



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学研究生规划教材

# 肾内科学

主 编 谌贻璞  
副主编 余学清

回顾·现状·展望



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



中国消化病学杂志 2019年第31卷第12期  
中国消化病学杂志 2019年第31卷第12期

# 胃内科学

2019年第31卷第12期

回顾·现状·展望



中国消化病学杂志 2019年第31卷第12期





卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学研究生规划教材

# 肾内科学

主 编 湛贻璞

副主编 余学清

编 者 (按姓氏笔画排序)

- |                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| 丁小强 (上海复旦大学附属中山医院) | 陈江华 (浙江大学医学院附属)     |
| 王力宁 (中国医科大学附属第一医院) | 郑法雷 (北京协和医院)        |
| 刘伏友 (中南大学湘雅二医院)    | 赵明辉 (北京大学第一医院)      |
| 刘 健 (新疆医科大学第一附属医院) | 顾 勇 (上海复旦大学附属华山医院)  |
| 刘章锁 (郑州大学第一附属医院)   | 钱家麒 (上海交通大学附属仁济医院)  |
| 李 英 (河北医科大学第三医院)   | 黄颂敏 (四川大学华西医院)      |
| 李学旺 (北京协和医院)       | 梅长林 (上海第二军医大学长征医院)  |
| 余学清 (中山大学附属第一医院)   | 章友康 (北京大学第一医院)      |
| 陈 楠 (上海交通大学附属瑞金医院) | 湛贻璞 (卫生部中日友好医院)     |
| 陈香美 (北京解放军总医院)     | 解汝娟 (哈尔滨医科大学附属第一医院) |



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

## 图书在版编目(CIP)数据

肾内科学/谌贻璞主编. —北京:人民卫生出版社,  
2008.9

ISBN 978-7-117-10486-9

I. 肾… II. 谌… III. 肾疾病-诊疗-研究生-教材  
IV. R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 117590 号

本书本印次封底贴有防伪标,请注意识别。

## 肾 内 科 学

主 编: 谌贻璞

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京智力达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18.25 插页: 1

字 数: 427 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10486-9/R·10487

定 价: 45.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 出版说明

随着医学研究生培养规模的不断壮大,国内研究生培养硬件及软件水平的相对落后与培养高素质研究生之间的矛盾日益突出,如何解决这一矛盾成为我们国家医学研究生培养迫切需要解决的问题。

为了适应新时期国内研究生教育和教学的需要,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室自 2004 年开始,针对各高校研究生院(处)、研究生导师、在校和毕业后研究生有计划、分期分批地进行了大量、大规模的调研和专家论证工作。在深入探讨“研究生规划教材在研究生培养过程中应该发挥的作用;研究生教材与五年制教材、八年制教材、专科医师培训教材、专著之间的区别与联系”的基础上,根据我国医学研究生教育的实际需要,率先组织策划了这套全国高等学校医学研究生规划教材。

在内容的组织上,该套教材突破传统应试教育教材系统全面的特点,紧扣研究生培养目标,着眼于学生进一步获取知识、挖掘知识和实践创新能力的培养。全套教材包括公共基础课和临床专业课两个系列:公共基础课系列主要围绕研究生科研过程中,从最初的科研设计到最终论文发表的各个环节可能遇到的实际问题展开。临床专业课系列以临床诊疗的回顾·现状·展望为线索,通过对具有转折点意义的诊疗理论、技术或方法探索过程的回顾,目前诊疗中的困惑、局限与不足以及诊疗实践中应注意问题等现状的分析,以及所在学科领域研究热点及发展趋势的展望来探讨新的解决问题的切入点,启发和培养临床创新思维。

该套教材的临床专业课系列主要适用于临床型的硕士生、博士生及相应的临床工作者;公共基础课系列适用于医药卫生各专业的硕士生、博士生及相应的医药卫生工作者。



# 教材目录

## 一、公共基础课系列

|                 |               |                 |               |
|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| 医学科研课题的设计、申报与实施 | 主编 李卓娅<br>龚非力 | 中英文医学科研论文的撰写与投稿 | 主编 张学军        |
| 医学信息搜集的途径与方法    | 主编 聂绍平        | 医学免疫学实验技术       | 主编 柳忠辉        |
| 医学实验技术的原理与选择    | 主编 李幼平        | 组织化学与免疫组织化学     | 主编 李 和<br>周 莉 |
| 医学实验动物学         | 主编 秦 川        | 断层解剖学           | 主编 刘树伟        |
| 人类疾病动物模型        | 主编 施新猷<br>顾为望 | 医学免疫学           | 主编 曹雪涛        |
| 统计分析在医学课题中的应用   | 主编 蒋知俭        | 实验室生物安全         | 主编 叶冬青        |

## 二、临床专业课系列

|         |               |           |               |
|---------|---------------|-----------|---------------|
| 呼吸内科学   | 主编 钟南山<br>王 辰 | 泌尿外科学     | 主编 杨 勇<br>李 虹 |
| 心血管内科学  | 主编 胡大一<br>马长生 | 妇产科学      | 主编 曹泽毅        |
| 消化内科学   | 主编 胡品津<br>刘新光 | 儿科学       | 主编 桂永浩<br>申昆玲 |
| 肾内科学    | 主编 谌贻璞        | 神经内科学     | 主编 刘 鸣<br>谢 鹏 |
| 血液内科学   | 主编 周 晋<br>黄 河 | 精神病学      | 主编 江开达        |
| 内分泌内科学  | 主编 陆召麟<br>宁 光 | 眼科学       | 主编 崔 浩<br>王宁利 |
| 风湿内科学   | 主编 陈顺乐<br>邹和健 | 耳鼻咽喉头颈外科学 | 主编 孔维佳        |
| 普通外科学   | 主编 赵玉沛<br>姜洪池 | 传染病学      | 主编 李兰娟        |
| 骨科学     | 主编 田 伟<br>陈安民 | 急诊医学      | 主编 黄子通        |
| 胸心外科学   | 主编 胡盛寿        | 老年医学      | 主编 张 建<br>范 利 |
| 神经外科学   | 主编 王忠诚        |           |               |
| 血管淋巴外科学 | 主编 汪忠镐        |           |               |

# 前 言

研究生应该具有很强的自学能力及思考、分析能力，那么还需要提供教材吗？的确不应提供像五年制、专业医生培训那样的应试性教材，不过围绕研究生学习过程中可能遇到的问题，提供一本能帮助研究生进一步挖掘知识、获取知识、分析问题、解决问题能力的教材仍然十分必要，这就是我们编写这本书的初衷。

为了达到这个目的，写这本书时，我们要求编者对每个疾病的描述都要体现“回顾”、“现状”及“展望”三个层次的内容，重点写“渔”而不是写“鱼”。总之，我们希望研究生读完这本书后，能从了解疾病、认识疾病演变过程中，从了解疾病目前诊治状况和存在的问题中，以及从作者对本学科前景的展望中，获得如何进行科研工作的启迪。

本书主要是由目前活跃在医疗、科研、教学工作第一线的年轻硕士、博士研究生导师执笔，他们中不少人都书写过应试性教育教材和（或）肾脏病学专著。虽然各位编者都已尽了很大努力，但是肯定还会存在许多不足，希望读者能热情地给我们提出意见和建议，以便今后再版时改进。

谌贻璞 余学清

2008年8月

目 录

第一篇 肾小球疾病

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 第一章 肾病综合征 .....                   | 1  |
| 第一节 肾病综合征的治疗原则、治疗进展和展望 .....      | 1  |
| 第二节 肾病综合征的常见并发症 .....             | 6  |
| 第二章 IgA 肾病 .....                  | 13 |
| 第一节 IgA 肾病发病机制研究现状 .....          | 13 |
| 第二节 IgA 肾病临床、病理表现特点及目前分型局限性 ..... | 15 |
| 第三节 IgA 肾病的治疗原则、争议、评价及展望 .....    | 19 |
| 第三章 急进性肾小球肾炎 .....                | 29 |
| 第一节 急进性肾炎的认识史及发病机制研究概况 .....      | 29 |
| 第二节 急进性肾炎诊断标准及分型的演变 .....         | 33 |
| 第三节 急进性肾炎治疗方案的选择及提高疗效的思考 .....    | 35 |
| 第四章 局灶性节段性肾小球硬化 .....             | 42 |
| 第一节 局灶性节段性肾小球硬化发病机制及研究现状 .....    | 42 |
| 第二节 局灶性节段性肾小球硬化分型的演变 .....        | 44 |
| 第三节 局灶性节段性肾小球硬化的治疗原则 .....        | 47 |
| 第五章 膜性肾病 .....                    | 52 |
| 第一节 膜性肾病发病机制研究现状 .....            | 52 |
| 第二节 特发性膜性肾病治疗方案的争议、思考与展望 .....    | 54 |
| 第三节 乙型肝炎病毒相关膜性肾病治疗的两难之处及对策 .....  | 61 |
| 第六章 糖尿病肾病 .....                   | 70 |
| 第一节 糖尿病肾病发病机制及研究现状 .....          | 70 |
| 第二节 对糖尿病肾病早期诊断指标的认识及评价 .....      | 73 |

支402—发02058522—2008.11.24—45.00元



|            |                                  |            |
|------------|----------------------------------|------------|
| 第三节        | 糖尿病肾损害治疗方案的重要性及存在问题 .....        | 76         |
| <b>第七章</b> | <b>肥胖相关性肾小球病 .....</b>           | <b>87</b>  |
| 第一节        | 肥胖相关性肾小球病发病机制及研究现状 .....         | 87         |
| 第二节        | 肥胖相关性肾小球病的诊断及存在的问题 .....         | 89         |
| 第三节        | 肥胖相关性肾小球病的治疗对策及评价 .....          | 91         |
| <b>第八章</b> | <b>狼疮性肾炎 .....</b>               | <b>98</b>  |
| 第一节        | 狼疮性肾炎发病机制及研究现状 .....             | 98         |
| 第二节        | 狼疮性肾炎病理分型的演变及病理-临床表现的联系 .....    | 100        |
| 第三节        | 狼疮性肾炎的治疗原则、具体措施、评价及展望 .....      | 104        |
| <b>第九章</b> | <b>原发性小血管炎肾损害 .....</b>          | <b>112</b> |
| 第一节        | 原发性小血管炎及其肾损害发病机制及研究现状 .....      | 112        |
| 第二节        | 临床病理表现及抗中性粒细胞胞浆抗体的检测 .....       | 116        |
| 第三节        | 原发性小血管炎肾损害的治疗原则、具体措施、评价及展望 ..... | 118        |
| <b>第二篇</b> | <b>肾小管间质疾病</b>                   |            |
| <b>第一章</b> | <b>急性肾小管间质性肾炎 .....</b>          | <b>123</b> |
| 第一节        | 急性肾小管间质性肾炎的认识历程及发病机制 .....       | 123        |
| 第二节        | 急性肾小管间质性肾炎的诊断 .....              | 127        |
| 第三节        | 急性肾小管间质性肾炎的治疗 .....              | 128        |
| <b>第二章</b> | <b>马兜铃酸肾病 .....</b>              | <b>132</b> |
| 第一节        | 马兜铃酸肾病的临床-病理表现及对诊断的思考 .....      | 132        |
| 第二节        | 马兜铃酸肾病发病机制研究现状及思索 .....          | 137        |
| 第三节        | 马兜铃酸肾病的防治策略及展望 .....             | 140        |
| <b>第三章</b> | <b>高尿酸血症肾病 .....</b>             | <b>150</b> |
| 第一节        | 高尿酸血症的产生机制及致病机制 .....            | 150        |
| 第二节        | 高尿酸血症的临床表现及相关检查 .....            | 152        |
| 第三节        | 尿酸性肾病分型及治疗策略 .....               | 154        |
| 第四节        | 高尿酸血症研究中的一些争议和展望 .....           | 157        |

## 第三篇 肾血管疾病

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b>第一章 高血压肾硬化症</b> .....          | 163 |
| 第一节 高血压肾硬化症发病机制及研究现状 .....        | 163 |
| 第二节 对高血压肾硬化症诊断标准的认识及检查手段的评价 ..... | 165 |
| 第三节 预防及治疗高血压肾硬化症的现代策略 .....       | 167 |
| <b>第二章 肾血管性高血压及缺血性肾病</b> .....    | 172 |
| 第一节 各项检查手段的意义和局限性及正确应用的思考 .....   | 172 |
| 第二节 缺血性肾病治疗现状及选择治疗方法上的困惑 .....    | 176 |

## 第四篇 遗传性肾脏病

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b>第一章 Alport 综合征</b> .....       | 185 |
| 第一节 Alport 综合征的发病机制及研究概况 .....    | 185 |
| 第二节 Alport 综合征的遗传方式及临床和病理表现 ..... | 187 |
| 第三节 Alport 综合征的诊断、鉴别诊断及治疗 .....   | 190 |
| <b>第二章 多囊肾病</b> .....             | 195 |
| 第一节 常染色体显性遗传多囊肾病发病机制及研究现状 .....   | 195 |
| 第二节 多囊肾的临床-病理表现及诊断技术进展 .....      | 200 |
| 第三节 进行产前诊断实施优生的探讨和展望 .....        | 209 |

## 第五篇 急性肾衰竭

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <b>第一章 急性肾衰竭与急性肾损害的诊断</b> ..... | 217 |
| 第一节 急性肾衰竭与急性肾损害的概念 .....        | 217 |
| 第二节 急性肾衰竭与急性肾损害的分类方法 .....      | 219 |
| 第三节 急性肾衰竭与急性肾损害的辅助检查 .....      | 221 |
| <b>第二章 急性肾衰竭的治疗</b> .....       | 227 |
| 第一节 急性肾小管坏死的综合防治措施及展望 .....     | 227 |
| 第二节 血液净化技术在治疗急性肾衰竭中的应用及评价 ..... | 231 |

## 第六篇 慢性肾衰竭

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>第一章 慢性肾脏病概念及肾损害进展机制</b> ..... | 239 |
| 第一节 对《慢性肾脏病新概念及分期标准》的认识及评价 ..... | 239 |

|     |                               |     |
|-----|-------------------------------|-----|
| 第二节 | 慢性肾脏病肾损害进展机制研究现状 .....        | 242 |
| 第三节 | 延缓慢性肾脏病肾损害进展的干预措施及意义 .....    | 245 |
| 第二章 | 慢性肾衰竭并发症 .....                | 251 |
| 第一节 | 慢性肾衰竭心血管并发症研究进展及干预对策 .....    | 251 |
| 第二节 | 慢性肾衰竭甲状旁腺功能亢进症研究进展及干预对策 ..... | 256 |
| 第三节 | 慢性肾衰竭贫血研究进展及干预对策 .....        | 259 |
| 第三章 | 慢性肾衰竭的治疗 .....                | 266 |
| 第一节 | 血液净化技术在治疗慢性肾衰竭中的应用及评价 .....   | 266 |
| 第二节 | 肾移植内科问题的处理策略 .....            | 274 |

# 第一篇

## 肾小球疾病

### 第一章 肾病综合征

#### 第一节 肾病综合征的治疗原则、治疗进展和展望

##### 一、肾病综合征的诊断

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)系指各种原因所致的大量蛋白尿( $>3.5\text{g/d}$ )、低白蛋白血症( $<30\text{g/L}$ )、水肿和(或)高脂血症的临床综合征,是肾脏疾病中十分常见的、治疗时非常棘手的临床综合征。肾病综合征可分为原发性、继发性和遗传性疾病三大类(也有学者将遗传性归入继发性),可由多种不同病理类型的肾小球疾病导致。

符合 NS 诊断标准后,首先应寻找、排除和(或)确定其可能的病因。原发性 NS 的诊断,必须认真排除各种病因所致的继发性 NS 和遗传性疾病所致 NS 后方可成立。常见的继发性肾病综合征的病因有糖尿病肾病、系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎、肾淀粉样变、乙肝病毒相关性肾炎、新生物相关性肾小球疾病、肥胖相关性肾病和某些药物(如非固醇类消炎药、静脉应用海洛因)等。儿童 NS 患者应特别注意除外遗传性疾病(如 Alport 综合征,先天性肾病综合征等),老年 NS 患者则应着重排除代谢性疾病和新生物相关性 NS。

对于 NS 患者要认真排除遗传性疾病所致的 NS,特别是儿童患者,更应认真询问和调查家族史,了解可能的遗传方式,必要时应作连锁分析及致病基因的定位。临床上较为常见的 Alport 综合征患者约有 30%~40% 呈现 NS。近年来对足细胞分子结构的深入研究,也进一步证实了某些 NS 与基因突变相关,例如先天性肾病综合征芬兰型是由 NPHS1 基因(定位于 19q13.1,负责编码 nephrin)突变所致,某些激素抵抗型 NS 是 NPHS2 基因(定位于 1q25-31,负责编码 podocin)突变所致。此外,近年的研究也证实了遗传性淀粉样变的存在,并已发现了相关的突变基因。排除遗传性因素已经成为诊断原发性 NS 的必须完成的



步骤,尽管对遗传性肾脏病所致的 NS 治疗多无有效方法,但明确诊断后对避免盲目过度治疗、预防后天加重肾损害因素、提供遗传咨询均会有益。目前对散发性、无家族史、又无特异性病理表现的患者诊断较难。Alport 综合征基因突变并无热点,对其致病基因定位步骤较为复杂、冗长,故临床难以常规开展。国内对遗传性肾脏病的诊断和研究与国际先进水平尚有较大差距。

## 二、原发性肾病综合征的治疗

### (一) 治疗原则

原发性 NS 的治疗原则主要有以下几条:①根据不同病理类型及病变程度制订治疗方案:NS 主要的病理类型有微小病变肾病(minimal change disease, MCD)、系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)、膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)和系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis, MCGN),各种病理类型的治疗反应、肾功能损害进展及缓解后复发的差异甚大,以不同病理类型及病变程度为主要依据制订治疗方案,是现代肾脏病学肾小球疾病治疗领域中的重要进展。②NS 治疗目前仍以激素或激素加细胞毒药物为主线,原则上应在增强疗效的同时最大限度地减少副作用。在激素存在禁忌证的情况下,必要时可考虑单独使用细胞毒药物。总之,应结合患者的年龄、肾小球疾病的病理类型、肾功能情况、是否存在相对禁忌证等,有区别地制订个体化的治疗方案。③NS 治疗不仅要减轻、消除患者的临床症状,并要努力防治和减少感染、血栓栓塞、蛋白质及脂肪代谢紊乱等严重并发症。④努力保护肾功能,防治或延缓肾功能的恶化是 NS 治疗的重要目标。

### (二) 免疫抑制治疗方案

我国在 NS 治疗中糖皮质激素(以下简称激素)的使用原则是:①起始足量:常用药物为泼尼松  $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,口服 8 周,必要时可延长至 12 周;②缓慢减药:足量治疗后每 2~3 周减少原用量的 10%,当减至  $20\text{mg}/\text{d}$  左右 NS 易反复,应更缓慢减量;③长期维持:最后以最小有效剂量( $10\text{mg}/\text{d}$ )再维持半年左右。应该讲这一传统、经验的治疗方案在长期临床实践中取得了良好的疗效,也为我国广大肾脏病学者所接受。近年来,一系列循证医学(evidence-based medicine)的结果对我国传统的治疗方法带来了极大的冲击、挑战和思考,针对不同的病理类型,目前循证医学提出的治疗方案,可简要归纳如下:

1. 微小病变肾病 常对激素治疗敏感,初治者可单用此方法治疗;因感染、劳累而短期复发者,去除诱因后病情不缓解,可继续用激素治疗;疗效差或反复发作应合用细胞毒药物,力争达到完全缓解并减少复发的目的。足量应用激素 4~6 周后,剂量应减半,总疗程约为 6 个月。环磷酰胺疗效不佳时,环孢素可作为 A 级推荐的二线治疗药物进行替代治疗。

2. 膜性肾病 对于本病的治疗,目前有较多争议。根据循证医学的结果,目前已有如下共识:①单用激素无效,必须应用激素联合细胞毒药物(常用环磷酰胺、苯丁酸氮芥)的治疗方式。效果不佳的患者可试用环孢素,一般用药应在半年以上,也可与激素联合应用。②早期膜性肾病的治疗效果相对较好,若肾功能严重恶化,血肌酐  $>354\mu\text{mol}/\text{L}$  或肾活检显示严重间质纤维化,则不应给予上述治疗。③激素联合细胞毒药物治疗的对象主要为有

病变进展高危因素的患者,如严重、持续性 NS,肾功能减退和肾小管间质存在较重的可逆性病变等。反之,则建议先密切观察 6 个月,控制血压并应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 AT1 受体阻断剂(ARB)以降低尿蛋白,如病情无好转再接受激素联合细胞毒药物治疗。另外,膜性肾病易发生血栓、栓塞等并发症,应给予积极防治。

3. 局灶性节段性肾小球硬化 既往认为本病治疗效果不好,循证医学结果显示约 50% 患者应用激素治疗有效,但显效较慢,建议应用足量泼尼松治疗 $[1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 3~4 个月。上述足量激素治疗 6 个月后无效,称之为激素抵抗。激素治疗效果不佳者可试用环孢素。多数顶端型 FSGS 激素治疗有效,预后良好。塌陷型 FSGS 应用激素治疗反应差,进展快,多于两年内进入终末期肾衰。其余各型 FSGS 的预后介于两者之间。NS 能否缓解与预后密切相关,缓解者预后好,不缓解者 6~10 年内超过半数患者进入终末期肾衰竭。

4. 系膜毛细血管性肾小球肾炎 本病疗效差,长期足量激素治疗可延缓部分儿童患者的肾功能恶化。对于成年患者,目前没有激素和细胞毒药物治疗有效的证据。临床研究仅发现口服 6~12 个月的阿司匹林( $325\text{mg}/\text{d}$ )和(或)双嘧达莫( $50\sim 100\text{mg}$ ,每日 3 次)可以减少尿蛋白,但对延缓肾功能恶化无作用。

5. IgA 肾病 肾功能正常者单独给予激素治疗,NS 常能缓解,肾功能可维持稳定。肾功能轻、中度受损(血肌酐每年升高  $8\%\sim 10\%$ ,估计 10 年内发展为终末期肾病者)则需激素及细胞毒药物联合应用,以减少尿蛋白,延缓肾功能恶化。依据最近提出的“不能折返点”(point of no return)的观点,血肌酐 $>265\mu\text{mol}/\text{L}$ ( $3\text{mg}/\text{dl}$ )、病理呈慢性病变时,应按慢性肾衰竭处理,不主张再积极应用激素或加细胞毒药物、ACEI 或 ARB 治疗。

上述循证医学研究中,除对 FSGS 治疗提倡延长足量激素治疗时间外,其余如 MCD、MN(如意大利学者 Ponticelli 方案,1998)和 IgA 肾病(如加拿大学者 Cattran 方案,2001)所引起的 NS 的治疗,足量激素给药时间和(或)减量速度、维持时间均较我国 NS 的传统治疗方法明显缩短。此外,循证医学研究结果还显示,环孢素(多与激素联合使用)对 MCD、MN、FSGS 等具有良好的疗效,环磷酰胺等细胞毒药物对上述疾病疗效不佳时,可选择环孢素作为较好的二线治疗药物替代治疗。

尽管上述循证医学研究结果绝大部分来自西方国家,但值得从中借鉴,应结合自己经验进一步实践,再进行科学总结分析。应该指出的是循证医学研究往往是面对群体、面对疾病的普遍性问题,对个体化问题、对特异性问题则较少分析和深入阐述。故循证医学并非包罗万象,应用中要避免生搬硬套,尽量依据患者的具体情况,实施个体化治疗。

### (三) 新型免疫抑制剂的治疗探索

近年来不少新型免疫抑制剂已经开始应用于临床,对于肾小球疾病、特别是原发性 NS 和狼疮性肾炎,已显示出良好的治疗前景。

1. 环孢素(cyclosporin) 能选择性抑制 T 辅助细胞及 T 细胞毒效应细胞,已作为二线药物用于激素及细胞毒药物治疗无效的难治性 NS。常用量为每日每千克体重  $4\sim 5\text{mg}$ ,分两次空腹口服,服药期间需监测血药浓度并维持其血药浓度谷值为  $100\sim 200\text{ng}/\text{ml}$ 。服药 3~6 个月后缓慢减量,疗程为半年至一年。副作用有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。由于环孢素价格较昂贵、副作用较多且停药后易复发,使其应用受到限制。近年的研究结果显示,在难治性 NS 中环孢素对 MCD、MN 的疗效优于

FSGS,对 MCGN 基本无效。

2. 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil) 商品名骁悉。在体内代谢为吗替麦考酚酸,后者为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂,抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,选择性抑制 T、B 淋巴细胞,通过抑制免疫反应而发挥治疗作用。起始期常用量为 1.5~2.0g/d,分 2 次空腹口服,共用 3~6 个月;维持期常用量为 0.5~1.0g/d,维持 6~12 个月。吗替麦考酚酯已广泛用于肾移植后排异反应。近年一些报道表明,该药对部分难治性 NS 有效,尽管尚缺乏大宗病例的前瞻对照研究,但已受到广泛重视。该药价格较昂贵。服药后常有轻度胃肠反应,尽管已有引起严重贫血和白细胞下降的个例报道,但是总体骨髓及肝脏的副作用均较轻。值得注意的是,吗替麦考酚酯可引起严重感染,包括病毒、细菌、真菌及卡氏肺囊虫(*pneumocystis carinii*)感染,严重时威胁生命。

3. 他克莫司(tacrolimus) 又称 FK-506,为具有大环内酯结构的免疫抑制剂。该药物和体内 FK-506 结合蛋白-12(FKBP-12)结合形成复合物,抑制钙调磷酸酶(calcineurin)的活性,进而抑制 T 细胞钙离子依赖型信息传导,抑制主要起排异作用的细胞毒性淋巴细胞的生成。该药物抑制 T 细胞活化,及 Th 细胞依赖型 B 细胞增生,并抑制白介素-2、白介素-3、干扰素  $\gamma$  等淋巴因子的活化和白介素-2 受体的表达。作为强抗排异药物,他克莫司已用于肝、肾等器官移植,国内已经将其试用于难治性 NS 的治疗。常用诱导剂量为 4~6mg/d,分 2 次空腹口服,持续半年;常用维持剂量为 2~4mg/d,维持时间为半年。血药浓度谷值应维持在 5~10ng/ml。至今尚无大规模治疗 NS 的循证医学实验,初步治疗结果已经显示出良好的降低尿蛋白疗效。尽管其副作用相对较轻,但可引起肾毒性、高血糖、高钾血症、高血压、神经毒性和原发性肥大性心肌病等不良反应,应予以重视。

4. 来氟米特(leflunomide) 商品名爱若华。是一种有效的治疗类风湿关节炎的免疫抑制剂,其通过抑制二氢乳清酸脱氢酶活性,阻断嘧啶核苷酸的生物合成,从而达到抑制淋巴细胞增殖的目的。目前来氟米特也正在试用于狼疮性肾炎和难治性 NS 的治疗,对于难治性 NS 的治疗结果有待进一步总结。

上述新药已被试用于治疗原发性 NS,而且已经取得了一定疗效,国内、外医学杂志已有报道。但是,至今吗替麦考酚酯、他克莫司及来氟米特还未被国家药品食品监督管理局批准作为原发性 NS 的治疗药物,故临床应用必须加以注意。

#### (四) ACEI 和(或)ARB 治疗

大量蛋白尿是 NS 的最核心的临床表现,可引发 NS 的其他临床表现和一系列并发症。此外,持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过,加重肾小管-间质损伤、加速肾小球硬化,是影响肾小球病预后的重要因素。故减少尿蛋白是 NS 治疗中的关键,也是有效阻止或延缓肾功能恶化的关键。近年来,ACEI 和(或)ARB 常用作 NS 患者减少尿蛋白的辅助治疗。研究证实,ACEI 和(或)ARB 除具有降压作用外,还有确切地减少尿蛋白(可达 30%~50%)和延缓肾损害进展的肾脏保护作用。其肾脏保护作用的主要机制包括对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球和出球小动脉,但对出球小动脉扩张作用强于入球小动脉)、降低肾小球内高压、高灌注和高滤过,以及非血流动力学作用(抑制细胞因子,减少细胞外基质的蓄积),延缓肾小球硬化及肾间质纤维化发展。为减少 NS 患者尿蛋白并治疗高血压,它们常可配合激素应用或于缓解期单独使用。要达到

减少尿蛋白的目的,应用剂量常需高于常规的降压剂量。NS患者应用强利尿剂后或在血容量显著不足的情况下,应避免应用或慎用ACEI和(或)ARB,以免引起急性肾衰竭。肾功能不全患者应用ACEI和(或)ARB要防止高血钾,血肌酐大于 $264\mu\text{mol/L}$ ( $3\text{mg/dl}$ )时务必在严密观察下谨慎使用,掌握好适应证和应用方法,检测血肌酐及血钾,防止严重副作用的发生。

### (五) 小结、评价及展望

综上所述,应依据肾脏病病理类型和病变程度权衡利弊,进行针对性治疗,是NS治疗中基本的,也是最重要的进展。不少新型免疫抑制剂作用强、副作用相对较少,为NS治疗带来了更多选择,ACEI和(或)ARB的临床应用,不仅成为NS治疗中减少尿蛋白的重要辅助治疗,也为延缓肾功能损害提供了重要手段。最近大量循证医学临床治疗的结果给NS传统、经验的治疗方案带来了启示、思考和冲击,值得借鉴、实践和总结。应该说,近10~20年来NS的治疗取得的进展令人鼓舞。

尽管NS的治疗取得了很大进展,但还没有根本性突破,治疗手段仍主要局限于激素联合细胞毒药物的模式中,不少病理类型和病变程度较重者并没有取得良好的治疗效果,而且激素和多数细胞毒药物副作用较多,有时比较严重,NS的治疗仍然任重而道远。唯有深入阐明肾小球疾病的发病机制和大量蛋白尿的原因,预防、阻断并应用更有针对性的药物干预免疫炎症过程的不同环节,才能提高疗效、减少治疗的副作用,取得事半功倍的效果。

鉴于肾小球肾炎是不同的和(或)多元性的免疫性肾损伤的发病机制,近年来国内外学者提出的多靶点免疫抑制治疗理论,并在如重症狼疮性肾炎治疗中取得了副作用少、疗效显著的良好效果。在NS治疗中也值得采用。

目前有关NS治疗的循证医学实验结果绝大多数来源于西方国家,由于种族、地理环境和生活习惯等方面的差异,使其结果在中国的影响和应用受到限制。期待我国能有更多大规模、多中心的随机双盲临床研究结果来指导NS治疗,只有这样才能使我国NS的治疗得到不断的提高和创新。

## 三、继发性肾病综合征的治疗原则

继发性NS的治疗应包括以下两个方面:①对原发系统疾病的治疗。②对NS及其并发症的治疗。

原发系统疾病治疗和NS及并发症的治疗应依据轻重缓急,从整体考虑,制订分阶段或同时治疗的个体化方案。继发性NS的治疗可粗略地分为以下几种情况:①原发系统疾病治愈或控制后NS可望随之缓解或好转,如新生物相关性NS、乙肝病毒或丙肝病毒相关性肾炎、肥胖相关性肾小球疾病和非甾类抗炎药相关性NS等,应首先或重点治疗原发系统疾病,当原发病得到治愈或控制后,NS多数情况下可以好转、缓解甚至痊愈。②原发系统疾病与NS治疗方案一致,积极治疗,原发系统疾病与NS有望同时缓解,肾功能损害可得到逆转,如狼疮性肾炎Ⅲ型或Ⅳ型病变活动者、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性小血管炎肾损害早期等。③NS一旦出现,治疗极为困难,肾损害进展迅速:如糖尿病肾病一旦发展为NS时,治疗十分棘手,临床上大多只能对症处理,病情进展往往较快,最终进入终末期

肾衰,故早期治疗并控制原发系统疾病很重要。④原发系统疾病已停止发展,但是肾脏疾病仍持续存在并进展:如过敏性紫癜性肾炎等,其疗效主要取决于受累肾脏的病变的类型、病变程度,并与治疗时机和治疗方法的把握密切相关。

对继发性 NS,要注意原发系统疾病治疗可能对肾脏造成的损害,如肿瘤化疗引起高尿酸血症可带来肾损害,应用环孢素治疗系统性红斑狼疮可造成肾间质纤维化和肾血管损害等。此外,还要警惕对原发系统疾病进行检查时可能造成的肾损害,常见的如造影剂对肾脏造成的损害。

随着医学发展,新的治疗方法不断涌现,从前一些认为无法治疗的继发性 NS 现在也有了较好的治疗前景,例如,静脉应用高剂量美法仑(又名马法兰)配合自体干细胞移植,即 HDM/ASCT 方案,治疗原发性(AL 型)肾淀粉样变;应用肝移植治疗甲状腺素转运蛋白(ATTR 型)肾淀粉样变,及纤维蛋白原(A $\alpha$  链)肾淀粉样变(AFib 型)等遗传性淀粉样变。但是,上述治疗国内尚欠缺经验,今后应严格选择合适病例,进行多科协作,开展上述治疗,以不断总结经验,提高疗效。

## 第二节 肾病综合征的常见并发症

肾病综合征的常见并发症包括:感染、血栓和栓塞、急性肾衰竭、高脂血症、内分泌功能异常,以及水、电解质失衡等。所有这些并发症的发生都与 NS 的核心表现——大量蛋白尿具有内在联系,此外,感染还可能与导致 NS 的免疫功能异常相关,水、电解质失衡也有病变肾脏的原发性水钠潴留参与。由于这些并发症常使患者的病情复杂化,影响治疗效果,甚至危及患者生命,因此,对于它们的预测、诊断及防治也是 NS 诊治领域的非常重要的组成部分。

一般而言,NS 越严重、持续时间越长,NS 患者发生并发症的几率会越高,表现会越重。另外,由于构成 NS 的疾病不同,使得并发症的发生率与临床表现存在一定差别。

本节将着重介绍感染、急性肾衰竭、血栓和栓塞、脂肪代谢紊乱和甲状腺功能减退 5 种重要并发症。

### 一、感染

在激素及抗生素合理有效使用以前,感染是 NS 的常见并发症,是患者死亡的主要原因。随着医学的进展,目前由于感染所致的患者死亡情况早已明显下降,新的相关医学文献也较少,但在临床实际工作中感染仍然是我们需要警惕和面对的重要问题。特别是在应用免疫抑制治疗的 NS 患者中,感染常常关系到患者的治疗效果和整体预后,处理不好仍然会导致患者死亡。

NS 患者感染的发生主要与以下因素有关:①大量蛋白尿导致免疫球蛋白及部分补体成分从尿液中丢失,如出现非选择性蛋白尿时 IgG 的大量丢失,主要见于肾小球滤过屏障受损严重的肾小球疾病。②参与 NS 发生的免疫系统异常,如在 MCD 患者中可以比较普遍地观察到 Th1 细胞下调和 Th2 细胞上调,这种失衡可能进一步造成 T 细胞及免疫球蛋白