



国家自然科学基金研究专著
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



肾脏毒理学

TOXICOLOGY OF KIDNEY

王翔朴 主编

life

湖南科学技术出版社

R692
38



国家自然科学基金研究专著
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



肾脏毒理学

TOXICOLOGY OF KIDNEY

王翔朴 主编

江苏工业学院图书馆
藏书章

国家自然科学基金研究专著

肾脏毒理学

主 编：王翔朴

责任编辑：邹海心

出版发行：湖南科学技术出版社

社 址：长沙市湘雅路 280 号

<http://www.hnstp.com>

邮购联系：本社直销科 0731-4375808

印 刷：湖南新华印刷集团有限责任公司（邵阳）

（印装质量问题请直接与本厂联系）

厂 址：邵阳市双坡岭

邮 编：422001

出版日期：2004 年 2 月第 1 版第 1 次

开 本：787mm×1092mm 1/16

印 张：13.5

插 页：4

字 数：330000

书 号：ISBN 7-5357-3843-5/R·864

定 价：30.00 元

（版权所有·翻印必究）

前言

林献玉

1988年

肾脏是人体最重要的排泄器官,对于处于千变万化环境中的人体维持内环境的稳定起着关键性的作用。肾脏的内分泌功能也是不容忽视的,对于调控血压、血管运动、水盐代谢、促进红细胞生成等,都有着极为重要的影响。从卫生毒理学的角度来看,它不仅是进入体内的外来化学物质的最主要的排泄途径,而且是众多化学物质的代谢器官。一些物质在肾内被激活而发挥生物作用,一些物质在肾内被降解、灭活而排出体外或蓄积在肾脏中,所以肾脏也是一些毒物的蓄积器官。肾脏的质量不足体重的2%,却有约占心脏输出量25%的血液通过其中。可以想象,进入血液中的各种化学物质和代谢产物都会与之充分地接触,同时肾脏又具有如此巨大的浓缩、稀释功能,因而它可能接触到浓度远远高于血液的外来化学物质及体内代谢产物,理所当然地成为对化学物质毒作用极为常见的靶器官。根据我们对接触某些工业毒物的317名生产工人的调查,发现存在肾功能异常指征的人接近20%,足以说明肾损害是工业毒物中毒性损害极为常见的表现。由此可见,研究肾脏对进入体内的化学物质的处理(handling)过程和化学物质对肾脏的损害效应(effects),是毒理学研究的一个极为重要的课题。

从毒理学发展的趋势来看,一方面是向细胞和分子水平深入探讨,另一方面是从器官水平和整体水平进行综合分析,不同水平的研究相辅相成,促进毒理学的水平不断提高。国外自20世纪70年代末期以来已有系列的靶器官毒理学专著问世,国内也有不少文献报道。近20年来,湖南医科大学(现中南大学湘雅医学院)环境医学研究室也在肾脏毒理学方面做了一些工作。本书就是致力于介绍国内外以肾脏作为靶器官的毒理学研究成果,作者希望以此书为我国靶器官毒理学抛砖引玉。

书中将联系毒物代谢动力学介绍肾脏的解剖组织结构和生理功能,综述外来化合物的肾脏毒性机制、肾脏代谢转化的重要理论观点,介绍肾脏毒理学的实验研究方法和毒物肾损害的监测和评价方法,供卫生毒理学工作者参考。从医疗预防的角度来看,肾损害是化学物质中毒极为常见而且十分重要的表现。防治毒物的肾损害是防治一些常见毒物中毒的重要内容;甚至对于其他常见病的预防也具有很积极的意义。作者们力图发扬我国毒理学的优良传统,尽量将实验研究与流行病学调查研究结合、防与治结合起来。因此,书中除基本理论观点和实验研究方法外,还分别叙述了常见肾脏毒物的毒性作用特性、中毒临床表现和诊断要点,特别是早期监测指标等,供临床和卫生医师在医疗预防实践工作中参考。

作者们都是在原湖南医科大学环境医学研究室工作、协作或学习过的同事,作者们虽尽力本着上述目标编写本书,但由于本身工作经验和专业知识的局限性,书中一定还存在不少

缺点，恳切希望读者提出意见和建议，但愿能有机会在再版时加以修改。

本研究室在肾脏毒理方面的研究工作，大部分是在国家自然科学基金委的支持下进行的。本书的出版也得到了国家自然科学基金委和湖南科学技术出版社的支持。在写作过程中特别得到纪云晶教授、赵金垣教授、吕伯钦教授、王簪兰教授、李寿祺教授等的鼓励和支持，中南大学湘雅医学院和公共卫生学院的支持和帮助，在此一并表示衷心的感谢。

王翔朴
2003年8月

肾脏是人体重要的排泄器官，也是人体重要的内分泌器官。肾脏的主要功能是排泄代谢废物和调节体液平衡。肾脏的排泄功能是通过肾小球滤过和肾小管分泌实现的。肾小球的滤过功能是由肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞共同完成的。肾小管的分泌功能是由肾小管上皮细胞分泌的。肾脏的内分泌功能是由肾小球旁细胞分泌的。肾脏的排泄功能是通过肾小球滤过和肾小管分泌实现的。肾小球的滤过功能是由肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞共同完成的。肾小管的分泌功能是由肾小管上皮细胞分泌的。肾脏的内分泌功能是由肾小球旁细胞分泌的。

肾脏是人体重要的排泄器官，也是人体重要的内分泌器官。肾脏的主要功能是排泄代谢废物和调节体液平衡。肾脏的排泄功能是通过肾小球滤过和肾小管分泌实现的。肾小球的滤过功能是由肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞共同完成的。肾小管的分泌功能是由肾小管上皮细胞分泌的。肾脏的内分泌功能是由肾小球旁细胞分泌的。

肾脏是人体重要的排泄器官，也是人体重要的内分泌器官。肾脏的主要功能是排泄代谢废物和调节体液平衡。肾脏的排泄功能是通过肾小球滤过和肾小管分泌实现的。肾小球的滤过功能是由肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞共同完成的。肾小管的分泌功能是由肾小管上皮细胞分泌的。肾脏的内分泌功能是由肾小球旁细胞分泌的。

肾脏是人体重要的排泄器官，也是人体重要的内分泌器官。肾脏的主要功能是排泄代谢废物和调节体液平衡。肾脏的排泄功能是通过肾小球滤过和肾小管分泌实现的。肾小球的滤过功能是由肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞共同完成的。肾小管的分泌功能是由肾小管上皮细胞分泌的。肾脏的内分泌功能是由肾小球旁细胞分泌的。

《肾脏毒理学》编写人员名单

主编: 王翔朴 (中南大学湘雅医学院)

编者: 陶炼辉 (美国 Medical College of Ohio, Toledo, OH)

韩英士 (中南大学湘雅医学院, 美国 Mount Sinai School of
Medicine, New York, NY)

贺全仁 (美国 University of Georgia, Athens, GA)

汤平涛 (美国 America Red Cross, Rockville, MD)

钟才高 (中南大学湘雅医学院)

曾 明 (中南大学湘雅医学院)

谢 红 (美国 University of Southern Maine, Portland, ME)

高泽宣 (中南大学湘雅医学院)

刘秀英 (湖南省疾病预防控制中心)

王 军 (美国 Mount Sinai School of Medicine, New York, NY)

王 安 (中南大学湘雅医学院)

王翔朴 (中南大学湘雅医学院)

目 录

第一章 肾脏的解剖生理学基础

第一节	肾脏的解剖结构	(1)
一、	肾单位	(3)
(一)	肾小球	(4)
(二)	近端小管	(7)
(三)	髓袢	(9)
(四)	远端小管	(10)
二、	集合小管	(11)
三、	肾小球旁器	(12)
四、	肾脏的血液循环	(13)
五、	肾脏的淋巴管和神经分布	(15)
(一)	淋巴管	(15)
(二)	神经	(15)
第二节	肾脏的生理功能	(16)
一、	尿生成	(16)
(一)	肾小球的滤过作用	(16)
(二)	肾小管的再吸收和分泌作用	(18)
1.	近端肾小管的再吸收及分泌	(18)
2.	髓袢	(22)
3.	远端肾小管和集合管	(22)
(三)	尿的浓缩和稀释	(23)
(四)	尿生成的调节	(24)

1. 肾内自身调节 (24)

2. 神经和体液调节 (25)

二、外来化物的肾脏代谢和排除 (26)

(一) 清除率和半减期 (26)

1. 清除率 (26)

2. 半减期 (27)

(二) 肾阈和肾小管最大再吸收量 (28)

(三) 外来化学物的肾脏排除 (28)

(四) 外来化学物的肾脏代谢 (29)

三、肾脏的内分泌功能 (29)

(一) 肾素 (29)

(二) 促红细胞生成素 (30)

(三) 前列腺素 (30)

(四) 活性维生素 D_3 (31)

(五) 内皮源性血管收缩因子和血管舒张因子 (32)

1. 内皮素-内皮源性血管收缩因子 (32)

2. 一氧化氮——内皮源性血管舒张因子 (33)

(六) 激肽系统 (33)

第二章 中毒性肾病的病理学

第一节 中毒性肾病的发病机制 (34)

一、系统毒性引发的肾脏损害 (34)

(一) 肾脏血流动力学的改变 (34)

(二) 弥散性血管内凝血 (36)

(三) 溶血 (36)

(四) 免疫复合物沉积	(37)	(一) 非炎症性病变	(45)
二、毒物对肾脏的直接毒性	(38)	1. 局灶性节段性肾小球硬化	(45)
(一) 对肾小球的损害	(38)	2. 膜性肾病	(46)
1. 对细胞和亚细胞结构的损害	(38)	3. 淀粉样变性	(47)
2. 形成活性中间产物和氧化应激	(38)	(二) 炎症性病变	(47)
3. 高滤过负荷损伤	(38)	二、以肾小管损害为主的肾病	(49)
4. 免疫复合物沉积	(39)	(一) 急性肾小管病	(49)
(二) 对肾小管的损伤	(40)	1. 急性肾小管坏死	(49)
1. 对细胞器的损害	(40)	2. 其他急性肾小管肾病	(50)
2. 形成活性中间产物和氧化应激	(41)	(二) 肾小管-间质性肾病	(52)
3. 干扰营养物或内生性物质的代谢	(41)	(三) 慢性进行性肾病	(52)
4. 血动力学障碍	(42)	三、肾乳头坏死	(54)
(三) 对肾脏其他部位的损害	(42)	第三节 中毒性肾病的病理生理学	(56)
1. 集合管损伤	(42)	一、尿量的改变	(56)
2. 乳头病变	(42)	(一) 少尿或无尿	(56)
第二节 中毒性肾病的病理形态学	(44)	(二) 尿量增多	(57)
一、以肾小球病变为主的肾病	(44)	二、氮质血症	(57)
		三、酸碱平衡障碍	(59)
		四、电解质平衡障碍	(59)
		五、代谢障碍	(61)

第三章 中毒性肾病的临床表现

第一节 急性肾功能衰竭	(63)		(80)
一、肾前性氮质血症	(66)	一、体液平衡障碍	(80)
二、肾性肾功能衰竭	(67)	(一) 低钠血和体液的低渗透压浓度	(80)
(一) 急性肾小管坏死	(67)	(二) 尿崩症和体液的高渗透压浓度	(80)
(二) 间质性肾炎	(67)	二、酸碱平衡障碍	(81)
(三) 急性阻塞性肾病	(69)	(一) 代谢性酸中毒	(81)
第二节 慢性肾功能衰竭	(71)	1. 近曲小管型(或Ⅱ型)酸中毒	(82)
一、慢性小管间质性肾炎	(73)	2. 远端肾小管型(或Ⅰ型)酸中毒	(82)
二、小动脉性肾硬化症	(75)	(二) 代谢性碱中毒	(83)
三、慢性肾小球性肾炎	(75)	(三) 高钾血	(83)
第三节 肾病综合征	(77)		
第四节 体液及酸碱平衡障碍			

第四章 常见肾脏毒物

第一节 金属及类金属	(85)	(一) 接触机会	(85)
一、铅	(85)	(二) 体内的分布和代谢	(85)

(三) 肾脏毒性	(86)
(四) 健康监护指标	(87)
1. 人体铅负荷的指标	(87)
2. 铅系统毒效应指标	(87)
3. 肾损害早期监测指标	(87)
二、镉	(88)
(一) 接触机会	(88)
(二) 代谢	(88)
(三) 镉的肾脏毒性	(88)
1. 蛋白尿	(89)
2. 氨基酸尿	(90)
3. 糖尿	(90)
4. 酶尿	(91)
5. 肾结石	(91)
6. 骨质软化	(91)
(四) 肾损害的监测指标	(91)
1. 镉负荷指标	(91)
2. 肾功能损害指标	(91)
3. 接触效应关系	(92)
三、汞	(92)
(一) 接触机会	(92)
(二) 代谢	(92)
(三) 肾脏毒性	(92)
(四) 汞性肾损害监测指标	(94)
1. 机体负荷指标	(94)
2. 接触效应关系	(94)
3. 肾损害的监测指标	(94)
四、铬	(94)
(一) 接触机会	(94)
(二) 代谢	(95)
(三) 肾脏毒性	(95)
1. 急性肾小管坏死	(96)
2. 肾小管性蛋白尿	(96)
3. 慢性间质性肾炎	(96)
(四) 监测指标	(96)
五、砷	(98)
(一) 接触机会	(98)
(二) 代谢	(98)
(三) 肾脏毒性	(98)
(四) 健康监护指标	(99)
六、铊	(99)
(一) 接触机会	(99)
(二) 代谢	(99)
(三) 肾脏毒性	(100)

(四) 健康监护指标	(100)
七、镍	(100)
(一) 接触机会	(100)
(二) 代谢	(100)
(三) 肾脏毒性	(101)

第二节 药物 (103)

一、两性霉素 B	(103)
(一) 代谢	(103)
(二) 肾脏毒性	(103)
(三) 肾脏毒性机制	(103)
(四) 肾脏毒性的预防和治疗	(104)
二、氨基糖苷类抗生素	(104)
(一) 代谢	(104)
(二) 肾脏毒性	(105)
(三) 肾脏毒性损害的机制	(106)
(四) 肾损害后的适应过程	(107)
(五) 肾脏毒性的预防	(107)
三、 β -内酰胺类抗生素	(108)
(一) 肾脏毒性	(108)
(二) 代谢	(108)
(三) 肾损害的机制	(109)
四、顺铂	(111)
(一) 代谢	(111)
(二) 肾脏毒性	(111)
(三) 肾脏毒性机制	(112)
五、环孢菌素 A	(113)
(一) 代谢	(113)
(二) 肾脏毒性	(113)
(三) 肾脏毒性机制	(114)
(四) 其他药物对环孢菌素 A 肾脏毒性的影响	(114)
六、非激素类抗炎药	(114)
(一) 代谢	(115)
(二) 毒作用机制	(115)
(三) 肾脏毒性	(116)
1. 体液和电解质平衡紊乱	(117)
2. 急性肾功能衰竭	(117)
3. 肾病综合征伴间质性肾炎	(117)
4. 肾乳头坏死	(118)
(四) 环氧化酶-2 (COX-2) 选择性抑制剂的安全性问题	(118)
第三节 有机溶剂	(121)
一、四氯化碳	(121)

(001)	(一) 接触机会	(121)
(001)	(二) 代谢	(121)
(001)	(三) 肾损害的临床表现	(121)
(001)	(四) 肾脏毒性机制	(122)
(101)	(五) 其他化学物质对四氯化碳肾脏毒性的影响	(122)
(001)	二、氯仿	(122)
(001)	(一) 接触机会	(122)
(001)	(二) 代谢	(122)
(001)	(三) 肾脏毒性	(122)
(101)	(四) 氯仿与其他化学物联合作用	(123)
(101)	三、乙二醇	(124)
(101)	(一) 接触机会	(124)
(101)	(二) 代谢	(124)
(101)	(三) 肾脏毒性	(125)
(101)	(四) 早期监测和预防	(126)
(101)	第四节 其他肾脏毒物	(128)
(101)	一、氟化物和无机磷	(128)
(101)	(一) 氟化物	(128)
(101)	(二) 无机磷化合物	(129)
(111)	二、霉菌毒素	(130)
(111)	(一) 橘霉素	(130)
(111)	1. 接触机会	(130)
(111)	2. 代谢	(131)
(111)	3. 毒性机制	(131)
(111)	4. 肾脏毒性	(131)
(111)	(二) 赭曲霉毒素 A	(132)

第五章 中毒性肾脏损害的检测方法

(111)	第一节 尿液分析	(147)
(111)	一、常规检查	(147)
(111)	(一) 外观	(147)
(111)	(二) 尿量	(147)
(111)	(三) 尿比重及渗压浓度	(147)
(111)	(四) 酸碱度 (pH)	(148)
(111)	(五) 尿沉渣显微镜检查	(148)
(111)	二、蛋白质及氨基酸	(149)
(111)	(一) 尿蛋白	(149)
(111)	1. 蛋白尿的分类	(149)
(111)	2. 尿蛋白测定	(150)
(111)	3. β_2 -微球蛋白的测定	(150)

(111)	1. 接触机会	(132)
(111)	2. 代谢	(132)
(111)	3. 毒性	(132)
(111)	4. 毒性机制	(133)
(111)	三、动物毒素	(134)
(111)	(一) 蛇毒	(134)
(111)	(二) 鱼胆	(134)
(111)	四、植物毒素	(135)
(111)	1. 雷公藤	(135)
(111)	2. 木通	(135)
(111)	第五节 肾脏致癌物	(138)
(111)	一、常见肾脏致癌物	(138)
(111)	二、致癌机制及过程	(141)
(111)	(一) 化学致癌物直接作用于 DNA 分子而诱发肿瘤	(141)
(111)	(二) 通过氧化应激反应间接作用于 DNA 分子而诱发肿瘤	(142)
(111)	(三) 通过细胞毒性长期刺激肾小管细胞的再生增殖而诱发肿瘤	(143)
(111)	1. 对肾小管细胞的直接毒性而刺激细胞的再生增殖	(143)
(111)	2. 对肾小管细胞的间接毒性而导致细胞的再生增殖	(144)
(111)	3. 基因组 DNA 及有关基因甲基化水平的改变	(145)
(111)	(四) 化学致癌物促进慢性进行性肾病恶化转化	(145)

(111)	(二) 氨基酸	(150)
(111)	三、尿糖	(151)
(111)	四、尿中毒物分析	(151)
(111)	第二节 尿酶	(153)
(111)	一、常见尿酶及某些同工酶的临床意义	(154)
(111)	(一) 溶菌酶	(154)
(111)	(二) N-乙酰-氨基葡萄糖苷酶	(155)
(111)	(三) γ -谷氨酰基转移酶	(155)
(111)	(四) 碱性磷酸酶	(155)
(111)	(五) 亮氨酸氨肽酶	(155)
(111)	(六) 乳酸脱氢酶	(156)

(七) β -葡萄糖苷酶	(156)	(一) 清除率的测定	(163)
(八) 芳基硫酸酯酶	(156)	(二) 肾脏血流量 (RPF) 测定	(163)
(九) 谷草转氨酶	(156)	二、肾小球功能检查-肾小球滤过率	
二、常用尿液酶试验选择	(156)	测定	(166)
三、常用尿酶检测法	(157)	1. 内生肌酐清除试验	(167)
(一) γ -GT 测定	(157)	2. 菊粉清除试验	(168)
(二) LDH 测定	(158)	3. 血浆及尿中菊粉测定法	(168)
(三) NAG 测定	(158)	4. 放射性同位素法	(169)
第三节 血液分析	(160)	三、肾小管功能检查	(169)
一、非蛋白氮测定	(160)	(一) 近端肾小管功能检查	(169)
(一) 尿素氮测定	(160)	1. 肾小管最大再吸收量检查	(170)
(二) 肌酐测定	(160)	2. 肾小管最大排泌量检查	(170)
二、肾脏血清免疫学检查	(161)	3. 低分子量蛋白质测定	(170)
(一) 抗肾小球基底膜抗体	(161)	4. 锂清除率 (C_{Li})	(170)
(二) 抗肾小管基底膜抗体	(161)	5. 肾小管尿酸化功能试验	(171)
(三) 抗近端肾小管刷状缘抗体	(161)	(二) 远端肾小管功能检查	(171)
(四) 抗 Tamm-Horsfall 蛋白抗体	(161)	1. 尿比重法	(171)
(五) 血清免疫球蛋白测定	(161)	2. 浓缩稀释试验	(171)
三、肾脏内分泌功能测定	(162)	3. 尿渗压浓度测定	(172)
第四节 肾功能检查	(163)	4. 无溶质水清除率	(172)

第六章 肾脏毒理学实验方法

第一节 整体动物实验	(175)	(一) 在体肾脏灌流	(184)
一、整体动物实验的目的	(175)	(二) 离体肾灌流	(185)
二、动物选择	(175)	二、肾脏切片培养	(187)
三、染毒途径问题	(176)	(一) 肾切片的制备	(188)
四、肾脏毒性的观察指标	(176)	(二) 肾切片培养	(189)
(一) 常规检测	(176)	(三) 应用	(189)
1. 毒性效应观察	(176)	三、肾小管上皮细胞培养	(190)
2. 尿液分析	(177)	(一) 材料与设备	(190)
3. 血液生化指标	(179)	(二) 细胞分离与培养技术	(190)
4. 病理形态学观察	(179)	1. 原代细胞培养	(191)
(二) 肾功能检查	(179)	2. 培养细胞的监测指标	(191)
1. 清除率及其应用	(179)	(三) 肾上皮细胞传代培养	(192)
2. 酚红排泄实验	(182)	四、肾小管微穿刺实验法	(192)
第二节 离体器官研究	(184)	(一) 实验器材准备	(192)
一、肾脏灌流	(184)	(二) 操作步骤	(193)
		五、肾脏毒物对离体膜的作用	(194)

第七章 肾脏毒理学研究中的肝脏和热应激蛋白问题

第一节 肝脏功能对肾脏毒性的	影响	(197)
一、肝脏的解剖结构特点与药物代		

(193)	谢的关系	(197)
(192)	二、肝脏对肾功能的影响	(198)
(193)	三、肝脏功能对化学物肾脏毒性的影响	(198)
(196)	(一) 卤代烃类	(198)
(195)	(二) 非激素类镇痛药	(199)
(192)	(三) 肝脏在重金属肾毒性中的作用	(199)

第二节 热应激蛋白与肾损害

(199)	一、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	二、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	三、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	四、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	五、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	六、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	七、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	八、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	九、热应激蛋白与肾损害	(199)
(199)	十、热应激蛋白与肾损害	(199)

(203)	一、肾脏与应激蛋白	(204)
(204)	二、热应激蛋白与肾损害	(204)
(204)	(一) 药物中毒性肾损害	(204)
(205)	(二) 间质性肾炎	(205)
(206)	(三) 药源性糖尿病性肾病与肾纤维化	(206)
(206)	(四) 热应激与中毒性肾损害的预防	(206)

第六章 肾脏毒理学研究方法

(184)	一、肾脏毒理学研究方法	(184)
(183)	二、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	三、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	四、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	五、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	六、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	七、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	八、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	九、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	十、肾脏毒理学研究方法	(183)

(184)	一、肾脏毒理学研究方法	(184)
(183)	二、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	三、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	四、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	五、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	六、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	七、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	八、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	九、肾脏毒理学研究方法	(183)
(183)	十、肾脏毒理学研究方法	(183)

第七章 肾脏毒理学研究中的肝脏和热应激蛋白问题

(193)	一、肝脏对肾脏毒性的影响	(193)
(193)	二、肝脏对肾脏毒性的影响	(193)

(193)	一、肝脏对肾脏毒性的影响	(193)
(193)	二、肝脏对肾脏毒性的影响	(193)

第一章 肾脏的解剖生理学基础

肾脏是维持机体内外环境平衡、保持内环境稳定的重要器官。它精确地控制和调节着体液的成分和数量,将机体内生的或外来的不需要的废弃物质加以排除,而最大限度地保留一切机体必需的物质。当然此功能是与机体其他器官和系统结合起来实现的。正是由于这种非常强大和十分精确的调节功能,才能在如此多变的环境中保持机体内环境的稳定,保证生命活动的正常进行。例如,一个人一日进水量可在 $1 \sim 20 \text{ L}$,钠摄入量可在 $5 \sim 500 \text{ mmol}$,钾摄入量可在 $20 \sim 2000 \text{ mmol}$,蛋白质摄入量可在 $30 \sim 150 \text{ g}$ 之间大范围波动,但在正常肾脏功能的调控下,仍可保持身体的内环境不致发生明显的变化。肾脏的这种调节功能的实现,首先是经由肾小球的强大的滤过功能和肾小管的排泌活动清除大量内生的和外来的一切代谢废弃物,机体所不需要的、多余的,甚至有毒的各种物质。其次,肾小球在过滤和排除大量废弃物的同时,还能够有效地、选择性地保留机体必需的物质。即使随滤液滤出一些小分子量物质,肾小管又可从中选择性地把诸如氨基酸、葡萄糖、水、盐等机体所必需的物质再吸收回来。

此外,肾脏还有一些其他重要的功能,如对血液体积和成分的调控,酸碱平衡的维持以及代谢与内分泌功能等。事实上,肾脏还是机体许多代谢产物降解的部位,也是若干代谢产物产生的重要地点。

肾脏的特殊解剖、组织学结构系统,正是实施其复杂多样功能的形态学基础。

第一节 肾脏的解剖结构

肾脏位于腹腔后壁的腹膜后,在第12胸椎到第3腰椎之间的左右两侧脊椎槽内(图1-1)。右侧肾脏较左侧略低。肾脏略呈豌豆形,在成人大小约为 $11 \text{ cm} \times 6 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$,质量为 $115 \sim 170 \text{ g}$ 。其中部内缘(medial margin)有一凹陷处名为肾门(renal hilum),其中有肾动脉、肾静脉、淋巴管、神经和输尿管的肾盂部穿行。肾脏外面有一层纤维膜包绕,正常情况下此膜很容易从表面剥离下来,但在某些肾脏疾病时此包膜与肾实质粘连而难于剥离。在包膜之外有不同数量的肾周围脂肪。肾脏的上极和横膈相邻,两个肾上腺分别附着于左右肾脏的内上方,右肾腹侧面与肝脏、结肠右曲及小肠相邻,左肾腹侧则与脾、胰、胃、结肠左曲及空肠相邻。肾外缘为凸面,紧贴后外侧腹壁;内缘肾门内为肾窦(renal sinus),其中包含肾盂(ureteric pelvis)、肾大盏和肾小盏(major and minor calyces)以及肾动脉、肾静脉的主干,这些结构间充填着脂肪组织和疏松结缔组织。肾下极距髂嵴(iliac crest)仅 5 cm 左右。

肾脏切面可见外层深色的皮质(cortex)和内层浅色的髓质(medulla)两部分(图1-2)。髓质是由 $8 \sim 18$ 个圆锥形的肾锥体(medullary pyramid)组成,锥体的底部朝向外侧皮质,

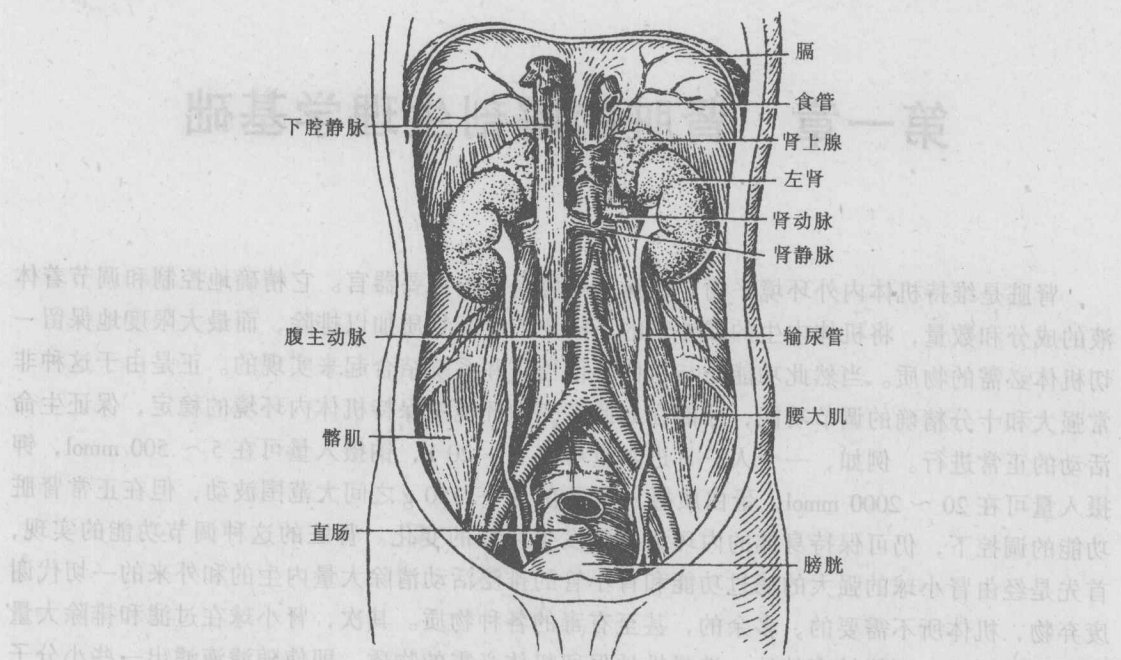


图 1-1 肾脏在腹腔中的位置

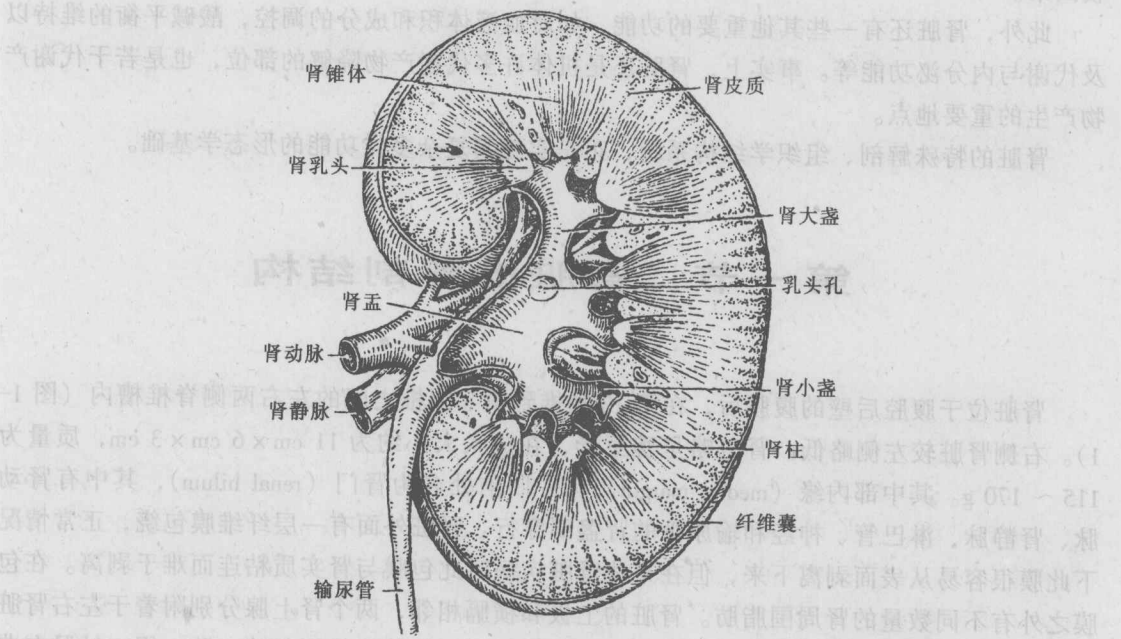


图 1-2 肾脏额状切面图

锥体的顶点形成乳头 (papilla)，并伸入一个肾小盏中。锥体外侧的皮质层成人厚约 1 cm，伸入肾锥体之间的部分称之为肾柱 (renal columns)。肾髓质呈条纹状，因其中分布着直行的肾小管。这种条纹状结构呈辐射状向外伸入皮质内，叫做髓放射 (medullary ray)。髓放射之间的皮质呈颗粒状外观 (因其中含肾小球)，亦称之为皮质迷路 (coetical labyrinth)。一个髓

放射及其相连的皮质迷路共同组成一个肾小叶 (renal lobule)，小叶间有小叶间动脉、静脉穿行。

一、肾单位

肾脏的主要结构和功能单元叫做肾单位 (nephron) (图 1-3)。人类的两个肾脏的肾单位共计有 200 万个以上。尿的生成主要在肾单位中进行，每个肾单位均与集合小管相连通，集合小管由小到大，最后集成乳头管开口于肾乳头，尿液即由此进入肾盏。肾乳头表面有很多的乳头管开口，呈筛状，故常称此处为筛区。

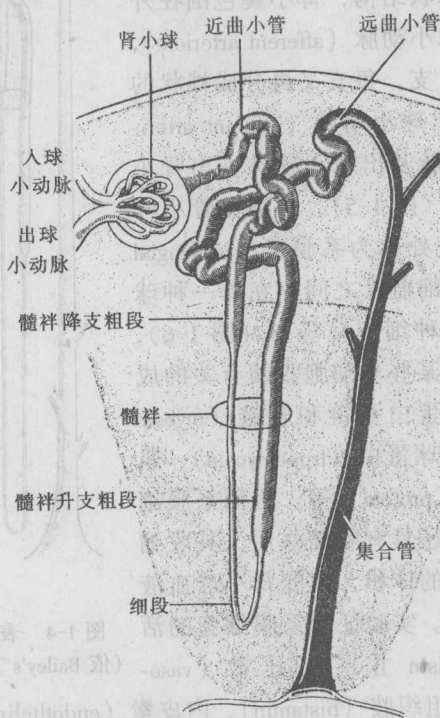


图 1-3 肾单位示意图

(依 L Junqueira: Basic Hisyology, 2003)

肾单位由肾小球 (renal corpuscle) 及与之相连的肾小管 (renal tubule) 两部分组成。肾小管依其部位、功能和形态的不同可分为三段：与肾小球相连的一段称之为近端小管 (proximal tubule)，与集合管相连的一段称之为远端小管 (distal tubule)，中间一段细的部分称之为细段 (thin segment)。近端和远端小管都有曲部 (pars convoluta) 及直部 (pars recta) 两个部分，近端小管的曲部与肾小球相连，并盘曲分布在肾小球附近，故此段又称之为近曲小管 (proximal convoluted tubule)；远端小管的曲部与集合管相连，它也盘曲分布在肾小球附近，故此段又称之为远曲小管 (distal convoluted tubule)；近端小管的直部、细段和远端小管的直部共同形成一个袢状结构，称为髓袢 (medullary loop，亦称亨利氏袢 Henle loop，图 1-4)。一般来讲，髓袢的降支由近端小管直部及细段组成，其升支由远端小管直部或远端小管直部加细段组成。此袢位于皮质髓放射内并伸入髓质中，其伸入髓质的深度依该肾小球在皮质中的

位置而定。肾小球位于皮质浅层的皮质肾单位（cortical nephron），其髓袢仅达髓质外带或仅位于皮质的髓放射内；而肾小球位于皮质深部的近髓肾单位（juxtamedullary nephron），其髓袢可深入达到髓质的内带。现将肾单位各部分在肾脏中的定位列表 1-1。

(一) 肾小球

肾小球又称肾小体，呈圆球状。其平均直径为 200 μm 。它是由毛细血管球（glomerulus）及其外的肾小囊〔亦称包曼氏囊（Bowman's capsule）〕组成。毛细血管球是由多条毛细血管盘曲而成的小球状结构，肾小囊包围在外面。进入肾小球的小动脉叫入球小动脉（afferent arteriole），它进入肾小球后，先分为 4~5 支，每支又再分成袢状的毛细血管小叶，随后又汇合成出球小动脉（efferent arteriole），并离开肾小球。入球小动脉及出球小动脉进出肾小球处称为血管极（vascular pole）（图 1-5）。毛细血管小叶在血管极的一侧常有蒂相连，此处称为系膜区（mesangial region）。在系膜区及血管球内毛细血管之间存在着一种球内系膜细胞（mesangial cell）。此种细胞呈星形（图 1-6），其细胞质内含较多的微丝以及某些与细胞收缩有关的成分，如肌动蛋白（actin）、肌球蛋白重链和轻链（myosin heavy chain and light chain）、原肌球蛋白（tropomyosin）、肌动蛋白结合蛋白质（actin binding protein）等。因而系膜细胞除有支持毛细血管的作用外，还具有收缩作用，其收缩和舒张可减小或增大毛细血管球的体积，改变肾小球血液动力学状态，进而影响滤过功能。实验证明系膜细胞的活动可受血管紧张素 II（angiotensin II）、加压素（vasopressin）、5-羟色胺（serotonin）、组织胺（histamin）、内皮素（endothelin）以及血小板激活因

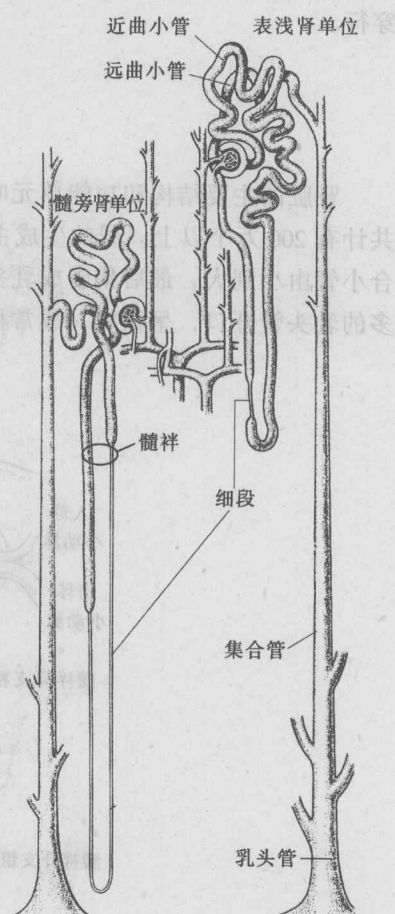


图 1-4 表浅肾单位和髓旁肾单位
(依 Bailey's Textbook of Histology, 1978)

表 1-1 肾单位各部分在肾脏中的定位

名 称			所在部位
肾 小 球			皮质迷路
肾 小 管	近端小管	曲 部	皮质迷路内肾小球周围
		直 部	皮质髓放射和髓质，或仅在皮质髓放射内
	细 段		皮质髓放射和髓质内，或仅在皮质髓放射内
	远端小管	直 部	皮质髓放射和髓质内，或仅在皮质髓放射内
		曲 部	皮质迷路，肾小球周围

子（plateletactivating factor）等多种物质的影响，球内系膜细胞胞膜上存在着这些物质的受体（receptor）。此外，在系膜细胞所在部位，还有一些在形态上不易与系膜细胞区别的吞噬细胞，后者在基膜更新和肾小球过滤过程中，可吞噬处理一些残渣和废物。肾小囊是一个双层囊，在胚胎时肾单位形成过程中，它是一个上皮性管道膨大的圆球形盲端，由于毛细血管团

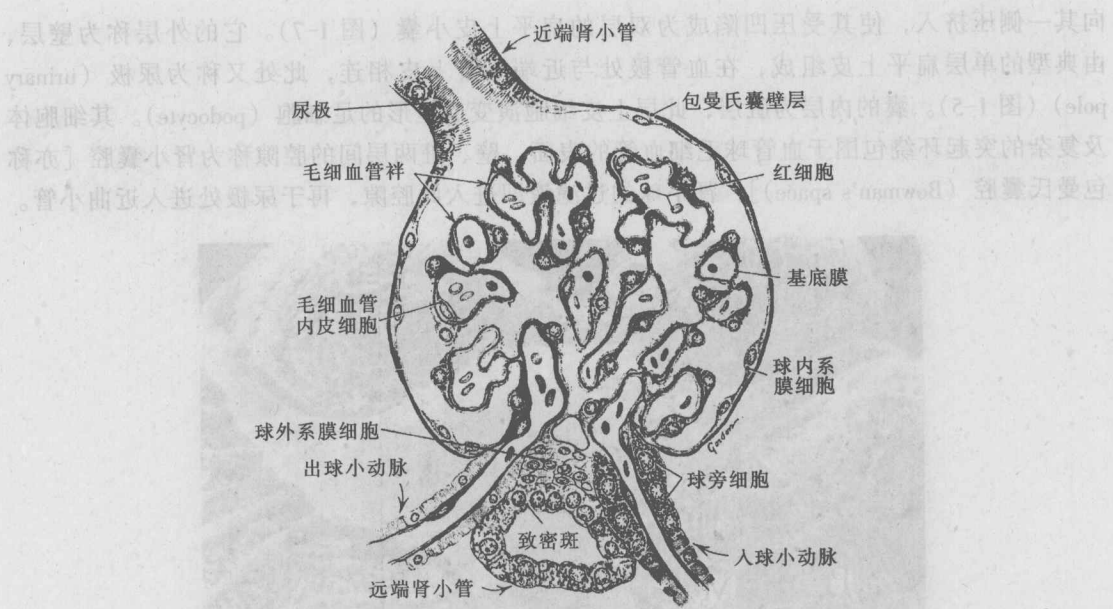


图 1-5 肾小球模式图
(依 Bailey's Textbook of Histology, 1978)

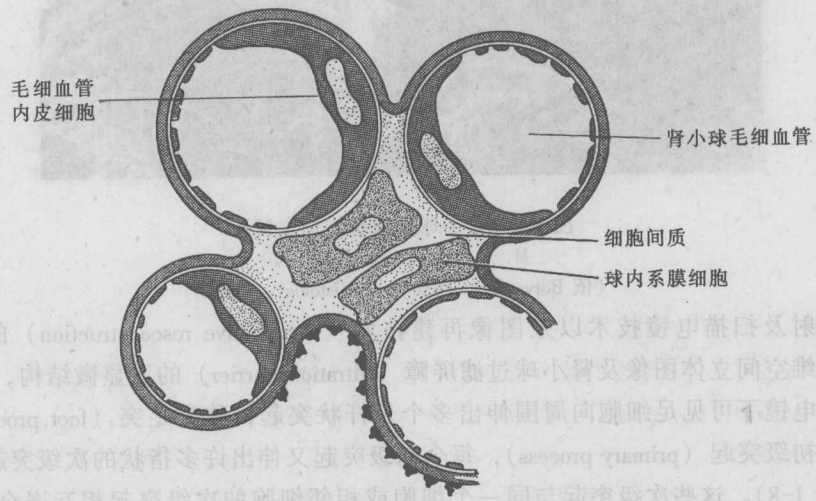


图 1-6 球内系膜细胞示意图

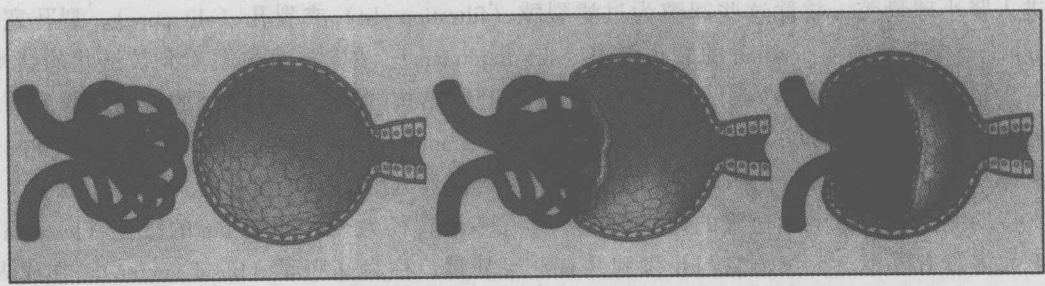


图 1-7 包曼氏囊形成过程示意图