根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

# 内科学

## 肾脏内科分册

## Nephrology

主编 | 梅长林　余学清



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

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

**国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材**

# 内科学 肾脏内科分册

1. 内科学 心血管内科分册
2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册
3. 内科学 消化内科分册
4. 内科学 血液内科分册
5. 内科学 肾脏内科分册
6. 内科学 内分泌科分册
7. 内科学 风湿免疫科分册
8. 内科学 感染科分册
9. 儿科学
10. 急诊医学
11. 皮肤性病学
12. 精神病学
13. 神经病学
14. 全科医学
15. 康复医学
16. 外科学 普通外科分册
17. 外科学 神经外科分册
18. 外科学 胸心外科分册
19. 外科学 泌尿外科分册
20. 外科学 整形外科分册
21. 骨科学
22. 小儿外科学
23. 妇产科学
24. 眼科学
25. 耳鼻咽喉头颈外科学
26. 麻醉学
27. 临床病理学
28. 临床检验医学
29. 放射影像学
30. 超声医学
31. 核医学
32. 肿瘤放射治疗学
33. 医学遗传学
34. 预防医学
35. 口腔医学 口腔全科分册
36. 口腔医学 口腔内科分册
37. 口腔医学 口腔颌面外科分册
38. 口腔医学 口腔修复科分册
39. 口腔医学 口腔正畸科分册
40. 口腔医学 口腔病理科分册
41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册
42. 重症医学
43. 循证医学
44. 医学科研方法
45. 医学伦理学实践
46. 医患沟通技能训练
47. 住院医师英语手册

策划编辑 海 珊　　封面设计 李 蹊
责任编辑 海 珊　　版式设计 陈 肮

**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

ISBN 978-7-117-21222-9
9 787117 212229 >
定 价：72.00 元

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

# 内科学

## 肾脏内科分册

## Nephrology


主　编　梅长林　余学清

副主编　陈江华　陈　楠　付　平　倪兆慧

编　者（按姓氏笔画排序）

万建新　福建医科大学附属第一医院
王力宁　中国医科大学附属第一医院
毛志国　第二军医大学上海长征医院
史　伟　广东省人民医院
付　平　四川大学华西医院
刘必成　东南大学附属中大医院
刘丽秋　青岛大学附属医院
许钟镐　吉林大学白求恩第一医院
李　英　河北医科大学第三医院
李月红　北京大学人民医院
李雪梅　北京协和医院
吴永贵　安徽医科大学第一附属医院
吴雄飞　第三军医大学重庆西南医院
余学清　中山大学附属第一医院
张亚莉　西安交通大学第一附属医院
陈　楠　上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈　靖　复旦大学附属华山医院
陈江华　浙江大学附属第一医院
林　珊　天津医科大学总医院
周巧玲　中南大学湘雅医院
胡　昭　山东大学齐鲁医院
倪兆慧　上海交通大学医学院附属仁济医院
徐　钢　华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄锋先　中山大学附属第一医院
梅长林　第二军医大学上海长征医院
解汝娟　哈尔滨医科大学附属第一医院

秘　书　刘亚伟　第二军医大学上海长征医院



人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

内科学.肾脏内科分册/梅长林,余学清主编.
—北京:人民卫生出版社,2015
国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材
ISBN 978-7-117-21222-9

Ⅰ.①内… Ⅱ.①梅…②余… Ⅲ.①内科学-医师-职业培训-教材②肾疾病-诊疗-医师-职业培训-教材 Ⅳ.①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 212265 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！

内科学 肾脏内科分册

主　　编：梅长林　余学清
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：北京铭成印刷有限公司
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　　印张：25
字　　数：688 千字
版　　次：2015 年 9 月第 1 版　2015 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-21222-9/R · 21223
定　　价：72.00 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）

# 出版说明

为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神，满足全国各地住院医师规范化培训的要求，在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下，全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》，人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是：①坚持“三个对接”：与5年制的院校教育对接，与执业医师考试对接，与专科医师的准入和培训对接；②强调“三个转化”：在院校教育强调“三基”的基础上，本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力；③强化“三个临床”：早临床、多临床、反复临床；④提高“四种能力”：职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力；⑤培养“三种素质”：职业素质、人文素质、综合素质；⑥实现“三医目标”：医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病，而且要关注患者整体，更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”，实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善，实现“从临床中来，到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式，注重体现PBL和CBL的教学方法，符合毕业后教育特点，并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准（试行）》的文件要求，分为临床学科（42种）、医学人文（5种）两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点，能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

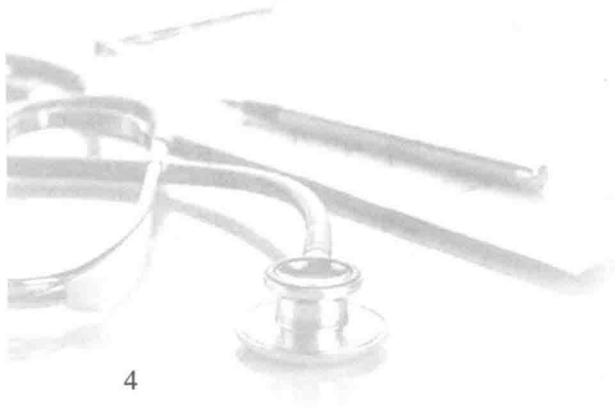
本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系，深化医学教育改革，培养和建设一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的，希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



# 国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

## 教 材 目 录

| 序号 | 教材名称 | 主编 | 副主编 |
|---|---|---|---|
| 1 | 内科学 心血管内科分册 | 张 澍 霍 勇 | 陈 红 高海青 何 奔 周玉杰 |
| 2 | 内科学 呼吸与危重症医学科分册 | 王 辰 高占成 | 康 健 王 虹 李海潮 代华平 |
| 3 | 内科学 消化内科分册 | 唐承薇 张澍田 | 陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹 |
| 4 | 内科学 血液内科分册 | 黄晓军 吴德沛 | 王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞 |
| 5 | 内科学 肾脏内科分册 | 梅长林 余学清 | 陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧 |
| 6 | 内科学 内分泌科分册 | 童南伟 邢小平 | 郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵 |
| 7 | 内科学 风湿免疫科分册 | 张奉春 栗占国 | 鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生 |
| 8 | 内科学 感染科分册 | 魏 来 李太生 | 范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤 |
| 9 | 儿科学 | 申昆玲 黄国英 | 母得志 薛辛东 罗小平 黄松明 |
| 10 | 急诊医学 | 于学忠 黄子通 | 陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳 |
| 11 | 皮肤性病学 | 张学军 涂 平 | 徐金华 高兴华 陆前进 晋红中 |
| 12 | 精神病学 | 唐宏宇 方贻儒 | 李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军 |
| 13 | 神经病学 | 贾建平 陈生弟 | 黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙 |
| 14 | 全科医学 | 于晓松 季国忠 | 霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏 |
| 15 | 康复医学 | 励建安 黄晓琳 | 燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅 |
| 16 | 外科学 普通外科分册 | 刘玉村 朱正纲 | 王 杉 胡三元 刘青光 程南生 |
| 17 | 外科学 神经外科分册 | 李新钢 王任直 | 赵世光 游 潮 刘建民 康德智 |
| 18 | 外科学 胸心外科分册 | 胡盛寿 王 俊 | 孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬 |
| 19 | 外科学 泌尿外科分册 | 叶章群 周利群 | 黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔 |



| 序号 | 教材名称 | 主编 | 副主编 |
| --- | --- | --- | --- |
| 20 | 外科学 整形外科分册 | 祁佐良 李青峰 | 郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华 |
| 21 | 骨科学 | 裴福兴 陈安民 | 翁习生 阎作勤 林建华 贺西京 |
| 22 | 小儿外科学 | 孙 宁 郑 珊 | 冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蒨 |
| 23 | 妇产科学 | 杨慧霞 狄 文 | 王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波 |
| 24 | 眼科学 | 黎晓新 王宁利 | 许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔 |
| 25 | 耳鼻咽喉头颈外科学 | 韩东一 肖水芳 | 许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良 |
| 26 | 麻醉学 | 刘 进 于布为 | 王国林 李文志 赵国庆 任家顺 |
| 27 | 临床病理学 | 陈 杰 步 宏 | 王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍 |
| 28 | 临床检验医学 | 王 前 王建中 | 府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水 |
| 29 | 放射影像学 | 郭启勇 王振常 | 胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远 |
| 30 | 超声医学 | 姜玉新 张 运 | 王金锐 田家玮 唐 杰 李建初 |
| 31 | 核医学 | 黄 钢 李亚明 | 李 方 王全师 石洪成 王 铁 |
| 32 | 肿瘤放射治疗学 | 王绿化 朱广迎 | 郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬 |
| 33 | 医学遗传学 | 邬玲仟 张 学 | 赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智 |
| 34 | 预防医学 | 朱启星 傅 华 | 张正东 王 彤 宿 庄 |
| 35 | 口腔医学 口腔全科分册 | 周学东 白玉兴 | 宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣 |
| 36 | 口腔医学 口腔内科分册 | 凌均棨 陈 智 | 孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍 |
| 37 | 口腔医学 口腔颌面外科分册 | 俞光岩 王慧明 | 王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生 |
| 38 | 口腔医学 口腔修复科分册 | 周延民 陈吉华 | 高 平 陈 江 余占海 麻健丰 |
| 39 | 口腔医学 口腔正畸科分册 | 王 林 沈 刚 | 周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国 |
| 40 | 口腔医学 口腔病理科分册 | 钟 鸣 王 洁 | 李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶 |
| 41 | 口腔医学 口腔颌面影像科分册 | 王铁梅 余 强 | 郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林 |
| 42 | 重症医学 | 于凯江 杜 斌 | 管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰 |
| 43 | 循证医学 | 王吉耀 何 耀 | 徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦 |
| 44 | 医学科研方法 | 陈世耀 刘晓清 | 张宏家 吕 明 肖志波 |
| 45 | 医学伦理学实践 | 邹和建 陈晓阳 | 纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良 |
| 46 | 医患沟通技能训练 | 李惠君 郭 媛 | 王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳 |
| 47 | 住院医师英语手册 | 唐熠达 冉志华 | 蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚 |

# 全国住院医师规范化培养教材

## 评审委员会名单

**总 顾 问** 赵玉沛 沈晓明 王德炳 刘德培 吴孟超
刘允怡 陈灏珠 钟南山 杨宝峰

**顾　　问**（按姓氏笔画排序）

冯友梅 武汉大学
吕兆丰 首都医科大学
闫剑群 西安交通大学
步 宏 四川大学
张英泽 河北医科大学
张学军 安徽医科大学
汪建平 中山大学
郑树森 浙江大学医学院
赵 群 中国医科大学
柯 杨 北京大学
桂永浩 复旦大学
陶立坚 中南大学
黄 钢 上海交通大学医学院
雷 寒 重庆医科大学
腾皋军 东南大学医学院
瞿 佳 温州医科大学

**主任委员** 王 辰 陈贤义

**副主任委员**（按姓氏笔画排序）

于晓松 中国医科大学第一附属医院
万学红 四川大学华西临床医学院 / 华西医院
王 虹 南京医科大学第一附属医院
刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 青 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心
杜 贤 人民卫生出版社
邵 洁 上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈 红 北京大学人民医院
陈旻湖 中山大学附属第一医院
林建华 福建医科大学附属第一医院
唐安洲 广西医科大学附属一院
郭启勇 中国医科大学附属盛京医院
高海青 山东大学齐鲁医院
阎作勤 复旦大学附属中山医院

**委　　员**（按姓氏笔画排序）

于凯江　哈尔滨医科大学附属第二医院
毛　颖　复旦大学附属华山医院
王　前　南方医科大学南方医院
王以朋　北京协和医院
王共先　南昌大学第一附属医院
占伊扬　江苏省人民医院
申昆玲　首都医科大学附属北京儿童医院
伍伟锋　广西医科大学第一附属医院
刘　彬　吉林大学第一医院
刘建国　天津医科大学总医院
刘青光　西安交通大学医学院第一附属医院
朱晒红　中南大学湘雅三医院
汤宝鹏　新疆医科大学第一附属医院
许　迅　上海市第一人民医院
吴一龙　广东省人民医院
张东华　哈尔滨医科大学附属第一医院
张成普　中国医科大学附属盛京医院
张学文　吉林大学中日联谊医院
李占江　首都医科大学附属北京安定医院
李海潮　北京大学第一医院
沈　晔　浙江大学医学院附属第一医院
狄　文　上海交通大学医学院附属仁济医院
邱海波　东南大学附属中大医院
陈　椿　福建医科大学附属协和医院
陈卫昌　苏州大学附属第一医院
陈昕煜　国家卫生和计划生育委员会科技教育司
周玉杰　首都医科大学附属北京安贞医院
罗天友　重庆医科大学附属第一医院
胡娅莉　南京大学医学院附属鼓楼医院
费广鹤　安徽医科大学第一附属医院
赵龙凤　山西医科大学第一临床医院
赵增仁　河北医科大学第一医院
唐北沙　中南大学湘雅医院
徐剑铖　第三军医大学第二附属医院（新桥医院）
贾建国　首都医科大学宣武医院
贾明艳　北京医学教育协会
高　亚　西安交通大学医学院第二附属医院（西北医院）
高　炜　北京大学第三医院
高长青　中国人民解放军总医院
诸葛启钏　温州医科大学附属第一医院
龚启勇　四川大学华西临床医学院 / 华西医院
董　蒨　青岛大学医学院附属医院
谢苗荣　首都医科大学附属北京友谊医院

# 主编简介



## 梅长林

第二军医大学上海长征医院内科学教授，主任医师，博士生导师，解放军肾脏病研究所所长，技术二级。中国医师协会肾内科医师分会副会长，上海医学会内科学分会主任委员，上海医师协会肾内科医师分会会长，解放军肾脏病专业委员会主任委员。

从事临床及教学工作36年，在多囊肾病、急性肾损伤和慢性肾脏病诊治方面具有丰富经验。承担国家自然科学基金、国家科技重大专项、国家“863”计划等23项课题。主编及副主编专著33部，发表论文427篇，在*NEJM*、*KI*等杂志发表SCI论文100余篇。获得国家新药证书1项，中国及美国发明专利5项。获国家科技进步二等奖、全国高等院校科技进步一等奖等重大成果奖14项。享受国务院政府特殊津贴。



## 余学清

中山大学附属第一医院副院长、中山大学肾脏病研究所所长，教授，博士生导师。现任卫生部肾脏病临床重点实验室主任和广东省肾脏病重点实验室主任，中华肾脏病学分会主任委员、中国肾脏病防治联盟主席、亚洲肾脏病协会候任主席、国际腹膜透析学会理事兼会员委员会主席等。《中华肾脏病杂志》常务副总编辑，American *Journal of Kidney Diseases* 副主编，*Nephrology* 专题编委。

从事临床和教学工作31年，承担各级科研基金44项，发表科研论文443篇，其中SCI收入181篇。在IgA肾病、狼疮性肾炎、腹膜透析等领域取得较大成绩，是教育部长江学者特聘教授，国家杰出青年基金获得者，国家“百千万工程”有突出贡献专家。荣获科技进步奖8项，包括国家科技进步二等奖以及美国肾脏基金会“国际杰出研究者奖”。

# 副主编简介



## 陈江华

浙江大学医学院附属第一医院党委副书记兼肾脏病中心主任，浙江省特级专家。现任中华医学会肾脏病学分会副主任委员，卫生部中国肾移植科学登记系统管理委员会副主任委员兼秘书长，中国生物医学工程学会人工器官分会候任主任委员，中国医师协会器官移植医师分会肾移植专业委员会副主任委员等学术职务。从事教学工作30余年，享受国务院特殊津贴，曾获“全国首届百名优秀医生”“卫生部和浙江省有突出贡献中青年专家”“全国卫生系统先进工作者”、美国NKF“国际卓越成就奖”等荣誉，入选全国“百千万人才工程”第一、二层次人员。完成的科研成果获国家科技进步二等奖3项，发表学术论文350余篇，其中SCI 150篇。



## 陈楠

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾科教授、博士生导师，上海交通大学医学院肾脏病研究所所长，法国国家医学科学院外籍院士，上海交通大学二级教授。现任中国医师协会肾脏内科医师分会副会长和上海肾脏病学分会主任委员。为ISN-GO East Asian Committee委员，*Am J Kidney Dis*、*Nephrology Dialysis Transplantation*、*Nephrology*等杂志编委，《中华肾脏病杂志》副总主编。

从事临床和教育工作37年。曾获卫生部有突出贡献中青年专家，上海市“科技精英”“领军人才”和美国肾脏病基金会（NKF）国际杰出贡献奖等。在国内外杂志发表文章400余篇，获30余项各级科研课题；获成果奖16项，包括教育部提名国家科学技术奖科技进步奖一等奖、上海市科技进步奖一等奖等奖项。



## 付平

四川大学华西医院内科副主任，华西肾脏病研究室主任、教授、博士生导师，国际肾脏病学者。现任中华医学会肾脏病学分会常委；中国医院协会血液净化中心管理分会常委；中国医师协会肾脏病学分会常委；四川省医学会肾脏病学专委会主任委员，四川省医师协会肾脏病分会会长。《中华医学杂志英文版》等18种杂志编委、副主编。从医执教22年，担任国家自然基金等10余项课题负责人，发表论文300余篇，SCI收录50余篇。联合主编人民卫生出版社教材一部。获国家发明专利二项，中华医学会科技进步二等奖，四川省科技进步一，三等奖各一项。



## 倪兆慧

上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科主任、教授、主任医师，博士生导师。现任中华医学会肾脏病学分会常委，中国医师协会肾脏内科医师分会常委，中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会常委兼秘书，中国医院管理学会血液净化管理专业委员会常委，卫生部腹透示范中心主任，《中华肾脏病杂志》等多本杂志常务编委和编委。从事肾脏病防治临床和基础研究31年，负责和参加多项国家级和省部级科研课题共12项，共发表科研论文230余篇，其中SCI收录50余篇。主编和参编学术专著11部。

# 前　言

为落实国家卫生和计划生育委员会关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见，配合2015年我国各省全面启动住院医师规范化培训工作，在国家卫生计生委科教司的指导下人民卫生出版社组织全国专家编写了第一套住院医师规范化培训规划教材。本书就是该套教材的一个重要组成部分。

《内科学 肾脏内科分册》的编写秉承与院校教育、执业医师考试、继续医学教育对接以及培养住院医师临床思维、实践、创新能力为宗旨和理念，注重启发性，先进性和适用性。在内容编排上，以内科住院医师规范化培训标准细则中要求的肾脏内科学习的病种和操作为基础，适当增加临床实践中遇到的常见问题，如肾衰竭时药物剂量的调整，利尿剂的临床应用等，凸显其作为住院医师规范化培训规划教材的特定要求。在编写形式上，突破了传统教科书的模式，所有章节均由概述、临床病例和诊治流程三部分组成。概述简要地介绍了疾病基本概念、诊治原则及预后。临床病例依据临床诊疗过程，突出诊疗思维，将患者从门诊接诊到住院治疗直至出院后的随访，以问答形式呈现，并将相关知识点贯穿其中，起到扩大知识面的作用。诊治流程是疾病诊治的总结，读者可以一目了然地掌握疾病诊治的要点。

参加本教材编写的专家来自全国23所高等医学院校。编写专家具有丰富的临床和教学经验，承担着繁重的医疗、教学和科研任务，尽管如此，他们仍然挤出时间，笔耕不辍，高质量地完成了本书的编写，这充分体现了他们忠诚医学教育事业、积极参与医学教学改革的高尚情操；上海长征医院内科学教研室刘亚伟博士为本书的编写做了大量的秘书工作在此我们一并向协助完成本教材的临床工作同仁表示由衷的感谢。作为第一版肾内科住院医师规范化培训规划教材，肯定存在着诸多不足之处，恳请各位专家，同道批评指正，以便及时勘误。

梅长林　余学清

2015年9月

# 目　录


第一章　总论 …… 1

第一节　肾脏结构和功能 …… 1

第二节　肾脏病的实验室检查 …… 3

第三节　肾脏病的影像学检查 …… 4

第四节　肾活检 …… 5

第五节　肾脏病的诊断 …… 7

第六节　肾脏疾病防治原则 …… 8

第七节　肾脏病的介入治疗 …… 9

第二章　水电解质及酸碱代谢紊乱 …… 10

第一节　钠代谢紊乱 …… 10

第二节　钾代谢紊乱 …… 15

第三节　钙代谢紊乱 …… 22

第四节　磷代谢紊乱 …… 28

第五节　代谢性酸中毒 …… 34

第三章　原发性肾小球肾炎 …… 41

第一节　原发性肾小球疾病概述 …… 41

第二节　急性肾小球肾炎 …… 45

第三节　急进性肾小球肾炎 …… 51

第四节　慢性肾小球肾炎 …… 58

第五节　无症状性血尿或(和)蛋白尿 …… 65

第四章　IgA 肾病 …… 73

第五章　原发性肾病综合征 …… 81

第一节　肾病综合征 …… 81

第二节　微小病变肾病 …… 87

第三节　局灶节段性肾小球硬化 …… 95

第四节　膜性肾病 …… 101

第五节　系膜毛细血管性肾小球肾炎 …… 108

第六章　继发性肾脏疾病 …… 115

第一节　狼疮性肾炎 …… 115

第二节　ANCA 相关性血管炎肾损害 …… 126

第三节　过敏性紫癜性肾炎 …… 132

第四节　糖尿病肾病 …… 140

第五节　乙型肝炎病毒相关性肾炎 …… 149

第六节　肾脏淀粉样变性 …… 155

第七节　多发性骨髓瘤肾损害 …… 163

第八节　痛风性肾病 …… 170

第七章　肾小管间质性疾病 …… 180
第一节　急性间质性肾炎 …… 180
第二节　慢性间质性肾炎 …… 186
第三节　肾小管性酸中毒 …… 193
第八章　梗阻性肾病 …… 202
第九章　尿路感染 …… 209
第十章　肾血管疾病 …… 219
第一节　肾动脉狭窄 …… 219
第二节　高血压肾损害 …… 226
第十一章　妊娠与肾脏 …… 234
第十二章　遗传性及囊肿性疾病 …… 242
第一节　Alport 综合征 …… 242
第二节　常染色体显性多囊肾病 …… 249
第三节　法布里病 …… 256
第四节　薄基底膜肾病 …… 263
第十三章　急性肾损伤 …… 270
第十四章　特殊类型急性肾损伤 …… 277
第一节　对比剂肾病 …… 277
第二节　横纹肌溶解综合征 …… 284
第三节　微血管病性肾损伤 …… 292
第十五章　慢性肾脏病 …… 299
第十六章　慢性肾衰竭 …… 308
第十七章　血液净化疗法 …… 316
第一节　血液透析 …… 316
第二节　腹膜透析 …… 324
第三节　连续性肾脏替代治疗 …… 331
第四节　其他血液净化技术 …… 341
第十八章　肾移植的内科问题 …… 349
第一节　移植肾急性排斥反应 …… 349
第二节　肾移植后肺部感染 …… 355
第十九章　药物中毒性肾病 …… 361
第二十章　肾衰竭时药物剂量的调整 …… 370
第二十一章　利尿剂的作用及临床应用 …… 379
中英文名词对照索引 …… 385

# 第一章 总 论

## 第一节 肾脏结构和功能

### 一、肾脏的结构

肾脏位于腹膜后脊柱两旁，左右各一个。左肾上极平第11胸椎，下极与第2腰椎下缘齐平。右肾上方与肝脏相邻，位置比左肾低半个到一个椎体，右肾上极平第12胸椎，下极平第3腰椎。中国成人肾脏的长、宽和厚度分别为10.5～11.5cm、5～7.2cm和2～3cm。男性一个肾脏重量为100～140g，女性略轻。

肾脏由肾单位、肾小球旁器、肾间质、血管和神经组成。肾单位是肾脏的结构和功能单位，每个肾脏由约100万个(80万～110万)肾单位组成(图1-1-1)。连接小管将肾单位与集合管连接起来。肾单位包括肾小体和肾小管两部分，肾小体由肾小球和肾小囊两部分组成。肾小球毛细血管壁由内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞(足细胞)构成，形成具有半透膜性质的滤过膜(图1-1-2)。内皮细胞呈扁平状覆盖于毛细血管壁腔侧，胞体布满小孔(窗孔)。内皮细胞具有抗凝、抗血栓，合成基底膜及血管活性物质等作用。肾小球基底膜(glomerular basement membrane，GBM)厚度为310～373nm，基底膜中层为致密层，富有带负电荷的涎酸蛋白，基底膜内外两层密度较稀，称疏松层，富含阴离子硫酸肝素。Ⅳ型胶原形成基底膜基本构架，其间充填着各种物质包括层连蛋白、纤连蛋白、巢蛋白、硫酸类肝素蛋白聚糖等。基底膜对维持正常肾小球结构、固定邻近细胞及构成滤过屏障起着重要作用。足细胞是终末分化细胞，通过稀疏的足突附着于基底膜上，而足突间裂隙由一层膜所封闭。研究显示，足细胞有多种裂隙膜蛋白，包括Nephrin、podocin等，这些蛋白质分子相互插入构成了肾小球滤过屏障的分子筛，是防止中、大分子量蛋白

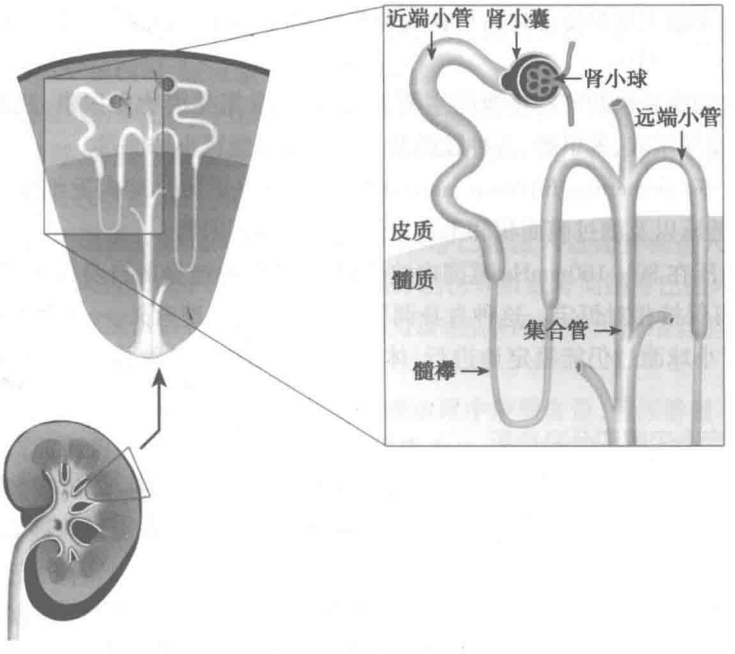



图1-1-1 肾单位的构成

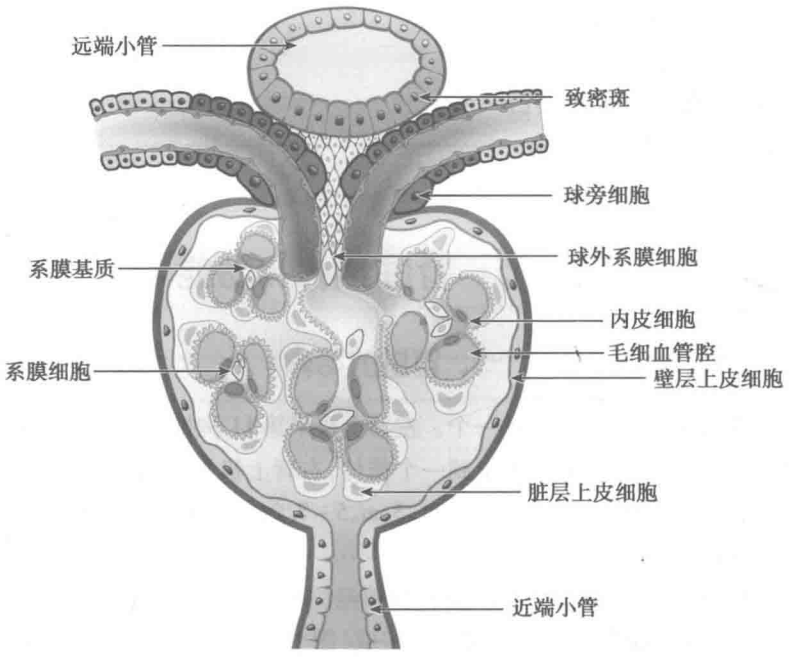



图 1-1-2 肾小球和肾小球旁器结构图

质漏出的重要分子屏障。这些裂隙膜蛋白的缺乏或突变可引起大量蛋白尿。肾小球毛细血管间有系膜组织,包括系膜细胞和基质,起支撑肾小球毛细血管丛、调节肾小球滤过率、修补基底膜、清除异物和基底膜代谢产物等作用。

肾小管分为近端小管、细段、远端小管以及连接小管(位于远端肾小管和集合管之间)四部分。其中,近端小管直部、细段和远端小管直部连接成"U"字形,称为髓袢或 Henle 袢。肾小管不同的节段由高度分化、形态和功能截然不同的各种上皮细胞构成,具有明显的极性。在管腔侧和基底膜侧分布着不同的转运蛋白,是水和溶质定向转运的结构和物质基础。

学习笔记

## 二、肾脏的功能

肾脏的生理功能主要是排泄代谢产物及调节水、电解质和酸碱平衡,维持机体内环境稳定。

### (一) 肾小球滤过功能

肾小球滤过功能是代谢产物排泄的主要方式,其中含氮类废物如尿素、肌酐等由肾小球滤过,一些有机酸如马尿酸、苯甲酸、各种胺类及尿酸等部分经肾小球滤过。

肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)主要取决于肾小球内毛细血管和肾小囊内的静水压、胶体渗透压以及滤过膜面积和毛细血管超滤分数等因素。

当平均动脉压在 80 ~ 160mmHg 范围内波动时,由于肾血流量的自身调节机制,肾小球毛细血管压和 GFR 可保持相对恒定。这种自身调节具有重要的生理意义,一方面保证了机体在血流动力学变化时肾小球滤过仍能稳定地进行,体内代谢废物得以继续排出;另一方面保证了体液的平衡。

### (二) 肾小管重吸收和分泌功能

每日肾小球滤过的原尿可达 180L,其中电解质成分与血浆相同。原尿中 99% 的水、全部的葡萄糖和氨基酸、大部分的电解质及碳酸氢根等被肾小管和集合管重吸收回血液,最后形成终尿约 1.5L。

近端肾小管是重吸收的主要部位,滤过的葡萄糖、氨基酸全部被重吸收;$Na^+$ 通过 $Na^+$-$K^+$ ATP 酶主动重吸收,主要阴离子 $HCO_3^-$ 和 $Cl^-$ 随 $Na^+$ 一起转运。近端肾小管除具有重吸收功能外,还与有机酸排泄有关。有机酸到达肾小管周边的毛细血管时可被肾小管上皮细胞主动摄

取，然后分泌到肾小管腔中随尿液排出。尿酸可从肾小球滤过，但多数在肾小管重吸收，继而又再分泌到肾小管腔中。除上述有机酸和尿酸外，药物特别是一些抗生素和造影剂，也以此方式排出。

髓袢在髓质渗透压梯度形成中起重要作用。水在髓袢降支细段可以自由穿透，而 $Na^+$ 和 $Cl^-$ 却不能自由穿透，使管腔内的水分在经过内髓的高渗区时被迅速重吸收；而降支细段一旦折为升支细段，则水不能自由穿透，而 $Na^+$ 和 $Cl^-$ 却能自由穿透，从而维持髓质区的高渗，故髓袢细段对尿液的浓缩功能至关重要。

远端肾小管，特别是连接小管是调节尿液最终成分的主要场所。这些小管上皮细胞可重吸收 $Na^+$，排出 $K^+$，以及分泌 $H^+$ 和 $NH_4^+$，醛固酮可加强上述作用。

### （三）肾脏的内分泌功能

肾脏具有重要的内分泌功能，能够合成、调节和分泌多种激素，参与血流动力学调节、红细胞生成及骨代谢等。肾脏分泌的激素包括血管活性肽和非血管活性激素。前者作用于肾脏本身，参与肾脏的生理功能，主要调节肾的血流动力学和水盐代谢，包括肾素、血管紧张素、前列腺素、激肽释放酶-激肽系统、内皮素、利钠肽以及花生酸类物质；非血管活性激素包括 1,25-$(OH)_2D_3$ 和促红细胞生成素等。

## 第二节 肾脏病的实验室检查

### 一、尿液检查

常规的尿液检查包括三部分：一般性状检查，生化分析和尿沉渣有形成分显微镜检查。

### （一）一般性状检查

主要指尿液的颜色、比重、渗透压和 pH。

1. 颜色 新鲜尿液颜色为无色或澄清，淡黄色或琥珀色。尿的颜色受尿胆原、尿胆素与尿卟啉等影响。尿液的颜色也受饮食、药物和尿量的影响。病理情况下尿液颜色会有明显的变化。

（1）血尿：分为肉眼血尿和显微镜下血尿两种。新鲜尿离心沉渣检查每高倍视野红细胞超过 3 个，称为镜下血尿。尿外观呈洗肉水样、血样、酱油样或有血凝块时，称为肉眼血尿。当尿中出现血红蛋白与肌红蛋白时，尿液呈茶色或酱油色。

（2）血红蛋白尿：当出现血管内溶血时，红细胞被破坏释放的大量血红蛋白超过珠蛋白结合能力，被肾小球滤过，外观呈浓茶色或酱油样，镜检无红细胞，但隐血试验阳性，见于阵发性睡眠性血红蛋白尿、溶血性贫血、蚕豆病、恶性疟疾等。

（3）乳糜尿：由肠道吸收的乳糜液未能经正常的淋巴管流入血而逆流进入尿液所致，外观呈白色牛奶样，见于丝虫病或由于结核、肿瘤、胸腹部创伤等所致肾周围淋巴循环受阻。

（4）胆红素尿：外观呈深黄色，振荡后泡沫亦为黄色，系尿液含大量结合胆红素所致，见于阻塞性黄疸或肝细胞性黄疸。

2. 尿比重和尿渗透压 尿渗透压和尿比重均表示尿中溶质含量，但尿渗量不受蛋白、糖、造影剂等大分子物质的影响，能准确反映尿中排泄溶质含量，是测定肾小管功能浓缩稀释功能的理想方法。尿比重正常值：晨尿 1.018 ~ 1.020。尿渗透压正常值：正常人禁饮水后尿渗透压 600 ~ 1000mOsm/(kg · $H_2O$)，平均 800mOsm/(kg · $H_2O$)。

3. 尿 pH 正常新鲜尿液呈弱酸性，pH 为 6.5，其波动范围为 5.0 ~ 7.0。尿液 pH 可受饮食、生理状态、药物和疾病等的影响。

### （二）尿液的生化检查

尿液的生化检查包括尿液蛋白质、糖、氨基酸和酮体等，这里主要讨论蛋白尿。

学习笔记

蛋白尿：每日尿蛋白持续超过150mg或尿蛋白/肌酐>200mg/g称为蛋白尿。24小时尿白蛋白排泄在30～300mg称为微量白蛋白尿。产生蛋白尿的原因很多，一般可分为四类。

（1）生理性蛋白尿：无器质性病变，常见于以下两种情况：①功能性蛋白尿，见于剧烈运动、发热、紧张等应激状态所导致的一过性蛋白尿，多见于青少年，定性试验尿蛋白多不超过（+）；②体位性蛋白尿，常见于青春发育期的青少年，于直立和脊柱前凸姿势时出现蛋白尿，卧位时尿蛋白消失，一般蛋白质排泄量<1g/d。

（2）肾小球性蛋白尿：肾小球滤过膜受损，通透性增高，血浆蛋白质滤出并超过肾小管重吸收能力所致的蛋白尿。如病变较轻，尿中出现以白蛋白为主的中小分子量蛋白质，称为选择性蛋白尿；当病变加重，尿中除排泄中小分子量蛋白质外，还排泄大分子量蛋白质，如IgG等，称为非选择性蛋白尿。

（3）肾小管性蛋白尿：当肾小管结构或功能受损时，肾小管对正常滤过的小分子量蛋白质（如$\beta_2$微球蛋白、溶菌酶等）重吸收障碍，导致蛋白质从尿中排出，称之肾小管性蛋白尿。

（4）溢出性蛋白尿：血中小分子量蛋白质，如多发性骨髓瘤轻链蛋白、血红蛋白、肌红蛋白等异常增多，从肾小球滤出，超过了肾小管重吸收阈值所致的蛋白尿。

### （三）尿沉渣有形成分显微镜检查

尿沉渣有形成分主要指细胞（红细胞、白细胞、上皮细胞）、管型、结晶、细菌和其他物质。

1. 白细胞尿、脓尿和细菌尿　新鲜尿离心沉渣检查每个高倍镜视野白细胞超过5个，称为白细胞尿。因蜕变的白细胞称为脓细胞，故白细胞尿亦称为脓尿。清洁外阴后无菌技术下采集的中段尿标本，如涂片每个高倍镜视野均可见细菌，或培养菌落计数超过$10^5$个/ml时，称为细菌尿，是诊断尿路感染的重要证据。

2. 管型尿　尿中管型的出现表示蛋白质或细胞成分在肾小管内凝固、聚集，其形成与尿蛋白的性质和浓度、尿液酸碱度以及尿量有密切关系，宜采集清晨尿标本做检查。肾小球或肾小管性疾病可引起管型尿，但在发热、运动后偶可见透明管型，此时不一定代表肾脏有病变。但若有细胞管型或较多的颗粒管型与蛋白尿同时出现，则临床意义较大。

## 二、肾小球滤过率测定

单位时间内两肾生成原尿的量称为肾小球滤过率（GFR）。目前不能直接测定GFR，临床上只能用一些合适的内源性或外源性物质的清除率来间接反映GFR。既往多采取留血、尿标本测定肌酐，计算内生肌酐清除率的方法来评估GFR。正常值平均在（100±10）ml/（min·1.73$m^2$），女性较男性略低。以上方法评估GFR烦琐，不适用于长期门诊随访病人。因此，目前多采用血清肌酐值代入公式，估计GFR（estimated GFR，eGFR），其优点是不必留24小时尿。

# 第三节　肾脏病的影像学检查

肾脏的影像学检查包括X线、超声、CT及MRI，原理虽然各不相同，但都主要提供有关肾脏形态结构的解剖学信息，临床可根据检查目的不同选择相应的检查。

## 一、肾脏超声

超声检查是目前临床应用最普遍的无创性肾脏影像学检查，可明确提供肾脏的大小、形态，肾实质的厚度及回声的强弱，区分囊性或实质性结构，对发现肾积水非常敏感，也可以检测肾血管内径及肾静脉瘤栓。

## 二、X线检查

X线检查主要包括腹部平片（KUB）和静脉肾盂造影（IVP）检查。

1. 腹部平片 作为基本检查，有助于观察肾脏的形态和轮廓，是否有钙化灶及不透X线的阳性结石。

2. 静脉肾盂造影 对比剂经肾脏浓缩排入肾盂后，可观察肾盂、肾盏的形态是否规则，并可了解肾盂、输尿管有无占位及梗阻。此外，可粗略反映双侧肾脏滤过功能。

### 三、计算机辅助体层成像(CT)

CT临床应用普遍，尤其是增强CT，可为肾结石、创伤、感染及脓肿形成、肾新生物以及泌尿系畸形等疾病提供有价值的信息。CT血管造影(CTA)是一种显示血管的无创方法，适用范围包括诊断肾动脉狭窄和准备供肾切除前评估肾血管等。

### 四、磁共振成像(MRI)

MRI原理与CT不同，对肾功能受损或对含碘对比剂过敏，对不能进行增强CT检查的患者是一种选择。近年来，钆作为对比剂在MRI检查中得到普遍应用，可有助于动态观察肾脏及周围结构。尤其是应用钆进行核磁血管成像(MRA)，在发现肾动脉狭窄方面与CTA相近。

### 五、放射性核素检查

放射性核素检查主要用来提供肾脏功能性的信息。其优势在于可以测定分肾功能，而不像肌酐清除率反映的是双肾功能。临床上最常用的是肾图及肾动态显像，最常用的核素是$^{99}Tc^{m}$-DTPA。

## 第四节 肾 活 检

肾脏病理学检查是目前临床诊断肾脏疾病的重要方法之一，而肾脏病理标本获得的主要手段就是依靠肾组织活检术。通过对活检组织进行切片染色处理，使用光镜、免疫荧光及电镜等先进手段使肾脏病理检查在明确肾脏疾病的原因、病变严重程度、病理分型、指导治疗及判断预后中有指导意义。

经皮肾活检技术是一项非常重要但又是有创的检查，为此要把握好穿刺的指征，要有娴熟的B超引导下穿刺的技术，术后对患者要有严密观察，对可能的合并症要尽早发现和治疗。

### 一、肾穿刺活检术的适应证

凡有弥漫性肾实质损害，包括原发或继发性的肾小球疾病、小管间质性疾病等均为肾活检的适应证。

1. 肾病综合征。
2. 肾炎综合征。
3. 急进性肾炎综合征。
4. 持续性无症状尿检异常[蛋白尿和(或)肾小球源性镜下血尿]。
5. 原因不明的急性肾功能减退。
6. 原因不明的慢性肾功能减退，且肾脏体积未完全缩小。
7. 移植肾活检 各类非外科因素导致的移植肾功能减退、肾功能延迟恢复、肾小管坏死、药物性肾中毒、慢性排斥反应以及怀疑复发或新发的肾小球疾病。
8. 根据病情需要，可以行重复肾活检。

## 二、肾穿刺活检术的禁忌证

（一）绝对禁忌证

1. 明显的出血倾向。
2. 不配合的操作者。
3. 固缩肾、小肾和孤独肾。
4. 肾脏血管瘤、海绵肾或多囊肾。

（二）相对禁忌证

1. 活动性肾盂肾炎。
2. 肾脏异位或游走。
3. 未控制的严重高血压病。
4. 过度肥胖。
5. 高度腹水。
6. 其他 剧烈咳嗽、腹痛及腹泻。严重贫血，心功能不全，妊娠或高龄。

## 三、肾穿刺活检术前准备

明确肾活检适应证后，应向患者及家属解释肾活检的必要性及安全性，并简要说明操作过程，消除其顾虑，争取最佳配合，书面签字同意。

1. 详问病史，特别注意出血病史。
2. 了解患者全身情况、心肺功能、肾功能，B 超测定双肾大小、位置及活动度。
3. 有效控制高血压病。
4. 检查血常规、出凝血指标。根据病情需要查血型、备血。
5. 术前已用抗凝治疗者应停用抗凝药物，并根据抗凝药物的半衰期考虑停药时间，并复查凝血指标。
6. 出血风险大的肝病患者可术前 2～3 日口服或肌注维生素 $K_1$。
7. 训练患者俯卧位吸气末屏气和卧床排尿。
8. 要求受检患者术前 12～24 小时内排便。
9. 非急诊肾活检的女性患者应尽量避开月经期。
10. 严重肾衰竭者术前应加强透析。
11. 过度紧张者术前可酌情应用镇静剂。

## 四、肾穿刺术后的护理

1. 肾穿刺术后在肾活检穿刺点加压 5～10 分钟。
2. 将患者送回病房后小心平移至病床上，术后患者采取平卧位，严格腰部制动 4 小时（四肢可放松及缓慢小幅度活动，严禁翻身及扭转腰部），如无高血压病、肾功能不全等高危患者，肾活检术后卧床 24 小时。
3. 术后应常规检测血压、脉搏、尿常规，观察皮肤、面色、出汗情况、腰腹部症状及体征。
4. 出现血压下降或肉眼血尿时应复查血常规及血细胞比容，腰腹部疼痛显著者应做 B 超检查，观察是否存在肾包膜下血肿。
5. 避免或及时处理便秘、腹泻及剧烈咳嗽。
6. 术后 3 周内禁止剧烈运动或重体力劳动。

## 五、肾穿刺术后并发症及处理

1. 血尿 绝大多数患者术后都有镜下血尿，而肉眼血尿的发生率较低。多数肉眼血尿发生

在术后第一次排尿，3～5次排尿后尿色逐渐转清，一般不超过2天。少部分病例在术后3～12天还会发生迟发性肉眼血尿。

2. 肾周血肿 肾周血肿在肾活检术后也较常见，多为小血肿。临床上常表现为肾活检3～5天后出现的低热、腰痛，经B超检查证实。肾周小血肿卧床休息可自行吸收消散无后遗症，较大的血肿可在3个月内吸收。

3. 大出血 对于严重肉眼血尿患者应采取积极的止血措施，包括持续静脉泵入垂体后叶素、肌注或皮下注射凝血酶（立止血）及静脉输注维生素$K_1$等，但不主张使用容易形成血凝块的凝血药物。当患者血细胞比容下降超过6%以上或血红蛋白下降20g/L以上或血流动力学不稳定，必须静脉补充液体，维持正常的血液循环和较多的尿液排出，以保持泌尿道的通畅，防止血凝块堵塞泌尿道。如血细胞比容及血红蛋白继续下降，则应及时输血、选择性肾动脉造影介入栓塞，必要时外科手术以控制活动性大出血。严重的肾周大血肿处理类似严重的肉眼血尿患者。

4. 尿潴留 术后部分患者因为情绪紧张而出现尿潴留，以致需要协助排尿以及采用导尿措施排尿。发生明显肉眼血尿，且尿中出现较多血凝块者，容易尿路梗阻导致严重的尿潴留。后者应采取经皮膀胱穿刺导尿或三腔导尿管导尿及反复冲洗膀胱，至患者出血终止为止。

5. 动静脉瘘 肾活检后无法解释的高血压，移植肾受者的活检部位通常可闻及血管性杂音应考虑动静脉瘘，多普勒B超检查或肾动脉造影可确诊。多数患者能在1～2年内自行吸收，严重者可在选择性肾动脉造影时采用栓塞治疗。

6. 肾周疼痛 多为轻度钝痛，较长时间、较剧烈的疼痛可能系血肿扩大和（或）尿路梗阻有关。对于术后出现剧烈疼痛的患者，或不伴肾周痛而出现双下肢内侧疼痛（或腹痛），且同时出现自汗严重者，应严密观察血压及心率变化，并及时测定血细胞比容及血红蛋白浓度，确定有严重出血时应及时处理。

## 第五节 肾脏病的诊断

肾脏疾病的诊断应尽可能做出病因诊断、病理诊断、功能诊断和并发症诊断，以确切反映疾病的性质和程度，为选择治疗方案和判定预后提供依据。

### 一、病因诊断

首先区别是原发性还是继发性肾脏疾病。原发性肾脏病包括免疫反应介导的肾炎、泌尿系感染性疾病、肾血管疾病、肾结石、肾肿瘤及先天性肾病等；继发性肾脏病可继发于肿瘤、代谢、自身免疫等疾病，也可见于各种药物、毒物等对肾脏造成的损害。

### 二、病理诊断

对肾炎、肾病综合征、急性肾损伤及原因不明的蛋白尿和（或）血尿，可通过肾穿刺活检明确病理类型、探讨发病机制、明确病因、指导治疗和评估预后。

### 三、功能诊断

临床上对于诊断急性肾损伤和慢性肾脏病的患者，还要进行肾功能的分期诊断。根据血肌酐和尿量的变化，AKI分为1～3期，详见第十三章。根据肾小球滤过率下降程度，CKD分为1～5期，详见第十五章。

### 四、并发症诊断

肾脏病特别是急慢性肾衰竭可引起全身各个系统并发症，包括中枢神经、呼吸及循环系统

学习笔记

等，对这些并发症需做出诊断。

## 第六节 肾脏疾病防治原则

肾脏疾病依据其病因、发病机制、病变部位、病理诊断和功能诊断的不同，选择不同的治疗方案。其治疗原则包括去除诱因，一般治疗，针对病因和发病机制的治疗，合并症及并发症的治疗和肾脏替代治疗。

### 一、一般治疗

包括避免劳累，去除感染等诱因，避免接触肾毒性药物或毒物，采取健康的生活方式（如戒烟、限制饮酒、适量运动和控制情绪等）以及合理的饮食。肾脏病饮食治疗方案涉及水、钠、钾、磷、蛋白质、脂类、糖类和嘌呤等多种物质摄入的调整和控制。

### 二、针对病因和发病机制的治疗

1. 针对免疫发病机制的治疗　肾脏疾病尤其是原发性肾小球疾病和一些继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎和系统性血管炎等，其发病机制主要是异常的免疫反应，所以治疗常包括糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。环磷酰胺和硫唑嘌呤较为常用，一些新型免疫抑制剂如环孢素A、他克莫司和霉酚酸酯等也被用于免疫性肾病的治疗。血液净化治疗如血浆置换等有效清除体内自身抗体和抗原-抗体复合物，可用于治疗重症免疫性肾病，尤其是重症狼疮性肾炎和系统性血管炎肾损害。

2. 针对非免疫发病机制的治疗　高血压、高血脂、高血糖、高尿酸血症、肥胖、蛋白尿以及肾内高凝状态、肾素-血管紧张素系统激活、氧化应激等都是肾脏病发生和发展的加重因素，所以针对这些非免疫因素的治疗也是肾脏病治疗的重要组成部分。使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，抑制肾内过度活跃的肾素-血管紧张素系统，既能够降低系统血压，又能够降低肾小球内压，减少尿蛋白排泄。因此，除了免疫抑制剂治疗外，肾素-血管紧张素系统阻滞剂是延缓肾脏病进展最重要的治疗措施之一。

### 三、合并症及并发症的治疗

肾脏病患者常存在多种合并症，如各种代谢异常、高血压病，或者其他脏器疾病，如冠心病、心力衰竭和肝硬化等都可能加重肾脏病的进展，应积极治疗。

肾脏病的并发症可涉及全身各个系统，如感染、凝血功能异常、肾性高血压病、肾性贫血、肾性骨病、水电解质和酸碱平衡紊乱、急性左心衰竭、肺水肿和尿毒症脑病等，这些并发症不仅影响肾脏病患者的生活质量和存活率，还可能进一步加重肾脏病，形成恶性循环，严重影响患者预后，也应积极治疗。

### 四、肾脏替代治疗

肾脏替代治疗是终末期肾衰竭患者唯一的有效治疗方法。最近提出了适时开始透析和一体化治疗的概念，以提高终末期肾衰竭患者的存活率和生活质量。

1. 透析治疗

（1）腹膜透析：包括连续性和间歇性腹膜透析两种。近年来由于腹膜透析连接系统的改进，包括自动腹膜透析机的应用，腹膜透析相关的感染并发症减少。其操作简便，安全有效以及保护残存肾功能较好的特点在肾脏替代治疗中起了重要作用。

（2）血液透析：通过扩散、对流及吸附清除体内积聚的毒性代谢产物，清除体内潴留的水

分，纠正酸中毒，达到治疗的目的。随着透析设备的改进，透析治疗效果正在不断改善。

2. 肾移植 肾移植如能成功，可以使患者恢复正常的肾功能，包括内分泌和代谢功能。肾移植后需要长期使用免疫抑制剂，以防止排斥反应。近年来随着新型免疫抑制剂的应用，肾移植的存活率明显改善。

## 第七节 肾脏病的介入治疗

介入肾脏病学是将介入诊断和治疗手段与肾脏专科知识相结合的一门新兴的交叉学科。介入肾脏病学目前主要应用于肾血管疾病的诊断与治疗、血管通路的维护、难治性高血压病的介入干预等方面。肾脏介入不仅有助于判断肾动脉狭窄、肾静脉栓塞、血管通路狭窄的程度、部位，而且还能通过局部扩张、溶栓、取栓、支架安置等微创手段，改善肾脏血流、维护血管通路，同时避免病人经受较大的手术创伤。介入肾脏病学在其他内科疾病领域也展现出广阔的应用前景。

（梅长林）

### 参考文献

1. Lee Goldman. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011.
2. Jürgen Floege. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Missouri: Elsevier Inc, 2010.

学习笔记

# 第二章 水电解质及酸碱代谢紊乱

## 第一节 钠代谢紊乱

钠代谢紊乱是指体内钠的浓度失衡，分为低钠血症和高钠血症。

### （一）低钠血症

低钠血症（hyponatremia）指血钠<135mmol/L，仅反映钠在血浆中浓度的降低，并不一定表示体内总钠量的丢失，同时根据血渗透压水平分为低渗性、等渗性和高渗性低钠血症。低渗性低钠血症根据容量状态再分为低容量性、正常容量性和高容量性低钠血症。低容量性是指因使用利尿剂、呕吐、腹泻或出汗等丢失大量体液，钠的丢失多于水，体内钠总量下降引起；高容量性是因心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征、急慢性肾衰竭、补液过多而尿量减少引起；等容量性低钠血症常见于抗利尿激素分泌不当综合征。等渗性低钠血症多见于妇科或前列腺手术时的冲洗液吸收综合征，如使用甘露醇、甘氨酸等。高渗性低钠血症见于注射高张液体（如甘露醇）或假性低钠血症（如因严重高血糖或高血脂）。

低钠血症的症状随血钠下降的速度和程度而异，按血钠水平分为重度低钠（<120mmol/L），中度低钠（120～130mmol/L）和轻度低钠（130～135mmol/L）。低渗性低容量性低钠血症可表现循环衰竭、肢凉、脉细和尿少，随低钠血症的进展，细胞外渗透压下降引起细胞内水肿尤其是脑细胞水肿，出现神经系统症状，如恶心、呕吐、头痛、嗜睡、反应迟钝，神经肌肉应激性改变如肌张力低下和腱反射减弱等。当36～48小时内血钠低于125mmol/L或下降速度>0.5mmol/（L·h）时，可出现抽搐、昏迷直至死亡。低容量性低钠血症可补充生理盐水，血钠低于120mmol/L或水中毒时，宜补充3%氯化钠溶液，有严重颅压升高症状时可用利尿剂或甘露醇脱水。抗利尿激素分泌失调综合征应限制水的入量，利尿同时补充由排尿所丢失的钠量。

### （二）高钠血症

高钠血症（hypernatremia）指血钠>145mmol/L，伴有血渗透压升高>300mOsm/（kg·$H_2O$）。分为低容量性、高容量性和“正常”容量性高钠血症。低容量性高钠血症主要因失水>失钠引起，总体钠减少，有血容量不足的表现，主要治疗原发病，防止水的进一步丢失，补充足够的水，必要时适当补充钾和镁等。高容量性高钠血症多因心力衰竭、肾病和肝硬化等引起肾排$Na^+$减少或摄入$Na^+$过多，患者常以神经精神症状（因脑细胞失水）为主要表现，病情严重可有神志恍惚、烦躁不安、抽搐、惊厥、昏迷甚至死亡。治疗主要是停止补充钠盐，给予袢利尿剂，同时补充5%葡萄糖，以促进钠的排泄。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性，19岁。因“双下肢水肿2个月，加重3天”入院。患者2个月前无诱因出现双下肢可凹陷性水肿，伴尿中泡沫增多，无肉眼血尿，无夜尿增多。3天前，感冒后双下肢水肿加重收入院。患者自发病以来，无发热、无紫癜、无关节痛、无光过敏，体重增加3kg。无结核、肝炎病史，无食物及药物过敏史，无遗传病史。检查血压140/90mmHg，眼睑及双下肢明显水肿，尿蛋白++++，24小时尿蛋白定量10.2g，血浆总蛋白46g/L，白蛋白21g/L，球蛋白17g/L，胆固醇5.7mmol/L，血钠123.8mmol/L，钾3.8mmol/L，氯90mmol/L。

学习笔记

【问题1】患者的诊断考虑是什么？

**思路：**患者有大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症，初步诊断考虑为肾病综合征，具体病情分析及治疗参见肾病综合征一章。该病例血钠123.8mmol/L，考虑低钠血症。

【问题2】低钠血症有哪些临床表现？

**思路：**低钠血症症状的严重程度与血浆低渗程度成正比。血钠浓度在130～135mmol/L，患者有疲乏、头晕和尿钠减少。血钠在120～130mmol/L，有血压不稳，视物模糊、站立性晕厥或脉搏细速等表现。重度缺钠（血钠浓度120mmol/L以下）可出现神志不清、昏迷、周围循环衰竭、血压下降，出现脑水肿症状则伴有头痛、抑郁、躁动、昏睡、抽搐，严重时昏迷甚至死亡。该肾病综合征患者如果出现恶心、呕吐、进行性水肿、少尿、低血压、脉压减小时，应警惕低渗性、高容量性低钠血症，常伴有低氯、低钾或低钙，应积极处理，以免进一步发生休克、抽搐、惊厥等低渗性脑水肿表现。

知识点

肾病患者发生低钠血症的原因

肾病患者忌盐，造成钠盐摄入减少；在水肿、高血容量稀释基础上使用利尿剂，尤其是呋塞米等袢利尿剂增加了钠盐的排出；患者免疫力低下，消化道感染引起腹泻，使钠盐丢失；因使用大剂量激素，负反馈抑制了肾上腺皮质功能，使机体对水盐代谢的调节功能发生紊乱，这些因素相互影响引起低钠血症。

【问题3】低钠血症应如何鉴别？

**思路：**诊断低钠血症前应首先排除假性低钠血症，如高血糖、高脂血症及高蛋白血症，血浆含水的百分率减少，虽然血钠降低，但血浆渗透压并不低，临床常无症状。其次要根据水肿情况、血浆渗透压和尿钠浓度来判定低钠血症的类型，当尿钠浓度≥20mmol/L时可能是因肾脏丢失引起的低容量性低钠血症，<20mmol/L时可能是高容量性低钠血症或长期限钠、呕吐、腹泻等肾外丢失引起的低容量性低钠血症。

【问题4】低钠血症的患者应如何补钠？

**思路：**首先应充分了解病史，全面体格检查，有无水肿，检查血电解质、24小时尿量和尿钠、钾、氯离子浓度、测血和尿的渗透压，不同病因引起的低钠血症治疗方法不同。

（1）低渗低容量性低钠血症：急性低钠血症血清钠<120mmol/L并伴有明显中枢神经系统症状时，应紧急处理，可输注3%～5%氯化钠，一般用3%氯化钠1～2ml/（kg·h），6小时内使血钠升高10mmol/L或升至120～125mmol/L，在随后24～48小时恢复正常，第1天血钠升高不超过12mmol/L。脱水明显时补充生理盐水，脱水轻者可部分予以3%盐水，至血钠浓度125mmol/L时要严格控制补钠速度。严重低钠血症纠正过快，可引起脑桥脱髓鞘病变，表现为行为异常、意识障碍，严重者可致死亡。对无症状的轻度低钠血症、慢性低钠血症主要是限制水的摄入（一般在1L/d以下），同时增加饮食钠的补充。

（2）低渗高容量性低钠血症：除限水外可补充3%盐水以改善细胞外液低渗引起的细胞水肿，但补3%盐水量不宜过多，因为其可刺激抗利尿激素分泌而加重病情，同时用呋塞米排出多余的水分，使血钠和体液恢复平衡。心力衰竭患者可使用选择性精氨酸加压素受体阻滞剂托伐坦（tolvaptan），使血清钠浓度升高纠正稀释性低钠血症。

（3）假性低钠血症：在原发病因去除后血钠可较快恢复。

（4）血液透析：具有超滤和调节血钠浓度的作用，将患者体内多余的水分排出，血液与透析液之间通过弥散和对流实现钠浓度的平衡，通过调整透析液钠浓度对患者血钠进行调节，有效纠正低钠和高钠血症，对严重低钠血症尤其是容量过多、心力衰竭、不能耐受大量液体输入、肾

学习笔记

功能不全，对利尿剂无效时，可行血液透析治疗。

【问题5】纠正低钠血症的补钠计算公式有哪些？临床需要注意什么？

**思路：** 血钠正常范围135～148mmol/L，正常成人尿钠量70～90mmol/24h，相当于氯化钠4.1～5.3g。如果尿$Na^+$<30mmol/L提示体内缺钠。一般在血$Na^+$<125mmol/L有症状时才需要补钠，纠正速度可达1～2mmol/(L·h)，3～4小时后查血钠浓度，血钠提升速度24小时内8～10mmol/L，补钠速度过快可引起脑水肿或脑桥脱髓鞘病变，多发生于24小时内血钠提高>12mmol/L的患者。补钠量可通过以下公式计算：

（1）根据血钠计算

$$补钠总量(mmol)=[142-血\ Na^+(mmol/L)]\times体重(kg)\times0.6$$

$$补氯化钠总量(g)=[142-血\ Na^+(mmol/L)]\times体重(kg)\times0.035$$

$$补生理盐水(ml)=[142-血\ Na^+(mmol/L)]\times体重(kg)\times3.888$$

$$补3\%氯化钠=[142-血\ Na^+(mmol/L)]\times体重(kg)\times1.1666$$

注：一般先给总量的1/3～1/2，然后根据临床症状及检验结果调整治疗。

（2）根据缺$Na^+$程度估计

| 分度 | 临床表现 | 血$Na^+$浓度 | 补充0.9%氯化钠量 |
|---|---|---|---|
| 轻度 | 乏力、淡漠 | 130～134mmol/L | 30ml/kg |
| 中度 | 伴恶心、低血压 | 120～130mmol/L | 60ml/kg |
| 重度 | 伴休克、尿少 | 110～120mmol/L | 60ml/kg |
| | 尿比重低、昏迷 | <110mmol/L | 90ml/kg |

学习笔记

住院检查及治疗经过

患者入院后进行了血、尿、便常规、肝肾功能、电解质、胸片、心电图、腹部B超检查。因低钠血症给予3%氯化钠溶液500ml静脉滴注，1次/天，后因水肿加重给予呋塞米利尿治疗，3日后患者再次出现神志恍惚、烦躁不安、谵妄、间断抽搐等症状。查血钠浓度为152.8mmol/L，氯105mmol/L，立即停止补钠，予5%葡萄糖液静脉输注，配合限盐，1天后患者精神好转，血钠141mmol/L，钾3.9mmol/L，氯99mmol/L，尿素氮5.33mmol/L。每日规律激素治疗肾病综合征，病情好转出院。

【问题6】患者入院后再次出现精神症状的原因是什么？

**思路：** 应首先考虑补钠过多，发生了高钠血症。高钠血症的临床表现取决于血钠浓度升高的速度和程度，急性高钠血症比慢性高钠血症的症状严重。高钠血症主要临床表现为神经精神症状，早期主要为口渴、尿量减少、软弱无力、恶心呕吐和体温升高，有失水体征。晚期出现脑细胞失水的临床表现，如烦躁、易激惹或精神淡漠、嗜睡、抽搐或癫痫样发作和昏迷，体征有肌张力增高和反射亢进等。失水过多所致的高钠血症其临床表现常被失水所掩盖。

知识点

发生高钠血症的原因

（1）水摄入不足：如昏迷、消化道病变引起摄入不足，脑外伤、脑血管意外等导致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感等。

（2）水丢失过多：肾外丢失如高热、高温、剧烈运动、大量出汗使水从皮肤大量丧失；喘息状态、过度换气、气管切开等从呼吸道丢失水过多；水样腹泻等。肾脏丢失：中枢性尿崩症、肾性尿崩症或应用大量渗透性利尿药引起；糖尿病而致渗透性利尿；长期鼻饲高蛋白流质饮食等所致的溶质性利尿（称鼻饲综合征）；使用高渗葡萄糖或甘露醇等脱水剂引起

的渗透性利尿。

（3）水转入细胞内：乳酸性酸中毒使糖原大量分解为小分子乳酸，细胞内渗透压过高，水转移到细胞内造成高钠血症。

（4）钠输入过多：常见于过多输入碳酸氢钠或高渗性盐水等，多伴有严重血容量过多。

（5）肾排钠减少：右心衰竭、肾病综合征或肝硬化腹水等肾前性少尿；急、慢性肾衰竭等肾性少尿；代谢性酸中毒、心肺复苏等补碱过多；库欣综合征、原发性醛固酮增多症，使用去氧皮质酮、甘草类排钾保钠类药物等。

（6）特发性高钠血症：口渴中枢障碍或加压素受体调节异常，部分患者有脑肿瘤或创伤、脑血管意外等病史。

【问题7】高钠血症按血容量不同应如何鉴别？

**思路：**高钠血症可分为低血容量性（总体钠减少）、高血容量性（总体钠增多）和正常血容量性（总体钠正常）。低血容量性因失水大于失钠，如呕吐、腹泻、出汗、利尿等，临床有血容量不足的表现。高血容量性多为医源性，如输入大量高张性含钠液体。正常血容量性多见于非显性失水增多，如中枢性或肾性尿崩等。

知识点

高钠血症患者的临床表现和鉴别诊断

患者一般有口渴和尿量减少，有失水体征，可有血压、脉率和神志改变、肌张力增高、反射亢进。多伴随高氯血症，血浆渗透压升高，红细胞、血红蛋白基本正常，红细胞体积缩小，平均红细胞血红蛋白浓度升高。尿液可见尿钠浓度升高，尿氯与尿钠浓度变化一致，尿渗透压升高。

如果血钠>150mmol/L，血浆渗透压>295mmol/L而尿渗透压低，提示抗利尿激素释放或其作用靶器官缺陷；如果尿渗透压>800mmol/L，说明肾小管浓缩功能正常，高钠血症是由于钠排泄障碍或补钠过多所致。如果血渗透压比尿渗透压高，则多是中枢性或肾性尿崩症。

【问题8】高钠血症应如何治疗？

**思路：**高钠血症的原因主要是由于失水过多或钠排泄障碍，要针对病因采取不同的治疗方法。失水过多性高钠血症除病因治疗外，主要是纠正失水，症状较重的采取静脉补液，应注意补液速度不宜过快，监测血钠浓度，每小时血钠浓度下降不超过0.5mmol/L，防止脑细胞渗透压不平衡引起脑水肿。补充液体的溶液首选等渗盐水和5%葡萄糖液，按1∶3或1∶1比例混合配制，也可选用0.45%盐水或5%葡萄糖溶液，葡萄糖进入体内后很快被代谢。对钠排泄障碍所致的高钠血症主要是排出体内过多的钠，可输注5%葡萄糖液，同时可用呋塞米或托拉塞米；如果患者有肾衰竭，可采用血液透析或腹膜透析。

知识点

失水过多性高钠血症失水补充量的计算

失水量可按下列公式计算：

男性缺水量（L）=0.6×体重×[1-（正常血钠浓度）/（病人所测得的血钠浓度）]

女性缺水量（L）=0.5×体重×[1-（正常血钠浓度）/（病人所测得的血钠浓度）]

学习笔记

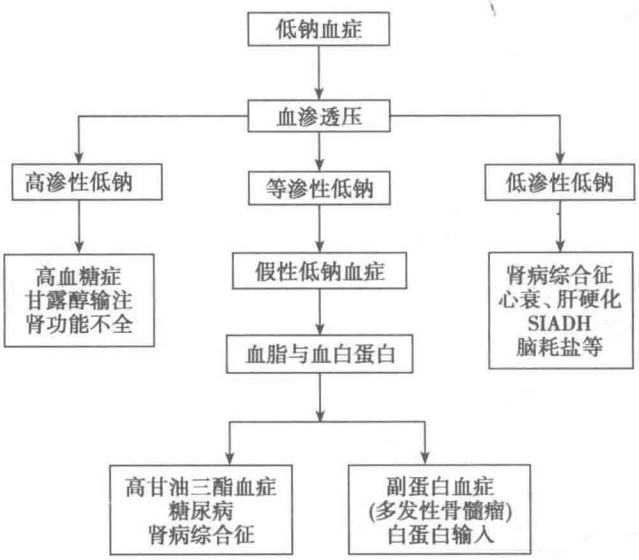
体重是指发病前的基础体重，计算的缺水量不包括每天生理需要的液体（约1500ml）和继续丢失的液体量。

如果不知道患者基础体重，可按下列公式计算所需补充水量：

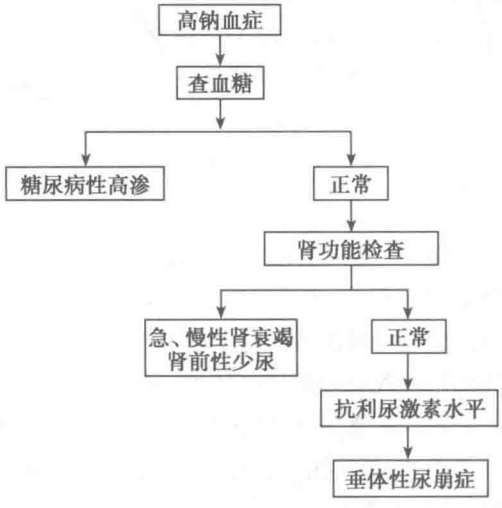
男性所需补充水量（L）= 4×现有体重×欲降低的钠量（mmol/L）

女性所需补充水量（L）= 3×现有体重×欲降低的钠量（mmol/L）

【低钠血症鉴别诊断流程】




【高钠血症鉴别诊断流程】




（李月红）

## 参考文献

1. Kovesdy CP. Significance of hypo-and hypernatremia in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 891-898.
2. 杨晓. 慢性肾脏病低钠血症的识别与处理. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(12): 539-541.
3. 郭清华，陆菊明，母义明. 渴感减退性高钠血症病因及治疗探讨-5 例报道及去氨加压素疗效观察. 中华内

学习笔记

分泌代谢杂志,2010,26(12):1054-1057.
4. Aditya S, Vaptans AR. A new option in the management of hyponatremia. Internal Medicine Journal of Application Basic Medical Research, 2012, 2(2):77-83.
5. Gharaibeh KA, Craig MJ, Koch CA, et al. Desmopression is an effective adjunct treatment for reversing excessive hyponatremia overcorrection. World Journal of Clinical Cases, 2013, 1(5):155-158.
6. Sam R, Hart P, Haghighat R, et al. Hypervolemic hypernatremia in patients recovering from acute kidney injury in the intensive care unit. Clinical Experience of Nephrology, 2012. 16(1):136-146.
7. Herrington WG, Al-Mossawi MH, Roberts IS, et al. The hyponatraemic hairdresser: highlighting the differentials. Lancet, 2009, 374(9698):1392.

## 第二节　钾代谢紊乱

钾代谢紊乱(disorder of potassium metabolism)是临床上常见的电解质紊乱,多见于内分泌和代谢疾病。体内钾98%存在于细胞内,而细胞外钾仅占2%。正常生理状态下,肾脏是主要的排钾器官,约95%的钾经肾脏排泄,仅小部分通过肠道排出。

高钾血症(hyperkalemia)是指血清中细胞外钾增多,其定义为血清钾>5.5mmol/L。常见病因包括肾衰竭、低肾素低醛固酮综合征及Ⅳ型肾小管酸中毒等,其中急性肾衰竭少尿期和终末期慢性肾衰竭是高钾血症的主要原因。高钾血症是一种严重的并发症,如治疗不及时,会引起心血管系统、神经系统发生严重的功能障碍,甚至导致死亡。

低钾血症(hypokalemia)是一种常见的电解质紊乱,是指血清钾<3.5mmol/L的一种病理生理状态。常见的病因包括肾衰竭、Ⅰ型或Ⅱ型肾小管酸中毒、原发性或继发性醛固酮增多症。很多肾脏疾病以低钾血症为首发表现,尤其以继发性肾脏病多见,如果单纯补钾有时会掩盖病情。因此,及时查明低钾血症病因,从而纠正低钾血症十分重要。

### 高钾血症临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,54岁。因"全身乏力、不能行走6小时"于××××年8月26日来院门诊。患者于6小时前无明显诱因出现全身乏力、不能行走,伴有四肢麻木、周身肌肉酸痛,同时伴有呼吸困难、恶心及呕吐,呕吐物为内容物,非喷射性,无寒战及发热。该患者诊断为2型糖尿病10年,血糖控制不佳,诊断为糖尿病肾病、慢性肾衰竭3年,规律性血液透析2年,每日尿量200ml左右,末次血液透析时间为××××年8月23日。既往高血压病史10余年,最高200/110mmHg,现口服"拜新同、科素亚"治疗,血压控制在130/80mmHg左右。否认冠心病史,否认肝炎及结核等传染病病史,无外伤及手术史。发病前曾食用香瓜,无特殊用药史。否认药物及食物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。吸烟20年,每日6~8支,现戒烟3年。无饮酒史。父亲及姐姐有"糖尿病"史。

【问题1】门诊见一慢性肾衰竭维持性血液透析患者,出现四肢麻木,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点,四肢麻木持续时间、特点及伴随症状。

学习笔记

知识点

神经精神紊乱是慢性肾衰竭严重的并发症。

相关因素包括：高钾血症、低钠血症、高钠血症、代谢性酸中毒、透析不充分及各种心理因素对神经系统的影响。因此，对于慢性肾衰竭维持性血液透析的患者，出现神经系统症状，应询问患者是否有恶心、呕吐、头痛、四肢肌力下降、腹泻等临床表现；是否有黄疸、腹胀等肝病的临床表现。在既往史中，应询问有无神经精神病史、肝病及其他易导致神经精神症状的全身性疾病；有无特殊饮食，如进食橘子、香蕉、西瓜、香瓜等；有无特殊用药史，如ACEI抑制剂、利尿剂等。

【问题2】出现四肢麻木患者的体格检查主要包括哪些？

**思路：** 体格检查包括一般生命体征的检查，神经系统专科体征的检查。

该患者体格检查：意识模糊，脉搏38次/分，血压90/60mmHg。贫血外貌，双眼睑轻度水肿。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑，心率38次/分，频发期前收缩。肺、腹(-)。双下肢中度凹陷性水肿。生理反射正常，病理反射未引出。

【问题3】根据目前病史和体格检查，该患者可能患的是哪方面的疾病？

**思路：** 患者维持性血液透析，24小时尿量200ml左右，发病前有食用香瓜的病史。周身乏力、四肢麻木，意识模糊、心律失常及血压下降等阳性症状及体征。因此，考虑为电解质及酸碱代谢紊乱方面的疾病。

【问题4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 肾功能、血电解质、血气、心电图。

该病例门诊检查结果：肾功能：BUN 45.7mmol/L，尿酸(Ua)561μmol/L，血清肌酐(Scr)854μmol/L、血糖7.8mmol/L；血电解质：钾10.6mmol/L，$CO_2$-CP 15.4mmol/L；肝功能：谷丙转氨酶21U/L，谷草转氨酶32U/L；心电图：室性逸搏心律，频发室性期前收缩二联律，心率缓慢，心率38次/分，T波高尖。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院治疗？

**思路：** 该患者符合慢性肾衰竭、2型糖尿病、高血压病及高钾血症诊断，需要住院治疗。

知识点

高钾血症的临床表现

主要为心血管系统和神经肌肉系统症状：①心血管症状：高血钾使心肌受抑制、心肌张力减低，故易发生心律失常，心电图有特征性改变，且与血钾升高的程度相关。②神经肌肉症状：早期常有四肢及口周感觉麻木、疲乏、肌肉酸痛、肢体苍白湿冷；血钾浓度达7mmol/L时，四肢麻木、软瘫，先为躯干后为四肢，最后影响到呼吸肌而发生窒息，中枢神经系统可表现为烦躁不安或神志不清。③其他症状：由于高钾血症引起乙酰胆碱释放增加，故可引起恶心呕吐和腹痛，由于高血钾对肌肉的毒性作用可引起四肢瘫痪和呼吸停止，所有高钾血症均有不同程度的氮质血症和代谢性酸中毒，后者可加重高钾血症。高钾血症的临床表现不能作为早期诊断的指标，有些病人出现心脏骤停，可临床上仍无肌肉和神经系统的症状。

学习笔记

### 住院治疗过程

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸片，腹部B超检查。为排除其他全身性疾病所致神经系统症状，患者还进行以下检查：头颅CT、脑电图、肌电图等；免疫球蛋白、补体及自身抗体等；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。

实验室检查结果：血常规：血红蛋白78g/L；尿常规蛋白++++；便常规正常；肝功能：谷丙转氨酶21U/L，谷草转氨酶32U/L；免疫学指标：ANA(-)，抗dsDNA抗体(-)，ANCA(-)，抗GBM抗体(-)；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖7.8mmol/L；双肾B超：双肾体积偏小，左肾95mm×40mm，右肾90mm×37mm，双肾血流减少；头颅CT：多发性腔隙性脑梗死；脑电图：α节律紊乱，慢波增多；胸片未见异常。

【问题6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为慢性肾衰竭、2型糖尿病、高血压病及高钾血症。

**知识点**

有研究显示糖尿病是慢性肾脏疾病患者高钾血症的独立危险因素。其主要原因有：①胰岛素不足或抵抗，影响细胞膜$Na^+$-$K^+$-ATP酶功能，钾进入细胞内减少，引起高钾血症；②部分糖尿病患者存在低醛固酮血症，使肠道排钾减少导致高血钾。

【问题7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为高钾血症，如何治疗？

**思路：** 高钾血症起病急骤者应采取紧急措施，还应根据病情的轻重采取不同的治疗方法。

1. 一般治疗　①卧床休息；②低钾饮食，每天摄入钾限于50～60mmol。一定要注意的是尿毒症患者绝对不能使用“低钠盐”或“无盐酱油”，因为低钠盐是用钾取代钠，因此会引起高钾血症，对病人反而有致命的危险；③停止可导致血钾升高的药物；④口服降钾树脂，15g，3次/天。

2. 急救措施　①静注10%葡萄糖酸钙10～20ml，可重复使用，钙有拮抗钾的作用，能缓解钾对心肌的毒性作用，或10%葡萄糖酸钙30～40ml加入液体滴注；②静脉注射5%碳酸氢钠溶液60～100ml，或11.2%乳酸钠溶液40～60ml，之后可再注射碳酸氢钠溶液100～200ml或乳酸钠溶液60～100ml，这种高渗碱性钠盐可扩充血容量，以稀释血清钾浓度，使钾离子移入细胞内，纠正酸中毒以降低血清钾浓度；③用25%～50%葡萄糖100～200ml加胰岛素(4g糖加1U胰岛素)作静脉滴注，当葡萄糖进入细胞内合成糖原时，将钾转入细胞内；④应用利尿剂，如呋塞米；⑤透析疗法：为最快和最有效方法。可采用血液透析或腹膜透析，但后者疗效相对较差，且起效较慢。应用低钾或无钾透析液进行血液透析，血钾在开始透析后即下降，1～2小时后血钾可降至正常。腹透使用普通标准透析液在每小时交换2L情况下，大约可交换出5mmol钾。

### 随　访

治疗1周后，全身乏力、四肢麻木好转，心率恢复正常，血钾正常，患者出院。出院1个月后复查，尿常规：Pro(++++)；肾功能：BUN 15.7mmol/L，Ua 372μmol/L，Scr 478μmol/L。

出院后，患者注意饮食及用药，规律透析，随访无复发。

【问题8】透析患者如何预防高钾血症？

**思路：** 主要包括以下措施：①与患者建立通畅的沟通渠道，强化患者的依从性；②宣传药物的作用、副作用及用法用量，在服用ACEI及其他易导致高钾血症的药物时，注意监测血钾水平；③告知哪些食物含钾较高及如何通过烹调降低食物中的含钾量；④定期监测血钾水平、尿量、超

学习笔记

滤量、残肾功能，及时调整透析剂量。

知识点

维持性血透患者发生高血钾的原因

（1）摄入钾过多：维持性血透患者多在门诊接受透析治疗，由于患者肾脏排泄钾作用丧失，透析间期如进食含钾高的食物，如水果、海产品、蔬菜等，可引起高钾血症。

（2）合并感染：全身或局部感染可使组织及细胞的分解代谢加快，从而导致血钾升高。另外，外伤、手术治疗也易发生高血钾，应引起重视。

（3）药物影响：慢性肾衰竭患者因高血压常使用 ACEI、ARB 等药物，这些药物常引起血钾升高。所以，对尿毒症患者，尤其患有高血钾史的患者，应尽量避免使用影响钾代谢的药物。

（4）透析不充分：由于透析费用昂贵，部分患者常因经费因素而不能正规透析，采取每周一次甚至每月 1～2 次透析，这样就大大增加了发生高血钾的风险。

## 低钾血症临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，63 岁。因“四肢无力两天”来院门诊。患者于两天前无明显诱因出现四肢无力，严重时不能行走，伴有恶心、呕吐，呕吐物为胃内容物，伴有烦渴、呼吸困难，无寒战及发热。该患者半年前诊断为肾病综合征，病理类型为膜性肾病Ⅱ期，给予激素及免疫抑制剂治疗，因水肿长期自行口服利尿剂。近 1 周 24 小时尿量在 2500ml 左右。既往无高血压病、糖尿病及冠心病史，否认肝炎及结核等传染病病史，无外伤及手术史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。吸烟 10 年，每日 6～8 支。无饮酒史。家族中无类似疾病史。

【问题 1】门诊见一四肢无力患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括起病特点，四肢无力持续时间、特点及伴随症状。

【问题 2】出现四肢无力患者的体格检查主要包括哪些？

**思路：** 体格检查包括一般生命体征的检查、神经系统专科体征的检查。

该患者体格检查：意识模糊，脉搏 84 次/分，血压 160/90mmHg，呼吸浅快。无贫血外貌，双眼睑水肿。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑，心率 84 次/分，频发期前收缩。肺、腹（-），肠鸣音减弱。双下肢中度凹陷性水肿。四肢肌力均为Ⅳ级，腱反射消失。病理反射未引出。

【问题 3】根据目前病史和体格检查，该患者可能患的是哪方面的疾病？

**思路：** 患者为膜性肾病Ⅱ期者，长期口服利尿剂，近两日出现四肢无力，严重时不能行走，伴有恶心、呕吐，心律失常、四肢肌力下降、腱反射消失及无病理反射。因此，考虑可能为电解质及酸碱代谢紊乱方面的疾病。

【问题 4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 肾功能、血电解质、心电图。

该病例门诊检查结果：肾功能：BUN 5.7mmol/L，Ua 261μmol/L，Scr 54μmol/L；血电解质：血钾 1.6mmol/L，$CO_2$-CP 15.4mmol/L；心电图：心率 84 次/分，频发室性期前收缩二联律。

【问题 5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院治疗？

**思路：** 该患者符合低钾血症诊断，需要住院治疗。

学习笔记

知识点

低钾血症的原因

可分为：①摄入不足及消化道分泌液丢失：日常膳食不会引起血钾异常，由于数日不进食、持续呕吐、幽门梗阻、肠梗阻及持续腹泻，丢失大量消化液（含钾浓度明显高于血液），而引起钾丢失过多，在失钾的同时伴有酸碱代谢紊乱；②尿钾排出增多：应用排钾利尿剂或渗透性利尿剂，应用肾上腺皮质激素药物或患肾上腺皮质疾病、呼吸性碱中毒或代谢性碱中毒，某些肾脏疾病；③钾在体内分布异常：此时体内并不缺钾，大量细胞外钾向细胞内转移而发生血钾的降低，如家族性周期性麻痹、散发性周期性麻痹和甲亢性周期性麻痹等。此外，如急性应激，葡萄糖+胰岛素，$\beta_2$受体激动剂（如舒喘宁或叔丁喘宁）的持续使用，也可产生低血钾。

住院治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸片，腹部B超检查。为排除其他全身性疾病所致神经系统症状，患者还进行以下检查：头颅CT、脑电图等；免疫球蛋白、补体及自身抗体等；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。

实验室检查结果：血常规：血红蛋白108g/L；尿常规：蛋白+++；便常规正常。肝功能：谷丙转氨酶21U/L，谷草转氨酶32U/L；免疫学指标：ANA（-），抗dsDNA抗体（-），ANCA（-），抗GBM抗体（-）；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L；补体：C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖5.8mmol/L；双肾B超：双肾形态缩小，左肾103mm×58mm，右肾105mm×57mm，双肾血流正常；头颅CT：多发性腔隙性脑梗死；脑电图：α节律紊乱，慢波增多；胸片未见异常。

【问题6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为膜性肾病Ⅱ期、低钾血症。

知识点

低钾血症常见的临床表现

有：①循环系统症状：缺钾可以引起心肌病变或心力衰竭加重。特别是严重缺钾的病人；缺钾可以引起心律失常（期前收缩、阵发性心动过速、甚至心室颤动）；缺钾时也可以发生低血压；②骨骼肌及平滑肌症状：缺钾可使骨骼肌坏死及功能紊乱（肌无力以至于肌肉麻痹、肌痛），缺钾使平滑肌无力或麻痹（腹胀、便秘、排尿困难等）；③中枢神经系统的症状：病人常有烦躁不安、情绪波动、无力，严重者有精神不振、嗜睡、神志不清；④低钾性肾病：长期低钾血症可引起低钾性肾病，主要是近端肾小管上皮细胞空泡变性、肾间质炎症和纤维化，某些病人出现肾囊肿，肾小管浓缩功能受损和多尿，可引起肾性尿崩症。

【问题7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为低钾血症，如何治疗？

**思路：** 低钾血症的治疗关键在于去除病因和补钾治疗。有危及生命的紧急情况如严重心律失常、呼吸肌麻痹，应及时补钾。对无症状的轻度低钾血症，可给予富含钾的食物或药物（果汁、牛奶、枸橼酸钾、氯化钾等）。血钾<3.0mmol/L或有下列危险因素时，需立即补钾：①伴心脏病，如应用洋地黄类药物、室性心律失常、急性心肌梗死，尤其是需要手术时；②肌麻痹，尤其是呼吸

学习笔记

肌麻痹;③糖尿病酮症酸中毒;④肝性脑病;⑤存在促进钾进入细胞内的其他因素,如应用胰岛素、$\beta_2$受体激动剂等。有上述危险因素的患者,应补钾使血钾维持在4.0mmol/L或更高。当需要静脉补钾时,应在心电监护下进行,且补钾速度20~40mmol/L,一般每天补钾量不超过200mmol。

【问题8】补钾的注意事项有哪些?

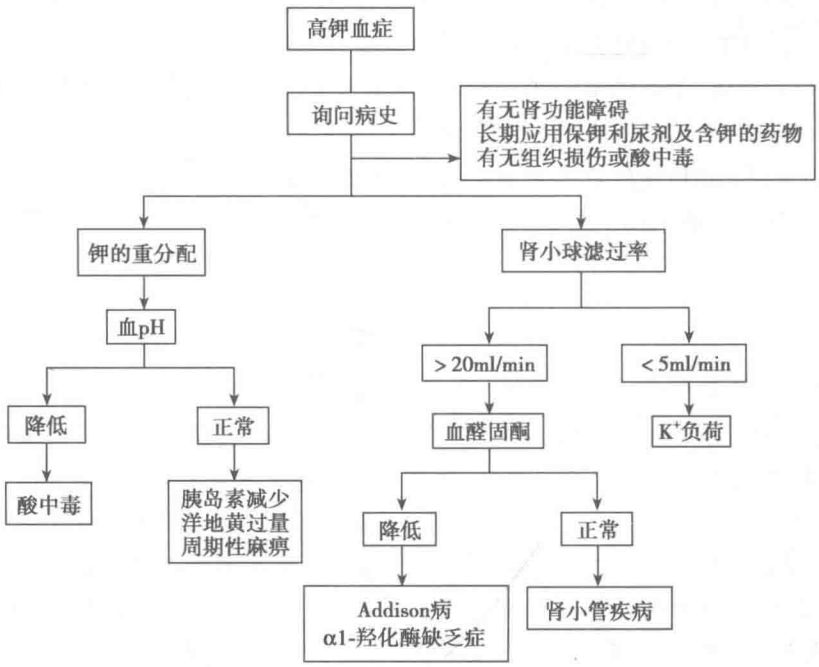
**思路:** ①补钾时必要检查肾功能和尿量,每日尿量>700ml,每小时>30ml则补钾安全;②低钾血症时氯化钾加入生理盐水中静脉滴注,如血钾已基本正常,将氯化钾加入葡萄糖液中补充有助于预防高钾血症和纠正钾缺乏症,如停止静脉补钾24小时后的血钾正常,可改为口服补钾(血钾3.5mmol/L,仍缺钾约10%);③对每小时输注较高浓度钾溶液的患者,应该进行持续心脏监护和每小时测定血钾,避免严重高钾血症和(或)心脏停搏;④钾进入细胞内比较缓慢,细胞内外的钾平衡时间约需15小时或更久,故应特别注意输注中或输注后的严密观察,防止发生一过性的高钾血症;⑤难治性低钾血症需注意纠正碱中毒和低镁血症;⑥补钾后可加重原有的低钙血症而出现手足抽搐,应及时补给钙剂。

随　访

治疗1周后,周身乏力、四肢麻木好转,心律恢复正常,血钾正常,患者出院。出院1个月后复查,尿常规:Pro(++);肾功能:BUN 5.7mmol/L,Scr 78μmol/L。

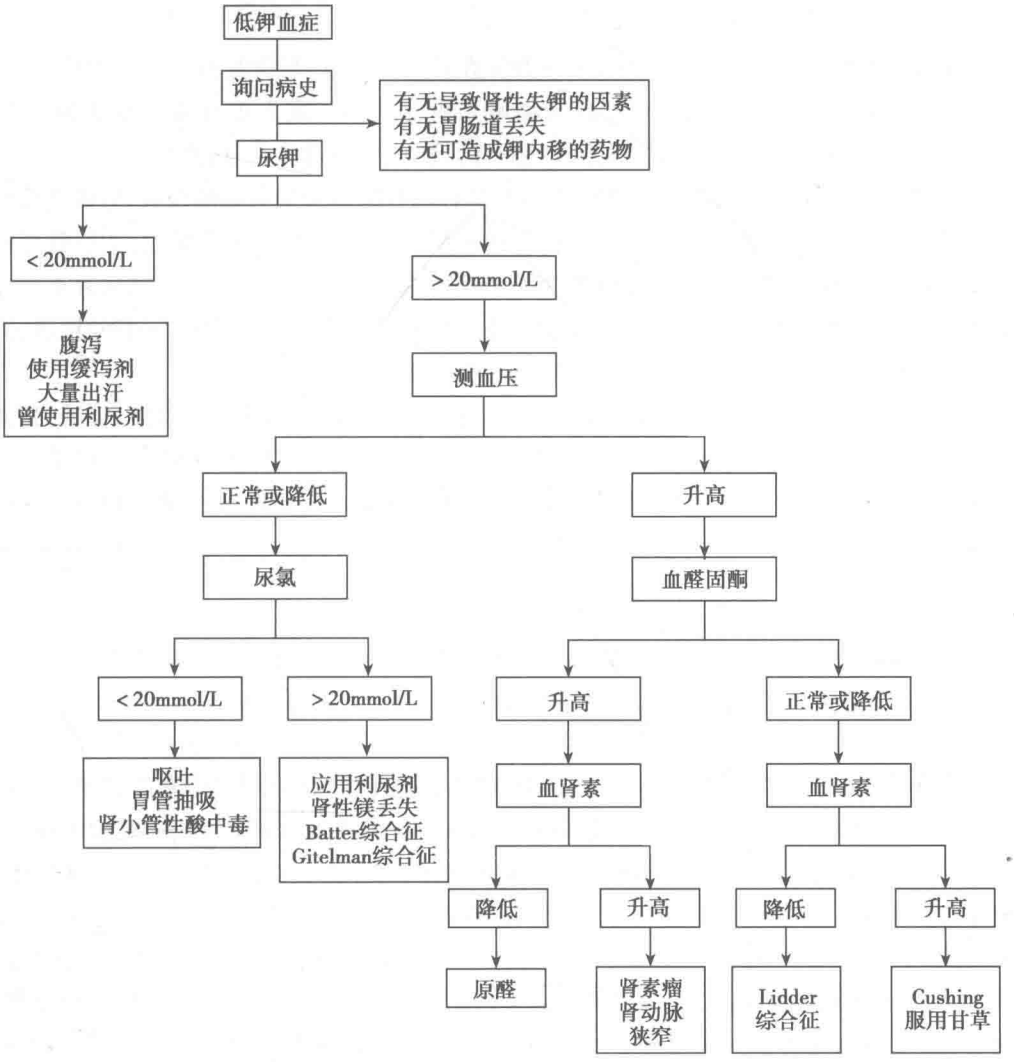
出院后随访3个月,患者注意饮食及规律用药,随访无复发。

【高钾血症的诊断流程】




学习笔记

【低钾血症的诊断流程】




（谢汝娟）

## 参考文献


1. Cheng CJ, Chiu JS, Huang WH, et al. Acute hyperkalemic paralysis in a uremic patient. J Nephrol, 2005, 18: 630-633.
2. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease t. Am J Cardiol, 2012, 109: 1510-1513.
3. Batlle D, Moorthi KM, Schlueter W, et al. Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma t. Semin Nephrol, 2006, 26: 471-478.
4. Vereijken TL, Bellersen L, Groenewoud JM, et al. Risk calculation for hyperkalaemia in heart failure patients t. Neth J Med, 2007, 65: 208-211.
5. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication t. Am J Kidney Dis, 2005, 46: 128-135.
6. Chuang YW, Shu KH, Yu TM, et al. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients t. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 1603-1608.

# 第三节　钙代谢紊乱

正常人体内含钙量1～2g/kg体重，其中98%在骨骼，大多以羟磷灰石结晶形式存在，仅少数骨骼表面部分的钙盐（约0.5%）可以与细胞外液相交换。成人正常血钙水平为2.25～2.65mmol/L（9～10.6mg/dl），包含三种形式：游离钙、结合钙、可弥散性复合物。

钙代谢的调节主要因素：①活性维生素D[1,25$(OH)_2D_3$]：促进肠黏膜吸收钙；促进旧骨质中的骨钙释放，刺激成骨细胞促进钙盐沉着；促进近端肾小管对钙、磷的重吸收；②甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）：刺激骨质分解，抑制新骨形成，进而引起血钙升高；增加肾小管对钙的重吸收，增加活性维生素$D_3$的形成，间接促进小肠黏膜吸收钙；③降钙素：阻止骨盐溶解，抑制肾小管对钙的重吸收。其他影响因素还包括雌激素、泌乳素、pH等。

正常情况下，血PTH和1,25$(OH)_2D_3$可以单独和（或）彼此协同作用于骨骼、肾脏、肠道三种靶组织，调节体内钙的平衡。低钙血症（hypocalcemia）是指血清白蛋白浓度正常时血清钙<2.2mmol/L（8.8mg/dl）的一种病理生理状态，高钙血症（hypercalcemia）是指血清白蛋白浓度正常时血清钙浓度高于2.75mmol/L（11mg/dl），两者均是肾内科临床中常见的电解质紊乱，需要及时的识别和治疗。

## 低钙血症临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，32岁。因“维持性血透10年，周身酸痛伴体型改变1年”来院就诊。患者22岁因恶心、呕吐、乏力伴血清肌酐升高（1400μmol/L）、B超检查双肾缩小而确诊尿毒症。随后行动静脉内瘘管成形术，开始维持性血液透析治疗，每周3次，于透析门诊定期随访。一年前患者感周身酸痛，逐渐出现行走困难，身高变矮，经测量身高减少10cm。查血PTH>3000pg/ml，血钙2.77mmol/L，血磷1.98mmol/L。B超示：双侧甲状腺后方及下方多发低回声团块，考虑甲状旁腺增生。临床诊断尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进，给予低磷饮食、低钙透析及活性维生素$D_3$冲击治疗2个月，复查血PTH>3000pg/ml，血钙2.85mmol/L，血磷2.18mmol/L，患者再次门诊就诊。患者既往有高血压病史10年，一直口服降压药，血压控制在145/90mmHg以下。无糖尿病及冠心病史，否认肝炎及结核等传染病病史，无外伤史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无吸烟饮酒史。家族中无类似疾病史。

【问题1】根据病史和辅助检查，该患者目前的诊断是什么？

**思路：**患者维持性血透10年，出现体型改变及周身酸痛，血PTH升高（>3000pg/ml）伴甲状旁腺增生结节（B超显示双侧甲状腺后方及下方多发低回声团块），经活性维生素$D_3$治疗后血钙（2.85mmol/L）、血磷（2.18mmol/L）显著升高，PTH无明显下降，考虑治疗无效且出现药物副作用，目前诊断：尿毒症维持性血透、继发性甲状旁腺功能亢进、高钙血症、高磷血症。

【问题2】该患者内科药物治疗无效，有无其他治疗方法？是否需要收入院？

**思路：**尿毒症继发甲状旁腺功能亢进伴甲状旁腺结节，内科给予活性维生素$D_3$冲击治疗无效后可考虑行甲状旁腺全切除+前臂移植术，需要收入院进一步治疗。

住院治疗过程

患者入院后完善各项检查，包括血、便常规，肝肾功能、电解质、凝血功能、血脂测定、胸片、心电图、甲状旁腺B超、放射性核素检查(ECT)、全身骨摄片检查等，再次确诊并排除手术禁忌证后行甲状旁腺全切除+前臂移植术。

手术过程如下：患者气管插管全身麻醉后，于胸骨切迹上两横指处作一弧形切口，探查见：左甲状腺上极背后可见两枚1.0cm×0.5cm、0.6cm×0.3cm大小肿块，质中，包膜完整。右甲状腺下极2cm(颈总动脉旁)处有两枚2.0cm×1.5cm肿块，质中，完整包膜。周围无肿大淋巴结，将切除标本送检，快速病理检查，病理报告甲状旁腺腺瘤。取最小腺体，根据弥漫增生程度不同取60～90mg，将其切成碎块(1mm×1mm×3mm)按照四等分种植于动静脉瘘管的对侧前臂背面肌肉间隙中。手术顺利，术后病情平稳，并予抗生素预防感染。患者术后第3天自诉口唇麻木感，头部较沉重，夜间出现一次右下肢肌肉抽搐约1分钟。

【问题3】根据上述症状，该患者可能出现什么术后并发症？

**思路：** 患者甲状旁腺切除术后出现口唇麻木感、肢体肌肉抽搐，最可能出现低钙血症。

知识点

低钙血症临床症状及病因

由于钙发挥生理作用取决于游离钙(即离子钙)，所以低钙血症一般也指低离子钙血症，即游离钙低于正常值(<1.1mmol/L)。当血清白蛋白浓度在正常范围时，血钙低于2.2mmol/L(8.8mg/dl)时称为低钙血症。酸中毒或低蛋白血症时仅有蛋白结合钙降低，尽管血钙总量已低于正常，但离子钙水平并不低，不会出现临床症状，故低蛋白血症时需要计算校正的钙浓度来诊断低钙血症；反之，碱中毒或高蛋白血症时，蛋白结合钙增高，游离钙水平降低，虽然血钙仍可维持正常，但临床上会出现低血钙症状。

低钙血症的临床表现个体差异很大。某些患者在轻度低钙血症时(<8.5mg/dl)即出现症状，而另一些患有严重低钙血症(5～6mg/dl)的病例，则无临床表现。低钙血症的发展速度决定患者是否出现症状，游离钙水平下降越快，越可能出现症状。低钙血症的主要症状为手足抽搐、精神障碍、皮肤改变等。

低钙血症的常见病因是：①甲状旁腺功能减退，包括甲状旁腺激素释放障碍、甲状旁腺激素功能障碍(激素抵抗)、假性甲状旁腺功能减退、手术切除等；②系统性疾病，如肾衰竭、肠吸收不良、急性或慢性胰腺炎、成骨细胞性转移瘤、维生素$D_3$缺乏或抵抗等，此时甲状旁腺功能可以正常或继发性亢进。

【问题4】遇见疑似低钙抽搐的患者，体格检查的要点包括哪些？

**思路：** 当游离钙水平降低时，患者运动神经的应激性会增强。体格检查可发现患者感觉异常、喘鸣、呼吸困难和肌肉抽搐，以及易激动、情绪不稳、幻觉等精神症状，可有隐性低钙血症的典型体征(Chvostek征和Trousseau征)。Chvostek征(面神经叩击试验)的诱发，是借轻敲耳前面神经，并观察口角抽搐。检查Trousseau征(束臂加压试验)，须在患者手臂上置一压脉带，打气至收缩压和舒张压之间，维持3分钟，观察同侧肢体的腕痉挛。约1/3的低钙血症患者无此体征，而10%正常成人有阳性的Chvostek征。有腕痉挛而无手足抽搐较为罕见。皮肤改变包括：①秃发，指(趾)甲横长和水肿；②干燥，有鳞屑，着色皮肤，毛发稀疏和指甲易脆；③念珠菌病，特别见于自发性甲状旁腺功能减退患者。

该患者查体：面部肌肉震颤，全身肌张力增高，腱反射(-)，双侧巴氏征(-)，面神经叩击试验(+++)，束臂加压试验(+)。

【问题5】该患者目前需要的生化检查有哪些？诊断是什么？

**思路：** 血电解质、甲状旁腺素。

该患者出现症状后测血钙1.06mmol/L，血磷1.3mmol/L，分别于左右上肢肘部同时抽静脉血测PTH，种植侧50ng/L，非种植侧20ng/L，患者曾于术后2天同样方法测PTH，结果与上述一致。结合患者出现口唇麻木感、肢体肌肉抽搐，体检面神经叩击试验(+++)、束臂加压试验(+)，诊断：甲状旁腺切除术后继发性甲状旁腺功能减退、低钙血症。

**知识点**

任何颈部手术，包括甲状腺、甲状旁腺或颈部恶性肿瘤切除术，均可由于甲状旁腺被切除、损伤或血供障碍，致使甲状旁腺素的生成不足而引起术后甲旁减，其发生率视手术的范围、时间及外科医生的技术经验而有差异。大多为暂时性甲旁减，于术后数天至数周甚至数月发病。甲状旁腺增生切除过多或多次颈部手术者，术后发生永久性甲旁减的危险性高。尿毒症患者行甲状旁腺全切加前臂移植术后应观察移植片存活情况，以判断术后永久性甲旁减的危险性，判断方法为：术后2、3、7、14、21天分别于左右上肢肘部同时抽静脉血测PTH，一般选取肘正中静脉，若移植侧大于非移植侧1.5倍，证明植入甲状旁腺组织已有功能，永久性甲旁减的可能性小。

【问题6】引起低钙血症的继发性甲旁减应与哪些疾病相鉴别？

**思路：** 需与引起低钙血症的其他疾病相鉴别：①各种原因引起的代谢性碱中毒和呼吸性碱中毒：此时血清白蛋白与$Ca^{2+}$结合增加，但血中游离$Ca^{2+}$降低导致症状。②严重低镁血症：当血清镁<0.4mmol/L时，患者可出现低钙血症，伴PTH水平下降或不能测得。低镁血症纠正后，低钙血症可迅速恢复，血清PTH也随之恢复。③慢性腹泻致肠道钙吸收不良：慢性胃肠道疾病导致$Ca^{2+}$等离子吸收不良，产生继发性低钙血症，纠正原发病后补钙治疗，血中钙浓度会有所恢复。④慢性肾衰竭：慢性肾衰竭患者可出现低血钙、高血磷，但同时有氮质血症、酸中毒、继发性甲旁亢和血中$1,25(OH)_2D_3$水平下降，给予骨化三醇治疗后可纠正。⑤假性甲状旁腺功能减退症：是一种以低钙血症和高磷血症为特征的显性遗传病，因PTH受体或受体后缺陷致使PTH作用抵抗所致，患者常有发育异常、智力障碍和特殊体征，但血中PTH浓度升高。⑥维生素D缺乏症：血中钙、磷及维生素D浓度下降，血碱性磷酸酶浓度常偏高，骨骼X线呈佝偻病的改变。

【问题7】患者确诊为继发性甲旁减、低钙血症，如何治疗？

**思路：** 给予该患者静脉注射10%葡萄糖酸钙，患者症状缓解。随后10%葡萄糖酸钙加入500ml 5%葡萄糖注射液/生理盐水静脉补钙，滴速30ml/min，监测血钙每8小时一次，根据血钙调整滴速。术后第5天，患者血钙正常，开始逐步减少静脉钙用量，加口服碳酸钙补钙，初始剂量为12g/d。术后第7天，测定种植侧血PTH 124ng/L，非种植侧血PTH 50ng/L，血钙2.22mmol/L，术后第8天完全口服钙剂可以出院，出院后长期口服碳酸钙片及骨化三醇胶囊维持。

**知识点**

低钙血症的治疗

急性或严重的症状性低钙血症的治疗需要静脉钙剂输注，此时不需要补充维生素D制剂，目标是缓解症状、预防喉痉挛和癫痫发作。若有高磷血症、碱中毒、低镁血症应予以纠正。血钙水平应增至1.75～1.88mmol/L。通常需缓慢静脉推注10%葡萄糖酸钙10～30ml(10分钟以上)，必要时重复。治疗过程需监测血钙，以便调整钙剂用量。慢性低钙血症的长期治疗包括口服钙剂和维生素D。应定期门诊复查血钙、血磷、血PTH，以便及时调整药物剂量。

学习笔记

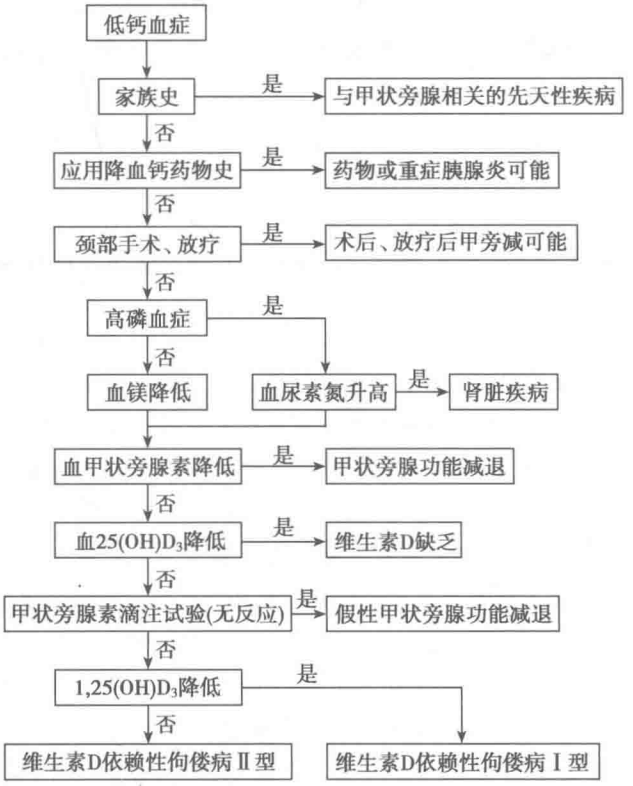
随　访

出院后患者口唇麻木感明显减轻，未再有抽搐。术后21天复查血钙2.20mmol/L，血磷1.35mmol/L，血甲状旁腺素种植侧150ng/L，非种植侧80ng/L。

【问题8】行甲状旁腺切除的患者如何预防低钙血症？

**思路：**术中需带10%葡萄糖酸钙5～10支、生理盐水500ml×1袋装备用。术中每摘除一枚甲状旁腺测血PTH、Ca一次，如出现低钙情况，适当给予葡萄糖酸钙静滴。摘除的甲状旁腺称重，记录，计算总重量。术后监测血清钙每4～6小时一次，并常规补钙（补钙参考量见后），根据血钙水平调整葡萄糖酸钙用量，如血钙水平稳定可延长监测间隔时间。补钙量根据切除的甲状旁腺重量决定：每切除1g甲状旁腺需要补充1g元素钙，术后第一天补钙量：葡萄糖酸钙量＝切除的甲状旁腺重量×11（g）+5%葡萄糖液静脉维持，一般25支10%葡萄糖酸钙（10ml/支）加入500ml 5%葡萄糖注射液/生理盐水静脉补钙，滴速30ml/min，可根据血钙水平调整。术后3～4天血钙水平稳定可静脉减量改口服补钙：建议起始碳酸钙10～12g/d，根据术后血钙水平，PTH水平决定活性维生素$D_3$使用。

【低钙血症的诊断流程】




## 高钙血症临床病例

首次门诊病历摘要

患者女性，58岁。因“维持性血透14年，骨痛2年，右髋部胀痛1天”来院急诊。患者××××年8月出现反复恶心伴双下肢水肿，查血清肌酐1749μmol/L，尿素氮25.8mmol/L，B超显示双肾萎缩，诊断为尿毒症。行动静脉内瘘成形术，同年12月起接受维持性血透治疗，门诊随访。近2年患者无明显诱因下出现全身骨痛，进行性加重。1天前摔倒致右髋部胀痛，无法行走，急诊检查血常规：白细胞$6.2\times10^9$/L，血红蛋白110g/L；血钙3.27mmol/L，

血磷1.89mmol/L；血甲状旁腺素1890pg/ml；骨盆X线：右侧股骨颈骨折，成角畸形，遂收入院。既往有高血压病史15年，一直服用降压药物，血压控制于160/90mmHg以下，无冠心病、糖尿病病史，否认肝炎及结核等传染病病史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无吸烟饮酒史。家族中无肿瘤史。

【问题1】遇见尿毒症骨痛伴骨折的患者，需要补充的病史及体检有哪些？

**思路：**需了解病人有无其他伴随症状，目前透析方案及用药情况。体格检查包括一般生命体征的检查，着重骨折部位。

该患者除骨痛外，无胸闷、气促、消瘦、乏力等其他症状。目前血透每周3次，每次4小时，采用低通量透析器和正常钙透析液透析。主要用药是重组人促红细胞生成素、静脉铁剂、降压药、含钙磷结合剂（碳酸钙0.75g，3次/天）和活性维生素$D_3$ 25μg，1次/天。查体：右下肢被动外旋位，右髋部略肿胀，压痛及纵向叩击痛（+），髋关节活动受限。远端各足趾活动均良好，皮肤感觉、血运及其余各肢体无异常。生理反射存在，病理反射未引出。

【问题2】根据目前病史和体格检查，该患者初步的诊断是什么？

**思路：**患者，中老年女性，确诊尿毒症14年，维持性血透治疗中，出现全身骨痛2年。查体：右下肢被动外旋位，右髋部略肿胀，压痛及纵向叩击痛（+），髋关节活动受限。辅助检查：血钙3.27mmol/L，血磷1.89mmol/L，血甲状旁腺素1890pg/ml；骨盆X线：右侧股骨颈骨折，初步诊断为尿毒症、维持性血透、股骨颈骨折、继发性甲状旁腺功能亢进、高钙血症、高磷血症。

知识点

### 高钙血症临床症状及常见病因

只有校正后的血清钙浓度超过2.75mmol/L（11mg/dl）或血离子钙浓度超过1.35mmol/L（5.4mg/dl）时，才能确诊高钙血症。

任何原因所致的高钙血症都可引起疲劳、抑郁、精神错乱、厌食、恶心、呕吐、便秘、可逆性肾小管功能障碍、多尿、心电图改变（QT间期变短，甚至心律不齐）等症状，有时可以与原发疾病症状相混淆。高钙血症的严重程度与症状之间并无确定的关联，通常血钙水平高于2.9～3.0mmol/L（11.5～12.0mg/dl）时可出现症状，但亦有例外；当血钙水平超过3.2mmol/L（13.0mg/dl）时，即可出现肾功能不全和皮肤、血管、心、肺、肾等脏器的钙化，特别是血磷水平正常或因肾功能受损致血磷水平增高者。

对于普通人群，高钙血症最重要的原因是原发性甲状旁腺功能亢进症或肿瘤性高钙血症，两者共占高钙血症病因中的80%。门诊所见高钙血症90%是由于原发性甲状旁腺功能亢进症所致，而在住院病人中所见高钙血症大多是由肿瘤所致。原发性甲状旁腺功能亢进症属于内分泌疾病，在全民中的发病率约为1/1000，尤多见于绝经期妇女。其他引起高钙血症的病因比较罕见，例如维生素D中毒、噻嗪类利尿剂的副作用、长期的制动、甲亢时骨代谢增高等。在尿毒症维持性血透患者中，高钙血症尤其伴有高磷血症最常见的病因为继发性甲状旁腺功能亢进，应用大剂量活性维生素D治疗时有可能加重。

### 住院治疗过程

患者入院后完善检查结果：血常规：白细胞$6.5\times10^9$/L，血红蛋白108g/L；便常规正常；肝功能：谷丙转氨酶35U/L，谷草转氨酶15U/L，碱性磷酸酶187U/L；肾功能：血肌酐950μmol/L，尿素氮22.5mmol/L；电解质：血钙3.25mmol/L，血磷1.92mmol/L，血钾4.2mmol/L；血脂正常；血甲状旁腺激素1800pg/ml。血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM及补体

学习笔记

$C_3$、$C_4$水平正常，血清及尿轻链水平正常；肿瘤指标正常；胸片、心电图正常；颈部彩超：左侧甲状腺上极背侧大小约4.5cm×1.9cm×1.4cm的低回声结节，考虑甲状旁腺结节。浅表淋巴结及腹部脏器无异常。盆腔CT示右侧股骨颈骨折，骨皮质变薄，骨密度均匀减低，左侧股骨颈部骨囊肿。

【问题3】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者高钙血症的病因是什么？

**思路：**患者血钙水平高达3.27mmol/L，血甲状旁腺激素1800pg/ml，碳酸钙及活性维生素$D_3$的用量较少，因碳酸钙及维生素$D_3$促进肠黏膜吸收钙引起高钙血症的可能性不大，高钙血症原因应为继发甲状旁腺功能亢进。

【问题4】甲旁亢导致高钙血症机制是什么，应与哪些疾病相鉴别？

**思路：**甲旁亢导致高钙血症机制为甲状旁腺素通过促进破骨细胞的作用，使骨钙、骨磷释放入血导致血钙、血磷升高。

需与其他引起高钙血症疾病相鉴别：①原发性甲状旁腺功能亢进，该类患者的血清钙升高、血清磷降低，血PTH升高，24小时尿钙正常或升高。②肿瘤性高钙血症，患者血PTH降低，其高钙血症由肿瘤细胞所分泌的PTHrP引起，后者能结合PTH受体导致大量骨溶解。患者血清碱性磷酸酶明显升高，白介素(IL)-1、IL-6、IL-11或肿瘤坏死因子等也上升。这类高钙血症并非一定伴有骨转移，病变以多发性骨髓瘤、转移性乳腺癌及肺、食管、皮肤、肾脏、胰腺、肝脏、结肠或卵巢癌多见。③对疑为维生素D中毒或结节病等肉芽肿性疾病者，检测血浆25(OH)$D_3$或1,25(OH)$_2D_3$水平具有重要的鉴别价值。

【问题5】患者的高钙血症应该如何治疗？

**思路：**患者入院第3天在连续硬膜外麻醉及G型臂X线机透视下行右侧股骨颈骨折AO空心钉内固定术。高钙血症治疗首先考虑内科治疗，包括采用低钙透析液透析、暂时停用活性维生素D和含钙磷结合剂，改用不含钙的磷结合剂。密切随访血钙、血磷，指标下降后可应用帕立骨化醇治疗甲旁亢，若治疗无效或出现高钙血症等副作用，则考虑甲状旁腺切除术。

学习笔记

**知识点**

### 高钙血症治疗

包括病因治疗，如原发性甲状旁腺功能亢进症应予甲状旁腺切除术，肿瘤所致高钙血症应予肿瘤化疗或放疗，结节病应予糖皮质激素治疗等。病因治疗的同时，还需要行降低血钙的对症性治疗，这与血钙的高度和临床症状相关。

对轻度高血钙(2.75～3.0mmol/L)，只需增加饮水量就行，以增加钙的排泄。中度高血钙(3.0～3.4mmol/L)，该类患者症状与血钙升高的速率有关，可采用静脉滴注生理盐水扩容，使患者轻度“水化”，用袢利尿药(禁用噻嗪类利尿药)增加钙的排泄。如果血钙下降不理想，再加用双磷酸盐口服。重度高血钙(>3.75mmol/L)不管有无症状均应紧急处理，包括扩充血容量、用袢利尿药、双磷酸盐。双磷酸盐对恶性肿瘤相关的高钙血症特别有效，而对于其他类型溶骨性高钙血症，如在原发性甲状旁腺功能亢进症则无显著疗效，在此情况下应针对病因进行治疗，若为了一过性降低血钙水平可应用降钙素皮下注射。对于尿毒症患者继发甲旁亢的高钙血症治疗为：对症处理(低钙透析液透析、低磷饮食、避免使用含钙磷结合剂)，病因治疗(活性维生素$D_3$及其类似物应用、钙激动剂、甲状旁腺切除术)。

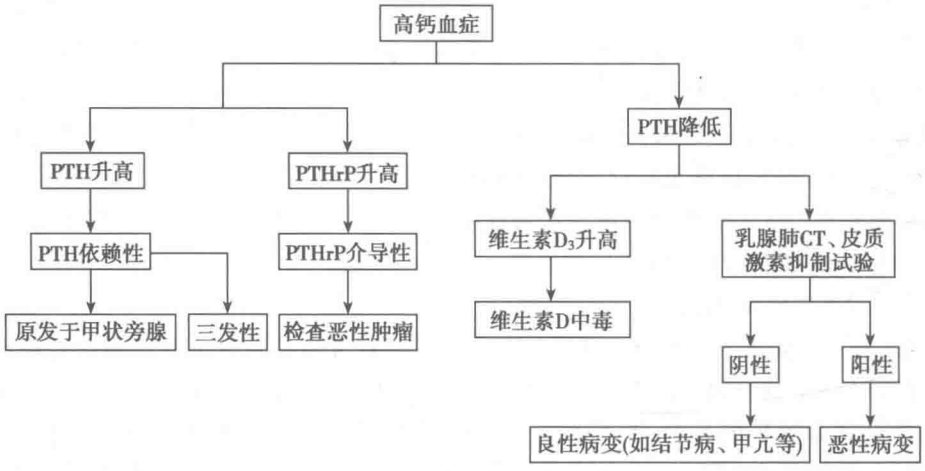
随　访

患者高钙血症经低钙透析液透析、停服含钙磷结合剂、低磷饮食、降钙素皮下注射2个月后复查血钙无明显降低，于3个月在颈丛麻醉下行左甲状旁腺全切加前臂移植术，术后病理：甲状旁腺腺瘤。术后立即静脉补钙，未出现低钙症状，术后2周改口服碳酸钙补钙治疗。术后3个月随访X线片示骨折骨性愈合，血钙2.0mmol/L。

【问题6】肾病患者血钙控制的靶目标是什么？何时开始随访？

**思路：** CKD 3期开始监测血钙水平，每6～12个月一次；CKD 4期，每3～6个月一次；CKD 5期，每1～3个月一次。对于CKD 3～5期的患者包括透析患者血钙均需控制在正常生理范围内。

【高钙血症的诊断流程】




（陈　靖）

## 第四节　磷代谢紊乱

正常人体含总磷量为10g/kg体重，其中绝大多数（85%）与钙结合在骨骼，14%在其他组织的细胞内，1%存在于细胞外液（其中一部分为血磷）。血磷绝大部分以无机盐形式存在，浓度为0.81～1.45mmol/L（2.5～4.5mg/dl），血浆蛋白水平对血磷影响不大。

以往认为血磷的调节主要受到饮食中磷含量、PTH和1,25$(OH)_2D_3$的影响。饮食摄入的磷60%经肠道吸收入血，参与生命活动，再由肾脏排泄。1,25$(OH)_2D_3$可刺激肠道磷吸收，PTH则促进肾脏排磷。新近发现，一种调节磷代谢因子，即成骨细胞分泌的成纤维细胞生长因子-23（fibroblast growth factor-23，FGF-23）被证明具有更强的调节磷代谢作用，一方面能促进磷在肾脏的排泄；另一方面还能减少1,25$(OH)_2D_3$的合成，进而抑制肠道磷的吸收，间接影响磷代谢。

低磷血症（hypophosphatemia）是指成人血清磷<0.75mmol/L（2.32mg/dl），儿童血清磷<1.45mmol/L（4.5mg/dl）的一种病理状态。高磷血症（hyperphosphatemia）是指成人血清磷>1.5mmol/L（4.7mg/dl），儿童血清磷>2mmol/L（6.2mg/dl）。

学习笔记

## 低磷血症临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，78岁。因“维持性血透10年，右手掌指关节结节1年”来院门诊。患者有多囊肾病家族史，10年前随访血清肌酐已经升至890μmol/L，诊断尿毒症，开始行常规血透治疗，每周3次，每次4小时，透析门诊随访。5年前患者发现PTH升高，诊断继发性甲状旁腺功能亢进症，用活性维生素$D_3$冲击治疗后好转。近两年，患者PTH明显升高（2000～3000pg/ml），活性维生素$D_3$冲击效果欠佳，且伴严重高钙高磷血症（血钙2.5～2.9mmol/L，血磷2.1～2.9mmol/L），患者因年龄较大合并症多，拒绝行甲状旁腺切除。近一年来，患者右侧手掌指关节渐出现钙化结节，疼痛明显，来门诊就诊复查血钙2.85mmol/L，血磷2.21mmol/L；血PTH 1800pg/ml。既往高血压病史30余年，缬沙坦80mg，1次/天，控制血压140/70mmHg；一年前患者因活动后气促拟诊冠心病，行冠脉CTA示钙化积分2000，后至心内科行冠脉支架置入术，目前阿司匹林100mg，1次/天，抗血小板；否认糖尿病史。否认肝炎及结核等传染病病史。10年前行瘘管成形术、一年前冠脉支架置入术。无外伤史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无吸烟饮酒史。家族中无肿瘤史。

【问题1】根据患者病史和实验室检查，目前的诊断是什么？

**思路：**患者是老年男性，维持性血透10年，有严重甲状旁腺功能亢进、高钙血症、高磷血症，一年前出现冠脉钙化，因此判断患者掌指关节钙化结节最可能的原因为高钙高磷血症。诊断很明确，尿毒症维持性血透，继发性甲状旁腺功能亢进，高磷血症，高钙血症，冠心病PCI术后。

【问题2】该患者存在什么治疗矛盾，应选择哪一种治疗方式？

**思路：**对于有严重甲旁亢伴高钙、高磷血症的患者，活性维生素$D_3$冲击治疗不仅效果欠佳，甚至会加重高钙、高磷血症。给予甲状旁腺全切或次全切手术是较好的选择，不仅能迅速降低PTH、血钙及血磷水平，还能改善心血管钙化，但患者因年龄较大、合并症多而拒绝该手术治疗。因此，可以考虑增加透析剂量，例如行每日短时透析（short daily HD，SDHD，5～6次/周，1.5～2.5小时/次）或每天夜间透析（daily nocturnal HD，DNHD，5～7晚/周，每晚6～8小时）。

### 治疗过程

停用活性维生素$D_3$及含钙磷结合剂治疗，调整透析方案，给予患者每日夜间透析，5～7晚/周，每晚6～8小时。采用低钙透析液，同时保证患者每日摄入蛋白质达到1.2g/kg体重。1个月后复查血钙2.35mmol/L，血磷1.92mmol/L，血甲状旁腺激素1900pg/ml，手掌钙化结节略缩小。3个月后复查血钙2.25mmol/L，血磷0.78mmol/L，血甲状旁腺激素2000pg/ml，手掌钙化结节明显缩小。

【问题3】什么原因导致患者出现低磷血症？

**思路：**每日透析导致磷清除过多。

**知识点**

当患者进入CKD 5期后，透析成为清除磷的方法之一。透析前血磷越高、透析膜面积越大、透析频率越高、透析时间越长则透析磷的清除越多。由于磷在体内分布复杂，转移至血液循环的速度较慢，故每次4小时常规血液透析清除能力有限，仅为700～1000mg磷，治疗结束后血磷水平很快反弹上升。每日透析由于增加了透析频率，对磷的清除也显著增加，而透析液中并不含磷元素，故容易发生低血磷。一项针对332例行常规透析、每日短时

学习笔记

透析或每日夜间透析的患者研究表明，12个月后，每日夜间透析组73%患者不需要服用磷结合剂降磷，而常规透析组仅8%；同时42%每日夜间透析组患者需要在透析液中加入磷酸钠以预防低磷血症。

【问题4】低磷血症的临床表现？

**思路：** 轻、中度低磷血症多无明显临床症状，严重的低磷血症可出现肌无力，反射低下，惊厥或昏迷，呼吸衰竭及脱机困难，并可能与多脏器功能障碍有关。

【问题5】对于非透析患者，低磷血症的病因有哪些？

**思路：** 对于非透析患者，低磷血症与磷酸盐摄入减少、磷从细胞外至细胞内的重新分布、肾脏磷的丢失增加或同时存在以上几种情况有关。病因可归类为：①小肠磷吸收减低：包括饮食磷摄取不足，饥饿、呕吐；维生素D代谢异常导致1,25$(OH)_2D_3$不足；吸收不良综合征；应用结合磷酸的制酸剂，如氢氧化铝凝胶、碳酸铝、氢氧化镁等。②尿磷排泄增加：包括急性乙醇中毒；甲状旁腺功能亢进（原发性、继发性）；肾小管性酸中毒；Fanconi综合征；维生素D抵抗性佝偻病；代谢性酸中毒；糖尿病；应用糖皮质类固醇；应用利尿剂等。③磷向细胞内转移：饮食摄入糖类；静注葡萄糖、果糖、甘油；高热量输液；营养恢复综合征；过度换气综合征（呼吸性碱中毒）；应用胰岛素、乳酸钠；应用水杨酸；应用雄性激素；严重烫伤恢复期应用葡萄糖。

【问题6】该患者低磷血症如何治疗？

**思路：** 停止每日夜间透析，恢复每周3次、每次4小时常规血透，摄入含磷较多的食物。

**知识点**

低磷血症治疗

首先要判断血磷浓度减低是机体总磷的缺乏还是磷向细胞内转移的结果（例如呼吸性碱中毒）。病史采集、体检和实验室检查有助于区分低磷血症的原因。通过计算肾小管重吸收磷酸盐值（$1-C_{PO4}/C_{Cr}$）及测定肾小球滤过率（GFR），可计算出GFR标准化的肾磷阈（$Tmpi=Tm_{po4}/GFR$），正常范围为2.5～4.2mg/dl。Tmpi降低是肾脏对低磷血症的反应，通常因磷经胃肠道丢失或向细胞内转移所致。Tmpi增高则提示肾脏磷排泄增加，可见于甲旁亢、Fanconi综合征、X连锁低磷酸盐血症、常染色体显性低磷血症性佝偻病或肿瘤相关性骨软化病等。

轻度低磷血症者增加饮食磷摄入即可，可选择含磷较多的食物，如奶类、鱼类及果核类；也可以服用磷制剂，如磷酸钾、磷酸钠或中性磷酸钠、钾制剂，每日1～2g，分3～4次口服。重症患者可以静脉注射磷酸钠溶液，按2～7.5mg/kg体重，6～8小时一次。

随　访

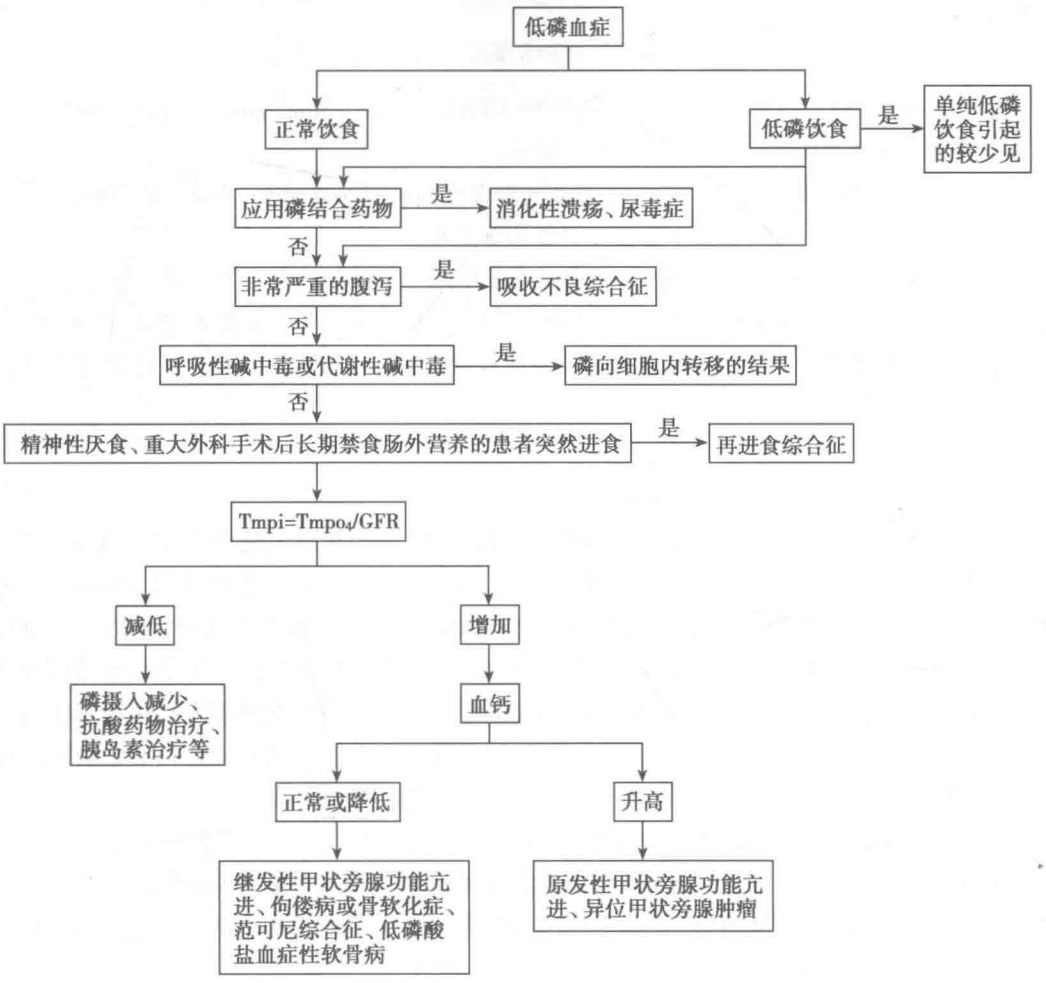
患者恢复常规4小时透析，摄入含磷较多的食物。2周后复查血磷1.45mmol/L。

【问题7】每日夜间透析患者如何预防低磷血症？

**思路：** 密切监测患者血钙、血磷水平。维持透前血磷在1.2～1.8mmol/L，透后血磷在1～1.4mmol/L。对于需长期行夜间透析的患者，当发现透前血磷低于1.2mmol/L或透后血磷低于1mmol/L时，可增加饮食摄入磷，若透前透后血磷仍然低于目标值，可在透析液中加入磷酸钠，加入的量及时间可根据血磷水平调整。

学习笔记

【低磷血症的诊断流程】




## 高磷血症临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，61岁。因“维持性血透21年，全身瘙痒伴肩胛骨疼痛2周”来院门诊。6年前因反复腰酸，胃纳进行性减退于泌尿外科查IVP示“左肾无功能，右肾梗阻”，血肌酐(Scr)升高至1400μmol/L，诊断为尿毒症。遂行动静脉内瘘成形术，给予维持性血透治疗，门诊血透随访。6年后患者无明显诱因下出现全身骨痛及皮肤瘙痒，脊柱进行性后凸畸形，身高缩短5cm以上。近两周，患者瘙痒及肩胛骨疼痛加重，来门诊就诊。追问病史，患者近期未大量摄入荤菜，透析完成顺利。查体全身未见皮疹，脊柱明显后凸。实验室检查示血钠135mmol/L，血氯106mmol/L，血钾3.9mmol/L，血钙2.9mmol/L，血磷2.8mmol/L，血碱性磷酸酶287U/L。既往有高血压病史20年，氨氯地平5mg，2次/天，控制血压，最高160/70mmHg，无糖尿病及冠心病病史，否认肝炎及结核等传染病病史。无外伤史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无吸烟饮酒史。家族中无肿瘤史。

【问题1】根据患者病史和体格检查，目前的诊断是什么疾病？

**思路：**患者维持性血透21年，出现瘙痒及骨痛，脊柱进行性后凸畸形，身高缩短5cm以上，生化检查示血钙2.9mmol/L，血磷2.8mmol/L，血碱性磷酸酶287U/L，故诊断明确，为尿毒症维

学习笔记

持性血透、肾性骨病、高磷血症、高钙血症。

知识点

高磷血症的病因包括

（1）急、慢性肾功能不全：肾小球滤过率（GFR）低于20～30ml/min时，肾排磷减少，血磷上升。继发性PTH分泌增多，骨盐释放增加。

（2）甲状旁腺功能低下（原发性、继发性和假性）：肾脏排磷减少，导致血磷增高。

（3）维生素D中毒：促进小肠及肾对磷的重吸收。

（4）磷向细胞外移出：急性酸中毒，骨骼肌破坏，高热，恶性肿瘤（化疗），淋巴性白血病。

（5）其他：甲状腺功能亢进，促进溶骨。肢端肥大症活动期生长激素增多，促进肠钙吸收和减少尿磷排泄。使用含磷缓泻剂及磷酸盐静注。高磷血症易导致异位钙化，包括皮肤钙化，并刺激局部肥大细胞，造成组胺释放，引起皮肤瘙痒。

【问题2】该患者还需要哪些检查？

**思路：**血甲状旁腺素、甲状旁腺B超、ECT、全身骨摄片、侧位腹部X线片、冠脉CTA、骨活检。

该患者检查结果：血甲状旁腺素>2000pg/ml。B超：甲状腺右叶下极背面10mm×10mm，23mm×23mm；左叶下极24mm×19mm，左叶上极5mm×6mm，甲状旁腺多发腺瘤。ECT：见甲状腺两叶下极处甲状旁腺组织显影。X线：全身骨骨质疏松，伴部分软化及骨质增生改变，符合肾性骨病表现。侧位腹部X线片：腹主动脉钙化。冠脉CTA：左前降支中段见多发钙化性斑块，中段局部管腔狭窄90%～95%，钙化积分950。骨活检：成骨细胞和破骨细胞数量和活性增加，类骨质增多，小梁周围纤维化。

【问题3】导致该患者高磷血症的主要原因是什么？是否存在其他脏器病变？

**思路：**该患者血PTH增多可导致破骨细胞活性增高和骨吸收增强，形成甲旁亢骨病。PTH升高程度与甲旁亢骨病严重程度一致。当PTH明显增高骨溶解增强时出现显著的高磷血症。侧位腹部X线片及冠脉CTA均提示血管钙化。

【问题4】该患者高磷血症如何治疗？

**思路：**①限磷饮食；②停用含钙磷结合剂，改用非含钙磷结合剂；③增加透析剂量。待血钙、血磷下降后可考虑使用维生素$D_3$治疗甲旁亢，若内科治疗无效，可手术切除甲状旁腺。

知识点

尿毒症患者高磷血症的治疗

（1）限制磷摄入：K-DOQI指南推荐CKD患者每天磷摄入应<700mg。由于食物中的磷主要存在于蛋白质中，过少的蛋白质摄入容易导致营养不良，故透析患者应强调含磷低的优质蛋白饮食。

（2）充分透析：3次/周、4小时/次的常规血透对磷的清除并不够充分，增加透析剂量或使用血液透析滤过等其他血透方案有助于控制血磷到目标水平。

（3）口服磷结合剂：钙磷结合剂（包括碳酸钙与醋酸钙）最经济最常用，但有升高血钙的副作用；含铝磷结合剂有铝中毒风险，仅可短期使用；新型磷结合剂，如司维拉姆、碳酸镧等，可以有效降磷，且无高钙副作用，但价格昂贵。

（4）持续性存在高磷血症伴严重继发性甲旁亢的患者，内科药物治疗无效时应考虑甲旁腺切除术。

学习笔记

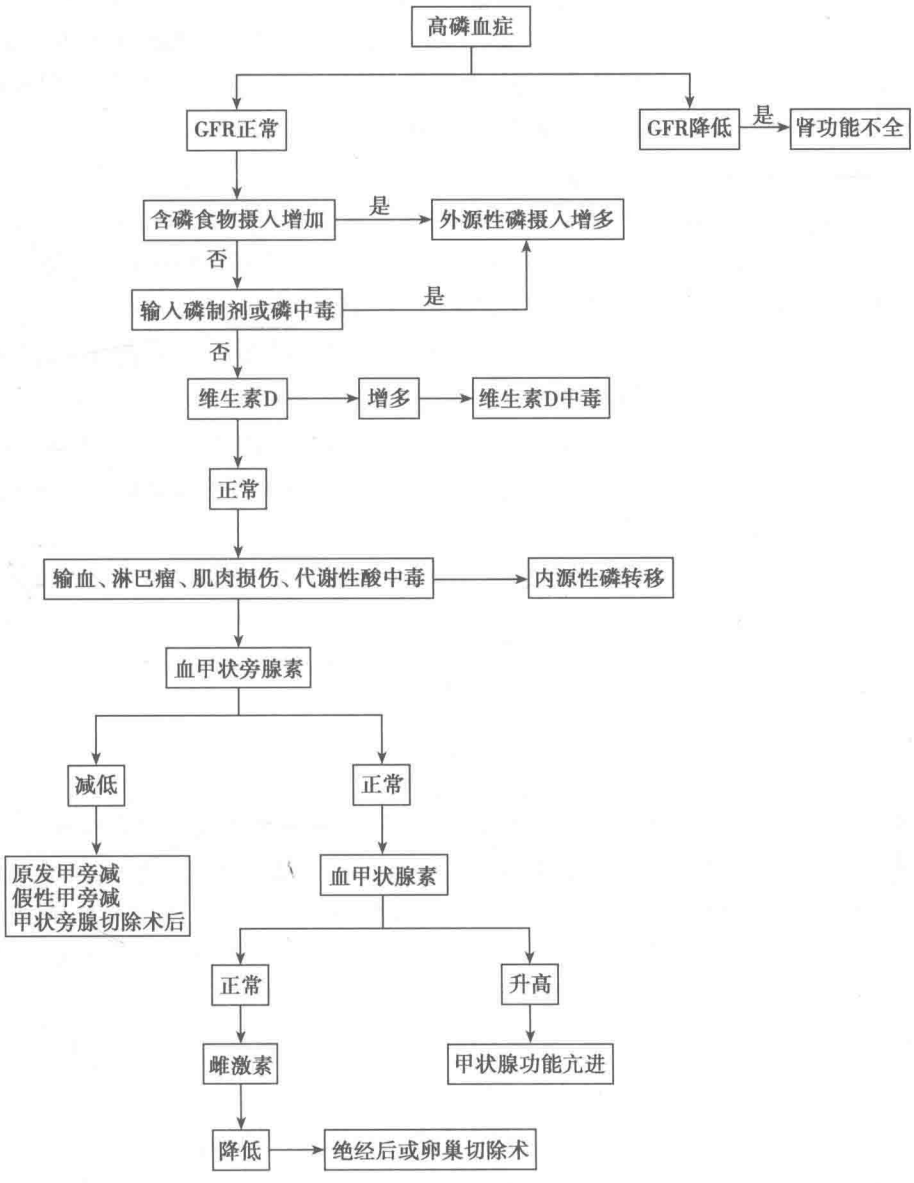
治疗经过

给予患者限磷饮食，同时停用含钙磷结合剂，改用含铝磷结合剂。2周后检测血磷、血钙有所下降，给予骨化三醇2μg，2次/天冲击治疗，1个月后骨痛等症状稍好转，但PTH无明显下降，血钙、血磷升高。遂转入外科，行甲状旁腺全切+右前臂肌肉内移植术。术中切除甲状旁腺4枚，病理示：甲状旁腺腺瘤，甲状旁腺结节状增生。术后患者血磷降至正常范围，血PTH及血钙水平急剧下降，予以补钙治疗。1个月后测血PTH渐上升至100pg/ml，血钙1.9～2.1mmol/L，血磷1.2～1.6mmol/L。患者骨痛及皮肤瘙痒等症状明显好转。

【问题5】肾病患者血磷控制的靶目标是什么？何时开始随访？

**思路：** CKD 3期开始监测血磷水平，每6～12个月一次；CKD 4期，每3～6个月一次；CKD 5期，每1～3个月一次。对于CKD 3～5期患者血磷需控制在正常生理范围内，对于CKD5期的透析患者，血磷应尽量降至正常值。

【高磷血症诊断流程】




（陈　靖）

学习笔记

参考文献

1. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress $Na^+$-dependent phosphate co-transport activity and 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 production. J Biol Chem, 2003, 278(4): 2206-2211.
2. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. Am J Kidney Dis, 2003, 42(1 Suppl): 24-29.
3. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. J Am SocNephrol, 2012, 23(4): 727-738.

## 第五节　代谢性酸中毒

正常人每日约产生1mmol/(kg·d)的$H^+$。内源性酸生成过多、$HCO_3^-$丢失或酸排泄障碍均可导致代谢性酸中毒(metabolic acidosis)。

根据电中和原理，血清中阴阳离子总和应相等。血$Na^+$、$K^+$为可测定的阳离子，$Cl^-$、$HCO_3^-$为可测定的阴离子，而阴离子蛋白质、无机$PO_4^{3-}$、$SO_4^{2-}$和有机的酮酸、乳酸或尿毒症有机阴离子、外源性水杨酸或可产生有机酸的毒素等均为未测定的阴离子，后者被称为阴离子间隙(anion gap, AG)，由血清$[Na^+]+[K^+]-[Cl^-]-[HCO_3^-]$计算所得。

代谢性酸中毒常见病因：

1. 高AG(正常氯)性代谢性酸中毒

(1) 乳酸性酸中毒：是代谢性酸中毒的常见原因，组织氧需求量增加或灌注不足、氧供减少或一些常见病、药物、毒物或某些遗传性疾病酶缺陷，引起乳酸增多。

(2) 酮症酸中毒：是乙酰乙酸及β-羟丁酸在体内(特别是细胞外液)的积聚，可由糖尿病、慢性酒精中毒、饥饿、运动、妊娠等诱发。

(3) 药物或毒物所致：主要为水杨酸类及醇类有机化合物，包括甲醇、乙醇、异丙醇等。

(4) 尿毒症：健存肾单位数目减少，排$H^+$总量下降，肾小球对可滴定酸的滤过能力也有明显减低，酸性代谢产物在体内潴留。

2. 高氯(正常AG)性代谢性酸中毒　由于$HCO_3^-$从肾脏或肾外丢失(如腹泻)，或肾小管泌$H^+$减少所致，一般肾小球滤过功能相对正常。

### 临床病例

#### 病历摘要

患者男性，58岁。因“血压升高20年，泡沫尿13年，夜尿增多7年，间断呕吐半个月”来诊。20年前体检发现血压升高，最高达180/110mmHg，曾服用多种降压药，血压控制在140/90mmHg左右。现口服“硝苯地平控释片”每日60mg。13年前发现泡沫尿，测蛋白尿+~++，定量为1.7g/24h。无肉眼血尿、腰痛、水肿、尿频、尿急、尿痛及尿量改变，不伴皮疹、关节痛、发热。外院诊断为“慢性肾炎”，予“保肾康、肾炎康复片”等中药治疗。7年前发现夜尿增多，每夜排尿2~3次，量约1000~1500ml。测血肌酐189μmol/L，eGFR为38ml/(min·1.73m²)，$HCO_3^-$ 20mmol/L，尿蛋白800mg/d，超声检查示双肾皮质弥漫性回声增强，体积无明显缩小。未予特殊治疗。近2年来，Scr稳定于250μmol/L左右，eGFR约为25ml/(min·1.73m²)。20天前因患“湿疹”开始静脉注射“硫代硫酸钠”，每日1次，每次0.64g。半个月来间断呕吐胃内容物，非喷射状，无黑便、腹痛、反酸等，无心悸、气促、胸痛、

学习笔记

黄疸，尿量无明显减少，未诊治。

否认糖尿病、脑血管病、冠心病病史，有乙型肝炎史，否认结核史，无外伤及手术史，否认食物药物过敏史。否认疫水及有毒、放射物质接触史。无烟酒嗜好。有“高血压病”、“乙型肝炎”家族史，无慢性肾脏病家族史。

【问题1】门诊见一伴明显呕吐的慢性肾衰竭患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括：呕吐的诱因，是否伴随腹痛、黑便、黄疸、神经系统症状，以及有无慢性肾衰竭急性加重的诱因及表现。该患者有明确的注射硫代硫酸钠史，因此需要着重排除药物不良反应、慢性肾衰竭急性加重等因素。

**知识点**

呕吐的病因包括反射性、中枢性、前庭障碍性、神经官能性等四大类，其中反射性者最为常见，如消化系统疾病、急性中毒等。进展较快、程度较重的代谢性酸中毒有时可导致严重的呕吐。在慢性肾衰竭患者发生严重呕吐时，不但需要考虑到肾外疾病，更要仔细寻找是否存在可能使慢性肾衰竭急性加重的诱因，如原发病活动、感染、心力衰竭、低血压、药物肾损害、严重代谢性酸中毒、高蛋白质饮食、脱水等。

该患者体格检查结果：脉搏92次/分，呼吸14次/分，BP 120/72mmHg，全身浅表淋巴结未触及肿大，皮肤黏膜无黄染，未见皮疹、瘀血、瘀斑。无颜面水肿。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心界向左扩大，心律齐，心尖区可闻及Ⅱ级收缩期吹风样杂音。腹软，无压痛、反跳痛，肝脾未触及，墨菲征(-)，叩诊鼓音，肠鸣音正常，5次/分，全腹部未闻及血管杂音。双下肢轻度凹陷性水肿。神经系统检查(-)。

【问题2】该患者目前最需要的检查有哪些？

**思路：** 血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、血电解质、腹部超声检查等。

门诊化验检查显示，尿比重1.010，潜血+，蛋白++，pH 5.3，镜下WBC 3～5/HP，RBC 10/HP。血Hb 95g/L，WBC $7\times10^9$/L，N 0.56。便常规(-)。血$Na^+$ 143mmol/L，$K^+$ 5.4mmol/L，$Cl^-$ 108mmol/L，$HCO_3^-$ 10mmol/L。血BUN 15.8mmol/L，SCr 280μmol/L，Glu 5.2mmol/L。血总蛋白74g/L，Alb 39g/L，Glo 35g/L，GOT 31U/L。腹部彩超示肝、胆、脾、胰等器官未见异常，左肾7.9cm×4.1cm，右肾8.2cm×4.5cm，皮质回声增强。

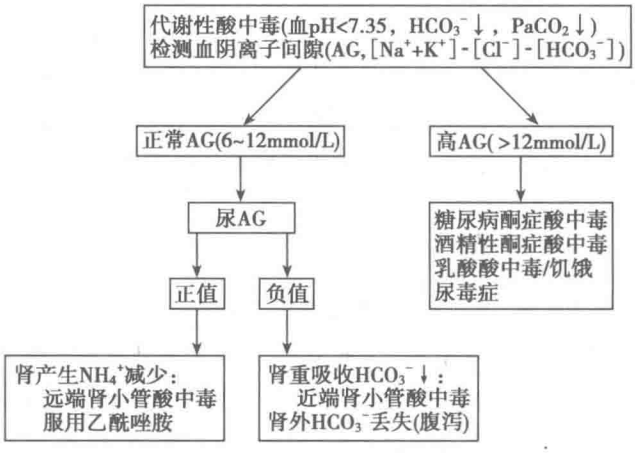
【问题3】该患者初步的诊断是什么？

**思路：** 患者高血压病史20年，蛋白尿史13年，夜尿增多7年，且7年来血肌酐缓慢进行性升高，目前超声检查示双肾体积明显缩小，结合血Hb 95g/L，SCr 280μmol/L，eGFR 22ml/(min·1.73$m^2$)，血$HCO_3^-$ 10mmol/L等结果，初步诊断为慢性肾衰竭，CKD 4期，代谢性酸中毒，高血压肾小动脉硬化症，高血压病，呕吐待查。目前须完善辅助检查，排除其他病因所致慢性肾衰竭、代谢性酸中毒，并排除其他系统疾病所致呕吐。因酸中毒程度较重，故收住院治疗。

学习笔记

知识点

代谢性酸中毒的初步诊断(病因诊断)




住院诊断及治疗经过

入院后完善检查，24 小时蛋白尿 1200mg，尿电解质：尿 $Na^+$ 170mmol，$K^+$ 80mmol，$Cl^-$ 290mmol，$Ca^{2+}$ 20mmol。尿酸化功能：pH 5.4，$HCO_3^-$ 5mmol/L(正常值范围：0～12.44mmol/L)，可滴定酸 27.8mmol/L(9.57～150mmol/L)，$NH_4^+$ 28mmo/L(25.84～200mmol/L)。血气分析示 $PaO_2$ 84mmHg，$PaCO_2$ 27mmHg，BE −16mmol/L，pH 7.17。血清生化显示 $Na^+$ 140mmol/L，$K^+$ 5.2mmol/L，$Cl^-$ 105mmol/L，$HCO_3^-$ 11mmol/L。血清总蛋白 76g/L，蛋白电泳示 Alb 56%(正常值范围：57%～68%)，$\alpha_1$-Glo 7%(0.8%～5.7%)，$\alpha_2$-Glo 11%(4.9%～11.2%)，β-Glo 10%(7.0%～13%)，γ-Glo 16%(9.8%～18.2%)。血清肿瘤全项检查示基本正常，ANA、ENA 抗体谱等风湿抗体检查均阴性，ANCA 阴性。尿本周蛋白阴性。

【问题 4】慢性肾衰竭代谢性酸中毒有哪些临床特点？使其加重的因素有哪些？

**思路：** 大多数慢性肾衰竭患者血 pH>7.2，血 $HCO_3^-$ 水平在 15～18mmol/L 之间，如不伴有高蛋白等高酸负荷饮食、肾小管间质明显损害或伴低肾素低醛固酮血症，则血 $HCO_3^-$ 水平低于 12mmol/L 者少见。本患者近 3 年来 $HCO_3^-$ 一直处于 20mmol/L 左右，属于轻度代谢性酸中毒，符合慢性肾衰竭代谢性酸中毒的特点。但本次入院时，血 $HCO_3^-$ 10mmol/L，结合其硫代硫酸钠用药史，考虑大量应用硫代硫酸钠可能是其代谢性酸中毒突然加重的可能原因。

知识点

慢性肾衰竭代谢性酸中毒的特点

慢性肾衰竭代谢性酸中毒是远端肾小管泌 $H^+$ 能力减退(酸化功能不全)、肾小球对可滴定酸滤过率下降等因素的综合结果。肾衰竭早期肾单位数目减少，但有健存肾单位代偿，肾脏仍可完全处理酸负荷，此时血 $HCO_3^-$ 正常。当 GFR 降至 30ml/min 以下时，30%～50%患者出现泌酸障碍，发生代谢性酸中毒。当 GFR 降至 25～20ml/min 时，约 80%患者发生代谢性酸中毒。此时不含 $Cl^-$ 的酸(可滴定酸)的肾小球滤过率有所减低，但滤过部分则可从肾小管排泄，使肾小管重吸收 $Cl^-$ 增加，因此属于高氯性代谢性酸中毒。当 GFR 降至 15ml/min 以下时，肾小球对可滴定酸的滤过能力明显减退，此时，最终转变为高 AG 性代谢性酸中毒。

学习笔记

知识点

使慢性肾脏病代谢性酸中毒加重的因素

①肾小球滤过率下降。②饮食中动物蛋白/蔬菜水果比例：西方饮食中动物蛋白比例较高，其每日酸负荷可达 70～80mEq/d，而素食模式每日酸负荷仅 30mEq/d。③肾小管酸化能力的损害：如某些间质小管疾病，包括梗阻性肾病、淀粉样变性、间质性肾炎、镰状细胞病等，此时常伴有完全性或不完全性远端性肾小管酸中毒。④低肾素低醛固酮血症患者：常伴有肾小管泌酸障碍。⑤某些酸性药物、代谢产物、毒物在血中蓄积。

在②至⑤等情况下，即使 GFR>30ml/min，也有可能出现代谢性酸中毒。

【问题 5】该患者服用硫代硫酸钠后代谢性酸中毒加重的原因是什么？

**思路：** 硫代硫酸钠即大苏打，为单斜晶系白色结晶粉末，溶于水后分解为硫化氢、硫代硫酸等产物。硫代硫酸钠可用于治疗氰化物中毒，或玫瑰糠疹、湿疹等皮肤病，无明显毒性及副作用。有文献报道，硫代硫酸钠可治疗慢性肾衰竭并发的小血管钙化（calcific uremic arteriolopathy）。一般认为，在硫代硫酸钠静脉使用后仅有轻度 $HCO_3^-$ 下降。但本患者基础肾功能较差，使用该药物时间较长（20 天），导致了慢性肾衰竭原有代谢性酸中毒的突然加重。

【问题 6】该患者代谢性酸中毒如何与肾小管酸中毒鉴别？

**思路：** 肾科临床工作中，慢性肾衰竭代谢性酸中毒常需要与伴有肾衰竭的肾小管酸中毒相鉴别，尤其是Ⅳ型肾小管酸中毒。根据化验检查结果可知，该患者血 pH 7.17，尿 pH 5.4，阴离子间隙（AG）= $[Na^+]+[K^+]-[Cl^-]-[HCO_3^-]$ = 29mmo/L，属于高 AG 性代谢性酸中毒，符合慢性肾衰竭代谢性酸中毒的临床特点。尿 $HCO_3^-$ 5mmol/L，可滴定酸 27.8mmol/L，$NH_4^+$ 28mmo/L，不支持肾小管酸中毒的诊断。

知识点

慢性肾衰竭代谢性酸中毒与各型肾小管酸中毒的鉴别要点

| | 慢性肾衰竭代谢性酸中毒 | 近端 RTA（Ⅱ型） | 远端 RTA（Ⅰ型） | | | 高血钾 RTA（Ⅳ型） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 经典远端 RTA（$H^+$ 泵缺陷） | 合并 $HCO_3^-$ 重吸收障碍（Ⅲ型） | 梯度缺陷（非 $H^+$ 泵缺陷） | |
| 血 AG | 早期正常<br>晚期↑ | 正常 | | | | |
| 血 $Cl^-$ | 早期↑<br>晚期正常 | ↑ | | | | |
| eGFR[ml/(min·1.73m²)] | <30 | 一般正常 | | | | ↓，但一般>30 |
| 血 $K^+$ | 正常/↑ | 正常/↓ | 正常/↓ | | ↑ | |
| 尿 AG | +/- | - | + | | | |
| 尿 pH | 一般>5.5 | <5.5 | >5.5 | | | |
| $NH_4^+$ 排泌 | ↓ | 正常 | ↓ | | | |
| $K^+$ 排泄分数 | 正常/↓ | 正常/↑ | ↑ | | ↓ | |
| Ca 排泌 | 正常/↓ | 正常 | ↑ | | | 正常/↓ |
| 枸橼酸排泌 | ↓ | 正常 | ↓ | | | 正常 |
| 其他肾小管缺陷 | 无 | 常有 | 无 | | | |
| 肾结石 | 少见 | 少 | 常有 | | | 无 |
| 严重骨病 | 少见 | 常有（20%） | 极少 | | | 无 |

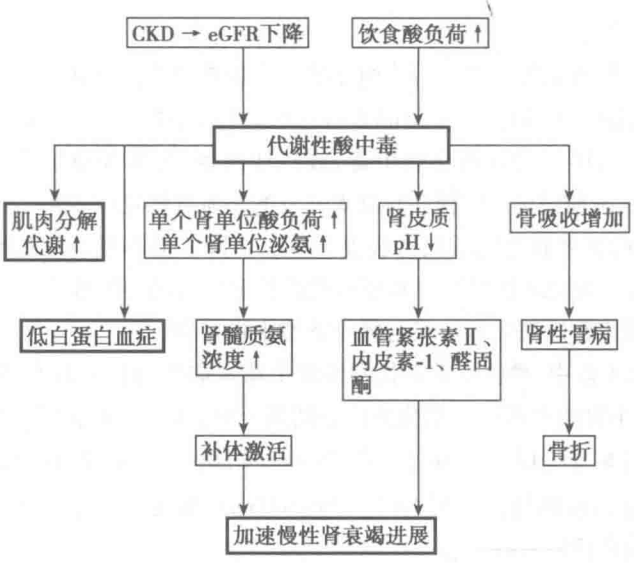
学习笔记

【问题7】慢性肾衰竭伴发的代谢性酸中毒有何危害？

**思路：**目前认为，在慢性肾衰竭患者，即使轻度代谢性酸中毒，也将造成骨病、肌肉萎缩、白蛋白合成下降、胰岛素抵抗、肾衰竭进展加速、小儿生长抑制等不良后果，将直接影响患者预后，因此应积极纠正。大部分学者建议慢性肾衰竭代谢性酸中毒患者应将血 $HCO_3^-$ 纠正至 22mmol/L 以上。

知识点

慢性肾衰竭代谢性酸中毒的不良后果



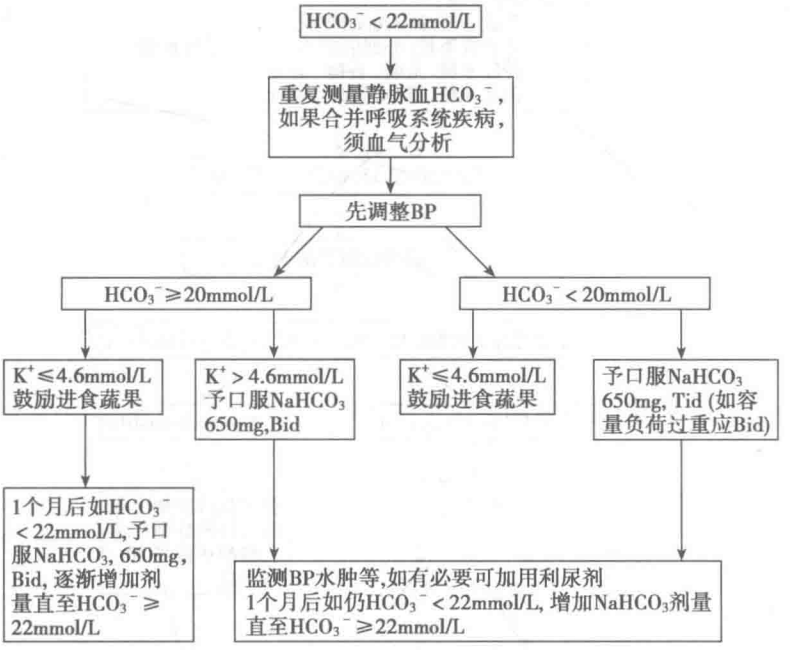

【问题8】慢性肾衰竭患者代谢性酸中毒应该如何治疗？

**思路：**严重代谢性酸中毒能产生明显的心血管系统损害，包括致死性心律失常，心肌收缩力降低、血管对儿茶酚胺的反应性下降，并可引起意识障碍、乏力，迟钝，甚至嗜睡或昏迷，可导致死亡。因此，对严重代谢性酸中毒，应该积极治疗。针对本患者，目前应该停用可疑药物，使用静脉 $NaHCO_3$ 以纠正酸血症，并每日严密监测代谢性酸中毒指标改变，如酸中毒继续加重，可考虑血液透析治疗。目前可先小剂量开始静脉 $NaHCO_3$，如无高血压病、心力衰竭等水钠潴留表现，可逐渐加大剂量。待 $HCO_3^- > 12mmol/L$ 后，应改用口服 $NaHCO_3$。长期治疗方案见以下的知识点。注意坚持丰富的蔬果饮食是预防代谢性酸中毒的重要手段。

学习笔记

知识点

慢性肾衰竭患者代谢性酸中毒的长期治疗方案



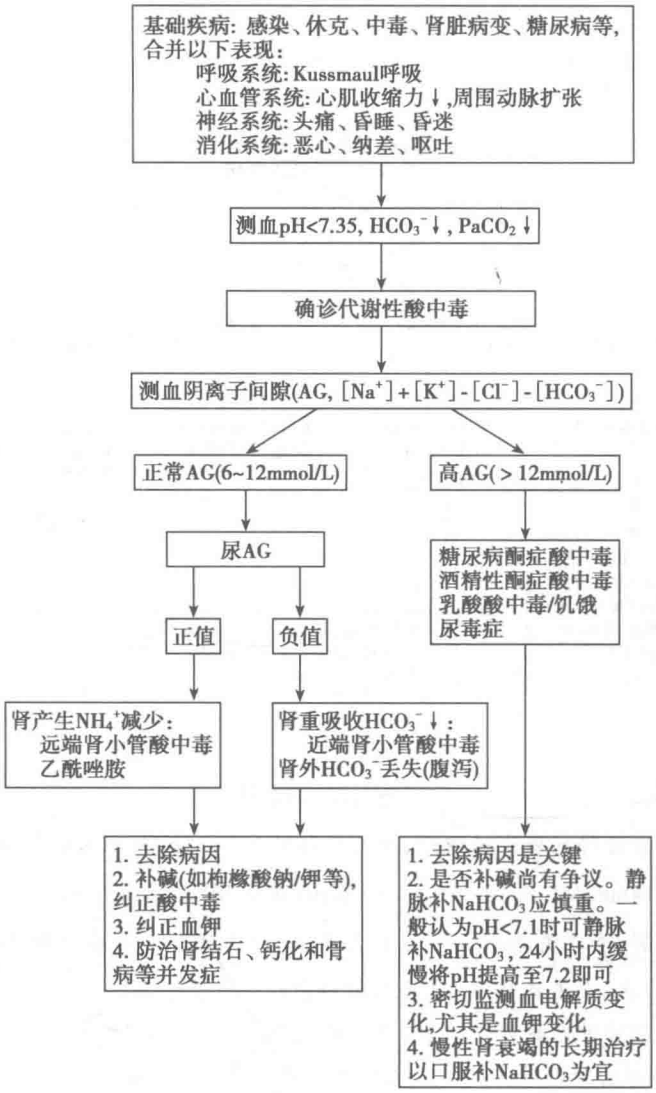

## 随访与预后

该患者入院当日停用硫代硫酸钠，并给予静脉 5% $NaHCO_3$ 125ml，纠正酸血症，入院第 3 日晨血 $HCO_3^-$ 14mmol/L，$K^+$ 4.0mmol/L，尿 pH 6.0，BP 无明显升高，无心力衰竭表现。3 日后呕吐明显缓解，改口服 $NaHCO_3$，每日 3 次，每次 1.0g。3 日后血 $HCO_3^-$ 18mmol/L，加量至 2.0g，每日 3 次，无不良反应。7 天后好转出院。

该患者出院后坚持低酸负荷饮食，口服碳酸氢钠，并降压、对症治疗。1 个月后复诊，血压为 166/95mmHg，外周轻度水肿。碳酸氢钠减量至 1.5g，每日 3 次，硝苯地平剂量增加至每日 90mg。3 个月后，血压 130/80mmHg，无外周水肿。多次检查血清 $HCO_3^-$ 均在 22mmol/L 左右。18 个月时复诊，血清 $CO_2$ 23mmol/L，血 $K^+$ 正常。血清白蛋白轻度增加，体重无变化，骨密度无异常。

学习笔记

【代谢性酸中毒的诊疗流程】




（林　珊）

## 参考文献


1. Chen W，Abramowitz MK. Treatment of Metabolic Acidosis in Patients With CKD. Am J Kidney Dis，2014，63(2)：311-317.
2. 王海燕. 肾脏病学. 北京：人民卫生出版社，2008：379-395.
3. Scialla JJ，Anderson CA. Dietary acid load：A novel nutritional target in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis，2013，20(2)：141-149.
4. Goraya N，Wesson DE. Acid-base status and progression of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens，2012，21(5)：552-556.
5. Loniewski I，Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. Kidney Int，2014，85(3)：529-535.
6. 陈灏珠，林果为. 实用内科学. 第13版. 北京：人民卫生出版社，2009：1007-1011.


学习笔记

# 第三章 原发性肾小球肾炎

## 第一节 原发性肾小球疾病概述

### 一、肾小球疾病的定义及临床表现

#### （一）肾小球疾病的定义

肾小球疾病是指病变主要位于肾小球的一类疾病。根据病因及发病机制，肾小球疾病可以分为原发性、继发性和遗传性三类。起始于肾小球或者病因不清者称为原发性肾小球疾病。全身性疾病导致肾小球损害的肾脏病为继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎，系统性血管炎肾损害，糖尿病肾病等。遗传基因突变所致的肾小球损害为遗传性肾小球疾病，如 Alport 综合征，薄基底膜肾病、指甲-髌骨综合征等。

#### （二）肾小球疾病的临床表现

肾小球疾病以血尿、蛋白尿、水肿、高血压病和肾功损害为主要临床表现。

1. 血尿　肾小球疾病中，肾小球基底膜断裂，红细胞进入原尿中形成血尿，肾小球源性血尿的临床特征为无痛性全程肉眼血尿或镜下血尿。红细胞从肾小球毛细血管袢进入原尿，经过滤过膜的过程中，常因挤压而变形，所以肾小球源性的血尿以畸形红细胞为主[尿中红细胞数(3～8)×$10^6$/L，变形红细胞 80% 以上]。采用相差显微镜检查尿红细胞形态，肾小球源性的红细胞形态多样(椭圆形、哑铃状、半月状、出芽状等)，细胞大小不等；而非肾小球源性的红细胞呈圆形扁盘状、正常形态、大小均一(尿中红细胞数>8.0×$10^6$/L，变形红细胞数 30% 以下)。若尿中变形红细胞和正常形态红细胞数目基本相等称为混合型血尿，常提示肾小球损害的同时合并肾小球部位以下的泌尿道损害。混合型血尿亦可见于 IgA 肾病和肾结石。除了相差显微镜，若尿常规检查同时有明显的蛋白尿和(或)红细胞管型，也常提示血尿为肾小球源性。

2. 蛋白尿　尿蛋白增高的四种机制：①肾小球毛细血管壁断裂或电荷屏障改变，使大量蛋白漏出，包括大分子蛋白，超过近端小管重吸收能力，尿中蛋白增加。②肾小管功能损害，肾小管近端重吸收能力下降。③血浆中小分子蛋白产生过多，或阳性电荷蛋白异常增多，经肾小球滤过，超过肾小管重吸收阈值。④肾小管分泌蛋白增加，如 Tamm-Horsfall 蛋白。正常情况下，肾小球滤过膜具有分子屏障和电荷屏障的作用，对血浆蛋白具有选择性滤过作用。肾小球疾病中，分子屏障和电荷屏障受到破坏，大分子蛋白可从肾小球毛细血管袢漏出，所以肾小球源性的蛋白尿是以白蛋白为主，大、中、小分子量蛋白均可以存在的蛋白尿。

3. 水肿　肾脏是机体调节水、电解质平衡的重要器官。肾小球疾病时，水、钠排泄障碍，钠、水潴留形成水肿；另外由于肾小球疾病尿中丢失大量蛋白，血浆蛋白水平降低，从而造成血浆胶体渗透压降低，血管中液体进入组织间隙形成水肿；血管中液体减少造成有效循环血容量下降，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，抗利尿激素也分泌增多，造成肾小管重吸收水、钠增多，进一步加重水肿。

4. 高血压病　肾小球损害时水、钠潴留，肾素-血管紧张素分泌增多，肾内前列腺素系统、激肽释放酶-激肽系统等降压物质的减少等是肾性高血压病形成的原因。

5. 肾功能损害　肾小球损害严重时，滤过功能受损，代谢产物排泄能力下降。

学习笔记

## 二、原发性肾小球疾病的临床分型

原发性肾小球疾病根据不同的原则可分为不同的类型，临床上常根据临床表现进行分型或者根据肾脏活检的病理改变进行分型。根据临床表现，原发性肾小球疾病可分为5种类型：急性肾小球肾炎、急进性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎、肾病综合征及无症状性血尿和（或）蛋白尿（既往又称隐匿性肾小球肾炎）。这5种类型其实是5种临床综合征，它们不是独立的疾病，而是多种肾小球疾病的临床表现综合征。

1. 急性肾小球肾炎　起病较急，多见于小儿及青少年，病程一般在3个月以内，发病前常有链球菌前驱感染的病史，多在感染后1～4周内发病。临床表现通常以血尿（镜下血尿或肉眼血尿）为主要表现，蛋白尿常<3.5g/24h，常有不同程度的水肿，伴血压升高，可有少尿和一过性氮质血症。急性链球菌感染后急性肾小球肾炎多数预后良好，在数月内自发缓解，也有部分血尿迁延半年或更长。

2. 急进性肾小球肾炎　起病与急性肾小球肾炎相似，但病情重、进展迅速，突出表现为短期内（数天至数周）肾功能急剧恶化，血肌酐进行性升高。可有无尿或少尿。若病情没有得到及时、有效的控制，常在数周至数月内进展至肾衰竭，需要依赖肾脏替代治疗维持生命。

3. 慢性肾小球肾炎　起病常隐匿，病情迁延，病程常在3个月以上。临床表现多种多样，可为血尿、蛋白尿或水肿，在疾病的慢性进展过程中逐渐出现氮质血症和高血压，最终可能发展成为尿毒症。病程中可有肾炎急性发作，常由感染（尤其呼吸道感染）诱发，发作时的临床表现类似急性肾小球肾炎，部分病例可自动缓解，也有些病例出现病情加重。这也提示临床中遇到急性肾小球肾炎需适当随访，协助判断是否慢性肾小球肾炎基础上的急性发作。

4. 肾病综合征　以大量蛋白尿（>3.5g/24h）、低白蛋白血症（<30g/L）、水肿和高脂血症为临床表现的一组综合征。大量蛋白尿和低白蛋白血症是诊断肾病综合征的必要条件。

5. 无症状性血尿和（或）蛋白尿　又称为隐匿性肾小球肾炎，是指轻度至中度蛋白尿和（或）血尿，不伴有水肿、高血压和肾小球滤过率降低，常偶然被发现。

学习笔记

## 三、原发性肾小球疾病的病理分型

上述临床分型的基础是临床表现，界限相对模糊，随着原发性肾小球肾炎的进展，可能会出现由其中一型向另一型的转化。单纯临床诊断对原发性肾小球疾病治疗的指导作用有限。对于原发性肾小球疾病，除了临床诊断，还需要进一步明确肾脏病理，进行病理诊断。

### （一）原发性肾小球肾炎肾活检的适应证

1. 急性肾小球肾炎　典型的链球菌感染后肾小球肾炎可直接先治疗。如逾期未愈、发生急性肾衰竭等应行肾穿刺活检明确病因，指导治疗。

2. 急进性肾小球肾炎　须及时行肾穿刺活检，再制订治疗方案。

3. 肾病综合征　儿童和青少年的单纯性原发性肾病综合征（主要表现为微小病变或轻度系膜增生）可暂不行肾活检，先用糖皮质激素正规治疗8周以上；如临床无效，再行肾活检。若儿童和青少年肾病综合征合并血尿、高血压及肾功能不全，应行肾活检。中老年患者的肾病综合征均应先行肾活检。

4. 无症状性血尿和（或）蛋白尿　如为轻微的单纯性血尿，多不主张肾活检。若合并蛋白尿>1g/d，或者原因不明的单纯性蛋白尿>1g/d，建议行肾活检。

5. 慢性肾小球肾炎　如慢性肾衰竭且双肾已经缩小、肾实质变薄，肾活检没有意义；否则，应行肾活检明确病理，以指导治疗及预后。

### （二）1995年世界卫生组织（WHO）原发性肾小球疾病的病理分类

1. 肾小球轻微病变（包括微小病变）。

2. 局灶性/节段性肾小球病变(包括局灶性肾小球肾炎和局灶节段性肾小球硬化)。

3. 弥漫性肾小球肾炎　①膜性肾病;②增生性肾小球肾炎:系膜增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎、新月体性和坏死性肾小球肾炎;③硬化性肾小球肾炎。

4. 未分类的肾小球肾炎

## 四、原发性肾小球疾病临床分型与病理分型的关系

原发性肾小球疾病的临床分型和病理分型不是一一对应的,很多临床表现类似的肾小球疾病因为病因、发病机制不同而呈现不同的病理类型,而同一种病理类型的肾小球疾病可以有不同的临床表现,而属于不同的临床分型。如 IgA 肾病(肾小球系膜区以 IgA 沉积为主要病理表现的一种原发性肾小球疾病),可以表现为单纯血尿的隐匿性肾小球肾炎,也可以表现为肾病综合征或慢性肾小球肾炎。反过来,肾病综合征患者的肾脏病理可以表现为微小病变、膜性肾病、系膜增生性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化或系膜毛细血管性肾小球肾炎等。影响原发性肾小球疾病治疗与预后的是临床表现、病理表现以及肾功能状况。所以,对于原发性肾小球疾病的诊断应包括临床诊断、病理诊断和功能诊断三个层次。

## 五、原发性肾小球疾病的发病机制

原发性肾小球疾病的发病机制中,尽管有非免疫因素的参与,但大多数原发性肾小球肾炎目前被认为是免疫介导的炎症性疾病。一般认为,免疫反应常为肾小球疾病的始发机制,在此基础上加入炎症反应(补体、白细胞介素、活性氧等的参与),最终导致肾小球损伤,出现相应的临床表现。肾小球疾病的免疫发病机制主要包括体液免疫和细胞免疫。体液免疫中,循环中免疫复合物在肾脏局部的沉积或者肾脏原位免疫复合物形成是多数原发性肾小球疾病发生的主要原因。随着研究的不断深入,细胞免疫如 T 淋巴细胞、单核细胞以及肾小球固有细胞等也被发现在肾小球疾病的发病中起着非常重要的作用。

## 六、原发性肾小球疾病的治疗

1. 基本治疗　原发性肾小球疾病的基本治疗包括:建立良好的生活方式,避免肾毒性药物,防治并发症。

2. 免疫抑制治疗　基于发病机制,大部分原发性肾小球疾病(急性肾小球肾炎除外)治疗的主要手段是抑制免疫。

(1) 糖皮质激素:糖皮质激素是免疫抑制治疗最基本的药物。糖皮质激素根据起效快慢及半衰期不同分为短效类、中效类和长效类,具有代表性的糖皮质激素的等效剂量(mg)如下,氢化可的松:泼尼松:甲泼尼龙:地塞米松≈20:5:4:0.75。原发性肾小球疾病常需要长期使用糖皮质激素,综合药理作用来看,除使用大剂量甲泼尼龙冲击外,常选择泼尼松作为长期口服制剂,泼尼松在体内发挥作用首先需要在肝脏进行转化,若存在严重肝功能异常,可选择能直接发挥作用的泼尼松龙或甲泼尼龙片。

(2) 细胞毒药物:部分原发性肾小球疾病如肾病综合征常需要使用细胞毒药物进一步抑制免疫,临床常用的细胞毒药物包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、来氟米特、环孢素、吗替麦考酚酯和 FK506,其中硫唑嘌呤、环孢素和 FK506 作用的靶点主要是 T 淋巴细胞。

3. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)　蛋白尿和高血压是影响肾小球疾病进展的重要因素,临床上除使用激素和免疫抑制剂外,常使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)控制患者血压、降低蛋白尿水平,从而延缓肾脏病进展。使用过程中需注意 ACEI/ARB 在肾脏上扩张出球小动脉的作用强于扩张入球

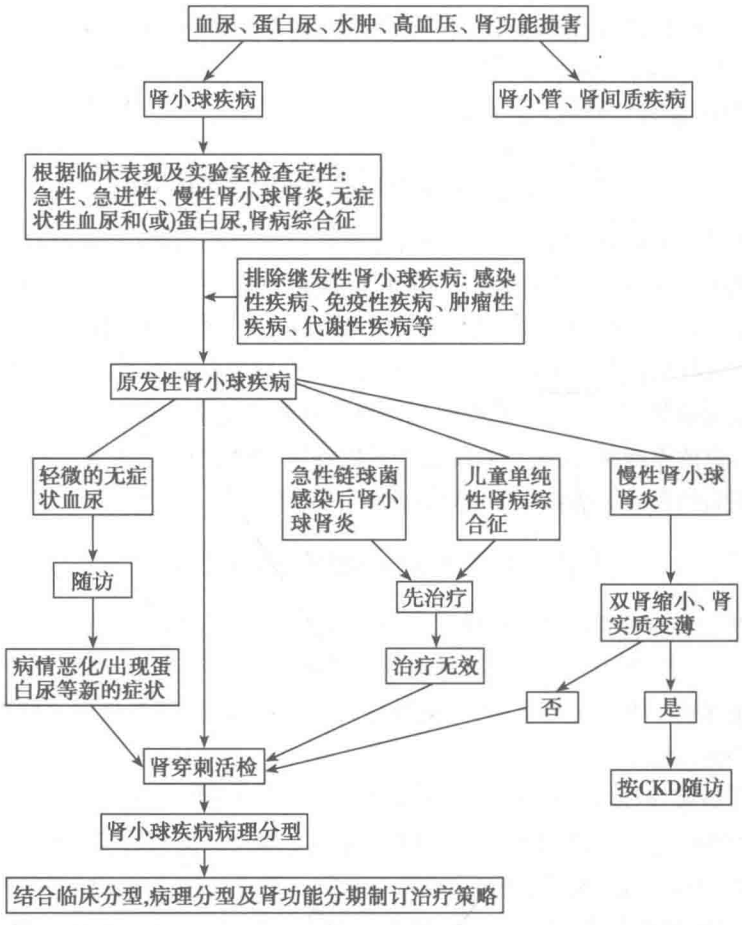
学习笔记

小动脉的作用，可造成肾小球滤过率下降，肌酐水平增高，对肾功能异常的患者此副作用明显，所以对于血肌酐超过 265μmol/L（3mg/dl）、既往未使用过 ACEI/ARB 的患者不能将 ACEI/ARB 作为首选。

## 七、原发性肾小球疾病预后相关因素

影响原发性肾小球疾病进展的主要因素包括：蛋白尿持续的时间及水平、高血压的水平、肾功能情况、肾脏病理的严重程度及慢性化程度。临床上治疗的主要靶点在于降低蛋白尿的水平、控制血压、延缓肾功能进展的速度。另外，感染，尤其是呼吸道感染对原发性肾小球疾病来说常是加速肾脏病进展的诱因，对原发性肾小球疾病的患者要尽量避免感染，积极治疗感染。

【原发性肾小球疾病诊治流程】




（付　平）

## 参考文献

1. 葛均波，徐永健. 内科学. 第 8 版. 北京：人民卫生出版社，2013：465-468.
2. 王海燕. 肾脏病临床概览. 北京：北京大学医学出版社，2010：25-26.
3. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011: 761-762.

学习笔记

## 第二节　急性肾小球肾炎

1836年英国生理学家Richard Bright首先描述了急性肾小球肾炎(简称急性肾炎)与感染特别是猩红热相关后,人们对微生物感染在急性肾小球肾炎致病中的作用认识不断深入,急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)也被称为急性感染后肾小球肾炎。

大部分患者都存在前驱的感染史,其中以链球菌感染后急性肾小球肾炎最常见,临床表现也最典型。但其他的常见细菌(包括肺炎球菌、克雷伯杆菌、脑膜炎球菌等),病毒(麻疹病毒、水痘病毒、腮腺炎病毒、乙型肝炎病毒等)或病原体(包括螺旋体、支原体、立克次体、原虫等)也可以致病。在经历一段时间(通常>7天)的潜伏期后,患者往往急性起病,出现血尿、蛋白尿(甚至可达肾病范围)、水肿、高血压和急性肾损伤等肾炎综合征表现,也有部分患者可表现为无症状肾小球肾炎或急进性肾小球肾炎。肾脏病理表现以肾小球毛细血管内皮细胞和系膜细胞增生为主。

急性肾小球肾炎患者通常以对症支持治疗,积极防治并发症为主。如果患者还存在感染灶,则应积极抗感染治疗。以往认为急性肾小球肾炎,特别是链球菌感染后肾小球肾炎是一个自限性疾病,预后良好。但近期的资料显示老年人、存在合并症的患者短期预后相对较差,而急性肾炎患者5~18年的长期随访结果显示7.2%~13%的患者存在白蛋白尿,0.9%~8%的患者肾功能减退。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,14岁。因3天前出现茶色尿液伴下肢水肿来院门诊。患者3天前突发尿色加深,尿泡沫增多伴下肢水肿。无腰痛,尿频、尿急、尿痛,无畏寒、发热,无皮疹及关节痛等。追问病史,发病前2周曾有咽痛发热史,自行服用"头孢菌素"(具体不详)和"日夜百服宁"2天后热退,停用药物,目前还有咽痛。自患病以来,体重增加3kg,饮食、睡眠正常,夜间尿色无显著加深,尿量较前减少。既往无高血压病,糖尿病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。无外地居住史。父母体健。

【问题1】对于突然出现的尿色异常,泡沫尿问诊时应注意什么?

**思路:** 应注意起病特点,发病前的感染症状,感染距发病的时间,用药和饮食情况,有无外伤史,尿色异常是否为肉眼血尿,是否同时合并泡沫尿和水肿,有无其他腰痛、尿频、尿急、尿痛以及尿量减少等伴随症状。女性应注意询问月经史。

知识点

#### 尿色加深的问诊时需要考虑并鉴别的关键点

患者主诉尿色加深应注意鉴别:①是否是真性血尿:包括进食导致尿色变红的药物(安络血等)、食物(胡萝卜等),有无月经污染;②是否存在全程血尿:有无外伤或医疗检查操作史;③有无阵发性夜间尿色加深;④有无肾绞痛和膀胱刺激症;⑤有无高血压,水肿和泡沫尿;⑥有无皮疹,关节肿痛,发热史;⑦有无其他全身疾病;⑧家族史中有无肾病史,耳聋或视力显著减退史。

【问题2】突发尿色异常的体格检查应注意哪些内容?

**思路:** 血压,有无体温升高,有无肾区叩击痛阳性,有无同时伴有水肿,有无皮疹。

学习笔记

该病例体格检查：体重68kg，体温：36.9℃，心率90次/分，血压：150/95mmHg。全身未见皮疹，出血点，无贫血貌。咽红，扁桃体无肿大，两肺未闻及干湿啰音。腹部平软，未触及包块，双肾区无叩击痛，输尿管压痛点无压痛，双下肢水肿。

知识点

真性血尿的病因

（1）肾实质疾病：原发性（急性肾炎、IgA肾病等）和继发性肾小球疾病（狼疮性肾炎、紫癜性肾炎），遗传性肾病（Alport综合征、Fabry病等）；肾小管间质性疾病（急性间质性肾炎等）；肾血管性病变（肾梗死、肾静脉血栓形成、左肾静脉压迫综合征等）；肾实质肿瘤；特发性高钙尿；肾实质外伤；肾下垂等。

（2）泌尿道疾病：结石；肿瘤；感染（包括急性肾盂肾炎和下尿路感染）；前列腺增生或肿瘤；尿路损伤；膀胱输尿管反流；子宫内膜异位症等。

（3）邻近脏器疾病：阑尾炎；盆腔炎。

（4）全身性疾病：高热；血小板减少；白血病；先天性或获得性凝血功能异常（包括弥散性毛细血管内凝血、血友病等）。

（5）药物因素：环磷酰胺；抗凝药物包括华法林；汞制剂等。

（6）功能性血尿：健康人剧烈运动后一过性血尿。

【问题3】应行哪些实验室和影像学检查？

**思路：**尿常规，血常规，血尿部位鉴别，24小时尿蛋白定量，肝肾功能，血脂，肾输尿管膀胱B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白150mg/dl，尿红细胞数70～80/HP，白细胞数2～4/HP；血尿部位鉴定：红细胞20 000/μl，其中棘形，靶形，花形红细胞占85%，提示肾性血尿；中段尿细菌培养结果阴性；24小时尿蛋白定量：尿量700ml，蛋白总量2730mg；血常规：白细胞$10.4\times10^9$/L，中性80%，红细胞$4.2\times10^{12}$/L，血红蛋白138g/L，血小板$242\times10^9$/L；肝功能：总蛋白67g/L，白蛋白32g/L，ALT 34IU/L，AST 18IU/L；肾功能：BUN 5.4mmol/L，UA 394μmol/L，Scr 80μmol/L；血脂：TC 5.3mmol/L，TG 1.7mmol/L；泌尿系B超：双肾形态大小正常，左肾103mm×48mm，右肾100mm×37mm，肾实质回声正常，皮髓质分界清晰。输尿管未见扩张，膀胱（-）。

【问题4】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**患者可能的诊断是急性肾炎综合征。需要住院进一步明确病因及病理诊断，决定进一步治疗方案。

住院诊断及治疗经过

患者入院后监测尿液异常和肾功能变化，为排除继发性疾病，进一步完善了各项检查，包括：出凝血功能、免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤指标AFP、CEA、CA199、前列腺特异性抗原（SPA）等；血浆蛋白电泳；抗O试验；乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；咽拭子培养；B超等。

入院后实验室检查结果：尿常规：蛋白150mg/dl，尿红细胞数55～60/HP，白细胞数0～2/HP；24小时尿蛋白定量：尿量600ml，蛋白总量2495mg；血常规：白细胞$11.3\times10^9$/L，中性粒细胞82%，红细胞$4.0\times10^{12}$/L，血红蛋白134g/L，血小板$227\times10^9$/L；C反应蛋白16.4mg/L；肝功能：总蛋白67g/L，白蛋白31g/L，ALT 28IU/L，AST 20IU/L；肾功能：BUN 5.6mmol/L，UA 402μmol/L，Scr 78μmol/L；血脂：TC 5.7mmol/L，TG 2.1mmol/L；血气分析

学习笔记

和电解质：pH 7.41，$PaO_2$ 96mmHg，$PaCO_2$ 40mmHg，$SO_2$ 99%，$HCO_3^-$ 20.2mmol/L，$Na^+$ 135mmol/L，$K^+$ 5.0mmol/L，$Cl^-$ 108mmol/L；补体：C3 0.31g/L，C4 0.24g/L；血免疫球蛋白：IgG 16.4g/L，IgA 3.71g/L，IgM 0.96g/L；自身抗体：ANA(-)，抗 dsDNA 抗体(-)，ENA(-)，ANCA(-)，抗 GBM 抗体(-)；肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、SPA 均在正常范围；肝炎抗体：乙肝五项及丙肝抗体均阴性；出凝血全套：正常；抗 O 试验：1250IU/ml；咽拭培养：溶血性链球菌。

B 超：肝、胆、胰、脾、肾、输尿管和膀胱均未见异常。未见左肾静脉压迫征。心电图：正常；胸片：两肺纹理增多，无明显渗出灶。

【问题 5】根据上述结果，初步的诊断是什么？

**思路：** 急性链球菌感染后肾小球肾炎。

知识点

急性肾小球肾炎的发病机制

各种感染导致急性肾小球肾炎的发病机制可能不尽相同，通常认为致病因素诱导肾小球内免疫复合物沉积是起病的关键。

急性链球菌感染后肾小球肾炎发病机制的研究显示，这些免疫复合物产生是由于：①循环中存在的抗原沉积在肾小球中，诱导免疫反应；②循环中免疫复合物直接沉积在肾小球中；③肾小球一些成分改变，形成自身抗原，诱导免疫反应；④肾小球中的一些成分和链球菌抗原成分有交叉反应，导致自身免疫反应。这些沉积在肾小球中的免疫复合物，激活补体系统导致组织损伤。传统观点认为，A 型链球菌含有的 M 蛋白可与肾小球的抗原交叉反应，是导致链球菌感染后肾小球肾炎的主要致病抗原。新近研究发现了其他两个也可能相关的抗原，分别是肾炎相关纤溶酶受体(NAPlr)以及链球菌致热外毒素 B(SPE B)。

【问题 6】是否需要立即进行肾活检？

**思路：** 进行肾活检获得病理诊断对于确诊急性感染后肾小球肾炎是非常重要的。对于儿童患者，具有典型的急性感染后肾小球肾炎临床表现者，也可以先给予治疗，暂不立即进行肾活检。对于成人患者，应特别注意鉴别诊断。临床诊断不确定者，应行肾活检。

知识点

临床考虑急性感染后肾小球肾炎，进行肾活检的指征

由于大多数急性感染后肾小球肾炎预后良好，临床症状可在 8 周内自行缓解，因此患者可以不进行肾活检。但当考虑存在其他肾小球疾病，或患者无显著的前驱感染病史，存在下述情况时应考虑肾活检。

- 持续低 C3 血症超过 6 周，提示可能存在膜增生性肾小球肾炎。
- 反复阵发性肉眼血尿，提示可能存在 IgA 肾病。
- 尿量持续减少，血清肌酐进行性增加，提示可能存在新月体肾小球肾炎。

【问题 7】急性感染后肾小球肾炎的鉴别诊断是什么？

**思路：** 需要鉴别继发性肾小球疾病(包括紫癜性肾炎，乙肝相关性肾炎，狼疮性肾炎)、其他原发性肾小球疾病(急进性肾炎，IgA 肾病)、急性间质性肾炎(药物或感染)。

学习笔记

知识点

需要与急性感染后肾小球肾炎进行鉴别的疾病

（1）紫癜性肾炎：儿童好发，通常同时存在紫癜（包括皮肤型，胃肠型以及关节型紫癜）或病史，一般无补体水平降低。本例患者既往体健，本次发病无皮疹，出现补体水平下降，故排除紫癜性肾炎。

（2）乙肝相关性肾炎：我国乙肝病毒携带者数量众多，血液感染和垂直感染是肝炎病毒传播的主要途径。乙肝相关性肾炎患者可以存在肾炎综合征，肾病综合征等表现。本例患者乙肝病毒抗体检查阴性，故可排除。

（3）狼疮性肾炎：好发于中青年女性，有肾外多系统累及表现，如面部红斑，光过敏，口腔溃疡，关节炎，浆膜腔积液，外周血异常，精神异常等，实验室检查可以发现存在抗核抗体，抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性。本例患者为 14 岁男性，无肾外表现，自身抗体阴性，故可排除之。

（4）急进性肾炎：通常存在前驱感染，起病急，进行性尿量减少和肾功能进行性减退是急进性肾炎的特点，部分患者可以发现抗中性粒细胞胞浆抗体阳性，抗肾小球基底膜抗体阳性等。本例患者存在前驱感染史，目前尚无进行性尿量减少和肾功能减退，但尚需随访观察肾功能变化。

（5）IgA 肾病：亚洲人发病率较高，临床表现为反复发作的血尿，可以存在蛋白尿，高血压病和肾功能不全。通常感染后无明显潜伏期或潜伏期较短（<1 周），有 30% 的患者血 IgA 水平升高。本例患者无反复发作性肉眼血尿病史，前驱感染后有 2 周的潜伏期，且补体水平较低，均不符合 IgA 肾病的表现，故排除。

（6）膜增生性肾小球肾炎：通常存在前驱感染，之后出现血尿，蛋白尿，高血压病，低补体血症，这些症状将持续存在超过 6 周。肾功能亦逐渐减退。本例患者存在相似的临床表现，需要随访补体 C3 水平以及肾功能。

（7）急性间质性肾炎：通常药物（包括非甾体类消炎止痛药物，抗生素等）或感染可以诱导急性间质性肾炎发生，临床表现为急性肾损伤，尿中白细胞增加，但培养阴性。本例患者虽然有服用非甾体抗炎药和抗生素史，但临床表现为存在血尿和中等量蛋白尿，尿中白细胞无明显增加，故暂不考虑。

【问题 8】根据目前的诊断，如何治疗？

**思路：** 包括一般治疗，支持治疗，对症治疗和抗感染治疗。

（1）一般治疗

1）卧床休息：水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。

2）饮食治疗：低盐饮食（<3g/d）；适量优质蛋白饮食 0.8～1.0g/（kg·d）；热量摄入≥30～35kcal/（kg·d）。

（2）对症治疗

1）利尿消肿：呋塞米 20mg，1～2 次/天，口服。

2）维持酸碱和电解质平衡：碳酸氢钠 1.0g，3 次/天，口服。

3）降压治疗：氨氯地平 5mg，1 次/天，口服。

（3）抗感染治疗：0.9% NaCl 250ml+青霉素钠 480 万 U，2 次/天，静滴。

学习笔记

知识点

抗菌药物和免疫抑制治疗在急性感染后肾小球肾炎中的地位

（1）抗菌药物：通常不需要使用抗菌药物治疗，除非急性感染后肾小球肾炎患者的感染病灶持续存在，则应使用抗生素积极抗感染治疗。

（2）免疫抑制剂治疗：目前没有证据提示免疫抑制治疗可以改善急性链球菌感染后肾小球肾炎短期以及长期的预后，因此不主张临床应用。但有研究显示其他病原体，例如葡萄球菌感染导致的感染后肾小球肾炎，应用免疫抑制治疗可能对预后有改善作用。

该病例住院治疗2周后，尿量增加不明显，下肢水肿加重且出现眼睑水肿，血压升高，患者出现胸闷，夜间咳嗽，端坐后咳嗽好转等症状。体格检查：体重72kg，BP 180/115mmHg，双眼睑水肿，无颈静脉怒张，双下肺呼吸音偏低，心率96次/分，心律齐，腹软，移动性浊音阳性，双下肢中度水肿。

入院2周时实验室检查：尿常规：蛋白300mg/dl，RBC 60～70个/HP，WBC 1～4个/HP；24小时尿蛋白定量：尿量500ml，蛋白总量2238mg；血常规：WBC $8.7\times10^9$/L，N 73%，RBC $3.96\times10^{12}$/L，Hb 130g/L，Plt $199\times10^9$/L；肝功能：白蛋白28g/L，ALT 34IU/L，AST 25IU/L；肾功能：BUN 6.0mmol/L，UA 401μmol/L，Scr 82μmol/L；血气分析和电解质：pH 7.39，$PaO_2$ 96mmHg，$PaCO_2$ 38mmHg，$SO_2$ 99%，$HCO_3^-$ 24.5mmol/L，$Na^+$ 134mmol/L，$K^+$ 4.3mmol/L，$Cl^-$ 101mmol/L；补体：C3 0.27g/L，C4 0.29g/L；B型钠尿肽：410pg/ml。

【问题9】急性感染后肾小球肾炎出现明显水钠潴留和心功能不全时，应如何调整治疗方案？

**思路：**立即嘱患者限制水摄入，进一步降低食盐至2g/d。给予患者停用碳酸氢钠；间歇静脉使用呋塞米60mg，氢氯噻嗪25mg，3次/天，口服利尿；加用氨氯地平5mg，1次/天，以及美托洛尔12.5mg，2次/天降低血压，更改静脉输液为5%葡萄糖250ml+青霉素钾640万U，1次/天，静滴，减少钠和液体输入。

用药当天患者尿量增加到2000ml。治疗5天后，患者胸闷，咳嗽症状明显好转，无明显咽痛。体格检查：体重68kg，BP 135/80mmHg，双眼睑无水肿，无颈静脉怒张，双下肺呼吸音偏低，心率78次/分，心律齐，腹软，移动性浊音阳性，双下肢轻、中度水肿。终止静脉利尿剂及抗生素治疗，停用氨氯地平和美托洛尔，改为呋塞米40mg，1次/隔日，口服。入院6周时患者仍存在泡沫尿、低C3血症，排除禁忌后行肾活检。

入院6周时实验室检查结果：尿常规：蛋白100mg/dl，RBC 5～10个/HP，WBC(-)；24小时尿蛋白定量：尿量2100ml，蛋白总量1034mg；肝功能：白蛋白35.5g/L，肾功能：BUN 4.8mmol/L，UA 382μmol/L，Scr 56μmol/L；补体：C3 0.46g/L，C4 0.38g/L；BNP 83pg/ml。

肾活检：符合急性链球菌感染后肾小球肾炎病理改变，见图3-2-1。

学习笔记

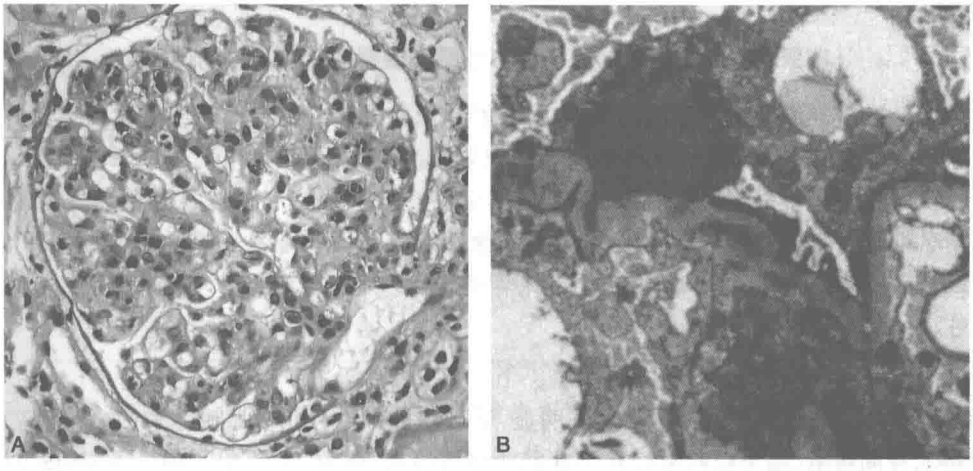


图 3-2-1　病理检查

A：光镜显示毛细血管内增生性肾小球肾炎（×200）；B：电镜显示上皮下“驼峰状”电子致密物（×10 500）

知识点

急性链球菌感染后肾小球肾炎的病理变化

（1）光镜检查：基本病变主要是弥漫性内皮及系膜细胞增生伴细胞浸润（中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞等），病变程度差异很大。轻者仅有部分系膜细胞增生，重者内皮细胞增生并可部分甚至全部阻塞肾小球毛细血管袢，或者形成新月体，晚期出现硬化性病变。肾小管病变不显著，可以存在间质水肿，炎细胞灶性浸润。

（2）免疫荧光检查：肾小球内 IgG 和 C3 为主的颗粒状沉积，偶见 IgM、IgA 以及 C1q 少量沉积。肾小血管和肾小管上很少出现上述免疫复合物沉积。

（3）电镜检查：上皮下电子致密物呈“驼峰”状在基底膜上沉积是链球菌感染后肾小球肾炎的电镜检查的特点。

继续对症支持治疗该患者。入院后 8 周患者泡沫尿消失，水肿消退。体格检查：体重 66kg，血压 110/75mmHg，眼睑和下肢无水肿。停低盐饮食及降压治疗。予以出院。

入院后 8 周实验室检查结果：尿常规：蛋白 25mg/dl，RBC 7～10 个/HP，WBC（-）；24 小时尿蛋白定量：尿量 2000ml，蛋白总量 271mg；肝功能：白蛋白 38.3g/L；肾功能：BUN 4.2mmol/L，UA 390μmol/L，Scr 52μmol/L；补体：C3 1.08g/L，C4 0.31g/L。

随　访

出院 1 个月后，患者偶有头晕，尿色清，无下肢水肿。体格检查：体重 66kg，血压 90/60mmHg，下肢无水肿。实验室检查：尿常规：尿蛋白（-），RBC 7～10 个/HP，WBC（-）；肾功能：BUN 6.4mmol/L，UA 402μmol/L，Scr 72μmol/L。治疗 6 个月后随访，患者无不适主诉，血压 100/70mmHg，尿检（-），肾功能：BUN 5.9mmol/L，UA 398μmol/L，Scr 58μmol/L。治疗 2 年后随访，血压 105/70mmHg，尿检（-）。

【问题 10】本例患者的预后如何？

**思路：** 本例患者为 14 岁男性儿童，临床表现为血尿，蛋白尿，高血压，急性肾损伤以及低补体 C3 血症，符合急性链球菌感染后肾小球肾炎的临床表现和自然病程。经支持治疗、对症治疗以及抗感染治疗后疾病完全缓解，肾功能恢复，故患者预后良好。

学习笔记

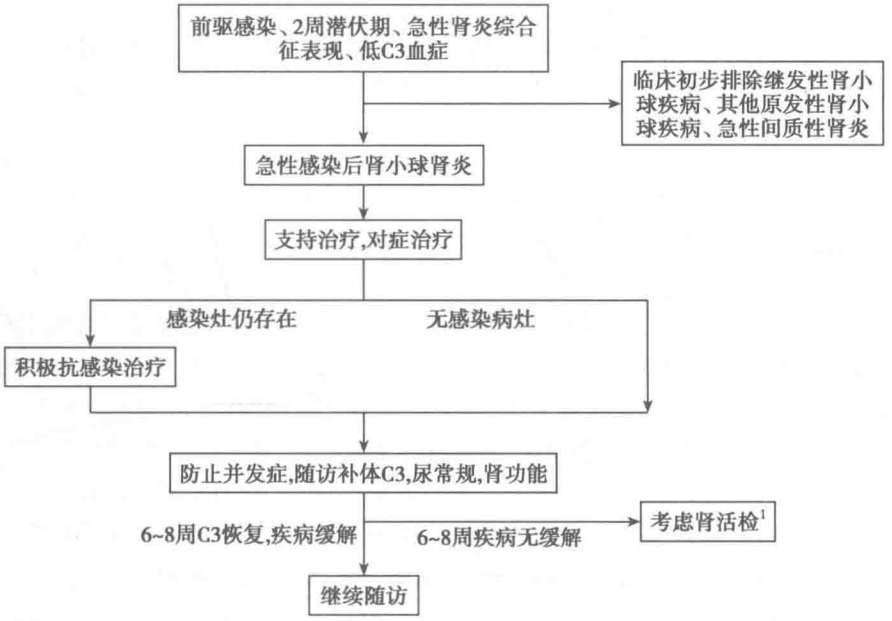
知识点

急性感染后肾小球肾炎的预后相对良好，文献报道92%儿童和60%成人均可出现临床完全康复。

（1）短期预后：死亡率约1%，主要发生于存在基础疾病的老年人，死亡原因多为并发心力衰竭，脑病和感染。有报道持续少尿、高血压、大量蛋白尿，氮质血症以及病理有新月体改变者，肾功能恢复缓慢。

（2）长期预后：既往报道认为长期预后良好，但近期大多数文献报道5年后仍存在蛋白尿患者7.2%～13%，0.9%～8%的患者肾功能减退。

【急性肾小球肾炎诊断及治疗流程】




注1：成年急性感染后肾小球肾炎患者，肾活检指征应适当放宽

（倪兆慧）

## 参考文献

1. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat Rev Nephrol, 2009, 5: 259-269.
2. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. Kidney Int, 2007, 71: 1094-1104.
3. Oda T, Yamakami K, Omasu F, et al. Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 247-254.
4. Pais PJ, Kump T, Greenbaum LA. Delay in diagnosis in poststreptococcal glomerulonephritis. J Pediatr, 2008, 153: 560-564.
5. Rodriguez-Iture B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol, 2008, 19: 1855-1864.

## 第三节　急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN）是一组临床综合征。临床

学习笔记

上，患者肾功能呈急剧进行性恶化（数日至3个月内肾小球滤过率下降50%以上），未经治疗者常于数周或数月内发展为终末期肾衰竭。

急进性肾小球肾炎的肾脏病理表现为广泛新月体形成，故又称新月体肾炎（crescentic glomerulonephritis）。根据血清ANCA、抗GBM抗体及肾脏病理荧光表现，新月体肾炎可分为三型：Ⅰ型，抗GBM抗体型；Ⅱ型，免疫复合物沉积型；Ⅲ型，少免疫复合物沉积型。

急进性肾小球肾炎多发于青中年，Ⅰ和Ⅱ型患者常较年轻，无明显性别差异，Ⅲ型患者年龄偏大且男性患者居多。该病多急骤起病，主要表现为少尿乃至无尿、血尿（可表现为肉眼血尿且反复发作）、蛋白尿、红细胞管型伴或不伴水肿和高血压，病情持续进展，致使肾功能进行性损害。

急进性肾小球肾炎的治疗关键为糖皮质激素和免疫抑制剂使用，常需甲泼尼龙冲击治疗。存在血浆置换指征时，可应用血浆置换。该病的转归有三种：①数周内迅速发展为终末期肾衰竭；②肾功能损害的进展速度较慢，在数月或1年内发展为终末期肾衰竭；③少数患者治疗后病情稳定，残留一定程度的肾功能或者痊愈。

预后不良的因素有：①新月体（特别是纤维性新月体）比例高；②治疗前的肌酐水平已很高；③肾间质病变重；④治疗开始时已出现少尿；⑤免疫病理类型：Ⅰ型预后差；⑥强化治疗不及时；⑦老年患者预后相对较差。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，56岁。因发热3个月、双下肢水肿1个月于××××年3月7日来院门诊。患者同年1月初无明显诱因出现发热，伴咳嗽，咳少量白痰，无畏寒、寒战，无呼吸困难，就诊当地诊所考虑肺部感染，予以“头孢呋辛”治疗2周后发热缓解。2月初再次发热，并出现双踝部水肿，进行性加重至双小腿中部，当地医院查尿常规：尿蛋白微量，尿红细胞+++；24小时尿蛋白定量0.85g；血清肌酐（Scr）83μmol/L；血沉（ESR）65mm/第1小时末，C反应蛋白14.9mg/dl；予以“莫西沙星”抗感染，针对水肿予限水利尿，期间监测Scr呈上升趋势：214μmol/L（2月14日）→311μmol/L（2月23日）→379μmol/L（2月27日）。自患病以来，体重增加2kg，饮食、睡眠尚可，尿量自病初1500ml/d减少至<1000ml/d。既往否认高血压病、糖尿病、冠心病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲因“肺心病”去世，否认肾脏病家族史。

【问题1】血清肌酐升高的患者，如何鉴别急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）和慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）？

**思路：**可依据病史及是否存在贫血、钙磷代谢紊乱和肾脏体积变化做出鉴别，CRF患者可见“肾病面容”、贫血貌，检查提示贫血、低钙、高磷和甲状旁腺素（PTH）升高，超声检查提示双肾体积缩小、皮质变薄和皮髓分界不清。

该患者血清肌酐基线值正常，起病后短期内血清肌酐值逐步上升，伴随尿量减少，因此考虑为AKI。

**知识点**

#### 急性肾损伤的定义和病因

急性肾损伤（AKI）定义为：肾脏结构或功能异常时间不超过3个月。AKI诊断标准为：48小时内血肌酐增高>26.5μmol/L（≥0.3mg/dl），或7天之内血肌酐增高≥基础值的1.5倍；或持续6小时尿量<0.5ml/（kg·h）。急性肾损伤分为3期（见第十三章急性肾损伤）。

AKI 病因分为肾前性、肾性和肾后性。肾性因素包括：①肾小球病变：急性肾小球肾炎、急进性肾小球肾炎；②肾小管病变：急性肾小管坏死（缺血、中毒、药物）、肾小管内梗阻（造影剂、药物、晶体）；③肾间质病变：急性间质性肾炎、感染、浸润、移植物排异；④微血管病变：血栓性微血管病、恶性高血压病、造影剂、系统性硬化、药物；⑤大血管病变：肾动脉血栓、狭窄。

【问题2】该患者的体格检查要点包括哪些？门诊需要完善哪些实验室检查？

**思路：** 病史中患者存在发热和水肿，发热伴随咳嗽、咳痰等呼吸道症状，体格检查需重点关注肺部体征，关注水肿部位、指压特性和程度。该患者考虑诊断 AKI，实验室应检查肝肾功能、血气分析和胸片，注意有无急诊透析指征，如严重氮质血症、高钾血症、代谢性酸中毒和心力衰竭。

该病例体格检查：脉搏 72 次/分，血压 136/78mmHg，血氧饱和度 97%（不吸氧状态），皮肤、眼睑略苍白，全身浅表淋巴结未及肿大，双下肺呼吸音粗，无明显干湿啰音，心、腹查体未见明显异常。双下肢轻度凹陷性水肿。

门诊检查结果：血常规：WBC $7.99\times10^9$/L，Hb 84g/L，Plt $350\times10^9$/L；尿常规+沉渣：蛋白 0.3g/L，红细胞 200/μl，异常形态 100%；24 小时尿蛋白定量 0.74g；血浆白蛋白 30g/L；肾功能：BUN 19.23mmol/L，Scr 454μmol/L，Ua 361μmol/L；血 $K^+$ 4.4mmol/L；血气分析：pH 7.38，$PaCO_2$ 42mmHg，$PaO_2$ 92mmHg，$HCO_3^-$ 24.3mmol/L；ESR 106mm/第 1h 末，高敏 C 反应蛋白（hsCRP）111.31mg/L；B 超检查：双肾形态大小正常，左肾 113mm×48mm，右肾 109mm×42mm，肾盂、肾盏未见扩张。胸片：未见明显异常。

【问题3】根据目前病史、体格检查和实验室检查结果，该患者的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** B 超未见肾盂肾盏扩张，不支持肾后性因素；外院治疗过程中曾予以限水利尿，AKI 的原因需警惕合并肾前性因素，但计算 BUN：Scr<10：1，不支持肾前性因素；因此考虑患者 AKI 为肾性因素导致。客观检查提示活动性尿沉渣，进一步将肾脏病变定位在肾小球。患者具有肾炎综合征的临床表现如蛋白尿、活动性尿沉渣和水肿，加之炎症指标的明显升高，以及短时间内出现尿量减少和肾功能急剧下降，考虑诊断急进性肾小球肾炎成立。需要入院进一步诊治。

知识点

### 急进性肾小球肾炎的定义

急进性肾小球肾炎（RPGN）是指在肾炎综合征（血尿、蛋白尿、水肿和高血压）基础上短期内出现尿量减少和肾功能急剧下降的临床综合征，其肾小球滤过率在数日至 3 个月内下降至少 50%。

该病需与急性肾小球肾炎相鉴别，后者以链球菌感染后肾小球肾炎最为常见，以急性起病和肾炎综合征为临床特点，是一种自限性疾病，通常只需对症支持治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸部 CT，心电图和腹部 B 超。为明确急进性肾小球肾炎的原因，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体、自身抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）和抗基底膜抗体（抗 GBM 抗体）等；肿瘤指标 AFP、CEA、CA199、CA125、CA242 等；鉴于 RPGN 患者需要使用免疫抑制治疗甚至激素冲击疗法，予以排查禁忌证和风险评估：病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；结核淋巴细胞斑点试验（Spot. Tb）；空腹血糖；便潜血。为了明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

学习笔记

实验室检查结果：便常规+潜血正常；肝肾功能：ALT 24U/L，Alb 31g/L，Scr 410μmol/L；血脂：正常范围；凝血指标（-）；免疫学指标：ANA（-），抗 dsDNA 抗体（-），ENA（-），抗 GBM 抗体弱阳性，28EU/ml，ANCA（+）P1：40，MPO-ANCA 77RU/ml，$PR_3$-ANCA（-）；免疫球蛋白：IgG 14.59g/L，IgA 2.35g/L，IgM 0.9g/L；补体：$C_3$ 1.093g/L，$C_4$ 0.308g/L；肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、CA242 均在正常范围；乙肝五项及丙肝抗体均阴性；Spot. Tb（-）；空腹血糖 4.9mmol/L；心电图：窦性心律，心电图正常范围内。胸部 CT：两肺纹理增多，右下肺见索条影。腹部 B 超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

肾脏病理检查结果见图 3-3-1。光镜全片 29 个肾小球，5 个球性硬化（大部分伴新月体），其余肾小球 2 个细胞性环形体，7 个细胞纤维性环形体，2 个大型细胞性新月体，8 个大型细胞纤维性新月体，3 个大型纤维性新月体，2 个小型细胞纤维性新月体。大部分毛细血管袢受压变窄、闭塞。GBM 变性、皱缩。可见袢坏死及中性粒细胞浸润，新月体内可见大量纤维素样坏死。部分包曼囊破裂。肾小管可见重度空泡变性及刷状缘脱落。间质可见淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞浸润。肾内小血管壁增厚、管腔狭窄。免疫荧光为 4 个小球，其中 1 个硬化，均（-）。

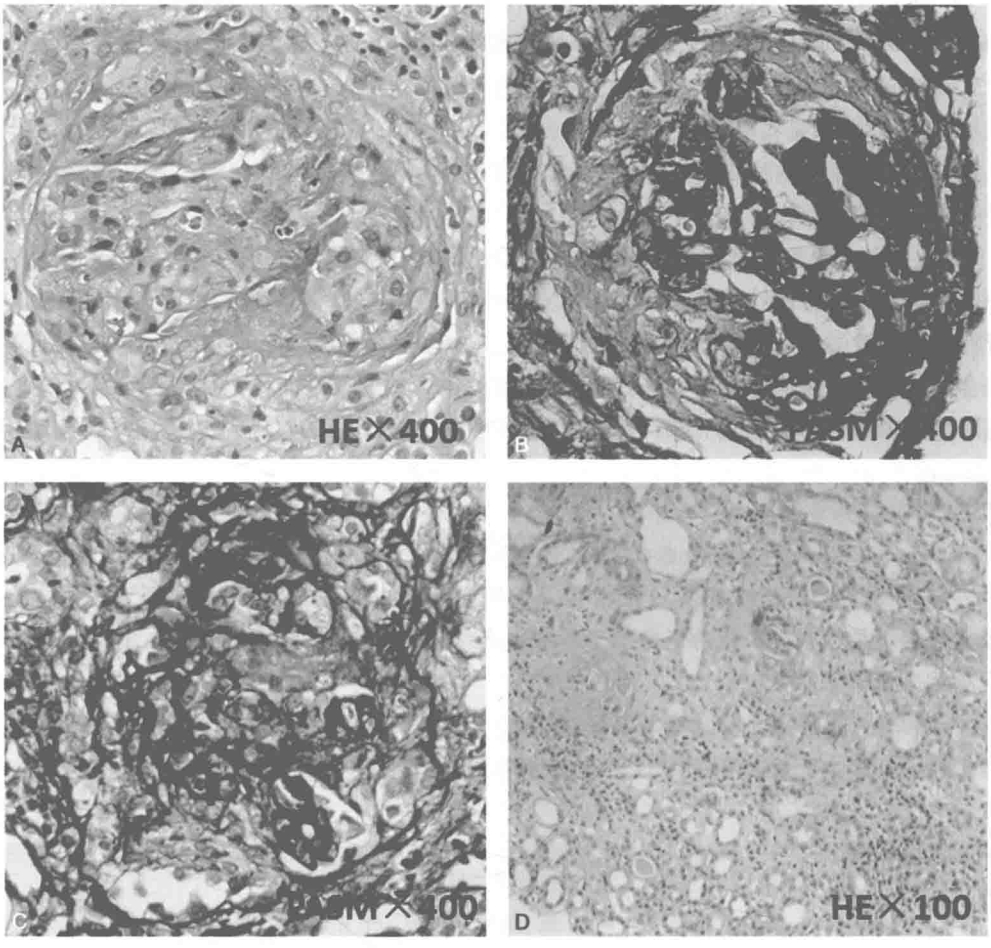



图 3-3-1　肾脏病理检查结果

A. HE 染色：细胞性新月体；B. PASM 染色：细胞纤维性新月体；C. PASM 染色：袢坏死；D. HE 染色：间质的细胞浸润

【问题 4】根据上述检查结果，该病例的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为新月体性肾炎，ANCA 相关性小血管炎，急性肾损伤。

学习笔记

知识点

急进性肾小球肾炎的肾脏病理

急进性肾小球肾炎(rapid progressive glomerulonephritis,RPGN)的病理特征为新月体形成,表现为肾小囊内细胞增生和纤维蛋白沉积,这是由于肾小球毛细血管袢和包曼囊断裂后炎症因子和白细胞进入包曼囊,引起肾小球上皮细胞增生和巨噬细胞浸润所致,初期新月体以细胞成分为主,称为细胞性新月体,后期以胶原纤维沉积为主,称为纤维性新月体。

新月体性肾炎的诊断标准:肾穿刺标本中50%以上的肾小球有大新月体(新月体占肾小囊面积50%以上)形成。

根据免疫荧光将RPGN分为3型:Ⅰ型:抗GBM抗体型,IgG和$C_3$沿肾小球毛细血管袢线条样沉积;Ⅱ型:免疫复合物型,免疫球蛋白和补体成分呈颗粒样或团块样沿肾小球毛细血管袢和系膜区沉积;Ⅲ型:少免疫复合物型,无明显免疫球蛋白沉积。

【问题5】常见的累及肾脏的系统性ANCA相关性小血管炎有哪几种?

**思路:** 主要有三种:①肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangitis,GPA):除肾脏受累外,常累及上呼吸道和肺部,临床表现为RPGN和肺出血,肺部(有时为上呼吸道)病理表现为肉芽肿性炎症;80%~90%患者可发现ANCA阳性,多数为c-ANCA(抗$PR_3$);②嗜酸细胞性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA):疾病特征为鼻窦炎、过敏性哮喘、嗜酸细胞升高和外周神经病变;70%~90%患者ANCA阳性,主要是p-ANCA;③显微镜下多血管炎:我国ANCA相关性小血管炎患者中80%以上为该类型,其特征为肺部浸润和RPGN,可伴有骨骼肌肉系统异常、单神经病或中枢神经系统异常;80%~90%患者ANCA阳性,几乎都为p-ANCA(抗MPO)。

多数ANCA相关性小血管炎患者的肾脏受累表现为全身多系统受累的一部分,约1/3患者仅表现为肾脏局限的小血管炎。

知识点

新月体肾炎的分型及其疾病分类

(1) Ⅰ型:抗GBM抗体型,具体疾病包括:Goodpastrue综合征(同时累及肺部和肾脏),抗肾小球基底膜病(仅有肾脏受累)。

注意:10%~40%患者伴ANCA阳性,该类型归类为Ⅳ型新月体肾炎。

(2) Ⅱ型:免疫复合物型,具体疾病包括:感染相关(如葡萄球菌/链球菌感染),胶原血管疾病,狼疮性肾炎,过敏性紫癜,IgA肾病,混合性冷球蛋白血症,膜增生性肾小球肾炎,纤维性肾小球病,特发性。

(3) Ⅲ型:少免疫复合物型,具体疾病包括:肉芽肿性血管炎,过敏性肉芽肿性血管炎,显微镜下多血管炎和局限于肾脏的坏死性新月体性肾炎。

注意:80%~90%患者ANCA阳性,该类型中ANCA阴性者归类为Ⅴ型新月体肾炎。

【问题6】根据临床表现和实验室检查,患者明确诊断为新月体肾炎Ⅲ型,如何治疗?

**思路:** 包括一般治疗、对症治疗、免疫抑制治疗和并发症防治。

(1) 一般治疗

1) 卧床休息:水肿消失、一般情况好转后,可起床活动。

2) 饮食治疗:低盐饮食(<3g/d);适量优质低蛋白饮食0.8~1.0g/(kg·d);热量摄入≥126~147kJ(30~35kcal)/(kg·d)。

(2) 对症治疗:利尿消肿,呋塞米20~40mg,2次/天,口服;若口服效果不理想,必要时可使用静脉剂型或使用白蛋白后利尿。

学习笔记

（3）免疫抑制治疗

1）糖皮质激素：甲泼尼龙冲击 1g/d×3d，后续泼尼松 1mg/（kg·d）。

2）环磷酰胺（CTX）：0.2g，隔日 1 次，静脉注射。

（4）并发症防治

1）激素冲击期间奥美拉唑保护胃黏膜。

2）碳酸钙和维生素 $D_3$ 预防骨质疏松。

3）监测血糖。

【问题 7】为什么 ANCA 相关小血管炎患者需要糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗？

**思路：** 单用糖皮质激素治疗 ANCA 相关小血管炎疗效不佳，和糖皮质激素联合环磷酰胺的方案相比，单用糖皮质激素治疗疾病缓解率较低、复发率较高。糖皮质激素联合环磷酰胺是治疗 ANCA 相关小血管炎，特别是伴有肾脏损害患者的一线治疗方案。

【问题 8】ANCA 相关小血管炎的预后如何？糖皮质激素联合免疫抑制剂适合透析依赖的 ANCA 相关性小血管炎患者吗？

**思路：** ANCA 相关性小血管炎短期预后的决定因素为肺出血，诊断该疾病时的肌酐水平越高者，其肾脏预后越不理想，如果肾脏病理存在慢性化病变，如肾间质纤维化为肾脏预后不良的独立预测因素。因此，对于可疑患者应尽快明确诊断并及早开始治疗。透析依赖的 ANCA 相关小血管炎患者并非糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗的反指征，对透析依赖的 ANCA 相关小血管炎患者，如果免疫抑制治疗有效，患者多在 12 周内脱离透析，如果超过 12 周治疗仍不能脱离透析，则应重新判断继续使用免疫抑制治疗是否存在可能的获益，并与免疫抑制治疗的副作用相权衡。

**知识点**

ANCA 相关小血管炎常用的免疫抑制治疗方案

糖皮质激素联合 CTX 方案：对于重要脏器受损的重症患者，如新月体性肾炎、肾小球或小动脉纤维素样坏死、肺出血等的诱导治疗初期一般给予甲泼尼龙 0.5～1g 静脉滴注，连用 3 天，随后口服泼尼松 1mg/（kg·d），4～6 周后逐渐减量，在随后的 6 个月内逐渐减量至 10mg/d 维持缓解。对于非重症患者，泼尼松初期治疗为 1mg/（kg·d），4～6 周，病情控制后可逐渐减量，糖皮质激素治疗的时间应达 1.5～2 年。CTX 可以选择静脉或口服剂型，口服起始剂量为 2mg/（kg·d），静脉使用为 0.6～1.0g/$m^2$，每月一次，连续使用 6 个月或直至病情缓解。

欧洲国家在应用免疫抑制治疗时，应用糖皮质激素联合 CTX 诱导缓解治疗 3 个月后，常应用硫唑嘌呤替代 CTX，常用剂量为 2mg/（kg·d），持续 6～12 个月。

糖皮质激素联合 MTX 诱导缓解方案可用于临床症状较轻的患者，尤其适用于应用 CTX 存在禁忌者。

近年研究发现，每周静脉点滴 B 细胞的生物制剂（Rituximab）[375mg/（$m^2$·w），连续 4 次]，其效果不逊于口服 CTX 疗法。

【问题 9】其他类型的新月体肾炎是否同样采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗？

**思路：** 免疫复合物型新月体肾炎（Ⅱ型）患者同样应采用糖皮质激素联合免疫抑制治疗，甲泼尼龙冲击疗法同样适用，如发生于狼疮肾炎等系统性疾病的患者应按照原发病治疗方案进行维持缓解治疗。

抗 GBM 抗体型新月体肾炎（Ⅰ型），临床上出现少尿或无尿、血清肌酐>600μmol/L 及肾活检中 85% 的肾小球有大新月体形成是该病预后不好的指标。若患者病程较短，血清肌酐水平较低，经免疫抑制治疗并联合强化血浆置换，肾功能恢复正常的可能性远高于病程长、血清肌酐水平已经明显升高的患者。

学习笔记

【问题10】新月体肾炎患者何时选择血浆置换治疗?

**思路:** 抗GBM抗体型新月体肾炎(Ⅰ型),若治疗开始时病程较短,血清肌酐水平较低,首选强化血浆置换,并联合免疫抑制治疗;若治疗时血清肌酐已明显升高,则血浆置换治疗的获益可能不大。

对于少免疫复合物型新月体肾炎,肾功能急剧恶化者,联合血浆置换治疗相比单纯免疫抑制治疗,肾脏存活率高,血浆置换可以使更多透析依赖患者脱离透析;而对于未达到透析指征的ANCA相关小血管炎患者,可先采用糖皮质激素联合环磷酰胺的治疗方案,效果不佳者必要时考虑激素冲击和(或)血浆置换。

对于存在威胁生命的肺出血患者,无论新月体肾炎的分型和血清肌酐水平,均是血浆置换治疗的Ⅰ类适应证。

【问题11】肾脏衰竭无法脱离透析的新月体肾炎患者如何选择肾脏移植?

**思路:** 抗GBM抗体型新月体肾炎患者,在抗GBM抗体转阴半年后,可考虑肾脏移植。

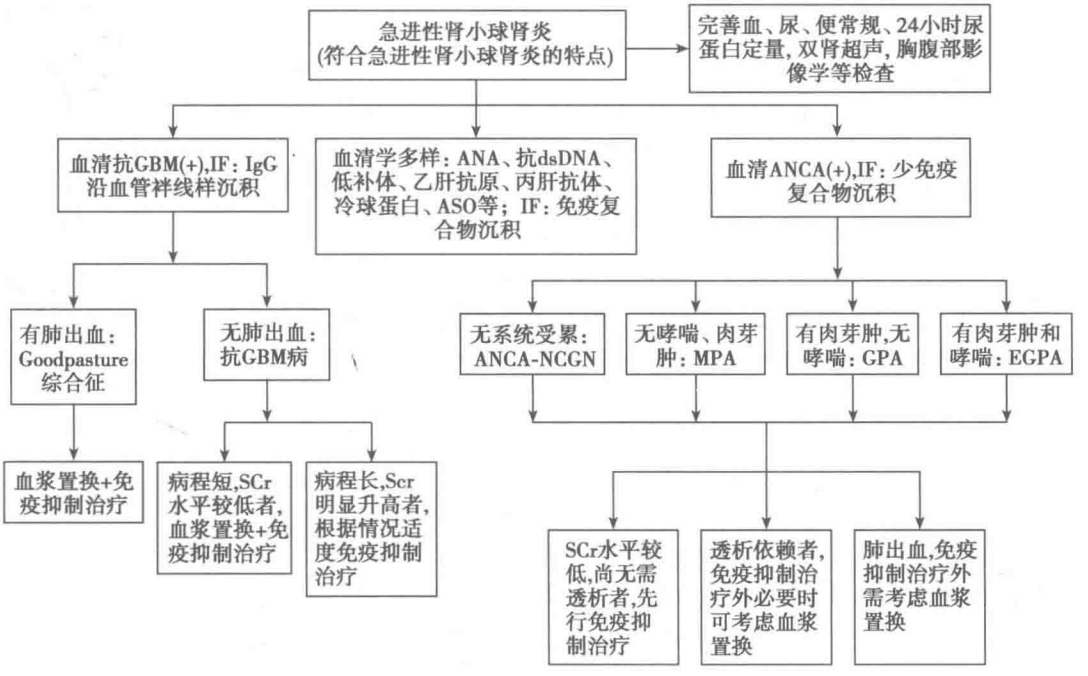
少免疫复合物型新月体肾炎患者在肾移植后约有20%的复发率,和肾移植时血清ANCA是否阳性无关。

### 随　访

甲泼尼龙冲击治疗3天,后续泼尼松1mg/(kg·d)治疗10天后,复查Scr 280μmol/L,ESR 29mm/第1小时末,hsCRP 23mg/L。再次予以甲泼尼龙冲击治疗:500mg×3天,1周后复查Scr 178μmol/L,尿常规:Pro(-),BLD 80Cells/μl;此时CTX静脉累积剂量1.4g,更换CTX为口服100mg/d,予以出院。1个月后复查;肾功能:Scr 128μmol/L。治疗6个月后随访,尿常规:Pro(-),RBC 10/μl;24小时尿蛋白定量0.38g。肝肾功能:肝功能正常,Alb 38g/L,BUN 6.6mmol/L,Scr 116μmol/L。

在病情完全缓解,继续使用CTX 2个月后停药(CTX累积剂量9g),泼尼松缓慢减至10mg/d,维持半年。随访至今无复发。

【急进性肾小球肾炎诊断及治疗流程】




(李雪梅)

学习笔记

参考文献

1. Schonermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(1): 25-36.
2. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13(1): 48-55.
3. Jayne D. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med, 2003, 349(1): 36-44.
4. Nakamura T. Plasmapheresis with immunosuppressive therapy vsimmunosuppressive therapyalone for rapidly progressive anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(7): 1935-1937.
5. Jayne DR. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am SocNephrol, 2007, 18(7): 2180-2188.

## 第四节　慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)，是我国常见的肾小球疾病，好发于中青年，男性多见，以血尿、蛋白尿、水肿、高血压伴缓慢进展的肾功能减退为临床特点的一组肾小球疾病。病因尚不明确，目前研究认为其主要发病机制为免疫炎症损伤。该病可由多种原发性肾小球疾病发展而来，如急性链球菌感染后肾小球肾炎。

该病由于起病方式、病理类型以及病程的不同而呈现临床表现多样化。在疾病初期，部分患者无自觉症状，仅表现为尿检异常，或仅表现为倦怠、纳差、腰膝酸软等。水肿可有可无，时轻时重，多为眼睑和(或)双下肢凹陷性水肿，一般无浆膜腔积液。多数患者伴有中等程度的高血压，少数患者以高血压为突出表现(病理类型为 IgA 肾病者更为多见)，此时可伴有高血压引起的其他并发症，如脑血管病、心脏病、眼底病变等。随着病程持续进展，还可出现肾小球滤过率下降和肾小管浓缩稀释等功能受损，临床上出现血肌酐升高、夜尿增多等表现。

在各种因素(如感染、疲劳、肾脏灌注不足等)的作用下，慢性肾小球肾炎患者可出现急性发作，表现为水肿、血压升高、蛋白尿增加、肉眼血尿、管型尿增加，甚至出现肾功能恶化。经积极对症处理后，部分患者可恢复，但亦有部分患者病情迅速进展。在疾病的晚期，主要表现为终末期肾脏病的各种症状。

肾组织活检对慢性肾小球肾炎治疗方案的制定和预后的判断有非常重要的意义。结合临床表现和病理类型，部分患者需要应用糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗。慢性肾小球肾炎的病理表现多样，几乎所有的肾小球疾病病理类型均可出现，我国常见的病理类型包括系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病和系膜毛细血管性肾小球肾炎。在慢性肾小球肾炎的治疗中，除激素和免疫抑制剂外，饮食控制、降压、避免肾毒性药物等综合防治措施也是很重要的。

慢性肾小球肾炎为持续进展性疾病，最终将发展至终末期肾病，部分患者这一过程需 10 年以上的时间。影响其预后因素主要包括肾脏病理类型、延缓肾功能进展的措施和防治各种危险因素。

### 临床病例

**首次门诊病历摘要**

患者男性，33 岁。因尿中泡沫增多 2 年余于××××年 7 月 16 日来院门诊。患者同年 7 月初无明显诱因出现尿中泡沫增多，无肉眼血尿，无水肿，因没有影响正常生活未予注意。1 年前因头晕于诊所测血压升高，达 160/100mmHg，后间断服用“硝苯地平片”，平素血压维持在 135/90mmHg 左右。入院前 2 天患者于劳累后自觉尿中泡沫较前明显增多且血压控制不佳，波动于 150～160/90～100mmHg，为求进一步系统诊治来诊。病程中无发热，

学习笔记

无尿频、尿急、尿痛，无骨、关节及肌肉疼痛，无恶心、呕吐，无咳嗽、咳痰、喘息，无皮疹、脱发，无光过敏，无雷诺现象。饮食差，睡眠正常。大小便正常。体重变化不详。既往否认糖尿病、冠心病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。现居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。患者父母健康，1 个妹妹，身体健康。否认高血压病等家族史。

体格检查：血压 150/90mmHg，体重 52.7kg。全身浅表淋巴结未触及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑。眼睑轻度水肿。心、肺、腹(-)。双下肢无水肿。

【问题 1】该患者最可能患的是哪个系统的疾病？需做哪些检查？

**思路：** 患者以泡沫尿、高血压为主要表现，眼睑轻度水肿，心肺腹查体阴性，无其他病史，故考虑肾脏疾病的可能性较大，需进一步检查尿常规、尿蛋白定量、肝功能、肾功能、血脂、泌尿系 B 超等。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白++，潜血++，尿红细胞数 28/HPF；24 小时尿蛋白定量(尿量 1100ml/24h)1.8g；尿微量白蛋白 1.57g/24h；尿微量蛋白定量：尿 Kap 轻链 36.8mg/24h，尿 Lam 轻链 15.3mg/24h，尿 $\alpha_1$ 微球蛋白 79.54mg/24h，尿 $\beta_2$ 微球蛋白 7.35mg/24h，尿 IgG 115.02mg/24h；肝功：血浆白蛋白 38.6g/L；肾功能：尿素氮 4.9mmol/L，尿酸 282μmol/L，肌酐 56μmol/L；血脂：总胆固醇 3.62mmol/L，甘油三酯 0.78mmol/L；双肾 B 超：双肾大小正常，左肾 115mm×52mm，右肾 116mm×50mm，双肾实质弥漫性病变，皮髓分界尚清。

【问题 2】患者存在镜下血尿，如何理解尿潜血与血尿？

**思路：** 尿潜血阳性与血尿是不同的概念，二者均可使尿色改变，但却代表着不同的意义，在临床工作中二者常被混淆。

**知识点**

尿潜血与血尿的区别

尿潜血试验阳性代表肌红蛋白尿或血红蛋白尿。二者均为可转运氧的含血红素的色素蛋白，当尿中加入过氧化物和氧化性显色剂后，这两种蛋白中的血红素基团可催化过氧化物释放出新生态氧，氧化显色剂而呈色。临床中一般用试纸法来检测。

血尿是指尿沉渣镜检观察 10 个高倍视野(HP)计数红细胞，若平均≥3 个/HP 则称血尿。红细胞少时，尿色可无异常，仅在镜检中发现红细胞，称为镜下血尿。而红细胞较多时，尿色可呈淡红至血色尿不等，称为肉眼血尿。

【问题 3】患者存在血尿，如何鉴别血尿的来源？

**思路：** 可通过血尿的性质、影像学检查及尿红细胞形态学检查等鉴别。

**知识点**

血尿的诊断及鉴别诊断

首先应除外因摄入含有色素的食物或药物如利福平等导致的假性血尿。其次，应注意血尿与血红蛋白尿或肌红蛋白尿的区别，后两者因从尿中溢出的蛋白质呈红色而使尿液看似血尿，此种情况多表现为尿潜血阳性而尿红细胞计数正常。

血尿明确后，关键在于鉴别肾小球源性血尿与其他疾病(主要包括泌尿系统疾病、凝血功能及血小板功能异常等)引起的非肾小球源性血尿，除临床表现不同外尚有以下鉴别要点：

(1) 肾小球源性血尿为全程无痛性，而许多原因的非肾小球源性血尿可伴有疼痛，且可为分段血尿，通过尿三杯试验可对出血部位加以鉴别。

(2) 肾小球源性血尿多不伴血块，或仅见于血尿特别突出的个别患者，而非肾小球源性血尿血块常见。

学习笔记

（3）非肾小球源性血尿在影像学可见相应的结石、肿瘤、结核、多囊肾等改变。

（4）如尿沉渣镜检见到红细胞管型或相差显微镜下多数（至少>70%）红细胞形态为多变形红细胞则可确定为肾小球源性血尿，其中棘形红细胞>5%对于诊断肾小球源性血尿具有额外的特异性。

【问题4】该患者初步诊断是什么？是否需要进一步住院治疗？

**思路：**该患者的初步诊断符合慢性肾炎综合征，需进一步住院系统诊治。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，凝血功能，肝肾功能、电解质、血脂、血糖测定，肿瘤标志物，血清蛋白电泳，抗核抗体系列（ANA）、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）、类风湿因子、C反应蛋白、抗溶血性链球菌素O、免疫球蛋白及补体、乙型肝炎病毒标志物、丙型肝炎病毒抗体、梅毒螺旋体抗体、艾滋病筛查等；胸片，心电图，腹部B超，心脏彩超，眼底检查。为了明确病理类型，进行了肾活检。

实验室检查结果：血及便常规、凝血常规正常；尿常规：蛋白++，潜血++，尿红细胞数21/HPF；24小时尿蛋白定量1.75g；免疫学指标：ANA（-），抗dsDNA抗体（-），抗SSA（-），抗SSB（-），抗Sm（-），抗nRNP/Sm（-），抗Jo-1（-），抗Scl-70E（-），ANCA（-），抗GBM抗体（-），PR3（-），MPO（-）；类风湿因子、C反应蛋白、抗溶血性链球菌素O均未见异常；免疫球蛋白：IgG 10.6g/L，IgA 1.03g/L，IgM 1.13g/L，C3 1.2g/L，C4 0.32g/L；肿瘤标志物正常；乙肝五项及丙肝抗体、梅毒、艾滋病检测均阴性；空腹血糖4.2mmol/L。心电图、胸部X线、腹部B超、心脏彩超及眼底镜检查未见异常。肾静脉超声未见胡桃夹征象。

肾脏病理检查结果见图3-4-1。光镜检查：穿刺肾组织见肾小球18个，其中3个球性硬化，1个节段性硬化，其余肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫轻度增生，节段性增生中度加重，肾小球基底膜节段性轻微增厚，部分肾小球系膜区少量嗜复红物沉积，肾小球内未见明

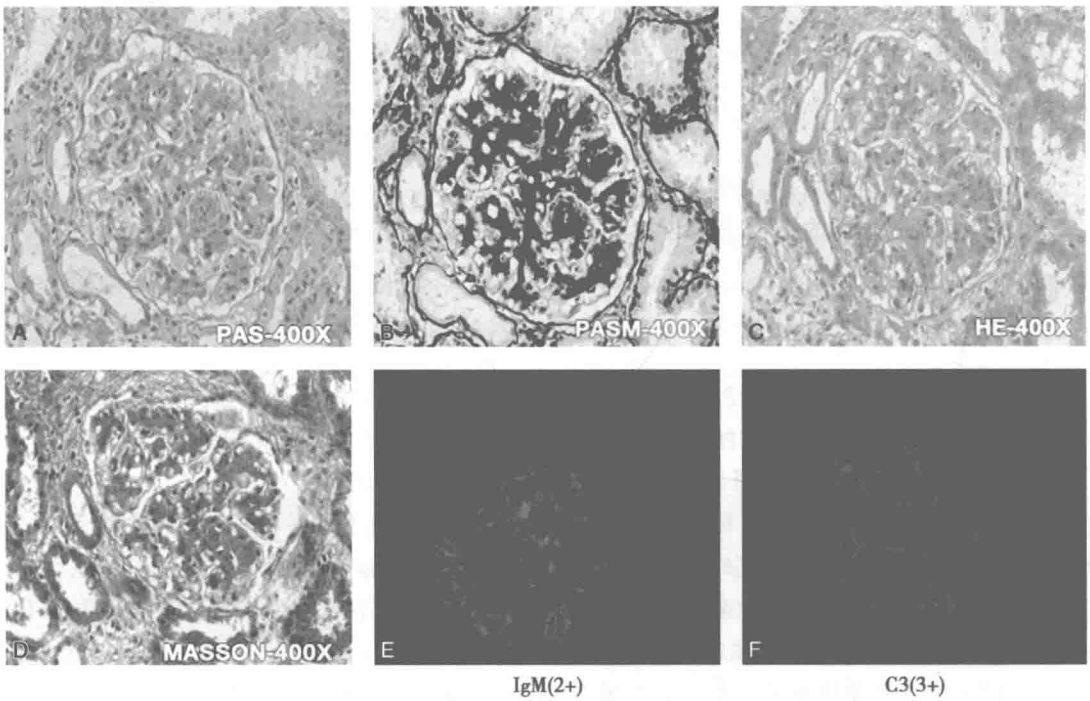



图3-4-1　肾脏病理检查结果

A. PAS染色；B. PASM染色；C. HE染色；D. MASSON染色；E和F免疫荧光

学习笔记

显炎细胞浸润，3个肾小球囊轻度纤维性增厚。肾小管上皮细胞空泡变性，偶见小管内管型，灶状肾小管萎缩。肾间质灶状淋巴、巨噬细胞浸润伴纤维化。小动脉管壁轻度纤维性增厚。免疫荧光：IgA(－)、IgM(++)、IgG(－)、C3(+++)、C4(－)、C1q(－)、F(－)沿系膜区沉积。

【问题5】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：**患者临床诊断为慢性肾小球肾炎，病理诊断为系膜增生性肾小球肾炎。

多种病理类型均可表现为慢性肾小球肾炎，其中我国最常见的为系膜增生性肾小球肾炎（包括非IgA型与IgA型），另外局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病和系膜毛细血管性肾小球肾炎也常见。病理类型与临床表现并非是一对一的关系，而是根据病理改变程度的不同，可出现不同的临床表现，表现为不同的临床综合征；而同一种临床综合征也可以表现为不同的病理类型。

【问题6】患者明确诊断为慢性肾小球肾炎，需与哪些疾病鉴别？

**思路：**临床上凡是有血尿、蛋白尿、高血压、水肿等表现者均应注意本病的可能，但慢性肾小球肾炎诊断的确立首先应除外继发性肾小球疾病、遗传性肾病、其他原发性肾小球疾病及高血压肾损害。

知识点

慢性肾小球肾炎的鉴别诊断

（1）高血压性肾病：患者多中年后起病，可有高血压病家族史，高血压病病程一般较长，肾脏损害出现于高血压病之后，一般肾小管损伤较肾小球损害早，故临床上常见夜尿增多、尿比重减低等，而尿中有形成分相对较少，蛋白尿多为轻度（24小时尿蛋白定量<2g），以中小分子蛋白为主。水肿等症状可无，有者亦轻。常伴有高血压其他靶器官损害，如心、脑、眼底改变。

（2）慢性肾盂肾炎：女性多见，起病前多有反复发作的尿路感染史，发作时尿中可见大量白细胞、细菌，可有红细胞，尿细菌学培养阳性，疾病晚期，影像学检查可见双肾不等大、集合系统形态异常等。

（3）狼疮性肾炎：育龄期女性多见，典型的狼疮常伴有其他多个系统损害，肾脏病理表现特异，较易鉴别。但应警惕不典型狼疮性肾炎的患者，需结合多项指标综合判断，对于个别难以诊断的患者应注意随访观察，随着疾病的进展，症状可愈加典型。

（4）Alport综合征：为最常见的遗传性肾脏病，青少年起病，阳性家族史，以眼、耳、肾损害为主要临床表现，肾脏病理可见特异性的肾小球基底膜增厚、变薄及致密层分裂。

（5）无症状尿检异常：一般仅表现为轻至中度蛋白尿和（或）血尿，而无水肿、高血压、肾功能改变。但此类病人应注意追踪随访，部分患者可进展至慢性肾小球肾炎。

【问题7】肾实质性高血压病与高血压肾病如何鉴别？

**思路：**肾实质性高血压病与高血压肾病的鉴别需从病史、症状、辅助检查等多方面进行鉴别。

学习笔记

知识点

肾实质性高血压病与高血压肾病的鉴别

| | 高血压肾病 | 肾实质性高血压病 |
|---|---|---|
| 高血压病家族史 | 常有 | 常无 |
| 发病年龄 | 多在40岁以上 | 较年轻(20～30岁) |
| 症状先后 | 明显蛋白尿表现之前多有5年以上高血压病史 | 水肿、尿检异常先于高血压 |
| 尿蛋白量 | 轻～中度 | 较多 |
| 尿红细胞管型 | 少见 | 常见 |
| 水肿 | 少见 | 常见 |
| 贫血 | 少见 | 常见 |
| 左心室肥厚 | 较常见 | 少见 |
| 肾病病程进展 | 缓慢 | 较快 |

【问题8】患者已明确诊断为慢性肾小球肾炎，如何治疗？

**思路：**包括防止和延缓肾衰竭进展、并发症防治和针对病理类型的免疫抑制治疗。

1. 一般治疗

（1）注意休息，避免劳累与感染，避免肾毒性药物。

（2）饮食治疗：低盐饮食(<3g/d)；适量优质蛋白饮食0.6～1.0g/(kg·d)；热量摄入≥126～147kJ(30～35kcal)/(kg·d)。

2. 降压治疗　贝那普利10mg，1次/天，口服。监测血压，酌情加至10mg，2次/天。

3. 免疫抑制治疗　糖皮质激素：泼尼松片50mg(按每公斤体重1mg计算，最大剂量不超过80mg/d)，1次/天，清晨顿服。

4. 酌情给予质子泵抑制剂保护胃肠黏膜，补充钙剂和活性维生素$D_3$预防骨质疏松。

5. 中药治疗　越来越多的循证医学证据证明冬虫夏草制剂、黄葵制剂等中药对肾病的治疗有一定的辅助作用，临床上也有多种成药可供选择。

知识点

慢性肾小球肾炎的饮食方案

（1）低盐饮食：有利于控制血压及减轻水肿。

（2）低蛋白饮食：可减轻肾小球高压、高灌注与高滤过状态，延缓肾小球硬化。

（3）根据肾功能改变的程度可给予适量优质蛋白饮食[0.6～1.0g/(kg·d)]，在低蛋白饮食的同时应注意摄入充足的碳水化合物以保证能量的供应，防止负氮平衡。

（4）为预防营养不良可在低蛋白饮食同时给予必需氨基酸或α-酮酸[0.1～0.2g/(kg·d)]。

知识点

慢性肾小球肾炎降压治疗方案

（1）首选血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)，若单药控制血压不理想，可联合其他类药物。

学习笔记

（2）慢性肾小球肾炎的降压目标值：如尿蛋白<1g/d的患者，血压应控制在130/80mmHg以下；如蛋白尿≥1g/d，无心脑血管合并症者，血压应控制在125/75mmHg以下。

（3）同时血压不宜降得过快，老年人目标血压值不宜设置过低，以免影响重要器官的灌注压、肾功能改变。

【问题9】是否所有的慢性肾小球肾炎均需免疫抑制治疗？

**思路：**由于慢性肾小球肾炎是包括多种疾病在内的临床综合征，其病因、病理类型及其程度、临床表现和肾功能情况等差异较大，故是否需要应用糖皮质激素及是否需加用其他免疫抑制剂，除了关注临床表现、病理类型外，亦需从患者的个体情况出发，评估免疫抑制治疗的潜在风险，权衡利弊，综合决定。

该病例出院后按治疗方案继续治疗，1个月后因进食不洁食物，出现腹泻，为黄色稀水样便，10次/天，伴发热，体温最高达38.2℃，发热前有寒战，同时伴有腹痛，为弥漫性全腹痛，每于排便后可缓解，无恶心、呕吐，无便血及黑便，无里急后重感。病程中伴有尿量减少，约600ml/d。体格检查：血压115/75mmHg，双眼睑无水肿，巩膜无黄染。眼眶略凹陷，皮肤黏膜干燥。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心率108次/分，律齐。腹软，全腹轻压痛，无反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未触及，移动性浊音阴性。双肾区叩痛阴性。双下肢无明显水肿。

实验室检查：尿常规：蛋白++，潜血+，尿红细胞数11个/HP；24小时尿蛋白定量（尿量1100ml/24h）1.62g；血常规：白细胞$16.3\times10^9$/L，中性粒细胞92%，红细胞$5.12\times10^{12}$/L，血小板$328\times10^9$/L；肝功能：血清白蛋白：41.0g/L；肾功能：尿素氮29.5mmol/L，尿酸364μmol/L/，肌酐220.6μmol/L；血电解质：钾2.68mmol/L，钠132mmol/L，氯95mmol/L，钙2.05mmol/L。便常规：白细胞110个/HP，红细胞0个，潜血（-）；便培养：大肠埃希菌；C反应蛋白47.4mg/L；血、尿淀粉酶未见异常。腹部B超：肝胆胰脾未见异常；双肾大小正常，双肾实质弥漫性病变，皮髓分界尚清。

【问题10】患者使用激素1个月后，出现了肠道感染，肾病亦随之加重，治疗方案如何制订？

**思路：**治疗方案有：

（1）继续原免疫抑制方案：维持原激素用法、用量，静脉应用质子泵抑制剂。

（2）调整降压药：因患者处于腹泻后脱水状态，液体量不足，血压偏低，故暂停用降压药贝那普利。

（3）针对肠道感染的治疗：积极补液扩容，纠正电解质紊乱，止泻、对症治疗，结合便培养结果酌情加用抗生素。

**知识点**

常见的引起慢性肾小球肾炎急性加重的因素

血容量相对或绝对不足导致肾脏灌注不足；接触过敏原；劳累；感染；妊娠；应用肾毒性药物（如氨基糖苷类抗生素、非甾体类抗炎药、造影剂、甘露醇等）。

【问题11】应用糖皮质激素常见的并发症有哪些？

**思路：**糖皮质激素为临床常用药物，它常被称作为双刃剑，一方面有显著的治疗作用，另一方面副作用也很常见，且相当一部分副作用与药物剂量和疗程显著相关。

**知识点**

长期大剂量应用糖皮质激素的不良反应

（1）医源性肾上腺皮质功能亢进：又称为库欣综合征，主要原因是激素引起的脂质代谢和水盐代谢紊乱。临床上常见特殊面容（满月脸、水牛背、向心性肥胖、肌萎缩及皮肤变

学习笔记

薄等）、多毛、痤疮、血钾低、高血脂等，应用激素引起糖尿病在临床亦不少见。

（2）感染：糖皮质激素抑制机体防御功能，故常出现感染，甚至可出现机会感染，结核亦好发。

（3）消化系统：因糖皮质激素对胃酸分泌有促进作用并减少胃黏液分泌，故可诱发胃及十二指肠溃疡。

（4）心血管系统：因糖皮质激素的水钠潴留作用及对血脂的影响，故可引起高血压，并加重动脉硬化。

（5）肌肉骨骼：糖皮质激素可促进蛋白分解、抑制成骨细胞活性。故可出现伤口愈合延迟、骨质疏松等，部分患者可出现股骨头坏死。

（6）青光眼：部分患者可出现青光眼，应警惕。

（7）糖皮质激素可诱发精神异常。

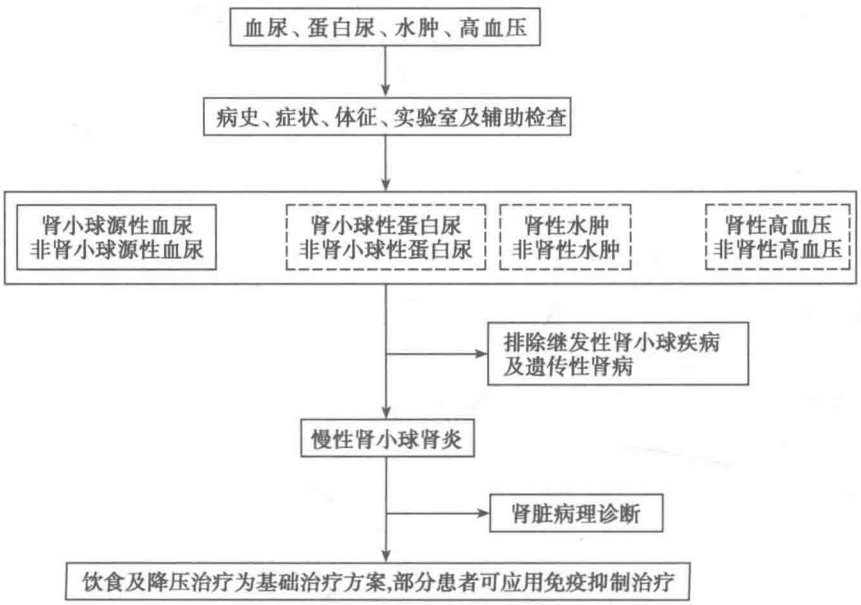
### 随　访

治疗3天后，患者腹泻停止，可正常进食，继续巩固治疗1周，患者血压恢复至之前水平，遂恢复应用贝那普利，多次复查肾功能、电解质、血常规、便常规、便培养均正常，患者出院继续原方案治疗，并根据尿检情况逐渐将激素减量。治疗6个月后随访，血压120/70mmHg，尿常规：蛋白±，红细胞8/HPF；24小时尿蛋白定量0.25g/24h。肝肾功能正常。此后患者激素逐渐减停。继续随访一年无复发。

【问题12】该患者预后如何？

**·思路：**该患者青年男性，临床表现为慢性肾小球肾炎，病理上表现为系膜增生性肾小球肾炎；虽然用药初期出现了感染、急性肾损伤等并发症，但经积极处理，病情得以逆转；该患者对激素治疗较敏感，尿蛋白转阴，血压控制良好。故该病例预后良好，应嘱患者积极规避危险因素，避免或减少疾病复发。

【慢性肾小球肾炎诊断及治疗流程】




（许钟镐）

学习笔记

参考文献

1. Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory Assessment of Kidney Disease: Clearance, Urinalysis, and Kidney Biopsy// Brenner BM. The kidney. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1107-1150.
2. Fogo AB. Approach to renal biopsy. AM J Kidney Dis, 2003, 42: 826-836.
3. Bakoush O, Grubb A, Rippe B, et al. Urine excretion of protein HC in proteinuric glomerular diseases correlates to urine IgG but not to albuminuria. Kidney Int, 2001, 60: 1904-1909.
4. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-Ⅱ receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. Lancet, 2003, 361: 117-124.
5. Wei L, Macdonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med, 2004, 141: 764-770.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1496-1503.

## 第五节　无症状性血尿或(和)蛋白尿

### 一、无症状性血尿

血尿可分为肉眼血尿和镜下血尿，前者是指因血液进入尿液导致尿液呈红色或棕色，甚至混有血块；后者是指尿沉渣镜检中每高倍镜视野下出现3个或以上的红细胞，但肉眼观察尿色正常。无症状性血尿(asymptomatic hematuria)在成人中很常见，大部分是患者因体检或其他原因进行检查中无意中发现。对于年轻患者来说，无症状性血尿大部分是一过性的，一般不会导致严重的后果。但对于超过35岁的人群，即使一过性血尿也可能提示隐匿的恶性肿瘤，如膀胱癌或肾细胞癌。血尿本身一般不会危及生命，除非是非肾小球源性的血尿量较大导致输尿管梗阻。对于病因明确的血尿，应针对其病因进行治疗。很大一部分无症状血尿患者即使经过全面细致的检查仍无法确定病因。对于这些患者，应该进行长期的随访，根据是否出现蛋白尿、肾功能损伤或影像学改变来决定进一步的治疗方案，必要时行肾脏穿刺以明确诊断。

#### 临床病例

患者女性，48岁。无明显不适，因购买医疗保险进行体检，尿常规及沉渣显示每高倍镜视野5个红细胞，PRO(-)，无其他异常。既往体健，否认高血压病、糖尿病或冠心病病史，不吸烟，从事文秘工作，否认毒物或放射性物质接触，无恶性肿瘤或肾脏疾病家族史。体格检查：血压118/74mmHg，余无明显阳性体征。生化：血肌酐70.7μmol/L。

【问题1】门诊见此类患者，病史采集及体格检查应注意哪些方面？

**思路：**

(1) 病史采集

1) 尿液检查前是否进行过剧烈运动？近期是否受过外伤？是否在经期？检查前是否进行过性交？以排除一过性血尿的可能病因。

2) 是否存在尿频、尿急或尿痛？如有，提示泌尿系感染。

3) 是否有排尿费力、尿不尽感或漏尿？提示前列腺增生、前列腺肿瘤、膀胱肿瘤。

4) 是否出现过单侧腰痛？疼痛是否会放射至腹股沟区？提示输尿管结石、肾盂肿瘤等。

5) 近期是否出现过上呼吸道感染？如有则提示IgA肾病的可能。

6) 是否存在肾脏病家族史？有无Alport综合征、多囊肾病、镰形细胞贫血等。

学习笔记

7）是否服用了华法林或患有出血性疾病？

8）是否在服用可能引起肾炎的药物？如非甾体抗炎药物多合并其他表现，如肾功能不全。

9）是否有结核病史。

（2）体格检查

1）皮肤黏膜是否有出血点？听力情况。

2）腹部查体：肾动脉杂音、肾区叩痛、输尿管点及膀胱压痛、肾区肿块。

3）下肢水肿。

【问题2】评估需要完善哪些检查？

**思路：**

（1）尿常规：间隔数天后重复进行，明确是否存在血尿。

1）WBC或细菌；必要时行尿培养。

2）蛋白尿：试纸法阳性者应查尿蛋白肌酐比（PCR）或24小时尿蛋白定量。

3）合并PCR>0.3或24小时尿蛋白总量超过300mg则提示镜下血尿的病因可能为肾小球源性。

4）尿沉渣镜检：区分肾小球源性或非肾小球源性血尿。

（2）血生化：肌酐、尿素氮；估测肾小球滤过率（eGFR）。

（3）影像学检查：根据上述评估结果决定是否进行泌尿系超声、泌尿系造影或CT检查。

（4）细胞学检查：根据年龄及泌尿系恶性肿瘤风险评价决定是否行尿液细胞学检查。

（5）膀胱镜检查：根据年龄及泌尿系恶性肿瘤风险评价决定是否行膀胱镜检查。

知识点

血尿的定义及分类

血尿可分为肉眼血尿和镜下血尿。出现肉眼血尿时，尿液呈红色或棕色，甚至混有血块。每升尿液中出现1ml的血液即可导致明显的颜色变化，因而尿液颜色的改变不能反映出血的严重程度。此外，间断排红色或棕色的尿液也经常见于非泌尿系出血的其他疾病，如血红蛋白尿、肌红蛋白尿、卟啉尿、服用非那吡啶和食用大量甜菜等。

镜下血尿的定义是尿沉渣镜检中每高倍镜视野下出现3个或以上的红细胞。试纸法检测的是亚铁血红素，可以检测每高倍镜视野下1～2个红细胞释放出的血红蛋白。尿液中存在肌红蛋白或血红蛋白都可导致其阳性，而这些蛋白质可能并非来源于尿液中的RBC。因此，如果试纸法阳性，应使用尿沉渣镜检来明确红细胞的存在。如果试纸法阴性，则可以排除血尿，除非患者服用了大量的维生素C（易出现试纸法的假阴性）。

【问题3】患者1周后复查尿常规及沉渣显示每高倍镜视野3个红细胞，PRO（-），无其他异常，根据上述检查结果，该患者的诊断是什么？

**思路：**该患者的诊断是无症状血尿或孤立性血尿。该患者的诊断为持续性无症状性孤立性镜下血尿。

知识点

孤立性血尿

孤立性血尿的定义为不伴蛋白尿或肾功能异常，且与全身性疾病无关的血尿，其患病率为0.18%～16.1%。某些研究中显示女性及老年人好发。但也有研究表明其患病率与性别或年龄无关。

持续性镜下血尿：有些情况下，镜下血尿是一过性的，其可能病因包括收集尿液前的剧烈运动、性交、轻微损伤或经血污染。间隔数天或1周再次测定如仍阳性可诊断持续性镜下血尿。

学习笔记

【问题4】无症状血尿的病因鉴别诊断思路是什么？

**思路：**对于无症状血尿的病因鉴别主要遵循以下思路：

1. 病史和体格检查是否能提供线索以明确诊断？

2. 血尿是一过性的还是持续性的？

3. 血尿是肾小球源性的还是非肾小球源性的？

知识点

如何鉴别肾小球源性及非肾小球源性血尿？

（1）红细胞管型：出现红细胞管型是诊断肾小球肾炎的证据，但无红细胞管型不能除外肾小球疾病。在急性间质性肾炎中亦可出现该管型，但频率较低。红细胞管型易出现在涂片的周边区域，因而在低倍镜检时需要检查整个视野。过长时间的离心可能破坏红细胞管型的形态。

（2）红细胞形态：①肾小球源性血尿中红细胞形态一般是异常的。可出现红细胞碎片、出芽或红细胞膜的节段性丢失，导致尿红细胞形态多变且平均体积减小。在肾小球肾炎患者中，如果使用了利尿剂、出现了肉眼血尿或肾功能严重恶化，亦可出现正常形态的红细胞。异常形态红细胞的绝对值比所占比例更有意义，尽管临床上不常进行定量。②棘形红细胞具有重要的诊断价值，对肾小球疾病的预测效力最强。棘形红细胞是指在相差显微镜中观察到的环形红细胞，表面具有囊泡样突起。棘形红细胞所占比例超过尿红细胞的5%诊断肾小球性疾病的敏感性和特异性分别为52%和98%。尿液中出现棘形红细胞都是进一步追查肾小球病因的重要依据。

（3）蛋白尿：血尿本身一般不会使得蛋白排泄率明显增加。在单纯发生非肾小球源性血尿时，即使是出现肉眼血尿，尿蛋白试纸法测定很少超过+。除非肉眼血尿的量非常大。

（4）尿色：肾小球源性肉眼血尿一般呈棕色或咖啡色，而非肾小球源性血尿一般呈红色或粉红色。因为前者停留在肾单位内时间较长，且被酸性尿液作用，形成了甲氧血红蛋白。

（5）血块：尿液中出现血块通常提示非肾小球源性血尿，表明局部大量出血。

【问题5】孤立性肾小球源性血尿的常见病因是什么？

**思路：**尽管任何累及肾小球的疾病均有可能导致血尿，但大部分均同时合并存在蛋白尿、红细胞管型、高血压和（或）肾功能不全。持续性孤立性无症状性肾小球源性血尿的病因主要包括以下方面：

1. IgA肾病　通常表现为肉眼血尿，偶有家族史，但不是常染色体遗传。

2. 薄基底膜肾病　肉眼血尿少见，家族史多阳性，为常染色体显性遗传，多不出现肾功能不全。

3. Alport综合征　大多<50岁，可出现肉眼血尿、耳聋及角膜病变，多具有慢性肾衰竭家族史。

4. 无IgA沉积的系膜增生性肾小球肾炎。

【问题6】非肾小球源性孤立性血尿的常见病因为何？

**思路：**

1. 上泌尿系　肾结石、肾盂肾炎、多囊肾病、髓质海绵肾、高钙尿症、高尿酸尿症、外伤、肾乳头坏死、输尿管狭窄或肾积水、镰形细胞贫血、肾梗死、肾结核。

2. 下泌尿系　膀胱炎、前列腺炎、尿道炎、良性膀胱肿瘤、尿道息肉或肿瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿道狭窄。

学习笔记

3. 其他少见病因　动静脉畸形或瘘、胡桃夹综合征(左肾静脉受压)。

知识点

非肾小球源性血尿的影像学评价策略

(1) 超声检查:安全、无需使用造影剂并可用于妊娠期。但对于直径在3cm以下的实性肿瘤检测效力欠佳。

(2) 分泌性泌尿系造影:普遍易行,但可能会漏诊小的肾脏肿物,且无法对实性和囊性疾病进行鉴别。

(3) CT检查:对于可疑结石的患者,CT平扫±增强是首选检查方法。对于所有的病因未明(即除外了感染、肾小球病因及其他病因)的持续性血尿患者,应进行CT检查。对于具有恶性肿瘤风险的一过性血尿患者,亦推荐进行CT检。

(4) 膀胱镜检查:对于所有肉眼血尿患者均应进行膀胱镜检查,除非存在活动性泌尿系感染或已经明确存在肾小球疾病。然而,明确排出血块的患者仍然需要进行膀胱镜,即使患者明确诊断肾小球疾病。对于持续的镜下血尿,如果病因未明且存在恶性肿瘤高危因素,亦应进行膀胱镜检查。对于无恶性肿瘤高危因素的病因未明的持续性镜下血尿患者是否需要进行膀胱镜检查目前无公认的结论。

(5) 评估无症状孤立性镜下血尿患者恶性肿瘤风险的因素

1) 年龄>35岁。

2) 吸烟。

3) 存在颜料的职业暴露,如印刷工人、画家或化工厂工人。

4) 肉眼血尿史。

5) 慢性膀胱炎史或排尿激惹症状。

6) 盆腔放疗史。

7) 环磷酰胺用药史。

8) 止痛药物滥用史。

【问题7】该患者行尿沉渣镜检提示异形红细胞占95%,未见红细胞管型或其他管型。两周后复查患者血压正常,尿常规及沉渣镜检仍可见红细胞3/HPF,异形红细胞比例占80%,PRO(-),Cr及BUN均正常。请问患者是否需要进行肾脏穿刺活检?

**思路:** 不需要。对于蛋白尿阴性、血压稳定、肾功能稳定且无系统性疾病证据的无症状性孤立性肾小球源性血尿患者,通常不推荐进行肾穿刺活检。因为肾穿刺活检的结果通常不影响临床治疗。但需要注意近期有证据显示即使是在年轻患者中,孤立性血尿也可导致肾脏不良预后风险升高。因而,应对这些患者进行定期随访,以明确是否出现疾病进展的证据(新发蛋白尿、血压升高、肌酐升高等),并及时加以干预,必要时进行肾穿刺活检。

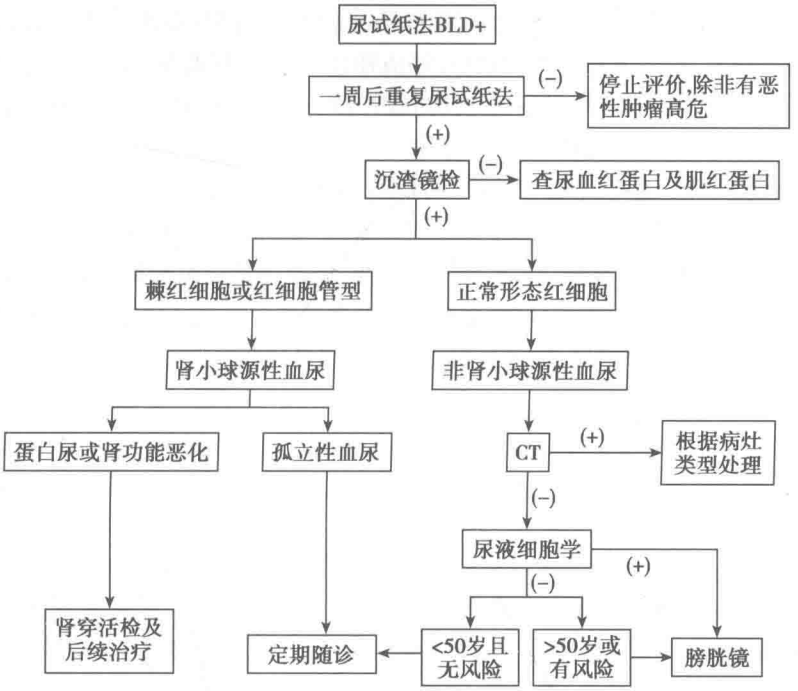
知识点

无症状性血尿进行肾穿刺活检的指征

在明确为肾小球源性血尿后,如出现肾功能恶化的高危因素或证据,则需进行肾穿刺活检,主要包括:①合并出现蛋白尿;②高血压或血压自基线水平出现明显升高;③血肌酐升高。

学习笔记

【无症状性血尿临床诊疗流程】




## 二、无症状性蛋白尿

正常成人尿总蛋白排泄率不超过150mg/d。无症状性蛋白尿(asymptomatic proteinuria)是指不伴有血尿或肾小球滤过率下降的蛋白尿,尿蛋白排泄总量<3.5g/d且无症状。所有尿蛋白阳性患者都需要进一步的评价。一过性蛋白尿及直立性蛋白尿是孤立性蛋白尿的常见类型,在初始评价中需予以鉴别。对于持续存在的孤立性蛋白尿,应进行全面评估。随访过程中如出现尿蛋白量持续增加、活动性尿沉渣、血压升高、肾功能恶化等应进行肾穿刺活检。与大量蛋白尿患者相比,孤立性蛋白尿患者病程进展较为缓慢,但仍有一部分患者最终会发展至肾功能不全。在慢性蛋白尿性肾脏疾病中,控制蛋白尿是治疗的目标。目前大型随机对照临床试验证实ACEI及ARB治疗是降低蛋白尿及保护肾脏最重要的方案,但也要重视控制血压、低蛋白饮食、控制血糖及血脂等其他治疗的作用。

### 临床病例

患者女性,54岁。1周前体检尿常规检查发现蛋白尿+,余阴性,血肌酐水平为67μmol/L。患者无下肢或眼睑水肿。否认高血压病、糖尿病及冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲及一个姐姐患2型糖尿病,父亲死于急性心肌梗死。否认家族遗传肾脏病史。体格检查:血压126/70mmHg,心肺腹未及明显异常体征。

【问题1】对于蛋白尿患者,病史采集及体格检查的要点是什么?

**思路:** 当发现患者存在蛋白尿时,进行详细的病史询问和体格检查可以帮助临床医生发现病因,如糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病和(或)既往的肾脏病史等。

体格检查方面,需重视患者血压、体重、腰围及BMI、眼睑或下肢水肿、皮疹、关节肿胀、痛性紫癜、舌体胖大、手足感觉障碍、骨骼压痛等。

学习笔记

【问题2】评估需完善哪些检查？

**思路：** 需完善以下检查：①24小时尿蛋白定量：对尿蛋白排泄率进行定量，需对尿液收集的完整性进行评价；尿液收集不完全时，可测定PCR；②尿沉渣镜检：出现异常形态红细胞及红细胞管型提示肾小球肾炎；③肾脏及血管超声：评估肾脏大小、结构改变；评价肾静脉血栓；④血液生化：肌酐、尿素氮、白蛋白、甘油三酯、胆固醇；⑤补体、ANA、HIV/HBV/HCV抗体、ASO、ANCA；⑥免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、尿蛋白电泳。

检查结果回报：尿常规+沉渣镜检：PRO+，WBC、BLD均阴性，未见管型；24小时尿蛋白定量0.6g；血生化：SCr 64μmol/L，Alb 37g/L，甘油三酯、总胆固醇及BUN均正常；肾脏B超未见明显异常；ANA、ANCA、ASO、HIV、HBV、HCV抗体均阴性、免疫球蛋白及补体正常、血清蛋白电泳未见异常，尿蛋白电泳：Alb占主要成分，考虑肾小球性蛋白尿。

【问题3】根据以上检查结果，患者目前的诊断考虑是什么？

**思路：** 持续性孤立性蛋白尿。

知识点

孤立性蛋白尿的定义

孤立性蛋白尿是指不伴有血尿或肾小球滤过率下降的蛋白尿。大多数孤立性蛋白尿的患者没有症状，蛋白尿通常是在常规进行的尿液检查中发现。尿沉渣镜检无明显异常（每高倍镜视野下红细胞不超过2个，无红细胞管型）。尿蛋白排泄率<3g/d。全身疾病的血清学指标阴性，无高血压病、糖尿病、水肿或低白蛋白血症。

【问题4】一过性蛋白尿的病因包括哪些？

**思路：** 一过性蛋白尿是很常见的，特别是在18岁以下人群中（发生率8%～12%）。复查尿蛋白阴性则表明为一过性蛋白尿。这些患者不需要进行继续评估。一过性蛋白尿可出现在发热、症状性泌尿系感染或体育锻炼时。在剧烈运动时，正常人的尿蛋白排泄率可超过1.5mg/min（如持续运动可达到2g/d）。运动亦可引起血尿及红细胞管型。

【问题5】什么是直立性蛋白尿？

**思路：** 直立性蛋白尿的特点是直立位时尿蛋白排泄增加，而卧位时尿蛋白排泄正常。大多数情况下，直立性蛋白尿的尿蛋白排泄率不超过1g/d，但也有些患者的尿蛋白排泄率会超过3g/d。直立性蛋白尿通常见于青少年（发生率2%～5%），但极少见于30岁以上成年人。直立性蛋白尿是良性疾病，不需要进一步评价或特殊治疗，大部分可自行缓解。30岁以下的患者，如存在孤立性蛋白尿，且重复检测仍为阳性（除外了一过性蛋白尿），则需进一步除外直立性蛋白尿。

知识点

直立性蛋白尿的诊断流程

检查流程：

1. 排去晨尿。

2. 在患者进行正常活动时收集直立位尿液，在睡前排最后一次尿。

3. 在睡眠中保证仰卧位，使用另一个容器收集夜间尿液，并在起床活动前排最后一次尿。

4. 计算直立位及卧位尿液的蛋白含量，评价二者的差别；如直立位升高，而卧位正常，则表明为直立性蛋白尿。

注意：诊断直立性蛋白尿，卧位尿蛋白需完全阴性，而不是较直立位时蛋白尿有所下降。因为许多肾小球疾病的患者在卧位时蛋白尿的量会轻度下降。

学习笔记

【问题6】是否需要对该患者进行肾穿刺活检？

**思路：**患者目前病情稳定，属于孤立性蛋白尿，尿蛋白总量较小，无水肿或低白蛋白血症，血压及肾功能正常且稳定，无系统性红斑狼疮或淀粉样变性等能解释蛋白尿且可通过肾穿刺病理明确诊断的全身性疾病的线索，因而暂不需要进行肾穿刺活检。

知识点

孤立性蛋白尿肾穿刺活检的指征

在孤立性非肾病范围蛋白尿中，如出现下列情况亦考虑肾穿刺活检：

1. 尿蛋白定量>2g/d。
2. 尿蛋白逐渐增多。
3. 出现肾小球源性血尿。
4. 出现高血压。
5. 出现肾功能恶化（eGFR 逐渐下降）。
6. 为了诊断其他手段无法明确的全身性疾病。

【问题7】孤立性蛋白尿如何治疗？

**思路：**蛋白尿本身可通过多种机制产生肾毒性，特别是出现大量蛋白尿和非选择性蛋白尿时。因此，蛋白尿既是肾脏疾病进展的标志，也是病因，应予积极控制。治疗的目的是最大限度降低尿蛋白，目标是低于500mg/d。

1. 非药物治疗

（1）限制盐摄入量及液体入量。

（2）控制体重及饮酒。

（3）戒烟。

（4）避免使用缩血管性药物、苯丙胺、大剂量雌激素、可卡因或NSAIDs。

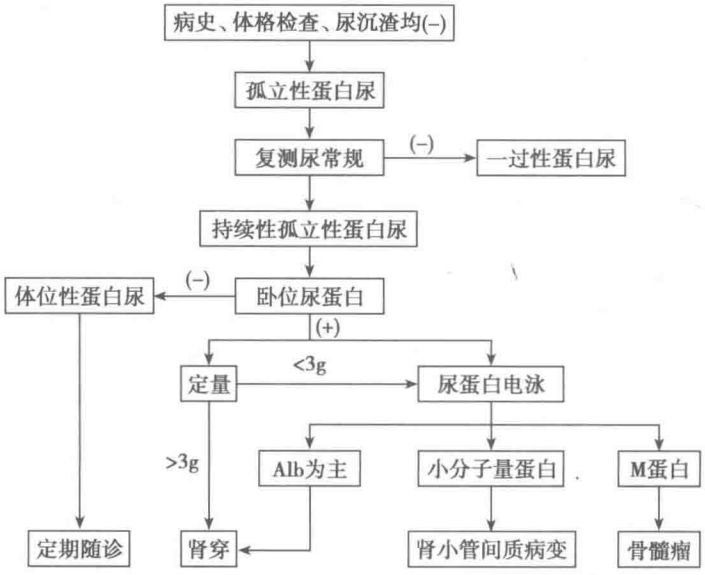
2. 药物治疗

（1）ACEI/ARB：降尿蛋白治疗的首选方案是ACEI。推荐在ACEI不耐受时使用ARB。ARB对于血钾的影响弱于ACEI。在2型糖尿病导致的糖尿病肾病中，ARB的降尿蛋白作用及肾脏保护作用明确，首选ARB进行治疗。ACEI与ARB联用可以获得更强的降尿蛋白作用，但在糖尿病肾病中并不能改善肾脏预后，并且会显著增加高钾血症及急性肾损伤的风险。

（2）其他治疗：醛固酮受体拮抗剂及非二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂（地尔硫䓬或维拉帕米）均具有降低尿蛋白的作用。他汀类药物、碳酸氢钠等可改善蛋白尿患者的长期预后，在具有相应适应证时应加用。

学习笔记

【无症状性蛋白尿临床诊疗流程】




（李雪梅）

## 参考文献

1. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med, 2003, 348: 2330-2338.
2. Feng CY, Xia YH, Wang WJ, et al. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. World journal of pediatrics, 2013, 9: 163-168.
3. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 3217-3232.
4. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med, 2013, 369: 1892-1903.

学习笔记

# 第四章 IgA 肾病

IgA 肾病(IgA nephropathy)是 1968 年由法国学者 Berger 和 Hinglais 首先描述和命名的,其特征是肾活检免疫病理显示在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积,以肾小球系膜增生为基本组织学改变,因此也称为 Berger 病(Berger's Disease)。IgA 肾病可发生在任何年龄,青中年发病占 80% 左右,其临床表现多种多样,主要表现为血尿,可伴有不同程度的蛋白尿、高血压和肾功能受损,是导致终末期肾病最常见的原发性肾小球疾病。某些系统性疾病,如过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、强直性脊柱炎、关节炎、疱疹样皮炎,以及酒精性肝硬化、慢性肝炎等疾病也可导致肾小球系膜区 IgA 沉积,称之为继发性 IgA 肾病。

肾活检组织病理检查是 IgA 肾病确诊的必备手段。特征免疫病理表现是以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区呈颗粒状或团块状弥漫沉积,常伴补体 C3 沉积。光镜下病变类型多种多样,主要表现为弥漫性肾小球系膜细胞增生,系膜基质增加,还可见到多种病变同时存在,包括肾小球轻微病变、系膜增生性病变、局灶节段性病变、毛细血管内增生性病变、系膜毛细血管性病变、新月体性病变及硬化性病变等。电镜检查可见肾小球系膜细胞增生、系膜基质增加并伴有大团块状电子致密物沉积。

IgA 肾病病因不清,发病机制未明,而且由于该病临床、病理表现的多样化及预后的异质性,目前尚缺乏统一的治疗方案。

## 临床病例

### 门诊病历摘要

患者女性,24 岁。主因"头痛、视物模糊;发现尿色深 1 周"就诊。1 周前,患者上感后出现头部持续性胀痛,伴双眼视物模糊。无恶心、呕吐,无肢体活动障碍,无发热。患者自行服用"去痛片"治疗,效果欠佳,遂就诊于当地医院。测 BP 180/130mmHg,心率 92 次/分。尿常规:蛋白+++,隐血+++,红细胞 100~200 个/HP,可见红细胞管型。血肌酐(Scr) 247μmol/L。治疗予硝苯地平 20mg,2 次/天。头痛症状有所缓解。为进一步诊治收入我院。

发病以来,饮食正常,尿色深,呈深棕色,尿量正常。

既往史:1 年前上感后次日发现肉眼血尿,后自行消失,未进一步诊治。否认高血压病史。否认家族遗传病史。近一年,间断出现劳累后双侧膝关节疼痛,休息后可自行缓解。否认光过敏、皮疹、口腔溃疡史。

【问题 1】该患者出现血尿、蛋白尿、高血压,问诊和体检要点包括哪些?

**思路:** 血尿发作特点:是否与感染相关,并且与感染后发生的时间,是否为无痛性肉眼或镜下血尿,是否全程血尿。伴随症状:感染部位相关症状;有无发热;是否伴有腰痛;血尿是否伴有血块;其他风湿免疫系统疾病的表现(如红斑狼疮、干燥综合征、强直性脊柱炎等)。家族史:有无肾脏病家族史。

体检:临床需要进行感染部位的体检,如上呼吸道,消化道,皮肤黏膜等。是否伴有水肿。部分患者可出现血压升高,甚至以首发症状就诊。应注意有无紫癜样皮疹,面部红斑,口腔溃疡。

入院查体:T 36.5℃,BP 155/90mmHg(左上肢),145/80mmHg(右上肢),HR 86 次/分。身高 158cm,体重 79kg。心界左大,心尖冲动点位于左锁骨中线外侧 0.5cm,心律齐,未闻及杂音。双肺清,未闻及干湿啰音。腹平坦,全腹软,无压痛,腹部未闻及血管杂音。双下肢轻度可凹形水肿。

学习笔记

入院后检查：血常规：WBC $6.1\times10^9$/L，N% 50.5%，Hb 109g/L，PLT $210\times10^9$/L；尿常规：蛋白(++)，潜血(++)，RBC 90～150 个/HP。尿蛋白定量 3.62g/24h。尿红细胞位相：变形红细胞。血生化：白蛋白(ALB) 32g/L，血肌酐(Scr) 221μmol/L，尿素氮(BUN) 9.8mmol/L，UA 414.6mmol/L，$K^+$ 3.5mmol/L，$Na^+$ 143mmol/L，$Cl^-$ 92mmol/L，Glu 5.2mmol/L，$HCO_3^-$ 19.4mmol/L。总胆固醇(TC)7.3mmol/L；甘油三酯(TG)3.01mmol/L。

【问题 2】根据目前病史、体格检查和化验结果，该患者临床初步的诊断是什么？

**思路：** 青年患者，以头痛、视物模糊急性起病，血压急剧重度升高，舒张压>130mmHg，血肌酐升高，有水肿、蛋白尿和变形红细胞尿。因此，初步诊断为：肾炎综合征，恶性高血压病，肾功能不全。

【问题 3】青年患者血肌酐升高，存在肾功能不全，同时头痛、视物模糊急性起病，血压急剧重度升高，进一步检查要点包括哪些？

**思路：** 需要区别患者肾功能不全是急性的还是慢性的，明确是否存在恶性高血压病。主要的检查要点包括 B 超双肾大小及结构，同时需要进行眼底检查和超声心动图检查。

该病例进一步检查结果：肾脏超声：双侧肾脏大小正常，皮髓质分界不清，结构模糊。左肾下级可见一 1cm×2cm 大小囊肿。眼底检查：高血压眼底 3 期。超声心动图：左室增大，LVEF 56%。

知识点

### 恶性高血压病的诊断及鉴别诊断

这是一例青年患者，以头痛、视物模糊急性起病，血压升高，舒张压>130mmHg，血肌酐急性升高，伴有蛋白尿和血尿。应该考虑恶性高血压病。恶性高血压病是以重度高血压病(舒张压≥130mmHg)及合并有眼底出血、渗出和(或)双侧视乳头水肿为表现的一种临床综合征。临床上比较容易确诊，患者只要满足以下两个条件即可：①血压急剧升高达舒张压≥130mmHg，②眼底病变呈现出血、渗出和(或)视乳头水肿。恶性高血压病常累及肾脏、心脏及脑血管，如不经过积极治疗，患者病情可快速进展乃至死亡。然而，临床上对本病的误、漏诊现象比较严重，甚至于延误治疗。

恶性高血压病的常见病因分为原发性和继发性，青年患者尤其要注意继发因素，其中以肾实质性疾病、肾动脉狭窄、原发性醛固酮增多症等继发性高血压病为最常见原因，占全部病例的 60%～80%，其中肾实质疾病是最主要原因，尤其是 IgA 肾病更容易出现恶性高血压病。鉴于原发性恶性高血压病和肾实质性恶性高血压病是恶性高血压病最主要的病因，因此对二者进行鉴别意义重大。其中尿蛋白定量对二者鉴别意义较大。无论是何种原因导致的恶性高血压病，在血压未控制时都可出现大量蛋白尿，但是在血压得到有效控制后，如果尿蛋白量仍>3.5g/d，则提示为肾实质性恶性高血压病。此外，恶性高血压病是血栓性微血管病(TMA)的一种类型，其临床表现与溶血性尿毒症综合征(HUS)和血栓性微血管病(TTP)等相似，HUS 的典型表现包括微血管性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰，TTP 除了具有 HUS 的临床表现以外，还可以合并发热和神志异常。当这两种病合并严重高血压病时，与原发性恶性高血压病鉴别困难，需要肾活检明确。近年来研究显示，H 因子缺乏或抗 H 因子的抗体等因素是部分 HUS 病例的致病因素，而 vWF 剪切酶(ADAMTS13)缺乏或抗 vWF 剪切酶抗体是 TTP 的致病因素，因此检测 H 因子、vWF 剪切酶(ADAMTS13)及其相应的自身抗体对鉴别三者有一定帮助。

【问题 4】该病例目前急性肾损伤的最可能的原因是什么？

**思路：** 根据患者有明显的蛋白尿和变形红细胞尿、高血压、血肌酐升高，肾小球疾病的诊断明确。急性肾损伤的原因包括肾小球疾病急性进展或者为慢性肾炎基础上的急性加重，加重的可能因素为恶性高血压肾损伤，药物性肾损伤，尿红细胞管型致急性肾小管坏死。

【问题 5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者肾小球疾病的可能病因是什么？

学习笔记

需要与哪些疾病鉴别？进一步如何检查？

**思路：** 该例病人为青年女性、急性起病，突出的血尿和蛋白尿，恶性高血压病和急性肾损伤。临床上曾有上感后次日发现肉眼血尿的病史，考虑 IgA 肾病的可能性大。对于青年女性患者主要需要与狼疮肾炎、紫癜性肾炎及乙肝病毒相关肾炎鉴别，目前临床无上述疾病表现，结合进一步检查的结果，基本可以除外。但需要肾活检进一步明确诊断。

## 住院诊断及治疗经过

入院后完善的检查：

感染筛查：HBsAg(+)，HCV-Ab(-)，HIV(-)。

免疫系统检查：IgG 12.35g/L，IgA 5.4g/L，IgM 1.64g/L；ASO 130IU/ml(<200IU/ml)；C3 0.58g/L，C4 0.2g/L；CRP 5.2mg/L；ESR 20mm/h，ANA(-)；抗 dsDNA 抗体(-)；ENA(-)；ANCA(-)；抗 GBM 抗体(-)。

心电图：窦性心律，心电图正常范围内。胸部 X 线片：两肺纹理增多。腹部 B 超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

肾脏病理检查(图 4-1-1)：免疫荧光：IgA+++，IgG-，IgM-，C3++，C1q-，FRA-，团块状系膜区沉积；光镜：23 个肾小球，2 个球性硬化，3 个缺血性硬化，2 个节段硬化，2 个小细胞性新月体，1 个细胞纤维性新月体，其余肾小球系膜细胞和基质轻度弥漫增生，局灶节段性中度加重，伴嗜复红蛋白沉积，肾小球基底膜弥漫皱缩，肾小管灶状萎缩，间质灶状淋巴、单核细胞浸润伴纤维化，小动脉管壁增厚，内膜增生，小叶间动脉管壁内膜高度增生，呈“葱皮样”增厚(图 4-1-2)，管腔狭窄。病理诊断：局灶增生性 IgA 肾病伴缺血性肾损害。电镜：肾小球系膜细胞增生、系膜基质增加并伴有大团块状电子致密物沉积。

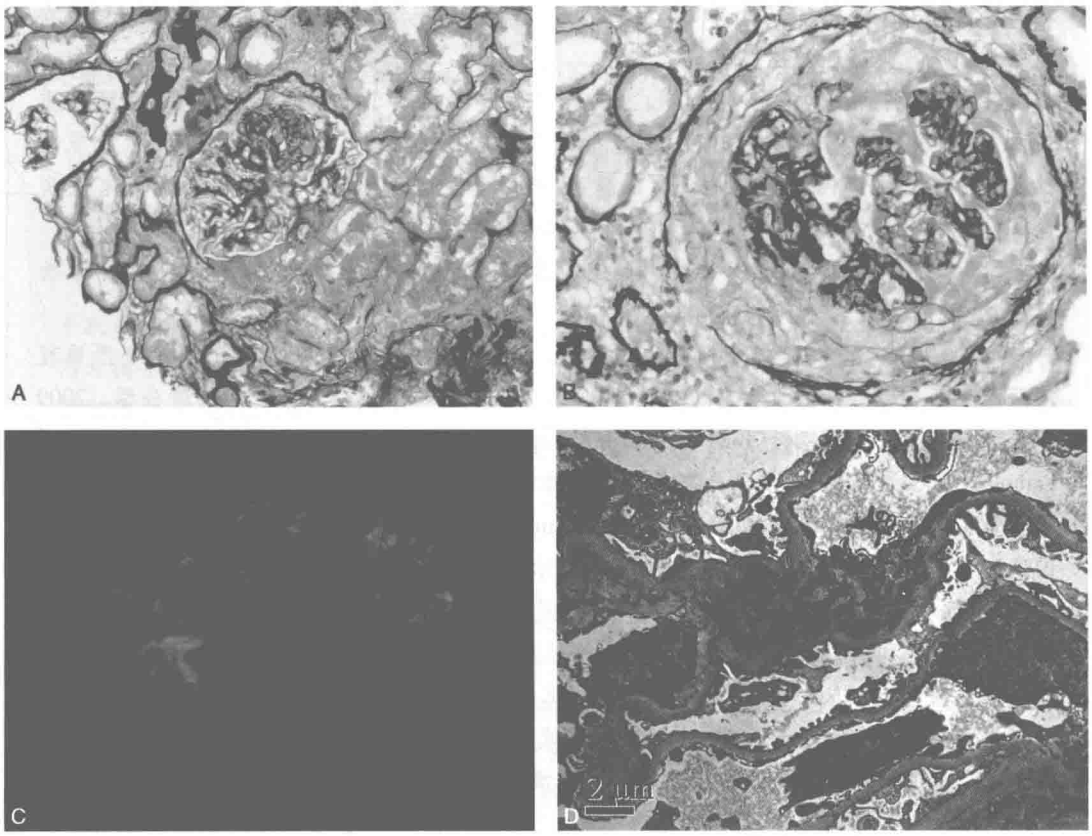



图 4-1-1 肾脏病理检查结果(荧光，光镜，电镜典型病例表现)

A. 光镜下可见肾小球系膜中重度增生；B. 部分肾小球新月体形成；C. 免疫荧光可见 IgA 系膜区颗粒样或团块样沉积；D. 电镜下可见系膜区电子致密物沉积

学习笔记



图 4-1-2 肾脏小叶间动脉内膜呈洋葱皮样增厚(PASM×200)

知识点

IgA 肾病病理特点及牛津病理分型

肾组织病理及免疫病理检查是 IgA 肾病确诊的必备手段。特征的病理表现如下:

(1) 免疫荧光:以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区呈颗粒状或团块状弥漫沉积,部分病例可沿着毛细血管袢沉积,可伴有 IgG 沉积但强度要弱于 IgA;补体 C3 沉积通常在系膜区伴 IgA 沉积,但 C1q 和 C4 沉积罕见,若 IgA 沉积伴有较强的 IgG 沉积,C1q 的存在应除外狼疮肾炎等继发性疾病。

(2) 光镜:病变类型多种多样,主要表现为弥漫性肾小球系膜细胞增生,系膜基质增加,还可见到多种病变同时存在,包括肾小球轻微病变、系膜增生性病变、局灶节段性病变、毛细血管内增生性病变、系膜毛细血管性病变、新月体性病变及硬化性病变等。

(3) 电镜:肾小球系膜细胞增生、系膜基质增加并伴有大团块状电子致密物沉积。

IgA 肾病的确诊完全依赖于肾活检病理。IgA 肾病的病理表现复杂多样,病变严重程度又与临床表现和肾脏预后密切相关,但一直以来没有一个被广为接受的病理分型。2009 年国际 IgA 肾病协作组织(International IgA Nephropathy Network)联合肾脏病理学会(Renal Pathology Society)正式发表了具有良好重复性和具有预测预后作用的 IgA 肾病病理分型,称为 IgA 肾病牛津病理分型(Oxford classification of IgA nephropathy)。该研究由来自 10 个国家和地区的肾科医生、病理医生和临床统计学家共同参与,患者来自于包括欧洲、北美洲、南美洲和亚洲的 8 个国家的平均随访时间超过 5 年的 265 例原发性 IgA 肾病患者(包括 206 例成人和 59 例儿童),最终确定肾小球系膜细胞增生(mesangial hypercellularity,M)、内皮细胞增生(endocapillary hypercellularity,E)、肾小球节段性硬化或粘连(segmental glomerulosclerosis or adhesion,S)及肾小管萎缩或肾间质纤维化(tubular atrophy/interstitial fibrosis,T)四个病理指标能独立预测患者肾脏预后,构成了 MEST 分型体系。当然,IgA 肾病牛津病理分型也还需要通过大样本、多中心、前瞻性的验证研究,客观地评价该分型的临床意义和应用价值。

学习笔记

【问题6】结合本例患者，IgA 肾病需与哪些继发性肾病鉴别？

**思路：** 主要与以下几类疾病鉴别：①继发性系膜 IgA 沉积；②非 IgA 系膜增生性肾炎；③感染后肾炎；④遗传性肾小球疾病等。

**知识点**

需与本病例鉴别的几种肾病

（1）继发性系膜 IgA 沉积：过敏性紫癜、狼疮性肾炎、慢性肝病、强直性脊柱炎等疾病均可出现肾小球系膜区 IgA 沉积，但有各自相应的临床表现和实验室检查以资鉴别。

（2）非 IgA 系膜增生性肾炎：临床上较难鉴别，需靠免疫病理检查区别。

（3）感染后肾炎：经典的链球菌感染后肾炎通常潜伏期 1～3 周，有自愈倾向。ASO 阳性，C3 动态变化可以提供诊断线索。病理上常表现为毛细血管内增生性肾小球肾炎。

（4）遗传性肾小球疾病：以血尿为主要表现的遗传性肾小球疾病主要包括薄基底膜肾病和 Alport 综合征。确诊需要电镜检查病理学特异的改变。

【问题7】患者明确诊断为 IgA 肾病，恶性高血压病，急性肾损伤，治疗的原则如何？

**思路：** 该患者 IgA 肾病为基础疾病，导致急性肾损伤的原因主要是恶性高血压病，因此治疗应包括支持治疗和原发疾病治疗。依据指南推荐，目前宜采用的治疗方案包括：

（1）饮食治疗：限盐、低脂、优质低蛋白饮食。

（2）控制血压：严密监测下使用 RAS 阻断剂（ACEI/ARB）为主控制血压；监测患者血肌酐和血钾水平，调节 RAS 阻断剂剂量（从小剂量开始）；目标血压为 130/80mmHg，若 RAS 阻断剂单独不能控制到目标血压，可联合钙离子拮抗剂（CCB 类）降压药物。

（3）降脂治疗：他汀类降脂药物。

（4）定期随诊：监测血压、蛋白尿、肾功能、电解质等。

治疗经过

结合临床、病理检查结果，对患者采取口服 ACEI 治疗，服用洛丁新 5mg/d，根据血压水平及血钾水平，逐渐加量到 10mg/d，拜新同 30mg/d，血压控制在 110～120/70～75mmHg，同时指导患者控制饮食，低盐饮食（<3～6g/d），适量优质蛋白饮食[0.8～1.0g/(kg·d)]；低脂饮食，热量摄入 30～35kcal/(kg·d)。立普妥 20mg/d。定期随诊观察病情变化，患者经过 3 个月支持治疗，BP 125/75mmHg，尿蛋白为 2.2g/24h，Scr 147μmol/L，eGFR 51ml/min。

【问题8】根据患者治疗和随访结果，下一步如何治疗？

**思路：** 患者经过 3～6 个月合理的支持治疗（包括使用 ACEI/ARB 和血压控制）尿蛋白仍然>1g/d，且 GFR>50ml/(min·1.73m$^2$)，建议开始糖皮质激素治疗 6 个月左右。

【问题9】该患者除了糖皮质激素的治疗以外，是否需要联合其他免疫抑制治疗？

**思路：** 患者临床表现为典型的 IgA 肾病，病理上没有新月体 IgA 肾病的表现，急性肾损伤的主要原因为恶性高血压病所致，经过支持治疗和血压控制，患者的肾功能有所恢复，并非进展性 IgA 肾病的表现，因此不需要联合其他免疫抑制剂治疗。

【问题10】影响 IgA 肾病患者预后的主要危险因素有哪些？

**思路：** 该患者为青年女性，起病及病程中的蛋白尿水平持续>1g/d，发病时肾功能即有下降，起病时恶性高血压病及肾脏病理提示肾小管灶状萎缩和间质纤维化均为其预后不良的危险因素。

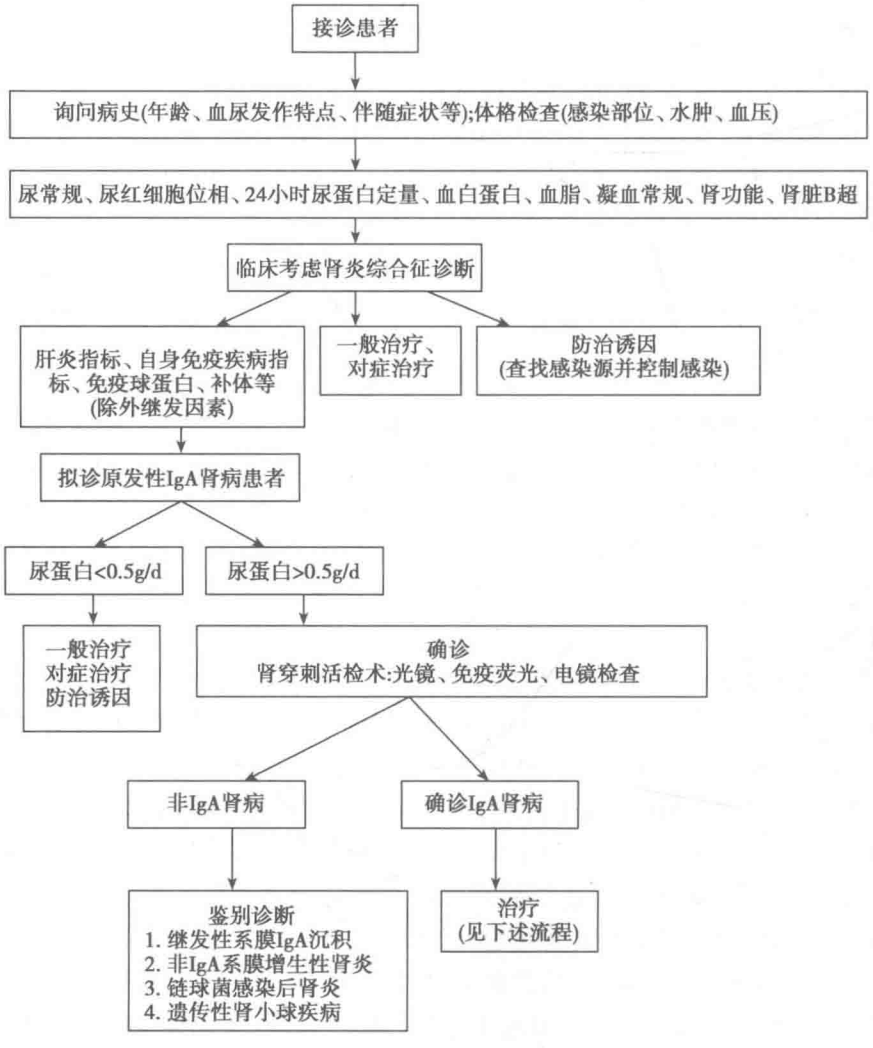
学习笔记

知识点

IgA 肾病糖皮质激素和免疫抑制治疗

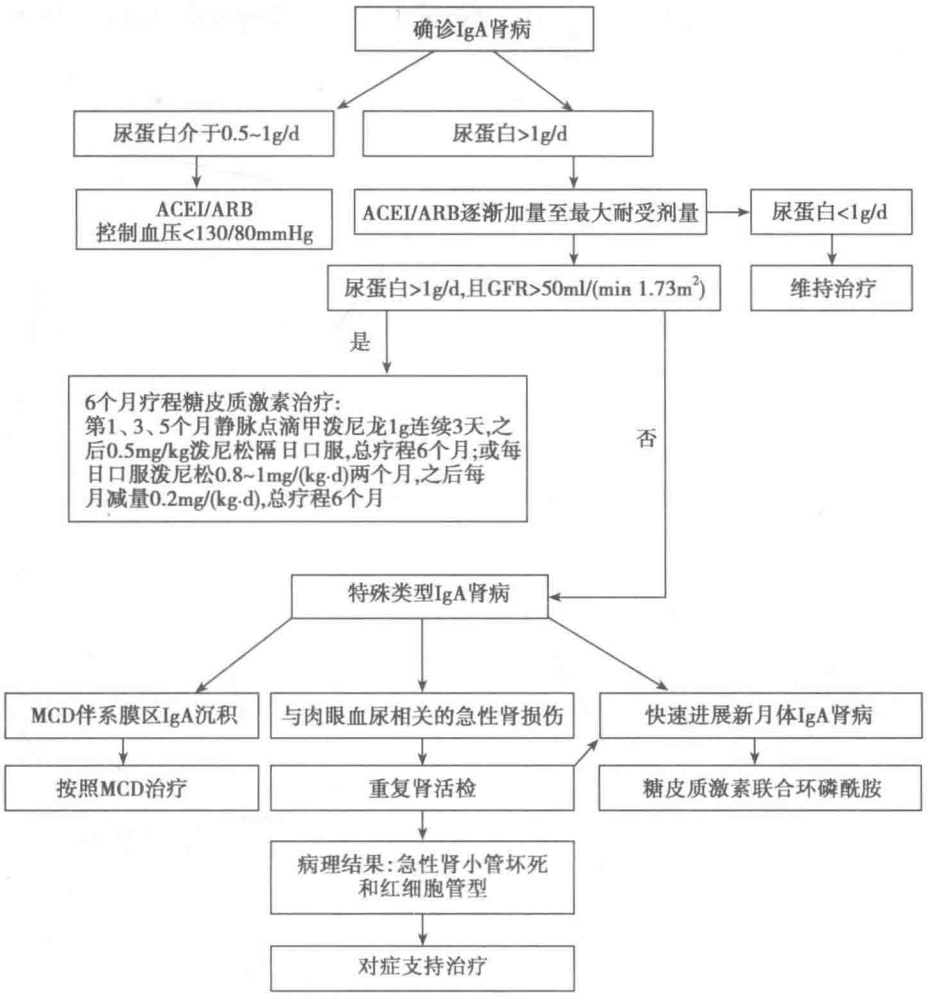
根据 2012 年 KDIGO 指南，基于目前已有的循证医学证据，对于蛋白尿>1g/d 的 IgA 肾病患者，推荐应用 ACEI/ARB 类药物治疗为主要的支持治疗，并根据血压情况 ACEI/ARB 类药物应滴定到患者能耐受的最大剂量。血压控制目标应<130/80mmHg（尿蛋白<1g/d）或<125/75mmHg（尿蛋白>1g/d）。如果 ACEI/ARB 药物及其他对症支持治疗 3～6 个月后仍不能将尿蛋白降至 1g/d 以下，而且肾功能保持稳定（GFR>50ml/min），建议给予为期 6 个月的糖皮质激素治疗。糖皮质激素治疗有两种方案可供参考：第 1、3、5 个月静脉点滴甲泼尼龙 1g 连续 3 天，之后隔日 0.5mg/（kg·d）泼尼松口服，总疗程 6 个月；或采用每日口服泼尼松 0.8～1mg/（kg·d）2 个月，之后每月减量 0.2mg/（kg·d），总疗程 6 个月。IgA 肾病除非有肾功能快速进展或新月体 IgA 肾病，指南并不建议激素联合环磷酰胺或硫唑嘌呤，也不建议在 GFR<30ml/min 的患者中应用免疫抑制治疗。目前的循证医学证据不推荐骁悉（MMF）在 IgA 肾病中使用，其他新型免疫抑制剂（如：他克莫司，来氟米特，利妥昔单抗）等，也没有足够的循证医学证据。

【IgA 肾病诊断及治疗流程】




学习笔记

常规治疗流程：




（张 宏）

## 参考文献


1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int, 2012, Suppl(2): 139-274.
2. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgAN. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3177-3183.
3. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int, 2009, 76(5): 534-545.
4. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, et al. Treatment of IgAN with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. J Am SocNephrol, 2003, 14(6): 1578-1583.
5. Li PKT, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using Valsartan in IgAN (HKVIN)-A double-blind randomized placebo-controlled study. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5): 751-760.
6. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgAN and moderate proteinuria. J Am SocNephrol, 2007, 18(6): 1880-1888.
7. Pozzi C, Andrulli S, Del VecchioL, et al. Corticosteroid effectiveness in IgAN: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am SocNephrol, 2004, 15(1): 157-163.
8. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgAN. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(12): 3694-3701.


学习笔记

9. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgAN: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis, 2009, 53(1): 26-32.
10. Strippoli GF, Maione A, Schena FP, et al. IgAN: a disease in search of a large-scale clinical trial to reliably inform practice. Am J Kidney Dis, 2009, 53(1): 5-8.

学习笔记

# 第五章 原发性肾病综合征

## 第一节 肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)是指大量蛋白尿(成人>3.5g/d)、低白蛋白血症(<30g/L)、明显水肿和(或)高脂血症等一组临床综合征候群。国外报道肾病综合征占原发性肾小球疾病的34%~49.5%,国内报道占40%左右。

肾病综合征可根据病因分为原发性和继发性,其中原发性肾病综合征病因不明,可表现为微小病变、局灶节段性肾小球硬化、系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病及膜增生性肾小球肾炎等病理类型;继发性肾病综合征可由感染性、药物或毒物损伤、过敏性、肿瘤、代谢性、系统性及遗传性疾病等引起,病理表现各有特征。

肾病综合征的病因与病理类型复杂,发病机制未完全阐明。大量蛋白尿是本病最主要的临床特征,为肾小球滤过膜受损所致。血浆白蛋白水平与尿蛋白水平、肝脏合成、肾小管重吸收及降解、饮食中蛋白质摄入等因素有关。水肿为肾小球滤过率下降、肾小管重吸收增加以及肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统及抗利尿激素分泌增加,心钠素(ANP)分泌减少等因素所致。脂蛋白合成速度加快、清除减少或脂肪动员增加等综合因素可导致高脂血症。

肾病综合征常见的并发症包括感染、血栓和栓塞并发症、急性肾衰竭和蛋白质及脂肪代谢紊乱。

肾病综合征治疗包括特异性(即糖皮质激素、细胞毒药物或其他免疫抑制剂)治疗及非特异性治疗(一般治疗、对症治疗和并发症治疗),特异性治疗是降低蛋白尿,治疗肾病综合征的核心环节,需根据不同的临床、病理类型制定相应的治疗方案。所有的治疗方案要遵循规范治疗和个性化相结合的原则。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,17岁。因"尿泡沫增多、双下肢水肿1个月"于××××年5月25日来院门诊。患者同年4月底无明显诱因出现尿中泡沫增多、双下肢凹陷性水肿,无肉眼血尿,无畏寒、发热,无皮疹及关节痛等。当地医院尿常规:蛋白(++++),尿红细胞数正常。自患病以来,体重增加8kg,饮食、睡眠欠佳,尿量逐渐减少,伴有气促,夜间不能平卧。体格检查:脉搏72次/分,血压130/70mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大,全身皮肤黏膜无黄染,未见瘀点、瘀斑。双眼睑水肿。心脏体检未见阳性体征、双肺未闻及干湿啰音、腹部移动性浊音(+)。双下肢中度凹陷性水肿。既往无高血压病史,否认糖尿病、冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史,患者2个月前体检肾功能正常。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父母、哥哥身体健康。

【问题1】根据目前病史和体格检查结果,该患者哪个系统发生了病变?

**思路:** 患者双下肢凹陷性水肿,尿检蛋白尿(++++),有肾功能损伤,心、肝脏体检无异常。无心脏、肝脏、甲状腺及营养不良等疾病史,因此考虑肾脏疾病。

学习笔记

【问题2】该病例目前需要做哪些实验室检查帮助建立临床诊断？

**思路：** 24小时尿蛋白定量，尿白蛋白/肌酐（ACR），肝、肾功能，游离甲状腺素，血脂、肾脏B超等。

该病例门诊检查结果：24小时尿蛋白定量4.1g；ACR 3765mg/g；血清白蛋白14g/L；肾功能：BUN 5.6mmol/L，尿酸（Ua）361μmol/L/，血清肌酐（Scr）175μmol/L；血脂：总胆固醇（TC）11.8mmol/L，甘油三酯（TG）4.7mmol/L；双肾B超：左肾113mm×52mm，右肾118mm×47mm，双肾皮质回声增强，皮、髓质分界清楚。

**知识点**

蛋白尿的定义

每日尿蛋白定量超过150mg或尿蛋白/肌酐（PCR）>200mg/g，或尿蛋白定性试验阳性称为蛋白尿（proteinuria）。根据蛋白尿产生的原因可以分为生理性蛋白尿、肾小球性蛋白尿、肾小管性蛋白尿和溢出性蛋白尿。

2012年KDIGO指南建议将白蛋白/肌酐（ACR）>2200mg/g定义为大量蛋白尿，等同于24小时尿蛋白定量>3.5g。ACR的优势在于可以采用任意时间的尿液标本，便于患者采集；其次采用新鲜尿，避免了因为24小时尿液在气温、pH变化以及混匀取样时产生的误差；ACR更能反映肾小球的病变，避免了因肾小管性蛋白尿、溢出性蛋白尿导致的误判。

【问题3】根据所获得的临床资料，该患者目前可以确立的诊断是什么？

**思路：** 患者表现为大量蛋白尿（24小时尿蛋白定量4.1g；ACR 3765mg/g）、低蛋白血症（血清白蛋白14g/L）、双下肢水肿和高脂血症，临床上可以诊断为肾病综合征。患者2个月前体检肾功能正常，近期出现的血肌酐升高，急性肾损伤诊断可成立。

**知识点**

肾病综合征患者导致大量蛋白尿的原因

以下因素可以导致白蛋白尿的产生：①基底膜电荷屏障（如足细胞足突病变导致负电荷减少）和孔径屏障（滤过膜病变致其本身孔径变大）的异常，均可引起部分带负电荷的白蛋白或血浆蛋白自肾小球滤过膜滤出增加。②基底膜的毛细血管内皮细胞和脏层上皮细胞（足细胞）损伤（足突融合、细胞凋亡、脱落、增生、细胞下免疫复合物沉积）可直接导致蛋白尿。③系膜细胞增生或基质增生、系膜区免疫复合物沉积也会影响肾小球的滤过功能，促进蛋白尿的产生。④非免疫因素如肾小球内压力及导致高灌注、高滤过的因素（如高血压、高蛋白饮食或大量输注血浆白蛋白）也可加重尿蛋白的排出。

【问题4】肾病综合征患者可能的病因有哪些？

**思路：** 肾病综合征常见的病因见表5-1-1。本例患者为青少年，单纯蛋白尿，有肾功能损害，无高血压病史，否认糖尿病、冠心病病史，否认结核、肝炎等传染病史。否认食物及药物过敏史，推测其病因为微小病变型肾病或局灶性节段性肾小球硬化可能性大。

【问题5】肾病综合征的主要临床症状及其并发症是如何发生的？

**思路：** 导致肾病综合征的主要临床症状及其并发症的根本原因是由于肾小球基底膜通透性的增加所致，其详细病理生理学机制见图5-1-1。

学习笔记

知识点

### 足细胞病变与蛋白尿

近年研究发现，足细胞是肾病综合征肾组织病变形成的主要受损靶细胞。它不仅参与构成滤过膜的机械屏障和电荷屏障，而且在维持肾小球毛细血管袢的正常开放，缓解静水压，合成肾小球基底膜基质及维持其代谢平衡中起重要作用。因此，足细胞损伤不仅导致自身功能及结构异常，而且还影响滤过膜其他成分的结构和功能，最终导致肾小球病变进展。足细胞在基底膜上稳定附着和发挥正常功能需要一组足细胞相关蛋白来维系。根据蛋白的分布部位将其分为：裂孔隔膜蛋白、顶膜蛋白、骨架蛋白和基底膜蛋白。由足细胞延伸出来的足突构成的裂孔隔膜在肾小球滤过屏障中起重要作用。裂孔隔膜蛋白构成的裂孔膜复合体（该组蛋白包括 nephrin、podocin、Neph1、CD2AP、ZO-1 等）形成的拉链结构保证了这一屏障作用。任何一种裂孔隔膜蛋白表达异常都将导致裂孔隔膜缺陷和病变，从而引起大量蛋白尿。顶膜蛋白多为带负电荷的分子，包括 podocalycin、GLEPP1 等，是构成电荷屏障的主要部分，其表达异常可导致足突融合；骨架蛋白在维持足细胞正常结构中起关键作用，主要包括 actin、α-actinin-4 和 synaptopodin。在肾病综合征的常见病理类型微小病变、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病患者，足细胞 synaptopodin 表达均明显减少；基底膜蛋白包括 $\alpha_3\beta$lintegrin、$\alpha\beta$dystroglycan，是足细胞在基底膜上的铆钉性蛋白。四部分蛋白虽功能各异，但又相互影响。任何一个部位的蛋白表达及功能异常均可导致足细胞病变。

表 5-1-1　肾病综合征病因分类和病理类型

| 分类 | 儿童 | 青少年 | 中老年 |
| --- | --- | --- | --- |
| 原发性 | 微小病变型肾病 | 系膜增生性肾小球肾炎<br>膜增生性肾小球肾炎<br>局灶性节段性肾小球硬化 | 膜性肾病 |
| 继发性 | 过敏性紫癜肾炎<br>乙肝病毒相关性肾病<br>系统性红斑狼疮性肾病<br>先天性或遗传性肾炎 | 系统性红斑狼疮性肾炎<br>过敏性紫癜肾炎<br>乙肝病毒相关性肾病 | 糖尿病肾病<br>肾淀粉样变性<br>骨髓瘤性肾病<br>淋巴瘤或实体肿瘤性肾病 |

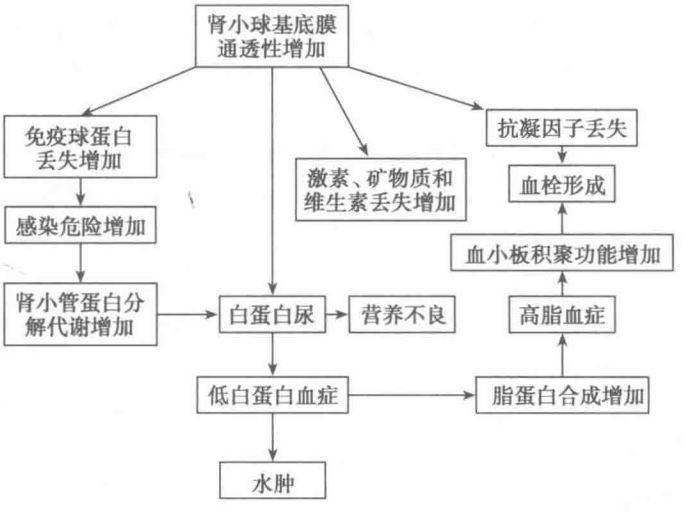



图 5-1-1　肾病综合征的主要临床症状及其并发症发生的病理生理机制

学习笔记

【问题6】导致本例患者出现急性肾损伤的原因有哪些？

**思路：** 导致肾病综合征并发急性肾损伤的原因可能有：①肾前性因素：肾病综合征时可因有效血容量不足而致肾灌注减少，导致肾前性氮质血症，经扩容利尿后可恢复。②肾性因素：少数病例可出现急性肾损伤，表现为无明显诱因的少尿或无尿，扩容利尿无效，多见于微小病变性肾病，可能与一方面肾间质高度水肿压迫肾小管，大量蛋白管型阻塞肾小管腔，管腔内高压引起肾小球滤过率骤然降低，另一方面肾小管上皮细胞缺血和大量重吸收、分解白蛋白而出现重度脂肪变性导致急性肾小管坏死有关。称之为特发性急性肾衰竭，多见于中老年患者。③其他因素：例如肾病综合征患者合并感染或用药导致急性肾小管坏死；合并双侧急性肾静脉血栓形成引起急性肾衰竭；呈肾病综合征表现的急进性肾炎或病理类型发生转型等导致的急性肾衰竭等。

【问题7】如何确定该患者目前是否存在血容量不足？

**思路：** ①病史与体征：容量不足患者可有明显口干不适，体格检查可见患者皮肤和黏膜干燥、低血压、颈静脉充盈不明显、心率较快等体征。②尿液分析：容量不足时，患者的尿液分析可见尿比重偏高，渗透压正常或偏高，肾衰指数和钠排泄分数均<1。③补液实验：用5%葡萄糖溶液200～250ml，并注射利尿剂呋塞米40～100mg，以观察输液后循环系统的负荷情况。如果补液后血压恢复正常，尿量增加，则支持容量不足的诊断。④中心静脉压测定：若患者中心静脉压<0.49kPa（5cm$H_2O$），为右心房充盈不足或血容量不足。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸片，心电图，腹部B超检查。为排除继发性肾病综合征，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤指标NSE、CYFRA21-1、AFP、CEA、CA199、CA125、前列腺特异性抗原（PSA）等；血浆蛋白电泳，尿本周蛋白；肝炎病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。肾穿刺活检结果：免疫荧光：IgA（-）、IgG（-）、IgM（-）、C3（-）、C1q（-）Fibg（-）；光镜下：肾小球、肾小管和血管未见明显异常；电镜：可见足细胞足突广泛融合，未见电子致密物沉积和细胞增生。

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规：蛋白（++++），24小时尿蛋白定量4.1g；免疫学指标：ANA（-），抗dsDNA抗体（-），ENA（-），ANCA（-），抗GBM抗体（-）；免疫球蛋白：IgG 5.1g/L，IgA 1.8g/L，IgM 0.8g/L，C3 1.2g/L，C4 0.5g/L；肿瘤指标：NSE、CYFRA21-1、AFP、CEA、CA199、CA125、PSA均在正常范围；M蛋白、尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖：4.5mmol/L；凝血指标：PT 10.5秒，APTT 32.5秒，INR 1.0，D-二聚体5625μg/L，Fib 7.9g/L，AT-Ⅲ 44%。心电图：窦性心律，心电图正常范围内。

【问题8】该病目前可作何诊断？如何治疗？

**思路：** 可诊断为：①肾病综合征，微小病变；②急性肾损伤。

主要治疗措施包括一般治疗、对症治疗、并发症防治和免疫抑制治疗。

（1）一般治疗

1）卧床休息：抬高下肢以利于水肿消失。

2）饮食治疗：低盐饮食（<3g/d）；适量优质蛋白饮食0.8g/（kg·d）；热量摄入30～35kcal/（kg·d）。保证一定量的水分摄入，纠正低容量血症。

（2）对症治疗

1）利尿消肿：托拉塞米，20mg，肌注，2次/天。

2）降脂治疗 阿托伐他汀20mg，1次/晚，口服。

（3）糖皮质激素治疗，包括激素并发症的预防治疗。

1）标准剂量激素［泼尼松，1mg/（kg·d）］，早晨顿服。

学习笔记

2）碳酸钙片，1.0g，3次/天。

3）活性维生素D3 0.25μg，1次/天。

4）法莫替丁20mg，2次/天。

（4）并发症防治

1）容量监护下适当补充血容量，鼓励患者适当饮水。

2）抗凝治疗：低分子肝素5000IU，皮下注射，1次/天。

知识点

肾病综合征患者的饮食治疗

肾病综合征患者的饮食治疗十分重要，是其他治疗的基础，而且患者可以直接参与。①高热量、高维生素饮食；②限盐，食盐以每日2～3g为宜；③低优质蛋白质摄入：一般主张，在肾病综合征早期及肾功能正常时，蛋白摄入应在0.8g/(kg·d)左右为宜，对于慢性肾脏病3期及以上者，蛋白摄入应控制在0.6～0.8g/(kg·d)，均应以优质蛋白为主；④低脂饮食，即胆固醇摄入不超过200mg/d，脂质供热应<总热量[30～35kcal/(kg·d)]的30%；⑤适当补充矿物质(钙)和微量元素(铜、锌等)。

知识点

利尿剂在肾病综合征中的应用

对于肾病综合征患者利尿剂的应用原则是不宜过快过猛，以免造成容量不足、加重高凝状态、诱发血栓和栓塞并发症。

（1）对于轻度水肿，多应用噻嗪类利尿剂和(或)保钾利尿剂，而对于中、重度水肿患者多选择袢利尿剂。利尿效果不好的可联合应用噻嗪类利尿剂，以阻断肾单位不同部位钠的重吸收，两类药物具有协同效应。袢利尿剂中最为常用的为呋塞米。呋塞米可口服也可静脉给药，对于口服效果不佳的患者可采用静脉给药。静脉给药分为静脉推注和持续滴注，有学者研究指出：持续静脉滴注呋塞米较一次性静脉注射呋塞米更有效、更安全。一次性大剂量静脉推注呋塞米会导致血容量剧烈的波动和血浆呋塞米峰浓度过高，严重影响血液循环的稳定性，而持续静滴呋塞米，可避免峰-谷效应，使每小时排尿量相对恒定，更符合正常生理。

（2）新近应用于临床的托拉塞米可同时作用于袢、髓袢升支、远曲小管和集合管，临床疗效和安全性更为可靠，可供临床选择。

（3）渗透性利尿剂，如低分子右旋糖酐不易渗出血管，可提高血浆胶体渗透压，扩充血容量，具有渗透性利尿作用。该药还能抑制血小板和红细胞聚集，降低血液黏滞性，并对凝血因子Ⅱ有抑制作用，因而能防止血栓形成和改善微循环，临床可用于血容量相对不足的肾病综合征患者的消肿治疗。但由于其可致肾小管上皮细胞空泡变性、坏死，诱发渗透性肾病，导致急性肾衰竭，少尿的患者应慎用。

（4）联合使用白蛋白可增强呋塞米的排钠作用，但白蛋白的使用可能使蛋白尿加重，肾功能进一步减退。在明确血容量不足、严重水肿和低白蛋白血症的情况下使用白蛋白，但不建议长期连续使用。

（5）对于利尿治疗无效的患者可实施单纯超滤或连续性血液滤过的方法进行脱水治疗。

【问题9】为什么成人肾病综合征患者要坚持先肾穿刺活检后治疗的原则？

**思路：**虽然成人肾病综合征的患者都有“三高一低”的临床综合表现，但不同患者的肾脏病

学习笔记

理的表现却多种多样(主要病理类型有微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎及系膜毛细血管性肾小球肾炎),对激素和免疫抑制的治疗反应各不相同,预后差异也很大。没有明确的肾脏病理诊断通常难以确定合理的治疗方案,取得相应的治疗效果和准确地判定预后。

知识点

原发性肾病综合征的不同病理的主要临床特征

(1) 微小病变型肾病:光镜下肾小球基本正常,近曲小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫病理检查阴性。特征性改变和本病的诊断依据是电镜下有广泛上皮细胞足突融合。本病对激素治疗敏感,但复发率较高,若反复发作或蛋白尿持续不缓解者也可以转变为系膜增生性肾小球肾炎,甚至局灶节段性肾小球硬化。一般认为成人的治疗缓解率和缓解后的复发率均较儿童低。多数患者预后良好。

(2) 局灶节段性肾小球硬化:光镜下可见病变呈局灶、节段分布,表现为受累节段的硬化(系膜增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等)相应的肾小管萎缩、间质纤维化;免疫荧光显示 IgM 和 C3 在肾小球受累节段呈团块样沉积;电镜下有广泛足细胞足突融合、基底膜塌陷、系膜基质增多和电子致密物沉积。本病可伴血尿,确诊时半数合并高血压,30% 合并肾功能减退。多采用标准剂量激素治疗 8~12 周,疗效不佳者需使用钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI,环孢素 A 或他克莫司)。肾病综合征缓解者预后好,不缓解者 6~10 年半数进入终末期肾病。

(3) 膜性肾病:光镜下可见弥漫性病变,早期仅于肾小球基底膜上皮细胞侧见少量散在分布的嗜复红颗粒(Masson 染色);进而有钉突形成(嗜银染色),基底膜增厚。免疫病理示 IgG 和 C3 沿肾小球毛细血管壁沉积。电镜下早期可见基底膜上皮侧有排列整齐的电子致密物沉积,常伴广泛足突融合。本病好发于中老年人,易发生血栓栓塞并发症。一般根据蛋白尿和临床指标分为低危、中危、高危组,低危组首次治疗可行保守对症(如 RAS 抑制剂等)治疗,中高危组需使用激素+细胞毒药物/免疫抑制剂治疗。我国及日本研究显示本病进展缓慢,预后相对良好,发病 10 年肾脏存活率 80% ~90%,明显较西方国家预后好。

(4) 系膜增生性肾小球肾炎:光镜下可见肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫增生,依其增生程度分为轻、中、重度。免疫病理可将本病分为 IgA 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎。多伴有血尿,呈肾病综合征者,对激素及细胞毒药物治疗反应与其病理改变的轻重相关,轻者疗效好,重者疗效差。

(5) 系膜毛细血管性肾小球肾炎:光镜下可见肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫重度增生,可插入肾小球基底膜和内皮细胞之间,使毛细血管袢呈“双轨征”。免疫病理示 IgG 和 C3 呈颗粒状系膜区及毛细血管壁沉积。电镜下系膜区和内皮下可见电子致密物沉积。本病多伴有血尿,血清补体 C3 持续降低,肾功能损害、高血压病及贫血出现早,并多持续进展。呈肾病综合征者治疗困难,激素及细胞毒药物治疗对部分患者有效,预后相对较差,发病 10 年后约 50% 进展至慢性肾衰竭。

随　访

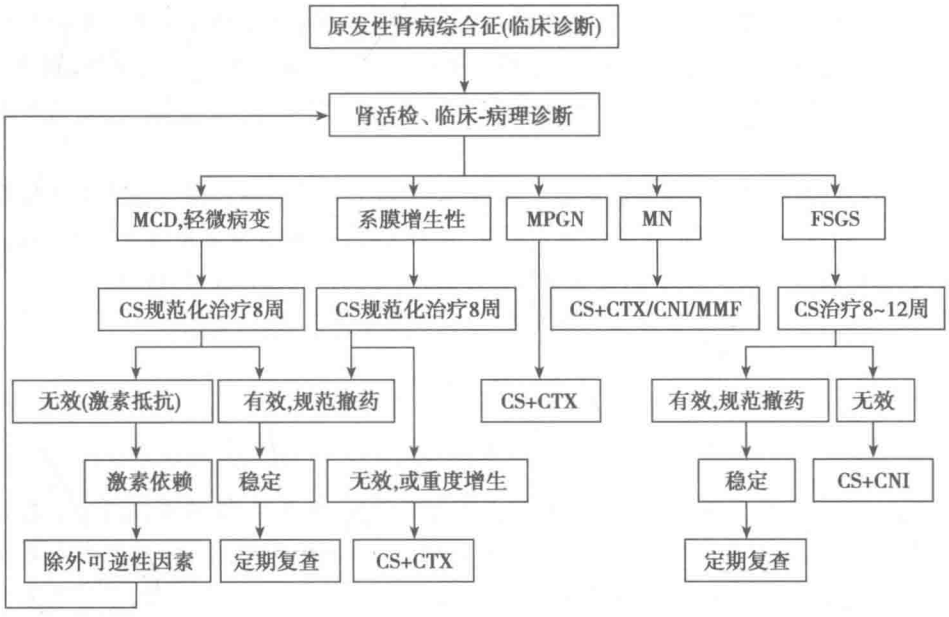
治疗 2 周后,患者水肿消退,肾功能恢复正常。出院 1 个月后复查,尿常规:Pro(-),RBC 50/μl;肾功能:BUN 4.7mmol/L,UA 236μmol/L,Scr 78μmol/L;腹部 B 超:双肾未见明显异常。血白蛋白 38g/L,TC 4.23mmol/L,TG 1.34mmol/L。在病情完全缓解,连续使用泼尼松 8 周后,缓慢减量。半年后随访无复发。

学习笔记

【问题10】如何判定成人原发性肾病综合征患者的预后？

肾病综合征患者的预后取决于：①病理类型：一般微小病变性肾病和早期膜性肾病长期预后较好，肾脏病理改变为新月体形成或肾小管-间质损害者、重度系膜增生伴肾小球硬化、肾小管萎缩及间质纤维化预后不良。②临床表现：伴有持续性高血压、高血脂、高尿酸或肾功能受损、持续大量蛋白尿两年以上者预后差。③并发症：存在反复感染、血栓、栓塞并发症者预后不良。④对治疗的反应：对免疫抑制剂治疗效果不明显者预后相对较差。

【肾病综合征的诊断及治疗流程】




儿童及青少年单纯性肾病综合征可先激素治疗，无效时进行肾活检明确诊断；CS：糖皮质激素；CTX：环磷酰胺；CNI：钙调神经磷酸酶抑制剂；MMF：酶酚酸酯；MCD：微小病变肾病；MN：膜性肾病；FSGS：局灶节段肾小球硬化；MPGN：膜增殖性肾炎

（史　伟）

## 参考文献

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int, 2013, 3(Suppl): 1-150.
2. Maarten W Taal, Glenn M Chertow, Philip A Marsden, et al. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Elsevier, 2012: 1103-1152.
3. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(8): 470-477.
4. Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6): 328-336.
5. Jennette, J Charles, Olson, et al. Hepinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. Lippincott Williams &Wilkins, 2007: 125-155.

## 第二节　微小病变肾病

微小病变肾病（minimal change disease，MCD）是儿童肾病综合征最常见的病因，占80%左右，占成人原发性肾病综合征10%~25%。男女比例基本相等，各年龄段均可发生。绝大多数病例病因不明，称原发性微小病变肾病，可能与T细胞功能紊乱、足细胞病变等有关。感染

（病毒感染）、药物、肿瘤（尤其是淋巴瘤等血液系统肿瘤）、过敏等所致者称继发性微小病变肾病。

微小病变肾病常突然起病，也可于感染（尤其是呼吸道感染）后起病。水肿是患者就诊的主要原因，以晨起颜面部水肿及晚间踝周凹陷性水肿为特点，并逐渐波及全身，甚至可表现为重度的胸、腹水。患者或因反复泡沫尿就诊，亦有患者无任何临床表现，仅因体检发现尿常规异常就诊。临床表现多为肾病综合征，一般无肉眼血尿，约20%患者有轻微镜下血尿。血压大多正常，但在60岁以上的患者，高血压病较为多见。部分成人MCD患者会出现急性肾损伤，危险因素包括高龄、高血压病、严重肾病综合征和肾动脉粥样硬化。

微小病变肾病的诊断依靠肾穿刺活组织检查。光镜下微小病变肾病没有明显的肾小球病变，肾小管上皮细胞可见空泡变性和透明脂滴。免疫荧光病理通常为阴性或仅有IgM和C3弱阳性。电镜下特征性表现为广泛的肾小球脏层上皮细胞（足细胞）足突融合，无电子致密物沉积。

多数儿童MCD患者对糖皮质激素治疗敏感，75%以上成人患者在糖皮质激素治疗后能达到完全缓解。超过一半的成人MCD患者可复发，约1/3患者可能反复复发或者激素依赖。约有10%成人MCD患者为激素抵抗型，需重新进行评估，以寻找肾病综合征的其他病因。

预后不良的因素有：激素依赖或频繁复发，如出现激素抵抗，预后更差。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，24岁。因眼睑、双下肢水肿3个月于××××年4月27日来院门诊。患者同年1月初无明显诱因出现眼睑、双下肢水肿，无肉眼血尿，无畏寒、发热，无皮疹及关节痛等。未就医，水肿进行性加重。自患病以来，体重增加3kg，饮食、睡眠正常，尿量未见明显减少。既往体健，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父母体健。

【问题1】门诊见一双下肢水肿患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括起病特点，水肿持续时间、部位及伴随症状。详见“膜性肾病”。

【问题2】水肿患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：** 体格检查包括水肿部位、指压特性和程度。详见“膜性肾病”。

该病例体格检查：脉搏75次/分，血压110/60mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑。双眼睑水肿。心、肺、腹（-）。双下肢中度凹陷性水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者双下肢水肿，有泡沫尿，心肺腹部检查阴性，无相关疾病史，因此考虑肾脏疾病的可能性较大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 尿常规、24小时尿蛋白定量、肝肾功能、血脂、肾脏B超。

辅助检查：尿常规：蛋白（+++），尿红细胞数正常；24小时尿蛋白定量6.6g；血浆白蛋白9g/L；肾功能：尿素氮（BUN）5.6mmol/L，尿酸（Ua）361μmol/L，血清肌酐（Scr）60μmol/L；血脂：总胆固醇（TC）11.9mmol/L，甘油三酯（TG）5.62mmol/L；双肾B超：双肾形态大小正常，左肾106mm×48mm，右肾103mm×42mm。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该病例符合肾病综合征诊断标准。需要住院诊断和治疗。

【问题6】该病例是否需要行肾穿刺活检？

学习笔记

**思路：**该病例需要行肾穿刺活检。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸片，心电图，腹部B超检查。为排除继发性肾病综合征，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体等；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。检查凝血功能为肾活检做准备。

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规蛋白(+++)，24小时尿蛋白定量8.6g；免疫学指标：ANA(-)，抗dsDNA抗体(-)，ENA(-)，ANCA(-)，抗GBM抗体(-)；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；M蛋白、尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖4.8mmol/L；凝血指标：PT 10.5秒，APTT 32.5秒，INR 1.0，D-二聚体325μg/L，Fib 4.2g/L，AT-Ⅲ 80%。心电图：窦性心律，心电图正常范围内。胸部X线片：两肺纹理增多。腹部B超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

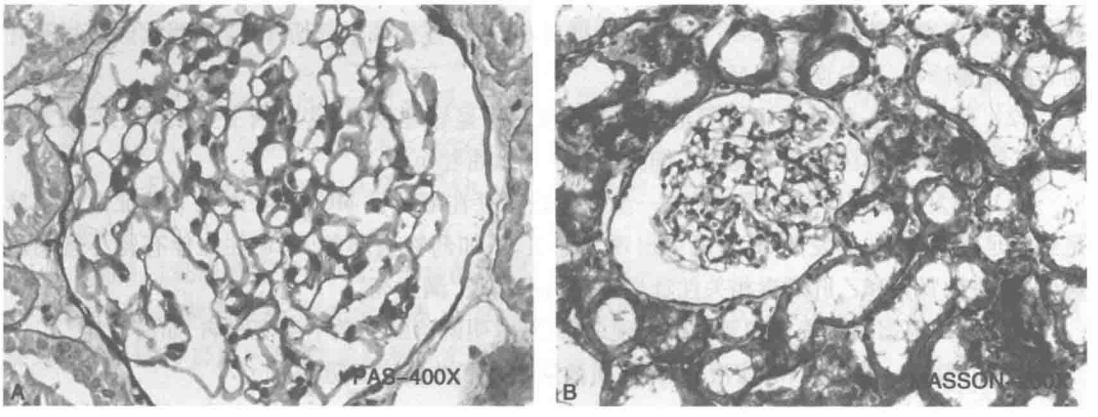
**知识点**

### 肾病综合征肾穿刺活检的指征

(1) 儿童患者：由于微小病变肾病是构成儿童及青少年原发性肾病综合征(血尿不明显、血压正常、肾功能正常)的常见疾病，且激素疗效好。因此，可以通过肾病综合征经足量激素治疗完全缓解作出推断性诊断，不需要肾活检。当出现下列情况时需肾活检：①复发的、激素依赖或抵抗的肾病综合征；②伴血尿、高血压及肾功能损害；③治疗期间出现急性肾衰竭。

(2) 成年患者。

肾脏病理检查结果见图5-2-1。光镜检查：15个肾小球，肾小球形态结构无明显异常，可见局灶节段系膜细胞、基质轻度增生，毛细血管袢开放尚好。小管上皮细胞见轻重不等的颗粒变性、滴状变性、空泡变性。间质轻度水肿，无纤维化，肾血管无明显病变。特殊染色毛细血管基底膜无明显增厚，见节段空泡变性，未见嗜复红物质沉积。免疫荧光：未见免疫球蛋白或补体沉积(照片未显示)。电镜：肾小球形态结构大致正常，未见电子致密物沉积；上皮细胞足突广泛融合、消失或微绒毛样变；毛细血管基底膜无明显病变。小管上皮细胞肥大，胞质内可见空泡、脂滴等。



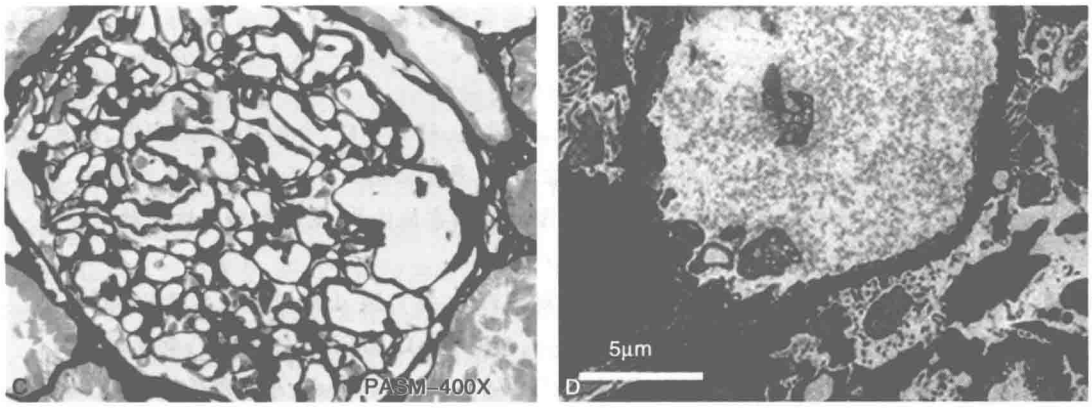



图 5-2-1　肾脏病理检查结果

A. PAS 染色：肾小球形态结构基本正常，可见节段性系膜细胞和基质轻度增生；B. MASSON 染色：肾小球结构无显著病变，小管上皮细胞可见颗粒变性、空泡变性；C. PASM 染色：毛细血管基底膜无明显增厚，见节段空泡变性，未见嗜复红物沉积；D. 电镜检查：足突广泛融合、微绒毛样变，系膜区、内皮下和上皮下均未发现电子致密物沉积

**知识点**

微小病变肾病的病理特征

（1）光镜：肾小球基本正常，毛细血管袢开放良好，偶见上皮细胞肿胀、空泡变性及轻度节段系膜细胞增生、基质增宽。近曲小管可见重吸收颗粒，肾小管上皮细胞可见空泡变性。肾间质无明显异常，在全身严重水肿时可见肾间质水肿。

（2）免疫荧光：系膜区和毛细血管袢无免疫球蛋白或补体沉积，偶可见 IgM、C3 少量沉积，为继发于蛋白尿的非特异性滞留。

（3）电镜：肾小球足细胞足突广泛融合，足细胞内可见蛋白重吸收颗粒和空泡变性，包曼囊内可见足细胞伸出的微绒毛。基底膜正常，系膜区、内皮下和上皮下均未发现电子致密物沉积。

【问题 7】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为原发性肾病综合征，微小病变肾病。

【问题 8】微小病变肾病需要与哪些疾病鉴别？

**思路：** 主要与以下疾病鉴别：

（1）局灶节段性肾小球硬化（FSGS）：FSGS 的特点为并非所有小球都会出现病变，取材、切片、阅片等因素可能使部分 FSGS 漏诊，增加取材小球数、连续或全部切片、仔细阅读病理片等有助于降低漏诊率，避免误诊为 MCD。

（2）膜性肾病：膜性肾病早期光镜下往往没有明显病理改变，其鉴别主要依赖免疫荧光下有 IgG 和 C3 颗粒样沉积及电镜上皮细胞下有电子致密物沉积。

（3）继发性 MCD：肾脏病理可进一步明确是否存在继发性 MCD。除电镜下特征性肾小球足细胞足突融合外，继发性 MCD 还可出现其他表现，如药物引起的 MCD 往往伴有肾小管间质病变，狼疮性肾炎和乙肝病毒相关性肾炎免疫病理呈现“满堂亮”。

【问题 9】根据临床表现和肾活检病理结果，患者明确诊断为微小病变肾病，如何治疗？

**思路：** 包括一般治疗、对症治疗、糖皮质激素治疗和并发症的防治。

（1）一般治疗

1）卧床休息：水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。

2）饮食治疗：低盐饮食（<3g/d）；适量优质蛋白饮食 0.8 ~ 1.0g/（kg · d）；热量摄入≥126 ~

学习笔记

147kJ(30～35kcal)/(kg·d)。

(2) 对症治疗

1) 利尿消肿:氢氯噻嗪 25mg,3 次/天,口服。

2) 减少尿蛋白:氯沙坦 100mg,1 次/天,口服。

3) 降脂治疗:阿托伐他汀 20mg,1 次/晚,口服。

(3) 并发症防治

1) 低分子肝素钠 4000U,1 次/天,皮下注射。

2) 碳酸钙维生素 D 600mg,1 次/天,口服。

3) 奥美拉唑 20mg,1 次/天,口服。

(4) 糖皮质激素:泼尼松 1mg/(kg·d)早晨顿服(最大剂量 80mg/d)。

知识点

初发 MCD 常用免疫抑制治疗方案

(1) 儿童患者:儿童 MCD 对糖皮质激素敏感,初发治疗可以先不进行肾穿刺即进行正规激素口服治疗。在未行肾活检时,激素敏感可以作为诊断微小病变肾病的证据。治疗方案:泼尼松 2mg/(kg·d),早晨顿服(最大剂量 60mg/d),治疗 4～6 周后(90% 患者尿蛋白可以转阴),改为泼尼松 1.5mg/kg 隔日口服治疗 4～6 周,再每月减少隔日治疗剂量的 25%,总疗程 6 个月以上。

(2) 成年患者:泼尼松 1mg/(kg·d)早晨顿服(最大剂量 80mg/d),治疗 4～16 周缓解后,泼尼松逐步减量,每 4 周减少原来剂量的 15%～20%,总疗程 6 个月以上。对大剂量激素有相对禁忌证或不能耐受大剂量糖皮质激素的患者(如伴有血糖未控制的糖尿病、精神疾病、严重的骨质疏松等),建议口服环磷酰胺(CTX)或钙调磷酸酶抑制剂,与频繁复发 MCD 的治疗方案相同(参见成人激素依赖 MCD 治疗)。

【问题 10】儿童和成人 MCD 的治疗有何区别?

**思路:**

(1) 成人 MCD 更易合并继发因素,应积极寻找,进行病因治疗。

(2) 大多数儿童 MCD 对激素治疗敏感,成人 MCD 的治疗反应较儿童慢,通常 8～12 周起效,但复发率比儿童低。

(3) 儿童 MCD 的治疗有大量前瞻性临床试验的证据,而成人 MCD 治疗相对缺乏。多来自儿童 MCD 的治疗经验。

随　访

治疗方案为:泼尼松 60mg/d,口服,4 周后门诊随访,复查 24 小时蛋白尿 2.77g/24h,尿常规蛋白(++),隐血(-),Alb 34g/L,SCr 67μmol/L。继续泼尼松 60mg/d,口服,第 8 周复查 24 小时蛋白尿 0.27g/24h,尿常规蛋白(-),隐血(-),Alb 42g/L,SCr 76μmol/L。

【问题 11】现患者病情如何,下一步的治疗方案如何调整?

**思路:** 患者激素敏感,获完全缓解,足量泼尼松治疗已 8 周,可给予泼尼松逐渐减量,每 4 周减少原来剂量的 15%～20%,总疗程 6 个月以上。

学习笔记

知识点

激素敏感、激素抵抗、激素依赖

激素敏感：足量激素[1mg/(kg·d)]治疗8周内缓解。

激素抵抗：儿童足量激素治疗8周、成人足量激素治疗16周无效。

激素依赖：激素治疗有效，激素减量过程中或激素停用后2周内复发。

患者停用泼尼松后半年，无明显诱因再次出现双下肢水肿，呈重度凹陷性，双侧对称，复查24小时蛋白尿11.8g/24h，尿常规蛋白(++++)，隐血(-)，Alb 10g/L，SCr 139μmol/L。

【问题12】现病情评估如何，治疗方案又该如何？

**思路：** MCD复发。因为首次复发，可重新足量激素治疗，泼尼松60mg/(kg·d)，口服。

知识点

MCD复发治疗方案

**首次复发：**对于首次复发或偶尔复发的MCD，且无糖皮质激素禁忌者，可重新正规糖皮质激素治疗。

(1) 儿童：恢复起始激素治疗剂量[泼尼松2mg/(kg·d)]完全缓解3天后，泼尼松1.5mg/kg，隔日口服治疗，至少4周后逐渐减量。

(2) 成人：恢复起始激素治疗剂量，重复正规激素治疗。

**频繁复发：**在激素治疗缓解后6个月内有2次及以上复发，称之为频繁复发。MCD儿童和成人的复发率通常高达50%以上。感染、不正规激素治疗是频繁复发的常见原因。

(1) 儿童

1) 无激素严重副作用，恢复起始激素治疗剂量，重复正规激素治疗。完全缓解3天后，泼尼松1.5mg/kg，隔日口服治疗，至少4周后，每4周减量0.25mg/kg，最小剂量(0.25~0.5mg/kg)，隔日口服，维持9~18个月。

2) 激素依赖或存在激素严重副作用，给予环磷酰胺2mg/(kg·d)口服治疗8~12周，累积量<200mg/kg；或环孢素A 3~4mg/(kg·d)[100~150mg/($m^2$·d)]分2次口服6个月，维持血药谷浓度100~200ng/ml；或他克莫司0.1~0.15mg/(kg·d)分2次口服6个月，维持血药浓度5~10μg/L，逐步减量，总疗程≥12个月；左旋咪唑2.5mg/kg隔天口服治疗≥12个月；或霉酚酸酯20~30mg/(kg·d)[(800~1200mg/($m^2$·d)]分2次口服6个月，逐步减量，总疗程≥12个月。环孢素A、霉酚酸酯和他克莫司均可单独或与小剂量激素同时应用，或在激素减量时加用。

(2) 成人

1) 无激素严重副作用，恢复起始激素治疗剂量，重复正规激素治疗。缓慢减量，小剂量(5~10mg/d)长期维持，总疗程≥12个月。延长激素治疗时间可能会降低复发率。

2) 激素依赖或存在激素严重副作用，环磷酰胺：2~2.5mg/(kg·d)口服，8~12周，累积量<8~12g。如环磷酰胺治疗期间复发，或孕龄期患者，给予环孢素A：起始剂量3~5mg/(kg·d)，口服，疗程≥12个月；或他克莫司：起始剂量0.05~0.1mg/(kg·d)，口服，维持血药浓度5~10μg/L，逐步减量，总疗程≥12个月；或霉酚酸酯：起始剂量1.5~2.0g/d，口服3~6个月，逐步减量，总疗程1~2年。

患者首次复发后，重新足量激素治疗，泼尼松60mg/d，16周后复查24小时蛋白尿9.7g/24h，

学习笔记

尿常规蛋白(++++),隐血(-),Alb 15g/L,SCr 141μol/L。

【问题13】此时如何调整治疗方案?

**思路:** 应注意排除感染、肾静脉血栓形成、患者是否遵医嘱服药,必要时予重复活检,明确是否为FSGS;如是,治疗上按FSGS治疗,详见"局灶节段性肾小球硬化"。

【问题14】该病例的预后如何?

**思路:** 该病例为成人MCD,在治疗过程中出现复发、激素抵抗,合并急性肾损伤。因治疗反应差、病情反复,激素使用时间、用量较激素敏感型MCD增加,药物副作用风险增加,如感染、糖代谢紊乱等,该病例预后不佳。

知识点

### 激素抵抗性MCD

激素抵抗性MCD是指肾病综合征患者使用常规剂量[泼尼松1mg/(kg·d)]的激素治疗16周无效。部分激素抵抗型的MCD患者,重复肾活检可能会被诊断为FSGS,因为FSGS是局灶性病变,在单次肾活检时,因为未检到病变部分可被误诊为MCD。

对于激素抵抗性肾病综合征患者,常规治疗中首先必须做以下几方面的工作:

(1) 确立诊断:对于激素治疗效果不佳的肾病综合征患者,行肾脏组织活检确立病理类型非常必要,这些病人肾活检常提示是FSGS或膜性肾病早期。同时注意排除继发性原因,如肿瘤、糖尿病、肝炎相关性肾炎等。

(2) 感染病灶的清除:感染是肾病综合征病人激素抵抗、反复发作和难治的重要原因,除了临床症状明显的如呼吸道感染、泌尿道感染等外,应注意一些潜隐的感染灶,如慢性咽喉炎、中耳炎、鼻窦炎、牙龈炎等。

(3) 患者的依从性:患者是否按医嘱服药,这也是不可忽视的问题。

(4) 影响药物吸收问题:如重度水肿、严重胃肠道功能失调等。

发现和去除上述可能影响激素疗效的因素后,再根据不同的病理类型调整药物和治疗方案,以及其他非免疫治疗措施来改善激素抵抗的状态,提高肾病综合征的缓解率。

### 激素抵抗性MCD治疗方案

儿童:环孢素A 3~4mg/(kg·d),分2次口服,6个月,维持血药谷浓度100~200ng/ml,缓解后逐渐减量,总疗程≥12个月;如不能缓解,环磷酰胺2~2.5mg/(kg·d)口服8~12周,累积量<200mg/kg,或他克莫司0.1~0.15mg/(kg·d),分2次口服,6个月,维持血药浓度5~10μg/L,逐步减量,总疗程≥12个月,或霉酚酸酯800~1200mg/($m^2$·d)分2次口服,3~6个月,逐步减量,总疗程≥12个月。

成人:可行重复肾活检明确病理类型,治疗方案参照FSGS。

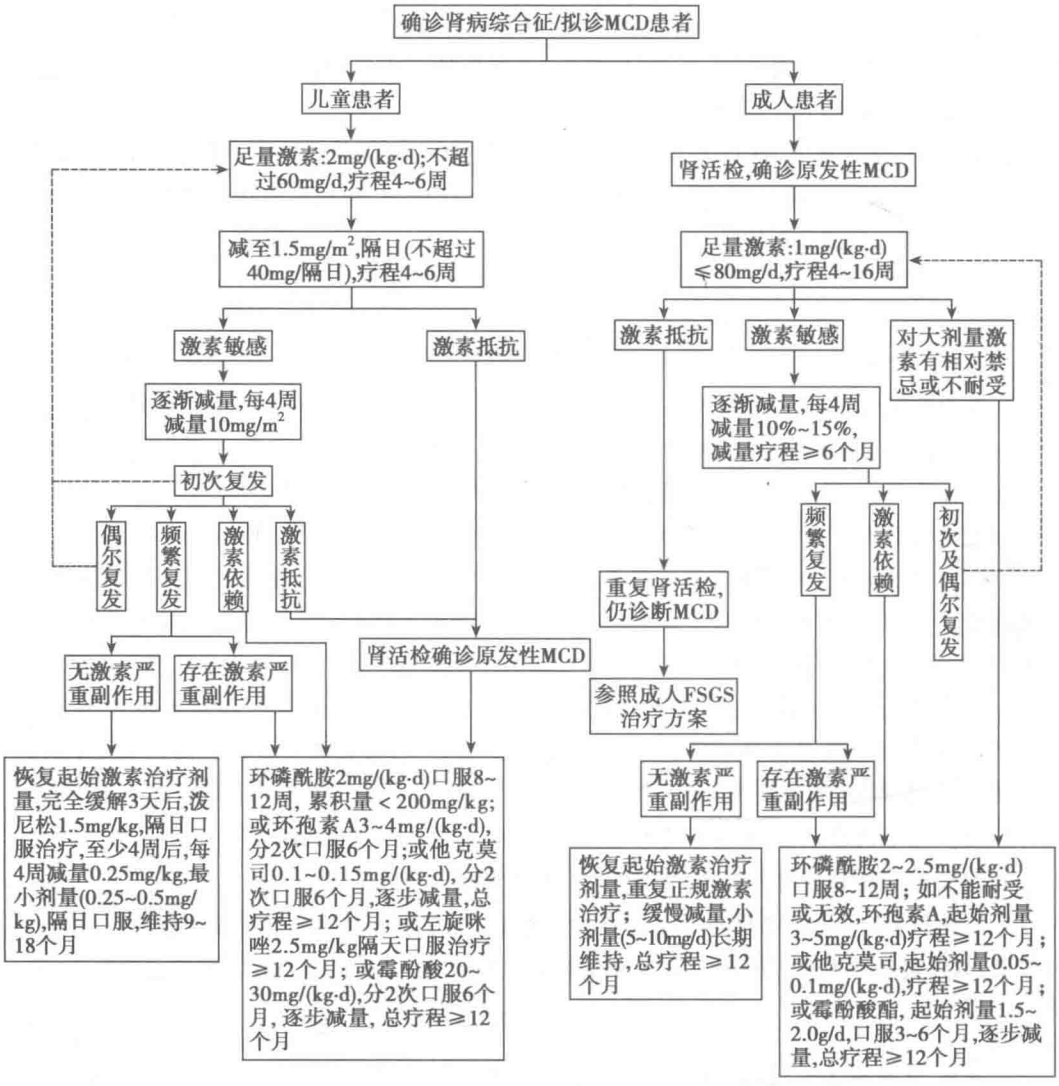
知识点

### 微小病变肾病的预后

预后不良的因素有:①出现合并症,如严重感染、静脉血栓、急性肾衰竭等;②频繁复发;③激素依赖或激素抵抗,激素及免疫抑制剂用时用量增加,明显增加了药物相关副作用的风险,影响预后。

学习笔记

【微小病变肾病的治疗流程】




(刘必成)

## 参考文献


1. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(2): 414-430.
2. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(5): 702-711.
3. Chugh SS1, Clement LC, Macé C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. Am J Kidney Dis, 2012, 59(2): 284-292.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2): 139-274.
5. Xie J, Chen N. Primary glomerulonephritis in mainland China: an overview. Contrib Nephrol, 2013, 181: 1-11.
6. Zhou FD, Shen HY, Chen M, et al. The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(12): 3993-3997.


学习笔记

## 第三节　局灶节段性肾小球硬化

局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis,FSGS)是一病理形态学诊断名词,以部分肾小球(局灶)或部分肾小球毛细血管袢(节段性)发生硬化性病变为主要特征。约占我国成人原发性肾小球肾炎9%。FSGS也可出现在其他一些病变所引起的肾脏损害病程中,称为继发性FSGS。

FSGS中男性患者较多见,男女比例为2.2:1。患者多以蛋白尿起病,绝大多数表现为肾病综合征,其尿蛋白为非选择性。80%伴有血尿(多为镜下血尿),部分患者有显著的持续性血尿,并可见肉眼血尿。50%伴血压升高,成人患者高血压病和肾功能受损的发生率比儿童高。FSGS病理分型有经典型、门部型、细胞型、顶端型和塌陷型。塌陷型肾小球疾病患者常伴有大量蛋白尿及急性肾损伤,并很快进展至终末期肾病(end stage renal disease,ESRD),故有"急进性肾病综合征"之称,是塌陷型肾小球疾病在临床上的主要特征。病理类型和预后关系由轻到重的排序:顶端型,门部型,经典型,细胞型和塌陷型。

FSGS的诊断依靠肾穿刺活组织检查。FSGS病变呈局灶化的特性,使其诊断易受组织取材的影响。部分病例可由微小病变型肾病转变而来。目前区分FSGS特发或继发的最好方法还是依据其病理特征(电子显微镜证实>80%的弥漫性足突融合和特发性FSGS相关),但病理特征与临床表现、实验室检查结果、治疗反应或最终预后的相互关系仍不确定。

针对FSGS的治疗,因为只有<5%的患者会自发缓解,故糖皮质激素仍是治疗特发性FSGS致肾病综合征的首选药物,但激素有效者仅25%,激素治疗4~6个月无效评估为激素抵抗,应加用免疫抑制剂。治疗无效或未治疗患者5~8年后约有50%进入ESRD。继发性患者主要治疗原发病。

影响预后的因素有:病理类型、蛋白尿持续时间及量、血压和肾功能等。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,60岁。因"双下肢水肿3个月,头昏1个月"来院门诊。患者3个月前无明显诱因出现双下肢及眼睑水肿,伴尿中泡沫增多,无肉眼血尿,无畏寒、发热,无皮疹、口腔溃疡及关节痛等。于当地医院查尿常规提示潜血(++),蛋白(++),肝肾功能均正常。口服"百令胶囊及呋塞米"治疗,双下肢水肿仍进行性加重,尿检无明显改善。1个月前患者无明显诱因出现头昏,多次测血压偏高,血压最高150/95mmHg,口服"硝苯地平10mg qd",血压控制不佳,为进一步诊治就诊。自患病以来,体重增加2kg,饮食、睡眠正常,尿量未见明显减少。否认糖尿病、冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。家族中无类似患者。

【问题1】门诊见一双下肢水肿患者,伴有血压升高,尿常规提示血尿和蛋白尿,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点,水肿持续时间、部位及伴随症状。泡沫尿的持续时间及高血压的控制情况,发生泡沫尿与高血压先后关系,高血压病家族史等。

【问题2】水肿患者的体格检查要点包括哪些?

**思路:** 体格检查水肿包括水肿部位、指压特性和程度。

该病例体格检查:脉搏70次/分,血压140/90mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大,全身皮肤黏膜无黄染,未见瘀点、瘀斑。双眼睑及双下肢轻度水肿。心、肺、腹(-)。

学习笔记

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者最可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者双下肢及眼睑水肿3个月，有血尿、蛋白尿及血压升高，心肺腹部检查阴性，因此考虑慢性肾脏疾病的可能性较大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 尿沉渣、24小时尿蛋白定量、肝肾功能、肾脏B超等。

该病例门诊检查结果：尿沉渣：蛋白(+++)，可见少量颗粒管型。尿红细胞计数6万/ml，形态呈多形型；24小时尿蛋白定量4.5g；肝、肾功能：白蛋白29g/L，BUN 5.8mmol/L，Scr 70μmol/L；双肾B超：双肾形态大小正常，左肾105mm×46mm，右肾104mm×47mm。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该病例肾病综合征可能性大，需要住院诊断和治疗。

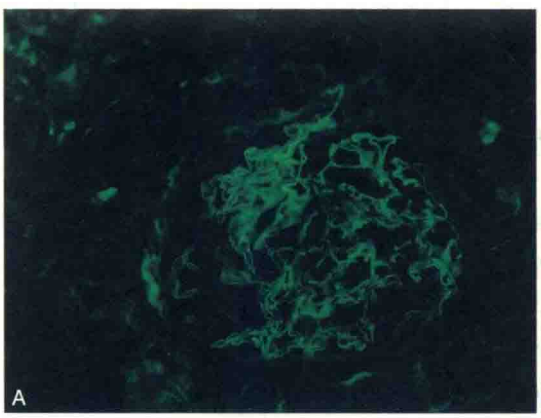
### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，生化全套，纤溶功能，胸片，心电图，腹部彩超等检查。为排除继发性肾病综合征，患者还进行以下检查：体液免疫特定蛋白及抗核抗体，肿瘤指标AFP、CEA、CA199、NSE、CY211、fPSA和tPSA等，血浆蛋白电泳，尿本周蛋白，M蛋白分析，ANCA和病毒八项。为了明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾穿刺活检术。

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规蛋白(+++)，复查24小时尿蛋白定量4.9g；ANCA(−)；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；上述肿瘤指标均在正常范围；抗核抗体13项、M蛋白、尿本周蛋白、病毒八项均阴性；空腹血糖4.8mmol/L，白蛋白28g/L；凝血指标：PT 10.2秒，APTT 32.1秒，INR 0.99，D-二聚体610μg/L，Fib 4.8g/L，AT-Ⅲ 86%。ANCA(−)。心电图：窦性心律，正常心电图范围内。胸部X线：两肺纹理增多。腹部B超：肝、胆、胰、脾未见明显异常。

肾脏病理检查结果见图5-3-1。免疫荧光：6个肾小球；IgG(−)，IgA(−)，IgM(+)，C3(+)，C1q(−)，FRA(+)，HBsAg(−)，HBcAg(−)。

光镜检查：2条皮质组织，见16个肾小球，其中4个小球血管袢节段性硬化并与囊壁粘连，1个有小纤维性新月体；1个硬化小球血管袢足细胞增生形成足细胞帽；其余肾小球未见明显病变。PAS染色显示门区节段性毛细血管袢硬化伴球周纤维化。部分萎缩肾小管基底膜增厚、皱缩；余小管轻度扩张，上皮细胞低平。大约20%肾小管萎缩，对应肾间质纤维化伴淋巴单核细胞浸润；余小管轻度扩张，上皮细胞低平伴弥漫颗粒变性。未见小叶间动脉及弓状动脉，细动脉壁轻度增厚。







学习笔记

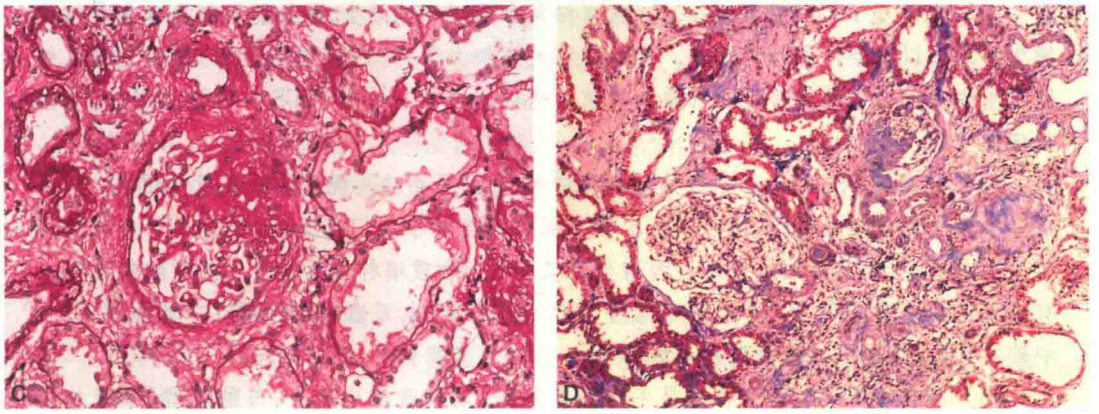



图 5-3-1　肾脏病理检查结果

【问题 6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为原发性肾病综合征，FSGS（门部型）。

知识点

### FSGS 病理表现

光镜：特征性病理性损害是局灶性、节段性、非增殖性毛细血管袢硬化。为局灶性损害，影响少数肾小球（局灶）及肾小球的部分小叶（节段）。发生 FSGS 者通常为髓旁肾单位，硬化节段常发生于血管极。在硬化损伤处可见嗜酸性透明物质沉积、泡沫细胞以及毛细血管袢与鲍曼囊粘连，不伴坏死。受损小球的系膜基质增加。其余肾小球呈轻微病变，或弥漫性系膜增生，病变逐渐扩展。在肾小管常可见到基底膜局灶增厚和萎缩，伴间质炎症细胞浸润及纤维化。连续的肾活检常可显示损害逐渐进展，先呈局灶分布的全肾小球硬化，终至固缩肾。

免疫荧光：IgM、补体 C3 呈颗粒状节段性沉积和不同程度的补体 C1q 沿节段性肾小球硬化和玻璃样变区域的沉积。通常系膜区可见少量的 IgM、补体 C3 沉积。足细胞内可见白蛋白和其他免疫球蛋白（尤其是 IgA 和 IgG），这与胞浆内可见蛋白吸收颗粒相一致。

电镜：无论是硬化的肾小球还是非硬化的肾小球，硬化节段还是非硬化节段均可显示足突融合，足细胞及其足突与基底膜脱离为本病早期病变。在硬化部位附近可见肾小球基底膜增厚，系膜旁区内皮下可见电子致密物沉积。节段硬化病变处可见肾小球基底膜皱缩和基膜内电子致密物沉积、最终导致肾小球毛细血管腔的狭窄或闭塞。毛细血管内泡沫细胞含有大量的电子-透亮空泡，在系膜区可见散在的小的电子致密物沉积。超微结构主要发现节段硬化的肾小球和基本正常的肾小球，均有不同程度的足突消失。在足突消失区域通常可观察到裂孔隔膜的消失和细胞骨架微丝与肾小球基膜平行。

### FSGS 病理学分类

（1）门部型 FSGS：硬化部位主要位于肾小球的血管极附近，血管极硬化的肾小球必须超过全部病变的 50%。肾小球肥大、球囊粘连、入球小动脉玻璃样变性很常见，病变细动脉与门部硬化区相连。泡沫细胞和足细胞增生肥大不常见。各种继发性 FSGS 与该型相似。

（2）顶端型 FSGS：病变肾小球的特殊病变出现于尿极。该部位出现节段性硬化，足细胞增生肥大，或出现该部位的节段性硬化，与肾小囊壁层细胞或近端肾小管上皮细胞接触和粘连。病变部位常见泡沫细胞，有时可见玻璃样变性。其他肾小球可出现不同部位的细胞增生甚至球性硬化。

学习笔记

（3）细胞型FSGS：受累肾小球以内皮细胞和系膜细胞增生、足细胞或肾小球上皮细胞增生和肥大以及空泡变性为特点。任何部位的毛细血管袢（门部或周边部）均可受累。细胞增生的毛细血管节段可见白细胞和单核巨噬细胞浸润。该型FSGS病变进展较快，可出现球性硬化。

（4）经典型FSGS：由于细胞外基质的增生，导致肾小球呈现局灶和节段性硬化。有一个肾小球出现节段性硬化，便可诊断。硬化部位可自肾小球门部开始，常波及肾小球的其他毛细血管袢，伴系膜细胞外基质的增生。球囊粘连和玻璃样变性很常见。硬化部位可以有或无足细胞增生肥大。其他肾小球可以无明显病变，也可出现球性硬化。该型是FSGS中较常见的，可能是其他四型发展的结果。

（5）塌陷型FSGS：该型特点是毛细血管塌陷，足细胞增生肥大，与细胞型FSGS的区别是缺乏肾小球内的细胞增生。塌陷的毛细血管可以是节段性的或球性分布。塌陷部位有增生肥大的足细胞单层或多层被覆，细胞浆内可见蛋白滴和空泡。该型FSGS病变进展也较快，可出现节段性或球性硬化。

【问题7】特发性FSGS需与哪些继发性FSGS鉴别？

**思路：**主要有五大类疾病相鉴别：①病毒相关性：人类免疫缺陷性病毒（HIV），短小病毒B19等；②药物相关性：二醋吗啡（海洛因）、干扰素、锂等；③肾组织减少：孤立肾、一侧肾发育不良、寡巨肾小球病、反流性肾病等；④肾缺血、缺氧：高血压肾损害、缺血性肾病（肾动脉狭窄）、胆固醇栓塞、发绀型先天性心脏病、镰状细胞性贫血等；⑤肥胖相关性。

知识点

**需与本病例鉴别的几种病变**

（1）与微小病变性肾病（MCD）的鉴别：由于FSGS与MCD的临床表现相似，非硬化肾小球的病理形态相似，所以很易混淆。病理鉴别的要点是在无病变的肾小球的背景下，发现局灶节段性硬化的肾小球，即使发现一个病变肾小球，也应诊断FSGS。为此，应注意以下几点：①要求肾活检标本中要包含足够数量的肾小球，否则容易漏诊。统计表明，10个肾小球的标本，漏诊率为35%，20个肾小球的标本漏诊率下降为12%。②对标本应做连续切片，可在不同的层面发现局灶节段硬化的肾小球。③标本覆盖面要广，因为最早受累的肾小球在皮髓质交界区。即使未能发现节段性硬化的肾小球，但MCD的肾活检标本出现肾小球肥大，灶状的肾小管萎缩和肾间质纤维化，免疫病理出现系膜区的IgM沉积，电镜检查发现肾小球上皮细胞增生及严重的空泡变性，临床出现高血压及肾功能受损等情况时，都应考虑到FSGS的可能。

（2）与IgM肾病的鉴别：轻重不等的肾小球系膜增生，伴有高强度的IgM沉积，临床常有大量蛋白尿或肾病综合征，称为IgM肾病。部分IgM肾病患者对激素治疗不敏感，预后较差。有学者认为IgM肾病是FSGS的前奏，有如FSGS与MCD的关系。

（3）遗传性FSGS的鉴别：在临床上还应尽可能明确家族史，对于家族中具有相同或类似的患者，应首先考虑遗传性FSGS。但是，由于在遗传性FSGS患者中，存在常染色体隐性遗传以及极少数的不外显的显性遗传，临床常规手段难以将其从原发性FSGS中鉴别出来。但是，对于疗效不好的原发性FSGS患者，在条件许可时，应主动筛查其突变基因。

（4）与继发性FSGS的鉴别：在排除上述情况后，还应注意排除其他肾小球疾病引起的类似病理改变（如：IgA肾病、狼疮性肾炎、轻链沉积病、Alport综合征等），后者有明确的致FSGS的原因，部分免疫病理与光镜检查有明确的发现，如局灶节段性增生硬化型IgA肾病，尽管临床和光镜的表现与特发性FSGS相似，但免疫荧光检查显示肾小球系膜区的高强度IgA沉积。继发性FSGS以门部型为主。

学习笔记

【问题8】根据临床表现和实验室检查，如何进行初始治疗？

**思路：** 包括一般治疗、对症治疗、免疫抑制治疗和并发症防治。

（1）一般治疗

1）卧床休息：水肿减轻、一般情况好转后，可起床活动。

2）饮食治疗：低钠低脂饮食；适量优质蛋白饮食 0.8～1.0g/（kg·d）；热量摄入≥126～147kJ（30～35kcal）/（kg·d）。

（2）对症治疗

1）利尿消肿：呋塞米 20mg，3 次/天，氢氯噻嗪 25mg，1 次/天，口服。

2）控制血压、降低尿蛋白：血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂，如氯沙坦 100mg，1 次/天，口服。

3）降脂治疗：立普妥 20mg，1 次/晚，口服。

（3）糖皮质激素治疗：泼尼松 1mg/（kg·d）（或 40～60mg/d），每日早晨顿服。

（4）并发症防治

1）抗凝治疗：低分子肝素，如法安明 5000U，皮下，1 次/天。

2）奥美拉唑保护胃黏膜。

3）碳酸钙和维生素 $D_3$ 预防骨质疏松。

【问题9】如果特发性 FSGS 患者对糖皮质激素抵抗或依赖，常需联合哪些免疫抑制剂进行治疗？

**思路：** 目前糖皮质激素仍是治疗特发性肾病范围蛋白尿 FSGS 首选药物，其疗效与使用剂量和疗程相关。在成人患者中达到完全缓解疗程的中位数为 4 个月。激素使用遵循初始足量原则，并延长治疗时间至 4～6 个月才能评估为是否激素抵抗，在缓慢减量时，泼尼松减至 10～15mg/d 时酌情维持 2～3 个月，再缓慢减量，总疗程 9～12 个月，可减少 FSGS 的复发率。对于糖皮质激素抵抗或依赖的患者，应联合钙调磷酸酶抑制剂或霉酚酸酯。

知识点

### 临床上常用的免疫抑制剂使用方法

（1）钙调磷酸酶抑制剂：①环孢素 A（CsA）：为钙调神经磷酸酶抑制剂之一，能抑制 T 细胞从 G0 期进入 G1 期，抑制 IL-2 产生、细胞毒性、T 细胞增殖，并激活 B 细胞。CsA 起始剂量应为 2mg/（kg·d），蛋白尿量减少不明显时可逐渐加量至 4mg/（kg·d），但不超过 5mg/（kg·d）。建议治疗 6～12 个月以上。如治疗过程中，血清肌酐上升达 30% 以上，CsA 应减量或停药。②他克莫司（FK506）：也是钙调神经磷酸酶抑制剂，选择性抑制 $CD^+T$ 辅助淋巴细胞的活化增殖。他克莫司对部分难治性 FSGS 的治疗有一定效果。

（2）霉酚酸酯（MMF）：是一种选择性嘌呤合成抑制剂，仅抑制淋巴细胞的嘌呤合成而不影响其他细胞。成人 1.5g/d，体重超大或病情严重者可予 2.0g/d，分 2 次空腹服用，如无禁忌，应与激素合用，3～6 个月减量，维持剂量≥0.75g/d，需维持 6 个月以上。用药过程中应注意感染、胃肠道症状、骨髓抑制及一过性肝功能异常等副作用。

（3）环磷酰胺：系烷化剂中一种，目前循证医学证据少，一般不推荐激素联合环磷酰胺治疗。

学习笔记

随　访

治疗1周后，尿色转清，血压控制达标，患者出院。出院1个月后复查，尿常规：Pro(++)，RBC 90/μl；肾功能：BUN 7.1mmol/L，Scr 108μmol/L；腹部B超：双肾静脉未见明显异常。治疗6个月后随访，尿常规：Pro(++)，RBC 80/μl；24小时尿蛋白定量2.8g。肝功能正常，血白蛋白30g/L；肾功能：BUN 7.5mmol/L，Scr 102μmol/L。

【问题10】该病例的预后如何？

**思路：**该病例为老年男性，病理上表现为特发性FSGS，仅可见1个小纤维新月体形成，小管间质损害较轻；各项检查可排除继发性FSGS；初始发病时表现为大量蛋白尿，血压逐渐升高，经正规治疗后，蛋白尿较前好转，血压控制良好，肾功能正常。故该病例预后可能相对较好，但需要密切注意蛋白尿情况。

知识点

特发性FSGS的预后判断指标

（1）蛋白尿的程度：持续性肾病综合征，50%在6～8年内进展至终末期肾病。而蛋白尿>10g/d者预后更差，大部分患者3年内进展至终末期肾病，非肾病范围蛋白尿10年存活率90%以上。

（2）肾脏病理：肾间质纤维化程度是首要因素，有弥漫性系膜增殖、明显小动脉硬化及肾小管间质炎症细胞浸润和间质纤维化改变者预后不佳，如合并新月体形成和(或)节段性硬化时，预后更差。

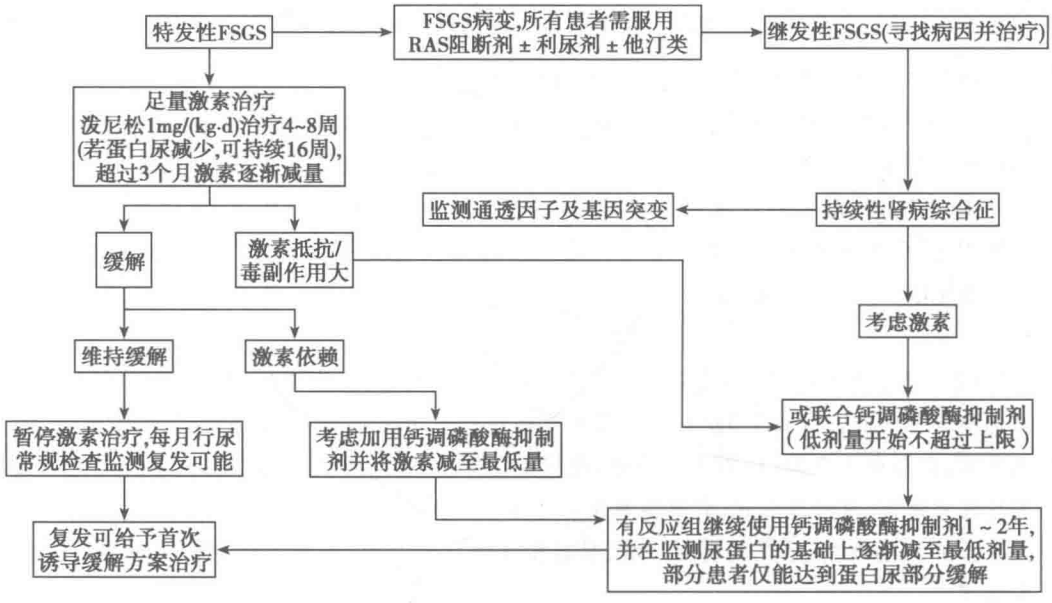
（3）发病时存在肾功能损害、高血压病者预后不佳。

（4）对治疗的反应：对激素治疗无效者预后不良。

（5）存在反复感染、血栓栓塞并发症者也常影响预后。

学习笔记

【FSGS治疗流程】




（刘必成）

参考文献

1. 王海燕. 肾脏病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2012.
2. 邹万忠. 肾活检病理学. 第2版. 北京:北京大学医学出版社,2009.
3. 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学. 北京:人民军医出版社,2008.
4. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol, 2003, 23 (2): 117-134.
5. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis, 2004, 43(2): 368-382.
6. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, et al. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review. Am J Nephrol, 2014, 39(4): 322-330.
7. Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol, 2003, 23(2): 183-193.
8. Bose B, Cattran D. for the Toronto Glomerulonephritis Registry. Glomerular Diseases: FSGS. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 626-632.

## 第四节　膜性肾病

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征的一个常见病因,好发于中老年人,男性多见。绝大多数病例病因不明,故称为特发性膜性肾病。由系统性自身免疫性疾病,感染,药物,肿瘤等所致者称继发性膜性肾病,约占膜性肾病的三分之一。

膜性肾病起病隐匿,可无前驱感染史。70%～80%患者表现为肾病综合征。在疾病初期,可无高血压。大多数病人肾功能正常或轻度受损。深静脉血栓形成发生率高,尤以肾静脉血栓形成最为常见(10%～40%)。肾脏10年存活率约为65%。

膜性肾病的诊断依靠肾活组织检查病理诊断。光镜下膜性肾病特征性改变是肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚。免疫荧光可见免疫球蛋白和补体在毛细血管壁弥漫颗粒样沉积,其中以IgG强度最高,也可有IgA和IgM沉积。电镜下可见基底膜上皮下有分散或规则分布的电子致密物沉积,脏层上皮细胞足突广泛融合。

膜性肾病有自然缓解倾向,约25%患者5年内可自然缓解。预后不良病例除给予降压、抗凝、调脂、利尿等对症治疗外,需给予免疫抑制治疗。单用激素疗效不佳,激素常与细胞毒药物联合使用,60%～70%病例可获得缓解,对以上治疗无反应或复发病例,可改用激素与钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、AFK506)联合治疗。

预后不良的因素有:持续大量蛋白尿、男性、年龄在50岁以上、难以控制的高血压、肾小管萎缩和间质纤维化。如合并新月体形成和(或)节段性硬化,预后更差。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,65岁。因泡沫尿、双下肢水肿2个月,于××××年2月25日来院门诊。患者同年1月初无明显诱因出现尿中泡沫增多、双下肢水肿,无肉眼血尿,无畏寒、发热,无皮疹及关节痛等。未就医,水肿进行性加重。自患病以来,体重增加3kg,饮食、睡眠正常,尿量未见明显减少。既往有高血压病史7年,最高150/110mmHg,现口服"比索洛尔"治疗,血压控制在110/70mmHg。否认糖尿病、冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲有"糖尿病"史,死于"脑卒中"。兄弟姐妹共五人,两个弟弟有"糖尿病"史,一个弟弟有"高血压"病史。

【问题1】门诊见一双下肢水肿患者,问诊要点包括哪些?

学习笔记

**思路：**问诊要点包括起病特点，水肿持续时间、部位及伴随症状。

知识点

水肿的定义及病因

水肿是指过多体液在组织细胞间隙或体腔中积聚。水肿按照发生部位可分为全身性水肿和局限性水肿。局限性水肿常见原因包括淋巴或静脉阻塞，炎症性变态反应等。全身性水肿常见原因包括心脏、肝脏、肾脏及内分泌腺疾病引起的水肿，营养不良性水肿和特发性水肿。因此，对于双下肢水肿患者，应询问患者是否有端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难等心力衰竭的表现；是否有黄疸、腹胀等肝病的表现；是否有泡沫尿及伴随症状，如皮疹，关节痛等。在既往史中，应询问有无心脏病、肝病及肾脏病病史；有无特殊的用药史如激素，钙离子拮抗剂等。

【问题2】水肿患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**体格检查水肿包括水肿部位、指压特性和程度。

知识点

水肿体格检查及鉴别

（1）水肿部位：根据水肿部位的不同可初步提示引起水肿的可能原因。全身性水肿常为对称性，一般以下垂部位最为显著，多出现在组织松弛部位，如眼睑、面颊、踝部及阴囊等处。局限性水肿则可发生在身体任何部位。晨起时仅表现眼睑或颜面部水肿常为急性肾炎患者；局限于胸廓以上伴有静脉扩张，见于上腔静脉压迫征；仅限于两侧下肢应考虑全身性水肿患者由于站立体位所致；一侧下肢水肿往往为静脉血栓或静脉曲张、丝虫病、淋巴管阻塞等。

（2）水肿的指压特性：由心脏、肝脏或肾脏疾病引起的水肿，指压后出现凹陷，称凹陷性水肿；由淋巴管阻塞或甲状腺功能减退引起的水肿，指压后不出现凹陷，称为非凹陷性水肿。

（3）水肿程度：可分为轻、中、重三度。轻度水肿仅发生于眼睑、眶下软组织、胫骨前、踝部皮下组织，指压后可出现组织轻度凹陷，平复较快。有时早期水肿，仅有体重迅速增加而无水肿表现。中度水肿见于全身疏松组织，指压后出现明显的或较深的组织凹陷，平复缓慢。重度为全身组织严重水肿，身体下垂部位皮肤紧而发亮，甚至有液体渗出，有时可伴有胸腔、腹腔、鞘膜腔积液。此外，体格检查时应仔细排除心力衰竭和肝病等的体征。

该患者体格检查：脉搏72次/分，心律齐，血压130/70mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑。双眼睑水肿。心、肺、腹（-）。双下肢中度凹陷性水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：**患者双下肢水肿，有泡沫尿，心肺腹部检查阴性，无相关疾病史，因此考虑肾脏疾病的可能性较大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：**尿常规、24小时尿蛋白定量、肝肾功能、血脂、肾脏B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白（++++），尿红细胞数正常；24小时尿蛋白定量7.8g；血浆白蛋白20g/L；肾功能：BUN 5.6mmol/L，尿酸（Ua）361μmol/L/，血清肌酐（Scr）75μmol/L；血脂：总胆固醇（TC）8.8mmol/L，甘油三酯（TG）1.1mmol/L；双肾B超：双肾形态大小正常，左肾103mm×48mm，右肾100mm×37mm。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入

学习笔记

院进一步诊断及治疗？

**思路：**该病例符合肾病综合征诊断标准。需要住院诊断和治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸片，心电图，腹部B超检查。为排除继发性肾病综合征，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤指标AFP、CEA、CA199、CA125、前列腺特异性抗原（SPA）等；血浆蛋白电泳，尿本周蛋白；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。为了明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规蛋白（++++），24小时尿蛋白定量8.6g；免疫学指标：ANA（-），抗dsDNA抗体（-），ENA（-），ANCA（-），抗GBM抗体（-）；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、SPA均在正常范围；M蛋白、尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖4.8mmol/L；凝血指标：PT 10.5秒，APTT 32.5秒，INR 1.0，D-二聚体325μg/L，Fib 4.2g/L，AT-Ⅲ 80%。心电图：窦性心律，心电图正常范围内。胸部X线：两肺纹理增多。腹部B超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

肾脏病理检查结果见图5-4-1。光镜检查：11个肾小球，1个全球硬化。肾小球细胞数约80个/小球。系膜基质轻度增生，系膜细胞2～3个/系膜区。毛细血管袢开放佳，基底膜弥漫性增厚，外观僵硬感。未见新月体形成。MASSON染色：基底膜上皮侧可见较多大块嗜复红物质沉积。PASM染色：基底膜上皮侧可见“钉突”形成。小管间质病变轻，小动脉壁不厚，动脉壁未见透明样变性。免疫荧光：IgG和C3沿肾小球系膜区和毛细血管袢弥漫性颗粒状沉积。电镜：基底膜弥漫增厚，上皮细胞下可见大块电子致密物沉积，基底膜在电子致密物之间钉突状增生。足突弥漫融合。

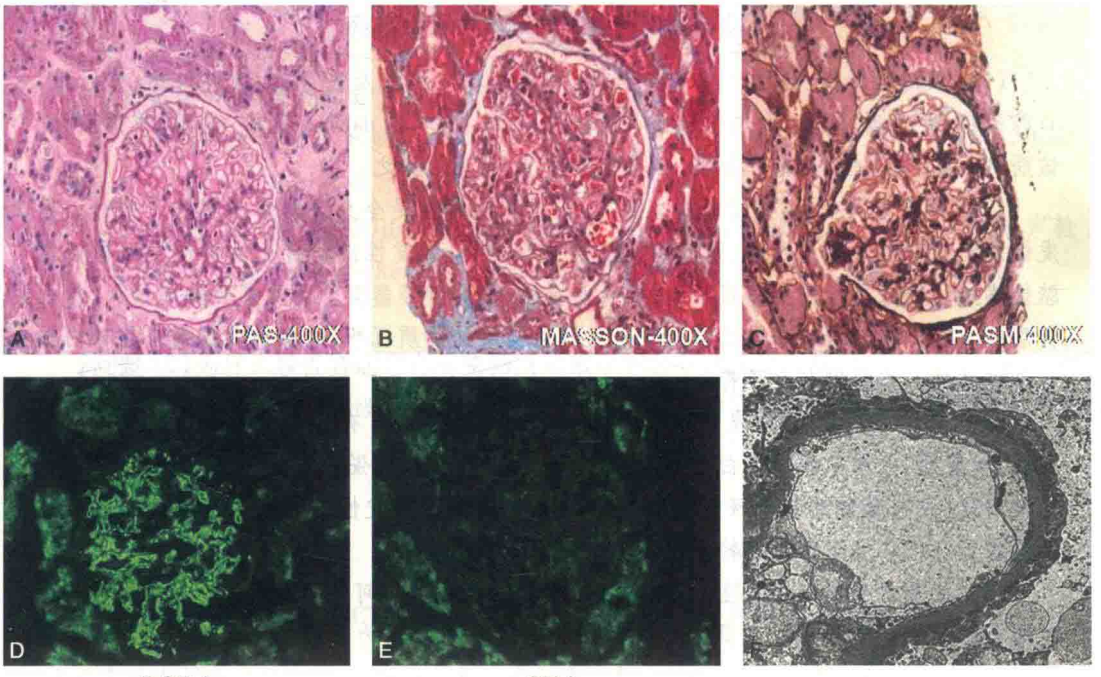



图5-4-1　肾脏病理检查结果

A. PAS染色：毛细血管袢开放佳，基底膜显增厚，外观僵硬感；B. MASSON染色；C. PASM染色；D和E. 免疫荧光；F. 电镜检查

学习笔记

【问题6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 诊断为原发性肾病综合征，膜性肾病Ⅱ期。

知识点

特发性膜性肾病病理

光镜：毛细血管基底膜显著增厚，钉突形成（嗜银染色），上皮细胞下钉突之间颗粒状嗜复红物质沉积。

免疫荧光：IgG、C3 沿毛细血管壁颗粒状沉积。

电镜：诊断膜性肾病最强的证据，根据电镜检查结果可将 IMN 分为四期（Ehrenreich-Churg 1968）。

Ⅰ期：GBM 无明显增厚，足突广泛“融合”，GBM 上皮细胞下有小块电子致密物沉积。

Ⅱ期：GBM 弥漫增厚，上皮细胞下有较大块电子致密物沉积，它们之间有 GBM 反应性增生形成的钉突。

Ⅲ期：电子致密物被增生的 GBM 包绕，部分开始被吸收而呈现出大小、形状、密度不一致的电子致密物和透亮区。

Ⅳ期：GBM 明显增厚，大部分电子致密物被吸收而表现为与 GBM 密度接近。

【问题7】特发性膜性肾病需与哪些继发性膜性肾病鉴别？

**思路：** 主要与五大类疾病鉴别：①自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮，类风湿关节炎，甲状腺疾病等；②感染性疾病：乙型、丙型肝炎病毒，梅毒，人类免疫缺陷病毒（HIV）感染等；③肿瘤：淋巴瘤，多发性骨髓瘤，胃肠道肿瘤等；④代谢性或变性性疾病：糖尿病肾病，淀粉样变性等；⑤药物：金制剂，非甾体抗炎药等。

学习笔记

知识点

需与本病例鉴别的继发性膜性肾病

（1）狼疮性肾炎：好发于中青年女性，有肾外多系统累及表现，如面部红斑，光过敏，口腔溃疡，关节炎，贫血，白细胞及血小板减少，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性。该病例为 65 岁男性，无肾外表现，自身抗体阴性，故可排除之。

（2）肾淀粉样变性：好发于中老年人，肾淀粉样变性是全身多器官受累的一部分。原发性淀粉样变性主要累及心、肾、消化道、皮肤和神经；继发性淀粉样变性常继发于慢性化脓性感染、结核、恶性肿瘤等疾病，主要累及肾脏、肝和脾等器官。肾受累时体积增大，常呈肾病综合征。肾淀粉样变性肾活检可见系膜区淡染的物质沉积，电镜下观察到肾小球内细纤维样结构。本病例与之不符。

（3）骨髓瘤性肾病：好发于中老年人，男性多见，患者可有多发性骨髓瘤特征性临床表现，如骨痛、血清单株球蛋白增高、蛋白电泳 M 带及尿本周蛋白阳性，骨髓象显示浆细胞异常增生（占有核细胞的 15% 以上），并伴有质的改变。多发性骨髓瘤累及肾小球时可出现肾病综合征。上述骨髓瘤特征性表现有利于鉴别诊断。

（4）乙型肝炎病毒相关性肾炎：多见于儿童及青少年，也可见于老年人。以蛋白尿或肾病综合征为主要临床表现，常见的病理类型为膜性肾病，其次为系膜毛细血管性肾小球肾炎等。国内依据以下三点进行诊断：①血清乙型肝炎病毒抗原阳性；②有肾小球肾炎临床表现，并可除外狼疮性肾炎等继发性肾小球肾炎；③肾活检切片中找到乙型肝炎病毒抗原。我国为乙型肝炎高发区，对有乙型肝炎患者或肾病综合征患者，尤其为膜性肾病，应认真排除之。

【问题8】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为膜性肾病Ⅱ期，如何治疗？

**思路：** 包括一般治疗、对症治疗、并发症防治和免疫抑制治疗。

（1）一般治疗

1）卧床休息，水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。

2）饮食治疗低盐饮食（<3g/d）；适量优质蛋白饮食0.8～1.0g/（kg·d）；热量摄入≥126～147kJ（30～35kcal）/（kg·d）。

（2）对症治疗

1）利尿消肿氢氯噻嗪25mg，3次/天，口服。

2）减少尿蛋白氯沙坦100mg，1次/天，口服。

3）降脂治疗阿托伐他汀20mg，1次/晚，口服。

（3）并发症防治：抗血小板聚集双嘧达莫50mg，3次/天，口服。

（4）免疫抑制治疗

1）糖皮质激素：甲泼尼龙24mg，1次/天，清晨顿服。

2）环磷酰胺（CTX）：0.8g，每月一次，静滴。

同时给予奥美拉唑保护胃黏膜；碳酸钙和维生素$D_3$预防骨质疏松。

【问题9】所有诊断为膜性肾病患者都需要免疫抑制治疗吗？

**思路：** 不是所有膜性肾病患者都需要免疫抑制治疗。对于肾功能正常、蛋白尿<4g/24h患者可先给予一般治疗和对症治疗，不使用糖皮质激素和免疫抑制剂，观察6个月，因为这类患者部分可自然缓解、预后较好。但需随访，监测肾功能、血压、尿蛋白、定期评估危险因素。该患者系老年男性，24小时尿蛋白定量8.6g，因此需要免疫抑制治疗。

知识点

成人特发性膜性肾病免疫抑制治疗的时机

（1）患者出现肾病综合征并有下列至少一项时，可考虑应用糖皮质激素和免疫抑制剂疗。

1）尿蛋白持续>4g/d，抗高血压和降蛋白尿6个月未见下降趋势。

2）出现严重、致残或有生命威胁的症状。

3）诊断特发性膜性肾病后6～12个月内SCr升高≥30%，eGFR不低于25～30ml/（min·1.73$m^2$），且除外其他原因引起的肾功能恶化。

（2）对于SCr持续>309μmol/L（>3.5mg/dl）或eGFR<30ml/（min·1.73$m^2$）、超声检查肾脏体积明显缩小（长径<8cm）或合并严重致命性感染患者不使用免疫制剂治疗。

【问题10】为什么膜性肾病患者需要糖皮质激素联合其他免疫抑制剂治疗？

**思路：** 单用糖皮质激素治疗膜性肾病疗效不佳，常需要糖皮质激素与细胞毒药物或钙调磷酸酶抑制剂联合治疗。

知识点

膜性肾病常用免疫抑制治疗方案

（1）糖皮质激素联合CTX方案：第1、3、5个月初给予甲泼尼龙1g静脉滴注，连用3天，随后隔日口服泼尼松0.5mg/kg；第2、4、6个月给予口服环磷酰胺1.5～2mg/（kg·d），共6个月。当缺乏环磷酰胺口服制剂时，可采用静脉滴注环磷酰胺1g，每月一次，总量6～8g。

（2）糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂方案：泼尼松0.5mg/（kg·d），清晨顿服，连用6个月，或蛋白尿缓解2个月后逐渐减量。环孢素A常用量为3～5mg/（kg·d），分两次空

学习笔记

腹口服，服药期间需监测并维持其血浓度谷值为100～200ng/ml，疗程至少半年。FK506肾毒性副作用小于环孢素A。成人起始治疗剂量为0.05mg/(kg·d)，血药浓度保持在5～8ng/ml，疗程为1年。

【问题11】膜性肾病如何选择免疫抑制治疗方案？

**思路：**一般情况下，首选糖皮质激素联合CTX方案。当使用该方案一个疗程，疗效不佳，或患者对CTX有禁忌证时，可改用糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂方案。同样，当初始治疗使用糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂方案疗效不佳时，可换用第一方案。

该病例住院治疗1周后，突感右侧腰痛，眼观血尿两次，呈洗肉水样，仍全身水肿。体格体查：血压120/70mmHg，双眼睑水肿，无颈静脉怒张，双下肺呼吸音低，心律齐，腹软，移动性浊音弱阳性，右肾区叩痛，双下肢中度水肿。

实验室检查：尿常规：外观洗肉水样，蛋白(++++)，红细胞6521/μl；肝肾功能：ALT 20U/L，AST 25U/L，Alb 23g/L，BUN 12.6mmol/L，Ua 389μmol/L，Scr 156μmol/L；凝血功能：PT 8.5秒，APTT 24.5秒，INR 1.0，D-二聚体2380μg/L，Fib 7g/L，AT-Ⅲ 50%。腹部B超：右肾静脉内实性偏强回声团块。肾脏CTA：右肾静脉血栓形成(图5-4-2)。

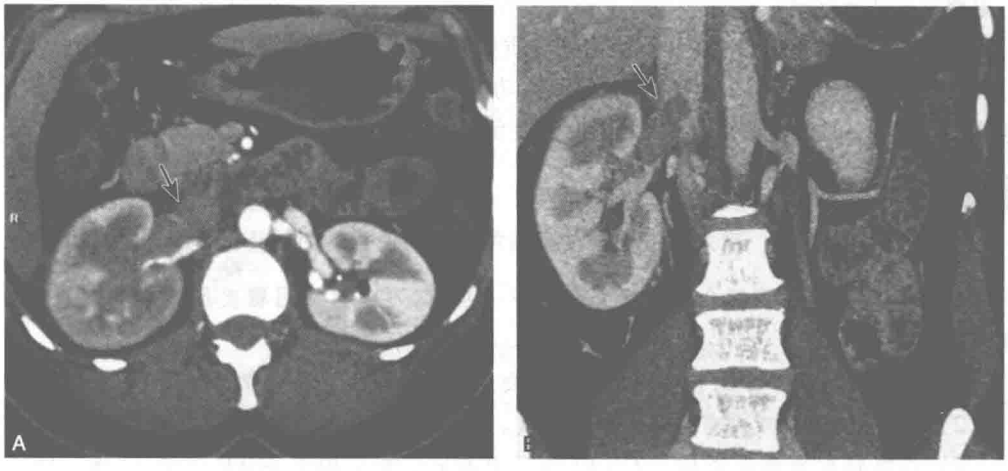



图5-4-2　CTA示肾静脉内有血栓形成(箭头所指处)

【问题12】患者使用激素及CTX治疗1周后，出现肾静脉血栓形成，在加强抗凝治疗的同时，如何调整治疗方案？

**思路：**

(1) 继续原方案治疗：甲泼尼龙24mg，每日清晨顿服；CTX 0.8g，每月一次静脉滴注。氯沙坦降压降蛋白尿，双嘧达莫抗血小板聚集，奥美拉唑保护胃黏膜，碳酸钙和维生素$D_3$预防骨质疏松，阿托伐他汀调节血脂。

(2) 抗凝治疗：低分子肝素5000IU，皮下注射，2次/天。

**知识点**

静脉血栓栓塞性疾病治疗指南

明确诊断或高度怀疑肾静脉血栓形成的患者，需立即实施抗凝治疗。

(1) 用法：①普通肝素：静脉注射：初始剂量80U/kg或5000U，随后给予18U/(kg·h)或1300U/h持续静脉滴入；皮下注射17 500U或250U/(kg·d)，分两次注射。②小分子肝素4000～5000IU，1～2次/天，皮下注射。

学习笔记

（2）监测：APTT 维持在正常值 1.5～2.5 倍，用于普通肝素的监测；抗 Xa 因子活性在 0.3～0.7IU/ml，用于低分子肝素的监测。

（3）疗程：3 个月。

### 随　访

治疗 1 周后，腰痛逐渐减轻，尿色转清，肾功能恢复正常，患者出院。出院 1 个月后复查，尿常规：Pro(++)，RBC 50/μl；肾功能：BUN 5.7mmol/L，Ua 372μmol/L，Scr 78μmol/L；腹部 B 超：双肾静脉未见明显异常。治疗 6 个月后随访，尿常规：Pro(-)，RBC 10/μl；24 小时尿蛋白定量 180mg/24h。肝肾功能：肝功能正常，血白蛋白 38g/L，BUN 6.6mmol/L，Ua 324μmol/L，Scr 76μmol/L。血脂：TC 4.58mmol/L，TG 1.09mmol/L。

在病情完全缓解，继续使用 CTX 2 个月后停药，甲泼尼龙缓慢减至 8mg/d，维持半年。一年后随访无复发。

【问题 13】该病例的预后如何？

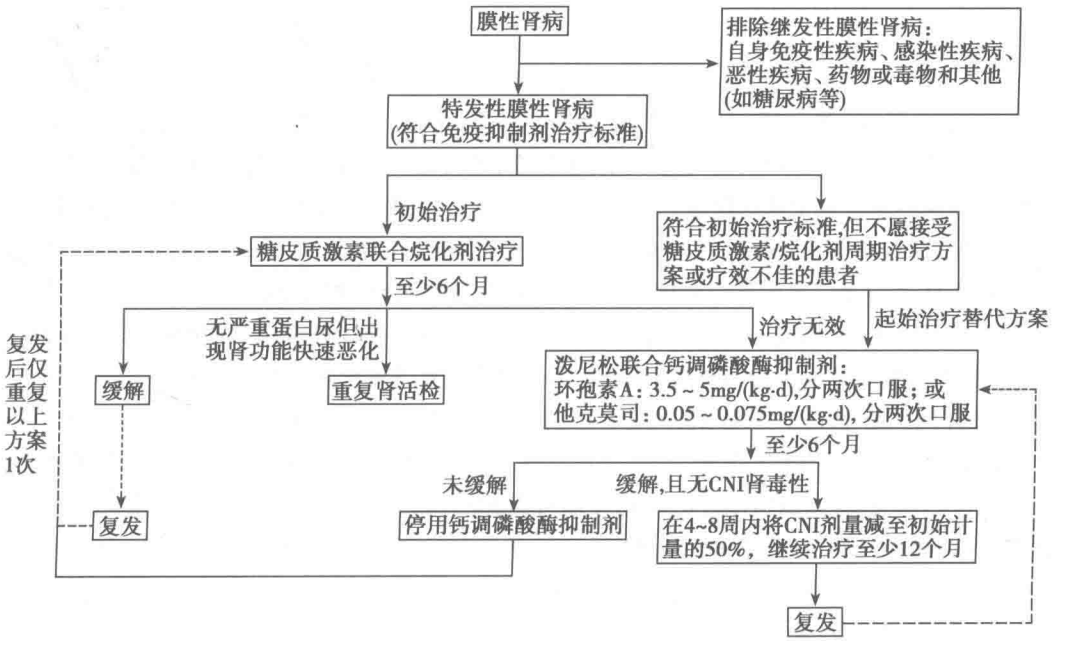
该病例为老年男性，病理上表现为典型的特发性膜性肾病，未见新月体形成和广泛的小球硬化；各项检查可排除继发性膜性肾病；虽初始发病时表现为大量蛋白尿，但肾功能正常，经正规治疗后，蛋白已转阴，血压控制良好。虽有血栓栓塞并发症，但发现及时，经积极治疗，血流恢复正常。故该病例预后良好。

**知识点**

### 特发性膜性肾病的预后

预后不良的因素有：持续大量蛋白尿、男性、年龄在 50 岁以上、难以控制的高血压、肾小管萎缩和间质纤维化。如合并新月体形成和（或）节段性硬化时，预后更差。存在反复感染、血栓栓塞并发症者也常影响预后。

【膜性肾病诊断及治疗流程】




（梅长林）

学习笔记

参考文献

1. Lee Goldman. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011: 756-760.
2. Jürgen Floege. Comprehensive clinical nephrology. 4th edition. Missouri: Elsevier Inc, 2010: 797-867.
3. Praga M, Rojas-Rivera J. Glomerular disease: Predicting outcomes in idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(9): 496-498.

## 第五节　系膜毛细血管性肾小球肾炎

系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangial capillary glomerulonephritis),亦称为膜增生性肾小球肾炎,是一种发病率较低的慢性肾小球疾病。特发性系膜毛细血管性肾小球肾炎病因不明,继发性系膜毛细血管性肾小球肾炎可见于丙型肝炎病毒感染、系统性红斑狼疮、实体或非实体肿瘤等其他系统性疾病。

该病占我国原发性肾病综合征 10% ~20%。本病男性多于女性,好发于青壮年,1/4 ~1/3 患者常在上呼吸道感染后表现为急性肾炎综合征;50% ~60% 患者表现为肾病综合征,几乎所有患者均伴有血尿,其中少数为发作性肉眼血尿,少数患者表现为无症状性血尿和蛋白尿;肾功能损害、高血压及贫血出现早,病情多持续进展。50% ~70% 病例血清补体 C3 持续降低,对诊断本病有重要意义。

系膜毛细血管性肾小球肾炎的诊断依靠肾活检病理诊断。光镜下病理改变为系膜细胞和细胞基质弥漫重度增生,可插入肾小球基底膜和内皮细胞之间,使毛细血管袢呈"双轨征"。免疫荧光检查常见 IgG 和 C3 呈颗粒状在系膜区和毛细血管袢沉积。电镜下系膜区、内皮下或上皮下可见电子致密物沉积。

本病临床表现为肾病综合征者治疗困难,糖皮质激素和细胞毒药物治疗仅对部分儿童病例有效,而成人疗效差。大多数患者预后差。病情常逐渐进展,约 50% 患者在 10 年内发展至终末期肾衰竭。有下列表现者预后不良:①发病时就有肾小球滤过率下降;②表现为肾病综合征;③早期出现高血压、肉眼血尿;④肾活检有新月体等。

学习笔记

### 临床病例

**首次门诊病历摘要**

患者男性,48 岁。因"水肿伴排泡沫尿 3 个月"来院门诊。患者于 3 个月前无明显诱因出现颜面及双下肢水肿,伴乏力、排泡沫样尿,无肉眼血尿及尿量变化,无尿频、尿急、尿痛、腰痛等不适。未予特殊诊治。近 1 周来下肢水肿加重,伴尿量减少、体重增加,遂来医院就诊。起病以来,无皮疹、面部红斑,无骨、关节疼痛,无鼻出血、牙龈出血,无脱发、口腔溃疡,无口干、多饮、多尿等。发病以来,胃纳尚可,睡眠欠佳,大便正常,近 1 个月体重增加约 5kg。既往史、个人史、婚育史、家族史无特殊。体格检查:BP 140/90mmHg。颜面水肿。心肺查体无明显异常。腹稍膨隆,移动性浊音阳性。双下肢中度凹陷性水肿。

【问题 1】门诊遇到全身性水肿患者,应注意鉴别哪些系统的疾病?

**思路:** 应注意鉴别以下系统疾病。①心源性水肿:各种导致右心衰竭的疾病如肺源性心脏病、缩窄性心包炎、晚期高血压性心脏病等均可引起心源性水肿;②肾源性水肿:各种急慢性肾脏病均可引起全身性水肿;③肝源性水肿:主要见于失代偿期肝硬化患者;④营养不良性水肿:各种慢性消耗性疾病导致的营养缺乏、蛋白丢失,可产生全身水肿;⑤其他原因的全身性水肿:如药物性水肿、特发性水肿等。

【问题 2】根据患者病史,可能是哪个系统疾病?

**思路:** 患者除有水肿症状外,还有排泡沫样尿、少尿等症状,因此最可能是泌尿系统疾病,以

肾小球疾病可能性大。

【问题3】肾小球疾病常见的临床表现有哪些？

**思路：**蛋白尿、血尿、水肿、高血压及肾功能损害。

知识点

肾小球疾病常见临床表现

（1）蛋白尿：经肾小球滤过的95%以上的蛋白质被近曲小管重吸收，故正常人终尿中蛋白含量极低（<150mg/d），其中约一半蛋白成分来自远曲小管和髓袢升支分泌的Tamm-Horsfall蛋白及其他尿道组织蛋白，另一半蛋白成分为白蛋白、免疫球蛋白、轻链、$\beta_2$微球蛋白和多种酶等血浆蛋白。但肾小球滤过膜的分子屏障和（或）电荷屏障受损时，可引起蛋白尿，当尿蛋白持续超过150mg/d，或尿蛋白/肌酐>200mg/g时，或尿蛋白定性为阳性称为蛋白尿。24小时尿白蛋白排泄率在30～300mg称为微量白蛋白尿。

（2）血尿：新鲜尿离心后尿沉渣镜检红细胞数目≥3个/HP即可诊断镜下血尿，1L尿含1ml血即呈现肉眼血尿。肾小球疾病特别是肾小球肾炎，其血尿常为无痛性、全程血尿，可呈镜下或肉眼血尿，持续性或间发性。可用以下检查帮助区别血尿来源：①新鲜尿沉渣相差显微镜检查。畸形红细胞血尿为肾小球源性，均一形态红细胞尿为非肾小球源性；②尿血细胞比容分布曲线。肾小球源性血尿常呈非对称性曲线，其峰值血细胞比容小于静脉峰值血细胞比容。

（3）水肿：肾小球疾病时水肿可基本分为两大类：①肾病性水肿，主要由于长期、大量蛋白尿造成血浆蛋白过低，导致血浆胶体渗透压降低，液体从血管渗入组织间隙，引起水肿；②肾炎性水肿，主要是由于肾小球滤过率下降，而肾小管重吸收功能基本正常造成“球-管失衡”和肾小球滤过分数下降，导致钠水潴留。

（4）高血压：肾小球疾病所致高血压病的发生机制：①钠水潴留：由于各种因素导致钠水潴留，使血容量增加，引起容量依赖性高血压病；②肾素分泌增多：肾实质缺血刺激肾素-血管紧张素分泌增加，小动脉收缩，外周阻力增加，引起肾素依赖性高血压病；③肾实质损害后肾内降压物质分泌减少：肾内激肽释放酶-激肽生成减少，前列腺素E生成减少，也是肾性高血压病的原因之一。肾小球病所致高血压病多为容量依赖型，少数为肾素依赖型。

（5）肾功能损害：肾病综合征患者可合并急性肾功能不全，部分急性肾小球肾炎患者可有一过性肾功能损害，而急进性肾小球肾炎常导致急性肾衰竭。病情控制不佳的慢性肾小球疾病常逐渐进展为慢性肾衰竭。

【问题4】如你是肾内专科门诊医生，首先应该为患者做哪些实验室检查？

**思路：**尿常规、24小时尿蛋白定量、血生化、血脂、肾脏B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白（+++），红细胞++/HP；24小时尿蛋白定量5.5g/1400ml；血生化：白蛋白28.8g/L，尿素氮6.2mmol/L，尿酸493μmol/L，肌酐90μmol/L，总胆固醇3.8mmol/L，甘油三酯2.64mmol/L；双肾B超：双肾回声增高，左肾大小110mm×55mm，实质厚度15mm；右肾大小108mm×50mm，实质厚度16mm。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**该病例符合肾病综合征诊断标准，需要住院进一步诊治。

学习笔记

## 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，24小时尿蛋白定量，胸片，心电图，腹部B超检查。为排除继发性肾病综合征，患者还进行以下检查：风湿免疫相关检查如血免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤相关检查如AFP、CEA、CA199、CA125、鳞癌抗原(SCC)、血免疫固定电泳、尿免疫固定电泳等；感染相关指标如乙型肝炎病毒抗体、丙型肝炎病毒抗体、HIV抗体、梅毒血清学检查等；糖尿病相关指标如空腹血糖、餐后2小时血糖、糖化血红蛋白等。为了明确病理类型，在排除禁忌证后，给患者行肾穿刺病理检查。

实验室检查结果：血常规、便常规正常。尿常规：蛋白(++++)，红细胞++/HP，尿pH 5.5。电解质+肝肾功能+血脂：肌酐90μmol/L，尿素氮9.6mmol/L，尿酸468μmol/L，白蛋白26g/L，总胆固醇4.0mmol/L，甘油三酯2.9mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇2.8mmol/L。尿红细胞位相：正形红细胞0/ml，畸形红细胞33 000个/ml。24小时尿蛋白定量6.5g/1600ml。

风湿免疫检查。ANA(-)，抗dsDNA抗体阴性；抗SS-A，抗SSB、抗Sm、抗Jo-1、抗RNP、抗Scl-70、抗着丝粒抗体均阴性；抗DNP抗体1∶256(+)；ANCA：P-ANCA(IF)、C-ANCA(IF)、MPO、PR3均阴性；抗心磷脂抗体组合：Acl-IgM、Acl-IgG阴性；CRP、SAA、抗CCP、ASO、RF、抗Dnase-B均正常；抗GBM抗体1.62(正常)；IgA 2.37g/L、IgM 2.82g/L、IgG 13.10g/L、C3 0.71g/L↓、C4 0.06g/L↓、κ链10.10g/L↓、λ链7.30g/L↑；直接Coombs试验阴性；冷球蛋白(-)。

肿瘤相关检查。消化道肿瘤：AFP、CEA、CA125、CA199、SCC均为阴性。血、尿蛋白电泳阴性。

感染标志物检查。乙肝表面抗原阴性；甲肝、丙肝、丁肝、戊肝病毒标志物均为阴性；梅毒、HIV标志物阴性。

糖尿病相关检查。空腹血糖5.7mmol/L，餐后2小时血糖5.2mmol/L，糖化血红蛋白4.8%。

胸片：双肺未见异常；主动脉钙化。

心电图：轻度ST改变。

腹部彩超：双肾实质回声增高，肝、胆囊、胆管、脾脏、胰腺、膀胱、输尿管超声未见异常。

肾脏病理检查结果见图5-5-1。光镜描述：22个肾小球中2个球性硬化，1个节段性硬化。余正切肾小球体积增大，系膜细胞及基质弥漫性中重度增生，多处系膜插入，节段伴内皮细胞增生。毛细血管袢开放好，数处球囊粘连。MASSON、PASM：弥漫性系膜区及节段基底膜内嗜复红物沉积，多处节段基底膜分层。肾小管上皮细胞颗粒及空泡变性，小灶性小管萎缩，肾间质小灶性水肿及纤维化伴单个核细胞、少量中性粒细胞浸润、小动脉内膜纤维性增厚，细动脉结构尚好。

免疫荧光：3个肾小球，IgG++，C3+～++，弥漫球性分布，颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁；IgA、IgM、C1q、Fg均阴性。

特殊染色：刚果红(-)。

小结：符合系膜毛细血管性肾小球肾炎改变。

电镜检查：系膜细胞和基质增生并向内皮下间隙插入，系膜区可见电子致密物，伴有内皮下电子致密物沉积。

电镜诊断：Ⅰ型系膜毛细血管性肾小球肾炎(图5-5-1)。

学习笔记

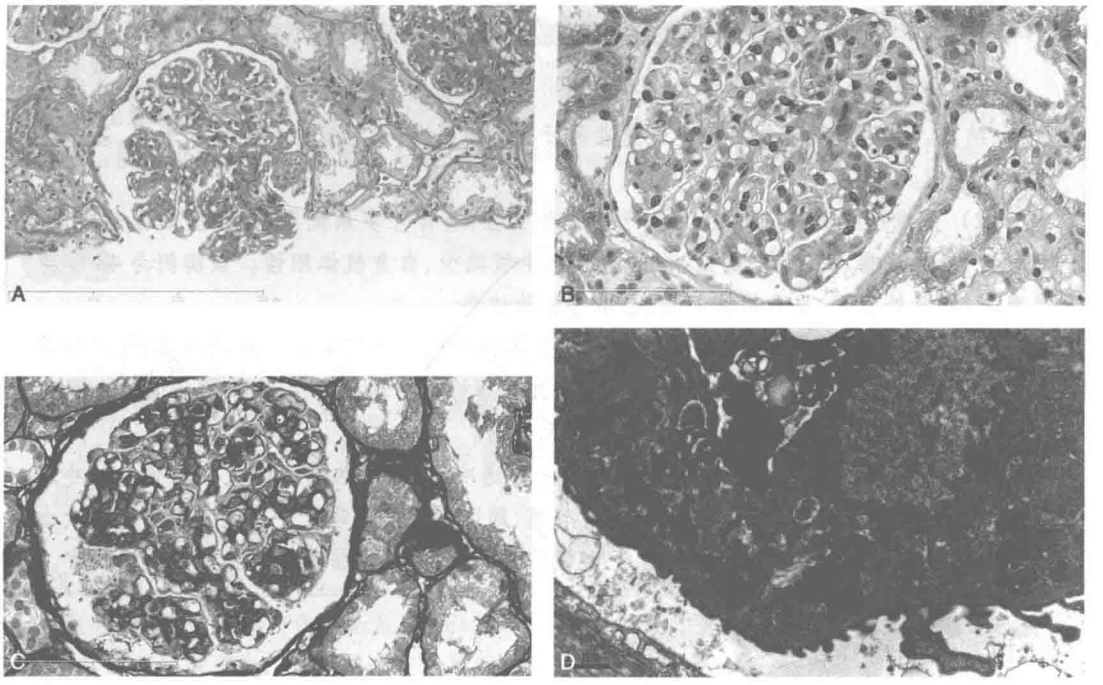



图 5-5-1　肾脏病理检查结果

A. PAS 染色：系膜细胞及基质弥漫性中重度增生，多处系膜插入，节段伴内皮细胞增生；B 和 C. MASSON 染色和 PASM 染色：弥漫性系膜区及节段基底膜内嗜复红物沉积，多处节段基底膜分层；D. 电镜检查：内皮下电子致密物沉积

【问题 6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为原发性肾病综合征，系膜毛细血管性肾小球肾炎Ⅰ型。

知识点

系膜毛细血管性肾小球肾炎的病理

光镜：可见系膜细胞和基质弥漫重度增生，广泛插入，基底膜弥漫增厚和双轨征形成。

免疫荧光：IgG、C3 在系膜区和毛细血管壁呈花瓣样沉积。

电镜：系膜细胞和基质增生、插入，系膜区、内皮下和（或）上皮下电子致密物沉积。电子致密物在系膜区、内皮细胞下沉积时，称为Ⅰ型系膜毛细血管性肾小球肾炎；同时伴电子致密物在上皮下沉积时，称为Ⅲ型系膜毛细血管性肾小球肾炎。过去同时伴电子致密物在基底膜内沉积时，称为Ⅱ型系膜毛细血管性肾小球肾炎，但该型目前被认为属于补体 C3 肾小球肾病，不属于系膜毛细血管性肾小球肾炎。

【问题 7】特发性系膜毛细血管性肾小球肾炎需与哪些继发性肾病鉴别？

**思路：** 主要与以下疾病鉴别：①感染性疾病：乙肝、丙肝、HIV 感染等；②系统性的免疫复合物疾病：冷球蛋白血症、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、干燥综合征等；③肿瘤：淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道肿瘤等；④其他：移植物肾病、囊性纤维化、药物相关性肾病等。

【问题 8】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为肾病综合征，系膜毛细血管性肾小球肾炎Ⅰ型，应如何治疗？

**思路：** 包括一般治疗、对症治疗、并发症防治和免疫抑制治疗。

学习笔记

知识点

需与本病例鉴别的继发性系膜毛细血管性肾小球肾炎

（1）丙型肝炎相关性肾炎：继发于丙型肝炎病毒感染，多伴有慢性肝炎的临床表现如厌油、纳差、黄疸、肝功能损害等。该患者丙肝标志物阴性，且无慢性肝炎临床表现，基本可以排除该病。

（2）系统性红斑狼疮肾炎：好发于中青年女性，有肾外多系统累及表现，如面部红斑、光过敏、口腔溃疡、关节炎、贫血、白细胞及血小板减少、自身抗体阳性。该病例为48岁男性患者，无肾外表现，自身抗体阴性，基本可排除该病。

（3）肿瘤相关性肾病（血液系统肿瘤及实体肿瘤）：多有肿瘤相关症状和体征，且肿瘤相关指标往往为阳性。该患者无低热、消瘦，血肿瘤标记物均为阴性，血常规正常，血、尿免疫固定电泳均为阴性，故肿瘤相关性肾病暂无依据。

（4）冷球蛋白血症肾损害：冷球蛋白是一类遇冷沉淀、遇热溶解的免疫球蛋白。冷球蛋白血症除累及肾脏外，还常伴有紫癜、关节痛、周围神经病变等肾外表现。该患者两次血冷球蛋白检查均为阴性，无肾外表现，且电镜结果不支持，基本排除冷球蛋白血症肾损害。

（1）一般治疗

1）注意休息，加强护理。

2）饮食治疗：低盐饮食（<3g/d）；适量优质蛋白饮食0.8～1.0g/（kg·d）；热量摄入≥126～147kJ（30～35kcal）/（kg·d）；少进食富含饱和脂肪酸的饮食，多吃富含多聚不饱和脂肪酸及富含可溶性纤维的饮食。

（2）对症治疗

1）利尿消肿：如呋塞米20mg，2次/天，口服或静脉注射，并酌情输注白蛋白扩容。如药物治疗效果欠佳，可考虑行单纯超滤消肿。

2）减少尿蛋白：首选ACEI/ARB类药物，如氯沙坦100mg，1次/天，口服。为达最佳降尿蛋白效果，可逐渐增加剂量。该类药物同时有降血压作用，该患者血压控制目标在125/75mmHg以下为宜，但也不宜过低。用药过程需监测肾功能及血钾水平。

（3）并发症的防治：注意防治血栓栓塞并发症（如使用阿司匹林或氯吡格雷或双嘧达莫等药物抗凝）、感染、蛋白质脂质代谢紊乱、急性肾衰竭等并发症。

（4）免疫抑制治疗

1）糖皮质激素：如泼尼松1mg/（kg·d），清晨顿服。激素对儿童患者有一定疗效，但对成人患者，效果不确切。

2）环磷酰胺（CTX）：使用激素基础上，加用CTX是否可以获得额外的益处尚待研究。但CTX仍被广泛推荐用于急进性肾炎患者或者近期肾功能恶化较快的患者，特别是病理提示伴新月体者。

3）其他治疗方案：霉酚酸酯、环孢素A、生物制剂、血浆置换等方案均可作为治疗选择，但相关研究证据很少。

【问题9】系膜毛细血管性肾小球肾炎患者免疫抑制剂治疗效果如何？

**思路：**现阶段针对特发性系膜毛细血管性肾小球肾炎的治疗研究，多存在纳入病例数少、随访时间短、缺乏对照研究等缺点，目前除激素对儿童特发性系膜毛细血管性肾炎治疗效果得到较多研究证据的支持外，其余免疫抑制治疗方案包括CTX、环孢素A、生物制剂等的疗效尚存争议。

【问题10】治疗过程中患者出现发热、恶心、呕吐、腹泻等症状，同时伴尿量明显减少（<

学习笔记

100ml/d)，应考虑什么诊断？应做哪些检查？

**思路：** 根据以上临床表现，考虑该患者存在“急性胃肠炎”和“急性肾衰竭”可能，应该行血常规、便常规、大便培养、急诊生化组合等检查协助诊断。

实验室检查结果：血常规：WBC $14\times10^9$/L，N% 91%。大便常规：红细胞(+)，白细胞(++)。急诊生化：肌酐460μmol/L，尿素氮30mmol/L，钾6.5mmol/L，二氧化碳18mmol/L。大便培养：大肠埃希菌。

**知识点**

肾病综合征的常见并发症

(1) 感染：为肾病综合征患者常见并发症，一旦发现感染，应及时选用对致病菌敏感、强效且无肾毒性的抗生素治疗。严重感染难控制时应考虑减少或停用激素。

(2) 血栓栓塞：一般认为，当血浆白蛋白<20g/L时，提示存在高凝状态，即应开始预防性抗凝治疗。

(3) 急性肾衰竭：如处理不当可危及生命，如正确处理，大多数患者可望恢复。可考虑使用以下措施：袢利尿剂、血液透析、原发病治疗、碱化尿液等。

(4) 蛋白质及脂肪代谢紊乱：ACEI/ARB类药物可用于减少尿蛋白。他汀类或贝特类药物可用于调节血脂。肾病综合征缓解后高脂血症可自然缓解，无需再继续药物治疗。

【问题11】引起患者无尿的可能原因是什么？

**思路：** 引起患者无尿的最可能原因为：呕吐、腹泻等导致血容量丢失过多，引起肾脏灌注不足、肾小球滤过率下降。低白蛋白血症所致液体从血管向组织间隙转移，也参与了无尿的发生。

【问题12】该患者现在应采取哪些紧急治疗措施？

**思路：** 该患者应采取以下措施：①血液透析治疗；②扩容、利尿治疗；③抗感染治疗。

随　访

经上述方案治疗1周后，患者恶心、呕吐、腹泻等症状消失，尿量逐渐增加，外周血白细胞正常，肾功能恢复正常，遂予出院处理。出院1个月后复查尿常规：蛋白(++)，比重1.020，红细胞3个/HP。24小时尿蛋白定量2.5g/1400ml。生化+血脂：肌酐80μmol/L，尿素氮8.0mmol/L，尿酸400μmol/L，白蛋白34g/L，总胆固醇4.0mmol/L，甘油三酯1.6mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇2.5mmol/L。治疗半年后随访，尿常规：蛋白±，比重1.025，红细胞-/HP。24小时尿蛋白定量0.55g/1400ml。生化+血脂：肌酐70μmol/L，尿素氮6.0mmol/L，尿酸350μmol/L，白蛋白40g/L，总胆固醇3.8mmol/L，甘油三酯1.7mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇2.6mmol/L。

以上结果提示：患者使用激素治疗及其他对症支持治疗半年后，病情部分缓解。后激素规律减量，至10mg/d时维持半年。期间多次复查尿常规提示：蛋白波动于±~++之间。

【问题13】该病例的预后如何？

**思路：** 该病例为中年男性，起病时血压无明显升高、无肉眼血尿，且肾功能正常；病理上表现为典型的系膜毛细血管性肾小球肾炎，未见新月体形成和广泛的小球硬化；各项检查可排除继发性系膜毛细血管性肾小球肾炎；虽初始发病时表现为肾病综合征，但经正规治疗后，血压控制良好，尿蛋白已明显减少；虽有急性肾衰竭并发症，但发现及时，经恰当治疗后肾功能完全恢复。以上情况提示该患者预后相对较好。

总体来说，成人系膜毛细血管肾小球肾炎的治疗效果欠佳，但经正规的治疗后，仍有部分患者病情可较稳定地得到控制。

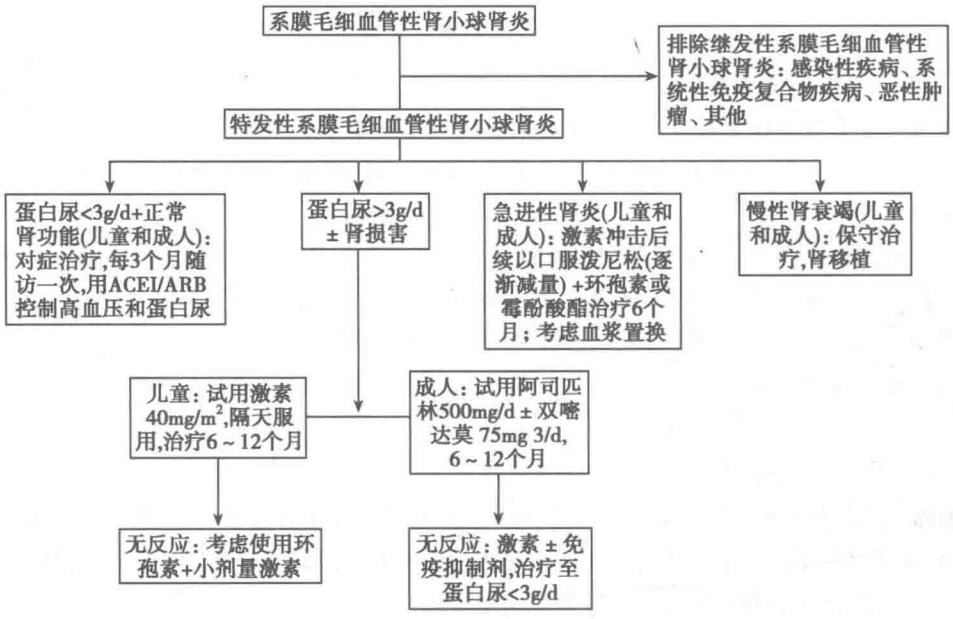
学习笔记

知识点

特发性系膜毛细血管性肾小球肾炎的预后

有下列表现者预后不良：①发病时就有肾小球滤过率下降；②表现为肾病综合征；③早期出现高血压、肉眼血尿；④肾活检有新月体等。

【系膜毛细血管性肾小球肾炎诊断及治疗流程】




（黄锋先）

## 参考文献

1. 葛均波，徐永建. 内科学. 第 8 版. 北京：人民卫生出版社，2013.
2. 王海燕. 肾脏病学. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，2008.
3. Alchi B，Jayne D. Membranoproliferativeglomerulonephritis. PediatrNephrol，2010，25(8)：1409-1418.

学习笔记

# 第六章 继发性肾脏疾病

## 第一节 狼疮性肾炎

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种累及多系统多脏器的自身免疫性疾病。其发病机制尚不完全明确,可能涉及遗传、环境、内分泌紊乱以及免疫系统异常等多个方面。育龄期女性较易受累。SLE 累及肾脏时称为狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)。

狼疮性肾炎是我国常见的继发性肾小球疾病,其临床表现多样。轻者仅表现为无症状蛋白尿或血尿;部分患者可呈肾病综合征表现,伴有水肿、高血压或肾功能减退;少数患者起病急骤,肾功能短期内恶化甚至发生急性肾衰竭。如活动性病变未得到有效控制,病情迁延不愈,部分患者可逐渐进展至慢性肾功能不全。存在肾小管间质损伤者,表现为低比重尿、低分子蛋白尿,可伴随Ⅰ型肾小管酸中毒。

狼疮性肾炎虽以肾脏为主要受累器官,但常常伴有其他脏器的损害,包括不明原因的发热、关节炎及皮肤黏膜损害,可有心血管、中枢神经系统、造血系统、消化系统受累以及多发性浆膜炎。

狼疮性肾炎是 SLE 的肾损害,因此首先应确定 SLE 的诊断。在 SLE 诊断基础上如出现肾脏损害的证据可确诊狼疮性肾炎,临床上应行肾活检明确病理分型。目前狼疮性肾炎病理采用 2003 年 ISN/RPS 分型标准,共分六型:Ⅰ型为轻微系膜病变,Ⅱ型为系膜增生性病变,Ⅲ型为局灶性病变,Ⅳ型为弥漫性病变,Ⅴ型为膜性病变,Ⅵ型为晚期硬化性病变。各病理类型间可相互转变。

狼疮性肾炎的治疗需根据临床及病理进行个体化治疗。Ⅰ型狼疮性肾炎及蛋白尿<1g 的Ⅱ型狼疮性肾炎患者,激素和免疫抑制剂的使用取决于肾外狼疮的临床表现。蛋白尿超过 1g 的Ⅱ型患者,可考虑使用糖皮质激素或联用免疫抑制剂。Ⅲ和Ⅳ型增殖性狼疮性肾炎的治疗包括初始诱导治疗和维持治疗两个阶段,诱导期给予足量糖皮质激素和免疫抑制剂(推荐环磷酰胺或骁悉);维持期则推荐小剂量糖皮质激素(10mg)联合骁悉或硫唑嘌呤。Ⅴ型狼疮性肾炎患者如存在非肾病范围蛋白尿,治疗多根据肾外狼疮活动,而肾病范围蛋白尿的患者则建议给予免疫抑制治疗。Ⅵ型狼疮性肾炎患者激素和免疫抑制剂的使用取决于肾外狼疮的临床表现。另外,所有狼疮性肾炎患者如无禁忌应给予羟氯喹、ACEI/ARB 降压、降蛋白尿以及调脂等非特异性治疗。

狼疮性肾炎的预后与病理类型及其程度、临床症状、治疗疗效、性别、种族等因素相关,早期诊断和积极治疗可改善预后。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者女性,31 岁。因双下肢水肿 2 个月余来医院门诊。患者于 2 个月前无诱因下出现轻度双下肢水肿,尿泡沫增多,同时伴四肢关节酸痛及低热,体温波动于 37.5~38.0℃,于当地医院就诊,查血常规:WBC $3.5\times10^9$/L,N 78%,Hb 100g/L,PLT $97\times10^9$/L,予以抗感染治疗无好转,双下肢水肿加重,为进一步诊治来院门诊。发病以来患者体重增加 2kg,饮食

正常，无脱发、口腔溃疡、光过敏、口干、眼干、皮疹等症。患者否认肝炎、结核等传染病史；既往无高血压病及糖尿病史；无药物过敏史；否认家族性遗传病史；否认手术及外伤史。生育史：0-0-0-0。

体格检查：T 37.8℃，BP 150/85mmHg，HR 100 次/分，R 19 次/分。神清，轻度贫血貌，全身未见瘀点、瘀斑及皮疹，浅表淋巴结未及肿大。双肺呼吸音略低，未及干湿啰音。心律齐，未及杂音。腹软，无压痛，肝脾未及肿大，双肾区叩痛（-）。四肢无畸形，左手第二、第三近端指间关节及腕关节有压痛，无红肿。双下肢水肿。神经系统检查（-）。

【问题1】门诊见一双下肢水肿患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括：起病特点，水肿持续时间、部位及伴随症状。

【问题2】根据患者病史和体格检查结果，考虑肾脏疾病可能性大。该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 尿常规、24 小时尿蛋白定量、肝肾功能、血脂、肾脏 B 超。

该病例门诊检查结果：尿常规：PRO 500mg/dl，RBC 15～20/HP，WBC 5～7 个/HP；24 小时尿蛋白定量 6.5g；肾功能：BUN 7.8mmol/L，Scr 75.0μmol/L，UA 389μmol/L；肝功能：ALT 35U/L，AST 28U/L，白蛋白 25.0g/L；血脂：TC 7.93mmol/L，TG 3.25mmol/L，HDL 1.47mmol/L，LDL 4.24mmol/L。B 超（双肾）：左肾 11.9cm×5.4cm×3.5cm，右肾 10.4cm×5.4cm×3.2cm，大小形态正常，输尿管膀胱未见异常。

【问题3】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该患者存在大量蛋白尿，低蛋白血症，高脂血症及水肿，符合肾病综合征。需要住院进一步诊断和治疗。

【问题4】肾病综合征按病因可分为原发性和继发性两大类，常见的继发性肾病综合征的病因有哪些？

**思路：** 主要有五大类疾病：①自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮，系统性血管炎，类风湿关节炎，甲状腺疾病等；②感染性疾病：乙型、丙型肝炎病毒，梅毒，人类免疫缺陷病毒（HIV）感染等；③肿瘤：淋巴瘤，多发性骨髓瘤，实体肿瘤等；④代谢性或变性性疾病：糖尿病肾病，淀粉样变性等；⑤药物：金制剂，非甾体抗炎药等。对于年轻的女性患者，尤其同时合并多系统异常者，需高度怀疑是否存在自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮等。

**知识点**

需与本病例鉴别的继发性肾病

（1）狼疮性肾炎：好发于中青年女性，有肾外多系统累及表现，如面部红斑，光过敏，口腔溃疡，关节炎，贫血，白细胞及血小板减少，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性。该病例为年轻女性，存在低热和关节酸痛，需高度怀疑。

（2）紫癜性肾炎：青少年多见，临床以皮肤紫癜、关节肿痛、腹痛、肾炎为特征，累及肾脏者可出现血尿和（或）蛋白尿，肾活检病理表现为系膜增生性病变，伴节段肾小球毛细血管袢坏死和（或）新月体形成，免疫荧光以 IgA 沉积为主要沉积物。该患者有关节病变，但无明显紫癜样皮疹，应进一步检查排除。

（3）乙型肝炎病毒相关性肾炎：多见于儿童及青少年，也可见于老年人。以蛋白尿或肾病综合征为主要临床表现，常见的病理类型为膜性肾病，其次为系膜毛细血管性肾小球肾炎等。国内依据以下三点进行诊断：①血清乙型肝炎病毒抗原阳性；②有肾小球肾炎临床表现，并可除外狼疮性肾炎等继发性肾小球肾炎；③肾活检切片中找到乙型肝炎病毒抗原。我国为乙型肝炎高发区，对有乙型肝炎患者或肾病综合征患者应认真排除之。

学习笔记

（4）肿瘤相关性肾病：多见于中老年患者，大多发生在肿瘤之后或与肿瘤同时发现，也可在肿瘤诊断之前出现。临床表现为蛋白尿，部分患者可呈肾病综合征，病理上以膜性肾病最为常见，肿瘤有效治疗后肾脏疾病可自然痊愈或好转。该患者为年轻女性，可能性较小，但可进一步检查肿瘤标志物排除之。

（5）糖尿病肾病：多发于10年以上的糖尿病患者，尿蛋白从早期的尿微量白蛋白排泄率增加可逐渐进展为肾病综合征。眼底检查可见微血管病变。肾活检提示肾小球基底膜增厚和系膜基质增生。典型损害为K-W结节形成。该患者既往无糖尿病史，故可排除。

该患者入院后为明确是否存在继发性因素进行了系统检查，主要实验室检查结果：血常规：WBC $2.9\times10^9$/L，N 71%，Hb 96g/L，PLT $88\times10^9$/L；血沉83mm/h；肾功能：血尿素氮19.8mmol/L，血肌酐282.0μmol/L，血尿酸503.8μmol/L；免疫球蛋白：IgG 20.7g/L，IgA 5.34g/L，IgM 0.5g/L，IgE 56IU/ml；补体全套：CH50 7.6U/L，C3 0.37g/L，C4<0.10g/L；dsDNA>100IU/ml；ANA 1∶1280，抗ENA(+)，抗Sm抗体(+)，Acl(-)，$\beta_2$-GP1(-)；RF因子(-)，抗SSA(-)，抗SSB(-)；抗组蛋白抗体(-)；MPO-ANCA(-)，PR3-ANCA(-)；血尿免疫电泳：正常；肝炎标志物：乙肝丙肝均(-)；病毒全套：EB病毒、巨细胞病毒、腺病毒、水痘-带状疱疹病毒抗体，HIV等均(-)；肿瘤标志物：均在正常范围，血糖5.6mmol/L(空腹)、7.4mmol/L(餐后2小时)。B超检查肝胆胰脾肾：肝脏光点增多；双肾大小及结构正常，动静脉未见狭窄；胸片：两肺纹理增多，右侧少量胸腔积液，主动脉突出，左心室饱满；EKG：窦速；心脏彩超：少量心包积液。

【问题5】根据以上临床表现和实验室检查，该患者主要考虑哪种疾病？

**思路：**根据1997年SLE诊断标准，11条中符合4条即可诊断。该患者存在关节炎、浆膜炎、肾脏病变、血液学异常、免疫学异常以及抗核抗体升高，故可诊断为系统性红斑狼疮。

知识点

1997年美国风湿病学会修订的SLE诊断标准

1. 颊部红斑　固定红斑，扁平或隆起，在两颧突出部位。

2. 盘状红斑　片状隆起于皮肤的红斑，黏附有角质脱屑和毛囊栓；陈旧病变可发生萎缩性瘢痕。

3. 光过敏　对日光有明显的反应，引起皮疹，从病史中得知或医生观察到。

4. 口腔溃疡　经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡，一般为无痛性。

5. 关节炎　非侵蚀性关节炎，累及2个或更多的外周关节，有压痛，肿胀或积液。

6. 浆膜炎　胸膜炎或心包炎。

7. 肾脏病变　尿蛋白>0.5g/24h或+++，或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)。

8. 神经病变　癫痫发作或精神病，除外药物或已知的代谢紊乱。

9. 血液学疾病　溶血性贫血，或白细胞减少，或淋巴细胞减少，或血小板减少。

10. 免疫学异常　抗dsDNA抗体阳性，或抗Sm抗体阳性，或抗磷脂抗体阳性(后者包括抗心磷脂抗体，或狼疮抗凝物阳性或至少持续6个月的梅毒血清试验假阳性的三者中具备一项阳性)。

11. 抗核抗体　在任何时候和未用药物诱发“药物性狼疮”的情况下，抗核抗体滴度异常。

以上11项中符合4项或以上可诊断为系统性红斑狼疮。

学习笔记

【问题6】该患者目前初步诊断为继发性肾病综合征，病因诊断为系统性红斑狼疮，该诊断是否完整，还应进一步做何检查？

**思路：**对于SLE患者有肾脏累及的情况下，一般应行肾活检明确疾病的组织学类型，这对制订治疗方案和指导预后具有重要意义。狼疮性肾炎的临床表现与病理分型并不完全一致，应尽可能早地争取肾活检获得正确的病理分型，指导治疗。

该患者入院后排除禁忌证，行肾穿刺活检，结果如下：

（1）光镜：镜下共见19只肾小球，其中1只小球呈球性硬化，其余小球系膜细胞和基质中-重度增多，内皮细胞增生，可见少量中性粒细胞和单个核细胞浸润，毛细血管袢不规则增厚，较多wire-loop形成。10只小球包氏囊内有细胞性新月体，其中6只为大细胞性，4只为小细胞性。重度小管间质病变，偶见小管萎缩变性，间质片状炎症细胞浸润，血管无特殊，见图6-1-1。

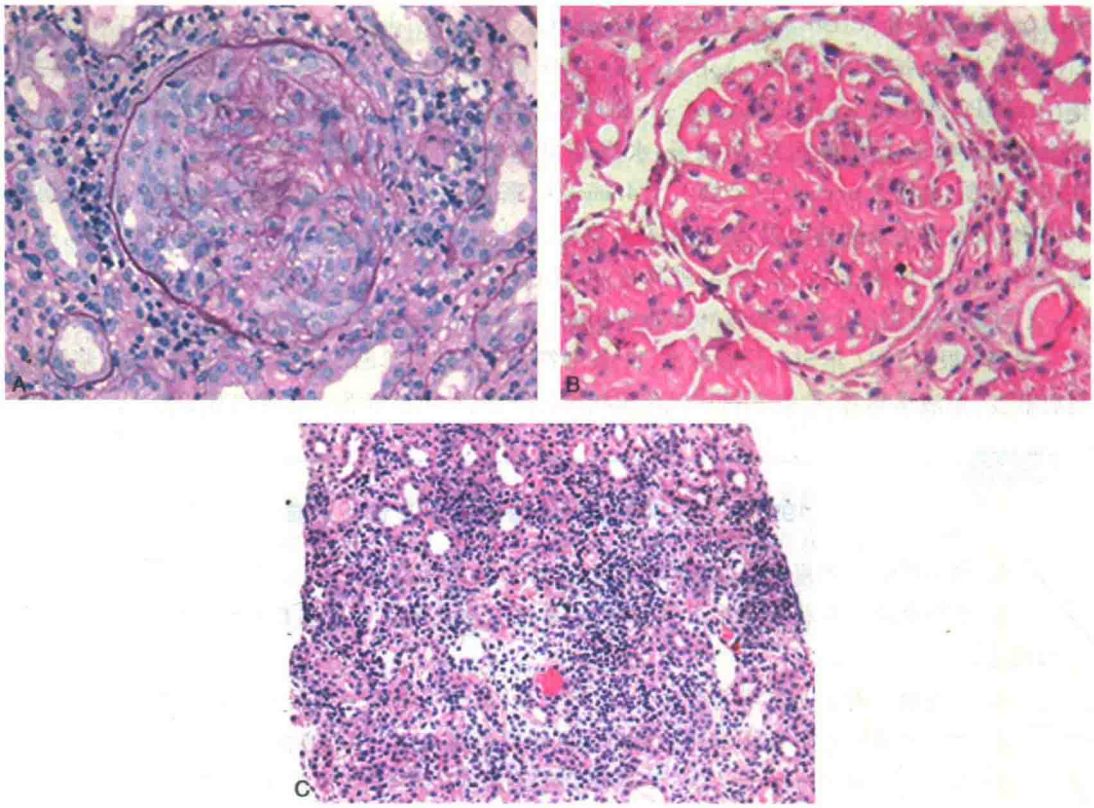



图6-1-1　光镜

A. 大细胞性新月体（PAS×200）；B. wire-loop（HE×200）；C. 间质炎症细胞浸润（PAS×200）（照片由上海仁济医院提供）

（2）免疫荧光：IgG++，IgA±，IgM+，C3++，C1q++均呈颗粒状，主要沿毛细血管袢弥漫性沉积，见图6-1-2。

（3）电镜：足突广泛融合，GBM僵硬，不规则增厚，内皮下大量电子致密物沉积，系膜基质及系膜细胞中-重度增生，向内皮下插入，系膜区可见电子致密物沉积，系膜区可见炎细胞浸润，见图6-1-3。

学习笔记

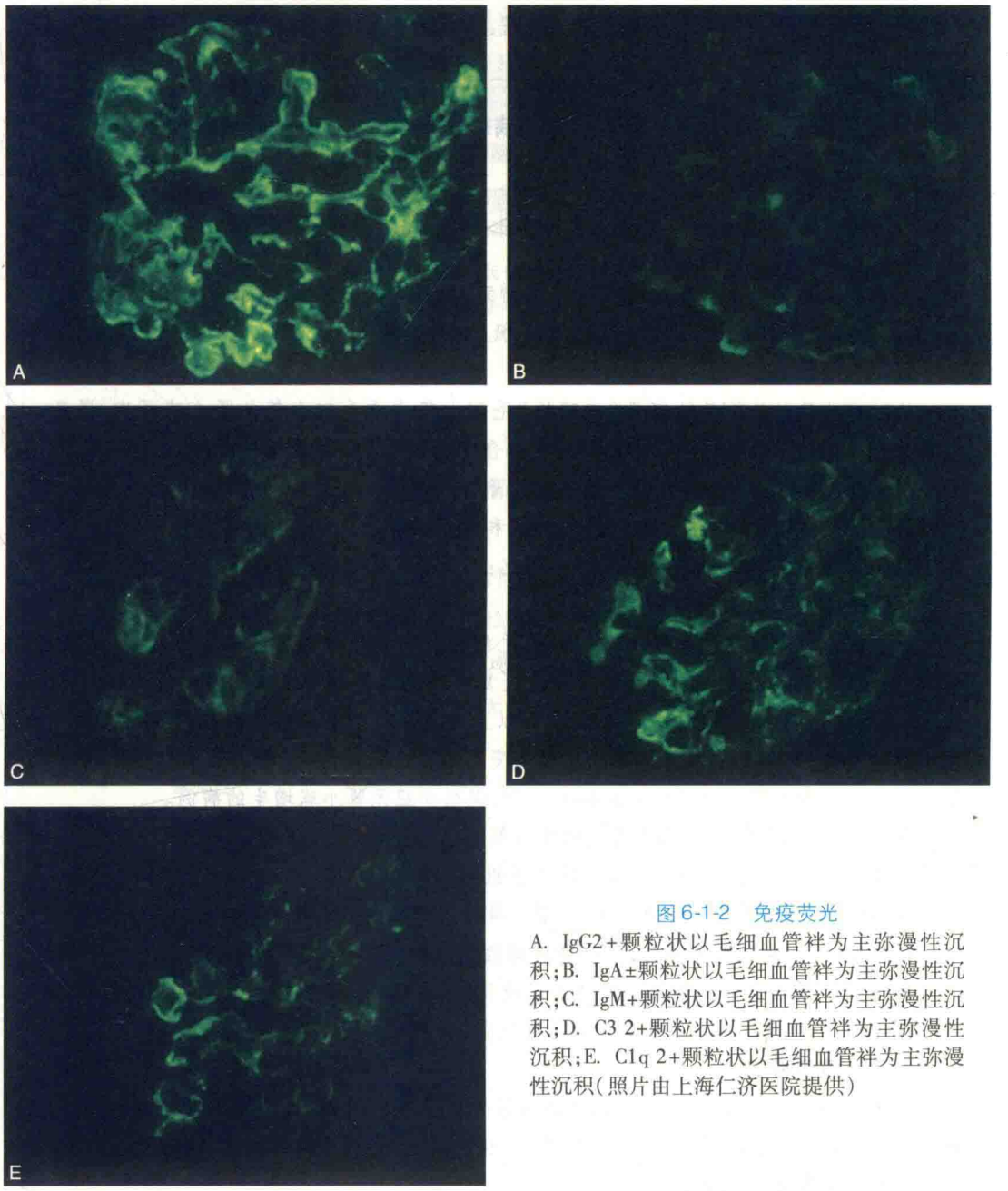



图 6-1-2　免疫荧光

A. IgG2+颗粒状以毛细血管袢为主弥漫性沉积；B. IgA±颗粒状以毛细血管袢为主弥漫性沉积；C. IgM+颗粒状以毛细血管袢为主弥漫性沉积；D. C3 2+颗粒状以毛细血管袢为主弥漫性沉积；E. C1q 2+颗粒状以毛细血管袢为主弥漫性沉积（照片由上海仁济医院提供）

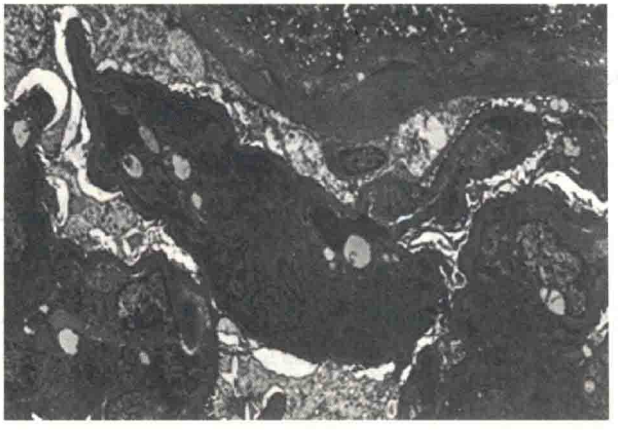


图 6-1-3　电镜足突广泛融合，GBM僵硬，不规则增厚，内皮下、系膜区可见电子致密物沉积（照片由上海仁济医院提供）

学习笔记

【问题7】该患者最终的诊断是什么？

**思路：**继发性肾病综合征、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎Ⅳ-G(A)。

知识点

2003年国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)的分型标准

**Ⅰ型　轻度系膜病变**

光镜下肾小球正常，免疫荧光下系膜区可见免疫复合物沉积。

**Ⅱ型　系膜增生性病变**

光镜下见单纯系膜细胞增生或系膜区增宽，免疫荧光或电镜下可见系膜区免疫复合物，可能伴有少量上皮下或内皮下复合物沉积。

**Ⅲ型　局灶型病变**

活动或非活动性的局灶节段(或球性)毛细血管内或毛细血管外肾小球肾炎，累及<50%的肾小球。一般可见局灶内皮下免疫复合物沉积伴或不伴系膜区改变。

Ⅲ(A)：活动性病变：局灶增生性狼疮性肾炎。

Ⅲ(A/C)：活动性和慢性病变：局灶增生和硬化性狼疮性肾炎。

Ⅲ(C)：慢性非活动性病变伴肾小球硬化：局灶硬化性狼疮性肾炎。

**Ⅳ型　弥漫型病变**

活动或非活动性的弥漫节段(或球性)毛细血管内或毛细血管外肾小球肾炎，累及超过50%的肾小球。一般可见弥漫内皮下免疫复合物沉积伴或不伴系膜区改变。此型被分为：弥漫节段性(Ⅳ-S)狼疮性肾炎，即50%以上受累小球为节段性病变；弥漫球性(Ⅳ-G)狼疮性肾炎，即50%以上受累小球为球性病变。节段性定义为<50%的血管袢受累的一种肾小球病变。此型包括弥漫性wire-loop沉积，但很少或无肾小球增生的病例。

Ⅳ-S(A)：活动性病变：弥漫节段增生性狼疮性肾炎。

Ⅳ-G(A)：活动性病变：弥漫球性增生性狼疮性肾炎。

Ⅳ-S(A/C)：活动性和慢性病变：弥漫节段增生和硬化性狼疮性肾炎。

Ⅳ-G(A/C)：活动性和慢性病变：弥漫球性增生和硬化性狼疮性肾炎。

Ⅳ-S(C)：慢性非活动性病变伴肾小球硬化：弥漫节段硬化性狼疮性肾炎。

Ⅳ-G(C)：慢性非活动性病变伴肾小球硬化：弥漫球性硬化性狼疮性肾炎。

**Ⅴ型　膜型病变**

光镜、免疫荧光和电镜下可见球性或节段性上皮下免疫复合物沉积伴或不伴系膜区改变。Ⅴ型LN可能与Ⅲ型或Ⅳ型同时出现，在这种情况下，两种类型都需诊断。

**Ⅵ型　晚期硬化型病变**

超过90%的肾小球球性硬化，且残余肾小球无活动性病变。

【问题8】该患者哪些临床及病理表现提示为活动性病变？

**思路：**病理上表现为系膜细胞增多，内皮细胞增生，炎细胞浸润，较多wire-loop形成，肾小球囊腔内有细胞性新月体形成，间质片状炎症细胞浸润。SLEDAI评分为24分，属于重度活动。

知识点

(1) 狼疮性肾炎病理指数

1) 活动指数：细胞增生、纤维素样坏死或核碎裂、细胞性新月体、透明血栓、wire-loop、炎细胞浸润。

学习笔记

2）慢性指数：肾小球硬化、纤维性新月体、间质纤维化、肾小管萎缩。

（2）狼疮疾病活动性指数（SLEDAI）评分标准：是临床判断狼疮活动的常用指标。

狼疮疾病活动性指数（SLEDAI）评分标准

| 分数 | 项目 | 定　义 |
|---|---|---|
| 8 | 癫痫 | 新近出现。需排除代谢性、感染或药物引起 |
| 8 | 精神症状 | 由于对现实感知能力的严重障碍，导致正常活动能力改变，包括幻觉、语无伦次，思维紊乱，行为怪异。排除尿毒症及药物所致 |
| 8 | 脑综合征 | 定向力、记忆或其他智力障碍，具有迅速出现及变化很快的特点。包括意识模糊，思想不能集中，不能持续对周围环境加以注意，加上下列表现中至少2项：知觉异常，言语不连贯，失眠或白天打瞌睡，或精神活动增加或减少。排除代谢、感染或药物引起 |
| 8 | 视力障碍 | SLE视网膜病变。包括细胞状小体，视网膜出血，脉络膜渗出或出血，或视神经炎。除外高血压病、感染或药物所致 |
| 8 | 颅神经病变 | 新近出现的，累及颅神经的感觉或运动神经病变 |
| 8 | 狼疮性头痛 | 严重、持续头痛。可能表现为偏头痛，但对镇静剂无效 |
| 8 | 脑血管意外 | 新近出现的脑血管意外。排除动脉硬化 |
| 8 | 血管炎 | 溃疡、坏疽、手指结节，小片状出血，活检或血管造影证实的血管炎 |
| 4 | 关节炎 | 2个以上关节出现疼痛及炎症症状（肿胀、渗出等） |
| 4 | 肌炎 | 近端肌肉疼痛/无力，伴有CPK/醛缩酶升高，或肌电图变化，或活检表现为肌炎 |
| 4 | 管型尿 | 颗粒或红细胞管型 |
| 4 | 血尿 | >5RBC/HP，排除结石、感染或其他原因 |
| 4 | 蛋白尿 | >0.5g/24h，新近出现或最近增加>0.5g/24h |
| 4 | 白细胞尿 | >5WBC/HP，排除感染 |
| 2 | 新鲜皮疹 | 新近出现或复发的炎症性皮疹 |
| 2 | 脱发 | 新近出现或复发，异常的斑片状或弥漫性脱发 |
| 2 | 黏膜溃疡 | 新近出现或复发的口腔或鼻黏膜溃疡 |
| 2 | 胸膜炎 | 胸痛伴胸膜摩擦音，胸膜腔渗出，或胸膜增厚 |
| 2 | 心包炎 | 心包疼痛，伴有下列症状中至少1个：心包摩擦音，渗出，或ECG/心脏超声证实 |
| 2 | 低补体 | C3、C4低于正常值 |
| 2 | 抗dsDNA抗体 | + |
| 1 | 发热 | >38℃，排除感染所致 |
| 1 | 血小板减少 | <10万/$mm^3$ |
| 1 | 白细胞减少 | <3000/$mm^3$ 排除药物所致 |

0~4分：基本无活动；5~9分：轻度活动；10~14分：中度活动；≥15分：重度活动

【问题9】患者住院期间出现血肌酐升高，考虑急性肾损伤还是慢性肾损害？

**思路：**该患者既往无肾脏病史，B超双肾大小形态正常，肾活组织病理检查提示为活动性改变，无明显慢性病变，因此考虑急性肾损伤。

学习笔记

知识点

急慢性肾病的鉴别

1. 病史　慢性肾脏病是指肾脏结构或功能异常，或 eGFR<60ml/(min·1.73m²)超过3个月以上；急性肾损伤通常发病时间较短。

2. 肾脏B超　慢性肾损害常可见肾脏体积缩小，皮髓质分界不清；急性肾损伤一般肾脏体积正常或增大，结构正常。

3. 临床表现和实验室检查　慢性肾损害常有夜尿增多、肾性贫血、高磷低钙等表现；而急性肾损伤相对发生率较低。

4. 病理　慢性肾损害病理以肾小球硬化、间质纤维化、肾小管萎缩等慢性病变为主；急性肾损伤常可见肾小球或肾间质内存在活动性病变或急性肾小管坏死。

5. 预后　慢性肾损害一般肾功能较难恢复正常；而急性肾损伤预后相对较好，大部分患者肾功能可恢复。

【问题10】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为狼疮性肾炎Ⅳ-G(A)，如何治疗？

**思路：** 包括非特异性治疗、免疫抑制治疗和并发症的防治。

(1) 非特异性治疗

1) 控制盐和蛋白质的摄入。

2) 羟氯喹0.2g，1次/天，口服。

3) 减少蛋白尿，氯沙坦50mg，1次/天，口服。

4) 降脂治疗，阿托伐他汀20mg，1次/晚，口服。

5) 如存在酸中毒，碳酸氢钠1.0g，3次/天，口服。

(2) 免疫抑制治疗：包括初始诱导治疗和维持治疗两个阶段。诱导治疗的目的在于尽快控制炎症，争取完全缓解；维持治疗的目的在于长期保护肾功能，减少复发。

(3) 减少并发症

1) 抗血小板聚集：阿司匹林100mg，1次/晚，口服。

2) 护胃：奥美拉唑肠溶胶囊20mg，1次/天，口服。

3) 预防骨质疏松：钙尔奇D 1粒，1次/天，口服。

【问题11】该患者是否需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗？

**思路：** 该患者表现为快速进展性肾炎综合征；病理显示肾小球有大量细胞浸润及免疫复合物沉积、伴细胞性新月体，故需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗。

知识点

甲泼尼龙冲击治疗指征

表现为快速进展性肾炎综合征；病理显示肾小球有大量细胞浸润及免疫复合物沉积、伴细胞性新月体、袢坏死；SLE所致严重血细胞减少、心肌炎、心包炎、狼疮性肺炎、肺出血(需排除感染)、狼疮性脑病、狼疮危象及严重皮损。用法：0.5~1.0g/d，连用3天，如无缓解，1周后可重复。

【问题12】增殖型狼疮性肾炎诱导治疗一般可使用哪些免疫抑制剂？

**思路：** 激素联合环磷酰胺或吗替麦考酚酯胶囊。

学习笔记

知识点

诱导缓解治疗

疗程为3～6个月，推荐联合应用糖皮质激素和免疫抑制剂[如环磷酰胺(CTX)或霉酚酸酯(MMF)]。

(1) 糖皮质激素与CTX联合治疗

激素用法：泼尼松1mg/(kg·d)或甲泼尼龙0.8mg/(kg·d)，治疗6～8周后逐渐减量，小剂量长期维持。

CTX用法：

大剂量静脉CTX诱导治疗(NIH方案)：0.5～1g/$m^2$，每月冲击1次，共6个月。

小剂量静脉CTX诱导治疗(欧洲狼疮方案)：每2周500mg×6次，共3个月。

口服CTX 1～1.5mg/(kg·d)(最高至150mg/d)，共2～4个月。

(2) 糖皮质激素与MMF联合治疗

激素用法：同上。

MMF用法：最大剂量2g/d，治疗6个月。

【问题13】结合该患者的病史和实验室检查及病理，目前采用何种诱导治疗方案较为合适？

**思路：**该患者肾功能进展迅速，病理提示新月体形成，因此建议激素加大剂量静脉CTX冲击治疗。

知识点

免疫抑制剂治疗狼疮性肾炎

(1) 对于严重的增生性狼疮性肾炎(快速进展至肾功能不全，常伴有广泛的新月体形成和肾小球毛细血管袢坏死)，考虑采用足量间断CTX静脉冲击治疗。

(2) 轻、中度狼疮性肾炎患者考虑小剂量静脉CTX方案。

(3) 对既往曾接受CTX治疗且累积剂量超过10～12g无效时，考虑使用MMF。

该患者采用激素联合静脉CTX治疗。

激素：甲泼尼龙1.0g冲击治疗3天后改泼尼松60mg[1mg/(kg·d)]口服，服用2个月后逐渐减量，直至减少至维持量。

静脉CTX：首剂0.4g，两周后0.6g，后每月1.0g，共6个月。

诱导治疗6个月后患者实验室指标：24小时尿蛋白定量0.29g；肾功能：BUN 7.8mmol/L，Scr 74.0μmol/L，UA 356μmol/L；白蛋白35.8g/L；补体：C3 0.98g/L，C4 0.3g/L；dsDNA 25IU/ml；ESR 25mm/h。

【问题14】该患者的后续治疗是什么？

**思路：**该患者诱导治疗6个月后目前已达到完全缓解，进入维持治疗。泼尼松10mg，1次/天，口服；硫唑嘌呤50mg，1次/天，口服。

知识点

狼疮性肾炎维持治疗

推荐将小剂量糖皮质激素(≤10mg/d泼尼松或其他等量糖皮质激素)与MMF(1～2g/d)或硫唑嘌呤[AZA 1.5～2.5mg/(kg·d)]联合治疗。当不能耐受AZA及MMF时，可联合使用CNI。

学习笔记

疗程：①在完全缓解后，建议维持治疗至少持续1年以上，而后考虑减少免疫抑制剂剂量；②若在维持治疗减量时出现肾功能恶化和（或）蛋白尿增多，建议将免疫抑制治疗剂量增加至初始控制狼疮性肾炎的剂量；③维持治疗12个月仍未达到完全缓解，在考虑转变治疗前可考虑重复肾活检。

维持治疗后随访2年中，患者24小时尿蛋白0.08～0.27g，血肌酐65～80μmol/L，血白蛋白35.2～37.6g/L，dsDNA（－），ANA（－），补体正常，ESR正常。

【问题15】该病例的预后如何？

**思路：**该患者虽然起病时存在大量蛋白尿、急性肾损伤，但病理学上以活动性病变为主，经正规治疗后达到了完全缓解，且在后续随访中未出现复发，故预后较好。

知识点

狼疮性肾炎的预后

与病理类型及其程度、临床症状、治疗疗效、性别、种族等因素相关。病理学类型较轻（Ⅰ型、Ⅱ型、累及较少肾小球的Ⅲ型等）一般预后较好。病理上表现为纤维性新月体形成，肾小管萎缩，肾间质纤维化，肾小球硬化以及肾内血管硬化等病变均提示预后不良。存在持续性大量蛋白尿、高血压以及肾功能损害且经治疗未缓解的患者肾存活率较低。另外，男性患者一般病情较重，起病初症状不典型，预后相对较差。黑人患者进展至ESRD比例高，预后差。

【问题16】该患者目前能否考虑生育？

**思路：**该患者目前已达到完全缓解，故可以考虑妊娠。但妊娠前需停用氯沙坦，小剂量泼尼松和硫唑嘌呤的剂量暂不改变。

学习笔记

知识点

狼疮性肾炎女性患者的妊娠问题

未达到完全缓解者要避免妊娠。

妊娠期不能使用CTX、MMF、ACEI和ARB，可继续使用羟氯喹。

使用MMF治疗者妊娠前要改用AZA治疗。

妊娠期出现狼疮性肾炎复发，可用糖皮质激素治疗，并根据病情严重程度决定是否加用AZA。

已接受激素或AZA治疗者，妊娠期不要减少剂量并应持续使用至分娩后至少3个月。

妊娠期加用低剂量乙酰水杨酸可减少胎儿死亡或流产。

【问题17】各型狼疮性肾炎的治疗原则是什么？

**思路：**根据临床及病理进行个体化治疗。

知识点

狼疮性肾炎个体化治疗

（1）Ⅰ型和Ⅱ型狼疮性肾炎的治疗：Ⅰ型狼疮性肾炎及蛋白尿<1g/d的Ⅱ型狼疮性肾炎患者，激素和免疫抑制剂的使用取决于肾外狼疮的临床表现。蛋白尿1～3g/d的Ⅱ型狼疮性肾炎患者，可考虑使用糖皮质激素；对蛋白尿>3g/d的Ⅱ型狼疮性肾炎患者，建议使用糖皮质激素或联用钙调神经磷酸酶抑制剂（CNI）治疗，方法同微小病变性肾病或局灶节段性肾小球硬化。

（2）Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎的治疗：此类患者的治疗包括初始诱导治疗和维持治疗两个阶段。诱导治疗的目的在于尽快控制炎症，争取完全缓解；维持治疗的目的在于长期保护肾功能，减少复发。

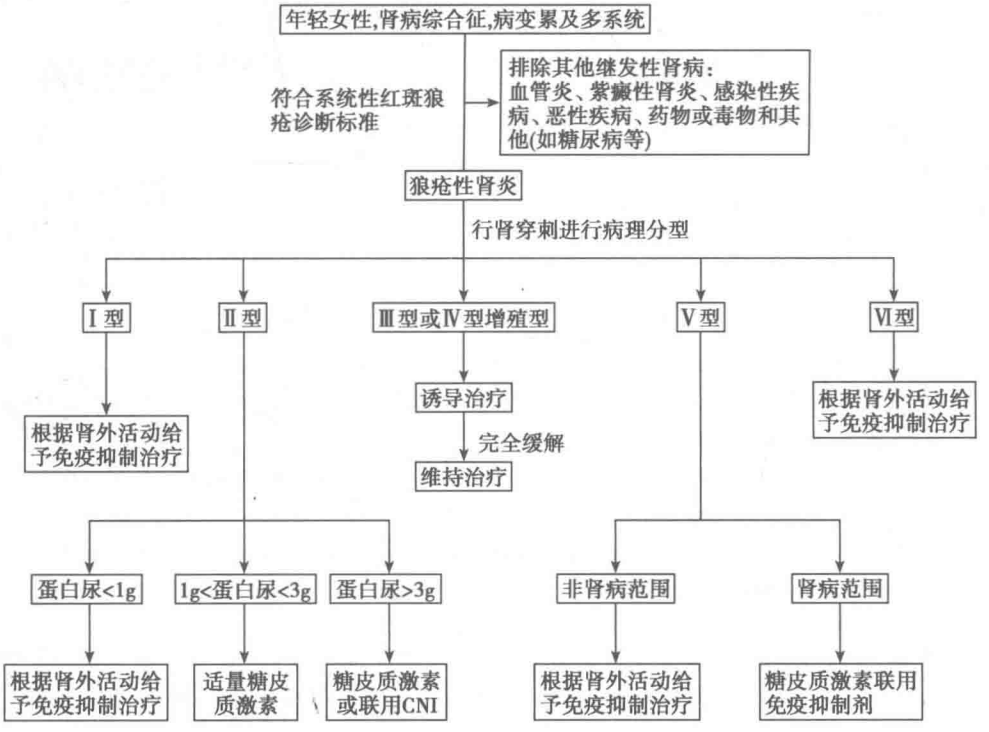
（3）Ⅴ型狼疮性肾炎的治疗：对于非肾病范围蛋白尿且肾功能稳定的单纯Ⅴ型狼疮性肾炎患者，推荐使用羟氯喹、肾脏保护治疗以及根据肾外狼疮活动给予免疫抑制治疗。

对于持续存在肾病综合征范围蛋白尿的单纯Ⅴ型狼疮性肾炎患者，除肾脏保护治疗外，加用适量糖皮质激素及以下任意一种免疫抑制剂治疗，即 CTX、CNI、MMF 或 AZA。

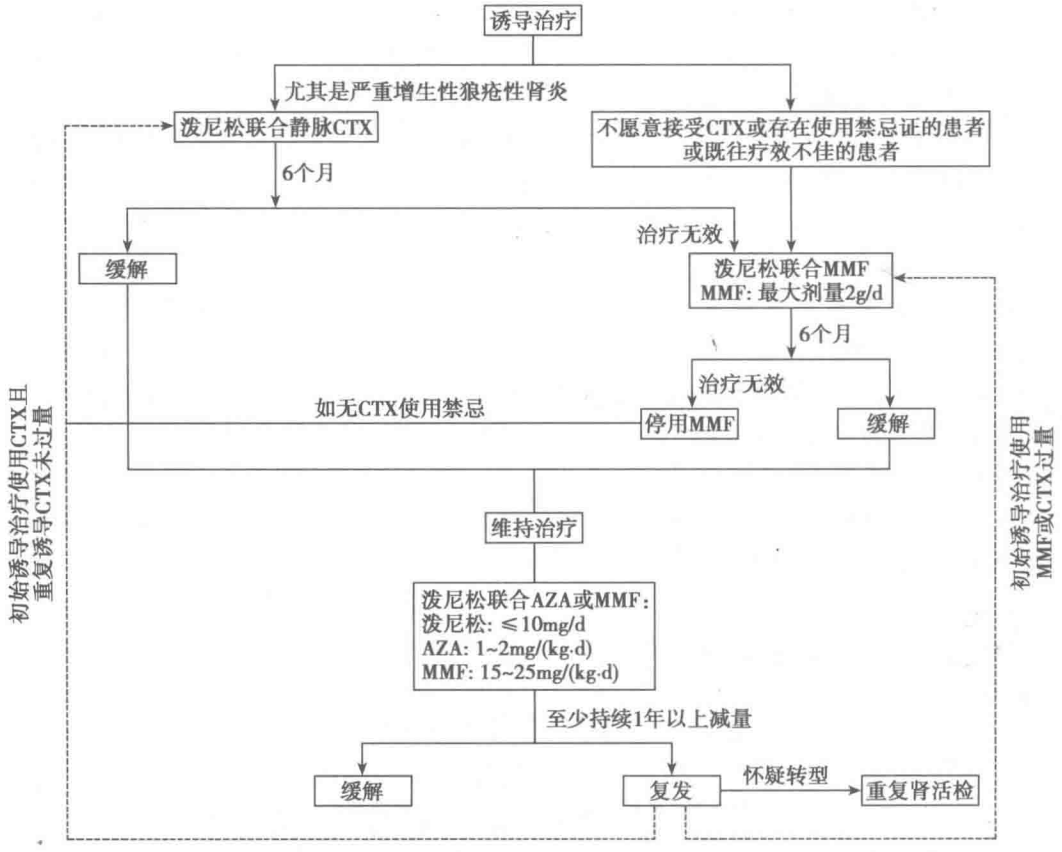
对于经肾活检确定为Ⅴ型+Ⅲ型及Ⅴ型+Ⅳ型的狼疮性肾炎患者，推荐治疗方案分别同Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎患者。多靶点治疗（FK506+MMF）对于Ⅴ型+Ⅳ型狼疮性肾炎患者具有一定疗效。

（4）Ⅵ型 LN 的治疗：激素和免疫抑制剂的使用取决于肾外狼疮的临床表现。采用降蛋白尿、降压以及肾脏保护治疗尽可能保护残肾功能，延缓 ESRD 进展。

【狼疮性肾炎诊断和治疗流程】




狼疮性肾炎的诊断和治疗流程




增殖型狼疮性肾炎的治疗流程

（倪兆慧）

学习笔记

## 参考文献


1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int, 2012, 2: 209.
2. Gerald B. Appel, Jai Radhakrishnan, Vivette D. D' Agati. Secondary glomerular disease// Brenner BM. The Kidney. 9th ed. W. B. Saunders, 2012.
3. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 1103-1112.
4. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med, 2011, 365: 1886-1895.
5. 邹万忠. 肾活检病理学. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.


## 第二节　ANCA 相关性血管炎肾损害

原发性系统性小血管炎是一组以小血管坏死性炎性损伤为特征的自身免疫性疾病，已成为国内常见的自身免疫性疾病，肾脏损害常见而高发，肾脏病理表现为寡免疫性局灶节段性坏死性和（或）新月体性肾炎（NCGN），多可检出抗中性粒细胞胞浆抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA）阳性，也称“ANCA 相关性小血管炎”（ANCA associated small vessel vasculitis, AAV）。临床表现多样，累及全身多系统或一到数个器官。近年来 AAV 的分类和命名有了较大的更动。原有的“韦格纳肉芽肿”更名为“肉芽肿性多血管炎”（granulomatosis with polyangitis, GPA），原“Churg-Strauss 综合征”更名为“嗜酸细胞性肉芽肿性多血管炎”（eosinophilicgranulomatosis with polyangitis, EGPA）。

通常临床所描述的AAV包括肉芽肿性多血管炎(GPA)、显微镜下多小血管炎(microscopic polyangitis,MPA)、嗜酸细胞性肉芽肿性多小血管炎(EGPA)和特发性新月体性肾炎。本病以多脏器受累为常见表现,自然病程死亡率高,预后差。GPA与MPA的肾脏损害可表现蛋白尿,血尿,红细胞管型、肾功能受损,半数以上呈急进性肾炎综合征表现,少尿者预后较差。高血压不多见。EGPA以哮喘,高嗜酸细胞血症(>1500/$mm^3$),中、小血管肉芽肿性炎症三联征为特征。常于哮喘后平均3年内发生,心血管病变和中枢、外周神经系统受累常见。肾脏病理组织学呈寡免疫复合物性沉积的特发性坏死性和(或)新月体性肾炎(iNCGN)改变,见毛细血管壁纤维素样坏死,毛细血管外增生和新月体形成,免疫荧光无或少量小颗粒免疫球蛋白(IgG、IgM)沉积。实验室检查多呈非特异性改变。白细胞增高,进行性正细胞、正色素性贫血,部分(尤其EGPA)伴嗜酸性粒细胞增高,血沉增快,C反应蛋白阳性,g球蛋白增高,类风湿因子阳性。

AAV治疗分三期:①诱导期;②维持期;③复发期。影响预后的关键为早期诊断,早期、合理糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性,73岁。因咳嗽,咳痰1个月,伴气促、发热3天来院呼吸科门诊。患者近1个月来出现咳嗽,咳痰,痰白黏,量中,偶有痰中带血,无胸痛,无呛咳、声嘶,无发热,活动后气促明显。无胸闷、心悸、夜间呼吸困难、端坐呼吸。3天前出现发热,体温最高达38.3℃,外院查血常规:WBC 16.4×$10^9$/L,N 92.4%,Hb 108g/L,胸片示"右上肺陈旧性结核灶",予头孢呋辛钠抗感染治疗2天,症状无好转,体温仍波动于38℃左右。尿常规:RBC(++),WBC少,蛋白(+)。Scr 128μmol/L。追问病史,40年前有肺结核史,曾行正规抗结核治疗一年。无支气管扩张史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。否认高血压病、糖尿病等家族史。

患者发热、咯血伴镜下血尿、轻度蛋白尿,肺部听诊呼吸音粗,可闻及细湿啰音,有既往结核病史,因此考虑肺部合并肾脏受累性疾病的可能性较大。根据首诊负责制,拟"肺部感染,右上肺陈旧性结核"收入呼吸科。

【问题1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

根据患者的主诉和症状,出现不明原因的咳嗽、咯血等肺部表现,少量镜下血尿和蛋白,有发热等全身症状,应考虑涉及合并多脏器受累的系统性疾病。

**知识点**

一个器官或系统的病变如未能及时治疗,可导致其他系统的序惯性受累,产生多脏器受累或功能衰竭,可发病隐袭而进展快速。临床上,冠心病、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肾病等均易导致多脏器受累,此外肿瘤、休克、重症感染、自身免疫功能紊乱导致的系统性疾病,如红斑狼疮、血管炎等也是产生多脏器损害的常见因素。

### 住院诊断及治疗经过

入院后体格检查:T 38.3℃,P 108次/分,R 24次/分,BP 140/70mmHg。全身皮肤黏膜无黄染,未见瘀点、瘀斑,全身浅表淋巴结未及肿大。双眼睑无水肿,睑结膜略苍白。颈软,无颈静脉怒张,气管居中,双侧胸廓对称,两侧呼吸活动度、语颤相等,两肺呼吸音粗,右肺可闻及少许细湿啰音。心律齐,心脏听诊未及杂音。腹软,无压痛,肠鸣音无亢进,双下肢

学习笔记

无水肿。经多次调整抗感染治疗方案，患者症状无明显缓解，胸片提示右中上肺片状高密度影，2周内快速进展（图6-2-1），痰培养未见细菌生长，痰涂片未见抗酸杆菌，暂无活动性肺结核依据，并逐渐出现进行性呼吸困难。实验室检查显示，血常规：WBC 13.2×$10^9$/L，N 87.5%，Hb 82g/L；尿常规：RBC（++），WBC 少，蛋白（+）；24小时尿蛋白定量0.44g/2.0L；ALT 76IU/L，Alb 24g/L，BUN 24.2mmol/L，Scr 184μmol/L，UA 485μmol/L，电解质正常。B超双肾大小正常。请肾脏科会诊协助进一步诊疗。

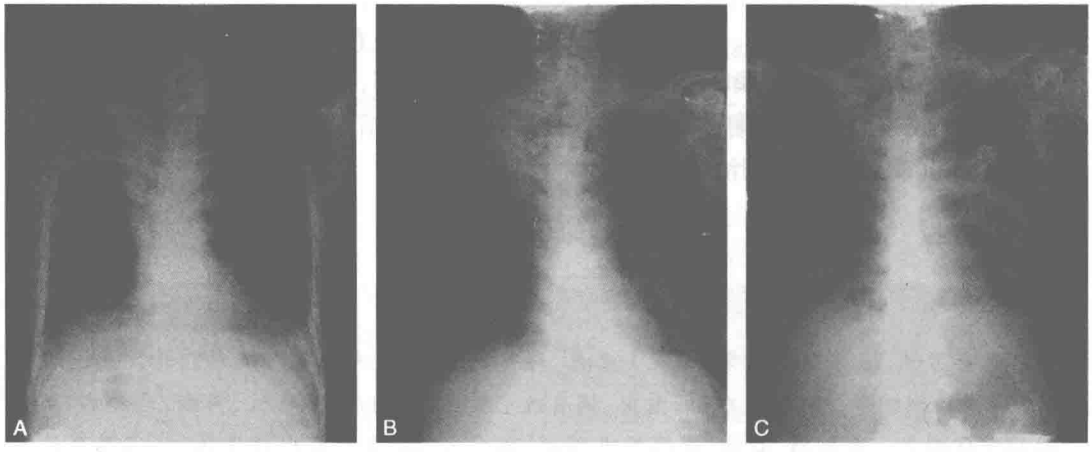



图6-2-1　胸片
A. 第1天；B. 第14天；C. 第15天

【问题2】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？需要进一步做哪些实验室检查？

**思路：** 本例患者是老年男性，无高血压病、糖尿病等慢性基础疾病，出现不明原因发热、咯血，镜下血尿伴蛋白尿，进行性贫血，肾功能受累，双肾大小正常，提示急性肾损伤。起病表现为肺、肾同时受累，经呼吸科就诊抗感染、对症治疗，目前感染和结核依据不足，经肾内科会诊，拟诊“发热待查，急性肾损伤（AKI）”，转入肾内科进一步治疗。

需完善的实验室检查：免疫学指标包括免疫球蛋白，补体，抗核抗体、ENA全套、ANCA、抗肾小球基底膜抗体（抗GBM抗体）、血沉、C反应蛋白、肿瘤指标等。

**知识点**

肺肾为最常见的多脏器损伤器官，临床表现多样，早期误诊、漏诊率高。一旦同时受累，多进展迅速，预后差。可能存在的相关因素：①肺部感染伴肾脏损害：感染合并急性间质性肾炎、与链球菌感染相关的急性肾小球肾炎、感染相关性血尿、抗感染药物所致急性肾小管坏死、溶血性尿毒症综合征等；②肺部肿瘤相关性肾脏损害；③系统性疾病：ANCA相关性血管炎、Goodpasture综合征、结节病、系统性红斑狼疮（SLE）等；④中毒；⑤代谢性疾病等。

进一步实验室检查结果：免疫学指标：ANA（-），P-ANCA 1∶320阳性，MPO-ANCA 131.2（参考值<20），抗GBM抗体（-），抗dsDNA抗体（-），ENA（-）；免疫球蛋白：IgG 5.16g/L，IgA 0.78g/L，IgM 0.91g/L，C3 0.6g/L，C4 0.13g/L，肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、SPA均在正常范围；M蛋白、尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；ESR 36mm/h，CRP 12.3ng/ml。

动态随访实验室指标提示：BUN 16.8mmol/L，Scr 216μmol/L，UA 482μmol/L，Hb 79g/L，尿常规：RBC（+++），蛋白（++）。24小时尿蛋白定量0.68g/1.3L；ALT 108IU/L，Alb 23g/L。

学习笔记

【问题3】该患者目前考虑的诊断是什么？

**思路：**本病例有以下特点：①老年患者，不明原因发热起病。②肺部表现：咯血，胸片提示右中上肺片状高密度影，短期内演变至双肺弥漫受累，病程进展快速，排除已知感染和肿瘤等因素。③肾脏表现：镜下血尿合并蛋白尿，肾功能进行性受累，双肾大小正常，提示急性肾实质性损伤。④实验室检查：进行性贫血，血沉增快，C反应蛋白阳性，γ球蛋白增高，血清中检出ANCA抗体，荧光法P-ANCA高滴度阳性，酶标法MPO-ANCA阳性，抗GBM抗体(-)。结合上述病史和实验室检查，考虑急性肾损伤，ANCA相关性血管炎。

**知识点**

ANCA为针对正常人中性多形核粒细胞(PMN)和单核细胞细胞质中不同成分的一组自身抗体，相关靶抗原涉及十余种，其中针对蛋白酶3(PR3-ANCA)和髓过氧化物酶(MPO-ANCA)的两大类ANCA是诊断AAV的重要血清学指标。间接免疫荧光(IIF)技术是最常用的经典检测方法，用于ANCA定性，可形成三种类型：①胞浆型(C-ANCA)：荧光呈团块状不均匀分布于细胞浆，核叶间重染，对GPA诊断价值较大；②核周型(P-ANCA)：荧光环核周呈线条样均匀分布；③不典型ANCA(A-ANCA)：荧光亮染，形态分布有别于前两型，多呈弥漫性分布于细胞内。其中P-ANCA与ANA较难区分，需结合酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测ANCA水平并鉴别其特异性靶抗原。C-ANCA多为PR3-ANCA，对临床诊断GPA具高度敏感性和特异性。而P-ANCA在坏死性新月体肾炎，血管炎，胶原血管性疾病、某些自身免疫性疾病和感染性疾病中均有检出，因此特异性不如C-ANCA，需进一步检查靶抗原类型明确诊断，MPO-ANCA对MPA更具诊断价值。

ANCA不仅为AAV早期诊断、分型提供了客观实验依据，也是指导临床治疗、判断预后、监测病情活动度的重要指标。单独应用IIF法检测ANCA对AAV诊断特异性可达76%，一旦联合ELISA法则诊断特异性大大提高至98%左右。对临床怀疑AAV患者，推荐以IIF法先行初筛，阳性或因ANA阳性难以鉴别者进一步用ELISA法鉴别特异性靶抗原，以提高检测敏感性和特异性。

对于不明原因发热、血尿、不明原因肾功能受累合并肺部病变或急性肾损伤患者，应早期、常规送检ANCA，提高早期诊断率，避免误、漏诊。

【问题4】患者是否需要进行肾穿刺病理检查？

**思路：**患者需要进行肾穿刺病理检查。患者存在镜下血尿、蛋白尿和急性肾损伤，提示肾实质性病变，为明确病理类型，指导后续治疗方案的选择，转入肾内科予以经皮肾活检术。

肾脏病理检查结果：光镜：肾小球31个，6个肾小球球性硬化，21个肾小球可见新月体形成(其中13个细胞或细胞纤维性大新月体，2个为环形纤维细胞性新月体，其余为细胞、细胞纤维或纤维细胞性小新月体)，部分伴节段毛细血管内增生、中性粒细胞浸润，部分肾小球毛细血管丛受压、硬化，3个肾小球可见节段纤维素样坏死。肾小管间质病变中重度，肾间质中度灶性纤维增生，弥漫散在炎细胞浸润、灶性加重(重度，以单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞为主)，肾小管中度灶性萎缩，部分肾小管上皮细胞空泡变性。部分小叶间动脉灶性透明变性。

免疫荧光：极少量C3沿毛细血管壁呈颗粒状、弥漫性沉积，部分新月体见纤维蛋白少量沉积，IgG、IgA、IgM、C4、C1q均阴性。

肾脏病理诊断：新月体性肾炎伴坏死，结合临床符合MPA病理改变(图6-2-2)。

学习笔记

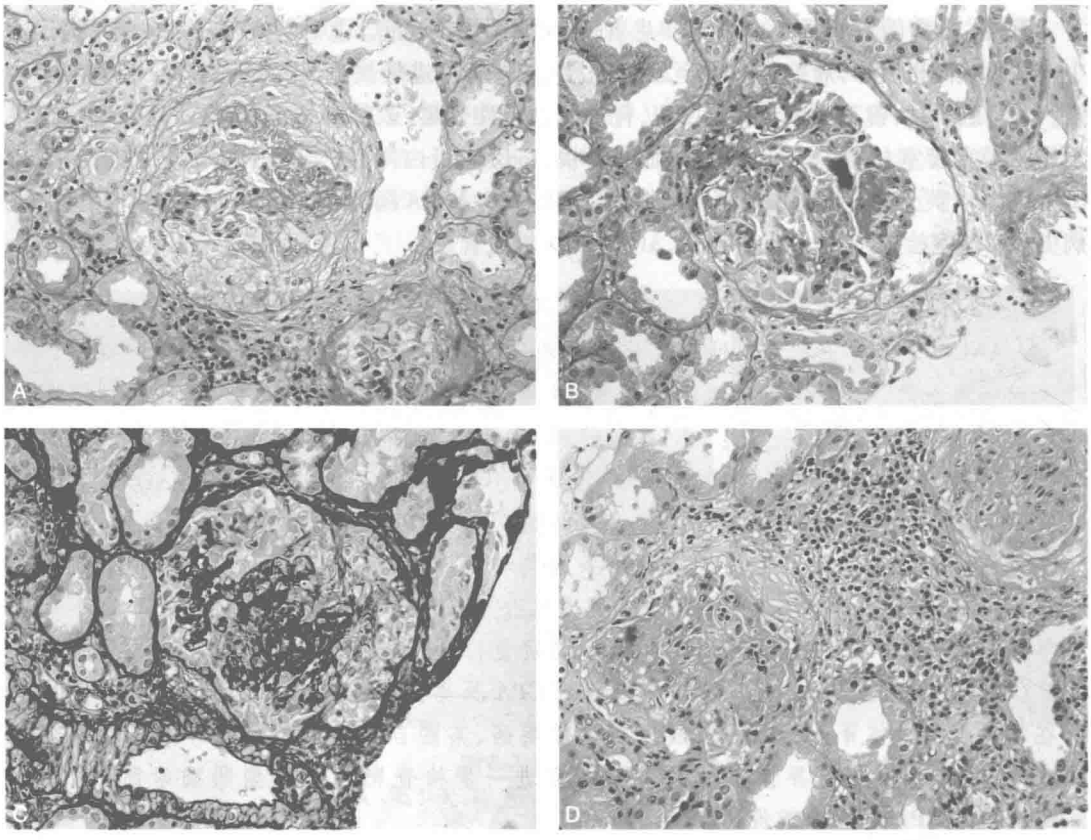


图 6-2-2　MPA 病理表现

A. PAS 染色(400×);B. MASSON 染色(400×);C. JONES 染色(400×);D. HE 染色(400×)

学习笔记

**知识点**

AAV 肾病理共同特征为寡免疫复合物沉积性肾病,光镜特征性表现为局灶节段坏死性肾炎伴/不伴新月体形成,毛细血管壁纤维素样坏死,毛细血管外增生、新月体形成,肾间质大量炎细胞浸润,免疫荧光提示寡免疫复合物沉积。根据肾小球硬化性、新月体等百分比,AAV 肾病理类型可分为硬化型、局灶型、新月体型和混合型四类。本病病理为新月体性肾炎,临床表现为快速进展性肾小球肾炎。

【问题 5】如何治疗显微镜下多血管炎?

**思路:** 激素联合免疫抑制剂治疗。①甲泼尼龙注射液 0.5 ~ 1.0g 加入 5% 葡萄糖溶液 250ml,静滴,1 次/天,连用 3 天;随后改为口服泼尼松 1mg/(kg · d),4 ~ 6 周后逐渐减量;②奥美拉唑 40mg,静注,1 次/天,连用 3 天;以后改为口服 20mg,1 次/天;③环磷酰胺注射 0.6 ~ 1.0g 加入 0.9% 氯化钠溶液 100ml,静滴,每 4 周一次,总剂量 6 ~ 8g。

**知识点**

AAV 的分期治疗

①诱导期,短期大剂量快速诱导缓解;②维持期:撤减药物或更换相对安全的药物,小剂量维持,此期应重视随访,每半年间隔监测临床表现、体征预防复发,定期复查血常规和肝功能,此期长短不一,取决于疾病严重度、ANCA 水平、有无复发史等多因素,通常总疗程超过 2 年;③复发期:老年、起病已有肾功能不全患者,预后差。

（1）诱导期：肾上腺皮质激素联合CTX。根据KDIGO临床实践指南，推荐糖皮质激素联合环磷酰胺用于初始治疗。排除病毒感染者诱导期给予大剂量激素治疗，口服泼尼松1mg/（kg·d）或对应剂量的甲强龙，1次/天或2次/天，1个月后进行性减量，无复发状态下，可于9～12个月后进入维持期治疗。当激素与CTX联合治疗时，激素撤减可稍快以降低感染等并发症。重症患者尤其伴重要脏器受累（心、脑、肾、消化道）或多发性单神经炎发展期给予甲泼尼龙冲击治疗，15mg/kg（<1g/d）静脉滴注（>60分钟），连用3天，起效快，相对安全。冲击法CTX 0.5～0.7g/m$^2$静脉滴注，每2～4周重复冲击，起效快，适用于活动性患者。口服与静脉冲击治疗疗效相似，但较明显的毒副作用从很大程度限制了其应用，主要包括出血性膀胱炎、膀胱纤维化、骨髓抑制、卵巢功能衰竭及肿瘤（膀胱癌、血液系统肿瘤等）。此外，重症感染也是常见死因之一。相比较，冲击治疗总累积剂量小，毒副作用小，目前多采用此法。用药期间应定期复查血常规、肝功能，监测药物不良反应。

需要透析或血肌酐快速升高的患者、合并弥漫性肺出血的患者，可联合给予血浆置换治疗。存在ANCA相关性血管炎和抗GBM肾炎重叠综合征的患者，也可应用血浆置换治疗，治疗方案参照抗GBM肾炎的治疗规范及建议。接受环磷酰胺治疗3个月后仍需依赖透析且没有肾外受累表现的患者，建议停用环磷酰胺。

（2）维持期：其他免疫抑制剂。对于已缓解的患者，推荐给予维持治疗。对保持完全缓解的患者，给予至少18个月的维持治疗。对于依赖透析且没有肾外受累表现的患者，不推荐给予维持治疗。

为避免长期应用CTX的副作用，在诱导缓解后改服硫唑嘌呤、环孢素A、霉酚酸酯（MMF）等免疫抑制剂用于维持期治疗，毒副作用低，复发率也有所降低。

口服硫唑嘌呤1～2mg/（kg·d）进行维持治疗。对硫唑嘌呤过敏或无法耐受的患者，使用MMF，常用0.75～2.0g/d，分两次口服，进行维持治疗。对于伴上呼吸道疾病的患者，使用甲氧苄啶磺胺甲异噁唑合剂（复方新诺明）作为维持治疗的辅助用药。对硫唑嘌呤和MMF均无法耐受，肾小球滤过高于60ml/min患者，使用甲氨蝶呤[首剂0.3mg/（kg·w）]，最大剂量25mg/w）进行维持治疗。

（3）复发期和难治性AAV：对于AAV出现严重复发的患者，参照初始诱导治疗方案进行治疗。对于AAV出现非严重复发患者，重新给予免疫抑制治疗或增加其强度，选用环磷酰胺以外的药物，包括给予或增加糖皮质激素的剂量、联合或不联合硫唑嘌呤或MMF。对于使用CTX联合糖皮质激素进行诱导治疗无效的AAV患者，可静脉使用免疫球蛋白，利妥昔单抗或血浆置换治疗。

【问题6】该患者预后如何？

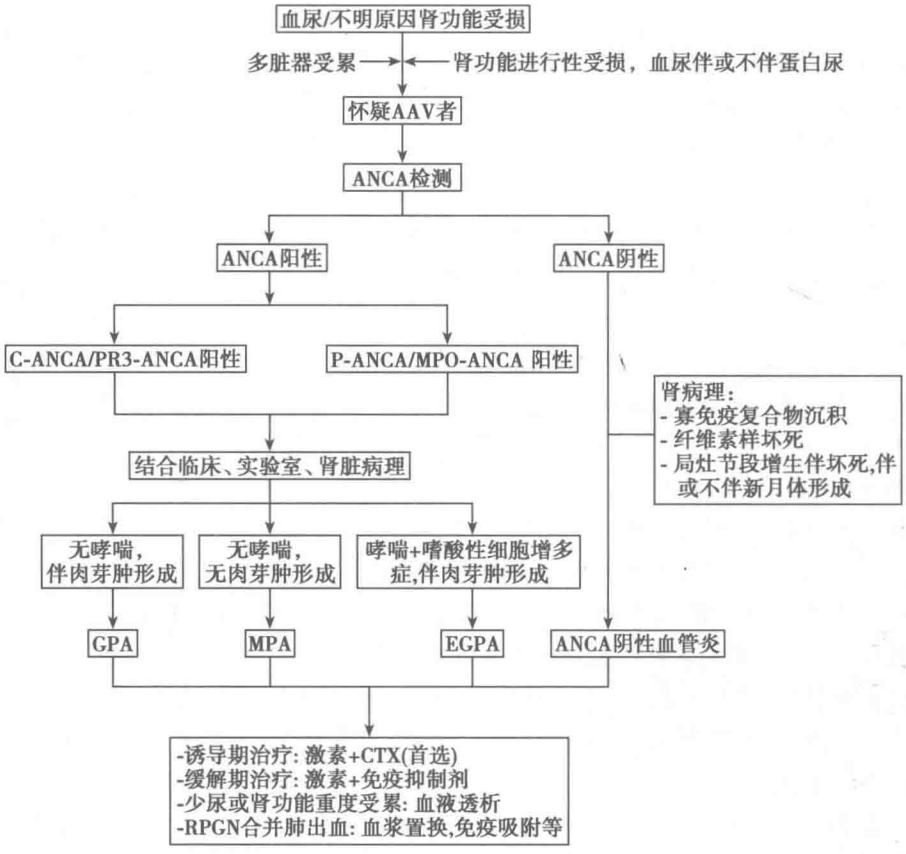
**思路：**该患者老年男性，起病急，肺肾等多脏器受累，病理上表现为新月体性肾炎，符合AAV诊断。肾功能轻度升高，经早期诊断，早期合理应用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗，蛋白转阴，肾功能恢复正常，预后相对良好。

**知识点**

AAV死亡率高，预后差。一旦肾脏受累，多属晚期，存活时间更短，影响预后的关键为早期诊断，早期合理使用糖皮质激素和（或）免疫抑制剂治疗。本病易复发，应重视定期随访。

【ANCA相关性血管炎的诊治流程】

学习笔记




（陈　楠）

学习笔记

## 参考文献


1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol,2013,17(5):603-606.
2. Jayne DRW. Update on the European Vasculitis Study Group trials (EUVAS). Curr Opin Rheumatol,2001,13:48-55.
3. de Groot K. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med,2009,150(10):670-680.
4. Mukhtyar C,Guillevin L. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis,2009,68(3):310-317.
5. Turnbull J,Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol,2009,23(3):391-401.
6. Guerry M-JCJ. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology,2012,51:634-643.
7. Jayne D. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med,2003,349:36-44.


## 第三节　过敏性紫癜性肾炎

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura,HSP)是一种以坏死性小血管炎为基本病变的免疫性疾病,临床上以皮肤紫癜、出血性胃肠炎、关节炎及肾脏损害为特征。其肾脏损害称为紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis,HSPN),可发生于任何年龄,但以10岁以下儿童常见,男女之比为(1.5~3):1,成人则相等。HSPN患者可因致敏原性质不同、个体反应性差异及血管炎累及的器官和病变程度不同,在临床和肾脏病理上呈现不同的改变,对治疗的反应和预后也有

较大差异。部分儿童患者可自愈。肾脏受累率各家报道差异很大，在20%～100%之间；通常发病年龄越大，肾损害发生率越高，肾脏病变程度也越重。

约1/3患者有细菌、病毒等先驱感染史，1/4患者与鱼、虾类过敏或预防注射、药物有关，考虑其致敏原可能是细菌，病毒，药物，含异体蛋白质的食物及昆虫叮咬等。发病机制是血液循环中可溶性免疫复合物在肾脏内沉积所引起，属免疫复合物肾炎。

HSPN的诊断必须符合下述三个条件：①有过敏性紫癜的皮肤紫癜等肾外表现；②有肾损害的临床表现，如血尿、蛋白尿、高血压、肾功能不全等；③肾活检表现为系膜增殖、IgA在系膜区沉积。

多数儿童病人预后较好。成人出现肾衰竭的危险性较高，尤其在老年患者，以急性肾炎综合征起病或为持续性肾病综合征者预后较差。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，22岁。因反复四肢皮肤紫癜半年，尿检异常1个月，于××××年7月31日来医院门诊。患者于同1月初进食螃蟹后出现双下肢出血点，继之双上肢出现出血点，无发热、关节痛、腹痛、腹泻、皮肤瘙痒等不适。到当地医院就诊，诊断为“过敏性紫癜”，给予维生素C片、西咪替丁片、卡巴克洛片等药物治疗，效果欠佳。半个月后出现腹痛，黑便数次，再次到当地医院就诊，行胃镜检查诊断为“出血性胃炎”。予以激素治疗后腹痛明显缓解，黑便消失（具体不详）。后反复出现四肢皮肤出血点，口服抗过敏、改善血管通透性等药物治疗效果不佳。1个月前复诊时查尿常规发现血尿、蛋白尿，遂来医院就诊。既往体健。否认肝炎、结核等病史。否认食物及药物过敏史。

【问题1】门诊见一四肢皮肤紫癜的患者，问诊要点包括哪些？

**思路：**问诊要点包括起病特点，出血点的部位及伴随症状。

**知识点**

过敏性紫癜为一种常见的血管变态反应性疾病，因机体对某些致敏物质产生变态反应，导致毛细血管脆性及通透性增加，血液外渗，产生紫癜、黏膜及某些器官出血。可同时伴发血管神经性水肿、荨麻疹等其他过敏表现。主要表现为皮肤紫癜，局限于四肢，尤其是下肢及臀部，躯干极少累及。紫癜常成批反复发生、对称分布，可同时伴发皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等，初呈深红色，按之不褪色，可融合成片形成瘀斑，数日内渐变成紫色、黄褐色、淡黄色，经7～14日逐渐消退。除皮肤紫癜外，可因消化道黏膜及腹膜脏层毛细血管受累而产生一系列消化道症状及体征，如恶心、呕吐、呕血、腹泻及黏液便、便血等。其中腹痛最为常见，常为阵发性绞痛，多位于脐周、下腹或全腹，发作时可因腹肌紧张及明显压痛、肠鸣音亢进而误诊为外科急腹症。腹部症状、体征多与皮肤紫癜同时出现，偶可发生于紫癜之前。可因关节部位血管受累出现关节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等表现。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节，呈游走性、反复性发作，经数日而愈，不遗留关节畸形。过敏性紫癜肾炎的病情最为严重，发生率12%～40%。在皮肤紫癜的基础上，因肾小球毛细血管袢炎症反应而出现血尿、蛋白尿及管型尿，偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后1周，亦可延迟出现。多在3～4周内恢复，少数病例因反复发作而演变为慢性肾炎或肾病综合征。皮肤紫癜合并上述腹型、关节型、肾型中的两种以上临床表现即称为混合型紫癜。

【问题2】紫癜患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**体格检查应注意出血点的部位、大小。

学习笔记

知识点

紫癜的临床特点

紫癜是皮肤和黏膜出血后颜色改变的总称。紫癜并不是一个疾病的名称，而是多种疾病一个症状，出血点在2～3mm范围称之为紫癜，>5mm，称之为瘀斑，根据不同病因和临床表现分为多种不同类型的紫癜。紫癜是出血性疾病最常见的临床表现，其临床表现为出血点、紫癜和瘀斑，一般不高出皮面，仅于过敏性紫癜时可稍隆起，开始为紫红色，压之不褪色，以后逐渐变浅，至两周左右变黄而消退。

该患者体格检查：T 36.8℃，R 18次/分，P 76次/分，BP 130/75mmHg。全身浅表淋巴结未触及肿大，全身皮肤黏膜无黄染。四肢皮肤可见散在紫癜，微突出皮肤，压之不褪色。HR 76次/分，心律齐，未闻及杂音。双肺听诊呼吸音清，未闻及啰音。腹平软，无压痛及反跳痛。双下肢无水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：**患者有皮肤紫癜，病程中出现腹痛、黑便，检查发现血尿、蛋白尿。因此，考虑多系统受累的系统性疾病可能性大。

【问题4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：**血常规、尿常规、便常规+潜血、肝肾功能、血脂、血糖、凝血功能、24小时尿蛋白定量、肾脏B超。

该患者门诊检查结果：血常规正常；尿常规：潜血(++)，白细胞(+)，蛋白(++)；便常规+潜血正常；肝肾功能、血脂、血糖正常；凝血功能正常；24小时尿蛋白定量：1660mg；双肾彩超：双肾形态大小正常，血供丰富。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断及治疗？

**思路：**该患者符合过敏性紫癜诊断，需要住院诊断和治疗。

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血常规、尿常规、便常规+潜血、肝肾功能、血脂、血糖、凝血功能、24小时尿蛋白定量，心电图，胸片，腹部B超，乙肝五项、自身抗体谱、免疫球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体等。为了明确病理类型，进行了肾活检。

实验室检查结果：血常规正常；便常规+潜血正常；尿常规：潜血(+++)，白细胞(+)，蛋白(++)；肝肾功能、血脂、血糖正常；凝血功能正常；24小时尿蛋白定量1730mg；乙肝五项：均为阴性；自身抗体谱检测：ANA(-)，抗dsDNA等均为阴性；免疫球蛋白：IgG 5.46g/L，IgA 0.68g/L，IgM 0.94g/L，C3 1.26g/L，C4 0.34g/L；ANCA(-)；心电图：窦性心律，心电图正常范围；胸片：双肺及心影未见异常；腹部B超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

肾脏病理检查结果见图6-3-1。光镜检查：肾穿刺组织光镜下可见21个肾小球。肾小球系膜细胞和基质轻度节段性增生，局灶节段性中度加重，基底膜未见明显病变，Masson染色见嗜复红物沉积于系膜区，其中2个小型细胞性新月体形成，1个小型纤维性新月体形成。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性，灶状萎缩。肾间质内可见单核及淋巴细胞灶状浸润，伴少许纤维化形成。肾小动脉管壁增厚。免疫荧光检查：肾小球6个。IgG+，IgA++，C3+/++团块状沉积于系膜区，毛细血管壁有少量沉积。FRA，IgM，C1q，HBsAg，HBcAg荧光检测均为阴性。电镜检查：送检肾组织电镜下可见1个肾小球，毛细血管袢开放良好。系膜细胞和系膜基质节段性增生，系膜区和系膜旁区可见团块状电子致密物沉积。基底膜无明显增厚。上皮细胞无明显病变，足突节段性融合。肾小管上皮细胞和肾间质无特殊病变。

学习笔记

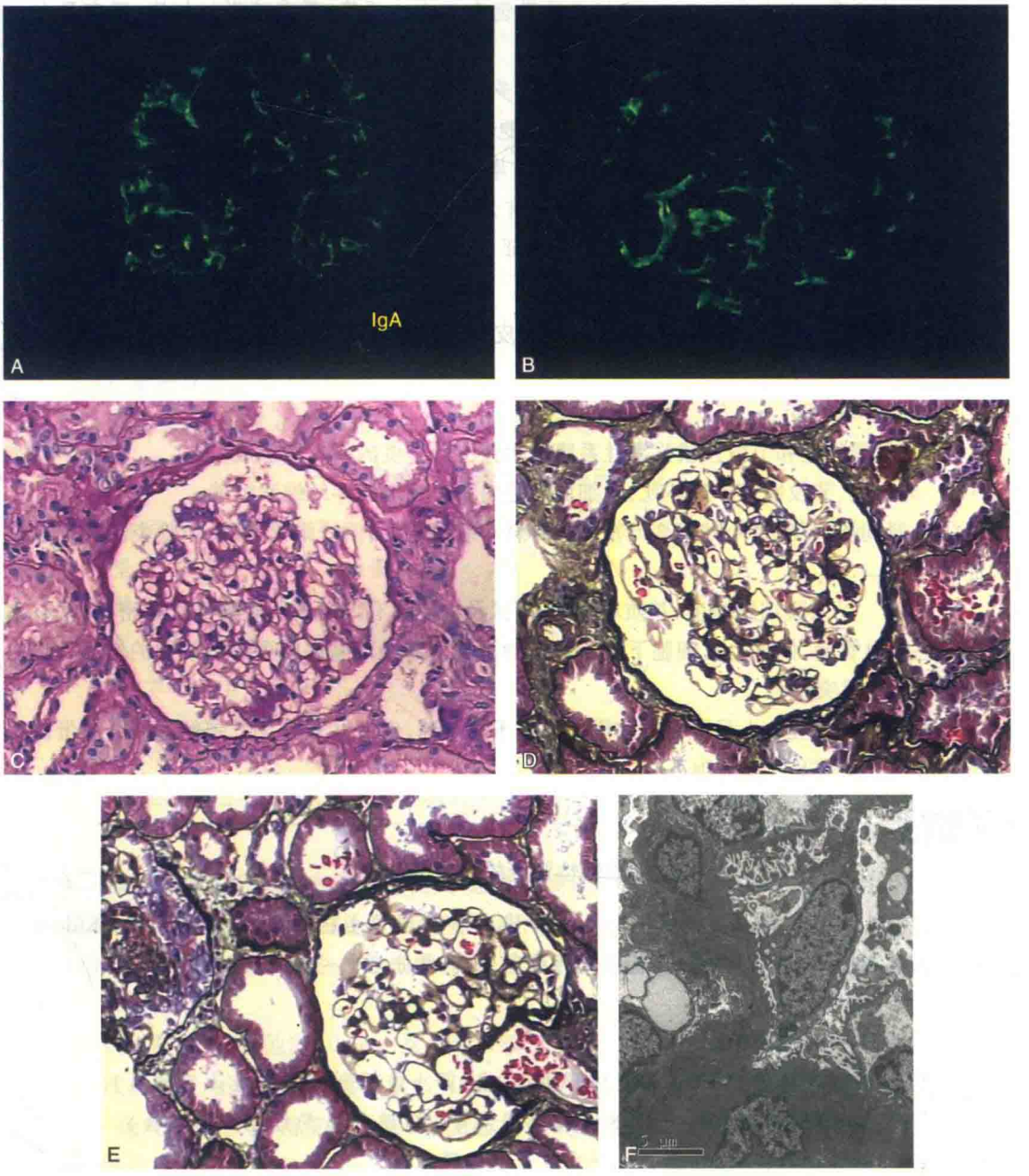



图 6-3-1 过敏性紫癜性肾炎病理改变

A 和 B. 免疫荧光：IgA（A）和 C3 团块状沉积于系膜区，毛细血管壁有少量沉积；C. PAS 染色：肾小球系膜细胞和基质轻度节段性增生，局灶节段性中度加重；D 和 E. PASM+MASSON 染色：嗜复红物质沉积于系膜区，可见 1 个小型细胞性新月体形成。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性，灶状萎缩。肾间质内可见单核及淋巴细胞灶状浸润，伴少许纤维化形成。肾小动脉管壁增厚；F. 电镜：系膜细胞和系膜基质节段性增生，系膜区和系膜旁区可见团块状电子致密物沉积。上皮细胞足突节段性融合

学习笔记

知识点

过敏性紫癜性肾炎相关的实验室检查

1. 尿常规　以血尿为最常见，相差显微镜多呈大小不等，严重畸形红细胞；可有蛋白尿，常呈非选择性。

2. 尿 FDP（纤维蛋白降解产物）　升高，多见于肾损害严重者。

3. 血常规　病程初期有轻度贫血，白细胞正常或增高。

4. 血生化检查　①ESR（红细胞沉降率）增快；②白蛋白下降或球蛋白增高。

5. 免疫学检查　①血清 IgA，在急性期有 50% 升高；②血冷球蛋白，常阳性；③血循环免疫复合物阳性，其中含有 IgA；④血清补体正常。

本病肾脏病理改变以系膜病变为主。受累皮肤病理检查可见白细胞破裂性血管炎。

1. 光镜

（1）肾小球病变

1）常呈局灶性和节段性或弥漫性系膜增生伴不同程度的新月体形成。

2）局灶性、节段性肾小球坏死，毛细血管腔内小血栓形成伴纤维素沉着。

（2）肾间质病变：肾小球病变严重者常伴肾小管萎缩，间质纤维化，间质血管炎性坏死以及肉芽肿形成。

2. 电镜　见系膜细胞增生，基质增加，系膜区及内皮下有广泛的不规则电子致密物，常有系膜插入毛细血管壁，偶见上皮细胞下电子致密物沉积。肾小球基底膜可有不规则的增厚、断裂，出现上皮细胞足突融合。

3. 免疫荧光　见 IgA 呈颗粒样弥漫性沉积于肾小球，也可见 IgG、IgM、备解素和纤维蛋白相关抗原沉积于系膜及内皮细胞下。

知识点

紫癜性肾炎的病理分型

过敏性紫癜肾炎主要根据国际儿童肾脏病研究组协会（International Study of Kidney Disease in Children，ISKDC）分类标准进行病理分级，共分为Ⅰ～Ⅵ级。

Ⅰ级：微小病变。

Ⅱ级：单纯系膜增殖。

Ⅲ级：系膜增殖伴<50%的新月体形成和（或）肾小球硬化（a 局灶性；b 弥漫性）。

Ⅳ级：系膜增殖伴 50%～75%新月体形成或肾小球硬化（a 局灶性；b 弥漫性）。

Ⅴ级：系膜增殖伴>75%新月体形成或肾小球硬化。

Ⅵ级：膜增殖肾炎改变。

【问题 6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：**患者诊断为过敏性紫癜肾炎。

知识点

HSPN 诊断标准

必须符合下述三个条件。①有过敏性紫癜的皮肤紫癜等肾外表现；②有肾损害的临床表现，如血尿、蛋白尿、高血压、肾功能不全等；③肾活检表现为系膜增殖、IgA 在系膜区沉积。需进行的鉴别诊断如下：

学习笔记

（1）IgA 肾病

1）本病易发生于青年男性。

2）潜伏期短，于上呼吸道感染后数小时至72小时即可出现血尿。

3）无皮肤紫癜、腹痛、关节疼痛等症状。

（2）原发性小血管炎性肾炎

1）多见于50～70岁中老年。

2）全身症状（乏力、低热、纳差、体重下降等）明显。

3）血 ANCA 阳性。

4）可有肺部浸润灶及间质性炎症

（3）狼疮性肾炎

1）本病好发于青年女性。

2）皮损为面颊部蝶形红斑。

3）常有口腔溃疡。

4）血清 ANA、抗 dsDNA、抗 Sm 抗体及狼疮细胞阳性。

过敏性紫癜肾炎的临床分型

目前国内儿科已制定了过敏性紫癜肾炎的诊断标准及临床分型（2000年）。

1型：孤立性血尿或孤立性蛋白尿。

2型：血尿和蛋白尿。

3型：急性肾炎型。

4型：肾病综合征型。

5型：急进性肾炎型。

6型：慢性肾炎型。

临床上以前三型多见，各型可单独或合并出现。

【问题7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为过敏性紫癜肾炎，如何治疗？

**思路：** 包括一般治疗、对症治疗和免疫抑制治疗。

（1）一般治疗：积极寻找、去除细菌、病毒及寄生虫的感染；食物和药物等过敏因素。

（2）对症治疗

1）抗组胺药：氯雷他定 10mg，1次/天，口服。

2）改善血管通透性药物：维生素 C 100mg，3次/天，口服。芦丁 20mg，3次/天，口服。

（3）免疫抑制治疗：糖皮质激素：甲泼尼龙 40mg，1次/天，静脉滴注或口服。同时给予护胃，补钙等预防激素副作用。

知识点

过敏性紫癜肾炎的治疗

本病有一定的自限性，特别是儿童病例。对一过性尿检异常者不需特殊治疗，但应注意观察尿常规变化。

1. 消除致病因素　防治感染，清除局部病灶（如扁桃体炎等），驱除肠道寄生虫，避免可能致敏的食物及药物等。

2. 一般治疗

（1）抗组胺药：盐酸异丙嗪、氯苯那敏（扑尔敏）、阿司咪唑（息斯敏）、去氯羟嗪（克敏嗪）、西米地丁及静脉注射钙剂等。

学习笔记

（2）改善血管通透性药物：维生素C、曲克芦丁、卡巴克络等。

3. 免疫抑制治疗

（1）糖皮质激素：适于关节肿痛、腹痛及胃肠道症状明显，以及临床表现为肾炎综合征、肾病综合征、伴或不伴肾功能损害，病理上呈弥漫增生性改变者。

1）泼尼松：成人0.6～1mg/（kg·d），分次或顿服。服用8周后逐渐减量，每2～4周减10%，逐渐减量至隔日顿服，维持量为隔日5～10mg，总疗程6～12个月以上。

2）冲击治疗：适于经上述治疗无效或临床表现为急进性肾炎，病理呈弥漫增殖伴有大量新月体者。对于有细胞或细胞纤维新月体形成、毛细血管袢坏死的患者，首选甲泼尼龙冲击治疗，剂量0.5～1.0g/d，静脉滴注3天，根据病情需要可追加一个疗程，间歇期及疗程结束后，改为泼尼松口服0.6～1.0mg/（kg·d），减量方案同上。

（2）免疫抑制剂：对于明显新月体形成、单用激素效果不佳的患者，可联合使用其他免疫抑制剂，如环磷酰胺（CTX）、吗替麦考酚酯（MMF）、环孢素A、来氟米特、咪唑立宾、雷公藤多苷等。

1）CTX静脉或口服用药：静脉用药CTX的剂量为0.75g/$m^2$体表面积，每月1次，连用6个月改为每3个月静滴1次，总剂量<12g。肾功能不全者CTX剂量减半；CTX冲击后如出现血白细胞减少，下次剂量减半或停药。应用CTX时要注意性腺抑制、出血性膀胱炎、骨髓抑制等副作用。用药时应充分水化、定时排尿、处理胃肠道症状，如果发生感染则暂缓用药。

2）MMF：起始治疗剂量成人1.0～1.5g/d×6个月，然后逐渐减量，总疗程9～12个月以上。MMF剂量调整方案如下：治疗初期有严重消化道症状者剂量可减半，待症状减轻后逐渐加至治疗剂量；治疗过程中如出现血白细胞减少，剂量减半或停药；如果并发感染，MMF减至0.5g/d或暂停，激素同时减量，待感染完全控制后加至原剂量。

3）雷公藤多苷片：20mg，3次/天，它与糖皮质激素合用对本病有一定疗效。

（3）血浆置换：由于本病属免疫复合物性疾病，所以血浆置换可能会有一定疗效，但尚不确定。

4. 对症治疗

（1）降压治疗：可采用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），如贝那普利或氯沙坦等。这两类药物除降压作用外，还具有减少蛋白尿、减轻肾脏炎症和纤维化的作用。用药期间注意防止出现低血压、咳嗽、高血钾等副作用。

（2）抗凝治疗：有新月体形成、明显纤维蛋白沉积或肾病综合征患者，可给予肝素、双嘧达莫、硫酸氯吡格雷等抗凝、抗血小板治疗。

（3）防治感染等。

（4）腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱（654-2）口服或皮下注射；关节痛可酌情用止痛药；呕吐严重者可用止吐药；伴发呕血、血便者，可用奥美拉唑等治疗。

5. 透析及肾移植　有透析指征者，应予透析，在病变静止1年后再作肾移植。

【问题8】该患者的预后如何？

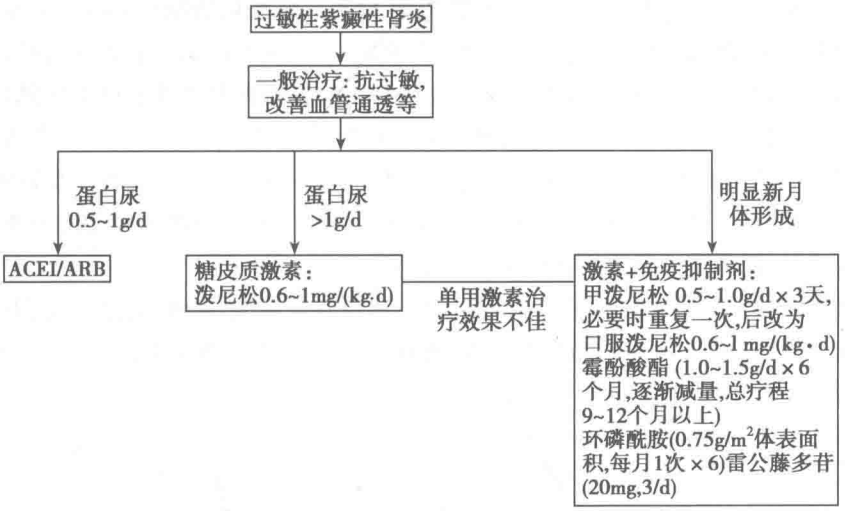
**思路：**该患者为青年男性，尿检异常，肝肾功能正常。肾穿刺活检病理改变较轻，若对激素治疗敏感，预后较好。

学习笔记

**知识点**

过敏性紫癜肾炎的预后：多数病人及儿童病例预后较好。成人出现肾衰竭的危险性较高，尤其在老年患者，或以急性肾炎综合征起病或为持续性肾病综合征者预后较差。

【过敏性紫癜肾炎的治疗流程】




（徐　钢）

## 参考文献


1. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1): 15-26.
2. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6): 320-327.
3. He X, Yu C, Zhao P, et al. The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int, 2013, 33(6): 1387-1395.
4. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(2): 171-178.
5. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(5): 648-657.
6. Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 679-689.
7. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. Ann Rheum Dis, 2010, 69(5): 790-797.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part Ⅱ: Final classification criteria. Ann Rheum Dis, 2010, 69(5): 798-806.
9. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr, 2010, 169(6): 643-650.
10. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. Acta Paediatr, 2009, 98(12): 1882-1889.


学习笔记

# 第四节　糖尿病肾病

糖尿病是常见病、多发病，已经严重威胁人类健康。根据国际糖尿病联盟（IDF）的统计，2011 年全世界糖尿病患者人数已经达 3.66 亿。近 30 年来，由于我国经济的高速发展、生活方式的改变等，我国糖尿病患病率也快速增加。2012 年，中国成人糖尿病患病率已上升至 11.6%，其中男性糖尿病患病率为 12.1%，女性患病率为 11%。糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病最常见、最严重的慢性微血管并发症之一，在西方国家已成为导致终末期肾衰竭的首位疾病。无论是 1 型还是 2 型糖尿病，30% ~40% 的患者将发展成为糖尿病肾病。糖尿病肾病患者一旦出现蛋白尿，肾功能进行性减退至终末期肾病。

糖尿病肾病的诊断主要依靠病史、临床表现及实验室检查。糖尿病患者出现肾脏损害应考虑糖尿病肾病，持续微量白蛋白尿是诊断糖尿病肾病的标志，伴有糖尿病眼底改变者，有助于糖尿病肾病的诊断，但需要排除其他肾小球疾病及泌尿系感染。

糖尿病患者并发糖尿病肾病受多种因素影响，如遗传易感性、血糖、高血压病、蛋白摄入量、脂代谢紊乱、吸烟及蛋白尿等，有效控制血糖、血压及脂代谢紊乱等损害因素，可以延缓糖尿病肾病的进程。

## 临 床 病 例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，66 岁。因多饮、多食、多尿、消瘦 10 年，双下肢水肿 1 年来院门诊。患者于 10 年前出现多饮、多食、多尿，体重下降，测空腹血糖 9.8mmol/L，诊断为“2 型糖尿病”，给予“二甲双胍、格列吡嗪”等多种口服降糖药物维持治疗，于 1 年前出现双下肢水肿，1 个月前水肿加重。病程中无肉眼血尿，无畏寒、发热、无皮疹及关节痛等。近 1 个月来，体重增加 4kg，饮食欠佳、恶心、但无呕吐，睡眠正常，尿量较前减少，每天尿量 800 ~900ml。既往有高血压病史 8 年，最高 160/110mmHg，现口服“氨氯地平、厄贝沙坦”治疗，血压控制在 140/80mmHg。否认冠心病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲有“高血压病”史，死于“脑卒中”。兄弟姐妹四人，一个哥哥有“糖尿病”史，一个妹妹有“高血压”病史。

【问题 1】门诊见多饮、多食、多尿及消瘦患者，问诊要点包括哪些？

**思路：**问诊要点包括起病特点，多饮、多食、多尿、消瘦持续时间及伴随症状。

**知识点**

#### 多饮、多尿、消瘦的定义及病因

多饮是指经口非正常摄入大量液体，通常是指水。导致口渴多饮的原因是机体体液缺乏、或体液中某些物质（如盐、糖）浓度过高。当细胞外液渗透压升高时，刺激下丘脑的视上核渗透压感受器和侧面的口渴中枢，引起抗利尿激素（ADH）释放及口渴。因重体力劳动、失血、烧伤、呕吐、腹泻、高温等原因，使机体严重缺水可导致口渴多饮。糖尿病、干燥综合征、尿崩症、脑外伤、甲状腺功能亢进、慢性肾盂肾炎、慢性间质性肾炎及肾小管疾病等，均可出现口渴多饮。

多尿是指成人 24 小时尿量超过 2500ml。多尿与多饮密不可分。多尿按照病因可以分暂时性多尿、内分泌及肾脏疾病导致的多尿。暂时性多尿主要见于饮水过多、或使用利尿

学习笔记

剂等药物导致多尿。内分泌性疾病常见于尿崩症，由于垂体分泌抗利尿激素不足或肾小管对抗利尿激素反应性降低，影响水重吸收而导致多尿；其次糖尿病，尿糖增多引起溶质性利尿；原发性甲状旁腺功能亢进及原发性醛固酮增多症可出现多尿。肾脏疾病多见于慢性肾盂肾炎、慢性间质性肾炎、肾小管疾病、急性肾衰多尿期等。

多尿伴随症状有助于明确诊断。多尿伴烦渴多饮，尿比重低，多见于尿崩症。多尿伴多饮多食及消瘦，多见于糖尿病。多尿伴高血压、低血钾，多见于原发性醛固酮增多症。多尿伴神经精神症状，多见于精神性多饮。

消瘦是指体重下降超过正常标准10%，极度消瘦者称为恶病质。导致消瘦的主要原因有摄食障碍、消化障碍及消耗增多等三个方面，其中摄食障碍多见于食管、胃肠道疾病，以及神经系统、肝肾疾病等引起的恶心、呕吐等；消化障碍多见于胃、肠、胰腺、肝脏及胆道引起的消化液或酶的合成和分泌减少，影响消化及吸收；消耗增多常见于慢性消耗性疾病，如活动性肺结核、恶性肿瘤、代谢性疾病及内分泌疾病等。

问诊时需要询问每天饮水量、24小时尿总量、有无口渴及眼干涩病史、多尿出现的时间、是否使用利尿剂、体重下降情况、有无恶心呕吐、有无伴随症状及有无慢性病史等。

【问题2】多饮、多食、多尿及消瘦患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**体格检查包括体重、血压、心肺体查、腹部有无腹水及包块、下肢水肿指压特性和程度、下肢动脉有无搏动、足有无溃疡、有无视网膜病变及周围神经系统病变。

知识点

腹部查体、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经系统病变检查

（1）腹部查体：需要了解有无腹水及腹部肿块，以排除消化道肿瘤性疾病。查看腹部外形是否对称，有无全腹或局部的膨隆或凹陷，有腹水或腹部肿块时，还应测量腹围大小。观察腹壁静脉有无曲张（或扩张），以了解有无门静脉高压、或上下腔静脉回流受阻。触诊腹部有无压痛及反跳痛，触诊肝脾有无肿大，触诊膀胱以了解有无尿潴留。当腹腔内游离腹水在1000ml以上时，腹部移动性浊音阳性。

（2）视网膜病变：糖尿病增殖期视网膜病变，常伴糖尿病肾病。糖尿病视网膜病变分为两大类、六期。Ⅰ期：微血管瘤、小出血点；Ⅱ期：出现硬性渗出；Ⅲ期出现棉絮状软性渗出；Ⅳ期：新生血管形成、玻璃体积血；Ⅴ期纤维血管增殖、玻璃体机化；Ⅵ期：牵拉性视网膜脱离、失明。其中Ⅰ～Ⅲ期为非增殖期视网膜病变，Ⅳ～Ⅵ期增殖期视网膜病变。典型的糖尿病视网膜病变有助于糖尿病肾病的诊断。

（3）周围神经系统病变：远端对称性多发性神经病变，以手足远端感觉运动神经受累最多见。通常为对称性，典型者呈手套或袜套式分布；下肢较上肢严重，先是肢端感觉异常；后期感觉丧失，可伴运动神经受累。腱反射早期亢进、后期减弱或消失。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪种疾病？

**思路：**患者糖尿病史10年，双下肢水肿1年，尿量减少。心肺体查阴性，腹部稍隆起，移动性浊音阳性，双下肢中度凹陷性水肿，双下肢痛觉减退。结合病史及相关查体，临床考虑2型糖尿病，糖尿病肾病可能性大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：**尿常规、尿糖、24小时尿蛋白及白蛋白定量、肝肾功能、血脂、血糖、糖化血红蛋白（HbA1c）、双肾B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白（++++），尿红细胞数62/μl；尿糖（++）；24小时尿蛋白

学习笔记

定量4.5g;24小时尿白蛋白定量3.1g;肝功能:血浆白蛋白24g/L,ALT 24U/L,AST 35U/L;肾功能:BUN 15.5mmol/L,Ua 453μmol/L/,Scr 161μmol/L;血脂:TC 5.8mmol/L,T G 2.6mmol/L;空腹血糖10.8mmol/L;HbA1c 7.8%;双肾B超:双肾形态大小正常,左肾107mm×45mm,右肾110mm×42mm。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果,该患者可能的诊断是什么?是否需要入院进一步诊断及治疗?

**思路:** 该病例符合2型糖尿病的诊断,肾脏损害初步考虑糖尿病肾病。需要住院诊断和治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统体格检查:神清,呼吸平稳,慢性病面容,体重60kg。BP 160/85mmHg,HR 97次/分,心律齐;双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;腹部稍隆起,肝脾不大,全腹无压痛、反跳痛,移动性浊音阳性;双下肢中度凹陷性水肿,双下肢痛觉减退。

实验室检查包括血、尿、便常规,尿红细胞位相、肝肾功能、电解质、血脂、甲状旁腺素、空腹血糖、胰岛素释放实验及C肽释放实验、HbA1c、糖化血浆白蛋白、胸片、心电图及腹部B超检查。为排除继发性肾小球疾病,患者还进行以下检查:免疫球蛋白、补体及自身抗体等;肿瘤指标AFP、CEA、CA199、CA125、前列腺特异性抗原(PSA)等;血浆蛋白免疫固定电泳,尿本周蛋白;肝炎病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等。患者2型糖尿病诊断明确,其肾脏损害为糖尿病肾病的可能性大,但患者有血尿,为了进一步明确诊断,检查凝血功能正常后,进行了肾活检。

实验室检查结果:血和便常规正常;尿常规:蛋白(++++);尿红细胞位相:正形红细胞6000/ml,畸形红细胞16 000/ml;24小时尿蛋白定量4.7g;24小时尿白蛋白定量3.5g;免疫学指标:ANA(-),抗dsDNA抗体(-),ENA(-),ANCA(-),抗GBM抗体(-);免疫球蛋白:IgG 10.3g/L,IgA 2.4g/L,IgM 1.3g/L,C3 1.4g/L,C4 0.5g/L;肿瘤指标:AFP、CEA、CA199、CA125、PSA均在正常范围;M蛋白、尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性;空腹血糖9.7mmol/L;HbA1c 8.0%;凝血指标:PT 13.1秒,APTT 34.7秒,INR 1.1,D-二聚体321μg/L,Fib 4.5g/L,AT-Ⅲ 81%。eGFR 38ml/min。心电图:窦性心律,ST段轻度压低。胸部X线片:两肺纹理增多,双侧胸腔少量积液。腹部B超:肝、胆、胰、脾、肾、前列腺未见明显异常,腹腔中见腹水。

肾脏病理检查结果见图6-4-1。光镜检查:25个肾小球,4个球性硬化。PAS染色:弥漫性系膜增生,以基质增生为主,伴有结节性肾小球硬化,系膜细胞呈中度增生。部分毛细血管袢开放佳,基底膜弥漫性增厚,未见新月体形成。PASM染色:结节性糖尿病肾小球硬化,毛细血管瘤样扩张。肾小管间质病变轻,小动脉壁可见透明变性。MASSON染色:肾小球毛细血管袢纤维素样帽状病变。免疫荧光:IgG沿肾小球毛细血管基底膜细线状沉积,IgM在系膜区沉积。电镜:基底膜弥漫增厚,系膜基质增多。

学习笔记

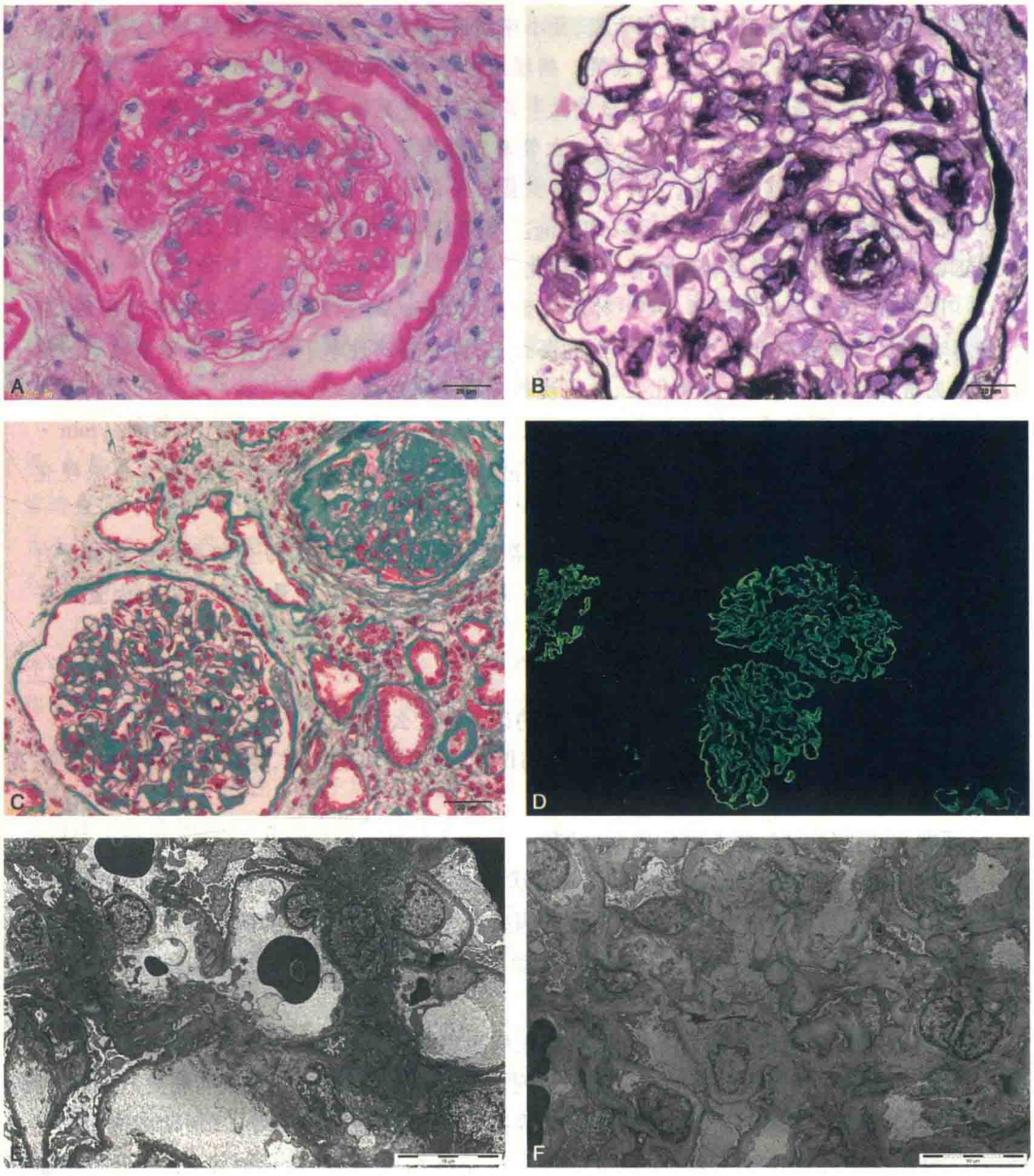



图 6-4-1　糖尿病肾病病理

A. PAS 染色：弥漫性系膜增生，以基质增生为主，伴有结节性肾小球硬化；B. PASM 染色：毛细血管瘤样扩张；C. MASSON 染色：肾小球毛细血管袢纤维素样帽状病变；D. 免疫荧光：IgG 沿肾小球毛细血管基底膜细线状沉积；E. 电镜：正常基底膜；F. 电镜：糖尿病肾病患者基底膜弥漫增厚

知识点

### 糖尿病肾病病理及临床分期

光镜：早期可见肾小球肥大，毛细血管基底膜轻度增厚，系膜区增宽。随着病情进展，毛细血管基底膜弥漫增厚，形成典型 K-W 结节。部分患者也出现弥漫性肾小球硬化。可见毛细血管瘤样扩张、肾小球毛细血管袢纤维素帽状病变、肾小囊滴状病变及小动脉透明样变等改变。

免疫荧光：IgG 沿肾小球毛细血管基底膜细线状沉积，可伴有 IgM、补体 C3 等沉积。

电镜：基底膜弥漫增厚，系膜基质增多。

学习笔记

Mogensen 将 1 型糖尿病肾病分为 5 期，2 型糖尿病肾病可参考 1 型糖尿病肾病的分期。

Ⅰ期：肾小球高滤过和肾脏肥大期，肾小球高灌注、高滤过，肾小球体积增大，肾小球滤过率（GFR）明显升高，临床无肾病表现。病理组织学无改变。

Ⅱ期：正常白蛋白尿期，尿白蛋白排泄率多数在正常范围，或呈间歇性增高（如运动后、应激状态），GFR 轻度升高。肾小球毛细血管基底膜增厚，系膜基质增多。

Ⅲ期：早期糖尿病肾病期，又称为持续微量白蛋白尿期，临床主要标志是持续微量白蛋白尿，24 小时尿白蛋白排泄率在 30～300mg。本期患者可出现血压升高，GFR 仍高于正常或正常。病理可见弥漫性糖尿病肾小球硬化。

Ⅳ期：临床糖尿病肾病期，24 小时尿白蛋白>300mg，24 小时尿蛋白总量超过 0.5g，部分患者表现为肾病综合征，可伴有水肿和高血压，肾小球滤过率下降，肾功能逐渐减退。病理可见结节性糖尿病肾小球硬化症，并出现部分肾小球荒废。

Ⅴ期：终末期肾病，肾小球滤过率降低，血肌酐及尿素氮升高，GFR<15ml/（min·1.73m$^2$）。尿蛋白量因肾小球硬化而减少排出。病理检查可见结节性糖尿病肾小球硬化症的背景下，多数肾小球硬化及荒废。

另外，2012 年美国糖尿病协会（ADA）推荐用尿白蛋白/肌酐来筛查和测定微量白蛋白尿，<30μg/mg、30～299μg/mg 和≥300μg/mg 分别定义为正常、微量白蛋白尿和大量白蛋白尿。

**【问题 6】**根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：**患者诊断为 2 型糖尿病，糖尿病肾病Ⅳ期，慢性肾脏病 3 期，糖尿病周围神经病变；高血压病 2 级，极高危。

**【问题 7】**糖尿病肾病需与哪些疾病鉴别？

**思路：**微量白蛋白尿是诊断早期糖尿病肾病的标志。微量白蛋白尿的筛查对于诊断糖尿病肾病非常重要，而且微量白蛋白尿还反映糖尿病患者大血管及微血管的病变程度。但是微量白蛋白尿受多种因素影响，如感染、心力衰竭、运动、高血压病及高血糖等可增加尿微量白蛋白的排出。

对于 1 型糖尿病患者发病后 5 年，2 型糖尿病患者确诊的同时，如果出现持续微量白蛋白尿，就应该考虑糖尿病肾病的可能。但出现下列情况时，尽管有明确的糖尿病病史，也需要排除糖尿病合并其他肾脏病变，需要行肾活检以确诊：①无糖尿病视网膜病变；②短期内尿蛋白明显增加；③肾小球滤过率快速下降；④尿沉渣镜检可见红细胞增多（畸形红细胞、多形红细胞管型）；⑤存在其他系统疾病的症状和体征。

结节性糖尿病肾小球硬化需要与其他相似的系膜结节硬化性肾小球疾病相鉴别，如淀粉样变性肾病、骨髓瘤性肾病、晚期膜增生性肾小球肾炎及纤维性肾小球疾病等。

**【问题 8】**根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为糖尿病肾病如何治疗？

**思路：**包括一般治疗、早期干预危险因素的治疗、对症治疗及并发症防治。

（1）一般治疗

1）卧床休息：水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。

2）饮食治疗：限制蛋白饮食，给予优质低蛋白饮食 0.6g/（kg·d），并补充 α-酮酸。

（2）对症治疗

1）利尿消肿：氢氯噻嗪 25mg，3 次/天，口服。如果效果欠佳，可改为呋塞米 20mg，2 次/天，口服。

2）控制血糖：短效胰岛素，三餐前皮下注射。

3）控制血压：贝那普利 10mg，2 次/天，口服；苯磺酸氨氯地平片 10mg，1 次/天，口服。

学习笔记

4）降脂治疗：阿托伐他汀20mg，1次/晚，口服。

（3）并发症防治：阿司匹林或氯吡格雷防治心脑血管疾病；甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变；羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变等。

知识点

**糖尿病肾脏结节性硬化的鉴别诊断**

（1）肾淀粉样变性：好发于中老年人，以大量蛋白尿或肾病综合征为主要临床表现。肾淀粉样变性是全身多器官受累的一部分。肾活检可见系膜区、毛细血管基底膜、肾小管基底膜和小动脉壁沉积淀粉样蛋白。HE染色时，淀粉样蛋白呈嗜伊红的均质无结构团块状沉积，PAS染色呈浅红色，MASSON染色呈蓝绿色或红色，PASM染色呈浅黑色，刚果红染色阳性，电镜见淀粉样纤维丝。本病例与之不符。

（2）骨髓瘤性肾病：好发于中老年，男性多见，患者可有多发性骨髓瘤特征性临床表现，如骨痛、血清单株球蛋白增高、蛋白电泳M带及尿本周蛋白阳性，骨髓象显示浆细胞异常增生，并伴有质的改变。多发性骨髓瘤累及肾小球时可出现肾病综合征。肾脏病理可见系膜区无细胞结节状硬化性改变，基底膜增厚，毛细血管受压。上述骨髓瘤特征性表现，有利于鉴别诊断。

（3）膜增生性肾小球肾炎：多见于青壮年，50%～60%的患者表现为肾病综合征，常伴镜下血尿，15%～20%患者表现为急性肾炎综合征，其余表现为隐匿性肾炎和慢性肾炎综合征。临床主要表现为肾炎或肾病的同时，常伴血中低补体血症。组织学上可见系膜细胞和基质弥漫重度增生、广泛插入及基底膜增厚，双轨征形成；病变后期，系膜结节状硬化，肾小球呈分叶状。电镜下电子致密物沉积的部位可将膜增生性肾小球肾炎分为3型：Ⅰ型为内皮下致密物沉积；Ⅱ型为特征性基膜内致密物沉积；Ⅲ型是上皮下和内皮下致密物同时出现。系膜结节状硬化根据上述特征性表现，有利于鉴别诊断。

（4）纤维性肾小球病：以老年患者为主，女性多见，以大量蛋白尿、肾病综合征和高血压为主要症状。肾脏病理表现为基底膜增厚和系膜基质增生为主要特点，可表现为系膜结节状硬化、系膜增生及膜性肾病样改变。电镜下可见特殊样纤维样物质。

【问题9】为什么糖尿病肾病患者需要优质低蛋白饮食治疗？

**思路：**优质低蛋白饮食延缓糖尿病肾病的进程，改善糖尿病肾病的预后。

知识点

**糖尿病肾病患者的饮食治疗**

高蛋白饮食使体内含氮产物增加，增加肾小球滤过率及高代谢，加重肾脏损害。对于早期糖尿病肾病患者，蛋白质摄入量为0.8g/(kg·d)；对于进入临床期糖尿病肾病患者，蛋白质摄入量为0.6～0.8g/(kg·d)；对于肾小球滤过率<30ml/min者，蛋白质摄入量为0.6g/(kg·d)。蛋白质占总热量不超过10%，以优质动物蛋白为主，可适当补充α-酮酸制剂。限制蛋白质后有可能引起营养不良，热量摄入应达到126～147kJ(30～35kcal)/(kg·d)。

【问题10】糖尿病肾病如何选择降血糖方案？

**思路：**积极控制糖尿病肾病患者的血糖，选择最佳的降糖方案，但需要避免降糖药物带来的危害。

知识点

### 糖尿病肾病患者血糖控制目标值及降血糖药的选择

强化血糖治疗可以减轻肾小球高滤过、高灌注及肾小球毛细血管内压，降低GFR、肾血浆流量及尿微量白蛋白的排泄率，提高糖尿病肾病患者的生存率。

血糖控制的目标推荐：空腹血糖5.0～7.2mmol/L，餐后血糖<7.8mmol/L，HbA1c<7.0%。但对于老年和肾功能严重受损患者，空腹血糖目标为5.6～7.8mmol/L，以减少低血糖的发生率。

糖尿病肾病患者使用降糖药物的注意事项：临床常用的口服降糖药有六大类，分别为磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制剂、格列奈类及二肽基肽酶4抑制剂（DDP-4抑制剂）。由于口服降糖药代谢途径不同，应该根据肾脏病分期选择合适的药物。胰岛素及胰岛素类似物是控制高血糖的重要及有效手段。1型糖尿病、各种严重糖尿病急性或慢性并发症、手术、妊娠及分娩等时，胰岛素尤其合适。胰岛素根据作用时间分为短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素和预混胰岛素。胰岛素类似物分为速效、长效和预混胰岛素类似物，其中速效胰岛素类似物起效快，持续作用时间短，在减少糖尿病肾病患者低血糖方面具有优势。对于慢性肾脏病3～5期患者，部分口服药物需慎用或减量时，应考虑使用胰岛素治疗。

知识点

### 糖尿病肾病患者降血糖药物的选择

对于慢性肾脏病1～2期[GFR≥60ml/(min·1.73m$^2$)]患者，此期患者血肌酐正常，尿微量蛋白尚在正常范围，治疗重点是控制血糖和血压。对于该类患者选择何种降糖药物，主要根据患者胰岛功能、血糖变化以及是否肥胖来选择药物。六类口服降糖药皆可选用。

对于慢性肾病3a期[GFR 59～45ml/(min·1.73m$^2$)]，口服降糖药可选用那格列奈、吡格列酮、西格列汀、沙格列汀和维格列汀。慢性肾病3b期[GFR 44～30ml/(min·1.73m$^2$)]，除了使用3a期的降糖药以外，还可使用阿卡波糖及格列喹酮等药物，该两类药物仅5%从肾脏排泄，对肾功能影响小。也可以使用胰岛素或胰岛素类似物治疗。

慢性肾病4期[GFR 29～15ml/(min·1.73m$^2$)]，口服降糖药可以选用瑞格列奈。瑞格列奈及代谢产物仅8%从肾脏排出，其他从肝胆排泄，可以按照原剂量服用。利格列汀治疗慢性肾病4期高血糖疗效肯定，该药从肾脏排泄少，低血糖发生率低。也可以使用胰岛素或胰岛素类似物治疗。

对于慢性肾病5期[GFR<15ml/(min·1.73m$^2$)]患者，使用胰岛素或胰岛素类似物治疗。糖尿病肾病患者进展至慢性肾脏病5期时，常有食欲差、进食少等胃肠道症状；肾功能减退导致胰岛素降解减少，使胰岛素半衰期延长；这些因素导致患者胰岛素的需要量减少。为了避免低血糖的发生，建议该期患者使用短效胰岛素或速效胰岛素类似物。部分糖尿病肾病患者，血液透析治疗后，血糖达正常水平，可不用降糖药物治疗。为了避免糖尿病肾病患者在血液透析中出现低血糖反应，透析前可不用或少用胰岛素。

学习笔记

【问题11】糖尿病肾病患者如何控制血压？

**思路：**血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）作为首选降压药物。

知识点

糖尿病肾病患者降压治疗

血压一般应控制在130/80mmHg以下。如尿蛋白排泄率>1g/24h，血压应控制在125/75mmHg。但最近美国预防、检测、评估和治疗高血压委员会（JNC）第8次报告提出糖尿病肾病患者血压的靶目标为<140/90mmHg。

首选血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）为降压药物。ACEI或ARB除控制血压外，尚可通过降低肾小球内压和直接影响肾小球基底膜对大分子的通透性，从而减少尿白蛋白的排出。使用ACEI或ARB降低尿蛋白时，所用的剂量比一般常规剂量大。当血肌酐>264μmol/L（3mg/dl）时，需要非常慎重使用ACEI或ARB，密切监测血肌酐、血钾，以防严重的副作用。在应用ARB或ACEI治疗2～3周后，如果血钾升高（>5.5mmol/L）、GFR降低30%以上或肌酐增高30%以上，应减少药物剂量，必要时停药。如果患者血压控制欠佳，可以加用钙通道阻滞剂（CCB）、利尿剂、β-受体拮抗剂等；常需要多种降压药物联合应用。

【问题12】糖尿病肾病患者如何降血脂？

**思路：**以总胆固醇增高为主的高脂血症，首选他汀类降脂药物；以甘油三酯增高为主的患者，首选贝特类降脂药物。

知识点

糖尿病肾病患者降脂的目标

降脂的目标为：总胆固醇<4.5mmol/L，LDL<2.5mmol/L，TG<1.5mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇>1.1mmol/L。在药物治疗的基础上，应配合低脂饮食，多食富含多聚不饱和脂肪酸的食物。

【问题13】终末期糖尿病肾病何时行肾脏替代治疗？

**思路：**当肾小球滤过率<15ml/min，或伴有严重的胃肠道症状、难以控制的高血压病或心力衰竭时，可以考虑给予肾脏替代治疗。

知识点

终末期糖尿病肾病患者肾脏替代治疗的选择

终末期糖尿病肾病的替代治疗有三种方式：血液透析、腹膜透析及肾脏移植或胰肾联合移植，三种治疗模式各有优缺点，应根据患者自身条件，选择最合适的肾脏替代治疗方式。近年来，糖尿病血液透析患者的生存率明显提高，东亚患者5年存活率达50%。糖尿病肾病患者在开始透析的前2年，腹膜透析生存率优于血液透析。如果患者上肢动静脉血管条件较好，可以考虑行血液透析。当GFR为20～25ml/min时，就应行动静脉内瘘手术。当患者上肢的动静脉血管条件欠佳时，应选择腹膜透析。由于终末期糖尿病肾病患者常合并全身病变，特别是心血管并发症，肾脏移植成功率低于非糖尿病肾病患者，病死率较高。但接受肾移植的糖尿病肾病患者预期寿

学习笔记

命比透析患者明显延长，生活质量也显著提高。目前胰肾联合移植也是治疗终末期糖尿病肾病比较理想的方法之一。因此，有条件的终末期糖尿病肾病患者，建议行肾移植或胰肾联合移植。

### 随　访

治疗1周后，水肿逐渐减轻，血糖稳定，肾功能较前改善，患者出院。出院1个月后复查，尿常规：Pro(++)，RBC 45/μl；肾功能：BUN 10.5mmol/L，Scr 128μmol/L；HbA1c 6.7%。治疗6个月后随访，尿常规：Pro(+)，RBC 40/μl；24小时尿蛋白定量2080mg/24h。肝肾功能：肝功能正常，血白蛋白33g/L，BUN 9.6mmol/L，Scr 126μmol/L。血脂：TC 3.23mmol/L，TG 1.07mmol/L。

在病情稳定，继续给予胰岛素、贝那普利及苯磺酸氨氯地平等治疗。

【问题14】该病例的预后如何？

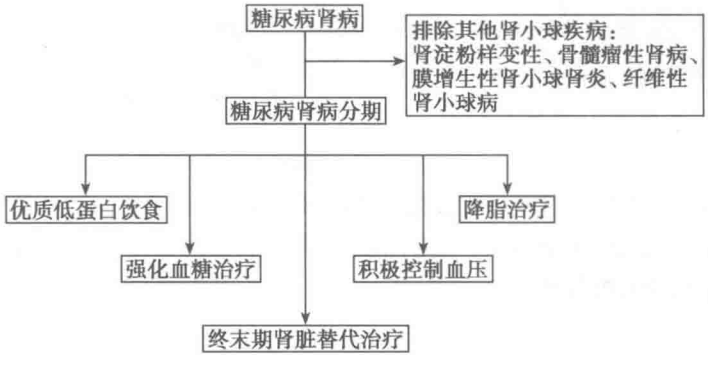
**思路：**该病例患者是老年男性，病理上表现为典型的糖尿病肾病K-W结节，未见广泛的肾小球硬化；各项检查可排除其他肾小球病变；虽表现为大量蛋白尿，肾功能轻度异常，但经正规治疗后，尿蛋白排出减少，血压控制良好，近期患者病情稳定。

**知识点**

#### 糖尿病肾病的预后

预后不良的因素有：糖尿病的类型、持续大量蛋白尿、肾功能、高血压病、高血脂、冠状动脉病变。糖尿病肾病总体预后不佳。

【糖尿病肾病诊断及治疗流程】




（史　伟）

## 参考文献

1. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
2. 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10): 865-870.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). JAMA, 2014, 311(5): 507-520.

4. Maarten W Taal, Glenn M Chertow, Philip A Marsden, et al. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Elsevier, 2012:1411-1455.

## 第五节　乙型肝炎病毒相关性肾炎

乙型肝炎病毒相关性肾炎(hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN)是指由乙型肝炎病毒直接或间接诱发的肾小球肾炎,经血清免疫学及肾活检免疫荧光所证实,并排除其他继发性肾小球肾炎(如狼疮性肾炎)的一种肾炎综合征。本病在我国尚无权威的流行病学统计资料,在国外其发生率占 HBsAg 阳性者的 10% ~20%。儿童以膜性肾病(membranous nephropathy, MN)多见,成人则可表现为膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)或膜性肾病。

肾脏表现:HBV-GN 临床表现多样,主要表现为肾病综合征或肾炎综合征。起病多隐匿缓慢,有不同程度水肿和疲乏无力。几乎所有病人均可出现镜下血尿或蛋白尿。部分病人以肾病综合征起病,部分有大量腹水。40%有血压升高,20%有肾功能不全。

肾外表现:急性及慢性乙肝病毒感染均可引起肾小球肾炎,患者可出现肝炎相应的临床表现。几乎全部病人血清乙型肝炎病毒表面抗原阳性,60% ~80%病例乙型肝炎病毒 e 抗原阳性。部分患者可有肝功能异常及转氨酶升高等。极少数可出现低补体血症和冷球蛋白血症。

临床过程:表现为膜性肾病者 50%可自发缓解,当血清乙型肝炎病毒 e 抗原转阴,HBV-DNA 拷贝数下降,尿和肝功能异常也相继改善。在成人中,HBV-GN 是一种慢性进展性疾病,尤其是 HBV-MPGN(膜增殖性)可逐渐发展为肾功能不全,最终导致慢性肾衰竭。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,35 岁。因双下肢水肿 1 个月余于××××年 9 月 22 日来医院门诊。患者自同年 8 月初开始无明显诱因出现双下肢水肿,尿中泡沫增多。无发热,腰痛,肉眼血尿,皮疹等不适。到当地医院就诊,查肝功能发现转氨酶轻度异常,尿常规提示红细胞(+),蛋白(+++),诊断为"肾病综合征",给予护肝、利尿、抗凝等对症及中药治疗 1 个月。1 周前复诊时查尿常规无明显好转,遂来医院就诊。既往有慢性乙型病毒性肝炎病史十余年。否认结核、高血压病、糖尿病等病史。否认食物及药物过敏史。

【问题 1】门诊见一双下肢水肿的患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点,水肿的部位及伴随症状。

知识点

#### 水肿的问诊要点

水肿的问诊要点包括:①水肿出现时间、急缓、部位(开始部位及蔓延情况)、全身性或局部性、是否对称性、是否凹陷性,与体位变化及活动关系;②有无心、肾、肝、骨、内分泌及过敏性疾病病史及其相关症状,如心悸、气促、咳嗽、咳痰、咯血、头晕、头痛、失眠、腹胀、腹痛、食欲、体重及尿量变化等;③水肿与药物、饮食、月经及妊娠的关系。

【问题 2】水肿患者的体格检查要点包括哪些?

**思路:** 体格检查应注意水肿的部位和程度。

知识点

水肿的病因和临床特点

1. 全身性水肿

（1）心源性水肿：主要是右心衰竭的表现。水肿程度可由于心力衰竭程度而有不同，可自轻度的踝部水肿以至严重的全身性水肿。水肿特点是首先出现于身体下垂部位。此外通常有右心衰竭的其他表现。

（2）肾源性水肿：可见于各型肾炎和肾病。水肿特点是疾病早期晨间起床时有眼睑与颜面水肿，以后发展为全身水肿。常有尿改变、高血压、肾功能损害的表现。

（3）肝源性水肿：失代偿期肝硬化主要表现为腹水，也可首先出现踝部水肿，逐渐向上蔓延，而头、面部及上肢常无水肿。

（4）营养不良性水肿：由于慢性消耗性疾病长期营养缺乏、蛋白丢失性胃肠病、重度烧伤等所致低蛋白血症或维生素 $B_1$ 缺乏，可产生水肿。水肿常从足部开始逐渐蔓延至全身。

（5）其他原因的全身性水肿：①黏液性水肿：为非凹陷性水肿，颜面及下肢较明显；②经前期紧张综合征；③药物性水肿：可见于糖皮质激素、雄激素、雌激素、胰岛素、萝芙木制剂、甘草制剂等疗程中；④特发性水肿：多见于妇女，主要表现在身体下垂部分；⑤其他：可见于妊娠中毒症、硬皮病、血清病、间脑综合征、血管神经性水肿及老年性水肿等。

2. 局部性水肿　常由于局部静脉、淋巴回流受阻或毛细血管通透性增加所致。

该患者体格检查：T 36.4℃，R 18 次/分，P 78 次/分，BP 132/76mmHg。眼睑水肿。全身浅表淋巴结未触及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑。HR 76 次/分，心律齐，未闻及杂音。双肺听诊呼吸音清，未闻及啰音。腹平软，无压痛及反跳痛。双下肢中度凹陷性水肿。

【问题 3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者眼睑、双下肢水肿，检查发现血尿、蛋白尿。胸腹部检查无阳性发现。因此，考虑肾脏疾病可能性大，因患者既往有乙型病毒性肝炎病史十余年，要排除有无继发因素导致肾病的可能。

【问题 4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、血脂、血糖、24 小时尿蛋白定量、肾脏 B 超。

该患者门诊检查结果：血常规正常；尿常规：潜血（+），蛋白（+++）；便常规正常；肝功能：ALT 78U/L，AST 112U/L；肾功能、血糖正常；血浆总蛋白 59.7g/L，白蛋白 21.4g/L；血脂：TC 9.27mmol/L，TG 3.24mmol/L；24 小时尿蛋白定量 4760mg；双肾 B 超：双肾形态大小正常，血供丰富。

【问题 5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断及治疗？

**思路：** 该患者符合肾病综合征诊断，需要住院诊断和治疗。

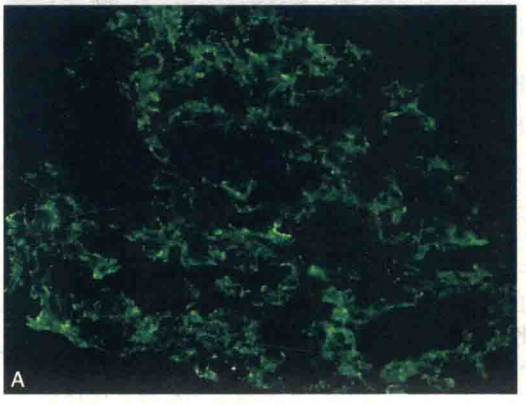
学习笔记

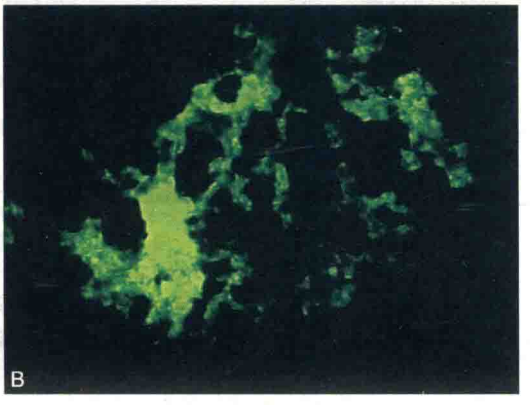
## 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、血脂、血糖、凝血功能、24小时尿蛋白定量，心电图，胸片，腹部彩超，乙肝五项、HBV-DNA定量，甲胎蛋白，自身抗体谱、免疫球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体等。为了明确病理类型，进行了肾活检。

实验室检查结果：血常规正常；便常规正常；尿常规：潜血(+)，蛋白(+++)；肝功能：ALT 84U/L，AST 103U/L；血浆总蛋白57.7g/L，白蛋白19.9g/L；血脂：TC 9.73mmol/L，TG 3.19mmol/L；肾功能、血糖正常；凝血功能正常；24小时尿蛋白定量6760mg；乙肝五项：HBsAg(+)，HBsAb(+)，HBcAg(+)，HBcAb(-)，HBeAb(-)；HBV-DNA定量$4.73\times10^6$copy/ml；自身抗体谱检测：ANA(-)，抗dsDNA等均为阴性；免疫球蛋白：IgG 3.67g/L，IgA 0.58g/L，IgM 0.89g/L，C3 1.26g/L，C4 0.33g/L；ANCA(-)；心电图：窦性心律，心电图正常范围；胸片：双肺及心影未见异常；腹部B超：肝、胆、胰、脾、肾未见异常。

肾脏病理检查结果见图6-5-1。光镜检查：肾穿刺组织光镜下可见11个肾小球。肾小球系膜细胞和基质轻度节段性增生。基底膜弥漫性空泡变性，节段性增厚。Masson染色见嗜复红物沉积于上皮下及系膜区。肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性，灶状萎缩。肾间质内可见单核及淋巴细胞灶状浸润，伴纤维化形成。肾小动脉管壁增厚。免疫荧光检查：肾小球6个。IgG(++)，C3(+)，C1q(+)，粗颗粒状沉积于毛细血管壁和系膜区。IgA、IgM、FRA、ALB荧光检测为阴性。HBsAg(+)，HBcAg(+/++)。IgG亚型免疫荧光：IgG1(++)，粗颗粒状沉积于毛细血管壁和系膜区；IgG2，IgG3，IgG4荧光检测为阴性。电镜检查：送检肾组织电镜下可见1个肾小球，毛细血管袢开放良好。系膜细胞和系膜基质轻度节段性增生。基底膜不规则增厚、部分断裂。上皮细胞空泡变性，足突广泛融合。可见大块状电子致密物呈分布于上皮下、基底膜内、内皮下及系膜区。肾小管上皮细胞和肾间质无特殊病变。




学习笔记

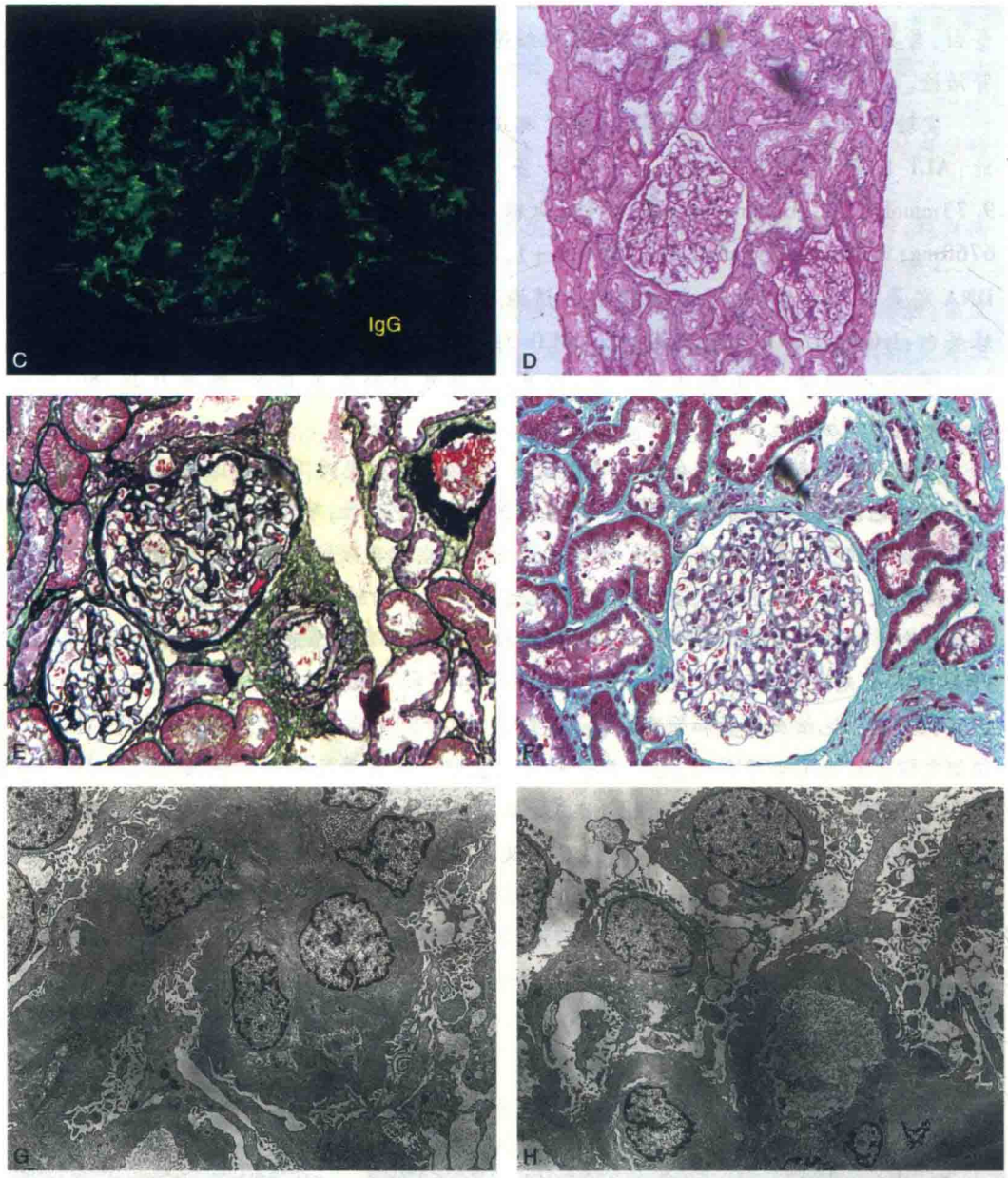



图 6-5-1　肾脏病理检查结果

A. B. 和 C. 免疫荧光：IgG++(A)粗颗粒状沉积于毛细血管壁和系膜区。HBsAg(B)+。IgG 亚型 IgG1(C)++，粗颗粒状沉积于毛细血管壁和系膜区。D. PAS 染色：肾小球膜细胞和基质轻度节段性增生。E. PASM 染色：基底膜弥漫性空泡变性，节段性增厚。肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性，灶状萎缩。肾间质内可见单核及淋巴细胞灶状浸润，伴纤维化形成。肾小动脉管壁增厚。F. Masson 染色：嗜复红蛋白沉积于上皮下及系膜区。G. 和 H. 电镜：系膜细胞和系膜基质轻度节段性增生。基底膜不规则增厚、部分断裂。上皮细胞空泡变性，足突广泛融合。可见大块状电子致密物呈分布于上皮下、基底膜内、内皮下及系膜区

知识点

乙型肝炎病毒相关性肾炎的发病机制

HBV 相关肾炎主要表现为膜性肾病及膜增生性肾炎。一般认为膜性肾病是由于小分子的 HBe 抗原先种植在肾小球毛细血管袢的上皮下，带阳性电荷的抗 HBe 抗体再与预先种植在上皮下的 HBe 抗原相结合而引起的原位免疫复合物性肾炎所致；膜增生性肾炎则是由于大分子的表面抗原(HBsAg)及其免疫复合物经由循环免疫复合物性肾炎的机制，在肾小球毛细血管袢内皮下沉积所致。

乙型肝炎病毒相关性肾炎的肾脏病理特点

HBV-GN 的病理类型多种多样，最常见的类型为 HBV-MN，在儿童患者此种病理类型占 80% 以上，成人约占 50%，其次为系膜毛细血管性肾炎及系膜增生性肾炎。另外，还有少数病例表现为微小病变、IgA 肾病与局灶硬化性肾炎。

HBV-MN 常为非典型膜性肾病，光镜下除了弥漫性肾小球基底膜增厚及钉突形成外，增厚的基膜常呈链环状，并伴较明显的系膜增生；HBV-MPGN 的病理表现与原发性 MPGN 类似，但上皮下、基底膜内的免疫复合物沉积更为多见。光镜下系膜细胞和基质弥漫性重度增生，广泛系膜插入，基底膜弥漫性增厚伴双轨征形成，常伴重度肾小管间质病变。

免疫荧光检查见 IgG 及 C3 呈颗粒样沉积外，常有 IgM、IgA 及 C1q 沉积，沉积部位除毛细血管壁外，亦见于系膜区。肾组织中 HBV 抗原 HBsAg、HBcAg、HBeAg 一个或多个阳性，阳性荧光物质之分布与肾炎类型有关，HBV-MN 主要分布在肾小球毛细血管袢，呈典型的颗粒状荧光；HBV-MPGN 则毛细血管袢及系膜区兼有。系膜增生性肾炎主要位于系膜区，呈团块状。

电镜检查见大块电子致密物沉积于上皮下及基底膜内，部分病例同时有内皮下及系膜区沉积。有时可发现病毒样颗粒，并可见管状网状包涵体。

【问题 6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 诊断为乙型肝炎病毒相关性肾炎。

知识点

HBV-GN 诊断标准

目前国际上并无统一的诊断标准。1989 年《中华内科杂志》举办的“乙型肝炎病毒相关性肾炎专题座谈会”制定了我国关于 HBV-GN 的诊断建议，试用下列三条标准诊断：①血清 HBV 抗原阳性；②确诊肾小球肾炎，并可除外狼疮性肾炎等继发性肾小球疾病；③肾组织中找到 HBV 抗原。不论其肾组织病理为何种改变，符合以上三条即可确诊。其中第③条为基本条件，缺此不可诊断。

【问题 7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为乙型肝炎病毒相关性肾炎如何治疗？

**思路：** 包括对症治疗和抗病毒治疗。

(1) 对症治疗

1) 抗凝药：双嘧达莫 75mg，3 次/天，口服。

华法林 2.5mg，1 次/天，口服。

2) 护肝药：甘草酸二铵 0.75g，3 次/天，口服

还原型谷胱甘肽 0.2g，3 次/天，口服。

学习笔记

3）减少蛋白尿：ACEI 类，如盐酸贝那普利 10mg，1 次/天，口服。

（2）抗病毒治疗：拉米夫定 100mg，1 次/天，口服。

知识点

乙型肝炎病毒相关性肾炎的治疗原则及方案

尚无特效药物，须采取综合治疗措施。HBV 相关肾炎的治疗原则是：①降低尿蛋白；②防治再发；③保护肾功能及延缓肾脏病进展。

1. 一般治疗　注意休息、低盐、优质蛋白饮食。肾功能不全时应控制蛋白质入量，限制钠盐入量。使用 ACEI、ARB 类药物降压、降尿蛋白以及他汀类药物降脂。水肿、高血压可对症治疗。

2. 抗乙肝病毒治疗　临床研究表明，抑制 HBV 复制和清除 HBeAg 有助于减少 HBV-GN 患者蛋白尿和改善肾功能。抗病毒药物治疗需要监测药物的不良反应及病毒的耐药性。目前，抗病毒药物的联合治疗也在探索中。常见抗病毒治疗药物包括：

（1）α-干扰素：主要应用于存在病毒复制的乙型肝炎患者，有效率 30% ~50%。推荐用法：未成年人每次 3 ~5MU，每周 3 次；成年人每次 5MU，每天一次，皮下或肌肉注射，疗程至少半年。

（2）核苷类药物：如拉米夫定。只要 HBV 不发生耐药变异，核苷类似物长期维持治疗可以抑制病毒复制，停药后容易复燃。拉米夫定为临床应用最广泛的药物，推荐用法为 100mg/d，口服。

（3）其他抗病毒药：如替比夫定，恩替卡韦等。

3. 糖皮质激素　糖皮质激素目前仍有争议。糖皮质激素不能显著改善蛋白尿且有增强病毒复制的风险。因此，一般不建议使用于乙肝相关性肾炎患者。若病情需要如严重低蛋白血症和大量蛋白尿，在病毒复制指标阴性时可以考虑使用，应密切注意患者 HBV 复制指标和肝功能变化情况，无效及时撤药。单独使用激素对于乙肝相关性肾炎的缓解和维持原有肾功能常常效果不佳。因此大多数情况下需与其他免疫抑制剂或抗病毒药物联合用药。

4. 免疫抑制剂　一般不提倡使用免疫抑制剂，应根据患者个体情况谨慎试用。一般仅用于肝脏损害较轻或无 HBV 明显复制患者。

（1）霉酚酸酯：又名吗替麦考酚酯，是霉酚酸的前体，可选择性抑制 T、B 淋巴细胞的复制和增殖。可阻断病毒 RNA 的形成，抑制多种病毒如 HBV 等的复制，多与抗病毒药联合使用治疗乙肝相关性肾炎。吗替麦考酚酯联合低剂量皮质激素用于治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎疗效优于单纯应用皮质激素疗法，且耐受性好，未见明显毒副作用。

（2）来氟米特：是一种新型免疫抑制剂，作用与霉酚酸酯类似，它可以抑制白细胞介素（IL）-2 的产生，并阻断活化淋巴细胞的增生，减少抗体生成，从而产生免疫抑制作用。来氟米特联合泼尼松龙治疗乙肝相关性肾炎安全有效，且依从性好。但是来氟米特毕竟是免疫抑制剂，长期使用存在诱发病毒复制的风险，因此用药时需谨慎。

（3）其他：目前已有研究显示，激素联合细胞毒药物环磷酰胺对乙肝相关性肾炎的治疗无确切疗效。其他一些新型免疫抑制剂如环孢素 A、他克莫司等治疗乙肝相关性肾炎的研究尚不充分。

【问题 8】该患者的预后如何？

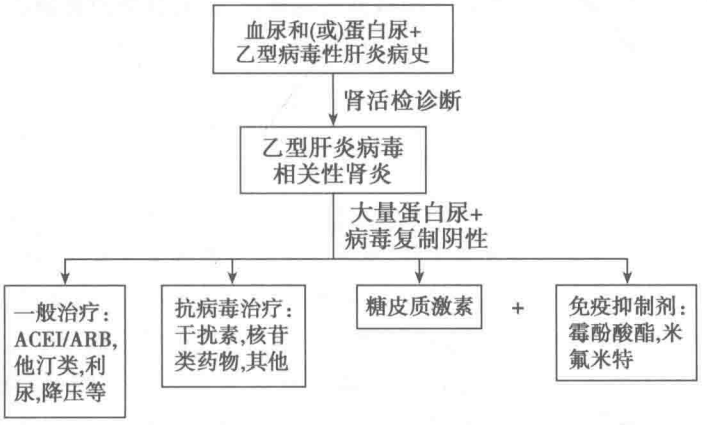
**思路：**该患者为青年男性，肾病综合征表现，乙肝病毒复制，肝功能不良。但肾功能正常，无明显水肿少尿，血压正常，近期预后较好。

学习笔记

知识点

乙肝病毒相关性肾炎的预后与病理类型有关，HBV-MN 患者明显好于 HBV-MPGN 患者。影响肾功能进展的临床因素包括：大量蛋白尿、高血压、发病时即有血肌酐升高等。

【乙型肝炎病毒相关性肾炎的治疗流程】




（徐　钢）

参考文献

1. Zheng XY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 821-832.
2. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. Nephron Clin Pract, 2011, 119(1): c41-49.
3. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 165-173.
4. Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. Eur J Intern Med, 2011, 22(2): 161-166.
5. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(5): 781-788.
6. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. Am J Nephrol, 2004, 24(2): 198-211.

## 第六节　肾脏淀粉样变性

淀粉样变性（amyloidosis）是一类由于“淀粉样物质”在全身或局部组织、器官沉积，引起相应脏器结构和功能损害的疾病。1854 年 Virchow 发现病变组织中的物质可以被碘染成蓝紫色，因此命名为“淀粉样物质”。淀粉样变性实质上是一种蛋白折叠异常导致的疾病，但“淀粉样物质”和“淀粉样变性”的名称却沿用至今。

肾脏淀粉样变性是系统性淀粉样变性的一种常见表现。肾脏淀粉样变性主要表现为蛋白尿，90% 以上的患者 24 小时尿蛋白>1g，约 50% 表现为肾病综合征。蛋白尿的类型多为非选择性，尿沉渣无明显异常。24 小时蛋白尿量与肾脏淀粉样物质沉积水平并不一致。就诊时就存在肾病综合征的患者预后较差。部分早期肾脏淀粉样变性患者无任何临床表现，仅靠肾活检确诊。约三分之一患者合并镜下血尿，肉眼血尿少见。血压不高，甚至低血压，特别是肾功能不全者。肾脏受累的临床表现与沉积部位有关，主要沉积于血管的肾脏淀粉样变性患者主要表现为

学习笔记

肾功能进行性减退，蛋白尿量很少。肾小管受累的患者可出现糖尿、氨基酸尿、多尿、肾小管性酸中毒等各种肾小管损伤表现。偶有患者表现为急性肾功能不全。

淀粉样变性除侵犯肾脏外，还常在心脏、肝脏、胃肠道、舌、周围神经、皮肤等组织和器官沉积，引起限制型心肌病、充血性心力衰竭、心律失常和猝死、肝大、血清碱性磷酸酶水平升高、呕吐、进食困难、消化道大出血、巨舌症、肢端麻木、体位性低血压、阳痿、颜面部紫癜和瘀斑等临床表现。

淀粉样变性总体预后不良，治疗包括明确并去除病因、化疗和免疫抑制治疗、骨髓（造血干细胞）移植和对症支持治疗等。

**知识点**

### 淀粉样变性命名

以往淀粉样变性的分类主要根据临床表现，比如有明确家族史的称为家族性淀粉样变性，与老年相关的称为老年性淀粉样变性，继发于慢性炎症等其他疾病的称为继发性淀粉样变性，找不到明确原因的称为原发性淀粉样变性。随着生化技术的发展，各种淀粉样物质的前体蛋白逐渐明确。现已发展为根据淀粉样物质前体蛋白来进行分类和命名。命名中第一个字母“A”代表淀粉样蛋白（amyloid protein），后面的字母为前体蛋白的缩写。比如来源于轻链（light chain）的称为“AL”型淀粉样变性，来源于血清淀粉样 A 蛋白的称为“AA”型，来源于转甲状腺素蛋白（transthyretin，TTR）的称“ATTR”型，依此类推。

**知识点**

### 淀粉样变性的种类、前体蛋白及其相关疾病

| 种类 | 前体蛋白 | 病变范围 | 遗传性质 | 相关疾病 |
|---|---|---|---|---|
| AL/AH | 免疫球蛋白轻链/重链 | 系统性、局限性 | 获得性 | 良性单克隆 g 球蛋白病、多发性骨髓瘤、B 细胞淋巴瘤等 |
| AA | 血清淀粉样蛋白 A | 系统性 | 获得性<br>遗传性 | 慢性感染、炎症、肿瘤<br>家族性地中海热、高 IgD 综合征等 |
| ATTR | 转甲状腺素蛋白（transthyretin） | 系统性 | 获得性<br>遗传性 | 老年性（心脏、血管）<br>家族性多神经淀粉样变 |
| AFib | 纤维蛋白原 Aα 链 | 系统性 | 遗传性 | 累及肾脏为主 |
| AApoA Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ | 载脂蛋白 AⅠ、AⅡ、AⅣ | 系统性 | 获得性<br>遗传性 | 老年性（大动脉）<br>累及心、肾、肝等 |
| ALys | 溶菌酶 | 系统性 | 遗传性 | 累及肾、肝、脾等 |
| $A\beta_2M$ | $\beta_2$ 微球蛋白 | 系统性 | 获得性 | 长期血透 |
| AGel | Gelsolin | 系统性 | 遗传性 | 遗传性淀粉样变（芬兰型） |
| ACys | 胱抑素 C | 系统性 | 遗传性 | 遗传性脑血管淀粉样变性，还可累及皮肤等 |
| Aβ | Aβ 前体蛋白 | 局限性 | 获得性<br>遗传性 | Alzheimer 病<br>遗传性脑血管淀粉样变性 |

学习笔记

续表

| 种类 | 前体蛋白 | 病变范围 | 遗传性质 | 相关疾病 |
|---|---|---|---|---|
| APrP | 朊病毒蛋白 | 局限性 | 获得性 | Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）、变异型 CJD（“疯牛”病） |
| | | | 遗传性 | 家族性 CJD，致命性家族性失眠 |
| ACal | 前降钙素 | 局限性 | 获得性 | 甲状腺髓样癌 |
| AANF | 心房利尿钠因子 | 局限性 | 获得性 | 老年性，累及心房 |
| AIAPP | 胰岛淀粉样多肽（胰淀素，Amylin） | 局限性 | 获得性 | 2 型糖尿病、胰岛素瘤 |
| AIns* | 胰岛素 | 局限性 | 获得性 | 糖尿病 |
| ABri* | ABri 前体蛋白 | 局限性，系统性 | 遗传性 | 家族性痴呆（不列颠型） |
| ADan* | ADan 前体蛋白 | 局限性，系统性 | 遗传性 | 家族性痴呆（丹麦型） |
| AKep* | Keratoepithelin | 局限性 | 遗传性 | 角膜格子状变性 |
| ALact* | 乳铁蛋白 | 局限性 | 遗传性 | 角膜上皮淀粉样变 |
| AMed* | lactadherin | 局限性 | 获得性 | 老年性，累及动脉中膜 |
| APro* | 泌乳素 | 局限性 | 获得性 | 老年性、泌乳素瘤 |

注：*非正式命名

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，58 岁。因双下肢水肿伴乏力 3 周来院门诊。患者 3 周前无明显诱因下出现双下肢水肿，以足背及踝部显著，下午明显，伴乏力，无肉眼血尿，无发热，无皮疹及关节痛等，未就医。3 周来水肿逐渐加重，延至双小腿，乏力更为明显。发病以来，食欲略有下降，睡眠正常，体重和尿量无明显变化，大便如常。既往体健，否认高血压病、糖尿病及肝炎、结核等传染病史，无外伤及手术史，否认食物、药物过敏史。久居原籍，否认疫源、疫水接触史。吸烟 25 年，每日约 20 支，偶饮酒，量不多。父亲有“高血压病”病史，余家族史无特殊。

体格检查：T 36.5℃，P 68 次/分，R 16 次/分，BP 128/68mmHg。轻度贫血貌，颜面无水肿，全身浅表淋巴结未及肿大，皮肤巩膜无黄染，未见皮疹，心肺听诊和腹部触诊无殊，双下肢中度凹陷性水肿。

【问题 1】淀粉样变性的常见体征有哪些？

**思路：** 淀粉样变性的常见体征包括轻度贫血、皮肤（特别是眼睑颜面、颈部）特征性的紫癜和瘀斑、巨舌征、血压偏低（部分患者）等。

门诊检查结果：尿常规：尿比重 1.025，蛋白（++），红细胞（++）；24 小时尿蛋白定量 4.5g；血白蛋白 23.5g/L；Scr 98μmol/L，BUN 9.8mmol/L，UA 352μmol/L；双肾 B 超：左肾 94mm×45mm，右肾 92mm×43mm，双肾皮质回声增强，皮髓质分界不清。

【问题 2】患者 24 小时尿蛋白达 4.5g，而几次化验尿常规蛋白始终在（+）~（++），如何解释这种差异？

**思路：** 尿常规中所检测的蛋白主要是白蛋白，而 24 小时尿蛋白测定检测的是总蛋白，在多

发性骨髓瘤及其他异常球蛋白病中，尿常规中尿蛋白较少而24小时尿蛋白定量较多，即尿蛋白定量和定性不匹配的现象。

【问题3】临床上怀疑淀粉样变性需完善哪些实验室检查？

**思路：**需完善免疫球蛋白测定、血/尿蛋白电泳、血/尿轻链、血清蛋白电泳、血/尿免疫固相电泳、血沉、C反应蛋白、肾脏B超、心脏超声、怀疑沉积部位的病理活检等检查，必要时行头颅、脊柱、骨盆平片，骨髓常规和骨髓活检等检查。

### 住院诊断及治疗经过

入院后完善检查，包括三大常规，肝肾功能、血脂、血糖、电解质测定，ANA系列、ANCA、抗GBM抗体、免疫球蛋白、补体、类风湿因子、血沉，血、尿蛋白电泳，血、尿轻链，血清免疫固相电泳，肿瘤标志物，肝炎病毒检测，凝血功能，胸片，心电图，心脏超声，腹部B超检查，骨髓常规和活检，肾穿刺病理检查。

结果：血常规：Hb 105g/L，白细胞及血小板正常；尿常规：尿比重1.030，蛋白(++)，红细胞(++)；24小时尿蛋白定量4350mg；血清白蛋白22.7g/L，球蛋白39.4g/L，Scr 96μmol/L，BUN 9.0mmol/L，UA 340μmol/L，血碱性磷酸酶485U/L，电解质正常，空腹血糖4.6mmol/L；免疫学指标：ANA阴性，ANCA阴性，抗GBM抗体阴性，血IgG 1950mg/dl，IgA 143mg/dl，IgM 145mg/dl，C3 148mg/dl、C4 27.6mg/dl，CRP 4.7mg/L，ESR 99mm/h，血肿瘤标志物(AFP、CEA、CA199、PSA)未见异常，CA125 121U/ml；血清蛋白电泳可见M带；血轻链：κ链429mg/dl(574～1280mg/dl)，λ链1250mg/dl(269～638mg/dl)，血免疫固相电泳提示IgGλ链单克隆增多；肝炎病毒检测阴性；凝血功能：PT 22.2秒，纤维蛋白原5.19g/L，INR 1.05；心电图及胸片：未见异常；心脏超声：左室舒张功能减退，EF 75%；腹部B超检查提示肝大，表面欠光滑，胆囊、胰腺、脾未见异常；骨髓常规：原浆、幼浆细胞占6.5%，考虑多发性骨髓瘤；骨髓活检：造血组织增生较低下，伴嗜伊红均质物质沉积，考虑淀粉样变性。

【问题4】如何看待多发性骨髓瘤与淀粉样变性之间的关系？

**思路：**多发性骨髓瘤有多种肾脏损害形式，包括骨髓瘤管型肾病、淀粉样变性、轻链沉积病、高钙性肾病、骨髓瘤直接浸润等。多发性骨髓瘤产生的异常蛋白如形成淀粉样物质沉积下来造成损害则表现为淀粉样变性。淀粉样变根据前体物质不同有多种类型，其中AL型、AH型等来源于免疫球蛋白的淀粉样变常继发于多发性骨髓瘤等异常免疫球蛋白病。

肾脏病理检查结果(图6-6-1)：光学显微镜：病理穿刺取材皮髓部，肾组织标本3条，肾小球47个，肾血管8条。肾小球：体积肿大，未见分叶，球性硬化17%，节段硬化0个，未见新月体，无细胞增多。系膜区局灶节段性增生、增宽，系膜细胞轻度增生，系膜基质增多，可见均质淡染无定形物质沉积及结节形成。肾小管：近曲小管上皮细胞多灶颗粒变性，肿胀，部分肾小管基底膜增厚，可见透明管型，近曲小管小灶萎缩。肾血管：细小动脉内皮细胞无肿胀，未见透明变性，多处血管壁内可见无定形物质沉积。特殊染色、免疫组化：刚果红染色(+)，高锰酸钾消化后染色(+)，λ(+)，κ(−)。免疫荧光：IgA、IgM、C3系膜区团块状沉积。电子显微镜：足突部分融合，基膜未见异常，系膜基质增多，系膜区可见排列杂乱、直径8～10nm的丝状物质沉积。

病理诊断：病理表现符合肾脏淀粉样变性(AL型)改变伴球性硬化。

学习笔记

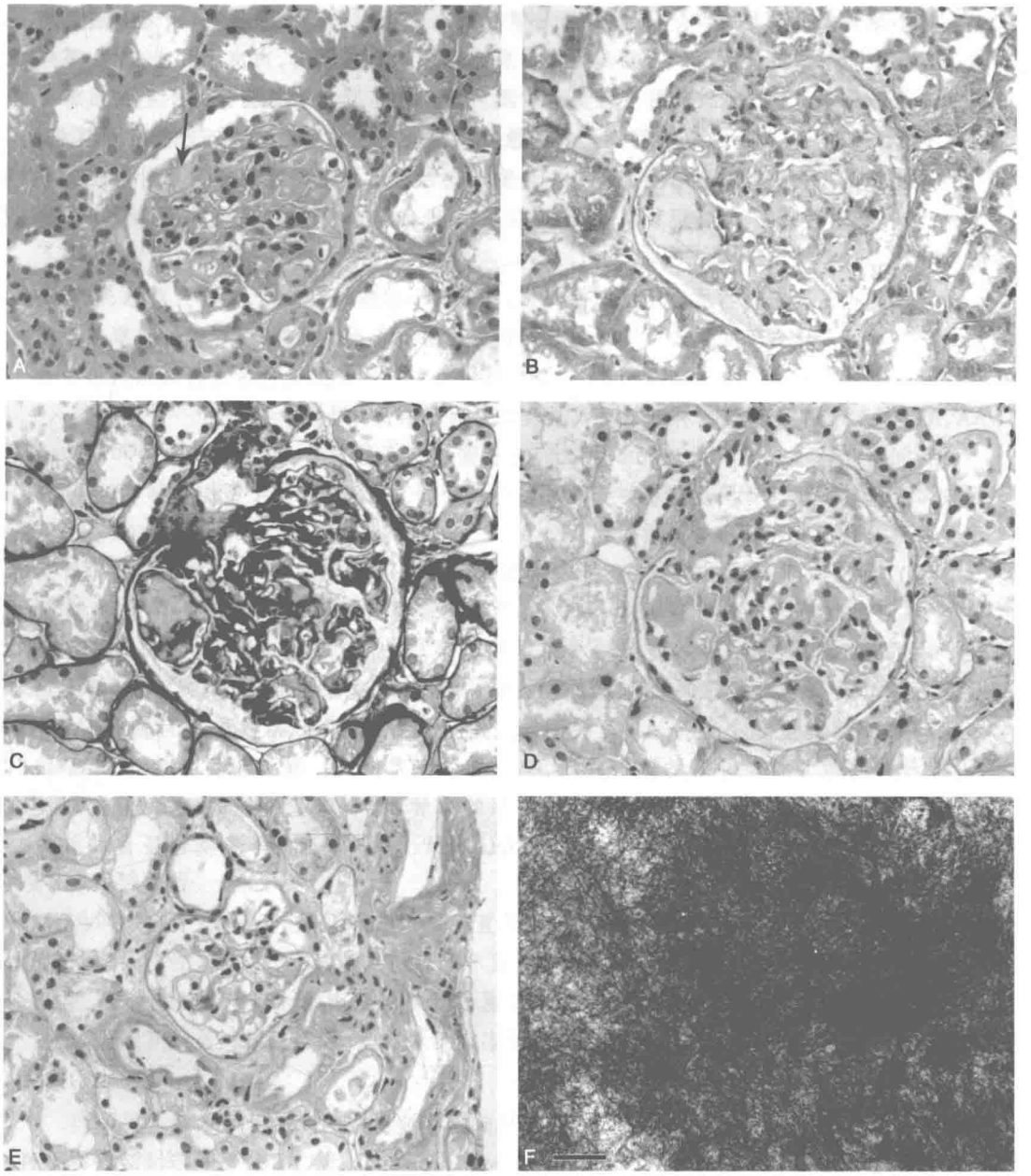



图 6-6-1　肾脏病理检查结果

A. PAS：袢开放欠佳，可见系膜区均质淡染无定形物质沉积；B. Masson：系膜区可见大量湖蓝色无定形物质沉积，成结节状；C. PASM：系膜区结节状无定形物质沉积；D. 刚果红：系膜区沉积的无定形物质刚果红染色阳性；E. 刚果红：血管壁上也可见大量刚果红阳性物质沉积；F. 电镜下可见系膜区大量排列杂乱、直径 8～10nm 的丝状物质沉积

知识点

### 肾脏淀粉样变性病理

（1）光镜表现：淀粉样物质在光镜下表现为嗜伊红、PAS 淡染、嗜亮绿、不嗜银的无定形均质物，可沉积于小球、小管、间质和血管等肾组织各部分。淀粉样物质可被刚果红染成砖红色，如阳性还应在偏振光下观察是否存在苹果绿双折光，以排除假阳性。对于早期淀粉样变性，可通过增加切片厚度或观察连续切片等方法提高刚果红染色阳性率。组织经高锰酸钾处理后刚果红染色阳性消失常为 AA 型淀粉样变性，如仍为阳性则常为 AL 型淀粉样变性。淀粉样物质被 thioflavin T 染色后荧光显微镜下呈黄绿色。

学习笔记

肾小球是最易累及的部分，淀粉样物质常节段或弥漫地沉积于系膜区，引起系膜区增宽，形成分叶状、结节样改变。后期淀粉样物质还可沉积于基膜内、内皮下和上皮侧，最终充满整个肾小球。肾小球淀粉样变性偶可表现为垂直于基膜的嗜银物排列于毛细血管袢上皮侧，形成“睫毛”状改变。肾脏淀粉样变性早期仅表现为系膜区少量淀粉样物质沉积，易被误诊为微小病变或系膜增生性肾炎。淀粉样变性引起肾小球结节样病变时应注意与糖尿病、膜增生性肾炎、轻链沉积病、冷球蛋白血症、纤维样肾小球病、免疫触须样肾小球病等相鉴别。

肾血管也是淀粉样物质易于沉积的部位，其中以小动脉最为常见，其次为动脉、管周毛细血管和静脉。肾血管受累表现为团块状淀粉样物质沉积于血管壁，引起管腔狭窄甚至闭塞。肾血管淀粉样变性有时易与透明变性混淆，但可利用刚果红染色等进行甄别。极少数AA、ATTR、AApoA Ⅰ型淀粉样变性可仅累及血管而不累及肾小球。

肾间质和肾小管沉积见于50%左右的肾脏淀粉样变性患者，其中髓质小管和间质受累较常见也较严重。肾间质淀粉样变性往往起始于肾血管周围。AA型淀粉样变性比AL型更易累及肾血管和肾小管间质。

（2）免疫病理：肾脏淀粉样变性种类很多，光镜下表现又极为相似，即使采用高锰酸钾-刚果红染色也仅能进行粗略区分，因此还需要通过免疫病理方法（包括免疫荧光、免疫组化等）来进一步确定淀粉样变性的类型。采用包括抗SAA、κ链、λ链、SAP、甲状腺素转运蛋白和纤维蛋白原抗体在内的一组抗体进行检测，可明确90%以上患者淀粉样变性类型。少部分AL型淀粉样变性患者肾组织κ、λ链染色可阴性，这与AL淀粉样物质为折叠异常的轻链片断，抗原性不完整有关。除淀粉样变性外，SAP阳性还可出现于纤维样肾小球病及正常肾组织的血管、肾小球基膜等部位，但着色较淀粉样变性弱。此外，淀粉样变性区域可见IgG、IgM、C1q、C3、C4等免疫球蛋白和补体沉积，但一般较弱。

（3）电镜表现：电镜下淀粉样物质为大量直径8～10nm、僵硬、无分叉、长度不一、无规则排列的丝状结构（淀粉丝）。淀粉样物质可沉积于肾组织各部分。

（4）其他：对于系统性淀粉样变性，还可通过肾外组织刚果红染色等进行诊断，常用的方法为皮肤活检、腹部脂肪抽吸、直肠、口腔黏膜活检等。

【问题5】除AL、AA型淀粉样变性外，还常见到哪些淀粉样变性？

**思路：**还可见到ATTR、AFib、AApoA Ⅰ、AApoA Ⅱ、AApoA Ⅳ、ALys等遗传性淀粉样变性，以及$A\beta_2M$淀粉样变性（透析相关性淀粉样变性）。

【问题6】患者确诊为多发性骨髓瘤，系统性淀粉样变性AL型，肾脏淀粉样变性，肾病综合征如何治疗？

**思路：**系统性淀粉样变性AL型主要治疗方案如下：

1. 化学药物治疗　早期人们单用秋水仙碱治疗AL型淀粉样变性，虽略可延长患者平均存活时间，但疗效很不理想。目前较为成功的是MP（美法仑、泼尼松龙）和MPC（美法仑、泼尼松龙、秋水仙碱）方案。此外，有小规模的研究表明碘-脱氧阿霉素、沙利度胺（thalidomide，反应停）、来那度胺（lenalidomide）联合地塞米松等方案对部分AL型患者有效。

2. 骨髓（造血干细胞）移植治疗　大剂量美法仑联合自体或异体干细胞移植（HDM/SCT）可有效清除异常浆细胞克隆。波士顿大学采用HDM/SCT治疗312例AL淀粉样变性患者，结果表明患者平均存活时间延长到4.6年，大量蛋白尿等器官损害表现也显著减轻。但是，围移植期患者死亡率高达15%～40%，多由于感染和心脏问题所致，因此一般状况较差或心功能不稳定的患者不宜接受干细胞移植治疗。

3. 硼替佐米（商品名万珂）治疗　硼替佐米为可逆性蛋白酶体抑制剂，可以抑制蛋白质降

解，引起细胞死亡。浆细胞对蛋白酶体抑制剂尤为敏感。硼替佐米治疗反应率高、反应时间短，具有一定的疗效。

4. 对症支持治疗　出现心律失常的患者可给予相应抗心律失常药物，但一般效果不理想。对存在体位性低血压的患者可应用弹力丝袜，嘱患者改变体位时放慢速度，必要时给予小剂量氟氢可的松治疗。终末期肾衰的患者予以透析治疗，血清学检查保持正常 2 年以上的患者可考虑肾脏移植治疗。

5. 其他治疗　针对淀粉样 P 物质的 CPHPC 治疗也已开始应用于 AL 型淀粉样患者，其疗效还有待观察。

### 随　访

患者经血液科会诊，建议应用硼替佐米加地塞米松治疗，患者因经济原因拒绝。改用地塞米松针 20mg，1 次/天，连用 4 天，加沙利度胺 100mg，1 次/晚及对症支持治疗，治疗 2 周后，患者一般症状改善，出院。半年后随访，患者尿蛋白（+++），血清白蛋白 25.3g/d，血肌酐 115μmol/L，食欲尚可，继续随访。

【问题 7】AL 型淀粉样变性预后如何？

**思路：** AL 型淀粉样变性预后较差，不治疗的患者平均存活时间仅为 6 个月左右，接受治疗的患者平均存活时间可望延长至 1 年甚至 2 年以上。该患者确诊为多发性骨髓瘤（IgG 型）、AL 型淀粉样变，伴肾病综合征，纳差乏力，营养状况较差，虽经营养支持治疗、对症治疗和沙利度胺治疗，整体预后较差。

**知识点**

#### 常见的诱发 AA 型淀粉样变性的疾病

慢性炎症性疾病
- 类风湿关节炎
- 幼年型慢性关节炎
- 强直性脊柱炎
- 银屑病及银屑病性关节病
- Crohn 病
- 成人 Still 病
- Reiter 综合征
- 白塞综合征

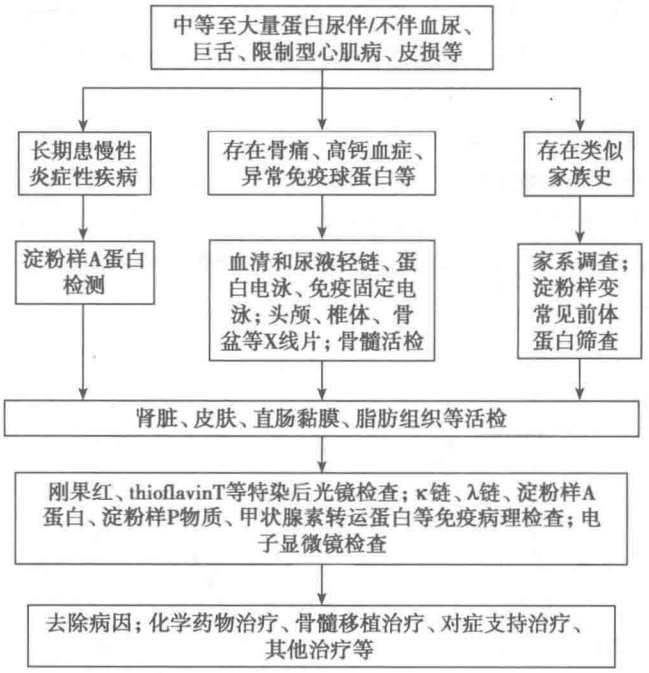
慢性感染性疾病
- 脓胸、肺脓肿、支气管扩张
- 慢性骨髓炎
- 褥疮
- 瘫痪所致的慢性肾盂肾炎
- 结核
- 麻风
- Whipple 病
- 长期经皮注射毒品

肿瘤
- 消化道、呼吸道、泌尿道肿瘤

学习笔记

霍奇金淋巴瘤
Castleman 病
华氏巨球蛋白血症
毛细胞白血病
遗传性
家族性地中海热
Muckle-Wells 综合征
肿瘤坏死因子受体相关性周期性综合征(TRAPS)

【淀粉样变肾损害诊治流程】




(陈江华)

## 参考文献

1. Connors LH, Prokayeva T, Akar H, et al. Familial amyloidosis: Recent novel and rare mutations in a clinical population//Grateau G, Kyle RA, Skinner M. Amyloid and Amyloidosis. Boca Raton, FL: CRC Press, 2005: 360.
2. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL(primary) amyloidosis. N Engl J Med, 2002, 346: 1786-1791.
3. Gregorini G, Izzi C, Obici L, et al. Renal apolipoprotein A-I amyloidosis: a rare and usually ignored cause of hereditary tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 3680-3686.
4. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood, 2007, 109(2): 465-470.
5. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. Ann Intern Med, 2004, 140: 85-93.
6. Schonland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al. Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European group for blood and marrow transplantation. Blood, 2006, 107(6): 2578-2584.

学习笔记

## 第七节　多发性骨髓瘤肾损害

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是浆细胞的恶性肿瘤。骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),导致相关器官或组织损伤。由于大量轻链从肾脏排泄,加之高血钙、高尿酸、高黏滞综合征等因素,就诊时50%以上患者已存在肾功能不全。发病年龄大多在50~60岁之间,40岁以下者较少见,男女之比为3:2。病因不明,发病可能与遗传、环境因素、化学物质、病毒感染、慢性炎症及抗原刺激等因素有关。

多发性骨髓瘤临床表现多种多样。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染等。MM肾脏损害常见,临床表现主要以蛋白尿和肾功能不全为主,血尿、高血压少见。蛋白尿发生率高达68.3%,肾病综合征少见,典型肾病综合征者,应考虑是否合并肾脏淀粉样变或轻链沉积病。MM晚期多出现慢性肾衰竭,由于MM肾病以小管间质损害为主,故慢性肾衰竭时高血压不明显。部分病人在各种诱因下易突发急性肾衰竭,肾脏损害有时为多发性骨髓瘤的首发临床表现,因人们对其认识不足,易误诊和漏诊。

诊断多发性骨髓瘤肾损害的关键在于:想到多发性骨髓瘤是引起肾脏损害的疾病之一,并保持警惕。尤其对于老年患者存在肾脏损害伴骨骼疼痛,或肾功能不全伴不平行的贫血时,及时进行骨髓穿刺活检、蛋白电泳、免疫电泳、骨X线等检查,从而确定或排除多发性骨髓瘤。

多发性骨髓瘤肾损害的治疗包括:去除加重肾功能损害的因素、水化疗法、碱化尿液、防治高血钙、降低高尿酸血症、抑制T-HP蛋白分泌、控制感染、肾脏替代治疗。

当出现肾脏损害时,多发性骨髓瘤已不处于疾病早期。但超过半数的多发性骨髓瘤肾损害患者经治疗后肾功能可完全或部分恢复,且恢复多发生在3个月以内,3个月内肾功能恢复正常者其远期预后往往不受影响。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,65岁。因蛋白尿4个月,血肌酐升高3个月来医院门诊。患者4个月前体检,尿常规示"尿蛋白(+)",血肌酐98μmol/L。3个月前因胸闷、下肢水肿于当地医院就诊,诊断为"冠心病,心力衰竭,心功能Ⅳ级"。住院期间出现泡沫尿。尿常规示"尿蛋白(++)",血肌酐185μmol/L。患者无尿频、尿急、尿痛,无皮疹、光过敏、口腔溃疡,无多发性关节痛。给予改善微循环、强心、利尿等治疗后水肿消退,胸闷症状缓解。今来我院门诊,血常规:红细胞计数$2.87\times10^{12}$/L,血红蛋白80.0g/L。尿常规:尿蛋白(+++),白细胞(沉渣镜检)+。血生化:白蛋白28g/L,血肌酐165μmol/L,尿素氮12.6mmol/L,尿酸496μmol/L,血钙2.57mmol/L。尿本周蛋白阳性。既往史:否认糖尿病、高血压病等慢性疾病史;否认结核、肝炎等传染病病史。

【问题1】门诊见一位蛋白尿患者,考虑的病因有哪些?

**思路:** 蛋白尿的病因如下:

(1) 生理性蛋白尿:如机体在剧烈运动、发热、寒冷、精神紧张、交感神经兴奋及血管活性剂等刺激下所致蛋白尿。

(2) 病理性蛋白尿:①肾小球性蛋白尿:常见于肾小球肾炎、肾病综合征等原发性肾小球损害性疾病;糖尿病、高血压病、系统性红斑狼疮、妊娠高血压综合征等继发性肾小球疾病。②肾小管性蛋白尿:常见于肾盂肾炎、间质性肾炎、肾小管性酸中毒、重金属(如汞、镉、铋)中毒、药物(如庆大霉素、多黏菌素B)及肾移植术后。③混合性蛋白尿:肾小球和肾小管同时受损所致的蛋白尿,如肾小球肾炎或肾盂肾炎后期,以及可同时累及肾小球和肾小管的全身性疾病,如糖尿病、系统性红斑狼疮等。④溢出性蛋白尿:血红蛋白尿、肌红蛋白尿见于溶血性贫血和挤压综合征等。凝溶蛋白见于多发性骨髓瘤、浆细胞病、轻链病等。⑤组织性蛋白尿:由于肾组织被破坏

学习笔记

或肾小管分泌蛋白增多所致的蛋白尿，多为低分子量蛋白尿，以 T-H 糖蛋白为主要成分。⑥假性蛋白尿：由于尿中混有大量血、脓、黏液等成分而导致蛋白定性试验阳性。肾以下泌尿道疾病如：膀胱炎、尿道炎、尿道出血及尿内掺入阴道分泌物时，尿蛋白定性试验可阳性。

知识点

**蛋白尿的定义及临床诊断程序**

（1）蛋白尿的定义：每日尿蛋白排泄持续超过 150mg，或尿蛋白/肌酐比率（PCR）> 200mg/g，或尿蛋白定性试验阳性称为蛋白尿。

（2）蛋白尿的临床诊断程序

1）判断是真性蛋白尿还是假性蛋白尿。

2）判断是功能性蛋白尿、体位性蛋白尿还是病理性蛋白尿。

3）判断是肾小球性蛋白尿还是肾小管性蛋白尿。

（3）通过蛋白尿分子量分析结合临床表现及肾穿刺活检确定蛋白尿的病因。

【问题 2】尿本周蛋白的意义有哪些？

**思路：**本周蛋白即尿中游离的免疫球蛋白轻链，其检测对轻链病的诊断是必不可少的项目，并对多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、重链病等疾病的诊断、鉴别和预后判断均有一定帮助。

【问题 3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患哪种疾病？

**思路：**患者尿本周蛋白阳性，见于多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、重链病、轻链病等，结合病史，该患者存在肾功能与贫血程度不相符，且年龄较大，存在蛋白尿，考虑多发性骨髓瘤可能性较大。

【问题 4】该病例需要进一步做哪些辅助检查？

**思路：**血沉、血涂片、免疫球蛋白、血钙、血尿酸、C 反应蛋白、24 小时尿蛋白定量、尿及血轻链测定，骨扫描等，如需确诊，则需行骨髓穿刺活检，观察浆细胞的增生情况。

该病例门诊检查结果：ESR 101mm/h；血涂片：红细胞呈缗钱状排列（图 6-7-1）；免疫球蛋白：IgG 5.50g/L，IgM 0.40g/L；κ 轻链 1.75g/L，λ 轻链 0.80g/L。C 反应蛋白 2.97mg/L。24 小时尿蛋白定量 7.5g。骨 X 线片结果见图 6-7-2。

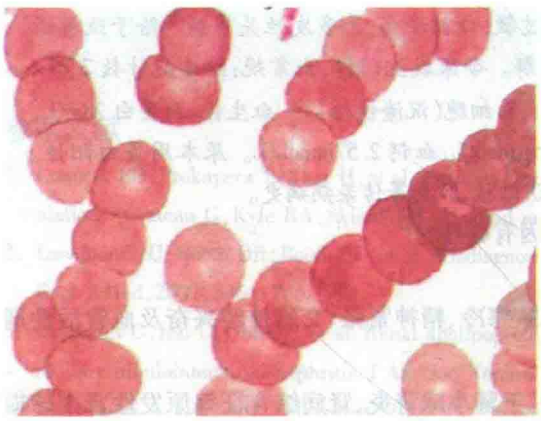


图 6-7-1　血涂片检查结果

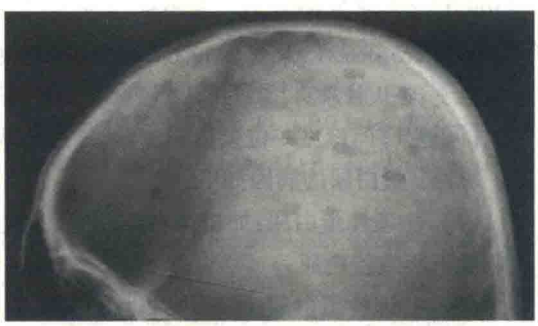


图 6-7-2　骨 X 线片检查结果

【问题 5】根据患者的临床表现和辅助检查结果，该患者最可能患有哪种疾病？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**结合该患者血涂片示红细胞呈缗钱状，扁平骨见多个大小不等凿孔样溶骨性破坏，该病例考虑多发性骨髓瘤可能性大。需要住院诊断和治疗。

学习笔记

## 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，胸部CT，心电图，腹部B超，心脏超声，骨髓穿刺检查。为排除其他继发性肾脏疾病，患者还进行以下检查：补体及自身抗体等；肿瘤指标；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等；空腹血糖。为了明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

实验室检查结果：便常规正常；血常规：RBC $2.95\times10^{12}$/L，Hb 85.0g/L。尿常规：蛋白(+++)，24小时尿蛋白定量3.6g；免疫学指标：ANA(-)，抗dsDNA抗体(-)，ENA(-)，ANCA(-)，抗GBM抗体(-)；肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、SPA均在正常范围；乙肝五项及丙肝抗体均阴性；空腹血糖4.6mmol/L；凝血指标正常。心电图：窦性心律，广泛导联ST-T改变。胸部CT：肺纹理增粗。腹部B超：左肾下极可见一大小为0.2cm×0.3cm结石。心脏超声：左心室舒张功能降低；二尖瓣、三尖瓣轻度反流；心包少量积液。骨髓穿刺：骨髓内可见幼稚及成熟样的浆细胞，幼稚细胞胞体较大，核圆形，核染色质粗，核仁多数1个，明显可见，浆量较多；成熟浆细胞胞体较小，散在或成小片状分布。浆细胞32%见图6-7-3。

肾脏病理：光镜检查示肾小球系膜区有特殊蛋白或轻链蛋白大块沉积，呈现结节状硬化(图6-7-4)。肾小管出现浓稠的蛋白管型，管型可见板层状、同心圆状结构，可见裂隙。肾小管上皮细胞变性、萎缩、坏死(图6-7-5)。电镜示蛋白沉积部位可见细颗粒状或纤维状电子致密物沉积(图6-7-6)。

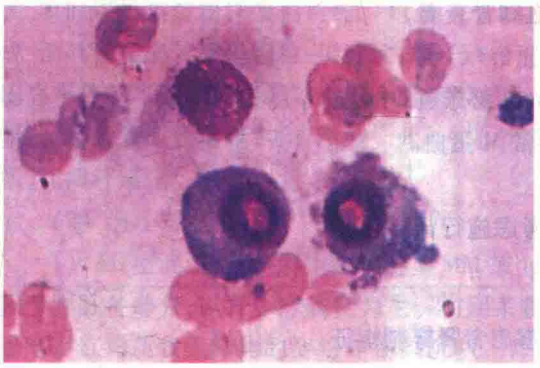


图6-7-3　骨髓穿刺检查结果



图6-7-4　骨髓瘤性肾小球硬化症，系膜区均质性增宽(PASM，×400)



图6-7-5　管型肾病，浓稠的蛋白管型形成，肾小管上皮变性坏死(PASM，×200)



图6-7-6　骨髓瘤肾小球病，系膜区和GBM低密度电子致密物沉积(电镜，×5000)

学习笔记

【问题6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 诊断为多发性骨髓瘤，多发性骨髓瘤肾损害。

知识点

多发性骨髓瘤的诊断标准及分型

诊断MM主要指标为：①骨髓中浆细胞>30%；②活组织检查证实为骨髓瘤；③血清中有M蛋白：IgG>35g/L，IgA>20g/L或尿中本-周蛋白>1g/24h。次要指标为：①骨髓中浆细胞10%～30%；②血清中有M蛋白，但未达上述标准；③出现溶骨性病变；④其他正常的免疫球蛋白低于正常值的50%。诊断MM至少要有一个主要指标和一个次要指标，或者至少包括次要指标①和②的三条次要指标。

多发性骨髓瘤根据单株球蛋白（M蛋白）所含轻重链的不同，可分为IgG型（50%～60%），IgA型（约25%），轻链型（约20%），IgD型（约1.5%），IgE型及IgM型（罕见）。

【问题7】肾脏病在何种情况下应考虑由多发性骨髓瘤引起？

**思路：** 肾脏病若遇以下情况应考虑多发性骨髓瘤，应进一步行骨髓穿刺加活检及血、尿免疫电泳检查。

（1）年龄40岁以上不明原因肾功能不全。

（2）贫血和肾功能损害程度不成正比。

（3）肾病综合征无血尿、高血压，早期伴贫血和肾衰竭。

（4）早期肾功能不全伴高钙血症。

（5）血沉明显增快，高球蛋白血症且易感染（如泌尿道、呼吸道等）。

（6）血清蛋白电泳γ球蛋白增高，或出现异常M蛋白。

【问题8】对该患者是否考虑施行肾穿刺？

**思路：** 因患者存在大量蛋白尿，如无禁忌可考虑施行肾穿刺。

知识点

多发性骨髓瘤肾损害患者肾穿刺指征

因绝大多数MM以经典骨髓瘤管型肾病为主，不需要对每一位骨髓瘤肾损害患者施行肾穿刺，但在以下两种情况时可考虑：

（1）急性肾衰竭临床上难以确定其病因及可能的病理改变和程度。

（2）肾小球损害为主伴蛋白尿>1g/24h。

【问题9】多发性骨髓瘤肾损害可有哪些临床表现？

**思路：** 多发性骨髓瘤肾脏损害常见，有时为该病的首发表现，但常误诊和漏诊。

（1）蛋白尿：是骨髓瘤患者中最常见的一种肾脏表现，60%～90%不等，很少伴有血尿、水肿、高血压，偶见管型尿，部分病人仅表现为蛋白尿，数年后才出现骨髓瘤的其他症状或肾功能不全，临床常误诊为慢性肾小球肾炎。

（2）肾病综合征：MM中肾病综合征并不常见，但轻链型和IgD型MM肾脏损害临床常表现为肾病综合征，提示可能存在肾脏淀粉样变（AL）或轻链沉淀病（轻链DD）。

（3）慢性肾小管功能受损：MM肾损害以肾小管损害最早和最常见。常见远端和（或）近端肾小管性酸中毒，表现为口渴、多饮、夜尿增多、尿液浓缩和尿液酸化功能障碍。尿钾、钠、氯排泄增多或范可尼综合征。

（4）慢性肾衰竭：发生率40%～70%，半数以上患者就诊时已存在肾功能不全。骨髓瘤细

学习笔记

胞直接浸润肾实质、轻链蛋白导致的肾小管及肾小球损害、肾淀粉样变性、高尿酸血症、高钙血症及高黏滞血症等长期对肾组织的损害，导致肾小管及肾小球功能衰竭。MM 并发慢性肾衰竭特点为：①贫血出现早，与肾功能受损程度不成正比；②肾损害以肾小管间质为主，临床多无高血压，有时甚至血压偏低；③双肾体积多无缩小。

（5）急性肾衰竭：MM 病程中约有半数病人突然发生急性肾衰竭，死亡率高，发生在肾功能正常或慢性肾衰竭的基础上。主要的诱发因素为：各种原因引起的脱水及血容量不足，如呕吐、腹泻或利尿等；原有高尿酸血症，化疗后血尿酸急剧增高，导致急性尿酸性肾病；严重感染；使用肾毒性药物。

（6）代谢紊乱：高钙血症和高尿酸血症。

（7）尿路感染：约 1/3 病例反复发生膀胱炎、肾盂肾炎，后者易引起革兰阴性菌败血症使肾功能恶化。

【问题 10】多发性骨髓瘤肾损害肾脏病理表现有哪些？

**思路：**

（1）管型肾病：MM 肾损害主要以小管间质病变为主。光镜下骨髓瘤管型伴周围多核合胞体巨细胞反应为 MM 肾病特征性改变，其多见于远曲小管和集合管。管型色泽鲜亮，中有裂隙。肾小管变性、坏死或萎缩；小管间质内时有钙盐、尿酸盐沉积；间质炎性细胞浸润、纤维化。部分有淀粉样物质沉积，较少见浆细胞浸润。免疫荧光无特异性，管型的主要成分为 λ 型或 κ 型轻链蛋白、白蛋白、T-H 蛋白、纤维蛋白原，亦可见 IgG、部分 IgA、IgM、补体沉积，与骨髓瘤类型无关，有时可见到淀粉样蛋白纤维。电镜下骨髓瘤管型一般由许多呈丝状扁长形或菱形结晶组成，而其他疾病管型呈颗粒、尖针状，电子致密度高。管型外周偶有炎性细胞反应。小管上皮细胞扁平伴有不同程度萎缩。近端小管管腔扩张，上皮细胞内可见圆形透明包涵体，其内含轻链蛋白，小管基底膜增厚，可有断裂。此外，肾小管及间质常有钙质、尿酸盐及（或）淀粉样物质沉积，间质纤维化。

（2）肾小球病变

1）AL 型淀粉样变：发生在轻链型 MM 或 IgD 型 MM 中，多为轻链 λ 型。大量淀粉样物质沉积于肾脏各部分，以肾小球病变为主。初期系膜区无细胞性增宽，晚期毛细血管基底膜增厚，大量嗜伊红均质状无结构的淀粉样物质沉积。肾小管基底膜、肾间质、肾小血管均可受累。晚期毛细血管腔闭塞，肾小球荒废。刚果红染色阳性，偏光显微镜下淀粉样物质呈苹果绿色双折光现象。免疫荧光与特异性抗 AL 抗血清呈阳性反应，抗 AA 抗血清（-）。电镜下淀粉样物质呈细纤维状结构（直径 8～10nm），无分支、僵硬、紊乱排列。应注意与纤维性肾小球肾炎和免疫触须样肾小球肾炎相鉴别。

2）轻链沉积病：约 1/2 患者合并 MM，光镜下不同程度系膜基质增宽、硬化以及系膜结节。系膜结节性改变是轻链 DD 重要特征，与糖尿病 Kimmelstiel-Wilson 系膜结节很相似。肾小球、肾小管基底膜增厚，呈条带状变化。确诊依靠免疫荧光显示 κ 或 λ 轻链在肾小球系膜结节和沿肾小管基底膜沉积，以 κ 型多见。MM 合并轻链 DD 时骨髓瘤管型少见。

3）增生性肾小球肾炎：少见。主要组织学损害为系膜成分坏死和渗出的增生性肾炎，尚可有新月体肾炎等。免疫荧光肾小球常有显著的 C3 沉积。

【问题 11】多发性骨髓瘤有哪些肾外改变？

**思路：**多发性骨髓瘤主要由于骨髓瘤细胞增生破坏骨骼、浸润髓外组织及产生大量异常 M 蛋白所引起的一系列后果。临床表现多种多样。

（1）浸润性表现：①造血系统：常见中重度贫血，多属正常细胞、正常色素型，血小板减少，白细胞一般正常。②骨痛：早期即可出现，以腰骶部痛，胸痛多见，好发于颅骨、肋骨、腰椎骨、骨盆、股骨，腰骶部，骨质破坏处易发生病理性骨折。③髓外浸润：以肝、脾、淋巴结肿大、肾脏损害常见。④神经系统病变：肿瘤或椎体滑脱而压迫脊髓引起截瘫，如侵入脑膜及脑，可引起精神症

学习笔记

状、颅内压增高、局限性神经体征，周围性神经病变主要表现为进行性对称性四肢远端感觉运动障碍。

（2）异常M蛋白相关表现：①感染：正常免疫球蛋白形成减少，发生感染概率较正常人高15倍。②出血倾向：M蛋白使血小板功能障碍或抑制Ⅷ因子活性，或原发性淀粉样变性（AL）时X因子缺乏，常见皮肤紫癜，脏器和颅内出血见于晚期病人。③高黏滞综合征：发生率为4%～9%，IgA、IgG3型MM多见。表现为头晕、乏力、恶心、视物模糊、手足麻木、心绞痛、皮肤紫癜等，严重者呼吸困难、充血性心力衰竭、偏瘫、昏迷，也可见视网膜病变。少数患者M蛋白有冷球蛋白成分，可出现雷诺现象。④淀粉样变：10% MM发生肾脏淀粉样变（AL），IgD型伴发AL最多，其次为轻链型、IgA、IgG型，可发生巨舌、腮腺及肝脾肿大、肾病综合征、充血性心力衰竭。

【问题12】多发性骨髓瘤肾损害如何治疗？

**思路：** MM肾脏损害的治疗包括：

（1）原发病（多发性骨髓瘤）的治疗：关键是降低血液中异常球蛋白的浓度。

1）常规化疗：包括MP方案[美法仑6～8mg/（$m^2$·d）及泼尼松40～60mg/d，4～7天]VAD方案（长春新碱0.4mg/d、多柔比星10mg/d同时联合大剂量地塞米松40mg/d连用4天）。

2）大剂量化疗联合干细胞移植。

3）干扰素：常作为常规化疗后平台期的维持治疗。

4）靶位治疗：目前临床应用较少。

（2）多发性骨髓瘤肾损害的治疗

1）去除加重肾功能损害的因素。

2）水化疗法。

3）碱化尿液。

4）防治高血钙。

5）降低高尿酸血症。

6）抑制TH蛋白分泌。

7）肾脏替代治疗。

【问题13】多发性骨髓瘤肾损害有哪些可选择的肾脏替代治疗？

**思路：** 多发性骨髓瘤肾损害的肾脏替代治疗包括：

（1）透析疗法：适用于严重肾衰竭患者，并可治疗高钙危象。早期透析可减少尿毒症并发症和避免大剂量皮质激素引起的高代谢状态。腹膜透析对清除游离轻链可能较血液透析为好，但腹膜透析易并发感染。

（2）血浆置换：理论上对于快速祛除循环中的异常球蛋白及其轻链，减轻MM管型肾脏损害，对改善和恢复肾功能有益。

（3）肾移植：目前缺乏充分依据的循证医学证据。

该病例确诊后给予VAD（长春新碱、多柔比星、大剂量地塞米松）方案化疗。住院治疗1周后，突然出现恶心、呕吐、口渴、纳差，随后出现意识不清，呼之不应，大小便失禁。体格体查：血压100/65mmHg，浅昏迷，压眶有反应，双瞳孔等大等圆。颈软，双肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音，心率92次/分，心律齐，腹平软，肝、脾肋下未触及，四肢肌张力减低，双侧病理征阴性。

实验室检查：血常规：血红蛋白88g/L，红细胞$2.78\times10^{12}$/L，白细胞$6.5\times10^{9}$/L，血小板$245\times10^{9}$/L。血沉98mm/h。肾功能：血尿素氮23.0mmol/L，肌酐465μmol/L。电解质：血钾3.5mmol/L，钠135mmol/L，氯97mmol/L，钙4.0mmol/L，磷1.3mmol/L。血清总蛋白132g/L，白蛋白32g/L，球蛋白100g/L，白/球蛋白为0.32，肝功能、血糖正常。尿常规：尿蛋白（++），尿糖（-），酮体（+）。

临床诊断：多发性骨髓瘤、多发性骨髓瘤肾损害、高钙危象。给予适量补液，氢化可的松300mg/d静脉滴注，呋塞米80mg/d静脉推注，每日尿量维持在2500ml左右。3天后，意识恢复，

学习笔记

复查血钙2.74mmol/L，血尿素氮8.5mmol/L，肌酐216μmol/L，病情平稳。

【问题14】高钙血症该如何治疗？

**思路：**高钙血症的治疗包括：

（1）轻度高钙血症

1）进食钙含量低而富含草酸盐和磷酸盐的食物，减少肠道吸收钙，保证钠摄入量和水摄入。

2）利尿剂：口服呋塞米。

3）磷酸盐：每日口服磷酸钠1～2g，或口服磷酸盐合剂（配制法：磷酸氢二钠3.66g，磷酸二氢钠1g，加水到60ml），肾功能不全患者口服量应低于每日60ml，长期服用可致异位钙化。

4）激素：泼尼松30～60mg/d。

5）二磷酸盐：如帕米膦酸钠60mg，静脉滴注，用1次；或30mg/d，静脉滴注，连用2天。

6）降钙素：5～10U/kg，经皮下或肌肉注射1～2次，也可鼻喷雾剂200～400U，分次给予，主要不良反应有恶心、面部潮红。

（2）高钙危象

1）补液：危象者常有脱水，一般补液3000～5000ml/d，但需根据心功能和尿量调整，首先补生理盐水，不但纠正脱水，而且增加肾脏排钠、排钙。

2）利尿剂：容量补足后，静脉推注呋塞米40～80mg，必要时2～6小时后重复。

3）肾上腺皮质激素：可静脉使用甲基泼尼松龙40～80mg。

4）降钙素：5～10U/kg，缓慢静滴6小时以上。

5）严重高钙血症可应用低钙透析。

知识点

**高钙血症的临床表现**

血钙增高所引起的症状可影响多个系统：①中枢神经系统可出现记忆力减退，情绪不稳定，轻度个性改变，抑郁，嗜睡，有时由于症状无特异性，患者可被误诊为神经症。②神经肌肉系统可出现倦怠，四肢无力，以近端肌肉为甚，可出现肌萎缩，常伴有肌电图异常。当血清钙浓度>3mmol/L时，容易出现明显精神症状如幻觉、狂躁，甚至昏迷。③消化系统可表现为食欲减退、腹胀、消化不良、便秘、恶心、呕吐；约5%患者有急性或慢性胰腺炎发作；也可引起顽固性消化性溃疡，除十二指肠球部外，还可发生胃窦、十二指肠球后溃疡甚至十二指肠降段、横段或空肠上段等多处溃疡。④软组织肌腱、软骨等钙化，可引起非特异性关节痛。⑤皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。

严重病例可出现高钙危象，伴明显脱水，威胁生命。

**随　访**

治疗2周后，肾功能恢复正常，患者出院。院外继续使用VAD方案化疗共6个疗程，完全缓解后使用沙利度胺、帕米膦酸二钠维持治疗。出院1个月后复查，尿常规：尿蛋白（++），白细胞（沉渣镜检）5/HP；肾功能：尿素氮5.7mmol/L，肌酐98μmol/L，尿酸367μmol/L；电解质：血钾3.9mmol/L，钠137mmol/L，氯99mmol/L，钙2.5mmol/L，磷1.2mmol/L。治疗6个月后随访，尿常规：尿蛋白（-），白细胞（沉渣镜检）2/HP；24小时尿蛋白定量0.15g。肝肾功能：肝功能正常，血白蛋白38g/L，尿素氮6.7mmol/L，肌酐76μmol/L，尿酸345μmol/L。电解质：血钾3.8mmol/L，钠139mmol/L，氯98mmol/L，钙2.4mmol/L，磷1.4mmol/L。一年后随访无复发。

学习笔记

【问题15】该病例的预后如何？

**思路：**该病例患者为老年男性，病程较短，病理上表现为典型的管型肾病，伴骨髓瘤性肾小球硬化；各项检查可排除其他继发性肾病；初始发病时表现为大量蛋白尿，伴肾功能不全，经正规治疗后，肾功能恢复正常，尿蛋白转阴。其远期预后往往不受影响。

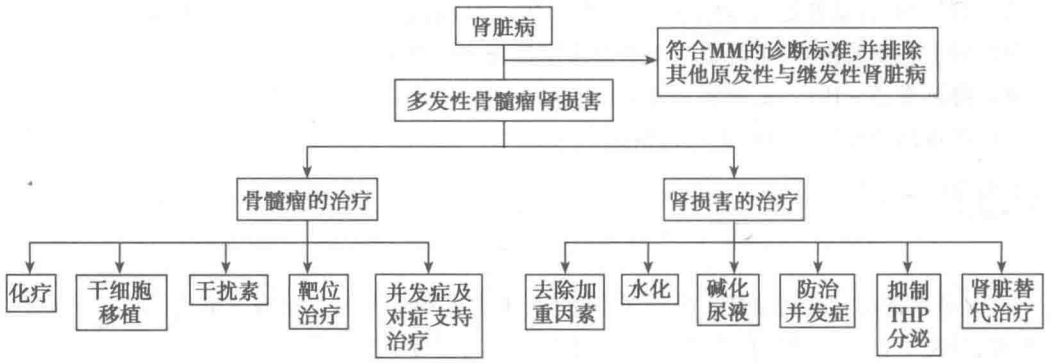
知识点

多发性骨髓瘤肾病的预后

肾功能损害的发病与轻链蛋白排出量有关，当轻链蛋白尿>1.0g/24h时，最终98%患者有肾小管功能受损。有文献报道，轻链排泄量<0.05g/24h，仅7%患者发生肾衰竭；轻链排泄量在0.05～2.0g/24h，肾衰竭发生率为17%；轻链排泄量>2.0g/24h，则39%患者发生肾衰竭。

超过半数肾损害患者经治疗后肾功能可完全或部分恢复，且恢复多发生在3个月以内，3个月内肾功能恢复正常者其远期预后往往不受影响。因此对肾功能损害者早期合理治疗十分重要。

【多发性骨髓瘤肾损害诊断及治疗流程】




（胡　昭）

学习笔记

## 参考文献


1. Evangelos T, Eirini K. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. Haematologica, 2009, 94: 372-379.
2. 葛均波，徐永健. 内科学. 第8版. 北京：人民卫生出版社，2013.
3. 钟赟，袁振刚，傅卫军. 多发性骨髓瘤肾损害早期评估的探讨. 中华血液学杂志，2012，10：819-822.
4. 朱晓明，程辉. 多发性骨髓瘤肾损害的临床分析. 临床肾脏病杂志，2013，13(5)：205-207.
5. 陈香美. 临床治疗指南肾脏病学分册. 北京：人民卫生出版社，2011.
6. Nückwl H, Langer C, Herget-Rosenthal S. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. Int J Hematol, 2012, 95: 545-550.
7. 陈世伦，武永吉. 多发性骨髓瘤. 北京：人民卫生出版社，2010.


## 第八节　痛风性肾病

尿酸由体内的DNA和(或)RNA代谢产生。人体产生的尿酸2/3经肾脏排泄，1/3由肠道分解。尿酸产生增多和(或)肾脏排泄减少均会导致高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)。美国一般人群高尿酸血症患病率为21.4%；中国人群男性和女性高尿酸血症的患病率分别为21.6%和8.6%。血尿酸升高除可导致痛风外，也是高血压、心脑血管疾病的危险因素，还可引起急性尿

酸性肾病、慢性尿酸性肾病及尿酸性肾结石。

急性尿酸性肾病是由于高尿酸血症急性发作时，短时间内大量尿酸结晶沉积肾脏，导致的尿路梗阻及急性肾衰竭。慢性尿酸性肾病又称痛风性肾病（gouty nephropathy），是由于长期高尿酸血症导致的尿酸和尿酸盐在肾小管间质沉积及肾血管病变而出现的慢性肾损伤。临床痛风患者中有20%～86%存在轻至中度的肾脏损害，尸检结果显示79%～99%的痛风患者存在肾小球硬化、间质纤维化及尿酸晶体沉积。

急性尿酸性肾病如治疗及时恰当，肾功能可恢复正常。痛风性肾病不可治愈，但如积极治疗，肾功能可较长时间保持稳定，反之，则进展为终末期肾衰竭。轻度高尿酸血症可通过低嘌呤饮食、禁酒、降低体重等措施控制；严重高尿酸血症除饮食、生活干预外，需药物治疗。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，58岁。主因反复发作双足关节肿痛10年，泡沫尿1年，双手及足关节红、肿、痛急性发作1周来院门诊。患者10年前进食海鲜后出现双足关节红、肿、痛，以右第一跖趾关节为著。无皮疹、腰痛、血尿等症。在当地医院查血尿酸升高（具体不详），诊断为痛风，给予别嘌呤醇（0.1g，3次/天）及扶他林止痛膏外用后缓解。后反复出现高嘌呤饮食或饮酒后足关节红、肿、痛，2～3次/年，自行服用别嘌呤醇（0.1g，3次/天）及外用止痛软膏后可缓解。一年前患者出现泡沫尿，夜尿增多，在当地医院查尿常规，蛋白尿（+），无血尿，24小时蛋白尿0.56g，化验肾功能，血肌酐轻度升高（142μmol/L），考虑慢性肾功能不全，给予尿毒清（5g，3次/天）治疗。1周前患者会餐后又出现双手及足关节红、肿、痛，以第一跖趾关节为著。无心慌胸闷、畏寒发热、腰痛血尿，无皮疹。自行口服别嘌呤醇（0.1g，3次/天）及外用扶他林止痛膏效果欠佳，来我院进一步诊治。自发病以来，精神睡眠及食欲均可，小便如前述，大便正常，体重无下降。既往高血压病史2年，血压最高180/110mmHg，服用氯沙坦钾片（50mg，1次/天）治疗，平素血压在160/80mmHg。否认糖尿病，冠心病及脑血管疾病。无烟酒嗜好。无特殊用药史，无特殊毒物及疫水接触史。否认家族遗传病史。

【问题1】门诊见到高尿酸血症、痛风患者问诊要点包括哪些？

**思路：**问诊要点包括：患者饮食生活习惯，是否服用影响尿酸代谢的药物，是否伴有肾脏损害及其与痛风出现的先后顺序，是否伴有高血压病、心脑血管病变及代谢综合征，是否有心脑血管病变的危险因素等。

知识点

### 高尿酸血症的定义、病因及危害

正常饮食、非同日两次空腹检测，男性血尿酸水平>420μmol/L（7mg/dl），女性血尿酸水平>360μmol/L（6mg/dl）为高尿酸血症。尿酸合成增多，如高嘌呤饮食、饮酒、肥胖、横纹肌溶解、淋巴及骨髓增生性疾病等；或尿酸排泄下降，如肾功能不全、铅中毒或使用影响尿酸排泄的药物如利尿药、环孢素A、乙胺丁醇等均可导致高尿酸血症。血尿酸升高除可导致痛风与肾结石外，还可致急性尿酸性肾病和痛风性肾病。另外，血尿酸升高也是高血压病、心脑血管疾病的危险因素。

痛风是嘌呤代谢障碍所致的一组异质性代谢性疾病。临床上以高尿酸血症及尿酸盐结晶沉积所致的痛风性急性关节炎、痛风石、间质性肾炎为特征，严重者可出现关节畸形及功能障碍。常伴尿酸性尿路结石。

学习笔记

【问题2】该患者体格检查要点包括哪些？

**思路：**由于高尿酸血症常累及关节、肾脏、血压、心脑血管等系统，查体时应重点检查患者血压、心律、心率是否正常；全身关节尤其是小关节有无红肿热痛；耳郭、手、足等有无痛风石等；有无水肿、贫血等慢性肾脏病表现。

【问题3】该病例目前需做哪些实验室检查？

**思路：**尿常规、肝肾功能、电解质、肾脏B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白(+)，尿红细胞数正常，尿比重1.015，尿pH 6.5；肝功能正常；肾功能：BUN 14.6mmol/L，血肌酐(Scr)202μmol/L，尿酸(Ua)840μmol/L；电解质：钾6.0mmol/L，钠138mmol/L，氯125mmol/L，钙2.15mmol/L，磷1.24mmol/L，AG 15mmol/L；$CO_2$结合力18mmol/L。肾脏B超：双肾实质回声增强，左肾85mm×32mm，右肾88mm×38mm。

【问题4】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**根据患者临床表现及门诊化验，该患者可能诊断为：慢性肾功能不全，痛风性肾病，高钾血症，痛风，高血压病。应收肾内科进一步诊治。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后查体：T 36.2℃，P 72次/分，R 22次/分，BP 160/85mmHg。发育正常，营养中等，神清语利，查体合作。全身皮肤黏膜无黄染、皮疹，浅表淋巴结未及肿大。头颅无畸形，眼睑无水肿，咽部无红肿，扁桃体无肿大。双侧耳郭处可扪及痛风石，有压痛，无红肿。颈软，无抵抗，未见颈静脉充盈；气管居中，甲状腺不大。胸廓对称无畸形，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音。心音有力，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软，肝脾肋下未及，肠鸣音正常。脊柱无畸形；双侧手指及足关节红肿、皮温升高，有触痛。双下肢无水肿。生理反射存在，病理反射未引出。

患者入院后完善相关实验室检查，进一步行血常规、便常规，血糖、血脂、甲状旁腺激素、肾素血管紧张素醛固酮等测定，胸片，心电图，腹部B超，受累关节X线检查，24小时尿尿酸、尿肌酐定量，24小时尿蛋白定量及圆盘电泳，尿NAG酶，肾小管酸化功能。为排除风湿性、类风湿关节炎以及肝炎、肿瘤、免疫性疾病等所致肾功能不全，患者还进行以下检查：风湿抗体、免疫全项，肿瘤标志物，血沉，抗"O"，尿本周蛋白，乙型及丙型肝炎病毒抗体等。

实验室检查结果：便常规正常；血常规：血红蛋白85g/L，红细胞、白细胞、血小板正常；24小时尿蛋白定量0.6g，圆盘电泳提示小中分子蛋白为主；24小时尿尿酸420mg；24小时尿肌酐1040mg；尿量2000ml；尿NAG 42.8[参考值2～21.6U/(g·Cr)]；尿酸化功能，pH 6.0；$HCO_3^-$ 10.46mmol/L(参考值<12.44mmol/L)；可滴定酸8.36mmol/L(参考值>9.57mmol/L)；$NH_4^+$ 20.24mmol/L(参考值>25.84mmol/L)。血肾素血管紧张素醛固酮(卧位)，肾素0.04ng/(ml·h)[参考值0.05～0.79ng/(ml·h)]；血管紧张素50.58pg/ml(参考值28.2～52.2pg/ml)；醛固酮4.0ng/dl(参考值5～17.3ng/dl)。免疫学指标：ANA(-)，抗dsDNA抗体(-)，ENA(-)，ANCA(-)，抗GBM抗体(-)；免疫球蛋白：正常范围；血沉，抗"O"正常范围；尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；肿瘤标志物均正常。空腹血糖4.6mmol/L；总胆固醇(TC)5.8mmol/L，甘油三酯(TG)2.1mmol/L；甲状旁腺素60pg/ml；心电图：Ⅱ、Ⅲ、AVF T波倒置。胸部X线片：两肺纹理增多。腹部B超：肝、胆、胰、脾未见异常，肾脏B超同前。X线片见足部跖趾关节软骨缘有不整齐穿凿样透亮缺损。

【问题5】根据上述门诊及住院结果，该病例诊断思路及最终的诊断是什么？

学习笔记

**思路：**该患者血肌酐升高，存在肾功能不全。首先应明确是急性还是慢性，处于肾功能不全的哪一期，防治重点是什么。其次应明确导致该患者肾功能不全的原因。最后，应判断有无肾功能不全或高尿酸血症的并发症或合并症。

该患者有十余年的痛风史，发现血肌酐升高已 1 年，双肾体积变小，因此该患者为慢性肾功能不全。为更好地早期诊断、监测、防治慢性肾脏疾病，2002 年全球改善肾脏病预后组织（KDIGO）提出了慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的定义、分期、监控防治要点。根据 MDRD 公式计算肾小球滤过率 GFR［ml/（min · 1.73m$^2$）］= 186 ×（Scr，mg/dl）$^{-1.154}$ ×（年龄，岁）$^{-0.203}$ ×（0.742 女性）×（1.210 黑人），该患者 GFR = 31ml/（min · 1.73m$^2$），属 CKD 3 期。该患者风湿抗体、抗“O”、血糖、肝炎、肿瘤指标均正常，可除外风湿免疫性疾病、关节炎、类风湿关节炎、糖尿病、肝炎、肿瘤等导致的肾功能不全。患者无长期服用止痛剂等肾损害药物，可除外药物性肾损伤。患者少量蛋白尿，且为中小分子蛋白尿，属小管性蛋白尿。另外，患者尿 NAG 酶增高及尿酸化功能受损均提示患者有肾小管间质损伤，支持长期高尿酸血症所致肾损害。患者存在高钾血症及 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒，尿可滴定酸和 $NH_4^+$ 减少，并存在低肾素低醛固酮血症及高尿酸血症所致的小管间质损害，考虑患者存在Ⅳ型肾小管酸中毒。患者出现的高血压发生在肾脏损害出现之前，应与长期高尿酸血症有关。患者出现的痛风及冠状动脉硬化性心脏病也应与高尿酸血症有关。另外患者出现的贫血应为慢性肾功能不全的并发症。

该患者最终诊断为：慢性肾脏病，CKD 3 期；痛风性肾病；高钾血症；肾性贫血；肾小管酸中毒（Ⅳ型）；高血压病（3 级，极高危）；痛风；冠状动脉硬化性心脏病。

**知识点**

临床上诊断痛风性肾病

（1）有长期高尿酸血症，伴或不伴痛风；后出现慢性肾脏病的临床特点。

（2）尿液分析呈肾小管间质病变表现。

（3）肾脏病理：可见尿酸及尿酸盐晶体在肾实质内沉积，周围有白细胞、巨噬细胞浸润及纤维物质包裹，形成痛风石。肾间质纤维化、肾小球硬化、肾小动脉硬化。

（4）排除高血压病、药物、过敏、结缔组织疾病、糖尿病、肝炎等其他继发原因导致的肾脏损害。

（5）能排除肾功能减退继发的血尿酸增高。

【问题 6】痛风性肾病需与哪些疾病鉴别？如何鉴别？

**思路：**痛风性肾病首先需与慢性肾衰竭所致血尿酸增高相鉴别。高尿酸血症患者常伴高血压病、糖尿病、代谢综合征，因此痛风性肾病需与高血压肾损害、糖尿病肾病、代谢综合征肾损害相鉴别。高尿酸血症并存痛风患者可能服用止痛药等损伤肾脏的药物，因此痛风性肾病尚需与药物导致的肾损害相鉴别。另外，高尿酸血症所致痛风需与风湿、类风湿关节炎相鉴别。

该患者先有十余年的血尿酸升高及痛风史，后有血肌酐升高，蛋白尿较少，并以中小分子蛋白为主；尿酶升高提示小管间质损害为主。因此考虑为长期高尿酸血症导致的慢性肾功能不全而不是慢性肾功能不全导致的血尿酸升高。患者只有两年的良性高血压病史，导致肾衰竭及肾脏变小的可能性不大，临床上可排除高血压肾损害所致肾功能不全。患者只外用止痛药而无长期服用非甾体抗炎类止痛药等肾损害药物，可除外药物肾损伤。患者反复发作的手足小关节肿痛伴毁形性改变十余年，发作时有红肿热痛等表现；抗“O”，类风湿因子等风湿抗体均阴性，典型关节 X 线片结果可除外关节炎及类风湿关节炎，符合痛风性关节炎表现。

学习笔记

知识点

痛风性肾病与慢性肾衰竭所致血尿酸增高的鉴别

| | 痛风性肾病 | 慢性肾衰竭所致血尿酸增高 |
|---|---|---|
| 病史 | 先有反复发作的高尿酸血症及痛风，后出现肾功能不全 | 多无痛风史，可有慢性肾脏病史 |
| 性别 | 男性多见 | 男女比例相似 |
| 临床表现 | 多为肾小管间质损害表现，如长期夜尿增多、多尿、尿渗透压低、尿 $NH_4^+$ 减少、尿酶增加、小分子蛋白尿等，多合并尿酸性肾结石 | 多为原发或继发性肾小球疾病引起，由高血压引起者常伴有心、脑、血管等靶器官损害 |
| 血尿酸水平 | 血尿酸升高可发生于肾功能正常时 | 血尿酸升高继发于肾功能不全 |
| 尿尿酸 | 即使发生慢性肾衰竭，尿尿酸排泄仍无明显减少 | 尿尿酸排泄减少 |
| 肾结石 | 多有尿酸性，表现为腰痛、血尿等 | 少见 |

注：原发性高尿酸血症可以和慢性肾衰竭合并存在，慢性肾衰竭患者，如果血尿酸超过一定水平，说明高尿酸血症不仅仅由肾功能减退引起。血肌酐≤132μmol/L(1.5mg/dl)，血尿酸>536μmol/L(9mg/dl)；血肌酐 132～176μmol/L(1.5～2mg/dl)，血尿酸>595μmol/L(10mg/dl)；晚期肾衰竭，血尿酸>714μmol/L(12mg/dl)

【问题7】该患者是否需要进行肾穿刺活检明确诊断？

**思路：** 肾穿刺活检是有创检查，可引起出血，肾周血肿，动静脉瘘等并发症。临床上如需肾脏病理来明确诊断、指导治疗，才考虑肾穿刺活检。急性、急进性肾炎综合征，肾病综合征，急性肾衰竭，继发肾小球疾病，常需肾穿刺活检病理染色后明确诊断、指导治疗。该患者诊断明确，肾脏病理对指导该患者意义也不大。而且该患者双肾已缩小，皮质变薄，不易取材且易出血。因此，该患者不行肾穿刺活检。

【问题8】根据上述门诊及住院结果，应最先处理患者的哪项异常？

**思路：** 由于高钾血症危及生命，故先处理高钾血症。虽然氯沙坦钾有一定的促尿酸排泄作用，但其可降低醛固酮水平，导致血钾升高，在肾功能不全时尤其如此。该患者应首先停用氯沙坦，改用钙通道阻滞剂氨氯地平降压(5mg，1次/天)。避免高钾饮食(尽量少进食含钾高的食物如瘦牛肉、橘子、香蕉、花生、海带、紫菜、豆类制品等)。促进钾向细胞内转移：10%葡萄糖500ml加胰岛素10U静脉点滴，5%碳酸氢钠100ml静脉点滴。利尿排钾：呋塞米60mg，静脉注射。液体点滴完毕后急查血钾4.5mmol/L。

知识点

高尿酸血症患者应如何饮食？

| 避　免 | 限　制 | 鼓　励 |
|---|---|---|
| 内脏等高嘌呤食物(肝、肾) | 牛、羊、猪肉、富含嘌呤的海鲜 | 低脂或无脂食品 |
| 高果糖谷物糖浆的饮料或食物 | 天然水果汁、糖、甜点、盐(包括酱油和卤汁) | 蔬菜 |
| 酒精滥用(发作期或进展者严格禁酒) | 酒精(尤其是啤酒，也包括白酒) | |

学习笔记

【问题9】该患者应遵循哪些治疗原则？

**思路：** 包括一般治疗、高尿酸血症的治疗、慢性肾衰竭的一体化治疗、并发症与合并症的治疗。

（1）一般治疗

1）卧床休息，关节红肿热痛消失后，可起床活动。

2）饮食治疗：低嘌呤饮食，低盐（<3g/d），优质低磷（少食海鲜、骨头汤等）低蛋白饮食[0.6～0.8g/(kg·d)]；热量摄入35kcal/(kg·d)。

3）多饮水：每天维持1.5～2L的液体摄入。

（2）高尿酸血症的治疗

1）低嘌呤饮食。

2）促进尿酸排泄：如苯溴马隆50mg，1次/天。

（3）并发症与合并症的治疗

1）高钾血症的处理：去除病因，高糖加胰岛素，严重代酸时用碳酸氢钠，襻利尿剂，必要时透析。

2）贫血的处理：促红细胞生成素皮下注射，可加用铁剂。

3）高血压的处理：停用ARB类药物，改用钙离子拮抗剂。

4）冠状动脉性心脏病的处理：他汀类药物降脂；扩冠药物。

5）痛风的处理：秋水仙碱口服；双氯芬酸钠软膏外用；降低血尿酸治疗。

（4）慢性肾衰竭的一体化治疗

1）原发病的治疗：高尿酸血症的治疗同上。

2）低蛋白饮食，加α-酮酸。

3）纠正贫血。

4）控制血压。

5）纠正酸中毒、碱化尿液：碳酸氢钠1.0，3次/天。

6）肠道排毒：如尿毒清5.0g，冲服，3次/天。

知识点

高尿酸血症分型

（1）根据尿尿酸测定，可将高尿酸血症分为产生过剩型和排泄不良型。低嘌呤饮食5～7天，24小时尿尿酸排泄<600mg，为排泄不良型。低嘌呤饮食5～7天，24小时尿尿酸排泄超过600mg；或一般饮食状况下，24小时尿尿酸排泄超过800mg，为产生过剩型。

（2）以肌酐清除率（Ccr）校正的高尿酸血症分型。尿酸在肾小球可自由滤过，它在成人肾小管中的重吸收率约90%，因此尿酸清除率与肌酐清除率比值约10%。血尿酸水平的升高应该与血肌酐水平相一致。根据尿酸清除率（Cua）与Ccr的比值可分为：

Cua/Ccr>10%为尿酸生成过多型。

Cua/Ccr<5%为尿酸排泄不良型。

Cua/Ccr在5%～10%间为混合型。

【问题10】该患者为什么选用苯溴马隆降血尿酸？使用时的注意事项是什么？

**思路：** 该患者24小时尿尿酸为420mg，<600mg；Cua/Ccr=0.7%，<5%；属尿酸排泄不良型，宜选用增加尿酸排泄的药物控制高尿酸血症。苯溴马隆可通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收促进尿酸的排泄、降低血尿酸浓度。而且苯溴马隆不良反应轻，对肝肾功能无明显影响，故选择苯溴马隆降低该患者血尿酸。使用增加尿酸排泄的药物降血尿酸时要注意多饮水及碱化尿液，避免在尿路形成尿酸结晶或结石。应嘱咐该患者多饮水及口服碳酸氢钠片碱化尿液。对于肿瘤治疗时使用细胞毒药物或组织大量溶解引起的急性高尿酸血症，不宜使用足量的促尿酸排泄药物，防止大量尿酸在肾脏过饱和析出结晶而导致急性肾衰竭。

学习笔记

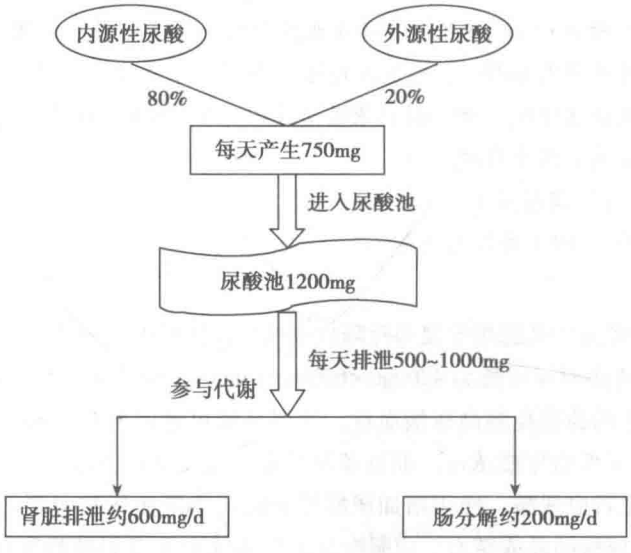
知识点

治疗痛风性肾病相关药物比较

| 药物名称 | 主要机制 | 应用时机 | 副作用 | 禁忌 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 苯溴马隆 | 抑制尿酸盐在近端肾小管的主动再吸收，增加尿酸盐的排泄，从而降低血中尿酸盐的浓度 | 尿酸排泄不良型或混合型 | 可能出现胃肠不适、腹泻、皮疹等，较为少见。罕见肝功能损害 | 对本品过敏；孕妇及哺乳期妇女 |
| 别嘌呤醇 | 通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性（后者能使次黄嘌呤转为黄嘌呤，再使黄嘌呤转变成尿酸），使尿酸生成减少 | 尿酸生成过多型或混合型 | 包括胃肠道症状、皮疹、肝功能损害、骨髓抑制等，应予监测。偶有发生严重的“别嘌呤醇超敏反应综合征”剥脱性皮炎等 | 对本品过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者禁用 |
| 丙磺舒 | 抑制尿酸盐在近曲肾小管的主动再吸收，增加尿酸盐的排泄，从而降低血中尿酸盐的浓度 | 尿酸排泄不良型或混合型 | 胃肠道反应，如恶心、呕吐等；过敏；偶引起白细胞减少、骨髓抑制、肝坏死等 | 对磺胺类药过敏者及肾功能不全者禁用 |
| 秋水仙碱 | 不影响尿酸盐的生成、溶解及排泄，因而无降血尿酸作用。主要是抑制白细胞的趋化，减轻尿酸盐的炎性反应 | 痛风急性发作 | 胃肠道反应，如腹痛、腹泻、恶心、呕吐等；骨髓抑制；肝损害；秃发；精神抑郁；肌麻痹；呼吸抑制；致畸等 | 对骨髓增生低下及肝肾功能不全者慎用；血白细胞减少者禁用 |
| 碳酸氢钠 | 碱化尿液，有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液排出 | 当尿 pH 6.0 以下时，需碱化尿液 | 长期大量服用可引起碱血症，并因钠负荷增加诱发充血性心力衰竭和水肿 | 对本品过敏者禁用 |

知识点

尿酸在人体的转运



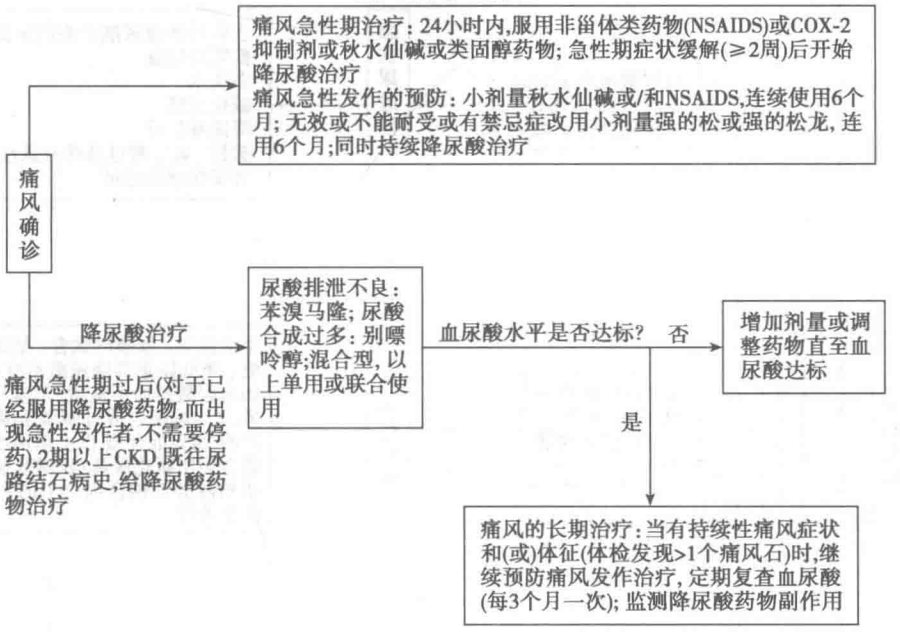

学习笔记

【问题11】高尿酸血症患者血尿酸控制在多少为宜?

**思路:** 高尿酸血症患者控制目标:无痛风发作患者血尿酸控制在360μmol/L以下;有痛风发作的患者,将血尿酸控制在300μmol/L以下有助于防止痛风反复发作。

知识点

痛风的处理流程




随　访

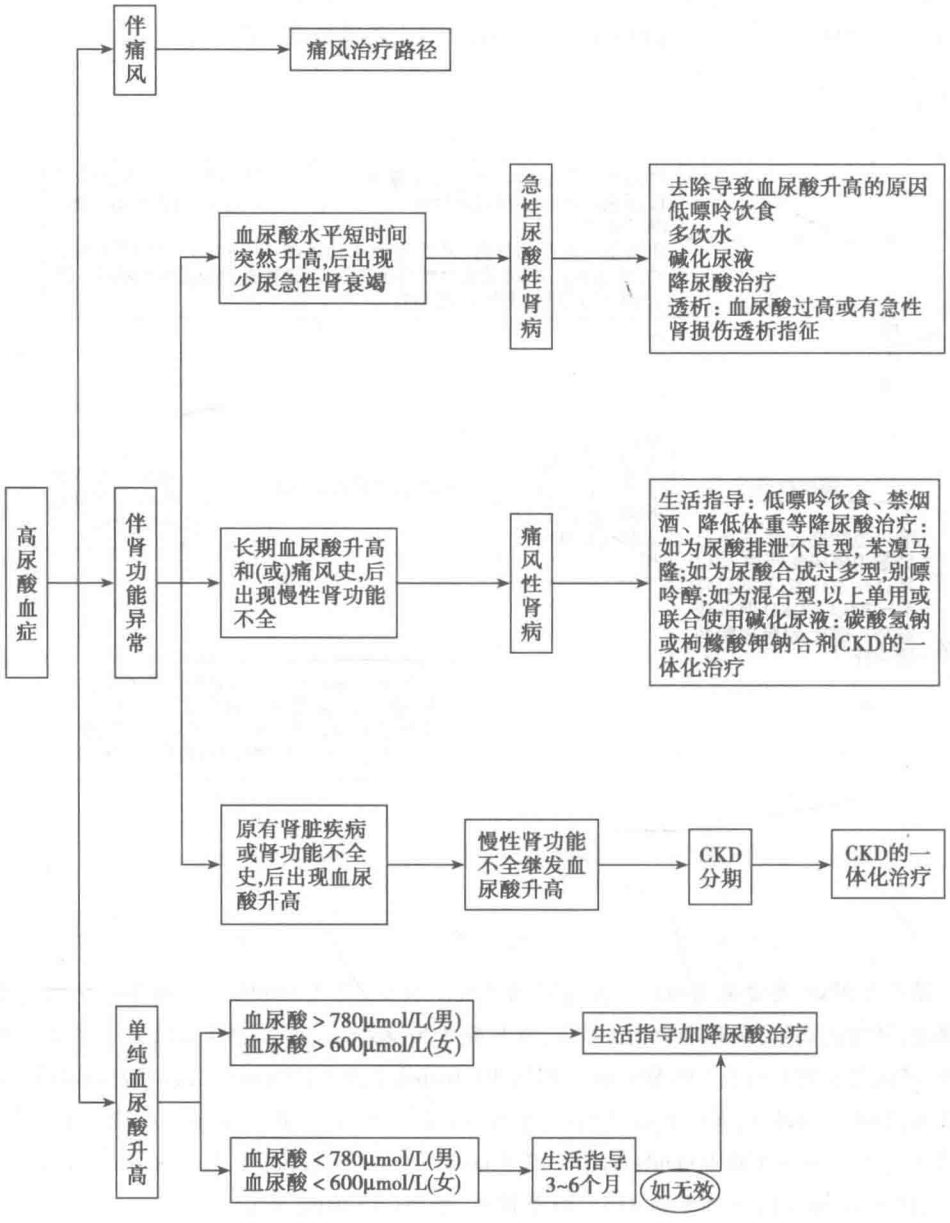
治疗1周后,患者关节的红肿热痛逐渐消失。血压140/90mmHg。生命体征平稳。复查电解质、肝功能正常,血肌酐200μmol/L,血尿酸415μmol/L。患者好转出院。出院2个月后复查:痛风无发作。血压135/80mmHg;BUN 10.4mmol/L,Scr 186μmol/L,Ua 300μmol/L,肝功能正常,钾4.0mmol/L,血红蛋白105g/L;尿常规:尿蛋白(+),RBC 10/μl。出院一年后复查:无痛风发作。血压130/80mmHg;BUN 12.8mmol/L,Scr 210μmol/L,Ua 280μmol/L,肝功能正常,钾4.2mmol/L,血红蛋白115g/L;尿常规,蛋白(+),RBC 8/μl。

【问题12】该患者的预后如何?

**思路:** 该病例为慢性肾脏病,处于CKD 3期,病因为痛风性肾病,已出现肾性贫血、电解质紊乱等并发症,且有痛风、高血压病、冠状动脉性心脏病。经治疗,血尿酸、血压、贫血及痛风等控制良好,近期预后可,肾功能有望较长时间保持稳定。但CKD是不可治愈疾病,目前的治疗只能延缓疾病的进展,该患者远期预后差,可进展为CKD 5期而需要肾脏替代治疗。

学习笔记

【高尿酸血症诊断及治疗流程】




（林　珊）

## 参考文献


1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum, 2011, 63(10): 3136-3141.
2. Liu B, Wang T, Zhao HN, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. BMC Public Health, 2011, 11: 832.
3. 张晓敏，刘宏，刘必成. 高尿酸血症与慢性肾脏病发生发展关系的研究进展. 东南大学学报(医学版)，2013, 32(1): 114-117.
4. Kawano Y. Uric acid and blood pressure. Circ J, 2011, 75(12): 2755-2756.
5. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. J Cardiol, 2012, 59(3): 235-242.


学习笔记

6. 王亚华，王亚平. 高尿酸血症肾损害的研究进展. 中国循证心血管医学杂志，2013，5(1)：91-92.
7. 向月应，眭维国，邹贵勉，等. 高尿酸血症肾损害社区流行病学调查及其危险因素分析. 中华保健医学杂志，2009，11(3)：195-197.
8. Johnson RJ，Nakagawa T，Jalal D，et al. Uric acid and chronic kidney disease：which is chasing which? Nephrol Dial Transplant，2013，28(9)：2221-2228.

学习笔记

# 第七章 肾小管间质性疾病

## 第一节 急性间质性肾炎

急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis,AIN)是由多种原因引起的急性间质损伤和(或)肾功能减退。

患者在起病前多有应用某种药物、感染或系统性疾病病史,临床表现为突然出现的急性肾损伤、蛋白尿、血尿及白细胞尿。急性间质性肾炎是急性肾损伤的常见原因之一,去除病因,及时正确地治疗,病情多能得到较好的控制。

急性间质性肾炎的诊断主要依据既往病史、临床表现如细菌感染急性肾盂肾炎的表现。或有过敏药物使用史,1~2周后出现全身过敏反应、如皮疹、血尿、蛋白尿等。短期内出现肾功能减退,又排除其他原因所致。外周血及尿液中嗜酸性粒细胞增多。急性间质性肾炎的确诊有赖于肾脏病理检查。急性间质性肾炎特征性病理改变是间质炎性细胞浸润,可有局灶分布的肾小管上皮细胞损伤、间质水肿和纤维化。急性间质性肾炎患者肾小球及血管病变大多轻微或病变不明显。

急性间质性肾炎的治疗主要是去除病因及支持治疗。监测生命体征及尿量;保持体内容量平衡;纠正水电解质紊乱;加强营养支持治疗;避免感染;急性肾衰竭时需要血液净化治疗;促进肾小管上皮细胞再生等。预后依病情轻重而定,多数药物相关性急性间质性肾炎预后良好,在去除诱因后急性损伤的肾功能将逐渐恢复正常。

导致急性间质性肾炎预后不良的因素有:①既往有基础慢性肾脏病的患者;②起病年龄大,尤其是伴有高血压病、糖尿病者;③肾小管上皮细胞受损严重;④肾间质炎性细胞弥漫性浸润;⑤肾衰竭持续时间长,病程迁延者;⑥肾间质病变为纤维化改变。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,39岁。因反复咳嗽2周,皮疹、关节痛、血尿、尿量减少3天来医院门诊。患者2周前感冒后出现咳嗽,外院给予静滴青霉素960万U/d,连用5天后症状好转停药,4天前患者再次出现咳嗽、气促,外院使用阿莫西林2.0g静滴,静滴过程中患者出现腰痛未予重视,第二天出现全身大小不等红色丘疹,突出皮面,瘙痒,部分皮疹表面脱屑;发热,体温达39.5℃,无畏寒、寒战等症状;双膝关节疼痛,无明显红肿;起病后解肉眼血尿1次,量约100ml,尿量较前减少(具体不详)。遂停用阿莫西林,其后患者皮疹较前减少,体温波动在38.5~39℃之间,仍有间断双膝关节疼痛,肉眼血尿,就诊时尿量300~500ml/d,有明显双侧腰痛,无呕吐、腹泻,无泡沫尿,无尿频、尿急、尿痛及排尿不尽等。自患病以来,体重增加2kg,饮食、睡眠基本正常。大便正常。既往体健。否认高血压病、心脏病、糖尿病、肾脏病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史,否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒物、放射性物质接触史,无烟酒等不良嗜好。家族史无特殊。

【问题1】门诊见一位发热、皮疹、关节痛、血尿、尿量减少患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点、诱因,有无感染或应用某些药物、接触毒物等病史,皮疹的特

学习笔记

点，关节痛的部位，有无红肿热痛、功能障碍，血尿有无伴随尿频、尿急、尿痛、排尿不尽、腰痛等症状。临床常见尿量减少的原因：如腹泻、呕吐、感染、大量出汗、剧烈运动、创伤、饮食异常、药物等，特别要询问是否有血压下降的情况。既往史中注意询问有无结石病史，有无心脏病史，有无慢性肾脏病史等。

知识点

尿量异常的分类

正常成人24小时尿量为1000～2000ml。如24小时尿量<400ml，或每小时尿量<17ml称为少尿(oliguria)；如24小时尿量<100ml或12小时完全无尿称为无尿。

知识点

少尿和无尿的病因

少尿和无尿基本病因有以下三类：

(1) 肾前性：①有效血容量减少：多种原因引起的休克、重度失水、大出血、肾病综合征和肝肾综合征，大量水分渗入组织间隙和浆膜腔，血容量减少，肾血流减少。②心脏排血功能下降：各种原因所致的心功能不全，严重的心律失常，心肺复苏后体循环功能不稳定，血压下降引起肾血流减少。③肾血管病变：肾血管狭窄或炎症，肾病综合征，狼疮性肾炎，长期卧床不起所致的肾动脉栓塞或血栓形成；高血压危象，妊娠期高血压疾病等引起肾动脉持续痉挛，肾缺血导致急性肾衰竭。

(2) 肾性：①肾小球病变：重症急性肾炎，急进性肾炎和慢性肾炎因各种原因引起肾功能急剧恶化。②肾小管病变：急性间质性肾炎包括药物性和感染性间质性肾炎；生物毒物或重金属及化学毒物所致的急性肾小管坏死；严重的肾盂肾炎并发肾乳头坏死。

(3) 肾后性：①各种原因引起的机械性尿路梗阻：如结石、泌尿系肿瘤、血凝块、坏死组织阻塞输尿管、膀胱进出口或后尿道。②尿路的外压：如腹腔肿瘤、腹膜后淋巴瘤、特发性腹膜后纤维化、前列腺良性增生症。③其他：输尿管手术后，结核或溃疡愈合后瘢痕挛缩，肾严重下垂或游走肾所致的肾扭转，神经源性膀胱病变等。

【问题2】尿量减少、腰痛的患者体格检查要点包括哪些？

**思路：** 尿量减少、腰痛患者的体格检查主要包括血压、心脏检查、双肾及输尿管检查。

该患者体格检查：体温38.7℃，血压130/75mmHg，脉搏94次/分，急性病容，全身浅表性淋巴结无肿大，全身皮肤黏膜无黄染，全身散在红色丘疹，以四肢及胸腹部皮肤为主，皮疹突出皮面，压之不褪色，部分有脱屑，双眼睑轻度水肿，心、肺、腹部查体无异常发现，双肾区叩痛，双下肢无明显水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者突起发热、皮疹、关节痛、血尿、尿量减少、腰痛等症状，起病前有使用药物史，心肺腹部检查无异常发现，无心脏病、糖尿病及肝病等疾病史，因此考虑肾脏疾病的可能性大。

【问题4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 尿常规、尿渗透压、血常规、嗜酸性粒细胞、肝功能、肾功能、肾脏B超。

该患者门诊检查如下：血常规：WBC $9.2\times10^9$/L，N 68%，E 12.2%，Hb 126g/L，PLT $154\times10^9$/L。尿常规：尿比重1.010，尿蛋白±，镜检RBC++/HP，WBC+/HP，细胞管型0～3/HP，尿渗透压206mOsm/L。肝功能：白蛋白39g/L，球蛋白16g/L，AST 12IU/L，ALT 10IU/L，血糖4.9mmol/L。肾功能：BUN 20.6mmol/L，Scr 962μmol/L。双肾B超：左肾114mm×52mm，右肾108mm×50mm。

学习笔记

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断和治疗？

**思路：** 该患者符合急性间质性肾炎，急性肾损伤诊断，病因可能与药物有关，需要住院进一步明确诊断和治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括三大常规，肝功能、肾功能、电解质，胸片，心电图，肝胆脾及双肾B超检查，为进一步明确病因，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体；抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）；抗基底膜抗体；尿N-乙酰-β-葡萄糖苷酶（NAG）；尿视黄醇结合蛋白（RBP）。为进一步明确病因和病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

**知识点**

### 急性间质性肾炎肾脏病理学检查的意义

肾脏病理学检查是急性间质性肾炎诊断的金标准。除急性肾盂肾炎感染所致外，其他病因引起者均应积极行肾穿刺，以区别肾间质浸润细胞的类型和病变程度，从而有助于治疗方案的制订和预后判断。

实验室检查结果：血常规：WBC $8.4\times10^9$/L，N 70%，E 5.9%，Hb 120g/L，PLT $187\times10^9$/L。尿常规：尿比重1.012，尿蛋白±，镜检RBC++/HP，WBC 5～10/HP，白细胞管型1～3/HP。肝功能：白蛋白45g/L，球蛋白17g/L，AST 30IU/L，ALT 22IU/L。肾功能：BUN 22.1mmol/L，Scr 1064μmol/L。胸片：正常。心电图：正常。腹部B超：肝胆胰脾未见明显异常。双肾B超：左肾114mm×52mm，右肾108mm×50mm。免疫球蛋白、补体：正常。抗ANA抗体、抗dsDNA抗体、抗Sm抗体、ANCA、抗基底膜抗体均为阴性。尿NAG 98U/L，RBP 0.8mg/L。肾脏病理检查结果见图7-1-1。

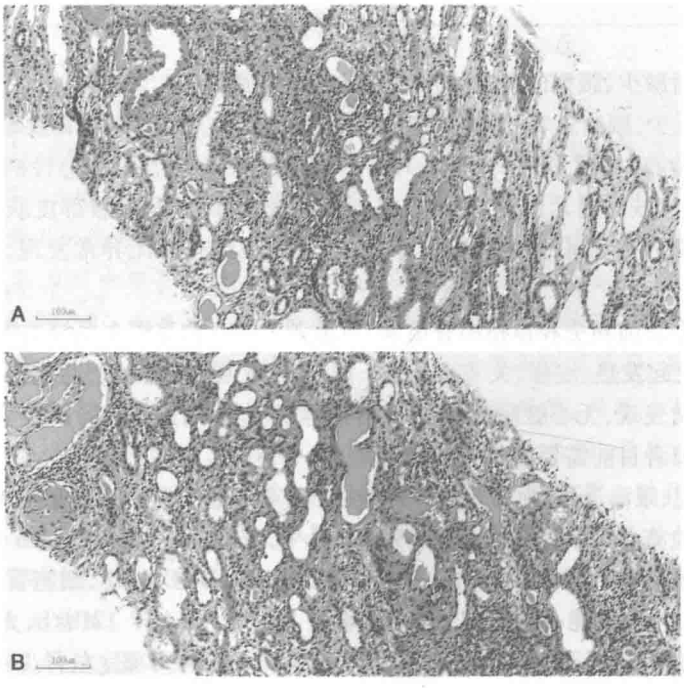



图7-1-1　肾脏病理检查结果

【问题6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为急性间质性肾炎，急性肾损伤。

知识点

### 急性间质性肾炎的病因

急性间质性肾炎的病因可分为以下几大类：

（1）药物

（2）感染

（3）自身免疫性疾病

（4）恶性肿瘤

（5）代谢性疾病

（6）特发性急性间质性肾炎

其中以药物导致的急性间质性肾炎最常见。

知识点

### 急性间质性肾炎的诊断标准

急性间质性肾炎的临床诊断目前尚无统一标准。典型的药物过敏性 AIN 病例可根据近期用药史、药物过敏表现、尿检异常和肾功能短期内进行性下降作出临床诊断。确诊必须依靠肾活检病理检查。

知识点

### 药物导致的急性间质性肾炎的特点

药物是引起急性间质性肾炎最常见的原因，其中以抗生素（尤其是β-内酰胺类抗生素、磺胺类、利福平）及非甾体类抗炎药（特别是布洛芬）最为常见。药物导致的急性间质性肾炎的典型临床特点有：①有发热、皮疹、关节痛等变态反应表现；②其发生与药物剂量没有直接关系；③再次暴露于相同药物或类似药物可出现相同症状；④不同药物所致的急性间质性肾炎临床表现不完全相同；⑤肾脏表现可有少量蛋白尿、尿白细胞增多，尿嗜酸性粒细胞增多，肾功能异常等；⑥肾脏病理学检查是急性间质性肾炎诊断的金标准。

知识点

### 急性间质性肾炎病理改变

急性间质性肾炎特征性病理表现是间质性炎性细胞浸润，可伴有局灶分布的肾小管上皮细胞损伤、间质水肿和纤维化。肾小球及血管病变大多轻微。

（1）光镜：急性间质性肾炎肾小球病变多轻微，如存在明显的肾小球病变，应注意可能存在继发性病因。急性间质性肾炎肾小管间质病变突出表现为间质弥漫炎性细胞浸润伴间质水肿。药物所致急性间质性肾炎浸润细胞常呈片状分布，病初主要位于皮髓交界处，在严重的急性间质性肾炎可见浸润细胞弥漫分布。浸润细胞主要为 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞；可伴有浆细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞。急性间质性肾炎除间质炎细胞浸润外，常合并间质水肿，肾小管距离增大，间质区域增宽。除此之外，可见局灶肾小管病变，包括肾小管上皮细胞肿胀、刷状缘脱落、肾小管坏死，甚至肾小管基底膜的断裂。

（2）免疫荧光：药物引起的急性间质性肾炎肾小球一般无免疫复合物沉积，免疫荧光常为阴性。甲氧西林、NSAIDs、苯妥英钠、别嘌呤醇导致的急性间质性肾炎，肾小管和肾小球基底膜偶可见IgG及补体呈颗粒样或线性沉积。感染与自身免疫导致的急性间质性肾炎，因病因不同，肾小球出现相应的一些免疫病理特征。

（3）电镜：可见肾小管基底膜不连续，部分增厚，基底膜分层。肾小球正常或病变较轻。NSAIDs相关急性间质性肾炎可有肾小球足细胞足突弥漫融合，与微小病变类似。

【问题7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为药物所致急性间质性肾炎如何治疗？

**思路：** 包括病因治疗、支持治疗。

1. 病因治疗

（1）去除病因：立即停止引起本病可能相关的药物。

（2）糖皮质激素：泼尼松0.5～1mg/（kg·d），清晨顿服，1个月内逐渐减量至停用。

2. 支持治疗

（1）一般治疗：观察每日尿量、尿比重、尿渗透压、尿酶及生物标志物（NAG/RBP/NGAL/KIM1）、体重、血压变化，保持容量平衡；纠正水电解质紊乱，维持酸碱平衡；加强营养支持；避免感染。

（2）血液净化治疗。

**知识点**

**不同原因导致的急性间质性肾炎的病因治疗**

（1）药物引起的急性间质性肾炎：停止相关药物及短期糖皮质激素的治疗。

（2）感染导致的急性间质性肾炎：控制感染和处理肾功能不全等并发症。

（3）特发性急性间质性肾炎：对病情较重者或伴有肉芽肿的特发性急性间质性肾炎，应及早使用中等剂量的激素治疗，必要时可使用甲泼尼龙冲击治疗。若无效或停药后复发，则考虑应用其他免疫抑制剂治疗（如环磷酰胺等），仍可获得满意疗效，但应注意这些药物的副作用。

（4）系统性疾病导致的急性间质性肾炎：大剂量激素可迅速改善肾功能，但多需长期维持，以避免复发。

**知识点**

**急性间质性肾炎血液净化治疗指征**

少尿型合并严重电解质紊乱或酸碱失衡的患者应及早开始血液净化治疗；非少尿型而临床情况稳定者，无需紧急血液净化治疗，可在保守治疗下等待肾功能恢复，如保守治疗效果欠佳，应尽早开始血液净化治疗；部分抗肾小管基底膜抗体阳性及自身免疫性疾病引起的急性间质性肾炎的患者，透析同时可考虑血浆置换。

学习笔记

知识点

急性间质性肾炎血液净化治疗的时机和方式选择

（1）强调血液净化早期进行，尤其是对病情复杂，合并多器官功能衰竭和少尿型急性肾损伤的患者应尽早进行。对于此类患者应根据临床病情决定血液净化的治疗时机，而非单纯检查指标是否达到急性肾衰竭水平。急性间质性肾炎血液净化治疗的指征见前。

（2）在选择血液净化方式时，应根据患者病情进行选择，并根据具体情况选择不同的透析剂量、透析器和抗凝剂。连续性血液净化（continuous blood purification，CBP）是指所有连续、缓慢清除溶质、水分、炎性介质和毒素，调节内环境，对器官功能起保护和支持作用的各种血液净化技术。其中连续静脉-静脉血液滤过和连续高容量血液滤过是治疗急性肾衰竭最常用的治疗模式。

知识点

促进肾小管上皮细胞再生治疗的主要措施

主要包括：虫草制剂和促红细胞生成素（EPO）。

虫草制剂可通过多种机制促进肾小管上皮细胞再生和修复，防治肾毒性药物所致的急性肾损伤。①刺激肾小管上皮细胞表皮因子（EGF）的表达；②诱导肾小管细胞 c-myc 持续高表达；③稳定细胞溶酶体膜，减轻溶酶体损伤；④保护 Na-K-ATP 酶活性；⑤减轻脂质过氧化损伤和氨基糖苷类抗生素肾毒性损伤；⑥改善肾血流动力学及能量代谢；⑦抑制肾组织 TGF-β 和 α-SMA 过度表达，从而抑制肾脏间质纤维化。

EPO 能够减少肾小管上皮细胞凋亡，促进肾小管上皮细胞再生；能维持血管内皮的完整性，直接刺激细胞有丝分裂与血管形成，减轻急性肾损伤，促进肾损伤的修复。但应用中应采取何种剂量和疗程，需要进一步探讨。

随　访

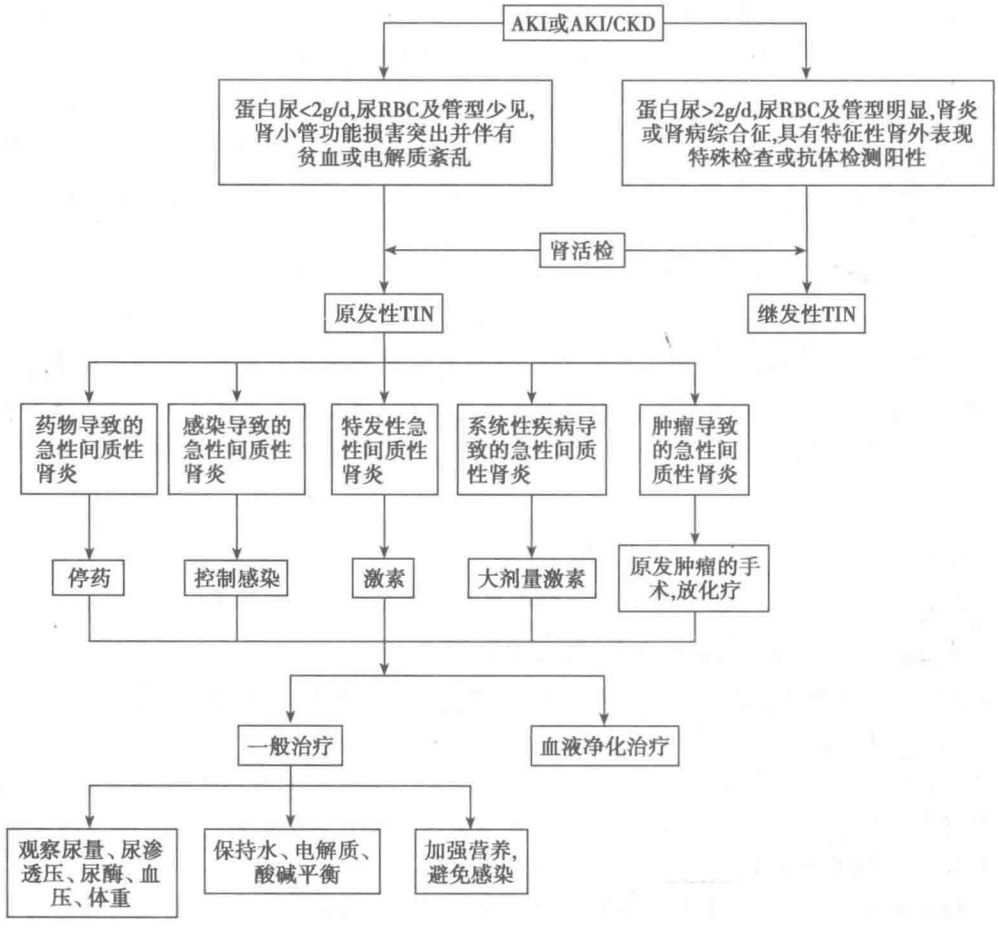
治疗 10 天，期间血液透析滤过 3 次，患者尿量逐渐增加，达 3500ml/d，皮疹逐渐消退，腰痛、水肿缓解，尿蛋白：阴性，尿 RBC 2～5/Hp，WBC 3～5/Hp，尿渗透压 611mOsm/L，尿 NAG 21U/L，RBP 0.3mg/L。血常规正常、肾功能逐渐恢复至 BUN 8.3mmol/L，Scr 184μmol/L，患者病情好转并稳定出院。出院 1 个月后复查，尿量 1500～2200ml/d，血常规：WBC $4.2\times10^9$/L，N 65%，E 0.2%，Hb 135g/L，PLT $186\times10^9$/L。尿常规：尿比重 1.015，尿蛋白阴性，镜检阴性。肝功能：白蛋白 45g/L，球蛋白 18g/L，AST 10IU/L，ALT 15IU/L。肾功能：BUN 4.3mmol/L，Scr 104μmol/L。双肾 B 超：左肾 102mm×50mm，右肾 100mm×48mm。

【问题 8】急性间质性肾炎的预后如何？

**思路：**多数药物相关急性间质性肾炎预后良好，在去除诱因后肾损伤能逐渐恢复至痊愈。

【急性间质性肾炎的诊断及治疗流程】

学习笔记




（周巧玲）

## 参考文献


1. 陈文彬，潘祥林. 诊断学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.
2. 黎磊石，刘志红. 中国肾脏病学. 北京：人民军医出版社，2008.
3. 王吉耀. 内科学（上、下册）. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.
4. Musu M，Finco G，Antonucci R，et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2011，15(12)：1461-1472.
5. Ulinski T，Sellier-Leclerc AL，Tudorache E，et al. Acute tubulointerstitial nephritis. Pediatr Nephrol，2012，27(7)：1051-1057.
6. Perazella MA，Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. Nat Rev Nephrol，2010，6(8)：461-470.
7. Praga M，González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int，2010，77(11)：956-961.


## 第二节　慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎（chronic interstitial nephritis，CIN）是一组以小管萎缩、间质纤维化和不同程度细胞浸润为主要表现的疾病。慢性间质性肾炎以男性为多，可以发生在任何年龄，以中老年人多见，儿童少见。病因包括药物、免疫性疾病、代谢紊乱、感染、尿路梗阻、反流、肿瘤及血液系统疾病等均可导致慢性间质性肾炎，其中以药物所致最常见。

慢性间质性肾炎起病隐匿，主要以慢性肾间质损害为主所致的临床表现，早期以肾小管功能障碍为主，表现为尿浓缩功能障碍、肾小管酸中毒或 Fanconi 综合征、电解质紊乱如低钾血症

等，可无肾小球及血管受累，随着病程进展，晚期表现为慢性肾功能不全。

慢性间质性肾炎的诊断需根据病史、尿液检查、肾小管功能检测及肾活检病理而确诊。慢性间质性肾炎在普通光镜下即可确诊，其主要病理改变以肾间质纤维化，单核细胞浸润、肾小管萎缩、管腔扩张、肾小管上皮细胞呈扁平状和基底膜增厚为特征。免疫荧光示大多数慢性间质性肾炎的肾小球，肾小管基底膜无免疫球蛋白和补体沉积，有时可见补体 C3 在萎缩的肾小管基底膜呈非特异性沉积。由免疫因素介导的小管间质性肾炎在肾小管基底膜可见免疫球蛋白和补体沉积。

慢性间质性肾炎的预后与病因、肾间质病变及肾功能受损程度有关。干燥综合征、药物性间质性肾炎的预后相对较好，而止痛药肾病、中毒性肾病的预后较差。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，56 岁。因反复关节痛 20 年，夜尿增多、乏力 1 年来医院就诊。患者于 20 年前无明显诱因出现双膝关节疼痛、其后出现双腕关节、双手指关节疼痛，疼痛呈间断发作，发作时无明显红肿，与天气变化有关，无发热、脱发、口腔溃疡、雷诺现象等，患者到当地医院检查尿酸正常，诊断为“风湿病”（具体诊治经过不详），开始经常服用去痛片（阿司匹林）、芬必得（布洛芬）等药物止痛，关节疼痛服药后可缓解，但仍有反复发作。1 年前开始，患者夜尿每晚 1～2 次，未予重视，逐渐增加至每晚 3～5 次，每次尿量无明显减少，患者自觉乏力明显，食欲正常，无泡沫尿、肉眼血尿、无尿频尿急尿痛，偶有腰痛，无明显恶心、呕吐、胸闷、心悸、眼干、口干、腹痛、腹泻等症状，近 1 年内体重减轻 3kg。否认高血压病、糖尿病、冠心病、肾盂肾炎、肾结石病史，否认长期服用中药史，否认肝炎、结核等传染病史，无外伤手术史。否认药物及食物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。家族史无特殊。

【问题 1】门诊见一位关节痛、夜尿增多、乏力患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 该患者问诊要点主要包括夜尿次数、每次尿量有无增减、有无伴随尿频、尿急、尿痛、口渴、关节痛、乏力等，有否骨骼畸形。既往有无高血压病、糖尿病、急慢性心力衰竭、肾盂肾炎、慢性肾炎、肾结石、低钾、甲状腺疾病等病史，特别强调既往有无长期使用止痛药、中药、长期化学物品或重金属接触等病史。

**知识点**

#### 夜尿增多的概念

夜尿增多是指夜尿量超过白天的尿量或夜尿持续超过 750ml。夜尿增多分为：①精神因素引起的夜尿增多：多以夜尿次数增多为主。②排水性夜尿增多：由于体内水潴留，特别是心功能不全时，晚上平卧后回心血量增多，肾血流量亦随之增多，尿量亦增加。常见于各种心脏病伴发心功能不全的患者。③肾病性夜尿增多：因各种原因造成的肾脏损害，使肾功能减退，肾脏不能在白天将体内代谢产物完全排出，需要夜间继续排泄，以致夜尿增多。常见于慢性肾脏病等患者。因此，对夜尿增多的患者，应询问有无精神因素的影响，如紧张、焦虑等，有无心脏病史，有无急慢性心功能不全的表现，有无慢性肾脏病病史，有无长期使用止痛药、中药、长期化学物品或重金属接触等病史。

该患者体格检查：BP 140/85mmHg，P 92 次/分，体重 58kg，慢性病容，轻度贫血貌，全身浅表淋巴结无肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见皮肤瘀点、瘀斑，全身各关节未见明显红、肿，无皮温升高，无压痛，肺部视、触、叩、听诊未见异常，心界不大，心率 92 次/分，心律齐，无杂音，双肾区无叩痛，双侧上、中输尿管点均无压痛，双下肢无水肿，无骨骼畸形。

学习笔记

【问题2】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者有长期服用止痛药的病史，有夜尿增多、乏力、贫血等，心、肺、腹部检查未见明显异常，无其他相关疾病病史，因此考虑肾脏疾病的可能性较大。

【问题3】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 尿常规、血常规、肾功能、电解质、血气分析、肾脏超声检查。

该患者门诊检查结果：血常规：WBC $7.4\times10^9$/L，Hb 92g/L，PT $188\times10^9$/L。肾功能：BUN 12.6mmol/L，Scr 143μmmol/L，UA 249μmmol/L。电解质：$K^+$ 3.0mmol/L，$Na^+$ 132mmol/L，$Cl^-$ 104mmol/L，$CO_2$-CP 14mmol/L，$Ca^{2+}$ 1.70mmol/L，$P^{3+}$ 1.22mmol/L。血气分析：pH 7.26，$PO_2$ 97mmHg，$PCO_2$ 29mmHg，$HCO_3^-$ 16mmol/L，Bef-8mmol/L。尿常规：尿 pH 7.0，尿比重 1.008，尿糖（+），尿蛋白（±），镜检 RBC 5/HP，WBC 4/HP，WBC 管型 0～2/HP。双肾 B 超：左肾 96mm×45mm，右肾 92mm×43mm，双肾表面光滑，双肾实质回声高于同水平肝脾，左肾结石 11mm×5mm 大小。

【问题4】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断和治疗？

**思路：** 该患者符合慢性间质性肾炎、慢性肾功能不全（CKD 3 期），需要入院诊断和治疗。

知识点

### 慢性间质性肾炎的病因

慢性间质性肾炎的病因多种，包括：①药物：止痛剂、别嘌呤醇、化疗药、免疫抑制剂（环孢素、他克莫司等）、抗生素、含马兜铃酸中药（关木通、防己、细辛等）；②毒物：生物毒素（斑蝥素、鱼胆等）、造影剂、重金属（铜、铅、镉、砷等）；③免疫性疾病：干燥综合征，系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、系统性血管炎等；④代谢性疾病：高钙血症、高尿酸血症、低钾血症等；⑤感染：慢性肾盂肾炎等；⑥梗阻与反流：尿路梗阻（结石、肿瘤）、输尿管膀胱反流；⑦遗传性疾病：多囊肾病、家族性间质性肾炎等；⑧肿瘤和血液系统疾病：轻链病、多发性骨髓瘤、淀粉样变性等；⑨血管性疾病：血管炎、高血压良性小动脉性肾硬化症等；⑩特发性（不明原因）。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括三大常规、肝肾功能、电解质、血糖、血脂、血气分析，24 小时尿蛋白定量，尿蛋白电泳，胸片，心电图，腹部 B 超检查，尿渗透压、尿 NAG 酶，尿视黄醇结合蛋白（RBP）。为进一步排除其他病因引起的慢性间质性肾炎，患者根据病情选择性作了以下检查：血轻链，尿轻链，红斑狼疮自身抗体，ENA 全套，ANCA，抗肾小球基底膜抗体，为进一步明确肾脏病理改变，检查凝血功能正常后，进行了肾穿刺活检。

实验室检查结果：血常规：WBC $6.8\times10^9$/L，Hb 8g/L，PT $202\times10^9$/L。尿常规：尿 pH 6.5，尿比重 1.005，尿糖（+），尿蛋白（±），镜检 RBC 3/HP，WBC 5/HP，WBC 管型 0～2/HP。大便常规、肝功能、血糖、血脂正常。肾功能：BUN 9.8mmol/L，Scr 148μmmol/L，UA 307μmmol/L。电解质：$K^+$ 2.9mmol/L，$Na^+$ 130mmol/L，$Cl^-$ 106mmol/L，$CO_2$-CP 16mmol/L，$Ca^{2+}$ 1.66mmol/L，$P^{3+}$ 1.34mmol/L。血气分析：pH 7.23，$PO_2$ 100mmHg，$PCO_2$ 32mmHg，$HCO_3^-$ 15mmol/L，Bef-3mmol/L。24 小时尿蛋白定量 0.26g/24h，尿蛋白电泳 90% 为小分子蛋白，10% 为中分子蛋白，尿渗透压 430mOsm/（kg·$H_2O$）。胸片正常。心电图：窦性心动过速，ST-T 改变。腹部 B 超：肝胆胰脾未见异常。左肾 98mm×45mm，右肾 90mm×44mm，双肾表面光滑，双肾实质回声高于同水平肝脾，左肾结石 10mm×5mm 大小。尿 NAG 酶 54U/L。尿 RBP 2.7μg/L。血轻链、尿轻链均正常，红斑狼疮自身抗体、ENA 全套、ANCA、抗肾小球基底膜抗体均为阴性。肾脏病理检查结果见图 7-2-1。

学习笔记

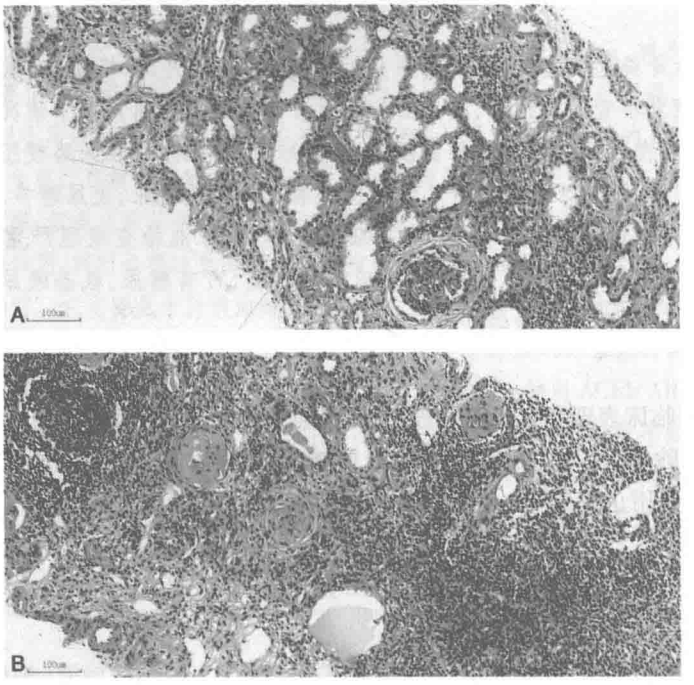



图 7-2-1　肾脏病理检查结果

知识点

肾脏病理学检查对慢性肾间质性肾炎的诊断意义

肾脏病理学检查对慢性间质性肾炎的确诊有重要意义，有无肾小管萎缩是鉴别急慢性病变的要点。当慢性间质性肾炎与良性小动脉肾性硬化症、慢性肾炎、糖尿病肾病早期等鉴别困难时，也应考虑肾穿刺活检。但如果患者肾脏已经有明显萎缩，则不必要求一概做肾穿刺活检。

知识点

慢性间质性肾炎的病理改变

光镜：肾小管萎缩，肾间质纤维化，肾间质淋巴细胞、单核-巨噬细胞浸润；早期肾小球形态基本正常，晚期可见肾小球废弃或节段硬化；肾脏小动脉或细动脉可有不同程度增厚、管腔狭窄或闭塞，但无血管炎表现。

免疫荧光：大多数慢性肾间质肾炎的肾小球、肾小管基底膜无免疫球蛋白和补体沉积。由免疫因素介导的小管间质性肾炎在肾小管基底膜和间质区可见免疫球蛋白和补体沉积。轻链沉积病时肾小管基底膜可见单克隆免疫球蛋白轻链沉积。

电镜：电镜对慢性间质性肾炎诊断意义不大。免疫性疾病导致的慢性间质性肾炎可见致密物沉积，轻链沉积病可见肾小管基底膜有成簇的针尖样致密物沉积。

【问题 5】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 诊断为慢性间质性肾炎，慢性肾功能不全（CKD 3 期）。

学习笔记

知识点

慢性间质性肾炎的诊断

慢性间质性肾炎起病隐匿，症状无特异性，需要综合病史、体格检查、尿液及肾小管功能检查才能明确肾小管间质损害，必要时应通过肾活检明确诊断。以下情况应考虑慢性间质性肾炎：①存在慢性间质性肾炎的诱因，如长期服用止痛药、慢性尿路梗阻等或有慢性间质性肾炎的家族史；②临床表现为肾小管功能损害，如烦渴、多尿、夜尿增多、肾小管性酸中毒等，或肾功能不全但无高血压病、无高尿酸血症等；③尿液检查表现严重肾小管功能受损：少量小分子蛋白尿、尿 RBP、NAG、$\beta_2$微球蛋白升高，可有糖尿、氨基酸尿。慢性间质性肾炎还应根据病史和临床病理特征进一步明确病因。

【问题6】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为慢性间质性肾炎如何治疗？

**思路：** 包括去除病因、对症支持治疗、免疫抑制剂（根据病情）、抑制间质纤维化。

1. 去除病因：停用止痛药。

2. 对症支持治疗

（1）纠正贫血：重组人红细胞生成素 5000U 皮下注射，每周 2 次。

（2）治疗肾小管酸中毒

1）纠正代谢性酸中毒：碳酸氢钠片 1.0g，3 次/天，或复方枸橼酸溶液（枸橼酸 100g、枸橼酸钠 140g 加水至 1000ml）10～30ml，3 次/天。

2）纠正低钾血症：枸橼酸钾溶液 10ml，3 次/天。

3）防治肾结石及肾性骨病：复方枸橼酸溶液 10～30ml，3 次/天；骨化三醇 0.25μg，1 次/天；碳酸钙 1.0g，3 次/天。

知识点

慢性间质性肾炎治疗中免疫抑制剂的应用

药物过敏所致可考虑短期使用小剂量糖皮质激素，但对于有明显肾间质纤维化者，没有临床证据表明糖皮质激素治疗有效。对免疫性疾病导致的慢性间质性肾炎应予免疫抑制剂。

临床上引起慢性间质性肾炎的常见自身免疫性疾病有干燥综合征、系统性红斑狼疮、血管炎、肉芽肿性血管炎等。干燥综合征引起的慢性间质性肾炎，如果肾脏病理显示肾间质淋巴细胞浸润及肾小管损害，可考虑小剂量糖皮质激素治疗，有利于保护肾功能。系统性红斑狼疮极少表现为单纯慢性间质性肾炎，主要是原发病的激素和免疫抑制剂治疗。结节病引起的慢性间质性肾炎，首选糖皮质激素，通常应用中等剂量治疗 3 个月，随后逐渐减量，小剂量维持，总疗程 1～1.5 年。多数患者激素治疗反应良好。部分复发者激素治疗仍有效。

3. 抑制肾间质纤维化

（1）低蛋白饮食。

（2）抑制肾素-血管紧张素系统的药物：厄贝沙坦 0.15～0.30g/d 或贝那普利 10～40mg/d。

（3）排毒：尿毒清颗粒 5g，3 次/天。

学习笔记

知识点

### RAS 阻断剂(ACEI、ARB)抑制肾间质纤维化

RAS 阻断剂主要通过抑制全身和肾脏局部 RAS 系统激活,降低血压、减少蛋白尿、抑制炎症、阻止肾小球硬化和肾间质纤维化而起到肾脏保护作用。目前研究已经明确,常规降低血压所用的 RAS 阻断剂不足以抑制肾脏局部 RAS 的激活,但超过最大降压剂量的 RAS 阻断剂能够影响局部 AngⅡ的生成。目前对 RAS 阻断剂的最大剂量尚无统一认识,现已有报道用至初始降压剂量的 4 倍或更多,但要注意从小剂量开始,逐渐加量,注意 RAS 阻断剂特别是 ACEI 使用后咳嗽无法耐受的副作用,同时也要注意高钾血症的发生。使用 RAS 阻断剂后 SCr 值上升>30%,乃至>50%,即为异常。它主要见于肾缺血时,例如脱水、肾病综合征有效血容量不足、心搏出量减少、肾动脉狭窄等。在出球小动脉扩张的基础上,从入球小动脉灌入的血流再减少,当然会导致肾小球滤过率显著下降,SCr 异常升高。这时应及时做如下处理:停用 ACEI/ARB;寻找肾缺血病因,努力纠正;若能纠正,SCr 下降至用药前水平,可以再用 ACEI 或 ARB,若不能纠正(如肾动脉狭窄未作血管成形术),则不能再用这类药。如果病人已出现肾缺血,还继续盲目服用 ACEI 或 ARB,还可能诱发急性肾小管坏死,老年人(可能存在肾动脉粥样硬化)更易发生。

知识点

### 马兜铃酸肾病

马兜铃酸肾病是由关木通及相关药物引起的急性或慢性肾小管间质疾病。急性马兜铃酸肾病多因短期内服用大剂量关木通而发生急性肾损伤,起病急,多在服药后不久出现消化道中毒症状(恶心、呕吐,严重者消化道出血)、肝功能异常、血小板减少、贫血、高血压病、急性肾衰竭。经治疗后仅少数患者肾功能可恢复正常,绝大多数急性马兜铃酸肾病患者肾功能无法恢复发展为慢性马兜铃酸肾病。

慢性马兜铃酸肾病是指由关木通及相关药物(青木香、广防己、细辛、龙胆泻肝丸等)引起的慢性肾小管间质性疾病。光镜:肾小管毁损、间质纤维化而无细胞浸润是慢性马兜铃酸肾病的组织学特征。病变主要分布在浅表肾皮质及皮髓交界处,病变范围及严重程度与马兜铃酸剂量密切相关。免疫荧光:肾小球及肾小管基底膜无免疫球蛋白、补体的沉积。电镜:肾小管及血管间见大量胶原结构。马兜铃酸肾病无特殊治疗,重在预防。除停药、对症处理外,早期使用重组人红细胞生成素可能有效,冬虫夏草对马兜铃酸肾病的疗效尚无定论,治疗主要是抑制肾小管间质纤维化。

### 随　访

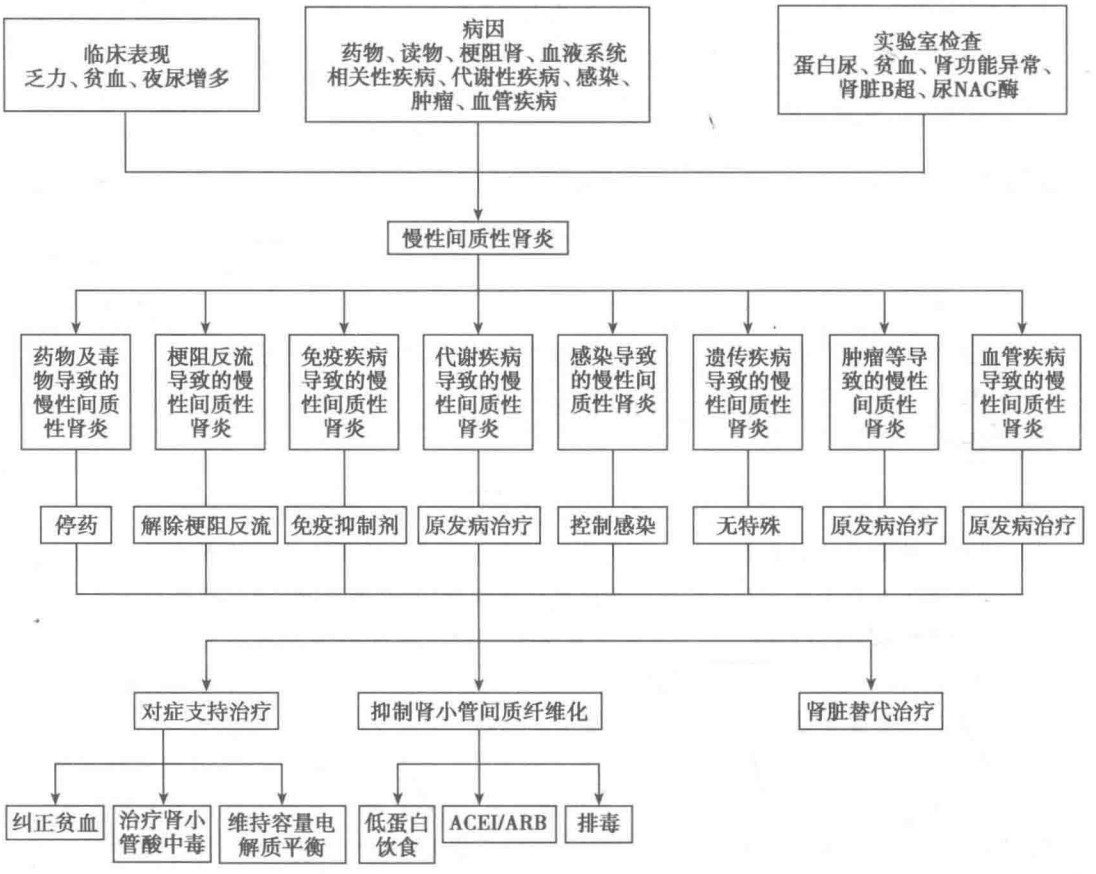
治疗 2 周后,患者夜尿增多、乏力症状较前好转,夜尿 1～2 次/晚,尿蛋白阴性,尿比重 1.010,尿 RBC 2～5/Hp。血常规:WBC $4.3\times10^9$/L,Hb 100g/L,PT $189\times10^9$/L。肾功能:BUN 7.12mmol/L,Scr 138μmmol/L,UA 377μmmol/L。电解质:$K^+$ 3.6mmol/L,$Na^+$ 135mmol/L,$Cl^-$ 100mmol/L,$CO_2$-CP 16mmol/L,$Ca^{2+}$ 1.89mmol/L,$P^{3+}$ 1.54mmol/L。血气分析:pH 7.30,$PO_2$ 98mmHg,$PCO_2$ 30mmHg,$HCO_3^-$ 16mmol/L,Bef-1mmol/L。出院 1 个月后复查,无明显乏力,夜尿 1～2 次/晚,血常规:WBC $6.2\times10^9$/L,Hb 105g/L,PT $263\times10^9$/L。尿常规:尿比重 1.012,尿蛋白:阴性,镜检:RBC 3～5/HP,尿渗透压 560mOsm/(kg·$H_2O$)。肾功能:BUN 6.25mmol/L,Scr 133.7μmmol/L,UA 355μmmol/L。电解质:$K^+$ 3.8mmol/L,$Na^+$ 136mmol/L,$Cl^-$ 98mmol/L,$CO_2$-CP 20mmol/L,$Ca^{2+}$ 1.99mmol/L,$P^{3+}$ 1.62mmol/L。

学习笔记

【问题7】慢性间质性肾炎的预后如何？

**思路：**慢性间质性肾炎的预后与病因、肾间质病变和肾功能受损程度密切相关。彻底清除病因可延缓慢性肾间质肾炎进展，干燥综合征、药物性间质性肾炎预后良好，但止痛药肾病和中毒性肾病预后较差。

【慢性间质性肾炎的治疗流程】




（周巧玲）

## 参考文献


1. 陈文彬，潘祥林. 诊断学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.
2. 黎磊石，刘志红. 中国肾脏病学. 北京：人民军医出版社，2008.
3. 王吉耀. 内科学（上、下册）. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.
4. Zeisberg M，Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol，2010，21（11）：1819-1834.
5. Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. Nephrology（Carlton），2010，15 Suppl 2：10-17.
6. Shirali AC，Perazella MA. Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents. Adv Chronic Kidney Dis，2014，21（1）：56-63.
7. Jha V，Garcia-Garcia G，Iseki K，et al. Chronic kidney disease：global dimension and perspectives. Lancet，2013，382（9888）：260-272.
8. Hodgkins KS，Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol，2012，27（6）：901-909.

## 第三节　肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是由于各种病因导致肾脏酸化功能障碍而产生的临床综合征,其病理生理学基础为近端肾小管对碳酸氢根($HCO_3^-$)的重吸收障碍或(和)远端肾小管排泌$H^+$障碍,临床表现为多尿、多饮、肾性佝偻病或骨软化症、肾结石等,实验室检查提示高氯性酸中毒,可伴低钾血症或高钾血症、低钠血症、低钙血症。本组疾病按病因可分为原发性和继发性;按是否发生全身性代谢性酸中毒可分为完全性和不完全性;按主要肾小管受累部位可分为近端RTA(pRTA)和远端RTA(dRTA)。目前多按病变部位、病理生理变化和临床表现进行综合分类:①Ⅰ型肾小管性酸中毒(又称远端肾小管性酸中毒):指远端肾小管泌$H^+$功能障碍发生的酸中毒;②Ⅱ型肾小管性酸中毒(又称近端肾小管性酸中毒):指近端肾小管对$HCO_3^-$重吸收障碍发生的酸中毒;③Ⅲ型肾小管性酸中毒:指远端与近端之间而靠近远端的肾小管功能障碍发生的酸中毒;④Ⅳ型肾小管性酸中毒:指远端肾小管泌$H^+$和泌$K^+$功能均发生障碍引起的酸中毒;同时存在有Ⅰ型、Ⅱ型肾小管性酸中毒者称为混合型肾小管性酸中毒。

根据肾小管受损部位的不同,肾小管性酸中毒临床表现各异,故无统一的诊断标准,但患者临床上出现慢性高氯性酸中毒、低钾、低钠、低钙、低磷等电解质紊乱及骨关节病变等情况时,应考虑肾小管性酸中毒的可能。此外,对原因不明的周期性麻痹、肾结石或钙化、佝偻病、骨或关节疼痛、慢性肾盂肾炎、尿崩症以及患者有肝硬化、自身免疫性疾病时,均应警惕是否有肾小管性酸中毒的存在。

本病的治疗原则是早期发现,早期治疗,治疗原发病,减少并发症,改善预后。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,36岁。因四肢乏力伴发作性软瘫6个月来医院门诊。患者于6个月前起在劳动后感到四肢疼痛,次日出现手足麻木、四肢无力,以下肢为重,与饮食无关。症状时轻时重,轻时稍事休息便可好转,发作重时就诊于附近医院,经化验检查发现血钾明显降低,补钾后症状可缓解,停药即复发,在当地诊断为"低钾性周期性麻痹",给予对症治疗,但患者反复出现四肢软瘫,丧失劳动能力。自觉起病后尿量增多,时有口渴,曾查空腹血糖正常。无尿痛、尿急、尿频及肾绞痛史。无高血压病史,亦无骨关节疼痛史。既往健康,当地有食用棉籽油的习惯,家族中无类似病史。

【问题1】门诊见一位发作性四肢软瘫患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点、软瘫持续时间及伴随症状。

知识点

#### 发作性软瘫(周期性软瘫)的定义及病因

周期性软瘫是一组以反复发作性软瘫为特征的疾病。病人常于半夜、清晨或午睡后急性发病,并可反复发作,软瘫发作时四肢程度不一,弛缓性瘫痪,常始自下肢、近端较重,严重时呼吸肌受累,可有肌肉疼痛,无感觉障碍,多数数小时至1~2天恢复,个别可达1周左右。累及心肌时可有心动过速、室性期前收缩、血压升高等。发作时意识清醒,感觉多无

学习笔记

障碍。本病青壮年男性多见，可有家族史，常因受凉、饱餐、疲劳、过度利尿而诱发。大部分病人服用较大剂量钾盐后症状缓解。本病病因包括肾小管性酸中毒、棉酚中毒、甲亢、醛固酮增多症及吉兰-巴雷综合征、癔症等。因此，对于周期性软瘫患者，应询问患者是否受凉、饱餐、疲劳及服药史，发作时状态，在既往史中，应询问有无甲亢、醛固酮增多症及吉兰-巴雷综合征、癔症等，家族史中有无类似病史，有无特殊的用药史如利尿剂等。当地是否有食用棉籽油的习惯。

【问题2】发作性软瘫患者的体格检查包括哪些？

**思路：** 发作性软瘫体格检查包括瘫痪的部位、性质与程度。

**知识点**

软瘫体格检查及鉴别

（1）瘫痪部位：根据瘫痪部位的不同可初步提示引起瘫痪的可能原因。一侧偏瘫伴颅脑神经损伤提示中枢神经系统疾病，不伴颅脑神经损伤提示脊髓损伤，四肢对称性瘫痪提示下神经元损伤及肌肉疾病。

（2）瘫痪性质：上运动神经元损伤如脑血管意外、脊髓横断性损伤等，不同于下运动神经元损伤的肌力减弱、肌张力降低、腱反射消失的表现，常常伴有肌力减弱、肌张力增高、腱反射亢进（硬瘫）等表现。

（3）瘫痪程度：根据瘫痪的程度可分为：完全性和不完全性瘫痪，肌力的记录采用0～5级分类法。

学习笔记

该病例体格检查：P 84次/分，BP 135/75mmHg，发育营养中等，神志清楚，对答切题，未见水肿及皮损，浅表淋巴结未扪及。巩膜无黄染。咽部不充血。颈软，气管居中。心肺检查未发现特殊。腹平软，肝脾未及，腹水征（-）。双肾区无压痛、叩击痛，各输尿管点无压痛。脊柱无畸形和无叩击痛。颅神经无异常，感觉无缺失，四肢肌力减低，未引出病理反射。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者发作性四肢软瘫，在当地医院补钾后症状可以缓解，停药即复发，因此考虑低钾血症可能性较大。

【问题4】低钾血症的原因是什么？

**思路：** 经肾丢失：利尿剂（袢利尿剂和噻嗪类利尿剂），肾小管酸中毒，醛固酮增多症；消化道丢失：腹泻，滥用泻药，绒毛状腺瘤；碱血症：$H^+$-$K^+$交换，引起钾向细胞内转移。

【问题5】该病例目前需要做哪些检查？

**思路：** 尿常规、血生化、甲状腺功能、心电图、肾脏B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：比重1.010，pH 7.5，蛋白及糖均为阴性。血生化检查：GPT、GOT均正常，血 $K^+$ 2.5mmol/L，$Na^+$ 135mmol/L，$Cl^-$ 110mmo/L，$Ca^{2+}$ 1.90mmol/L，$P^{3+}$ 0.84mmol/L，BUN 7.1mmol/L，Scr 84μmol/L，$HCO_3^-$ 17.6mmol/L；甲状腺功能：$T_3$、$T_4$、TSH均正常；心电图QRS波群增宽，ST段压低，T波低平，可见U波。肾脏B超：双肾大小基本正常，双肾实质回声稍有增强。

【问题6】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该患者有低血钾、酸中毒、高氯血症、阴离子间隙（AG）=（$Na^+$+$K^+$）-（$Cl^-$+$HCO_3^-$）]=

(135+2.5)-(110+17.6)=9.9mmol/L(正常8~16mmol/L),可诊断肾小管性酸中毒。需要住院诊断和治疗。

知识点

AG正常的代谢性酸中毒原因

1. 胃肠道丢失 $HCO_3^-$

腹泻

胰腺或小肠外引流。

输尿管乙状结肠吻合术、空肠短袢。

药物

氯化钙(酸性药)

硫酸镁(腹泻)

考来烯胺(胆酸腹泻)

2. 肾小管性酸中毒

低钾血症

近端肾小管性酸中毒

远端肾小管性酸中毒

高钾血症

远端肾小管功能障碍(Ⅳ型RTA)

盐皮质激素缺乏

盐皮质激素拮抗

肾小管间质疾病

3. 药物导致高钾血症

保钾利尿剂

甲氧苄啶

喷他脒(pentamidine)

ACEI和ARB

NSAID

CsA,FK506

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查,包括血、尿、便常规,尿渗透压、尿酸化功能,尿蛋白成分分析,肝肾功能、电解质、血脂测定,甲状腺功能,血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ、醛固酮测定,血气分析。胸片,心电图,腹部B超检查。为排除肾小管性酸中毒病因,患者还进行以下检查:免疫球蛋白、补体及自身抗体等;肿瘤指标AFP、CEA、CA199、CA125、前列腺特异性抗原(SPA)等;血浆蛋白电泳,尿本周蛋白;肝炎指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等;空腹血糖。氯化铵负荷试验,腰椎X线片。

实验室检查结果:血红蛋白135g/L,白细胞$6.4\times10^9$/L,分类无异常发现。尿常规提示pH 6.8,尿糖、尿蛋白阴性,无细胞尿及管型尿。粪检阴性。尿渗透压336mOsm/(kg·$H_2O$),尿酸化功能提示尿$HCO_3^-$排泄分数(FE $HCO_3^-$)<15%,尿可滴定酸22mmol/L,$NH_4^+$ 13mmol/L,尿NAG酶27.3U/(g·Cr),血生化检查:GPT、GOT均正常,血$K^+$ 3.3mmol/L,

学习笔记

$Na^+$ 135mmol/L，$Cl^-$ 110mmol/L，$Ca^{2+}$ 1.90mmol/L，$P^{3+}$ 0.84mmol/L，BUN 7.1mmol/L，Scr 84μmol/L，$HCO_3^-$ 17.6mmol/L；动脉血气分析：pH 7.32，$PaO_2$ 94mmHg，$PCO_2$ 34mmHg，BE-9.8mmol/L。甲状腺功能各项指标正常。血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ、醛固酮测定正常范围内。胸片正常。心电图为窦性心律，可见U波高大，提示低血钾。免疫球蛋白、ANA、抗RNP、抗SSA、抗SSB和抗Sm均(-)，类风湿因子(-)。血糖正常。血清皮质醇浓度正常。B超示双肾大小如常，未见结石影，腹部平片及排泄性肾盂造影无阳性发现，肾区及肾上腺区CT扫描正常。纠正酸中毒与低血钾后做氯化铵负荷试验，8小时内尿pH均>5.5。腰椎片示轻度骨质疏松。

【问题7】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为远端型(Ⅰ型)肾小管性酸中毒。

知识点

肾小管性酸中毒分类

| | 近端(Ⅱ型) | 远端(Ⅰ型) | 远端(Ⅳ型) | 远端(HDRTA) |
|---|---|---|---|---|
| 机制 | 近端小管重吸收 $HCO_3^-$ 下降 | 集合管泌 $H^+$ 功能缺陷 | 集合管泌 $H^+$ 功能缺陷 | 集合管泌 $H^+$ 功能缺陷 |
| FE $HCO_3^-$ | ↑ | 正常 | 正常 | 正常 |
| 尿pH | 急性>5.5 | <5.5 | <5.5 | <5.5 |
| | 慢性<5.5 | | | |
| 血 $K^+$ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| 尿 $Ca^{2+}$ | ↑ | ↑ | 正常 | 正常 |

【问题8】肾小管性酸中毒辅助检查包括哪些？

**思路：** 近端小管 $HCO_3^-$ 重吸收功能测定，远端小管尿酸化及泌氢功能测定，$NH_4Cl$ 负荷试验，尿阴离子间隙(UAG)，尿-血 $PCO_2$ 差值(U-B $PCO_2$)，尿枸橼酸盐，呋塞米试验。

知识点

肾小管性酸中毒辅助检查

(1) 近端小管 $HCO_3^-$ 重吸收功能测定：$HCO_3^-$ 重吸收排泄实验(FE $HCO_3^-$)：正常肾脏滤过的 $HCO_3^-$ 80%被近端小管重吸收，10%～15%由远端小管重吸收，尿中几乎无 $HCO_3^-$ 排出。根据患者酸中毒的情况，静脉滴注或口服碳酸氢钠，使血清 $HCO_3^-$ 维持在22mmol/L时测定血清、尿 $HCO_3^-$ 和肌酐浓度，按公式计算：

FE $HCO_3^-$ = 尿 $HCO_3^-$ × 血清肌酐 / 血清 $HCO_3^-$ × 尿肌酐

正常值 FE $HCO_3^-$ <1%，Ⅰ型RTA时<5%，Ⅱ型RTA时>15%。

(2) 远端小管尿酸化及泌氢功能测定

1) 尿pH：尿pH反映尿液中游离 $H^+$ 浓度，仅占远端肾单位分泌氢离子总量的1%。通常取新鲜晨尿随机测定。当血清pH<7.35时，正常尿pH应<5.5，但在血清 $HCO_3^-$ 浓度较

低的 pRTA 以及选择性醛固酮缺乏所致的 pRTA 患者尿 pH 亦<5.5。尿 pH 必须联合尿 $NH_4^+$ 测定方能较完整地分析远端小管酸化功能。

2）$NH_4Cl$ 负荷试验（酸负荷试验）：用于远端小管泌氢、产氨能力测定。临床上仅用于不完全型远端肾小管性酸中毒。若远端肾小管功能受损，服用氯化氨后尿液则不能酸化，尿 pH 不能低于 5.5。氯化铵服用方法：3 日法 0.1g/（kg·d），连续 3 天，分别收集 3 日尿；一次法：0.1g/kg 单次服用，收集服药后 2～8 小时之间每小时的尿。肝脏疾病或不能耐受时可用 $CaCl_2$ 1mmol/kg。

3）尿阴离子间隙（UAG）：是高氯型代谢性酸中毒患者尿液泌 $NH_4^+$ 功能的间接指标。UAG=尿（$Na^+$+$K^+$-$Cl^-$）。正常饮食条件下，尿液中 $Ca^{2+}$，$Mg^{2+}$ 量非常少，未测定阴离子（磷酸、有机酸、硫酸根）基本恒定。该公式只在持续高氯性、代谢性酸中毒时比较准确。UAG 为负值时常提示胃肠道 $HCO_3^-$ 丢失；UAG 正值则提示远端小管尿液酸化功能异常。

4）尿-血 $PCO_2$ 差值（U-B $PCO_2$）：尿 $PCO_2$ 分压反映集合管的泌氢以及维持氢离子梯度的能力。碳酸氢钠静脉负荷，碱化尿液后，远端小管泌氢增加，$H^+$ 与腔内的 $HCO_3^-$ 反应形成 $H_2CO_3$，在集合管碳酸脱水形成 $CO_2$，尿中 $CO_2$ 分压升高，如果尿 pH 和 $HCO_3^-$ 浓度分别高于 7.6mmol/L 和 80mmol/L，在正常情况下 U-B $PCO_2$ 应高于 20mmHg。

5）尿枸橼酸盐：尿枸橼酸盐的浓度代表滤过的枸橼酸盐中不被近端小管重吸收的部分。在 pRTA 和高钾性 RTA 时尿液枸橼酸分泌正常或升高，但在 dRTA 时（包括不完全性 dRTA）下降。在成人，尿枸橼酸盐排泌的参考值为 1.6～4.5mmol/24h。

6）呋塞米试验：在代谢性酸中毒或酸负荷实验（$NH_4Cl$、$CaCl_2$）后，尿 pH 及 $NH_4^+$ 通常升高，而呋塞米也可增强皮质集合管 $H^+$ 和 $K^+$ 分泌。呋塞米试验在临床非常实用，但不推荐作为经典 $NH_4Cl$ 试验的替代检查，因为呋塞米试验阳性有时并不能说明存在不可逆的酸化功能障碍。方法：呋塞米 1mg/kg 静脉注射，120～180 分钟后收集尿液。正常人及醛固酮缺乏患者尿 pH 降至 5.5，而 $H^+$ 泵障碍或电压障碍者尿 pH 不降。

【问题 9】肾小管性酸中毒原因包括哪些？

**思路：** Ⅰ型肾小管性酸中毒的病因较复杂，但可归纳为如下几大类：

1. 原发性　临床上通常没有系统性疾病或肾脏疾病的依据，呈家族性及散发性的特点，可以与某些遗传病（如肝豆状核变性、镰形红细胞贫血、马方综合征、碳酸酐酶缺乏症等）合并存在。

2. 药物或中毒　如两性霉素 B、止痛药、环乙烷氨基磺酸、锂、棉酚及粗制棉籽油等。

3. 钙代谢紊乱导致的肾钙化　如特发性尿钙增多症、甲状旁腺功能亢进症、维生素 D 中毒、遗传性果糖不耐受症、海绵肾、Fabry 病等。

4. 自身免疫性疾病　特发性高 γ-球蛋白血症、系统性红斑狼疮、干燥综合征、桥本甲状腺炎、慢性活动性肝炎及原发性胆汁性肝硬化等。

5. 其他肾脏疾病　如慢性肾盂肾炎、高草酸血症、梗阻性肾病、肾移植排斥等。

Ⅱ型肾小管性酸中毒的病因与Ⅰ型肾小管性酸中毒的病因类似，其原发性病变也有散发性和遗传性的特点。继发性病变的病因主要有使用过期的四环素、庆大霉素、链尿佐菌素及铅、汞中毒等，还可以并发于慢性低钙血症、继发性甲状旁腺亢进症、肾淀粉样变性、干燥综合征、多发性骨髓瘤等疾病。

学习笔记

Ⅳ型肾小管性酸中毒主要是继发于以下疾病：Addison 病，双肾上腺切除术后，21 或 3β 羟化酶缺乏、遗传性及散发性醛固酮缺乏症、慢性肾小管间质性疾病、肾移植术后、梗阻性肾病、糖尿病肾病、镰形细胞性贫血等。

【问题 10】肾小管性酸中毒需与哪些疾病鉴别诊断？

**思路：** 尿毒症性酸中毒，其他原因所致高氯性代谢性酸中毒，低钾血症，高钾血症。

知识点

与肾小管性酸中毒鉴别的几种疾病

（1）尿毒症性酸中毒：当 GFR 降至 20ml/min 以下时，健存肾单位减少，产 $NH_4^+$ 不足，伴肾小管泌 $H^+$ 障碍，血 $Cl^-$ 正常，阴离子间隙增宽。而 RTA 肾小管功能正常或轻度下降，血 $Cl^-$ 增高，阴离子间隙正常，血 $K^+$ 可高或低。

（2）其他原因所致高氯性代谢性酸中毒：肾外 $HCO_3^-$ 慢性丢失，如使用缓泻剂、输尿管乙状结肠吻合术等情况下，亦出现高氯性代谢性酸中毒，肾脏 $NH_4^+$ 生成和分泌增多，UAG 为负值，而在 RTA，肾脏对代谢性酸中毒作用不当或肾小管泌 $H^+$ 障碍，UAG 为零或正值。

（3）低钾血症：Ⅰ～Ⅲ型 RTA 可伴低钾血症，尤其Ⅰ型常见，需与其他疾病所致低钾血症鉴别。病史中注意询问有无神经性厌食，慢性腹泻，滥用利尿剂，呕吐等情况。

1）Batter 综合征：基本病变对氯化钠的重吸收障碍，临床上表现为发育障碍、肾性尿崩、低钾血症等。但病人为低氯性碱中毒，RAS 系统激活而血压正常，病理可见肾小球旁器增生。

2）皮质醇增多症：表现为低钾、高血压病、高血糖等，但为代谢性碱中毒，皮质醇增多，可资鉴别。

（4）高钾血症：Ⅳ型 RTA 时应注意与其他引起高钾血症的疾病鉴别。

【问题 11】本例肾小管性酸中毒如何治疗？

**思路：** 本例患者因未发现继发病因，仅给予纠正酸中毒，补充钾盐。

知识点

肾小管性酸中毒的治疗措施

（1）治疗目的：纠正代谢紊乱；改善儿童生长发育；防止肾钙化及慢性肾衰竭进展。

（2）原发病的治疗：病因治疗非常重要，控制 SLE、间质性肾炎、慢性肾小球肾炎、糖尿病或多发性骨髓瘤等原发病可改善预后。

（3）对症治疗

1）碱性药物：纠正代谢性酸中毒是基本治疗。通常使用碳酸氢盐或枸橼酸盐以代偿肾性丢失 $HCO_3^-$ 或平衡由蛋白分解或骨骼生长所产生的酸。dRTA 常伴有尿枸橼酸盐排出增多，故可予以枸橼酸钠-枸橼合剂（shohl solution，1000ml 水中加入枸橼酸 140g，枸橼酸钠 98g）10～20ml 口服，每日 3 次，或含钾 shohl 合剂（polycitra，K-shohl，1000ml 水中加入枸橼酸 140g，枸橼酸钠 98g，枸橼酸钾 50～100g），10～20ml 口服，每日 3 次。儿童因骨骼生长释放的 $H^+$ 高于成人，因此婴儿需碱量最大，但随年龄增长下降［枸橼酸盐或碳酸氢盐：婴儿 5～8mmol/（kg·d）>儿童 3～4mmol/（kg·d）>成人 1～2mmol/（kg·d）］。也可单独使用枸橼酸钾，儿童推荐剂量为 4mmol/（kg·d）。由于肾性丢失大量 $HCO_3^-$，pRTA 碱性药物的需要量较大，达 10～20mmol/（kg·d），通常将每日碱剂用量分为白天和晚上两次给药。部分 pRTA 成人患

学习笔记

者代谢性酸中毒和骨病症状可能不明显，当血 $HCO_3^-$<18mmol/L 时，可予补碱治疗，但应避免过度纠酸，以免增加细胞外液量，增加尿钙排出。某些高钾型 dRTA 亦需碱性药物治疗[1.5～2mmol/(kg·d)]。若出现肾功能不全，尿枸橼酸盐排出减少，此时以碳酸氢钠为宜。

2）利尿剂：pRTA 时，噻嗪类利尿剂可增加近端肾小管 $HCO_3^-$ 重吸收，减少碱性药物的需要量，但常可加重低钾血症，需加用保钾利尿剂。高钾型 dRTA，可给予排钾利尿剂增加钾排出如呋塞米 20mg，每日 2～3 次，除降低血钾，还可降低氟氢可的松治疗引起的细胞外液增多。

3）钾盐补充：在开始纠正酸中毒时，特别有严重失钾或低钾危象者，可补充枸橼酸钾或 Albright 合剂（1000ml 水中加入枸橼酸钾 100g，枸橼酸钠 100g），不宜使用氯化钾，以免加重高氯酸中毒。

4）盐皮质激素：高钾型 dRTA，低醛固酮血症者，替代剂量的氟氢可的松可有良效，肾小管醛固酮抵抗者应予 0.3～0.5mg/d。

（4）并发症的治疗

1）肾结石：重在预防。因尿中排出的枸橼酸钙盐溶解度高，枸橼酸钠-枸橼酸合剂可抑制肾结石形成。对已发生的肾结石，可口服药物排石或碎石、外科手术等治疗。

2）肾性骨病：一般可予以活性维生素 $D_3$（1,25-$(OH)_2D_3$ 或 1-α$(OH)D_3$，0.25～0.5μg/d）和钙剂治疗，对伴继发性甲状旁腺功能亢进者，需较大剂量。伴骨软化者，还应适当补充磷酸盐制剂。

随　访

患者经纠正酸中毒，补充钾盐等药物综合治疗后，患者的一般情况明显改善，患者出院时能行走。经过近半年的随访，患者目前乏力症状明显缓解，未再发生软瘫，目前已恢复劳动能力。

【问题 12】该病例的预后如何？

**思路：**该病例临床诊断为远端型（Ⅰ型）肾小管性酸中毒，各项检查排除继发性远端型肾小管性酸中毒，虽病情有耽搁，但经积极纠正酸中毒，补充钾盐，血钾及酸中毒已纠正。故该病例预后良好。

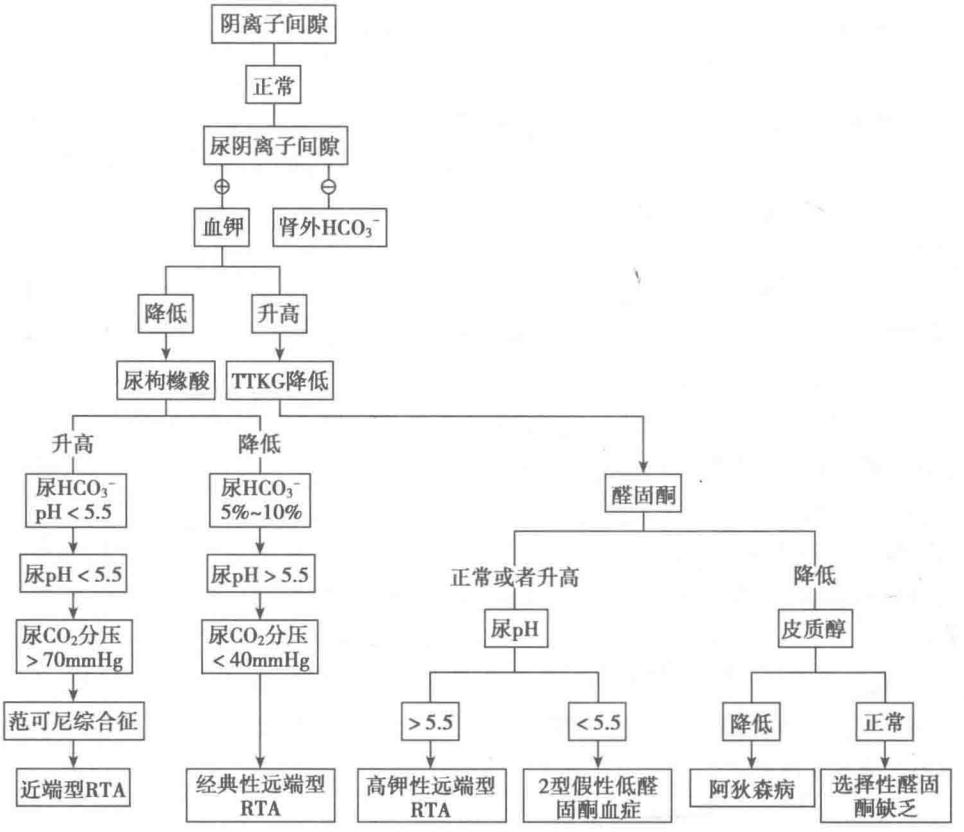
知识点

肾小管性酸中毒的预后

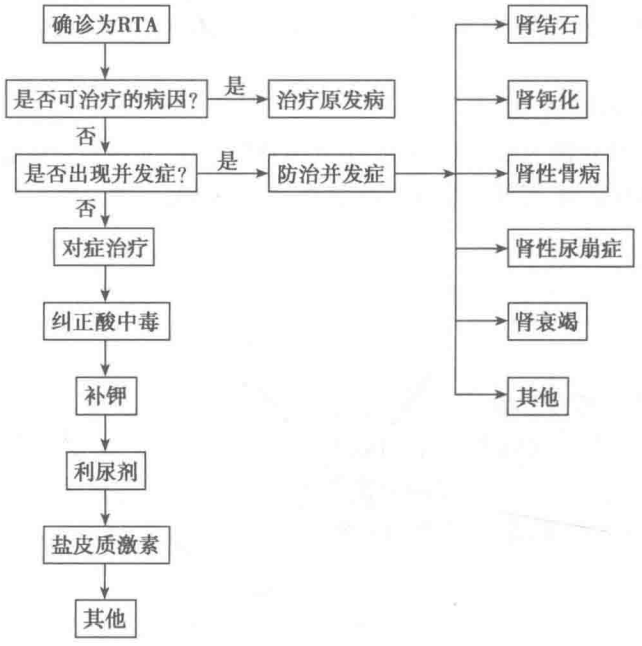
原发型 dRTA 是终身疾病，早期诊断，及时治疗预后尚可，恰当的碱剂治疗能恢复儿童正常生长发育，防止肾钙化的进展，否则常不可避免地进展至终末期肾病（ERSD）。pRTA 尤其合并 Fanconi 综合征时，预后取决于原发病。在一些特发性 pRTA 儿童患者，一段时间后肾小管性酸中毒可改善，在 3～5 岁时可停止用药。

学习笔记

【肾小管性酸中毒诊断及治疗流程】




诊断流程




治疗流程

（吴永贵）

## 参考文献


1. Wilcox CS. Therapy in Nephrology & Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The kidney. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 368-380.
2. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. Brenner & Rector's The kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 595-639.
3. Jamesom J L, Loscalzo J. Harrisons Nephrology and Acid-Base Disorders. 第 17 版. 北京: 北京大学出版社, 2011: 42-53.
4. Mejía N, Santos F, Claverie-Martín F, et al. Renal Tube: a network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. Eur J Pediatr, 2013, 172(6): 775-780.
5. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(12): 4273-4287.
6. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(10): 3691-3704.
7. Duffles Amarante GB, Zotin MC, Rocha E, et al. Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome. Clin Nephrol, 2014, 81(1): 1-7.
8. 邢昌赢. 肾脏疾病诊断流程与治疗策略. 北京: 科学出版社, 2007.


学习笔记

# 第八章 梗阻性肾病

梗阻性肾病(obstructive nephropathy)是由于泌尿道结构和(或)功能改变,尿液排泄障碍所致的肾实质病变及功能损害,是导致急、慢性肾衰竭的常见原因。早期解除梗阻,受损的肾功能常可完全修复。然而,慢性梗阻可永久性导致肾脏及其排泄能力损伤,同时增加感染的发生和结石形成。因此,早期诊断和及时治疗必不可少,可减轻梗阻对肾脏结构和功能的损伤。

泌尿道梗阻可由内在或外在的机械性梗阻引起,也可由泌尿系统本身固有的阻塞或功能缺陷引起。梗阻可发生在尿路的任何部位,从肾盏到外尿道。正常连接点的狭窄,如输尿管肾盂和输尿管膀胱口,膀胱颈,尿道口都是常见的梗阻部位。当梗阻发生在膀胱以上,可发生单侧的输尿管和肾盂积水;梗阻发生在膀胱以下,导致双侧的肾损伤。

本病发病年龄呈双峰特点,儿童较多见,主要由泌尿系统先天性畸形引起,随着年龄增长发病率逐渐降低,到60~65岁发病率再次上升,老年患者以男性居多,这与老年男性前列腺疾病及肿瘤增加有关,成人则以泌尿系统结石多见。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性,34岁。因反复右腰疼痛5年,加重4天伴少尿2天来医院门诊。患者近5年反复右侧腰痛,偶有肉眼血尿,曾在外院B超检查示右肾结石,常服中药排石颗粒。近4天右侧腰痛加重,呈持续性胀痛,近2天每日尿量约300ml伴恶心、纳差。既往否认高血压病、糖尿病、冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲有肾结石史。兄弟姐妹共五人,一个弟弟有肾结石史,另一个弟弟有高血压病史。

【问题1】门诊见一例少尿患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点,少尿持续时间及伴随症状。

知识点

#### 少尿的定义及病因

少尿(oliguria)是指24小时内尿量<400ml或每小时尿量<17ml。少尿病因包括血容量不足,如饮水少、出汗多、失血、严重腹泻、过度利尿;严重心、肝疾病如严重心脏疾病伴有心功能不全时,可因心力衰竭、体循环淤血导致少尿;严重肝病,特别是伴有门脉高压时,可因低蛋白血症、腹水或肝肾综合征导致尿量减少;肾实质疾病如肾小球肾炎、肾小管坏死、肾间质疾病及肾血管疾病等导致肾功能不全引起少尿,特别注意有无使用损伤肾脏的药物(如庆大霉素、卡那霉素)、食用有毒食物(如青鱼胆)及蛇咬伤史等;尿路梗阻如尿路结石、肿瘤、截瘫及糖尿病神经病变等。结石、肿瘤可直接阻塞尿路,肿瘤还可因压迫输尿管导致排尿受阻;神经病变可因膀胱逼尿肌功能障碍导致尿潴留。少尿的持续时间、演进过程及有无液体潴留和代谢产物聚积的相关病史。

【问题2】少尿患者的体格检查要点包括哪些?

**思路:** 少尿体格检查包括有无液体潴留、有无低血容量及肾区、输尿管区、耻骨联合上区体征。

学习笔记

知识点

少尿的体格检查及鉴别

（1）有无液体潴留体征：包括皮肤黏膜及结膜下水肿、浆膜腔积液、心功能不全的体征。

（2）有无低血容量体征：包括皮肤黏膜湿润度、皮肤弹性、血压、脉压、心率、末梢循环状态，如四肢末梢温度、色泽等。

（3）泌尿系体征：肾区有无压痛、叩痛，输尿管区有无压通，能否扪及肾脏等，耻骨联合上区有无膨隆，叩诊是否有浊音，能否扪及膀胱或其他腹块（必要时要做直肠和妇科检查）。

该患者体格检查：脉搏72次/分，血压130/70mmHg。精神疲倦，面色苍白，全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑。心、肺（-），右肾区叩击痛（+），双下肢水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：**患者少尿，双下肢水肿，右肾区叩击痛阳性，因此，考虑肾脏疾病的可能性较大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：**尿量的精确记录和观察，尿常规、血常规、血液生化和尿液生化检测，心、肝、肾功能检查、血脂、肾脏B超、腹部平片。

该病例门诊检查结果：24小时尿量280ml；血常规：白细胞12.5×$10^9$/L，中性85.3%，血红蛋白97g/L；尿常规：白细胞（+++），隐血（+），蛋白（-）；肾功能：BUN 38.3mmol/L，尿酸（Ua）545.4mmol/L，血清肌酐（Scr）984μmol/L。B超示右肾多发结石并积液，左肾正常。腹部平片示右肾可见阳性结石。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**该病例符合梗阻性肾病诊断标准。需要住院诊断和治疗。

知识点

梗阻性肾病诊断思路

一般情况下，突然出现无尿或少尿的患者，排除急性尿潴留以外，应首先考虑为急性肾衰竭。若无失血、脱水或中毒等明显的肾前性或肾性原因，应考虑有肾后性梗阻的可能，结合病史、体征及必要的辅助检查，一般可以确诊。慢性肾衰竭者也应注意有无梗阻性肾病，对反复尿路感染，药物治疗无效或复发的患者，应进行细致检查。既往有肾结石、妇科疾病及手术史也是诊断线索。

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质，胸片，心电图，腹部B超、肾脏CT检查。为鉴别梗阻性肾病病因，患者还进行以下检查：肿瘤指标AFP、CEA、CA199、CA125等；血浆蛋白电泳，尿本周蛋白；盆腔，腹膜后及输尿管周围B超等。

实验室检查结果：24小时尿量240ml；血常规：WBC 13.6×$10^9$/L，中性86.4%，血红蛋白96g/L；尿常规：白细胞（+++），隐血（+），蛋白（-）；肾功能：BUN 40.4mmol/L，Ua 587.6mmol/L，Scr 996μmol/L。B超示右肾多发结石并积液，左肾正常。腹部平片示右肾阳性结石。CT示右肾多发性结石，重度积液，右肾巨大肾，左肾正常。B超盆腔、腹膜后及输尿管正常。肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125、SPA均在正常范围；血M蛋白、尿本周蛋白均阴性。

学习笔记

首先急诊行泌尿系统MR检查，然后行输尿管镜检，在4F输尿管导管引导下进输尿管短镜，至右输尿管上段狭窄，无法进镜，改用3F输尿管导管引导导入斑马导丝后留置5FD-J管引流。术后给予抗感染及对症治疗。梗阻解除后第2天患者尿量达4000ml/d，复查BUN 12.0mmol/L，Scr 392μmol/L。血白细胞$6.42\times10^9$/L，血红蛋白90g/L。1周后在硬膜外麻醉下行右肾结石肾实质切开取石术，经第12肋小切口探查肾脏偏大，肾实质厚，颜色如常，未见肿物，肾下盏隐约可触及小颗结石。故决定换成经肾皮质肾造瘘输尿管镜取石术，共取出直径0.3～1.0cm的大小结石56颗。术后顺行留置6F双"J"，并于肾皮质造瘘口留置20F双腔尿管。术后第10天复查BUN 8.5mmol/L，Scr 176μmol/L。复查肾脏B超示右肾中量积液并右肾多发性结石，较前减少。术后11天再于局麻下行右肾Ⅱ期标准通道经皮肾镜碎石清石术(PCNL)。利用原右肾造瘘口建立工作通道，用异物钳及套石篮共取出直径0.2～0.6cm的大小结石13颗。检查各肾盏，未见有结石残留，留置右肾造瘘管。术后第2天B超示右肾少量积液、未见结石声像，复查Scr 160μmol/L。

【问题6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：**患者诊断为梗阻性肾病、右肾多发结石并右肾积液、慢性肾脏病4期，肾性贫血，泌尿系感染。

知识点

常见导致泌尿系梗阻病因

| 输尿管 | 膀胱出口 | 尿道 |
|---|---|---|
| **先天性** | | |
| 输尿管肾盂连接点狭窄或梗阻 | 膀胱颈梗阻 | 后尿道瓣膜 |
| | 输尿管疝 | 前尿道瓣膜 |
| 输尿管膀胱连接处狭窄或梗阻伴逆流 | | 尿道狭窄 |
| 输尿管疝 | | 尿道口狭窄 |
| 腔静脉后输尿管 | | 包茎、包皮过长 |
| **泌尿系疾病** | | |
| 结石 | 良性前列腺增生 | 狭窄 |
| 炎症 | 前列腺癌 | 肿瘤 |
| 感染 | 膀胱癌 | 结石 |
| 创伤 | 结石 | 创伤 |
| 肿瘤 | 糖尿病神经病变 | 包茎、包皮过长 |
| 乳头脱落 | 脊髓疾病 | |
| 血栓 | 抗胆碱能药物和α-肾上腺素能受体 | |
| 尿酸结晶 | 拮抗剂 | |
| **泌尿系以外疾病** | | |
| 怀孕增大的子宫 | 子宫颈癌，结肠癌 | 创伤 |
| 腹膜后纤维化 | 创伤 | |
| 主动脉瘤 | | |
| 子宫平滑肌瘤 | | |
| 子宫、前列腺、膀胱，结肠，直肠肿瘤 | | |
| 淋巴瘤 | | |

【问题7】梗阻性肾病主要临床表现与体征是什么？

**思路：**梗阻性肾病临床表现复杂多样，主要取决于梗阻的部位、急性或慢性、完全性或不完

学习笔记

全性、单侧或双侧、肾功能损害程度以及有无并发尿路感染等。一般表现为排尿困难和尿量改变、肾积液和腰痛、并发尿路感染及酸中毒等。体征主要为急性梗阻时或合并感染时往往有肾区叩击痛；慢性梗阻往往肾积液较多，部分患者可于肋下扪及包块。前列腺增生症及尿道狭窄患者往往合并慢性尿潴留，下腹部常扪及隆起包块，叩诊呈浊音。在急性单侧梗阻时，多有肾素分泌增加，使血压升高，梗阻解除后恢复正常，而双侧慢性梗阻的肾损害发生的高血压病多与血容量增高有关。单侧急性梗阻约30%发生高血压病，双侧慢性梗阻的高血压病发生率更高。

知识点

梗阻性肾病的辅助检查

（1）实验室检查：尿液检查可有少量蛋白尿、低比重尿。合并感染者可见红细胞及白细胞，尿培养可检出致病菌。贫血常继发于慢性泌尿系感染或双侧肾积水所致的肾衰竭。偶有慢性高位梗阻持续肾缺血导致血红细胞增多症。

（2）超声检查：是诊断尿路梗阻的无创伤性检查，不受肾功能和造影剂过敏的限制，可明确鉴别肾积水和肾实质性病变，同时可了解相邻组织和器官的病变。

（3）腹部平片、静脉肾盂造影及逆行性输尿管插管造影：腹部平片常能发现X线不透光性结石，并能了解肾脏的形状和大小。静脉肾盂造影在诊断中具有重要价值，其典型的表现之一是肾影显影时间延长。如肾小球滤过率降低则造影剂排泄延缓，重度肾积水时，可因肾功能丧失而不显影，但Scr>350μmol/L者不宜行静脉肾盂造影。逆行性输尿管插管造影是确定上尿路梗阻性肾衰竭的一个重要手段，既可帮助明确梗阻的存在、发生的部位和原因，又可通过逆行插管暂时解除梗阻，改善肾功能。

（4）放射性核素肾图：放射性核素肾图方法简便，能提示肾血流量、肾小球滤过和肾小管分泌功能。在梗阻性肾病时c段下降延缓或不下降甚至继续上升。肾功能损害严重时，a段及b段亦可低平。利尿性肾图可区分判断机械性和非机械性梗阻。核素肾图只能确定一侧或两侧性梗阻，不能确定具体梗阻部位和性质。

（5）CT和磁共振成像（MRI）：尿路梗阻的定位、梗阻物的性质及梗阻程度等的判断正确率高，尤其对泌尿道外梗阻物的诊断较其他检查更有价值。

【问题8】梗阻性肾病需与哪些急性肾衰竭鉴别？

**思路：**主要与肾前性与肾性肾衰竭鉴别，三种急性肾衰竭的治疗及预后不同，故鉴别非常重要。

知识点

需与梗阻性肾病鉴别的急性肾衰竭

（1）肾前性：肾前性急性肾衰竭是各种病因导致肾脏血流灌注不足而引起的功能性肾衰竭。有以下临床特点：①具有导致肾脏缺血的明确病因（如脱水、失血、休克、严重心力衰竭、严重肝功能衰竭或严重肾病综合征等）；②病人尿量减少（不一定达到少尿），尿钠排泄减少（<20mmol/L），尿比重增高（>1.020），尿渗透压增高（>500mOsm/L）；③SCr与BUN增高，且二者增高不成比例，BUN增高更明显（当二者均以mg/dl作单位时，BUN∶SCr>10∶1）；④病人尿常规化验正常。

（2）肾性：常见的肾性急性肾衰竭根据病变部位不同可分为四种，即肾小管性、肾间质性、肾小球性及肾血管性。在临床表现上，肾小管性及肾间质性急性肾衰竭有很多相似处，而肾小球性及肾血管性急性肾衰竭也十分相似，必要时可行肾穿刺病理学检查。

学习笔记

【问题9】梗阻性肾病如何治疗？

**思路：**梗阻性肾病的治疗原则是尽早明确诊断，及时解除梗阻，恢复尿流，挽救和恢复肾功能。

（1）手术治疗：理想的方法是解除梗阻的原发病因，恢复尿路通畅。但对于急性梗阻性肾衰竭患者原则上尽量采用创伤小而有效的引流术式，如逆行插管引流、造瘘等。对于重度酸中毒、高血钾和肾功能严重受损，全身情况较差的患者，可先做1～2次血透，积极纠正水电解质和酸碱平衡失调，情况一旦改善，立即手术。常用于解除梗阻的手术方式有：输尿管逆行插管引流术，又分膀胱镜逆行插管和输尿管镜逆行插管两种，体外震波碎石术、肾造瘘术和微创及开放性手术。

（2）前列腺增生药物治疗：常用的药物有α受体阻滞剂及激素类药物等。α受体阻滞剂中$\alpha_1$受体阻滞剂如特拉唑嗪（2mg，睡前服用）等对排尿影响较大，可降低平滑肌张力，减少尿道阻力，改善排尿功能。激素类药物应用5α还原酶抑制剂（非那雄胺5mg，每日1次），可降低前列腺内双氢睾酮含量，使前列腺缩小。

（3）注意防治感染：梗阻与感染常常并存，互相促进并进一步损害肾功能。各种检查注意无菌操作。对已并发尿路感染者，取清洁中段尿或膀胱穿刺尿做细菌培养及药敏试验，选择恰当的非肾毒性抗感染药物治疗。

（4）解除梗阻后的治疗：尿路梗阻解除后，数小时至1日内开始多尿，一般4日内开始缓解，重者可延续1～2周。每日尿量可达3000～4000ml，个别可达10 000ml以上，容易导致脱水、电解质紊乱及低血压，但过多地补充细胞外液容量会进一步增加梗阻解除后多尿。因而，每天仅需补充尿量2/3的液体以避免上述并发症。丢失的水中仅有尿素而无电解质可导致高钠血症，血清钠和尿钠及渗透压浓度可用来指导静脉补液。常需补充0.45%的盐水。极少数病人，因尿中水和盐的丢失严重可引发深度脱水和血管性虚脱。在这些病人中，固有的肾小管重吸收功能缺陷可能是显著利尿的原因。给予这些患者静脉补充适当的含盐溶液，可纠正钠和容量的不足。若梗阻解除后3～4个月仍无明显多尿，表明已发生不可逆性肾衰竭，应按慢性肾衰竭处理。

（5）慢性肾衰竭非透析治疗：治疗主要是优质低蛋白饮食等综合治疗。

（6）血液净化治疗：若完全性尿路梗阻发生急性肾衰竭，或慢性肾衰竭急性加重，暂时又不宜手术解除梗阻者，应行临时性血液净化治疗，以改善全身症状。CKD 5期且不能恢复者行永久性血液净化治疗。

**随　访**

术后第2天B超检查示右肾少量积液、未见结石声像，复查Scr 160μmol/L。治疗1周后，腰痛逐渐减轻，每人尿量4000ml，肾功能部分恢复，患者出院。出院1个月后复查，尿常规：蛋白（++），白细胞50/μl；肾功能：BUN 5.7mmol/L，Ua 372μmol/L，Scr 160μmol/L；腹部B超示右肾少量积液、未见结石声像。治疗6个月后随访，尿常规：蛋白（-），红细胞10/μl；24小时尿蛋白定量：180mg/24h。肝肾功能：肝功能正常，血白蛋白38g/L，BUN 6.6mmol/L，Ua 324μmol/L，Scr 176μmol/L。

【问题10】该病例的预后如何？

该例中年女性患者，临床上表现为典型的梗阻性肾病，经解除梗阻及对症治疗，肾功能部分恢复，但由于原发病时间较长，没有及时确诊，肾功能不能完全恢复。

学习笔记

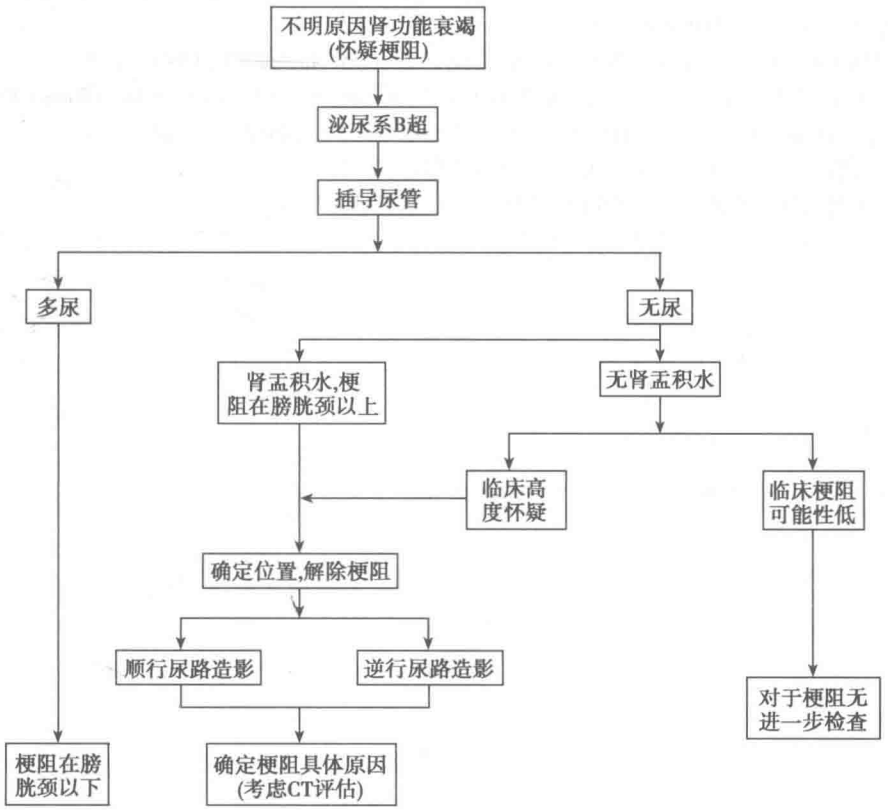
知识点

梗阻性肾病的预后

梗阻解除后，肾功能的预后很大程度上取决于是否已发生不可逆的肾损害。当梗阻不能解除，预后主要取决于梗阻完全或不完全，双侧或单侧，以及是否存在尿路感染。伴有感染的完全梗阻肾功能可在几天内完全丧失。目前一般认为，1周以内的完全性梗阻解除后，肾脏可完全恢复其原有功能，超过1周的完全性梗阻，在解除后也难以全部恢复。完全性梗阻2周，在解除梗阻后，肾小球滤过率仅能恢复至70%。4周以上的完全性梗阻，在解除后，其肾小球滤过率仅能恢复至30%。超过6周的完全性梗阻即使解除梗阻，肾功能极难恢复。超过8周则肾功能几乎完全丧失。在没有不可逆转的确切的证据时，应尽一切努力减轻梗阻压力，至少希望恢复部分肾功能。解压一段时间后，行肾脏核素扫描，可用来预测肾功能可逆程度。

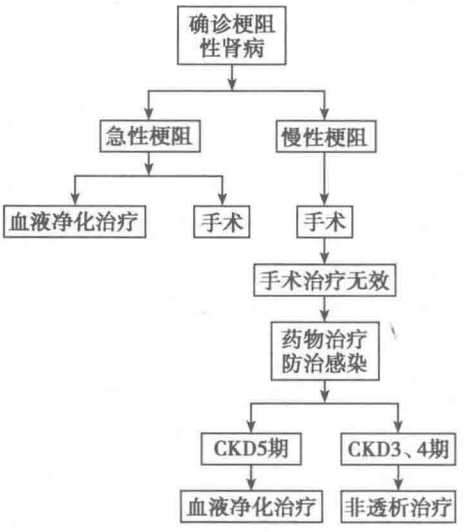
对于发生在2周内的部分梗阻，一般不造成肾功能明显的损害，解除梗阻后肾功能可以完全恢复。梗阻4周后解除梗阻，仅有部分肾功能恢复，约恢复至正常的31%。梗阻60天解除梗阻，肾功能基本丧失，仅有8%的肾功能可以恢复。对侧肾功能是否完好，影响梗阻解除后肾功能的恢复。研究表明：如果双侧肾脏出现部分梗阻，其中一侧为重度梗阻，另一侧为轻度梗阻。先解除重度梗阻侧的梗阻，将有利于肾功能获最佳的恢复。

【梗阻性肾病诊断及治疗流程】




诊断流程

学习笔记




治疗流程

（吴永贵）

## 参考文献

1. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南：山东科学技术出版社，2004.
2. Wilcox CS. Therapy in Nephrology & Hypertension：a companion to Brenner &Rector's The kidney. 3rd ed. Philadelphia：Saunders，2008：469-475.
3. Truong LD，Gaber L，Eknoyan G. Obstructive uropathy. Contrib Nephrol，2011，169：311-326.
4. Harraz AM，El-Nahas AR，Zahran MH，et al. Would the Indwelling Internal Ureteral Stent Influence Renal Function Despite Relief of Benign Ureteral Obstruction? J Endourol，2013，28(2)：243-247.
5. 张益民. 肾脏病学临床病例解析. 北京：人民卫生出版社，2012.
6. 邢昌赢. 肾脏疾病诊断流程与治疗策略. 北京：科学出版社，2007.

学习笔记

# 第九章 尿路感染

尿路感染(urinary tract infection,UTI)是指各种病原微生物在尿路中生长、繁殖而引起的感染性疾病,多见于育龄期妇女、老年人、免疫力低下及尿路畸形者。除婴儿和老年人外,女性尿路感染发病率明显高于男性。多种病原体如细菌、真菌、支原体、衣原体、病毒、寄生虫等均可导致尿路感染,而革兰阴性杆菌是尿路感染最常见的致病菌,其中以大肠埃希菌最常见,其次为克雷伯杆菌、变形杆菌、柠檬酸杆菌属等。尿路感染的发生还与细菌致病力有关,并非所有菌株均能引起症状性尿路感染。

根据感染发生部位可分为上尿路感染和下尿路感染,前者系指肾盂肾炎(pyelonephritis),后者包括膀胱炎(cystitis)和尿道炎(urethritis)。根据有无尿路结构或功能的异常,又可分为复杂性和非复杂性尿感。复杂性尿感(complicated UTI)是指伴有尿路引流不畅、结石、畸形、膀胱输尿管反流等结构或功能的异常,或在慢性肾实质性疾病基础上发生的尿路感染。不伴有上述情况者称为非复杂性尿感(non complicated UTI)。留置导尿管或拔除导尿管48小时内发生的感染称为导管相关性尿路感染(catheter-associated UTI)。

尿路感染常见的临床表现是尿频、尿急、尿痛、排尿不适、下腹部疼痛等,发生上尿路感染时可出现全身症状,伴发热、寒战、头痛、全身酸痛、恶心、呕吐等。查体可见一侧或两侧肋脊角及输尿管点压痛,肾区压痛和叩击痛。严重病例可发生肾乳头坏死、肾周围脓肿、感染性结石等并发症。

尿路感染的诊断:典型的尿路感染有尿路刺激征、感染中毒症状、腰部不适等,结合尿常规检查白细胞增多和尿细菌学检查阳性,可以诊断。凡是有真性细菌尿(清洁中段尿细菌定量培养或耻骨上膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长)者,可诊断为尿路感染;如临床上无尿路感染症状,则要求做两次中段尿细菌培养,也可诊断尿路感染。当女性有明显尿频、尿急、尿痛,尿白细胞增多,尿细菌定量培养$\geq 10^2$/ml,并为常见致病菌时,可拟诊为尿路感染。

尿路感染的定位诊断:真性菌尿的存在表明有尿路感染,但不能判定是上尿路或下尿路感染,需进行定位诊断。

根据临床表现定位:上尿路感染常有发热、寒战,甚至出现毒血症症状,伴明显腰痛,输尿管点和(或)肋脊点压痛、肾区叩击痛等。而下尿路感染,常以膀胱刺激征为突出表现,一般少有发热、腰痛等。

根据实验室检查定位:出现下列情况提示上尿路感染:①膀胱冲洗后尿培养阳性;②尿沉渣镜检有白细胞管型,并排除间质性肾炎、狼疮性肾炎等疾病;③尿NAG升高、尿$\beta_2$-MG升高;④尿渗透压降低。

尿路感染的治疗包括一般治疗和抗感染治疗。急性期应注意休息,多饮水,勤排尿。发热者给予易消化、高热量、富含维生素饮食。膀胱刺激征和血尿明显者,可口服碳酸氢钠以碱化尿液、缓解症状、抑制细菌生长、避免形成血凝块。选择致病菌敏感、在尿和肾内的浓度高、肾毒性小、副作用少的抗生素,并根据尿路感染的类型决定疗程的长短。急性肾盂肾炎的疗程一般为10~14天,急性膀胱炎的疗程3~7天。尿路感染反复发作者应积极寻找病因,及时祛除诱发因素。

学习笔记

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，66岁。因反复尿频、尿急、尿痛40年，夜尿增多6个月来医院就诊。患者40年前劳累后出现尿频、尿急、尿痛，伴腰痛、发热，就诊于当地卫生院，诊为“尿路感染”，给予增效磺胺片口服3天，症状消失。曾于35年前妊娠期间再次出现尿频、尿急、尿痛，伴有腰痛、高热，于当地县医院就诊，诊为“急性肾盂肾炎”，收入院给予“氨苄青霉素”输液治疗，2周后好转出院。此后患者尿频、尿急、尿痛症状每遇劳累、经期或性生活后反复发作，严重时伴有高热，体温最高可达39.8℃，每次复发均服用“抗生素”如磺胺、呋喃坦啶、呋喃妥因、四环素等，其症状均能缓解。15年前患者绝经后上述症状发作频繁，多次尿液检查白细胞增加，有时尿细菌培养阳性，曾服用氟哌酸、头孢羟氨苄、阿莫西林、氧氟沙星等药物，症状可减轻。6个月前患者无明显诱因出现夜尿增多，每晚2～3次，尿量约1000ml。自发病以来，患者饮食睡眠可，无腹部绞痛、血尿。糖尿病史15年，饮食控制并口服降糖药物治疗，血糖控制不理想。10年前体检发现双肾结石，未予治疗。无高血压病史，否认肝炎、结核等传染病史，无外伤及手术史。无食物及药物过敏史。孕5产5，均顺产，子女体健。久居河北，无毒物接触史。无家族遗传性疾病史。

【问题1】门诊接诊尿频、尿急、尿痛患者，问诊要点包括哪些？

**思路：**尿频是指单位时间内排尿次数增多，正常成人白天排尿4～6次，夜间0～2次；尿急指患者一有尿意即迫不及待需要排尿，难以控制；尿痛指患者排尿时感觉耻骨上区、会阴部和尿道内疼痛或烧灼感。问诊要点包括：

（1）尿频程度：如排尿次数、每次排尿间隔时间及尿量。

（2）尿频是否伴有尿急和尿痛：伴有尿急和尿痛时称为膀胱刺激征，多由感染引起，单纯尿频应分析其病因。

（3）尿痛的部位和时间：排尿时耻骨上区痛多为膀胱炎；排尿结束时尿道内或尿道口疼痛多为尿道炎。

（4）其他伴随症状：膀胱刺激征存在但不剧烈，伴有双侧腰痛可见于肾盂肾炎；伴有会阴部、腹股沟和睾丸胀痛可见于急性前列腺炎；尿频、尿急伴有血尿、午后低热、乏力、盗汗可见于泌尿系结核；尿频、尿急伴无痛性血尿、尿线变细及进行性排尿困难可见于膀胱癌；老年男性尿频伴有尿线变细及进行性排尿困难可见于前列腺增生；伴有排尿时尿流突然中断，可见于膀胱结石堵住出口或后尿道结石嵌顿。

（5）出现尿频、尿急、尿痛前是否有明显原因：如劳累，受凉或月经期，是否接受导尿、尿路器械检查或流产术，这些常为尿路感染的诱因。

（6）有无慢性病史：如结核病、糖尿病、肾炎和尿路结石，这些疾病本身可以出现尿路刺激症状，也是尿路感染的易发和难以治愈的因素。

（7）有无尿路感染的反复发作史：发作间隔有多长，是否做过尿培养，如尿培养阳性细菌种类有哪些以及药物使用的种类和疗程。

**知识点**

#### 单纯尿频的鉴别

（1）生理性尿频：多因饮水过多，精神紧张或气候寒冷导致尿频，特点是每次尿量不少，也不伴随尿频、尿急等其他症状。

学习笔记

（2）多尿性尿频：尿频伴多尿，见于糖尿病，尿崩症或急性肾衰竭的多尿期。

（3）神经性尿频：见于中枢及周围神经病变如癔症，神经源性膀胱。

（4）膀胱容量减少性尿频：表现为持续性尿频，药物治疗难以缓解，每次尿量少。见于膀胱占位性病变；妊娠子宫增大或卵巢囊肿等压迫膀胱；膀胱结核引起膀胱纤维性缩窄。

（5）尿道口周围及邻近器官病变导致尿频：见于尿道口息肉、处女膜伞、尿道旁腺囊肿及阴道炎症等病变刺激而致。

【问题2】膀胱刺激征患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**体格检查包括体温、血压测量、肾脏和膀胱触诊及叩诊、输尿管压痛点、肋脊角及肋腰点压痛点。

（1）体温、血压测量：体温升高有助于尿路感染的诊断，特别是上尿路感染。慢性肾盂肾炎时，患者可出现高血压病，特别是病史较长的中老年患者更应测量血压，如血压增高需积极处理。

（2）肾脏、膀胱触诊和叩诊：急性肾盂肾炎可单侧或双侧肾脏受累，表现为局限或广泛的肾盂肾盏黏膜充血、水肿，表面有脓性分泌物，黏膜下可有细小脓肿。病灶内可见不同程度的肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落，肾小管腔中有脓性分泌物。肾间质水肿，内有白细胞浸润和小脓肿形成。急性炎症期肾脏触诊时可有触痛，叩诊时可出现患侧肾区叩击痛。膀胱触诊可以发现膀胱潴留情况，对于寻找尿路感染的诱因有帮助。

（3）肋脊点、肋腰点和季肋点触诊：急性肾盂肾炎和慢性肾盂肾炎急性发作时，肋脊点（背部第12肋骨与脊柱交角的顶点）、肋腰点（背部第12肋骨与腰肌外缘夹角的顶点）和季肋点（前肾点，第10肋骨前端，相当于肾盂位置）可有压痛。

（4）输尿管点触诊：肾结石或输尿管结石容易嵌顿在输尿管生理性狭窄处，结石和尿路感染常互为诱因，尿路感染反复发作易促发尿路结石，尿路结石形成后又容易引起尿路感染。当输尿管炎症或结石嵌顿时输尿管触诊可出现压痛点。上输尿管点在脐水平腹直肌外缘，中输尿管点在髂前上棘水平腹直肌外缘，相当于输尿管第二狭窄处。

【问题3】依据采集到的病史及查体，患者可能患的疾病是什么？

**思路：**根据患者慢性病程，尿频、尿急、尿痛反复发作，有时伴有腰痛及发热，伴夜尿增多6个月，结合既往病史拟诊为慢性肾盂肾炎、肾结石、2型糖尿病。

**知识点**

### 尿路感染的诊断

凡是有真性细菌尿（清洁中段尿细菌定量培养≥$10^5$/ml或耻骨上膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长）者，均可诊断为尿路感染；如临床上无尿路感染症状，则要求做两次中段尿细菌培养，细菌数均≥$10^5$/ml，且为同一菌种，也可诊断尿路感染。对于留置导尿管的患者出现典型的尿路感染症状、体征，且无其他原因可以解释，尿标本细菌培养菌落计数>$10^3$/ml时，应考虑导管相关性尿路感染。

慢性肾盂肾炎临床表现较为复杂，全身及泌尿系统局部表现均可不典型。约50%以上患者可有急性肾盂肾炎病史，继后出现程度不同的低热、间歇性尿频、排尿不适、腰部酸痛及肾小管功能受损表现，如夜尿增多、低比重尿等。病情持续可发展为慢性肾衰竭。急性发作时患者症状明显，类似急性肾盂肾炎。

慢性肾盂肾炎的诊断除根据反复发作尿路感染病史之外，尚需结合影像学及肾脏功能检查：

学习笔记

（1）肾外形凹凸不平，且双肾大小不等。

（2）静脉肾盂造影可见肾盂肾盏变形、缩窄。

（3）持续性肾小管功能损害如夜尿增多、低比重尿、尿 NAG 和 $\beta_2$-MG 升高。

具备上述第（1）和（2）条的任何一项再加第（3）条即可诊断慢性肾盂肾炎。

【问题 4】该患者需要行哪些相关检查进一步明确诊断？

**思路：**尿液常规检查、尿白细胞排泄率、尿渗透压测定、尿细菌检查、尿 NAG 及 $\beta_2$-MG 检查、血液检查如血常规、血糖、肾功能等、肾脏彩超检查。

该病例门诊检查结果：尿常规：pH 6.0，比重 1.011，白细胞（+++），蛋白（±），葡萄糖（+），潜血（-），亚硝酸盐（+）；1 小时尿细胞排泄率：白细胞 $3.5\times10^5$/h，红细胞 $0.3\times10^5$/h；禁水 8 小时尿渗透压 500mOsm/（kg·$H_2O$）；尿细菌培养：大肠埃希菌生长，计数>$10^5$/L；尿 NAG 30U/L，尿 $\beta_2$-MG 1.2mg/L；血常规：WBC $10.1\times10^9$/L，N 72%，RBC $4.5\times10^{12}$/L，Hb 126g/L，Plt $150\times10^9$/L；空腹血糖 7.8mmol/L；肾功能：BUN 5.6mmol/L，Scr 75μmol/L，UA 361μmol/L/。双肾彩超：双肾表面不光滑及回声增强，左肾大小 103mm×58mm×38mm，皮质厚度 1.5cm，右肾大小 95mm×37mm×30mm，皮质厚度 1.3cm。双肾盏内可见多个点状强回声，大小 0.2～0.3cm。

知识点

常用的实验室及辅助检查

（1）尿渗透压测定：反映肾小管浓缩和稀释功能，参考值为 600～1000mOsm/（kg·$H_2O$）。禁水 8 小时后尿渗量<600mOsm/（kg·$H_2O$），表明肾小管浓缩功能障碍，见于慢性肾盂肾炎、多囊肾病、尿酸性肾病等慢性间质性病变，也可见于急、慢性肾衰竭累及肾小管-间质病变时。

（2）尿 NAG 及 $\beta_2$-MG：尿 NAG 是肾小管损伤的标志物，其水平上升见于各种原因引起的肾小管损伤；尿 $\beta_2$-MG 是一种低分子蛋白质，正常可以通过肾小球滤过，但 99% 以上经肾小管重吸收。尿 $\beta_2$-MG 升高提示肾小管重吸收功能受损，可以用于鉴别上、下尿路感染。在急、慢性肾盂肾炎时因肾小管受损，尿 NAG 及 $\beta_2$-MG 可增高，而在单纯性膀胱炎时二者不增高。

（3）硝酸盐还原试验：其原理为大肠埃希菌等革兰阴性细菌可使尿内硝酸盐还原为亚硝酸盐，此法诊断尿路感染的敏感性 70% 以上，特异性 90% 以上，但应满足致病菌含硝酸盐还原酶、体内有适量硝酸盐存在、尿液在膀胱内有足够的停留时间（>4 小时）等条件，否则易出现假阴性。该方法可作为尿感的过筛试验。

（4）肾脏彩超检查：超声是一项无创性检查方法，患者依从性好。超声可以观察肾脏大小、外形、内部结构及血流情况，还可了解肾脏有无结石、囊肿及肿瘤等病变。慢性肾盂肾炎时，可见肾外形凹凸不平，或双肾大小不等。

（5）X 线腹部平片、静脉肾盂造影（intravenous pyelography，IVP）、排尿期膀胱输尿管反流造影、逆行性肾盂造影：可了解尿路情况，及时发现有无尿路结石、梗阻、反流、畸形等导致尿路感染反复发作的因素。对于反复发作的尿路感染或急性尿路感染治疗 7～10 天无效的女性应行静脉肾盂造影。男性患者无论首发还是复发，在排除前列腺炎和前列腺肥大之后均应行尿路 X 线检查，以排除尿路解剖和功能上的异常。但尿路感染急性期不宜做静脉肾盂造影，可做 B 超检查。

学习笔记

【问题5】依据患者临床表现、实验室及辅助检查，确切的诊断是什么？是否需要入院进一步治疗？

**思路：** 根据患者尿路感染反复发作呈慢性经过，尿渗透压低，尿NAG及$\beta_2$-MG升高，空腹血糖增高，尿糖阳性，彩超显示双肾表面不光滑，右肾缩小，双肾盏内见多个点状强回声，可诊为慢性肾盂肾炎、双肾结石、2型糖尿病。为进一步寻找诱发因素，观察治疗效果，应收入院治疗。

【问题6】尿路感染需与哪些疾病鉴别？

**思路：** 需与尿道综合征、肾结核、慢性肾小球肾炎、全身感染性疾病等相鉴别。

（1）尿道综合征：常见于女性，患者有尿路刺激症状，但多次检查均无真性细菌尿。部分可能由于膀胱逼尿肌与括约肌功能不协调、妇科或肛周疾病、神经焦虑等引起，也可能是衣原体等非细菌感染造成。

（2）肾结核：膀胱刺激症状明显，一般抗生素治疗无效，尿沉渣可找到抗酸杆菌，尿培养结核分枝杆菌阳性。静脉肾盂造影可发现肾实质虫蚀样缺损等表现。部分患者伴有肾外结核，抗结核治疗有效。

（3）慢性肾小球肾炎：慢性肾盂肾炎当出现肾功能减退、高血压时应与慢性肾小球肾炎相鉴别。后者多为双侧肾脏受累，且肾小球功能受损较肾小管功能受损明显，并有蛋白尿、血尿和水肿病史；而慢性肾盂肾炎常有尿路刺激征，细菌学检查阳性，影像学检查可表现为双肾不对称性缩小。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了尿常规、24小时尿蛋白定量、尿蛋白电泳、尿细菌学培养、血糖、肾功能、静脉肾盂造影、心电图、胸部X线检查。

检查结果：尿常规：pH 5.7，比重1.012，白细胞(++)，蛋白(±)，葡萄糖(+)，潜血(-)，亚硝酸盐(+)；尿蛋白定量0.2g/24h；尿蛋白电泳显示肾小管性蛋白尿；尿细菌培养变形杆菌生长，菌落计数>$10^5$/ml；空腹血糖8.0mmol/L；血肌酐、血尿素氮正常；静脉肾盂造影提示右肾缩小，肾盂、肾盏变形、缩窄，双肾结石。心电图：窦性心律，正常心电图。胸部X线：两肺纹理稍增多，其他无异常。

【问题7】患者病情反复发作、慢性进展，可能的原因有哪些？

**思路：** ①患者早期尿路感染反复发作，其原因可能为患者处于育龄期，与经期免疫力下降、性生活活跃、妊娠期胀大子宫压迫输尿管使尿液排除不畅有关；②后期尿路感染反复发作，与患者绝经后机体免疫力下降，同时合并糖尿病、肾结石有密切关系。

**知识点**

### 尿路感染的发生机制

（1）机体防御功能：正常情况下，进入膀胱的细菌很快被清除，是否发生尿路感染除与细菌的数量、毒力有关外，还取决于机体的防御功能。机体的防御机制包括：①排尿的冲刷作用；②尿道和膀胱黏膜的抗菌能力；③尿液中高浓度尿素、高渗透压和低pH等；④前列腺分泌物中含有的抗菌成分；⑤感染出现后，白细胞很快进入膀胱上皮组织和尿液中，起清除细菌的作用；⑥输尿管膀胱连接处的活瓣具有防止尿液、细菌进入输尿管的功能。以上各项防御能力减弱或丧失时，患者易发生尿路感染。

（2）易感因素

1）尿路梗阻：见于泌尿系结石、前列腺增生、尿道狭窄、泌尿系肿瘤等。

2）膀胱输尿管反流：指输尿管壁内段及膀胱开口处的黏膜屏障结构或功能异常。

学习笔记

3）机体免疫力低下：见于长期使用免疫抑制剂、糖尿病、长期卧床、严重的慢性病和艾滋病等患者。

4）神经源性膀胱：支配膀胱的神经功能障碍，见于脊髓损伤、糖尿病、多发性硬化等疾病。

5）妊娠：孕期输尿管蠕动功能减弱、暂时性膀胱输尿管活瓣关闭不全及妊娠后期子宫增大致尿液引流不畅。

6）性别和性活动：女性因尿道短而宽，距离肛门较近，开口位于阴唇下方，性生活时可将尿道口周围的细菌挤压入膀胱，易引起尿路感染；男性包茎、包皮过长是发生尿路感染的常见原因。

7）医源性因素：见于导尿或留置导尿管、膀胱镜或输尿管镜检查、逆行性尿路造影等致尿路黏膜损伤时。

8）其他：泌尿系统结构异常如肾发育不良、肾盂及输尿管畸形、移植肾、多囊肾病等；某些基因异常如编码 Toll 样受体、IL-8 受体的宿主应答基因突变、中性粒细胞表面 IL-8 受体 CXCR1 表达减少也与尿路感染的发生有关。

【问题 8】尿路感染常见的致病菌有哪些？

**思路：**革兰阴性杆菌为尿路感染最常见致病菌，其中以大肠埃希菌最为常见，约占全部尿路感染的 85%，其次为克雷伯杆菌、变形杆菌、柠檬酸杆菌属等。5% ~15% 的尿路感染由革兰阳性细菌引起，主要是肠球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌。大肠埃希菌最常见于无症状性细菌尿、非复杂性尿路感染，或首次发生的尿路感染。医院内感染、复杂性或复发性尿感、尿路器械检查后发生的尿感，则多为肠球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌所致。其中变形杆菌常见于伴有尿路结石者，铜绿假单胞菌多见于尿路器械检查后，金黄色葡萄球菌则常见于血源性尿感。腺病毒可以在儿童和一些年轻人中引起急性出血性膀胱炎，甚至引起流行。此外，结核分枝杆菌、衣原体、真菌等也可导致尿路感染。近年来，由于抗生素和免疫抑制剂的广泛应用，革兰阳性菌和真菌性尿感增多，耐药甚至耐多药现象呈增加趋势。

【问题 9】病原微生物导致尿路感染的途径有哪些？

**思路：**

（1）上行感染：病原菌经由尿道上行至膀胱，甚至输尿管、肾盂引起的感染称为上行感染，约占尿路感染的 95%。正常情况下前尿道和尿道口周围定居着少量细菌，如链球菌、乳酸菌、葡萄球菌和类白喉杆菌等，但不致病。某些因素如性生活、尿路梗阻、医源性操作、生殖器感染等可导致上行感染的发生。

（2）血行感染：指病原菌通过血运到达肾脏和尿路其他部位引起的感染。此种感染途径少见，不足 2%。多发生于患有慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者。常见的病原菌有金黄色葡萄球菌、沙门菌属、假单胞菌属和白色念珠菌属等。

（3）直接感染：泌尿系统周围器官、组织发生感染时，病原菌偶可直接侵入到泌尿系统导致感染。

（4）淋巴道感染：盆腔和下腹部的器官感染时，病原菌可从淋巴道感染泌尿系统，但罕见。

【问题 10】尿路感染可能出现哪些并发症？

**思路：**尿路感染如能及时治疗，并发症很少；但伴有糖尿病和（或）存在复杂因素的肾盂肾炎未及时治疗或治疗不当可出现下列并发症，如肾乳头坏死、肾周围脓肿、肾结石等。

学习笔记

知识点

尿路感染并发症

（1）肾乳头坏死：常发生于伴有糖尿病或尿路梗阻的肾盂肾炎患者，主要表现为寒战、高热、剧烈腰痛或腹痛和血尿等，当有坏死组织脱落从尿中排出，阻塞输尿管时可发生肾绞痛。静脉肾盂造影（intravenous pyelography，IVP）可见肾乳头区有特征性“环形征”。

（2）肾周围脓肿：由严重肾盂肾炎直接扩展而致，常出现明显的单侧腰痛，且在向健侧弯腰时疼痛加剧。超声波、X线腹部平片、CT等检查有助于诊断。

（3）感染性结石：变形杆菌等含尿素酶的细菌能引起感染性肾石，常为双肾受累。这种结石的成分以磷酸铵镁为主，由于尿素酶可分解尿中的尿素，尿中氨、重碳酸盐、碳酸盐含量增加，使尿呈碱性，而磷酸盐在碱性尿中的溶解度明显降低，易产生沉淀而形成磷酸铵镁和磷灰石性结石。常呈大鹿角形，多为双侧性，结石的小裂隙内常藏有致病菌。因抗菌药不易到达该处，易导致尿感治疗失败。感染合并尿路梗阻，导致肾盂积液、反流性肾病等，加速肾实质破坏，肾功能受损。

（4）革兰阴性杆菌败血症：多见于复杂性尿路感染患者，尤其是接受膀胱镜检查或长期留置导尿管后。尿路感染是革兰阴性杆菌败血症的主要原因之一。病情凶险，突起寒战、高热及休克，死亡率高达50%。

【问题11】该患者出现夜尿增多，考虑与何因素有关？

**思路：**考虑与反复慢性炎症刺激以及肾结石导致的梗阻进一步加重病变进展，最终造成肾小管功能受损有关。

【问题12】尿路感染需与哪些疾病鉴别？

**思路：**尿道综合征、肾结核、慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎并发感染性结石等。

【问题13】该患者目前诊断为慢性肾盂肾炎、肾结石、2型糖尿病，应给予何种治疗？

**思路：**①急性发作期注意休息，多饮水，勤排尿；②给予易消化、富含维生素的糖尿病饮食；③口服碳酸氢钠片1g，每日3次，以碱化尿液、缓解膀胱刺激症状；④选用降糖药物，尽量将血糖控制在较理想水平；⑤保持充足尿量，适当体育活动，以促进肾结石的排出；⑥急性发作时，给予抗感染治疗（根据尿细菌培养药敏试验选用抗生素）。

【问题14】尿路感染患者应如何选择抗生素？

**思路：**①选用致病菌敏感的抗生素：无病原学结果前，一般首选对革兰阴性杆菌有效的抗生素。治疗3天症状无改善，应按药敏结果调整用药；②选择尿和肾内浓度高的抗生素；③选用肾毒性小，副作用少的抗生素；④单一药物治疗失败、严重感染、混合感染、耐药菌株出现时应联合用药。

【问题15】抗感染治疗的疗程多长？

**思路：**视尿路感染的临床类型而定。

（1）急性膀胱炎

1）单剂量疗法：常用磺胺甲基异唑2.0g、甲氧苄啶0.4g、碳酸氢钠1.0g，1次顿服（简称STS单剂）；氧氟沙星0.4g，一次顿服；阿莫西林3.0g，1次顿服。

2）短疗程疗法：目前更推荐此法，与单剂量疗法相比，短疗程疗法更有效；耐药性并无增高；可减少复发，增加治愈率。可选用磺胺类、喹诺酮类、半合成青霉素或头孢类等抗生素，任选一种药物，连用3天，约90%的患者可治愈。

停服抗生素7天后，需进行尿细菌定量培养。如结果阴性表示急性细菌性膀胱炎已治愈；如仍有真性细菌尿，应继续给予2周抗生素治疗。对于妊娠妇女、老年患者、糖尿病患者、机体

学习笔记

免疫力低下及男性患者不宜使用单剂量及短程疗法，应采用较长疗程。

（2）肾盂肾炎：首次发生的急性肾盂肾炎的致病菌80%为大肠埃希菌，在留取尿细菌检查标本后应立即开始治疗，首选对革兰阴性杆菌有效的药物。72小时显效者无需换药；否则应按药敏结果更改抗生素。

1）病情较轻者：可在门诊口服药物治疗，疗程10～14天。常用药物有喹诺酮类（如氧氟沙星0.2g，2次/天；环丙沙星0.25g，2次/天）、半合成青霉素类（如阿莫西林0.5g，3次/天）、头孢菌素类（如头孢呋辛0.25g，2次/天）等。治疗14天后，通常90%可治愈。如尿菌仍阳性，应参考药敏试验选用有效抗生素继续治疗4～6周。

2）严重感染全身中毒症状明显者：需住院治疗，应静脉给药。常用药物如氨苄西林1.0～2.0g，6次/天；头孢噻肟钠2.0g，3次/天；头孢曲松钠1.0～2.0g，2次/天；左氧氟沙星0.2g，2次/天。必要时联合用药。氨基糖苷类抗生素肾毒性较大，应慎用。经过上述治疗若好转，可于热退后继续用药3天再改为口服抗生素，完成2周疗程。治疗72小时无好转，应按药敏结果更换抗生素，疗程≥2周。经此治疗，仍有持续发热者，应注意肾盂肾炎并发症，如肾盂积脓、肾周脓肿、感染中毒症等。

慢性肾盂肾炎治疗的关键是积极寻找并祛除易感因素。急性发作时治疗同急性肾盂肾炎。

【问题16】如何治疗再发性和其他类型的尿路感染？

**思路：**

（1）再发性尿路感染

1）重新感染：治疗后症状消失，尿菌阴性，但在停药6周后再次出现真性细菌尿，菌株与上次不同，称为重新感染。多数病例有尿路感染症状，治疗方法与首次发作相同。对半年内发生2次以上者，可用长程低剂量抑菌治疗，即每晚临睡前排尿后服用小剂量抗生素1次，如复方磺胺异噁唑1～2片或呋喃妥因50～100mg或氧氟沙星200mg，每7～10天更换药物一次，连用半年。

2）复发：治疗后症状消失，尿菌阴转后在6周内再出现菌尿，菌种与上次相同（菌种相同且为同一血清型），称为复发。复发且为肾盂肾炎者，特别是复杂性肾盂肾炎，在祛除诱发因素（如结石、梗阻、尿路异常等）的基础上，应按药敏结果，选择强有力的杀菌性抗生素，疗程≥6周。反复发作者，给予长程低剂量抑菌疗法。

（2）无症状性菌尿：是否治疗目前有争议，一般认为有下述情况者应予治疗：①妊娠期无症状性菌尿；②学龄前儿童；③曾出现有症状感染者；④肾移植、尿路梗阻及其他尿路有复杂情况者。根据药敏结果选择有效抗生素，主张短疗程用药，如治疗后复发，可选长程低剂量抑菌疗法。

（3）妊娠期尿路感染：宜选用毒性小的抗菌药物，如阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素类等。孕妇的急性膀胱炎治疗时间一般为3～7天。孕妇急性肾盂肾炎应静脉滴注抗生素治疗，可用半合成广谱青霉素或第三代头孢菌素，疗程为2周。反复发生尿感者，可用呋喃妥因行长程低剂量抑菌治疗。

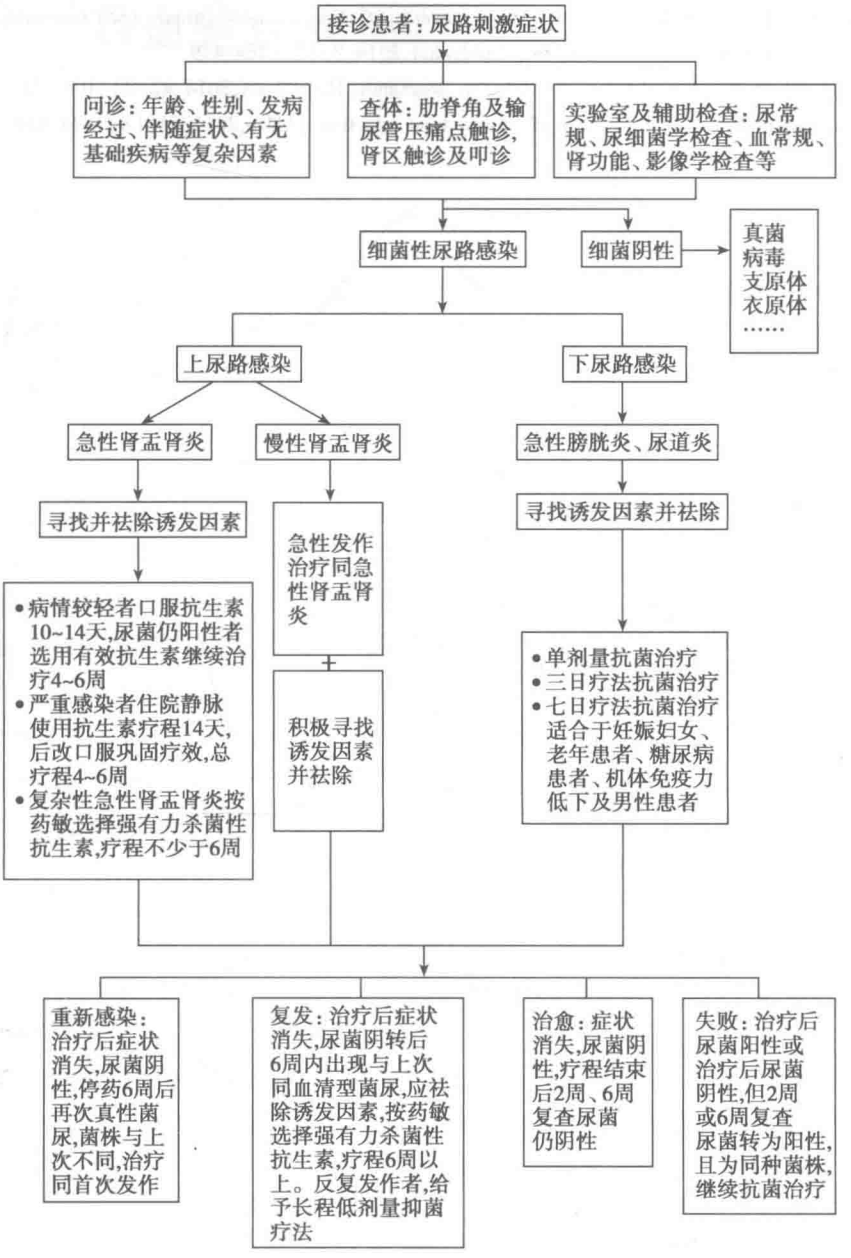
（4）导管相关性尿路感染：全身应用抗生素、膀胱冲洗、局部应用消毒剂等均不能将导管生物被膜上定植的细菌清除，最有效的减少导管相关性感染的方式是避免不必要的导尿管留置，并尽早拔出导尿管。如伴明显的全身症状如寒战、发热则按复杂性尿路感染治疗。

【问题17】给予以上治疗后，如何评定患者治疗效果？如何预防？

**思路：**①治愈：症状消失，尿菌阴性，疗程结束后2周、6周复查尿菌仍阴性；②治疗失败：治疗后尿菌仍阳性，或治疗后尿菌阴性，但2周或6周复查尿菌转为阳性，且为同一种菌株。预防措施包括：①注意休息、避免劳累、适当运动，提高免疫力；②多饮水、勤排尿，禁忌憋尿；③保持大便通畅；④祛除诱因，治疗糖尿病及肾结石；⑤注意会阴部清洁。

学习笔记

【尿路感染诊断及治疗流程】




（李　英）

学习笔记

## 参考文献


1. Fünfstück R, Wagenlehner FM, Olschläger T, et al. Urinary tract infections: cystitis, pyelonephritis, urosepsis. Dtsch Med Wochenschr, 2012, 137(5): 198-201.
2. H Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. Emerg Med Clin North Am, 2011, 29(3): 539-552.
3. Ooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012, 366(11): 1028-1037.
4. Magistro G. Complicated urinary tract infections: investigate the cause. MMW Fortschr Med, 2013, 1(1): 71.
5. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am, 2011, 29(3): 539-552.
6. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. Urol Nurs, 2008, 28(5): 333-41; quiz 342.

7. Rafat C, Debrix I, Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(9): 1241-1253.
8. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(5): 464-479.
9. Adler H, Lambert JS. Clinical focus: infections in pregnancy. Hosp Pract, 2014, 42(2): 108-124.
10. Mody L, Juthani-Mehta M. Prevention of urinary tract infection. JAMA, 2014, 311(8): 844-854.

学习笔记

# 第十章 肾血管疾病

## 第一节 肾动脉狭窄

肾动脉狭窄(renal artery stenosis,RAS)是指一侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄≥50%,可发生在肾动脉起始部位,主干或其主要分支。本病起病较隐匿,进展较快。当肾动脉狭窄严重时可出现顽固性高血压病、进行性肾功能损害等症状。由肾动脉狭窄导致的高血压约占高血压病患者总数的5%,是继发性高血压病的常见原因之一。

动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良是引起肾动脉狭窄的常见原因,此外大动脉炎、结节性动脉炎、肾动脉内血栓形成或栓塞、先天性多发性肾动脉瘤、外伤血肿、神经纤维瘤等对肾动脉的压迫也可导致肾动脉狭窄。动脉粥样硬化多见于55岁以上男性,多为双侧肾动脉狭窄。纤维肌性发育不良及大动脉炎多发于年轻女性,以单侧肾动脉狭窄多见。

肾动脉狭窄临床表现为:突然发生的中等或严重高血压病,进展迅速,60%患者收缩压高于200mmHg,舒张压高于120mmHg;40%~80%患者可出现腹部杂音;大动脉炎多见于年轻女性患者;部分患者有高血压视网膜病变,表现为眼底小动脉狭窄、硬化,起病急骤者可出现视网膜出血,明显视乳头水肿;肾脏表现:可有血尿、蛋白尿,进行性的肾功能损伤。

实验室检查可见轻度蛋白尿,肾功能正常或不同程度受损,半数以上患者周围血浆肾素活性升高,部分患者可因高肾素、高醛固酮血症出现低血钾。辅助检查可采用肾脏彩超,放射性核素检查;磁共振血管成像,螺旋CT血管成像,肾动脉造影是目前公认的诊断肾动脉狭窄的金标准。

临床上应注意动脉硬化肾动脉狭窄与纤维肌性发育不良导致的肾动脉狭窄的鉴别,此外肾动脉狭窄还应与肾素瘤、原发性醛固酮增多症、Liddle综合征、嗜铬细胞瘤等引起低钾及高血压的疾病相鉴别。

肾动脉狭窄的治疗主要目标是纠正肾动脉狭窄,逆转或延缓肾功能不全进展,控制高血压,防止高血压病并发症。对于肾动脉狭窄在50%~80%的患者可给予肾动脉支架置入术,对于肾动脉内膜增生引起的纺锤形狭窄、多个分支狭窄或动脉瘤远端狭窄不宜行介入治疗,应行外科手术,对于肾动脉狭窄<50%的患者可给予药物治疗,如高血压不能控制,必要时也可行介入治疗。常用降压药物包括钙离子拮抗剂,ACEI或ARB类药物(肾功能不全未透析及双侧肾动脉狭窄患者禁用),β受体阻滞剂或利尿剂也可应用,此外对于动脉粥样硬化患者还应给予降脂、抗血小板等对症治疗。

### 临床病例

#### 病历摘要

患者女性,19岁。头痛3个月来医院门诊。该患者3个月前开始反复出现头痛,头晕,以运动后为甚,偶有恶心,无呕吐,无腹痛,无视物模糊,无精神异常,尿量无明显减少,无明显胸闷憋气,无四肢发凉及麻木,无间歇性跛行,就诊于当地医院发现血压升高,血压最高达220/140mmHg,开始服用CCB类降压药,血压仍波动于180/110mmHg左右。遂入院诊治。否认糖尿病史,否认结核及肝炎病史,无外伤及手术史,无食物及药物过敏史,久居原籍,否认有毒物质及放射性物质接触史,无烟酒不良嗜好。父母无高血压病史。

学习笔记

【问题1】对于青年高血压病患者问诊时应注意哪些方面？

**思路：**问诊应注意询问高血压的持续时间，起病急缓，最高血压，服药后血压可否恢复正常，血压升高时有无头痛、恶心，视物模糊，腹痛，肢体瘫痪等伴随症状。父母有无高血压病史等。

**知识点**

高血压病的定义及常见原因

18岁以上成年人高血压病定义为：在未服用抗高血压药物情况下收缩压≥140mmHg和（或）舒张压≥90mmHg。

高血压病分为原发性高血压病及继发性高血压病。原发性高血压病即高血压病，45岁以上为高发人群，是一种遗传因素及环境因素相互作用所致的疾病。在诊断为原发性高血压病之前应排除继发性高血压病，包括肾动脉狭窄引起的肾血管性高血压病，肾功能不全引起的肾实质性高血压病，及原发性醛固酮增多症，嗜铬细胞瘤，库欣综合征等内分泌因素引起的高血压病。青年高血压病应尤其注意继发因素。青年高血压病患者问诊时应注意询问高血压病发病的急缓，是持续性还是阵发性，最高血压及药物可否控制（一般继发性高血压病发病急骤，血压较高，不易控制），有无头痛、头晕，恶心、呕吐及视物模糊（判断有无恶性高血压病的表现），此外要明确有无高血压病家族史。

【问题2】高血压病患者查体要点是什么？

**思路：**体格检查应注意心前区有无抬举性搏动，心脏浊音界是否正常，心音有无改变，腹部有无血管杂音，双上肢或双下肢血压的差别是否在误差范围内（不超过10mmHg），肢体皮温是否下降，动脉搏动有无减弱。此外还应观察患者面容，体型，有无紫纹等皮肤改变。

学习笔记

**知识点**

高血压病体格检查要点

长期高血压病患者可出现左心室肥厚而表现为心尖区抬举性搏动，心脏浊音界向左下增大，主动脉瓣区第二心音可增强。

腹部血管杂音：一般肾动脉狭窄可在上腹部或脐两侧可闻及血管杂音，为粗糙的收缩期杂音或双期杂音。约10%原发性高血压病患者也会出现腹部血管杂音。

双上肢或双下肢血压及肢体皮温、动脉搏动：大动脉炎或严重动脉粥样硬化时患者可出现双上肢动脉差增大（收缩压相差15mmHg），四肢末端皮温降低，动脉搏动减弱甚至消失，患者可感觉肢体发冷，麻木等。

观察患者面容，体型及皮肤改变：库欣综合征患者因体内糖皮质激素过多会出现满月脸，水牛背，多血质及皮肤紫纹等改变。

【问题3】根据患者病史及体格检查，初步诊断是什么？

**思路：**该患者为青年女性，肥胖体型，血压较高，服用降压药物效果欠佳，无高血压病家族史，体格检查心脏查体未见明显异常，双上肢血压差在误差范围内，四肢肢端皮温正常，无满月脸，水牛背，皮肤未见紫纹，但脐右侧可闻及收缩期血管杂音。初步判断该患者原发性高血压病可能性较小，继发性高血压病可能性大。因腹部可闻及血管杂音，考虑肾动脉狭窄引起的高血压病可能性较大。

知识点

肾动脉狭窄的临床表现

（1）高血压：原因是肾动脉狭窄导致肾脏缺血，导致肾素分泌增加，RAAS 系统激活，使外周血管收缩，醛固酮增多导致水钠潴留。通常表现为突然发生的中等或严重的高血压，进展迅速，一般降压药物治疗效果欠佳。

（2）腹部杂音：部分患者可于上腹部或脐两侧处闻及粗糙收缩期杂音或双期杂音。

（3）原发病表现：动脉粥样硬化患者可能会出现心绞痛，心肌梗死等冠状动脉粥样硬化的表现，大动脉炎多发于青年女性，会表现为上肢收缩压明显高于下肢，肢体缺血引起肢体发冷、麻木、酸痛或间歇性跛行，动脉搏动减弱。

（4）眼底改变：肾动脉狭窄引起严重高血压病者可出现眼底的改变。如高血压病史较长，可出现眼底动脉硬化，起病急骤者可有视网膜出血、渗出或视乳头水肿。

（5）肾脏改变：可表现为轻度蛋白尿，血尿，一侧肾脏缩小，狭窄侧肾静脉肾素水平明显高于健侧，长时间肾动脉狭窄可导致缺血性肾损害，引起肾功能不全，严重者可达尿毒症期。

（6）部分患者还可因醛固酮增多出现低钾血症，肢体瘫痪或心律失常等表现。

【问题 4】为明确诊断该患者需做哪些化验及辅助检查？

**思路：**该患者需行血常规、尿常规、肾功能检查、血脂、血浆皮质醇水平测定、血浆肾素活性测定、肾脏 B 超、腹部血管彩超、腹部 CT，必要时可行肾动脉造影。

知识点

怀疑肾动脉狭窄患者需做的辅助检查

（1）实验室检查：患者常有轻度蛋白尿，如肾动脉完全闭塞，则 24 小时尿蛋白可>0.5g；肾功能可不同程度受损；半数以上患者血浆肾素活性升高，部分患者可因高肾素及高醛固酮血症而出现低血钾。

（2）辅助检查

1）肾脏彩超：可观察双侧肾脏大小，如发现一侧肾脏长径小于正常侧 1.5cm 以上，则考虑可能为单侧肾动脉狭窄所致；此外通过肾脏彩超可直接显示肾动脉，并可通过测定动脉收缩期血流峰值，阻力指数，上升加速度等指标间接判断有无肾动脉狭窄。

2）放射性核素检查：普通肾图的准确度较差，开博通肾图或肾动态扫描对肾动脉狭窄诊断有一定的参考价值。开博通肾图如出现 b 段压低，峰时后延，伴有 c 段轻度下降延缓，即为阳性。其阳性率主要与肾动脉狭窄程度有关。对于肾功能严重受损者可出现假阳性。

3）螺旋 CT 血管成像（SCTA）：是经静脉注入高密度的碘造影剂后连续快速容积扫描，然后将原始扫描图像在计算机内重建出血管影像的一种无创性检查技术。其敏感性及特异性高达 95%，缺点是造影剂用量较大，而肾动脉狭窄患者有潜在肾功能受损，致造影剂肾病的风险较大。因此临床应用偏少。

4）肾动脉造影：是目前公认的诊断肾动脉狭窄的金标准，不仅能明确肾动脉狭窄的部位及程度，还可以观察肾动脉狭窄远端的充盈程度及侧支循环的情况，并同时可进行进入治疗。但因其为有创性检查，故不用于肾动脉狭窄的初筛。动脉粥样硬化导致的肾动脉狭窄多发于双侧肾动脉，纤维肌性发育不良则常见于单侧，且以右侧肾动脉多见，血管呈串珠样改变。肾动脉造影的并发症有：造影剂肾病，粥样斑块脱落、栓塞等。

学习笔记

### 住院诊断及诊疗经过

入院后完善相关检查发现：血常规无明显异常，尿蛋白（+），BUN、SCr 均正常，血脂不高，血钾 2.78mmol/L，血浆醛固酮浓度为 39.2ng/dl，血浆肾素活性为 37.39ng/（ml·h），均明显高于正常；血浆皮质醇及 ACTH 未见明显异常，血浆 17-羟孕酮、睾酮、腹部血管超声显示右肾动脉峰值血流速度为 303cm/s，高于正常，腹部 CT 提示右肾明显小于左肾（图 10-1-1），并提示右肾动脉狭窄，为进一步明确诊断，行肾动脉造影，显示右肾动脉狭窄，程度达 85%，并呈现串珠样的狭窄（图 10-1-2）。

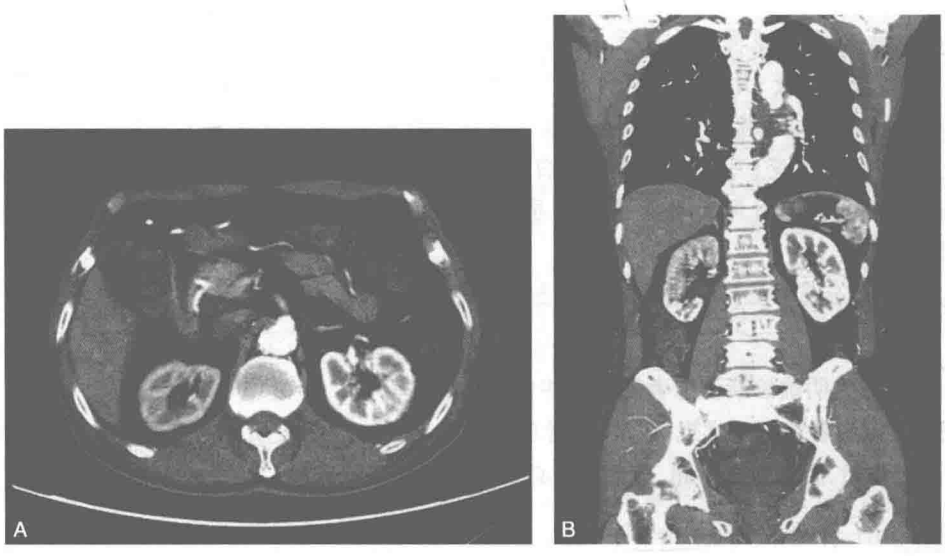



图 10-1-1　肾脏增强 CT 显示注入造影剂后右肾显像较左肾延迟，且右肾明显小于左肾

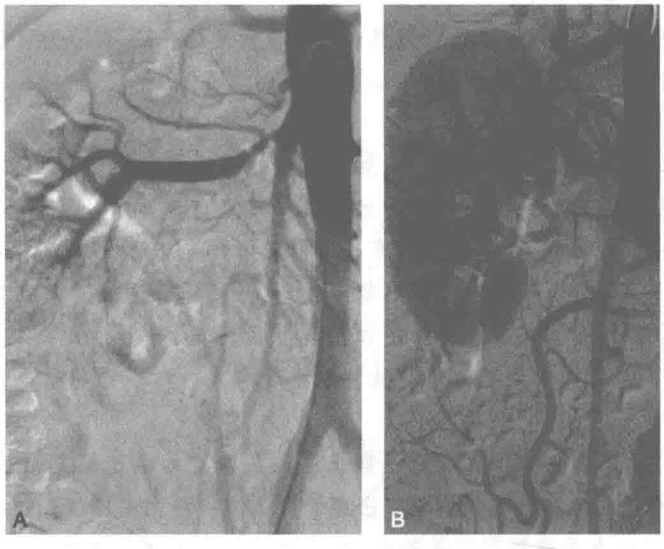



图 10-1-2

A. 右肾动脉狭窄，纤维肌性发育不良患者特征性的串珠样狭窄；B. 肾动脉支架置入术后

【问题 5】根据上述检查该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 该患者最终诊断为：肾动脉狭窄（右侧）。因患者为青年，血脂不高，无其他血管动脉粥样硬化的临床表现，且肾动脉造影呈现典型的串珠样狭窄，遂考虑该患者纤维肌性发育不良可能性大。

学习笔记

知识点

肾动脉狭窄的定义及病因

肾动脉狭窄是指一侧或两侧肾动脉主干或主要分支狭窄≥50%，可发生在肾动脉起始部、主干或主要分支。

肾动脉狭窄最主要的病因是动脉粥样硬化及纤维肌性发育不良，前者更为常见。此外大动脉炎、结节性动脉炎、肾动脉内血栓形成或外伤血肿、神经纤维瘤、嗜铬细胞瘤等压迫肾动脉也可导致肾动脉狭窄。其中动脉粥样硬化导致的肾动脉狭窄多发于55岁以上男性，而纤维肌性发育不良则多发于年轻女性患者。

【问题6】诊断肾动脉狭窄的临床线索包括哪几个方面？

**思路：**

（1）高血压病的病程短，进展迅速，特别是青年或50岁以上舒张压高于110mmHg。

（2）恶性高血压病或高血压病病程较长但突然恶化。

（3）一般无高血压病家族史。

（4）一般降压药物治疗效果欠佳。

（5）四肢血压不对称，双上肢血压高于或低于下肢。

（6）尿蛋白弱阳性，血肌酐轻度升高，血钾偏低。

（7）腹部可闻及高调粗糙的收缩期血管杂音。

（8）影像学检查提示一侧或双侧肾脏缩小，特别是单侧肾脏缩小应高度怀疑。

【问题7】肾动脉狭窄最常见的病因为肾动脉狭窄及纤维肌性发育不良，哪些临床线索有助于两种病因的鉴别？

**思路：**出现以下情况时应考虑到粥样硬化导致肾动脉狭窄的可能：

（1）55岁以后发生的高血压病；且血压明显增高，>200/120mmHg。

（2）既往控制良好的血压突然升高且难以控制。

（3）有冠状动脉粥样硬化、脑动脉硬化或其他动脉粥样硬化的证据。

（4）上腹部或肋脊角处可闻及粗糙收缩期血管杂音。

（5）难以用其他原因解释的或ACEI或ARB类药物诱发的氮质血症。

（6）肾动脉造影显示双侧肾动脉狭窄。

出现以下情况应考虑到纤维肌性发育不良的可能：

（1）青年人特别是青年女性发生的高血压病。

（2）血压较高，且常规降压药物难以控制。

（3）上腹部或肋脊角可闻及粗糙收缩期杂音。

（4）肾动脉造影以单侧为主，特别是以右侧肾动脉狭窄为主，且血管呈串珠样改变。

【问题8】确诊为肾动脉狭窄应如何治疗？

1. 药物治疗　主要是控制血压，保护肾功能。对于能够控制的轻度高血压病，或者由于弥漫的动脉粥样硬化并发症存在高度手术风险者，首选药物治疗。一般选择双氢吡啶类的钙离子拮抗剂，ACEI及ARB类药物及α、β受体阻滞剂，由于动脉粥样硬化导致的肾动脉狭窄者应辅以抑制动脉粥样硬化进展的治疗，如戒烟、戒酒、减轻体重、调脂、抗血小板等治疗。

2. 介入治疗　包括经皮腔内肾动脉成形术（PTRA）及肾动脉支架置入术（PTAS）。后者临床常用。如患者无手术禁忌，介入治疗是治疗肾动脉狭窄的首选。

3. 手术治疗　对于肾动脉内膜增生引起的纺锤形狭窄、多个分支狭窄或动脉瘤远端狭窄不宜行介入治疗者，且服用药物不能控制高血压病，应选手术治疗。方法有旁路移植术、动脉内膜切除术及自体肾移植术等。目前临床应用较少。

4. 对于肾动脉狭窄已导致不可逆的肾功能损害者，必要时需行透析治疗。

学习笔记

【问题9】所有肾动脉狭窄患者都适合行介入手术吗？

**思路：**任何手术都有其适应证及禁忌证，不是所有患者都可行介入手术。

知识点

肾动脉狭窄介入手术的适应证及禁忌证

适应证：一侧或双侧肾动脉狭窄，程度≥70%，并伴有以下情况之一者：①难以用药物控制的高血压病；②无其他明确原因所致的轻、中度肾损害；③非因心肌缺血所致的反复发作的慢性心力衰竭或肺水肿。

禁忌证：①已发生慢性缺血性肾病而需透析者；②肾动脉病变过于弥漫或严重钙化者；③因肢体动脉狭窄而难以施行介入手术者；④合并其他不能治愈的疾病，一般状态较差而生存时间有限者。

【问题10】介入治疗的并发症有哪些？

**思路：**介入治疗的短期并发症主要包括穿刺处出血、肾动脉撕裂、肾动脉血栓形成、造影剂肾病及胆固醇结晶栓塞等；远期并发症主要是肾动脉再狭窄。目前随着介入技术的提高，出血及动脉撕裂的发生率明显下降，而动脉粥样硬化导致的肾动脉狭窄的老年患者中，造影剂肾病及胆固醇结晶栓塞发生率有增加的趋势。

知识点

对比剂肾病及胆固醇结晶栓塞

对比剂肾病（CIN）：即应用对比剂后新发生的、未发现其他原因的肾功能障碍或者原有的肾功能障碍加重（Scr升高≥25%或者绝对值升高44.2μmol/L）。一般应用对比剂24～48小时发生。

胆固醇结晶栓塞：动脉粥样硬化斑块中的胆固醇结晶崩解，脱落，致使胆固醇结晶栓塞形成，引起全身相应脏器的损害，可累及皮肤、肌肉、腹部脏器及神经系统，肾脏是最容易受累的器官，是老年人缺血性肾病的重要原因。

随　访

该患者行右肾动脉支架置入术后两周，在只服用β受体阻滞剂及阿司匹林的情况下血压维持在130～140/80～90mmHg，血钾正常，血浆肾素活性及醛固酮水平恢复正常。复查肾脏彩超提示右肾动脉血流通畅，血流速度峰值在正常范围内。

【问题11】该病例预后如何？

**思路：**因该患者为年轻人，考虑是纤维肌性发育不良导致的肾动脉狭窄，血肌酐正常，且无其他基础疾病，发现及时，未造成其他器官的损害，且给予肾动脉支架置入术后血压恢复正常，故该病例预后良好。

知识点

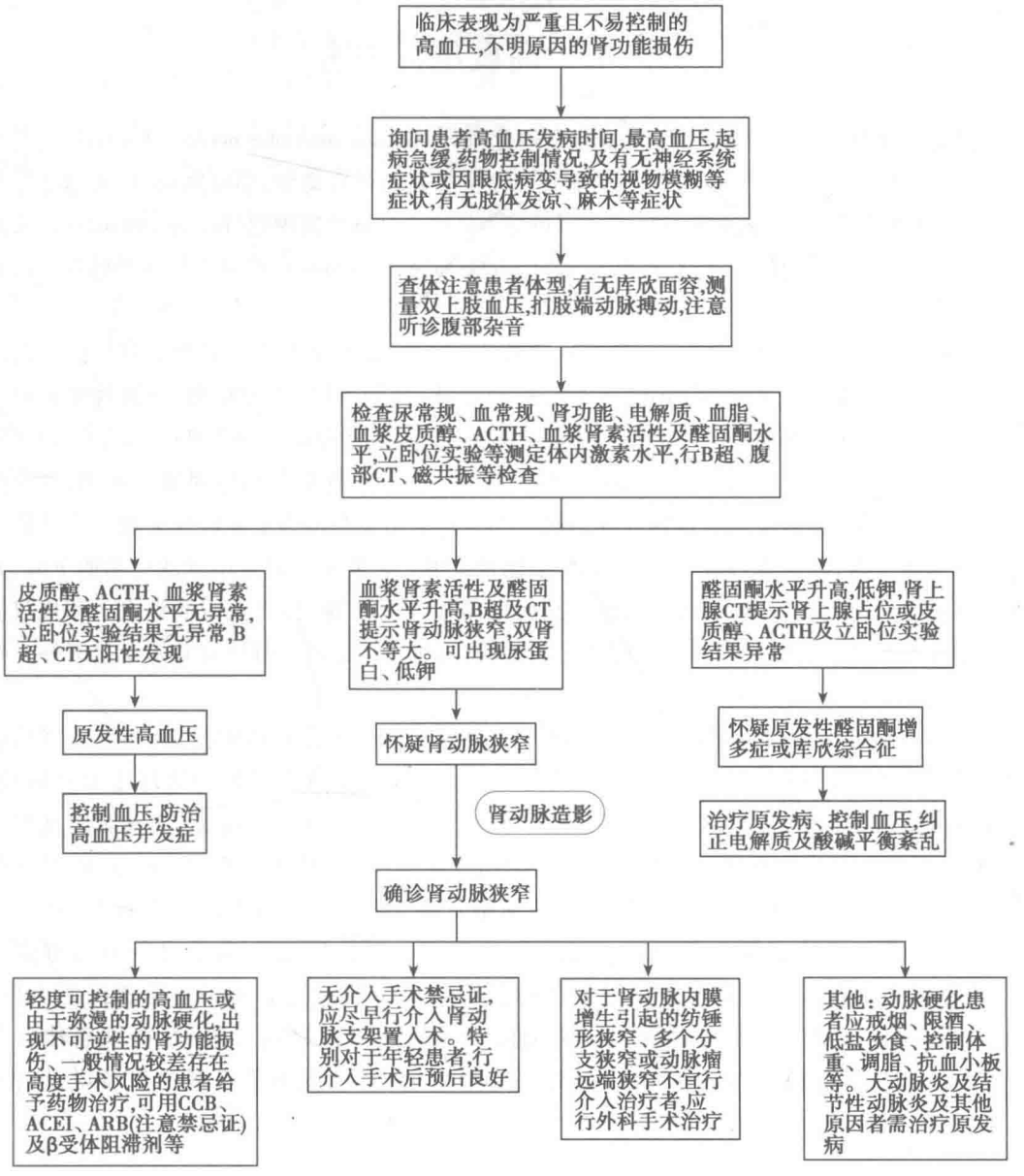
肾动脉狭窄的预后

对于纤维肌性发育不良患者，或年龄较轻，不伴有严重的基础疾病，高血压病程较短的患者，行肾动脉支架置入术后往往预后良好。

对于老年人，严重动脉粥样硬化，伴有其他靶器官的损伤及严重基础疾病，并出现不可逆性肾损害的患者预后不良。

学习笔记

【肾动脉狭窄诊断及治疗流程】




(刘丽秋)

## 参考文献


1. 叶任高,李幼姬,刘冠贤. 临床肾脏病学. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. Roberta Buso, Marcello Rattazzi, Matteo Leoni. An Unusual Case of Fibromuscular Dysplasia with Bilateral Renal Macroaneurysms: Three-year Outcome After Endovascular Treatment. The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2013, 26(7): 50-53.
3. 王海燕. 肾脏病学. 北京:人民卫生出版社,2009.
4. Geavlete O, Călin C, Croitoru M. Fibromuscular dysplasia-a rare cause of renovascular hypertension Case study and overview of the literature data. Journal of Medicine and Life, 2012, 5(3): 316-320.
5. Osamu Ogawa, Ritsuo Watanabe, Hiroshi Shimizu. Focal Renal Arteria Fibromuscular Dysplasia Demonstrated via Intravascular Ultrasound Image. Annals of Vascular Diseases, 2011, 4(3): 256-259.
6. 陈香美. 临床诊疗指南肾脏病学分册. 北京:人民卫生出版社,2011.

7. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: Screening and Modern Management. Eur Heart J, 2011, 32(13): 1590-1598.

## 第二节　高血压肾损害

高血压肾损害也称高血压性小动脉性肾硬化(hypertension arteriolar nephrosclerosis),是导致终末期肾病的重要原因。高血压性小动脉肾硬化主要是指弓形动脉、小叶间动脉、入球小动脉的硬化。根据其临床表现、病理改变及预后可分为良性小动脉性肾硬化(benign arteriolar nephrosclerosis)和恶性小动脉性肾硬化(malignant arteriolar nephrosclerosis),其中良性小动脉性肾硬化较常见。

良性小动脉性肾硬化是因长期高血压未能良好控制或老年人血管老化引起。由于肾脏细小动脉(主要指入球小动脉、小叶间动脉、弓形动脉)内膜增厚、管腔狭窄,导致肾脏供血不足,继而发生缺血性肾病,晚期出现肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化。本病多见于50岁以上的中老年人,有长期缓慢进展的高血压病史。因肾小管较肾小球对缺血敏感,故早期以夜尿增多、低比重尿及低渗透压尿等远端肾小管浓缩功能受损为主要临床表现。合并缺血性肾小球病变时,尿常规可有少量蛋白、红细胞及管型。晚期可出现肾小球滤过功能下降,并逐渐进展至终末期肾衰竭,同时伴高血压其他靶器官(心、脑等)损害及眼底病变。积极稳妥地控制高血压是治疗良性小动脉性肾硬化的关键,高血压的良好控制可有效降低患者终末期肾衰竭的发生率。

恶性小动脉性肾硬化是由于恶性高血压病引起肾小动脉弥漫性病变,从而导致肾功能急剧恶化。本病的特征性病理改变为入球小动脉、小叶间动脉和弓形动脉纤维素样坏死,小叶间动脉和弓状动脉内膜和表层平滑肌细胞增生,呈"洋葱皮"样改变,小动脉腔高度狭窄,甚至闭塞。临床表现除了恶性高血压病的心、脑病变外,患者出现蛋白尿或原有蛋白尿迅速加重、肉眼血尿或镜下血尿,可伴红细胞管型、颗粒管型和少量蛋白管型,肾功能急剧恶化,常于发病数周至数月进入终末期肾衰竭。恶性高血压病是内科危急重症之一,迅速有效地降低血压是保护靶器官功能的关键。一般首选静脉用药迅速控制血压,然后口服降压药维持。治疗过程中应避免血压下降过快,以免心、脑、肾等重要器官供血不足。血压不能控制的恶性高血压病患者,预后极差,已发生肾衰竭的患者应及时透析治疗。

学习笔记

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,56岁。因发现血压增高11年、夜尿增多1年来医院门诊。患者于11年前体查时发现高血压,当时测血压为160/92mmHg,无蛋白尿,血肌酐66μmol/L,未进一步就诊和治疗。5年前因头晕再次测血压为170/95mmHg,当地医院给予"复方降压片"处理,血压控制在150~160/85~92mmHg之间,头晕症状缓解后不服药。于1年前开始出现夜尿增多,每晚排尿3~5次,每次尿量与先前相仿,尿中泡沫增多,经久不消,曾到当地医院做尿常规检查发现"蛋白尿(+)"。发病以来无肉眼血尿,无双下肢水肿,体重变化不明显,无视物模糊。否认有糖尿病、肾炎等病史,父母和哥哥均有高血压病史,有吸烟和饮酒习惯近30年,至今未戒。

【问题1】门诊见一高血压病患者，问诊要点包括哪些？

**思路**：应全面详细了解患者病史，包括以下内容：①家族史：询问患者有无高血压病、糖尿病、血脂异常、冠心病、脑卒中或肾脏病的家族史；②病程：患高血压的时间，血压最高水平，是否接受过降压治疗及其疗效与副作用；③症状及既往史：目前及既往有无冠心病、心力衰竭、脑血管病、外周血管病、糖尿病、痛风、血脂异常、支气管哮喘、睡眠呼吸暂停综合征、性功能异常和肾脏疾病等症状及治疗情况；④有无提示继发性高血压病的证据：如肾炎史或贫血史，提示肾实质性高血压病；有无肌无力、发作性软瘫等低血钾表现，提示原发性醛固酮增多症；有无阵发性头痛、心悸、多汗提示嗜铬细胞瘤；⑤生活方式：膳食中脂肪、盐、酒精摄入量，吸烟年支数，体力活动量以及体重变化等；⑥药物引起高血压病：是否服用使血压升高的药物，例如口服避孕药、甘珀酸钠、滴鼻药、可卡因、安非他明、类固醇、非甾体类抗炎药、促红细胞生成素、环孢素以及中药甘草等；⑦心理社会因素：包括家庭情况、工作环境、文化程度及有无精神创伤史。

知识点

血压的分类和高血压的定义

目前我国采用正常血压（收缩压<120mmHg和舒张压<80mmHg）、正常高值[收缩压120～139mmHg和（或）舒张压80～89mmHg]和高血压[收缩压≥140mmHg和（或）舒张压≥90mmHg]进行血压水平分类。以上分类适用于18岁以上成人。

高血压定义为：在未使用降压药物的情况下，非同日3次测量血压，收缩压≥140mmHg和（或）舒张压≥90mmHg。收缩压≥140mmHg和舒张压<90mmHg为单纯性收缩期高血压。患者既往有高血压病史，目前正在使用降压药物，血压虽然低于140/90mmHg，也诊断为高血压病。

知识点

高血压病患者出现蛋白尿的临床意义

高血压病患者可出现相应的靶器官损害，包括心、脑、肾或血管等，其中肾脏是高血压病靶器官损害的主要受累器官。蛋白尿是肾脏损害重要标志，研究表明微量白蛋白尿是心血管事件的独立预测因素。评价高血压病患者蛋白尿以24小时尿白蛋白排泄量或晨尿白蛋白/肌酐比值为最佳，随机尿白蛋白/肌酐比值也可接受。

知识点

夜尿增多的病理生理基础

正常成人每日尿量约为1500ml，白天尿量约占总量的2/3，夜间尿量占1/3。当夜间排尿增多超过500ml，甚至夜间尿量与白天尿量相近或超过白天尿量，这种情况称为夜尿增多。夜尿增多可视为远端肾小管浓缩功能受损的临床表现，同时伴有低比重尿及低渗透压尿等。

【问题2】高血压病患者的体格检查要点包括哪些？

**思路**：仔细的体格检查有助于发现继发性高血压病线索和靶器官损害情况，体格检查要点包括：测量血压和心率，必要时测定立卧位血压和四肢血压；测量体重指数（BMI）、腰围及臀围；观察有无库欣面容、神经纤维瘤性皮肤斑、甲状腺功能亢进性突眼征或下肢水肿；听

学习笔记

诊颈动脉、胸主动脉、腹部动脉和股动脉有无杂音；触诊甲状腺；全面的心肺检查；检查腹部有无肾脏增大（多囊肾）或肿块，检查四肢动脉搏动和神经系统体征；必要时检查视力和眼底。

该患者体格检查：脉搏 79 次/分，血压 164/94mmHg，身高 165cm，体重 75kg。发育正常，营养良好，神志清楚。双眼睑无水肿，巩膜无黄染，结膜无充血，颈静脉无怒张。甲状腺无肿大，两肺呼吸音清晰，未闻及啰音，心率 79 次/分，心律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部饱满，肝、脾肋下未触及，未触及肿块，未闻及血管杂音。双下肢无凹陷性水肿。

【问题 3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者长期高血压病史和明确的高血压病家族史，且血压控制不良，有夜尿增多和蛋白尿的临床表现，无肾炎等相关疾病史，因此考虑高血压病引起肾损害的可能性较大。

【问题 4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 尿液分析（尿蛋白和尿沉渣镜检）；血生化（肌酐、尿素氮、尿酸、血钾、空腹血糖和血脂）；肾脏 B 超；心电图。

该病例门诊检查结果：尿蛋白（+），尿红细胞 2 个/HP；血肌酐 135μmol/L，血尿素氮 12.6mmol/L，血尿酸 524μmol/L，血钾 4.6mmol/L，空腹血糖 5.6mmol/L，总胆固醇 6.43mmol/L，HDL 1.29mmol/L，三酰甘油 3.87mmol/L；双肾 B 超：双肾形态大小正常，左肾 103mm×48mm，右肾 100mm×37mm；心电图提示：左心室高电压。

【问题 5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该病例符合高血压肾损害的临床诊断标准。患者需要住院以进一步明确诊断、进行病情评估和制订治疗方案。

学习笔记

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括超声心动图、颈动脉超声、餐后血糖、尿白蛋白定量、尿蛋白定量、眼底检查、胸片、脉搏波传导速度（PWV）以及踝臂血压指数（ABI）等，还重点进行了肾功能检查（包括$^{99}Tc^{m}$-DTPA 肾动态显像）。

为排除继发性高血压病，患者还进行以下检查：血浆肾素活性、血和尿醛固酮、血和尿皮质醇、血游离甲氧基肾上腺素（MN）及甲氧基去甲肾上腺素（NMN）、血和尿儿茶酚胺、肾上腺超声等检查。

为进一步排除肾实质性高血压病，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

辅助检查结果：超声心动图 LVMI 145g/m$^2$；颈动脉超声 IMT 1.29mm；双侧肾上腺超声未发现异常；颈-股动脉脉搏波速度 16m/s；踝/臂血压指数 0.69；餐后 2 小时血糖 10.1mmol/L；尿白蛋白尿肌酐比值 378mg/g；尿蛋白定量 0.62g/24h；眼底检查见视网膜动脉变细、反光增强及交叉压迫征；胸片见主动脉弓迂曲、心影向左下扩大；$^{99}Tc^{m}$-DTPA 肾动态显像结论为双肾功能轻度受损（左肾 GFR 24ml/min，右肾 GFR 26ml/min）。血浆肾素活性、血和尿醛固酮、血和尿皮质醇、血游离甲氧基肾上腺素（MN）及甲氧基去甲肾上腺素（NMN）、血和尿儿茶酚胺均在正常值范围。

肾脏病理检查结果见图 10-2-1。光镜下可见有肾小球球性废弃，球囊内见渗出；还可见肾小球体积略增大，系膜区轻度增宽，基质增加，肾小球毛细血管袢开放欠佳，毛细血管丛呈皱缩状，向血管极回缩致包囊腔相对扩大，包囊腔中少量渗出物。肾小管和间质轻-中度病变，灶性小管萎缩，基膜增厚，管腔相对扩大，间质增宽，轻度纤维化。间质血管病变明显，可见入球小动脉玻璃样变性，弓状动脉内膜增厚。病理诊断：提示高血压病所致肾损害（良性小动脉性肾硬化）。

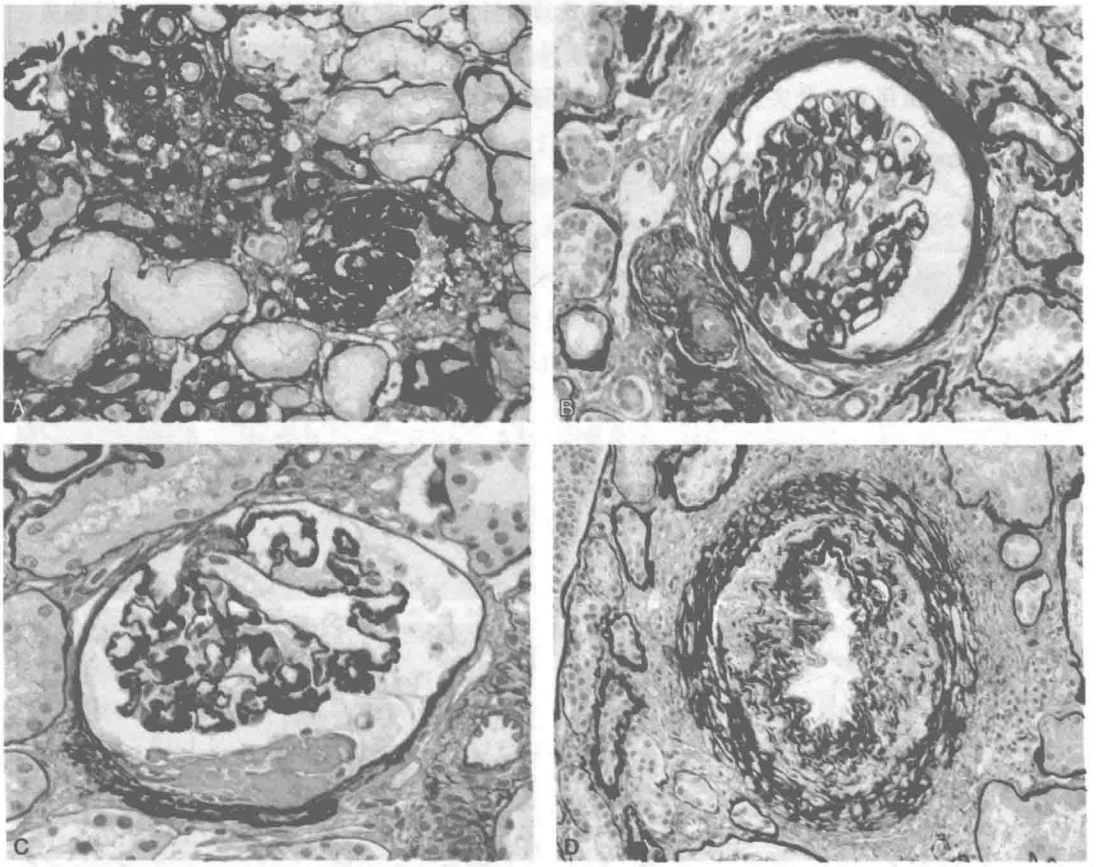


图 10-2-1　肾脏病理检查结果

A. 肾小球球性废弃；B. 入球动脉玻璃样变性；C. 肾小球缺血；D. 弓状动脉内膜增厚

【问题 6】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为高血压病良性小动脉性肾硬化。

知识点

良性小动脉性肾硬化的病理改变

光镜：主要为入球动脉等细动脉玻璃样变性，肾小球毛细血管袢皱缩、缺血；系膜区增宽，可有纤维性新月体形成；肾小管弥漫萎缩，直径变小，管腔狭窄或不开放，上皮细胞立方状排列，胞浆清晰，类似内分泌腺样改变；间质纤维化也较常见。

免疫荧光：透明变性的动脉可见非特异性的 IgM、C3 沉积，有时肾小球、包囊壁甚至肾小管也可见 IgM 和 C3 沉积。

【问题 7】高血压病良性小动脉性肾硬化需与哪些疾病鉴别？

**思路：** 主要与以下疾病鉴别：①高血压病恶性小动脉性肾硬化；②肾实质性高血压病。

知识点

恶性小动脉性肾硬化的临床和病理表现

临床表现：血压常常达到或超过 200/130mmHg，除了恶性高血压病的心、脑病变外（如视乳头水肿、视网膜出血、充血性心力衰竭、中风），患者出现蛋白尿或原有蛋白尿的迅速加重、肉眼血尿或镜下血尿，可伴红细胞管型、颗粒管型和少量蛋白管型。肾功能急剧恶化，血肌酐、尿素氮迅速升高，常于发病数周至数月进入终末期肾衰竭。

学习笔记

病理表现：入球动脉、小叶间动脉及弓状动脉纤维素样坏死，小叶间动脉和弓状动脉高度内膜增厚，增生的基质及细胞呈同心圆排列，使血管切面呈“洋葱皮”样外观，动脉管腔高度狭窄乃至闭塞。肾实质弥漫萎缩，灶性坏死（图 10-2-2）。

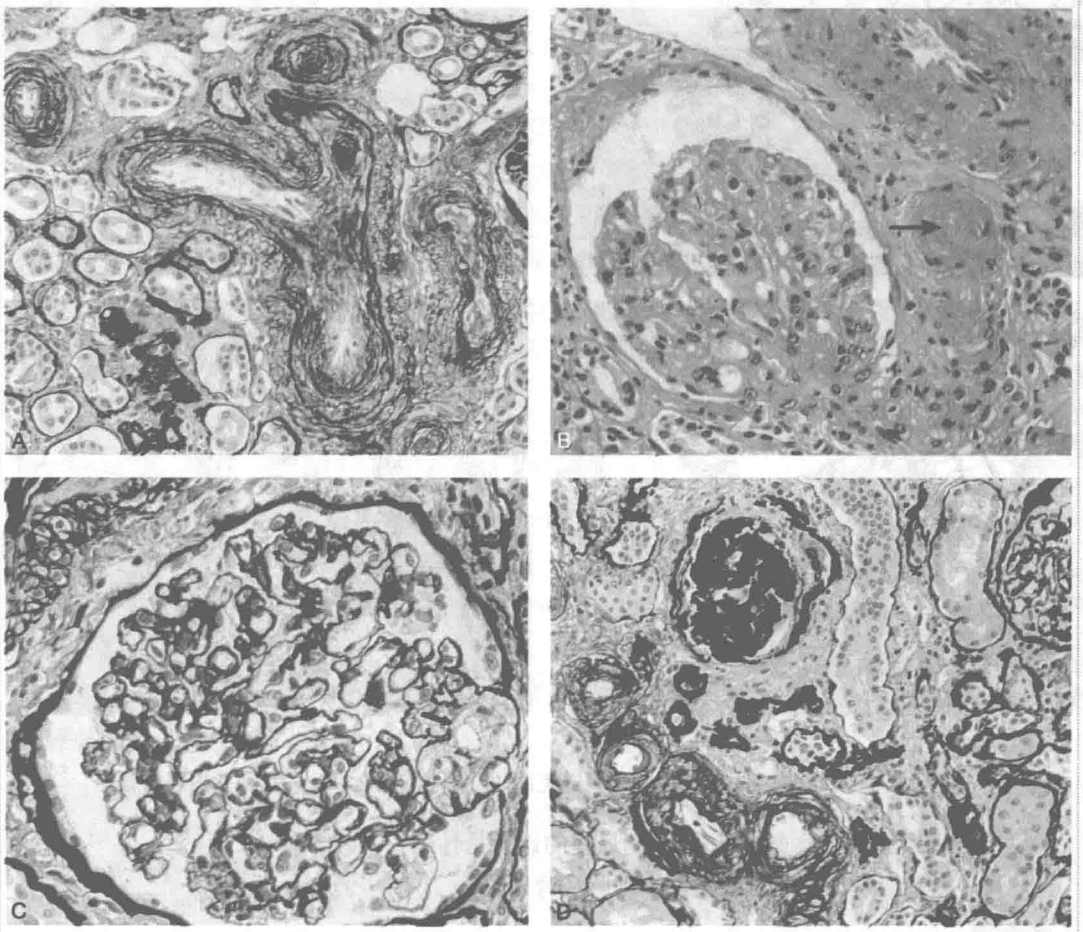



图 10-2-2　恶性小动脉性肾硬化病理改变特征

A. 小叶间动脉内膜增厚葱皮样变；B. 小叶间动脉内膜增厚葱皮样变伴血栓形成；C. 肾小球节段内皮肿胀；D. 肾小球硬化间质弥漫纤维化

知识点

原发性高血压病肾损害与肾实质性高血压病的鉴别

一般而言，除了恶性高血压病外，原发性高血压病很少出现明显蛋白尿，血尿也较少见，肾功能减退首先从肾小管浓缩功能开始，肾小球滤过功能仍可长期保持正常或增强，直到后期血肌酐才逐渐上升；而肾实质性高血压病往往在发现血压升高时已经有蛋白尿、血尿和贫血，肾小球滤过率下降；此外，肾实质性高血压病的血压水平较高且较难控制。如果条件允许，肾活检病理检查有助于明确诊断，如与局灶节段性肾小球硬化、原发性 IgA 肾病等原发肾小球疾病相鉴别。

【问题 8】根据临床表现和肾脏病理检查，患者明确诊断为高血压病良性小动脉性肾硬化，如何治疗？

学习笔记

**思路：**积极稳妥地控制高血压是治疗小动脉性肾硬化的关键。高血压的良好控制可有效降低患者良性小动脉性肾硬化导致终末期肾衰竭的发生率。

（1）减轻体重：尽量将体重指数（BMI）控制在25以下。

（2）饮食控制：低盐饮食（<6g/d）；限制蛋白饮食0.8～1.0g/（kg·d），可加服复方α-酮酸片；并减少脂肪摄入，膳食中脂肪量应控制在总热量的25%以下。

（3）戒烟、限制饮酒：每日饮酒量不可超过相当于50g乙醇的量。

（4）增加运动：可慢跑或步行，每周3次，每次30分钟。

（5）口服降压药：可首选血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）类降压药，使目标血压控制在140/90mmHg，若能耐受应降至130/80mmHg。若血压不达标，可加用钙通道阻滞剂（CCB）类降压药。

知识点

高血压病患者治疗的目标

高血压病患者治疗的目标是最大限度地降低心血管并发症发生与死亡的总体危险。需要治疗所有可逆性心血管危险因素、亚临床靶器官损害以及各种并存的临床疾病。

知识点

高血压病患者降压治疗的目标值

一般高血压病患者，应将血压（收缩压/舒张压）降至140/90mmHg以下；65岁及以上的老年人的收缩压应控制在150mmHg以下，如能耐受还可进一步降低；伴有肾脏疾病、糖尿病，或病情稳定的冠心病或脑血管病的高血压病患者治疗更宜个体化，一般可以将血压降至130/80mmHg以下。伴有严重肾脏疾病或糖尿病，或处于急性期的冠心病或脑血管病患者，应按照相关指南进行血压管理。

知识点

慢性肾脏病高血压患者降压治疗的目标值

（1）非糖尿病慢性肾脏病非透析成人患者降压目标值：①尿白蛋白<30mg/d，将血压降至≤140/90mmHg；②尿白蛋白为30～300mg/d，将血压降至≤130/80mmHg；③尿白蛋白>300mg/d，将血压维持在130/80mmHg。

（2）糖尿病慢性肾脏病非透析成人患者降压目标值：①尿白蛋白<30mg/d，将血压降至≤140/90mmHg；②尿白蛋白≥30mg/d，将血压降至≤130/80mmHg。

知识点

老年慢性肾脏病高血压患者降压策略

老年慢性肾脏病非透析患者在制订降压治疗方案时要根据其并发病及所接受的治疗，逐渐增加治疗力度，并密切关注与降压治疗相关的潜在副作用，包括电解质紊乱、急性肾功能恶化和直立性低血压。

学习笔记

知识点

慢性肾脏病高血压患者降压药物的选择

（1）非糖尿病非透析患者，建议 ARB 或 ACEI 为首选降压治疗药物。

（2）尿白蛋白 30～300mg/d 的糖尿病非透析患者，推荐 ARB 或 ACEI 为首选降压治疗药物；尿白蛋白>300mg/d 的糖尿病非透析患者，建议 ARB 或 ACEI 为首选降压治疗药物。

知识点

健康的生活方式

健康的生活方式，在任何时候、对任何高血压病患者都是有效的治疗方法，可降低血压、控制其他危险因素和临床情况。生活方式干预主要措施包括：减少钠盐摄入，增加钾盐摄入；控制体重；不吸烟；不过量饮酒；体育运动；减轻精神压力，保持心理平衡。

【问题 9】如患者在疾病发展过程中出现恶性小动脉性肾硬化表现时，应如何治疗？

**思路：**恶性高血压病是内科危急重症之一，迅速有效地降低血压是保护靶器官功能的关键。一般首选静脉用药迅速控制血压，然后口服降压药维持。治疗过程中应避免血压下降过快（即所谓控制性降压），以免心、脑、肾等重要器官供血不足。血压不能控制的恶性高血压病患者，预后极差。已发生肾衰竭的患者应及时透析治疗。

随　访

入院后经过两周治疗后，血压降至 140/85mmHg，尿蛋白（±），尿蛋白定量 275mg/24h，血肌酐 116μmol/L，患者出院。出院 1 个月后复查，尿蛋白转阴性；血肌酐 98μmol/L；血尿素氮 7.7mmol/L，血尿酸 372μmol/L，血钾 4.3mmol/L。治疗 6 个月后随访，尿蛋白阴性；尿蛋白定量 180mg/24h；血肌酐 102μmol/L；血尿素氮 7.9mmol/L，血尿酸 367μmol/L，血钾 4.8mmol/L；空腹血糖 5.3mmol/L，总胆固醇 5.94mmol/L，HDL 1.72mmol/L，三酰甘油 3.43mmol/L；超声心动图 LVMI 137g/$m^2$；颈动脉超声 IMT 1.22mm。

【问题 10】该病例的预后如何？

**思路：**该患者的预后应从心血管预后和肾脏预后两方面去评估。经 6 个月治疗，患者血压控制能达标，左心室肥厚和颈动脉内膜中层厚度均得到改善，高血脂也得到改善，未出现新发糖尿病，说明心血管预后较好。此外，经 6 个月治疗患者尿蛋白明显下降，血肌酐下降，肾功能得到改善，说明肾脏预后良好。

知识点

高血压病患者的心血管风险分层

高血压病患者的诊断和治疗不能只根据血压水平，必须对患者进行心血管风险的评估并分层。高血压病患者的心血管风险分层，有利于确定启动降压治疗的时机，有利于采用优化的降压治疗方案，有利于确立合适的血压控制目标，有利于实施危险因素的综合管理。目前将高血压病患者按血压水平、心血管危险因素、靶器官损害、临床并发症和糖尿病，分为低危、中危、高危和很高危四个层次。3 级高血压病伴 1 项及以上危险因素；合并糖尿病；临床心、脑血管病或慢性肾脏疾病等并发症，属于心血管风险很高危患者。

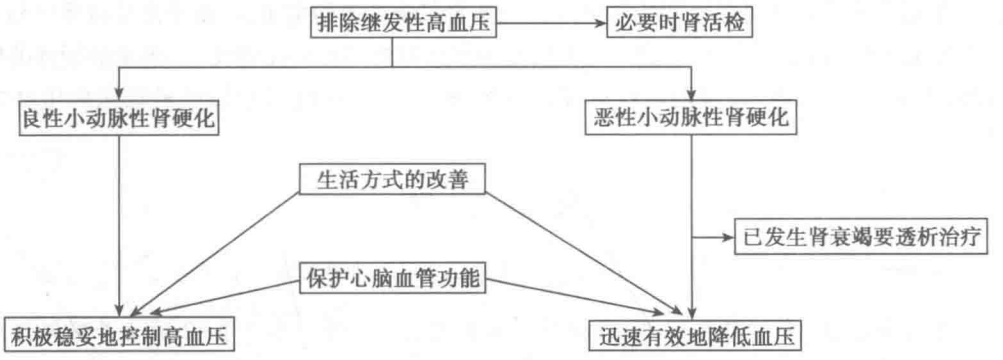
学习笔记

知识点

高血压肾损害常用的临床诊断指标

高血压肾脏损害临床上主要根据血清肌酐升高、估算的肾小球滤过率(eGFR)降低或尿白蛋白排泄量(UAE)增加来诊断。估算的肾小球滤过率(eGFR)是一项判断肾脏滤过功能简便而且敏感的指标,可采用"肾脏病膳食改善试验(MDRD)"公式来计算。如 eGFR< 60ml/(min·1.73m$^2$)或出现微量白蛋白尿(30~300mg/24h 或白蛋白/肌酐比≥30mg/g)即可认为出现高血压肾损害。

【高血压肾损害诊断及治疗流程】




(万建新)

学习笔记

## 参考文献

1. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
2. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. Am J Kidney Dis, 2013, 62(2): 201-213.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press, 2013, 22(4): 193-278.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA, 2014, 311(5): 507-520.
5. 余英豪,郑智勇. 肾穿刺活检病理诊断彩色图谱. 福州:福建科学技术出版社,2008.

# 第十一章 妊娠与肾脏

随着慢性肾脏病(CKD)发病率的逐年增长,妊娠相关肾脏病(renal disease in pregnancy)的发生率亦上升,约占产科的4%。这包括两方面:一是妊娠合并慢性肾脏病,主要表现为对蛋白尿、肾功能和血压等的影响;二是妊娠中肾脏疾病,如尿路感染、妊娠高血压综合征或先兆子痫、妊娠期急性肾损伤等。据资料统计,CKD患者妊娠90%以上尿蛋白增加,其中30%可出现肾病综合征;孕前血肌酐>2.5mg/dl者,产后约40%发生不可逆肾功能恶化,进入维持性透析;同时早产儿和先兆子痫可分别高达70%和40%。妊娠肾脏病属产科危重症,由于涉及对孕妇和胎儿两方面造成影响,治疗上有其特殊性。因此,充分了解妊娠期正常生理变化,察觉妊娠肾脏病早期表现,进而适时、准确、合理的治疗以保证妊娠成功率,是肾脏科和妇产科临床医生必须掌握的。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性,33岁。因孕12周,发现蛋白尿1周来院就诊。患者孕12周于外院例行产前检查时发现尿蛋白(++),镜下红细胞10~16个/HP,血肌酐89μmol/L,血压125/82mmHg,产科拟"妊娠并发肾小球肾炎"建议来医院诊治。病程中,患者无肉眼血尿和水肿;不伴尿频、尿急、尿痛;无脱发、口腔溃疡、关节痛、皮下紫癜等。

体格检查:神志清,血压130/80mmHg。眼睑无水肿,全身浅表淋巴结未及,皮肤未见皮疹、紫癜。两肺呼吸音清,心率96次/分,心律齐。腹部隆起,宫底耻骨联合上方2指。下肢无水肿。

既往史:2-0-0-1,末次月经××××年9月12日,已育一子,11岁,当时孕期正常,足月自然分娩。否认高血压病、糖尿病病史,否认肾脏病史,无肝炎等传染病史。平素体健,从不体检。

【问题1】妊娠相关肾脏病患者的问诊要点有哪些?

**思路:** 问诊要点包括:①肾脏病变出现的时间与孕周的关系,如蛋白尿出现在孕前或孕早、中、晚期。②询问伴随症状,有无水肿、肉眼血尿、尿路刺激征、瘀点、瘀斑、紫癜及皮疹、脱发、口腔溃疡、关节痛及高血压等伴随症状。③既往史,应了解患者有无高血压病、肾脏病、糖尿病等慢性病史;既往体格检查结果。④详细了解患者的生育史,有无妊娠高血压综合征病史及反复自然流产史。

本病例并没有特殊既往史及继发性肾脏病症状。

【问题2】应进一步完善哪些辅助检查项目?

**思路:** 包括24小时尿蛋白定量,24小时尿糖、尿肌酐、尿电解质,血尿蛋白电泳,中段尿培养+药敏,病毒学指标,应注意排查自身免疫性疾病(Ig全套、补体C3、C4、ANA、ENA、dsDNA、ANCA、RF、ASO、抗心磷脂抗体、溶血性贫血指标等),眼底检查,并对胎儿发育情况进行监测。

该患者的实验室检查结果:

(1) 血常规:WBC $5.7\times10^9$/L,中性粒细胞69.6%,淋巴细胞24.2%,单核细胞4.6%,嗜酸性粒细胞1.3%,Hb 94g/L,RBC $3.71\times10^{12}$/L,血小板$241\times10^9$/L,血沉29mm/h。

(2) 尿常规:pH 6.5,Pro(+++),RBC 26~30个/HP,WBC 0,上皮细胞0,管型(-)。24小时尿蛋白定量1506mg(2.2L尿量)。

学习笔记

（3）血生化：前白蛋246mg/L，ALT 11IU/L，AST 19IU/L，AKP 42IU/L，GGT 7IU/L，总胆红素7.7μmol/L，直接胆红素0.2μmol/L，总蛋白55g/L，ALB 29g/L，BUN 2.8mmol/L，Scr 108μmol/L，UA 319μmol/L，胱氨酸蛋白抑制剂1.14mg/L，$Na^+$ 141mmol/L，$K^+$ 4.56mmol/L，$Cl^-$ 101mmol/L，$CO_2$-CP 22mmol/L。

（4）免疫指标：ANA（-），ENA（-），抗dsDNA 2.0IU/ml，IgG 871mg/dl，IgA 246mg/dl，IgM 117mg/dl，C3 111mg/dl，C4 31mg/dl，RSO 54IU/ml，RF 26IU/ml，抗心磷脂抗IgM 0.7MPL/ml，抗心磷脂抗体IgG 0.6GPL/ml，ANCA（-）。

（5）B超：右肾112mm×50mm，左肾108mm×49mm，双肾实质回声增强，右肾盂扩张11mm×13mm，左肾盂（-），双侧输尿管未见扩张。

【问题3】根据已有的检查结果，对该患者应作出何种诊断？是生理性蛋白尿，还是妊娠合并原发性肾小球肾炎，抑或是继发性肾脏病？

**思路：**该患者妊娠早期（孕12周）出现较大量蛋白尿（1.5g/24h），不考虑生理性蛋白尿；其既往无明确的肾炎病史，无高血压病、糖尿病等慢性病史，实验室检查未发现继发因素，因此考虑患者临床诊断为“妊娠合并原发性肾小球肾炎”。

知识点

妊娠期蛋白尿特点

由于妊娠期肾小球滤过率增加，正常妊娠妇女可以有少量尿蛋白滤过，以白蛋白尿为主，但24小时尿蛋白排出量<300mg。

若尿蛋白定量≥500mg/24h，应注意病理状态存在。孕前已有蛋白尿或孕20周前出现病理性蛋白尿者，慢性肾小球肾炎可能大；妊娠晚期（孕期≥28周）合并高血压时，以妊娠高血压综合征可能性较大。

妊娠期蛋白尿的多少直接影响胎儿的生长发育，尤其是妊娠早中期大量蛋白尿合并低白蛋白血症时早产儿、低体重儿的发生率高。

【问题4】是否能继续妊娠？是否须行肾穿刺活检明确诊断？

**思路：**患者目前中等量尿蛋白、血浆白蛋白正常、轻度肾功能异常、血压轻度增高，可以继续妊娠。应密切随访尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐及血压变化；产科随访胎儿生长发育情况，如胎心、双顶径等。

目前不必急于肾活检，因为妊娠期间肾活检风险较大，可能对胎儿造成刺激，引发流产、早产。

知识点

妊娠肾脏病能否行肾活检？

慢性肾脏病的病理类型及病变轻重与妊娠过程的顺利与否密切相关，明确病理可以指导治疗、判断预后。理论上孕30周前肾活检是安全的，但妊娠期肾活检还应慎重。

一般主张，孕前已有慢性肾炎者妊娠前应做肾活检明确病理；原先无病史者建议产后4~6个月待子宫恢复后做肾活检。

【问题5】继续妊娠可能存在哪些风险？

**思路：**随着孕期的增加，可能出现大量蛋白尿、血肌酐进一步升高，出现妊娠高血压综合征甚至先兆子痫。如合并泌尿道感染等可加重肾功能损伤，导致流产、早产、胎儿发育迟缓等，应向患者及家属充分说明、沟通。

学习笔记

知识点

妊娠对慢性肾病患者有哪些影响?

(1) 蛋白尿增加:慢性肾炎患者妊娠后尿蛋白几乎都会加重,约25%可达到肾病综合征。

(2) 肾功能损害加重:孕前已有肾功能中-重度损伤者(血肌酐>2.5mg/dl),产后发展至不可逆肾衰的风险增加;孕前血肌酐<1.3mg/dl者,孕期和产后肾功能保持良好。

(3) 妊娠高血压综合征、先兆子痫发生率高。

(4) 胎儿方面,大部分慢性肾脏病患者妊娠的成功率可达90%,但胎儿宫内发育迟缓、早产儿、低体重儿发生率高达50%~60%。

【问题6】孕期重点评估内容是哪些?如何评估肾功能?

**思路:** 对妊娠相关肾脏病患者的评估重点主要包括肾功能、血压、蛋白尿、血浆白蛋白、贫血、有无合并尿路感染等和胎儿的生长发育情况(如双顶径)。

知识点

妊娠期如何评估肾功能、血压?

(1) 肾功能:妊娠期血肌酐一般较平时下降44μmol/L、尿素氮下降0.5mmol/L,GFR持续高滤过状态可持续至妊娠后期。血肌酐>80μmol/L时即提示可能存在肾脏疾病。血清半胱氨酸蛋白酶抑制物C(Cystatin C)可能较血肌酐更加敏感。

由于体重增加,CG和MDRD公式可能低估孕期肾功能,而内生肌酐清除率(Ccr)是最有效、准确的评估肾功能方法。

$$24\text{小时 Ccr}=\frac{\text{尿肌酐(mg/dl)}\times\text{24小时尿量(L)}}{\text{血肌酐(mg/dl)}}$$

矫正清除率=1.73$m^2$/实际体表面积×0.78(常数)×矫正数×24小时Ccr

[矫正数=0.06×身高(cm)+0.0128×体重(kg)-0.152]

(2) 血压:妊娠期周围血管阻力下降,血压较平时可下降20~25mmHg。如果孕妇血压在130/80mmHg,或较孕前收缩压增加≥30mmHg和(或)舒张压≥15mmHg时应警惕妊娠高血压的发生。血压>140/90mmHg时应降压治疗;血压≥160/100mmHg时注意先兆子痫发生。

妊娠期随访及诊治情况

孕26周随访时,患者出现双下肢水肿,尿量1200~1400ml/d,血压134/85mmHg。相关辅助检查结果:

(1) 血常规:WBC 8.6×$10^9$/L,N 79.1%,L 16.6%,Hb 103g/L,RBC 3.64×$10^{12}$/L,Plt 200×$10^9$/L。

(2) 24小时尿蛋白4389mg(尿量1.1L)。

(3) 血生化:前白蛋白298mg/L,ALT 14IU/L,AST 16IU/L,AKP 56IU/L,GGT 11.6IU/L,总胆红素7.0μmol/L,直接胆红素0.3μmol/L,总蛋白52g/L,ALB 21g/L,BUN 5.6mmol/L,Scr 112μmol/L,UA 475μmol/L,胱氨酸蛋白抑制剂1.14mg/L,$Na^+$ 141mmol/L,$K^+$ 4.56mmol/L,$Cl^-$ 101mmol/L,$CO_2$-CP 22mmol/L,胆固醇7.52mmol/L,甘油三酯4.3mmol/L。

(4) 胎儿监测:B超提示单胎,胎心好,双顶径60.5cm。

学习笔记

【问题7】该患者肾脏病是否需要治疗？怎么治疗？

**思路：** 随着孕期增加，患者出现大量蛋白尿、低白蛋白血症，影响胎儿生长发育（B超显示双顶径略小于孕期）。由于尚处于妊娠中期，肾功能、血压轻度异常，继续妊娠下去需予以积极治疗以减少蛋白尿、保证胎儿生长发育、防止肾功能恶化。方案有：①加用泼尼松25mg，每天1次，口服；②保护胃黏膜；③骨化三醇0.25μg，每天1次，口服；碳酸钙0.6g，每天1次，口服；④肾病综合征、高凝状态，给予抗凝治疗、防治血栓栓塞；⑤输注人体白蛋白10g。

知识点

妊娠合并肾脏病治疗的特殊点

（1）饮食：建议正常蛋白质饮食，以保证胎儿的生长发育。除非有严重高血压病，即使是轻中度高血压病，一般也应正常盐饮食；切勿低盐饮食以免影响胎儿生长发育。随孕期正常补充孕妇所需的铁、钙、叶酸及维生素等制剂，并因注意锌、镁等微量元素的补充。

（2）一般中等量以下蛋白尿者，孕期不需要特殊治疗。如果大量蛋白尿合并严重低白蛋白血症时，有指征使用中小剂量糖皮质激素，推荐剂量泼尼松0.5mg/（kg·d），一般20～30mg/d。

（3）免疫抑制剂：原则上禁止使用，若病情需要，硫唑嘌呤可应用，注意毒副反应。

（4）胃黏膜保护：不主张使用质子泵抑制剂，建议使用硫糖铝制剂。

（5）防止骨质疏松治疗：可使用骨化三醇、钙剂。

（6）抗凝治疗：妊娠期应慎重抗凝，若合并肾病综合征、高凝状态，可考虑使用低分子肝素或小剂量阿司匹林。

（7）输注人体白蛋白：在严重低白蛋白血症时，可适当输注人体白蛋白，使血浆白蛋白水平维持在25g/L以上维持胎儿生长发育需要。

（8）利尿剂使用问题：妊娠期应减少利尿剂使用，不主张使用袢利尿剂，以免引起血容量不足造成胎盘供血不足、胎儿发育迟缓、血电解质紊乱和新生儿黄疸的发生。

产前随访情况

孕29周随访：仍有下肢水肿，血压146/92mmHg，24小时尿蛋白1514mg（2.1L尿量），ALB 28g/L，Scr 112μmol/L，UA 429μmol/L。B超：胎心、胎动正常，双顶径66cm，小于孕期。

加用拉贝洛尔50mg，每天2次，口服，控制血压。

孕32周随访：血压150/100mmHg，加用氨氯地平片5mg，每天1次，口服，后血压控制于130/85mmHg。

患者孕37周时剖宫产下一女婴，体重2450g，Apgar评分10-′10′-10′。

【问题8】该患者何时使用降压药？妊娠期哪些降压药较安全？

**思路：** 患者孕29周时血压中度升高，应予以降压治疗，首先选用安全性较高的拉贝洛尔（50mg bid）口服降压，从小剂量开始因为过度降压会造成胎盘供血不足。孕32周随访时发现血压控制不理想，为防止先兆子痫发生，加用氨氯地平5mg qd口服，使血压控制于130/85mmHg。

知识点

妊娠期高血压治疗特点

（1）治疗的介入时机、控制目标：轻度高血压一般不需药物治疗，应注意休息，左侧卧位；中-重度高血压（收缩压>150mmHg或舒张压>100mmHg）应予以降压处理，一般将舒张压控制在90～95mmHg，不主张降压过快、过低以免胎盘灌注不足。

学习笔记

（2）降压药选择：首选甲基多巴、拉贝洛尔、硝苯地平、硫酸镁。

二线降压药：可乐定、肼苯达嗪、哌唑嗪、β受体阻滞剂（只建议在妊娠晚期应用）。

（3）妊娠期不宜使用的降压药：ACEI、ARB、袢利尿剂。ACEI/ARB类药物在哺乳期也应避免使用。

知识点

妊娠期高血压鉴别诊断

| | 先兆子痫 | 妊娠合并高血压 | 妊娠合并慢性肾炎 |
|---|---|---|---|
| 既往史 | 健康 | 有高血压病史 | 有慢性肾炎病史 |
| 起病年龄 | 年轻初产妇多见 | 大龄产妇多见 | 多样 |
| 起病时间 | 妊娠24周后 | 妊娠前 | 妊娠前 |
| 水肿 | 轻至中度 | 无或轻度 | 轻至重度 |
| 血压 | 收缩压一般≤180mmHg | 严重者可≥200/100mmHg | 严重者可≥200/100mmHg |
| 蛋白尿 | ++~+++ | -~+ | +++~++++ |
| 管型尿 | 少量 | 无或少量 | 可大量 |
| 肾功能 | 一般正常 | 正常或轻度下降 | 显著减退 |
| 眼底改变 | 小动脉痉挛，视网膜可有水肿、出血、渗出 | 小动脉硬化，严重者可出血渗出 | 小动脉硬化严重者可有出血渗出 |
| 血压预后 | 产后短期内恢复 | 产后血压不恢复 | 产后较难恢复或继续加重 |

学习笔记

患者预后及后续治疗情况

产后2个月随访，患者水肿消退，血压130/85mmHg。实验室检查：尿蛋白（++++），RBC 6~10个/HP，24小时尿蛋白2292mg（1.5L尿量），ALB 35g/L，Scr 102μmol/L，UA 462μmol/L，免疫指标正常。

产后治疗：患者分娩后逐渐停用激素。因未予哺乳，产后2个月开始ARB治疗，科素亚50mg/d口服，逐渐增加至100mg/d口服。

产后8个月，24小时尿蛋白1390mg，Scr 121μmol/L，血压140/90mmHg。入院行肾穿刺活检。

病理报告：光镜：肾组织2条，肾小球24~30个，皮质和髓质，13/24~16/30个肾小球球性硬化，4/23~7/30个肾小球节段硬化，余肾小球毛细血管袢开放，部分系膜区系膜基质轻中度增多伴系膜细胞轻中度增生。肾小管间质病变中度，肾间质中度灶性纤维增生，中度灶性炎细胞浸润（以单核、淋巴细胞为主，少量中性粒细胞），肾小管中度灶性萎缩，肾间质可见泡沫细胞。部分小叶间动脉可见灶性透明变性。

免疫荧光：肾组织1条，肾小球5个，IgA（+++），IgG（+），C3（+++）：系膜区，颗粒状，弥漫性；IgM、C4、C1q、Fn：阴性。

诊断：IgA肾病（局灶节段硬化）见图11-1-1。

肾小球局灶节段硬化，系膜区系膜基质轻中度增多伴系膜炎细胞浸润；肾间质中度灶性纤维增生，肾小管中度灶性萎缩，见图11-1-2。

免疫荧光：IgA（+++），系膜区，颗粒状，弥漫沉积，见图11-1-3。

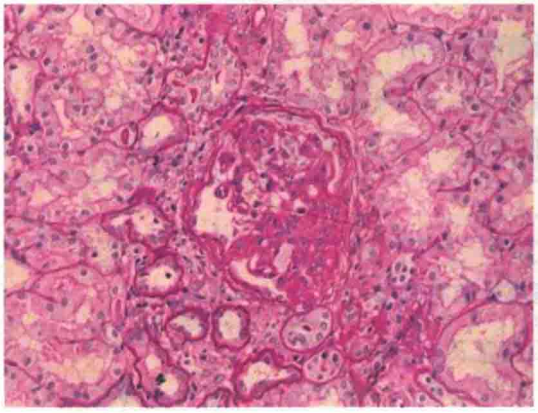


图 11-1-1　肾病病理检查光镜检查结果

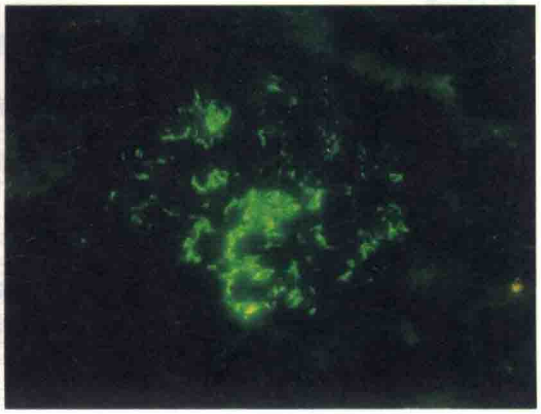


图 11-1-2　肾病病理检查免疫荧光检查结果

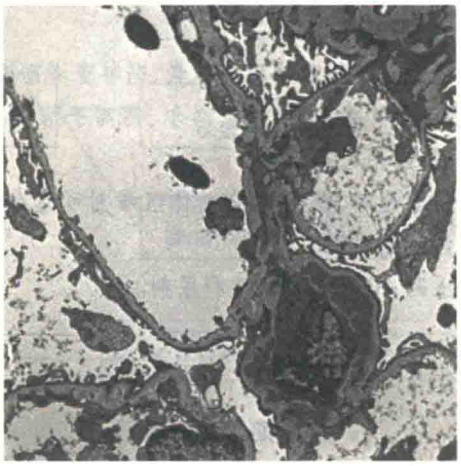


图 11-1-3　肾病病理检查电镜检查结果

电镜：系膜区中等量电子致密物沉积，系膜区系膜基质轻度增多，个别伴系膜细胞轻度增生，1 个肾小球基膜屈曲、皱缩伴包氏囊腔增大、节段硬化。足突部分融合。

【问题 9】该患者最终的诊断是什么？妊娠对原发性肾小球肾炎有何影响？

**思路：** 根据产后肾活检病理，该患者的最终诊断是：原发性 IgA 肾病，CKD 3 期。

治疗方案：激素+免疫抑制剂治疗。

知识点

**原发性肾小球肾炎病理类型与妊娠预后**

（1）肾病综合征缓解的微小病变患者，妊娠过程通常顺利。

（2）局灶节段硬化性肾小球肾炎（FSGS）患者妊娠后胎儿的风险大小与患者受孕后血压、肾功能及尿蛋白量有关。

（3）IgA 肾病，单纯血尿者不是妊娠的禁忌证；早孕阶段已表现出明显高血压或轻度肾功能不全者，胎儿死亡率高；而伴有明显肾血管性损害的患者，其胎儿存活机会更小。

（4）膜性肾病患者妊娠后胎儿的预后相对较好。

（5）膜增殖性肾小球肾炎患者妊娠后其胎儿的早期流产率、围产期死亡率及早产率均较高。

学习笔记

知识点

妊娠对慢性肾脏病的影响

主要取决于:①肾脏功能的损伤程度;②有无高血压病及其严重度;③是否出现蛋白尿和其严重程度;④肾脏病的类型、合并肾小管-间质病变和肾血管病变及其严重程度。

知识点

妊娠合并肾脏病用药的特殊性

妊娠肾脏病的治疗要注意时机、药物种类、剂量及毒副反应。

(1) 抗生素:可用青霉素、头孢菌素、大环内酯类、磷霉素、呋喃坦啶、制霉菌素、克霉唑等。

慎用:氨基糖苷类、喹诺酮类、甲硝唑、异烟肼、大剂量板蓝根。

禁用:磺胺类、四环素、依托红霉素、氯霉素、酮康唑、利福平、穿心莲等。

(2) 激素:可使用中小剂量皮质激素,但应注意血糖、血压、水钠潴留等副作用。

(3) 免疫抑制剂:可用硫唑嘌呤。

禁用:环磷酰胺、氨甲蝶呤。不推荐使用环孢素、吗替麦考酚酯等。

(4) 降压药:首选降压药:甲基多巴、拉贝洛尔、钙离子拮抗剂、硫酸镁。钙离子拮抗剂与硫酸镁可产生协同作用,应用时需谨慎。

二线降压药:可乐定、肼苯达嗪、哌唑嗪;β 受体阻滞剂可通过胎盘致胎儿心率减慢、宫内发育迟缓等只建议在妊娠晚期应用。

妊娠期不宜使用的降压药:ACEI、ARB、袢利尿剂。

知识点

妊娠期监测内容

主要的监测指标包括:蛋白尿、血压、肾功能、尿雌三醇、血小板计数、Ⅷ因子、胎儿生长情况(双顶径)等。

知识点

终止妊娠指征

(1) 原发性肾小球肾炎:①妊娠早期即肾病综合征,监测提示胎盘功能不良或胎儿宫内发育迟缓;②妊娠已达 34 周且合并腹水、疗效不佳;③伴严重合并症、高血压危象,胎盘早剥,Hellp 综合征等。

(2) 糖尿病肾病:①重度妊高征/子痫;②酮症酸中毒;③严重肝肾损害;④恶性、进展性增殖性视网膜症;⑤动脉硬化性心脏病;⑥严重感染。

(3) 原发性高血压病:①发生严重高血压病;②视神经乳头病变;③肾功能减退;④Hellp综合征。

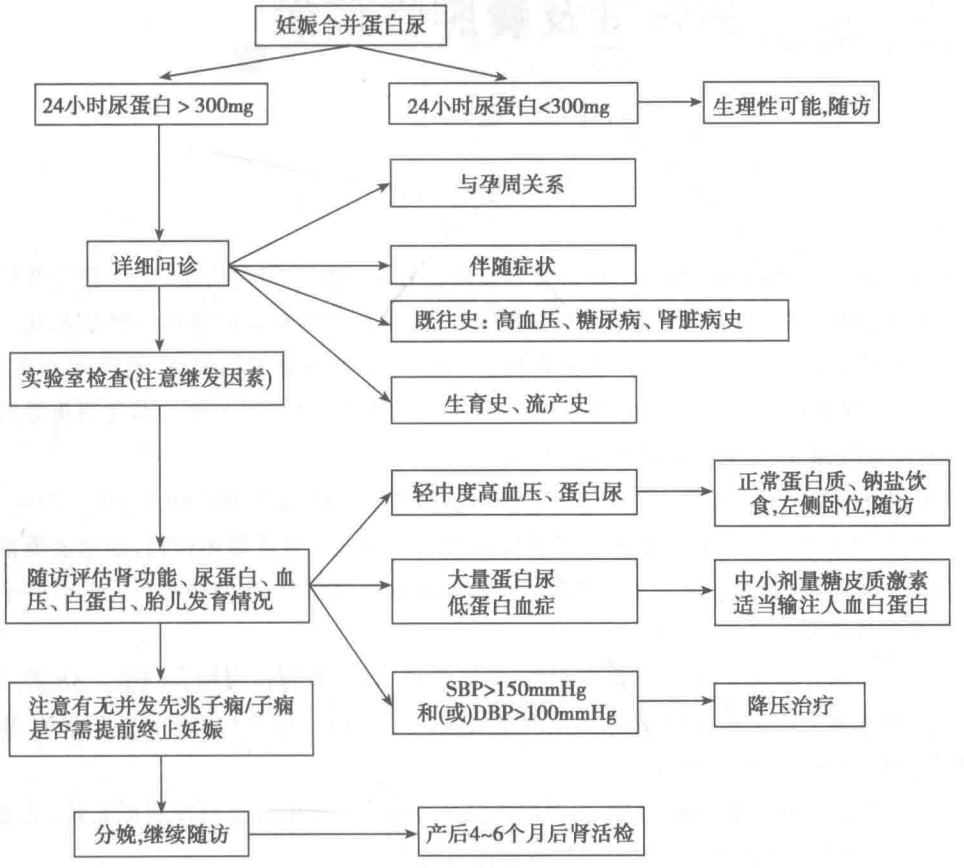
知识点

哪些 CKD 患者不宜妊娠?

①血压控制不良;②大量蛋白尿(>2.5g/d);③孕前血肌酐>1.5mg/dl 或 CKD 3~5 期;④血糖或狼疮活动未得到良好控制的继发性肾脏病。

学习笔记

【妊娠合并肾脏病诊治流程】




（陈　楠）

学习笔记

## 参考文献


1. Smith M, Moran P, Ward M, et al. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG, 2008, 115: 109-112.
2. Michael J Fischer. Chronic Kidney Disease and Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes. Advances in Chronic Kidney Disease, 2007, 14(2): 132-145.
3. David W, John D. Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ, 2008, 336: 211-215.
4. Bjørn EV, Lorentz MI, Torbjørn L, et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. N Engl J Med, 2008, 359: 800-809.
5. P Stratta, C Canavese, M Quaglia. Pregnancy in patients with kidney disease. J Nephrol, 2006, 19: 135-143.
6. 沈平雁，任红，张文，等. 妊娠并发肾病综合征的临床研究. 中华肾脏病杂志，2010，26(1)：20-24.
7. Tiina P, Phyllis A, Ayub A. Management of Renal Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 2010, 37: 195-210.

# 第十二章 遗传性及囊肿性疾病

## 第一节 Alport 综合征

Alport 综合征(Alport syndrome,AS),又称遗传性肾炎、眼-耳-肾综合征,是一较为常见的临床以血尿、蛋白尿、进行性肾功能减退,伴感音性耳聋、眼病变为特征的遗传性肾脏疾病。国际文献报道儿童肾穿刺标本中符合 AS 诊断者高达 11%,在我国儿童肾活检 AS 患病率为 0.6% ~ 1.2%,成人肾穿刺标本中符合 AS 诊断的为 0.34% ~0.51%。本病的发生与基底膜重要组成成分之一的Ⅳ型胶原 α3-6 链编码基因突变有关。

AS 临床表现多样,性连锁 AS(XLAS)男性和所有常染色体隐性 AS(ARAS)患者发病早、病情重、临床表现典型;而 XLAS 女性和常染色体显性 AS(ADAS)患者则多较轻,临床表现常不典型,易漏诊。肾脏是 AS 最为常见的受累器官,此外耳、眼亦常累及,少数患者可同时合并平滑肌瘤、血液系统异常和甲状腺疾病等。

AS 诊断需结合临床表现、详细家系调查、肾脏病理、Ⅳ型胶原检测综合判断。AS 需与其他表现血尿、有家族史的疾病鉴别,最主要是薄基底膜病(TBMN)、家族性 IgA 肾病(IgAN)和家族性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)等。

目前尚无针对 AS 的特异性治疗,以对症支持治疗为主。激素和免疫抑制剂无效,反增加副作用。对于进展至 ESRD 患者建议行透析或肾移植治疗。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,18 岁。因泡沫尿 2 个月于××××年 3 月 11 日来医院门诊。患者于同年 1 月初无明显诱因下出现阵发性下腹痛,伴发热(体温不详)、泡沫尿、尿色加深,无恶心、呕吐、腹泻,无水肿、尿频、尿急、尿痛,就诊当地医院查血压 130/90mmHg,尿蛋白(++++),RBC(+++),给予抗感染治疗后腹痛好转,但血尿、蛋白尿持续存在,为此转诊。自患病以来,饮食、睡眠正常,尿量未见明显减少。否认糖尿病、高血压病等病史。否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。此外,患者有明显的肾脏病家族史。

【问题 1】门诊见一例血尿、蛋白尿合并肾脏病家族史患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括两方面:①患者本身:除了肾脏疾病相关症状如水肿及尿色、尿量情况,同时需询问肾外表现,如有无听力下降、视力或其他眼科异常、皮疹、肢端疼痛等。②家族史:需详细进行家系调查。

【问题 2】如何进行详细家系调查?

**思路:** 家族中,其兄和一个舅舅分别于 29 岁及 23 岁死于尿毒症,母亲有高血压病史,尿检有镜下血尿(图 12-1-1)。

学习笔记

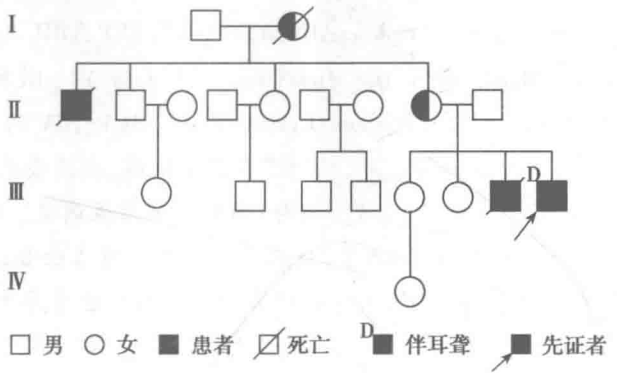



图 12-1-1　家谱图

**知识点**

家系调查：详细家系调查有助于遗传方式的判断，因此需调查所有与患者有血缘关系的家族成员，无论健在还是死亡，初次就诊患者家族信息的获得主要通过问诊，获得的信息则通过绘制家谱图的方式来体现。对于家族中已知的患者，需详细询问其病史及治疗情况。

【问题3】血尿、蛋白尿合并家族史患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：** 体格检查包括有无水肿、水肿特性及程度，有无皮疹、皮疹的特性和部位，脸型，面色等。

该患者体格检查结果：神清，自主体位，脉搏76次/分，心律齐。血压135/95mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑，无贫血貌。颜面部无水肿。心肺腹(-)。双下肢未及水肿。

【问题4】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者有泡沫尿、尿色加深，尿常规示尿蛋白(++++)、RBC(+++)，心肺腹部检查阴性，无相关疾病史，因此考虑肾脏疾病的可能性较大。患者有明确的肾脏病家族史，因此需考虑家族遗传性肾脏病的可能性大。

【问题5】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 24小时尿蛋白定量、血常规、肝肾功能、肾脏B超、血压监测。

该患者门诊检查结果：血压140/100mmHg；24小时尿蛋白定量：918mg；血常规：Hb 137g/L，PLT 139 $\times 10^9$/L；肾功能：Scr 77μmol/L，BUN 6.2mmol/L；ALB 38g/L；B超：双肾形态大小正常，左肾98mm×40mm，右肾99mm×40mm。

【问题6】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断及治疗？

**思路：** 该患者符合慢性肾小球肾炎诊断，遗传性可能，需要住院诊断和治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括三大常规、血糖、肝肾功能、电解质、血脂、病毒指标包括HBV、HCV等、免疫球蛋白、补体、抗"O"、血/尿蛋白电泳，特殊检查包括胸片、心电图、腹部B超检查、动态血压。为确定是否遗传性肾小球疾病，患者还进行了以下检查：听力检测、眼科检查、皮肤Ⅳ型胶原不同α链检测、心脏超声。为明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

学习笔记

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规：pro(+++)、RBC(++)；24小时尿蛋白定量1078～2851mg；空腹血糖：4.3mmol/L；ALT、AST、γ-GT、AKP、TBIL均在正常范围；ALB 36g/L；Scr 85μmol/L[MDRD-GFR 108.2ml/(min·1.73m$^2$)]、BUN 4.6mmol/L、UA 398μmol/L；TC 6.86mmol/L、TG 1.86mmol/L；HBsAb(+)，HCV、HIV均阴性；免疫球蛋白及补体：IgG 540mg/dl，余均在正常范围，抗"O"在正常范围；血清蛋白电泳：正常；尿蛋白电泳：肾小球性蛋白尿。心电图：正常。胸片：两肺未见明显病变。腹部B超：肝、胆、胰、脾、肾未见明显异常。动态血压：正常，昼夜节律存在。听力检查：高频听力下降(>2kHz)。眼科检查：晶状体基本正常，眼底黄斑区周围视网膜色素异常。皮肤Ⅳ型胶原不同α链免疫荧光检测：$\alpha_1$链在表皮基底膜阳性连续沉积，$\alpha_5$链免疫荧光阴性(图12-1-2)。

肾脏病理检查结果见图12-1-3、图12-1-4。光镜检查：肾小球9个，1个肾小球节段硬化伴足细胞增生肿胀，余肾小球节段系膜基质轻度增多，个别伴系膜细胞轻度增生。肾间质轻度灶性纤维增生，少许单核、淋巴细胞浸润，肾小管轻度小灶性萎缩，间质可见少量泡沫细胞。小血管未见明显病变。免疫荧光：4个肾小球，IgA、IgG、IgM、C3、C4、C1q、Fn均阴性，Ⅳ型胶原不同α链：$\alpha_1$链在所有肾脏基底膜沉积，$\alpha_3$、$\alpha_5$链在GBM、包氏囊、远端肾小管基底膜均未见沉积，免疫荧光阴性。电镜：GBM弥漫厚薄不均、分层，足突部分融合，肾间质可见泡沫细胞。

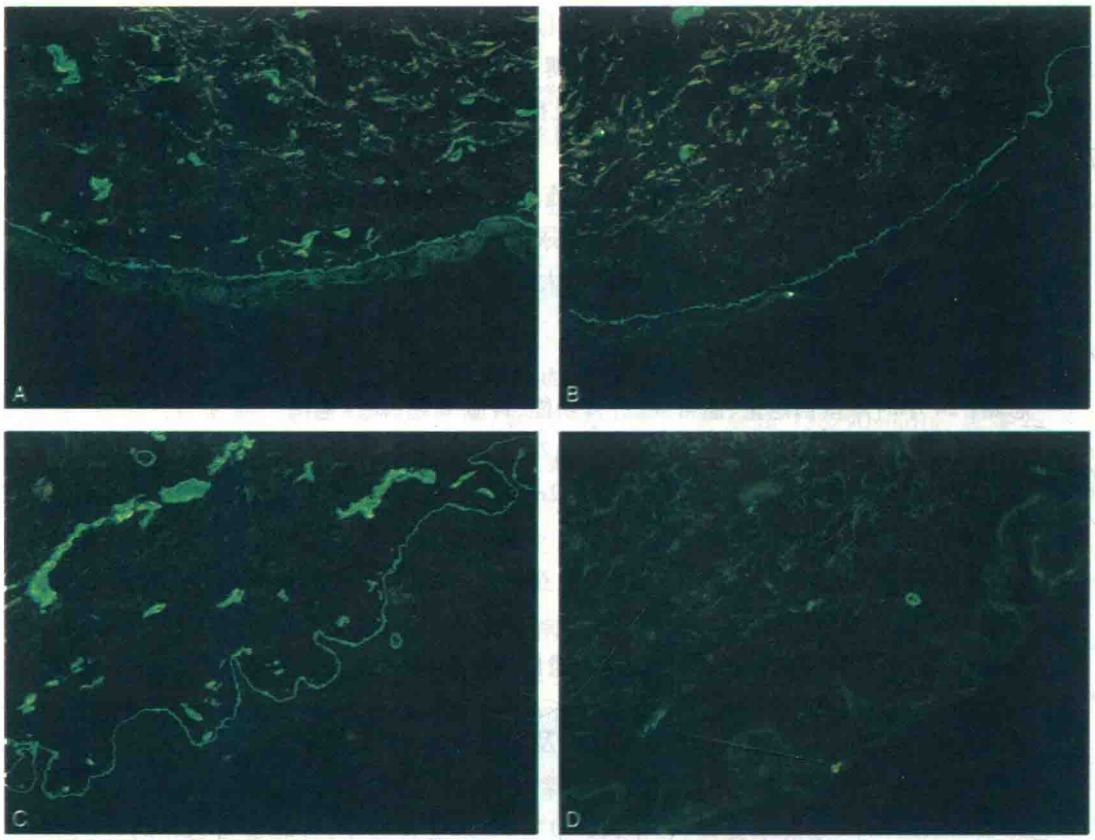



图12-1-2　皮肤Ⅳ型胶原$\alpha_1$、$\alpha_5$链免疫荧光检测结果

A、B均为正常皮肤组织：A. $\alpha_1$(Ⅳ)链；B. $\alpha_5$(Ⅳ)链在表皮基底膜连续沉积，200×；C、D为患者组织：C. $\alpha_1$(Ⅳ)链在表皮基底膜连续沉积；D. $\alpha_5$(Ⅳ)链在表皮基底膜无沉积，200×

学习笔记

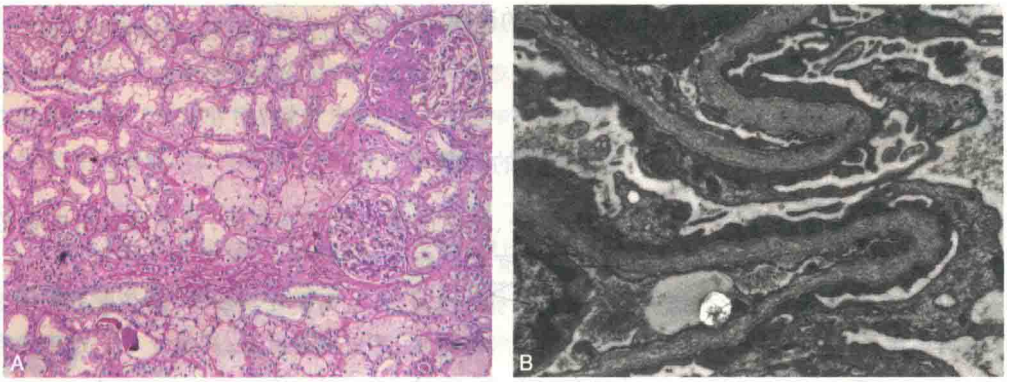


图 12-1-3　肾脏病理检查结果

A. 光镜下可见肾小球节段硬化，间质可见泡沫细胞 PAS 200×；B. 电镜下肾小球基膜厚薄不均、分层 13500×

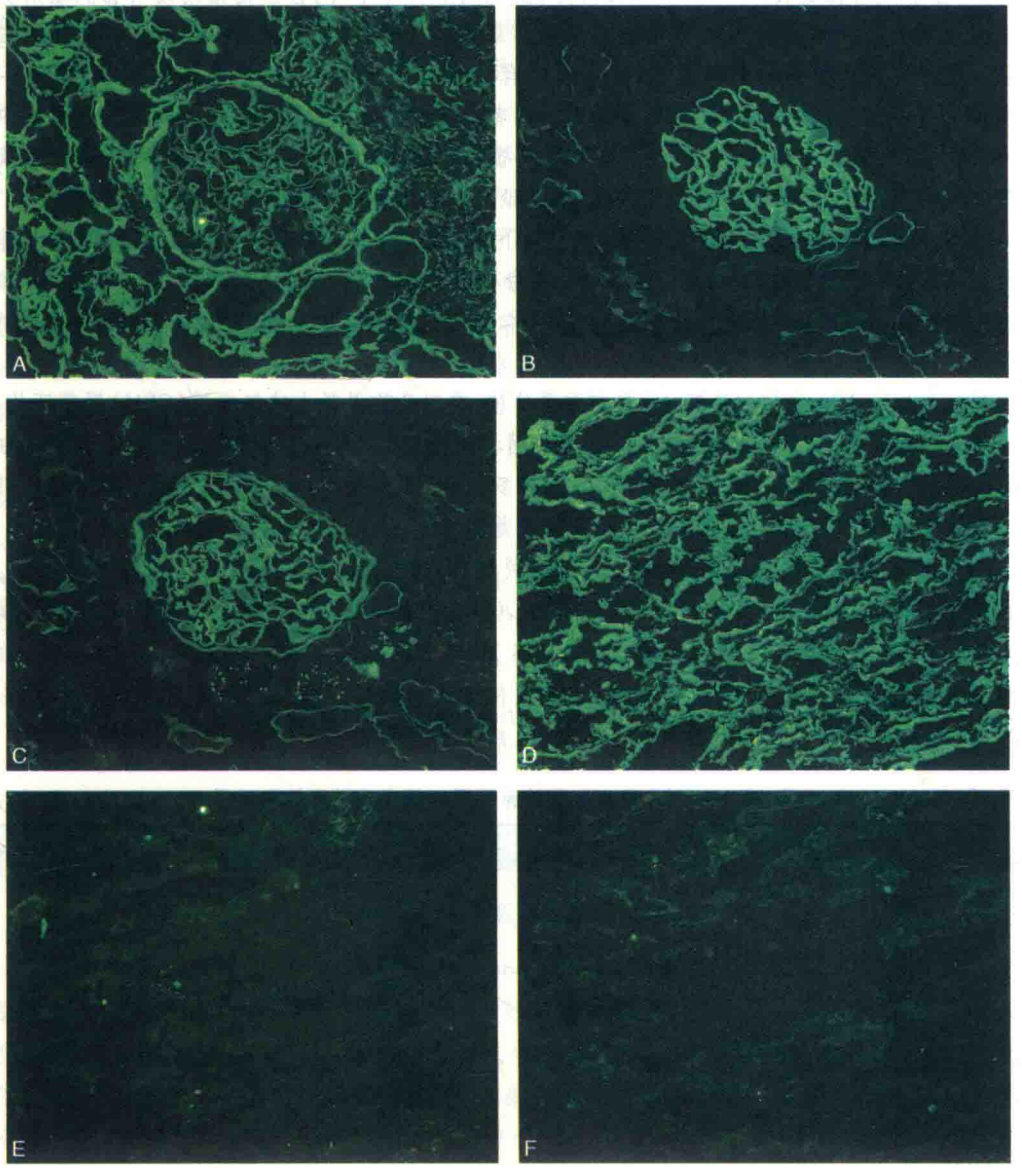


图 12-1-4　肾组织Ⅳ型胶原不同 α 链检测结果

A、B、C 均为正常肾组织：A. $\alpha_1$（Ⅳ）链在正常肾组织所有基底膜沉积；B. $\alpha_3$（Ⅳ）链、C. $\alpha_5$（Ⅳ）链均见在肾小球基底膜、包氏囊、远端肾小管基底膜沉积；D、E、F 为患者肾组织：D. $\alpha_1$（Ⅳ）链在肾组织所有基底膜沉积；E. $\alpha_3$（Ⅳ）链、F. $\alpha_5$（Ⅳ）链均未见在肾小球基底膜、包氏囊、远端肾小管基底膜沉积

学习笔记

【问题7】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：** 患者最终诊断为 Alport 综合征。

知识点

AS 的诊断

必须结合临床表现、肾脏病理、家系调查、Ⅳ型胶原检测综合判断，其中肾组织电镜检查及皮肤、肾组织Ⅳ型胶原不同 α 链检测具有重要的诊断价值。

AS 临床表现多样。肾脏病变早期表现为镜下血尿，可呈间歇或持续性，部分患者可伴发作性肉眼血尿，往往因劳累、感染等诱发，随着病程进展，可出现蛋白尿，严重者可达到肾病综合征水平，多数 XLAS 男性、ARAS 患者和少数 XLAS 女性、ADAS 患者可出现肾功能受累，前者多数最终进展至终末期肾衰(ESRD)，大多数患者可合并高血压。听力改变表现为感音性耳聋，常累及 2～8kHz，病变以双侧为主，早期阶段主要是高频区受损，需用测听仪才能检测出来，严重者随病程进展，可累及低频区听力，出现明显听力下降，甚至需借助助听器。眼病变主要表现为晶状体形状改变，以前圆锥形晶体最具特征性，眼底黄斑周围视网膜色素异常被认为是另一较为特异的眼部改变，其他改变有球形晶体、后锥形晶体、晶体混浊等。50%～70% 患者可出现听力损害，仅 15%～30% 的患者表现特征性眼部病变。在少数 XLAS 患者中可在食管、气管支气管、生殖系统合并平滑肌瘤。其他临床表现包括肌发育不良、甲状腺疾病、AMME 综合征(AS 伴精神发育迟缓、面中部发育不良及椭圆形红细胞增多症)等。

肾脏病理检查对诊断 AS 十分重要。光镜下 AS 肾脏病理改变无特异性，疾病早期，肾小球可基本正常或病变很轻，随疾病的进展可发展为局灶节段硬化或弥漫系膜增生，部分标本可见较多间质泡沫细胞。免疫荧光多为阴性，少数标本可有免疫球蛋白、补体沉积，少数标本可见 IgA 弥漫系膜区沉积，被误诊为 IgA 肾病，因此病理见 IgA 弥漫沉积而患者有明显肾脏病家族史者，仍需注意排除 AS。电镜对诊断 AS 具有重要价值，典型呈弥漫肾小球基底膜(GBM)厚薄不均、分层或网状改变，甚至可有 GBM 断裂，分层或网状改变可为弥漫性，亦可为节段性，层间可见细颗粒电子致密物沉积，XLAS 男性及 ARAS 患者多表现为典型改变。在部分女性或儿童患者中可表现为弥漫 GBM 变薄。因此对于弥漫 GBM 变薄的患者，需注意排除不典型 AS。

皮肤及肾组织Ⅳ型胶原不同 α 链免疫荧光(IF)检测是 AS 最具特异性的诊断方法。正常情况下，抗 $\alpha_5$(Ⅳ)链抗体在 EBM、抗 $\alpha_{3,5}$(Ⅳ)链在 GBM、包氏囊及远端肾小管基底膜上沉积，荧光显微镜下呈连续亮染。而 XLAS 及 ARAS 中，其沉积方式不同(表 12-1-1)，该检测方法具有重要诊断意义，且有助于 AS 遗传方式的确定。但以上改变可发现于约 75% XLAS 男性和 50% XLAS 女性及 ARAS 患者，故检测结果正常不能完全排除 AS 可能。

表 12-1-1　AS 患者Ⅳ型胶原不同 α 链免疫荧光检测结果

| | GBM | BC、dTBM | EBM |
|---|---|---|---|
| XLAS 男性 | | | |
| $\alpha_3$(Ⅳ)、$\alpha_4$(Ⅳ)链 | 阴性 | 阴性 | / |
| $\alpha_5$(Ⅳ)链 | 阴性 | 阴性 | 阴性 |
| $\alpha_6$(Ⅳ)链 | / | 阴性 | 阴性 |
| XLAS 女性 | | | |
| $\alpha_3$(Ⅳ)、$\alpha_4$(Ⅳ)链 | 阳性，不连续 | 阳性，不连续 | / |
| $\alpha_5$(Ⅳ)链 | 阳性，不连续 | 阳性，不连续 | 阳性，不连续 |
| $\alpha_6$(Ⅳ)链 | / | 阳性，不连续 | 阳性，不连续 |
| ARAS | | | |
| $\alpha_3$(Ⅳ)、$\alpha_4$(Ⅳ)链 | 阴性 | 阴性 | / |
| $\alpha_5$(Ⅳ)链 | 阴性 | 阳性 | 阳性 |
| $\alpha_6$(Ⅳ)链 | / | 阳性 | 阳性 |

学习笔记

对于已排除其他原因所致的血尿患者或年轻不明原因肾衰竭患者应常规行电测听、眼科检查，仔细调查家族史。对于高度怀疑AS，需行皮肤Ⅳ型胶原检测，必要时行肾脏病理及Ⅳ型胶原检测。结合皮肤和(或)肾组织Ⅳ型胶原以及肾组织电镜检查，多数AS患者可确诊，少数则需依靠基因检测方可明确，但目前临床还不能常规进行基因诊断。

【问题8】患者明确诊断为Alport综合征，遗传方式如何？

**思路：**该患者的遗传方式符合X伴性显性遗传方式。

知识点

### AS遗传呈异质性

有三种遗传方式：X伴性遗传、常染色体隐性和常染色体显性遗传，其中80%～85%为X伴性遗传，相关致病基因为编码Ⅳ型胶原α5及α6链的基因(COL4A5/COL4A6)，而与常染色体遗传有关的是编码Ⅳ型胶原α3及α4链的基因(COL4A3/COL4A4)。

X伴性遗传特点为：男性临床表现多典型，并较女性重，女性临床表现可多种多样，因而易被漏诊或误诊。男性患者只将异常基因传递给女儿，而不会传递给儿子，而女性患者其子女不论男女获得异常基因的概率均为50%。

无论常染色体隐性还是显性遗传，均不存在男女差异，男女患者将异常基因传给其子女的概率均为50%。在常染色体隐性遗传的家系中，患者往往是纯合子或携带复合杂合突变，病情均较典型，患者的父母多为近亲婚配，亦可见于人群散发，父母多无临床症状或出现轻微的临床表现如镜下血尿、微量蛋白尿，因此往往在家系中呈现隔代遗传的现象。而常染色体显性遗传的家系中，患者多为杂合子，临床表现相对较轻，家族中基本每一代可发现患者。

综上所述，不同遗传方式有其不同的表现，因此详细调查家族史，有助于明确遗传方式。

此外，约5%的患者可为新发突变，这些患者的后代可遗传这一异常，但之前家族中无患同类疾病的人。对于此类患者，Ⅳ型胶原不同α链检测尤为重要，不同的表现可帮助临床医师判断哪一种遗传方式。

【问题9】患者明确诊断为X伴性遗传Alport综合征，需与哪些疾病鉴别？

**思路：**AS需与其他表现血尿、有家族史的疾病鉴别，其中以薄基底膜病、家族性IgA肾病、家族性局灶节段性肾小球硬化最为重要。

知识点

### AS需要鉴别的疾病

(1) 薄基底膜病(thin basement membrane nephropathy，TBMN)：因GBM超微结构呈弥漫性变薄而得名，可发生于任何年龄，男女比例约为1∶(2～3)，几乎所有患者有血尿，多数呈持续镜下血尿，与AS有所不同，其蛋白尿多无或为轻度，血压大多正常，<20%成人患者可有轻度高血压，肾功能长期维持在正常范围，仅少数患者可出现肾功能受累，通常无眼、耳损害，皮肤及肾组织Ⅳ型胶原检测均为正常。约40%的TBMN有家族史，其遗传方式以常染色体显性为主，近年研究发现部分TBMN存在COL4A3或COL4A4基因突变，因此认为部分TBMN为不典型的AS。明确TBMN是否不典型AS，目前仅能依靠基因检测。

学习笔记

（2）家族性 IgA 肾病：IgA 肾病临床亦以血尿、蛋白尿、缓慢进展的肾功能减退为表现，与 AS 相似，近年研究显示约 30% IgAN 有家族发病倾向，而少部分 AS 亦可有 IgA 弥漫系膜区沉积，确实存在误诊的现象。与 AS 不同，家族性 IgAN 多无眼、耳改变，更为重要的是无 AS 特征性超微结构改变和Ⅳ型胶原异常。遗传方式家族性 IgAN 以常染色体显性方式遗传，而 AS 多为 X 伴性遗传。

（3）家族性 FSGS：多因足细胞相关蛋白基因异常导致，临床以不同程度蛋白尿伴或不伴血尿，部分患者可出现肾功能的受累，肾脏病理以局灶节段肾小球硬化为主要特征，而成年 AS 患者肾脏病理表现以 FSGS 最为常见，因此根据临床及光镜肾脏病理很难区分两者，目前主要鉴别诊断依靠电镜检查和皮肤、肾组织Ⅳ型胶原检测，少数仅能依靠基因检测方能鉴别。家族性 FSGS 的遗传方式为常染色体显性或隐性遗传。

【问题 10】患者明确诊断为 X 伴性遗传 Alport 综合征如何治疗？

**思路：** 对症治疗，可选用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或 AT-Ⅱ受体拮抗剂（ARB）减少尿蛋白漏出。

知识点

AS 的治疗

到目前为止仍缺乏对 AS 特异性治疗。对尚未进入 ESRD 者，以综合对症治疗为主：①减少蛋白摄入；②控制高血压病；③纠正贫血、水电解质酸碱紊乱；④积极查找和去除感染灶；⑤避免肾毒性药物。

对于出现蛋白尿患者，目前建议可予 ACEI 或 ARB，但是否有益于延缓疾病进展仍需大组临床研究明确。

激素和免疫抑制剂对 AS 进程有弊无利。CsA 治疗 AS 患者大量蛋白尿方面有积极而持久的作用，并能延缓肾功能减退的进展，且在这些病人中低剂量长时间维持 CsA 未发现明显的毒副作用，但也有学者持不同意见。因此目前使用 CsA 治疗 AS 应谨慎，严密监测有无肾毒性，同时需增加样本数和治疗期限，进一步观察其疗效。

慢性肾功能不全非透析治疗应注意饮食控制，优质低蛋白饮食，纠正肾性贫血、水电解质酸碱失衡等。对于进入 ESRD 患者，可行透析或移植。移植效果较好，3% ~4% 患者可并发移植后抗基底膜抗体性肾炎，此类患者再移植效果差。

现在许多研究者将目光集中于 AS 的基因治疗研究上，近来基因治疗研究取得一定进展，但仍存在许多问题，因此基因治疗还未成熟。

【问题 11】该患者的预后如何？

**思路：** 该患者为 XLAS 男性、18 岁，尿蛋白最高达 2851mg、有听力下降、眼部异常、皮肤及肾组织Ⅳ型胶原 $\alpha_3$、$\alpha_5$ 链完全缺失、肾脏超微结构显示典型的 GBM 改变、家族中多个男性患尿毒症，提示该患者预后不良。

知识点

预后不良的因素有：XLAS 男性或 ARAS 患者、大量蛋白尿或肾病综合征、前锥形晶体、进行性听力下降且累及听力范围逐渐扩大、30 岁之前进入 ESRD 或家族中其他成员很早进入 ESRD、Ⅳ型胶原 α 链缺失程度大或完全缺失、肾脏超微结构显示典型 GBM 改变。

学习笔记

【Alport 综合征的诊治流程】

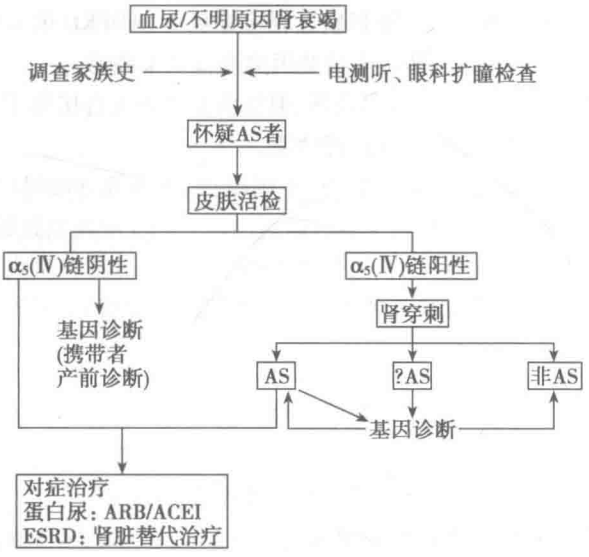



图 12-1-5　Alport 综合征的诊疗流程图

（陈　楠）

## 参考文献


1. Abreu-Velez AM, Howard MS. Collagen Ⅳ in Normal Skin and in Pathological Processes. N Am J Med Sci, 2012, 4(1): 1-8.
2. 潘晓霞，陈楠，任红，等. Alport 综合征一家系中新的 COL4A5 基因突变. 中华肾脏病杂志，2000，16：220-222.
3. Ma J, Pan X, Wang Z, et al. Twenty-one novel mutations identified in the COL4A5 gene in Chinese patients with X-linked Alport's syndrome confirmed by skin biopsy. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(12): 4003-4010.
4. 陈楠，潘晓霞，任红，等. Alport 综合征临床病理研究及基底膜Ⅳ型胶原检测. 中华肾脏病杂志，2000，16：222-226.
5. 潘晓霞，陈楠，任红，等. Alport 综合征基膜Ⅳ型胶原 α 链表达异常的临床意义. 肾脏病与透析肾移植杂志，2001，10(3)：201-204.
6. Zhang Y, Wang F, Ding J, et al. Genotype-phenotype correlations in 17 Chinese patients with autosomal recessive Alport syndrome. Am J Med Genet A, 2012, 158A(9): 2188-2193.
7. Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 364-375.


学习笔记

## 第二节　常染色体显性多囊肾病

常染色体显性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD）是最常见的遗传性肾脏病，发病率 1/1000～1/400，主要病理特征是双侧肾脏形成无数囊肿，囊肿进行性生长，最终破坏肾脏的正常结构和功能。60 岁 ADPKD 患者中，50% 以上进入终末期肾病（ESRD），ADPKD 是导致 ESRD 的第四大病因。

ADPKD 由 PKD1 和 PKD2 基因突变引起，前者突变约占 ADPKD 的 85%，后者约占 15%。ADPKD 除累及肾脏外，还可引起肝、胰、心瓣膜和脑动脉等多系统脏器病变，实际上是一种全身性疾病。ADPKD 临床表现包括肾脏表现和肾外表现，肾脏表现为肾囊肿、疼痛、出血、感染、结石、蛋白尿、高血压病与 ESRD；肾外表现包括肝脏、胰腺、脾脏、卵巢、蛛网膜和松果体等器官的囊肿性改变，以及心脏瓣膜异常、结肠憩室、颅内动脉瘤等非囊肿性改变。

ADPKD 的诊断方法包括临床资料采集(家族史、症状和体征)、影像学检查和基因突变分析。有 ADPKD 阳性家族史的患者,若有相应的临床表现加上典型的肾脏影像学表现,ADPKD 的诊断即可确立。对于有 ADPKD 家族史但缺乏相应症状者,ADPKD 的症状前诊断需依赖超声学表现,诊断困难时需要基因连锁分析或直接基因突变检测来确诊。

治疗上,尽管 ADPKD 的研究不断取得进展,但目前临床尚无直接用于 ADPKD 治疗的药物,干预重点在于治疗并发症、缓解症状和保护肾功能。

生活上的指导包括低盐饮食,不吃巧克力,不喝咖啡、浓茶等含咖啡因的饮料,避免应用肾毒性药物,避免剧烈运动和腹部受创,以免囊肿破裂出血。妇女应控制妊娠次数。

主要针对疼痛、囊肿出血、高血压病、泌尿道和囊肿感染、结石和颅内动脉瘤进行治疗。对进入 ESRD 的 APDKD 患者,需采取肾脏替代治疗。血液透析和腹膜透析均适合 ADPKD 肾衰竭患者,也可行肾移植。

## 临 床 病 例

### 首次门诊病历摘要

患者男性,28 岁。因剧烈运动后右侧腰痛伴鲜红色尿 1 小时来医院门诊。今日下午患者参加一场足球比赛,比赛中有剧烈的身体对抗。赛后患者出现持续性右侧腰肋部胀痛伴全程血尿,有尿不尽感,无明显尿急、尿痛,尿中未见血块,无头晕,无发热,无恶心呕吐。既往有高血压病史 1 年余,未重视,未服药治疗,否认糖尿病、心脏病史,否认肝炎结核等传染病史,否认外伤手术史,无药物食物过敏史。本地生长,否认疫水及毒物、放射性物质接触史。否认吸烟史,偶有少量饮酒。未婚,父亲有"肾病"及"高血压病"病史,母亲体健。祖父早年死于"尿毒症、肾囊肿"。

体格检查:T 36.3℃,P 71 次/分,R 12 次/分,BP 161/91mmHg,神志清楚,营养中等,皮肤黏膜无黄染、无瘀血瘀斑,无贫血貌。头颅、颈部未及异常,心肺查体无特殊发现。腹部平坦,肝脾肋下未触及,双侧腰肋部可扪及实性肿物,质韧,表面不平整,右侧肿物有轻压痛,肿物可随呼吸上下移动,腹部移动性浊音阴性。双下肢无水肿,四肢关节无肿胀,神经反射正常。

【问题 1】患者主诉运动后右腰痛伴血尿,下一步应该做哪些检查来明确血尿的性质?

**思路:** 尿常规、尿红细胞形态检查、血常规、凝血功能和泌尿系统影像学检查(可选用 B 型超声、CT、MRI、尿路造影等影像学检查手段)。

该患者尿常规显示:尿红细胞满视野,尿白细胞计数 3 个/μl,尿蛋白弱阳性;尿红细胞形态检查为均一性红细胞,提示非肾小球性血尿;凝血功能全套均正常;血常规检查血红蛋白、白细胞计数与血小板计数均在正常范围;泌尿系统 B 超显示:双肾显著增大,左肾 181mm×83mm,右肾 178mm×77mm,肾脏表面凹凸不平,内部分布许多个大小不等无回声区,彼此间不相通,肾实质部分结构不清,仅存少量正常肾实质,双肾集合系统未见分离。输尿管、膀胱、前列腺未见异常。诊断为双侧多囊肾病。MRI 显示:双侧肾脏明显增大,内部被大小不等液性暗区占据,部分囊肿内出血可能。肝脏内可见数个液性暗区。结论为双侧多囊肾、多囊肝(图 12-2-1)。



图 12-2-1　MRI 显示多囊肾、多囊肝(箭头所指为怀疑肾囊肿内出血)

【问题2】典型的多囊肾病在影像学上有哪些表现？

**思路：**典型的多囊肾病影像学表现为肾脏体积明显增大，肾内许多个大小不等的囊肿。

知识点

多囊肾病患者典型的肾脏影像学表现

（1）超声检查：多囊肾病首选诊断方法。超声可见肾体积明显增大、肾内许多个大小不等的囊肿、肾实质回声增强。囊肿内出血时声像图变化较多，囊肿内高回声或回声不均匀，形态多变，后方回声增强不明显。

彩色多普勒超声显示ADPKD在各囊壁间有花色血流，分布杂乱。肾动脉血流下降与肾实质血供减少。多普勒血流频谱检测出阻力指数增高。

（2）计算机断层扫描（CT）与磁共振成像（MRI）：双侧肾脏增大呈分叶状，肾实质内充满大小不等囊肿，囊肿间隔厚薄不一，互不相通，肾盂受压变形，增强后囊肿间隔强化明显。囊肿内容物CT值为8～20Hu之间，MRI下多呈长T1和长T2信号，也有短T1、T2信号。如囊肿内容不均一，囊壁不规则增厚则提示囊肿内出血或伴发感染。部分患者可见肝、胰等部位伴发多发囊肿。

（3）静脉尿路造影（IVU）与逆行肾盂造影（RU）：IVU上见双侧肾盏移位、延长、分开和变形，呈“蜘蛛样”形状，而肾盂形态和轮廓改变可能不明显。当肾功能损害严重时IVU显影不佳，可作RU，显示的是肾囊肿导致肾盏、肾盂移位变形的间接影像。

【问题3】根据目前的病史、体征及辅助检查结果，该患者血尿应考虑什么诊断？

**思路：**患者尿红细胞显著增多，超过正常范围，血尿诊断成立。尿红细胞为正常均一形态，考虑非肾小球性血尿，泌尿系统影像学检查提示多囊肾伴囊肿内出血，排除泌尿系统肿瘤、结石，目前没有尿路感染和凝血系统功能障碍的证据，考虑多囊肾病肾囊肿出血引起的血尿。

该患者诊断为“多囊肾病肾囊肿出血”，收入院进一步诊治。完善入院常规检查，胸部X线片：双肺未见异常，心影稍增宽；心电图示窦性心律，左心室高电压；肝功能全套正常，血糖正常；肾功能：血清肌酐（Scr）81μmol/L，尿素氮（BUN）4.5mmol/L，尿酸（UA）461μmol/L，估算肾小球滤过率（eGFR）102ml/（min·1.73m$^2$）；血脂正常。

处理措施包括：卧床休息，鼓励饮水，积极控制血压，给予氯沙坦100mg，1次/天；碳酸氢钠片1.0g，3次/天，碱化尿液促进尿酸排泄。患者第二天尿色即明显变淡，第三天尿色完全转清。复查尿常规，尿红细胞10个/μl，尿白细胞计数正常，尿蛋白弱阳性。

【问题4】要进一步确定诊断，需要补充哪些证据？

**思路：**该患者肾脏呈现典型多囊肾病改变，有可疑肾病家族史（已知父亲和祖父患有“肾病”），但要进一步明确诊断还需要了解详细家族史，必要时需进行基因连锁分析、直接基因突变分析等分子诊断手段来了解PKD基因突变情况。

由于对家族史了解不全面，在患者敦促下，患者父母和近亲属完善了肾功能、肾脏B超、血压测定等相关检查。结果显示，患者父亲、姑姑及一个表弟（患病姑姑之子）的肾脏都为多囊肾病改变，且均伴有高血压。患者祖父去世的病历记录其死亡原因为“尿毒症、多囊肾”。多囊肾病在其家族分布情况见图12-2-2，其中父亲和姑姑的肾功能有明显损害，eGFR为35ml/min和27ml/min。结合患者家族史和患者临床表现，诊断：常染色体显性多囊肾病（ADPKD），CKD 1期，多囊肾囊肿出血。

学习笔记

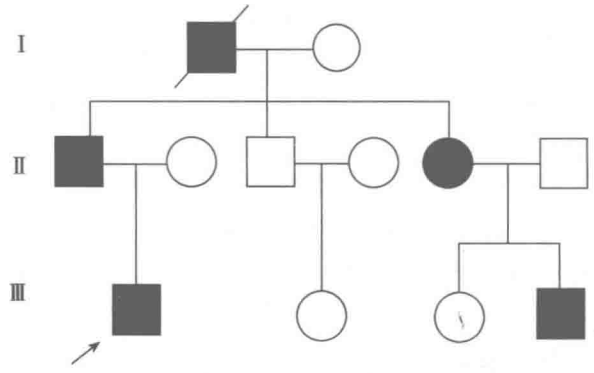



图 12-2-2　患者的家系图(患者为先证者)

知识点

ADPKD 的诊断

如果出现 ADPKD 临床症状、典型的多囊肾影像学表现,加上 ADPKD 阳性家族史,诊断不难确立。

对于有 ADPKD 家族史,但没有出现临床症状的个体,需结合超声检查结果来辅助诊断,必要时需进行 PKD 突变基因检测。根据 1994 年 Ravine 提出的超声诊断标准,有 ADPKD 阳性家族史的个体下列情况要考虑 ADPKD 诊断:30 岁以下患者单侧或双侧有两个囊肿;30~59 岁患者双侧肾脏囊肿至少各 2 个;60 岁以上患者双侧肾脏囊肿至少各 4 个;如果同时具有其他 ADPKD 表现,如肝囊肿等,肾脏诊断标准可适当放宽。

另外,对于少数确实无 ADPKD 家族史、但有多囊肾病肾脏影像学表现的患者,PKD 基因突变检测对于确定诊断非常重要。

学习笔记

【问题 5】ADPKD 需要与哪些疾病进行鉴别?

**思路:** 此患者需要与非遗传性与遗传性肾囊肿疾病进行鉴别。

(1) 非遗传性肾囊肿性疾病

1) 单纯性肾囊肿:单纯性肾囊肿的发病率随年龄上升,一般无症状,呈良性经过,通常不需要治疗。与 ADPKD 的鉴别要点包括:无家族史,肾脏体积正常,典型单纯性肾囊肿为单腔,位于皮质,囊肿周围通常无小囊肿分布,无肝囊肿等肾外表现。

2) 获得性肾囊肿:获得性肾囊肿见于肾衰竭长期透析患者,透析时间 10 年以上者 90% 并发肾囊肿,无家族史,一般无临床症状。需警惕获得性肾囊肿并发恶性肿瘤。

3) 多囊性肾发育不良:多囊性肾发育不良是婴儿最常见的肾囊肿性疾病。双侧病变的婴儿不能存活,存活者多为单侧病变。与 ADPKD 的鉴别通常较易,发育不良的一侧肾脏布满囊肿,无泌尿功能,对侧肾脏无囊肿,常代偿性肥大或因输尿管梗阻而出现肾盂积水。

(2) 遗传性肾囊肿性疾病

1) 常染色体隐性多囊肾病(autosomal recessive polycystic kidney disease,ARPKD):一般发病较早,多在婴幼儿期发病,合并先天性肝纤维化,导致门脉高压、胆道发育不良等。发生于成人时,临床上与 ADPKD 很难鉴别,可行肝脏超声、肝活检鉴别,突变基因检测可确定诊断。

2) 髓质囊性肾病(medullary cystic kidney disease,MCKD):致病基因为 MCKD 基因,常染色体显性遗传,发病率较低。多于成年起病,肾脏囊肿仅限于髓质,肾脏体积缩小,B 超、CT 检查有助诊断。

3) 结节性硬化症(tuberous sclerosis complex,TSC):为常染色体显性遗传性疾病,致病基因

有 TSC1 与 TSC2。除双肾和肝脏囊肿外，还出现皮肤及中枢神经系统的损害，如血管平滑肌脂肪瘤、恶性上皮样血管平滑肌脂肪瘤、面部血管纤维瘤和色素减退斑等。临床主要表现为惊厥，反应迟钝，可与 ADPKD 鉴别。

4）Von Hippel-Lindau 病（VHL 病）：常染色体显性遗传病，双肾多发囊肿。VHL 病常伴肾脏实体瘤（如肾细胞癌、嗜铬细胞瘤）、视神经和中枢神经肿瘤，可与 ADPKD 鉴别。不伴实体瘤的 VHL 病与 ADPKD 相似，需要检测突变基因进行鉴别。

5）Ⅰ型口-面-指综合征（orofaciodigitalsymdrome type 1）：常见的 X 连锁显性疾病。男性不能存活，女性患者肾脏表现与 ADPKD 很难区分，但肾外表现可供鉴别。Ⅰ型口-面-指综合征患者有口腔异常，舌带增宽、舌裂、腭裂、唇裂、牙齿排列紊乱，面部异常如鼻根增宽、鼻窦、颧骨发育不良以及手指异常。

【问题 6】根据多囊肾病的常见临床表现，患者需要进一步完善哪些方面的检查和评估？

**思路：** 多囊肾病肾囊肿出血为此患者就诊的主要症状，由于 ADPKD 累及全身多个系统，呈现系统性疾病的表现。除肾脏表现外，需要对其他重要脏器和系统进行评估。需进一步完善检查和评估，包括动态血压监测、心脏彩超、尿蛋白情况、必要时可行 *PKD1* 和 *PKD2* 基因突变检测和 MRI 多囊肾肾脏体积的测量。

此患者动态血压显示日间平均血压 145/91mmHg，夜间平均血压 143/92mmHg，血压昼夜波动节律消失。心脏彩超提示患者左心室壁增厚，射血分数正常范围，瓣膜区未见明显血液反流。24 小时尿蛋白定量为 230mg。通过 MRI 技术测定患者肾脏体积，显示患者左肾体积为 1518$cm^3$，右肾体积为 1366$cm^3$，均显著增大。基因突变检测发现患者 *PKD1* 基因 1 号外显子有一个过早出现的终止密码子突变，由此可引起编码产物多囊蛋白 1 的异常。

知识点

### ADPKD 的临床表现

ADPKD 是一种累及多脏器的全身性疾病，包括肾脏表现与肾外表现。

（1）肾脏表现

1）肾囊肿：双侧肾脏皮、髓质产生多发性大小不等的液性囊肿，其大小、数目随病程进展而逐渐增加，肾脏的体积也随之增大。明显增大的肾脏可在腹部扪及，触诊肾脏质地较坚实，表面可呈结节状，随呼吸而移动，合并感染时可伴压痛。肾脏大小与患者的肾功能成反比。

2）疼痛：背部或肋腹部疼痛是 ADPKD 最常见的早期症状之一，见于 60% 患者，发生率随年龄及囊肿增大而增加。慢性疼痛为增大的肾脏或囊肿牵拉肾包膜、肾蒂，压迫邻近器官所致，性质可为钝痛、胀痛或针刺样，可向上腹部、耻骨上放射。急性疼痛或疼痛突然加剧常提示囊肿破裂出血、结石或血块引起的尿路梗阻或合并感染。

3）出血：30% ~ 50% 患者可出现肉眼血尿或镜下血尿。血尿多为自发性，也可发生于剧烈运动或创伤后，原因可为囊肿壁血管破裂、结石、感染或癌变等。血尿一般有自限性，卧床休息后可较快缓解。外伤性囊肿破裂引起的肾周出血少见。

4）感染：泌尿道和肾囊肿感染为多囊肾病患者发热的重要病因，女性较男性多见，表现为膀胱炎、肾盂肾炎、囊肿感染和肾周脓肿。致病菌多为大肠杆菌，克雷伯杆菌，金黄色葡萄球菌和其他肠球菌，逆行感染为主要途径。

5）结石：8% ~ 36% ADPKD 患者合并肾结石，其中大多数结石成分是尿酸和（或）草酸钙。肾脏解剖结构异常、尿 pH 低、尿枸橼酸盐浓度下降均可诱发结石。图 12-2-3 显示的是多囊肾患者右侧鹿角型肾结石。

学习笔记

6）蛋白尿：一般为持续性，定量多<1g/24h。极少数 ADPKD 患者可见肾病范围的蛋白尿，考虑合并原发性肾小球病变。蛋白尿被认为是促进 ADPKD 肾功能恶化的一个重要危险因素，应积极治疗。

7）高血压病：ADPKD 最常见的早期表现之一。血压的高低与肾脏大小、囊肿多少成正比，且随年龄增大不断上升。高血压病是促进肾功能恶化的危险因素之一，早期监测、治疗高血压，对 ADPKD 患者保护肾功能、改善预后至关重要。

8）慢性肾衰竭：ADPKD 是导致 ESRD 第四位病因，ESRD 发病年龄可从 2 岁到 80 岁不等。ADPKD 从肾功能受损进展到 ESRD 的时间约为 10 年，但进展速度存在较大个体差异，60 岁以上 ADPKD 患者 50% 进入 ESRD。

（2）肾外表现：可分为囊性和非囊性两种。囊性病变可累及肝、胰腺、脾、卵巢、蛛网膜及松果体等器官，其中以肝囊肿发生率最高。肝囊肿极少影响肝脏功能，但囊肿体积过大可引起腹胀和疼痛。

非囊性肾外表现包括心脏瓣膜异常（二尖瓣脱垂、主动脉瓣和二尖瓣黏液瘤性变）、结肠憩室、颅内动脉瘤等。颅内动脉瘤是 ADPKD 肾外表现中危害最大、导致患者早期死亡的主要病因（图 12-2-3）。

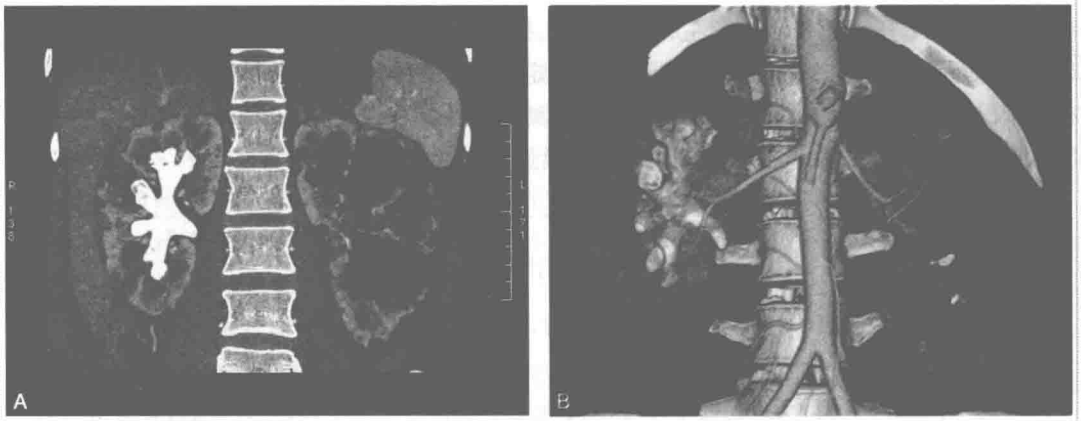



图 12-2-3　ADPKD 合并右侧鹿角型肾结石的 CT 影像
A. CT 矢状面图像；B. CT 三维重建的图像

### 出院后随访

经治疗后，患者血尿完全消失，出院。出院 2 周后随访，患者口服氯沙坦 100mg，1 次/天，患者血压在 143/92mmHg；尿常规：RBC 21 个/μl，尿蛋白（+）；化验 24 小时尿蛋白定量为 420mg，复查肾功能正常。

【问题 7】下一步应该给患者怎样的长期诊疗建议和生活指导？

**思路：** 结合此患者的病史和辅助检查的结果，给患者的生活指导如下。

（1）低盐饮食，不吃巧克力，不喝咖啡、浓茶等含咖啡因的饮料，尽量避免应用非甾体类解热镇痛药等肾毒性药物。

（2）适量运动，但应避免剧烈体力活动和腹部撞击，以免囊肿再次破裂出血。

治疗上，该患者血压明显升高，有蛋白尿、心室壁增厚，考虑到高血压和尿蛋白对 ADPKD 患者肾功能的不利影响，需要进行严格控制。目前 ADPKD 患者血压控制目标值为 130/80mmHg，药物治疗首选血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）。ACEI、ARB 类药物能抑制过度活跃的肾素-血管紧张素-醛固酮系统，降低肾小球毛细血管灌注压，能降

学习笔记

低蛋白尿，促进心肌重构。患者目前血压未达标，蛋白尿仍较明显，可以考虑加大氯沙坦的剂量，予氯沙坦100mg，2次/日。嘱患者定期随访，监测血压、电解质、尿蛋白和肾功能情况。

应用B超、磁共振等影像学检查，定期随访肾脏囊肿生长情况。

知识点

ADPKD患者的长期治疗原则

尽管ADPKD的治疗研究不断取得进展，但目前尚无可直接用于临床治疗ADPKD的药物，干预的重点在于治疗并发症，缓解症状，保护肾功能。

（1）生活指导：低盐饮食，不吃巧克力，不喝咖啡、浓茶等含咖啡因的饮料；病程晚期推荐低蛋白饮食；避免应用肾毒性药物。注意休息，避免剧烈体力活动和腹部受创，以免囊肿破裂出血。妇女应控制妊娠次数。定期医院随访。

（2）对症治疗

1）疼痛：急性疼痛首先针对病因进行治疗，剧烈疼痛需用麻醉止痛剂。慢性疼痛一般采取保守治疗，疼痛持续或较重时首选非阿片类止痛药，避免长期使用止痛药和非甾体抗炎药，以防肾损害。

如果疼痛严重，止痛剂不能缓解且影响患者生活的，可考虑囊肿穿刺硬化治疗、囊肿去顶减压术甚至肾脏切除术。

2）囊肿出血和血尿出现：季肋部疼痛，若出血囊肿与集合系统相通，可出现肉眼血尿。囊肿出血多为自限性，一般经卧床休息、止痛、增加饮水等保守治疗后，效果较好。保守治疗无效且出血量较大的患者经CT检查或血管造影后，行选择性肾动脉栓塞治疗或肾脏切除。

3）高血压病：ADPKD患者降压目标值为130/80mmHg。高血压病早期应限盐，保持适当体重，适量运动；药物治疗首选血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）；对于药物不能控制的高血压病，可考虑肾囊肿去顶减压术或肾脏切除术。

4）泌尿道和囊肿感染：泌尿道和囊肿感染是ADPKD常见并发症。对发热、季肋部疼痛，影像学检查提示囊肿感染的患者，应在B超或CT引导下行囊肿穿刺术；药物选择上，联用亲脂性和亲水性抗生素，以实现较强的组织穿透力；对顽固性囊肿感染，应行感染囊肿引流术。

5）结石治疗：与非ADPKD患者相同，鼓励病人多饮水，结石如有症状可采取体外震波碎石、微创或经皮肾切开取石术。

6）多囊肝病：肝囊肿起源于胆小管，多数情况下肝囊肿无症状，无需治疗。

7）颅内动脉瘤：对ADPKD患者要注意询问有无动脉瘤破裂和蛛网膜下腔出血家族史，如怀疑其存在，磁共振血管造影可明确诊断，有指征时需要手术或介入治疗。

8）肾脏替代治疗：对进入肾衰竭的APDKD患者，需采取肾脏替代治疗。血液透析和腹膜透析均适合ADPKD肾衰竭患者，要根据患者腹腔容积、残肾功能等情况综合评判。也可以考虑进行肾移植。

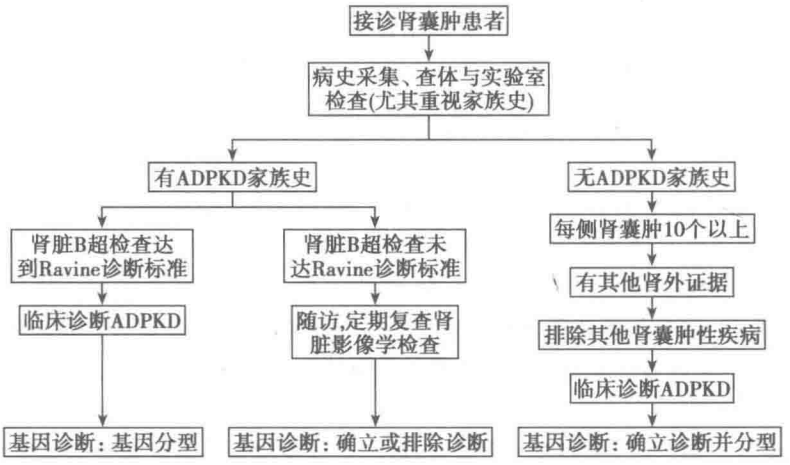
【问题8】影响ADPKD患者肾脏预后的因素有哪些？

**思路：** 影响ADPKD患者预后的因素包括前述的基因型、性别、年龄、发病时间、高血压、血尿、蛋白尿、尿路感染、肾脏及囊肿大小、妊娠、激素等。

对于可变因素应积极预防、治疗，同时辅以饮食、支持治疗，预防和处理各种并发症，从而延缓病程发展，改善患者预后。

学习笔记

【常染色体显性多囊肾病临床诊断流程】




（毛志国　梅长林）

## 参考文献


1. Jurgen Floege, Richard J Johnson, John Feehally. Comprehensive Clincical Nephrology. 4th ed. USA: Mosby, 2010:529-542.
2. Chang MY, Ong AC. New treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. Br J ClinPharmacol, 2013,76(4):524-535.
3. Wüthrich RP, Mei C. Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. N Engl J Med,2012,367(25):2440-2442.
4. Mao Z, Xu J, Ye C, et al. Complete staghorn calculus in polycystic kidney disease: infection is still the cause. BMC Nephrol,2013,14:168.
5. Torres VE, Harris PC. Polycystic kidney disease in 2011: Connecting the dots toward a polycystic kidney disease therapy. Nat Rev Nephrol,2011,8(2):66-68.
6. 梅长林，叶朝阳. 肾囊肿性疾病. 上海：第二军医大学出版社，2002.


学习笔记

## 第三节　法布里病

法布里病（Fabry disease），又称 Anderson-Fabry 病（Anderson-Fabry disease，AFD），是一种罕见的 X 伴性遗传的溶酶体贮积病。由于编码 α-半乳糖苷酶 A（α-galactosidase A，α-Gal A）的基因发生突变，导致该酶活性部分或全部丧失，造成其代谢底物三己糖酰基鞘脂醇（GL3）和相关的鞘糖脂在人体各器官，如心脏、肾脏、胰腺、皮肤、肺和神经系统等大量贮积，最终引起一系列相应脏器病变。

自出生后 GL3 等代谢产物即在各组织及器官沉积，患者往往在儿童至青少年时期出现临床症状，并随病程进展而逐渐加重，主要临床表现为青春期肢端疼痛、少汗无汗、短暂性脑缺血发作或卒中、皮肤血管角质瘤、角膜涡状混浊、心室肥厚和肾脏损害等，肾脏损害可具体表现为蛋白尿及肾功能不全。

病理检查有助于法布里病诊断，患者肾脏、皮肤、心肌或神经组织光镜下可见细胞空泡改变，电镜下相应的组织细胞（如肾小球脏层上皮细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞、心肌细胞等）胞质内充满嗜锇“髓样小体”，为法布里病特征性病理表现。特异性生物标志物检测，如 α-Gal A酶活性和底物 GL3 检测也对本病诊断具有重要意义。基因突变检测是诊断本病的金指标，对本病的诊断起到决定作用。

法布里病的治疗除了对症治疗外，国外酶替代治疗已广泛应用于临床，而酶增强治疗、底物降解治疗等新的治疗方法亦在积极探索中。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，33岁。因少汗29年，腰背部皮疹15年，泡沫尿8年来医院门诊。

患者4岁起自觉少汗，11岁时手指和脚趾末端出现肢端疼痛，约18岁腰背部发现皮疹，20岁起肢端疼痛逐渐减轻，现疼痛偶尔发作。8年前出现泡沫尿，尿常规检查蛋白(+++)，RBC(-)，24小时尿蛋白定量2.1g，4年前出现水肿。发病来最高血压200/140mmHg，给予科素亚、络活喜等治疗后，血压控制在140/90mmHg上下。近2年SCr逐渐升高，目前在150μmol/L左右，eGFR 46ml/mim。既往史：否认肝炎、结核病史，否认中药、抗生素和NSAID类药物应用史。

【问题1】根据目前病史和体格检查结果，该患者是否为肾脏疾病？诊断思路如何？

**思路：** 患者目前考虑为慢性肾脏病3期，患者蛋白尿8年，肾功能不全2年，符合慢性肾脏病诊断，同时患者病变累及肾外器官，需要进一步明确诊断。

慢性肾脏病的诊断，除了需要符合诊断标准，还需要对病因、病理、分期和并发症等方面进行诊断。

**知识点**

#### 慢性肾脏病的病因诊断

一般分为原发性肾脏病、继发性肾脏病和遗传性肾脏病。这就要求我们对病史仔细询问和分析，一般来说，除了泌尿生殖系统症状外，我们还要询问消化系统、运动系统、神经系统、内分泌系统、循环系统和呼吸系统等症状并进行相应的体格检查，只有严格排除继发性肾脏病和遗传性肾脏病相关因素，最后才能诊断为原发性肾脏病。

【问题2】该患者除慢性肾脏病表现外，是否存在肾脏以外的损害？

**思路：** 该患者肾脏损害主要表现为慢性肾脏病3期，同时患者还有肾外多系统多器官的受累表现，主要表现为少汗，肢端疼痛，腰背部皮疹，高血压等，需要进一步明确诊断是否存在继发因素，必要时进行肾活检检查。另外，还需要详细询问患者家族遗传史。因此，该患者需要进一步住院诊断和治疗。

### 住院诊断经过

患者入院后进行了全身多系统检查，同时进一步询问家族史，发现其大姐、二姐、三姐和大哥因“心脏病”“高血压病”在外院长期随访，该患者家系图见图12-3-1。

入院体格检查：身高175cm，体重75kg，T 37.5℃，P 64次/分，R 18次/分，BP 150/90mmHg，巩膜皮肤无黄染，腰背部有紫红色斑丘疹(图12-3-2)。

血尿常规：WBC $7.7\times10^9$/L，中性粒细胞占56.0%，Hb 103g/L，PLT $159\times10^9$/L；尿液分析：尿蛋白(±)，24小时尿蛋白定量2.2g。血生化：ALB 33g/L，BUN 16.8mmol/L，SCr 167μmol/L，$K^+$ 4.26mmol/L，$Na^+$ 139mmol/L，$Cl^-$ 102.4mmol/L。心电图示左心室高电压，彩超见左心室肥厚。双肾B超：右肾98mm×43mm，左肾93mm×46mm。双肾实质明显增强，皮髓质分界不清。胆囊多发性胆固醇结晶或息肉。电测听“右耳混合性耳聋”，眼科检查发现角膜菊花瓣样浑浊，眼底静脉蛇形迂曲。

肾活检(图12-3-3)光镜：肾小球25个，8个肾小球球性硬化，余肾小球足细胞呈泡沫样变，5个肾小球节段硬化，未见明显系膜细胞增生及系膜基质增多。肾小管间质病变轻度，肾间质轻度灶性纤维增生，肾小管轻度灶性萎缩，部分肾小管腔内可见蛋白和血红蛋白管型，少部分肾小管上皮细胞泡沫样变。

学习笔记

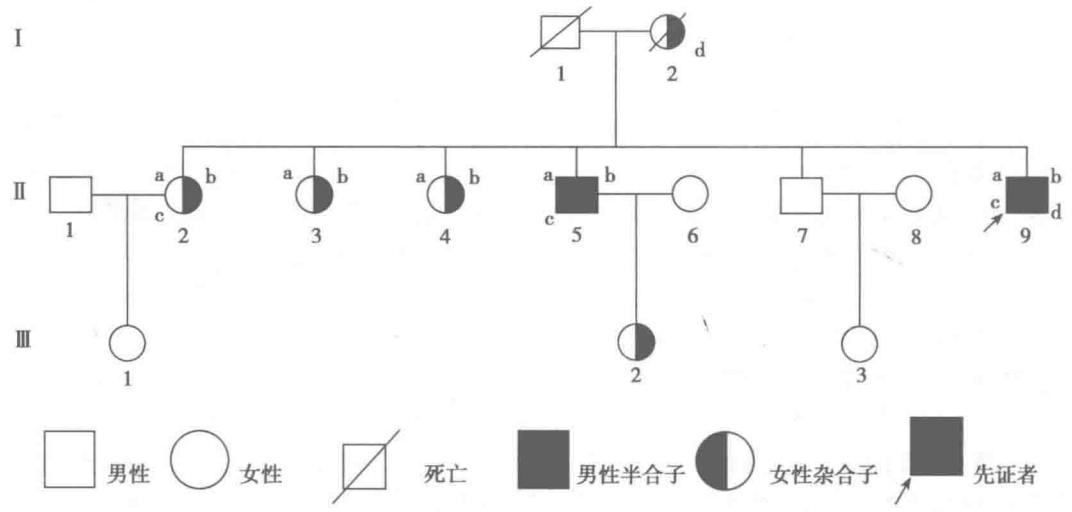



图 12-3-1　患者家系图

a. 左室肥厚(LVH);b. 高血压病;c. 肢端感觉异常;d. ESRD



图 12-3-2　腰背部血管角质瘤

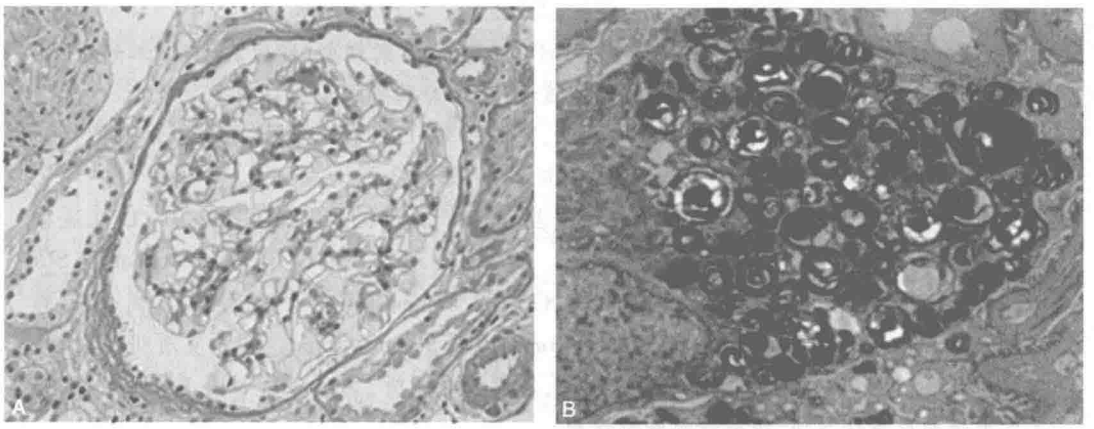



图 12-3-3　肾脏病理检查结果

A. 光镜:PAS 400×,肾小球足细胞呈泡沫样变,部分肾小球节段硬化。B. 电镜 15000×:肾小球足突弥漫融合,足细胞胞浆内可见大量髓样小体,进一步开展了法布里病特异性检查,外周血白细胞 α-Gal A活性检测结果为 0.4nmol/(mg·h)[正常参考值>30nmol/(mg·h)]。患者(先证者)及其大姐、二姐、三姐和大哥 GLA 基因检测到 R301Q 突变

学习笔记

电镜:2 个肾小球,足突弥漫融合,足细胞胞浆内可见大量髓样小体,壁层上皮细胞胞浆内亦可见少量髓样小体,肾小球内未见明显电子致密物沉积,未见明显系膜基质增多及系膜细胞增生。肾间质灶性胶原纤维增生,间质可见少量泡沫细胞。病理改变提示该患者法布里病可能。

【问题3】根据上述检查结果,对该患者主要考虑的诊断是什么?

**思路:** 本患者需要考虑遗传性肾脏疾病,综合患者临床特点可以确诊为法布里病。

诊断依据为:患者临床表现为多系统损害,如少汗,肢端疼痛,腰背部皮疹,高血压病和肾脏病变,肾脏病理光镜和电镜也符合法布里病特征性改变,同时患者 α-Gal A 酶活性和基因突变均明确证实患者为法布里病。

知识点

法布里病临床表现

(1) 外表:半合子男性往往在 12~14 岁出现具有特征性的外表,眶上脊外凸,额部隆起和嘴唇增厚。

(2) 神经系统:周围神经病变具有小纤维神经病的临床特点,通常在儿童时期作为早期和最常见的症状之一出现,多数患者青春期后疼痛程度可能会减轻,主要表现为肢端疼痛。少汗或无汗为男性患者常见,自幼出现,发生早于肢端疼痛。中枢神经系统可出现短暂性脑缺血发作或卒中,且经常复发,预后较差。

(3) 血管角质瘤:皮肤血管角质瘤常见于典型患者,表现为小而凸起的暗红色斑点,多分布于"坐浴"区(生殖器、阴囊、臀部和大腿内侧)、背部和口周,皮损范围可随着病程进展而扩大。

(4) 眼:多数患者可有眼部受累,角膜涡状混浊具有诊断意义。

(5) 肾功能:早期表现为尿浓缩功能障碍、脂肪尿,随病程进展出现血尿、蛋白尿甚至肾病综合征、肾功能受累。终末期肾衰竭的发病年龄,男性患者通常在 20 岁或以后,而女性患者一般更晚或不发生。

(6) 心脏功能:常见心室肥厚、左心房扩大、心脏瓣膜病变、心律失常和传导异常。在一些半合子男性中心脏受累可能是唯一症状,少数男性患者可出现肥厚性心肌病。

(7) 精神疾病:由于法布里病可导致严重的生活质量下降,久而久之患者可出现焦虑、抑郁等精神症状和疾病。

根据临床表现,通常将法布里病分为两型。①经典型:患者 α-半乳糖苷酶 A 活性明显下降甚至完全缺失,脑、肾脏、心脏、周围神经等多系统受累;②迟发型(可进一步分为"肾脏型"和"心脏型"):患者酶活性部分下降,往往限于心脏或肾脏受累。绝大部分男性患者和极少部分女性患者为经典型,大部分女性患者为迟发型。需要指出的是,法布里病患者临床表现多样,但每个患者的主要临床症状可以差异很大,所以各科医生尤其是肾脏科、神经科、皮肤科、眼科和心脏科等专科医生需要加强警惕,谨防漏误诊。

男性患者(半合子)临床表型多重于女性患者(杂合子),主要是因为法布里病系 X 伴性不完全显性遗传病,女性杂合子患者因受 X 染色体失活比例不一的影响呈现不完全外显的特征,临床表现常比半合子男性患者轻。由于 α-Gal A 代谢产物的沉积是一个渐进的过程,因此法布里病的临床表现也随着年龄的变化而有所不同。

【问题4】法布里病主要病理特点是什么?

**思路:** 法布里病患者典型肾脏病理表现为肾组织光镜下可见肾小球脏层上皮细胞高度肿胀和空泡化,甲苯胺蓝染色足细胞、肾小管上皮细胞和肾血管内皮细胞胞浆内可见嗜甲苯胺蓝的

颗粒状物质，电镜下可见肾小球上皮，内皮及系膜细胞胞质内堆积大量致密不规则的嗜锇性“髓样小体”，明暗相间呈板层状。

知识点

法布里病病理诊断

可采集患者肾脏、皮肤、心肌或神经等多种组织。光镜下可见相应的组织细胞空泡改变，电镜下相应的组织细胞（如肾小球脏层上皮细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞、心肌细胞等）胞质内充满嗜锇“髓样小体”，此为法布里病特征性病理表现。

【问题5】通过上述特异性检查，是否能确诊法布里病？

**思路：** 根据患者家系调查，主要临床表现，病理特点，酶活性检测和基因突变检测可以确诊为法布里病。

患者家系表现为X伴性遗传方式；临床表现为多系统损害，如少汗，肢端疼痛，腰背部皮疹，高血压病和肾脏病变等；肾脏病理光镜和电镜符合法布里病特征性改变；α-Gal A酶活性检测低下；家系多个患者基因突变明确证实为法布里病。

【问题6】法布里病特异性检查和诊断金指标分别是什么？

**思路：** 法布里病特异性生物标志物检测，主要为α-Gal A酶活性检测和底物GL3检测。基因突变检测是诊断法布里病的金指标。

该患者外周血白细胞α-Gal A活性检测结果为0.4nmol/（mg·h）[（正常参考值>30nmol/（mg·h）]。

患者（先证者）及其大姐、二姐、三姐和大哥GLA基因检测到R301Q突变。

通过上述特异性检查，可以确诊患者为法布里病。

学习笔记

知识点

法布里病特异性生物标志物检测

（1）α-Gal A酶活性检测：最为简易快速，可采取外周血中性粒细胞、血浆、血清或培养的皮肤成纤维细胞等。在男性患者中，该酶的活性常明显下降，故男性半合子可通过酶活性检测确诊，而约30%女性患者酶活性可在正常范围，故而对于女性半合子不能单纯根据酶活性做出诊断。干纸片法检测外周血α-Gal A酶活性，可通过远程邮寄，有助于高危人群法布里病筛查和家系成员的调查。

（2）血球形GL3（lyso-GL3）测定：lyso-GL3是脱乙酰基的神经酰胺三己糖苷，它是一种有着极性糖基团的阳离子亲水脂化合物，在有症状的女性法布里病患者中，lyso-GL3水平明显增加。因此，血浆lyso-GL3的测定可作为一个非常有用的诊断工具，尤其在诊断法布里病女性患者。

（3）基因突变检测：是诊断法布里病的金指标，编码人类α-Gal A蛋白的GLA基因位于Xq22，目前已有630余种突变报道。但需要指出的是，由于种种原因，80%～90%法布里病患者中能够明确检测到致病基因突变，其余患者尚不能测出。基因突变包括错义突变、无义突变、移码突变（小缺失、插入、重排）和剪切突变等，造成氨基酸转换、读码框架移码或者引起信号肽异常而改变了α-Gal A多肽序列，最终导致酶活性缺失而致病。突变检测可提取外周血DNA或RNA，或提取头发毛囊DNA进行GLA基因筛查。

【问题7】遗传性肾脏疾病家系调查需要注意什么？

**思路：** 法布里病属于单基因遗传病，在遗传性肾脏疾病诊断中，家系调查很重要。

知识点

遗传性肾脏疾病家族史的采集

收集家族史，应询问前来就诊的第一个患者（先证者），需要调查其临床表现的各个方面，肾脏、眼、耳、心脏、皮肤、肺等脏器和神经、消化、生殖等系统的临床表现都很重要；同时询问与该患者有血缘关系的所有亲属，包括先证者祖父母、外祖父母、父母、父母的兄弟姐妹及其子女、兄弟姐妹及其子女等，如果发现临床上存在和先证者相似情况，则需要展开进一步的深入调查。

法布里病属于X伴性遗传疾病，一般来说女性杂合子患者将致病基因传给儿子和女儿的概率均为1/2，而男性半合子患者一定会传给女儿，但不传给儿子。

在我国广大地区尤其是农村地区，往往存在着近亲结婚的现象，这为遗传性疾病的发生埋下了伏笔。很多地区存在着对遗传性疾病的歧视现象，又使很多患者在病史诉说中故意隐瞒事实真相，这给遗传性疾病的调查带来一定的困难。在调查中，医生一定要注意保护好患者的隐私，避免在疾病之外给患者及家属带来又一次人为的伤害。中国人口数量大，很多具有血缘关系的亲属分散在各地，患者和亲属间的情况可能互不了解，这又为调查工作带来很大困难。

知情同意是当今医学领域的一项重点工作。在家系调查中，采集患者的各种标本，一定要征得患者和家属的同意并签署知情同意书，一切行为须在法律的范围内进行。

【问题8】该患者诊断为法布里病，需要和哪些疾病鉴别？

**思路：**患者需与其他症状相似或有家族史的疾病进行诊断，主要与药物性肾损害，生长痛，Alport综合征和家族性FSGS进行鉴别。

学习笔记

知识点

法布里病的鉴别诊断

（1）药物性肾损害：某些药物治疗后患者的肾脏可能会出现类似嗜锇“斑马小体”的结构，如经氨基糖苷类抗生素治疗的患者肾小管上皮细胞中，使用氯喹治疗患者的肾小球上皮细胞中，以及肺石沉着病肾小球上皮细胞中也可观察到髓磷脂小体，但其数量少且体积小。结合患者否认特殊药物应用史，暂不考虑此诊断，但应检测α-半乳糖苷酶A活性进一步明确。

（2）生长痛：儿童在无任何外伤史的情况下出现的膝关节周围、小腿前侧或双脚踝部疼痛。疼痛发作的部位固定，局部组织无红肿，关节活动自如，不受限制。过度运动、疲劳可使症状加重，休息后可自行缓解。随着孩子年龄增加，疼痛逐渐减轻。生长痛的疼痛主要见于大关节，至青春期后自然痊愈，而法布里病的疼痛限于肢端小关节，季节性（夏季）加重，青春期后才开始缓解，结合患者至今尚有疼痛发作，暂不考虑此诊断。

（3）Alport综合征：常常表现为血尿、蛋白尿和肾功能进行性恶化，男性患者多在30岁以前进入ESRD，伴有听力和眼部病变。在XD-Alport综合征中，男性肾组织上$\alpha_{3,4,5}$（Ⅳ）链和皮肤α5（Ⅳ）链免疫荧光检查均为阴性，女性则呈不连续的沉积；GBM不均匀增厚，变薄，分裂。该患者在临床表现，病理特点上都不符合，基本可以排除。

（4）家族性FSGS：多因足细胞相关蛋白基因异常导致，临床以不同程度蛋白尿伴或不伴血尿，部分患者可出现肾功能受累，肾脏病理以局灶节段肾小球硬化为主要特征，目前主要鉴别诊断依靠电镜检查，α-Gal A酶活性检测和底物GL3检测。家族性FSGS的遗传方式为常染色体显性或隐性遗传。

治疗和随访

确诊后，继续予以科素亚降压保肾治疗。7年后，患者进入终末期肾衰竭，开始接受血液透析治疗，并寻找相匹配的肾脏供体。血透6个月后，患者行肾移植术，随访一年后移植肾大小110mm×88mm，尿常规(-)，Hb 120g/L，SCr 88mmol/L，24小时尿蛋白定量130mg，经综合评估身体健康状况后重返工作岗位。目前患者病情稳定。

【问题9】法布里病患者如何进行治疗？

**思路：**法布里病的治疗包括特异性治疗和非特异性治疗，这依赖于多专业的有经验医师定期随访。该患者达到终末期肾衰已接受肾移植治疗，如有条件可接受酶替代治疗。

知识点

法布里病非特异性治疗

主要针对各脏器受累情况给予相应的处理。

(1) 肢端疼痛：疼痛发作时口服卡马西平或加巴喷丁缓解症状，预防性小剂量苯妥英钠或卡马西平维持或两者合用可减轻疼痛的发作频率和程度，一般镇痛药物疗效欠佳。

(2) 蛋白尿和慢性肾功能不全：血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB)可以考虑应用。

(3) 降压治疗：低钠饮食，正规降压治疗，可选用ACEI、ARB或钙离子拮抗剂等。

(4) 纠正贫血：补充重组人红细胞生成素，叶酸和铁剂等。

(5) 肾脏替代治疗(血液或腹膜透析、肾移植等)：当患者进入到终末期肾衰时，进行血液透析或腹膜透析是维持生命的首要方法，待条件合适时，法布里病患者可以接受移植肾，但移植肾细胞所产生的α-Gal A远不足以改善肾外器官损害的状况，基因检测正常的家系成员可以提供肾源。

知识点

法布里病特异性治疗

目前为酶替代治疗，可补充缺乏的α-Gal A。重组人α-Gal A替代治疗法布里病患者可减少细胞、组织内GL3的沉积，有效减轻患者症状，大大改善了患者的生活质量和预后。

患者出现以下症状，建议可考虑给予酶替代治疗：①不能控制的疼痛，严重影响生活质量。②肾脏损害：一是肾小球滤过率降低<80ml/min；二是尿蛋白>300mg/24h；三是微量白蛋白尿，肾穿刺见肾小球细胞内大量髓样小体。③心脏损害：一是心电图示左室肥厚或复极、传导异常；二是心脏超声示左室质量指数增高、左室壁增厚、左房增大、瓣膜功能异常、收缩或舒张功能降低；三是心电图或动态心电图示心律失常；四是缺血性心脏病，平板试验阳性或冠状动脉造影见冠状动脉病变。④脑血管病变：无任何其他危险因素下出现的TIA或中风；MRI示异常脑部病变逐渐进展。⑤胃肠道症状：如腹痛、恶心或肠道功能异常，明显降低生活质量。

探索性治疗：酶增强治疗是一种新的特异性治疗。部分基因突变可导致蛋白分子折叠异常从而影响酶活性，药物性分子伴侣可促进突变蛋白正确折叠、提高酶活性。此外，一些新的治疗方法如底物降解治疗、蛋白稳定性调节治疗、基因治疗等正在研发中。

【问题10】该法布里病患者预后如何？

**思路：**患者为多器官受累的法布里病患者，已接受肾移植术，并重返工作岗位，但患者未接受酶替代治疗，其他器官的损害仍在进行性加重，并可能发生严重的并发症。

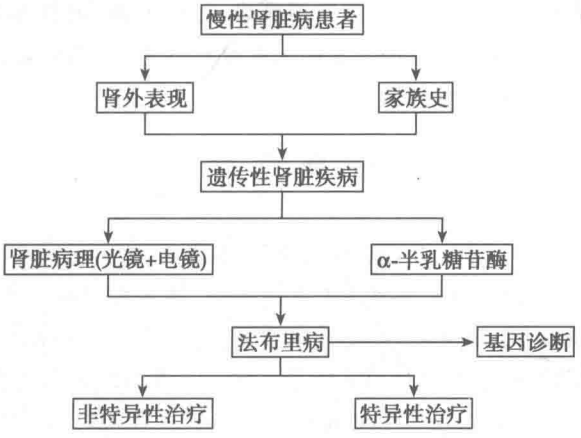
学习笔记

知识点

法布里病预后

男性患者常在中青年死于严重脏器损害，如终末期肾衰竭或心脑血管并发症，男性半合子平均生存期较对照人群短20年，女性杂合子平均生存期则缩短约10年。

【法布里病诊断和治疗流程】




（陈　楠）

学习笔记

参考文献

1. 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病(Fabry病)诊治专家共识. 中华医学杂志,2013,93(4):243-247.
2. 陈佳韵,潘晓霞,吕轶伦,等. 11个Fabry病家系的α-半乳糖苷酶A活性及GLA基因检测. 中华肾脏病杂志,2007,23(5):302-307.
3. 潘晓霞,欧阳彦,王朝晖,等. 法布里病83例临床病理特点分析. 中国实用内科杂志,2014,34(3):262-266.
4. Lv YL,Wang WM,Pan XX,et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population. Clin Genet,2009,76(2):219-221.
5. MacDermor KD,Holmes A,Miners AH,et al. Anderson Fabry disease:clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygousmales. J Med Genet,2001,38:750-760.
6. Vedder AC,Linthorst GE,van Breemen MJ,et al. The Dutch Fabry cohort:diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis,2007,30(1):68-78.
7. Eduard Paschke,Guenter Fauler,Heimo Winkler,et al. Urinary Total Globotriaosylceramide and Isoforms to Identify Women With Fabry Disease: A Diagnostic Test Study. Am J Kidney Dis,2011,57(5):673-681.

## 第四节　薄基底膜肾病

薄基底膜病(thin basement membrane nephropathy,TBMN)是因肾小球基底膜(GBM)超微结构呈弥漫性变薄而得名，以往曾称“良性家族性血尿”。但近年研究发现仅40%的TBMN患者有家族史，且在其他肾脏疾病也发现有GBM变薄的情况，故目前多数学者主张采用TBMN这一命名，其发病可能与编码Ⅳ型胶原的基因突变有关。

TBMN发病率超过1%，任何年龄均可发病，男女比例约为1:(2~3)。几乎所有患者有血

尿，多数呈持续镜下血尿，部分患者在上呼吸道感染或剧烈运动后可出现肉眼血尿。蛋白尿少见，少数成人患者可合并高血压。绝大多数患者肾功能长期维持在正常范围，通常无眼、耳异常。

薄基底膜肾病的诊断依赖肾活检病理诊断，特别是电镜检查。光镜下大多表现正常肾小球，小管间质可完全正常，也可呈轻度小灶性小管萎缩和间质纤维化，免疫荧光多为阴性，电镜对本病诊断至关重要。弥漫性 GBM 变薄是本病最为重要并且是唯一的病理特征。需注意与 Alport 综合征，IgA 肾病等鉴别。

本病多数患者无需特殊治疗，避免上呼吸道感染、过度劳累，剧烈运动肾毒性药物，对疾病是有益的。合并高血压病者要控制血压。本病大多呈良性进展，预后较好，但有少数患者可出现肾功能不全，故对 TBMN 应长期随访。

## 临 床 病 例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，32 岁。因“体检发现镜下血尿两年余”来医院门诊。患者两年前初体检时发现血尿。尿常规提示红细胞+～++，无肉眼血尿，无尿频尿急尿痛，无水肿，无关节疼痛、皮疹，无光过敏、口腔溃疡，无听力视力下降等异常。后在当地多次复查仍有镜下血尿+～+++，尿蛋白－～±，服用肾炎康复片等中成药治疗血尿无明显减少。自患病以来，饮食、睡眠正常，尿量未见明显减少，体重无明显改变。既往有黄疸性肝炎，否认高血压病、糖尿病、冠心病病史，无外伤及手术史，否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。母亲有糖尿病 20 年，高血压病 1 年及血尿、蛋白尿病史，父亲有高血压病史 2 年，患者弟弟、女儿及侄女均有血尿病史。

【问题 1】门诊常见的血尿患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括起病特点，血尿性质、持续时间及伴随症状。

**知识点**

#### 血尿的分类与常见原因

血尿是肾脏病的常见症状，可单独存在也可与蛋白尿同时发生。血尿根据能否被肉眼发现分为镜下血尿和肉眼血尿。前者指尿色正常，须经显微镜方能确定，通常离心沉淀后的尿液镜检每高倍镜视野有红细胞 3 个以上。后者指尿呈洗肉水色或血色，肉眼即可见的血尿。血尿根据病因可分两类：一是各种肾小球疾病（包括遗传性肾小球疾病）所致的肾小球源性血尿。二是其他疾病所致的非肾小球源性血尿，包括全身性疾病（如凝血功能异常等）所致的尿路出血，以及泌尿系统疾病（如结石、肿瘤、感染，血管畸形等）所致的尿路出血。因此对于血尿患者应询问患者尿液颜色，是否为全程血尿，有无血块，有无尿中泡沫增加；是否伴有全身性疾病或泌尿系统症状：如腰酸腰痛，尿路刺激征等；并需要注意询问患者的服药情况及家族史。同时还应通过问诊排除女性月经污染等干扰因素，确定为真性血尿。

【问题 2】血尿患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：** 血尿患者可无明显阳性体征，在体格检查时需要根据伴随症状做重点检查。检查要点包括：血压、是否存在皮肤瘀点瘀斑、皮疹、肾区叩痛、输尿管压痛、是否合并颜面及双下肢水肿等。

学习笔记

知识点

肾小球源性血尿和非肾小球源性血尿的鉴别

二者的鉴别在临床上非常关键，它将指导体格检查的重点以及进一步检查的方向，也是判断是否需要进行肾活检的重要依据。其鉴别要点主要包括：①肾小球源性血尿一定是全程血尿，而非肾小球性血尿可能表现为初始、终末或全程血尿，尿三杯试验有助鉴别。②肾小球性血尿多数无血丝血块，而非肾小球血尿血丝血块较常见。③肾小球性血尿一般无尿路刺激症，而感染、结石等所致的非肾小球血尿可有。④肾小球源性的血尿可伴有肾病其他表现，如大量蛋白尿、水肿等，并且在尿沉渣中可发现红细胞管型，而非肾小球性血尿通常不会出现。⑤相差显微镜下，肾小球源性血尿多为畸形红细胞，而非肾小球性血尿则为正常形态红细胞。

该患者体格检查：脉搏 82 次/分，心律齐。血压 123/72mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大，皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑及皮下出血。心肺腹(-)，双肾区无叩击痛。眼睑及双下肢未见水肿。

【问题 3】根据目前病史和体格检查结果，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：** 患者体检发现镜下血尿，持续存在，无特殊症状，体格检查无明显阳性体征，但有明确的血尿家族史，因此，考虑肾脏疾病尤其是遗传性肾小球疾病的可能性较大。

【问题 4】该患者目前需要的检查有哪些？

**思路：** 尿常规、尿相差显微镜，24 小时尿蛋白定量、肝肾功能、泌尿系 B 超。

该患者门诊检查结果：尿常规：蛋白(-)，白细胞(-)，隐血(++++)，红细胞：31～50/HP，尿沉渣红细胞计数 236/μl；尿相差显微镜：异形红细胞 75%；24 小时尿蛋白定量 209mg；血浆白蛋白 41g/L；肾功能：Scr 62μmol/L，BUN 4.6mmol/L，UA 276μmol/L；泌尿系 B 超：双肾形态大小正常，左肾 105mm×48mm，右肾 111mm×37mm，输尿管、膀胱、未见明显异常。

【问题 5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断及治疗？

**思路：** 该患者符合肾小球源性血尿表现，血尿持续存在时间较长、且存在少量蛋白尿，家族成员中有 4 人存在血尿，最可能诊断为遗传性肾小球疾病，需住院进一步检查明确诊断并确定治疗方案。

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括三大常规，肝肾功能、电解质、血糖、血脂测定，胸片，心电图，腹部 B 超检查。为排除继发性肾脏疾病，患者还进行了以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤指标 AFP、CEA、CA199、CA125 等；血、尿蛋白电泳及免疫固定电泳；肝炎病毒；中段尿培养等。为排除其他常见的遗传性肾脏病，患者行晶状体超声，高频电测听，皮肤Ⅳ型胶原检查和 α 半乳糖苷酶活性检测。为了最终明确诊断，在确认凝血功能正常后，进行了肾活检。

实验室检查结果：血和便常规正常；尿常规：蛋白(-)，白细胞(-)，红细胞 15～20/HP；相差显微镜：异性红细胞：82%；24 小时尿蛋白定量 215mg，尿微量白蛋白/肌酐 9.52；空腹血糖 4.4mmol/L，肌酐 70μmol/L，胆固醇 4.48mol/L，甘油三酯 2.86mol/L；凝血指标：PT 10.8 秒，APTT 27.4 秒，INR 0.91，D-二聚体 0.02mg/L，Fg 2.0g/L。免疫学指标：ANA(-)，抗 dsDNA 抗体(-)，ENA(-)，ANCA(-)，抗 GBM 抗体(-)；免疫球蛋白：IgG 963mg/dl，IgA 207mg/dl，IgM 42mg/dl，C3 85mg/dl，C4 52mg/dl；肿瘤指标：AFP、CEA、CA199、CA125 均在正常范围；乙肝五项及丙肝抗体均阴性，中段尿培养(-)；血尿免疫固定电泳(-)；血沉：1mm/h；心电图：窦性心律，心电图在正常范围内。胸部 X 线：两肺未见活动性病变。腹部 B 超：肝、胆、胰、脾、肾、输尿管、膀胱未见异常，心脏超声：未见明显异常。晶状体 B 超及高频电测听无明显异常，皮肤Ⅳ型胶原($\alpha_1$、$\alpha_5$链)阳性连续，α 半乳糖苷酶活性正常。

学习笔记

肾脏病理检查结果见图 12-4-1。光镜检查：肾组织 2 条，肾小球 23～30 个，皮质和髓质。1/23～7/30 个肾小球球性硬化，余肾小球毛细血管袢开放，未见明显系膜细胞增生或系膜基质增多，1 个肾小球包氏囊纤维化。肾小管间质病变轻度，肾间质轻度灶性纤维增生，少量炎细胞灶性浸润（以单核细胞、淋巴细胞为主），肾小管轻度灶性萎缩。1 条小叶间动脉内膜轻度增厚、纤维化。免疫荧光：肾组织 2 条，肾小球 4～7 个。IgA、IgG、IgM、C3、C4、C1q、Fn：均阴性，Ⅳ型胶原 $\alpha_{1,3,5}$ 链：阳性，连续。石蜡免疫检测：IgA 阴性。电镜：3 个肾小球，小球内未见明显电子致密物沉积，肾小球基膜弥漫变薄，平均厚度约 242nm，未见明显分层，未见明显系膜细胞增生。肾间质灶性胶原纤维增生，少量淋巴细胞灶性浸润，肾小管灶性萎缩。

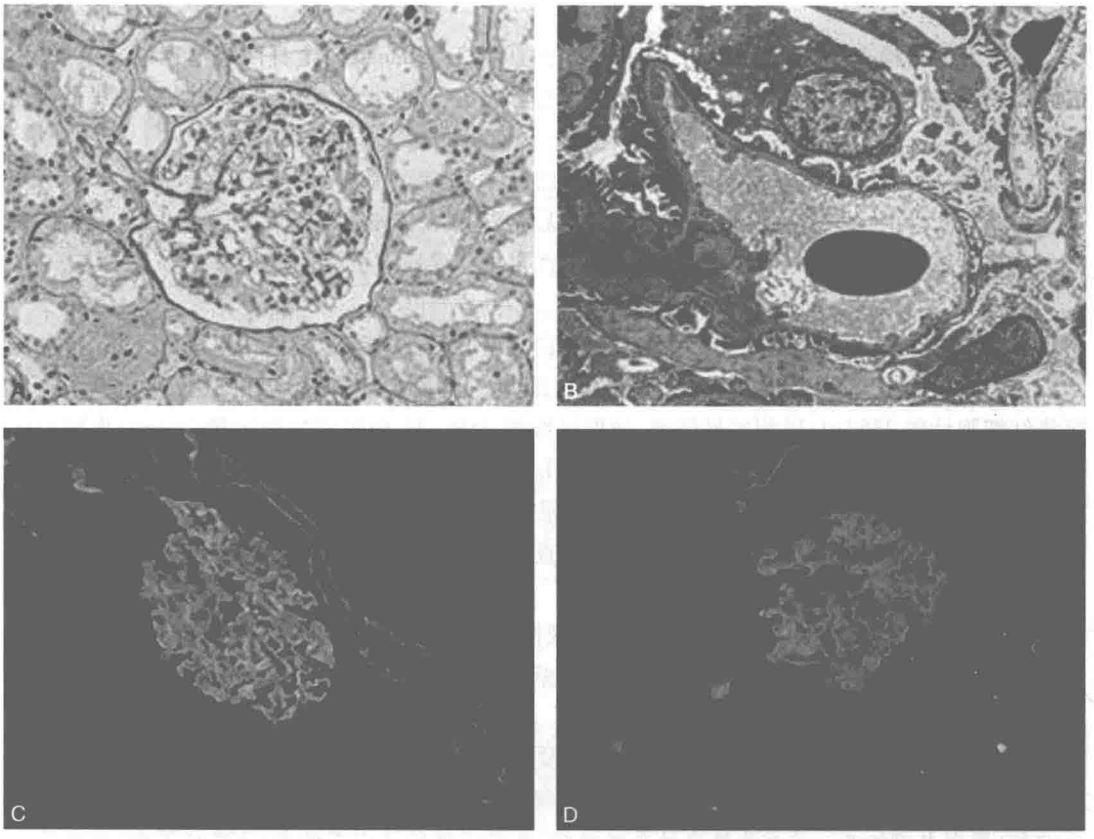



图 12-4-1　肾脏病理检查结果

A. 光镜：PAS 染色（400×）毛细血管袢开放佳，未见明显系膜细胞增生或系膜基质增多肾小管间质病变轻度；B. 电镜（10500×）小球内未见明显电子致密物沉积，肾小球基膜弥漫变薄，未见明显分层；C、D. 免疫荧光：Ⅳ型胶原 $\alpha_{3/5}$ 链：阳性，连续。C 为 $\alpha_3$ 链，D 为 $\alpha_5$ 链，均沿肾小球基底膜阳性连续分布

知识点

薄基底膜肾病理特征

光镜：大多表现正常肾小球，少部分可伴有肾小球系膜基质轻至中度增多，动脉透明样变或内膜有斑片样增厚，极个别病人有单个新月体形成或出现类似系膜毛细血管性肾炎的呈局灶、节段分布的双轨改变。一般无局灶节段性肾小球硬化。小管间质可完全正常，也可呈轻度小灶性小管萎缩和间质纤维化，无炎细胞浸润和泡沫细胞存在。

学习笔记

免疫荧光：多为阴性，偶可见 IgM 和（或）C3 在系膜区或毛细血管壁局灶节段性沉积。

电镜：对本病诊断至关重要。弥漫性 GBM 变薄为本病最为重要并且是唯一的病理特征。GBM 呈严重弥漫变薄时，毛细血管袢常出现不规则扩张或有时塌陷。GBM、系膜区无电子致密物沉积，足突融合罕见。正常的 GBM 厚度与年龄和性别有关：新生儿为（169 ±30）nm，2 岁婴儿为（245 ±49）nm，11 岁儿童为（285 ±39）nm，正常男性成人 GBM 厚度为（373 ±42）nm，女性为（326 ±45）nm；而 TBMN 患者 GBM 厚度在（240 ±40）nm，最薄的仅为 110nm，为正常人 1/3 ~ 2/3。GBM 正常值定义尚未取得共识，目前采用较多的正常和非正常临界值分别为 250nm 和 330nm。

【问题 6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？需要注意与哪些疾病鉴别？

**思路：** 患者诊断为薄基底膜肾病，CKD 1 期。该患者以镜下血尿为主要表现，有家族史，因此鉴别的重点在与其他以血尿为主要表现的疾病，特别是其他常见的遗传性肾脏病。

知识点

薄基底膜肾病主要的鉴别诊断

（1）IgA 肾病：部分 IgA 肾病患者临床以单纯血尿为主要表现，少数存在家族史，与薄基底膜肾病表现非常相似，不做病理检查常常难以鉴别。IgA 肾病常由感染诱发，多在呼吸道感染后 24 ~ 72 小时内出现血尿，临床表现多样，可有发作性肉眼血尿，持续性镜下血尿、蛋白尿、水肿、高血压等。肾脏病理 IgA 肾病患者免疫荧光可见 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在系膜区沉积，电镜下为大块电子致密物沉积，则不难与 TBMN 鉴别。该患者免疫荧光检查肾组织 IgA 为阴性可排除 IgA 肾病。

（2）Alport 综合征：常常表现为血尿、蛋白尿和肾功能进行性恶化。由于 85% 的 Alport 综合征为 X 连锁显性（XD）遗传，所以男性患者病情往往较女性重，多在 30 岁以前进入 ESRD，伴有听力和眼部病变。在 XD 遗传的 Alport 综合征中，男性肾组织上 $\alpha_{3,4,5}$（Ⅳ）链和皮肤 $\alpha_5$（Ⅳ）链免疫荧光检查均为阴性，女性则呈不连续的沉积；GBM 不均匀增厚，变薄，分裂。本患者在临床表现，病理特点上都不符合，且家族史中表现为血尿的患者肾功能均正常，肾组织中Ⅳ型胶原 $\alpha_{3,5}$ 链均阳性连续分布，可以排除。

（3）Fabry 病：少数 Fabry 病患者可能以血尿为主要临床表现，但多数可合并存在发作性肢端疼痛、皮疹、少汗及心脏、神经系统等多脏器受累，患者 α 半乳糖苷酶活性降低，电镜下可见到特异性的斑马小体表现。该患者临床病理表现不符合，α 半乳糖苷酶活性正常，可排除。

（4）其他原发性肾小球肾炎：如肾小球轻微病变，非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎，临床除血尿外，还可有不同程度蛋白尿，鉴别主要依靠肾脏病理，特别是电镜检查。

（5）其他常见的继发性肾小球疾病：如狼疮性肾炎Ⅰ型和Ⅱ型，坏死性血管炎。二者可有血尿，但多同时合并皮疹、关节痛、呼吸道症状等肾外表现，自身抗体（dsDNA，ANCA 等）阳性。病理上狼疮性肾炎可见多种免疫复合物沉积，血管炎有时可见纤维素样坏死，但一般都无基底膜弥漫变薄，不难鉴别。

【问题 7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为薄基底膜肾病，如何治疗？

**思路：** 该患者临床表现为血尿，血压、肾功能正常，因存在少量蛋白尿，给予 ARB 降蛋白治疗，同时做好相关健康宣教及临床随访工作。

宣教的内容主要包括：①告知患者本病属于遗传性疾病，多数预后良好，避免不必要的焦虑情绪和过度治疗。②应避免剧烈运动、反复感染及肾毒性药物的应用。③本病需要长期随访，

学习笔记

特别是要监测血压，定期复查尿常规、尿蛋白定量（包括微量蛋白）、肾功能等指标，发现问题及时对症处理。

在患者知情同意下，可进行家系调查工作，以明确遗传方式并早期发现家系中其他患者，做到早期诊断。家系调查时需要特别注意保护患者的隐私。在我们的建议下，该患者家族中大多数成员进行了尿常规和肾功能检查，发现患者弟弟、女儿及侄女存在持续镜下血尿，尿微量蛋白检测正常范围，肾功能均正常。女儿同时行尿相差显微镜检查，发现异性红细胞81%，符合肾性血尿。患者母亲合并高血压病，尿微量白蛋白偏高，建议服用ARB类降压药物并减少蛋白尿，目前血压控制良好。该家系中目前共有四名患者，涉及三代，每代人中均有发病，男女临床表现无明显差异，符合常染色体显性遗传。

**知识点**

**薄基底膜肾病的治疗原则**

对临床仅表现为血尿，无蛋白尿，高血压病、肾功能不全的薄基底膜肾病患者无需特殊治疗，应避免剧烈运动、肾毒性药物应用及呼吸道感染，定期监测血压及肾功能。如合并高血压病，则需要将血压控制在正常范围，合并肾功能不全，则按照慢性肾功能不全治疗原则处理。极少数薄基底膜肾病患者可有大量蛋白尿或肾病综合征，可用激素治疗。

**知识点**

**薄基底膜肾病的遗传方式和致病基因**

在有家族史的TBMN患者中，绝大多数表现为常染色体显性遗传方式。近年国外研究者在一些TBMN家系中检测到位于2号染色体COL4A3和COL4A4基因突变，提示TBMN发病可能与Ⅳ型胶原有关。

**随　访**

患者肾穿后无特殊不适，4天后出院。出院后一直坚持当地医院及本院门诊定期随访。最近一次本院复查，血压110/64mmHg；尿常规：Pro(-)，RBC 11～15/HP；尿微量蛋白/肌酐<2.5；24小时尿蛋白定量97mg；肾功能：Scr 79μmol/L，BUN 4.8mmol/L，UA 345μmol/L；肝功能正常，血白蛋白42g/L。患者目前肾功能稳定，无蛋白尿，血压维持正常水平。

【问题8】该患者的预后如何？

**思路：**该患者为青年女性，临床表现为镜下血尿，少量蛋白尿，经小剂量ARB治疗后随访过程中多次检查无蛋白尿，血压正常范围，肾功能稳定，故预后较好。

**知识点**

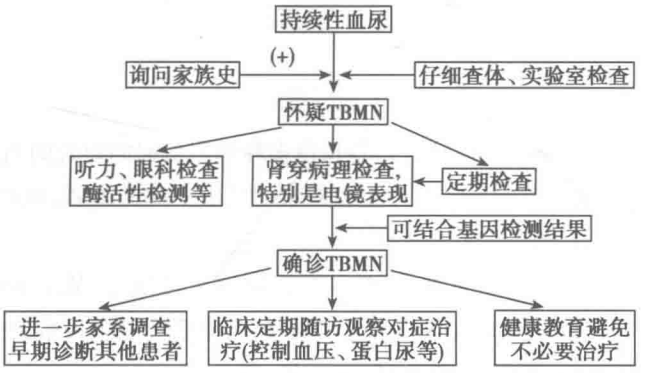
**薄基底膜肾病的预后**

绝大多数薄基底膜肾病患者的预后良好，肾功能可长期维持在正常范围，但也有少数患者可以出现肾功能不全。预后不良的因素有：出现大量蛋白尿、难以控制的高血压病等，此外反复感染、不必要的治疗和肾毒性药物的应用也常影响预后。

【薄基底膜肾病诊断及治疗流程】

对持续肾小球源性血尿患者应注重家族史询问和仔细检查肾外体征。如临床高度怀疑TBMN，需行电测听、眼科及α半乳糖苷酶活性等检查与其他遗传性肾小球疾病鉴别，必要时行

肾脏病理检查，特别是电镜检查确诊。Ⅳ型胶原α链的相关基因检测也有助于TBMN的确诊。诊断明确后，需要长期临床随访及对症处理，并做好健康宣教，避免不必要的治疗。




（陈　楠）

## 参考文献


1. Wang YY, Savige J. The epidemiology of thin basement membrane nephropathy. Semin Nephrol, 2005, 25(3): 136-139.
2. Kashtan CE. Familialhematuria. Pediatr Nephrol, 2009, 24(10): 1951-1958.
3. Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. Semin Nephrol, 2005, 25(3): 140-145.
4. Foster K, Markowitz GS, D' Agati VD. Pathology of thin basement membrane nephropathy. Semin Nephrol, 2005, 25(3): 149-158.
5. 潘晓霞，陈楠. 电镜在遗传性肾小球疾病诊断中的应用价值. 中国实用内科杂志，2014，34(3)：238-242.
6. Zouvani I, Aristodemou S, Hadjisavvas A, et al. Incidence of thin basement membrane nephropathy in 990 consecutive renal biopsies examined with electron microscopy. Ultrastruct Pathol, 2008, 32(6): 221-226.
7. Packham DK. Thin basement membrane nephropathy and IgA glomerulonephritis: can they be distinguished without renal biopsy? Nephrology(Carlton), 2007, 12(5): 481-486.
8. Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 364-375.
9. Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. Pediatr Nephrol, 2013, 28(8): 1183-1193.
10. Tonna S, Wang YY, MacGregor D, et al. The risks of thin basement membrane nephropathy. SeminNephrol, 2005, 25(3): 171-175.


学习笔记

# 第十三章 急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI),是指由多种病因引起的短时间内(几小时至几天)肾功能突然下降而出现的临床综合征。可发生在原来无肾脏疾病的患者,也可发生在原有慢性肾脏病的基础上。

常见的致 AKI 危险因素包括:毒血症、各种严重疾病状态、急性循环障碍、烧伤、创伤、心脏手术、非心脏大手术、肾毒性药物、放射对比剂和动、植物毒素。易感因素包括:高龄、女性、慢性肾脏病、慢性心、肺、肝疾病、糖尿病、癌症、容量不足、贫血。

根据病因不同,AKI 可分为肾前性、肾性和肾后性。肾性 AKI 又可分为小管性、间质性、血管性和小球性。其中以急性肾小管坏死(acute tubular necrosis,ATN)最为常见,临床病程也最具代表性。典型 ATN 可分为起始期、维持期(少尿期)和恢复期(多尿期)。

根据原发病因,肾功能急性进行性减退,结合相应临床表现和实验室检查,一般不难做出 AKI 诊断。确立诊断后,应根据血肌酐和尿量作进一步分期,明确病情严重程度,必要时可行肾穿刺病理活检。结合病史、尿检、肾脏超声、病理等结果,可与 CKD 等鉴别。

治疗主要包括尽早识别并纠正可逆病因、维持内环境稳定、营养支持、防治并发症及肾脏替代治疗等方面。

AKI 预后与病因及并发症严重程度有关。积极防控 AKI 危险因素、尽早识别及治疗可显著改善 AKI 预后。肾前性和肾后性因素导致的 AKI,如能早期诊断和治疗,肾功能大多恢复良好。肾性 AKI 预后差异大,合并多脏器衰竭时预后较差。部分 AKI 患者肾功能不能完全恢复。CKD 患者发生 AKI 后,肾功能常不能恢复至基线水平,加快进入终末期肾病阶段。

学习笔记

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性,32 岁。因恶心、呕吐伴乏力 3 天,发现血肌酐升高半天来医院门诊。患者 3 天前进食海鲜后出现恶心、呕吐,呕吐多量胃内容物,腹泻 2 次,为水样便,伴全身乏力、畏寒。来院急诊,测体温 37.3℃,中上腹有压痛,血常规白细胞 $16.8\times10^9$/L,中性粒细胞 88.9%,血钾 3.2mmol/L,血、尿淀粉酶及腹部 B 超等检查未见异常,诊断为"急性胃肠炎",予"头孢拉定""环丙沙星"抗感染及补液、补钾治疗 3 天,患者畏寒、腹泻等症状缓解,但仍时有恶心、呕吐及全身乏力,伴腰酸痛,无肉眼血尿、泡沫尿,无皮疹、关节痛。复查血钾 3.8mmol/L,血肌酐 430.2μmol/L。自患病以来,食欲较差,睡眠一般,自感尿量未明显减少,体重减轻 2kg。既往体健,否认糖尿病、高血压病、冠心病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史,2 个月前体检肾功能正常。否认食物及药物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父母体健,否认家族性遗传性疾病。

【问题1】根据目前临床表现和实验室检查结果，该患者可能患的是哪种肾脏疾病？

**思路：**患者血肌酐短期内迅速升高，有恶心、乏力等临床表现，考虑急性肾损伤（AKI）的可能性较大。根据血肌酐水平和尿量进一步分期，初步诊断为急性肾损伤3期（AKIN-3）。

知识点

急性肾损伤的定义和分期

1. 定义

1）48小时内Scr增高≥0.3mg/dl（>26.5μmol/L），或

2）Scr增高≥基础值的1.5倍，且是已知或经推断发生在7天之内的基础值；或

3）持续6小时尿量<0.5ml/（kg·h）。

2. 分期

| 分期 | 血清肌酐（Scr） | 尿量 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 基础值1.5～1.9倍，或<br>Scr增高≥0.3mg/dl（>26.5μmol/L） | <0.5ml/（kg·h），持续6～12小时 |
| 2 | 基础值的2.0～2.9倍 | <0.5ml/（kg·h），持续≥12小时 |
| 3 | 基础值的3.0倍，或<br>Scr增加≥4.0mg/dl（353.6μmol/L），或<br>开始肾脏替代治疗，或<br><18岁患者，eGFR下降至<br><35ml/（min·1.73m$^2$） | <0.3ml/（kg·h），持续≥24小时，或无尿≥12小时 |

【问题2】根据目前病史，该患者可能为哪一类AKI？

**思路：**患者有呕吐、腹泻等引起血容量不足的诱因，需考虑肾前性AKI及肾缺血所致急性肾小管坏死（肾性AKI）；患者还有感染、抗生素使用病史，也要考虑肾毒性物质引起的急性肾小管坏死、药物过敏性及感染-免疫相关性急性间质性肾炎。

知识点

AKI病因和分类

根据病因不同AKI可分为三种：肾前性、肾性和肾后性。

（1）肾前性AKI：常见病因包括血容量减少（如各种原因的液体丢失和出血）、有效动脉血容量减少和肾内血流动力学改变等。

（2）肾后性AKI：特征是急性尿路梗阻，梗阻可发生在肾盂到尿道的任一水平。

（3）肾性AKI：常见的是肾缺血或肾毒性物质（包括外源性毒素，如生物毒素、化学毒素、抗菌药物、造影剂等和内源性毒素，如血红蛋白、肌红蛋白等）损伤肾小管上皮细胞，如急性肾小管坏死（acute tubular necrosis，ATN）。在这一类中也包括肾小球病、血管病和小管间质病导致的损伤。

【问题3】该患者可能出现的并发症和临床表现？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**

（1）AKI的全身并发症

学习笔记

1）消化系统症状：食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，严重者可发生消化道出血。

2）呼吸系统症状：除感染外，主要是因容量负荷过多导致的急性肺水肿，表现为呼吸困难、咳嗽、憋气等症状。

3）循环系统症状：多因尿少和未控制饮水，以致体液过多，出现高血压病及心力衰竭表现；因毒素蓄积、电解质紊乱、贫血及酸中毒引起各种心律失常及心肌病变。

4）神经系统症状：出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状。

5）血液系统症状：可有出血倾向及轻度贫血表现。

需要指出的是，感染是 AKI 常见而严重的并发症。在 AKI 同时或在疾病发展过程中还可合并多个脏器衰竭，死亡率很高。

（2）水、电解质和酸碱平衡紊乱：可表现为代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症、低钙、高磷血症。

患者需立即住院行进一步诊断和治疗。

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、凝血功能测定，24 小时尿蛋白定量，胸片，心电图，腹部 B 超检查。为排除继发性肾小球疾病所致 AKI，患者还进行了免疫球蛋白、补体及自身抗体等检查。

实验室检查结果：便常规正常；血常规白细胞 $8.6\times10^9$/L，中性粒细胞 70.4%，血红蛋白（Hb）118g/L；尿常规蛋白（±），尿红细胞 11.4/μl，尿白细胞 22.2/μl，尿比重 1.015；24 小时尿蛋白定量 0.51g；血浆白蛋白：33g/L；肾功能：BUN 27.8mmol/L，尿酸（Ua）544μmol/L，血清肌酐（Scr）412μmol/L；血电解质：$HCO_3^-$ 17mmol/L；凝血指标无异常；免疫学指标：ANA（-），抗 dsDNA 抗体（-），ENA（-），ANCA（-），抗 GBM 抗体（-）；免疫球蛋白未见异常。心电图：窦性心律，正常心电图。胸部 X 线：两肺纹理稍增多。腹部 B 超：双肾形态正常，左肾 112mm×59mm，右肾 110mm×59mm。实质回声稍强，皮髓质界限清晰，肾盂无分离。

【问题 4】该患者是否需要行肾穿刺活检术？

**思路：**该患者不能排除急性间质性肾炎，符合肾活检指征，应行肾穿刺活检术。

知识点

AKI 肾活检指征

1. 急进性肾炎综合征。
2. 临床怀疑肾微小血管、肾小球或肾间质病变。
3. 少尿>4 周肾功能未见恢复。
4. AKI 与 CKD 难以鉴别（如肾脏无明显萎缩）。
5. 肾移植术后发生 AKI。
6. 临床无法明确 AKI 病因。

肾脏病理检查结果见图 13-1-1。光镜检查：13 个肾小球，未见小球硬化。肾小球细胞数 80～100 个/小球。系膜细胞 2～3 个/系膜区，系膜基质无明显增生。基底膜不厚，无球囊粘连和囊周纤维化，毛细血管袢开放佳。小管间质重度病变，小管结构不清，弥漫性小管上皮细胞肿胀变性、坏死脱落，间质区可见小灶状炎细胞浸润，小动脉壁不厚，动脉壁未见透明样变性。管腔内未见血栓形成，管壁未见炎细胞浸润。免疫荧光：阴性。

学习笔记

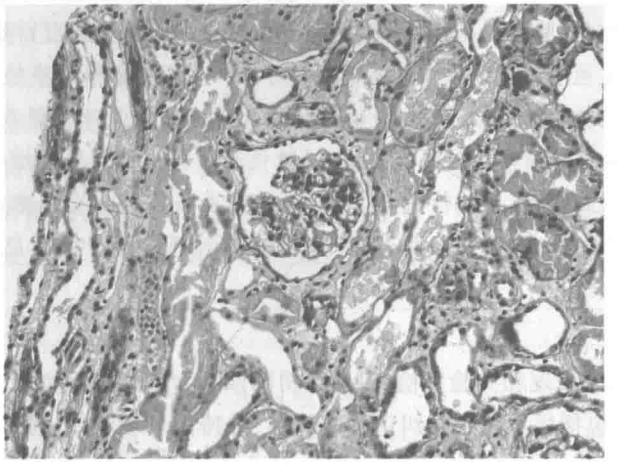


图 13-1-1　肾脏病理检查结果

【问题5】根据上述检查结果，该病例最终诊断是什么？

**思路：** 患者诊断为急性肾损伤（AKIN-3），急性肾小管坏死。

【问题6】缺血性 ATN 与肾前性 AKI 有何区别与联系？

**思路：** 缺血性 ATN 与肾前性 AKI 具有共同的致病因素，即肾脏低灌注。二者的区别在于前者在持续缺血缺氧的作用下，发生了肾小管的结构和功能的损害。而后者由于肾小管结构和功能的完整性，在祛除致病因素、及时扩容纠正肾脏低灌注后，肾小球滤过功能可以很快恢复。

【问题7】急性肾小管坏死应如何鉴别诊断？

**思路：** 首先应排除慢性肾脏病（CKD）基础上的 AKI；双侧肾脏缩小、显著贫血、尿毒症面容、肾性骨病和神经病变等提示 CKD。其次应除外肾前性和肾后性原因。在确定为肾性 AKI 后，尚应鉴别是肾小球、肾血管还是肾间质病变所致。

知识点

ATN 的鉴别诊断

（1）ATN 与肾前性少尿鉴别

1）补液试验

2）尿液分析

鉴别肾前性及 ATN 的尿液诊断指标

| 诊断指标 | 肾前性 | ATN |
|---|---|---|
| 尿沉渣 | 透明管型 | 棕色颗粒管型 |
| 尿比重 | >1.020 | <1.010 |
| 尿渗透压[mOsm/(kg·$H_2O$)] | >500 | <350 |
| 血尿素氮/血肌酐 | >20 | <10～15 |
| 尿肌酐/血肌酐 | >40 | <20 |
| 尿钠浓度(mmol/L) | <20 | >40 |
| 肾衰指数 | <1 | >1 |
| 钠排泄分数(%) | <1 | >1 |

注：肾衰指数$=\frac{\text{尿钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}}$　钠排泄分数$=\frac{\text{尿钠/血钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}}\times 100\%$

学习笔记

（2）ATN与肾后性尿路梗阻鉴别：有结石、肿瘤或前列腺肥大病史患者，突发完全无尿或间歇性无尿；肾绞痛，胁腹或下腹部疼痛；肾区叩击痛阳性；如膀胱出口处梗阻，则膀胱区因积尿而膨胀，叩诊呈浊音均提示存在尿路梗阻的可能。超声显像和X线检查等可帮助确诊。

（3）ATN与其他肾性AKI鉴别：肾性AKI可见于急进性肾小球肾炎、急性间质性肾炎等以及全身性疾病的肾损害如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎等。肾病综合征有时亦可引起AKI。此外，系统性血管炎、血栓性微血管病、恶性高血压病等也会引起AKI。通常根据各种疾病所具有的特殊病史、临床表现、实验室检查及对药物治疗的反应可做出鉴别诊断。肾活检常可帮助鉴别。

【问题8】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为ATN如何治疗？

**思路：**治疗主要包括尽早识别并纠正可逆病因、维持内环境稳定、营养支持、防治并发症等方面。

（1）尽早纠正可逆病因：停用可能造成肾小管损伤的抗生素等肾毒性药物。

（2）维持体液平衡：监测患者每日尿量和体重，每日大致的进液量，可按前一日尿量加500ml计算。

（3）饮食和营养：补给充足能量，主要由碳水化合物和脂肪供应；蛋白质的摄入量应限制在0.8g/(kg·d)，减少钠、钾、氯的摄入量。

（4）纠正酸中毒碳酸氢钠，1g，3次/天。

（5）监测肾功能、电解质。

【问题9】AKI营养治疗应注意哪些事项？

**思路：**AKI病人的营养支持首选肠内营养途径。每日所需能量应为1.3倍基础能耗量(BEE)，即147kJ(35kcal)/(kg·d)，主要由碳水化合物和脂肪供应；蛋白质摄入：非高分解代谢、非透析AKI患者为0.8～1.0g/(kg·d)，透析AKI患者为1.0～1.5g/(kg·d)，CRRT和高分解代谢的AKI患者蛋白质摄入量可高达1.7g/(kg·d)。

【问题10】该患者是否需要肾脏替代治疗(RRT)？

**思路：**该患者是否需要RRT取决于该患者疾病的进展情况，若肾功能有恢复的早期迹象可暂缓RRT治疗，若病情进行性加重，出现严重氮质血症、少尿等，则应考虑RRT治疗。

**知识点**

AKI的RRT治疗

（1）开始RRT时机：单纯AKI患者达AKI 3期；重症AKI患者达AKI 2期，即可行RRT治疗。对于脓毒血症、急性重症胰腺炎、MODS、ARDS等危重病患者应及早开始RRT治疗。如导致AKI的基础疾病改善或者肾功能有恢复的早期迹象可暂缓RRT治疗。

（2）紧急RRT指征：严重并发症，经药物治疗等不能有效控制者：①容量过多：如急性心力衰竭；②电解质紊乱：如高钾血症(血钾>6.5mmol/L)；③代谢性酸中毒：血气分析pH<7.15。

（3）治疗模式：①间断血液透析(IHD)：适于存在高分解代谢、血流动力学尚稳定的患者。②腹膜透析(PD)：适于无高分解代谢、无严重容量超负荷、血流动力学不稳定、血管通路建立困难、全身抗凝禁忌、老年及小儿患者以及无血液透析设备的单位。③连续性肾脏替代治疗(CRRT)：适于血流动力学不稳定、需要大量清除液体、脓毒症、颅内损伤、多器官衰竭等需要清除大量炎症介质的患者。

学习笔记

该病例住院治疗3天后尿量明显增加，由1000ml/d增加至2500～3000ml/d，定期复查Scr逐渐下降，住院1周后已下降至244μmol/L，2周后下降至162μmol/L，血电解质等无明显异常。患者恶心、乏力等症状逐渐消失。

【问题11】此时患者治疗有哪些注意事项？

**思路：**该患者病程中无明显少尿期，多尿期亦不十分典型，治疗仍应以维持水、电解质和酸碱平衡，控制氮质血症和防止各种并发症为主。随着血肌酐和尿素氮水平逐渐下降，饮食中蛋白质摄入量可逐步增加。注意定期随访肾功能，避免使用对肾有损害的药物。

知识点

### ATN临床病程

典型ATN临床病程可分为三期：起始期、维持期和恢复期。其中维持期又称少尿期。该期一般持续7～14天，患者可出现少尿（<400ml/d）和无尿（<100ml/d）。但也有些患者尿量在400ml/d以上，称为非少尿型AKI，其病情大多较轻。恢复期又称多尿期，少尿型患者开始出现利尿，每日尿量可达3000～5000ml。通常持续1～3周，继而逐渐恢复。

### 随　访

治疗1个月后随访，患者一般情况良好，血压120/70mmHg，血常规Hb 130g/L，尿常规：Pro(－)，RBC 5/μl，尿比重1.020；血白蛋白37g/L，BUN 9.4mmol/L，Ua 381μmol/L，Scr 105μmol/L，血钾4.0mmol/L，$HCO_3^-$ 25mmol/L。治疗2个月后随访复查尿常规：Pro(－)，RBC 4/μl；血白蛋白42g/L，BUN 5.7mmol/L，Ua 294μmol/L，Scr 72μmol/L。

【问题12】该病例的预后如何？

**思路：**该病例青年男性，无基础疾病，表现为非少尿型AKI，考虑肾前性因素可能性较大，病理上表现为典型的ATN，诊断和治疗及时，肾功能恢复良好。故该病例预后良好。

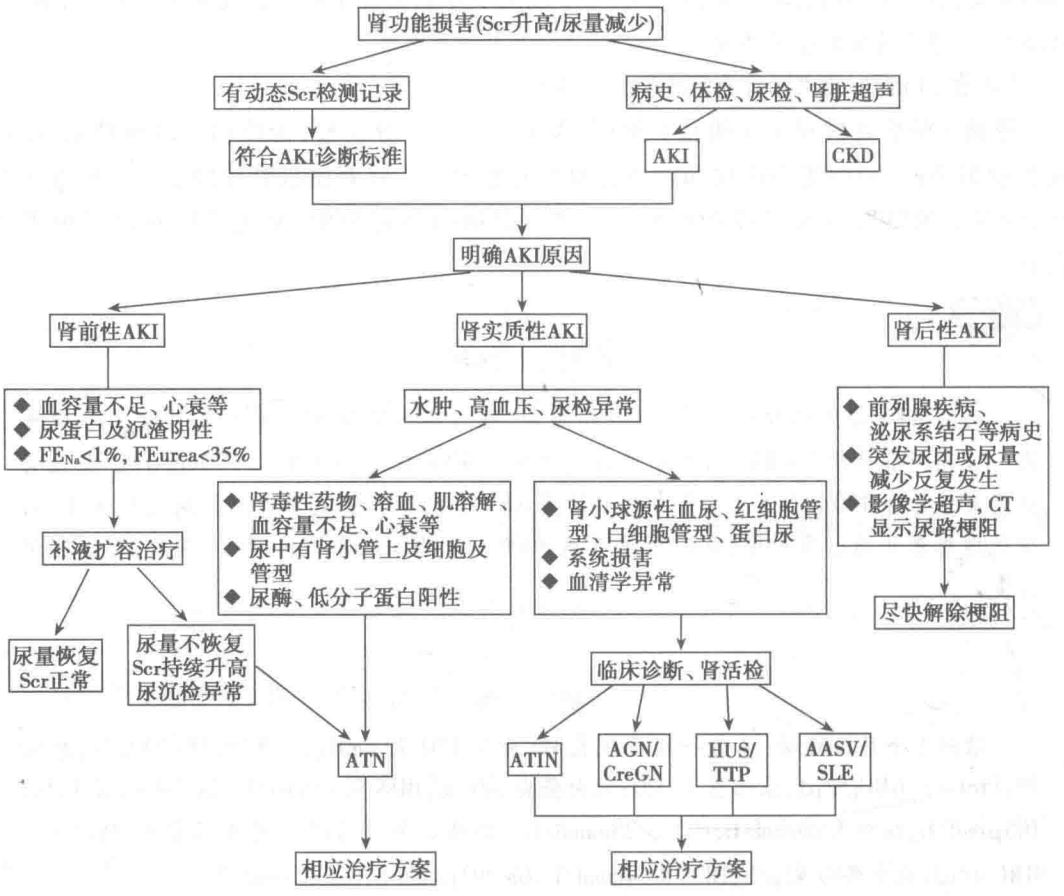
知识点

### AKI的预后

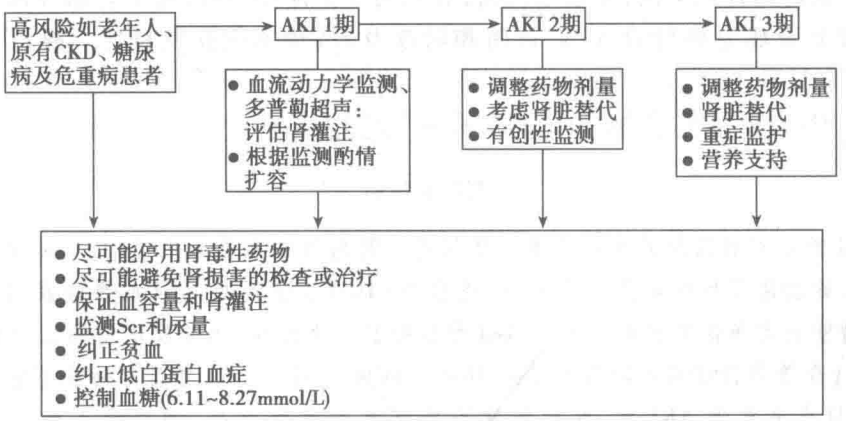
AKI预后与病因及并发症严重程度相关。肾前性因素导致的AKI，如能早期诊断和治疗，肾功能多可恢复至基础水平，死亡率<10%。肾后性AKI如果能及时解除梗阻，肾功能也大多恢复良好。肾性AKI预后存在较大差异，无并发症者死亡率在10%到30%，合并多脏器衰竭时死亡率达30%～80%。部分AKI患者肾功能不能完全恢复。CKD患者发生AKI后，肾功能常不能恢复至基线水平，加快进入终末期肾病阶段。

学习笔记

【急性肾损伤诊断及治疗流程】




诊断流程




治疗流程

（梅长林）

## 参考文献

1. Lee Goldman. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011: 756-760.
2. Jürgen Floege. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Missouri: Elsevier Inc, 2010: 797-867.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter, 2012, 2(1): 1-138.
4. 梅长林. 肾内科临床实践(习)导引与图解. 北京：人民卫生出版社, 2013.
5. 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京：人民卫生出版社, 2013.

# 第十四章 特殊类型急性肾损伤

## 第一节 对比剂肾病

随着放射学和心脏病学的发展，越来越多的患者需要使用碘对比剂进行影像学诊断或通过影像学进行治疗，而对比剂可以导致急性肾损伤，称为对比剂肾病（contrast-induced nephropathy，CIN）。急性肾损伤网络工作组（acute kidney injury network，AKIN）提出对比剂诱导的急性肾损伤（contrast-induced acute kidney injury，CI-AKI）概念，但目前非肾科专家更加熟悉 CIN 称谓，故本节仍然使用 CIN 代表对比剂所引起的 AKI。CIN 是目前医源性 AKI 的一个重要原因，是碘对比剂应用过程中的重要并发症，严重影响患者的预后，并且增加医疗费用、延长住院时间。所以，CIN 已经成为肾脏病学、心脏病学和放射学专家共同关注的问题，由于是医源性 AKI，如何预防或减轻这种 AKI 已成为临床关注的重点。

目前普遍接受 2008 年欧洲泌尿生殖放射协会（European Society of Urogenital Radiology，ESUR）给出的 CIN 定义：血管内注射碘对比剂后 3 天内血清肌酐升高≥0.5mg/dl（44.2μmol/L）或较基础值升高≥25%，并且能排除其他病因所导致的 AKI。对照改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）2012 对于 AKI 的定义：48 小时内血清肌酐增高≥0.3mg/dl（≥26.5μmol/L）；或较基线血清肌酐增高≥50%；且明确或经推断其发生在之前 7 天之内；或持续 6 小时尿量<0.5ml/（kg·h），可以看出 CIN 要求的较基础值血清肌酐升高≥25% 比较敏感，远未达到 AKI 要求的上升≥50% 的水平，但 3 天内血清肌酐升高≥0.5mg/dl 却高于 AKI 定义的血清肌酐绝对值升高的标准，说明心脏病、放射科医师既注意较基础值血清肌酐升高 25% 的灵敏性，又兼顾了血清肌酐绝对值升高的确定意义。CIN 定义没有尿量的指标，说明 CIN 尿量减少并不突出，通常表现为非少尿性 AKI，即使发生少尿，持续时间也较短，2～5 天恢复尿量。AKIN 提出的 CI-AKI 标准为 48 小时内血清肌酐水平>0.3mg/dl 或 7 天内升高≥50%，更加符合肾脏病医师对于 AKI 的诊断标准，但并未得到非肾科医师的广泛认可。

CIN 是仅次于肾脏灌注不足和肾毒性药物引起的医院获得性 AKI 的第三大常见原因。占医院获得性 AKI 的 11%，原有 CKD、糖尿病、注射对比剂前水化程度以及对比剂的渗透压、黏度和剂量与发病率密切相关。CIN 的发病率在非糖尿病患者中约为 13%，在糖尿病患者中约为 20%。CIN 需要透析的比例较小（0.5%～2.0%），一旦发生，预后不佳。

CIN 诊断主要是根据血管内注射对比剂后 3 天内血清肌酐变化或肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）变化程度，排除其他急性肾损伤的原因。CIN 一般预后良好，但增加晚期心血管事件、死亡及透析的风险。预防措施包括基础肾功能评估、水化、控制对比剂剂量等。

### 临床病例

#### 首次会诊病历摘要

患者男性，68 岁。因间歇性左侧胸部闷痛 3 周，加重 1 天来医院就诊。

3 周前无明显诱因于活动中间歇出现左侧胸部闷痛，每次持续 5 分钟左右，休息后缓解，去当地医院就诊。心电图及心肌酶谱检查未见异常，给予扩张心肌血管药物治疗，好转

学习笔记

后回家。1天前睡眠中突发左侧胸痛，伴有恶心、呕吐，疼痛症状较前加重，持续不缓解。来院急诊检查发现：肌钙蛋白T（cTnT）0.1135μg/L，心电图显示Ⅰ、AVL导联T波低平，胸部CT、肝胆胰脾未见异常，肾脏超声报告双肾稍缩小，回声增强。肝功能正常，肾功能检查发现血清肌酐137μmol/L（参考值高限为97μmol/L），血红蛋白98g/L。尿检阴性，尿量正常。高血压病史7年，最高160/100mmHg，使用厄贝沙坦和氨氯地平血压控制在138/86mmHg。既往肾脏病门诊曾发现轻度蛋白尿，尿蛋白定量为279mg/d。遵医嘱控制蛋白饮食，服用α-酮酸、尿毒清半年。否认糖尿病病史，无结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。父亲有“高血压病”史，死于“脑卒中”。兄弟姐妹共三人，两个姐姐有“糖尿病”史。门诊以冠心病，急性冠脉综合征，高血压病（2级，极高危），高血压肾病，慢性肾功能不全收入心内科。入院后给予抗凝治疗，复查心电图Ⅰ、AVL导联T波低平，$V_{2\sim6}$导联T波倒置，准备择期冠脉造影。因同时伴有慢性肾功能损害，故请肾脏科会诊。

【问题1】准备使用对比剂患者，发生CIN的危险因素有哪些？

**思路：**几乎所有使用对比剂的患者都有轻度而短暂的肾小球滤过率（GFR）下降。是否发展成AKI主要在于是否存在一定的危险因素。CIN的主要危险因素（危险分层）为原有肾功能不全、高龄、糖尿病、心力衰竭、血流动力学不稳定、肾毒性药物、其他合并症（贫血、肝病等）和使用对比剂剂量过大。该患者有慢性肾功能不全、贫血、高血压病以及高龄，是CIN高危患者。

知识点

CIN风险评分

| 危险因素 | 分数 |
| --- | --- |
| 低血压 | 5 |
| 主动脉内球囊反搏 | 5 |
| 充血性心力衰竭 | 5 |
| 年龄＞75岁 | 4 |
| 贫血 | 3 |
| 糖尿病 | 3 |
| 对比剂剂量 | 每100ml为1 |
| 血肌酐浓度>1.5mg/dl | 4 |
| 或者肾小球滤过率估测值＜60ml/(min·1.73m²) | 40~60为2<br>20~40为4<br>＜20为6 |

计算

| 危险因素积分 | CIN危险度 | 透析风险 |
| --- | --- | --- |
| 0~5 | 7.5% | 0.04% |
| 6~10 | 14% | 0.12% |
| 11~16 | 26.1% | 1.09% |
| ≥16 | 57.3% | 12.6% |

图14-1-1

【问题2】该患者有慢性肾脏病，如何评价CIN发生的风险？

**思路：**评价基础肾功能非常重要，是预测发生CIN危险的重要因素。应该测定eGFR值作为评估肾功能的指标，根据基础肾功能状况可以指导医生采取恰当预防策略以降低发生CIN的风险。

学习笔记

知识点

基础肾功能的评价方法

（1）血清肌酐：是最简单最直接的肾功能评价方法，但血清肌酐评价肾功能不够敏感。

（2）依据肾脏病患者预后及生存质量指导（K/DOQI）建议，临床医师需根据血清肌酐计算 eGFR 作为评估肾功能的指标，而不是单纯依据血清肌酐水平，实验室也应该同时提供 eGFR 估算值。K/DOQI 推荐使用简化 MDRD 公式计算成人 eGFR。中国肾脏病专家对公式进行了适合中国人群的调整。CIN 共识专家委员会建议：在条件允许的情况下（非紧急情况下），所有患者在使用碘对比剂检查之前均应计算 eGFR 值。

（3）MDRD 原始公式：$GFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times SCr(mg/dl)^{-1.154} \times 年龄^{-0.203} \times (0.742\ 女性) \times (1.21\ 黑人)$

（4）适合中国人的 MDRD 改良形式：$GFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 175 \times SCr(mg/dl)^{-1.154} \times 年龄^{-0.203} \times (0.79\ 女性)$

（5）有条件的医院可以行放射性核素检查 GFR，可能更加准确。

（6）紧急情况下，如果使用碘对比剂进行影像学检查的获益大于等待的危险，CIN 共识委员会同意在没有评估肾功能的情况下进行操作。

【问题 3】该患者 eGFR 估算值为 58ml/（min · 1.73m²），放射性核素双肾总 GFR 为 54ml/（min · 1.73m²），是否可以使用碘对比剂进行影像学检查和治疗？

**思路：**可以进行造影检查或治疗，由于该患者属于 CIN 高危患者，应该谨慎和充分准备。按照 CIN 共识专家委员会建议：eGFR 在 30～59ml/（min · 1.73m²）的患者需行碘对比剂检查或治疗时，应当终止 NSAIDs 和其他潜在肾毒性药物，终止二甲双胍的应用；造影前后进行充分的水化；动脉内使用等渗对比剂；限制对比剂用量（<100ml）；造影后监测血清肌酐。

学习笔记

知识点

对比剂的种类和选择

（1）20 世纪 50 年代使用离子型单体对比剂，由于其渗透压是血浆的 5～8 倍，被称为高渗性对比剂，这类对比剂包括泛影葡胺类和碘酞酸盐等，目前只用于血管外科造影。

（2）20 世纪 80 年代开始使用非离子型单体对比剂，如碘帕醇（碘比乐）、碘海醇（欧乃派克）和碘佛醇（安射力），离子型二聚体碘克酸（海赛显），由于其渗透压只有血浆 2～3 倍，被称为低渗对比剂。

（3）20 世纪 90 年代开发出非离子型二聚体碘克沙醇（iodixanol，威视派克），其渗透压与血浆相等，被称为等渗对比剂。

（4）高渗对比剂的渗透压是引起其副作用的主要原因，所以对于拟行血管造影的慢性肾功能不全和糖尿病患者，建议选择等渗和（或）低黏度对比剂可以减少 CIN 的发生。

（5）推荐最大对比剂用量 = 5ml × 体重（kg）/ 基础血清肌酐（mg/dl），在有风险的病人（例如慢性肾衰竭或糖尿病）限制对比剂用量，通常对比剂总量不应超过基础 GFR 毫升数的两倍，最好<100ml。对比剂应预热到 37℃，减少黏度。

（6）如果必须再次使用造影剂，在监测肾功能无明显变化后，建议两次造影时间最好间隔 2 周，可以减少 CIN 发生率。

【问题 4】预防 CIN 发生的措施是什么？

**思路：** 预防 CIN 有 5 项措施：①水化；②选择等渗和（或）低黏度对比剂并控制用量；③造影前后的药物保护；④血液透析和血液滤过；⑤术后监护。另外有学者提出“八字”方针：分层（区分高危人群）、水化、限量（限制对比剂使用剂量）、等渗（高危人群推荐使用等渗对比剂）。

知识点

CIN 的发病机制

CIN 发生是多种因素共同参与的结果。其核心机制是对比剂引起的肾髓质损伤，这是含碘对比剂的黏度、渗透压以及对比剂分子对肾小管的直接细胞毒性共同作用的结果。

（1）肾脏血流动力学变化：渗透压高于血液的对比剂注射入人体后，初期诱发一过性全身血管舒张，几秒钟之后很快进入血管强烈的持续收缩，导致肾脏缺血、缺氧。肾髓质对缺氧最敏感，所以损伤最重。对比剂所致的渗透性利尿作用使血容量减少，还可引起血管收缩因子（包括 RAS 系统激活、内皮素等）与舒张因子（一氧化氮和前列腺素）的比例升高，进一步加重肾血管收缩。

（2）渗透效应：在注射对比剂第一小时，对比剂对肾小管所造成的渗透负荷非常高，其中以高渗对比剂最为严重。高渗尿使肾小管内静水压升高，从而降低肾小球滤过压及肾小球滤过率。

（3）黏度的影响：在 CIN 的发生中，对比剂的黏度可能起到更为关键的作用。高黏度液体可以导致肾小管梗阻，也可以因为血黏度增加导致肾脏直小动脉阻力增加。

（4）对肾小管上皮的直接毒性作用：促进尿酸排泄，尿酸盐结晶以及 Tamm-Horsfall 蛋白分泌导致小管梗阻，氧化自由基增加肾小管的凋亡。

（5）对比剂肾脏滞留：既往肾功能不良或高龄患者，对比剂肾脏滞留时间长，发生 CIN 可能性更高。

【问题 5】该患者造影前后如何进行充分水化？

**思路：** 对于有 CIN 危险因素的住院患者，比如该患者有慢性肾衰竭、高血压病、高龄等危险因素，应该在造影前 12 小时并持续到术后 6～24 小时给予等渗晶体液 1～1.5ml/（kg·h）。如果是门诊患者，至少术前 3 小时开始输液，保持尿量 75～125ml/h，心功能不全者注意补液速度。造影前口服补液 10 小时至少 1000ml，加上术中术后输液也有一定减少 CIN 发生的作用。

知识点

对比剂使用前后充分水化预防 CIN 的机制

（1）增加肾血流量，减少肾血管收缩。

（2）增加尿量，减少对比剂在肾脏滞留时间，减少管型形成。

（3）降低直小血管内对比剂黏度。

（4）部分研究者发现输入碳酸氢钠可以碱化尿液，改善肾小管氧化还原能力，比输入氯化钠更能降低 CIN 发生。

【问题 6】有无药物预防 CIN 发生？

**思路：** 目前没有强有力的证据证明任何一种药物可以降低 CIN 的发生。

目前研究较多的药物包括 N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂（维生素 C）、他汀类药物、前列腺素 $E_1$、腺苷受体抑制剂（茶碱）、多巴胺受体激动剂、小剂量多巴胺、钙拮抗剂等。但是很多实验结果是负面或矛盾的，没有任何一个药物经过权威的验证。

学习笔记

术前24小时明确需要停用二甲双胍、非甾体抗炎药，尽量不用袢利尿剂。

【问题7】对于已有慢性肾功能不全的患者，术前预防性血液净化治疗是否可以预防CIN发生？

**思路：** 术前预防性血液净化治疗是否可以预防CIN发生以前曾有争论，但近年的循证医学试验已肯定其预防效果。对于慢性肾功能不全患者（血清肌酐>176μmol/L），可以考虑在术前几小时和术后即刻进行血液滤过，可以有效排除含碘对比剂，持续静脉-静脉血液滤过（1000ml/h）比静脉扩容更能显著降低CIN风险。对于心功能不全、尤其是伴有慢性肾功能不全的患者若很难接受水化，可在造影后尽快实施连续性血液净化治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）来清除对比剂，预防CIN。该例患者因术前血清肌酐<176μmol/L，故没有采用术前术后预防性血液滤过。

【问题8】术后监护包括哪些内容？

**思路：** eGFR<60ml/（min·1.73m$^2$）的患者，属于CIN高危患者，应该住院观察。造影后24小时、48小时、72小时连续复查血清肌酐，观察每小时尿量。如果肌酐上升<25%，也无其他相关事件发生的患者，可以出院。eGFR<30ml/（min·1.73m$^2$）时，应对患者提及血液净化治疗的可能。若eGFR≤15ml/（min·1.73m$^2$），应请肾脏科医师会诊，作好造影后血液净化治疗的准备。

### 住院诊断及治疗经过

该患者冠心病，急性冠脉综合征诊断明确，cTnT 0.1235μg/L，心肌损伤明确。需要进行冠脉造影，如造影发现冠状动脉狭窄可行血管扩张、支架植入治疗。因为该患者术前基础肾功能评价GFR为54～58ml/（min·1.73m$^2$），伴有高龄和高血压病，属于CIN高危病人，询问病史没有使用二甲双胍和非甾体抗炎药，抗高血压药物中没有袢利尿剂。术前12小时开始静脉输液，均匀输入生理盐水1000ml[大约1.2ml/（kg·h）]，尿量维持在90ml/h左右。选择低渗低黏度对比剂碘克酸，预计使用100ml以下。术前当天再次复查基础肾功能，血清肌酐134μmol/L。在局麻下行冠状动脉、左室造影术及球囊扩张与支架植入术。结果发现：前降支中段重度狭窄，狭窄约80%（图14-1-2），进行球囊扩张及支架植入（图14-1-3）；回旋支近段轻度狭窄（狭窄约30%）；右冠状动脉近段及中段中度狭窄（狭窄约50%），远段闭塞处球囊扩张及支架植入术。总对比剂剂量180ml。

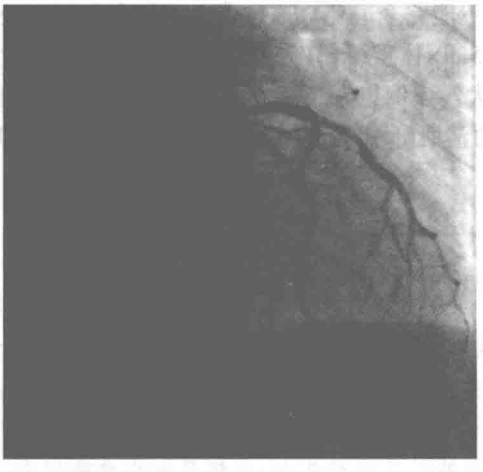


图14-1-2　冠状动脉造影检查，前降支中段重度狭窄（狭窄约80%）



图14-1-3　前降支中段球囊扩张及支架植入

学习笔记

手术后第一个24小时继续补液，每天输入2000ml生理盐水[大约1.2ml/(kg·h)]，尿量维持在80ml/h。血清肌酐158μmol/L，较术前血清肌酐升高24μmol/L(0.27mg/dl)，约17.9%；第二个24小时血清肌酐升高达268μmol/L，较基线血清肌酐升高>25%，>0.5mg/dl，确诊CIN。尿量减少到30ml/h，限制输入液体，继续观察。第3个24小时血清肌酐继续攀升达568μmol/L，尿量25ml/h，患者出现轻度水肿，咳嗽，呼吸急促，心悸，不能平卧。化验检查：轻度贫血，轻度高钾血症，代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒。请肾脏内科会诊，建议行血液透析治疗。术后第4天，右颈内静脉临时导管置入，进行间断血液透析治疗，每天一次，每次4小时，共4次血液透析后，生命体征逐渐平稳，血清肌酐下降到248μmol/L，电解质正常，停止血液透析，1周后血清肌酐下降到170μmol/L，出院。

【问题9】该患者CIN诊断和鉴别诊断有何疑问？

**思路：**按照血管内注射碘对比剂后3天内血清肌酐升高≥0.5mg/dl(44.2μmol/L)或比基础值升高≥25%为CIN的标准，该患者符合CIN诊断，可以确诊。但需要排除其他病因所导致的AKI，例如排除胆固醇栓塞所导致的AKI。

知识点

胆固醇栓塞性肾病

(1) 胆固醇栓塞性肾病为老年肾脏动脉粥样硬化性疾病中的一类，来源于粥样硬化斑块碎片中的胆固醇结晶，主要侵犯肾动脉开口处或近端，形成阻塞，可见于单侧或双侧病变。可导致肾脏供血不足、肾萎缩、肾功能下降、肾血管性高血压病等，常与眼底、肢体、心、脑等闭塞性动脉疾病并存。

(2) 血管造影可以促使胆固醇栓塞性肾病的发生，是介入放射检查后发生AKI的另一个原因，与CIN鉴别困难，二者可以合并存在。

(3) 动脉粥样硬化栓塞导致的AKI常合并皮肤表现(可有下肢、臀部或腹部的网状青斑，或脚趾皮肤的蓝紫色斑点，又称“蓝趾综合征”，是胆固醇栓塞综合征较为特异的临床表现)、红细胞增多症和低补体血症。

(4) 胆固醇栓塞性肾病的肾损伤可能轻微、无症状，但也可表现为急性或慢性肾功能减退。与CIN发生不同，肾功能减退通常出现在术后第3~8周，血肌酐进行性上升，而CIN血清肌酐在数天达到高峰后逐渐下降。

【问题10】该患者采取了术前术后的水化治疗，为何还会发生CIN？

**思路：**水化治疗确实可以降低CIN发生率，但不能完全避免。该患者由于有多根需要处理的狭窄血管，造影剂使用虽未超出推荐最大用量=5ml×体重(kg)/基础血清肌酐(mg/dl)，大约230ml，但超出了100ml达到180ml，CIN的风险加大。该例患者还存在多重危险因素的累加风险。按照CIN风险评分计算，该患者贫血得3分，血清肌酐>1.5mg/dl得4分，对比剂用量180ml得1.8分，共8.8分，发生CIN危险为14%。

知识点

CIN累加风险

(1) 危险因素增多具有累加效应，导致CIN危险急剧增高。

(2) 具有多重(≥4个)危险因素的患者发生CIN的危险高达50%，需要接受透析的风险达到12.6%~16%。

(3) 该患者有慢性肾功能不全、高血压病、高龄以及轻度贫血，达到了4个危险因素，是CIN极高危患者，应该特别重视CIN累加风险。

(4) 如果患者具有糖尿病肾损害的危险因素，累加风险还将急剧升高。

学习笔记

【问题11】CIN需要血液净化治疗的指征是什么？

**思路：**发生水、电解质、酸碱平衡紊乱以及尿少、心力衰竭，药物治疗不能纠正或维持，血清肌酐达到或接近终末期肾病的水平，其中任何一条达到均应接受血液净化治疗，而不是仅仅依据血清肌酐水平。呼吸循环稳定的可采用普通血液透析或腹膜透析，否则可采用CRRT。

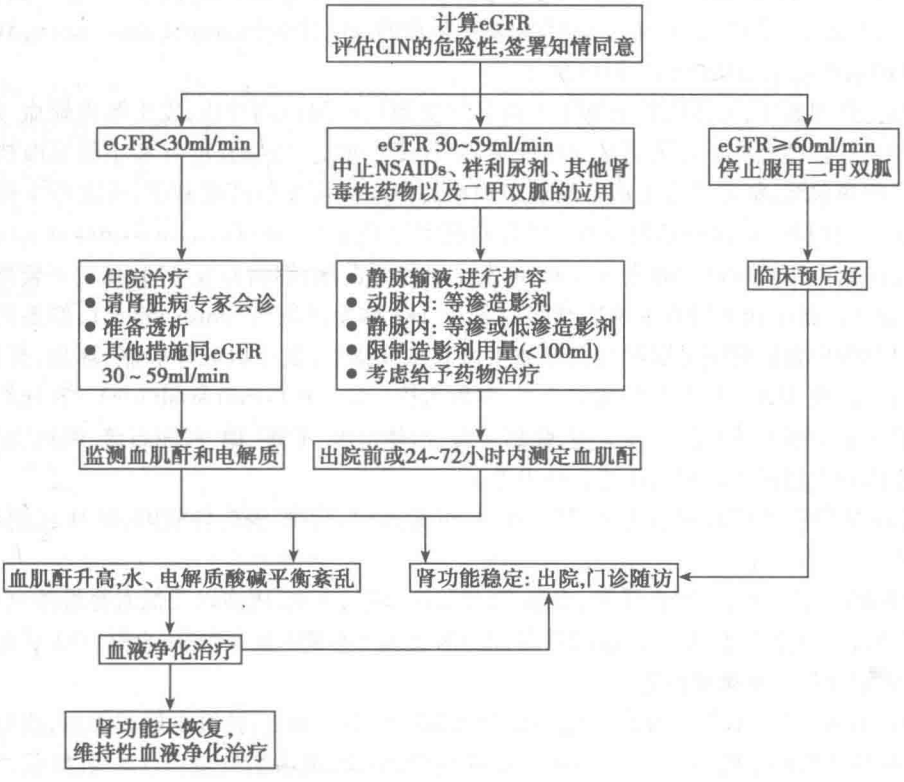
### 随　访

出院后第1个月每周，以后每月肾脏内科随访共半年，血清肌酐波动在148～162μmol/L之间，继续抗凝、控制血压、低蛋白饮食、α-酮酸、尿毒清，心前区疼痛未再发作。

【问题12】CIN的发生对患者的预后有什么影响？

**思路：**大多数应用对比剂患者，血清肌酐升高为一过性，24～48小时开始升高，3天达高峰，7～10天回落到或接近基线水平，其转归与原有肾功能减退和患者状况有关。肾功能严重障碍者可造成不可逆肾功能损害。CIN的发生增加晚期心血管事件和死亡的风险。CIN患者中需要行旁路移植术、输血和血管并发症的发生也很常见。

【对比剂肾病防治流程】




（吴雄飞）

学习笔记

## 参考文献


1. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the Kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelinies. Br J Radiol, 2003, 76: 513-518.
2. Mehta RI, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcome in acute kidney injury. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis, 2002, 39: 930-936.
4. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephreopathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. Vew Cardiovasc Med, 2003, 4 suppl 5: S28-33.

5. Mchran R,Aymong ED,Nikolsky E,et al. A simple resk score for perdiction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventiong:development and initial validation. J Am Coll Cardiol,2004,44:1393-1399.
6. Ma YC,Li Z,Chen JH,et al. Modified Glomeruar Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Kidney Disease. J Am Soc Nephrol,2006,17:2937-2944.
7. Weisbord SD,Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. Clin J Am Soc Nephrol,2008,3:273-280.
8. 冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识组. 冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识. 中国心血管病研究,2010,8(12):881-889.
9. 曹厚德. 第二十届长城国际心脏病学术会议关于对比剂肾病形成专家共识. 临床放射病杂志,2010,29(1):57.

## 第二节　横纹肌溶解综合征

横纹肌溶解综合征,也称横纹肌溶解症(rhabdomyolysis,RM),是指肌肉受到创伤、缺血、炎症、代谢异常或全身中毒等因素损伤时,横纹肌细胞膜完整性破坏,细胞内容物漏出,包括肌红蛋白(myoglobin,Mb)、肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase,CK)等酶类以及离子和小分子毒性物质释放入血,从而引起一组临床综合征,常常伴有威胁生命的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)。

RM 的病因包括创伤性和非创伤性。

在创伤性因素中,人体四肢或躯干肌肉部位受到长时间持续挤压,发生肌肉缺血、缺氧、肌肉坏死、溶解,程度轻的不发生明显的功能障碍,程度较重的,特别是前臂和小腿肌肉被致密的筋膜和骨间膜包绕,解除外力压迫后缺血组织血流再灌注可发生高度肿胀,再次产生较高压力而发生肌肉组织坏死,这种情况又称为"骨筋膜室综合征"(osteofascialcompartment syndrome)。如果坏死的肌肉组织溶解成分进入血液,可发生肌红蛋白尿,继而并发 AKI,死亡率较高。目前认为,仅有肌肉挤压伤而没有发生肌红蛋白尿和 AKI 称为挤压伤(crush injury);如果挤压伤合并有大量细胞内容物特别是肌红蛋白释放入血并从尿排泄,发生以肢体肿胀、坏死、高钾血症、肌红蛋白尿以及 AKI 为特点的临床综合征,则称为挤压综合征(crush syndrome)。挤压综合征是横纹肌溶解症中病因清楚的一种类型,强烈地震、山体滑坡、矿难、塌方、泥石流、飓风、战争等都可能集中出现大量挤压伤和挤压综合征患者。

引起 RM 的非创伤性因素包括感染、中毒、低钾血症、药物、遗传性病因、缺血-代谢异常、极端体温等。

RM 的临床表现包括:尿色异常、少尿、受累肌肉肿胀、疼痛、压痛以及低血容量休克等;实验室检查包括:肌红蛋白尿、血肌红蛋白升高、血 CK 尤其 CK-MM 显著增高、合并 AKI 时血清肌酐升高、电解质及酸碱平衡紊乱等。

RM 的诊断标准:有创伤性或非创伤性导致肌肉损伤的病史;持续少尿或无尿,或者出现茶褐色、红褐色或酱油色的肌红蛋白尿;尿中出现蛋白、管型;血清肌红蛋白、CK、乳酸脱氢酶水平升高;有 AKI 的证据。肌肉活检可见横纹肌组织部分肌纤维消失,间质炎细胞浸润;肾活检:远端肾单位有肌红蛋白管型形成,近端急性肾小管坏死,上皮细胞及肾小球基底膜脱落。

RM 治疗包括:尽早补液纠正低血容量和肾脏缺血,促进肌红蛋白从肾脏排出,防治高钾血症、预防 AKI;生命体征稳定后尽快去除病因,处理其他多脏器损伤,经补液治疗 AKI 无明显好转时,应给予血液净化治疗,同时注意营养治疗。

RM 的预后:非创伤性 RM 预后依据肌肉溶解程度以及 AKI 程度,无严重 AKI 患者预后较好,大部分 AKI 患者肾功能可以恢复。但挤压综合征通常肾功能损害严重,进展迅速,极易出现严重的高钾血症、酸中毒、低血容量休克以及心力衰竭,常合并多脏器功能不全和严重感染,如处理不及时,预后较差,死亡率高。

由于最典型的横纹肌溶解综合征是挤压综合征,因此选择挤压综合征进行病例讨论。

学习笔记

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，23岁。因家人发现倒卧昏睡约15个小时，于是来医院就诊。缘于与家人进晚餐时发生激烈争吵，进餐后分别回到其独自的住所。15小时后被家人发现倒卧昏睡在卧室瓷砖地板上，遂送院急诊。发现时，患者倒卧姿势为右侧卧位，右上肢前伸，右下肢蜷缩压在身下，呈嗜睡状态，身旁发现一个安定片空(40片)盒。在急诊室，患者醒后诉右侧胸部、右侧臀部和右大腿疼痛，曾服安定40片。查体：T 37.6℃，P 110次/分，R 26次/分，BP 90/60mmHg，指氧饱和度99%(未吸氧)。心肺检查未见明显异常；腹软，无压痛反跳痛；右侧半身体征明显：右侧胸壁、右臀部和大腿皮肤红肿、压痛显著，局部张力和皮温增高。导尿时导出酱油色(深褐色)尿液150ml。

既往体健，否认高血压病、糖尿病、冠心病病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。居于原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好和其他不良嗜好，无婚史及生育史，月经史正常。父母及一弟体健。

【问题1】门急诊患者主诉尿色异常，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括临床表现和病因的寻找。需要关注尿颜色类别(有无浓茶色、酱油色、脓尿、乳糜尿及血尿等)，最好亲自查看尿颜色；是否合并尿频、尿急、尿痛及排尿困难(尿路感染、泌尿系结核、前列腺疾病)；是否伴有腰腹部疼痛(泌尿系结石、肿瘤、外伤、感染等)；是否伴有皮肤青紫(血小板减少性紫癜)；尿量、疾病史、月经史、服药史、饮食史等。

知识点

#### 尿色异常的常见原因

尿色异常是指尿液颜色的改变。正常人尿色呈淡黄色，在生理状态下，尿色的深浅与尿量、尿酸碱度、某些食物或药物有关；在病理状态下，如血尿、血红蛋白尿、肌红蛋白尿、脓尿、乳糜尿等，均可使尿色发生异常改变。

(1) 酱油色(茶褐色或红褐色)：横纹肌溶解综合征或挤压伤肌红蛋白尿，尤其是肌肉损伤早期第一次或第二次尿中出现酱油色。尿色深可呈黑色，见于急性血管内溶血，如恶性疟疾(黑尿热)。少数见于服用左旋多巴、甲酚、苯肼等，停药后消失。尿隐血阳性，但尿镜检无红细胞。

(2) 红色尿：尿色变红，久置或膀胱内留置时间长，也可以呈酱油色，多半是尿中有红细胞，即血尿。与肌红蛋白和血红蛋白尿的区别在于尿隐血阳性，尿镜检可见大量红细胞。

(3) 无色尿：稀释或低比重尿，正常色素减少，可见于大量饮水、尿崩症、糖尿病、肾萎缩。

(4) 白色尿：常见于脓性尿、乳糜尿和盐类尿。脓性尿见于严重泌尿道化脓感染，或严重的肾结核。乳糜尿：尿色白如牛奶或有块状，主要见于丝虫病，一般为阵发性，有时可在尿中找到微丝蚴，尿乳糜试验阳性。磷酸盐和碳酸盐在碱性尿中析出呈白色，加酸后溶解变清亮。

(5) 黄色尿：尿呈黄色或深黄色。原因：食胡萝卜，服核黄素、痢特灵、大黄等中西药，停用后消失。发热、呕吐、腹泻，引起尿液浓缩。浓茶样深黄色可见于肝炎或胆囊病变。

(6) 蓝色尿：可见于霍乱、斑疹伤寒、原发性高钙血症、维生素D中毒者。也可见于服用利尿剂氨苯蝶啶，注射亚甲蓝针或服用亚甲蓝、靛卡红、木馏油、水杨酸之后，停药后消失。

(7) 绿色尿：见于尿内铜绿假单胞菌滋生，或尿中胆红素久置氧化成胆绿素。

【问题2】怀疑有挤压伤患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：** 体格检查主要包括全身状态评估，特别是血压有无下降，生命体征是否平稳，颅脑、

学习笔记

躯、四肢有无明确外伤；肢体或躯干皮肤损伤范围；肢体是否肿胀，有无疼痛；被动牵拉实验有无疼痛；血管搏动是否减弱或消失。

该病例体格检查：T 37.6℃，P 110 次/分，R 26 次/分，BP 90/60mmHg。指氧饱和度 99%（未吸氧）。神志欠清。心肺检查未见异常，腹软，无压痛反跳痛。右侧躯体体征明显：右侧胸壁、右臀部和大腿皮肤红肿、压痛剧烈，局部张力和皮温明显增高。肢体动脉搏动减弱。

知识点

RM 的常见病因

RM 的常见病因分为创伤性和非创伤性（缺血、炎症、代谢异常或全身中毒等）。

（1）创伤性：任何原因大面积肌肉损伤或缺血缺氧，包括直接和间接损伤。

1）重物长时间挤压（自然灾害，工程、交通事故）。

2）假挤压伤（暴力损伤如拷打、自虐、被虐）。

3）高压电流损伤，心肺复苏（电除颤或复律）。

4）机体自身压迫：高位断肢再植、昏迷（一氧化碳中毒、醉酒、麻醉）、冻僵。

5）医源性：止血带使用时间过长、包扎固定过紧。

6）剧烈运动及癫痫发作或抽搐：如军训、长跑；持续癫痫、破伤风（长时间肌阵挛）。

（2）非创伤性

1）感染：上呼吸道及胃肠道病毒感染，尤其是流感病毒和柯萨奇病毒可引起肌肉损伤和肌肉溶解，革兰阴性杆菌败血症、伤寒、志贺杆菌痢疾及洛矶山热等感染性疾病也可引起。

2）中毒：包括一氧化碳、海洛因及酒精中毒。如昏迷，自体压迫可加重肌肉损伤。

3）低钾血症：低血钾时不能增加活动肌组织的血流量，在运动或强体力劳动时易发生肌缺血。

4）其他毒素：持久性染色剂萘胺，动物毒素如蛇毒。

5）药物：降脂药（贝特类和他汀类），两性霉素 B、甘草及甘珀酸钠可引起低血钾。

【问题 3】该患者是否挤压伤？是否有骨筋膜室综合征？

**思路：**有约 15 小时昏睡自身机体压迫病史，右臀部和大腿皮肤红肿、局部张力和皮温增高，压痛明显，可以确诊有右侧肢体挤压伤，并伴有右大腿骨筋膜室综合征。

知识点

骨筋膜室综合征的诊断标准

（1）外伤后肢体肿胀严重，剧烈疼痛。

（2）被动牵拉试验阳性。

（3）血管搏动减弱或消失。

（4）骨筋膜室内压明显升高。

（5）部分严重的出现典型的低血容量休克。

【问题 4】伤员确诊挤压伤和骨筋膜室综合征后，医生应该特别关注患者哪个器官功能受损？在入院前急救过程中如何紧急处理？

**思路：**挤压伤和骨筋膜室综合征可导致大量渗液从血管进入组织，引起血容量下降，可以早期发生低血容量休克，该患者血压 90/60mmHg，不能排除休克的存在；肌肉组织溶解成分进入血液，发生肌红蛋白尿，与血容量下降肾脏灌流不足共同引起 AKI，死亡率高。该伤员尿呈酱油色（深褐色），少尿，有肌红蛋白尿、AKI 可能；肌肉溶解可以释放大量的钾，这类伤员早期就可以出现致命性的高钾血症。综上所述，该患者考虑挤压综合征急性肾损伤可能性大。因此，有挤压

学习笔记

伤病史的患者，医生应该特别关注肾脏功能受损，早期急救需要关注休克、高钾血症、预防 AKI 发生，在进一步检查确诊之前，应展开现场早期救治。

知识点

挤压综合征的早期现场救治要点

（1）补液治疗：尽早实施，发现伤员后立即开展医疗评估，在任一肢体建立静脉通路，优先选用等渗生理盐水，以 1000ml/h 的速度静脉滴注，2 小时后输液速度减半；一般不选择胶体。如不能静脉补液，应进行口服补液。密切监测尿量，如液体输入 3L 后仍无排尿，排除尿道损伤后，留置尿管进行监测。

（2）高钾血症的早期现场救治：尽快进行心电图或血清钾的监测，明确高钾血症的诊断；葡萄糖酸钙静脉注射；碳酸氢钠与葡萄糖-普通胰岛素维持静脉滴注；阳离子交换树脂（降钾树脂）15g 口服；有尿的伤员，给予呋塞米静脉注射。

（3）预防 AKI：①碱化尿液：碳酸氢钠（第一天总量为 200～300mmol，相当于 5% 碳酸氢钠溶液 300～500ml），静脉滴注，维持尿液 pH>6.5。②渗透性利尿：如果液体复苏后尿量超过 30ml/h，给予 20% 甘露醇溶液缓慢静脉滴注［甘露醇 1～2g/（kg·d）］，输入速度<5g/h）。注意低血容量、无尿或心力衰竭的伤员不能应用甘露醇。③避免、去除导致肾损伤的因素，如肾毒性药物、尿路梗阻、出血、感染、低血压、高血压病、心力衰竭和贫血等。④监测容量和电解质平衡，如无尿且出现容量负荷过多，则限制液体输入，并根据情况行血液净化治疗。

【问题 5】该病例需要哪些紧急检查？

**思路：** 肝、肾功能、血常规、尿常规+分析、血肌红蛋白、肌酶谱（CK 和 CK-MM 等）、凝血功能、泌尿系超声。

该病例急诊检查结果：血常规：WBC $18.6\times10^9$/L，N 77.8%，RBC $4.0\times10^{12}$/L，Hb 117g/L，PLT $167\times10^9$/L；肝功能：ALT 298IU/L，AST 729IU/L，TP 71.1g/L，ALB 39g/L；肾功能：BUN 22.1mmol/L，UA 912μmol/L，SCr 348μmol/L，Glu 5.1mmol/L；电解质 $K^+$ 6.49mmol/L，$Na^+$ 132mmol/L，$Cl^-$ 105mmol/L，$Ca^{2+}$ 2.28mmol/L；血肌红蛋白>1000ng/ml；CK 15 238U/L，CK-MM 153U/L；尿液分析：尿潜血（++），尿蛋白（++），镜检无红细胞；凝血功能正常。泌尿系彩超：双肾体积稍增大，左肾 123mm×48mm×22mm，右肾 110mm×47mm×21mm，实质回声稍增强。

【问题 6】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该病例符合挤压综合征，伴高钾血症和感染，可能伴有多器官功能障碍。需要尽快收住院进一步诊断和治疗。该病例在急诊室给予补液、降血钾药物和预防 AKI 治疗的同时，立即收入肾内科病房。

住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、大便常规，肝肾功能、电解质、血脂测定，肌酶谱、血肌红蛋白，免疫球蛋白、补体及自身抗体，多种肿瘤标志物，血浆蛋白电泳，尿本周蛋白，乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体和 HIV 抗体，空腹血糖。胸片，心电图，腹部 B 超检查，头颅 CT。

实验室检查结果：血常规：WBC $14.5\times10^9$/L，N 78.8%，RBC $3.9\times10^{12}$/L，Hb 107g/L，PLT $167\times10^9$/L；肝功能：ALT 355IU/L，AST 813IU/L，TP 68.2g/L，ALB 35g/L；肾功能：BUN 27.1mmol/L，UA 735μmol/L，SCr 446μmol/L，Glu 7.1mmol/L；电解质 $K^+$ 5.91mmol/L，$Na^+$ 134mmol/L，$Cl^-$ 103mmol/L，$Ca^{2+}$ 2.30mmol/L；血肌红蛋白 1210ng/ml；CK 17238U/L，CK-MM 115U/L；尿液分析：尿潜血（++），尿蛋白（++），镜检未见红细胞；24 小时尿蛋白定量 0.6g；免疫学指标：ANA、抗 dsDNA 抗体、ENA、ANCA、抗 GBM 抗体均阴性，免疫球蛋白、补体 C3、

学习笔记

C4 正常；多种肿瘤标志物均在正常范围；尿本周蛋白、乙肝标志物及丙肝抗体阴性；HIV 抗体阴性；凝血功能：PT 10.5 秒，APTT 32.5 秒，INR 1.0，D-二聚 325μg/L，Fib 4.2g/L，AT-Ⅲ 80%。心电图：窦性心律过速。胸部 X 线片：两下肺纹理稍增多。头颅 CT 未见异常。

【问题 7】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 根据患者服安定后长时间右侧卧位昏睡，自身质量压迫右侧胸部和臀部及右侧大腿的病史，少尿、深褐色尿、血清肌红蛋白、肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平升高、有 AKI 证据，该病例明确诊断为挤压综合征。

知识点

挤压综合征的诊断标准

（1）有长时间受重物挤压的受伤史。

（2）持续少尿或无尿，或出现红棕色、深褐色尿。

（3）尿中出现蛋白、红细胞及管型。

（4）血清肌红蛋白、肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平升高。

（5）急性肾损伤的证据：①48 小时内血清肌酐（SCr）升高绝对值≥26.4μmol/L（0.3mg/dl），或 SCr 较基础值升高≥50%；②或尿量<0.5ml/（kg·h），持续 6 小时以上。

【问题 8】该病例是否需要肾穿刺活检？

**思路：** 大部分挤压综合征急性肾损伤的诊断都比较明确，肾脏急性损伤的病因也非常清楚，所以临床诊断不需要依赖肾穿刺活检的帮助，该病例也是如此。

但就整个横纹肌溶解综合征考虑，当病因不明确，肌红蛋白尿以及血中肌红蛋白水平为一过性或不显著时，为探究肾损伤是急性抑或慢性损伤的性质，从而帮助诊断、指导治疗、判断预后，则肾穿刺活检就非常必要。

知识点

RM 典型的肾脏病理特点

肾小管上皮细胞不同程度肿胀，肿胀的上皮细胞变性、崩解、坏死，并脱落于肾小管管腔中。管腔中可出现各种管型，如：蛋白管型、细胞管型等（图 14-2-1），由于肌肉组织坏死后释放的大量肌红蛋白从肾小球滤过，在酸中毒、酸性尿情况下可沉积于肾小管，形成肌红蛋白管型，肌红蛋白抗体染色为阳性（图 14-2-2）

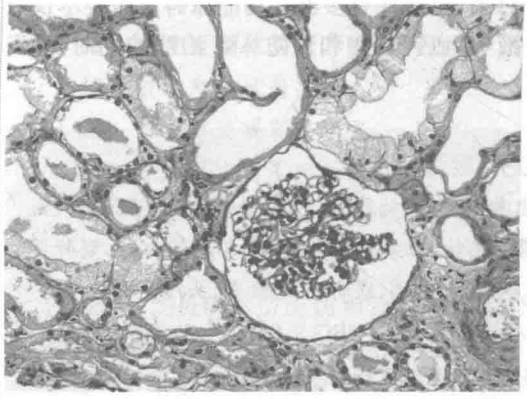


图 14-2-1　急性肾小管损伤伴蛋白管型。肾小管上皮细胞肿胀、变性、崩解，肾小管管腔中可见蛋白管型。肾小球表现为轻度缺血性改变。PAS×200



图 14-2-2　肌红蛋白抗体阳性

学习笔记

【问题9】挤压综合征入院后的进一步治疗方案有哪些？

**思路：**

（1）重症监护治疗：挤压综合征病情复杂，变化快，有条件的推荐早期进入重症监护病房（ICU）监护治疗，强调进行生命体征监测、血容量管理、电解质和酸碱平衡管理、尿量监测、呼吸功能支持、防治继发性脑功能障碍、抑酸药物预防消化道应激性溃疡、具备手术指征者尽早实施充分骨筋膜室切开减压或截肢、足量有效抗生素积极防治感染。

（2）适时的血液净化治疗。

（3）营养治疗：肠内营养为主，摄入充足的热量、脂肪、蛋白质、维生素。

该病例经快速补液治疗5小时，补液量达到3000ml时尿量仍然为10ml/h，身体低垂部位出现水肿，并逐渐加重，颈静脉饱满，呼吸急促，限制补液量为30ml/h，主要输入足量抗生素亚胺培南和替考拉宁以及静脉营养。入院后24小时复查：T 39.2℃，R 30次/分，P 110次/分，BP 150/90mmHg，尿量350ml/24h，体重增加4kg，颈静脉轻度怒张。咳嗽少许粉红色泡沫痰，平卧加重，身体低垂部位水肿加重，右大腿高度肿胀，皮肤多处张力性水泡，触碰和被动活动疼痛剧烈，足背动脉搏动减弱。血气分析：代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒，血常规：WBC $17.5\times10^9$/L，N 80.8%，RBC $3.9\times10^{12}$/L，Hb 107g/L，PLT $107\times10^9$/L；肝功能：ALT 395IU/L，AST 913IU/L，TP 65.2g/L，ALB 33g/L；肾功能：BUN 31.1mmol/L，UA 765μmol/L，SCr 746μmol/L，Glu 7.6mmol/L；电解质 $K^+$ 6.61mmol/L，$Na^+$ 124mmol/L，$Cl^-$ 102mmol/L，$Ca^{2+}$ 2.40mmol/L；血肌红蛋白1819ng/ml；CK 23 235U/L，CK-MM 155U/L。请骨科会诊，右大腿骨筋膜室综合征压力高，血运障碍，肌肉坏死，具有手术切开减压指征。立即在硬膜外麻醉下行右大腿中段切开减张术、坏死肌肉及血肿清除术、清创引流术，放置负压引流及凡士林纱条行切口引流，切口暂不缝合，待二期缝合。同时紧急进行CRRT 18小时，采用连续性静-静脉血液透析滤过模式（continuous vena-venous hemodiafiltration，CVVHDF），无肝素100%前稀释抗凝，碳酸氢盐置换液4L/h，透析液量500ml/h，血流量250ml/h。入院后48小时复查：T 38.2℃，R 24次/分，P 100次/分，BP 140/80mmHg，尿量210ml/24h，体重较前24小时减少5kg，颈静脉无怒张，咳嗽减轻，可以平卧，身体低垂部位水肿明显减轻，右大腿多处切口引流出大量浑浊血浆样液体，肿胀和触痛减轻，足背动脉搏动明显。血气分析：代谢性酸中毒；血常规：WBC $15.5\times10^9$/L，N 77.2%，RBC $3.5\times10^{12}$/L，Hb 96g/L，PLT $126\times10^9$/L；肝功能：ALT 341IU/L，AST 728IU/L，TP 63.1g/L，ALB 32g/L；肾功能：BUN 23.1mmol/L，UA 514μmol/L，SCr 521μmol/L，Glu 6.2mmol/L；电解质 $K^+$ 5.25mmol/L，$Na^+$ 132mmol/L，$Cl^-$ 113mmol/L，$Ca^{2+}$ 2.20mmol/L；血肌红蛋白889ng/ml；CK 14 578U/L，CK-MM 99U/L。CRRT纠正了容量负荷过重和心力衰竭，纠正了电解质紊乱主要是高钾血症和酸中毒，清除炎症介质，体温、白细胞以及中性粒细胞比例均下降。第72小时病人一般情况较为平稳，血液净化模式改为每天间断血液透析一次，到入院后第19天，患者尿量超过400ml/d，以后每天尿量增加500～800ml/d，进入多尿期，最多尿量达到6000ml/d，停止血液透析。复查肾功能、电解质、肝功能、血常规、血肌红蛋白以及CK全部恢复正常。第26天，右大腿切口肉芽新鲜，予以缝合，第34天痊愈出院。

【问题10】骨筋膜室综合征需要切开减压的指征是什么？

**思路：**肢体进行性肿胀；持续疼痛；被动牵拉痛或麻痹；有条件的进行组织测压：骨筋膜室压力超过血压舒张压10～30mmHg。上述情况达到前三条就提示需尽早行骨筋膜室切开减压。要特别注意的是，患者在血压较低有休克表现时或神志不清时，上述组织压力指标和临床症状或体征均不被明显知晓，此时需要有丰富经验的骨科医师决定是否切开减压。有条件的应行患侧肢体X线检查和床旁彩超检查，排除骨折，主要供血动脉内径变细，血流充盈差。

【问题11】横纹肌溶解综合征需要血液净化的时机？

学习笔记

**思路：**患者出现少尿、无尿、氮质血症以及高钾血症、酸中毒等电解质紊乱，经补液治疗无明显好转；或者补液3L以上仍无尿，合并容量超负荷者，应尽早进行血液净化治疗。

知识点

血液净化模式的选择

依据医疗条件，尽快控制高血钾、减少抗凝剂使用和高效利用透析机为原则。

（1）血液透析：无多脏器损伤、呼吸循环稳定者可采用间断性血液透析。

（2）腹膜透析：儿童，或无血液透析和CRRT设备时使用。

（3）连续性肾脏替代治疗：①合并多脏器损伤或出现多脏器功能不全；②血液动力学不稳定；③血液透析或腹膜透析难以控制容量超负荷；④严重感染、脓毒血症；⑤高分解代谢状态：每日递增SCr>44.2μmol/L，尿素氮>3.57mmol/L，血钾>1mmol/L；⑥难以纠正的电解质和酸碱平衡紊乱；⑦病情稳定后可逐渐减少CRRT治疗剂量或更换为血液透析；⑧依据病情需要辅以血浆置换、内毒素吸附等治疗。

【问题12】横纹肌溶解综合征血液净化治疗抗凝的原则是什么？

**思路：**推荐应用枸橼酸局部抗凝，避免全身肝素化可能引起的出血风险，但合并严重肝功能障碍、低氧血症、代谢性碱中毒及高钠血症不宜使用。条件不具备时，可采用前稀释无肝素透析。一旦无活动性出血风险时，可以给予低分子肝素抗凝。

【问题13】横纹肌溶解综合征血液净化治疗时如何进行容量管理？

**思路：**初期伤员低蛋白血症超滤容易产生低血压，可以补充同等量血浆或白蛋白再超滤。后期伤员白蛋白浓度上升，循环稳定后，有水过多导致肺水肿和心力衰竭可能，此时要尽量多超滤减少伤员的水负荷，“宁干勿湿”。

【问题14】横纹肌溶解综合征如何进行营养治疗？

**思路：**首选肠内营养，肠内和静脉营养配合运用，推荐热量80～126kJ/(kg·d)[20～30kcal/(kg·d)]；脂肪0.8～1.0g/(kg·d)；蛋白质1.0～1.5g/(kg·d)；CRRT治疗每天丢失氨基酸10～15g，应注意补充；同时注意补充谷氨酰胺、水溶维生素及微量元素；长期禁食或使用广谱抗生素的伤员应注意补充维生素K，预防凝血功能障碍。

【问题15】横纹肌溶解综合征停止血液净化治疗的指征？

**思路：**①生命体征和病情稳定；②血清肌红蛋白、CK水平基本恢复正常；③水、电解质和酸碱平衡紊乱纠正；④尿量>1500ml/d或肾功能基本恢复正常。达到1～3标准，可以停用CRRT，改用间断性血液透析；肾功能始终不能恢复正常者，可长期血液透析或腹膜透析维持。

随　访

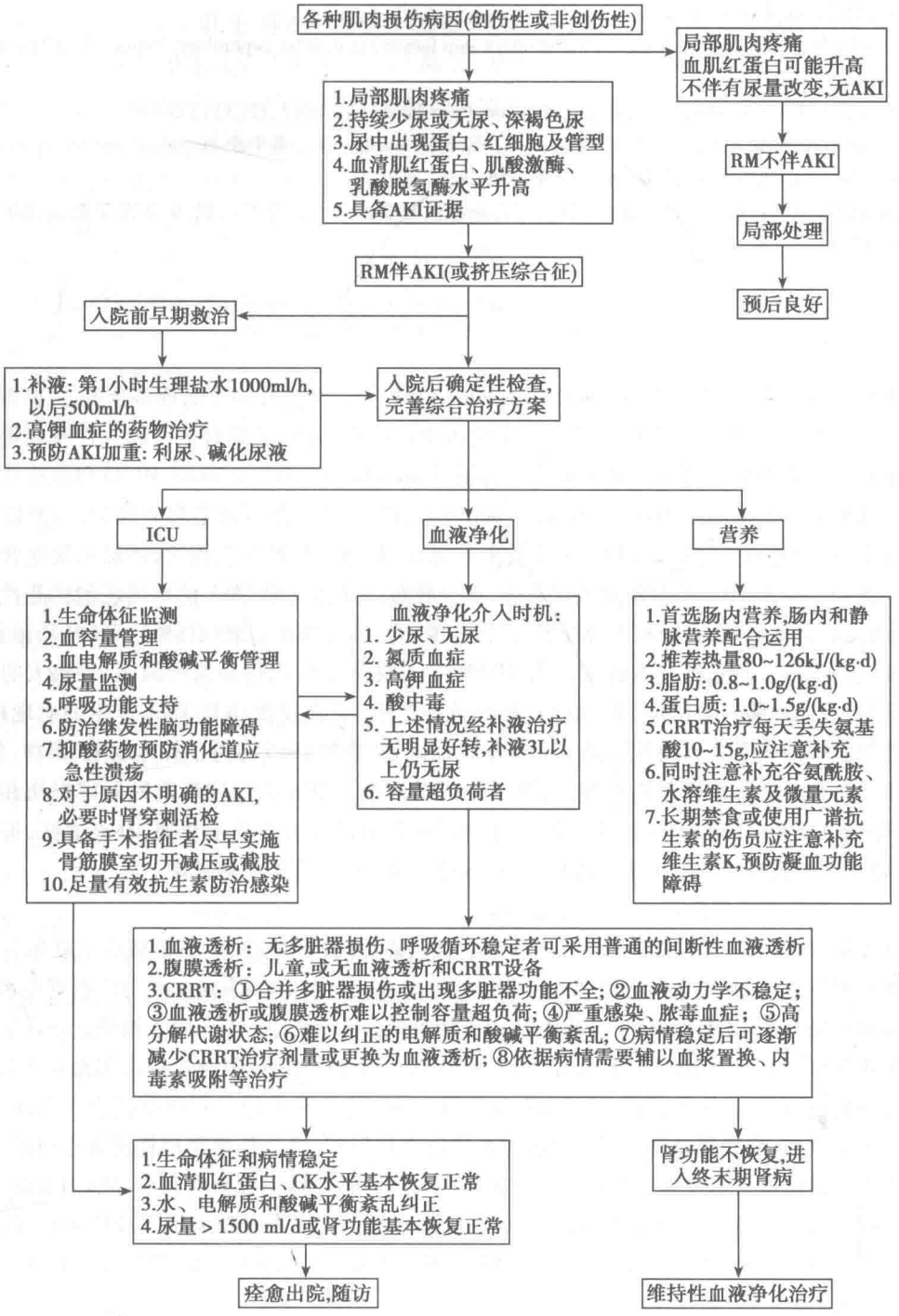
治疗34天后，患者一般情况良好，右侧胸部和右侧臀部、肢体肿胀疼痛消失，活动正常。尿色清亮，辅助检查未见异常，患者出院。出院1个月后复查，尿常规：Pro(-)，隐血(-)，管型(-)；肾功能、肝功能、血常规、心肌酶谱、血、尿肌红蛋白均正常。腹部超声未见异常。治疗6个月后随访，所有实验室检查结果正常。

【问题16】RM的预后如何？

**思路：**该病例预后良好。RM的预后取决于病因和是否存在严重并发症。而挤压综合征常常合并肢体、胸腹部、颅脑等多器官损害，具有较高的死亡率。早期多学科医生联合参与伤员的分诊、甄别，对于挤压综合征的救治非常关键，多专业、多学科的联合治疗能够有效提高挤压综合征伤员的救治成功率。

学习笔记

【横纹肌溶解症的诊断及治疗流程】




(吴雄飞)

## 参考文献


1. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. N Engl J Med, 2006, 354: 1052-1063.
2. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med, 2009, 361(1): 62-72.
3. Xie HL, Ji DX, Hu WX, et al. Crush syndrome after the Wenchuan earthquake: new experience with regional citrate anticoagulation continuous veno-venous hemofiltration. Int J Artif Organs, 2010, 33(2): 114-122.


学习笔记

4. Sever MS, Vanholder R, RDRTF of ISN Work Group on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendation for the management of crush victims in mass disasters. Nephrol Dial Transplant, 2012, Suppl 1: i1-i67.
5. Vanholder R, Sever MS. Crush recommendations: a step forward in disaster nephrology. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1277-1281.
6. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(3): 335-339.
7. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(6): 749-756.
8. 挤压综合征急性肾损伤诊治协助组. 挤压综合征急性肾损伤诊治的专家共识. 中华医学杂志, 2013, 93: 1297-1300.

## 第三节　微血管病性肾损伤

血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)是一组急性临床病理综合征,主要表现为微血管病性溶血性贫血、血小板下降及微血管内血栓形成,肾脏受累时多引起急性肾衰竭。经典的血栓性微血管病主要指溶血尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)和血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), HUS 分为典型和非典型,一般以儿童起病为主,肾功能损害明显;而 TTP 主要发生在成人,分为遗传性和获得性,神经系统症状更为突出。部分 TTP 和 HUS 病例临床表现重叠,区分较难。其他引起 TMA 的原因还包括恶性高血压病、硬皮病肾脏危象、妊娠相关肾损害、器官移植(肾、肺及造血干细胞移植)、药物(环孢素、奎宁及氯吡格雷等)、严重感染或肿瘤。因 ADAMTS13 缺乏(IgG 抗体或遗传因素)导致大的 vWF 因子产生、补体通路异常[突变和(或)特异性抗体产生]及内皮损伤是 TMA 产生的病理机制。遗传性和获得性 TTP 的首要原因是 ADAMTS13 缺乏,非典型 HUS 常由于补体缺陷、毒物、药物、免疫复合物和其他因素引起内皮损伤,常多种因素重叠。TMA 因导致严重的器官损伤和致死率,从临床特征和病理生理表现尽快诊断并制定理想的治疗方案非常重要,补充血浆、抑制补体、免疫抑制和支持疗法是主要的治疗手段,治疗手段的提高降低了病死率。

学习笔记

### (一) 溶血尿毒综合征

溶血尿毒综合征是一种以微血管病性溶血性贫血、急性肾损伤、血小板减少三联征为主要特点的一组综合征,起病大多急骤,病情严重,病死率高。典型 HUS 发病主要与产志贺毒素的大肠埃希菌感染有关,非典型 HUS 与补体 H 因子相关蛋白-1 缺乏、补体 H 因子相关蛋白-3 缺乏及自身抗体等有关。典型 HUS 占 HUS 的 80% ~90%,主要发生在儿童,与产生志贺毒素的大肠杆菌引起的腹泻有关,以大肠杆菌 O157-H7 血清型为主。志贺毒素经过胃肠黏膜进入循环后,引起内皮细胞损伤,启动凝血系统促进肾脏微血管内血栓形成,血小板聚集消耗使血小板减少,机械性损伤引起微血管病性溶血性贫血。肾脏病理表现为肾小球毛细血管和小动脉内血栓形成,内皮细胞肿胀,小动脉内血栓形成引起肾小球缺血性改变。临床表现为镜下或肉眼血尿,尿蛋白多低于 2g/d,出现急性肾衰竭。患者可因中枢神经系统病变、心肺功能衰竭、高钾血症和肾衰竭等原因死亡。

HUS 的治疗主要有支持疗法、血浆输注、透析治疗和血浆置换。其他如输注血小板、应用激素或免疫抑制剂等存在争议。大肠埃希杆菌感染引起者若症状轻微通常仅给予维持水、电解质平衡治疗,抗生素使细菌死亡释放更多的毒素会加重临床症状应慎用,高血压病患者应积极控制血压,当出现无尿、尿素氮水平迅速升高、高血钾或伴有水肿、心力衰竭和顽固性高血压病时,应进行血液透析或腹膜透析治疗,腹膜透析不需全身肝素化不加重出血倾向,对血流动力学影响小,适用于儿童或婴幼儿。输注血浆和血浆置换是治疗 HUS 的有效方法,提高了患者的生存率。一般婴幼儿预后好,男性较女性好,流行型较散发型好,而肾损害重伴中枢神经系统受累者预后差,反复发作及有家族倾向者预后差。早期诊断、尽早输注血浆、血浆置换和血液透析是降

低急性期病死率的关键，部分患者可进展为慢性肾功能不全，需长期肾脏替代治疗。

（二）血栓性血小板减少性紫癜

临床特征为经典的五联征，即血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经系统症状、肾脏损害和发热。常起病凶险，神经系统症状多样，包括头痛、行为异常、一过性脑缺血发作、癫痫和昏迷等。出现典型五联症者仅占20%～40%，且多为病程的晚期，多数患者仅表现为血小板减少性出血、微血管病性溶血性贫血和神经精神症状三联症。遗传性TTP是因9号染色体q34编码的金属蛋白酶ADAMTSl3基因的缺陷，导致其合成或分泌异常，活性严重缺乏，无法降解高黏附性的超大分子量vWF因子，引起微血管内血栓。获得性TTP可由于感染、药物、自身免疫性疾病、肿瘤、器官移植和妊娠等引起。遗传性TTP患者可以检测到抗ADAMTSl3的自身抗体，在获得性TTP患者43%～66%可检测到。TTP患者肾脏病理可见小动脉和毛细血管内血栓形成，电镜下可见肾小球和小动脉内血栓和毛细血管壁内皮疏松层增厚。一旦诊断TTP就要针对发病原因进行治疗，急性TTP的主要治疗是每日血浆置换，最好在发病24小时内实施，其他治疗包括激素和红细胞输注等，免疫抑制剂环磷酰胺或环孢素等可用于严重难治性TTP和反复发作性TTP。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，32岁。因发热、腹痛及水样便7天，少尿3天来医院就诊。7天前因高热、腹痛及水样便就诊于当地医院，T 39.5℃，P 92次/分，BP 125/70mmHg。血常规WBC $11\times10^9$/L，Hb 134g/L，RBC $4.15\times10^{12}$/L，PLT $124\times10^9$/L，中性分叶核白细胞88%，淋巴细胞12%，便常规镜检可见满视野红、白细胞，粪培养示埃希大肠杆菌；尿常规蛋白+，RBC 3～5个/HP。给予左氧氟沙星等治疗后体温降至正常，排便次数减少。3天前无明显诱因出现剧烈腰痛，腹痛，水样便，伴恶心及呕吐，T 39℃，无咳嗽、咳痰，无皮疹及关节痛。2天前精神萎靡嗜睡，皮肤出现出血点，巩膜黄染，尿呈酱油色，尿量每天200～400ml，颜面及全身逐渐水肿，BP 70/50mmHg。既往无糖尿病、冠心病病史，无结核、肝炎病史，无外伤及手术史，无食物及药物过敏史，无毒物、放射性物质接触史，无烟酒嗜好。父亲及母亲均患有“高血压病”，母亲死于“脑卒中”，兄弟姐妹均体健。

【问题1】首诊这位患者，问诊重点要包括哪些？

**思路：**该患者发病前有肠道感染，发病时有腰痛、恶心和呕吐，出现皮肤出血点、巩膜黄染、蛋白尿、血尿，病情发展出现少尿、水肿和血压下降，考虑患者可能存在急性肾损伤。问诊要点包括以下几方面：发热的原因，有无咽痛、腹泻和呼吸道感染等；腹泻的原因及实验室检查结果；少尿出现的时间和24小时尿量；伴随的症状如有无寒战、热型，有无呕吐、休克、出血及脱水等；既往病史，如自身免疫系统疾病、高血压病、糖尿病、慢性肾炎、尿路结石和前列腺肥大等。

知识点

#### 少尿病因的分析

24小时尿量<400ml或者每小时尿量<17ml称为少尿，如<100ml或12小时完全无尿称为无尿。少尿有以下几方面原因：

（1）肾前性

1）有效血容量减少：如休克、重度失水、大出血、肾病综合征和肝肾综合征等，水分渗入组织间隙和浆膜腔，使肾血流量减少。

2）心脏排血量下降：如心功能不全，严重心律失常，心肺复苏后体循环不稳定，血压下降等所致肾血流量减少。

（2）肾性

学习笔记

1）肾小球病变：急进性肾炎、慢性肾炎因严重感染，血压增高或肾毒性药物等引起肾功能急剧恶化。

2）肾小管间质病变：药物、毒物或感染等引起急性肾小管坏死、急性间质性肾炎或肾乳头坏死。

3）肾血管性病变：肾血管狭窄、高血压危象、妊高症等引起肾动脉持续性痉挛或肾脏缺血。

（3）肾后性

1）机械性梗阻：如结石，血凝块，坏死组织阻塞输尿管、膀胱进出口或后尿道。

2）外压性：如肿瘤、腹膜后肿瘤、腹膜后纤维化和前列腺肥大等。

3）其他：输尿管手术后，结核或溃疡愈合后瘢痕挛缩，肾下垂或游走肾所致的肾扭转，神经源性膀胱等。

【问题2】该患者体格检查重点应包括哪些？目前最需要的实验室检查有哪些？

**思路：**体格检查应包括水肿部位、指压特性和程度，有无皮肤出血点和巩膜黄染，有无心力衰竭、肺水肿，有无腹水、肝脾肿大，肾脏有无叩痛等。实验室检查应包括血、尿常规，24小时尿蛋白，肝肾功能，电解质分析，凝血功能，血气分析、外周血涂片、溶血相关检查，胸片、B超测量肾脏大小。

【问题3】如何分析患者的病情？

**思路：**患者发病前有肠道感染，发病时有腰痛、恶心、呕吐，皮肤出血点，有巩膜黄染、蛋白尿和血尿，随后出现少尿、水肿和血压下降，可能存在急性肾损伤，需要进行相关化验检查。

该患者实验室检查结果：血常规：WBC $37\times10^9$/L，RBC $1.76\times10^{12}$/L，Hb 52g/L，血细胞比容28%，血小板$50\times10^9$/L；尿常规：尿蛋白（+++），镜检RBC 10～12个/HP，颗粒管型2～4个/HP；肝功能：ALT 35U/L、AST 42U/L、TBIL 34.6mmol/L，DBIL 16.1mmol/L，LDH 875U/L，CHO 5.13mmol/L，血浆白蛋白18g/L，球蛋白26g/L；肾功能：BUN 37.8mmol/L，UA 496μmol/L，CRE 368μmol/L；电解质：$K^+$ 6.14mmol/L，$Na^+$ 132mmol/L，$CO_2$-CP 13.6mmol/L；凝血功能：PT 20.4秒（对照14秒），FIB 1.85g/L；外周血涂片：畸形及破碎红细胞占8%，网织红细胞7%；B超：双肾肿大，实质回声增强，左肾10.8cm×5.6cm，右肾10.8cm×5.8cm。

【问题4】根据患者临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？进一步需要哪些检查？

**思路：**该患者有贫血、血小板减少、黄疸和急性肾损伤，病因不除外自身免疫性疾病、流行性出血热、溶血尿毒综合征等，需要住院诊治。为排除其他引起急性肾损伤的原因，需要检查ANA、抗dsDNA、抗心磷脂抗体、抗ENA抗体、免疫球蛋白、补体和Coomb试验除外红斑狼疮，查ANCA、抗GBM抗体除外急进性肾炎。另外要检查流行性出血热抗体、游离血红蛋白、结合珠蛋白和破碎红细胞等。

**知识点**

典型溶血尿毒综合征的临床表现及实验室检查

临床表现：

典型的HUS主要发生于婴幼儿和儿童，以男性为主，少数呈爆发流行，国内以晚春及初夏为高峰。典型的临床表现为：

（1）前驱症状：近90%的患者有前驱症状，多数为胃肠炎表现，如食欲减退、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等，腹泻可为严重血便。10%～15%患者以呼吸道感染为前驱症状。前驱期3～16天（平均7天），其后常有一无症状间歇期，无胃肠炎前驱症状者死亡率较高。

学习笔记

（2）溶血性贫血：在前驱期后5～10天（可迟至数周）突然发病，数小时内即有严重表现，包括溶血性贫血、出血倾向及急性肾衰竭等。表现为突然面色苍白、黄疸（占15%～30%）、头晕、乏力、皮肤黏膜出血、呕血、血尿或便血。30%～60%患者有血压增高，30%～50%患者有肝脾肿大，约1/3患者有皮肤瘀斑及皮下血肿。

（3）急性肾衰竭：与贫血几乎同时发生，出现少尿或无尿、水肿、血压增高，尿毒症症状、水电解质紊乱和酸中毒等。

（4）其他：尚有28%～52%有中枢神经系统症状，表现为头痛、嗜睡、性格异常、抽搐、昏迷和共济失调等。

实验室检查：

（1）血液学改变：血红蛋白下降明显，可低至30～50g/L，网织红细胞明显增高，血涂片可见红细胞形态异常，呈三角形、芒刺形、盔甲形及红细胞碎片。85%患者有白细胞升高，可达$(20\sim30)\times10^9$/L，90%患者有血小板减少，平均$75\times10^9$/L，可低至$10\times10^9$/L，大多在2周内恢复正常。骨髓检查可见巨核细胞数量增多，形态正常。血小板抗体阴性，Coomb试验阴性。凝血分析早期有纤维蛋白原稍低、纤维蛋白降解产物增加，因子Ⅱ、Ⅷ、Ⅸ及X减少，凝血酶原时间延长，后期纤维蛋白原略升高，弥散性血管内凝血罕见。

（2）血生化改变：血清总胆红素增高，以间接胆红素升高为主，血浆结合珠蛋白降低，血浆乳酸脱氢酶及α羟丁酸脱氢酶升高。少尿期有血尿素氮、肌酐、血钾增高及代谢性酸中毒，血清C3和C4可下降。

（3）尿常规：有不同程度的蛋白尿、血尿及管型。可见不同程度的破碎红细胞，严重溶血者有血红蛋白尿。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系列检查，包括血、尿、便常规、肝肾功能、血脂、电解质、凝血功能、免疫球蛋白、补体、自身抗体、流行性出血热抗体、胸片、心电图和腹部B超；肿瘤指标筛查包括AFP、CEA、CA199和CA125等。

结果：流行性出血热抗体阴性，血$CD4^+$、$CD8^+$正常，24小时尿蛋白3.6g，血尿M蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性。免疫学指标ANA、抗dsDNA、ACL、ENA、ANCA、抗GBM抗体均阴性；免疫球蛋白IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L正常；肿瘤指标AFP、CEA、CA199、CA125均正常；Coomb试验阴性；心电图示窦性心律，胸部X线片显示两肺纹理增多；破碎红细胞5%，游离血红蛋白增高，血LDH和α-羟丁酸脱氢酶增高，血清总胆红素增高，以间接胆红素升高为主。

【问题5】根据上述检查结果，该病例初步诊断是什么？需要做什么检查确诊？

**思路：**患者诊断考虑为溶血尿毒综合征，需要急诊血液透析纠正水电解质紊乱和酸中毒，降低毒素，维持血压，输注血浆补充凝血因子，择期肾活检病理检查（图14-3-1）。

光镜病理：肾小球系膜细胞及内皮细胞轻度增生，基底膜增厚，假双轨形成，节段性微血栓形成。肾小管上皮细胞重度空泡及颗粒变性，多灶状刷毛缘脱落，管腔扩张，灶状再生，灶状萎缩。肾间质水肿，灶状淋巴及单核细胞浸润。小动脉管壁增厚，内膜水肿，内皮细胞增生，管腔狭窄。免疫荧光：IgA(－)，IgG(－)，IgM(－)，C1q(－)，C3(－)，FRA(－)，HBsAg(－)，HBcAg(－)。电镜：肾小球缺血皱缩，内皮细胞增生，基底膜内疏松层增厚，上皮细胞足突节段性融合，未见电子致密物，肾小管萎缩，部分上皮细胞微绒毛脱落，溶酶体增多。肾间质胶原纤维增生。

诊断考虑：血栓性微血管病伴急性重度肾小管损伤。

学习笔记

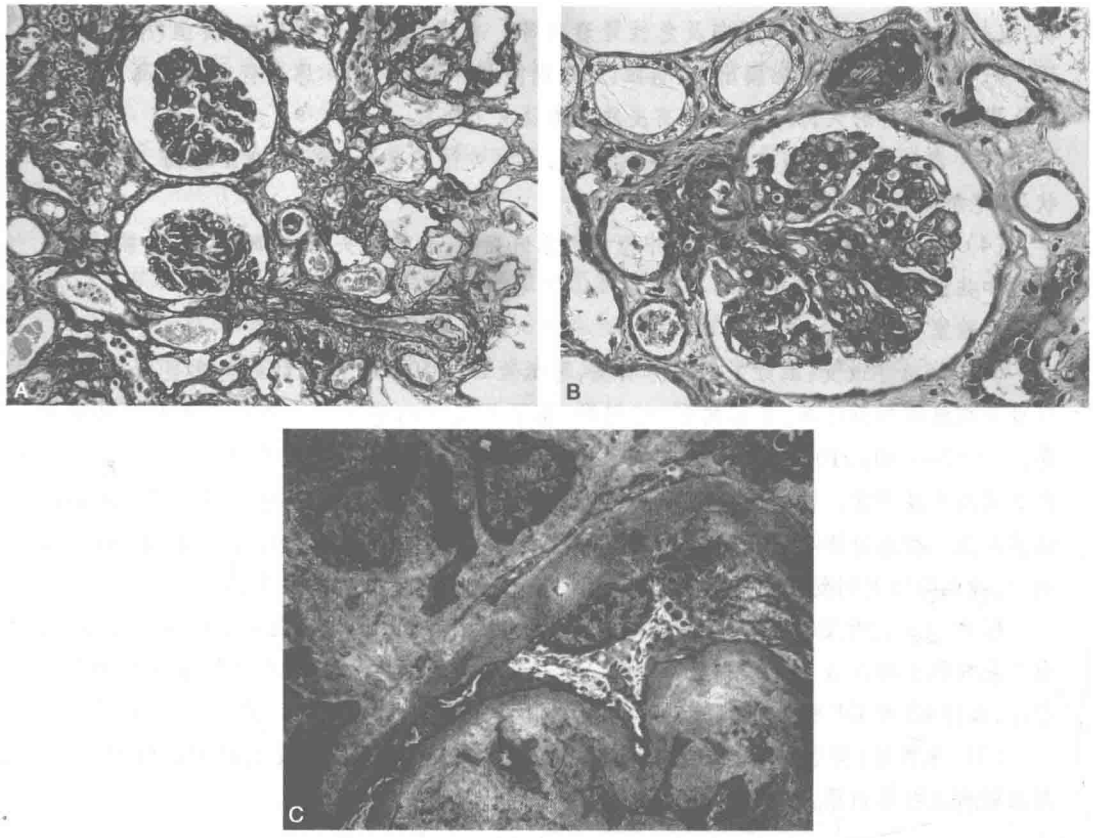



图 14-3-1　血栓性微血管病病理
A. 光镜 PASM 染色；B. 光镜 Masson 染色；C. 电镜病理

学习笔记

知识点

典型 HUS 肾脏病理特点

（1）光镜：主要特点是广泛微血栓形成，可累及肾小球和肾间质的小动脉。肾小球典型病变有系膜区增宽、系膜细胞溶解或呈泡沫样细胞，毛细血管壁增厚，内皮细胞肿胀、管腔狭窄，内皮下间隙扩大可出现双轨征，毛细血管腔内可见红细胞、血小板及微血栓。部分病例可出现新月体及袢坏死，严重者小动脉受累，肾皮质坏死。病变肾小球呈灶性分布，有缺血征象，肾小球基底膜增厚、皱缩，肾小球袢塌陷，肾小囊壁增厚。肾小动脉病变可见小叶间动脉血栓形成、动脉内膜水肿和内皮细胞增生。

（2）肾小管和间质病变：早期有肾小管空泡变性，晚期出现肾小管萎缩及肾间质纤维化。

（3）免疫荧光检查：可见 IgM、C3 及纤维素在肾小球毛细血管壁沉积。

（4）电镜：可见毛细血管内皮细胞增生、肿胀，内皮下有疏松状电子致密物，系膜基质水肿，甚至溶解，毛细血管腔变窄，管腔内有红细胞碎片、血小板和凝聚的纤维素。

【问题 6】溶血尿毒综合征需与哪些疾病鉴别？

**思路：** 主要与以下疾病鉴别：如血栓性血小板减少性紫癜、过敏性紫癜肾炎、自体免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、阵发性睡眠性血红蛋白尿（paroximal nocturnal hemoglobinuria，PNH）和流行性出血热等。

知识点

HUS需与以下疾病鉴别诊断

（1）血栓性血小板减少性紫癜：临床以血小板减少性紫癜、微血管病性溶血性贫血、中枢神经系统症状、肾脏损害及发热为主要特征。发病高峰年龄为20～60岁。与HUS相比，TTP的神经系统症状重，肾脏损害相对较轻，TTP与HUS鉴别目前可通过检测ADAMTSl3的活性进行区分，TTP患者ADAMTSl3活性多严重缺乏，而HUS患者其活性一般轻度或中度减少。

（2）弥散性血管内凝血：可有贫血、紫癜、血小板减少和凝血功能障碍，但一般无严重机械性溶血及神经系统症状。

（3）Evans综合征：指自体免疫性溶血性贫血伴血小板减少综合征。因自身抗体使红细胞及血小板破坏过多，造成溶血性贫血及血小板减少性紫癜，可以是原发性或继发性，临床上除有血小板减少引起的出血症状外，还有黄疸、Coomb试验阳性、ANA阳性，但一般无神经系统症状，外周血无破碎红细胞。

（4）阵发性睡眠性血红蛋白尿：是一种获得性红细胞膜缺陷引起的慢性溶血。特点为常在睡眠后出现酱油色或葡萄酒色尿，可伴全血细胞减少、感染和血栓形成。半数以上发生在20～40岁青壮年，男性多于女性，酸溶血实验和蔗糖溶血实验等可鉴别。

（5）流行性出血热：以鼠为主要传染源由汉坦病毒引起的自然疫源性疾病。以发热、出血倾向及肾功能损害为主要特征的急性病毒性传染病。有发热（38～40℃）、三痛（头痛、腰痛、眼眶痛）以及皮肤黏膜三红（脸、颈和上胸部发红），可伴恶心、呕吐、胸闷、腹痛、腹泻、全身关节痛等症状，严重者出现低血压、休克、少尿、无尿及严重出血，检查有流行性出血热抗体阳性。

【问题7】根据临床表现和实验室检查，患者诊断为溶血尿毒综合征如何治疗？

**思路：**纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱，控制高血压，尽早行血浆置换和肾脏替代治疗。

（1）一般治疗：包括抗感染、补充营养、维持水、电解质及酸碱平衡。

（2）急性肾衰竭的治疗：控制出入量、积极治疗高血压、尽早行血液透析。

（3）纠正贫血：一般尽可能少输血，以免加重血管内凝血，当血红蛋白低于60g/L时，输新鲜洗涤红细胞，当有高血钾时，应在纠正高钾血症后输血。

（4）抗凝治疗：适用于早期有高凝状态的严重病例，常用药物有肝素、双嘧达莫和阿司匹林等。

（5）血浆置换：血浆置换可改善预后，血浆置换量为40ml/（kg·d），严重患者强化治疗需要增加置换量和置换次数。

（6）输注新鲜冰冻血浆：无条件行血浆置换者可输注新鲜冰冻血浆，直到血小板数升至正常或>$150\times10^9$/L，溶血停止。

随　访

该患者入院后每日行床旁连续静脉血液滤过治疗，超滤2000～3500ml/次，少量多次输入新鲜血浆，2天后神志清醒，尿量增加，水肿减轻，改隔日血液透析，2周后尿量逐渐增至1000ml，停止透析治疗，1个月后复查肝、肾功能恢复正常，出院半年后随访肝、肾功能、血常规均正常。

【问题8】溶血尿毒综合征预后如何？

**思路：**溶血尿毒综合征的预后取决于肾脏损伤的程度，偶尔由于神经系统严重损害或因少尿、严重贫血、电解质紊乱、高血压病诱发充血性心力衰竭、心搏骤停而死亡。该患者中年男性，虽然病情急骤，但治疗和诊断及时，经床旁连续静脉血液滤过、血液透析及间断输注血浆，并给予其他支持治疗后痊愈。

学习笔记

知识点

影响 HUS 预后的因素

（1）非典型性 HUS：即与腹泻无关的 HUS 预后不良，在 HUS 急性期不需要透析的婴儿预后较好，青少年 HUS 预后优于成人。

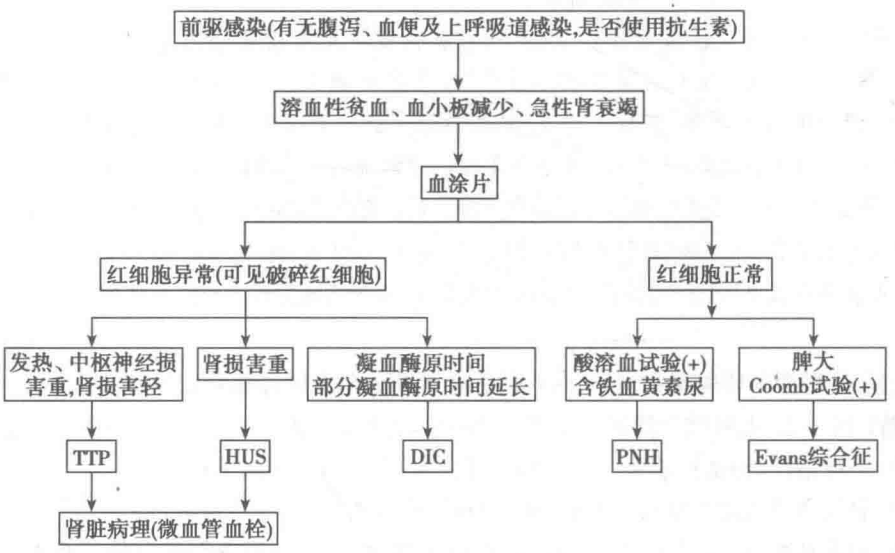
（2）HUS 急性期：如果有低血红蛋白和高白细胞，提示预后不良。

（3）HUS 急性期无尿时间>7 天，伴高血压病或需要透析治疗，存在蛋白尿、高血压和慢性肾衰竭者预后不良。

（4）预后：取决于肾小球毛细血管内皮细胞损伤的程度，血浆血栓调节素水平显著升高，血浆 ADAMTSl3 活性明显降低者预后较差。

（5）HUS 并发呼吸窘迫综合征与病死率密切相关。

【血栓性微血管病诊断流程】




（李月红）

## 参考文献


1. Verbeke L, Delforge M, Dierickxb D. Current insight into thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Coagulation Fibrinolysis, 2010, 21: 3-10.
2. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA. Pathogenesis and treatment of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica, 2010, 95: 1444-1446.
3. Obrig TG. Escherichia coli shiga toxin mechanisms of action in renal disease. Toxins, 2010, 2(12): 2769-2794.
4. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al. Characterisation of the Escherichia colistrain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: A microbiological study. Lancet Infect Dis, 2011, 11: 671-676.
5. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coliO104: H4 outbreak in Germany-Preliminary Report. N Engl J Med, 2011, 365: 1771-1780.
6. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, et al. Origins of the E. colistrain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. N Engl J Med, 2011, 365: 709-717.
7. Kim JW, KimI, Oh KH, et al. Therapeutic plasma in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the 10-year experience of a single center. Hematology, 2011, 16(2): 73-79.
8. 林宛兵. 血栓性微血管病发病机制及分类新认识. 中国实用内科杂志, 2011, 31(10): 799-801.


学习笔记

# 第十五章 慢性肾脏病

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是各种肾脏病进展的共同转归,它是一种临床综合征。目前国际上公认的CKD定义为:肾脏损害≥3个月,对健康产生影响的肾脏结构或功能异常。肾损害的标志具体包括:白蛋白尿[尿白蛋白排泄率(AER)>30mg/24h,尿白蛋白肌酐比(ACR)>30mg/g或>3mg/mmol];尿沉渣异常;小管功能障碍导致的电解质或其他异常;组织学检测到的异常;影像学检查异常;有肾移植史;或肾小球滤过率(GFR)<60ml/(min·1.73m$^2$),有或无肾脏损害;对于GFR在60~90ml/(min·1.73m$^2$),而临床无肾损害表现者,可能为正常老龄、婴儿、素食者或单侧肾、各种原因导致的肾脏灌注下降等。

慢性肾脏病一旦形成,常常以不同速度进展,直到终末期肾衰竭。我国成年人中慢性肾脏病患病率达到10.8%,据此估计,我国现有成年慢性肾脏病患者1.2亿。慢性肾脏病患者中知晓率只有12.5%。

慢性肾脏病高危人群主要包括高血压病、糖尿病、65岁以上老年人、长期服用肾毒性药物者以及高脂血症患者、有慢性肾脏病家族史者。在我国糖尿病是导致尿毒症第二位病因,约占1/5,而且随着糖尿病患病率的增加,这一比例有上升的趋势。目前在国际上提倡应用"三步曲"对慢性肾脏病进行早期筛查。首先要测量血压,高血压病是慢性肾脏病的重要病因,同时也是慢性肾脏病的主要临床表现之一,二者互为因果、形成恶性循环;其次,要检查肾功能;第三要检测尿蛋白。

知识点

CKD的新定义

(1) 对健康产生影响的肾脏结构或功能异常,≥3个月。"对健康产生影响"是为了反映这样的概念:存在多种肾脏结构和功能异常,但不是所有这些异常都会对个体健康产生影响,因此有必要因人而异。

(2) CKD标准,下列情况之一,持续≥3个月。

| | |
|---|---|
| 肾脏损害标志 | 白蛋白尿(AER>30mg/24h;ACR>30mg/g或>3mg/mmol) |
| | 尿沉渣异常 |
| | 小管功能障碍导致的电解质或其他异常 |
| | 组织学检测到的异常 |
| | 影像学检查异常 |
| | 有肾移植史 |
| GFR降低 | GFR<60ml/(min·1.73m$^2$)(G3a~G5) |

学习笔记

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，45岁。因体检发现血肌酐升高5个月来医院门诊。患者5个月前体检发现血肌酐245μmol/L，无明显双下肢水肿，无头痛，无肉眼血尿，无畏寒、发热，无皮疹及关节痛等。为进一步明确病因来诊。患病以来，饮食、睡眠正常，尿量未见明显减少，夜晚尿量多于白天，每晚排尿3～4次。患者既往体检曾有尿蛋白(+)；既往有高血压病史4年，最高150/110mmHg，不规律服药，血压控制不详。否认糖尿病、冠心病病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。父母亲有“高血压病”史。

【问题1】门诊见一例血肌酐升高患者，问诊的要点包括哪些？

**思路：**问诊要点包括既往有无肾病史，有无高血压病、糖尿病等病史，尿量情况，有无水肿，有无消化道症状，有无特殊服药史。

【问题2】该患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**血压、面容(有无贫血)、水肿情况、肝脾及全身淋巴结有无肿大。

【问题3】门诊见一例血肌酐升高患者，需做哪些实验室检查？

**思路：**应给予血常规，尿常规，血碳酸氢盐浓度(或血气分析)，电解质检查，心肌酶谱，泌尿系统B超等检查。

该患者血红蛋白78g/L，尿蛋白(++)，心肌酶谱未见异常，血肌酐265μmol/L，血钾4.5mmol/L，血碳酸氢盐18mmol/L，泌尿系统B超显示双肾缩小(左肾8.5cm×4.7cm；右肾8.7cm×5.2cm)，双肾包膜欠光滑，皮髓质交界不清。

【问题4】根据患者的临床表现和实验室结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院诊断及治疗？

**思路：**该患者符合慢性肾脏病的诊断，需要住院明确病因诊断和进一步治疗。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室结果，能否鉴别急性肾损伤和慢性肾功能不全？

**思路：**该患者曾有尿检异常病史，有夜尿增多，有贫血，B超检查示双肾缩小，首先考虑慢性肾功能不全。

**知识点**

急、慢性肾功能不全的鉴别

| | 急　性 | 慢　性 |
|---|---|---|
| 病史 | 短(数天到数周) | 长(数月到数年) |
| 血红蛋白 | 正常 | 低 |
| 肾脏大小 | 正常 | 缩小 |
| 肾性骨病 | 无 | 常伴有低钙、高磷血症与血PTH升高 |
| 血清肌酐 | 急性升高，部分可逆 | 慢性升高，一般不可逆 |
| 尿量 | 多伴有尿量减少 | 无明显尿量减少，常伴夜尿增多 |

学习笔记

注意：上述鉴别中病史是最重要的，仔细询问有无既往肾病史，既往的体检报告是非常重要的。其次，B 超检查对诊断意义较大，除肾脏大小外，肾脏皮质厚度、包膜光整度及皮髓质分界情况等肾脏结构变化就比较重要，需要有经验的 B 超医师仔细鉴别。其他指标常常有例外，比如急性间质性肾炎，ANCA 相关性血管炎，往往贫血比较重，但它是急性肾损伤；事实上急性肾损伤时，人体的钙磷代谢异常发展非常快，临床上很多急性肾损伤都发现有低钙高磷血症及血 PTH 升高。因此病史是最可靠的鉴别方法，要仔细询问病史寻找有无慢性的蛛丝马迹，如有无夜尿增多，高血压发病情况，尿量变化。最后综合评估患者肾功能不全是急性或慢性。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、血糖及血脂、铁代谢评估，血清维生素 $B_{12}$、叶酸水平、电解质、血脂测定，胸片，心电图，腹部 B 超检查。为排除继发性肾病，患者还进行以下检查：免疫球蛋白、补体及自身抗体等；肿瘤指标 AFP、CEA、CA199、CA125、前列腺特异性抗原（SPA）等；血浆蛋白电泳，尿本周蛋白；病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体等。

实验室检查结果：便常规正常；血红蛋白（Hb）78g/L，尿常规蛋白（+++），24 小时尿蛋白定量 2.6g；血肌酐 265μmol/L，eGFR（CKD-EPI 公式）24ml/（min · 1.73m$^2$）；血钾 4.5mmol/L，血胆固醇 7.1μmol/L，空腹血糖 4.6mmol/L；血清铁 10μmol/L，铁蛋白 250ng/ml，总铁结合力 65μmol/L，血磷 2.12mmol/L，血钙 1.9mmol/L，iPTH 112pg/ml（10～65pg/ml）。免疫学指标：ANA 阴性，抗 dsDNA 抗体阴性，ENA（-），ANCA 阴性，抗 GBM 抗体阴性；免疫球蛋白：IgG 5.2g/L，IgA 0.8g/L，IgM 0.9g/L，C3 1.3g/L，C4 0.4g/L；血清叶酸、维生素 $B_{12}$ 水平正常，肿瘤指标均正常；尿本周蛋白、乙肝五项及丙肝抗体均阴性。心电图正常。胸部 X 线片：两肺纹理增多。复查泌尿系统 B 超显示双肾缩小（左肾 8.5cm×4.7cm；右肾 8.7cm×5.2cm），双肾包膜欠光滑，皮髓质交界不清，膀胱、前列腺未见异常。

【问题 6】如何评估该 CKD 患者的肾小球滤过率（GFR）？

**思路：** 使用 CKD-EPI 公式估算该患者 eGFR 为 24ml/（min · 1.73m$^2$）。

知识点

### GFR 的评估

（1）GFR 的评估方法较多，可采用双肾 ECT、血尿肌酐清除率、MDRD 公式计算。采用公式估算的 GFR，简称 eGFR。

（2）2013 年 KDIGO 制定的 CKD 指南中，推荐用血清肌酐和 1 个 GFR 估算公式作为最初评估。用血肌酐计算得出的 GFRcreat，而不是依赖于单独用血肌酐浓度。并建议成人 eGFRcreat 应用 2009 年 CKD-EPI 公式进行评估。

CKD-EPI 公式（2009）

| 性别 | 血肌酐（μmol/L） | CKD-EPI 公式 |
|---|---|---|
| 女 | ≤62 | $eGFR = 144 \times (Scr/62)^{-0.329} \times (0.993)^{年龄}$ |
| | >62 | $eGFR = 144 \times (Scr/62)^{-1.209} \times (0.993)^{年龄}$ |
| 男 | ≤80 | $eGFR = 141 \times (Scr/80)^{-0.411} \times (0.993)^{年龄}$ |
| | >80 | $eGFR = 141 \times (Scr/80)^{-1.209} \times (0.993)^{年龄}$ |

学习笔记

【问题7】该患者为慢性肾脏病，其肾功能与蛋白尿分期如何？

**思路：** CKD G4 A3 期。

知识点

CKD 肾功能及蛋白尿分期标准

对 CKD 的诊断应包括以下几方面：①病因诊断；②肾功能的评估；③蛋白尿程度。最新 CKD 指南推荐基于病因(C)、GFR(G)和白蛋白尿(A)进行分类(CGA 分类)。

慢性肾脏病基于 GFR 的分期

| 分期 | 描　述 | GFR ml/(min·1.73m²) |
|---|---|---|
| G1 | 正常或升高 | ≥90 |
| G2 | 轻度下降 | 60～89 |
| G3a | 轻度到中度下降 | 45～59 |
| G3b | 轻度到重度下降 | 30～44 |
| G4 | 重度下降 | 15～29 |
| G5 | 肾衰竭 | 15 |

慢性肾脏病基于蛋白尿的分期

| 分期 | 尿白蛋白排泄率 (AER：mg/24h) | 尿白蛋白肌酐比值(ACR) | | 描　述 |
|---|---|---|---|---|
| | | mg/mmol | mg/g | |
| A1 | <30 | <3 | <30 | 正常到轻度增加 |
| A2 | 30～300 | 3～30 | 30～300 | 中度增加 |
| A3 | >300 | >30 | >300 | 中度到重度增加 |

【问题8】CKD 患者贫血病因是什么？应监测哪些指标？

**思路：** CKD 并发贫血应首先考虑肾功能部分丢失，肾脏产生的促红素减少是其主要原因，此外，缺铁是另一常见病因。CKD 合并贫血患者，需检测以下参数作为初始贫血的评估：血红蛋白(Hb)、血小板、白细胞和分类、网织红细胞计数、血清铁蛋白水平、转铁蛋白饱和度(TSAT)、血清维生素 $B_{12}$ 与叶酸水平。

知识点

诊断肾性贫血的标准

(1) 成人及>15 岁儿童 CKD 贫血诊断标准：Hb<130g/L(男)，Hb<120g/L(女)。

(2) 儿童 CKD 贫血的诊断标准：①0.5～5 岁<110g/L；②5～12 岁<115g/L；③12～15 岁<120g/L。

【问题9】如何评估 CKD 贫血患者铁代谢状况？如何治疗？

**思路：** 应检测患者血清铁、铁蛋白、总铁结合力，转铁蛋白饱和度从而评估患者铁代谢情况，并补充铁剂(口服或静脉用)。

该患者血清铁 10μmol/L，总铁结合力为 65μmol/L，转铁蛋白饱和度(TSAT)15.4%，铁蛋白 250ng/ml，说明存在铁缺乏。

学习笔记

知识点

肾性贫血铁状态的评估

肾性贫血在给予患者使用促红细胞生成素(ESA)治疗之前,应评估铁状态,以保证有充足的可利用铁和铁储备。转铁蛋白饱和度(TSAT)反映生成红细胞可获得的铁,而血清铁蛋白反映铁储备,即储存在肝脏、脾脏和骨髓网状细胞内的铁。与转铁蛋白饱和度一样,血清铁蛋白水平过低或过高,可以用来最精确地判断铁缺乏或铁负荷过重。当铁蛋白<100μg/L,TSAT<20%,表明绝对铁缺乏。单纯用 EPO 治疗难以奏效,需补足铁剂;铁蛋白>100μg/L,TSAT>20%,提示不缺铁,EPO 生成不足,是 EPO 治疗强指征;铁蛋白>100μg/L,TSAT<20%,提示体内相对铁缺乏,可用 EPO 治疗,同时需要补充铁剂。

注:转铁蛋白饱和度,指血清铁与转铁蛋白结合能力的比值,即血清铁除以总铁结合力的百分比。

铁剂治疗肾性贫血

(1) 在开始促红细胞生成剂(ESA)治疗前,先处理所有可纠正的贫血原因(包括铁缺乏和炎症状态);对于合并活动性恶性肿瘤的 CKD 患者,应谨慎使用 ESA 治疗。

(2) 对于未接受铁剂或 ESA 治疗的成年 CKD 贫血患者,其转铁蛋白饱和度(TSAT)≤30%,铁蛋白≤500μg/L,只用铁剂治疗,不用 ESA 也有望使 Hb 浓度升高;在非透析 CKD 患者中,可尝试进行为期 1~3 个月的口服铁剂治疗。当患者合并系统急性感染时,应尽量避免使用静脉铁剂治疗。

(3) 铁剂的给药途径及选择:口服铁剂方便、安全、经济,但不能满足 EPO 治疗过程中骨髓对铁的需求量。口服补铁成人每日应用的元素铁剂量应为 200mg,以保证红细胞生成的需要,分 2~3 次口服。口服铁剂在空腹或不与其他药物同服时吸收最好,静脉铁剂初始补充量约 1g。

【问题 10】该 CKD 贫血患者是否需要促红细胞生成素治疗?是否需要输血?

**思路:** 根据该患者贫血及铁状态分析结果,应该先给患者补充铁剂。如补足铁剂,仍不能纠正贫血,则需要给予 ESA 治疗。目前不需要输血治疗。

知识点

ESA 治疗肾性贫血

(1) 对于 Hb≥100g/L 的非透析 CKD 患者,不建议使用 ESA 治疗。

(2) 对于 Hb<100g/L 的非透析 CKD 患者,个体化决定是否开始 ESA 治疗。

(3) 对于 CKD 5 期透析患者,当 Hb 为 90~100g/L 时,开始 ESA 治疗,以免 Hb 下降至 90g/L 以下。由于部分患者在较高的 Hb 浓度下生活质量会获得改善,此时可给予个体化治疗。在 Hb>100g/L 时,也可给予 ESA 治疗。

(4) 成人 CKD 患者应用 ESA 治疗以维持 Hb>115g/L,但不超过 130g/L。

(5) ESA 应用剂量和给药途径

1) 成人剂量:每次促红细胞生成素 20~50IU/kg,每周 3 次。

2) 给药途径:①门诊和腹透患者:皮下注射;②短效 ESA:皮下注射优于静脉注射;③长效ESA:皮下注射与静脉注射相当;④CKD 5 期 HD 患者一般更倾向于选择静脉注射。

(6) ESA 治疗初始阶段,至少每月一次监测 Hb 浓度。

1) CKD 非透析患者,ESA 治疗维持阶段至少每 3 个月监测 Hb 浓度一次。

学习笔记

2）CKD5D 患者，ESA 治疗维持阶段至少每月监测 Hb 浓度一次。

3）ESA 治疗阶段，每 3 个月评估铁状态（TSAT 和铁蛋白）一次，包括已接受铁剂治疗的患者是否继续铁剂治疗。

输注红细胞治疗肾性贫血

（1）CKD 患者合并慢性贫血出现以下情况时需要输注红细胞

1）ESA 治疗无效（例如：血红蛋白病、骨髓衰竭、ESA 抵抗）。

2）ESA 治疗的风险多于益处，如既往或现有恶性肿瘤、既往有脑中风史。

（2）CKD 患者合并非急性贫血，不仅仅根据 Hb 值，而应根据贫血症状决定是否输血治疗。

1）以下情况需要快速纠正贫血来稳定患者病情：急性出血、不稳定冠状动脉心脏病，或需要术前快速纠正 Hb 浓度。

2）急性快速失血，未及时控制的出血。估计血液丢失超过血容量的 30% ~40%，同时出现严重的失血状态；估计血液丢失超过血容量 25% ~30% 合并低血容量状态。

3）合并共患因素时，少量血液丢失也可能需要输血。

【问题 11】CKD 患者低钙、高磷及 iPTH 升高是否需要治疗？

**思路：** 应首先给患者低磷饮食，并给予磷结合剂碳酸钙治疗，iPTH 升高可暂不处理。定期复查血钙、血磷以及 iPTH，低钙高磷纠正后 iPTH 仍升高，可给予活性维生素 D 治疗。

知识点

CKD 矿物质及骨代谢异常（CKD-MBD）的治疗

（1）对于成人患者，从 CKD 3 期开始监测血清钙、磷、PTH 及碱性磷酸酶活性水平。

（2）将 CKD 3 ~5 期患者血清磷水平维持在正常范围。在 CKD 5 期透析患者，尽量将升高的血磷水平降低，使之接近正常范围。

（3）将 CKD 3 ~5 期患者血清钙水平维持在正常范围。

（4）出现高磷血症的 CKD 3 ~5 期患者，如果高钙血症持续存在或反复发作，应限制使用含钙的磷结合剂和（或）骨化三醇或维生素 D 类似物。在出现高磷血症的 CKD 3 ~5 期患者中，出现动脉钙化和（或）无动力性骨病和（或）血清 PTH 水平持续过低，应限制含钙磷结合剂的使用。

（5）对于 CKD 3 ~5 期患者，建议通过限制磷的饮食摄入或同时联用其他治疗来治疗高磷血症。对于 CKD 5 期透析患者合并持续性高磷血症时，增加透析剂量对磷的清除。

（6）对于 CKD 3 ~5 期未透析患者，其全段 PTH（iPTH）水平超出检测正常值上限时，可采取以下措施：减少饮食中磷的摄入、服用磷结合剂、补钙和（或）天然维生素 D。

（7）对于 CKD 3 ~5 期未透析患者，iPTH 进行性升高并且在纠正了可调控因素后仍持续高于正常值上限，则使用骨化三醇或维生素 D 类似物治疗。

（8）对于 CKD 5 期透析患者，将 iPTH 水平维持在正常值上限的 2 ~9 倍。

【问题 12】CKD 患者如何调脂治疗？

**思路：** CKD 非透析患者合并高脂血症时，应给予他汀类降脂药。但在治疗中应注意他汀类药物引起的横纹肌溶解，需要定期复查肌酶。

学习笔记

知识点

成人 CKD 患者高脂血症的调脂治疗

（1）年龄≥50 岁、eGFR<60ml/（min·1.73m²）但未接受慢性透析或肾移植的患者，应用他汀类药物或他汀联合依折麦布治疗。年龄≥50 岁，eGFR≥60ml/（min·1.73m²）的 CKD 患者，应用他汀类药物治疗。

（2）年龄在 18～49 岁但未接受慢性透析或肾移植的 CKD 患者，如伴有冠脉疾病（心肌梗死或冠脉血运重建）、糖尿病、既往缺血性卒中或非致命性心梗 10 年风险>10%，需应用他汀类药物治疗。

（3）不推荐 CKD 透析患者服用他汀类或他汀类联合依折麦布治疗；在透析开始时已接受他汀类或他汀类联合依折麦布治疗的患者，可继续使用上述药物。推荐肾移植患者服用他汀类治疗。

（4）新 CKD 患者，包括那些接受慢性血液透析或肾移植的患者，应测定血脂（总胆固醇、LDL-C、HDL-C、甘油三酯等）。大部分 CKD 患者不需要进行血脂质测定。

【问题 13】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？如何治疗？

**思路：**患者诊断为慢性肾小球肾炎，CKD G4A3，高血压病，肾性贫血，CKD-MBD，高脂血症。

治疗：包括一般治疗、对症治疗、并发症防治。

（1）一般治疗

1）休息：轻体力劳动，避免剧烈运动。

2）饮食治疗：低盐饮食（<3g/d）；适量优质低蛋白饮食 0.8g/（kg·d），低磷饮食。

（2）降压以及降蛋白尿治疗：首选 ACEI 或 ARB，血压控制不佳，加用 CCB 等其他降压药物。贝那普利片 10mg/d，口服；非洛地平 5mg/d，口服。

待患者血压稳定后，贝那普利片可逐渐加到 20mg/d，并减少非洛地平，运用贝那普利以及加量过程中需要密切注意患者有无高血钾以及血肌酐超过基线的 30% 以上。如患者出现高钾血症，血肌酐短期升高超过基线的 30% 以上，给予减量或停药。

（3）并发症处理：①纠正贫血：力蜚能片 150mg/d，口服，叶酸片 5mg，3 次/天，口服，促红细胞生成素（益比奥）针 3000U，皮下注射，3 次/周；②纠正代谢性酸中毒：碳酸氢钠片 1000mg，3 次/天，口服；③调脂治疗：立普妥片 10mg/d，口服。

【问题 14】CKD 患者的降压目标是多少？

**思路：**控制血压在 130/80mmHg。

知识点

合并高血压病的 CKD 患者血压控制目标值

（1）无论是否合并糖尿病的 CKD 高血压病患者，其尿白蛋白排泄<30mg/24h，应当使用降压药控制血压≤140/90mmHg。

（2）无论是否合并糖尿病的 CKD 高血压病患者，其尿白蛋白排泄≥30mg/24h，应当使用降压药控制血压≤130/80mmHg。

【问题 15】如何选用抗高血压药物治疗 CKD 患者？

**思路：**该患者给予洛汀新 10mg 后，血压控制在 150/90mmHg 左右，其后给予波依定，患者血压稳定在 125/80mmHg。

学习笔记

知识点

CKD 高血压病患者降压药的选择

（1）合并糖尿病 CKD 患者，尿白蛋白排泄在 30～300mg/24h 时，首选 ARB 或 ACEI。

（2）无论是否合并糖尿病的 CKD 患者，尿白蛋白排泄>300mg/24h 时，首选 ARB 或 ACEI。

（3）不推荐联合使用 ACEI 和 ARB 预防 CKD 进展。

（4）首选肾素-血管紧张素系统（RAS）阻断剂，必要时联合使用其他降压药使患者血压达标。

避免加重 CKD 进展的因素

加重 CKD 进展，引起 GFR 迅速下降的因素有：①血容量不足；②肾毒性药物的使用，如具有肾毒性的抗生素、造影剂、前列腺素合成抑制剂；③肾内外的梗阻，如肾内尿酸盐结晶、尿路结石、前列腺增生肥大、严重肾病综合征引起的水肿压迫肾小管、糖尿病肾乳头坏死；④非甾体消炎药，包括环氧化酶 2；⑤不适当使用了 ACEI 或 ARB；⑥不适当使用了环孢素 A 和 FK506；上述因素如能及时发现并得到控制，往往可以使肾功能逆转，临床上应加以重视。

随　访

治疗 1 周后，血压控制，患者出院。出院 1 个月后复查，血压 135/75mmHg，尿检蛋白（++）；血红蛋白 84g/L，血肌酐 270μmol/L，血钾 4.5μmol/L；治疗 6 个月后随访，尿常规蛋白（+）；血红蛋白 110g/L；血肌酐 278μmol/L；血钾 4.7μmol/L。

【问题 16】该 CKD 患者的预后如何？

**思路：** CKD 一体化治疗只能延缓慢性肾衰竭的进展，但不能逆转。该患者 eGFR 24ml/min 已属 CKD 4 期，预后不佳，一般会进展至终末期肾衰竭，需要维持性透析治疗或肾移植。

知识点

CKD 一体化治疗

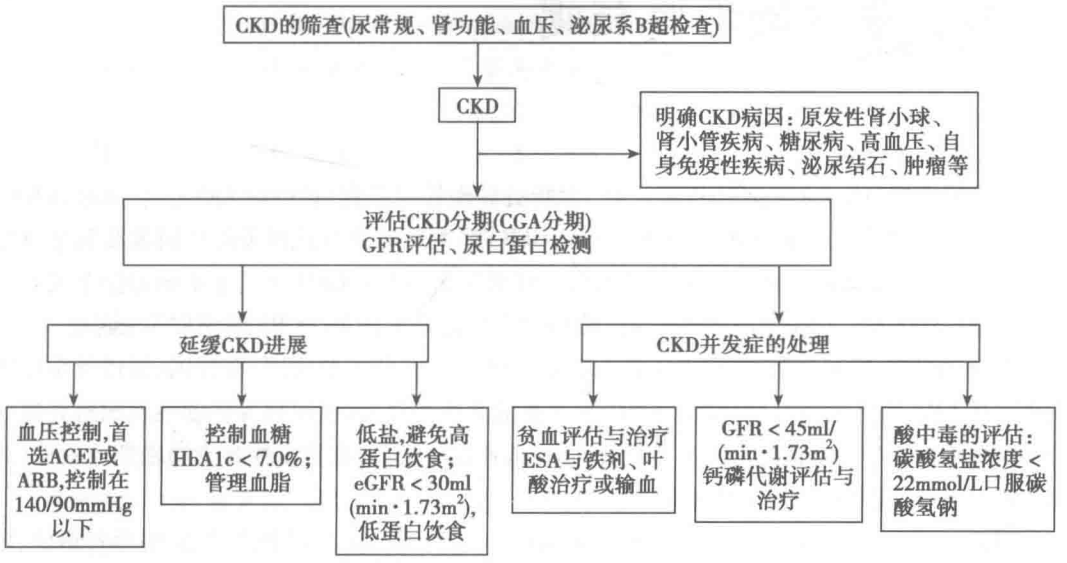
防治 CKD 是一个系统工程，必须对病人进行终身的全面监测、指导和治疗。这一过程应在肾脏专科医师的指导下，由各相关学科（如心血管、营养、康复）医师及基层医师共同参加，病人及其家属共同努力才能完成。

一体化治疗目的：①延缓肾功能损害的进展；②减少心血管并发症；③提高 CKD 病人血压、血红蛋白、血钙、磷、血脂、白蛋白的治疗达标率，减少其他合并症（如营养不良、贫血、高血压病、骨病等）。

通过一系列的努力，最终提高 CKD 患者的生存率、生活质量及社会重返率。

学习笔记

【慢性肾脏病诊治流程】




（陈江华）

## 参考文献


1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl, 2013, 3: 1-150.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl, 2009, (113): S1-130.
3. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). Kidney Int, 2012, 82(9): 952-960.
4. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med, 2014, 160(3): 182.


学习笔记

# 第十六章 慢性肾衰竭

慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)是指各种慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)引起的肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)严重下降及与此相关的代谢紊乱和全身各系统受累为主要表现的临床综合征。CKD 定义详见第十五章。CKD 涵盖了疾病的整个发展过程,而 CRF 则代表了 CKD 的失代偿阶段,是 CKD 持续进展的结果。CRF 晚期称为尿毒症。

在发达国家,糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化是 CRF 的主要病因;在我国,慢性肾小球肾炎仍然是 CRF 的首位病因,随着人口老龄化和生活方式的改变,糖尿病等代谢性疾病所导致的终末期肾病有逐年增加的趋势。另有部分 CKD 患者起病隐匿,直到慢性肾衰竭晚期才就诊,此时双肾已萎缩,往往很难确定其病因。

CRF 的进展机制目前尚未阐明。有以下几种学说:肾单位高滤过和高代谢、健存肾单位、矫枉失衡、脂代谢紊乱、尿毒症毒素等学说。某些血管活性物质如血管紧张素Ⅱ等、细胞因子、生长因子、炎症介质或化学趋化因子等在 CRF 进展中也起着重要的作用。

CRF 起病隐匿,早期可无明显的临床症状,或仅表现为乏力、腰酸、夜尿增多等轻度不适。当疾病进展至终末期肾衰竭,出现多个系统功能失调和并发症。水电解质酸碱代谢紊乱:如水肿、高钾血症和代谢性酸中毒;呼吸系统:肺水肿、肺转移性钙化和胸腔积液等;循环系统:高血压、左心室肥厚、心力衰竭和心包积液等;消化系统:食管炎、胃炎、消化性溃疡、胃排空延迟、肠缺血和肠梗死、消化道出血、慢性胰腺炎、慢性胆囊炎、慢性肝病和腹水等;血液系统:贫血和血小板减少等;泌尿系统:获得性肾囊肿和尿路结石等;风湿性疾病:痛风和肾性骨病等;神经系统:尿毒症脑病、脑血管疾病、周围神经病、自主神经病和神经精神异常;皮肤并发症:皮肤黄色或黄褐色、皮肤瘙痒等。

CRF 的诊断主要依据慢性肾脏病史,食欲不振、恶心、呕吐、贫血等尿毒症症状,血清尿素氮、肌酐等含氮物质水平升高以及肾脏体积缩小。

CRF 的治疗包括保守治疗和肾脏替代治疗。保守治疗是指避免和消除肾功能急剧恶化的诱因,延缓肾功能不全的进展,如防治血容量不足和感染,给予低蛋白充足热量摄入,禁用肾毒性药物等;防治各种尿毒症并发症,如控制高血压、纠正贫血。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植治疗。当患者肾小球滤过率低于正常人 15% 以下时,一般需要肾脏替代治疗。

CRF 的预后与多种因素有关,如患者的遗传背景、原发肾脏疾病及其治疗情况、是否存在并发症及其严重程度、并发症能否有效控制、患者社会和经济条件等均会影响患者的预后。心脑血管疾病是 CRF 患者最常见的并发症和死亡原因,因此,防治心脑血管疾病是 CRF 患者特别需要关注的环节。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性,58 岁。因口干多饮 18 年,间断水肿 3 年,胸闷气短 3 个月,加重 3 天入院。患者 18 年前无明显诱因出现口干、多饮、多尿、在外院诊断为“2 型糖尿病”,口服“二甲双胍”等降糖药物,平时未监测血糖及尿微量白蛋白。3 年前开始出现颜面和双下肢水肿,尿中泡沫增多,无肉眼血尿,无腰痛、尿频、尿急、尿痛,无乏力、纳差,恶心,呕吐,无发热、皮疹及关节痛等。在当地医院查尿常规蛋白(++)、测血压 145/95mmHg,服中药治疗,此后水肿

学习笔记

间断出现，尿蛋白维持在++～+++之间，高血压亦未正规治疗。半年前，患者出现水肿加重，伴有头晕，乏力，在外院查血白蛋白20g/L，血肌酐215μmol/L，尿蛋白(+++)，经利尿、补充白蛋白等治疗后好转。3个月前复查血肌酐升至510μmol/L，偶伴胸闷气短。当地医院建议行肾脏替代治疗，患者拒绝。3天前患者受凉后，出现咳嗽，咳痰，痰呈粉红色泡沫样，胸闷、心悸、气促，尿量减少至500ml/d，双下肢水肿加重，不能平卧，遂来院就诊。

既往有"痛风"病史，否认冠心病病史；否认结核、肝炎等传染病史；无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。家族史无特殊。

体格检查：T 37.8℃，P 110次/分，R 28次/分，BP 180/110mmHg，体重70kg。急性病容，端坐位，贫血貌，口唇微绀，大汗，烦躁。颜面部水肿，双侧颈静脉怒张，两肺可闻及大量湿啰音及散在哮鸣音，心界向左下扩大，心率110次/分，呈奔马律，P2>A2，心尖部可闻及Ⅲ级收缩期吹风样杂音，腹平软，肝脾肋下未触及，双下肢中度凹陷性水肿。

【问题1】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 血常规、尿常规、便常规，肝肾功能、电解质、血气分析、出凝血系列，心电图。

该病例门诊检查结果：血常规：白细胞11.1×$10^9$/L，中性粒细胞百分比87.5%，红细胞2.71×$10^{12}$/L，血红蛋白78g/L；尿常规：比重1.010，蛋白(++)；便常规：隐血(++)；血清白蛋白：26g/L；血糖：15mmol/L；肾功能：BUN 54.01mmol/L，血清肌酐1063μmol/L，尿酸610μmol/L；动脉血气：pH 7.20，$PO_2$ 50mmHg，$PCO_2$ 25mmHg，$HCO_3^-$ 16mmol/L，BE −10mmol/L，血钙1.84mmol/L，血磷3.01mmol/L，血钾5.3mmol/L。出凝血系列：凝血酶原时间13.5秒，INR 1.04秒，凝血酶时间18.6秒；活化部分凝血活酶时间36秒；心电图：窦性心律，轻度ST-T改变。

【问题2】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者初步的诊断是什么？目前需给予哪些治疗？

**思路：** 患者既往有糖尿病病史18年，目前肌酐明显升高，采用CKD-EPI公式计算eGFR(estimated GFR)4.1ml/(min·1.73$m^2$)，伴有恶心、乏力、贫血以及急性左心衰等临床表现，因此，该病例初步诊断是慢性肾衰竭(CKD 5期)合并急性左心衰。首先需要治疗急性左心衰。患者入院后，取坐位，给予持续吸氧，氧气流量控制在4～5L/min；给予毛花苷C 0.2mg缓慢静脉注射，硝酸甘油微泵静滴，减轻心脏前负荷，碳酸氢钠纠正酸中毒。同时行股静脉临时置管，急诊血液透析治疗，超滤2kg，患者胸闷气促症状好转后收入病房。

**知识点**

### 引起终末期肾衰竭的病因

慢性肾衰竭病因主要有糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化、原发性与继发性肾小球肾炎、肾小管间质疾病(慢性间质性肾炎、慢性肾盂肾炎、尿酸性肾病、梗阻性肾病等)、肾血管疾病、遗传性肾病(多囊肾病、遗传性肾炎)等。在发达国家，糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化已成为慢性肾衰竭的主要病因；包括中国在内的发展中国家，这两种疾病在慢性肾衰竭病因中仍位居原发性肾小球肾炎之后，但近年也有明显增高趋势，尤其在老年人群。

**知识点**

### 慢性肾衰竭进展的机制

慢性肾衰竭进展机制尚未阐明，有以下几种学说：

(1) 肾单位高滤过：慢性肾衰竭时残余肾单位出现高灌注和高滤过状态是导致肾小球硬化和残余肾单位进一步丧失的重要原因。高灌注和高滤过刺激肾小球系膜细胞增殖

学习笔记

和基质增加；损伤内皮细胞和增加血小板聚集；导致微动脉瘤形成；引起炎性细胞浸润、系膜细胞凋亡增加等，因而肾小球硬化不断发展，肾单位进行性丧失。

（2）肾单位高代谢：慢性肾衰竭时残余肾单位肾小管高代谢是肾小管萎缩、间质纤维化和肾单位进行性损害的重要原因之一。高代谢引起肾小管氧消耗增加和氧自由基产生增多，小管内液 $Fe^{2+}$ 的生成和代谢性酸中毒引起补体旁路途径激活和膜攻击复合物（C5b-9）的形成，引起肾小管间质损伤。

（3）肾固有细胞转分化：在某些生长因子（如 TGF-$\beta_1$）或炎症因子的诱导下，肾小管上皮细胞、肾小球上皮细胞（如包曼囊上皮细胞或足细胞）、肾间质成纤维细胞等均可转分化为肌成纤维细胞（myofibroblast），在肾间质纤维化、局灶节段性或球性肾小球硬化过程中起重要作用。

（4）细胞因子和生长因子的作用：慢性肾衰竭动物肾组织内一些细胞因子和生长因子（如 TGF-$\beta_1$、白细胞介素-1、单个核细胞趋化蛋白-1、血管紧张素Ⅱ、内皮素-1 等）参与了肾小球和肾小管间质的损伤过程，并在促进细胞外基质增多中起重要作用，如增多的血管紧张素Ⅱ不仅增高肾小球内压力、导致高滤过，而且可促进肾小球系膜和肾间质细胞外基质（ECM）增多。某些降解细胞外基质的蛋白酶如基质金属蛋白酶（MMP）表达下调，金属蛋白酶组织抑制物（TIMP）、纤溶酶原激活抑制物（PAI-I）等表达上调，导致肾小球硬化和间质纤维化。

（5）其他：在多种慢性肾病动物模型中，均发现肾脏固有细胞凋亡增多与肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化有密切关系，提示细胞凋亡可能在 CRF 进展中起某种作用。此外，近年发现，醛固酮过多也参与肾小球硬化和间质纤维化的过程。

学习笔记

知识点

### 慢性肾衰竭的临床表现

慢性肾衰竭临床表现可涉及各个系统。

（1）消化系统：是最常见症状，可出现厌食、恶心、呕吐、腹胀甚至消化性溃疡、出血。

（2）循环系统：早期就出现高血压、后期出现心脏扩大、心功能不全、少数患者出现心包炎；动脉粥样硬化和血管钙化。

（3）神经系统：周围神经病变，对温度痛觉反应迟钝，呃逆，不安腿综合征；中枢神经系统包括嗜睡，反应迟钝，注意力不集中，记忆力减退，癫痫等尿毒症脑病。

（4）骨骼系统：肾衰竭时出现低钙血症、高磷血症、继发性甲旁亢，活性维生素 D 缺乏等可导致骨骼系统异常，包括纤维囊性骨炎，骨软化病，混合性骨病，统称为肾性骨病。患者可出现骨折、骨痛等症状。

（5）呼吸系统：可出现胸膜炎、肺炎、支气管炎。

（6）皮肤：可出现色素沉着、皮肤瘙痒、皮肤钙化。

（7）内分泌系统：患者可出现胰岛素受体障碍、胰高血糖素，继发性甲旁亢、性腺功能障碍、部分患者闭经不育。

（8）血液系统：可出现与肾衰竭相平行的贫血，凝血障碍，出血倾向。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、动脉血气、血电解质、iPTH、血脂测定，糖化血红蛋白，出凝血系列，胸片，心电图，腹部 B 超，心脏彩超检查。贫血

相关检查包括维生素 $B_{12}$、叶酸、血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度(%)。为排除继发性肾脏疾病,患者还进行以下检查:免疫球蛋白、补体及自身抗体等,肿瘤标志物,血浆蛋白电泳,尿本周蛋白,病毒标志物如乙型肝炎病毒抗体,空腹血糖等。

实验室检查结果:血常规:白细胞 $7.3\times10^9$/L,N 86.11%,Hb 81g/L,Plt $111\times10^9$/L;便常规:隐血(++);尿常规:比重 1.010,蛋白(++);肾功能:BUN 21.4mmol/L,Scr 623μmol/L,尿酸 596μmol/L;$HCO_3^-$ 19mmol/L,血钾 4.81mmol/L,Alb 36.6g/L,血磷 1.81mmol/L,血钙 1.92mmol/L(矫正钙 1.99mmol/L);iPTH 162.8pg/ml;空腹血糖 10.2mmol/L;糖化血红蛋白 9.5%;血脂:总胆固醇 5.9mmol/L,甘油三酯 1.5mmol/L,LDL 4.6mmol/L,HDL 1.01mmol/L;叶酸 18.80ng/ml,维生素 $B_{12}$ 540pg/ml,血清铁蛋白 98ng/ml,血清铁 7.1μmol/L,总铁结合力 36.9μmol/L,转铁蛋白饱和度 19.2%;免疫学指标:抗 dsDNA 抗体(-),ANA(-),ENA(-),ANCA(-),抗 GBM 抗体(-);免疫球蛋白和 C3、C4 未见异常;肿瘤标志物:AFP、CEA、CA199、CA125、SPA 均在正常范围;M 蛋白、尿本周蛋白、乙肝病毒五项及丙肝抗体均阴性;出凝血指标:PT 10.5 秒,APTT 24.7 秒,INR 1.0。心电图:窦性心律,轻度 ST-T 改变。胸部 X 线片:双肺纹理增多,心影增大,双侧胸腔积液。腹部 B 超:肝、胆、胰、脾未见异常。左肾 9.5cm×4.5cm,皮质厚度 0.9cm,右肾 9.6cm×4.6cm,皮质厚度 1.0cm,双肾皮质回声增强,皮髓质分界不清。心脏彩超:左心室肥厚,心包少量积液。

【问题 3】根据上述检查结果,该病例最终的诊断是什么?

**思路:** ①慢性肾衰竭(CKD 5 期)、糖尿病肾病;②2 型糖尿病;③高血压病 2 期。

【问题 4】该病例是否存在慢性肾衰竭急性加重的危险因素?

**思路:** 分析该病例可能存在以下加重因素:上呼吸道感染、血压控制不佳、原发疾病进展等。

知识点

慢性肾衰竭急性加重的危险因素

(1) 肾前性因素:血容量不足(低血压、脱水、休克等);肾脏局部血供急剧减少(如肾动脉狭窄患者应用 ACEI、ARB 等药物);组织创伤或大出血;严重感染;其他器官功能衰竭:严重心力衰竭,严重肝衰竭等。

(2) 肾性因素:累及肾脏的疾病复发或加重、肾毒性药物或其他理化因素致肾损伤、严重高血压病、高钙血症等。

(3) 肾后性因素:泌尿道梗阻等。

【问题 5】该患者慢性肾衰竭诊断明确,该如何治疗?

**思路:** 该患者并发急性左心衰,首先应积极治疗急性左心衰,待急性左心衰症状控制后,应积极消除加重诱因,延缓肾功能不全进展,防治并发症及合并症。

1. 原发疾病和加重因素的治疗

(1) 该患者原发病为糖尿病肾病,应积极控制高血糖。

(2) 纠正加重肾功能恶化的可逆因素　包括积极控制上呼吸道感染,将血压降至靶目标,避免使用肾毒性药物等。

2. 饮食控制和营养治疗　该病例在进入透析前给予低盐优质低蛋白饮食[蛋白质摄入量 0.6~0.8g/(kg·d)],并加用复方 α-酮酸片治疗。患者进入维持性透析后蛋白质摄入量提高至 1.2g/(kg·d),同时维持每日充足热量 30~35kcal/(kg·d),补充适量维生素、矿物质等营养素。不食动物内脏等高嘌呤食物,控制钾和磷的摄入。

3. 药物治疗　旨在延缓慢性肾衰竭的进展,防治并发症。

学习笔记

知识点

慢性肾衰竭合并糖尿病的血糖管理

对于慢性肾衰竭患者，建议停用所有口服降糖药，使用胰岛素治疗。由于糖尿病肾衰竭患者随着GFR下降，因胰岛素灭活减少，需相应调整胰岛素用量，一般应逐渐减少。

知识点

慢性肾衰竭透析患者合并心力衰竭的治疗

（1）急诊透析，加强超滤，清除过多的水分。
（2）充分透析，清除毒素，纠正低蛋白血症。
（3）严格限制水的摄入，低盐饮食。
（4）药物治疗心律失常，降低心脏前后负荷。

知识点

终末期肾衰竭合并胸腔积液的诊治

（1）加强透析、超滤，提高血浆胶体渗透压。
（2）必要时行胸穿抽液，明确积液性质及相应处理。
（3）调整透析方式（透析相关性）。
（4）腹膜透析患者出现单侧胸腔积液应考虑先天性膈肌缺陷导致的膈肌漏。

学习笔记

【问题6】终末期透析患者高血压如何治疗？

**思路：**该患者少尿，水肿，容量负荷过重，予以血液透析，超滤减轻容量负荷，逐步达到干体重。给予低盐饮食，加用CCB或ACEI类降压药物，透析前血压达到140/90mmHg以下。

知识点

慢性肾衰竭透析患者高血压的治疗

（1）一般治疗：限钠，限水，改变生活方式。

（2）透析处方的调整：改善心血管功能稳定性，部分透析患者心血管功能不稳定，透析间期体重增加过多，超滤量大难以达到干体重，容易出现透析高血压。对这类患者应当增加透析次数，延长透析时间，或采用连续性肾脏替代治疗（CRRT）逐步超滤至理想的干体重。

（3）抗高血压药物治疗：对于调整透析仍无法满意控制的高血压，通过药物来阻断异常激活的RAS系统和交感神经是必需的。顽固性高血压病患者可选用中枢性$\alpha_2$受体激动剂盐酸可乐定和α受体阻滞剂盐酸哌唑嗪、特拉唑嗪等。

【问题7】慢性肾衰竭患者上消化道出血如何治疗？

**思路：**该患者便常规潜血（++）提示有上消化道出血，无肝素透析加强毒素清除，同时给予质子泵抑制剂奥美拉唑静推，静脉或肌注酚磺乙胺，维生素$K_1$、巴曲酶（注射用凝血酶）等止血药物。

知识点

慢性肾衰竭消化道出血的治疗

（1）一般急救措施：病人平卧，加强护理，严密观察病情。

（2）对于大出血患者应积极补充血容量，输血，生理盐水。

（3）止血措施

1）药物治疗：去甲肾上腺素8mg+冰水100ml，分次口服或从胃管内注入；$H_2$受体拮抗剂雷尼替丁或西咪替丁；质子泵抑制剂奥美拉唑。

2）合并肝硬化食管胃底静脉曲张：可给予生长抑素类似物奥曲肽、施他宁静脉滴注。

3）急诊胃镜下止血。

4）选择性动脉造影，经插管滴注垂体加压素0.1～0.2U/（ml·min）或选择性栓塞。

5）雌激素。

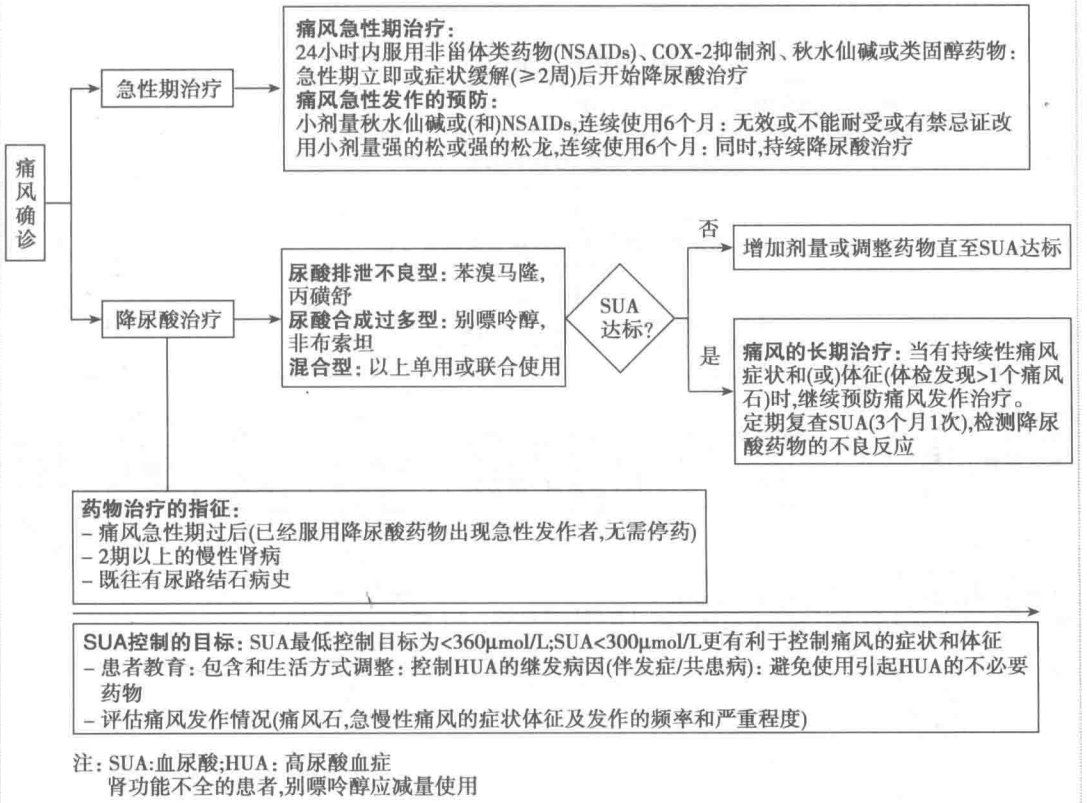
（4）加强透析：无肝素透析，腹膜透析。

【问题8】该患者在血液透析后，出现右足第一跖趾关节红肿和疼痛，该如何治疗？

**思路：**患者既往有痛风病史，目前血透后出现右足第一跖趾关节红肿和疼痛，考虑痛风急性发作。给予低嘌呤饮食，口服小苏打和非甾体类消炎药，必要时静推甲泼尼龙40mg。

知识点

慢性肾衰竭合并痛风的治疗




注：SUA:血尿酸;HUA：高尿酸血症
肾功能不全的患者,别嘌呤醇应减量使用

【问题9】慢性肾衰竭透析患者皮肤瘙痒如何治疗？

**思路：**首先应该充分透析，其次纠正电解质紊乱，患者存在高磷血症，予以低磷饮食，口服醋酸钙减少肠道磷的吸收，降低血磷。口服抗组胺药物，局部涂抹皮肤润滑剂。

学习笔记

知识点

慢性肾衰竭皮肤瘙痒的治疗

（1）充分透析。

（2）纠正钙磷代谢紊乱：详见第十五章。

（3）系统治疗：加巴喷丁、阿片受体拮抗药、抗组胺药、活性炭、沙利度胺等。

（4）局部及外用药物：皮肤润滑剂（不含香水及其他添加剂，提高角质层的水合作用）、辣椒辣素（消耗来自C型感觉神经末梢的P物质蓄积）、他克莫司软膏（阻止Th1淋巴细胞的分化）、针刺法。

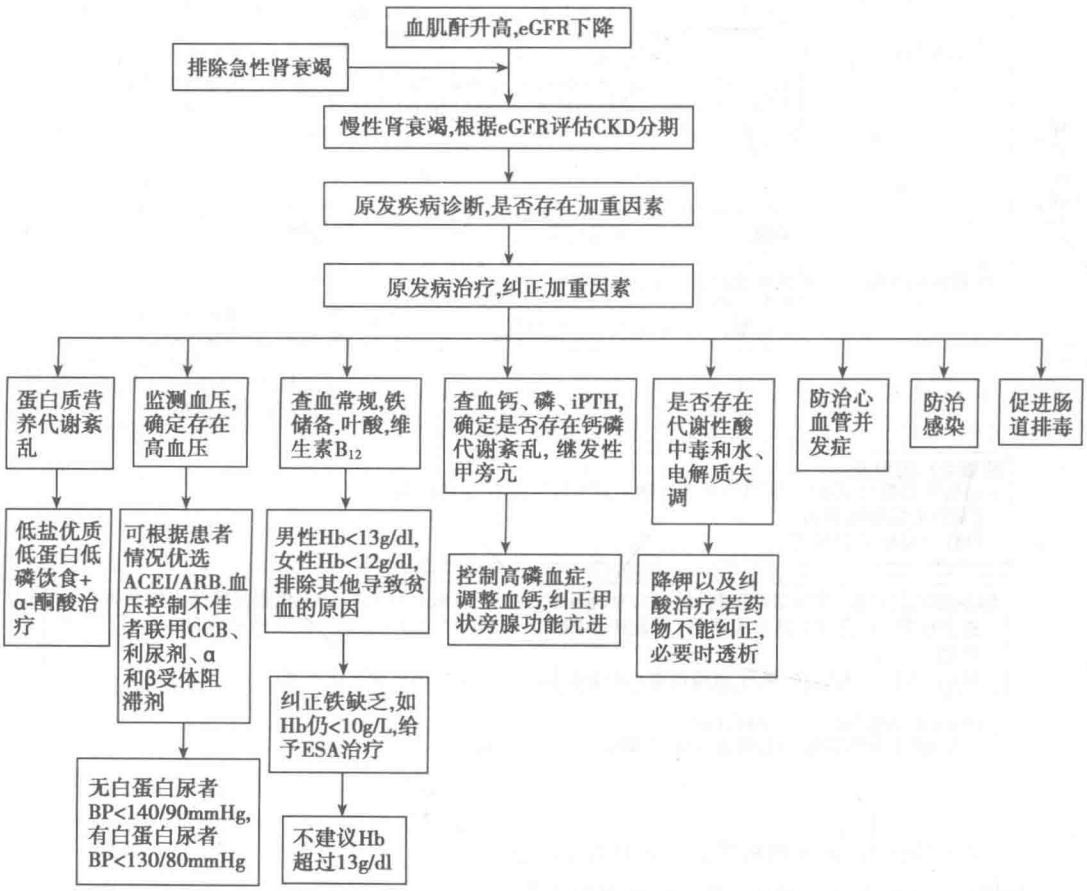
（5）物理治疗：紫外线B（UVB波长280～315nm）照射。

（6）肾移植。

随　访

患者出院时，血压及血糖控制良好，肾功能、贫血、血脂、血磷较前改善，代谢性酸中毒纠正。开始规律血液透析治疗。3个月后随访，具体随访指标如下：肾功能：BUN 17.0mmol/L，Scr 523μmol/L，尿酸459μmol/L；血常规：Hb 105g/L；静脉血气：$HCO_3^-$ 23mmol/L，血钾4.5mmol/L；Alb 37.1g/L；血磷1.63mmol/L，血钙2.30mmol/L；血清iPTH 178pg/ml；血脂：总胆固醇4.7mmol/L，甘油三酯1.05mmol/L，LDL 3.1mmol/L，HDL 1.2mmol/L；血清铁蛋白205ng/ml，转铁蛋白饱和度24%。

【慢性肾衰竭的诊断及治疗流程】




（余学清）

## 参考文献

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl,2012,2:337.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the diagnosis,evaluation,prevention,and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl,2009,76:S1.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl,2012,2:279.

# 第十七章 血液净化疗法

## 第一节 血液透析

血液透析(hemodialysis,HD)是目前最常用的血液净化疗法之一。其方法是将血液引出体外,经带有透析器的体外循环装置,通过生物物理机制,完成对溶质及水的清除和转运。其基本原理是通过弥散、对流及吸附清除血液中各种内源性和外源性毒素;通过超滤和渗透清除体内潴留的水分,同时纠正电解质和酸碱失衡,使透析患者机体内环境接近正常,从而达到治疗的目的。

随着血液透析技术日益进步和成熟,对血液透析患者的治疗理念和目标已经由维持患者基本生存、延长生命,转变为提高生命质量,促进患者回归社会。

### 临床病例

#### 首次门诊病历摘要

患者男性,42岁。因尿检异常12年,恶心、乏力1个月来医院就诊。12年前体检发现尿蛋白(++),潜血(+++),未就诊。1年前夜尿增多,1个月前无诱因出现恶心,乏力,伴双下肢水肿,无呕吐,无肉眼血尿,无呼吸困难,无发热、头痛、抽搐等。化验血肌酐350μmol/L,口服复方α酮酸片、尿毒清等药物治疗。自患病以来,体重下降2kg,食欲下降,睡眠正常,尿量无明显减少。既往高血压病史3年,最高180/110mmHg,现口服硝苯地平控释片,血压控制在150/90mmHg。否认糖尿病、冠心病病史,否认结核、肝炎等传染病史,无外伤及手术史。

体格检查:T 36.2℃,P 72次/分,R 16次/分,BP 150/100mmHg,神志清楚,轻度贫血貌,全身浅表淋巴结未及肿大,双睑结膜略苍白,心、肺、腹(-),双下肢轻度凹陷性水肿。

#### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行系统检查,除外继发性肾脏病,部分实验室检查结果:血常规:白细胞$5.6\times10^9$/L,血红蛋白90g/L,血细胞比容0.30,血小板$145\times10^9$/L;尿常规:蛋白(++),潜血(++),尿比重1.010;24小时尿蛋白量1.9g;便常规正常;凝血指标:PT 10.9秒,APTT 33.6秒,INR 1.0,Fib 3.6g/L;肾功能:尿素氮14.5mmol/L,肌酐350μmol/L;MDRD公式计算GFR 18ml/(min·1.73m$^2$);电解质:钾5.6mmol/L,钠139.2mmol/L,碳酸氢根20.1mmol/L,钙2.01mmol/L,磷1.94mmol/L;肝功能、血脂正常;乙肝病毒标志物、丙肝抗体、梅毒、HIV血清学检测均阴性;心电图正常范围内;腹部B超:双肾缩小,皮髓质界限不清,肝、胆、胰、脾未见异常。胸部X线片心影增大,余未见异常。

患者诊断为:慢性肾小球肾炎(CKD 4期)。

【问题1】根据患者目前症状、体征及实验室检查,目前是否需要行肾脏替代治疗或相关准备?

**思路:** 患者目前eGFR 18ml/(min·1.73m$^2$),处于慢性肾脏病4期,此时应评估其开始肾脏替代治疗的益处、风险和不利条件。患者目前无严重的尿毒症症状和体征、不能控制的高血压病和水钠潴留、进行性营养不良,可暂缓肾脏替代治疗。然而,患者目前应行肾脏替代治疗准备,包括社会、心理、医疗上的准备。

学习笔记

知识点

慢性肾脏病患者开始肾脏替代治疗的时机

患者进入慢性肾脏病4期[(eGFR<30ml/(min·1.73m$^2$)]时就应对肾脏替代治疗的用途、开始时机、方式等进行教育,包括对家庭成员早期教育。对于接受血液透析治疗的患者,需要提前建立血管通路。

患者进入慢性肾脏病5期[eGFR<15ml/(min·1.73m$^2$)]时就应当评估其开始肾脏替代治疗的益处、风险和不利条件。当出现以下一个或多个临床表现时应行透析治疗:尿毒症症状和体征、不能控制的高血压病和水钠潴留、进行性营养不良。当eGFR<6ml/(min·1.73m$^2$)时,无论临床状况如何,都应开始透析治疗。高危患者,如糖尿病肾病,应早期开始透析治疗。

血液透析适应证和禁忌证

**适应证:**

(1) 终末期肾脏病:具体指征见上述。

(2) 急性肾损伤:合并高分解代谢状态应立即透析。非高分解代谢状态者,当出现下列任何一种情况时即可行透析治疗:①无尿48小时以上;②血尿素氮≥21.4mmol/L;③血肌酐≥442μmol/L(5mg/dl);④血钾≥6.5mmol/L;⑤血 $HCO_3^-$ < 15mmol/L, $CO_2$-CP < 13.4mmol/L;⑥有明显水肿、肺水肿、恶心、呕吐、嗜睡、躁动或意识障碍。

(3) 急性药物、毒物中毒。

(4) 其他:严重水、电解质和酸碱平衡紊乱,溶血,肝衰竭,严重高热、低体温等。

**禁忌证:**无绝对禁忌证,相对禁忌证为:

(1) 颅内出血或颅内压增高。

(2) 药物难以纠正的严重休克。

(3) 严重心肌病变并有难治性心力衰竭、严重心律失常。

(4) 活动性出血。

(5) 精神障碍不能配合血液透析治疗。

【问题2】在系统检查、评估及相关知识教育后,患者同意进行血液透析治疗准备,目前是否需要建立血管通路?首选何种血管通路?

**思路:**患者诊断为慢性肾小球肾炎,CKD 4期,需要行长期血液透析治疗,如无禁忌证,患者应建立血管通路。血管通路主要包括自体动静脉内瘘及临时中心静脉置管。该患者目前无需紧急透析,可行自体动静脉内瘘成形术,为长期血液透析治疗做准备,腕部(桡动脉-头静脉)是动静脉内瘘的首选部位。

知识点

自体动静脉内瘘成形术适应证及禁忌证

**适应证:**

(1) 慢性肾衰竭患者GFR<25ml/(min·1.73m$^2$)或血清肌酐>4mg/dl(352μmol/L),应考虑实施自体动静脉内瘘成形术。

(2) 老年患者、糖尿病、系统性红斑狼疮以及合并其他脏器功能不全的患者,更应尽早实施自体动静脉内瘘成形术。

学习笔记

**禁忌证：**

（1）四肢近端大静脉或中心静脉存在严重狭窄、明显血栓或因邻近病变影响静脉回流。

（2）患者前臂 ALLEN 试验阳性，禁止行前臂动静脉内瘘端端吻合。

【问题 3】患者行自体动静脉内瘘术后，应进行哪些处置？

**思路：**术后静脉能触及震颤，听到血管杂音。术后早期应多次检查，以便早期发现血栓形成，及时处理。抬高内瘘手术侧肢体，减轻肢体水肿。手术侧禁止压迫和非透析性穿刺（如果出现严重的吻合口出血可以压迫，如在抢救过程中建立其他静脉通路困难，可以考虑穿刺），手术侧禁止测量血压，术后 2 周内手术侧上肢禁止上止血带。一般不用抗凝药或抗血栓药物。如果患者存在高凝状态或血压较低，且术后无渗血，可给予全身抗凝，如口服肠溶阿司匹林片、氯吡格雷等，也可皮下注射低分子肝素，应个体化。术后 24 小时手术侧手部可适当做握拳及腕关节运动，以促进血液循环，防止血栓形成。每 3 日换药 1 次，10～14 天拆线。

【问题 4】如何促进自体动静脉内瘘成熟？

**思路：**内瘘成熟至少需要 4 周，最好等待 8～12 周后再开始穿刺。在术后 1 周，伤口无感染、无渗血、愈合良好的情况下，每天用术侧手捏握皮球或橡皮圈数次，每次 3～5 分钟；术后 2 周可在手术侧上臂按压，做握拳或握球锻炼，每次 1～2 分钟，每天可重复 10～20 次，以促进内瘘成熟。如果动静脉内瘘处有血肿或水肿，不应使用上述措施。

入院后给予患者营养治疗、降压、纠正贫血及电解质紊乱等一体化治疗，患者恶心、乏力、食欲下降症状略改善，动静脉内瘘吻合术后 3 周，内瘘通畅，静脉扩张不充分，但患者在外出“着凉”后出现呼吸困难，不能平卧，伴咳嗽，咳白色泡沫样痰，水肿加重，尿量减少，约 600ml/d，查体：BP 180/100mmHg，P 104 次/分，神志清楚，贫血貌，眼睑水肿，双肺听诊闻及湿啰音，心律齐，心尖收缩期杂音，腹（-），双下肢凹陷性水肿。化验：血常规：白细胞 $9.6\times10^9$/L，血红蛋白 86g/L，血细胞比容 0.27，血小板 $155\times10^9$/L；凝血指标：PT 11.2 秒，APTT 35.6 秒，INR 1.0，Fib 4.5g/L；肾功能：尿素氮 20.1mmol/L，肌酐 799μmol/L；电解质：钾 5.8mmol/L，钠 136.4mmol/L，碳酸氢根 17.6mmol/L，钙 2.02mmol/L，磷 1.98mmol/L；胸片示心影增大，双肺炎症病变，心脏超声示左室增大，左室收缩功能下降。考虑患者存在心力衰竭，除给予抗炎、纠正心力衰竭等治疗外，临床医生决定给患者开始血液透析治疗。

【问题 5】此时患者行血液透析治疗，应采用何种血管通路？

**思路：**患者内瘘吻合术后 3 周，静脉未充分扩张，尚不成熟，目前可行临时中心静脉置管。导管置入的部位有颈内静脉、股静脉和锁骨下静脉，技术条件允许时，推荐使用右侧颈内静脉置管。

**知识点**

临时中心静脉置管适应证及禁忌证

**适应证：**

（1）有透析指征的急性肾损伤（急性肾衰竭）。

（2）急性药物或毒物中毒需要急诊进行血液净化治疗的患者。

（3）有可逆因素的慢性肾衰竭基础上的急性加重。

（4）内瘘成熟前需要透析的患者。

（5）内瘘栓塞或感染需临时通路过渡。

（6）腹膜透析、肾移植患者因病情需要的临时血液透析。

学习笔记

（7）其他原因需临时血液净化治疗。

**禁忌证**：无绝对禁忌证，相对禁忌证为：

（1）广泛腔静脉系统血栓形成。

（2）穿刺局部有感染。

（3）凝血功能障碍。

（4）患者不合作。

【问题6】患者行右侧颈内静脉临时导管置管术后，为监测并发症的发生，通常需观察哪些症状或体征？

**思路**：颈内静脉临时导管置管术后需观察穿刺部位是否出血、血肿，是否呼吸困难，气管移位，是否有发热或心律失常等相关临床表现。

知识点

经皮颈内静脉置管术常见的并发症及处理

（1）穿刺部位出血或血肿

处理：局部压迫。

（2）气胸及血气胸

临床表现：①一般发生局限气胸，患者可无症状，自行闭合；②呼吸困难，同侧呼吸音减低，胸片确诊。

处理：防止穿刺点过低，避免扩张器进入太深，发生后可按一般气胸处理。

（3）空气栓塞

临床表现：①突发呼吸困难，缺氧，心尖部可闻及水轮样杂音；②超声波检查有助于诊断，应与心律失常、大面积肺栓塞、急性心梗和心包填塞鉴别。

处理：①左侧头低位；②经皮行右心房或右心室穿刺抽气；③呼吸循环支持，高浓度吸氧。

（4）感染

临床表现：①出现不能解释的寒战、发热，尤其是透析过程中；②局部压痛和炎症反应；③白细胞数增高，血培养确诊。

处理：严格无菌操作，确诊后应拔除导管并进行导管内病原菌培养，应用抗生素治疗前，采2份外周静脉血标本进行细菌培养。

（5）心律失常

原因：导丝插入过深或导管过长。

临床表现：多为窦性心动过速或房颤，且为一过性；存在严重心脏疾病的患者，有时可引起致命的室性心律失常。

处理：对于有严重心脏疾病的患者，应避免颈内静脉或锁骨下静脉插管；操作可在心电监护下进行。

（6）窒息

原因：穿刺过程中损伤颈内静脉后压迫不准确，或者误刺动脉后继续操作，引起大出血压迫气管。

临床表现：皮下血肿进行性或急骤增大，短时间内压迫气管，造成窒息甚至死亡。

处理：对持续性增大的血肿切开皮肤减压并压迫或缝合出血点，如患者已出现严重的窒息症状，应及时做气管插管，必要时立即行气管切开。避免当日透析，如确实需要，应采用无肝素透析。

【问题7】患者行血液透析治疗前如何进行凝血状态评估？

**思路：**血液透析治疗前应评估：①患者有无出血性疾病风险，包括有无血友病等遗传性出血性疾病；是否长期使用华法林等抗凝血药物或抗血小板药物；既往是否存在消化道溃疡、肝硬化、痔疮等潜在出血风险的疾病；是否在严重创伤或外科手术后24小时内。②患者有无血栓栓塞性疾病发生的风险，包括是否患有糖尿病、系统性红斑狼疮、系统性血管炎等伴有血管内皮细胞损伤的基础疾病；既往存在静脉血栓、脑血栓、动脉栓塞、心肌梗死等血栓栓塞性疾病；有效循环血容量不足，低血压；长期卧床；先天性抗凝血酶Ⅲ缺乏或合并大量蛋白尿导致抗凝血酶Ⅲ从尿中丢失过多。③凝血指标检测，包括选择性检测凝血酶原时间（PT）、凝血酶原活动度或国际标准化比值（INR）、部分凝血活酶时间（APTT）、凝血时间（CT）、活化凝血时间（ACT）、纤维蛋白原（FIB）、凝血酶时间（TT）、血小板计数、出血时间（BT）等。

【问题8】根据患者目前凝血状态，如何制定血液透析抗凝方案？

**思路：**患者目前无出血性疾病，无显著脂代谢异常，凝血指标正常，首选普通肝素或低分子肝素抗凝。用法：普通肝素一般首剂量0.3～0.5mg/kg，追加剂量5～10mg/h，间歇性静脉注射或持续性静脉输注，血液透析结束前30～60分钟停止追加，根据活化凝血时间（ACT）或部分凝血活酶时间（APTT）调整抗凝方案。低分子肝素剂量一般选择60～80IU/kg，在治疗前20～30分钟静脉注射，一般无需追加剂量。

知识点

抗凝方案选择原则

（1）对于临床上没有出血性疾病风险，没有显著的脂代谢和骨代谢异常，血浆抗凝血酶Ⅲ活性在50%以上，血小板计数，血浆部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、国际标准化比值、D-二聚体浓度正常或升高的患者，选择普通肝素作为抗凝剂。

（2）对于临床上没有活动性出血疾病，血浆抗凝血酶Ⅲ活性在50%以上，血小板数量基本正常，但是脂代谢和骨代谢的异常程度较重，或血浆部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和国际标准化比值轻度延长具有潜在出血风险的患者，选择低分子肝素作为抗凝剂。

（3）对于有轻度出血风险的患者，应用小剂量肝素抗凝。

（4）对于临床上存在明确的活动性出血疾病或明显的出血倾向，或血浆部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和国际标准化比值明显延长的患者，选择阿加曲班、枸橼酸钠作为抗凝剂，或采用无抗凝剂的方式实施血液净化治疗。

（5）对于以糖尿病肾病、高血压性肾损害等疾病为原发疾病，临床上心血管事件发生风险较大，而血小板数量正常或升高、血小板功能正常或亢进的患者，推荐每天给予抗血小板药物作为基础抗凝治疗。

（6）对于长期卧床具有血栓栓塞性疾病发生的风险，国际标准化比值较低、血浆D-双聚体浓度升高，血浆抗凝血酶Ⅲ活性在50%以上，推荐每天给予低分子肝素作为基础抗凝治疗。

（7）合并肝素诱发的血小板减少症，或先天性、后天性抗凝血酶Ⅲ活性在50%以下的患者，推荐选择阿加曲班或枸橼酸钠作为抗凝剂。此时不宜选择普通肝素或低分子肝素作为抗凝剂。

（8）无肝素透析主要适用于凝血因子、血小板减少或缺乏，具有出血倾向的患者以及外科手术后，伤口有出血危险的患者。

学习笔记

血液透析抗凝剂的用量及监测

（1）普通肝素：一般首剂量0.3～0.5mg/kg，追加剂量5～10mg/h，间歇性静脉注射或持续性静脉输注（常用）；血液透析结束前30～60分钟停止追加。依据患者的凝血状态个体化调整剂量。监测活化凝血时间（ACT）或部分凝血活酶时间（APTT）。理想的状态应为从血液净化管路静脉端采集的样本的ACT或APTT维持于治疗前的1.5～2.5倍，治疗结束后从血液净化管路动脉端采集的样本ACT或APTT基本恢复治疗前水平。

（2）低分子肝素：一般选择60～80IU/kg，在治疗前20～30分钟静脉注射，一般无需追加剂量。有条件单位监测抗凝血因子Xa活性，使无出血倾向的患者抗凝血因子Xa活性维持在500～1000U/L，伴有出血倾向的血液透析患者维持在200～400U/L。

（3）小剂量肝素抗凝：一般首剂量6mg，追加剂量1.5～15mg/h，平均5mg/h。理想的状态应为WBPTT或ACT延长至基础值140%。

（4）局部枸橼酸抗凝：一般给予4%枸橼酸钠180ml/h滤器前持续注入，控制滤器后的游离钙离子浓度0.25～0.35mmol/L；在静脉端给予0.056mmol/L氯化钙生理盐水（10%氯化钙80ml加入到1000ml生理盐水中）40ml/h，控制患者体内游离钙离子浓度1.0～1.35mmol/L，直至血液净化治疗结束。监测ACT或APTT，使血液净化管路静脉端采集的样本ACT或APTT维持于治疗前的1.5～2.5倍，治疗结束后从血液净化管路动脉端采集的样本ACT或APTT基本恢复治疗前水平。

（5）阿加曲班：一般首剂量250μg/kg，追加剂量2μg/（kg·min），或2μg/（kg·min）持续滤器前给药，监测APTT，使从血液净化管路静脉端采集样本的APTT维持于治疗前的1.5～2.5倍，而治疗过程中和结束后从血液净化管路动脉端采集的样本APTT应与治疗前无明显变化。

（6）无肝素透析：治疗前给予4mg/dl的肝素生理盐水预冲、保留灌注20分钟后，再给予生理盐水500ml冲洗；血液净化治疗过程每30～60分钟给予100～200ml生理盐水冲洗管路和滤器。

【问题9】普通肝素常见的副作用有哪些？低分子肝素较普通肝素的优点是什么？

**思路：**普通肝素常见的副作用有出血倾向、肝素诱发的血小板减少症（HIT）、高脂血症、骨质脱钙、低钙血症、高钾血症和代谢性碱中毒。

与普通肝素比较，低分子肝素更安全、便于使用且治疗效果相当。低分子肝素其他优点包括：改善脂质代谢、减少高钾血症和减少透析失血。

知识点

肝素诱发的血小板减少症（HIT）病因、诊断及治疗

（1）病因：机体产生抗肝素-血小板4因子复合物抗体。

（2）诊断：①应用肝素治疗后5～10日内血小板下降50%以上或降至10万/μl以下；②合并血栓、栓塞性疾病（深静脉最常见）；③HIT抗体阳性；④停用肝素5～7日后，血小板数可恢复至正常。满足①、②和③可以确诊，如不能检测HIT抗体，满足①、②和④也可以诊断。

（3）治疗：①停用肝素、低分子肝素等肝素类制剂；②给予抗血小板、抗凝或促纤溶治疗，预防血栓形成，抗血小板药物可选择氯吡格雷75mg，每日一次口服，或阿司匹林75～100mg，每日一次口服，或双嘧达莫50mg，每日3次口服，抗凝药物可选择阿加曲班20～40mg，持续性静脉点滴，但不宜应用华法林等双香豆素类抗凝剂；③发生HIT后，一般禁止再使用肝素类制剂。

学习笔记

【问题10】患者开始血液透析治疗，制定透析处方包括哪些方面？

**思路：** 透析处方包括透析器的选择、血流量、透析液流量、脱水量和速度、抗凝剂应用、透析频率、每次透析时间等。

知识点

透析处方制定

（1）透析器选择：首次透析应选择相对小面积透析器，维持性透析患者体重大、食欲好、残余肾功能差时应选用较大面积透析器。

（2）透析血流量：首次透析血流速度可适当减慢，设定为150～200ml/min。以后根据患者情况逐渐调高血流速度至200～400ml/min，一般每次透析时血流速度最低200～250ml/min，存在严重心律失常患者，可酌情减慢血流速度。

（3）透析液流量：一般设定为500ml/min。

（4）透析频率：为避免透析失衡综合征，开始透析的第1周透析3～5次，以后根据治疗反应及残肾功能、机体容量状态等，逐步过渡到每周2～3次透析，维持性透析患者一般建议每周3次透析。

（5）透析时间：首次透析时间不超过2～3小时，以后每次逐渐延长透析时间，每周2次透析者为5.0～5.5小时/次，每周3次者为4.0～4.5小时/次，每周透析时间至少10小时以上。

（6）脱水量：透析脱水量和速度的设定根据透析间期体重的增长、心功能和血压等情况。一般单次透析脱水量为干体重4%，不超过5%，存在严重水肿、急性肺水肿等情况时，超滤速度和总量可适当提高。在1～3个月内逐步使患者透后体重达到理想的干体重。

（7）抗凝剂应用：见上述。

学习笔记

【问题11】患者第一次透析后自觉恶心、呕吐、头痛，血压160/90mmHg，无意识障碍，无肢体活动障碍，在排除脑血管意外后，可能的诊断是什么？

**思路：** 可能存在失衡综合征。

知识点

失衡综合征定义、机制及防治

（1）定义：失衡综合征指透析过程中或透析结束后不久，出现以神经系统表现为主的症状，如烦躁、头痛、呕吐、血压升高，严重时嗜睡、癫痫样大发作、昏迷甚至死亡，无神经系统定位体征。

（2）发病机制：血液透析清除血液中小分子物质引起血浆渗透压降低，由于血脑屏障限制，脑组织渗透压高于血浆渗透压，水分进入脑组织，引起继发性脑水肿。血浆渗透压降低在其发病机制中起主要作用。

（3）预防：缩短透析时间，增加透析频率，对于严重水肿、酸中毒、血尿素氮过高或首次透析患者不宜采用大面积或高效透析器。

（4）治疗：轻症患者可静脉推注高渗葡萄糖或高张盐水，严重者应停止透析，静脉滴注20%甘露醇。癫痫样大发作时可静脉注射地西泮5～10mg，5～10分钟重复一次或联合使用苯巴比妥类药物。

【问题12】患者血液透析前血压150/90mmHg，透析过程中出现头晕、视物不清，出汗，测BP 100/70mmHg，P 98次/分，说明并发透析中低血压。透析中低血压的常见原因有哪些？如何

防治?

**思路:** 透析低血压常见原因:①患者因素:血浆再充盈速率低、血容量低、自主神经功能障碍、心脏功能障碍、贫血、服用降压药、透析中进食、内源性扩血管物质增加等;②透析因素:超滤量过大、超滤速度过快、透析器反应、空气栓塞等、溶血、出血等;③透析液因素:醋酸盐透析,透析液钠浓度偏低、镁浓度过高等。

透析低血压的防治措施有:停止超滤或减少脱水量,减慢血流量,采取头低位,同时补充生理盐水100ml,或20%甘露醇、或白蛋白溶液等。症状严重者应停止透析,并积极寻找诱发低血压原因。重新评估干体重。

知识点

干体重的设定

(1) 干体重:是指透析后患者体内过多的液体全部或绝大部分被清除时的体重。由于患者营养状态等的变化会影响体重,建议每2周评估1次干体重。

(2) 干体重的设定有许多方法:①X线评估:了解心胸比例和肺淤血情况;②超声波评估:了解下腔静脉直径和体表面积比,如果比值>11.5mm/$m^2$,提示水负荷过重;如果比值<8mm/$m^2$,提示容量不足;③电导测定评估法;④放射性核素测定和心钠素值评估;⑤临床评估法:根据患者临床表现,皮肤水肿或干燥,有无直立性低血压等;以及患者在透析过程中有无低血压反应,是否出现肌肉抽搐等。这些方法各有利弊,在实际工作中,大多采用临床评估方法。

【问题13】患者进入维持性血液透析阶段,为评价血液透析的充分性,需要评价哪些指标?多长时间评价一次?

**思路:** 评估血液透析充分性的指标包括患者的临床状况指标,如食欲、体力、血压、心功能、贫血、营养状况等;血液生化指标如血肌酐、尿素氮、电解质、酸碱指标等;小分子溶质清除的量化指标包括尿素清除指数(Kt/V)和尿素下降率(URR);中分子溶质清除的量化指标可以$\beta_2$微球蛋白作为标志物。至少每月应评估透析剂量一次。

知识点

血液透析充分性标准

(1) 患者自我感觉良好。

(2) 透析并发症较少,程度较轻。

(3) 患者血压和容量状态控制较好。透析间期体重增长不超过干体重5%,透析前血压<140/90mmHg,透析后血压<130/80mmHg。

(4) 血电解质和酸碱平衡指标基本维持于正常范围。

(5) 营养状况良好。

(6) 血液透析溶质清除较好。每周3次血液透析患者小分子溶质清除指标单次血透URR达到65%,spKt/V达到1.2,目标值URR 70%,spKt/V 1.4。

学习笔记

【血液透析流程】




(王力宁)

## 参考文献

1. 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学. 北京:人民军医出版社,2008.
2. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy:update 2006. Am J Kidney Dis,2006,48(Suppl 1):S2-90.
3. European best practice guidelines on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant,2007,22(suppl 2):ii5-ii120.
4. 陈香美. 血液净化标准操作规程. 北京:人民军医出版社,2010.
5. 王质刚. 血液净化学. 第3版. 北京:北京科学技术出版社,2010.
6. 王海燕. 肾脏病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2008.
7. Linkins LA, Dans AL, Moores LK. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest,2012,141(2 Suppl):e495S-530S.

## 第二节　腹膜透析

腹膜透析(peritoneal dialysis)是利用腹膜作为生物透析膜,依赖弥散、对流和超滤作用,以清除体内潴留的代谢产物、纠正电解质和酸碱失衡、清除过多水分的肾脏替代治疗方法。腹透最早从1923年开始用于临床,1976年Moncrief和Popovich提出持续性非卧床腹膜透析(continu-

ousambulatory peritoneal dialysis，CAPD）后，腹透得到了快速的发展，日渐成为一种独特而有效的肾脏替代治疗方法。我国20世纪70年代后期开展CAPD后，腹透在治疗我国尿毒症患者中起了很重要的作用。80年代CAPD治疗在国内已初具规模。90年代后，由于连接系统的改进使得腹膜炎发生率大幅度下降后，腹膜透析在国内得到了迅猛的发展，目前我国是全世界腹透患者人数增长最快速的国家之一。

腹膜透析适用于急、慢性肾衰竭，高容量负荷，电解质或酸碱平衡紊乱，药物和毒物中毒等疾病，以及肝衰竭的辅助治疗等。作为肾脏替代治疗的两种方式，腹膜透析和血液透析各有其优、缺点，在临床应用上互为补充，两种透析方式对患者生存期的影响并无明显区别。其中腹膜透析设备简单，操作易掌握，对中分子物质的清除更为有效，占用医疗资源少，残肾功能保护较好，对机体内环境影响小，故对心血管情况不稳定者、年老患者、小儿等更为合适。

腹膜透析技术有多种，常用的有CAPD和自动化腹膜透析（automatic peritoneal dialysis，APD）两种。腹膜透析的模式及剂量应强调个体化。开始腹膜透析时，首先应根据患者身材、残肾功能和临床情况制定个体化初始透析处方。透析后进行腹膜平衡试验评估腹膜转运特性，同时进行透析充分性评估，目前国内外指南均将小分子溶质清除指标建议为$Kt/V \geq 1.7$，同时强调容量平衡，根据评估结果调整透析处方，直至达到治疗目标。

在腹膜透析并发症中，腹膜透析相关腹膜炎是腹膜透析患者最常见的急性并发症，也是造成腹透技术失败的主要原因之一。腹膜透析相关腹膜炎会导致住院率上升、治疗费用增加，患者腹膜功能损伤、转血透甚至死亡，应给予充分重视、规范诊治，以降低其发生率、改善腹透患者生存率和技术生存率。

经过数十年的发展，腹膜透析患者的预后已有明显的改善，这种治疗方式颇适合我国的国情需要，在我国大力开展和推广规范性腹膜透析很有必要。

学习笔记

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，38岁。因尿中泡沫增多5年，纳差、恶心1个月，加重1周来医院门诊。患者于5年前开始出现尿中泡沫增多，曾于外院行肾活检示“IgA肾病（Lee Ⅳ级）”，后一直服用贝那普利及中成药治疗。3年前开始出现血清肌酐升高135μmol/L，给予饮食控制、肠道排毒药物以及中药等治疗，此后多次复查肌酐逐渐升高，半年前曾查血清肌酐为480μmol/L，双肾B超示左肾82mm×35mm，右肾83mm×34mm，双肾偏小，皮髓质分界不清。1个月前患者开始出现纳差、恶心，偶伴有呕吐，呕吐物为胃内容物。近1周来，患者恶心、呕吐症状加重，来院就诊。近1个月患者体重减轻约2kg，睡眠欠佳，尿量1500ml/L。既往有高血压病史5年，最高160/110mmHg，现口服“氨氯地平、贝那普利”治疗，血压控制在150/90mmHg。否认糖尿病、冠心病病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。

【问题1】门诊见一例IgA肾病、慢性肾衰竭，出现纳差、恶心的患者，进一步需做哪些检查？

**思路：**尿常规、24小时尿蛋白定量、血常规、肝肾功能、血气分析、电解质、肾脏B超。

该病例门诊检查结果：尿常规：蛋白（++），尿红细胞10个/HP；24小时尿蛋白定量1.8g；血红蛋白82g/L；血浆白蛋白：30g/L；肾功能：BUN 25.6mmol/L，尿酸（Ua）561μmol/L/，血清肌酐（Scr）735μmol/L；血pH 7.31，碳酸氢根17mmol/L；血钾5.4mmol/L，钙1.72mmol/L，磷1.8mmol/L；双肾B超：双肾偏小，左肾78mm×35mm，右肾80mm×32mm。

【问题2】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者的诊断是什么？是否需要入院进一步治疗？

**思路：** 该病例诊断为IgA肾病，慢性肾脏病5期。需要住院进一步治疗。

### 住院治疗经过

患者入院后完善相关检查，评估了肾功能eGFR 5.8ml/(min·1.73m$^2$)，给予纠正酸中毒等处理后患者症状有所改善。对患者进行宣教后患者选择了腹膜透析，故于局麻下植入双袖套腹透导管。术后3天患者出院休养，嘱2周后再次入院学习腹透操作。

【问题3】腹膜透析的适应证有哪些？

**思路：** 腹膜透析适用于急、慢性肾衰竭，高容量负荷，电解质或酸碱平衡紊乱，药物和毒物中毒等疾病，以及肝衰竭的辅助治疗，并可进行经腹腔给药、补充营养等。

**知识点**

#### 腹膜透析的适应证

（1）慢性肾衰竭腹膜透析适用于多种原因所致的慢性肾衰竭治疗。下列情况可优先考虑腹膜透析：①老年人、婴幼儿和儿童；②有心、脑血管疾病史或心血管状态不稳定等；③血管条件不佳或反复动静脉造瘘失败；④凝血功能障碍伴明显出血或出血倾向；⑤尚存较好的残余肾功能；⑥偏好居家治疗者；⑦交通不便的患者。

（2）急性肾衰竭或急性肾损伤。

（3）中毒性疾病对于急性药物和毒物中毒，尤其是有血液透析禁忌证或无条件进行血液透析患者，可考虑腹膜透析治疗。

（4）其他充血性心力衰竭；急性胰腺炎；肝性脑病、高胆红素血症等肝病的辅助治疗；经腹腔给药和营养支持等。

【问题4】腹膜透析的禁忌证有哪些？

**思路：** 腹膜透析的禁忌证主要有腹腔广泛粘连、无合适部位置入腹膜透析导管、难以纠正的机械性问题、严重腹膜缺损、无法自行操作又无合适照顾者的患者等。

**知识点**

#### 腹膜透析的禁忌证

（1）绝对禁忌证：①患者腹膜广泛纤维化、粘连，透析面积减少，使腹膜的透析效能降低；②无合适部位置入腹膜透析导管；③难以纠正的机械性问题；④严重腹膜缺损；⑤精神障碍又无合适照顾者的患者。

（2）相对禁忌证：①腹腔内有新鲜异物；②腹部大手术3天内；③腹腔有局限性炎性病灶；④炎症性或缺血性肠病或反复发作的憩室炎；⑤肠梗阻；⑥严重的全身性血管病变；⑦严重的椎间盘疾病；⑧晚期妊娠、腹内巨大肿瘤及巨大多囊肾病患者；⑨慢性阻塞性肺气肿；⑩高分解代谢。

【问题5】腹膜透析和血液透析的优缺点有哪些？

**思路：** 腹膜透析和血液透析各有其优、缺点，在临床应用上互为补充，两种透析方式对患者生存期的影响没有明显区别。其中腹膜透析的优点可居家操作，操作易掌握，对中分子物质的清除更为有效，占用医疗资源少，残肾功能保护较好，对机体内环境、血流动力学影响小，故对心血管情况不稳定者、年老患者、小儿等更为合适。

学习笔记

知识点

腹膜透析和血液透析的优缺点

（1）腹膜透析：①优点：操作简单，可居家操作；对中分子物质的清除更为有效；占用医疗资源少；残肾功能保护较好；对机体内环境、血流动力学影响小；病毒感染机会小。②缺点：有发生腹膜炎的可能，随着腹透技术的改进，腹膜炎的发生率已大幅降低；体重和血中甘油三酯增加；透出液中丢失一定量的氨基酸、蛋白质等营养物质等。

（2）血液透析：①优点：能快速有效地清除小分子溶质和水分；家中不必准备透析用品；与医护人员的接触较为频繁。②缺点：每次透析需要行瘘管穿刺；对机体内环境、血流动力学影响大；残肾功能丢失较快；病毒感染机会较腹透多。

再入院治疗经过

2周后患者再次入院，完善相关检查，体重54kg，身高162cm，评估残肾功能（eGFR）5.8ml/（min·1.73m$^2$）。患者开始了腹透培训并制定了初始透析处方：腹膜透析模式CAPD，1.5%葡萄糖浓度腹透液2L×3袋。使用该处方患者每天净超滤量300ml，尿量1200ml，患者出现双下肢水肿，血压160/95mmHg，体重增加2kg。

【问题6】腹膜透析模式有哪些？

**思路：**腹膜透析模式有多种，有单纯手工操作的，有用腹膜透析机进行透析的，常用的有CAPD和自动化腹膜透析（automatic peritoneal dialysis，APD）两种。APD常见有以下几种方式：持续循环式腹膜透析（CCPD）；夜间间歇性腹膜透析（NIPD）；潮式腹膜透析（TPD）。

知识点

腹膜透析模式

（1）CAPD是目前国内最常用的腹膜透析模式。CAPD是1975年由Popovich和Moncref在氮平衡的基础上提出来的，为24小时不间断的透析方式。一般常规CAPD每天交换透析液3~5次，每次使用透析液1.5~2L，透析液白天每次在腹腔内留置4~6小时，晚上留置10~12小时。白天，患者只在更换透析液的短暂时间内不能自由活动，而其他时间患者可自由活动或从事日常工作，在一天24小时内，患者腹腔内都留有透析液，持续进行溶质交换和超滤。维持性透析的患者一般采用CAPD治疗。

（2）APD泛指所有利用腹膜透析机进行腹透液交换的各种腹膜透析模式，包括间歇性腹膜透析（intermittent peritoneal dialysis，IPD），夜间间歇性腹膜透析（nocturnal intermittent peritoneal dialysis，NIPD），持续循环式腹膜透析（continuous cycling peritoneal dialysis，CCPD），潮式腹膜透析（tidal peritoneal dialysis，TPD）。由于CAPD的某些局限，如手工操作污染、透析剂量增加有一定限度等缺点，APD在西方国家的使用近年呈快速增长趋势。APD最明显的优点在于它是利用机械自动完成腹膜透析过程中的透析液交换，操作简便，患者可在家里进行，对患者及其家庭负担不重，并且可在晚上患者休息时进行，对白天工作影响甚小，对调整患者的社会角色更有优势。APD由于减少了透析过程中大量的手工操作，减少了腹腔污染的机会，腹膜炎发生率较CAPD低。

【问题7】腹膜透析液的主要成分是什么？

**思路：**腹膜透析液是腹膜透析的重要组成部分，主要由三部分构成：渗透剂、缓冲液和电解质。

学习笔记

知识点

腹膜透析液的主要成分

腹膜透析液是腹膜透析的重要组成部分，主要由三部分构成：渗透剂、缓冲液、电解质。腹膜透析液应符合以下基本要求：①电解质成分与正常人血浆成分相近；②缓冲液（如醋酸盐、乳酸盐、碳酸氢盐）用于纠正机体的酸中毒；③无菌、无毒、无致热原；④生物相容性良好；⑤允许加入适当的药物以满足不同病情的需要。理想的腹膜透析液还应该满足以下要求：pH 在生理范围；等渗透压；渗透剂不易吸收；以碳酸氢盐为缓冲剂；可提供部分营养物质；葡萄糖降解产物少。

葡萄糖是目前临床最常用的渗透剂，以葡萄糖为渗透剂，浓度分为 1.5%、2.5% 和 4.25% 三种，渗透压在 346～485mOsm/L，pH 5.2。

【问题 8】如何制订腹膜透析初始处方？

**思路：** 根据患者的临床状态、身材大小及残余肾功能制订个体化腹膜透析初始处方。透析后 4 周进行初次腹膜平衡试验评估腹膜转运特性，同时进行透析充分性评估，根据评估结果调整透析处方，直至达到治疗目标。

知识点

腹膜透析初始处方的制订

初始透析处方的制订主要依据是患者的临床状态、身材大小及残余肾功能。

（1）临床状态：根据患者的意愿和生活方式确定透析模式（CAPD 或 APD），根据患者容量状态决定透析液的葡萄糖浓度，应遵循保证容量平衡的情况下尽可能使用低浓度葡萄糖透析液的原则。一般首先从 1.5% 葡萄糖腹透液开始，但是在透析初始处方制订后，需密切观察患者腹膜透析超滤量与容量状态的变化，如果容量超负荷不能通过其他方法纠正，可以适当提高腹膜透析液的葡萄糖浓度。

（2）身材大小：一般来说，体表面积大的患者需要较大的透析剂量。

（3）残余肾功能：残余肾功能较好的患者可考虑从较低的透析剂量开始，或者适当缩短透析液的留腹时间。在随访中必须加强残余肾功能的监测，及时调整透析处方。

【问题 9】使用该处方患者每天净超滤量-300ml，尿量 1200ml，患者出现双下肢水肿，体重增加 2kg。如何调整腹膜透析处方？

**思路：** 调整腹膜透析处方为 CAPD，1.5% 葡萄糖浓度腹透液 2L×2 袋，2.5% 葡萄糖浓度腹透液 2L×1 袋，患者净超滤量 200ml，尿量 1200ml，水肿渐消退。

随　访　一

4 周后患者行腹膜平衡试验及透析充分性检查，结果显示 4 小时 D/Pcr 0.6，每周总 Kt/V 1.98，Ccr 65L/（w·1.73m$^2$）。患者无明显不适主诉。

【问题 10】如何评估腹膜透析患者的腹膜转运功能？

**思路：** 腹膜平衡试验（peritoneal equilibration test，PET）是用于评估腹膜透析患者腹膜转运功能的一种半定量的临床检测方法，其基本原理是在一定条件下测得的腹膜透析液与血液中肌酐和葡萄糖浓度的比值，据此确定患者腹膜转运的类型。

学习笔记

知识点

标准腹膜平衡试验

1987年Twardowski提出的标准PET(Standard PET)是目前临床应用最广泛的评估腹膜功能的试验。标准PET测定过程:PET前夜腹腔内保留腹膜透析液8~12小时;患者取坐位,在20分钟内引流出过夜的透析液,测定其引流量;患者取仰卧位,将2L 2.5%的腹膜透析液以200ml/min的速度灌入腹腔内,记录灌入完毕的时间,并以此定为0小时;在透析液腹腔保留0小时和2小时,收集透析液标本;在腹腔保留2小时时,同时抽取血标本,测定血糖和肌酐;腹腔保留4小时后,患者取坐位,在20分钟内将腹腔内透析液全部引流出来,抽取透析液10ml,测定葡萄糖和肌酐浓度;测定引流量。

计算0小时、2小时、4小时透析液与血液中肌酐的浓度比值;计算2小时、4小时与0小时透析液中葡萄糖浓度的比值。据PET结果,可将腹膜转运特性分为以下四类:高转运(high transport,H);高平均转运(high average transport,HA);低平均转运(low average transport,LA)和低转运(low transport,L)。

## 随　访　二

腹透3年后,患者突发腹痛伴透出液浑浊,来院门诊,透出液常规检查示WBC $1300\times10^6/mm^3$,中性90%,并送检透出液细菌涂片和培养。

【问题11】对该患者目前的情况应考虑是什么诊断?

**思路:** 考虑诊断为腹膜透析相关腹膜炎。

知识点

腹膜透析相关腹膜炎的诊断

腹透相关腹膜炎是患者在腹透治疗过程中由于接触污染、胃肠道炎症、导管相关感染、医源性操作等原因造成致病原侵入腹腔引起的腹腔内急性感染性炎症。

腹膜透析患者具备以下3项中的2项或以上可诊断腹膜炎:

(1) 腹痛、腹水浑浊,伴或不伴发热。

(2) 腹透流出液中WBC计数>$100\times10^6$/L,中性粒细胞比例>50%。

(3) 腹透流出液涂片查见致病菌或培养有病原微生物的生长。

【问题12】该患者诊断为腹膜透析相关性腹膜炎,如何进行经验治疗?

**思路:** 给予腹腔内头孢唑林0.25g/袋(首袋1.0g)和头孢拉定1.0g/袋治疗。

知识点

腹膜透析相关腹膜炎的治疗

一旦腹透相关腹膜炎诊断明确,应立即开始抗感染治疗,包括经验性治疗和后续治疗。

(1) 经验性抗感染治疗

1) 抗生素的选择:腹透相关腹膜炎经验性抗感染治疗所选择的抗生素应覆盖$G^+$菌和$G^-$菌。针对$G^+$菌可选用第一代头孢菌素或万古霉素;针对$G^-$菌可选用氨基糖苷类药物、头孢他啶、头孢吡肟和碳青霉烯或第三代头孢菌素类等药物。常用的经验性抗感染方案包括:①第一代头孢菌素+广谱抗$G^-$菌药物;②万古霉素+广谱抗$G^-$菌药物。

2) 用药途径、用药方式及注意事项:腹膜炎时推荐腹腔内使用抗生素,可采用连续给

学习笔记

药(每袋透析液中加药)或间歇给药(每天仅在一袋透析液中加药)的方式。间歇给药时,加入抗生素的腹透液至少留腹6小时。如患者仍有残肾功能(尿量>100ml/d),抗生素应增加25%的剂量。APD患者发生腹膜炎时可延长单次循环时间或暂时将透析模式转变为CAPD,以满足对抗生素留腹时间的要求。

通常腹膜炎症状在治疗开始后48小时内得到明显改善,治疗过程中应及时复查腹透流出液细胞分类计数。临床症状和流出液细胞分类计数改善不明显的患者应及时获取微生物培养和药敏结果、调整治疗方案,必要时可重复进行培养。

(2) 腹透相关腹膜炎的后续治疗:在获得腹透流出液微生物培养和药敏试验结果后,应立即据此调整抗生素的使用。抗感染疗程至少需要2周,重症感染需要3周甚至更长时间。

### 随　访　三

**患者经上述治疗症状明显改善,透出液培养示表皮葡萄球菌,故停用头孢他啶,继续使用头孢唑林,疗程2周,患者治愈出院。半年后,患者出现食欲减退,乏力,尿量500ml,评估透析充分性检查,结果显示每周总Kt/V 1.5,Ccr 40L/(w·1.73m$^2$)。考虑存在透析不充分,给予增加透析剂量,调整腹透处方为CAPD,1.5%葡萄糖浓度腹透液2L×2袋,2.5%葡萄糖浓度腹透液2L×2袋,患者净超滤量900ml,尿量500ml,1个月后复查Kt/V 1.8,Ccr 55L/(w·1.73m$^2$)。患者症状缓解。**

【问题13】腹膜透析的透析充分性标准是什么?

**思路:** 残肾和腹膜的小分子溶质清除率目标值是每周Kt/V≥1.7,同时保持液体平衡。

**知识点**

#### 腹膜透析的透析充分性标准

目前公认的透析充分性标准为CAPD每周尿素清除指数(Kt/V)≥1.7,每周肌酐清除率(Ccr)≥50L/1.73m$^2$。同时强调容量平衡。一定透析剂量时患者死亡率和致病率不会增加,再增加透析剂量死亡率和致病率也不会下降,低于此透析剂量则死亡率和致病率却会增高。临床上不能采用单一指标评估透析充分性,应根据临床表现、溶质清除和液体平衡状况等指标进行综合评估。

【问题14】该患者透析不充分,如何调整腹膜透析处方?

**思路:** 调整腹透处方为CAPD,1.5%葡萄糖浓度腹透液2L×2袋,2.5%葡萄糖浓度腹透液2L×2袋。

**知识点**

#### 腹膜透析处方调整的方法

(1) CAPD患者需要增加溶质清除率时,可考虑以下方法:①增加每次交换的腹膜透析液剂量;②增加每次交换的留腹时间;③增加腹膜透析液交换次数;④增加腹膜透析液葡萄糖浓度。

(2) APD患者需要增加溶质清除率时,可考虑以下方法:①增加每次夜间交换的腹膜透析液剂量;②增加每次夜间交换的留腹时间;③增加日间换液次数及留腹剂量;④增加腹膜透析液葡萄糖浓度。

学习笔记

（3）透析处方的调整与水分清除：保持充分的容量平衡十分重要，腹膜透析患者达到容量控制方法如下：限制水盐摄入、保护残余肾功能，有尿患者可适量应用袢利尿剂等。增加腹膜透析水分清除的方法如下：缩短腹膜透析液的留腹时间：缩短留腹时间可以增加超滤量，但在缩短留腹时间的过程中需兼顾溶质清除的充分性，许多溶质特别是中分子溶质的清除与腹膜透析液的留腹时间成正比；增加腹膜透析交换次数；增加高渗透析液；艾考糊精透析液的应用。

【问题15】腹膜透析的常见并发症有哪些？

**思路：** 腹膜透析的常见并发症有导管功能障碍；糖、脂代谢异常；腹膜功能衰竭；营养不良、心血管并发症、钙磷代谢紊乱等；腹膜炎；出口处感染；隧道感染。

知识点

腹膜透析的常见并发症

（1）腹膜透析相关非感染性并发症：导管功能障碍，如导管移位、导管堵塞等；腹腔内压力增高所导致的疝、渗漏等；糖、脂代谢异常等；腹膜功能衰竭；营养不良、心血管并发症、钙磷代谢紊乱等并发症。

（2）腹膜透析相关感染性并发症：包括腹透相关性腹膜炎、出口处感染和隧道感染。

（倪兆慧）

## 参考文献


1. Krediet RT, Khanna R. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis. New York: Springer, 2009.
2. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, et al. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? Kidney IntSuppl, 2006, 103: S3-11.
3. Davies SJ. Peritoneal dialysis-current status and future challenges. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(7): 399-408.
4. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. International Society for Peritoneal Dialysis. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int, 2010, 30(4): 393-423.
5. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, et al. ISPD Adequacy of Peritoneal Dialysis Working Group. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int, 2006, 26(5): 520-522.
6. Bargman JM. Advances in peritoneal dialysis: a review. Semin Dial, 2012, 25(5): 545-549.


学习笔记

## 第三节　连续性肾脏替代治疗

连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）是指一组体外血液净化的治疗技术，是所有连续、缓慢清除水分和溶质治疗方式的总称，治疗时间为每天24小时或接近24小时。相对于间歇性肾脏替代治疗（IRRT）而言，具有血流动力学稳定、有效清除中大分子、改善炎症状态、精确控制容量负荷及调节免疫功能等多项优势，在临床危重症的救治中发挥着重要作用。

广义上讲，凡是需要体外血液净化技术持续清除体内溶质或水分需求的患者，就具有CRRT治疗的指征。CRRT的治疗指征主要包括重症急慢性肾衰竭及其相关的严重电解质紊乱及酸碱失衡并发症，也可用于急性中毒、心力衰竭、重症急性胰腺炎及挤压综合征等非肾脏领域的疾病。临床上需严格掌控CRRT的治疗指征，避免过度治疗。

CRRT的治疗模式主要包括连续性静脉-静脉血液滤过（CVVH）、连续性静脉-静脉血液透析滤过（CVVHDF）、连续性静脉-静脉血液透析（CVVHD）及缓慢连续单纯超滤（SCUF）等模式。根

据患者治疗需求不同，还可杂合应用血浆置换（PE）、血液灌流（HP）、配对血浆分离吸附（CPFA）等新型治疗技术。

CRRT 的治疗剂量一般推荐为 20～25ml/（kg·h），若治疗时间未达到每天 24 小时，可根据治疗时间增加单位时间的治疗剂量，使其满足治疗需求。由于 CRRT 以血液滤过的治疗方式为主，前稀释的治疗效率低于后稀释，所以采用前稀释的治疗模式时，治疗剂量需增加 5%～10%。当推荐标准剂量不能满足治疗需求时，也可“脉冲式”的在一段时间内加大治疗剂量。

CRRT 的常用抗凝剂包括肝素、低分子肝素、枸橼酸、阿加曲班等，当抗凝剂均存在使用禁忌时，也可采用无肝素抗凝的方式。目前推荐局部枸橼酸抗凝作为 CRRT 抗凝的首选方式，具有滤器管路寿命长、出血风险低等多方面的优势。目前尚未有一种抗凝方式适合所有的 CRRT 治疗人群，应个体化的选择抗凝方式。

CRRT 的开始治疗时机及停机标准尚未有明确的界定。在治疗重症急性肾损伤（AKI）时，根据 KDIGO 指南的最新推荐，主张在 AKI 的 2 期开始考虑 CRRT 的干预。临床上多采用尿量的增加（满足机体容量平衡）及血肌酐的下降作为判断 CRRT 的停机标准。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者男性，24 岁。因上腹痛 3 天，加重伴呼吸困难 5 小时来医院就诊。既往否认高血压病、糖尿病及慢性肾脏病史。体格检查：T 37.5℃，P 144 次/分，R 42 次/分，BP 101/50mmHg。急性病容，神志清楚，呼吸短促，双肺闻及较多干湿鸣音，腹部膨隆，全腹压痛及反跳痛明显，双下肢不肿。实验室检查显示血清肌酐 63μmol/L，血清淀粉酶 1245U/L，血清钙 1.6mmol/L，血清脂肪酶 1453U/L。腹部 CT 提示急性胰腺炎改变。血气分析示：pH 7.15，$PO_2$ 55mmHg，$PCO_2$ 56mmHg，$HCO_3^-$ 13.2mmol/L，BE −7mmol/L，$K^+$ 5.3mmol/L，$Ca^{2+}$ 0.72mmol/L。血生化提示：TB 15.6μmol/L，Alb 21g/L，Cr 112μmol/L。血常规 Hb 149g/L，PLT $94\times10^9$/L，WBC $24.5\times10^9$/L。凝血功能：PT 12.5 秒，APTT 32.5 秒。患者在无创呼吸机辅助通气条件下 $SpO_2$ 波动在 88%～90%。6 小时后患者出现呼吸心搏骤停，心肺复苏后气管插管转入 ICU 继续治疗。入 ICU 后，立即给予纯氧有创呼吸机 AC 模式辅助通气，入院 8 小时补液已达 5000ml，仍无尿，立即给予静脉快速补液，并给予升压药物。虽然采用大剂量去甲肾上腺素[1.2μg/（kg·min）]及多巴胺[20μg/（kg·min）]维持血压，患者仍然 1 小时内 2 次出现心脏骤停，经心脏按压后心电监护提示心率 40～60 次/分（ECG 可见宽大 QRS 波），BP 40～60/20～30mmHg，氧饱和度测不出。测血气 pH 7.05，$PO_2$ 142mmHg，$PCO_2$ 42mmHg，$HCO_3^-$ 7.2mmol/L，Lac 12mmol/L，BE −20mmol/L，$K^+$ 8.1mmol/L，Hb 142g/L，$Ca^{2+}$ 0.64mmol/L。

【问题 1】该患者的诊断是什么？

**思路：**结合患者的急腹症、血清淀粉酶异常升高、CT 影像学、低钙血症、多脏器功能衰竭，诊断重症急性胰腺炎。患者在 72 小时内血清肌酐由 63μmol/L 上升至 112μmol/L，无尿时间达 8 小时，根据 2012 年 KDIGO 制定的 AKI 诊断及分期标准，该患者应诊断为急性肾损伤（1 期）。综上，患者的入院诊断为：①重症急性胰腺炎；②感染性休克，多脏器功能障碍综合征（AKI，呼吸衰竭）；③高钾血症；④乳酸酸中毒。

**知识点**

（1）2012 年 KDIGO 制定的 AKI 诊断标准

符合下述任意一项：

1）血清肌酐在 48 小时内升高≥0.3mg/dl（26.5μmol/L）。

学习笔记

2）已知或推测血清肌酐在7天内升高达基础值的1.5倍或以上。

3）尿量持续6小时或以上<0.5ml/(kg·h)。

（2）2012年KDIGO制定的AKI分期标准

| 分期 | 血清肌酐 | 尿量 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 7天内超过基线值的1.5~1.9倍<br>48小时内升高≥0.3mg/dl(26.5μmol/L) | <0.5ml/(kg·h)，持续6~12小时 |
| 2 | 基线值的2.0~2.9倍 | <0.5ml/(kg·h)，超过12小时 |
| 3 | 基线值的3倍及以上<br>绝对值≥4.0mg/dl(353.6μmol/L)<br>已开始肾脏替代治疗<br>18岁以下eGFR<35ml/(min·1.73m$^2$) | <0.3ml/(kg·h)，超过24小时，或无尿超过12小时 |

【问题2】该患者是否具有CRRT治疗的适应证及禁忌证？

**思路：**该患者存在重症急性胰腺炎的基础疾病，合并了多脏器功能障碍综合征，为重症AKI患者，虽然经过内科的常规补液、抗感染、呼吸机辅助通气等处理后，患者病情仍进行性加重，已在急诊及ICU先后进行了心肺复苏。目前急需解决的问题包括：①患者存在严重的高钾血症($K^+$ 8.1mmol/L)及心律失常(心率40~60次/分，ECG可见宽大QRS波)；②患者存在严重的乳酸酸中毒(pH 7.05，Lac 12mmol/L)；③患者存在感染性休克，大量补液后仍无尿，存在严重容量失衡；④患者血流动力学极不稳定，大剂量升压药物维持下血压仅40~60/20~30mmHg。因此，该患者需通过CRRT纠正其高钾血症及乳酸酸中毒，通过超滤精细的调整患者的容量状态，并凭借其对中大分子的清除优势调节患者的炎症状态，最终使患者的内环境得到改善，赢得宝贵的治疗时间。所以该患者具有行CRRT治疗的适应证。但与此同时，患者已经存在严重的低血压(40~60/20~30mmHg)，在CRRT上机过程中，有200~350ml的血液被引至体外循环中，可导致患者血压的进一步下降，危及患者生命。因此，患者同时具有CRRT治疗的相对禁忌证。

综上所述，虽然该患者具有CRRT治疗的相对禁忌证，但考虑到患者目前急需通过CRRT改善患者的内环境，具备了CRRT治疗的绝对适应证，而且可通过CRRT纠正高钾血症及酸中毒，使患者通过心律失常恢复，心输出量增加，血管活性药物的敏感性增加，血管外周阻力增加等方面改善患者的低血压状态及血管活性药物的剂量。因此，应实施CRRT治疗。

**知识点**

2012年KDIGO制定的AKI指南中指出，当患者出现危及生命的容量、电解质和酸碱平衡改变时，应紧急开始肾脏替代治疗。

CRRT治疗适应证：当患者具有肾脏替代治疗的指征且合并以下任何一种情况者，可考虑进行CRRT干预：①重症急性肾损伤；②血流动力学不稳定；③存在转运风险；④不能耐受其他肾脏替代治疗方式(如间歇性血液透析或腹膜透析)；⑤需连续清除体内的水分或溶质的肾脏或非肾脏疾病。

CRRT治疗禁忌证：CRRT无绝对禁忌证，相对禁忌证包括无法建立血管通路、严重低血压及肿瘤晚期恶病质等。

【问题3】该患者CRRT治疗时机该如何判断？

**思路：**如上文所述，患者诊断AKI(1期)明确，且合并严重的高钾血症及乳酸酸中毒，因此具有CRRT的治疗指征。但同时患者在大剂量血管活性药物的支持下血压仍然低于90/60mmHg，CRRT上机也存在一定风险。临床医师将面临选择：是选择立即进行CRRT治疗？还

学习笔记

是通过内科补液等治疗，待患者血压恢复至90/60mmHg以上再进行CRRT治疗？

结合患者的病情特点及病情变化，我们不难看出：虽然患者已经进行了非常积极的补液及对症治疗，但患者外周循环仍然极不稳定，在短短数小时内已进行心肺复苏3次，其突出的原因是严重的高钾血症、心律失常及乳酸酸中毒，也是导致低血压的最主要的原因。由于患者无尿，内科治疗难以在短时间内打断患者病情的恶性循环，如果我们仍然采用保守的内科治疗，可能会错过CRRT的最佳治疗时机。因此对于该位患者，虽然处于AKI的1期且合并低血压，但已经合并了危及生命的电解质和酸碱平衡紊乱，因此我们立即进行了CRRT的干预。

知识点

开始CRRT的时机

（1）对于重症AKI而言，CRRT的早期干预能提高患者的生存率及肾脏存活率。

（2）重症AKI进入2期就应该考虑肾脏替代治疗。

（3）对于出现危及患者生命的容量负荷（超过体重的10%）、电解质紊乱及酸碱失衡时，应尽早进行肾脏替代治疗。

（4）尿量可作为CRRT时机的判断标准，而血清尿素氮及肌酐水平价值不大。

【问题4】该患者开始CRRT注意事项是什么？

**思路：** CRRT常规上机过程中，由于200～350ml的血液被引至体外循环中，会导致患者的有效血容量下降，引起患者血压的下降，血流动力学不稳定。因此，对于使用血管活性药物后血流动力学仍不稳定（血压低于90/60mmHg）的患者，需注意以下事项：

（1）为避免血压进一步的下降，可在CRRT上机开始的30分钟内，通过外周快速地补充血浆、白蛋白或者胶体溶液（补充速度可通过CRRT血泵引血速度进行调整）；也可采用血浆、白蛋白或生理盐水预充循环管路。

（2）CRRT上机引血时，血泵速度应从30～50ml/min开始，缓慢调整至150～250ml/min。

（3）CRRT开始治疗后应从零超滤开始，待患者血压逐渐稳定后，逐渐加大超滤量至目标水平。

【问题5】该患者CRRT的血管通路该如何建立？

**思路：** 该患者入住ICU后已在右侧颈内静脉安置了中心静脉导管（用于输液及中心静脉压的测定），因此我们选择了右侧股静脉作为穿刺部位。通过床旁彩色血管超声的快速定位，为患者安置了20cm的双腔临时透析导管。

知识点

CRRT血管通路的建立

（1）推荐在超声引导下置入透析导管。

（2）安置临时性血管通路应首选右侧颈内静脉，其次是股静脉，再次是左侧颈内静脉，最后是优势肢体侧的锁骨下静脉。

（3）建议不使用抗生素预防非隧道透析导管的相关性感染。

【问题6】该患者CRRT的治疗模式该如何选择？

**思路：** AKI肾脏替代治疗模式包括CRRT、间歇性血液透析（IHD）、缓慢延长血液透析（SLED）及腹膜透析（PD）。传统的PD由于效率低下，对溶质及水分的清除不能进行精确控制，很少用于重症AKI的治疗。IHD虽然应用广泛，但由于治疗时间短（4小时/次），对于血流动力学不稳定或波动较大的患者不利。SLED是介于IHD与CRRT之间的一种杂合模式，对溶质及容量的控制介于IHD与CRRT之间，其疗效有待进一步评估，目前尚未广泛开展。与以上治疗模式比较，虽然没有证据显示CRRT能改善患者的生存率，但CRRT对重症AKI患者溶质及容量

学习笔记

的控制是最为精确的。

CRRT 常用治疗模式包括 CVVH、CVVHDF、CVVHD 及 SCUF。由于不同的治疗模式对溶质及水分的清除效率存在差异，在临床应用中，应根据患者的具体情况进行灵活的选择。SCUF 为单纯超滤，仅清除体内的水分，不能对溶质进行有效清除；CVVH 以对流的方式清除溶质及水分，常采用前稀释的置换液补充方式，对中大分子有较好的清除效果，也是目前临床最常用的治疗模式；CVVHD 以弥散为主的清除模式，对小分子的清除有较好的效果；CVVHDF 则兼顾了 CVVH 及 CVVHD 的优势，对小分子及中大分子均有较好的清除能力。

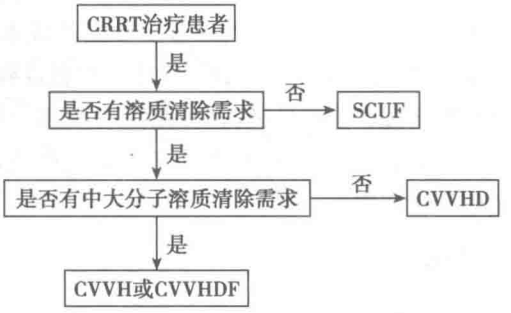
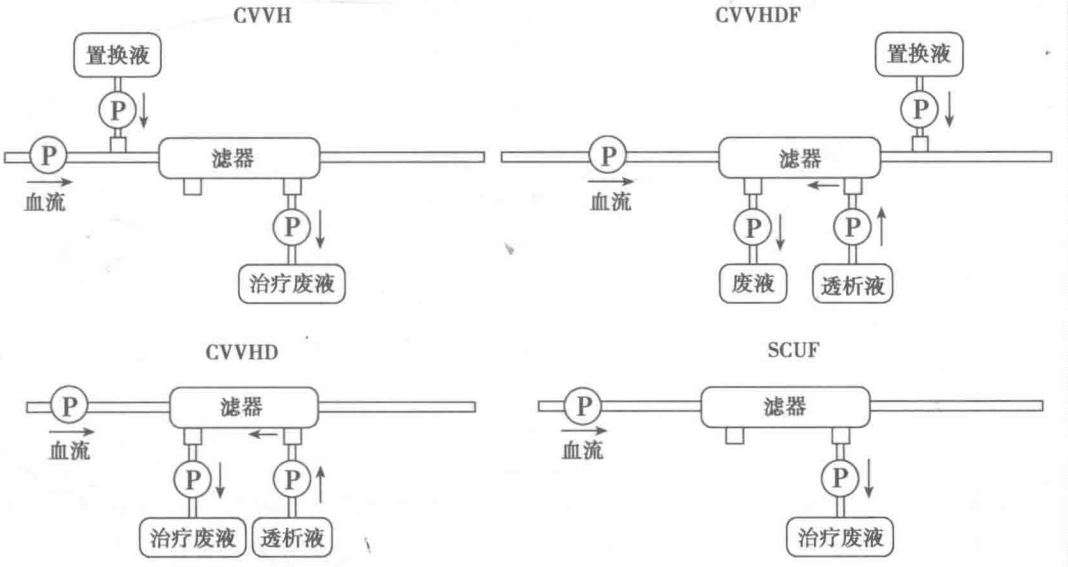



图 17-3-1　CRRT 治疗模式的选择

该患者血流动力学极不稳定，在大剂量血管活性药物的支持下，血压仍低于 90/60mmHg，因此采用 CRRT 是最为恰当的方法。其次，炎症介质在 SAP 的发生发展中扮演者重要角色，所以清除白介素（IL-1，IL-6，IL-8，IL-10 等）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等分子十分必要。再次，患者目前合并严重的高钾血症及酸中毒，因此清除钾、氢离子等小分子也非常重要。综上，CVVHDF 是目前治疗该患者最为恰当的治疗模式。如果患者治疗后高钾血症及酸中毒均得到有效纠正，也可改为 CVVH，加强对中大分子溶质的清除效率。（图 17-3-1）

知识点

CRRT 常见治疗模式




CRRT 不同模式对溶质的清除效果

| 模式 | 对流 | 弥散 | 置换液 | 透析液 |
|---|---|---|---|---|
| SCUF | + | − | 0 | 0 |
| CVVH | +++ | − | ++++ | |
| CVVHD | + | +++ | 0 | ++++ |
| CVVHDF | ++ | ++ | ++ | ++ |

学习笔记

【问题7】该患者CRRT的治疗液体如何选择？

**思路：**目前国内使用的CRRT置换液包括商品化的置换液、血液透析滤过机在线生产的online置换液及自行配制的置换液。商品化的置换液临床使用最为广泛，推荐以碳酸盐（而非乳酸盐）缓冲液作为透析液和置换液，常分为A液及B液（碳酸氢钠），具有溶质成分稳定、保存时间长久（>1年）、酸碱调节简便等多方面优势，但价格要高于其他两种配液方式。血液透析滤过机在线生产的online置换液生产成本较低，配制速度快，但由于其碱基及电解质不能精确调节、保存时间短（<12小时）、配制过程易污染等因素，不推荐作为常规使用。自行配制的置换液成本是最低的，但配制过程烦琐、反复配液导致液体污染、保存时间短、溶质浓度误差较大等较多问题，可根据临床情况酌情使用。对于该患者，采用商品化的碳酸氢盐置换液是最为合适的。

**知识点**

CRRT置换液

（1）CRRT所使用的治疗液体应注意以下几点：

1）可使用商品化的置换液或透析液。

2）配制置换液必须严格无菌操作，配制好的液体在无菌条件下保管必须达到血液净化SOP的相关标准。

3）使用碳酸氢盐作为透析液和置换液的缓冲液，特别当患者合并休克、乳酸酸中毒或肝功能衰竭时。

（2）碳酸氢盐置换液成分及浓度

| 溶质 | 浓度范围 |
|---|---|
| 钠 | 135～145mmol/L |
| 钾 | 0～4mmol/L |
| 氯 | 85～120mmol/L |
| 碳酸氢盐 | 30～40mmol/L |
| 钙 | 1.25～1.50mmol/L |
| 镁 | 0.25～0.75mmol/L |
| 糖 | 100～200mg/dl（5.5～11.1mmol/L） |

【问题8】该患者CRRT的治疗剂量该如何设置？

**思路：**CRRT治疗剂量应通过计算滤出液和（或）透析废液的总和得出。CRRT的推荐治疗剂量为20～25ml/（kg·h），但由于治疗过程中常由于滤器管路凝血、机器报警处理、外出检查及手术等原因导致治疗中断，实际完成剂量常低于处方剂量，因此将处方剂量调整为25～35ml/（kg·h）。

该患者体重75kg，存在严重的高钾血症及乳酸酸中毒，急需通过CRRT进行纠正，稳定患者的内环境。如果采用20～25ml/（kg·h）的常规剂量可能治疗效率有限，不能在短时间达到治疗目标。因此，先采用较大置换量治疗[50～60ml/（kg·h）]患者6～12小时，待患者高钾血症及酸中毒得到纠正后再改为标准剂量进行治疗。

学习笔记

知识点

CRRT 的治疗剂量

（1）CRRT 的治疗剂量应通过计算滤出液和（或）透析废液的总和得出，不仅仅是置换液和（或）透析液的总和，治疗剂量＝置换液量＋透析液量＋超滤液量＋其他补充液（如碳酸氢钠液量及枸橼酸液量）。

（2）AKI 患者进行 CRRT 时，推荐治疗剂量为 20～25ml/（kg·h），实际完成剂量常低于处方剂量，故将处方剂量调整为 25～35ml/（kg·h）。

（3）CRRT 的推荐剂量[20～25ml/（kg·h）]是指患者每日 CRRT 治疗为持续 24 小时，若患者每日 CRRT 的治疗时间短于 24 小时（如日间 CRRT 仅为 12～14 小时），需根据计算加大治疗剂量。

（4）为保证置换液的有效利用，置换液和（或）透析液速度之和不应大于血流量的三分之一，例如血流量为 150ml/min，置换液和（或）透析液速度不应大于 50ml/min。如需加大治疗剂量，血流量也应做相应调整。

（5）在 CRRT 标准剂量的基础上，加大治疗剂量虽然不能改善患者的生存率，但短期内对体内溶质的清除效率肯定会增加。当患者存在严重的高钾血症及酸中毒危及患者生命时，可在短时间内加大 CRRT 的治疗剂量，有助于患者内环境的尽快稳定。

【问题 9】如何选择该患者 CRRT 的抗凝方式？

**思路：**抗凝是 CRRT 得以顺利进行的关键。理想的抗凝剂应该具有抗凝效果好、对体内凝血功能影响小、体内不易蓄积、有特异的拮抗剂、价格低廉等特点。目前尚没有一种理想的抗凝剂可以满足所有患者 CRRT 抗凝的需要。肝素仍然是 CRRT 应用最为广泛的抗凝剂，但它增加患者的出血风险并可能导致肝素相关血小板减少症（HIT）的发生。局部枸橼酸抗凝的安全性优于肝素，而抗凝效果不亚于肝素，且有组织相容性佳、提高患者生存率等益处。但因可能发生的代谢并发症以及操作复杂，缺乏标准统一的治疗模式等因素限制了其广泛应用。对于高出血风险患者可首选局部枸橼酸抗凝，若存在枸橼酸使用禁忌才考虑使用无抗凝剂法。HIT 患者的抗凝治疗可选择阿加曲班或枸橼酸抗凝。对于高凝状态的患者可选用前列环素联合肝素或低分子肝素治疗，也可采用局部枸橼酸抗凝与全身抗凝的结合。总之，连续性肾脏替代治疗抗凝方式的选择不应拘泥于一种方式，应根据患者体内的不同凝血状态进行个体化及动态的调整，从而最大限度地保证抗凝的有效性及安全性。

该患者由于存在严重的乳酸酸中毒及低血压，枸橼酸抗凝属禁忌。患者入院时 PT 及 APTT 均在正常范围，血红蛋白也未下降，患者出血风险较小，因此可采用低分子肝素抗凝（表 17-3-1）。

表 17-3-1　常用的抗凝剂

| 方法 | 起始剂量 | 维持剂量 | 监测指标 | 优点 | 缺点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 普通肝素 | 30U/kg | 5～10U/（kg·h） | ACT/APTT 延长 1.5～2.0 倍 | 使用简便，价格便宜 | 出血风险加大，血栓性血小板减少 |
| 低分子肝素 | 30～60U/kg | 5～10U/（kg·h） | 抗 Xa 因子浓度 250～350U/L | 操作简便，出血风险降低 | 监测指标价格昂贵 |

学习笔记

续表

| 方法 | 起始剂量 | 维持剂量 | 监测指标 | 优点 | 缺点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 局部枸橼酸抗凝 | 无 | 4% 枸橼酸钠 150～200ml/h | ACT 延长 1.5～2.0 倍，滤器后游离钙 0.25～0.35mmol/L | 出血危险降低，不影响患者体内凝血状态 | 操作复杂，可能出现高钠血症、代谢性碱中毒/酸中毒 |
| 阿加曲班 | 0.05～0.1mg/kg | 0.02～0.05mg/(kg·h) | APTT 延长 1.5～2.0 倍 | 出血危险降低 | 临床经验欠缺 |

知识点

AKI 使用 CRRT 的抗凝方法

（1）在 AKI 患者进行 RRT 之前，需评估使用抗凝剂给患者带来的益处及风险。

（2）如果 AKI 患者未合并出血风险及凝血功能障碍，并且未接受系统性抗凝药物治疗，在 CRRT 时选择如下抗凝药物。

1）只要患者无使用枸橼酸禁忌，应选择枸橼酸抗凝，而不是肝素。

2）如果患者存在使用枸橼酸禁忌，选择普通肝素或者低分子肝素抗凝。

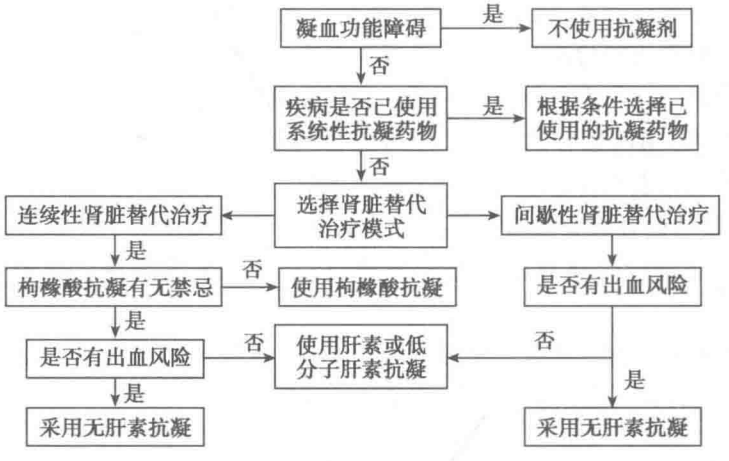
（3）如果 AKI 患者合并出血风险且未接受抗凝药物的治疗，选择如下：

1）只要患者无使用枸橼酸禁忌，选择枸橼酸抗凝，而不是无肝素抗凝。

2）不建议使用局部肝素化（鱼精蛋白中和）的方式抗凝。

（4）对于合并肝素相关性血小板减少症（HIT）的患者，停用所有的肝素类药物，使用直接的血栓抑制剂（如阿加曲班），而不是其他抗凝药物或无肝素抗凝。

（5）对于合并 HIT 且未出现严重肝功能衰竭的患者，使用阿加曲班作为抗凝剂。




注：1. 枸橼酸抗凝禁忌包括肝衰竭、低氧血症、组织低灌注及乳酸酸中毒等
2. 使用肝素过程中出现肝素相关性血小板减少症（HIT）时，需替换为阿加曲班、枸橼酸等抗凝药物

【问题 10】如何调整该患者 CRRT 的治疗处方？

**思路：** CRRT 处方内容包括机器、血滤器、治疗模式的选择、治疗剂量的调整、抗凝方式的设定、酸碱及电解质的调整等方面。由于该患者存在严重的高钾血症及酸中毒，采用较大剂量的前稀释 CVVHDF［置换液 2000ml/h，透析液 2000ml/h，治疗剂量为 57ml/(kg·h)］进行治疗，采用低分子肝素抗凝。同时，给予快速补液包括 20% 人血白蛋白 40g。CRRT 治疗 12 小时后患者

高钾血症及酸中毒均得到明显纠正，血压及血浆白蛋白水平均有所提高。为防止出血并发症的发生，将 CRRT 抗凝方式改为枸橼酸抗凝，治疗剂量调整为 29ml/(kg·h)，并根据血压水平逐步将超滤量调整至 150ml/h。治疗 24 小时后考虑到需增加中大分子的清除效率，将模式由 CVVHDF 改为 CVVH。患者经治疗后呼吸机吸氧浓度逐渐下调，氧合指数明显好转，血管活性药物也逐渐撤离。考虑到患者容量负荷逐渐加重，我们也逐步提高 CRRT 的超滤量，使患者体内的容量状态趋于平衡。

知识点

CRRT 治疗 AKI 时的监测

1. 相对于 IHD，CRRT 处方的调整更为灵活，可根据患者的不同情况对 CRRT 的治疗模式、抗凝方式、治疗剂量、超滤量、酸碱及电解质水平进行调整，以最大限度地适应患者机体的需要。

2. 定时监测患者的动脉血气对 CRRT 处方的调整至关重要。一般情况下，常采用 0、2 小时、6 小时、每 6～8 小时的频率来监测血气；当然，也可根据病情需要随时调整动脉血气测定的频率。

3. 在枸橼酸抗凝与其他抗凝方式转换时，需注意静脉输注的碳酸氢钠也需要进行相应的调整，因为 1 个分子的枸橼酸可以转化成 3 个分子的碳酸氢钠，需减少碳酸氢钠的使用剂量。

4. 在特殊情况下，外周静脉血气也可作为 CRRT 处方调整的依据，由于 CRRT 循环管路中液体成分较为复杂，应尽量避免在循环管路中采集血气。

【问题 11】CRRT 持续治疗 7 天后，患者容量负荷基本稳定，神志清楚，BP 145/76mmHg，已改为无创呼吸机辅助通气，补液量 3500～4000ml/d，灌肠后大便 1500ml/d，CRRT 超滤量为 50ml/h，小便 1000ml/d，引流液 500ml/d，血肌酐维持在 300～400μmol/L。是否应该继续 CRRT 治疗？

**思路：** CRRT 的停机时机包括两个层面的含义：①CRRT 何时可转为低强度的肾替代治疗模式(如日间 CRRT，缓慢延长血液透析或者 IHD 等)；②肾替代治疗何时结束。过早停止 CRRT，常引起治疗不充分，易导致预后不良；但过度的 CRRT 治疗不仅增加医疗费用，还增加其出血、感染等并发症发生的风险。目前尚无停止 CRRT 的明确定义和标准，不同患者停止 CRRT 的时机不同。临床上主要根据患者尿量、血清肌酐以及体内稳态平衡综合判断。患者尿量本身并不总是与肾脏清除溶质的能力正相关，如非少尿型 AKI，且尿量受补液及利尿剂使用影响，不能完全反映肾功能。而肌酐在 CRRT 中被清除，其水平亦不能用于直接评价肾功能恢复情况。

该患者的尿量已恢复至 1000ml/d(未使用利尿剂)，说明患者的肾功能有一定程度的恢复，但由于患者通过大便及 CRRT 超滤等排出了机体大量水分，现在仍然不能判断患者的肾功能能够满足患者溶质及容量清除的需要。因此，将 CRRT 改为低强度的日间 CRRT(12h/d)和零超滤，可通过 CRRT 停止的间歇期观察患者尿量是否进一步增加；又由于患者胃肠道功能恢复较好，可通过减少灌肠频率减少大便量，进一步观察患者尿量是否能进一步增加。

通过上述措施，患者的尿量明显增加至 3000ml/d 左右，能维持患者的容量平衡。将日间 CRRT 改为隔日的日间 CRRT(12h/隔日)，并通过 CRRT 的间歇期监测患者的血浆肌酐水平。发现患者的血肌酐水平并没有明显下降，波动于 300～500μmol/L，说明患者的肾功能对体内小分子毒素的清除能力并未完全恢复，因此，继续进行隔日的日间 CRRT 治疗。观察 8 天后，患者血肌酐下降至 265μmol/L 以下，我们判断患者肾功能已可满足患者的容量及溶质清除的要求，遂停止肾脏替代治疗。综上所述，通过 17 天的肾脏替代治疗，患者的肾功能在住院 23 天后恢复至

学习笔记

正常水平，转至消化内科后最终痊愈出院。

知识点

CRRT 停用的时机及指征

1. CRRT 的停机时机包括两层含义：CRRT 何时转为低强度的肾替代治疗模式（如日间 CRRT，SLED）或者 IHD 等），以及肾替代治疗何时结束。

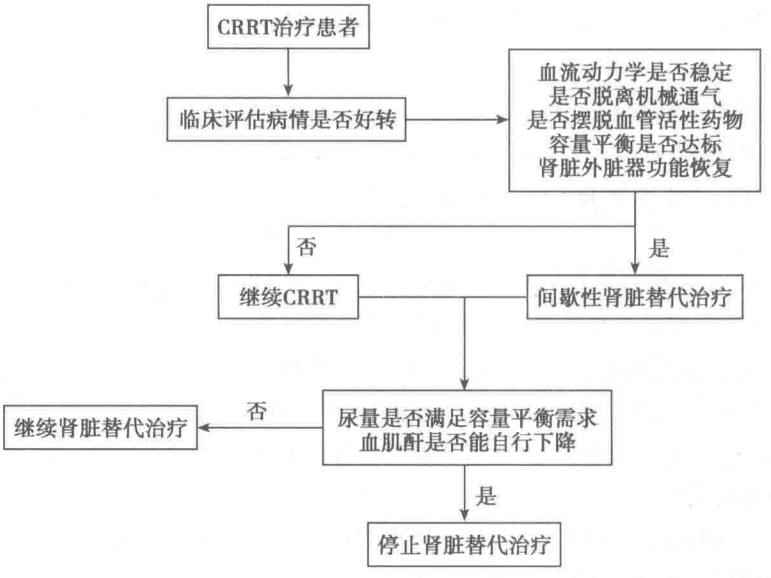
2. CRRT 疗效的评估目标包括溶质、容量、酸碱及电解质四个方面。

3. 患者肾功能的恢复主要表现为对机体溶质及容量清除能力的恢复，其中任何一项功能未恢复均不应停止肾脏替代治疗。

4. 在 CRRT 持续治疗过程中，血清肌酐可通过 CRRT 高效清除，此时血肌酐水平作为停止 CRRT 判断标准并不准确。尿量是目前判断停用 CRRT 时机较为客观的指标，但应避免利尿剂的干扰因素。

5. CRRT 治疗过程中患者也面临着营养物质的丢失、药物的清除、血细胞的丢失、出血等多方面的治疗风险。因此，临床评估患者病情趋于稳定后应尽快地转成间断肾脏替代治疗，也有助于患者肾功能恢复的评估。

6. 改为间断肾脏替代治疗后，可在间歇期观察患者的肌酐及尿量指标，若患者的尿量超过 1500ml/d 并能维持容量平衡，同时血肌酐逐步下降至 265μmol/L（3mg/dl），可考虑停止 CRRT。




（付　平）

## 参考文献

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice, 2012, 120 (4): c179-c184.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. Lancet, 2012, 380 (9843): 756-766.
3. LIAO Yu-jie, ZHANG Ling, ZENG Xiao-xi, et al. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (7): 1344-1349.
4. 赵宇亮，张凌，付平. 枸橼酸抗凝在肾脏替代治疗中的新进展. 中华内科杂志，2013，51(7)：1-4.
5. 张凌，付平. 急性肾损伤肾替代治疗的新观点与新认识. 中华内科杂志，2011，50 (12)：1-3.

学习笔记

6. 张凌，杨莹莹，付平. 连续性肾脏替代治疗急性肾损伤的时机、模式及剂量. 中国实用内科杂志，2011，31（4）：301-304.

## 第四节　其他血液净化技术

### 一、血液滤过和血液透析滤过

血液滤过模仿正常人肾小球滤过和肾小管重吸收原理，以对流方式清除体内过多的水分和尿毒症毒素。滤过膜孔径范围内所有溶质均以相同速度跨过滤过膜，滤过膜截留分子量 40～60kD（略低于肾小球滤过膜而明显高于血液透析），血液滤过无需透析液，溶质和水的清除完全依靠对流作用。血液滤过时由于大量溶质和水被滤出，故要补充相当量的置换液。置换液可在滤器前或滤器后输入。前稀释置换法血流阻力小，滤过率稳定，残余血量少和不易形成滤过膜上的蛋白覆盖层，但清除率低，所需置换液量较大，一般前稀释法置换量不低于 40～50L。后稀释置换法置换液用量较前稀释法少，清除效率高，但血流阻力大，肝素用量大，滤过膜上易形成蛋白覆盖层，后稀释法置换量为 20～30L。通常每次血液滤过治疗 4 小时，一般要求血流量 >250ml/min。其血管通路建立、抗凝剂应用、并发症处理与血液透析相似。

与血液透析相比，血液滤过具有对血流动力学影响小，中分子物质清除率高等优点，可作为血液透析一种补充方法。血液滤过特别适合急、慢性肾衰竭患者伴以下情况者：常规透析易发生低血压；顽固性高血压病；常规透析不能控制的体液过多和心力衰竭；严重继发性甲状旁腺功能亢进；尿毒症神经病变；心血管功能不稳定、多脏器衰竭及病情危重患者。

血液滤过的缺点是对小分子毒素清除效果不如血液透析，为克服这一缺点，可在血液滤过的同时在滤过器内灌入透析液，将血液透析和血液滤过联合起来，通过弥散和对流两种机制清除溶质，这一方法称为血液透析滤过。在一定单位时间内比单独的血液透析或血液滤过清除更多的中小分子物质。

### 二、血液灌流

#### （一）定义

血液灌流技术是将患者血液从体内引到体外循环系统内，通过灌流器中吸附剂非特异性吸附毒物、药物以及代谢产物，达到清除这些物质的一种血液净化治疗方法或手段。

#### （二）吸附剂与吸附机制

血液灌流常用的吸附剂有活性炭、树脂，其他还包括高分子的过渡金属络合物及固载氧化β-环糊精吸附剂等。

活性炭具有疏松多孔的结构和很强的吸附活性，特点是表面积大、孔隙大、孔径分布范围宽，但机械强度差，易有微粒脱落。活性炭对多种物质有吸附作用，如内源性的肌酐、尿酸、胍类及中分子物质等，尤其对小分子的外源性药物、毒物，如巴比妥、地西泮等安眠药类，有很高的清除率，但对尿素、钠、钾、氯、磷、氢离子和水等无清除作用。活性炭的吸附能力主要取决于其微孔结构，依靠微孔结构的物理吸附作用，即范德华力使相邻的分子和原子间相互吸引，而不产生化学反应。

树脂是具有网状结构的高分子聚合物，聚合物骨架上带有极性交换基团的称为离子交换树脂，不带有交换基团的称为吸附树脂。离子交换树脂容易吸附极性大、溶于水的物质，对带不同电荷的分子选择性吸附，但对血液电解质平衡有一定影响，因此血液灌流中应用较少。吸附树脂易吸附脂溶性物质，如胆红素、有机磷等，它具有化学性质稳定、不易脱落、生物相容性好等优点，其吸附过程主要为物理吸附及疏水基团的相互作用。

学习笔记

### （三）适应证和禁忌证

急性药物或毒物中毒是血液灌流最主要的适应证，也可用于尿毒症、肝性脑病、免疫性疾病、感染性疾病等的辅助治疗。

1. 适应证

（1）急性药物或毒物中毒（表17-4-1）。

表17-4-1　血液灌流清除的药物或毒物

| 分　类 | 具体药物 |
| --- | --- |
| 巴比妥类 | 巴比妥、苯巴比妥、戊巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥、环己巴比妥、庚巴比妥、戊烯巴比妥、硫喷妥钠 |
| 非巴比妥催眠、镇静药 | 阿达林、水合氯醛、氯丙嗪、氯乙基戊烯炔醇、苯海拉明、地西泮、异丙嗪、丙嗪、甲丙氨酯、甲喹酮、苯乙哌啶酮 |
| 解热镇痛药 | 对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸类、阿司匹林、秋水仙碱、保泰松 |
| 抗抑郁药 | 阿米替林、丙咪嗪、二环类抗抑郁药 |
| 心血管药 | 地高辛、硫氮䓬酮、双异丙吡胺、美托洛尔、普鲁卡因胺、奎尼丁 |
| 抗生素 | 庆大霉素、异烟肼、氨苄西林、克林霉素、氯霉素、氯喹 |
| 抗肿瘤药 | 多柔比星、甲氨蝶呤、表柔比星、5-氟尿嘧啶 |
| 驱虫、杀虫、除草剂 | 蝇蕈素、十氯酮、内吸磷、甲拌磷、对硫磷、甲基对硫磷、甲胺磷、乐果、敌草快、敌敌畏、百草枯、毒鼠强、有机磷类 |
| 其他 | 西咪替丁、茶碱、氨茶碱、苯酚类 |
| 有机溶剂和气体 | 四氯化碳、氧化乙烯、环氧乙烷、二甲苯、三氯乙醇 |

（2）尿毒症，尤其是顽固性瘙痒、难治性高血压病。

（3）重症肝炎，特别是暴发性肝衰竭导致的肝性脑病、高胆红素血症。

（4）脓毒症或系统性炎症综合征。

（5）银屑病或其他自身免疫性疾病。

（6）其他疾病，如精神分裂症、甲状腺危象、肿瘤化疗等。

2. 禁忌证　对灌流器及相关材料过敏者。

### （四）操作流程

1. 治疗前评估

（1）系统病史体格检查，综合评估血液灌流适应证和禁忌证。

（2）常规检查血常规、出凝血指标、肝功能、肾功能、电解质等指标。

（3）向家属及或患者交代病情，签署知情同意书。

2. 治疗前准备

（1）灌流器准备：一次性应用的灌流器出厂前已经消毒，使用前注意检查包装是否完整，确认有效期。

（2）建立血管通路：药物中毒等短时性血液灌流者通常采用临时性血管通路，长期维持性血液灌流者宜采用永久性血管通路。

（3）体外循环动力系统

1）非外源性动力模式：依靠患者良好的心功能与血压，推动血液运行。仅限于医院无专用设备的急诊抢救时，而且患者无循环衰竭时的治疗。

2）外源性辅助动力模式：利用专业血液灌流机或常规血透机或CRRT设备，驱动并调控体外循环。尿毒症患者可以血液灌流与血液透析联合应用，此时灌流器安装到动脉血路，置于透

学习笔记

析器前。

3. 系统设置与预冲　通常可用生理盐水 2000～5000ml 预冲，血泵速度 200～300ml/min，冲洗目的是清除脱落的微粒，使炭颗粒充分湿化、吸水膨胀，同时驱除灌流器内空气。如果在预冲过程中可以看到游离的炭粒冲出，提示已经破膜，必须进行更换。预冲即将结束前，采用 4mg/dl 的肝素生理盐水充满灌流器，保留灌注 20 分钟后，再给予生理盐水 500ml 冲洗，有助于增强抗凝效果。最后将灌流器反转至动脉端向上、静脉端向下的固定方式，准备开始治疗。

4. 制定血液灌流处方

（1）抗凝方案：血液灌流中肝素可被吸附，且由于吸附剂的表面积大，血流速度相对较慢，故肝素的用量要高于普通血液透析时的用量。

1）普通肝素：一般首剂量 0.5～1.0mg/kg，追加剂量 10～20mg/h，间歇性静脉注射或持续性静脉输注；预计血液灌流结束前 30 分钟停止追加。肝素剂量应依据患者的凝血状态个体化调整。

2）低分子肝素：一般给予 60～80IU/kg，在治疗前 20～30 分钟静脉注射，无需追加。40mg/L 肝素生理盐水预冲，保留灌注 20 分钟有助于增强抗凝效果。

3）出血风险高的患者，也可在监测 APTT 下，给予阿加曲班（肝功不全患者慎用）。推荐血液灌流治疗前和结束后进行全面凝血状态监测，以确定合适的抗凝剂种类和剂量。

（2）血流量设置：血液灌流的血流量一般设定 100～200ml/min。因为血流速越快，吸附率越低，治疗所需时间越长；反之，流速越慢，吸附率越高，灌流时间越短。

（3）治疗时间：常用活性炭吸附剂对大多数溶质的吸附在 2～3 小时内达到饱和。因此如果临床需要可每间隔 2 小时更换一个灌流器再进行一次灌流，多数患者经过 2～3 次的灌流即可清除全部药物。但一次灌流治疗的时间一般不超过 3 小时。

5. 血液灌流过程中监测

（1）症状、生命体征监测：在灌流过程中如出现血压下降，则要相应地减慢血泵速度，适当扩充血容量，必要时可加用升压药。当血压下降是由于药物中毒所致而非血容量减少所致时，可边静脉滴注升压药物边进行灌注治疗。

（2）凝血状态监测：参照血液透析凝血状态监测。

（3）系统监测

1）动脉压端报警：动脉监测器低压报警时，提示动脉针或留置导管血流不畅，多因为贴壁或出现血栓所致，应及时调整；动脉报警器高压报警时，提示存在灌流器内凝血，应加大肝素剂量。

2）静脉压端报警：静脉压出现低压报警时，提示血流量不足，多因为灌器内凝血，另外一个原因是患者出现低血压，可通过测定外周动脉压证实并进行相应的处理；静脉压出现高压报警时，多提示除泡器内凝血，滤网堵塞。

3）动脉或静脉端除泡器的异常：动脉或静脉端除泡器内出现纤维蛋白沉积时，动脉端除泡器内血液平面逐渐升高，静脉端除泡器液面下降，提示抗凝剂量不足，应追加肝素剂量，必要时需要更换灌流器。

（4）血液灌流反跳现象：对于中毒患者，一次血液灌流后由于药物或毒物在外周循环内浓度下降。患者症状或体征暂时缓解，但部分脂溶性较高的药物，由于体内分布量大，加上没有进行彻底洗胃，消化道仍有吸收，在灌流后几小时或一日后，外周组织（尤其脂肪组织）中药物或毒物再次释放入血，可再次导致患者昏迷。一旦出现反跳迹象，可以再次进行灌流治疗。

6. 血液灌流并发症处理　血液灌流的并发症与血液透析类似。治疗过程中应注意观察患者有无寒战、发热、胸闷及呼吸困难的出现。但血液灌流有其相关的特殊不良反应。

（1）微粒栓塞：是早期血液灌流最常见的不良反应，由于使用未包裹的活性炭所造成，患者

学习笔记

出现胸闷、呼吸困难症状，一旦出现应立即停止灌流，并给予吸氧及采取其他一些相应的抢救措施。

（2）生物不相容性：多于治疗开始后0.5～1.0小时，表现为寒战、发热、胸闷、呼吸困难、白细胞或血小板一过性下降，一般不需要中止灌流治疗，可适量静脉推注地塞米松、吸氧等。如果经过上述处理症状不缓解并严重影响生命体征而确系生物不相容导致者应及时中止灌流治疗。

（3）血小板减少：未包裹的活性炭灌流也容易导致血小板减少，与其血液相容性差有关。凝血状态监测：参照血液透析凝血状态监测。

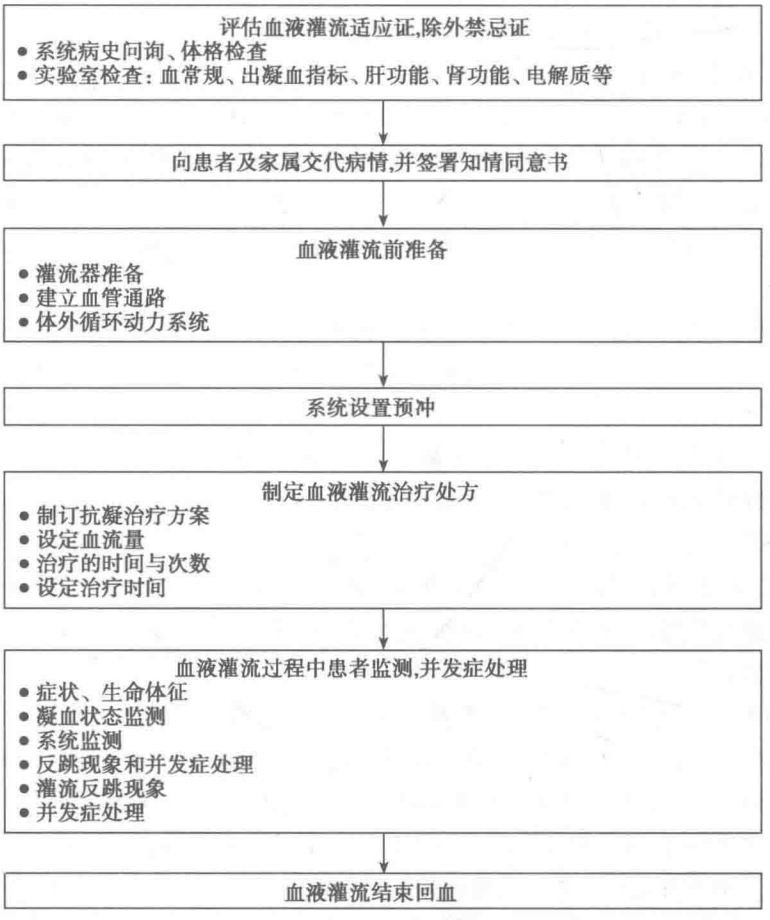
（4）白细胞减少：血液灌流吸附颗粒表面补体活化可能导致白细胞下降，多为一过性。

（5）出凝血功能紊乱：血液灌流可吸附某些凝血因子（如纤维蛋白原）和纤维连接蛋白导致凝血。在肝性脑病患者使用血液灌流治疗中可能出现严重凝血，与血小板聚集有关，血小板聚集过程中释放的血管活性胺类物质可引起血压下降。在血液灌流前预先服用阿司匹林、磺吡酮或前列环素可抑制血小板聚集，降低血小板减少，预防低血压。

（6）空气栓塞：主要由于治疗前体外循环体系中气体未完全排除干净、治疗过程中血路连接处不牢固或出现破损而导致气体进入体内。一旦出现须立即停止灌流治疗，采取头低左侧卧位、高浓度吸氧、必要时应用地塞米松，严重者及时进行高压氧治疗。

7. 结束治疗与回血急性药物中毒抢救结束后可采用空气回血。尽量避免生理盐水，以免被吸附的物质重新释放入血。

【血液灌流操作流程】




学习笔记

## 三、血浆置换

### （一）定义

血浆置换是一种用来清除血液中大分子物质的血液净化疗法，其基本过程是将患者血液由血泵引出体外，经过血浆分离器，分离血浆和细胞成分，去除致病性血浆或选择性地去除血浆中的某些致病因子，然后将细胞成分、净化后血浆及所需补充的置换液输回体内。

### （二）血浆置换原理

血浆置换通过分离血浆，清除某些疾病的相关致病因子，包括自身抗体、循环免疫复合物、异性抗原、低密度脂蛋白、肿瘤异型蛋白（轻链、重链、副蛋白等）、内毒素等。另外血浆置换还具有非特异性治疗作用，可以降低血清中的细胞因子、补体、纤维蛋白原等，也可以改变细胞因子，恢复补体、凝血因子和调理因子的功能，恢复网状内皮细胞的吞噬功能及减少肿瘤细胞的封闭因子，增加肿瘤细胞对治疗药物的敏感性，达到调节免疫系统的作用。

### （三）血浆置换技术

根据血浆分离方法不同，血浆置换分为膜式和离心式两种血浆分离法，目前大多采用膜式分离法。膜式血浆分离器是用高分子生物膜制成的中空纤维型滤器。滤过膜孔径 0.2 ~ 0.5μm，该孔径可允许全部血浆成分滤过，而留下细胞成分，并能滤过 80% 以上的大分子物质，膜通透性高。

血浆置换包括单重血浆置换、双重血浆置换。单重血浆置换是利用离心或膜分离技术分离并丢弃体内含有高浓度致病因子的血浆，同时补充同等体积的新鲜冰冻血浆或新鲜冰冻血浆加少量白蛋白溶液。双重血浆置换是使血浆分离器分离出来的血浆再通过膜孔径更小的血浆成分分离器，将患者血浆中相对分子质量远远大于白蛋白的致病因子，如免疫球蛋白、免疫复合物、脂蛋白等丢弃，将含有大量白蛋白的血浆成分回输至体内，它可以利用不同孔径的血浆成分分离器来控制血浆蛋白的除去范围。

### （四）血浆置换适应证和禁忌证

1. 适应证　血浆置换广泛应用于神经系统疾病、血液系统疾病、肾脏病、代谢性疾病、结缔组织病、移植等多个领域。

（1）风湿免疫性疾病：系统性红斑狼疮（尤其是狼疮性脑病）、难治性类风湿关节炎、系统性硬化症、抗磷脂抗体综合征等。

（2）免疫性神经系统疾病：重症肌无力、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（Guillain-Barrè syndrome）、Lambert-Eaton 肌无力综合征、多发性硬化病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病等。

（3）消化系统疾病：重症肝炎、严重肝衰竭、肝性脑病、胆汁淤积性肝病、高胆红素血症等。

（4）血液系统疾病：多发性骨髓瘤、高 γ-球蛋白血症、冷球蛋白血症、高黏滞综合征（巨球蛋白血症）、血栓性微血管病［血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒综合征（TTP/HUS）］、新生儿溶血性疾病、白血病、淋巴瘤、重度血型不合的妊娠、自身免疫性血友病甲等。

（5）肾脏疾病：抗肾小球基底膜病、急进性肾小球肾炎、难治性局灶节段性肾小球硬化症、系统性小血管炎、重症狼疮性肾炎等。

（6）器官移植：器官移植前去除抗体（ABO 血型不兼容移植、免疫高致敏受者移植等）、器官移植后排斥反应。

（7）自身免疫性皮肤疾病：大疱性皮肤病、天疱疮、类天疱疮、中毒性表皮坏死松解症、坏疽性脓皮病等。

（8）代谢性疾病：纯合子或半纯合子型家族性高胆固醇血症等。

（9）药物中毒：药物过量（如洋地黄中毒等）、与蛋白结合率高的毒物中毒。

（10）其他：浸润性突眼等自身免疫性甲状腺疾病、多脏器衰竭等。

学习笔记

2. 禁忌证　无绝对禁忌证，相对禁忌证包括：

（1）对血浆、人血白蛋白、肝素等有严重过敏史。

（2）药物难以纠正的全身循环衰竭。

（3）非稳定期的心、脑梗死。

（4）颅内出血或重度脑水肿伴有脑疝。

（5）存在精神障碍而不能很好配合治疗者。

（五）操作流程

1. 治疗前评估

（1）系统的病史、体格检查，综合评估患者行血浆适应证和禁忌证，确定是否应进行血浆置换及其治疗模式（单重血浆置换或双重血浆置换）。

（2）实验室检查：血常规、出凝血指标、肝功能、肾功能、电解质、原发病相关指标等。

（3）向家属及或患者交代病情，签署知情同意书。

2. 治疗前准备

（1）建立血管通路：多为临时性血管通路。

（2）治疗物品准备：除完成血浆置换所需仪器、器材和相关物品外，需常规准备地塞米松、肾上腺素等急救药品和器材。

3. 制定血浆置换处方

（1）血浆置换频率：取决于原发病、病情的严重程度、治疗效果及所清除致病因子的分子量和血浆中的浓度，应个体化制订治疗方案，一般血浆置换疗法的频度是间隔 1～2 天，一般 5～7 次为 1 个疗程。

（2）血浆置换剂量：单次置换剂量通常置换血浆容量 1～1.5 倍，最多不超过 2 倍。患者的血浆容量可以按照下述公式进行计算和估计：

$$血浆容量=(1-血细胞比容)\times[b+(c\times体重)]$$

其中：血浆容量的单位为 ml，体重的单位为 kg。b 值男性为 1530，女性为 864；c 值：男性为 41，女性为 47.2。

血浆容量的估计可根据下述公式来计算

$$血浆容量=0.065\times体重\times(1-血细胞比容)$$

体重的单位为 kg。

（3）置换液：多用 4%～5% 白蛋白，也可使用血浆制品、晶体液及低分子右旋糖酐、凝胶和羟乙基淀粉等血浆代用品，血浆代用品总量不超过总置换液量的 20%。治疗血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒综合征（TTP/HUS）时应使用冷沉淀新鲜冰冻血浆作为置换液，且不主张双重血浆置换。

（4）抗凝方案：同血液灌流。

4. 血浆置换过程　监测常血浆分离器的血流速度为 80～100ml/min，血浆成分分离器的速度为 25～30ml/min。治疗应密切观察患者血压、心率等生命指征。机器运行情况包括：全血流速、血浆流速、分离血浆流速、动脉压、静脉压、跨膜压和膜内压变化等。

5. 血浆置换并发症处理　血浆置换并发症与血液透析类似，包括与血管通路及抗凝剂相关的并发症。与置换有关的并发症包括：

（1）过敏和变态反应：与输入异体血浆有关，通常表现为寒战、皮疹、瘙痒、发热和低血压等，可在血浆输入前预防性应用糖皮质激素和抗组胺药物。出现上述症状时减慢或停止血泵，停止输入可疑血浆或血浆成分，予以糖皮质激素、抗组胺类药物治疗，出现过敏性休克的按休克处理。

学习笔记

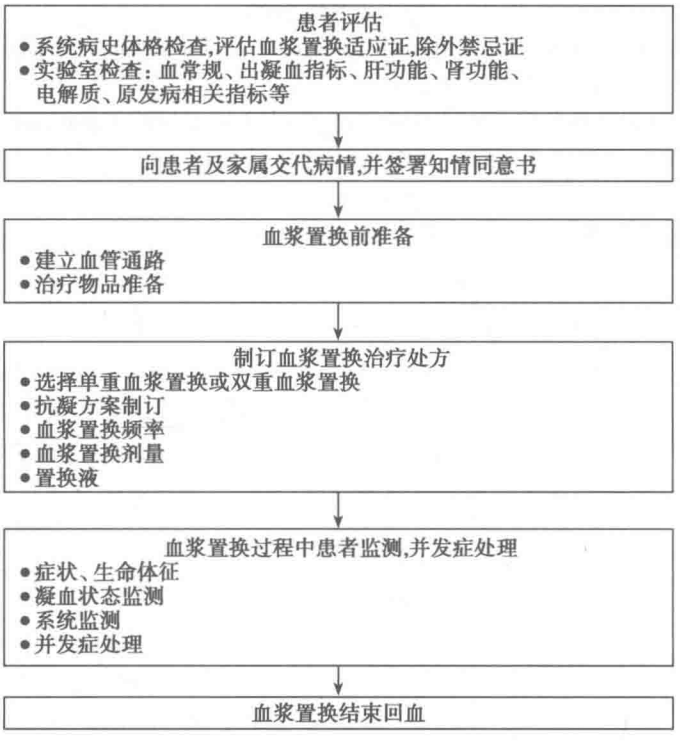
（2）低血压：与置换液补充量不足、血管活性药物清除或过敏反应有关，应正确计算需要补充的血浆量，治疗开始后逐渐增加血流量至目标值，必要时使用血管活性药物。

（3）出血倾向：血浆置换过程中血小板破坏、抗凝药物过量、或大量使用白蛋白置换液置换血浆导致凝血因子缺乏。对于高危患者及短期内多次、大量置换者，必须补充适量新鲜血浆。

（4）感染倾向：与大量输注白蛋白有关，导致体内免疫球蛋白和补体成分缺乏，可适量补充新鲜血浆或静脉注射大剂量免疫球蛋白。

6. 血浆置换结束回血，同步应用免疫抑制剂大部分血浆置换适应证与免疫球蛋白增高有关。血浆置换可清除致病因子，但不能抑制其产生，因此血浆置换后应同时应用免疫抑制剂。

【血浆置换操作流程】




## 四、免疫吸附

免疫吸附疗法是通过体外循环，将分离出的含致病因子的血浆通过以抗原-抗体或某些具有特定物理化学亲和力的物质作为配基与载体结合而制成吸附柱，利用其特异吸附性能，选择性或特异性地清除血液中致病物质。

根据吸附剂与被吸附物之间作用原理，吸附剂分为生物亲和型和物理化学亲和型。生物亲和型包括抗原抗体结合型、补体结合型、Fc 结合型；物理化学亲和型包括静电结合型、疏水结合型。吸附剂通常交联于载体上，常见的载体材料包括琼脂糖凝胶、葡聚糖、二氧化硅凝胶、聚乙烯醇珠、树脂等。

吸附方式分为全血吸附和血浆吸附。由于吸附剂对血液有形成分有损伤和激活作用，临床基本不使用全血吸附。血浆吸附是用血浆分离器或离心方法分离血细胞和血浆，血浆流经吸附柱，清除致病免疫复合物等有害成分，净化后的血浆与血细胞汇合，重新回输至患者体内。为增强吸附效果，可同时串联几个吸附柱；一次性吸附柱不能再生，最大治疗量为 2000ml 血浆；而采用双柱吸附系统时，当第一个吸附柱（柱 A）饱和后，可运行另一个吸附柱（柱 B），而柱 A 此时经

学习笔记

特制洗脱液及缓冲液处理后再生；当柱 B 饱和后，同法在使用柱 A 的同时再生柱 B，如此可循环使用，具有强大的吸附能力，单次治疗可完成较大量血浆中致病因子的清除。

免疫吸附与血浆置换均可有效清除致病因子，临床适应证相似。但免疫吸附较血浆置换选择性更强，清除效率更高，且无需补充置换液，具有其独特优势。

免疫吸附安全性较好。常见的不良反应包括生物不相容性、变态反应、低血压等，以及与血管通路及抗凝剂相关的并发症。

（王力宁）

## 参考文献

1. 王质刚. 血液净化学. 第 3 版. 北京：北京科学技术出版社，2010.
2. 陈香美. 血液净化标准操作规程. 北京：人民军医出版社，2010.
3. 黎磊石，刘志红. 中国肾脏病学. 北京：人民军医出版社，2008.
4. Shemin D，Briggs D，Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange：a prospective study of 1727 procedures. J Clin Apher，2007，22(5)：270-276.
5. Braun N，Bosch T. Immunoadsorption，current status and future developments. Expert Opin Investig Drugs，2000，9(9)：2017-2038.

学习笔记

# 第十八章 肾移植的内科问题

## 第一节 移植肾急性排斥反应

终末期肾病受者接受了不同遗传背景(供体)的肾脏,由于供、受者移植抗原不同,在不使用免疫抑制剂的情况下,移植肾可能受到体内以淋巴细胞为主的免疫活性细胞和抗体的"攻击",这就是肾移植排斥反应(Renal allograft rejection),它是影响移植肾早期存活的主要原因。排斥反应根据发生的时间、机制和移植肾病理有不同的分类方法。根据排斥反应发生的时间,通常可分为超急性、加速性、急性和慢性排斥反应;根据排斥反应发生的机制不同,分为细胞性和体液性排斥反应;根据移植肾病理形态的不同,可分为小管间质性排斥反应和血管性排斥反应,不同的排斥反应的临床表现,治疗方法以及预后大不相同。随着新型免疫抑制剂不断在临床应用,肾移植术后排异发生率在逐年下降,国内外主要的移植中心急性排斥反应发生率10%~25%,但是排斥反应仍然是肾移植术后主要的并发症之一,也是目前导致移植肾失功的主要原因。

虽然移植肾排斥反应的发生机制和详细过程并不完全清楚,但一般认为排斥反应主要由T淋巴细胞介导的免疫应答反应。近十年来,抗体介导的排斥反应越来越受到重视,超急性和加速性排斥反应主要以抗体介导为主,急性和慢性排斥反应除了淋巴细胞以外,抗体也起了重要的作用,尤其对于激素冲击治疗无效的急性排斥反应,抗体往往起了主要的作用。肾移植术后多种原因可以导致血清肌酐升高,但急性排斥仍是引起移植后早期血清肌酐升高的重要原因。

### 临床病例

**首次门诊病历摘要**

患者男性,30岁。因肾移植术后1个月,血肌酐升高1周来医院就诊。患者1个月前因终末期肾病行亲属活体肾移植手术,术后服用泼尼松联合环孢素及麦考酚钠肠溶片三联抗排斥治疗,同时予以地尔硫䓬提高药物浓度,术后肾功能稳定下降,血肌酐稳定在122μmol/L左右。1周前复查肌酐151μmol/L,1周后血肌酐进行性升高至355μmol/L。无发热、无胸闷气急、无尿量减少、无尿路刺激症状,无移植肾区疼痛。既往确诊IgA肾病5年,行血液透析治疗2年。否认有糖尿病、冠心病病史,否认有结核、肝炎等传染病病史,无外伤及其他手术病史。否认食物及药物过敏史。无烟酒不良嗜好。父母健在,母亲捐肾。

【问题1】门诊见一例肾移植以后肌酐升高的患者,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括肌酐升高的时间、升高幅度、升高时有无伴随症状,尿量情况、腹泻情况、近期免疫抑制剂血药浓度等。

**知识点**

**肾移植肾功能异常的常见原因**

肾移植以后血肌酐升高是比较常见现象,也是需要积极明确原因处理的并发症。血肌酐升高需要排除:①假性血肌酐升高:如实验误差等原因导致的血肌酐升高;②外科原因导

学习笔记

致的移植肾完全和不完全梗阻，尿漏，血管栓塞、胆固醇栓塞等外科原因。临床上需要行移植肾超声等影像学检查进一步排除；③肾前性容量因素导致血肌酐升高，移植病人由于需要服用抗排斥药物如霉酚酸酯、他克莫司等药物，此类药物导致腹泻，此外需要注意询问有无不洁饮食亦可导致腹泻；④钙调免疫抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）药物中毒，由于环孢素、他克莫司等药物在高浓度时会导致药物肾毒性而引起血肌酐升高；⑤尿路感染，移植后免疫抑制剂的使用使患者的抵抗力下降，外科手术移植肾输尿管膀胱再植可出现输尿管反流均可导致患者容易发生尿路感染，严重者可诱发肾盂肾炎从而血肌酐升高；⑥移植肾排斥反应，由于异体肾脏需要长期的免疫抑制剂维持，在免疫抑制剂不足下出现排斥反应。

知识点

急性排斥与钙调磷酸酶抑制剂肾毒性鉴别诊断的临床线索

| | 急性排斥 | CNI 药物中毒 |
|---|---|---|
| 钙调免疫抑制剂药物浓度 | 正常/低 | 高 |
| C 反应蛋白 | 升高 | 正常 |
| 发热 | 可能存在 | 无 |
| 少尿 | 可能存在 | 无 |
| 血肌酐升高幅度 | 快 | 慢 |
| 移植肾触诊 | 增大或伴疼痛 | 正常 |

学习笔记

【问题2】门诊见一例肾移植以后血肌酐升高的患者，体检要点包括哪些？

**思路：** 体格检查包括移植肾局部有无肿胀压痛，双下肢有无水肿，患者闭眼时双手有无震颤（有无震颤目的需要排除有无 CNI 的神经毒性）。

该患者体格检查结果：血压 146/76mmHg，P 88 次/分，R 20 次/分，T 37.2℃。慢性病容，眼睑及颜面部无水肿，面部痤疮，颈静脉无怒张，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音，心律齐，未闻及心包摩擦音，腹软，肝脾肋下未触及肿大，左下腹可见一斜行长约 16cm 手术切口，切口愈合佳，病理征未引出，全身淋巴结未及肿大，双下肢无水肿，左侧髂窝，移植肾触诊肾脏有轻度压痛。闭眼时双手无震颤，原肾无压痛及叩击痛。

【问题3】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 复查肾功能、尿常规、移植肾 B 超、环孢素血药浓度。

该病例门诊检查结果：环孢素血药浓度（$C_0$）165.1ng/ml。麦考酚酸浓度测定 2.16ng/ml。尿检红细胞 3～5 个/HP，白细胞 5～8 个/HP，蛋白质（+）。血白细胞计数 $9.3\times10^9$/L，中性粒细胞 63.4%，血红蛋白 113g/L，血小板计数 $321\times10^9$/L。血总蛋白 65.4g/L，白蛋白 39.3g/L，谷丙转氨酶 18U/L，总胆红素 9μmol/L，肌酐 355μmol/L，尿素 14.2mmol/L，尿酸 470μmol/L，甘油三酯 2.33mmol/L，总胆固醇 4.98mmol/L。移植肾 B 超：大小 10.5cm×5.0cm×4.8cm，肾动脉阻力 0.68，段动脉阻力 0.70，叶间动脉指数 0.71，弓形动脉阻力指数 0.72。

【问题4】根据目前病史和体格检查及化验结果，该患者门诊初步的诊断是什么？

**思路：** 患者血肌酐进行性升高，移植肾触诊肾脏有轻度压痛，心肺检查阴性，肾移植病史，因此诊断移植肾急性肾损伤，原因尚不清楚。需要住院诊断和治疗。

### 住院诊断及治疗经过

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，肝肾功能、电解质、空腹血糖、血脂测定，胸片，心电图，泌尿系B超检查。为排除肌酐升高的原因，患者还进行以下检查：病毒指标乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒抗体、多瘤病毒等。为了明确病理类型，检查凝血功能正常后，进行了肾活检。

实验室检查结果：尿检红细胞0～2个/HP，蛋白质(+)，尿葡萄糖阴性，尿pH 5.50，比重1.012。粪便隐血试验阴性。血常规白细胞计数$5.2\times10^9$/L，中性粒细胞80.7%，血红蛋白111g/L，血小板计数$281\times10^9$/L。凝血功能常规检查凝血酶原时间12.8秒。总蛋白61.0g/L，白蛋白35.3g/L，谷丙转氨酶16U/L，总胆红素7μmol/L，肌酐366μmol/L，尿素16.3mmol/L，尿酸461μmol/L，甘油三酯0.72mmol/L，总胆固醇4.95mmol/L，钾5.64mmol/L，钠140mmol/L，氯110mmol/L，总钙2.28mmol/L，无机磷1.08mmol/L，空腹血糖8.61mmol/L。尿Decoy细胞阴性。泌尿系彩超：移植肾血流灌注佳。胸部CT：左肺上叶少许炎症。

肾脏病理检查结果(图18-1-1)：光学显微镜：病理穿刺取材皮髓部，肾组织标本2条，肾小球16个，肾血管4条。肾小球：体积肿大，未见分叶，球性硬化19%，节段硬化0个，未见新月体，无细胞增多。系膜区局灶节段性轻度增生，系膜细胞轻度增生，系膜基质轻度增多。肾小管：近曲小管上皮细胞局灶颗粒变性，肿胀，肾小管局灶萎缩(10%)，小管基底膜增厚，可见小管炎，1～12单个核细胞/小管切面，累及多个小管。肾血管：细小动脉内皮细胞肿胀，未见透明变性，重度动脉内膜炎，挤压管腔>25%。肾间质：弥漫单个核细胞浸润(>50%)，可见水肿，局灶纤维组织增生(10%)，管周毛细血管腔内未见炎细胞。特殊染色：PTAH(－)、刚果红染色(－)、高锰酸钾消化染色(－)，免疫组化：SMA(+++)、CD3(++++)、CD8(++++)、CD20(++)、CD68(++++)、FoxP3 8个/HP、GB 15个/HP、IP10(+)、SV40(－)、C4d小灶(+)。电子显微镜：小管上皮细胞空泡变性。

病理诊断：(肾穿刺)移植肾急性排斥反应(ⅠA+ⅡB)。

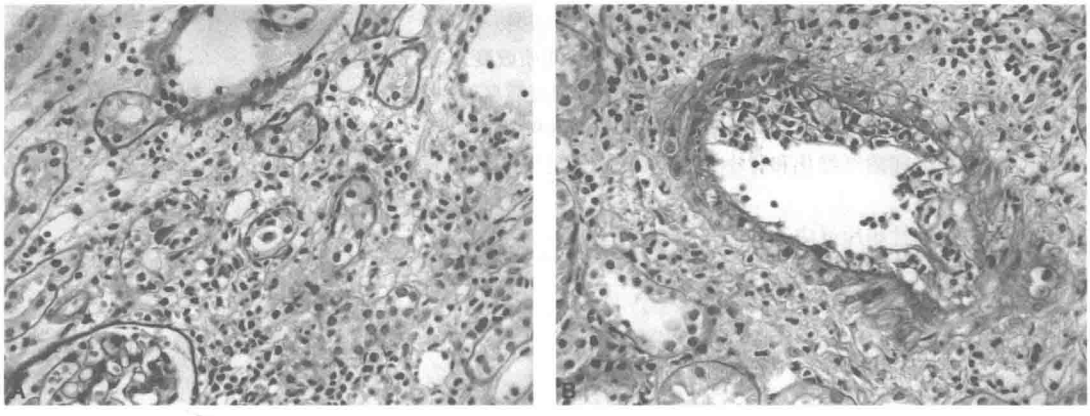


图18-1-1　肾脏病理检查结果

A.(PAS染色)可见细小动脉内皮细胞肿胀，未见透明变性，重度动脉内膜炎，挤压管腔>25%；
B.(PAS染色)可见小管炎：1～12单个核细胞/小管切面，累及多个小管

【问题5】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：**患者诊断为移植肾急性细胞性排斥反应(ⅠA+ⅡB)。

学习笔记

知识点

Banff 2007 移植肾病理

1. 正常的移植肾病理改变(无明确病变)
2. 抗体介导的改变
   受体体内存在供体特异性抗体,病理 C4d 阳性,有组织学改变
   C4d 阳性,但无活动性排斥反应的形态学依据
   C4d 阳性,体内存在供体特异性抗体,无急性或慢性 T 细胞介导的、或者抗体介导的排斥反应不明确是否同时存在临界改变或者急性肾小管坏死
   急性抗体介导的排斥反应
      C4d 阳性,体内存在供体特异性抗体,有急性组织损伤的形态学依据
      Ⅰ型:急性肾小管坏死样改变伴轻度炎性细胞浸润
      Ⅱ型:管周毛细血管或者肾小管毛细血管伴炎性细胞浸润和(或)血栓
      Ⅲ型:动脉病变
   慢性活动性抗体介导的排斥反应
      C4d 阳性,体内存在供体特异性抗体,慢性组织损伤的形态学依据,例如 GBM 双轨和(或)管周毛细血管基底膜多层和(或)间质纤维化/肾小管萎缩和(或)动脉纤维性内膜增厚
3. 临界改变:类似急性 T 细胞介导的排斥反应
   无动脉内膜炎,但可见灶性肾小管炎伴少量间质性炎细胞浸润或间质性炎性细胞浸润伴轻度肾小管炎
4. T 细胞介导的排斥反应
   急性 T 细胞介导的排斥反应
      ⅠA 级:肾间质明显细胞浸润(肾实质受累>25%),灶性中度肾小管炎
      ⅠB 级:肾间质明显细胞浸润(肾实质受累>25%),灶性重度肾小管炎
      ⅡA 级:轻-中度动脉内膜炎
      ⅡB 级:重度动脉内膜炎,挤压管腔>25%
      Ⅲ级:透壁性动脉炎和(或)动脉纤维素样变性,中膜平滑肌细胞坏死,伴淋巴细胞浸润
   慢性活动性 T 细胞介导的排斥反应
      慢性移植物动脉病变(动脉内膜纤维化,纤维化区伴单核细胞浸润、新生内膜形成
5. 间质纤维化和肾小管萎缩(无其他特异性病因依据)
   可见非特异性血管和肾小球硬化,由肾小管-间质改变来进行分类:
   Ⅰ级:轻度间质纤维化和肾小管萎缩(<25% 肾皮质区)
   Ⅱ级:中度间质纤维化和肾小管萎缩(26% ~50% 肾皮质区)
   Ⅲ级:重度间质纤维化和肾小管萎缩/肾小管消失(>50% 肾皮质区)
6. 其他类型
   和急性、慢性排斥反应无关的改变

知识点

移植肾急性排斥反应的分类

根据急性排斥反应的发生机制,我们可以将急性排斥反应分为细胞介导的急性排斥反应和抗体介导的急性排斥反应(急性体液性排斥反应),但大部分急性排斥反应是由于急性细胞性排异,但有时体液因素也同时参与。抗体介导的急性排斥反应或是急性体液性排斥反应,其诊断标准除了急性排斥反应的临床表现,组织病理以急性血管炎,内皮细胞损害为主要特征,免疫组化肾小管周围毛细血管 C4d 沉积以及血液中抗供者特异性抗体阳性,必须同时符合上述四条标准才能诊断抗体介导的急性排斥反应,如果只具备前三条,只能诊断疑似抗体介导的急性排斥反应。

学习笔记

知识点

移植肾急性排斥的临床诊断

急性排斥反应临床主要表现为尿量减少，体重增加，轻中度发热，血压上升，可伴有移植肾肿胀，并有移植肾压痛，还可以伴有乏力、腹部不适、胃纳减退等症状，近年来随着新型免疫抑制剂的大量运用，典型的排斥反应已经不多见了。发生急性排异时患者血肌酐会显著上升，尿液中蛋白及红细胞也会显著增多，彩色多普勒往往提示移植肾胀大，皮髓质交界不清，移植肾彩超阻力系数升高等，血常规中有时可见中性粒细胞升高、贫血及血小板减少。

近年来一些诸如血氧水平依赖的功能磁共振成像（blood oxygenation level dependent magnetic resonace imaging，BOLD MRI）也开始应用于无创性急性排异的诊断。急性排斥反应的病理穿刺提示间质和肾小管上皮细胞单核细胞浸润（小管炎），在较为严重的急性血管性排异中亦可见单核细胞在血管内皮细胞浸润（血管内膜炎），伴有间质水肿等。1991年由肾脏病理学家、肾脏病学家和肾移植外科学家在加拿大的Banff首次提出了移植肾排斥反应的诊断标准（Banff标准），为临床诊断、治疗、估计预后提供了重要依据，目前在国际上已被广泛接受，最新修订的是Banff 2007标准。临床上诊断急性排斥反应虽然不是很复杂，但是我们还需排除急性肾小管坏死、肾后性梗阻、肾动脉狭窄、肾静脉栓塞、环孢素中毒、多瘤病毒感染、移植肾肾盂肾炎等情况，尽早行移植肾活检有助于鉴别。

【问题6】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为急性细胞性排斥，如何治疗？

**思路：** 免疫抑制治疗和并发症防治。

给予甲强龙针500mg静脉滴注，每天一次，连用3天，复查血肌酐下降至185μmol/L，继续观察2天无明显下降，予以抗胸腺细胞球蛋白（ATG）75mg静脉滴注，每天一次，连用5天，激素冲击过程改用环孢霉素为他克莫司作为基础免疫抑制剂。

同时给予奥美拉唑保护胃黏膜；碳酸钙和维生素$D_3$预防骨质疏松。

知识点

移植肾急性排斥的治疗

（1）糖皮质激素：甲泼尼龙冲击治疗，是治疗急性排斥反应首选和最常用的方法，75%～80%的患者有效，剂量为6～10mg/（kg·d），连续3～5天，同时应注意胃肠道副作用和后期严重感染的发生。

（2）抗体治疗：对于甲泼尼龙冲击治疗无效的急性排斥反应，称为耐激素的急性排斥反应，占20%～40%，这类排斥往往有抗体因素参与，联合清除或中和抗体也是治疗成功的有效手段。目前常用的单克隆抗体有抗胸腺细胞球蛋白（ATG）、抗淋巴细胞球蛋白（ALG）或抗CD3单克隆抗体等，根据严重程度，疗程5～14天，抗体治疗可以使75%～90%耐激素的急性排斥反应逆转。此外近年来IL-2R单克隆抗体及CD20单克隆抗体也开始应用于临床预防急性排斥的发生。抗体介导的急性排斥反应（急性体液性排斥反应）需同时进行血浆置换或免疫吸附去除抗体，也可联合大剂量丙种球蛋白中和抗体，一般治疗7～10天；新近有抗CD20单克隆抗体成功治疗抗体介导的急性排斥反应的报道。注意预防强化治疗的并发症，包括多/单克隆抗体可能产生的过敏反应以及强化治疗后易发生感染并发症等。

【问题7】移植肾急性排斥的预后如何？

**思路：** 对于肾脏移植术后发生的早期（1年内）的急性排斥通过药物完全逆转后，并不影响移植肾的长期存活，该患者经过治疗后肾功能完全恢复正常，因此并不影响移植肾的长期存活。

学习笔记

移植后因发生急性排斥反应，需要强化免疫抑制治疗，后期需要预防强化带来的感染的副作用，一般可使用复方新诺明（SMZco）预防卡氏肺囊虫感染，缬更昔洛韦或更昔洛韦预防巨细胞病毒感染。

知识点

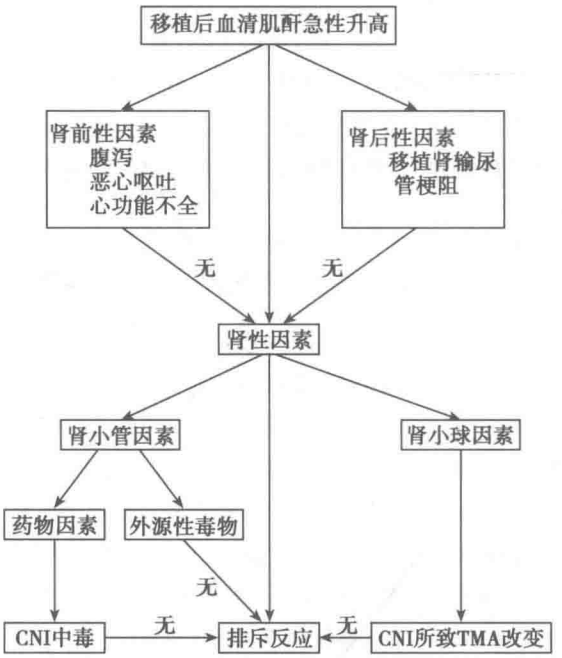
移植肾急性排斥与预后的关系

（1）排斥逆转情况：完全逆转的急性排斥对长期预后基本不影响。
（2）排斥次数：排斥次数发生越多则预后越差。
（3）排斥发生时间：越晚发生的排斥预后越差。
（4）病理表现：病理级别越高则预后越差，有动脉内膜炎的预后差。

治疗结果及随访

该患者诊断较为及时，病理明确为急性细胞性排斥反应，首选甲泼尼龙冲击治疗，肌酐有下降但仍比排斥发生前明显偏高，此时加用了多克隆抗体 ATG 继续抗排斥治疗，血肌酐在抗体治疗后第四天肌酐下降至 130μmol/L，同时调整他克莫司浓度在 7～9ng/ml，出院后门诊每周随访，1 周后肌酐进一步下降至 116μmol/L，同时使用 SMZco 预防卡氏肺感染，随访已 6 个月，肌酐稳定在 110～125μmol/L。

【急性排斥诊断流程】




（陈江华）

## 参考文献

1. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(7): 2099-2106.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009, 9 Suppl 3: S1-155.

学习笔记

3. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant, 2008, 8(4): 753-760.
4. Botermans JM, de Kort H, Eikmans M, et al. C4d staining in renal allograft biopsies with early acute rejection and subsequent clinical outcome. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 1207-1213.
5. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(1): 42-48.
6. Han F, Xiao W, Xu Y, et al. The significance of BOLD MRI in differentiation between renal transplant rejection and acute tubular necrosis. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(8): 2666-2672.
7. Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. Transpl Int, 2013, 26(6): 563-575.
8. Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, et al. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. Am J Transplant, 2007, 7(4): 832-841.

## 第二节　肾移植后肺部感染

肾移植成为晚期肾脏疾病的重要治疗手段。近年发现，术后感染，尤其是肺部感染，严重威胁肾移植后患者的生命。肾移植后由于患者免疫力低，各种机会感染均有可能，且病原体早期确认困难，病情进展快，双重感染和混合感染多，容易发展成为急性呼吸窘迫综合征（ARDS），如不及时控制病情，后果不堪设想。肺部感染是肾移植患者最主要的并发症与死亡原因之一。研究防治肾移植术后肺部感染（pulmonary infection after renal transplantation），对于提高肾移植术后的长期生存率具有重要意义。

知识点

### 重症肺部感染及急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的诊断标准

美国胸科协会（America Thoracic Society, ATS）把重症肺部感染界定为：呼吸频率增快≥30 次/分；低氧血症；呼吸指数≤250；胸片显示双肺叶受累或入院后 48 小时内病变范围扩大超过 50%。

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）诊断标准：肺部原发病；呼吸困难；氧合指数<200；双肺浸润性改变；排除左心功能衰竭。

### 临 床 病 例

#### 首次门诊病历摘要

患者因慢性肾小球肾炎、尿毒症、腹膜透析于××××年 11 月来院行同种异体肾移植术（尸体供肾）。术后予泼尼松、他克莫司、霉酚酸酯三联抗排异治疗，患者肾功能恢复可，血肌酐维持于 100～110μmol/L 左右。3 个月前来院行程序性活检，肾穿病理报告移植肾状态偶见小管炎。患者 6 天前无明显诱因下出现活动后气急，伴头晕乏力纳差，并有发热，T 37.6℃，无咳嗽咳痰，无恶心呕吐，无腹痛腹泻，无移植肾区疼痛、胀痛，无尿频尿急尿痛，无肉眼血尿及泡沫尿，无夜尿增多，无下肢水肿等不适。目前免疫抑制剂治疗方案：泼尼松 10mg，1 次/天；他克莫司 1mg，2 次/天；霉酚酸酯 0.5g，2 次/天；合心爽 30mg，2 次/天。今日患者急诊查血肌酐为 140μmol/L，有活动后气急，伴乏力，无咳嗽咳痰等其他不适，为求进一步诊治，门诊拟“肾移植状态，发热待查”收入住院。

【问题 1】门诊见一例肾移植术后发热的患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括发热的最高体温、热型、持续时间、有无伴随症状如咳嗽、胸闷、气促，尿路刺激症状、消化道症状等，感染发生在移植后时间。

学习笔记

知识点

肾移植后肺部感染的主要特点

肾移植后肺部感染的主要特点：肾移植后患者的免疫功能相对低下，肺部感染的症状和临床经过与普通人的肺部感染不完全相同。其特点在于：临床表现不典型。感染易播散、严重感染发生率高、病情凶险、病死率高等。①感染的病原体种类多、数量多、耐药多：病原体包括细菌、真菌、病毒、肺孢子虫等，且混合感染较多见。②起病大多隐匿，但也有部分患者急骤起病，呈暴发性经过，迅速发展至呼吸衰竭；发热常为首发症状，高热常见，很少寒战；在感染早期，咳嗽咳痰少见多为干咳，咳痰者不足1/4；肺部体征不明显。③大多数感染发生于移植后6个月内。

知识点

移植后不同时间点感染情况

| 术后时间 | 病原菌分类 |
| --- | --- |
| 0～1个月 | 细菌感染：创口感染、肺部感染、尿路感染、肾盂肾炎、菌血症<br>病毒：单纯疱疹、肝炎 |
| 1～6个月 | 病毒：巨细胞病毒（CMV）、EB病毒、带状疱疹病毒<br>真菌：白色念珠菌、曲霉菌、隐球菌<br>细菌：listeria，legionella，nocardia<br>原虫：卡氏肺囊虫 |
| 6个月以上 | 细菌：社区获得性肺炎、结核<br>病毒：乙型、丙型肝炎、CMV |

【问题2】门诊见一例肾移植术后发热的患者，体检要点包括哪些？

**思路：** 肺部体征，尿路感染体征，腹部体征。

【问题3】根据目前病史、体格检查及化验结果，该患者可能患的是哪种疾病？

**思路：** 患者活动后胸闷伴有发热，肾移植后长期应用免疫抑制剂病史，因此考虑肺部感染的可能性较大。

【问题4】该病例目前需要做哪些实验室检查？

**思路：** 血常规，尿常规，肺部影像学检查及动脉血气分析。

结果：该患者的肺部CT提示双肺间质性改变（图18-2-1）。



图18-2-1　患者肺部CT提示双肺间质性改变

学习笔记

动脉血气分析提示：pH 7.25、氧分压 70.7mmHg，二氧化碳分压 28mmHg。

知识点

肺部影像表现与病原菌关系

| 影像学异常表现 | 急性起病 | 慢性起病 |
| --- | --- | --- |
| 结节状肺浸润 | 细菌 | 真菌、星形诺卡菌、结核、PCP |
| 空洞 | 细菌、真菌 | 结核 |
| 支气管血管周围异常 | 细菌 | CMV、PCP、真菌、星形诺卡菌、结核 |
| 肺实变 | 细菌 | 真菌、星形诺卡菌、结核、病毒、PCP |
| 弥漫性间质浸润 | | CMV、PCP、真菌（罕见） |

注：CMV：巨细胞病毒；PCP：卡氏肺囊虫

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：** 该病例符合肺部感染伴有氧合异常，病因尚不清楚。需要住院诊断和治疗。

【问题6】为明确诊断，该患者还需要做哪些检查？

**思路：** 鉴定病原体除常规进行血、痰、咽拭子和中段尿培养外，血液查 G/GM 实验排除是否有真菌感染，血液查 CMV-DNA，pp65 和抗体。必要时经纤维支气管镜进行肺活检和肺泡灌洗液培养，可提高病原菌检出机会，后续抗感染治疗更有针对性等优点。入院后患者持续高热，伴有明显低氧血症，动脉血气分析提示：pH 7.35、氧分压 50.7mmHg，二氧化碳分压 28mmHg。予以面罩>15L/min 吸氧，血氧饱和度维持在 96%。但活动后会明显下降，嘱床上休息，尽量避免活动。

知识点

不同病原菌感染的临床特点

（1）细菌感染：肾移植后肺部感染多为混合感染。细菌感染率达 86.3%，国内有研究发现，肾移植患者中肺部的细菌感染以革兰阴性杆菌感染为主，最多见的感染菌株是铜绿假单胞菌，其他菌种如肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌、乙酸钙不动杆菌、粪链球菌、嗜麦芽寡养单胞菌等也常见。肾移植后肺部细菌感染是死亡率较高的感染并发症，国外报道死亡率高达 50%。

（2）病毒感染：肾移植后 6 个月内病毒感染发病率最高，病毒的原发感染可以通过供者的移植物或输血传播。常见的有巨细胞病毒、疱疹病毒、单纯疱疹病毒，带状疱疹病毒和 EB 病毒以及肝炎病毒、流感病毒等。其中以巨细胞病毒肺炎最常见，人群中巨细胞病毒感染率很高，多呈隐性感染，健康成人血清巨细胞病毒 IgG 抗体阳性率可达 50% 以上。巨细胞病毒病是指症状性巨细胞病毒感染，已成为移植术后最常见和重要的并发症，免疫抑制剂的应用是最重要的诱发因素。实验室检查 CD4/CD8 细胞的比值是反映机体免疫状态的重要指标，巨细胞病毒感染时比值降低提示机体处于过度免疫抑制状态。诊断巨细胞病毒肺炎临床表现缺乏特异性，确诊依赖于肺组织标本中分离到病毒包涵体。因活检标本很难获取，目前检测巨细胞病毒的主要方法有酶联免疫吸附试验法检测巨细胞病毒 IgM 抗体、聚合酶链反应定量检测巨细胞病毒 DNA、外周血白细胞巨细胞病毒 pp65 抗原检测。酶联免疫吸附法检测巨细胞病毒 IgM 抗体被作为活动性巨细胞病毒感染的诊断指标。

学习笔记

（3）真菌感染：肾移植后真菌感染与生活环境较差、免疫抑制剂应用过量、长期使用类固醇激素及广谱抗生素、外周血中性粒细胞减少及高血糖有关。移植后真菌感染主要分为两类：一类为播散性原发感染；另一类为条件致病性真菌感染，表现为侵袭性真菌感染，病原体包括隐球菌、念珠菌、曲霉菌、毛霉菌等。

（4）卡氏肺囊虫感染：20世纪80年代后由于艾滋病的流行，卡氏肺囊虫感染作为其最常见的肺部感染的病原体而备受关注。卡氏肺囊虫感染多发生在肾移植后1～6个月，与免疫抑制方案有关。肺孢子菌曾被称为卡氏肺孢子虫，2001年国际原生生物会议将感染人的病原体正式称为肺孢子菌。卡氏肺囊虫是肾移植后严重的感染并发症之一。肺孢子菌广泛存在于自然界，致病力弱，生长缓慢，主要通过呼吸道传播，长期寄生在肺泡内，免疫功能正常时只形成潜在性感染，无任何临床症状。当机体免疫力低下时再次激活而大量繁殖，肺孢子菌必须附着于肺泡上皮细胞进行繁殖，引起Ⅰ型肺泡细胞损伤。镜下发现肺泡上皮细胞损害，肺泡腔内渗出，炎症细胞浸润及肺间质纤维组织增生为其主要特征。血气分析均有不同程度的$PaO_2$降低，可伴有呼吸性碱中毒。正确诊断卡氏肺囊虫感染有赖于病原体的检出。支气管肺泡灌洗、肺泡组织活检是诊断本病的理想方法。研究显示，感染早期支气管肺泡灌洗的阳性率较高，病程中后期原虫的检出率明显降低，总检出率不足70%，因此早期支气管镜检为首选诊疗手段。支气管肺泡灌洗液行改良Jones染色，虽有较高的诊断率，但所收集标本的质量及染色的技术可能导致假阳性或假阴性，而电镜只要取材准确，可清晰显示虫体。Jones染色结合电镜可使卡氏肺囊虫诊断阳性率高达100%。

（5）西罗莫司诱发肺炎：部分肾移植患者采用西罗莫司抗排斥治疗，可引起一组临床症状，包括咳嗽、乏力、发热和胸闷气急等表现。CT提示间质支气管性肺炎，有时出现毛玻璃样改变。肺泡盥洗液发现多量淋巴细胞，少部分出现嗜酸性细胞或肺出血。该病停用西罗莫司6个月内完全恢复。西罗莫司诱发性肺炎与感染性肺炎鉴别十分必要，肺泡盥洗液中发现大量淋巴细胞高度提示此病。

学习笔记

【问题7】根据上述检查结果，该病例最终的诊断是什么？

**思路：** 肾移植术后，肺部重症感染，Ⅰ型呼吸衰竭。

【问题8】根据临床表现和实验室检查及影像学表现，患者明确诊断为肺部感染如何治疗？

**思路：** 该患者停用骁悉及他克莫司，改口服泼尼松为静脉甲泼尼龙40mg，2次/天治疗；考虑到患者肾移植术后3个月，双肺CT提示弥漫性渗出改变，部分呈毛玻璃改变，临床首选考虑卡氏肺重症感染，治疗上加用甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）2片，3次/天和卡泊芬净50mg，1次/天；特治星4.5g，每8小时1次，抗菌治疗；继续高流量吸氧、化痰和对症支持治疗。

知识点

### 肾移植后重症肺部感染治疗要点

肾移植后重症肺部感染治疗要点：①调整免疫抑制剂，一般来说，患者此时处于免疫损伤状态，即使给予抗感染治疗而继续投以大剂量的免疫抑制剂，仍不利于感染的控制和恢复，故应适当减少免疫抑制剂的用量，以不出现排异反应而损害移植肾功能为限。在感染的初期免疫抑制剂量可维持不变，治疗过程中病情有进展，立即减量或停用骁悉或硫唑嘌呤，同时将环孢素A或他克莫司维持在低量直至停用，激素剂量以控制体温为尺度。②加

强对症及支持治疗：早期氧疗，根据患者临床症状和血气分析的不同，采用不同浓度及不同方式给氧，以使患者呼吸道症状能够快速缓解。如果患者呼吸困难进展快，可及早给予 BiPAP 正压辅助呼吸。纠正水电介质、酸碱平衡紊乱，纠正低蛋白血症。对于低蛋白血症，可给予补充足够的白蛋白或新鲜血浆，一方面改善全身状况，增强抵抗力；一方面减轻组织、器官的水肿，包括肝、肾、肺脏等，特别有利于肺部通气的改善与感染的治疗。必要时可静脉应用免疫球蛋白，以加强免疫重建。③针对病原菌进行特异性治疗。④连续性血液净化：肾移植后患者中，由于有些感染难以控制，严重者常合并急性呼吸窘迫综合征以及多器官功能障碍综合征，死亡率可高达 100%。近年来，发现连续性血液净化对清除炎症介质有较大的作用，有助于重建机体免疫内稳状态。肾移植后患者肺部感染合并急性呼吸窘迫综合征的发生率相当高，可能是引起了肺间质病变，造成低氧血症。连续性血液透析滤过可以有效地改善急性呼吸窘迫综合征患者的呼吸指数和氧代谢状况。

知识点

### 肾移植后重症肺部感染治疗

（1）PCP 感染的治疗：甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）是目前治疗卡氏肺囊虫的首选药物，也可作为足量疗程结束后的维持治疗和预防复发用药，对于轻中度卡氏肺囊虫感染患者，可以选择门诊治疗。常规剂量：磺胺甲基异噁唑 100～150mg/（kg·d），甲氧苄啶 15～20mg/（kg·d），疗程为 2 周。维持治疗和预防复发可减量。对于不能耐受甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑的患者可静脉注射喷他脒，治疗剂量 4mg/kg，1 次/天，疗程 21 天。轻、中度感染的患者，喷他脒可减量至 3mg/kg 静脉注射，1 次/天，疗程≥14 天。弥漫性肺孢子菌感染，在应用甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑无效的情况下采用卡泊芬净治疗，第 1 天单次给予 70mg，静脉缓慢滴入，随后 50mg/d。

（2）CMV 感染的治疗：更昔洛韦是目前治疗巨细胞病毒感染的临床一线药物，可使巨细胞病毒性肺炎相关的死亡率从 50% 降低到 20%。它通过抑制病毒 DNA 聚合酶，干扰 DNA 合成，从而阻止病毒复制，但不能完全抑制病毒的复制。标准治疗为静脉注射更昔洛韦 5mg/kg，2 次/天，疗程 2～3 周。但原发感染复发率高达 60%。静脉治疗后继续服更昔洛韦 3 个月可减少复发。

膦甲酸钠以非竞争机制抑制病毒 DNA 多聚酶，不需要磷酸化激活，主要用于治疗对更昔洛韦耐药的巨细胞病毒感染。

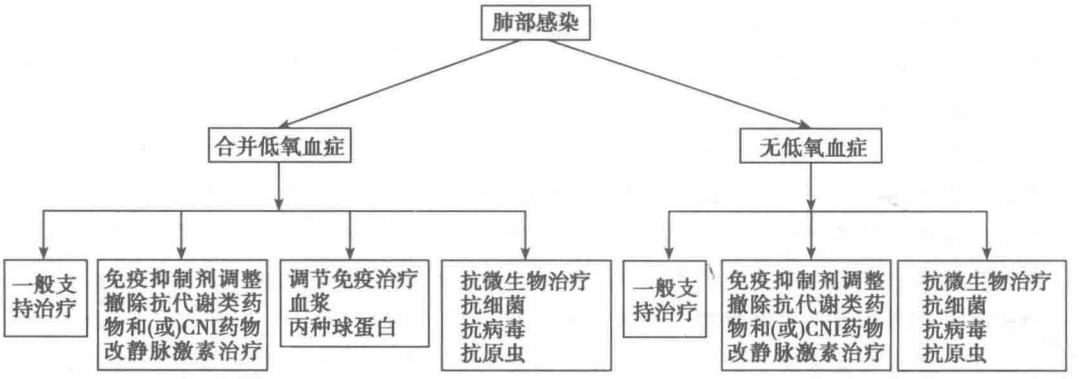
新近研发的缬更昔洛韦生物利用度比更昔洛韦高 10 倍以上。多中心随机双盲研究中口服缬更昔洛韦 900mg 每日单次的剂量与口服更昔洛韦 1g，3 次/天，防治巨细胞病毒感染效果一样，且在缬更昔洛韦组中无耐药病例的发生。

### 治疗结果及随访

经综合治疗后 2 周，患者体温好转，低氧血症明显改善，摆脱吸氧后患者好转出院，出院后 1 个月复查肺部 CT 显示，患者病灶基本吸收好转，随访过程无发热，肾功能稳定。

学习笔记

【肾移植后肺部感染的治疗流程】




（陈江华）

## 参考文献

1. Bernard M Kubak. Infection in kidney transplantation//Gebriel M Danovitch. Hankbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 279-333.
2. Hagerty JA, Ortiz J, Reich D, et al. Fungal infections in solid organ transplant patients. Surg Infect (Larchmt), 2003, 4(3): 263-271.
3. Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? Lancet Infect Dis, 2002, 2(9): 539-549.

学习笔记

# 第十九章 药物中毒性肾病

由肾毒性物质引起的肾脏损害，称为中毒性肾病（toxic nephropathy），常以肾毒性物质的名称命名。凡是由药物引起的肾脏结构和（或）功能损害，称为药物性肾病，比如常见的解热镇痛剂性肾病、马兜铃酸肾病等。可分为药物引起的肾小球疾病及药物引起的肾小管间质疾病，临床上以后者常见。

引起中毒性肾病的因素很多，主要包括有内源性肾毒物（如高钙、高磷、高尿酸或高草酸血症）；外源性肾毒物包括：①重金属（汞、铅、镉、金、铀、铋、锂等）；②化学毒物（有机溶剂、碳氢化合物、农药、杀菌剂、煤酚等）、肾毒性药物（氨基糖苷类抗生素、先锋霉素、多黏菌素、万古霉素、两性霉素B、磺胺类、金制剂等）；③生物毒（蜂毒、蛇毒、生鱼胆毒、蕈毒）；④物理毒（放射线、电休克）等。

在引起中毒性肾病的各种物质中，大多数是用来防病治病、救死扶伤的药物。美国曾有过统计，中毒性肾病约50%是氨基糖苷类抗生素，如庆大霉素等。而且注射氨基糖苷类抗生素的病人中，有10%～15%发生了急性肾损伤。这一统计数字曾引起公众的不安。当头孢菌素类药物广泛应用以后，由这类药物如先锋Ⅱ号、先锋Ⅴ号等引起的急性肾损伤也时有发生。消炎解热镇痛药所引起的肾衰竭屡有发生。其他药物，诸如抗菌药物中的万古霉素、多黏菌素、利福平、青霉素类、环孢素A等及抗肿瘤药中的顺铂等，以及磺胺、青霉胺、别嘌醇、苯丙胺、三甲双酮、巯甲丙脯氨酸、甲氧氟烷、二甲麦角新碱、碘造影剂等药物，均可引起中毒性肾病。但其发生率、临床表现类型、肾脏的病理改变及严重程度各不相同，含有马兜铃酸成分的中药也是引起肾损害的常见原因。目前临床用药广泛、新药不断问世，药物导致的肾损害也随之增多，应引起临床充分重视。

## 临床病例

### 首次门诊病历摘要

患者女性，64岁。因夜尿增多2年、乏力2个月，尿少2天来医院门诊。患者2年前出现夜尿多，无其他不适，未在意。2个月前出现乏力，纳差，仍未在意。1周前因“受凉”出现发热，体温最高39.5℃，伴有寒战、咽痛，无咳嗽、咳痰，无尿频、尿急、尿痛，当地医院给予“抗生素及退热药”后2天体温正常，上述症状消失，但2天前出现尿量减少，每天600～700ml，并有恶心，呕吐。化验尿常规：蛋白（+），其余正常。自患病以来，无发热、关节痛、骨痛，无血尿，大便正常。10年前患者常因“牙痛、头痛”，长期服用“龙胆泻肝丸”。否认糖尿病、高血压病、冠心病病史，否认结核、肝炎等传染病史，无外伤及手术史。否认食物及药物过敏史。久居原籍，否认疫水及有毒、放射性物质接触史。无烟酒嗜好。家族史无特殊。

【问题1】门诊见夜尿增多、尿少的患者，问诊要点包括哪些？

**思路：** 问诊要点包括是夜尿次数增加还是夜尿量的增多，尿少时是否伴有口渴、血压低等容量不足表现。

学习笔记

知识点

夜尿增多、尿量异常的定义及意义

夜尿是指晚8时至次日早8时的尿量，如夜尿量>750ml或夜尿量大于白天尿量均为夜尿增多。临床意义：夜尿量增多提示肾脏的浓缩功能减退，如各种急慢性肾小球及小管间质性疾病的晚期。

尿量变化包括：

尿量增多：24小时尿量超过2.5L为多尿。见于水摄入过多、尿崩症、溶质性利尿（如糖尿病、使用利尿剂、脱水剂等）。

少尿：成人尿量<400ml/24h或<17ml/h，而尿量<100ml/h为无尿。

少尿及无尿：为极为严重的症状，必须积极寻找其原因并及时处理。根据病因分为肾前性、肾性及肾后性。肾前性少尿见于各种原因引起的有效循环血容量减少导致的肾小球滤过率减少，肾性少尿见于各种肾实质性疾病。肾后性少尿见于各种原因引起的尿路梗阻或排尿功能障碍。

【问题2】该患者的体格检查要点包括哪些？

**思路：**体格检查有无高血压病、水肿或脱水、贫血等。

该患者查体：血压140/90mmHg，眼睑无水肿、眼球无塌陷，睑结膜及口唇苍白，舌无干燥。心肺腹部查体未见异常。双下肢无水肿。

知识点

肾实质性高血压病及肾性贫血的发生机制

详见肾小球疾病及慢性肾功能不全章节。

【问题3】根据目前病史，该患者可能患的是哪个系统的疾病？

**思路：**患者夜尿增加，近期在发热后出现尿量减少，此前无恶心、呕吐及严重的进食不足所致的容量不足，也无心慌气短等心血管系统表现，现血压高，因此首先考虑肾脏疾病的可能性较大。患者无水肿，尿蛋白（+），进一步分析考虑为肾小管和（或）间质性疾病的可能性大。

【问题4】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需要入院进一步诊断及治疗？

**思路：**该病例的检查结果提示，患者以肾小管及间质损害为主，近期出现尿量少，有可能存在急性肾损伤，需要住院诊断和治疗。

住院诊断及治疗经过

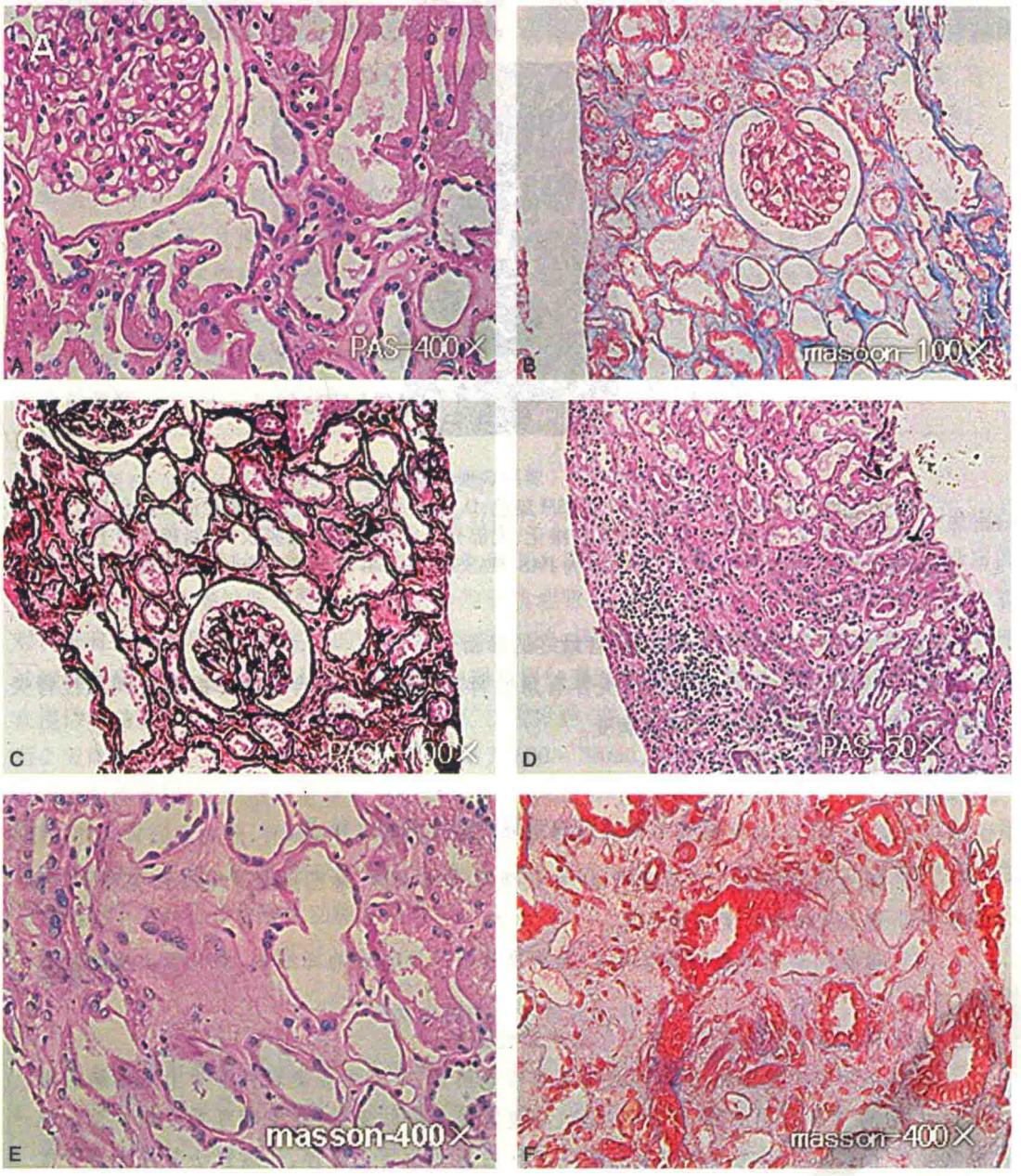
患者入院后进行了系统检查。

实验室检查结果：血常规：血红蛋白90g/L，红细胞$3.58\times10^{12}$/L，白细胞及血小板正常。尿常规：蛋白（+），尿比重1.013，pH 7.40。尿蛋白定量0.78g/24h。肝功能正常。肾功能：尿素氮17.8mmol/L，肌酐358μmol/L，血磷1.89mmol/L，血钙2.0mmol/L，血钾4.5mmol/L，二氧化碳结合率17.2mmol/L，甲状旁腺素194pg/ml（正常值15～65pg/ml）。血$\beta_2$-微球蛋白6782μg/L，尿$\beta_2$-微球蛋白>2500μg/L。尿稀释浓缩试验：白天尿量240ml，夜尿量450ml，最高比重1.014，最低比重1.010。血气：pH 7.34，$PCO_2$ 38mmHg，$PO_2$ 96mmHg，$HCO_3^-$ 18mmol/L，BE −8.2mmol/L。C3 1.3g/L，C4 0.4g/L，乙型、丙型肝炎病毒、自身抗体、

学习笔记

免疫球蛋白、血糖、凝血指标均在正常范围。抗中性粒细胞胞浆抗体、乙肝五项及丙肝抗体均阴性；心电图：窦性心律，心电图正常。胸部X线：两肺纹理增多。腹部B超：肝、胆、胰、脾未见异常。左肾90mm×42mm×36mm，右肾89mm×41mm×37mm。为了明确肾脏病理变化以指导临床治疗，检查凝血功能正常，进行了经皮肾活检。

肾脏病理检查结果见图19-1-1。光镜检查：可见22个肾小球，其中4个肾小球缺血性硬化且呈集中分布，其余小球病变较轻。大部分肾小管萎缩、呈裸基底膜状。个别肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落。间质中有大片的纤维化，也有局灶炎性细胞浸润。小动脉壁不厚。




学习笔记

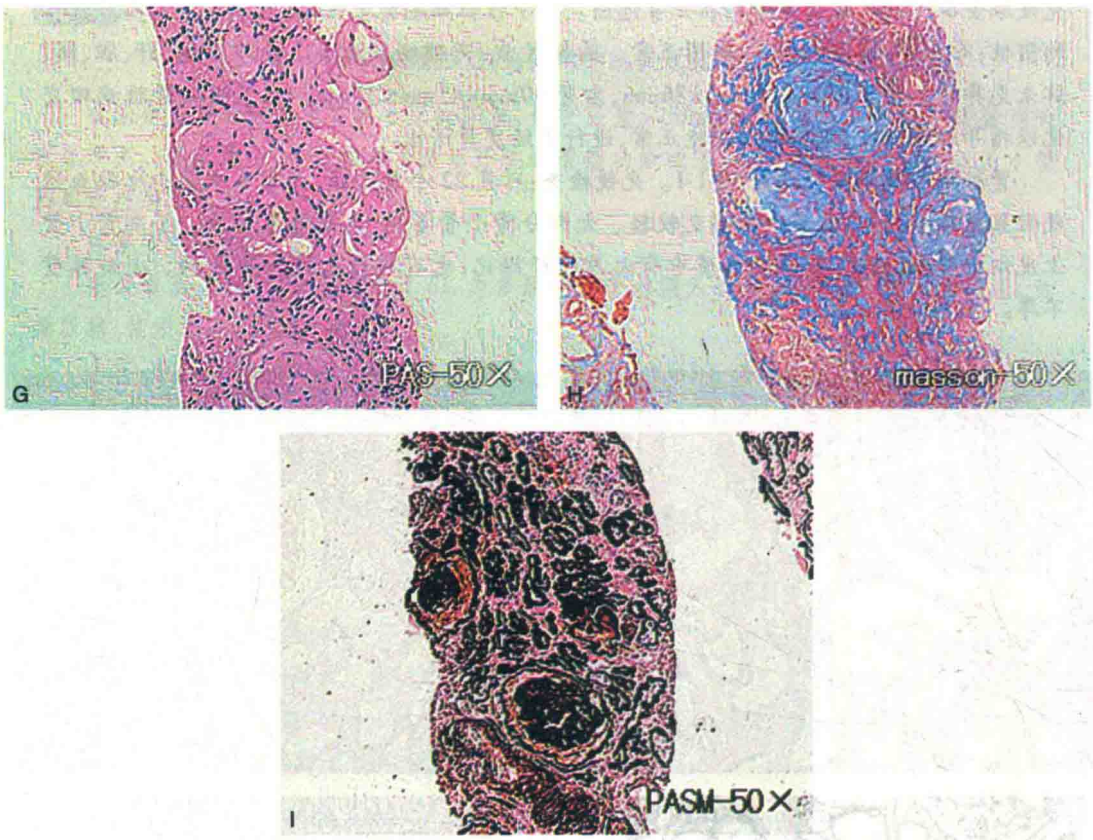



图 19-1-1　肾脏病理检查结果

A. PAS 染色；B. MASSON 染色；C. PASM 染色；D. 合并间质灶状炎性细胞浸润；E. 合并肾间质水肿；F. MASSON 染色：间质纤维化、大部分肾小管呈裸基底膜状，个别肾小管上皮细胞肿胀，颗粒样变。G、H、I、分别为 PAS、MASSON、PASM 染色显示肾小球集中硬化

【问题 5】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：**病理表现为慢性间质性肾炎伴有急性肾小管病变。结合临床诊断慢性间质性肾炎（马兜铃酸肾病）及急性肾小管间质病变。

知识点

**药物中毒性肾病常见的病理表现及特点**

（1）急性间质性肾炎的病理特点：肾间质弥漫性水肿，淋巴细胞及单核细胞浸润，可伴有肾小管上皮细胞的变性及坏死。

（2）慢性间质性肾炎的病理特点：肾间质中有不同程度的纤维化，肾小管上皮细胞萎缩、退化。

上述两种病变具体见第七章肾小管间质性疾病。

（3）急性肾小管坏死：病变以近端肾小管最明显，早期主要表现为小管上皮细胞的刷状缘脱落、细胞颗粒状变性，有时呈水肿、空泡变性及脂肪变性，严重时可见大部分无细胞核的小管上皮细胞，管腔常见嗜复红的颗粒状的蛋白物质。髓袢、远端肾小管及集合管常见色素及细胞碎片组成的管型，也可见上皮细胞的变性、坏死及再生现象，肾间质水肿伴有单核细胞及多少不等的中性多形核白细胞浸润。不同的毒性物质对近端肾小管的具体伤害部位不同，如铬酸钾主要伤害近端肾小管的起始部，氯化钾主要伤害中段，氯化汞则主要伤害其末段。免疫病理无特殊表现。电镜：肾小管上皮细胞变性、坏死。

学习笔记

（4）过敏性间质性肾炎：光镜：①急性过敏性间质性肾炎：肾间质弥漫性充血水肿，淋巴细胞和单核细胞以及多少不等的嗜酸性粒细胞浸润，肾小管上皮细胞变性。②慢性过敏性间质性肾炎：肾间质弥漫性纤维化，淋巴细胞和单核细胞灶状浸润，肾小管弥漫性萎缩。免疫荧光及电镜无特殊表现。

（5）肾小球肾炎：某些药物通过诱导免疫系统而导致各种类型的肾小球疾病病理改变：如系膜增生性肾炎、膜性肾病、微小病变型肾病等。

（6）马兜铃酸肾病

1）急性马兜铃酸性肾病：呈急性肾小管坏死，光镜下肾小管上皮细胞重度变性、坏死、崩解，基底膜裸露，可见多少不等的细胞碎屑充填于肾小管腔，肾间质水肿，细胞浸润不明显。肾小球无明显病变或轻度系膜增生，小动脉内皮细胞肿胀。免疫荧光：阴性。电镜：肾小管上皮细胞微绒毛脱落、线粒体肿胀及线粒体嵴消失，部分细胞器崩解，基底膜裸露，肾间质水肿，肾小球脏层上皮细胞足突轻度节段性融合，系膜基质轻度增多，无电子致密物。

2）慢性马兜铃酸性肾病：呈慢性小管-间质肾病。光镜：肾小管呈多灶或大片状萎缩和消失，肾小管基底膜增厚、屈曲，上皮细胞刷状缘脱落，管腔扩张，甚至细胞完全脱落消失，仅留基底膜，呈裸基底膜状，再生的上皮细胞不显著。肾间质片状或弥漫性纤维化，单个核细胞浸润不明显，呈无细胞硬化，即寡细胞性肾间质纤维化。小动脉管壁增厚，管腔狭窄。肾小球呈缺血性基底膜皱缩及缺血性硬化状态（集中硬化现象）。免疫荧光：阴性。电镜：肾间质有大量束状的胶原纤维。电镜检查：肾小管基底膜增厚、分层，部分肾小管缺血性皱缩，肾小管上皮细胞崩解脱落和消失，肾间质有大量胶原纤维增生。

【问题6】如何分析该患者临床-病理改变？

**思路：**该患者有夜尿增多2年，无其他不适，2个月前出现乏力，纳差，仍未在意。少量蛋白尿，尿比重低，尿最高比重与最低比重差仅为0.004，肾脏病理改变表现为广泛的寡细胞性肾间质纤维化、肾小管萎缩等慢性改变，提示慢性间质性肾炎，结合患者在10年前曾长期服用含有对肾脏有损害的马兜铃酸成分的药物“龙胆泻肝丸”，因此考虑慢性药物性间质性肾炎（即马兜铃酸性肾病）诊断成立。夜尿多，有贫血、血磷及甲状旁腺激素偏高，结合肾脏病理改变，考虑存在慢性肾功能不全。该患者1周前因“受凉”出现发热、寒战、咽痛表现，给予“抗生素及退热药”后2天体温正常，但2天前出现尿量减少，每天600～700ml，并恶心，呕吐，查肾功能异常，临床表现为急性肾损伤，尿蛋白定量0.78g/24h（<1.0g/d），结合病理中伴有肾小管上皮细胞的肿胀、颗粒变性，肾间质水肿，有局灶性炎细胞浸润，提示有急性肾小管间质病变，考虑与近期使用解热镇痛剂有关。尿pH高，提示尿酸化异常，住院后查血气提示酸中毒，提示该患者酸中毒可能与肾功能不全及肾小管酸化功能障碍有关。

知识点

**药物中毒性肾病肾活检指征**

一般诊断明确、尿蛋白少、肾功能正常或双肾小的患者，不宜肾活检。

如果尿蛋白量>1.0g/d，肾功能不全，或临床上难以确定肾脏损害与所用药物有关，双肾不小，需肾活检。

【问题7】临床上引起药物中毒性肾病的常见药物有哪些？

**思路：**很多药物都会对人体的肾脏有损伤作用，甚至是很严重的肾脏损害，导致很多并发症，危及患者的生命健康。

临床上比较常见的、能损害肾脏引起毒性反应的药物主要有以下几种：

学习笔记

（1）抗生素类

1）氨基糖苷类抗生素：是肾毒性最大的一类抗生素，直接损害肾脏，如链霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星等。肾毒性与用药的时间、剂量有关。常于用药 5～7 天起病，表现为非少尿性肾衰竭。

2）β-内酰胺类（如头孢菌素类）：本身可能并无肾毒性，主要引起过敏性间质性肾炎或由其所致急性肾衰竭，与剂量无关。

3）其他：磺胺类、利福平、万古霉素、两性霉素 B 等损害性质可能多种多样。

（2）非类固醇抗炎镇痛药：吲哚美辛、布洛芬、保泰松、萘普生及止痛药如非那西汀、氨基比林、对乙酰氨基酚、安乃近等。可能导致肾乳头坏死或慢性间质性肾炎，在此基础上可能诱发肾实质萎缩和肾皮质纤维化，乃至急性、慢性肾衰竭。

（3）血管转化酶抑制剂：卡托普利、依那普利等，可表现为过敏性间质性肾炎和肾病综合征。

（4）免疫抑制剂：环磷酰胺、环孢素 A、FK506 等均可导致肾损害。

（5）肿瘤化疗药：顺铂、甲氨蝶呤、普卡霉素、丝裂霉素-C、亚硝基脲类、5-氟尿嘧啶等。

（6）抗癫痫药：三甲双酮、苯妥英钠等。

（7）麻醉剂：乙醚、甲氧氟烷等。

（8）金属及络合剂：青霉胺、依他酸盐等。

（9）各种血管造影剂。

（10）其他：环孢素 A、甲氰咪哌、别嘌呤醇、甘露醇、海洛因、低分子右旋糖酐等。

（11）中药：对中药毒性的研究，已发现近 50 种中药对肾脏有毒性。总结归纳可致肾脏损害的中药有三类。

1）植物类中药：主要为含有马兜铃酸成分的药物（如木通）。其他如益母草、苍耳子、苦楝皮、天花粉、儿铃、荆芥、巴豆、芦荟、铁脚威灵仙、大枫子、山慈姑、曼陀罗花、钻地风、防己、苦参、棉花子、蜡梅根等。

2）动物类中药：有斑蝥、鱼胆、海马、蜈蚣、蛇毒等。

3）矿物类中药：有含砷类（砒石、砒霜、雄黄、红矾）、含汞类（朱砂、升汞、轻粉）、含铅类（铅丹）和其他矿物类（明矾）等。

**【问题 8】**临床上较常见的肾毒性药物对肾脏的损害方式有哪些？

**思路：**有三种。

（1）直接损伤肾脏的药物：氨基糖苷类抗生素（如庆大霉素，卡那霉素，链霉素等），先锋霉素，多黏菌素，万古霉素，杆菌肽，紫霉素，两性霉素 B，四环素类，二甲金霉素，磺胺类，金制剂，青霉胺，依地酸（EDTA），保泰松，吲哚美辛，布洛芬，非那西丁，对乙酰氨基酚，水杨酸盐，甲氨蝶呤，造影剂等。

（2）表现为过敏性肾损害的药物有：青霉素类，先锋霉素类，磺胺类，利福平，对氨基己酸，呋塞米，噻嗪类利尿剂，硫唑嘌呤，别嘌呤醇，三甲双酮，苯妥英钠，苯巴比妥等。

（3）表现为结晶体肾病或尿路梗阻性肾病的药物有：磺胺类、甘露醇等药物。

**【问题 9】**药物致间质性肾炎的机制是什么及常见药物有哪些？

**思路：**药物所致 AIN 的机制系药物作为半抗原与机体组织蛋白结合，诱发机体超敏反应、免疫反应，进而激活炎性递质，进而导致肾小管一间质炎症。发病与药物剂量无相关性，而与机体对药物的敏感性有关联，再次接触相同药物或同类药物可再次发生本病。另外肾脏本身的生理特点也导致药物性肾损害的易发性。但药物引起的肾损害临床症状复杂，通常无特异性。引起急性过敏性质性肾炎的药物种类较多，其中以内酰胺类、青霉素类、头孢菌素类等抗生素引起的多见。此外，抗病毒药、利尿剂、NASID 也可引起。近年来，国内外均有中草药引起 AIN 的报道。抗生素占 2/3 左右。药物所致的慢性间质性肾炎一部分是急性病变未愈演变为慢性，也有部分

学习笔记

是由于长期服用含有对肾脏有损害的药物所致，如长期服用含马兜铃酸成分的药物或长期服用解热镇痛剂等药物等。

【问题10】药物中毒性肾病常见的临床表现有哪些？

**思路：** 常见的临床表现有肾小管功能障碍症状群、急性肾衰竭综合征、急性过敏性间质肾炎、慢性肾衰竭综合征、肾炎与肾病综合征等。

知识点

### 药物中毒性肾病常见的临床表现特点

（1）肾小管功能障碍症状群：近端肾小管功能障碍表现为范可尼综合征或葡萄糖尿或氨基酸尿、磷酸盐尿，有时有低血钾，见于某些重金属中毒性肾病，过期四环素中毒性肾病；远端肾小管功能减退表现为肾性尿崩症（烦渴、多饮、多尿），见于锂、氟化物，地美环素所致中毒性肾病；肾小管酸中毒：高氯性酸中毒，水电解质平衡失调（如低钾或高钾血症，低钠，低钙血症，多尿、烦渴多饮等）；肾性骨病：肾性佝偻病或骨软化症，肾钙化或肾结石等，见于两性霉素B引起的中毒性肾病。

常见的病理改变为慢性间质性肾炎（包括慢性马兜铃酸性肾病）。

（2）急性肾衰竭综合征：轻者仅有微量尿蛋白、红、白细胞尿及管型尿，少尿或无尿的氮质血症。重者可出现典型的急性肾衰竭综合征表现，见于氨基糖苷类抗生素、汞剂引起的中毒性肾病。

常见的病理类型如急性肾小管坏死、急性间质性肾炎（包括急性马兜铃酸性肾病）。

（3）急性过敏性间质肾炎：发热、皮疹、淋巴结肿大、关节痛、血嗜酸细胞增多等全身过敏表现。尿嗜酸细胞增多。也可出现大量蛋白尿呈肾病综合征表现，或出现血尿。严重者表现急性肾衰竭，见于各种药物，特别是青霉素、磺胺药、抗结核药等中毒。

（4）慢性肾衰竭综合征：临床表现与其他原因引起的中毒性肾病相似，有时停止接触毒物后肾功能仍持续缓慢恶化，见于慢性铅中毒肾病、慢性马兜铃酸性肾病。

常见的病理改变如慢性间质性肾炎（包括慢性马兜铃酸性肾病）。

（5）肾炎与肾病综合征：外源性毒素，如青霉胺、金盐、蛇毒、蜂毒、花粉等引起的免疫性肾小球疾病，表现为肾炎综合征或肾病综合征。这些表现很难与其他原因引起的肾小球疾病相区别。应详细的询问病人是否有肾毒物接触史，为鉴别诊断提供依据，否则易误诊和漏诊。

【问题11】为什么临床上中毒性肾病较常见？

**思路：** 肾毒性物质易引起肾脏损害的原因主要与肾脏的血流大，以及肾脏的结构特点有关。

知识点

### 药物易引起肾损害的原因及机制

（1）肾脏血流量大，全身血流量的1/5～1/4流经肾脏，每分钟1000～1200ml，毒性物质随血流进入肾脏，必导致肾损害。

（2）由于肾脏的逆流倍增机制使髓质和肾乳头部肾毒性物质的浓度升高，故中毒性肾病时髓质及肾乳头部病变显著。

（3）肾毒性物质被肾小管上皮细胞重吸收和排泄，故毒性物质在肾小管腔或小管上皮细胞内浓度增高，可直接损伤肾小管上皮细胞。

（4）肾小球毛细血管内皮的总面积，远远超过体内其他器官，故免疫复合物易沉积于肾小球而引起免疫性肾损害。肾小球系膜吞噬和清除毒物过程中引起系膜增生与免疫物质沉积。

（5）肾毒性物质通过肾小球三层不同滤膜时，使毒物在肾小球内沉积。

学习笔记

【问题 12】如何治疗药物中毒性肾病？

**思路：** 总体上无特异性治疗，主要为对症治疗。

（1）立即停止接触肾毒性药物。

（2）促进肾毒性药物的排泄，可输液，应用解毒药物，必要时予以透析治疗。凡分子量小，与蛋白结合少，在体内分布均匀者，可通过血液透析排出。凡与蛋白结合率高者腹膜透析效果较好；也可采取血液灌流联合血液透析治疗。

（3）对症治疗：包括降压、利尿、治疗贫血、纠正电解质紊乱。

（4）根据不同的临床表现进行相应的治疗

1）治疗肾小管酸中毒、纠正水电解质紊乱。

2）根据肾损害的急慢性程度采取相应的治疗措施，急慢性肾衰竭者可用腹膜透析或血液透析治疗，对于慢性肾衰竭的患者，肾功能不可恢复，也可行肾移植。（具体透析指征见急慢性肾衰竭章节）

3）药物导致的急性过敏性间质性肾炎及表现为大量蛋白尿或肾病综合征者，无禁忌证时，可用肾上腺皮质激素，免疫抑制剂。

（5）保护肾脏，促进肾小管上皮细胞恢复的药物：如冬虫夏草制剂。

（6）根据具体表现进行相应的饮食控制，比如有高血压病者，需低盐饮食。

【问题 13】该病的预后如何？

**思路：** 该病预后差异很大，预后主要取决于下列因素：

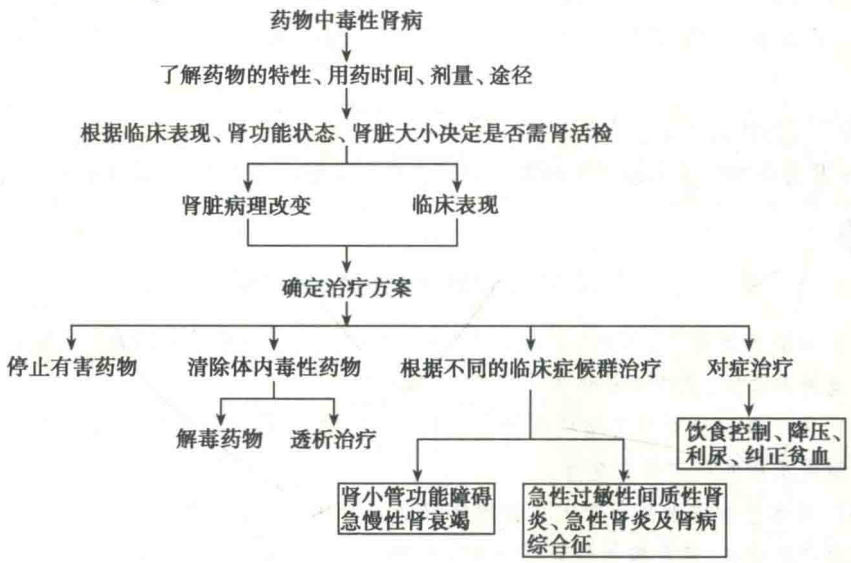
（1）药物的毒性、所用药物的时间、剂量。

（2）肾脏病理表现是急性、还是慢性以及其严重程度：长期大量服用含有马兜铃酸成分药物所致的慢性马兜铃酸性肾病，双肾已明显缩小，临床上出现慢性肾衰竭，一般是不可逆性，最终需肾脏替代治疗。

（3）肾功能不全是急性还是慢性。

（4）治疗是否及时。

【药物中毒性肾病的诊断及治疗流程】




（张亚莉）

学习笔记

## 参考文献


1. Kramer BK, Banas M, Banas B. Medication-induced impairment of renal function: what is important? Internist (Berl), 2007, 48 (12): 1376-1381.
2. 高苹. 急性间质性肾炎 33 例的临床与病理分析. 中国中医药资讯, 2010, 2(3): 224-225.
3. 车妙琳, 严玉澄, 张芸. 上海市药物性急性肾衰竭临床现况分析. 中华医学杂志, 2009, 89(11): 744-749.
4. Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. Handb Exp Pharmacol, 2010, (196): 111-130.
5. Mao HX. Research progress in mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(4): 330-334.


学习笔记

# 第二十章 肾衰竭时药物剂量的调整

肾功能不全是由多种原因引起的肾脏结构和功能障碍，使机体在排泄代谢废物和调节水电解质、酸碱平衡等方面出现紊乱的临床综合征，分为急性肾衰竭和慢性肾衰竭。终末期肾病患者存在多种合并症和并发症，药物治疗占举足轻重的地位。尿毒症本身会影响全身的各器官，药物及其活性产物或毒性代谢产物在体内的吸收、分布、代谢和排泄都会发生变化。

绝大多数药物以原形或代谢物的形式经肾脏排泄。肾功能减退时，机体对药物的排泄减缓，药物半衰期延长，容易引起肾功能不全患者的药物剂量过高。有研究表明，肾功能不全患者用药剂量过高的发生率达40%，平均实际所用剂量是所需最大剂量的2.5倍。这不仅引起经济上的负担，而且药物不良反应明显增多。因此调整肾衰竭患者药物剂量是非常必要的。

## 一、慢性肾衰竭时的药物调整

### （一）肾脏药物代谢特点

1. 肾脏是药物代谢的重要器官。

2. 肾脏易受各种药物及毒物的损害。

3. 根据肾功能损害的情况选择合适的药物种类及剂量。

### （二）肾衰竭时药物代谢的特点及调整策略

1. 药物在体内的代谢过程　包括吸收、分布、生物代谢转化和排泄4个主要环节，这四个环节受多种因素的影响，肾衰竭时，药物在体内的代谢过程会发生一系列的变化。

（1）对药物吸收的影响：这类患者常有消化道症状，会影响口服药物的吸收，尤其是到晚期出现严重的胃肠道症状时，药物的吸收率减慢，吸收量减少。

（2）对分布的影响：药物在体内分布主要用分布容积来表示，其主要受药物的脂溶性和蛋白结合率的影响，蛋白结合率大或水溶性药物的分布体积小，而脂溶性药物分布体积较大。肾衰竭时，患者体液增多，药物分布容积增大，血药浓度降低，但同时药物的蛋白结合率下降，游离药物浓度增加，故临床很难判断肾衰竭对药物分布影响的结果。

（3）肾衰竭患者的生物转化受到影响：减慢药物的还原和水解反应，肽和脂类的水解明显减少，还可以通过血浆蛋白结合的改变来影响药物在肝脏的代谢。

（4）对药物排泄的影响：大多数药物通过代谢转化后由肾脏排泄，肾脏清除率包括肾小球滤过和肾小管分泌的总和减去小管的部分重吸收。在肾衰竭患者中，这部分药物的清除率显著降低，血液浓度升高，因此对以肾脏为主要排泄途径的药物，应根据肾功能减退的程度调整药物剂量。

2. 肾衰时药物调整的策略

（1）整体把握患者的病情。

（2）判断肾功能损害的程度：主要包括患者的尿量、血尿素氮、肌酐以及肌酐清除率，肾损伤多以肌酐清除率表示。常用的计算肌酐清除率（或肾小球滤过率）公式有下列几种：

1）Cockcroft_Gault公式：Ccr（ml/min）=（140−年龄）×体重（kg）/72×Scr（血清肌酐，mg/dl）（女性×0.85）或（140−年龄）×体重（kg）/0.818×Scr（μmol/L）（女性×0.85）。

2）简化MDRD计算：GFR（ml/min · 73m$^2$）= 186×Scr（mg/dl）$^{-1.154}$×（年龄）$^{-0.203}$×（女性×0.742）×（中国人×1.227）。

3）通过软件计算。

4）标准24小时留尿计算法。

学习笔记

3. 肾衰时药物调整的原则

（1）监测药物的血液浓度。

（2）重新评价药物的疗效及副作用。

（3）维持足够的疗效，最大限度地减少副作用。

### （三）肾衰竭时药物代谢调整的原则及方法

不经过肾脏排泄的药物及其代谢产物，无需调整剂量，反之则需调整剂量。

1. 肾衰竭时药物调整的分类

（1）肾功能不全时能正常给药。

（2）肾功能损害后应禁止用药。

（3）肾功能损害后需调整药物剂量或给药的方法。

2. 肾衰竭时选择药物的原则

（1）检查患者正在使用的药物，停掉不再需要的药物。

（2）准备使用的药物是必要的。

（3）尽量选择非肾脏排泄的药物或经肝肾排泄的药物。

（4）分析药物的相互作用：所选药物与正在用的药物不产生不良的相互作用，不增加毒性。

（5）尽量选择无肾毒性或肾毒性小的药物。

（6）如果不能避免，需监测药物浓度及肾功能。

3. 药物调整的原则

（1）每次剂量不变，改变给药间期：适用于治疗窗较宽的药物，适用于半衰期较短的药物。

（2）给药间期不变，减少每次剂量。

（3）同时改变给药的间期及每次剂量。

（4）通常调整维持量，负荷剂量一般不变。

4. 药物调整的具体方法

（1）根据血肌酐水平调整药物剂量：假设前提是药物全部经肾脏排泄，药物的代谢产物非肾脏排泄或无毒无活性，可以根据血肌酐调整药物的剂量：①延长给药的间期：患者用药间期＝正常人用药间期×患者的血肌酐（mg/dl）。②减少每次剂量：患者所需剂量＝正常人剂量/患者血肌酐（mg/dl）。

（2）根据肾小球滤过率调整：假设前提是药物经肾脏排泄的百分数（fe）不变。公式中的（fe）可从药理学书中获得。药物的代谢产物无活性也无毒性。肾脏对药物代谢物影响（药物的总体清除率和 GFR 成正比）。首选计算药物调整因子 Q，Q＝1－[fe×（1－患者的 GFR/正常人 GFR）]。

1）每次剂量不变，延长给药间隔：用药间隔＝正常间隔÷Q。

2）用药间隔不变，减少每次剂量：每次剂量＝正常剂量×Q。

3）同时改变用药间隔和用药剂量：每次剂量＝（正常剂量×Q×选定间隔）/正常间隔。

（3）根据半衰期调整剂量：假设前提药物代谢无活性、无毒、非肾脏排泄。

1）延长给药间隔，每次剂量不变：给药间隔＝正常间隔×（$T_{1/2}$肾衰/$T_{1/2}$正常）。

2）减少每次剂量，给药间隔不变：每次剂量＝正常剂量×（$T_{1/2}$正常/$T_{1/2}$肾衰）。

3）同时改变用药间隔和用药剂量：每次剂量＝正常剂量×（$T_{1/2}$正常/$T_{1/2}$肾衰）×（选定间隔/正常间隔）。

（4）治疗药物的监测：通过灵敏可靠的方法，监测患者血液或其他体液中的药物浓度，获取有关药物动力学参数，用药代动力学理论，指导临床合理用药方案的制订及调整，以及药物中毒的诊断和治疗，以保证药物治疗的有效性和安全性。

### （四）常用药物在肾衰时的调整

1. 抗生素

（1）对患者整体的评价：对肾衰患者来讲，合理的应用抗感染药物是至关重要的。必须详

学习笔记

细体检患者的身高和体重，以及是否存在水肿、腹水以及失水等情况。评估患者的肝功能及是否合并肝脏疾病。注意抗感染药物的首次剂量可用正常人的一次剂量，以使药物尽快达到一个有效的治疗浓度，若不用负荷剂量，需经过3～4个半衰期，血药浓度才能达到稳定状态。对于合并严重的感染时，首次剂量可加量，以使药物迅速达到有效的血液浓度，以后则根据患者的肌酐清除率情况，使用维持量。

（2）推荐调整方法：减少每次给药的剂量，给药的间隔时间不变，以保持有效的血药浓度稳定。但真正在临床上还应考虑具体的情况，如有严重的水肿或腹水的患者应适当增加负荷剂量，相反，体重瘦小或脱水的患者应相应的减少初始剂量。老年患者及严重衰竭的患者，由于肌肉的减少可造成血肌酐偏低，有可能使计算出来的药物剂量偏大，从而导致严重的超剂量与药物蓄积。肥胖患者计算时应按参考的标准体重计算。因肾衰竭患者有很大的个体差异性，如有条件。最好监测血液药物浓度，以防止药物浓度太低而无效，或药物浓度太高而引起不良反应的增加。

2. 抗真菌药物　氟康唑80%由原型经肾脏排出，肌酐清除率>50ml/min，不需调整剂量，<50ml/min时，剂量减半。伊曲康唑其赋形剂羟丙基-β-环糊精从肾脏代谢，故肌酐清除率<30ml/min时，不推荐静脉用药，口服液的生物利用度较胶囊有所提高，若患者肠道吸收功能尚可时，可考虑改为口服给药，空腹服用可提高生物利用度。

3. 降压药物　控制血压达到靶目标值是治疗的关键，某些降压药物的剂量及给药频率需根据肾功能损害的程度进行调整，限制盐的摄入，保持理想干体重是成功控制血压不可忽视的因素。

（1）ACEI和ARB：这两类药物是肾病患者常用药物之一，具有降压、降尿蛋白、降低肾小球内压以达到保护肾功能的目的，但当有高钾血症及肾功能损伤到一定程度则不宜继续应用，目前认为肌酐>264μmol/L(3mg/dl)，必须在严密观察下使用，初期用ACEI和ARB药物应严密监测肾功能变化，用药后2个月内血清肌酐上升和(或)内生肌酐清除率下降<30%，是药物的药理作用，可在严密监测下继续应用，但血清肌酐上升和(或)内生肌酐清除率下降>50%，应立即停用。如血清肌酐>350μmol/L(4mg/dl)，需慎用。

（2）钙通道阻断剂：该类药物降压作用较强，有报道，钙通道阻断剂降低ESRD的总死亡率和心血管死亡率。

（3）β受体阻滞剂：β受体阻滞剂降压同时并能改善患者的左室功能、改善窦性心律失常，防止猝死。美托洛尔主要经肝脏排泄，ESRD时无需调整剂量，而阿替洛尔及索他洛尔用于肾衰竭患者时需减量。

4. 利尿剂

（1）噻嗪类利尿剂：慢性肾功能不全时肌酐清除率低于30ml/min，此类利尿剂无效，应禁用。

（2）呋塞米：该药是在肾小管中发挥作用的，在肾功能不全时往往剂量需加大。当合并大量蛋白尿时，呋塞米会与肾小管中的白蛋白结合，使其游离活性成分减少，故剂量需增加。但随着剂量增大，耳毒性等副作用也将增加。

5. 抗凝药物　低分子肝素主要通过肾脏排泄，肾衰竭患者用后出血风险较高，但同时不稳定性心绞痛的发生率也明显下降，故目前有关低分子肝素在肾衰竭时是否需调整剂量尚无统一意见。华法林代谢在肾衰竭时无显著变化，但由于血小板功能障碍及其他药物的相互作用，使肾衰竭患者用华法林出血发生率明显增加，因此一定要监测血药浓度。总之，在用抗凝药物期间，应严密观察患者的出血情况。

6. 肾衰竭时化疗药物的调整

（1）顺铂：是当前联合化疗中最常用的药物之一，水化疗法可以减轻但不能完全防止肾毒性。另外，顺铂对肾脏的损伤具有蓄积性，因此经顺铂治疗后的血肌酐水平不再是反映肾小球滤过率的可靠指标。给顺铂后还可导致血清肌酐水平急剧升高，但随着时间的推移会逐渐降至正常，血清肌酐>133μmol/L时禁用。肾脏毒性是最常见又严重的毒性反应，重复用药可加剧肾

学习笔记

毒性。主要损害肾近曲小管使细胞空泡化，上皮脱落，管腔扩张，出现透明管型，常发生于给药后7～14日之间。对肾小管的损伤在一般剂量下多为可逆性，但剂量过大或用药过频，可导致药物在体内的蓄积，使肾小管损伤为不可逆，产生肾衰竭，甚至死亡。

（2）卡铂：肌酐清除率41～59ml/(min·1.73m²)，剂量减至250mg/m²，血清肌酐清除率16～40ml/min，剂量减至200mg/m²。

（3）甲氨蝶呤：肾功能受损的患者[肌酐清除率低于60ml/(min·1.73m²)]，禁止使用高剂量的甲氨蝶呤。

（4）柔红霉素：血清肌酐>265μmol/L，使用50%剂量。

（5）博来霉素：血清肌酐221～354μmol/L，用全量的25%，血清肌酐354～530μmol/L，用全量的20%，血肌酐530～884μmol/L，用全量的10%。

（6）紫杉醇：肾清除率占总清除率的比例很少(5%～10%)，因此，有严重的肾功能障碍的患者不需要调整剂量。

（7）长春新碱：对肾功能不全的患者还没有明确的减少剂量方案。

肾衰竭时常用药物剂量的调整见表20-1-1。

表20-1-1　根据肾功能情况调整常用药物剂量的方案

| 药物名称 | GFR[ml/(min·1.73m²)] | | | 药物名称 | GFR[ml/(min·1.73m²)] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | >50 | 10～50 | <10 | | >50 | 10～50 | <10 |
| 阿莫西林 | q8h | q8～12h | q24h | 更昔洛韦 | 2.5～5mg/kg，q12h | 1.25～5mg/kg，q24h | 1.25mg/kg，q24h |
| 氨苄西林 | q6h | q6～12h | q12～24h | | | | |
| 头孢克洛 | 100% | 50%～100% | 50% | 氟胞嘧啶 | q12h | q16h | q24h |
| 头孢唑林 | q8h | q12h | q24～48h | 氟伐他汀 | 100% | 100% | 50% |
| 头孢吡肟 | q12h | q16～24h | q24～48h | 吉非贝齐 | 100% | 100% | 100% |
| 头孢他啶 | 100% | 0.5～1g，Q16～24h | 0.5～1g，q48h | 西咪替丁 | 100% | 50% | 25% |
| | | | | 法莫替丁 | 100% | 50% | 20mg，q24h |
| 头孢曲松 | 100% | 100% | 100% | 奥美拉唑 | 100% | 100% | 100% |
| 头孢呋辛 | 100% | 100% | 250mg，q24h | CCB类 | 100% | 100% | 100% |
| 头孢拉定 | 100% | 50% | 25% | 美托洛尔 | 100% | 100% | 100% |
| 亚胺培南 | 100% | 50% | 避免用 | 阿替洛尔 | 100% | 100% | 50% |
| 阿奇霉素 | 100% | 100% | 100% | | q24h | q25h | q26h |
| 氧氟沙星 | 100% | 50% | 25% | 地高辛 | 100% | 25%～75% | 10%～25% |
| 左氧氟沙星 | 100% | 50% | 25%～50% | | q24h | q36h | q48h |
| 环丙沙星 | 100% | 50%～75% | 50% | 地尔硫䓬 | 100% | 100% | 100% |
| 克林霉素 | 100% | 100% | 100% | 心律平 | 100% | 100% | 100% |
| 阿米卡星 | 60%～90% | 30%～70% | 20%～30% | 美西律 | 100% | 100% | 50%～70% |
| | q12h | q12～18h | q24～48h | 胺碘酮 | 100% | 100% | 100% |
| 庆大霉素 | 60%～90% | 30%～70% | 20%～30% | 莫雷西嗪 | 100% | 100% | 100% |
| | q8～12h | q12h | q24～72h | 甲氧氯普安 | 100% | 75% | 50% |
| 异烟肼 | 100% | 100% | 75% | 沙丁胺醇 | 100% | 100% | 100% |
| 利福平 | 100% | 50%～100% | 50%～100% | 环磷酰胺 | 100% | 75%～100% | 50%～75% |
| 乙胺丁醇 | q24h | q24～36h | q48h | 霉酚酸酯 | 100% | 50%～100% | 50%～100% |
| 氟康唑 | 100% | 100% | 50% | 硫唑嘌呤 | 100% | 75% | 50% |
| 酮康唑 | 100% | 100% | 100% | 环孢素 | 100% | 100% | 100% |
| 伊曲康唑 | 100% | 100% | 100% | 甲氨蝶呤 | 100% | 50% | 禁用 |

学习笔记

续表

| 药物名称 | GFR[ml/(min·1.73m²)] | | | 药物名称 | GFR[ml/(min·1.73m²)] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | >50 | 10~50 | <10 | | >50 | 10~50 | <10 |
| 呋塞米 | 100% | 100% | 100% | 阿普唑仑 | 100% | 100% | 100% |
| 吲达帕胺 | 100% | 100% | 50% | 咪达唑仑 | 100% | 100% | 100% |
| 二甲双胍 | 50% | 避免 | 避免 | 氟哌啶醇 | 100% | 100% | 100% |
| 阿卡波糖 | 100% | 避免 | 避免 | 卡马西平 | 100% | 100% | 100% |
| 格列吡嗪 | 100% | 100% | 禁用 | 苯巴比妥 | q8~12h | q8~12h | q2~16h |
| 格列齐特 | 100% | 20~40mg/d | 20~40mg/d | 氯氮唑 | 100% | 100% | 100% |
| 格列苯脲 | 未知 | 避免 | 避免 | 纳洛酮 | 100% | 100% | 100% |
| 吡格列酮 | 100% | 100% | 100% 慎用 | 可待因 | 100% | 75% | 50% |
| 甲巯咪唑 | 100% | 100% | 100% | 对乙酰氨基酚 | q4h | q6h | q8h |
| 甲泼尼龙 | 100% | 100% | 100% | 氨茶碱 | 100% | 0.2~0.4g, q12h | 0.2~0.3g, q12h |
| 氢化可的松 | 100% | 100% | 100% | | | | |
| 别嘌呤醇 | 75% | 50% | 33% | 双嘧达莫 | 100% | 100% | 100% |
| 秋水仙碱 | 100% | 100% | 50% | 华法林 | 100% | 100% | 100% |
| 昂达司琼 | 100% | 100% | 100% | 肝素 | 100% | 100% | 100% |
| 甲基多巴 | q8h | q8~12h | q12~24h | 吲哚美辛 | 100% | 100% | 100% |
| 左旋多巴 | 100% | 100% | 100% | 丙磺舒 | 100% | 避免 | 避免 |
| 吗啡 | 100% | 75% | 50% | 新斯的明 | 100% | 50% | 25% |
| 哌替啶 | 100% | 75% | 50% | 西替利嗪 | 100% | 100% | 50% |
| 地西泮 | 100% | 100% | 100% | | | | |

## 二、急性肾衰竭时的药物调整

急性肾衰竭时的药物调整与慢性肾衰竭基本一致，根据肾小球滤过率、血肌酐等因素决定，当然最好是监测血药浓度进行调整。需要特别强调的是急性肾衰竭时常合并肾脏缺血性病变，大部分又是可逆性的，因此在选择药物时特别注意及慎重，尽可能不选择对肾脏有损害的药物以及避免使用能导致肾脏缺血的药物。

## 三、肾衰竭血液透析患者的药物调整

### （一）血液净化患者特点

1. 病情危重复杂　尤其是急性肾衰竭（包括多脏器功能衰竭）。

2. 需要多种药物治疗　抗生素、抗心律失常、血管活性药物、抗神经精神病药物、化疗药物等。

3. 体内环境紊乱、酸碱失衡。

4. 药物剂量不足或过量均可影响疗效及患者的生命。

### （二）影响血液净化患者药物代谢及药效的因素

主要包括药物因素、血液净化方式、患者因素。

1. 药物因素

（1）药物清除途径及清除率：总清除率、肾脏清除率、非肾脏清除率（包括有胆道、呼吸道、皮肤等）、体外清除率（透析等）。若局部药物清除率占总清除率的25%~30%以上，局部清除

学习笔记

率的改变则具有非常重要的临床意义。主要由非肾脏途径清除的药物，透析对其清除率影响小，一般无需调整药物剂量。如果药物主要经肾脏清除，透析一般也可将其清除，需按照透析剂量调整剂量。

（2）血浆蛋白结合率：血浆蛋白结合率的高低，影响药物在体内的分布和转运速度。大部分药物分子量在0.5kDa以下（少数分子量较大，如万古霉素为1.448kDa），白蛋白分子量为69kDa，只有不与蛋白结合的游离药物可通过透析或滤过被清除。血浆蛋白结合率高的药物，由于药物-蛋白结合的复合物分子量多>69kDa，因此其清除率均很低。如药物与蛋白结合率高，>90%结合，虽主要经肾脏清除，但透析清除率低。对于非蛋白结合的药物透析清除率=尿素清除率×60÷药物分子量。

（3）药物的性质：对水溶性大，与组织或蛋白结合比较少的药物可通过透析器清除；对于脂溶性大、和蛋白结合率高的药物，透析不能清除药物，血液灌流则可以清除。

（4）药物分布容积（Vd）：Vd为一数学概念，是假设药物以血浆浓度均匀分布于机体的水容积。其计算公式为：Vd（L/kg）=药物剂量（mg/kg）/药物血浆浓度（mg/L）。Vd越大，在组织或器官中蓄积越多，透析清除越少。

（5）药物电荷：根据Gibbs=Donnan效应，携带阴离子的药物更易被清除。

（6）药物及其代谢产物的分子量：分子量<0.5kDa可自由通过透析膜。药物分布容积：分布容积大者透析清除率低。

2. 透析对药物清除的影响

（1）透析器对药物清除的影响：透析器的特性如透析膜的性质、面积、药物-透析膜的电荷作用和膜的结合也影响药物的清除。各种膜对药物的清除不同，透析器面积大的清除多。带阴电荷的膜对带阴电荷的药物有排斥作用，其清除率下降。孔径大小支配着可能通过的药物大小，某些药物（如万古霉素）一般透析方式难以清除，然而用较大孔径的透析膜，清除增多。透析器的表面积越大，药物清除的也越多。

（2）液体流速的影响：药物的清除受透析液的流量、血流量、溶质浓度、pH、温度以及透析对流等因素影响。透析液流速可达800ml/min，血液流速可达500ml/min，血流越快，药物越容易接触透析膜而移出，一旦药物通过透析膜进入透析液，使浓度梯度减少，因此透析液流速越快，药物从透析液中移出越快。

（3）各种血液净化方式的影响：血液净化时与药物清除相关的因素包括透析器体外超滤系数、透析时间、血液及透析液的流速、膜的物质结构以及滤器对水和溶质的移出特性等。连续肾脏替代治疗（CRRT）对血浆及未结合的溶质具有强的过滤作用。用高通透膜CRRT治疗时，相对分子质量达5kDa的药物可以通过。血滤时药物的清除与药物的筛系数有关。筛系数是指超滤前后血浆药物浓度的比例，用于评价血浆中未结合药物的百分数，如筛系数越接近1，表明药物可通过透析膜几乎全部移出，如果已知血浆中药物浓度，就可以用超滤率和筛系数估算被清除的量。

血透时药物清除=动脉端血浆药物浓度×游离部分×超滤率。血浆置换能清除与蛋白结合的、亲脂类、不能用透析清除的药物，但这仅清除血浆中的药物，而组织结合的药物与血浆的平衡还需要一个时间过程。

3. 患者因素

（1）患者残余肾功能：较为准确地评价连续性血液透析对患者总体清除率的影响。

（2）患者容量状况。

（3）其他脏器功能状态：尤其是肝功能状态，对于药物的清除、蛋白结合、分布容积均有影响。

学习笔记

4. 其他影响因素

（1）血中游离脂肪酸的浓度：可影响某些药物与血浆蛋白的结合，如头孢孟多、头孢噻吩等。

（2）疾病种类：腹膜炎可改变万古霉素的 Vd。

（3）影响超滤的因素：血压、血浆渗透压、血浆黏稠度等。

### （三）血液净化患者药物调整

血液透析对药物的清除量＝机体清除量+替代治疗清除量。

血液透析患者药物调整原则：

（1）对于经透析清除的药物，必须给予相应的补充剂量。透析不能清除的药物，给药时间不受透析限制，也无需透析后补充剂量，但很多药物都需要减量或延长给药间隔。

（2）由于血液透析是一种间断性治疗，应每次透析后补充被清除的药物。

（3）药物负荷剂量一般无需调整（常规剂量），维持剂量可查阅已有资料，也可监测药物浓度。

## 四、肾衰竭腹膜透析患者的药物调整

### （一）影响腹膜透析患者药物代谢及药效的因素

腹膜透析对药物的清除具有以下特点：①大多数口服或静脉所用药物经腹透清除较少，主要是连续性腹膜透析时腹透液的流速较低；②影响血液清除的药物特性同样也影响腹透的清除；③腹腔给药吸收入血液循环很显著，这是因为腹腔分布容积小，结合药物的蛋白也少的缘故。因此通过增加交换频率或容量将清除更多的药量。

### （二）腹膜透析患者的药物清除计算

1. 腹膜透析的药物清除率＝腹膜透析尿素的清除率×60/药物分子量。腹膜透析的尿素清除率大约是 20ml/min。

2. 药物调整　由于腹膜透析是一种持续治疗，应根据机体清除量与腹膜透析清除量之和调整药物剂量和用药时间。

### （三）常用药物在肾衰竭腹膜透析患者中的调整（表 20-1-2）

常用药物在透析后补充情况见表 20-1-3。

表 20-1-2　腹膜透析患者常用抗生素剂量调整

| 药物名称 | $T_{1/2}$（肾功能正常/ESRD）（小时） | 肾衰竭时用量（Ccr<10ml/min） | 腹膜透析时用量 |
|---|---|---|---|
| 阿米卡星 | 1.4～2.3/17～150 | 20%～30%；q24～48h | 15～20mg×每日透析液的升数 |
| 庆大霉素 | 2～3/20～60 | 20%～30%；q24～48h | 3～4mg×每日透析液的升数 |
| 链霉素 | 2～3/30～80 | q72～96h | 20～40mg×每日透析液的升数 |
| 亚胺培南 | 1/4 | 125～250mg，q12h | 125～250mg，q12h |
| 美罗培南 | 1/6～8 | 0.5g，q24h | 0.5g，q24h |
| 头孢唑林 | 1.9/40～70 | q24～48h | 0.5g，q24h |
| 头孢吡肟 | 2.2/18 | 1g，q24h | 1～2g，q48h |
| 头孢噻肟 | 1.7/15～35 | q24h | 0.5～1.0g，q24h |
| 头孢西丁 | 0.8/13～23 | q24～48h | 1g，q24h |
| 头孢他啶 | 1.2/13～25 | 48h | 0.5mg，q24h |

学习笔记

续表

| 药物名称 | $T_{1/2}$（肾功能正常/ESRD）（小时） | 肾衰竭时用量（Ccr<10ml/min） | 腹膜透析时用量 |
|---|---|---|---|
| 头孢呋辛钠 | 1.2/17 | q24h | q24h |
| 环丙沙星 | 4/6～9 | 50% | 250mg，po 或 200mg，静脉 q8h |
| 加替沙星 | 7～14/36 | 200mg，q24h | 200mg，q24h |
| 左氧氟沙星 | 4～8/76 | 500mg，首剂，续 250mg，q48h | 500mg，首剂，续 250mg，q48h |
| 氧氟沙星 | 7/28～37 | 200mg，q24h | 200mg，q24h |
| 红霉素 | 1.4/5～6 | 50%～70% | 无 |
| 甲硝唑 | 6～14/7～21 | 50% | 50% |
| 替考拉宁 | 45/62～230 | q72h | q72h |
| 万古霉素 | 6/200～250 | 1g，4～7d | 1g，4～7d |
| 阿莫西林 | 1/5～20 | q24h | 250mg，q12h |
| 阿莫西林/克拉维酸 | 1.3/1.0 AM<br>5～20/4.0 CL | 250～250mg，q12h | |
| 氨苄西林/舒巴坦 | 1.0/19.0AM<br>1.0/10.0 SB | q24h | q24h |
| 氨曲南 | 2.0/6～8 | 25% | 25% |
| 青霉素 G | 0.5/6～20 | 20%～50% | 20%～50% |
| 氟康唑 | 37/100 | 100～200mg，q24h | 100～200mg，q24h |

注：阿奇霉素、头孢曲松、氯霉素、克林霉素、多西环素、莫西沙星、利福布汀、利福喷汀、乙胺嘧啶均不需调整剂量

表 20-1-3　常用药物在透析后补充情况

| | 药物名称 | 常规血液透析 | 腹膜透析 |
|---|---|---|---|
| 抗生素 | 阿米卡星、头孢克洛、头孢替坦、头孢拉定、庆大霉素、头孢他啶 | 透后补充 | 透后补充 |
| | 头孢克肟、头孢哌酮、环丙沙星、克林霉素、红霉素、替考拉宁、万古霉素、头孢曲松、头孢呋辛钠、林可霉素 | 透后不补充 | 透后不补充 |
| | 氨苄西林、氨曲南、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢西丁、哌拉西林、阿莫西林、林可霉素 | 透后补充 | 透后不补充 |
| | 美罗培南、头孢甲肟、诺佛沙星、呋喃妥因 | 透后补充 | 无资料或不确定 |
| 其他 | 氟康唑、苯巴比妥、甘露醇 | 透后补充 | 透后补充 |
| | 氯喹、卡马西平、氯丙嗪、苯妥英钠、西咪替丁、可的松、环孢素、地塞米松、地高辛、硝酸甘油、氨氯地平、硝苯地平、阿司匹林、胰岛素、泼尼松、泼尼松龙、拉米夫定、甲巯咪唑、华法林、促红素、利福平 | 透后不补充 | 透后不补充 |
| | 骨化三醇、戊巴比妥、可待因、环磷酰胺、他克莫司、地西泮、非洛地平、洛丁新、卡维地洛、吲达帕胺、硫唑嘌呤、异烟肼、干扰素、伊曲康唑、沙丁胺醇、呋塞米、格列本脲 | 透后不补充 | 不确定或无资料 |
| | 茶碱、舒巴坦、甲硝唑、阿昔洛韦、吡嗪酰胺 | 透后补充 | 透后不补充 |
| | 美托洛尔、二甲双胍 | 透后补充 | 无资料 |
| | 倍他洛尔 | 不确定 | 不确定 |

学习笔记

特别注意：

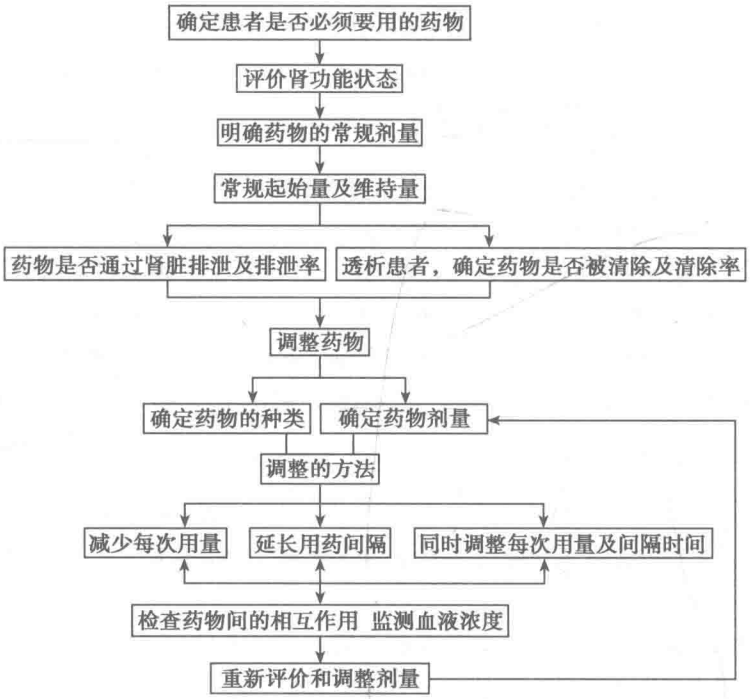
1. 药物调整必须结合临床情况综合判断，参考书籍、文献、药物使用说明书等，决定患者药物剂量调整方法，并根据疗效不断修正治疗方案。

2. 必须注意许多药物因体内分为游离部分和蛋白结合部分，药物靠游离部分发挥作用。尿毒症患者由于体内血液 pH 改变、低蛋白血症等因素均可使药物和蛋白质的亲和力发生变化，导致药物游离部分浓度升高或降低，而透析仅仅能清除药物的游离部分。这些因素在临床用药中都应加以考虑。

3. 上述总结的为某些药物的一般规律，临床情况复杂，必须个体化。要考虑药物与药物相互作用。要考虑药物与食物的相互作用。

4. 对于血透或腹透清除多的药物，透析后需要补充。

【肾衰竭时调整药物剂量的流程】




（张亚莉）

## 参考文献

1. 谢琼虹，丁峰. 肾功能不全时药物的合理应用. 上海医药，2011，32(2)：57-60.
2. 余学清. 腹膜透析治疗学. 北京：科学技术出版社，2007.
3. Munar MY，Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician，2007，75(10)：1487-1496.
4. 王质刚. 血液净化学. 第 3 版. 北京：科学技术出版社，2010.
5. Hirata S，Kadowaki D. Appropriate drug dosing in patients receiving peritoneal dialysis. Contrib Nephrol，2012，177：30-37.

学习笔记

# 第二十一章 利尿剂的作用及临床应用

利尿剂(diuretics)是指能增加肾脏钠和水的排泄,使机体钠、水出现负平衡的药物,它不仅用于治疗钠水潴留性疾病,如充血性心力衰竭、肝硬化伴腹水和水肿、肾病综合征等,还可治疗非水肿性疾病,如急性肾衰竭、低钠血症和尿崩症等。

按利尿机制,利尿剂可分五大类:①碳酸酐酶抑制剂:又称近端肾小管利尿剂,通过减少近端肾小管 $H^+$ 生成,减少 $Na^+$-$H^+$ 交换继而减少 $Na^+$ 重吸收而发挥利尿作用,由于其利尿效果有限,而不良反应大,现已很少作为利尿剂使用(如乙酰唑胺、醋甲唑胺等);②渗透性利尿剂:均为小分子物质,能够自由地经肾小球滤过而很少由肾小管重吸收,通过产生渗透梯度阻滞 $Na^+$ 和水在近曲小管及髓袢降支细段重吸收发挥利尿作用(如甘露醇、山梨醇和甘油等);③袢利尿剂:作用于髓袢升支粗段,抑制 $Na^+$ 的重吸收,增加 $Na^+$ 和水的排出,以呋塞米、布美他尼和托拉塞米为代表;④噻嗪类利尿剂:又称远端肾小管利尿剂,主要作用于远曲小管起始部,阻断 $Na^+$-$Cl^-$ 共同转运蛋白,抑制 $Na^+$ 和 $Cl^-$ 共同重吸收,代表性药物是氢氯噻嗪和吲达帕胺;⑤保钾利尿剂:主要作用于肾皮质集合管、远端小管后段和集合管起始部,包括螺内酯、氨苯蝶啶和阿米洛利,前者通过拮抗醛固酮作用,后两者通过对细胞腔面 $Na^+$ 通路的直接作用而抑制 $Na^+$-$K^+$ 交换。除螺内酯外,所有利尿剂必须在肾小管腔内发挥作用。

利尿剂主要作用于肾脏,促进钠、水排泄,从而达到利尿消肿、降低血压和颅内压的目的。利尿剂在钠水潴留性疾病中的应用:①充血性心力衰竭:利尿剂应是有效缓解急性发作症状的首选药物。但目前仍缺乏大规模、多中心、随机性临床试验来指导用药、评价疗效及预后等,并且利尿剂在心力衰竭治疗中产生各种不良反应,已被越来越多的研究证实,对于这种情况不能忽视,因此,可以说利尿剂在心力衰竭中的应用仍然是把"双刃剑"。②肝硬化伴腹水和水肿:由于醛固酮增多是肝硬化钠水潴留的重要机制之一,因此把螺内酯作为首选药物,但拮抗醛固酮会导致高钾血症,特别是在肾功能不全时更易发生。③肾病综合征:袢利尿剂在循环中与白蛋白结合并分泌到小管液中而起作用。严重低白蛋白血症时结合的药物减少,到达肾小管液的药物随之减少,可以同时使用袢利尿剂和白蛋白以提高利尿剂的药效。

## 临床病例

患者男性,56岁。因水肿2周,血尿1天来医院门诊。患者于入院前2周无明显诱因全身水肿,尿中泡沫增多,伴有食欲不振,尿量减少,24小时尿量800ml左右,无尿频、尿急及尿痛,无肉眼血尿,无恶心、呕吐,于当地查尿常规蛋白(++++),曾来院就诊,入院行肾活检,诊断为"肾病综合征、膜性肾病Ⅱ期",给予美卓乐24mg/d、环磷酰胺(0.8g,每月一次静点)及对症治疗,治疗1周患者自行要求出院。出院后建议继续使用激素及环磷酰胺治疗,因仍有水肿,自行间断口服呋塞米。入院前一天突然出现大汗淋漓,四肢麻木,右腰痛,同时伴有血尿,血压下降,来我院急诊收入院。既往健康,否认肝炎及结核等传染病病史,无外伤及手术史。否认药物及食物过敏史。久居原籍,否认疫水及有毒、放射性物质接触史。

【问题1】门诊见一例肾病综合征患者,出现血尿,问诊要点包括哪些?

**思路:** 问诊要点包括起病特点,用药史,血尿的特点及伴随症状。

学习笔记

知识点

**肾病综合征利尿消肿的原则**

在实施利尿消肿对症治疗前应认真评估患者的血容量状态，某些患者因为水钠潴留可导致血容量扩张，而另外一些患者由于水分渗漏至皮下及体腔，又能引起有效血容量不足。如果患者血红蛋白浓度、血清尿素氮/肌酐比值、尿渗透压增高及尿钠排泄分数减低则往往提示后者。事先判断血容量状态对确定治疗方案很重要。血容量扩张者单用利尿剂就能获得良好利尿效果，而有效血容量不足时常需要同时输注胶体液扩容，利尿剂才能充分起效。

【问题2】出现血尿症状患者的体格检查主要包括哪些？

**思路：**体格检查包括一般生命体征、输尿管点压痛，双肾区叩击痛。

该患者体格检查：意识模糊，P 128 次/分，BP 90/60mmHg。全身浅表淋巴结未及肿大，全身皮肤黏膜无黄染，未见瘀点、瘀斑，心率 128 次/分，双肺呼吸音清。右肾区叩痛(+)。双下肢轻度水肿。

【问题3】根据目前病史和体格检查，该患者可能患的是哪方面的疾病？

**思路：**该患者肾病综合征长期应用激素，因水肿应用利尿剂后，出现腰痛、血尿、血压下降，提示肾静脉血栓形成。

知识点

**肾病综合征时血液呈高凝状态**

长期大量应用激素降低了纤维蛋白溶解及肝素释放，血小板黏附和聚集力增强。在此基础上使用利尿剂，则是促发血栓形成的一个重要因素。其急性过程可表现为背痛、局部叩击痛及肉眼血尿，而慢性过程以水肿为唯一表现，难以与肾病综合征的原有疾病表现相区别。该患者有长期使用激素史，用利尿剂后出现上述症状，符合血栓形成的急性过程。

【问题4】该患者目前最需要的检查有哪些？

**思路：**尿常规、肾功能、电解质、双肾彩超、凝血指标。

该病例门诊检查结果：尿常规：外观洗肉水样，蛋白(++++)，RBC 满视野。电解质：血钾 3.6mmol/L，$CO_2$-CP 22.4mmol/L，BUN 15.7mmol/L，尿酸(Ua) 461μmol/L；肾功能：血清肌酐(Scr) 154μmol/L；双肾彩超示：双肾大小正常，右肾静脉距肾门 2.7cm 处可见 1.6cm×0.8cm 不规则强回声团，左肾静脉未见异常。

【问题5】根据患者的临床表现和实验室检查结果，该患者可能的诊断是什么？是否需入院治疗？

**思路：**该患者符合肾静脉血栓形成诊断，需要住院治疗。

**住院治疗过程**

患者入院后进行了系统检查，包括血、尿、便常规，凝血功能、肝肾功能、电解质、血脂测定，肾脏 CTA 检查。

实验室检查结果：血常规血红蛋白 138g/L；尿常规蛋白(++++)；便常规正常；肝功：谷丙转氨酶 21U/L，谷草转氨酶 32U/L，ALB 18g/L；血电解质：钾 2.6mmol/L，钠 125mmol/L，氯 85mmol/L。凝血功能：PT 8.5 秒，APTT 24.5 秒，INR 1.0，D-二聚体 2380μg/L，Fib 7g/L，AT-Ⅲ 50%。肾脏 CTA(图 21-1-1)：右肾静脉血栓形成。

学习笔记

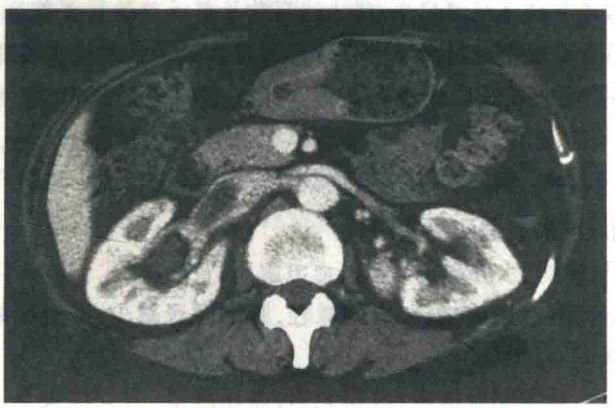


图 21-1-1　右肾静脉血栓形成

【问题 6】根据上述检查结果，该患者最终的诊断是什么？

**思路：**该患者诊断为肾病综合征、右肾静脉血栓形成。

知识点

### 肾病综合征合并静脉栓塞形成的原因

包括以下几个方面：①大量抗凝因子和纤溶酶原从尿中丢失，而肝脏代偿合成凝血因子、纤溶酶抑制因子及脂蛋白增加，血小板功能亢进，血管性血友病因子（vWF）大量释放，促使血小板黏附在内皮细胞上；②肾脏释放炎性介质，激活补体，促进凝血；③利尿剂的使用造成循环血容量下降，血液浓缩；④糖皮质激素可增加血小板和凝血因子的活性，并使纤溶活性降低，削弱对已活化的凝血因子的吞噬清除作用。

【问题 7】根据临床表现和实验室检查，患者明确诊断为肾病综合征、肾静脉血栓形成，如何利尿消肿治疗？

**思路：**一般病人于限盐及卧床后即可达到利尿消肿的目的。肾病综合征水肿治疗主要是降蛋白尿治疗，如使用激素、免疫抑制剂及 ACEI、ARB 等。应用糖皮质激素时，常于降低尿蛋白之前出现其增加肾小球滤过的作用，而起利尿效果。对于利尿剂必须有选择地、适度地应用。使用利尿剂前先判断患者有效循环容量是处于高容量、正常、还是低容量，低容量患者扩容后再使用。

知识点

### 肾病综合征利尿消肿的主要措施

（1）合理使用利尿剂：临床上常将口服氢氯噻嗪及氨苯蝶啶作为“基础”利尿治疗，但是效果常很差，一方面这些药物的利尿作用弱，另一方面肾病综合征时肠黏膜水肿会影响它们的吸收。所以肾病综合征患者欲获得良好的利尿效果常需要静脉应用袢利尿剂，如呋塞米、布美他尼及托拉塞米。临床上常使用呋塞米，从小量开始，无效时渐加量，日剂量常用达 80～120mg，最好不超过 200mg。

（2）合理输注胶体液：有效血容量不足时需要同时输注胶体液扩容，袢利尿剂才能发挥良好利尿效果。这是因为有效血容量不足时，袢利尿剂到达肾小管作用部位的数量将显著减少，而削弱其利尿效果，扩容能使这一情况改善。临床上常用的胶体液有两种：一种是人体血浆或血浆制品如白蛋白，另一种是血浆代用品如右旋糖苷及羟乙基淀粉。由于人血浆制剂来之不易，而且难以完全避免过敏反应及血源性感染，因此现在已很少应用。在多数情况下，可以用血浆代用品代替血浆制品用于肾病综合征低血容量患者的扩容治疗。

学习笔记

（3）应用血液净化技术超滤脱水：经上述药物治疗无效的肾病综合征患者（如晚期糖尿病肾病患者），还可以短期应用血液净化治疗来超滤脱水消肿。现在临床上最常用的技术是连续性肾脏替代治疗（又称连续性血液净化），它能充分脱水，却对血流动力学影响较小。

【问题8】应用利尿剂需要监测哪些指标？

**思路：** 血压、呼吸、脉搏、水肿程度、尿量、血电解质、肾功能等。

利尿剂有效的指标：呼吸困难减轻，水肿减轻，肺部啰音减少，肝脏回缩，体重下降，颈静脉怒张减轻，奔马律消失。

利尿剂过度的表现：尿量明显增多，虚弱无力，血压降低，直立性头晕，脉压下降，静脉充盈不足，四肢末梢温度低。

知识点

影响袢利尿剂治疗肾病综合征疗效的因素

（1）血浆白蛋白下降使血容量下降，肾血流量下降，运送至肾脏的药物量减少。

（2）血白蛋白下降使结合的呋塞米减少，游离的呋塞米在近曲小管 $S_1$ 段被分解代谢。

（3）原尿中滤过的白蛋白与 $S_2$ 段分泌的呋塞米相结合，使呋塞米与 $Na^+$-$K^+$-$2Cl^-$ 转运蛋白结合减少，减弱呋塞米的疗效。

（4）血容量不足引起 RAS 兴奋性增高，导致肾脏灌注不足，加重肾损害及引起利尿剂抵抗。

（5）远端肾小管重吸收 NaCl 增多。

（6）集合管重吸收增加。

【问题9】患者在治疗过程中出现肾静脉血栓形成，如何调整治疗方案？

（1）继续原方案治疗：甲泼尼龙 24mg，每日清晨顿服；CTX 0.8g，每月一次静脉滴注。氯沙坦降压降蛋白尿，双嘧达莫抗血小板聚集，碳酸钙和维生素 $D_3$ 预防骨质疏松，阿托伐他汀调节血脂。

（2）抗凝治疗：低分子肝素 5000IU，皮下注射，每天两次。

知识点

肾病患者使用利尿剂注意事项

（1）掌握利尿剂使用的适应证、对特发性水肿者不应随意使用利尿剂。

（2）判断患者有效循环容量是处于高容量、正常、还是低容量状态，低容量患者扩容后再使用（代血浆、贺斯、白蛋白等）。

（3）患者是否使用激素，以醛固酮拮抗剂为主，还是其他利尿剂。

（4）患者有无高凝状态，有无发生血栓的危险性，注意利尿的强度。

（5）要重视利尿剂对血钙、血镁的影响，以免导致呼吸肌痉挛。

（6）注意利尿剂对肾病患者高脂血症的影响。

（7）长期使用利尿剂，注意横纹肌溶解症的发生。

【问题10】在肾病性水肿治疗过程中，出现利尿剂抵抗如何处理？

**思路：** 当利尿剂使用充分剂量之后，水肿仍无改善，即称之为利尿剂抵抗。引起利尿剂抵抗的原因包括诊断不正确，氯化钠和水摄入过多，达到肾小管腔药量不足及肾脏对利尿剂作用反

学习笔记

应低下等。利尿剂抵抗的治疗措施包括：①判断水肿来源：肾性钠水潴留还是局部静脉、淋巴循环受阻？②判断有无循环血量不足：如肾病综合征、肝硬化、过度过快利尿等引起血容量不足；③是否严格限盐、限水；④纠正代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、纠正低钠血症，酸碱紊乱可影响呋塞米作用的靶蛋白反应，低钠影响呋塞米的钠利尿效果；⑤药物应用是否合理：是否合用 NSAIDs 类药物等情况；⑥联合用药：两种同一作用机制的利尿剂联合使用，效果不相加，而不同作用机制的利尿剂疗效相加。联合使用的方式有：袢利尿剂与噻嗪类联合使用，袢利尿剂或噻嗪类与保钾类利尿剂联合使用。

知识点

### 利尿剂在非水肿性疾病中的应用

（1）急性肾衰竭：理论上，袢利尿剂抑制 $Na^+$-$K^+$-$2Cl^-$ 泵，排钠排钾而利尿，并减少肾脏需氧量，及时使用呋塞米能缓解或减轻肾损伤的严重程度，也能缓解容量超负荷，恢复酸碱平衡，为营养支持治疗提供条件。袢利尿剂在急性肾损伤中应用广泛，在理论上也有许多优势，但是临床试验结果却与之背道而驰，目前除了证明可以增加尿量外，是否能预防肾损伤或有助于肾功能恢复还无明确结果。

（2）慢性肾衰竭：可以减轻水钠负荷，防治使用 RAS 阻断剂时的高钾血症，并且对有残存肾功能的 CKD 5 期患者可减轻透析超滤负担。

（3）高血压病：轻至重度高血压病以利尿剂治疗能降低心血管病的发生率。利尿剂通过排钠性利尿作用，减少细胞外液和血浆容量，从而降低血压。同时也可防止抗高血压药物使用后引起的继发性钠水潴留。

（4）严重低钠血症：呋塞米与高张盐水合用有良好疗效，呋塞米可减少髓袢升支厚壁段氯与钠的重吸收，削弱肾脏的浓缩能力，导致利尿和利钠，然后再给予 3% 盐水，其净效应是增加水的排泄，纠正低钠血症，且不增加容量负荷。治疗中要防止低钾与低镁血症。

（5）尿崩症：垂体性尿崩症首先用抗利尿激素，但可辅助低钠饮食加利尿剂，主要用噻嗪类。

（6）近端肾小管酸中毒：限制钠的摄入合用噻嗪类减轻酸中毒并减少碳酸氢钠的用量。噻嗪类还可通过对钙代谢的作用，提高血钙，降低血甲状旁腺激素水平，从而增加近端肾小管对碳酸氢钠的重吸收。

（7）Ⅳ型肾小管性酸中毒：应用呋塞米后由于增加向远端肾小管的钠供，故可促进钾和钠的排泄，呋塞米与碳酸氢钠合用效果更好。

### 随　访

治疗 1 周后，腰痛逐渐减轻，尿色转清，肾功能恢复正常，患者出院。出院 1 个月后复查，尿常规：Pro(++)，RBC 20/μl；肾功能：BUN 5.7mmol/L，Ua 362μmol/L，Scr 68μmol/L；腹部 B 超：双肾静脉未见明显异常。治疗 6 个月后随访，尿常规：Pro(-)，RBC 10/μl；24 小时尿蛋白定量 280mg/24h。肝肾功能正常。血脂正常。

【问题 11】怎样预防利尿剂的不良反应？

**思路：**利尿剂的不良反应是可以预防的，以下措施有助于降低利尿剂不良反应的发生率：根据患者肾功能选择利尿剂；应用利尿剂后给予患者饮食指导，如治疗肾性水肿首先需要限制盐的摄入；严格控制利尿剂的用量与疗程；密切观察患者的血压、尿量、体重变化；联合应用利尿剂（如噻嗪类利尿剂加螺内酯）等。只要医生遵循利尿剂应用的基本原则，牢记利尿剂的不良反应，就可以把利尿剂的不良反应降至最低。

学习笔记

知识点

### 利尿剂的副作用

（1）血容量减低：临床上用利尿剂治疗血容量正常的高血压和水肿状态，可使血容量减低。有下列情况，使用利尿剂更易发生血容量减低：①利尿剂用量过大；②钠摄入减少（食欲减低、恶心呕吐、腹泻、肠瘘）；③合用非类固醇抗炎药；④充血性心力衰竭、肾病综合征、肝硬化。如已发生，应停利尿剂，增加钠的摄入，重者应静脉补给生理盐水。

（2）电解质紊乱：低钾血症、高钾血症、低钠血症、高钙血症、低镁血症、低氯血症。

（3）酸碱平衡失调：碳酸酐酶抑制剂阻滞近端肾小管 $HCO_3^-$ 再吸收引起代谢性酸中毒。袢利尿剂和噻嗪类可致低钾低氯性碱中毒。保钾利尿剂则可致高钾高氯性代谢性酸中毒，对症治疗或停用利尿剂即可恢复。

（4）高尿酸血症：用利尿剂后血容量减低增加尿酸再吸收，有剂量相关性高尿酸血症，主要与袢利尿剂和噻嗪类有关。

（5）耳毒性：呋塞米、依他尼酸、丁苯氧酸（布美他尼）等袢利尿剂有剂量相关性耳毒性，表现为耳鸣、听力减退甚至丧失，使用丙磺舒可减轻症状。袢利尿剂直接抑制与内耳淋巴形成有关的 $Na^+$-$K^+$-$2Cl^-$ 转运系统，而这种转运系统同样存在于血管纹的边缘细胞和暗细胞。这些药物的耳毒性也可能是间接的，主要与内耳淋巴的离子成分和容量发生改变有关。

（6）肾结石和肾钙沉积：碳酸酐酶抑制剂抑制近端肾小管 $HCO_3^-$ 再吸收，增加 $HCO_3^-$ 排泄，尿液呈碱性，尿中磷酸钙溶解度减低而沉积发生肾结石。

（7）其他副作用：为少见或个别药物的反应，包括心律失常、高脂血症、糖代谢异常、急性间质性肾炎、胰腺炎、肺水肿、肌肉骨骼疼痛、性功能减退等。

（解汝娟）

学习笔记

## 参考文献


1. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. Semin Nephrol, 2011, 31: 483-494.
2. Wile D. Diuretics: a review. Ann Clin Biochem, 2012, 49: 419-431.
3. Krum H, Driscoll A. Management of heart failure. Med J Aust, 2013, 199: 334-339.
4. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol, 2014, 10: 37-47.
5. Sica DA. Diuretic use in renal disease. Nat Rev Nephrol, 2012, 8: 100-109.
6. Sica DA, Gehr TW. Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12: 483-490.

# 中英文名词对照索引


A

Alport 综合征 Alport syndrome, AS 242
ANCA 相关性小血管炎 ANCA associated small vessel vasculitis, AAV 126

B

薄基底膜病 thin basement membrane nephropathy, TBMN 263

C

常染色体显性多囊肾病 autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD 249

D

代谢性酸中毒 metabolic acidosis 34
低钙血症 hypocalcemia 22
低钾血症 hypokalemia 15
低磷血症 hypophosphatemia 28
低钠血症 hyponatremia 10
淀粉样变性 amyloidosis 155
对比剂肾病 contrast-induced nephropathy, CIN 277
多发性骨髓瘤 multiple myeloma, MM 163

F

法布里病 Fabry disease 256
腹膜透析 Peritoneal dialysis 324

G

高钙血症 hypercalcemia 22
高钾血症 hyperkalemia 15
高磷血症 hyperphosphatemia 28
高钠血症 hypernatremia 10
高血压性小动脉性肾硬化 hypertension arteriolar nephrosclerosis 226
梗阻性肾病 obstructive nephropathy 202
过敏性紫癜 Henoch-Schönlein purpura, HSP 132

H

横纹肌溶解症 rhabdomyolysis, RM 284

I

IgA 肾病 IgA nephropathy 73

J

急进性肾小球肾炎 rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN 51
急性间质性肾炎 acute interstitial nephritis, AIN 180
急性肾损伤 acute kidney injury, AKI 270
急性肾小球肾炎 acute glomerulonephritis 45
局灶节段性肾小球硬化 focal segmental glomerulosclerosis, FSGS 95

L

利尿剂 diuretics 379
连续性肾脏替代治疗 continuous renal replacement therapy, CRRT 331

M

慢性间质性肾炎 chronic interstitial nephritis, CIN 186
慢性肾衰竭 chronic renal failure, CRF 308
慢性肾小球肾炎 chronic glomerulonephritis, CGN 58
慢性肾脏病 chronic kidney disease, CKD 299
膜性肾病 membranous nephropathy, MN 101

N

尿路感染 urinary tract infection, UTI 209

R

妊娠相关肾脏病 renal disease in pregnancy 234

S

肾病综合征 nephrotic syndrome, NS 81
肾动脉狭窄 renal artery stenosis, RAS 219
肾小管性酸中毒 renal tubular acidosis, RTA 193
肾小球基底膜 glomerular basement membrane, GBM 1
肾小球滤过率 glomerular filtration rate, GFR 2
肾移植排斥反应 Renal allograft rejection 349

T

糖尿病肾病 diabetic kidney disease, DKD 140
痛风性肾病 gouty nephropathy 171

W

微小病变肾病 minimal change disease, MCD 87

无症状性蛋白尿 asymptomatic proteinuria 69
无症状性血尿 asymptomatic hematuria 65

X

系膜毛细血管性肾小球肾炎 mesangial capillary glomerulonephritis 108
系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus, SLE 115
血栓性微血管病 thrombotic microangiopathy, TMA 292
血液透析 hemodialysis, HD 316

Y

乙型肝炎病毒相关性肾炎 hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN 149

Z

中毒性肾病 toxic nephropathy 361

[General Information]
书名=内科学　肾脏内科分册
作者=梅长林，余学清主编
页数=386
SS号=13924275
DX号=
出版日期=2015.09
出版社=北京人民卫生出版社