

急性肾功能衰竭

原著: Antoine Chopman

翻译: 林培生 王懿 朱爱仙

汪 波 王承斯

审核: 吴克育

南昌市第三医院
中华医学会南昌分会

R692.5

73050

CPM

急性肾功能衰竭

主 编 Antoine Chapmam

翻 译 林培生 王 鹤 朱爱仙

汪 强 王承斯

审 校 吴燮卿

C0131404



请指正 请交

南昌市图书馆办公室

南昌市第一医院

中华医学会南昌分会

译 者 的 话

急性肾功能衰竭是临床常见的一种综合症。近年来，由于各种技术的不断提高，使很多病例得到了早期诊断与治疗。但是，急性肾功能衰竭的死亡率仍然很高，很多严重问题有待进一步解决。

1980年，英国Antoine Chapman等编著的“急性肾功能衰竭”一书，介绍了各种模型所致的急性肾功能衰竭的发病机制，新的诊断方法，还专题论述了泌尿科、小儿科特别是新生儿急性肾功能衰竭的特征，并且讨论了药物对肾脏的影响。最后，对肾移植的有关问题作了精辟的概括。

本书的作者都是著名的专家，全书内容新颖，理论性强，有实用价值，是临床医师的实践指南。为此，我们全文翻译，以供临床参考。

在翻译过程中，承江西医学院第一附属医院吴燮卿教授审校，南昌市医药学会办公室邹积祥同志和南昌市第三医院郭日知、肖美韵同志给予大力支持，还有姚梦舜、胡新南、张雪梅、万友华和黄立琴等同志参加缮写和编排工作。特此致谢。

由于水平有限，在翻译中难免有缺点和错误，敬请批评指正。

1984年元月10日于南昌

前 言

在目前,急性肾功能衰竭虽然有一定的内科治疗手段,而且应用透析治疗急性肾衰经常是完全可逆的。尽管如此,急性肾衰的死亡率仍然很高,其原因仍有待于不断研究,也寄希望于急救医学的发展。

适用于同一病理过程的急性肾衰的各种名称(急性肾小管坏死、血管舒缩性肾病和急性实质性可逆性肾衰),反映出其发病机理是不定的,Dr. Kleinknecht利用不同动物模型,探讨少尿机制时,发现维持细胞外液容量和肾小管流量这两种因素,在防治肾衰方面是很重要的。

肾脏活检可发现急性肾小管坏死或梗阻性尿路病以外的肾衰的发病机制,这些发现与其所产生的症状,有助于临床正确诊断。病因与预后是密切相关的,所以急性肾衰的预后取决于原发病的早期诊断和正确处理。

Dr. Linton对近来的许多诊断方法作了生动描述,而且发现急性肾衰的临床经过与肾病的特殊性质有关。

Dr. Camey强调:虽然尿路梗阻是泌尿科病人发生急性肾衰的主要因素,但是泌尿科医生应当了解导致肾衰的诸因素,特别是感染。并且指出正确的分析病情,能较好的保护肾功能。

Dr. Dobrin和Dr. Kjellstrand认为小儿急性肾衰,特别是新生儿和婴儿在病因和治疗上有其特殊性,并且详细描述了这些小儿患者的处理,强调肾衰是可以预防的。

Dr. Lee 也强调不仅肾衰的对症处理是重要的,而且要治疗病因和维持病人的营养。

在现代临床实践中广泛使用可能对肾脏有毒性的药物,这就需要考虑这些药物在肾功能低下的病人中所产生的作用。Dr. Lawson 复习了肾衰病人广泛使用这些药物的药理基础,并提出了肾衰病人药物使用指南。

本书有一章叙述了肾移植的有关问题。Dr. Briggs 提供了接受肾移植后可能发生肾衰以外的情况,复习了对供肾和受肾者的处理。同时讨论了免疫抑制问题。

建立一套急诊医学临床丛书是非常需要和有价值的。作者们对急性肾衰的各个方面作了最新论述,他们是这一领域的专家。对于他们合作和出色的贡献表示谢意。对于 Dr. Iain-le dingham 和 Dr. Ake Grenvik 所给予的鼓励和建议在此表示感谢。

最后,我对 Churchill Livingstone 全体人员的耐心合作和熟练的专业技能表示敬意。

1980、A.C.

内 容

1、急性可逆性肾性肾衰的发病机制·····	1
2、急性肾衰的诊断标准和临床经过·····	13
3、成人急性肾衰的病因学·····	40
4、泌尿临床实践中的急性肾衰·····	65
5、小儿急性肾衰的处理·····	91
6、急性肾衰的处理·····	117
7、急性肾衰的药物 治 疗·····	141
8、肾 移 植·····	168

急性可逆性肾性肾衰的发病机制

（急性肾小管坏死）

近20年来，为了确定急性肾衰的发病机制已进行了大量的实验研究。根据急性肾小管坏死所致的急性可逆性肾性肾衰的病人和相应的实验模型，急性肾衰可分成两大类：血液动力学的（缺血后的）和肾中毒性急性肾衰。遗憾的是，对于人体的排泄功能不足和实验性的急性肾衰的解释尚未形成统一的概念。人们曾在不同时期内，把肾皮质缺血，肾小管阻塞，肾小管对滤出液的回渗和肾小球超滤系数 K_f 的降低，分别看成为主要的致病因素。

对急性肾衰发病机制的全面研究是预防急性肾衰的主要步骤。由于道德观念和实际条件都使临床上的检查受到限制，但在肾脏开始受损后几天，要尽可能作这些方面的临床检查。在急性肾衰的各个阶段，都可使用实验模型，如单一肾单位微刺法和血液动力学测定等技术。已经广泛研究了的有六种主要模型；其中三种为缺血后模型：肾动脉钳夹，肾内灌注去甲肾上腺素和甘油注射；三种肾中毒模型：铂盐，二氯化汞和庆大霉素。

不管这些动物模型和人的急性肾衰的关系如何，最近资料曾强调了两点：

- 1、在实验模型中起作用的可能不只是一种机制。

2。引起急性肾衰的因素与使肾功能持续损害的因素可能不同。

肾 缺 血

通过各种方法，特别是染料稀释和惰性气体冲刷技术，显示急性肾衰病人的肾脏总血流减少50—75%，而且惰性气体冲刷曲线的快速部分与慢速部分融合，或曲线斜度明显降低，都提示外皮质血流减少。肾血管造影显示，循环时间延长，弓状和叶间血管明显变细，肾皮质X线照片显影变淡或消失，提示肾小球前血管收缩；因此，先使肾皮质血流量减少，然后降低肾小球毛细血管压力以致滤出停止。由于在缺血后和肾中毒急性肾衰中，发现血液动力学和放射两方面的改变，Hollenberg认为，不管其基本原因如何，持续的肾小球前血管收缩是人类急性肾衰的主要发病因素。Reubi等使用一种复合显示稀释技术来测定肾血管，间质和肾小管的血流分布量，得出了相同的结论。

肾血流量在少尿期降低，而在肾功能恢复期则趋于正常。最近文献中经常报告，与少尿型肾衰相比，非少尿型肾脏血液动力学变化不甚明显。

所有实验性急性肾衰模型的血液动力学改变与人体所见相似，肾血流量减少和肾阻力增加。Arendshorst等指出，肾动脉阻塞一小时，（如部份肾动脉钳夹后一小时）会引起表层肾小球血流量减少。当按 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 剂量，肾动脉注入去甲肾上腺素40分钟时，可导致肾血流下降，尿排出量为零，停药后，肾血流量缓慢上升。肌红蛋白尿初期肾血流量也减少，对甘油诱发的急性肾衰可用下列技术测定血流量：即氩或氢冲洗法或用有放射活性的中心体或电磁流量器。在硝酸双氧铈模型中，发现肾血流

不规则减少，而在二氯化汞引起的急性肾衰，只是在初期有肾血流量减少。

的确，许多实验资料表明，肾皮质缺血对于持续性肾功能损害不起主要作用。Churchill等使用甘油模型或使鼠的肾动脉完全闭塞，发现在急性肾衰发生后最初几小时内，肾皮质的血流量明显降低，24小时后恢复正常，使用二氯化汞（4.7 mg/kg）注射后的当天，尽管肾小球滤过率持续降低，但实际上肾皮质血流量较对照组为多。Hsu及其同事报告了在甘油或二氯化汞诱发急性肾衰后24小时，肾皮质血流量正常。Blant3和Mauk等也发现鼠和狗在硝酸双氧铀中毒时，肾血流量正常。此外，在使用硝酸双氧铀3小时后，给大剂量前列腺素E，肾血流量比对照组增加50%，但菊粉廓清率不增加。在甘油和缺血模型中，18—48小时后，肾小球滤过率尚未恢复者，注射林格氏液也有缓解肾脏血管收缩的作用。

几位调查者发现，于病人少尿期使用血管扩张剂如胍苯达嗪，乙酰胆碱或前列腺素E，可以缓解肾脏血管收缩，但不能恢复正常尿量，也不能改变急性肾衰以后的病程。

总之，许多实验提示，肾血流和肾小球滤过率之间是无关的。至少在急性肾衰的持续期间是如此。

肾血流减少与肾小球滤过率下降不成比例可能是由于入球小动脉收缩并有出球小动脉扩张，肾小管梗阻或肾小球通透性减低的缘故。后两种假设有待进一步核定。在缺血性模型中，Daugharty等发现，入球和出球小动脉的阻力成比例上升时，单个肾单位的肾小球滤过率和肾血流量都减少50%，同时提示肾小球滤过率减少主要是肾小球的内皮细胞肿胀引起的，但是，还不能肯定这种细胞肿胀在动脉阻塞中所起的作用，因为在血流量恢复之后，细胞肿胀立即消退。肾内血管纤维蛋白沉积并不是

主要的致病因素，但在人或实验性急性肾衰伴DIC时，无疑可引起肾缺血。

肾素——血管紧张素系统；长期以来，人们认为肾素——血管紧张素系统的激活可能是急性肾衰的介质，在实验性肾衰和人的急性肾衰的早期阶段，血浆肾素的活性常常增加，并且在利尿期前恢复正常。然而，早期血浆肾素活性增强是肾皮质缺血的结果而不是其原因。的确，在许多无急性肾衰病理情况下，包括Bartter's综合症，长时间限制钠、充血性心力衰竭、肝硬化和恶性高血压，都可见到肾素——血管紧张系统活性相应增强。而且，既没有肾素系统的抑制因子，也没有对肾素和血管紧张素的特殊抗体能对实验性急性肾衰有保护作用。在甘油模型中，Ishikawa和Hollenberg用转化酶抑制剂(SQ20881)与一种对血管紧张素Ⅱ起竞争性的拮抗剂，在肾脏损伤3小时后肾血流量增加，但不能改变急性肾衰的自然病程。他们得出结论：肾脏排泄功能的衰竭似乎并不是由于肾脏灌注不足，然而，注射这些抑制剂对于肾素——血管紧张素局部活化作用仍不清楚。

业已证明，肾脏中肾素的变化比血浆中肾素的水平可能更为重要。在一些实验模型中，已经证明了延长使用盐水的时间能防止急性肾衰的发生，因为盐水能最大限度地降低肾脏的肾素和血浆肾素的活性。反之，饮水的鼠、血尿素氮明显升高。在饮水（低肾素）的动物，尽管有相应的上皮细胞坏死，输注盐水后，仍然产生保护作用。这可能是因为使用盐水，除了在肾内消耗肾素之外，还至少或部分是因为排高溶质尿和其它一些因素的缘故。因为输入氯化钠对鼠类的二氯化汞所致的急性肾衰能起保护作用，但输注碳酸氢钠则却无保护作用，故增加氯化物弥散到致密斑可能是一种重要的因素。

另一实验表明，在急性肾衰中，肾脏中肾素含量并不起重

要作用。甘油引起小鼠的急性肾衰在恢复期，尽管肾脏中肾素含量正常或升高，再使用二氯化汞时也不发生肾衰；而且其肾脏能对出血或注射异丙肾上腺素起反应，正常地释放肾素，此外，在二氯化汞作用之前，给小鼠注射盐水和利尿，则其肾功能损害比对照组轻得多，这提示尽管肾脏中肾素含量正常，高溶质尿的排泄可产生明显的保护作用。有些作者提出，肾脏无肾素耗竭的情况下，高钠尿的排泄可以预防肌红蛋白尿引起的急性肾衰。最近一篇研究清楚地表明，在肾内肾素和血管紧张素Ⅰ和Ⅱ的浓度改变之前，就有肾功能的改变。

Thurau 及其同事根据肾小管肾小球的反馈所起的作用提出了有独创性的有关发病机制的假设。他们提出，近球装置能直接调节肾血流和肾小球滤过率，并提出在致密斑处肾小管液的电解质组成可调节小鼠的正常肾小球滤过率。在急性肾衰时，肾小管细胞损伤会导致近端小管钠的再吸收障碍，致密斑处的钠浓度增加，这样就会导致肾素释放，通过血管紧张素的作用，使入球小动脉收缩和肾小球滤过率降低，这种情况一直要持续到肾小管细胞恢复了钠的正常转运为止。按Thurau所提出，这表现了机体避免致命性体液丧失的一种正常的保护机制。在缺血或二氯化汞所引起的急性肾衰，致密斑处肾小管的钠和氯浓度增加，也有力地支持这一观点。

也曾假定，局部增加的血管紧张素Ⅱ，可以提高肾小球后小动脉阻力；于是，这种代偿性反应可以维持肾小球毛细血管的压力。

除血管紧张素之外，其它因素似乎也参与对肾脏血液动力学的正常控制。这些因素包括内在性的肌源性张力，肾脏神经，前列腺素可能还有激肽。也有人提出这样的假设，肾小管上皮细胞损伤可以释放出一些不明的血管收缩物质（如腺武）

前列腺素:还有一种假设认为,急性肾衰是由于肾血管舒张不足所致。例如,肾脏对前列腺素和/或激肽的合成和释放减少,或血管对这些舒张素不敏感。前列腺素 E^2 是一种舒血管素,正常肾脏释放的前列腺素能对抗循环中儿茶酚胺或血管紧张素对血管收缩效应。有关前列腺素在急性肾衰中的作用,目前还有争论。Torres等发现消炎痛(一种前列腺素合成的抑制剂)可增加家兔甘油引起的急性肾衰的严重性,而不影响二氯化汞诱发的急性肾衰的病程。由此可见,缺血性模型的急性肾衰是肾阻力增加的原因,而中毒性模型并非如此。与此相反,OKen发现给小鼠使用消炎痛对缺血型和中毒型模型的急性肾衰并无明显缓解作用。而另一学者则认为使用前列腺素对甘油模型有保护作用。人们观察到,被移植到腹膜的髓细胞可部份地防止小鼠发生缺血性急性肾衰,这是前列腺素在急性肾衰中所起作用的另一个证据。

OKen已提出,肾前列腺素对正常肾血管效应可能是通过傍球装置来调节。肾髓质合成的前列腺素在进入亨利攀处的肾小管液后,抵达致密斑。急性肾衰时,肾小球滤过率降低,转运时间延长,髓质前列腺素含量升高,在远曲小管液中,前列腺素的浓度将增加,且通过傍球装置抑制肾血流和肾小球滤过率的降低。然而,在急性肾衰的初期,血管收缩作用可能大于血管扩张作用,肾小球滤过和远曲小管流量缺乏的情况下,前列腺素的通过受阻。

肾 小 管 梗 阻

在缺血模型的急性肾衰的病因中,这个机制似乎是一重要因素。Arendshorst等发现,小鼠的完全性肾动脉梗阻解除后1—3小时,小管内压明显增加,但在22—26小时以后才回到对照组

的水平,这就使得作者们认为,血管收缩是继发于肾小管梗阻。至于肾小管梗阻降低肾小球血流量和肾小管内压的机制仍不清楚。**Tanner**等在同一实验的模型中,使用显微解剖方法证实远曲小管有管型,肾小管微量灌注之后,肾小管内压力明显增加,继之自动下降,对这些现象,他们解释为小管内压力最初增加,可使管内廓清作用,继之压力降低。

Donohoe等对梗阻作用提供了进一步证明,他们发现,缺血性的近曲小管大部份被小管上皮肿胀的水泡(失去其刷缘外形)所堵塞。**stein**及其同事注意到,在甘油模型中尽管肾小球滤过率明显减少,肾小管内压力开始是正常的,并且远端肾单位的细胞碎片可以被林格氏液冲洗掉。

在用二氯化汞作用的小鼠也发现肾小管梗阻的证据,但在用硝酸双氧铂作用的小鼠则无此发现。

在人类,在急性肾衰的少尿期,肾活检有提示有广泛性肾小管梗阻的证据,只在少数远曲小管和集合管见有管型,小管内碎片、可能还有粘蛋白。一般地说,组织学改变和急性肾衰的严重性之间(特别是人体缺血后的急性肾衰)没有明确的联系。

肾小管对滤出液的回渗

有许多令人信服的资料表明,缺血后的急性肾衰,滤出液可以通过损伤的肾小管上皮回渗。肾动脉钳夹后把**Lissamine**注射到小鼠表层肾小管的近端部份可逐渐从肾小管腔中消失。在另一项研究中也注意到了肾小管对菊粉有渗透性,虽然肾小管内压力在整个实验中维持肾正常水平的。**Donohoe**等发现,正常肾小管对大分子的(40,000道尔顿)辣根过氧化物酶没有渗透性,而在缺血性小鼠的模型中,将此酶注入静脉或近曲小管时,

则通过肾小管细胞质进入组织间隙。在硝酸双氧铀和二氯化汞的模型中，也都发现菊粉的回渗。

肾小球超滤系数的降低

近来研究曾强调在实验性急性肾衰中肾小球通透性降低的影响。的确，已有证明硝酸双氧铀或庆大霉素作用的鼠，其超滤系数降低（Kf）。Cox等在狗肾内注射去甲肾上腺素诱发单侧急性肾衰后48小时，通过透照和电子扫描显微镜观察到，几乎所有的肾小球正常的足突结构消失伴有明显的融合，尽管肾血流上升值大于对照组水平，则肾小管已萎缩，这提示肾小球滤过减少是少尿的原因。而对狗使用硝酸双氧铀和二氯化汞后48小时，发现肾小球上皮结构没有严重改变。

超滤系数降低可能与毛细血管有效的表面积或肾小球基底膜的液压传导的改变有关。血管紧张素Ⅱ可降低毛细血管表面积，而且在肾小球内检出有特殊的血管紧张素受体。当肾小球血浆流量保持正常或增加时，许多血管活性物质包括乙酰胆碱，前列腺素E，缓激肽和环一磷酸腺苷都可降低超滤系数。有关毛细血管表面积及其变异，目前尚缺乏精确的解剖资料。Hobb及其同事引人有趣地注意到，把小片肾组织移植到兔子的透明耳腔后，再使用甘油诱发急性肾衰。他们观察到毛细血管开始部和静脉有血液淤滞并有肾小球分流。这种分流显然比输入动脉的血管收缩为早。在相同模型中，输注血管紧张素Ⅱ可迅速引起进行性的动脉血管收缩。

急性肾衰的生化异常

最近强调的是有关急性肾衰的比较不易引人注意的方面。在缺血性模型中首先是供给肾组织（主要是近曲小管细胞）的

氧和代谢物质不足，而近曲小管细胞的功能是依赖氧化代谢产生三磷酸腺苷来完成的。远曲小管特别是集合管对缺氧不甚敏感，这是它们能够在氧供应减少的情况下，合成三磷酸腺苷的缘故。

肾中毒性急性肾衰可能还有其它机理参与，而这些机理随其特有细胞的损害而不同。

在二氯化汞引起的急性肾衰中，已发现汞盐与旦白硫氢基群发生反应，改变了细胞膜和包括内质网、核和线粒体在内的许多细胞内的细胞器的通透性。当给鼠注入二氯化汞后30分钟，Dithiothritol(一种二硫化物还原剂和金属螯合物)可起到保护作用，这可能是由于重新合成蛋白硫氢基的缘故。

有证据同样表明，硝酸双氧铀和细胞膜成分起反应，这也许是与磷酸基和羧基部分起化合作用。在这一急性肾衰中，Dithiothreitol也有保护作用。

庆大霉素积聚在鼠的近曲小管上皮的溶酶体中，且与溶酶体膜结合，其它氨基配糖体抗生素也有类似作用。动物使用了氨基配糖体抗生素后，在肾小球滤过率下降之前，尿中溶酶体酶例如酸性水解酶早已增加。虽然这并无特殊性，但它与肾脏损害程度有关，这可通过肌酐廓清和病理改变来检测。

实验资料的结论

按照既有资料，所有缺血性急性肾衰的模型在初期和持续阶段(表1.1)肾血流减少。然而，急性肾衰超过24小时的所有模型，肾血流量可以恢复正常值，而肾小球的正常滤过率则未能恢复；这提示在持续阶段，除肾缺血之外还有其它因素参与。

肾中毒性模型，在最初24小时肾血流不规则的减少，然后上升至正常或正常水平以上，这提示在此模型的持续阶段，肾缺血不是重要因素。实验资料清楚地表明，在急性肾衰过程中，

由于时间不同、程度不同、发病机理也不尽相同，没有一种实验性机制或单一模型能解释临床所出现的发病情况。然而，有些实验模型与人的情况相似，例如庆大霉素模型或甘油模型（类似挤压综合症）。所以，使用实验模型作进一步研究对于阐明有关的机制和找到预防急性肾衰发生的方法是有益处的。

实验性急性肾衰的预防

基于对发病机制的设想，对于实验性急性肾衰预防已做了许多尝试。延长给鼠注射盐水的时间对于预防甘油和二氯化汞所致的急性肾衰显示出良好的保护作用。但是对肾动脉钳夹或注射去甲肾上腺素所致的急性肾衰无此保护作用。表1.1参与某些实验性急性肾衰模型的致病因素（stein liffschitz和Barnes更正 1978年）。

表1.1参与某些实验性急性肾衰模型的致病因素（stein liffschitz和Barnes更正1978年）

模 型	初 期	肾血流 维持期	肾小管 梗阻	肾小管滤 液回渗	超滤系 数减低
1、缺血性					
肾动脉钳夹	↓	↓※	+	+	-
去甲肾上腺素	↓	↓※	+	+	+
甘 油	↓	↓※	±	?	?
2、肾中毒性					
硝酸双氧铀	↓ N ↑	N	-	+	+
二氯化汞	↓	N ↓	-	+	+
抗菌素	↓	N	-		+

说明：N正常

※肾血流可回复至正常或超过正常值，但不伴有肾小球滤过率增加。

在头两种模型中,长期输注盐水的预防作用,部分可能是由于对儿茶酚胺敏感性降低或前列腺素合成增加的缘故。对小鼠注射二氯化汞后的急性肾衰实验中,持续输注盐水合并使用盐皮质激素和速尿所引起的高尿量,对于防止急性肾衰的发生获得良好的保护作用,值得注意的是,此法在无细胞外扩容和肾素耗损的情况下也可以提供保护。

关于使用甘露醇曾有过不同的结论。有些作者发现甘露醇可预防狗因去甲肾上腺素所致的急性肾衰,而OKen则认为,输注高张的甘露醇溶液对于肌红蛋白尿性的急性肾衰与单独使用盐水扩容到类似程度的动物身上并未发现更加有效。更有趣的是,使动物预先用等渗盐水扩容至同样程度仍未发现这种保护作用,且不增加细胞外液容量和渗透性。这种保护与损害前的肾小球滤过率或肾血流或者与损害后使肾小管或肾小球组织损伤的程度都无关。在甘露醇组注射去甲肾上腺素之前,唯一明显的区别是高溶质尿的排泄和高渗透性廓清率。作者们提出,甘露醇的保护作用在缺血性急性肾衰中是通过肾小管内高压和高流率的作用来减轻或防止肾小管内阻塞。

实验性急性肾衰的初期,使用速尿的保护作用可能是通过其影响肾血流或钠的再吸收来调节的。在狗的出血性低血压所致的急性肾衰中,发现利尿反应和肾皮质血流增加有密切相关。给鼠二氯化汞之后,使用速尿和输注氯化钠虽然血浆和肾内的肾素增加,仍可防止动物发生急性肾衰。其保护作用与甘露醇一样,可能是由于增加了肾小管流量的缘故,再者,它能不断地促使前列腺素移至致密斑。既然使用速尿引起的肾血管扩张和肾静脉中前列腺素E的浓度增加,二者均可被消炎痛抑制,这就说明了前列腺素的释放增加。给鼠采用肾动脉钳夹或庆大霉素诱发肾衰,速尿不能提供保护作用。