

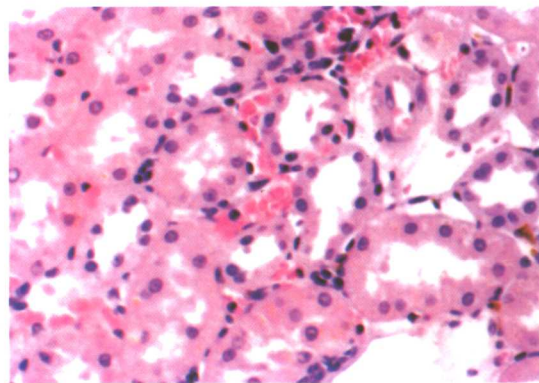
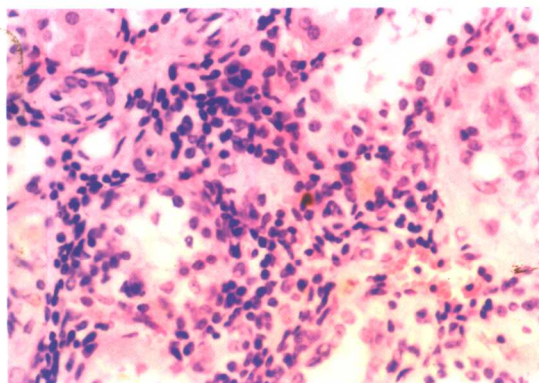
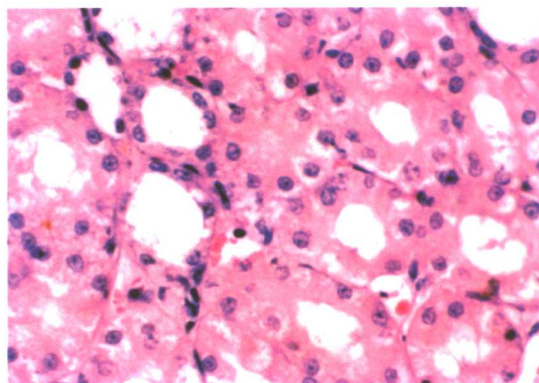
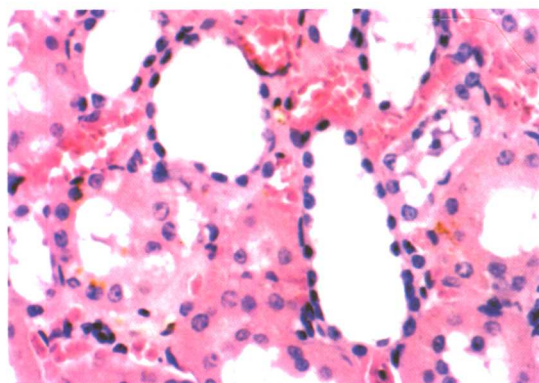


国家医学教育发展中心组织编写

临床医学
关键技术丛书

小管间质肾病

Xiaoguan Jianzhi Shenbing 主编 邹和群



第四军医大学出版社

R692.6
ZHQ-1

C-3

临床医学关键技术丛书

小管间质肾病

主 编	邹和群			
编 者	邹和群	张欣洲	李 宓	易先平
	庞 伟	宁建平	卢 智	钟英强
	张万帆	李雄根	丁鹤林	白 婕
	杨 堪	袁淑宜	李 铎	詹林达
	魏立新	曹慧霞		

第四军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

小管间质肾病/邹和群主编. —西安:第四军医大学出版社, 2006.3
临床医学关键技术丛书
ISBN 7-81086-240-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 016464 号

小管间质肾病

主 编 邹和群
责任编辑 土丽艳
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
电 话 029-84776765
传 真 029-84776764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 西安交通大学印刷厂
版 次 2006 年 5 月第 1 版 2006 年 5 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 20.5
字 数 420 千字
书 号 ISBN 7-81086-240-5/R·191
定 价 46.00 元

(版权所有 盗版必究)

内容提要

本书旨在向读者系统介绍有关肾脏小管间质疾病(小管间质肾病)诊断治疗的临床关键技术,提高小管间质肾病的诊断治疗水平。同时,本书比较全面、及时地反映了近年来国内外在小管间质肾病领域的理论和临床研究进展,特别是在发病机制和诊断治疗技术等方面的新进展,并且介绍了新认识的多种小管间质肾病。

本书分总论和各论两部分。总论主要论述小管间质肾病是一类有别于肾脏其他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,介绍各种小管间质肾病在发病机制、临床表现、诊断思路和治疗方法学上的共性。各论则分别介绍各种小管间质肾病的病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗。

本书适合各科医师阅读以了解现代肾脏病学的进展,其中特别适合肾脏病专业临床医师和研究人员阅读,同时还应该是肾脏病专业博士生、硕士生和进修生全面学习和掌握肾脏病学专业理论和临床知识的重要参考书之一。

前言

小管间质肾病(tubulointerstitial nephropathies)是一类有别于肾脏其他疾病,而有着独立的形态学和病理生理学基础的一个疾病群体。针对某一具体的小管间质肾病,如果小管间质病变以炎症(即浸润、渗出、增生)为主要表现,则常被称为“小管间质肾炎”(tubulointerstitial nephritis);如果小管间质病变没有明显炎症表现,则被称为“小管间质肾病”(tubulointerstitial nephropathy)。

近年来,国内越来越多的肾科医生对各种小管间质肾病有了较全面的认识,并且对一些常见多发的小管间质肾病有了自己的诊断和治疗经验。许多单位有了自己的肾活检资料和实验室检查常规,不少单位的临床和实验研究取得了令人鼓舞的成果。与此同时,随着实验医学和分子生物学的迅速发展,国内外基础医学和临床医学专家对各种小管间质肾病进行了更深入的研究和实践,在小管间质肾病的流行病学、病因学、发病机制、诊断学和治疗学等方面取得了更科学和较全面的认识。

一方面是急性小管间质肾炎被认识到是急性肾功能衰竭的常见病因,仅变应性小管间质肾炎,便在诊断为急性肾功能衰竭而接受肾活检的患者中占8%~15%;另一方面是慢性小管间质肾病在慢性肾脏病(CKD)中占有越来越重要的地位,终末期肾病(ESRD)患者中约25%的患者存在原发性小管间质肾病损害,药物(特别是马兜铃酸)已成为ESRD最重要的病因之一。

大量研究发现,几乎所有类型的小管间质肾炎都有免疫学基础;血管活性物质、生长因子、细胞因子、化学趋动蛋白、反应氧化代谢产物在各种小管间质肾病发病机制中发挥重要作用;小管细胞存活依赖于促凋亡蛋白(如Bax和Bcl-XS)和抗凋亡蛋白(如Bcl-2和Bcl-XL)活性间的平衡,这种平衡的破坏参与了许多小管间质肾病的急慢性肾功能损伤以及小管萎缩和囊性病变形成的机制;小管上皮向纤维母细胞的转、分化,促使小管间质损害向间质纤维化的进展。我们发现基质金属蛋白酶(如MMP-9)的表达至少在部分小管间质肾病的早期是增强而不是降低,与其在CKD晚期促进间质纤维化的作用不同,结果是促进炎症细胞的浸润、血管基底膜断裂、血管平滑肌细胞向内膜移行和增殖。

对于肾活检在小管间质肾病方面的重要性的认识有了普遍提高。现在认识到,肾活检不仅有助于确立小管间质肾病的诊断和进行鉴别诊断,更重要的是能为判断疾病预后和选择治疗提供帮助。部分小管间质肾炎不再被错误地认为是预后特别良好的疾病,纤

维化过程可早至病程的第十天开始发生,广泛的浸润、肉芽肿形成、过早开始的纤维化提示预后不良,这也在本单位的患者中得到证实,因此强调对小管间质肾病的早期诊断和早期治疗。

已有大量的临床研究进一步探讨了皮质类固醇和免疫抑制剂治疗由药物(包括马兜铃酸)、免疫性疾病、类肉瘤病、急性小管间质肾炎-葡萄膜炎综合征等引起的小管间质肾病,延缓其间质纤维化和肾功能衰竭进展的价值。血浆置换适合于皮质类固醇治疗无效和存在抗 TBM 抗体的进行性小管间质肾炎或少见的急性狼疮间质性肾炎患者。这些技术已成功应用于本人诊治的相应患者。

基于国内外对小管间质肾病认识和实践的长足进步,本书对小管间质肾病临床关键技术进行了全面、系统的介绍。但由于本书的理论体系在国内尚属探讨阶段,加上编者经验不足,书中可能存有不少缺点和错误,恳请国内同仁予以批评指正。

本书举凡新的研究结果和学术观点都对其进行了标注,有助于读者追踪文献、查阅原文。但为了避免文献部分过于冗长,参考文献的著录采用了简化格式,即不列出参考文献的文题,以节省篇幅。

国际肾脏病学会(ISN)和 COMGAN 研究与预防委员会长期关注并支持本人所从事的研究与实践工作,在此表示感谢!

本书付梓之际,适逢首个“世界肾脏日”,谨以此书纪念这个特殊的日子!

并将此书献给恩师 Giuseppe D'Amico 教授和王韵琴教授!

邹和群

2006 年 3 月 9 日

于中山大学附属第五医院

目 录

上篇 总 论

第 1 章 小管间质肾病的概念	/2
第 2 章 肾小管间质结构与功能	/6
第 3 章 小管间质肾病发病机制	/16
第 4 章 小管间质病理与临床的关系	/28
第 5 章 急性小管间质肾炎概述	/39
第 6 章 慢性小管间质肾病概述	/50
第 7 章 肾小管功能检查进展	/62

下篇 各 论

第 8 章 药物相关的小管间质肾病	/70
第 1 节 变应性小管间质肾炎	/70
第 2 节 非类固醇抗炎药物肾病	/77
第 3 节 镇痛剂肾病	/81
第 4 节 锂肾病	/87
第 5 节 马兜铃酸肾病	/90
第 6 节 血管紧张素转换酶抑制剂引起的肾损害	/93
第 7 节 抗肿瘤药物相关的小管间质肾病	/96
第 8 节 抗生素相关的小管间质肾病	/97
第 9 节 其他药物相关的小管间质肾病	/99
第 9 章 感染相关的小管间质肾炎	/101
第 1 节 反应性小管间质肾炎	/101
第 2 节 感染性急性小管间质肾炎	/105
第 3 节 流行性出血热肾损害	/107

第 4 节 钩端螺旋体病肾损害	/114
第 5 节 肾结核	/117
第 6 节 HIV 间接介导的肾小管间质损害	/123
第 7 节 慢性肾盂肾炎	/126
第 10 章 理化因素相关的小管间质肾病	/139
第 1 节 重金属中毒性肾病	/139
第 2 节 放射性肾炎	/150
第 3 节 造影剂肾病	/151
第 4 节 农药中毒性肾病	/155
第 5 节 其他理化因素引起的小管间质肾病	/157
第 11 章 代谢紊乱相关的小管间质性肾病	/159
第 1 节 尿酸肾病与痛风肾病	/159
第 2 节 高钙性肾病	/168
第 3 节 低钾肾病	/172
第 12 章 反流性肾病	/176
第 13 章 梗阻性肾病	/185
第 14 章 特发性小管间质肾炎	/198
第 1 节 特发性急性小管间质肾炎	/198
第 2 节 肉芽肿性间质肾炎	/201
第 3 节 类肉瘤病肾间质肉芽肿	/203
第 4 节 抗肾小管基底膜病	/206
第 5 节 肾小管免疫复合物沉积病	/210
第 15 章 地方性和遗传性小管间质肾病	/214
第 1 节 巴尔干肾病	/214
第 2 节 HLA 连锁的家族性小管间质肾炎	/216
第 3 节 婴儿慢性小管间质肾炎	/217
第 16 章 肾囊性病	/218
第 1 节 多囊肾	/218
第 2 节 单纯性肾囊肿	/222
第 3 节 肿瘤性肾囊肿/瘤肿	/223
第 4 节 肾髓质的囊性疾病	/224
第 5 节 获得性肾囊性病	/225
第 6 节 多囊性肾发育不良	/226
第 7 节 其他实质和非实质性肾囊肿	/226

第 17 章	肾乳头坏死	/227
第 18 章	移植肾小管间质肾病	/232
第 1 节	急性移植肾失功	/232
第 2 节	环孢素肾病	/241
第 3 节	慢性移植肾病	/251
第 19 章	血液疾病肾小管间质损害	/262
第 1 节	多发性骨髓瘤肾损害	/262
第 2 节	白血病肾损害	/269
第 3 节	淋巴瘤肾损害	/272
第 4 节	原发性巨球蛋白血症肾损害	/273
第 20 章	干燥综合征肾损害	/277
第 21 章	内分泌疾病肾小管间质损害	/280
第 1 节	原发性甲状旁腺功能亢进症肾损害	/280
第 2 节	原发性醛固酮增多症肾损害	/281
第 3 节	原发性肾上腺皮质功能减退症肾损害	/282
第 22 章	肾脏原发肿瘤与肿瘤相关肾病	/283
第 1 节	肾脏原发肿瘤	/283
第 2 节	肿瘤相关肾病	/285
第 23 章	肾小球疾病相关的小管间质损害	/290
第 1 节	小管间质损害促使小球功能丧失的机制	/290
第 2 节	小管间质结构与肾功能的关系	/293
第 24 章	肾小管性酸中毒	/297
第 1 节	远端肾小管性酸中毒(I型)	/297
第 2 节	近端肾小管性酸中毒(II型)	/299
第 3 节	混合型肾小管性酸中毒(III型)	/302
第 4 节	全远端肾小管性酸中毒(IV型)	/302
第 25 章	其他肾小管疾病	/305
第 1 节	胱氨酸尿	/305
第 2 节	特发性尿钙增多症	/306
第 3 节	家族性抗维生素 D 佝偻病或骨软化症	/308
第 4 节	复合肾小管转运缺陷病(范可尼综合征)	/310
第 5 节	巴特综合征	/312

上篇 总 论

第 1 章 小管间质肾病的概念

Councilman 于 1898 年第一次详细描述急性间质肾炎,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^[1]。1910 年 Pearce 对不同类型的小管间质损害进行了详细分析^[2]。1914 年 Vollhard 和 Fahr 在对肾脏疾病分类时将间质肾炎(interstitial nephritis)独立作为一类疾病^[3]。但到最近十余年,才对小管间质肾病有了比较全面的认识,并逐步建立起比较系统的理论体系。

一、小管间质肾病的基本概念

小管间质肾病(tubulointerstitial nephropathies)是一类有别于肾脏其他疾病,而有着独立的形态学和病理生理学基础的一个疾病群体。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。

小管间质肾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”(interstitial nephritis)。现在认识到,小管间质肾病时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“小管间质肾病”(tubulointerstitial nephropathy)或“小管间质疾病”(tubulointerstitial disease)来描述这一类疾病,即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。针对某一具体的小管间质肾病,如果小管间质病变以炎症,即浸润、渗出、增生为主要表现,则常被称为“小管间质肾炎”(tubulointerstitial nephritis);如果小管间质病变没有明显炎症表现,则被称为“小管间质肾病”(tubulointerstitial nephropathy)。

“小管间质肾病”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疾病时无小球功能障碍。对于进行性小管间质肾病,随着病程进展,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,出现小球性蛋白尿和容量依赖高血压。

从临床表现和组织病理学角度可将小管间质肾病分为急性小管间质肾炎(acute tubulointerstitial nephritis, ATIN)和慢性小管间质肾病(chronic tubulointerstitial nephropathies, CTIN)两大类。急性小管间质肾炎特征性病理变化是肾脏无硬化的间质水肿和炎症细胞浸润,可见不同程度的小管损害,但在进展到慢性小管间质肾炎之前无小管萎缩,这一点是鉴别诊断的要点。慢性小管间质肾病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。

但这种划分不是绝对的。某些小管间质肾病的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,如马兜铃酸肾病、进行性肾损害的变应性小管间质肾炎、重金属肾病、放射性肾炎等。在另一方面,同一病因既可引起急性小管间质肾炎,也可引起慢性小管间质肾病。如:非甾体类抗炎药(NSAIDs),既可引起急性的变应性小管间质性肾炎(allergic tubulointerstitial nephritis)或非甾体类抗炎药物肾病(nephropathy of nonsteroidal anti-inflammatory agents),也可引起慢性的镇痛剂肾病(analgesic nephropathy, AN)。又如高尿酸血症,既可导致急性尿酸肾病,又可导致慢性痛风肾病。

小管间质肾炎可以是原发的,也可以是系统性疾病(如败血症、结核、中毒、内分泌疾病、多发性骨髓瘤、类肉瘤病等)或自身免疫性疾病(如SLE、干燥综合征等)的肾脏表现,还可以是小管间质性肾炎-葡萄膜炎综合征的肾脏表现。

二、发病率与常见病因

急性小管间质肾炎是急性肾功能衰竭的常见病因。在诊断为急性肾功能衰竭而接受肾活检的患者中,8%~15%的患者是变应性小管间质肾炎。在终末期肾病(ESRD)患者中,慢性小管间质肾病占25%~33%^[4,5]。

尽管有些间质性肾炎是特发性的,但多数由已知的病因引起^[6,7]。

最常见引起急性小管间质肾炎的药物是 β -内酰胺抗生素、非类固醇抗炎药、磺胺、抗惊厥药、别嘌呤醇、利福平、西咪替丁和噻嗪类利尿剂。在常常引起急性小管间质肾炎的感染中,应特别注意病毒、螺旋体、军团菌和白喉杆菌引起的感染^[4]。

引起慢性小管间质肾病的常见病因包括药物,代谢综合征等引起的血管性肾硬化,各种原因引起的尿路梗阻,全身或肾脏感染,干燥综合征和移植肾排斥反应等免疫性疾病,高尿酸血症和高钙血症等代谢性疾病,糖尿病和血管炎等引起的肾血管病变,重金属中毒和肾囊性病等遗传性疾病等。

引起急性小管间质肾炎和慢性小管间质肾病的常见病因见总论部分第5、6章。

三、发病机制

几乎所有类型的小管间质肾炎都有免疫学基础。致小管间质肾炎的抗原可来自肾间质的细胞及细胞外结构的改变,也可从循环中进入肾小管间质^[8,9]。肾脏自身部分结构也与一些非肾性结构相似,因此可成为自身抗原。大多数小管间质肾炎浸润的单个核细胞多数为T淋巴细胞。效应T细胞向肾实质靶组织的粘附和积聚是细胞介导的肾小管间质毒性的早期阶段,由T细胞受体(TCR)和MHC介导抗原特异性结合。趋化因子是启动肾间质炎症反应瀑布的关键因素,促炎症细胞因子通过细胞因子网络进一步放大在间质浸润的炎症细胞的损伤作用,粘附分子介导T细胞及巨噬细胞在肾间质浸润。

肾小管上皮细胞(RTEC)直接参与肾间质的自身免疫性损伤,可以表达小管间质肾炎抗原,是趋化因子、细胞因子及细胞外基质成分的主要来源^[10,11]。RTEC与免疫活性细胞之间存在双向的交互作用,激活的RTEC发生转分化,直接参与肾脏纤维化^[12]。

所有小管间质肾病发展至终末期肾病 (ESRD) 的共同途径是肾间质纤维化。由不同病因启动诱导的一系列血管活性物质、生长因子、细胞因子、化学趋动蛋白、反应氧化代谢产物在间质纤维化中起重要作用。激活的巨噬细胞分泌可溶性促纤维化介质如 TGF- β 、ET-1 及 TNF- α 等, 刺激邻近的成纤维细胞合成大量细胞外基质蛋白, 释放基质降解蛋白酶抑制剂如 TIMP-1、PAI-1, 使细胞外基质重塑和降解失衡导致间质纤维化^[13]。

对于基质金属蛋白酶 (MMP) 和组织型金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 与肾小管间质病变的关系, 过去仅仅是注意到间质纤维化过程中有 MMP/TIMP 发挥作用, 表现为 MMP 减少和 (或) TIMP 增加。最近本书作者发现, MMP 增加参与慢性移植肾病早期炎症细胞浸润和血管平滑肌细胞向内膜下移行的发生机制^[14]。

小管细胞存活依赖于促凋亡蛋白 (如 Bax 和 Bcl-XS) 和抗凋亡蛋白 (如 Bcl-2 和 Bcl-XL) 活性间的平衡, 血清中的存活因子能上调 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达, 下调肾小管上皮细胞 Bax 的表达, 而致死性因子如肿瘤坏死因子 (TNF) 和对乙酰氨基酚则下调抗凋亡蛋白 Bcl-XL 的表达, 使促凋亡和抗凋亡失去平衡, 结果使小管上皮细胞的凋亡增加, 导致小管萎缩^[15]。多囊肾 (polycystic kidney disease, PKD) 患者的肾活检组织中可检测到有意义的小管细胞凋亡数目^[16]。Bcl-2 的过度表达防止凋亡发生, 并抑制囊的形成; 缺乏功能性的 Bcl-2 则导致过度的肾细胞凋亡、肾单位数目减少、肾发育不良以及 PKD; 由 PKD1 基因编码的蛋白能防止 MDCK 细胞凋亡, 并防止囊的形成^[17]。

四、临床特点

急性小管间质肾炎和急性肾小球肾炎的特征均是肾小球滤过率的迅速下降、高血压、水肿和少尿。药物引起的变应性小管间质肾炎表现为发热、肾功能损害和皮疹。而非甾体类抗炎药物肾病则多数没有变态反应的表现, 表现为肾病范围的蛋白尿是其有别于其他小管间质肾炎的特点。感染和系统性自身免疫性疾病引起的急性小管间质肾炎有感染和系统性自身免疫性疾病的表现。总体来讲, 与感染性急性小管间质肾炎和特发性急性小管间质肾炎相比, 由药物引起的急性小管间质肾炎更常发生持续的肾损伤。典型的小管间质肾炎尿分析结果是: 含嗜酸性粒细胞的白细胞尿、镜下血尿、非肾病范围的蛋白尿。急性小管间质肾炎多数为轻至中度蛋白尿, 超过 2 g/d 的大量蛋白尿是肾小球疾病的特点。嗜酸细胞尿定义为: 嗜酸性粒细胞占尿白细胞总数 1% 以上。

慢性小管间质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。小管功能损害的类型依不同病因和不同损伤部位而异。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。肾小球滤过率减少幅度与间质纤维化程度有显著相关性, 与小管萎缩程度的相关性较低^[5]。

五、肾活检重要性

肾活检不仅有助于确立小管间质肾病的诊断和进行鉴别诊断,更重要的是能为判断疾病预后和选择治疗提供帮助。特别是对于表现为急性肾功能衰竭、病因不明且治疗无效的病例,通过肾活检及时明确急性小管间质肾炎的诊断,并尽可能做出具体疾病的诊断,对于那些可能对皮质类固醇和其他免疫抑制剂治疗有效的急性小管间质肾炎是有重要意义的。

对于大多数急性小管间质肾炎,小管间质损害常表现为小管基底膜断裂、间质水肿、实质细胞凋亡和细胞浸润,其中可见嗜酸细胞和中性粒细胞。小管炎(tubulitis)以小管基底膜断裂和淋巴细胞向小管的浸润为特征。随着疾病发展,发生小管上皮单位向纤维母细胞的转化,进展到间质纤维化^[4]。部分急性小管间质肾炎,纤维化过程可早至病程的第十天开始发生。广泛的浸润、肉芽肿形成、过早开始的纤维化提示预后不良^[18]。

如果小管间质表现为慢性组织学改变,以单个核细胞浸润、小管萎缩、小管扩张和间质纤维化为特征,小球无明显组织学病变,同时存在原发性慢性小管间质肾病因和临床表现的患者,则可诊断原发性慢性小管间质肾病^[19]。

(邹和群)

参 考 文 献

- [1] Councilman WT. J Exp Med, 1898, 3: 393.
- [2] Pearce RM. Arch Intern Med, 1910, 5: 133.
- [3] Vollhard F, Fahr TH. Die Bright'sche Nierenkrankheiten. Berlin: Springer, 1914.
- [4] Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases//Brenner BM. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1509 - 1536.
- [5] Eknoyan G. Tubulointerstitial nephropathies//Massry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology. 3rd ed. Vol I. Maryland: Williams and Wilkins, 1995: 1036 - 1046.
- [6] Murray KM, Keane WR. Pharmacotherapy, 1992, 12: 462 - 467.
- [7] Rossert J. Kidney Int, 2001, 60: 804 - 817.
- [8] Neilson EG. Kidney Int, 1989, 35: 1257 - 1270.
- [9] Wilson CB. Kidney Int, 1991, 39: 501 - 517.
- [10] Tokumoto M, Fukuda K, Shinozaki M. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(9): 2210 - 2215.
- [11] Kelly CJ. Semin Nephrol, 1999, 19(2): 182 - 187.
- [12] Healy E, Leonard M, Madrigal EL. Kidney Int, 1999, 56(4): 1266 - 1269.
- [13] Kuroiwa T, Schlingens R, Mei GG. J Immunol, 2000, 164(6): 3323 - 3329.
- [14] Zou H, Yao J. J Am Soc Nephrol, 2003, 13: 907A.
- [15] Ortiz A, Ziyadeh FN, Neilson EG. J Invest Med, 1997, 45: 50 - 56.
- [16] Hauser P, Oberbauer R. Wien Klin Wochenschr, 2002, 30: 671 - 677.
- [17] Murcia NS, Sweeney WEJ, Avner DE. Kidney Int, 1999, 55: 1187 - 1197.
- [18] Neilson EG. Kidney Int, 1989, 35: 1257 - 1270.
- [19] Mutter E and Nath KA. Chronic tubulointerstitial nephritis//Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology. St Louis: Mosby-Year Book Inc., 1995, 216 - 224.

第 2 章 肾小管间质结构与功能

一、肾小管间质的组成与分布

肾小管间质位于肾组织血管外、小管间的空间，包含各种间质细胞和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) (图 2-1)^[1]。

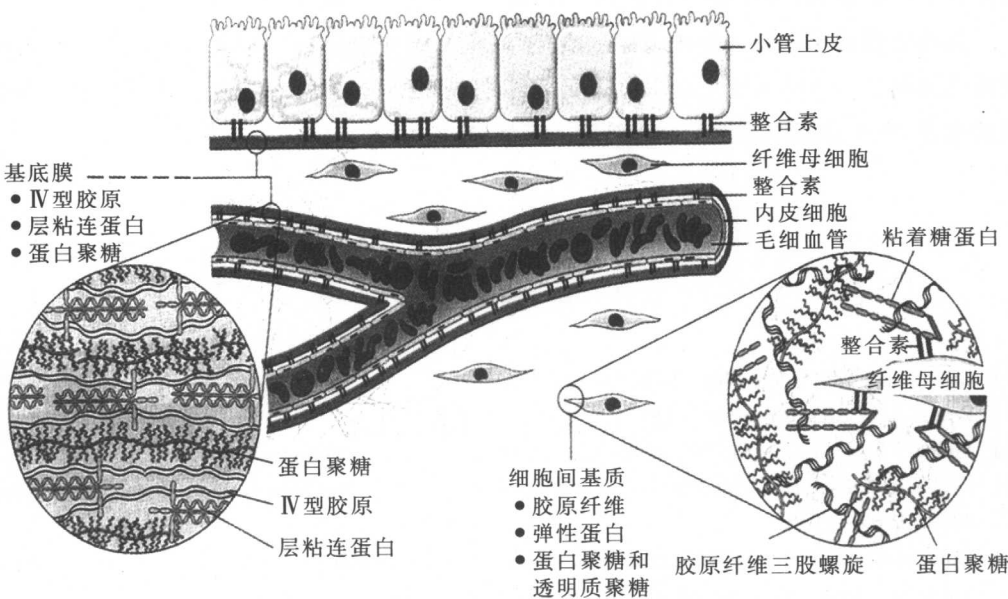


图 2-1 肾间质模式图

肾间质是位于肾组织血管外、小管间的空间，包含各种间质细胞和细胞外基质 (ECM)，其中，间质细胞主要是纤维母细胞，组成 ECM 的成分主要有胶原纤维、蛋白聚糖、透明质聚糖、粘附糖蛋白 (包括纤维连接蛋白、层粘连蛋白) 和整合素

肾小管间质按其分布分为皮质部分和髓质部分。

(一) 肾皮质间质

肾皮质间质量较少，大鼠肾间质占皮质容量的 7% ~ 9%，其中 3% 为间质细胞，4% 为细胞外间质；人类皮质间质的相对容量在 36 岁以下时为 11.7%，老年人 15.7%，皮质间质又可分为小管周围间质和动脉周围间质。

肾小管周围间质空间较大，而肾小管周围毛细血管间则间质较少，近 2/3 的小管周围毛细血管壁邻接狭窄空间，并且血管壁上有小孔，可能与肾小管回收及向血流中转运物

质有密切关系。

皮质间质中有两种细胞：Ⅰ型皮质间质细胞和Ⅱ型皮质间质细胞。

Ⅰ型肾皮质间质细胞与成纤维细胞相似，又称成纤维细胞样细胞，主要位于肾小管基底膜与毛细血管之间。Ⅱ型皮质间质细胞为单个核细胞和淋巴细胞样细胞，属骨髓源性细胞。

间质细胞之间为疏松的、絮状的细胞外基质，其中含小束的胶原纤维（Ⅰ、Ⅲ型胶原），大鼠还含有Ⅱ型胶原，并有蛋白聚糖（proteoglycans）、透明质聚糖（hyaluronan）和纤维连接蛋白（fibronectin, FN）等。

（二）肾髓质间质

大鼠肾髓质间质细胞有三种：Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型髓质间质细胞。

1. Ⅰ型髓质间质细胞 与肾皮质Ⅰ型间质细胞类似，呈不规则星状，位于髓袢细段和直小血管之间，与细段长轴垂直排列，如旋梯状，细胞突起与肾小管和直小血管直接相连。与Ⅰ型皮质间质细胞不同的是其胞浆含有直径 $0.4 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 的类脂包涵体或脂粒，因此，Ⅰ型髓质间质细胞又称为间质脂质细胞或储脂间质细胞。

2. Ⅱ型髓质间质细胞 为单核细胞或淋巴细胞样细胞，属骨髓源性细胞，主要位于外髓和内髓外带。

3. Ⅲ型髓质间质细胞 属血管周细胞，位于外髓以及内髓的外部，与直小血管关系密切。

二、肾间质细胞

肾间质细胞主要有皮质间质的成纤维细胞样细胞、内髓的储脂间质细胞、巨噬细胞和其他非固有细胞、血管周细胞等。其中小管间质成纤维细胞、肾髓质间质细胞和巨噬细胞已被成功纯化和培养。

1. 成纤维细胞样细胞 小管间质成纤维细胞样细胞的原代培养方法已成功建立。培养的小管间质成纤维细胞样细胞在特征上与同种皮肤成纤维细胞有许多共同点：呈星形或梭形，胞浆伸展，有形态不规则的细胞核，多个核仁，胞浆中含有许多颗粒，具有大量的粗面内质网和溶酶体，但缺乏细胞间连接。免疫表型为细胞角蛋白（cytokeratin）表达阴性，波形蛋白（vimentin）和肌动蛋白（actin）表达呈阳性反应。肾皮质成纤维细胞还表达成纤维细胞特异性抗体蛋白FSP-1。在正常肾组织中成纤维细胞占6%，在纤维化肾组织中，成纤维细胞占50%。肾脏的成纤维细胞来源于肾组织中的纤维母细胞、循环纤维母细胞群（circulating fibroblast population）或髓源性的生血前体细胞或基质细胞^[2]。

肾皮质成纤维细胞在与相邻细胞、渗出的炎性细胞和ECM间的物质交换及维持正常肾组织的结构中起着重要作用。它表达各种细胞因子、化学因子、生长因子和细胞粘附分子^[3]，参与旁分泌（paracrine）和自分泌（autocrine）反应，调节纤维蛋白生成和间质炎症反应，此外还具有产生红细胞生成素（epoetin）等内分泌功能^[2]。

小管间质纤维化是肾损伤时最常见的病理变化^[4-7]，其特点是细胞外基质降解减少且成纤维细胞活化具有肌纤维母细胞特征，此时还同时表达 α -平滑肌肌动蛋白（SMA）和结

蛋白 (Desmin), 分泌不同的胶原 (包括 I 型、III 型、IV 型和 V 型胶原), 造成组织外间质的累积。因而肾间质成纤维细胞在肾间质纤维化的病理过程中起关键作用。

间质成纤维细胞合成细胞外基质, 从而促进局部纤维化过程。一些炎症介质和细胞因子, 通过成纤维细胞发挥作用。血管紧张素 II 受体促进肾间质成纤维细胞增生和细胞外基质的产生, 因此肾间质成纤维细胞参与了 AT II 依赖肾间质纤维化机制。许多细胞因子包括 AT II、IFN- γ 、转化生长因子 (TGF)- β 、表皮生长因子 (EGF)、IL-2 可影响间质成纤维细胞合成胶原纤维, 但各自反应不同, 如 EGF 抑制而 TGF- β 刺激 I 型和 IV 型胶原的分泌^[8, 9]。

最近有报道认为^[2, 10], 肾损伤时肾间质中具有肌纤维母细胞特征的间质成纤维细胞除来源于上述这些细胞 (肾组织中的纤维母细胞、循环纤维母细胞群和髓源性的生血前体细胞或基质细胞) 外, 还可来源于小管上皮细胞。在肾脏炎症反应时, 小管细胞可由上皮细胞向间质细胞转化。而且间质肌纤维母细胞的多少与肾间质纤维化程度和进展到肾衰竭非常一致^[7]。因此, 抑制肌纤维母细胞的形成是减少肾损害向肾衰竭发展的一个有效途径。

原代培养的人肾皮质成纤维细胞可分泌胰岛素样生长因子 (IGF)-1 和 IGF 结合蛋白。它作用于近曲小管细胞, 促进细胞生长和钠转运。肾皮质成纤维细胞还可分泌 TGF- β 促进纤维连接蛋白的产生。

2. 肾髓质间质脂质细胞 经分离肾髓质内髓和外髓内带组织培养, 在第一周生长的细胞主要以上皮细胞为主, 但随后即消失, 4 周后细胞为同源性成纤维细胞。

形态学特征: 细胞呈长形, 含许多脂包涵体。细胞核为分叶核, 线粒体较多, 有发育良好的高尔基体以及聚集成束的丝。在胞浆内可见到脂滴。这些培养细胞与原位的肾髓质细胞的特征相似。

主要生化特点是产生前列腺素 E_2 (PGE₂)、缓激肽。血管紧张素 II 和血管升压素 (AVP) 可刺激 PG 产生, 而地塞米松具有抑制作用。

3. 巨噬细胞 巨噬细胞可受许多趋化因子尤其是骨桥蛋白 (osteopontin) 的趋化至肾间质。与其他组织的巨噬细胞一样, 为终末分化细胞, 仅可从肾组织分离出来, 但不能增殖, 不可能长期培养维持。

肾巨噬细胞具有与其他来源的巨噬细胞相同的特性, 包括吞噬外源性颗粒, 产生反应氧自由基, 以及表达 MHC II 类抗原, 特别是他们可产生大量的 PGE₂ 和 TXB₂。

4. 骨髓源性细胞 正常肾脏的大多数骨髓源性细胞 MHC II 类抗原阳性, 并且确定为树突状细胞。通常这些细胞在成纤维细胞周围。在炎症状态下, 单核-巨噬细胞和淋巴细胞可浸润间质^[4, 7, 11], 并常见成纤维细胞和骨髓源性细胞、淋巴细胞和树突状细胞之间的点样接触。

三、肾间质的细胞外基质

肾间质除间质细胞外, 就是细胞外基质 (简称 ECM), 在肾脏, 这些细胞外基质成分包括: 肾小球膜 (glomerular membrane)、Bowman 囊、肾小管和血管的基底膜以及系膜和小管间