

NEPHROLOGY IN 30 DAYS

肾脏病学实用手册

——30天速成

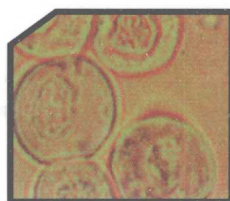
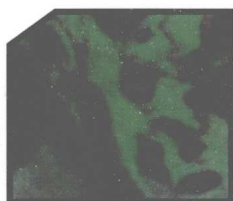
原著主编 Robert F. Reilly, Jr.
Mark A. Perazella

主 译 严海东

01. 02. 03. 04. 05.
06. 07. 08. 09. 10.
11. 12. 13. 14. 15.
16. 17. 18. 19. 20.
21. 22. 23. 24. 25.
26. 27. 28. 29.

30.

30.



ESSENTIALS OF Nephrology

肾脏病学实用手册

——30天速成

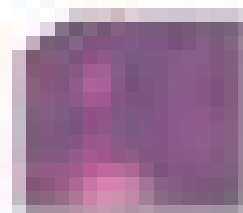
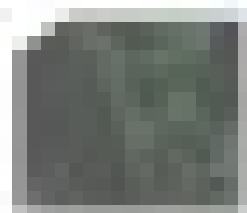
主编 王军 王军 王军 王军 王军
副主编 王军 王军 王军 王军 王军

第 1 版 2011 年 1 月

肾脏病学实用手册
30天速成
王军 主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编
王军 副主编

30

30



肾脏病学实用手册

第 1 版 2011 年 1 月

肾脏病学实用手册

——30 天速成

Nephrology In 30 Days

原著主编 Robert F. Reilly, Jr.
Mark A. Perazella

主 译 严海东

副主译 李雪竹 王 奕

人民卫生出版社

人民卫生出版社

McGraw-Hill



A Division of The McGraw-Hill Companies

Robert F. Reilly, et al.

Nephrology in 30 days

ISBN: 0-07-143701-0

Copyright © 2005 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

本书封底贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签,无标签者不得销售。

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病学实用手册——30 天速成/严海东主译.

—北京:人民卫生出版社,2010.4

ISBN 978-7-117-12658-8

I. ①肾… II. ①严… III. ①肾疾病-诊疗-手册

IV. ①R692-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 028327 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

图字: 01-2009-2272

肾脏病学实用手册

——30 天速成

主 译: 严海东

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22.5 字数: 543 千字

版 次: 2010 年 4 月第 1 版 2010 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12658-8/R·12659

定 价: 55.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

参编者名单

Richard Formica, M.D.

Assistant Professor of Medicine and Surgery
Director, Transplant Nephrology
Co-Director, Outpatient Transplant Service
Section of Nephrology
Department of Medicine
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Dinkar Kaw, M.D.

Assistant Professor of Medicine
Division of Nephrology
Department of Medicine
Medical College of Ohio
Toledo, Ohio

Aldo J. Pelxoto, M.D.

Associate Professor of Medicine
Section of Nephrology
Department of Medicine
Yale University School of Medicine
Director, Hypertension Clinic
Veterans Affairs Connecticut Healthcare System
West Haven Campus
West Haven, Connecticut

Mark A. Perazella, M.D., F.A.C.P.

Associate Professor of Medicine
Director, Renal Fellowship Program
Director, Acute Dialysis Services
Section of Nephrology
Department of Medicine
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Robert F. Reilly, Jr., M.D.

Frederic L. Coe Professor of Nephrolithiasis
Research in Mineral Metabolism
Chief, Section of Nephrology
Veterans Administration North Texas Health
Care System
Professor of Medicine
Department of Medicine
The Charles and Jane Pak Center for Mineral
Metabolism and Clinical Research
The University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas
Dallas, Texas

Sergio F. F. Santos, M.D., Ph.D.

Associate Professor of Medicine (Nephrology)
Nephrology Division
State University of Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brazil

Joseph I. Shapiro, M.D.

Mercy Health Partners Education Professor
Chairman, Department of Medicine
Professor of Medicine and Pharmacology
Medical College of Ohio
Toledo, Ohio

Youngsook Yoon, M.D.

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Department of Medicine
Medical College of Ohio
Toledo, Ohio

前言

肾脏病学是一个结合了基础科学和临床疾病的综合学科。近年来,基础和临床的联系日益紧密,已逐渐将“科研延伸到患者的床边”,使得我们对临床病理过程有了更好的理解。相对于其他学科,也许肾脏病学的范畴尚无明确界限,例如对于一名终末期糖尿病肾病患者的治疗,就需要肾脏病科、普内科、心内科、内分泌科、急诊内科、血管外科、监护室、足病科、眼科、介入放射科和肾移植外科等多科医师的协作。由此可见,对于医师来说,必须要求在他们还是医学生、助理医师、家庭医师或轮转医师的早期阶段就接受严格的培训,以便能扎实掌握肾脏病学基础。然而,由肾脏疾病导致的水电解质酸碱平衡紊乱以及无机盐离子代谢失衡等问题较复杂,常给一些初学者或者非肾脏病专科医师带来困扰。本书正是希望能帮助读者解决这类困扰。《肾脏病学实用手册——30 天速成》为实习医师及执业医师们提供了一个简明易懂的肾脏病学教材。

本书是医学工作者快速全面理解肾脏病学基础的理想工具,可以对肾脏病的诊断、处理及其相关并发症有一较深入的了解。正如本书的题目所说,读者将在 30 天内获得肾脏病学的相关知识。30 天不论是对于医学生、助理医师,还是肾内科轮转住院医师来说都是很理想的。而且通过本书的学习,可以进一步为阅读其他信息来源,如专业杂志文献以及更详尽的肾脏病学参考书奠定基础。此外,本书对非肾脏病专业的内科、外科和其他医学领域的执业医师来说也是一项有效的资源。

《肾脏病学实用手册——30 天速成》主要分三个部分。第一部分讨论了电解质紊乱和酸碱失衡。该领域的专家总结分析了钠钾代谢紊乱、静脉补液、利尿剂抵抗以及呼吸性和代谢性酸中毒/碱中毒的发病机制和处理方法。第二部分的主要内容是无机盐离子代谢失衡。简要地阐述了钙、磷和镁代谢稳态以及与这些二价离子代谢紊乱相关的临床疾病,如:肾结石的发病机制和处理。最后一部分重点讲述了器质性肾脏疾病。分别对急、慢性肾功能不全进行了探讨,同时讲述了尿液分析和尿沉渣检验的相关知识。肾脏内各种结构异常的疾病,包括原发性和继发性肾小球肾炎、肾小管间质性疾病、感染和梗阻等尿路异常在本部分均有涉及。最后简要回顾了原发性高血压和高血压的继发性因素。本书另一亮点在于每一章中都利用插图描述了肾脏影像学资料和肾脏疾病的遗传性因素。

Homer Smith 曾在《从鱼到哲学家》一书中描述到:“某位工程师想利用机体的每根骨骼、每个腺体、每块肌肉和每条神经的功能来调节机体内环境的稳定,于是他设计了一个方案:将体内所有的物质统统抛出,在其落地过程中回收一部分有用的,每天如此重复多次,当未被回收的物质最终落地时,被保留下来的只有那些机体真正需要的东西。请问这位工程师是谁呢?”毫无疑问,当你读完这本书后你就会明白,设计这个非常复杂而具有创造性方案的工程师就是肾脏。

(译者 严海东)

致 谢

我衷心地感谢在我职业生涯中帮助我的良师益友们,他们是 Peter Igarashi, Peter Aronson, David Ellison, Gary Desir, Asghar Rastegar, Norman Siegel, Herbert Chase, John Forrest, John Hayslett, Robert Schrier, Allen Alfrey, Laurence Chan 和 Tomas Berl 博士。同时,我要感谢 Gregory Fitz, Clark Gregg, Charles Pak, Orson Moe 和 Khashayar Sakhaee, 是他们聘请我,让我得到了这个职位。Perazella 博士和我还要对给予本书以极大帮助和突出贡献的学者们致以诚挚的赞赏及感谢,他们分别是 Michael Kashgarian 博士(耶鲁大学医学院病理科),他为本书提供了很多肾活检图片。Arthur Rosenfield 和 Leslie Scoutt 博士(耶鲁大学医学院放射诊断科),他们为本书提供了超声和 CT 影像图片。感谢 McGraw-Hill 出版社的 Jim Shanahan 为本书所做的贡献。最后我要感谢那些我诊治过的患者,培训过的医学生、家庭医师和肾内科轮转医师,从他们身上我学到了很多。

Robert F. Reilly, Jr.

首先,我要感谢 Robert Reilly 博士策划了这本书并且邀请我作为共同编撰者。我非常感谢所有从前的和现在的良师益友和同事们,是他们塑造了我的医学和肾脏病学执业生涯。非常感谢 McGraw-Hill 出版社的 Jim Shanahan,没有他的努力本书不可能得到出版。最后我要感谢医学生、家庭医师和肾内科轮转医师(他们是 Dinna Cruz, Tony Cayco, Aldo Peixoto, Raj Alappan, James Wood, Chris Cosgrove, Kory Tray, Marc Ciampi, Ursula Brewster 和 Brian Rifkin),我非常荣幸地培训过他们,而在此过程中他们也教会了我很多东西。

Mark A. Perazella

(译者 严海东)

目 录

第一章 简介	1
第二章 钠平衡紊乱	12
第三章 水平衡紊乱(低钠和高钠血症)	27
第四章 利尿剂	45
第五章 静脉补液治疗	59
第六章 钾离子代谢平衡	68
第七章 代谢性酸中毒	84
第八章 代谢性碱中毒	105
第九章 呼吸性和混合性酸碱平衡紊乱	117
第十章 血清钙代谢紊乱	126
第十一章 血清磷代谢紊乱	142
第十二章 血清镁代谢紊乱	156
第十三章 肾结石	170
第十四章 尿液分析	184
第十五章 急性肾衰竭	201
第十六章 慢性肾脏病	221
第十七章 肾小球疾病	242
第十八章 肾小管间质性疾病	268
第十九章 泌尿道梗阻	280
第二十章 原发性高血压	288
第二十一章 继发性高血压	308
第二十二章 尿路感染	328
索引	341

第一章 简介

推荐完成时间:1天

导读

1. 肾脏的基本功能有哪些?
2. 肾单位是肾脏的基本单位,它的主要组成有哪些?
3. 肾小球毛细血管袢如何阻止大分子物质滤过?
4. 肾小球超滤液的成分有哪些?
5. 在正常人中,肾小球滤过率(GFR)的日常偏差是如何调节的?
6. 在严重的血容量不足时,机体如何维持肾脏灌注和 GFR 的稳定?
7. 在临床中怎样准确测量 GFR?
8. 精确的 GFR 测量可以替代 24 小时尿收集吗?

概述

肾脏有很多功能,首先,主要功能是保持细胞外环境稳定,后者对于正常细胞功能的发挥非常重要。肾脏通过排泄代谢废物,如尿素氮、肌酐、尿酸和其他物质,来创造理想的细胞外环境。维持水和电解质平衡是肾脏的另外一个重要功能。其次,肾脏通过产生多种激素来调节全身和肾脏血流动力学,以及水盐平衡。这些激素可以调节血管活性和肾脏血流,包括肾素、血管紧张素 II (AT II)、前列腺素(PGs)、内皮素、一氧化氮、腺苷和缓激肽。再次,肾脏还产生一些其他激素,影响多种终末器官功能。肾脏合成促红细胞生成素刺激红细胞生成,这个过程受近端肾单位的高级氧感受器调节。肾脏产生的活性维生素 D 可维持正常钙磷平衡,进而调节骨代谢。最后,肾脏参与了防止低血糖的快速糖异生过程,以及多种从肾小球滤出的肽类激素(如胰岛素)的分解代谢。

为了实现这些功能,肾脏精确地滤过、重吸收和分泌多种物质,而这有赖于肾血流动力学和肾小管对水和溶质处理能力的整体调节。一些激素如促红细胞生成素和骨化三醇的分泌与肾脏调节红细胞生成和骨代谢的功能密切相关。此外,肾脏也有代谢肽类激素和清除

一些药物的重要作用。如果这些生理过程紊乱便会导致很多有害的,甚至有可能是致命性的临床综合征。

要点

肾脏的功能

1. 肾脏通过排泄废物和调节水电解质代谢平衡保持细胞内环境稳定。
2. 肾脏可分泌一些激素,调节肾脏血流动力学、刺激红细胞生成和维持正常骨代谢。

肾脏的形态学

肾脏从大体上来看,外侧为皮质,内侧为髓质(图 1.1)。血液经过肾动脉流入,由肾静脉流出。分布在肾皮质的肾小球是肾单位的基本滤过单位,而肾小管则分布在皮质和髓质。髓质包括内髓和外髓,内髓和肾乳头中大部分为集合管。血浆经肾小球滤过后形成原尿,由肾小管、

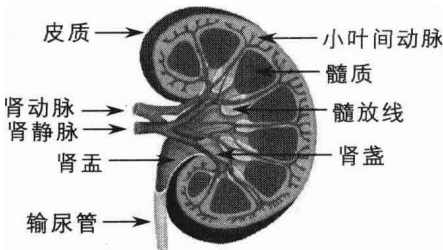


图 1.1 肾脏的解剖学

肾脏分为皮质、髓质、肾盏、肾盂和输尿管

集合管重吸收后形成终尿,经肾盏、肾盂、输尿管,最后流入膀胱。

肾单位是肾脏的基本单位,正常成人的每个肾脏大约有 100 万~130 万个肾单位。肾单位包括肾小球和肾小管(图 1.2)。肾小球分布在肾皮质和皮髓交界处,是由一簇具有独特血管供应的毛细血管网构成,这些毛细血管由一根入球小动脉分出,最后再汇总成一根出球小动脉。肾小管中排列着一层连续的上皮细胞,不同部位的上皮细胞形态和功能都各不相同。

血浆经肾小球滤过后形成超滤液进入肾小管,经过不同部位的肾小管细胞重吸收(从超滤液中移出物质)和再分泌(将物质加入超滤液中)一些物质后形成终尿。肾单位结构的划分主要依靠不同节段的形态学,还有通透性和转运特性。例如,近端肾小管和 Henle 祥重吸收绝大部分的水和

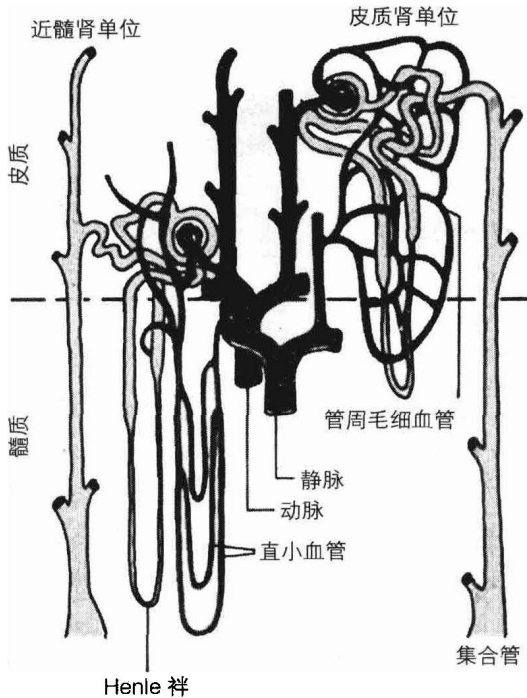


图 1.2 肾单位

肾单位包括肾小球和肾小管。肾单位可分为皮质肾单位和近髓肾单位,肾小球由位于入球小动脉和出球小动脉之间的毛细血管簇构成,肾小管旁有管周毛细血管网分布,包括直小血管,其走向与 Henle 祥平行

溶质。远端肾单位,特别是集合管,它是调节尿液成分的最终场所。此外,集合管皮质部的细胞类型也存在异质性,主细胞重吸收钠离子,分泌钾离子,而闰细胞则重吸收钾离子,分泌氢离子。

血浆由肾小球滤过后,经包曼囊进入近端肾小管,其起始部分是近端小管曲部,之后为一段直行的近端小管直部,进入外髓部分。在近端小管直部之后是呈发卡样结构的Henle袢,它包括降支细段、升支细段和粗段。Henle袢长度不一,接近40%比较短,不进入外髓或仅刚进入外髓。这部分Henle袢主要分布在外皮质中,没有升支细段结构。其余的Henle袢比较长,进入髓质并达到内髓和肾乳头。长的袢分布在靠近髓质的区域。在皮质中部既有短Henle袢也有长Henle袢。

Henle袢升支粗段有一部分走行在皮质中,然后返回自身的肾小球,这部分小管靠近入球小动脉,其中一些特殊的上皮细胞被称作致密斑,后者是球旁器的组成部分之一。后文将会详细讨论球旁器在调节肾小球滤过率(GFR)中的重要作用。

致密斑之后的肾小管分为四段,分别是远曲小管、连接部、集合管起始部和集合管皮质部。连接部之后是集合管皮质部,后者再与集合管髓质部相连。在皮质中,集合管起始部直接与集合管相连,而深部的连接部汇合成弓形集合管,再形成皮质集合管。然后尿液再流经肾盏、肾盂、输尿管和膀胱,最后排出体外。

要点

肾脏形态结构

1. 肾脏在大体结构上主要分为皮质、内髓、外髓、肾盏、肾盂和输尿管。
2. 肾脏的基本单位是肾单位,包括肾小球和肾小管。
3. 肾小管分为近端小管、Henle袢、远端小管、连接部,及集合管起始部、集合管皮质部和集合管髓质部。
4. 由肾小球滤出的超滤液(原尿),在肾小管重吸收后,依次经肾盂、肾盏、输尿管和膀胱排出体外。

肾脏的血液循环

与其他器官相比,肾脏的血流非常丰富,心输出量的20%流经肾脏。相当于每分钟流经肾脏1L血液或600ml血浆,其中20%的血浆由肾小球滤过到包曼囊中,滤过率接近120ml/min。肾动脉进入肾脏后分成几个分支,包括叶间动脉、弓形动脉和小叶间动脉。血液经入球小动脉进入肾小球,由毛细血管网滤过后形成超滤液进入包曼囊,剩余血液成分经出球小动脉流出肾小球。在皮质中,肾小球后的毛细血管与肾小管毗邻,而髓旁肾小球的出球小动脉分支进入髓质,并形成直小血管。最后血液经静脉系统汇入下腔静脉。

肾脏的循环系统解剖特点决定了尿液的最终成分。首先,GFR影响了滤过的溶质和水的量。第二,皮质中的管周毛细血管调节近端小管水和溶质的重吸收和分泌,这些毛细血管还将重吸收的水和溶质输送回体循环。第三,逆流倍增的形成依靠直小血管的功能。而这部分毛细血管也将重吸收的水和盐分输送回体循环。

要点

肾脏血液循环

1. 心输出量的 20% 流经肾脏, 或肾脏每分钟血流量为 1L。
2. 肾脏循环的特殊解剖结构实现了水和盐分平衡的精确调节。

肾小球解剖结构

如前所述, 肾小球由入球小动脉、毛细血管网和出球小动脉构成。这个与其他器官都不相同的独特设计可满足不同饮食后尿液成分的调节。毛细血管网四周是附有壁层上皮细胞的肾小囊(包曼囊)。壁层上皮细胞与覆盖毛细血管网的脏层上皮细胞(足细胞)相连续。肾小球毛细血管袢包括内皮细胞、肾小球基膜(GBM)和足细胞, 所有这些结构由系膜细胞支撑。GBM 由内皮细胞和脏层上皮细胞基膜的融合成分构成, 包括Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、巢蛋白和硫酸肝素蛋白多糖等。GBM 的功能有维持正常肾小球结构, 锚定毗邻细胞, 以及限制大分子蛋白通过。足细胞通过足突附着在 GBM 上, 足突间的空隙叫裂孔, 其上附有一层薄膜, 后者是最终滤过屏障。

肾小球的滤过功能

肾小球的一个重要功能是滤过功能, 即允许水和其他溶质通过, 而限制某些分子的通过。例如, 水、钠、尿素和肌酐的滤过对于毒素清除、维持容量平衡和电解质稳态是非常必要的。相反, 限制大分子蛋白(白蛋白、IgG)的滤过避免了低蛋白血症、负氮平衡和感染的发生。肾小球毛细血管壁通过机械屏障和电荷屏障阻止溶质的通过。

机械屏障由 GBM 和足细胞裂孔构成。GBM 机械屏障与Ⅳ型胶原带之间的空隙形成的功能性小孔的大小有关。在肾小球毛细血管上有两种小孔: 普通小孔[直径 $42\text{\AA}$ ($1\text{\AA} = 0.1\text{nm}$)]和较大的小孔($70\text{\AA}$)。而其他毛细血管袢成分与电荷屏障的形成有关。因为研究发现独立的 GBM 较完整肾小球滤过膜的渗透性更强, 说明肾小球上皮细胞在滤过屏障中发挥了重要作用。此外, GBM 滤过的分子不能通过足细胞裂孔进入包曼囊。许多足细胞蛋白(nephrin、podocin、synaptopodin、podocalyxin 和 α 肌动蛋白-3)相互作用形成了裂孔, 并维持足细胞的完整性。基因突变致机体合成这些蛋白, 或一些疾病造成足突缺失, 会导致肾小球滤过膜受损, 形成蛋白尿。而肾小球内皮细胞对于机械屏障的影响甚小, 因其孔较宽, 允许直径 $375\text{\AA}$ 以下的分子自由通过。

电荷屏障同样也阻止大分子物质的滤过。GBM 和内皮细胞窗孔上的阴离子位点具有静电排斥力。肾小球内皮细胞和上皮细胞分泌的硫酸肝素蛋白多糖是产生负电荷的主要来源。人们观察到大小相似但带有不同电荷(中性、阳离子和阴离子)的葡聚糖在通过滤过膜时的效果不同, 便首次发现了电荷屏障的存在。尽管分子量相似, 但中性和带阳离子的葡聚糖滤过的数量仍多于带阴离子的葡聚糖(图 1.3)。这个结果证实肾小球滤过膜存在电荷屏障。在人类的肾脏, 机械屏障和电荷屏障同时限制了白蛋白的滤过。肾小球损伤既破坏了机械屏障, 也破坏了电荷屏障。在一些疾病中, 较大孔数目增加、GBM 裂孔和缝隙的形成,

以及电荷屏障的破坏都导致了蛋白尿,如膜性肾病、糖尿病肾病和局灶节段性肾小球硬化症。在微小病变性肾病变中,电荷屏障的破坏在蛋白尿的发生机制中起主要作用,尽管机械屏障的破坏也起了一定的作用。非常有趣的是,这种情况下因为肾小球滤过膜的面积减少也导致了小分子溶质和水的清除率下降,而阴离子屏障的受损导致蛋白持续不断地通过较大的孔丢失。

肾小球的其他功能

除了滤过功能之外,肾小球还有其他功能。内皮细胞可分泌一些激素(内皮素、前列腺环素和一氧化氮)调节肾脏局部循环血管的舒张和收缩。内皮细胞还能表达黏附分子,刺激炎性细胞聚集

而参与炎症反应过程。肾小球内皮细胞可吞噬穿过 GBM 进入内皮下的大分子物质。而且,以前就注意到,它们还参与合成了 GBM 的重要组成成分。

肾小球区域中还有一个重要的结构前面没有讨论,即系膜区。系膜区有两种细胞成分,系膜细胞有平滑肌样的微丝结构,所以具有可收缩性。系膜细胞还可合成 PGs,受 AT II 的调节。以上的这些特性使系膜细胞可通过改变肾小球滤过膜面积大小及影响肾脏微循环血管舒缩来实现对肾小球血流动力学的调节。系膜细胞还参与了免疫性肾小球疾病的发生发展。系膜细胞可产生多种激素(白细胞介素-1、白细胞介素-6、细胞因子),且血小板源性生长因子(PDGF)和内皮生长因子(EGF)可刺激系膜细胞增生,导致系膜细胞和基质增生,最终导致肾小球损伤。第二种细胞是浸润在系膜区的巨噬细胞和单核细胞。它们的基本功能是吞噬和清除不能通过 GBM 并滞留在毛细血管壁的大分子物质。此外,这些细胞还参与了炎症反应和免疫性肾小球疾病的发生。

要点

肾脏的解剖学

1. 肾小球毛细血管祥由内皮细胞和上皮细胞(足细胞)的基膜融合而成,即通常所说的 GBM。
2. 阻止大分子物质通过肾小球滤过膜的屏障有机械屏障和电荷屏障,其中的任何一个受损均可导致蛋白尿的发生。
3. 机械屏障由 GBM 上的孔径大小决定,特别是足细胞裂孔。
4. 电荷屏障由 GBM 和内皮细胞窗孔上的硫酸肝素蛋白多糖带有的负电荷形成。
5. 系膜细胞调节肾小球血流动力学,并具有吞噬功能。

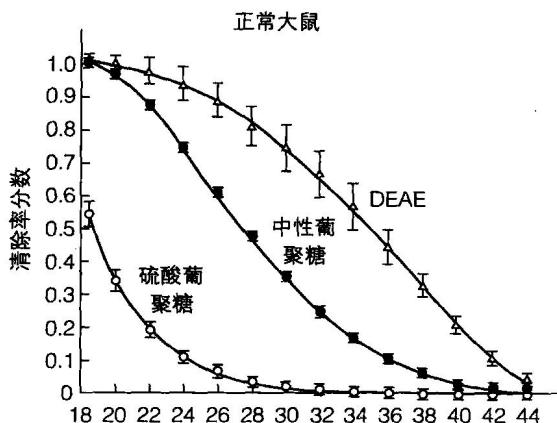


图 1.3 中性、阳离子(DEAE)及阴离子葡聚糖(硫酸葡聚糖)的滤过曲线

图中所示阴离子葡聚糖的滤过率与肾小球毛细血管壁上所带的阴电荷成反比,说明肾小球毛细血管壁通过电荷和分子屏障阻止蛋白滤过(Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen WM. Kidney Int 12:229-237, 1977)

肾小球滤过率

血浆通过肾小球滤过形成超滤液，超滤形成的主要决定因素是毛细血管壁的 Starling 力，后者与毛细血管通透性及静水压和胶体渗透压之间的平衡相关。因此，GFR 可通过以下等式进行计算：

$$GFR = (\text{毛细血管通透性} \times \text{表面积}) \times (\Delta \text{静水压} - \Delta \text{胶体渗透压})$$

$$GFR = (\text{毛细血管通透性} \times \text{表面积}) \times [(P_{GC} - P_{Bs}) - s(\pi_p - \pi_{Bs})]$$

$$GFR = (\text{毛细血管通透性} \times \text{表面积}) \times (P_{GC} - P_{Bs} - \pi_p)$$

其中 P_{GC} 和 P_{Bs} 分别是肾小球毛细血管和包曼囊中的静水压。 s 是蛋白质通过毛细血管壁的通透系数(一种衡量渗透性的标准)， $\pi_p - \pi_{Bs}$ 分别是肾小球毛细血管和包曼囊中的胶体渗透压。因为 π_{Bs} 是 0(滤过液中基本没有蛋白质)，毛细血管壁完全通透($s=1$)，所以最后一个等式 $GFR = (\text{毛细血管通透性} \times \text{表面积}) \times (P_{GC} - P_{Bs} - \pi_p)$ 就是 GFR 的计算公式。一般来说，毛细血管和包曼囊中的静水压保持不变。然而，如果滤过液中不含蛋白血浆中的胶体渗透压就会急剧上升。因此，在毛细血管袢上的某些点，净滤过梯度降低到 0，形成了滤过平衡(表 1.1)。与其他灵长类动物相比，人类仅需要一个接近 4mmHg 的净滤过梯度来维持肾小球滤过。值得关注的是，进入出球小动脉和管周毛细血管中的血浆胶体渗透压升高，提升了管周毛细血管中的胶体渗透压，并促进近端小管水和钠的重吸收。

表 1.1 肾小球滤过要素(灵长类)

	肾小球压(mmHg)	
	入球小动脉	出球小动脉
静水压		
毛细血管	46	45
间质	10	10
平均梯度	36	35
胶体渗透压		
毛细血管	23	35
间质	0	0
平均梯度	23	35
有效滤过	+13	0
(平均 = +6mmHg)		

从 GFR 等式可看出，肾血浆流量(RPF)或上述等式中的任何一项发生变化都会影响 GFR 的高低。因为 RPF 可影响肾小球毛细血管胶体渗透压，因而 RPF 在滤过平衡中是 GFR 的一个重要决定因素，GFR 的增大或减少与 RPF 变化相关。因为肾小球的独特结构，毛细血管静水压受动脉压力(如肾动脉)变化和入球、出球小动脉阻力的影响。这些血管的阻力受肌源性控制、致密斑的管球反馈(TGF)以及血管舒张性/血管收缩性激素[AT II、去甲肾上腺素、PGs、内皮素、心房钠尿肽(ANP)和一氧化氮]的联合作用调节。这些动脉阻力

的改变对 P_{GC} 有负性作用,可以快速调节 P_{GC} 和 GFR。例如,入球小动脉阻力上升导致 P_{GC} 和 GFR 下降,而出球小动脉阻力上升可使两者都上升。此外,小动脉的张力也影响 RPF。入球或出球小动脉中的任何一个阻力上升均会增高肾脏总阻力,降低 RPF。因此,入球小动脉对于 RPF 和 GFR 的调节作用是平行的,而出球小动脉对两者的调节作用是相反的。这决定了滤过分数(FF)变化的方向,FF 是经肾小球滤过的肾血浆流量占整体的分数($FF = GFR/RPF$)。输出血管张力的变化改变了 FF,而输入血管张力的变化则不然。输出血管的收缩强度可使 GFR 增高、不变或降低。

综上所述,与体循环动脉压力、小动脉张力和 RPF 相比,在 GFR 调节中被认为不重要的因素有以下几个。在健康人群毛细血管渗透性的变化非常微小,且对 GFR 无作用。而严重的肾小球损伤可降低毛细血管渗透性和 GFR。疾病(肾小球肾炎)或血管活性激素(AT II、抗利尿激素和 PGs)可导致毛细血管表面积减少。这些因素均可导致实际 GFR 下降。在完全性尿路或肾小管梗阻的初期,包曼囊内静水压增高导致 GFR 下降。后期血浆胶体渗透压的持续增高可超过静水压而使 GFR 继续下降。临床案例是高渗性甘露醇治疗和血液浓缩造成严重的血管内容量减少。

要点

肾小球滤过率

1. 肾小球超滤液的形成依赖于肾小管毛细血管的通透性和静水压与胶体渗透压梯度之间的平衡。
2. 动脉压、RPF 和入出球小动脉张力均影响 GFR 的高低。
3. 入、出球小动脉阻力的变化对于 P_{GC} 的作用是相反的,可快速调节 GFR。

RPF 和 GFR 的调节

GFR(和 RPF)的调节主要依靠动脉阻力的变化。在健康人中,自身调节和 TGF 使 RPF 和 GFR 保持在相对恒定的水平。而在疾病状态下(如真性或有效血容量不足),RPF 和 GFR 这两个肾内过程起的作用甚小,且由于系统神经激素因素的调节而更被忽略。下面将详细描述肾血流动力学的调节过程。

自身调节

肾脏血液循环的自身调节作用的意义在于保持 RPF 和 GFR 在一个相对恒定的水平。因为 GFR 主要由 P_{GC} 决定,动脉滤过压的变化将会导致 GFR 急剧变化。而自身调节现象可防止动脉滤过压变化导致的 RPF 和 GFR 大幅度变化。既然入球张力对 RPF 和 GFR 的作用是平行的(而出球张力对两者的影响是相反的),所以入球小动脉张力的变化似乎在自身调节中起更主要作用。入球小动脉张力增高有效防止了肾小球内压的增高,而低动脉压也与入球小动脉低张力有关。入球张力的变化可在灌注压大幅度变化时,使 P_{GC} 和 GFR 保持相对恒定。一般来说,自身调节可保持 GFR 相对稳定,但当平均动脉压超过 70mmHg,或低于 40~50mmHg 时自身调节失去作用。

入球小动脉壁上的肌张力性受体在肾脏的自身调节中也起重要作用。高动脉压可导致血管壁张力增高,通过促进钙内流进一步加重了血管收缩。因出球小动脉缺乏电压门控式钙通道,所以其在自身调节中不发挥作用或发挥极微弱的作用。

管球反馈

GFR 也受致密斑感受肾小管液流量大小的调节。位于 Henle 袢升支粗段末端致密斑内的特殊细胞,可感受转运至细胞内的小管液中氯离子变化。肾脏滤过压的增高使 GFR 上升,所以流经致密斑的氯化钠浓度增高。致密斑传递信号到入球小动脉,使其收缩,GFR 下降。结果使 P_{GC} 降低、GFR 回复正常水平,流经致密斑的氯化钠浓度降低。在肾前性氮质血症时,流经致密斑的氯化钠浓度降低,但此时的作用却相反——血管舒张,GFR 上升。这种现象就叫做管球反馈(TGF)。

TGF 的具体调节基质还不是十分清楚。有多种因素都参与了入球小动脉的信号调节,如血管紧张素 II (更多的是允许作用)、腺苷、血栓烷和一氧化氮。当致密斑感受的氯浓度上升时,腺苷和血栓烷分泌增加,进而导致入球小动脉收缩。当致密斑感受的氯浓度减少时,这些物质分泌减少,入球小动脉舒张。一氧化氮也可以调节 TGF,这是一种由不同盐转运情况引起的反应。例如,低氯化钠可促进一氧化氮合成,而高氯化钠可使一氧化氮的浓度降低。

神经调节因素

健康个体中肾脏血流动力学的维持主要依靠自身调节和 TGF。这些因素也参与了疾病时的 GFR 调节,如肾动脉狭窄(低肾灌注)和高血压(高肾灌注)。而在一些严重的疾病状态下,交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)兴奋,以及其他血管收缩物质(内皮素)和舒张物质(PGs 和一氧化氮)产生增加。例如,严重的血容量减少,无论是真性的(呕吐)或是相对的(充血性心力衰竭),刺激儿茶酚胺分泌增加,激活 RAAS 系统维持循环稳定。在肾脏中这些物质的实际产生量取决于基础疾病的严重程度、神经调节物质受刺激的程度以及其他一些伴随过程。刺激 SNS 和 RAAS 系统,导致肾脏灌注压的下降,但却不影响 GFR 变化。例如,在充血性心力衰竭患者中存在这类的神经调节反应来维持 GFR 相对恒定,因为 SNS 兴奋导致的入球小动脉收缩与血管紧张素 II 导致出球小动脉收缩相平衡。此外,肾血管收缩被血管舒张性物质的作用抵消掉,如 PGs(PGE_2 , PGI_2)和一氧化氮。前列腺素合成抑制剂(非甾体抗炎药)可破坏血管收缩和 GFR 下降之间的平衡。严重的容量不足(例如失血性和心源性休克)时,肾灌注急剧减少,超越了机体的代偿能力,导致严重的肾脏缺血和肾衰竭。

要点

RPF 和 GFR 的调节

1. 自身调节和 TGF 依靠调节入球小动脉张力来实现对 GFR 准确的调节。
2. 神经调节物质,如 SNS、RAAS、一氧化氮、PGs 和内皮素,在血容量紊乱的疾病状态下影响 GFR 的高低。

GFR 的临床评估

GFR 的测量对于临床评估患者肾脏疾病的程度是非常必要的。功能性肾脏质量可通过测量整体肾脏 GFR(功能性肾单位滤过率的总和)来进行估计。连续进行 GFR 的测量对于肾脏疾病的诊断、肾脏功能不全的进展或改善,药物的合适剂量以及开始透析时机的确定都是十分必要的。为了准确的测量 GFR,作为标志物的物质应该可以被肾小球完全滤过,而不会被肾脏重吸收、分泌或代谢。GFR 的测量公式如下:

$$\text{GFR} = \frac{\text{尿中 A 物质的浓度} \times \text{尿量}}{\text{血浆中 A 物质的浓度}}$$

其中 A 物质就是符合标准的理想标志物,而最好的标志物就是菊粉。因为这种复合物可被肾小球完全滤过,而不被肾脏重吸收、分泌或代谢,所以菊粉清除率可准确反映 GFR 高低。但因其要求静脉注射且价格较贵,所以菊粉清除率测定很少用于临床实际测定。因此,实际临床实验室采取如下几种方法测定 GFR。

肌 酐

最常用的方法是采用内源性肌酐作为标志物进行 GFR 测定。肌酐是骨骼肌的代谢产物,在健康人中以相对恒定的速率释放入血,被肾小球完全滤过。但遗憾的是,肌酐可通过近端小管上的有机离子转运体分泌进入尿中,所以通过肌酐计算大约可高估 GFR 10%~20%左右。随着肾脏功能的下降,肾小管肌酐分泌率上升,因此肌酐清除率可高于实际 GFR。服用西咪替丁(完全抑制肾小管肌酐分泌)可提高这个实验的准确性,而联合肌酐和尿素氮清除率可更好的评估 GFR。无论怎样,肌酐清除率的实际应用非常广泛,利用血清肌酐浓度、24 小时尿肌酐浓度和尿量来进行计算,公式如下:

$$\text{CrCl} = \frac{\text{UCr} \times \text{尿量}}{\text{SCr}}$$

其中 Cr 代表肌酐,Cl 代表清除率,U 代表终尿,S 代表血清。除了在测量 GFR 上不太精确外,使用此方法患者收集尿标本也有一定问题。

碘 酸 盐

因为肌酐清除率准确性较差,因此要寻找其他精确的标志物测量 GFR。放射性标记的碘酸盐可准确的测定 GFR。它与菊粉清除率高度相关,在临床实际工作中可代替菊粉作为测量 GFR 的标志物。然而,不是在所有的临床单位中都能广泛使用碘酸盐,且其价格也较昂贵,操作繁琐。

估算 GFR

虽然血清肌酐浓度可反映肾脏功能,但却不是最好的标志物。而当换算成血清肌酐倒数(1/血清肌酐)后,在随访 GFR 的变化中就很实用。影响血清肌酐浓度精确性的有很多因素(参见第十六章),且其独立评价 GFR 是不合适的。如图 1.4 所示,无论男性还是女性,当 GFR 从 120ml/min 下降到 60ml/min 时,血清肌酐浓度上升幅度非常小。导致这一现象的