Chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). The Principles and Practice of Nephrology. Mosby – Year Book, Inc., St Louis. 1995; pp. 216 ~ 224.
20. Eknoyan G. Tubulointerstitial nephropathies. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Vol I. 3rd edition. Williams and Wilkins, Maryland, 1995; pp. 1036 ~ 1046.
21. Suki W, Massry SG. Therapy of Renal Disease and Related Disorders. 2ed edition. Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, 1992.

第二章 小管间质结构与功能

第一节 正常肾脏间质结构

肾脏间质是指血管外和小管间的组织，包括间质固有细胞和细胞外间质，其周围均由小管和血管基底膜支持，通常还包括淋巴管。间质占整个肾脏容积的 13.1%，而功能学上的间质容积则不限于小管间的部分^[1~4]，大多数动脉周围结缔组织实际上约占整个间质容量的一半^[5]。

一、肾间质的分布

皮质小管周围间质不同于动脉周围结缔组织，它由肾小管、肾小球和毛细血管周围的组织组成，又被分为窄间质和宽间质。窄间质占皮质容量的 0.6%，宽间质占皮质容量的 3.4%。由于皮质部分小管周围的毛细血管外表面有 54% ~ 67% 与邻近的小管直接接触^[6]，而 26% 的小管表面由小管周围毛细血管直接包围^[7]，因此该部分间质被称为窄间质。此处的毛细血管内皮结构具有特殊性，邻近小管的毛细血管窗面积为宽间质部分的 2 倍^[6]。

小管和毛细血管通过间质部分进行交换。窄间质参予局部的交换，宽间质则为更远距离结构间的交换提供了条件。在发生功能紊乱时，窄间质液体交换的损害可能是一个重要的因素。此时皮质的宽间质可能起到更大的交换作用，此时高分子量微量物质通过小管间质的迅速分布即是一例^[6]。但是，由于皮质小管周围毛细血管杂乱的血流方向，至使皮质部分小管周围间质长距离弥散平衡的可能性小。

动脉周围结缔组织构成了围绕肾内血管的、含大量液体的疏松结缔组织鞘，其中还有肾脏的淋巴管^[5,9,10]。动脉周围结缔组织鞘沿肾内动脉延伸到入球动脉，在此变得十分细薄。围绕弓形动脉和皮质放射状动脉的结缔组织鞘特别丰富。

毛细淋巴管源于上述结缔组织鞘。大多数淋巴管不完全穿过肾实质^[9~11]。淋巴管与肾内动脉伴行，至肾门处出肾。皮质部小管周围间质内体液成分可自由交通，后经动脉周围结缔组织鞘回流。结缔组织鞘中的液体和可溶性成分在流向肾门的过程中，逐渐进入淋巴管。

动脉周围结缔组织鞘还可能参与肾素和血管紧张素在肾内的分布^[10]，参与肾内淋巴细胞与单核巨噬细胞的移行^[12]。由入球动脉处颗粒细胞释放的肾素，首先进入动脉周围间质^[13]。释放入动脉周围间质的肾素使血管紧张素原转化成血管紧张素。然后，肾素与血管紧张素到达肾小球血管池、肾脏动脉和静脉。

在肾髓质处，间质空间有3种类型^[14]：血管束外带间质（外带间质）、内带血管束间质（内带间质）与内髓带间质。不同的间质部分构成由皮质到髓质的轴向梯度。外带间质狭窄，只占外带容量3%~5%^[15]。内带间质容量较大，占10%。内髓带间质容量最大，为30%~40%，独特的间质细胞是该组织区域的特征^[1,15,16]。髓质部分的间质在电荷交换和尿液的浓缩中发挥重要作用。

二、肾间质的成分

肾间质由细胞和细胞外成分构成。肾脏的间质细胞可分为以下类型^[17~20]：

（一）纤维母细胞样细胞

肾皮质和外髓带有较多纤维母细胞样细胞。这种细胞触突长，且常呈片状，含有丰富的粗面内质网，常可见到线粒体、高尔基体、溶酶体和微纤维束。纤维母细胞样细胞和分布于内髓带的充满脂质的间质细胞都属于I型间质细胞^[19]。

纤维母细胞样细胞与细胞外物质、纤维和基质生成有关。这种细胞还与硫酸葡萄糖氨基糖苷（GAG）降解有关^[21]。新近研究发现肾皮质的纤维母细胞样细胞含有外-5-核苷酸酶^[22,23]，后者能在皮质间质内生成腺嘌呤。间质内自分泌的腺嘌呤能收缩入球动脉，扩张出球动脉^[24]，抑制肾小球旁器JGA释放肾素，保护肾脏免受缺氧损害^[25,26]。

（二）间质脂质细胞

在髓质内带，充满脂质的间质细胞是主要的固有间质细胞^[17,19,27,28]。这