

世界权威医学著作译丛



肾脏与电解质 紊 乱

RENAL AND ELECTROLYTE DISORDERS

(第6版)

[美] Robert W. Schrier 编著
胡维诚 主译

 山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
A Wolters Kluwer Company

世界权威医学著作译丛



肾脏与电解质 紊乱

RENAL AND ELECTROLYTE DISORDERS

(第6版)

[美] Robert W. Schrier 编著
胡维诚 主译



山东科学技术出版社



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
A Wolters Kluwer Company

图书在版编目(CIP)数据

肾脏与电解质紊乱:第6版/[美]罗伯特(Robert, W.A.)编著;胡维诚主译.一济南:山东科学技术出版社,2004

(世界权威医学著作译丛)

ISBN 7-5331-3738-8

I.肾... II.①罗...②胡... III.①肾-关系-疾病-研究②电解质代谢紊乱-诊疗 IV.①R334②R589.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第062981号

世界权威医学著作译丛
肾脏与电解质紊乱
(第六版)

[美]Robert W. Schrier 编著
胡维诚 主译

出版者:山东科学技术出版社

地址:济南市玉函路16号

邮编:250002 电话:(0531)2098088

网址:www.lkj.com.cn

电子邮件:sdkj@jn-public.sd.cninfo.net

发行者:山东科学技术出版社

地址:济南市玉函路16号

邮编:250002 电话:(0531)2098071

印刷者:山东新华印刷厂

地址:济南市胜利大街56号

邮编:250001 电话:(0531)2079112

Renal & Electrolyte Disorder, 6/e by Robert W. Schrier, was first published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc. U.S.A.

Simplified Chinese translation copyright © 2004 by

Shandong Science & Technology Press

ALL RIGHTS RESERVED

图字:15-2003-80

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:35

字数:799千

版次:2004年10月第1版第1次印刷

ISBN 7-5331-3738-8

R·1109

定价:120.00元

主 译 胡维诚

副主译 李瑞峰 薛 冰 张晓明

译 者 (按姓氏笔画为序)

王建丽	王婧婧	李瑞峰
宋军华	宋春红	张晓明
张 辉	胡维诚	袁中端
郭晓笋	薛 冰	

在过去的5年里,有关肾脏病学的所有领域的研究都取得了很大进展,所以修订出版第6版《肾脏与电解质紊乱》是一个令人兴奋的挑战。我们正处于生物医学的革命性时代,无论是健康还是疾病状态,肾脏对维持内环境稳定都必不可少。对一名医师来说,如果没有肾脏方面生理和病理生理学的前沿知识,则很难从事作为一门“艺术”的医学工作。近30年来,通过阅读和研究本书,数以千计的医科学生、卫生官员和研究人员了解到肾脏生理和病理生理学错综复杂问题。对这一组富有才华的作者在第6版《肾脏与电解质紊乱》中所作的努力来说,既是一种意义深远的传统,又是一项义不容辞的责任。

最近,水钠代谢研究取得了令人兴奋的进展,血管升压素受体基因已被成功克隆。在肾脏,包括集合管水通道在内的几个水通道蛋白(aquaporins)受血管升压素的调节,这些进展使阐明基因缺陷引起肾性尿崩症的发病机制成为可能。口服的具有活性的非肽类升压素拮抗剂作为“利尿剂(aquaretics)”很快就可用于临床,仅仅增加无溶质水排泄,不增加电解质排泄,可治疗与抗利尿激素不适当分泌综合征(SIADH)、肝硬化和心力衰竭等有关的低钠血症。现在对水肿时肾性钠滞留的机制有了明确的理解,这些内容将在健康和疾病时体液量的调节部分进行讨论。

除血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂之外,现在还有血管紧张素Ⅱ受体抑制剂可用于临床。Robert G. Dluhy、Gordon H. Williams 和他们的同事 Paul R. Conlin 为本书带来了他们在肾素-血管紧张素-醛固酮系统领域中几十年的研究成果,Linda N. Peperson 和 Moshe Levid 在重写钾代谢一章时同样如此。在教授酸碱代谢方面,没有人可以达到 William D. Kaehny 的水平,Joseph I. Shapiro 则为碳酸氢钠治疗代谢性酸中毒方面的争论增加了新内容。

Ordecai M. Popovtzer 为读者提供了关于钙、磷、维生素D和甲状旁腺激素活性的最新信息,我们在这一领域分子知识方面的进展有目共睹。Charles R. Nolan 是一位出色的临床医学教育家,他以其渊博的知识阐述了肾脏在高血压发病中的关键作用。Melissa 和 Cadnspsphormchai 则为本书更新了妊娠时肾脏疾病和高血压方面的知识。

有关缺血时肾血管和上皮损伤机制的知识出现了飞跃,为此,Charles Edelstein 对急性肾功能衰竭的病理生理学进行了深入讨论。Laurence Chan 和他的同事 Wei Wang 在慢性肾疾病章总结了他们30多年的工作经验。Saulo Klahr 主要负责更新阻塞性肾病知识。George A. Kaysen 是我们理解蛋白尿状态的主要撰稿者,在肾病综合征一章,他让我们分享了此方面的最前沿知识。

在理解肾小球病和血管炎方面,我们也取得了前所未有的进展,国际权威 Richard J. Glassock 全面更新了这一章。

本书出版近30年来,从没有像第6版这样增加了如此多的新知识。我们很幸运有这些杰出、博学的作者为读者献上第6版《肾脏和电解质紊乱》。我也要向 Jan Darling 和 Nicole Wagner 表示感谢,感谢他们出色的编辑工作。

R.W.S.

目 录

第一章	水代谢紊乱	1
第二章	肾脏钠排泄、水肿性疾病和利尿剂的应用	51
第三章	代谢性酸中毒与碱中毒的发病机制及处理	90
第四章	呼吸性及混合性酸碱平衡紊乱的发病机制及处理	120
第五章	钾代谢紊乱	134
第六章	钙、磷、维生素 D 与甲状旁腺激素活性异常	169
第七章	正常与异常镁代谢	220
第八章	肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统紊乱	241
第九章	肾脏与高血压	270
第十章	急性肾功能衰竭的发病机制、诊断和治疗	318
第十一章	慢性肾功能衰竭的临床表现和发病机理	366
第十二章	梗阻性肾病的发病机制及治疗	401
第十三章	妊娠期的肾脏功能	433
第十四章	蛋白尿和肾病综合征	468
第十五章	肾小球病	502
附	常用术语中英文对照	540

第一章 水代谢紊乱

第一节 肾脏浓缩和稀释功能的进化过程	1	第四节 尿浓缩功能障碍引起的高钠血症	13
第二节 逆流浓缩机制	1	第五节 尿稀释功能障碍引起的低钠血症	26
第三节 肾脏排水量的意义	11		

第一节 肾脏浓缩和稀释功能的进化过程

荷摩·史密斯在《从鱼到哲学家》一书中^[1]指出,在包括人类在内的不同哺乳动物的进化过程中,肾脏的浓缩能力起着重要作用。他认为最早的原椎动物生活在与自身细胞外液(extracellular fluid, ECF)成分相同的盐水环境中,因此这些生物能够自由摄取周围海水而不影响体内环境的组成成分。当这些早期的脊椎动物移居淡水河流时,则通过其进化的相对不透水的包膜来避免低渗淡水环境造成体液的致命性稀释。当体内发育形成了现在称之为肾小球的一种血管丛时,鱼则能够滤出自身血液中过多的水分。

近端小管的发育可以重吸收等渗液体,满足机体贮盐的需要,但并不能使生物体将从淡水环境中摄取的低渗液以低渗尿的形式排出,这需要发育生成具有生成具有尿液稀释功能的远端小管来实现。肾单位的远端小管能重吸收盐而不重吸收水,因为该段肾小管上皮相对不能通过水,于是鱼可以排出从淡水环境中获得的水分而不伴随盐的丢失。

数百万年后,脊椎动物开始移居干涸的陆地,陆地环境中保留体内盐的问题持续存在,但不再需要排出大量的体液;相反,在新的干涸环境中保留体液成为第一重要。爬行动物、鸟类和哺乳动物的肾脏已具有大量肾小球,用以滤出大量的体液和盐分;但为了维持体内每天的盐、水平衡,只需排出其滤过量的极少一部分。爬行动物和鸟类为其生存,减少了肾小球血管丛的血管环。一些进化成无肾小球肾脏的鱼类,如海马和尖嘴鱼,这可能是最初的脊椎动物又返回海洋的结果。肾单位中管道分泌系统的进化,使清除含氮代谢物不需要大量滤出体液,最后产生的相对难溶性的含氮终产物如尿酸,在过饱和溶液中排出而水丢失量很少。

哺乳动物的肾小球是一种高压性滤器,通过逆流机制以浓缩尿液。在脊椎动物中的哺乳动物和鸟类中,通过特有的髓袢结构使尿浓于血来补偿体水的缺乏。

第二节 逆流浓缩机制

1942年,瑞士巴塞尔大学物理化学系

Kuhn 和 Ryffel 提出了尿液浓缩的逆流倍增系

统的观点^[2]。该假说认为,髓袢的功能与热量交换器的工作原理相似。在“U”型管中的液体,流动方向相反,不同位点间很小的渗透压差(单向效应)能随管道的延长而成倍地增加。图 1.1 显示了 200 mOsm(514.6kPa)梯度的

逆流倍增系统。在肾脏内,这一渗透梯度将引起肾皮-髓质交界处与“U”形袢管顶部之间很高的渗透压差。此后,有大量实验证实肾内存在这种逆流倍增作用,对水不通透的髓袢升支粗段存在对溶质的主动重吸收作用^[3]。

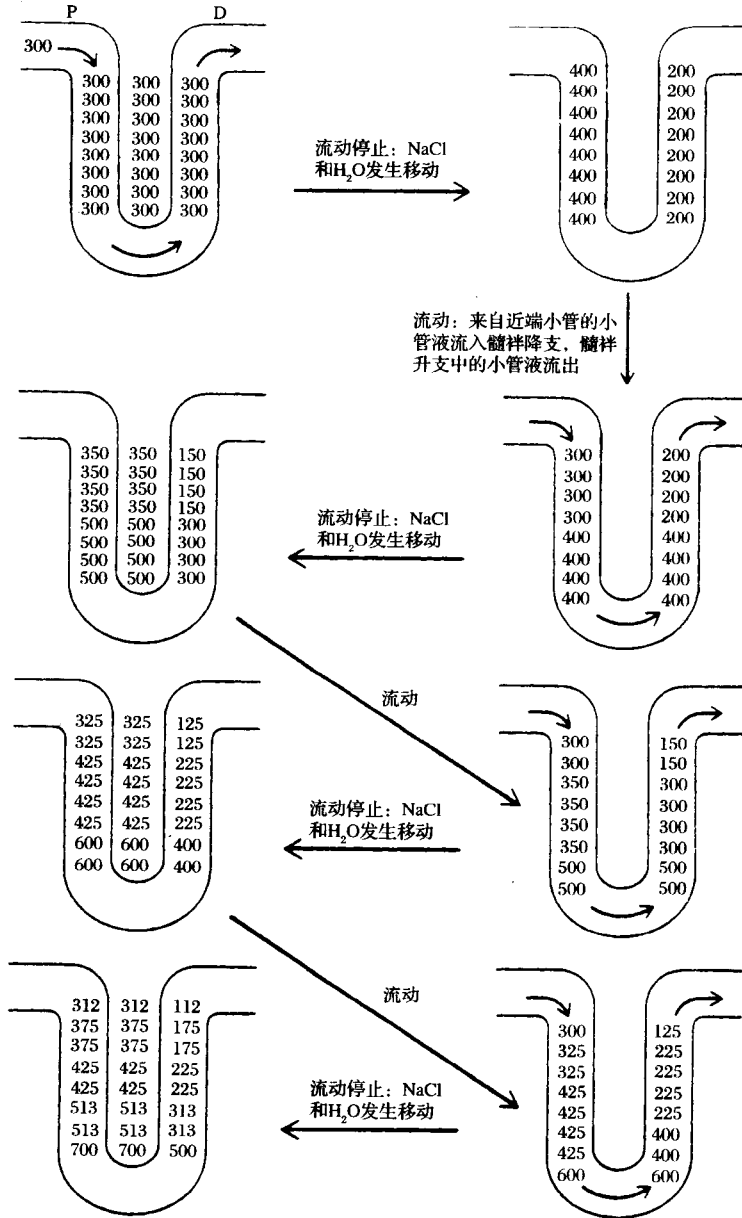


图 1.1 逆流倍增机制

(引自 vander A. Renal physiology. New York: McGraw - Hill, 1980)

我们在讨论水代谢紊乱之前,首先扼要讨论影响哺乳动物肾脏浓缩稀释过程的几个因素。对逆流机制的描述见图 1.2。需要强

调的是,这些因素中有许多对于生成低渗尿或高渗尿的作用是相同的。

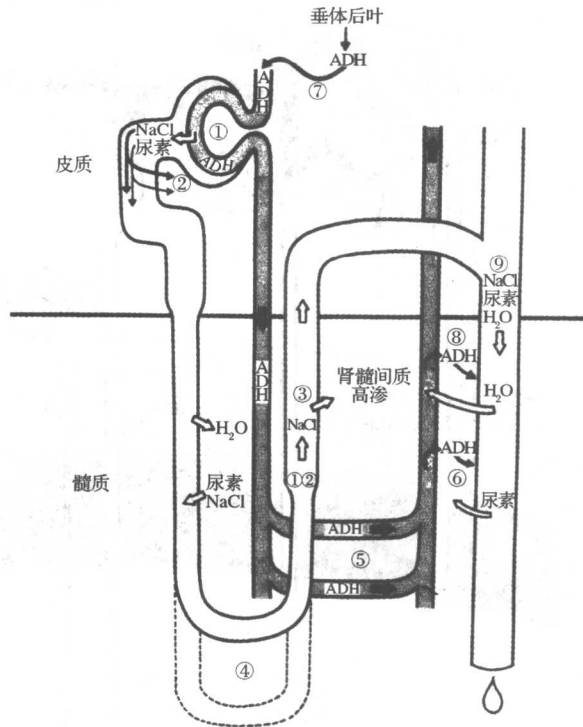


图 1.2 肾浓缩机制的重要决定因素

- ①肾小球滤过率决定液体和溶质向髓祥升支的输送;②近端小管的重吸收决定液体和溶质向髓祥升支的输送;③对水无通透性的髓祥升支中氯化钠和钾的协同转运;④长肾单位内髓部分的长度和完整性;⑤髓质直小血管的血流量;⑥尿素的可获得性;⑦抗利尿激素(ADH)的量;⑧肾皮质和髓质集合管对ADH的反应性;⑨溶质和水输送的速度是肾间质渗透平衡的基本决定因素

(一)肾小球滤过率与近端小管的重吸收

肾小球滤过速度和近端小管重吸收的比例是决定向具有浓缩和稀释功能的远端小管输送钠、水量的最重要因素。由于近端小管上皮对水具有通透性,该段肾小管对滤液产生等渗性重吸收作用,因此对小管液既无浓缩作用也无稀释作用。大约 70% 的肾小球滤液被近端小管重吸收后,剩余的 30% 进入髓祥,滤液依旧与血浆等渗。肾小球滤过率(GFR)减少和/或近端小管重吸收增加,都使到达远端肾单位的液体减少,从而限制肾脏

的排水量。同样,GFR 的减少和近端小管重吸收增多,也能减少进入髓祥升支的氯化钠量。髓祥升支可以转运钠、氯离子,但不重吸收水,这就形成了肾髓质间质的高渗状态。当进入髓祥升支的钠、氯减少时,会降低肾髓质高渗梯度,进而使集合管重吸收水减少,使肾浓缩功能发生损害。

(二)髓祥、远端小管和集合管

由于来自近端小管的尿液是等渗的,所以髓祥的降支实际上是肾单位实施尿液浓缩的第一段。肾单位有 2 种(图 1.3):短祥肾单

位位于中、外皮质层,髓袢降支伸达外髓质层后反转;长袢肾单位位于内皮质层和靠近髓质处,髓袢伸达内髓质层。短袢和长袢肾单

位的髓袢降支存在解剖学上的差异,长袢肾单位有显著的物种差异^[4]。

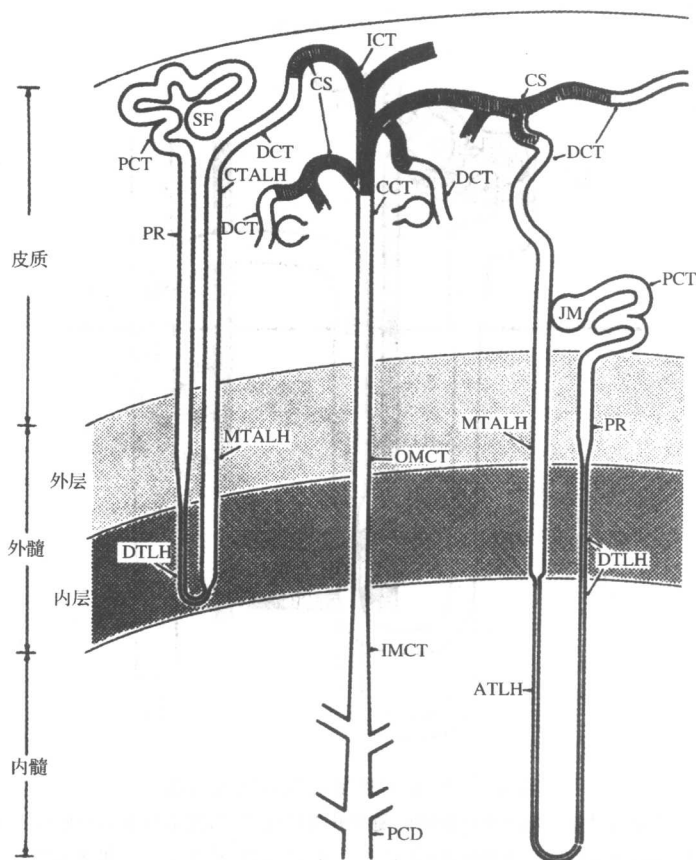


图 1.3 皮质(SF)和近髓(JM)两种肾单位

ATLH:髓袢升支细段;CCT:皮质层集合管;CS:连接段;CTALT:皮质段髓袢升支粗段;DCT:远端小管;DTLH:髓袢降支细段;IMCT:内髓段集合管;MTALH:髓质段髓袢升支粗段;OMCT:外髓段集合管;PCD:乳头状集合管;PCT:近端小管;PR:直部

(引自 Jacobson H R. Functional segmentation of the mammalian nephron. Am J Physiol, 1981, 241: F203)

值得注意的是,物种间对尿的最大浓缩能力与长袢及短袢肾单位的比例无相关性。事实上,啮齿类动物的短袢肾单位比长袢肾单位的数量多得多,但其尿液却高度浓缩。人类长袢肾单位约占 15%,其余 85%是短袢肾单位。所有物种的髓袢降支细段都缺乏对血管升压素(AVP)敏感的腺苷酸环化酶^[5,6],大多数物种该段肾小管对水有通透性,其中有些物种对溶质也有通透性^[7]。

从髓袢降支转到髓袢升支细段有一 U 型弯曲^[5],虽然功能意义尚不清楚,但已有报告显示大鼠和家兔的髓袢升支细段有对 AVP 敏感的腺苷酸环化酶,而在小鼠和人类尚未发现^[6]。髓袢升支细段及升支的其他部位对水无通透性。髓袢升支细段中溶质的向外转运是被动性的还是主动性的仍存在争议^[7],还没有令人信服的有关主动转运钠的证据。形态学显示,该段肾小管上皮细胞的线粒体

很少,不支持对钠的主动转运功能。

相对而言,髓袢升支粗段与髓袢升支细段的功能和结构差别明显^[5],前者上皮细胞较高而呈指样交错,含有大量线粒体。尽管不同物种的肾小管升支粗段形态相同,但AVP敏感型腺苷酸环化酶的活性有明显不同。小鼠和大鼠AVP敏感型腺苷酸环化酶的活性很高,家兔该酶的活性较低,而人类缺乏该酶活性。事实上,刚流入远端小管的液体为低渗液(约100 mOsm/kg,1 mOsm/kg相当于1 mmol/kg),这一证据支持不透过水的髓袢升支粗段能够主动转运氯化钠的观点。髓袢升支提供的这一单向效应,是逆流倍增器所需要的。髓袢升支粗段吸收氯的作用主要是由电中性的钠、钾和氯($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$)协同转运体介导的^[8]。多种动物实验研究提示,AVP可能在髓袢升支粗段的钠和氯重吸收中起调控作用^[9]。

远曲小管是致密斑与集合管之间的一段肾小管。家兔、小鼠和人类的该段肾小管存在形态学差异^[4],对AVP无反应性,不管AVP是否存在,该段肾小管对水皆无通透性^[6]。集合管由多个远端小管在肾皮质汇合形成,分别从肾皮质经外髓部下降,多根汇合后进入内髓部。在人类,内髓部集合管末端可收集多达7800个肾单位的尿液。研究显示所有物种的集合管均有AVP敏感型腺苷酸环化酶^[6],在缺乏AVP时,该段肾小管对水无通透性。内髓部集合管有功能和形态结构不同的两段,此两段集合管对尿素的通透性不同^[10]。

Kokko与Rector^[11]设计了一个尿浓缩模型,涉及前面描述的肾小管的解剖学特征、不同段肾小管的通透性特点和溶质主动转运限定于外髓部髓袢升支粗段。该系统各个组成部分如下(图1.4):

1. 对水无通透性的髓袢升支粗段可主动共转运氯、钠和钾,从而提高肾间质的渗透

压并运送低渗液进入远端小管。尿素极少重吸收并一直滞留在该段肾小管中。

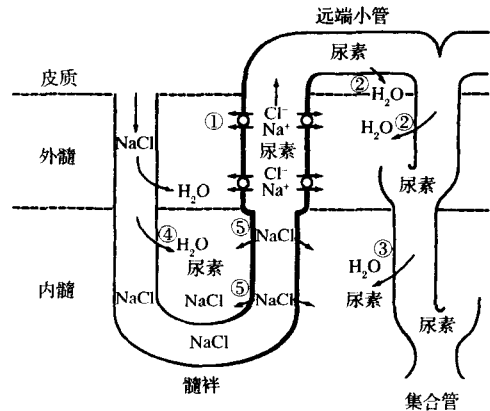


图 1.4 尿液浓缩机制图解

内髓部髓袢升支细段和外髓部髓袢升支粗段及远端小管开始段(即图中粗线所示部分)对水无通透性。髓袢升支粗段的钠、氯主动重吸收和钾的协同转运,引起肾小管液稀释和外髓间质高渗(①);远端小管后一段和位于肾皮质及外髓部的集合管,重吸收水而降低外髓间质的渗透梯度(②),使向前继续流动的小管液中尿素浓度升高;内髓部集合管对水和尿素进行重吸收(③),部分尿素重新进入髓袢(未显示)。这种肾髓质中尿素的再循环,加上直小血管(未显示)对尿素逆流交换的促进作用,使大量尿素在内髓间质集聚(由尿素显示),通过渗透作用将髓袢降支中的水吸出而使钠和氯被浓缩(④)。当富含氯化钠的小管液进入对氯化钠通透(对水不通透)的髓袢升支细段时,其小管液中氯化钠的浓度梯度被逐步降低(⑤),使小管液的渗透压低于周围肾间质

(引自 Jamison R L, Maffly R H. The urinary concentrating mechanism. N Engl J Med, 1976, 295: 1 059)

2. 远端小管(大鼠)和皮质与外髓部集合管(大多数动物)在AVP的影响下,使肾小管液分别与等渗和高渗的肾间质平衡。肾单位这一部分对尿素的低通透性,使其尿浓度增加。

3. 内髓部集合管对尿素有较强的通透性,加上该段肾小管对水的重吸收,尿素会顺着浓度梯度向肾间质被动扩散,使肾间质的渗透压明显升高。

4. 肾髓质间质高渗形成的渗透压梯度可吸出对水有高通透性而对溶质无通透性的

髓袢降支中的水分,这一过程提高了小管液中氯化钠的浓度。当小管液到达髓袢的弯曲处,其张力和周围基质渗透压相同;然而与肾间质相比,小管液中氯化钠的浓度高,而尿素的浓度较低。

5. 小管液进入髓袢升支细段后,肾小管壁对钠的通透性大于尿素,钠浓度梯度引起小管液中的氯化钠向肾间质被动扩散。

直小血管的升支和降支作为一种逆流交换器,将尿素“吸在”内髓部,其作用是防止尿素从内髓部向肾皮质扩散。直小血管的升支也可能是将尿素移入与其毗邻的短髓袢降支细段,进而再循环至内髓部集合管。如图 1.3 所示,短髓袢的降支并未伸达内髓,因而这些袢管内尿素的增加不会影响来自内髓部髓袢升支细段的水的移动,这是尿液浓缩过程的很关键的一步。

尿液浓缩的这一模型有多个引人注目的特点^[7]并已获得多项实验的支持^[3]。在多数物种,特别是家兔,髓袢降支细段对水有很高的通透性^[3,12];相反,髓袢升支粗段对水的渗透性极低,对尿素的通透性很低^[13],而对钠的通透性很高。皮质集合管和髓袢升支粗段对尿素的低通透性^[14],使被浓缩的尿素进入内髓部集合管。尽管在 AVP 存在的情况下^[15],内髓部集合管末端对尿素的通透性很高,但在其起始段对尿素的通透性是低的。在内髓部集合管的终末段重吸收的尿素,通过再循环进入毗邻的髓袢升支细段中^[16]。由于尿素进入髓袢升支迅速削弱了钠被动重吸收所需要的钠浓度梯度,人们提出了一个钠仅在髓袢最顶端被动转运的模型,但是髓袢在内髓的不同水平转弯^[17]。

髓袢升支的单向效应也对尿液稀释起一定作用。在无 AVP 时,集合管对水无通透性,远端肾单位的其他部位继续重吸收溶质,则可排出最大限度稀释的尿(50 mOsm/kg)。于是,髓袢升支氯、钠及钾的协同转运功能受

损,将引起肾脏浓缩和稀释尿液的能力受限。

(三) 髓质血流量

肾髓质血流量独立地受肾总血流量调控,能影响肾脏的尿液浓缩和稀释能力,因为肾髓质高渗状态的维持依赖于直小血管的逆流交换机制^[18]。虽然肾髓质血流量仅占肾总血流量的 5%~10%,但其流速仍数倍于肾小管液的流速。众所周知,直小血管类似于逆流交换器,具有维持肾髓质高渗的作用。随着直小血管降支中血液的流动,血中水分向外扩散,溶质向血中扩散,使血液浓缩。但是直小血管转弯处的结构不允许富含溶质的血液离开髓质。在直小血管的升支部分,水向血管内扩散,溶质从血管内向外扩散,进而维持肾髓质间质的高渗状态。尽管直小血管为一完整的逆流交换系统,但在增加肾髓质血流量的情况下,还是能“冲刷”肾髓质高渗梯度并降低肾脏的浓缩能力。此外,在无 AVP 时,集合管并非完全对水不通透,因此在肾髓质血流量增加时,肾髓质高渗可进一步降低;由于降低了非 AVP 依赖性的集合管中水的重吸收,故使肾排水增加。值得注意的是,血管加压素减少、髓质血流量增加皆可能因血管加压素 1(V_1)受体活性降低所致^[19]。由于 V_1 受体拮抗剂并不损害尿液浓缩功能,因此,在肾浓缩稀释过程中,AVP 对肾循环的影响有限。

(四) 远端小管的溶质负荷

众所周知,溶质排入集合管的速度是肾脏浓缩能力的一个决定因素^[20]。如图 1.5 所示,尽管 ADH 在高水平,尿液排泄溶质的增加可使正常人尿液的渗透压逐渐降低。即使给人类灌注超生理剂量的 AVP,在溶质高排泄率时也可使尿液的渗透压达到等渗,对垂体内尿崩症患者灌注亚最大剂量的 AVP 所造成的溶质排泄增加甚至可导致低渗尿^[20]。实验显示,动物同时应用溶质利尿和大剂量 AVP 时,可产生 AVP 抵抗性的低渗尿。

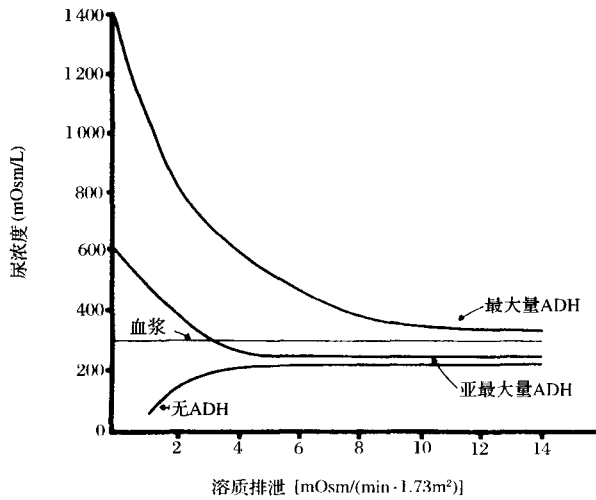


图 1.5 溶质排泄对肾脏浓缩稀释机制的影响

亚最大剂量抗利尿激素(ADH)反应,可由应用亚最大剂量 ADH 或在集合管对 ADH 反应性降低时用最大剂量 ADH 引出

(引自 de Wardener H E, del Greco F. Influence of solute excretion rate on production of hy-potonic urine in man. Clin Sci, 1955, 14: 715)

至少有 2 个因素可能与溶质排泄影响肾脏浓缩能力有关:①溶质利尿通常增加髓质血流量,进而降低肾髓质溶质浓度;②即使 AVP 使集合管对水的通透性达到最大,由于穿过肾髓质的集合管中小管液的流动加速,接触时间明显缩短,以至小管液不能完全达到集合管和髓质间质间的渗透平衡。

(五) 抗利尿激素

精氨酸血管加压素 (vasopressin, AVP) 为环状六肽,有一个 3 个氨基酸的尾端(分子量 1 099),在人类称抗利尿激素 (ADH, 图 1.6)。肾脏对尿液的浓缩和稀释,最终取决于调节

精氨酸-血管加压素

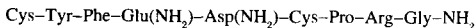


图 1.6 人的抗利尿激素(即精氨酸血管加压素)的结构

(引自 Schrier R W, Miller P D. Water metabolism in diabetes and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: Kurtzman N A, Martinez Maldonado M, eds. Pathophysiology of the kidney. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1977)

集合管水通透性的 ADH 是否存在^[21]。在完整激素分子中,位于第 8 位的碱性氨基酸(精氨酸或赖氨酸)和位于第 5 位的天冬氨酸对其利尿作用至关重要。AVP 由下丘脑的视上核和室旁核合成。在这些核团内,无生物活性的大分子被切割成更小的而有活性的精氨酸血管加压素。催产素与 AVP 在人都由第 20 对染色体编码,其位置非常接近^[22]。前激素原的基因长度约有 2 000 个碱基对,有 3 个外显子(图 1.7)^[23]:第 1 外显子编码精氨酸血管加压素及其之前的信号肽,第 2 外显子主要编码连接蛋白-神经垂体素运载蛋白(neurophysin),第 3 外显子编码复合胃蛋白酶(copeptin)。启动子的顺式作用元件包括 1 个糖皮质激素反应元件,1 个环磷酸腺苷反应元件和 4 个 AP-2 结合位点^[24]。有趣的是,由常染色体隐性缺陷引起 AVP 缺乏的 Brattleboro 大鼠,是因第二外显子存在单碱基缺失引起的^[25],这一变异导致读取密码时发生框移,伴有翻译的终止码丧失;尽管这种大鼠

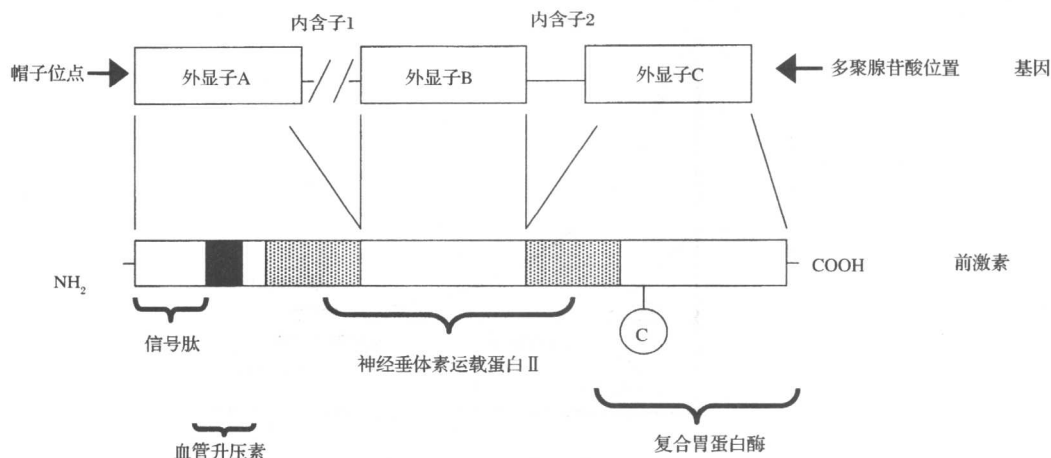


图 1.7 血管加压素的结构及基因编码

(引自 Berl T, Robertson G. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, ed. The kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 871)

的下丘脑中能进行转录和翻译,但其翻译产物既不能被转运也不能被加工。被称作加压素神经垂体运载蛋白原(propressophysin)的前激素原物质,翻译后的信号肽被除去。AVP与其连接蛋白神经垂体素运载蛋白Ⅱ和糖蛋白从神经分泌颗粒中转运至轴突,并贮存在位于神经垂体的神经末梢中。尚不清楚神经垂体素运载蛋白的作用,但其能中和 AVP 的负电荷。贮存的肽类激素和神经垂体素运载蛋白,可通过出胞作用释放入血或进入垂体门脉。当血浆渗透压升高时,电信号沿轴突传播,使轴突小体膜去极化,分泌颗粒的膜与轴突小体的膜相融合,将肽类分泌物释放至与其相毗邻的毛细血管中。

神经垂体对 AVP 释放的调节主要通过 2 种机制:渗透压途径和非渗透压途径(图 1.8)。

AVP 的渗透性调节依赖于下丘脑前部的“渗透压感受器”细胞,该细胞接近视上核但又与之分开。这些细胞很可能通过改变其细胞容量,感知细胞外液渗透压的变化,限于 ECF 中的高渗盐或高渗甘露醇使细胞内的水

转移到 ECF,从而使细胞容量减少。上述这些物质对刺激 AVP 释放非常有效;相反,尿素容易进入细胞,不会改变细胞容量,高渗性尿素不是刺激 AVP 释放的有效物质。在下丘脑神经垂体器官培养研究中,存在相同的 AVP 释放模式:氯化钠、蔗糖和甘露醇使渗透压达 310 mOsm/kg(H₂O)时,可引起 AVP 的释放增加 3 倍,但尿素和葡萄糖却不能刺激 AVP 的释放。这些研究也支持该感受器是对渗透压起作用而不是对钠敏感的观点。渗透压增高的促 AVP 释放功能与下丘脑中^[26]血管加压素 mRNA(AVP mRNA)前体增多(2~3 倍)有关,盐负荷增加也能引起垂体^[27]中 AVP RNA 增加。渗透压感受器细胞对 ECF 渗透压的变化十分敏感,体液丢失或无通透性溶质浓度升高使 ECF 渗透压升高 1%即可刺激 AVP 释放,摄入水使 ECF 渗透压降低 1%则可抑制 AVP 的释放(图 1.8)。虽然个体间该阈值与敏感性存在因遗传因素造成的差异^[28],但不同水化条件下,血浆渗透压与 AVP 的释放密切相关。另外,AVP 与尿液的渗透压之间也存在密切关系(图 1.9)。

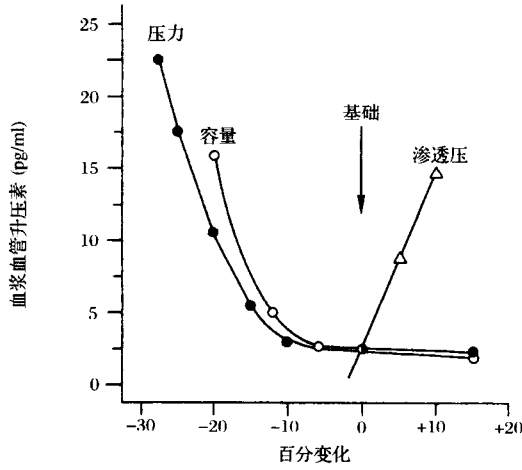


图 1.8 精氨酸血管升压素释放的渗透与非渗透性刺激

(引自 Robertson G L, Ber T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, ed. The kidney. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 875)

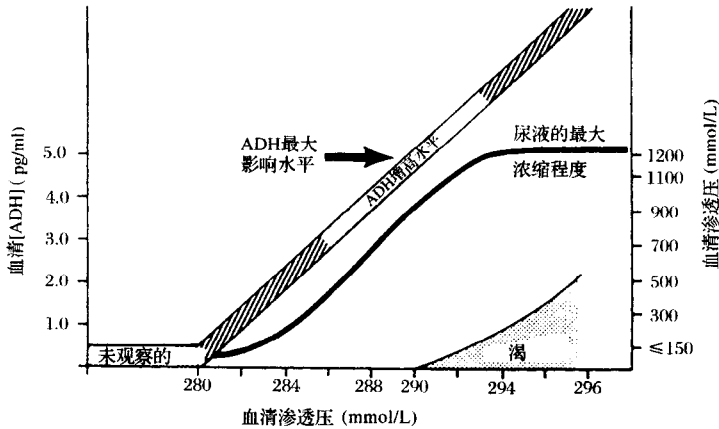


图 1.9 抗利尿激素水平、尿液渗透压和渴觉与血清渗透压功能间的关系

(引自 Narins RG, Krishna GC. Disorders of water balance. In: Stein JH, ed. Internal medicine. Boston: little Brown, 1987: 794)

在无血浆渗透压变化时 AVP 也可释放^[29]。尽管非渗透性刺激多种多样,但躯体疼痛、精神应激和血压降低或血容量减少等是最主要的刺激。血压或血容量降低 7% ~ 10% 时,可迅速引起 AVP 释放(图 1.8)^[29]。因此,保持血容量完整性比保持渗透压更为优先,非渗透性刺激作用可超过渗透压降低所致的激素释放抑制,该过程可解释在肝硬化与心力衰竭等病理情况下低钠血症的发病机制。

有充分的证据说明,在循环系统的低压区(静脉),尤其是心房存在压力感受器。心房扩张可引起 AVP 释放减少,此过程部分由心房钠尿肽的分泌介导。另外,左心房、主动脉和颈总动脉的牵张感受器也沿迷走神经和舌咽神经将神经冲动传至延髓的孤束核,然后由交感神经将信息传至下丘脑。这些途径的重要性在于对抗压力感受器神经刺激,多种非渗透性刺激不能引起 AVP 释放。动脉

和静脉中这两种感受器的作用很可能是通过这一最后的共同通路进行协调。

血管紧张素 II 可能是上述情况下 AVP 释放的介导因素,因为伴有非渗透性 AVP 释放的多种病理生理情况时,血浆肾素活性和血管紧张素 II 水平均升高。另外,AVP 的释放可能也与交感神经系统的激活有关。由此看来,视上核由大量去甲肾上腺素能神经元支配,肾上腺素的刺激可引起抗利尿作用,这一抗利尿作用需要一个完整的压力感受器通路。现已阐明,AVP 的分泌尚有其他非渗透性刺激途径,例如呕吐和疼痛时的大量抗利尿激素释放与相应的催吐药和皮层痛觉中枢的参与有关。在这些调节中,压力感受器途径的作用尚不能排除。除儿茶酚胺外,其他的生物胺、多肽甚至多种细胞因子也是 AVP 释放的调节因子^[30,31]。

(六) 血管升压素的细胞作用

AVP 一旦由神经垂体释放,则通过与集合管基底侧膜上相应受体结合,进而对水的排泄产生调节作用(图 1.10)^[32]。AVP 的受体已被克隆,对其已有详尽的了解。 V_1 受体是一种广泛分布的由 394 个氨基酸组成的蛋白质,有 7 个跨膜域^[33]。由 370 个氨基酸组成的 V_2 受体仅存在于肾脏,其结构已弄清,大鼠^[34]和人类^[35]的 V_2 受体已被克隆。反转录聚合酶链式反应研究发现,2 类受体在肾单位的分布部位不同^[36]:集合管中以 V_2 受体占优势,也有 V_1 受体;肾小球中 V_1 受体丰富。然而需指出,在内髓部集合管终末端尚未发现 V_1 受体 mRNA^[21]。原位杂交研究显示, V_1 受体 mRNA 位于直小血管而不是集合管^[37]。 V_1 受体进入血管平滑肌细胞内,然后返回细胞膜,而不需要合成新的蛋白质^[38],同样的受体胞吞过程也发生在肾脏细胞^[39]。

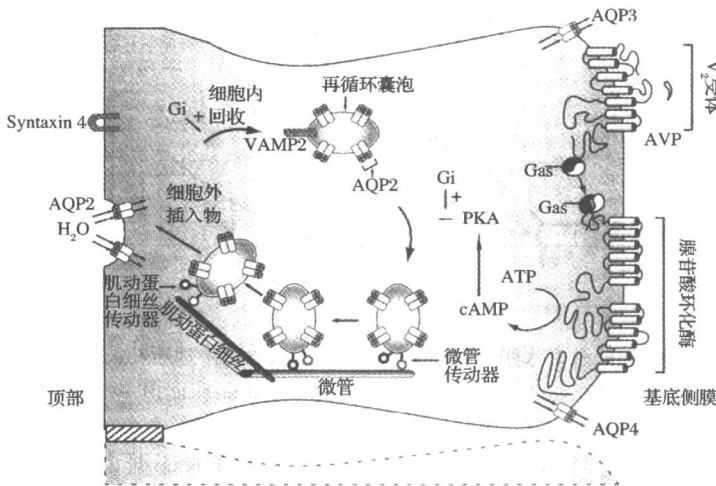


图 1.10 血管升压素的细胞作用示意图

血管升压素与基底侧膜的 V_2 受体结合,通过级联反应使水孔蛋白-2 插入顶部膜中

(引自 Bichet D. Nephrogenic and central diabetes insipidus. In: Schrier RW, ed. Disease of

the kidney and urinary tract, 7th ed, vol 3. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 2553)

AVP 与 V_2 受体结合可激活腺苷酸环化酶,分解三磷酸腺苷生成环磷酸腺苷; V_2 受体通过激活的鸟嘌呤核苷连接调节蛋白(G_s)偶

联于腺苷酸环化酶^[40,41]。 G_s 是一个异三聚体蛋白质,其 α 亚单位可结合与水解三磷酸鸟苷(GTP)。在无 AVP 时, α 亚单位与二磷酸

鸟苷(GDP)结合而不能活化腺苷酸环化酶。占据受体催化部位的 GDP 换成 GTP 时,可引起 α 亚单位构型改变,从而激活催化亚单位产生 cAMP,水解结合的核苷酸,然后该系统转变成失活状态。催化亚单位的失活主要由介导腺苷酸环化酶抑制的 Gi 蛋白家族以同样的方式调控^[40,41]。

AVP 诱导腺苷酸环化酶活化,cAMP 形成增多,最终使腔面细胞膜对水通透性增加^[32]。应用外源性的 cAMP 或其类似物可模拟出 AVP 对集合管的作用^[42]。cAMP 的细胞效应与能够激活蛋白激酶 A(PKA)有关,进而引起丝氨酸、苏氨酸磷酸化。PKA 抑制剂可阻断集合管中灌注 AVP 所致的水渗透反应^[43]。

蛋白激酶 A 的激活使细胞内囊泡上水通道蛋白 2(AQP₂)的第 256 位丝氨酸磷酸化,并使水通道蛋白分布到腔面膜^[44]。AQP₂ 是不断增加的水通道蛋白超家族成员^[45]。首次发现的 AQP₁ 已由 Agre 及其同事成功克隆^[46],AQP₁ 在近端小管和髓袢降支有广泛分布^[47],而 AQP₂ 的分布限于对 AVP 敏感的集合管,特别是分布在细胞浆和腔面膜^[48]。AVP 也参与 AQP₂ 表达的长期调节。PKA 的

催化亚单位使转录因子如 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB - P)、c - Jun 和 c - Fos 磷酸化,这些因子进而增强 AQP₂ 基因的转录^[49]。水通道蛋白 3 和 4(AQP₃, AQP₄)广泛分布^[49]在集合管主细胞,并定位于主细胞的基底侧膜。在这个位置可以很好地作为一个管道,将水排出于细胞外。其他水通道蛋白(AQP₆₋₈)在肾脏也有表达,AQP₆ 位于插入(intercalated)细胞^[50],AQP₇ 位于近端小管的 S3 段,而 AQP₈ 在近端小管和集合管均有分布。

细胞骨架也对 AQP₂ 移至细胞膜有重要作用,这一过程包括细胞外插入与细胞内回收过程。现已明确,破坏细胞微管的药物可抑制细胞对 AVP 的反应性^[51]。近来研究显示,与微管运动有关的蛋白质如动力蛋白(dynein)与 AQP₂ 的存在位置相同^[52],细胞松弛素同样是通过破坏肌动蛋白细丝而抑制 AVP 作用^[53]。肌动蛋白与 AQP₂ 间的相互作用尚未阐明,AQP₂ N 末端的肌动蛋白结合域与肌动蛋白可共沉淀^[54],提示肌动蛋白在 AQP₂ 向浆膜移位中起作用。

第三节 肾脏排水量的意义

将尿量分成 2 个组成部分的概念促进了对排水量的定量分析。一种排水量是指排出溶质浓度等于血浆溶质浓度时所需要的排水量,这种等渗性排水量称之为渗透性清除(Cosm)。另一种排水量称为自由水清除(C_{H₂O}),为理论上不含溶质的排水量,这部分加到(正自由水清除,PC_{H₂O})等渗尿中使尿液变成低渗尿或从等渗尿中部分重吸收(负自由水清除,N C_{H₂O}或 T_{H₂O}^c)则形成高渗尿。这些指标的计算如下:

$$V = \text{Cosm} + C_{\text{H}_2\text{O}}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - \text{Cosm}$$

因为

$$\text{Cosm} = \frac{\text{尿液渗克分子浓度}(U_{\text{osm}}) \times \text{尿量}(V)}{\text{血浆渗克分子浓度}(P_{\text{osm}})}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - \frac{U_{\text{osm}} + V}{P_{\text{osm}}}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V \left(1 - \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}\right)$$

这些相关指标的进一步检测显示如下:

1. 当 $U_{\text{osm}} = P_{\text{osm}}$ 时(等渗尿), $V = \text{Cosm}$, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 为 0。

2. 当 $U_{\text{osm}} > P_{\text{osm}}$ 时(高渗尿), $\text{Cosm} >$