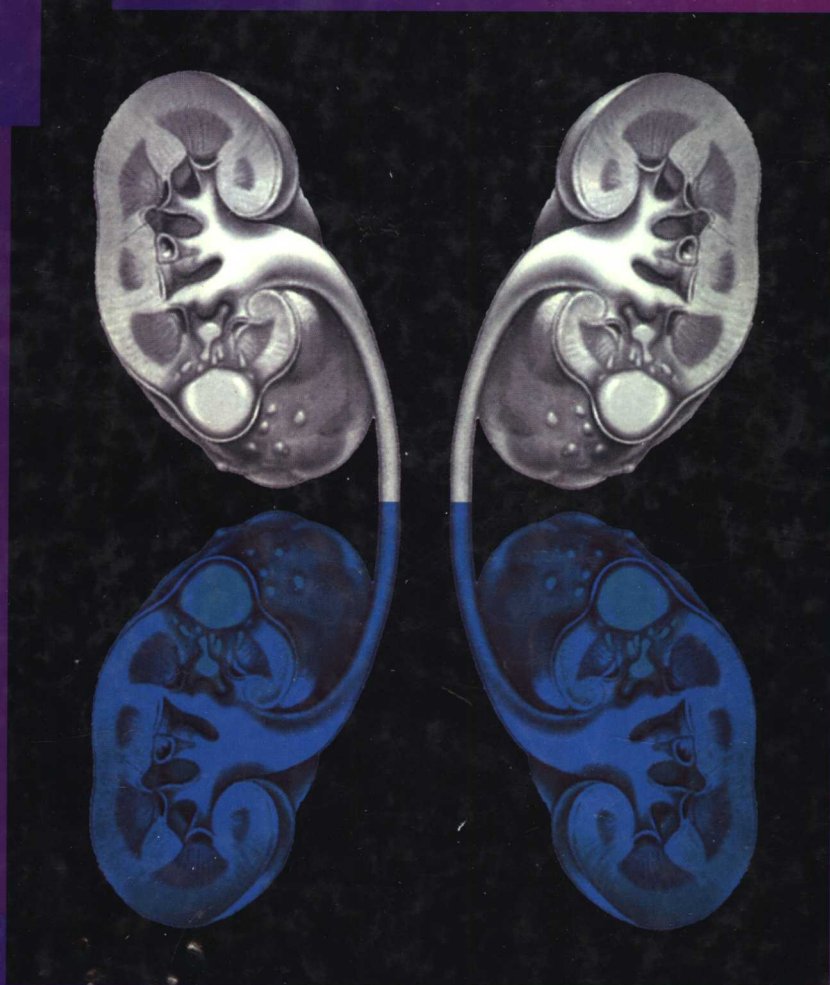


CHRONIC RENAL FAILURE

慢性肾功能衰竭

——临床防治与理论基础



毕增祺 / 主编

中国协和医科大学出版社

慢性肾功能衰竭

——临床防治与理论基础

毕增祺 主编

郑法雷 李学旺 副主编

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

慢性肾功能衰竭：临床防治与理论基础 / 毕增祺主编. 北京：中国协和医科大学出版社，2003.4

ISBN 7-81072-380-4

I. 慢… II. 毕… III. 慢性病：肾功能衰竭—防治 IV. R692.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 013648 号

慢性肾功能衰竭 ——临床防治与理论基础

主 编：毕增祺

责任编辑：陈永生

出版发行：中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址：www.pumcp.com

经 销：新华书店总店北京发行所

印 刷：北京竺航印刷厂

开 本：787×1092 毫米 1/16 开

印 张：27.5

字 数：590 千字

版 次：2003 年 5 月第一版 2003 年 5 月第一次印刷

印 数：1—3000

定 价：66.00 元

ISBN 7-81072-380-4/R·375

(凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换)

作者名单 (按书中出现先后为序)

- 毕增祺 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科教授
郑法雷 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科教授
林善铨 上海第一医学院华山医院肾脏病科教授
潘缉圣 北京医科大学第一附属医院肾脏病科教授
李惊子 北京医科大学第一附属医院肾脏病科教授
姜 筠 北京医科大学第一附属医院肾脏病科教授
王子时 中国协和医科大学北京协和医院心脏病科教授
蔡柏蔷 中国协和医科大学北京协和医院呼吸病科教授
费亚新 中国协和医科大学北京协和医院神经病科教授
向红丁 中国协和医科大学北京协和医院内分泌科教授
汪关煜 上海第二医科大学附属瑞金医院肾脏病科教授
俞宝田 中国协和医科大学北京协和医院皮肤病科教授
于晓初 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科
康子琦 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科
廖履坦 上海第一医学院中山医院肾脏病科教授
李学旺 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科教授
叶任高 中山医科大学附属第一医院肾脏病科教授
林嘉友 中国协和医科大学免疫教研组教授
杨 军 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科博士
李明喜 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科副主任
黄庆元 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科教授
孙 阳 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科博士
黄利伟 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科博士
钱桐荪 江苏南通医学院附属医院肾脏病科教授
崔世雄 江苏南通医学院附属医院肾脏病科教授
魏 岷 中国协和医科大学北京协和医院小儿病科教授
于 阳 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科博士
李雪梅 中国协和医科大学北京协和医院肾脏病科主任、副主任医师、博士
赵素梅 北京朝阳医院副主任医师
苏 震 温州医学院第一附属医院肾内科副主任医师
谢 春 原中山医科大学附属第一医院肾脏病科主治医师, 现在美国
张勉之 现中国协和医科大学北京协和医院肾内科博士研究生
钟 巍 现中国协和医科大学北京协和医院呼吸科博士研究生

前 言

慢性肾功能衰竭是危害人民健康和生命的常见病。近年来，由于继发性肾病，如Ⅱ型糖尿病、老年肾脏病等的发病率有所上升，慢性肾功能衰竭的发病率也有上升趋势，以美国前几年为例，大约每年增加 10%。1995 年，该国晚期透析患者为 304 000，一年的治疗费为 130 亿左右美元，1998 年则为 144.5 亿美元。我国人口多于美国，以此类推，问题严重性可以想见。

20 世纪 70 年代以前，人类对该病的认识，主要停留在对该病临床表现的观察和病理的描述，在治疗上表现为无能为力，采取所谓对证治疗，当进入终末期肾衰竭，则进行肾脏替代治疗。70 年代末至 80 年代初，人类逐渐认识到对该病早、中期防治的至关重要，而且证实，一些措施，有防止该病进行性恶化作用。因此，慢性肾功能衰竭的防治，迅速成为肾脏病学研究的一个突出问题。

从肾脏病开始，肾功能受损以至慢性肾功能衰竭、终末期肾衰竭是一个复杂的动态过程，而且涉及人体各系统问题，因此，对该病进行深入的认识，特别是不同病种和不同病理的进展阶段，以及各种影响疾病恶化的因素，包括肾外因素等，才能进行有针对性的全面和合理有效治疗，包括不滥用药等。

20 余年来，我国肾脏病学界，在这方面的的工作，包括基础研究或临床防治都有很多进展。北京协和医院也做了一些工作，特别是着重早、中期防治的观点，我们提出较早，这与近年来国外提出的慢性肾功能衰竭一体化治疗概念一致。

由于该病的防治，涉及范围很广，为此，我们邀请了国内几十位专家教授，除肾脏病以外还包括内科各专业以及各有关科室如儿科、妇科、神经科、皮肤科还有基础免疫科，从各个不同方面对该病机制、临床、防治等进行了阐述，总结了一些临床经验和基础理论，并参考当前国外材料，写成本书。主要是提供一些有关防治该病的理论基础与实际临床上应用经验，希望有助于广大的各级医师参考。

由于编者学识水平所限，错误之处，恳请指正！

毕增祺

2003 年 2 月于北京

目 录

第一章 慢性肾功能衰竭概论	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 病因与发病率	(1)
第三节 慢性肾脏病肾功能损害的分期	(2)
第四节 慢性肾功能衰竭的病理表现	(3)
第五节 慢性肾功能衰竭的病程和预后	(4)
第二章 慢性肾功能衰竭的形成和进行性恶化的机制	(5)
第一节 概述	(5)
第二节 慢性肾功能进行性恶化形成的机制	(6)
第三节 终末肾形成机制	(12)
第三章 关于尿毒症毒素的新认识	(23)
第四章 慢性肾功能衰竭常用的动物模型	(29)
第一节 肾脏次全部切除模型	(29)
第二节 阿霉素肾病模型	(31)
第三节 氨基核苷嘌呤霉素模型	(32)
第四节 自发性肾小球硬化模型	(32)
第五节 单侧输尿管结扎间质纤维化模型	(33)
第五章 慢性肾功能衰竭的水、电解质和酸碱平衡失调	(35)
第一节 水平衡失调	(36)
第二节 钠平衡失调	(38)
第三节 钾平衡失调	(40)
第四节 钙、磷平衡失调	(41)
第五节 慢性肾病时酸中毒	(42)
第六章 慢性肾功能衰竭营养素代谢紊乱	(48)
第一节 慢性肾功能衰竭蛋白质代谢紊乱	(48)
第二节 慢性肾功能衰竭碳水化合物代谢紊乱	(56)
第三节 慢性肾功能衰竭脂质代谢紊乱	(59)
第四节 慢性肾功能衰竭维生素代谢紊乱	(65)
第七章 慢性肾功能衰竭的临床表现、实验室检查和诊断	(74)
第一节 慢性肾功能衰竭的主要临床表现	(74)
第二节 慢性肾功能衰竭的实验室检查	(77)
第三节 慢性肾功能衰竭的诊断和鉴别诊断	(79)
第四节 关于终末期前肾 (Pre-ESRD) 患者肾功能的动态测定	(80)
第八章 尿毒症的心血管病变	(85)
第一节 尿毒症性心包炎	(85)

第二节	尿毒症性心病·····	(87)
第九章	慢性肾功能衰竭呼吸系统并发症·····	(92)
第一节	尿毒症肺·····	(92)
第二节	尿毒症肺钙化·····	(94)
第三节	尿毒症胸膜炎·····	(96)
第四节	慢性肾功能衰竭对呼吸功能的影响·····	(98)
第五节	慢性肾功能衰竭时的肺部感染·····	(99)
第六节	慢性肾功能衰竭与睡眠呼吸暂停综合征·····	(101)
第七节	透析时的肺部并发症·····	(102)
第八节	肾移植后的肺部并发症·····	(104)
第十章	慢性肾功能衰竭神经系统并发症·····	(106)
第一节	慢性肾功能衰竭的神经精神障碍·····	(106)
第二节	慢性肾功能衰竭治疗引起的神经精神障碍·····	(112)
第十一章	慢性肾功能衰竭的贫血·····	(115)
第一节	正常人红细胞的发育过程及 EPO 的作用 ·····	(115)
第二节	EPO 生成的调控·····	(117)
第三节	影响红细胞生成的各种因素·····	(118)
第四节	慢性肾衰贫血的临床表现与诊治·····	(118)
第十二章	慢性肾功能衰竭与内分泌系统并发症·····	(121)
第一节	慢性肾功能衰竭与代谢障碍·····	(121)
第二节	慢性肾功能衰竭与骨代谢障碍·····	(126)
第三节	慢性肾功能衰竭与高血压·····	(129)
第四节	肾衰与其他内分泌功能障碍·····	(135)
第十三章	慢性肾功能衰竭骨病·····	(142)
第一节	概述·····	(142)
第二节	发生率·····	(142)
第三节	骨组织学的变化及分型·····	(142)
第四节	慢性肾功能衰竭骨病的生理、生化变化及与骨病的关系·····	(144)
第五节	肾性骨病的诊断·····	(150)
第六节	透析淀粉样变骨病·····	(152)
第七节	肾性骨病的防治·····	(152)
第十四章	慢性肾功能衰竭消化系统并发症·····	(157)
第一节	上消化道出血与炎症·····	(157)
第二节	小肠、结肠和胰腺病变·····	(158)
第三节	腹腔积液、积血和腹膜炎·····	(158)
第十五章	慢性肾功能衰竭患者的高血压·····	(160)
第一节	高血压的发病机制·····	(160)
第二节	高血压的危害及其在肾脏病进展中的作用·····	(162)
第三节	高血压的治疗·····	(163)

第四节	高血压危象的诊断和处理	(164)
第五节	透析病人的高血压	(164)
第六节	肾移植后高血压	(166)
第十六章	慢性肾功能衰竭其他系统并发症	(172)
第一节	慢性肾功能衰竭的肌肉病变	(172)
第二节	慢性肾功能衰竭的皮肤病变	(176)
第三节	慢性肾功能衰竭的关节并发症	(181)
第十七章	慢性肾功能衰竭的非透析治疗	(189)
第一节	纠正酸中毒和水、电解质紊乱	(190)
第二节	慢性肾功能衰竭的营养治疗	(192)
第三节	其他非透析治疗措施	(204)
第四节	中西医结合治疗	(206)
第五节	口服吸附疗法和导泻疗法	(210)
第十八章	慢性肾功能衰竭患者的感染并发症	(213)
第一节	慢性肾功能衰竭患者易感染的原因	(213)
第二节	慢性肾功能衰竭患者常见的感染	(215)
第三节	慢性肾功能衰竭患者感染的用药	(219)
第十九章	血液透析	(222)
第一节	血液透析原理	(222)
第二节	影响透析效率的因素	(222)
第三节	透析指征	(223)
第四节	动静脉分流的建立	(224)
第五节	透析液的配置	(233)
第六节	肝素的应用	(236)
第七节	透析效果	(237)
第八节	透析的急性并发症	(238)
第九节	透析远期并发症	(241)
第二十章	血液滤过和血液透析滤过	(244)
第一节	血液滤过	(244)
第二节	血液透析滤过	(251)
第二十一章	腹膜透析疗法	(255)
第一节	腹膜透析的原理	(255)
第二节	腹膜透析的适应证与禁忌证	(257)
第三节	腹膜透析的设施	(258)
第四节	腹膜透析的方法	(262)
第五节	腹膜透析的充分性评价	(265)
第六节	腹膜透析的并发症	(266)
第二十二章	移植免疫学基础	(274)
第一节	移植物和移植类型	(274)

第二节	移植抗原及其与器官移植的关系	(275)
第三节	移植排斥反应类型	(278)
第四节	移植排斥反应发生机制	(279)
第五节	延长移植存活措施	(282)
第二十三章	肾移植术后的内科问题	(286)
第一节	肾移植术后免疫抑制剂的应用	(286)
第二节	肾移植术后水、电解质平衡及液体管理	(291)
第三节	原发性移植肾无功能	(292)
第四节	移植肾早期失功	(296)
第五节	移植肾晚期失功	(299)
第六节	肾移植后合并感染	(304)
第七节	肾移植术后心血管并发症	(307)
第八节	肾移植术后消化系统并发症	(308)
第九节	肾移植后恶性肿瘤	(309)
第十节	肾移植后红细胞增多症	(311)
第十一节	肾移植后代谢紊乱	(312)
第十二节	肾移植后妊娠	(313)
第二十四章	原发性肾小球疾病预后与慢性肾功能衰竭	(316)
第一节	微小病变型肾病	(316)
第二节	局灶、节段性肾小球硬化	(317)
第三节	系膜增生性肾小球肾炎	(318)
第四节	膜性肾病	(319)
第五节	毛细血管内增生性肾小球肾炎	(320)
第六节	系膜毛细血管性肾小球肾炎	(322)
第七节	新月体性肾小球肾炎	(323)
第八节	IgA 肾病	(325)
第二十五章	常见的继发性肾小球肾病与慢性肾功能衰竭	(330)
第一节	糖尿病肾病	(330)
第二节	系统性红斑狼疮性肾炎	(337)
第二十六章	肾小管 - 间质疾病与慢性肾功能衰竭	(342)
第一节	慢性肾盂肾炎引起的慢性肾功能衰竭	(344)
第二节	尿酸性肾病引起的慢性肾功能衰竭	(349)
第三节	慢性药物性小管 - 间质性肾病引起的慢性肾功能衰竭	(356)
第四节	其他间质性肾损害	(364)
第二十七章	慢性肾功能衰竭与妊娠	(372)
第一节	妊娠期的肾脏生理改变	(372)
第二节	慢性肾功能衰竭妇女与妊娠有关的病理生理改变	(373)
第三节	慢性肾脏疾病患者的妊娠问题	(375)
第四节	慢性肾功能衰竭合并妊娠的临床问题	(379)

第二十八章	小儿慢性肾功能衰竭	(385)
第一节	小儿慢性肾功能衰竭.....	(385)
第二节	小儿终末期肾病及透析治疗.....	(390)
第三节	肾移植.....	(392)
第二十九章	老年慢性肾功能衰竭	(395)
第一节	发病率.....	(395)
第二节	病因.....	(395)
第三节	老年肾脏的特点.....	(397)
第四节	老年慢性肾功能衰竭的临床特点.....	(399)
第五节	老年慢性肾功能衰竭的治疗.....	(400)
第三十章	慢性肾功能衰竭与 MIA 综合征	(406)
第一节	慢性肾功能衰竭与营养不良.....	(406)
第二节	慢性肾功能衰竭与炎症.....	(407)
第三节	慢性肾功能衰竭与动脉粥样硬化.....	(409)
第四节	治疗.....	(410)
第三十一章	肾功能衰竭的用药原则与方法	(412)
第一节	药代动力学的基本概念.....	(412)
第二节	药效动力学的基本概念.....	(412)
第三节	肾功能衰竭对药代动力学的影响.....	(413)
第四节	肾功能衰竭对药效动力学的影响.....	(415)
第五节	肾功能衰竭的用药原则与给药方法.....	(415)
第六节	肾功能衰竭时常用药物用药剂量及间隔的调整.....	(418)
第三十二章	缺血性肾病	(423)
第一节	缺血性肾病的病因.....	(423)
第二节	临床表现和诊断.....	(424)
第三节	治疗.....	(425)
第三十三章	马兜铃酸肾病	(427)

第一章 慢性肾功能衰竭概论

第一节 概 述

慢性肾功能衰竭，除少数是由于急性肾功能衰竭治疗未愈转变成慢性者外，绝大多数是由各种慢性肾脏病，包括原发性和继发性肾脏病引起。肾脏病患者无论病因如何，如肾功能出现慢性受损，一般是不可逆的，总的趋势是进行性加重，肾小球滤过率逐渐下降，至肾功能全部丧失为止。但不同病因，以及有无并发症，特别是中、早期患者，其肾功能降低速度可有明显不同，有些可呈较长时间的稳定，有些可呈一段时间的好转，有些如狼疮性肾炎经积极治疗，其肾功能受损情况可逆转。

如上所述，肾功能受损一般被认为不可逆。20年前，Mitch等提出慢性肾功能减退有进行性加重现象，可以用血肌酐浓度倒数($1/\text{Scr}$)与时间的负相关来表示，随时间的后移，该值随之呈线形相关性下降。20年来，对该一机制进行了多方面研究，该病的防治取得了很大进展。近年来，对该不可逆的观点又有新的突破，首先是在糖尿病肾病，如偶见将糖尿病肾病的肾脏移植给无糖尿病的患者，发现其系膜增生可以逆转，糖尿病肾病患者经胰腺移植后，肾病也有好转（在基质增生尚未达到真正的硬化水平前），以及近年来ACEI类药物在延缓肾功能恶化方面取得的成就，和实验室分子水平的研究，对防止纤维化的探讨和措施已出现不少苗头，因此，对肾功能受损特别是早期不可逆转的观点有新的挑战。

尿毒症的命名始于1847年，是慢性肾功能衰竭晚期表现的一组综合征。“终末期肾”最初是根据病理的表现提出的名词，现在，这一名词也常用于临床。历史上，慢性肾功能不全、慢性肾功能衰竭和尿毒症常被混淆应用，有作者对1966~1999年的有关文献进行检索，发现很混乱，不利于临床和研究工作，因此，建议应有规范性统一。近年来，根据肾功能的受损程度进行分期的观点，将慢性肾功能不全这一名词用来指肾功能受损的早期，如肾功能不全代偿或失代偿，而尿毒症则指慢性肾功能衰竭的晚期。慢性肾功能衰竭则是该组临床综合征的总称。由于上述不同的病程阶段在诊治各有其特点，如早、中期可根据病情，予以病因治疗和综合治疗，防止进行性恶化，尿毒症则主要依靠透析和肾移植治疗。临床上如果将上述分期混淆，则防治措施常针对性不强，甚至错误，对病人十分不利。

第二节 病因与发病率

一、病因

根据1980年以前的材料和观点，慢性肾功能衰竭常见病因依次为慢性肾小球肾炎、间质性肾炎、高血压、糖尿病、梗阻性肾病；其次为多囊肾、先天性肾病、系统性红斑狼疮、镰状细胞贫血；少见者为急性肾功能衰竭未能缓解，还有多发性骨髓瘤、淀粉样变、痛风、结核、结节性多动脉炎、韦格肉芽肿、肾钙化等。但不同年代，不同地区，病因的分布有明

显不同。例如, 1975 年, 在澳大利亚, Stewart 等统计, 止痛剂肾病引起慢性肾功能衰竭的比例, 与慢性肾小球肾炎几乎相等, 而其他国家, 则较少见, 说明地区、生活条件、习惯以及多种环境因素对病因的分布有影响。近年来, 一些发达国家的统计和分析, 更反映了这一点。例如, 美国目前慢性肾功能衰竭的病因, 占首位者已经不是慢性肾小球肾炎而是糖尿病, 其发病率达 31.4%, 其次为高血压, 占 24.5%, 而慢性肾小球肾炎只占 18.2%, 多囊肾则占 4.9%, 其他占 21%。我国尚无大范围的调查分析, 但糖尿病肾病、老年肾功能衰竭的发病率已逐渐增高。此外, 滥用药物, 特别是中药马兜铃引起的肾功能衰竭已很常见, 值得高度重视。

急性感染后肾小球肾炎, 绝大多数预后良好, 但个别患者, 链球菌感染后肾小球肾炎, 经过长时间无症状阶段, 最后出现肾功能减退和肾功能衰竭, 但目前对此尚无定论。

二、发病率

确切发病率尚无一致的材料。发达国家从透析病人的登记分析, 认为年发病率为 60 ~ 200/百万人。在发展中国家, 则报告不一, 如哥斯达黎加 (Costa Rica), 仅 30/百万人, 而多米尼加则为 250/百万人。报告结果的不同, 部分原因可能与当地条件、习惯、种族不同有关。例如, 在印度, 一般肾脏病病人, 经专科医师首次明确诊断, 往往在血清肌酐已达 6mg/dl 左右。按一般估计, 发展中国家, 每年的发病率大约在 100 ~ 200/百万人左右。据美国 1998 年材料, 该国当时大约有 260 000 以上的终末期肾病的病人在治疗中, 其中大约 214 000 例在接受透析治疗。终末期前期患者估计为 1 600 000 例 (Gregorio)。而且, 病人数每年以 6% ~ 7% 的速度递增。从 1982 ~ 1991 年, 终末期肾病的发病率几乎增加了一倍, 从每百万人口 100 增到 198, 到 20 世纪末, 美国终末期肾病患者将达 300 000。从经济观点来看, 该国 1996 年用于该病的治疗费用已超出 145.5 亿美元。年死亡率大约为 24%。我国 CRF 的发病率尚无确切统计, 据估计为 1 ~ 3/万左右。

第三节 慢性肾脏病肾功能损害的分期

慢性肾脏病的肾功能受损病情复杂, 不同的病程和阶段, 有不同的临床表现, 临床上, 须根据病情程度, 进行不同的治疗, 因此, 诊断分期很重要。

根据 1992 年中华肾脏病学会全国肾小球疾病座谈会的意见, 参考国外有关文献, 制定的慢性肾脏病的肾功能损害分期, 为:

第一期, 肾功能不全代偿期: 内生肌酐清除率为 80 ~ 50ml/min, 血清肌酐为 1.6 ~ 2.0mg/dl (141.44 ~ 177.8 μ mol/L)。临床常无症状。

第二期, 肾功能不全失代偿期: 肌酐清除率为 49 ~ 20ml/min, 血清肌酐为 2.1 ~ 5.0mg/dl (185.64 ~ 422 μ mol/L)。常出现乏力、食欲减退或轻度胃部不适, 有时出现贫血等。

第三期, 肾功能衰竭期: 肌酐清除率为 19 ~ 10ml/min, 血清肌酐为 5.1 ~ 7.9mg/dl (450 ~ 698.36 μ mol/L)。症状明显, 乏力、消化道症状尤为突出, 贫血严重, 出现代谢性酸中毒, 水、电解质紊乱、低血钙、高血磷等。

第四期, 尿毒症期: 肌酐清除率 < 10ml/min, 血肌酐 > 8mg/dl (707.2 μ mol/dl), 临床出现尿毒症症状。

由于营养等问题和及时进行透析治疗的重要性, 现在对上述分期有新的提法, 即将酸中

毒、营养、贫血程度等均综合考虑在内，如：根据美国有关肾脏病的研究中心意见，将其分期为；

第一期：临床无症状，可以有高血压，尿微量或中等量蛋白，GFR 正常或略下降。

第二期：Ⅱ a: Scr > 2.5mg/dl; Ccr < 25ml/min; 代谢性酸中毒 ($\text{CO}_2 < 24\text{mmol/L}$); 贫血程度; Hct 为 35% 左右。Ⅱ b: Scr > 3.0mg/dl; Ccr < 20ml/min。

第三期: Ccr < 17ml/min; 血浆白蛋白水平常开始下降; 代谢性酸中毒, 贫血, 高 PTH 血症。

第四期: 终末肾。

近 10 年来, 发现透析前治疗对病人预后有很大影响, 因而有终末期前 (Pre - ESRD) 的提法, 目的在于强调该病早期防治的重要性, 但终末期前的界限, 尚未明确, 有人建议女性血肌酐 > 1.5mg/dl, 男性 > 2.0mg/dl 时, 即已进入终末期前。由于血肌酐水平与种族、年龄、性别不同均有关, 受身体肌肉因素影响更大, 特别是老年体瘦患者, 内生肌酐减少, 往往造成血肌酐低于应有水平, 易产生错误估计。反之, 晚期尿毒症病人, 由于小管能分泌一部分肌酐, 导致肌酐清除率有偏高的情况。临床上, 应用一两项实验室指标来分期或判断病情程度, 须十分谨慎。

肾功能的判断, 应以菊糖、马尿酸或用放射性核素标记法测定的肾小球滤过率为准, 但由于多种原因, 临床上难重复, 以及费用高, 不易被病人接受, 限制了这些方法的应用, 因此, 目前临床上, 仍须用内生肌酐清除率方法。血肌酐水平, 可作为病情稳定患者动态观察的简便方法。

血尿素氮的水平, 受影响的因素更多, 如脱水、发热、蛋白入量过多, 以及促使体内蛋白分解加速的因素, 都可使其增高。而低蛋白饮食, 可使其水平下降。因此, 尿素氮水平不能作为评估慢性肾功能损害水平的可靠依据。但当病人处于稳定状态时, 血尿素氮水平反映肾功能水平外, 还间接反映了体内蛋白摄入情况, 其水平与血肌酐水平的比值 (BUN/Scr), 一般在 10 (均以 mg/dl 计算) 左右, 此数值的高低程度, 可以大致反映病人蛋白摄入量是否过多或限制过严。而且通过血、尿素氮的水平, 经过动态的计算和观察, 可以了解蛋白摄入量的具体近似数值。

慢性肾功能衰竭有时可以因为某种附加的原因导致肾功能急剧恶化, 所谓 CRF 基础上发生的急性肾功能衰竭 (ARF on CRF), 临床上, 须及时加以鉴别和处理, 因为急性肾功能衰竭的产生, 常有可逆因素, 及时治疗, 病人往往能转危为安。

第四节 慢性肾功能衰竭的病理表现

慢性肾功能衰竭是多种疾病所引起, 其早、中期的病理改变和病损程度取决于原发病。终末期肾表现为肾脏明显缩小, 但当肾功能因某些因素而促使其急剧恶化时, 肾脏可以无相应的缩小。还有, 部分病人, 由于肾脏明显纤维化, 则肾脏缩小的程度也可以不明显。开始透析的病人, 前 3 年, 肾脏进行性缩小, 少数病人, 在此之后, 肾脏反有所增大, 主要原因, 是由于囊肿的形成。

组织学上, 肾脏实质改变, 包括各种成分, 如肾小球的硬化, 肾小管的萎缩和消失, 小管上皮细胞可出现肥大, 小管扩张, 有时还可形成囊样改变。小管间质的损害程度, 往往对

肾功能的下降和进行恶化的速度有决定性作用。肾脏动脉的内膜增厚,透析病人其动脉内膜增厚程度与透析时间长短呈线性正相关。但成年人多囊肾的透析患者则无此现象,其机制不明。可见钙的沉积,钙化还见于包曼囊、小管基底膜和萎缩的小管上皮。动脉内膜可见增厚。

透析病人,肾脏可出现多囊样改变,这种改变的发生率取决于透析时间的长短,有材料证明,透析3年以上者,其发生率为79%,而透析不满3年者,则为43%。囊肿形成的最短时间为透析后9个月,形成原因,是由于小管纤维化和草酸盐结晶阻塞,囊内的液体为清液,少数为血性。

第五节 慢性肾功能衰竭的病程和预后

20世纪70年代以前人类对该病多持悲观态度,认为一旦肾功能减退,每年均以一定速度恶化。70年代以后,由于认识的深入,一些看法有改变,如肾功能虽然一旦受损,不可能逆转,但治疗合理,则能延缓其恶化速度。同时由于一些治疗方法的进步,如促红细胞生成素的研制成功、营养治疗的合理应用以及早期ACEI类药物的应用等使该病合并症明显减轻,无疑延长了患者生命和保持了生活质量。此外,不同的病因的预后也不同,这与70年代看法有区别,如小管间质性肾炎导致的肾衰竭,其病情往往比较稳定,病程一般也比肾小球肾炎长。而老年人肾功能减退,其病因、病程和预后又往往与成年人不同。

(毕增祺)

参 考 文 献

1. Chi-yuan Hsu, et al. Chronic renal confusion: Insufficiency, Failure, Dysfunction, or Disease. Am J Kidney Disease, 2000, 36:415~418.
2. Epstein M. Calcium antagonists and the progression of chronic renal failure. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1998, 7:171~176.
3. Obrador G T, Arota P, Kausz A T, et al. Pre-End-Stage renal disease care in the United States: A state of disrepair. J Am Soc Nephro, 1998, 19:s44~s54.
4. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. 中华内科杂志, 1993, 32(2):131.
5. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis, 1998, 32(6):992~9.
6. Burkart J M, et al. Strategies for influence outcomes in PRE-ESRD and ESRD patients. J Am Soc Nephro, 1998, 19:s2~s3.
7. The Nephron Information Center (<http://nephron.com>), 2002.

第二章 慢性肾功能衰竭的形成和进行性恶化的机制

第一节 概 述

众所周知，各种病因引起肾脏组织慢性损伤后，常进行性恶化以致发展为终末期。有些患者慢性肾功能衰竭甚至可发生在原有病变已经缓解或病变停止活动多年以后。病因中，有免疫性或非免疫性。免疫性病因，包括各种原发性肾小球肾炎、继发性肾小球肾炎、小管间质性肾炎等；非免疫性病因，包括各种原因的肾损伤以及次全部肾切除，梗阻性肾病等。这些肾功能损伤后发生恶化的机制，不完全相同。原发病的起始，属于病程的前一阶段，由于病因的不同，以及治疗是否及时和病损程度不同，并非所有的肾脏病都呈进行性恶化以致慢性肾功能衰竭，如感染后肾小球肾炎，部分慢性肾小球肾炎，以及治疗及时的新月体肾炎，还有一些治疗及时的继发性肾炎如系统性红斑狼疮，肾功能可望康复。但大多数慢性肾脏病，一旦肾小球滤过率下降，其共同的特点是以不同速度地进行性恶化。据研究，一般患者的肾小球滤过率（GFR），大约每年平均下降 3ml/min 左右。当下降至正常的25%左右时则往往恶化加速，最后出现全部肾小球废弃，形成无功能肾，即所谓“肾死亡”。

20世纪70年代以前，人类还未认识到该进行性恶化的特点，对于慢性肾功能衰竭，特别是对早、中期的病人，在防治对策上，基本上是一般化，往往仅予以消极、保守的对症治疗。70年代中期以后，人类对慢性肾功能进行性恶化有了新认识，对其恶化速度和损伤肾存活时间长短，以及多种影响因素均进行了大量的研究，并提出了相关的一些学说，改变了过去的观点，提出了早、中期的防治的重要性。同时，对于终末期肾，在替代治疗上，包括血液净化、肾移植等技术方面的快速发展，该病已摆脱了过去所谓的“不治之症”。近年来，认识到早、中期防治该病的重要性，我国学者结合我国中医的特点，强调早期非透析治疗，近年来国外提出“肾脏防护”的观点（renoprotection），强调针对该病的多种问题进行综合治疗的重要性，而且发现透析前的治疗措施的是否合理，包括生活质量、营养情况都直接影响病人以后透析和肾移植的预后。

临床上，对慢性肾功能衰竭，需进行性具体的细致分析，如病情处在何阶段，恶化速度与病因、性别、年龄、种族的关系，以及患者有无并发症而加重恶化的因素等。一般而言，慢性肾功能衰竭恶化速度女性较男性略慢，糖尿病肾病恶化较快，慢性肾小球肾炎次之，小管间质性肾炎往往较慢性肾小球肾炎恶化速度慢，老年肾小动脉硬化的恶化速度也较青年慢性肾炎患者为慢。

肾功能进行性恶化的机制，是近年来广泛关心和研究的问题。因为只有了解其进行性恶化机制，才可能采取某种有效措施，早期阻断其恶性循环，达到防治的目的。

第二节 慢性肾功能进行性恶化形成的机制

一、残存肾单位的代偿性改变

(一) 血液动力学因素

20 世纪 40 年代, 人们发现, 鼠切除一侧肾后, 另一侧肾功能迅速进行代偿, GFR 可达原有两肾时的 70% ~ 85%。人类健康供肾移植者, 在一侧肾切除, 一周后, 另一侧健康肾的肾功能可升高达原有两肾时的 65% ~ 70%。80 年代, 经 Brenner 等研究, 动物行次全部肾切除后, 其残存肾单位出现代偿性改变, 表现为肾小球内毛细血管内压力和血浆流量增高, 单个肾小球滤过率 (SNGFR) 升高, 形成高滤过。高滤过是一种代偿作用, 但高滤过的持续存在, 可以引起一系列继发的肾脏病理生理和组织学改变。

按 Laplace 定律原理, 肾小球毛细血管内净水压的升高, 则毛细血管壁的张力增加, 导致血管壁伸展和引起有关的细胞受损。如: 内皮细胞可以与肾小球基底膜 (GBM) 分离, 导致 GBM 裸露, 使血小板可以在该处凝聚, 纤维蛋白在受损部位沉积, 形成毛细血管内微血栓, 甚至导致微血管瘤的形成。

系膜细胞在肾小球功能方面, 起多种重要调节作用, 包括基质的形成, GFR 的调节, 大分子物质的转运以及一些激素的产生和激素的作用部位, 由于系膜细胞所处的位置肾小球毛细血管腔和内皮细胞的关系密切, 有实验证明, 毛细血管内压力升高, 管壁的伸展和舒张, 可以直接影响系膜细胞的形态的改变和增生, 使胶原的形成和一些血管活性物质如前列腺素的产生。

(二) 非血流动力学因素

部分肾单位丧失后, 除剩余肾小球出现血流动力学代偿性改变和肾小球代偿性增大外, 肾小管也出现代偿性变化。在独肾动物, 近端肾小管外径增加 15%, 长度增加 35%, 亨氏袢升支也出现肥大, 这些代偿性改变出现很早, 肥大性改变 (RNA 合成增加) 在术后几小时即可出现。细胞有丝分裂, 细胞增生在 24 小时后即发生, 代偿性功能改变发生在后, 包括管腔细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 转运增加, 钠进入近端小管细胞增加, 并导致 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换改变。至于这些改变, 其启动、调节作用了解尚少。调节因子可能包括肾脏自分泌激素和生长因子等。在慢性肾功能衰竭时, 胰岛素和皮质醇水平都升高, 而且都刺激小管细胞肥大。肾内前列腺素 E, 生长因子对肾小管生长都有作用, 胰岛素生长因子和表皮生长因子在这方面的作用也都在研究中。

肾小球硬化: 健存肾单位中一部分硬化后, 其余肾单位 SNGFR 进一步升高, 促使新的一批肾小球硬化, 形成恶性循环, 致使肾小球硬化不断增加, 临床上 GFR 不断下降, 症状不断恶化, 以致肾功能全部丧失。肾小球毛细血管压力增加, 导致肾小球硬化的详细机制仍不甚了解。据实验研究, 肾小球系膜细胞培养于不同的机械性张力作用下, 系膜细胞合成 I 型、II 型、IV 型胶原增加, 层粘连蛋白和纤粘连蛋白也增加, 其增加程度与张力振幅大小平行, 说明肾小球内毛细血管压力增加, 可以直接导致系膜细胞基质的改变, 促使肾小球硬化。

但是, 并非所有类型肾脏病变, 都出现肾小球毛细管内压力升高和肾脏代偿性肥大。根据实验研究, 大体上, 存在两种情况: ①肾脏次全部切除、实验性糖尿病、嘌呤霉素 (pu-

romycin) 可以引起肾小球毛细血管内压力升高; ②免疫复合物性肾炎、老龄化肾功能减退、阿霉素 (adriamycin) 引起的肾病, 则不出现上述现象。人类的肾小球肾炎, 为弥漫性损伤, 与动物次全部肾切除, 其剩余的正常肾小球发生代偿性改变者不尽相同。例如, 新月体肾炎, 如果大多数的肾小球都有活动性破坏, 则患者迅速呈进行性肾功能衰竭, 但有一些肾炎, 如感染后肾小球肾炎, 如只有 10% 的肾小球有严重损害, 在无附加因素情况下, 则肾功能可以完全康复。如已发生肾功能不全, 则肾功能按血清肌酐倒数与时间之比值呈线型下降。此外, 人类曾特别关心健康人供肾移植以及单侧健存肾的长期预后问题, 1995 年, 曾有报告, 用 Meta-analysis 方法, 分析 3 124 例供肾者和 1 703 例对照, 发现供肾者并未发生进行性肾功能下降。因此, 在人类, 影响预后的因素有病因、病损程度、受损肾小球数目, 以及饮食和多种因素。肾小球过度滤过学说, 不能完全包括和解释临床上所有肾功能进行性恶化现象。

肾小球过度滤过学说的贡献在于部分阐明了肾脏损伤后, 其功能性的改变可以导致肾脏渐进行性恶化, 对肾功能衰竭早期防治有指导意义, 对 20 世纪 70 年代以后慢性肾功能衰竭的防治起了推动作用, 如为低蛋白饮食、合理控制肾小球内的血压, 以及应用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 降低蛋白尿等措施提供了重要的理论根据。

二、高血压与肾功能进行性恶化

高血压与慢性肾功能衰竭进行性恶化, 有密切关系。但原发性高血压, 本身不一定引起肾功能衰竭, Kincaid-Smiith 曾观察 131 例原发性高血压和尸检结果, 未发现肾功能损害和明显的肾萎缩。实验性研究, 原发性高血压动物, 进行微穿刺, 如肾小球内压力 (Pgc) 无升高, SNGFR 正常, 肾小球不出现硬化, 即肾小球本身无功能损害时, 小球内压力调节系统正常, 高血压的压力不能传入肾小球内, 肾小球得以保全无损。

因此, 高血压与肾脏的关系有几种情况, 即:

1. 高血压, 但 Pgc 正常, 不引起肾小球进行性硬化。

2. 高血压, 肾小球入球动脉不能通过增加阻力来阻止压力传入肾小球时, 则球内压力随之升高, 肾小球逐渐硬化。实验证明, 原发性高血压动物, 肾次全部切除后, 剩余肾小球出现代偿性增大, 此时肾小球入球动脉血管阻力降低, 高血压的压力可以传入肾小球, 促使肾小球硬化。

3. 反之, 即使无系统性高血压, 但肾小球内压力升高, 同样可以引起肾小球硬化。如糖尿病肾病, 虽无高血压, 但肾脏血流量、肾小球内压力升高者, 最后仍导致肾小球硬化。

因此, 肾功能一旦受损, 则高血压的程度对肾功能的关系, 至为密切。据近年来美国临床研究, 肾功能受损者, 高血压水平与 GFR 水平呈负相关, 而且人种不同, 也有区别。当平均动脉压 (MAP) > 98 mmHg (13Kpa) 时, 黑人的 GFR 下降比白人更快。

高血压引起肾脏组织病变的机制可能还包括张力引起的组织纤维化和细胞间的粘附分子作用, 后者导致淋巴细胞和巨噬细胞的浸润。当高血压重叠在固有的肾脏病上时, 则肾小动脉硬化更加重肾功能进行性损害。

三、蛋白尿与肾功能进行性恶化

(一) 肾小球损害与功能恶化

肾小球疾病肾功能恶化速度与蛋白尿的严重程度明显相关, 其中包括免疫性和非免疫性的肾脏损害。有报告, 观察 300 例系膜增生性肾小球肾炎, 蛋白尿多于 1g/d 者, 则肾脏进行