




内科常见病 诊疗与合理用药

下

杨 军等◎编著

 吉林科学技术出版社

内科常见病 诊疗与合理用药

(下)

杨 军等◎编著

第四章 泌尿系统疾病与合 理用药

第四章 泌尿系统疾病与合理用药

第一节 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎,简称急性肾炎,是常见的肾小球疾病。临床主要表现为急性起病、病程短、血尿、蛋白尿、少尿、水肿、高血压和短暂肾功能损害等。急性肾炎的发病,大多数由链球菌感染后引起的变态反应所致,故在临床上多称为链球菌感染后肾小球肾炎。

【病因与发病机制】

1.病因 链球菌感染是最常见的病因,但并非所有链球菌感染都能引起肾炎,只有致肾炎菌株甲族乙型溶血性链球菌(β 溶血性链球菌)才能引起本病。呼吸道感染(1、4、12、29、49型等),皮肤感染(49、55、57、60型)。非链球菌的其他细菌(如葡萄球菌、肺炎双球菌、伤寒杆菌等)、病毒(各型肝炎病毒、麻疹等)、寄生虫(如疟原虫、血吸虫等)和梅毒螺旋体等也可患本病。

2.发病机制 根据流行病学、临床表现、免疫病理及动物实验的研究已知本病的发病机制是与链球菌感染有关的免疫反应。通常在链球菌感染后1~3周,其发病时间与体内免疫反应过程所需时间一致。致病的肾炎菌株的某些成分作为抗原,它在体内产生抗体,以抗原抗体复合物的形式经血液循环沉积在肾小球;这些特异性抗原亦可直接沉积在肾小球基底膜上皮侧,再与机体内产生的相应抗体相结合(原位型);少数可为抗基底膜抗体型。以上三种免疫反应均可引起一系列炎症反应导致急性肾炎的产生。此外,在导致肾组织的损伤中,局部炎症介质及补体的激活起了重要作用,它具有白细胞趋化作用,通过肥大细胞释放血管活性物质改变毛细血管通透性及具有细胞毒直接作用,均可在局部炎症中起重要作用。

【病理】

肾脏体积可较正常增大、病变主要累及肾小球。病变类型为毛细血管内增生性肾小球肾炎。光镜下通常为弥漫性肾小球病变,以内皮细胞及系膜细胞增生为主要表现,急性期可伴有中性粒细胞和单核细胞浸润。病变严重时,增生和浸润的细胞可压迫毛细血管袢使管腔狭窄或闭塞。肾小管病变多不明显,但肾间质可有水肿及灶状炎性细胞浸润。免疫病理检查可见IgG及C₃呈粗颗粒状沿毛细血管壁和(或)系膜区沉积。电镜检查可见肾小球上皮细胞下有驼峰状大块电子致密物沉积。

【临床表现】

急性肾炎临床表现轻重悬殊,轻者全无临床症状而检查时发现无症状镜下血尿;重者可呈急进性过程,其典型临床表现如下述。

1.潜伏期 急性肾炎与原发链球菌感染之间有1~3周的潜伏期,皮肤感染后潜伏期较长,平均18~21d,不马上发病的主要原因是急性肾炎并不是链球菌感染直接感染肾脏而是变态反应的结果,而抗体的产生需要大约1~3周的时间,这段时间就形成了链球菌感染与急性肾炎之间的潜伏期。

2.血尿 约一半病人出现肉眼血尿,它常是起病的首发症状,病人尿的颜色从黄色转为混浊的棕色,呈洗肉水样或酱油样。肉眼血尿一般在发病后2周转为显微镜下血尿,镜下血尿持续时间较长,约3~6个月,甚至1~2年。

3.水肿 约80%的病人出现水肿,也常常是发病第一症状,轻者为晨起眼睑浮肿,严重时波及全身,多为不可凹性浮肿,指压无凹痕,但若病人蛋白尿严重,也可出现低蛋白浮肿,即为可凹性浮肿。

4.高血压 见于80%左右的病人,血压多轻、中度升高(130~150/90~110mmHg)。急性肾炎引起高血压主要是容量依赖性高血压,也就是少尿引起水、钠在体内潴留,血容量过多引起的高血压。因此高血压多数随水肿消退降至正常。

5.少尿 急性肾炎时,由于肾小球滤过率减少导致少尿。大部分病人起病时每日尿量少于400ml。少尿可以引起一系列症状,如水肿、高血压、氮质血症。病人只要能及时地治疗及充分休息,2周后尿量可逐渐增多,氮质血症及高血压也可因利尿而逐渐恢复正常。

6.其他 儿童患者常有疲乏、厌食、恶心、呕吐、头痛、腰部钝痛等全身非特异性症状,若感染未控制,患者可表现发热。成人全身症状相对较少。

【辅助检查】

1.尿液检查 血尿是急性肾炎的重要表现,几乎每例都有,利用显微镜检查证明本病尿检中80%以上的红细胞是变形的多形性红细胞。尿沉渣中如见到红细胞管型具有诊断意义,此外也可见到透明或颗粒管型。

尿蛋白定性多在+~++。24h尿蛋白定量通常在1~2g。少数病人尿蛋白大量,甚至出现肾病综合征。若病情好转,则尿蛋白减少,通常在3~6个月内消退。如尿蛋白持续在1年以上或尿蛋白阴转一段时间又持续出现阳性,提示可能演变成慢性肾炎。

2.血常规检查 常见轻度贫血,贫血与血容量增大、血液稀释有关,待利尿消肿后即可恢复。白细胞计数大多正常,但感染灶未愈时,白细胞总数及中性粒细胞常增高。

3.肾功能检查 约半数病人可有暂时性肾小球滤过率减退,一般只表现血尿素氮升高及内生肌酐清除率降低,而血肌酐一般正常。急性肾炎恢复期肾功能逐渐恢复正常。

4.补体测定 急性肾炎时绝大多数病人血中总补体及C₃都明显降低,在6~8周恢复正常。如血清补体持续降低,可作为病情仍在进展的指标。

5.抗链球菌溶血素“O” 急性肾炎的50%~80%抗“O”增高,通常在感染后2~3周开始增高,3~5周滴度最高,以后逐渐降低。抗“O”滴度升高只表明近期有链球菌感染,提示急性肾炎的病因可能与链球菌感染有关,但滴度高低与肾炎的严重程度及预后无关。

【诊断与鉴别诊断】

急性肾炎的诊断并不困难,典型的病例,尤其是少年儿童患者上呼吸道感染或皮肤化脓性炎症后7~20d出现少尿、浮肿、高血压及茶色尿,尿液检查尿蛋白阳性,有红细胞和管型,血清补体下降,即可诊断为急性肾炎。如血清抗“O”滴度在1:400以上,咽拭子培养或皮肤脓液培养找到 β 溶血型链球菌,有助于判断链球菌感染后肾炎。症状不典型时需多次查尿常规,根据尿的典型改变及补体下降也可作出诊断,但如果病情的发展不像急性肾炎那样经过休息治疗逐渐好转,血清补体C₃持续下降超过8周,则应考虑有其他类型肾小球肾炎的可能性,必须作肾穿刺明确诊断。

本病尚应与下列疾病鉴别:

1. 发热性蛋白尿 在某些急性感染发热期间(如扁桃体炎,丹毒、肺炎、骨髓炎等),部分病人往往出现蛋白尿及管型尿,有时镜下血尿,易与不典型急性肾炎相混淆,此可能与肾血流量增加、肾小球通透性增加及肾小管上皮细胞肿胀有关。急性感染期蛋白尿时出现尿的改变发生于感染、高热的极期,不伴高血压及水肿等肾脏疾病的临床表现,热退后尿异常迅速消失。

2. 全身系统性疾病引起急性肾炎综合征 见于系统性红斑狼疮,过敏性紫癜,结节性多动脉炎或其他弥漫性血管炎等。其中部分病人肾脏受损方面的临床表现与急性肾炎相似,但具有其他系统病变的临床表现及特殊检查所见。

3. 急进性肾炎 少数病例临床起病和典型急性肾炎相似,但病情急剧恶化,出现进行性肾功能衰竭。凡病程1个月以上,肾功能不好转,反而恶化者,应考虑本病,需及时肾穿刺活检以利早期诊断和治疗。

4. 慢性肾炎急性发作 既往病史不明确的慢性肾炎患者,若有急性发作时,易与急性肾炎相混淆。除认真询问既往史外,潜伏期短于3~5d,较显著的贫血,血浆蛋白浓度降低,肾功能持续性减退,长期高血压引起心脏和眼底改变,X线平片及B超检查发现双肾已缩小,均有利于慢性肾炎的诊断。

【治疗】

本病治疗以休息及对症治疗为主。急性肾衰竭病例应予透析,待其自然恢复。本病为自限性疾病,不宜应用糖皮质激素及细胞毒药物。

1. 一般治疗 急性期应卧床休息,待肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常后逐步增加活动量。急性期应予低盐(每日3g以下)饮食。肾功能正常者不需限制蛋白质入量,但氮质血症时应限制蛋白质摄入,并以优质动物蛋白为主。明显少尿者应限制液体入量。

2. 治疗感染灶 以往主张病初注射青霉素10~14天(过敏者可用大环内酯类抗生素),但其必要性现有争议。反复发作的慢性扁桃体炎,待病情稳定后(尿蛋白少于1+,尿沉渣红细胞少于10个/HP)可考虑做扁桃体摘除,术前、术后两周需注射青霉素。

3. 对症治疗 包括利尿消肿、降血压,预防心脑血管合并症的发生。休息、低盐和利尿后高血压控制仍不满意时,可加用降压药物。

4. 透析治疗 少数发生急性肾衰竭而有透析指征时,应及时给予透析治疗以帮助患者渡过急性期。由于本病具有自愈倾向,肾功能多可逐渐恢复,一般不需要长期维持透析。

5. 中医药治疗 急性肾小球肾炎属中医“风水”,多由于感受风寒、风热及湿邪所致。病变

发展期有外感表证及水肿、尿少、血尿等症状,此期中医治疗往往采用祛风利水、清热解毒、凉血止血等治疗法则,常用方剂有越婢加术汤,麻黄连翘赤小豆汤等。

【预后】

急性肾炎是一个自限性疾病,一般预后良好,只要及时去除病因,辅以适当的治疗,在儿童约85%~90%,在成人约60%~75%可完全恢复。老年人患急性肾炎的机会不多,但其预后在急性肾炎患者中最差。多数病例尿常规改变在3~6个月内恢复,少数患者急性期后临床表现消失,肾功能良好,但尿液中红细胞和少量蛋白可迁延1~2年才逐渐消失。少数病例病程迁延或转为慢性肾炎,个别病例急性期可发生严重合并症而死亡。近年来由于防治工作的改进,死亡率已降至1%~2%,甚或无死亡。

(王立华)

第二节 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎又称急性快速进展性肾小球肾炎(RPGN),简称急进性肾炎,是指一组病情发展急骤,由蛋白尿、血尿迅速发展为少尿或无尿的进行性肾功能损害,预后恶劣的肾小球肾炎的总称。多数病人在数周或数月内发生尿毒症,其病理改变以肾小球包曼氏囊广泛的新月体形成为特征,故又称为新月体肾炎或毛细血管外增殖性肾小球肾炎。

【病因和发病机制】

由多种原因所致的一组疾病,包括:①原发性急进性肾小球肾炎;②继发于全身性疾病(如系统性红斑狼疮肾炎)的急进性肾小球肾炎;③在原发性肾小球病(如系膜毛细血管性肾小球肾炎)的基础上形成广泛新月体,即病理类型转化而来的新月体性肾小球肾炎。本文着重讨论原发性急进性肾小球肾炎(以下简称急进性肾炎)。

RPGN根据免疫病理可分为三型,其病因及发病机制各不相同:①I型又称抗肾小球基底膜型肾小球肾炎,由于抗肾小球基底膜抗体与肾小球基底膜(GBM)抗原相结合激活补体而致病。②II型又称免疫复合物型,因肾小球内循环免疫复合物的沉积或原位免疫复合物形成,激活补体而致病。③III型为少免疫复合物型,肾小球内无或仅微量免疫球蛋白沉积。现已证实50%~80%该型患者为原发性小血管炎肾损害,肾脏可为首发、甚至唯一受累器官或与其他系统损害并存。原发性小血管炎患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)常呈阳性。

RPGN患者约半数以上有上呼吸道感染的前驱病史,其中少数为典型的链球菌感染,其它多为病毒感染,但感染与RPGN发病的关系尚未明确。接触某些有机化学溶剂、碳氢化合物如汽油,与RPGN I型发病有较密切的关系。某些药物如丙硫氧嘧啶(PTU)、胍苯达嗪等可引起RPGN III型。RPGN的诱发因素包括吸烟、吸毒、接触碳氢化合物等。此外,遗传的易感性在RPGN发病中作用也已引起重视。

【病理】

肾脏体积常较正常增大。病理类型为新月体性肾小球肾炎。光镜下通常以广泛(50%以

上)的肾小球囊腔内有大新月体形成(占肾小球囊腔 50%以上)为主要特征,病变早期为细胞新月体,后期为纤维新月体。另外,Ⅱ型常伴有肾小球内皮细胞和系膜细胞增生,Ⅲ型常可见肾小球节段性纤维素样坏死。免疫病理学检查是分型的主要依据,Ⅰ型 IgG 及 C₃ 呈光滑线条状沿肾小球毛细血管壁分布;Ⅱ型 IgG 及 C₃ 呈颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁;Ⅲ型肾小球内无或仅有微量免疫沉积物。电镜下可见Ⅱ型电子致密物在系膜区和内皮下沉积,Ⅰ型和Ⅲ型无电子致密物。

【临床表现】

本病以男性发病率较高,男女比例为 2:1。除Ⅰ型好发于青、中年外,Ⅱ型及Ⅲ型均以中、老年病人为主。部分病例有前驱呼吸道感染,起病较急,但多数隐袭起病。病情进展迅速。临床上除具有血尿(全部病例有血尿)、蛋白尿、浮肿及高血压等急性肾炎综合征表现外,部分病人(尤其是Ⅱ型)可因大量蛋白尿导致肾病综合征。病人常呈重度顽固性贫血,少数患者可发生上消化道出血。肾功能迅速进行性减退,常在数周至数月内发展成尿毒症。随着肾功能恶化,尿量减少,可发展至少尿或无尿。恶心、呕吐是常见的消化道症状。水、钠潴留严重者可发生肺水肿、心包炎、酸中毒、高血钾及其他电解质紊乱,甚至心律失常、脑水肿等严重并发症。

【辅助检查】

1. 尿液检查 尿蛋白通常阳性,但含量不一,从微量到肾病综合征范围的大量尿蛋白,多为非选择性蛋白尿,变形的多形性红细胞、红细胞管型和白细胞是尿沉渣中常见的有形成分。

2. 肾功能测定 发病数日或数周后即可发现肾小球滤过率呈进行性下降,内生肌酐清除率下降,血肌酐及尿素氮明显增加,尿比重低且固定。

3. 血清抗体检查 Ⅰ型急进性肾炎早期常可发现循环抗 GBM 抗体存在。应用较敏感的放免技术,早期患者阳性率可达 95%。

4. 循环免疫复合物测定 一般循环免疫复合物阳性无特殊诊断意义,只提示免疫复合物病存在的可能,但如发现免疫复合物抗体,则有助于诊断Ⅱ型急进性肾炎。

5. 补体测定 由于补体活化途径等发病机制的差异,血清 C₃ 及 CH₅₀ 的减低可见于Ⅱ型原发性急进性肾炎、系统性红斑狼疮、膜增殖性肾炎、急性感染后肾炎、冷球蛋白血症伴广泛新月体形成。

6. 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)的测定 ANCA 是一种以酒精固定的中性粒细胞为底物的免疫病理(如间接荧光)或免疫酶(或放免)测定方法。此类抗体存在于系统性血管炎的患者血清中。Ⅲ型急进性肾炎 ANCA 阳性率 >80%,故认为此型实际上是一种缺乏肾外表现的血管炎。近年来根据荧光染色图像,ANCA 又分 P 和 C 两型:P 型(核周型)常见于Ⅲ型急进性肾炎;C 型多见于韦格纳肉芽肿。

7. 肾脏影像学检查 应用 B 超及腹部 X 线平片检查半数以上早期急进性肾炎患者肾影明显增大,且无一例有肾脏缩小表现。此项检查有助于区别慢性肾功能不全。

8. 肾活检 本病确诊需靠肾活检,肾活检光镜检查示 >50% 肾小球有新月体病变诊断可成立。

【诊断与鉴别诊断】

凡临床上表现为急性肾炎综合征而以严重的血尿、突出的少尿、无尿及进行性肾功能损害,既往无肾脏疾病时应高度怀疑此病。B超或X线平片显示两侧肾脏均匀增大则更支持本病。肾活检光镜检查示 $>50\%$ 肾小球有新月体病变诊断可成立。原发性急进性肾炎需与以下疾病鉴别:

1.链球菌感染后肾炎 起病和临床表现与急进性肾炎相似,但前者见于儿童及少年,病初有链球菌感染史,血清抗“O”滴度增高,疾病早期补体 C_3 多下降,少尿持续时间短,肾功能不全多较轻且短暂,病理变化多以肾小球系膜细胞及内皮细胞弥漫性增殖为主,为自限趋势的疾病,预后大多良好。

2. Goodpasture 综合征 本病多见于青年人,临床特点是咯血、呼吸困难、血尿及蛋白尿,有时可出现水肿及高血压,迅速出现肾功能衰竭,部分病人在发病前有汽油接触史。多数病人在6个月内死于大咯血所致的窒息或尿毒症。胸部X线摄片可见散在性斑片状或粟粒状阴影。肺及肾组织活检免疫荧光检查均可证实基底膜上有线条状沉积物。

3.溶血性尿毒症综合征 多见于婴幼儿,主要临床表现为急性进行性肾功能衰竭、溶血性贫血和血小板减少症三个特点,伴有尿少、无尿、血尿和(或)血红蛋白尿,急性肾功能不全,严重贫血,网织细胞升高,可见到红细胞碎片及芒刺细胞,白细胞总数及中性粒细胞增多,血小板减少及出血倾向。

4.继发于全身性疾病的急进性肾炎 如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿、进行性系统性硬化症等均可引起继发性急进性肾炎,出现少尿、无尿及肾功能衰竭,如以肾脏起病者,全身症状可不明显或被掩盖,易被误诊。鉴别主要在于提高对原发病的认识,注意全身症状,及早进行有关化验检查以明确诊断。

5.慢性肾炎急性发作 慢性肾炎由于某些诱因导致肾功能迅速恶化,由于既往病史不明确,直至感染、劳累、水电解质平衡紊乱等诱因导致肾功能迅速恶化,有时很难与急进性肾炎区别。应用X线平片及B超检查发现双肾已缩小,有利于慢性肾炎的诊断。指甲肌酐数值有助于了解3个月前血肌酐水平。此类患者在诱因纠正后肾功能有部分恢复。

【治疗】

包括针对急性免疫介导性炎症病变的强化治疗以及针对肾脏病变后果(如钠水潴留、高血压、尿毒症及感染等)的对症治疗两方面。尤其强调在早期作出病因诊断和免疫病理分型的基础上尽快进行强化治疗。

1.强化疗法

(1)强化血浆置换疗法:应用血浆置换机分离患者的血浆和血细胞,弃去血浆以等量正常人的血浆(或血浆白蛋白)和患者血细胞重新输入体内。通常每日或隔日1次,每次置换血浆2~4L,直到血清抗体(如抗GBM抗体、ANCA)或免疫复合物转阴、病情好转,一般需置换约6~10次左右。该疗法需配合糖皮质激素[口服泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,2~3个月后渐减]及细胞毒药物[环磷酰胺 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服,累积量一般不超过8g],以防止在机体大量丢失免疫球蛋白后有害抗体大量合成而造成“反跳”。该疗法适用于各型急进性肾炎,但主要适用于I型;对于Goodpasture综合征和原发性小血管炎所致急进性肾炎(III型)伴有威胁生命的肺

出血作用较为肯定、迅速,应首选。

(2)甲泼尼龙冲击伴环磷酰胺治疗:为强化治疗之一。甲泼尼龙 0.5~1.0g 溶于 5%葡萄糖中静脉点滴,每日或隔日 1 次,3 次为一疗程。必要时间隔 3~5 天可进行下一疗程,一般不超过 3 个疗程。甲泼尼龙冲击疗法也需辅以泼尼松及环磷酰胺常规口服治疗,方法同前。近年有人用环磷酰胺冲击疗法(0.8~1g 溶于 5%葡萄糖静脉点滴,每月 1 次),替代常规口服,可减少环磷酰胺的毒副作用,其确切优缺点和疗效尚待进一步总结。该疗法主要适用 II、III 型, I 型疗效较差。用甲泼尼龙冲击治疗时,应注意继发感染和钠、水潴留等不良反应。

2.替代治疗 凡急性肾衰竭已达透析指征者,应及时透析。对强化治疗无效的晚期病例或肾功能已无法逆转者,则有赖于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年(I 型、III 型患者血中抗 GBM 抗体、ANCA 需转阴)后进行。对钠水潴留、高血压及感染等需积极采取相应的治疗措施。

【预后】

本病预后严重,如无有效的治疗,大多数病人在半年内发展至严重肾功能衰竭而死亡。自从有了有效的治疗方法,本病预后已大为改观,有救的病例可获尿量迅速增加,肾功能逐渐改善,病理组织学活动性病变常可消退,病情明显缓解,不需透析而存活。影响预后的因素有:①疾病的类型:I 型最差,II 型次之,III 型预后较 I、II 型好。②临床表现:有前驱感染者疗效较好。病程短,在出现少尿、无尿以前或在肌酐清除率降至 10ml/min 以前开始治疗疗效较好。③病理指征:组织学已显示出慢性病者(如纤维性新月体、肾小球硬化、间质纤维化及肾小球萎缩)疗效差,但疗效与新月体多少及新月体大小无肯定关系。

(刘玉东)

第三节 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(简称慢性肾炎)是由多种病因引起、呈现多种病理类型的一组慢性进行性肾小球疾病。患者常呈现不同程度的水肿、高血压、蛋白尿及血尿,肾功能常逐渐坏转直至终末期肾衰竭。

【诊断标准】

1.多数患者起病缓慢,少数感染后发病者起病急(甚至可呈急性肾炎综合征),病情迁延,逐渐进展。

2.呈现不同程度的水肿、高血压、蛋白尿(尿蛋白定量常 $>1\text{g/d}$,但是 $<3.5\text{g/d}$)、血尿(为肾小球源血尿)及管型尿。

3.逐渐出现肾功能减退(最初肾小球滤过率下降,而后血清肌酐升高),直至进入终末期肾衰竭。随肾功能坏转,常伴随出现肾性贫血。

4. B 超检查双肾大小正常或缩小。

有条件时可做肾穿刺活检以明确病理类型。慢性肾炎可呈现多种病理类型,如系膜增生性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化及包括上述各个病理类型的

IgA 肾病等,另外,也包括少数膜性肾病。不同病理类型疾病的进展速度不同,但是后期均可进展为硬化性肾小球肾炎。

【治疗原则】

本病的治疗重点,应放在保护残存肾功能,延缓肾损害进展上。

1. 一般治疗

(1) 饮食:低盐(每日食盐 $<3\text{g}$);出现肾功能不全时应限制蛋白质入量。

(2) 休息:肾功能正常的轻症患者可适当参加轻工作,重症及肾功能不全患者应休息。

2. 对症治疗

(1) 利尿:轻者并用噻嗪类利尿剂及保钾利尿剂,重者用袢利尿剂。

(2) 降血压:应将血压严格控制至 $130/80\text{mmHg}$,能耐受者还能更低,这对尿蛋白 $>1\text{g/d}$ 者尤为重要。但是,对于老年患者或合并慢性脑卒中的患者,应该个体化地制定降压目标,常只宜降至 $140/90\text{mmHg}$ 。

治疗慢性肾炎高血压,于治疗之初就常用降压药物联合治疗,往往选用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT_1 受体阻滞剂,与双氢吡啶钙通道阻滞剂或(和)利尿药联合治疗,无效时再联合其他降压药物。

血清肌酐 $>265\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl)不是禁用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT_1 受体阻滞剂的指征,但是必须注意警惕高钾血症发生。

3. 延缓肾损害进展措施 严格控制高血压就是延缓肾损害进展的重要措施,除此而外,还可采用如下治疗。

(1) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 AT_1 受体阻滞剂(ARB)无高血压时亦可服用,能减少尿蛋白及延缓肾损害进展,宜长期服药。

(2) 调血脂药物:以血浆胆固醇增高为主者,应服用羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(他汀类药);以血清甘油三酯增高为主者,应服用纤维酸类衍生物(贝特类药)治疗。

(3) 抗血小板药物:常口服双嘧达莫 300mg/d ,或服阿司匹林 100mg/d 。若无副作用此两类药可长期服用,但是肾功能不全血小板功能受损时要慎用。

(4) 降低血尿酸药物:肾功能不全致肾小球滤过率 $<30\text{ml/min}$ 时,增加尿酸排泄的药物已不宜使用,只能应用抑制尿酸合成药物(如别嘌醇及非布司他),并需根据肾功能情况酌情调节用药剂量。

除上述药物治疗外,避免一切可能加重肾损害的因素也极为重要,例如不用肾毒性药物(包括西药及中药),预防感染(一旦发生,应及时选用无肾毒性的抗感染药物治疗),避免劳累及妊娠等。

4. 糖皮质激素及细胞毒药物 一般不用。至于尿蛋白较多、肾脏病理显示活动病变(如肾小球细胞增生,小新月体形成,及肾间质炎症细胞浸润等)的患者,是否可以酌情考虑应用?需要个体化地慎重决定。

慢性肾炎如已进展至慢性肾功能不全,则应按慢性肾功能不全非透析疗法处理;如已进入终末期肾衰竭,则应进行肾脏替代治疗(透析或肾移植)。

(刘玉东)

第四节 原发性肾病综合征

肾病综合征是肾小球疾病引起的一个临床综合征,包括:①大量蛋白尿;②低蛋白血症;③水肿;④高脂血症。除外系统性疾病导致的继发性肾病综合征后,原发性肾病综合征才能成立。肾病综合征的主要并发症有感染、血栓及肾功能损害(包括肾前性氮质血症及特发性急性肾衰竭)等。

【诊断标准】

- 1.大量蛋白尿(尿蛋白定量 $\geq 3.5\text{g/d}$)。
- 2.低蛋白血症(血浆白蛋白 $< 30\text{g/L}$)。
- 3.水肿(常为明显水肿,并可伴腹水、胸水)。
- 4.高脂血症(血清胆固醇和甘油三酯增高)。

上述4条中,前2条为必备条件。因此,具备前2条,再加后2条中1或2条均可确诊肾病综合征。在除外继发性肾病综合征(如狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎及糖尿病肾病等导致的肾病综合征)后原发性肾病综合征才能诊断。

原发性肾病综合征的主要病理类型为微小病变肾病、膜性肾病、非IgA系膜增生性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化及IgA肾病。由于不同病理类型肾小球疾病所致肾病综合征的疗效十分不同,故常需进行肾穿刺病理检查,以指导临床进行有区别地个体化治疗。

原发性肾病综合征的主要并发症有感染、血栓及肾功能损害(包括肾前性氮质血症及特发性急性肾衰竭)。

【治疗原则】

应参考病理类型等因素个体化地制定治疗目标。某些病理类型的肾病综合征应力争治疗后消除尿蛋白,使肾病综合征缓解;但是另一些病理类型的肾病综合征很难获得上述疗效,则应以减轻症状,减少尿蛋白排泄,延缓肾损害进展及防治并发症为治疗重点。

1. 一般治疗

(1)休息:重症肾病综合征患者应卧床,但应注意床上活动肢体,以防血栓形成。

(2)饮食:低盐(食盐每日 $< 3\text{g}$),蛋白质入量以每日 $0.8\sim 1.0\text{g/kg}$ 为妥,不宜采用高蛋白饮食,要保证热卡(每日 $126\sim 147\text{kJ/kg}$,即每日 $30\sim 35\text{kcal/kg}$),并注意维生素及微量元素补充。

2. 对症治疗

(1)利尿消肿:有效血容量不足时,可先静脉输注胶体液(如低分子右旋糖酐等血浆代用品,用含糖、不含氯化钠制剂)扩张血容量,然后再予袂利尿剂;无有效血容量不足时,可以直接应用袂利尿剂。袂利尿剂宜静脉给药,首剂给以负荷量,然后持续泵注(如呋塞米首剂 40mg 从输液小壶给入,然后以每小时 $5\sim 10\text{mg}$ 速度持续泵注,全日量不超过 200mg)。袂利尿剂若与作用于远端肾小管或集合管的口服利尿药(如氢氯噻嗪、美托拉宗、螺内酯及阿米洛利)联

用,利尿效果可能更好。利尿消肿以每天减少体重 0.5~1.0kg 为当。注意不应滥输血浆或白蛋白制剂利尿,因为人血制剂来之不易,不应轻易使用,另外,滥用还可能加重肾脏负担,损伤肾功能。

对于严重浮肿(甚至皮肤渗液)或(和)大量胸、腹水利尿无效的患者,可以考虑用血液净化技术超滤脱水。

(2)减少尿蛋白排泄:可服用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT₁ 受体阻滞剂。服药期间应密切监测血清肌酐变化,如果血清肌酐上升超过基线的 30%,则提示肾缺血(肾病综合征所致有效血容量不足,或过度利尿脱水),应暂时停药。为此,在肾病综合征的利尿期最好不服用这类药物,以免上述情况发生。

(3)调血脂治疗:对具有明显高脂血症的难治性肾病综合征病例应服用调脂药治疗。以血浆胆固醇增高为主者,应服用羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类药);以血清甘油三酯增高为主者,应服用纤维酸类衍生物(贝特类药)治疗。

3. 糖皮质激素及免疫抑制剂治疗

(1)糖皮质激素:是治疗肾病综合征的主要药物。治疗原则:①“足量”:起始量要足,常用泼尼松或泼尼松龙每日 1mg/kg 口服,但是最大量一般不超过每日 60mg,服用 1~2 个月(完全缓解病例)至 3~4 个月(未缓解病例)后减量;②“慢减”:减撤激素要慢,一般每 2~3 周左右减去前用量的 1/10;③“长期维持”:以隔日服 20mg 作维持量,服半年或更长时间。

在激素足量治疗 12 周内病情完全缓解,称为激素敏感;激素足量治疗 12 周(原发性局灶节段硬化症无效例外,为 16 周)无效,称为激素抵抗;激素治疗有效,但减撤药物过程中 2 周之内复发者,称为激素依赖。

(2)细胞毒药物:常与激素配伍应用。现多用环磷酰胺,每日 0.1g 口服,或隔日 0.2g 静脉注射,累积量达 6~12g 停药。其他细胞毒药物还有苯丁酸氮芥等。

(3)钙调神经磷酸酶抑制剂:包括环孢素 A 及他克莫司。

①环孢素 A:常与糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙起始剂量可减为每日 0.5mg/kg)配伍应用。用法:每日 3~4mg/kg,最多不超过每日 5mg/kg,分早晚 2 次空腹口服,维持血药浓度谷值于 125~175ng/ml,服用 3~6 个月后逐渐减量,共服药 6~12 个月。对于肾病综合征部分缓解病例,也可在减量至每日 1~1.5mg/kg 后,维持服药达 1~2 年。

②他克莫司:常与激素(泼尼松或泼尼松龙起始剂量可减为每日 0.5mg/kg)配伍应用。用法:每日 0.05~0.1mg/kg,分早晚 2 次空腹口服,持续 6 个月,维持血药浓度谷值于 5~10ng/ml,然后逐渐减量,将血药浓度谷值维持于 3~6ng/ml,再服 6~12 个月。

(4)吗替麦考酚酯:是一种新型免疫抑制剂,主要用于难治性肾病综合征治疗。也常与激素配伍应用,用量 1.5~2g/d,分 2 次空腹服用,半年后渐减量至 0.5~0.75g/d,然后维持服药 0.5~1 年。

(5)雷公藤多苷:与激素配合应用。用法:每次 10~20mg,每日 3 次口服。

(6)其他:应用雷帕霉素及利妥昔单抗治疗原发性肾病综合征,仅有个例或小样本报道,作为推荐用药目前尚缺证据。

上述各种药物均有不同程度的副作用,临床医师应熟知,并密切检测以防发生。

4. 并发症防治

(1) 感染: 包括细菌(包括结核菌)、真菌(包括卡氏肺孢子菌)及病毒感染, 尤易发生在足量激素及免疫抑制剂初始治疗的头 3 月内, 对感染一定要认真防治。在进行上述免疫抑制治疗前及治疗中应定期给患者检验外周血淋巴细胞总数及 CD₄ 细胞数, 前者低于 $600/\text{mm}^3$ 或(和)后者低于 $200/\text{mm}^3$ 时发生感染的几率显著增加, 同时还应定期检验血清 IgG。感染一旦发生, 即应选用敏感、强效、无肾毒性的抗病原微生物药物及时治疗。反复感染者可试用免疫增强剂(如胸腺肽、丙种球蛋白等)预防感染。

(2) 血栓: 防治血栓栓塞并发症的药物如下: ①抗血小板药物: 肾病综合征未缓解前均应应用。②抗凝药物: 当血清白蛋白 $<20\text{g/L}$ 时即应应用。临床常用肝素钙 5000U, 每 12 小时皮下注射一次, 维持活化部分凝血活酶时间(APTT)达正常值高限的 1.5~2.0 倍; 或用低分子肝素如伊诺肝素钠、那屈肝素钙及达肝素钠等, 每日 150~200IUa/kg(IUa 为抗活化凝血因子 X 国际单位), 分成 1~2 次皮下注射, 必要时监测 Xa 因子活性变化; 或者口服华法令, 将凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)控制达 2~3。③溶栓药物: 一旦血栓形成即应尽早应用溶栓药物(如尿激酶)治疗。

(3) 特发性急性肾衰竭: 此并发症常见于老年、微小病变肾病的肾病综合征复发患者。发病机制不清, 部分患者恐与大量血浆蛋白滤过形成管型堵塞肾小管及肾间质高度水肿压迫肾小管, 导致“肾内梗阻”相关。因此主要治疗如下: ①血液透析: 除维持生命赢得治疗时间外, 并可在补充血浆制品后脱水(应脱水至干体重), 以减轻肾间质水肿。②甲泼龙冲击治疗: 促进肾病综合征缓解。③袪利尿剂: 促使尿量增加, 冲刷掉阻塞肾小管的管型。

(刘玉东)

第五节 微小病变肾病和局灶节段性肾小球硬化

一、微小病变肾病

微小病变肾病是原发性肾小球疾病的一个病理类型, 其病理特点是: 光学显微镜检查肾小球基本正常, 肾小管上皮细胞颗粒空泡变性及脂肪变性。免疫荧光检查阴性。电子显微镜检查肾小球足突广泛融合消失。微小病变肾病多次复发后可以转型为局灶节段性肾小球硬化。

【临床表现】

1. 本病好发于少年儿童, 以 2~6 岁幼儿发病率最高, 但是老年人又有一发病高峰。
2. 发病前多有上呼吸道感染或过敏, 起病急。
3. 几乎 100% 病例呈现肾病综合征。
4. 镜下血尿少见(仅 15%~20% 病例可见, 为变形红细胞血尿), 不出现肉眼血尿。
5. 一般不出现持续性高血压及肾功能损害(严重水钠潴留时可有一过性高血压及氮质血症, 利尿后消失)。

6.绝大多数患者对糖皮质激素治疗敏感,治疗后肾病综合征可完全缓解;部分病例肾病综合征还可能自发缓解。

7.疾病易于复发。减撤激素过快、感染及劳累为常见复发诱因。

【治疗原则】

应力争将肾病综合征治疗缓解。

1.糖皮质激素与免疫抑制治疗

(1)初治病例推荐单用糖皮质激素(常用泼尼松或泼尼松龙)治疗。

(2)对多次复发或激素依赖的病例,可选用激素与环磷酰胺联合治疗。担心服用环磷酰胺影响生育者,或用激素与环磷酰胺联合治疗后仍然复发者,可选用较小剂量激素(如泼尼松或泼尼松龙每日 0.5mg/kg)与环孢素A或他克莫司联合治疗。对环磷酰胺、环孢素A和他克莫司不耐受的病例,可改用吗替麦考酚酯进行替代。

(3)对激素抵抗病例,应仔细寻找有无影响疗效的原因(如感染、肾静脉血栓等),必要时重复肾穿刺活检,看有无局灶节段性肾小球硬化存在。

(4)激素相对禁忌或不能耐受者,可以单用环孢素A或他克莫司治疗。

2.对症治疗 由于本病多数患者对激素治疗敏感,用激素(或配合免疫抑制剂)治疗后肾病综合征能较快缓解,因此治疗初无必要合用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT_1 受体阻滞剂去减少尿蛋白排泄,也无必要合用调脂药物去治疗高脂血症。

二、局灶节段性肾小球硬化

局灶节段性肾小球硬化是原发性肾小球疾病的一个病理类型,其病理特点是:光学显微镜检查病变肾小球呈局灶分布,出现节段性硬化,并可见玻璃样变及足细胞增生。免疫荧光显微镜检查可见 IgM 及 C_3 呈团块样于病变肾小球的受累节段上沉积。电子显微镜检查可见肾小球足细胞从基底膜上剥脱,及足突广泛融合。本病可以分为以下5型:非特殊型,门周型,细胞型,顶端型和塌陷型。

【临床表现】

1.本病好发于青中年。

2.隐袭发病。

3.约 $1/2$ 病例出现肾病综合征。

4.镜下血尿较常见(约 $1/2$ 病例,为变形红细胞血尿),并可见肉眼血尿。

5.常见肾功能不全、高血压及肾性贫血。

6.本病呈肾病综合征者,糖皮质激素或(和)免疫抑制剂的治疗疗效常较差,仅部分患者能获得缓解或部分缓解。但是,仍然有少数病例(约为 $5\%\sim 20\%$)可能自发缓解。

局灶节段性肾小球硬化呈现肾病综合征者,足量糖皮质激素治疗16周无效,才能判为激素抵抗。

【治疗原则】

下述治疗措施仅适用于本病呈现肾病综合征者。

应首先争取将肾病综合征治疗缓解或部分缓解,但是对无法获得上述疗效时,则应改变目标将减轻症状、减少尿蛋白排泄、延缓肾损害进展及防治并发症作为治疗重点。

1. 免疫抑制治疗

(1) 推荐用足量糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙每日 1mg/kg 口服,最大剂量每日 60mg)治疗,如果肾病综合征未缓解,可持续足量服用 4 个月,当其完全缓解后才逐渐减量至维持量,再服用 0.5~1 年。

(2) 激素抵抗病例,可以选用较小剂量糖皮质激素(如泼尼松或泼尼松龙每日 0.5mg/kg)与环孢素 A 或他克莫司进行联合治疗。环孢素 A 可在最后减量至每日 1~1.5mg/kg 后,维持服用 1~2 年。

(3) 缓解后复发病例,可以参考上述激素抵抗方案进行治疗。一般而言,环孢素 A 或他克莫司用药时间长、减药速度慢能有利于减少复发。

(4) 激素相对禁忌或不能耐受者,可以单独应用环孢素 A 或他克莫司治疗。

(5) 应用细胞毒药物、吗替麦考酚酯、雷帕霉素及利妥昔单抗治疗本病,目前均缺乏足够循证医学证据。

(6) 由于应用上述免疫抑制剂治疗本病时,剂量常较大,时间常较长,故需格外注意避免出现严重药物副作用。

2. 对症治疗 对于已出现高血压的患者,应该积极降压达 130/80mmHg,能耐受者还能更低。治疗之初就常用降压药物联合治疗,往往选用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT₁ 受体阻滞剂,与双氢吡啶钙通道阻滞剂或(和)利尿药联合治疗,无效时再联合其他降压药物。

对于肾病综合征持续不缓解的患者,应给予血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 AT₁ 受体阻滞剂减少尿蛋白排泄,并予调脂药物改善高脂血症。

(贾江伟)

第六节 ANCA 相关性小血管炎肾损害

系统性血管炎是指以血管壁炎症和纤维素样坏死为主要病理特征的一组系统性疾病。在系统性小血管炎中,部分疾病与抗中性白细胞胞浆抗体(ANCA)相关,因而被称为 ANCA 相关性小血管炎(AAV),包括显微镜下型多血管炎(MPA)、肉芽肿伴多血管炎(GPA,曾被称为韦格内肉芽肿病)、变应性肉芽肿性血管炎(CSS)。ANCA 相关性小血管炎常累及肾脏引起肾损害,其中 MPA 及 GPA 的肾损害常很严重,易出现新月体肾炎。

【诊断标准】

1. 本病好发于中、老年。

2. 全身非特异性表现 常有发热(低热或高热)、皮肤紫癜、肌肉痛、关节痛、周围神经病变

(麻木或疼痛敏感)及体重减轻等。

3.肾脏受累表现 出现血尿(变形红细胞血尿)、蛋白尿(可轻可重,重者出现肾病综合征)及管型尿,并常出现水肿及高血压。重症患者肾功能进行性坏转,临床呈现急进性肾炎综合征。

4.其他器官受累表现 体内各器官系统均可能受累,其中最常见肺脏病变,表现为咳嗽、咯血痰及咯血,乃至致命性大咯血。而 GPA 还常累及上呼吸道,导致鼻窦炎,鼻中隔穿孔和“鞍鼻”。

5.实验室检查 血清 ANCA 阳性,包括胞浆型 ANCA(cANCA)合并抗蛋白酶 3 抗体阳性,或环核型 ANCA(pANCA)合并抗髓过氧化物酶抗体阳性等,对诊断本病意义极大。除此而外,还常见贫血、白细胞增多(有时嗜酸细胞也增多)、血沉增快、血清 γ 球蛋白增高、C 反应蛋白阳性及类风湿因子阳性等非特异表现。

6. X 线检查 肺出血的患者,胸部 X 线平片或 CT 检查可见广泛肺泡出血影像(从肺门向两侧中肺野分布的阴影,形似蝶翼)。GPA 患者还能见到肺空洞(1 个或数个)。

7.病理检查 肾组织免疫荧光检查常阴性;光镜检查可见局灶节段性肾小球纤维素样坏死和新月体(新旧新月体同时存在),常形成新月体肾炎;电镜检查常无电子致密物。GPA 还能在受累组织中见到特征性肉芽肿;CSS 在肾间质中常可见大量嗜酸性白细胞浸润。

【治疗原则】

1.糖皮质激素及免疫抑制剂治疗

(1)诱导缓解治疗:常用糖皮质激素联合环磷酰胺治疗。

①糖皮质激素:可口服泼尼松或泼尼松龙,剂量 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共服用 4~6 周,病情控制后逐步减量。

②环磷酰胺:可以口服,剂量 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,持续服用 3~6 月;或者静脉点滴,剂量 $0.75\text{g}/\text{m}^2$,每月 1 次,连续应用 6 个月。

③甲泼尼龙冲击治疗:对肾功能急剧坏转或(和)肺出血的重症患者,在应用激素及环磷酰胺治疗的基础上,还应予甲泼尼龙冲击治疗。

(2)维持缓解治疗:治疗目的是维持疾病缓解及减少疾病复发。可采用如下药物:硫唑嘌呤 [$1\sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]、或吗替麦考酚酯 $1\text{g}/\text{d}$ 、或甲氨蝶呤(从每周 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 开始治疗,最大剂量为每周 $20\sim 25\text{mg}$ 。肾小球滤过率 $< 60\text{ml}/\text{min}$ 时禁用)。维持治疗至少需持续进行 12~18 个月。

2.大剂量免疫球蛋白治疗 上述糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗无效时,或存在感染不宜使用糖皮质激素及免疫抑制剂时,可考虑应用大剂量免疫球蛋白进行诱导缓解治疗,剂量 $400\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉点滴,每日 1 次,5 次为一疗程,必要时可重复治疗。

3.血浆置换或免疫吸附治疗 对严重肺出血、急性肾衰竭或合并抗肾小球基底膜抗体的患者,在应用上述激素及免疫抑制剂治疗的基础上,于诱导缓解初期还应给予强化血浆置换治疗或双重血浆置换治疗,有条件时也可应用免疫吸附治疗。

4.透析治疗 在患者出现急性肾衰竭并达到透析指征时,应及时进行透析,以维持生命,赢得诱导缓解治疗的时间。当患者已进入慢性肾衰竭且已到达透析指征时,也应给予长期维