

# 肾脏病最新进展

—— 第九届国际肾脏病会议论文选编 ——

北京医科大学  
肾脏病研究中心 编译



105900

● 中国学术出版社 ●

# 肾脏病最新进展

—第九届国际肾脏病会议论文选编

北京医科大学 肾脏病中心 编译

中国学术出版社

**肾脏病最新进展**

**——第九届国际肾脏病会议论文选编**

北京医科大学肾脏病中心 编

中国学术出版社出版

北京朝内大街137号

北京市新华书店发行

787×1092毫米32开本 印张14.5 插页 千字300

1986年7月第1版 1986年7月第1次印刷

印数：00.001—10,000

统一书号：14262.008 定价：3.00元

## 前 言

肾脏病学作为一独立学科，于第二次世界大战后无论就其涉及的广度或深度都有迅猛的发展。它的内容已远不仅限于肾脏的几种疾病，而且涉及机体与肾脏有关的其他系统的许多问题和疾病，如高血压、物质代谢、水电解质平衡、内分泌紊乱等各个方面的问题。人们对肾脏疾病的认识也远不只于器官和细胞水平而是从生物学考虑，向分子水平发展。总之，今日的肾脏病学正作为一门临床医学和生物医学科生机勃勃地发展。

1984年6月在美国洛杉矶市召开了第九届国际肾脏病会议。计60余国家、2900余名肾脏病工作者参加。会议不仅反映了近年来各国肾脏病工作者在临床医疗中的实践经验，而且反映了近年来许多前瞻性、探索性的科研成果。会议还聘请了国际上知名学者就某些专题的进展作了报告；对各国学者关心的问题组织了包括临床医生、生理、生化、药理、病理、免疫、病生理等方面专家进行专题讨论，使这些问题作为基础医学和临床医学的结合点，从而大大深化了人们的认识。会议汇编即全面反映了这些内容。为了作好汇编工作，国际肾脏病会议还专门组成一个委员会，于会前进行了18个月的组织编辑工作，因此会议汇编内容丰富，不仅对临床工作者有实用价值，而且也给科研、教学提供了大量信息，有很好的参考价值。

本书即根据大会汇编编译而成以飨我国读者。在编译过程中考虑原汇编内容庞大,计二卷,有440位作者参加计1700余页,故结合我国医疗科研教学的实际需要对某些章节有所删节、择其主要内容进行了直译、摘译、或编译。这一过程中除各位译、校者的努力外,张鸣和大夫协助进行最后的审核,朱世乐老师及朱国英大夫协助制图,特此铭志。此外还需指出原书作为会议汇编故不同于一般专业教科书,对肾脏病学不是系统的平铺而述,有些疾病内容并未列入或涉及不多。

我们希望本书能为我国肾脏病工作者提供最新国际信息,对推动我国肾脏病发展起一点作用,但限于水平且时间比较仓促,缺点错误尚希同道批评指正。

王 宝 琳

1985.10.15

## 编 译 人 员

译者 (以姓氏笔画为序)

王仪生 王海燕 卢义侠 刘 平 刘玉春 李惊子  
许贤文 杨霁云 陈 华 施曼珠 高 妍 章友康  
黄哈尔 张鸣和 谌贻璞 唐慧一 赵季琳 潘缉圣

审校者 (以姓氏笔画为序)

王宝琳 王海燕 刘 平 杨霁云 施曼珠 高 妍  
张鸣和 唐慧一 潘缉圣

责任编辑

王 燕 春

王 兵

# 目 录

## 第一篇 与肾脏疾病有关的理论研究

肾前列腺素的生物化学·····	1
肾素在细胞内的作用·····	4
无活性肾素·····	11
肾脏疾病时之免疫机制·····	20
免疫复合物形成及其于肾小球沉着的机制·····	27
沉积在肾小球内的循环免疫复合物的特点·····	35
免疫介导肾小球炎症之病因因素·····	40
免疫复合物疾病中抗原抗体电荷状态的作用·····	41
蛋白多糖在肾小球功能及病理中的作用·····	43
应用单克隆抗体探查肾结构·····	45
肾脏损伤时细胞及体液介质·····	51
肾毒血清肾炎时肾小球花生四烯酸的代谢·····	53
地塞米松对培养的系膜细胞的吞噬功能的作用·····	59
肾脏病时与前列烷类化合物相关的血小板异常·····	61
现代肾脏代谢的有关问题·····	64
心房利钠因子·····	68
毛细血管Starling平衡和水肿发生的新概念·····	71
肾病综合征时原发肾性钠潴留·····	82

## 第二篇 肾脏疾病

肾病学中新的影象技术·····	90
肾脏疾病中尿的显微镜检查和生化分析的评价·····	97

· 肾病综合征时内分泌和代谢异常: 钙及碳水化合物的 代谢·····	102
链球菌感染后肾小球肾炎·····	108
微小病变病、系膜增殖性肾小球肾炎和局灶性硬化是 各自独立的疾患, 还是一个病的连续过程·····	113
Ig A 肾病临床病理关系·····	120
原发性Ig A 肾病的自然病程及治疗·····	129
人类Ig A 肾病免疫机制·····	137
以实验模型研究Ig A 肾病的发病机制·····	144
建立在对肾小球肾炎发病机理认识基础上的治疗·····	150
用甲基强地松龙冲击疗法治疗原发性及多系统性肾小 球疾病·····	160
肾小球疾病的血浆置换疗法·····	168
用抗凝药、抗血小板药和非类固醇消炎药治疗肾小球 疾病·····	174
孤立性肾小管功能障碍·····	179
· 糖尿病肾病的临床与肾功能研究·····	184
· 糖尿病肾病蛋白尿的病理生理·····	188
· 糖尿病肾病的早期标记: 预防之路·····	193
多发性骨髓瘤的肾损害·····	196
轻链肾脏病的病理·····	201
淋巴瘤和白血病的肾损害·····	206
梗阻性肾病的病理生理·····	209
膀胱输尿管反流和肾的损害·····	211
肾的疤痕和膀胱输尿管反流: 节段性萎缩的病理和发 病理理·····	214
反流性肾病的自然发展过程和治疗·····	219



尿路感染处理的新概念·····	223
<b>第三篇 肾功能衰竭</b>	
急性肾功能衰竭·····	228
急性肾功能衰竭的病理·····	233
实验性急性肾功能衰竭的病理生理变化及防护措施··	240
控制急性肾小管坏死后的肾脏再生·····	247
肾毒型和缺血型急性肾功能衰竭的细胞防护机制·····	252
可乐宁、心得安对急性肾功能衰竭的预防作用·····	256
钙通道阻滞剂的作用·····	259
腺嘌呤核苷酸对缺血性急性肾功能衰竭的预防作用··	263
急性肾功能衰竭时内分泌及代谢异常·····	267
急、慢性肾功能衰竭时分解代谢和消耗的原因·····	276
肾脏疾病恶化的机理·····	281
尿毒症的发病机理·····	291
慢性肾功能衰竭时，胰岛素、葡萄糖、氨基酸及脂代 谢·····	297
营养治疗对肾功能不全进程的影响·····	308
慢性肾功能衰竭时肾性骨营养不良的治疗·····	313
当前透析技术的利和弊·····	318
腹膜透析的解剖和生理观·····	329
CAPD的适当应用及其效果·····	341
CAPD的长期代谢影响·····	351
糖尿病病人的CAPD·····	359
肾移植的现状·····	366
<b>第四篇 药物引起的肾损害</b>	
药物肾脏毒性机制·····	376
非类固醇抗炎药的肾毒性·····	383

抗生素所致的肾脏毒性·····	393
X线造影剂引起的肾脏损伤·····	408
肿瘤化疗药物造成的肾脏中毒性损害·····	413

## **第五篇 高血压**

高血压机理和治疗的新概念·····	425
轻度高血压是否需要治疗·····	432
钠与其他饮食因素对高血压的作用·····	437
老年人高血压·····	439
钙、磷和甲状旁腺激素对高血压的调节·····	443
新降压药物的作用机理及其应用·····	447

# 第一篇 与肾脏疾病有 关的理论研究

## 肾前列腺素的生物化学

Aubrey R. Morrison

肾脏产生的20碳多聚不饱和脂肪酸的氧合代谢产物——前列腺素和花生酸类物质是生物膜的重要成份。产生氧合代谢产物的主要脂肪酸是二高 $\gamma$ 亚麻酸(dihomo gamma linolenic acid C20:3)、花生四烯酸(C20:4)及20碳五烯酸(C20:5),上述脂肪酸衍生出一烯酸(系列I)、二烯酸(系列II)及三烯酸(系列III)前列腺素。哺乳动物在正常情况下具有重要生物活性的脂肪酸是花生四烯酸,它是哺乳动物磷脂中的正常成份。由于前列腺素不能被贮存,故生物合成初期步骤必定是控制膜磷脂释放花生四烯酸。多种物质能刺激

表I—1 刺激花生四烯酸释放的物质

---

A. 肽类	血管紧张素 II	B. 其它: 儿茶酚胺
	缓激肽	$\alpha$ -肾上腺素能的
	加压素(后叶)	$\beta$ -肾上腺素能的
	降钙素	三磷酸腺苷等
		局部缺血
		利尿剂
		机械的(力学的)

---

花生四烯酸的释放(表I-1)。某些刺激物(如肽类)似乎与花生四烯酸的特异性释放密切相关,但与任何其它脂肪酸的释放无关。Schwartzman和Raz已证实缓激肽可刺激膜磷脂释放花生酸盐,缺血是一种刺激脂肪酸和花生四烯酸释放的非特异性因素,此外 $\text{Ca}^{++}$ 及2价离子载体A23187也可刺激花生四烯酸盐的释放和增加前列腺素的生物合成。巨皮质素(macroscortin)或被称之为脂肪调整素(lipomodalin)是酰基水解酶的内源性抑制剂。花生四烯酸自细胞膜磷脂释放是由于酰基水解酶(磷脂酶 $\text{A}_2$ )的被激活,在 $\text{Ca}^{++}$ 的参与下自sn-2的部位裂解释放出花生四烯酸。对血小板的研究也证实磷脂酶C启动原始裂解,形成二酰基甘油继而释放出花生四烯酸。释放是通过一系列特殊可溶性酶的作用被代谢成为具有生物活性的前列腺素及20碳烯酸类。肾脏内一些酶的分布是具有明显的区域特异性,如环氧合酶、脂氧合酶、细胞色素P450和单氧合酶。

(一) 环氧合酶(cyclooxygenase)肾脏内酶活性的分布是髓质>肾乳头>皮质。在髓质主要局限于集合管及间质细胞,在肾乳头主要局限于亨利氏袢薄壁段,皮质中主要在入球小动脉、肾小球上皮及系膜细胞内。此酶与膜结合(membrane-bound)以最大的比率存在于肾脏的微粒体内。酶作用于花生四烯酸基质,出现环化形成不稳定的中间产物 $\text{PGG}_2$ ,继之通过 $\text{C}_{15}$ 上的过氧化氢基的功能被还原为羟基功能,转化为 $\text{PGH}_2$ 。它是不稳定的内过氧化物,经酶作用转化为具有生物活性的前列腺素和血栓素。环氧合酶的活性可被乙酰水杨酸不可逆抑制,可被非固醇类抗炎药物可逆性抑制。内过氧化物可形成几种有生物活性的产物。在肾内最活跃的是髓质的前列腺素 $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ )同分异构酶,它利用

谷胱甘肽 (GSH) 为辅助因子。在肾髓质中将内过氧化物转化为 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGD}_2$  及 $\text{PGF}_2\alpha$ 。肾髓质内的前列环素合成酶, 可将内过氧化物转变为前列环素 ( $\text{PGI}_2$ ), 肾髓质的血栓素合成酶可将 $\text{PGH}_2$ 转变为血栓素 $\text{A}_2$ ( $\text{TxA}_2$ )。  $\text{PGI}_2$ 及 $\text{TxA}_2$ 两者均不稳定,  $\text{PGI}_2$ 易脱水生成6-酮 $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{TxA}_2$ 易在液体介质中裂解成 $\text{TxB}_2$ 。前述各酶也存在于肾皮质内。转化 $\text{PGH}_2$ 至 $\text{PGE}_2$ 的同分异构酶多存在于集合管, 而 $\text{PGH}_2$ 、 $\text{TxA}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ 及 $\text{PGF}_2$ 均可自分离的肾小球产生。

(二) 脂肪氧合酶 (Lipoxygenase) 这些酶的特点是将分子氧插入脂肪酸前体, 双键改变为结合二烯, 它是优良的紫外载色体, 其甲醇溶液最大的吸收光谱是在波长235nm, 肾有此酶可产生15-OH及12-OH 20碳四烯酸 (15及12-HETE)。此酶最初自兔肾髓质查出。人类肾小球中有15和12脂肪氧合酶, 其功能尚不详。上述各酶是可溶的, 作用时需有 $\text{Ca}^{++}$ 的参与, 可被去甲二氢愈创木酸 (NDGA) 及20-碳四烯酸 (ETYA) 所抑制。

(三) 细胞色素 (P450) 肾皮质内存在两类酶, 第一类酶是氧化脂肪酸的, 如花生四烯酸盐生成W和W-1产物。这些产物是19及20-羟基20碳四烯酸、19-酮20碳四烯酸及20碳四烯酸-1,20二烯酸。此酶需要一还原型辅酶 I (NADPH), 并可被CO、SKF525A及甲吡酮所抑制。另一类酶通过双键插入氧形成环氧化物, 在肾内可见14, 15和11, 12环氧化物。在试管中很快代谢成蚕豆嘧啶葡萄糖苷二醇, 14, 15二羟基20碳三烯酸及11, 12二羟基20碳三烯酸, 它不需 $\text{Ca}^{++}$ 也不生成结合二烯, 这种二醇是不良的紫外载色体。这些酶可被ETYA、甲吡酮、SKF525A及CO所抑制。

总之, 在肾皮质和髓质中花生四烯酸( $\text{C}_{20}:4$ )是一些酶

类作用的基质，它转化多聚不饱和脂肪酸，经不稳定中间代谢产物形成独特的代谢产物。皮质及髓质有环氧合酶，它将花生四烯酸代谢成不稳定的内过氧化物 $PGH_2$ ，继之又转变为 $PGE_2$ 、 $PGF\alpha_2$ 、 $PGI_2$ 、 $TxA_2$ 及HHT。自皮质分离出来的单个肾小球，其上皮细胞和系膜细胞也生成前列腺素样物质，此外，皮质的集合管主要产 $PGE_2$ ，髓质除大量生产 $PGE_2$ 外，还生产少量 $PGF_2$ 和 $PGI\alpha_2$ 。皮质中花生四烯酸代谢是在有NADPH的参与下和有混合功能的氧化酶(mixed-function oxidases)的作用下生成两类代谢产物：①由 $\omega$ 和 $\omega-1$ 氧化所衍生的代谢产物。②氧合反应，包括在11, 12及14, 15双键插入氧形成的中间产物——环氧化物。后者的化合物能在有环氧水解酶的作用下进一步转变为蚕豆嘧啶葡萄糖二醇，此途径可被某些 $P_{450}$ 诱导剂所诱导。 $C_{20:4}$ 在肾髓质内的可溶部分经脂氧合酶形成结合二烯，代谢形成12和15HETE。此外，肾小球也产生12和15HETE，但有种属变异。目前正在积极研究肾脏内产生的各种花生四烯酸的氧化合物。

(唐慧一译 刘平校)

## 肾素在细胞内的作用

Tadashi Inagami 等

肽类激素是较大的前激素分子经蛋白水解酶的作用而降解产生。关于酶介导肽激素形成的机理尚不清楚，但八肽血管紧张素Ⅱ(AⅡ)则属例外，它的结构及所有成份均已鉴定清楚。大分子前激素血管紧张素原(分子量70,000)经肾素特异性作用，裂解亮氨酸的肽键，先形成十肽血管紧张素Ⅰ，再经AⅠ转换酶(ACE)作用转化成AⅡ。有关此系统各成

份完整的知识，是研究肽激素形成的唯一模型。肾源性肾素-血管紧张素系统在血管系统内起作用。除周知的细胞外作用外，我们开始探索于不同组织中形成的A II之内分泌机理。

(一) 有关研究方法：肾素存在于肾及其它组织中，如脑、肾上腺等处。尚有非特异性肾素样物质——组织蛋白酶D也普遍存在于各组织中，但含量有差异。肾组织中蛋白酶D的肾素样活性在pH5.5时是肾素活性的1.6%；pH7.0时是0.1%。许多组织中的组织蛋白酶D的浓度较肾素含量还高。因此，测定肾脏及其它组织中的特异肾素活性在方法上有所不同。为了排除组织蛋白酶D的干扰，必需联合采用几种方法。主要是应用亲和层析和特异性肾素抗体，在pH中性条件下进行试验。用肾切除和彻底灌洗组织的方法来避免血中肾素的污染。

(二) 肾细胞内作用：1980年Celio及Inadgami首次用免疫组织化学法发现鼠肾中含肾素的肾小球旁器细胞(JG细胞)内有A II免疫反应物质。A II可由细胞内生成或由内生A II受体复合物(A II-receptor complexes)摄入存于JG细胞中。它具有强烈抑制肾素释放的作用。JG细胞中有高浓度A II受体。

用ACE抑制剂captopril数日后，JG细胞内可查到有免疫反应性A I。在大鼠肾脏的系列切片上可看到肾素及A II，但于应用captopril则少见A II。Morris和Johnston报告在肾组织匀浆中发现含血管紧张素原的颗粒。由于JG细胞似没有A I受体，因此A I的存在说明JG细胞中有A I合成途径。

通过对培养的JG细胞及其细胞株的研究。进一步证实肾素、A I及A II同时存在于JG细胞内。Muirhead等报告

在大鼠的JG细胞系含有特殊的肌原纤维和致密颗粒。在反复作用后其肾素活性迅速降低，但仍能查出。用含有蛋白水解酶抑制剂（用来保存血管紧张素及肾素）混合物的缓冲液使细胞溶解后提取，查出成份见表I-2

表I-2 培养的大鼠JG细胞及其细胞系内肾素-血管紧张素系统

细胞系	肾素 pgAI/hr 10 <sup>6</sup> 细胞	ACE pmole/min 10 <sup>6</sup> 细胞	AI pg/10 <sup>6</sup> 细胞	AI pg/10 <sup>6</sup> 细胞
有血清	26	76	85	37
无血清	87	76	193	63

肾素活性的最适pH为中性，而组成蛋白酶的最适pH为酸性。肾素的酶活性可用特异性抗大鼠肾素血清所抑制。选用马尿酸-组氨酸-亮氨酸合成基质测定转化酶。

免疫组织化学和细胞生物学的联合探讨，提示A II产生于JG细胞内。应用培养的细胞株可排除血浆A II的干扰。在局部产生后其转归及功能尚不清楚。

其它组织内肾素活性，见表I-3

已知脑组织中含有A II受体、A II、AI、ACE和血管紧张素原。在肾切除的大鼠中，肾素与促性腺物质并存于垂体前叶。在嗜铬细胞瘤的细胞系中发现肾素、ACE、AI、A II同时存在于细胞中，虽然含量低，但再次说明A II在细胞内生成。

肾上腺中的肾素90%以上存在于皮质被膜。用免疫组织化学检查肾素集中于丝球带。肾上腺皮质瘤生长的细胞系中含肾素及A II。



表I-3 切除肾及涎腺的小鼠不同组织中肾素活性

	肾素活性 (ngAI/hr/mg蛋白)	被抗体抑制 <sup>a</sup> (%)
雄性		
肾上腺	571 ± 68.9 <sup>b</sup>	98.2
脾	326 ± 45.1	98.4
主动脉	175 ± 27.6	98.8
睾丸	138 ± 20.0	98.6
肝	67.6 ± 6.3	99.6
上消化道 <sup>c</sup>	50.5 ± 16.2	98.8
肺	48.2 ± 14.2	99
骨骼肌	41.5 ± 10.4	99.4
下消化道 <sup>d</sup>	27.9 ± 3.9	96.7
心	17.3 ± 4.1	97.2
脑	7.6 ± 1.6	98.9
垂体前叶	2.2 ± 0.2	98.9
垂体后叶	查不到	—
血浆	0.7 ± 0.2	—
肾	188 ± 7.2 × 10 <sup>3</sup>	99.9
颌下腺	1790 ± 185 × 10 <sup>3</sup>	99.9
雌性		
肾上腺	496 ± 74.5 <sup>e</sup>	98.1
子宫	80.4 ± 11.5	98.4
卵巢	68.5 ± 8.7	97.9
血浆	0.2 ± 0.1	—

5只动物平均值 ± SEM

a. 用同种的抗肾素抗体抑制肾素活性。

b. P < 0.005与血浆及其它组织比。