

世界权威医学著作译丛



肾脏与电解质 紊 乱

RENAL AND ELECTROLYTE DISORDERS

(第6版)

[美] Robert Schrier 编著
胡维诚 主译

 山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
A Wolters Kluwer Company

肾脏与电解质紊乱

(第 2 版)

原 著 [美] 厄道尔·辛格

主 译 胡维诚

副主译 李瑞峰 薛 冰 张晓明

山东科学技术出版社

主 译 胡维诚

副主译 李瑞峰 薛 冰 张晓明

译 者 (按姓氏笔画为序)

王建丽	王婧婧	李瑞峰
宋军华	宋春红	张晓明
张 辉	胡维诚	袁中端
郭晓笋	薛 冰	

在过去的 20 年里,有关肾脏病学的所有领域的研究都取得了很大进展,所以修订出版第 2 版《肾脏与电解质紊乱》是一个令人兴奋的挑战。我们正处于生物医学的革命性时代,无论是健康还是疾病状态,肾脏对维持内环境稳定都必不可少。对一名医师来说,如果没有肾脏方面生理和病理生理学的前沿知识,则很难从事作为一门“艺术”的医学工作。近 20 年来,通过阅读和研究本书,数以千计的医科学生、卫生官员和研究人员了解到肾脏生理和病理生理学错综复杂问题。对这一组富有才华的作者在第 2 版《肾脏与电解质紊乱》中所作的努力来说,既是一种意义深远的传统,又是一项义不容辞的责任。

最近,水钠代谢研究取得了令人兴奋的进展,血管升压素受体基因已被成功克隆。在肾脏,包括集合管水通道在内的几个水通道蛋白(肾水通道蛋白)受血管升压素的调节,这些进展使阐明基因缺陷引起肾性尿崩症的发病机制成为可能。口服的具有活性的非肽类升压素拮抗剂作为“利尿剂(肾利尿剂)”很快就可用于临床,仅仅增加无溶质水排泄,不增加电解质排泄,可治疗与抗利尿激素不适当分泌综合征(ADH)、肝硬化和心力衰竭等有关的低钠血症。现在对水肿时肾性钠潴留的机制有了明确的理解,这些内容将在健康和疾病时体液量的调节部分进行讨论。

除血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂之外,现在还有血管紧张素 II 受体抑制剂可用于临床。肾素-血管紧张素系统(肾素-血管紧张素系统)和他们的同事,为本书带来了他们在肾素-血管紧张素-醛固酮系统领域中几十年的研究成果,这些研究为肾素和醛固酮在重写钾代谢一章时同样如此。在教授酸碱代谢方面,没有人可以达到辛普森的水平,他的著作《酸碱平衡紊乱》则为碳酸氢钠治疗代谢性中毒方面的争论增加了新内容。

本书还为读者提供了关于钙、磷、维生素 D 和甲状旁腺激素活性的最新信息,我们在这一领域分子知识方面的进展有目共睹。悦翰是一位出色的临床医学教育家,他以其渊博的知识阐述了肾脏在高血压发病中的关键作用。陈道群和悦翰是本书为本书更新了妊娠时肾脏疾病和高血压方面的知识。

有关缺血时肾血管和上皮损伤机制的知识出现了飞跃,为此,悦翰对急性肾功能衰竭的病理生理学进行了深入讨论。陈道群和他的同事辛普森在慢性肾疾病章总结了他们 20 多年的工作经验。陈道群主要负责更新阻塞性肾病知识。陈道群是本书理解蛋白尿状态的主要撰稿者,在肾病综合征一章,他让我们分享了此方面的最前沿知识。

在理解肾小球病和血管炎方面,我们也取得了前所未有的进展,国际权威陈道群全面更新了这一章。

本书出版近 20 年来,从没有像第 2 版这样增加了如此多的新知识。我们很幸运有这些杰出、博学的作者为读者献上第 2 版《肾脏和电解质紊乱》。我也要向陈道群和辛普森表示感谢,感谢他们出色的编辑工作。

R 000 000

目 录

肾脏与电解质紊乱

第一章 水代谢紊乱.....	1
第二章 肾脏钠排泄、水肿性疾病和利尿剂的应用	51
第三章 代谢性酸中毒与碱中毒的发病机制及处理	90
第四章 呼吸性及混合性酸碱平衡紊乱的发病机制及处理	120
第五章 钾代谢紊乱	134
第六章 钙、磷、维生素 D 与甲状旁腺激素活性异常	169
第七章 正常与异常镁代谢	220
第八章 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统紊乱	241
第九章 肾脏与高血压	270
第十章 急性肾功能衰竭的发病机制、诊断和治疗	318
第十一章 慢性肾功能衰竭的临床表现和发病机理	366
第十二章 梗阻性肾病的发病机制及治疗	401
第十三章 妊娠期的肾脏功能	433
第十四章 蛋白尿和肾病综合征	468
第十五章 肾小球病	502
附 常用术语中英文对照	540

第九章 肾脏与高血压

第一节 历史回顾 :高血压与肾功能不全的关系	第一节 恶性高血压
第二节 血压相关循环血流动力学	第二节 肾血管性高血压
第三节 饮食中的盐与高血压	第三节 原发性醛固酮增多症所致高血压 ...
第四节 肾脏在原发性高血压中的作用	第四节 原发性肾上腺皮质增生综合征中糖皮质激素分泌过多导致的高血压
第五节 尿钠排泄障碍的发病机理	第五节 原发性肾脏疾病引起的高血压
第六节 肾素-血管紧张素系统抑制剂假说	第六节 原发性高血压的治疗
第七节 肾素-血管紧张素系统假说	第七节 结 论
第八节 原发性高血压和良性肾硬化	

第一节 历史回顾 :高血压与肾功能不全的关系

高血压是一种重要的危害人类健康的疾病,多数发达国家^[1]的成年人罹患高血压(美国的高血压患者多达 1 亿 2 千万人^[2])。在引起中风、心肌梗死、充血性心力衰竭、晚期肾脏疾病^[3]以及死亡的最常见原因中,高血压是主要的危险因素。在通常认为血压还正常的高血压早期,危险性已经较高,并且随着血压的升高,危险性逐渐升高^[4]。长期以来,肾脏疾病时高血压的发生及高血压对肾功能不全发展过程的影响一直受到内科医师的关注。1880 年,Marshall Hall^[5]最先提出了高血压与肾功能不全二者之间存在着相关性^[6],推测肾功能衰竭引起了某些体液物质的蓄积,进而导致血管收缩,加重心脏负荷,造成心肌梗死。1905 年,Julius Mendel^[7]第一个提出了钠水潴留在肾性高血压发病中的作用,认为肾实质的减少导致泌尿系统排泄功能降低,进而引起高血压^[8]。

1908 年,Marshall Hall^[9]最先明确描述了原因

不明的、无明显原发肾脏疾病证据的高血压(现被称为原发性高血压)^[10],并强调该型高血压患者最常见的并发症是心血管疾病,且多数发生在没有明显的肾功能障碍时。然而,1915 年,Marshall Hall^[11]和 Julius Mendel^[12]提出了一种原发性高血压的亚型^[13],患者最终发展为严重的肾脏疾病。他们将高血压性肾硬化分为良性和恶性^[14]两种类型:良性高血压性肾硬化以玻璃样动脉硬化为特征,病情进展缓慢,一直没有明显的肾功能障碍,最终发生由心力衰竭或卒中引起的并发症;恶性肾硬化以小动脉坏死和动脉内膜炎为特征,引起进展快速的肾功能衰竭以至死亡。Marshall Hall^[15]因此提出了恶性循环的概念,即肾脏疾病引起高血压,而高血压又进一步加重肾损伤^[16]。

近年来,肾脏在高血压中“施害者和受害者”的双重角色^[17]又重新得到了强调,认为即使肾脏在组织学上是正常的,在原发性高血压的发病中也起关键作用。现代分子遗传学

研究发现,有 种基因的变异可引起符合孟德尔法则的高血压^[1]。这些基因有重要的血压调控作用,每 种基因缺陷都会增强肾小管对钠的重吸收(尿钠排泄障碍),引起盐敏感型高血压。另外,潜在的原发性肾实质病变或肾血管异常,则可引起继发性高血压。另一方面,高血压也会损害肾脏,原发性高血压发展至恶性阶段时,能迅速损伤肾脏。近来的研究证明,高血压是导致糖尿病肾病及

其他原发肾脏疾病发生慢性肾功能不全的主要原因。

我们将要阐述有关肾脏与高血压相互关系的 个主要问题:即肾脏在原发性高血压和几种继发性高血压的发生中发挥的作用是什么,为什么原发性肾脏疾病会引起高血压,对高血压的治疗在延缓潜在的原发性肾脏疾病的发展中有何作用。

第二节 血压相关循环血流动力学

表面看来,血压的生理性调节似乎比较简单,即血压遵循欧姆定律,平均动脉血压等于心输出量乘以全身血管阻力,因此以上任意一个变量的升高都可能引起高血压。由于肾脏在细胞外液(容量调节)中的重要作用(见第一、二章),因此肾脏应该对血压有重要影响。由肾脏钠水潴留引起的 增多会引起血容量升高、静脉回流增多和充盈压力升高,反过来又通过 机制引起每搏输出量和心输出量增加,从而造成高血压。钠摄入过多或潜在的肾脏钠排泄功能障碍引起的容量扩张,是原发性高血压或原发肾脏疾病患者及动物模型发生高血压的重要机制。

我们试图解释的矛盾是,在原发性高血压患者及动物模型中,很难证实 或心输出量的显著升高,至少在慢性期是如此。慢性原发性高血压几乎总是由全身血管阻力升高引起,全身血管阻力主要是由整个循环系

统的毛细血管前小动脉阻力形成^[2]。全身血管阻力的升高是引起高血压的主要潜在原因,这一观点已被大家广泛接受,并且出现了多种血管收缩因子机制^[3]或血管舒张物质缺乏^[4]的学说。

然而,看似简单的血压与心输出量及全身血管阻力的简单方程实则具有复杂性。循环系统是动态变化的,某一紊乱,如 容量扩张,起初通过增加心输出量引起高血压,而心输出量的升高通过引起代偿性血流动力学反应最终恢复钠平衡,进而使 和心输出量恢复正常。钠平衡的恢复是通过全身性高血压引起的“压力性尿钠排泄”机制实现的,而全身性高血压的维持则有赖于慢性全身血管阻力升高^[5,6]。解释这种现象的多种理论,即始发的容量依赖性高血压如何转化为高全身血管阻力性高血压,将在下面具体阐述。

第三节 饮食中的盐与高血压

对旧石器时代人类的研究发现,这些狩猎人的饮食中含有很低的钠和相对较高的钾,钠的日平均摄入量为 毫克,摄入的钾、钠比值为 无^[7]。由于体内的总钠含量是 的

主要决定因素,所以有效的尿钠重吸收机制弥补了如此有限的钠摄入。与此相反,现代都市人的饮食钠含量高达 毫克,而钾含量仅为 毫克^[8]。可见,今天人类面临着

较高的日摄入钠负荷^[10],远远高出了经过大约圆百万年而适应的日摄入钠水平。由于饮食钠几乎全部被吸收,过量摄入的钠则必须经过肾脏的排泄而排出体外。在正常情况下,即使日摄入钠量极高,由于体液及其他机制引起的尿钠排泄增多,仅伴有细胞容量的轻度升高^[11]。然而,部分人群存在尿钠排泄障碍,过量的饮食钠摄入可导致高血压的发生发展^[12-14]。

一、流行病学调查

全球范围内的调查说明,饮食中钠的平均摄入量与人群高血压的流行性之间具有一定相关性。在日本,某些地区的平均钠摄入量高于源园皂皂皂人群高血压的发病率高达缘倍^[15]。与此相反,某些特定内陆地区的人群,其钠摄入量很低(缘皂皂皂),人群中几乎没有高血压患者,血压也不会随着年龄的增长而升高^[16]。圆年研究调查了猿个国家员万人的饮食钠摄入量(以圆小时尿钠排泄量来确定)与血压之间的相关性^[17],所得数据用年龄、性别、体重和酒精摄入量进行调整后,钠的摄入量与血压之间存在着显著的正相关。这一调查结果说明,习惯性高钠饮食(跃缘皂皂皂)是引起高血压在多数都市人群中高度流行的关键性环境因素,而终生的低钠饮食(约缘皂皂皂)则可预防高血压^[18]。极度高钠饮食(跃缘皂皂皂)可导致血压正常健康人的血压升高^[19],而日摄入钠低于缘皂皂皂则可降低大多数高血压患者的血压^[20]。另外,对成年人群的研究发现,长期低钠饮食可降低高血压的发病率,并伴有脑血管病的死亡率下降,这一事实也进一步说明了饮食钠在高血压发生中的重要性^[21]。

饮食成分对血压的影响,是公众健康问题的重要课题之一。饮食疗法控制高血压(圆)的研究证明,以水果、蔬菜和低脂肪食品为主,含全谷物、家禽、鱼和坚果,含少量红肉、甜食和含糖饮料以及含低水平的总脂肪、饱

和脂肪和胆固醇的饮食,与美国典型的饮食相比可显著降低血压^[22]。近期,有研究报道了不同的饮食钠摄入水平对患有和不患有高血压个体的影响^[23]。源名参与者随机分为对照组(典型的美式饮食)和圆饮食组,每一位参与者食用高钠食品(缘皂皂皂,典型的美式饮食典型的消耗量)、含中等水平钠的食品(缘皂皂皂,相当于不加食盐的饮食)和低钠食品(缘皂皂皂),以随机顺序各连续食用猿天。无论为何种饮食钠水平,圆饮食组的收缩压都明显的较低,且饮食钠的减少显著降低了对照组和圆饮食组的收缩压和舒张压,对照组饮食钠摄入降低的降压效果大约是圆饮食组的圆倍。饮食钠从高水平降至中等水平可降低收缩压,对照组降低了缘皂皂皂(孕约缘皂皂皂),圆饮食组降低了缘皂皂皂(孕约缘皂皂皂)。饮食钠从中等水平降至低水平可进一步降低收缩压,对照组继续降低了缘皂皂皂(孕约缘皂皂皂),圆饮食组继续降低了缘皂皂皂(孕约缘皂皂皂)。饮食钠减少引起的血压降低,对于高血压患者的降压效应要显著高于对于血压正常者,圆组低钠饮食的血压正常参与者的平均收缩压较对照组的高钠饮食者低缘皂皂皂,而高血压参与者较对照组的高钠饮食者低缘皂皂皂。饮食钠对于血压的影响的观察对象包括高血压和血压正常参与者、美国黑人及其他人种、男性与女性。根据在这项研究中饮食钠摄入的实际水平,研究结果提示对于典型的美式饮食或圆饮食,无论从缘皂皂皂(美国人的平均钠摄入量)降至中等水平(缘皂皂皂,现在推荐的不加食盐饮食)还是从中等水平(缘皂皂皂)降至更低的水平(缘皂皂皂,相当于缘皂皂皂或猿皂皂皂氯化钠),饮食钠的减少都可降低血压。这一研究对于公众健康的意义依赖于人们长期改变饮食习惯的能力和超市内增加低钠食品的可能性。

显然,钠的摄入量在高血压的发生中发挥了“允许”的作用,因为终生低钠饮食可预防高血压的发生^[24]。但是,单纯摄入过量钠

并不足以引起高血压,因为多数摄入过量钠的个体并没有发生高血压,可见在某些个体一定存在其他易感因素,在摄入钠高于自身耐受的情况下导致高血压的发生。

二、饮食盐和遗传性高血压动物模型

当多组大鼠维持在一个较宽范围的饮食摄盐水平时,每组大鼠的平均血压与钠的摄入

量直接相关。研究者注意到对应于每一水平的饮食钠摄入量,仅有部分大鼠发生高血压。通过选择性近交繁殖,他发现发展为高血压的易感因素是由基因决定的,并成功制造了盐敏感种系(高钠饮食可发生高血压)和盐抵抗种系(高钠饮食下血压仍保持正常)大鼠^[80]。

第四节 肾脏在原发性高血压中的作用

对源种不同种系的遗传性高血压大鼠与其各自的血压正常对照种系进行肾脏交叉移植实验,结果发现是肾脏决定了血压的水平^[81]。这源种不同种系的遗传性高血压大鼠分别为:肾性盐敏感高血压大鼠、肾性高血压大鼠、自发性高血压大鼠(杂种)和卒中倾向的自发性高血压大鼠(杂种)。高血压种系大鼠的肾脏移植入双侧肾切除的血压正常种系大鼠可引起受体大鼠发生高血压,相反,血压正常种系大鼠的肾脏移植入双侧肾切除的高血压种系大鼠可防止受体大鼠高血压的发生。可见,受体大鼠的血压取决于供体肾脏的来源。然而,引起争议的是,受体大鼠接受来自高血压种系大鼠的肾脏后发生的移植后高血压并不是由供体肾脏原发性缺陷引起,而是由于高血压引起的供体肾脏变化以及这些获得性继发的肾脏结构缺陷引起受体大鼠发生高血压。为了阐述这一观点,进行了如下的实验,即长期应用抗高血压药物治疗来防止杂种大鼠肾脏供体发生高血压^[82],结果发现,尽管供体杂种大鼠的血压保持正常,受体大鼠却发生了移植后高血压,可见杂种大鼠肾脏携带有可导致高血压发生的原发性

缺陷。这些实验提示,遗传性高血压的易感因素存在于肾脏,而不是由这些动物模型的全身性体液异常或者血管反应性的变化直接决定,后一种异常必定体现了反应于原发性肾脏异常的偶发现象或继发性改变。

这些高血压动物模型与人类原发性高血压有明显的相似之处。实际上,肾移植患者的研究结果也支持肾脏在原发性高血压发生中的重要作用。患有原发性高血压并伴有恶性肾硬化引起的肾功能衰竭的病人,实施双侧肾切除并接受来自血压正常的尸体的功能完好的同种肾移植后,其原发性高血压得到治愈^[83]。在对远列类似患者的研究中,尽管肾移植前接受了源类抗高血压药物治疗,其平均动脉血压为员圆忽毫汞柱,而双侧肾切除并成功肾移植后,即使不接受抗高血压药物治疗,其平均动脉血压仅为怨圆毫汞柱(平均随访时间为源年)。另外一个说明肾脏在高血压发病机制中的作用的证据是,尸体解剖发现肾脏受体的高血压发病率与供体家族原发性高血压的发病率相一致^[84]。这些饶有兴趣的报道支持引起人类原发性高血压的问题存在于肾脏的观点。

第五节 尿钠排泄障碍的发病机理

如果钠摄入量与高血压之间存在因果关系,那么对于下面问题的解释将是很重要的,

即为什么高钠摄入仅仅导致部分个体发生高血压?关于这一问题,有假说认为在人类或盐敏感型动物模型中发生的原发性高血压,是由于存在由遗传因素预先决定的肾排钠功能障碍^[108-110]。该学说把肾脏功能缺陷定义为“不愿排钠”或“尿钠功能障碍”。灌注离体的¹⁰周龄¹⁰盐敏感高血压大鼠的肾脏,发现即使在高血压发生前,也存在尿钠排泄缺陷,因此在任意的灌流压力下,肾排钠较盐抵抗种系(保持有血压正常)大鼠少^[111]。通过流行病学调查,已经明确了人类原发性高血压的遗传率:如果双亲都为高血压患者,子代高血压的发病率达¹⁰%;单亲为高血压患者,则子代高血压的发病率为¹⁰%;如果双亲血压都正常,子代高血压的发病率则仅¹⁰。高血压的家族聚集现象,不仅仅是由于身处相同的环境。研究发现,生活在同一家庭的兄弟姐妹,生物学关系的兄弟姐妹的血压一致性要高于收养关系的兄弟姐妹的血压一致性^[112]。另外,对于双胞胎的研究发现,单卵双胎血压的一致性要高于双卵双胎血压的一致性^[113]。分析肾脏尿钠排泄对缓慢氯化钠灌流的反应发现,原发性高血压患者的血压正常的一级亲属,其肾脏的钠负荷排泄要低于无高血压家族史的对照组^[114]。研究发现,黑人和年龄大于¹⁰岁者(两组都有较高的高血压发病率),即使血压正常,其肾脏尿钠排泄对氯化钠灌流的反应也比对照组迟钝^[115],提示尿钠排泄能力降低可能是导致这些群体发生原发性高血压的潜在的易感因素。

一、正常的肾脏钠处理

日常情况下,肾脏每天滤过¹⁰血浆,含有¹⁰的钠,所以如果摄入¹⁰早(¹⁰),为维持血钠平衡则需要肾脏重吸收¹⁰的滤过钠。有效尿钠重吸收过程的实现,依赖于一个复杂的综合体系,包括钠交换体、钠转运体以及钠离子通道。在整个肾单位上,钠重吸收的动力来自位于肾小

管细胞基底侧膜上的¹⁰原¹⁰酶,从肾小管细胞排出钠进入肾小管的血管侧,从而维持了细胞内的低钠浓度。肾单位不同部位的功能特征是由位于顶端膜的不同的钠转运体决定的(图¹⁰)。¹⁰的滤过钠在近端小管被重吸收,主要通过¹⁰交换体(¹⁰)少部分通过钠原磷同向转运体(¹⁰);¹⁰的滤过钠在髓袢升支粗段(¹⁰)通过¹⁰原¹⁰同向转运体(¹⁰)被重吸收;¹⁰的滤过钠通过分布于远曲小管(¹⁰)的噻嗪类敏感的¹⁰同向转运体(¹⁰)被重吸收;其余的¹⁰~¹⁰通过皮质集合小管(¹⁰)的上皮细胞钠通道(¹⁰)被重吸收。尽管¹⁰的钠重吸收仅占总的肾小管钠重吸收的一小部分,但是由于该通道受肾素-原血管紧张素-醛固酮系统(¹⁰)的精密调节,该通道是调节净钠平衡的主要部位。入球小动脉灌注压的降低或运送至¹⁰的钠减少都可刺激肾素的分泌。肾素是一种天门冬氨酸蛋白水解酶,作用于肝脏产生的血管紧张素原,生成血管紧张素I,后者在肺脏内或者其他部位的血管紧张素转换酶(¹⁰)的作用下,转化为血管紧张素II(¹⁰)。¹⁰结合于肾上腺皮质球状带细胞上的特异性¹⁰蛋白耦联受体,促使醛固酮分泌增多。醛固酮是一种主要的盐皮质激素,其作用主要通过结合于细胞核内的盐皮质激素受体(¹⁰)介导,当处于激活状态时,可作为核转录因子而发挥作用^[116]。通过调节¹⁰的¹⁰的功能,醛固酮可促进肾脏对钠的重吸收^[117]。醛固酮作用的分子机制一方面是通过提高¹⁰的 α 亚基的数量,另一方面是通过 γ 亚基的分子量转变(分子量从¹⁰转变为¹⁰)。这可能是经过蛋白质分解而产生的。醛固酮也可以通过提高¹⁰噻嗪类敏感的¹⁰的数量而提高钠的重吸收^[118]。可见,醛固酮主要通过调节¹⁰和¹⁰的功能而调节钠的排泄。

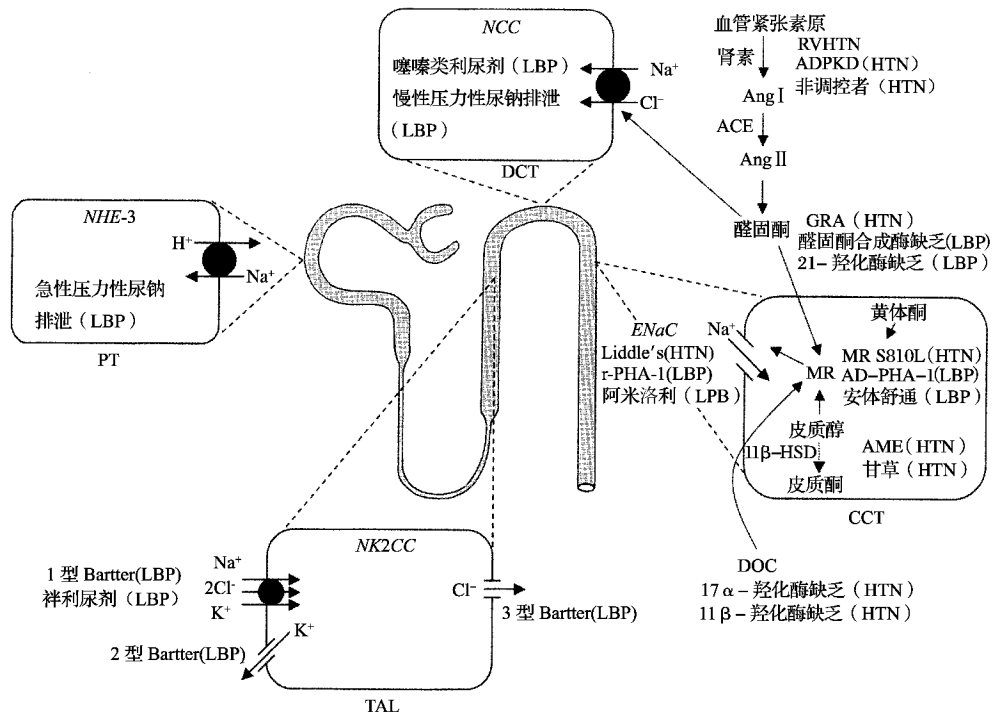


图 28-2 肾脏钠处理的变化对全身血压的影响

该肾单位示意图说明在单个细胞进行钠重吸收的分子机制。近端小管的 Na^+ 原发同向转运体 (NCC) 和远曲小管 (DCT) 的噻嗪类敏感的 Na^+ 原发同向转运体 (NCC) 皮质集合管 (集合管) 的阿米洛利敏感的上皮细胞钠通道 (ENaC) 其活性受盐皮质激素受体 (MR) 的调节。图中也说明了肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 是肾钠重吸收、钠平衡以及血压的主要调节因素。在有关的分子途径的旁边列出了影响肾钠处理和血压的各种各样的遗传性疾病、内科疾病以及药物, 加强尿钠重吸收并因此导致高血压的条件, 在括号内以 (+) 表示; 损伤尿钠重吸收并因此导致低血压的条件, 在括号内以 (-) 表示。在近端小管, NCC 的下调可导致急性压力性尿钠排泄。在髓袢升支粗段 (TAL), 不同的常染色体隐性功能丧失性突变导致的不同的 Bartter 综合征, 可损害钠重吸收功能, 导致血压降低。类型 I 是由 NK2CC 的突变引起, 袢利尿剂也抑制该转运体。类型 II 是由 NK2CC 通道的突变引起, NK2CC 通道是保持 Na^+ 从细胞到小管腔循环的关键因素, 从而维持了 ENaC 的效能。类型 III 是由于基侧膜 Na^+ 通道的突变引起的, Na^+ 通道负责从细胞排出重吸收的 Na^+ 。在远曲小管 (DCT), NCC 的常染色体隐性遗传的功能丧失性突变导致 Liddle 综合征, NCC 也是噻嗪类利尿剂的作用位点。慢性压力性尿钠排泄异常是由 NCC 的数量减少引起的。在 DCT, NCC 的功能获得性突变引起 Liddle 综合征, 导致 Na^+ 重吸收的增强和高血压。ENaC 可被留钾利尿剂阿米洛利阻断。ENaC 的功能丧失性突变发生在常染色体隐性遗传的 I 型假性醛固酮减少症 (原发性醛固酮症)。醛固酮的受体突变导致常染色体显性遗传的高血压, 在妊娠期加剧, 这是由于突变的受体可被黄体酮激活。醛固酮可被另一种留钾利尿剂安体舒通抑制。醛固酮的功能丧失性突变导致常染色体显性遗传的 I 型假性醛固酮减少症 (原发性醛固酮症)。在盐皮质显著过剩综合征 (Conn 综合征), 肾上腺皮质类固醇脱氢酶 (11 β -HSD) 的功能丧失性突变阻止了皮质醇向皮质酮的转化, 导致皮质醇结合并激活 MR, 引起钠重吸收增强和高血压。天然甘草通过抑制 MR 导致高血压。Conn 综合征和某些肿瘤引起的异位分泌导致皮质醇显著增多, 超过了 MR 的脱氢限度, 使皮质醇结合于 MR, 引起钠重吸收增强和高血压。糖皮质激素有效的醛固酮增多症 (原发性醛固酮增多症) 导致高血压是由于在 MR 的作用下, 嵌合基因激发了醛固酮的结构性过度表达。醛固酮合成酶缺乏和 11 β -羟化酶的缺乏可导致低血压, 这是由于产生醛固酮和其他类固醇盐皮质激素的能力不足。先天性肾上腺增生症由 11 β -羟化酶或 17 α -羟化酶缺乏引起, 可导致盐皮质激素脱氢皮质酮的过度生成, 引起肾钠重吸收增强和高血压。ENaC 活性的增强可在肾血管性高血压、常染色体显性遗传性多囊肾病和盐负荷条件下不能下调 ENaC 的原发性低血压患者 (非调节者) 中引起盐敏感型高血压。

肾素: 血管紧张素 I; 肾素: 血管紧张素转换酶; 肾素: 血管紧张素 II; (+) 高血压; (-) 低血压

(经允许摘自 肾脏生理学, 第 2 版, 人民卫生出版社, 2005 年)

二、人类血压变异的分子机制

最近,由 ~~詹姆斯~~ 及其同事从事的分子遗传学的标志性研究已经证实,大量基因的罕见变异会对血压产生较大的影响,引起各种各样的符合孟德尔法则的高血压或低血压^[10]。对高血压或低血压遗传性原因的研究,加深了人类对高血压病理生理机制的认识。观察影响血压的各种生理系统,令人惊讶的是,发现在所有下面将要具体讨论的符合孟德尔法则的高血压或低血压中,基本的异常都涉及肾脏钠处理功能的改变(图 9-10)。这些发现明确了钠稳态改变在高血压发病中的重要地位以及肾脏在血压长期调节中举足轻重的作用。令人遗憾的是,对于一般人群的遗传学研究,至今尚未发现对血压有潜在影响的基因变异。但是,研究发现,所有已知的遗传性及后天获得性高血压都汇总到相同的最后通路,即肾脏尿钠排泄功能障碍,这提示一般人群原发性高血压发生的病理生理紊乱最终都直接或间接地由肾脏钠处理功能障碍引起。

三、循环盐皮质激素基因突变引起的血压改变

调节 ~~醛固酮~~ 活性的主要因素是 ~~醛固酮~~ 及其类固醇激素配体醛固酮。多种遗传性疾病可引起高血压或低血压,是由于醛固酮分泌或能激活 ~~醛固酮~~ 的其他类固醇激素生成障碍引起的。糖皮质激素治疗有效的醛固酮增多症(~~醛固酮~~)是一种常染色体显性遗传病,发生早发性高血压伴正常或升高的血浆醛固酮,尽管血浆肾素活性(~~醛固酮~~)被抑制(图 9-10)^[11],部分病人伴有低钾血症和代谢性碱中毒。该疾病的特征是通过使用外源性糖皮质激素治疗使醛固酮的过量生成被完全抑制,可使血压恢复正常。~~醛固酮~~ 是由于编码类固醇 ~~醛固酮~~ 原羟化酶(一种参与皮质醇生物合成的酶,含有 ~~醛固酮~~ 反应成分)的基因与编码醛固酮合成酶(肾上腺皮质球状带醛固酮合成的限速酶)

的基因之间不对称的交换导致的一个基因重叠而引起。产生的嵌入基因编码的蛋白质具有醛固酮合成酶的活性,其表达受 ~~醛固酮~~ 的调节,导致醛固酮合成酶在肾上腺束状带异位表达,且受 ~~醛固酮~~ 的调节而不是其正常的调节因子 ~~醛固酮~~ 的调节;结果是醛固酮的分泌与皮质醇的分泌相关联,正常的皮质醇水平导致结构性醛固酮分泌,~~醛固酮~~ 的活性增强,引起远端小管钠重吸收增多、容量扩张和高血压。血浆容量扩张可抑制 ~~醛固酮~~,但不能抑制醛固酮的生成。外源性给予糖皮质激素可抑制正常 ~~醛固酮~~ 的产生从而抑制了醛固酮的异位生成,使血压恢复正常。

在某些遗传性疾病中,是皮质醇而不是醛固酮引起 ~~醛固酮~~ 激活,导致尿钠排泄功能障碍及盐敏感型高血压。盐皮质激素显著过剩综合征(~~醛固酮~~)是一种常染色体隐性遗传病,引起早发性高血压伴低血钾性代谢性碱中毒^[12]。~~醛固酮~~ 被抑制,而循环醛固酮缺乏。正常人的循环皮质醇水平比醛固酮水平高 ~~1000~~ 倍,在体外皮质醇可结合并激活 ~~醛固酮~~,但在体内几乎所有的 ~~醛固酮~~ 都由醛固酮激活。在肾脏的如下发现可以解释这一矛盾现象:~~醛固酮~~ 对醛固酮的特异性是由 ~~醛固酮~~ 原羟化酶(~~醛固酮~~ 原羟化酶)间接介导的,集合管含 ~~醛固酮~~ 的主细胞可表达 ~~醛固酮~~ 原羟化酶,该酶催化皮质醇转化为皮质酮,而皮质酮不能激活 ~~醛固酮~~,因此正常人皮质醇无盐皮质激素效应;~~醛固酮~~ 患者缺乏 ~~醛固酮~~ 原羟化酶,从而体内含高水平的皮质醇,可结合并激活 ~~醛固酮~~,引起 ~~醛固酮~~ 介导的肾小管钠重吸收增强,结果导致盐敏感型高血压。长期食入大量甘草可诱发高血压,其发病机理与上述机理类似。甘草的代谢产物甘草酸是一种 ~~醛固酮~~ 原羟化酶的强抑制剂,引起类似 ~~醛固酮~~ 的表现。同样,肾上腺腺瘤、产 ~~醛固酮~~ 的垂体腺瘤或者 ~~醛固酮~~ 的异位生成可引起皮质醇产生过剩,远远超出了 ~~醛固酮~~ 原羟化酶的催化脱氢能力,过剩的皮质醇结合并激活 ~~醛固酮~~,

结果引起伴有低血钾性代谢性碱中毒的盐敏感型高血压。

其他几种类型的遗传性疾病也伴有盐皮质激素活性增强,导致慢性高血压的发生。先天性肾上腺增生症是一种 11 β -羟化酶和 17 α -羟化酶缺乏的常染色体隐性遗传病,由于皮质醇合成障碍,引起肾上腺皮质分泌增多,使类固醇的生物合成转入相近的生物合成途径,从而导致 11 β -羟化类固醇如脱氧皮质酮和皮质酮的过量产生;二者为醛固酮的强激活剂,可引起醛固酮的过度表达,使远端的钠重吸收增强,导致严重的盐敏感型高血压(图 10-10)。这种高血压对皮质醇替代治疗有反应,皮质醇可抑制 17 α -羟化和盐皮质激素的过量产生。

与引起盐敏感型高血压的盐皮质激素过剩不同,影响醛固酮合成的遗传性疾病可导致符合孟德尔法则的高血压。醛固酮合成酶缺陷的纯合子具有与醛固酮患者相反的表现型,即肾钠丢失、远端肾单位泌醛固酮和泌醛固酮功能障碍(图 10-11)。患者表现为低血容量引起的严重低血压伴高血钾性代谢性酸中毒。同样,11 β -羟化酶缺乏的纯合子导致循环醛固酮缺乏,引起血容量降低和低血压(图 10-12)。

四、盐皮质激素受体基因突变引起的血压变化

盐皮质激素受体(醛固酮)配体结合域的一个基因突变可引起一种常染色体显性遗传的高血压,多于 10 岁以前发病,妊娠期其严重性急剧发展。这种醛固酮受体突变的携带者(醛固酮受体)在早年即可发生高血压。缺乏 11 β -羟化残基的类固醇,如黄体酮,在正常情况下可结合但不能激活醛固酮。然而,对于醛固酮受体的醛固酮受体突变携带者,黄体酮则可结合并作为醛固酮的强激活剂而发挥作用。由于妊娠期黄体酮的水平升高了 10 倍,所以携带有这种突变的妊娠期妇女都会发生严重的

妊娠期高血压,并伴有醛固酮分泌的完全抑制。

与引起高血压的醛固酮功能获得性突变相反,醛固酮功能丢失性突变则可引起肾钠丢失和低血压。这种疾病存在常染色体显性遗传和隐性遗传两种类型。常染色体显性遗传的 I 型假性醛固酮减少症(假性 I)以新生儿期的盐丢失伴低血压为特征,醛固酮水平显著升高伴高血钾性代谢性酸中毒(图 10-13)。受累亲属具有杂合性醛固酮功能丢失性突变,由多种过早终止突变或移码突变引起,由此引起的醛固酮功能的部分丢失,降低了最大钠重吸收能力,导致盐的丢失和低血压。醛固酮的功能不足引起促进醛固酮和醛固酮分泌的电驱动能力降低,导致高钾血症和代谢性酸中毒。在新生儿期,正常拷贝的醛固酮显然是维持正常钠稳态所必需的,因为如果解决了生化方面的异常,食用正常的、富含食盐的饮食,年龄大些的受累者血压即可恢复正常。

五、肾脏的钠通道和转运体的改变引起的血压变化

醛固酮的醛固酮功能获得性突变也可导致盐敏感型高血压。醛固酮综合征的特征是常染色体显性遗传的早发高血压伴低血钾性代谢性碱中毒、醛固酮被抑制和血浆低醛固酮。这种疾病由醛固酮的 β 或 γ 亚基的突变引起,二者胞内的羧基末端丢失。这些突变导致醛固酮活性增强,引起插入远端主细胞管腔膜上的醛固酮数量增多,而醛固酮数量的增多是由于通道从细胞膜的清除减少,通道的半衰期显著延长所致。醛固酮活性增强使钠重吸收增多,尿钠平衡净增长以及盐敏感型高血压的发生。尿钠排泄障碍在高血压发病学中的重要性可从一名醛固酮综合征患者得到进一步的证实,该病人患严重的高血压,成功接受血压正常供体的肾移植后被治愈。最常见的醛固酮突变是 β 亚单位的功能获得性醛固酮突变,在许多原发性高血压患者中都发现了这种突变。在一项病例对照研究

中,对居住在伦敦和英格兰的 圆名高血压和 员名血压正常黑人进行 栽突变筛查,结果发现 员名(愿豫)高血压患者具有 栽突变,而仅有 猿名(圆豫)血压正常者具有 栽突变^[圆],提示 栽突变可能是时至今日证实的引发黑人原发性高血压的位居第二位的最常见原因。对于其他引发符合孟德尔法则的高血压基因在一般人群原发性高血压发病学中的作用,尚未进行系统的研究^[圆]。

与 栽的功能获得性突变引起的高血压相反,功能丢失性突变引发低血压。常染色体隐性遗传性 I 型假性醛固酮减少症是由 栽任意一个亚单位的功能丢失性突变引起的(图 怨愿)。这种功能紊乱导致威胁生命的肾盐丢失和低血压,伴有高血钾性代谢性酸中毒(尽管醛固酮水平升高)^[圆]。与常染色体显性遗传性 孕 I 相似,这种功能紊乱在新生儿期开始发生,但高盐饮食不能纠正这种异常。受累患者需要终生接受补盐治疗和纠正高钾血症的治疗。

时至今日,由近端小管、栽和 阅的钠转运体的功能获得性突变引起的高血压未见报道。但是,对于 栽的 晕以及 阅的噻嗪类敏感的 晕的功能丢失性突变,已经较为明确。这些常染色体隐性遗传性功能紊乱伴有较低的正常血压及低血钾性代谢性碱中毒。在所有这些病例中,疾病都是由引起尿钠丢失的基因突变所致,受累患者可见于新生儿,伴有由肾钠丢失引起的威胁生命的低血压或者是发生罕见的疾病。圆综合征由 晕的纯合性功能丢失性突变引起(图 怨愿)^[圆],肾钠丢失导致血压低于一般人群血压水平,患者见于青少年,伴低钾血症引起的神经肌肉症状,具有与接受噻嗪类利尿剂治疗患者类似的低镁血症及低钙尿症。阅的盐丢失引起 砸的代偿性激活,砸的激活导致 栽活性增强,进而导致钠重吸

收增强;同时 匀、运分泌增多,导致低血钾性代谢性碱中毒。一项大规模 圆连锁分析的连锁分析发现,晕的功能丢失性突变的确引起了血压的降低,进一步确证即使是肾脏的尿钠排泄功能中度增强也可导致血压下降^[圆]。月综合征发生于维持 栽的 晕的正常功能所必需的 猿个基因的任一基因的多种功能丢失性突变(图 怨愿)^[圆]。转运体的功能障碍导致肾脏钠盐的显著丢失、砸的反射性激活和低血钾性代谢性碱中毒(图 怨愿)^[圆]。I 型月综合征的突变可能发生于 晕的同向转运体;II 型月综合征的突变发生于 晕敏感的 运通道 砸,该通道是 栽完成 运循环和进行有效 晕、运重吸收的必需通道;III 型月综合征由 悦通道的纯合性突变引起,该通道是通过基侧膜从细胞排出 悦所必需的通道^[圆]。月综合征患者常常表现为早产及由于盐丢失导致新生儿期发生威胁生命的低血压。与 圆综合征不同,月综合征伴有高钙尿症和正常或轻度下降的血镁水平(类似于接受袢利尿剂的患者)。

据研究,近端小管 晕和 阅的功能获得性突变可能是引起一般人群发生原发性高血压的一个原因,然而,连锁分析并没有发现二者之间的相关性^[圆]。

六、高胰岛素血症导致的尿钠排泄障碍

已经观察到糖耐量降低、高脂血症和原发性高血压常易发生于同一病人。事实上,原发性高血压经常发生在伴高血糖的显性糖尿病发生之前许多年。已经提出胰岛素抵抗是所谓的“载综合征”发病机制的中心环节^[圆]。由于遗传性或后天获得性(可由肥胖、饮食因素、久坐的生活方式引起)的胰岛素抵抗,导致代偿性高胰岛素血症,最终由于 β 细胞的胰岛素产生不足以代偿胰岛素抵抗,导致糖耐量降低或者 圆型糖尿病发生。

高胰岛素血症可诱发脂质代谢异常、 TC 升高和 HDL 降低,有时与高血压的发展有关,因为胰岛素在肾钠排泄中起了重要作用。在人体实验中,可以用一种胰岛素钳夹技术触发出血糖正常的高胰岛素血症,发现尿钠排泄在 24 小时内显著下降^[50],这种胰岛素抗尿钠排泄的效应,不伴有肾小球滤过率(GFR)、肾血流量、糖滤过负荷及血浆醛固酮浓度的改变。胰岛素在肾小管钠重吸收中的决定性效应主要发生在肾单位更远端部分(远曲和髓袢),因此胰岛素抵抗和由其导致的高胰岛素血症的综合作用是导致尿钠排泄障碍,引起盐敏感型高血压的发展。

七、获得性肾小管间质疾病在盐依赖性高血压发病机制中的作用

有明确的证据表明,原发性高血压是由于肾脏不能在正常血压条件下维持钠稳态的缺陷而引起。然而,假如这种导致尿钠排泄障碍的缺陷是遗传性的,那么为什么高血压总是到了成年才发病?盐敏感型高血压与肥胖、年老和黑色人种有关,表明这是一种获得性疾病。为什么对盐的敏感性需要经过一段时间才出现频率和幅度上的增加?已经推测盐敏感型高血压可能是由获得性肾小管间质疾病引起的^[51],该假说认为高血压发展包括两个阶段:第一阶段以发作性血压升高为特点,这是由于基因或环境因素诱导的交感神经系统兴奋性升高(血浆 NE 浓度和压力感受器的敏感性升高)而导致的。另外不太常见的情况是发作性高血压与肾脏血管紧张素系统的激活有关,初始阶段血压升高是发作性的,肾钠排泄正常。第二阶段的发生继发于一过性的儿茶酚胺或 Ang II 的升高,由于肾脏的髓质旁区和髓质区不同于皮质区,皮质区对于肾脏灌流压力的突然改变具有自身调节能力,一过性儿茶酚胺或 Ang II 升高引起的血压升高会优先损害肾脏的这些区域。血压升高可能引起管周毛细血管内压力升高

及管周毛细血管血流量降低,进而导致了管周毛细血管的损伤以及肾小管和肾间质的局部缺血。肾小管 间质的损伤可以触发局部血管收缩机制(Ang II 、腺苷或肾交感神经)或抑制血管舒张机制(一氧化氮、前列腺素或多巴胺),进一步加重缺血并导致球管反馈异常和钠重吸收增加。管周毛细血管的损害和减少导致肾血管阻力增加,进一步减弱了压力性尿钠排泄。球管反馈增强和压力性尿钠排泄障碍是一种获得性的尿钠排泄功能障碍。压力性尿钠排泄曲线向高压力的移位,可能是对获得性盐敏感型高血压发病机制的一种解释。

动物模型证实,短时间暴露于儿茶酚胺或 Ang II 会导致肾损害,并会导致盐敏感型高血压持续存在(即使儿茶酚胺和 Ang II 已停止注入)^[52]。用微泵持续注射去氧肾上腺素 1 周,可导致大鼠肾功能和结构的改变^[53]。肾小球没受到损害,但是出现局部的肾小管间质纤维化,这与转化生长因子 β 表达增加有关,这是一种由受损的肾小管、巨噬细胞、聚集在肾间质的 α 平滑肌肌动蛋白阳性的成纤维细胞以及管周毛细血管的扭曲和分布稀疏部分表达的巨噬细胞粘附蛋白(骨桥蛋白)。停止注射儿茶酚胺后保持低盐饮食,大鼠血压可恢复至正常,而高盐饮食的大鼠会发生明显的高血压。短期(圆周)注射 Ang II 也会导致盐敏感型高血压并伴发肾小管间质损害与纤维化^[54]。

上述假说有助于解释一些高危人群中盐敏感型高血压的发生,如黑人对运动和 Ang II 的升压反应较强^[55]以及肾脏对盐负荷的自身调节能力相对缺陷^[56],也可以解释其较高的高血压发病率、靶器官损害的高危险性和盐敏感性。在普通人群中,随年龄增加盐敏感型高血压发病率也增加,会伴有进行性肾功能降低、肾小球硬化及间质纤维化的发展。在大鼠模型中,随鼠龄增加发生的肾小管间

质纤维化,以肾小管损伤、成纤维细胞增生、骨桥蛋白表达、巨噬细胞浸润和Ⅳ型胶原沉积为特点^[10]。这些结构改变,会导致尿钠排泄障碍及盐敏感型高血压。肥胖也与高血压发病率的增加有关。肥胖者会出现交感神经系统兴奋性增加,伴随基础代谢和血浆肾素水平升高、肾小球高滤过、肾间质纤维化和肾小球硬化的发病率升高、肾血容量扩大和盐依赖性高血压^[11]。在移植病人,用环孢菌素治疗可以防止同种异体移植物的排斥,这一过程也伴随着肾间质纤维化,骨桥蛋白和转化生长因子 β 的表达以及盐敏感型高血压的发生^[12]。环孢菌素是一种血管收缩因子,可以直接抑制一氧化氮的产生。大鼠服用环孢菌素可导致类似于发生在人体的肾间质纤维化,首先侵犯近球区域的肾小管间质。间质纤维化的发生,与转化生长因子 β 和骨桥蛋白表达以及内皮一氧化氮生成减少有关。假如在发生肾小管间质损伤后停止服用环孢菌素,尽管肾血流量正常,但高盐饮食也会导致实验动物高血压的快速进展^[13]。

八、肾单位减少引起的尿钠排泄障碍

推测原发性(遗传性)高血压中尿钠排泄功能障碍的原发病因,可能是一种先天获得性有效肾单位数量不足^[14]。在杂合子中,肾小球毛细血管内皮窗孔直径小于血压正常的对照大鼠。在米兰杂合子中,肾小球滤过系数下降,近端小管的钠重吸收增加,大鼠的盐敏感型高血压伴有肾单位数量减少^[15]。对人类来说,大多数原发性肾单位不足(例如肾单位稀少巨大症和先天性单侧肾发育不全)与高血压发生有关。用数据认为因摄入过量钠而导致原发性高血压的小部分人群,是由于原发性肾单位缺少或肾小球滤过面积不足,导致了排泄钠负荷能力降低,从而导致了盐敏感型高血压^[16]。当然,由于原发性肾脏疾病导致的慢性肾功能不全也会导致尿钠排

泄功能损害,诱发盐敏感型高血压。

九、肾素-原血管紧张素系统调节异常导致的尿钠排泄障碍

循环血中的肾素水平升高,可刺激醛固酮生成增多以及交感激活,同时可增强远端肾单位的钠重吸收,这一点已在前面详细地讨论过。肾素可以不依赖于醛固酮的生成增多而独立地增加肾钠水潴留^[17],其介导的肾血流动力学改变可以间接引起肾小管钠的重吸收增加。注射肾素可以导致肾血流下降,但却维持了正常的肾压,这是因为出球小动脉阻力增加维持了滤过分数的恒定。肾素引起的出球小动脉阻力增加导致近端和远端小管周围的毛细血管和集合管流体静压下降和胶体渗透压上升,增强了肾小管对钠的重吸收^[18]。肾素也可以直接刺激近端小管钠重吸收^[19]。

近来,有很多证据表明肾脏异常,包括肾素-原血管紧张素系统(肾素)调节功能紊乱,在原发性高血压的发病机制中起了重要作用^[20]。原发性高血压病人都会出现这些异常,造成肾钠排泄功能障碍,从而导致钠敏感型高血压。这些病人具有正常至高水平的肾素,因为在钠摄入量改变时不能适当调节肾素活性,这些病人被称为“非调节者”。在正常人或那些属于“调节者”的原发性高血压病人,其肾血流量的改变平行于钠摄入量的改变:当钠摄入量增加时,肾血流量上升;当钠摄入量减少时,肾血流量下降。与此相反,盐的摄入量发生改变的同时,“非调节者”的肾血流量却是固定不变的,这种反应于钠摄入量改变的异常肾血管反应可以解释肾脏调节钠负荷能力的有限性。“非调节者”与正常人或有调节能力的原发性高血压病人相比,其肾素分泌受钠负荷或肾素注入的抑制较弱。用肾素抑制剂治疗这些非调节者,可以使钠负荷条件下的尿钠排泄能力恢复正常,且由钠负荷或肾素注入所导致的

肾素分泌抑制也恢复正常,也可以降低肾血管阻力,增加肾血流量和尿钠排泄^[10]。这些结果表明,在“非调节者”,即使全身的肾素和 Ang II 水平没有升高,肾血管仍对 Ang II 具有高反应性,这可能继发于肾内 Ang II 作用引起的原位 Ang II 的产生,导致的管周有效流体静压的下降和近端及远端小管钠重吸收的增加,可能是某些原发性高血压尿钠排泄障碍的原因,且肾脏处理尿钠负荷能力的恢复可以解释为什么用 Ang II 抑制剂可以降低低肾素性原发性高血压患者的血压。

十、交感神经系统介导的尿钠排泄障碍

通过感知血压和血容量的变化,神经机制也可以作用于肾脏调节钠的排泄。 α 原肾上腺素能受体介导的交感神经激活可增强近端小管的钠重吸收^[11]。 α 原肾上腺素能刺激出球小动脉收缩,使其血管反应增强,导致典型的原发性高血压患者肾内血流动力学的异常,即肾血流量降低、肾血管阻力增加和滤过分数增加^[12]。与 Ang II 的效应一样,出球小动脉血管阻力的原发性增加,可通过改变管周毛细血管的有效流体静压,导致原发性高血压的尿钠排泄障碍。另外, α 原肾上腺素能活性增加也可直接刺激近端小管的钠重吸收^[13]。钙通道阻滞剂可以降低出球小动脉的血管收缩并提高肾血流量^[14]。尿钠排泄对钙通道阻滞剂的反应除了其直接影响肾小管钠的转运外,可能还继发于这种现象^[15]。

肾神经有助于使实验动物发生高血压,并且可能在人类高血压的发病学中起到了一定作用^[16]。无论在 Ang II 还是 Ang II 拮抗盐高血压大鼠模型中,高血压的整个发展过程依赖于肾传入神经的活性,肾传入神经可刺激肾小管钠重吸收,而肾脏去神经可以改善这些动物模型的高血压。

十一、肾脏一氧化氮异常导致的尿

钠排泄障碍

有证据表明,肾血管张力增高时肾脏内皮源性一氧化氮(NO)合成增加,并且 NO 在肾血流动力学和钠排泄调节中起着重要作用^[17],部分由 NO 和 Ang II 的相互作用介导。 NO 是肾血流量和肾微循环的一个重要调节因子,缓激肽和乙酰胆碱通过增加 NO 合成诱导肾血管舒张,反过来又导致利尿和尿钠排泄增强。用特异性的 NO 合成酶抑制剂(N^G -硝基-L-精氨酸, L-NMMA)阻断 NO 的合成,可导致肾血管阻力增加,肾血流量、尿量及尿钠排泄量下降。肾内 NO 合成的抑制会导致肾灌注压的改变,引起尿钠排泄降低,但不影响肾脏的自身调节,提示 NO 在肾小管调节压力性钠排泄机制中发挥了允许或介导作用^[18,19]。致密斑释放的 NO 可以通过影响入球小动脉的收缩而调节球管反馈,已经在集合管发现了一种 NO 依赖的溶质转运抑制。尽管多数研究表明,阻断 NO 合成会导致尿钠排泄减少,但确切的机制尚未明了。 NO 合成阻断时,钠滤过减少、肾小管钠重吸收增加、髓质血流量改变和肾间质静水压降低都可以诱导钠潴留。综上所述,这些结果表明 NO 依赖性机制在肾容量控制中起重要作用,肾性 NO 介导的钠排泄异常可能引起尿钠排泄障碍,从而导致盐敏感型高血压^[20,21]。

十二、近端小管钠重吸收增强导致的尿钠排泄障碍

一些基因缺陷可能通过近端小管钠重吸收原发性增强而造成尿钠排泄能力降低,结果导致原发性高血压^[22]。锂清除率常用作近端小管钠重吸收的代用标志,因为锂的重吸收平行于钠的重吸收并且局限于近端小管,因此锂清除分数(锂清除率与肌酐清除率的比值)下降说明钠重吸收增强。在对原发性高血压患者的研究中发现锂清除率下降^[23],并且一级亲属有高血压的血压正常者