

当代主治医师丛书

肝病与肾脏

〔美〕N. S. 布里克等 著

侯 积 寿 校



上海翻译出版公司

R575
MJM

108907

《当代主治医师丛书》

肝病与肾脏

[美] N.S. 布里克 等著

马济民 冯菡芳 左静南 朱汉威 姜靖寰 译

侯积寿 校

上海翻译出版公司

内 容 简 介

肝病是最常见的一种疾病,从肾脏病学的观点研究肝病,则是70年代以来国际上新兴的观点,并取得很大进展。本书在内科范畴内跨系统论述,从生理、病理、生化、代谢和内分泌等多方面论述肝病与肾脏的关系,重点是肝肾综合征和水盐代谢调节。本书第一版于1978年出版后受到国际医学界的欢迎,中译本是根据1983年的补充修订新版本节译的。

肝 病 与 肾 脏

[美] N.S.布里克 等著

马济民 冯茵芳 左静南 朱汉威 姜靖寰译
侯积寿 校

上海翻译出版公司

(上海武定西路1251弄20号)

新华书店上海发行所发行 宁波日报印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15 字数 345,000

1987年8月第1版 1987年8月第1次印刷

印数 1—8,000

统一书号: 14311·4 0 定价: 3.90元

目 录

第一章 细胞外液容量的调节——生物控制系统	1
第二章 肝硬化时肾脏对钠的调节	5
第一节 临床表现	5
第二节 发病机理	7
第三节 传入因子	11
第四节 小结	18
第三章 肝病时肾脏对水的调节	19
第一节 肝脏在水代谢中的作用	19
第二节 肝硬化时肾脏对水摄入的反应	19
第三节 肝硬化时水排泄功能障碍的机理	22
第四节 肝炎和胆汁性肝硬化患者的水排泄	27
第五节 临床转归和治疗	28
第六节 肝硬化时肾脏的保水能力	30
第七节 小结	33
第四章 肝肾综合征	35
第一节 肝肾综合征的名称	35
第二节 定义	35
第三节 临床表现	36
第四节 临床经过	37
第五节 肾功能	38
第六节 病理	38
第七节 临床诊断指标	39
第八节 发病机理	39
第九节 循环	40
第十节 治疗	44
等十一节 小结	45
第五章 肝肾综合征的生理学定义	46
第一节 肝功能衰竭患者的肾小球滤过率急性降低	46
第二节 肝病患者少尿时肾单位处理钠和水的情况	46
第三节 肝肾综合征的生理学定义	50
第四节 肝肾综合征和急性肾小管坏死是不同的疾病还是同一疾病的不同阶段	50
第五节 肾功能衰竭原因的功能诊断是否有实际意义	51
第六章 肝病时肾小球病变	52
第一节 肝硬化	52
第二节 乙型病毒性肝炎	54

第三节	妊娠毒血症	57
第四节	淀粉样变	58
第五节	血色病	59
第六节	镰状细胞性贫血	59
第七节	传染性疾病	59
第八节	胶原疾病	61
第七章	肝脏疾病与酸碱平衡	62
第一节	肝脏在正常和异常酸碱平衡中的作用	62
第二节	肝病时的酸碱平衡异常	64
第三节	肝病患者特异酸碱紊乱的发病机理	66
第四节	酸碱紊乱与严重肝病并发症之间的联系	74
第五节	肝病患者的酸碱紊乱与治疗措施间的相互关系	75
第六节	肝病患者酸碱异常的处理	76
第八章	肝病时的钾代谢改变	78
第一节	肾脏对钾的调节	78
第二节	肝脏在钾代谢中的作用	78
第三节	肝病时的钾代谢异常	79
第四节	肝病时的钾缺乏	80
第五节	肝病时钾缺失的代谢性后果	81
第六节	利尿剂的作用	83
第七节	小结	85
第九章	慢性酒精中毒时磷酸盐、镁和钙平衡的紊乱	86
第一节	乙醇对血浆和尿液成分的影响	86
第二节	酗酒者的低钾血症	86
第三节	酗酒者的低磷酸盐血症	87
第四节	酗酒者的低镁血症	88
第五节	酗酒者的低钙血症	89
第六节	乙醇性肌病	90
第七节	酗酒者单价和二价离子紊乱的治疗	91
第八节	磷缺乏和低磷酸盐血症的治疗	91
第十章	维生素D与肝脏病	93
第一节	维生素D的正常代谢	93
第二节	胃肠病、肝病与维生素D	94
第三节	维生素D代谢改变的后果	96
第四节	治疗	97
第十一章	腹水形成的病理生理学	98
第一节	腹水的来源	98
第二节	引起腹水形成的因素	100
第三节	血管充盈不足还是过多	104

第四节	钠潴留: 传入因素	108
第五节	钠潴留: 传出因素	108
第六节	小结	109
第十二章	门静脉高压时的血液动力学改变——腹内压增高的影响	111
第一节	肝窦压的测定	111
第二节	腹内压增加对内脏和体循环血液动力学的影响	112
第三节	门静脉高压和腹水引起的体循环和内脏血循环动力学改变	113
第四节	腹腔穿刺放液对血液动力学的影响	116
第五节	腹腔-静脉分流术的血液动力学效果	116
第六节	小结	117
第十三章	肝病中肾素-血管紧张素系统	118
第一节	肾素-血管紧张素系统的生理	118
第二节	肝病时肾素-血管紧张素系统的变化	123
第三节	肾素-血管紧张素增多的机制	126
第四节	肾素-血管紧张素系统的反应性	128
第五节	肾素-血管紧张素系统与肾功能衰竭	129
第六节	小结	130
第十四章	醛固酮与肝病	131
第一节	醛固酮的生理学	131
第二节	肝病时的醛固酮变化	133
第三节	醛固酮增多对肾脏的影响	136
第四节	小结	136
第十五章	肾素、血管紧张素和肾脏: 阻断肾素-血管紧张素系统的药理学研究	137
第一节	血管紧张素Ⅰ的生成	137
第二节	调节肾素释放的因素	137
第三节	肾血管对血管紧张素的敏感性	138
第四节	血管紧张素对正常肾脏的作用	139
第五节	肾素-血管紧张素的药物阻断	140
第十六章	失代偿肝硬化时肾素-醛固酮的反应性	144
第一节	失代偿肝硬化患者的血浆肾素活性和血浆醛固酮	144
第二节	非容量刺激方法与醛固酮反应性	148
第三节	小结	148
第十七章	肝硬化患者的血液动力学和肾素-血管紧张素-醛固酮系统	150
第一节	肝硬化时全身和内脏血液动力学的紊乱	150
第二节	肾素和醛固酮水平增加的机制: 分泌增加还是肝代谢障碍	150
第三节	血液动力学障碍: 肾素-血管紧张素系统和腹水间的相互关系	154
第四节	内源性血管紧张素Ⅰ的阻滞对全身和肝脏血液动力学的效应	156
第十八章	肝病与血管紧张素拮抗剂	159
第一节	血管紧张素Ⅰ类似药对肝硬化患者血压和醛固酮的作用	159

第二节	转换酶抑制剂的作用	160
第十九章	前列腺素与肝病	163
第一节	前列腺素的合成	163
第二节	肝-前列腺素相互关系	164
第三节	肝病时前列腺素的临床意义	164
第四节	小结	166
第五节	附言	166
第二十章	肾脏激肽释放酶-激肽系统与肝病的关系	168
第一节	肾和血浆中激肽释放酶-激肽系统的比较	168
第二节	肾脏激肽释放酶-激肽系统的成分	168
第三节	肾脏激肽释放酶-激肽系统活性的测定	169
第四节	肾脏激肽释放酶和激肽系统的功能	169
第五节	影响人类尿激肽释放酶的因素	169
第六节	激肽释放酶-激肽系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和前列腺素之间的相互关系	171
第七节	肝病时血浆激肽释放酶-激肽系统	172
第八节	肝病时肾脏激肽释放酶-激肽系统	172
第九节	展望未来	173
第十节	小结	173
第二十一章	利钠激素	174
第一节	利钠激素存在的证据	174
第二节	利钠激素的性质	175
第三节	利钠激素的生理和病理生理作用	179
第四节	小结	181
第二十二章	交感肾上腺系统与肝病	182
第一节	交感神经系统的功能、解剖和生化	182
第二节	交感肾上腺系统的生理学	184
第三节	交感肾上腺系统对肝脏及其功能的影响	187
第四节	肝病时的交感肾上腺系统	187
第五节	小结	188
第二十三章	氨基酸与肝病	189
第一节	肝性脑病的病因	189
第二节	肝功能不全患者的代谢紊乱	191
第三节	血脑屏障	193
第四节	肝性脑病的氨基酸神经递质假说的现状	193
第五节	神经递质假说与肝病时的肾衰竭	195
第六节	肝肾综合征的治疗	198
第七节	小结	199
第二十四章	肝病时内毒素和肾功能衰竭	200

第一节	内毒素的性质	200
第二节	肝病时的内毒素	201
第三节	肝硬化时全身内毒素血症的机理	203
第四节	内毒素血症的其他影响	203
第五节	内毒素对肾脏的作用	204
第六节	小结	206
第二十五章	肝硬化时利尿剂的合理应用	207
第一节	腹水的形成	207
第二节	肝硬化时肾潴钠	207
第三节	腹水的利尿治疗	208
第四节	对肝硬化患者的特殊考虑	209
第五节	肝硬化时利尿剂治疗的并发症	210
第六节	对腹水内科治疗的特殊建议	212
第七节	对利尿剂抗药的腹水患者的治疗	213
第二十六章	肝硬化时腹腔静脉分流对肾素-血管紧张素系统和肾功能的影响	215
第一节	全身血流动力学	215
第二节	血管阻力	216
第三节	血浆肾素活性	217
第四节	肾素基质	217
第五节	血管紧张素	218
第六节	血管紧张素的阻断	219
第七节	腹腔静脉分流和有效容量减少	220
第八节	小结	221
第二十七章	腹腔静脉分流在治疗腹水和肝肾综合征中的作用	223
第一节	腹腔静脉分流的特征	224
第二节	分流的生理效果	226
第三节	腹腔静脉分流的并发症	228
第四节	临床实践中腹腔静脉分流的作用	229
第五节	小结	232

第一章 细胞外液容量的调节——生物控制系统

Bricker N.S., Danovitch G.M.

正常人或动物在一生中盐的摄入量虽然波动范围很大,但仍能维持正常的细胞外液容量,这种现象表明生物控制系统能保持外源的钠平衡。此外,还存在生物控制系统的其他许多证据。

容量调节系统的职责是:①它能精确地识别来自饮食或其他来源的氯化钠进入细胞外液(ECF)所致的容量扩张;②探测从体外途径(汗、粪或呕吐物)丢失的ECF量;③监察ECF的转移或感知浆膜腔、组织液间隙内的ECF蓄积;④通过该系统的终末器官——肾单位调节氯化钠和水的排泄。为了要在氯化钠摄入停止或摄入量很大的情况下仍能维持正常的生理状态,上述调节活动必须持续地发挥作用。在大多数情况下,调节水的排泄是为了维持体液渗透浓度的恒定。随氯化钠和其他溶质排出的尿量多寡视体内水分多少而定,可为ECF等渗的尿量的1/4(高渗尿)至10倍(低渗尿)。这种改变尿渗透压的能力对于维持恒定的ECF容量甚为重要。然而,在生理和许多病理状况下,往往先有氯化钠的潴留或丢失,随后水的排泄发生变化,这些均受渗透压调节系统的调节,而与容量调节系统无关。因此,水排泄的调节在此不作进一步讨论。

ECF容量调节的生物控制系统有以下三个组成部分:(1)感受装置 很可能感受的并不是ECF中钠或氯化物浓度的改变,而是感受细胞外液中氯化钠增加或丢失的结果,即所感受的可能是血管内容量和循环容量之间正常关系的失调。因此,感受装置必须对ECF容量的轻微改变甚为敏感。然而,迄今为止,这种感受功能仍属假设和推测。

(2)整合装置 接受来自体内各种感受装置(假定存在多种感受装置)传入的信息,而后进行分析比较,以决定机体维持正常有效ECF容量总的需要,最后把信息传到肾单位。整合装置最可能的部位是在中枢神经系统,据推测是在下丘脑。

(3)效应器 不仅包括肾单位本身,而且也包括各种“传递因子”,前者把氯化钠排出体外,后者把信息传递到肾单位。这些传递因子,既可是体液成分,也可是神经递质,用来调节肾小管上皮内钠的转运,从而调节钠的排泄速率。

从种系发生上来看,即使在单细胞生物,也存在着容量调节的大量证据。低等生物体中容量调节的例子是海星。

在人类,ECF容量调节的生物控制系统证据可见于许多疾病状态时的钠排泄形式。例如,静脉或淋巴管梗阻导致ECF蓄积于一个肢体,这种蓄积的液体肯定来自总的ECF池。然而,一个肢体极度肿胀的患者,其身体其他部位的ECF容量并不缩减;而是通过肾脏潴留钠和水,使ECF容量恢复正常。又如ECF蓄积在腹腔内形成腹水,在肾病综合征患者的组织间液以及在烧伤或天疱疮患者的皮肤内时,亦可发生类似情况。

最能表明机体需要有一个容量控制系统以及可能存在这样一个容量控制系统的病理状态是慢性进行性肾脏疾病。假如一个体重70公斤有200万肾单位的正常人,每日摄入7克食盐

(即120mEq钠),则随着氯化钠的吸收,从肠道及细胞内液约有860ml的等渗液体进入ECF,导致ECF容量扩张6%左右。要排泄7克氯化钠,就需要有功能的肾单位每滤过200个钠离子,约有一个排入尿中。由此,钠排泄分数(FE_{Na})在24小时内平均为0.5%。而一例严重慢性肾脏疾病(肾小球滤过率, GFR 2ml/min)的患者,如每日也摄入7克盐,会产生同样的ECF容量扩张,然而要保持外源钠平衡和使ECF容量恢复至正常,就需要残存的肾单位(大约还有3万个,假定单个肾单位的 GFR 不变)排泄滤过钠的32%。这样,一例尿毒症,一例正常人,他们的体重、ECF基础钠量和容量均相同,当摄入等量的氯化钠和产生相同程度的ECF容量扩张后,对每个有功能的肾单位所引起的排钠反应在尿毒症患者中比正常大数十倍。我们把尿毒症的这种容量调节称为“放大现象”。

图1-1说明 GFR 为120ml/min、钠摄入为每日3.5和7.0克两种不同水平时的放大现象。这些数据虽属理论性(图1-1b),但已在严重程度不一的慢性肾脏疾病中得到证实(图1-1a)。从中可看到, GFR 每下降50%,两种钠饮食时的 FE_{Na} 均可增加一倍。因此,在一定量的盐摄入时,原来的 GFR 越低, GFR 进一步降低对 FE_{Na} 增加的作用就越大。而且, GFR 越低,食盐摄入量从3.5克/日改为7克/日时, FE_{Na} 的差异越大。

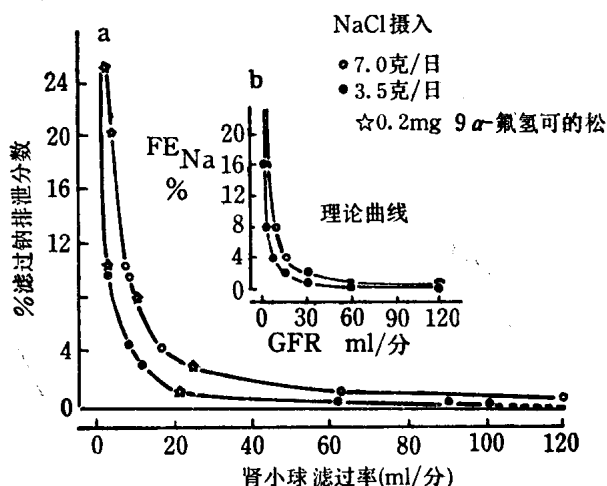


图 1-1 在摄入 3.5 克和 7 克氯化钠饮食时, 稳定状态的 GFR 与滤过钠排泄分数间的关系

表1-1进一步说明容量调节和放大现象。Slatopolsky等(1968)报道9例 GFR 26ml/min~2.6ml/min的稳定尿毒症患者,给予含90mmol/L氯化钠和60mg%葡萄糖的低渗液扩张容量。每例患者在输注盐水前,均接受盐皮质激素,以维持盐皮质激素活性在正常高水平以上,由此排除醛固酮对钠排泄的影响;另外还给予3单位油剂鞣酸加压素。在每例患者,均需得到3次以上的对照清除期作为 FE_{Na} 的基础值。此后约在2小时内输注1 $\frac{1}{2}$ ~2L低渗盐水。容量扩张后,至少需得到3次实验清除期,此时,以6~8ml/min的速率继续输注低渗盐水。表1-1中的结果表明 ΔFE_{Na} 和 GFR 呈负相关,即 GFR 基础值越低, FE_{Na} 增加量越大。从表1-1看到,3例 GFR 最低的患者 FE_{Na} 上升约15%。假若1例 GFR 120ml/min的患者也发生 FE_{Na} 上升15%则在6小时内其钠排泄绝对增加量将等于总体钠的一半。然而,对 GFR 低于5ml/min的患者来说,这样的增加是完全必要的,以维持内环境和ECF容量稳定。

在盐水引起的利钠高峰期,通过应用一种形成水肿的刺激物,可对钠的放大现象的生理适应性得到进一步的阐明。在3次实验期后,除继续输注低渗盐水外,两侧大腿用血压计袖带包

表 1-1 慢性进行性肾脏疾病中细胞外液容量扩张对钠排泄分数(FE_{Na})的影响

GFR (ml/min)	$FE_{Na}(\%)$		ΔFE_{Na}
	扩张前	扩张	
25.9	3.6	5.9	2.3
11.4	8.3	10.5	2.2
7.1	14.3	20.5	6.2
4.2	22.2	36.7	14.5
3.9	11.3	20.7	9.4
3.4	27.5	37.1	9.6
3.2	19.0	28.0	9.0
2.9	23.0	38.9	15.9
2.6	8.2	23.0	14.8

绕,注气到比舒张压稍低,使液体蓄积在下肢。这种方法导致 FE_{Na} 下降至容量扩张前的对照值。我们认为,此项观察支持以前提及的假设,即容量控制系统的职责是识别 ECF 的转移和把这种信息转化为钠排泄的相应改变。对放大现象的解释可能是,在尿毒症时同样程度的 ECF 紊乱引起的容量变化比正常时大。

Epstein(1978)对容量调节进行了深入的研究。当正常人在坐位用水浸到其颈部时,可发生明显的利钠反应;在浸水期间,由于钠在尿中被排泄,总体钠无增加而有减少。然而,由于中心和胸腔内容量增加,有效 ECF 重新分布。当病情轻重不一的慢性尿毒症患者进行浸水试验时,观察到 FE_{Na} 的增加量和稳定期的 GFR 呈负相关。而且最近的研究支持这种观点:尿毒症肾脏对浸水引起的中心血容量增高作出的反应并不是疾病过程中的伴随现象,而是完整的内环境稳定机制根据容量调节需要而作出的相应反应。

哺乳动物对 ECF 容量扩张调节反应的另一表现也值得讨论。在正常狗中,手术切除一侧肾脏,使支配肾脏的神经全部切断,然后将此肾自身移植至髂窝,造成容量扩张。此时观察到去神经的肾脏与对侧有神经支配的肾脏一样具有利钠作用。

因此,无论在人和动物的慢性以及急性容量扩张情况下,均存在着一种防御机制,以防止由于氯化钠和水分进入体内而引起可能致命的进行性 ECF 容量扩张。上述资料也提示,这种防御系统与有功能的肾单位数目相配合。肾单位愈少,稳定状况下的 GFR 值愈低,则每个肾单位对 ECF 中氯化钠和水的增加或对 ECF 向头侧部重新分布的利钠反应愈大。

容量控制系统的感受装置的部位有待于研究。对浸水试验的反应提示,感受装置可能位于身体的近头侧,或许在胸腔内。然而,这些资料既不能排除比较广泛存在的多处感受装置,也不能确定所感受的体内变化的性质(如“有效动脉血容量”、局部压力改变等)。此外,上述资料也不能说明感受装置是神经末梢抑或化学感受器,或两者均不是。

尿毒症时容量控制系统的放大反应可能是由于长期血容量增多,但现还未受到 ECF 容量测定的支持。

关于效应器问题,以下两项研究不支持盐皮质激素作为钠排泄的首要调节因素。在尿毒症患者的盐水扩容研究中,所有患者均接受特大剂量的去氧皮质酮和 9- α -氟氢化考的松。结果无论是利钠反应或随后应用形成水肿的刺激所致的抗利钠反应均正常(与 GFR 基础值成

反比)。Schultze 等(1969)在狗的实验中,发现当狗肾上腺被切除并给予恒定小剂量盐皮质激素或在应用特大剂量皮质激素期间,钠排泄的变化不大。

此外,狗自身移植去除神经的肾脏的实验结果也说明,肾脏神经不是传递钠转运变化信息至肾小管上皮细胞的主要传导装置。

GFR 的改变是否对钠排泄具有微细的调节作用尚不能排除,但有力地支持这种理论的资料甚少。有些观察似乎否定这一点。

最近,有一些资料认为钠控制系统中起关键作用的因素可能是一种利钠激素。有些学者利用蟾蜍的离体膀胱或大鼠肾脏作生物测定,已观察到在尿毒症的人和狗的血清和尿的低分子量组分中,有一种利钠因子。但应用同样方法,在正常人或狗的血清或尿的相同组分中,却不能检测到利钠活性。另有报道,根据残余肾单位多少,而相应减少钠摄入的尿毒症狗的尿中亦无利钠活性,因为在此种情况下,虽有严重的肾衰竭,但每个肾单位的利钠作用毋需增加。正常人浸水试验利钠期间可出现利钠因子,但不浸水时则无。利钠因子还见于正常狗摄入高盐饮食并用盐皮质激素出现钠脱逸现象时,以及大鼠用林格氏液时。正常人摄入高盐饮食时也可测到利钠因子,但在有肾病综合征和显著钠潴留的严重尿毒症患者,则不能测到利钠因子。在头部外伤伴有持续利钠的患者,也观察到有利钠因子;而同样头外伤但钠排泄率并不增加的患者,也不能检测到利钠因子。

由此,利钠因子可被认为是容量调节系统中的一个组成部分,对钠的排泄具有重要的调节作用。而且,假如利钠因子在尿毒症中起调节钠排泄的作用,则在正常生理状况下也应有作用。最后,在钠潴留(如特发性水肿)时,利钠激素的缺乏亦可能起致病作用。

综上所述,在诸如人那样复杂的哺乳类中,ECF 容量的调节对个体及种属的生存关系重大,因而不能只依赖原始的调节机制。作者认为,机体内存在一种高度复杂的生物控制系统,这个系统能检测 ECF 容量在稳定功能状态中出现的微小偏差,且能将此信息传送到一个最可能位于中枢神经系统内的“计算机”。在正常和许多病理状况时,“计算机”能分析来自身体不同部位的多种刺激,精确算出机体总的容量需要。最后,作者等认为,整合部分能传导相应信息至终末器官——有功能的肾单位,根据机体内环境平衡的需要,来调节钠排泄的速率。作为传递因素,GFR 的改变、盐皮质激素的活性以及神经冲动对钠排泄速率的调节似乎并不是主要的,然而每一种因素均可起协同作用,在某些情况下甚或占主导地位。在其余影响钠排泄的因子(可能有几种,包括物理因素)中,作者等正在研究尚未定论的“利钠激素”,并认为这种激素是钠转运的一种重要和关键的调节物,至少在有“放大现象”的尿毒症中是如此。作者等还倾向性地认为,假如利钠激素在尿毒症中是重要的调节钠排泄的物质,则在肾单位正常的生理状况中也可发挥同样的重要作用。

(朱汉威 译)

第二章 肝硬化时肾脏对钠的调节

Epstein M.

失代偿性Laennec肝硬化患者,常有肾脏钠调节功能进行性损害,以致形成腹水和周围水肿。对肝硬化患者肾脏的这种改变人们已知道多年。早在1685年,Brown已记载了一例结节性肝硬化患者并发水肿和腹水。嗣后250年中,人们对这个问题虽偶而注意,但直至本世纪40年代和50年代,方重新引起了重视。起初,有几组研究者发现,在许多肝硬化患者中,钠潴留甚为明显,造成了钠的正平衡。以后,有人试图通过测定肾脏对急性氯化钠负荷的排泄反应,来进一步阐明肾脏钠调节功能的失常。结果表明,许多肝硬化患者钠负荷的排泄速率有异常,但也并非是所有患者均有此现象。Goldman等(1951)证明,肝硬化失代偿时,钠的正常昼夜排泄节律丧失或明显颠倒。

尽管研究肾脏钠调节异常的实验很多,但有关钠调节异常的机制尚未完全明了。直至晚近,绝大多数研究者注重于醛固酮增多在肝硬化钠潴留中的重要性,但是忽视了其他激素的作用。近几年来,由于人们对肝病中肾脏的钠调节重新引起了兴趣,对醛固酮增多在肾的钠调节异常中的重要作用重新给予肯定。此外,现已日渐重视非盐类皮质激素,包括肾前列腺素和其他血管活性物质的研究。

下面将扼要讨论钠内环境平衡失调的临床表现,并将复习钠潴留的病理生理。

第一节 临 床 表 现

现已明确,Laennec肝硬化患者氯化钠潴留甚为明显,患者常可排泄实际上无钠的尿液。于是,细胞外液大量蓄积日渐明显,终于形成腹水和水肿。值得注意的是有排钠障碍的肝硬化患者,只要饮食中钠含量超过其最大的尿钠排泄,体重就会增加,并有腹水和水肿的积聚。若不限钠摄入,则钠明显潴留可导致大量腹水的蓄积(可达30升)。如钠摄入限量,则体重增加和腹水的形成很快停止。

以前有关肾脏钠调节研究大多在晚期肝病患者中进行,Naccarato等(1981)研究了早期肝硬化时钠调节的缺陷,在8例从未发生过腹水(腹腔镜证实)和水肿的肝硬化患者中,研究了急性盐水负荷的利钠反应。结果在细胞外液容量扩张(ECVE)后,患者钠排泄的绝对值及钠排泄分数均比正常对照组低。由此可见,早期肝硬化患者已有钠调节的缺陷。

肝硬化时肾脏钠调节的异常并非固定不变;相反,肝硬化患者可发生自发性利尿,此后又可出现明显的钠潴留。有报道,许多长期限制钠摄入的肝硬化患者,可出现自发性利尿,但有关其发生率的报道甚少。

这方面,Boch等(1974)的报道饶有兴趣,124例因肝硬化腹水住院的患者中,有35例(28%)经卧床休息和低钠饮食后出现自发性利尿。由于这个医院服务地区的所有肝病腹水患者均住院,故这个数字(28%)可代表自发性利尿的发生率。

有人认为,第一次发生腹水和水肿的肝硬化患者较易发生自发性利尿,这些患者常等渗地潴留钠和水,每日尿钠排泄 $>10\text{mEq}$,肾小球滤过率(GFR)正常。在可逆性肝病患者,如酒精引起的脂肪肝,在戒酒、休息和营养改善后,也往往发生利尿。

一般地说,腹水是肝病失代偿的指标,但也并非总是如此。有时,腹水的发生直接与饮食中钠的摄入增加有关,这是钠负荷的作用,而不是肝功能损害加重。有时可问得入院前摄入含盐食物的病史,而有些患者服用含钠的药物。假若最近有钠负荷的病史,则限制饮食中钠的摄入量后,很可能发生自发性利尿。如月经前发生腹水和水肿,则在限止钠摄入后,于月经开始时可出现明显的利尿。

最后,必须着重指出,引起液体潴留的原发性肾脏排泄异常是钠排泄障碍,而不是水排泄异常。许多有腹水和水肿的钠潴留患者,若摄入过量水而不给钠,能排泄稀释的尿;但若给予钠时,则钠不能被排出。

一、肝硬化是否代偿与肾脏钠调节的关系

有关肝硬化是否代偿与肾脏钠调节异常之间的关系已作了不少研究。一般认为,肾脏钠调节异常仅局限于明显失代偿的肝硬化患者(即临床上有腹水或水肿),但支持这种看法的确切证据甚少。早在1952年,Papper和Rosenbaum在高钠饮食的非水肿性肝硬化患者中,观察到钠排泄率比正常对照组减少。此外,还观察到这些患者钠排泄的正常昼夜节律颠倒。嗣后,Klingler等(1970)对13例肝硬化患者进行了肾功能的动态研究,发现当临床情况发生改变时,患者肾脏钠调节的功能变化不一。5例患者在从失代偿到代偿时有尿钠增加,但有6例,在获得代偿的同时,钠的排泄却减少或没有改变。

Epstein等(1976, 1977)测定了30余例代偿程度不等的肝硬化患者浸水到颈时的利钠和利钾反应,结果发现反应的变化与肝脏代偿状况无关。在浸水期间,失代偿患者也可持续表现不同程度的利钠反应。

总之,现有资料几乎均不支持肾脏钠调节与肝脏代偿程度之间有明确的关系。对肝硬化患者,不可能只凭有没有腹水和水肿来估计肾脏钠调节缺陷是否存在或其程度。

肾脏钠调节和肝脏失代偿程度之间缺乏相关性的原因如下:第一,虽然常把腹水视为失代偿肝病的指标,但这种看法显然过于简单。如前所述,腹水和水肿可反映除肝功能进行性损害外的其他病况。其次,越来越多的实验证据表明,失代偿本身并不代表进行性肝衰竭自然病程中的一个期,而腹水和水肿可出现于轻重不一的各种病理过程。

二、肾脏钠调节障碍的发生率

在肝病患者中,测定肾脏功能性障碍的发生率十分困难,主要是缺乏详细和完整的流行病学资料。肝病时肾脏钠潴留并不少见。Wilkinson等(1975)和Rodes等(1970)认为,在死于肝硬化的患者中,50~70%有肾衰竭。由于腹水是发生在肝肾综合征(HRS)之前,由此表明,肾脏钠潴留是肝硬化的常见并发症。

三、肝病的病因是肾脏钠潴留的决定因素

(1) 原发性胆汁性肝硬化 Laennec肝硬化的患者常可发生肾脏钠潴留;而在原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者中,初步资料表明似乎并不发生上述现象。晚近,Chaimovitz等

(1977)在5例PBC患者中,测定了对ECVE的利钠和利尿反应。尽管这些患者的门脉高压表现明显,但未见有腹水和水肿。结果表明,PBC患者对ECVE的利钠和利尿反应,超过正常人和无水肿的Laennec肝硬化患者。他们认为,PBC患者对容量扩张的利钠反应增加以及很少有液体潴留,这两种现象基于同一机理。

在狗和大鼠中,则与人的情况不同。在结扎总胆管所致的慢性梗阻性黄疸中,常伴有钠水潴留和腹水形成。而在人,在并发胆汁性肝硬化之前,慢性梗阻性黄疸对肾功能的影响并不明显。

为何PBC和Laennec肝硬化两者门脉高压程度相同,而对容量扩张的反应却有明显差异,其原因尚需研究。深入研究这两种疾病过程的区别,对进一步理解肝病时钠平衡紊乱的机理有重要意义。

(2) 暴发型肝衰竭 有关暴发型肝衰竭患者的肾功能的资料较少。然而,Wilkinson等(1974)认为,暴发型肝衰竭也可伴有钠潴留。这种看法只有对较多病例作进一步详细观察才可证实。

第二节 发病机理

肝硬化时钠平衡紊乱的发病机理,可分为传入环节和传出环节来讨论。传入环节包括:①与容量改变有关的感受器,②细胞外液在浆膜腔或组织间隙内蓄积。传出环节将讨论参与钠潴留发病机理的激素。

一、传入环节

在讨论传入环节之前,首先介绍肝病钠潴留发病机理的两个学说:有效血容量减少的作用和腹水形成的溢出理论。

(1) 有效血容量减少的作用 传统认为,肝硬化患者腹水的形成,始于肝窦和内脏毛细血管Starling力严重失衡,以致过量淋巴液形成,超过了胸导管回流这部分淋巴液至血循环的能力。过量淋巴液蓄积在腹膜腔形成腹水,致使循环血容量减少。随着腹水的发展,血浆容量进行性地重新分布。在这种状况下,虽然总的血浆容量可增加,但生理状况却表现为血浆容量减少(即有效血浆容量减少)。有效血浆容量减少可作为传入信号到达肾小管,使盐和水重吸收增加。因此,传统理论认为,肾脏钠潴留是继发性的,而不是原发性的。

在此必须强调,有效血浆容量是指总循环容量中那部分能刺激容量感受器的血浆容量。由于实际上容量感受器尚未完全确定,故上述概念仍难以理解。有效血浆容量的减少可反映全身血液动力学方面的微小改变,如动脉系统充盈降低,中心血容量减少或两者兼有之。由于刺激有效血浆容量变化的因素尚属未知,传入感受器未完全阐明,故有效血浆容量的变化只能从功能上加以说明。

(2) 腹水形成的溢出理论 近十年来,在腹水形成方面提出了一个新的理论,这就是Liebecman等提出的腹水形成的溢出理论。与传统理论不同,溢出理论认为腹水形成的原发病变是肾脏不适当潴留过量的钠,导致血浆容量扩张。当门静脉床和肝窦内Starling力异常时(门静脉高压和血浆胶体渗透压减少),扩张的血浆容量容易积聚在腹膜腔,形成腹水。根据这种理论,肾脏钠潴留和血浆容量扩张是在腹水形成之先,而不是在其后。

自腹水形成溢出理论提出以后, 争论便集中到传统理论和溢出理论究竟哪一个正确。有证据表明, 有腹水的肝硬化患者的血浆容量增加; 而有自发性利尿的肝硬化腹水患者的血浆容量无增加。上述观察现已被引为支持腹水溢出理论的证据。

最近, 这些研究者又通过对预防腹水形成的腹腔-静脉分流前后的观察, 来进一步检验上述理论。他们试图在一个肝脏有病变, 而没有血管充盈不足的动物模型中进行研究。结果发现, 当给狗的钠摄入量逐渐增高会导致全身水肿和体重增加, 但无腹水形成。这些实验虽然支持腹水形成溢出理论, 但与人的一些临床观察却并不一致。用盐水、甘露醇和白蛋白迅速扩张细胞外液容积, 常导致肾脏对钠和水调节的暂时改善。然而, 这些措施缺乏特异性, 能导致全身所有体液部分的容积增加, 且可引起血浆成分的改变, 因而排除了有效血浆容量缩减作为发病原因的可能。

十年来我们实验室应用新建的研究方法——浸水模型来测定不同水肿状况时肾脏对钠和水的平衡, 已成功地克服了许多方法学问题。

我们对肝硬化患者进行了水浸到颈的试验。在介绍这些资料之前, 首先扼要介绍这种模型(表2-1)的特点, 和浸水试验与传统的细胞外液容量扩张法(如应用盐水)间的区别。

病人在坐位时水浸到颈的试验, 可导致血容量的重新分布及中心性血容量持久增加。而且, 在浸水期间出现明显的利钠和利钾反应(图2-1)。上述的利钠和利钾反应, 与正常人采取同样坐位应用盐水输注(2L/120min)时的反应并无区别。事实表明, 浸水试验虽然与输注等渗盐水一样, 是一种引起中心性容量扩张的有效方法, 但它能够克服许多与输注外源性容量扩张剂有关的问题。

表 2-1 浸水到颈模型的特点

-
1. 浸水造成循环血容量的迅速重新分布, 中心血容量相对增加
 2. 心输出量增加 25~33%, 中心血容量增加约 700ml
 3. 在 4 小时浸水期间, 中心血液动力学改变持续存在, 浸水停止后, 迅速恢复
 4. 浸水引起的中心血容量增加的同时, 有明显的进行性的利钠和利尿, 浸水停止后, 迅速恢复原状
 5. 浸水对中心血液动力学和肾脏的影响, 在程度上相当于急性盐水输注 (2升盐水/2小时)
 6. 在钠供应充足状况下, 肾脏对钠、钾和水的处理发生改变, 而肾血浆流量和 GFR 无改变
 7. 浸水伴有迅速和明显(约2/3)的 PRA 和血浆醛固酮抑制, 浸水终止后, PRA 和 PA 恢复至原有水平
 8. 发生上述肾功能、肾素-醛固酮的反应性改变时血浆成分不变。
-

浸水试验与盐水输注有如下不同: ①浸水试验伴有体重减轻, 而盐水输注体重却有增加; ②浸水终止后, 浸水的容量刺激能迅速消除; 而盐水输注后, 有较长时间的血容量增高, 故浸水试验可减少扩容的危害性; ③浸水的容量刺激不改变血浆的成分。

浸水模型的建立以及它能作为一种强的中心容量刺激的发现, 已被推荐用来研究有效血浆容量改变在肝硬化病人肾脏钠平衡紊乱中的作用。对32例失代偿肝硬化患者的研究表明, 浸水试验使肾脏钠的调节明显恢复正常。如图 2-2 所示, 浸水试验使大多数患者发生明显的利钠

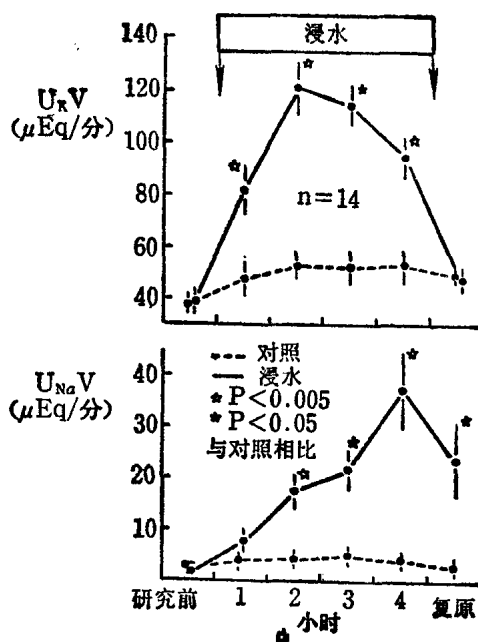


图 2-1 14例10mEq钠/100mEq钾饮食平衡的正常受试者，在静坐1小时后，测定浸水到颈对钠排泄(U_{NaV})和钾排泄(U_{KV})的影响

在浸水期间， U_{NaV} 迅速和进行性地增加。浸水终止时，恢复至研究前水平，但 U_{NaV} 持续超过对照值和研究前水平。在整个浸水期间，利钠的同时伴有明显的利钾现象。

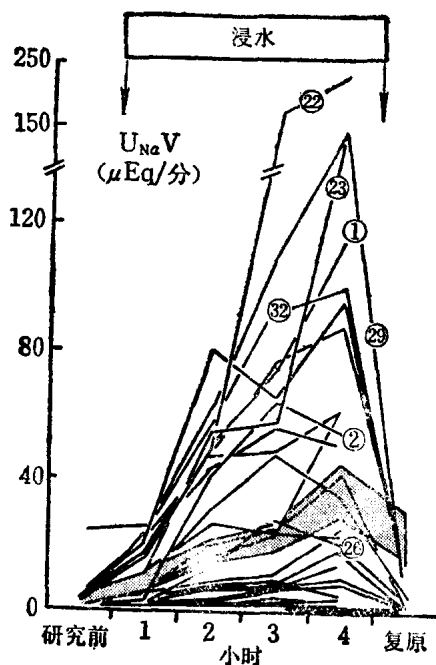
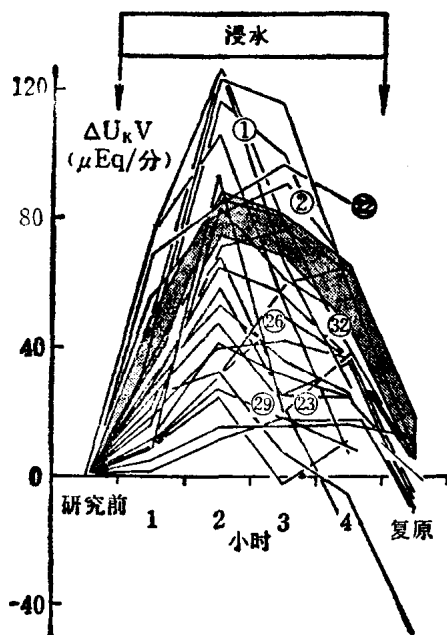


图 2-2 一组酒精性肝硬化患者静坐1小时后，测定浸水对钠排泄(U_{NaV})和钾排泄(U_{KV})的影响

圆圈内数字代表各个病人 U_{KV} 以研究前1小时相比所得的绝对变化表示(ΔU_{KV})。影阴区表示14例正常对照者摄入同样的10mEq钠/100mEq钾饮食、同样的浸水研究所得的均数 $\pm$ 标准误(SE)。半数以上的肝硬化患者，有适当的或过度的利钠反应。一般 U_{NaV} 的增加伴有 ΔU_{KV} 的增加。

和利钾反应。在浸水试验的最后1小时期间，钠排泄率比研究前1小时大20倍。这样，肝硬化