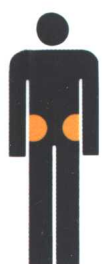




XIANDAI

现代

慢性肾衰



治疗学

MANXING
SHENSHUAI
ZHILIAOXUE

陈香美 ©主编

CHENGXIANGMEI



人民军医出版社

现代慢性肾衰治疗学

XIANDAI MANXING SHENSHUAI ZHILIAOXUE

主 编 陈香美

副主编 徐启河

编著者 (以姓氏笔画为序)

王 梅	王二军	王丽琛	王质刚	王祥慧
王淑芬	卢忠生	朱 宁	刘 平	刘述文
刘非凡	刘景铎	江亚芳	李 平	李 彤
李文歌	李学旺	李炎唐	李保森	李润先
李冀军	杨 军	闵志廉	陈香美	陈振玉
周美华	郑法雷	张 林	张 凌	张晓英
张昭馥	张燕平	赵 丽	郭 梅	徐启河
徐琴君	黄利伟	黄英才	黄晓云	曹起龙
湛貽璞	董 柯	董德长	程庆砾	蔡广研
管德林	廖洪军	潘长玉	潘缉圣	魏日胞

人 民 军 医 出 版 社
北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代慢性肾衰治疗学/陈香美主编. -北京:人民军医出版社,2001.5

ISBN 7-80157-096-0

I. 现… II. 陈… III. 慢性病:肾功能衰竭-治疗学 IV. R692.505

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 14358 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

MA305/04

*

开本:787×1092mm1/16·印张:20·字数:465 千字

2001 年 5 月第 1 版 2001 年 5 月(北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:39.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书由国内著名肾脏病专家集体编著,本着“系统、实用、反映国内外最新进展”的精神,详细阐述了慢性肾衰发生机制的最新概念,慢性肾衰的血液净化疗法与非透析疗法,以及肾移植疗法等,其中血液净化疗法的原理、操作、适应证等为本书的重点。全书内容丰富,语言精炼,图文并茂,是肾内科、大内科及急诊科医师从事肾衰竭治疗及研究的重要参考书。

责任编辑 新纯桥

前言

众所周知,各种慢性进行性肾脏疾病殊途同归,往往最终发展成为慢性肾衰竭尿毒症,给患者、患者家属和社会带来巨大的痛苦和沉重的负担。因此,关于慢性肾衰发生机制和治疗的研究一直是肾脏病学研究的重点之一。为了给从事肾内科、大内科、急诊专业的临床医师以及医学院校师生提供一本有关慢性肾衰竭发生机制新概念和慢性肾衰竭治疗方法的参考书,我们本着“系统、实用、反映国内外最新进展”的精神,组织编写了本书。

首先,了解慢性肾衰竭的发生机制以及病理生理机制对于防止慢性肾衰竭的进展无疑至关重要。因此,我们邀请了来自全国各地的著名专家、学者撰写了本书的第一章“慢性肾衰发生机制的最新概念”。本章就血流动力学改变、肾小球内凝血、尿毒症毒素、蛋白质代谢紊乱、磷代谢紊乱、脂质代谢紊乱等在慢性肾衰竭的发生机制中所起的作用,以及慢性肾衰竭时机体各系统功能紊乱的病理生理机制进行了深入浅出的阐述。这些专题论述总结了国内外的最新研究成果,相信对于从事肾脏病学研究的学者以及涉及慢性肾衰竭治疗的临床工作者都会有所裨益。本书的第二章是“慢性肾衰的血液净化治疗”,因为到目前为止,血液净化疗法依然是慢性肾衰竭治疗的主要手段之一。本章主要由我科主办的历届血液净化学习班的授课人撰写。这些作者有的是血液净化领域的专家,有的是在临床一线工作的中、青年骨干,因而他们所写的内容具有突出的实用性。本书的第三章“慢性肾衰竭的其他疗法”包括慢性肾功能不全早、中期保守治疗的方法以及透析患者的一些非透析治疗问题,因而与第二章的内容是有机联系的,是对第二章内容的补充和完善。第四章“肾移植疗法”由特邀的三位泌尿外科专家分别就肾移植术前准备、手术学以及排斥反应进行了简要的阐述,各有独到之处。

在本书编写过程中,承蒙国内、军内有关专家的热情支持和诚挚帮助。书稿的计算机录入主要由臧娜完成,张燕平医生、黄晓云医生等在文稿校对、整理方面付出了辛苦的劳动,在此一并致谢。

在作者、编者和出版社的共同努力下,《现代慢性肾衰治疗学》一书终于和大家见面了。我衷心地希望本书能成为广大读者的良师益友,并真诚地期待着广大读者的评议和指正。

陈香美

2001年2月15日

于解放军总医院

目 录

第一章 慢性肾衰发生机制的最新概念	(1)
第1节 尿毒症毒素的研究进展.....	陈香美 刘非凡(1)
第2节 蛋白质代谢紊乱与慢性肾衰.....	潘绎圣(5)
第3节 磷代谢紊乱与慢性肾衰.....	谌贻璞 王二军(8)
第4节 脂质代谢紊乱与慢性肾衰.....	陈香美 徐启河(14)
第5节 血流动力学异常与慢性肾衰.....	陈振玉(19)
第6节 凝血、纤溶与慢性肾衰.....	王丽琛(23)
第7节 慢性肾衰的血液系统异常.....	郑法雷(29)
第8节 慢性肾衰的内分泌功能紊乱.....	潘长玉(37)
第9节 慢性肾衰的钙磷代谢紊乱与肾性骨病.....	董德长(45)
第10节 慢性肾衰的神经精神异常.....	曹起龙(50)
第11节 慢性肾衰的消化系统异常.....	黄英才 卢忠生(56)
第12节 慢性肾衰的水、电解质和酸碱代谢紊乱.....	王 梅(62)
第二章 慢性肾衰的血液净化疗法	(67)
第1节 血液透析原理.....	刘 平(67)
第2节 血液净化中心的消毒与管理.....	周美华(70)
第3节 血管通路.....	管德林(75)
第4节 透析液的临床应用及质量控制.....	王淑芬 李冀军(96)
第5节 透析膜的选用及其生物相容性.....	廖洪军(99)
第6节 透析充分性的评价.....	刘 平(102)
第7节 脱水量的计算.....	刘述文(106)
第8节 醋酸盐透析.....	刘景铎(109)
第9节 碳酸氢盐血液透析.....	李文歌(114)
第10节 短时高效透析.....	朱 宁 黄晓云(119)
第11节 血液透析与抗凝.....	李冀军 王淑芬(130)
第12节 急性血液透析.....	李冀军 王淑芬(136)
第13节 血液滤过.....	李学旺 李 彤(140)
第14节 血液透析的急性并发症.....	陈振玉(151)
第15节 血浆置换和免疫吸附疗法.....	王质刚(156)
第16节 腹水回输.....	李文歌(164)
第17节 老年血液净化疗法.....	张晓英(166)
第18节 小儿血液净化疗法.....	张 凌 赵 丽(172)
第19节 糖尿病肾病及其血液净化治疗.....	李学旺 黄利伟(177)
第20节 肝炎患者的血液净化治疗.....	李保森 廖洪军(186)

第 21 节	腹膜透析	董 柯(196)
第 22 节	腹膜透析的护理	郭 梅(215)
第 23 节	腹膜透析与血液透析患者的饮食与营养	魏日胞 张燕平(218)
第三章	慢性肾衰的非透析疗法	(225)
第 1 节	延缓慢性肾功能不全进展的措施	陈振玉(225)
第 2 节	慢性肾衰非透析患者的饮食与营养	魏日胞 张燕平(229)
第 3 节	免疫调节疗法	程庆砾(233)
第 4 节	肾性贫血的治疗及红细胞生成素的应用	郑法雷 杨 军(238)
第 5 节	慢性肾衰合并高血压的治疗	陈香美 蔡广研(242)
第 6 节	血液净化患者的钙磷代谢问题	徐启河(250)
第 7 节	透析相关淀粉样变性	徐启河(255)
第 8 节	慢性肾衰及血透患者铝中毒的防治	江亚芳(258)
第 9 节	慢性肾衰与结核病	张 林(263)
第 10 节	慢性肾衰和血透患者的临床用药原则	张昭馥(268)
第 11 节	慢性肾衰的中医疗法	李 平(275)
第 12 节	慢性肾衰的护理	李润先(280)
第四章	肾移植疗法	(283)
第 1 节	组织配型与移植术前准备	王祥慧 徐翠君(283)
第 2 节	肾移植外科手术	李炎唐(288)
第 3 节	肾移植排斥反应的诊断和治疗	闵志廉(297)
附表	各种药物的用量与肾功能的关系	(305)

第一章 慢性肾衰发生机制的最新概念

第 1 节 尿毒症毒素的研究进展

尿毒症的大部分症状是由尿毒症毒素引起。尿毒症毒素不只存在于血液中,而且还存在于胃肠液中。目前已从尿毒症患者血中提出了 200 多种异常物质,但没能从中找到一种物质能产生尿毒症的全部症状,所以认为尿毒症毒素是一群物质。

根据分子质量大小,将尿毒症毒素分为三类(表 1-1)。

表 1-1 尿毒症毒素分类

	小分子 毒 素	中分子 毒 素	大分子 毒 素
分子质量(u)	<500	500~5000	>5000

关于长期透析存活率的研究表明,用生物相容性较好的透析器能更有效地清除低、中分子的尿毒症毒素,从而提高透析 10 年的存活率。对大鼠肾功能衰竭模型的研究证实,用腹透或口服吸附剂清除尿毒症毒素能明显减轻肾小球硬化。

确认一种物质是否为尿毒症毒素,必须具备以下 5 条:①生化鉴定;②肾衰时血中浓度升高;③该物质与尿毒症症状之间有明确的关系;④降低血中该物质浓度,能改善症状;⑤在生物体内有在人体内相似的毒性。

一、尿 素

尿素是哺乳动物蛋白质代谢产生最多的代谢产物,在肝脏经过鸟苷酸循环合成。正

常人体内每天合成 24g 尿素,其中约 20% 的尿素是肝脏处理肠道细菌产生的氨和胺时合成的。正常人与尿毒症病人之间尿素代谢的差异见表 1-2。

表 1-2 正常人与尿毒症病人尿素代谢的比较

	正常人	尿毒症患者
尿素合成量	24g/d	与饮食及代谢状态有关
尿素肠肝循环	7g/d	7g/d
尿素半衰期	7h	27h

1836 年, Bright 首先提出了尿素有毒性的观点。但在一些特殊鱼类血中尿素浓度很高,却无毒性反应,故一些学者认为尿素是无毒含氮物质。关于尿素作为肾功能指标,还是一种尿毒症毒素存在有广泛的争议。直到本世纪 60 年代在血液透析液中加入尿素,使患者体内尿素浓度很高,才直接证实尿素的毒性。

1962 年 Heggson 及同事在两例病人透析液中加入尿素,使患者血尿素达到 107.1 mmol/L,两例病人均出现头痛、嗜睡等不适。1972 年 Johnson 等也得到了相似的结果。1983 年美国国家透析协作组(The National Cooperation Dialysis)研究了四组病人,在透析液中加入尿素,使患者血尿素维持在一定水平(表 1-3),结果发现 B、D 两组疗效明显不如 A、C 两组。

表 1-3 4 组透析病人情况

分组	血尿素 (mmol/L)	透析时间 (h)
A	17.9	4.5~5
B	35.7	4.5~5
C	17.9	2.5~3
D	35.7	2.5~3

还有人在体外肾小球系膜细胞培养液中加入尿素, 结果系膜细胞 DNA 的合成明显增加, 蛋白质合成也明显增加, 证实尿素是系膜细胞的有丝分裂原。

目前认为尿素是尿毒症毒素之一, 但毒性较低, 并且只在高浓度时才引起中毒。中毒症状有头痛、恶心、呕吐、乏力、嗜睡等。

二、肌酐和胍类

肌酐是肌肉代谢的废物, 在尿毒症时进行性潴留, 但一般认为肌酐本身对人体并无毒性。肌酐经血流分布到胃肠道后, 经过细菌代谢产生甲基胍等多种胍类, 这些胍类可被吸收入血。另外, 在大鼠肝细胞溶酶体内以及人体尿素循环中也可产生许多胍类物质。正常时, 这些胍类物质由肾脏排泄, 尿毒症时胍类物质在体内潴留。

Nathan 等将尿毒症血清中相似浓度的肌酐、胍基戊酮酸和胍基琥珀酸与早幼粒细胞株 HL60 及红白血病细胞株 K562 培养时发现 HL60 及 K562 细胞株的生长都受到抑制, 并且这种抑制程度呈剂量依赖性。Giovannetti 等报道: 在狗体内注入甲基胍, 可引起恶心、呕吐、腹泻、胃溃疡及多发性神经炎。Minkoff 等用体外试验证实甲基胍能抑制大鼠尿毒症模型脑钠-钾-三磷酸腺苷酶活性。上述实验所用甲基胍的浓度远比尿毒症患者血中浓度要高。而甲基胍浓度在 $0.05 \sim 1.0 \text{ mmol/L}$ (与尿毒症患者血清浓度水平接近) 时对肾小管的钠-钾-三磷酸腺苷酶的活性并无抑制作用。这不支持甲基胍是一种尿毒症毒素的假说。

甲基胍和胍基琥珀酸在尿毒症患者体内能抑制红细胞内血红蛋白还原酶的活性。甲基胍和胍基琥珀酸及其他胍类化合物能抑制血小板的聚集, 这种抑制作用与胍类的剂量呈正相关, 透析治疗能恢复血小板的聚集功能。肌酐和肌酸能抑制胰岛素与红细胞上胰岛素受体的结合, 从而影响红细胞的糖代谢。用常规血透方法使大部分胍类水平降低, 胍类与临床表现之间无明确的关系, 所以, 尽管胍类对动物有不同的毒性, 但在人类还不完全符合尿毒症毒素的全部条件。

三、草 酸

慢性肾衰患者体内有草酸积聚。草酸钠对体外培养的内皮细胞有毒性, 能抑制内皮细胞的功能和有丝分裂, 这种抑制作用呈时间和剂量的依赖性, 从而加速动脉硬化的形成。去除草酸钠能完全清除这种抑制作用, 故认为草酸钠可能是一种尿毒症毒素。

四、多 胺

肝、肾调节细胞外液中多胺的平衡。肾衰患者体内精胺和精脒浓度升高, 尿毒症大鼠模型肝、骨骼肌和红细胞精脒浓度也升高, 因而, 精胺、精脒和腐胺等多胺类物质可能是尿毒症毒素。

精胺和精脒能抑制大鼠体内胆骨化醇的合成。尿毒症患者透析前血清能抑制红系和粒系血细胞的生成, 其中对红系的抑制作用更为明显。在体外实验中, 用精胺和精脒与骨髓细胞共培养也有相似的结果。另外, 腐胺抑制红细胞生成, 却促进粒细胞生成。

除透析外, 没有其他方法能够降低多胺的浓度, 所以, 目前尚无资料表明单独降低多胺是否能有效地减轻尿毒症症状。

五、中分子物质

Scribner 在 60 年代观察到腹膜透析病人发生外周神经病变较少, 提出了中分子物

质的概念,而 Seattle 小组在一些观察的基础上提出了分子质量小于 300u 或大于 2000u 的物质无神经毒性,所以,他们认为引起尿毒症神经病变的物质分子质量在 300~2000u 之间,即中分子物质。中分子物质的提出引起了广泛的争议。

First 和 Bergstron 用层析方法首先发现在尿毒症病人血浆中有一个独特的峰,该峰含 1000~2000u 的物质,可能是一组混合多肽。Chapman 等用更先进的层析技术证实正常人血浆中也有该峰,但浓度很低。他们推测在尿毒症时红细胞内的该峰物质由于多种原因从白细胞内释放出来,从而使血浆中浓度升高。Migone 等又证实尿毒症患者与正常人血浆中该峰物质无质的差别。

用高压液相分离尿毒症病人的血清,发现有四组峰可能含有尿毒症毒素。2-3-Ⅰ组分能抑制钠-钾-三磷酸腺苷酶的活性,而该组分在血清和尿中的浓度非常低,但红细胞

内含有大量的该组分物质,而尿毒症患者红细胞内该组分远比正常时含量要高;2-3-Ⅲ能抑制红细胞内钠-钾-三磷酸腺苷酶的活性;2-3-V 能在体外抑制神经微管的形成,进一步的实验证实该组分抑制微管蛋白聚合形成微管,而微管是神经细胞形成所必需的。生物素可部分拮抗该组分的抑制作用。

用液相色谱分析尿毒症患者及狗尿毒症模型血清胃液、肠液中的中分子物质,发现血清及肠液内中分子物质的浓度升高,而胃液的中分子水平不升高。在慢性肾功能不全代偿期和失代偿期,肾脏清除中分子物质减少,而从肠道吸收中分子物质不减少,说明临床上早期应用低蛋白饮食治疗是必要的。

β_2 -微球蛋白与淀粉样变性有关,有人研究血透 30~180min 时 β_2 -微球蛋白的血清动力学模型,与透析器的种类有关,为临床研究 β_2 -微球蛋白的清除提供了参考(表 1-4)。

表 1-4 β_2 -微球蛋白血清动力学

	F80 透析器	PMMA、BK2.1
β_2 -微球蛋白的清除率	48ml/min	56.3ml/min
总 β_2 -微球蛋白的生成率	0.379mg/min	0.828mg/min
透析器刺激生成的 β_2 -微球蛋白	0.309mg/min	0.749mg/min

中分子物质是废物潴留,还是激素水平升高或尿毒症中产生的新物质还不清楚。中分子物质与尿毒症损害之间无明确的关系。加强透析能降低中分子物质,但疗效报道各异。结论:中分子物质还不完全符合尿毒症毒素的条件。

六、甲状旁腺激素

血清甲状旁腺激素(PTH)升高是尿毒症最常见的并发症之一。1977 年 Massry 首次报道肾衰患者体内 PTH 增多对骨有毒性,并认为 PTH 是一种尿毒症毒素。很多

资料也支持该观点。PTH 与脑内钙浓度异常及 PTH 与心电图异常之间有明确的关系。切除甲状旁腺或用活性维生素 D_3 治疗控制甲状旁腺功能亢进,可改善心电图或使心电图恢复正常。在原发性甲状旁腺功能亢进患者或肾衰动物模型都观察到了相似的结果。

Drueke 等报道 22 例透析患者甲旁腺切除术后,左心功能明显改善。另外,PTH 能抑制体外培养的心肌细胞的线粒体功能,并使氧化磷酸化耦联分离。

有学者观察到肾衰患者行甲旁腺切除术

后,贫血有所减轻。Massry 小组发现尿毒症患者血中的活性 PTH 能抑制红细胞的生成,而促红细胞生成素能拮抗这种抑制作用。

有资料表明 PTH 能使红细胞脆性增加,使骨骼转换速率增加。PTH 在尿毒症糖代谢异常、脂代谢异常及皮肤、软组织、骨骼肌病中也起着一定的作用。

结论:PTH 符合尿毒症毒素的全部条件。

七、微量元素

由于长期服用含铝的抗酸剂或透析液中含铝,使铝摄入增加而排出减少,导致铝在体内潴留,过多的铝能干扰许多器官的功能。

在动物实验,铝可引起癫痫和神经纤维变性。在一些病态,脑内铝增多,透析脑病的流行病学研究资料也支持这点,并且从透析液中去除铝能起预防作用。

铝能引起抵抗维生素 D 的骨软化、骨痛和病理性骨折。骨铝增高时,骨愈合率下降,去除铝能明显提高骨愈合率。

铝还能抑制亚铁氧化酶,引起缺铁性贫血。铝负荷过多能影响红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效。

尽管铝对神经系统和骨骼毒性的作用机制不完全清楚,但铝符合尿毒症毒素的全部条件。

八、假毒素

在尿毒症病人血浆中许多物质比正常人要高,一些只在远远超过尿毒症浓度时有毒,另一些无毒或毒性还未确认,统称为假毒素。假毒素潴留原因很多,可能是产生过多,或者是肾脏排泄和降解功能丧失,或者是代谢异常引起,也可能是多因素共同作用引起。表 1-5 列举了可能的假毒素。

表 1-5 可能的假毒素

肌酐和代谢产物	糖衍生物
核酸代谢产物	肌醇
尿酸	甘露醇
核苷	山梨糖醇
吡啶衍生物	醛糖多羟糖醇
氨基酸和二肽	三羧酸循环中间产物
脂肪族氨基酸	大分子多肽和蛋白
芳香族氨基酸	溶酶体蛋白酶
吲哚类	核糖核酸酶
酚类	草酸、有机酸类

(陈香美 刘非凡)

参 考 文 献

- Gallice P, Lai E, Brunet P, et al. In vivo accumulation of sodium pump inhibitor by normal and uremic erythrocytes. *Int J Artif Organs*, 1993; 16(3):120
- Nagase S, Aoyagi K, Sakamoto M, et al. Biosynthesis of methylguanidine in the hepatic microsomal fraction. *Nephron*, 1992; 62(2): 182
- Motojima M, Nishijima F, Ikoma M, et al. Role for "mic toxin" in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1991; 40(3):461
- Hsu CH, Patel SR, Young EW, et al. Mechanism of decreased calcitriol degradation in renal failure. *Am J Physiol*, 1992; 262(2, part 2): F192
- Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med*, 1994; 124(1): 96
- Patel S, Hsu CH. Effect of polyamines, methylguanidines and guanidinosuccinic acid on calcitriol synthesis. *J Lab Clin Med*, 1990; 115(1):69

第2节 蛋白质代谢紊乱与慢性肾衰

慢性肾衰患者均有不同程度的蛋白质代谢紊乱,而蛋白质代谢紊乱对慢性肾衰的进展速度、合并症的发生及死亡率均有影响。本章就慢性肾衰的蛋白质代谢紊乱及其发生机制,以及如何防治作一介绍。

一、正常人体蛋白质代谢及其测定

(一)正常人体蛋白质代谢处于平衡状态

蛋白质是人体的重要组成成分,按其功能分为三大类:①肌肉蛋白质:是人体贮备蛋白质,为合成内脏蛋白和能量供应的来源。②内脏蛋白质:包括循环中的蛋白质、激素、酶等。在体内更新最快,为每日更新蛋白质的主要部分,与肌肉蛋白质的代谢处于平衡状态。③胶原和弹力硬蛋白,占人体蛋白质总量的1/2,更新慢。

正常人体重70kg,血浆中白蛋白的总量约为120g,血浆以外组织中存在的白蛋白总量约为156g。每日约有5%~10%的血浆中白蛋白被分解,同时由合成的等量白蛋白补充。

成年人体内每日蛋白质的合成与分解量相等,约350g,即蛋白质代谢处于动态平衡状态。蛋白质与脂肪、糖不同,它是含氮物质,故机体合成蛋白质时须利用食物中的氮。如氮的摄入量不足或丢失过多,将消耗自身的蛋白质,因而造成机体的蛋白质营养不良。

人体蛋白质的需要量:进无蛋白质饮食时,机体最低氮(每100g蛋白质含氮16g,亦即1g氮相当于6.25g蛋白质)的消耗量为0.478mg/kJ。即,在基础状态下,每公斤体重需104.6kJ的正常人,体重70kg,每日最低氮的需要量是3.5g,约相当于22g蛋白质;亦相当于每日需要蛋白质0.31g/kg体重。这是指所食入的蛋白质100%能被吸收利用时。如所食蛋白质的营养价值为70%,

则需0.5g/kg体重;如其营养价值为50%则需0.7g/kg体重。为了安全,一般认为成年人每日每公斤体重应进食1g蛋白质,其中1/3为动物蛋白。

正常成年人无特殊情况(如妊娠等),在足够的热量摄入时,每日氮的出入量应相等,即处于氮平衡状态。如氮入量>氮出量称正氮平衡,反之称负氮平衡。氮出量一般为尿氮与粪氮之和。皮肤、汗液、毛发及指甲丢失氮很少,通常可忽略不计。

(二)蛋白质代谢的测定

蛋白质代谢古老的测定法即氮平衡的测定,须逐日测定氮入量和氮出量(尿氮+粪氮),比较繁琐、困难,但却是观察人体蛋白质总体代谢情况经典而可靠的方法。

尿素氮是蛋白质的主要代谢产物,它的产生与蛋白质入量、蛋白质分解的量有关。故有人提出用UNA(urea nitrogen appearance)计算总氮出量,如已知氮入量,可用于测定氮平衡。

$$\text{UNA} = \text{尿中尿素氮含量} + \text{体内尿素氮量的变化}$$

我们自己所作14例营养不良患者109次(321d)大便氮测定的平均值为2.63g/d,比一般文献报告2g/d稍高,可能因我们给患者加食黄豆消化吸收不完全致粪氮较高有关。

应用同位素 ^{14}C 、 ^{15}N 等可以测定总体或肌肉组织等蛋白质更新率、合成率和分解率。现在可以从分子水平研究机体某种特定蛋白代谢情况,如测定鼠肝白蛋白mRNA的表达,以了解白蛋白的合成情况。

二、慢性肾衰的蛋白质代谢紊乱及其机制

(一)慢性肾衰患者蛋白质代谢状态

1. 负氮平衡、营养不良:人体测量结果

表明慢性肾衰患者体脂减少、肌肉减少,总体氮减少。

2. 患者常有血清白蛋白、转铁蛋白、补体成分水平减低。

3. 血中多种小分子蛋白增加,如 β_2 微球蛋白、 β_2 糖蛋白、溶菌酶、维生素A结合蛋白、核糖核酸酶等。

4. 多肽类激素如甲状旁腺激素(PTH)、胰岛素、胰高血糖素、生长激素、促甲状腺激素、胃泌素等血浓度增加。

5. 慢性肾衰患者血浆白蛋白结合药物的能力降低。结合量明显减少,这一变化不能单纯用低白蛋白血症来解释。

6. 血清与组织氨基酸水平的变化:绝大部分必需氨基酸的血清水平降低。色氨酸、酪氨酸、组氨酸和支链氨基酸特别是缬氨酸水平下降,瓜氨酸、胱氨酸、半胱氨酸和牛磺酸等水平增高。总的必需氨基酸与总的非必需氨基酸之比降低,酪氨酸与苯丙氨酸比值、丝氨酸与甘氨酸比值、缬氨酸与甘氨酸的比值均降低。

8%的游离氨基酸贮存于肌肉组织内。尿毒症患者细胞内氨基酸与血浆氨基酸状态不同。缬氨酸的细胞内水平低,但亮氨酸和异亮氨酸在细胞内的水平是正常的。细胞内的牛磺酸水平低。

(二)慢性肾衰蛋白质代谢异常的机制

1. 入量不足,丢失增多 长期慢性肾脏疾患,可致大量蛋白质从尿中丢失。含氮代谢产物在体内的滞留致肠道上皮对氨基酸转运障碍造成蛋白质从肠道的丢失。腹膜透析患者每日约丢失蛋白9g,在合并腹膜感染时丢失量明显增加。在血液透析时约有3g结合氨基酸和8g游离氨基酸丢失,主要丢失在透析器内。严格限制蛋白质入量或患者有纳差、恶心甚至呕吐等胃肠道症状时,患者所需的蛋白质和热量均不足。摄入量不足可增加蛋白质的分解用以提供热能,这些因素导致患者出现负氮平衡和营养不良。

2. 蛋白质分解增加而蛋白质的合成减少 切除鼠肾数小时后即出现明显的肌肉蛋白分解。实验性尿毒症动物代谢性酸中毒是造成过多的肌肉蛋白分解的主要原因。慢性肾衰代谢性酸中毒的鼠较对照鼠排出更多的氮,酸中毒纠正后肌肉蛋白分解增加。

慢性肾衰患者血中胰高血糖素、皮质醇、儿茶酚胺水平常增高,这些激素增加糖原异生并促进蛋白质分解。在原发性甲状旁腺功能亢进患者,PTH刺激蛋白分解。在切除甲状旁腺后氮平衡得到改善。尿毒症患者PTH亦常有增高,是否亦有此作用尚待观察。

在肌肉内,胰岛素刺激氨基酸摄入,促进蛋白质的合成。慢性肾衰时此作用受到损害,所以蛋白质合成减少。但在急、慢性肾衰患者蛋白质合成减少的程度比蛋白质分解增加的程度小。

3. 尿毒症循环转运抑制因子(Circulating transport inhibitor, CTI) CTI已提出多年,可以影响许多组织。慢性肾衰鼠阳离子转运异常与其脂肪细胞对氨基酸的转运低下密切相关。

4. 氨基酸水平变化的机制 有些氨基酸在慢性肾衰时其血浆水平降低,其原因可能是生物合成通路被阻断。如苯丙氨酸羟化酶受抑制致苯丙氨酸转化为酪氨酸减少,血中酪氨酸水平下降,酪氨酸与苯丙氨酸的比值降低。在有代谢性酸中毒情况下,骨骼肌的支链酮酸脱氢酶活性受刺激,致使3个支链氨基酸水平均降低,尤以缬氨酸降低明显。这可以解释透析病人血浆缬氨酸水平与碳酸氢盐水平相关。慢性肾衰时血浆中游离色氨酸水平稍增加,而总的色氨酸水平可以正常,说明与蛋白结合的部分少了。这可能是尿毒症的毒素或氨基酸代谢产物使血清白蛋白结合能力受到损害。甲硫氨酸、胱氨酸及瓜氨酸等在慢性肾衰时血浆水平增高,可能是与肾功能减退对这些氨基酸清除减少有关,也

可能是对这些氨基酸需要量减少了。总之,必需氨基酸的血浆水平除个别外倾向于减低,一部分非必需氨基酸水平增加。这很像蛋白质营养不良时的改变,但这些异常发生于足够的蛋白质入量时,所以不能仅以此作解释。血浆支链氨基酸、必需氨基酸与非必需氨基酸之比、缬氨酸与甘氨酸之比三者下降的程度以及胱氨酸与瓜氨酸等增高的程度均与肾小球滤过率相关。异常的氨基酸池强烈地提示尿毒症患者氨基酸的需要量与正常人不同。

5. 其他 血清白蛋白、转铁蛋白和大部分补体的降低与营养不足有关,但主要是丢失过多造成的。血中小分子蛋白如 β_2 微球蛋白等的增加是肾功能减退、滤过清除减少所致。多肽类激素如胰岛素、促胃液素等水平的增高与肾功能减退降解减少有关。

三、蛋白质代谢紊乱与慢性肾衰的进展

(一)营养不良与肾脏

有关人类营养不良(包括蛋白质及热量不足)与肾脏的关系的研究不多见,曾有报道40周胎儿肾DNA总量只接近成人的20%。出生后肾的DNA大量增加;而且肾脏的DNA/单位重量的增长比其他器官快,说明蛋白质营养对肾脏生长发育的重要意义。较大系列报道严重营养不良儿童的肾脏明显小、重量亦低,而且肾脏消耗的百分数比整体消耗的百分数高。这再次说明营养不良对肾脏的重要意义。营养不良时肾脏组织学改变无特异性,可有近、远端肾小管上皮细胞混浊肿胀,肾小球细胞增生、玻璃样变或有肾小球毛细血管基底膜增厚。

营养不良对肾功能的影响:成年人蛋白质入量不足时,血肌酐水平因肌肉量减少而降低,血尿素氮因蛋白质分解减少而降低。此时肾小球滤过率(GFR)和肾血浆流量均下降。动物实验结果低蛋白饮食动物的GFR/g肾重与正常蛋白饮食动物GFR/g肾

重相似,二者比值基本一致,说明GFR的降低可能系肾组织减少所致。

以上蛋白质营养不良对无病变肾脏解剖、功能上的影响,如何在有慢性肾脏病已达慢性肾衰阶段的病肾上来识别,尚不清楚。

蛋白质营养不良引起机体抵抗力的下降,及全身的衰弱状态明显地增加了慢性肾衰患者的合并症的发生,并增加了死亡率。

(二)慢性肾衰患者处于蛋白质不耐受状态

慢性肾衰患者有蛋白质营养不良,多处于负氮平衡,但增加蛋白质入量则其代谢产物尿素氮等在血中的浓度将与之平行增高,加重了尿毒症的症状。这种状态将随蛋白质入量的减少或经透析治疗而得到改善。

四、蛋白质营养治疗及其对慢性肾衰进展的影响

造成慢性肾衰患者蛋白质代谢紊乱的关键问题在于机体蛋白质的缺乏(丢失及入量不足),及肾功能减退含氮代谢产物潴留引起机体内一系列的内分泌与代谢紊乱致蛋白质代谢异常;而患者的蛋白质代谢紊乱又可促进肾功能的恶化。促进慢性肾衰患者肾功能恶化的因素很多,如高血压、基础肾脏病的持续活动、应用肾毒性药物或造影剂、高钙血症、高尿酸血症等。饮食中蛋白质入量与肾功能的改变亦有密切关系。所以慢性肾衰患者应用何种饮食能达到改善患者蛋白质紊乱状态不加重或延缓肾功能减退的速度,是一个重要的研究课题。

20世纪初期即已注意到减少蛋白质入量可以减少尿总氮和尿素氮的排出。20~40年代观察到给实验性肾衰动物以高蛋白饮食,可以增加其氮质潴留并缩短其生存时间;限制蛋白质入量出现相反的结果。所以,提倡给慢性肾衰患者应用低蛋白饮食治疗。1948~1960年有些人反对严格限制蛋白质入量,因为它可导致机体严重的蛋白质缺乏。

70年代后期认真地再研究了慢性肾衰患者饮食治疗延缓肾衰进展的可能性。现基本上采用三种类型的饮食:①中度的低蛋白饮食,每日进食高质量蛋白质0.6g/kg。②每日0.3g/kg蔬菜为主的蛋白质加上补充必需氨基酸。③每日0.3g/kg蛋白加上补充混合的酮酸。

大数量慢性肾衰患者的观察结果说明低蛋白饮食的治疗宜于早期开始。在血肌酐为 $265\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl)开始限制蛋白质入量的患者,其血肌酐达 $884\mu\text{mol/L}$ (10mg/dl)的相应风险为血肌酐 $177\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl)开始限蛋白的4倍。在早期慢性肾衰患者中度的低蛋白饮食(0.6g/(kg·d)),在给以足够热入量情况下可维持氮平衡。避免了因严格限制饮食入量造成的营养问题。

α 酮酸在体内加氨(氨基化)可转变为相应的氨基酸, α 羟酸与非必需氨基酸经氨基转移作用可转变为相应的必需氨基酸。有报告在慢性肾衰患者应用限制蛋白质饮食每日0.3g/kg并补充必需氨基酸,患者的肾功能逐渐恶化。以后在应用同样蛋白质入量改为补充酮酸和氨基酸时,绝大部分病人的肾功能在10~25个月内保持稳定。说明酮酸在减缓肾功能恶化的良好作用。但其作用机制尚不清楚。有人认为可能是抑制了糖皮质激素的产生。患者在应用极低蛋白质饮食补充酮酸治疗时,虽然患者的症状好转,血浆尿素氮、血磷、血PTH水平均降低,血清白蛋白、转铁蛋白水平稳定;但血肌酐及人体测量结果均说明患者的肌肉组织减少了。所以在限制蛋白质入量的同时,应保证有足够热入量。1948年Monteon等报道低蛋白饮食情况下每日供给热量 146.4kJ/kg 体重,大部分慢性肾衰患者可以出现正氮平衡。低于此值大部

分患者出现负氮平衡。这说明限制蛋白质饮食时热入量的重要意义。故在对慢性肾衰患者应用饮食治疗的同时,应注意观察患者的营养状态,定期作人体有关测量,以保证在延缓慢性肾衰进展治疗的同时纠正患者的蛋白质代谢紊乱,不使患者出现进一步的营养问题。

(潘缉圣)

参 考 文 献

- 1 Monteon FJ. Energy requirement in chronic renal failure and hemo-dialysis patients. Proceedings of 12th International Congress of Nephrology, 1984; 316A
- 2 Schaefer F, Ritz E. Metabolic Disorders in Chronic Renal Failure. In: Cameron S, Davison AM, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: Oxford Medical Publications, 1992; 1251
- 3 Mitch WE, May RC. Protein metabolism in uremia. Proceedings of the 5th International Congress of Nephrology. Bailliere Tindall; W. B. Saunders, 1988; 1003
- 4 Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy of Uremic patient. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991; 2186
- 5 Hostetter TH, Mitch WE. Protein intake and prevention of chronic renal failure. In: Sehrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the Kidney. 5th edition. Little Brown and Company, 1993; 3131
- 6 Brunore G, Kopple JD. Experience with dietary management of progression of renal failure in human. In: Gonick HC, ed. Current Nephrology. Vol 16. Mosby Year Book Inc, 1993; 257

第3节 磷代谢紊乱与慢性肾衰

慢性肾功能不全常导致磷代谢紊乱,出

现高磷血症,而高磷血症反过来又能促进慢

性肾损伤进展,形成恶性循环,因此这是一个十分值得重视的问题,本文拟就此作一讨论。

一、正常人的磷代谢及生理功能

(一)磷在体内的存在形式、含量及分布

磷大约占体重的 1%,含量仅次于碳、氢、氧、氮及钙,居第 6 位。

磷在体内以无机磷及有机磷两种形式存在,具体分布如下:

1. 骨及齿 约占 85%。以无机磷形式存在,主要为结晶形的羟磷灰石,其分子式可能为 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$,少数为无定形磷酸氢钙(CaHPO_4)。

2. 软组织 约占 14%。以有机磷为主,如磷脂、核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、三磷酸肌醇(IP_3)、环腺苷酸(cAMP)、环鸟苷酸(cGMP)、各种含磷的酶及辅酶、三磷酸腺苷(ATP)等。仅少量为无机磷,如胞内主要缓冲系统磷酸盐系统(HPO_4^{2-} 及 H_2PO_4^-)。

3. 血液及细胞外液 仅占 1%。血浆中磷约 3/4 为有机磷(磷脂等),约 1/4 为无机磷(主要为 HPO_4^{2-} 及 H_2PO_4^-)。测定的血磷为无机磷,正常值为 $0.87 \sim 1.45 \text{ mmol/l}$ ($2.7 \sim 4.5 \text{ mg/dl}$),其中约 90% 为可扩散的磷酸盐,约 10% 与蛋白质结合。

血中钙与磷的浓度乘积($[\text{Ca}] \cdot [\text{P}]$)应为 $36 \sim 40$ (以 mg/dl 为单位)。若 $[\text{Ca}] \cdot [\text{P}] > 40$,则将形成磷酸钙沉淀。

(二)磷的生理功能

磷在体内极重要,除了构成骨骼(羟磷灰石是骨盐主要成分)及细胞(磷脂为膜、DNA 为核、而 RNA 为胞浆重要构成成分)外,它还有许多重要生理功能。例如,它通过 cAMP 及 IP_3 第二信使作用,参与信息跨膜传递,它通过酶及辅酶的催化作用及 ATP 供能,参与细胞新陈代谢;而且它构成体内(尤其细胞内)缓冲系统,维持机体酸碱平衡。

(三)磷的体内代谢及调控

由图 1-1 可以看出有 3 个重要器官系统参与了磷的代谢。肠道是吸收磷的惟一器官;骨与软组织是磷在体内的主要分布部位;肾脏是体内磷排出的惟一器官。另外,还有两个重要的内分泌素,即甲状旁腺激素(PTH)及活性维生素 D_3 ($1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$),参与了磷代谢的调控。

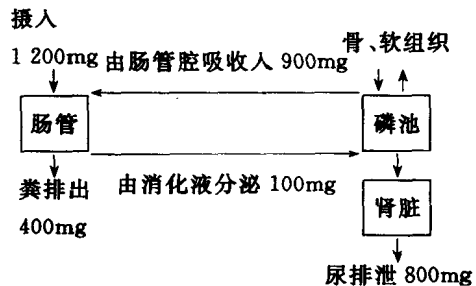


图 1-1 正常成人磷代谢平衡状态示意图

1. 肠道 食物中的有机磷在肠腔中被酶水解为无机磷酸盐后才被吸收。吸收部位在空肠以上,十二指肠是逆磷浓度梯度的主动吸收(钠依赖磷转运),空、回肠是依赖磷浓度梯度的被动吸收。

2. 肾脏 体内的磷要经过肾小球滤过及肾小管重吸收才最终排出体外。占血浆无机磷 90% 的非蛋白结合磷均可被肾小球滤过,每日滤过量约 8000mg。滤过的磷 60%~70% 在近曲小管,5%~10% 在近直小管及 5%~10% 在远端小管被重吸收,滤过的磷最终仅约 10% (800mg) 从尿排出。肾小管对磷的重吸收为主动重吸收(亦为钠依赖磷转运,即 2 个 Na^+ 与 1 个 H_2PO_4^- 或 HPO_4^{2-} 一同被转运至细胞内)。

3. $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 活性维生素 D_3 对磷代谢的调节,是通过对肠、肾及骨的作用而实现。①肠道: $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能激活肠上皮细胞的钠依赖磷转运系统而促进磷吸收。②肾脏: $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对肾小管磷重吸收的作用文献报道不一致,现多认为其小剂量

时促进,而大剂量时抑制磷的重吸收,机制也不清,可能是通过影响血钙浓度及 PTH 分泌而间接起效。③骨:1,25(OH)₂D₃ 对骨具有双重作用,促骨钙化(磷沉积骨)及骨溶解(磷释入血),大剂量时后一作用明显。

4. 甲状旁腺激素 PTH 对磷代谢的调节也通过如下三方面:①肠道:PTH 能促进磷吸收。机制欠清,可能因 PTH 促进 1,25-(OH)₂D₃ 合成而间接起效。②肾脏:PTH 抑制近端肾小管磷重吸收。机制是 PTH 激活腺苷酸环化酶,使肾小管上皮细胞内 cAMP 增加,从而抑制了钠依赖磷转运而起效。③PTH 促进骨溶解(磷释入血)。在 PTH 的上述三方面作用中,抑制肾小管磷重吸收作用最强,因此综合作用乃是使血磷下降。

二、慢性肾功能不全导致高磷血症

(一)肾功能不全时磷代谢紊乱状态

肾功能不全进展磷代谢紊乱逐渐加重,大致情况如下:当肾小球滤过率(GFR)为 25~50ml/min 时,磷经肾小球滤过减少,但机体仍能维持代偿,血磷未增加;当 GFR 为 20~25ml/min 时,失代偿使血磷上升;当 GFR 小于 16ml/min 时,出现严重高磷血症。

(二)肾功能不全时高磷血症的发生机制

慢性肾功能不全病人饮食未限磷时,每日经肠道吸收入体内的磷总量与正常人基本相同,产生高磷血症的主要原因是肾脏排磷减少。但在肾功能不全早期机体仍能通过下列机制来维持尿磷排泄,只有失代偿后血磷才上升。

1. 增加残存肾单位单个肾小球滤过率(SNGFR 由于健存肾单位数减少,只有增加残存肾单位的 SNGFR,才有可能尽力维持整体 GFR 不变,维持尿磷排泄。但是残存肾小球的高滤过,却能促进肾小球硬化,使残存肾单位数进一步减少,最终失代偿。

2. 减少肾小管对磷的重吸收 慢性肾

功能不全时,随着 GFR 下降肾小管对磷的重吸收下降,磷排泄分数增加。早期认为这是慢性肾功能不全时,继发甲状旁腺功能亢进、PTH 分泌增加所致。以后发现 5/6 肾切除的慢性肾功能不全动物模型,经事先摘除甲状旁腺、消除了 PTH 对肾小管磷重吸收的影响后,肾脏磷排泄分数仍随 GFR 下降而逐渐增加,说明慢性肾功能不全时是肾小管本身对磷的重吸收功能发生了变化,以后体外试验发现,从慢性肾衰动物肾脏分离得的近端肾小管对磷摄取率下降,钠依赖磷转运系统活性下降,而远端肾小管无此变化,提示慢性肾功能不全时肾小管对磷重吸收减少主要发生于近端肾小管,是钠依赖磷转运系统活性下降导致。至于此处钠依赖磷转运系统活性减低的机制,目前尚不清。

3. 甲状旁腺激素分泌增加 慢性肾功能不全病人 PTH 浓度常随 GFR 下降而逐渐升高,导致甲状旁腺功能亢进的原因,除钙磷代谢紊乱外,现认为与 1,25(OH)₂D₃ 失调直接相关。近年已发现甲状旁腺主细胞上有 1,25(OH)₂D₃ 特异受体,当 1,25(OH)₂D₃ 与此受体结合后即能抑制 PTH 分泌。慢性肾功能不全时,不但 1,25(OH)₂D₃ 生成减少,且甲状旁腺上该受体亦发生异常(数量减少或功能缺陷),故对 PTH 分泌的抑制作用减弱,促进甲状旁腺功能亢进。虽然前文已叙慢性肾功能不全时,无 PTH 参与肾脏磷排泄分数也能增加,但是血中 PTH 浓度增高后肯定更能有助于抑制近端肾小管磷重吸收,而显著增加尿磷排泄。有作者已用大部分肾切除慢性肾衰动物模型观察到,事先摘除甲状旁腺的大鼠血磷增高程度显著高于未摘甲状旁腺大鼠。不过,慢性肾衰晚期,残余肾单位极少而限制了肾小管的上述代偿机制后,过多的 PTH 却可能通过促进骨溶解反而增高血磷。

总之,肾功能不全早期,机体能通过上述代偿机制来增加尿磷排泄,但是代偿是有一