

现代常见病 中西医结合诊疗学

(下)

刘 芳等◎编著

现代常见病 中西医结合诊疗学

(下)

刘 芳等◎编著

第八章 泌尿及男性疾病

第八章 泌尿及男性疾病

第一节 原发性肾小球疾病

一、急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎即急性肾炎,是临床常见的肾脏疾病。以链球菌感染后肾炎最常见。通常急性起病,可出现血尿、蛋白尿、水肿、高血压。该病常见于小儿和青少年,也偶见于老年人,男性发病率高于女性,为(2~3):1。随着对急性链球菌感染早期诊断和治疗认识的提高,本病的患病率已经显著下降。

【病因】

1.β-溶血性链球菌 其A组1、4、12、29型等“致肾炎菌类”所致的上呼吸道感染(扁桃体炎)或皮肤感染(脓疱疮)。

2.其他细菌 ①肺炎球菌。②脑膜炎球菌。③淋球菌。④伤寒杆菌等。

3.病毒 ①水痘病毒。②腮腺炎病毒。③EB病毒等。

4.其他 支原体、原虫及寄生虫等感染后亦可发生本病。

【发病机制】

细菌抗原进入机体激发抗体产生,结果是循环中或在原位形成的抗原-抗体复合物沉积于肾小球毛细血管壁上,激活补体,引起肾损害。临床上,其他感染引起的急性肾炎很难与链球菌感染后肾小球肾炎相区别。

【病理】

毛细血管内增生性肾炎(又称弥漫增生性肾炎或弥漫性内皮系膜性肾炎)。

1.光镜 呈弥漫病变,肾小球中以内皮及系膜细胞增生为主要表现,早期可见中性粒细胞及单核细胞浸润。

2.电镜 可见上皮下有驼峰状大块电子致密物。

3.免疫荧光 可见IgG及C₃呈粗颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁。

【诊断】

(一) 临床表现

本病在感染 1~3 周后起病,可轻可重,轻者呈亚临床型(仅尿常规及血清 C_3 异常),重者呈现急性肾衰竭。本病呈自限性过程,常在数月内可自愈。

1. 少尿、血尿 大部分病人起病时尿量减少,少数为少尿($<400\text{ml/d}$)。多在 1~2 周后尿量渐多,几乎所有患者有肉眼血尿或镜下血尿。

2. 高血压 约 80% 病人在病初水钠潴留时,出现轻、中度高血压,利尿后血压逐渐恢复正常。少数患者出现严重高血压、高血压脑病、急性左心衰。

3. 水肿 约 90% 病人出现水肿,典型者为晨起眼睑水肿,一般不重。水肿严重者可表现为全身凹陷性水肿。

4. 急性肾损伤 多为一过性肾功能异常,出现血肌酐和尿素氮轻度增高,尿量增多数日之后可恢复正常,极少数出现急性肾衰竭。

5. 心力衰竭 多出现在成年人及老年人,由于循环血容量急骤增加,尤其原有心脏病者,可出现心力衰竭。可有左、右心衰的典型表现。

6. 脑病 儿童患者较多见。可有剧烈头痛、恶心、呕吐、嗜睡、神志不清、黑矇,严重者可出现阵发性惊厥及昏迷。

(二) 实验室检查

1. 尿液检查 肾小球源性红细胞尿。蛋白尿一般不严重,但有大约不到 20% 的病例可出现大量蛋白尿($>3.5\text{g/d}$)。尿沉渣可见白细胞,亦可见各种管型(颗粒状管型、红细胞管型及白细胞管型)。

2. 血生化检查

(1) 血清补体 C_3 及总补体在起病时下降,8 周内逐渐恢复至正常。

(2) 血清抗链球菌溶血素 O 抗体升高。

(3) 循环免疫复合物及血清冷球蛋白可呈阳性。

(三) 诊断标准

1. 起病前 1~3 周有链球菌(或其他细菌)感染的证据。

2. 有血尿、蛋白尿、水肿、高血压,至少尿及氮质血症。

3. 血清 C_3 下降并于 8 周内恢复正常。

4. 急性病毒感染后肾炎可有全身多系统受累症状,但无低补体血症。

(四) 鉴别诊断

非典型病例,少尿 1 周以上,肾功能呈进行性下降者,或病情于 1~2 个月不见好转者,应及时行肾活检以除外下列疾病。

1. 新月体肾炎

(1) 有急性肾炎的临床表现。

(2) 短期内(数周至数月)进入尿毒症。

2. 系膜毛细血管性肾炎

(1) 有急性肾炎的临床表现。

(2)病情持续进展无自愈倾向。

(3)血清 C_3 持续降低,在 8 周内不能恢复正常。

3.系膜增生性肾炎 包括 IgA 肾病及非 IgA 肾病。

(1)具有急性肾炎表现。

(2)血清 C_3 正常。

(3)IgA 肾病者潜伏期短(多于感染后数小时至 3d 内出现肉眼血尿),部分病例血清 IgA 升高。

4.系统性红斑狼疮肾炎

(1)可以有前驱感染,潜伏期不定。

(2)病情持续进展,病变累及全身多系统。

(3)抗核抗体,抗双链 DNA 抗体和抗 Sm 抗体阳性。

5.过敏性紫癜肾炎

(1)可有前驱感染,潜伏期不定。

(2)反复发作,可有自限性。

(3)病变可累及皮肤、胃肠、关节。

(4)无低补体血症。

【治疗】

本病是自限性疾病,因此常以对症处理为主。

(一)休息

必须卧床休息,直至肉眼血尿及水肿消失,血压恢复正常。血肌酐恢复正常后可逐步增加活动。

(二)饮食

富含维生素的低盐饮食,肾功能正常者蛋白质摄入量应保持正常,约 $1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。有肾功能不全者应限制蛋白质摄入,并给予优质蛋白(富含必需氨基酸的动物蛋白)。水肿重且尿少者,应控制入水量。

(三)对症治疗

1.感染病灶的治疗 当病灶细菌培养阳性时,应使用青霉素(对青霉素过敏者用大环内酯类抗生素)10~14 天。扁桃体病灶明显者,可考虑扁桃体切除。手术时机为肾炎病情稳定(尿蛋白 $<+$,尿沉渣红细胞 <10 个/HP),且扁桃体无急性炎症为宜。手术前、后应用青霉素 2 周。

2.利尿 通常使用噻嗪类利尿剂如双氢克尿噻(DHCT)25mg,3 次/天,必要时用袢利尿剂如呋塞米 20~60mg/d。

3.降压 利尿后血压控制仍不理想者,可选用降压药。

4.纠正心力衰竭 在利尿、降压治疗效果欠佳时可考虑。

(1)硝酸甘油 5mg+5%葡萄糖 100~150ml 缓慢静脉滴注。

(2)硝普钠 25mg+5%葡萄糖液中静脉滴注,初起剂量 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,最大剂量 $8\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,治疗不应超过 3 天。

(3) 酚妥拉明 10mg+5%葡萄糖 100~150ml 静脉滴注,以减轻心脏前后负荷,控制心力衰竭。

上述药物均需依病人的血压调整滴速。

(4) 必要时可用洋地黄制剂。

5. 透析 急性肾衰竭有透析指征时,应及时给予透析。

【预后】

大多数病人在 1~2 周内消肿,血压恢复正常,尿常规随之好转。血清 C_3 在 4~8 周内恢复正常。镜下血尿及微量蛋白尿有时可迁延半年至 1 年。有不到 1% 的病人可因急性肾衰竭不能控制而死亡,且多为老年患者。6%~18% 的病例遗留尿异常和(或)高血压而转成慢性肾炎。一般认为,老年患者、有持续高血压、大量蛋白尿或肾功能损害者预后较差。

二、急进性肾小球肾炎

【概述】

急进性肾小球肾炎(RPGN)是一组以急性肾炎综合征为临床表现,肾功能急剧恶化,常伴有少尿或无尿的临床综合征。该病预后差,特征性的病理改变为肾小球毛细血管破坏,炎性递质和白细胞进入肾小囊中导致细胞增生,纤维蛋白沉积,毛细血管断裂并形成广泛的新月体(>50%肾小球有新月体形成),故又称为新月体性肾小球肾炎。

引起 RPGN 的疾病主要分为 3 类:①继发于全身疾病的 RPCN,如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、IgA 肾病、冷球蛋白血症等。②继发于某些原发性肾小球疾病(如系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病或感染后性肾小球肾炎)的 RPCN,即在其他原发性肾小球疾病改变的基础上,广泛的新月体形成。③原发性(特发性)RPGN。

原发性 RPGN 的病因不十分明确。50% 以上的 RPGN 患者有上呼吸道感染的病史,一般认为与流感 A₂ 病毒相关;还有研究者发现某些化学毒物(如碳氢化合物)可诱发此病;某些药物,如丙硫氧嘧啶(PTU)、肼苯哒嗪可引起Ⅲ型 RPGN;此外,还有研究者证实,此病的发生尚有遗传易患性的参与,HLA-DRB₁ 存在于大部分的Ⅰ型 RPGN 患者。

【临床表现】

(一)一般表现及实验室检查

本病起病急,临床上通常表现为急进性过程,多数患者在发热或上呼吸道感染后出现急性肾炎综合征,起病数天内出现少尿或肾衰竭。临床上主要表现为水肿、中等量蛋白尿及大量红细胞尿,半数以上的病人在病程初期就有血压升高,少数病人有严重的贫血。腹部平片和肾脏超声检查可见肾脏体积增大,皮髓质分界不清。3 种 RPGN 的临床特点分别为:

1. Ⅰ型 血清抗肾小球基底膜(GBM)抗体阳性。肾脏的表现开始为少尿,病情严重则出现肉眼血尿和大量的红细胞管型,常合并高血压。非选择性蛋白尿很少超过 3.5g/24h,红细胞沉降率加快,血清补体正常。若肾功能进行性恶化或处理不及时,超过 80% 的患者一年内进展为尿毒症。部分患者有接触有机溶剂(烃化合物、汽油、一氧化碳等)、药物(青霉素)的病史。

2.Ⅱ型 我国90%以上的RPGN为Ⅱ型。常以肉眼血尿为首发症状,病程早期出现少尿、高血压、水肿,往往伴有神经系统、血液系统和心脏损害,尿蛋白常 $>3.5\text{g}/24\text{h}$,血清免疫学检查, C_3 和 C_4 可明显降低。

3.Ⅲ型 好发于中老年男性,多数有上呼吸道感染样前驱症状。大部分患者为系统性血管炎的肾脏损害,肾外表现多为发热、皮疹、消化道症状、关节痛、肌肉痛、神经炎等;肺部病变表现为咳嗽、咳痰、咯血。肾脏表现为血尿(1/3为肉眼血尿),尿蛋白一般 $<3.5\text{g}/24\text{h}$,高血压不多见,肾功能进行性损害,若治疗及时,大部分患者肾功能可完全恢复。

(二)病理

根据免疫病理,RPGN可分为3型:①Ⅰ型又称为抗肾小球基底膜型肾小球肾炎,由于抗GBM抗体结合于GBM激活补体而致病,病理表现为免疫复合物沿GBM呈线样排列。②Ⅱ型又称免疫复合物型,由于循环免疫复合物沉积于肾小球或原位免疫复合物形成激活补体而致病,病理表现为免疫复合物沿GBM呈颗粒样沉积。③Ⅲ型为非免疫复合物沉积型,肾小球中无或仅有少量的免疫复合物沉积。研究表明50%~80%的Ⅲ型RPGN患者为系统性血管炎的肾脏表现,肾脏可为唯一受累器官或与其他器官损害并存,患者血清中抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)常为阳性。

肉眼可见肾脏体积稍增大,肿胀,呈苍白色或暗灰色,可见到瘀点,切面皮质增厚,肾小球呈灰色点状。光镜下主要病理改变为肾小球上皮细胞增殖,广泛性上皮细胞新月体形成(累及50%以上的肾小球),充满肾小球囊腔(占肾小球囊腔50%以上),致使囊腔闭塞。肾小球周围有中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞浸润。肾小球系膜细胞及内皮细胞也可明显增生。病变早期为细胞性新月体,后期逐渐转变为纤维性新月体,最后发生肾小球硬化。Ⅱ型常伴有肾小球内皮细胞和系膜细胞的增生,Ⅲ型常可见肾小球节段性纤维素样坏死。免疫病理的表现:Ⅰ型RPGN免疫沉积物呈线条状分布于肾小球毛细血管壁,其中主要含IgG和 C_3 ;Ⅱ型RPGN免疫复合物IgG和 C_3 呈颗粒状沉积于系膜区和毛细血管壁;Ⅲ型无或仅有微量免疫复合物沉积。电镜下观察,Ⅰ型和Ⅲ型无电子致密物,Ⅱ型电子致密物在系膜区和内皮下沉积。

【诊断要点】

急性肾炎综合征伴肾功能急骤恶化,无论是否已达到少尿性肾衰竭均应疑及本病,并尽早做肾活检,若50%以上肾小球有新月体形成,除外系统性疾病,诊断即可确立。

原发性RPGN应与以下疾病鉴别:

1.非肾小球疾病所致的急性肾衰竭

(1)急性肾小管坏死:有明确的病因,如中毒(药物、生物毒)、休克、溶血及横纹肌溶解。病变主要累及肾小管,尿比重降低,肾小管重吸收障碍,低血钠高尿钠,尿中可发现大量管型。

(2)急性间质性肾炎:有药物过敏史,有发热、皮疹,血及尿中嗜酸粒细胞升高。

(3)肾血管疾病:如急性肾静脉血栓形成、肾动脉栓塞、肾动脉粥样斑块栓塞。有相应原发病,影像学(血管造影、B超及CT)检查可以协助诊断。

(4)梗阻性肾病:常见于泌尿系结石、肿瘤或腹膜后肿瘤压迫,表现为骤然出现的无尿,不伴肾炎综合征。尿路造影、B超、膀胱镜检查可以协助诊断。

(5)肾皮质及肾髓质坏死:肾皮质坏死见于高龄孕妇合并胎盘早剥或严重脱水患者,上述

患者已发生肾皮质外 2/3 小动脉反射性收缩,导致皮质缺血坏死,病史及肾活检有助于鉴别。肾髓质坏死常见于糖尿病或长期服用止痛药患者发生的泌尿系感染,患者常有高热、腰痛、脓尿等肾盂肾炎表现,然后出现少尿、无尿及肾衰竭。

2. 继发性 RPGN

(1)狼疮性肾炎:常伴有多系统损害临床表现,实验室检查抗核抗体等多种抗体阳性,血清 IgG 升高,补体 C_3 下降,病理检查可以鉴别。

(2)紫癜性肾炎:过敏性紫癜有皮肤、关节、胃肠道、肾脏受累的表现,血清中 IgA 可以升高,新月体形成往往为局灶节段性,很少为弥漫性。免疫病理可见 IgA 及 C_3 沉着。

(3)IgA 肾病:常在呼吸道感染数小时或数天内出现肉眼血尿,血清中 IgA 可以升高,免疫病理可见 IgA 及 C_3 沉着。

(4)其他:如膜性肾炎、系膜毛细血管性肾炎、冷球蛋白血症、Alport 综合征等也可有肾小球内新月体形成表现,根据临床表现、特异性的实验室检查及病理表现,不难鉴别。

3.急性肾小球肾炎 少数严重的急性肾小球肾炎病例亦可出现进行性肾功能损害,但一般具有急性肾炎典型的临床及生化改变,必要时可行病理学检查明确诊断。

【治疗方案及原则】

本病发展迅速,早期诊断、及时的强化治疗对提高存活率、改善预后有着关键的作用。本病的治疗包括强化治疗(早期迅速控制免疫炎症反应)和对症治疗(针对急性肾功能损害所导致的水钠潴留、电解质酸碱失衡、高血压、尿毒症及感染等)。

1.肾上腺皮质激素联合细胞毒药物 糖皮质激素冲击治疗适用于肾活检细胞增生明显的患者,冲击治疗越早,疗效越好。甲泼尼龙(MP)冲击治疗可以用于 3 种类型的 RPGN,其疗效以Ⅲ型最好,Ⅱ型次之,Ⅰ型最差。细胞毒药物的联用可以提高缓解率,早期使用环磷酰胺(CTX)可以减少不可逆的瘢痕产生,特别是对于Ⅲ型的患者。用法:MP:10~30mg/(kg·d),缓慢静脉滴注,1次/d(或隔日1次),3~4次为1个疗程,间隔3—5天以后,可以重复1个疗程,一般不超过3个疗程,之后改为泼尼松口服[起始剂量1~2mg/(kg·d),逐渐减量]和环磷酰胺静脉滴注(0.2~0.4g/次,隔日静脉注射,总量6~8g)。早期血肌酐(Scr)<8mg/dl时疗效好,晚期则疗效差。应用MP冲击联合细胞毒药物治疗时,应注意预防感染、水钠潴留等副作用。

2.血浆置换 血浆置换主要适用于Ⅰ型 RPGN 患者,对于肺出血-肾炎综合征(Goodpasture 综合征)和 ANCA 阳性系统性血管炎所致的Ⅲ型 RPGN 也显示出较好的疗效。在早期,Scr<6mg/dl 时应用对多数病人有效。血浆置换可以去除血浆中的抗原、抗体、免疫复合物及炎性递质,还可以促进单核吞噬细胞系统吞噬功能的改善,维持机体内环境的稳定。一般每日或隔日1次,每次置换血浆2~4L,持续治疗10~14天,直至ANCA或抗GBM抗体转阴为止。治疗过程中需联合应用MP冲击及CTX治疗,避免大量清除免疫球蛋白后有害抗体的大量产生(即“反跳现象”)。

3.三联疗法 澳大利亚 Kincaid-Smith 等证实采用激素(多为泼尼松)、细胞毒药物(如CTX)、抗凝(肝素)和抑制血小板聚集(如潘生丁)的四联疗法对 RPGN 有一定疗效,但由于缺乏大规模的随机对照研究,尚不能推广。

4.肾脏替代治疗 对急性肾衰竭($\text{Scr} > 6\text{mg/dl}$),进行强化治疗的同时应及时给予透析治疗。对强化治疗无效或肾功能无法逆转的患者,则有赖于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年以上,血清中 ANCA、抗 GBM 抗体转阴后进行。

5.其他

(1)霉酚酸酯(MMF)的应用:MMF 可通过抑制细胞鸟嘌呤核苷酸的生物合成而阻断核酸的合成,并选择性地抑制 T、B 淋巴细胞的增殖,阻断细胞因子的释放和抗体的生成,同时诱导活化的淋巴细胞凋亡,从多种途径抑制免疫反应。特别是 MMF 对血管内皮细胞的增殖、黏附、转分化及炎症因子的释放有广泛的影响,可通过抑制转化生长因子- β (TGF- β)的产生来减少肌成纤维细胞的浸润和胶原沉积,因而,学者看好 MMF 治疗Ⅲ型 RPGN 的前景,特别是对某些肾功能已有损害,病程出现慢性化改变,但仍有疾病活动征象的患者,MMF 是较好的选择,一般用于缓解期的治疗。

(2)他克莫司(FK506)的应用:FK506 对异常的体液免疫有较强的抑制作用,适用于经 MP 和 CTX 冲击治疗未获得完全缓解的患者。有研究者通过临床观察证实 FK506 联合中小量的泼尼松,对疾病的完全缓解有一定的作用,但缺乏长时间的随机对照研究,疗效尚待进一步确定。

(3)甲氨蝶呤:适用于缓解期的治疗。有学者比较甲氨蝶呤和硫唑嘌呤在缓解期的治疗作用,结果发现在不良事件、复发率及生活质量方面无明显差异。亦有学者比较口服环磷酰胺或甲氨蝶呤,联合使用递减糖皮质激素,发现在缓解率方面二者差异无统计学意义,但甲氨蝶呤组复发率更高。

(4)其他药物:有研究证实来氟米特、肿瘤坏死因子(TNF)抗体、静脉注射丙种球蛋白抗体等在治疗 RPGN 中有一定的疗效,但均缺乏长时间的随机对照研究。

三、慢性肾炎综合征

【概述】

慢性肾炎综合征是指以蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现,可有不同程度的肾功能减退,起病方式各有不同,病情迁延,病变缓慢进展,最终将发展为慢性肾衰竭的一组肾小球疾病。由于本组疾病的病理类型及病期不同,主要临床表现可呈多样化,其诊断不完全依赖于病史的长短。我国以 IgA 肾病最多见。各种继发性肾脏病以及遗传性肾病也可表现为慢性肾炎综合征。慢性肾炎综合征持续数年,甚至数十年后,肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现(如血压增高、贫血等),最终发展至慢性肾衰竭。慢性肾炎综合征主要原因是慢性肾小球肾炎(慢性肾炎),因此,本文主要介绍慢性肾炎。

【临床表现】

(一)症状及体征

1.水肿 多为眼睑水肿和(或)下肢凹陷性水肿,一般无体腔积液。

2.高血压 多为持续中等度血压增高,尤其以舒张压增高明显。常伴有眼底视网膜动脉变细、迂曲和动、静脉交叉压迫现象,少数可见絮状渗出物和(或)出血。

3.蛋白尿 尿蛋白定量常在 $1\sim 3\text{g}/24\text{h}$ 。

4.血尿 为肾小球源性血尿,尚可出现肉眼血尿。多见于增生性或局灶硬化性为主要病理改变者。

(二) 实验室检查

1.血常规 变化不明显,肾功能不全者可见正色素红细胞性贫血,白细胞计数多正常。

2.尿常规 尿蛋白可轻至中度增高,尿沉渣可见红细胞增多和管型。

3.肾功能 病变早期血尿素氮(BUN)和 Scr 可在正常范围,随着病情发展 BUN、Scr 可有不同程度的增高。

4.血清补体 C_3 始终正常或持续降低 8 周以上不能恢复。

5.肾脏超声检查提示 早期双肾或正常或缩小,肾皮质变薄或肾内结构紊乱。

【诊断】

(一) 诊断标准

1.有蛋白尿、水肿,间或有血尿、高血压和肾功能损害。

2.病程持续达 1 年以上。

3.除外继发性和遗传性肾炎。

(二) 鉴别诊断

1. 高血压病肾损害

(1)先有长期持续性高血压,然后出现肾损害。

(2)临床上肾小管功能损害(尿浓缩功能减退)较肾小球功能损害早。

(3)尿常规检查改变轻微,尿蛋白微量至少量,可见少量红细胞及管型。

(4)常伴有高血压的心、脑并发症。

2. 慢性肾盂肾炎

(1)女性多见。

(2)常有反复尿路感染的病史。

(3)肾功能损害以肾小管损害为主,氮质血症进展缓慢。

(4)影像学检查可见双肾非对称性损害。

3. 遗传性肾炎(Alport 综合征)

(1)有肾(血尿、轻至中度蛋白尿及进行性肾功能损害)、眼(球形晶体等)、耳(神经性耳聋)异常。

(2)家族遗传史。

4.其他:尚需要与狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、痛风肾、糖尿病肾小球硬化症、多发性骨髓瘤肾损害、肾淀粉样变等疾病鉴别。

【治疗方案及原则】

慢性肾炎的治疗是以延缓肾功能的恶化、改善或缓解临床症状、防治严重并发症为主要宗旨。具体措施如下述。

(一) 控制蛋白摄入

1.肾功能不全者 应该根据肾功能减退的程度控制蛋白摄入量,一般限制在 $0.6\text{g}/(\text{kg} \cdot$

d),且应为优质蛋白(如瘦肉、蛋和牛奶等)。

2.肾功能代偿者 可略放宽蛋白摄入量,但不宜 $>1.0\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以免加重肾小球的高滤过及肾小球硬化。

在低蛋白饮食时,可适当增加碳水化合物,同时适当辅以 α -酮酸或肾必需氨基酸,以补充体内必需氨基酸的不足,满足机体基本能量的需要,防止负氮平衡。

(二)积极控制高血压

慢性肾炎时,剩余的和有病变的肾单位处于代偿性高血流动力学状态,全身性高血压无疑会加重这种病变,导致肾小球进行性损害,故应积极控制高血压。常用降压药物:

1.血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 在降低全身性高血压的同时,可降低肾小球内压,减少蛋白尿,抑制系膜细胞增生和细胞外基质的堆积,以减轻肾小球硬化,延缓肾功能进展。

应用中应注意防止高钾血症,有肾功能不全者如 $\text{Scr}>2.4\text{mg}/\text{dl}(188\sim376\text{mmol}/\text{L})$ 应慎用此类药物,在使用过程中,应密切监测血钾及肾功能变化,

2.钙离子拮抗剂 具有与ACEI十分类似的延缓肾衰竭的作用,但无直接减少蛋白尿的作用。此外,钙离子拮抗剂能减少氧消耗,抗血小板聚集,通过细胞膜效应减少钙离子在间质沉积和细胞膜过度氧化,以达到减轻肾脏损伤及稳定肾功能的作用。

3. β -受体阻滞剂 对肾素依赖性高血压有较好的疗效,可降低肾素作用,虽然该类药物能降低心输出量,但不影响肾血流量和肾小球滤过率。应该注意,某些 β -受体阻滞剂,如阿替洛尔(氨酰心安)和纳多洛尔(萘羟心安),脂溶性低,自肾脏排泄,故肾功能不全时应调整剂量和延长用药时间。

4. α -受体阻滞剂 对小动脉和小静脉均有扩张作用。其主要不良反应为直立性低血压,故应小剂量开始逐步增至治疗剂量。

5.利尿剂 对有明显水钠潴留或使用ACEI者可加用利尿剂,以加强降压效果,但应注意电解质紊乱、高凝状态的出现和加重高脂血症。

根据患者具体情况,上述各类降压药可单用,亦可2种以上联合应用。

(三)抗凝和血小板解聚药物

抗凝和血小板解聚药物对某些类型的肾炎(如IgA肾病)有良好的稳定肾功能和减轻肾脏病理损伤的作用。对有明确高凝状态和易发生高凝状态的病理类型如膜性肾病、系膜毛细血管增生性肾炎可长时间应用。

(四)其他

1.避免感染、劳累等加重病情的因素。

2.慎用或禁用肾毒性和诱发肾损伤的药物,如氨基糖苷类抗生素、磺胺药及非类固醇类消炎药等。

3.对伴有高脂血症、高血糖、高尿酸血症等应予以相应处理。

4.对本病使用激素和细胞毒药物的问题,目前尚无一致的看法,一般不主张应用。

四、肾病综合征

肾病综合征是指由不同病因、多种病理变化所致的具有类似临床表现的一组肾小球疾病。本病的基本特征是大量蛋白尿($\geq 3.5\text{g/d}$)、低白蛋白血症($\leq 30\text{g/L}$)、水肿、高脂血症。该综合征可见于各种年龄,儿童多发于2~8岁,年轻人中男性多见,中老年患者男女分布比较平均。

【病因】

(一)原发性

由原发性肾小球疾病所致。

(二)继发性

1. 小儿患者

(1)遗传性疾病。

(2)感染性疾病。

(3)过敏性紫癜。

2. 中青年患者

(1)结缔组织病。

(2)感染。

(3)药物所致。

3. 老年患者

(1)代谢性疾病(如糖尿病肾病、肾淀粉样变等)。

(2)肿瘤有关的肾病综合征(如多发性骨髓瘤等)。

【病理】

原发性肾病综合征的主要病理类型为微小病变、系膜增生性肾炎、系膜毛细血管性肾炎、膜肾病及局灶性节段性肾小球硬化。

【诊断】

(一)临床表现

1. 微小病变

(1)好发于儿童,尤以2~6岁幼儿多见,成人发病率较低,但老年人有增高趋势。

(2)男性多于女性。

(3)除蛋白尿外,镜下血尿15%~20%,无肉眼血尿。

(4)一般无持续性高血压及肾功能减退。

(5)成人患者镜下血尿、一过性高血压及肾功能下降的发生率比儿童病例高。

2. 系膜增生性肾炎

(1)好发生于青少年,男多于女。

(2)约50%有前驱感染。

(3)发病较急,甚至呈急性肾炎综合征,否则常隐匿起病。

(4)非IgA肾病肾病综合征的发生率高于IgA肾病。

(5) IgA 肾病血尿发生率及肉眼血尿发生率高于非 IgA 肾病。

(6) 肾功能不全及高血压的发生率随肾脏病变轻重而异。

3. 系膜毛细血管性肾炎(又称膜增生性肾炎)

(1) 好发生于青壮年,男多于女。

(2) 60%~70%有前驱感染。

(3) 发病较急,可呈急性肾炎综合征(占 20%~30%),否则常隐匿起病。

(4) 本病常呈肾病综合征(约占 60%)。

(5) 常伴明显的血尿(几乎 100%有血尿,肉眼血尿常见)。

(6) 病情常持续进展,肾功能损害、高血压及贫血出现早。

(7) 50%~70%病例血清 C₃ 持续降低。

4. 膜性肾病

(1) 好发于中老年,男多于女。

(2) 隐匿起病。

(3) 约 40%的病例有镜下血尿,但无肉眼血尿。

(4) 易发生血栓栓塞并发症(肾静脉血栓发生率约占 50%)。

5. 局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)

(1) 好发于青少年,男多于女。

(2) 隐匿起病。

(3) 75%发生血尿,20%呈现肉眼血尿。

(4) 常有肾功能减退和高血压,还常出现近曲小管功能障碍,表现为肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿。

(5) 在病因上尽可能寻找继发性因素。

(6) 在临床上应尽可能明确家族史,排除遗传性 FSGS。

(二) 实验室检查

1. 血常规 可见小细胞性(缺铁性)贫血,血小板计数可增多。

2. 尿液检查 24h 尿蛋白定量 $\geq 3.5\text{g}$,尿沉渣常含各种管型,也可出现红细胞和红细胞管型,有时可见脂尿。

3. 血生化检查

(1) 血脂:总胆固醇、三酰甘油、游离胆固醇、酯化胆固醇及磷脂均增高。

(2) 血清白蛋白:常 $\leq 30\text{g/L}$ 。

(3) 血清蛋白电泳:可见 α_2 和 β_2 球蛋白增高。

(4) 其他:血浆铜蓝蛋白、转铁蛋白、补体均减少;甲状腺激素水平降低;纤维蛋白原增加等。

(三) 诊断标准

1. 大量蛋白尿,24h 尿蛋白定量 $\geq 3.5\text{g/d}$ 。

2. 低白蛋白血症($\leq 30\text{g/L}$)。

3. 水肿。

4. 高脂血症。

其中第 1、2 条为诊断的必备条件。

(四) 诊断思维程序

肾病综合征的诊断并不困难,但要确定其病因和病理类型有时有一定难度。因此,首先需根据临床特征确定是否是肾病综合征,然后要区分是原发性或继发性肾病综合征,最后还要判断有无并发症。

在继发性肾病综合征的病因中,一般而言:

1. 少年患者 过敏性紫癜肾炎。

(1) 有典型的皮肤紫癜。

(2) 可有有关节痛。

(3) 腹痛和便血。

2. 中青年女性 系统性红斑狼疮肾炎。

(1) 常有发热、皮疹(蝶形红斑、盘状红斑、光过敏)、关节痛、口腔黏膜溃疡、多发性浆膜炎。

(2) 心、肾、血液和神经等器官和系统的损害。

(3) 血常规检查常有红细胞、白细胞及血小板计数减少。

(4) 活动期血清 C_3 降低,免疫学检查异常。

3. 中老年患者

(1) 糖尿病肾小球硬化症:①多在糖尿病 5 年后出现肾损害;②开始为微量白蛋白尿;③以后为持续性蛋白尿并可发展为大量蛋白尿;④大约在糖尿病 10 年后出现肾病综合征,并很快进展至慢性肾衰竭。

(2) 骨髓瘤性肾病:①男性多于女性;②多有骨痛;③尿凝溶蛋白阳性;④血清单株球蛋白增高,蛋白电泳出现 M 带;⑤扁骨 X 线检查可见穿凿空洞;⑥骨髓穿刺可见大量骨髓瘤细胞。

(3) 肾淀粉样变性:①原发性和(或)继发性;②主要侵犯心、肾、消化道、皮肤、神经及肝脾;③本病确诊常需组织活检,部位多为牙龈、舌、直肠、肾和肝脏。

此外,必须强调的是对未治和治疗效果欠佳的患者应积极提倡肾活检,对明确病理类型、调整治疗方案和判断预后至关重要。

【治疗】

(一) 一般治疗

1. 休息 严重水肿及体腔积液时应卧床休息。

2. 饮食 适量 $[1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 优质蛋白(动物蛋白),富含多不饱和脂肪酸和可溶性纤维的饮食;保证热量不少于 $126 \sim 147\text{kJ}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,即 $30 \sim 35\text{kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;水肿时应低盐 $(3 \sim 5\text{g}/\text{d})$ 。

(二) 病因治疗

肾病综合征的治疗要针对基本病因,并根据病理类型定出方案。

1. 微小病变和轻度系膜增生性肾小球肾炎 有的可自发性缓解;药物治疗有效,特别是儿童会迅速恢复。儿童:泼尼松 $40\text{mg}/\text{d}$ 或 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,口服 4 周,约半数的患者显效,但 75% 易复发。成人:泼尼松 $1.0 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,不超过 4~6 周,有反应者约 75% 复发。成人随着年龄的增长和高血压的发生,易发生医源性并发症。对治疗有反应的患者再经过 2 周

继续用药后,之后每2~4周减少原使用量的10%,15mg/d以下时减量应更加缓慢,以减少复发。对皮质类固醇无反应的或经常复发者,在泼尼松使用的基础上使用细胞毒药物,常用环磷酰胺1~2mg/(kg·d),共8周,可能会带来长期的缓解。环磷酰胺有抑制性腺的作用(对青春前期少年尤其严重)和发生出血性膀胱炎的危险。如环磷酰胺治疗无效,可依次试用环孢素、他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(MMF)和硫唑嘌呤。要定期查血常规和肝功能以排除骨髓抑制和药物性肝损害。

2.局灶性节段性肾小球硬化 激素和细胞毒药物治疗后大多疗效不佳,治疗效果不好时或可试用利妥昔单抗或血浆置换。仅少数(约占1/4)轻症病例(受累肾小球较少),尤其继发于微小病变者有可能经治疗而缓解。

3.膜性肾病 膜性肾病的自然病程差异较大,部分患者自然缓解,部分患者则进展至终末期肾病(ESRD)。血肌酐正常,尿蛋白持续小于4g/d为低危患者;血肌酐正常或接近基本正常、尿蛋白为4~8g/d为中危患者;血肌酐不正常或持续恶化、尿蛋白>8g/d者为高危患者。对于中、低危患者,可考虑仅用非免疫抑制剂治疗。对于高危患者,需要积极的免疫抑制治疗。

4.系膜毛细血管性肾炎及重度系膜增生性肾炎 至今无较好的治疗措施,常较快地发生肾功能不全,预后差。一般而言,已发生肾功能不全者,不再用激素及细胞毒药物,而按肾功能不全处理。若肾功能仍正常,可用激素、细胞毒药物、抗凝药、血小板解聚药及降脂药联合治疗。疗程结束后不管疗效如何,均应及时减量、撤药,但应长期服用维持量激素及血小板解聚药(双嘧达莫),以延缓肾功能衰退。

(三)其他治疗

1.白蛋白应用 由于静脉输入的白蛋白在1~2天内可随尿液丢失,并延迟病情的缓解,增加复发率,故应严格掌握适应证,如下:

- (1)高度水肿且用静脉注射呋塞米不能达到利尿效果者(见下述扩容后利尿疗法)。
- (2)有血浆容量不足之表现者。
- (3)因肾间质水肿导致急性肾衰竭者。

2.水肿处理

- (1)低盐饮食:应注意长期低盐引起的细胞内缺钠情况。
- (2)利尿剂:常采用排钾利尿剂与潴钾利尿剂合用。呋塞米长期注射(7~10天)后,利尿作用减弱,有时需增加剂量,最好改为间歇用药,即停药3天后再用。
- (3)扩容后利尿:当用上述治疗不佳时,可改为扩容后利尿疗法,即在静脉输注白蛋白或血浆扩容后,再静脉注射呋塞米常可获得良好的利尿效果。但应注意利尿不宜过猛,以免血容量锐减,形成血栓。

3.减少尿蛋白 对有肾小球内高压存在的大量蛋白尿者应用血管紧张素转换酶抑制剂,有可能通过降低肾小球内高压而减少尿蛋白。

4.抗凝治疗 肾病综合征患者血液常呈高凝状态,尤其在血浆白蛋白<20~25g/L时,易合并静脉血栓形成。目前常用的抗凝、溶栓药物有:

(1)低分子肝素:5kU,皮下注射,1次/天。

(2)华法林:多继肝素后使用,常用剂量为2.5~30mg/d,口服。常需维持半年以上,需监测国际标准化比值(INR)。

(3)双嘧达莫和阿司匹林:均为血小板解聚药,前者剂量为300~400mg/d,分3~4次服,后者剂量为40~80mg/d,顿服。

(4)尿激酶:有血栓或栓塞形成者应给予尿激酶溶栓,给药越及时越好,6小时内给药效果最佳,但3~6天内仍有效。①静脉溶栓,尿激酶2万~10万U,2次/d静脉注射,持续4周;②放射介入溶栓,经介入方法在肾动脉端一次性注入尿激酶30万U溶解肾静脉血栓,继以尿激酶静脉注射持续1个月。

5.高脂血症治疗

(1)饮食治疗。

(2)降低血脂:多推荐羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。①洛伐他汀始服剂量20mg,最大剂量40mg,2次/d;②辛伐他汀始服剂量5~10mg,最大剂量20mg,2次/d。

6.急性肾衰竭治疗 肾病综合征合并急性肾衰竭应及时给予正确处理,可采取如下措施:

(1)血液透析:在补充血浆制品后适当脱水,以减轻肾间质水肿。

(2)加强利尿:加大剂量静脉注射袢利尿剂;或多巴胺(20mg)、酚妥拉明(10mg)加入5%葡萄糖250ml静脉滴注后,静脉注射呋塞米,最大可达200mg。

(3)碳酸氢钠:碱化尿液,以减少管型形成。

(4)积极治疗基础肾病:尤其微小病变型肾病积极治疗后有可能缓解。常用甲泼尼龙冲击治疗。

7.对易复发及难治性肾病综合征 可选用免疫抑制剂环磷酰胺、FK506、MMF、硫唑嘌呤等治疗。

【预后】

决定肾病综合征预后的因素包括:①病理类型,一般而言,微小病变及轻度系膜增生性肾炎预后较好,膜性肾病次之,病变进展缓慢,发生肾衰竭较晚;系膜毛细血管性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化及重度系膜增生性肾炎预后差,治疗常无效,病变进展较快,易进入慢性肾衰竭,其中系膜毛细血管性肾炎预后最差。②有显著的高脂血症、肾小球高滤过状态和肾小球内高压者预后较差。③并发症(如反复感染、肾静脉血栓等)亦影响预后。

(程孝雨)