

慢性肾功能衰竭 及非透析治疗

江西科学技术出版社

• 505

限，了解欠深入，加之受写作能力限制，书中难免有缺点错误，
凡此，敬请读者批评指正。

龙水莲

祝红燕

祝化远

熊礼生

1991年7月

目 录

第一章 慢性肾功能衰竭的定义及分期	(1)
一、定义	(1)
二、分期	(1)
第二章 慢性肾功能衰竭的病因及发病率、	
发病机理	(4)
一、病因及发病率	(4)
二、发病机理	(5)
第三章 慢性肾功能衰竭的临床表现	(16)
一、水代谢失调	(16)
二、电解质代谢失调	(18)
三、酸中毒	(25)
四、毒物蓄积引起的中毒症状	(26)
第四章 慢性肾衰消化系统的变化	(70)
一、口腔改变	(70)
二、食道改变	(70)
三、胃及十二指肠改变	(71)
四、肠道改变	(73)
五、胰腺改变	(75)
六、腹水	(75)

七、肝脏改变	(76)
八、脾脏改变	(76)
第五章 慢性肾衰患者的心血管以及呼	
吸系统的变化	(77)
一、心血管系统变化	(77)
二、呼吸系统变化	(97)
第六章 慢性肾功能衰竭时血液系统的变化	(100)
一、贫血	(100)
二、出血和血小板改变	(110)
三、白细胞变化	(114)
第七章 慢性肾功能衰竭对神经、精神、肌	
肉系统的变化	(115)
一、中枢神经病变——尿毒症性脑病	(115)
二、尿毒症性周围神经病变	(117)
三、肌肉病变：尿毒症性肌病	(120)
四、脑电图改变	(121)
五、诱发电位改变	(121)
第八章 慢性肾功能衰竭与骨病——肾性骨	
病（肾性骨营养不良）	(123)
一、病因与发病机理	(123)
二、组织学与 X 线表现	(128)
三、临床表现	(130)
四、诊断	(131)
五、防治	(132)
第九章 慢性肾功能衰竭的内分泌系统变化	(139)
一、肾脏本身释放的激素，通过血循环对	
远处靶器官起作用	(140)

二、肾脏是激素的靶器官	(145)
三、由肾排泄或降解的激素	(153)
四、“矫枉失衡”学说	(156)
第十章 慢性肾功能衰竭的诊断和鉴别诊断	(157)
一、诊断	(157)
二、鉴别诊断	(158)
第十一章 慢性肾功能衰竭的治疗	(160)
一、导言	(160)
二、治疗原发病	(161)
三、消除可逆因素	(161)
四、营养治疗原理及饮食疗法	(161)
五、必需氨基酸疗法	(177)
六、吸附疗法	(181)
七、蛋白质同化激素(雄酮)	(183)
八、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱	(183)
九、纠正代谢以及内分泌的紊乱	(187)
十、扩容利尿疗法	(188)
十一、各系统症状处理	(189)
十二、慢性肾功能衰竭药物的应用	(191)
十三、慢性肾衰药物的蛋白质结合, 对 九种药物的评价	(204)
十四、慢性肾衰和致癌物亚硝基二甲胺	(218)
十五、其他	(221)
第十二章 慢性肾功能衰竭的预后及预防	(223)
一、慢性肾衰的预后	(223)
二、慢性肾衰的预防	(225)
参考文献	(226)

第 一 章

慢性肾功能衰竭的定义及分期

一、定义

慢性肾功能衰竭是一种临床综合征，它是由各种慢性肾脏疾病造成的肾脏功能严重受损恶化的结果，它使机体在排泄代谢废物和调节水、电解质、酸碱平衡、代谢、内分泌等方面出现紊乱。由于毒物贮留，引起了一系列全身中毒症状。它与急性肾功能衰竭不同，因为慢性肾功能衰竭是缓慢发展而来的，故多半是不可逆的。在肾功能减退的同时，机体和肾脏又产生了适应性，但这种适应性是有一定限度的，在适应的过程中又给机体其他器官带来了损害，可引起其他器官的病变。当肾功能受损超过 50% 时，则可出现全身一系列中毒症状和化验指标的变化。

二、分期

慢性肾脏疾患，肾功能减退可分为四个阶段

（一）肾贮备能力下降期

肾单位减少 25~50%，肾排泄和调节功能尚好，血尿素氮和全血肌酐多属正常范围， Ccr 50~70ml/分，患者无症状，此期又称慢性肾功能不全代偿期。

（二）肾功能不全期

肾单位减少 50~70%， Ccr < 50ml/分，肾脏排泄和调节功

能下降，出现夜尿、乏力、恶心、呕吐、腹泻及贫血等症状，肾浓缩功能差，血尿素氮及全血肌酐明显升高，可有酸中毒。

（三）肾功能衰竭期

肾单位减少 75~90%， $C_{cr} < 25\text{ml/分}$ ，夜尿多并出现严重贫血及尿毒症之全身中毒症状，有低钙、高磷、高氯及低钠血症，代谢性酸中毒明显，但多无高血钾。

（四）终末尿毒症期

残存肾单位 $> 10\%$ ，出现全身严重中毒症状，包括消化系统、心血管系统、造血系统、神经系统等，并出现继发性甲状腺功能亢进症，需透析治疗以维持生命，此期又称尿毒症综合征期。

肾功能不全分期与全血肌酐，血尿素氮之间的关系见图 1-1。

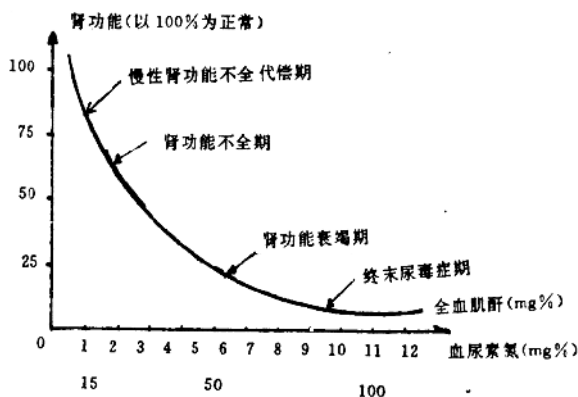


图 1-1 肾功能不全分期与全血肌酐、血尿素氮值的关系

注：本图摘自王叔咸等编的“肾脏病学”第1版、1987年

如按美国 AHA 标准，则分为六期：

A、 $GFR > 100 \text{ ml/min}$ ， $Scr < 2.0 \text{ mg/dL}$ 。

B、 $GFR 50 \sim 100 \text{ ml/min}$ ， $Scr 2 \sim 2.4 \text{ mg/dL}$ 。

C、 $GFR 20 \sim 50 \text{ ml/min}$ ， $Scr 2.5 \sim 4.9 \text{ mg/dL}$ 。

D、 $GFR 10 \sim 20 \text{ ml/min}$ ， $Scr 5 \sim 7.9 \text{ mg/dL}$ 。

E、 $GFR 5 \sim 10 \text{ ml/min}$ ， $Scr 8.0 \sim 12 \text{ mg/dL}$ 。

F、 $GFR < 5 \text{ ml/min}$ ， $Scr > 12 \text{ mg/dL}$ 。

第 二 章

慢性肾功能衰竭的病因 及发病率、发病机理

一、病因及发病率

慢性肾功能衰竭病因很多（部分病人能找到病因），大致分为三类：

（一）肾脏（局部）病变

疾病主要侵犯肾脏，且以肾脏为主要表现。发病率最高的为各种病理类型的慢性肾炎（男性多见），慢性间质性肾炎（包括女性多发的慢性肾盂肾炎占发病率的第二位），晚期肾结核、严重双肾结石、遗传性肾炎、多囊肾、髓质囊性病、肾动脉狭窄。

（二）下尿路梗阻

如前列腺增生肥大、前列腺肿瘤、尿道狭窄、神经性膀胱等。主要表现为膀胱功能失调，容易继发感染而引起肾功能衰竭。

（三）全身性疾病与中毒

有的疾病肾受累后常可导致慢性肾功能衰竭，如高血压肾A硬化症、恶性高血压、心力衰竭、糖尿病、痛风、高血钾或低血钾症、原发性与继发性淀粉样变性、结节性多动脉炎、播散性红斑狼疮、过敏性紫癜、骨髓瘤、巨球蛋白血症、肝硬化、

镇痛药及重金属（铝、镉、铊等）中毒等。

二、发病机理

以前，慢性肾衰仅被认为是排泄衰竭，近年来才认识到它还有生物合成衰竭（包括内分泌衰竭）及调节衰竭（维持内环境稳定的激素反馈系统紊乱）。虽然急性肾功能衰竭时，排泄衰竭最突出，但是，在慢性肾功能衰竭时，多器官功能失调，生物合成以及调节衰竭上所起的作用更大。

Bricker 应用分隔膀胱术分别收集分肾尿液，并应用肾毒性药或慢性肾盂肾炎所造成的疾病的肾小球与肾小管功能情况进行了广泛深入研究。通过一系列廓清试验，发现病肾与健肾的 $GFR/TMPAH$ （肾小管对氨马尿酸最大排泄量）， GFR/Tm 葡萄糖（肾小管葡萄糖最大回吸收量）， CH_2O （自由水清除率）/ GFR ， CH_2O （肾小管无溶质水回收）/ GFR 比值，以及尿液最大渗透压/血浆最大渗透压此值均很接近，这可以提示：尽管病肾与健肾在形态上有明显不同，但从功能上来说，肾小球与肾小管之间无论是在溶质重吸收上、水的调节上、以及稀释功能，均与健肾相似，表明了肾小球、肾小管功能之间能相互适应。基于这一点，Bricker 提出了“健存”肾单位学说（Intact Nephron Hypothesis）。

（一）健存肾单位学说

1960 年由 Bricker 首先提出，此学说用来解释慢性肾衰的发病过程，认为慢性肾功能衰竭时，大部分肾单位被破坏而失去功能，小部分残余肾单位受损轻或仍属正常，为了适应机体的需要，这些健存的肾单位需加倍工作，如“健存”肾单位的肾小球增大、肾小管扩张、肾小球毛细血管的血液灌注量增加、肾小球滤过率加大、流经肾小管原尿量异常增多，这时，每一肾单位内仍保持球管平衡，如健存肾单位足够时，通过加倍工

作可使肾功能得以代偿。肾脏的代偿能力很大，动物切除一侧肾脏后，对侧肾很快增大，最后能达到代偿两侧正常肾时的排泄功能，所以动物得以健康生存。随着疾病的发展，健存肾单位日益减少，即使加倍工作也无法代偿，最后，动物死于肾功能衰竭。当 GFR 下降至正常的 50% 时，不出现血尿素氮及全血肌酐浓度升高；当 GFR 降至正常的 25% 时，方可见到血尿素氮及血肌酐明显升高；当 GFR 降至正常的 5~10% 时，可因尿毒症而致死。

（二）矫枉失衡学说

1972 年由 BricRer 提出，当肾功能减退时，某些代谢产物会在体内积蓄，这些代谢产物在体内积蓄，并非单纯由于肾功能减退排泄减少所致，而是为了适应肾功能减退而增加了这些物质的分泌，这些物质可引起机体失衡，即机体为了在失调后达到新的平衡，须要“矫枉”，其结果又引起另一方面的不平衡。

由于肾小球滤过率降低，磷在尿中排泄减少，而出现高磷和低钙血症。高磷和低钙血症，均可促使甲状旁腺激素（PTH）分泌增加，进而使肾排磷增加以维持血的钙磷乘积。当 GFR 进一步下降时，则引起继发性甲状旁腺功能亢进，甲状旁腺激素持续分泌增加，动员骨钙游离到血中，最后使血钙升高。PTH 还可引起肾性骨营养不良、软组织钙化、神经病变、心血管系统损害和皮肤搔痒等中毒症状。

这种假设需要进一步探讨，但最近研究表明 CRF 病人发生继发性甲旁亢的另一个原因是甲状旁腺素周围性抵抗。

利钠激素：慢性肾衰时，当残余的健存肾单位不能代偿时，血中的利钠激素含量和活性均见增加，并且尿中利钠激素排泄也明显增加。由此可见，血中利钠激素增加并不是肾排泄减小所致，而是体内合成增加造成。肾小球滤过率进一步降低，使

尿中钠的排泄进一步减少,此时,为了代偿,增加利钠激素的分泌,使近曲小管对钠的重吸收减少,尿中钠排泄率增高,最终促使钠的新陈代谢处于相对平衡。

利钠激素对 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 有抑制作用,使组织细胞和红细胞内钠的运转发生障碍,造成肾外多系统的损害,尤其是神经系统和心血管系统的损害。

矫枉失衡学说使“健存”肾单位学说更加完整,而且也为今后寻找防治慢性肾衰的方法提供了理论指导。如认识到了甲状旁腺在发病机理中的作用后,大多数学者主张采用低磷饮食,以防止继发性甲状旁腺功能亢进的发生。同样,利钠激素发现也提示了慢性肾衰患者适当忌盐的重要性。但是要完全以该学说来解释慢性肾衰的全部症状是有许多问题的。少数慢性肾衰患者切除甲状旁腺后,仍可以看到肾小管对磷的重吸收减退,所以提示甲状旁腺激素分泌过多并非致病的唯一原因。Kleeman 等发现,轻度肾功能不全早期患者血磷即使正常,但骨骼已对甲状旁腺激素有耐力,如给予 1.25 二羟维生素 D_3 ,则对甲状旁腺激素反应低下可获改善。Kleeman 等还观察到,由结扎双侧输尿管引起的肾功能不全,骨骼对甲状旁腺素反应仍正常。另外,单纯原发性甲旁亢一般不引起慢性肾衰的相应的症状,如脑电图特殊波形、典型的神经病变等。在慢性肾衰中存在着矫枉失衡,然而引起尿毒症有很多因素,单从以上观点来解释全部症状是不恰当的。因此,这种观点在慢性肾衰中所占的地位尚有待于进一步研究。

(三) 肾小球过度滤过学说

1982 年由 Bricker 提出。该学说认为,造成慢性肾衰病程进展的主要原因是由于残余肾单位肾小球的过度滤过,最终可导致肾小球相继硬化。研究证明,当肾实质减少时,例如部分肾

切除术后，残余肾单位的单个肾小球滤过率增加，肾小球输入和输出小动脉阻力均减低，因而单个肾小球的血流率增加，同时输入小动脉阻力减低的程度大于输出小动脉阻力减低的程度，使得肾小球跨毛细血管的水压梯度增加。这些，均会导致残余肾单位 GFR 升高，这种升高的程度和肾实质减小程度有相关性。一侧肾切除后，GFR 平均可升高 40~50%；而肾切除 80% 后，残余肾 GFR 升高会比正常大 2 倍。

根据实验，单个肾单位的肾小球的滤过率 (single-Nephron Glomerular Filtration Rate, SNGFR) 可用下列公式表示，即：
$$\text{SNGFR} = k_f \cdot \overline{\text{PUF}} = K \cdot S \cdot \overline{\text{PUF}}$$
 k_f = 超滤系数 = 有效静水压传导率 K 乘以肾小球毛细血管总有效面积 S 。 $\overline{\text{PUF}}$ = 平均静力压和渗透压之间的压力差。 k_f 或 $\overline{\text{PUF}}$ 任何一项增高，则 SNGFR 均增高。 k_f 比较恒定，即使一侧肾切除，数值几乎不变，故 SNGFR 的增加主要是 $\overline{\text{PUF}}$ 增加的结果。而 $\overline{\text{PUF}}$ 增加主要是由毛细血管静水压 (ΔP)、血浆蛋白浓度 (CA) 和肾小球血浆流量 (QA) 三者变化决定的。其中 CA 比较恒定，因此，SNGFR 的增高，主要由 ΔP 和 QA 增加所致。

当肾单位丧失时，残余肾单位由于“代偿”或“适应”， ΔP 和 QA 都相应增大，因此 SNGFR 增加。这种残余肾单位形成的过度滤过本身是一种代偿作用，但反过来又可引起残余肾单位肾小球损害。据研究，动物肾切除 85%，一周后可见残留肾单位的增生肥大，上皮细胞空泡形成足突融合，上皮和内皮细胞部分从基膜剥脱系膜区进行性扩大，伴有肾小球基底膜内皮、上皮细胞部分剥落、系膜区进行性扩大和毛细血管腔丧失弹性，最后导致局灶性、节段性肾小球硬化。内皮的损伤，直接使基底膜和循环血流接触，可以引起毛细血管内凝血、血栓形成等。另一方面，毛细血管压力和血流增高，促使巨噬细胞向肾小球毛

细血管外移动和进入系膜区，这些都促使肾小球硬化。由于以上这些改变，肾单位进一步减少，于是导致残余肾小球滤过增加，出现新的病变和新的硬化，形成恶性循环，病情继续恶化。

关于以上认识的指导意义：①慢性肾衰患者给用低蛋白饮食，可以使其进展缓慢。有人报告，血肌酐 $2\sim 3\text{mg}\%$ 的病人应用低蛋白（ $30.6\sim 37.1$ 克）饮食，7.6 年后才开始透析，而未限制蛋白质对照给病人，平均 16 个月即开始透析，提示低蛋白饮食确有保护肾功能效果。②慢性肾功能衰竭时，控制高血压，亦被多数人所重视。当肾小球毛细血管压力受高血压影响后，可加速肾小球硬化，使用降压药治疗，可以保护了降低的肾功能。动物实验表明，肾部分切除后，血管紧张素转换酶抑制剂可以降低小动脉和肾小球毛细血管内压力，从而降低 SNGFR，减少肾小球损伤。③血糖升高也可引起 GFR 高于正常。糖尿病中期，GFR 升高，随着病情发展，GFR 下降。当肾功能受损发生后，持续的高血糖，可以加重残余肾单位的过度滤过，加速肾小球硬化的发生。而且糖尿病肾病病人，一旦肾功能中度受损，进入慢性肾衰终末期的时间比其他疾病引起的要短得多。因此，提示对于糖尿病病人很好地控制血糖浓度，使其稳定于适当的范围，对于防止肾脏受损，减慢慢性肾衰恶化速度是非常必要的。

由于对慢性肾衰的病程的认识和肾小球过度滤过学说的出现，使人们有可能去考虑如何防止慢性肾衰进行性恶化问题。一方面对过去的一些保守治疗如低蛋白饮食、控制高血压、控制血糖等进行了新的评价，另一方面，对探讨一些能直接影响 SNGFR 的药物也引起人们极大的兴趣。

（四）膜功能紊乱学说

1979 年 shreiner 等提出用本学说来解释慢性肾衰的发病机理。认为由于肾脏病变、肾实质受损、肾的排泄、代谢和内分泌

泌功能紊乱，使小分子物质、中分子物质滞留体内，肾素分泌增多，红细胞生成素、有活性的 Vit 和前列腺素生成减少，体内胃泌素、胰高血糖素、胰岛素浓度增高，加上机体代谢紊乱、营养障碍使细胞膜功能紊乱，细胞膜的转运动能失调。离子越过细胞运转障碍，使细胞内液成分异常，引起细胞内酶的活性降低，细胞内代谢障碍就发生，故临床上表现出一系列尿毒症的毒性症状。

（五）肾脏代偿增生学说

有报道，在代偿性肾增大动物的血尿中存在着促进正常肾脏增生物质，称为促肾脏增生因子（Renntropin），它可能是由肾外组织产生而由肾脏排出，能促进肾合成蛋白质，并能促进 DNA 和磷脂的合成。如果将代偿增生动物与正常动物的血液循环接通后，正常动物也出现肾脏增大。当切断所连接的血循环时，正常动物肾脏很快恢复正常大小。可见肾脏增生肥大，高蛋白饮食，动物很快死亡，而低蛋白饮食，病灶会好转甚至恢复。由此可见，残留单位过度滤过的血液动力学变化和高蛋白饮食均可引起肾功能衰竭而死亡。

（六）尿毒症毒素学说

由于肾脏排泄功能衰竭，可导致小分子毒物、中分子毒物、大分子毒物的蓄积，从而引起慢性肾衰的部分中毒症状。

1、氮质血症主要与小分子毒物有关

小分子毒物指分子量小于 500 道尔顿，包括：

①尿素：尿素虽为体内最主要含氮代谢产物，但它在尿毒症的确切作用仍未最后弄清。70 年代认为，它的毒性作用不大。近年来认为尿素的毒性作用与其代谢产物——氰酸盐有关。氰酸盐与血红蛋白 α 或 β 链上 N 末端氨基组发生了氨基甲酰反应，生成氨基甲酰衍生物，当它在血中浓度升高时，可抑制酶

活性。细胞内氰酸盐不易扩散至细胞外，长期蓄积于细胞内可导致高血糖、低体温和中枢神经系统受抑制症状。尿素在体内蓄积可引起一系列中毒症状，如疲乏、恶心、呕吐、嗜睡、头痛、皮肤搔痒及出血，病情恶化时，尿素氮升高。经治疗病情好转后尿素氮降低，但 GFR 并无改善。见图 2-1。

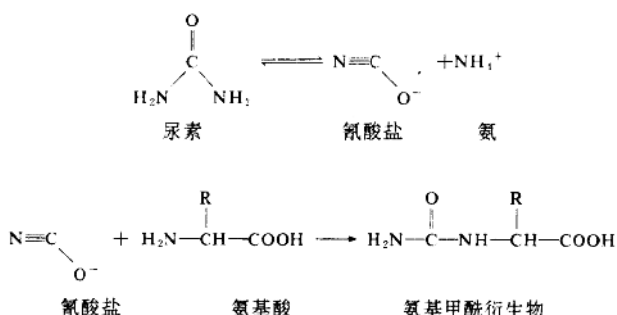


图 2-1

②肌酐：内生肌酐是肌肉代谢产物，它的清除率与肾小球滤过率几乎相等，故临床上用以评价肾功能。当 GFR 降至正常的 30% 以下时，血肌酐陡然上升。见图 2-2。

由于血肌酐受肉类饮食影响小，故血肌酐较尿素氮能更好地反映肾小球滤过功能。血肌酐因肾功能不全尿中排泄减少而升高，可使红细胞寿命缩短，并可抑制红细胞对葡萄糖的利用，导致贫血。

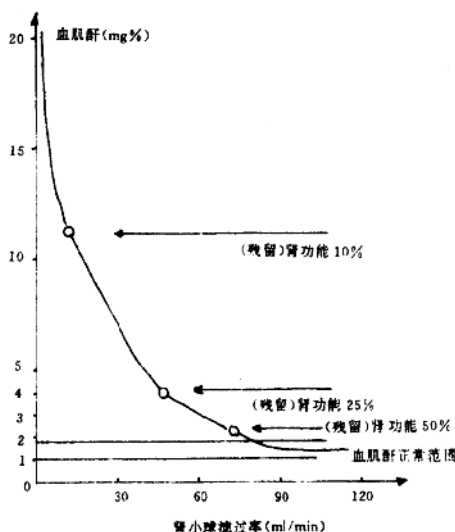


图 2-2 肌酐与肾小球滤过率的关系

注：本图摘自王叔咸等编《肾脏病学》第一版，1987 年

③胍类：胍类是尿素和蛋白质以外的一种含氮物质，甲基胍是胍类中毒性最强的毒物。给狗使用甲基胍可出现体温低下及胃肠道、心血管系统、肺、中枢和外周神经系统的症状。人类的慢性肾衰患者，血和尿中甲基胍浓度升高，可使红细胞寿命缩短，并可抑制红细胞铁的转换，且有溶血作用，故与贫血有关。此外，还可导致厌食、呕吐、胃及十二指肠粘膜溃疡出血，使运动神经传导速度降低、肌肉抽搐、意识障碍及糖耐量降低。胍基琥