

现代疾病

第一辑

最新诊治专家专著

ZUI XIN ZHEN ZHI ZHUAN JIA ZHUAN ZHU

卷一

急性肾功能衰竭最新诊治进展

王质刚 主编

上海出版社

现代疾病最新诊治专家专著

第一辑·卷一

急性肾功能衰竭最新诊治进展

主 编 王质刚

台海出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代疾病最新诊治专家专著/董宇国主编. —北京:台海出版社, 2001.4

ISBN 7-80141-169-2

I. 现… II. 董… III. 疾病-诊疗 IV. R441

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 12253 号

书 名 / 现代疾病最新诊治专家专著

主 编 / 董宇国

责任编辑 / 杨燕民

装帧设计 / 博尔

印 刷 / 北京市朝阳区仰山印刷厂

开 本 / 787 × 1092 1/16 印张: 221

印 数 / 2000 套 字数: 4000 千字

版 次 / 2001 年 4 月第 1 版 2001 年 4 月第 1 次印刷

台海出版社出版 社址: 景山东街 20 号 邮编: 100009

ISBN 7-80141-169-2/R·9 (全 12 卷) 总定价: 972.00 元

版权所有 违者必究

凡我社图书, 如有印装质量问题, 请与我社发行部联系调换。

《现代疾病最新诊治专家专著》 第一辑

主 编 名 录

——总编 董宇国



王质刚

首都医科大学教授、博士生导师，北京友谊医院肾内科主任；现任中华肾脏学会北京分会常委；北京生物医学工程学会常务理事、血液净化专业委员会主任委员；《肾脏病透析肾移植杂志》、《透析和人工器官杂志》等杂志编委。



董宇国

中国现代医学医药书刊编委会总编、中国现代医学学术交流研讨会秘书长医学硕士；主编《临床病案专家手记》、《现代疾病科学诊治最新专家方案》等专著 10 多部。



蒋次鹏

兰州医学院包虫病研究室主任、兼职重庆医科大学教授、博士生导师；国家级有突出贡献专家和湘、甘二省优秀专家，享受政府特殊津贴；中国动物学会寄生虫学专业委员会理事、国际包虫病学会会员和 WAAVP 国际会员。



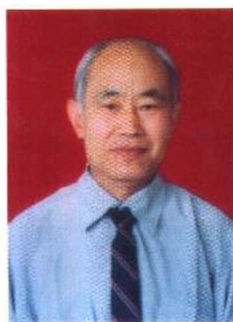
郭玉德

湖北医科大学第一附属医院教授、主任医师；从事医疗、教学、科研工作 45 年，掌握俄、英、法、德、日五国语言，翻译五种外语文献 280 多篇，编写专著 10 余部。



庄国康

中国中医研究院研究员、博士生导师，广安门医院皮肤科主任、主任医师；英国伦敦中医药中心临床及科研顾问；发表论文 50 多篇；享受国家特殊津贴。



韩春美

山东医科大学教授、山东省精神卫生中心精神科主任、主任医师；中国保健医学会山东老年研究会理事。



舒 畅

苏州大学医学院
教授、硕士研究生导
师、山东医科大学兼
职教授。



罗星光

上海医科大学精神
医学教研室医学博士；
承担我国高校“211工
程”科研项目1项，卫
生部科研课题1项，上
海市科委科研项目1项，
国家教委博士点科研基
金项目1项，上海市精
神卫生中心科研项目4项。



任麒升

中国现代医学学术
交流研讨会检验医学委
员会副主任委员、中国
现代医学医药书刊编委
会副总编、特邀研究
员、客座教授。



侯淑琴

中国现代医学学术
交流研讨会检验医学委
员会副主任委员；中华
医学会、中华检验学会
会员。



徐希岳

安徽省蚌埠医学院
附属医院消化科主任、
教授、主任医师；中华
医学会安徽消化病学分
会副主任委员；《中国
全科医学杂志》和《中
华误诊学》特约编辑。



王子彬

山东医科大学附属
山东省胸科医院影像科
主任、副主任医师；中
华医学会山东放射学会
委员。



侯振江

中国现代医学医药
书刊编委会常务编委、
高级讲师；中华医学
会会员、中华华佗医
药研究会研究员。



左冷俊

上海医科大学精神
医学教研室，精神医学
专业博士。

卢喜烈 中国人民解放军总医院心电图主管技师；中华医学会会员；《临床心电学杂志》特约审稿人、《中国实用心电学杂志》副总编辑。

急性肾功能衰竭最新诊治进展

主 编 王质刚

编 委 马 清 王 刚 王质刚

甘红兵 罗 洋 陈海平

姜 群 秦晓新 郝继英

郭 王 郭宏波

内 容 简 介

本书多角度、全方位介绍了急性肾功能衰竭的新进展。全书共分 40 个专题,包括临床常见和不常见的各种原因导致的急性肾功能衰竭。主要内容包括:急性肾功能衰竭流行病学、急性肾功能衰竭的病理改变、急性肾小管坏死的发病机制;ICU 中多器官衰竭伴急性肾功能衰竭的诊断与处理;各种原因(感染、外伤、手术、原发肾小球疾病、妊娠、血管病变、药物、中毒、免疫、内分泌和代谢性疾病、肾移植术后等)引起的肾功能衰竭以及老年和儿童急性肾功能衰竭的特点;急性肾功能衰竭的预防和治疗(预防性药物治疗、营养支持治疗以及血液净化治疗)等。在每一专题中,作者都结合自己的临床经验并参考国内外文献,使读者对急性肾功能衰竭进展有一个全面的了解。

序 言

急性肾功能衰竭是临床常见的危急重症,跨越临床诸学科界限,涉及基础理论和临床多方面知识。尽管我国近年来对急性肾功能衰竭的临床和基础研究取得较大进展,但是无论是单纯急性肾功能衰竭或作为多器官功能衰竭伴发的急性肾功能衰竭,都是导致患者死亡的重要原因。重视急性肾功能衰竭的早期诊断,改进实验技术和方法,提高临床治疗以及血液净化疗法的水平,无疑是改善患者存活率的重要措施,同时也需要我国临床工作者业务水平的提高。

近年来国外在急性肾功能衰竭的诸多方面研究发展很快,尤其是关于急性肾功能衰竭的病因,急性肾小管坏死的发病机制、病理生理,急性肾功能衰竭和多器官功能衰竭合并急性肾衰的治疗等方面有很多新进展。作者阅读了大量的近年国外文献,结合自己多年的临床体会,编写这本“急性肾功能衰竭进展”,诚望本书对同道有所裨益,对我国急性肾功能衰竭的防治提供一点帮助。由于编者业务水平有限,时间紧迫,难免书中有错漏,希不吝指教。

编 者

2001 年 3 月

目 录

第一章	急性肾功能衰竭的流行病学	(1)
第二章	急性肾小管坏死病因及发生机制	(3)
第三章	急性肾小管坏死病理改变	(9)
第四章	急性肾功能不全肾活检意义	(14)
第五章	ICU 中急性肾功能衰竭的特点	(22)
第六章	急性肾功能衰竭的病因和诊断	(36)
第七章	功能性急性肾功能衰竭	(41)
第八章	急性肾炎综合征、血管炎和肿瘤引起的急性肾功能衰竭 ...	(44)
第九章	慢性肾脏疾病引发的急性肾功能衰竭	(55)
第十章	中毒性急性肾功能衰竭	(57)
第十一章	多器官功能衰竭伴急性肾功能衰竭	(62)
第十二章	挤压综合征	(74)
第十三章	肾移植术后急性肾功能衰竭	(86)
第十四章	急性肾功能衰竭的危险因素	(97)
第十五章	肾病综合征并发急性肾功能衰竭	(100)
第十六章	肾综合征流行性出血热	(104)
第十七章	妊娠相关急性肾功能衰竭	(111)
第十八章	心脏疾病与急性肾功能衰竭	(119)
第十九章	心肺体外转流术并发急性肾功能衰竭	(125)
第二十章	溶血性尿毒症综合征	(130)
第二十一章	药物相关性急性间质性肾炎并发急性肾功能衰竭 ...	(134)
第二十二章	肾脏血管病变与急性肾功能衰竭	(140)
第二十三章	中药引发的急性肾功能衰竭	(146)
第二十四章	镇痛剂相关急性肾功能衰竭	(150)
第二十五章	梗阻性急性肾功能衰竭	(153)
第二十六章	造影剂相关急性肾功能衰竭	(161)
第二十七章	皮炎、肌炎伴发急性肾功能衰竭	(166)
第二十八章	颅脑损伤合并急性肾功能衰竭	(170)
第二十九章	代谢性疾病相关急性肾功能衰竭	(173)

第三十章	甘露醇导致急性肾功能衰竭	(182)
第三十一章	急性肾功能不全的预防和治疗	(185)
第三十二章	肝肾综合征	(202)
第三十三章	急性肾功能衰竭血液净化治疗	(218)
第三十四章	急性肾功能衰竭的营养疗法	(231)
第三十五章	老年人急性肾功能衰竭	(248)
第三十六章	儿童急性肾功能衰竭	(258)
第三十七章	艾滋病患者伴发的急性肾功能衰竭	(267)
第三十八章	烧伤并发的急性肾功能衰竭	(275)
第三十九章	放疗、化疗相关急性肾功能衰竭	(280)
第四十章	其它疾病(军团菌病、急性胰腺炎、梗阻性黄疸)并发的急性肾功能衰竭	(285)

第一章 急性肾功能衰竭的流行病学

急性肾功能衰竭(ARF)是临床常见的一种疾病,原因多样,预后也不同。随着治疗手段的不断发展,对其治疗的水平也不断提高,急性肾功能衰竭的致死率已由五十年代的 50%~60% 降至近年来的 42.1%,而发病的平均年龄则由五十年代的 42.2 ± 3.5 岁,增加到近年来的 60.5 ± 5.7 岁。

一、急性肾功能衰竭的发病率

目前,全球范围内的 ARF 发生率的调查尚无报道,八十年代末,欧洲的急性肾功能衰竭发病率为 49/1 000 000 人口,但由于某些原因使非内科系统的急性肾功能衰竭未能包括于其中,因此实际发病率要高于此值。国内在这方面的调查亦较不完善,在一项 1991 年来自上海、北京、广州、南京的调查中显示,本病的发生率为 100/1 000 000 人口,其中尤以大于 60 岁的年龄组发病率较高^[1]。

二、急性肾功能衰竭病因谱的变化

在引发急性肾功能衰竭的常见原因中,由于外科和创伤造成的急性肾功能衰竭已经明显的减少,而病理性产科造成的急性肾功能衰竭在欧洲几乎绝迹,但在发展中国家尚占一定比例。近年来,由于药物引发的急性肾功能衰竭发生率明显上升,受到人们的普遍重视。

在急性肾功能衰竭的患者中,约有 2/3 的患者存在急性肾小管坏死,而间质性肾炎导致的急性肾功能衰竭约占 1/10,急性血管病变导致的急性肾功能衰竭者约占 1/20,梗阻性原因导致的急性肾功能衰竭者约占 1/20^[1,2]。

三、药物引发的急性肾功能衰竭的比例上升

肾毒性药物已经成为引发急性肾功能衰竭的重要原因,多项研究表明,其致病率已占总数的 15%~20%,其中常见的药物依次是抗生素、血管紧张素转化酶抑制剂、非甾体类抗炎药、造影剂、化疗药和利尿剂等。

在上述患者中,约 2/3 患者要经历一个非少尿的急性肾功能衰竭过程,停药后,约有 50% 的患者肾功能恢复正常,6.4% 死亡,其余均留有一定的肾损伤。对上述患者进

行肾活检后发现,急性肾小管坏死占 61%,间质性肾炎占 17%,急性血管病变占 5%,既往有肾损伤者占 17%。研究表明某些药物的联合使用、年龄因素以及既往有肾损伤是导致预后较差的主要原因^[3,4]。

四、影响预后的因素

因目前的调查多为回顾性研究,因此给预后的评价带来了一定的误差。研究表明,性别及种族差异不能对急性肾功能衰竭的发生造成影响,而年龄、既往有肾功能异常、肝硬化、以及其他全身疾病则是影响预后的重要因素。若同时伴有其他疾病,如呼吸衰竭、心功能衰竭、急性心梗、肿瘤等,则预后更差。由于近年来血液透析的发展,人们认识到透析膜的生物相容性也是影响急性肾功能衰竭预后的重要因素,其中使用生物相容性好的膜透析的患者其死亡率较低。

目前对于急性肾功能衰竭的长期预后尚缺乏足够的研究,大部分随访调查都不足一年,结果显示,急性肾小管坏死的患者只有 30~40% 肾功能完全恢复,5%~10% 的患者发展成慢性肾炎。老年患者恢复更差,而且恢复时间较长^[5-7]。

(罗 洋)

参考文献

1. Scheapther JH, Jochimsen F, Keller F. Outcome prediction of acute renal failure in ICU care patients. *Nephron* 1991, 17: 129
2. Marid AR. Incidence etiology and evolution of acute renal failure in adult : a multi-center study prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 1993, 4: 319
3. Pascual J, Liano F, Ortune J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995, 6: 144
4. Rasmussen HH, Ibels LS. acute renal failure: a multi-center study prospective study of causes and risk of factors. *Am J Med*. 1992, 73: 211
5. Bonomini V, Stefoni S, Vangilista A. Long term patients and prognosis of acute renal failure. *Nephron*. 1996, 36: 169
6. Stevev J, Rainford K. Continuous renal replacement therapy impact on prognosis of acute renal failure. *Br J Interns Care*, 1995, 2: 361
7. Agostini MM. Prognosis of acute renal failure in intensive care unit : a multi-center study prospective study. *Intern Care Med*, 1992, 18: S-65

第二章 急性肾小管坏死病因、发生机制

根据来自 EDTA 32 个透析中心统计每年透析的急性肾功能衰竭 (ARF) 患者人数分析,发现 ARF 平均发病率为 29 人/100 万人口,但各国家发病率变化较大^[1]。ARF 的原因很复杂,包括肾前因素、肾性因素(肾小球、肾小管、肾间质和肾血管疾病)与肾后因素,其中急性肾小管坏死(ATN)占 ARF 中 60%。ATN 主要是由肾脏缺血和中毒引起,但其发生机理仍未十分明确,认为有多种因素参与 ATN 的发病过程。近年来由于细胞和分子生物学的研究进展,对 ATN 的认识进一步深入,现仅叙述 ATN 发病机理的新进展。

一、肾脏管-球反馈机制

ATN 时肾小管对钠、氯重吸收功能降低,使达到致密斑处的小管内液钠、氯浓度升高,促使肾素-血管紧张素作用于入球小动脉,使肾小球内压力升高,阻力增大,肾血流量(RBF)减少,进一步使肾小球滤过率(GFR)下降,由此可见,肾小管功能障碍直接影响肾小球滤过。

动物试验证实^[2],肾小管损伤后,ATP 缺乏,导致微丝中肌动蛋白和细胞网架蛋白的组装、解聚失调,引起 Na-K-ATP 酶从正常的肾小管基膜侧移位到细胞中,使该酶具有将胞浆内 Na⁺ 泵出到周围组织血管中的功能丧失,细胞内液极性改变及小管腔内 Na⁺ 梯度下降,则由此产生的高 Na⁺ 浓度小管液流经致密斑时,引起肾素分泌系统亢进,肾小动脉收缩,肾血流量减少,GFR 下降导致少尿。

二、肾小管阻塞

肾小管上皮细胞变性坏死、脱落,与小管中刷状缘纤毛形成囊泡状物,参与管腔液中蛋白形成管型,阻塞肾小管,造成小管内高压,使 GFR 下降,导致少尿。肾小管基底膜断裂,肾小管内液反渗入间质,引起间质水肿,促进 ATN。组织学和超微结构研究表明,ATN 时均有肾小管上皮细胞(TEC)缺失,并见部分修复区,尿中可见脱落的 TEC,用免疫组化检查证实 30%~100% TEC 来自近端肾小管,而且 TEC 形态完好,30%~50% 具有活性,并可进行体外培养,表明肾小管相邻上皮细胞之间以及细胞与基底膜之间连接受损。正常时肾小管上皮细胞之间和细胞与基底膜之间通过粘附分子与整合素

(Integrin)紧密相连。整合素是一组跨细胞膜蛋白,细胞内外各有一个结合位点,内位点与细胞微丝结合,细胞外位点可识别基质或细胞膜的精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸(RGD)并与其受体相结合。ATN时,肾小管上皮细胞内骨架蛋白溶解变短,从细胞周围移向核周并结合成束状,细胞失去骨架而皱缩。同时整合素向管腔面重新分布,在基底面分布相对少且失去细胞内结合位点,以致使上皮细胞脱落。试验表明,在急性肾小管损伤的动物中预防性输入 RGD,可以抑制整合素介导的细胞与细胞的粘附与连接,预防肾小管阻塞。

三、肾素-血管紧张素系统

急性肾功能衰竭时导致肾血管收缩和外层髓质低灌注的机制仍然不清楚,很多观察支持血管阻力增加的观点,但不能归因于血流的机械阻塞或组织的血管异常,但可能是由于一些活性很强的血管收缩物质,包括肾内局部血管运动机制。肾微血管功能正常取决于缩血管因子(血管紧张素Ⅱ、去甲肾上腺素、血栓素 A_2 , B_2 、白三烯 D_4 、血小板活化因子和内皮素-1)和舒血管因子(前列腺素 E_1 , E_2 , I_2 、乙酰胆碱、缓激肽、一氧化氮和心房肽)的平衡。尽管这些物质在缺血性急性肾衰中对调节肾脏局部异常的血流起重要作用,但其机制仍然未完全阐明。

血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)是一种血管收缩物质^[3],肾血管内有血管紧张素Ⅱ特异性受体,肾素-血管紧张素系统激活后,交感神经兴奋介导肾血管阻力增加,心排除量下降。血管紧张素诱导的入球和出球小动脉的收缩,而局部释放的特异性舒血管物质前列腺素,顿挫了入球动脉的收缩作用,引起出球小动脉张力增高,尽管肾血流量(RBF)下降,也保护了GFR。急性肾功能衰竭患者血浆肾素水平增高,据报道,急性肾衰动物模型当摄取高盐或应用ATⅡ特异性受体拮抗剂可以减轻肾衰程度。然而这个发现没有被公认,因在鼠暂时阻断肾动脉的急性肾衰模型和胸腹联合手术患者应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)未证明有任何益处。

四、细胞内钙离子增加

动物试验表明,缺血引起的小鼠肾小管损伤,细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高先于细胞膜的损伤^[4]。研究发现,肾血运阻断50分钟,肾小管水平细胞线粒体结构发生肿胀、嵴断裂、膜流动性降低,ATP生成障碍;肾缺血细胞内外 H^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 交换增加;肾缺血细胞膜通透性增加。缺血性ATN时,血中去甲肾上腺素、血管加压素、ATⅡ水平增高,这些收缩血管物质通过增加胞浆中 Ca^{2+} 促进血管平滑肌和肾小球系膜细胞收缩,使GFR下降,上述作用可被 Ca^{2+} 阻断剂所阻断。由于细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,细胞内空泡形成,线粒体肿胀,细胞核固缩,细胞从基底膜脱离,导致肾小管阻塞。钙活化细胞膜磷脂酶 A_2 ,破坏细胞膜、线粒体膜和细胞骨架,最终导致细胞死亡。磷脂酶 A_2 使花生四烯酸在环氧化酶和

脂氧化酶作用下分别生成白三烯和前列腺素(PG)与血栓素(TXA₂),加重肾小管的损伤。

五、内皮素

内皮素(ET)有四种,其中 ET-1 血管收缩作用最强,对入球小动脉和出球小动脉均有收缩作用。在肾小球内皮细胞内和肾小管细胞内均有 ET,在肾小球系膜细胞和血管处有 ET 受体存在。研究发现,ATN 时血浆 ET 水平升高,ATN 恢复期 ET 水平下降;ATN 时肾组织内 ET 升高,当注射 ET 抗体时 GFR 改善;在缺氧、低灌注情况下,肾、心细胞膜 ET 受体对 ET 结合明显增加^[5]。

六、一氧化氮

L-精氨酸在一氧化氮合成酶作用下生成一氧化氮(NO),按其是否依赖钙离子激活分为钙依赖性结构(cNO)和非钙依赖性结构(iNO),前者主要参与生理调节作用,后者具有细胞毒性病理作用。

离体试验表明,缺血鼠肾小管损伤时 NO 活性及其水平增加。NO 可抑制血小板聚集及对胶原的粘附作用,正常情况下可保持血管畅通。在血管内皮损伤时,ATN 早期 NO 使血管扩张,改善缺氧状态,对机体有利^[6],在休克和 ARF 晚期,NO 使血压顽固降低,休克加重,使 ATN 恶化。

乙酰胆碱(Ach)、缓激肽、凝血酶、血清素、ADP、钙通道激动剂(A23187)及血流对血管壁刺激均可释放 NO。但 NO 阻滞剂(L-NMMA)、超氧化物使血管扩张作用消失。

七、心钠素

心钠素(ANP)对 ATN 发病机理有两个方面影响,当血浆 ANP 水平减少时,导致肾小球灌注下降及肾小管阻塞;当给 ATN 动物输入 ANP 时,则使入球小动脉扩张,RBF 和 GRF 增加。动物实验提示,ANP 可以预防缺血性肾损伤,有效地保护缺血后再灌注的肾功能。

八、生长因子

近年来大量的研究证明细胞因子参预 ARF 的发病与恢复过程,甘油制备的小鼠 ARF 模型 12 小时,检测 IL-1、IL-6 上升,2-3 天后,IL-1、IL-6 恢复正常。急性间质性肾炎引起的 ARF,IL-1、IL-6、G-CSF、GM-CSF、TNF- α 在肾组织中 mRNA 表达增加。移植肾急性排异引起的 ATN,肾小管、系膜细胞及肾实质中浸润的单核巨噬细胞,释放 IL-6 增加,近、远端肾小管上皮细胞还发现 IL-8。这些生长因子通过自分泌、旁分泌或内分泌途径作用于肾小管上皮细胞,产生相应的生理效应。本文仅介绍肾脏本身产生的生长因子^[7]。

1. 表皮生长因子(EGF)

急性缺血性肾小管损伤的动物模型,再灌注 24 小时可见肾脏 EGF 升高 7~10 倍,12~24 小时肾脏 DNA 合成加速,24~48 小时可见明显的肾小管上皮细胞再生,这种时相相关性强烈提示 EGF 与上皮细胞再生有关。急性肾缺血时,蛋白溶解,EGF 释放,使得 EGF 可以依靠自分泌或旁分泌途径在肾小管修复中起作用。给急性缺血或中毒(庆大霉素、氯化汞)损伤肾小管的动物模型皮下注射 EGF,接受 EGF 治疗的动物比对照组有明显的肾小管上皮细胞再生,血肌酐和尿素氮水平下降,肾功能恢复正常的时间也缩短。

2. 转化生长因子- α (TGF- α)

TGF- α 可能是另一种促进生长因子,通过 EGF 受体使损伤的近端肾小管重构,它属于 EGF 家族成员,由于它是由肾小管分泌,在胚胎发育中起主要生理作用。尽管正常成人肾脏有小量 TGF- α 的 mRNA 表达,但表皮细胞不能产生。TGF- α 主要由巨噬细胞合成和释放,在肾脏恢复过程中修复损伤区域。

3. 转化生长因子- β 1(TGF- β 1)

TGF- β 1 在成鼠远端肾小管细胞和牛肾集合管内表达,缺血性 ARF 鼠肾小管再生时表达增加。由于这种生长因子导致细胞周期停止,所以这种介质的生理作用是控制细胞周期从 G_1 至 G_2 的增殖。

体外研究表明,稍微改变培养基离子环境,使生长因子 TGF- β 1 从肾脏表皮细胞释放,能加快损伤肾脏修复过程。刺激信号,如细胞外钾、钠浓度轻度降低,由于肾表皮细胞自分泌或旁分泌生长因子,诱导腺苷二磷酸盐和 IL- 1β 产生增加。如降低 BSC-1 培养液中细胞外钾浓度会促进生长,减少培养基钠浓度会刺激细胞增殖,这种生长反应是细胞性特异性。IL- 1β 也能刺激 BSC-1 细胞培养中 DNA 合成,因此肾细胞对细胞外信号反应释放的生长因子可以介导 ARF 后肾小管的修复。

4. 胰岛素生长因子-1(IGF-1)

IGF-1 在成人肾脏近端肾小管有轻度表达,而它的受体大量的存在近端肾小管细胞膜的基侧和顶端,在鼠类主要在髓质集合管。肾小管损伤 2~3 天后,IGF-1 mRNA 表达增加,主要在皮质和外层髓质区域细胞再生。7 天后,IGF-1 mRNA 含量恢复到正常。修复的巨噬细胞也能表达 IGF-1 mRNA。已证明缺血性肾损伤后,近端小管细胞 IGF-1 受体暂时增加,第 2~3 天非常明显,7 天后 IGF-1 mRNA 在皮质区恢复到正常水平。IGF-1 还能诱导 EGF 受体表达,扩大 EGF 活性。此外,这种生长因子还可诱导 NO 合成,氮氧化物生成增加,促进损伤的肾脏恢复。

5. 肝细胞生长因子(HGF)

HGF 主要在正常肾脏间质细胞、内皮细胞和巨噬细胞表达,而它的受体存在于近端小管上皮细胞表面。肾缺血性损伤 6 小时,HGF 基因和蛋白以及相应受体表达增加。24 小时 HGF mRNA 水平恢复到正常,7 天后 HGF 蛋白活性恢复。因此,在缺血后或毒

性期, HGF 似乎是小管上皮细胞增生的旁分泌生长因子。此外, 肾小管损伤时释放损伤素(injurin)入血, 损伤素经肝、肺、脾, 促进这些脏器合成 HGF, 合成的 HGF 再经血到肾脏发挥生物学效用。上述事实表明, HGF 能通过内分泌途径促进肾小管上皮细胞再生和修复。

九、粘附分子

在缺血的肾脏组织内可以发现中性白细胞浸润, 其通过趋化、粘附作用粘附在血管上皮并释放氧自由基、弹性蛋白酶等。试验表明, 上皮细胞上的粘附分子(ICAM-1)可以促进中性白细胞对上皮细胞的粘附, 应用 ICAM-1 单克隆抗体对缺血性 ATN 有保护作用。

十、反应性氧代谢产物损伤

缺血、缺氧后, 使肾组织中次黄嘌呤增加, 当缺血再灌注后, 有充分的 O_2 供应, 在次黄嘌呤酶及黄嘌呤氧化酶存在时, 即产生超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢以及单线氧。超氧阴离子、羟自由基参与肾皮质损伤, 使腺粒体膜脂质过氧化, 膜通透性增加, 损伤氧化磷酸化过程, 使腺粒体功能丧失, 能量供应下降, 发生 ATN。过氧化物歧化酶(SOD)能保护髓质集合管再灌注后的损伤。

缺血性急性肾小管坏死可以用图 2-1 表示。

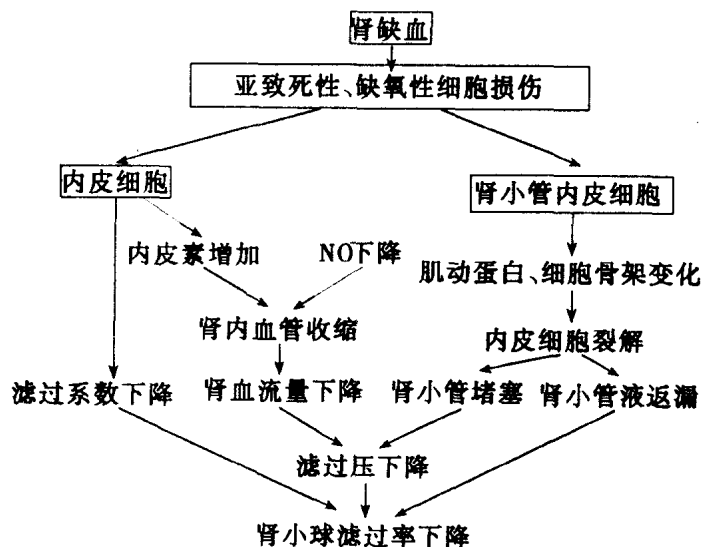


图 2-1 缺血性急性肾小管坏死

(王质刚)