

肾脏疾病内科 诊疗新进展 (下)

祁建军等◎主编

 吉林科学技术出版社

肾脏疾病内科诊疗新进展

(下)

祁建军等◎主编

第十八章 慢性肾衰竭

第十八章 慢性肾衰竭

第一节 慢性肾衰竭概述

慢性肾衰竭（Chronic Renal Failure, CRF）是慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD）进行性进展引起肾单位和肾功能不可逆的丧失，导致以代谢产物和毒物潴留、水电解质和酸碱平衡紊乱以及内分泌失调为特征的临床综合征。慢性肾脏病是指：肾脏损害和（或）肾小球滤过率（Glomerular Filtration Rate, GFR）下降 $<60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ，持续3个月或以上。肾脏损害是指肾脏结构或功能异常，出现肾脏损害标志：包括血和（或）尿成分异常和影像学异常，肾组织出现病理形态学改变等（表18-1）。慢性肾衰竭常常进展为终末期肾病（End-Stage Renal Disease, ESRD），CRF晚期称为尿毒症（uremia）。

表 18-1 慢性肾脏病定义

肾脏损伤标志	清蛋白尿 $\text{AER} \geq 30\text{mg}/24\text{h}$ ； $\text{ACR} \geq 30\text{mg}/\text{g}$ （ $\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$ ） 尿沉渣异常 肾小管功能紊乱导致的电解质或其他异常 肾组织病理形态异常 影像学异常 肾移植病史
GFR 下降	$\text{GFR} < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ （G3a~G6期）

注：AER. 白蛋白排泄率；ACR. 清蛋白/肌酐比。

一、分期

（一）K-DOQI 分期

2001年美国肾脏病基金会（National Kidney Foundation, NKF）按GFR水平将慢性肾脏病分为5期（表18-2），K-DOQI（kidney disease outcome quality initiative, K-DOQI）慢性肾脏病分期。

表 18-2 K-DOQI 慢性肾脏病分期

分期	肾脏损害	GFR $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$
1	GFR 正常，但可出现肾脏损害的临床表现	>90
2	轻度慢性肾功能受损	$60 \sim 90$
3	中度慢性肾功能受损	$30 \sim 59$

续 表

分期	肾脏损害	GFR ml/ (min · 1.73m ²)
4	重度慢性肾功能受损	15 ~ 29
5	ESRD, 考虑肾脏替代治疗	<15 或需透析

(二) KDIGO 分期

近年来, KDIGO (kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 将慢性肾脏病的易患因素、启动因素、影响肾脏病进展和并发症的因素, 是否接受肾脏替代治疗以及肾脏替代治疗的方式等纳入分析, 在不同的阶段采取相应的措施, 延缓慢性肾衰竭的发生和发展, 减少并发症 (表 18-3)。是近几年国际通用的分期标准。该分期对临床工作有指导作用, 在临床工作中应用应根据患者的 CKD 分析对每一个患者制订定期监测的项目和计划。

表 18-3 慢性肾脏病 KDIGO 分期及治疗计划

分期	描述	GFR ml/ (min · 1.73m ²)	治疗计划
1	肾功能指标 (+), GFR 正常或 ↑	>90	CKD 病因的诊断和治疗 治疗合并疾病 延缓疾病进展
2	肾功能指标 (+), GFR 轻度 ↓	60 ~ 90	估计疾病是否会进展和进展速度
3	GFR 中度 ↓	30 ~ 59	评价和治疗并发症
4	GFR 重度 ↓	15 ~ 29	准备肾脏替代治疗
5	肾衰竭	<15 或需透析	肾脏替代治疗

(三) 新 KDIGO 分期

由于 GFR 越低的患者发生内分泌及代谢等并发症的风险越大, 故 2012 年 KDIGO 在原分期的基础上, 建立在不同的预后和风险预测的基础上, 将 CKD3 期 [GFR 30 ~ 59ml/ (min · 1.73m²)] 进一步进行细分为 G3a 和 G3b (表 18-4)。随后在修订的 2012 分期中, 白蛋白尿作为一个重要的影响慢性肾脏病预后的因素被纳入分析中。

表 18-4 2012 KDIGO 慢性肾脏病分期

GFR 分期	GFR ml/ (min · 1.73m ²)	描述
G1 期	≥90	GFR 正常或升高
G2 期	60 ~ 89	GFR 轻度下降
G3a 期	45 ~ 59	GFR 轻至中度下降
G3b 期	30 ~ 44	GFR 中至重度下降
G4 期	15 ~ 29	GFR 重度下降
G5 期	<15	GFR 肾衰竭

二、流行病学

由于大多数早期和中期慢性肾衰竭患者往往无明显临床症状, 因此, 任一群体确切的慢性肾衰竭的发病率与患病率情况尚无法精确统计。主要依赖于对患者的临床监测 (血压

等)、生化检测(血清肌酐等)、尿液分析(蛋白尿、血尿)。中国目前尚无全国范围的终末期肾病患者率的流行病学资料。2012年王海燕等人对全国近5万名18岁以上成年居民进行慢性肾脏病调查结果显示,我国成年人群中慢性肾脏病的患病率为10.8%,而慢性肾脏病的知晓率仅为12.5%。全世界范围内的慢性肾脏病的人口统计数据各不相同。在印度9614例患者中出现CKD3期的平均年龄为51岁;中国1185例患者中CKD3期的平均年龄为63.6岁。在美国,美国土著人和西班牙人患ESRD的年龄较白人年轻(平均年龄为57岁和58岁 vs 63岁)。

(张国欣)

第二节 慢性肾衰竭的病因及发病机制

一、病因

慢性肾衰竭是多种肾脏疾病进展的最终结局,故其病因多样、复杂,主要包括肾小球肾炎、肾小管间质性疾病、肾血管性疾病、代谢性疾病和结缔组织疾病性肾损害、感染性肾损害以及先天性和遗传性肾脏疾病等多种疾病。在我国以IgA肾病为主的原发性肾小球肾炎最为多见,其次为高血压肾小动脉硬化、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、慢性肾盂肾炎及多囊肾等,近年来糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化的发病率有逐年增加的趋势。在西方发达国家,糖尿病肾病成为导致终末期肾病的第一位原因。

二、发病机制

慢性肾衰竭的发病机制因各种原发疾病不同而存在差异,但其进展及尿毒症症状的发生发展存在共同机制。

(一) 慢性肾衰竭进展的共同机制

1. 健存肾单位代偿机制 各种病因引起的功能性肾单位减少后,导致健存肾单位出现代偿性变化,包括肾小球血流动力学变化及肾小管形态学及功能变化。前者表现为肾小球肥大、肾小球率过滤增加,形成肾小球高灌注、高压力和高滤过,这种肾小球内血流动力学变化可进一步损伤、活化内皮细胞、系膜细胞,产生、释放血管活性介质、细胞因子和生长因子,从而加重肾单位肥大和肾小球内血流动力学变化,形成恶性循环,最终导致肾小球硬化。后者表现为近端肾小管上皮细胞肥大、增生、管腔扩张,肾小管上皮细胞高代谢,进一步加重肾单位损伤。如持续代偿、代偿过度,健存肾单位可进一步毁损,肾功能逐步减退。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用 肾脏富含肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)成分,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的含量比血液循环中高1000倍。AngⅡ升高可上调多种细胞、生长因子的表达,促进氧化应激反应,刺激内皮细胞纤溶酶抑制因子的释放,从而促进细胞增殖、细胞外基质聚积和组织纤维化。

3. 蛋白尿 是多种肾脏疾病的临床表现,长期持续的蛋白尿不仅使机体营养物质丧失,更重要的是大量蛋白质从肾小球滤出后①通过介导肾小管上皮细胞释放蛋白水解酶、溶酶体破裂损伤肾小管;②促进肾小管细胞合成和释放上皮源性有化学趋化作用的脂质,引起炎症细胞浸润,释放细胞因子;③与远端肾小管产生的Tamm-Horsfall蛋白相互反应阻塞肾小

管；④尿液中补体成分增加，肾小管产氨增多，活化补体；⑤尿中转铁蛋白释放铁离子，产生游离 OH^- ；⑥刺激肾小管上皮细胞分泌内皮素，产生致纤维化因子；⑦刺激近端肾小管上皮细胞分泌 $\text{TGF}-\beta$ ，可刺激肌成纤维细胞产生、胶原沉积及 TEMT，促进纤维化。蛋白尿通过上述反应引起肾小管间质进一步损害及纤维化。

4. 高血压 慢性肾衰竭时，肾脏病变对高血压的自身调节出现障碍，肾小球入球小动脉不再收缩，而出现不恰当地扩张，全身性高血压易于传入肾小球内，增加肾小球内毛细血管压力，引起的肾血管病变，导致的肾缺血性损伤，促进肾小球硬化。

5. 脂质代谢紊乱 慢性肾衰竭患者常合并脂质代谢紊乱，脂质在肾组织沉积通过以下途径导致肾脏损伤：①肾小球系膜细胞摄取脂质后，可以释放活性氧从而产生多种细胞因子，如血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板活化因子等，释放蛋白酶促进内皮细胞促凝活性，导致肾小球硬化；②介导肾小球内单核/巨噬细胞浸润；③介导肾小球血流动力学紊乱。产生氧化脂蛋白刺激炎性和致纤维化细胞因子的表达和诱导细胞凋亡，引起巨噬细胞大量侵入、导致组织损伤。

6. 矫枉失衡学说 慢性肾衰竭引起机体某些代谢失衡，可引起机体的适应性变化来代偿和纠正这种失衡；但此适应性变化可导致新的失衡，造成机体损害，称之为矫枉失衡。如此往复循环，成为慢性肾衰竭进展的重要原因。例如：慢性肾衰竭时磷排泄减少引起高磷血症，使肾脏 $\alpha 1$ -羟化酶活性降低，降低 $1, 25$ -二羟维生素 D_3 水平，导致低钙血症，低血钙可刺激机体甲状旁腺素（PTH）分泌，进而 PTH 促进肾小管磷的排泄来纠正高磷血症，这是机体的适应性代偿机制；但在肾功能明显损害时，肾小管对 PTH 反应低下，PTH 不仅不能减轻血磷升高，反过来可加重高磷、低钙血症，形成恶性循环，而且可引起转移性钙化、肾性骨病等加重机体损害。

7. 肾小管间质损伤 肾小管间质炎症、缺血及大量蛋白尿均可以损伤肾小管间质，主要表现为：①肾单位毁损后残存肾小管处于高代谢状态，近曲小管细胞增生、肥大，对钠离子重吸收增加，肾皮质耗氧量明显增加；②肾小管上皮细胞在各种细胞、生长因子刺激下发生转分化，分泌细胞外基质从而促进肾组织纤维化；③浸润的炎性细胞和肾小管上皮细胞分泌的细胞和生长因子加重肾组织炎症和纤维化；④肾小管产氨增加，激活补体旁路途径，介导慢性肾小管间质炎症。肾小管间质损伤进一步导致肾小球损伤：肾小管萎缩导致肾小球萎缩；肾小管周围毛细血管床减少引起肾小球毛细血管内压升高，导致肾小球硬化；肾小管重吸收、分泌和排泄障碍，导致球-管失衡，肾小球滤过率降低。

8. 肾内小血管病变 解剖学上把管径 $< 1\text{mm}$ 的血管称为小血管，组织学标准定义动脉管径为 $30 \sim 100\mu\text{m}$ ，中膜肌层在 2 层或 2 层以上的动脉为小动脉，管径 $< 30\mu\text{m}$ ，且有 1 层以上平滑肌细胞的动脉为微动脉。在肾脏弓形动脉、小叶间动脉、入球动脉及间质微血管都属于小血管的范畴。这些微/小动脉中膜平滑肌层较其他部位的动脉厚，当其兴奋收缩时可以使血管腔完全闭塞，从而明显增加肾内血液循环阻力，改变肾小球的滤过率，肾内小血管的这一结构和功能被认为是肾内血流量维持稳定的重要机制。入球小动脉和出球小动脉中有一些特殊分化的平滑肌细胞，内含分泌颗粒，能合成、释放肾素，参与肾脏局部和全身血压的调节。当系统血压发生变化时，肾内小血管最早做出相应调整，以保证肾小球有效滤过、调节系统血压，使肾小球内滤过压维持恒定，这是肾脏自我调节的最重要的机制。在病理情况下肾内小血管也是最易受损的血管之一。肾内小血管对慢性肾脏病患者的临床表现、治疗

选择及其预后均有不同程度的影响。已有研究证实慢性肾脏病伴肾血管病变患者肾脏进展迅速,病情重、预后恶劣,治疗也较困难。

9. 其他加重肾衰竭进展的因素

(1) 饮食中蛋白质负荷:加重肾小球高滤过状态,促进肾小球硬化;增加尿蛋白排泄而加重尿蛋白的损伤作用。

(2) 吸烟:可以导致血管收缩、血小板功能、凝血和血压调节功能异常,影响肾血流动力学加重肾衰竭患者血管损害。

(3) 饮酒:主要源于乙醇可以增高血压。

(4) 肾毒性药物:包括抗生素氨基糖苷类、 β -内酰胺类等;免疫抑制药环孢素、他克莫司等;造影剂;含马兜铃酸的中药等。

(5) 营养不良:尿毒症患者因消化道症状引起蛋白质摄入减少,加之微炎症状态导致蛋白质合成减少、分解增多,从而合并营养不良。营养不良与尿毒症贫血、心血管并发症的发生发展密切相关,并使尿毒症患者易于并发感染。

(6) 肥胖:肥胖可以通过一系列代谢紊乱和血流动力学机制介导肾脏损害。随着生活条件的改善,肥胖发生率逐渐升高,已经成为慢性肾衰竭的主要风险因素。

(二) 尿毒症毒素的作用

1. 尿毒症毒素的概念 所谓尿毒症毒素是指随着肾功能减退,肾脏对溶质清除率下降和对某些肽类激素灭活减少,造成其在肾衰竭患者体液中蓄积,浓度明显增高、并与尿毒症代谢紊乱或临床表现密切相关的物质。尿毒症毒素可以引起厌食、恶心、呕吐、皮肤瘙痒及出血倾向等尿毒症症状,并与尿毒症脑病、淀粉样变性、周围神经病变、心血管并发症、肾性骨病等发病相关。不能笼统的将体内浓度增高的物质称为尿毒症毒素。据报道,尿毒症患者体液内约有 200 多种物质的浓度高于正常,但可能具有尿毒症毒性作用的物质约有 30 余种。

2. 尿毒症毒素应符合以下标准 ①该物质的化学结构、理化性质及其在体液中的浓度必须认知;②在尿毒症患者体内该物质的浓度显著高于正常;③高浓度的该物质与特异的尿毒症临床表现相关,而体内该物质浓度降至正常时则尿毒症症状、体征应同时消失;④在其浓度与尿毒症患者体内浓度相似时,动物实验或体外实验可证实该物质对细胞、组织或观察对象产生类似毒性作用。但是由于化学分离技术要求较高,及临床症状的有无和轻重差别较大,很难根据以上标准对尿毒症毒素做出判定。

3. 尿毒症毒素的种类及作用 目前最常用的分类方法是根据尿毒症毒素分子量大小来分类,分为小分子物质(分子量 $<500\text{D}$)如尿素、胍类、酚类等;中分子物质(分子量 $500\sim1000\text{D}$)如甲状旁腺素;大分子物质(分子量 $>1000\text{D}$)度增高,如:体内正常营养物质或稳定内环境的物质,体内正常多肽激素,如蛋白质类; β_2 -微球蛋白($\beta_2\text{-MG}$)、肿瘤坏死因子等。根据尿毒症毒素的来源可分为:①因肾衰竭而造成浓度超过体内微量元素,正常代谢产物如尿素、肌酐、尿酸等;②因肾衰竭而使体内某些物质的分子结构发生变化或被修饰,如:氨甲酰化氨基酸,氨甲酰化蛋白质,终末氧化蛋白产物(AOPP),晚期糖基化终末产物(AGEs),脂质氧化终产物(ALEs)等;③细菌代谢产物由肠道进入血液,如:多胺、酚类、酚酸等。

(1) 小分子尿毒症毒素：主要包括①电解质和调节酸碱平衡的物质， H^+ 、钾、磷等；②微量元素，铝、砷、硒等；③氨基酸及其类似物，色氨酸、同型半胱氨酸，N-乙酰精氨酸等；④被修饰的氨基酸，氨甲酰化氨基酸、甲硫氨酸-脑啡肽；⑤氮代谢产物，尿素、肌酐、肌酸、尿酸、胍类（甲基胍、胍琥珀酸）、一氧化氮、黄嘌呤、次黄嘌呤、尿嘧啶核苷等；⑥胺类，甲胺、二甲胺、多胺（尸胺、腐胺、精胺、精脒）、氯胺等；⑦酚类，对甲酚、苯酚、氯仿、对苯二酚等；⑧吡啶类，3-醋酸吡啶、犬尿素、喹啉酸、褪黑激素、硫酸吡啶酚等；⑨马尿酸类，马尿酸、o-羟马尿酸，p-羟马尿酸等；⑩晚期糖基化终末产物，戊糖苷、 N_2 -羧甲基赖氨酸；⑪其他，草酸、透明质酸、 β -促脂解素等。

尿素：为蛋白质代谢的主要终产物，尿素本身的毒性并不强，作为尿素的代谢产物氰酸盐具有较强的毒性。正常时人体内的尿素可转变为氰酸盐，再通过氨甲酰化被清除，当肾功能损害时，尿素及其代谢产物不能被有效清除，在体内蓄积可导致①乏力、头痛、嗜睡、抑郁、瘙痒、恶心、呕吐；②氰酸盐升高可引起软弱、困意、腹泻、肠出血、体温下降、昏迷，氰酸盐在一定程度上抑制中性粒细胞内氧化物的释放，从而干扰了杀灭微生物的功能；③氨甲酰化氰酸盐积聚引起血液中氨基酸和蛋白质氨甲酰化，引起蛋白质合成障碍，是造成尿毒症患者营养不良的因素之一；④血红蛋白缬氨酸的氨基端被氨甲酰化，形成氨甲酰血红蛋白，与氧亲和力，使氧离曲线左移，减少氧的释放，造成组织缺氧；天冬酰胺的氨甲酰化，可损害胰岛素敏感的糖转运系统，是造成胰岛素抵抗的原因之一。

胍类化合物：是蛋白质代谢产生的仅次于尿素的一类物质，是主要的尿毒症毒素之一。包括胍、甲基胍、二甲基胍、肌酐、胍乙酸等。精氨酸是唯一被证实在慢性肾衰竭时与胍类合成有关，慢性肾衰竭时，饮食中精氨酸增加，则甲基胍生成增加。甲基胍升高①可引起恶心、呕吐、腹泻、贫血、糖耐量降低、血浆纤维蛋白原增高及裂解活性下降、钙吸收减少、胃十二指肠溃疡和出血、抽搐和意识障碍；②抑制去甲肾上腺素在交感神经突触小泡中运输，为肾衰竭交感神经系统病变的原因之一。

同型半胱氨酸（Hcy）：是蛋氨酸脱甲基而形成的含硫氨基酸，在肾衰竭时 Hcy 水平升高，并与肌酐清除率呈负相关。高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的一个独立的危险因素。

(2) 中大分子尿毒症毒素：主要包括①多肽类：甲状旁腺素、胰高血糖素、利钠激素、瘦素、内皮素、肾上腺髓质素、血管生成素、肾小球加压素、 β -内啡肽、神经肽 Y 等；②蛋白质类： β_2 -微球蛋白（ β_2 -MG）、白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子、核糖核酸酶、免疫球蛋白轻链、趋化抑制蛋白、视黄素结合蛋白、半胱氨酸蛋白酶抑制物-C（Cystatine C）等。

甲状旁腺激素（PTH）：是调节钙磷代谢的主要激素之一。慢性肾衰竭 PTH 增高的原因：①高磷血症、低钙血症、 1α -羟化酶缺乏、 $1, 25-(OH)_2$ 维生素 D_3 不足、甲状旁腺组织钙感受器功能障碍、甲状旁腺自主分泌等因素导致 PTH 合成、分泌增加；②肾脏对 PTH 的清除减少；③PTH 对 $1, 25-(OH)_2$ 维生素 D_3 的负反馈抑制作用不敏感。身体内许多组织、器官都是 PTH 的靶目标，故 PTH 升高可导致体内广泛的功能紊乱和组织损伤，多与 PTH 所致细胞内钙升高有关，可使来自细胞储存池的钙动员增加，钙离子进入细胞内增多，钙离子升高导致线粒体内氧化受阻，ATP 产生减少， Ca^{2+} -ATP 酶活性、 Na^+ - Ca^{2+} 交换和 Na^+ - K^+ -ATP 酶活性均降低，使 Ca^{2+} 从细胞内排出减少。PTH 引起各系统功能紊乱主要包括：①物质代谢紊乱：蛋白质分解增多、合成减少，胰岛素抵抗和高血糖症，脂代谢

异常, 钙磷代谢紊乱; ②软组织钙化: 角膜、皮肤、血管、周围神经、心肌、肺、肝等组织内钙化; ③骨骼系统疾病: 肾性骨病, 骨髓纤维化和骨硬化症; ④神经系统功能紊乱: 脑组织钙化, 周围神经病变, 运动神经传导减慢; ⑤拮抗红细胞生成素, 加重肾性贫血; ⑥钙化防御: 钙化性尿毒症性小动脉病; ⑦其他: 皮肤瘙痒、溃疡, 尿毒症肌病, 性功能障碍, 免疫功能受损。

(三) 微炎症状态对慢性肾衰竭进展的影响

1. 微炎症状态的概念 微炎症是指一种非病原微生物感染引起的, 表现为全身循环中炎症蛋白、炎症性细胞因子升高, 导致患者出现各种并发症的非显性炎症状态。与病原微生物感染不同, 也不同于全身炎症反应综合征。与患者进行性炎症性疾病如动脉粥样硬化、营养不良、贫血、促红素抵抗、 β_2 微球蛋白淀粉样变等有关。

2. 微炎症反应的相关因素 微炎症反应是单核-巨噬系统持续活化的结果。微炎症状态主要表现为急性时相反应蛋白的变化和细胞因子的活化。

(1) 急性反应蛋白: 急性反应蛋白包括正性急性反应蛋白和负性急性反应蛋白。①正性急性反应蛋白在炎症反应中升高, 包括 C 反应蛋白 (CRP)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、纤维蛋白原、铁蛋白、结合珠蛋白等; ②负性急性反应蛋白在炎症反应中降低, 包括清蛋白、前清蛋白、维生素 A 结合蛋白和转铁蛋白等。

CRP: CRP 是急性时相反应蛋白中最重要的一种蛋白质, 它的表达受 IL-6、IL-8、TNF- α 的影响, 其生物学作用是激活补体导致细胞裂解、与淋巴细胞、单核细胞受体结合, 使淋巴细胞活化, 分泌淋巴因子, 参与体内各种炎症反应。其特点: ①反应快 (在多数组织受损、感染和炎症中 6h 内迅速升高); ②半衰期短 (19h); ③升高幅度大 (可达 100 ~ 1000 倍); ④随着病情的消退以及组织结构和功能的恢复, 血中 CRP 浓度逐渐下降至正常; ⑤其反应不受放疗、化疗、激素等治疗的影响, 能保持相对的稳定。因此是微炎症状态的一项客观、敏感的指标, 是机体存在细胞因子激活的标志。故 CRP 升高被作为晚期肾脏疾病患者持续炎症状态的标记。

(2) 细胞因子的活化: 与肾脏疾病关系最密切的细胞因子包括白细胞介素类 (如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12), 肿瘤坏死因子类 (TNFs), 血小板活化因子 (PAF), 转化生长因子 (TGF), 表皮生长因子 (EGF), 胰岛素样生长因子 (IGF) 等。

IL-6: IL-6 是细胞因子网络中重要的促炎性细胞因子之一, 同时也是与肾小球疾病关系最密切的一种炎性细胞因子, 除直接作用于组织细胞外, 也可诱发其他炎性介质而间接发挥作用, 致肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾脏疾病恶化。

IL-10: 作为抗炎介质, 共同来调节急性时相反应, 大约在炎症反应 CRP 浓度上升 8 ~ 10h 或以后上升至正常机体生理状态下的几百倍。

3. 导致细胞因子增高的相关因素

(1) 血管紧张素 II: Ang II 在机体微炎症反应形成过程中可能起关键性作用, 认识这一点, 对于理解 ACEI 或 ARB 药物在许多心血管疾病 (高血压、动脉粥样硬化) 状态下发挥降压以外的靶器官保护作用将具有十分重要的意义。

(2) 氧化应激反应: 微炎症状态的存在很大程度上是由氧化应激反应所导致的。氧化应激反应可激活血液中的中性粒细胞及单核细胞, 活化补体系统。代谢产物、尿毒症毒素在体内蓄积致使抗氧化应激能力的减退。同时抗氧化物质的摄取减少和 (或) 生物利用度下

降, 增强的氧化应激反应导致脂质过氧化和脂蛋白结构及功能的改变, 产生特征性的晚期氧化蛋白产物, 如氧化型低密度脂蛋白。它能上调黏附分子如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1及单核细胞趋化蛋白-1, 增强血中白细胞对血管壁的移行和黏附, 造成血细胞氧化损伤和脂质氧化改变, 最终引起炎症反应。

(3) 静脉铁剂的应用: 研究显示接受静脉补充铁剂后患者氧化应激及炎症状态均有加剧, 且其血浆丙二醛 (MDA) 水平与 $\text{TNF}-\alpha$ 水平呈正相关, 提示静脉铁剂、氧化应激与炎症三者之间具有某种潜在联系。可能的机制为静脉补铁后, 体内游离铁增加通过 Fenton/Haber-Weiss 反应催化活性氧的形成, 活性氧激活吞噬细胞, 并通过 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 途径上调 IL-6 的释放, 增加肝脏合成 CRP。即在游离铁催化下, 炎症、氧化应激相互作用、相互促进, 进而造成机体损伤。

(4) 脂质代谢异常: 研究显示肾衰竭期高脂血症发生率高, 脂代谢异常参与了微炎症状态的发生, 可能为慢性肾衰竭患者微炎症状态的原因之一。因此, 我们在临床探究慢性肾衰竭患者微炎症状态的原因时, 应将血脂因素考虑在内。文献报道, 慢性肾衰患者 TG、TC、低密度脂蛋白 (LDL) 均有不同程度的升高, 尤以 TG、LDL 升高最显著, 而高密度脂蛋白 (HDL) 则降低。

(5) 瘦素: 瘦素作为一种新发现的多肽类代谢性激素, 因为被认为可引发营养不良而受到学者们的广泛关注。有研究认为高瘦素血症引发的瘦素抵抗是引起心功能不全和高血压的原因。Maachi 还通过研究发现微炎症状态可以引起脂肪细胞分泌瘦素的增加。

(6) 蛋白尿的作用: 肾小管内过多的清蛋白、转铁蛋白均可导致肾小管中产生有害物质 (氧自由基、补体 C5b-9、趋化因子等), 导致肾小球和肾小管损伤, 也可刺激内生长因子如 $\text{TGF}-\beta$ 分泌, 引起肾小球系膜细胞增殖, 近年有学者报道, 近端肾小管过多的蛋白可能使单个核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 基因上调和骨桥素 mRNA 表达上调, 因而可使更多的单核细胞向肾间质浸润及引起间质炎症。

(7) 高蛋白饮食: 实验研究表明高蛋白饮食可引起实验动物肾组织内血管紧张素 II 及某些生长因子如 PDGF、 $\text{TGF}-\beta$ 的表达上调, 引起肾组织固有细胞的凋亡和损伤, 进而导致肾小球和小管间质的炎症。

(8) 糖基化终末产物和蛋白氧化终末产物: 糖基化终末产物 (AGEs) 可以刺激黏附分子的表达, 持续吸引单核细胞迁移到血管壁, 试验证实糖基化终末产物和蛋白氧化终末产物 (AOPP) 在体外能直接激活单核细胞, 引起炎症反应; 而在 ESRD 患者体内 AGEs、AOPP 缓慢逐渐积累, 可以持续诱发炎症反应。

(陈 嘉)

第三节 慢性肾衰竭的临床表现及并发症

一、概述

慢性肾衰竭对机体各系统均可产生影响, 临床表现多种多样, 这与导致慢性肾衰竭的基础疾病种类和肾功能不全程度相关。慢性肾衰竭对机体的最主要的危害有两方面: 一是大多数患者不可避免地进入终末期肾病 (End-Stage Renal Disease, ESRD), 必须依赖肾脏替代

治疗以延长生命。二是心脑血管并发症发生率和病死率明显增加。肾脏有强大的代偿功能, GFR 在 $50\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 以上时, 血清肌酐可以正常, 患者可以没有任何症状。当 GFR 进一步下降至 $50\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 以下时, 在一般情况下, 患者可能仅有乏力、夜尿增多等表现, 易被患者忽视。当 GFR 降至 $50\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 以下时, 患者可以有明显的贫血、恶心、呕吐、食欲减退等消化道症状, 慢性比急性肾功能不全更易发生贫血。当 GFR 降至 $10\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 以下时, 患者才表现出典型的尿毒症症状。肾小球疾病多表现出明显的高血压、蛋白尿、血尿、少尿等。肾小管间质疾病患者更多表现为严重贫血、代谢性酸中毒、夜尿增多, 而高血压相对少见。糖尿病肾病患者在晚期肾功能不全是由于可以有大量蛋白尿, GFR 下降速率比较快, 心脑血管并发症发生率高, 可以出现Ⅵ型肾小管性酸中毒和高钾血症, 尤其是在联合使用血管紧张素转化酶抑制药 (ACEI) 和血管紧张素Ⅱ受体拮抗药 (ARB) 时, 高钾血症发生率更高, B 超示双肾体积并不缩小, 但应引起重视。以往的临床资料分析显示, 我国终末期肾病患者中, 严重贫血十分常见, 76.4% 的患者血红蛋白在 60g/L (6.0g/dl) 以下, 高血压也比较常见, 约占 84.2%。近年, 随着对贫血、高血压发生机制及其危害认识的进一步提高, EPO 和各种新的降压药物不断涌现, 患者的贫血和高血压得到了有效地控制和纠正。慢性肾衰竭超声常提示双侧肾脏缩小 (糖尿病、骨髓瘤、HIV、淀粉样变除外)。

(一) 轻度肾功能损害

GFR $\geq 10\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, 大多数患者往往无主观症状, 或仅有夜尿增多、乏力和腰酸等, 辅助检查可能发现合并存在继发性甲状旁腺功能亢进。肾小球疾病导致的慢性肾衰竭患者, 临床可以有血尿与蛋白尿, 高血压比较常见。而肾小管间质疾病导致的慢性肾功能衰竭患者, 更多表现为贫血、代谢性酸中毒和夜尿增多, 而高血压发生率低, 除非合并泌尿道梗阻和 (或) 反流。

(二) 中、重度肾功能损害

随着慢性肾衰竭进展, 体内多种毒素的积聚及水、电解质和酸碱平衡紊乱, 患者可以出现各种临床表现, 几乎可以累及全身各脏器和系统。

二、心血管系统

慢性肾衰竭除了传统的导致心血管并发症的因素如贫血、高血压、糖代谢异常、脂质代谢紊乱外, 还有一些慢性肾衰竭本身的因素, 如尿毒症毒素潴留、高半胱氨酸血症、动静脉内瘘导致的动静脉分流等, 使传统导致心血管并发症的因素在慢性肾衰竭患者更加突出。慢性肾衰竭心血管疾病主要表现为以下几种。

(一) 冠状动脉粥样硬化和周围血管病

高血压、高同型半胱氨酸血症和脂质代谢紊乱促进动脉粥样硬化的发生, 钙磷代谢紊乱引起的血管转移性钙化也是重要致病因素。经常表现为“沉默性”急性心肌梗死, 原因是慢性肾脏病患者存在自主神经病变, 以及经常合并容量负荷过度导致肺瘀血, 心肌缺血的症状有时非常不典型, 易被漏诊而得不到及时治疗, 存活率很低, 但并非慢性肾衰竭患者主要的死亡原因, 主要死亡原因是猝死和心律失常。

由于慢性肾脏病患者常伴有严重贫血和严重左心室肥厚, 有时虽然有典型的心绞痛症

状,但冠状动脉造影却正常。慢性肾脏病患者即使在血管造影显示冠状动脉开放时也存在心肌缺血,这可能与冠状动脉后心肌毛细血管的反应性增生障碍,与非肾脏病患者相比心肌内毛细血管密度显著减低,平均毛细血管弥散距离增加,导致心肌对缺血的耐受性明显下降。

如终末期肾病患者负荷试验中发现可逆性病变,或在无钠水潴留的情况下左心室射血分数显著减少(40%),应行冠状动脉造影。冠状动脉造影是诊断慢性肾脏病患者冠状动脉疾病的金指标,其适应证与一般人群相似。对有残余肾功能的慢性肾脏病和终末期肾病患者,造影剂的使用可能导致终末期肾病患者发生急性高渗状态,诱发高血压危象和肺水肿,需要紧急透析治疗。进行冠状动脉造影之前,应通过超声心动图检查评估心室功能和瓣膜状态,避免出现意想不到的技术困难和不必要的心室造影。

(二) 心肌病变

心肌病变是尿毒症毒素所致的特异性心肌功能障碍,病理特征为心肌纤维化。心肌纤维化在慢性肾脏病早期即出现,较原发性高血压和糖尿病患者更为明显,心肌纤维化的不良后果包括收缩期应力改变、舒张期左心室顺应性损伤以及心律失常。最突出的表现为左心室肥厚与左心室舒张功能下降。与尿毒症毒素潴留、局部肾素血管紧张素系统活化、钙磷代谢紊乱、肉碱缺乏等有关。

左心室肥厚是慢性肾脏病患者最主要的心血管结构改变,在慢性肾脏病早期即可出现,进入透析时75%的患者存在左心室肥厚,透析后也会逐渐进展。其发病机制可能与慢性肾脏病患者局部肾素-血管紧张素系统激活,以及主动脉血管硬度增加和弹性系数显著减低有关。左心室重量指数(LVMI)增加是透析患者存活率的独立预测指标,与 $LVMI < 125 \text{ g/mm}^2$ 的患者相比, $LVMI > 125 \text{ g/mm}^2$ 的患者5年死亡率升高2倍。高血压和动脉硬化造成压力负荷过度,导致向心性肥厚,容量负荷过度导致“离心性”肥厚,交感神经活性亢进造成左心室游离壁无明显肥厚而室间隔显著肥厚的不对称性病变。左心室肥厚与舒张功能障碍密切相关,增加透析中低血压的风险。左心室扩张提示预后不良、左心室扩张可能是左心室肥厚的最终结果,也可能与弥漫性缺血性损害、反复容量负荷过度及动静脉内瘘的高血流量有关。

(三) 心脏瓣膜病变

钙磷代谢紊乱、透析时间、低白蛋白血症、炎症和年龄是瓣膜病变和钙化的危险因素。伴反流的瓣膜钙化可以在血流动力学上造成明显的狭窄(尤其是主动脉瓣)以及传到功能障碍,包括His束病变造成的完全性传导阻滞。超滤纠正容量负荷过度可以解决反流,是区分功能性和结构性缺陷的唯一途径。

终末期肾病患者感染性心内膜炎的患病率为2%~4%,好发于血液透析患者。血管通路(包括临时性和长期留置导管)是最重要的感染源。少数情况下与牙齿感染和牙科治疗相关。与二尖瓣相比,主动脉瓣感染更常见。目前还不清楚钙化程度是否是感染性心内膜炎的危险因素。

(四) 心包炎

分为尿毒症性心包炎和透析相关性心包炎,前者与尿毒症毒素潴留、内环境紊乱等有关,充分透析后可以缓解,未治疗的尿毒症引起的尿毒症性心包炎已很罕见。

透析相关性心包炎发生在透析不充分的患者,较常见,且与死亡率相关。与透析不充

分、中分子毒素潴留、继发性甲状旁腺功能亢进等有关，也与并发症、动静脉内瘘再循环和基础疾病如系统性红斑狼疮等相关。但其确切的患病机制尚不十分明确。出现心前区疼痛伴发热或查体闻及心包摩擦音时应行胸部 X 线和超声心动图检查。但也要注意结核在尿毒症患者中发病率增高，也可引起结核性心包炎。

（五）心律失常和心源性猝死

是终末期肾病患者的主要死亡原因。心律失常是终末期肾病患者常见的临床现象，好发于血液透析过程中。猝死是终末期肾病患者最主要的死亡原因，主要由心室颤动引起，约 20% 为心搏骤停。高钾血症是终末期肾病患者最主要的代谢异常，常伴发心律失常，导致猝死。

（六）高血压

高血压普遍存在于慢性肾脏病的各个阶段，是左心室肥厚、充血性心力衰竭和有症状的缺血性心脏病的独立风险因素。主要原因是①容量增加：水钠潴留、细胞外液增加引起的容量负荷过重。②肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）活化。③内皮素（ET）合成增加。④肾脏分泌的降压物质减少：包括前列环素、激肽释放酶-激肽系统（KKS）、一氧化氮（NO）。⑤交感神经系统（SNS）活性增强。⑥其他血管活性物质：利钠肽（ANP、BNP）效应减弱，利尿降压作用下降；抗利尿激素（VP）增多，加重肾小管对水钠重吸收并引起血管收缩产生高血压；内源性毒毛花苷 G 增多及甲状旁腺激素分泌增加，使胞质内 Ca^{2+} 浓度增加，促进血管收缩，增加血管阻力。进展到终末期肾衰竭的患者约 95% 合并高血压，进行动态血压监测（ABPM）可以发现血压呈“非勺形”和“反勺型”的高危患者，有助于判断预后，调整治疗方案。

（七）心功能衰竭

终末期慢性肾衰竭患者因体液潴留、高血压、贫血、电解质紊乱、酸中毒、动静脉内瘘、肺部感染、冠状动脉病变、尿毒症性心肌病、甲状旁腺亢进、氧化应激等导致心功能衰竭。其中急性左侧心力衰竭是非常严重的并发症，是慢性肾衰竭的主要死亡原因。急性左侧心力衰竭也是慢性肾衰竭的可逆因素之一，积极有效地控制急性左侧心力衰竭对改善慢性肾衰竭预后、提高患者生存质量、延长生命具有重要意义。

三、血液系统

合并肾性贫血的患者可表现为正细胞、正色素性贫血，并随肾功能的减退而加重；白细胞计数一般正常；血小板计数及凝血时间正常，出血时间延长，血小板聚集和黏附功能障碍，但凝血酶原时间、部分凝血活酶激活时间一般正常。

（一）贫血

贫血是慢性肾衰竭患者常见的临床表现，在 CRF 的不同阶段均可以出现不同程度的贫血。WHO 的贫血诊断标准：成年人女性血红蛋白（Hb） $<12\text{g/dl}$ ，成年男性 Hb $<13\text{g/dl}$ ，但应考虑患者年龄、种族、居住地的海拔高度和生理需求对 Hb 的影响。肾性贫血是指除外其他贫血原因，且血清肌酐 $\geq 176\mu\text{mol/L}$ 的慢性肾衰竭患者合并的贫血，红细胞大小正常，网织红细胞计数低，与低促红细胞生成素（EPO）有关。肾性贫血在慢性肾衰竭的一系列病理生理紊乱中起重要作用，显著降低患者的生活质量和生存率。导致一系列的临床症状，包

括组织氧供与氧耗下降,心排血量增加、心脏扩大、心室肥厚、心绞痛、充血性心力衰竭、认知能力和思维敏捷性下降、月经周期改变、夜间阴茎勃起减少及免疫应答障碍等。这些临床表现既往简单归因于肾衰竭,而事实上,贫血纠正后很多尿毒症症状可以减轻,甚至消失。

多种原因可以介导慢性肾衰竭患者的贫血,其特征是因促红细胞生成素的绝对或相对缺乏所致的正细胞正色素性贫血。主要原因包括:①肾脏生成 EPO 不足;②营养不良及铁缺乏,其中以缺铁性贫血最为常见;③消化道出血、血液透析失血、反复抽血化验等引起的出血性贫血;④尿毒症毒素所致的红细胞寿命缩短及红细胞生长抑制因子的作用;⑤尿毒症毒素引起的骨髓微环境病变产生的造血障碍;⑥合并血液系统疾病,如肿瘤等;⑦近年来认识到左旋肉碱缺乏、骨髓 EPO 受体表达减少等也参与肾性贫血。

贫血可能是许多尿毒症患者就诊时的症状,其严重程度与肾功能受损程度一致,但并不完全平行,与肾功能损害程度不平行的中重度贫血需要积极查找病因,注意是否合并血液系统疾病。合并肾间质病变的慢性肾衰竭患者出现贫血更早,且贫血程度较重。慢性肾衰竭患者 EPO 为相对缺乏,而非绝对缺乏。此外,体内存在抑制红细胞生成素的物质包括聚胺(如精胺、精脒、腐胺和尸胺)、甲状旁腺激素和一些炎性细胞因子也参与贫血。

(二) 出血倾向

慢性肾衰竭患者常伴有出血倾向,出血部位为皮下、黏膜下、浆膜表面或器官,通常不严重。一般表现为皮肤的瘀斑或瘀点、胃肠道出血、鼻出血、牙龈出血和针穿刺处不易凝血。其原因与尿毒症患者血小板功能异常以及血小板-血管相互作用障碍有关,还可能与应用肝素有关。

1. 胃肠道出血 既可以表现为隐性胃肠道血液丢失,也可以出现威胁生命的大出血。胃肠道出血的发生率远较正常人群高,最常见的是消化性溃疡出血,其次为慢性胃炎出血,还可表现为胃肠道毛细血管扩张症。临床表现为黑粪等。

2. 出血性心包炎 目前尿毒症相关性出血性心包炎和心脏压塞较为少见,与开展透析治疗有关。但是出血性心包炎引起的心脏压塞病死率高,应予以重视。临床表现为胸闷、气短和低血压,查体可见颈静脉怒张,心前区可闻及心包摩擦音,如出血量大,心包摩擦音消失。心脏超声检查提示心包积液,心包穿刺可见血性液体。

3. 颅内出血 透析患者颅内出血的发生率较正常人群高出 5~10 倍。临床表现为头痛、呕吐、惊厥、高血压、意识模糊甚至昏迷。诱因通常为高血压及使用抗凝血药。多囊肾的患者由于存在的动静脉畸形增加了出血的发生率。

4. 其他出血 有创操作后出血,自发性腹膜后出血,自发性眼球内出血等。

(三) 血栓

慢性肾功能不全时血栓的形成是多种因素使血管壁的完整性受到破坏、凝血、抗凝血和纤溶系统的改变即血液黏滞性增高的结果。患者表现为外周血管闭塞、血管通路血栓形成、钙化防御,血管通路血栓形成导致的内瘘堵塞最常见。钙化防御即是钙化性尿毒症小动脉病,为少见但较严重的血栓性疾病,临床上表现为皮肤及微小动脉血栓及闭塞、纤维蛋白栓形成,其确切的机制尚不清楚,可能与蛋白酶 C 活性减少有关。

四、肾性骨病

慢性肾衰竭引起的骨骼病变称为肾性骨病或肾性骨营养不良。早期肾性骨病患者无症状，尤其是轻度慢性肾衰竭，或患者没有任何症状，但此时可以存在钙磷代谢紊乱，应予以纠正。临床上尽管只有 10% 的慢性肾衰竭患者在透析前出现骨病症状，但应用放射线和骨组织活检则 35% 和 90% 的患者可发现骨骼异常。

(一) 分类

根据组织形态学变化和骨动力状态的不同，肾性骨病分为 3 种类型：高转化性骨病、低转化性骨病、混合性骨病。

1. 高转化性骨病 高转化性骨病又称甲状旁腺功能亢进性骨病，见于甲状旁腺功能亢进的患者。主要组织学特征是骨转化（包括骨形成和吸收）明显增加，以及骨小梁周围出现大量的纤维化，纤维化面积 $\geq 0.5\%$ ，类骨质覆盖面积 $\geq 15\%$ 。X 线检查可见骨膜下吸收、骨硬化等特征性表现。骨活检可见破骨细胞和成骨细胞数目增加，骨的吸收和生成活跃，破骨细胞穿入骨小梁形成大量吸收腔隙。临床表现为纤维囊性骨炎，可伴有骨质疏松和骨硬化为特征。典型的生化改变包括血钙降低，血磷、骨特异性碱性磷酸酶升高，和血 iPTH 水平明显升高是其特点。四环素双标记显示骨形成率升高。骨矿化率和骨形成率明显增加。

2. 低转化性骨病 低转化性骨病又称无动力性骨病。低转化性骨病的特点为骨转运和重塑降低伴随破骨细胞和成骨细胞数目减少及活性减低。组织形态有两种表现：骨软化和骨增生不良。早期表现为骨软化症，逐渐发展为无力型骨病。发生除维生素 D 的缺乏所致外，与铝中毒的关系更为密切。此外，对甲状旁腺功能亢进症治疗过度、服用量过多的钙和维生素 D 可引起再生不良性肾性骨营养不良，PTH 水平相对较低是其临床特点。

(1) 骨软化：骨软化的组织学特征是非矿化的骨基质沉积，导致板层样组织堆积，骨骼容易变形。矿化过程减少伴胶原沉积受抑制（矿化的减少更显著），非矿化骨占据骨小梁容积大部分，板层状的类骨质容积增加，大多数骨小梁表面被很宽的类骨质区覆盖，不伴骨内膜纤维化，骨软化症常伴有铝沉积。生化检查表现为血钙正常，血磷增高，血铝通常也升高，血清骨特异性碱性磷酸酶及血 iPTH 水平降低。X 主要表现为假性骨折。骨活检特征是骨的形成率降低，成骨细胞和破骨细胞数目和活性降低，类骨质覆盖面积 $\geq 15\%$ ，总骨量变化不定。四环素标记可见散在性吸收或缺如，显示骨矿化障碍。骨铝染色可见铝在骨小梁和类骨质交界处呈线状沉积。病因不清楚，可能是由于维生素 D 缺乏、磷不足或铝过量导致。

(2) 骨再生不良：近年来骨再生不良发病趋势有增加，组织学特征主要为骨形成减少的同时伴有相应的骨矿化减少，仅有很少的、甚至没有类骨质层，骨容积常常下降。骨组织学改变主要为骨细胞活性明显降低、类骨质覆盖面积不增加，骨总量减少，骨形成率低于正常。生化检查表现为血钙正常，或轻度降低，血磷水平通常在正常范围，骨特异性碱性磷酸酶和 iPTH 水平大多正常或偏低。骨铝染色可见铝沉积于骨小梁表面和类骨质-骨质交界处。病因不清，可能与铝过量或 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对 PTH 的过度抑制，不足以维持正常骨转化的需要有关。

3. 混合性骨病 混合性骨病 (mixed bone diseases) 兼有高转化性骨病和低转化性骨病的表现，常为纤维性骨炎和骨软化并存。骨形成率正常或降低，骨总量变化不定。组织学改变为破骨细胞活性增加，骨髓纤维化，类骨质覆盖面积增加。骨铝染色部分阳性，铝含量

低,呈弥漫性分布。常由继发性甲状旁腺功能亢进、骨矿化缺陷引起,各种肾性骨病的发生率不同,主要与年龄、种族、原发病种类、肾衰竭程度、遗传素质、治疗等因素有关。

(二) 临床表现

慢性肾衰竭早期,肾性骨病无明显症状,随着肾功能的减退加重,临床症状和体征发展较缓慢和隐匿,直到尿毒症期才会出现症状,除骨骼严重损害外,常因钙磷代谢和甲状旁腺功能紊乱引起皮肤瘙痒、贫血、神经系统及心血管系统等组织器官的损害。

1. 骨痛与骨折 骨痛呈持续性或发作性,进行性发展,位置不固定,可累及全身或局限于某一处。疼痛部位多见于腰背部、髋部、膝关节、踝关节和腿部,程度不一,负重、压力或运动时加重。骨软化症疼痛更明显。低转化性肾性骨病已出现骨折,多发生在肋骨。

2. 关节炎或关节周围炎 表现为单个或多个关节红、肿、热、痛及僵硬等急性炎症症状。常发生在肩、腕、膝和指间关节。为高磷血症时羟磷灰石结晶沉积在关节腔或关节周围导致关节炎。

3. 皮肤瘙痒 肾衰竭晚期常见,充分透析可缓解,但部分患者瘙痒极其顽固,无特效的治疗方法。可影响患者的情绪、睡眠和正常生活。

4. 肌病和肌无力 肌无力常见于近端骨骼肌,下肢明显,呈缓慢进展,严重者上肢不能抬起。

5. 自发性肌腱断裂 常在行走、下楼梯或跌倒时发生四头肌、三头肌、跟腱、手指伸肌腱等断裂。

6. 骨骼畸形和生长迟缓 常见负重长骨(胫骨、股骨)变性呈弓形或跛行。表现为鸡胸、驼背、O形腿等。

7. 其他 钙化防御,红眼综合征等。

五、神经精神系统

发生与尿毒症毒素、水电解质酸碱平衡紊乱、感染、药物及精神刺激等有关,可表现为中枢神经系统功能紊乱(尿毒症脑病)和周围神经病变。透析患者可能会出现透析相关性神经系统并发症。

(一) 尿毒症脑病

尿毒症脑病是终末期肾脏疾病的严重并发症。通常是指急性或慢性肾衰竭出现中枢神经系统症状和体征,可表现为意识障碍。从而影响精神、运动、思考、记忆、语言、知觉、情感等方面,其发展随肾功能恶化而变化。早期主要表现为乏力、注意力不集中、易激惹、记忆力减退、失眠、情感淡漠,随着病情进展,可出现性格和行为异常、定向力障碍、情绪低落、幻想、幻觉和幻听,甚至自杀倾向,晚期可出现肢体震颤,扑翼样震颤及肌阵挛;大多数患者脑电图异常;影像学检查可发现脑萎缩,局部低密度病灶及大脑髓质病变。

慢性肾衰竭精神神经障碍发病机制复杂,目前尚不清楚。但可以确定与多种因素有关,较肯定的因素概括如下:①尿毒症毒素如小分子尿素(氮,胍类,胺类,酚类等)、中分子物质及大分子的甲状旁腺素(PTH)在血脑中蓄积,抑制了参与脑细胞正常代谢活动的酶系统,使其反应速度减慢,脑细胞的正常代谢功能失调,引起患者脑电图、肌电图及脑诱发电