

Pediatric Clinical
Nephrology

小儿临床 肾脏病学

第2版

主编 易著文 何庆南



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

小儿临床肾脏病学

第2版

主 编 易著文 何庆南

副 主 编 党西强 吴小川

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

白海涛	毕凌云	曹 琦	曹 艳	党西强	高 岩	关凤军
管茶香	何庆南	何小解	胡爱芬	黄丹琳	黄文彦	蒋宏毅
蒋小云	焦玉清	李叔庚	李志辉	廖 欣	刘 辉	刘保平
刘克丽	刘明辉	刘喜红	马祖祥	毛华雄	莫双红	欧正武
沈 茜	沈 颖	舒 兰	谭红专	吴小川	吴永港	吴玉斌
肖慧婕	肖政辉	徐 虹	徐志泉	许自川	杨华彬	伊 鹏
易著文	曾智凤	翟亦晖	张建江	张新萍	张星星	周建华
朱翠平						

主编助理 胡爱芬

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿临床肾脏病学/易著文,何庆南主编. —2版.
—北京:人民卫生出版社,2016
ISBN 978-7-117-22021-7

I. ①小… II. ①易…②何… III. ①小儿疾病-肾
疾病-诊疗 IV. ①R726.92

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 016722 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数 据库服务,医学教育资 源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

小儿临床肾脏病学

第2版

主 编:易著文 何庆南

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:35

字 数:1084 千字

版 次:1998 年 12 月第 1 版 2016 年 3 月第 2 版

2016 年 3 月第 2 版第 1 次印刷(总第 3 次印刷)

标准书号:ISBN 978-7-117-22021-7/R·22022

定 价:108.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

第2版 前言

第1版《小儿临床肾脏病学》面世已经十八年了。十八年来,儿童肾脏病学又经历了飞速的发展。人们对儿童肾脏病的知晓率大幅度上升;儿童尿筛查已更加重视;儿童肾穿刺活检已广泛开展;肾脏病理诊断已从组织结构水平进展到分子病理诊断水平;儿童慢性肾脏病和急性肾损伤的防治已趋向集成化;国际和国内的各种临床肾脏病防治指南逐步得到临床遵循;少见和罕见肾脏病已逐渐被重视和认识;儿童血液净化治疗技术正在临床迅速推广应用和实施标准操作规程;循证医学和转化医学正在向儿童肾脏病的临床科学研究中渗透。因此,《小儿临床肾脏病学》早该补充更新啦!

五年前,我们就萌发了要修订第1版《小儿临床肾脏病学》的想法,但迟迟未能定稿,只因近年来儿童临床肾脏病学,无论国际国内都在迅速发展,尤其是国内中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的常见儿童肾脏疾病诊治循证指南的临床推介,正在改变和规范我国儿童肾脏病的临床诊治水平,我们深感修订《小儿临床肾脏病学》的难度和责任。本着在小儿临床肾脏病诊治学术中的推陈出新和百家争鸣,崇尚崇洋而不迷外、读书而不唯书的宗旨,组织国内同仁修订编写了《小儿临床肾脏病学》第2版。

鉴于第1版《小儿临床肾脏病学》面世已久,部分内容已显陈旧。因此,在构思第2版编写内容时,对第1版目录作了较大调整和补充:①由第1版的二十二章增加到二十六章,即增加了水、电解质、酸碱平衡紊乱;排尿障碍;新生儿肾功能;肾脏病的营养治疗共四章;将原肾衰竭章分为急性肾损伤与急性肾衰竭和慢性肾脏病与慢性肾衰竭两章;将原分子生物学技术在小儿肾脏病中的应用改为临床肾脏病学研究中常用的方法;将原肾病综合征一章合并到原发性肾小球疾病章。②对各论篇章增加了疾病的种类,对能收集到的新近认识的少见病和罕见病尽力作了简要介绍。力求使本书成为临床实用的参考书。

由于参与新版编写的作者大多是工作在临床一线的骨干医师,临床医教研工作的忙碌常常使他们的编写工作中断,写作的不连贯性可能给本书的内容带来不完整性,加之学识水平的异质性,使本书的内容遗漏和错误难免,本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫儿科”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

愿《小儿临床肾脏病学》的再版能为我国儿科肾脏病的临床诊疗起到抛砖引玉的作用!欣慰也!

易著文 何庆南

中南大学湘雅二医院儿童医学中心

2016年2月

第1版 前言

小儿肾脏疾病是儿科学临床的常见病与多发病。1982年全国105所医院对儿科泌尿系统疾病住院病人的调查显示,儿科泌尿系统疾病占同期住院总人次的2.63%。1987年对全国21省市地区224 291名2~14岁儿童进行尿筛查,结果检出其泌尿系统疾病患儿占总受检人数的0.85%。据此估计我国有近300万儿童患有各种泌尿系统疾病,严重地危害了我国儿童的身心健康。为此,我们深深感到防治小儿肾脏疾病的任务繁重而艰巨。作为小儿肾脏病学的临床工作者,深感有责为普及儿科肾脏病的防治知识,提高小儿肾脏病的诊治水平,促进我国小儿肾脏病学的学科建设而尽菲薄之力。有鉴于此,我们在1993年编写出版《小儿肾脏病手册》的基础上,重新组织以湖南医科大学附属第二医院小儿肾脏病学组为主体,邀请院内外有关专家参加,共同编写了这本《小儿临床肾脏病学》。

肾脏病学是医学基础学科与临床医学紧密结合的学科。本书正是从这一基本点出发,致力突出以下特点:①尽力反映基础医学的发展对小儿临床肾脏病学发展的推动作用,特别是现代免疫学、分子病理学、现代细胞生物学和分子生物学对小儿肾脏病学的影响;②着重反映小儿肾脏病的临床进展水平;③关于小儿肾小球疾病的分类采取病理分类与临床分类相结合。

本书作者以中青年为主体,50岁以下的占3/4,但他们都在第一线从事专业工作,大多数接受过研究生的严格训练,积累了一定的专业经验,并广泛收集国内外文献资料,采各家之长融于笔下,精雕细镂,多则三易其稿。本书在编写过程中,还得到国内许多知名儿肾专家和儿科前辈的鼓励和指导,由衷感谢全国著名小儿肾脏病学专家、上海医科大学儿科医院郭怡清教授对书稿所作的详尽审校。全国著名小儿肾脏病学专家、南京医科大学小儿肾脏病研究中心姜新猷教授为本书作序。《现代儿科杂志》编辑部张恩芳同志为书稿作了仔细校对,在此一并致以诚挚的谢意!

终因我们学识浅薄,临床经验有限,部分作者是第一次参加编写工作,加之小儿临床肾脏病学发展日新月异,书中挂一漏万,错误之处难免,恳请儿肾界和儿科界的专家、教授们及同道们斧正!

易著文

1997年6月1日于长沙

目 录

第一篇 总 论

第一章 肾脏的发育与解剖	3
第一节 肾脏的发生与发育	3
第二节 肾脏的解剖	11
第三节 肾脏的组织结构	13
第二章 肾脏的生理	16
第一节 肾脏的血液循环	16
第二节 肾脏超滤液的生成	17
第三节 肾小管对肾小球超滤液的处理	18
第四节 肾脏在水、电解质和酸碱平衡中的作用	20
第五节 肾清除率	23
第六节 肾脏的内分泌功能	24
第三章 水、电解质、酸碱平衡紊乱	26
第一节 水代谢紊乱	26
第二节 钠代谢紊乱	28
第三节 钾代谢紊乱	31
第四节 钙代谢紊乱	33
第五节 磷代谢紊乱	36
第六节 镁代谢紊乱	38
第七节 酸碱平衡紊乱	39
第四章 小儿肾脏病的症状学	46
第一节 肾性水肿	46
第二节 肾性高血压	47
第三节 血尿	49
第四节 蛋白尿	50
第五节 脓尿	53
第六节 少尿	54
第七节 尿路刺激症	54
第五章 肾脏病的检查	56
第一节 尿的一般检查	56
第二节 肾功能检查	67
第三节 肾脏病特殊生化检查	73

第四节	肾脏病的免疫学检查	80
第五节	肾脏超声波检查	86
第六节	肾脏 X 线检查	100
第七节	肾脏电子计算机体层检查	106
第八节	肾脏磁共振成像	112
第九节	肾脏放射性核素检查	117
第十节	儿童肾穿刺活组织检查	127
第六章	临床肾脏病学研究中常用的方法	130
第一节	实验性肾炎的常用动物模型	130
第二节	临床肾脏病学中的常用研究方法	140
第三节	肾脏病药物治疗临床观察的设计与实施	152
第四节	荟萃分析	161

第二篇 各 论

第七章	小儿肾小球疾病的分类	169
第八章	原发性肾小球疾病	176
第一节	急性肾小球肾炎	176
附：	肾外症状性肾炎	179
第二节	急进性肾小球肾炎	180
第三节	迁延性肾小球肾炎	183
第四节	慢性肾小球肾炎	183
第五节	原发性肾病综合征	186
第六节	微小病变型肾病	192
第七节	局灶节段性肾小球硬化	194
第八节	毛细血管内增生性肾小球肾炎	196
第九节	系膜增生性肾小球肾炎	198
第十节	IgA 肾病	200
第十一节	IgM 肾病	208
第十二节	C1q 肾病	209
第十三节	C3 肾小球病	210
第十四节	膜性肾病	214
第十五节	系膜毛细血管性肾小球肾炎	216
第十六节	致密沉积物病	218
第十七节	新月体性肾小球肾炎	220
第十八节	胶原Ⅲ肾小球病	222
第十九节	纤维连接蛋白肾小球病	223
第二十节	脂蛋白肾小球病	224
第二十一节	纤维样肾小球病	225
第二十二节	免疫触须样肾小球病	226
第二十三节	肾小球巨大稀少症	226
第九章	继发性肾小球肾炎	232
第一节	紫癜性肾炎	232
第二节	狼疮性肾炎	237

第三节	乙型肝炎病毒相关性肾炎	246
第四节	丙型肝炎病毒相关性肾炎	250
第五节	腮腺炎病毒感染后肾损害	253
第六节	EB 病毒感染相关性肾损害	253
第七节	巨细胞病毒相关性肾炎	255
第八节	人类免疫缺陷病毒相关性肾病	257
第九节	肺炎支原体相关性肾炎	259
第十节	结核分枝杆菌相关性肾炎	260
第十一节	伤寒肾损害	261
第十二节	感染性心内膜炎性肾损害	262
第十三节	分流性肾炎	262
第十四节	川崎病的肾损害	263
第十五节	风湿性肾炎	264
第十六节	发绀型先天性心脏病肾损害	264
第十七节	草酸盐肾病	264
第十八节	糖尿病肾病	268
第十九节	白血病肾损害	271
第二十节	淋巴瘤肾损害	272
第二十一节	线粒体病肾损害	273
第二十二节	肝豆状核变性肾损害	273
第二十三节	肥胖相关性肾病	276
第二十四节	血管炎性肾损害	277
第二十五节	肺出血肾炎综合征	280
第十章	遗传性肾脏疾病	285
第一节	遗传性肾小球疾病的分类	285
第二节	先天性肾病综合征	286
第三节	Alport 综合征	287
第四节	薄基底膜肾病	289
第五节	家族性 IgA 肾病	290
第六节	家族性局灶节段性肾小球硬化	293
第七节	甲-酮综合征	295
第八节	肾脏髓质囊性病	295
第九节	Fabry 病	297
第十节	Denys-Drash 综合征	299
第十一节	Frasier 综合征	300
第十二节	Laurence-Moon-Biedl 综合征	300
第十三节	肾囊性病变	301
第十一章	肾小管疾病	304
第一节	肾小管疾病的分类	304
第二节	肾性糖尿	304
第三节	肾性氨基酸尿	305
第四节	原发性低血磷性佝偻病	309
第五节	维生素 D 依赖性佝偻病	310
第六节	特发性高钙尿症	311

第七节 肾小管性酸中毒 312

第八节 范可尼综合征 316

第九节 Bartter 综合征 317

第十节 Gitelman 综合征 319

第十一节 假性醛固酮减少症 320

第十二节 Liddle 综合征 322

第十三节 肾性尿崩症 324

第十四节 遗传性低镁血症 325

第十五节 Dent 病 327

第十六节 Lowe 综合征 328

第十二章 肾小管间质疾病 330

第一节 急性肾小管间质性肾炎 330

第二节 慢性肾小管间质性肾炎 334

第三节 肾小管间质性肾炎-葡萄膜炎综合征 338

第四节 药物性肾损害 341

第五节 马兜铃酸性肾病 348

第十三章 泌尿系感染 355

第一节 非特异性尿路感染 355

第二节 肾结核 359

第三节 真菌性尿路感染 362

第四节 黄色肉芽肿性肾盂肾炎 364

第十四章 膀胱输尿管反流和反流性肾病 368

第十五章 肾脏血管性损害 374

第一节 肾性高血压 374

第二节 肾静脉血栓形成 379

第三节 肾动脉血栓及栓塞 382

第四节 溶血尿毒综合征 384

第五节 血栓性血小板减少性紫癜 387

第六节 左肾静脉受压综合征 389

第十六章 急性肾损伤与急性肾衰竭 393

第一节 急性肾损伤 393

第二节 急性肾衰竭 397

第十七章 慢性肾脏病与慢性肾衰竭 403

第一节 慢性肾脏病 403

第二节 慢性肾衰竭 409

第十八章 肾结石 419

第十九章 肾脏先天性畸形 425

第二十章 肾肿瘤 429

第一节 肾母细胞瘤 429

第二节 其他肾肿瘤 431

第二十一章 排尿障碍 433

第一节 小儿遗尿症 433

第二节 不稳定膀胱症 441

第三节 神经性膀胱 442

第二十二章	新生儿肾功能	444
第一节	新生儿肾功能检查与评价	444
第二节	新生儿急性肾衰竭	448
第三节	新生儿腹膜透析	450
第二十三章	小儿血液净化治疗	454
第一节	腹膜透析	454
第二节	血液透析	464
第三节	连续性肾脏替代治疗	470
第四节	血浆置换	474
第五节	血液灌流	477
第六节	免疫吸附疗法	481
第二十四章	儿童肾移植	489
第二十五章	肾脏病的营养治疗	493
第一节	肾脏病的饮食疗法	501
第二节	肾脏病的胃肠外营养	507
第二十六章	小儿肾脏病的中医常见症候和治疗	511
第一节	肾性水肿	511
第二节	血尿	513
第三节	蛋白尿	514
第四节	少尿	516
第五节	尿路刺激症	517
第六节	肾性高血压	519
第七节	遗尿	520

附 录

附录一	几种常用的检查操作技术	525
附录二	小儿肾脏病护理常规	526
附录三	肾功能不全时常用药物剂量或用药间隔时间调整	527
附录四	常用食品及水果营养成分表(以每 100g 可食部计)	529
附录五	肾脏疾病检验正常值	535
	中英文名词对照索引	537

肾脏的发育与解剖

第一篇 总 论

第一章 肾脏的发育与解剖

第一节 肾脏的发生与发育

肾脏发育生物学是研究肾脏的形态发生及发育成熟过程中分子信号调控机制的一门新型交叉学科,发育肾的研究是近年来肾脏病领域的一个研究热点。细胞分子生物学研究显示肾脏损伤和修复过程中出现类似胚胎后肾发育过程的重演,提示肾脏损伤后细胞的再生过程和肾脏胚胎发育过程有着极其密切的关系。对发育肾的研究有助于揭示先天性肾脏发育不良的机制,也有助于理解后天性肾脏疾病发生进展的病理生理机制。

本章将从以下两个方面介绍肾脏的发生和发育过程:

一、肾脏的发生和形态发育

(一) 肾脏的发生(kidney organogenesis)

哺乳动物的肾脏起源于间介中胚层体节外侧的细胞索,在胚胎发育过程中重演种系进化的过程,按时间及头尾顺序依次经过前肾(pronephros)、中肾(mesonephros)、后肾(metanephros)三个发育阶段

(图 1-1),三个阶段遵循相似的发育机制,而且在时空上的发育是连续的,前肾诱导中肾的发生,中肾诱导后肾的发生。前肾和中肾是暂时性的器官,在胚胎发育过程中相继退化,后肾则发育为成年永久性肾脏。

胚胎第三周末,随着胚体的卷折,间介中胚层与体节分离,逐渐沿腹侧形成左右两条分列在体节外侧的纵行的索状的生肾索(nephrogenic cord),生肾索的头端(平 7~14 体节)发育为前肾,胸腹部(平 14~28 体节)的生肾索,为中肾原基,生肾索的尾端发育为后肾。

人胚胎 22 天,头端生肾索分节形成 7~10 对上皮样小管结构,形成纵行的前肾小管(pronephric tubule),前肾小管的外侧端部分向尾侧延伸形成相互连接的纵行上皮性小管,即前肾导管(pronephric duct),除鱼类及两栖动物外,前肾导管在脊柱动物无任何排泄功能。前肾导管出现之后即相继退化。

胚胎 24 天前肾导管下端向尾侧延伸形成上皮性的中肾导管,即 Wolffian 导管,其尾端开口于泄殖

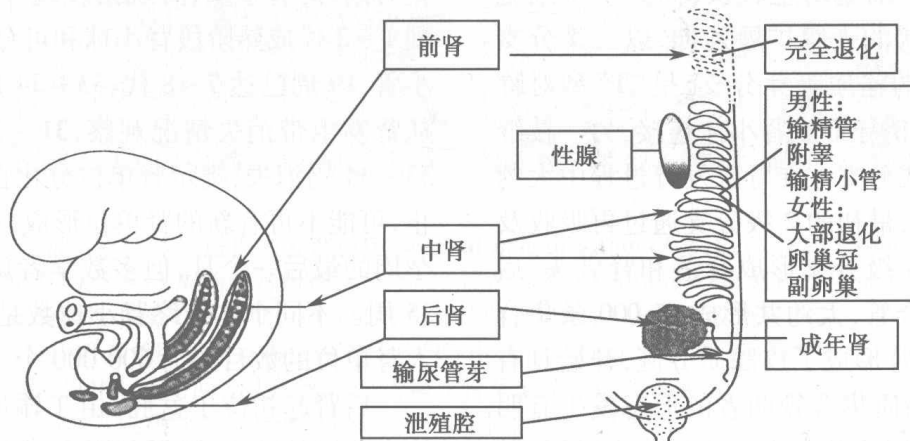


图 1-1 胚胎肾脏的发育示意图

腔。Wolffian 导管和其周围环绕的中胚层肾发生带一起形成中肾。在 Wolffian 导管诱导下,中肾胚基内形成与 Wolffian 导管相连的 S 型中肾小管(mesonephros)和对应的小球结构,小球内有来自背主动的毛细血管球,大约先后自上而下可有 80 对小管样结构,形成过程中,尾侧小管形成后,头侧小管退化,其数目始终维持在 15 对左右。中肾有一定的排泄功能,之后,中肾小管大部分退化,最后中肾组织演化为生殖系统的发生组织,在人类,男性性腺区域的中肾小管分化成为输精小管,中肾导管分化为附睾及部分输精管。在女性,绝大部分中肾组织退化,部分残留中肾小管形成卵巢及副卵巢。

妊娠 28 天 Wolffian 导管尾端近泄殖腔部位,向背侧突出一个上皮性的盲管,称为输尿管芽(ureter bud, UB)。其周围环绕的中胚层间充质称为后肾间充质(mesenchyme),两者构成后肾。在后肾的发育中,两者交互诱导,输尿管芽发育为集合系统,后肾间充质分化发育为肾单位和基质细胞。

(二) 肾脏的形态发育(kidney development)

成熟的哺乳动物肾脏至少由 26 种细胞组成,包括上皮细胞、血管内皮细胞、系膜细胞及间质细胞等,目前认为这些肾脏固有细胞主要是由输尿管芽和后肾间充质细胞分化增生而来,输尿管芽和后肾间充质构成肾发生带。

1. 集合系统的形态发育 集合系统的形态发育包括一系列相互关联的过程。首先是在后肾间充质的诱导下输尿管芽的形成并侵入后肾间充质,继之侵入后肾间充质输尿管芽的重复分支及衍生出子代集合管,之后皮质集合管的形成,包括输尿管芽分支的再吸收形成肾盂肾盏以及多种上皮细胞的最终分化。

输尿管芽是一个上皮性的盲管,其顶端称为壶腹(ampulla),该部位细胞增殖较快,而其茎干细胞增殖较慢。增殖较快的壶腹扩展延伸,以二叉分支的形式形成两个新的输尿管芽分支,呈“T”型对称分布,其中一支与其诱导形成肾小体连接,另一枝继续以二叉分支的形式分支。在肾脏发育过程中大约可以形成 15 级分支,最初的 2 级分支通过再吸收及扩张形成肾盂,3~4 级分支形成肾盏和肾乳头,后续的小分支形成集合管,大约共形成 65 000 条集合管。胚胎 3 个月,后肾形成了皮质髓质分区,开始具有泌尿功能。皮质和髓质集合管两者的形态发生有明显的不同,早期的输尿管芽分支主要位于内髓层,髓质输尿管芽分支较少,集合管相对以无分支的线形延

长,而皮质集合管则重复分支并诱导后肾间充质形成肾单位。内髓层输尿管芽分支相对于随后形成的外髓及皮质输尿管芽分支来讲较短而且生长较慢。皮质髓质的形成对维持肾脏的功能有着重要的作用。

2. 肾单位的形态发育 肾单位(nephron)的形态发育包括:肾小球、肾小管的发生,血管的形成和发育,肾单位的成熟。肾单位起源于后肾间充质,后肾发育的早期,间充质与输尿管芽接触,在其诱导下经历了间充质-上皮转分化,形成极性细胞,分化为肾单位的各个部分。首先是围绕输尿管芽末端的间充质细胞压缩成团,再延长转化为具有上皮样结构的肾囊泡,进入 V 期;然后肾囊泡拉长、折叠成为 comma 型小体,进一步变成 S 型小体,其中 S 型小体的上支将分化为远端小管并与集合管融合,中间支即成为未来的近端小管,下支或远端部分形成勺状囊样结构,其外侧细胞将发育为肾小球的壁层上皮细胞,其内侧细胞将发育为肾小球的脏层上皮细胞,即足细胞。随之血管球突入勺状囊样结构的靠近中间枝的部位,形成不成熟的肾小球,即毛细血管祥期肾小球(C 期肾小球)形成,最终形成成熟的肾小球(M 期肾小球)(图 1-2)。

根据不同胎龄输尿管芽和后肾间充质分布情况及各期肾小球分布位置,可明显看出肾发育位置特征,即呈放射状发育,靠近肾髓质中心为成熟肾小球,越近肾包膜越不成熟。在早期肾单位形成过程中,输尿管芽形成“T”型末端,T 两侧部位均诱导间充质细胞集中,因此肾小球出现是成对的,说明肾小球数量是由输尿管芽“T”型末端决定的,输尿管芽分支越多最终形成的肾小球也越多。按与分支输尿管芽长轴相垂直的肾小球计数其出现代数,可在一定程度上反映不同时期肾单位发育成熟情况和数量。人类发育中第一个肾小球出现及肾小球形成停止时间,尚有争议,有观察发现 8~9 周龄胎儿已出现 1~2 代成熟阶段肾小球和可分辨的近端、远端肾小管,19 周已达 7~8 代,33~34 周时为 11~12 代。从肾发生带消失情况观察,31~32 周已明显减少,33~34 周消失,提示肾单位分化在 33~34 周胎龄停止,可能不再有新的肾单位形成,有的学者认为直至孕周的最后一个月,但多数学者认为维持到第 34~35 周。不同个体最终肾小球数是有差异的,最终成人肾单位的数目约为 600 000 个。

后肾起初位于盆腔,由于输尿管芽的生长及腔体弯曲度的减小,腰骶部距离增大,使后肾渐上升至腹腔。自第 10 周起,人类胚胎肾脏开始产生尿液,

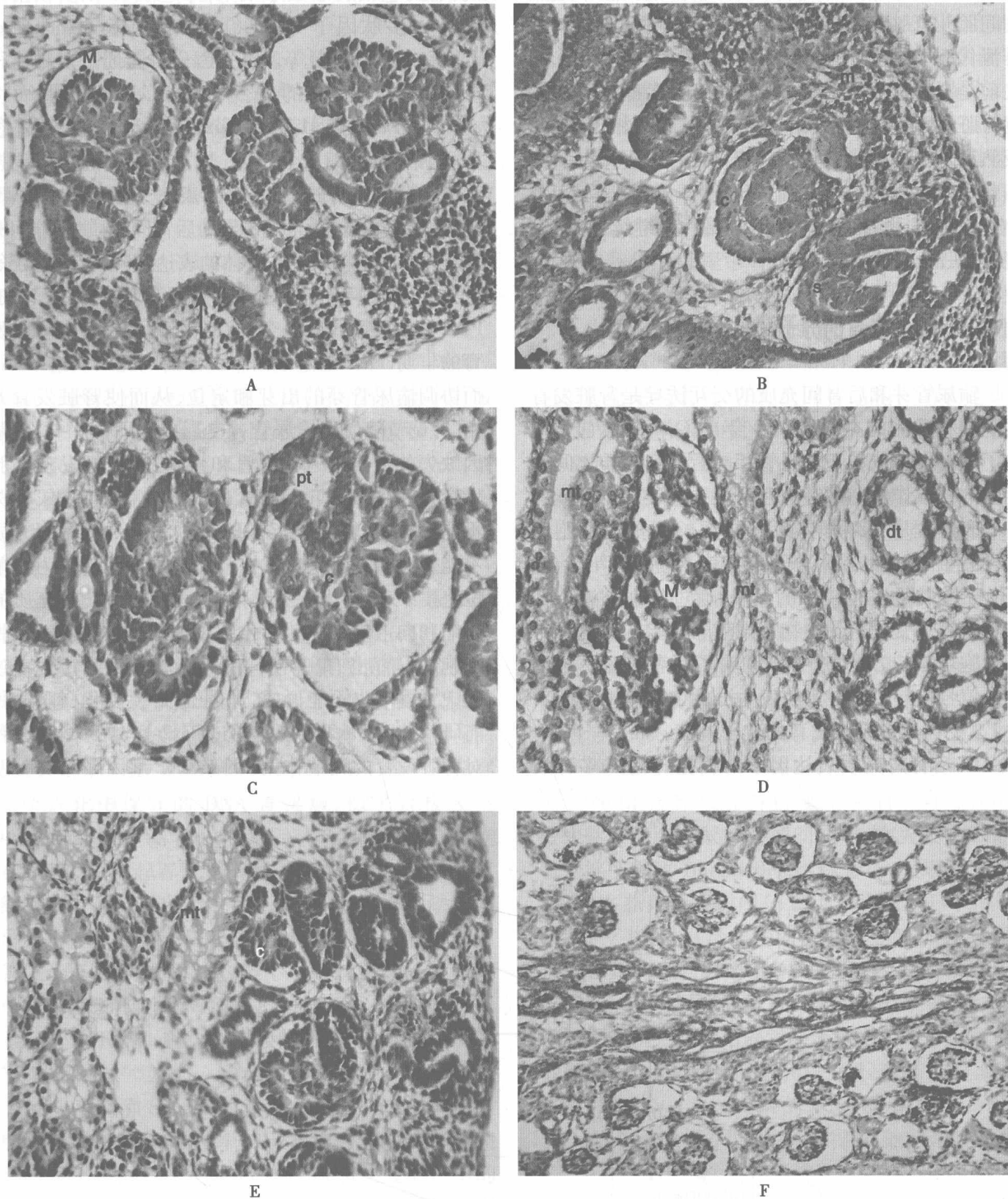


图 1-2 胚胎 8 ~ 32 周肾脏形态发育(HE original magnification of A、B、C、D 和 E×400 ,F×200)

(A)、(B)、(C)和(D)为 8 ~ 13 周胎龄肾组织,(E)为 32 周龄组织。(A)和(B)可见肾发生带内大量间充质细胞,“T”型输尿管芽末端和肾小球 V、S、C 期。(C)可见成对 C 期肾小球,上方为不成熟肾小管。(D)可见 M 期肾小球和肾小管,其中近端小管显色明显较远端小管为淡。(E)中含有 C 期肾小球和已出现微绒毛的近端小管。(F)可见成对多代肾小球。其中(m)为间充质细胞,(u)为输尿管芽末端,(v)为肾囊泡,(s)为 S 型小体,(c)和(M)分别是毛细血管袢期肾小球和成熟肾小球,(pt)和(mt)分别是原始近端小管和成熟近端小管,(dt)代表远端小管

其产生的尿液进入羊膜腔后与羊水混合,经胎儿消化道吞咽进入胎儿体内,再经肾脏排泄。整个妊娠期间胎儿肾脏基本上不具有排泄废弃物的功能,其排泄代谢废物的功能主要由胎盘替代。胚胎 19 周之前是肾发育关键时期,任何围产因素都有可能影响肾脏发育,造成肾发育的异常,与成人相比,胎儿成熟期肾小球和肾小管只是相对成熟,还不够完善,如肾小球体积较小、毛细血管袢及开放相对较少、肾小管短粗等,胚胎 34 周后仍需要一个继续发育、完善的过程。

二、肾脏发育的分子调控

输尿管芽和后肾间充质的交互诱导是肾脏发育的基础和必需的条件,在 50 年前 Grobstein 首先阐述了后肾发育依赖于输尿管芽与后肾间充质之间功能上的相互作用。两者交互诱导的过程涉及复杂的基因表达程序,多种转录因子、生长因子和细胞因子、细胞外基质和黏附分子参与其调控。近年来,随着分子生物学实验技术的发展,通过对人类遗传性疾病基因突变分析及动物基因敲除实验的研究和组织细胞培养的方法,进一步阐明了两者的交互诱导的分子信号传导机制在肾脏发生分化中的作用。

(一) 集合系统发育的分子调控

1. 后肾间充质表达因子的调控作用 多种后

肾间充质分泌的信号参与输尿管芽发生及分支形成的调控,包括转录因子 Wt1、Pax2、Lim1 以及核蛋白 Formin、多肽因子 GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 等。以上因子可能通过多种途径参与肾发育过程中的分子调控。

2. Pax2-Eya1-Six2-Hoxa11-Foxc1 调节途径 Pax2 属于同源对子盒基因,是肾脏发育的重要调控因子。肾脏发育过程中 Pax2 表达于 Wolffian 导管、输尿管芽、集合管、未被诱导的后肾间充质、压缩间充质、comma 小体,其在 S 小体的表达下降,仅表达于邻近分支输尿管芽的部位,成熟肾单位其表达消失。Pax2 参与胚胎肾脏各个发育阶段的调控。在肾脏发育的早期,Pax2 通过激活未诱导的间充质表达 GDNF 而协调输尿管芽的出芽和定位,从而使肾脏发育开始,并调节随后的输尿管分支形成。Pax2-/- 等位基因缺失的大鼠缺乏输尿管和生殖道,分析发现胚胎发育过程中 Wolffian 导管仅部分发育,而输尿管芽不能形成,其原因可能与 Pax2 缺失导致后肾间充质不能表达 GDNF 有关。在肾间充质细胞转化为肾单位上皮中 Pax2 也起关键作用,表现为促使间充质的压缩和向上皮细胞的转化,对以后的内皮细胞、系膜细胞的发育也有引导作用。Pax2 基因突变发育过程中肾囊泡也不能形成,即间充质-上皮化受阻。目前研究认为 Pax2 可能是通过 Pax2-Eya1-Six2 轴起到对肾脏发育的调节作用(图 1-3)。基因敲除实验发

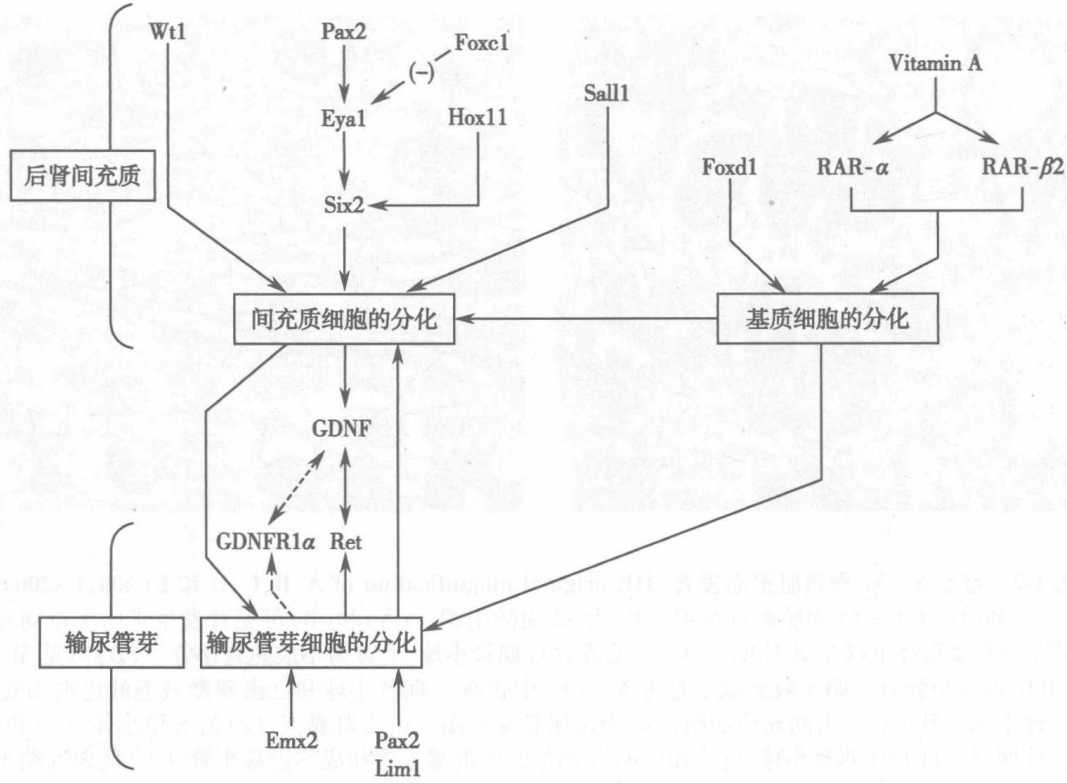


图 1-3 输尿管芽和后肾间充质交互诱导的分子基础

现 *Eya1* $-/-$ 和 *Hoxa11* $-/-$ 突变大鼠 *Pax2* 不能充分激活 GDNF 的表达,提示后肾间充质的诱导过程需要不同的转录因子的联合作用。

Eya 基因可以编码含有 *Eya* 域的具有转激活活性的蛋白质, *Eya1* 在胚胎发育中表达于后肾间充质,但不表达于输尿管芽及其衍生物。*Eya1* 参与诱导间充质 GDNF 的表达及间充质-上皮转分化。*Eya1* $-/-$ 大鼠 *Pax2* 正常表达,而 *Six2* 和 GDNF 不能检测到,提示 *Pax2* 可能为 *Eya1* 的上游调控基因,而 *Six2* 和 GDNF 为 *Eya1* 的下游靶位。在人类单纯 *Eya1* 基因缺乏可导致支气管耳肾综合征和支气管眼综合征。

Six2 为一个转录因子,含有 *Six* 型的同源域。*Eya1* 和 *Six2* 直接相互作用,协同诱导对启动子的激活。但目前尚缺乏 *Six2* 基因敲除的实验模型。

Hoxa11 和 *Foxc1* (*Mf1*) 参与 *Pax2*-*Eya1*-*Six2* 调节途径。两者胚胎发育中表达于后肾间充质,但不表达于输尿管芽及其衍生物。*Hox* 基因属于同源盒核转录因子,含有 4 个相似的基因簇 (*HoxA-D*) *Hoxa11* 含有多对等位基因, *Six2* 的表达水平依赖于功能性 *Hoxa11* 等位基因的数目,其中 *Hoxa11* 三对等位基因缺失的大鼠输尿管芽不能形成而导致无肾畸形,原位杂交显示 *Wt1*、*Pax2*、*Eya1* 正常表达,而 *Six2* 和 GDNF 缺如,提示 *Hoxa11* 位于 *Six2* 的上游。*Foxc1* 属于叉头/翼螺旋转录基因家族,该家族含有一个进化中保守的 DNA 连接域,似乎直接参与 *Pax2*-*Eya1*-*Six2* 调节通路,基因敲除实验显示该家族在胚胎发育中起着重要作用,尤其在调节细胞增殖、细胞归属、细胞的分化方面。*Foxc1* 功能基因缺乏可形成重复肾和输尿管畸形,额外从导管形成的输尿管位于正常输尿管之前,但不与膀胱连接。其原因可能是由于 *Eya1* 及 GDNF 的表达部位向前扩展,提示 *Foxc1* 可以抑制 *Eya1* 的表达,从而负性调节 GDNF 的表达。

3. *Wt1* 和 *SaLL1* 的调节作用 *Wt1* 基因与胚胎肾发育有关,它是一个转录调控因子。该基因编码的 *Wt1* 蛋白。其表达在时间和空间上受到严格的调控。*Wt1* 在诱导后的后肾间充质以相对低的水平表达,随后在压缩间充质、肾囊泡、comma 小体、S 小体近端形成足细胞的部分高表达,成熟肾单位仅在足细胞表达, *Bowman* 囊也有低水平的表达。*Wt1* 参与肾脏发育各个阶段的调节,在肾脏发育的早期 *Wt1* 作为输尿管芽形成的诱导信号,同时亦为间充质细胞接受输尿管芽反馈信号的受体而维持间充质

的存活。*Wt1* $-/-$ 大鼠后肾间充质可以形成,但输尿管芽不能从 *Wolffian* 导管发出,缺乏诱导信号的后肾间充质很快凋亡,因而后肾不能形成。在间充质上皮化过程中, *Wt1* 作为上皮特异性蛋白的激活子,激活 E 钙粘连蛋白、IV 胶原在上皮细胞的表达。有研究认为 *Wt1* 蛋白能抑制某些细胞增殖因子如早期生长反应因子 I (*EGR I*)、类胰岛素生长因子 II (*IGF II*) 的转录,而促进某些与细胞分化有关的基因表达。在原位杂交中发现,在后肾胚基细胞向上皮细胞分化的过程中有 *Wt1* mRNA 的高表达,成熟上皮细胞中不再表达 *Wt1* mRNA,表明 *Wt1* 基因是一个分化因子基因。其表达的 *Wt1* 蛋白可能是促进后肾胚基细胞向上皮细胞分化的调控因子。在胚胎肾组织分化完成之后, *Wt1* 基因在细胞核的表达即被关闭, *Wt1* 蛋白作为促分化因子的功能停止,但在胎儿后期肾脏的发育中 *Wt1* 基因仍然起作用,可能是促使肾小管发育成熟、功能完善的因素。

胚胎肾分化时期胚基细胞 *Wt1* 的表达发生障碍,可导致 *Wilm* 肿瘤、*Denys-Drash* 综合征、*Frasier* 综合征、孤立的弥漫性系膜硬化 (*IDMS*) 和特发性的持续性肾病综合征,肾病理上显示足细胞呈立方形,且足突形成严重受损,提示 *Wt1* 为足细胞分化的重要调控因子。进一步的研究发现 *Wt1* 在体外可以直接激活 *podocalyxin* 基因,而 *podocalyxin* 编码足细胞特异的蛋白。

SaLL1 含有 10 个锌指域,在后肾发育过程中主要表达于环绕输尿管芽的间充质,在人类 *SaLL1* 杂合子突变导致 *Townes-Brocks* 综合征,表现为耳发育不良、多指畸形、肛门闭锁及肾脏心脏畸形。对 *SaLL1* $-/-$ 大鼠后肾发育的研究显示输尿管芽可以形成,但既不能侵入间充质,也不能生长和形成分支,缺乏交互诱导信号,从而导致了输尿管芽和后肾间充质的凋亡。共培养实验显示 *SaLL1* 可以吸引输尿管芽,但基因分析显示其并不直接调节 *Pax2*、*Eya1*、*Wt1* *Eya1* 及 GDNF 的表达,提示在 *Pax2*-*Eya1*-*Six2*-和 *Wt1* 途径外可能还存在着其他的调节途径。

4. GDNF-Ret 信号系统 以上调节途径对肾脏分支形成的调节均涉及对 GDNF-Ret 的调节。GDNF-Ret 系统形成的信号传导复合体是输尿管芽形成和分支发育的基本调节子,在肾脏的分支形成中起着重要作用。GDNF 或 Ret 基因失活均可使导致输尿管芽形成及分支障碍,导致肾脏不能发育或发育不良。GDNF 是后肾间充质分泌的一种肽类生长因子,属于 TGF- β 超家族,表达于环绕输尿管芽的间