

Mc
Graw
Hill
Education

中文翻译版
原书第2版

哈里森

肾病学与酸碱代谢紊乱

Harrison's Nephrology and Acid-base Disorders

原著 J. Larry Jameson

Joseph Loscalzo

主译 梅长林 吴明 杨杨



科学出版社

中文翻译版

哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱

Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders

原书第2版

原 著 J. Larry Jameson

Joseph Loscalzo

主 译 梅长林 吴 明 杨 杨

译 者 (以姓氏笔画为序)

王安邦	王林辉	卞蓉蓉	吕佳颐	朱有华
汤晓静	许 晶	杨 杨	杨 博	吴 明
谷君辉	张 帝	陈 明	陈美含	周 洁
周晨辰	郝洁芦	施维维	姚 卿	徐德超
梅长林	梅淑钦	戚 娜	隋明星	程 明
雷 迪	薛 澄			

科 学 出 版 社

北 京

图字: 01-2017-7676

内 容 简 介

本书为世界肾病学经典专著, 翻译由著名肾病学专家梅长林教授领衔, 多名肾病学专家共同参与。全书包括7篇22章、200余幅图, 分别介绍了肾概述, 肾功能及电解质改变, 急性肾损伤和慢性肾衰竭、肾小球和肾小管疾病, 肾血管疾病, 尿路感染和梗阻, 肾癌和尿路上皮癌。附录部分是临床相关的重要检查参考值和自测题, 并对试题进行了详尽的解析, 用于强化学理解全书的重点和难点。

本书的特征, 是将病理生理学机制与临床相结合, 体现了肾病学诊断和治疗个性化优势, 是肾病学相关专业医生、科研人员、医学院校学生的必备参考书, 还适合用于内科系统的医学继续教育工作。

图书在版编目(CIP)数据

哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱 / (美) 拉里·詹姆逊(J.Larry Jameson), (美) 约瑟夫·洛斯卡奥(Joseph Loscalzo) 著; 梅长林, 吴明, 杨杨主译. —北京: 科学出版社, 2018.4
书名原文: Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders
ISBN 978-7-03-055992-0

I. ①哈… II. ①拉… ②约… ③梅… ④吴… ⑤杨… III. ①肾疾病—诊疗 ②酸碱代谢紊乱—诊疗 IV. ①R692 ②R589.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第312670号

责任编辑: 路 弘 / 责任校对: 韩 杨

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 龙 岩

版权所有, 违者必究, 未经本社许可, 数字图书馆不得使用

J. Larry Jameson
Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders
ISBN 978-0-07-181496-6
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Translation Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可, 对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播, 包括但不限于复印、录制、录音, 或通过任何数据库、信息或检索系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司和中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾)销售。

版权© 2017由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司与中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)所有。

本书封面贴有McGraw-Hill Education公司防伪标签, 无标签者不得销售。
北京市版权局著作权合同登记号: 01-2017-7676

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年4月第 一 版 开本: 889×1094 1/16

2018年4月第一次印刷 印张: 18 1/2

字数: 610 000

定价: 120.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

2nd Edition



HARRISON'S™

NEPHROLOGY AND ACID-BASE DISORDERS

EDITORS

J. Larry Jameson, MD, PhD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine;
Dean, University of Pennsylvania School of Medicine;
Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the Health System
Philadelphia, Pennsylvania

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine,
Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine;
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts



Medical

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

原著者

Numbers in brackets refer to the chapter(s) written or co-written by the contributor.

John R. Asplin, MD

Medical Director, Litholink Corporation, Chicago, Illinois [9]

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC

Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Nephrologist, University Health Network; Director, Home Peritoneal Dialysis Unit, and Co-Director, Renal Rheumatology Lupus Clinic, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada [11]

Robert C. Basner, MD

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Appendix]

Laurence H. Beck, Jr., MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [17]

Joseph V. Bonventre, MD, PhD

Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Renal Division; Chief, BWH HST Division of Bioengineering, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [10]

Cynthia D. Brown, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

Christopher M. Burns, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Section of Rheumatology, Dartmouth Medical School; Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [8]

Anil Chandraker, MD, FASN, FRCP

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Assistant Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital; Children's Hospital, Boston, Massachusetts [13]

Lan X. Chen, MD, PhD

Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [8]

Glenn M. Chertow, MD, MPH

Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [12]

Fredric L. Coe, MD

Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [9]

Bradley M. Denker, MD

Associate Professor, Harvard Medical School; Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital;

Chief of Nephrology, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, Massachusetts [3]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP

Tinsley R. Harrison Professor and Chair, Internal Medicine; Professor of Physiology and Pharmacology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [5]

Andrew J. Einstein, MD, PhD

Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Appendix]

Murray J. Favus, MD

Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; Director, Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [9]

Robert Finberg, MD

Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [14]

Joyce Fingerhuth, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [14]

Agnes B. Fogo, MD

John L. Shapiro Professor of Pathology; Professor of Medicine and Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [4]

Alfred L. George, Jr., MD

Professor of Medicine and Pharmacology; Chief, Division of Genetic Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [1]

Craig E. Gordon, MD, MS

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Attending, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [16]

Kalpana Gupta, MD, MPH

Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [20]

Raymond C. Harris, MD

Ann and Roscoe R. Robinson Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [2]

Anna R. Hemnes, MD

Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical

Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, Tennessee [Review and Self-Assessment]

Sundeep Khosla, MD

Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [7]

Theodore A. Kotchen, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine;
Associate Dean for Clinical Research,
Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [19]

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH

Associate Professor of Pathology and Cell Biology,
Columbia University College of Physicians and Surgeons;
Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center,
New York, New York [Appendix]

Nelson Leung, MD

Associate Professor of Medicine,
Department of Nephrology and Hypertension,
Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [18]

Julia B. Lewis, MD

Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology,
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [15]

Julie Lin, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine,
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [3]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS

Assistant Professor, Divisions of Nephrology and Critical Care
Medicine, Departments of Medicine and Anesthesia,
University of California-San Francisco, San Francisco, California [12]

Edgar L. Milford, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Director, Tissue Typing Laboratory,
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [13]

Robert J. Motzer, MD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College;
Attending Physician, Genitourinary Oncology Service,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [22]

David B. Mount, MD, FRCP

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School,
Renal Division, VA Boston Healthcare System;
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [6]

Eric G. Neilson, MD

Thomas Fearn Frist Senior Professor of Medicine and Cell and
Developmental Biology, Vanderbilt University School of Medicine,
Nashville, Tennessee [1, 2, 4, 15]

Michael A. Pesce, PhD

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University
College of Physicians and Surgeons; Columbia University
Medical Center, New York, New York [Appendix]

David J. Salant, MD

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine;
Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston,
Massachusetts [16, 17]

Mohamed H. Sayegh, MD

Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Professor of Medicine
and Immunology; Vice President of Medical Affairs, American
University of Beirut, Beirut, Lebanon; Visiting Professor of Medi-
cine
and Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Schuster Family
Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital;
Children's Hospital, Boston, Massachusetts [13]

Howard I. Scher, MD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College;
D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology;
Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [22]

H. Ralph Schumacher, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of
Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [8]

Julian L. Seifter, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham
and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [21]

Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN

Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology);
Director, Rappaport Research Institute,
Technion-Israel Institute of Technology;
Director, Medical and Research Development,
Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [11]

Stephen C. Textor, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [18]

Barbara W. Trautner, MD, PhD

Assistant Professor, Section of Infectious Diseases,
Baylor College of Medicine; The Michael E. DeBakey
Veterans Affairs Medical Center, Houston VA
Health Services Research and Development
Center of Excellence, Houston, Texas [20]

Sushrut S. Waikar, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham
and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [10]

Charles M. Wiener, MD

Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine,
Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology,
Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, Maryland [Review and Self-Assessment]

Robert L. Wortmann, MD, FACP, MACR

Professor, Department of Medicine, Dartmouth Medical School and
Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [8]

译者前言

《哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱》是一部世界肾病学经典,也是一本根据最新知识,整合肾病发病机制和临床治疗进展的临床参考书。第2版原著译本的问世,将推动我国肾病学的医学研究,促进肾内科医师及时更新自己的知识和临床技能。

全书包括7篇22章,分别介绍了肾概述、肾功能、肾小球和肾小管疾病,肾血管疾病、尿路感染和梗阻、肾癌和尿路上皮癌,包括了第18版《哈里森内科学》中关键的肾病章节。

众所周知,肾病与心血管、呼吸、消化、内分泌、骨骼、免疫、血液等多个系统相关,几乎所有系统的疾病均可累及肾。反之,肾病也可影响全身,因此肾病学实际上也是一门内科学。本书对肾病的发病机制讲述简明清晰,理论性和实用性强,各种疾病兼容并蓄,充分反映了肾病学研究的新概念和新进展,对初学者和肾内科医师均有较强的学习和指导意义。

随着现代科学技术尤其是遗传学与分子生物学的迅猛发展,肾病学发生了日新月异的变化,传统教科书期待新的发展与突破。本书第2版延续第1版以病理生理学机制和临床诊治密切融合的特点,增加了近年来肾病学多领域的最新进展内容,如膜性肾病的发病机制、遗传性肾病的分子诊治、肾衰竭的治疗、肾炎和肾移植的免疫抑制治疗等。并全面系统介绍了各类肾病及酸碱代谢紊乱,既有遗传学和分子生物学发病机制,又有临床治疗;既包括肾原发疾病,也包含如高血压、糖尿病、狼疮性肾炎等继发的肾病,以其更集中更广泛的主题和更大的文本信息量为临床决策与治疗提供可靠证据。可以肯定地说,它将受到更多肾病学临床工作者乃至肾病患者的青睐。

对此,我们感谢哈里森系列丛书的编辑们,是他们将浩如烟海的网络期刊和数据库里的庞大数据进行了艰辛的整合,汇编成本书,这给人类医学尤其是肾病医学领域奉献上了特别的厚礼,给肾病学研究树立起了令人瞩目的丰碑。

上海长征医院肾内科全体医师虔诚为怀,潜心投入本书的翻译,同时邀请部分校内外知名专家加盟合作。历时多日,几经易稿,力求翻译准确,不失原著的风格,终于迎来译本的诞生。但由于水平有限,在修辞和表达上仍有许多不尽人意之处,祈望广大读者不吝指正。

上海长征医院 梅长林

2018年4月

原著前言

《哈里森内科学》作为一部重要的医学教科书迄今已达 60 年之久。随着时间的推移,传统教科书得到了不断的发展,以满足内科医师、家庭护理师的需求。如今哈里森系列增加了包括哈里森 iPad、哈里森医学指南和哈里森在线等产品和功能。这本《哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱》已是第 2 版,对与肾功能相关的章节进行了重新编写。

读者可能已注意到哈里森部分专业章节的复杂性。我们的目标是将这些信息以更加简洁实用的形式带给读者。由于全书主题更加集中,我们通过扩大文本容量,增加直观的图表加以呈现,来增强内容的可读性。本书还包含复习和问答的自我评估部分,旨在激发反思和提供额外的教学点。

肾功能障碍、电解质和酸碱平衡紊乱是临床医师最常见的问题之一。肾功能评估主要依赖实验室检查、尿液检查和尿沉渣检查的特征。由于肾病涉及许多系统性的疾病,肾病的评估与管理需要广泛的生理学和病理学知识,因此全书囊括了包括电解质和酸碱平衡紊乱、肾血管损伤及肾特定疾病在内的诸多内容。

肾小球肾炎是肾脏疾病的临床主要的表现形式之一。然而,更常见的肾病是由其他继发病因而引起的疾病,如糖尿病、休克或药物肾损害等并发症。肾功能障碍可表现出氮质血症、高血压、蛋白尿或尿沉渣异常,这些症状预示机体可能存在潜在的异常。肾功能障碍可在一些慢性疾病,如糖尿病、系统性红斑狼疮或硬皮病的晚期出现,并明显改变患者的生活质量。幸运的是,目前药物干预可逆转或延迟肾功能障碍的发生,当药物干预失效时,透析和肾移植则可以提供延续治疗。

了解肾功能的正常和异常可以为诊断和临床治疗提供坚实的基础。因此,诸如酸中毒、碱中毒、水电解质紊乱和高钙血症等问题在本书均有涉及。这些基本问题在所有医学领域都值得关注,并且是肾疾病查询的主要来源。

本书的第一部分对肾进行了系统概述,阐述了肾起始发育和生理功能,并对肾如何对损伤作出反应进行了概述。将病理生理学机制和临床管理进行整合是哈里森丛书特征,读者可以在每一个章节中有所发现。本书将肾病学范围分为 7 个主题:肾的系统介绍,肾功能和电解质代谢改变,急性肾损伤和慢性肾衰竭,肾小球和肾小管疾病,肾血管疾病,尿路感染和梗阻,肾和泌尿道癌症。由此可助读者从宏观上把握全书的结构。

《哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱》一书的架构来源于经典,读者在阅读各部分和章节时可以感受到科学的进步,无论是在阐明肾小管异常的基因学基础还是解释肾再生能力方面,遗传学与分子生物学正在改变肾领域。最新涉及常见疾病如慢性肾病、高血压血管疾病和尿路感染方面的临床研究为临床决策和治疗提供了有力的证据。此类肾病学的快速变化对于新的医学生来说是令人兴奋的,同时更需要执业医师们及时更新自己的知识和临床技能。

当前我们通过网络期刊和数据库获取信息已非常便捷高效。虽然这些信息是宝贵的,但庞大的数据也更加需要这个领域的专家对此进行整合。因此,本书各章节的准备工作便是从不断扩大的知识库中提取核心信息。在此非常感谢编者,他们均为国际知名学者,能将提炼的主题放在一个简明有趣的章节中,并对此进行全面的概述。感谢麦格劳希尔集团的同事们。Jim Shanahan 是哈里森系列丛书的主编,丛书由 Kim Davis 制作。

我们希望你能代表你的患者通过对本书的不断学习发现本书很有实用价值。

J. Larry Jameson, MD, PhD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

第一篇 肾概述	1
第1章 肾细胞与分子生物学	3
第2章 肾对肾损伤的适应	13
第二篇 肾功能及电解质改变	19
第3章 氮质血症及尿检异常	21
第4章 尿沉渣和肾活检图谱	29
第5章 酸中毒和碱中毒	42
第6章 水、电解质紊乱	53
第7章 高钙血症和低钙血症	74
第8章 高尿酸血症与痛风	78
第9章 尿路结石	87
第三篇 急性肾损伤和慢性肾衰竭	93
第10章 急性肾损伤	95
第11章 慢性肾病	110
第12章 肾衰竭透析治疗	122
第13章 肾衰竭移植治疗	127
第14章 肾移植受者感染	135
第四篇 肾小球和肾小管疾病	139
第15章 肾小球疾病	141
第16章 多囊肾病及其他遗传性肾小管疾病	162
第17章 肾小管间质性疾病	176
第五篇 肾血管疾病	185
第18章 肾血管损伤	187
第19章 高血压性血管疾病	195
第六篇 尿路感染和梗阻	215
第20章 尿路感染、肾盂肾炎及前列腺炎	217
第21章 尿路梗阻	226
第七篇 肾癌和尿路上皮癌	231
第22章 膀胱癌和肾细胞癌	233
附录A 临床重要的实验室参考值	240
附录B 复习与自我评估	260
彩图	269

第一篇 肾概述

肾是人体分化程度最高的器官之一。在胚胎发育完成时,近 30 种不同类型细胞组成大量有过滤作用的毛细血管和节段化肾单位,肾间质动态包围着肾单位。这种细胞多样性调节着多种复杂的生理过程。内分泌功能、血压和肾小球内血流动力学的调节、溶质和水的转运、酸碱平衡及清除药物代谢物都是通过复杂的肾反应机制来完成。这些广泛的生理学过程的实现取决于设计精巧的肾单位结构,从而使水生生物进化为复杂的陆生生物。

胚胎发育

肾从中间中胚层发育而来,不断增加的基因定时或顺序调控肾发育(图 1-1)。这些基因的转录受形态信号调控,两个输尿管芽穿透两侧后肾胚芽,在此间充质细胞被诱导形成早期肾单位。此过程涉及许多复杂的信号通路,这些通路由 Pax2、Six2、WT-1、Wnt9b、c-Met、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子 β

(TGF β)、神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、肝细胞生长因子(HGF)和表皮生长因子(EGF)介导。两个输尿管芽从后肾管生长出来,成熟后形成彼此分离的收集系统,最终形成肾盂和输尿管。间质受诱导后发生间质上皮转变,在近端输尿管芽附件形成逗号样小体,形成“S”形肾单位,其分裂后被出芽期成血管细胞来源的内皮细胞侵入并结合。在血管内皮生长因子(VEGF-A)的影响下,这些穿透细胞形成毛细血管并被周围的间质细胞包裹,分化形成可过滤血浆水分和溶质的肾小球。输尿管芽向外分支,每个分支产生一套新的肾单位。分支事件的数量最终决定每个肾单位的总数。出生体重正常的成年人每个肾约有 90 万个肾小球,而低于正常出生体重的成年人每个肾仅有 22.5 万个肾小球,引起多种疾病的风险。

在毗邻发育中的足细胞分泌血管内皮细胞生长因子(VEGF-A)和血管生成素-1 的诱导下,肾小球演变为具有窗孔内皮细胞的复杂毛细管过滤器。面对肾小球尿囊腔的足细胞包裹在基底膜上,以支撑这些新生

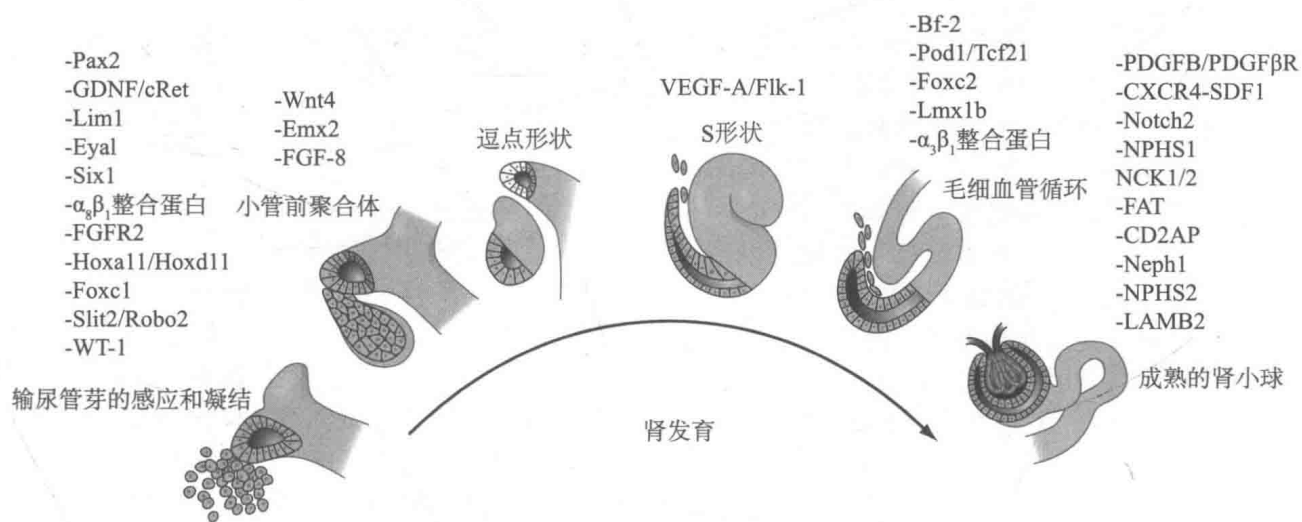


图 1-1 基因控制的肾发育

哺乳动物肾小球和肾小管发育的不同阶段中发现了越来越多的基因。不同的转基因小鼠中已经检测到这些基因序列,而且它们的位置与 1987 年 Saxen 报道的古典的肾发育假说一致。GDNF.神经胶质细胞源性神经营养因子;FGFR2.纤维母细胞生长因子受体 2;WT-1.霍奇金病的肿瘤基因-1;FGF-8.纤维母细胞生长因子 8;VEGF-A/Flk-1.血管内皮生长因子-A/胎儿肝激酶-1;PDGFB.血小板源性生长因子- β ;PDGFR. PDGFB 受体;SDF-1.基质衍生因子 1;NPHS1.肾病蛋白;NCK1/2.NCK 接头蛋白;CD2AP.CD2 相关蛋白;NPHS2.膜蛋白;LAMB2.层粘连蛋白 β -2

毛细血管内皮细胞。足细胞部分极化并在经历上皮细胞间质转型之后周期性脱落到尿囊腔;但较少的足细胞凋亡可通过肾小球囊壁上皮细胞迁移进行补充。如果足细胞补充能力下降则导致大量蛋白尿。通过特殊足突,足细胞附着在基底膜上并与周边足细胞构成裂孔膜。裂孔膜可过滤血浆中的水和溶质,其通过 nephrin、annexin-4、CD2AP、FAT、ZO-1、P-cadherin、podocin、TRPC6、PLCE1、nephrin 1-3 蛋白的相互作用形成滤过膜。这些蛋白质突变也可导致大量蛋白尿。肾小球毛细血管镶嵌在系膜基质中,并被顶叶和近端小管上皮细胞形成肾小球囊所包绕。系膜细胞与小动脉细胞或肾小球旁细胞有相同的胚胎来源,含有收缩性的肌动蛋白-肌球蛋白纤维。这些系膜细胞与肾小球血管袢相邻,其所在的细胞外基质紧紧地支撑着这些毛细血管。

肾间质位于肾单位之间。这个区域形成一个功能空间,它包裹着肾小球及其下游的肾小管,该区域充满定植及迁移细胞,如成纤维细胞、树突状细胞、偶尔出现的淋巴细胞和富含脂质的巨噬细胞。肾小管重吸收肾小球滤液中的溶质和水,之后被皮质和髓质毛细血管进一步吸收。这些毛细血管也是间质纤维组织的一部分,对折叠肾小管起支撑作用。这些精准的结构关系奠定了肾独特的生理学特性。

在胚胎发育过程中,每个肾单位被分成近端小管、亨利袢(髓袢)降支及升支、远端小管和集合管。这些经典的小管分段可进一步细分为亚段,每个亚段高度特异性的上皮细胞具有区域性生理功能。所有肾单位有相同的结构,但根据其在肾中的位置不同分为两种类型。大多数肾单位分布于皮质,其肾小球位于中-外皮质区。而在近髓质区存在较少肾单位,其肾小球位于皮髓交界处。皮质肾单位有短的亨利袢,而近髓质肾单位亨利袢较长。这两种结构在血液供应方面也存在重要差异。在皮质相邻肾单位由小管周围的毛细血管供血。而近髓质肾单位由直行血管单个毛细血管供血。皮质肾单位因其数量优势和入球小动脉直径大于出球小动脉,得以行使大部分的肾小球滤过功能。有较长亨利袢的近髓质肾单位为浓缩尿液建立一个高渗性梯度。在发育过程,何种机制诱导肾小管各亚段形成高度分化的上皮细胞仍然未知。

肾小球滤过的决定因素及其调节

肾血流量占心排血量的 20%,即 1000ml/min。血液通过入球小动脉到达每个肾单位,在这里大量液体和溶质被过滤形成小管液。肾小球毛细血管的远端合并成一个出球小动脉通向环绕着肾小管的二级毛细

网(皮质小管周边毛细血管或直行血管)的第一节段(图 1-2A)。因此肾单位有两个逐次排列的毛细血管床,由出球小动脉分开并调节其静水压。远端毛细血管血液汇入小静脉分支,合并成更大的血管并最终汇集到肾静脉。

肾小球毛细血管壁的静水压梯度是肾小球滤过的主要驱动力。由未过滤血浆蛋白浓度决定的毛细血管腔内胶体渗透压部分抵消了静水压力梯度并阻滞滤过。胶体渗透压沿着肾小球毛细血管逐渐增加,而滤过驱动力逐步下降,到出球小动脉处为零。大约 20% 肾血浆滤过到鲍曼囊,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)与肾血浆流量的比值即为滤过比率。在生理条件下有几个因素调节滤过,其中最主要的是血流动力学。

虽然肾小球滤过受肾动脉压影响,但由于肾小球滤过率的自动调节作用,在血压生理范围内这种关系不呈线性关系。肾小球滤过的自动调节功能是由三个主要用于调节入球和出球小动脉张力的因素决定,包括一个入球小动脉自主血管(肌源性)反射,管-球反馈和血管紧张素Ⅱ介导的出球小动脉收缩。肌源性反射是防止肾血流量波动的第一道防线。急性肾灌注压变化引起入球小动脉反射性收缩或扩张反应,以应对相对应的压力增加或减少。这种现象有助于保护肾小球毛细血管因收缩压突然变化引起的伤害。

管-球反馈通过引起入球小动脉反射性收缩或扩张改变滤过压和小管流速。管-球反馈是由亨利袢粗升支称为致密斑细胞介导的,作为感受器监测溶质浓度和小管流速。当滤过率增高,引起小管流速过快,传递至致密斑的溶质增加(图 1-2B),引起入球小动脉收缩从而使肾小球滤过率降至正常。当致密斑的细胞对氯化钠重吸收作用增加时会释放可溶性信号分子,其中一个重要分子即三磷酸腺苷(ATP)。ATP 在胞外被代谢成腺苷,这是一个强有力的入球小动脉收缩剂。在滤过率下降的情况下,传递到致密斑的溶质减少,减弱了管-球反应,使入球小动脉扩张并使肾小球滤过率恢复至正常水平。血管紧张素Ⅱ和活性氧可增加管-球反馈,而一氧化氮(NO)会减弱管-球反馈。

肾小球滤过率自动调节的第三种机制为血管紧张素Ⅱ。当肾血流量减少时,靠近致密斑的入球小动脉管壁的被称作“肾小球旁体区域”的颗粒细胞会释放肾素(图 1-2B)。肾素是一种蛋白水解酶,可催化血管紧张素原成为血管紧张素Ⅰ,随后被血管紧张素转化酶(ACE)转化为血管紧张素Ⅱ(图 1-2C)。血管紧张素Ⅱ引起出球小动脉的血管收缩,导致肾小球静水压力增加,从而使滤过恢复到正常水平。

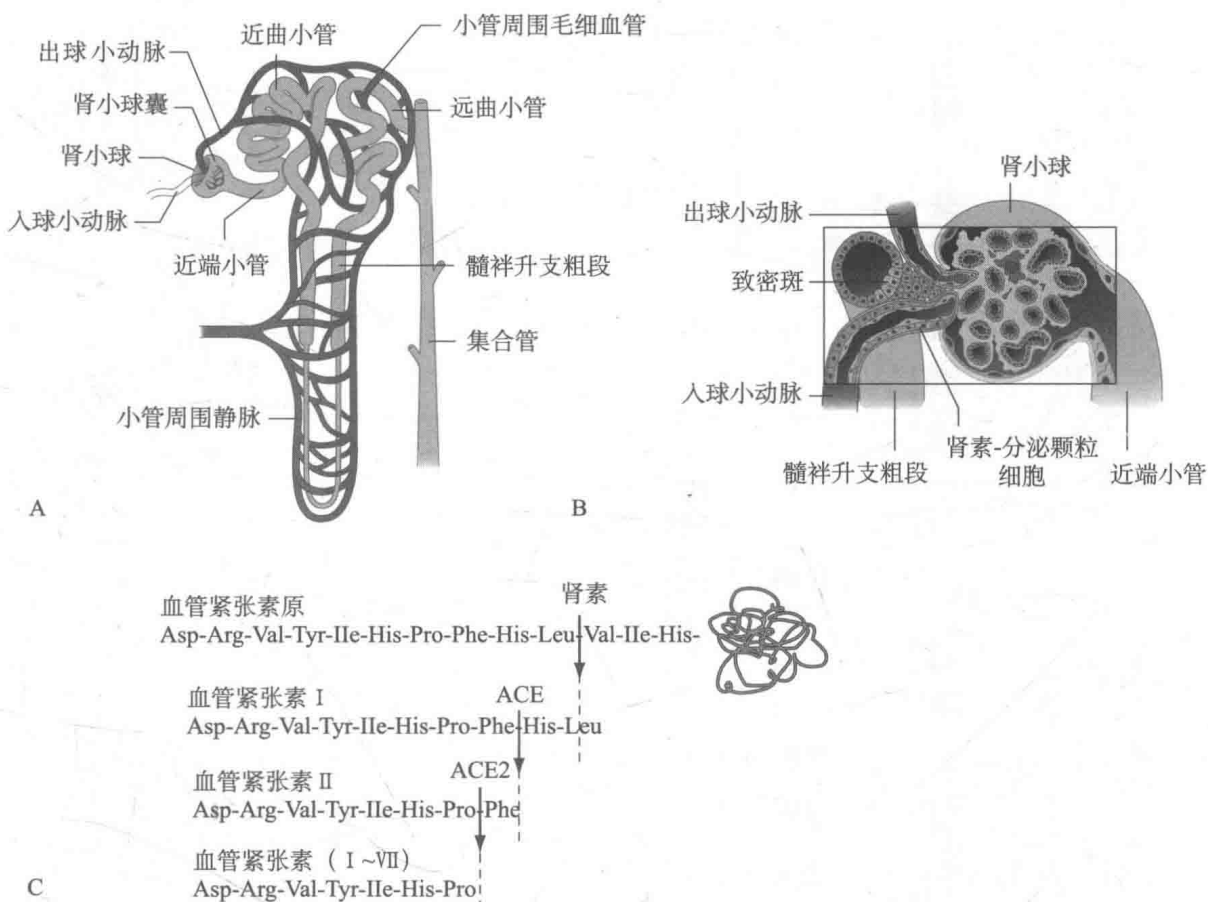


图 1-2 肾微循环和肾素-血管紧张素系统

A. 肾单位和肾小球及小管周围毛细血管之间的关系; B. 肾小球及其近球小体包括致密斑和相邻的入球小动脉; C. 血管紧张素的生成中蛋白水解步骤

肾小管转运机制

肾小管沿着肾单位发育而来,由高度分化且具有不同形态和功能的上皮细胞组成(图 1-3)。排布在肾小管各个区段的细胞——相邻形成单层膜,细胞之间通过紧密连接的侧膜特殊区域连接在一起。紧密连接形成一个密闭的屏障,分离管腔与小管周围的间质空间,同时也把细胞膜划分为不同区域,面对管腔的顶端膜和面对间质的基底膜。这种区域划分使细胞可以不对称性分配膜蛋白和脂质。由于这个特性,肾上皮细胞被称为分化细胞。膜蛋白,尤其是负责转运功能的膜蛋白不对称分布是肾单位实现液体和溶质单向性转运的关键机制。

上皮细胞转运

有两种上皮细胞转运方式。液体和溶质通过转运蛋白、通道或泵介导,并按顺序通过基底膜和顶端细胞膜(反之亦然)被称为细胞运输。相比之下,液体和溶

质通过相邻细胞之间狭窄的通道运输被称为细胞间转运。细胞间转运须通过紧密连接,这表明紧密连接并不是完全“紧密”。事实上,一些上皮细胞层有大量细胞间转运发生(渗漏的上皮细胞),而其他上皮细胞紧密连接较有效(紧密的上皮细胞)。此外由于离子通过细胞旁途径转运能力决定着跨上皮单层的电阻,渗漏的和紧密的上皮细胞也被分别称为低或高电阻上皮细胞。近端小管包含渗漏的上皮细胞,而远端肾单位部分如收集管,包含紧密的上皮细胞。渗漏的上皮细胞是最适合液体大量再吸收,而紧密的上皮细胞允许更为精确控制和调节的转运。

膜运输

细胞膜由疏水脂质组成,起到阻碍水和溶质的作用。溶质和水的跨膜转运是由分散但结构完整的膜蛋白介导,其中包括通道、泵和转运蛋白。这些不同的机制介导特定类型的转运活动,包括主动运输(泵)、被动转运(通道)、促进扩散(转运蛋白)和继发性主动转运(转运协同蛋白)。主动运输需要 ATP 水解产生的能

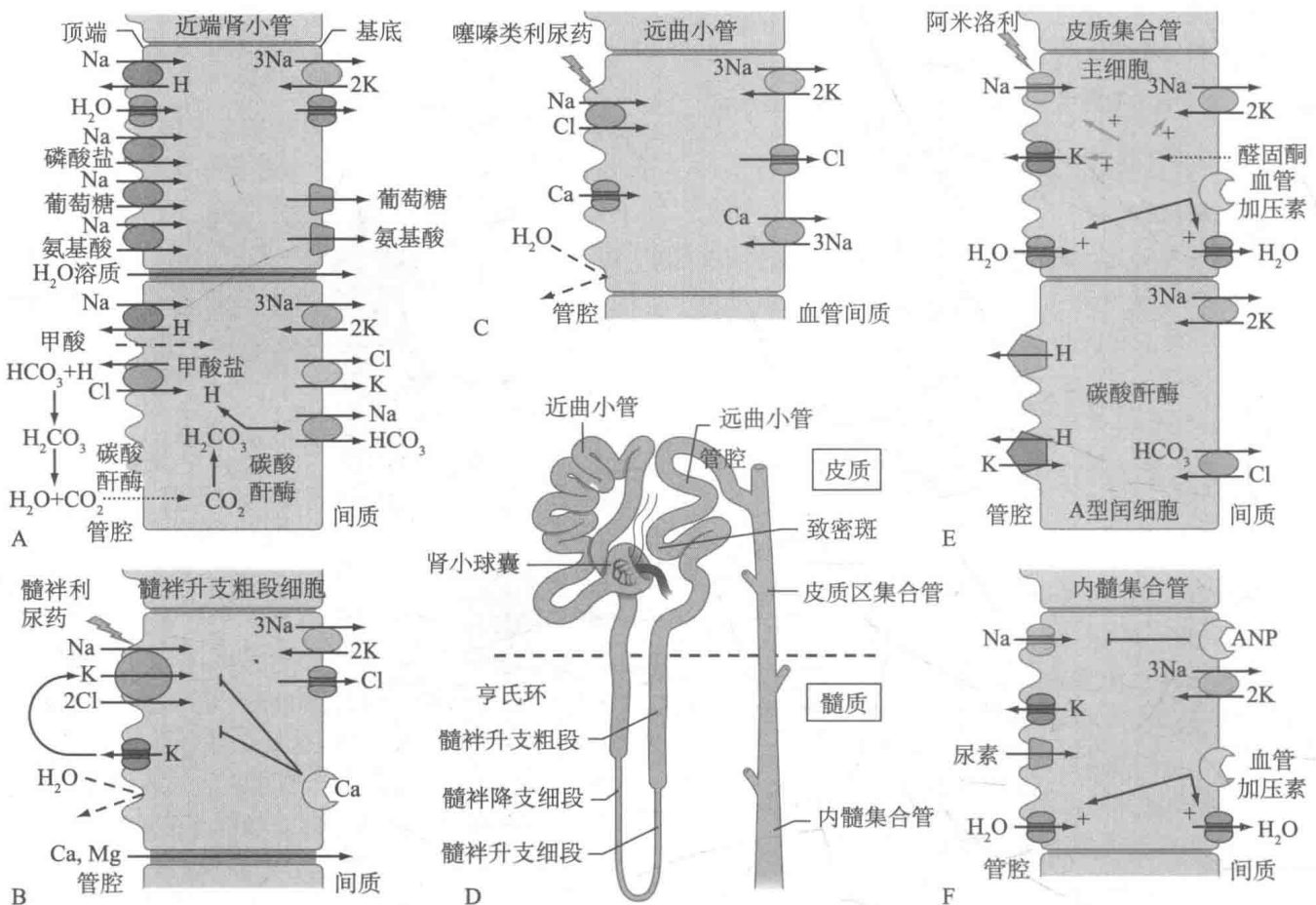


图 1-3 肾单位主要节段的转运活性

[从 5 个主要的小管节段的经典细胞进行说明,管腔侧(顶端膜)在左,间质(基底膜)在右]

A. 近端小管细胞;B. 亨利循环的髓袢升支粗段的典型细胞;C. 远曲小管细胞;D. 整个肾单位的概述;E. 皮质集合管细胞;F. 内髓集合管的典型细胞。主要的膜转运蛋白、通道和离子泵的箭头方向代表溶质和水的运动方向。溶质前面的数字表示化学计量学单位。靶向追踪观察利尿药代谢。激素的作用:加号代表刺激,垂直线作为终点代表抑制;虚线表示能够自由扩散穿过细胞膜;断续线表示在髓袢升支粗段和远曲小管中细胞膜不渗透水

量。主动运输泵是离子-转位 ATP 酶,包括无所不在的 Na^+ - K^+ -ATP 酶, H^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶。主动运输创造了跨细胞膜不对称离子浓度,并且逆化学梯度移动离子。由离子(如 Na^+)浓度梯度产生的势能可以被其他机制(继发性主动转运)利用来驱动转运。泵通常是产生电的,这意味着它们可以创建一个跨膜的不对称分布的静电荷差,从而建立电压或膜电位。通过简单扩散的溶质跨膜运动被称为被动运输。这个活动是由选择性通透膜蛋白质产生的通道介导,且它允许溶质和水顺浓度梯度或电化学梯度实现跨膜运输。肾中的被动转运的例子如水通道(水通道蛋白)、 K^+ 通道、上皮 Na^+ 通道和 Cl^- 通道。易化扩散是一种特殊类型的被动转运,由单一转运蛋白即载体或单向

运输蛋白介导。如己糖转运蛋白如 GLUT2 介导小管细胞葡萄糖运输。由于快速的新陈代谢,葡萄糖在细胞外液中浓度最高而在细胞质中最低,这些转运蛋白由葡萄糖的浓度梯度驱动。许多其他转运体同时操作两个或两个以上的离子/溶质跨膜转位,可往同一个方向跨膜(同向运输蛋白或协同转运蛋白)或相反的方向跨膜(反向运输蛋白或交换器)。两个或两个以上的离子或溶质转运可能对膜两侧的静电电荷平衡无改变(电中性),也可能改变电荷的平衡(致电性)。一些由肾小管水和溶质运输异常导致的遗传性疾病,是由于编码各种通道、转运蛋白和它们调节蛋白的基因发生突变所致(表 1-1)。

表 1-1 遗传疾病影响肾小管离子和溶质运输

疾病与症状	基 因	人类孟德尔遗传在线 ^a
与近端肾小管相关的疾病		
近端肾小管酸中毒	碳酸氢钠转运蛋白(<i>SLC4A4</i> , 4q21)	604278
Fanconi-Bickel 综合征	葡萄糖转运体, <i>GLUT2</i> (<i>SLC2A2</i> , 3q26. 2)	227810
孤立肾性糖尿	钠葡萄糖转运蛋白(<i>SLC5A2</i> , 16p11. 2)	233100
胱氨酸尿		
I 型	胱氨酸、氢和中性氨基酸转运蛋白(<i>SLC3A1</i> , 2p16. 3)	220100
非 I 型	氨基酸转运蛋白, 非亚基(<i>SLC7A9</i> , 19q13. 1)	600918
赖氨酸尿性蛋白质不耐受	氨基酸转运蛋白(<i>SLC7A7</i> , 4q11. 2)	222700
哈特那综合征	中性氨基酸转运体(<i>SLC6A19</i> , 5p15. 33)	34500
遗传性低血磷佝偻病伴高钙尿症	磷酸钠协同转运蛋白(<i>SLC34A3</i> , 9q34)	241530
肾低尿酸血症		
I 型	尿酸-有机阴离子交换蛋白(<i>SLC22A12</i> , 11q13)	220150
II 型	尿酸盐转运体, <i>GLUT9</i> (<i>SLC2A9</i> , 4p16. 1)	612076
Dent 病	氯通道, <i>ClC-5</i> (<i>CLCN5</i> , Xp11. 22)	300009
X 连锁隐性遗传性肾结石和肾衰竭	氯通道, <i>ClC-5</i> (<i>CLCN5</i> , Xp11. 22)	310468
X 连锁隐性遗传低磷酸盐血症性佝偻病	氯通道, <i>ClC-5</i> (<i>CLCN5</i> , Xp11. 22)	307800
与亨氏环相关的疾病		
巴特综合征		
I 型	钠、氯化钾转运蛋白(<i>SLC12A1</i> , 15q21. 1)	241200
II 型	钾离子通道, <i>ROMK</i> (<i>KCNJ1</i> , 11q24)	601678
III 型	氯离子通道, <i>ClC-Kb</i> (<i>CLCNKB</i> , 1p36)	602023
有神经性耳聋	氯离子通道辅助亚基, <i>Barttin</i> (<i>BSNP</i> , 1p31)	602522
常染色体显性低钙血症与 Bartter 样综合征	钙离子敏感受体(<i>CASR</i> , 3q13. 33)	601199
家族性低钙尿高钙血症	钙离子敏感受体(<i>CASR</i> , 3q13. 33)	145980
初始低镁血症	封闭蛋白 16 或 paracellin-1(<i>CLDN16</i> or <i>PCLN1</i> , 3q27)	248250
孤立肾镁缺失	钠钾 ATP 酶, γ_1 -亚单位(<i>ATP1G1</i> , 11q23)	154020
与远端小管和集合管相关的疾病		
Gitelman 综合征	氯化钠转运蛋白(<i>SLC12A3</i> , 16q13)	263800
初级低镁血症及次级低钙血症	瞬时感受器电位 M6 离子通道(<i>TRPM6</i> , 9q22)	602014
假性醛固酮增多症(Liddle 综合征)	上皮细胞钠离子通道 β 和 γ 亚基(<i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> , 16p12. 1)	177200
隐性假性醛固酮减少症 I 型	上皮细胞钠离子通道, α 、 β 和 γ 亚基(<i>SCNN1A</i> , 12p13; <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> , 16p12. 1)	264350
假性醛固酮减少症 II 型(Gordon 高钾血症-高血压综合征)	WNK-1, WNK-4 激酶(<i>WNK1</i> , 12p13; <i>WNK4</i> , 17q21. 31)	145260
X 连锁肾原性的尿崩症	后叶加压素 V_2 受体(<i>AVPR2</i> , Xq28)	304800
肾原性的尿崩症(常染色体)	水通道, 水通道蛋白-2(<i>AQP2</i> , 12q13)	125800
远端肾小管酸中毒		

续表

疾病与症状	基 因	人类孟德尔遗传在线 ^a
常染色体显性	阴离子交换剂(SLC4A1,17q21.31)	179800
常染色体隐性	阴离子交换剂(SLC4A1,17q21.31)	602722
伴神经性耳聋	质子 ATP 酶, $\beta 1$ 亚基(ATP6V1B1,2p13.3)	192132
伴听力正常	质子 ATP 酶,116-KD 亚基(ATP6V0A4,7q34)	602722

a.在线孟德尔遗传数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>)

肾单位不同节段功能

肾单位的每一段解剖学节段都有其独一无二的特征和特殊的功能,转运水和不同的溶质(图 1-3)。小管液在肾小管中依次经历重吸收和分泌,最终形成尿液。了解肾小管溶质和水转运主要机制,对于理解肾对内分泌的调节功能及肾在药物代谢中的作用至关重要。

近端小管

在原尿中,约 60% 滤出的氯化钠(NaCl)和水,约 90% 碳酸氢根以及大部分重要营养物质(如葡萄糖和氨基酸)在近端小管被重吸收。近端小管重吸收机制包括细胞转运途径和细胞旁转运途径。近端小管的顶端膜表面存在密集排列的微绒毛(刷状缘),从而增加其重吸收面积,并且细胞间的漏孔紧密连接能够重吸收大量液体。

溶质和水通过紧密连接到达细胞间,在这里,肾小管旁毛细血管将其重吸收入血。大部分近端小管重吸收的液体是由小管旁毛细血管中的高胶体渗透压和低静水压驱动的。出球小动脉直径改变所导致的 GFR 在生理学水平发生的变化,可以引起肾小管重吸收等比例发生改变,这一现象叫作球-管平衡(glomerulotubular balance)。如由于血管紧张素 II 引起的出球小动脉收缩会增加肾小球毛细血管内的静水压,而小管旁毛细血管的血压则会下降。与此同时,GFR 和滤过分数增加则会提高肾小球毛细血管网末端的胶体渗透压。这些改变(静水压下降和胶体渗透压升高)增加了液体被肾小管旁毛细血管重吸收的驱动力。

近端小管处大多数溶质的细胞转运过程都是与 Na^+ - K^+ -ATP 酶建立的 Na^+ 浓度梯度所耦联的(图 1-3A)。这个主动转运机制的实现需要细胞内 Na^+ 处于低水平,从而维持一个明显的 Na^+ 浓度梯度差。一些溶质的重吸收通过 Na^+ 依赖性受体与 Na^+ 浓度梯度相耦联,比如 Na^+ -葡萄糖共转运子和 Na^+ -磷酸盐共转运子。除了细胞旁途径外,水的重吸收还可以由在顶端和基底侧细胞膜上均有表达的水通道(水通道蛋

白-1)所介导的细胞转运途径完成。由细胞 Na^+ 重吸收产生一个靠近细胞膜的微小且局部的渗透压梯度,这个梯度很有可能是驱动水跨过近端小管细胞发生定向转运的主要原因,然而这种沿着近端小管的重吸收并不能使小管液渗透压发生净变化。

近端小管通过碳酸酐酶依赖途径重吸收碳酸氢根。滤过的碳酸氢根首先由 Na^+ - H^+ 交换体分泌入小管腔的质子所中和。生成的碳酸(H_2CO_3)通过刷状缘上的碳酸酐酶代谢为水和二氧化碳。溶解的二氧化碳进而弥散进入细胞,在细胞中由胞质内的碳酸酐酶催化水合重新生成碳酸。最终,细胞内的碳酸解离为氢离子和碳酸氢根离子,而碳酸氢根又经基底膜侧 Na^+ - HCO_3^- 共转运体转运出细胞。当血浆中碳酸氢根水平超出生理范围(24~26mmol/L)时,该过程发生饱和,导致碳酸氢根从尿液中排泄。碳酸酐酶抑制剂,如乙酰唑胺(一类弱利尿药),能够阻断近端小管对碳酸氢根的重吸收,从而碱化尿液。

氯离子在近端小管 S1 段重吸收量很少,而氯离子浓度的升高能够抵消碳酸氢根从小管液中移除后产生的正电位。在近曲小管 S3 段,氯离子重吸收是由小管细胞顶端膜甲酸酯与小管腔内较高浓度的氯离子交换导致的。一旦进入管腔,甲酸根阴离子与 H^+ (由 Na^+ - H^+ 交换子提供)结合生成电中性的甲酸,被动扩散穿过肾小管上皮顶端膜,进入细胞,解离为一个质子和一个甲酸根阴离子。质子被重吸收入循环,而基底膜侧的 K^+ - Cl^- 共转运子则介导 Cl^- 转运出细胞。

葡萄糖重吸收几乎完全在近端小管完成。细胞对葡萄糖的转运是通过其顶端膜上 Na^+ -葡萄糖共转运体及基底膜侧易化扩散的葡萄糖转运子完成的。在血糖水平超过 9.99~11.2mmol/L(180~200mg/dl)时,该转运过程会发生饱和,此类现象可见于未经治疗的糖尿病患者。

近端小管拥有能够特异性分泌多种有机酸(羧酸根阴离子)和有机碱(主要为伯胺阳离子)的转运体。由这种转运体分泌的有机酸阴离子包括尿酸盐阴离子、酮酸盐阴离子以及几种在肾小球中没有被滤出的与蛋白结合的药物(青霉素、头孢菌素和水杨酸类药