



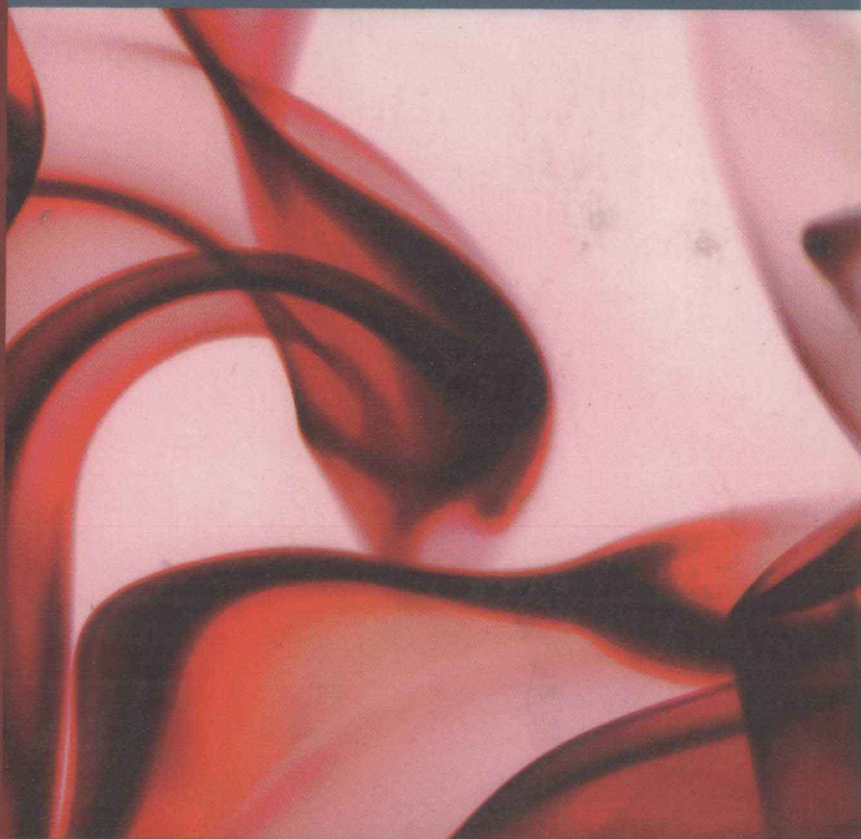
肾脏内科手册

MANUAL OF NEPHROLOGY

(第七版)

原著 [美] Robert W. Schrier

主译 姚许平 包蓓艳 翁国斌 黄国华



Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

MANUAL OF NEPHROLOGY

肾脏内科手册

(第七版)

原 著:[美]Robert W. Schrier

主 译 姚许平 包蓓艳 翁国斌 黄国华

图书在版编目(CIP)数据

肾脏内科手册/(美)席勒(Schrier, R. W.)编著;

姚许平等译. —上海: 同济大学出版社, 2011. 9

ISBN 978-7-5608-4642-2

I. ①肾… II. ①席… ②姚… III. ①肾疾病—诊疗
—手册 IV. ①R692-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 163973 号

© 2009 by Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health

本书经 Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health 授权, 由同济大学出版社独家出版

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of the title.

肾脏内科手册(第七版)

姚许平 包蓓艳 翁国斌 黄国华 主译

责任编辑 徐国强 责任校对 徐春莲 封面设计 陈益平

出版发行 同济大学出版社 www.tongjipress.com.cn

(地址: 上海市四平路 1239 号 邮编: 200092 电话: 021-65985622)

经 销 全国各地新华书店

印 刷 同济大学印刷厂

开 本 850mm×1168mm 1/32

印 张 9.5

字 数 255 000

版 次 2011 年 9 月第 1 版 2011 年 9 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5608-4642-2

定 价 58.00 元

本书若有印装质量问题, 请向本社发行部调换 版权所有 侵权必究

译 委 会

主 译

姚许平 包蓓艳 翁国斌 黄国华

副 主 译

黄丛洋 姜继光 陈其军 徐 乐

译 者

(按章节前后为序)

黄国华 姚许平 包蓓艳 黄丛洋

翁国斌 刘 婷 姜继光 马建芳

徐 乐 刘苑苹 陈其军 苏 醒

李国富 冯薇薇 尤晓青 张 怡

胡韶华 张吉胜 陈 洁 魏小昌

应一樱 唐 莉 张爱萍 邵吉红

译版序言

由美国肾脏病学专家罗伯特 W·席勒教授编写的《肾脏内科手册》(第七版)在美国是一本对肾脏内科医师和泌尿外科医师影响很大的临床参考工具书。多年来,这本书一直指导着广大青年肾脏病内科医师和泌尿外科医师、护士的正常临床工作。

姚许平、包蓓艳、翁国斌、黄国华教授组织青年学者把《肾脏内科手册》(第七版)翻译出来,将在中国肾脏内科领域产生良好的影响,特别是对基层肾脏内科医师和护士有很大的帮助。同时,对中国泌尿外科医师而言,本书也是一本很好的参考书。

对本书的出版表示祝贺,是为序。谨向全国肾脏内科和泌尿外科青年医师热情推荐。

郭应禄

2011年9月

译版前言

肾脏内科疾病是一种危及人类生命健康的多发病和常见病。它不仅严重影响人们的正常生活和工作,同时也是花费巨大的慢性病。目前慢性肾衰竭患者需要长期透析或是肾脏移植,这给病人及其家属带来严重的经济、心理压力,同时也给社会及国家造成严重负担。因此,正确诊断与治疗肾脏内科疾病,无疑是每个医师特别是肾脏内科医师和泌尿外科医师一种神圣的责任。

近年来,肾脏内科疾病的诊断治疗不断取得进展。因此,作为肾脏内科医师和泌尿外科医师重要工具参考书,理应不断更新内容才能适应临床工作需要。罗伯特 W·施里欧教授主编的《肾脏内科手册》(第七版)是该类专业书之精品,特别是对肾脏内科疾病诊治而言,不仅是肾脏内科医师一本非常好的工具书,也是泌尿外科医师的重要参考书。

我们组织青年学者翻译出版这本书,奉献给肾脏内科和泌尿外科的医师和护士,特别是基层医院的青年医师和护士,这无疑是一件非常有意义的工作。

感谢每位译者的辛勤工作,感谢郭应禄院士在百忙之中为本书作序,特邀同道批评指正。

姚许平 包蓓艳 翁国斌 黄国华

2011年9月

原版前言

《肾脏内科手册》第七版着重从实践角度阐述有关电解质和酸碱失衡、尿路感染、肾结石、肾小球肾炎和血管炎、急慢性肾衰竭、高血压、妊娠合并高血压与肾病、肾功能不全患者的临床用药。随着终末期肾病患者的日益增多，部分章节还包含了对该类患者的透析和移植治疗。本书依然是刚入门的内科医师、医学院校的在校学生、肾脏科专科医师和从业护士，以及肾脏科以外的其他低年资医师的重要临床参考书。

非常感谢作出贡献的每位编者，他们为根据高血压和肾脏疾病诊断治疗最新进展进行的内容更新付出了巨大的艰辛，这其中还包括几位新的编者，他们都是杰出的临床专家。

特将本手册献给苏·沃得纳教授、他是一位优秀的内科大夫、科学家及教育家，他将超过六十年的时间贡献给了医学科学事业和患者。

罗伯特 W·施里欧
(黄国华译, 姚许平校)

注 意

虽然我们已经非常用心地确保信息的准确性和实用性,但是作者、编者和出版商对参考该书应用于临床而引起的人身和财产损失,不承担任何责任,而且我们也不能确保该书的通用性、完整性或内容的精确性。特殊情况需要参考该书的应咨询相关专科医师。

作者、编者或出版者在该书中都是根据最新进展来确定药物的使用及使用剂量,但由于研究不断深入,政府的调整以及药物疗效和不良反应的不断变化,因此读者在使用时请务必谨慎,视具体情况作具体调整,特别是在应用那些新药或不常用药时。

书中提到的有些药物和医疗器械,已被美国食品药品监督管理局明确规定仅限于某些场合使用,我们医疗工作者应该确保这些药物及医疗器械的正确使用。

目 录

译版序言

译版前言

原版前言

第一章 水肿	(1)
第二章 低钠血症和高钠血症	(21)
第三章 低钾血症和高钾血症	(35)
第四章 酸碱失衡	(45)
第五章 血清钙磷紊乱	(58)
第六章 肾结石	(76)
第七章 尿路感染	(90)
第八章 血尿和蛋白尿	(115)
第九章 肾小球肾炎或血管炎	(131)
第十章 急性肾衰竭	(143)
第十一章 慢性肾病	(171)
第十二章 透析	(180)
第十三章 肾移植	(189)
第十四章 妊娠肾病和高血压	(206)
第十五章 高血压	(228)
第十六章 肾功能受损用药指南	(256)

第一章 水 肿

Robert W. Schrier David H. Elison

I. 体液的分布

人体体液总量的 2/3 位于细胞内(即细胞内液),1/3 位于细胞外(即细胞外液 ECF),水肿患者通常存在 ECF 过量的状态。ECF 一般存在于两个部位,血管内(血浆液)以及体细胞之间(组织间液,ISF)。约 85% 的血浆液处于静脉端,15% 存在于动脉端(表 1-1)。过量的组织间液集聚便形成了水肿。用手指按压,组织间液会从受压处移开,形成一凹陷,称指压痕,这说明聚集的组织间液是可以在细胞之间自由移动的。如果指压后局部不出现压痕,则意味着这些患者的组织间液不能自由移动,称为非凹陷性水肿,这种情况通常多见于淋巴管梗阻(即淋巴水肿)、局部皮下组织纤维化或慢性静脉淤滞。

表 1-1 **体液分布**

体 液	分 布	70kg 体重男性的体液量(L)
总体液量	体重的 60%	42
细胞内液	体重的 40%	28
细胞外液	体重的 20%	14
组织间液	细胞外液的 2/3	9.4
血浆	细胞外液的 1/3	4.6
静脉液	血浆液体的 85%	3.9
动脉液	血浆液体的 15%	0.7

尽管全身水肿常表现为 ECF 过多,特别是组织间液过多的集聚,但此时血浆液容积可以正常、减少或是增多。这是因为 2/3 的 ECF 存在于组织间液,而仅 1/3 存在于血管内,所以即使是血浆液减少,只要组织间液过多(全身水肿),仍然导致总 ECF 增加。

A. Starling 定律阐明了体液通过毛细血管壁的速率,与毛细血管的通透性、跨毛细血管静水压差以及跨毛细血管胶体渗透压差之间,呈一定的比例关系,如图 1-1 所示。正常情况下,当促使液体渗出的跨毛细血管静水压差超过促使液体重吸收的跨毛细血管胶体渗透压差时,液体从动脉端离开毛细血管,而当跨毛细血管胶体渗透压差超过跨毛细血管静水压差时,液体则从静脉端返回毛细血管。血浆白蛋白是决定毛细血管胶体渗透压的主要因素,它维持毛细血管内的液体量,而低蛋白血症

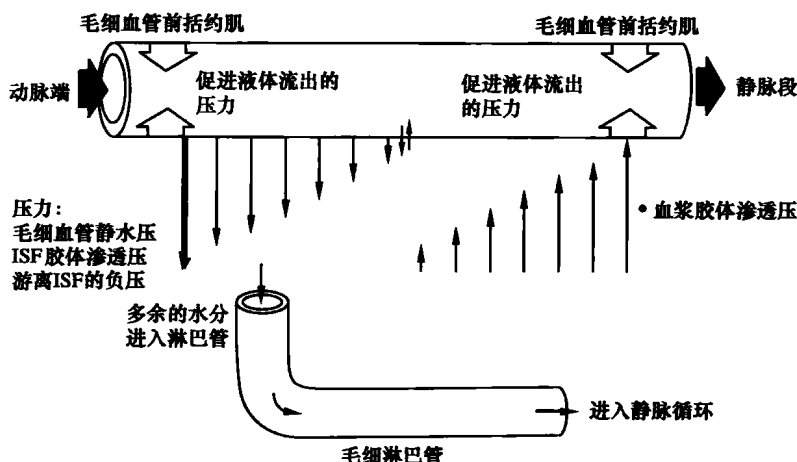


图 1-1 液体通过毛细血管壁时的斯塔林力作用

ISF, 组织间液

则促使液体从血管内渗透至组织间隙。通常认为,低蛋白血症能引起水肿,以下几种因素可以削弱它的作用:第一,过多的渗出液稀释组织间液,从而降低了间液的蛋白浓度;第二,组织间液增多可以增加间液的静水压;第三,淋巴液回流至颈静脉,可将增加的渗出液返回循环系统。肝硬化时,肝脏的纤维化在导致毛细血管静水压升高的同时还合并有低蛋白血症,这可使淋巴回流增加 20 倍,达到 20L/d,从而减少了组织间液的集聚。然而当以上这些保护机制失调时,组织间液就会集聚而引起水肿。此外,毛细血管通透性改变,特别是毛细血管通透性增加(即导水率增加)会引起过敏性水肿和血管神经性水肿,这可能与糖尿病性水肿及特发性水肿有关。

B. 这些水肿虽然都是全身性水肿(即全身组织间液增加),但由于病因不同,它还可以表现为某些特定部位的水肿。众所周知,肝硬化患者中,门脉高压可导致腹水形成。长时间直立体位,可使水肿聚集在身体低垂部位;而长时间卧床,水肿易出现在眶周或骶部。因此,临床医生不仅需要注意潜在的局部水肿,同时还需与全身性水肿相鉴别。

C. 虽然全身性水肿以聚集于身体某个部位为主要表现,但它毕竟是组织液过多聚集于局部的一种全身现象。局部水肿则非全身现象而是由局部因素所引起的。如血栓性静脉炎引起的静脉堵塞,可引起下肢水肿;淋巴梗阻(恶性肿瘤引起)可以导致组织间液的过量聚集而导致局部水肿。因此在对踝部水肿的患者进行体格检查时,应查找是否存在静脉功能障碍(静脉曲张)和淋巴系统疾病。体格检查通常无法发现深静脉疾病,因此有时需要采用其他的诊断方法(如静脉造影)。临床医师很容易将由双侧深静脉疾病所导致的双踝部水肿误诊为全身性水肿而不断地寻找病因(如心衰和肝硬化)。然而,此时踝部的水肿却由局部原因所致。骨盆淋巴管梗阻

(恶性的)所导致的双下肢水肿,也容易被误诊为全身性水肿。其他可引起局部水肿的病因还包括创伤、烧伤、炎症、蜂窝织炎等。

II. 体液量的调节

长期以来,水肿的体液调节机制一直不十分明了。通常情况下,输入过多的等渗盐水所引起的 ECF 增加,肾脏代偿性地排出这些水钠从而得到纠正。肾脏在体液调节中的重要作用早已被人们认识。令人不解的是:水肿患者中,肾脏却依然出现持续的水钠潴留,其原因却并不清楚。可以理解,当存在肾脏疾病或明显的肾功能异常时(如急性或慢性肾衰竭),可出现水钠潴留甚至达到高血压或肺水肿的程度。但令人不解的是,某些可引起 ECF 增加和水肿的疾病(如肝硬化、充血性心力衰竭),尽管患者的肾功能正常,体内仍然有持续的水钠潴留,如果将肝硬化患者的肾脏移植给无肝病患者的患者,这种肾性水钠潴留的现象将不再发生了。因此,可以得出以下结论:全身性水肿患者的总 ECF 量及组织间液量的增加并不是完全依靠肾脏进行排泄调节的。20 世纪 50 年代 Peters 就曾提出:在总 ECF 或组织间液增加时,必定有其他体液因素也参与了水钠排泄的调节。

A. 有效血容量这一名词所描述的是一个无法确切定义的体液腔室。在总 ECF 增加的情况下,除肾脏的水钠调节机制外,还存在某些未知的因素来调节机体的有效血容量。如心脏输出量的改变会影响肾脏的调节功能,这就解释了为什么低输出量性心衰时会造成体内水钠潴留,然而,它又不能完全解释全身水肿的全部原因,因为许多失代偿性肝硬化患者存在水钠潴留,但他们的心输出量往往是正常或是增加的。

B. 血浆或血容量是用来评估肾脏有效调节水钠排泄的指标之一。当充血性心衰或肝硬化患者出现肾性水钠潴留时,通常存在血浆和血容量增加。循环系统的静脉血管现已被认为是参与肾脏水钠调节及血浆容量调节的重要因素。因为当左心房压力增高时,血管加压素分泌受到抑制,同时由于神经体液因素,肾血管扩张,从而促进水钠排出。左右心房压力升高还可以增加心房利钠肽的分泌。然而,尽管外周阻力降低在发挥作用,但肾性水钠潴留仍然是充血性心力衰竭的主要原因,而此时心房和体循环阻力通常是增加的。

C. 体液中的动脉血管是机体调节水钠排泄的另一关键因素(见表 1-1)。近年来提出,心输出量与外周动脉阻力[有效动脉血容量, EABV]之间的相互关系可能是调节肾脏水钠重吸收的因素。原发性心输出量降低、周围动脉扩张或者两者同时出现均可以使动脉充盈不足,从而引起水钠潴留,导致水肿。源于心输出量降低而引起的水钠潴留见图 1-2。它的病因包括:(a)ECF 的大量丢失(如腹泻、呕吐、出血);(b)低输出量性心衰,心包压塞,缩窄性心包炎;(c)继发于蛋白丢失或低蛋白血症的血容量下降(如肾病综合征,烧伤或失蛋白性皮肤病,失蛋白性胃肠疾病);(d)毛细血管通透性增加(毛细血管渗漏综合征)。由原发性周围动脉扩张导致肾性水钠潴留而引起的水肿也同样常见图 1-3。严重贫血、脚气病、乳头状湿疹样癌和恶性甲亢

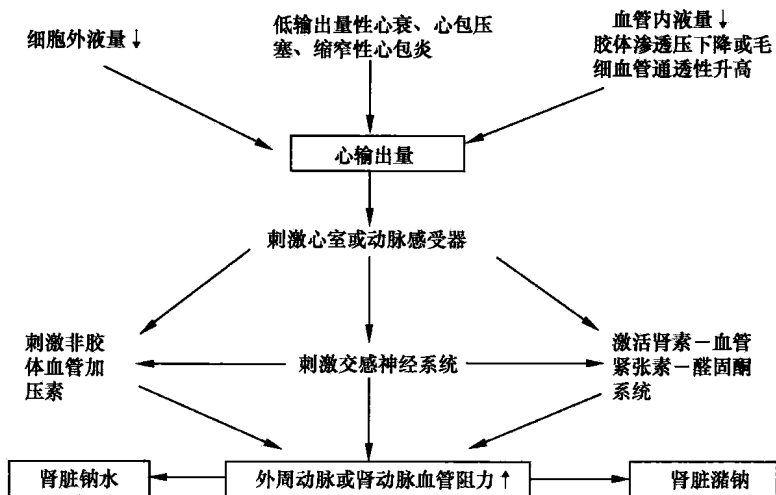


图 1-2 心输出量不足引起动脉充盈不足

Schrier RW. 一个公认的调节体液量的假说. J R Coll Physicians Land. 1992;26:296

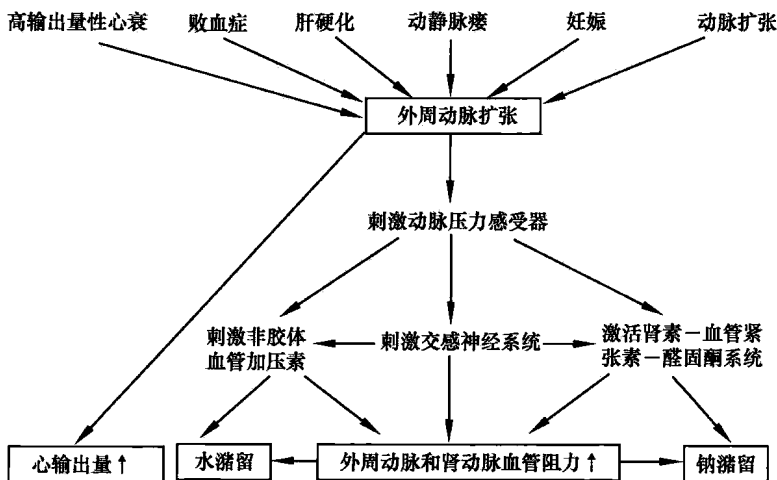


图 1-3 外周动脉扩张引起动脉充盈不足

Schrier RW. 一个公认的调节体液量的假说. J R Coll Physicians Land. 1992;26:296

也都是高输出量性心力衰竭的病因,这类心衰均将导致水钠潞留,而口径较大的动静脉瘘、肝硬化、败血症妊娠和扩血管药物(如米诺地尔、盐酸胍苯达嗪、哌唑嗪)的应用则使周围动脉扩张,从而导致肾脏排泄水钠减少。

D. 动脉充盈不足主要通过心输出量和外周动脉血管阻力相互作用而代偿。其机

制为：一是由神经体液及血流动力学反应构成的快速代偿过程；二是由肾脏水钠潴留参与的缓慢代偿过程。具体而言，由于患者就诊时疾病所处的阶段不同，机体代偿功能也处于不同的阶段。正是因为存在这些代偿机制，所以患者就诊当时的平均动脉压并不能真实地反应动脉循环状况。无论原发性心输出量降低或外周动脉扩张，其代偿机制都十分相似，如图 1-2 和图 1-3 所示。通常情况下，动脉充盈不足而引起的神经体液反应通过以下三个途径引起缩血管效应：交感神经系统、血管紧张素和血管加压素。交感神经系统除了直接作用于血管外，还促进血管紧张素和血管加压素的分泌，因为中枢一下丘脑刺激的增加和肾神经产生的 β -肾上腺素刺激的增加可提高交感神经的神经兴奋性，它们分别可以增加非渗透性血管加压素的释放和肾素分泌。原发性的心输出量降低或外周动脉扩张，将反应性引起外周血管阻力和心输出量的增加，从而迅速恢复动脉压。这种快速反应为肾性水钠潴留的产生赢得了时间，从而维持了正常的动脉循环。当存在 ECF 容量降低（如发生急性胃肠液丢失）时，足量的水和钠被重吸收以保持正常的心输出量，而不发生水肿。但这种代偿机制并不适应于低输出量性心衰，因为即使存在这些代偿机制，也不能维持正常的心输出量。

a. 神经体液调节和肾脏潴留水和钠是维持正常的有效动脉血流量的重要代偿过程。需要特别指出的是，无论急性还是慢性的代偿作用都不能成功地恢复心肌收缩力或逆转心包压塞或缩窄性心包炎。动脉充盈不足时，会同时发生代偿性的肾性水钠潴留及循环静脉系统容量的扩张。静脉压的升高将增加毛细血管静水压，体液渗透到组织间隙导致水肿。当患有低蛋白血症和毛细血管渗漏综合征时，过多的液体从毛细血管床渗出，心输出量降低，随即发生持续的肾性水钠潴留并形成水肿。

b. 外周动脉扩张是动脉充盈不足的另一个主要原因，它所引起的充盈不足也不能完全通过代偿机制逆转，从而导致水肿形成。外周动脉扩张可引起前毛细血管括约肌舒张，增加毛细血管静水压，可能还会增加毛细血管网面积。在这种水肿形成过程中，循环中的大部分水钠潴留通过毛细血管网渗透到组织间隙中。

E. 心输出量下降或外周动脉血管扩张引起的水肿的另一个重要原因是醛固酮的水钠潴留作用（图 1-4）。正常人在接受大量外源性醛固酮或其他盐皮质激素时，肾小球滤过率增加，近端小管水钠重吸收减少，远端小管水钠重吸收减少，远端小管的水钠排出增多，从而抵消了盐皮质激素的作用，避免了水肿的发生。相反，在肝硬化或心衰的患者中，由于血容量不足，通过神经体液因素的调节使肾血管收缩，肾小球滤过率下降，近段小管的重吸收增加，因而形成水肿。然而在妇女妊娠期，“醛固酮逃逸”现象对肾血流动力学，特别是对肾小球滤过率的影响得到了充分的体现。在妊娠早期（2~4 周内），动脉通常处于原发性扩张状态，肾小球滤过率增加 30%~50%，此时尽管机体同时存在充盈不足，但由于“醛固酮逃逸”的作用使水肿并不显著。目前，妊娠早期肾小球滤过率大幅度增加的机制尚不是很清楚，因妊娠数周后方能观察到血容量扩张，因此肾小球滤过率的增加不能完全用血容量增加来解释。与血容量不足导致水肿发生的机制不同，妊娠早期是因为肾小球滤过率增加，因而水钠排出增加，抵消了醛固酮的滞钠作用，使水肿减轻。

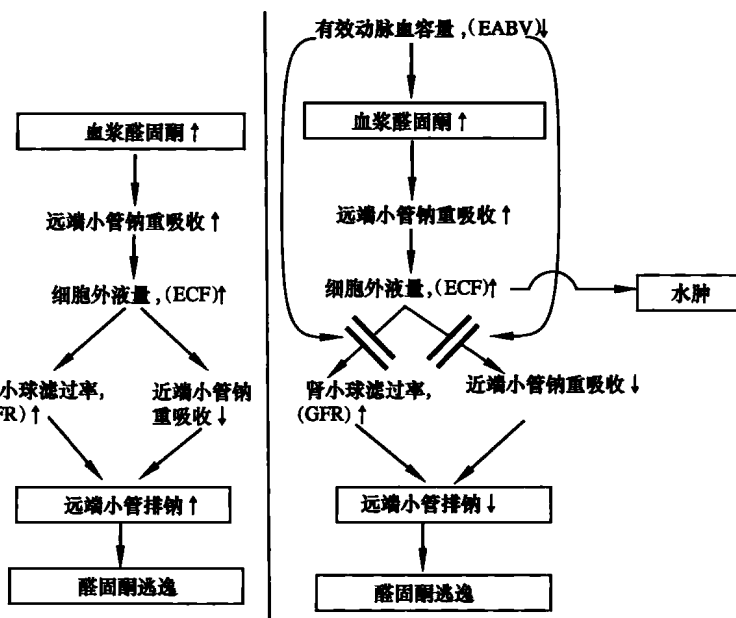


图 1-4 心输出量不足引起动脉充盈不足

左图为正常情况下“醛固酮逃逸”现象；右图为动脉充盈不足的情况下失败的“醛固酮逃逸”现象(EABV, 有效动脉血容量; ECF, 细胞外液; GFR, 肾小球滤过率)

Schrier RW. 正常或异常情况下的体液调节：一个公认的假说. Ann intern Med, 1990, 113:155-159.

Ⅱ. 饮食和利尿疗法是治疗水肿的基本原则

在美国, 平均每日钠的摄入量为 4~6g (1g 钠等于 43mEq 钠; 1g 氯化钠等于 17mEq 钠)。即使每餐中不额外加盐, 每天钠的摄入量最低只能至 4g (172mEq), 而典型的低盐饮食仅含钠 2g (86mEq)。因此, 虽可用低盐饮食治疗水肿, 但这种饮食很难被患者所接受。如果使用盐的代用品, 又需注意其中所含的氯化钾含量, 因此应禁止保钾利尿剂 (如螺内酯, 依普利酮, 阿米洛利, 氨苯蝶啶) 与盐代用品合用。其他可用升高血钾的药物在与盐替代品合用时也要慎重 [如转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂, 非甾体类抗炎药 (NSAIDs)]。水肿患者进行食物疗法时, 即使应用利尿剂也需要限制氯化钠的摄入, 因为利尿剂的治疗效果与饮食中钠的摄入量呈负相关。

常规使用的利尿剂都通过增加尿钠的排泄而发挥作用。可以根据其作用部位的不同将它们分为五类 (表 1-2)。渗透性利尿剂 (如甘露醇) 和近曲小管利尿剂 (如乙酰唑胺) 通常不作为治疗水肿的首选药物。而袢利尿剂 (呋塞米), 远曲小管 (DCT) 的利尿剂 (如氢氯噻嗪) 和集合管利尿剂 (如螺内酯) 在治疗水肿方面发挥着重要的作用。

表 1-2

利尿剂的生理学分类型

类 别	药 物
渗透性利尿剂	甘露醇等
近曲小管利尿剂	碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺等
袢利尿剂(最大 FE_{Na} 为 30%)	Na-K-2Cl 抑制剂如呋塞米、布美他尼、托塞米以及依地尼酸等
远曲小管的利尿剂(最大 FE_{Na} 为 9%)	抑制 NaCl 转运与重吸收如氯噻嗪、氢氯噻嗪、美托拉宗、氯噻酮及引哚帕胺等
作用于集合管利尿剂:Na 离子通道阻滞剂(最大 FE_{Na} 为 3%)	阿米洛利、氨苯蝶啶等
集合管利尿剂:醛固酮拮抗剂(最大 FE_{Na} 为 3%)	螺内酯及依普利酮等

DCT:远曲小管; FE_{Na} :钠离子排泄分数;引哚帕胺可能还有其他作用。

利尿治疗水肿的目的是为了减少 ECF,并使其维持在一个较低的水平,因此用药早期会有一个尿钠增多期,但有时即使持续地应用利尿剂也不增加尿钠的排泄。值得注意的是,如果初始阶段的尿钠增加并没有使 ECF 减少,则意味着治疗无效。相反,尿钠分泌回到基础水平并不表明对利尿剂耐受。如果停药后 ECF 迅速增加,则证明利尿剂的治疗是持续而有效的。

A. 使用袢利尿剂治疗水肿时,通常需要制定一治疗目标,即达标目标体重。如果小剂量的利尿剂不能使尿钠排泄增加时,应将剂量加倍,直到最大推荐剂量(表 1-3)。口服利尿剂时,排钠能力取决于药物的生物学效应、生物利用度、剂量、转运至

表 1-3

袢利尿剂的峰值剂量

	呋塞米(mg)		丁苯氧氨(mg)		托拉塞米(mg)	
	静脉	口服	静脉	口服	静脉	口服
肾功能不全						
GFR20~50ml/min	80	80~160	2~3	2~3	50	50
GFR<20ml/min	200	240	8~10	8~10	100	100
严重的急性肾衰	500	NA	12	NA	-	-
肾病综合征	120	240	3	3	50	50
肝硬化	40~80	80~160	1	1~2	10~20	10~20
充血性心力衰竭	40~80	160~240	2~3	2~3	20~50	50

GFR,肾小球滤过率;峰值剂量:使钠排泄分数增加最大的剂量;更大的剂量可以通过增加尿钠排时间来增加净日尿钠排泄,而不能增加其最大排泄率。

肾脏的剂量、进入小管液的剂量(大多数利尿剂从管腔侧面发挥作用)以及个体生理差异。除了近曲小管利尿剂外,利尿剂的最大钠排泄量可用通过它的作用部位来推测。表 1-2 显示袢利尿剂可以将钠排泄率增加到 30%,远曲小管利尿剂可以增加至 9%,钠通道阻滞剂可将其增至 3%。利尿剂的排钠能力是依赖剂量的,大致呈 S 型曲线。袢利尿剂曲线呈陡峭的 S 型,故被称为“阈值药物”。当使用袢利尿剂治疗时,为达到最佳效果,在确定服药频率之前,首先要确保每次量都能达到剂量反应性曲线的陡峭部分。由于袢利尿剂起效快,许多患者在服药几小时后尿量就会增加,这有助于判断剂量是否合适。但由于袢利尿剂的作用时间短,所以服药 6 小时后尿量的增加与药效无关。因此,通常每日至少口服 2 次。

B. 利尿剂的生物利用度在不同类的药物、同类的不同药物及即使同一种药物之间差异很大。袢利尿剂的生物患者利用度从 10%~100%不等(呋塞米的平均利用度为 50%,布美他尼和托拉塞米为 80%~100%),合适的剂量可以弥补有限的生物利用度。但同一个患者在不同时间服用同一种药物(如呋塞米),对药物的吸收也会有差异,这就导致很难决定确切的药物使用剂量。通常在呋塞米由静脉改口服时剂量要加倍,但静脉和口服之间的药物剂量关系还不确定。例如,尽管呋塞米的药物利用度仅有 50%,但无论是口服还是静脉用药,正常个体 24 小时的尿钠排泄是相似的。产生这种自相矛盾的现象是因为口服呋塞米的吸收比清除慢,从而导致了所谓的“限定吸收”动力学。所以口服给药时,胃肠道的滞留可以血清呋塞米的药物有效浓度维持较长的时间。因此评估口服和静脉给药之间的药物剂量关系很难。

IV. 利尿剂耐受

当袢利尿剂的使用已接近最大使用剂量,而 ECF 容量减少仍不明显时,则认为患者对该利尿剂耐受。已知,有好几个原因可以导致利尿剂耐受而影响利尿剂效果。

A. 利尿剂耐受的原因

a. 摄入过量的氯化钠是导致利尿剂耐受的原因之一。当摄入过多的氯化钠后,虽然这时尿钠排泄增加,但此时仍有钠潴留,氯化钠潴留最终仍会导致 ECF 扩张。测量 24 小时钠的分泌有助于判断是否有过量钠的摄入。患者在体重稳定的情况下,24 小时的尿钠排泄和摄入基本相同,如果 24 小时尿钠排泄量超过 100~120mmol (2.3~2.8g 钠),则认为患者的钠摄入过多。

b. 利尿剂相对不足是产生利尿剂耐药的又一个原因。大多数利尿剂包括袢利尿剂、远曲小管利尿剂和阿米洛利,通常通过肾小管侧上皮发挥作用的。袢利尿剂和远曲小管利尿剂含有机阴离子,在循环中与白蛋白结合,并通过近曲小管的有机阴离子分泌途径到达小管液中。因此当血浆白蛋白浓度非常低时,利尿剂的分布容积增加,转运至肾脏的利尿剂减少,可发生利尿剂耐受。大多数的研究显示,这种效应只发生在血浆白蛋白浓度低于 2g/L 时。此外,内源性和外源性物质可以和利尿剂竞争进入小管液中从而影响利尿剂的作用,如尿酸症阴离子,NSAID,羟苯磺胺和