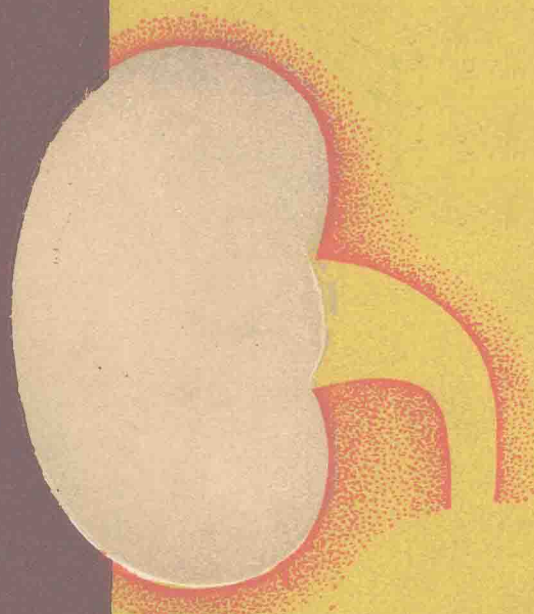


[美] Robert W. Schrier, M. D. 著

肾脏病及水电解质紊乱

黎磊石 主译



RENAL AND
ELECTROLYTE
DISORDERS

(THIRD EDITION)

金陵医院 肾脏病医学专科中心

肾脏病及水电解质紊乱

著 者 Robert W. Schrier, M.D. [美]

主 译 黎 磊 石

译 者 马永江 张本立 张翼翔

傅泽玉 朱永昌 陈振玉

张景红 周惠忠 李 莉

王庆文 张 苗 李 鸣

~~许顶立~~ ~~刘志红~~

审 校 孔 华 宇

责任编辑 ~~吴国~~ 华 陈 根 达

金陵医院 肾脏病医学专科中心

中 国 南 京

前 言

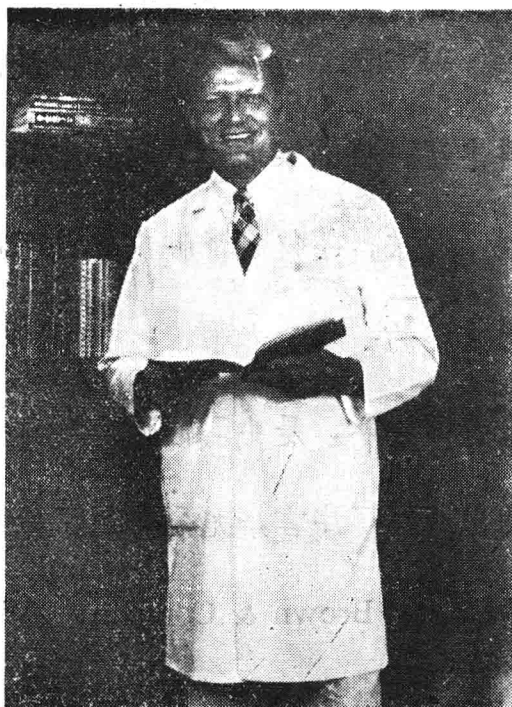
Renal and Electrolyte disorders 一书已发行三版，是美国最畅销的医学书籍之一，内容新颖，资料丰富，将临床常见的水、电解质紊乱与肾脏的生理病理基础密切地联系起来，不仅对肾脏病专科医师很有帮助，也是对临床各科医师非常有益的一本参考书。

Dr. R. W. Schrier 曾多次来我国讲学，是中国肾脏病学界十分熟悉的知名学者，他特意为本书的出版写了序言，充分表达了他对中国同行的盛情，原书出版商美国的**Little, Brown & Company** 公司也慨允在中国发行此书的中译本，特此一并致谢。

黎 磊 石

1989年5月

PREFACE



I am pleased to write this Preface for the Chinese edition of our text **Renal and Electrolyte Disorders**. I am honored that Professor Leishi Li and his colleagues have chosen this text to translate into Chinese. I would like to congratulate him and his nephrological colleagues on undertaking and accomplishing

this important task. Chinese nephrology is making great progress and contributing a number of important new discoveries to the field. I hope the use of the Chinese edition of **Renal and Electrolyte Disorders** will assist present and future Chinese nephrologists in their work. I also hope that this book will be symbolic of the close growing relationship between Chinese nephrologists and nephrologists in our country.

Robert W. Schrier, M.D.,

目 录

第 一 章	水代谢紊乱	(1)
第 二 章	肾脏对钠的排泄水肿病症和利尿剂的应用	(34)
第 三 章	代谢性酸中毒碱中毒的发病机理及处理	(63)
第 四 章	呼吸性及混合性酸碱失衡的发病机理及处理	(87)
第 五 章	钾代谢紊乱	(98)
第 六 章	钙磷维生素D紊乱与甲状旁腺	(119)
第 七 章	镁的正常与异常代谢	(149)
第 八 章	肾素—血管紧张素—醛固酮系统异常	(163)
第 九 章	肾脏与高血压	(176)
第 十 章	急性肾功能衰竭的发病机理诊断及治疗	(192)
第十一章	慢性肾功能衰竭的临床表现和发病机理	(200)
第十二章	梗阻性肾病的病理生理及其处理	(215)
第十三章	妊娠期的肾功能改变	(229)
第十四章	蛋白尿与肾病综合征	(247)
第十五章	肾小球疾病的临床免疫及病理	(260)

对肾脏浓缩与稀释机理的认识过程

在“从鱼类到哲学家”一文中，Homer Smith指出：在各种生物(包括人)的进化过程中，哺乳动物肾脏的浓缩能力曾经起着重要作用。他设想的肾单位进化简图如图1—1所示。他指出原始脊椎动物，栖息在具有与其细胞外液(ECF)成分相类似的盐水环境中。这些生物能在周围的海水中自由地摄食，而不致于剧烈地影响它们体内的内环

境。废物的清除，则是经由皮肤孔道简单地向盐水中排除ECF，而在ECF中则含有代谢废物。然而，当这些早期脊椎动物移行到淡水中生活时，它们就必须将其躯体覆盖一层水不易透过的膜，以避免低渗的淡水环境对其造成致命的稀释现象。从此，被现在称为肾小球的血管丛得以演变形成，使鱼类能够从其血液中滤出过量的液体。

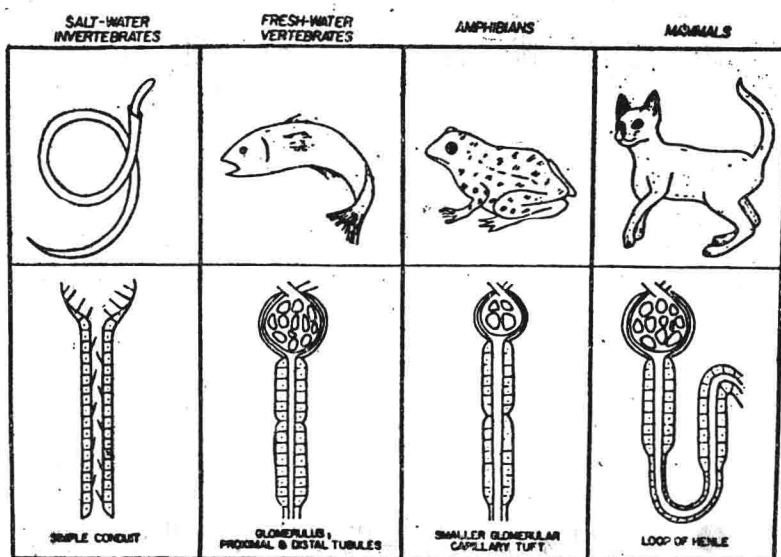


图1—1 哺乳动物肾单位的进化演变

鉴于在淡水环境中保留体内盐份极为重要，具有再吸收盐份能力的近端小管就此进化形成了。由于近端小管能通过水份，使液体以等渗状态被再吸收。近端小管完成了保留盐的需要，但不能形成低渗尿，而对从淡水环境中摄取低渗溶液的有机体来说，排出低渗尿是非常必要的。为此，能稀释尿的远端小管就应运而生了。远端小管的上皮细胞相对地不通透水，故在这一部分肾单位里盐的再吸收并不伴有水的再吸收。这样，鱼类就能排出它们从淡水环境中所获得的过量的

无溶质的水，而又不丢失体内的盐份。

几百万年之后，肾单位完成了肾小球、近端和远端小管的进化，能排泄大量不含盐份的水，脊椎动物即开始在干旱的陆地上栖息了。在大陆环境中仍旧存在着保盐问题，但再也用不着排泄大量的水份。相反，在新的干旱环境中首要的是保留液体。在爬行动物、鱼类及哺乳动物的肾脏，已经有了肾小球，足以滤出大量的液体及盐份。这些有机体为了维持体内的平衡，每日只需排泄极少量的这些物质。在爬行动物及鸟类，为了适

应这种情况，肾脏减少了肾小球血管丛中毛细血管袢的数量。而有些鱼类（如海马和海龙）可能是最早回到海洋中去的脊椎动物，其肾脏则演化成无肾小球的结构。肾小管的分泌系统也在肾单位中演变发生，使之在清除含氮废物过程中无需排泄大量的液体。最后产生了一种相对不溶性的含氮物质—尿素，它能在过饱和液中排出，同时只伴有少量水的丢失。

在哺乳动物，仍保留着高灌注压的肾小球滤器，它演化成了一种能浓缩尿的系统，即逆流机理。在脊椎动物中，只有哺乳动物及鸟类独特地具有亨利氏袢（髓袢）。该袢能

生成比血液更加浓缩的尿，以适应水的不足。早在1909年，Peter就已认识到了尿的浓缩能力与肾脏亨利氏袢长度之间的解剖学联系。

（一）逆流浓缩机理 1942年瑞士Basel大学物理化学系的Kuhn及Ryffel模拟热交换器的原理，根据亨利氏袢的功能特点，首先提出尿浓缩的“逆流倍增体系”的假说。假定在形如发夹式的两排平行小管中，液体按相反方向流动，在其中任何一点，两侧渗透浓度的细微差异（单向的作用）可随着小管的延长而扩大若干倍。有关逆流倍增体系的说明详见图1—2。在肾脏，这种梯度足以在

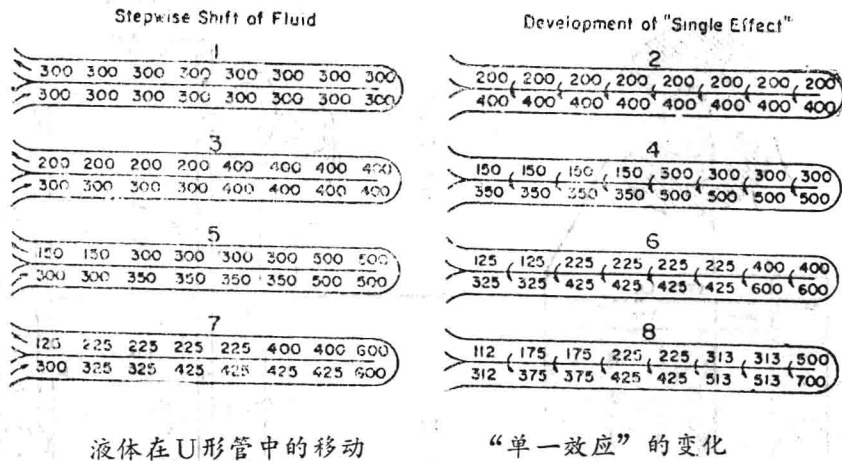


图1—2 逆流倍增系统

亨利氏袢升支主动转运氯、钾和钠离子，而不能转运水，故U形管之间产生了200mOsm/kg H₂O的渗透梯度（例如“单一效应”），当新的小管液从皮质近端小管进入降支和小管液离开髓质进入远端肾单位的皮质段时，这个200mOsm/kg的梯度沿亨利氏袢被维持着（右）。本图仅描述了并列着的亨利氏U形管。哺乳动物肾髓质的直小血管和髓质间质也参与了逆流倍增过程。本图按液体在U形管中的移动（左）和“单一效应”（右）而分别进行描述。需要强调的是，很显然它们在体内是同时进行的。逆流倍增系统的净效应是使200mOsm/kg H₂O渗透梯度增加到400mOsm/kg H₂O。例如，300mOsm/kg H₂O的液体（步骤1）进入U形管后在其转弯处可达到700mOsm/kg H₂O（步骤8）。逆流系统扩大“单一效应”的能力，主要受亨利氏袢髓质部位的相对长度所限制。在人类，逆流倍增系统可增加200mOsm/kg H₂O渗透梯度到900mOsm/kg H₂O；如进入髓质的液体为300mOsm/kg H₂O，在U形亨利氏袢转弯处可达到1200mOsm/kg H₂O。因此，当抗利尿激素（ADH）提高了髓质集合管上皮细胞对水的通透性时，使集合管内液体和髓质渗透梯度之间水渗透平衡。故人类最大浓缩尿液能达到1200mOsm/kg H₂O。

皮质与髓质连接处及乳头尖端的U形弯管之间产生很高的渗量浓度差(图1—3)。

当Kuhn及Ryffel提出肾脏逆流倍增体系时,逆流交换体系的基本原理对生物学系统并不新鲜。与逆流倍增相反,逆流交换并非由需要能量的简单作用所启动的。逆流交换体系在自然界中的例子,是一些在雪地上行走或涉足于冰水中的企鹅,假若要将它们双足的温度维持在接近于躯体中心温度,那就势必要丢失大量的热能。实际上热能丢失是微不足道的,因为企鹅足部的温度接近于雪地及冰水。这是因为来自企鹅腿部的动静脉血管互相盘绕成网状,这种并列的血管有利于

从动脉向静脉的热量交换。动脉血的温度因此降低,带给企鹅双足的热量则很少,而静脉血是温暖的,这就防止了冷血回流使躯干部位体温降低。企鹅以这种方式仅丢失极少的热量,而维持躯体温度的相对恒定,同时保持双足冰凉。此外,还有许多其它哺乳动物(例如,北极狗、豪猪、驯鹿、鲸及海豹等)的肢体中也存在温度逆流交换系统。

(二)影响肾脏浓缩及稀释机理的基本因素 我们在了解了上述背景之后和进行临床水代谢失衡讨论之前,再简单地讨论一些影响哺乳动物浓缩稀释机理的因素。逆流机理的各个方面如图1—4所示。必须强调指出

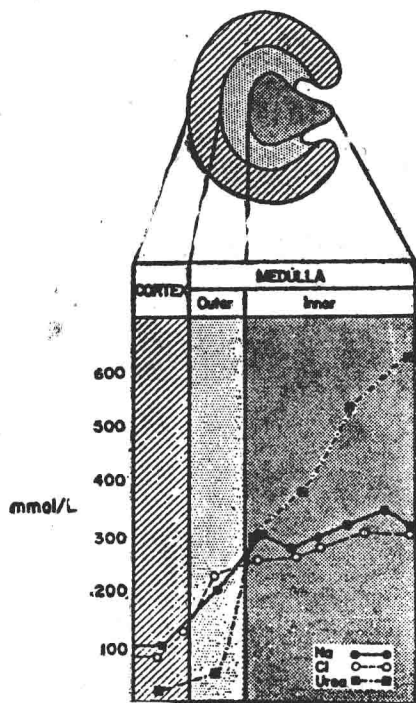


图1—3 皮质和髓质中氯化钠和尿素的浓度

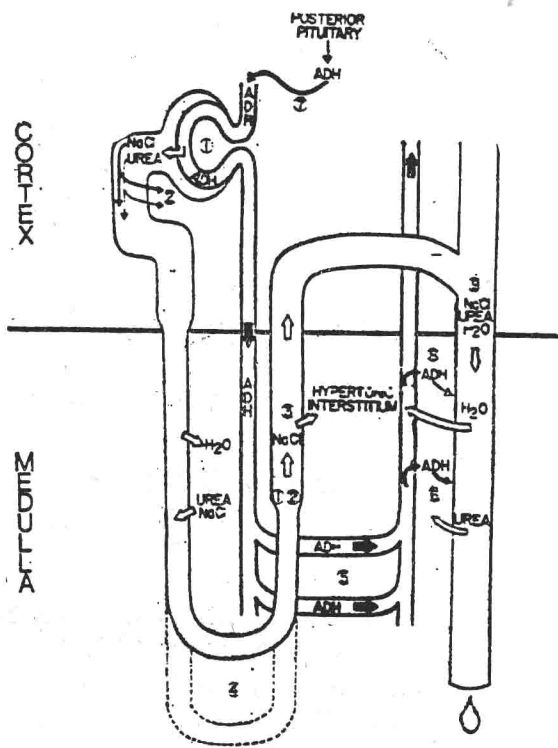


图1—4 肾浓缩机理的可能决定因素示意图

- (1) 决定运送到亨利氏袢升支的液体和溶质的GFR;
- (2) 决定运送到亨利氏袢升支的液体和溶质的近端小管的再吸收;
- (3) 在不渗水的升支, 氯化钠与钾的协同转运;
- (4) 内髓和乳头处, 长亨利氏袢的长度与完整性;
- (5) 直小血管髓质血流量的比率;
- (6) 尿素的有效性;
- (7) ADH的存在;
- (8) 皮质和髓质集合管对ADH的反应性;
- (9) 决定与间质达到渗透平衡完全性的溶质和水的转运速率

的是：无论最终排出的尿液是高渗(高张)或是低渗(低张)，这一机理中的许多过程是相似的。

1. 肾小球滤过率与近端小管的再吸收
二者之所以重要，乃在于它决定了运转至肾单位远端部位的钠与水的速度，而正是肾单位的远端部分完成着肾的浓缩与稀释功能。在近端小管中液体的再吸收是等渗性的，水透过了该段小管的上皮细胞，小管液在近端小管内既未浓缩也未稀释。约70%的肾小球滤液在近端小管内被再吸收，剩下的30%滤液则进入亨利氏袢，仍属等渗。减少肾小球滤过率(GFR)及(或)增加近端小管的再吸收，

就可使流入远端小管的滤液减少，从而限制了肾脏的排水。同样地，减少GFR及增加近端小管再吸收，可以限制氯化钠进入升支。在该处这些离子的转运并不伴有水的移动，这样就形成了高渗性髓质间质的始动机理。随着氯化钠转运至升支的减少，髓质的高渗性将降低，减少了从集合管吸收水份所需的渗透梯度，进而削弱了肾的最大浓缩能力。

2. 亨利氏袢的升支与降支、远端小管及集合管 因为从近端小管形成的尿是等渗的，真正参与尿浓缩的肾单位首先是亨利氏袢的降支。有两种形式的降支(图1—5)，短袢起始于表层及皮质中层肾小球，终于髓

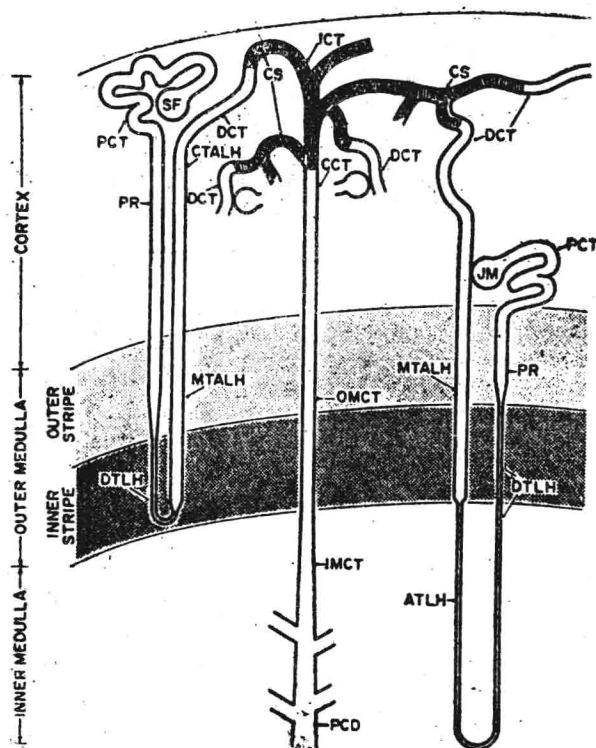


图1—5 表浅肾单位(SF)和近髓肾单位(JM)

PCT为近曲小管 PR为直部(亨利氏袢降支粗段) DTLH为亨利氏袢降支细段 ATLH为亨利氏袢升支细段 MTALH为髓质升支粗段 CTALH为皮质升支粗段 DCT为远曲小管 CS为连接段 CCT为皮质集合管 OMCT为外髓集合管 IMCT为内髓集合管 PCD为乳头管

质外层。长袢起始于皮质深层及近髓的肾小球，不同程度地深入到髓质内层，长、短袢在解剖学上是有区别的。长袢存在着明显的种属间的变异。某一种属的最大浓缩能力，与其肾脏中长短袢的比例并无关系。事实上，啮齿动物有最强的尿浓缩功能，但短袢的数目远远超过长袢。在人类约15%的肾单位拥有长袢，其余85%的肾单位则拥有短袢。在所有的种属中，降支细段缺乏对血管加压素敏感的腺苷环化酶，就大多数种属而言，该段肾小管对水的通透性很强，但在有些种属，溶质也能滤过该段肾小管。在发夹形管顶端转弯处，降支移行为亨利氏袢的升支细段。兔及大鼠的肾脏，虽然该段肾小管的功能尚不清楚，但在该段内已被证明存在着对血管加压素敏感的腺苷环化酶，而在人及小鼠，则未曾检出。升支的余部对水不能通透。关于此处溶质的转运是被动的还是主动的，迄今仍有争论。钠的主动转运还未被令人信服地证实。该部位形态学上具有少量线粒体，并不足以证明有主动性的代谢活动。

亨利氏袢的升支粗段在结构上与功能上均有别于其细段。所有种属的粗段，其上皮细胞都呈密集交错的立方形，内有大量细长的线粒体。但在不同种属其对血管加压素敏感的腺苷环化酶却有相当大的不同。如大鼠及小鼠，存在着强大的激活腺苷环化酶的血管加压素。在家兔其作用为中度，在人类则没有。最先进入远端小管部的液体为低渗性（大约100mOsm/kg H_2O ），这一事实，则支持氯化钠是被主动地转运出这段对水不能通透的远端小管的观点，为逆流倍增机理中单一方向的转运提供了依据。以往曾认为氯是主动转运的离子，而钠离子只是被动地跟随着；晚近的一些观察指出，电中性的（Electroneutral） $1 Na + 1 K + 2 Cl$ 离子协同转运体系可能参与其中。动物实验已证实，升支粗段氯化钠的再吸收可能受血管加压素的控制，远曲小管位于致密斑与集合管之间，这

是形态学上互不一致的部位。在兔、鼠及人对血管加压素无生化反应。不论有或无此激素，水均不能滤过。在皮质中数个远端小管汇合形成集合管。集合管各自通过皮质及髓质外层而下行，但进入髓质内层后，它们相继地融合在一起。在人类，髓质内层的每一集合管终端是由7800多个肾单位汇集起来的。在已研究过的各种属中，集合管都拥有对血管加压素敏感的腺苷环化酶；当缺乏此激素时，水是不能通透的。

Kokko与Rector曾经提出过一种尿浓缩的模型。它符合：①有如上所描述解剖学的表现；②不同部位的渗透特点；③特别是有限制溶质主动地转运到外层髓质的亨利氏袢升支粗段部分。如图1—6所示，其机理综合如下：

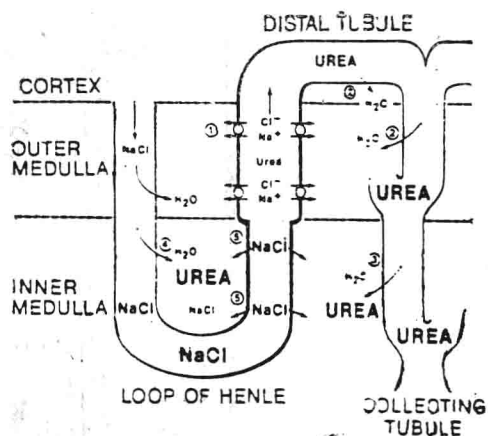


图1—6 被动性尿浓缩机理示意图

象升支粗段一样，作为远端小管的起始部分的内髓升支细段和外髓升支粗段对水都具有不通透性；在升支粗段，钠、氯及钾离子的主动协同转运。（1）使小管液稀释和外髓间质高渗。在远端小管的最远段及皮质与外髓的集合管，水顺着渗透梯度而再吸收。（2）增加了可保存的尿素的浓度。在内髓，水和尿素都可从集合管再吸收。（3）一些尿素重新进入亨利氏袢（图示中未标出）。除直小血管的逆流交换所“攫取”部分外，这些尿素经髓质再循环，可使尿素在髓质间质大量聚积，并可促使水顺渗透梯度从降支滤出。（4）因而可使降支腔内液体中的氯化钠浓缩。当富含氯化钠的液体进入对氯化钠有通透性的升支细段时，氯化钠顺着浓度梯度而被动移动。（5）使小管液相对周围间质产生相对的低渗。

(1)对水不通透的亨利氏袢升支粗段能主动地协同转运氯化钠和钾,从而增加了周围间质的渗量浓度,将低渗液转运至远端小管。尿素因极少被再吸收而留在小管内。

(2)在血管加压素的影响下,远端小管(在小鼠)、皮质的和髓质外层的集合管(多数种属),小管液的渗量浓度与肾间质的高渗量终于相当,此处尿素向外滤过量是低的,因而它在管腔内的浓度增加。

(3)髓质内层集合管对尿素的通透性较大,因此,此处除了水被再吸收外,尿素也被再吸收。随着浓缩梯度,尿素被动地弥散入间质,并成为间质渗量的重要组成部分。

(4)间质渗量浓度的增高形成了渗透梯度,从而将附近亨利氏袢降支内的水吸出;这样就提高了小管液内氯化钠的浓度。当小管液到达袢的转弯处,其渗量即与周围间质相等,然而小管液中氯化钠的浓度高于间质液,尿素浓度则低于间质液。

(5)当小管液进入降支细段时,此处钠的滤出多于尿素。钠梯度使此段小管内的氯化钠被主动地移向间质。为了防止尿素从髓质中层移入皮质,升、降直管发挥了逆流交换装置的作用,将尿素攫住在髓质内层。升直管也可将尿素转移到邻近的亨利氏短袢的降支细段,再循环至髓质内层的集合管。如图1—5所示,短袢的降支不进入髓质内层,因此,此处小管内尿素的增加并不干扰着从髓质内层降支细段内移除水份。对浓缩过程说来,这是关键性的步骤。虽然这种尿的浓缩模型是引人注目的,但并不是它的所有方面都能被实验所证明。

应该重申的是,在亨利氏袢的升支,也起着稀释尿液的作用。当不存在抗利尿激素(ADH)时,加上集合管对水的不通透性,远端肾单位剩下部分尿中溶质持续地再吸收,就产生了最大的稀释尿(50mOsm/kg)。显然,亨利氏袢升支内钠、氯和钾间相互转换功能的障碍,将限制肾脏浓缩与稀释尿液的能力。

3. 髓质血流量 髓质的血流速度亦可影

响肾脏对尿浓缩与稀释的能力。因为维持间质内的高渗性依赖于直管的返流交换机理。虽然髓质血流量仅为整个肾血流量的5~10%,但与小管液的流速相比,仍要快好几倍。如前所述,直管充当一种返流交换装置,使间质得以维持其渗量浓度。由于这部分肾单位中水的弥散出去和溶质的渗入,使进入直管降部的血液,逐渐被浓缩。直管的发夹样形态,使溶质丰富的血液不能离开髓质。在直管的升部,水弥散进入直管和溶质移出直管,从而维持了间质的高渗性。倘若直管内返流交换系统机理完整无损,那末,足以增加髓质血流量的各种因素都可“冲洗掉”髓质的浓缩梯度,因而降低了肾脏的浓缩能力。此外,即使没有ADH参与,集合管对水也并非完全是不通透的,因此,当增加髓质血流量而进一步降低高渗的髓间质时,可以使非ADH依赖性的水从集合管中移出减少,因而增加了水的排泄。

4. 远端溶质负荷 溶质运送至集合管中的速度,是肾脏浓缩功能的决定因素之一。如图1—7所示,在正常人不管ADH的水平多高,当溶质排泄增加时,尿的渗量浓度就逐步减小。在溶质排出率增高的情况下,即使静脉注射了超生理剂量的ADH,人类尿渗量浓度仍可达到等渗性的。给垂体性尿崩症注入次极量的ADH,在排出低渗尿的同时,可增加溶液的排出。在犬和猴同时应用溶质性利尿剂和大剂量血管加压素时,也可观察到抗ADH的低渗尿。

至少有两种因素与肾浓缩能力的溶质排泄有关:一是这种溶质利尿作用通常是伴随着髓质血流量的增加,它能降低髓质溶质浓度的状态;二是在经过髓质集合管时,由于小管液流动速度太快,缩短了必需的接触时间,因此,即使ADH造成集合管对水的最大通透性,在集合管与髓质间质之间,其液体仍不能达到完全的渗透平衡。

5. 抗利尿激素(ADH) 精氨酸血管加压素(AVP),一种含3个氨基酸尾的环状九

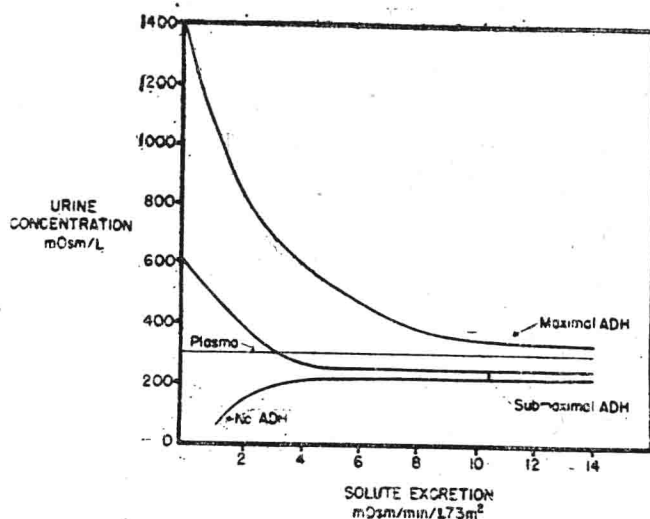


图 1—7 溶质排泄对肾浓缩和稀释机理的影响

对ADH的次级量反应，可能是由于ADH减少或集合管对最大量ADH的反应减弱所致

肽是人体的ADH。最终的分析表明，尿的浓缩与稀释过程完全依赖于ADH对集合管水通透性的调节。对垂体后叶抗利尿激素释放的调节，主要依靠两种机理：即渗透性或非渗透性途径。ADH的渗透性调节机理依赖于下丘脑前部的渗透压感受细胞。这些细胞可能经由自身体积的改变，来识别细胞外液渗量浓度的变化。某些减少ECF的物质，如高渗盐水或高渗甘露醇等能使水移出细胞，而导致细胞容积迅速缩小。这些物质能非常有效地激发ADH释放。相反地，尿素很快地进入细胞，不能很快地改变细胞的体积，因此，高渗的尿素不能有效地激发ADH的释放(图1—8)。在下丘脑神经垂体复合物的组织培养中研究血管加压素的释放，也获得了类似的结果。特别是氯化钠、蔗糖及甘露醇在310mOsm/kg H₂O时，可使AVP的释放增加3倍；而尿素及葡萄糖则不能激发AVP的释放。这些研究也支持感受器是对渗量浓度的变化发生反应，而不象某些学者提出的那样对钠的变化发生反应。渗量感受器细胞对细胞外液的渗量浓度改变是很敏感的。液体丢失而使细胞外液渗量浓度提高1%，就

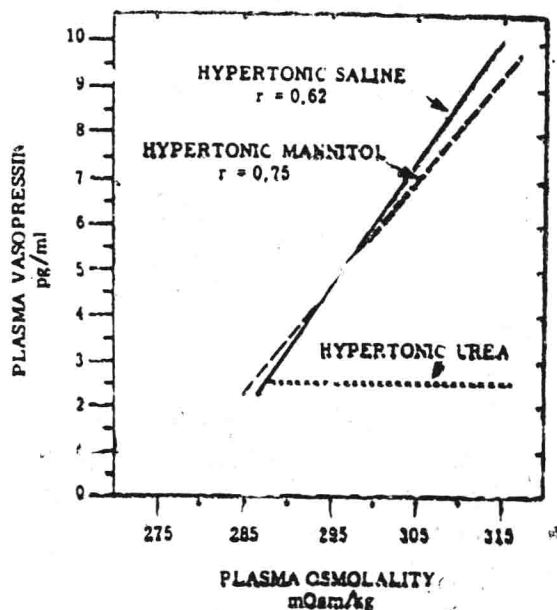


图1—8 高渗盐水和高渗甘露醇灌注后曲线

灌注高渗盐水和高渗甘露醇，以增加血浆渗透压(水平轴)，并致血浆血管加压素水平上升(垂直轴)。而高渗尿素迅速弥散至下丘脑渗透压感受器细胞，但并不改变细胞体积，因此，高渗尿素在增加血浆渗透压的同时，并不伴有血浆血管加压素水平的增加

会刺激 ADH 释放；水摄入后致使 ECF 渗量浓度下降 1%，就可抑制 ADH 释放。应用敏感的放免检测法，可显示在各种不同的水代谢状态下，AVP 及血浆渗量浓度之间的密切关系，且 AVP 与尿渗量浓度之间亦有密切关联。

无血浆渗量浓度变化时，也能出现 AVP 的释放。AVP 的非渗透性刺激，通常与植物性神经张力的改变（疼痛、精神紧张、缺氧、肝病、肾上腺功能不全、心衰和循环血量不足等）有关。看来，向心迷走神经和舌咽神经冲动经由左房的（低血压）及颈动脉窦（高血压）压力感受器，各自调节着这种非渗透性 ADH 的释放。在血容量不足影响 ADH 释放的动物实验研究中，提示非渗透途径的敏感度低于渗透途径，需要减少 5~10% 的血容量才能刺激 ADH 释放。然而，一旦达到了非渗透释放 ADH 的阈值后，ADH 释放即可呈现几何级的上升。这就可以解释为什么在各种不同的临床情况下，非渗透性刺激可以超过渗透性刺激。例如，血容量不足的病人，可以变成重度的低钠血症；此时，低渗透浓度并不能抑制 ADH 释放，因为较强的非渗透性刺激，低血容量占优势地刺激 AVP 的释放。最近，研究者对 AVP 释放的中枢神经介质（它能介导对渗透性以及非渗透性反应而影响激素的释放）感兴趣。表 1—1 列举

验证明，儿茶酚胺、胆碱能物质、血管紧张素 II、前列腺素及钙等的作用尤为重要。

电生理研究结果，提示了一种方法，以说明在调整 ADH 合成及释放上，渗透性途径和非渗透性途径的相互作用。当渗透性刺激（如高渗盐水）或非渗透性刺激（如颈动脉关闭）时，用微电极插入下丘脑单个视上核神经元，将显示此神经元的电活动增强，作为 ADH 释放的一个指标，但在非特异性刺激（如等渗盐水）时，则并不出现此现象。根据这些结果，设想建立一种渗透与非渗透相互协作来刺激 ADH 释放的模型（图 1—9）。有了这个

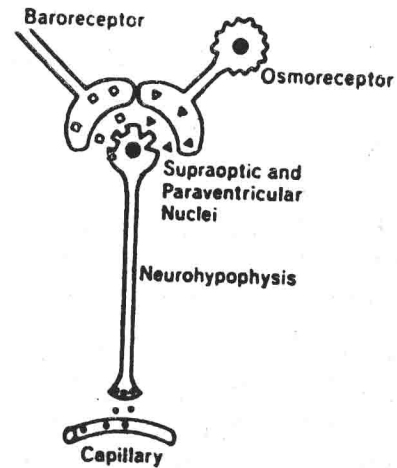


图 1—9 影响 AVP 释放的非渗透性（压力感受器）和渗透性（渗透感受器）途径之间的相互关系示意图

根据刺激的性质，这些途径对 AVP 释放的作用，既可以相加也可能相抗。当刺激为相抗时，非渗透性途径似乎更有力些，因而占优势

模型，就不再需要用“重新按排渗量浓度感受器”概念来解释为什么低钠血症病人对急性水负荷时能正常地稀释其尿液。这种正常的尿稀释作用可见于心衰或肝硬化病人所致的低钠血症，不然的话，它们往往被归咎为

表 1—1 公认的释放 AVP 的介质

生物单胺素	肽 类
去甲肾上腺素	血管紧张素 II
多巴胺	内源性阿片肽
五-羟色胺	P 物质
乙酰胆碱	精氨酸血管加压素
γ-氨基丁酸	电解质类
甘氨酸	钾离子
组 胺	钙离子
脂 类	
前列腺素	

的是一些公认的释放 AVP 的介质。大量实

ADH分泌异常。这些病人可能有矛盾的渗透或非渗透刺激，并达到了一个新的稳态平衡。当形成急性水负荷(20ml/kg)时，可引起血液渗透量浓度进一步的降低，致使低渗透性刺激抑制ADH释放的作用明显超过了非渗透性刺激；犹如在心衰病人可引起心输出量减少和尿的稀释。而在别的低钠血症病人，非渗透性刺激可能如此强大，即尽管急性水负荷进一步减少了血浆的渗透量浓度，其ADH释放仍不受抑制。

AVP是在下丘脑的视上核及室旁核中合成。在这些神经核中，一些无生物学活性的大分子被分解成较小的、有生物学活性的AVP。催产素也是在视上核及室旁核内合成，但与那些合成AVP的细胞不同。神经核也合成结合蛋白(亦称Neurophysine神经生理素)；与AVP相结合的结合蛋白不同于与催产素相结合的结合蛋白。对神经生理素的生理作用，目前还不明了，但它们确能中和AVP的负电荷。神经生理素与AVP被包裹在分泌颗粒中，从下丘脑神经核的轴突向下传递到轴突末梢的垂体中间部及后叶。贮存的肽类激素及其神经生理素的释放，并进入体循环及垂体门脉循环是通过细胞脱颗粒作用来完成的。当血浆渗透量浓度增加，电冲动就沿轴突移行，并使轴突末梢球部的膜发生去极化。分泌颗粒的膜与轴突球部的轴膜融合，含肽类物质就被释放入邻近的毛细血管中(图1—10)。

6. 血管加压素(AVP)的细胞作用
AVP一旦经垂体后叶释放出，在集合管的底侧膜上与受体结合，而发挥对水排泄的生物学作用。应用三氟赖氨酸标记的AVP在猪、牛及小鼠等肾脏的膜制备物上，对ADH感受器的特征方面的研究已经完成。遗憾的是，这些膜制备物同它们的原细胞相比发生异种性。此外，它们缺乏细胞内结构，而这些细胞内结构对调节表面受体来说是非常重要的。最近，用猪的单层细胞及细胞悬液作研究，较早报告ADH受体 K_d 值可

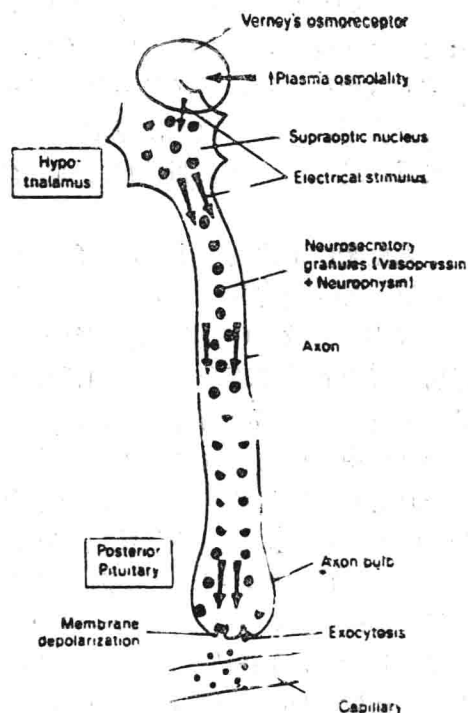


图1—10 渗透压感受器、下丘脑神经核(视上核和室旁核)和位于垂体后叶的轴突末梢之间的关系

在下丘脑，血管加压素和神经生理素被合成，并被包裹入神经分泌颗粒，然后沿轴突转运到垂体后叶，最后通过细胞吐胞(脱颗粒)作用而释放

能为5~20nM，并被认为是一个二聚ADH受体。深入研究体内靠近集合管部位的ADH受体，应引起人们的重视。

AVP结合到受体上，使腺苷环化酶活性增加，在有足够量镁的催化下，它使三磷酸腺苷(ATP)被催化形成环磷腺苷(cAMP)。对受体-酶的配对机理是研究最多的课题。受体-腺苷环化酶复合物具有三种成分：1)能识别激素的受体；2)能起调节功能的亚单位；3)具有催化功能的亚单位。所有三种成分都是膜蛋白质。已有证据表明，腺苷环化酶的激素活性需要鸟嘌呤核苷酸的

存在。而调节亚单位实际上是一种鸟嘌呤核苷酸结合蛋白。人们这样假定：激素-感受器间的相互作用激发三磷酸鸟嘌呤（GTP），使之与调节亚单位结合，从而能激发腺苷环化酶的增加。结合核苷酸的水解，可使这个系统呈非活性状态。这种机理通常出现在所有激素受体-腺苷环化酶配对系统。然而AVP-敏感的腺苷环化酶的活性，明显地也受钙调素（Calmodulin）的调节。

由于AVP诱导的腺苷环化酶的活性增强，提高了cAMP的形成，它最终使顶端细胞膜对水的通透性增强。应用外源性cAMP或其它类似物可以模仿出ADH对集合管的影响。虽然cAMP的关键性作用早就被证明了，但其作用机理的细节尚未阐明。由cAMP激活的蛋白激酶是剂量依赖性的，在蛋白激酶活性与顶端的滤过性的增加方面亦有相关性。蛋白激酶活性的增加是直接反映了滤过性的增加，或仅是一种表面现象，目前尚不明了。微管与微丝对AVP渗水反应的作用看来是相似的。微管抑制剂（如水解秋水仙碱、长春新碱、鬼臼树脂毒素）或微丝抑制剂（Cytochalasin β ）可明显减少蟾蜍膀胱对AVP或外源性cAMP反应的水渗透流量。腹腔内应用秋水仙碱或长春新碱后，小鼠尿的浓缩功能则受到抑制，尽管腺苷环化酶、cAMP与蛋白激酶的活性仍正常。这些观察支持了蛋白激酶作用的假设，即蛋白激酶使蛋白磷酸化对微管和微丝的积聚和功能是必需的。当对ADH发生反应时，顶端膜形成膜内聚集。它们的形成暂时地与渗透水量相一致，且能被微管形成抑制剂所减弱。然而，ADH中这些聚积物的确切作用迄今尚未被充分了解。

（三）测定肾脏排水量的方法 若将尿流概念分为两个部分来认识，就能使测定水排出量较为方便。一是为了维持尿中溶质浓度与血浆浓度相似，而排出溶质所需的尿量。这种等渗成分被称为渗量清除率（ Cosm ）；二是被称为净水清除率（ $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ），它是理论上

的无溶质的水容量。为造成低渗尿或高渗尿，它已被加入到尿的等渗部分（正值 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ）或从尿的等渗部分被再吸收（负值 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 或 $\text{T}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c}}$ ）。这些数值的计算公式如下：

$$\text{Cosm} = \frac{\text{尿渗量浓度}(\text{Uosm}) \times \text{尿量}(\text{V})}{\text{血浆渗量浓度}(\text{Posm})}$$

尿量 = 渗量清除率 - 净水清除率

净水清除率 = 尿量 - 渗量清除率（低渗尿）或者 $\text{T}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c}}$ （负值（ $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ）= 渗量清除率 - 尿量（高渗尿）

进一步检验上述关系，可求得以下关系：

1. 当尿渗量浓度 = 血浆渗量浓度（等渗尿）时，则尿量 = 渗量清除率。因此，净水清除率 = 0。

2. 当尿渗量浓度大于血浆渗量浓度（高渗尿）时，则渗量清除率大于尿流量，因此，净水清除率为负值（正值 $\text{T}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c}}$ ）。

3. 当尿渗量浓度小于血浆渗量浓度（低渗尿）时，则渗量清除率小于尿量，净水清除率为正值。

这种联系如图1—11所示：

总之，在尿与血浆渗透压相等条件下， $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 表示必须从低渗尿中移出的水量， $\text{T}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c}}$ 高渗尿情况下，需要另加的水量。排出高渗尿，将使无溶质水流回体内，而使体液稀释。相反地，排出低渗尿可排出体内无溶质的水，而使体液浓缩。实际上单凭尿渗量浓度并不足以说明机体是得水或是排水；而计算 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 或 $\text{T}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c}}$ 则能较好地测定水的平衡。

1. 每日溶质负荷、肾浓缩功能和每日尿量三者之间的关系 一个人摄取包含平均量的钠、蛋白质的食物，每天产生大约600mOsm的溶质，为排出这些溶质，每日所需的尿量则取决于所摄入的液量。假若每天摄入大量的液体，那末600mOsm溶质能在6升尿中全部排出；假如限制水的摄入，而肾浓缩功能

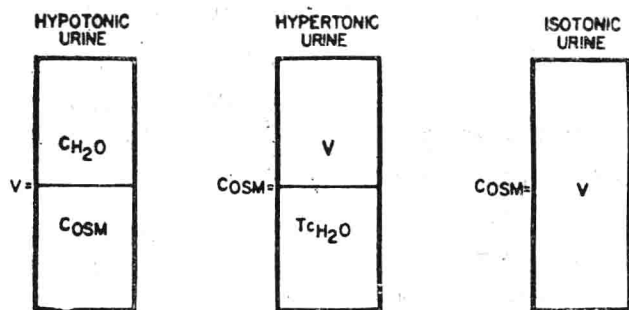


图 1—11 在低渗、高渗和等渗尿，尿流(V)、Cosm、CH₂O和T^c_{H₂O}之间的相互关系

是良好的，则600mOsm的溶质负荷能在500ml 1 200mOsm/kg H₂O的尿中排出。假若肾脏浓缩功能有障碍，则对某溶质负荷来说，每日尿量的灵活适应性就受到限制。例如，若最大尿浓缩能力下降至300mOsm/kg H₂O，则对600mOsm溶质来说，每日需要2升尿才能将其排出；若浓缩功能受损较重，不能使尿浓缩到60mOsm/kg H₂O，则每日600mOsm的溶质负荷就需要10升尿才能将其排出。

就保留水份而言，肾脏将尿渗量浓度从60增高到300mOsm/kg H₂O的能力，比之将尿渗量浓度从300增加到1 200mOsm/kg H₂O更加重要。例如，每日溶质负荷为600mOsm/kg H₂O，若尿的浓缩能力下降，从1 200降至300mOsm/kg H₂O，则必然要强制性地增加尿量0.5~2升。这样，即使在肾脏丧失将尿的浓度浓缩到血浆浓度的情况下，仍然可以不出现严重的口渴及多尿。对同样量的溶质负荷而言，若尿浓缩能力从300降到60mOsm/kg H₂O，则每日需要排出的尿量约10升。在保留水份方面的这种缺陷，明显地伴随着显著的多尿及烦渴。在完整的烦渴机理受损与不能大量饮水时，可以出现严重的缺水和高钠血症。

2. 肾脏再吸收无溶质水的能力(T^c_{H₂O})和排泄无溶质水的能力(CH₂O) 在数量上，正常肾脏再吸收T^c_{H₂O}的能力较之排泄CH₂O的能力更易受到限制。若最大尿渗量浓度

1 200mOsm/kg H₂O，每日尿量为500ml，则T^c_{H₂O}可计算如下：

$$\text{Cosm} = \frac{UV}{P}$$

$$\text{或 } \text{Cosm} = \frac{1\,200\text{ mOsm/kg H}_2\text{O} \times 500\text{ml/d}}{300\text{mOsm/kg H}_2\text{O}}$$

$$\text{Cosm} = 2\,000\text{ml/d}$$

$$T^c_{H_2O} = \text{Cosm} - V$$

$$T^c_{H_2O} = 2\,000 - 500$$

$$T^c_{H_2O} = 1\,500\text{ml/d}$$

因此，在最大的抗利尿作用下，仅有1 500ml无溶质水被再吸收入体液。相反地，相同的每日溶质负荷600mOsm，尿渗量浓度降低到60mOsm/kg H₂O时和每日尿量为10升时，肾脏对净化水C_{H₂O}的排泄能力大于净水回收T^c_{H₂O}入体内。

例如：

$$\text{Cosm} = \frac{UV}{P} \text{ 或 } \frac{60\text{mOsm/kg}}{300\text{mOsm/kg}} \times 10$$

$$= 2\text{ L/d}$$

$$C_{H_2O} = V - \text{Cosm} \text{ 或 } 10\text{ L} - 2\text{ L}$$

$$= 8\text{ L/d}$$

比较溶质负荷和相对最大及最小的尿渗量浓度，每天T^c_{H₂O} 1 500ml较CH₂O 8升为小。

机体大多依靠口渴来调整水的摄入，以防止全身缺水，烦渴中枢在解剖学上靠近下

丘脑的渗透感受器。渴反应的缺陷，可以由器官的或普遍的中枢神经病变所致，即使在正常浓缩功能下，也能引起严重的缺水。倘若肾脏浓缩能力也遭损害，则缺水将更迅速地出现。

浓缩功能障碍

(一)高钠血症 浓缩机理中任何一项有了紊乱后，将使最大浓缩尿的能力下降。这些紊乱的特征：包括循环性 ADH 降低（中枢或垂体性尿崩症）或肾脏对激素反应受损（肾源性尿崩症）。

1. 中枢性尿崩症 血管加压素 (AVP) 的合成及分泌障碍，自然地限制了最大的尿浓缩功能，并随疾病的严重程度而导致不同程度的多尿与烦渴。实验性破坏下丘脑（视上核与室旁核）的 AVP 合成部位，可永久性地形成中枢性尿崩症。切除中央突出部位以上的垂体丘脑束亦可获得同样结果。切除中央突出部以下，则仅产生暂时性尿崩症。在实验动物及人体上，丘脑垂体束的病变通常伴有三期反应：1) 初期利尿期，此期长短不一（从几小时到 5~6 天）；2) 抗利尿期，在此期对液体摄入无反应，这种抗利尿作用可能由于使受损的轴突处 AVP 的释放可持续几小时至几天。应当注意的是：此时期尿稀释作用受损，持续地补水可引起严重的低钠血症；3) 尿崩症期，此期紧随抗利尿期之后出现。已如前述，病变的部位决定了病变是否为永久性。

中枢性尿崩症的原因如表 1—2 所示，

表 1—2 中枢性尿崩症的病因

原发性或特发性
非家族性
先天性或家族性
继发性
头部外伤、颅骨骨折和眶部外伤
垂体后叶切除术

蝶鞍上和蝶鞍内肿瘤

原发性(蝶鞍上囊肿、颅咽管瘤、松果体瘤)

转移性(乳房肿瘤和白血病)

肉芽肿

类肉瘤

韦格内氏(Wegener's)肉芽肿

结核

梅毒

组织细胞增多症

嗜酸性肉芽肿

Hand-Schuler-Christian病

感染

脑炎

脑(脊)膜炎

格林-巴氏(Guillain-Barre)综合征

血管性疾病

脑动脉瘤

脑血栓或脑出血

镰状细胞病

席汉氏(Sheehan's)综合征

妊娠(暂时性)

约有半数的中枢性尿崩症病人找不到确切的病变(特发性)。头部损伤、垂体切除术、原发性肿瘤或继发性肿瘤(主要来自乳腺癌)，则为最常见的其它病因。此外，还有脑炎、结节病及嗜酸性肉芽肿。此病偶见为家族性疾病。垂体后叶及下丘脑部位的损伤或外科手术所致的尿崩症常为暂时性的，但也偶尔有永久性的。

(1)临床表现：多尿及烦渴是本病的特点，且取决于病情的严重程度，其每天平均尿量约为 3~15 升。通常是突然发病，男或女的发病率相等。虽然起病时间不定，但婴儿时期发病者很少，最常见于 10~20 岁年龄组。病人常偏爱冷水。多尿在白天变化较小，但夜间常常是很明显的。在未治疗的病人，膀胱容量可以代偿性地增加，故夜尿可以不明显。假若烦渴机理完好，且水供应充足，则中枢性尿崩症病人不会发生高钠血症，故临床上除了有明显的多尿与烦渴外，没有其它症状；但若并发渴感减退或不饮水，则严重的或甚至危及生命的高钠血症会