

SHENZANGBING LILUN YU SHIJIAN

肾脏病

理论与实践

■主编 孙世澜 周朝阳



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

SHENZANGBING LILUN YU SHIJIAN

肾脏病理理论与实践

SHENZANGBING LILUN YU SHIJIAN

主编 孙世澜 周朝阳



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

SHENZANGBING LILUN YU SHIJIAN

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病理论与实践/孙世澜,周朝阳主编. —北京:人民军医出版社,2005.4
ISBN 7-80157-910-0

I. 肾… II. ①孙…②周… III. 肾疾病-诊疗 IV. R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 042344 号

策划编辑:张怡泓

加工编辑:罗子铭

责任审读:李 展

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:40.25 字数:938 千字

版次:2005 年 4 月第 1 版 印次:2005 年 4 月第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:100.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

编著者名单

主 编 孙世澜 周朝阳

副主编 杨为民

编 委(以章节先后为序)

- 周再生 广东省中山市人民医院副主任医师
孙世澜 华中科技大学同济医学院同济医院教授
张欣洲 广东省深圳市人民医院主任医师
傅君舟 广东省广州市第一人民医院副主任医师
匡裕玖 华中科技大学同济医学院同济医院副主任技师
赵 明 华中科技大学同济医学院同济医院副教授
李新明 济南军区总医院主任医师
周燕发 华中科技大学同济医学院同济医院教授
邹和群 中山大学第五附属医院教授
周四维 华中科技大学同济医学院同济医院教授
杨渝珍 华中科技大学同济医学院教授
郝 燕 华中科技大学同济医学院同济医院医学博士
黄小妹 武汉市第一医院医学硕士,主治医师
杨为民 华中科技大学同济医学院同济医院教授
周朝阳 华中科技大学同济医学院同济医院副教授
刘建社 华中科技大学同济医学院协和医院副教授
熊 飞 武汉市第一医院主治医师
方惠娟 华中科技大学同济医学院同济医院副教授
周邦式 湖北省襄樊市第一人民医院主任医师
张晓英 解放军总医院主任医师
卢远航 湖北省中医学院副教授
曾红兵 华中科技大学同济医学院同济医院副教授
兰天飙 广州军区武汉总医院副主任医师
顾 勇 复旦大学华山医院教授
庞 伟 广州医学院第二附属医院副教授
张 桦 中山大学第五附属医院副教授
张东坤 华中科技大学同济医学院同济医院教授
李保春 第二军医大学长海医院教授
孙亨睿 美国得克萨斯州休斯顿 A&M 大学医学硕士
刘敦贵 华中科技大学同济医学院同济医院教授
姚国乾 解放军第 161 医院主任医师
戴 勇 广东省深圳市人民医院主任医师

涂明利 湖北省郧阳医学院太和医院副教授
陈知水 华中科技大学同济医学院同济医院教授
杨 晓 华中科技大学同济医学院协和医院副教授

编 者(以姓氏笔画为序)

王孝养	石之磷	朱 峻	朱学海
刘新民	杜 艺	陈 芳	陈华蓉
陈晓农	张小平	张万帆	张帮华
余 琥	何 兵	李体远	范 虹
金石昆	郭永连	梅小斌	章慧平
曾令启	韩志武	鲁雄兵	蔡建良

内 容 提 要

本书共分 49 章和两个附录,是由长期从事肾脏病基础医学研究和临床工作的专家、教授,在参阅大量的近期文献和总结自身的临床经验的基础上编撰而成。主要包括肾脏病的症状、体征以及各种检查方法和技术;泌尿系统和各种肾脏病的病因、病理、临床表现、诊断、治疗和预后;其他疾病引起的肾病和肾损害;肾病学中新进展,如细胞信号转导、基因工程、脂质性肾病、缺血性肾病、代谢综合征肾损害等。是一部内容新颖、理论与实践紧密结合、重点突出,具有很高参考价值的医学专著。适合肾病专科医师、科研人员、研究生及相关科室医师参考阅读。

责任编辑 张怡泓 罗子铭

前 言

随着时代的进步,医学教育发生了很大的变化,多数医师都经过医学院校的系统学习,具有良好的基础教育背景和较高的学历。临床医学参考书的编写,在立意和选题方面应适应当今的状况,注重实际需要,结合当前学科的进展,这是本书定名《肾脏病理论与实践》的立意之纲。正因如此,冗长而过多地编撰基础内容并无必要,需在基础理论中融进当今的进展,从常见的疾病中窥见发展的方向,从热门的课题中寻觅更深的机制。

本书的特点在于:①注重肾内科与泌尿外科的结合,在书中融进与两科有关而一般肾脏病参考书上鲜有的内容;②注重顺应随着人民生活水平的提高而发生率增加的一些疾病,如与代谢有关疾病的肾脏损害和缺血性肾脏疾病;③注重医学发展中的新的学术思想、学科进展和研究方法,如当今较为热点的有关细胞信号转导在疾病发生中的作用和机制,以及有关基因治疗等方面的问题。此种设想在付诸实践中,虽不一定成功,但各位编者却付出了一定艰辛,请读者从中领悟其良苦用心。“积土成山,风雨兴焉;积水成渊,蛟龙生焉”,文化的韵味在于沉淀,诚然,限于我们的认识能力与实践范围,对本书的不足,敬请各位师长、同仁不吝赐教。

《肾脏病理论与实践》与2001年付印的《肾功能衰竭诊断治疗学》应该视为姊妹篇,二者的侧重点不同;《肾功能衰竭诊断治疗学》是偏向有关肾功能衰竭的方方面面的问题,而本书是侧重肾脏疾病的有关问题,稍有重复但确有一定关联,亦希望在漫漫而修远的医学道路中,她能陪伴您更为久远。

在本书即将付梓之际,首先应感谢人民军医出版社的各位老师的盛情邀请和带有创意的立题;感谢与之合作的多所院校及医院的各位同仁和研究生们;感谢同济医院内科教研组的支持和关怀。

华中科技大学
同济医院

肾脏内科 教授 孙世澜

2005.1 武汉

目 录

第一章 肾脏病的症状与体征	(1)
第一节 血尿.....	(1)
第二节 蛋白尿的机制和临床意义.....	(5)
第三节 肾性水肿的发生机制	(10)
第四节 肾性高血压的发生机制	(24)
第二章 肾脏病的实验室检查与技术	(38)
第一节 临床检验	(38)
第二节 生化检验	(43)
第三节 尿中蛋白分析及临床意义	(47)
第四节 血、尿的免疫学检查.....	(50)
第五节 肾活检病理技术	(52)
第三章 肾脏病的核医学检查	(58)
第四章 肾脏病的超声检查	(66)
第五章 肾脏病的影像学检查	(71)
第一节 肾脏 X 线、CT、MRI 检查	(71)
第二节 肾脏病的影像学表现	(78)
第六章 肾脏病理与临床	(101)
第一节 肾小球疾病病理与临床.....	(101)
第二节 肾活检的临床价值.....	(103)
第三节 肾活检标本的分析.....	(105)
第四节 肾脏的基本病变.....	(108)
第五节 肾脏病变活动性、可逆性和转化的判断	(121)
第六节 不同病理表现之间相互联系临床意义.....	(122)
第七节 结构-功能相关性	(123)
第八节 肾活检结果与治疗 and 预后的关系.....	(124)
第九节 对肾活检报告的要求.....	(125)
第七章 尿流率及输尿管镜检查	(128)
第一节 尿流率检查.....	(128)
第二节 经尿道输尿管镜的应用.....	(135)
第八章 细胞内信号传递系统的分子基础	(140)
第九章 细胞信号转导紊乱与肾脏病	(156)
第一节 系膜细胞的信号转导系统.....	(156)
第二节 信号转导分子与肾脏疾病.....	(158)

第三节 细胞外基质与肾脏疾病	(171)
第十章 原发性肾病综合征的治疗	(184)
第十一章 泌尿系统感染	(193)
第一节 泌尿系统发生与局部解剖	(193)
第二节 泌尿系统非特异性感染疾病	(195)
第三节 复杂性尿路感染	(199)
第四节 临床少见的肾盂肾炎	(202)
第五节 特殊病原体尿路感染	(204)
第六节 老年尿路感染	(210)
第十二章 泌尿系梗阻	(219)
第一节 梗阻部位及病因	(219)
第二节 尿路梗阻的病理生理	(234)
第三节 泌尿系梗阻的诊断与治疗	(243)
第四节 尿路梗阻解除后肾功能恢复评价	(251)
第五节 梗阻性肾病	(256)
第十三章 急性肾衰竭的肾小管间质病变	(262)
第一节 急性肾小管坏死	(262)
第二节 肾乳头坏死	(269)
第三节 急性肾皮质坏死	(271)
第十四章 结核病	(273)
第一节 肾结核	(273)
第二节 继发于肺结核的肾小球肾炎	(281)
第三节 慢性结核病引起的肾淀粉样变	(281)
第四节 尿毒症与结核病	(282)
第十五章 肾小管酸中毒	(288)
第十六章 乳酸酸中毒	(298)
第十七章 慢性缺血性肾脏病	(308)
第十八章 高血压肾损害	(313)
第十九章 动脉粥样硬化与缺血性肾病	(336)
第二十章 胆固醇结晶栓塞性肾病	(347)
第二十一章 脂代谢异常与肾损伤	(351)
第一节 血脂概述	(351)
第二节 血脂异常与肾损伤	(354)
第三节 脂代谢异常的防治	(357)
第四节 脂蛋白肾小球病	(360)
第二十二章 糖尿病肾病	(365)
第二十三章 尿酸性肾病	(377)

附:代谢综合征与肾脏受累	(381)
第二十四章 狼疮性肾炎治疗的进展	(385)
第二十五章 紫癜性肾炎	(393)
第二十六章 肾脏淀粉样变	(399)
第二十七章 妊娠相关的肾损害	(404)
第二十八章 快速进行性肾小球肾炎	(411)
第二十九章 多发性骨髓瘤肾损害	(420)
第三十章 药物性肾损害	(429)
一、概述	(429)
二、造影剂中毒性肾病	(430)
三、氨基糖苷类抗生素的肾损害	(432)
四、青霉素族抗生素的肾损害	(433)
五、头孢菌素类抗生素的肾损害	(433)
六、四环素类抗生素的肾损害	(433)
七、磺胺类抗菌药的肾损害	(434)
八、两性霉素 B 的肾损害	(434)
九、利福平的肾损害	(434)
十、免疫抑制药的肾损害	(435)
十一、抗癌药的肾损害	(437)
十二、止痛药和非类固醇类抗炎药的肾损害	(438)
十三、转换酶抑制剂的肾损害	(440)
十四、马兜铃酸肾病	(441)
十五、生物制品的肾损害	(443)
十六、青霉胺的肾损害	(443)
十七、别嘌呤醇的肾损害	(443)
第三十一章 肾间质纤维化的发生及防治	(446)
第三十二章 肾综合征出血热	(457)
第三十三章 病毒性肝炎肾脏损害	(473)
第一节 乙型肝炎病毒相关肾炎	(473)
第二节 丙型肝炎病毒感染与肾小球肾炎	(477)
第三节 肝硬化的肾病变	(479)
第四节 肝肾综合征	(481)
第三十四章 肾静脉血栓形成的诊断及治疗	(486)
第三十五章 肾脏病的感染与免疫	(492)
第三十六章 慢性肾功能衰竭的心脏损害	(508)
第三十七章 新型免疫抑制剂的临床应用	(513)
第三十八章 糖皮质激素受体与肾脏	(527)

第三十九章	COX-2 抑制剂在肾脏病中的应用	(533)
第四十章	血管紧张素转换酶抑制剂及其受体阻滞剂的应用	(541)
第四十一章	肾功能衰竭的营养支持	(549)
第四十二章	免疫吸附疗法在内科领域的应用	(555)
第四十三章	靶向肾脏的基因治疗	(564)
第四十四章	14-3-3 转基因小鼠的培育及筛检	(574)
第四十五章	基因载体	(579)
第四十六章	肾移植治疗终末期肾病	(591)
第四十七章	移植肾损害	(599)
第四十八章	慢性肾功能不全的非透析疗法	(605)
第四十九章	肾功能不全与围手术期	(616)
附录 1	K/DOQI 慢性肾脏疾病临床实践指南	(621)
附录 2	肾小球肾炎诊治指南	(628)

第一章 肾脏病的症状与体征

第一节 血 尿

血尿是泌尿系统疾病常见的临床表现,普通人群血尿的发生率各家报道不一,国外统计资料较高,女性比男性多见。血尿提示泌尿系统可能有严重疾病,也可能是全身疾病在泌尿系统中的一种表现,即使血尿程度较轻,间歇出现或不伴任何症状,亦应予以足够的重视,详细地进行病因检查,尽可能及早诊断,早期治疗。

一、血尿定义

正常人尿液中无红细胞或偶见少量,通常情况下平均不超过1个/HP,在成人有不同原因的少量红细胞(red blood cell, RBC)进入尿中;如尿沉渣每高倍视野(high power field, HPF) > 3个红细胞,Addis计数红细胞 > 50万/12h或 > 10万/1h,则为血尿。成人血尿的发生率为2.5%~4%。

二、血尿的分类

既往国内有学者提出:血尿或按出血的多少分为肉眼血尿和镜下血尿;或按排尿过程分为初始血尿、终末血尿、全程血尿;或按持续时间分为暂时性血尿、反复发作性血尿、持续性血尿;或按临床意义分为生理性血尿(诊断应慎重)和病理性血尿。近年来, Brenner及Rector认为,从临床实用性出发,按血尿的来源将血尿分为上尿路血尿和下尿路血尿,即临床上常用的肾性血尿和非肾性血尿。

三、血尿的病因

临床上血尿的病因多种多样,包括:①各种原发性和继发性肾小球疾病;②非感染性间质性肾炎和泌尿系统感染;③泌尿系统结石;④泌尿系统肿瘤;⑤泌尿系统结核;⑥外伤;⑦某些全身性疾病引起的血尿等(表1-1)。

上述只列举常见的病因,并不包括所有血尿的原因,供血尿鉴别时参考。一般来说,肾小球肾炎是青年人血尿的常见原因。在全世界范围来讲,尤其是在亚洲,肾性血尿中IgA肾病可能是最常见的原因,其他如薄基底膜肾病、各种原因的肾小球肾炎也是较常见的血尿原因之一;此外,泌尿系结石约占血尿的20%,泌尿系肿瘤占15%,尿道炎和膀胱三角区炎约占15%,急性泌尿系感染约占10%。要明确血尿的原因,必须考虑各种可能存在的病因。

四、血尿来源的诊断方法及评价

要明确血尿的来源,定位诊断十分重要,即明确出血的部位。大多数血尿患者都有不同程度的伴随症状、体征和尿液检查、体格检查或辅助检查的异常,详细了解病史,认真的体格检查及尿液分析和必要的辅助检查往往能找到血尿定位诊断的依据和线索。

(一)病史

在详细了解病人常规病史的同时,要特

别注意询问出现血尿时泌尿系统伴随症状,如有无疼痛,有无水肿;血尿的性状如何。一般而言,肾脏疾病其血尿常均匀一致,其色泽与出血的速度、出血的数量等有关,血尿中如混有凝血块均不提示肾小球疾病,小条状血块常为上尿路出血,大的血块为膀胱出血;是否伴有尿频、尿急、排尿困难、排尿中断;是全程血尿还是初始血尿,是一过性还是反复发

作,同时要注意性别、年龄与血尿的关系,如青少年血尿往往以尿路感染、肾小球肾炎、先天性尿路畸形较常见,而中年人则以尿路感染、结石、肿瘤常见,40~60岁病人,男性则以膀胱肿瘤、结石常见,女性则以尿路感染、结石、肿瘤常见,大于60岁病人中,男性则要注意前列腺肥大,前列腺癌、膀胱癌的可能,女性则要注意膀胱癌、尿路感染。

表 1-1 血尿常见的原因

泌尿生殖系统疾病

感染性疾病

细菌:特异性感染:肾、膀胱结核

非特异性感染:肾盂肾炎、尿路感染

病毒:包括肝炎病毒、流感病毒、肾综合征出血热、腮腺炎、传染性单核细胞增多症等

寄生虫:疟疾、丝虫病、血吸虫病等

其他:梅毒、钩端螺旋体、真菌和滴虫等

非感染性疾病

各种肾小球疾病,小管-间质性疾病,肾移植排斥反应等

结石:肾、输尿管、膀胱、尿道、前列腺结石

肿瘤:肾、输尿管、膀胱、尿道、前列腺的良性或恶性肿瘤和转移瘤

损伤:外伤,介入、器械直接损伤,导尿、手术等

遗传性疾病:先天性多囊肾、遗传性肾炎、海绵肾、薄基底膜肾病等

其他:肾下垂、游走肾、尿道及膀胱息肉、憩室、异物、膀胱子宫内异位症、肾乳头坏死等

全身性疾病

严重感染:败血症、伤寒、猩红热、流行性脑膜炎等

免疫性疾病:系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、皮炎、过敏性紫癜、混合性结缔组织病等

血液系统疾病:血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、白血病、血友病、多发性骨髓瘤、溶血-尿毒症综合征等

心血管系统疾病:慢性充血性心力衰竭、恶性高血压等

代谢性内分泌疾病:痛风、糖尿病、甲状腺功能亢进、淀粉样变、Fabry病、高钙血症等

药物或毒物:抗凝剂、磺胺、卡那霉素、保泰松、汞、砷、鱼胆、环孢霉素、蛇毒、输血反应等

邻近器官疾病

阑尾炎、盆腔炎、生殖系统炎症和肿瘤等

其他

特发性血尿、运动后血尿、血尿-腰痛综合征等

另外,在询问病史时,要注意询问有无类似的家族史以及服用药物或毒物接触史,以排除遗传性疾病或药物、毒物引起的血尿。

(二)体格检查

除全身一般系统检查之外,应注意检查有无水肿、高血压、贫血、腹部包块、肾区有无

叩击痛、外生殖器的检查、肛门指检、前列腺检查,小儿注意生长发育是否正常,怀疑遗传性肾炎时还应当检查视力和听力等。

(三)尿液检查

尿液检查是血尿诊断最基本、最重要的项目,通过尿液检查,往往可以结合病史初步判断血尿的病因或部位,同时为进一步辅助检查提供重要的依据,常用的尿液检查有如下几种:

1. 常规检查 是最基本的、最有用的检查。目前国内大多数医院均采用快速尿诊断试纸法作为常规检查,该方法的优点是敏感、快捷,缺点是无法区别是红细胞尿或是肌红蛋白尿、血红蛋白尿等血红蛋白尿,所以一般对试纸法血尿阳性的病人要做进一步的显微镜检查,以免影响临床分析诊断。当血尿伴有中、重度蛋白尿或出现红细胞管型时则基本确定为肾性血尿,而出现白细胞尿或发现细菌则要考虑尿路感染。

2. 尿三杯试验 主要用于血尿的初步定位诊断试验。嘱患者连续排尿于三个透明杯中,第1杯和第3杯每杯约15ml,大部分排于第2杯,及时做肉眼和显微镜观察,如仅第1杯血尿或红细胞明显增多,则提示前尿道出血;如第3杯血尿或红细胞明显增多,则多为膀胱底部、后尿道、前列腺或精囊出血;如三杯均为程度相同的血尿,则多为膀胱颈部以上包括膀胱、输尿管、肾脏等部位出血。

3. 尿红细胞形态和容积分布曲线、平均体积检查 无论是利用普通光镜还是用相差显微镜进行尿红细胞形态检查均是判断肾性血尿还是非肾性血尿的一种重要手段,当尿中畸形红细胞计数大于 $8 \times 10^6/L$,比例大于75%时,提示为肾性血尿。该方法的缺点是受检查者主观因素影响较大,而且在合并尿路感染时,尿红细胞形态也是多形性,可能影响检查结果。国内报道用该方法判断肾性血尿的敏感性和特异性为89%和92%,国外报

道为88%和95%。

为避免镜检红细胞形态受主观因素等原因影响,1988年Shichiri等提出应用细胞自动分析仪测量尿红细胞体积分布曲线(EVDC)及尿红细胞平均体积(MCV)来区别肾性血尿与非肾性血尿,当尿EVDC的峰值小于正常外周血红细胞平均体积时,称为肾小球性分布;峰值位于正常范围或更大者称为非肾小球性分布;双峰型者称为混合性分布。肾小球性分布者尿红细胞MCV显著低于非肾小球性分布者和混合性分布者;国内报道该方法对肾性血尿判断的敏感性及特异性分别为94%和96%,国外最近报道为100%和87%。

无论是用镜检尿红细胞形态方法,还是尿红细胞EVDC和MCV方法判断血尿的来源,一定要结合临床其他资料来评估,即使两种方法均为阴性结果,也不能排除肾脏疾病的可能。对于肾性血尿应着重进行内科检查,如尿蛋白定量、肾功能检查、免疫学检查、肾活检等,对于非肾性血尿者则着重于泌尿外科检查,如肾盂造影、膀胱镜、CT等。

4. 尿细菌学检查 如血尿患者伴有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征,及发热、畏寒等全身症状,同时有白细胞尿或白细胞管型尿,尿沉渣发现细菌时,均应做中段尿细菌培养和药物敏感试验,必要时做特殊细菌培养(如L型菌株、结核杆菌、厌氧菌、淋球菌和支原体、衣原体等)。

5. 尿脱落细胞检查 尿脱落细胞检查对怀疑泌尿系肿瘤引起血尿患者尤为重要,特别是40岁以上无痛性均一性红细胞尿患者,必须做尿脱落细胞学检查;该方法要取新鲜尿液,若能采用膀胱冲洗液或膀胱镜下病变的擦刷物则更好。

(四)超声波检查

B型超声波检查是一种无创、快速、经济的检查,可了解泌尿系统解剖情况,判断有无占位性病变的方法。一般来说,血尿伴腹痛

首选腹部 X 线平片和 B 超检查,必要时再做 CT、造影等检查。

(五)放射学检查

包括腹部 X 线平片、排泄性尿路造影和逆行尿路造影、肾动脉和肾静脉造影、CT 等。

腹部 X 线平片适用于观察不透 X 线结石和钙化灶,是血尿伴腹痛首选检查方法;排泄性尿路造影和逆行尿路造影主要用于了解尿路解剖有无异常;肾动脉和肾静脉造影主要用于了解肾脏血管疾病,但均属有创检查,且造影剂对肾功能损害已得到公认;随着 CT 设备的更新,先进的快速螺旋三维 CT 成像技术可以用于尿路成像,包括肾血管成像、尿路成像,而且十分清晰,不仅无创且观察病灶更加细微,空间解剖位置更加清楚,但费用相对较高。

(六)膀胱镜检查

此项检查主要针对怀疑膀胱肿瘤病人,可直接观察病变部位、大小、范围、性质,并可直接取材活检,是一项极重要的膀胱癌诊断手段,检出率平均可达 87%。儿童一般不做此项检查。

(七)肾活检

当临床高度疑似肾性血尿者,必要时应进行肾活检,有时能找出血尿原因,而避免不必要的重复检查。而且肾活检对肾脏疾病的诊断及分类、薄基底膜肾病、遗传性肾炎等肾病确诊起决定作用。

(八)其他

包括磁共振(MRI)、放射性核素扫描(ECT)、数字减影血管造影等。因费用较高,应根据实际需要有针对性地检查。

五、血尿诊断的临床思维

诊断血尿医师必须谨慎评价尿液分析的结果,以证实是否存在真性血尿,或是不同原因所致的棕色、咖啡色、红色尿等尿色的改变(表 1-2)。

表 1-2 血尿诊断的临床思维

病史(常为病因提供重要线索)

体重下降——肿瘤或结核或肾炎或肾病综合征

发热或尿频或脓尿——感染

剧痛、腰痛或以往存在肾钙化——结石

多部位感觉异常——Fabry 病

关节痛——系统性红斑狼疮

皮疹——Henoch-Schönlein 紫癜、药物过敏

反应

听力下降——Alport 综合征

出血倾向或痰中有含铁血黄素细胞——

Goodpasture 综合征

耳鸣——血管炎

近期有咽痛和皮肤感染——链球菌感染后

肾小球肾炎或 IgA 肾病

牙痛和存在心脏杂音——感染性心内膜炎

心律失常——肾梗死

药物应用史

复方止痛剂、酗酒——肾乳头坏死

抗生素——间质性肾炎

抗凝剂和环磷酰胺、氮芥——化学性膀胱炎

酗酒和(或)抽烟——膀胱痛

家族史

有无肾脏疾病、血尿、镰状细胞疾病、聋哑、出血倾向或多囊肾等

血尿的病因比较复杂,尽管经详细的调查及必要的检查,仍有一部分患者终究不能明确。

年轻血尿患者(小于 40 岁)尤其是儿童血尿患者,当 B 超等检查阴性而又能排除肿瘤可能性时,有必要收集 24h 尿做尿钙、尿酸测定,排除高尿钙症和高尿酸症,必要时做钙负荷试验。

虽然大部分患者经过前述的多种方法最后能确诊血尿原因,但仍有 10%~15% 血尿患者不能得到满意的诊断,原因很多,可能与许多血尿患者肾小球、肾小管或肾血管损害较轻或某些隐匿病变处在发展早期有关。目前对于原因不明的无症状血尿患者应首先排

除可治疗的感染和肿瘤,然后密切随访,定期做尿液分析和尿脱落细胞学检查,必要时定期做膀胱镜、造影或B超、CT等检查,直至

明确诊断。

(周再生 孙世澜)

第二节 蛋白尿的机制和临床意义

蛋白尿是肾脏疾病最常见表现。正常状态下,健康成人24h尿蛋白平均为 (80 ± 24) mg,尿中排出蛋白总量 $<150\text{mg}/24\text{h}$,青少年可略高,其上限为 $300\text{mg}/24\text{h}$ 。正常情况下尿蛋白组成:来自血浆清蛋白占40%,免疫球蛋白片段15%,其他血浆蛋白5%,肾和泌尿生殖系组织蛋白40%。疾病情况下出现尿液蛋白量和组成成分的异常。

一、肾小球滤过屏障

肾小球毛细血管壁允许水和小分子物质自由通过,而绝大部分血浆蛋白不能滤过。

(一)滤过屏障的结构基础

滤过屏障由有孔内皮细胞、基底膜和足突裂孔构成。在人单个肾小球的滤过面积为 0.136mm^2 ,在大鼠约 0.184mm^2 。

1. 内皮细胞 胞体布满直径70~100nm的窗孔,窗孔总面积约占肾小球滤过面积54%~60%。电镜证实,内皮细胞表面被覆富含涎液酸蛋白的多聚阴离子糖蛋白,故带负电荷。

2. 基底膜 分3层,由中间致密层和内、外疏松层组成。分层结构是由于发育过程中上皮和内皮基底膜部分与致密层融合所致。基底膜厚度:男性约373nm,女性约326nm。基底膜主要由3种成分构成:①胶原,包括IV、V、VI型胶原;②糖蛋白,包括层黏连素、纤维黏连接素、内动蛋白/巢原蛋白;③含硫酸类肝素的氨基葡聚糖。基底膜也带负电荷,主要由硫酸类肝素所形成,如用酶消化葡聚糖,则引起对蛋白通透性明显增大的状况。

3. 脏层上皮细胞 形成足突,直接与基

底膜外疏松层相连,富含高尔基复合体和溶酶体、微丝、微管和中间丝,接近基底膜的相邻足突之间的距离为5~60nm,称裂孔,其上有裂孔膜,内含宽11nm的中间丝,由有孔的交叉桥样结构(直径7nm、长14nm)与邻近的足突相连,形成一个拉链状。用阴离子胶状铁染色证实,足突胞膜表面富含涎液酸蛋白,也带负电荷。上皮和内皮细胞所带负电荷,对维持正常滤过屏障结构和功能的完整性具有重要意义。有人用神经氨酸酶去除细胞表面的涎液酸蛋白,可引起内皮和上皮细胞与基底膜分离。

4. 系膜细胞 呈不规则形,胞浆拉长绕血管襻延伸,可伸入到内皮与基底膜之间。系膜细胞有广泛微丝排列,含肌动蛋白、 α -肌动蛋白和肌浆球蛋白,将系膜细胞与基底膜连接。系膜基质含硫酸氨基葡聚糖、纤维连接素和板层素,有吞噬和收缩功能。表面有血管紧张素II(Ang II)、加压素、血小板活化因子(PAF)等受体。通过:①系膜细胞收缩直接改变滤过面积和通透性;②调节基质的物理性状(物质和电荷);③直接影响通过系膜的滤过率等机制调节滤过屏障。

5. Nephron 分子结构及分布 Nephron 属免疫球蛋白超家族分子,为一跨膜蛋白,人Nephron长1241个氨基酸残基,包括胞内区、跨膜区和胞外区。其C端为胞内区,N端为胞外区,从N端开始有6个连续的Ig区,再接1个间隔区,接着又有2个Ig区,随后为1个纤维连接蛋白III区。每个Ig区内含2个半胱氨酸残基,相互可形成二硫键,使每个Ig区形成直径为2.4~4.7nm的圆形或椭圆形结构。在第1个Ig区,间隔区及跨

膜区各有一个游离的半胱氨酸残基,与分子间相互作用有关。Nephrin 的胞内区含有 9 个酪氨酸残基,当 Nephrin 与配基结合时,某些酪氨酸残基发生磷酸化起信号转导作用。Nephrin 的相对分子质量为 185kDa,但根据其氨基酸序列计算的相对分子质量为 130kDa。其分子结构中有 10 个可能进行糖基化的位点,推测分子质量的差异与其高度糖基化有关。Nephrin 含有较多阴离子,后者与硫酸类肝素有关。大鼠 Nephrin 长 1 234 个氨基酸残基,与人 Nephrin 的氨基酸序列有 89% 的一致性,它们的糖基化位点的分布也一致。应用 Northern 原位杂交及免疫电镜检查都证实,Nephrin 仅分布于肾小球脏层上皮细胞足突之间的裂孔。

Nephrin 可能的结构方式:胞外区伸展于足突裂孔中,与相对足突上伸出的 Nephrin 分子第一 Ig 区上的游离半胱氨酸残基形成二硫键,后者的第一 Ig 区上的游离半胱氨酸残基,又与这一侧足突伸出的另一个 Nephrin 分子间隔区上的游离半胱氨酸残基形成二硫键,通过如此重叠作用,在裂孔部位即可形成用透射电镜观察到的拉链状结构。从第一至第六 Ig 区重叠分布而构成紧密的中央线状结构,该紧密重叠区的宽度为 14.5~24nm。在次紧密区与足突之间,从一侧足突伸出的相邻的 2 个的间隔区,第七 Ig 区、第八 Ig 区之间可形成空隙。间隔区的结构使该孔隙有一定的伸展性。Nephrin 分子含大量阴离子,所以裂孔膜不仅有足孔径屏障,还有电荷屏障的作用。现已基本明确先天性肾病综合征(完全型)与 Nephrin 基因突变所导致其分子结构改变有关。人微小病变肾病 Nephrin 的表达明显减少,在其他肾病 Nephrin 改变尚无定论。不过在大鼠氨基核苷嘌呤霉素肾病和 Heyman 肾炎模型上均已发现 Nephrin 的 mRNA 表达明显下降,且 Nephrin 分子分布异常:足突裂孔间分布减少,而在足突细胞裂孔外胞膜上出现其分

子分布。

(二)滤过屏障的功能特征

通常以肾球囊中原尿的蛋白成分和浓度与血浆蛋白成分和浓度的比较来表示肾小球毛细血管壁通透选择性。常采用不同大小、不同电荷和不同分子构型的多种外源性非蛋白多聚体[葡聚糖、硫酸葡聚糖、二乙氨基葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮多分子胶体(PVP)和聚乙烯乙二醇(PEG)]清除分数测定,来定量研究肾小球的通透选择性以阐明肾小球滤过膜的屏障。

1. 孔径属性 超微结构的示踪研究表明,经静脉注入分子质量较大的天然铁蛋白(有效流体动力学半径 6.1nm)被阻挡在内皮窗孔和基底膜内稀疏层。在其他示踪剂如胶状金、聚合清蛋白、球蛋白等亦观察到相似的结果,因而在 20 世纪 60 年代初期曾盛行单屏障学说。但其后用不同分子质量的过氧化示踪剂做体内实验显示,辣根过氧化物酶(3.0nm)能很快通过滤膜进入尿液,乳过氧化物酶(3.8nm)和髓过氧化物酶(4.4nm)的绝大部分停留在上皮细胞足突裂隙隔下,而过氧化物酶(5.2nm)却很少能抵达裂隙隔下,表明基底膜能阻挡相对大的分子物质的通过,裂隙隔能阻挡小分子物质滤过,从而于 20 世纪 60 年代后期提出双重屏障学说。近年应用等孔模型和异孔模型的清除实验,经理论推算设想肾小球滤过膜存在两类滤孔,一类是数量少但孔径大的大孔,另一类是数量多但孔径小的小孔。正常情况下,血浆中小分子物质经小孔滤出进入尿液,大孔多处关闭状态,因此尿中很少出现大分子物质。病理状态下,大孔开放因而尿液中出现大分子物质。

2. 电荷属性 如上所述,肾小球毛细血管壁内皮细胞、基膜和上皮细胞表面以及系膜区富含氨基多糖(硫酸类肝素)及涎酸,构成毛细血管壁的固有电荷层和产生膜内负电势,排斥具负电荷的溶质通过,而有助于具有