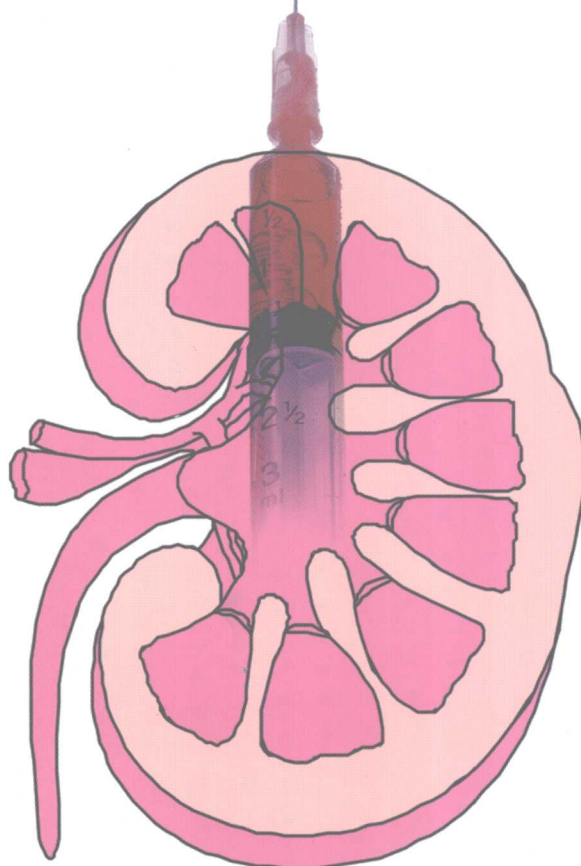
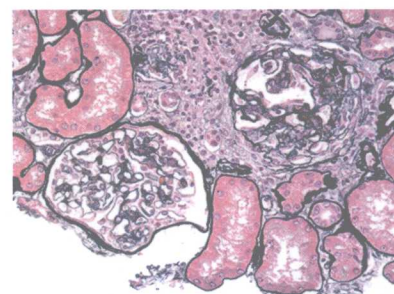
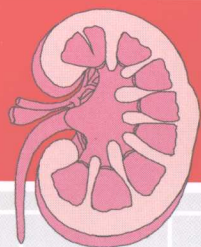


肾穿刺活检 病理诊断 彩色图谱

余英豪 郑智勇 主编
Color Atlas of Renal
Biopsy Pathology

福建科学技术出版社
FUJIAN SCIENCE & TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE





肾穿刺活检 病理诊断 彩色图谱

余英豪 郑智勇 主编

Color Atlas of Renal
Biopsy Pathology

编委名单

主 编	余英豪	郑智勇		
副 主 编	曲利娟			
编 委	姚丽青	宋屿娜	陈 建	庄永泽
	谢福安	齐长海	季天海	
光镜及免疫组化制片	曾 玲	李 敏		
电 镜 制 片	刘庆宏			
其他参编人员	(按拼音字母排序)			
	卜宪敏	陈 娟	丁 鑫	范双翼
	冯昌银	郭文焕	黄榕芳	李 峰
	林建松	刘庆宏	卢 萍	王 晨
	武一曼	谢飞来	杨 直	曾德华

图书在版编目 (CIP) 数据

肾穿刺活检病理诊断彩色图谱/余英豪, 郑智勇主编.
福州: 福建科学技术出版社, 2008.12
ISBN 978-7-5335-3290-1

I. 肾… II. ①余…②郑… III. ①肾—穿刺术—病理—
诊断—图谱②肾—活体组织检查—病理—诊断—图谱
IV. R692—64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 180994 号

书 名	肾穿刺活检病理诊断彩色图谱
主 编	余英豪 郑智勇
出版发行	福建科学技术出版社 (福州市东水路 76 号, 邮编 350001)
网 址	www.fjstp.com
经 销	各地新华书店
制 版	福建彩色印刷有限公司
印 刷	福建彩色印刷有限公司
开 本	889 毫米×1194 毫米 1/16
印 张	19.5
插 页	4
字 数	483 千字
版 次	2008 年 12 月第 1 版
印 次	2008 年 12 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5335-3290-1
定 价	218.00 元

书中如有印装质量问题, 可直接向本社调换

前 言

随着我国肾脏疾病的诊断水平从以临床诊断为主进入到以病理分型为主，迫切要求国内肾活检病理诊断水平的进一步提高。目前国内已有数百家医院开展了肾穿刺活检工作，为肾脏疾病的诊断、治疗提供了可靠的依据。随着肾穿刺活检资料的不断累积及各种检查设备、手段等的不断完善，极大地丰富了临床病理医师的肾脏疾病知识，提高了肾脏疾病的诊治水平，也使肾脏疾病的病因、发病机制、病理组织分型、病理演变过程以及临床与病理联系等方面的研究更加深入。目前，肾穿刺活检已成为肾脏疾病诊断治疗中必不可少的重要辅助检查项目。

由于肾活检病理检查强调光镜、免疫病理和电子显微镜的综合应用，在诊断中涉及一系列的技术步骤及过程，正是这种特殊性与复杂性，与其他病理检查项目比较，肾穿刺活检病理检查及诊断滞后于临床已成为不争的事实，对我国肾脏病学科的发展起到了一定的制约作用。

南京军区福州总医院病理科从 1987 年起开展肾穿刺活检病理检查业务，随后发明了肾穿刺活检光镜及电镜病理标本邮寄盒，并获得了国家实用新型专利。1993 年起在国内推广肾穿刺活检光镜及电镜病理标本远程邮寄病理检验，业务范围涉及国内 20 多个省份 200 多家医院，有力地推动了这些医院肾穿刺活检病理检查工作的开展。至 2008 年上半年，科室累积肾穿刺病理标本检查例数逾 3 万例，现每年肾穿刺活检病理检查数近 5000 例，积累了丰富的病理资料和诊断经验。为开展肾穿刺活检远程邮寄病理标本检验工作，我们将免疫组化方法引入肾穿刺活检病理检查，替代免疫荧光检查，为进一步在国内更大范围内推广肾穿病理检查探索了一条新路。

本书内容从国内实际情况出发，不求全，但求实用。本书有两大主要特色，一是精选肾穿刺活检标本光镜、免疫病理及电镜照片 700 幅，均为科室 20 多年来工作的积累；二是免疫病理照片全部采自免疫组化染色片，并与其他染色片图像对照，使读者更容易理解光镜病理与免疫病理之间的关系。本书对拟开展或已开展肾穿刺活检病理检查的单位，尤其是那些希望把免疫组化染色用于肾穿病理检查的单位，将起到很好的借鉴作用。

限于作者水平，本书难免有不尽完善之处，祈盼读者不吝指正。

余英豪 郑智勇

2008 年 11 月

目 录

第一章 肾脏解剖学和组织学 /001 第一节 肾脏的解剖 /001 第二节 肾脏的组织结构 /002 一、肾单位 /002 二、球旁复合体 /008 三、肾间质 /009 四、肾盏、肾盂 /009 五、肾的血管、淋巴管和神经 /009	第二节 肾小球疾病临床与病理的关系 /048
第二章 肾脏疾病的基本病变 /011 第一节 肾小球基本病变 /011 一、肾小球体积变化 /011 二、肾小球成分变化 /011 三、肾小球系膜性状改变 /018 四、肾小球基膜病变 /022 五、肾小球脏层上皮细胞病变 /030 六、肾小球血管襻病变 /032 七、肾小囊病变 /033 八、肾球旁器病变 /034 第二节 肾小管-间质的基本病变 /035 一、肾小管常见的基本病变 /035 二、管型 /041 三、肾间质常见的基本病变 /042 第三节 肾血管常见基本病变 /044 一、玻璃样变性 /044 二、血管内膜病变 /044 三、中膜增厚 /044 四、纤维素样坏死 /044 五、血栓形成 /044	第四章 肾穿刺活检技术 /057 一、适应证 /057 二、禁忌证 /057 三、肾穿刺活检方法 /058
第三章 肾小球疾病病理学分类及其应用 /047 第一节 肾小球疾病分类 (WHO1995 年) /047	第五章 肾活检病理标本制作技术 /063 第一节 肾活检组织光镜标本制片技术 /063 一、组织蜡块切片制作 /063 二、常规染色 /063 第二节 肾活检组织免疫组化染色技术 /066 一、步骤 /066 二、主要自备试剂配制 /066 三、注意事项 /067 四、染色结果 /070 五、皮肤组织免疫组化染色 /070 六、肾穿组织双标免疫组化染色 /070 第三节 肾活检组织电镜制片技术 /071 一、组织固定 /071 二、组织包埋 /071 三、组织切片 /071 四、切片染色 /071 五、主要试剂配置 /071
	第六章 肾活检免疫病理 /073 第一节 肾活检病理诊断中常用的免疫组化标记物 /073 一、免疫球蛋白类 /073 二、补体类 /073 三、其他蛋白类 /074 第二节 肾活检免疫组化的观察与评价 /074 一、肾小球内免疫沉积物的分布形式 /074

- 二、肾小球内免疫沉积物的分布类型 /074
- 三、免疫复合物沉积特性及其临床意义 /074
- 四、肾脏免疫复合物沉积与常见肾病的对应关系 /078

第七章 肾穿刺活检病理检查的规范化 /081

- 一、我国肾穿刺活检病理检查的现状与规范化的必要性 /081
- 二、肾穿刺活检病理检查方法的规范化 /081
- 三、肾穿刺活检病理诊断报告的规范化 /082
- 四、密切临床和病理科室间的协作 /082

第八章 原发性肾小球疾病 /089

第一节 微小病变性肾小球病 /089

- 一、临床特征 /089
- 二、光镜特点 /089
- 三、免疫组化特点 /091
- 四、电镜特点 /091
- 五、鉴别诊断 /093

附：肾小球轻微病变 /093

第二节 局灶节段性肾小球硬化症 /095

- 一、临床特征 /095
- 二、光镜特点 /095
- 三、免疫组化特点 /100
- 四、电镜特点 /100
- 五、鉴别诊断 /100

第三节 膜性肾病 /104

- 一、临床特征 /104
- 二、光镜特点 /104
- 三、免疫组化特点 /105
- 四、电镜特点 /106
- 五、鉴别诊断 /109

第四节 系膜增生性肾小球肾炎 /109

- 一、临床特征 /109
- 二、光镜特点 /110
- 三、免疫组化特点 /111
- 四、电镜特点 /111
- 五、鉴别诊断 /111

第五节 毛细血管内增生性肾小球肾炎 /114

- 一、临床特征 /114
- 二、光镜特点 /114
- 三、免疫组化特点 /115

四、电镜特点 /116

五、鉴别诊断 /118

第六节 膜增生性肾小球肾炎 /119

- 一、临床特征 /119
- 二、光镜特点 /119
- 三、免疫组化特点 /120
- 四、电镜特点 /121
- 五、鉴别诊断 /121

第七节 新月体性肾小球肾炎 /123

- 一、临床特征 /123
- 二、光镜特点 /123
- 三、免疫组化特点 /124
- 四、电镜特点 /126
- 五、鉴别诊断 /127

第八节 硬化性肾小球肾炎 /127

- 一、临床特征 /128
- 二、光镜特点 /128
- 三、免疫组化特点 /128
- 四、电镜特点 /128
- 五、鉴别诊断 /128

第九节 IgM 肾病 /130

- 一、临床特征 /130
- 二、光镜特点 /130
- 三、免疫组化特点 /130
- 四、电镜特点 /130
- 五、鉴别诊断 /130

第九章 继发性肾小球疾病 /133

第一节 狼疮性肾炎 /133

- 一、临床特征 /133
- 二、光镜特点 /133
- 三、免疫组化特点 /134
- 四、电镜特点 /134
- 五、狼疮性肾炎的活动性和慢性病变的半定量诊断 /143
- 六、鉴别诊断 /144

第二节 IgA 肾病 /145

- 一、临床特征 /145
- 二、光镜特点 /145
- 三、免疫组化特点 /151
- 四、电镜特点 /153
- 五、鉴别诊断 /153

第三节 过敏性紫癜性肾炎 /158

- 一、临床特征 /158
- 二、光镜特点 /159
- 三、免疫组化特点 /161
- 四、电镜特点 /161
- 五、鉴别诊断 /162

第四节 抗肾小球基底膜疾病 /164

- 一、临床特征 /164
- 二、光镜特点 /164
- 三、免疫组化特点 /164
- 四、电镜特点 /165
- 五、鉴别诊断 /165

第五节 乙型肝炎病毒相关性肾炎 /166

- 一、临床特征 /166
- 二、病理特点 /166
- 三、免疫组化特点 /171
- 四、电镜特点 /171
- 五、诊断标准 /175
- 六、鉴别诊断 /175

第十章 血管疾病时的肾脏病变 /177

第一节 结节性动脉周围炎 /177

- 一、临床特征 /177
- 二、光镜特点 /177
- 三、免疫组化特点 /177
- 四、电镜特点 /177
- 五、鉴别诊断 /177

第二节 Wegener 肉芽肿 /178

- 一、临床特征 /178
- 二、光镜特点 /178
- 三、免疫组化特点 /178
- 四、电镜特点 /178
- 五、鉴别诊断 /179

第三节 血栓性微血管病 /179

- 一、临床特征 /179
- 二、光镜特点 /179
- 三、免疫组化特点 /180
- 四、电镜特点 /180
- 五、鉴别诊断 /180

第四节 良性肾硬化与恶性肾硬化 /182

- 一、临床特征 /182
- 二、光镜特点 /182

三、免疫组化特点 /182

- 四、电镜特点 /182
- 五、鉴别诊断 /183

第五节 系统性硬化症 /185

- 一、临床特征 /185
- 二、光镜特点 /185
- 三、免疫组化特点 /186
- 四、鉴别诊断 /186

第十一章 代谢疾病时的肾脏病变 /187

第一节 糖尿病肾病 /187

- 一、临床特征 /187
- 二、病理特点 /187
- 三、免疫组化特点 /188
- 四、电镜特点 /189
- 五、鉴别诊断 /190

第二节 致密物沉积病 /192

- 一、临床特征 /192
- 二、光镜特点 /192
- 三、免疫组化特点 /194
- 四、电镜特点 /195
- 五、鉴别诊断 /195

第三节 淀粉样变性肾病 /200

- 一、发病机制 /200
- 二、临床特征 /201
- 三、光镜特点 /201
- 四、免疫组化特点 /201
- 五、电镜特点 /204
- 六、鉴别诊断 /204

第四节 纤维样肾小球病 /207

- 一、临床特征 /207
- 二、光镜特点 /207
- 三、免疫组化特点 /207
- 四、电镜特点 /207
- 五、鉴别诊断 /208

第五节 免疫触须样肾小球病 /211

- 一、临床特征 /211
- 二、光镜特点 /211
- 三、免疫组化特点 /211
- 四、电镜特点 /212
- 五、鉴别诊断 /212

第六节 单克隆免疫球蛋白沉积性肾病 /215

轻链沉积性肾病 /215

- 一、临床特征 /215
- 二、光镜特点 /215
- 三、免疫组化特点 /215
- 四、电镜特点 /217
- 五、鉴别诊断 /217

轻链-重链沉积性肾病和重链沉积性肾病 /221

冷球蛋白血症肾病 /221

- 一、光镜特点 /221
- 二、免疫组化特点 /221
- 三、电镜特点 /221

Waldenstrom 巨球蛋白血症肾病 /221

- 一、临床特征 /221
- 二、病理特点 /221
- 三、鉴别诊断 /221

第七节 肥胖相关性肾病 /224

- 一、临床特征 /224
- 二、光镜特点 /224
- 三、免疫组化特点 /224
- 四、电镜特点 /224
- 五、鉴别诊断 /224

第八节 肿瘤相关性肾病 /225

- 一、主要类型 /225
- 二、病理特点 /225

第九节 Bartter 综合征的肾脏病变 /226

- 一、临床特征 /226
- 二、光镜特点 /226
- 三、免疫组化特点 /227
- 四、电镜特点 /227
- 五、鉴别诊断 /227

第十二章 遗传性肾病 /231

第一节 Alport 综合征 /231

- 一、临床特征 /231
- 二、光镜特点 /231
- 三、免疫组化特点 /232
- 四、电镜特点 /232
- 五、鉴别诊断 /236

第二节 薄基底膜肾病 /236

- 一、临床特征 /236
- 二、光镜特点 /236
- 三、免疫组化特点 /236

四、电镜特点 /236

五、鉴别诊断 /236

第三节 甲-髌骨综合征 /237

- 一、临床特征 /237
- 二、光镜特点 /238
- 三、免疫组化特点 /238
- 四、电镜特点 /238
- 五、鉴别诊断 /238

第四节 III型胶原肾小球病 /240

- 一、临床特征 /240
- 二、光镜特点 /240
- 三、免疫组化特点 /241
- 四、电镜特点 /241
- 五、鉴别诊断 /241

第五节 先天性肾病综合征 /242

- 一、临床特征 /242
- 二、光镜特点 /242
- 三、免疫组化特点 /243
- 四、电镜特点 /243
- 五、鉴别诊断 /243

第六节 Fabry 病肾损害 /243

- 一、临床特征 /243
- 二、光镜特点 /243
- 三、免疫组化特点 /244
- 四、电镜特点 /244
- 五、鉴别诊断 /244

第七节 脂蛋白肾小球病 /247

- 一、临床特征 /247
- 二、光镜特点 /247
- 三、免疫组化特点 /248
- 四、电镜特点 /248
- 五、鉴别诊断 /250

第八节 纤连蛋白肾小球病 /250

- 一、临床特征 /250
- 二、光镜特点 /250
- 三、免疫组化特点 /251
- 四、电镜特点 /251
- 五、鉴别诊断 /251

第九节 卵磷脂-胆固醇酰基转移酶缺乏
肾病 /251

- 一、临床特征 /251
- 二、光镜特点 /251

三、免疫组化特点 /251	第十四章 移植肾病变 /259
四、电镜特点 /251	第一节 诊断方法学简介 /259
五、鉴别诊断 /251	一、移植肾穿刺标本的评估 /259
第十节 肾脏囊肿病 /251	二、基本染色项目 /259
常染色体显性遗传性多囊肾 /251	三、免疫组化等项目选择 /259
一、临床特征 /251	第二节 供肾移植零点活检病变 /260
二、光镜特点 /252	第三节 肾移植排斥反应 /260
三、电镜特点 /252	一、移植肾排斥反应的基本病变 /260
四、鉴别诊断 /252	二、移植肾病变量化评分 /261
常染色体隐性遗传性多囊肾 /252	三、Banff 移植肾病理分类方案 /263
一、临床特征 /252	第四节 移植肾其他病变 /270
二、光镜特点 /252	
三、电镜特点 /252	第十五章 肾小管-间质疾病 /275
四、鉴别诊断 /252	一、感染性肾小管-间质性肾炎 /276
家族性幼年肾癆-髓质囊肿病 /252	二、药源性 TIN/278
一、临床特征 /252	三、免疫异常相关性 TIN/279
二、光镜特点 /253	四、梗阻性尿路病 /280
三、电镜特点 /253	五、反流性肾病 /280
四、鉴别诊断 /253	六、与肾乳头坏死有关的 TIN/281
髓质海绵肾 /253	七、重金属中毒性肾损害 /281
一、临床特征 /253	八、急性肾小管损伤 / 坏死 /282
二、光镜特点 /253	九、代谢紊乱引起的肾小管及肾小管间质性 肾病 /283
三、电镜特点 /253	十、遗传性肾小管间质性肾病 /285
四、鉴别诊断 /253	十一、肿瘤相关性 TIN/285
第十三章 妊娠性肾病 /255	十二、肾小球和血管疾病时肾小管间质病变 /288
一、临床特征 /255	十三、其他疾病 /288
二、光镜特点 /255	
三、免疫组化特点 /256	中文索引 /293
四、电镜特点 /257	英文索引 /298
五、鉴别诊断 /258	

第一章 肾脏解剖学和组织学

肾脏是人体最主要的排泄器官。其主要功能是泌尿，并维持机体水与电解质的平衡，以保持内环境的

相对恒定，并产生一些生物活性物质对机体生理功能起一定的调节作用。

第一节 肾脏的解剖

肾脏在胚胎学上起源于间介中胚层，为腹膜外实质性器官，位于腹腔的后上部，脊柱两旁，左右各一。左肾一般位于第11胸椎体下缘至第2~3腰椎椎间盘平面之间，右肾位于第12胸椎体上缘至第3腰椎体上缘之间，右肾比左肾低1~2cm。肾脏呈蚕豆形，长10~12cm，宽5~6cm，厚3~4cm。左肾较右肾稍长、稍窄、稍厚，左肾重于右肾。

肾有内外两缘，前后两面，上下两端。外侧缘较窄薄并向外凸隆；前面较凸，朝向腹外侧；后面较平，贴近腹后壁；上、下端均钝圆，但上端宽而薄，下端窄而厚。内侧缘中部凹陷，称为肾门（renal hilum），有血管、淋巴管、神经及肾盂末端出入，这些结构被结缔组织包裹形成肾蒂（renal stalk）。由于下腔静脉靠近右肾，因此右肾蒂较左肾蒂短。肾蒂内诸结构的排列关系，从前向后依次为肾静脉、肾动脉及肾盂末端，从上至下依次为肾动脉、肾静脉及肾盂末端。肾门向内续成一个较大的腔，称肾窦。肾窦周边为肾实质，内含肾血管分支、肾小盏、肾盏及脂肪组织。

肾实质的外面有三层被膜包绕，由内向外依次为纤维囊、脂肪囊和肾筋膜。纤维囊为肾的固有膜，由致密结缔组织及少量弹力纤维构成，薄而坚韧。纤维囊外面包有囊状的脂肪层，即脂肪囊。脂肪囊包绕肾、肾上腺并充填于肾窦内容物的间隙内，起到弹性保护作用。最外面为肾筋膜，包于肾及肾上腺周围，并以结缔组织小梁及隔障穿过脂肪囊与纤维囊相连，为固定肾的主要结构。

在冠状切面，肾分为肾实质和尿液引流管道。肾

实质分皮质（cortex）和髓质（medulla）两部分。皮质位于表层1/3，呈红褐色，富于血管，肉眼可见红色点状颗粒。髓质位于内侧约2/3，主要由肾锥体（renal pyramid）构成。肾锥体有15~20个，基底朝向皮质，尖端朝向肾窦，结构致密而有光泽，其间可见从尖部向基底走行的放射状条纹。从肾锥体底部呈放射状伸入皮质的条纹称髓放线（medullary ray），位于髓放线之间的皮质称皮质迷路（cortical labyrinth，图1-1）。每条髓放线及其周围的皮质迷路组成一个肾小叶，皮质迷路中央部分为小叶间，有小叶间动脉和静脉穿行。一个肾锥体与相连的皮质组成肾叶。肾锥体尖端钝圆，称肾乳头，其顶端有许多乳头孔，尿液自此流出至肾盏。肾皮质伸入锥体之间的部分称肾柱（renal column）。

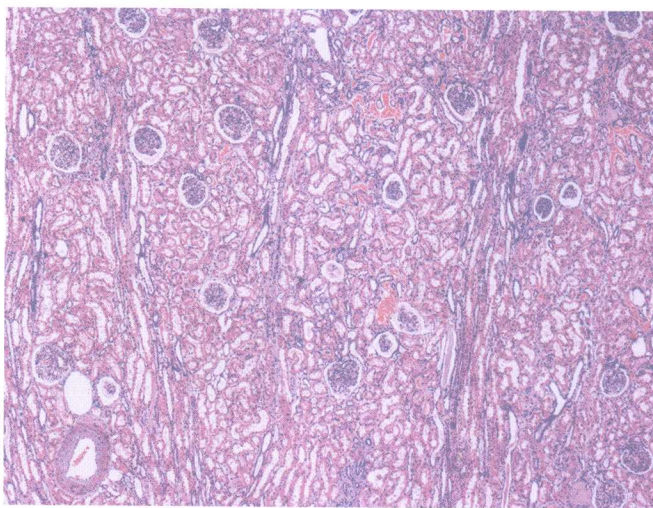
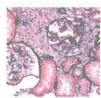


图1-1 肾皮质，显示皮质迷路和髓放线（HE）



尿液引流管道包括肾小盏 (minor renal calices)、肾盏 (major minor renal calices) 和肾盂 (renal pelvis)。肾小盏有 7~8 个, 呈漏斗状包绕肾乳头,

2~3 个肾小盏合成一个肾盏, 2~3 个肾盏集成一个前后扁平的漏斗状肾盂, 肾盂出肾门后, 逐渐变细并移行为输尿管。

第二节 肾脏的组织结构

肾实质由肾小球和大量泌尿小管组成, 其间有少量结缔组织、血管和神经等构成间质。

一、肾单位

肾单位 (nephron) 是肾脏的结构和功能单位。两侧肾脏共有约 200 万个肾单位。肾单位由肾小球 (glomerulus) 及与其相连接的泌尿小管 (uriniferous tubule) 组成。

根据肾小球在皮质中的深浅位置不同, 可将肾单位分为浅表 (皮质) 肾单位 (superficial nephron)、皮质中层肾单位 (midcortical nephron) 和髓旁肾单位 (juxtamedullary nephron)。浅表肾单位约占肾单位总数的 85%, 其肾小球体积小, 位于皮质浅部, 髓攀和细段均较短。髓旁肾单位约占肾单位总数的 15%, 其肾小球较大, 位于皮质深部, 髓攀和细段均较长。皮质中层肾单位的肾小球位于皮质中层, 结构介于上述两类肾单位之间。

(一) 肾小球

肾小球 (glomerulus) 是一个呈球状、由血管-上皮性结构组成的器官, 包括毛细血管球和肾小囊两部分。一般直径 150~250 μm , 分为两极, 微动脉出入的一端称血管极 (vascular pole), 其相对侧肾小囊与近端小管连接处称尿极 (urinary pole, 图 1-2, 图 1-3)。

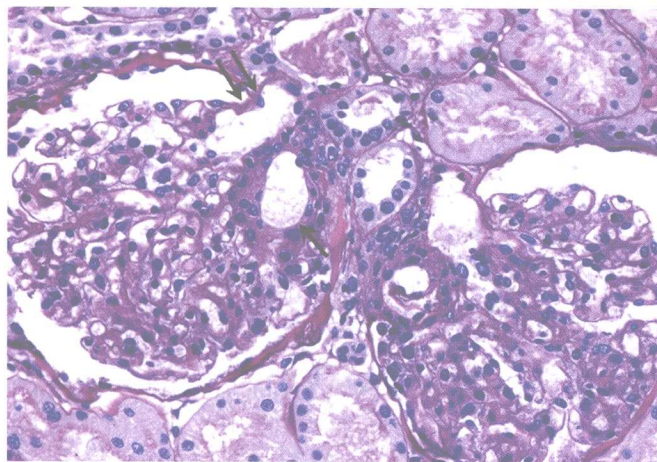


图 1-2 肾小球血管极, 入球微动脉 ($\uparrow$), 出球微动脉 ($\uparrow\uparrow$) (PAS)

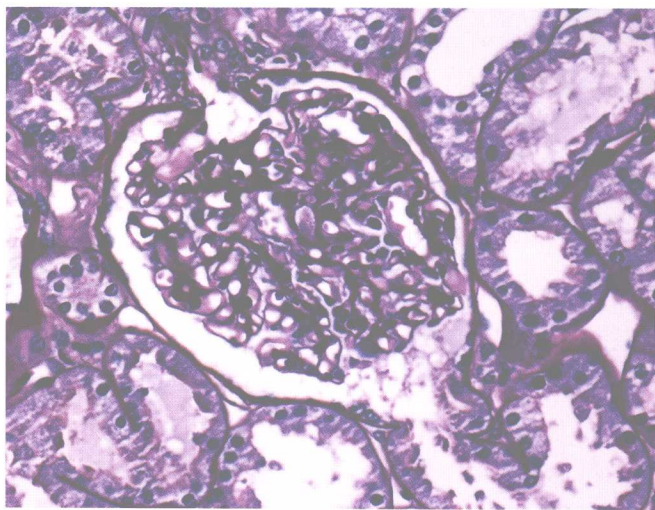


图 1-3 肾小球尿极 (PAS)

1. 毛细血管球 毛细血管球组成肾小球的中心部分, 其血管来自肾动脉的终末支, 即入球微动脉 (afferent arteriole)。一条入球微动脉从血管极处突入肾小囊内, 分成 4~5 支, 每支再各自独立的反复分支形成毛细血管小叶, 各小叶的毛细血管继而再汇成一条出球微动脉 (efferent arteriole), 从血管极处出肾小囊。入球微动脉管径粗于出球微动脉, 故血管球内的血压较一般毛细血管的高, 利于水和小分子物质的滤出。

肾小球毛细血管壁分 3 层, 中间为基膜 (glomerular basement membrane, GBM), 内侧有内皮细胞覆盖, 外侧为肾小囊脏层上皮细胞。三者共同组成肾小球的滤过膜 (filtration membrane) 或滤过屏障 (filtration barrier) 对血浆成分有选择的通透 (图 1-4)。

毛细血管基膜厚约 330nm, 光镜下为均质状, 电镜下可分为三层, 由内向外依次为内疏松层、致密层和外疏松层。基膜的主要成分是 IV 型胶原蛋白、蛋白多糖和层粘连蛋白, 其中 IV 型胶原蛋白作为骨架组成筛状机械屏障, 以硫酸肝素为主的糖胺多糖组成电荷屏障, 对滤液中的大分子物质进行有选择性的通透。

毛细血管基膜内面覆一层扁平的内皮细胞, 胞核突向管腔, 胞浆很薄, 布满许多直径 80~100nm 的小



图 1-4 肾小球毛细血管壁：足细胞核(白↑↑)、足细胞的突起(白↑)、毛细血管内皮(↑)及基膜 (TEMX3.15K)

孔，小孔排列整齐，呈筛状，其上覆盖着由蛋白多糖等物质构成的纤维状结构，称为网状塞 (sieve plugs)。网状塞的存在为内皮细胞的电荷和分子筛选作用提供了物质基础。内皮外面大都有基膜，但在面向血管系膜一侧的内皮细胞与系膜直接接触 (图 1-5)。内皮细胞的腔面覆盖着一层由蛋白多糖、糖蛋白、糖胺多糖和血浆蛋白等物质构成的被膜，称为“糖萼” (glycocalyx)，是滤过膜电荷屏障的主要所在。

内皮细胞表面胞膜内陷形成烧瓶状结构，称为胞膜窖 (caveolae)。胞膜窖遍布内皮细胞表面，是跨细胞转运大分子物质和传递生物信号的重要结构。近来发现胞膜窖结构会向压力较高处密集，即具有压力感受器样功能，血流动力学改变可通过胞膜窖的这种功能影响内皮细胞的信号传递。胞膜窖的主要成分窖蛋白 -1 (caveolin-1) 可与一氧化氮合成酶 (cNOS) 结合而抑制一氧化氮的活性，从而参与因血流动力学改变引起的内皮和滤过膜结构损伤。

内皮细胞间通过紧密连接 (tight junction) 互相结合。紧密连接是维持内皮细胞选择性滤过作用的重要结构，研究发现急性缺血可通过破坏紧密连接引起蛋白尿。

内皮细胞表面存在血管内皮生长因子 (VEGF) 受体，并与足细胞分泌的 VEGF 组成信号系统，参与血管攀和滤过膜的构建，当 VEGF 信号系统出现问题时可能引发蛋白尿。内皮细胞还可以通过分泌糖胺多糖、蛋白多糖等参与 GBM 的构建、影响 GBM 的功能，而正常的 GBM 对毛细血管攀发育也很重要。因此内皮细胞绝非仅是物质通过滤过膜的通道，更是积极参与肾小球选择性滤过的重要成员。

毛细血管基膜外侧为脏层上皮细胞，又称足细胞 (podocyte, 图 1-6)，根据足细胞的形态特点，可将其分为 3 个组成部分：胞体、主突和足突。胞体和主突漂浮在肾小囊内的原尿中，不直接与肾小球基膜相连，只有足突直接附着在基膜上。

扫描电镜可见从胞体伸出几个大的初级突起 (主

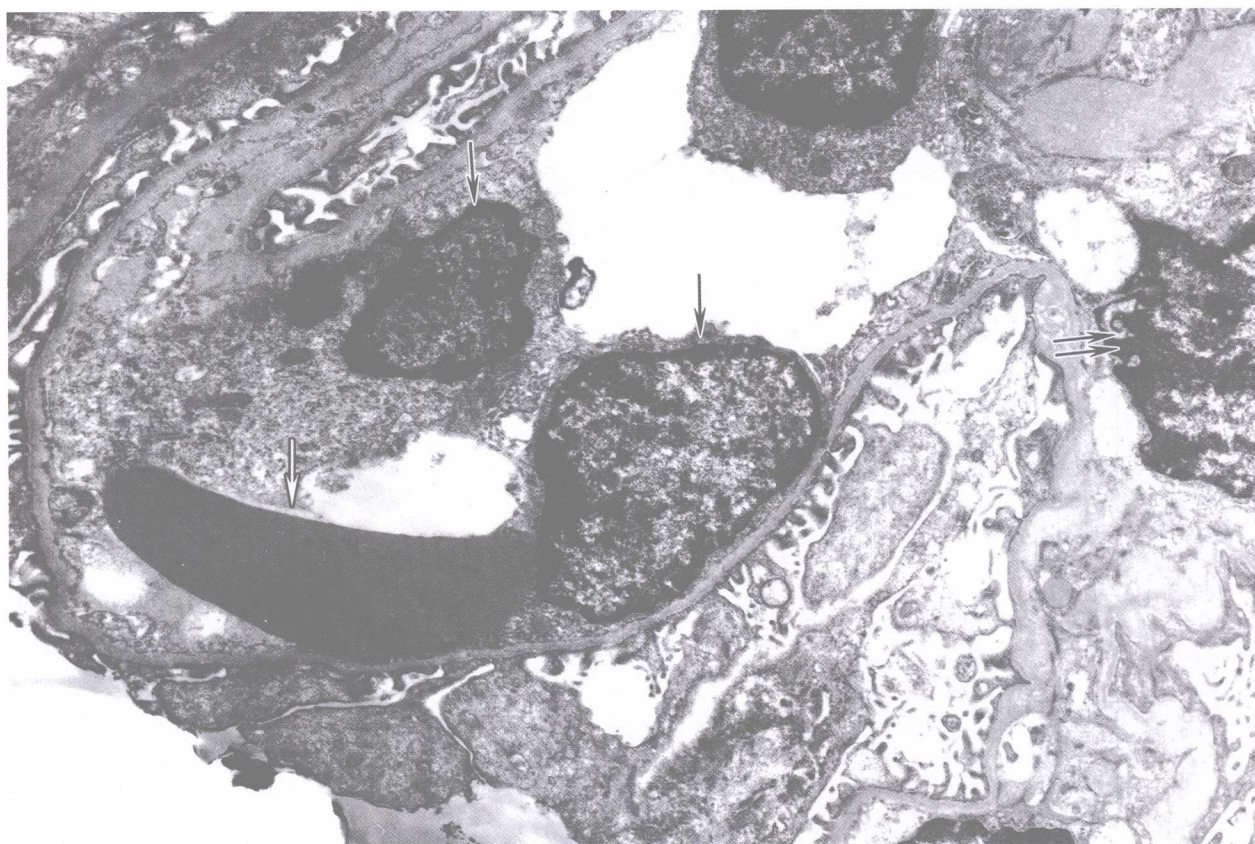
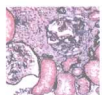


图 1-5 内皮细胞 (↑), 红细胞 (白↑), 系膜细胞 (↑↑) (TEM×4.0K)

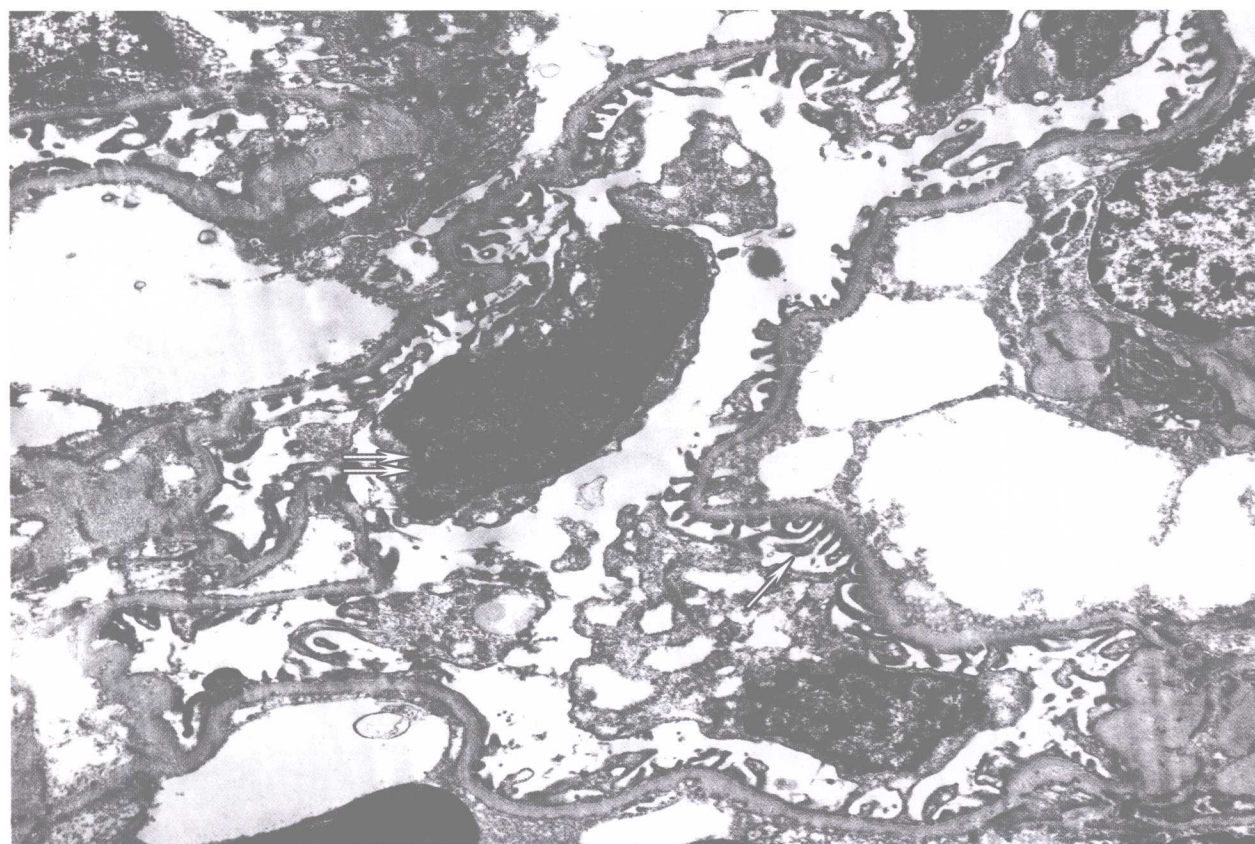


图 1-6 足细胞 (↑↑), 足细胞足突 (↑) (TEM×4.0K)



突), 继而再分成许多指状的次级突起(足突), 相邻的足突相互穿插成指状相嵌, 形成栅栏状, 紧贴在基膜外疏松层。足突之间形成许多间隙, 宽 20~30nm, 称为裂孔 (slit pore), 裂孔表面覆有一层厚 4~6nm 的薄膜, 称为裂孔膜 (slit diaphragm, SD)。裂孔膜为一拉链状 (zipper-like)、高度有序的三维蛋白, 是足细胞特有的细胞间连接结构, 是维持肾小球滤过屏障结构功能完整性的关键结构。

足细胞在正常情况下可分泌 GBM 的主要组成成分 IV 型胶原和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN), 还能分泌具有降解 GBM 作用的基质金属蛋白酶和组织蛋白酶, 从而在 GBM 的代谢平衡中发挥重要作用。足细胞还可以表达骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP), 该蛋白可减轻高血糖对肾小球的损害。

研究发现多种重要的足细胞相关蛋白异常与蛋白尿密切相关。这些相关蛋白归纳为 4 类, 即以 nephrin 为代表的 SD 膜蛋白, 以 α -actinin-4 为代表的足细胞骨架蛋白, 以 $\alpha_3\beta_1$ integrin 为代表的基底膜-足细胞连接膜蛋白, 以 podocalyxin 为代表的足细胞顶端膜蛋白。这些蛋白相关编码基因的缺失或突变导致蛋白的表达和分布发生变化, 进而影响滤过屏障的完整性, 并通过其他机制最终导致蛋白尿的发生。已经明确裂孔膜是连接足细胞足突间的特殊蛋白复合体, nephrin 基因异常是导致芬兰型先天性肾病综合征的原因。在成人原发和继发性肾小球疾病 (包括微小病变肾病、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化症、狼疮性肾炎和糖尿病肾病) 的肾组织中均发现 nephrin, podocin, CD2AP, podocalyxin 有显著表达改变, 提示足细胞 SD 蛋白在肾小球疾病中发挥重要作用。

疾病状态下, 损伤的足细胞有明显的形态变化, 如细胞肥大、足突融合、细胞体变薄、假囊肿形成、细胞浆内大量吸收滴等, 严重者甚至从基底膜脱落进入尿液。因此, 检测尿中排出的足细胞对评价肾小球疾病中足细胞的损伤具有临床意义。Podocalyxin 主要表达在肾小球上皮细胞而不表达于其他的尿道上皮细胞, 具有特异性, 因此可用它来发现和定量尿中脱落的足细胞。研究发现尿足细胞阳性主要见于急性活动性肾小球肾炎 (如 IV 型狼疮性肾炎), 而非增殖性病变 (如微小病变肾病) 尿足细胞往往阴性, 提示尿足细胞检测有助于判断肾小球疾病的急性活动性损伤与疾病类型, 可作为临床治疗措施依据之一。

2. 血管系膜 血管系膜位于血管球毛细血管之间, 主要由系膜细胞 (mesangial cell) 和系膜基质组

成。系膜细胞形态不规则, 有许多长短不一的突起, 细胞核小而圆, 染色较深, 胞质内有较发达的粗面内质网、高尔基复合体、溶菌酶和吞噬泡等。系膜基质填充在系膜细胞之间, 起支持和通透作用。另可见少量巨噬细胞。

系膜细胞按位置分两种类型, 即肾小球内系膜细胞 (intraglomerular mesangial cells) 和肾小球外系膜细胞 (extraglomerular mesangial cells)。前者存在于肾小球中心的毛细血管襻之间, 后者存在于球旁复合体的三角区内。在入球微动脉、肾小球内系膜细胞和肾小球外系膜细胞之间有丰富的缝隙连接 (gap junction), 同时细胞之间有非常密切的细胞信号转导通路, 从而使三者组成一个功能合胞体。

系膜细胞是一种平滑肌样细胞, 具有与平滑肌细胞相同的细胞生物学特性。其功能主要有: 维持肾小球毛细血管网结构的完整性并通过舒缩毛细血管调节肾小球滤过率; 合成系膜基质及基底膜成分, 参与细胞外基质的更新和修复; 吞噬和降解沉积在基膜上的免疫复合物, 维持滤过膜的通透性; 分泌生物活性物质发挥多种生物学功能。

由于系膜细胞直接与毛细血管襻相邻接, 两者间不存在基底膜, 任何来自血流的异常信号均可直接刺激系膜细胞。在致病因素刺激下, 系膜细胞一方面可增殖、肥大, 另一方面可分泌转化生长因子、结缔组织生长因子等多种细胞因子, 促进细胞外基质的合成、抑制细胞外基质的降解, 最终导致纤维化的发生。因此系膜细胞异常增殖及分泌在肾小球硬化过程中起着重要作用。

Megsin (mesangial cell specific gene with homology to serpin) 基因是一个新近发现的主要在人类系膜细胞表达的基因, 在以系膜病变为特征的肾小球疾病 (如 IgA 肾病和糖尿病肾病) 中 Megsin mRNA 水平较微小病变性肾病、膜性肾病以及正常肾组织明显升高。

3. 肾小囊 肾小囊 (renal capsule) 又称包曼囊 (Bowman's capsule), 是肾小管起始部膨大凹陷并包裹毛细血管球而成的囊状结构, 由两层上皮细胞构成。内层为脏层, 紧贴于毛细血管壁; 外层称为壁层, 在尿极处与近端小管上皮相连续, 在血管极处返折为脏层细胞。两层上皮之间形成囊腔, 与近曲小管的管腔相通 (图 1-7)。

肾小囊壁层是肾小球和肾小管-间质之间的屏障, 但在炎症情况下屡见环绕肾小球的白细胞浸润、肾小囊壁层上皮细胞增殖, 肾小囊增厚或破溃, 肾小

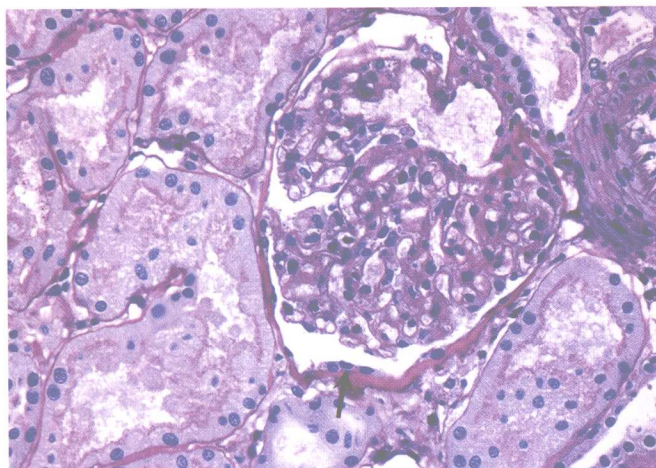


图 1-7 肾小囊。显示肾小囊壁层上皮 (↑) (PAS)

囊与肾小球毛细血管襻粘连等现象,提示肾小囊壁层也可能是肾小球内外沟通的桥梁。正因为如此,近年来其生物学功能日益受到人们的关注。

肾小囊壁层上皮细胞 (parietal epithelial cells of Bowman's capsule, PEC) 呈扁平的多边形,细胞界限清晰,细胞核所在部位突向肾小囊腔,胞内细胞器稀少。

一般认为 PEC 的主要功能是通过其收缩和舒张来调节肾小囊内压,进而调节肾小球滤过。近年研究发现 PEC 能分泌 VEGF,刺激内皮细胞参与肾小球的形成。成人肾脏的 PEC 组成新的表达血小板衍生生长因子 -C (PDGF-C),而 PDGF-C 是一个新近鉴定的肾小球系膜细胞的有丝分裂原。在某些终末期肾病患者玻璃样变性的肾小球可见 PEC 的胚胎样增生。PEC 也可转分化为肌成纤维细胞,参与肾小球新月体的形成。实验表明,细胞性新月体的组分与肾小囊的完整性呈一定相关性。当肾小囊被破坏时,环绕肾小球周围且被活化的 T 细胞和成纤维细胞可进入肾小囊腔,导致伴有进行性纤维化的细胞性新月体的形成。而当肾小囊完整时,主要表现为巨噬细胞和 PEC 增殖性的细胞性新月体。

(二) 泌尿小管

泌尿小管包括肾小管和集合管系。肾小管又分为近端小管、细段和远端小管,集合管系则包括连接小管和集合管。

1. 肾小管 肾小管内覆单层上皮细胞,外为基膜及少量结缔组织。分为近端小管、细段和远端小管三部分。近端小管起自与肾小球连接处,先迂曲走行在皮质的肾小球附近,称为近曲小管。随后出皮质迷路,从髓放线向下直行进入肾锥体,称近端小管直部。而后管径突然变细,形成细段。之后管径又突然

变粗,并返折上行于肾锥体和髓放线内,形成远端小管直部。继续上行进入皮质迷路,迂曲走行于原肾小球附近,称为远端小管曲部。最后汇入集合小管系。近端小管直部、细段和远端小管直部三者构成“U”形的襻,称为髓襻 (medullary loop),又称 Henle 襻 (图 1-8)。髓襻分为降支和升支,降支即由皮质向髓质方向下行的一段,由髓质向皮质方向上行的一段称为升支。

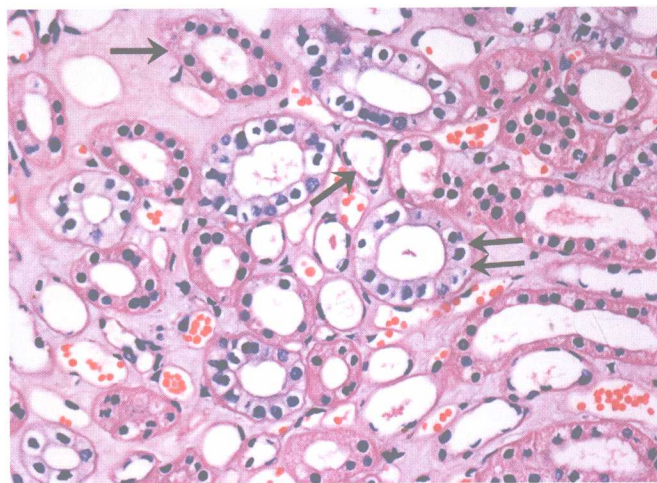


图 1-8 髓襻(↑),集合管(↑↑) (HE)

(1) 近端小管:从肾小囊到近端小管曲部之间,有一狭窄的颈,由较低的立方上皮或扁平细胞构成。颈以下即为近端小管 (proximal tubule),直径 50~60 μm ,长约 14mm。

1) 近端小管曲部:近端小管曲部简称近曲小管 (proximal convoluted tubule),上皮细胞的形态根据管腔状态而不同。管腔扩张时,上皮呈扁平状;管腔变小时,则呈立方或锥状。光镜下:管腔小而不规则,胞体较大,细胞界限不清,胞质强嗜酸性 (图 1-9);核大而圆,位于细胞基部,染色较浅,核仁明显;细胞游离面有明显的刷状缘,基部有纵纹。

电镜下:细胞表面有大量紧密而整齐排列的微绒毛,约 150 根 / μm^2 ,构成光镜下的刷状缘。微绒毛长约 1.2 μm ,宽约 0.07 μm ,表面附有一层絮状黏多糖的细胞衣,PAS 染色阳性。微绒毛基部之间的细胞膜内陷形成顶小管和顶小泡,可通过胞饮方式重吸收小分子物质。微绒毛富含与细胞重吸收功能有关的酶,其肿胀、排列紊乱和脱失将导致细胞膜屏障和吸收功能受损。

细胞基部胞膜内陷形成发达的质膜内褶,内褶之间有许多纵向排列的粗大杆状线粒体及微丝束,形成光镜下的纵纹。质膜内褶具有丰富的 Na^+-K^+ ATP 酶,

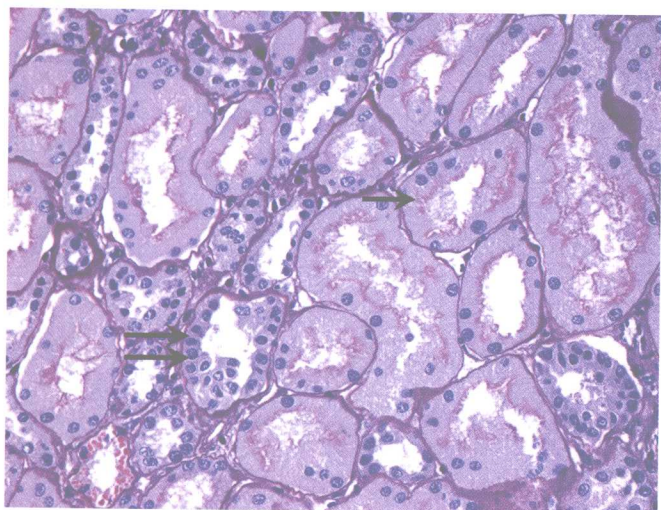


图 1-9 近曲小管 (↑) 和远曲小管 (↑↑) (PAS)

可促进 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等离子的主动运输，微丝的收缩可促进细胞内液体的渗出。

相邻细胞顶端有连接复合体，在细胞侧面及基部有广泛的侧突系统。邻近细胞的侧突彼此交错，致使光镜下细胞边界呈现锯齿状，分界不清。

近曲小管是大部分物质重吸收的主要部位，也是药物的损伤部位。近曲小管上皮细胞可被尿白蛋白激活并释放具血管活性、致炎症性和致纤维化性的细胞因子，引起炎症细胞在间质聚集等一系列反应，最终导致肾实质纤维化。

2) 近端小管直部：近端小管直部是曲部的延续，结构与曲部基本相似，上皮较低，管腔扩大，刷状缘和基部纵纹不明显，电镜下：侧突及线粒体数目较少，微绒毛相对稀疏、短小。

(2) 细段：细段 (segment) 位于髓放线和肾锥体内。直径 $10\sim 15\ \mu\text{m}$ ，管壁为单层扁平上皮，胞质着色较浅，无刷状缘。电镜下：相邻细胞顶端有紧密连接，细胞表面有少量短的微绒毛，基部有少量质膜内褶，有侧突系统。

(3) 远端小管：远端小管 (distal tubule) 管腔较大而规则，包括远端小管直部和曲部。

1) 远端小管直部：细段骤然变粗并向皮质上行，即为远端小管直部，直径约 $30\ \mu\text{m}$ ，长约 9mm ，是髓攀升支的重要组分。上皮细胞呈立方状，细胞界限不明显，胞质嗜酸性，伊红染色比近曲小管浅，核位于中央，细胞游离面缺少刷状缘，基部有明显纵纹。电镜下：细胞表面有稀疏而短小的微绒毛，质膜内褶丰富，内褶间有较多细长的线粒体呈纵向排列。

细胞基部质膜上有丰富的 Na^+-K^+ ATP 酶，能主动向间质转运 Na^+ ；细胞膜上还可能有一种呈凝胶状

的酸性糖蛋白，对水不通透，从而形成间质内的高渗透压状态，有利于集合管系对水的重吸收。

2) 远端小管曲部：远端小管曲部又称远曲小管 (distal convoluted tubule)，迂曲于肾小球附近，长 $4.6\sim 5.2\text{mm}$ ，直径 $35\sim 45\ \mu\text{m}$ ，管腔比近曲小管大。上皮细胞呈低柱状，排列紧密，界限清晰，胞质弱嗜酸性，伊红染色较近曲小管浅，游离面无刷状缘，基部纵纹明显，核多位于近腔面。

电镜下：微绒毛稀少，质膜内褶及线粒体欠发达。

远曲小管富含 Na^+ 泵，是离子交换的重要部位，可吸收水、 Na^+ 和排出 K^+ 、 H^+ 、 NH_3 等，对维持体液的酸碱平衡起重要作用。

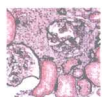
肾小管间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是多种慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 发展到终末期肾衰的共同途径。研究表明，肾小管上皮细胞在肾间质纤维化过程中发挥了重要作用。首先，活化的肾小管上皮细胞通过分泌趋化因子等吸引炎症细胞浸润从而参与了间质纤维化的诱导阶段。更为重要的是在纤维化过程中，肾小管上皮细胞表型转化为肌成纤维细胞，后者大量分泌细胞外基质，导致间质纤维化。Kallui 等报道约 36% 的新增肌成纤维细胞来源于肾小管上皮细胞的表型转化。可见肾小管上皮细胞的转化在肾间质纤维化的发生和发展中起着重要作用，抑制或逆转其转化的发生和发展已成为控制肾间质纤维化的重要途径之一。

2. 集合管系 集合管系 (collecting system) 包括连接小管 (connecting tubule) 和集合管 (collecting duct)。浅表肾单位的远曲小管通过连接小管直接汇入集合管，中层和髓旁肾单位的远曲小管先汇入连接小管，后者汇合成弓形集合管，再汇入集合管。集合管沿髓放线向下直行，入肾锥体，末端达肾乳头，改称乳头管，开口于肾小盏。

(1) 连接小管：连接小管的上皮有 2 种细胞：连接小管细胞 (connecting tubule cell, CNT 细胞) 和闰细胞。CNT 细胞呈立方或低立方状，核居中，光镜下胞质呈颗粒状。电镜下细胞游离面有少量短小的微绒毛，侧面无突起，基部有许多质膜内褶。CNT 细胞是肾内唯一激释放肽酶呈阳性的细胞，细胞膜含有 Na^+ 通道 EnaC 和 K^+ 通道 POMK，并且是 Ca^{2+} 重吸收的重要部位。

闰细胞与集合管的相似，电生理研究显示连接小管的闰细胞 97% 属 B 型。

(2) 集合管：集合管依所在部位分为皮质、外



髓和内髓集合管三部分。集合管下行途中远端小管及其他集合管不断汇入,使管径逐渐由细增粗,管壁上皮也由单层立方逐渐增高为单层柱状,至乳头管处成为高柱状上皮。光镜下集合管上皮细胞分界清楚,胞质色淡而明亮,核圆形,位于中央,着色较深(图1-10)。电镜下:集合管上皮由集合管细胞(collecting duct cell, CD 细胞)和闰细胞组成。

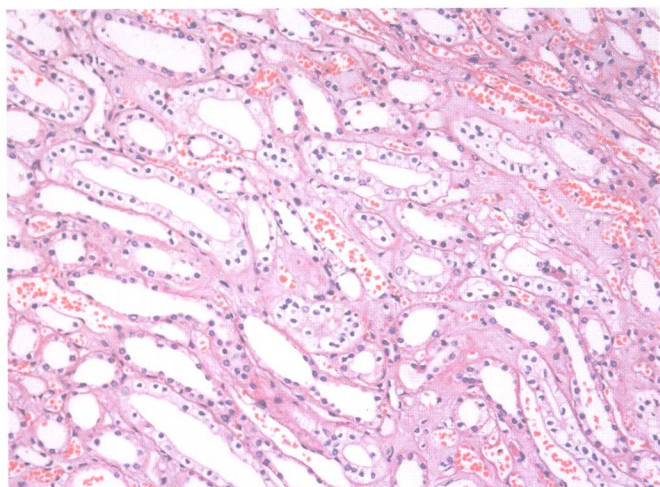


图1-10 集合管。上皮细胞大而着色浅,细胞边界清楚(HE)

集合管细胞又称主细胞(principle cell)或亮细胞(light cell)。数量较多,细胞游离面有疏而短的微绒毛,中央可见单根纤毛,有明显的基粒。侧面有少量细长突起,基部有短而密的质膜内褶。细胞质着色浅,含少量线粒体。

闰细胞(intercalary cell, IC)又称暗细胞(dark cell),数量较少,单个夹杂于主细胞间,较主细胞长而着色深。电镜下相邻细胞的顶端有发达的紧密连接和中间连接。细胞游离面凹凸不平,有大量突起、微褶及细长的微绒毛,细胞侧缘有较多突起,基底部有网状的质膜内褶,基膜明显。胞质着色深,含大量线粒体,丰富的粗面内质网、游离核蛋白体和小泡。闰细胞分为A型和B型,A型有较高的碳酸酐酶活性,参与 H^+ 的分泌和 HCO_3^- 重吸收;而B型的功能与之相反,即分泌 HCO_3^- 重吸收 H^+ 。

集合管的主要功能是参与尿液浓缩、酸化和机体酸-碱平衡的调节。

(3) 乳头管:乳头管(papillary duct)管径较大,内衬单层高柱状细胞。细胞排列整齐,胞质着色浅淡,核位于中央。电镜下:细胞游离面有疏短的微绒毛,基部质膜内褶短而少。乳头管细胞具有分泌尿素的功能。

二、球旁复合体

球旁复合体(juxtaglomerular complex)也称肾小球旁器(juxtaglomerular apparatus),是一个位于肾小球血管极处的呈三角形的结构区域,主要由球旁细胞、球外系膜细胞和致密斑组成。致密斑构成三角形的底边,入球微动脉和出球微动脉分别构成两个侧边,三角区的中心为球外系膜细胞。

(一) 球旁细胞

邻近肾小球血管极附近的入球微动脉,其管壁中膜的平滑肌细胞发生转化,由梭形变为立方状,体积增大,核大而圆,胞质呈弱嗜碱性,称为球旁细胞(juxtaglomerular cell)。此细胞胞质内有丰富的PAS阳性的分泌颗粒。电镜下:细胞内只存有较少的肌丝,粗面内质网和核糖体较多,高尔基复合体发达,并可见大小不等的均质颗粒。颗粒内含有肾素,因球旁细胞和内皮细胞之间无内弹性膜和基膜,使得肾素易释放入血,参与尿量及血压的调节。

(二) 致密斑

远曲小管起始部邻近肾小球血管极一侧的局部上皮细胞变为高柱状,且核排列密集而深染,并向小管腔内呈椭圆形斑状隆起,称为致密斑(macula densa)。致密斑直径 $40\sim 70\mu m$,细胞基部有许多突起与邻近细胞相连以传递信息。由于细胞间隙的存在和细胞表面酸性糖蛋白的缺失,致密斑成为髓攀升支中唯一能通透水的上皮区,因此能敏锐的感受远端小管内 Na^+ 浓度的变化并将信息传递给球旁细胞,进而调节肾素的释放。致密斑可视为一种离子感受器(图1-11)。

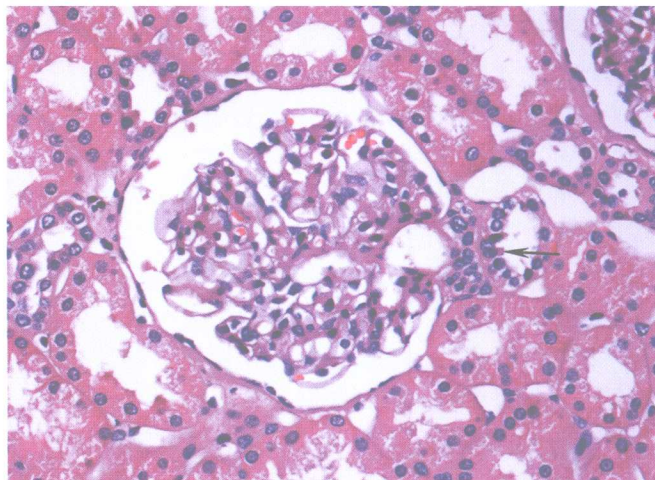


图1-11 致密斑(↑)(HE)

(三) 球外系膜细胞

球外系膜细胞(extraglomerular mesangial cell)