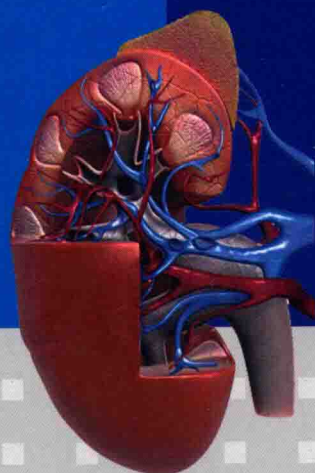




Manual for Chronic Kidney
Disease Management

慢性肾脏病 管理手册

主编 左力



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

扫码获取人卫
临床 / 用药助手

慢性肾脏病 管理手册

主 编 左 力

副主编 王 宓 隋 准 何永洁

编 者 (按汉语拼音排序)

蔡美顺 董 葆 甘良英 隋 准 王 磊
王 宓 王 琰 韦 洮 武 蓓 燕 宇
杨 冰 于 媛 赵慧萍 赵新菊

编者单位 北京大学人民医院



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

慢性肾脏病管理手册/左力主编. —北京:人民卫生出版社,
2018

ISBN 978-7-117-27246-9

I. ①慢… II. ①左… III. ①慢性病-肾疾病-诊疗-手册
IV. ①R692-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 182143 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

慢性肾脏病管理手册

主 编:左 力

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:三河市博文印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:18

字 数:438 千字

版 次:2018 年 9 月第 1 版 2018 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-27246-9

定 价:76.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

慢性肾脏病(CKD)困扰着我国约10%的成人。该病患病率高、病程长、致残致死率高、医疗花费大,给患者及其家庭带来了灾难性的影响,给社会造成了沉重的负担。因此,防治CKD意义重大,刻不容缓,但这对医务工作者也是巨大的挑战。在CKD防治中,基层医生应该担负起管理CKD患者的重要使命,成为患者管理的重要依靠力量。然而,遗憾的是,在中国目前针对基层医生肾脏病相关的培训和继续教育仍远远不足。一方面,基层医生肾脏病相关能力和技术欠缺,不能管理这部分患者;另一方面,肾脏病患者不信任基层医生,患者首诊和随访常常到大医院。因此,国内肾脏病诊治相关的医疗发展相当不平衡,大型医院尤其是三级甲等医院医疗资源紧缺,同时,基层医生得不到锻炼,相关经验进一步减少,不能形成良性循环。

为了帮助培养基层肾脏病学人才,提升基层医生肾脏病诊治水平,更好满足CKD患者的健康需要,全方位全周期维护人民健康,我们组织编写了《慢性肾脏病管理手册》。同时也为助力“实施健康中国战略”,促进优质肾脏病医疗资源下沉基层,促进肾脏事业的平衡、全面发展献上绵薄之力。

本书共4篇32章,涵盖肾脏基础知识、CKD基本概念和外延、CKD常见病因、持续进展的机制、临床表现和诊疗措施包括常用药物及透析等。本书突破传统教材系统、全面的特点,以临床实用性为导向,对肾脏病领域关键性的概念和内容进行阐述,内容精炼、文字通俗易懂。本书撰稿人为北京大学人民医院肾内科的高年资主治医师、副主任医师和主任医师。撰稿人具有丰富的临床实践经验,同时广泛参考了国内外的重要文献,以保证本书的科学性、先进性、实用性和可操作性。本书不仅适用于基层医务工作者,也适用于本专业的临床研究生、住院医师和进修医师。

感谢本书的全体作者,他们的名字在各章节下,同时还要感谢北京大学人民医院肾内科的朱丽、王伊娜和刘爱春医师,她们为本书的学术做了大量细致认真的校对工作。

最后,本书难免有遗漏和疏忽之处,欢迎广大读者批评指正,以利于今后更正、补充和完善。

左 力

2018年6月于北京

第一篇 肾脏基础知识

第一章 肾脏的解剖	1
第一节 肾脏的大体解剖	1
第二节 肾脏的显微解剖	2
第二章 肾脏的生理	5
第一节 调节水平衡	5
第二节 调节电解质和酸碱平衡	6
第三节 排泄代谢废物	9

第二篇 慢性肾脏病基本知识

第一章 慢性肾脏病的重要性	15
第一节 慢性肾脏病的流行病学	15
第二节 慢性肾脏病的危害	16
第二章 慢性肾脏病定义和分期	20
第一节 慢性肾脏病定义和分期	20
第二节 慢性肾脏病不同分期与不良预后的关系	21
第三章 慢性肾脏病常见病因和危险因素	22
第一节 原发性肾小球疾病	22
第二节 糖尿病肾病	27
第三节 高血压相关肾脏损害	28
第四节 系统性疾病导致的肾损伤	29
第五节 急性肾损伤遗留慢性肾病	35
第六节 遗传和先天性肾脏病	36
第七节 梗阻性肾病	38
第八节 肾动脉狭窄	38
第九节 溶血尿毒综合征	39
第十节 慢性间质性肾炎	40
第十一节 其他病因	41
第四章 慢性肾脏病常见临床表现和辅助诊断措施	42
第一节 症状和体征及其鉴别诊断	42

第二节 尿液检查异常	47
第三节 血液检查异常	52
第四节 肾内科常用的影像学检查手段	61
第五节 肾组织检查异常	65
第五章 慢性肾脏病持续进展的机制	68
第一节 慢性肾脏病持续进展机制概述	68
第二节 导致肾脏病的原发病	70
第三节 肾外因素导致肾功能快速下降	71
第四节 药物导致的肾损伤	73
第三篇 慢性肾脏病一体化治疗	
第一章 慢性肾脏病的一体化管理概述	77
第一节 慢性肾脏病一体化管理目标	78
第二节 慢性肾脏病不同阶段的患者管理重点	79
第三节 慢性肾脏病患者的定期监测项目和监测频率	84
第四节 慢性肾脏病患者的双向转诊	86
第二章 慢性肾脏病的饮食和生活方式调整	88
第一节 慢性肾脏病的饮食调整	88
第二节 慢性肾脏病的生活方式调整	91
第三章 慢性肾脏病的容量负荷管理	92
第一节 容量负荷过重的病因	92
第二节 容量负荷过重的表现	93
第三节 食盐摄入限制	93
第四节 饮水量的限制	93
第五节 利尿剂的使用时机和副作用监测	94
第四章 慢性肾脏病电解质和酸碱平衡紊乱	96
第一节 低钠血症和高钠血症	96
第二节 低钾血症和高钾血症	98
第三节 高阴离子间隙代谢性酸中毒	100
第四节 肾小管酸中毒	102
第五章 慢性肾脏病与高血压	105
第一节 慢性肾脏病与高血压概述	105
第二节 慢性肾脏病合并高血压的治疗	109
第六章 慢性肾脏病与血液系统异常	117
第一节 贫血	117
第二节 血小板数量或功能异常	123
第三节 凝血机制异常	124

第四节 白细胞分类异常和功能异常	124
第七章 慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常	126
第一节 慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常概述	126
第二节 磷结合剂	131
第三节 肠道磷吸收的阻断剂	133
第四节 活性维生素 D 及其衍生物的作用机制、使用方法和副作用	134
第五节 钙敏感受体激动剂的作用机制、使用方法和副作用	134
第六节 磷结合剂、维生素 D 和钙敏感受体激动剂的选择和配合	135
第八章 慢性肾脏病的慢性病毒性感染的预防和治疗	136
第一节 乙型病毒性肝炎	136
第二节 丙型病毒性肝炎	139
第九章 慢性肾脏病的内分泌异常	142
第一节 甲状腺功能异常	142
第二节 肾上腺皮质功能异常	143
第三节 胰岛素水平异常和胰岛素抵抗	144
第四节 其他内分泌功能异常	144
第十章 慢性肾脏病的消化系统异常	146
第一节 常见症状及其成因	146
第二节 胃排空障碍倾向	146
第三节 消化道出血倾向	147
第十一章 慢性肾脏病的瘙痒	148
第一节 皮肤瘙痒概述	148
第二节 慢性肾脏病瘙痒	149
第十二章 慢性肾脏病的精神神经系统异常	152
第一节 抑郁	152
第二节 睡眠障碍	155
第三节 不安腿综合征	157
第四节 周围神经系统异常	160
第五节 自主神经病变	161
第六节 中枢神经系统异常	161
第十三章 慢性肾脏病的性功能异常	163
第一节 男性勃起障碍	163
第二节 女性妊娠问题	165
第十四章 慢性肾脏病的特殊问题	168
第一节 慢性肾脏病的药物剂量调整	168
第二节 慢性肾脏病与妊娠	193

第三节	慢性肾脏病与外科手术	195
第四节	慢性肾脏病与老年人	196
第五节	慢性肾脏病与肿瘤	197
第六节	慢性肾脏病患者入住重症监护病房	199
第十五章	慢性肾脏病与心血管疾病	201
第一节	慢性肾脏病是心脑血管疾病的危险因素	201
第二节	慢性肾脏病行血管造影或介入治疗时的注意事项	202
第三节	心肌酶谱在慢性肾脏病中的诊断价值	205
第四节	慢性肾脏病与左心室肥厚	205
第五节	慢性肾脏病与心力衰竭	206
第六节	慢性肾脏病时心血管疾病几类药物的评价	207
第十六章	肾脏替代治疗	210
第一节	肾脏替代治疗前准备	210
第二节	肾脏替代治疗方式的选择	212
第三节	开始肾脏替代治疗的时机	214
第四节	血液透析	216
第五节	腹膜透析	222
第六节	肾移植	224
 第四篇 慢性肾脏病常用药物汇总 		
第一章	免疫抑制类药物	231
第一节	肾上腺皮质激素类药物	231
第二节	细胞毒药物	232
第三节	生物制剂	235
第二章	降压药物	236
第一节	肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂	236
第二节	钙离子通道阻滞剂	238
第三节	α 受体阻滞剂	240
第四节	β 受体阻滞剂	241
第五节	其他	243
第三章	抗贫血药物	245
第一节	红细胞生成刺激因子	245
第二节	缺氧诱导因子稳定剂	245
第三节	铁制剂	246
第四章	治疗矿物质和骨代谢异常的药物	248
第一节	磷结合剂	248
第二节	胃肠道磷吸收阻滞剂	250

第三节 维生素 D 及其衍生物	250
第四节 钙敏感受体激动剂	253
第五章 纠正电解质紊乱及调节酸碱平衡的药物	254
第一节 碳酸氢钠	254
第二节 电解质溶液	254
第三节 聚苯乙烯磺酸钙	255
第六章 治疗高尿酸血症的药物	256
第一节 苯溴马隆	256
第二节 别嘌醇	256
第三节 非布司他	257
第七章 利尿药物	258
第一节 噻嗪类利尿剂	258
第二节 袂利尿剂	258
第三节 螺内酯	259
第八章 治疗和预防心脑血管疾病的药物	261
第一节 调脂药物	261
第二节 阿司匹林	262
第三节 华法林	263
第九章 血糖调整药物	264
第一节 口服降糖药	264
第二节 胰岛素	268
参考文献	269
附录 缩略词	275

第一篇 肾脏基础知识

第一章

肾脏的解剖

第一节 肾脏的大体解剖

肾的形态

肾是实质性脏器,位于腹后壁,左右各一,形似蚕豆。其表面光滑,质柔软,新鲜时呈红褐色。肾分内外侧两缘,前后两面及上下两端。肾内侧缘中部四边形的凹陷为肾门,是肾的血管、神经、淋巴管及肾盂出入之门户。由肾门伸入肾实质的凹陷为肾窦,由肾血管、肾小盏、肾大盏、肾盂和脂肪所占据。肾门是肾窦的开口,肾窦是肾门的延续。肾的前面凸向外侧,后面紧贴腹后壁,上端宽而薄,下端窄而厚。成年人肾脏长约 10cm(8~14cm), (随人的身高有所浮动)宽约 5cm(5~7cm),厚约 4cm(3~5cm),重 120~150g。

(一) 肾的位置与毗邻

1. 肾的位置 肾位于脊柱两侧,腹膜后间隙内,属腹膜外位器官。肾的高度:左肾上端平第 11 胸椎体下缘,下端平第 2 腰椎体下缘;右肾上端平第 12 胸椎体上缘,下端平第 3 腰椎体上缘。因受肝的影响,右肾较左肾低 1~2cm。两肾上端相距较近,下端相距较远(外八字)。肾门约在第 1 腰椎椎体平面,相当于第 9 肋软骨前端高度,在正中线外侧约 5cm。在腰背部,肾门的体表投影点在竖脊肌外侧缘与第 12 肋的夹角处,称肾区。触压或叩击某些肾脏疾病患者该处可引起疼痛(肾内科体格检查很重要的一项),称为肾区叩击痛。

2. 肾的毗邻 肾上腺位于两肾的上方,两者虽共为肾筋膜包绕,但其间被疏松的结缔组织所分隔。故肾上腺位于肾纤维膜之外,肾下垂时肾上腺可不随肾下降。左肾前上部与胃底后面相邻,中部与胰尾和脾血管相接触,下部邻接空肠和结肠左曲。右肾前上部与肝相邻,下部与结肠右曲相接触,内侧缘邻接十二指肠降部。两肾后面上 1/3 与膈相邻,下部自内侧向外侧与腰大肌、腰方肌及腹横肌相毗邻。

(二) 肾的结构

肾实质可分为表层的肾皮质和深层的肾髓质。肾皮质厚 1~1.5cm,新鲜标本为红褐色,富含血管并可见许多红色点状细小颗粒,由肾小体与肾小管组成。肾髓质色淡红,约占肾实质厚度的 2/3。可见 15~20 个圆锥形、底朝皮质、尖向肾窦、光泽致密、有许多颜色较深、放

射状条纹的肾锥体,肾锥体的条纹由肾直小管和血管平行排列形成。2~3个肾锥体尖端合并成肾乳头,并突入肾小盏,肾乳头顶端有许多小孔称乳头孔,肾产生的终尿就是经乳头孔流入肾小盏内。伸入肾锥体之间的皮质称肾柱。肾小盏呈漏斗形,共有7~8个,其边缘包绕肾乳头,承接排出的尿液。在肾窦内,2~3个肾小盏合成肾大盏,再有2~3个肾大盏汇合形成一个肾盂。

(三) 肾的被膜

肾皮质表面包被有由平滑肌纤维和结缔组织构成的肌织膜,它与肾实质紧密粘连,不可分离,进入肾窦,并覆于肾乳头以外的窦壁上。除肌织膜外,通常将肾脏的被膜分为三层:由内向外依次为纤维囊、脂肪囊和肾筋膜。

(隋 准)

第二节 肾脏的显微解剖

肾是由肾实质和肾间质组成,肾实质是由肾单位和集合管所组成,肾间质是由少量结缔组织、血管和神经构成。

一、肾单位

肾单位是肾脏结构和功能的基本单位,每个肾有100万~200万个肾单位。每个肾单位包括肾小体及与之相连的肾小管两部分。肾外伤、疾病或年龄的自然增长都会导致肾单位数目的减少。40岁后,有功能的肾单位每10年约减少10%,由于肾有强大的功能储备,年龄增长引起的肾单位减少并不会明显影响正常的生命活动。

二、肾小体

肾小体呈卵圆形,直径150~250 μm ,肉眼可见,致使皮质呈颗粒状。肾小体一侧是小动脉出入处,称为血管极。与血管极相对的一端,与近端小管相连,称为尿极。每个肾小体由肾小球和肾小囊两部分组成。

三、肾小球、系膜及毛细血管壁的构成

(一) 肾小球

肾小球是一团毛细血管网,由入球小动脉分支形成。入球小动脉进入肾小球后,即分为4~6支,每支又再分出许多小分支,组成许多袢状毛细血管小叶,每一小叶以肾小球系膜为轴心而缠绕。各小叶的毛细血管汇合成出球小动脉离开肾小球。肾小球具有滤过作用,血液流经肾小球时其中液体被部分过滤到肾小囊,被滤过到肾小囊的液体称为原尿。原尿从肾小囊流入肾小管,通过肾小管的浓缩、稀释、重吸收和分泌功能,形成尿液经结合管进入肾盂。

(二) 系膜

由系膜细胞及系膜基质组成。系膜位于毛细血管间,构成肾小球毛细血管丛小叶的中轴,并与毛细血管的内皮直接相邻,起到对毛细血管间袢的支持作用。

系膜细胞呈星形,在单个系膜区系膜细胞不超过3个。系膜细胞的功能主要表现在:

①球内血管系膜细胞的胞质中含有大量致密的微丝,通过这些微丝,系膜控制了毛细血管的收缩,平衡毛细血管内较高的静水压,以保持毛细血管的管径恒定。②系膜细胞能吞噬和清除滤入基质内的小分子或大分子物质,包括残留在基膜上的沉积物。系膜细胞还能通过溶酶体酶的分泌作用,释放多种蛋白水解酶,降解大分子物质或免疫复合物。细胞的吞噬和清除功能对于维持系膜的通透性及防止免疫复合物的沉积有重要生理意义。③系膜细胞能合成多种酶及生物活性物质,如系膜细胞能合成和释放肾素,能产生纤溶酶原激活因子 I、尿激酶、血小板源性生长因子(PDGF)以及纤维蛋白酶原激活抑制因子 I,系膜细胞能分泌白细胞介素-1(IL-1)(以上物质都参与了肾脏纤维化的发病机制)。④系膜细胞有合成和分泌基质成分的功能。⑤系膜细胞具有分裂能力,在病理情况下系膜细胞大量增生。

(三) 肾小囊

肾小囊是中空的囊腔,分壁层和脏层,脏层紧紧绕着肾小球,壁层连接近端肾小管。肾小囊承接从肾小球滤出的原尿。

四、肾小管

肾小管包括近端小管、细段和远端小管,各段管径、长度以及细胞的形态结构有所不同。肾小管的管壁均由单层上皮围成,上皮外方为小管基膜及少量网状纤维。

近端小管紧接肾球囊的尿极,是肾单位最长最粗的一段,分曲部和直部,近端小管直部即髓袢降支粗段。近端小管的特点是在上皮细胞刷状缘有许多密集的微绒毛,是近端小管发挥重吸收作用的形态学基础。

细段也称髓袢,为连接于近端小管直部与远端小管直部之间的细直部。该段特点是管径细、管壁薄,呈单层扁平上皮,无刷状缘。在浅表肾单位只有很短的细段,构成髓袢降支细部。在髓旁肾单位细段较长,分为降支细部和升支细部。其上行和下行细支均认为不具有主动转运功能,但具有逆流倍增功能,对于尿液浓缩有重要作用。

远端小管可分为远端小管直部和曲部两部分。远端小管直部也称髓袢升支粗段,其上皮细胞能主动转运钠离子,对水的通透性低,以致小管内液渗透压比血浆低;远端小管曲部简称远曲小管,它是离子交换的重要部位,有吸收钠排出钾的作用,此过程受肾上腺盐皮质激素的调节。远曲小管还可以分泌氢离子和氨,对维持体液的酸碱平衡有重要意义。在神经垂体抗利尿激素的影响下,这段小管还可以继续吸收原尿中的水分。

集合管分为三段:弓状集合小管、直集合小管和乳头管。

正常人每天由两肾生成的超滤液总共约 180L,而最终排出的尿液仅约 1.5L。这表明超滤液在通过肾小管和集合管的过程中,其中约 99%的水被重吸收。超滤液中的其他物质也有选择性被重吸收,有些物质还被肾小管上皮细胞分泌入小管液。例如,超滤液中的葡萄糖全部被肾小管重吸收回血液, Na^+ 、尿素等被不同程度地重吸收,而肌酐、尿酸和 K^+ 等被肾小管分泌至小管液中。因此最终排出的尿液成分和肾小囊内的超滤液成分有很大差别。

肾小球旁器又称近球复合体,由球旁细胞、致密斑、球外系膜细胞和极周细胞组成,在肾小球血管极处组成三角形区域。

球旁细胞为入球小动脉的平滑肌细胞在进入血管球处演变而来,常成群分布。球旁细胞的体积较大,细胞质丰富,其功能是产生肾素及促红细胞生成素(EPO)。

致密斑是远曲小管起始部的上皮细胞,呈高柱状,使管腔内部呈现斑纹状隆起,故称为

致密斑。致密斑是离子感受器,感受远端小管液钠离子浓度的变化,并将信息传递给球旁细胞。当原尿中钠离子浓度降低时,则促使球旁细胞分泌肾素。反之肾素分泌减少。

球外系膜细胞是位于入球小动脉、出球小动脉和致密斑之间的一群细胞。球外系膜细胞与球内系膜细胞相连,并且与肾小囊(鲍曼囊)壁层基膜相连,所以它除与球内系膜细胞有相同的收缩功能外,也可看成是肾小囊的一个关闭装置。

(隋 准)

第二章

肾脏的生理

第一节 调节水平衡

一、原尿的产生

进入肾小球的血管称为入球小动脉,出肾小球的血管称为出球小动脉。血液经入球小动脉进入肾小体内的毛细血管祥,大量水和小分子物质滤出血管进入肾小囊,这部分滤液称为原尿,是尿的前身。血液中分子量较小的葡萄糖和小分子蛋白质等物质能够透过肾小球基底膜进入肾小囊,而大分子蛋白质等则不能透过肾小球的滤过膜。这个过程,称为肾小球的滤过作用。正常人每天形成的原尿约有 180L,而实际每天排出的终尿量只有 1.5L 左右,并且在成分上也有变化。这些变化是由于肾小管和集合管具有重吸收、分泌和排泄作用所造成的。

原尿还不是废物,是透过肾小球滤过膜后尚未被处理的内含较多葡萄糖等营养物质的液体。在原尿流经肾小管进入集合管和肾盂的过程中,葡萄糖和氨基酸等不断被肾小管重吸收进入缠绕在肾小管周围的毛细血管,原尿中的其他营养物质会重新返回到血液中,加上肾小管的排泌功能,肾小管中液体成分的含量变得与原尿越来越不同,最终形成尿液进入肾盂和膀胱,并通过尿道排出。

二、原尿在肾小管内的浓缩和稀释过程

尿液的渗透浓度可由于体内缺水或水过剩等不同情况而出现大幅度的变动。当体内缺水时,机体将排出渗透浓度明显高于血浆渗透浓度的高渗尿,即尿被浓缩。而体内水过剩时,将排出渗透浓度低于血浆渗透浓度的低渗尿。正常人尿液的渗透浓度可在 $50 \sim 1200\text{mOsm}/(\text{kg} \cdot \text{H}_2\text{O})$ 波动。肾脏的这种浓缩和稀释能力对维持体液平衡和渗透压恒定极为重要。人为控制机体水负荷,根据尿的渗透浓度变化可了解肾的浓缩和稀释能力。

(一) 尿液的稀释

尿液的稀释是由于小管液的溶质被重吸收比例超过水重吸收比例造成的,这种情况主要发生在髓祥升支粗段。前已述及,髓祥升支粗段能主动重吸收 Na^+ 和 Cl^- ,而对水通透性差,造成髓祥升支粗段小管液为低渗。在体内水过剩而抗利尿激素释放被抑制时,集合管对水的通透性非常低。因此,髓祥升支的小管液流经远曲小管和集合管时, NaCl 继续重吸收,使小管液渗透浓度进一步下降。可降低至 $50\text{mOsm}/(\text{kg} \cdot \text{H}_2\text{O})$,形成低渗尿和尿液的稀释。

当抗利尿激素完全缺乏时,如严重尿崩症患者,每天可排出高达 20L 的低渗尿,相当于肾小球滤过率的 10%。

(二) 尿液的浓缩

尿液的浓缩是由于小管液中的水被重吸收而溶质仍留在小管液中造成的。水重吸收的动力来自肾髓质渗透梯度的建立,即髓质渗透浓度从髓质外层向乳头部深入而不断升高。用冰点降低法测定鼠肾的渗透浓度观察到,肾皮质部的组织间液(包括细胞内液和细胞外液)的渗透浓度与血液渗透浓度之比为 1.0,说明皮质部组织间液与血浆是等渗的。而髓质部组织间液与血浆的渗透浓度之比,随着由髓质外层向乳头部深入而逐渐升高,分别为 2.0、3.0、4.0。这表明肾髓质的渗透浓度由外向内逐步升高,具有明确的渗透梯度。在抗利尿激素存在时,远曲小管和集合管对水通透性增加,小管液从外髓集合管向内髓集合管流动时,由于渗透作用,水便不断进入高渗的组织间液,使小管液不断被浓缩而变成高渗液,最后尿液的渗透浓度可高达 $1200\text{mOsm}/(\text{kg} \cdot \text{H}_2\text{O})$,形成浓缩尿。可见髓质的渗透梯度成为浓缩尿的必要条件。髓袢是形成髓质渗透梯度的重要结构,只有具有髓袢的肾才能形成浓缩尿,髓袢愈长,浓缩能力就愈强。例如沙鼠的肾髓质内层特别厚,它的肾能产生 20 倍于血浆渗透浓度的高渗尿。猪的髓袢较短,只能产生 1.5 倍于血浆渗透浓度的尿液。人的髓袢具有中等长度,最多能产生 4~5 倍于血浆渗透浓度的高渗尿。

(隋 准)

第二节 调节电解质和酸碱平衡

一、肾小球滤过的过程

循环血液经过肾小球毛细血管时,血浆中的水和小分子溶质,包括少量分子量较小的血浆蛋白,可以滤入肾小囊的囊腔而形成滤过液,用微穿刺法实验证明,肾小球的滤过液就是血浆的超滤液。微穿刺法是利用显微操纵仪将外径 $6\sim 10\mu\text{m}$ 的微细玻璃插入肾小囊中。在与囊腔相接部位的近球小管内,注入石蜡油防止滤液进入肾小管。用微细玻璃管直接抽囊腔中的液体进行微量化学分析。分析表明,除了蛋白质含量甚少之外,各种晶体物质如葡萄糖、氯化物、无机磷酸盐、尿素、尿酸和肌酐等的浓度都与血浆中的非常接近,而且渗透压及酸碱度也与血浆的相似,由此证明囊内液确是血浆的超滤液。单位时间内(每分钟)两肾生成的超滤液量称为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。据测定,体表面积为 1.73m^2 的个体,其肾小球滤过率为 $125\text{ml}/\text{min}$ 左右。照此计算,两侧肾每一昼夜从肾小球滤出的血浆总量将高达 180L。此值约为体重的 3 倍。

二、影响肾小球滤过的因素

(一) 有效滤过压的改变

构成有效滤过压的三个因素中任一因素改变,都将影响肾小球有效滤过压,从而改变滤过率。

1. 小球毛细血管血压 当动脉血压在 $10.7\sim 24.0\text{kPa}$ 范围内波动时,肾血流量通过自身调节作用而保持相对稳定,使肾小球毛细血管血压无明显变化,肾小球滤过率保持不变。

但当动脉血压下降到 10.7kPa 以下时(如大失血),超过了自身调节范围,肾血流量减少,肾小球毛细血管血压明显降低,有效滤过压下降,肾小球滤过率减少,出现少尿,甚至无尿。

2. 血浆胶体渗透压 正常时血浆胶体渗透压变动很小。只有在血浆蛋白浓度降低时(如快速输入生理盐水),才会引起血浆胶体渗透压下降,有效滤过压升高,肾小球滤过率增加,原尿量增多。

3. 肾小囊内压 正常时肾小囊内压比较稳定。当某些原因使肾小管或输尿管阻塞(如肾盂或输尿管结石、肿瘤压迫),肾小囊内压升高,有效滤过压下降,肾小球滤过率降低,原尿量减少。

(二) 肾小球血浆流量的改变

正常时,肾小球血浆流量约为 660ml/min。当动脉血压在一定范围内波动时,肾血管通过自身调节作用,使肾小球血浆流量保持相对稳定。只有在人体进行剧烈运动、大失血、剧痛、严重缺氧和休克时,交感神经兴奋性加强,可使肾血管收缩,肾小球血浆流量减少,肾小球滤过率下降,致使原尿量减少。

(三) 肾小球滤过膜的改变

1. 滤过膜的面积 正常人双肾全部肾小球均处于活动状态,总滤过面积可达 $1.5 \sim 2\text{m}^2$ 。病理情况下,如急性肾小球肾炎,炎症部位的肾小球毛细血管管径变窄或完全阻塞,有效滤过面积减少,肾小球滤过率随之降低,导致原尿量减少。

2. 滤过膜的通透性 正常人肾小球滤过膜通透性较为稳定,一般只允许分子量小于 69 000 的物质通过。当肾小球受到炎症、缺氧或中毒等损害时,某些部位的滤过膜通透性增加,使大分子蛋白质甚至红细胞滤出,患者出现蛋白尿和血尿。

三、肾小管重吸收和分泌的过程

(一) 肾小管的重吸收过程

肾小球滤过流经近端小管后,滤过液中 67% 的 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 和水被重吸收,85% 的 HCO_3^- 也被重吸收,葡萄糖、氨基酸全部被重吸收; H^+ 则分泌到肾小管中。近球小管重吸收的关键动力是基侧膜上的 Na^+ 泵;许多溶质,包括水的重吸收都与 Na^+ 泵的活动有关。

1. NaCl 和水在近端小管前半段的重吸收 在近端小管前半段,大部分 Na^+ 与葡萄糖、氨基酸同向转运、与 H^+ 逆向转运而被主动重吸收;在近端小管前半段,由于 Na^+ 泵的作用, Na^+ 被泵至细胞间隙,使细胞内 Na^+ 浓度降低,细胞内为负电位。因此,小管液中的 Na^+ 和葡萄糖与管腔膜上的同向转运体结合后, Na^+ 顺电化学梯度通过管腔膜的同时,释放的能量将葡萄糖同向转运入细胞内。进入细胞内的 Na^+ 即被细胞基侧膜上的 Na^+ 泵泵出至细胞间隙。这样,一方面使细胞内 Na^+ 的浓度降低,小管液中的 Na^+ -葡萄糖便可不断转运进入细胞内,细胞内的葡萄糖由易化扩散通过细胞基侧膜离开细胞回到血液中;另一方面,使细胞间隙中的 Na^+ 浓度升高,渗透压也升高,通过渗透作用,水随之进入细胞间隙。由于细胞间隙在管腔膜侧的紧密连接相对是密闭的, Na^+ 和水进入后就使其中的静水压升高,这一压力可促使 Na^+ 和水通过基膜进入相邻的毛细血管而被重吸收,但也可能使部分 Na^+ 和水通过紧密连接回漏(back-leak)至小管腔内。

2. H^+ 的重吸收 另一部分的 Na^+ - H^+ 交换而主动重吸收。小管液中的 Na^+ 和细胞内的 H^+ 与管腔膜上的交换体结合进行逆向转运,使小管液中的 Na^+ 顺浓度梯度通过管腔膜进入

细胞的同时,将细胞内的 H^+ 分泌到小管液中;进入细胞内的 Na^+ 随即被基侧膜上的 Na^+ 泵泵至细胞间隙而主动重吸收。分泌到小管液中的 H^+ 将有利于小管液中的 HCO_3^- 的重吸收。

3. $NaCl$ 在近端小管后半段的重吸收 在近端小管后半段, $NaCl$ 是通过细胞旁路和跨上皮细胞两条途径而被重吸收的。小管液进入近端小管后半段时,绝大多数的葡萄糖、氨基酸已被重吸收。由于 HCO_3^- 重吸收(HCO_3^- 的重吸收与小管上皮细胞管腔膜上的 Na^+-H^+ 交换有密切关系。 HCO_3^- 在血浆中以钠盐($NaHCO_3$)的形式存在,滤过液中的 $NaHCO_3$ 滤入囊腔进入肾小管后可解离成 Na^+ 和 HCO_3^- 。通过 Na^+-H^+ 交换, H^+ 由细胞内分泌到小管液中, Na^+ 进入细胞内,并与细胞内的 HCO_3^- 一起被转运回血。由于小管液中的 HCO_3^- 不易通过管腔膜,它与分泌的 H^+ 结合生成 H_2CO_3 ,在碳酸酐酶作用下, H_2CO_3 迅速分解为 CO_2 和水。 CO_2 是高度脂溶性物质,能迅速通过管腔膜进入细胞内,在碳酸酐酶作用下,进入细胞内的 CO_2 与 H_2O 结合生成 H_2CO_3 。 H_2CO_3 又解离成 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 通过 Na^+-H^+ 交换从细胞分泌到小管液中, HCO_3^- 则与 Na^+ 一起转运回血。因此,肾小管重吸收 HCO_3^- 是以 CO_2 的形式,而不是直接以 HCO_3^- 的形式进行的。速率明显大于 Cl^- 重吸收, Cl^- 留在小管液中,造成近球小管后半段的 Cl^- 浓度比管周组织间液高 20%~40%。因此, Cl^- 顺浓度梯度经细胞旁路(即通过紧密连接进入细胞间隙)而重吸收回血。由于 Cl^- 被动重吸收是生电性的,使小管液中正离子相对较多,造成管内外电位差,管腔内带正电,管外带负电,在这种电位差作用下, Na^+ 顺电位差通过细胞旁路而被动重吸收。 Cl^- 通过细胞旁路重吸收是顺浓度梯度进行的, Na^+ 通过细胞旁路重吸收是顺电位梯度进行的,因此, $NaCl$ 重吸收都是被动的。

4. $NaCl$ 在髓袢的重吸收 小管液流经髓袢的过程中,滤液中的 20% 的 $NaCl$ 在这里被重吸收。髓袢各段对 $NaCl$ 的重吸收的情况比较复杂。髓袢降支对氯化钠的通透性极低,但对水的通透性很高,由于水分不断渗透至管周围组织液,使小管中 $NaCl$ 浓度升高。髓袢升支粗段对水几乎不通透,但对 $NaCl$ 通透性很高,小管液中的 Na^+ 和 Cl^- 顺浓度差扩散至管周组织液,故小管液中的 Na^+ 和 Cl^- 浓度又明显降低。关于升支粗段对 $NaCl$ 的重吸收方式,曾一度认为是由于上皮细胞主动重吸收 Cl^- 后造成跨上皮细胞电位差而将 Na^+ 被动重吸收的,但随着近年来分子生物学的不断深入,现已证明髓袢升支粗段上皮细胞对 $NaCl$ 的重吸收属 $Na^+-Cl^- -K^+$ 同向偶联转运,同向转运体按 $Na^+ : 2Cl^- : K^+$ 的比例将 Na^+ , Cl^- 和 K^+ 一起转入胞内,进入细胞内的 Na^+ 被泵入组织液, Cl^- 经通道进入组织液,而 K^+ 又经管腔膜返回小管液中,再与同向转运体结合,参与 Na^+ 、 Cl^- 和 K^+ 的转运。呋塞米和依他尼酸能特异地与管腔膜转运体上的 Cl^- 结合点相结合,抑制 $Na^+-Cl^- -K^+$ 同向转运体,使 $NaCl$ 的重吸收减少。

5. 远端小管和集合管 远端小管和集合管对 $NaCl$ 和水的重吸收占滤液中总量的 12%,可根据机体的水、盐平衡状况进行调节。水的重吸收占水重吸收量的 20%~30%,主要受抗利尿激素调节。而 Na^+ 和 K^+ 的转运主要受醛固酮调节,属调节吸收,其余肾小管各段对 Na^+ 和水的重吸收,同机体是否缺水, Na^+ 的不足和过剩无直接关系,属必然重吸收。在远端小管后段和集合管里含有两类细胞,即主细胞和闰细胞。主细胞重吸收 Na^+ 和水,分泌 K^+ 。小管液中 Na^+ 顺电化学梯度通过管腔膜上的 Na^+ 通道进入细胞,然后由钠泵泵至细胞间液而被重吸收。闰细胞则主要分泌 H^+ 。

6. K^+ 的重吸收 肾脏是排钾和调节钾平衡的主要器官,肾小球滤液中的钾先在近曲肾小管内被完全吸收,以后远曲肾小管细胞和集合管细胞再将过剩的钾分泌出来,从尿排出,