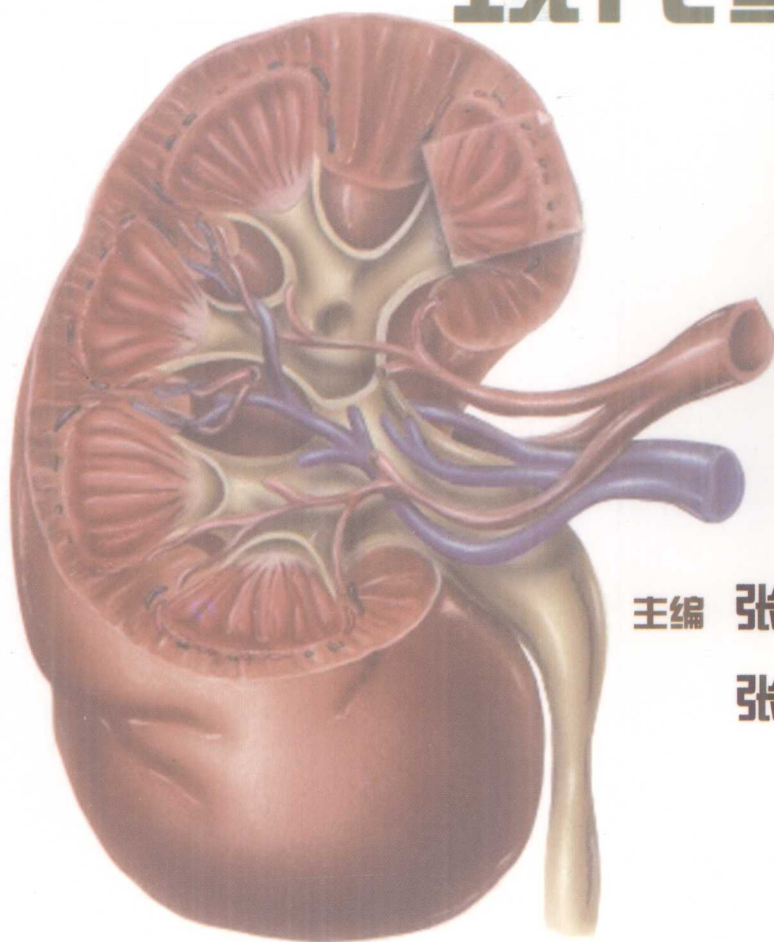


肾脏病学

—— 现代基础 与临床



主编 张颖玮 王艳侠 石 岩
张 磊 沈飞楦 赵晓虹

SHENZANG BINGXUE
XIANDAI JICHU YU LINCHUANG

内蒙古科学技术出版社

肾脏病学现代基础与临床

主 编 张颖玮 王艳侠 石 岩
张 磊 沈弋桢 赵晓虹

内蒙古科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病学现代基础与临床 / 张颖玮等主编. —赤峰:
内蒙古科学技术出版社, 2009. 4
ISBN 978 - 7 - 5380 - 1786 - 1

I. 肾… II. 张… III. 肾疾病—诊疗 IV. R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 031842 号

出版发行:内蒙古科学技术出版社

地 址:赤峰市红山区哈达街南一段 4 号

邮 编:024000

出 版 人:额敦桑布

责任编辑:那 明

封面设计:魏 巍

印 刷:赤峰富德印刷有限责任公司

字 数:651 千

开 本:787 × 1092 1/16

印 张:22.5

版 次:2009 年 4 月第 1 版

印 次:2009 年 4 月第 1 次印刷

定 价:50.90 元

编委会

主 编:张颖玮 王艳侠 石 岩 张 磊
沈弋桢 赵晓虹
副主编:丁尧海 董俊峰 郭 治 权 源
景 颖 刘立峰 王瑜真 文 辉
刘先锋 孟海兵 秦 明

编者及所在单位:

张颖玮 济南军区总医院
王艳侠 济南军区总医院
石 岩 济南军区总医院
张 磊 济南军区总医院
沈弋桢 济南军区总医院
赵晓虹 济南军区总医院
丁尧海 济南军区总医院
董俊峰 济南军区总医院
郭 治 济南军区总医院
权 源 济南军区总医院
景 颖 济南军区总医院
刘立峰 济南军区总医院
王瑜真 济南军区总医院
文 辉 解放军 401 医院
刘先锋 解放军 401 医院
孟海兵 解放军 94 医院
秦 明 山东齐河县人民医院
张 凤 济南军区总医院
时 多 第二军医大学药学院
熊锡山 解放军 307 医院
高 翔 第二军医大学长征医院

前 言

近年来,我国广大医务工作者对肾脏病的研究日益重视,在临床诊治方面积累了较丰富的经验,诊断技术水平和疗效均有显著提高。而近年大多数的医学专著仅将肾脏病作为一个章节进行阐述,单独把肾脏病作为专著出版者则很少。在我攻读博士学位期间,便萌生了编著一本肾脏病学专著。近来,我们组织国内十几位中青年学者和临床工作者全力合作,以最新的理论成果和临床实践为基础,结合多年来的临床经验和体会,对肾脏病学现代基础和临床实践进行了全面、系统的阐述。

全书三十章,六十余万字。内容新颖、翔实、言简意赅,注重理论与实践相结合,具有很强的临床实用性,可作为各级医务人员、医学院校教师、医学生、研究生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

编写过程中时间紧、任务重,有些内容未能全面阐述。加上作者水平有限,虽几经编者相互评阅和编辑精心审校,仍难免有不当之处,敬请读者海涵并提出宝贵意见,以便我们有机会再版时更加臻美。

张颖玮 医学博士
2008 年岁末

目 录

第一章 肾脏病解剖基础	1
第一节 肾脏解剖学	1
第二节 肾脏的超微结构	3
第三节 肾脏的循环与淋巴	10
第四节 肾上腺解剖学	13
第二章 肾脏生理	16
第一节 肾小球滤过功能	16
第二节 肾小管和集合管的转运功能	19
第三节 肾脏与水、电解质及酸碱平衡	23
第四节 尿液的浓缩与稀释	28
第五节 尿液生成的调节与排放	31
第六节 膀胱传入机制	35
第七节 肾上腺组织神经肽的功能	39
第三章 肾脏病理与病理生理学	43
第一节 COX - 2 与肾病	43
第二节 肾缺血再灌注损伤	48
第三节 腺苷对肾脏的作用	52
第四节 一氧化氮与肾病	56
第五节 肾上腺糖皮质激素与生物钟基因表达调控	59
第四章 超声在肾脏疾病中的应用	64
第五章 尿微量蛋白检测的意义	70
第六章 肾小球疾病	74
第一节 系膜增生性肾小球肾炎发病机制	74
第二节 IgA 肾病	85
第三节 IgA 肾病病理机制	89
第四节 微小病变型肾病免疫发病机制	93
第五节 急性链球菌感染后肾小球肾炎	97
第六节 急进性肾小球肾炎的治疗	103
第七章 慢性肾小管—间质性肾炎发病机制	106
第八章 小儿原发性肾病综合征	109
第一节 小儿原发性肾病综合征的治疗	109
第二节 小儿原发性肾病综合征的中医药治疗	113

第九章 紫癜性肾炎	117
第一节 细胞因子与紫癜性肾炎	117
第二节 紫癜性肾炎诊治	121
第十章 狼疮性肾炎	125
第一节 狼疮性肾炎发病机制	125
第二节 系统性红斑狼疮肾炎的病理分型	126
第三节 狼疮性肾炎的诊断与治疗	131
第四节 狼疮性肾炎治疗的进展	134
第五节 儿童狼疮性肾炎治疗	138
第十一章 糖尿病肾病	143
第一节 糖尿病肾病基因多态性	143
第二节 2型糖尿病肾病易感基因	149
第三节 糖尿病肾病的进展	152
第十二章 肾纤维化	156
第一节 中药抗肾纤维化	156
第二节 肾纤维化模型	158
第三节 细胞因子与肾小管间质纤维化	162
第十三章 肾上腺疾病	165
第一节 肾上腺髓质增生	165
第二节 先天性肾上腺皮质增生症	168
第三节 超声对肾上腺肿块诊断	171
第十四章 间质性膀胱炎	175
第十五章 肾肿瘤	178
第一节 肾肿瘤与超声造影	178
第二节 干扰素治疗进展期肾癌	180
第三节 血管生成抑制剂治疗肾癌	182
第十六章 膀胱癌	185
第一节 端粒酶与膀胱癌	185
第二节 尿脱落细胞膀胱癌肿瘤标志物	188
第三节 尿液检查在膀胱癌诊断中的应用	191
第四节 膀胱癌的肿瘤标记物	196
第五节 卡介苗治疗膀胱癌	201
第六节 膀胱癌基因治疗	204
第七节 膀胱癌预后的分子指标	208
第十七章 乙型肝炎病毒相关性肾炎	214
第一节 乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制	214
第二节 乙型肝炎病毒相关性肾炎诊治	217
第十八章 肾性骨病	222
第十九章 尿毒症心肌病	229

第二十章 肾移植进展	234
第一节 供者和受者的选择	234
第二节 术前准备和术后处理	237
第三节 排斥反应的诊断与治疗	241
第四节 肾移植慢性排斥进展	245
第五节 肾移植术后高血压的治疗	249
第六节 肾移植术后腹泻	253
第七节 FK506 的肾毒性	256
第八节 慢性维持性透析患者营养不良	259
第二十一章 泌尿外科手术进展	263
第一节 泌尿外科手助腹腔镜	263
第二节 尿失禁手术治疗	266
第二十二章 肾结石	271
第一节 纳米细菌与肾结石形成	271
第二节 肾结石的治疗	273
第三节 肾结石的中医药治疗	278
第二十三章 肾动脉狭窄	281
第一节 肾动脉狭窄的超声诊断	281
第二节 肾动脉狭窄的治疗	283
第二十四章 输尿管结石	286
第一节 输尿管结石的治疗	286
第二节 妊娠期肾输尿管结石	287
第二十五章 强直性脊柱炎	291
第二十六章 尿路感染	296
第一节 尿路感染的病因	296
第二节 急性肾盂肾炎	299
第三节 慢性肾盂肾炎	303
第二十七章 肾功能衰竭	307
第一节 肾功能衰竭概论	307
第二节 儿童急性肾功能衰竭血管活性药物治疗	314
第三节 儿童慢性肾功能衰竭的治疗进展	317
第二十八章 多器官功能障碍综合征	321
第二十九章 小儿泌尿系统疾病的诊治	328
第三十章 肾脏病常用药物进展	332
第一节 肾脏病常用的抗生素类药物	332
第二节 肾脏病的糖皮质激素治疗	344

第一章 肾脏病解剖基础

第一节 肾脏解剖学

一、肾脏的大小形态

肾脏是含有丰富血液的实质性器官,是人体最重要的脏器之一。肾脏外形似蚕豆,左右各一,新鲜肾脏呈红褐色。两肾的形态、大小、重量大致相同,正常成年男性肾脏大小约为 $11\text{cm} \times 5\text{cm} \times 4\text{cm}$,平均重量为 $134 \sim 148\text{g}$ 。女性肾脏的体积和重量均略小于同龄男性。肾脏分为上下两端,内外两侧缘和前后两面。上端宽而薄,下端窄而厚。肾的前面较凸,朝向前外侧;后面较平,紧贴腹后壁。外侧缘凸隆;内侧缘中部凹陷形成中央肾门区,是肾血管、输尿管、神经及淋巴管出入之处。出入肾门的结构总称为肾蒂,其主要结构的排列顺序为:由前向后依次为肾静脉、肾动脉、输尿管,由上向下依次为肾动脉、肾静脉及输尿管。肾门向肾内延续为由肾实质围成的肾窦,窦内含有肾动脉、肾静脉的主要分支和属支、肾小盏、肾大盏、肾盂和脂肪组织等。

二、肾脏的位置与毗邻

(一)肾脏的位置

肾脏位于腹膜后脊柱两侧,紧贴于腹后壁,前面有腹膜遮盖,属于腹膜外器官。肾的长轴上端倾向脊柱,下端倾向外下方,两肾肾门相对,故上端相近,下端分开。左肾上极距正中线 4.2cm ,下极为 5.5cm ,右肾上极距正中线 4.0cm ,下极为 5.7cm 。其表面解剖以椎体为标志,左肾上极平第11胸椎,其后方有第11肋、第12肋斜行跨过,下端平第2腰椎。右肾上方与肝相邻,位置比左肾低半个至一个椎体,上极平第12胸椎,下极平第3腰椎,第12肋斜行跨过其后方。肾的位置可因体型、性别和年龄而异,矮胖型较瘦长体型者稍低、女性较男性稍低、儿童较成人稍低。

(二)肾的毗邻

双侧肾脏前面邻接的器官左右不同,右肾前面上端的内侧部与右肾上腺相接,下外侧部与肝裸区相贴,下端的前面被有腹膜,与小肠袢相接。右肾前面的内侧小部分与十二指肠降部相贴,外侧部的下部与结肠右曲及升结肠末端相贴,肾外侧大部分被有腹膜,膈腹膜及肝肾隐窝与肝左叶相邻。

左肾前面内侧部从上极向下至肾血管水平与肾上腺相接,前面其余部分的上 $1/3$ 至 $1/2$ 部分为腹膜所被覆,膈腹膜与胃或脾相接。胰体末端与肾上半部分相贴,脾静脉位于胰的后

方,脾动脉行于胰的上缘,肾与脾动、静脉紧贴。内侧部被以腹膜,膈腹膜与小肠袢及结肠左曲相接。右结肠动脉至结肠左曲的分支和左结肠动脉至结肠左曲的分支分别行于腹膜后方,横经肾的前面。

肾后面的毗邻结构组成肾床(肾窝),肾床的结构主要为肌肉,肾后面与肌之间有肋下血管,肋下神经、髂腹下神经和髂腹股沟神经经过。肾后面隔膈与胸膜、肋膈窦及第12肋相邻。肾后的上外侧半与膈相贴,下内侧半由内向外依次为腰大肌、腰方肌和腹横肌的起始腱膜。在腰肋外侧弓上方,膈因肌纤维发育不全而发生裂隙,称为腰肋三角(椎肋三角),多呈三角形,其底在第12肋上缘,尖指向中心腱,也有少数呈长方形,梯形或菱形。在腰肋三角处,肾与胸膜间无肌纤维而只存在薄层疏松结缔组织。左腰肋三角处为疝的好发部位,小肠、结肠及其系膜和肾可经此突向胸腔,突入胸腔的异位肾易误诊为肿瘤。

三、肾脏的体表投影

在人体后正中线上侧2.5cm和7.5cm处分别作两条垂直线,再通过第11胸椎和第3腰椎棘突分别作两条水平线,这4条线所围成的四边形即大致相当于两侧肾脏在腰背部的体表投影。成人肾在肾门约与第1腰椎体平齐,肾门的体表投影一般位于第1腰椎棘突下缘外侧5cm处,此处相当于第12肋下缘与竖脊肌外侧缘的交角处,此角称肋脊角或肾角,临床上称肾区,肾脏有病变时,此部可有压痛或叩击痛。

四、肾脏的被膜

肾脏的表面自内向外有3层被膜包绕:肾纤维膜、肾脂肪膜和肾筋膜。

(一)肾纤维膜

肾实质表面紧裹以由平滑肌纤维与结缔组织构成的肌织膜,不易与肾实质剥离,肌织膜经肾门被覆于肾窦壁。肌织膜外面包有肾纤维膜。肾纤维膜为肾的固有膜,薄而坚韧,由致密结缔组织及少量弹性纤维构成,具有保护肾实质的作用。在正常状态下,肾纤维膜易与肌织膜剥离,但在某些病理状态下,纤维膜和肌织膜粘连而不易剥离。在肾破裂或肾部分切除时,需缝合此膜。

(二)肾脂肪囊

肾纤维膜外面包有囊状的脂肪层,称为肾脂肪囊,为腹膜后脂肪的一部分,成人的厚度可达2cm。肾的边缘处脂肪较多,因而脂肪囊在肾的边缘最厚,并经过肾门延伸到肾窦,填充于肾窦诸结构的空隙内,对肾脏有弹性垫样的保护作用。急性肾周围炎即是此层患化脓性感染。肾囊封闭时,药液即注入此层。由于此层脂肪组织较多,易透过X线,在普通X线片上,有时可见肾的轮廓,有助于对肾疾病的诊断。

(三)肾筋膜

位于脂肪层的外面,由腹膜外组织移行而来,分为前后两层,包绕肾和肾上腺,并以结缔组织小梁穿过脂肪囊与肾纤维膜相接,连接肾下端的结缔组织小梁更为坚韧,具有保护和固定肾的作用。肾筋膜将腹膜后脂肪分隔为两部分,包于肾筋膜的部分为脂肪囊,位于肾筋膜外的部分,称肾旁脂肪。肾筋膜前后两层向上向外逐渐相互融合。上方与膈下筋膜相连,外侧与腹横筋膜相连。向下肾筋膜两层仍分离,其间有输尿管通过;在肾脏的下方,前层与髂窝的筋膜外组织相融合,后层则与髂筋膜相连。肾筋膜向内侧,前层延伸到腹主动脉和下腔

静脉前面,与大血管周围的结缔组织及对侧肾筋膜前层相连续;后层被覆于肾后面,与腰大肌和腰方肌筋膜相连续,向内附着于椎体。此外,自肾筋膜深面还发出许多结缔组织小束穿过脂肪囊,与肾纤维膜相连,对肾脏起固定作用。肾的正常位置主要依赖肾筋膜、肾脂肪囊及其邻近器官来维持。除肾筋膜外,肾血管、腹膜及腹内压等也对肾起固定作用。当肾的固定装置不健全时,肾可向下移动造成肾下垂和游走肾。

五、肾脏的内部结构

在肾脏的冠状切面上,肾实质可分为皮质和髓质两部分。肾皮质大部位于肾的外周,占 $1/3$,富于血管,肉眼观察可见粉红色的颗粒,即肾小体。肾髓质位于肾的深部,占 $2/3$,主要由小管结构组成。根据肾小管的组成,又分为髓质外带和内带。髓质部由 $15 \sim 20$ 个锥形结构构成,称为肾锥体,锥体的底和边同皮质相连,基底部朝向皮质,尖端钝圆,突入肾盏,称肾乳头。每个乳头有 $10 \sim 25$ 个集合小管的开口,形成筛区。锥体之间有皮质伸入,称为肾柱。一个锥体和它所连接的皮质组成一个肾叶。每个肾有 $16 \sim 18$ 个肾叶。髓质呈条纹状,又可分为条纹较密的外带和条纹较稀的内带。髓质的条纹呈辐射状延入皮质,称为髓放线,每个锥体的底部有 $400 \sim 500$ 条髓放线。每条髓放线有一条直的集合小管,许多相邻近的肾单位的远曲小管通过弯成弓形的集合小管把尿液倾注到直的集合小管中。髓放线之间的皮质呈颗粒状,称为皮质迷路。在肾窦内有 $7 \sim 8$ 个呈漏斗状的肾小盏,肾小盏的边缘附着于肾乳头基部的周围,并包绕肾乳头,以接受由乳头孔排出的尿液, $2 \sim 3$ 个肾小盏合成一个肾大盏,肾大盏为 $2 \sim 3$ 个,集合形成一个前后扁平的漏斗状的肾盂,肾盂出肾门后,逐渐变细形成下行的输尿管。

(张颖玮)

第二节 肾脏的超微结构

肾脏是由许多肾单位、集合小管和少量结缔组织组成,结缔组织中有较多的血管。肾单位是肾脏结构和功能的基本单位,由肾小体和与之相连的肾小管构成。肾小体由肾小球和肾小囊组成,通过滤过作用形成原尿。肾小管是细长迂回的上皮性管道,具有重吸收和排泄功能。近端小管和远端小管都可分为曲部和直部两段。肾单位各部在肾脏中的分布都有其相应较固定的位置,肾小体、近端小管曲部和远端小管曲部分布于肾皮质迷路和肾柱。近端小管直部、细端和远端小管直部,构成一个“U”形的袢状结构,称为髓袢或 Henle 氏袢。髓袢在髓放线内,并伸入髓质,按其行走方向可分为降支和升支两部分。管小叶中轴部后两者交界处称为系膜角,在肾小球血管极处 GBM 与入球、出球小动脉的基膜及肾小囊基底膜相移行。GBM 是肾小球毛细血管最重要的支撑物,并维持其完整性和一定的通透性。成年人的基底膜厚度一般认为 300nm 。光镜下,GBM 为均质状,PAS 反应阳性。在透射电镜下用经典固定方法可见 GBM 分为三层,中层电子密度高且较厚,称致密层。内、外层电子密度较低且略薄,分别为内疏松层和外疏松层,三层厚度自内向外分别为 80nm 、 120nm 、 100nm 左右。毛细血管基底膜的致密层中分布着 $5 \sim 7\text{nm}$ 的细纤维和无定形基质,而内、外疏松层中则可见 $3 \sim 7\text{nm}$ 的致密层垂直分布的纤维,埋藏于凝胶物质中,形成 $2 \sim 8\text{nm}$ 的孔隙。基底膜的生化

组成较复杂,主要由下列三类成分组成。①胶原:包括Ⅳ、Ⅴ及Ⅵ型胶原;②糖蛋白:包括层粘连蛋白、纤维连接蛋白、内动蛋白和巢原蛋白;③蛋白聚糖:硫酸类肝素。GBM 两侧之内皮细胞或上皮细胞系通过糖蛋白附着于 GBM。GBM 中主要糖蛋白为层粘连蛋白、纤维连接蛋白和内动蛋白。层粘连蛋白是机体基底膜中最主要的非胶原成分,通常由 A、B1 和 B2 三条多肽链组成,其中有两链糖基化并由二硫键交联,但在 GBM 内 B1 链可能被高度同源的 S - 层粘连蛋白取代,形成特异的层粘连蛋白异构体。层粘连蛋白可直接或通过内动蛋白与Ⅳ型胶原连接,又可与内皮细胞或上皮细胞的整合素或非整合素表面受体结合,从而将内皮细胞和上皮细胞与 GBM 连接起来。GBM 的另一个特征是带有大量负电荷,尤其是内、外疏松层,及由多阴离子蛋白多糖所致,后者主要是硫酸类肝素蛋白多糖,系一个 400kD 的核心蛋白及通常为三个硫酸类肝素侧链氨基酸聚糖组成,多阴离子蛋白多糖聚合形成的筛状结构,是保持 GBM 高度水化和作为抗凝聚物防止水分子中的氢被血浆阴离子蛋白吸附和结合,从而保证水分能高效地通过 GBM。

一、肾小球

(一)肾小球脏层上皮细胞

即肾小囊内层上皮细胞,是一种高度分化的贴伏于 GBM 外侧面的特殊上皮。肾小球上皮细胞分为脏层上皮细胞和壁层上皮细胞。壁层上皮细胞为单层扁平上皮细胞,在肾小尿管尿极处与近端肾小管上皮细胞相连,在血管极处向内反折,成为肾小球脏层上皮细胞,其上有许多大小不等足状突起,故又称足细胞。

足细胞是肾小球主要固有细胞之一,具有上皮细胞和间质细胞特征的特化细胞。足细胞位于 Bowman 氏囊内顶部,包绕毛细血管壁。光镜下,肾小球脏层上皮细胞不易辨认,其胞核较大,着色浅,并凸向肾小囊腔。电镜下,胞体丰满,其内有发育良好的高尔基体、大量粗面和滑面内质网、溶酶体和许多线粒体,提示有活跃的合成和分解代谢功能。足细胞的胞体较大,是肾小球内最大的细胞。扫描电镜下,可见足细胞形态不规则,表面有多个长短不一、指向毛细血管基膜初级突起,每个初级突起上又伸出许多与之垂直的指状次级突起,或可进一步分出三级突起。足细胞的各级突起末端膨大,与毛细血管基膜紧密相连。由于足突存在,足细胞胞体与肾小球毛细血管基膜并不直接接触,中间有 1~2nm 间隙。基膜附近的毗邻足突之间的有宽 25~60nm 裂隙,这种裂隙称为滤过裂隙或裂孔。滤过裂隙表面覆盖一层薄膜,称为滤过裂孔膜或裂隙隔膜,厚度约 4nm,此隔膜与基膜相距约 60nm。滤过裂隙隔膜可见宽约 11nm 的中间丝,中间丝通过直径为 7nm、长约 14nm 的棒形亚单位与相邻足突之间的胞膜相连。这些棒形亚单位排列在中间丝两侧,与中间丝垂直相连,形成规则“拉链状”亚微结构。相邻棒形亚单位之间有长 14nm、宽 4nm 长方形裂孔,其大小与清蛋白分子相似。

足细胞是具有极性的上皮细胞,其质膜可分为腔面膜和基侧膜,两者交界处为裂孔隔膜附着处。在人类和鼠足细胞胞间内,有大量微管、微丝和中间丝,还可见到与平滑肌细胞肌球蛋白原纤维相似的粗原纤维存在。胞浆内微管由微管蛋白组成,中间丝由波形蛋白组成,后者有许多成群的微丝,含有在肌肉中具有收缩力装置的三种主要蛋白,即肌动蛋白、肌球蛋白和 α -辅肌动蛋白。足突内微管和微丝纵向排列,足突内的两种蛋白,踝蛋白和纽带蛋白,一端与肌动蛋白、 α -辅肌动蛋白连接,另一端通过细胞膜上的整合素与基膜内层的层粘连蛋白及纤维连接蛋白连接,起联络微丝、胞膜和基膜的作用。因此,在足细胞的足突

中存在一个有完全收缩力的装置,紧密地与基膜连接,这种收缩力,能抵抗由毛细血管流体静力压而引起的管壁扩张。通过改变足突的形状,刺激有收缩力的装置,可能减低滤过裂隙的数量和宽度,从而调节溶质流出毛细血管壁的速度。

近年的研究证实肾小球脏层上皮细胞具有重要的生理作用和病理意义。肾小球脏层上皮细胞,参与稳定肾小球毛细血管,维持肾小球滤过屏障的功能,调节超滤系数 K_f 以及保持肾小球基底膜(GBM)的正常形态,是维持肾小球滤过膜结构和功能正常的主要细胞之一。足细胞贴附于 GBM 的外侧,细胞呈多突状,足细胞分为结构和功能不同的三个部分:细胞体、主突和足突。主突的微管连接着足突中以肌动蛋白为主的细胞骨架系统来维持和改变足细胞的形态,调节足突的运动。足突膨大如足,相邻足细胞的足突交叉形成裂孔膜。裂孔膜为一拉链状、高度有序的三维蛋白结构,为足细胞特有的细胞间连接,裂孔膜之间的间隙很小,有 25 ~ 55nm,可以允许小于一个清蛋白分子直径的物质滤过,参与滤过分子大小的选择性通透,维持血浆的正常滤过。足细胞表面覆盖有一层唾液酸糖蛋白,它带有负电荷,是参与维持肾小球滤过膜电荷选择屏障的物质基础。

足细胞是分化成熟的细胞,它具有高度分化,有限增生的能力。当足细胞因为各种原因受到损伤时,足细胞会发生一系列的表型改变。足细胞损伤的原因有许多,包括毒性物质的氧化损伤[如嘌呤霉素氨基核苷肾病(PAN)、多聚阴离子复合物];炎症性疾病(肾小球肾炎);免疫介导的疾病(膜性肾病、Heymann 肾炎);机械应激(肾小球高压)和 HIV 病毒感染(HIV 相关肾病、塌陷型肾小球硬化)等。

足细胞损伤早期的形态学改变为足突融合,即指突交错状的足突回缩、整个足突的消失。随后发生一系列的改变,包括足细胞胞体缩小,假囊形成,阴离子电荷的减少,直至最终足细胞从 GBM 上分离剥脱到肾小囊中,随尿液排出。足细胞的再生能力有限,当足细胞损伤时,由于细胞周期素激酶抑制药,如 P21 和 P27 的蛋白表达和活性增加,足细胞只能通过有限的增生能力来代偿缺失的足细胞。当损伤进一步加重时,足细胞从 GBM 上剥脱的速度超出了足细胞的代偿能力,使 GBM 部分区域裸露,肾小球滤过膜的完整性遭到破坏,大量蛋白从滤过膜漏出形成蛋白尿。在对 PAN 肾病大鼠的研究表明,蛋白尿的发生与肾小球足细胞从 GBM 上分离相关。同时,足细胞凋亡的增加也在 PAN 肾病和人类肾小球疾病中得到证实。肾小球承受着高滤过,肾小球毛细血管出现塌陷,GBM 与壁层上皮细胞发生粘连,玻璃样变,最终形成肾小球硬化。研究表明,足细胞缺失与肾小球硬化的发生密切相关,当足细胞数减少 10% ~ 20% 时,肾小球硬化即已起始。

另外,足细胞还具有吞饮功能,其溶酶体同不均质的包含物多为超滤过程中吞噬的蛋白质或其他成分,在重度蛋白尿时其胞浆内可出现多量蛋白滴、次级溶酶体和空泡变性,在一些免疫性肾小球疾病中足细胞具有重要病理作用。

(二)肾小球滤过屏障及孔径屏障

肾小球类似一个超滤器,当血液流经毛细血管时,需经过由内皮细胞窗孔、GBM 和足细胞足突间的滤过裂孔组成肾小球滤过屏障形成原尿入肾小囊尿腔。肾小球滤过屏障有两个显著特点:①对水及小分子溶质通透极性高;②对大分子血浆蛋白(清蛋白或更大者)通透性低。前者是由于水和小分子溶质皆通过细胞外途径,即内皮细胞的开放窗孔、高度水化的 GBM 和足细胞足突间滤过裂孔滤出,而无需经由脂质细胞膜结构。在动物实验和人类肾脏病变,如膜性肾病或微小病变肾病中,足细胞足突融合或消失,滤过裂孔显著减少以及 GBM

厚度增加等滤过屏障超滤系数下降和水阻力增加,从而对水和小分子溶质的通透性大大降低。实验证明分子量为 400kD 的天然铁蛋白能通过毛细血管内皮窗孔,但被基膜所阻。分子量为 160kD 的髓过氧化物酶能通过内皮,并穿过基膜,但被脏层上皮的裂孔所阻。而分子量为 40kD 的辣根过氧化物酶则可顺利通过三层,到达肾小囊腔,而阳离子化的铁蛋白不但能通过内皮细胞窗孔,还能穿过 GBM,滞留于足细胞滤过裂孔下,表明滤过屏障的三层结构分别具有不同的分子孔径(内皮细胞的窗孔,70 ~ 100nm;基底膜为一可变凝胶,滤过的物质在一定压力下可变形通过;上皮细胞足突间的裂孔,40nm),每一层都能限制一定大小的物质通过,对滤过物质的分子大小具有选择性,因而对血液有滤过作用。

(三)肾小球的电荷屏障

滤过膜在正常情况下,各层都带有阴电荷,如包裹在内皮和上皮细胞的聚阴离子涎蛋白及基膜内、外疏层的硫酸乙酰肝素所含的糖胺聚糖,均具有阴电荷,这些阴电荷能阻止带阴离子的蛋白通过滤过膜(相同大小的带阳离子蛋白易通过),构成了静电屏障。电荷屏障的异常指特殊染色技术发现肾小球毛细血管壁的负电荷减少,与光镜下肾小球结构改变无关。通过同性电荷相斥的原理,带阴电荷蛋白质清除率最低,而带阳电荷者清除率最高。研究证明肾小球疾病时,肾小球基膜涎酸成分明显减少,使带阴电荷的清蛋白滤过出现蛋白尿。肾小球阴电荷场除有静电屏障外,还有维持细胞形态和毛细血管结构的功能。因此,临床上单纯静电屏障作用丧失者少见,多伴有组织结构功能异常。此外,滤过膜的多价负电荷在维持上皮细胞足突正常排列、保持肾小球正常结构亦起着重要的作用。近年,生物合成研究显示肾小球上皮细胞能合成基底膜的相关组成成分,包括Ⅳ型胶原、层粘连蛋白(laminin)及各种蛋白多糖,其中硫酸类肝素在建立基底膜电荷屏障中尤其重要。当基底膜的电荷丢失时,具有电荷的蛋白质(如铁蛋白、清蛋白)将蓄积在基底膜上,从而减少肾小球滤过膜通透性。

(四)肾小球系膜

肾小球系膜位于肾小球毛细血管小叶的中央部分,与毛细血管基底膜移行部位称为副系膜。系膜由系膜细胞和系膜基质组成,在系膜区还可见一些暂时停留的细胞成分,如单核一巨噬细胞。

系膜细胞形态不规则,光镜下细胞质与系膜基质融合在一起而不易区分,细胞核小而染色深。电镜下呈星形,表面有多数长短不一的突起,较长的突起可伸到内皮下,甚至伸入毛细血管腔,细胞核呈圆形或卵圆形,生长活跃时,呈不规则形。胞质内有发达的粗面内质网、高尔基体、溶酶体和吞噬泡等,有时可见少量分泌颗粒,从胞体发出许多突起伸入 GBM 和肾小球毛细血管内皮细胞,或经内皮细胞之间伸入毛细血管腔,在胞体和细胞突起、尤其是后者内有致密的微丝和微管系统,含肌动蛋白、肌球蛋白和 α -辅肌动蛋白,故目前认为系膜细胞来源于平滑肌细胞。系膜细胞通过舌状细胞突起在肾小球毛细血管两翼,直接附着于 GBM 或通过系膜基质的微纤丝在毛细血管中轴部与 GBM 广泛相连,于两侧系膜角处特别加强,系膜之间有间隙连接或桥粒互联。系膜细胞有多种功能:①作为肾小球毛细血管的支撑框架,而且系膜细胞及其突起具有收缩功能,从而维持肾小球毛细血管的完整性和稳定性,并抗衡跨肾小球毛细血管静水压;②系膜细胞的舒缩活动参与调节肾小球毛细血管的血流动力学,研究发现系膜细胞表面有多种血管活性物质的受体,包括血管紧张素Ⅱ、加压素、心房利钠因子、前列腺素等,且其自身亦可合成许多活性介质,有研究表明体外培养的系膜细胞可产生肾素、内皮素等肽类、血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、多

种白介素等生长因子和细胞因子、前列腺素类及血小板活化因子(PAF)等生物活性脂以及一氧化氮等,且血管阻力与血管半径的4次幂成反比,因此系膜细胞及细胞突起对这些物质的收缩或舒张反应可致肾小球血流再分布,进而改变肾小球滤过功能;③系膜细胞具有摄入和吞噬能力,能吞噬多种示踪物(如铁蛋白、胶体碳、珠蛋白和聚合蛋白等)及免疫复合物,并以此种方式清除循环沉积于系膜区的大分子物质,后者可能通过系膜基质的微管系统,或称系膜通道转运至肾小体血管极球外系膜部并排出;少部分系膜细胞具有活跃吞噬功能的Ia抗原阳性细胞,并带有Fc受体,被认为属于骨髓源单核巨噬细胞系,功能上与免疫反应有关,包括吞噬及处理抗原并将抗原提呈给T淋巴细胞;④另外,系膜细胞还参与GBM的合成与更新,产生并降解系膜基质,在某些特定条件下可分泌肾素。

(五)肾小囊

肾小囊是肾小管起始部盲端膨大并凹陷包裹肾小球的双层囊,分为内、外两层,内层为肾小球毛细血管的脏层上皮,于肾小体血管极反折为外层,即肾小囊壁层。壁层构成肾小体的边界,由单层扁平上皮细胞和基底膜组成,细胞呈立方和扁平状,游离面有少量微绒毛和中央纤毛,胞质内细胞器,如线粒体和高尔基体较少,但有许多直径40~90nm的吸收囊泡,并含成束的肌动蛋白纤维,在肾小体血管极,其胞质形成一环形嵴围绕肾小球,在肾小体尿极处转变为近曲小管上皮细胞。壁层外面有一层基膜和薄层网状纤维作为支架,网状纤维同肾小管周围的网状纤维相连接。壁层基底膜与GBM不同,由数层致密层与间隔其间的半透明层构成,厚1.2~1.5 μm ,内有成束的原纤维或称微韧带。肾小囊脏层包在血管球毛细血管的外面,脏层细胞是足细胞,毛细血管内皮细胞与足细胞之间有基膜。

(六)肾小球旁器

肾小球旁器亦称球旁复合体,由球旁细胞、致密斑和球外系膜细胞所组成。位于肾小体血管极处的小三角区,入球小动脉和出球小动脉构成三角的两个侧边,致密斑构成三角区的底边。

1. 球旁细胞

又称为球颗粒细胞,主要位于肾小球入球小动脉进入血管球处。由中膜平滑肌细胞变态为上皮样细胞,称为球旁细胞,细胞核为圆形或卵圆形、核大,染色质细小。胞质丰富,肌原纤维量少,充满着深染的PAS反应阳性颗粒。电镜下观察,细胞内肌原纤维少,粗面内质网及核蛋白体丰富,高尔基复合体发达,含有许多中等电子密度有膜包裹的大颗粒,多数呈均质状,有时可见结晶样物质。原位杂交技术表明正常肾脏的球旁细胞中含有肾素mRNA,荧光免疫法证明颗粒中含有肾素,肾内肾素的含量与球旁细胞中分泌颗粒的多少成正比。血管内弹性膜消失,球旁细胞与血管内皮直接接触,其分泌物易于进入血中。球旁细胞的粗面内质网制造肾素,输送到高尔基复合体形成分泌颗粒,然后以胞吐方式分泌到细胞外,与血管紧张素转换酶的共同作用产生高活性的血管紧张素II。另外,有研究表明血管紧张素II亦可在球旁细胞内生成,后者独立于体循环的肾素—血管紧张素—醛固酮系统。

2. 致密斑

远曲小管在肾小体血管极紧贴入球小动脉处,靠近肾小体一侧的上皮细胞变得窄而高,细胞核拥挤,形成一个椭圆形盘状聚集区,称为致密斑。致密斑的直径为40~70 μm ,细胞染色浅,胞核大,卵圆形,排列紧密,位于近细胞顶部,胞体呈高柱状或多边形,高于周围细胞并凸向管腔,染色质细小。细胞器,如高尔基复合体、滑面内质网、游离核糖体等大都居胞核下

或其两侧,但粗面内质网很少,线粒体小且分布不规则,管腔膜上有较密的粗短微绒毛,但无 Tamm - Horsfall 糖蛋白,管周膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶也甚少。致密斑细胞间缺乏胞膜侧突及其交叉嵌合,仅有小的指状绒毛突起与邻近细胞者以桥粒互联,近管腔面细胞间亦有数个平行连接带构成的紧密连接,细胞间间隙显著为致密斑特征之一;致密斑下的基膜菲薄、常不完整,并与球外系膜基质和球旁细胞基膜互相延续,致密斑细胞基部有发达的胞膜内褶,且可与附近细胞的突起镶嵌,因此,致密斑和毗邻细胞接触广泛、联系密切。一般认为致密斑是一个化学感受器,可感受小管液中钠离子含量变化,钠离子浓度发生变化时,由致密斑发出信号,调节球旁细胞肾素的分泌。例如致密斑处钠离子浓度下降时,球旁细胞肾素分泌增加,而钠离子浓度升高时,肾素分泌减少。

3. 球外系膜

由球外系膜细胞和球外系膜基质组成,球外系膜细胞又称极垫细胞, Lacis 细胞、Polkissen 细胞、Goormaghtigh 细胞,是位于入球小动脉、出球小动脉与致密斑之间三角地带的一组细胞群,与肾小球系膜细胞形态结构相似,呈长扁平状数层与致密斑基部平行排列,胞体两极有长而薄的突起,其内有大量微丝,球外系膜基质分别与致密斑细胞的基质和肾小球系膜基质延续相连。免疫细胞化学表明球外系膜基质中存在 IV 型胶原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白,而微纤丝很少,球外系膜分别与致密斑细胞的基膜和肾小球系膜基质相连。球外系膜细胞的功能了解不多,据研究报道它在肾小球旁器的功能活动中起处理信息和传递信息的作用。另外球外系膜细胞还具有收缩能力,从生物机制上看亦充当肾小球入口处的“闭合装置”,参与抗衡小动脉及肾小球内的高压力,维持结构完整性。当球旁细胞增生和分泌颗粒增多时,球外系膜细胞的数量减少,甚至消失,说明在一定条件下它可能转化为具有肾素分泌颗粒的球旁细胞。

二、肾小管

肾小管是肾单位的另一个重要组成部分,与肾小体合成一个不可分割的结构和功能单位,因此,肾小球和肾小管的病变是相互影响的。肾小管上皮细胞具有强大的吸收功能,可以回吸收约 90% 的肾小球滤出的原尿,对维持体液的稳定有着十分重要的意义,同时,肾小管具有一定的内分泌功能。若肾小管出现损害,会导致上述功能改变。

(一) 近端小管

近端小管是肾小管中起回吸收作用的重要部分,在肾小管各段中最粗最长,约占肾单位总长度的一半左右,平均长度为 14mm,其直径为 50 ~ 60 μm ,被覆单层立方上皮。依上皮细胞的主要形态和功能特点,可把近端小管分为曲部和直部两部分,第一段为近端小管曲部,在所属肾小体附近盘曲,然后进入髓放线,直行达到髓质外带形成第二段,称为近端小管直部,它构成髓袢降支的第一段。

1. 近端小管曲部

也称近曲小管,近曲小管在肾小体尿极,与肾小囊壁层上皮相延续。其主要位置在肾小体周围,构成皮质迷路的大部分。在横断面上,近曲小管管腔较小而不规则,由单层立方上皮或锥体形细胞构成,细胞间界限不清。细胞质中有很多长形线粒体而呈强嗜酸性,为伊红所深染,腔面有刷状缘,基底部有纵纹。细胞核圆球形、较大、染色略浅,核的位置靠近基底部。正常人肾脏近曲小管不含脂类包含物,病理情况下则易见到中性脂滴。

电镜下,可见多数与基底膜垂直排列的线粒体、粗面和滑面型内质网、核蛋白体及各级溶酶体,微管和微丝也很发达。其最重要的特点就是细胞的游离面、侧面及基底面均形成复杂的结构,从而使细胞的表面积增加,以利于重吸收。近曲小管细胞的腔面有很多长约 $1\mu\text{m}$ 的微绒毛,构成刷状缘,它们排列紧密规则。微绒毛的表面为细胞膜,其外方尚有由糖蛋白构成的絮状无结构的细胞衣,对细胞膜有保护作用,并与重吸收作用有关。人类两肾近曲小管微绒毛表面积总共达 $50\sim 60\text{m}^2$,如此大的细胞表面,是重吸收的形态学基础之一。微绒毛的轴心为细胞质,并有一些纵行的微丝(直径约为 6nm),含有肌动蛋白,与微绒毛的收缩摆动及重吸收的物质转运有关。近曲小管上皮细胞顶部的胞质在微绒毛的根部形成许多小管或小泡,小管膜同胞质的膜相连,微绒毛止于终末网。有人认为这些小管和小泡是由胞饮作用形成的,可能是从原尿中重吸收蛋白质的一种方式。实验证实,血管内注射辣根过氧化物酶作为示踪蛋白,后者可经滤过屏障滤入原尿,原尿中的辣根过氧化物酶可经顶端小管和小泡重吸收到细胞内,重吸收的蛋白质被溶酶体所消化。近曲小管上皮基底面细胞膜向内凹陷形成基底褶,该处有许多纵行排列的线粒体;其侧面也伸出许多突起,称为侧突,相邻细胞的侧突呈指状交叉。近细胞基底部的侧突分出许多更细小的次级侧突,伸至相邻细胞的基底褶间的空隙内,伸入其中的次级侧突与基底褶之间的空隙构成广泛的细胞间隙迷路,使细胞侧面的表面积大为增加。侧突中含有线粒体,排列方向与细胞纵轴一致。侧突线粒体和基底褶线粒体共同形成光镜下所见的纵纹。在侧突细胞膜上存在着 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,可作为钠泵将重吸收的钠离子主动泵到细胞间隙,氯离子和水也被动地向细胞间隙转移,并引起水分子的渗透移动,进入肾间质中。存在于该处的线粒体可为钠离子泵提供能量。近曲小管上皮细胞的高尔基复合体位于核上区。此外,细胞中还有溶酶体、微体等,上皮细胞游离面的侧面有连接复合体。

2. 近端小管直部

与近端小管曲部相连,位于髓放线,结构与曲部相似,只是上皮高度略低,微绒毛和指状交叉侧突不如曲部发达,线粒体、吞噬体和溶酶体数目较少,以上改变显示直部重吸收作用较曲部减弱。

(二) 细段

细段构成髓袢的第二段,为连接于近曲小管直部和远端小管直部的细胞直管部分。该段的长度依不同类型的肾单位,有明显区别,皮质肾单位的细段很短或缺如,主要位于髓质外带;髓旁肾单位的细段较长,可达 10mm ,起始于髓质外带,延伸至髓质内带及至乳头。细段大部分在髓袢降支侧,小部在髓质升侧,其管径细小,约为 $15\mu\text{m}$,由单层扁平细胞构成,上皮高度仅为 $1\sim 2\mu\text{m}$,所以管腔相对较大。上皮细胞核椭圆形,凸向管腔,胞质染色浅,无刷状缘。电镜下腔面有少量排列不规则的绒毛,细胞间有交叉的侧突。细胞间为单纯的紧密连接,细胞器较丰富,但线粒体较近端小管少,而且分布不均匀。

(三) 远端小管

远端小管由直部和曲部两部分构成。远端小管直部构成髓袢第三段,经髓质和髓放线又返回所属肾小体附近,盘曲走行形成远端小管曲部或称远曲小管。远端小管直部又称髓袢升支粗部,长约 9mm ,直径约为 $35\mu\text{m}$,由单层立上皮组成,腔内有短小的微绒毛,基底有基底褶,众多线粒体与基底膜呈垂直排列,相邻细胞的侧突呈指状交叉。远曲小管长约 5mm ,直径为 $20\sim 50\mu\text{m}$,位于皮质迷路,与近曲小管毗邻,两者上皮细胞结构相似,为立方形,但远