

Contemporary Clinical Medicine Series

当代临床医学丛书

麻醉学分册

主 编 郑观荣 包长顺 孙景民



图书在版编目(CIP)数据

当代临床医学丛书.麻醉学分册/《当代临床医学丛书》

编委会编.-北京:中医古籍出版社,2008.12

ISBN 978-7-80174-685-6

I.当… II.当… III.①临床医学②麻醉学

IV.R4 R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 209741 号

当代临床医学丛书

——麻醉学分册

《当代临床医学丛书》编委会 编

责任编辑 孙志波

出版发行 中医古籍出版社

社 址 北京市东直门内南小街 16 号 (100700)

印 刷 北京北方印刷厂印刷

开 本 850mm×1168mm 1/32

印 张 157

字 数 3916.8 千字

版 次 2008 年 12 月第 1 版 2008 年 12 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-80174-685-6

总 定 价 500.00 元(全 10 册)

目 录

第一章 麻醉与肾脏	(1)
第一节 肾脏的解剖生理	(1)
第二节 肾功能的神经内分泌调节	(4)
第三节 肾缺血和肾毒性的损伤	(6)
第四节 麻醉用药及方法对肾功能的影响	(8)
第五节 肾功能的评估	(11)
第六节 肾功能的支持	(15)
第二章 神经肌肉兴奋传递	(17)
第一节 概述	(17)
第二节 神经肌肉兴奋传递	(18)
第三节 肌松药作用机制	(27)
第三章 体液和电解质平衡	(34)
第一节 体液和电解质基础知识	(34)
第二节 水、电解质平衡与管理	(38)
第三节 手术病人的体液平衡与管理	(59)
第四章 全身麻醉原理	(71)
第一节 概述	(71)
第二节 全麻药对神经系统的作用	(74)
第三节 全麻药对中枢神经介质的影响	(78)
第四节 全麻药与细胞膜诸成分的相互作用	(82)
第五节 全麻机制的神经生化和遗传学研究	(95)
第五章 吸入全身麻醉药	(99)
第一节 概述	(99)
第二节 吸入麻醉药的理化性质	(99)

第三节	吸入麻醉药的肺泡气最低有效浓度	(104)
第四节	吸入麻醉药的生物转化(代谢)	(107)
第五节	吸入麻醉药的副作用	(111)
第六节	几种吸入麻醉药的药理作用及特点	(113)
第六章	巴比妥类与非巴比妥类镇静药	(130)
第一节	概述	(130)
第二节	巴比妥类药	(131)
第三节	非巴比妥类药	(142)
第七章	肌松药	(165)
第一节	概述	(165)
第二节	肌松药药理学	(166)
第三节	去极化肌松药	(168)
第四节	非去极化肌松药	(172)
第五节	肌松药的心血管作用	(179)
第六节	肌松药的临床应用	(181)
第七节	肌松药作用的逆转	(187)
第八章	麻醉期间的药物相互作用	(192)
第一节	概述	(192)
第二节	药物相互作用基本机制	(197)
第三节	麻醉药物的相互作用	(205)
第四节	麻醉药与围手术期用药之间的相互作用	(215)
第五节	药物相互作用与临床合理用药	(230)
第九章	颈部和胸壁手术麻醉	(234)
第一节	颈部手术麻醉	(234)
第二节	甲状腺手术的麻醉	(239)
第三节	甲状旁腺手术的麻醉	(244)
第四节	胸壁手术的麻醉	(245)
第五节	乳房手术的麻醉	(247)

第十章	大血管手术麻醉	(249)
第一节	大血管病分类及病理生理	(249)
第二节	术前病情估计和准备	(252)
第三节	手术中监测	(254)
第四节	麻醉方法	(257)
第五节	手术中重要脏器的保护	(259)
第六节	低温麻醉在大血管手术的应用	(261)
第七节	减少手术出血措施和血液再利用	(263)
第八节	术后并发症早期发现和治疗	(266)
第十一章	脊柱、四肢手术的麻醉	(268)
第一节	术前准备	(268)
第二节	骨科病人的某些特殊问题	(270)
第三节	脊柱、四肢手术的体位要求	(271)
第四节	脊柱、四肢手术的麻醉选择	(271)
第五节	几种主要骨科手术的麻醉	(272)
第六节	手术中的特殊处理	(276)
第七节	术中监测	(278)
第八节	术后镇痛	(279)
第九节	手术后并发症	(279)
第十节	小儿脊柱、四肢手术的麻醉	(282)
第十二章	肝功能障碍患者的麻醉	(284)
第一节	肝功能不全的病理生理变化	(284)
第二节	术前肝功能的估价	(291)
第三节	肝脏患者的麻醉	(296)
第四节	各种肝脏疾病患者的麻醉	(301)
第十三章	控制性低血压	(310)
第一节	控制性降压的生理基础	(310)
第二节	控制性低血压减少失血的能力	(311)

第三节	控制性低血压对器官功能的影响	(312)
第四节	控制性低血压的技术方法	(317)
第五节	挥发性麻醉药	(317)
第六节	静脉降压药物	(319)
第七节	适应证和禁忌证	(323)
第八节	控制性低血压的临床管理	(324)
第九节	控制性低血压并发症	(327)
第十四章	麻醉深度的判断	(330)
第一节	麻醉和麻醉深度的定义	(330)
第二节	记忆和知晓	(334)
第三节	麻醉深度测定的药理学原理	(339)
第四节	麻醉深度的临床判断	(341)
第五节	特殊麻醉药和临床状况的麻醉深度判断	(346)
第六节	麻醉深度测定的电生理方法	(353)
第七节	麻醉深度的其他判断方法	(359)
第八节	评价	(362)
第十五章	危重患者的营养代谢支持	(367)
第一节	应激状态下营养素代谢及麻醉对应激反应和代谢的影响	(367)
第二节	肠外营养支持的适应证	(369)
第二节	肠外营养和肠内营养	(369)
第四节	外科营养支持的管理与监测	(375)
第五节	肠外营养支持的并发症及其预防	(376)
第六节	肠黏膜屏障损害概论	(377)
第七节	肠屏障损害的诊断	(380)
第八节	肠屏障损害与肠外肠内营养	(382)

第一章 麻醉与肾脏

肾脏是一个具有多种功能的重要器官,其主要功能包括外分泌排泄功能和内分泌功能。肾脏的外分泌排泄功能是通过改变水的排泄、维持血浆渗透压;维持每一种电解质的血浆浓度于正常范围之内;通过排 H^+ 、保 HCO_3^- 维持血浆 PH 于 7.4 左右;排出蛋白质代谢所产生的含氮废物,主要有尿素、尿酸、肌酸等,从而保持机体内环境稳定。此外,肾还具有多种内分泌功能:产生肾素——在血压调节中起重要作用;生成促红细胞生成素——刺激骨髓生成红细胞的重要因子;活化维生素 D,使维生素 D 转化为活化型;降解胰岛素、生成前列腺素等。

第一节 肾脏的解剖生理

肾脏的基本结构单位和功能单位是肾单位。每个肾脏有约 100 万~125 万个肾单位。它包括肾小体和肾小管,肾小体由肾小球和肾小囊组成,其主要功能是形成和滤过原尿;肾小管由近端小管、远端小管及髓袢组成,其主要功能是重吸收和分泌功能。

一、肾脏血液循环生理特点

肾脏血流量与肾功能有密切关系。正常人安静时每分钟有 1000~1200 ml 血液流经肾脏,相当于心排血量的 20%~25%。以每克组织计算,肾脏是全身血流量最多的器官。肾小球毛细血管襻介于入球和出球小动脉之间,每一入球小动脉可分出 5~8 个分支,每一分支再分出 20~40 个毛细血管襻,滤过面积大约 1.5m²。入球小动脉粗短,出球小动脉细长,导致肾小球毛细血管压力高,约相当于动脉平均压的 60%,为 8~10 kPa,比其他器官毛细血管压高 1 倍左右,有利于血浆的滤过。

研究表明:肾脏血流分布不均匀,皮质外层血流量最大,每 100 克组织约为 440ml/min,占总肾血流量的 80%;内层皮质和外层髓质血流量明显减少,为 120 ml/min,占总肾血流量的 15%;内层髓质和乳头部的血流量最少,只有 14 ml/min,约占总肾血流量的 2%,因此乳头部最易缺血、坏死。

肾血流量的调节 肾血流量的调节包括肾血流自身调节和神经体液调节。肾血流的自身调节能力表现为动脉血压在一定范围内波动时,肾血流量仍保持相对恒定;肾动脉压在 10.7~21.3 kPa(80~160 mmHg)范围变化时,肾血流量及肾小球滤过率变化不大。目前认为,肾血流调节的这一特点只存在于肾皮质区,肾髓质区的血流常随着血压的变化而波动。神经体液调节是指一些激素和血管活性物质可影响肾小球血流动力学从而改变单个肾小球滤过率。根据这些物质对血流动力

学影响不同,又可分为血管收缩性和血管舒张性两大类。

1. 血管收缩性 应用微穿刺技术在大鼠观察静脉注射去甲肾上腺素对肾小球血流动力学的影响,发现去甲肾上腺素主要影响出球小动脉,使其收缩。同类作用的物质还有血管紧张素 II 等。

2. 血管舒张性 前列腺素族、乙酰胆碱以及缓激肽等都可增加毛细血管血流量,降低滤过系数。

二、肾小球结构与功能

肾小球由一组结构特殊的毛细血管丛以及系膜细胞组成。肾小球毛细血管壁的内皮细胞、基膜和上皮细胞三者构成了肾小球毛细血管滤过膜,人类每个肾小球的平均滤过面积为 0.136 mm^2 。肾小球的主要功能是通过滤过作用产生超滤液。

肾小球滤过过程是由跨毛细血管静水压 (ΔP) 和滤过膜两侧胶体渗透压 ($\Delta \pi$) 的平衡决定的。超滤系数 (K_f) 是由毛细血管有效静水通透性 (K) 和滤过总面积 (S) 决定的。单个肾单位肾小球滤过率 (single nephron glomerular filtration rate, SNGFR) 可用下列公式表示:

$$\begin{aligned} \text{SNGFR} &= K_f \cdot P_{uf} \\ &= K_f (\Delta P - \Delta \pi) \\ &= K \cdot S (PGC - PT) - \pi GC \end{aligned}$$

式中: PGC 为肾小球毛细血管平均静水压; PT 为鲍曼囊静水压; πGC 为肾小球毛细血管平均胶体渗透压。肾小球滤过率与毛细血管血流量 (QA) 有密切关系。在一定范围内,当 QA 增加时, $\Delta \pi$ 改变相对较小,一般 SNGFR 平行性上升。

三、肾小管的结构和功能

肾小管由近端小管、髓襻和远端小管组成。肾小管上皮细胞具有强大的吸收功能,可回收约 99% 的肾小球滤过的原尿,对维持体液的恒定有重要意义。

肾小管的主要功能是通过肾小管及集合管的重吸收与分泌而完成的。经肾小球有三类物质滤出: 电解质 (Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 HCO_3^- 、 Cl^- 及 HPO_4^{2-})、非电解质 (糖、氨基酸及尿素、尿酸、肌酸) 和水。尿形成的第二步是滤过物质的选择性重吸收到肾小管周围的血管内及一些物质从肾小管周围的血管分泌至肾小管的过程,这种选择性吸收及分泌过程主要通过主动与被动两种机制完成:

1. 近曲小管中的等张重吸收 肾小球滤过液刚进入近曲小管时与血浆等渗。在近曲小管有多达 80% 的滤过液被等张重吸收至肾小管周围毛细血管,约 20% 滤过液保留在肾小管内,在作为终尿排出体外之前还需进一步通过浓缩机制,大大减少容量。

2. 尿的浓缩与稀释 正常个体尽管饮水与排尿的量变化很大,但体液中总的溶质浓度维持十分恒定,肾脏可以将尿液浓缩和稀释,使体液的渗透压恒定在 285

mOsm/kg(285mmol/L)左右。这是肾脏通过改变制造不同渗透浓度的尿液,在机体水分相对过多时(低渗状态)将水分排除体外;而当机体内水分相对过少时(高渗状态)则使溶质的排出增加并重吸收部分水分,以维持机体内环境渗透压恒定。

(一)近端肾小管功能与相应病理生理变化

近端肾小管功能主要是重吸收,其中 Na^+ 的重吸收是关键。推动 Na^+ 重吸收的主要动力是 Na^+ 泵,该泵由ATP供能使 Na^+ 泵出。细胞内 Na^+ 浓度维持低值,从而跨膜浓度梯度差成为 Na^+ 重吸收的动力。 Na^+ 重吸收与许多氨基酸、葡萄糖、碳酸氢离子以及 H^+ 分泌相耦联;此外,近曲小管还对许多小分子蛋白质重吸收起重要作用。全身有效血容量状况可以明显影响 Na^+ 的重吸收,其中容量过高时,重吸收减少;过少时则重吸收增加。输注盐水可扩张有效血容量,使 Na^+ 重吸收减少, Na^+ 、 H^+ 交换减少, HCO_3^- 重吸收随之也减少。因此,尿中可出现 HCO_3^- ,血PH下降,此即容量过高性酸中毒。相反,有效血容量过低时, HCO_3^- 重吸收增加,出现容量缩减性碱中毒。容量对近曲小管 Na^+ 重吸收的影响主要通过:①改变了出球小动脉的蛋白浓度;容量减少使环绕近曲小管的毛细血管中胶体渗透压上升,通过Starling定律的作用, H_2O 、 Na^+ 重吸收增加;②交感神经:兴奋后可以通过影响出球小动脉阻力的改变,影响肾素分泌,对肾小管细胞的直接作用而发挥作用;③血管紧张素I:可以直接增加滤过液及 HCO_3^- 在肾小管的重吸收。在肾前性原因造成肾灌注不足而致尿素氮过高者,尿 Na^+ 明显下降;肾小管坏死时,尿 Na^+ 量增多,常 $> 30\text{mmol/L}$ 。

(二)髓襟生理功能与临床

髓襟功能主要是稀释浓缩,其中上升支后段 NaCl 的转运,是形成肾间质从深部到皮质浅部渗透梯度的关键。目前已知抗利尿激素、交感神经活动以及血管紧张素I可以促进 NaCl 在该段重吸收,前列腺素E则抑制。作用结果分别为尿液的浓缩或稀释创造条件。

(三)远端肾小管细胞生物学基础与水盐酸碱平衡代谢

远端肾小管的远曲小管、连接小管、集合管的功能受到许多激素作用的影响,主要有心房钠利尿肽、醛固酮、前列腺素等,对决定尿钠、钾排出浓度,尿液浓缩与稀释,以及血液酸碱平衡的调节起最后控制的关键作用。

四、尿液的形成及其理化性质

肾小球是一个管壁由有孔内皮细胞层、基底膜和上皮细胞层的裂孔(和称肾小球滤过膜)构成的毛细血管网,对物质分子大小和电荷性质有一定的选择通透性。当循环血液流经肾小球毛细血管网时,血浆中的水分子和小分子物质,包括少量分子量较小的血浆蛋白,依其在肾毛细血管内的静水压比机体其他部位毛细血管内静水压高约1倍的特点,滤过毛细血管壁进入囊腔而形成原尿。肾血浆流量

600~800 ml/分钟,肾小球滤液每分钟约生成 120 ml,每天总量约 180 L。肾内形成的滤液由肾乳头顶端的肾乳头流入肾小盏内,滤液经肾小管时,约 99%可被重吸收,故正常人尿量每天约 1500 ml。葡萄糖、氨基酸、维生素、多肽类物质及少量蛋白质在近曲小管几乎全部被吸收,而肌酐、尿素、尿酸及其他代谢产物则部分吸收或完全排出。

尿液的酸碱度 pH 为 4.5~8.0,一般比重为 1.015~1.025,波动范围在 1.002~1.032,尿渗量 600~1000 mmol/L,血浆渗量 300 mmol/L,尿/血浆渗量比值 3~4.5:1。

五、老人和孕妇的肾生理功能的改变

老年人肾单位明显减少,肾血管硬化,肾血流量减少,肾小球滤过率逐年降低 1~1.5%。70 岁老人肾小球数可减少 50%。肾血管硬化和肾组织形态的变化,导致老年人特有的肾功能减退。与年轻人相比,老年人体液总量减少,尤其是细胞内液明显减少。在脱水、失血、低血压和缺氧的情况下,老年人更易发生功能障碍和水、电解质紊乱及酸碱失衡。老年人一般尿量较多,是由于肾浓缩功能降低所致,故易出现不同程度的脱水。

妊娠期肾脏形态学可发生改变,表现为体积和重量增加。镜下可见血液和间质容积增加,肾小球数目不变但体积增大。其原因主要是妊娠期血液循环总量增加所致。妊娠期肾脏血流动力学发生巨大改变,肾小球滤过率和有效血浆流量较妊娠前提高 30%~40%。随着肾小球滤过率和有效血浆流量的增加,可以出现血肌酐、尿素氮和尿酸水平降低,尿蛋白、尿糖、氨基酸及水溶性维生素排除增加等现象。

孕妇对血管紧张素 II 的加压反应有抵抗而表现为血管反应性降低。由于周围血管阻力的下降,妊娠早期既有可能血压下降,平均低 10~15 mmHg。正常妊娠期细胞外液明显增加,体内总水量约增加 8 L,血浆容量可增加 40%~60%,水的增加比钠的增加更明显,因此表现有稀释性低血钠和低渗透压。

第二节 肾功能的神经内分泌调节

一、肾脏产生的激素及生理作用

(一)前列腺素族(PGs)

前列腺素族是一组由花生四烯酸代谢产生的不饱和脂肪酸,具有强大的生理作用。肾脏产生的 PGs 主要作用于本身,其各部位各种 PGs 的合成、降解的情况各不相同,反映各部位生理功能亦不同。前列腺素的生理作用主要是:1.调节肾脏血液循环 通过扩张肾血管,增加肾血流量。尤其是在低血容量的情况下,此种作用较为明显,且髓质部较皮质部更为明显。2.影响肾脏对 NaCl 的排泄 PGs 直接促进

集合小管及亨式襻升支的 NaCl 转运。3.影响水的调节 PGs 干扰亨式襻对 NaCl 的重吸收,影响肾髓质间质的渗透梯度,由此调节水的代谢。

(二)肾素-血管紧张素

肾素-血管紧张素是调节血压、血容量以及电解质(主要是 Na^+ 、 K^+)成分的重要激素系统。肾素使血管紧张素原降解为血管紧张素 I,继而经转化酶转化为血管紧张素 II 及血管紧张素 III。肾素分泌受肾血管张力、致密斑、交感神经张力以及 PGs 等因素调节。血管紧张素 II 的生理作用主要有:1.增加血管平滑肌张力(通过提高平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度,直接刺激血管平滑肌收缩,使血压上升;(刺激交感神经系统,使去甲肾上腺素释放增加,同时肾小管对去甲肾上腺素的敏感性增加。2.刺激醛固酮合成 促使肾小管 Na^+ 重吸收增加, H^+ 、 K^+ 排泄增加。3.影响肾小球血流动力学 通过增加肾小球出球小动脉阻力及肾小球毛细血管滤过率而改变单个肾单位 GFR。4.影响水代谢 刺激口渴,促使抗利尿激素分泌。

(三)血管舒缓素、激肽系统

肾脏血管舒缓素又称激肽释放酶,主要由肾皮质分泌。其生理功能可能与水、钠代谢有关。1.激肽可刺激前列腺素合成;2.激肽酶 II 实质是血管紧张素转化酶,因此本系统与肾素-血管紧张素系统及前列腺素族之间的相互关系甚为密切。

(四)活性维生素 D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]

活性维生素 D 由近端肾小管合成。该段肾小管内含含有 1α 羟化酶,可将 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有很强的生物活性,可促使胃肠道钙、磷的吸收。在肾脏可促使钙的转运,但对磷的重吸收却减少。 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对钙、磷的作用较 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 为弱。维生素 D_3 可通过与甲状旁腺上的维生素 D 受体结合而抑制甲状旁腺激素分泌。肾脏疾病时, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,甲状旁腺激素分泌增多,病人骨骼生长发育障碍,发生佝偻病、软骨病等肾性骨营养不良。

(五)促红细胞生成激素(促红素)

促红素是肾脏在缺氧时产生的一种可以促使骨髓红细胞系列干细胞增殖和成熟的物质。肾脏产生促红素的部位主要在近端肾小管附近的间质细胞,肾小球毛细血管也产生少量促红素。促红素分泌的机制与 PGs 以及 β_2 肾上腺能受体兴奋有关。

二、肾外激素对肾脏的作用

肾脏除了可以产生激素外,也是许多肾外激素的作用器官。其意义有二:一是肾脏作为激素作用的重要靶器官,从而调节肾功能;二是一些激素在肾脏经肾小球滤过后,通过三种方式被分解:1)肾小管重吸收并分解;2)在肾小管管腔内降解;3)由肾小管周围的毛细血管重吸收后降解。

与肾功能调节相关的肾外激素主要有:

(一) 抗利尿激素: 抗利尿激素除了对水的平衡进行调节外, 也对肾小管细膜细胞起作用, 使其收缩, 并通过影响肾小球超滤系数影响滤过率。

(二) 甲状旁腺激素(PTH): PTH 除对骨骼及胃肠道有作用外, 对肾脏的主要作用有: 1) 抑制无机磷在肾小管重吸收; 2) 促进肾小管重吸收钙; 3) 促进 1α 羟化酶作用, 使 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 4) 参与酸碱平衡及水、盐代谢调节。

(三) 降钙素: 降钙素抑制肾小管对无机磷的重吸收, 使尿磷排泄增加, 对部分种属尚有明显的排钠作用。

(四) 胰高血糖素: 胰高血糖素促进尿钠和无机磷的排泄。

第三节 肾缺血和肾毒性的损伤

一、缺血性肾损伤的发病机制

在缺血性 ARF 动物模型中, 其形态学特征性表现是: 近端小管刷状缘脱落、空泡变性、细胞和线粒体水肿以及核固缩和细胞凋亡等; 损伤严重时, 小管上皮细胞从基膜上脱落, 形成细胞和蛋白管型堵塞小管。

(一) 血流动力学因素

肾小球前级血管持续收缩, 肾外髓部的血流量降低, 影响该区域主要的浓缩功能, 本身的血供有限但耗氧量很大。内皮细胞损伤和白细胞活化, 以及白细胞与内皮细胞的粘附, 更增加了血流的机械阻力。在缺氧-再灌注损伤中, 内皮素(ET) 和一氧化氮(NO)所起的作用最受关注, 这两种分子都具有调节血管张力、影响白细胞粘附的作用。

1. 内皮素 肾脏缺血时, 循环中 ET-1 水平增高, 给予抗-ET 抗体或 ET 受体拮抗剂均能保护肾脏免于缺氧-再灌注损伤。在 ARF 时 ET-1 分泌持续增加, 至少部分与受损的近端小管细胞中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)的表达减少有关, 使 ET-1 的降解减慢。

2. 一氧化氮 NO 与 ET 的效应正好相反, 其表达也受 ET 的调控。NO 及其代谢产物可影响血管张力, 对中性粒细胞与上皮细胞间的粘附既有调节作用也有毒性作用。Ling 等报道 NOS II 基因敲除的小鼠缺血再灌注后的损伤减轻, 其机制尚未阐明, 因为野生型对照动物在缺血后也未表达 NOS II, 两组动物在缺血-再灌注之后均未找到过氧亚硝酸盐产生的证据。已知可诱生型热休克蛋白-72(HSP-72) 可对抗某些器官发生的缺血-再灌注损伤; 在敲除 NOS II 后、发生缺血之前, 可诱生型 HSP-72 的表达明显上调, 揭示了其保护作用的潜在机制。

3. 其他影响因素 包括血管紧张素、血栓素 A_2 、前列腺素 I_2 和交感神经兴奋

等,在肾脏缺血的维持阶段也能导致血管张力的异常。

(二)白细胞浸润和粘附因子

缺血-再灌注损伤后的炎症反应,导致白细胞浸润、水肿和微血管血流下降,可通过多种机制参与损伤,如白细胞可产生活性氧自由基(ROS)、合成磷脂酶代谢产物等。

1.白细胞浸润 白细胞浸润与粘附因子表达增加有关,包括选择素和整合素。整合素可与免疫球蛋白样的粘附因子相互作用,缺血后在各种细胞因子的作用下,内皮细胞表达的细胞间粘附因子(ICAM-1)及血管细胞粘附因子(VCAM)上调。肾脏缺血后 ICAM-1 mRNA 的表达增强,抗 ICAM-1 抗体或敲除 ICAM-1 对小鼠肾脏有保护作用。

2.化学趋化因子 化学趋化因子有趋化与活化白细胞的作用,IL-1 和 TNF- α 等炎性细胞因子可使选择素表达上调。研究证实,肾脏缺血 30min 后 TNF- α mRNA 表达增强;再灌注后、白细胞浸润之前,TNF- α 水平和生物学活性均增加。TNF- α 结合蛋白可降低 TNF- α 生物活性、减少中性粒细胞浸润、保护肾脏功能,表明局部合成的 TNF- α 是肾脏缺血-再灌注损伤早期重要的致病因子。

(三)近端小管细胞损伤

外髓段小管,特别是近端小管 S3 段对缺血的耐受性最差。动物研究发现,供氧减少时 S3 段无氧代谢能力最差,故对缺血尤为敏感。短暂的缺血-再灌注,将使小管细胞极性丧失;长时间缺血则使上皮细胞不可逆性坏死或凋亡。

1.亚致死性损伤 肾小管细胞亚致死性损伤的特征是,由于细胞联结复合物的破坏,使细胞极性和细胞交界处通透性改变,小管细胞脱落阻塞管腔,肾小球滤出液的反漏,使 GFR 下降。ATP 缺乏导致的亚致死性损伤表现为细胞骨架变形,使细胞与细胞间联结复合物崩解,以及细胞粘附分子异常表达和分布。细胞交界区通透性增加和细胞极性丧失,导致肾小球滤出液反漏,也改变了细胞的极性,使各种蛋白质异常分布而引发一系列紊乱。

2.致死性损伤 如果 ATP 持续缺乏,尤其是在毒性产物如 ROS 的协同作用下,将导致不可逆性生化改变和细胞坏死。ATP 缺乏时,细胞的许多功能都受到破坏,包括蛋白质合成、脂肪合成以及跨膜物质转运等。细胞内游离钙浓度增高,使蛋白酶和磷酸酶活化,破坏细胞骨架并进一步影响线粒体的能量代谢。

与缺血相关的肾损伤是一个动态发展的过程,包括血流动力学改变导致的信号传递过程的活化、白细胞的聚集以及对肾小管上皮细胞的直接损伤等。

二、肾毒型急性肾功能衰竭

与缺血型急性肾功能衰竭相似,多种肾毒型急性肾功能衰竭动物模型中肾小

球滤过衰竭似乎也是由肾血液循环的变化和肾小管损伤两种因素共同引起的;在其中一些肾毒性模型中,血管因素可能起主要作用。

(一) 造影剂肾中毒

使用造影剂引起的急性肾功能衰竭是临床上,尤其是体液容积丢失、糖尿病或慢性肾功能衰竭患者临床较为常见的一种肾毒症急性肾功能衰竭。这种类型急性肾功能衰竭常具有可迅速逆转的临床特征,表明其发病机制以肾血管功能性收缩为主。动脉注射造影剂后,血管的反应呈双相性特征;注射后 10~20 秒,肾血管首先出现短暂性扩张,之后肾血管即持续性收缩,使肾血管阻力升高。大量研究证据还表明,造影剂对红细胞也具有毒性作用,可引起红细胞凝集,使血液粘滞性升高,引起血液微循环阻滞,血管阻力升高。

(二) 环孢菌素肾中毒

环孢菌素 A 是一种临床能够显著提高器官移植存活率的免疫抑制剂。其最主要的毒副作用就是肾毒性作用。环孢菌素肾中毒时可出现从急性肾小球滤过率降低到慢性进行性瘢痕形成等一系列病理变化。近年来的研究表明,内皮素活性升高在环孢菌素引起的急性肾功能衰竭过程中起重要作用。

(三) 肌红蛋白尿急性肾功能衰竭

在第二次世界大战期间,Bywath ECL 和 Besl D 报告挤压伤病人迅速发生少尿或无尿及急性尿毒症,定名为挤压综合征。由于这种类型的急性肾功能衰竭临床上是与严重肌肉坏死及大量血管内溶血相联系的,因此人们采用肌红蛋白尿急性肾功能衰竭实验模型来研究其发病机制,其中最具有代表性的模型就是甘油引起的肌红蛋白尿实验模型。注射甘油所引蛋白尿急性肾功能衰竭表明在损伤期间肾内局部腺苷释放过多可能在介导这种肾脏血流动力学变化起一定作用。

(四) 氯化汞肾中毒

含汞化合物可干扰细胞内和细胞外多种酶的活性并破坏上皮细胞中一系列物质的转运过程。早期的研究表明,肾血流量在氯化汞引起急性肾功能衰竭的起始期仅出现轻微降低。后来的一些研究显示,低剂量氯化汞中毒引起肾小球滤过率降低至正常对照组的 10% 时,肾血流量仍保持基本正常。氯化汞可直接引起浓度依赖性的肾血管收缩效应。给予高浓度的氯化汞 16~28 小时后,可引起肾小管塌陷及一些肾单位的滤过完全中断,这被认为是入球小动脉阻力升高,出球小动脉阻力下降,引起滤过压降低所致。

第四节 麻醉用药及方法对肾功能的影响

围术期影响肾功能的因素诸多,与麻醉相关的主要是病人术前病理生理状态、手术创伤和机体的应激反应、麻醉用药的药理作用以及肝肾功能对药代和药

效的影响。

一、麻醉用药与肾功能相关的意义

从药代学和药效学的角度考虑,麻醉用药与肾功能相关的重要意义在于肾脏是药物代谢和排泄的主要器官之一。影响药物作用的肾源因素有:1)大多数麻醉药物是高脂溶性的,这些药物若不能通过代谢降解成为水溶性的,就会被肾小管重吸收而滞留于体内。2)药物与血浆蛋白结合后,很不容易通过肾小球血管膜孔而被滤过。蛋白结合率越大或是在脂肪内储积量多的药物,排泄速度转慢,作用时效就延长。3)尿的pH值亦直接影响药物排泄,碱性尿是巴比妥类和哌替啶等酸性药排泄加速;而碱性药则在酸性尿中排泄较快。

二、麻醉用药对肾功能的作用

(一)基础用药

常用术前药阿托品和东莨菪碱很少影响肾功能。阿托品有部分以原形经肾排除;而东莨菪碱则更少,仅有1%,因此更适用于重危肾病者。

安定类药物主要由肝脏降解,部分代谢产物经肾脏排除,治疗量对循环和肾功能影响轻微。

(二)静脉麻醉药

静脉麻醉药中,巴比妥类明显减少肾小球滤过率(20%~30%)和尿量(20%~50%),常用的硫贲妥钠以剂量相关方式使肾小球滤过减少,肾血流灌注降低,重症肾衰病人诱导剂量可较正常减少75%,并随尿毒症严重程度而药效延长。神经安定镇痛剂使肾小球滤过及肾血流灌注轻度受抑制而下降约12%,仍能保留清除过量水负荷的能力。氯胺酮2mg/kg并不增加肾素活性,但增加心脏负荷,对伴有高血压、心脏病的肾病人慎用。麻醉性镇痛药基本上由肝脏代谢,其代谢产物大部分经肾由尿排泄。由于有10%随胆汁进入肠道,代谢产物被肠内的酶水解转为母体,又被吸收再进入血循环,此谓肝肠循环。吗啡减少肾血流9%,降低肾小球滤过17%;哌替啶类似吗啡,减少肾血流25~50%,降低肾小球滤过21~45%。

新型静脉麻醉药丙泊酚的代谢主要是在肝内,一小部分在肝外。给药后30min代谢物即占81%,其中的88%经肾脏排出,对肾功能的影响取决于对心血管系统的干扰程度。有研究报道丙泊酚在麻醉期间可使尿酸分泌增加,临床尚未见严重后果的报道。

(三)吸入麻醉药

吸入麻醉药影响肾功能多为肾外因素,如降低心排血量、低血压等。目前常用的安氟醚、异氟醚、七氟醚以及地氟醚对循环的抑制程度,多呈剂量相关。安氟醚、异氟醚可使肾小球滤过率下降和肾血流减少1/5至1/2不等,通常在停药后能较快恢复。但如发生休克或缺氧,会加重抑制而导致恢复延迟。

以前认为无机氯代谢物浓度的肾毒阈值是 50mmol/L , 现知肾毒性发生与无机氯峰值和持续高浓度时间两者相关。若血浆内无机氯的高浓度持续时间很短, 瞬间一过性明显超阈值, 尚不致产生不可逆的肾功能损害。

(四)神经肌肉松弛剂

去极化肌松药琥珀胆碱 1mg/kg 可使正常人血钾上升 $0.5 \sim 0.7\text{mmol/L}$, 事先预防非去极化肌松药也不能预防之。非去极化肌松剂其血浆蛋白结合率在肾衰与无肾衰患者之间没有明显差异。三碘季铵酚全部经肾脏排除不宜用于肾病人。阿曲库铵的排泄不经肾脏, 为肾功能障碍病人首选。

总之, 麻醉用药对肾功能的影响要考虑其是否对肾脏有毒害和主要代谢排泄途径, 注意避免对循环和呼吸的抑制, 以免不良影响。

三、循环、呼吸、代谢改变与肾功能

肾脏的供血, 与心排血量密切相关。维持正常心功能的任何一个因素失常, 或多种因素综合的不利影响, 都会使心排血量降低。肾血流在肾脏灌注压居于 $10.7 \sim 24.0\text{kPa}$ ($80 \sim 180\text{mmHg}$) 之间时, 可依靠自动调节保持恒定。肾小球滤过率受着肾血流、交感神经兴奋以及内分泌活性的多重影响, 综合作用集中在改变肾小球入球小动脉阻力, 是正常范围内自动调节的关键部位。由于出球动脉一旦出现痉挛, 要比入球动脉更加严重, 造成肾小球滤过率的下降, 明显超过肾血流的减少, 两者之间不成比例。当肾脏缺血时, 如果肾灌注恢复迟缓。超过了肾小球耐受低血氧的阈限, 即使应用各种血管扩张药, 也不能改善肾小球滤过率。

控制呼吸的间歇正压, 使胸腔内负压下降, 导致回心血量减少, 时间稍长, 就有削减肾血流和肾小球滤过率的可能。呼吸衰竭情况下, 肺动脉高压使右室负荷加重, 造成右室的扩张。如用低气道压的高频通气, 可降低休克或低心排综合征的右室衰竭超负荷, 对于肾灌注有所改善。呼气末正压通气, 虽有助于一些呼吸衰竭的换气障碍, 但其限制静脉血回流所造成的对循环的不利影响, 较间歇正压呼吸更大。机械呼吸所导致的水、钠储留, 多继发于循环功能改变, 增加了肾脏的工作负荷。无论呼吸性酸中毒或碱血症, 都能造成肾血流的下降。

肾脏的神经支配来自交感神经的胸 10 至腰 2 节段。交感神经兴奋, 导致肾血管收缩, 使肾血流减少。由于肾脏缺副交感神经的支配, 对于交感神经 β 受体兴奋刺激激素和血管紧张肽增多的血管挛缩, 以及引起醛固酮释放导致的钠和水储留, 只能依靠反馈的内分泌生化调整, 以促成生理上的平衡。对于缺氧(如吸入 14% 的氧), 肾血流的反应表现为代偿性增加; 减到吸入 9% 的氧时, 肾血流与正常值相近。渐进性缺氧或低灌注, 使肾血管压力感受器转变交感系活性释放肾素, 造成肾血管阻力大增, 肾血流急骤下降。

四、手术对肾功能的影响

机体对伤害性刺激的应激反应主要是靠神经和内分泌系统来调节。手术乃属伤害性刺激的激惹诱发兴奋作用；而麻醉则多为双向反应，有兴奋也有抑制，有利的方面是谋求达到恰到好处的适当抑制。倘若出现激烈的应激反应，则能导致肾血流自动调节的丧失；过度的抑制同样也会造成肾功能代偿不全乃至衰竭。肾血流动力学及水电解质维持平衡，与内分泌系统有密切的关系。

(一)肾素血管紧张素—醛固酮

该系统主司血压和电解质平衡的调控，包括液量、液压、血压、水和钠、钾的动态平衡。肾脏对外来刺激诱发的肾动脉压下降，或肾小管远端的低钠的反应是肾素分泌。肾素进入循环经由血浆球蛋白，释放出血管紧张素 I，并由转化酶作用而生成血管紧张素 II，使血压上升；并且促使肾上腺皮质分泌醛固酮，直至钠和血压恢复到稳定平衡，消除了兴奋信号，肾素分泌才告终止。

(二)抗利尿激素

系由下丘脑前叶合成，经脑垂体后叶分泌。它对血浆渗透压的改变，反应极为敏感。手术刺激可使抗利尿激素大量释放，从而导致水分潴留、低渗压和低血钠，此反应常能持续至术后 2~3 天。

(三)前列腺素

不同结构的前列腺素，对肾血管的作用可以相反。由于机体缺氧产生的花生四烯酸，衍化而生成的一些外源性前列腺素，能使肾血管扩张；而其他一些结构不相同的前列腺素则具有肾血管收缩作用，使肾素分泌减少。当缺氧造成肾灌流量下降时，前列腺素与肾素之间调控血管张力以保持血动力学平衡的作用削弱，其影响已无足轻重。

第五节 肾功能的评估

肾功能储备轻度或中度下降的患者，常没有明显的临床迹象，但麻醉和手术导致急性肾衰的危险性明显增加。肾功能障碍一般涉及肾小球与肾小管功能异常两个方面。绝大多数功能不全均同时有肾小球和肾小管功能异常，但程度不一。通常在以肾小管损害为主的慢性病例，早期往往仅有肾小管功能异常而没有肾小球功能异常，但在后期则可继发肾小球功能不全。

一、肾小球滤过功能的评估

肾小球功能异常主要表现为肾小球滤过率降低和肾小球滤过膜通透性改变。导致肾小球滤过率降低的主要原因有：①肾血流量减少：有效循环血量减少，心排量降低以致肾血管收缩导致肾血流量减少；②有效滤过压降低：失血、失液时肾毛细血管血压随全身血压下降而降低以及尿路梗阻、管型阻塞或间质水肿压迫肾