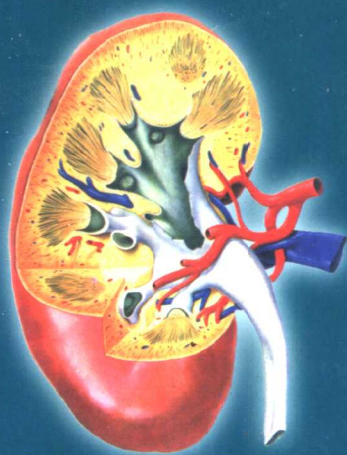




现 代 医 学 研 修 系 列

肾 衰 竭

主 编 王 海 燕

上海科学技术出版社

肾 衰 竭

主 编 王海燕

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

肾衰竭 / 王海燕主编. —上海: 上海科学技术出版社,
2003.5

(现代医学研修系列)

ISBN 7 - 5323 - 6670 - 7

I . 肾... II . 王... III . 肾功能衰竭 IV . R692.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 097570 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.75 插页 4 字数 686 000

印数 1—4 000 定价: 66.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

本书是我国首部系统反映肾衰竭理论和临床实践的学术性专著。肾衰竭的诊断、治疗、预防和机制的研究是肾脏病学领域中非常重要的组成部分。作者本着“从实验室到临床,以临床为主”的原则,以临床上常见或应引起重视的问题为重点,详细介绍了肾衰竭的基本概念,急性肾衰竭的诊断思路和方法,急性肾衰竭病因、病理生理特征、发生机制、临床的典型和特殊表现、治疗的总体思路和基本措施,慢性肾衰竭的病理生理和代偿性变化、临床特征、治疗以及某些特殊问题;同时还具体介绍了与肾间质疾病、肾脏血管疾病、中药相关的和其他疾病伴随的急性肾衰竭,慢性肾衰竭的药代动力学和药物调整。本书不仅可供肾脏科医师及有志于进行肾衰竭研究的肾脏科学者参阅;而且也希望对于内、外、妇、眼耳鼻咽喉、皮肤科等各专业医师的临床工作有所参考。

主 编 王海燕

主编助理 王 梅

编 委 会(按姓氏笔画为序)

王 梅	王海燕	王笑云	李学旺
李晓玫	陈 楠	陈香美	季大玺
郑法雷	赵明辉	钱家麒	顾 勇
谌贻璞			

主要编写人员(按姓氏笔画为序)

王 梅	教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
王金泉	副教授	南京军区南京总医院肾脏病研究所
王海燕	教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
王笑云	教授	南京医科大学第一临床医学院
左 力	副教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
任 红	副主任医师	上海第二医科大学附属瑞金医院
刘大为	教授	中国协和医科大学北京协和医院
刘玉春	主任医师	北京大学肾脏病研究所第一医院
齐慧敏	副教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
李学旺	教授	中国协和医科大学北京协和医院
李晓玫	教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
李惊子	研究员	北京大学肾脏病研究所第一医院
杨霁云	教授	北京大学第一医院
邹万忠	教授	北京大学肾脏病研究所第一医院
张 文	副主任医师	上海第二医科大学附属瑞金医院
陈 楠	教授	上海第二医科大学附属瑞金医院
陈香美	教授	中国人民解放军总医院
陈晓农	副主任医师	上海第二医科大学附属瑞金医院
季大玺	教授	南京军区南京总医院肾脏病研究所
季曙明	副教授	南京军区南京总医院肾脏病研究所
郑法雷	教授	中国协和医科大学北京协和医院
姜 筠	主任医师	北京中日友好医院
赵明辉	教授	北京大学第一医院
赵素梅	副主任医师	北京市朝阳区医院
钱家麒	教授	上海第二医科大学附属仁济医院
顾 勇	教授	上海医科大学附属华山医院
谌贻璞	教授	北京中日友好医院
魏 珉	教授	中国协和医科大学北京协和医院
徐耀文	副主任医师	上海第二医科大学附属瑞金医院

前 言

肾脏病学可能是所有临床医学专业中发展最为迅速的领域之一。对于肾衰竭的诊断、治疗、预防和机制研究更是肾脏病学领域百花园中的一朵奇葩。尽管国际上有关肾衰竭的书籍层出不穷,但我国至今有关专著尚少。为此我们应上海科学技术出版社之邀组织了国内京、沪、宁三市研究肾衰竭方面的领衔骨干力量共同撰写本书作为该社“现代医学研修系列”丛书之一。12名编委(主要撰稿人)均在肾衰竭的临床和实践中具有丰富的实践经验,其中9人曾获得与肾衰竭内容有关的国家或省、部级成果奖励。本书作者们在自己丰富实践的基础上参阅了大量最新参考文献,书中列出的953条参考文献中有59%是1995年以后出版的资料。我坚信惟有具有丰富实践经验者才能读得懂、用得上他人著作中的精华所在,这就是实践与读书之间的必然良性循环。因此不同于某些“抄写而成”的书,依靠这支素质一流的撰稿人队伍既保证了本书的实用性,又保证了本书的先进性。

肾衰竭是全身各器官衰竭中经过早期诊断及预防性措施和(或)早期治疗后可以缓解、延缓发生甚至逆转(急性肾衰竭)的一类疾病,因此对于临床医师具有极大的挑战性。肾衰竭又是与全身各系统疾病密切相关的一组疾病:急性肾衰竭的发病与各科的急性失血、感染及各种治疗措施和药物应用等多种因素密切相关;慢性肾衰竭不仅与各器官疾病有关而且病变同时累及全身各系统、各器官。因此,对肾衰竭的早期诊断、预防性措施和(或)早期治疗要求临床各科的医师共同参与。本书不仅可供肾脏科医师及有志于进行肾衰竭研究的肾脏专业学者参阅;而且也希望对内、外、妇、眼耳鼻喉、皮肤科等各专业医师的临床工作有参考价值。

本书的内容本着“从实验室到临床,以临床为主”的原则。以临床上常见或应引起重视的问题为编写主题。除急性肾小管坏死的发病机制因近年来有飞速的研究进展故单列一章外,其余各章均结合临床阐述理论研究的进展。由于各章内容之间交叉较多,因此书中有些内容从不同的角度有所重复,而且各位作者的观点也不尽相同。我们本着“仁者见仁、智者见智”的原则,对一些尚无结论的问题保留作者之间的不同提法,为读者提供较广阔的思考余地。

在本书出版之际,特别感谢各位编委和撰稿人在各种任务十分繁忙的状态下挤出时间,认真负责地完成书稿编撰任务;特别感谢主编助理王梅教授耐心细致审改稿件的辛勤劳动和奉献。

由于编写《肾衰竭》尚属首次,可借鉴的模式较少。错误及不足之处,渴望大家批评指教。

王海燕

2002.11

目 录

第一章	肾衰竭概述	1
第二章	急性肾衰竭的诊断思路及方法	13
第三章	急性肾小管坏死的病理和病理生理学	28
第四章	功能性急性肾衰竭	60
第五章	急性肾小管坏死的病因及临床表现	67
第六章	急性肾小管坏死的治疗	114
第七章	肾间质疾病所致的急性肾功能衰竭	137
第八章	中药相关急性肾衰竭	160
第九章	肾脏血管疾病导致的急性肾衰竭	174
第十章	其他疾病伴随的急性肾衰竭	226
第十一章	与治疗有关的急性肾衰竭	270
第十二章	慢性肾衰竭的病理生理和代偿性变化	290
第十三章	慢性肾衰竭的临床	314
第十四章	慢性肾衰竭的治疗	363
第十五章	慢性肾衰竭的特殊问题	398
第十六章	慢性肾衰竭时的药代动力学及用药调整	421
索引		442

第一章

肾衰竭概述

第一节 肾衰竭的诊断依据	1	和肾衰竭的发生	6
第二节 急性肾衰竭综合征	2	二、终末期肾衰竭的治疗	7
第三节 慢性肾脏病基础上的急性肾衰竭	4	第五节 肾衰竭诊断与治疗展望	8
第四节 慢性肾衰竭综合征	5	一、树立“以人为本”的医疗思想	9
一、延缓慢性肾脏疾病的发展,推延肾脏硬化		二、以循征医学研究结果为主要治疗依据	9
		三、生命科学的发展提供防治的前景	10

第一节 肾衰竭的诊断依据

肾脏具有强大的调节维持机体内环境稳定的功能,如:排泄代谢产物及外源性毒物(及其代谢产物)、调节机体酸、碱、水和电解质代谢平衡,以及产生、活化和代谢一些重要的内分泌激素(如肾素、多种前列腺素成分、激肽释放酶、转化有活性的 1,25-羟维生素 D₃,及红细胞生成素等)。肾衰竭必然危及机体多个器官,以致危及生命。另一方面肾脏的血流量占心搏出量的 20%~25%,因此,各种原因引起肾脏急性或慢性血液供应不充分;内源性(代谢毒物)或外源性毒物、药物;免疫反应;代谢紊乱;感染等各种致病因素均很容易作用到肾脏引起形态和功能的损害,以至肾衰竭。人体两个肾脏各有 100 万~120 万个肾单位,只有单个肾单位滤过率(SNGFR)严重下降和(或)肾单位数目明显减少时才会导致临床上整体肾小球滤过率的下降。肾衰竭的临床诊断基于对血肌酐、血尿素(尿素氮)和肾小球滤过率(主要方法为肌酐清除率)的系列连续测定。当肌酐清除率突然下降时,血肌酐浓度需 1~2 d 后达到平衡,出现明确的血肌酐升高。因此,不论慢性或急性肾衰竭起病多是相对隐匿的,临床上必须有足够的认识,提高警惕才可能达到早期诊断、及时治疗。对于肌肉萎缩者,如老年或慢性消耗病人,血肌酐水平不能反应肾衰竭的严重程度;而营养不良或肝脏病患者尿素(尿素氮)生成减低,其水平亦不能反应肾衰竭的严重程度。

另一方面,当肌肉容积很大、伴有急性肌肉损伤时,虽无急性肾衰竭亦可有血肌酐的升

高;当严重消化道出血或机体呈蛋白质分解状态(感染、手术后、用糖皮质激素、过量蛋白质摄入或血容量不足)时可有假性尿素氮的升高。临床上常用内生肌酐清除率作为检测肾小球滤过率的方法,其早期改变较血肌酐和尿素氮敏感,一般只有当肌酐清除率下降至正常的1/3时,血肌酐水平才明显上升。但是,当血肌酐水平升高,近曲小管对肌酐的排泌代偿性增多,所以在肾衰竭时肌酐清除率的测定值实际上高于真正的肾小球滤过功能。服用西咪替丁等药物可抑制肾小管对肌酐的排泌,从而干扰肌酐的测定结果。

近年来,采用 $^{51}\text{Cr}-\text{EDTA}$ (铬-51-EDTA)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{DTPA}$ 、 ^{125}I 标记泛影酸盐或脑影酸盐等核素标记物清除率测定更能精确反映肾小球滤过率(GFR)。其优点是准确,但因有放射性,使用受到一定限制。20世纪90年代以来用非离子碘造影剂如碘海醇(iohexol),所测GFR与 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{DTPA}$ 测得的结果相同,而无放射性,目前我国已有应用报道。此外,还可根据病人的血肌酐值、年龄、体重计算肌酐清除率;也有用生物电阻抗瘦体重法计算内生肌酐清除率,后者可除去脂肪组织的影响,能更准确反映肌肉容量,理论上讲能反映实际的GFR。90年代以来国内外还以测定血中由有核细胞恒定产生的13 000(13 kD)小分子物质、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(CPIC)代替血肌酐作为GFR标志。

第二节 急性肾衰竭综合征

急性肾衰竭(简称急肾衰,acute renal failure, ARF)是以迅速的(逐日或逐周)肾小球滤过率下降和血肌酐及尿素氮上升为特点的一个临床综合征。起病初期临床表现常常不明显,有赖于密切的观察肾功能动态改变而得以诊断。少尿(尿量少于400 ml/d)或无尿,仅出现于约半数病人,而且常出现于致病因素(如低灌注、肾毒性药物)作用1~2 d之后,或肾小球源性急性肾衰竭如(急进性肾炎)起病的数周后。临床工作中一定要注意纠正以少(无)尿作为发现(或考虑诊断)急性肾衰竭综合征的错误指征,不然会导致失去对急性肾衰竭早期及预防性治疗的时机。

急性肾衰竭可见于各科病人(内、外、妇产、儿科,偶见于耳鼻喉咽喉科及皮肤科)。据近年统计,急性肾衰竭约占住院病人的5%,重症监护室病人的30%,以致提出“重症监护肾脏病学(critical care nephrology)”作为新分支学科。美国1998年估计发病数约为11.5万例,英国资料发病率为137/百万人口(血肌酐大于500 $\mu\text{mol/L}$ 者),马德里(西班牙)的多中心、前瞻性调查结果发病率为229/百万人口。我国缺乏全国性调查资料,如按以上数据粗略估计,我国每年急性肾衰竭的发病数应为20万~50万人!据上海医学会肾脏病分会统计1998年中因急性肾衰竭进入透析者为227例,推算全国每年因急性肾衰竭进入血液净化治疗者约为2.5万。据北京地区心血管病监测区70万人群资料,1993年急性肾衰竭的死亡率为1/10万人口,推算全国每年因急性肾衰竭死亡者万余例。

急性肾衰竭综合征的诊断和治疗是对临床医生水平的挑战和考验。这首先是因为本综合征病因构成复杂(表1-1)。各种不同的疾病虽然临床上共同表现为急肾衰,但其治疗及预后完全不同,甚至截然相反,如循环血容量不足引起的肾前性急肾衰应积极补充体液、扩容;而对肾小管坏死少尿期病人盲目补液扩容可引起致死性急性左心衰竭;又如急进性肾小球肾炎引起的急肾衰需要大剂量糖皮质激素冲击治疗和细胞毒类药物治疗,而这些治疗在肾小管坏死则可因引起(或加重)严重感染合并症而致死。尽管目前在一些专著中仍将肾小

表 1-1 急性肾衰竭的病因构成及发病率

分 类	在急肾衰中所占比例(%)		
	国外资料	本科资料	上海市 1998 年透析登记
肾前性			
急性肾脏低灌注所致	55~60		6.3
肾实质性	35~40		
肾小球或肾脏小血管疾病	10~30	36	19.3
肾脏大血管(动脉或静脉)闭塞	少见	0.9	
肾小管坏死	40~80	24	49.7
急性小管间质疾病	10~20	30	6.8
肾内梗阻	偶见	0.9	
肾后性			
尿路梗阻所致	< 5		10.5

管坏死称为急性肾衰竭(狭义的),但是从临床实践的角度,应将急性肾衰竭作为综合征来看待,对急肾衰的病人一定要认真地进行病因诊断才能正确地指导治疗。本书第二章就急性肾衰竭的诊断思路和方法进行了专题阐述,以后的第四至第十章又就引起急肾衰的各个疾病的诊断和治疗进行了专门的阐述,以求对急性肾衰竭的疾病构成进行全面的介绍。在 20 世纪后 50 年中,本综合征的疾病构成发生了根本的变化。在五六十时代,主要是外科手术后水电解质紊乱以及战争创伤所导致的肾前性急肾衰或肾小管坏死;而八九十年代以来与内科有关的急肾衰占了主要的发病比例,特别是各种药物所致的肾小管坏死、急性小管间质性肾炎、药物所致肾内血流灌注下降也已成为肾前性急性肾衰竭的主要原因之一,必须引起临床工作的高度重视。据欧洲、北美的统计,药物引起的急肾衰占 20% 左右,上海市透析登记资料 1998 年肾小管坏死中药物中毒占 36.9%,与北京大学第一医院肾脏病科资料一致。而且,临床上药物引起的急肾衰常常是综合因素,如败血症伴数种抗生素的联合用药,应用血管紧张素转换酶抑制剂的糖尿病肾病患者又用血管造影剂,心衰或肝硬化病人应用利尿剂及非类固醇抗炎药,等等。另一方面老年病人在急肾衰中的比例明显增加。据国外资料,748 例急肾衰中 36% 的病人年龄大于 70 岁。英国资料表明,50 岁以下者急肾衰的发病率为 13/百万人口,而 80 岁以上人群的发病率上升为 778/百万人口。病人的老龄化也导致急性肾衰竭发病原因的进一步复杂化,如多器官衰竭的发生率日趋增加,治疗十分困难。北京大学第一医院肾脏病科资料比较老年与青壮年肾小管坏死其呼吸系统合并症(老年 61.3%,青壮年 15.4%)、心血管系统合并症(老年 51.6%,青壮年 19.2%)及多器官衰竭发生率(老年 41.9%,青壮年 11.5%),均于老年组增高明显。又如,10 余年前还不认识的小血管炎相关性急骤进展性肾小球肾炎(Ⅲ型),目前已成为老年人肾小球源性急性肾衰竭时首先考虑的病因诊断。随着各种诊断、治疗新技术的应用,如抗生素、抗肿瘤化疗药物、器官及骨髓移植术、各种造影技术特别是血管造影术、心脏血管再通技术等,急性肾衰竭的发病率也有所上升,发病原因将不断发生新的改变。自 20 世纪 80 年代后期以来人们十分重视医源性急性肾衰竭(hospital-acquired ARF),据统计已占急肾衰的 2%~5%,应引起临床工作的高度重视。基于以上因素,急肾衰的临床情况较 30 年以前远为复杂、病情更为危重,而且,今后这种情况有加重的趋势。

急肾衰的临床挑战性还在于:在人体诸多脏器中,肾脏具有在严重的急性功能衰竭之后

还能完全或基本上恢复功能的特殊之点!关键在于临床医生是否具有极早作出正确判断(在起病数小时、数日之内)并给予适宜治疗的能力。例如,肾前性急肾衰(不论是肾脏血液灌注下降还是肾内血管调节紊乱影响肾小球压引起)在纠正血液灌注及肾小球内压变化之后是完全可以恢复的,也预防了急性肾小管坏死的发生,这是20世纪中期急肾衰治疗成功的第一步。但是直至目前,临床上大量肾前性急肾衰仍然得不到诊断(表1-1我国肾前性ARF发病比例明显低于国际资料),从而也谈不到及时处理,因此本书设有专章阐述这一专题。又如,药物引起的急性肾小管间质炎症,经正确治疗后绝大部分病人可以完全恢复肾功能。北京大学第一医院肾脏病科在1980~1983年3年回顾性研究中诊断5例其中3例因当时不认识本病,处理不当而导致肾脏死亡;1996~1998年3年诊断33例,因及时诊断,正确治疗32例,肾功能完全恢复正常。再如,小血管炎相关性急骤进展性肾小球肾炎在细胞新月体阶段90%病人可以脱离透析而存活,而发展至纤维新月体时,几乎全部病人依赖肾脏替代治疗(透析或移植)而存活。因此,国际上以急肾衰病人从起病到确诊的天数作为衡量肾脏疾病专科医疗水平的重要标志之一。

第三节 慢性肾脏病基础上的急性肾衰竭

肾衰竭的临床诊断中一个非常容易被忽略的误区是:慢性肾脏病(或慢性肾衰竭,简称慢肾衰)基础上的急性肾衰竭,即血肌酐于数日、数周内较原基础值上升50%,约占急肾衰的10%~20%,北京大学第一医院肾脏病科12年资料显示占ARF中35.5%。由于这种病人原来已有肾脏病的历史,如原发性肾病综合征和(或)肾炎综合征、糖尿病肾病、狼疮性肾炎,等等。出现的肾衰竭常易被误诊为慢肾衰而贻误治疗,或单纯地进行血液净化治疗尿毒症,忽略对肾衰竭分析是否还有急性因素存在而错过了可逆性因素的治疗时机。我们资料中误诊为慢肾衰者占71.4%!当病人缺乏系列、连续的肾功能测定记录,而B型超声肾脏又不增大(甚至较小)、肾脏实质变薄时,很难作出伴发急性肾衰竭的判断。此时,应用指甲肌酐测定推算3~4个月前血肌酐值,有助于判断目前的血肌酐是否为急性增长的结果。谨慎而小心地进行肾活检病理检查是确诊的金标准(详见第三章)。

慢性肾脏病基础上发生的急肾衰见于以下四种情况:①原有肾脏疾病发展、加重,积极治疗原有疾病可使急肾衰恢复。最常见的是狼疮肾炎,在劳累、感染、分娩(或流产)等因素影响下病变进一步活动,转型成为弥漫增生型(Ⅳ型),可伴新月体形成。临床上5%~10%狼疮病人出现急肾衰。又如特发性肾病综合征(微小病变型肾病或轻度系膜增生性肾小球肾炎)在肾病综合征严重阶段,由于大量蛋白尿对近曲小管上皮的毒害作用和(或)严重肾间质水肿,压迫肾小管使小管内静水压上升而导致相应的肾小球原尿滤过下降,临床上出现少尿、尿浓缩功能下降、尿钠增加、急性肾衰竭。②在原有肾脏疾病过程中,由于合并症或治疗措施不当,出现肾前性肾脏血流灌注下降或肾单位血流灌注不足而致,治疗关键在于及时纠正和调节肾脏或肾单位的血液灌注。如各种肾脏病人合并胃肠炎、过度利尿、心功能衰竭等因素导致水、电解质紊乱;肝肾综合征病人在放腹水伴强力利尿之后;各种肾脏病人应用大量非类固醇抗炎药(NSAID)引起肾皮质血液供应下降或应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)因肾小球内压下降而致肾小球灌注下降,后者易见于双侧肾动脉狭窄,或老年伴动脉硬化的高血压良性肾硬化病人,特别是使用强力利尿措施后或与NSAID合用时。及时

停用上述药物,肾功能可以恢复。③原有肾脏病诊断治疗用药导致伴发肾小管坏死或急性肾小管间质性肾炎,应及时修改治疗方案,停用有关致病药物。如北京大学第一医院肾脏病科 104 例慢性肾脏病基础上的 ARF 中 37 例(35.6%)与药物有关,其中 AIN 32 例、ATN 5 例、肾前因素 2 例。又如,造影剂是引起糖尿病肾病肾小管坏死的独立高危因素。④其他。肾脏疾病时的高血压(肾实质性高血压)病人容易发生血压急剧升高,是继发性恶性高血压的主要病因,也是慢性肾脏疾病出现急肾衰的原因之一。有报道 66 例成人 IgA 肾病中有 10 例(15%)发生了恶性高血压、有急性肾衰竭的表现。北京大学第一医院肾脏病科回顾性分析 64 例恶性高血压中 22 例(34.4%)发生于原有肾脏病基础上,其中以 IgA 肾病为多(13 例),及时针对恶性高血压治疗后 56.3% 肾功能恢复正常。此外,偶有膜性肾病时伴发急性双侧肾静脉血栓导致急性肾衰竭的报道,经过及时处置后肾脏功能完全恢复。

第四节 慢性肾衰竭综合征

慢性肾衰竭是由多种慢性肾脏病症的进行性发展至肾硬化(肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化)及肾功能损害、尿毒症,是一个连续发展的慢性过程。临床上主要根据肾小球滤过功能损害、血肌酐上升的程度将慢性肾功能不全分为:①肾功能不全,代偿期:GFR $50\sim 80$ ml/min,血肌酐 $133\sim 177$ μ mol/L($1.5\sim 2.0$ mg/dl)。②肾功能不全,失代偿期:GFR $20\sim 50$ ml/min,血肌酐 $177\sim 442$ μ mol/L($2\sim 5$ mg/dl)。③肾功能衰竭期:GFR $10\sim 20$ ml/min,血肌酐 $442\sim 707$ μ mol/L($5\sim 8$ mg/dl)。④尿毒症期:GFR < 10 ml/min,血肌酐 > 707 μ mol/L(> 8 mg/dl)。对于每个病人而言,由①至④期的发展速度很不相同。影响因素包括:年龄(老年进展快)、人种(美国黑人进展快)、原发疾病及其控制程度(如糖尿病血糖控制程度)、是否有高血压及大量蛋白质尿以及病人的体力劳动、频繁感染、用药(药物性肾损伤)等。因此,对每个慢肾衰病人了解其肾功能损伤的进展速度,给予个体化治疗很重要。

全球对急性传染性及感染性疾病的治疗成功率不断提高,据全国死亡统计资料,城市肺结核死亡率由 1967 年 55/10 万人口降至 1990 年 7.03/10 万人口;县、市急性传染病死亡率由 1975 年 24/10 万人口降至 1990 年 11/10 万人口。由此可见,慢性病症在医疗工作中的重要性日渐上升。其中,慢性终末期肾脏病症(慢性肾衰竭)也是很主要的一类疾病。据我国 1990 年死亡统计资料,肾脏疾病占死亡原因排顺第 8~10 位。

据美国卫生经费管理署(HCFA)资料:20 世纪末美国已有近 30 万例慢肾衰病人,血肌酐大于 177 μ mol/L(> 2 mg/dl)者占美国总人口的 0.4%,预计 2000 年将有 85 000 例新的慢肾衰病人(主要是老年人及糖尿病人),平均每年的增长率均为 7%~9%!日本每百万人口新发病人数超过 1 300 人。据 1999 年全国透析登记资料,仅进行慢性维持性血液透析或腹膜透析的病人已达 40 000~50 000 人。新发病年增长率为 13%。我国慢肾衰常见于慢性肾小球肾炎之后期。从全球的发展趋势来看,随着生活、工作条件的改善,原发性肾小球疾病的发病情况有可能日趋下降,而生活方式不健康引起的糖尿病肾病及高血压肾硬化、动脉粥样硬化性肾动脉狭窄引起缺血性肾病等已成为西方发达国家慢性肾衰竭的主要病因,预期这种疾病谱的变化将随着经济发展而出现在中国。然而我国依然尚有广大的经济不发

达地区,相当比例的人群劳动、生活条件尚落后,因此与感染、自身免疫有关的疾病引起的慢性肾衰竭仍将在一定时期内占相当的比例。在我国由于药物(包括滥用中草药)等因素导致慢性肾小管间质性肾炎也是慢性肾衰竭不可忽视的一个发病原因。

然而,不同于急肾衰,不论何种病因既然已发展到慢肾衰,针对其原发疾病的治疗已无意义,诊断与治疗的关键在于:①如何延缓慢性肾功能不全的进展。②肾功能衰竭期,如何指导选择及准备适当的肾脏替代治疗方案。③替代治疗的正确执行(如透析的充分性、移植的顺应性)及全面生活质量和回归社会能力的提高。这一连续的过程即慢性肾衰竭的一体化治疗。

一、延缓慢性肾脏疾病的发展,推延肾脏硬化和肾衰竭的发生

这一治疗战略阶段,作为连接起始的肾脏疾病的治疗和终末期肾衰竭替代治疗之间的桥梁阶段,是近 15 年以来,肾脏疾病研究领域中日益受到高度关注、进展十分迅速的领域。这方面的进展不仅改善疾病的预后和病人生存质量,而且对于减轻病人个人和整体社会的经济负荷也有着重要的贡献。目前公认严格地控制血压(对尿蛋白 $>1\text{ g/d}$ 者,血压应 $\leq 125/75\text{ mmHg}$)*和尽可能地减少尿蛋白排出量是临床上延缓肾脏病进展的两个主要环节。就降压药物而言,抑制血管紧张素Ⅱ活性的药物(血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体Ⅰ阻滞剂)因其尚具有直接作用于肾脏的、不依赖于血压的肾脏保护作用,故被推荐为首选药物。此外,限制蛋白质的入量、低蛋白饮食(每日 $0.6\sim 0.8\text{ g/kg}$ 体重)、降脂药物等也有一定的作用(表 1-2)。

表 1-2 延缓慢性肾脏疾病进展的综合措施及其参考价值评估

治 疗 措 施	目 标
控制血压(1)	SBP $< 125\text{ mmHg}$
抑制 RAS(1)	尿蛋白 $< 1\text{ g/d}$
糖尿病时控制血糖*(1)	HgbA1C 正常
饮食干预	
低蛋白(1)	每日 $0.6\sim 0.8\text{ g/kg}$
低钠(3)	$2\sim 3\text{ g/d}$
入量限制(2)	尿量 $< 2.0\text{ L/d}$
控制血脂(2)(1)	LDL $< 2.6\sim 3.1\text{ mmol/L}$ ($< 100\sim 120\text{ mg/dl}$)
禁止吸烟(2)(1)	
避免使用 NSAID(3)(1)	
控制血浆同型半氨酸(3)(2)	叶酸 $2\sim 15\text{ mg/d}$
控制高胰岛素血症(高 C 肽)(3)(2)	
抗氧化剂(3)	维生素 C 200 mg/d 维生素 E 适量
纠正贫血(2)(1)	Hb $110\sim 120\text{ g/L}$ ($11\sim 12\text{ g/dl}$)
避免低血钾	
控制高磷血症(3)(1)	
小剂量(80 mg/d)阿司匹林(3)(1)	
女性病人雌激素替代治疗(3)(1)	

注:第一个()内号码为参考价值评级;第二个()内号码为心血管合并症参考价值评级; * HgbA1C 糖化血红蛋白。

* $1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$, $1\text{ cmH}_2\text{O} = 0.098\text{ kPa}$, 下同。

本书第十二章将有专题阐述。由于个体病人慢性肾损害终至尿毒症的发展速度十分不同,在针对慢性肾功能损害病人进行性肾损伤的保护、治疗时应注意个体化治疗。临床上可以根据血肌酐倒数与时间关系所得到的直线延伸观察并估计每个病人的肾功能损害发展速度。

二、终末期肾衰竭的治疗

(一) 肾脏替代治疗

1960年Scribner医生在美国西雅图市华盛顿大学应用维持性血液透析挽救慢肾衰病人的生命。至今40年来,肾脏替代治疗(维持性血液透析、持续可携带式腹膜透析)已成为人体各器官中惟一能应用人工器官替代治疗以长期维持生命的治疗措施。自1936年Voronoy首次开展人类同种肾移植以来,肾脏也已成为人体各器官衰竭中最成熟的移植治疗脏器。这些成功的肾脏替代治疗方法,使慢性肾衰竭的总死亡率于过去10年中下降了20%。

在过去10年中血液透析在溶质清除技术、透析膜的生物相容性和透析充分性方面的大量研究工作使透析病人5年生存率超过40%;10年生存率接近20%。40岁透析病人预计生存9.3年,59岁病人预计生存4.3年。近10年来,随着腹膜透析连接系统、消毒装置的改进使腹膜感染的发生率明显下降以及有关透析充分性的各种评定方法,使腹膜透析病人的5年生存率也在40%左右。但北京市1999年登记资料表明这两种透析方式的5年生存率仅接近20%,表明我国透析病人的长期存活率与国际水平存在较大的差距。人类肾移植手术开展半个世纪以来,全球范围内已进行肾移植45万例,我国已进行约3万例。随着手术技术、组织配型和免疫排斥的防治的发展,肾移植已成为慢肾衰一种成熟的治疗选择。我国1年生存率已与国际水平接近,可达到80%~90%以上。

但是一方面也必须看到随着病人存活积累、治疗人数上升,及新药应用,用于肾脏替代治疗的医疗费用已造成各国医疗费用的重荷。以经济强国美国为例,1996年终末期肾衰竭(ESRD)医疗费用为146亿美元,较1年前增加14亿美元,已成为美国医学经济学的重要问题之一。对于我国这样一个经济发展中国家,慢肾衰替代治疗所面临的严峻经济状况自是不言而喻的。

(二) 综合治疗

综合治疗可提高肾脏替代治疗病人的生存质量。慢性肾衰竭病人机体处于十分复杂的病理生理状态,绝非肾脏替代治疗一举就能全面解决的。如透析病人中心血管疾病(冠心病、左心室肥厚、心梗、左心衰等)发生率比同年龄非透析病人高10~20倍,透析病人约半数死于心、脑血管合并症;第二位的死因为感染(约15%)。据北京市协作组1998年统计透析病人中43%死于前者,9%死于后者。除感染性炎症外,透析病人的全身性炎症反应(systemic inflammatory reaction, SIR)还包括由于原有疾病、血透时透析膜和透析袋增塑剂生物相容性所致的单核-巨噬细胞系统、补体系统等激活,促炎症细胞因子(IL-1、TNF α 、IL-6等)释放增加,导致SIR。表现为急性期蛋白如C反应蛋白升高、纤维蛋白原水平升高、血淀粉样物质升高及血浆促炎症因子水平上升,如IL-1、IL-6、TNF等。促炎症因子不仅在急性炎症过程中起主导作用,还与透析病人动脉硬化及其心、脑血管合并症有关,而且可导致肌肉消耗、低蛋白血症加重,易出现营养不良。透析病人半数左右存在着营养不良,它虽

然不是死亡的主要直接原因,却是心衰和感染的重要原因。据 18 000 名透析病人研究结果,血浆白蛋白为 30~35 g/L 者死亡率是 >40 g/L 病人的 3.5~4 倍。目前已认识到与透析病人生存率相关的主要是营养状态、酸中毒和年龄。因此,替代治疗不能代替一切,针对病人的营养、降压、降脂、控制感染和炎症状态,纠正贫血、防治骨病、改善全身衰竭以及心理治疗等方面,全方位的治疗是十分必要的,只有这样才能使病人尽可能得到相对的健康,能对社会和家庭作出尽可能多的贡献(图 1-1)。

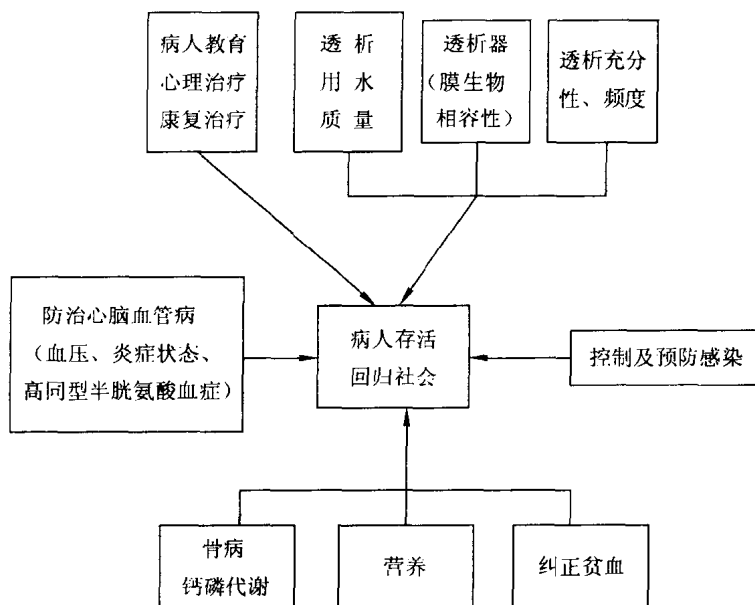


图 1-1 透析病人的整体治疗

目前国际上对透析病人的治疗十分重视其重返率(即重返工作的比率)。日本重返率已达到 30%左右,欧美国家为 10%~30%、新加坡达 90%以上,我国在此方面还相当落后。

当前我国在慢肾衰治疗中应注意走出两个误区:第一,应看到目前慢肾衰的治疗与半个世纪以前已大不相同,不要将之看作是不治之症、绝症。现代科学技术的发展已可能使这类病人重获生命,甚至较高质量的生活,这也是慢性肾衰竭的治疗不同于全身其他器官(心、脑、肝、肺等)慢性衰竭的优越之处;第二,应摆脱商业操作的误导,不能认为只要给病人用上了透析和肾移植就算成功,需要从医学科学的高度来考虑终末期防治和终末期肾脏替代治疗时的全面治疗及各种治疗措施的效果与价格比,才能造福于病人和社会。基于本书撰写重点所定,有关肾脏替代治疗及其病人全面治疗的具体学术理论和技术细节请参照相应的专著。

第五节 肾衰竭诊断与治疗展望

随着生命科学、自然科学的基础学科和社会科学不断向医学科学渗透并与之整合,以及医学科学的跨学科交叉,不断形成许多新的知识与思维的的生长点,使临床医学知识的快速增长进一步加快。在这种形势下,临床医学(包括终末期肾脏疾病的治疗)将进一步向病人个体的分子与细胞学生物基础深入,如各种以细胞及其相关因子为基础的治疗、以遗传分子为

基础的个体易感性诊断、用药特点等将更新终末期肾衰竭的治疗;另一方面社会科学要求临床工作中更加关注病人作为人的全面整体防治、提高病人有关疾病的知识、更加关注吸引和支持基层医师、社区医师参与防、治工作的网络系统。可以这样看:在新的时代中临床医学将顶天(尖端科学)立地(中国社会现状和预防医学、社会医学)进一步发展。在这种形势下,肾衰竭的诊治将会有什么样的发展?这是一个十分难以作出正确预测的问题,只能在目前知识所及的范围内想到一些应值得注意的方面。

一、树立“以人为本”的医疗思想

在医生的心目中病人既不是一个“有兴趣的病”,更不是一个“可赖以挣钱的上帝”。医生将病人作为一个人,一个朋友来对待是古今中外永恒的话题。特别是由慢性肾脏病直至终末期肾脏疾病长期的肾脏替代治疗是一个慢性的数年、数十年的过程。而当前短暂的门诊就诊时间和短短数日住院期间要对这种慢性疾病的病人作为一个人的全面了解,从而因人而异建立与慢性肾衰竭做斗争的具体实施计划及在这一漫长过程中建立医患之间的伙伴关系更为重要和困难。

“以人为本”就意味着要有预防为主观点。对于急性肾衰竭特别应注意药物性(包括中草药)肾损害、老年人脱水、电解质紊乱时肾损害及原有肾脏疾病时造影剂肾损害等医源性加重(致病)因素;应重视肾衰竭的早期诊治(最好在肾前性急肾衰阶段及时诊治),纠正当前一些到出现少尿、无尿、血肌酐(尿素氮)明显上升时才考虑肾脏问题的错误倾向。对于慢肾衰要注意针对其主要原因,如原发性肾小球疾病、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化肾损害的治疗;对各种肾脏疾病慢性进行性发展的综合性防治措施,延缓肾衰竭的发生。

“以人为本”还意味着要有整体治疗的观点。急肾衰的死亡率居高不下,主要是由于病人的老年化,疾病过程由过去的单一肾脏受累(如战争创伤后等),到目前已发展成为大部分病人均是慢性疾病状态下的多器官受累,多器官衰竭,发病机制复杂,治疗需要多学科(抗感染、呼吸支持、改善心功能、DIC 治疗等)的综合措施。慢肾衰及透析病人、移植病人的综合治疗也是同样涉及多学科、多领域的知识及技术,包括心理治疗、营养治疗等各个方面。在当前分科过细的状态下更要求对病人作为一个完整的人体的整体治疗的观点。

不论是预防还是整体治疗均不是一个医生或一个科(肾脏内科)的医生所能完成的。以人为本的医疗思想是一项细致的系统工程,需要加强对病人和健康人群有关疾病知识的科普教育,使之主动地站在防治肾衰竭的第一线;需要加强对社区医生(全科医生)有关肾衰竭防治的知识与技能的培训,他们将完成早期诊治和长期追踪的大量基础工作并懂得如何加强与肾脏专科医师的配合;需要加强各临床学科、基础学科、预防学科之间的协作。总之,未来医学的发展要求我们在肾衰竭的防治过程中在知识普及、人员培训和协调合作方面投入相当的精力和经费,只有这样才能真正提高诊治水平。

二、以循征医学研究结果为主要治疗依据

20 世纪 90 年代大量循征医学(evidence-based medicine)的研究结果为 21 世纪的临床医学行为带来革命式的变化。依据①大规模的、随机、双盲对照、前瞻性研究(RCT)和②在此基础上的若干研究结果的荟萃分析(meta-analysis)为我们在终末期肾衰竭的防治方面提供了有益的重要信息。其中最有代表性、影响较大的,如:ACEI 防治糖尿病肾病的进展

(NEJM, 1996; Ann Inter Med, 1993; NEJM, 2000), ACEI 防治非糖尿病肾病的进展 (NEJM, 1996; Lancet, 1997, 1999; 荟萃分析 Ann Inter Med, 1997), 饮食治疗及控制高血压在防治慢肾衰的重要性 (JASN, 1995), 有关低蛋白饮食能否有效延缓 CRF 的进展的荟萃分析 (Ann Inter Med, 1996; AJKD, 1998), 研究血液透析的充分性和透析膜与预后的关系 (Semmin Dial, 1996), 关于 ESRD 长期预后的荟萃分析 (KI, 2000), 以及在大量高质量临床研究基础上制定的慢性肾脏病及透析治疗指南 (DOQI 及 K/DOQI)。以上可见, 在近 5~10 年中肾脏病领域的循征医学研究资料已是层出不穷。但是, 可能由于病种较分散、病例数相对比较少、确诊的要求条件较高, 肾脏领域中循征医学研究在整个临床医学领域中还是相对比较滞后的。

三、生命科学的发展提供防治的前景

(一) 离体细胞及整体研究

过去 10 余年的离体(细胞)及整体(动物及人体)研究已发现肾脏固有细胞及病变时浸润的细胞在致病因子的刺激下, 可产生多种细胞(生长因子)及内泌素(具有类似细胞因子的功能)通过调节肾脏细胞的增生、分化、凋亡、死亡及肾脏细胞外基质的合成-分解之间的动态平衡-平衡失调, 介导肾脏疾病的慢性化。研究的早期(初级阶段)着眼于观察各因子与疾病慢性化状态的表达(蛋白和核酸水平), 随着研究的深入, 或利用抗体、特异性拮抗物质等方法, 或体外细胞的基因转染技术和整体动物的转基因, 或基因敲除技术, 进一步研究各种因子在肾脏疾病慢性化过程的调控作用。

但是, 必须看到人体的复杂性, 体内 10 万个基因, 产生和表达近百万种蛋白质, 每种蛋白质可以降解成多肽和片段(目前我们认识到的细胞生长因子和内泌素大部分是蛋白质或肽类片段)。不同的蛋白质、肽类其构型不同则功能不同; 同种蛋白质、肽类片段作用在不同的受体上其生理功能和病理生理意义也完全不同。因此, 企图在观察某个因子与慢性病变的肾脏组织上的表达改变作为应用此因子防治肾脏疾病慢性化的举措, 是将科学过程简单化, 是没有前途的。

另一方面, 肾脏各种细胞之间存在着相互的“交流”, 如肾小管上皮细胞产生的细胞因子(TGF β)可以作用于肾间质纤维细胞使之活化、产生细胞外基质; 肾脏疾病慢性化过程中产生的各种因子之间也有相互的“上调”和“下调”作用, 形成多种致病因子的作用网络系统。同时各种因子在完成共同的病理生理过程时可能存在着共同的信号及核转录通路。因此, 我们应在肾脏疾病慢性化过程中研究单一因子表达及作用的基础上, 更重要的要研究各种因子的网络和相互作用, 研究在疾病由炎症或代谢、变性至慢性硬化、纤维化过程中, 各个因子及因子的网络系统的时间、空间表达及其信号传导及核转录过程的生物学特点。只有这样全面出击才能命中肾脏病慢性化的要害。合理应用当前日新月异涌现出的生物医学研究的新技术, 如以芯片技术、实时 PCR 技术等为代表的高质量、快速度的研究手段, 为这种综合研究提供可能性。

(二) 干细胞分化技术

干细胞分化技术为制备人体各种类型细胞提供了潜在的可行性, 为慢性肾衰时肾组织的重新修复提供了诱人的前景。干细胞(stem cell)的研究及应用被美国《科学》杂志评为 1999 年十大科学突破之榜首及 21 世纪最重要的研究领域。干细胞是一类具有自我复制能