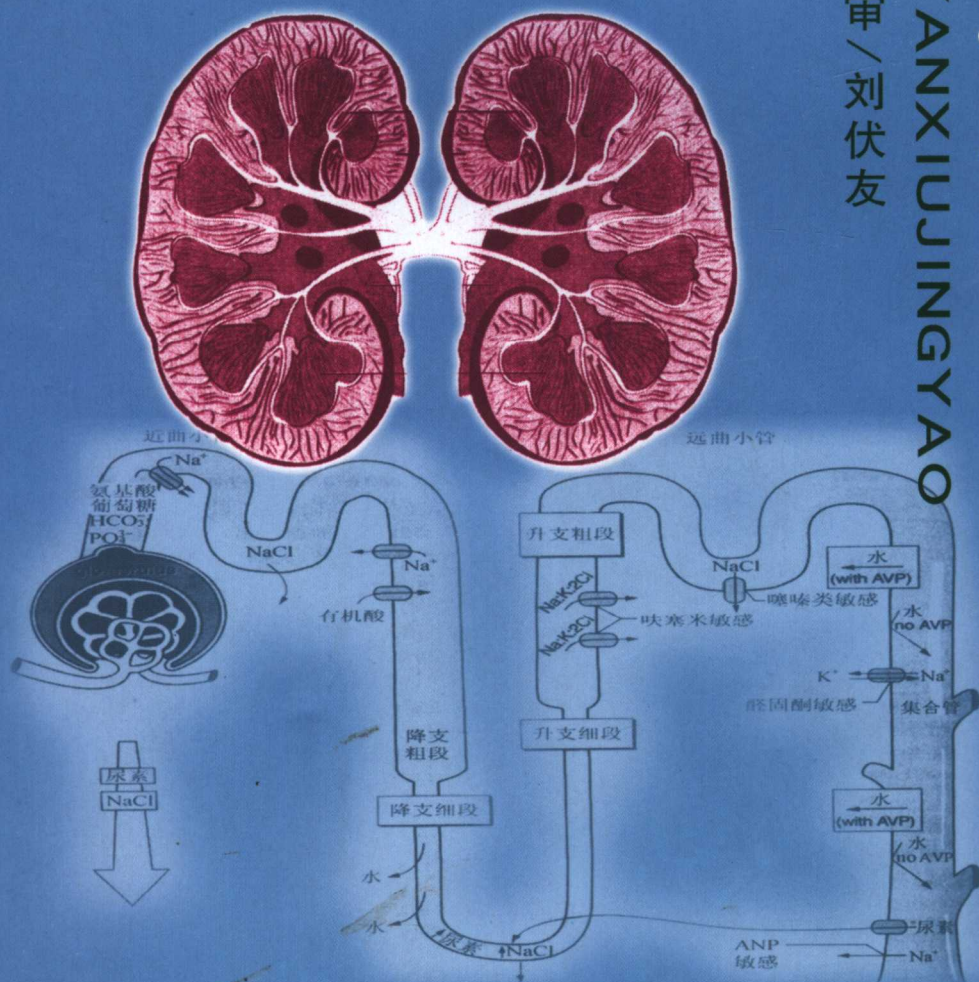


肾脏内科研修精要

SHENZANGNEIKEIYANXIUJINGYAO

主编／彭佑铭 刘伏友 主审／刘伏友



中南大学出版社

肾脏内科研修精要

主 编 彭佑铭 刘伏友
副主编 刘 虹 成梅初 刘映红 李 军
主 审 刘伏友

中南大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾脏内科研修精要/彭佑铭,刘伏友主编. —长沙:中南大学出版社,
2006. 6

ISBN 7-81105-383-7

I. 肾... II. ①彭...②刘... III. 肾疾病—诊疗 IV. R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 066365 号

肾脏内科研修精要

主编 彭佑铭 刘伏友

☐ 责任编辑 谢新元

☐ 责任印制 汤庶平

☐ 出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-8876770

传真:0731-8710482

☐ 印 装 中南大学湘雅印刷厂

☐ 开 本 787 × 1092 1/16 ☐ 印张 29 ☐ 字数 714 千字

☐ 版 次 2006 年 6 月第 1 版 ☐ 2006 年 6 月第 1 次印刷

☐ 书 号 ISBN 7-81105-383-7/R · 032

☐ 定 价 45.00 元

图书出现印装问题,请与出版社调换

本书以临床肾病为切入点,结合新理论、新技术介绍诊断及治疗肾脏内科常见疾病的思路与方法,特别是结合了中南大学湘雅二医院的经验,如对肾组织活检 1/6 定位法作了详细的论述,以期提高基层临床医师和专科研究生对肾内科常见疾病诊断和处理的水平。本书结构形式新颖,内容丰富,共分二十九章,包括肾脏解剖结构、肾脏生理功能、肾脏增生与硬化机制、肾脏病实验室检查、肾脏影像学检查、肾脏病理学检查、肾小球综合征、引起肾病综合征的原发性肾小球疾病、原发性肾小球肾炎、糖尿病肾病、肾脏与高血压、肾结石与梗阻性肾病、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、尿酸性肾病、肾淀粉样变、肾囊肿、先天性和遗传性肾脏疾病、肾小管间质性疾病、尿路感染、肝炎病毒相关性肾炎、系统性血管炎与肾脏、老年人与肾病、急、慢性肾衰竭、血液净化方法、血液净化手术操作、肾移植、免疫抑制药在肾病中的应用,反映了肾脏病专业的研究热点和最新进展。同时,本书是一部比较系统介绍肾脏内科疾病的良好教材,适用于基层医院具有一定的临床经验和专科基础的专科医师、肾脏内科的研究生以及肾脏专科的年轻医师参考阅读。

主 编 彭佑铭 刘伏友

副主编 刘 虹 成梅初 刘映红 李 军

参编人员 (按姓氏笔划为序)

王建文	王海涛	叶 云	朱健玲
朱笑萍	刘伏友	刘映红	刘 虹
刘洪涛	刘丽萍	成梅初	肖 平
肖 力	李 军	李 岩	李 霞
张 浩	张 林	吴 鸿	陈 星
陈惜惜	杨 波	杨 卉	卓 莉
段绍斌	姜宏卫	赵惠敏	袁曙光
袁 芳	桂 明	夏运成	符 晓
彭佑铭	彭清海	魏佳莉	

主 审 刘伏友

前 言

近年来肾脏内科领域进展很快,许多新观点、新技术和新理论不断出现,对肾脏内科临床实践产生了深刻的影响。中南大学湘雅二医院肾脏内科自1986年以来,每年招收来自全国各地市、县级医院高年资临床医师、本学科硕士和博士研究生,对肾脏内科的有关临床专业问题进行较为系统的讲授,多次编写了相关教材进行培训,受到进修医生、研究生及本院年轻医生的好评。积多年的专科培训经验,使我们认识到:基层医院的专科医生大多数已毕业多年,具有一定的临床经验和专科基础,他们急需了解和掌握有关肾脏内科的新近展,新的诊断和治疗方法;攻读内科肾脏学的研究生也要求在掌握本专科基础理论、基本技能和基本方法的前提下,急需了解本专业最新动态,新的诊断和治疗方法。因此,为了满足广大内科医生、肾病专科医生、肾脏学科研究生和医学本科生学习的需要,我们编写了《肾脏内科研修精要》一书。在编写时我们力求观点明确、内容精练、重点突出、兼顾全面,以临床实用为主。

本书编写主要以中南大学湘雅二医院肾脏内科(中南大学肾脏病研究所)医生为主,诚邀外院及本院部分相关科室医师参与编写了有关章节,如本院器官移植中心刘洪涛医师、B超室彭清海医师、放射科杨卉医师、中南大学湘雅三医院肾脏内科张浩医师、桂明医师及广州军区总医院王海涛医师,对他们所付出的辛勤劳动,我们深表谢意。由于时间仓促,每人写作风格不尽相同,本书可能出现的纰漏也在所难免,敬请肾脏内科、血液净化、内科、儿科和其他各科医师及同道们批评指正。

彭佑铭 刘伏友
2006年1月4日于长沙

目 录

第一章 肾脏解剖结构	(1)
第一节 肾脏的大体解剖	(1)
第二节 肾脏的胚胎发育	(3)
第三节 肾脏的显微结构	(6)
第四节 肾脏的循环与淋巴回流	(15)
第五节 肾脏的发育异常	(17)
第二章 肾脏生理功能	(20)
第一节 肾小球滤过功能	(20)
第二节 肾小管和集合管的转运功能	(23)
第三节 肾脏与水、电解质及酸碱平衡	(27)
第四节 尿液的浓缩与稀释	(32)
第五节 尿液生成的调节与排放	(35)
第三章 肾脏细胞增生与硬化机制	(40)
第一节 增生和硬化的物质基础	(40)
第二节 肾脏细胞增生与硬化机制	(47)
第三节 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的作用	(57)
第四节 凝血与纤溶的作用	(64)
第五节 花生四烯酸代谢产物与 PPAR - γ	(71)
第六节 高糖与脂质代谢	(78)
第四章 肾脏病实验室检查	(83)
第一节 尿沉渣检查	(83)
第二节 肾脏功能检查	(90)
第三节 肾脏免疫学检查	(94)
第四节 肾脏特殊生化检查	(97)
第五章 肾脏影像学检查	(101)
第一节 肾脏的超声扫描检查	(101)

第二节 肾脏的 X 线检查	(105)
第三节 计算机体层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)检查	(108)
第四节 放射性核素检查	(112)
第六章 肾脏病理学检查	(117)
第一节 肾脏组织活检技术及意义	(117)
第二节 肾脏病理学技术及意义	(121)
第三节 肾脏基本病变及病理分型	(125)
第七章 肾小球综合征	(135)
第一节 单纯性蛋白尿	(135)
第二节 复发性或持续性血尿	(137)
第三节 肾病综合征	(139)
第八章 引起肾病综合征的原发性肾小球疾病	(149)
第一节 微小病变肾病	(149)
第二节 局灶节段性肾小球硬化症	(154)
第三节 膜性肾病	(162)
第四节 膜增生性肾小球肾炎	(170)
第五节 C1q 肾病	(172)
第九章 原发性肾小球肾炎	(175)
第一节 急性链球菌感染后肾小球肾炎	(175)
第二节 系膜增生性肾小球肾炎	(181)
第三节 IgA 肾病	(187)
第四节 急进性肾小球肾炎	(192)
第五节 纤维样肾小球病和免疫触须样肾小球病	(197)
第十章 糖尿病肾病	(201)
第十一章 高血压与肾脏的损害	(212)
第一节 原发性高血压肾损害	(212)
第二节 肾实质性高血压	(216)
第三节 肾血管性高血压	(218)
第四节 妊娠期肾脏病与高血压	(222)
第十二章 肾结石与梗阻性肾病	(228)
第一节 肾结石	(237)
第二节 梗阻性肾病	(242)

第十三章 狼疮性肾炎	(259)
第十四章 紫癜性肾炎	(266)
第十五章 尿酸性肾病	(272)
第十六章 淀粉样变性肾病	(280)
第十七章 多囊肾与单纯性肾囊肿	(280)
第一节 多囊肾	(284)
第二节 单纯性肾囊肿	(287)
第十八章 先天性和遗传性肾脏疾病	(287)
第一节 Alport 综合征	(287)
第二节 薄基膜肾病	(293)
第三节 肾发育不良	(295)
第十九章 肾小管间质性疾病	(299)
第一节 急性肾小管间质性肾炎	(300)
第二节 慢性肾小管间质性肾炎	(303)
第三节 肾小管疾病的鉴别诊断与治疗	(305)
第二十章 尿路感染	(312)
第一节 尿路感染的病因和影响因素	(312)
第二节 急性肾盂肾炎	(315)
第三节 慢性肾盂肾炎	(319)
第二十一章 肝炎病毒相关性肾炎	(323)
第二十二章 系统性血管炎与肾脏	(329)
第一节 系统性血管炎的病因及临床分类	(329)
第二节 结节性多动脉炎	(330)
第三节 韦格纳肉芽肿	(336)
第四节 变应性肉芽肿血管炎	(341)
第二十三章 老年人与肾病	(344)
第二十四章 急性肾衰竭	(354)

第二十五章 慢性肾衰竭	(362)
第二十六章 血液净化方法	(373)
第一节 血液透析	(373)
第二节 腹膜透析	(382)
第三节 血液净化新技术	(390)
第二十七章 血液净化手术操作	(406)
第一节 静脉留置导管术	(406)
第二节 动-静脉内瘘成型术	(410)
第三节 腹膜透析置管术	(413)
第二十八章 肾移植	(418)
第一节 肾移植供者和受者的选择	(418)
第二节 肾移植术前准备和术后处理	(421)
第三节 排斥反应的诊断与治疗	(425)
第四节 肾移植后的并发症	(429)
第二十九章 免疫抑制药在肾脏疾病中的应用	(435)
主要参考文献	(440)
名词索引	(447)

第一章 肾脏解剖结构

第一节 肾脏的大体解剖

一、肾脏的大小形态

肾脏是含有丰富血液的实质性器官,是人体最重要的脏器之一。肾脏外形似蚕豆,左右各一,新鲜肾脏呈红褐色。两肾的形态、大小、重量大致相同,正常成年男性肾脏大小约为 $11\text{cm} \times 5\text{cm} \times 4\text{cm}$,平均重量为 $134 \sim 148\text{g}$ 。女性肾脏的体积和重量均略小于同龄男性。肾脏分为上下两端,内外两侧缘和前后两面。上端宽而薄,下端窄而厚。肾的前面较凸,朝向前外侧;后面较平,紧贴腹后壁。外侧缘凸隆;内侧缘中部凹陷形成中央肾门区,是肾血管、输尿管、神经及淋巴管出入之处。出入肾门的结构总称为肾蒂,其主要结构的排列顺序为:由前向后依次为肾静脉、肾动脉、输尿管,由上向下依次为肾动脉、肾静脉及输尿管。肾门向肾内延续为由肾实质围成的肾窦,窦内含有肾动脉、肾静脉的主要分支和属支、肾小盏、肾大盏、肾盂和脂肪组织等。

二、肾脏的位置与毗邻

(一)肾脏的位置

肾脏位于腹膜后脊柱两侧,紧贴于腹后壁,前面有腹膜遮盖,属于腹膜外器官。肾的长轴上端倾向脊柱,下端倾向外下方,两肾肾门相对,故上端相近,下端分开。左肾上极距正中中线 4.2cm ,下极为 5.5cm ,右肾上极距正中中线 4.0cm ,下极为 5.7cm 。其表面解剖以椎体为标志,左肾上极平第11胸椎,其后方有第11肋、第12肋斜行跨过,下端平第2腰椎。右肾上方与肝相邻,位置比左肾低半个至一个椎体,上极平第12胸椎,下极平第3腰椎,第12肋斜行跨过其后方。肾的位置可因体型、性别和年龄而异,矮胖型较瘦长体型者稍低、女性较男性稍低、儿童较成人稍低。

(二)肾的毗邻

双侧肾脏前面邻接的器官左右不同,右肾前面上端的内侧部与右肾上腺相接,下外侧部与肝裸区相贴,下端的前面被有腹膜,与小肠袢相接。右肾前面的内侧小部分与十二指肠降部相贴,外侧部的下份与结肠右曲及升结肠末端相贴,肾外侧大部分被有腹膜,膈腹膜及肝肾隐窝与肝左叶相邻。

左肾前面内侧部从上极向下至肾血管水平与肾上腺相接,前面其余部分的上 $1/3$ 至 $1/2$ 部分为腹膜所被覆,膈腹膜与胃或脾相接。胰体末端与肾上半部分相贴,脾静脉位于胰的后方,脾动脉行于胰的上缘,肾与脾动、静脉紧贴。内侧部被以腹膜,膈腹膜与小肠袢及结肠

左曲相接。右结肠动脉至结肠左曲的分支和左结肠动脉至结肠左曲的分支分别行于腹膜后方，横经肾的前面。

肾后面的毗邻结构组成肾床(肾窝)，肾床的结构主要为肌肉，肾后面与肌之间有肋下血管，肋下神经、髂腹下神经和髂腹股沟神经经过。肾后面隔膈与胸膜、肋膈窦及第12肋相邻。肾后的上外侧半与膈相贴，下内侧半由内向外依次为腰大肌、腰方肌和腹横肌的起始腱膜。在腰肋外侧弓上方，膈因肌纤维发育不全而发生裂隙，称为腰肋三角(椎肋三角)，多呈三角形，其底在第12肋上缘，尖指向中心腱，也有少数呈长方形，梯形或菱形。在腰肋三角处，肾与胸膜间无肌纤维而只存在薄层疏松结缔组织。左腰肋三角处为疝的好发部位，小肠、结肠及其系膜和肾可经此突向胸腔，突入胸腔的异位肾易误诊为肿瘤。

三、肾脏的体表投影

在人体后正中中线外侧2.5cm和7.5cm处分别作两条垂直线，再通过第11胸椎和第3腰椎棘突分别作两条水平线，这4条线所围成的四边形即大致相当于两侧肾脏在腰背部的体表投影。成人肾在肾门约与第1腰椎体平齐，肾门的体表投影一般位于第1腰椎棘突下缘外侧5cm处，此处相当于第12肋下缘与竖脊肌外侧缘的交角处，此角称肋脊角或肾角，临床上称肾区，肾脏有病变时，此部可有压痛或叩击痛。

四、肾脏的被膜

肾脏的表面自内向外有3层被膜包绕：肾纤维膜、脂肪膜和肾筋膜。

(一)肾纤维膜

肾实质表面紧裹以由平滑肌纤维与结缔组织构成的肌织膜，不易与肾实质剥离，肌织膜经肾门被覆于肾窦壁。肌织膜外面包有肾纤维膜。肾纤维膜为肾的固有膜，薄而坚韧，由致密结缔组织及少量弹性纤维构成，具有保护肾实质的作用。在正常状态下，肾纤维膜易与肌织膜剥离，但在某些病理状态下，纤维膜和肌织膜粘连而不易剥离。在肾破裂或肾部分切除时，需缝合此膜。

(二)肾脂肪囊

肾纤维膜外面包有囊状的脂肪层，称为肾脂肪囊，为腹膜后脂肪的一部分，成人的厚度可达2cm。肾的边缘处脂肪较多，因而脂肪囊在肾的边缘最厚，并经过肾门延伸到肾窦，填充于肾窦诸结构的空隙内，对肾脏有弹性垫样的保护作用。急性肾周围炎即是此层患化脓性感染。肾囊封闭时，药液即注入此层。由于此层脂肪组织较多，易透过X线，在普通X线片上，有时可见肾的轮廓，有助于对肾疾病的诊断。

(三)肾筋膜

位于脂肪层的外面，由腹膜外组织移行而来，分为前后两层，包绕肾和肾上腺，并以结缔组织小梁穿过脂肪囊与肾纤维膜相接，连接肾下端的结缔组织小梁更为坚韧，具有保护和固定肾的作用。肾筋膜将腹膜后脂肪分隔为两部分，包于肾筋膜的部分为脂肪囊，位于肾筋膜外的部分，称肾旁脂肪。肾筋膜前后两层向上向外逐渐相互融合。上方与膈下筋膜相连，外侧与腹横筋膜相连。向下肾筋膜两层仍分离，其间有输尿管通过；在肾脏的下方，前层与髂窝的筋膜外组织相融合，后层则与髂筋膜相连。肾筋膜向内侧，前层延伸到腹主动脉和下腔静脉前面，与大血管周围的结缔组织及对侧肾筋膜前层相连续；后层被覆于肾后面，与腰

大肌和腰方肌筋膜相连续,向内附着于椎体。此外,自肾筋膜深面还发出许多结缔组织小束穿过脂肪囊,与肾纤维膜相连,对肾脏起固定作用。

肾的正常位置主要依赖肾筋膜、肾脂肪囊及其邻近器官来维持。除肾筋膜外,肾血管、腹膜及腹内压等也对肾起固定作用。当肾的固定装置不健全时,肾可向下移动造成肾下垂和游走肾。

五、肾脏的内部结构

在肾脏的冠状切面上,肾实质可分为皮质和髓质两部分。肾皮质大部位于肾的外周,占 $1/3$,富于血管,肉眼观察可见粉红色的颗粒,即肾小体。肾髓质位于肾的深部,占 $2/3$,主要由小管结构组成。根据肾小管的组成,又分为髓质外带和内带。髓质部由 $15\sim 20$ 个锥形结构构成,称为肾锥体,锥体的底和边同皮质相连,基底部朝向皮质,尖端钝圆,突入肾盏,称肾乳头。每个乳头有 $10\sim 25$ 个集合小管的开口,形成筛区。锥体之间有皮质伸入,称为肾柱。一个锥体和它所连接的皮质组成一个肾叶。每个肾有 $16\sim 18$ 个肾叶。髓质呈条纹状,又可分为条纹较密的外带和条纹较稀的内带。髓质的条纹呈辐射状延入皮质,称为髓放线,每个锥体的底部有 $400\sim 500$ 条髓放线。每条髓放线有一条直的集合小管,许多相邻近的肾单位的远曲小管通过弯成弓形的集合小管把尿液倾注到直的集合小管中。髓放线之间的皮质呈颗粒状,称为皮质迷路。在肾窦内有 $7\sim 8$ 个呈漏斗状的肾小盏,肾小盏的边缘附着于肾乳头基部的周围,并包绕肾乳头,以接受由乳头孔排出的尿液,两至三个肾小盏合成一个肾大盏,肾大盏约 $2\sim 3$ 个,集合形成一个前后扁平的漏斗状的肾盂,肾盂出肾门后,逐渐变细形成下行的输尿管。

(王建文 彭佑铭)

第二节 肾脏的胚胎发育

肾脏起源于间介中胚层,在胚胎发生发展过程中,重演种系进化的过程,经历了前肾、中肾及后肾三个阶段。在演化过程中,它们的结构与功能也逐渐趋于复杂。

人胚发育第3周末,第 $7\sim 14$ 对体节外侧(位于颈部)的间介中胚层是分节的,称为生肾节。第 $14\sim 28$ 对体节外侧(位于胸、腰部)的间介中胚层不分节,形成左右两条实心的细胞团索,称为生肾索。人胚发育第5周末,生肾节的组织增生,在体腔的背壁部形成左右对称的纵行隆起,称为尿生殖嵴,它是发生肾、生殖腺和生殖管道的原基。继而在尿生殖嵴的中部出现一条与长轴平行的纵沟,沟的外侧部分为中肾嵴,沟的内侧部分为生殖嵴。

肾脏的胚胎发生经历了相互连接、又相对独立的前肾、中肾和后肾3个阶段,前肾源于生肾索最头侧的颈背段,中肾来自腰背段,后肾为尾侧骶段,在发生时间和空间上三者相继形成,互相重叠。前肾与中肾为暂时存在的器官,前肾和中肾出现后便消失,但却是后肾分化必要的前体,因为没有前肾和中肾就没有前肾管和中肾管,就不能形成后肾,即前肾对中肾、中肾对后肾的发生具有诱导作用,在人类后肾可成为永久性的肾脏。

一、前肾

又称为原肾,由前肾小管和前肾管组成。发生于胚胎第5周初,于第7~14对体节外侧的生肾索内出现7~10对横行的空心细胞团,以后形成细胞索,然后中间变空形成前肾小管。小管的近端通过肾孔开口于胚内体腔,远端融合形成一条纵行的前肾导管向尾侧生长,并与相邻小管连通并伸向泄殖腔。

前肾小管的发生并非同步,当最后一对小管出现时,头端部分小管已开始退化,在较短的数天内,最后发生的小管也将退化,因此,前肾在哺乳类无排泄功能。但前肾管并不退化,且继续向胚体尾端延伸,大部分后来形成中肾管。前肾管后来都演变为有功能的结构。

二、中肾

妊娠第4周末,尿生殖嵴进一步发育形成内、外两部分。内侧部短而粗,为生殖腺嵴,以后发育为睾丸或卵巢;外侧部长而粗,称中肾嵴。前肾发生之后尚未完全消失时,于第14~28周体节外侧的中肾嵴内由头至尾相继有一系列囊泡发育为中肾单位,由中肾小体和中肾小管构成。中肾小体较大,包括由中肾小管近端膨大并凹陷形成的中肾小囊和可能是原位发育再分别通过入球、出球小动脉与原始背主动脉和后主静脉沟通的毛细血管袢。中肾小管呈“S”形弯曲,每一条小管的内侧端膨大,并凹陷成双层杯状的肾小囊。肾小囊内有背主动脉分支来的毛细血管,两者共同形成肾小体。中肾小管可分为近端小管和远端小管,但无髓袢,与鱼类和两栖类肾脏相当。中肾小管的外侧端与向尾侧延伸的前肾管相连接,当中肾小管通入前肾管时,前肾小管已大部分退化,此时,前肾管改为中肾管,或称吴夫管。它的末端从外侧通入泄殖腔。随后,在生肾索内自上而下依次形成许多中肾小管,每对体节的相应位置可发生2~3对中肾小管,当尾端小管形成时,头端小管已开始退化,因此经常保持约30对,构成两条后腹壁纵行隆起的中肾小嵴。自妊娠第5周始,大多数头侧中肾单位开始退化,而尾侧中肾单位仍在形成,至最后的中肾单位发育时,约2/3中肾单位已消失。

中肾在人类可能有短暂的泌尿功能,直至后肾形成,最终全部肾小体消失,但部分中肾小管以及中肾导管仍存在。在男性中肾管和一小部分中肾小管演变为男性的生殖管道,在女性,除少量遗迹和不恒定的结构,如卵巢、卵巢旁体和卵巢冠纵管外,全部中肾在妊娠的3个月退化。

三、后肾

又称为永久肾或恒肾,发育为成体的终肾。后肾发生于胚胎第5周初,有两个不同来源:一为中肾嵴尾侧的中胚层组织,称为后肾胚基或生后肾组织,发育为肾单位;另一为输尿管芽,形成集合管、肾盏、肾盂和输尿管。

(一)输尿管芽

输尿管芽是从中肾管下端发生的,左右中肾管在近泄殖腔处,向背侧各长出一个盲管,称为输尿管芽。接着输尿管芽向后上方生长形成为输尿管,其末端伸入生后肾原基中,膨大形成肾盂。肾盂又分为头端和尾端两部分,以后第1级分支发育为肾大盏,每个肾大盏又不断反复分支,至第5个月胎儿时,可在12级以上,输尿管芽的第2级分支吸收第3、4级分支形成肾小盏,第5级以后各级则不被吸收,并大大伸展形成集合小管。集合小管的末端呈

“T”形分支,诱导邻近的生后肾原基形成肾单位。

(二)生后肾原基

生后肾原基由生肾索尾端分化末时,受输尿管芽的诱导而产生。生肾索的细胞密集起来,呈帽状包围内输尿管芽的末端,即成为生后肾原基。以后,生后肾原基外周部分演变为肾被膜。内侧部分组成多个细胞团,附于集合小管末端两侧方。这些上皮细胞团逐渐演变成“S”形的小管,一端与集合小管接通,与肾上囊共同组成肾小体。间充质随着毛细血管成为肾小球,形成血管系膜。此后,“S”形小管逐渐增长,近集合小管的一段形成远端小管的曲部,远离集合小管的一段形成近端小管的曲部,中间段伸长成为肾单位袢,它们共同构成肾单位。集合小管诱发部分肾单位形成,直到集合小管停止分支为止。胎儿出生后,不再有新的肾单位形成。但肾小管仍可继续增长,直到成年。胎儿及婴儿的肾分叶境界在肾表面明显可见。

后肾起初位于盆腔,以后随着输尿管芽向头侧伸展,以及由胚体弯曲度变小,腰骶部距离增大,肾脏才逐渐沿背侧壁上升至腹腔位置,形成腹膜后位,即肾盂原居肾的腹侧,以后转到内侧固定为永久位置。

后肾发育到第3个月时开始有排泄功能,但这种功能在出生前并非为生命所必需,因为胚胎的代谢产物主要由胎盘排出,所以胎儿发育缺乏肾脏也能继续发育,但出生后这种婴儿会很快死亡。

四、肾脏发生的分子生物学调控

肾脏的胚胎发生过程是一个复杂的过程,在这个过程中有很多分子参与调控,尤其是后肾发生过程中主要有三大类分子被表达,即转录因子,生长因子及黏附分子。

(一)转录因子

转录因子是一种可结合于DNA并调节其他基因表达进而促进或中止mRNA转录的蛋白质。在生肾过程中存在一系列转录因子,在适宜的时间、特定的部位被序贯表达。其中之一是具有多个“锌指”(zinc-finger,分子中有长突起结构可嵌入DNA中)特征的转录因子WT-1(即Wilms瘤抑制基因的产物),其在后肾发生开始即表达,且在肾单位前体细胞分化时上调,WT-1基因突变的小鼠无输尿管芽,因而没有肾脏形成;反之如果其他突变影响WT-1的功能以致细胞分裂失控,可导致Wilms瘤(肾母细胞瘤)。Hox家族的N-myc、pax家族的pax-2、pax-8以及GATA-3等亦为肾脏发生所必需,其中pax-2参与中肾导管形成输尿管芽及诱导形成后肾的间充质,pax-2基因突变与肾发育不全或缺损及先天性膀胱输尿管反流等有关。应用基因转染技术已发现生肾过程,特别是早期阶段有一系列原癌基因被激活表达,其产物可直接作用或作为生长因子的受体等调控细胞增殖和分化。

(二)生长因子

生长因子为调控细胞生长的一类活性多肽,可通过自分泌(作用于自身细胞)、旁分泌(作用于周围细胞)和近分泌(生长因子插入自身细胞膜与毗邻细胞膜受体相互作用)等多种方式发挥作用。肾胚胎发生过程中表达的生长因子主要有:成纤维细胞生长因子(FGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素生长因子(IGF)、神经生长因子(NGF)和神经营养因子(NT)、血小板源性生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)等,为作用于细胞的受体酪氨酸激酶;另一些生长因子所结合的受体可能是

丝氨酸或苏氨酸激酶,包括血管紧张素、转化生长因子- β (TGF- β)、骨形态形成蛋白-7(BMP-7)、神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。研究发现,肾脏发生过程的不同阶段由不同细胞系产生的生长因子与相应靶细胞膜受体结合,后者发生二聚合及磷酸化将信号传入细胞内,进而参与调节细胞分裂增生或凋亡以及分化、迁移、离子转运和形态发生等过程。如FGF-2可刺激后肾胚基细胞分化为上皮细胞;HGF能防止后肾胚基细胞凋亡,并促进分化和形态发生;IGF可促进后肾生长和细胞外基质合成;NT-3可促进肾内神经元分化,避免凋亡;PDGF- β 与间充质细胞分化为系膜有关;VEGF可刺激成血管细胞分化增生形成肾小球血管;EGF、TGF- α 与输尿管芽分支及肾小管系统形成有关;BMP-7参与诱导间充质细胞分化和形成肾单位;GDNF与中肾导管细胞膜C-Ret受体结合,为诱导输尿管芽适当分支和形成集合管系统的关键,GDNF、C-Ret复合物异常与肾异位、马蹄肾及多发肾有关;而TGF- β 可抑制细胞分化和肾单位形成。

(三)黏附分子

输尿管芽与后肾胚基间充质细胞间的细胞外基质中存在大量调节细胞与细胞、细胞与周围基质接触和黏附的活性糖蛋白,前者如不依赖 Ca^{2+} 的神经细胞黏附分子、依赖 Ca^{2+} 的E-cadherin(在后肾胚基上皮化过程中有重要作用);后者包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、层黏连蛋白、galectin-3、nidogen、tenascin、amylin等,它们的受体为细胞膜蛋白的整合素家族。近年研究发现在生肾过程中表达的KAL蛋白与NCAM和FN具有同源性,可能也是一种黏附分子,其基因突变与性连锁的Kall-mann综合征有关。含氨基葡聚糖链的蛋白多糖如syndecan、硫酸乙酰肝素蛋白多糖和硫酸软骨素蛋白多糖是另一类黏附分子,除了参与介导细胞黏附外,还可隔绝和储存生长因子(如FGF、TGF- β 等),调节生长因子与靶细胞受体的结合及其生物活性。

(四)其他

除上述提及的三类分子外,在后肾发生过程中还发现其他一些重要分子,如bcl2(可阻止脂质过氧化和细胞凋亡)、环氧化酶2(参与前列腺类合成)、基质金属蛋白酶(MMP如MMP-2参与调节输尿管芽分支和促进后肾间充质生长)、formins(缺乏可造成胚肾缺如)、mpv17(与肾小球滤过屏障完整性有关的一种过氧化物酶蛋白)、polycystin-1(为一嵌入质膜的大分子蛋白,其基因PKD1在人类常染色体显性遗传多囊肾者发生突变)以及蛋白磷酸酯酶1和2A、肾素-血管紧张素、视黄酸及其受体、转铁蛋白等。

第三节 肾脏的显微结构

肾脏是由许多肾单位、集合小管和少量结缔组织组成,结缔组织中有较多的血管。肾单位是肾脏结构和功能的基本单位,由肾小体和与之相连的肾小管构成。

肾小体由肾小球和肾小囊组成,通过滤过作用形成原尿。肾小管是细长迂回的上皮性管道,具有重吸收和排泌功能。近端小管和远端小管都可分为曲部和直部两段。肾单位各部在肾脏中的分布都有其相应较固定的位置,肾小体、近端小管曲部和远端小管曲部分布于肾皮质迷路和肾柱。近端小管直部、细端和远端小管直部,构成一个“U”形的袢状结构,称为髓袢或Henle氏袢。髓袢在髓放线内,并伸入髓质,按其行走方向可分为降支和升支两部分。

升支与远端小管曲部相连,后者又盘曲在肾小体附近。

根据肾小体在皮质内的位置及肾小管的长度,肾单位又分为表浅肾单位和髓旁肾单位。表浅肾单位的肾小体位于皮质的外周,其髓袢短,一般只伸到髓质外带。髓旁肾单位的肾小体靠近髓质,其髓袢长,伸至髓质内带。髓旁肾单位约占肾单位总数的10%~20%,长的髓袢对尿的浓缩与稀释起着很大作用,但其血液循环不如皮质肾单位丰富,所以很易受损伤。

一、肾小体

肾小体由肾小球和肾小囊组成,是形成原尿的主要结构。位于皮质迷路,近似球形,直径约为200 μm ,在皮质浅层者较小,近髓质者较大。肾小体的中央部分是由毛细血管组成的肾小球,肾小球外包绕肾小囊。肾小体有两个极,一为小动脉出入肾小体的区域称为血管极,对侧是与肾小管相连接的尿极。

(一) 肾小球

入球小动脉进入血管极先分成5~8个主支,以这些主支为基础,每支又继续分成许多小支,最后形成盘曲的袢状毛细血管网,称为毛细血管袢。每个主支形成的毛细血管袢又称为毛细血管小叶或肾小球节段,所以每个肾小球包含5~8个毛细血管小叶或节段。在小叶间仅有少数吻合支。各小叶的毛细血管返至血管极处,又汇集成主支,最后合成出球小动脉。入球小动脉精而直,出球小动脉细而弯曲,从而构成了明显的入球和出球小动脉间的压力差。肾小体毛细血管中动脉血的液体压力受输入小动脉调节,输入小动脉血管壁中有很多平滑肌,能调节血管腔的大小。

肾小球毛细血管不同于体内其他部位,结构复杂独特,自内向外分别有毛细血管内皮细胞、肾小球基底膜和肾小球脏层上皮细胞,并由这些成分构成滤过屏障,在肾小球毛细血管之间有系膜细胞和系膜基质,在结构和功能上密切联系、互相关联。

1. 肾小球毛细血管内皮细胞

肾小球毛细血管腔为一薄层扁平有孔内皮细胞环绕,胞核位于毛细血管小叶中轴,贴近系膜区,而细胞质包绕于血管腔。内皮细胞外侧为肾小球基底膜,在面向系膜一侧内皮细胞直接与肾小球系膜接触。电子显微镜下内皮细胞之间呈紧密连接,细胞体满布圆形或卵圆形的窗孔,孔径约800 $\text{\AA}$,直径为50~100nm,与体内其他部位有孔内皮细胞不同,这种内皮细胞的小孔比其他器官的有孔毛细血管内皮细胞的小孔还多,除出球小动脉流出段外,缺乏隔膜覆盖,呈开放状态。内皮细胞胞内有丰富的中间丝和微管,并可见少数线粒体、内质网、溶酶体及吞噬小泡等。在内皮细胞表面,覆有富含唾液酸蛋白的多阴离子表面糖蛋白,厚度约15nm。因此,内皮细胞带有丰富的负电荷。

内皮细胞是构成肾小球滤过的首道屏障,血液中的血细胞及一些大分子物质受到阻拦而不被滤出。内皮细胞表面的负电荷构成了肾小球毛细血管壁的电荷屏障的重要组成部分,对血浆中的大分子物质有选择性截流作用;可黏附细菌和白细胞;内皮细胞对基底膜的合成及修复有一定的作用,在调控肾小球内凝血、免疫反应和炎症过程中具有重要作用。此外,内皮细胞还可合成及释放VIII因子和内皮素。在出球小动脉流出段,内皮细胞紧密排列并凸入管腔,可能是肾小球循环的特异性切变力受体。

2. 肾小球基底膜(GBM)

GBM 外侧面为肾小球脏层上皮细胞,内侧面为肾小球毛细血管内皮细胞或系膜(毛细血