第二十章 胰 腺 炎 **435**

梯策略。随着 AP 进展，胰腺感染细菌谱也相应变化，菌群多从单一菌和革兰阴性菌(大肠杆菌为主) 为主向多重菌和革兰阳性菌转变。此外，如疑有真菌感染，可经验性应用抗真菌药。

**(八)早期肠内营养**

旨在改善胃肠黏膜屏障，减轻炎症反应，防治细菌移位及胰腺感染。 一般AP 起病后获得及时、有 效治疗，MAP 及 MSAP 病人可在病后48～72小时开始经口肠内营养。如病人腹胀症状明显，难以实 施肠内营养时，可在呕吐缓解、肠道通畅时再恢复经口肠内营养。恢复饮食宜从易消化的少量碳水化 合物食物开始，辅以消化酶，逐渐增加食量和少量蛋白质，直至恢复正常饮食。对于病程长，因较大的 胰腺假性囊肿或WON 致上消化道不全梗阻病人，可在内镜下行胃造瘘，安置空肠营养管，进行肠内 营养。

**(九)择期内镜、腹腔镜或手术去除病因**

胆总管结石、胰腺分裂、胰管先天性狭窄、胆囊结石、慢性胰腺炎、壶腹周围癌、胰腺癌等多在AP 恢复后择期手术，尽可能选用微创方式。

**(十)胰腺局部并发症**

1. 胰腺假性囊肿 <4 cm 的囊肿几乎均可自行吸收。>6cm 者或多发囊肿则自行吸收的机会较

小，在观察6~8周后，若无缩小和吸收的趋势，则需要引流。其方式包括：经皮穿刺引流、内镜引流、 外科引流。

**2.** **胰腺脓肿的处理** 在充分抗生素治疗后，脓肿不能吸收，可行腹腔引流或灌洗，如仍不能控制 感染，应施行坏死组织清除和引流手术。

**(十** **一)病人教育**

① 在急性胰腺炎早期，应告知患方病人存在的SAP 高危因素及可能的不良预后；②积极寻找 AP 病因，在病史采集、诊疗等方面取得患方配合；③治疗性 ERCP 在 AP 诊疗中的重要作用；④呼吸机或 连续性血液净化的必要性；⑤肠内营养的重要性及实施要点；⑥对有局部并发症者，请病人出院后定 期随访。

**【预后】**

轻症病人常在1周左右康复，不留后遗症。重症病人死亡率约15%,经积极抢救器官衰竭、幸免 于死亡的病人多有胰腺假性囊肿、WON、 胰腺脓肿和脾静脉栓塞等并发症，遗留不同程度胰腺功能不 全。未去除病因的部分病人可经常复发AP, 反复炎症及纤维化可演变为慢性胰腺炎。

**【预防】**

积极治疗胆胰疾病，适度饮酒及进食，部分病人需严格戒酒。

**第二节** **慢性胰腺炎**

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis,CP)是由于各种原因导致的胰腺局部或弥漫性的慢性进展性炎 症，伴随胰腺内外分泌功能的不可逆损害。临床上表现为反复发作性或持续性腹痛、腹泻或脂肪泻、 消瘦、黄疽、腹部包块和糖尿病。

**【病因和发病机制)**

CP 病因复杂，涉及多种因素，其发病通常需要一个急性胰腺炎的前哨事件来启动炎症过程。此 后，多种病因或危险因素维持炎症反应，导致进行性的纤维化。 一些遗传变异、自身免疫可不需要急 性胰腺炎的启动，促进特发性CP 隐匿起病。

1. 各种胆胰管疾病感染、炎症或结石引起胆总管下段或胰管和胆管交界处狭窄或梗阻，胰液 流出受阻，引起急性复发性胰腺炎(recurent acute pancreatitis,RAP),在此基础上逐渐发展为CP。 我 国胆道系统疾病常见，是我国CP 常见原因之一。

2. 酒精饮酒 一 直都被认为是CP 的首要病因。然而根据CP 的病理及影像学特征，只有不到

436

0它记

第四篇 消化系统疾病

10%的酗酒者最终发展为CP。 临床实践观察到，多数长期大量饮酒者并无CP 的客观证据，仅表现为 消化不良。实验研究表明，酒精并非直接导致CP, 但在胰管梗阻等因素的协同下，可致酒精性 RAP, 逐渐进展为CP。 酒精及其代谢产物的细胞毒性也可在其他因素的作用下，使部分病人胰腺慢性进行 性损伤和纤维化。

**3.B** **组柯萨奇病毒** 此病毒可引起急性胰腺炎，且病毒滴度越高，引起急性胰腺炎的可能性越 大，若此时缺乏组织修复，则可能进展为CP。 在 B 组柯萨奇病毒感染期间，饮用酒精可加重病毒诱导 的胰腺炎，阻碍胰腺受损后的再生，饮酒剂量越大，持续时间越长，胰腺的再生就越困难。因此，酒精 可能通过增强组织内病毒感染或复制，影响组织愈合和使胰腺炎症慢性化。

**4.** **特发性胰腺炎** **(idiopathic** **pancreatitis)** 可能与两种基因突变有关：①囊性纤维化跨膜转 导调节因子基因；②胰腺内的丝氨酸蛋白酶抑制剂基因。这些病人无家族病史，临床以RAP 为特点， 发病年龄较晚，并发症和需外科手术的机会较少。

**5.** **遗传性胰腺炎** **(hereditary** **pancreatitis)** 是一种罕见的、外显率较高的常染色体显性遗传 性胰腺疾病，病人家系主要集中在欧美地区。病人多有家族史，临床以RAP 为特点，多在幼年发病， 常进展为 CP 并伴有高胰腺癌发病率。

**6.** **自身免疫性胰腺炎(autoimmune** **pancreatitis,AlP** ) AIP 病人血清中有多种免疫抗体产

生，如IgG4(见本篇第十三章)、抗碳酸酐酶抗体Ⅱ和IV、抗乳铁蛋白抗体、抗核抗体、抗胰蛋白酶抗体 及抗分泌型胰蛋白酶抑制物抗体等，体液免疫、细胞免疫、补体系统、淋巴毒素参与致病。

7. 高钙血症 血液、胰腺实质中钙浓度升高易激活胰酶，持续高钙血症者，RAP 风险增加。高钙 血症可降低胰管和组织间隙间的屏障作用，钙离子更多地进入胰液中，高浓度钙离子在碱性胰液中易 形成沉积，促进胰管结石形成。

**8.** **营养因素** 食物中饱和脂肪酸及低蛋白饮食可促进 CP 或胰腺退行性病变的发生。部分热带 胰腺炎与此有关。

**【病理】**

CP 病变程度轻重不一。炎症可局限于胰腺小叶，也可累及整个胰腺。胰腺腺泡萎缩，弥漫性纤 维化或钙化；胰管有多发性狭窄和囊状扩张，管内有结石、钙化和蛋白栓子。胰管阻塞区可见局灶性 水肿、炎症和坏死，也可合并假性囊肿。上述改变具有进行性和不可逆性的特点。后期胰腺变硬，表 面苍白呈不规则结节状，胰腺萎缩和体积缩小。纤维化病变也常累及脾静脉和门静脉，造成狭窄、梗 阻或血栓形成，从而导致左侧门静脉高压。

AIP组织学表现为非钙化性胰腺腺管的破坏和腺泡组织的萎缩， I 型-AIP(IgG4-AIP)组织病理学 特点为胰管周围广泛的淋巴细胞及浆细胞浸润、胰腺实质斑片状或席纹状纤维化、免疫组化见胰腺内 大量IgG4 阳性细胞浸润，上述病理改变也可出现在胆管、胆囊、肾、肺、腮腺等器官。Ⅱ型-AIP 组织学 特征为导管中心性胰腺炎，大量中性粒细胞浸润致胰腺导管内微脓肿形成，导管上皮细胞破坏、管腔 狭窄。

**【临床表现】**

**(** **一** **)** **症** **状**

**1.** **腹痛** 反复发作的上腹痛，初为间歇性，以后转为持续性上腹痛，平卧位时加重，前倾坐位、弯 腰、侧卧蜷曲时疼痛可减轻。有时腹痛部位不固定，累及全腹，亦可放射至背部或前胸。腹痛程度轻 重不一，严重者需用麻醉剂才能缓解疼痛。腹痛常因饮酒、饱食或高脂食物诱发，急性发作时常伴有 血淀粉酶及脂肪酶升高。腹痛的发病机制可能主要与胰管梗阻与狭窄等原因所致的胰管高压有关， 其次是胰管本身的炎症、胰腺缺血、假性囊肿以及合并的神经炎等。

**2.** **胰腺外分泌功能不全的表现** 慢性胰腺炎后期，由于胰腺外分泌功能障碍可引起食欲减退、 食后上腹饱胀，消瘦，营养不良，水肿，及维生素A、D、E、K缺乏等症状。部分病人由于胰腺外分泌功 能明显不足而出现腹泻，大便每日3~4次，色淡、量多、有气泡、恶臭，大便内脂肪量增多并有不消化

第二十章 胰 腺 炎

的肌肉纤维。

3. 胰腺内分泌功能不全的表现 由于慢性胰腺炎引起胰腺β细胞破坏，半数病人可发生糖

尿病。

**(二)体征**

多数病人仅有腹部轻压痛。当并发胰腺假性囊肿时，腹部可扪及包块。当胰头肿大、胰管结石及 胰腺囊肿压迫胆总管时，可出现黄疸。 AIP 常呈进行性加重的无痛性黄疸，易被误诊为胰腺癌或胆 管癌。

**【辅助检查】**

**(** **一)影像学**

**1.X** **线腹部平片** 部分病人可见胰腺区域的钙化灶、结石影。

**2.** **腹部超声和超声内镜(endoscopic** **ultrasonography,EU** S) 胰实质回声增强、主胰管狭

窄或不规则扩张及分支胰管扩张、胰管结石、假性囊肿等。 EUS 由于探头更接近胰腺组织，对CP 和胰 腺癌均可提供更为准确的信息。

**3.** **腹部** **CT** **及** **MRI** 胰腺增大或缩小、轮廓不规则、胰腺钙化、胰管不规则扩张或胰腺假性囊肿 等改变。 IgG4-AIP胰腺呈“腊肠样”肿胀或胰头局部结节样占位，主胰管局部狭窄。

**4.ERCP** **及** **MRCP** ERCP 是CP 形态学诊断和分期的重要依据。胰管侧支扩张是该疾病最早 期的特征。其他表现有主胰管和侧支胰管的多灶性扩张、狭窄和形态不规则、结石造成的充盈缺损及 黏液栓等。 MRCP 可显示胰管扩张的程度和结石位置，并能明确部分CP 的病因。近年来已逐渐取代 诊断性ERCP 在 CP 中的作用。

**(二)胰腺内、外分泌功能测定**

血糖测定、糖耐量试验及血胰岛素水平可反映胰腺内分泌功能。准确的、临床实用的胰腺外分泌 功能检测方法有待建立。

**(三)免疫学检测**

IgG4-AIP病人血清IgG4水平>1350mg/L,其他 AIP抗核抗体及类风湿因子可呈阳性。

**【诊断与鉴别诊断】**

诊断思路在于首先确定有无CP,然后寻找其病因。当临床表现提示CP 时，可通过影像技术获得 胰腺有无钙化、纤维化、结石、胰管扩张及胰腺萎缩等形态学资料，收集CP 的证据，并进一步了解胰腺 内外分泌功能，排除胰腺肿瘤。

需要鉴别的常见疾病包括：胆道疾病、小肠性吸收功能不良、慢性肝病等。胰腺炎性包块与胰腺 癌鉴别尤为重要，且有一定难度，需要EUS 引导下行细针穿刺活组织检查，甚至开腹手术探查。

**【治疗】**

CP 治疗目标是：消除病因，控制症状，改善胰腺功能、治疗并发症和提高生活质量等。

**(** **一** **)腹痛**

1. 药物 口服胰酶制剂、皮下注射奥曲肽及非阿片类止痛药可缓解部分腹痛。顽固性、非梗阻 性疼痛可行CT、EUS引导下腹腔神经阻滞术。

**2.** **内镜** 解除胰管梗阻，缓解胰管内高压引发的临床症状。 ERCP下行胰管括约肌切开、胰管取 石术及胰管支架置入术使许多病人避免或延缓了手术干预，成为一线治疗。对于内镜不能取出的胰 管结石病人，可以考虑体外冲击波碎石和液电碎石治疗。

**3.** **手术** 当内镜治疗失败或疼痛复发时可考虑手术治疗。

**(二)胰腺外分泌功能不全**

采用高活性、肠溶胰酶替代治疗并辅助饮食疗法，胰酶应于餐中服用，同时应用PPI或 H₂ 受体拮 抗剂抑制胃酸分泌，可减少胃酸对胰酶的破坏，提高药物疗效。胰酶剂量可根据病人腹泻、腹胀的程 度进行调节。

**437**



**438** 第四篇 消化系统疾病

**(三)糖尿病**

给予糖尿病饮食，尽量口服降糖药替代胰岛素，由于CP 常同时存在胰高血糖素缺乏，小剂量的胰 岛素也可诱发低血糖的发生，胰岛素治疗的剂量需个体化调节。

**(四)** **AIP**

常用泼尼松口服，初始剂量为30～40mg/d,症状缓解后逐渐减量至5～10mg/d。 大多数病人病情 因此得以控制，但不能完全逆转胰腺的形态学改变。

**(五)外科治疗**

CP 的手术指征：①内科或内镜处理不能缓解的疼痛；②胰管结石、胰管狭窄伴胰管梗阻；③发生 胆道梗阻、十二指肠梗阻、门静脉高压和胰性腹腔积液或囊肿等并发症。

**(六)病人教育**

CP 病人须禁酒、戒烟，避免过量高脂、高蛋白饮食。长期脂肪泻病人，应注意补充脂溶性维生素 及维生素B₂、叶酸，适当补充各种微量元素。

**【预后】**

积极治疗可缓解症状，但不易根治。晚期病人多死于并发症。

(唐承薇)





**第** **二** **十** **一** **章** **胰** **腺** **癌**



胰腺癌(pancreatic cancer)主要起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞，早期诊断困难，进展期胰腺癌生 存时间短，是预后最差的恶性肿瘤之一。

**【病因和发病机制】**

高危因素及人群包括：①长期大量吸烟为确定及可逆的危险因素，戒烟20年后其风险可降至同 正常人群；②肥胖，BMI>35kg/m², 患病风险增加50%;③慢性胰腺炎，特别是家族性胰腺炎病人 ④ >10年的糖尿病病史，风险增加50%;⑤男性及绝经期后的女性；⑥家族中有多位直系亲属50岁以 前患病者；⑦某些遗传综合征病人：Peutz-Jeghers综合征、家族性非典型多痣及黑素瘤综合征；常染色 体隐性共济失调毛细血管扩张症及BRCA2 基因及PALB2 基因的常染色体显性遗传突变；Lynch综合 征；家族性腺瘤息肉病。

**【病理】**

大多数(90%)胰腺癌为导管细胞癌，常位于胰头，压迫胆道，侵犯十二指肠及堵塞主胰管。肿瘤 质地坚实，切面常呈灰黄色，少有出血及坏死。少数胰腺癌为腺泡细胞癌，分布于胰腺头、体、尾部概 率相同。肿瘤常呈分叶状，棕色或黄色，质地软，可有局灶坏死。其他少见的病理类型还有胰腺棘皮 癌、囊腺癌等。

胰腺癌发展较快，且胰腺血管、淋巴管丰富，腺泡又无包膜，易发生早期转移；转移的方式有直接 蔓延、淋巴转移、血行转移和沿神经鞘转移四种，因此确诊时大多已有转移。胰体尾癌较胰头癌转移 更广泛。癌可直接蔓延至胆总管末端、胃、十二指肠、左肾、脾及邻近大血管；经淋巴管转移至邻近器 官、肠系膜及主动脉周围等处的淋巴结；经血液循环转移至肝、肺、骨、脑和肾上腺等器官；也常沿神经 鞘浸润或压迫腹腔神经丛，引起顽固、剧烈的腹痛和腰背痛。

**【临床表现】**

发病年龄以40～65岁多见，男女之比为(1.5~2.1):1。起病隐匿，早期无特殊症状，出现明显症 状时，多已进入晚期。病程短、病情迅速恶化、死亡。

**1.** **腹痛** 腹痛常为首发症状，常为持续、进行性加剧的中上腹痛或持续腰背部剧痛，夜间明显； 仰卧与脊柱伸展时加剧，俯卧、蹲位、弯腰坐位或蜷膝侧卧位可使腹痛减轻。

2. 消化不良 胆总管下端和胰腺导管被肿瘤阻塞，胆汁和胰液不能进入十二指肠，加之胰腺外 分泌功能不全，大多数病人有食欲缺乏、消化不良、粪便恶臭、脂肪泻。

3. 黄疸 约90%病人病程中出现黄疸。

4. 焦虑及抑郁 腹痛、消化不良、失眠导致病人个性改变、焦虑及抑郁。

5. 消瘦 消化吸收不良、焦虑导致体重减轻，晚期常呈恶病质状态。

6. 症状性糖尿病 50%胰腺癌病人在诊断时伴有糖尿病，新发糖尿病常是本病的早期征象。

7. 其他症状 肿瘤对邻近器官的压迫，如影响胃排空导致腹胀、呕吐；少数胰腺癌病人可因病变

侵及胃、十二指肠壁而发生上消化道出血；持续或间歇性低热；游走性血栓性静脉炎或动脉血栓形成。

【实验室和其他检查】

(一)实验室检查

血清胆红素升高，以结合胆红素为主，重度黄疸时尿胆红素阳性，尿胆原阴性，粪便可呈灰白色， 粪胆原减少或消失。并发胰腺炎时，血清淀粉酶和脂肪酶可升高。葡萄糖耐量异常或有高血糖和糖

440 **第四篇** **消化系统疾病**

尿。吸收不良时粪中可见脂肪滴。胰腺癌病人CA19-9 常升高。

**(二)影像学检查**

1.CT 可显示>2cm 的胰腺癌，增强扫描时多呈低密度肿块；胰腺弥漫或局限性肿大、胰周脂肪

消失、胰管扩张或狭窄；可见大血管受压、淋巴结或肝转移等征象。

**2.** **腹部超声** 发现的胰腺癌多已晚期。

**3.** **超声内镜** 图像显示较体表超声清晰，可以探测到直径约5mm的小肿瘤，呈局限性低回声区 回声不均，肿块边缘凹凸不规整，结合细针穿刺活检，提高检出率。

**4.ERCP** 能直接观察十二指肠壁和壶腹部有无癌肿浸润，诊断正确率可达90%。直接收集胰 液做细胞学检查及壶腹部活检做病理检查，可提高诊断率。必要时可同时放置胆道内支架，引流以减 轻黄疸，为手术做准备。

5.MRCP 无创、无需造影剂即可显示胰胆管系统，效果基本与ERCP 相同。

**6.** **选择性动脉造影** 经腹腔动脉做肠系膜上动脉、肝动脉、脾动脉选择性动脉造影，显示胰腺肿 块和血管推压移位征象，有助于判断病变范围和手术切除的可能性。

**(三)组织病理学和细胞学检查**

在超声内镜、经腹壁超声或CT 定位和引导下，或在剖腹探查中用细针穿刺，做多处细胞学或活体 组织检查，确诊率高。

**【诊断与鉴别诊断】**

早期诊断困难；当出现明显消瘦、食欲减退、上腹痛、黄疸、上腹部包块，影像学发现胰腺癌征象 时，疾病已属晚期，绝大多数已丧失手术时机。因此，对40岁以上，近期出现下列临床表现者应进行 前述检查及随访：①持续性上腹不适，进餐后加重伴食欲下降；②不能解释的进行性消瘦；③新发糖尿 病或糖尿病突然加重；④多发性深静脉血栓或游走性静脉炎；⑤有胰腺癌家族史、大量吸烟、慢性胰腺 炎者。

胰腺癌应与慢性胰腺炎、壶腹癌、胆总管癌等相鉴别。

**【治疗】**

对病灶较小的胰腺癌应争取手术切除，对失去手术机会者，常作姑息性短路手术、化疗和放疗。

**1.** **外科治疗** 胰十二指肠切除术(Whipple 手术)是治疗胰腺癌最常用的根治手术。术后5年存 活率<10%。

**2.** **内科治疗** 晚期或手术前后病例均可进行化疗、放疗和各种对症支持治疗。

胰腺癌对化疗药物不敏感，全身治疗主要用于新辅助或辅助治疗，主要处理局部不可切除或转移 病人。单药治疗有：吉西他滨、氟尿嘧啶、丝裂霉素、表柔比星、链脲霉素、紫杉醇、多西他赛及卡培他 滨等。吉西他滨被已发生转移的胰腺癌病人视为一线治疗药物，联合化疗优于单药化疗。靶向药物 治疗，如贝伐单抗、西妥昔单抗和厄罗替尼可与化疗药物合并使用或是单用。

对有顽固性腹痛者可给予镇痛及麻醉药，必要时可用50%乙醇或神经麻醉剂行腹腔神经丛注射 或交感神经节阻滞疗法、腹腔神经切除术，也可硬膜外应用麻醉药缓解腹痛。

此外，各种支持疗法对晚期胰腺癌及术后病人均十分必要，如胰酶制剂改善消化吸收功能，肠外 营养改善营养状况，治疗糖尿病或精神症状等。

**【预后】**

胰腺癌预后极差。未接受治疗的胰腺癌病人生存期约为4个月。

(高 翔 )

6艺记





**第二十二章腹** **痛**



腹痛(abdominal pain)是临床常见症状，多由腹部疾病所致，也可因腹部以外疾病或全身性疾病 引起。临床上可按起病缓急分为急性腹痛和慢性腹痛。急性腹痛起病急、病情重、变化快，轻者可呈 自限过程，重者可危及生命。慢性腹痛起病慢、可反复发作，病因不明者，病程可迁延。在同一或多个 病因作用下，急性与慢性腹痛可交替发生。

**【病因】**

表4-22-1列出了腹痛相关的常见疾病。

**表4-22-1** **腹痛相关的常见疾病**

**腹部疾病**

急性炎症 急性胃肠炎、急性胆囊炎、急性阑尾炎、急性胰腺炎、急性肾盂肾炎、急性腹膜炎、炎症性

肠病、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性出血坏死性肠炎、缺血性肠病、急性肠系膜淋巴结 炎、急性肠憩室炎

慢性炎症 慢性胃炎、慢性胆囊炎及胆道感染、慢性胰腺炎、慢性膀胱炎、慢性阑尾炎、慢性病毒性

肝炎、结核性腹膜炎、炎症性肠病等

溃 疡 消化性溃疡，小肠、大肠溃疡

穿 孔 胃、肠、胆囊穿孔

脏器阻塞或扭转 胆道结石、泌尿系统结石、肠梗阻、幽门梗阻、肠套叠、胆道蛔虫症、卵巢囊肿蒂扭转、急

性胃扭转、急性胆囊扭转、大网膜扭转、妊娠子宫扭转、肠粘连、十二指肠壅滞症、慢性假 性肠梗阻

肝脾大 肝淤血、肝炎、肝脓肿、肝癌、脾脓肿、脾肿瘤

|  |  |
| --- | --- |
| 脏器破裂出血 | 肝、脾、异位妊娠、卵巢破裂 |
| 肿瘤 | 贲门癌、胃癌、原发性十二指肠癌、肝癌、结肠癌、肾肿瘤、膀胱癌等 |

|  |  |
| --- | --- |
| 功能性腹痛 | 功能性消化不良、肠易激综合征 |
| 腹壁疾病 | 腹壁外伤、脓肿及带状疱疹等 |
| 其他疾病 | 痛经、急性胃扩张等 |

**腹部以外疾病或全身性疾病**

胸部疾病 急性心肌梗死、急性心包炎、急性右心衰竭、肋间神经痛、膈胸膜炎、反流性食管炎、大叶

性肺炎、肺梗死、食管裂孔疝、胸椎结核或肿瘤等

盆腔疾病 急性和慢性盆腔炎等

代谢障碍性疾病 糖尿病酮症酸中毒、尿毒症、低血糖症、血卟啉病、慢性肾上腺皮质功能减退症

风湿免疫性疾病 腹型过敏性紫癜、腹型风湿热

血液系统疾病 急性溶血

中 毒 铅中毒

神经源性疾病 腹型癫痫、脊髓危象

**【临床表现】**

**(一)腹痛部位**

腹痛部位多为病变脏器所在位置。弥漫性或部位不定的腹痛多见于急性弥漫性腹膜炎、机械性 肠梗阻、急性出血坏死性肠炎、血卟啉病、铅中毒、腹型过敏性紫癜等。

442 第四篇 消化系统疾病

**(二)腹痛程度和性质**

腹痛的程度在一定意义上可反映病变的轻重。中上腹持续性隐痛多为慢性胃炎或胃、十二指 肠溃疡；胆石症或泌尿系统结石常为阵发性绞痛，疼痛剧烈；上腹部持续性钝痛或刀割样疼痛呈阵 发性加剧多为急性胰腺炎；突发的中上腹剧烈刀割样痛或烧灼样痛，多为胃、十二指肠溃疡穿孔； 持续性、广泛性剧烈腹痛伴腹肌紧张或板样强直，提示急性弥漫性腹膜炎；绞痛多由空腔脏器痉 挛、扩张或梗阻引起，临床常见有肠绞痛、胆绞痛和肾绞痛；阵发性剑突下钻顶样疼痛是胆道蛔虫 症的典型表现。

**(三)诱发与缓解因素**

急性胃肠炎常有不洁饮食史；胆囊炎或胆石症常有进食油腻食物史；急性胰腺炎常有酗酒或暴饮 暴食史；部分机械性肠梗阻与腹部手术有关；腹部受暴力作用引起的剧痛并有休克者，多由肝、脾破裂 所致；进食或服用抑酸药可缓解的上腹痛，多与高胃酸分泌有关；解痉药物可缓解的腹痛多由平滑肌 痉挛所致；呕吐后可缓解的上腹痛多由胃十二指肠病变引起。

**(四)发作时间**

周期性、节律性上腹痛见于胃、十二指肠溃疡；餐后痛可能由消化不良、胆胰疾病或胃部肿瘤所

致；子宫内膜异位症所致腹痛多与月经周期相关；卵泡破裂所致腹痛常发生在月经间期。

**(五)与体位的关系**

胃食管反流病病人烧灼痛在卧位或前倾位时明显，而直立时减轻；胰腺疾病病人仰卧位时疼痛明 显，而前倾位或俯卧位时减轻；胃黏膜脱垂病人左侧卧位时疼痛可减轻；十二指肠壅滞症病人膝胸位 或俯卧位时可使腹痛及呕吐等症状缓解。

**(六)伴随症状**

1. 腹痛伴发热、寒战 提示有炎症存在，见于急性胆囊炎、急性梗阻性化脓性胆管炎、肝脓肿和 腹腔脓肿，也可见于腹腔外感染性疾病。

**2.** **腹痛伴黄疸** 多与肝胆胰疾病有关。急性溶血性贫血也可出现腹痛和黄疸。

**3.** **腹痛伴休克** 伴贫血者可能是由腹腔脏器破裂(如肝、脾或异位妊娠破裂)所致；不伴贫血者

可见于胃肠穿孔、绞窄性肠梗阻、肠扭转、急性出血坏死性胰腺炎等。心肌梗死或肺炎等腹腔外疾病 也可出现腹痛伴休克。

**4.** **腹痛伴呕吐** 提示食管、胃肠疾病，呕吐量大时提示胃肠道梗阻。

**5.** **腹痛伴反酸、嗳气** 提示消化性溃疡、胃炎或消化不良。

**6.** **腹痛伴腹泻** 提示肠道炎症、溃疡或肿瘤等。

**7.** **腹痛伴血便** 可能为肠套叠、缺血性肠病、溃疡性结肠炎、细菌性痢疾或肠道肿瘤等。

**8.** **腹痛伴血尿** 可能为泌尿系统疾病(如结石)所致。

**(七)腹痛常见体征(表4-22-2)**

**名称**

Murphy征

McBurney征

Cullen征

Grey Turner征

6%记



**表4-22-2** **腹痛病人常见体征**

**体** **征**

吸气时右上腹胆囊点压痛

脐与右侧髂前上棘中、外1/3交界处压痛及反跳痛

脐周围或下腹壁皮肤紫蓝色瘀斑为腹腔内大出血的 征象

胁腹部皮肤紫蓝色瘀斑，为血液自腹膜后间隙渗到侧腹

壁的皮下

**疾** **病**

急性胆囊炎

急性阑尾炎

腹膜后出血

急性出血坏死性胰腺炎

腹主动脉瘤破裂

腹膜后出血

急性出血坏死性胰腺炎

腹主动脉瘤破裂

第二十二章 腹 痛 443

续表

**体** **征**

**疾** **病**

**名称**

Kehr征

Psoas征

Obturator征

Rovsing征

腹腔内血液刺激左侧膈肌，引起左肩部疼痛

脾破裂

异位妊娠破裂

阑尾炎(阑尾位于盲肠后位

或者腹膜后位)

阑尾炎(阑尾靠近闭孔内 肌 )

阑尾炎

病人左侧卧位，右大腿后伸，引起右下腹疼痛

病人仰卧位，右髋和右大腿屈曲，然后被动向内旋转，引

起右下腹疼痛

病人仰卧位，右手压迫左下腹，左手挤压近侧结肠，引起

右下腹疼痛

**【辅助检查】**

**(** **一)实验室检查**

**1.** **血常规** 血白细胞总数及中性粒细胞比例升高提示存在炎症；嗜酸性粒细胞升高应考虑腹型 过敏性紫癜、寄生虫感染或嗜酸性粒细胞性胃肠炎。

**2.** **尿常规和其他尿液检查** 菌尿和脓尿提示泌尿系统感染；血尿提示泌尿系统结石、肿瘤或外 伤；血红蛋白尿提示急性溶血；尿糖和尿酮体阳性提示糖尿病酮症；胆红素尿提示梗阻性黄疸；怀疑血 卟啉病应查尿卟啉；怀疑铅中毒应查尿铅；怀疑异位妊娠应作妊娠试验。

**3.** **大便常规和隐血试验** 大便肉眼观察、隐血试验、镜下常规细胞检查、病菌培养、脂滴检查有 助于临床诊断。

**4.** **血生化** 血清淀粉酶和脂肪酶高于正常上限3倍提示胰腺炎。肝肾功能、血糖、电解质等检 查结果异常也有助于明确病因。

**5.** **肿瘤标志物** 血清甲胎蛋白(α-feto-protein,AFP) 和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA) 等肿瘤标志物升高应怀疑肿瘤可能。

**6.** **诊断性穿刺** 腹痛诊断不明确且伴有腹腔积液时，应行腹腔穿刺检查。肉眼观察腹腔积液即 可初步判断是否有腹腔出血或感染，常规及生化检查可明确腹腔积液性质，必要时可作涂片、病理细 胞学检查、细菌培养等。阴道后穹隆穿刺发现不凝血应怀疑异位妊娠破裂、黄体破裂出血可能。

**(二)影像学检查**

1.X 线发现膈下游离气体有助于诊断胃肠穿孔；肠腔积气、扩张和多个液平面有助于诊断肠 梗阻；X 线钡剂造影或钡剂灌肠检查可以发现消化性溃疡和消化道肿瘤等。

2. 超声有助于发现胆道结石、胆管扩张、肝胆胰脾大、腹腔肿瘤、腹腔囊肿、腹腔积液等；宫外 孕时，可见宫腔外孕囊或盆腔积液。

**3.CT** **和** **MRI** 对腹腔内实质脏器的外伤、炎症、脓肿、血管性疾病、肿瘤等均有较高的诊断 价值。

**4.** **内镜** 应用胃肠镜可以直接观察消化道病变；内镜逆行胰胆管造影(ERCP) 和超声内镜 (EUS) 检查有助于胆道和胰腺疾病的诊断；膀胱镜可用于诊断膀胱炎症、结石或肿瘤；腹腔镜检查对 腹腔炎症、肿瘤或粘连有较高的诊断价值。

**(三)其他检查**

心电图检查有助于鉴别心绞痛、心肌梗死引起的腹痛；脑电图检查可用于诊断腹型癫痫；血管造 影可用于诊断肠系膜上静脉血栓形成等内脏血管病变。

**(四)手术探查**

在急性腹痛病因不明、保守治疗无效、病情转危的紧急情况下，为挽救生命应考虑手术探查。

**【诊断与鉴别诊断】**

腹痛病因的诊断应结合病史、临床表现、辅助检查综合分析。急性腹痛病人就诊时，疾病往往处

**444** **第四篇** **消化系统疾病**

在快速发展、变化过程中，临床表现可能随时迅速发生改变，原本不明显的症状和体征可能逐渐显露 或有新变化。因此，应增加观察症状及体征的频率，前后比较、细致分析，从病理生理的角度解释临床 现象，不断调整诊断思路，不宜过早作出结论。多次反复的评估和多学科会诊有助于及时正确诊断。

**【治疗】**

腹痛的治疗应针对病因给予相应治疗措施。但病因不明时，对于伴随症状较重者，应积极给予对 症处理。

**1.** **气道维护、呼吸和循环维护** 吸氧、静脉输液补充有效血容量，纠正水、电解质和酸碱平衡紊 乱等。

**2.** **胃肠减压** 适宜于胃肠梗阻者。

**3.** **止痛剂** 以往认为，急腹症病人在诊断未明确前不宜给予止痛剂，以免掩盖病情、改变体征， 延误诊断和治疗，但没有证据表明使用止痛剂会掩盖腹部体征或引起病死率、致残率升高。随着影像 学的快速发展，为急腹症诊断提供了极有价值的客观证据。小剂量的吗啡(5mg 或0. 1mg/kg)能缓解 病人腹痛，减少其烦躁，放松腹肌，有助于发现腹部阳性体征，不会延误临床诊断或影响手术决定，是 安全和人道的。

**4.** **灌肠和泻药** 未能排除肠坏死、肠穿孔等情况下，不宜使用。

**5.** **抗生素** 有明确感染病灶时，应予以抗生素。

**6.** **手术探查** 经密切观察和积极治疗后，腹痛不缓解，腹部体征不减轻，全身情况无好转反而加 重时，对诊断不明、有危及生命的腹腔内出血、穿孔、肠梗阻、严重腹膜炎等情况时，可考虑开腹探查， 挽救生命。

(董卫国)





**第二十三章** **慢** **性** **腹** **泻**

腹泻是指排便次数增多(>3次/日),或粪便量增加(>200g/d),或粪质稀薄(含水量>85%)。临 床上根据病程可分为急性和慢性腹泻两大类，病程短于4周者为急性腹泻，超过4周或长期反复发作 者为慢性腹泻(chronic diarrhea)。 除了病程长短，病史、大便特点、病理生理改变、内镜、活检等都是腹 泻分类、诊断和鉴别诊断的重要依据。

**【腹泻类型】**

根据病理生理机制，腹泻可分为以下4种。但在临床上，不少腹泻往往并非由单一机制引起，而

是多种机制并存，共同作用下发生。

**1.** **渗透性腹泻** **(osmotic** **diarrhea)** 渗透性腹泻是由于肠腔内存在大量的高渗食物或药物， 导致肠腔内渗透压升高，体液水分大量进入肠腔所致。临床特点是禁食后腹泻减轻或停止，常见于服 入难以吸收的食物、食物不耐受及黏膜转运机制障碍导致的高渗性腹泻。

**2.** **分泌性腹泻** **(secretory** **diarrhea)** 是由于肠黏膜受到刺激而致水、电解质分泌过多或吸 收受抑，导致分泌、吸收失衡而引起的腹泻。当肠黏膜分泌功能增强、吸收减弱或二者并存时，肠腔中 水和电解质的净分泌增加，引起分泌性腹泻。分泌性腹泻具有如下特点：①每日大便量>1L (可多达 10L);② 大便为水样，无脓血；③粪便的pH 多为中性或碱性；④禁食48小时后腹泻仍持续存在，大便 量仍大于500ml/d。

**3.** **渗出性腹泻** **(exudative** **diarrhea)** 肠黏膜发生炎症、溃疡等病变时，完整性受到破坏，大 量体液渗出到肠腔，导致腹泻，亦称炎症性腹泻。炎症引起的肠道吸收不良、动力紊乱、肠腔内微生态 改变等病理生理异常在炎性腹泻中亦起有重要作用。通常可分为感染性和非感染性两类，前者多见 于细菌、病毒、寄生虫、真菌等的病原体感染引起；后者多见于自身免疫性疾病、炎症性肠病、肿瘤、放 疗、营养不良等导致肠黏膜坏死、渗出。

渗出性腹泻的特点是粪便含有渗出液或血液成分，甚至血液。肉眼脓血便常见于左半结肠或全 结肠病变。小肠病变引起的渗出及出血，常与粪质均匀地混在一起，除非有大量渗出或蠕动过快， 一 般无肉眼脓血，需显微镜检查发现。

**4.** **动力异常性腹泻** **(motility-related** **diarrhea)** 肠道蠕动过快，肠内容物快速通过肠腔，与肠 黏膜接触时间过短，影响消化与吸收，水电解质吸收减少，发生腹泻。动力异常性腹泻的特点是便急、 粪便不成型或水样便，粪便不带渗出物和血液，往往伴有肠鸣音亢进或腹痛。

引起肠道蠕动过快的原因有：①物理刺激：如腹部或肠道受到寒冷刺激；②药物：如莫沙必利、新 斯的明等；③神经内分泌因子：如甲状腺素、5-羟色胺、P 物质、血管活性肠肽异常增多等；④肠神经病 变：如糖尿病；⑤胃肠道手术：食物过多进入远端肠道。

**【诊断与鉴别诊断】**

慢性腹泻的诊断旨在明确病因。由于胃肠、肝胆胰及全身诸多疾病都可导致腹泻，可从年龄、性 别、起病方式、病程、腹泻次数及粪便特点、腹泻与腹痛的关系、伴随症状和体征、缓解与加重因素等方 面收集临床资料，初步判断腹泻病因在小肠抑或结肠(表4-23-1),结合其他症状、体征、实验室及影像 学资料建立诊断。

**446** 第四篇 消化系统疾病

**表4-23-1** **小肠性腹泻与结肠性腹泻的鉴别要点**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **小肠性腹泻** | **结肠性腹泻** |
| 腹痛 | 脐周 | 下腹部或左下腹 |
| 粪便 | 常常量多，多为稀便，可含脂肪，黏液少见，味臭 | 量少，肉眼可见脓、血，有黏液 |
| 大便次数 | 2～10次/天 | 次数可以更多 |
| 里急后重 | 无 | 可有 |
| 体重减轻 | 常见 | 可 见 |

慢性腹泻应与大便失禁区别，后者为不自主排便， 一般由支配肛门直肠的神经肌肉性疾病或盆底 疾病所致。以下辅助检查有助于诊断与鉴别诊断。

**(一)实验室检查**

**1.** **粪便检查** 包括大便隐血试验，涂片查白细胞、红细胞、未消化的食物、寄生虫及虫卵，苏丹Ⅲ 染色检测大便脂肪，涂片查粪便细菌、真菌，大便细菌培养等。

**2.** **血液检查** 血常规、血电解质、肝肾功能、血气分析等检测有助于慢性腹泻的诊断与鉴别诊 断。血胃肠激素或多肽测定对于诊断和鉴别胃肠胰神经内分泌肿瘤引起的分泌性腹泻有重要诊断 价值。

**3.** **小肠吸收功能试验** 右旋木糖吸收试验、维生素B₂ 吸收试验等有助于了解小肠的吸收功能。

**(二)影像及内镜检查**

1. 超声 可了解有无肝胆胰疾病。

2.X 线 包括腹部平片、钡餐、钡剂灌肠、CT 以及选择性血管造影，有助于观察胃肠道肠壁、肠 腔形态，发现胃肠道肿瘤、评估胃肠运动等。螺旋CT 仿真内镜有助于提高肠道病变的检出率和准确 性。肠道磁共振成像有助于观察肠壁、肠腔形态。胰胆管磁共振成像(MRCP) 对诊断胰胆管、胆囊病 变有很高的诊断价值。

3. 内 镜 胃肠镜对上消化道、结肠肿瘤和炎症等病变引起的慢性腹泻具有重要诊断价值。逆行 胰胆管造影(ERCP) 及治疗ERCP, 对胆、胰疾病相关的慢性腹泻有重要诊断及治疗意义。胶囊内镜 是诊断小肠病变最重要的检查，在此基础上，可用小肠镜取活检及吸取空肠液进行检验和培养，有助 于麦胶性肠病(又名乳糜泻)、热带口炎性腹泻、小肠吸收不良综合征、某些寄生虫感染、克罗恩病、小 肠淋巴瘤、非特异性溃疡等疾病的诊断。

**【治疗】**

针对病因治疗，但相当部分的腹泻需根据其病理生理特点给予对症和支持治疗。

**(** **一)病因治疗**

感染性腹泻需针对病原体进行治疗。抗生素相关性腹泻须停止抗生素或调整原来使用的抗生

素，可加用益生菌。粪菌移植是治疗肠道难辨梭状杆菌感染的有效手段。

乳糖不耐受和麦胶性肠病需分别剔除食物中的乳糖或麦胶成分。过敏或药物相关性腹泻应避免 接触过敏原和停用有关药物。高渗性腹泻应停止服用高渗的药物或饮食。胆盐重吸收障碍引起的腹 泻可用考来烯胺吸附胆汁酸而止泻。慢性胰腺炎可补充胰酶等消化酶。炎症性肠病可选用氨基水杨 酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗。消化道肿瘤应手术切除或化疗，生长抑素及其类似物可用 于类癌综合征及胃肠胰神经内分泌肿瘤的辅助治疗。

**(二)对症治疗**

1. 纠正腹泻所引起的水、电解质紊乱和酸碱平衡失调。

2. 对严重营养不良者，应给予肠内或肠外营养支持治疗。谷氨酰胺是体内氨基酸池中含量最多

的氨基酸，它虽为非必需氨基酸，但它是生长迅速的肠黏膜细胞所特需的氨基酸，与肠黏膜免疫功能、 蛋白质合成有关。因此，对弥漫性肠黏膜受损或肠黏膜萎缩者，谷氨酰胺是黏膜修复的重要营养物

第二十三章 慢 性 腹 泻 **447**

质，可补充谷胺酰胺辅助治疗。

3. 在针对病因治疗的同时，可根据病人腹泻的病理生理特点，酌情选用表4-23-2列出的止泻药。 对于感染性腹泻，在感染未得到有效控制时，不宜选用止泻药。

**表4-23-2** **常用止泻药**

**主要作用机制**

收敛、吸附、保护黏膜

减少肠蠕动

抑制肠道过度分泌

中医药

药 物

双八面体蒙脱石散、碱式碳酸铋、药用炭

地芬诺酯、洛哌丁胺

消旋卡多曲、生长抑素

小檗碱

(杨云生)





**第二十四章便** **秘**

便秘(constipation)是指排便次数减少、粪便干硬和排便困难。排便次数减少指每周排便少于3 次。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、排便费时，需手法辅助排便。我国老年人有便秘 症状者高达15%～20%,女性多于男性，随着年龄的增长，患病率明显增加。

**【病因和发病机制】**

便秘持续>12周为慢性便秘，病因列于表4-24-1,分为器质性和功能性便秘。

**表4-24-1** **便秘的常见原因**



1.功能性疾病

2. 动力性疾病 肠道神经/肌肉病变、先天性巨结肠

3.炎症性疾病克罗恩病、肠结核、溃疡性结肠炎

4.肠道肿瘤 结直肠癌

5.肠外疾病前列腺癌、子宫肌瘤

6.系统性疾病 甲状腺功能减退、糖尿病；风湿免疫性疾病、淀粉样变性；脊髓损伤、帕金森病 7.药物因素 吗啡类、精神类、钙通道拮抗剂、抗胆碱能药等



**1.** **结肠肛门疾病** ①先天性疾病，如先天性巨结肠；②肠腔狭窄，如炎症性肠病、外伤后期及肠 吻合术后的狭窄、肿瘤及其转移所致肠狭窄；③出口性梗阻，如盆底失弛缓症、直肠内折叠、会阴下降、 直肠前突等；④肛管及肛周疾病，如肛裂、痔等；⑤其他：如肠易激综合征。

**2.** **肠外疾病** ①神经与精神疾病，如脑梗死、脑萎缩、截瘫、抑郁症、厌食症等；②内分泌与代谢 病，如甲状腺功能减退、糖尿病、铅中毒、维生素B₁ 缺乏；③盆腔疾病，如子宫内膜异位症、前列腺癌 等；④药源性疾病，如刺激性泻药(酚酞、大黄、番泻叶)长期大量服用可引起继发性便秘，麻醉药(吗 啡类)、抗胆碱药、钙通道阻滞剂、抗抑郁药等可引起肠应激下降；⑤肌病，如皮肌炎、硬皮病等。

**3.** **不良生活习惯** ①食量过少、食物精细、食物热量过高、蔬菜水果少、饮水少，对肠道刺激不 足；②运动少、久坐、卧床，使肠动力减弱；③由不良的排便习惯引起。

**4.** **社会与心理因素** ①人际关系紧张、家庭不和睦、心情长期处于压抑状态，都可使自主神经紊乱， 引起肠蠕动抑制或亢进；②生活规律改变，如外出旅游、住院、突发事件影响，都可导致排便规律改变。

慢性便秘按照病理生理机制分为：慢传输型、排便障碍型(排便不协调)、混合型。

**【临床表现】**

每周排便少于3次，排便困难，每次排便时间长，排出粪便干结如羊粪且数量少，排便后仍有粪便 未排尽的感觉，可有下腹胀痛，食欲减退，疲乏无力，头晕、烦躁、焦虑、失眠等症状。部分病人可因用 力排坚硬粪块而伴肛门疼痛、肛裂、痔疮和肛乳头炎。常可在左下腹乙状结肠部位触及条索状物。病 人可能存在腹痛和(或)腹胀症状。

**【诊断与鉴别诊断】**

便秘诊断旨在寻找病因，在排除器质性便秘的基础上诊断功能性便秘。对于伴有便血、粪便隐血 试验阳性、发热、贫血和乏力、消瘦、腹痛、腹部包块、血CEA 升高者、有结直肠腺瘤史及结直肠肿瘤家 族史的病人，应进行充分检查，除外器质性便秘。

1. 内镜结肠镜可直接观察结、直肠黏膜是否存在病变，对于体重下降、直肠出血或贫血的便秘

第二十四章 便 秘 **449**

病人应做结肠镜检查。

**2.** **胃肠道X** **线** 胃肠钡剂造影检查对了解胃肠运动功能有参考价值。正常情况下，钡剂在12~ 18小时内可达结肠脾区，24～72小时内应全部从结肠排出，便秘时可有排空延迟。钡剂灌肠造影检 查能发现结肠扩张、乙状结肠冗长和肠腔狭窄等病变，有助于便秘的病因诊断。

**3.** **结肠传输试验** 利用不透X 线的标志物，口服后定时拍摄腹平片，追踪观察标志物在结肠内 运行的时间、部位，判断结肠内容物运行的速度及受阻部位的一种诊断方法，有助于评估便秘是慢传 输型还是出口梗阻型。此外，还可采用核素法测定结肠通过时间，即采用一种含有放射性核素小丸的 缓释胶囊进行结肠闪烁扫描，此方法能使受检者所受射线照射较少，但所需设备较为昂贵。

4. 排粪造影 在模拟排便过程中，通过钡剂灌肠，了解肛门、直肠、盆底在排便时动静态变化，用 于出口性梗阻便秘的诊断，如直肠前突、盆底失弛缓症等。

5. 肛管直肠压力测定 利用压力测定装置置入直肠内，令肛门收缩和放松，检查肛门内外括约 肌、盆底、直肠功能及协调情况，对分辨出口梗阻型便秘的类型提供帮助。

**6.** **肛门肌电图检查** 利用电生理技术检查盆底肌中耻骨直肠肌、外括约肌的功能，能帮助明确 便秘是否为肌源性。可用于盆底痉挛综合征、耻骨直肠肌综合征、直肠脱垂和会阴下降综合征等的诊 断和治疗，是盆底异常的一种常规检查技术。

**【治疗】**

根据不同类型的便秘选择不同的治疗方法。

**(一)器质性便秘**

针对病因治疗，可临时选用泻药，缓解便秘症状。

**(二)功能性便秘**

1. 病人教育 增加膳食纤维和多饮水，养成定时排便习惯，增加体能运动，避免滥用泻药等。膳 食纤维的补充是功能性便秘首选的治疗方法。因膳食纤维本身不被吸收，纤维素具有亲水性，能吸收 肠腔水分，增加粪便容量，刺激结肠蠕动，增强排便能力，富含膳食纤维的食物有麦麸、蔬菜、水果等。 其次，可以适当予以心理干预，在仔细排除引起便秘的病理性因素后，对病人作出充分解释，消除病人 疑虑，使其树立治疗信心，增强病人治疗依从性。对于在应激或情绪障碍情况下加重便秘的病人，可 行心理治疗。

2. 药物治疗经上述处理无效者，可酌情选用促胃肠动力药、泻药及盐水灌肠治疗。

(1)泻药：通过刺激肠道分泌和减少吸收、增加肠腔内渗透压和流体静力压而发挥导泻作用。 一 般分为刺激性泻剂(如大黄、番泻叶、酚酞、蓖麻油),盐性泻剂(如硫酸镁),渗透性泻剂(如甘露醇、乳 果糖),膨胀性泻剂(如麸皮、甲基纤维素、聚乙二醇、琼脂等),润滑性泻剂(如液体石蜡、甘油)。急性 便秘可选择盐类泻剂、刺激性泻剂及润滑性泻剂，但用药时间不超过1周。慢性便秘以膨胀性泻剂为 宜，不宜长期服用刺激性泻剂。对粪便嵌塞者，可予以盐水或肥皂水灌肠。

(2)促动力药：常用药物有莫沙必利和伊托必利，通过刺激肠肌间神经元，促进胃肠平滑肌蠕动， 促进小肠和大肠的运转，对慢传输型便秘有效，可长期间歇使用。

(3)调节肠道菌群：部分便秘病人，其结肠菌群会消化更多的纤维，使粪便量减少。微生态制剂 可防止有害菌的定植和入侵，补充有效菌群发酵糖产生大量有机酸，使肠腔内的pH 下降，调节肠道 正常蠕动，改变肠道微生态，对缓解便秘和腹胀有一定作用。常用的微生态制剂有双歧三联活菌、乳 酸菌素片、酪酸菌片等。

**3.** **生物反馈疗法** 生物反馈疗法是通过测压和肌电设备使病人直观地感知其排便的盆底肌的 功能状态，“意会”在排便时如何放松盆底肌，同时增加腹内压实现排便的疗法。对部分有直肠、肛门 盆底肌功能紊乱的便秘有效。

**4.** **清洁灌肠** 对于粪便嵌塞可采用栓剂(甘油栓)或清洁灌肠。

( 王 敏)

ze



**第二十五章消化道出血**

消化道出血(gastrointestinal bleeding)是指从食管到肛门之间的消化道出血，按照出血部位可分为 上、中、下消化道出血，其中，60%～70%的消化道出血源于上消化道。临床表现为呕血、黑粪或血便 等，轻者可无症状，重者伴有贫血及血容量减少，甚至休克，危及生命。

**【部位与病因】**

1. 上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding,UGIB) 是内科常见急症，指屈氏韧带 以近的消化道，包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血。常见病因为消化性溃疡、食 管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和上消化道肿瘤。其他病因有：①食管疾病，如食管贲门 黏膜撕裂伤(Mallory-Weiss tear)、食管损伤(器械检查、异物或放射性损伤；强酸、强碱等化学剂所 致)、食管憩室炎、主动脉瘤破入食管等；②胃十二指肠疾病，如息肉、恒径动脉破裂(Dieulafoy病变)、 胃间质瘤、血管瘤、异物或放射性损伤、吻合口溃疡、十二指肠憩室、促胃液素瘤等；③胆道出血，如胆 管或胆囊结石，胆道蛔虫病，胆囊或胆管癌，胆道术后损伤，肝癌、肝脓肿或肝血管瘤破入胆道；④胰腺 疾病累及十二指肠，如胰腺癌或急性胰腺炎并发脓肿溃破；⑤全身性疾病，病变可弥散于全消化道，如 过敏性紫癜、血友病、原发性血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍等。

**2.** **中消化道出血** **(mid-gastrointestinal** **bleeding,MGIB)** 指屈氏韧带至回盲部之间的小肠

出血。病因包括：小肠血管畸形、小肠憩室、钩虫感染、克罗恩病、NSAIDs 药物损伤、各种良恶性肿瘤 (小肠间质瘤、淋巴瘤、腺癌、神经内分泌肿瘤)、缺血性肠病、肠系膜动脉栓塞、肠套叠及放射性肠 炎等。

**3.** **下消化道出血** **(lower** **gastrointestinal** **bleeding,LGIB** ) 为回盲部以远的结直肠出血，约 占消化道出血的20%。痔、肛裂是最常见的原因，其他常见的病因有肠息肉、结肠癌、静脉曲张、神经 内分泌肿瘤、炎症性病变(溃疡性结肠炎、缺血性肠炎、感染性肠炎等)、肠道憩室、血管病变、肠套叠 及放射性肠炎等。

**4.** **全身性疾病** 不具特异性地累及部分消化道，也可弥散于全消化道。①血管性疾病：如过敏 性紫癜，动脉粥样硬化、结节性多动脉炎、系统性红斑性狼疮、遗传性出血性毛细血管扩张，弹性假黄 瘤及Degos病等。②血液病：如血友病、原发性血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他 凝血机制障碍。③其他：如尿毒症，流行性出血热或钩端螺旋体病等。

**【临床表现】**

消化道出血的临床表现取决于出血量、出血速度、出血部位及性质，与病人的年龄及循环功能的 代偿能力有关。

**1.** **呕血** 是 UGIB 的特征性表现。出血部位在幽门以近，出血量大者常有呕血，出血量少则可无 呕血。出血速度慢，呕血多呈棕褐色或咖啡色；短期出血量大，血液未经胃酸充分混合即呕出，则为鲜 红或有血块。

**2.** **黑便** 呈柏油样，黏稠而发亮。多见于UGIB, 高位小肠出血乃至右半结肠出血，如血在肠腔 停留较久亦可呈柏油样。

**3.** **便血** 多为MGIB 或 LGIB的临床表现，UGIB出血量>1000ml, 可有便血，大便呈暗红色血便， 甚至鲜血。

**4.** **失血性周围循环衰竭** 急性大量失血由于循环血容量迅速减少而导致周围循环衰竭。表现

第二十五章 消化道出血 **451**

为头晕、心慌、乏力，突然起立发生晕厥、肢体冷感、心率加快、血压偏低等。严重者呈休克状态。

5. 贫血和血象变化 急性大量出血后均有失血性贫血，但在出血的早期，血红蛋白浓度、红细胞 计数与血细胞比容可无明显变化。在出血后，组织液渗入血管内，使血液稀释， 一般须经3～4小时及 以上才出现贫血，出血后24～72小时血液稀释到最大限度。贫血程度除取决于失血量外，还和出血 前有无贫血基础、出血后液体平衡状况等因素有关。出血24小时内网织红细胞计数即见增高，出血 停止后逐渐降至正常。

急性出血病人为正细胞正色素性贫血，在出血后骨髓有明显代偿性增生，可暂时出现大细胞性贫

血；慢性失血则呈小细胞低色素性贫血。

6. 发热与氮质血症 消化道大量出血后，部分病人在24小时内出现低热，持续3～5天后降至正 常。发热的机制可能与循环衰竭影响体温调节中枢功能有关。

由于大量血液蛋白质的消化产物在肠道被吸收，血中尿素氮浓度可暂时增高，称为肠源性氮质血 症。 一般出血后数小时血尿素氮开始上升，约24～48小时达高峰，大多不超出14.3mmol/L(40mg/ dl),3～4 日后降至正常。氮质血症多因循环血容量降低，肾前性功能不全所致。

**【诊断】**

**(一)确定消化道出血**

根据呕血、黑粪、血便和失血性周围循环衰竭的临床表现，呕吐物或黑粪隐血试验呈强阳性，血红 蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容下降的实验室证据，可诊断消化道出血，但须除外消化道以外的 出血因素，如：①需鉴别咯血与呕血；②口、鼻、咽喉部出血，需仔细询问病史和局部检查；③食物及药 物引起的黑粪，如动物血、炭粉、铁剂或铋剂等药物，详细询问病史可鉴别。

**(二)出血程度的评估和周围循环状态的判断**

病情严重度与失血量呈正相关，每日消化道出血>5ml,粪便潜血试验阳性；每日出血量超过 50ml,可出现黑便；胃内积血量>250ml可引起呕血。 一次出血量<400ml时，因轻度血容量减少可由 组织液及脾脏贮血所补充，多不引起全身症状。出血量>400ml,可出现头晕、心悸、乏力等症状。短时 间内出血量>1000ml,可有休克表现。

当病人消化道出血未及时排除，可通过观察其循环状态判断出血程度。早期循环血容量不足，可 有直立性低血压，即由平卧位改为坐位时，血压下降幅度>15～20mmHg、 心率增快>10次/分。当收缩 压<90mmHg、 心率>120次/分，面色苍白、四肢湿冷、烦躁不安或神志不清，则表明有严重大出血及 休克。

**(三)判断出血是否停止**

由于肠道内积血需经约3日才能排尽，故黑便不提示继续出血。下列情况应考虑有消化道活动 出血：①反复呕血，或黑粪(血便)次数增多，肠鸣音活跃；②周围循环状态经充分补液及输血后未见 明显改善，或虽暂时好转而又恶化；③血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容继续下降；④补液与尿 量足够的情况下，血尿素氮持续或再次升高。

(四)判断出血部位及病因

1. 病史与体检在面临纷繁复杂的病因和捉摸不定的出血部位时，病史与体检对于建立良好的 临床思维至关重要。基于此，选择恰当的检查方法获得客观证据，才能高效地完成诊断。

2. 胃镜和结肠镜是诊断UGIB 和 LGIB 病因、部位和出血情况的首选方法，它不仅能直视病变、 取活检，对于出血病灶可进行及时、准确的止血治疗。内镜检查多主张在出血后24～48小时内进行 检查，称急诊胃镜和结肠镜检查。这是因为急性糜烂出血性胃炎可在短短几天内愈合而不留痕迹，血 管异常多在活动性出血或近期出血期间才易于发现。急诊胃镜和结肠镜检查前，需先纠正休克、补充 血容量、改善贫血及使用止血药物。如有大量活动性上消化道出血，可先置入胃管，抽吸胃内积血，并 用生理盐水灌洗，以免积血影响观察。在体循环相对稳定时，及时进行内镜检查，根据病变特点行内 镜下止血治疗，有利于及时逆转病情，减少输血量及住院时间。

452

笔 记

第四篇 消化系统疾病

3. 胶囊内镜及小肠镜胶囊内镜是诊断MGIB 的一线检查方法。十二指肠降段以远小肠病变所 致的消化道出血因胃肠镜难以到达，以往曾是内镜诊断的“盲区”,曾被称之为不明原因消化道出血。 该检查在出血活动期或静止期均可进行，对小肠病变诊断阳性率在60%～70%左右。在此基础上发 现的病变，可用推进式小肠镜从口侧或肛侧进入小肠，进行活检或内镜治疗。

4. 影像学 X 线钡剂造影有助于发现肠道憩室及较大的隆起或凹陷样肿瘤，但在急性消化道出 血期间不宜选择该项检查，除其敏感性低，更重要的是可能影响之后的内镜、血管造影检查及手术治 疗。腹部CT 对于有腹部包块、肠梗阻征象的病人有一定的诊断价值。当内镜未能发现病灶、估计有 消化道动脉性出血时，可行选择性血管造影，若见造影剂外溢，则是消化道出血最可靠的征象，可立即 予以经导管栓塞止血。也可选择红细胞标记核素扫描，其优势在于在核素的半衰期内，可以对间歇性 出血的病人进行连续扫描。超声、CT 及 MRI 有助于了解肝胆胰病变，是诊断胆道出血的常用方法。

5. 手术探查 各种检查不能明确出血灶，持续大出血危及病人生命，必须手术探查。有些微小 病变特别是血管病变手术探查亦不易发现，此时可借助术中内镜检查帮助寻找出血灶。

(五)预后估计

早期识别再出血及死亡危险性高的病人，并予加强监护和积极治疗，此为急性消化道大量出血处 理的重点。对于溃疡出血，可根据本篇第五章表4-5-3溃疡的内镜特点判断再出血风险。下列情况死 亡率较高：①高龄病人，>65岁；②合并严重疾病，如心、肺、肝、肾功能不全、脑血管意外等；③本次出 血量大或短期内反复出血；④食管胃底静脉曲张出血伴肝衰竭；⑤消化性溃疡基底血管裸露。

**【治疗】**

消化道大量出血病情急、变化快，抗休克、迅速补充血容量治疗应放在一切医疗措施的首位。

**(一)一般急救措施**

卧位，保持呼吸道通畅，避免呕血时吸入引起窒息，必要时吸氧，活动性出血期间禁食。

严密监测病人生命体征，如心率、血压、呼吸、尿量及神志变化；观察呕血与黑粪、血便情况；定期 复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮；必要时行中心静脉压测定；对老年病人根据 情况进行心电监护。

**(二)积极补充血容量**

尽快建立有效的静脉输液通道和补充血容量，必要时留置中心静脉导管。立即查血型和配血，在 配血过程中，可先输平衡液或葡萄糖盐水甚至胶体扩容剂。输液量以维持组织灌注为目标，尿量是有 价值的参考指标。应注意避免因输液过快、过多而引起肺水肿，原有心脏病或老年病人必要时可根据 中心静脉压调节输入量。以下征象对血容量补充有指导作用：意识恢复；四肢末端由湿冷、青紫转为 温暖、红润，肛温与皮肤温暖减少(<1℃);脉搏及血压正常；尿量>0.5ml/(kg ·h);中心静脉压改善。 下列情况为输浓缩红细胞的指征：①收缩压<90mmHg, 或较基础收缩压降低幅度>30mmHg;② 心率增 快(>120次/分);③血红蛋白<70g/L 或血细胞比容<25%。输血量以使血红蛋白达到70g/L左右 为宜。

**(三)止血措施**

在治疗原发疾病基础上，根据消化道不同部位病变进行止血。

1.UGIB 分为非静脉曲张性出血和静脉曲张性出血，本章介绍非静脉曲张性出血的止血，静脉 曲张性出血的止血详见本篇第十五章。

(1)抑制胃酸分泌：血小板聚集及血浆凝血功能所诱导的止血作用需在pH>6.0 时才能有效发 挥，而且新形成的凝血块在pH<5.0 的胃液中会迅速被消化。因此，抑制胃酸分泌，提高胃内pH 具有 止血作用。常用PPI或 H₂ 受体拮抗剂，大出血时应选用前者，并应早期静脉给药。内镜检查前静脉 给予PPI可改善出血灶的内镜下表现；内镜检查后维持PPI治疗，可降低高危病人的再出血率。出血 停止后，改口服标准剂量PPI至溃疡愈合。

(2)内镜治疗：约80%消化性溃疡出血不经特殊处理可自行止血，部分病人则可能持续出血或再

第二十五章 消化道出血

**453**

出血。再出血风险低的病人可在门诊治疗，而高风险的病人需给予积极的内镜下治疗及住院治疗。 本篇第五章表4-5-3所列溃疡的内镜特点有助于判断病人是否为高危再出血或持续出血者，也是内镜 治疗的重要依据。内镜止血方法包括注射药物、热凝止血及机械止血。药物注射可选用1:10000肾 上腺素盐水、高渗钠-肾上腺素溶液等，其优点为简便易行；热凝止血包括高频电凝、氩离子凝固术、热 探头、微波等方法，止血效果可靠，但需要一定的设备与技术经验；机械止血主要采用各种止血夹，尤 其适用于活动性出血，但对某些部位的病灶难以操作。临床证据表明，在药物局部注射治疗的基础 上，联合1种热凝或机械止血方法，可以提高局部病灶的止血效果。

(3)介入治疗：内镜治疗不成功时，可通过血管介入栓塞胃十二指肠动脉，上消化道各供血动脉 之间侧支循环丰富，栓塞后组织坏死风险较低。

(4)手术治疗：药物、内镜及介人治疗仍不能止血、持续出血将危及病人生命时，必须不失时机地 进行手术。

2.MGIB NSAIDs导致的小肠溃疡及糜烂，应避免和停止该类药物的使用。小肠、黏膜下静脉 和黏膜毛细血管发育不良出血常可自行停止，但再出血率高，可达50%。

(1)缩血管药物：常用生长抑素或奥曲肽，通过其收缩内脏血管的作用而止血。剂量及用法详见 本篇第十五章。少量慢性出血，可皮下注射奥曲肽0.1mg,1~3 次/日。

(2)糖皮质激素及5-氨基水杨酸类：用于克罗恩病引起的小肠溃疡出血。

(3)内镜治疗：内镜如能发现出血病灶，可在内镜下止血，高频电凝、氩离子凝固器烧灼治疗或血 管夹可使黏膜下层小血管残端凝固或闭塞，适用于病灶较局限的病人；小肠息肉可在内镜下切除。

(4)血管介入：各种病因的动脉性出血，药物及内镜不能止血时，可行肠系膜上、下动脉栓塞治

疗。由于中消化道栓塞容易导致肠坏死，需用微导管超选至出血灶，选用明胶海绵颗粒或弹簧圈栓 塞。对于弥漫出血、血管造影检查无明显异常征象者或无法超选择性插管的消化道出血病人，可经导 管动脉内注入止血药物，使小动脉收缩，血流量减少，达到止血目的。

(5)手术：指征：①Meckel憩室：②肿瘤；③经内科、内镜及介入治疗仍出血不止，危及生命，无论 出血病变是否确诊，均是紧急手术的指征。

**3.** **LGIB**

(1)痔疮：可予以直肠栓剂抗炎治疗、注射硬化剂及结扎疗法。

(2)息肉：内镜下切除。

(3)重型溃疡性结肠炎：详见本篇第八章，凝血酶保留灌肠有助于直乙结肠止血。

(4)血管病变：内镜下止血，同前；止血效果差时，可行血管介入栓塞治疗。

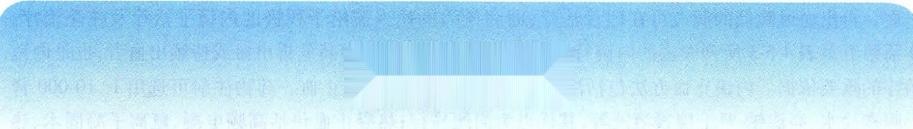
(5)过敏性紫癜：可用糖皮质激素，如甲泼尼龙40～60mg/d 静脉滴注。病情缓解后改口服泼尼 松20～60mg/d。

(6)各种肿瘤：手术切除。

(7)经药物、内镜及介入治疗仍出血不止，危及生命，无论出血病变是否确诊，均有手术指征。

( 高 翔)





**推荐阅读**

1.Feldman M,Friedman LS,Brandt LJ.Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed.Philadel- phia:Saunders Elsevier,2016.

2.Leonard R.Johnson, Fayez K Ghishan,Jonathan D Kaunitz,et al.Physiology of The Gastrointestinal Tract.5th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier,2012.

3.Eugene R.Schiff,Willis C.Maddrey,K. Rajender Reddy.Schiff's Diseases of the Liver. 12th ed.New Jersey:Wiley- Blackwell,2017.

4.Lee Goldman,Andrew I.Schafer.Goldman-Cecil Medicine.25th ed.Philadelphia:Saunders Elsevier,2015.

5.Wanqing Chen,Rongshou Zheng,Peter D. Baade,et al. Cancer Statistics in China,2015.CA Cancer J Clin,2016,66 (2):115-132.

6.Lankisch PG,Apte M,Banks PA.Acute pancreatitis. Lancet,2015,386(9988):85-96.

7.Danan G,Teschke R.RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury:The Update.Int J Mol Sci,2015,17(1):14. 8.Fukui H,Hidetsugu Saito, Yoshiyuki Ueno,et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirhosis 2015.J

Gastroenterol,2016,51(7):629-650.

9.Laine L. Clinical Practice. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer.N Engl J Med,2016,374(24):

2367-2376.

10. 林果为，王吉耀，葛均波.实用内科学.第15版.北京：人民卫生出版社，2017.



**第五篇**

**泌尿系统疾病**



**第一章** **总** **论**



泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱、尿道及相关的血管、神经等组成。其主要功能包括滤过功能(生 成和排泄尿液，排除人体多余的水和代谢废物);重吸收和排泌功能(调节机体内环境稳态、保持水电 解质及酸碱平衡);内分泌功能(调节血压、红细胞生成和骨骼生长等)。本篇主要讨论内科范畴的常 见肾脏疾病，

**【肾脏的解剖结构】**

人体有两个肾脏，左、右各一个，形似蚕豆，位于腹膜后脊柱两旁，约为第12胸椎至第3腰椎的位 置。右肾较左肾位置低半个至1个椎体。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。

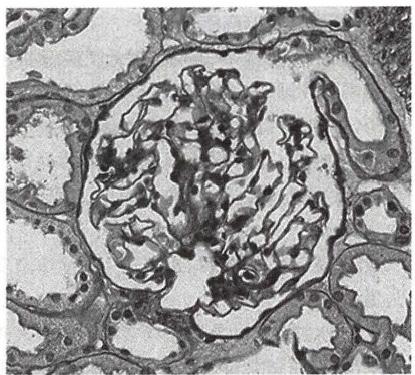
肾脏的外缘隆起，内缘中间凹陷，凹陷中央称肾门，是肾血管、淋巴管、输尿管及神经出入肾脏的 部位。在肾脏的额状切面上，肾实质分为表层的肾皮质及内侧的肾髓质，肾髓质形成底端朝向肾皮 质，尖端伸向肾乳头的肾锥体。

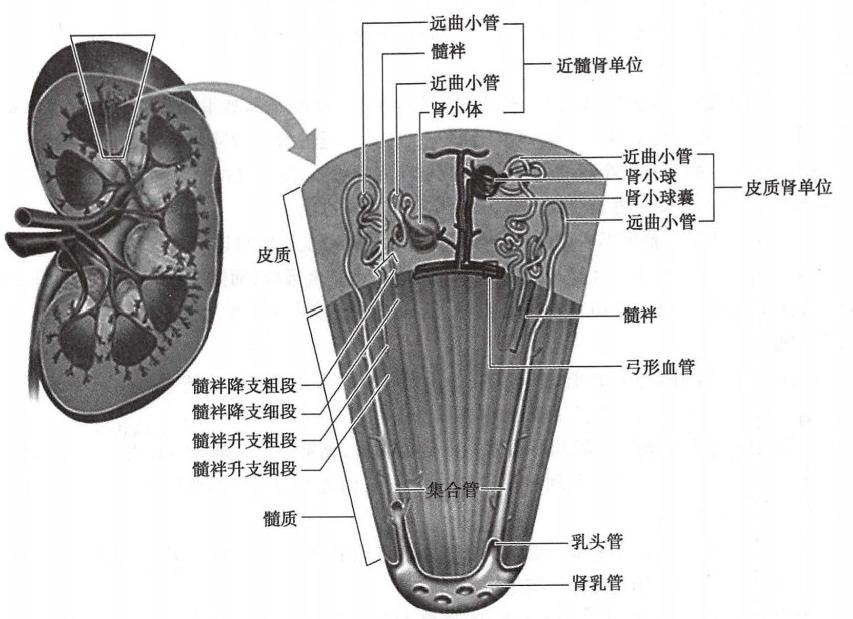
肾单位是肾脏最基本的结构和功能单位。每个肾脏约有100万个肾单位。肾单位包括肾小体和 肾小管两部分；肾小体由肾小球毛细血管丛和周围包绕的肾小囊(包曼囊)两部分组成；进出毛细血 管丛的分别是入球小动脉和出球小动脉(图5-1-1A,B)。

肾小球(glomerulus)是肾单位的重要组成部分，包括肾小球毛细血管丛和包曼囊(图5-1-1B,C)。 肾小球毛细血管丛由3种主要细胞(内皮细胞、脏层上皮细胞、系膜细胞)、基底膜和系膜组成。内皮 细胞呈扁平状覆盖于毛细血管壁内侧，胞体布满小孔(窗孔),是肾小球滤过屏障的首层。内皮细胞 带有负电荷，与肾小球基底膜(glomerular basement membrane,GBM)、脏层上皮细胞的足突构成肾小球 的滤过屏障。肾小球基底膜厚度为270～350nm,是一完整的半透膜；电镜下可见由内疏松层、致密层 和外疏松层组成。脏层上皮细胞有较多足状突起，又称足细胞。足细胞是终末分化细胞，足突间形成 了指状镶嵌的交叉突起，附着于基底膜上，足突间的裂隙为裂孔。足细胞对于维持肾小球滤过屏障的 完整性至关重要。足细胞相关蛋白，包括Nephrin、podocin等，构成了肾小球滤过屏障的分子筛，是保 障滤过功能的重要分子屏障。这些足细胞相关蛋白的异常会损害滤过屏障的结构完整和稳定，导致 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 球滤过率等多种作用。

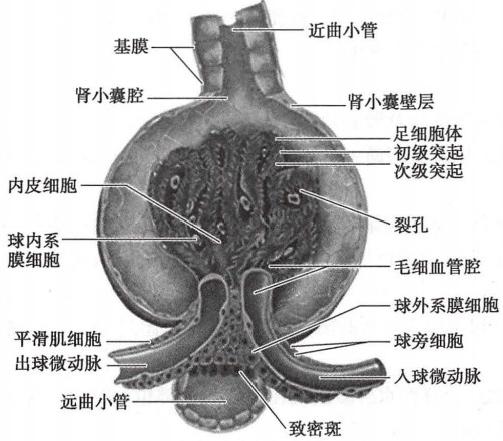
肾小管包括近曲小管、髓袢降支及升支、远曲小管及集合管；集合管汇集尿液流经肾乳头至肾盏 并最终至输尿管(图5-1-1A)。 肾小管不同的节段由高度分化、形态和功能截然不同的各种上皮细胞 构成，具有明显的极性。肾小管在其管腔侧和基底膜侧分布着不同的转运蛋白，是水和溶质定向转运 的结构和物质基础。

肾小球旁器位于肾小球的血管极，由致密斑、球旁细胞、极周细胞、球外系膜细胞构成。球旁细胞 由出入球小动脉平滑肌细胞在血管极处衍化为上皮样细胞。致密斑细胞呈高柱状，由远端小管接近 血管极时，紧靠肾小球一侧的上皮细胞分化而来。致密斑位于入球小动脉与出球小动脉形成的交角 里，感受流经肾小管液中的钠离子浓度，并通过调节球旁颗粒细胞释放肾素，从而调节入球小动脉的 血管张力，以此来调节肾小球滤过率，此过程称为管-球反馈。

第 一 章 总 论 **457**



A



B C

图5-1-1 肾单位结构

A. 肾单位组成；B. 肾小球示意图；C. 光镜下的肾小球(PAS)

【肾脏的生理功能)

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

1. 肾小球滤过功能 肾脏接收的血流灌注约占全心输出量的25%。滤过功能是肾脏最重要的 生理功能，也是临床最常用的评估肾功能的参数。肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)成 人 静息状态下男性约为120ml/(min ·1.73m²), 女 性 约 低 1 0 % 。GFR 与年龄有关，25～30岁时达到高 峰，此后随年龄增长而逐渐降低。 GFR 主要取决于肾小球血流量、有效滤过压、滤过膜面积和毛细血 管通透性等因素。

458

笔记

第五篇 泌尿系统疾病

2. 肾小管重吸收和分泌功能 肾小球每日滤过生成180L 的原尿，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，形成终尿约1.5L。

近端肾小管是重吸收的主要部位，被滤过的葡萄糖、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HCO₃ 和 Cl 随 Na\*一起转运。近端肾小管除具有重吸收功能外，还参与 有机酸的排泌。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NH₄\*, 醛固酮可加强上述作用。

**3.** **肾脏的内分泌功能** 肾脏具有重要的内分泌功能，能够参与合成和分泌肾素、促红细胞生成 素(EPO)、1,25-二羟维生素D₃、前列腺素和激肽类物质，因此参与人体的血流动力学调节、红细胞生 成、钙磷代谢及骨代谢等。

肾脏产生 EPO 受肾脏皮质和外髓局部组织氧含量调节，EPO 从肾脏分泌，经血液循环作用于骨 髓的红系祖细胞，主要作用是促进红细胞增生。

肾脏是产生1α-羟化酶的最重要场所，25-羟维生素D 在1α-羟化酶作用下形成1,25-二羟维生素 D₃,是生物活性最强的维生素D。1,25-二羟维生素D₃ 能通过调节胃肠道钙磷的吸收、尿排泄、骨转 运、甲状旁腺素分泌等维持血钙磷平衡，保持骨骼正常的矿物化。

**【肾脏疾病的临床表现】**

肾脏疾病的临床表现包括肾脏疾病本身的临床症状及肾脏功能受损引起的各系统症状，包括尿 色异常、尿量异常、排尿异常、水肿、乏力等。继发性肾脏病尚可见原发病及其他器官受损的表现，如 皮疹、关节痛、口腔溃疡、脱发等。

1. 血尿 血尿分为肉眼血尿和显微镜下血尿。尿色肉眼观察无异常，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。尿外观表现为尿色加深、尿色发红或呈洗肉水样，称为肉眼 血尿。

2. 蛋白尿 蛋白尿常表现为尿泡沫增多。尿蛋白定性试验阳性或尿蛋白定量超过150mg/d,称 为蛋白尿。

3. 水 肿 水肿是肾脏病常见的临床表现之一。肾性水肿多出现在组织疏松部位，如眼睑；身体 下垂部位，如脚踝和胫前部位；长期卧床时则最易出现在骶尾部。

4. 高血压 高血压是肾脏病常见临床表现，因此，所有高血压病人均应仔细检查有无肾脏疾病， 尤其是年轻病人。肾性高血压分为肾血管性和肾实质性高血压两大类。水钠潴留是肾实质性高血压 最主要的发病机制；此外，肾素-血管紧张素-醛固酮系统也在其发病机制中起重要作用。

**【肾脏疾病的检查】**

肾脏疾病的检查主要包括：尿液检查、肾功能检查、影像学检查和肾脏病理学检查等。

**(** **一** **)尿液检查**

1. 尿常规检查包括尿液外观、理化检查、尿沉渣检查、生化检查。尿常规检查是早期发现和诊 断肾脏病的重要线索，但尿常规检查多为定性结果，常需要其他更敏感和精确的检查方可确诊。尿常 规检查需要留取清洁新鲜尿液，避免污染和放置时间过长。

**2.** **尿相差显微镜检查** 用于判别尿中红细胞的来源，如红细胞形态发生改变，棘形红细胞>5% 或尿中红细胞以变异型红细胞为主，可判断为肾小球源性血尿。如尿中出现红细胞管型，可帮助判断

第一章 总 论 **459**

为肾小球源性血尿。

3. 尿蛋白检测

(1)尿蛋白定量：主要有两种方法，①24小时尿蛋白定量>150mg 可诊断为蛋白尿，>3.5g 为大量 蛋白尿；②随机尿白蛋白/肌酐比值：正常<30mg/g,30～300mg/g 为微量白蛋白尿，>300mg/g 为临床 蛋白尿。如果尿白蛋白/肌酐比值明显增高(500～1000mg/g),也可以选择测定尿总蛋白/肌酐比值。 留取24小时尿液费时烦琐，尿液不易留全，且需要尿液防腐；而随机尿的检测则容易受体位和运动等 影响，故在选择检测方法和判断结果时需综合考虑。

(2)尿白蛋白检测：在糖尿病等疾病导致肾脏损伤时，尿白蛋白排泄率升高远早于尿总蛋白排泄 率的升高。其检测方法包括24小时尿白蛋白定量和随机尿白蛋白/肌酐比值两种。

4. 其他尿液成分检测 如尿钠检测有助于了解钠盐摄入情况，指导病人控制钠盐摄入量。尿钾 检测有助于肾小管酸中毒和低钾血症的诊断。尿尿素检测有助于计算病人蛋白质摄入量，判断病人

营养状态。

(二)肾功能检查

1. 血清肌酐检测 血清肌酐浓度检测是临床评估肾小球滤过功能的常用方法，检测快速简便，

但敏感性较低，不能反映早期肾损害，常于肾小球滤过功能损害50%时才开始升高。同时，血清肌酐 浓度还受性别、年龄、肌肉量、蛋白质摄入量、某些药物(如西咪替丁等)的影响。

**2.** **估算的肾小球滤过率eGFR(estimated** **GFR)** 用于估算GFR 的公式有多个，包括 MDRD

公式、Cockcroft-Gault公式和慢性肾脏病流行病学研究(CKD-EPI) 公式。

(1)MDRD 公 式

1)经典MDRD 公式：GFR=170×Scr-0.999×Age-0.176×BUN-0.170×Salb0.318×0.762 ( 女

性)×1.180(非洲裔)

2)简化 MDRD 公式：GFR=186×Scr-1.154×Age-0.203×0.742 (女性)

注：CFR 为肾小球滤过率；Scr为血清肌酐(mg/dl);Age 为年龄(岁);BUN 为血清尿素氮(mg/ dl);Salb为血清白蛋白(g/dl)。

(2)CKD-EPI 公式：是目前临床上推荐的评估GFR 计算公式(表5-1-1)。

3. 内生肌酐清除率根据血肌酐浓度和24小时尿肌酐排泄量计算。由于尿肌酐尚有部分来自 肾小管排泌，故内生肌酐清除率高于GFR, 但在血液透析和腹膜透析等接受肾脏替代治疗的病人，残 余肾功能的检测仍然需要测定内生肌酐(或尿素)清除率。

**4.** **菊糖清除率和同位素测定** 菊糖清除率既往被作为肾小球滤过率测定的金标准，但是因为操 作烦琐等原因而无法在临床常规应用，主要用于实验室研究。目前临床上可用同位素方法测定肾小 球滤过率，其准确性接近菊糖清除率，可用的同位素标记物质有 °mTc等。

以上测定肾小球滤过率的方法按准确性由高到低依次为菊糖清除率、同位素方法测定、肌酐清除 率、eCFR 和血肌酐。临床上可以根据需要选择适当的方法，对于肾脏病的高危人群和肾脏病病人，可 采用准确性高的方法，以免漏诊。

**(三)影像学检查**

包括超声显像、静脉尿路造影、CT、MRI、肾血管造影、放射性核素检查等。

**(四)肾脏病理学检查**

肾脏疾病所需的病理学检查标本多来自经皮肾穿刺活检术。这是一种有创检查，但是对多种肾 脏疾病的诊断、病情评估、判断预后和指导治疗非常有价值，尤其是各种原发性和继发性肾小球疾病、 间质性肾炎、急性肾损伤和肾移植后排斥反应等。肾穿刺活检组织病理检查一般包括光镜、免疫荧 光、电镜3项检查，特殊检查需要通过特殊染色，如刚果红等。通过对肾小球、肾小管、间质及血管病 变的分析，并结合临床对疾病作出最终诊断。

**460** 第五篇 泌尿系统疾病

**表5-1-1** **CKD-EPI公式**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 性别 | Scr | mg/dl | Scys | mg/L | **GFR计算公式** |

CKD-EPI肌酐方程

144×(Scr/0.7)⁰.329×0.993^×1.159(黑人) 144×(Scr/0.7)-1.20°×0.993^×1.159(黑人) 141×(Scr/0.9)⁰41×0.993^×1.159(黑人)

女性

男性

≤0.7 >0.7 ≤0.9 >0.9

141×(Scr/0.9)-1.2°×0.993⁴ ×1.159(黑人)

|  |
| --- |
| CKD-EPI CystatinC方程  ≤0.8133×(Scys/0.8)-4×0.996^×0.932(女性)  >0.8 133×(Scys/0.8)-1.32×0.996^×0.932(女性) |

女性

女性

男性

男性

≤0.7

>0.7

≤0.9

>0.9

≤0.8

>0.8

≤0.8

>0.8

≤0.8

>0.8

≤0.8

>0.8

CKD-EPI肌酐和CystatinC方程

130×(Scr/0.7)-0248×(Scys/0.8)-0.37⁵ ×0.995^w×1.08(黑人) 130×(Scr/0.7)-0.248×(Scys/0.8)-¹¹×0.995^w×1.08(黑人)

130×(Scr/0.7)-0.60×(Scys/0.8)-0.375×0.995^s×1.08(黑人 130×(Scr/0.7)-6¹×(Scys/0.8)-07!¹×0.995^×1.08(黑人)

135×(Scr/0.9)-0.207×(Scys/0.8)-0.375×0.995^g×1.08(黑人

135×(Scr/0.9)-0207×(Scys/0.8)-07!× 0.995^w×1.08(黑人)

135×(Scr/0.9)-0.60×(Scys/0.8)-0.37⁵ ×0.995^e×1.08(黑人) 135×(Scr/0.9)-0.60¹×(Scys/0.8)⁰.7¹×0.995^×1.08(黑人)

注：GFR 为肾小球滤过率；Scr为血清肌酐(mg/dl);Scys为血清CystatinC(mg/L);Age为年龄(岁)

**【肾脏疾病常见综合征】**

肾脏疾病常以某种临床综合征的形式出现，但相互之间可能有重叠。同一种临床综合征可表现 为不同病理类型的肾脏疾病，而同一种病理类型肾脏疾病也可表现为不同的临床综合征。

**1.** **肾病综合征** **(nephrotic** **syndrome)** 表现为大量蛋白尿(>3.5g/d),低白蛋白血症(<30g/L), 常伴有水肿和(或)高脂血症。肾病综合征病因可为原发性肾小球疾病(如微小病变肾病、膜性肾病、 局灶节段性肾小球硬化等)和继发性肾小球疾病(如糖尿病肾病、狼疮肾炎等)。

**2.** **肾炎综合征** **(nephritis** **syndrome)** 以肾小球源性血尿为主要特征，常伴有蛋白尿。可有 水肿、高血压和(或)肾功能损害。按起病急缓和转归，可分为以下3种类型：①急性肾炎综合征：急性 起病，多见于儿童。常有前驱感染，如急性扁桃体炎或皮肤感染。临床上最典型的为链球菌感染后急 性肾小球肾炎。②急进性肾炎综合征：主要特征是数周至数个月内出现进行性加重的肾功能损害。 可见于抗肾小球基底膜病、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎、重症狼疮肾炎、IgA 肾病等。③慢性 肾炎综合征：缓慢起病，早期病人常无明显症状，或仅有水肿、乏力等，血尿和蛋白尿迁延不愈或逐渐 加重，随着病情进展可逐渐出现高血压和(或)肾功能损害。

**3.** **无症状性血尿和(或)蛋白尿** **(asymptomatic** **hematuria** **and/or** **proteinuria)** **包括无**症 状性蛋白尿和(或)血尿，是指轻、中度蛋白尿和(或)血尿，不伴有水肿、高血压等明显症状。常见于 多种原发性肾小球疾病(如肾小球轻微病变、IgA 肾病等)和肾小管-间质病变。

**4.** **急性肾损伤** **(acute** **kidney** **injury,AKI)** 各种原因引起的血肌酐在48小时内绝对值升高 ≥26.5μmol/L或已知或推测在7天内较基础值升高≥50%或尿量<0.5ml/(kg ·h), 持续超过6小 时，称为急性肾损伤。急性肾衰竭是AKI 的严重阶段，临床主要表现为少尿、无尿、含氮代谢产物在血 中潴留、水电解质及酸碱平衡紊乱等。

**5.** **慢性肾脏病** **(chronic** **kidney** **disease,CKD)** 慢性肾脏病是指肾脏损伤或肾小球滤过率 <60ml/(min ·1.73m²), 时间>3个月。慢性肾衰竭是慢性肾脏病的严重阶段，临床主要表现为消化 系统症状、心血管并发症、贫血及肾性骨病等。

第一章 总 论 **461**

**【肾脏疾病的诊断】**

肾脏疾病的诊断应尽可能作出病因诊断、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。

1. 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、泌尿系统感染性疾病、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、 代谢系统疾病、自身免疫性疾病等，也可见于各种药物、毒物等对肾脏造成的损害。

2. 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。

3. 功能诊断 临床上对于诊断急性肾损伤和慢性肾脏病的病人，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，详见本篇第九章。根据肾小球滤过率下降程度，CKD 分 为1~5期，详见本篇第十章。

4. 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，包括中枢神经系统、 呼吸系统及循环系统等。

**【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，选择相应的治疗方案。 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**

一般治疗包括避免过度劳累，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、休息与锻炼相结合、控制情绪等)以及合理的饮食。

**(二)针对病因和发病机制的治疗**

1. 免疫抑制治疗 肾脏疾病尤其是免疫介导的原发性和继发性肾小球疾病，如狼疮肾炎和系统 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。某 些血液净化治疗(如免疫吸附、血浆置换等)能有效清除体内自身抗体和抗原-抗体复合物，可用于治 疗危重的免疫相关性肾病，尤其是重症狼疮肾炎和血管炎相关性肾损害等。

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、蛋白尿等非免疫因素在 肾脏病的发生和发展过程中起重要作用，针对这些因素的干预治疗是保护肾脏功能的重要措施。尤 其是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB) 既可以抑制肾内过度激活 的肾素-血管紧张素系统，降低系统血压，又能够降低肾小球内压力，从而减少尿蛋白的排泄。因此， 是肾功能保护的重要治疗措施。此外，控制血糖、尿酸、调节血脂水平也是肾脏治疗的综合措施。

3. 并发症的防治 在肾脏疾病的进展过程中可有多种并发症，如高血压、心脑血管疾病、肾性贫 血、骨矿物质代谢异常等，尤其是心脑血管疾病，是CKD 的重要死亡原因。因此，CKD 病人从一开始 就面临着尿毒症及心脑血管疾病的双重风险。这些并发症不仅影响肾脏病病人的生活质量和寿命， 还可能进一步加重肾脏病的进展，形成恶性循环，严重影响病人预后。因此，必须重视CKD 并发症的 早期防治。

4. 肾脏替代治疗尽管积极治疗，仍然有部分CKD 病人进展至终末期肾衰竭。当病人发生严 重的AKI 或发展至终末期肾病阶段，则必须依靠肾脏替代治疗来维持内环境的稳定。肾脏替代治疗 包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析是以人工半透膜为透析膜，血液和透析液在膜两侧反向 流动，通过弥散、对流、吸附等原理排出血液中的代谢废物，补充钙、碳酸氢根等机体必需的物质；同 时，清除多余的水分，从而部分替代肾脏功能。腹膜透析的原理与血液透析相似，只是以病人的腹膜 替代人工半透膜作为透析膜。成功的肾移植无疑是肾脏替代治疗的首选，不仅可以恢复肾脏的排泄 功能，还可以恢复其内分泌功能。但是肾移植术后，病人需长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂以预防 和抗排斥反应。

**462** 第五篇 泌尿系统疾病

**【进展和展望】**

中国慢性肾脏病(CKD) 的患病率为10%～13%,已成为继肿瘤、心脑血管病、糖尿病之后威胁人 类健康的重要疾病，是全球性重要公共卫生问题之一。目前全世界有超过5亿人患有不同程度的 CKD。 中国人口众多，CKD 病人的基数庞大，如不能有效防治将成为我国沉重的社会和经济负担。

**1.** **慢性肾脏病流行病学研究** 我国成年人CKD 的患病率为10.8%,据此估算我国现有成年 CKD 病人约1.2亿，中国南方地区略高，为12.1%;高原地区藏族成年人群高达19.1%;这些流行病 学的横断面研究揭示了中国慢性肾脏病的现状，发现了全国不同地区 CKD 患病率及危险因素，其结 果对指导慢性肾脏病的早期综合防治有重要意义。

应在现有横断面研究的基础上，建立稳定的CKD 队列和单病种肾病人群队列，通过规律随访和 完整的临床信息收集，揭示我国 CKD 病人进行性发展的规律和特点，并根据危险因素制订合理的 CKD 防治策略，减少CKD 发生，延缓CKD 的进展。

2. 肾脏疾病循证医学研究 循证医学的发展对临床工作的指导越来越重要。在各学科登记注 册的临床试验中，肾脏病学相关的随机对照研究(RCT) 所占比例较少，指导临床实践的RCT 结果比 较缺乏。目前肾脏病领域的很多治疗手段仍然停留在经验性治疗阶段。开展精心设计、严谨实施、前 瞻性多中心随机对照研究是我们面临的重要任务。

尽管面临一些困难和挑战，与国外先进水平相比还有一定的差距，包括如何进行科学的研究设 计、严谨的组织实施和充足的资金保障。但只要中国的肾科医生共同努力，积极参与，通力合作，就能 不断缩短与国际肾脏病临床研究先进水平之间的差距，探索符合中国病人特点的临床治疗方案。

3. 肾脏疾病的转化研究 中国是一个人口大国，病人数量众多，且病种和病情复杂，例如临床表 型、病理改变、治疗反应、临床结局等个体差异较大。如何充分利用中国人群优势的宝贵资源，并结合 现有的新的科技手段，科学、合理地利用中国的优势资源，使之能更好地为中国肾脏病病人造福。

随着国际学术交流和合作的不断深入，中国与国际同行在技术层面的差距逐步缩小， 一大批经过 良好培训的肾科医生活跃在医、教、研的第一线。因此，应重视发现和凝练临床科学问题，特别是中国 肾脏病临床实践中的关键问题和突出问题。注重收集合格的病人样本，记录完整的病人信息，大力加 强肾脏病的基础研究，特别是利用现有的各种组学技术平台，深入开展转化研究，探索和发现早期预 警、早期诊断的生物标志物，指导临床医生进行个体化治疗。同时，深入研究肾脏疾病发生发展的机 制，发现疾病特异性新靶点，并据此开发肾脏疾病特异性的新靶点药物，实现肾脏疾病的精准治疗，提 高治疗效果和减少副作用。

综上所述，我国肾脏病领域的研究工作近年来已经有了长足进步，代表性研究已跻身世界领先行 列。但是我们同时也应认识到，我国临床资源丰富，但和高水平学术研究之间仍存在巨大差距。差距 与不足是挑战，更是机遇，我们应勇于担负使命、扬长避短，开展更多高质量的临床研究和转化研究， 早日将中国的肾脏病事业推向世界先进行列。

(余学清)



**第二章** **原发性肾小球疾病** 

**第一节** **肾小球疾病概述**

肾小球疾病是一组以血尿、蛋白尿、水肿、高血压、肾功能损害等为主要临床表现，病变通常累及 双侧肾小球的常见疾病。其病因、发病机制、病理改变、病程和预后不尽相同。根据病因可分为原发 性、继发性和遗传性三大类。原发性肾小球疾病系指病因不明者；继发性肾小球疾病系指继发于全身 性疾病的肾小球损害，如狼疮肾炎、糖尿病肾病等；遗传性肾小球疾病为遗传基因突变所致的肾小球 疾病，如Alport综合征等。

本章主要介绍原发性肾小球疾病，目前仍是我国终末期肾病最主要的病因。

**【原发性肾小球疾病的分类】**

原发性肾小球疾病可按临床和病理分型。

**(一)临床分型**

原发性肾小球疾病的临床分型是根据临床表现分为相应的临床综合征， 一种综合征常包括多种 不同类型的疾病或病理改变。

1. 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)。

2. 急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis)。

3. 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)。

4. 无症状性血尿和(或)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria)。

5. 肾病综合征(nephrotic syndrome)。

**(二)病理分型**

肾小球疾病病理分型的基本原则是依据病变的性质和病变累及的范围。根据病变累及的范围可 分为局灶性(累及肾小球数<50%)和弥漫性病变(累及肾小球数≥50%);根据病变累及的面积分为 节段性(累及血管袢面积<50%)和球性病变(累及血管袢的面积≥50%)。

1. 肾小球轻微病变 (minor glomerular abnormalities) 包括微小病变型肾病(minimal change disease,MCD)。

2. 局灶节段性肾小球病变 (focal segmental lesions) 包括局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis,FSGS)和局灶性肾小球肾炎(focal glomerulonephritis)。

3. 弥漫性肾小球肾炎(difuse glomerulonephritis)

(1)膜性肾病(membranous nephropathy,MN)。

(2)增生性肾炎(proliferative glomerulonephritis):①系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis);②毛细血管内增生性肾小球肾炎(endocapillary proliferative glomerulonephritis);③系 膜毛细血管性肾小球肾炎( mesangiocapillary glomerulonephritis),包括膜增生性肾小球肾炎(membrano- proliferative glomerulonephritis,MPGN)I 型和Ⅲ型；④致密物沉积性肾小球肾炎(dense deposit glomerulo- nephritis),又称为膜增生性肾小球肾炎Ⅱ型；⑤新月体性肾小球肾炎(crescentic glomerulonephritis)。

(3)硬化性肾小球肾炎(sclerosing glomerulonephritis)。

4. 未分类的肾小球肾炎 (unclassified glomerulonephritis) 肾小球疾病的临床和病理类型 之间存在一定联系，但两者之间没有必然的对应关系，即相同的临床表现可来源于不同的病理类型，

**464**



**第五篇** **泌尿系统疾病**

而同一病理类型又可呈现不同的临床表现。因此，肾活检是确定肾小球疾病病理类型和病变程度的 必需手段，而正确的病理诊断又必须与临床密切结合。

**【发病机制】**

原发性肾小球疾病的发病机制尚未完全明确。多数肾小球疾病是免疫介导性炎症疾病。 一般认 为，免疫反应是肾小球疾病的始动机制，在此基础上炎症介质(如补体、细胞因子、活性氧等)参与，最 后导致肾小球损伤并产生临床症状。在肾小球疾病的慢性进展过程中也有非免疫、非炎症机制参与。 此外，遗传因素在肾小球疾病的易感性、疾病的严重性和治疗反应方面起重要作用。

**(** **一)免疫反应**

包括体液免疫和细胞免疫。体液免疫如循环免疫复合物(circulating immune complex,CIC)、原位 免疫复合物(in situ immune complex)以及自身抗体在肾小球疾病发病机制中的作用已得到公认；细胞 免疫在某些类型肾小球疾病中的作用也得到了重视。

**1.** **体液免疫**

(1)循环免疫复合物沉积：某些外源性抗原(如致肾炎链球菌的某些成分)或内源性抗原(如 DNA 的降解产物)可刺激机体产生相应抗体，在血液循环中形成CIC,并在某些情况下沉积于肾小球 或为肾小球所捕捉，激活相关的炎症介质而致肾小球损伤。多个抗原抗体分子形成网络样结构、单 核-巨噬细胞系统吞噬功能和(或)肾小球系膜清除功能降低、补体成分或功能缺陷等原因使CIC 易沉 积于肾小球而致病。 CIC 在肾小球内的沉积主要位于系膜区和(或)内皮下。典型的肾小球疾病有急 性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎等。

(2)原位免疫复合物形成：系指血液循环中游离抗体(或抗原)与肾小球固有抗原[如肾小球基 底膜(GBM) 抗原或足细胞的抗原]或种植于肾小球的外源性抗原(或抗体)相结合，在肾脏局部形成 免疫复合物，并导致肾脏损伤。原位免疫复合物的沉积主要位于 GBM 上皮细胞侧。除经典的抗 GBM 肾炎外，特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy,IMN)也是一种主要由原位免疫复 合物介导的疾病。肾小球足细胞上的M 型磷脂酶A₂ 受体是IMN 的主要抗原，循环中抗磷脂酶A₂ 受 体特异性抗体与其相结合形成原位免疫复合物，激活补体导致足细胞损伤，导致蛋白尿。

(3)自身抗体：自身抗体如抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA) 可以通过与中性粒细胞、血管内皮细胞 以及补体活化的相互作用引起肾小球的免疫炎症反应，导致典型的寡免疫复合物沉积性肾小球肾炎。

**2.** **细胞免疫** 细胞免疫在肾小球肾炎发病机制中的作用已为许多学者所重视。肾炎动物模型 及部分人类肾小球肾炎均提供了细胞免疫的证据。急进性肾小球肾炎早期肾小球内常可发现较多的 单核-巨噬细胞浸润；在微小病变型肾病，肾小球内没有体液免疫参与的证据，而主要表现为T 细胞功 能异常，且体外培养发现本病病人淋巴细胞可释放血管通透性因子，导致肾小球足细胞足突融合。至 于细胞免疫是否直接导致肾小球肾炎还缺乏足够证据。

**(二)炎症反应**

免疫反应需引起炎症反应才能导致肾小球损伤及其临床症状。炎症介导系统可分成炎症细胞和 炎症介质两大类，炎症细胞可产生炎症介质，炎症介质又可趋化、激活炎症细胞，各种炎症介质间又相 互促进或制约，形成一个十分复杂的网络关系。

**1.** **炎症细胞** 主要包括中性粒细胞、单核-巨噬细胞、致敏T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及血小板 等。炎症细胞可产生多种炎症介质，造成肾小球炎症病变。近年发现肾小球固有细胞(如系膜细胞、 内皮细胞和足细胞)具有多种免疫球蛋白和炎症介质的受体，也能分泌多种炎症介质和细胞外基质 (ECM), 它们在免疫介导性肾小球炎症中并非单纯的无辜受害者，而有时是主动参与者，肾小球细胞 的自分泌、旁分泌在肾小球疾病发生、发展中具有重要意义。

**2.** **炎症介质** 近年发现， 一系列具有致炎作用的炎症介质在肾小球疾病发病机制中发挥了重要 作用。炎症介质可通过收缩或舒张血管影响肾脏局部的血流动力学，可分别作用于肾小球及间质小 管等不同细胞，通过影响细胞的增殖、自分泌和旁分泌，影响ECM 的聚集和降解，从而介导炎症损伤

第二章 原发性肾小球疾病 **465**

及其硬化病变。

**(三)非免疫因素**

免疫介导性炎症在肾小球病致病中起主要作用和(或)起始作用，在慢性进展过程中存在着非免 疫机制参与，主要包括肾小球毛细血管内高压力、蛋白尿、高脂血症等，这些因素有时成为病变持续、 恶化的重要原因。肾实质损害后，剩余的健存肾单位可产生血流动力学变化，导致肾小球毛细血管内 压力增高，促进肾小球硬化。此外，大量蛋白尿是肾小球病变进展的独立致病因素，高脂血症也是加 重肾小球损伤的重要因素之一。

**【临床表现】**

**1.** **蛋白尿** 正常的肾小球滤过膜允许分子量小于2万~4万道尔顿的蛋白质顺利通过，因此，肾 小球滤过的原尿中主要为小分子蛋白质(如溶菌酶、β₂-微球蛋白、轻链蛋白等),白蛋白(分子量6.9 万道尔顿)及分子量更大的免疫球蛋白含量较少。经肾小球滤过的原尿中95%以上的蛋白质被近曲 小管重吸收，故正常人终尿中蛋白质含量极低(<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蛋白及尿道其他组织蛋白；另一半蛋白成分为白蛋白、免疫球蛋白、轻链、β₂-微 球蛋白和多种酶等血浆蛋白。正常人尿中因蛋白质含量低，临床上尿常规蛋白定性试验不能测出。当 尿蛋白超过150mg/d,尿蛋白定性阳性，称为蛋白尿。若尿蛋白量>3.5g/d,则称为大量蛋白尿。

肾小球滤过膜由肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞(足细胞)所构成，滤过膜屏 障作用包括：①分子屏障：肾小球滤过膜仅允许较小的蛋白质分子通过；②电荷屏障：内皮及足细胞膜 含涎蛋白，而基底膜含硫酸类肝素，使肾小球滤过膜带负电荷，通过同性电荷相斥原理，阻止带负电荷 的血浆蛋白(如白蛋白)滤过。上述任一屏障的损伤均可引起蛋白尿，肾小球性蛋白尿常以白蛋白为 主。光镜下肾小球结构正常的微小病变型肾病病人大量蛋白尿主要为电荷屏障损伤所致；当分子屏 障被破坏时，尿中还可出现除白蛋白以外更大分子的血浆蛋白，如免疫球蛋白、C3 等，提示肾小球滤 过膜有较严重的结构损伤。

2. 血尿 离心后尿沉渣镜检每高倍视野红细胞超过3个为显微镜下血尿，1L 尿中含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、全程性血尿，可呈镜下或肉眼血尿 持续性或间发性。血尿可分为单纯性血尿，也可伴蛋白尿、管型尿，如血尿病人伴较大量蛋白尿和 (或)管型尿(特别是红细胞管型),多提示为肾小球源性血尿。

以下两项检查帮助区分血尿来源：①新鲜尿沉渣相差显微镜检查：变形红细胞尿为肾小球源性， 均一形态正常红细胞尿为非肾小球源性。但是当肾小球病变严重时(如新月体形成)也可出现均一 形态正常的红细胞尿。②尿红细胞容积分布曲线：肾小球源性血尿常呈非对称曲线，其峰值红细胞容 积小于静脉峰值红细胞容积；非肾小球源性血尿常呈对称性曲线，其峰值红细胞容积大于静脉峰值红 细胞容积。

肾小球源性血尿产生的主要原因为GBM 断裂，红细胞通过该裂缝时受血管内压力挤压受损，受 损的红细胞之后通过肾小管各段又受不同渗透压和pH 作用，呈现变形红细胞血尿，红细胞容积变 小，甚至破裂。

3. 水肿肾性水肿的基本病理生理改变为水、钠潴留。肾小球疾病时水肿可分为两大类：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，血浆胶体渗透压降低，液体从血管内渗入组 织间隙，产生水肿；同时，由于有效血容量减少，刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、抗利尿激素 分泌增加，肾小管重吸收水、钠增多，进一步加重水肿。此外，近年的研究提示，某些原发于远端肾单 位的水、钠潴留因素可能在肾病性水肿上起一定作用，这种作用独立于肾素-血管紧张素-醛固酮系 统。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(肾小球滤过率/肾血浆流量)下降，导致水、钠潴留。肾炎性水肿时，血容量常增 加，伴肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性抑制、抗利尿激素分泌减少，因高血压、毛细血管通透性增加 等因素而使水肿持续和加重。肾病性水肿组织间隙蛋白含量低，水肿多从下肢部位开始；而肾炎性水

466 第五篇 泌尿系统疾病

肿组织间隙蛋白含量高，水肿多从眼睑、颜面部开始。

**4.** **高血压** 肾小球疾病常伴高血压，慢性肾衰竭病人90%出现高血压。持续存在的高血压会加 速肾功能恶化。肾小球疾病高血压的发生机制：①水、钠潴留：血容量增加引起容量依赖性高血压； 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；③肾内降压物质分泌减少：肾实质损害时，肾内前列腺素系统、激肽释放酶-激肽系统 等降压物质生成减少，也是肾性高血压的原因之一。此外， 一些其他因素如心房利钠肽、交感神经系 统和其他内分泌激素等均直接或间接地参与肾性高血压的发生。肾小球疾病所致的高血压多数为容 量依赖型，少数为肾素依赖型。但两型高血压常混合存在，有时很难截然分开。

**5.** **肾功能异常** 部分急性肾小球肾炎可有一过性的氮质血症或急性肾损伤，急进性肾小球肾炎 常出现肾功能急剧恶化；慢性肾小球肾炎病人随着病程进展，常出现不同程度的肾功能损害，部分病 人最终进展至终末期肾病。

(余学清)

**第二节** **急性肾小球肾炎**

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎(AGN), 是以急性肾炎综合征为主要临 床表现的一组疾病。临床特点为急性起病，表现为血尿、蛋白尿、水肿和高血压，可伴有一过性肾功能 不全。多见于链球菌感染后，其他细菌、病毒及寄生虫感染亦可引起。本节主要介绍链球菌感染后急 性肾小球肾炎。

**【病因和发病机制】**

本病主要为β-溶血性链球菌“致肾炎菌株”感染所致，如扁桃体炎、猩红热和脓疱疮等。本病系感染 诱发的免疫反应所致。针对链球菌致病抗原如蛋白酶外毒素B 等的抗体可能与肾小球内成分发生交叉 反应、循环或原位免疫复合物沉积诱发补体异常活化等均可能参与致病，导致肾小球内炎症细胞浸润。

**【病理表现】**

肾脏体积可增大。光镜下见弥漫性肾小球毛细血管内皮细胞及系膜细胞增生，急性期可伴有中 性粒细胞和单核细胞浸润(彩图5-2-1)。病变严重时，毛细血管袢管腔狭窄或闭塞。肾间质水肿及灶 状炎症细胞浸润。免疫病理IgG 及 C3 呈粗颗粒状沿肾小球毛细血管壁和(或)系膜区沉积。电镜见 肾小球上皮细胞下有驼峰状电子致密物沉积。

**【临床表现和实验室检查】**

多见于儿童，男性略多。常于感染后2周起病，相当于抗原免疫后产生抗体的时间。本病起病 急，轻者呈亚临床型(仅尿常规及血清C3 异常);典型者呈急性肾炎综合征表现，重症者可发生急性 肾损伤。临床均有肾小球源性血尿，约30%为肉眼血尿。可伴有轻、中度蛋白尿，少数可呈肾病综合 征范围的蛋白尿。80%的病人可有晨起眼睑及下肢水肿，可有一过性高血压。少数重症病人可发生 充血性心力衰竭，常与水、钠潴留有关。

起病初期血清C3 及总补体下降，8周内逐渐恢复正常，对本病具有诊断意义。病人血清抗链球 菌溶血素“O”滴度升高，提示近期内曾有过链球菌感染。

**【诊断与鉴别诊断】**

链球菌感染后1~3周发生急性肾炎综合征，伴血清C3 一过性下降，可临床诊断急性肾炎。若血 肌酐持续升高或2个月病情尚未见好转应及时肾穿刺活检，以明确诊断。

本病需要与其他表现为急性肾炎综合征的肾小球疾病鉴别。①其他病原体感染后的急性肾炎： 应寻找其他病原菌感染的证据，病毒感染后常不伴血清补体降低，少有水肿和高血压，肾功能一般正 常，临床过程自限。②膜增生性肾小球肾炎(MPGN): 临床上常伴肾病综合征，50%～70%病人有持 续性低补体血症，8周内不恢复。③IgA 肾病：部分病人有前驱感染，通常在感染后数小时至数日内出

第二章 原发性肾小球疾病 467

现肉眼血尿，部分病人血清IgA升高，血清C3 一般正常，病情无自愈倾向。

当临床诊断困难时，急性肾炎综合征病人需考虑进行肾活检以明确诊断、指导治疗。肾活检的指 征为：①少尿1周以上或进行性尿量减少伴肾功能恶化者；②病程超过2个月而无好转趋势者；③急 性肾炎综合征伴肾病综合征者。

**【治疗】**

支持及对症治疗为主。急性期卧床休息，静待肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常。同时限 盐、利尿消肿以降血压和预防心脑血管并发症的发生。

本病急性肾炎发作时感染灶多数已经得到控制，如无现症感染证据，不需要使用抗生素。反复发 作慢性扁桃体炎，病情稳定后可考虑扁桃体切除。

**【预后】**

本病为自限性疾病，多数病人预后良好。6%～18%病例遗留尿异常和(或)高血压而转为“慢 性”,或于“临床痊愈”多年后又出现肾小球肾炎表现。 一般认为老年、持续高血压、大量蛋白尿或肾 功能不全者预后较差；散发者较流行者预后差。

(赵明辉)

**第三节** **急进性肾小球肾炎**

急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis,RPGN)即急进性肾炎，是在急性肾炎综 合征基础上，肾功能快速进展，病理类型为新月体肾炎的一组疾病。

**【病因和发病机制】**

根据免疫病理RPGN 可分为3型，每型病因和发病机制各异：① I 型，又称抗肾小球基底膜 (GBM) 型，因抗GBM 抗体与GBM 抗原结合诱发补体活化而致病。②Ⅱ型，又称免疫复合物型，因循 环免疫复合物在肾小球沉积或原位免疫复合物形成而致病。③Ⅲ型，为少免疫沉积型，肾小球内无或 仅微量免疫球蛋白沉积。多与ANCA 相关小血管炎相关。

约半数RPGN 病人有前驱上呼吸道感染病史。接触某些有机化学溶剂、碳氢化合物如汽油，可能 与RPGNI 型密切相关。丙硫氧嘧啶(PTU) 和肼屈嗪等可引起RPGN Ⅲ型。

**【病理】**

肾脏体积常增大。病理类型为新月体肾炎。光镜下多数(50%以上)肾小球大新月体形成(占肾 小球囊腔50%以上),病变早期为细胞新月体(彩图5-2-2),后期为纤维新月体。另外，Ⅱ型常伴有肾 小球毛细血管内皮细胞和系膜细胞增生， I 型和Ⅲ型可见肾小球节段性纤维素样坏死。免疫病理学 检查是分型的主要依据， I 型 IgG及 C3 呈线条状沿肾小球毛细血管壁分布(彩图5-2-3);Ⅱ型IgG及 C3 呈颗粒状或团块状沉积于系膜区及毛细血管壁；Ⅲ型肾小球内无或仅有微量免疫沉积物。电镜下 Ⅱ型可见电子致密物在系膜区和内皮下沉积， I 型和Ⅲ型无电子致密物。

**【临床表现和实验室检查】**

我国以Ⅱ型略为多见。 I 型好发于中青年，Ⅲ型常见于中老年病人，男性略多。

多数病人起病急，病情可急骤进展。在急性肾炎综合征基础上，早期出现少尿或无尿，肾功能快 速进展乃至尿毒症。病人可伴有不同程度贫血，Ⅱ型约半数伴肾病综合征，Ⅲ型常有发热、乏力、体重 下降等系统性血管炎的表现。

免疫学检查主要有抗CBM 抗体阳性(I 型)和ANCA 阳性(Ⅲ型)。此外，Ⅱ型病人的血液循环 免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性，并可伴血清C3 降低。

**【诊断与鉴别诊断】**

急性肾炎综合征伴肾功能急剧恶化均应怀疑本病，并及时肾活检以明确诊断。

急进性肾炎应与下列疾病鉴别。

**468** 第五篇 泌尿系统疾病

(一)引起急性肾损伤的非肾小球疾病

1. 急性肾小管坏死常有明确的肾缺血(如休克、脱水)和中毒(如肾毒性抗生素)等诱因，实验 室检查以肾小管损害为主(尿钠增加、低比重尿及低渗透压尿)。

2. 急性过敏性间质性肾炎 常有用药史，部分病人有药物过敏反应(低热、皮疹等、血和尿嗜酸 性粒细胞增加),必要时肾活检确诊。

3. 梗阻性肾病 常突发无尿，影像学检查可协助确诊。

(二)引起急进性肾炎综合征的其他肾小球疾病

1. 继发性急进性肾炎肺出血肾炎综合征(Goodpasture syndrome)、系统性红斑狼疮(SLE)、 过敏

性紫癜肾炎均可引起新月体肾炎，依据系统受累的临床表现和特异性实验室检查可资鉴别。

2. 原发性肾小球疾病重症急性肾炎或重症膜增生性肾炎也可发生急性肾损伤，但肾脏病理不 一定为新月体肾炎，肾活检可明确诊断。

**【治疗】**

应及时明确病因诊断和免疫病理分型，尽早开始强化免疫抑制治疗。

**(一)强化疗法**

1. 血浆置换疗法 每日或隔日1次，每次置换血浆2～4L,直到血清自身抗体(如抗 GBM 抗体、 ANCA) 转阴， 一般需7次以上。适用于I 型和Ⅲ型。此外，对于肺出血的病人，首选血浆置换。

**2.** **甲泼尼龙冲击** 甲泼尼龙0.5～1.0g静脉滴注，每日或隔日1次，3次为一疗程。 一般1~3个 疗程。该疗法主要适用Ⅱ、Ⅲ型。

上述强化疗法需配合糖皮质激素[口服泼尼松1mg/(kg ·d),6～8 周后渐减]及细胞毒药物[环 磷酰胺口服2～3mg/(kg ·d),或静脉滴注每个月0.6~0.8g,累积量一般不超过8g]。

**(二)支持对症治疗**

凡是达到透析指征者，应及时透析。对强化治疗无效的晚期病例或肾功能已无法逆转者，则有赖 于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年，特别是I 型病人血中抗GBM 抗体需转阴后半年进行。

**【预后】**

及时明确的诊断和早期强化治疗，可改善预后。影响预后的主要因素：①免疫病理类型：Ⅲ型较 好，I 型差，Ⅱ型居中；②早期强化治疗：少尿、血肌酐>600μmol/L, 病理显示广泛慢性病变时预后差；

③老年病人预后相对较差。

(赵明辉)

**第四节** **lgA** **肾病**

IgA肾病(IgA nephropathy)是指肾小球系膜区以IgA或 IgA沉积为主的肾小球疾病，是目前世界 范围内最常见的原发性肾小球疾病。 IgA 肾病的发病有明显的地域差别，在欧洲和亚洲占原发性肾 小球疾病的15%～40%,是我国最常见的肾小球疾病，也是终末期肾病(ESRD) 的重要病因。 IgA 肾 病可发生于任何年龄，但以20～30岁男性为多见。

**【病因和发病机制】**

IgA肾病的发病机制目前尚不完全清楚。由于IgA 肾病免疫荧光检查以IgA 和C3 在系膜区的沉 积为主，提示本病可能是由于循环中的免疫复合物在肾脏内沉积，激活补体而致肾损害。大多数IgA 肾病病人及其直系亲属循环中存在着铰链区半乳糖缺陷的IgA 分子，而且主要是多聚IgA₁ 。目前研 究认为，感染等二次“打击”刺激自身抗体的产生，免疫复合物形成并沉积于肾小球产生炎症反应，继 而刺激系膜细胞增殖和系膜外基质集聚等，最终导致肾小球硬化和间质纤维化。

**【病理】**

IgA肾病的主要病理特点是肾小球系膜细胞增生和基质增多(彩图5-2-4)。病理变化多种多样，

0℃记

第二章 原发性肾小球疾病

病变程度轻重不一，可涉及肾小球肾炎几乎所有的病理类型，如系膜增生性肾小球肾炎、轻微病变型、 局灶增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、新月体肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化 和增生硬化性肾小球肾炎等。 IgA 肾病目前广泛采用牛津分型，具体包括：系膜细胞增生(MO/1)、 内 皮细胞增生(EO/1)、 节段性硬化或粘连(SO/1) 及肾小管萎缩或肾间质纤维化(TO/1/2)、 细胞或细胞 纤维性新月体(CO/1/2) 等5项主要病理指标。免疫荧光可见系膜区IgA 为主的颗粒样或团块样沉 积，伴或不伴毛细血管袢分布，常伴C3 的沉积，但C1q 少见。也可有 IgG、IgM沉积，与IgA 的分布相 似，但强度较弱。电镜下可见系膜区电子致密物呈团块状沉积。

**【临床表现】**

IgA 肾病起病隐匿，常表现为无症状性血尿，伴或不伴蛋白尿，往往体检时发现。有些病人起病 前数小时或数日内有上呼吸道或消化道感染等前驱症状，主要表现为发作性的肉眼血尿，可持续数小 时或数日，肉眼血尿常为无痛性，可伴蛋白尿，多见于儿童和年轻人。全身症状轻重不一，可表现为全 身不适、乏力和肌肉疼痛等。

20%～50%病人有高血压，少数病人可发生恶性高血压。部分病人表现为肾病综合征及不同程 度的肾功能损害。

**【实验室检查】**

尿液检查可表现为镜下血尿或肉眼血尿，以畸形红细胞为主；约60%的病人伴有不同程度蛋白 尿，有些病人可表现为肾病综合征(>3.5g/d)。

30%～50%病人伴有血 IgA 增高，但与疾病的严重程度及病程不相关。血清补体水平多数正常。

**【诊断与鉴别诊断】**

年轻病人出现镜下血尿和(或)蛋白尿，尤其是与上呼吸道感染有关的血尿，临床上应考虑IgA 肾 病的可能。本病的确诊有赖于肾活检免疫病理检查。 IgA 肾病主要应与下列疾病相鉴别：

**1.** **急性链球菌感染后肾炎** 此病潜伏期较长(7～21天),有自愈倾向。 IgA 肾病潜伏期短，呈反 复发作，结合实验室检查(如IgA 肾病可有血IgA 水平增高，而急性链球菌感染后肾炎常有血C3 水平 的动态变化、ASO 阳性等),尤其是肾活检可资鉴别。

**2.** **非** **lgA** **系膜增生性肾炎** 与 IgA 肾病极为相似，确诊有赖于肾活检。

**3.** **其他继发性系膜lgA** **沉积** 如紫癜性肾炎、慢性肝病肾损害等，相应的病史及实验室检查可 资鉴别。

**4.** **薄基底膜肾病** 临床表现为持续性镜下血尿，多有阳性家族史，肾活检免疫荧光检查IgA 阴 性，电镜可见肾小球基底膜弥漫变薄。

**5.** **泌尿系统感染** 易与尿中红细胞、白细胞增多的IgA 肾病病人混淆，但泌尿系统感染常有尿 频、尿急、尿痛、发热、腰痛等症状，尿培养阳性，而IgA 肾病病人反复中段尿细菌培养阴性，抗生素治 疗无效。

**【治疗】**

本病的临床表现、病理改变和预后差异较大，治疗需根据不同的临床表现、病理类型等综合制订 合理的治疗方案。

**1.** **单纯镜下血尿** 此类病人一般预后较好，大多数病人肾功能可长期维持在正常范围， 一般无 特殊治疗，但需要定期监测尿蛋白和肾功能。但需注意避免过度劳累、预防感染和避免使用肾毒性 药物。

**2.** **反复发作性肉眼血尿** 对于感染后反复出现肉眼血尿或尿检异常加重的病人，应积极控制感 染，选用无肾毒性的抗生素，如青霉素80万单位，肌内注射，2次/天；或口服红霉素、头孢菌素等；慢性 扁桃体炎反复发作的病人，建议行扁桃体切除。

**3.** **伴蛋白尿** 建议选用ACEI 或 ARB 治疗并逐渐增加至可耐受的剂量，尽量将尿蛋白控制在 <0.5g/d, 延缓肾功能进展。经过3～6个月优化支持治疗(包括服ACEI/ARB 和控制血压)后，如

**469**



470 第五篇 泌尿系统疾病

笔 记

尿蛋白仍持续>1g/d 且 CFR>50ml/(min ·1.73m²) 的病人，可给予糖皮质激素治疗，每日泼尼松 0.6~1.0mg/kg,4～8 周后逐渐减量，总疗程6～12个月。对于免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌 呤、吗替麦考酚酯等)的获益仍存在争议。大量蛋白尿长期得不到控制者，预后较差，常进展至终 末期肾衰竭。

4. 肾病综合征病理改变较轻者，如表现为微小病变型，可选用激素或联合应用细胞毒药物(详 细治疗见本章第五节“肾病综合征”),常可获较好疗效；如病理改变较重，疗效常较差，尤其是合并大 量蛋白尿且难以控制的病人，肾脏损害呈持续性进展，预后差。

5. 急性肾衰竭 IgA 肾病表现为急性肾衰竭，主要为新月体肾炎或伴毛细血管袢坏死以及红细 胞管型阻塞肾小管所致。若肾活检提示为细胞性新月体肾炎，临床上常呈肾功能急剧恶化，应及时给 予大剂量激素和细胞毒药物强化治疗(详见本章第三节“急进性肾小球肾炎”的治疗)。若病人已达 到透析指征，应给予透析治疗。

6. 高血压控制血压可保护肾功能，延缓慢性肾脏疾病的进展。临床研究表明，ACEI 或 ARB 可 良好地控制IgA 肾病病人的血压，减少蛋白尿。

7. 慢性肾衰竭 参见本篇第十章慢性肾衰竭章节。

8. 其 他 若IgA 肾病病人的诱因同某些食品引起的黏膜免疫反应有关，则应避免这些食物的摄 入。有学者认为富含w-3 多聚不饱和脂肪酸的鱼油对IgA 肾病有益，但其确切疗效还有待进一步的 大规模多中心临床研究证实。病情较轻的IgA 肾病病人一般可耐受妊娠，但若合并持续的重度高血 压、肾小球滤过率<60ml/min或肾组织病理检查严重的肾血管或间质病变者，则不宜妊娠。

**【预后】**

IgA 肾病10年肾脏存活率为80%～85%,20年约为65%,但是个体差异很大，有些病人长期预后 良好，但有些病人快速进展至肾衰竭。疾病预后不良的指标包括持续难以控制的高血压和蛋白尿(尤 其是蛋白尿持续>1g/d);肾功能损害；肾活检病理表现为肾小球硬化、间质纤维化和肾小管萎缩，或 伴大量新月体形成。

(余学清)

**第五节** **肾病综合征**

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的诊断标准是：①大量蛋白尿(>3.5g/d);② 低白蛋白血症 (血清白蛋白<30g/L);③水肿；④高脂血症。其中前两项为诊断的必备条件。

**【病因】**

NS 按病因可分为原发性和继发性两大类。原发性NS 表现为不同类型的病理改变，常见的有： ①微小病变型肾病；②系膜增生性肾小球肾炎；③局灶节段性肾小球硬化；④膜性肾病；⑤系膜毛细血 管性肾小球肾炎。肾病综合征的分类和常见病因见表5-2-1。

**表5-2-1** **肾病综合征的分类和常见病因**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **分类** | **儿童** | **青少年** | **中老年** |

系膜增生性肾小球肾炎

膜性肾病

原发性 微小病变型肾病

微小病变型肾病

局灶节段性肾小球硬化

系膜毛细血管性肾小球肾炎

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 继发性 | 过敏性紫癜肾炎  乙型肝炎病毒相关性肾炎 狼疮肾炎 | 狼疮肾炎  过敏性紫癜肾炎  乙型肝炎病毒相关性肾炎 | 糖尿病肾病  肾淀粉样变性  骨髓瘤性肾病  淋巴瘤或实体肿瘤性肾病 |

第二章 原发性肾小球疾病

**【病理生理】**

**1.** **大量蛋白尿** 在正常生理情况下，肾小球滤过膜具有分子屏障及电荷屏障作用，这些屏障作 用受损致使原尿中蛋白含量增多，当其增多明显超过近端肾小管回吸收量时，形成大量蛋白尿。在此 基础上，凡是增加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 蛋白)均可加重尿蛋白的排出。尿液中主要含白蛋白和与白蛋白近似分子量的蛋白。大分子蛋白如 纤维蛋白原、α₁-和α₂-巨球蛋白等，因其无法通过肾小球滤过膜，从而在血浆中的浓度保持不变。

2. 低白蛋白血症 肾病综合征时大量白蛋白从尿中丢失，促进肝脏代偿性合成白蛋白增加，同 时由于近端肾小管摄取滤过蛋白增多，也使肾小管分解蛋白增加。当肝脏白蛋白合成增加不足以克 服丢失和分解时，则出现低白蛋白血症。此外，肾病综合征病人因胃肠道黏膜水肿导致食欲减退、蛋 白质摄入不足、吸收不良或丢失，进一步加重低蛋白血症。长期大量的蛋白丢失会导致病人营养不良 和生长发育迟缓。

除血浆白蛋白减少外，血浆的某些免疫球蛋白(如IgG)和补体成分、抗凝及纤溶因子、金属结合 蛋白及内分泌激素结合蛋白也可减少，尤其是肾小球病理改变严重，大量蛋白尿和非选择性蛋白尿时 更为显著。少数病人在临床上表现为甲状腺功能减退，但会随着肾病综合征的缓解而恢复。病人易 发生感染、高凝状态、微量元素缺乏、内分泌紊乱和免疫功能低下等并发症。

**3.** **水肿** 低白蛋白血症引起血浆胶体渗透压下降，使水分从血管腔内进入组织间隙，是造成肾 病综合征水肿的主要原因。此外，部分病人有效循环血容量不足，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系 统，促进水钠潴留。而在静水压正常、渗透压减低的末梢毛细血管，发生跨毛细血管性液体渗漏和水 肿。也有研究发现，部分NS 病人的血容量并不减少甚或增加，血浆肾素水平正常或下降，提示NS 病 人的水钠潴留并不依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活，而是肾脏原发水钠潴留的结果。

**4.** **高脂血症** 病人表现为高胆固醇血症和(或)高甘油三酯血症，并可伴有低密度脂蛋白 (LDL)、 极低密度脂蛋白(VLDL) 及脂蛋白a[Lp(a)] 的升高，高密度脂蛋白(HDL) 正常或降低。高脂 血症发生的主要原因是肝脏脂蛋白合成的增加和外周组织利用及分解减少。高胆固醇血症的发生与 肝脏合成过多富含胆固醇和载脂蛋白B 的 LDL 及 LDL 受体缺陷致LDL 清除减少有关。高甘油三酯 血症在NS 中也很常见，其产生的原因更多是由于分解减少而非合成增多。

**【病理类型及其临床特征】**

**1.** **微小病变型肾病** 光镜下肾小球无明显病变，近端肾小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫病理 检查阴性。电镜下的特征性改变是广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合(图5-2-5,彩图5-2-6)。

微小病变型肾病占儿童原发性肾病综合征的80%～90%,占成人原发性肾病综合征的5%~ 10%。部分药物性肾损害(如非甾体类抗炎药、锂制剂等)和肿瘤(如霍奇金淋巴瘤等)也可有类似改 变。本病男性多于女性，儿童发病率高，成人发病率相对降低，但60岁后发病率又呈现一小高峰，60 岁以上的病人，高血压和肾功能损害较为多见。典型的临床表现为肾病综合征，约15%的病人有镜 下血尿。

30%～40%病人可在发病后数个月内自发缓解。90%病例对糖皮质激素治疗敏感，治疗两周左 右开始利尿，尿蛋白可在数周内迅速减少至阴性，血清白蛋白逐渐恢复正常水平，最终可达临床完全 缓解，但本病复发率高达60%。若反复发作或长期大量蛋白尿未得到控制，可发生病理类型的转变， 预后欠佳。 一般认为，成人的治疗缓解率和缓解后复发率均较儿童低。

**2.** **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，依其增生程度可 分为轻、中、重度。免疫病理检查可将本组疾病分为IgA 肾病及非IgA 系膜增生性肾小球肾炎。前者 以 IgA 沉积为主，后者以IgG 或 IgM 沉积为主，常伴有C3 于肾小球系膜区或系膜区及毛细血管壁呈 颗粒状沉积。电镜下显示系膜增生，在系膜区可见到电子致密物(图5-2-7)。

本病在我国发病率高，约占原发性肾病综合征的30%,显著高于西方国家。本病男性多于女性， 好发于青少年。约50%病人有前驱感染，可于上呼吸道感染后急性起病，甚至表现为急性肾炎综合

**471**



**472** 第五篇 泌尿系统疾病

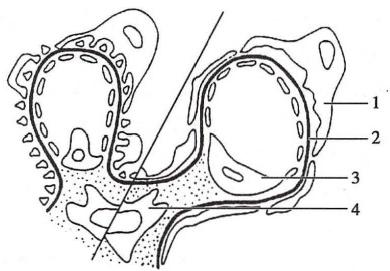


图5-2-5 微小病变型肾病示意图 左：正常肾小球 右：病变肾小球

1.上皮细胞足突消失；2.基底膜；3.内皮细胞；

4. 系膜细胞

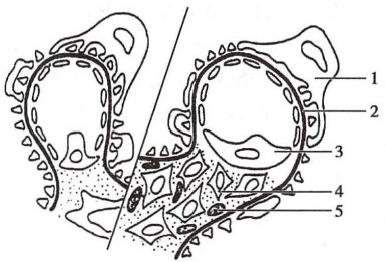


图5-2-7 系膜增生性肾小球肾炎示意图 左：正常肾小球右：病变肾小球

1.上皮细胞；2.基底膜；3.内皮细胞；4.系膜细 胞；5.免疫复合物

征。部分病人为隐匿起病。本组疾病中，非IgA 系膜增生性肾小球肾炎病人约50%表现为肾病综合 征，70%伴有血尿；IgA 肾病病人几乎均有血尿，约15%表现为肾病综合征。

多数病人对激素和细胞毒药物有良好的反应，50%以上的病人经激素治疗后可获完全缓解。其 治疗效果与病理改变的轻重程度有关，病理改变轻者疗效较好，病理改变重者则疗效较差。

3. 局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 光镜下可见病变呈局灶、节段分布，表现为受累节段的硬

化(系膜基质增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等),相应的肾小管萎缩、肾间质纤维化。免疫荧光显示 IgM 和 C3 在肾小球受累节段呈团块状沉积。电镜下可见肾小球上皮细胞足突广泛融合、基底膜塌 陷，系膜基质增多，电子致密物沉积。

根据硬化部位及细胞增殖的特点，局灶节段性肾小球硬化可分为以下5种亚型：①经典型：硬化 部位主要位于血管极周围的毛细血管袢；②塌陷型：外周毛细血管袢皱缩、塌陷，呈节段或球性分布， 显著的足细胞增生肥大和空泡变性；③顶端型：硬化部位主要位于尿极；④细胞型：局灶性系膜细胞和 内皮细胞增生同时可有足细胞增生、肥大和空泡变性；⑤非特异型：无法归属上述亚型，硬化可发生于 任何部位，常有系膜细胞及基质增生。其中非特异型最为常见，占半数以上。

该类型占原发性肾病综合征的20%～25%。以青少年多见，男性多于女性，多为隐匿起病，部分 病例可由微小病变型肾病转变而来。大量蛋白尿及肾病综合征为其主要临床特点(发生率可达 50%～75%),约3/4病人伴有血尿，部分可见肉眼血尿。本病确诊时约半数病人有高血压，约30%有 肾功能损害。

多数顶端型FSGS 糖皮质激素治疗有效，预后良好。塌陷型治疗反应差，进展快，多于2年内进入 终末期肾病。其余各型的预后介于两者之间。过去认为FSGS 对糖皮质激素治疗效果很差，近年研究 表明50%病人治疗有效，只是起效较慢，平均缓解期为4个月。肾病综合征能否缓解与预后密切相 关，缓解者预后好，不缓解者6～10年超过半数进入终末期肾病。

**4.** **膜性肾病** **(MN)** 光镜下可见肾小球弥漫性病变，早期仅于肾小球基底膜上皮侧见少量散

在分布的嗜复红小颗粒(Masson 染色);进而有钉突形成(嗜银染色),基底膜逐渐增厚。免疫荧光检 查可见IgG 和 C3 细颗粒状沿肾小球毛细血管壁沉积。电镜下早期可见CBM 上皮侧有排列整齐的电 子致密物，常伴有广泛足突融合(图5-2-8,彩图5-2-9)。

本病好发于中老年，男性多见，发病高峰年龄为50～60岁。通常起病隐匿，70%～80%的病人表 现为肾病综合征，约30%伴有镜下血尿， 一般无肉眼血尿。常在发病5～10年后逐渐出现肾功能损 害。本病易发生血栓栓塞并发症，肾静脉血栓发生率可高达40%～50%。因此，膜性肾病病人如有突 发性腰痛或肋腹痛，伴血尿、蛋白尿加重，肾功能损害，应注意肾静脉血栓形成。如有突发性胸痛，呼 吸困难，应注意肺栓塞。

第二章 原发性肾小球疾病 **473**

膜性肾病约占我国原发性肾病综合征的20%。有20%～35%病人的临床表现可自发缓解。 60%～70%的早期膜性肾病病人(尚未出现钉突)经糖皮质激素和细胞毒药物治疗后可达临床缓解。 但随疾病逐渐进展，病理变化加重，疗效则较差。本病多呈缓慢进展，中国、日本的研究显示，10年肾 脏存活率为80%～90%,明显较西方国家预后好。

5. 系膜毛细血管性肾小球肾炎光镜下较常见的病理改变为系膜细胞和系膜基质弥漫重度增 生，并可插入到肾小球基底膜(GBM) 和内皮细胞之间，使毛细血管袢呈“双轨征”。免疫病理检查常 见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(图5- 2-10,彩图5-2-11)。

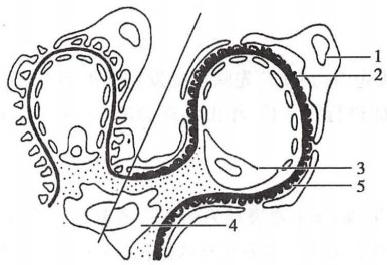


图5-2-8 膜性肾病示意图

左：正常肾小球 右：病变肾小球

1.上皮细胞；2.基底膜；3.内皮细胞；4.系膜 细胞；5.免疫复合物

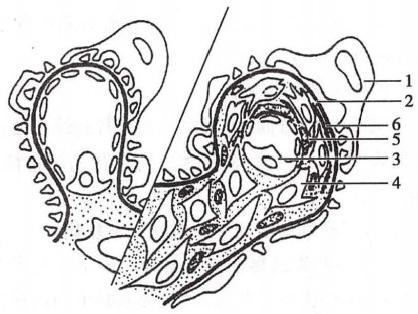


图5-2-10 系膜毛细血管性肾小球肾炎示意图

左：正常肾小球 右：病变肾小球

1.上皮细胞；2.基底膜；3.内皮细胞；4.系膜细胞；

5.免疫复合物；6.基底膜样物质

该病理类型占我国原发性肾病综合征的10%～20%。本病好发于青少年，男女比例大致相等。 1/4～1/3病人常在上呼吸道感染后表现为急性肾炎综合征；50%～60%病人表现为肾病综合征，几乎 所有病人均伴有血尿，其中少数为发作性肉眼血尿；其余少数病人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%病例的血清C3 持续降低，对提示本病 有重要意义。

本病目前尚无有效的治疗方法，激素和细胞毒药物仅在部分儿童病例有效，在成年人治疗效果不 理想。有学者认为使用抗凝药，如双嘧达莫、阿司匹林、吲哚布芬等对肾功能有一定的保护作用。本 病预后较差，病情持续进行性发展，约50%的病人在10年内发展至终末期肾衰竭。肾移植术后常 复发。

**【并发症)**

**1.** **感染** 感染是肾病综合征病人常见并发症，与蛋白质营养不良、免疫功能紊乱及应用糖皮质 激素治疗有关。常见感染部位为呼吸道、泌尿道及皮肤等。感染是肾病综合征的常见并发症，由于使 用糖皮质激素，其感染的临床症状常不明显；感染是导致肾病综合征复发和疗效不佳的主要原因，应 予以高度重视。

**2.** **血栓和栓塞** 由于血液浓缩(有效血容量减少)及高脂血症造成血液黏稠度增加。此外，因某 些蛋白质从尿中丢失，肝代偿性合成蛋白增加，引起机体凝血、抗凝和纤溶系统失衡；加之肾病综合征 时血小板过度激活、应用利尿剂和糖皮质激素等进一步加重高凝状态。因此，肾病综合征容易发生血 栓、栓塞并发症，其中以肾静脉血栓最为常见，发生率10%～50%,其中3/4病例因慢性形成，临床并 无症状；此外，肺血管、下肢静脉、下腔静脉、冠状血管和脑血管血栓或栓塞并不少见，是直接影响肾病 综合征治疗效果和预后的重要原因，应予以高度重视。

**3.** **急性肾损伤** 因有效血容量不足而致肾血流量下降，可诱发肾前性氮质血症。经扩容、利尿

474



第五篇 泌尿系统疾病

后可得到恢复。少数病例可出现急性肾损伤，尤以微小病变型肾病者居多，发生多无明显诱因，表现 为少尿甚或无尿，扩容利尿无效。肾活检病理检查显示肾小球病变轻微，肾间质弥漫重度水肿，肾小 管可为正常或部分细胞变性、坏死，肾小管腔内有大量蛋白管型。该急性肾损伤的机制不明，推测与 肾间质高度水肿压迫肾小管和大量管型堵塞肾小管有关，即上述变化形成肾小管腔内高压，引起肾小 球滤过率骤然减少，又可诱发肾小管上皮细胞损伤、坏死，从而导致急性肾损伤。

**4.** **蛋白质及脂肪代谢紊乱** 长期低蛋白血症可导致营养不良、小儿生长发育迟缓；免疫球蛋白 减少造成机体免疫力低下，易致感染；金属结合蛋白丢失可使微量元素(铁、铜、锌等)缺乏；内分泌激 素结合蛋白不足可诱发内分泌紊乱(如低T₃ 综合征等);药物结合蛋白减少可能影响某些药物的药代 动力学(使血浆游离药物浓度增加、排泄加速),影响药物疗效。高脂血症增加血液黏稠度，促进血 栓、栓塞并发症的发生，还将增加心血管系统并发症，并可促进肾小球硬化和肾小管-间质病变的发 生，促进肾脏病变的慢性进展。

**【诊断与鉴别诊断】**

诊断包括3方面：①明确是否为肾病综合征；②确认病因：必须首先除外继发性病因和遗传性疾 病(见表5-4-1),才能诊断为原发性肾病综合征；最好能进行肾活检，作出病理诊断；③判定有无并 发症。

需进行鉴别诊断的主要包括以下疾病。

**1.** **乙型肝炎病毒相关性肾炎** 多见于儿童及青少年，临床主要表现为蛋白尿或肾病综合征，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。主要诊断依据包括：①血清乙型肝 炎病毒抗原阳性；②有肾小球肾炎临床表现，并除外其他继发性肾小球肾炎；③肾活检组织中找到乙 型肝炎病毒抗原。我国为乙型肝炎高发区，对有乙型肝炎病人，儿童及青少年蛋白尿或肾病综合征病 人，尤其是膜性肾病，应认真鉴别和排除。

2. 狼疮肾炎 以育龄期女性多见，常有发热、皮疹、关节痛等多系统受损表现，血清抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗SM 抗体阳性，补体C3 下降，肾活检免疫病理呈“满堂亮”。

**3.** **过敏性紫癜肾炎** 好发于青少年，有典型的皮肤紫癜，常伴关节痛、腹痛及黑便，多在皮疹出 现后1～4周出现血尿和(或)蛋白尿，典型皮疹有助于鉴别诊断。

4. 糖尿病肾病 好发于中老年，肾病综合征常见于病程10年以上的糖尿病病人。早期可发现 尿微量白蛋白排出增加，以后逐渐发展成大量蛋白尿、甚至肾病综合征的表现。糖尿病病史及特征性 眼底改变有助于鉴别诊断。

5. 肾淀粉样变性好发于中老年，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(包括舌)、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、肝和脾等器官。肾受累时体积增大，常呈肾病综合征。常需肾活检 确诊，肾活检组织刚果红染色淀粉样物质呈砖红色，偏光显微镜下呈绿色双折射光特征。

6. 骨髓瘤性肾病好发于中老年人，男性多见，病人可有多发性骨髓瘤的特征性临床表现，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。

**【治疗】**

**(** **一)** **一般治疗**

应适当注意休息，避免到公共场所和预防感染。病情稳定者应适当活动，以防止静脉血栓形成。

给予正常量0.8～1.0g/(kg ·d)的优质蛋白(富含必需氨基酸的动物蛋白)饮食。热量要保证充 分，每日不应少于126～147kJ/kg(30~35kcal/kg)。 尽管病人丢失大量尿蛋白，但由于高蛋白饮食增 加肾小球高滤过，加重蛋白尿并促进肾脏病变进展，故不主张病人摄入高蛋白饮食。

水肿时应低盐(<3g/d)饮食。为减轻高脂血症，应少进富含饱和脂肪酸(动物油脂)的饮食，而多

第二章 原发性肾小球疾病 475

吃富含多聚不饱和脂肪酸(如植物油、鱼油)及富含可溶性纤维(如燕麦、米糠及豆类)的饮食。

**(二)对症治疗**

1. 利尿消肿对肾病综合征病人利尿治疗的原则是不宜过快过猛，以免造成血容量不足、加重 血液高黏滞倾向，诱发血栓、栓塞并发症。

(1)噻嗪类利尿剂：主要作用于髓袢升支厚壁段和远曲小管前段，通过抑制钠和氯的重吸收，增 加钾的排泄而利尿。常用氢氯噻嗪25mg,每日3次口服。长期服用应防止低钾、低钠血症。

(2)袢利尿剂：主要作用于髓袢升支，对钠、氯和钾的重吸收具有强力的抑制作用。常用呋塞米 (速尿)20～120mg/d,分次口服或静脉注射。在渗透性利尿剂应用后随即给药效果更好。应用袢利 尿剂时需谨防低钠血症及低钾低氯性碱中毒。

(3)潴钾利尿剂：主要作用于远曲小管后段，排钠、排氯，但潴钾，适用于低钾血症的病人。单独 使用时利尿作用不显著，可与噻嗪类利尿剂合用。常用醛固酮拮抗剂螺内酯20mg,每日3次。长期 服用需防止高钾血症，对肾功能不全病人应慎用。

(4)渗透性利尿剂：通过提高血浆胶体渗透压，使组织中水分重吸收入血，同时在肾小管腔内形 成高渗状态，减少水、钠的重吸收而达到利尿目的。可选择低分子右旋糖酐等。但在尿量<400ml/d 的病人应慎用，因为此类药物易与Tamm-Horsefall糖蛋白和尿中的白蛋白在肾小管管腔内形成管型 而堵塞肾小管，并由于其高渗作用导致肾小管上皮细胞变性、坏死，导致急性肾损伤。

(5)提高血浆胶体渗透压：血浆或白蛋白等静脉输注可提高血浆胶体渗透压，促进组织中水分回 吸收并利尿，如继而用呋塞米60～120mg 加于葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注，通常能获得良好的利尿效 果。多用于低血容量或利尿剂抵抗、严重低蛋白血症的病人。由于输入的白蛋白可引起肾小球高滤 过及肾小管高代谢造成肾小球脏层及肾小管上皮细胞损伤，现多数学者认为，非必要时不宜多使用。

2. 减少尿蛋白 持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过、加重肾小管-间质损伤、促进肾小

球硬化，是影响肾小球疾病预后的重要因素。已证实减少尿蛋白可以有效延缓肾功能的恶化。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB), 除有效控制高血压外，均 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，有不依赖于降低全身血压的减 少尿蛋白作用。用ACEI 或 ARB 降低尿蛋白时，所用剂量一般比常规降压剂量大，才能获得良好 疗效。

**(三)免疫抑制治疗**

糖皮质激素和细胞毒药物仍然是治疗肾病综合征的主要药物，原则上应根据肾活检病理结果选 择治疗药物及确定疗程。

**1.** **糖皮质激素(以下简称激素)** 通过抑制免疫炎症反应，抑制醛固酮和抗利尿激素分泌，影 响肾小球基底膜通透性等综合作用而发挥其利尿、消除尿蛋白的疗效。使用原则为：①起始足量：常 用药物为泼尼松1mg/(kg ·d),口服8周，必要时可延长至12周；②缓慢减药；足量治疗后每2~3周 减原用量的10%,当减至20mg/d 时病情易复发，应更加缓慢减量；③长期维持：最后以最小有效剂量 (10mg/d) 再维持半年左右。激素可采取全日量顿服，维持用药期间两日量隔日一次顿服，以减轻激 素的副作用。水肿严重、有肝功能损害或泼尼松疗效不佳时，应更换为甲泼尼龙(等剂量)口服或静 脉滴注。因地塞米松半衰期长，副作用大，现已少用。

根据病人对糖皮质激素的治疗反应，可将其分为“激素敏感型”(用药8～12周内肾病综合征缓 解)、“激素依赖型”(激素减药到一定程度即复发)和“激素抵抗型”(常规激素治疗无效)3类。

长期应用激素的病人可出现感染、药物性糖尿病、骨质疏松等副作用，少数病例还可能发生股骨 头无菌性缺血性坏死，需加强监测，及时处理。

2. 细胞毒药物这类药物可用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”的病人，协同激素治疗。若无 激素禁忌， 一般不作为首选或单独治疗用药。

(1)环磷酰胺：是国内外最常用的细胞毒药物，在体内被肝细胞微粒体羟化，代谢产物具有较强

476



第五篇 泌尿系统疾病

的免疫抑制作用。应用剂量为2mg/(kg ·d), 分1~2次口服；或200mg,隔日静脉注射。累积量达6~ 8g 后停药。主要副作用为骨髓抑制及肝损害，并可出现性腺抑制(尤其是男性)、脱发、胃肠道反应及 出血性膀胱炎。

(2)苯丁酸氮芥：苯丁酸氮芥2mg,每日3次口服，共服用3个月，由于毒副作用及疗效欠佳，目前 已少使用。

3. 钙调神经蛋白抑制剂 环孢素(cyclosporin A,CsA)属钙调神经蛋白抑制剂，能选择性抑制T 辅助细胞及T 细胞毒效应细胞，已作为二线药物用于治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合 征。常用量为3～5mg/(kg ·d), 分2次空腹口服，服药期间需监测并维持其血浓度谷值为100~ 200ng/ml。 服药2~3个月后缓慢减量，疗程至少1年。副作用有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多 毛及牙龈增生等。停药后易复发，使其广泛应用受到限制。他克莫司(tacrolimus,FK506)也属钙调神 经蛋白抑制剂，但肾毒性副作用小于环孢素。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6~12个月。

4. 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil,MMF)在体内代谢为霉酚酸，后者为次黄 嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂，抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径，故而选择性抑制T、B淋巴细胞增殖 及抗体形成达到治疗目的。常用量为1.5～2g/d,分2次口服，疗程3~6个月，减量维持半年。已广 泛用于肾移植后排斥反应，副作用相对较小。近年一些报道表明，该药对部分难治性肾病综合征有 效，尽管尚缺乏大宗病例的前瞻对照研究结果，但已受到重视。

应用激素及细胞毒药物治疗肾病综合征可有多种方案，原则上应以增强疗效的同时最大限度地 减少副作用为宜。对于是否应用激素治疗、疗程长短以及是否应该使用细胞毒药物等，应结合病人肾 小球病理类型、年龄、肾功能和有否相对禁忌证等情况不同而区别对待，制订个体化治疗方案。

(四)并发症防治

肾病综合征的并发症是影响病人长期预后的重要因素，应积极防治。

1. 感染 通常在激素治疗时无需应用抗生素预防感染，否则不仅达不到预防目的，反而可能诱 发真菌二重感染。免疫增强剂(如胸腺素、转移因子及左旋咪唑等)能否预防感染尚不完全肯定。 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积极治疗，有明确感染灶者应尽快 去除。严重感染难控制时应考虑减少或停用激素，但需视病人具体情况决定。

2. 血栓及栓塞并发症 一般认为，当血浆白蛋白低于20g/L 时，提示存在高凝状态，即应开始预 防性抗凝治疗。可给予肝素钠1875～3750U 皮下注射，每6小时1次；或选用低分子量肝素4000~ 5000U 皮下注射，每日1~2次，维持试管法凝血时间于正常1倍；也可服用华法林，维持凝血酶原时 间国际标准化比值(INR) 于1.5～2.5。抗凝同时可辅以抗血小板药，如双嘧达莫300～400mg/d,分 3~4次口服，或阿司匹林75～100mg/d, 口服。对已发生血栓、栓塞者应尽早(6小时内效果最佳，但3 天内仍可望有效)给予尿激酶或链激酶全身或局部溶栓，同时配合抗凝治疗，抗凝药一般应持续应用 半年以上。抗凝及溶栓治疗时均应避免药物过量导致出血。

3. 急性肾损伤 肾病综合征并发急性肾损伤如处理不当可危及病人生命，若及时给予正确处 理，大多数病人可望恢复。可采取以下措施：①袢利尿剂：对袢利尿剂仍有效者应予以较大剂量，以冲 刷阻塞的肾小管管型；②血液透析：利尿无效并已达到透析指征者，应给血液透析以维持生命，并在补 充血浆制品后适当脱水，以减轻肾间质水肿；③原发病治疗：因其病理类型多为微小病变型肾病，应予 以积极治疗；④碱化尿液：可口服碳酸氢钠碱化尿液，以减少管型形成。

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱 在肾病综合征缓解前常难以完全纠正代谢紊乱，但应调整饮食中蛋 白和脂肪的量与结构(如前所述),力争将代谢紊乱的影响减少到最低限度。目前，不少药物可用于 治疗蛋白质及脂肪代谢紊乱，如ACEI 及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂均可减少尿蛋白；中药黄芪(30~ 60g/d,煎服)可促进肝脏白蛋白合成，并可能兼有减轻高脂血症的作用。降脂药物可选择降胆固醇为 主的羟甲基戊二酰辅酶A 还原酶抑制剂(HMG-CoA), 如洛伐他汀等他汀类药物；或降甘油三酯为主

第二章 原发性肾小球疾病 **477**

的氯贝丁酯类，如非诺贝特等。肾病综合征缓解后高脂血症可自然缓解，则无需再继续药物治疗。

**【预后】**

影响肾病综合征预后的因素主要有：①病理类型：微小病变型肾病和轻度系膜增生性肾小球肾炎 预后较好，系膜毛细血管性肾炎、FSGS 及重度系膜增生性肾小球肾炎预后较差。早期膜性肾病也有 一定的缓解率，晚期则难以缓解。②临床表现：大量蛋白尿、严重高血压及肾功能损害者预后较差。 ③激素治疗效果：激素敏感者预后相对较好，激素抵抗者预后差。④并发症：反复感染导致肾病综合 征经常复发者预后差。

(余学清)

**第六节** **无症状性血尿和(或)蛋白尿**

无症状性血尿和(或)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria)既往国内称为隐匿型肾 小球肾炎(latent glomerulonephritis),系指仅表现为肾小球源性血尿和(或)轻至中度蛋白尿，不伴水 肿、高血压及肾功能损害的一组肾小球疾病，通常通过实验室检查发现并诊断。

**【病理】**

本组疾病可由多种病理类型的原发性肾小球疾病所致，但病理改变多较轻。如可见于轻微病变 性肾小球肾炎(肾小球中仅有节段性系膜细胞及基质增生)、轻度系膜增生性肾小球肾炎及局灶节段 性肾小球肾炎(局灶性肾小球病，病变肾小球内节段性内皮及系膜细胞增生)等病理类型。

**【临床表现】**

临床多无症状，常因发作性肉眼血尿或体检提示镜下血尿或蛋白尿而发现，无水肿、高血压和肾 功能损害；部分病人可于高热或剧烈运动后出现一过性血尿，短时间内消失。反复发作的单纯性血 尿，尤其是和上呼吸道感染密切相关者应注意IgA 肾病的可能。

**【实验室检查】**

尿液分析可有镜下血尿和(或)蛋白尿(尿蛋白>0.5g/24h,但通常<2.0g/24h,以白蛋白为主);相 差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定可判定血尿性质为肾小球源性血尿。 免疫学检查抗核抗体、抗双链DNA 抗体、免疫球蛋白、补体等均正常。部分IgA 肾病病人可有血IgA 水平的升高；肾功能及影像学检查如B 超、静脉肾盂造影、CT 或 MRI 等常无异常发现。

单纯血尿者，有5%～15%的病人肾活检后仍不能确诊，对于此类病人不一定行肾活检。血尿伴 蛋白尿病人的病情及预后一般较单纯性血尿病人稍重，且临床上无法鉴别为IgA 肾病或其他肾病，建 议行肾穿刺活检评估病情和协助治疗。如病人随访中出现血尿、蛋白尿加重和(或)肾功能恶化，应 尽快做肾活检明确诊断。

**【诊断与鉴别诊断)**

无症状性血尿和(或)蛋白尿临床上无特殊症状，易被忽略，故应加强临床随访。此外，尚需排除 其他原因所致的可能。

对单纯性血尿病人(仅有血尿而无蛋白尿),需做相差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞 容积分布曲线测定，来鉴别血尿来源。首先应除外由于尿路疾病(如尿路结石、肿瘤或炎症)所致的 血尿，通常尿红细胞位相和泌尿系统超声可协助鉴别。如确定为肾小球源性血尿，又无水肿、高血压 及肾功能减退时，即应考虑诊断此病。以反复发作的单纯性血尿为表现者多为IgA 肾病，尤其上呼吸 道感染后肉眼血尿者。需注意的是，诊断本病前必须小心除外其他肾小球疾病的可能，如全身性疾病 (ANCA 相关性血管炎、狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎等)、Alport综合征、薄基底膜肾病及非典型的急性 肾炎恢复期等。依据临床表现、家族史和实验室检查予以鉴别，必要时需依赖肾活检方能确诊。

同时伴有肾小球源性血尿和蛋白尿者，多属本病，排除继发性因素后可诊断。

对无症状单纯蛋白尿者，需做尿蛋白定量和尿蛋白成分分析、尿蛋白电泳以区分蛋白尿性质，必

**478**

笔记

第五篇 泌尿系统疾病

要时应做尿本周蛋白检查及血清蛋白免疫电泳。尤其是病人尿常规中蛋白定性试验时提示蛋白量不 多，但24小时尿蛋白定量出现大量蛋白尿时，需高度注意单克隆免疫球蛋白增多症的可能。在作出 诊断前还必须排除假性蛋白尿(如肿瘤引起大量血尿时)、溢出性蛋白尿、功能性蛋白尿(仅发生于剧 烈运动、发热或寒冷时)、体位性蛋白尿(见于青少年，直立时脊柱前凸所致，卧床后蛋白尿消失)等性 质蛋白尿，需注意排除左肾静脉压迫综合征，以及其他继发性肾小球疾病(如糖尿病肾病、肾淀粉样 变、多发性骨髓瘤等)。必要时行肾活检确诊。

**【治疗】**

尿蛋白定量<1.0g/d,以白蛋白为主而无血尿者，称为单纯性蛋白尿， 一般预后良好，很少发生肾 功能损害。但近年的研究显示，有小部分尿蛋白在0.5～1.0g/d的病人，肾活检病理改变并不轻，应 引起重视

在未明确病因之前无需给予特异的治疗，但应注意避免加重肾损害的因素。由于病人蛋白尿较 轻，不必使用激素和细胞毒药物，也不必使用过多的中草药，以免用药不慎反致肾功能损害。治疗原 则包括：①对病人进行定期检查和追踪(每3～6个月1次),监测尿常规、肾功能和血压的变化，女性 病人在妊娠前及怀孕期间更需加强监测；②保护肾功能、避免肾损伤的因素(参见本章第一节);③对 伴血尿的蛋白尿病人，或单纯尿蛋白明显增多(尤其>1.0g/d)者，建议考虑使用ACEI/ARB 类药物治 疗，治疗时需监测血压；④对合并慢性扁桃体炎反复发作，尤其是与血尿、蛋白尿发生密切相关的病 人，可待急性期过后行扁桃体切除术；⑤随访中如出现高血压或肾功能损害，按慢性肾小球肾炎治疗；

⑥可适当用中医药辨证施治，但需避免肾毒性中药。

**【预后】**

无症状性血尿和(或)蛋白尿可长期迁延，预后较好，也可时轻时重；大多数病人的肾功能可长期 维持稳定，少数病人自动痊愈，有部分病人尿蛋白增多，出现高血压和肾功能损害。

(余学清)

**第七节** **慢性肾小球肾炎**

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)简称慢性肾炎，以蛋白尿、血尿、高血压和水肿为基本 临床表现，起病方式各有不同，病情迁延并呈缓慢进展，可有不同程度的肾功能损害，部分病人最终将 发展至终末期肾衰竭。

**【病因和发病机制】**

绝大多数慢性肾炎由不同病因的原发性肾小球疾病发展而来，仅有少数慢性肾炎是由急性肾炎 发展所致(直接迁延或临床痊愈若干年后再现)。慢性肾炎的病因、发病机制和病理类型不尽相同， 但起始因素多为免疫介导炎症。此外，高血压、大量蛋白尿、高血脂等非免疫非炎症因素也起到重要 作用(参见本章第一节)。

**【病理】**

慢性肾炎可见于多种肾脏病理类型，主要为系膜增生性肾小球肾炎(包括IgA 和非IgA 系膜增生 性肾小球肾炎)、系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病及局灶节段性肾小球硬化等。病变进展至晚 期，肾脏体积缩小、肾皮质变薄，所有病理类型均可进展为程度不等的肾小球硬化，相应肾单位的肾小 管萎缩、肾间质纤维化。

**【临床表现和实验室检查】**

慢性肾炎可发生于任何年龄，但以中青年为主，男性多见。多数起病缓慢、隐匿。早期病人可无 特殊症状，病人可有乏力、疲倦、腰部疼痛和食欲缺乏；水肿可有可无， 一般不严重。

实验室检查多为轻度尿异常，尿蛋白常在1~3g/d,尿沉渣镜检红细胞可增多，可见管型。尿相差 显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定可判定血尿性质为肾小球源性血尿。

第二章原发性肾小球疾病 **479**

血压可正常或轻度升高。肾功能正常或轻度受损(肌酐清除率下降),这种情况可持续数年，甚至数 十年，肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现(如贫血、血压增高等),最后进入终末期肾衰竭。

有的病人除上述慢性肾炎的一般表现外，血压(特别是舒张压)持续性中等以上程度升高，甚至 出现恶性高血压，严重者可有眼底出血、渗出，甚至视盘水肿。如血压控制不好，肾功能恶化较快，预 后较差。另外，部分病人可因感染、劳累呈急性发作，或用肾毒性药物后病情急骤恶化，经及时去除诱 因和适当治疗后病情可一定程度缓解，但也可能由此而进入不可逆的慢性肾衰竭。多数慢性肾炎病 人肾功能呈慢性渐进性损害，肾脏病理类型是决定肾功能进展快慢的重要因素(如系膜毛细血管性肾 小球肾炎进展较快，膜性肾病进展较慢),但也与治疗是否合理等相关。

慢性肾炎临床表现呈多样性，个体间差异较大，故要特别注意因某一表现突出而易造成误诊。如 慢性肾炎高血压突出而易误诊为原发性高血压，增生性肾炎(如系膜毛细血管性肾小球肾炎、IgA 肾 病等)感染后急性发作时易误诊为急性肾炎，应予以注意。

B 型超声波检查早期肾脏大小正常，晚期可出现双肾对称性缩小、皮质变薄。肾脏活体组织检查 可表现为原发病的病理改变，对于指导治疗和估计预后具有重要价值。

**【诊断与鉴别诊断】**

病人尿检异常(蛋白尿、血尿)、伴或不伴水肿及高血压病史达3个月以上，无论有无肾功能损害 均应考虑此病，在除外继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎后，临床上可诊断为慢性肾炎。

慢性肾炎主要应与下列疾病鉴别。

**1.** **继发性肾小球疾病** 如狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病等，依据相应的病史、临床表 现及特异性实验室检查， 一般不难鉴别。

**2.Alport** **综合征** 常起病于青少年，常有家族史(多为X 连锁显性遗传),病人可有眼(球形晶 状体等)、耳(神经性耳聋)、肾(血尿，轻至中度蛋白尿及进行性肾功能损害)异常。

3. 其他原发性肾小球疾病 ①无症状性血尿和(或)蛋白尿：临床上轻型慢性肾炎应与无症状性 血尿和(或)蛋白尿相鉴别，后者主要表现为无症状性血尿和(或)蛋白尿，无水肿、高血压和肾功能减 退；②感染后急性肾炎：有前驱感染并以急性发作起病的慢性肾炎需与此病相鉴别。两者的潜伏期不 同，血清C3 的动态变化有助鉴别；此外，疾病的转归不同，慢性肾炎无自愈倾向，呈慢性进展，可资 鉴别。

4. 原发性高血压肾损害 呈血压明显增高的慢性肾炎需与原发性高血压引起的继发性肾损害 (即良性小动脉性肾硬化症)鉴别，后者先有较长期高血压病史，其后再出现肾损害，临床上远曲小管 功能损伤(如尿浓缩功能减退、夜尿增多)多较肾小球功能损伤早，尿改变轻微(微量至轻度蛋白尿 <2.0g/24h,以中、小分子蛋白为主，可有轻度镜下血尿),常有高血压的其他靶器官(心、脑)并发症和 眼底改变。

**5.** **慢性肾盂肾炎和梗阻性肾病** 慢性肾盂肾炎多有反复发作的泌尿系统感染史，并有影像学及 肾功能异常(详见本篇第五章),尿沉渣中常有白细胞，尿细菌学检查阳性可资鉴别。梗阻性肾病多 有泌尿系统梗阻的病史，慢性者影像学常有多发性肾结石、肾盂扩张并积水、肾脏萎缩等征象。

**【治疗】**

慢性肾炎的治疗应以防止或延缓肾功能进行性恶化、改善或缓解临床症状及防治心脑血管并发 症为主要目的。

**1.** **积极控制高血压和减少尿蛋白** 高血压和蛋白尿是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要 因素，积极控制高血压和减少蛋白尿是两个重要的环节。高血压的治疗目标：力争把血压控制在理想 水平(<130/80mmHg)。 尿蛋白的治疗目标：争取减少至<1g/d。

慢性肾炎常有水、钠潴留引起的容量依赖性高血压，故高血压病人应限盐(<6g/d);可选用噻嗪

类利尿剂，如氢氯噻嗪12.5～25mg/d。Ccr<30ml/min 时，噻嗪类无效应改用袢利尿剂， 一般不宜过多 和长久使用。

480 第五篇 泌尿系统疾病

其他降压药如ACEI 或 ARB 类药物、β受体阻断剂、α受体阻断剂及血管扩张药等亦可应用。如 无禁忌证，应尽量首选具有肾脏保护作用的降压药如ACEI 和 ARB 类药物。血压控制欠佳时，可联合 使用多种抗高血压药物将血压控制到靶目标值。多数学者认为肾病病人的血压应较一般病人控制更 严格，蛋白尿≥1.0g/24h,血压应控制在125/75mmHg; 如果蛋白尿≤1.0g/24h,血压应控制在130/ 80mmHg。

多年研究证实，ACEI 或 ARB 除具有降低血压作用外，还有减少蛋白尿和延缓肾功能恶化的肾脏 保护作用。后两种作用除通过对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球和出球小动脉，但对出 球小动脉扩张作用大于入球小动脉),降低肾小球内高压、高灌注和高滤过，并能通过非血流动力学作 用(如抑制细胞因子、减少细胞外基质的蓄积)起到减缓肾小球硬化的发展和肾脏保护作用，为治疗 慢性肾炎高血压和(或)蛋白尿的首选药物。通常要达到减少蛋白尿的目的，应用剂量需高于常规的 降压剂量。肾功能损害的病人应用ACEI 或 ARB 要防止高血钾，血肌酐>264μmol/L(3mg/dl) 时务必 在严密观察下谨慎使用，少数病人应用ACEI 有持续性干咳的副作用。掌握好适应证和应用方法，监 测血肌酐、血钾，防止严重副作用尤为重要。

**2.** **限制食物中蛋白及磷的入量** 肾功能不全病人应限制蛋白及磷的入量，根据肾功能的状况给 予优质低蛋白饮食[0.6~1.0g/(kg ·d)], 同时控制饮食中磷的摄入。在进食低蛋白饮食时，应适当 增加碳水化合物的摄入以满足机体生理代谢所需要的热量，防止负氮平衡。在低蛋白饮食2周后可 使用必需氨基酸或α-酮酸[0.1~0.2g/(kg ·d)]。

**3.** **糖皮质激素和细胞毒药物** 一般不主张积极应用，但是如果病人肾功能正常或仅轻度受损， 病理类型较轻(如轻度系膜增生性肾炎、早期膜性肾病等),而且尿蛋白较多，无禁忌证者可试用，但 无效者则应及时逐步撤去。

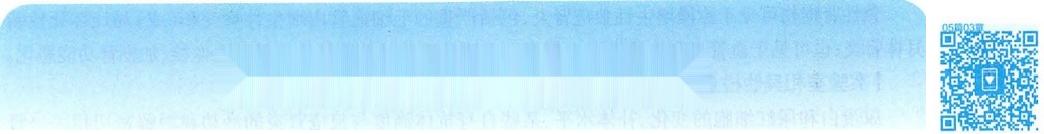
**4.** **避免加重肾脏损害的因素** 感染、劳累、妊娠及肾毒性药物(如氨基苷类抗生素、含马兜铃酸 的中药如关木通、广防己等)均可能损伤肾脏，导致肾功能恶化，应予以避免。

**【预后】**

慢性肾炎病情迁延，病变均为缓慢进展，最终进展至慢性肾衰竭。病变进展速度个体差异很大， 主要取决于肾脏病理类型和严重程度、是否采取有效的延缓肾功能进展的措施、治疗是否恰当及是否 避免各种危险因素等。

(余学清)





**第三章** **继发性肾病**

继发性肾病指肾外疾病，特别是系统性疾病导致的肾损害。近年来由于生活方式改变、人口老龄 化及环境因素等，继发性肾病患病率有增加趋势。本章介绍狼疮肾炎、糖尿病肾病、血管炎肾损害和 高尿酸肾损害。

**第一节** **狼** **疮** **肾** **炎**

狼疮肾炎(lupus nephritis)是系统性红斑狼疮(SLE) 的肾脏损害。约50%以上SLE 病人有肾损害 的临床表现，肾活检则显示肾脏受累几乎为100%。狼疮肾炎是我国终末期肾衰竭的重要原因之一。

**【发病机制】**

免疫复合物形成与沉积是引起狼疮肾炎的主要机制。循环中抗 dsDNA 等自身抗体与相应抗原 结合形成免疫复合物后，沉积于肾小球；或循环中抗dsDNA 抗体直接与沉积于肾脏的抗原相结合；或 循环中自身抗体与肾小球内在抗原结合形成原位免疫复合物。沉积的免疫复合物激活补体，引起炎 症细胞浸润、凝血因子活化及炎症介质释放，导致肾脏损伤。

**【病理】**

狼疮肾炎病理表现多样，2003年国际肾脏病协会(ISN) 及肾脏病理学会工作组(RPS) 进行了狼 疮肾炎的病理分型，见表5-3-1。

**表5-3-1** **狼疮肾炎病理分型**

**病理分型** **病** **理** **表** **现**

I 型

Ⅱ 型

Ⅲ型

IV型

V 型

VI型

系膜轻微病变性狼疮肾炎，光镜下正常，免疫荧光可见系膜区免疫复合物沉积

系膜增生性狼疮肾炎，系膜细胞增生伴系膜区免疫复合物沉积

局灶性狼疮肾炎(累及<50%肾小球)。(A):活动性病变；(A/C):活动性伴慢性病变 (C):慢性病变

弥漫性狼疮肾炎(累及≥50%肾小球)。S:节段性病变(累及<50%肾小球毛细血管袢)

G:球性病变(累及≥50%肾小球毛细血管袢)

膜性狼疮肾炎，可以合并发生Ⅲ型或IV型，也可伴有终末期硬化性狼疮肾炎

终末期硬化性狼疮肾炎，≥90%肾小球呈球性硬化

除肾小球外，肾小管-间质和血管也常受累。有间质或血管病变的病人肾脏受损往往较重，预后 较差。典型的免疫病理表现为肾小球IgG、IgA、IgM、C3、C4、Clq均阳性，称为“满堂亮(full house)” (彩图5-3-1)。病变进展或治疗后可发生病理类型的转换。

**【临床表现】**

肾外表现详见第八篇第五章。狼疮肾炎的肾脏表现差异大，可为无症状性蛋白尿和(或)血尿， 或表现为高血压、肾病综合征、急性肾炎综合征等。病情可逐渐进展为慢性肾脏病，晚期发生尿毒症。

蛋白尿最为常见，轻重不一，大量蛋白尿乃至肾病综合征可见于弥漫增生性和(或)膜性狼疮肾 炎。多数病人有镜下血尿，肉眼血尿主要见于袢坏死和新月体形成的病人。病人可出现高血压，存在 肾血管病变时更常见，甚至发生恶性高血压。

**482**



第五篇 泌尿系统疾病

急性肾损伤可见于弥漫增生性狼疮肾炎，包括严重的毛细血管内增生性病变和(或)局灶坏死性新 月体肾炎；也可见于血管炎和血栓性微血管病。血清抗磷脂抗体阳性病人易并发血栓，加剧肾功能恶化。

**【实验室和其他检查】**

尿蛋白和尿红细胞的变化、补体水平、某些自身抗体滴度与狼疮肾炎的活动和缓解密切相关。肾 活检病理改变及狼疮活跃程度对狼疮肾炎的诊断、治疗和判断预后有较大价值。

**【诊断与鉴别诊断】**

在 SLE 基础上，有肾脏损害表现，如持续性蛋白尿(>0.5g/d,或>+++)、血尿或管型尿(可为红细 胞或颗粒管型等),则可诊断为狼疮肾炎。狼疮肾炎易误诊为原发性肾小球疾病，通过检查有无多系 统、多器官受累表现，血清ANA、 抗 dsDNA 抗体、抗Sm 抗体阳性等可资鉴别。

**【治疗】**

狼疮肾炎的治疗方案以控制病情活动、阻止肾脏病变进展为主要目的。应根据临床表现、病理特 征及疾病活动程度制订个体化治疗方案。

病理表现为 I 型或Ⅱ型者：尿蛋白<3g/d,根据肾外表现决定糖皮质激素和免疫抑制剂治疗；尿蛋 白>3g/d,糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂治疗，同微小病变肾病。

增生性狼疮肾炎：无临床和严重组织学病变活动的Ⅲ型病人，可给予对症治疗或小剂量糖皮质激 素和(或)环磷酰胺。弥漫增殖性(IV型)和严重局灶增殖性(Ⅲ型)狼疮肾炎则应给予积极的免疫抑 制治疗。病情活动者应先给予诱导疗法，待病情稳定后转入维持治疗。诱导治疗一般为泼尼松1mg/ (kg ·d),疗程4~6周，以控制炎症反应，此后逐渐减量，直至5～10mg/d维持；同时合用免疫抑制治 疗，如环磷酰胺静脉疗法(每个月0.5~1g/m²,共6次；或者每2周0.4g,共6次),或者吗替麦考酚酯 (1.5~2.0g/d, 分2次口服)。维持治疗多采用硫唑嘌呤1～2mg/(kg ·d) 或吗替麦考酚酯(0.5~ 1.0g/d)。 肾活检有大量细胞性新月体或纤维素样坏死病变，以及肾外病情活动严重者也可使用甲泼 尼龙15mg/(kg ·d)静脉冲击疗法，1次/日，3次为一疗程。

膜性狼疮肾炎(V 型):表现为非肾病水平蛋白尿的单纯膜性狼疮肾炎病人仅需要降蛋白及降压 治疗，根据肾外表现决定糖皮质激素和免疫抑制剂疗法。表现为肾病水平蛋白尿者，糖皮质激素联合 免疫抑制剂治疗，如泼尼松1mg/(kg ·d)联合环磷酰胺或吗替麦考酚酯、环孢素或他克莫司。

膜性狼疮肾炎病人合并增生性狼疮肾炎则按照后者治疗。

**【预后】**

狼疮肾炎治疗后可长期缓解，但药物减量或停药后易复发，且病情逐渐加重。近年来由于对狼疮 肾炎诊断水平的提高，轻型病例的早期发现以及免疫抑制药物的合理应用，预后明显改善，10年存活 率已提高到80%～90%。

**第二节** **糖尿病肾病**

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。无论是1型还是2 型糖尿病，30%～40%的病人可出现肾脏损害，而2型糖尿病中约5%的病人在确诊糖尿病时就已存 在糖尿病肾病。

**【发病机制】**

**1.** **糖代谢异常** 在糖尿病状态下，全身脏器出现糖代谢障碍，其中肾脏、神经、眼等组织/器官糖 代谢明显增强，此时约50%的葡萄糖在肾脏代谢， 一方面降低了机体发生酮症酸中毒、高渗性昏迷的 风险；另一方面也加重了肾脏的糖负荷。肾脏葡萄糖代谢增加的原因包括：①肾细胞葡萄糖转运体1 (Glut 1)活性增强以及肾组织细胞胰岛素受体的数目、亲和力增加；②细胞内高糖引起各种损伤介质 如IGF-1、TGF- β₁、AngⅡ等产生过多，又促进Glt1 的活性增强，使更多葡萄糖进入细胞内；③高血糖 导致活性氧产生增加；④多元醇途径的活化，二酰甘油-蛋白激酶C(PKC) 途径激活，氨基己糖途径改

第三章 继发性肾病

变；⑤蛋白质非酶糖基化(蛋白质糖基化终末产物)增加。

2. 肾脏血流动力学改变 肾小球高灌注、高跨膜压和高滤过在糖尿病肾病的发生中起关键作 用。肾小球体积增大、毛细血管表面积增加，导致肾小球血流量及毛细血管压力升高、蛋白尿生成。

3. 氧化应激糖尿病状态下，葡萄糖自身氧化造成线粒体超负荷，导致活性氧(ROS) 产生过多； 另一方面机体抗氧化能力下降，细胞内抗氧化的NADPH 量不足。 ROS 可诱导多种损伤介质，促进肾 小球细胞外基质合成增多、降解减少，导致小球纤维化；ROS 也可以造成上皮细胞黏附性消失，小管基 底膜破坏和间质细胞浸润增加，导致小管间质纤维化。

4. 免疫炎症因素 天然免疫中补体系统和模式识别受体之间存在复杂的交互作用网络，可能在 糖尿病肾病的发病机制中发挥了重要作用。此外，单核-巨噬细胞和肥大细胞，各种转录因子、趋化分 子、黏附分子、炎症因子以及糖基化代谢终产物等均可能参与了致病机制。巨噬细胞和肿瘤坏死因子 α有可能成为重要的干预靶点。

5. 遗传因素 目前认为糖尿病肾病是一种多基因病，遗传因素在决定糖尿病肾病易感性方面起 着重要作用。

**【病理】**

光镜下早期可见肾小球肥大，肾小球基底膜轻度增厚，系膜区轻度增宽。随着病情进展，肾小球 基底膜弥漫增厚，基质增生，形成典型的 K-W 结节(彩图5-3-2),称为结节性肾小球硬化症。部分病 人无明显结节，称为弥漫性肾小球硬化症。并常可见内皮下纤维蛋白帽、球囊滴、小动脉透明样变，伴 随肾小管萎缩、近端肾小管上皮细胞空泡变性、肾乳头坏死及间质炎症细胞浸润等。

免疫荧光检查可见 IgG沿肾小球毛细血管袢和肾小管基底膜弥漫线状沉积，还可伴有IgM、补体 C3 等沉积。

电镜下，早期肾小球基底膜不规则增厚，系膜区扩大，基质增多，晚期则形成结节状，这与光镜下 所见的K-W 结节吻合。渗出性病灶可显示为微细颗粒状电子致密物，还可见足突融合等。

**【临床表现与分期】**

主要表现为不同程度蛋白尿及肾功能的进行性减退。由于1型糖尿病发病起始较明确，与2型 糖尿病相比，高血压、动脉粥样硬化等的并发症较少，目前根据1型糖尿病的临床过程予以分期。

I 期：临床无肾病表现，仅有血流动力学改变，此时肾小球滤过率(GFR) 升高，肾脏体积增大，小 球和小管肥大。在运动、应急、血糖控制不良时可有一过性微量蛋白尿。

Ⅱ期：持续性微量白蛋白尿，GFR正常或升高，临床无症状。肾脏病理肾小球/肾小管基底膜增 厚、系膜区增宽等。

Ⅲ 期：蛋白尿/白蛋白尿明显增加(尿白蛋白排泄率>200mg/24h,蛋白尿>0.5g/24h),可有轻度高血 压，GFR 下降，但血肌酐正常。肾脏病理出现局灶/弥漫性硬化，K-W 结节，入/出球小动脉透明样变等。

IV期：大量蛋白尿，可达肾病综合征程度。

V 期：肾功能持续减退直至终末期肾脏病。

2型糖尿病肾损害的过程与1型糖尿病基本相似，只是高血压出现早、发生率更高，其他并发症 更多。

糖尿病肾病的其他临床表现尚可有：IV型肾小管酸中毒，特别是在RAS 抑制的情况下更要谨慎； 易发生尿路感染；单侧/双侧肾动脉狭窄；梗阻性肾病(神经源性膀胱);肾乳头坏死等。

**【诊断与鉴别诊断】**

1型糖尿病发病后5年和2型糖尿病确诊时，出现持续微量白蛋白尿，就应怀疑糖尿病肾病。如 病程更长，临床逐渐出现蛋白尿，甚至出现大量蛋白尿或肾病综合征，同时合并有糖尿病的其他并发 症，如糖尿病眼底病变，就应考虑糖尿病肾病。

如果出现下列情况：①无糖尿病视网膜病变；②急性肾损伤；③短期内蛋白尿明显增加；④无高血 压；⑤肾小球源性血尿，应考虑糖尿病合并其他慢性肾脏病，建议肾活检确诊。

**483**



484



第五篇 泌尿系统疾病

【治疗】

包括早期干预各种危险因素和终末期肾脏病的肾脏替代治疗。

1. 饮食治疗早期应限制蛋白质摄入量。对于肾功能正常病人，给予蛋白质0.8g/(kg ·d)。 对 已有肾功能不全病人给予蛋白质0.6g/(kg ·d),以优质蛋白为主。透析病人、儿童及孕妇不宜过度 限制蛋白质摄入。为防止营养不良的发生，应保证给予足够的热量。

2. 控制血糖 糖尿病肾病病人糖化血红蛋白应控制在7%左右。临床常用的口服降糖药物包括 六大类：①磺酰脲类；②双胍类；③噻唑烷二酮类；④α-葡萄糖苷酶抑制剂；⑤格列奈类；⑥二肽基肽 酶-4抑制剂。对于肾功能正常的病人，降糖药的使用主要根据病人胰岛的功能、血糖增高的特点以 及是否存在肥胖来选择。肾功能异常时，谨慎乃至避免使用磺酰脲类和双胍类药物，应选用较少经肾 排泄的药物，如阿卡波糖、吡格列酮等，但磺酰脲类中的格列喹酮仍可使用。中晚期病人建议停用所 有口服降糖药，使用胰岛素。

3. 控制血压 应将血压控制在≤130/80mmHg。 以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/ 血管紧张 素Ⅱ受体阻滞剂(ARB) 作为首选药物。血压控制不佳的病人，可加用钙通道阻滞剂、利尿剂、β受体 拮抗剂等。应用ACEI/ARB 要观察病人肾功能，血清钾及血容量的变化，伴肾动脉狭窄者慎用。

**4.** **调脂治疗** 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。

血清总胆固醇增高为主者，首选他汀类降脂药物。甘油三酯增高为主者选用纤维酸衍生物类药 物治疗。同时配合饮食治疗，少食动物脂肪，多食富含多聚不饱和脂肪酸的食物。

**5.** **并发症治疗** 对并发高血压、动脉粥样硬化、心脑血管病、其他微血管病等的病人应给予相应 处理，保护肾功能。尽量避免使用肾毒性药物。

6. 透析和移植 当 CFR<15ml/min, 或伴有不易控制的心力衰竭、严重胃肠道症状、高血压等，应 根据条件选用透析、肾移植或胰肾联合移植。

**【预后】**

糖尿病肾病预后不佳。影响预后的因素主要包括糖尿病类型、蛋白尿程度、肾功能和肾外心脑血 管合并症等病变的严重性。

**第三节** **血管炎肾损害**

血管炎是指以血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征的一组疾病。本节主要介绍抗中性粒细 胞胞浆抗体(ANCA) 阳性的系统性小血管炎，包括肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangitis, GPA)、 显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangitis,EGPA)。ANCA 的主要靶抗原为蛋白酶3(PR3) 和髓过氧化物酶 (MPO)。 我国以MPO-ANCA 阳性的 MPA 为主。

**【发病机制】**

目前认为该类疾病的发生是多因素的，涉及ANCA、 中性粒细胞和补体等。

**1.ANCA** **与中性粒细胞** 动物模型发现 MPO-ANCA 可引起新月体肾炎和肺泡小血管炎，清除 中性粒细胞则不发病。体外研究发现，ANCA 可介导中性粒细胞与内皮细胞黏附，ANCA 活化的中性 粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒，释放的活性氧自由基和各种蛋白酶等可引起血管炎。

**2.** **补体** 动物模型及来自病人的研究均证实，补体旁路途径活化参与了该病的发病机制。其中 补体活化产物C5a 可通过C5a 受体发挥致炎症效应而参与血管炎发病。

**【病理】**

免疫荧光和电镜检查一般无免疫复合物或电子致密物，或仅呈微量沉着。光镜检查多表现为局 灶节段性肾小球毛细血管袢坏死和新月体形成，且病变新旧不等(彩图5-3-3)。

第三章 继发性肾病 **485**

**【临床表现】**

该病可见于各年龄组，但我国以老年人多见。常有发热、疲乏、关节肌肉疼痛和体重下降等非特

异性全身症状。化验ANCA 阳性，CRP 升高，ESR 快。

肾脏受累时，活动期有血尿，多为镜下血尿，可见红细胞管型，多伴蛋白尿；肾功能受累常见，约半

数表现为RPGN。

本病多系统受累，常见肾外表现包括肺、头颈部和内脏损伤。其中肺受累主要表现为咳嗽、痰中 带血甚至咯血，严重者因肺泡广泛出血发生呼吸衰竭而危及生命。胸片可表现为阴影、空洞和肺间质 纤维化。

**【诊断与鉴别诊断】**

国际上尚无统一、公认的临床诊断标准。目前应用最为广泛的是2012年修订的Chapel Hill系统

性血管炎命名国际会议所制定的分类诊断标准。

中老年病人表现为发热、乏力和体重下降等炎症表现，加之血清ANCA 阳性可考虑该病诊断。本 病需要与过敏性紫癜肾损害和狼疮肾炎鉴别，血清IgA 水平、特异性血清学指标如ANA、 抗 dsDNA 抗 体等可资鉴别。肾活检可协助确诊和分型。

**【治疗】**

ANCA 相关小血管炎的治疗分为诱导治疗和维持治疗。

1. 诱导治疗糖皮质激素联合环磷酰胺是最常用的治疗方案。泼尼松1mg/(kg ·d),4～6 周， 病情控制后逐步减量。同时联合环磷酰胺，口服剂量2mg/(kg ·d), 持续3～6个月；或静脉冲击 0.75g/m²,每个月1次，连续6个月。对老年和肾功能不全者，环磷酰胺酌情减量。

重症病人，如小动脉纤维素样坏死、大量细胞新月体和肺出血，可加用甲泼尼龙(MP) 冲击治疗， 每日1次或隔日一次，3次为一个疗程。血浆置换的主要适应证为合并抗GBM 抗体、严重肺出血和起 病时血肌酐>500μmol/L 者。

糖皮质激素联合利妥昔单抗可用于非重症病人或应用环磷酰胺有禁忌的病人。

**2.** **维持治疗** 小剂量糖皮质激素的基础上，常用免疫抑制剂包括硫唑嘌呤2mg/(kg ·d) 和吗替 麦考酚酯(1.0g~1.5g/d, 分为2次)。此外，甲氨蝶呤可用于Scr<177μmol/L者。

**【预后】**

应用糖皮质激素和环磷酰胺治疗的5年生存率达80%。影响病人预后的独立危险因素包括高 龄、继发感染以及肾功能不全。肺脏存在基础病变特别是肺间质纤维化是继发肺部感染的独立危险 因素。超过15%的病人在诱导治疗成功后的2年内复发，是造成器官损害和进展到终末期肾衰竭的 独立危险因素。

**第四节** **高尿酸肾损害**

随着生活方式的变化，高尿酸血症的发生率逐渐增加，尤其是慢性肾脏病中合并无症状高尿酸血 症的发生率更高。尿酸是嘌呤代谢的产物，高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹 血尿酸水平男性高于420μmol/L,女性高于360μmol/L, 即称为高尿酸血症。

高尿酸肾损害分为急性和慢性高尿酸血症性肾病及尿酸性肾结石。急性高尿酸血症性肾病多表现为 少尿型急性肾损伤；慢性高尿酸血症性肾病多表现为间质性肾损害；尿酸性肾结石主要表现为肾梗阻。

**【发病机制】**

1. 急性高尿酸血症性肾病 多见于恶性肿瘤放、化疗病人，属溶瘤综合征范畴。高浓度的尿酸 超过近端肾小管的重吸收能力，滞留在肾小管腔形成结晶，导致肾内梗阻而出现急性肾损伤。

**2.** **慢性高尿酸血症性肾病** 表现为肾间质纤维化。既往认为尿酸盐结晶沉积于肾间质，周围包 绕巨噬细胞，从而导致炎症反应和肾间质纤维化。近些年的研究提示有其他的机制参与。

**3.** **高尿酸尿症** 高尿酸尿症者易发生尿酸肾结石，占肾结石的5%～10%。在酸性尿的情况下，

**486**

艺记

第五篇 泌尿系统疾病

尿酸容易析出，沉积并形成结石。

**【病理】**

1. 急性高尿酸血症性肾病一般不需要肾活检。光镜下管腔内尿酸结晶沉积，可阻塞肾小管造成 近端肾小管扩张，肾小球结构正常。

2. 慢性高尿酸血症性肾病的典型病理表现是在光镜下见到尿酸盐结晶在肾实质沉积。结晶体 周围有白细胞、巨噬细胞浸润及纤维物质包裹。经典的痛风石一般沉积在皮髓交界处及髓质，肾活检 不易见到。

**【临床表现】**

1. 急性高尿酸血症性肾病通常发生在放、化疗后1～2天，常伴溶瘤综合征的特点和低钙血症。 尿酸盐结晶导致的肾内梗阻，可引起腰痛、腹痛、少尿甚至无尿。

2. 慢性高尿酸血症性肾病病人通常存在长期的高尿酸血症，常反复发作痛风。肾损害早期表现 隐匿，多为尿浓缩功能下降，尿沉渣无有形成分，尿蛋白阴性或微量，病人逐渐出现慢性肾脏病。早期 肾小球滤过功能尚正常时，尿酸的排泄分数增加，与其他原因引起肾脏病继发高尿酸血症不同。

3. 尿酸肾结石常见的症状是肾绞痛和血尿，部分病人为体检时发现结石。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **急性高尿酸血症性肾病** 典型病人在肿瘤放、化疗后，出现少尿型急性肾损伤，伴严重的高尿 酸血症，可高于893μmol/L,其他急性肾损伤所致的高尿酸血症一般不高于714μmol/L。 尿液呈酸性， 尿沉渣无有形成分，尿蛋白阴性。

**2.** **慢性高尿酸血症性肾病** 典型的痛风病史及逐渐发生肾功能损害、尿常规变化不明显者，可疑 诊慢性高尿酸血症性肾病。对于大多数高尿酸血症合并慢性肾脏病的病人，诊断时要仔细分析，排除慢 性肾脏病继发的高尿酸血症。随着研究的深入和诊断技术的进步， 一些既往被认为是慢性高尿酸血症 性肾病的疾病，发现了其他的致病原因，而高尿酸血症是继发于肾脏病损伤。例如部分病人系由于编码 Tamm-Horsfall蛋白等与尿酸代谢相关的基因突变导致的慢性肾小管间质病，尿酸从肾脏排出减少。

鉴别诊断需仔细排除其他原因，如铅中毒。其次要分析是否肾脏损伤在先，仔细询问病史及既往 的体检情况将有所帮助；尿酸排泄分数可有助于鉴别，慢性肾脏病引起血尿酸升高，其尿酸排泄分数 常下降。

3. 尿酸肾结石 诊断需首先确认存在肾结石，其次确定是否为尿酸结石。尿酸结石X 线片上不 显影，称阴性结石。

**【治疗原则】**

1. 急性高尿酸血症性肾病以预防为主，肿瘤放、化疗之前3～5天即可应用别嘌醇。发生高尿酸 血症时，仍可使用别嘌醇或尿酸氧化酶以降低血尿酸，严重者可采用血液透析以尽快清除尿酸。此 外，可通过水化和适时碱化尿液(尿液pH7.0) 减少尿酸沉积。

2.慢性高尿酸血症性肾病病人如同时发生痛风，则参照痛风的治疗原则；无症状高尿酸血症，是 否需要降尿酸治疗目前仍有争议。综合治疗包括：①控制饮食嘌呤摄入；②抑制尿酸生成的药物主要 是黄嘌呤氧化酶抑制剂，包括别嘌醇和非布索坦。别嘌醇主要由肾脏排出体外，常用剂量300mg/d, 肾功能下降时参照GFR 减量，重症药疹是别嘌醇的严重不良反应，HLA-B\*5801 为其高风险基因，而 非布索坦通过肝、肾双通道代谢，常用剂量40～80mg/d;③促尿酸排泄药物可选用苯溴马隆，应注意 该药主要用于尿酸排泄分数明显下降者；④促进尿酸分解的药物，如尿酸氧化酶。

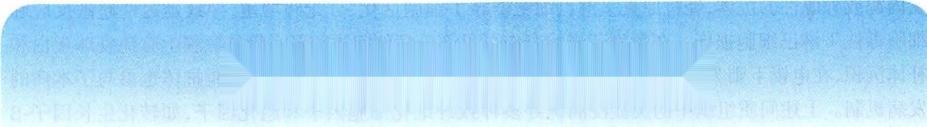
3.尿酸肾结石的治疗目的是减小已形成结石的体积，防止新结石形成。因此治疗的方向是降低 血尿酸水平和提高尿酸在尿中的溶解度。

**【预后】**

急性高尿酸血症性肾病以预防为主，发生急性高尿酸血症性肾病后及时治疗，预后较好。慢性高 尿酸血症性肾损害与高血压、心脑血管病密切相关，如不及时防治可进展至终末期肾脏病。

(赵明辉)



**第四章** **间质性肾炎**



间质性肾炎，又称肾小管间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis,TIN)。 “肾小管间质”一词实际是 指肾间质，但特别强调了肾小管在间质性肾炎中经常会受累。 TIN 可以是原发于肾小管间质的(原发 性TIN),也可以继发于原发性肾小球或肾血管疾病(继发性TIN)。 约15%的急性肾衰竭的原因为原 发性TIN;25% 终末期肾脏病(end stage renal disease,ESRD)是由慢性TIN 造成的。间质性肾炎是几 乎各种进展性肾脏疾病的共同通路，是最常见的肾脏损伤形式。本章节主要讨论原发性TIN。

**第一节** **急性间质性肾炎**

急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis,AIN),又称急性肾小管间质性肾炎(acute tubulointer- stitial nephritis,ATIN)。 由多种病因引起；急骤起病；以肾间质水肿和炎症细胞浸润为主要病理表现， 肾小球及肾血管多无受累或病变较轻；以肾小管功能障碍，可伴或不伴肾小球滤过功能下降为主要临 床特点的一组临床病理综合征。

**【病因和发病机制】**

AIN病因多种多样，其中药物和感染是最常见原因。

**(** **一** **)药物**

**1.** **抗生素** 包括：青霉素类及头孢菌素类；大环内酯类如阿奇霉素、红霉素；抗结核药物如利福平、 乙胺丁醇、异烟肼；其他种类抗生素如林可霉素、氯霉素、多黏菌素B、四环素、万古霉素和磺胺类等。

**2.** **非甾体抗炎药(包括水杨酸类)及解热镇痛药** NSAIDs 如阿司匹林、布洛芬、萘普生、柳氮磺 胺吡啶、吲哚美辛，双氯芬酸，美洛昔康等。其他解热镇痛药如氨基比林、安乃近、安曲非宁等。

**3.** **治疗消化性溃疡病药物** H₂ 受体阻断剂如西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁，质子泵抑制剂如 奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等，铋剂等。

**4.** **利尿剂** 呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺、氨苯蝶啶。

**5.** **其他药物** 别嘌醇、硫唑嘌呤、青霉胺、丙硫氧嘧啶、环孢素、卡托普利、金制剂、甲基多巴、苯 茚二酮、去甲基麻黄素、丙磺舒、磺吡酮、华法林等。

**(二)全身性感染**

包括布鲁氏菌病、白喉、军团菌感染、链球菌感染、支原体肺炎、传染性单核细胞增多症、巨细胞病 毒病、钩端螺旋体病、梅毒和弓形体虫病等。

**(三)原发肾脏感染**

包括肾盂肾炎、肾结核和肾真菌感染等。

**(四)免疫性**

包括继发结缔组织病(如系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、坏死性血管炎和IgG4相关疾病) 和移植肾急性排异病等。

**(五)特发性**

免疫机制在启动和维持小管间质病的损害起到重要作用，细胞免疫和体液免疫均参与其中。诱 发免疫介导的损伤的抗原可以是内源性的(Tamm-Horsfall蛋白、Megalin和肾小管基底膜成分)或外源 性的(如药物和化学品),其可为半抗原与肾小管抗原结合，或模拟正常的肾小管或间质抗原，继而诱

**488**

%记

第五篇 泌尿系统疾病

发内源或外源性的抗体，经抗原提呈淋巴细胞诱导T 细胞活化、分化和增殖，导致延迟性超敏反应和 细胞毒性T 淋巴细胞损伤。在免疫荧光检查中可见部分病例间质和肾小管基底膜上有免疫球蛋白和 补体沉积，在电镜下则为电子致密物，提示系免疫复合物。提示抗肾小管基底膜抗体也参与了本病的 发病机制。上述间质组织中的炎症浸润诱导多种致纤维化细胞因子和趋化因子，如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源生长因子-BB(PDGF-BB), 上皮生长因子(EGF) 和成纤维细胞生长因子-2 (FGF- 2)。浸润到间质的成纤维细胞是上皮细胞到间质细胞转变的产物。最终，这一炎症过程导致细胞外 间质的增加、间质纤维化和肾小管减少。

**【病理表现】**

急性间质性肾炎病理主要表现为：肾间质中灶状或弥漫分布的单个核细胞(淋巴及单核细胞)浸 润，尤其是皮质部，还可见嗜酸性粒细胞(尤其在药物引起者中)和少量中性粒细胞存在；有时可见肾 间质的上皮细胞性肉芽肿。炎症细胞还可侵入小管壁引起小管炎，重症者可有局灶性肾小管坏死，其 范围常与肾功能损害程度相关。间质常有水肿，急性期并无纤维化；除少数可有系膜增多外，肾小球 及血管常正常。免疫荧光检查多为阴性。

NSAIDs 导致的AIN 病人肾小球在光镜下无明显改变，电镜下可见肾小球上皮细胞足突融合，与 肾小球微小病变病理相似。

军团菌感染、血吸虫、疟原虫及汉坦病毒感染者光镜下可见系膜增生改变，免疫荧光可见IgG、 IgM 或 C3 在肾小球系膜区团块样沉积。

**【临床表现】**

AIN 临床表现轻重不一，无特异性。药物相关性AIN,可在用药后2~3周发病。常有发热、皮疹、 关节酸痛和腰背痛，但血压多正常、无水肿。20%～50%病人可出现少尿或无尿，伴程度不等的氮质 血症，约1/3病人出现严重尿毒症症状、发展为急性肾衰竭，少尿或非少尿型均可见。

辅助检查方面：药物相关者80%病人有外周血嗜酸性粒细胞增高，但历时短暂。95%病人有血 尿，少数可为肉眼血尿；部分病人可有无菌性脓尿，少数病人可见嗜酸性粒细胞尿。蛋白尿量常为轻 至中等量， 一般小于2g,少数NSAIDs 或干扰素导致的 AIN 可伴大量蛋白尿，与肾小球微小病变有关。

肾小管功能损害突出，常见肾性糖尿、小分子蛋白尿，尿β₂-MG、NAG 等排出增多，尿比重及渗透 压降低。可见 I 型肾小管酸中毒、偶见Fanconi综合征，电解质紊乱。

影像学：双肾大小正常或轻度增大。

系统性疾病导致以间质性肾炎为主要表现时，还可见相应的基础疾病的临床和实验室证据。如 系统性红斑狼疮继发AIN,伴随ANA 及 dsDNA 阳性，原发性干燥综合征时抗SSA、SSB抗体阳性，IgG4 相关疾病者血清 IgG4亚型升高。

**【诊断与鉴别诊断】**

典型的病例根据用药史，感染史或全身疾病史，结合实验室检查结果诊断。确定诊断则依靠肾

活检。

鉴别诊断：造成AKI 的 AIN 主要需与其他可导致急性肾衰竭的病因鉴别，包括急性肾小管坏死 (ATN), 急进性肾小球肾炎(RPGN)。 此外，符合AIN 的临床表现者，还需鉴别 AIN 是否原发于肾间 质，或继发于肾小球疾病(表5-4-1)。

**【治疗】**

**1.** **去除病因** 停用可疑药物；合理应用抗生素治疗感染性AIN。

**2.** **支** **持** **疗** **法** 对症治疗。若为急性肾衰竭，合并高钾血症、肺水肿等肾脏替代治疗指征时，应行 血液净化支持。

**3.** **肾上腺皮质激素** 对于非感染性AIN, 泼尼松30～40mg/d, 肾功能多在用药后1～2周内改 善，建议使用4～6周后再缓慢减量。用药6周无效，提示病变已慢性化，继续治疗无进一步收益，可 停用类固醇激素。

第四章 间质性肾炎 **489**

**表5-4-1** **原发性与继发性AIN**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **原** **发** **性** **A** **I** **N** | **继** **发** **性** **A** **I** **N** |
| **尿液检查** | 尿蛋白<2g/d,RBC 少见 | 尿蛋白>2g/d,RBC 突出 |
| **临床表现** 肾小管功能受损突出，伴贫血或电 肾炎或肾病综合征  解质紊乱 肾脏外表现，特殊抗体 | | |
| **肾脏病理** | 无明显肾小球和肾血管病变 | 肾间质病变与肾小球和肾血管病变存在结构上的关联 |
| **常见病因** | 药物、感染、免疫、代谢、理化、遗传 原发性肾小球肾炎：FSGS,IgA肾病，MPGN  继发性肾小球肾炎：狼疮肾炎，糖尿病肾病，高血压肾损 害 ， 骨 髓 瘤 肾 病 | |

**第二节** **慢性间质性肾炎**

慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis,CIN)又称慢性肾小管间质性肾炎(chronic tubuloint- erstital nephritis,CTIN),与 AIN 类似，也是由多种病因引起，以肾小管功能障碍为主要表现的一组疾病 或临床综合征。与AIN 不同之处为，其病程长，起病隐匿，常缓慢进展至慢性肾衰竭，病理也以慢性病 变为主要表现，肾小管萎缩、肾间质纤维化突出。

**【慢性间质性肾炎病因】**

常见病因有：

1. 持续性或进行性急性间质性肾炎发展而成。

2. 尿路梗阻包括梗阻性肾病和反流性肾病。

3. 肾毒性物

(1)药物，如NSAIDs 及镇痛药、亚硝脲类烷化剂等。

(2)内源性代谢物质：高尿酸和尿酸盐、高钙血症、低钾血症、草酸盐等。

(3)重金属如铂、铜、铅、锂和汞等。

(4)放射性肾炎。

(5)中草药，如含马兜铃酸的中药。

4. 慢性肾盂肾炎、肾结核等。

5. 自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮，干燥综合征和IgG4 相关疾病等。

6. 移植肾慢性排异。

7. 合并肿瘤或副蛋白血症如白血病、淋巴瘤、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、冷球蛋白血症和

多发性骨髓瘤等。

8. 囊性肾病如髓质囊肿病和多囊肾等。

9. 特发性。

**【病理表现】**

主要表现为肾间质纤维化、可有斑片状的慢性炎症细胞为主的间质浸润，肾小管萎缩。肾小球早 期可正常或改变不明显，晚期则为纤维组织包绕，进而发生肾小球硬化。

不同病因的慢性间质性肾炎病理表现也不尽相同。如有尿路梗阻的慢性肾盂肾炎时，双肾大小 不一，表面高低不平，部分与包膜粘连，肾盂和肾盏可有不同程度的扩张。止痛剂肾病时典型改变为 肾髓质损伤，肾小管细胞内可见黄褐色脂褐素样色素，穿过萎缩皮质部的髓放线呈颗粒状肥大，髓质 间质细胞减少、细胞外基质聚集。肾乳头坏死早期表现为肾小管周微血管硬化及片状肾小管坏死，晚 期可见坏死灶并形成钙化灶。钙调蛋白抑制相关肾病表现为血管增生硬化性病变如小动脉壁玻璃样 变性、增厚、甚至管腔闭塞，出现伴随肾小管萎缩、间质纤维化的条带分布的肾小球缺血硬化。慢性尿 酸性肾病常可伴肾小动脉硬化及肾小球硬化，在冷冻或酒精固定标本在偏振光显微镜下可见到肾小

**490** 第五篇 泌尿系统疾病

管或肾间质内的尿酸结晶，尤以髓质部为常见。低钾性肾病肾髓质部可见广泛的肾小管严重空泡变 性。高钙性肾病可见肾小管钙化及肾间质多发钙化灶。干燥综合征间质损害多呈灶状分布。

**【临床表现】**

表现为以肾小管功能不全的症状和体征，临床上缓慢隐袭进展。近端肾小管重吸收功能障碍导 致肾性糖尿病。远端肾小管浓缩功能受损导致的低比重尿、尿渗透压下降及夜尿增多突出。此后逐 渐出现蛋白尿，为肾小管性蛋白尿，蛋白尿很少超过2g/d。 常可见无菌性脓尿。合并肾小管酸中毒常 见。晚期出现进行性肾小球功能减退，最终出现尿毒症症状。60%～90%病人存在不同程度的贫血， 且与肾小球功能受损程度不平行。不同病因的慢性间质性肾炎的临床表现不尽相同，止痛剂肾病可 出现肾乳头坏死，临床表现为肾绞痛及肉眼血尿。 IgG4相关肾病可同时合并腹膜后纤维化导致的梗 阻性肾病。

**【诊断】**

CIN诊断要点包括：①滥用镇痛药史或其他特殊药物、重金属等接触史或慢性肾盂肾炎史，或相 应的免疫系统疾病基础；②起病隐袭，多尿、夜尿突出，酸中毒及贫血程度与肾功能不平行；③尿检提 示低比重尿，尿比重多低于1.15;尿蛋白定量≤1.5g/24h,低分子蛋白尿；④尿溶菌酶及尿β2-微球蛋 白增多。但其最终确诊主要依靠病理检查，临床疑诊时应尽早进行肾穿刺。

鉴别诊断：高血压及动脉粥样硬化所致的肾损害、不完全梗阻性肾病也以肾小管间质损害为主要 特征，主要应从病史、服药史等进行鉴别。

**【治疗】**

应积极去除致病因素，如停用相关药物，清除感染因素，但由于CIN 起病隐匿，发现时多已呈现肾 脏纤维化为主的慢性化且不可逆损伤，去除致病因素常已经不能奏效。此时，治疗多以对症支持治疗 为主：纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调；补充EPO 纠正肾性贫血，控制高血压。

(李雪梅)







**第五章** **尿** **路** **感** **染**

尿路感染(urinary tract infection,UTI)简称尿感，是指病原体在尿路中生长、繁殖而引起的感染性疾病。 病原体可包括细菌、真菌、支原体、衣原体、病毒等。本章主要叙述由细菌(不包括结核)引起的尿路感染。

尿路感染(简称尿感)的分类：根据感染发生部位可分为上尿路感染和下尿路感染，前者主要为 肾盂肾炎，后者主要为膀胱炎；根据病人的基础疾病，可分为复杂性和非复杂性(单纯性)尿路感染。 复杂性尿感指病人同时伴有尿路功能性或结构性异常或免疫低下(表5-5-1)。非复杂性尿感主要发 生在无泌尿生殖系统异常的女性，多数为膀胱炎，偶然可为急性肾盂肾炎。男性很少发生非复杂性尿 感，如发生尿感，应检查是否为复杂性尿感；根据发作频次，分为初发或孤立发作尿感和反复发作性尿 感。反复发作性尿感指一年发作至少3次以上或6个月发作2次以上。反复发作可为复发或再感 染。复发指病原体一致，多发生于停药2周内。再感染指病原体不同，多发生在停药2周以后；如仅 尿病原体检查阳性，但无临床症状称为无症状性菌尿。对于尿感病人，了解感染部位，是否反复发作， 是否有复杂感染的危险因素，有无尿感的症状，对治疗及预后判断有重要意义。

**表5-5-1**

结构性尿路梗阻

功能性梗阻

泌尿道介入

先天性疾病

免疫抑制

**复杂性尿路感染的危险因素**

结 石

先天异常

尿路狭窄

前列腺增大

肿瘤

外源梗阻

神经源性膀胱(糖尿病，截瘫等) 膀胱输尿管反流

怀孕

放置导尿管

输尿管支架

膀胱镜

多囊肾

髓质海绵肾

肾钙化

肾移植等

**【病因和发病机制】**

**(一)病原微生物**

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，占非复杂尿路感

染的75%～90%,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。

**(二)发病机制**

**1.** **感染途径**

(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%。正常情况下阴道前庭和尿道口周围定居着少量肠道菌群，但并不致病。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

492



第五篇 泌尿系统疾病

足2%。多发生于患有慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的病人。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。

2. 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；⑦女性阴道的乳酸杆菌菌群对限制致病病原体的繁殖有重要作用。

3. 易感因素

(1)尿路梗阻：任何妨碍尿液自由流出的因素，如结石、前列腺增生、狭窄、肿瘤等均可导致尿液 积聚，细菌不易被冲洗清除，而在局部大量繁殖引起感染。尿路梗阻合并感染可使肾组织结构快速破 坏，因此及时解除梗阻非常重要。

(2)膀胱输尿管反流：输尿管壁内段及膀胱开口处的黏膜形成阻止尿液从膀胱输尿管口反流至 输尿管的屏障，当其功能或结构异常时可使尿液从膀胱逆流到输尿管，甚至肾盂，导致细菌在局部定 植，发生感染。

(3)机体免疫力低下：如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。女 性糖尿病病人尿路感染、无症状性细菌尿的发病率较无糖尿病者增加2～3倍。

(4)神经源性膀胱：支配膀胱的神经功能障碍，如脊髓损伤、糖尿病、多发性硬化等疾病，因长时 间的尿液潴留和(或)应用导尿管引流尿液导致感染。

(5)妊娠：2%~8%妊娠妇女可发生尿路感染，与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有关。

(6)性别和性活动：女性尿道较短(约4cm) 而宽，距离肛门较近，开口于阴唇下方是女性容易发 生尿路感染的重要因素。性生活时可将尿道口周围的细菌挤压入膀胱引起尿路感染。避孕药的主要 成分壬苯聚醇可破坏阴道正常微生物环境而增加细菌尿的发生。前列腺增生导致的尿路梗阻是中老 年男性尿路感染的一个重要原因。包茎、包皮过长是男性尿路感染的诱发因素。

(7)医源性因素：导尿或留置导尿管、膀胱镜和输尿管镜检查、逆行性尿路造影等可致尿路黏膜 损伤，如将细菌带入泌尿道，易引发尿路感染。据文献报道，即使严格消毒，单次导尿后，尿感发生率 为1%～2%,留置导尿管1天感染率约50%,超过3天者，感染发生率可达90%以上。

(8)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、多囊肾等，也是尿路感染的 易感因素。

(9)遗传因素：越来越多的证据表明，宿主的基因影响尿路感染的易感性。反复发作尿感的妇女 中，有尿感家族史的显著多于对照组，这类病人由于阴道和尿道黏膜细胞具有特异的、更多数目的受 体，结合大肠埃希菌的数量是非反复发作尿感妇女的3倍。另外，编码Toll样受体、IL-8 受体等宿主 应答基因的突变也与尿路感染反复发作有关。

4. 细菌的致病力 细胞的致病力是决定能否引起尿感、是导致症状性尿感还是无症状性尿感、 膀胱炎还是肾盂肾炎的重要因素。并不是所有大肠埃希菌菌株都可引起症状性尿感。能引起侵入 性、有症状尿路感染的大肠埃希菌通常表达高水平的表面培基，后者与尿道上皮细胞上的相应受体结 合。病原体附着于膀胱或肾脏后激活机体固有免疫反应，释放细胞因子，如白介素-6和白介素-8,并

募集白细胞，导致脓尿以及局部或全身症状。致病性大肠埃希菌还可产生溶血素、铁载体等对人体杀

菌作用具有抵抗能力的物质。

**【流行病学】**

尿路感染是最常见的细菌感染性疾病之一 。1～50岁人群中，女性尿路感染发病率明显高于男 性。 一半以上的女性一生中至少有过一次症状性尿路感染，每年2%～10%的女性患至少一次尿路 感染，其中20%~30%病人尿路感染反复发作。成年男性，除非伴有泌尿生殖系统异常等易感因素，

第五章 尿 路 感 染

极少发生尿路感染，但65岁以上男性尿路感染发病率明显增加，几乎与女性相近，主要与前列腺肥大 或前列腺炎有关。婴儿中，因男性先天性尿路异常发生率高于女性，故尿路感染的发病率高。伴有泌 尿生殖系统异常或免疫低下等危险因素的病人，尿路感染的发病率明显增加。如同时有膀胱功能异 常、尿流受阻等因素时，尿路感染的危险进一步增加。

**【病理解剖】**

急性膀胱炎的病理变化主要表现为膀胱黏膜血管扩张、充血、上皮细胞肿胀、黏膜下组织充血、水 肿及炎症细胞浸润，重者可有点状或片状出血，甚至黏膜溃疡。

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，于一个或几个肾乳头可见大小不一、尖端指向肾乳头、基底伸向肾皮 质的楔形炎症病灶。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。炎症剧烈时可有广泛性出血，较大的炎症病灶愈 合后局部形成瘢痕。肾小球一般无形态学改变。合并有尿路梗阻者，炎症范围常广泛。

慢性肾盂肾炎双侧肾脏病变常不一致，肾脏体积缩小，表面不光滑，有肾盂、肾盏粘连，变形，肾乳 头瘢痕形成，肾小管萎缩及肾间质淋巴-单核细胞浸润等慢性炎症表现。

**【临床表现】**

**(** **一)膀胱炎**

占尿路感染的60%以上，分为急性单纯性膀胱炎和反复发作性膀胱炎。主要表现为尿频、尿急、 尿痛(尿路刺激征)。可有耻骨上方疼痛或压痛，部分病人出现排尿困难。尿液常浑浊，约30%可出 现血尿。 一般无全身感染症状。致病菌多为大肠埃希菌，占75%以上。

**(二)肾盂肾炎**

1. 急性肾盂肾炎 可发生于各年龄段，育龄女性最多见。临床表现与感染程度有关，通常起病较急。

(1)全身症状：发热、寒战、头痛、全身酸痛、恶心、呕吐等，体温多在38.0℃以上，多为弛张热，也

可呈稽留热或间歇热。部分病人出现革兰阴性杆菌菌血症。

(2)泌尿系统症状：尿频、尿急、尿痛、排尿困难等。部分病人泌尿系统症状不典型或缺如。

(3)腰痛：腰痛程度不一，多为钝痛或酸痛。体检时可发现肋脊角或输尿管点压痛和(或)肾区叩击痛。

2. 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可不典型，有时仅表现为无症

状性菌尿。半数以上病人可有急性肾盂肾炎病史，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 时病人症状明显，类似急性肾盂肾炎。

**(三)无症状细菌尿**

无症状细菌尿是指病人有真性菌尿，而无尿路感染的症状，可由症状性尿感演变而来或无急性尿 路感染病史。20～40岁女性无症状性细菌尿的发病率低于5%,而老年女性及男性发病率为40%~ 50%。致病菌多为大肠埃希菌，病人可长期无症状，尿常规可无明显异常或白细胞增加，但尿培养有 真性菌尿。

**(四)复杂性尿路感染**

在伴有泌尿系统结构/功能异常(包括异物),或免疫低下的病人发生的尿路感染。复杂性尿路 感染显著增加治疗失败的风险，增加疾病的严重性。病人的临床表现可为多样，从轻度的泌尿系统症 状，到膀胱炎、肾盂肾炎，严重者可导致菌血症、败血症。

导管相关性尿路感染：导管相关性尿路感染是指留置导尿管或先前48小时内留置导尿管者发生 的感染。导管相关性尿路感染极为常见。导管上生物被膜的形成为细菌定植和繁殖提供了条件，是 其重要的发病机制。全身应用抗生素、膀胱冲洗、局部应用消毒剂等均不能将其清除，最有效的减少 导管相关性尿路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。

**【并发症】**

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。

**493**



494

记

第五篇 泌尿系统疾病

1. 肾乳头坏死指肾乳头及其邻近肾髓质缺血性坏死，常发生于伴有糖尿病或尿路梗阻的肾盂肾 炎，为其严重并发症。主要表现为寒战、高热、剧烈腰痛或腹痛和血尿等，可同时伴发革兰阴性杆菌败血 症和(或)急性肾衰竭。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”。宜积极治疗原发病，加强抗生素应用等。

2. 肾周围脓肿为严重肾盂肾炎直接扩展而致，多有糖尿病、尿路结石等易感因素。致病菌常 为革兰阴性杆菌，尤其是大肠埃希菌。除原有症状加剧外，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、MRI等检查有助于诊断。治疗主要是加强抗感染治疗和 (或)局部切开引流。

**【实验室和其他检查】**

**(一)尿液检查**

1. 常规检查尿液有白细胞尿、血尿、蛋白尿。尿沉渣镜检白细胞>5/HP 称为白细胞尿，几乎所 有尿路感染都有白细胞尿，对尿路感染诊断意义较大；部分尿感病人有镜下血尿，少数急性膀胱炎病 人可出现肉眼血尿；蛋白尿多为阴性至微量。尿中发现白细胞管型提示肾盂肾炎。

**2.** **白细胞排泄率** 准确留取3小时尿液，立即进行尿白细胞计数，所得白细胞数按每小时折算， 正常人白细胞计数<2×10⁵/h,白细胞计数>3×10⁵/h 为阳性，介于(2～3)×10⁵/h 为可疑。

**3.** **细菌学检查**

(1)涂片细菌检查：未离心新鲜中段尿沉渣涂片，若平均每个高倍视野下可见1个以上细菌，提 示尿路感染。本法设备简单、操作方便，检出率达80%～90%,可初步确定是杆菌或球菌、是革兰阴性 还是革兰阳性细菌，对及时选择抗生素有重要参考价值。

(2)细菌培养：尿细菌培养对诊断尿路感染有重要价值。可采用清洁中段尿、导尿及膀胱穿刺尿 做细菌培养。细菌培养菌落数≥10⁵CFU/ml (菌落形成单位/ml),为有意义菌尿。如临床上无尿感症 状，则要求做两次中段尿培养，细菌菌落数均≥10⁵/ml,且为同一菌种，可诊断为尿路感染；在有典型 膀胱炎症状的妇女，中段尿培养大肠埃希菌、腐生葡萄球菌≥10²CFU/ml, 也支持尿路感染。耻骨上 膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长，即为真性菌尿。

尿细菌定量培养可出现假阳性或假阴性结果。假阳性主要见于：①中段尿收集不规范，标本被污 染；②尿标本在室温下存放超过1小时才进行接种；③检验技术错误等。假阴性主要原因为：①近7 天内使用过抗生素；②尿液在膀胱内停留时间不足；③收集中段尿时，消毒药混入尿标本内；④饮水过 多，尿液被稀释；⑤感染灶排菌呈间歇性等。

4. 硝酸盐还原试验 大肠埃希菌等革兰阴性细菌含硝酸盐还原酶，可使尿中的硝酸盐还原为亚 硝酸盐，此法对诊断尿路感染有很高的特异性，但敏感性较差。该试验需要尿中有一定量硝酸盐存 在，同时需要尿液在膀胱内有足够的停留时间，否则易出现假阴性。革兰阳性菌不含硝酸还原酶，所 以为阴性。该方法可作为尿感的过筛试验。

5. 白细胞酯酶试验 中性粒细胞可产生白细胞酯酶，该试验检测尿中是否存在中性粒细胞，包 括已经被破坏的中性粒细胞。

(二)血液检查

1. 血常规 急性肾盂肾炎时血白细胞计数常升高，中性粒细胞增多，核左移。血沉可增快。

2. 肾功能 慢性肾盂肾炎肾功能受损时可出现肾小球滤过率下降，血肌酐升高等。

(三)影像学检查

影像学检查如B 超、X 线腹平片、CT、IVP、排尿期膀胱输尿管反流造影、逆行性肾盂造影等，目的 是了解尿路情况，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。尿路感 染急性期不宜做静脉肾盂造影，可做B 超检查。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，应行影像学检查。男性病人无论首发还是复发，在排除前列腺炎和前列腺肥大之 后，均应行尿路影像学检查以排除尿路解剖和功能上的异常。

**【诊断】**

有尿路感染的症状和体征，如尿路刺激征(尿频、尿痛、尿急),耻骨上方疼痛和压痛，发热，腰部

第五章 尿 路 感 染

疼痛或叩击痛等，尿细菌培养菌落数均≥10⁵/ml, 即可诊断尿路感染。如尿培养的菌落数不能达到上 述指标，但可满足下列指标一项时，也可帮助诊断：①硝酸盐还原试验和(或)白细胞酯酶阳性；②白 细胞尿(脓尿);③未离心新鲜尿液革兰染色发现病原体，且一次尿培养菌落数均≥10³/ml。

对于留置导尿管的病人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>10³/ml时，应考虑导管相关性尿路感染的诊断。

1.尿路感染的定位诊断

(1)根据临床表现定位：下尿路感染(膀胱炎),常以尿路刺激征为突出表现， 一般少有发热、腰痛 等。上尿路感染(肾盂肾炎)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，伴或不伴尿路刺激征。

(2)根据实验室检查定位：出现下列情况提示上尿路感染：膀胱冲洗后尿培养阳性；尿沉渣镜检 有白细胞管型，并排除间质性肾炎、狼疮肾炎等疾病；肾小管功能不全的表现。

2. 复杂性尿路感染伴有泌尿道结构/功能异常(包括异物)或免疫功能低下的病人发生尿路感 染。对治疗反应差或反复发作的尿感，应检查是否为复杂性尿路感染。

3. 无症状性细菌尿病人无尿路感染的症状，两次尿细菌培养菌落数均≥10⁵/ml,均为同一菌种。

4. 慢性肾盂肾炎的诊断 除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。

(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。

具备上述第(1)、(2)条的任何一项再加第(3)条可诊断慢性肾盂肾炎。

【鉴别诊断】

不典型尿路感染要与下列疾病鉴别。

1. 尿道综合征常见于女性，病人有尿频、尿急、尿痛及排尿不适等尿路刺激症状，但多次检查 均无真性细菌尿。部分可能由于逼尿肌与膀胱括约肌功能不协调、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 本病膀胱刺激症状更为明显， 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，而普通细菌培养为阴性。尿结核分枝杆菌DNA 的 PCR 检测、尿结核菌素 IgG测 定等快速诊断方法已逐渐用于临床，但尚需改进和完善。 IVP 可发现肾实质虫蚀样缺损等表现。部 分病人伴有肾外结核，抗结核治疗有效，可资鉴别。但要注意肾结核常可能与尿路感染并存，尿路感 染经抗生素治疗后，仍残留有尿路感染症状或尿沉渣异常者，应高度注意肾结核的可能性。

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突出，并常有较明确的蛋白尿、血尿和 水肿病史；而前者常有尿路刺激征，细菌学检查阳性，影像学检查可表现为双肾不对称性缩小。

【治疗】

(一)一般治疗

急性期注意休息，多饮水，勤排尿。尿路感染反复发作者应积极寻找病因，及时去除诱发因素。

(二)抗感染治疗

用药原则：①根据尿路感染的位置，是否存在复杂尿感的因素选择抗生素的种类、剂量及疗程。 ② 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，尤其是首发 尿路感染。治疗3天症状无改善，应按药敏结果调整用药。③选择在尿和肾内浓度高的抗生素。 ④ 选用肾毒性小，副作用少的抗生素。⑤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。

1. 急性膀胱炎对女性非复杂性膀胱炎，SMZ-TMP(800mg/160mg, 每日2次，疗程3天),呋喃 妥因(50mg,每8小时1次，疗程5~7天),磷霉素(3g单剂)被推荐为一线药物。这些药物效果较好， 对正常菌群的影响相对小。由于细菌耐药的情况不断出现，且各地区可能有差别，应根据当地细菌的 耐药情况选择药物。其他药物，如阿莫西林、头孢菌素类、喹诺酮类也可以选用，疗程一般3～7天。

**495**



496



第 五 篇 泌尿系统疾病

不推荐喹诺酮类中的莫西沙星，因为该药不能在尿中达到有效浓度。

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。

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/日；环丙沙星0.25g,2次/日或左氧氟沙星)、半合成青霉素类(如阿莫西林0.5g,3次/日)、 头孢菌素类(如头孢呋辛0.25g,2次/日)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,每4小时一次；头孢噻肟钠2.0g,每8小时一次；头孢曲松钠1.0~2.0g,每12小时一次；左氧氟 沙星0.2g,每12小时一次。必要时联合用药。氨基苷类抗生素肾毒性大，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，应按药敏试 验结果更换抗生素，疗程不少于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去除易感因素。急性发作时治疗同急性肾盂肾炎。

3. 反复发作尿路感染 包括再感染和复发。

(1)再感染：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，如复方磺胺甲噁唑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：复发且为肾盂肾炎者，特别是复杂性肾盂肾炎，在去除诱发因素(如结石、梗阻、尿路异 常等)的基础上，应按药敏试验结果选择强有力的杀菌性抗生素，疗程不少于6周。反复发作者，给予 长程低剂量抑菌疗法。

4. 复杂性尿路感染 因基础疾病不同，感染的部位、细菌种类和疾病的严重程度不一样，因此需 要个体化对待，同时尽量根据尿培养结果选择用药。如采用经验治疗，48～72小时后应对疗效进行 评估，根据尿培养结果调整用药。同时积极治疗基础疾病。

5. 无症状性菌尿 是否治疗目前有争议， 一般认为不需治疗，但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。

6. 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，疗程为两周。反复发生尿感者，可用呋喃妥因行长程低剂量抑菌治疗。

(三)疗效评定

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】**

1.多饮水、勤排尿，是最有效的预防方法。

2.注意会阴部清洁。

3. 尽量避免尿路器械的使用，必须应用时严格无菌操作。

4. 如必须留置导尿管，前3天给予抗生素可延迟尿感的发生。

5. 与性生活有关的尿感，应于性交后立即排尿，并口服一次常用量抗生素。

(郝传明)



**第六章** **肾小管疾病**



肾小管疾病是由多种病因引起的以肾脏间质-小管病变为主要表现的临床综合征。受累小管在 结构、功能上常有明显改变，通常统称为肾小管间质性肾病。肾小管疾病可分为原发性和继发性。前 者多与遗传缺陷有关，后者多继发于系统性疾病，自身免疫性疾病和代谢性疾病，也可由药物、毒物、 重金属等对肾脏的损害引起。病变主要侵犯肾小管和肾间质，临床无水肿、高血压，部分病人有口渴、 多饮、多尿、夜尿增多，部分病人有不同程度的肾小球滤过率下降、血浆尿素氮和肌酐升高、贫血，无或 少量蛋白尿。由于肾小管在调节水电解质平衡中发挥重要作用，肾小管疾病常常表现为酸碱平衡失 调和电解质紊乱，其中又以低钾性肾小管疾病为多见。

**第一节** **肾小管酸中毒**

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是由于各种病因导致肾脏酸化功能障碍引起的以阴离 子间隙(AG) 正常的高氯性代谢性酸中毒为特点的临床综合征，可因远端肾小管泌H\*障碍所致，也可 因近端肾小管对HCO₃ 重吸收障碍所致，或者两者均有。其临床特征为高氯性代谢性酸中毒，水、电 解质紊乱，可有低钾血症或高钾血症、低钠血症、低钙血症及多尿、多饮、肾性佝偻病或骨软化症、肾结 石等。

1935年Lightwood 首先描述了1例儿童RTA 病例。1945年Bain报道了首例成人病例。在1946 年Albright定义其为“肾小管疾病”,并于1951年将这一综合征命名为肾小管酸中毒(RTA),1958 年 上海瑞金医院董德长等在国内首次报道RTA,1967 年 Soriano等提出远端及近端肾小管酸中毒两型 1984年瑞金医院陈庆荣等在国内首次报道了IV型 RTA。

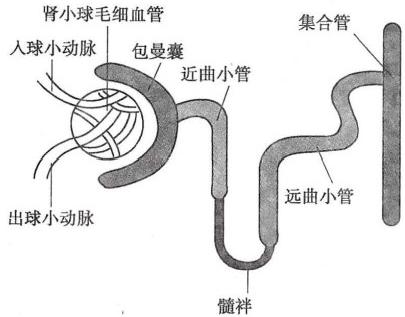
临床上按部位和机制分为4型：远端肾小管酸中毒(I 型，即distal renal tubular acidosis,dRTA), 近端肾小管酸中毒(Ⅱ型，即proximal renal tubular acidosis,pRTA),混合型肾小管酸中毒(Ⅲ型RTA), 高血钾型肾小管酸中毒(IV 型 RTA)。

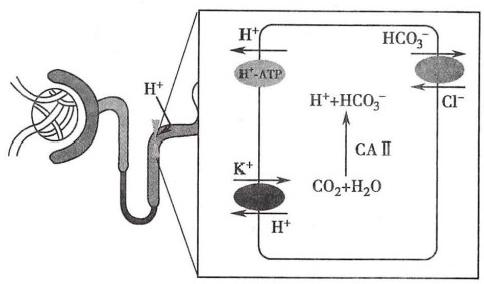
**一、远端肾小管酸中毒**

**【病因和发病机制】**

此型主要由远端肾小管酸化功能障碍引起。 dRTA 根据病因分为原发性和继发性：原发性为远端 肾小管先天性功能缺陷，常与遗传有关；继发性可见于多种疾病，其中以干燥综合征、系统性红斑狼疮 等自身免疫性疾病、肝炎病毒感染和肾盂肾炎较为多见，此外马兜铃酸为代表的肾毒性药物也是引起 继发性RTA 的重要原因。

远端肾小管的泌氢功能主要是由A 型闰细胞完成的。 CO₂ 在碳酸酐酶Ⅱ的作用下与H₂O 结合， 生成H₂CO₃, 再解离生成H\*和 HCO₃~。H\* 由 H'-ATP 酶转运至小管腔，HCO₃⁻ 由 CI/HCO₃ " 转运体 AE,(anion exchanger1)转运回血液。 H\*与磷酸盐和NH₃ 结合；与磷酸氢根(HPO₄²-) 结合为磷酸二氢 根(H₂PO₄); 与 NH, 结合后的NH₄\* 被主动重吸收后解离成为H\*和NH₃,H\* 可以作为H\*-ATP 酶的底 物，而NH₃ 可弥散进入管腔。远端肾单位 H\*分泌异常可同时导致尿液酸化程度降低，NH₄\* 分泌减 少。在管腔液与管周液间不能产生与维持一个大的氢离子梯度，在酸中毒时尿液不能酸化，尿pH> 5.5,净酸排量下降(图5-6-1)。

**498** 第五篇 泌尿系统疾病



I 型RTA 发病机制

图5-6-1

遗传性肾小管酸中毒与相关的基因突变有关。多数表现为常染色体显性遗传，少数亦表现为常 染色体隐性遗传，有的基因突变可引起遗传性球形红细胞增多症和感音神经性耳聋。

【临床表现】

1. 一般表现 代谢性酸中毒和血钾降低可以使dRTA 病人出现多种临床表现。最常见的临床表 现包括乏力，夜尿增多，软瘫和多饮多尿。低血钾可致乏力、软瘫，心律失常，严重者可致呼吸困难和 呼吸肌麻痹。

2. 肾脏受累表现 dRTA 长期低血钾可导致低钾性肾病，以尿浓缩功能障碍为主要特征，表现为 夜尿增多，个别病人可出现肾性尿崩症。 dRTA 时肾小管对钙离子重吸收减少，从而出现高尿钙，容易 形成肾结石和肾钙化。

3.骨骼系统表现 酸中毒时肾小管对钙离子重吸收减少，病人出现高尿钙，低血钙，继发甲状旁腺 功能亢进，导致高尿磷、低血磷。故dRTA 病人长期的慢性代谢性酸中毒及钙磷代谢紊乱可以累及骨骼 系统。儿童可表现为生长发育迟缓，佝偻病；成人可以表现为骨痛，骨骼畸形，骨软化或骨质疏松。

**【实验室检查】**

尿常规、血尿同步测电解质、尿酸化功能试验、影像学检查、阴离子间隙计算、氯化铵负荷试验、碳 酸氢盐重吸收试验、病因方面的检查。

**【诊断】**

根据病人病史、临床表现、相关肾小管功能及尿酸化功能检查即可诊断dRTA, 排除其他引起低钾 血症的疾病及继发性因素。①AG 正常的高氯性代谢性酸中毒；②可伴有低钾血症(血K\*<3.5mmol/ L)及高尿钾(当血K\*<3.5mmol/L 时，尿K¹>25mmol/L);③ 即使在严重酸中毒时，尿pH 也不会低于 5.5(尿pH>5.5);④ 尿总酸(TA) 和NH₄ 显著降低(尿TA<10mmol/L,NH₄\*<25mmol/L);⑤ 动脉血pH 正常，怀疑有不完全性dRTA 作氯化铵负荷试验(有肝病时改为氯化钙负荷试验),如血pH 和二氧化 碳结合力明显下降，而尿pH>5.5 为阳性，有助于dRTA 的诊断。

**【治疗】**

继发性dRTA 应首先治疗原发疾病。针对dRTA 采用以下治疗。

1. 低血钾的治疗 dRTA 多以低血钾为首要表现，因dRTA 病人多伴有高血氯，口服补钾应使用 枸橼酸钾，严重低钾者可静脉补钾。

2. 酸中毒的治疗 推荐使用枸橼酸合剂(含枸橼酸、枸橼酸钾、枸椽酸钠)纠正酸中毒。也可使 用口服碳酸氢钠片剂纠正代谢性酸中毒，严重时可静脉滴注碳酸氢钠。

3. 肾结石及骨病的治疗口服枸橼酸合剂可以增加钙在尿液中的溶解度，从而预防肾结石及肾 钙化。使用中性磷酸盐合剂纠正低血磷。对于已发生骨病的病人可以谨慎使用钙剂(如尿钙高应使 用柠檬酸钙)及骨化三醇治疗。

第六章 肾小管疾病 **499**

**二、** **近端肾小管酸中毒**

**【病因和发病机制】**

pRTA 由近端肾小管重吸收HCO₃ “功能障碍导致。可分为原发性和继发性。原发性者为遗传性 近端肾小管功能障碍，多为常染色体隐性遗传，与基底侧的Na\*-HCO₃ 协同转运蛋白(NBCel) 的突变 相关。继发性见于各种获得性肾小管间质病变，最常见的病因为药物性，如乙酰唑胺、异环磷酰胺、丙 戊酸、抗逆转录病毒药物(如阿德福韦、替诺福韦)等，其他病因有：①系统性遗传性疾病如Lowe综合 征，糖原累积症，Wilson病，Dent病等；②获得性疾病如重金属中毒，维生素D 缺乏，多发性骨髓瘤及 淀粉样变等。但继发性pRTA 多合并Fanconi综合征，单纯表现为继发性pRTA 的少见，常为碳酸酐酶 抑制剂所致。

**【临床表现】**

pRTA 主要表现为高血氯性代谢性酸中毒，与dRTA 不同，由于远端小管酸化功能正常，pRTA 病 人的尿pH 可以维持正常，甚至在严重代谢性酸中毒的情况下，尿pH 可降至5.5以下。继发性pRTA 的病人多数还可合并Fanconi综合征的表现，如肾性糖尿、肾性氨基酸尿等。由于pRTA 病人无高尿 钙，因此肾结石或者肾钙化的发生率低。

**【诊断】**

根据病人的临床表现，AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒，可伴有低血钾，高尿钾，尿中HCO₃ 的 升高即可诊断pRTA。 不完全性pRTA 确诊需行碳酸氢盐重吸收试验。病人口服或者静滴碳酸氢钠 后尿HCO₃ 排泄分数>15%即可诊断。

**【治疗】**

1. 纠正酸中毒与电解质紊乱 口服碳酸氢钠治疗，必要时可静脉使用碳酸氢钠。可加用小剂量 噻嗪类利尿剂增强近端小管HCO₃ 的重吸收，但碳酸氢钠与噻嗪类利尿剂合用可能会加重低血钾，因 此必须严密监测血钾。

2. 继发性pRTA 病人应首先进行病因治疗。

三、混合性肾小管酸中毒

混合性肾小管酸中毒的特点是同时存在I 型和Ⅱ型RTA。 因此其高血氯性代谢性酸中毒明显 尿中同时存在HCO₃ 的大量丢失和NH₄\*排出减少。症状较严重。可以由碳酸酐酶Ⅱ突变导致，为常 染色体隐性遗传，除Ⅲ型RTA 外还表现为脑钙化，智力发育障碍和骨质疏松。治疗主要为对症治疗， 参照I 型和Ⅱ型RTA。

**四、** **高血钾型肾小管酸中毒**

**【病因和发病机制】**

IV型RTA 是由于醛固酮分泌绝对不足或相对减少，导致集合管排出H\*及 K\*同时减少从而发生 高血钾和高氯性AG 正常的代谢性酸中毒。

根据发病机制可分为：①醛固酮绝对不足；②低醛固酮低肾素；③低醛固酮血症；④醛固酮分泌相 对不足。

IV型RTA 根据病因可分为先天性和继发性。

**【临床表现】**

IV型 RTA 主要表现为高血钾高血氯性AG 正常的代谢性酸中毒。先天性较少见。继发性者多伴 有轻至中度肾功能不全，但酸中毒与高血钾的程度与肾功能损伤程度不成比例。尿NH,'减少。

**【诊断】**

高血钾高血氯性AG 正常的代谢性酸中毒，尿NH₄\* 减少可诊断为IV型RTA。 血清醛固酮水平可

**500** 第五篇 泌尿系统疾病

以降低或者正常。

【治疗】

首先停用可能影响醛固酮合成或活性的药物。纠正高血钾和酸中毒。①纠正高血钾：口服阳离 子交换树脂，使用袢利尿剂促进排钾；必要时可进行透析治疗。②纠正酸中毒：口服或静脉使用碳酸 氢钠纠正酸中毒，但静脉使用时需注意监测病人的血容量状况，可与袢利尿剂合用减轻容量负荷。 ③对于体内醛固酮缺乏，无高血压及容量负荷过重的病人，可给予皮质激素如氟氢可的松(0.1mg/d) 治疗。

**第二节** **Fanconi** **综合征**

Fanconi综合征是遗传性或获得性近端肾小管多功能缺陷的疾病，存在近端肾小管多项转运功能 缺陷，包括氨基酸、葡萄糖、钠、钾、钙、磷、碳酸氢钠、尿酸和蛋白质等。

**【病因】**

可分为原发性与继发性。原发者多为常染色体隐性遗传，可单独或与其他先天性遗传性疾病共 存。继发性可继发于慢性间质性肾炎、肾髓质囊性病、异常蛋白血症、多发性骨髓瘤、重金属及其他毒 物引起的中毒性肾损害等。

**【临床表现】**

Fanconi综合征临床表现多种多样，与其原发病及严重程度有关。儿童病人通常为先天性疾病， 如胱氨酸病和高酪氨酸血症，肝豆状核变性等代谢性疾病。除了原发性疾病的表现外，还可表现为多 饮、多尿、脱水、佝偻病、生长发育迟缓等。老年病人常为获得性疾病，如药物及毒素接触史、异常蛋白 血症、多发性骨髓瘤等，临床表现比较隐匿，但尿液和血液检查会有一系列异常。

尿液异常：由于Fanconi综合征疾病的特点，使在近端肾小管重吸收的物质随着尿液大量丢失。 肾性氨基酸尿是全氨基酸尿，无选择性。高磷酸盐尿是导致佝偻病和骨软化症的主要原因。碳酸氢 盐尿可以导致Ⅱ型肾小管酸中毒。此外还可有尿葡萄糖、尿钾、尿钠、尿尿酸等的升高。可合并少量 蛋白尿，为小分子蛋白尿，晚期可导致肾衰竭。

由于大量的溶质和电解质从尿中丢失，血液学检查可发现有代谢性酸中毒、低钾血症、低钠血症、 低尿酸血症、低磷血症、低碳酸血症等，并出现相应的症状。

**【实验室检查】**

尿常规、血、尿同步测电解质、尿糖、尿氨基酸、影像学检查和病因方面的检查。

**【诊断】**

具备上述典型表现即可诊断，其中肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿为基本诊断条件。

**【治疗】**

首先应对原发性疾病进行治疗，如为药物或毒物引起的，需尽快停用药物，停止毒物接触。其次 是对症治疗。近端肾小管酸中毒应给予对症治疗(见有关章节)。严重低磷血症需补充中性磷酸盐 及骨化三醇。低尿酸血症、氨基酸尿、糖尿等一般需要特殊治疗。

(陈 楠)

笔记



**第七章肾血管疾病**

肾血管疾病是指肾动脉或肾静脉病变而引起的疾病。肾动脉病变包括肾动脉狭窄、栓塞、血栓形 成及肾小动脉性硬化症；肾静脉病变主要见于肾静脉血栓形成。

**第一节** **肾动脉狭窄**

**【病因及病理生理】**

肾动脉狭窄(renal artery stenosis)常由动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良、大动脉炎引起。动脉粥样 硬化是最常见的病因，约占肾动脉狭窄病例的80%,主要见于老年人，而后两种病因则主要见于青年人， 女性居多。动脉粥样硬化可以双侧发生，通常一侧较重，但也可以双侧均严重，狭窄常位于肾动脉开口 处或近端1/3处。纤维肌性发育不良狭窄常位于肾动脉中段或其分支处，偶可累及颈动脉、肠系膜动脉 等。大动脉炎常累及双侧肾动脉，肾动脉各处均可波及但开口处更重，常伴有全身多处动脉受累。

肾动脉狭窄常引起肾血管性高血压(renal vascular hypertension),这是由于肾缺血刺激肾素分泌， 体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 活化，外周血管收缩，水、钠潴留而形成。动脉粥样硬化及 大动脉炎所致肾动脉狭窄还能引起缺血性肾病(ischemic nephropathy),患侧肾脏缺血导致肾小球硬 化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

**【临床表现】**

肾动脉狭窄由动脉粥样硬化或大动脉炎引起者，常有肾外系统表现，前者可出现脑卒中、冠心病 及外周动脉硬化，后者可出现无脉病。

**1.** **肾血管性高血压** 常呈如下特点：血压正常者(特别是年轻女性)出现高血压后即迅速进展； 原有高血压的中、老年病人血压近期迅速恶化，舒张压明显升高。重症病人可出现恶性高血压(舒张 压超过130mmHg, 眼底呈高血压3或4期改变),常需要多种降压药物控制。部分病人出现反复发作 急性肺水肿(flash pulmonary edema),此肺水肿能瞬间发生并且迅速消退。如病人应用ACEI 或 ARB 类药物后出现血肌酐升高(超过用药前30%),甚至发生急性肾衰竭，常提示双侧肾动脉狭窄或功能 性孤立肾的肾动脉狭窄。这与药物阻断血管紧张素Ⅱ作用，使得出球小动脉扩张、肾小球滤过压迅速 下降相关，如及时停用ACEI 或 ARB 类药物可使升高的肌酐恢复至基线水平。此外，约15%的病人因 血浆醛固酮增多，可出现低钾血症。单侧肾动脉狭窄所致肾血管性高血压，若长时间不能予以良好控 制，还能引起对侧肾损害(高血压肾硬化症)。

2. 缺血性肾脏病可伴或不伴肾血管性高血压。肾脏病变主要表现为肾功能缓慢进行性减退， 由于肾小管对缺血敏感，故其功能减退常在先(出现夜尿增多，尿比重及渗透压降低等远端肾小管浓 缩功能障碍表现),而后肾小球功能才受损(肾小球滤过率下降，进而血清肌酐增高)。尿常规改变轻 微(轻度蛋白尿，可出现少量红细胞及管型)。后期肾脏体积缩小，两肾大小常不对称(反映两侧肾动 脉狭窄程度不等)。

另外，部分肾动脉狭窄病人腹部或腰部可闻及血管杂音(高调、粗糙收缩期或双期杂音)。

**【诊断)**

诊断肾动脉狭窄主要依靠彩色多普勒超声、螺旋CT 血管成像、磁共振血管成像和肾动脉血管造 影诊断，尤其肾动脉造影被认为是诊断“金标准”。

502

○笔记

第五篇 泌尿系统疾病

1. 超声检查 B 型超声能准确测定双肾大小和肾皮质厚度，彩色多普勒超声可观察肾动脉主干 及肾内血流变化，从而提供肾动脉狭窄间接信息，对纤维肌性发育不良所致肾动脉狭窄尤其敏感。但 是超声检查受医师经验，病人体型、肠胀气等因素影响较大；为有效观察肾动脉分支，需要检查多个体 位，耗费时间较长。新型微气泡超声造影剂可增加诊断的准确性，主要通过肝脏代谢，无诱发造影剂 肾病的风险。

2. 螺旋CT 血 管 成 像 螺 旋CT 血管成像(CTA) 耗时少，能清楚显示肾动脉及肾实质影像，有较 高的空间分辨率，并可三维成像，对诊断肾动脉狭窄敏感性及特异性均高，然而CTA 显示的肾动脉狭 窄程度可能重于实际情况。由于螺旋CT 血管造影的碘造影剂对肾脏有一定损害，对存在年龄大、伴 有慢性肾脏病等造影剂肾病危险因素病人，应结合临床风险和获益综合考虑。

3. 磁共振血管成像 磁共振血管成像(MRA) 从20世纪90年代开始应用于诊断肾动脉狭窄。 据报道，造影剂增强MRA 对肾动脉主干狭窄的特异性和敏感性均较高，但由于存在运动伪影和低空 间分辨率，它对分支狭窄敏感性较低，不适合纤维肌性发育不良的诊断。

4. 肾动脉血管造影 当无创性检查手段无法明确诊断时，需经皮插管做主动脉-肾动脉造影(以 免遗漏肾动脉开口处粥样硬化病变)及选择性肾动脉造影，能准确显示肾动脉狭窄部位、范围、程度及 侧支循环形成情况，是诊断肾动脉狭窄的“金标准”。这项检查可能出现的并发症包括：穿刺点血肿、 感染、造影剂反应、造影剂肾病等。通过在造影前后水化扩容，输注乙酰半胱氨酸或碳酸氢钠，使用低 渗性造影剂等措施，可有效降低造影剂肾病的风险。尤其是肾功能不全的病人慎用碘造影剂，可考虑 使用二氧化碳或钆造影，但是要警惕含钆磁共振造影剂引起的肾源性系统纤维化。

5. 放射性核素检查 仅做肾核素显像意义不大，阳性率极低。需做卡托普利肾显像试验(服用 卡托普利25～50mg,比较服药前后肾显像结果)。肾动脉狭窄侧肾脏GFR 的维持主要依靠血管紧张 素Ⅱ依赖性的出球小动脉收缩，应用卡托普利后肾动脉狭窄侧肾脏对核素摄入减少，排泄延缓，而提 供诊断间接信息。但是由于对双侧肾动脉狭窄或伴有肾功能不全病人的敏感性和特异性差，临床应 用有限。

6. 血浆肾素活性检查 表现为肾血管性高血压病人，还应检测外周血浆肾素活性(peripheral plasma renin activity,PRA),并做卡托普利试验(服卡托普利25～50mg,测定服药前及服药1小时后外 周血PRA, 服药后PRA 明显增高为阳性),有条件时还应做双肾肾静脉血PRA 检测(分别插管至两侧 肾静脉取血化验，两侧 PRA 差别大反映单侧狭窄)。准确检测 PRA 不仅能帮助诊断，而且还能在一 定程度上帮助预测疗效(PRA 增高的单侧肾动脉狭窄病人，血管成形术后降血压疗效较好)。但是， PRA 受很多因素影响，检测前需停用可能影响肾素水平的降压药， 一定程度上限制了其应用。

**【治疗】**

针对肾动脉狭窄所致肾血管性高血压及缺血性肾病，治疗方法有以下4种：

1. 经皮球囊扩张血管成形术 经皮肾血管成形术(PTRA, 用球囊扩张肾动脉)尤适用于纤维肌性 发育不良病人。对于无临床症状但血流动力学改变明显的双侧或孤立肾动脉狭窄的病人，或单侧狭窄 而肾功能进展性下降的病人，也可考虑行PTRA。 但 PTRA 对于粥样硬化性肾动脉狭窄收效较差。

2. 经皮经腔肾动脉支架植入术 由于动脉粥样硬化及大动脉炎病人在单纯的扩张术后易发生 再狭窄使治疗失败，故这些病人扩张术后应放置血管支架，同时需要积极控制基础疾病。

3. 外科手术治疗外科手术可解除肾动脉的解剖异常，适合伴有血管闭塞或动脉瘤的病人，手 术方式包括动脉内膜切除术、旁路搭桥术及自身肾移植术，以使病肾重新获得血供。若病肾已无功 能，可考虑肾切除以控制顽固性高血压。

4. 内科药物治疗药物治疗不能阻止肾动脉狭窄进展，但能帮助控制高血压，改善症状。单侧 肾动脉狭窄呈高肾素者，常首选ACEI 或 ARB, 亦可选择钙通道阻滞剂，但必须从小剂量开始，逐渐加 量，以免血压下降过快过低。双侧肾动脉狭窄者应慎用ACEI 或 ARB, 可采用β受体拮抗剂。为有效 控制血压，常需多种降压药物配伍应用。同时应当辅以戒烟、控制体重、适度运动、控制血脂等治疗。

第七章 肾血管疾病 **503**

现代强效降压药甚多，药物治疗往往能有效控制肾血管性高血压，而且在病人远期存活率上药物 治疗也与PTRA 无差异，所以目前不少学者认为肾血管性高血压应首选药物治疗。如果高血压难以 控制，或已导致缺血性肾病的肾动脉狭窄，为防止肾功能损害进展和并发症，适时进行PTRA 并放置 血管支架仍为首选，若PTRA 禁忌、PTRA 及放置支架失败或有必须纠正的解剖异常，则可考虑外科手 术治疗。目前认为当肾脏长轴<8cm 或血肌酐>265μmol/L或彩色多普勒超声检查显示肾内血流阻力 指数≥8.0时，肾脏实质病变多已不可逆，血管重建对控制血压和改善肾功能无益。

**第二节** **肾动脉栓塞和血栓形成**

本病较少见，可引起肾缺血及梗死。

**【病因】**

肾动脉栓塞(renal artery embolism)的栓子主要来源于心脏(如心房颤动或心肌梗死后附壁血栓、 换瓣术后血栓、心房黏液瘤等),但也可来源于心脏外(如脂肪栓子、肿瘤栓子等)。

肾动脉血栓(renal artery thrombosis)可在肾动脉病变(如动脉粥样硬化、大动脉炎症、动脉瘤、纤 维肌性发育不良等)或血液凝固性增高基础上发生，也常见于动脉壁创伤(如钝性外伤、减速性损伤) 以及肾动脉造影、经皮肾动脉球囊扩张术等临床操作引起。

**【临床表现】**

临床上是否出现症状及症状轻重，主要取决于肾动脉阻塞程度及范围，肾动脉小分支阻塞造成肾 缺血可无症状，而主干或大分支阻塞却常诱发肾梗死，引起患侧剧烈腰痛、脊肋角叩痛、蛋白尿及血 尿。约60%的病人因肾缺血引起肾素释放增多而导致高血压。双侧急性肾动脉广泛阻塞时，常致无 尿及急性肾损伤。慢性单侧栓塞，由于侧支循环的建立及对侧肾脏的代偿，肾功能可正常；慢性双侧 栓塞，则导致肾梗死和肾功能进行性下降。

**【诊断】**

常用无创伤检查手段，包括放射性核素肾显影、静脉肾盂造影、肾脏超声、CT 血管造影、磁共振血 管造影等。放射性核素肾显影检查，若存在节段性肾灌注缺损(分支阻塞)、肾灌注完全缺如(肾动脉 主干完全阻塞),则提示本病。最直接、可靠的诊断手段仍为选择性肾动脉造影，造影剂的缺损或折 断，可明确血栓和梗死部位，并能同期进行介入治疗。利用数字减影血管成像技术(DSA) 可以减少造 影剂使用量，提高安全性。如考虑肾动脉栓塞，应应用超声检查心脏内是否存在血栓形成。

**【治疗】**

肾动脉栓塞或血栓形成应尽早治疗，包括经皮肾动脉插管局部溶栓，全身抗凝，抗血小板聚集(如 双嘧达莫、吲哚布芬等)及外科手术取栓等。控制血压、充分补液以及及时肾脏替代治疗等对症治疗 亦能改善全身一般症状，为病因治疗创造有利条件。

**第三节** **小动脉性肾硬化症**

此病常见，又称高血压肾硬化症(hypertensive nephrosclerosis),为导致终末期肾病的第2位病因 (约占25%)。本病可分为良性小动脉性肾硬化症(benign arteriolar nephrosclerosis)及恶性小动脉性肾 硬化症(malignant arteriolar nephrosclerosis)两种。

**一、良性小动脉性肾硬化症**

**【病因】**

由长期未控制好的良性高血压引起，高血压持续5～10年即可出现良性小动脉性肾硬化症的病 理改变，而后出现临床表现。肾脏仅是高血压的受累器官，而非血压升高的原因。

**504**



第五篇 泌尿系统疾病

**【病理】**

本病主要侵犯肾小球前小动脉，导致入球小动脉玻璃样变，小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚。如 此即造成动脉管腔狭窄，供血减少，继发缺血性肾实质损害，致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

**【临床表现**

肾小管对缺血敏感，故临床首先出现肾小管浓缩功能障碍表现(夜尿多、低比重及低渗透压尿) 当肾小球缺血病变发生后，尿常规检查出现轻度异常(轻度蛋白尿，少量红细胞及管型),肾小球功能 渐进受损(肌酐清除率下降，血清肌酐增高),并逐渐进展至终末期肾病。与肾损害同时，常伴随高血 压眼底病变及心、脑并发症。

**【防治】**

本病应重在预防，积极治疗高血压是关键。血压一定要控制达标(需降至140/90mmHg 以下)才 可能预防高血压肾损害发生。良性小动脉性肾硬化症发生后，控制高血压仍然是延缓肾损害进展的 关键。如果肾功能已减退，则按慢性肾衰竭处理。

**二、** **恶性小动脉性肾硬化症**

**【病因】**

恶性小动脉性肾硬化症是恶性高血压引起的肾损害。有文献报道63%～90%的恶性高血压病 人发生恶性小动脉性肾硬化症。肾脏既是高血压的受累器官，同时肾脏过度分泌肾素也是促进血压 进一步增高的原因。

**【病理】**

本病主要侵犯肾小球前小动脉，但是病变性质及程度与良性小动脉性肾硬化症不同。可见入球 小动脉、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内膜增厚(增生的细胞及基质 成同心圆排列，使血管切面呈“洋葱皮”样外观),故动脉管腔高度狭窄，乃至闭塞。

本病肾小球有两种病变： 一为缺血性病变，与良性小动脉性肾硬化症相似；另一为节段坏死增生 性病变(节段性纤维素样坏死、微血栓形成、系膜细胞增生、乃至出现新月体),而此病变不出现在良 性小动脉性肾硬化症。恶性高血压的肾实质病变进展十分迅速，很快导致肾小球硬化、肾小管萎缩及 肾间质纤维化。

**【临床表现】**

病人尿检明显异常，出现肉眼或镜下血尿、大量蛋白尿、管型尿及无菌性白细胞尿，肾功能进行性 恶化，常于发病数周至数个月后出现少尿，进入终末期肾病。眼底检查可出现视盘水肿。同时伴有中 枢神经系统受损表现(如头痛、惊厥发作甚至昏迷等)和心脏病变(如充血性心力衰竭)。甚至出现微 血管病性溶血性贫血。

**【防治】**

恶性高血压是内科急症，及时控制严重高血压，防止威胁生命的心、脑、肾并发症发生是救治关 键。为有效降低血压，治疗初期常需静脉使用降压药，而后再口服降压药巩固疗效。但是，血压也不 宜下降过快、过低，以免影响肾灌注，加重肾缺血。推荐方案是在治疗开始2～3小时，将舒张压降到 100～110mmHg, 然后继续在12～36小时内将舒张压进一步降至90mmHg。 如果恶性小动脉性肾硬化 症已发生并已出现肾衰竭，应及时进行透析治疗。部分病人在血压控制后肾血管损害可以得到一定 程度的恢复，从而避免维持性透析治疗。

**第四节** **肾静脉血栓形成**

【病因和发病机制】

肾静脉血栓(renal vein thrombosis,RVT)常在下列情况下发生：①血液高凝状态，如肾病综合征、

第七章 肾血管疾病

**505**

妊娠、激素治疗、血液浓缩等；②肾静脉受压，血流淤滞，如肿瘤、血肿、主动脉瘤压迫以及腹膜后纤维 化等；③肾静脉血管壁受损，如肿瘤侵袭等。临床上以肾病综合征并发RVT 最常见，据统计20%~ 50%的肾病综合征病人，尤其是膜性肾病病人容易并发RVT。

**【临床表现】**

RVT 的临床表现取决于被阻塞静脉大小、血栓形成快慢、血流阻断程度及有无侧支循环形成等， 约3/4的肾病综合征病人并发的RVT (尤其在较小分支时)并无临床症状。急性RVT 的典型临床表 现如下：①患侧腰肋痛或腹痛，伴恶心呕吐；②尿检异常，出现镜下或肉眼血尿及蛋白尿(原有蛋白尿 增多);③肾功能异常，双侧肾静脉主干大血栓可致急性肾损伤；④病肾增大(影像学检查证实)。慢 性RVT 则起病相对隐匿，可引起肾小管功能异常，呈现肾性糖尿、氨基酸尿、尿液酸化功能障碍等，肾 病综合征病人出现尿蛋白水平明显上升。另外，肾静脉血栓常可脱落引起肺栓塞。

**【诊断】**

确诊RVT 必须依靠选择性肾静脉造影检查，若发现静脉腔内充盈缺损或静脉分支不显影即可确 诊。非创伤性影像检查(如磁共振、CT 及多普勒超声)对发现RVT 欠敏感，仅对肾静脉主干大血栓诊 断有一定帮助。静脉肾盂造影可能发现肾实质水肿、肾盂牵张、输尿管压迹等征象，但诊断特异性 不高。

**【治疗】**

RVT 确诊后应尽早开始抗凝治疗，通常采取静脉肝素抗凝5～7天，然后口服华法林或吲哚布芬 维持1年，高危者应维持更长。急性RVT 伴有急性肾损伤的病人，应立即纤溶治疗。肾静脉主干大 血栓溶栓无效且反复导致肺栓塞时，可考虑手术取栓。此外，应积极治疗原发病，解除高凝状态，对因 容量丢失而导致RVT 的病人要注意维持水电解质平衡。

( 徐 钢 )







**第八章** **遗传性肾病**

**第一节** **常染色体显性遗传性多囊肾病**

常染色体显性遗传性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease,ADPKD)是最常见的 遗传性肾脏病，全世界发病率为1/1000～1/400,我国约有1500万病人。其主要病理特征为双肾广泛 形成囊肿并进行性生长，最终破坏肾脏的结构和功能，导致终末期肾病(ESRD)。ADPKD 为一系统性 疾病，除累及肾脏外，还可伴肝脏、胰腺囊肿，颅内动脉瘤、结肠憩室及心脏瓣膜缺陷等肾外表现。

**【病因和发病机制】**

ADPKD 为常染色体显性遗传性疾病，病因主要是由PKD1(85%) 和 PKD2 突变引起，这两个基因 分别编码多囊蛋白-1(polycystin-1,PC-1)和多囊蛋白-2(polycystin-2,PC-2)。生理状态下，PC-1 和 PC- 2相互作用，形成多囊蛋白复合体并共同表达在肾小管细胞纤毛上，发挥正常功能，参与调节细胞周 期、分裂及凋亡等生物学过程。

ADPKD 的发病机制尚未完全阐明。目前认为胚胎期从亲代遗传的PKD1 和 PKD2 基因杂合子突 变(生殖突变)不足以发病，在感染、中毒等后天环境因素的“二次打击”下，杂合子正常等位基因也发 生突变(体细胞突变)时才引起囊肿发生。此时，多囊蛋白复合体功能障碍将改变肾小管上皮细胞纤 毛介导的信号传导，促进囊肿形成，同时肾间质炎症纤维化，血管硬化，最终引起ESRD。

**【临床表现】**

ADPKD 病程长，进展慢，多数病人在30岁以后出现临床症状。该病临床表现多样，主要包括肾 脏表现和肾外症状。

1. 肾脏表现 包括结构和功能异常。

肾脏主要结构异常是囊肿形成。初期仅少数小囊肿，随年龄增长，囊肿体积和数目逐渐增加，肾 脏体积也逐渐增大。部分病人可在腹部触及肿块(增大的肾脏),质地硬，表面呈结节状，随呼吸 移动。

背部或肋腹部疼痛是最常见的早期症状之一。急性疼痛或疼痛突然加剧提示囊肿破裂出血、结 石或血块引起的尿路梗阻或合并感染(常伴发热)。慢性疼痛多由增大的肾脏或囊肿牵拉肾包膜、压 迫邻近器官所致。

其他肾脏表现还包括高血压、蛋白尿、血尿和感染。高血压较常见，是促进肾功能恶化的主要危 险因素。蛋白尿一般<1g/24h,中、大量蛋白尿病人肾功能进展快，需排除合并原发性肾小球病的可 能。血尿多为自发性，也见于剧烈运动或创伤后，其发生频率随囊肿的增大而增加，且与肾功能恶化 速度呈正相关。泌尿道和囊肿感染是ADPKD 病人发热的首要病因，主要表现为膀胱炎、肾盂肾炎、囊 肿感染和肾周脓肿，逆行性感染为主要途径。 ADPKD 进展最终导致肾功能进行性下降至ESRD, 并出 现贫血等并发症。

2. 肾外表现 可分为囊性和非囊性两种。

囊肿可累及肝脏、胰腺、脾脏、卵巢及蛛网膜等器官。其中肝囊肿最常见，大多数病人无症状，少 数可表现为疼痛、囊肿感染和出血。非囊性病变包括心脏瓣膜异常、结肠憩室和颅内动脉瘤等。其中 颅内动脉瘤危害最大，发生率随年龄增长而增加， 一旦破裂导致蛛网膜下腔出血或颅内出血时可出现 剧烈头痛、癫痫发作等，是病人早期死亡的主要原因。

第八章 遗传性肾病

**【诊断】**

家族史、临床表现、影像学检查及分子遗传学检测是诊断的主要依据。

**(一)家族遗传史**

约60%ADPKD 病人有明确家族史，呈现典型的常染色体显性遗传特征，即男女发病率相等，父母

一方患病，子代发病概率为50%。

**(二)临床诊断标准**

分为主要标准和次要标准

1. 主要标准 ①肾皮、髓质弥漫散布多个液性囊肿；②明确的ADPKD 家族史。

2. 次要标准①多囊肝；②肾功能不全；③腹壁疝；④心脏瓣膜异常；⑤胰腺囊肿；⑥脑动脉瘤；

⑦精囊囊肿。

符合两项主要标准及一项次要标准，临床即可确诊。如仅有主要标准的第一项，无多囊肾病家族 史，则需要符合三项以上的次要标准，才能确诊。

(三)影像学检查

超声检查敏感性高，无放射性、无创伤，经济、简便，是首选的诊断方法。肾脏体积明显增大，肾内 多个大小不等的囊肿与肾实质回声增强是ADPKD 三个主要表现。 CT 和 MRI 分辨率高，特别在囊肿 出血或感染时，可提供有价值的信息。 MRI 还可通过计算囊肿与正常肾组织截面积比值，敏感地反映 疾病进展。

(四)分子诊断

目前广泛用于症状前和产前诊断，以及无明确家族遗传史而与其他囊肿性疾病鉴别困难者。 基因测序技术的飞速发展显著提高了 ADPKD 病人基因突变的检出率和诊断效率，推动了产前诊 断的临床应用。特别是植入前诊断(PGD) 的成功可获得健康胎儿胚胎，对提高出生人口质量意义 重大。

【鉴别诊断】

与其他肾脏囊肿性疾病相鉴别。

1. 常染色体隐性多囊肾病 (ARPKD) 起病早，多于婴幼儿期发病，合并先天性肝纤维化，导

致门静脉高压、胆道发育不全等。可行肝脏超声、肝活检鉴别，突变基因检测可确定诊断。

2. 多囊性肾发育不良 婴儿最常见，双侧病变难以存活。鉴别较易，发育不良的一侧肾脏布满 囊肿，无泌尿功能，健侧肾脏可无囊肿。

3. 单纯性肾囊肿 老年人多见，无家族史，肾脏体积正常，典型肾囊肿为单腔，位于皮质，无肝、 肾外表现。 一般无症状，良性病程。

4. 获得性肾囊肿 见于长期血液透析病人，无家族史，常无临床症状，需警惕囊肿并发恶性 肿瘤。

**【治疗】**

治疗原则为对症处理、预防和治疗并发症、延缓囊肿生长和肾功能进行性恶化速度。进入ESRD 时，则进行肾脏替代治疗。

**(一)一般治疗**

限制咖啡因摄入，高血压时低盐饮食，病程晚期推荐低蛋白饮食，根据口渴程度饮水，避免应用肾 毒性药物。早期无需改变生活方式或限制体力活动。当囊肿较大时，应避免剧烈的体力活动和腹部 受创，以免囊肿破裂出血。

**(二)对症治疗**

1. 疼痛急性疼痛针对病因进行治疗。慢性疼痛，程度轻者或一过性疼痛卧床休息并观察，如

疼痛持续或较重按止痛阶梯序贯药物治疗，仍不能缓解可考虑囊肿穿刺硬化、囊肿去顶减压术及多囊 肾切除术。

**507**



508



第五篇 泌尿系统疾病

2. 出血多为囊肿出血所致，呈自限性，轻者绝对卧床休息、止痛、多饮水。出血量大、保守疗法 效果差可行选择性血管栓塞或出血侧肾脏切除。

3. 高 血 压 首 选RAAS 阻断剂。血压控制目标值为130/80mmHg, 应根据合并症等情况个体化 治疗。顽固性高血压常需联合应用多种降压药，甚至考虑肾囊肿去顶减压术或肾脏切除术。

4. 感染泌尿道感染选用敏感抗生素治疗，疗程1～2周。囊肿感染时应静脉联合应用水溶性 和脂溶性抗生素，必要时囊腔引流， 一般需要2周以上的疗程。

5. 多囊肝多数不需治疗。肝脏明显增大可引起腹胀、呼吸困难、胃食管反流、门静脉高压等。 可根据病情选择肝囊肿穿刺硬化、去顶减压术、肝部分切除术或肝移植术。

6. 颅内动脉瘤对于有动脉瘤和蛛网膜下腔出血家族史的病人，推荐MRI 血管造影检查确诊。 直径>10mm 的动脉瘤应采取介入或手术治疗。

**(三)肾脏替代治疗**

包括血液透析、腹膜透析和肾移植。目前认为ADPKD 病人腹膜透析与血液透析的并发症和长期 存活率无明显差异。移植后肾存活率、并发症与其他肾移植人群相似。

(四)新型“特异性”药物治疗

近来多项研究显示托伐普坦(精氨酸加压素V₂ 受体拮抗剂)可延缓ADPKD 病人肾脏体积增大 和肾功能恶化，已被多个国家批准临床使用。可根据病人年龄、肾功能及病情进展情况选用，并注意 肝功能损伤、脱水、电解质紊乱的并发症。

**第二节** **Alport综合征**

Alport综合征(Alport syndrome,AS),又称遗传性肾炎、眼-耳-肾综合征，由编码基底膜IV型胶原 α3.6链基因突变所致，临床主要表现血尿、进行性肾衰竭，伴或不伴感音神经性耳聋、眼病变。

**【遗传方式及发病机制】**

AS 遗传方式有3种：X 伴性遗传AS(XLAS)、 常染色显性遗传AS(ADAS) 和常染色体隐性遗传 AS(ARAS)。XLAS 最为常见，约占80%,其致病基因为编码IV型胶原α₅链和α₆链基因 COL4A5 和 COLAA6, 而常染色体遗传AS 则与编码IV型胶原α₃链和α₄链基因 COL4A3、COL4A4 相关。

**【临床表现】**

AS 临床表现多样，XLAS 男性、ARAS 病人发病多较早、病情较重，而XLAS 女性和 ADAS 病人则 较晚和较轻。

1. 肾脏表现 血尿是最常见的临床表现，几乎所有XLAS 男性和ARAS 病人可见镜下血尿，且多 呈持续性，90%以上的XLAS 女性和50%～80% ARAS 病人的杂合子家属可见镜下血尿，30%～70% 病人可伴反复肉眼血尿，往往与感染或劳累有关。蛋白尿在发病初可无或少量，随病程进展可加重， 肾病综合征少见。几乎所有XLAS 男性和ARAS 病人不可避免进入终末期肾衰竭(ESRD), 仅部分 XLAS 女性和ADAS 病人可出现肾功能受累。

**2.** **听力改变** 主要表现为感音神经性耳聋，常累及2～8kHz, 病变以双侧为主。 XLAS 男性、 ARAS 病人及少数病情严重的XLAS 女性可累及其他频率范围，表现为听力进行性下降。 XLAS 男性、 ARAS 病人伴发耳聋者较XLAS 女性、ADAS 病人多、出现亦早。

**3.** **眼病变** 前锥形晶状体被认为是具诊断意义的眼病变，见于60%～70% XLAS 男性、10% XLAS 女性及约70%的ARAS 病人，其他晶状体改变有球形晶状体、后锥形晶状体等。黄斑周围视网 膜色素改变是最常见的眼病变，这一改变出现较前锥形晶状体早，因此报道的发生率高于或接近前锥 形晶状体。其他改变有角膜内皮大疱、反复角膜溃疡等。

**4.** **其他** 包括平滑肌瘤、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)等。

第八章 遗传性肾病 **509**

**【实验室检查】**

**(一)肾组织常规病理检查**

**1.** **光镜** 无特异性。疾病早期或5岁之前，肾小球和肾血管基本正常，5岁以上病人可出现系膜 和毛细血管襻改变，光镜下表现为轻微病变、局灶节段肾小球透明变性和(或)硬化，弥漫系膜增生 等。约40%肾组织标本可有间质泡沫细胞，此改变不具诊断意义，但若发现间质泡沫细胞，应注意有 无AS 可能，尤其临床无肾病综合征表现者。

**2.** **免疫荧光** **(IF)** 多为阴性，少数标本系膜区、毛细血管壁可有IgA、IgG、IgM、C3、C4 等局灶 节段或弥漫沉积。

**3.** **电镜** 电镜改变多种多样，典型呈弥漫肾小球基底膜(GBM) 厚薄不均、分层、网篮样改变，极 少数可见GBM 断裂，多数XLAS 男性、ARAS 病人及少数XLAS 女性、ADAS 病人表现典型改变，部分 儿童、XLAS 女性和ADAS 病人表现为弥漫GBM 变薄。

**(二)皮肤及肾组织V** **型胶原不同α链间接免疫荧光检测**

正常情况下，IV型胶原α₃链、α₄链在GBM、 远端肾小管基底膜(dTBM) 沉积，而IV型胶原 αs链在 GBM、 包曼囊(BC)、dTBM、 表皮基底膜(EBM) 沉积，采用针对α₃、α ₄和α₅链的特异性抗体进行免疫 荧光检测，在肾组织及皮肤组织相应部位可见连续线样沉积。在XLAS、ARAS 病人肾组织和皮肤，IV 型胶原α₃s链沉积出现异常(表5-8-1),见于约75%的XLAS 男性和50%的XLAS 女性及部分ARAS 病人。 IV型胶原不同α链间接免疫荧光检测具有重要诊断意义，且有助于AS 遗传方式的确定。

**表5-8-1** **AS病人IV型胶原不同α链免疫荧光检测结果**

**dTBM**

**GBM**

**EBM**

**BC**

**正常人**

阳性，连续

α₃ (IV)链 α₄ (IV)链 α₅ (IV)链

阳 性 阳 性

阳 性

阴 性 阴 性

阴 性

阳 性 阳 性

阳 性

阴 性 阴 性 阳 性

阳 性

阳性，连续

阳性，连续

阳性，连续

**XLAS男性**

阴 性

α₃ (IV)链

α₄ (IV)链

αs(IV)链

阴 性

阴 性

阴 性

阴 性

**XLAS女性**

阳性，不连续

α₃ (IV)链 α₄ (IV)链 α₅ (IV)链

阳 性

/

阳 性

阳性，不连续

阳性，不连续

阳性，不连续

**ARAS**

阴 性

α₃ (IV)链

α₄ (IV)链

α₅ (IV)链

阳性，连续

阴 性

阴 性

**【诊断与鉴别诊断)**

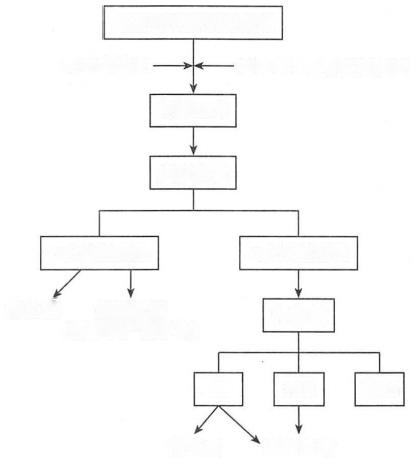
AS 诊断必须结合临床表现、电镜、家系调查、IV型胶原检测结果等综合判断(图5-8-1)。

AS 需与薄基底膜肾病、家族性IgA 肾病、家族性局灶节段性肾小球硬化等鉴别，GBM 超微结构改 变和皮肤、肾组织IV型胶原不同α链检测以及基因筛查有助于鉴别。

**【治疗】**

目前为止仍无特效的治疗，激素和免疫抑制剂对AS 进程有弊无利。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；③纠正贫血、水电解质酸碱紊乱；④积极查找和去

**510** 第五篇 泌尿系统疾病



血尿/不明原因肾衰竭

调查家族史 电测听、眼科扩瞳检查

怀疑AS者

皮肤活检

α₅ (IV)链阴性

停止或 基因诊断

(携带者产前诊断)

AS

停止或

α₅ (IV)链阳性

肾穿刺

?AS 非AS

基因诊断

图5-8-1 疑为Alport 综合征病人诊断思路

除感染灶；⑤避免肾毒性药物。 ESRD 者，依靠透析或移植。移植效果较好，有报道3%～4%病人可 并发移植后抗GBM 抗体性肾炎，此类病人再移植效果差。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 血管紧

张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、 醛固酮抑制剂(螺内酯)可减少蛋白尿、延缓进入肾脏替代治疗。

( 陈 楠 )



**第九章急性肾损伤**

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床 综合征，表现为肾小球滤过率(GFR) 下降，伴有氮质产物如肌酐、尿素氮等潴留，水、电解质和酸碱平 衡紊乱，重者出现多系统并发症。 AKI 是常见危重病症，涉及临床各科，发病率在综合性医院为3%~ 10%,重症监护病房为30%～60%,危重AKI 病人死亡率高达30%～80%,存活病人约50%遗留永久 性肾功能减退，部分需终身透析，防治形势十分严峻。

AKI 以往称为急性肾衰竭，近年来临床研究证实轻度肾功能急性减退即可导致病人病死率明显 增加，故目前趋向将急性肾衰竭改称为急性肾损伤(AKI), 期望尽量在病程早期识别，并进行有效 干预。

**【病因和分类】**

AKI病因众多，根据病因发生的解剖部位可分为肾前性、肾性和肾后性三大类。肾前性AKI 指各 种原因引起肾实质血流灌注减少，导致肾小球滤过减少和GFR 降低，约占AKI 的55%。肾性AKI 指 出现肾实质损伤，以肾缺血和肾毒性药物或毒素导致的急性肾小管坏死(acute tubular necrosis,ATN) 最为常见，其他还包括急性间质性肾炎(AIN)、肾小球疾病和肾血管疾病等，约占AKI 的40%。肾后 性AKI 系急性尿路梗阻所致，梗阻可发生在从肾盂到尿道的尿路中任何部位，约占AKI 的 5 % 。

**【发病机制和病理生理】**

**(一)肾前性AKI**

肾前性AKI 由肾脏血流灌注不足所致，见于细胞外液容量减少，或虽细胞外液容量正常，但有效 循环容量下降的某些疾病，或某些药物引起的肾小球毛细血管灌注压降低(包括肾前小动脉收缩或肾 后小动脉扩张)。常见病因包括：①有效血容量不足，包括大量出血、胃肠道液体丢失、肾脏液体丢失、 皮肤黏膜体液丢失和向细胞外液转移等；②心排血量降低，见于心脏疾病、肺动脉高压、肺栓塞、正压 机械通气等；③全身血管扩张，多由药物、脓毒血症、肝硬化失代偿期、变态反应等引起；④肾动脉收 缩，常由药物、高钙血症、脓毒血症等所致；⑤肾血流自主调节反应受损，多由血管紧张素转换酶抑制 剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、非甾体类抗炎药、环孢素和他克莫司等引起。

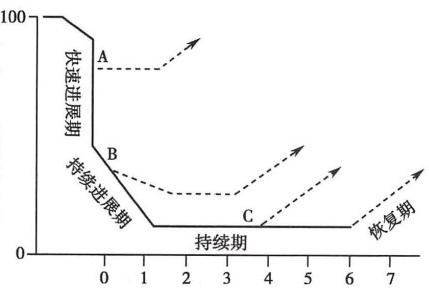
在肾前性AKI 早期，肾血流自我调节机制通过调节肾小球出球和入球小动脉血管张力，维持GFR 和肾血流量，使肾功能维持正常。如果不早期干预，肾实质缺血加重，引起肾小管细胞损伤，进而发展 为肾性AKI。 从肾前性氮质血症进展至缺血性肾损伤是一个连续过程，预后主要取决于起始病因严 重程度和持续时间，以及随后是否反复出现肾损伤打击。

**(二)肾性AKI**

引起肾性AKI 的病因众多，可累及肾单位和间质任何部位。以肾缺血和肾毒性物质导致肾小管 上皮细胞损伤最为常见，通常称为ATN, 其他还包括急性间质性肾炎、肾小球疾病(包括肾脏微血管疾 病)、血管疾病和肾移植排斥反应等五大类。

ATN 常由缺血所致，也可由肾毒性药物引起，常发生在多因素综合作用基础上，如老年、合并糖尿 病等。不同病因、不同病理损害类型ATN 可有不同始动机制和持续发展机制，但均涉及GFR 下降及 肾小管上皮细胞损伤两方面。从肾前性AKI 进展至缺血性ATN 一般经历4个阶段：起始期、进展期、 持续期和恢复期(图5-9-1)。

**1.** **起始期(持续数小时至数周)** 由于肾血流量下降引起肾小球滤过压下降，上皮细胞坏死脱

**第五篇** **泌尿系统疾病**

肾 小 球 滤 过 率 C F R ( % )

**512**

落形成管型，导致肾小管液受阻，肾小球滤出液回 漏进入间质等原因，导致GFR 下降。缺血性损伤 在近端肾小管的S₃ 段和髓袢升支粗段髓质部分 最为明显。如肾血流量不能及时恢复，细胞损伤 进一步加重可引起细胞凋亡和坏死。

**2.** **进展期(持续数天至数周)** 肾内微血 管充血明显，伴持续组织缺氧和炎症反应，病变以 皮髓交界处最为明显。 GFR 进行性下降。

**3.** **持续期(常持续1~2周)** GFR 仍保持 在低水平(常为5~10ml/min),尿量常减少，出现 尿毒症并发症。但肾小管细胞不断修复、迁移、增 殖，以重建细胞和肾小管的完整性。此期全身血

时间(天)

图5-9-1 急性肾损伤病程演变示意图

流动力学改善但GFR 持续低下。

4. 恢复期(持续数天至数个月) 肾小管上皮细胞逐渐修复、再生，细胞及器官功能逐步恢复， GRF 开始改善。此期如果肾小管上皮细胞功能延迟恢复，溶质和水的重吸收功能相对肾小球滤过功 能也延迟恢复，可伴随明显多尿和低钾血症等。

肾毒性ATN 由各种肾毒性物质引起，包括外源性及内源性毒素，发生机制主要与直接肾小管损 伤、肾内血管收缩、肾小管梗阻等有关。外源性肾毒素以药物最为常见，包括某些新型抗生素和抗肿 瘤药物，其次为重金属、化学毒物、生物毒素(某些蕈类、鱼胆等)及微生物感染等。内源性肾毒性物 质包括肌红蛋白、血红蛋白、骨髓瘤轻链蛋白、尿酸盐、钙、草酸盐等。

AIN 是肾性AKI 的重要病因，主要分为4类。①药物所致：通常由非甾体类抗炎药、青霉素类、头 孢菌素类等抗生素和磺胺类药物等引起，发病机制主要为IV型变态反应；②感染所致：主要见于细菌 或病毒感染等；③系统性疾病：见于系统性红斑狼疮、干燥综合征、冷球蛋白血症及原发性胆汁性肝硬 化等；④特发性：原因不明。

血管性疾病导致肾性AKI 包括肾脏微血管和大血管病变。血栓性血小板减少性紫癜、溶血-尿毒 综合征、HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)等肾脏微血管疾病均可引起肾小球毛细血管血 栓形成和微血管闭塞，最终导致AKI。 肾脏大血管病变如动脉粥样硬化斑块破裂和脱落，导致肾脏微 栓塞和胆固醇栓塞，继而引起AKI。

肾小球肾炎主要见于原发性和继发性新月体肾炎，以及系统性红斑狼疮、IgA 肾病等急性加重。

**(三)肾后性AKI**

双侧尿路梗阻或孤立肾病人单侧尿路梗阻时可发生肾后性AKI。 尿路功能性梗阻主要是指神经 源性膀胱等。此外，双侧肾结石、肾乳头坏死、血凝块、膀胱癌等可引起尿路腔内梗阻，而腹膜后纤维 化、结肠癌、淋巴瘤等可引起尿路腔外梗阻。尿酸盐、草酸盐、阿昔洛韦、磺胺类、甲氨蝶呤及骨髓瘤轻 链蛋白等可在肾小管内形成结晶，导致肾小管梗阻。

**【病理】**

由于病因和病变程度不同，病理改变可有显著差异。肉眼见肾脏增大、质软，剖面可见髓质呈暗 红色，皮质肿胀，因缺血而苍白。典型缺血性ATN 光镜检查见肾小管上皮细胞片状和灶性坏死，从基 膜上脱落，造成肾小管腔管型堵塞。近端小管S,段坏死最为严重，其次为髓袢升支粗段髓质部分。 如基底膜完整性存在，则肾小管上皮细胞可迅速再生，否则肾小管上皮不能完全再生。肾毒性AKI 形 态学变化最明显的部位在近端肾小管曲部和直部，肾小管细胞坏死不如缺血性ATN 明显。 AIN 病理 特征是间质炎症细胞浸润，嗜酸性粒细胞浸润是药物所致AIN 的重要病理学特征。

**【临床表现】**

AKI 临床表现差异大，与病因和所处临床分期不同有关。明显的症状常出现于肾功能严重减退

第九章 急性肾损伤

时，常见症状包括乏力、食欲缺乏、恶心、呕吐、尿量减少和尿色加深，容量过多时可出现急性左心衰 竭。AKI 首次诊断常基于实验室检查异常，特别是血清肌酐( serum creatinine,Scr)绝对或相对升高， 而不是基于临床症状与体征。

以下以ATN 为例，介绍肾性AKI 的临床病程。

1. 起始期 此期病人常遭受一些已知或未知ATN 病因的打击，如低血压、缺血、脓毒症和肾毒素 等，但尚未发生明显肾实质损伤。在此阶段如能及时采取有效措施，AKI 常可逆转。但随着肾小管上 皮损伤加重，GFR 逐渐下降，进入进展期。

2. 进展期和维持期 一般持续7～14天，但也可短至数天或长至4~6周。 GFR 进行性下降并 维持在低水平。部分病人可出现少尿(<400ml/d)和无尿(<100ml/d),但也有些病人尿量在400~ 500ml/d或以上，后者称为非少尿型AKI,一般认为是病情较轻的表现。但不论尿量是否减少，随着肾 功能减退，临床上出现一系列尿毒症表现，主要是尿毒症毒素潴留和水、电解质及酸碱平衡紊乱所致。 AKI全身表现包括消化系统症状，如食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，严重者可发生消化道出血； 呼吸系统表现主要是容量过多导致的急性肺水肿和感染；循环系统多因尿少和水钠潴留，出现高血压 和心力衰竭、肺水肿表现，因毒素滞留、电解质紊乱、贫血和酸中毒引起心律失常及心肌病变；神经系 统受累可出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状；血液系统受累可有出血倾向和贫 血。感染是急性肾损伤常见而严重的并发症。在AKI 同时或疾病发展过程中还可并发多脏器功能障 碍综合征，死亡率极高。此外，水、电解质和酸碱平衡紊乱多表现为水过多、代谢性酸中毒、高钾血症、 低钠血症、低钙和高磷血症等。

3. 恢复期 GFR 逐渐升高，并恢复正常或接近正常。少尿型病人开始出现尿量增多，继而出现 多尿，再逐渐恢复正常。与GFR 相比，肾小管上皮细胞功能恢复相对延迟，常需数个月后才能恢复。 部分病人最终遗留不同程度的肾脏结构和功能损伤。

**【实验室和辅助检查】**

1. 血液检查 可有贫血，早期程度常较轻，如肾功能长时间不恢复，则贫血程度可以较重。另 外，某些引起AKI 的基础疾病本身也可引起贫血，如大出血和严重感染等。 Scr和尿素氮进行性上升， 高分解代谢病人上升速度较快，横纹肌溶解引起肌酐上升更快。血清钾浓度升高，血pH 和碳酸氢根 离子浓度降低，血钙降低，血磷升高。

2. 尿液检查 不同病因所致AKI 的尿检异常相差甚大。肾前性AKI 时无蛋白尿和血尿，可见少 量透明管型。 ATN 时可有少量蛋白尿，以小分子蛋白为主；尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细 胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等；因肾小管重吸收功能减退，尿比重降低且较固定，多在1.015 以下，尿渗透浓度<350mOsm/kg H₂O,尿与血渗透浓度之比<1.1,尿钠含量增高，滤过钠排泄分数 (FExa)>1%。FEx 计算公式为：FExa= (尿钠/血钠)/(尿肌酐/血清肌酐)×100%。注意尿液检查须 在输液、使用利尿剂前进行，否则会影响结果。肾小球疾病引起者可出现大量蛋白尿或血尿，且以畸 形红细胞为主，FEx。<1%。AIN时可有少量蛋白尿，且以小分子蛋白为主；血尿较少，为非畸形红细 胞；可有轻度白细胞尿，药物所致者可见少量嗜酸细胞，当尿液嗜酸细胞占总白细胞比例>5%时，称 为嗜酸细胞尿；可有明显肾小管功能障碍表现，FEw>1%。 肾后性AKI 尿检异常多不明显，可有轻度 蛋白尿、血尿，合并感染时可出现白细胞尿，FEx.<1%。

3. 影像学检查尿路超声显像检查有助于鉴别尿路梗阻及慢性肾脏病(chronic kidneydisease, CKD)。 如高度怀疑存在梗阻，且与急性肾功能减退有关，可作逆行性肾盂造影。 CT 血管造影、MRI 或放射性核素检查对了解血管病变有帮助，明确诊断仍需行肾血管造影，但造影剂可加重肾损伤。

**4.** **肾活检** 肾活检是AKI 鉴别诊断的重要手段。在排除了肾前性及肾后性病因后，拟诊肾性 AKI 但不能明确病因时，均有肾活检指征。

**【诊断】**

根据原发病因，肾小球滤过功能急性进行性减退，结合相应临床表现，实验室与影像学检查， 一般

**513**



**514** 第五篇 泌尿系统疾病

不难作出诊断。

按照最新国际AKI 临床实践指南，符合以下情况之一者即可临床诊断AKI:①48 小时内Scr升高 ≥0.3mg/dl(≥26.5μmol/L);②确认或推测7天内Scr较基础值升高≥50%;③尿量减少[<0.5ml/ (kg ·h),持续≥6小时]。见表5-9-1。

**表5-9-1** **急性肾损伤的分期标准**

**分期**

1 期

2

3期

**血清肌酐标准**

绝对值升高≥0.3mg/dl(≥26.5μmol/L)

或较基础值相对升高≥50%,但<1倍

期相对升高≥1倍，但<2倍

升高至≥4.0mg/dl(≥353.6μmol/L)

或相对升高≥2倍

或开始时肾脏替代治疗

或<18岁病人估算肾小球滤过率下降至<35ml/ (min ·1.73m²)

**尿量标准**

<0.5ml/(kg ·h)(≥6h,但<12h)

<0.5ml/(kg ·h)(≥12h,但<24h) <0.3ml/(kg ·h)(≥24h)

或无尿≥12h

需要注意的是，单独用尿量改变作为诊断与分期标准时，必须考虑其他影响尿量的因素，如尿路 梗阻、血容量状态、使用利尿剂等。此外，由于Scr影响因素众多且敏感性较差，故并非肾损伤最佳标 志物。某些反映肾小管上皮细胞损伤的新型生物标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、 金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP7) 等，可能有 助于早期诊断及预测 AKI 病人预后，值得深入研究。

**【鉴别诊断】**

详细询问病史和体格检查有助于寻找AKI 可能的病因。 AKI 诊断和鉴别诊断的步骤包括：①判 断病人是否存在肾损伤及其严重程度；②是否存在需要紧急处理的严重并发症；③评估肾损伤发生时 间，是否为急性发生及有无基础CKD;④ 明确AKI 病因，应仔细甄别每一种可能的AKI 病因。先筛查 肾前性和肾后性因素，再评估可能的肾性AKI 病因，确定为肾性AKI 后，尚应鉴别是肾小管-间质病变 抑或肾小球、肾血管病变。系统筛查AKI 肾前性、肾性、肾后性病因有助于尽早准确诊断，及时采取针 对性治疗。注意识别慢性肾功能减退基础上的AKI。

1. 是否存在肾功能减退 对 AKI 高危病人应主动监测尿量及Scr,并估算CFR。 既往无CKD 史 及基础Scr检测值缺如者，可利用MDRD 公式获得基础Scr估算值。

**2.** **是否存在需要紧急处理的严重并发症** 肾功能减退常继发内环境紊乱，严重者可猝死，需及 时识别。部分病人临床表现隐匿，故对于近期未行生化检查的少尿或无尿病人，初诊需常规进行心脏 听诊、心电图及血电解质生化检查，快速评估是否存在需要紧急处理的并发症，如严重高钾血症和代 谢性酸中毒等。

3. 是否为AKI 肾功能减退应明确是急性或慢性肾功能减退，CKD 各阶段均可因各种病因出现 急性加重，通过详细病史询问、体格检查、相关实验室及影像学检查可资鉴别。提示AKI 的临床线索 包括引起AKI 的病因，如导致有效血容量不足的各种疾病和血容量不足表现(体位性低血压、低血压 等)、肾毒性药物或毒物接触史、泌尿系统梗阻等；肾功能快速减退表现，如短时间内出现进行性加重 的尿量减少、胃肠道症状甚至Scr进行性升高等；由血容量不足所致者可见皮肤干燥、弹性差，脉搏加 快，低血压或脉压缩小；由药物所致者可见皮疹；严重肾后性梗阻可见腹部肿块；因尿量减少出现水钠 潴留时，可见水肿，甚至肺部湿啰音等；影像学检查提示肾脏大小正常或增大，实验室检查提示无明显 贫血、无明显肾性骨病等。

**4.** **与肾前性少尿鉴别** 肾前性氮质血症是AKI 最常见的原因，应详细询问病程中有无引起容量 绝对不足或相对不足的原因。此外，还要注意询问近期有无非甾体类抗炎药、血管紧张素转换酶抑制 剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂等药物使用史。体检时应注意有无容量不足的常见体征，包括心动过

第九章 急性肾损伤 **515**

速、全身性或体位性低血压、黏膜干燥、皮肤弹性差等。肾前性AKI 时，实验室检查可见血尿素氮/血 清肌酐比值常>20:1(需排除胃肠道出血所致尿素产生增多、消瘦所致肌酐生成减少等),尿沉渣常无 异常改变，尿液浓缩伴尿钠下降，肾衰竭指数常<1,尿钠排泄分数(FExa) 常<1%。见表5-9-2。肾衰竭 指数计算公式为：肾衰竭指数=尿钠/(尿肌酐/血清肌酐)。肾前性AKI 病 人FE. 常<1%,但服用呋 塞米等利尿剂者，受利尿剂利钠作用影响，FEN.可>1%。此时可改用尿尿素排泄分数(FEm), 计算方 法与尿钠排泄分数类似，FE = (尿尿素/血尿素氮)/(尿肌酐/血清肌酐)×100%,FE <35% 提示肾 前性AKI。

**表5-9-2** **急性肾损伤时尿液诊断指标**

**尿液检查** **肾前性氮质血症** **缺血性急性肾损伤**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 尿比重 | >1.018 | <1.012 |
| 尿渗透压[m0sm/(kg · H₂O)] | >500 | <250 |
| 尿钠(mmol/L) | <10 | >20 |
| 尿肌酐/血清肌酐 | >40 | <20 |
| 血尿素氮(mg/dl)/血清肌酐(mg/dl) | >20 | <10～15 |
| 钠排泄分数 | <1% | >1% |
| 肾衰指数 | <1 | >1 |
| 尿沉渣 | 透明管型 | 棕色颗粒管型 |

临床上怀疑肾前性少尿时，可进行被动抬腿试验(passive leg raising,PLR)或补液试验，即输液 (5%葡萄糖200～250ml)并静脉注射利尿剂(呋塞米40～100mg), 如果补足血容量后血压恢复正常， 尿量增加，则支持肾前性少尿诊断。低血压时间过长，特别是老年人伴心功能不全时，补液后尿量不 增多应怀疑肾前性氮质血症已发展为ATN。PLR 模拟内源性快速补液，改良半卧位PLR 病人基础体 位为45°半卧位，上身放平后，双下肢被动抬高45°持续1分钟(利用自动床调整体位),病人回心血量 增加250～450ml,PLR 后每搏心输出量增加>10%定义为对容量有反应性。

5. 与肾后性AKI 鉴别 既往有泌尿系统结石、盆腔脏器肿瘤或手术史病人，突然完全性无尿、间 歇性无尿或伴肾绞痛，应警惕肾后性AKI。 膀胱导尿兼有诊断和治疗意义。超声显像等影像学检查 可资鉴别。

**6.** **与肾小球或肾脏微血管疾病鉴别** 病人有肾炎综合征或肾病综合征表现，部分病人可有相应 肾外表现(光过敏、咯血、免疫学指标异常等),蛋白尿常较严重，血尿及管型尿显著，肾功能减退相对 缓慢，常需数周，很少完全无尿。应尽早肾活检病理检查，以明确诊断。

7. 与 AIN 鉴别 主要依据AIN 病因及临床表现，如药物过敏或感染史、明显肾区疼痛等。药物 引起者尚有发热、皮疹、关节疼痛、血嗜酸性粒细胞增多等。本病与ATN 鉴别有时困难，应尽早肾活 检病理检查，以明确诊断。

**8.** **与双侧急性肾静脉血栓形成和双侧肾动脉栓塞鉴别** 急性肾动脉闭塞常见于动脉栓塞、血 栓、主动脉夹层分离，偶由血管炎所致。多见于动脉粥样硬化病人接受血管介入治疗或抗凝治疗后， 心脏附壁血栓脱落也是引起血栓栓塞常见原因，可导致急性肾梗死。急性肾静脉血栓罕见，常发生于 成人肾病综合征、肾细胞癌、肾区外伤或严重脱水的肾病患儿，多伴有下腔静脉血栓形成，常出现下腔 静脉阻塞综合征、严重腰痛和血尿。肾血管影像学检查有助于确诊。

**【治疗】**

AKI 并非单一疾病，不同病因、不同类型AKI, 其治疗方法有所不同。总体治疗原则是：尽早识别 并纠正可逆病因，及时采取干预措施避免肾脏受到进一步损伤，维持水、电解质和酸碱平衡，适当营养 支持，积极防治并发症，适时进行肾脏替代治疗。

1. 早期病因干预治疗在AKI 起始期及时干预可最大限度地减轻肾脏损伤，促进肾功能恢复。

**516**



第五篇 泌尿系统疾病

强调尽快纠正可逆性病因和肾前性因素，包括扩容、维持血流动力学稳定、改善低蛋白血症、降低后负 荷以改善心输出量、停用影响肾灌注药物、调节外周血管阻力至正常范围等。

继发于肾小球肾炎、小血管炎的AKI 常需应用糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗。临床上怀疑 AIN 时，需尽快明确并停用可疑药物，确诊为药物所致者，及时给予糖皮质激素治疗，起始剂量为 1mg/(kg ·d), 总疗程1~4个月。

肾后性AKI 应尽早解除尿路梗阻，如前列腺肥大应通过膀胱留置导尿，肿瘤压迫输尿管可放置输 尿管支架或行经皮肾盂造瘘术。

2. 营养支持治疗可优先通过胃肠道提供营养，酌情限制水分、钠盐和钾盐摄入，不能口服者需 静脉营养，营养支持总量与成分应根据临床情况增减。 AKI 任何阶段总能量摄入为20～30kcal/ (kg ·d), 能量供给包括糖类3～5g(最高7g)/(kg ·d)、 脂肪0.8~1.0g/(kg ·d),蛋白质或氨基酸摄 入量0.8～1.0g/(kg ·d),高分解代谢、接受肾脏替代疗法(renal replacement therapy,RRT)、连续性肾 脏替代治疗( continuous renal replacement therapy,CRRT)者蛋白质或氨基酸摄入量酌情增加。静脉补 充脂肪乳剂以中、长链混合液为宜，氨基酸补充则包括必需和非必需氨基酸。危重病病人血糖靶目标 应低于8.3mmol/L(150mg/dl)。

观察每日出入液量和体重变化，每日补液量应为显性失液量加上非显性失液量减去内生水量，每 日大致进液量可按前一 日尿量加500ml 计算，肾脏替代治疗时补液量可适当放宽。

3. 并发症治疗 密切随访Scr、尿素氮和血电解质变化。高钾血症是AKI 的主要死因之一，当血 钾>6mmol/L 或心电图有高钾表现或有神经、肌肉症状时需紧急处理。措施包括：①停用一切含钾药 物和(或)食物；②对抗钾离子心肌毒性：10%葡萄糖酸钙稀释后静推；③转移钾至细胞内：葡萄糖与 胰岛素合用促进糖原合成，使钾离子向细胞内转移[50%葡萄糖50～100ml 或10%葡萄糖250~ 500ml,加胰岛素6～12U 静脉输注，葡萄糖与胰岛素比值约为(4～6):1];伴代谢性酸中毒者补充碱 剂，既可纠正酸中毒又可促进钾离子向细胞内流(5% NaHCO₃250ml 静滴);④清除钾：离子交换树脂 (口服1~2小时起效，灌肠4~6小时起效，每50g 降钾树脂使血钾下降0.5～10mmol/L), 利尿剂(多 使用袢利尿剂，以增加尿量促进钾离子排泄),急症透析[对内科治疗不能纠正的严重高钾血症(血钾 >6.5mmol/L), 应及时给予血液透析治疗]。

及时纠正代谢性酸中毒，可选用5%碳酸氢钠125～250ml静滴。对于严重酸中毒病人，如静脉血 HCO₃-<12mmol/L 或动脉血pH<7.15～7.20 时，纠酸的同时紧急透析治疗。

AKI 心力衰竭病人对利尿剂反应较差，对洋地黄制剂疗效也差，且易发生洋地黄中毒。药物治疗 多以扩血管为主，减轻心脏前负荷。通过透析超滤脱水，纠正容量过负荷缓解心衰症状最为有效。

感染是AKI 常见并发症，也是死亡主要原因之一。应尽早使用抗生素。根据细菌培养和药物敏 感试验选用对肾脏无毒或低毒药物，并按肌酐清除率调整用药剂量。

4. 肾脏替代治疗 RRT 是 AKI 治疗的重要组成部分，包括腹膜透析、间歇性血液透析和 CRRT 等。目前腹膜透析较少用于重危AKI 治疗。

AKI 时 RRT 目的包括“肾脏替代”和“肾脏支持”。前者是干预因肾功能严重减退而出现可能危 及生命的严重内环境紊乱，主要是纠正严重水、电解质、酸碱失衡和氮质血症。其中紧急透析指征包 括：预计内科保守治疗无效的严重代谢性酸中毒(动脉血pH<7.2)、 高钾血症(K\*>6.5mmol/L 或出现 严重心律失常等)、积极利尿治疗无效的严重肺水肿以及严重尿毒症症状如脑病、心包炎、癫痫发作 等；“肾脏支持”是支持肾脏维持机体内环境稳定，清除炎症介质、尿毒症毒素等各种致病性物质，防 治可引起肾脏进一步损害的因素，减轻肾脏负荷，促进肾功能恢复，并在一定程度上支持其他脏器功 能，为原发病和并发症治疗创造条件，如充血性心力衰竭时清除过多体液、肿瘤化疗时清除肿瘤细胞 坏死产生的大量代谢产物等。

重症AKI 倾向于早期开始肾脏替代治疗，RRT 治疗模式的选择以安全、有效、简便、经济为原则。 血流动力学严重不稳定或合并急性脑损伤者，CRRT 更具优势。提倡目标导向的肾脏替代治疗，即针

第九章 急性肾损伤

**517**

对临床具体情况，首先明确病人治疗需求，确定RRT 具体治疗目标，根据治疗目标决定RRT 时机、剂 量及模式，并在治疗期间依据疗效进行动态调整，从而实行目标导向的精准肾脏替代治疗。

5. 恢复期治疗 AKI 恢复期早期，威胁生命的并发症依然存在，治疗重点仍为维持水、电解质和 酸碱平衡，控制氮质血症，治疗原发病和防止各种并发症。部分ATN 病人多尿期持续较长，补液量应 逐渐减少，以缩短多尿期。 AKI 存活病人需按照CKD 诊治相关要求长期随访治疗。

**【预后】**

AKI结局与原有疾病严重性及合并症严重程度有关。肾前性AKI 如能早期诊断和治疗，肾功能 常可恢复至基础水平，死亡率小于10%;肾后性AKI 及时(尤其是2周内)解除梗阻，肾功能也大多恢 复良好。根据肾损伤严重程度不同，肾性AKI 死亡率在30%～80%,部分病人AKI 后肾功能无法恢 复，特别是CKD 基础上发生AKI,肾功能常无法恢复至基础水平，且加快进入终末期肾病阶段。原发 病为肾小球肾炎或血管炎者，受原发病本身病情发展影响，肾功能也不一定完全恢复至基础水平。

**【预防】**

AKI 发病率及死亡率居高不下，预防极为重要。积极治疗原发病，及时去除AKI 发病诱因，纠正 发病危险因素，是AKI 预防的关键。 AKI 防治应遵循分期处理原则：高危病人即将或已受到AKI 发病 病因打击时，应酌情采取针对性预防措施，包括及时纠正肾前性因素，维持血流动力学稳定等。出血 性休克扩容首选补充等张晶体溶液，血管源性休克在扩容同时适当使用缩血管药物，腹腔室隔综合征 病人及时纠正腹腔内高压。全面评估高危病人暴露于肾毒性药物或诊断、治疗性操作的必要性，尽量 避免使用肾毒性药物。必须使用时，应注意调整剂型、剂量、用法等以降低药物肾毒性，并密切监测肾 功能。

(丁小强)







**第十章** **慢性肾衰竭**

慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)是各种慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)持续进展 至后期的共同结局。它是以代谢产物潴留，水、电解质及酸碱平衡失调和全身各系统症状为表现的一 种临床综合征。

**【定义、病因和发病机制】**

( 一)定义和分期

1. 慢性肾脏病各种原因引起的肾脏结构或功能异常≥3个月，包括出现肾脏损伤标志(白蛋 白尿、尿沉渣异常、肾小管相关病变、组织学检查异常及影像学检查异常)或有肾移植病史，伴或不伴 肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)下降；或不明原因的GFR 下降(<60ml/min)≥3 个月。

目前国际公认的慢性肾脏病分期依据肾脏病预后质量倡议(K/DOQI) 制定的指南分为1～5期， 见表5-10-1。该分期方法根据GFR 将 CKD 分为5期。应当指出，单纯GFR 轻度下降(60～89ml/ min)而无肾损害表现者，不能认为存在CKD; 只有当GFR<60ml/min 时，才可按CKD3 期对待。另外， 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO) 建议对eCFRcre 处于45～59ml/(min ·1.73m²)、 无肾损伤标志物 的人群进一步以胱抑素C 为基础估算的eGFR(eGFRcys) 来判断是否为CKD。

表5-10-1 K/DOQI对慢性肾脏病的分期及建议

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **分期** | **特征** | **GFR[ml/(min** **·1.73m²)]** | **防治目标-措施** |
| 1 | GFR正常或升高 | ≥90 | CKD病因诊治，缓解症状； 保护肾功能，延缓CKD进展 |
| 2 | GFR轻度降低 | 60~89 | 评估、延缓CKD进展；  降低CVD(心血管病)风险 |
| 3a | GFR轻到中度降低 | 45～59 | 延缓CKD进展 |
| 3b | GFR中到重度降低 | 30～44 | 评估、治疗并发症 |
| 4 | GFR重度降低 | 15～29 | 综合治疗；肾脏替代治疗准备 |
| 5 | 终末期肾脏病(ESRD) | <15或透析 | 适时肾脏替代治疗 |

**2.** **慢性肾衰竭** **(chronic** **renal** **failure,CRF)** 是指慢性肾脏病引起的 GFR 下降及与此相关 的代谢紊乱和临床症状组成的综合征。 CKD 囊括了疾病的整个过程，即CKD1 期至CKD 5期，部分 CKD 在疾病进展过程中GFR 可逐渐下降，进展至CRF。CRF 则代表CKD 中 GFR 下降至失代偿期的 那一部分群体，主要为 CKD 4～5 期。

**(二)患病率与病因**

慢性肾脏病的防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题，近年来慢性肾脏病的患病率有 明显上升趋势。流行病学调查数据显示，2011年美国成人慢性肾脏病患病率已高达15.1%,ESRD 患 病率为1738/百万人口。据2012年的数据表明，我国目前慢性肾脏病患病率为10.8%。

慢性肾脏病的病因主要包括：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是慢性肾衰竭的主要 病因；在中国等发展中国家，慢性肾衰竭的最常见病因仍是原发性肾小球肾炎，近年来糖尿病肾病导

第十章 慢性肾衰竭 **519**

致的慢性肾衰竭明显增加，有可能将成为导致我国慢性肾衰竭的首要病因。

**(三)慢性肾衰竭进展的危险因素**

慢性肾衰竭通常进展缓慢，呈渐进性发展，但在某些诱因下短期内可急剧加重、恶化。因此，临床 上一方面需要积极控制渐进性发展的危险因素，延缓病情进展；另一方面需注意短期内是否存在急性 加重、恶化的诱因，以消除可逆性诱因，争取肾功能有一定程度的好转。

**1.** **慢性肾衰竭渐进性发展的危险因素** 包括高血糖、高血压、蛋白尿(包括微量白蛋白尿)、低蛋 白血症、吸烟等。此外，贫血、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、老年、营养不良、尿毒症毒素(如甲基 胍、甲状旁腺激素、酚类)蓄积等，在慢性肾衰竭病程进展中也起一定作用。

**2.** **慢性肾衰竭急性加重、恶化的危险因素** 主要有：①累及肾脏的疾病(原发性或继发性肾小 球肾炎、高血压、糖尿病、缺血性肾病等)复发或加重；②有效血容量不足(低血压、脱水、大出血或休 克等);③肾脏局部血供急剧减少(如肾动脉狭窄病人应用ACEI、ARB 等药物);④严重高血压未能控 制；⑤肾毒性药物；⑥泌尿道梗阻；⑦其他：严重感染、高钙血症、肝衰竭、心力衰竭等。在上述因素中，因 有效血容量不足或肾脏局部血供急剧减少致残余肾单位低灌注、低滤过状态，是导致肾功能急剧恶化的 主要原因之一；肾毒性药物特别是非甾体抗炎药、氨基苷类抗生素、造影剂、含有马兜铃酸的中草药等的 不当使用，也是导致肾功能恶化的常见原因。在慢性肾衰竭病程中出现的肾功能急剧恶化，如处理及时 得当，可使病情有一定程度的逆转；但如诊治延误，或这种急剧恶化极为严重，则病情呈不可逆性进展。

**(四)慢性肾衰竭的发病机制**

慢性肾衰竭进展的机制尚未完全阐明，目前认为进展的机制可能与以下因素有关。

1. 肾单位高灌注、高滤过 研究认为慢性肾衰竭时残余肾单位肾小球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功能进一步下降的重要原因。高灌注和高滤过刺激肾小球系膜细 胞增殖和基质增加；损伤内皮细胞和增加血小板聚集；导致微动脉瘤形成；引起炎症细胞浸润、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状况，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增多，小管内液 Fe²+ 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，均可造成肾小管-间 质损伤。

3. 肾组织上皮细胞表型转化的作用 在某些生长因子(如TGF- β₁)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,MyoF),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促纤维化的作用 慢性肾衰竭肾组织内一些细胞因子和生长因子(如 TGF- β₁、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，并对细胞外基质(ECM) 的产生起重要促进作用。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，在肾小球硬化和肾间质纤维化过程中也起重要作用。

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慢性肾衰竭进展中起某种作用。此外，醛固酮增多也参 与肾小球硬化和间质纤维化的过程。

**(五)尿毒症症状的发生机制**

尿毒症症状及体内各器官系统损害的原因主要有：

1. 肾脏排泄和代谢功能下降，导致水、电解质和酸碱平衡失调，如水、钠潴留，高血压，代谢性酸 中毒等。

**2.** **尿毒症毒素** **(uremic** **toxins)** **的毒性作用** 尿毒症毒素是由于功能肾单位减少，不能充分排

**520**



第五篇 泌尿系统疾病

泄体内代谢废物或降解某些激素、肽类等而在体内蓄积并引起各种症状和体征的物质。尿毒症毒素 可分为小分子物质、中分子物质和大分子物质3类。①小分子物质(分子量<500Da), 包括钾、磷、H\*、 氨基酸及氮代谢产物等，以尿素氮最多，其他如胍类(如甲基胍、琥珀胍酸等)、各种胺类、酚类等均可 在体内蓄积，引起临床症状。②中分子物质(分子量500～5000Da),包括多肽类、蛋白质类物质等，它 们的蓄积与慢性肾衰竭远期并发症相关，如尿毒症脑病、内分泌紊乱、细胞免疫功能低下等。甲状旁 腺激素(PTH) 是最常见的中分子物质，可引起肾性骨营养不良、软组织钙化等。③大分子物质(分子 量>5000Da),如核糖核酸酶、β2-微球蛋白、维生素 A 等也具有某些毒性。此外，晚期糖基化终产物、 终末氧化蛋白产物和氨甲酰化蛋白质、氨甲酰化氨基酸等，也是潜在的尿毒症毒素。

3. 肾脏的内分泌功能障碍，如促红细胞生成素(EPO) 分泌减少可引起肾性贫血、骨化三醇[1,25- (OH)₂D₃] 产生不足可致肾性骨病。另外，持续炎症状态、营养素(如必需氨基酸、水溶性维生素、微量 元素等)的缺乏也可引起或加重尿毒症的症状。

【临床表现与诊断】

( 一 )临床表现

在慢性肾脏病和慢性肾衰竭的不同阶段，其临床表现各异。 CKD1~3 期病人可以无任何症状，或仅 有乏力、腰酸、夜尿增多、食欲减退等轻度不适。进入CKD 3b期以后，上述症状更趋明显。到CKD 5期 时，可出现急性左心衰竭、严重高钾血症、消化道出血、中枢神经系统障碍等，甚至有生命危险。

1. 水、电解质代谢紊乱慢性肾衰竭时常出现各种电解质代谢紊乱和酸碱平衡失调，其中以代 谢性酸中毒和水、钠平衡紊乱最为常见。

(1)代谢性酸中毒：在部分轻至中度慢性肾衰竭(GFR>25ml/min, 或 Scr<350μmol/L)病人，由于 肾小管分泌氢离子障碍或肾小管HCO₃ 的重吸收能力下降，可引起阴离子间隙正常的高氯血症性代 谢性酸中毒，即肾小管酸中毒。当CFR 降低<25ml/min( 或Scr>350μmol/L)时，代谢产物如磷酸、硫 酸等酸性物质因肾排泄障碍而潴留，可发生高氯血症性(或正氯血症性)高阴离子间隙性代谢性酸中 毒，即“尿毒症性酸中毒”。

多数病人能耐受轻度慢性酸中毒，但如动脉血HCO₃<15mmol/L, 则有较明显症状，如食欲缺乏、 呕吐、虚弱无力、呼吸深长等，与酸中毒时体内多种酶活性受抑制有关。

(2)水、钠代谢紊乱：水、钠潴留，导致稀释性低钠血症，可表现为不同程度的皮下水肿和(或)体 腔积液，常伴有血压升高，严重时导致左心衰竭和脑水肿。少数病人由于长期低钠饮食、进食差、呕吐 等，可出现低钠血症、低血容量状态，临床上需注意鉴别。

(3)钾代谢紊乱：当GFR 降至20～25ml/min或更低时，肾脏排钾能力下降，易出现高钾血症；尤其 当钾摄入过多、酸中毒、感染、创伤、溶血、出血、输血等情况发生时，更易出现高钾血症。需要注意的是， 某些药物容易引起高钾血症，如ACEI/ARB、 保钾利尿剂等，在肾功能不全的病人中应用此类药物时应特 别注意。有时由于钾摄入不足、胃肠道丢失过多、应用排钾利尿剂等因素，也可出现低钾血症。

(4)钙磷代谢紊乱：在慢性肾衰竭早期，血钙、血磷仍能维持在正常范围，通常不引起临床症状，随病 情进展，肾脏排磷减少，出现高磷血症、低钙血症。低钙血症主要与钙摄入不足、活性维生素D 缺乏、高 磷血症、代谢性酸中毒等因素有关。血磷浓度由肠道对磷的吸收及肾的排泄来调节。当肾小球滤过率 下降、尿磷排出减少时，血磷浓度逐渐升高。高血磷与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织，导致软组织异 位钙化，并使血钙降低，抑制近曲小管产生1,25-(OH)₂D₃ (骨化三醇),刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺素 (PTH)。 低钙血症、高磷血症、活性维生素D 缺乏等可引起继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良。

(5)镁代谢紊乱：当GFR<20ml/min 时，由于肾脏排镁减少，常有轻度高镁血症。病人可无任何 症状，但不宜使用含镁的药物，如含镁的抗酸药、泻药等。低镁血症也偶可出现，与镁摄入不足或过多 应用利尿剂有关。

**2.** **蛋白质、糖类、脂类和维生素代谢紊乱**

(1)蛋白质代谢紊乱： 一般表现为蛋白质代谢产物蓄积(氮质血症),也可有白蛋白、必需氨基酸水平下

第十章 慢性肾衰竭

降等。上述代谢紊乱主要与蛋白质分解增多和(或)合成减少、负氮平衡、肾脏排出障碍等因素有关。

(2)糖代谢异常：主要表现为糖耐量减低和低血糖症两种情况，前者多见。糖耐量减低主要与胰 高血糖素水平升高、胰岛素受体障碍等因素有关，可表现为空腹血糖水平或餐后血糖水平升高，但一 般较少出现自觉症状。

(3)脂代谢紊乱：主要表现为高脂血症，多数表现为轻到中度高甘油三酯血症，少数病人表现为 轻度高胆固醇血症，或两者兼有；有些病人血浆极低密度脂蛋白(VLDL)、 脂蛋白a[Lp(a)] 水平升高， 高密度脂蛋白(HDL) 水平降低。

(4)维生素代谢紊乱：在慢性肾衰竭中也很常见，如血清维生素A 水平增高、维生素B₆ 及叶酸缺 乏等，常与饮食摄入不足、某些酶活性下降有关。

3. 心血管系统表现 心血管病变是慢性肾脏病病人的常见并发症和最主要死因。尤其进入终 末期肾病阶段，心血管事件及动脉粥样硬化性心血管病的发生比普通人群升高15～20倍，死亡率进 一步增高(占尿毒症死因的45%~60%)。

(1)高血压和左心室肥厚：大部分病人存在不同程度的高血压，多由于水、钠潴留、肾素-血管紧 张素增高和(或)某些舒张血管的因子产生不足所致。高血压可引起动脉硬化、左心室肥厚和心力衰 竭。贫血以及血液透析动静脉内瘘的使用，会引起心高搏出量状态，加重左心室负荷和左心室肥厚。

(2)心力衰竭：随着肾功能的不断恶化，心力衰竭患病率明显增加，至尿毒症期可达65%～70%。 其原因多与水、钠潴留，高血压及尿毒症心肌病变有关。发生急性左心衰竭时可出现呼吸困难、不能 平卧、肺水肿等症状，但一般无明显发绀。

(3)尿毒症性心肌病：可能与代谢废物的潴留及贫血等因素有关，部分病人可伴有冠状动脉粥样 硬化性心脏病。各种心律失常的出现，与心肌损伤、缺氧、电解质紊乱、尿毒症毒素蓄积等有关。

(4)心包病变：心包积液在慢性肾衰竭病人中常见，其原因多与尿毒症毒素蓄积、低蛋白血症、心 力衰竭等有关，少数情况下也可能与感染、出血等因素有关。轻者可无症状，重者可有心音低钝、遥 远，少数情况下还可有心脏压塞。心包炎可分为尿毒症性和透析相关性；前者已较少见，后者的临床 表现与一般心包炎相似，心包积液多为血性。

(5)血管钙化和动脉粥样硬化：由于高磷血症、钙分布异常和“血管保护性蛋白”(如胎球蛋白 A) 缺乏而引起的血管钙化，在慢性肾衰竭心血管病变中起着重要作用。动脉粥样硬化往往进展迅 速，血液透析病人的病变程度较非透析病人为重。除冠状动脉外，脑动脉和全身周围动脉亦可发生动 脉粥样硬化和钙化。

**4.** **呼吸系统症状** 体液过多或酸中毒时均可出现气短、气促，严重酸中毒可致呼吸深长 (Kussmaul 呼吸)。体液过多、心功能不全可引起肺水肿或胸腔积液。由尿毒症毒素诱发的肺泡毛细 血管渗透性增加、肺充血，可引起“尿毒症肺水肿”,此时肺部X 线检查可出现“蝴蝶翼”征。

5. 胃肠道症状 消化系统症状通常是CKD 最早的表现。主要表现有食欲缺乏、恶心、呕吐、口腔 有尿味。消化道出血也较常见，发生率比正常人明显增高，多是由于胃黏膜糜烂或消化性溃疡所致。

6. 血液系统表现主要为肾性贫血、出血倾向和血栓形成倾向。多数病人均有轻至中度贫血， 主要由于肾组织分泌促红细胞生成素(EPO) 减少所致，故称为肾性贫血；同时与缺铁、营养不良、红细 胞寿命缩短、胃肠道慢性失血、炎症等因素有关。晚期慢性肾衰竭病人有出血倾向，多与血小板功能 降低有关，部分病人也可有凝血因子活性降低。有轻度出血倾向者可出现皮下或黏膜出血点、瘀斑， 重者则可发生胃肠道出血、脑出血等。血栓形成倾向指透析病人动静脉瘘容易阻塞，可能与抗凝血酶 Ⅲ活性下降、纤维溶解不足有关。

7. 神经肌肉系统症状早期可有疲乏、失眠、注意力不集中，其后会出现性格改变、抑郁、记忆力 减退、判断力降低。尿毒症严重时常有反应淡漠、谵妄、惊厥、幻觉、昏迷、精神异常等表现，既“尿毒症 脑病”。周围神经病变也很常见，以感觉神经障碍为著，最常见的是肢端袜套样分布的感觉丧失，也可 有肢体麻木、烧灼感或疼痛感、深反射迟钝或消失，并可有神经肌肉兴奋性增加(如肌肉震颤、痉挛、不

**521**



522



第五篇 泌尿系统疾病

宁腿综合征),以及肌萎缩、肌无力等。初次透析病人可发生透析失衡综合征，表现为恶心、呕吐、头 痛，重者可出现惊厥。

8. 内分泌功能素乱主要表现有：①肾脏本身内分泌功能紊乱：如1,25-(OH)₂D₃ 不足、EPO 缺 乏和肾内肾素-血管紧张素Ⅱ过多；②糖耐量异常和胰岛素抵抗：与骨骼肌及外周器官摄取糖能力下 降、酸中毒、肾脏降解小分子物质能力下降有关；③下丘脑-垂体内分泌功能紊乱：催乳素、促黑色素激 素、促黄体生成激素、促卵泡激素、促肾上腺皮质激素等水平增高；④外周内分泌腺功能紊乱：大多数 病人均有继发性甲旁亢(血PTH 升高),部分病人(约1/4)有轻度甲状腺素水平降低；其他如性腺功 能减退等，也相当常见。

9. 骨骼病变 慢性肾脏病病人存在钙、磷等矿物质代谢及内分泌功能紊乱[如PTH 升高、1,25- (OH)₂D₃ 不足等],导致矿物质异常、骨病、血管钙化等临床综合征，称之为慢性肾脏病-矿物质和骨异 常(CKD-mineral and bone disorder,CKD-MBD)。 慢性肾衰竭出现的骨矿化和代谢异常称为肾性骨营 养不良，包括高转化性骨病、低转化性骨病和混合性骨病，以高转化性骨病最多见。在非透析病人中 骨骼 X 线发现异常者约35%,而出现骨痛、行走不便和自发性骨折相当少见(<10%)。但骨活检约 90%可发现异常，故早期诊断要靠骨活检。

(1)高转化性骨病：主要由于 PTH 过高引起，破骨细胞过度活跃引起骨盐溶解、骨质重吸收增 加，骨胶原基质破坏，而代以纤维组织，形成纤维囊性骨炎，易发生肋骨骨折。 X 线检查可见骨骼囊样 缺损(如指骨、肋骨)及骨质疏松(如脊柱、骨盆、股骨等处)的表现。

(2)低转化性骨病：主要包括骨软化症和骨再生不良。骨软化症主要由于骨化三醇不足或铝中 毒引起骨组织钙化障碍，导致未钙化骨组织过分堆积，成人以脊柱和骨盆表现最早且突出，可有骨骼 变形。骨再生不良主要与血PTH 浓度相对偏低、某些成骨因子不足而不能维持骨的再生有关；透析 病人如长期过量应用活性维生素D、钙剂或透析液钙含量偏高，则可能使血PTH 浓度相对偏低。

(3)混合型骨病：是指以上两种因素均存在，兼有纤维性骨炎和骨软化的组织学特点。

(4)透析相关性淀粉样变骨病(DRA): 只发生于透析多年以后，可能是由于β2-微球蛋白淀粉样 变沉积于骨所致，X 线片在腕骨和股骨头有囊肿性变，可发生自发性股骨颈骨折。

**(** **二** **)** **诊** **断**

慢性肾衰竭诊断并不困难，主要依据病史、肾功能检查及相关临床表现。但其临床表现复杂，各 系统表现均可成为首发症状，因此临床医师应当十分熟悉慢性肾衰竭的病史特点，仔细询问病史和查 体，并重视肾功能的检查，以尽早明确诊断，防止误诊。对既往病史不明，或存在近期急性加重诱因的 病人，需与急性肾损伤鉴别，是否存在贫血、低钙血症、高磷血症、血PTH 升高、肾脏缩小等有助于本 病与急性肾损伤鉴别。如有条件，可尽早行肾活检以尽量明确导致慢性肾衰竭的基础肾脏病，积极寻 找引起肾功能恶化的可逆因素，延缓慢性肾脏病进展至慢性肾衰竭。

**(三)鉴别诊断**

慢性肾衰竭与肾前性氮质血症的鉴别并不困难，在有效血容量补足48～72小时后，肾前性氮质 血症病人肾功能即可恢复，而慢性肾衰竭肾功能则难以恢复。

慢性肾衰竭与急性肾损伤的鉴别，多数情况下并不困难，往往根据病人病史即可作出鉴别。在病 人病史欠详细时，可借助影像学检查(如B 超，CT 等)或肾图检查结果进行分析，如双肾明显缩小(糖 尿病肾病、肾脏淀粉样变性、多囊肾、双肾多发囊肿等疾病肾脏往往不缩小),或肾图提示慢性病变，则 支持慢性肾衰竭的诊断。

但需注意，慢性肾脏病有时可发生急性加重或伴发急性肾损伤。如慢性肾衰竭本身已相对较重， 或其病程加重过程未能反映急性肾损伤的演变特点，则称之为“慢性肾衰竭急性加重”(acute progression of CRF)。如果慢性肾衰竭较轻，而急性肾损伤相对突出，且其病程发展符合急性肾损伤演 变过程，则可称为“慢性肾衰竭基础上急性肾损伤”(acute on chronic renal failure),其处理原则基本与 急性肾损伤相同。

第十章 慢性肾衰竭 **523**

**【预防与治疗】**

**(一)早期防治对策和措施**

早期诊断，积极有效治疗原发疾病，避免和纠正造成肾功能进展、恶化的危险因素，是慢性肾衰竭 防治的基础，也是保护肾功能和延缓慢性肾脏病进展的关键。

CKD 的防治是系统性、综合性的，同时也需要个体化对策。对慢性肾脏病病人开展长期随访和 管理，有针对性地对病人进行治疗、延缓CKD 进展。首先要提高对慢性肾脏病的警觉，重视询问病 史、查体和肾功能的检查，即使对正常人群，也需每年筛查一次，努力做到早期诊断。同时，对已有的 肾脏疾患或可能引起肾损害的疾患(如糖尿病、高血压等)进行及时、有效的治疗，并需每年定期检查 尿常规、肾功能等至少2次或以上，以早期发现慢性肾脏病。

对诊断为慢性肾脏病的病人，要采取各种措施延缓慢性肾衰竭发生，防止进展至终末期肾病。其基 本对策是：①坚持病因治疗：如对高血压、糖尿病肾病、肾小球肾炎等，坚持长期合理治疗。②避免和消除 肾功能急剧恶化的危险因素。③阻断或抑制肾单位损害渐进性发展的各种途径，保护健存肾单位。对病人 血压、血糖、尿蛋白定量、血肌酐上升幅度、GFR 下降幅度等指标，都应当控制在“理想范围”(表5-10-2)。

**表5-10-2** **CKD-CRF病人血压、蛋白尿、血糖、HbA1c、GFR** **或Scr** **变化的治疗目标**

项 目

血压

CKD1~5期(尿白蛋白/肌酐≥30mg/g) CKD1~5期(尿白蛋白/肌酐<30mg/g)

血糖(糖尿病病人)

HbAlc(糖尿病病人)

蛋白尿

GFR下降速度

Scr升高速度

**目** **标**

<130/80mmHg

<140/90mmHg

空腹5.0～~7.2mmol/L,睡前6.1～8.3mmol/L

<7%

<0.5g/24h

<4ml/(min ·year)

<50μmol/(L ·year)

1. 及时、有效地控制高血压 24小时持续、有效地控制高血压，对保护靶器官具有重要作用。 目前认为CKD 病人血压控制目标需在130/80mmHg 以下。但需注意降压治疗的个体化，避免因过度 降压带来的副作用，

2.ACEI 和 ARB 的应用 ACEI 和 ARB 类药物具有良好降压作用，还有其独特的减少肾小球高 滤过、减轻蛋白尿的作用，主要通过扩张出球小动脉实现，同时也有抗氧化、减轻肾小球基底膜损害、 减少系膜基质沉积等作用。此外，ACEI 和 ARB 类药物还能减少心肌重塑，降低心血管事件的发生 率。但应注意双侧肾动脉狭窄、血肌酐>256μmol/L、明显血容量不足的情况下应慎用此类药物。

3. 严格控制血糖严格控制血糖，使糖尿病病人空腹血糖控制在5.0～7.2 mmol/L (睡前6.1~ 8.3mmol/L), 糖化血红蛋白(HbAlc)<7%, 可延缓慢性肾脏病进展。

4. 控制蛋白尿尽可能将蛋白尿控制在<0.5g/24h,或明显减轻微量白蛋白尿，均可改善疾病长 期预后，包括延缓病程进展和提高生存率。

5. 其他积极纠正贫血、应用他汀类药物、戒烟等，可能对肾功能有一定保护作用。

(二)营养治疗

限制蛋白饮食是治疗的重要环节，能够减少含氮代谢产物生成，减轻症状及相关并发症，甚至可 能延缓病情进展。 CKD1～2 期病人，无论是否有糖尿病，推荐蛋白摄入量0.8～1g/(kg ·d)。 从 CKD3 期起至没有进行透析治疗的病人，推荐蛋白摄入量0.6~0.8g/(kg ·d)。 血液透析及腹膜透析 病人蛋白质摄入量为1.0~1.2g/(kg ·d)。 在低蛋白饮食中，约50%的蛋白质应为高生物价蛋白，如 蛋、瘦肉、鱼、牛奶等。如有条件，在低蛋白饮食0.6g/(kg ·d) 的基础上，可同时补充适量0.075~ 0.12g/(kg ·d)α-酮酸制剂。

**524**



**第五篇** **泌尿系统疾病**

无论应用何种饮食治疗方案，都必须摄入足量热量， 一般为125.6～146.5kJ/(kg ·d)[30~ 35kcal/(kg ·d)],此外还需注意补充维生素及叶酸等营养素以及控制钾、磷等的摄入。磷摄入量一 般应<800mg/d。

**(三)慢性肾衰竭及其并发症的药物治疗**

**1.** **纠正酸中毒和水、电解质紊乱**

(1)纠正代谢性中毒：主要为口服碳酸氢钠，轻者1.5～3.0g/d即可；中、重度病人3～15g/d,必 要时可静脉输入。可将纠正酸中毒所需碳酸氢钠总量分3～6次给予，在48～72小时或更长时间后 基本纠正酸中毒。对有明显心力衰竭的病人，要防止碳酸氢钠输入量过多，输入速度宜慢，以免心脏 负荷加重。

(2)水、钠紊乱的防治：为防止出现水、钠潴留需适当限制钠摄入量，指南推荐钠摄入量不应超过 6～8g/d。 有明显水肿、高血压者，钠摄入量限制在2～3g/d(氯化钠摄入量5～7g/d),个别严重病例 可限制为1~2g/d(氯化钠2.5~5g/d)。 也可根据需要应用袢利尿剂(呋塞米、布美他尼等，呋塞米每 次20～200mg,2～3次/天);噻嗪类利尿剂及潴钾利尿剂对中、重度CRF 病人避免应用，因此时疗效 甚差，并可致血钾、尿酸升高及药物蓄积。对严重肺水肿、急性左心衰竭者，常需及时给予血液透析或 连续性肾脏替代治疗(CRRT), 以免延误治疗时机。

对轻、中度低钠血症， 一般不必积极处理，而应分析其不同原因，只对真性缺钠者谨慎补充钠盐。 对严重缺钠的低钠血症者，也应有步骤地逐渐纠正低钠状态。对“失钠性肾炎”病人，因其肾脏失钠 较多，故需要积极补钠，但这种情况比较少见。

(3)高钾血症的防治：首先应积极预防高钾血症的发生。 CKD3 期以上的病人应适当限制钾摄 入。当GFR<10ml/min 或血清钾水平>5.5mmol/L时，则应更严格地限制钾摄入。确诊高钾血症的病 人处理见本篇第九章。

2. 高血压的治疗 对高血压进行及时、合理的治疗，不仅是为了控制高血压的症状，也是为了保 护心、肾、脑等靶器官。 一般非透析病人应控制血压130/80mmHg 以下，维持透析病人血压不超过 140/90mmHg。ACEI、ARB、 钙通道阻滞剂(CCB)、 袢利尿剂、β受体拮抗剂、血管扩张剂等均可应用， 以 ACEI、ARB、CCB应用较为广泛。有研究分析显示ACEI 及 ARB 均可显著降低病人肾衰竭的发生 率，ACEI 还可以降低病人全因死亡率。 ACEI 及 ARB 有使血钾升高及一过性血肌酐升高的可能，在 使用过程中，应注意观察血钾和血肌酐水平的变化，在肾功能重度受损的人群中尤其应慎用。鉴于上 述潜在风险，国际指南目前尚不推荐将ACEI 和ARB 联合使用。

3. 贫血的治疗 如排除失血、造血原料缺乏等因素，透析病人若血红蛋白(Hb)<100g/L 可考虑 开始应用重组人促红细胞生成素(rHuEPO) 治疗，避免 Hb 下降至90g/L 以下；非透析病人若Hb< 100g/L,建议基于Hb 下降率、评估相关风险后，个体化决定是否开始使用rHuEPO 治疗。 一般开始用 量为每周80～120U/kg,分2~3次(或每次2000~3000U,每周2～3次),皮下或静脉注射，并根据病 人Hb 水平、Hb 升高速率等调整剂量；以皮下注射更为理想，既可达到较好疗效，又可节约用量的 1/4～1/3。对非透析病人，目前趋向于小剂量rHuEPO 疗法(2000~3000U,每周1~2次),疗效佳，副 作用小。 Hb 上升至110～120g/L即达标，不建议维持Hb>130g/L。 在维持达标的前提下，每个月调 整用量1次，适当减少rHuEPO 用量。个别透析病人对rHuEPO 低反应，应当首先分析影响rHuEPO 疗 效的原因，有针对性地调整治疗方案。新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂roxadustat是一种口服 纠正贫血的药物，为肾性贫血病人提供了新的剂型选择。

缺铁是影响rHuEPO 疗效的重要原因。根据铁贮备、利用等指标评估，可分为绝对缺铁与功能性 缺铁两大类。在应用rHuEPO 时，应同时监测血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT), 重视补充铁 剂。口服铁剂有琥珀酸亚铁、硫酸亚铁等，但部分透析病人口服铁剂吸收较差，常需经静脉途径补充 铁，常用为蔗糖铁。最新研究也指出，CKD3-5 期的非透析病人也可能需要静脉途径补充铁剂。

除非存在需要快速纠正贫血的并发症(如急性出血、急性冠脉综合征等),慢性肾衰竭贫血病人

第十章 慢性肾衰竭 **525**

通常不建议输注红细胞治疗。因其不仅存在输血相关风险，而且可导致致敏状态而影响肾移植疗效。

4. 低钙血症、高磷血症和肾性骨营养不良的治疗 对明显低钙血症病人，可口服1,25-(OH)₂D₃

(骨化三醇),0.25 μg/d,连服2～4周；如血钙和症状无改善，可将用量增加至0.5 μg/d;血钙纠正后， 非透析病人不推荐常规使用骨化三醇。凡口服骨化三醇的病人，治疗中均需要监测血钙、磷、PTH 浓 度，使维持性透析病人血iPTH 保持在150~300pg/ml。 对 于iPTH 明显升高(>500pg/ml)时，如无高 磷高钙，可考虑行骨化三醇冲击治疗；新型拟钙剂西那卡塞对于继发性甲状旁腺功能亢进有较好的治 疗作用，可用于合并高磷高钙的病人；iPTH 极度升高(>1000pg/ml)时需警惕甲状旁腺腺瘤的发生，需 借助超声、SPECT 甲状旁腺造影等检查协助诊断，必要时行外科手术切除。

GFR<30ml/min 时，除限制磷摄入外，可应用磷结合剂口服，如碳酸钙(含钙40%)、醋酸钙(含钙 25%)、司维拉姆、碳酸镧等，应在餐中服用效果最好。应尽可能限制含钙磷结合剂的使用，防止转移性 钙化的发生。司维拉姆、碳酸镧为新型不含钙的磷结合剂，可有效降低血磷水平而不增加血钙水平。

5. 防治感染 感染是导致慢性肾衰竭病人死亡的第二主要病因。平时应注意预防各种病原体 感染。抗生素的选择和应用原则与一般感染相同，但剂量需要根据GFR 水平调整。在疗效相近的情 况下，应选用肾毒性最小的药物。

6. 高脂血症的治疗非透析病人与一般高血脂病人治疗原则相同，应积极治疗，但应警惕降脂 药物所致肌病。对于50岁以上的非透析慢性肾脏病病人，即使血脂正常，仍可考虑服用他汀类药物 预防心血管疾病。对维持透析病人，高脂血症的标准宜放宽，血胆固醇水平保持在6.5～7.8mmol/L (250～300mg/dl),血甘油三酯水平保持在1.7～2.3mmol/L(150～200mg/dl) 为宜。而对于透析病 人， 一般不建议预防性服用他汀类药物。

7. 口服吸附疗法和导泻疗法 口服氧化淀粉、活性炭制剂或大黄制剂等，均是应用胃肠道途径 增加尿毒症毒素的排出。这些疗法主要应用于非透析病人，对减轻氮质血症起到一定辅助作用，但不 能依赖这些疗法作为治疗的主要手段，同时需注意并发营养不良，加重电解质紊乱、酸碱平衡紊乱的 可能。

8. 其他 ①糖尿病肾衰竭病人随着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。②高尿酸血症，如有痛风，参考相关章节。有研究显示别嘌醇治疗高尿酸血症有助于延 缓肾功能恶化，并减少心血管疾病风险，但需大规模循证医学证据证实。③皮肤瘙痒：口服抗组胺药 物，控制高磷血症及强化透析，对部分病人有效。

(四)肾脏替代治疗

对 于CKD4 期以上或预计6个月内需要接受透析治疗的病人，建议进行肾脏替代治疗准备。肾 脏替代治疗时机目前尚不确定。通常对于非糖尿病肾病病人，当GFR<10ml/min 并有明显尿毒症症 状和体征，则应进行肾脏替代治疗。对糖尿病肾病病人，可适当提前至GFR<15ml/min 时安排肾脏替 代治疗。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾脏移植。血液透析和腹膜透析疗效相近，各有优 缺点，临床上可互为补充。但透析疗法仅可部分替代肾脏的排泄功能(对小分子溶质的清除，仅相当 于正常肾脏的10%～15%),也不能代替肾脏内分泌和代谢功能，开始透析病人仍需积极纠正肾性高 血压、肾性贫血等。肾移植是目前最佳的肾脏替代疗法，成功的肾移植可恢复正常的肾功能(包括内 分泌和代谢功能)。

( 付 平 )

MT:9



**第十一章肾脏替代治疗**

肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析和腹膜透析可替代肾脏部分排泄功 能，成功的肾移植可完全恢复肾脏的功能，临床上需根据病人病情选择合适的肾脏替代治疗方式。

**【血液透析】**

**(** **一)原理与装置**

血液透析(hemodialysis,HD)简称血透，主要替代肾脏对溶质(主要是小分子溶质)和液体的清除 功能。其利用半透膜原理，通过溶质交换清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡，同时清除 过多的液体。溶质清除主要依靠弥散，即溶质依半透膜两侧溶液浓度梯度差从浓度高的一侧向浓度 低的一侧移动。溶质清除的另一种方式是对流，即依膜两侧压力梯度，水分和小于膜截留分子量的溶 质从压力高侧向压力低侧移动。在普通血液透析中弥散起主要作用，血液滤过时对流起重要作用。

血液透析时，血液经血管通路进入体外循环，在蠕动泵(血泵)的推动下进入透析器(内含透析膜)与 透析液发生溶质交换后再经血管通路回到体内(图5-11-1)。临床常用中空纤维透析器，由透析膜构成的 平行中空纤维束组成，血液流经纤维束内腔，而透析液在纤维束外流动。目前临床采用的透析膜材料以 改良纤维素膜和合成膜为主。成年病人所需透析膜的表面积通常在1.5～2.0m²以保证交换面积。

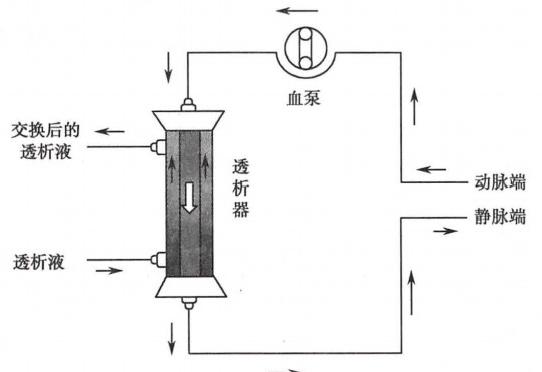


图5-11-1 血液透析体外循环示意图

透析液多用碳酸氢盐缓冲液，并含有钠、钾、钙、镁、氯、葡萄糖等物质。钠离子通常保持在生理浓 度，其余物质根据病人情况调整。糖尿病病人应使用生理糖浓度透析液。透析用水纯度对保证透析 质量至关重要，借由水处理系统来控制。

**(二)血管通路**

动静脉内瘘是目前最理想的永久性血管通路，包括自体血管和人造血管内瘘。常用自体动静脉 内痿选择桡动脉或肱动脉与头静脉或贵要静脉吻合，使前臂浅静脉“动脉化”,血液流速可达400ml/ min,且便于穿刺。 一般需在预计开始血液透析前至少1～3个月行内瘘成形术，以便于瘘管成熟、内 瘘功能评价或修复，以确保有功能的内瘘用于血液透析。对于无法建立自体动静脉内瘘者可行人造 血管内瘘，但血栓和感染发生率相对较高。

第十一章 肾脏替代治疗 **527**

建立血管通路的另一途径是放置经皮双腔深静脉导管，按其类型、用途可分为临时导管和长期导 管，分别应用于短期紧急使用及无法行内瘘手术或手术失败的长期血液透析病人。深静脉置管可选 择颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉。深静脉导管主要并发症为感染、血栓形成和静脉狭窄。

(三)适应证与治疗

1. 适应证 急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始血液透析治疗(参见本篇第九章和第十章)。 血液透析还可用于急性药物或毒物中毒，药物或毒素分子量低于透析器膜截留分子量、水溶性高、表 观容积小、蛋白结合率低、游离浓度高者(如乙醇、水杨酸类药物等)尤其适合血液透析治疗。此外， 血液透析还可应用于难治性充血性心力衰竭和急性肺水肿的急救，严重水、电解质、酸碱平衡紊乱等。

2. 抗凝治疗 血液透析时需合理使用抗凝治疗以防止透析器和血液管路中凝血。最常用的抗 凝剂是肝素， 一般首剂量0.3～0.5mg/kg,每小时追加5～10mg, 需根据病人凝血状态进行个体化调 整。存在活动性出血或明显出血倾向时，可选择小剂量肝素化、局部枸椽酸抗凝或无抗凝剂方式。

3. 透析剂量和充分性 血液透析一般每周3次，每次4～6小时，需调整透析剂量以达到透析充 分。透析不充分是引发各种并发症和导致长期透析病人死亡的常见原因。目前临床所用的透析充分 性概念以蛋白质代谢为核心，尿素清除指数(Kt/V) 是最常用的量化指标，其中K 代表透析器尿素清 除率，t代表单次透析时间，V 为尿素分布容积[约等于干体重(透析后体内过多液体全部或大部分被 清除后的病人体重)的0.57]。 Kt 乘积即尿素清除容积，除以V 则表示在该次透析中透析器清除尿素 容积占体内尿素分布容积的比例，因此Kt/V 可看作是透析剂量的一个指标，以1.2～1.4较为理想。

(四)并发症

1. 透析失衡综合征 血液透析中血尿素氮等溶质清除过快，细胞内、外液间渗透压失衡，引起颅内 压增加和脑水肿所致，多见于首次透析、透析前血肌酐和尿素水平很高、透析效率过高等情况，多发生于 透析中或透析后早期。表现为恶心、呕吐、烦躁、头痛，严重者出现惊厥、意识障碍、昏迷、甚至死亡。对首 次透析病人宜采用低效透析(如减慢血液流速、缩短透析时间、采用面积较小的透析器等)以预防。

2. 低血压 原因包括超滤过多过快、有效血容量不足、自主神经病变、服用降压药、透析中进食、 心律失常、心包积液、败血症、心肌缺血、透析膜反应等。应积极寻找病因，控制透析间期体重增长、调 整降压药、补充容量等。

3. 血栓 对于人工血管或深静脉导管透析，需长期抗凝，可选择低分子量肝素或吲哚布芬。

血液透析常见并发症还有空气栓塞、痛性肌痉挛、透析器首次使用综合征、发热、心律失常、低血 糖、出血和急性溶血等。

**(五)连续性肾脏替代治疗**

连续性肾脏替代治疗(CRRT) 是持续、缓慢清除溶质和水分的血液净化治疗技术的总称。传统上 需24小时维持治疗，可根据病人病情适当调整治疗时间。

CRRT 相对普通血液透析具有如下特点：①对血流动力学影响小，血液渗透压变化小；②可持续 清除溶质和水分，维持内环境稳定，并为肠内、外营养创造条件；③以对流清除为主，中、小分子物质同 时清除；④可实现床旁治疗与急救。因此CRRT 不仅限于肾脏功能替代，更成为各种危重症救治的重 要器官支持措施。适应证包括：重症急性肾损伤和慢性肾衰竭(如合并急性肺水肿、脑水肿、血流动力 学不稳定、高分解代谢等)、多器官衰竭、脓毒症、心肺体外循环、急性呼吸窘迫综合征、充血性心力衰 竭、急性重症胰腺炎、药物或毒物中毒、挤压综合征等。

**【腹膜透析)**

**(** **一)原理与装置**

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)简称腹透，利用病人自身腹膜为半透膜，通过向腹腔内灌注透析 液，实现血液与透析液之间溶质交换以清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡，同时清除过 多的液体。腹膜对溶质的转运主要通过弥散，对水分的清除主要通过超滤。溶质清除效率与毛细血 管和腹腔之间的浓度梯度、透析液交换量、腹膜透析液停留时间、腹膜面积、腹膜特性、溶质分子量等

528



第五篇 泌尿系统疾病

相关。水分清除效率主要与腹膜对水的通透性、腹膜面积、跨膜压渗透梯度等有关。

腹膜透析装置主要由腹膜透析管、连接系统、腹膜透析液组成。腹膜透析管是腹膜透析液进出腹 腔的通路，需手术置入，导管末端最佳位置是膀胱(子宫)直肠窝，因此处为腹腔最低位，且大网膜较 少，不易被包绕。腹膜透析管外段通过连接系统连接腹膜透析液。腹膜透析液有渗透剂、缓冲液、电 解质3种组分。葡萄糖是目前临床最常用的渗透剂，浓度有1.5%、2.5%、4.25%三种，浓度越高则超 滤作用越大，相同时间内清除水分越多，临床上需根据病人液体潴留程度选择相应浓度腹膜透析液。 新型腹膜透析液利用葡聚糖、氨基酸等作为渗透剂。

(二)适应证与治疗

1. 适应证急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始腹膜透析治疗(参见本篇第九章和第十章)。 因腹膜透析无需特殊设备、对血流动力学影响小、对残肾功能影响较小、无需抗凝等优势，对某些慢性 肾衰竭病人可优先考虑腹膜透析，如婴幼儿、儿童，心血管状态不稳定，明显出血或出血倾向，血管条 件不佳或反复动静脉造瘘失败，残余肾功能较好，血液透析就诊不便等。对于某些中毒性疾病、充血 性心衰等，如无血液透析条件，也可考虑腹膜透析。但存在腹膜广泛粘连、腹壁病变影响置管、严重腹 膜缺损者，不宜选择腹膜透析。

2. 腹膜透析疗法 多采用持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis,CAPD), 剂量为每天6~10L,白天交换3～4次，每次留腹4~6小时；夜间交换1次，留腹10～12小时。需个 体化调整处方，以实现最佳的溶质清除和液体平衡，并尽可能保护残余肾功能。

3. 腹膜转运功能评估 采用腹膜平衡试验(PET) 评估。腹膜转运功能分为高转运、高平均转 运、低平均转运、低转运4种类型。高转运者往往溶质清除较好，但超滤困难，容易出现容量负荷过 多，低转运者反之。对高转运者，可缩短留腹时间以保证超滤；对低转运者可适当增加透析剂量以增 加溶质清除。

4. 透析充分性评估 CAPD 每周尿素清除指数(Kt/V)≥1.7, 每周肌酐清除率(Ccr)≥50L/ 1.73m²,且病人无毒素蓄积或容量潴留症状，营养状况良好为透析充分。

(三)并发症

1. 腹膜透析管功能不良 常见腹膜透析管移位、腹膜透析管堵塞等。可采用尿激酶、增加活动、 使用轻泻剂以保持大便通畅等，如无效需手术复位或重新置管。

2. 感染 腹膜透析相关感染包括腹膜透析相关性腹膜炎、出口处感染和隧道感染，是腹膜透析 最常见的急性并发症，也是造成技术失败和病人死亡的主要原因之一。

腹膜透析相关腹膜炎的诊断标准为：①腹痛、腹膜透析液浑浊，伴或不伴发热；②透出液白细胞计 数>100/mm³, 且中性粒细胞占50%以上；③透出液培养有病原微生物生长(3项中符合2项或以上)。 腹膜炎一旦诊断明确，需立即抗感染治疗。经验抗生素选择需覆盖革兰阳性菌和阴性菌(如第一代头 孢菌素或万古霉素联合氨基苷类或第三代头孢菌素),腹腔内给药，及时根据药敏试验结果调整抗生 素。疗程至少2周，重症或特殊感染需3周或更长。如敏感抗生素治疗5天仍无改善者，需考虑拔除 腹膜透析管。如真菌感染，需立即拔管。

出口处感染和隧道感染统称腹膜透析导管相关感染，表现为出口处出现脓性或血性分泌物，周围 皮肤红斑、压痛或硬结，伴隧道感染时可有皮下隧道触痛。常见病原菌为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄 球菌、铜绿假单胞菌等，根据药敏试验结果使用抗生素，疗程2～3周。

3. 疝和腹膜透析液渗漏腹膜透析病人由于大量腹膜透析液留置于腹腔，引起腹内压力升高， 造成腹壁薄弱区形成疝。切口疝最常见，其次是腹股沟疝、脐疝等。对形成疝的病人，应减少腹膜透 析液留腹量，或改为夜间透析，同时手术修补。

腹膜透析液渗漏也与腹腔压力增高有关，腹膜透析液通过导管置入处渗入腹壁疏松组织，或通过 鞘状突进入阴囊、阴茎，引起生殖器水肿。或自膈肌薄弱区进入胸膜腔，导致胸腹瘘，常需改换为血液 透析，如胸腔积液不消退需手术修补。

第十一章 肾脏替代治疗 **529**

**【肾移植】**

肾移植是将来自供体的肾脏通过手术植入受者体内，从而恢复肾脏功能。成功的肾移植可全面 恢复肾脏功能，相比于透析病人生活质量更佳、维持治疗费用更低、存活率更高，已成为终末期肾病病 人首选治疗方式。目前肾移植手术已较为成熟，对其相关内科问题的管理是影响长期存活率的关键。

**(一)肾移植供、受者评估**

肾移植可由尸体供肾或活体供肾，后者肾移植的近、远期效果(人/肾存活)均更好，原因有：①供肾 缺血时间短，移植肾延迟复功发生率低；②等待移植时间短，从而维持透析时间短；③移植时机可选择，受 者术前状态可调整至最佳；④亲属活体供肾易获得理想的组织配型，术后排斥反应发生率较小。无论活体 供肾还是尸体供肾，均需排除可能传播给受者的感染性疾病和恶性肿瘤，并详尽评估肾脏解剖和功能状态。

肾移植适用于各种原因导致的终末期肾病，但需术前全面评估受者状态，包括心肺功能、预期寿 命，以及是否合并活动性感染(如病毒性肝炎、结核等)、新发或复发恶性肿瘤、活动性消化道溃疡、进 展性代谢性疾病(如草酸盐沉积症)等情况。对其他脏器(如心、肺、肝、胰等)存在严重慢性功能障碍 的病人可考虑行器官联合移植。

**(二)免疫抑制治疗**

肾移植受者需常规使用免疫抑制剂以抑制排斥反应。排斥反应发生机制复杂，单一免疫抑制剂 无法完全防止或抑制免疫应答的各个机制，因此不同作用位点的免疫抑制剂常常联合使用。 一方面 作用互补，可有效抑制排斥反应；另一方面可避免单一药物大剂量使用而导致不良反应增加。

肾移植免疫抑制治疗包括：①预防性用药：常采用以钙调磷酸酶抑制剂(环孢素或他克莫司)为 主的二联或三联方案(联合小剂量糖皮质激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、西罗莫司等)长期维持； ②治疗或逆转排斥反应：常采用甲泼尼龙、抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 或抗淋巴细胞球蛋白(ALG) 等冲 击治疗；③诱导治疗：用于移植肾延迟复功、高危排斥、二次移植等病人，常采用ATG、 抗 CD25 单克隆 抗体等，继以环孢素或他克莫司为主的免疫抑制治疗。

(三)移植物排斥反应

是肾移植主要并发症，分为超急性、加速性、急性和慢性排斥反应。

1. 超急性排斥反应 由于术前受者体内存在针对供者的抗体。 一般发生在移植肾血管开放后 即刻或48小时内。病理表现肾小球毛细血管和微小动脉血栓形成，可致广泛肾皮质坏死。目前尚无 有效治疗，可通过术前检测受者群体反应性抗体水平、供受者淋巴毒试验等进行预防。

2. 加速性排斥反应 机制未完全清楚，可能与受者体内存在针对供者抗体有关。常发生在移植 术后24小时至7天内，表现为发热、高血压、血尿、移植肾肿胀伴压痛、肾功能快速减退。病理表现肾 小球和间质小动脉病变为主，免疫组化可有肾小管周毛细血管补体C4d 沉积。治疗上需加强免疫抑 制治疗(如ATG、ALG 等),结合丙种球蛋白、血浆置换去除抗体，但效果较差。

**3.** **急性排斥反应** **(acute** **rejection,AR)** 是最常见的排斥反应， 一般发生于肾移植术后1~3

个月内，但术后任何时期均有可能发生。表现为尿量减少、移植肾肿胀、肾功能减退等。病理可分为 T 细胞介导的AR 与抗体介导的AR, 肾活检尤为必要， 一旦诊断应及时加强免疫抑制治疗，如甲泼尼 龙冲击，T 细胞介导者可联合ATG、ALG 等治疗，抗体介导者需联合丙种球蛋白、血浆置换去除抗体。

4. 慢性排斥反应多发生在肾移植术后数个月或数年，表现为肾功能进行性减退，常伴有蛋白 尿、高血压等。发病机制上以体液免疫反应为主，受者体内存在抗供者特异性抗体。病理表现包括肾 小球基底膜呈双轨征样改变、肾小管周毛细血管基底膜多层改变、间质纤维化/小管萎缩、动脉内膜纤 维性增厚等，伴有肾小管周毛细血管C4d 沉积。目前无特别有效疗法，可适当增加免疫抑制强度，对 症处理高血压等。如有抗供者特异性抗体，可考虑丙种球蛋白、血浆置换去除抗体。

**(** **四** **)** **预** **后**

肾移植受者术后1年存活率95%以上，5年存活率80%以上，而10年存活率达60%左右，远高于 维持血液透析或腹膜透析病人。其主要死亡原因为心血管并发症、感染和肿瘤等。

(陈江华)



**推荐阅读**



1.Goldman L,Schafer AI.Goldman's Cecil Medicine.25th ed.Philadelphia:Saunders Elsevier,2016.

2.Richard J Johnson,John Feehally,JurgenFloege. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Missouri:Elsevier Inc,2015.

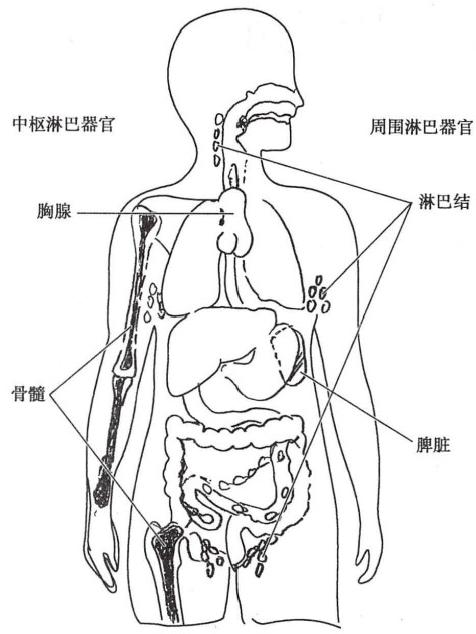
3.Brenner BM,Rector FC.The Kidney. 10th ed.Philadelphia:Saunders WB,2015.





**第六篇**

**血液系统疾病**





**第** **一** **章** **总** **论**

血液病学(hematology)是以血液和造血组织为主要研究对象的医学科学的一个独立分支学科。 血液系统主要由造血组织和血液组成。

【血液系统结构)

1. 造血组织与造血功能 造血组织是指生成血细胞的组织，包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏、脾 脏、胚胎及胎儿的造血组织(图6-1-1)。

不同时期的造血部位不同，可分为胚胎 期、胎儿期及出生后3个阶段的造血期：即中 胚叶造血期、肝脾造血期及骨髓造血期。卵黄 囊是胚胎期最早出现的造血场所。卵黄囊退 化后，由肝、脾代替其造血功能。胎儿第4～5 个月起，肝、脾造血功能逐渐减退，骨髓、胸腺 及淋巴结开始出现造血活动，出生后仍保持造 血功能。青春期后胸腺逐渐萎缩，淋巴结生成 淋巴细胞和浆细胞。骨髓成为出生后造血的 主要器官，当骨髓没有储备力量时， 一旦需要 额外造血，即由骨髓以外的器官(如肝、脾)来 参与造血，发生所谓髓外造血(extramedullary hemapoiesis)。

2. 血细胞生成与造血调节 现已公认各 种血液细胞与免疫细胞均起源于共同的骨髓 造血干细胞( hematopoietic stem cell,HSC),自 我更新与多向分化是HSC 的两大特征。血细 胞的发育如图6-1-2所示。

可以根据细胞表面抗原的特征来识别 HSC。 多能HSC 主要为CD34\* 的细胞群体，缺 乏属于各系细胞特有的抗原(Lin 抗原)。随

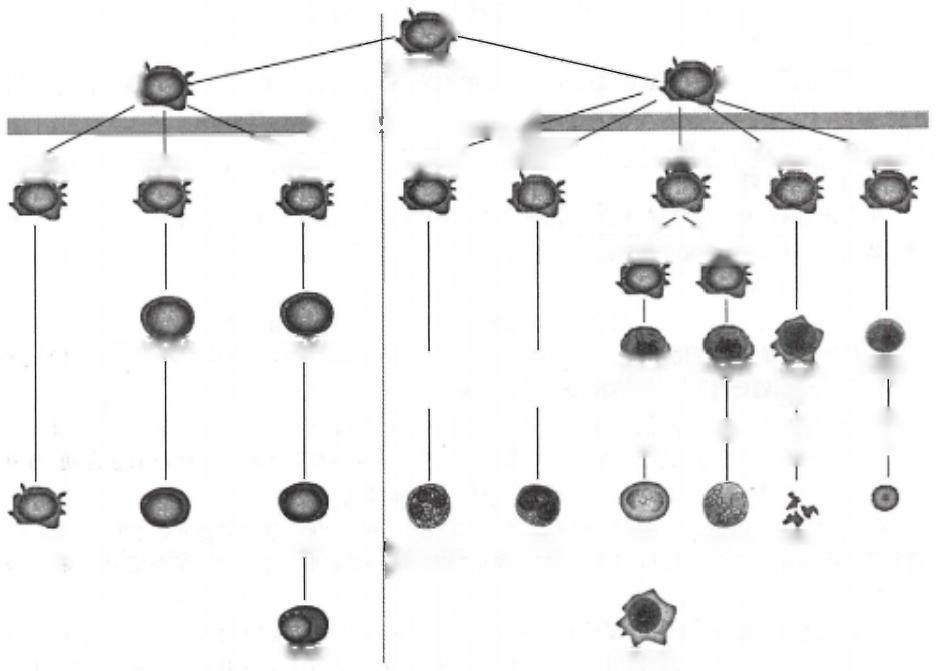
图6-1-1 造血组织结构示意图

着造血干细胞的分化成熟，细胞表面CD34 抗原的表达逐渐减少。髓系的祖细胞有CD34、CD33 等抗 原，淋巴系的祖细胞除CD34 外，还有CD38 和 HLA-DR 等抗原。目前研究发现CD34\* 细胞占骨髓有核 细胞的1%,在外周血中大约是0.05%。

血细胞生成除需要HSC 外，尚需正常造血微环境及正、负造血调控因子的存在。造血组织中的 非造血细胞成分，包括微血管系统、神经成分、网状细胞、基质及其他结缔组织，统称为造血微环境。 造血微环境可直接与造血细胞接触或释放某些因子，影响或诱导造血细胞的生成。

调控造血功能的体液因子，包括刺激各种祖细胞增殖的正调控因子，如促红细胞生成素(eryth- ropoietin,EPO)、集落刺激因子(colony-stimulating factor,CSF)及白细胞介素3(I-3) 等，同时亦有各 系的负调控因子，如肿瘤坏死因子- α(TNF- α)及干扰素- γ(IFN- γ)等，二者互相制约，维持体内造血 功能的恒定。

第 一 章总 论 533



全能干细胞

髓系多能干细胞

粒单核细胞生成血小板生成红细胞生成

淋系多能干细胞

多 能造 血 于 细 胞

NK 细胞 T.淋吧细胞生成 B-淋巴细胞生成 哦碱细胞 嗜酸细胞

单核细胞生成 粒细胞生成

T-淋巴母细胞 B-淋巴母细胞

嗜碱性 粒细胞

嗜酸性

粒细胞

原单核

细胞

前单核

细胞

原粒细胞

前髓细胞

原巨核

细胞

巨核

细胞

原红细胞

有核红

细胞

NK 细胞

T-淋巴细胞 B-淋巴细胞

嗜碱性分叶 核粒细胞

嗜酸性分叶 核粒细胞

单核细胞嗜中性分血小板 叶核粒细胞

红细胞

**浆细胞** 巨噬细胞

图6-1-2 血细胞发育示意图

**【血液系统疾病的分类】**

血液系统疾病指原发(如白血病)或主要累及血液和造血器官的疾病(如缺铁性贫血)。血液系 统疾病分类如下。

**1.** **红细胞疾病** 如各类贫血和红细胞增多症等。

**2.** **粒细胞疾病** 如粒细胞缺乏症、中性粒细胞分叶功能不全(Pelger-Huet 畸形)、惰性白细胞综 合征及类白血病反应等。

3. 单核细胞和巨噬细胞疾病 如炎症性组织细胞增多症等。

4. 淋巴细胞和浆细胞疾病 如各类淋巴瘤，急、慢性淋巴细胞白血病，嗜血细胞性淋巴组织细胞 增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH),多发性骨髓瘤等。

**5.** **造血干细胞疾病** 如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征 (MDS)、 骨髓增殖性肿瘤(MPNs) 以及急性髓系白血病(AML) 等。

**6.** **脾功能亢进**

**7.** **出血性及血栓性疾病** 如血管性紫癜、血小板减少性紫癜、凝血障碍性疾病、弥散性血管内凝 血以及血栓性疾病等。

血液病学除了血液系统疾病外，还包括输血医学( transfusion medicine)及造血干细胞移植。

**【血液系统疾病的诊断】**

血液病具有许多与其他疾病不同的特点，这是由血液和造血组织本身的特点所决定的。由于血 液以液体形式存在，不停地在体内循环，灌注着每一个器官的微循环，因此血液病的表现多为全身性。 同时由于血液是执行不同生理功能的血细胞和血浆成分的综合体，并且与造血组织共同构造一个完 整的动态平衡系统，血液病的症状与体征多种多样，往往缺乏特异性；实验室检查在血液病诊断中占 有突出地位；继发性血液学异常比原发性血液病更多见，几乎全身所有器官和组织的病变都可引起血

534



第六篇 血液系统疾病

象的改变，甚至有些还可引起严重或持久的血象异常，酷似原发性血液病。

**(** **一)病史采集**

血液病的常见症状有贫血，出血倾向，发热，肿块，肝、脾、淋巴结肿大，骨痛等。对每一位病人应 了解这些症状的有无及特点。还应询问有无药物、毒物或放射性物质接触史，营养及饮食习惯，手术 史，月经孕产史及家族史等。

**(二)体格检查**

皮肤黏膜颜色有无改变，有无黄疸、出血点及结节或斑块；舌乳头是否正常；胸骨有无压痛；浅表 淋巴结、肝、脾有无肿大，腹部有无肿块等。

**(三)实验室检查**

1. 正确的血细胞计数、血红蛋白测定以及血涂片细胞形态学的详细观察是最基本的诊断方法， 常可反映骨髓造血病理变化。

**2.** **网织红细胞计数** 反映骨髓红细胞的生成功能。

3. 骨髓检查及细胞化学染色 包括骨髓穿刺液涂片及骨髓活检，对某些血液病有确诊价值(如 白血病、骨髓瘤、骨髓纤维化等)及参考价值(如增生性贫血)。细胞化学染色对急性白血病的鉴别诊 断是必不可少的，如过氧化物酶、碱性磷酸酶、非特异性酯酶染色等。

4. 出血性疾病检查 出血时间、凝血时间、凝血酶原时间、白陶土部分凝血活酶时间、纤维蛋白 原定量为基本的检查。尚可做血块回缩试验、血小板聚集和黏附试验以了解血小板功能，亦有凝血因 子检测以评估体内凝血因子活性。

5. 溶血性疾病检查 常用的试验有游离血红蛋白测定、血浆结合珠蛋白测定、Rous试验、尿潜血 (血管内溶血);酸溶血试验、蔗糖溶血试验(阵发性睡眠性血红蛋白尿症);渗透脆性试验(遗传性球 形红细胞增多症);高铁血红蛋白还原试验(红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏);抗人球蛋白试验(自 身免疫性溶血性贫血)等以确定溶血原因。

6. 生化及免疫学检查 如缺铁性贫血的铁代谢检查，自身免疫性血液疾病及淋巴系统疾病常伴 有免疫球蛋白的异常、细胞免疫功能的异常及抗血细胞抗体异常。应用特异性单克隆抗体进行免疫 学分型已成为急性白血病诊断标准之一。免疫组化是淋巴瘤诊断的必需检查。

7. 细胞遗传学及分子生物学检查 如染色体检查及基因诊断。

8. 造血细胞的培养与测试技术

9. 器械检查 如超声波、电子计算机体层显像(CT)、 磁共振显像(MRI) 及正电子发射计算机体 层显像(PET/CT) 等对血液病的诊断有很大帮助。

10. 放射性核素 应用于红细胞寿命或红细胞破坏部位测定、骨髓显像、淋巴瘤显像等。

11. 组织病理学检查 如淋巴结或浸润包块的活检、脾活检以及体液细胞学病理检查。淋巴结 活检对诊断淋巴瘤及其与淋巴结炎、转移癌的鉴别有意义；脾活检主要用于脾显著增大的疾病；体液 细胞学检查包括胸腔积液、腹腔积液和脑脊液中的瘤细胞(或白血病细胞)的检查，对诊断、治疗和预 后判断有价值。

血液病的实验室检查项目繁多，如何从中选择恰当的检查来达到确诊目的，应综合分析，全面 考虑。

**【血液系统疾病的治疗】**

**(** **一)** **一** **般治疗**

包括饮食与营养及精神与心理治疗。

**(二)去除病因**

使病人脱离致病因素的作用。

**(三)保持正常血液成分及其功能**

**1.** **补充造血所需营养** 巨幼细胞贫血时，补充叶酸和(或)维生素 B₂ (Vit B₂);缺铁性贫血时补

第一章总 论 **535**

充铁剂。

**2.** **刺激造血** 如慢性再生障碍性贫血时应用雄激素刺激造血；粒细胞减少时应用粒细胞集落刺 激因子刺激中性粒细胞释放等。

**3.** **脾切除** 切脾去除体内最大的单核-巨噬细胞系统器官，减少血细胞的破坏与潴留，从而延长 血细胞的寿命。切脾对遗传性球形红细胞增多症所致的溶血性贫血有确切疗效。

4. 过继免疫治疗 如给予干扰素或在异基因造血干细胞移植后的供者淋巴细胞输注(DLI)。

5. 成分输血及抗生素的使用 严重贫血或失血时输注红细胞，血小板减少、有出血危险时补充 血小板。白细胞减少有感染时予以有效的抗感染药物治疗。

(四)去除异常血液成分和抑制异常功能

1. 化疗 联合使用作用于不同周期的化疗药物可杀灭病变细胞。

**2.** **放疗** γ射线、X 射线等电离辐射杀灭白血病或淋巴瘤细胞。

**3.** **诱导分化** 我国科学家发现全反式维A 酸(all-trans retinoic acid,ATRA)、三氧化二砷(arsenic

trioxide,ATO)通过诱导分化，可使异常早幼粒细胞加速凋亡或使其分化为正常成熟的粒细胞，是特异 性去除白血病细胞的新途径。

**4.** **治疗性血液成分单采** 通过血细胞分离器选择性地去除血液中某一成分，可用于治疗MPNs、 白血病等。血浆置换术可治疗巨球蛋白血症、某些自身免疫病、同种免疫性疾病及血栓性血小板减少 性紫癜等。

**5.** **免疫抑制** 使用糖皮质激素、环孢素及抗淋巴/胸腺细胞球蛋白等，减少淋巴细胞数量，抑制 其异常功能以治疗自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血及异基因造血干细胞移植时发生的移植 物抗宿主病等。

**6.** **抗凝及溶栓治疗** 如弥散性血管内凝血时为防止凝血因子进一步消耗，采用肝素抗凝。血小 板过多时为防止血小板异常聚集，可使用双嘧达莫等药物。 一旦有血栓形成，可使用尿激酶等溶栓， 以恢复血流通畅。

**(五)靶向治疗**

如酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓系白血病(CML)。

**(六)表观遗传学抑制**

如组蛋白去乙酰化酶(HDAC) 口服抑制剂西达本胺，用于治疗复发及难治性外周T 细胞淋巴瘤； 去甲基化药物5-氮杂-2-脱氧胞苷一线治疗老年MDS 及 AML。

(七)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)

通过预处理，去除异常的骨髓造血组织，然后植入健康的HSC, 重建造血与免疫系统。 HSCT 是一 种可能根治血液系统恶性肿瘤和遗传性疾病等的综合性治疗方法。

**(八)细胞免疫治疗**

嵌合抗原受体T(CAR-T) 细胞免疫治疗在急性淋巴细胞白血病(ALL) 及非霍奇金淋巴瘤治疗中 有显著作用。

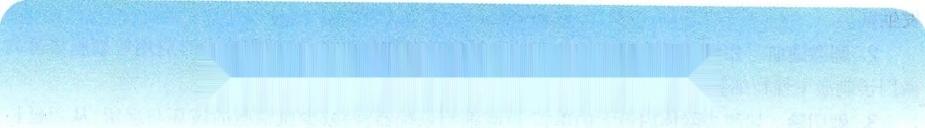
**【血液病学的进展与展望】**

近10年来，血液病学，特别是血液恶性肿瘤学，是当今世界医学研究中最引人注目的学科之一。 从18世纪发现血细胞以来，近200年的基础与临床的结合使血液病研究进入了崭新的纪元；自18世 纪发现白血病以来，到21世纪已可使儿童ALL 和成人急性早幼粒细胞白血病(APL) 获得75%治愈 的临床疗效；血液系统恶性肿瘤的诊断已从形态学发展到分子生物学、基因学的高水平阶段；治疗已 从既往的化疗进展到诱导分化、靶基因治疗、HSCT 治疗、细胞免疫治疗，成为治疗恶性肿瘤的新典范。

未来血液病学的发展方向是探索新的治疗靶点、生物效应治疗、基因治疗等领域，血液学的发展 必将带动其他医学领域的发展。

(周 晋)





**第** **二** **章** **贫** **血** **概** **述**

贫血是指人体外周血红细胞容量减少，低于正常范围下限，不能运输足够的氧至组织而产生的综 合征。由于红细胞容量测定较复杂，临床上常以血红蛋白(Hb) 浓度来代替。我国血液病学家认为在 我国海平面地区，成年男性Hb<120g/L,成年女性(非妊娠)Hb<110g/L,孕妇Hb<100g/L即为贫血。

国外一般都以1972年WHO 制定的诊断标准为基础，即在海平面地区，Hb 低于下述水平诊断为 贫血：6个月到<6岁儿童110g/L,6～14 岁儿童120g/L,成年男性130g/L,成年女性120g/L,孕妇 110g/L。应注意，婴儿、儿童及妊娠妇女的Hb 浓度较成人低，久居高原地区居民的Hb 正常值较海平 面居民为高。同时在妊娠、低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾大及巨球蛋白血症时，血浆容量增加，此 时即使红细胞容量是正常的，但因血液被稀释，Hb 浓度降低，容易被误诊为贫血；在脱水或失血等循 环血容量减少时，由于血液浓缩，Hb 浓度增高，即使红细胞容量减少，有贫血也不容易表现出来，容易 漏诊。因此，在判定有无贫血时，应考虑上述影响因素。

**【分类】**

基于不同的临床特点，贫血有不同的分类。如：按贫血进展速度分急、慢性贫血；按红细胞形态分 大细胞性贫血、正常细胞性贫血和小细胞低色素性贫血(表6-2-1);按Hb 浓度分轻度、中度、重度和极 重度贫血(表6-2-2);按骨髓红系增生情况分增生不良性贫血(如再生障碍性贫血)和增生性贫血(除 再生障碍性贫血以外的贫血)等。诸种分类虽对辅助诊断和指导治疗有一定意义，但下列依据发病机 制或(和)病因的分类更能反映贫血的病理本质。

**表6-2-** **1贫血的细胞学分类**

**类** **型**

大细胞性贫血

正常细胞性贫血

MCV(fl)

>100

80～100

MCHC(%)

32～35

32～35

**常见疾病**

巨幼细胞贫血、伴网织红细胞大量增生的溶血性贫血、骨 髓增生异常综合征、肝疾病

再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、溶血性贫血、

骨髓病性贫血、急性失血性贫血

小细胞低色素性贫血 <80 注：MCV, 红细胞平均体积；MCHC,

<32 缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、珠蛋白生成障碍性贫血 平均红细胞血红蛋白浓度

**表6-2-2** **贫血的严重度划分标准**

|  |
| --- |
| 血红蛋白浓度 <30g/L 30～59g/L 60～90g/L >90g/L |

贫血严重程度 极重度 重度 中度 轻度

**(一)红细胞生成减少性贫血**

红细胞生成主要取决于三大因素：造血细胞、造血调节、造血原料。①造血细胞：包括多能造血干 细胞、髓系干祖细胞及各期红系细胞。②造血调节：包括细胞调节和因子调节。细胞调节如骨髓基质 细胞、淋巴细胞的影响和造血细胞本身的凋亡(程序化死亡);因子调节如干细胞因子(stem cell factor,SCF)、白细胞介素(IL)、粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)、 粒系集落刺激因子(G-CSF)、红细胞 生成素(EPO)、 血小板生成素(TPO)、 血小板生长因子(TGF)、TNF 和IFN 等正负调控因子。③造血 原料：是指造血细胞增殖、分化、代谢以及细胞构建必需的物质，如蛋白质、脂类、维生素(叶酸、Vit B₂ 等)、微量元素(如铁、铜、锌)等。这些因素中的任何一种发生异常都可能导致红细胞生成减少，进而

第二章 贫 血 概 述 **537**

发生贫血。

1. 造血干/祖细胞异常所致贫血

(1)再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA):AA的发病与原发和继发的造血干祖细胞缺陷有关， 是一种骨髓造血功能衰竭症(详见本篇第五章)。

(2)纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia,PRCA):PRCA是指骨髓红系造血干祖细胞 受到不同的病理因子影响发生改变，进而引起的单纯红细胞减少性贫血。依据病因，该病可分为先天 性和后天性两类。先天性PRCA 即 Diamond-Blackfan综合征，系遗传所致；后天性PRCA 包括原发、继 发两亚类。20世纪70年代以来，有学者发现部分原发性PRCA 病人血清中有自身EPO 或幼红细胞 抗体。继发性PRCA 主要有药物相关型、感染相关型(细菌和病毒，如微小病毒B19、肝炎病毒等)、自 身免疫病相关型、淋巴细胞增殖性疾病相关型(如胸腺瘤、淋巴瘤、浆细胞病和淋巴细胞白血病等)、 部分髓系恶性克隆性疾病相关型(如白血病前期)以及急性再生障碍危象等。根据疾病进程和病人 年龄，可将PRCA 分为急性型、慢性幼儿型(先天性)和慢性成人型。

(3)先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia,CDA):CDA是一类遗传性 红系干祖细胞良性克隆异常所致的、以红系无效造血和形态异常为特征的难治性贫血。根据遗传方 式，该病可分为常染色体隐性遗传型和显性遗传型。

(4)造血系统恶性克隆性疾病：包括骨髓增生异常综合征及各类造血系统肿瘤性疾病。这些疾 病由于多能造血干细胞或髓系干祖细胞发生了质的异常，高增生、低分化，甚至造血调节也受到影响， 从而使正常成熟红细胞减少而发生贫血。

**2.** **造血调节异常所致贫血**

(1)骨髓基质细胞受损所致贫血：骨髓坏死、骨髓纤维化、骨髓硬化症、大理石病、各种髓外肿瘤 性疾病的骨髓转移以及各种感染或非感染性骨髓炎，均可因损伤骨髓基质细胞及造血微环境(也可损 伤造血细胞)而影响血细胞生成，导致贫血。

(2)淋巴细胞功能亢进所致贫血：T 细胞功能亢进可通过细胞毒性T 细胞直接杀伤(穿孔素),和 (或)T 细胞因子介导造血细胞凋亡而使造血功能衰竭(AA)。B 细胞功能亢进可产生抗骨髓细胞自 身抗体，进而破坏或抑制造血细胞导致造血功能衰竭(免疫相关性全血细胞减少)。

(3)造血调节因子水平异常所致贫血：肾功能不全、垂体或甲状腺功能减退、肝病等均可因产生 EPO 不足而导致贫血。肿瘤性疾病或某些病毒感染会诱导机体产生较多的TNF、IFN、炎症因子等造 血负调控因子，故也会抑制造血，导致贫血。近年发现hepcidin是调节饮食中铁吸收和巨噬细胞中铁 释放的主要激素，贫血和低氧时其分泌减少，促进红细胞对铁的利用，然而，感染和炎症细胞因子诱导 hepcidin分泌，使血浆中游离铁浓度减低，导致铁利用障碍。慢性病性贫血(anemia of chronic disease, ACD) 即属此类。

(4)造血细胞凋亡亢进所致贫血：有学者提出阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH) 有“双重发病机 制”:一为PIG-A 基因突变，PNH 克隆细胞获得内在抗凋亡特性，异常造血克隆扩增；二为T 细胞介导 的正常造血细胞凋亡。 AA 的髓系造血功能衰竭主要是凋亡所致。

**3.** **造血原料不足或利用障碍所致贫血**

(1)叶酸或维生素B₁₂ 缺乏或利用障碍所致贫血：由于各种生理或病理因素导致机体叶酸或维生 素B₂ 绝对或相对缺乏或利用障碍所引起的巨幼细胞贫血，是临床上常见的贫血之一 (详见本篇第四 章)。

(2)缺铁和铁利用障碍性贫血：这是临床上最常见的贫血。缺铁和铁利用障碍影响血红素合成， 故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。该类贫血的红细胞形态变小，中央淡染区扩大，属于 小细胞低色素性贫血(详见本篇第三章)。

**(二)红细胞破坏过多性贫血**

即 溶 血 性 贫 血(HA) (详见本篇第六章)。

538 第六篇 血液系统疾病

(三)失血性贫血

失血性贫血根据失血速度分急性和慢性，根据失血量分轻、中、重度，根据失血的病因分出凝血性 疾病(如特发性血小板减少性紫癜、血友病和严重肝病等)和非出凝血性疾病(如外伤、肿瘤、结核、支 气管扩张、消化性溃疡、肝病、痔疮、泌尿生殖系统疾病等)。慢性失血性贫血往往合并缺铁性贫血。

**【临床表现】**

贫血最常见的全身症状为乏力，临床表现与5个因素有关：贫血的病因(包括引起贫血的相关疾 病),贫血导致血液携氧能力下降的程度，贫血时血容量下降的程度，发生贫血的速度和血液、循环、呼 吸等系统对贫血的代偿和耐受能力。贫血的主要临床表现如下。

1. 神经系统头痛、眩晕、萎靡、晕厥、失眠、多梦、耳鸣、眼花、记忆力减退、注意力不集中是贫血 常见的症状。其中有些是贫血导致脑组织缺氧所致，有些是急性失血性贫血引起血容量不足或血压 降低所致，有些是严重的溶血引起高胆红素血症或高游离血红蛋白血症所致，有些是引起贫血的原发 病(如白血病中枢神经系统浸润)所致，甚至可能是贫血并发颅内或眼底出血所致(如再生障碍性贫 血)。肢端麻木可由贫血并发的末梢神经炎所致，特别多见于维生素B₂ 缺乏性巨幼细胞贫血。小儿 患缺铁性贫血时可哭闹不安、躁动甚至影响智力发育。

2. 皮肤黏膜 苍白是贫血时皮肤、黏膜的主要表现，其机制主要是贫血通过神经体液调节引起 有效血容量重新分布，为保障重要脏器(如脑、心、肾、肝、肺等)供血，相对次要脏器(如皮肤、黏膜)则 供血减少；另外，由于单位容积血液内红细胞和Hb 含量减少，也会引起皮肤、黏膜颜色变淡。粗糙、缺 少光泽甚至形成溃疡是贫血时皮肤、黏膜的另一类表现，这除了与贫血导致皮肤、黏膜供血减少和营 养不足有关外，还可能与贫血的原发病(如叶酸、维生素B₂ 缺乏、缺铁以及自身免疫病等)有关。溶血 性贫血(特别是血管外溶血性贫血)可引起皮肤、黏膜黄染，某些造血系统肿瘤性疾病引起的贫血可 并发皮肤损害(如绿色瘤等)。

3. 呼吸系统 轻度贫血，由于机体有一定的代偿和适应能力，平静时呼吸次数可能不增加；活动 后机体处于低氧和高二氧化碳状态，刺激呼吸中枢，进而引起呼吸加快加深。重度贫血时，即使平静 状态也可能有气短甚至端坐呼吸。另外，贫血的并发症和引起贫血的原发病也可能影响呼吸系统，如 再生障碍性贫血合并呼吸道感染、白血病性贫血引起呼吸系统浸润、红斑狼疮性贫血并发“狼疮肺”、 长期反复输血导致“含铁血黄素肺”等，均可引起相应的肺部症状、体征和X 线表现。

4. 循环系统急性失血性贫血时循环系统的主要表现是对低血容量的反应，如外周血管的收 缩、心率的加快、主观感觉的心悸等。非失血性贫血由于血容量不低，故循环系统的主要表现是心脏 对组织缺氧的反应：轻度贫血时，安静状态下可无明显表现，仅活动后有心悸、心率加快；中、重度贫血 时，无论何种状态均可出现心悸和心率加快，且贫血愈重，活动量愈大，心脏负荷愈重，症状愈明显；长 期贫血，心脏超负荷工作且供血不足，会导致贫血性心脏病，此时不仅有心率变化，还可有心律失常、 心脏结构异常，甚至心功能不全。多次输血导致“血色病”,也会引起心功能不全和心率、心律的改 变。某些引起贫血的原发病累及心脏和血管，也会出现相应的改变。

5. 消化系统 凡是能引起贫血的消化系统疾病，在贫血前或贫血同时可有原发病的表现。某些 消化系统以外的疾病可引起贫血，也可同时累及消化系统。贫血本身可影响消化系统，出现功能甚至 结构的改变，如消化腺分泌减少甚至腺体萎缩，进而导致消化功能减低、消化不良，出现腹部胀满、食 欲减低、大便规律和性状的改变等。长期慢性溶血可合并胆道结石和(或)炎症。缺铁性贫血可有吞 咽异物感。钩虫病引起的缺铁性贫血可合并异嗜症。巨幼细胞贫血或恶性贫血可引起舌炎、舌乳头 萎缩、牛肉舌、镜面舌等。

**6.** **泌尿系统** 肾性贫血在贫血前和贫血同时有原发肾疾病的临床表现。血管外溶血出现胆红 素尿和高尿胆原尿；血管内溶血出现游离血红蛋白和含铁血黄素尿，重者甚至可发生游离血红蛋白堵

塞肾小管，进而引起少尿、无尿、急性肾衰竭。急性重度失血性贫血可因血容量不足而致肾血流量减

少，进而引起少尿甚至无尿，持续时间过长可致肾功能不全。



第二章 贫 血 概 述 **539**

7. 内分泌系统孕妇分娩时，因大出血，贫血可导致垂体缺血坏死而发生希恩综合征。长期贫 血会影响甲状腺、性腺、肾上腺、胰腺的功能，会改变EPO 和胃肠激素的分泌。某些自身免疫病不仅 可影响造血系统，且可同时累及一个甚至数个内分泌器官，导致激素分泌异常。

8. 生殖系统长期贫血会使睾丸的生精细胞缺血、坏死，进而影响睾酮的分泌，减弱男性特征； 对女性，贫血除影响女性激素的分泌外，还可因合并凝血因子及血小板量或质的异常而导致月经 过多。

9. 免疫系统 所有继发于免疫系统疾病的贫血病人，均有原发免疫系统疾病的临床表现。贫血 本身也会引起免疫系统的改变，如红细胞减少会降低红细胞在抵御病原微生物感染过程中的调理素 作用，红细胞膜上C3 的减少会影响机体的非特异性免疫功能。贫血病人反复输血会影响T 细胞亚 群。某些治疗贫血的药物能改变病人的免疫功能。

10. 血液系统 外周血的改变主要表现在血细胞量、形态和生化成分上，某些情况下还可合并血 浆或血清成分的异常。血细胞量的改变首先是红细胞减少，相应的Hb、血细胞比容减低以及网织红 细胞量的改变，其次是有时合并白细胞或血小板量的异常(包括白细胞分类的异常)。血细胞形态的 改变包括大、小、正细胞性贫血，以及异形红细胞和异形白细胞、血小板。红细胞生化成分的异常有两 方面： 一是红细胞内合成较多的2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG), 以降低Hb 对氧的亲和力，使氧解离曲 线右移，组织获得更多的氧；二是因贫血种类不同而异的改变，如红细胞膜、酶、Hb 的异常以及某些贫 血时并发的白细胞和血小板质的改变。血浆或血清成分的改变多见于浆细胞病性贫血(M 蛋白增多 及钙、磷水平变化等)、溶血性贫血(游离Hb 增高、结合珠蛋白降低、血钾增高、间接或直接胆红素增 高等)、合并弥散性血管内凝血的贫血(血浆各类凝血因子、纤溶成分均发生异常)、肝病性贫血和肾 性贫血(低蛋白血症和代谢产物累积)等。造血器官的改变主要在骨髓，不同类型的贫血，骨髓有核 细胞的多寡(即增生度)不同，不同病因或不同发病机制的贫血，其骨髓粒、红、单核、巨核、淋巴细胞 系各阶段的形态、比例、位置、超微结构、组化反应、抗原表达、染色体核型、癌基因重排、过度表达以及 体外干祖细胞集落培养等情况可能千差万别；造血系统肿瘤性疾病所致的贫血可能还会合并肝、脾、 淋巴结肿大；溶血性贫血可能合并肝或脾大；骨髓纤维化症和脾功能亢进性贫血合并脾大。

**【诊断】**

应详细询问现病史和既往史、家族史、营养史、月经生育史及危险因素暴露史等。从现病史了解 贫血发生的时间、速度、程度、并发症、可能诱因、干预治疗的反应等。既往史可提供贫血的原发病线 索。家族史提供发生贫血的遗传背景。营养史和月经生育史对缺铁、缺叶酸或维生素B₂ 等造血原料 缺乏所致的贫血、失血性贫血有辅助诊断价值。危险因素(射线、化学毒物或药物、疫区或病原微生物 等)暴露史对造血组织受损和感染相关性贫血的诊断至关重要。

全面体检有助于了解：①贫血对各系统的影响：皮肤、黏膜苍白程度，心率或心律改变，呼吸姿势 或频率异常等；②贫血的伴随表现：溶血(如皮肤、黏膜、巩膜黄染，胆道炎症体征，肝大或脾大等)、出 血(如皮肤黏膜紫癜或瘀斑，眼底、中枢神经系统、泌尿生殖道或消化道出血体征等)、浸润(如皮肤绿 色瘤、皮下肿物、淋巴结肿大、肝大或脾大等)、感染(如发热及全身反应、感染灶体征等)、营养不良 (如皮肤、黏膜或毛发干燥、黏膜溃疡、舌乳头萎缩、匙状甲或神经系统深层感觉障碍等)、自身免疫 (如皮肤、黏膜损害、关节损害)等。

贫血的实验室检查分为血常规、骨髓和贫血发病机制检查。

1. 血常规检查血常规检查可以确定有无贫血，贫血是否伴白细胞或血小板数量的变化。红细 胞参数(MCV、MCH 及 MCHC) 反映红细胞大小及Hb 改变，为贫血的病理机制诊断提供相关线索(表 6-2-1)。Hb测定为贫血严重程度的判定提供依据(表6-2-2)。网织红细胞计数间接反映骨髓红系增 生(或对贫血的代偿)情况。外周血涂片可观察红细胞、白细胞、血小板数量或形态改变，有否疟原虫 和异常细胞等。

2. 骨髓检查包括骨髓细胞涂片分类和骨髓活检。涂片分类反映骨髓细胞的增生程度、细胞成

540 第六篇 血液系统疾病

分、比例和形态变化。活检反映骨髓造血组织的结构、增生程度、细胞成分和形态变化。骨髓检查提 示贫血时注意造血功能高低及造血组织是否出现肿瘤性改变，是否有坏死、纤维化或大理石变，是否 有髓外肿瘤浸润等。依据骨髓检查评价病人造血功能时，必须注意骨髓取样的局限性， 一个部位骨髓 增生减低或与血常规结果矛盾时，应做多部位骨髓检查。

3. 贫血的发病机制检查 包括缺铁性贫血的铁代谢及引起缺铁的原发病检查；巨幼细胞贫血的 血清叶酸和维生素B₂ 水平测定及导致此类造血原料缺乏的原发病检查；失血性贫血的原发病检查； 溶血性贫血的红细胞膜、酶、珠蛋白、血红素、自身抗体、同种抗体或PNH 克隆等检查；骨髓造血功能 衰竭性贫血的造血细胞质异常(如染色体、抗原表达、细胞周期、功能、基因等)、T 细胞调控(T 细胞亚 群及其分泌的因子)、B 细胞调控(骨髓细胞自身抗体)检查，以及造血系统肿瘤性疾病和其他系统继 发贫血的原发病检查。

分析从采集病史、体格检查和实验室检查获得的有关贫血的临床资料，通常可以查明贫血的发病 机制或病因，作出贫血的疾病诊断。

**【治疗】**

贫血性疾病的治疗分“对症”和“对因”两类。

1. 对症治疗 目的是减轻重度血细胞减少对病人的致命影响，为对因治疗发挥作用赢得时间。 具体内容包括：重度贫血病人、老年人或合并心肺功能不全的贫血病人应输红细胞，纠正贫血，改善体 内缺氧状态；急性大量失血病人应及时输血或红细胞及血浆，迅速恢复血容量并纠正贫血；对贫血合 并出血者，应根据出血机制的不同采取不同的止血治疗(如重度血小板减少应输注血小板);对贫血 合并感染者，应酌情予抗感染治疗；对贫血合并其他脏器功能不全者，应根据脏器的不同及功能不全 的程度而施予不同的支持治疗；先天性溶血性贫血多次输血并发血色病者应予祛铁治疗。

2. 对因治疗 实乃针对贫血发病机制的治疗。如缺铁性贫血补铁及治疗导致缺铁的原发病；巨 幼细胞贫血补充叶酸或维生素B₂ ; 溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术；遗传性球形红细胞增多 症脾切除有肯定疗效；造血干细胞质异常性贫血采用造血干细胞移植；AA 采用抗淋巴/胸腺细胞球蛋 白、环孢素及造血正调控因子(如雄激素、G-CSF、GM-CSF 或 EPO 等);ACD 及肾性贫血采用EPO; 肿 瘤性贫血采用化疗或放疗；免疫相关性贫血采用免疫抑制剂；各类继发性贫血治疗原发病等。

(邵宗鸿)





**第三章缺铁性贫血**

当机体对铁的需求与供给失衡，导致体内贮存铁耗尽(iron depletion,ID),继之红细胞内铁缺乏 (iron deficient erythropoiesis,IDE),最终引起缺铁性贫血(iron deficiency anemia,IDA)。IDA是铁缺乏 症(包括 ID、IDE和 IDA) 的最终阶段，表现为缺铁引起的小细胞低色素性贫血及其他异常。缺铁和铁 利用障碍影响血红素合成，故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。

根据病因可将其分为铁摄入不足(婴幼儿辅食添加不足、青少年偏食等)、需求量增加(孕妇)、吸 收不良(胃肠道疾病)、转运障碍(无转铁蛋白血症、肝病、慢性炎症)、丢失过多(妇女月经量增多、痔 疮出血等各种失血)及利用障碍(铁粒幼细胞贫血、铅中毒、慢性病性贫血)等类型。

**【流行病学】**

IDA 是最常见的贫血。其发病率在发展中国家、经济不发达地区、婴幼儿、育龄妇女明显增高。 上海地区人群调查显示：铁缺乏症的年发病率在6个月～2岁婴幼儿为75.0%～82.5%、妊娠3个月 以上妇女为66.7%、育龄妇女为43.3%、10～17岁青少年为13.2%;以上人群 IDA 患病率分别为 33.8%～45.7%、19.3%、11.4%和9.8%。

**【铁代谢】**

人体内铁分两部分：其一为功能状态铁，包括血红蛋白铁(占体内铁的67%)、肌红蛋白铁(占体 内铁的15%)、转铁蛋白铁(3～4mg)、乳铁蛋白、酶和辅因子结合的铁；其二为贮存铁(男性1000mg, 女性300～400mg),包括铁蛋白和含铁血黄素。铁总量在正常成年男性为50～55mg/kg,女性35~ 40mg/kg。 正常人每天造血需20~25mg 铁，主要来自衰老破坏的红细胞。正常人维持体内铁平衡需 每天从食物中摄铁1~1.5mg,孕、乳妇2～4mg。 动物食品铁吸收率高(可达20%),植物食品铁吸收 率低(1%~7%)。铁吸收部位主要在十二指肠及空肠上段。食物铁状态(三价、二价铁)、胃肠功能 (酸碱度等)、体内铁贮量、骨髓造血状态及某些药物(如维生素 C) 均会影响铁吸收。吸收入血的二 价铁经铜蓝蛋白氧化成三价铁，与转铁蛋白结合后转运到组织或通过幼红细胞膜转铁蛋白受体胞饮 入细胞内，再与转铁蛋白分离并还原成二价铁，参与形成血红蛋白。最新的研究发现，肝脏分泌的铁 调素(hepcidin)是食物铁自肠道吸收和铁从巨噬细胞释放的主要负调控因子。铁调素的表达受机体 铁状况、各种致炎因子、细菌、内毒素脂多糖和细胞因子等各种因素调节。多余的铁以铁蛋白和含铁 血黄素形式贮存于肝、脾、骨髓等器官的单核-巨噬细胞系统，待铁需要增加时动用。人体每天排铁不 超过1mg,主要通过肠黏膜脱落细胞随粪便排出，少量通过尿、汗液排出，哺乳期妇女还通过乳汁 排出。

【病因和发病机制】

( 一 )病因

1. 需铁量增加而铁摄入不足 多见于婴幼儿、青少年、妊娠和哺乳期妇女。婴幼儿需铁量较大， 若不补充蛋类、肉类等含铁量较高的辅食，易造成缺铁。青少年偏食易缺铁。女性月经过多、妊娠或 哺乳，需铁量增加，若不补充高铁食物，易造成IDA。

2. 铁吸收障碍 常见于胃大部切除术后，胃酸分泌不足且食物快速进入空肠，绕过铁的主要吸 收部位(十二指肠),使铁吸收减少。此外，多种原因造成的胃肠道功能紊乱，如长期不明原因腹泻、 慢性肠炎、Crohn病等均可因铁吸收障碍而发生IDA。

3. 铁丢失过多长期慢性铁丢失而得不到纠正则造成IDA, 如慢性胃肠道失血(包括痔疮、胃十

542



第六篇 血液系统疾病

二指肠溃疡、食管裂孔疝、消化道息肉、胃肠道肿瘤、寄生虫感染、食管或胃底静脉曲张破裂等)、月经 过多(如宫内放置节育环、子宫肌瘤及月经失调等妇科疾病)、咯血和肺泡出血(如肺含铁血黄素沉着 症、肺出血肾炎综合征、肺结核、支气管扩张、肺癌等)、血红蛋白尿(如阵发性睡眠性血红蛋白尿症、 冷抗体型自身免疫性溶血、人工心脏瓣膜、行军性血红蛋白尿等)及其他(如遗传性出血性毛细血管 扩张症、慢性肾衰竭行血液透析、多次献血等)。

**(二)发病机制**

1. 缺铁对铁代谢的影响 当体内贮存铁减少到不足以补偿功能状态的铁时，铁代谢指标发生异 常：贮铁指标(铁蛋白、含铁血黄素)减低、血清铁和转铁蛋白饱和度减低、总铁结合力和未结合铁的 转铁蛋白升高、组织缺铁、红细胞内缺铁。转铁蛋白受体表达于红系造血细胞膜表面，其表达量与红 细胞内Hb 合成所需的铁代谢密切相关，当红细胞内铁缺乏时，转铁蛋白受体脱落进入血液，成为血 清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)。

**2.** **缺铁对造血系统的影响** 红细胞内缺铁，血红素合成障碍，大量原卟啉不能与铁结合成为血 红素，以游离原卟啉(FEP) 的形式积累在红细胞内或与锌原子结合成为锌原卟啉(ZPP), 血红蛋白生 成减少，红细胞胞质少、体积小，发生小细胞低色素性贫血；严重时粒细胞、血小板的生成也受影响。

**3.** **缺铁对组织细胞代谢的影响** 组织缺铁，细胞中含铁酶和铁依赖酶的活性降低，进而影响病 人的精神、行为、体力、免疫功能及患儿的生长发育和智力；缺铁可引起黏膜组织病变和外胚叶组织营 养障碍。

**【临床表现】**

**1.** **缺铁原发病表现** 如消化性溃疡、肿瘤或痔疮导致的黑便、血便或腹部不适，肠道寄生虫感染 导致的腹痛或大便性状改变，妇女月经过多；肿瘤性疾病的消瘦；血管内溶血的血红蛋白尿等。

**2.** **贫血表现** 常见症状为乏力、易倦、头晕、头痛、眼花、耳鸣、心悸、气短、食欲缺乏等；有苍白、 心率增快。

**3.** **组织缺铁表现** 精神行为异常，如烦躁、易怒、注意力不集中、异食癖；体力、耐力下降；易感 染；儿童生长发育迟缓、智力低下；口腔炎、舌炎、舌乳头萎缩、口角皲裂、吞咽困难；毛发干枯、脱落；皮 肤干燥、皱缩；指(趾)甲缺乏光泽、脆薄易裂，重者指(趾)甲变平，甚至凹下呈勺状(匙状甲)。

**【实验室检查】**

**1.** **血象** 呈小细胞低色素性贫血。平均红细胞体积(MCV) 低于80fl, 平均红细胞血红蛋白量 (MCH) 小于27pg,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) 小于32%。血片中可见红细胞体积小、中央淡 染区扩大。网织红细胞计数多正常或轻度增高。白细胞和血小板计数可正常或减低，也有部分病人 血小板计数升高。

**2.** **骨髓象** 增生活跃或明显活跃；以红系增生为主，粒系、巨核系无明显异常；红系中以中、晚幼 红细胞为主，其体积小、核染色质致密、胞浆少、边缘不整齐，有血红蛋白形成不良的表现，即所谓的 “核老浆幼”现象。

**3.** **铁代谢** 血清铁低于8.95μmol/L, 总铁结合力升高，大于64.44μmol/L; 转铁蛋白饱和度降 低，小于15%,sTFR浓度超过8mg/L。 血清铁蛋白低于12μg/L。 骨髓涂片用亚铁氰化钾(普鲁士蓝反 应)染色后，在骨髓小粒中无深蓝色的含铁血黄素颗粒；在幼红细胞内铁小粒减少或消失，铁粒幼细胞 少于15%。

**4.** **红细胞内卟啉代谢** FEP>0.9μmol/L (全血),ZPP>0.96μmol/L(全血),FEP/Hb>4.5μg/gHb。

**5.** **血清转铁蛋白受体测定** sTfR测定是迄今反映缺铁性红细胞生成的最佳指标， 一般sTR 浓 度>26.5nmol/L(2.25μg/ml)可诊断缺铁。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(** **一** **)诊断**

1.ID ①血清铁蛋白<12μg/L;②骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼细胞少于15%;

第三章 缺铁性贫血 **543**

③血红蛋白及血清铁等指标尚正常。

2.IDE ①ID的①+②;②转铁蛋白饱和度<15%;③FEP/Hb>4.5μg/gHb;④血红蛋白尚正常。

3.IDA ①IDE的①+②+③;②小细胞低色素性贫血：男性Hb<120g/L, 女性Hb<110g/L, 孕妇

Hb<100g/L;MCV<80fl,MCH<27pg,MCHC<32%。

4. 病因诊断 IDA 仅是一种临床表现，其背后往往隐藏着其他疾病。只有明确病因，IDA 才可能根 治；有时缺铁的病因比贫血本身更为严重。例如胃肠道恶性肿瘤伴慢性失血或胃癌术后残胃癌所致的 IDA,应多次检查大便潜血，必要时做胃肠道X 线或内镜检查；月经过多的妇女应检查有无妇科疾病。

(二)鉴别诊断

应与下列小细胞性贫血鉴别：

1. 铁粒幼细胞贫血 遗传或不明原因导致的红细胞铁利用障碍性贫血。表现为小细胞性贫血， 但血清铁蛋白浓度增高、骨髓小粒含铁血黄素颗粒增多、铁粒幼细胞增多，并出现环形铁粒幼细胞。 血清铁和铁饱和度增高，总铁结合力不低。

2. 珠蛋白生成障碍性贫血 原名地中海贫血，有家族史，有溶血表现。血片中可见多量靶形红 细胞，并有珠蛋白肽链合成数量异常的证据，如胎儿血红蛋白或血红蛋白A₂ 增高，出现血红蛋白H 包 涵体等。血清铁蛋白、骨髓可染铁、血清铁和铁饱和度不低且常增高。

3. 慢性病性贫血 慢性炎症、感染或肿瘤等引起的铁代谢异常性贫血。其发病机制包括体内铁 代谢异常、骨髓对贫血的代偿不足、红细胞寿命缩短等。贫血为小细胞性。贮铁(血清铁蛋白和骨髓 小粒含铁血黄素)增多。血清铁、血清铁饱和度、总铁结合力减低。

4. 转铁蛋白缺乏症 系常染色体隐性遗传所致(先天性)或严重肝病、肿瘤继发(获得性)。表 现为小细胞低色素性贫血。血清铁、总铁结合力、血清铁蛋白及骨髓含铁血黄素均明显降低。先天性 者幼儿时发病，伴发育不良和多脏器功能受累。获得性者有原发病的表现。

**【治疗】**

治疗IDA 的原则是：根除病因；补足贮铁。

1. 病因治疗 应尽可能地去除导致缺铁的病因。如婴幼儿、青少年和妊娠妇女营养不足引起的 IDA,应改善饮食；月经过多引起的IDA 应调理月经；寄生虫感染者应驱虫治疗；恶性肿瘤者应手术或 放、化疗；消化性溃疡引起者应抑酸治疗等。

2. 补铁治疗 治疗性铁剂有无机铁和有机铁两类。无机铁以硫酸亚铁为代表，有机铁则包括右 旋糖酐铁、葡萄糖酸亚铁、山梨醇铁、富马酸亚铁、琥珀酸亚铁和多糖铁复合物等。无机铁剂的不良反 应较有机铁剂明显。首选口服铁剂。如硫酸亚铁0.3g,每日3次；或右旋糖酐铁50mg,每日2～3次。 餐后服用胃肠道反应小且易耐受。应注意，进食谷类、乳类和茶等会抑制铁剂的吸收，鱼、肉类、维生 素C 可加强铁剂的吸收。口服铁剂有效的表现先是外周血网织红细胞增多，高峰在开始服药后5~ 10天，2周后血红蛋白浓度上升， 一般2个月左右恢复正常。铁剂治疗应在血红蛋白恢复正常后至少 持续4～6个月，待铁蛋白正常后停药。若口服铁剂不能耐受或胃肠道正常解剖部位发生改变而影响 铁的吸收，可用铁剂肌内注射。右旋糖酐铁是最常用的注射铁剂，首次给药须用0.5ml 作为试验剂 量，1小时后无过敏反应可给足量治疗，注射用铁的总需量按公式计算：(需达到的血红蛋白浓度-病 人的血红蛋白浓度)×0.33×病人体重(kg)。

**【预防】**

重点放在婴幼儿、青少年和妇女的营养保健。对婴幼儿应及早添加富含铁的食品，如蛋类、肝等； 对青少年应纠正偏食，定期查、治寄生虫感染；对孕妇、哺乳期妇女可补充铁剂；对月经期妇女应防治 月经过多。做好肿瘤性疾病和慢性出血性疾病的人群防治。

**【预后】**

单纯营养不足者，易恢复正常。继发于其他疾病者，取决于原发病能否根治。

(邵宗鸿)





**第四章** **巨幼细胞贫血**

叶酸或维生素B₂ (Vit B₂)缺乏或某些影响核苷酸代谢的药物导致细胞核脱氧核糖核酸(DNA) 合成障碍所致的贫血称巨幼细胞贫血(megaloblastic anemia,MA)。 本病的特点是呈大红细胞性贫血， 骨髓内出现巨幼红细胞、粒细胞及巨核细胞系列。此类贫血的幼红细胞DNA 合成障碍，故又有学者 称之为幼红细胞增殖异常性贫血。

根据缺乏物质的种类，该病可分为单纯叶酸缺乏性贫血、单纯Vit B₂缺乏性贫血、叶酸和Vit B₂ 同时缺乏性贫血。根据病因可分为：①食物营养不够：叶酸或Vit B₂摄入不足；②吸收不良：胃肠道疾 病、药物干扰和内因子抗体形成(恶性贫血);③代谢异常：肝病、某些抗肿瘤药物的影响；④需要增 加：哺乳期、孕妇；⑤利用障碍：嘌呤、嘧啶自身合成异常或化疗药物影响等。

**【流行病学】**

该病在经济不发达地区或进食新鲜蔬菜、肉类较少的人群多见。在我国，叶酸缺乏者多见于陕 西、山西、河南等地。而在欧美，Vit B₂缺乏或有内因子抗体者多见。

**【病因和发病机制】**

**(一)叶酸代谢及缺乏的原因**

1. 叶酸代谢和生理作用 叶酸由蝶啶、对氨基苯甲酸及L-谷氨酸组成，属维生素B 族，富含于新 鲜水果、蔬菜、肉类食品中。食物中的叶酸经长时间烹煮，可损失50%～90%。叶酸主要在十二指肠 及近端空肠吸收。每日需从食物中摄入叶酸200 μg。食物中多聚谷氨酸型叶酸经肠黏膜细胞产生的 解聚酶作用，转变为单谷氨酸或双谷氨酸型叶酸后进入小肠黏膜上皮细胞，再经叶酸还原酶催化及还 原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH) 作用还原为二氢叶酸(FH₂) 和四氢叶酸(FH₄), 后者再转 变为有生理活性的N⁵-甲基四氢叶酸(N⁵-FH₄), 经门静脉入肝。其中一部分N⁵-FH₄ 经胆汁排泄到小 肠后重新吸收，即叶酸的肠肝循环。血浆中 N⁵-FH₄ 与白蛋白结合后转运到组织细胞(经叶酸受体)。 在细胞内，经Vit B₂依赖性甲硫氨酸合成酶的作用，N⁵-FH₄ 转变为FH₄, 一方面为DNA 合成提供一碳 基团如甲基(—CH₃)、 甲烯基(—CH₂ 一)和甲酰基(—CHO) 等；另一方面，FH₄ 经多聚谷氨酸叶酸合 成酶的作用再转变为多聚谷氨酸型叶酸，并成为细胞内辅酶。人体内叶酸储存量为5～20mg,近1/2 在肝。叶酸主要经尿和粪便排出体外，每日排出2～5 μg。

2. 叶酸缺乏的原因 ①摄入减少：主要原因是食物加工不当，如烹调时间过长或温度过高，破坏 大量叶酸；其次是偏食，食物中蔬菜、肉蛋类减少。②需要量增加：妊娠期妇女每天叶酸的需要量是 400～600μg,生长发育的儿童及青少年以及慢性反复溶血、白血病、肿瘤、甲状腺功能亢进及慢性肾衰 竭长期用血液透析治疗的病人，叶酸的需要都会增加。③吸收障碍：腹泻、小肠炎症、肿瘤和手术及某 些药物(抗癫痫药物、柳氮磺吡啶、乙醇等)影响叶酸的吸收。④利用障碍：抗核苷酸合成药物如甲氨 蝶呤、甲氧苄啶、氨苯蝶啶、氨基蝶呤和乙胺嘧啶等均可干扰叶酸的利用； 一些先天性酶缺陷(甲基 FH₄ 转移酶、N⁵,N¹⁰-甲烯基FH₄ 还原酶、FH₂ 还原酶和亚氨甲基转移酶)可影响叶酸的利用。⑤叶酸 排出增加：血液透析、酗酒可增加叶酸排出。

**(二)** **Vit** **B.2代谢及缺乏的原因**

1. Vit B12代谢和生理作用 Vit B₁₂在人体内以甲基钴胺素形式存在于血浆，以5-脱氧腺苷钴胺 素形式存于肝及其他组织。正常人每日需Vit B₂ 1μg,主要来源于动物肝、肾、肉、鱼、蛋及乳品类等 食品。食物中的Vit B₂与蛋白结合，经胃酸和胃蛋白酶消化，与蛋白分离，再与胃黏膜壁细胞合成的

第四章 巨幼细胞贫血 **545**

R 蛋白结合成R-Vit B,复合物(R-B₂)。R-B₂ 进入十二指肠经胰蛋白酶作用，R 蛋白被降解。两分子 Vit B₂又与同样来自胃黏膜上皮细胞的内因子(intrinsic factor,IF)结合形成IF-B,₂复合物。 IF 保护 Vit B₂不受胃肠道分泌液破坏，到达回肠末端与该处肠黏膜上皮细胞刷状缘的IF-B₂ 受体结合并进入 肠上皮细胞，继而经门静脉入肝。人体内Vit B₂ 的储存量为2～5mg,其中50%～90%在肝。 Vit B₁₂主 要经粪便、尿排出体外。

**2.Vit** **B12缺乏的原因**

(1)摄入减少：完全素食者因摄入减少导致Vit B₂缺乏，正常时，每天有5～10μg 的 Vit B₂随胆 汁进入肠腔，胃壁分泌的内因子可足够帮助重吸收胆汁中的Vit B₂,故素食者一般经过10～15年才 会发展为Vit B₂ 缺乏。

(2)吸收障碍：这是Vit B₂ 缺乏最常见的原因，可见于：①内因子缺乏，如恶性贫血、胃切除、胃黏 膜萎缩等；②胃酸和胃蛋白酶缺乏；③胰蛋白酶缺乏；④肠道疾病；⑤先天性内因子缺乏或Vit B₂ 吸收 障碍；⑥药物(对氨基水杨酸、新霉素、二甲双胍、秋水仙碱和苯乙双胍等)影响；⑦肠道寄生虫(如阔 节裂头绦虫病)或细菌大量繁殖消耗Vit B₂。

(3)利用障碍：先天性转钴蛋白Ⅱ(TCⅡ) 缺乏引起Vit B₂输送障碍；麻醉药氧化亚氮可将钴胺 氧化而抑制甲硫氨酸合成酶。

**(三)发病机制**

叶酸的各种活性形式，包括N⁵- 甲 基FH₄ 和 N⁵,N¹⁰-甲烯基FH₄ 作为辅酶为DNA 合成提供一碳基 团。其中最重要的是胸苷酸合成酶催化dUMP 甲基化形成dTMP, 继而形成dTTP。 由于叶酸缺乏， dTTP 形成减少，DNA 合成障碍、复制延迟。 RNA 合成所受影响不大，细胞内RNA/DNA 比值增大，造 成细胞体积增大，胞核发育滞后于胞质，形成巨幼变。骨髓中红系、粒系和巨核系细胞发生巨幼变，分 化成熟异常，在骨髓中过早死亡，导致全血细胞减少。 DNA 合成障碍也累及黏膜上皮组织，影响口腔 和胃肠道功能。 Vit B₂ 缺乏导致甲硫氨酸合成酶催化高半胱氨酸转变为甲硫氨酸障碍，这一反应由 N⁵-FH, 提供甲基。因此，N⁵-FH₄ 转化为甲基FH₄ 障碍，继而引起N⁵,N¹⁰-甲烯基FH₄ 合成减少。后者 是dUMP 形成dTTP 的甲基供体，故dTTP 和DNA 合成障碍。 Vit B₂缺乏还可引起神经精神异常，其机 制与两个Vit B₂依赖性酶(L- 甲基丙二酰-CoA 变位酶和甲硫氨酸合成酶)的催化反应发生障碍有关。 前者催化反应障碍导致神经髓鞘合成障碍，并有奇数碳链脂肪酸或支链脂肪酸掺入髓鞘中；后者催化 反应障碍引起神经细胞甲基化反应受损。

药物干扰核苷酸合成也可引起巨幼细胞贫血。

**【临床表现】**

1. 血液系统表现起病缓慢，常有面色苍白、乏力、耐力下降、头晕、心悸等贫血症状。重者全血 细胞减少，反复感染和出血。少数病人可出现轻度黄疸。

2. 消化系统表现 口腔黏膜、舌乳头萎缩，舌面呈“牛肉样舌”,可伴舌痛。胃肠道黏膜萎缩可引 起食欲缺乏、恶心、腹胀、腹泻或便秘。

3. 神经系统表现和精神症状对称性远端肢体麻木、深感觉障碍；共济失调或步态不稳；味觉、 嗅觉降低；锥体束征阳性、肌张力增加、腱反射亢进；视力下降、黑矇征；重者可有大、小便失禁。叶酸 缺乏者有易怒、妄想等精神症状。 Vit B₂ 缺乏者有抑郁、失眠、记忆力下降、谵妄、幻觉、妄想甚至精神 错乱、人格变态等。

**【实验室检查)**

1. 血象呈大细胞性贫血，MCV、MCH 均增高，MCHC 正常。网织红细胞计数可正常或轻度增 高。重者全血细胞减少。血片中可见红细胞大小不等、中央淡染区消失，有大椭圆形红细胞、点彩红 细胞等；中性粒细胞核分叶过多(5叶核占5%以上或出现6叶以上核),亦可见巨型杆状核粒细胞。

2. 骨髓象增生活跃或明显活跃。红系增生显著、巨幼变(胞体大，胞质较胞核成熟，“核幼浆 老”);粒系也有巨幼变，成熟粒细胞多分叶；巨核细胞体积增大，分叶过多。骨髓铁染色常增多。

**546** 第六篇 血液系统疾病

**3.** **血清Vit** **B₂、叶酸及红细胞叶酸含量测定** 血 清Vit B₂低于74pmol/L(100ng/ml)(Vit B₂ 缺 乏)。血清叶酸低于6.8nmol/L(3ng/ml),红细胞叶酸低于227nmol/L(100ng/ml)(叶酸缺乏)。

**4.** **其** **他** ①胃酸降低、内因子抗体及Schilling 试验(测定放射性核素标记的Vit B₂ 吸收情况)阳 性(恶性贫血);②尿高半胱氨酸24小时排泄量增加(Vit B₂缺乏);③血清间接胆红素可稍增高。

**【诊断】**

① 有叶酸、Vit B₂缺乏的病因及临床表现；②外周血呈大细胞性贫血，中性粒细胞核分叶过多； ③骨髓呈典型的巨幼样改变，无其他病态造血表现；④血清叶酸和(或)Vit B₂ 水平降低；⑤试验性治 疗有效。叶酸或Vit B₂治疗一周左右网织红细胞上升者，应考虑叶酸或Vit B₂缺乏。

**【鉴别诊断】**

1. 造血系统肿瘤性疾病 如急性髓系细胞白血病M₆ 型、红血病、骨髓增生异常综合征，骨髓可 见巨幼样改变等病态造血现象，叶酸、Vit B₂水平不低且补之无效。

**2.** **有红细胞自身抗体的疾病** 如温抗体型自身免疫性溶血性贫血、Evans综合征、免疫相关性全 血细胞减少，不同阶段的红细胞可因抗体附着“变大”,又有间接胆红素增高，少数病人尚合并内因子 抗体，故极易与单纯叶酸、Vit B₂缺乏引起的MA 混淆。其鉴别点是此类病人有自身免疫病的特征，用 免疫抑制剂方能显著纠正贫血。

**3.** **合并高黏滞血症的贫血** 如多发性骨髓瘤，因M 蛋白成分黏附红细胞而使之呈“缗钱状”(成 串状),血细胞自动计数仪测出的MCV 偏大，但骨髓瘤的特异表现是MA 所没有的。

**4.** **非造血系统疾病** 甲状腺功能减退症、肿瘤化疗后等。

**【治疗】**

**(一)原发病的治疗**

有原发病(如胃肠道疾病、自身免疫病等)的MA, 应积极治疗原发病；用药后继发的MA, 应酌情停药。

**(二)补充缺乏的营养物质**

**1.** **叶酸缺乏** 口服叶酸，每次5～10mg, 每日3次。用至贫血表现完全消失；若无原发病，不需维 持治疗；如同时有Vit B₂缺乏，则需同时注射Vit B₂,否则可加重神经系统损伤。

**2.** **Vit** **B₂缺乏** 肌注Vit B₂,每次500μg, 每周2次；无Vit B₂吸收障碍者可口服 Vit B₂ 片剂 500μg,每日1次，直至血象恢复正常；若有神经系统表现，治疗维持半年到1年；恶性贫血病人，治疗 维持终身。

**【预防】**

纠正偏食及不良烹调习惯。对高危人群可予适当干预措施，如婴幼儿及时添加辅食；青少年和妊 娠妇女多补充新鲜蔬菜，亦可口服小剂量叶酸或Vit B₂预防；应用干扰核苷酸合成药物治疗的病人， 应同时补充叶酸和 Vit B₂。

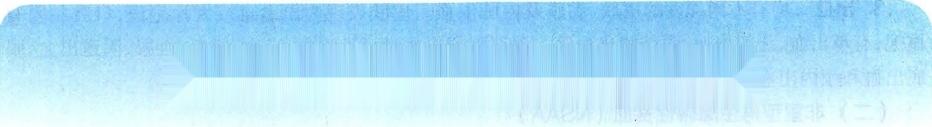
**【预后】**

多数病人预后良好；原发病不同，疗程不一。

(邵宗鸿)







**第五章再生障碍性贫血**



再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA),简称再障，是一种可能由不同病因和机制引起的骨髓造血 功能衰竭症。主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少及所致的贫血、出血、感染综合征。

根据病人的病情、血象、骨髓象及预后，通常将该病分为重型(SAA) 和非重型(NSAA), 也有学者 进一步将非重型分为中间型和轻型，还有学者从重型中分出极重型(VSAA)。 从病因上AA 可分为先 天性(遗传性)和后天性(获得性)。获得性AA 根据是否有明确病因分为继发性和原发性，原发性AA 即无明确病因者。近年多数学者认为T 细胞功能异常亢进通过细胞毒性T 细胞直接杀伤，和(或)淋 巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭是获得性AA 的主要发病机制。

**【流行病学】**

AA 的年发病率在欧美为(0.47～1.37)/10万人口，日本为(1.47～2.40)/10万人口，我国为 0.74/10万人口；可发生于各年龄段，青年人和老年人发病率较高；男、女发病率无明显差别。

**【病因和发病机制】**

多数病因不明确，可能为：①病毒感染，特别是肝炎病毒、微小病毒B19 等。②化学因素，特别是氯 霉素类抗生素、磺胺类药物、抗肿瘤化疗药物以及苯等。抗肿瘤药与苯对骨髓的抑制与剂量相关，但抗 生素、磺胺类药物及杀虫剂引起的再障与剂量关系不大，与个人敏感有关。③长期接触X 射线、镭及放 射性核素等可影响DNA 的复制，抑制细胞有丝分裂，干扰骨髓细胞生成，导致造血干细胞数量减少。传 统学说认为，在一定遗传背景下，AA 作为一组后天暴露于某些致病因子后获得的异质性“综合征”,可能 通过3种机制发病：原发、继发性造血干祖细胞(“种子”)缺陷、造血微环境(“土壤”)及免疫(“虫子”)异 常。目前认为T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤在原发性获得性AA 发病机制中占主要地 位，新近研究显示遗传背景在AA 发病中也可能发挥一定作用，如端粒酶基因突变及其他体细胞突变等。

1. 造血干祖细胞缺陷 包括量和质的异常。 AA 病人骨髓CD34\* 细胞较正常人明显减少，减少 程度与病情相关；其CD34\*细胞中具有自我更新及长期培养启动能力的“类原始细胞(blast-like)”明 显减少。有学者报道，AA 造血干祖细胞集落形成能力显著降低，体外对造血生长因子(HGFs) 反应 差，免疫抑制治疗后恢复造血不完整，部分AA 有单克隆造血证据且可向具有造血干细胞质异常性的 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、 骨髓增生异常综合征(MDS) 甚至白血病转化。

2. 造血微环境异常 AA 病人骨髓活检除发现造血细胞减少外，还有骨髓“脂肪化”,静脉窦壁水 肿、出血，毛细血管坏死；部分AA 骨髓基质细胞体外培养生长情况差，其分泌的各类造血调控因子明 显不同于正常人；骨髓基质细胞受损的AA 做造血干细胞移植不易成功。

3. 免疫异常 AA 病人外周血及骨髓淋巴细胞比例增高，T 细胞亚群失衡，T 辅助细胞 I 型 (Th¹)、CD8\*T抑制细胞和γ δTCR\*T 细胞比例增高，T 细胞分泌的造血负调控因子(Ⅱ2、IFN- γ、TNF) 明显增多，髓系细胞凋亡亢进，多数病人用免疫抑制治疗有效。

【临床表现】

(一)重型再生障碍性贫血 (SAA)

起病急，进展快，病情重；少数可由非重型进展而来。

1. 贫血 多呈进行性加重，苍白、乏力、头晕、心悸和气短等症状明显。

2. 感染多数病人有发热，体温在39℃以上，个别病人自发病到死亡均处于难以控制的高热之 中。以呼吸道感染最常见，感染菌种以革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌和真菌为主，常合并败血症。

**548**



第六篇 血液系统疾病

3. 出血均有不同程度的皮肤、黏膜及内脏出血。皮肤表现为出血点或大片瘀斑，口腔黏膜有 血疱，有鼻出血、牙龈出血、眼结膜出血等。深部脏器出血时可见呕血、咯血、便血、血尿、阴道出血、眼 底出血和颅内出血，后者常危及病人的生命。

**(二)非重型再生障碍性贫血** **(NSAA)**

起病和进展较缓慢，病情较重型轻。

1. 贫血慢性过程，常见苍白、乏力、头晕、心悸、活动后气短等。输血后症状改善，但不持久。

2. 感染高热比重型少见，感染相对易控制，很少持续1周以上。上呼吸道感染常见，其次为牙

龈炎、支气管炎、扁桃体炎，而肺炎、败血症等重症感染少见。常见感染菌种为革兰阴性杆菌和各类 球菌。

3. 出血 出血倾向较轻，以皮肤、黏膜出血为主，内脏出血少见。多表现为皮肤出血点、牙龈出 血，女性病人有阴道出血。出血较易控制。久治无效者可发生颅内出血。

**【实验室检查】**

1. 血 象 SAA 呈重度全血细胞减少：重度正细胞正色素性贫血，网织红细胞百分数多在0.005 以下，且绝对值<15×10°/L;白细胞计数多<2×10°/L,中性粒细胞<0.5×10°/L,淋巴细胞比例明显增 高；血小板计数<20×10°/L。NSAA 也呈全血细胞减少，但达不到SAA 的程度。

2. 骨髓象 SAA 多部位骨髓增生重度减低，粒、红系及巨核细胞明显减少且形态大致正常，淋巴 细胞及非造血细胞比例明显增高，骨髓小粒均空虚。 NSAA 多部位骨髓增生减低，可见较多脂肪滴， 粒、红系及巨核细胞减少，淋巴细胞及网状细胞、浆细胞比例增高，多数骨髓小粒空虚。骨髓活检显示 全切片增生减低，造血组织减少，脂肪组织和(或)非造血细胞增多，无异常细胞。

3. 发病机制及其他相关检查 CD4\* 细胞：CD8\* 细胞比值减低，Th1:Th2 型细胞比值增高，CD8\*T 抑制细胞和γ δTCR\*T 细胞比例增高，血清IL-2、IFN- γ、TNF水平增高；骨髓细胞染色体核型正常，骨髓 铁染色示贮铁增多，中性粒细胞碱性磷酸酶染色强阳性；溶血检查均阴性。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(一)诊断**

1.AA 诊断标准 ①全血细胞减少，网织红细胞百分数<0.01,淋巴细胞比例增高；②一般无肝、 脾大；③骨髓多部位增生减低(<正常50%)或重度减低(<正常25%),造血细胞减少，非造血细胞比 例增高，骨髓小粒空虚(有条件者做骨髓活检可见造血组织均匀减少);④除外引起全血细胞减少的 其他疾病，如PNH、Fanconi贫血、Evans综合征、免疫相关性全血细胞减少等。

**2.AA** **分型诊断标准** ① SAA-I: 又称AAA,发病急，贫血进行性加重，常伴严重感染和(或)出 血。血象具备下述三项中两项：网织红细胞绝对值<15×10°/L,中性粒细胞<0.5×10°/L 和血小板<20× 10°/L。骨髓增生广泛重度减低。如 SAA-I 的中性粒细胞<0.2×10°/L,则为极重型再障(VSAA)。

②NSAA:又称CAA, 指达不到SAA-I 型诊断标准的AA。如 NSAA 病情恶化，临床、血象及骨髓象达 SAA-I 型诊断标准时，称SAA- Ⅱ 型。

**(二)鉴别诊断**

**1.** **阵发性睡眠性血红蛋白尿症** **(PNH)** 典型病人有血红蛋白尿发作，易鉴别。不典型者无血

红蛋白尿发作，全血细胞减少，骨髓可增生减低，易误诊为AA,PNH 病人骨髓或外周血可发现CD55~、 CD59~的各系血细胞。

**2.** **骨髓增生异常综合征** **(MDS)** MDS中的难治性贫血(RA) 有全血细胞减少，网织红细胞有

时不高甚至降低，骨髓也可低增生，这些易与AA 混淆。但RA 有病态造血现象，早期髓系细胞相关抗 原(CD34) 表达增多，可有染色体核型异常等。

**3.** **自身抗体介导的全血细胞减少** 包 括Evans 综合征和免疫相关性全血细胞减少。前者可测及 外周成熟血细胞的自身抗体，后者可测及骨髓未成熟血细胞的自身抗体。这两类病人可有全血细胞 减少并骨髓增生减低，但外周血网织红细胞或中性粒细胞比例往往不低或甚至偏高，骨髓红系细胞比

第五章 再生障碍性贫血

例不低且易见“红系造血岛”,Thl:Th2 降低(Th2 细胞比例增高)、CD5\*B 细胞比例增高，血清IL-4和 IL-10水平增高，对糖皮质激素、大剂量静脉滴注丙种球蛋白、CD20 单克隆抗体或环磷酰胺的治疗反 应较好。

4. 急性白血病 (AL) 特别是白细胞减少和低增生性AL,早期肝、脾、淋巴结不肿大，外周两系

或三系血细胞减少，易与AA 混淆。仔细观察血象及多部位骨髓，可发现原始粒、单或原(幼)淋巴细 胞明显增多。部分急性早幼粒细胞白血病全血细胞可减少，但骨髓细胞形态学检查、染色体易位t (15;17)和PML-RARα 基因存在可帮助鉴别。

5. 急性造血功能停滞 常由感染和药物引起，儿童与营养不良有关，起病多伴高热，贫血重，进 展快，多误诊为急性再障。病情有自限性，不需特殊治疗，2～6周可恢复。

6. 其他 反应性噬血细胞综合征也可出现全血细胞减少，但其多有感染诱因、高热、肝脾大，甚 至黄疸、腹水，骨髓中成熟组织细胞明显增生且可有噬血现象。

**【治疗】**

(一)支持治疗

1. 保护措施 预防感染(注意饮食及环境卫生，SAA 保护性隔离);避免出血(防止外伤及剧烈

活动);杜绝接触各类危险因素(包括对骨髓有损伤作用和抑制血小板功能的药物);酌情预防性给予 抗真菌治疗；必要的心理护理。

2. 对症治疗

(1)纠正贫血：通常认为血红蛋白低于60g/L且病人对贫血耐受较差时，可输血，但应防止输血 过多。

(2)控制出血：用促凝血药(止血药),如酚磺乙胺(止血敏)等。合并血浆纤溶酶活性增高者可 用抗纤溶药，如氨基己酸(泌尿生殖系统出血病人禁用)。女性子宫出血可肌注丙酸睾酮。输浓缩血 小板对血小板减少引起的严重出血有效。当任意供者的血小板输注无效时，改输 HLA 配型相配的血 小板。凝血因子不足(如肝炎)时，应予纠正。

(3)控制感染：感染性发热，应取可疑感染部位的分泌物或尿、大便、血液等作细菌培养和药敏试 验，并用广谱抗生素治疗；待细菌培养和药敏试验有结果后再换用敏感窄谱的抗生素。长期广谱抗生 素治疗可诱发真菌感染和肠道菌群失调，真菌感染可用两性霉素B 等。

(4)护肝治疗：AA 常合并肝功能损害，应酌情选用护肝药物。

(5)祛铁治疗：长期输血的AA 病人血清铁蛋白水平增高，血清铁蛋白超过1000μg/L,即“铁过 载”,可酌情予祛铁治疗。

(6)疫苗接种：已有一些报道提示接种疫苗可导致骨髓衰竭或AA 复发，故除非绝对需要否则不 主张接种疫苗。造血干细胞移植后，推荐AA 病人规律接种的疫苗除外。

**(二)针对发病机制的治疗**

**1.** **免疫抑制治疗**

(1)抗淋巴/胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG): 主要用于SAA。 马 ALG 10～15mg/(kg ·d)连用5 天，兔ATG 3~5mg/(kg ·d)连用5天；用药前需做过敏试验；用药过程中用糖皮质激素防治过敏反 应；静脉滴注ATG 不宜过快，每日剂量应维持滴注12～16小时；可与环孢素(CsA) 组成强化免疫抑制 方案。

(2)环孢素：适用于全部AA。3~5mg/(kg ·d), 疗程一般长于1年。使用时应个体化，参照病人 造血功能和T 细胞免疫恢复情况、药物不良反应(如肝、肾功能损害，牙龈增生及消化道反应)、血药 浓度等调整用药剂量和疗程。

(3)其他：有学者使用CD3 单克隆抗体、吗替麦考酚酯(MMF)、 环磷酰胺、甲泼尼龙等治疗SAA。

**2.** **促造血治疗**

(1)雄激素：适用于全部AA。 常用4种：司坦唑醇(康力龙)2mg,每日3次；十一酸睾酮(安雄)

**549**



550 第六篇 血液系统疾病

40~80mg, 每日3次；达那唑0.2g,每日3次；丙酸睾酮100mg/d肌注。疗程及剂量应视药物的作用效 果和不良反应(如男性化、肝功能损害等)调整。

(2)造血生长因子：适用于全部AA, 特别是SAA。 常用粒-单系集落刺激因子(GM-CSF) 或粒系 集落刺激因子(G-CSF), 剂量为5μg/(kg ·d); 红细胞生成素(EPO), 常用50～100U/(kg ·d)。 一般 在免疫抑制剂治疗SAA 后使用，剂量可酌减，维持3个月以上为宜。艾曲波帕是血小板受体激动剂， 美国FDA 已批准应用于SAA 免疫抑制治疗未完全痊愈病人的治疗，50mg,每日1次口服。重组人血 小板生成素(TPO), 已有单中心研究显示其对AA 的疗效，ATG 后每周3次，每次15000U,可提高病 人的血液学缓解率及促进骨髓恢复造血。

3. 造血干细胞移植 对40岁以下、无感染及其他并发症、有合适供体的SAA 病人，可首先考虑 异基因造血干细胞移植。

【AA 的疗效标准】

1. 基本治愈 贫血和出血症状消失，血红蛋白男性达120g/L、女性达110g/L,中性粒细胞达1.5 ×10°/L,血小板达100×10°/L,随访1年以上未复发。

2. 缓解贫血和出血症状消失，血红蛋白男性达120g/L、女性达100g/L,白细胞达3.5×10°/L左 右，血小板也有一定程度增加，随访3个月病情稳定或继续进步。

3. 明显进步 贫血和出血症状明显好转，不输血，血红蛋白较治疗前1个月内常见值增长30g/L 以上，并能维持3个月。

判定以上三项疗效标准者，均应3个月内不输血。

4. 无效 经充分治疗后，症状、血常规未达明显进步。

**【预防】**

加强劳动和生活环境保护，避免暴露于各类射线，不过量接触有毒化学物质(如苯类化合物等), 尽量少用、不用可能损伤骨髓的药物。

**【预后】**

如治疗得当，NSAA 病人多数可缓解甚至治愈，仅少数进展为SAA- Ⅱ 型。SAA 发病急、病情重、以 往病死率极高(>90%);近10年来，随着治疗方法的改进，SAA 的预后明显改善，但仍有约1/3的病 人死于感染和出血。

(邵宗鸿)





**第六章溶血性贫血**

**第一节** **概** **述**

**【定义】**

溶血(hemolysis)是红细胞遭到破坏，寿命缩短的过程。骨髓具有正常造血6~8倍的代偿能力， 当溶血超过骨髓的代偿能力，引起的贫血即为溶血性贫血(hemolytic anemia,HA);当溶血发生而骨髓 能够代偿时，可无贫血，称为溶血状态(hemolytic state)。HA 占全部贫血的5%左右，可发生于各个年 龄阶段。

**【HA** **的临床分类】**

溶血性贫血有多种临床分类方法，按发病和病情可分为急性溶血和慢性溶血(详见临床表现); 按溶血的部位可分为血管内溶血和血管外溶血(详见发病机制);按病因可分为红细胞自身异常和红 细胞外部因素，如下所述：

**(一)红细胞自身异常所致的HA**

**1.** **红细胞膜异常**

(1)遗传性红细胞膜异常：如遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性棘 形红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症等。

(2)获得性血细胞膜糖磷脂酰肌醇(GPI) 锚链膜蛋白异常：如阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)。

**2.** **遗传性红细胞酶缺陷**

(1)磷酸戊糖途径酶缺陷：如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD) 缺乏症等。

(2)无氧糖酵解途径酶缺陷：如丙酮酸激酶缺乏症等。

此外，核苷代谢酶系、氧化还原酶系等缺陷也可导致HA。

**3.** **遗传性珠蛋白生成障碍**

(1)珠蛋白肽链结构异常：如异常血红蛋白病。

(2)珠蛋白肽链数量异常：如珠蛋白生成障碍性贫血，即地中海贫血。

**(二)红细胞外部因素所致的HA**

**1.** **免** **疫** **性HA**

(1)自身免疫性HA: 温抗体型或冷抗体型(冷凝集素型、D-L 抗体型)HA; 原发性或继发性(如 SLE、病毒或药物等)HA。

(2)同种免疫性HA: 如血型不相容性输血反应、新生儿HA 等。

**2.** **血管性HA**

(1)微血管病性HA: 如血栓性血小板减少性紫癜/溶血尿毒症综合征(TTP/HUS)、 弥散性血管 内凝血(DIC)、败血症等。

(2)瓣膜病：如钙化性主动脉瓣狭窄及人工心脏瓣膜、血管炎等。

(3)血管壁受到反复挤压：如行军性血红蛋白尿。

**3.** **生物因素** 蛇毒、疟疾、黑热病等。

**4.** **理化因素** 大面积烧伤、血浆中渗透压改变和化学因素如苯肼、亚硝酸盐类等中毒，可因引起

552



第六篇 血液系统疾病

获得性高铁血红蛋白血症而溶血。

**【发病机制)**

不同病因导致的HA 其红细胞破坏的机制不同(详见本章第二至六节)。但红细胞被破坏的部位 或为血管内或为血管外，并产生相应的临床表现及实验室改变。另外，骨髓内的幼红细胞在释入血液 循环之前已在骨髓内破坏，可伴有黄疸，其本质是一种血管外溶血，称为无效性红细胞生成(ineffective erythropoiesis)或原位溶血，常见于巨幼细胞贫血等。

(一)红细胞破坏增加

1. 血管内溶血 指红细胞在血液循环中被破坏，释放游离血红蛋白形成血红蛋白血症。游离的 血红蛋白随即被血浆结合珠蛋白结合，该复合体被运至肝实质后，血红蛋白中的血红素被代谢降解为 铁和胆绿素，胆绿素被进一步代谢降解为胆红素。

如果大量血管内溶血超过了结合珠蛋白的处理能力，游离血红蛋白可从肾小球滤过，若血红蛋白 量超过近曲小管重吸收能力，则出现血红蛋白尿。血红蛋白尿的出现说明有快速血管内溶血。被肾 近曲小管上皮细胞重吸收的血红蛋白分解为卟啉、珠蛋白及铁，铁以铁蛋白或含铁血黄素的形式沉积 在肾小管上皮细胞中，随上皮细胞脱落由尿液排出，形成含铁血黄素尿，是慢性血管内溶血的特征。

2. 血管外溶血 指红细胞被脾等单核-巨噬细胞系统吞噬消化，释出的血红蛋白分解为珠蛋白 和血红素，后者被进一步分解为胆红素。

无论血红蛋白的破坏发生于何处，胆红素都是其终产物之一。非结合胆红素入血后经肝细胞摄 取，与葡萄糖醛酸结合形成结合胆红素随胆汁排入肠道，经肠道细菌作用还原为粪胆原并随粪便排 出。少量粪胆原又被肠道重吸收入血并通过肝细胞重新随胆汁排泄到肠道中，即“粪胆原的肠肝循 环”;其中小部分粪胆原通过肾脏随尿排出，称为尿胆原。当溶血程度超过肝脏处理胆红素的能力时， 会发生溶血性黄疸。慢性血管外溶血由于长期高胆红素血症导致肝功能损害，可出现结合胆红素 升高。

**(二)红系代偿性增生**

溶血后可引起骨髓红系代偿性增生，此时外周血网织红细胞比例增加，可达0.05~0.20。血涂片 检查可见有核红细胞，严重溶血时尚可见到幼稚粒细胞。骨髓涂片检查显示骨髓增生活跃，红系比例 增高，以中幼和晚幼红细胞为主，粒红比例可倒置。部分红细胞内含有核碎片，如 Howell-Jolly小体和 Cabot环。

**【临床表现】**

急性 HA 多为血管内溶血，起病急骤，临床表现为严重的腰背及四肢酸痛，伴头痛、呕吐、寒战，随 后出现高热、面色苍白和血红蛋白尿、黄疸。严重者出现周围循环衰竭和急性肾衰竭。慢性HA 多为 血管外溶血，临床表现有贫血、黄疸、脾大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。慢性溶 血病程中，感染等诱因可使溶血加重，发生溶血危象及再障危象。慢性重度溶血性贫血时，长骨部分 的黄髓可变成红髓，骨髓腔扩大，骨皮质变薄，骨骼变形。髓外造血可致肝、脾大。

**【实验室检查】**

除血常规等贫血的一般实验室检查外，HA 的实验室检查可根据上述发病机制分为3方面：①红 细胞破坏增加的检查；②红系代偿性增生的检查；③针对红细胞自身缺陷和外部异常的检查。前两者 属于HA 的筛查试验(表6-6-1),用于确定是否存在溶血及溶血部位。后者为HA 的特殊检查，用于 确立病因和鉴别诊断，将在本章第二至六节中讨论。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 根 据HA 的临床表现，实验室检查有贫血、红细胞破坏增多、骨髓红系代偿性增生的证 据，可确定HA 的诊断及溶血部位。通过详细询问病史及HA 的特殊检查可确定HA 的病因和类型。

**2.** **鉴别诊断** 以下几类临床表现易与HA 混淆：①贫血伴网织红细胞增多：如失血性、缺铁性或 巨幼细胞贫血的恢复早期；②非胆红素尿性黄疸：如家族性非溶血性黄疸(Gilbert综合征等);③幼粒

**第六章** **溶血性贫血** **553**

幼红细胞性贫血伴轻度网织红细胞增多：如骨髓转移瘤等。以上情况虽类似HA, 但本质不是溶血，缺 乏红细胞破坏增多的实验室证据，故容易鉴别。

**表6-6-1** **溶血性贫血的筛查试验**

|  |  |
| --- | --- |
| **红细胞破坏增加的检查** | **红系代偿性增生的检查** |
| 胆红素代谢 血非结合胆红素升高 | 网织红细胞计数 升高 |
| 尿胆原升高 | 外周血涂片 可见有核红细胞 |
| 尿胆红素阴性 | 骨髓检查 红系增生旺盛 |
| 血浆游离血红蛋白\* 升高 | 粒红比例降低或倒置 |
| 血清结合珠蛋白\* 降低 |  |
| 尿血红蛋白\* 阳性 |  |
| 尿含铁血黄素\* 阳性 |  |
| 外周血涂片 破碎和畸形红细胞升高 |  |
| 红细胞寿命测定(⁵Cr标记) 缩短(临床较少应用) |  |

注：“为血管内溶血的实验室检查

**【治疗】**

**1.** **病因治疗** 针对HA 发病机制的治疗。如药物诱发的溶血性贫血，应立即停药并避免再次用 药；自身免疫性溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术治疗等。

**2.** **对症治疗** 针对贫血及HA 引起的并发症等的治疗。如输注红细胞，纠正急性肾衰竭、休克、 电解质紊乱，抗血栓形成，补充造血原料等。

**第二节** **遗传性球形红细胞增多症**

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis,HS)是一种遗传性红细胞膜缺陷导致的溶血 性贫血，临床特点为自幼发生的贫血、间歇性黄疸和脾大。

**【病因和发病机制】**

约75%为常染色体显性遗传，15%为常染色体隐性遗传，无家族史的散发病例可能为新发生的 基因突变所致。

病理基础为红细胞膜蛋白基因异常，致膜骨架蛋白缺陷，细胞膜脂质丢失，细胞表面积减少，细胞 球形变。球形红细胞的变形性和柔韧性降低，当通过脾脏时容易被破坏，出现血管外溶血性贫血。脾 脏不仅扣留破坏球形红细胞，脾脏微环境也不利于红细胞的生存，低pH、低葡萄糖和低ATP 浓度以及 附近巨噬细胞产生的局部高浓度氧自由基都可对细胞膜造成进一步损伤，造成球形红细胞的变形性 进一步降低，加速在脾内破坏。

**【临床表现】**

任何年龄均可发病。反复发生的溶血性贫血，间歇性黄疸和不同程度的脾大为常见临床表现。 半数有阳性家族史，由于遗传方式和膜蛋白缺陷程度不同，病情异质性很大。

常见的并发症有胆囊结石(50%),少见的并发症有下肢复发性溃疡、慢性红斑性皮炎、痛风、髓 外造血性肿块。严重者常因感染诱发溶血危象、再障危象。此外，饮食中叶酸供给不足或机体对叶酸 需求增加可诱发巨幼细胞贫血危象。

**【诊断】**

有 HS 的临床表现和血管外溶血为主的实验室依据(见本章第一节),外周血小球形红细胞增多 (>10%),红细胞渗透脆性增加，结合阳性家族史，本病诊断成立。若家族史阴性，需排除自身免疫性 溶血性贫血等原因造成的继发性球形红细胞增多；部分不典型病人诊断需要借助更多实验，如红细胞 膜蛋白组分分析、基因分析及酸化甘油溶血试验、伊红-5-马来酰亚胺结合试验等。

554 第六篇 血液系统疾病

**【治疗】**

脾切除对本病有显著疗效。术后90%的病人贫血及黄疸可改善，但球形细胞依然存在。脾切除 后可发生致命的肺炎链球菌感染(特别是<6岁的小儿),故需严格掌握适应证，儿童重型HS, 手术时 机尽可能延迟到6岁以上；年长儿和成人HS,如病情轻微无需输血，则无强烈手术指征。手术方式应 首选腹腔镜切脾，脾脏次全切除术也是一种选择。手术前、后需按期接种疫苗。贫血严重时需输注红 细胞，应注意补充叶酸以防叶酸缺乏而加重贫血或诱发危象。

本病预后良好，少数死于溶血危象或脾切除后并发症。

**第三节** **红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症**

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD) 缺乏症(erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase defi- ciency)是指参与红细胞磷酸戊糖旁路代谢的G-6-PD 活性降低和(或)酶性质改变导致的以溶血为主 要表现的一种遗传性疾病，是已发现的20余种遗传性红细胞酶病中最常见的一种。本病是一种全球 性疾病，以东半球热带和亚热带多见。我国以广西某些地区(15.7%)、海南岛黎族(13.7%)和云南 省傣族多见，黄河流域及黄河以北地区较少见。

**【发病机制)**

G-6-PD 基因位于X 染色体(Xq28)。 本病为X 连锁不完全显性遗传，男性多于女性。杂合子女 性因Lyon现象(两条X 染色体中一条随机失活),细胞G-6-PD 活性差异较大。 G-6-PD 参与的磷酸戊 糖旁路代谢途径是红细胞产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH) 的唯一来源。 NADPH 是 红细胞重要的还原物质，可将氧化型谷胱甘肽(GSSG) 还原为还原型谷胱甘肽(GSH)。G-6-PD 缺乏 导致红细胞不能产生足够的NADPH,GSH 显著减少，使红细胞对氧化的攻击敏感性增高，Hb 的巯基 遭受氧化损伤，形成高铁血红蛋白和变性Hb,沉积在红细胞膜形成海因小体(Heinz body),使红细胞 变形性明显下降，易被单核-巨噬细胞吞噬破坏发生血管外溶血；而细胞膜脂质的过氧化作用则是血 管内溶血急性发作的主要因素。

**【临床表现】**

除少数罕见病例外，G-6-PD 缺乏症的临床表现只发生于氧化应激情况下。其共同的主要表现为 溶血，但轻重不一。根据诱发溶血的原因分为5种临床类型，分别为药物性溶血、蚕豆病、新生儿高胆 红素血症、先天性非球形红细胞性溶血性贫血及其他诱因(感染、糖尿病酮症酸中毒等)所致溶血，以 前两者多见。

1. 药物性溶血 典型表现为服药后2~3天急性血管内溶血发作， 一周左右贫血最严重，甚至发 生周围循环衰竭或肾衰竭。溶血程度与酶缺陷类型有关。停药后7～10天溶血逐渐停止，是由于新 生红细胞具有接近正常的G-6-PD 酶活性，故常为自限性(Gd^-)。 但也可呈非自限性(Gd"d)。 重复 用药可再度发作。如间歇或持续小量用药，可发生慢性溶血。

常见的药物包括：抗疟药(伯氨喹、奎宁等),解热镇痛药(阿司匹林、对乙酰氨基酚等),硝基呋喃 类(呋喃唑酮),磺胺类，酮类(噻唑酮),砜类(氨苯砜、噻唑砜),其他(维生素K、丙磺舒、萘、苯肼、奎 尼丁等)。

**2.** **蚕豆病** **(favism)** 多见于10岁以下儿童，男性多于女性。40%的病人有家族史。发病集中

于每年蚕豆成熟季节(3～5月)。起病急， 一般食用新鲜蚕豆或其制品后2小时至几天(通常1～2 天，最长15天)突然发生急性血管内溶血。溶血程度与食蚕豆的量无关。多数病人停止食用可自行 恢复，严重病例需要输血及肾上腺皮质激素，并采取措施避免急性肾衰竭。

**【实验室检查】**

**1.G-6-PD** **活性筛选试验** 国内常用高铁血红蛋白还原试验、荧光斑点试验、硝基四氮唑蓝纸 片法。可半定量判定G-6-PD 活性，分为正常、中度及严重异常。

第六章 溶血性贫血

**555**

2. 红细胞G-6-PD 活性定量测定是确定G-6-PD 缺乏最可靠的方法，具有确诊价值。本病酶 活性为正常的10%～60%,但在急性溶血期及恢复期G-6-PD活性可正常或接近正常。通常在急性 溶血后2~3个月后复查能较为准确地反映病人的G-6-PD 活性。有多种方法，测定结果较正常平均 值低40%以上具有诊断意义。

3. 基因突变型分析 用于鉴定G-6-PD基因突变的类型和多态性，也可用于产前诊断。

4. 红细胞海因小体 (Heinz body)生成试验 G-6-PD 缺乏的红细胞内可见海因小体，计数 >5%有诊断意义。但该试验缺乏特异性，也可见于其他原因引起的溶血。

**【诊断】**

G-6-PD缺乏症的诊断主要依靠实验室证据。对于有阳性家族史，病史中有急性溶血特征，有食 蚕豆或服药等诱因者，应考虑本病并进行相关检查。如筛选试验中有两项中度异常或一项严重异常， 或定量测定异常即可确立诊断。

**【治疗】**

在没有外源性氧化剂作用的情况下，绝大多数G-6-PD缺陷者的红细胞表现正常，因此G-6-PD缺 陷者本身不需要治疗。防治原则为避免氧化剂的摄入、积极控制感染和对症治疗。对急性溶血者，应 去除诱因，注意纠正水、电解质、酸碱失衡和肾功能不全等。输注红细胞(避免亲属血)可改善病情。 患本病的新生儿发生溶血伴核黄疸，可应用换血、光疗或苯巴比妥注射。

**第四节** **血红蛋白病**

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是一组遗传性溶血性贫血，分为珠蛋白肽链合成数量异常(珠蛋 白生成障碍性贫血)和异常血红蛋白病两大类。血红蛋白由亚铁血红素和珠蛋白组成。每一个血红 蛋白含有2对珠蛋白肽链， 一对为α链(α链和ξ链),另一对为非α链(e、β、γ及δ链)。每一条肽链 和一个血红素连接，构成一个血红蛋白单体。人类血红蛋白由2对(4条)血红蛋白单体聚合而成。 正常人出生后有3种血红蛋白：①血红蛋白A(HbA,α₂ β₂,占95%以上);②血红蛋白A₂ (HbA₂,α₂ δ2, 占2%～3%);③胎儿血红蛋白(HbF,α₂Y₂,约占1%)。

**一、珠蛋白生成障碍性贫血**

原名地中海贫血(thalassemia)、海洋性贫血，因某个或多个珠蛋白基因异常引起一种或一种以上 珠蛋白肽链合成减少或缺乏，导致珠蛋白链比例失衡，引起正常血红蛋白合成不足和过剩的珠蛋白肽 链在红细胞内聚集形成不稳定产物。前者引起小细胞低色素性贫血，后者可导致无效红细胞生成(骨 髓内破坏)及溶血。根据受抑制的肽链不同分为有α、β、δ、β和yβ珠蛋白生成障碍性贫血，最常见 的为α和β珠蛋白生成障碍性贫血。本病呈世界性分布，多见于东南亚、地中海区域，我国西南、华南 一带为高发地区。

**(一)α珠蛋白生成障碍性贫血**

主要为α珠蛋白基因缺失所致，少数可由α珠蛋白基因发生点突变或数个碱基缺失引起，导致α 珠蛋白肽链合成完全或部分不足。正常人自父母双方各继承2个α珠蛋白基因(αα/aα)。病人临床 表现的严重程度取决于遗传有缺陷α基因的数目。α链合成减少使含有此链的3种血红蛋白(HbA, HbA₂,HbF) 合成减少。在胎儿及新生儿导致γ链过剩，聚合形成Hb Bart(γ₄);在成人导致β链过剩， 形成血红蛋白H(HbH,β)。 这两种血红蛋白对氧有高度亲和力，造成组织缺氧；由于γ₄和β.四聚 体是可溶性的，所以在骨髓内的红细胞不出现明显沉淀，故α珠蛋白生成障碍性贫血没有严重的无效 造血。然而，HbH 可在红细胞老化时沉淀，形成包涵体(靶形红细胞),造成红细胞僵硬和膜损伤，导 致红细胞在脾内被破坏，引起溶血。根据α基因缺失的数目和临床表现分为以下几类：

**1.** **静止型(1个α基因异常)、标准型(2个α基因异常)α珠蛋白生成障碍性贫血静止**

**556**



第六篇 血液系统疾病

型为携带者，α/β链合成比0.9,接近正常1.0,无临床症状。标准型病人，α/β链合成比约0.6,无明 显临床表现，红细胞呈小细胞低色素性。经煌焦油蓝温育后，少数红细胞内有HbH 包涵体。血红蛋 白电泳无异常发现。

**2.HbH** **病(3个α基因异常)** α/β链合成比0.3~0.6,临床表现为轻至中度贫血。患儿出 生时情况良好，生长发育正常，出生1年后出现贫血和脾大。妊娠、感染或服用氧化剂药物可加重贫 血。红细胞低色素性明显，靶形细胞可见，红细胞渗透脆性降低。可见大量HbH 包涵体，血红蛋白电 泳分析HbH 占5%～40%。

**3.Hb** **Bart** **胎儿水肿综合征(4个α基因异常)** α链绝对缺乏，γ链自相聚合成Hb Bart (γ₄),是α海洋性贫血中最严重的类型。胎儿多在妊娠30～40周宫内死亡。如非死胎，娩出婴儿呈 发育不良、明显苍白、全身水肿伴腹水、心肺窘迫症状严重、肝脾显著肿大，称为Hb Bart胎儿水肿综合 征。患儿多在出生数小时内因严重缺氧而死亡。血红蛋白电泳见Hb Bart占80%～100%。

**(二)β珠蛋白生成障碍性贫血**

β珠蛋白基因缺陷导致β珠蛋白链合成受抑，称为β珠蛋白生成障碍性贫血。正常人自父母双 方各继承一个β珠蛋白基因，若继承了异常的β基因，则β链合成减少或缺乏，α链相对增多，γ和δ 链可代偿性合成，致HbA₂ (α₂ δ₂)和 HbF(α₂Y₂)增多。未结合的α链极难溶解，在红细胞前体及其子 代细胞中沉淀。这些大的包涵体导致红系前体细胞在骨髓内破坏(无效红细胞生成);过剩的α链产 生高铁血红素，继而造成红细胞膜结构损伤。少数能进入外周的红细胞，很快被脾和肝清除。脾脏的 进行性肿大导致血液稀释也加重贫血。由此造成的严重贫血可使循环中EPO 水平增高，骨髓和髓外 造血组织增生明显，造成骨骼畸形和不同程度的生长及代谢紊乱。根据贫血的严重程度，分为以下 类型：

1. 轻型 临床可无症状或轻度贫血，偶有轻度脾大。血红蛋白电泳 HbA₂>3.5%(4%～8%), HbF 正常或轻度增加(<5%)。

2. 中间型 中度贫血，脾大。少数有轻度骨骼改变，性发育延迟。可见靶形细胞，红细胞呈小细 胞低色素性。 HbF 可达10%。

**3.** **重型** **(Cooley** **贫血)** 父母均有珠蛋白生成障碍性贫血。患儿出生后半年逐渐苍白，贫血 进行性加重，有黄疸及肝、脾大。生长发育迟缓，骨质疏松，甚至发生病理性骨折；额部隆起，鼻梁凹 陷，眼距增宽，呈特殊面容。血红蛋白常低于60g/L,呈小细胞低色素性贫血。靶形细胞占10%~ 35%。骨髓红系造血显著增生，细胞外铁及内铁增多。血红蛋白电泳HbF 高达30%～90%,HbA 多 低于40%甚至为0。红细胞渗透脆性明显减低。 X 线检查见颅骨板障增厚，皮质变薄，骨小梁条纹清 晰，似短发直立状。

珠蛋白生成障碍性贫血是遗传性疾病，根据家族史、临床表现和实验室检查结果，临床诊断不难。 采用限制性内切酶酶谱法、聚合酶链反应(PCR) 及寡核苷酸探针杂交法等进行基因分析，可进一步作 出基因诊断。

**【治疗和预防】**

根据疾病类型及病情程度，主要是对症治疗，如输红细胞、防止继发性血色病及脾切除。对诱发 溶血的因素如感染等应积极防治。脾切除适用于输血量不断增加，伴脾功能亢进及明显压迫症状者。 有HLA 相匹配的供者，可行异基因造血干细胞移植，是目前唯一的根治措施。

虽然轻型病人不需治疗，但病人间婚配可能产生重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿，产前基因诊断 可有效预防严重珠蛋白生成障碍性贫血胎儿出生，对遗传保健有重要意义。

**二、异常血红蛋白病**

是一组遗传性珠蛋白链结构异常的血红蛋白病。90%以上表现为单个氨基酸替代，其余少见的 异常包括双氨基酸的替代、缺失、插入、链延伸、链融合。结构异常可发生于任何一种珠蛋白链，但以

第六章 溶血性贫血 **557**

β珠蛋白链受累为常见。肽链结构改变可导致血红蛋白功能和理化性质的变化或异常，表现为溶解 度降低形成聚集体(如血红蛋白S)、氧亲和力变化、形成不稳定血红蛋白或高铁血红蛋白等，以溶血、 发绀、血管阻塞为主要临床表现，绝大多数为常染色体显性遗传病。

**1.** **镰状细胞贫血** 又称血红蛋白S(HbS) 病，主要见于黑种人。因β珠蛋白链第6位谷氨酸被 缬氨酸替代所致，以常染色体显性方式遗传。 HbS 在缺氧情况下形成溶解度很低的螺旋形多聚体，使 红细胞扭曲成镰状细胞(镰变)。可造成以下病理现象：①溶血：这类细胞机械脆性增高，变形性差， 易发生血管外和血管内溶血；②血管阻塞：系僵硬的红细胞在微循环中瘀滞所致，亦与血管内皮的炎 性活化有关。

杂合子一般不发生镰变和贫血。纯合子多于出生半年后出现临床表现。主要症状为：①溶血：黄 疸、贫血及肝、脾大；②急性事件：病情可急剧加重或出现危象，血管阻塞危象最为常见，可造成肢体或 脏器的疼痛或功能障碍甚至坏死，其他急性事件包括再障危象、巨幼细胞危象和脾扣留危象等，可出 现病情急剧变化，甚至危及生命。

红细胞镰变试验时可见大量镰状红细胞、血红蛋白电泳发现HbS 将有助于诊断。本病治疗主要 是对症治疗，包括各种急性事件、危象的预防和处理，抗感染、补液和输血等，羟基脲能够诱导HbF 合 成，HbF 有抗镰变作用，可以在一定程度上缓解病情和疼痛。异基因造血干细胞移植为根治本病的措 施。多次输血的病人需注意铁过载。

2. 不稳定血红蛋白病 本病是由于珠蛋白链氨基酸替换或缺失导致血红蛋白空间构象改变，形 成不稳定血红蛋白，有120余种。不稳定的珠蛋白链在细胞内发生沉淀，形成海因小体，使红细胞变 形性降低和膜通透性增加，易于在脾脏内被破坏。本病呈常染色体显性遗传，杂合子发病。轻者无贫 血，发热或氧化性药物可诱发溶血。病人海因小体生成试验阳性，异丙醇试验及热变性试验阳性。本 病一般不需特殊治疗，控制感染和避免服用磺胺类及其他氧化药物。

**3.** **血红蛋白M(HbM)** **病** HbM是由于珠蛋白肽链发生氨基酸替代，使血红素的铁易于氧化 为高铁(Fe³) 状态，至今共发现7种变异类型。本病的发病率很低，为常染色体显性遗传，病人均为 杂合子型。病人可有发绀，溶血多不明显。实验室检查可见高铁血红蛋白增高，但一般不超过30%, 有异常血红蛋白吸收光谱。本病不需治疗。

**4.** **氧亲和力异常的血红蛋白病** 本病是由于珠蛋白肽链发生氨基酸替代，改变了血红蛋白的立 体空间构象，造成其氧亲和力的异常(增高或降低),氧解离曲线的改变(左移或右移),引起血液向组 织供氧能力的改变。氧亲和力降低的血红蛋白病，血红蛋白的输氧功能不受影响，动脉氧分压和组织 氧合正常，但因高铁血红蛋白增多，出现发绀。氧亲和力增高的血红蛋白病，存在氧解离障碍，引起动 脉氧饱和度下降和组织缺氧，可出现代偿性红细胞增多。氧亲和力增高的血红蛋白病更具有病理和 临床意义，测定氧解离曲线有助于与真性红细胞增多症相鉴别，如出现明显的血液高黏滞征象应予对 症治疗。

**5.** **其他** HbE 病是由于珠蛋白β链第26位谷氨酸被赖氨酸替代，因谷/赖氨酸理化性质相同 故对血红蛋白稳定性和功能影响不大。为常染色体不完全显性遗传，杂合子不发病，纯合子仅有轻度 溶血，呈小细胞低色素性贫血，靶形细胞增多(25%～75%)。 HbE 病为我国最常见的异常血红蛋白病， 广东及云南省多见。血红蛋白电泳HbE 可高达90% ,HbE 对氧化剂不稳定，异丙醇试验多呈阳性。

**第五节** **自身免疫性溶血性贫血**

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia,AIHA)系因免疫调节功能发生异常，产生 抗自身红细胞抗体致使红细胞破坏的一种HA。

根据有无病因分为原发性和继发性AIHA; 根据致病抗体最佳活性温度分为温抗体型和冷抗体型 AIHA。

**558**

笔记

第六篇 血液系统疾病

**一** **、温** **抗** **体** **型** **AIHA**

**【病因和发病机制】**

占 AIHA 的80%～90%,抗体主要为IgG,其次为C3,少数为IgA 和 IgM,37℃ 最活跃，为不完全抗 体，吸附于红细胞表面。致敏的红细胞主要在单核-巨噬细胞系统内破坏，发生血管外溶血。 IgG 抗体 和 C3 同时存在，引起的溶血最重；C3 单独存在，引起的溶血最轻。研究发现AIHA 存在Thl/Th2 细胞 失衡，Th2 细胞功能异常，如IL-4、IL-6、IL-10升高；以及Treg细胞异常。

约50%的温抗体型AIHA 原因不明，常见的继发性病因有：①淋巴细胞增殖性疾病，如淋巴瘤等；

② 自身免疫性疾病，如SLE 等；③感染，特别是病毒感染；④药物，如青霉素、头孢菌素等。

**【临床表现】**

多为慢性血管外溶血，起病缓慢，成年女性多见，以贫血、黄疸和脾大为特征，1/3病人有贫血及 黄疸，半数以上有轻中度脾大，1/3有肝大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。可并发 血栓栓塞性疾病，以抗磷脂抗体阳性者多见。感染等诱因可使溶血加重，发生溶血危象及再障危象。 10%～20%的病人可合并免疫性血小板减少，称为Evans综合征。

继发性病人常有原发病的表现。

**【实验室检查】**

**1.** **血象及骨髓象** 贫血轻重不一，多呈正细胞正色素性；网织红细胞比例增高，溶血危象时可高 达0.50;白细胞及血小板多正常，急性溶血阶段白细胞可增多。外周血涂片可见数量不等的球形红细 胞及幼红细胞；骨髓呈代偿性增生，以幼红细胞增生为主，可达80%。再障危象时全血细胞减少，网 织红细胞减低，甚至缺如；骨髓增生减低。

**2.** **抗人球蛋白试验** **(Coombs** **试** **验** **)** 直接抗人球蛋白试验(DAT) 阳性是本病最具诊断意义 的实验室检查，主要为抗IgG 及抗补体C3 型。间接抗人球蛋白试验(IAT) 可为阳性或阴性。

**3.** **溶血相关的其他实验室检查** 见本章第一节。

**【诊断]**

有溶血性贫血的临床表现和实验室证据，DAT 阳性，冷凝集素效价在正常范围，近4个月内无输 血和特殊药物应用史，可诊断本病。少数Coombs 试验阴性者需与其他溶血性贫血(特别是遗传性球 形红细胞增多症)鉴别。另外，依据能否查到病因可诊断为继发性或原发性AIHA。

**【治疗】**

**(** **一** **)病因治疗**

积极寻找病因，治疗原发病。

(二)控制溶血发作

1. 糖皮质激素首选治疗，有效率80%以上。常用泼尼松1～1.5mg/(kg ·d) 口服，急性溶血者 可用地塞米松、甲泼尼龙等静脉滴注。糖皮质激素初始剂量应维持3～4周，用至血细胞比容>0.3或 者血红蛋白水平稳定于100g/L 以上时考虑减量。减量速度酌情而定， 一般每周5～10mg,小剂量泼 尼松(5～10mg/d) 持续至少3~6个月。若使用推荐剂量治疗4周仍未达到上述疗效，建议考虑二线 用药。足量糖皮质激素治疗3周病情无改善，则视为激素治疗无效。

2. 脾切除二线治疗，有效率约60%。指征：①糖皮质激素无效；②泼尼松维持量>10mg/d;

③ 有激素应用禁忌证或不能耐受。术后复发病例再用糖皮质激素治疗，仍可有效。

3. 利妥昔单抗 (rituximab) 是一种直接针对B 淋巴细胞表面CD20 抗原的单克隆抗体，通常

用于治疗B 细胞淋巴瘤。用于治疗AIHA 是基于其可特异性清除B 淋巴细胞，其中包括产生红细胞 自身抗体的淋巴细胞。但其作用机制可能更为复杂。脾切除无效的病人利妥昔单抗可能有效。标准 用法375mg/(m² ·w), 连续4周， 一年有效率80%至几乎100%。监测 B 淋巴细胞水平可指导控制药 物并发症，包括感染、进行性多灶性白质脑病等。

第六章 溶血性贫血 **559**

**4.** **其他免疫抑制剂** 指征：①糖皮质激素和脾切除都不缓解者；②有脾切除禁忌证；③泼尼松维 持量>10mg/d。 常用环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(MMF) 或环孢素等，多与激素同用，总疗程需 半年左右。

5. 其他 达那唑联合糖皮质激素对部分病人有效。大剂量免疫球蛋白静脉注射，因疗效有限， 用于严重溶血、输血依赖、激素治疗反应不佳时。

**(** **三** **)** **输** **血**

贫血较重者应输洗涤红细胞，且速度应缓慢。

**二、冷抗体型AIHA**

相对少见，占AIHA 的10%～20%。

1. 冷凝集素综合征 (cold agglutinin syndrome,CAS) 常继发于淋巴细胞增殖性疾病，支 原体肺炎、传染性单核细胞增多症，部分老年人有一过性生理性冷凝集素试验阳性。抗体多为冷凝集 素性IgM,是完全抗体，在28～31℃即可与红细胞反应，0～5℃表现为最大的反应活性。以血管内溶 血为主，遇冷时IgM 可直接在血液循环中使红细胞发生凝集反应并激活补体，发生血管内溶血。但严 重的血管内溶血罕见，因为磷脂酰肌醇锚链的红细胞膜蛋白能保护红细胞免受自身补体损伤。红细 胞在流经身体深部复温后，红细胞释放冷凝集素，只留有C3 和 C4 调理素片段，主要在肝脏中被巨噬 细胞清除，发生慢性血管外溶血。临床表现为末梢部位发绀，受暖后消失，伴贫血、血红蛋白尿等。冷 凝集素试验阳性。 DAT 阳性者多为C3 型。

2. 阵发性冷性血红蛋白尿 (paroxysmal cold hemoglobinuria,PCH) 多继发于梅毒或病 毒感染。抗体是IgG 型双相溶血素，又称 D-L 抗体(即Donath-Landsteiner antibody),20℃以下时其吸 附于红细胞上并固定补体，当复温至37℃时补体被迅速激活导致血管内溶血。临床表现为遇冷后出 现血红蛋白尿，伴发热、腰背痛、恶心、呕吐等；发作多呈自限性，仅持续1～2天。冷热溶血试验(D-L 试验)阳性可以诊断。

治疗：针对病因进行治疗；保暖是最重要的治疗措施；有症状者应接受利妥昔单抗治疗或使用其 他细胞毒性免疫抑制剂。激素疗效不佳，切脾无效。

**第六节** **阵发性睡眠性血红蛋白尿症**

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)是一种后天获得性的造血 干细胞基因突变所致的红细胞膜缺陷性溶血病，是一种良性克隆性疾病。临床表现以血管内溶血性 贫血为主，可伴有血栓形成和骨髓衰竭。典型病人有特征性间歇发作的睡眠后血红蛋白尿。发病高 峰年龄在20～40岁，国内男性多于女性。

**【病因和发病机制】**

本病系一个或多个造血干细胞X 染色体上磷脂酰肌醇聚糖A(phosphatidylinosital glycan class A, PIGA) 基因突变所致。 PIGA 的蛋白产物是糖基转移酶，是合成糖磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyli- nosital,GPI)锚所必需的。异常的造血干细胞及其所有子代细胞(红细胞、粒细胞、单核细胞、淋巴细 胞及血小板)GPI 锚合成障碍，使得需要通过GPI 锚才能链接在细胞膜上的多种功能蛋白(称为GPI 锚链蛋白)缺失。补体调节蛋白CD55 (衰变加速因子)和CD59 (反应性溶血膜抑制因子)属锚链蛋 白，前者可抑制补体C3 转化酶的形成，后者能阻止液相的补体C9 转变成膜攻击复合物。红细胞膜缺 乏 CD55 和 CD59, 是 PNH 发生血管内溶血的基础。

PNH 病人的血液是正常和异常细胞的“嵌合体”,不同病人PIGA 突变克隆的大小差别显著。此 外 ，PIGA 基因表型的嵌合决定了CPI 锚链蛋白的缺失程度。 PNH Ⅲ型细胞为完全缺失；Ⅱ型细胞部 分缺失； I 型细胞表达正常。病人体内各型细胞数量与溶血程度有关。

560

0%记

第六篇 血液系统疾病

PNH 具有血栓形成倾向，机制尚未明确，可能与血小板被补体激活、溶血造成的促凝物质增加、 纤维蛋白生成及溶解活性异常等因素有关。

【临床表现】

1. 贫 血 可有不同程度的贫血。贫血原因除血管内溶血外，少部分病人可转为 AA-PNH 综 合 征，因骨髓衰竭导致贫血；若溶血频繁发作，因持续含铁血黄素尿而引起缺铁，导致贫血加重。

2. 血红蛋白尿晨起血红蛋白尿是本病典型表现，约1/4病人以此为首发症状，重者尿液外观 呈酱油或红葡萄酒样；伴乏力、胸骨后及腰腹疼痛、发热等；轻者仅为尿隐血试验阳性。睡眠后溶血加 重的机制尚未阐明，可能与睡眠中血液酸化有关。此外，感染、输血、劳累、服用铁剂等可诱发血红蛋 白尿。

3. 血细胞减少的表现 PNH 为骨髓衰竭性疾病，除贫血外，可出现中性粒细胞及血小板减少。 中性粒细胞减少及功能缺陷可致各种感染，如支气管、肺、泌尿系统感染等。血小板减少可有出血倾 向，严重出血为本病死因之一。

4. 血栓形成 病人有血栓形成倾向，约1/3病人并发静脉血栓形成，常发生于不同寻常的部位。 肝静脉最常见，引起Budd-Chiari综合征，为PNH 最常见的死亡原因。其次为肠系膜、脑静脉和下肢深 静脉等，并引起相应临床表现。动脉栓塞少见。我国病人血栓形成相对少见，发生率为3%～11%,以 肢体浅静脉为主，内脏血栓少见。

5. 平滑肌功能障碍 腹痛，食管痉挛，吞咽困难，勃起功能障碍为常见症状，可能与溶血产生大 量游离血红蛋白使一氧化氮(NO) 耗竭致平滑肌功能障碍有关。

**【实验室检查】**

**(** **一)血象**

贫血常呈正细胞或大细胞性，也可出现小细胞低色素性贫血；网织红细胞增多，但不如其他 HA 明显；粒细胞通常减少；血小板多为中到重度减少。约半数病人全血细胞减少。血涂片可见有核红细 胞和红细胞碎片。

**(二)骨髓象**

骨髓增生活跃或明显活跃，尤以红系明显，有时可呈增生低下骨髓象。长期尿铁丢失过多，铁染 色示骨髓内、外铁减少。

**(三)血管内溶血检查**

见本章第一节。

(四)诊断性试验

针对PNH 红细胞的补体敏感性及血细胞膜上GPI 锚链膜蛋白缺乏的相关检查。

1. 流式细胞术检测CD55 和 CD59 粒细胞、单核细胞、红细胞膜上的CD55 和 CD59 表达下降。

2. 流式细胞术检测嗜水气单胞菌溶素变异体 嗜水气单胞菌产生的嗜水气单胞菌溶素前体可 以特异性地结合GPI 锚链蛋白。通过流式细胞术检测外周血粒细胞和单核细胞经荧光标记的变异体 (fluorescent aerolysin,FLAER),可以区分GPI 蛋白阳性和阴性细胞。目前FLAER 一般用于有核细胞 的检测，不能评价红细胞PNH 克隆，是PNH 检测的新方法，更敏感、更特异，特别是对检测微小PNH 克隆敏感性较高，且不受输血和溶血的影响。

3. 特异性血清学试验 酸溶血试验(Ham 试验)、蔗糖溶血试验、蛇毒因子溶血试验、微量补体敏 感试验，这些试验敏感度和特异度均不高。

**【诊断与鉴别诊断】**

临床表现符合PNH, 实验室检查具备以下1项或2项者均可诊断，1、2两项可以相互佐证。

1. 酸化血清溶血试验(Ham 试验)、蔗糖溶血试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血(或尿含铁血黄 素)等项试验中，凡符合下述任何一种情况即可诊断。

(1)两项以上阳性。

第六章 溶血性贫血 **561**

(2)一项阳性但是具备下列条件：①两次以上阳性。②有溶血的其他直接或间接证据，或有肯定 的血红蛋白尿出现。③能除外其他溶血性疾病。

2. 流式细胞术检测发现，外周血中CD55 或 CD59 阴性的中性粒细胞或红细胞>10%(5%～10% 为可疑),或FLAER 阴性细胞>1%。

本病需与自身免疫性HA (尤其是阵发性冷性血红蛋白尿或冷凝集素综合征)、骨髓增生异常综

合征及AA 等鉴别。

【PNH 分类(国际PNH 工作组)】

1. 经典型PNH 该类病人有典型的溶血和血栓形成。

**2.** **合并其他骨髓衰竭性疾病** 如AA 或 MDS。

3. 亚临床型PNH 病人有微量PNH 克隆，但没有溶血和血栓的实验室和临床证据。

【治疗】

(一)支持对症治疗

1. 输血 必要时输注红细胞，宜采用去白红细胞。

2. 雄激素 可用十一酸睾酮、达那唑、司坦唑醇等刺激红细胞生成。

3. 铁剂 如有缺铁证据，小剂量(常规量的1/3～1/10)铁剂治疗，如有溶血应停用。

(二)控制溶血发作

1. 糖皮质激素 对部分病人有效。可给予泼尼松0.25～1mg/(kg ·d), 为避免长期应用的副作

用，应酌情短周期应用。

2. 碳酸氢钠 口服或静脉滴注5%碳酸氢钠，碱化血液、尿液。

3. 抗氧化药物 对细胞膜有保护作用，如大剂量维生素E,效果并不肯定。

**4.** **抗补体单克隆抗体** Eculizumab是人源化抗补体 C5 的单克隆抗体，阻止膜攻击复合物的形

成。可显著减轻血管内溶血，减少血栓形成，延长生存期。推荐剂量每周静脉滴注600mg,用4次，第 5周900mg,以后每2周900mg,持续12周。应用前需接种脑膜炎奈瑟菌疫苗，该药虽能控制溶血症 状，但无法彻底治愈PNH, 并且有发生突破性溶血的可能性。

**(三)血栓形成的防治**

对于发生血栓者应给予抗凝治疗。对是否采取预防性抗凝治疗尚无定论。

**(四)异基因造血干细胞移植**

仍是目前唯一可能治愈本病的方法。但PNH 并非恶性病，且移植有一定风险，应严格掌握适应证。

**【预后】**

PNH 病人中位生存期10～15年。部分病程较长的病人病情逐渐减轻，出现不同程度的自发缓 解。主要死亡原因是感染、血栓形成和出血。 PNH 除可转变成AA 外，少数病人转化为MDS 或急性 白血病，预后不良。

(高素君)





**第七章白细胞减少和粒细胞缺乏症**

白 细 胞 减 少(leukopenia) 指外周血白细胞总数持续低于4 . 0×10⁹/ L。 中 性 粒 细 胞 减 少 (neutropenia)是指中性粒细胞绝对计数在成人低于2.0×10°/L,儿童≥10岁低于1.8×10°/L 或<10岁

低于1.5×10°/L;中性粒细胞绝对计数低于0.5×10°/L时，称为粒细胞缺乏症(aganulocytosis)。

**【病因和发病机制)**

骨髓是产生中性粒细胞的唯一场所。中性粒细胞在骨髓中的生成分为增殖池和储存池。成人每天 约产生1×10°/kg中性粒细胞，其中约90%贮存于骨髓，约10%释放入外周血液，后者约一半存在于循环 池，另一半存在于边缘池，两者之间可以自由交换，构成动态平衡。中性粒细胞在血液循环中消失的时 间约6.7小时，然后进入组织或炎症部位，通过程序性细胞死亡及巨噬细胞的吞噬作用清除。

中性粒细胞减少的病因可为先天性和获得性，以后者多见。根据细胞动力学，中性粒细胞减少的 病因和发病机制分为三大类：生成减少，破坏或消耗过多，分布异常(表6-7-1)。成人中性粒细胞减少 的主要原因为生成减少和自身免疫性破坏，而分布异常很少见。

**表6-7-1** **中性粒细胞减少的病因及发病机制**

|  |  |
| --- | --- |
| **发病机制** | **病** **因** |

(1)骨髓损伤：电离辐射、化学毒物、细胞毒类药物是最常见的继发性原因，可直接损伤 或抑制造血干/祖细胞及早期分裂细胞；某些药物可引起剂量依赖性骨髓抑制或特

生成减少

异性免疫反应

(2)骨髓浸润：骨髓造血组织被白血病、骨髓瘤及转移瘤细胞等浸润，可影响骨髓正常 造血细胞增殖

(3)成熟障碍：维生素B₂ 、叶酸缺乏者，大量幼稚粒细胞未能正常成熟，在骨髓内迅速 死亡；MDS、PNH、AML、某些先天性中性粒细胞减少等疾病，前体细胞群中造血活 跃，但终末细胞未能最终释放入血液，出现无效造血

(4)感染：可见于病毒、细菌感染。其机制为中性粒细胞消耗增加和感染时产生负性造 血调控因子的作用等综合机制起作用

(5)先天性中性粒细胞减少

|  |  |
| --- | --- |
| 破坏或消耗过多 1 . 免疫性因素  2.非免疫性因素 | (1)药物：与药物的种类有关，与剂量无关，往往停药后可逐渐恢复  (2)自身免疫：如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等  (1)消耗增多：重症感染时，中性粒细胞在血液或炎症部位消耗增多  (2)脾功能亢进：大量中性粒细胞在脾内滞留、破坏增多 |

(1)假性粒细胞减少：中性粒细胞转移至边缘池导致循环池的粒细胞相对减少，但粒细 胞总数并不减少。见于遗传性良性假性中性粒细胞减少症、严重的细菌感染、恶性

分布异常

营养不良病等

(2)粒细胞滞留循环池其他部位，如血液透析开始后2～15分钟滞留于肺血管内；脾

大，滞留于脾脏

注：“可导致白细胞减少的常用药物包括：细胞毒类抗肿瘤药物(烷化剂、抗代谢药等),解热镇痛药(氨基比林、吲哚

布洛芬等),抗生素(氯霉素、青霉素、磺胺类药物等),抗结核药(异烟肼、对氨基水杨酸、利福平、乙胺丁醇等),抗疟药(氯喹、伯 氨喹等),抗甲状腺药(甲硫氧嘧啶/丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑等),降血糖药(甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等),抗惊厥/癫痫药(苯妥英 钠、苯巴比妥、卡马西平等),降压药(卡托普利、甲基多巴等),免疫调节药(硫唑嘌呤、左旋咪唑、吗替麦考酚酯等),抗精神病药 (氯丙嗪、三环类抗抑郁药等)等

第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症 **563**

**【临床表现】**

中性粒细胞减少的临床表现常随其减少程度及原发病而异。根据中性粒细胞减少的程度分为轻 度≥1.0×10°/L、中度(0.5～1.0)×10°/L 和重度<0.5×10°/L。轻度减少的病人，机体的粒细胞吞噬防 御功能基本不受影响，临床上不出现特殊症状，多表现为原发病症状。中度和重度减少者易出现疲 乏、无力、头晕、食欲减退等非特异性症状。中度减少者，除存在其他合并因素，感染风险仅轻度增加。 粒细胞缺乏者，感染风险极大。常见的感染部位是呼吸道、消化道及泌尿生殖道，重者可出现高热、感 染性休克。粒细胞严重缺乏时，感染部位不能形成有效的炎症反应，常无脓液或仅有少量脓液，如肺 部感染 X 线检查可无炎症浸润阴影。

**【实验室检查】**

1. 常规检查 血常规检查发现白细胞减少，中性粒细胞减少，淋巴细胞百分比增加。骨髓涂片 因粒细胞减少原因不同，骨髓象各异。

2. 特殊检查 中性粒细胞特异性抗体测定：包括白细胞聚集反应、免疫荧光粒细胞抗体测定法， 以判断是否存在抗粒细胞自身抗体。肾上腺素试验：肾上腺素促使边缘池中性粒细胞进入循环池，从 而鉴别假性粒细胞减少。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据血常规检查的结果即可作出白细胞减少、中性粒细胞减少或粒细胞缺乏的诊断。为排除检 查方法上的误差以及正常生理因素(运动、妊娠、季节等)、年龄和种族、采血部位等影响，必要时要反 复检查，包括人工白细胞分类，才能确定白细胞减少或中性粒细胞减少的诊断。

鉴别中性粒细胞减少的病因对治疗很重要，注意了解有无药物、化学物质、放射线的接触史或放 化疗史，有无感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病史等。注意中性粒细胞减少发病的年龄、程 度、发作的速度、持续时间及周期性，是否有基础疾病及家族史等。若有脾大，注意脾功能亢进的 可能。

**【治疗】**

1. 病因治疗对可疑的药物或其他致病因素，应立即停止接触。继发性减少者应积极治疗原发 病，病情缓解或控制后，粒细胞可恢复正常。

**2.** **感染防治** 轻度减少者一般不需特殊的预防措施。中度减少者感染风险增加，应注意预防， 减少出入公共场所，保持卫生，去除慢性感染灶。粒细胞缺乏者极易发生严重感染，应采取无菌隔离 措施。感染者应行病原学检查，以明确感染类型和部位。在致病菌尚未明确之前，可经验性应用覆盖 革兰阴性菌和革兰阳性菌的广谱抗生素治疗，待病原和药敏结果出来后再调整用药。若3～5天无 效，可加用抗真菌治疗。病毒感染可加用抗病毒药物。静脉用免疫球蛋白有助于重症感染的治疗。

3. 促进粒细胞生成

(1)重组人集落刺激因子：可促进中性粒细胞增殖和释放，并增强其吞噬杀菌及趋化功能。目前 临床上常用的是重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) 和重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF)。rhG-CSF 较 rhGM-CSF 作用强而快，常用剂量为2～10μg/(kg ·d), 常见的副作用有发 热、肌肉骨骼酸痛、皮疹等。依据中性粒细胞减少的病因不同，rhG-CSF应用的指征和剂量不尽相同。

(2)其他：可应用B 族维生素(维生素B₄ 、B₆)、鲨肝醇、利血生等药物，疗效不确切。

**4.** **免疫抑制剂** 自身免疫性粒细胞减少和免疫机制所致的粒细胞缺乏可用糖皮质激素等免疫 抑制剂治疗

**【预后】**

与中性粒细胞减少的程度、持续时间、进展情况、病因及治疗措施有关。轻、中度者，若不进展则 预后较好。粒细胞缺乏症者病死率较高。

(高素君)





**第八章骨髓增生异常综合征**

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes,MDS)是一组起源于造血干细胞，以血细胞病态 造血，高风险向急性髓系白血病(AML) 转化为特征的异质性髓系肿瘤性疾病。任何年龄男、女均可 发病，约80%病人大于60岁。

**【病因和发病机制)**

原发性MDS 的确切病因尚不明确，继发性MDS 见于烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、放射线、有机毒 物等密切接触者。

MDS 是起源于造血干细胞的克隆性疾病，异常克隆细胞在骨髓中分化、成熟障碍，出现病态、无 效造血，并呈现高风险向AML 转化趋势。部分MDS 病人可发现造血细胞中有基因突变或表观遗传 学改变或染色体异常或骨髓造血微环境异常，这些异常改变可能参与 MDS 的多因素、多步骤、连续动 态的发生发展过程。

**【分型及临床表现】**

法美英(FAB) 协作组主要根据MDS 病人外周血、骨髓中的原始细胞比例、形态学改变及单核细 胞数量，将 MDS 分为5型：难治性贫血(refractory anemia,RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血(RA with ringed sideroblasts,RAS/RARS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RA with excess blasts,RAEB)、难治 性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEB in transformation,RAEB-t)、慢性粒-单核细胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia,CMML),MDS的分型见表6-8-1。

**表6-8-1** **MDS的FAB分型**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FAB类型** | **外周血** | **骨髓** |
| RA | 原始细胞<1% | 原始细胞<5% |
| RAS | 原始细胞<1% | 原始细胞<5%,环形铁幼粒细胞>有核红细胞15% |
| RAEB | 原始细胞<5% | 原始细胞5%～20% |
| RAEB-t | 原始细胞≥5% | 原始细胞>20%而<30%;或幼粒细胞出现Auer小体 |
| CMML | 原始细胞<5%,单核细胞绝对值>1× 10°/L | 原始细胞5%～20% |

世界卫生组织(WHO) 提出了新的MDS 分型标准，认为骨髓原始细胞达20%即为急性白血病，将 RAEB-t 归为AML, 并将CMML 归为MDS/MPN (骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤)。2016年版 WHO 标准更加强调病态造血累及的细胞系和骨髓中原始细胞比例，删除了“难治性贫血”命名。将 有5号染色体长臂缺失伴或不伴其他一种染色体异常(除外7号染色体异常)的MDS 独立为伴有孤

立 5q 的 MDS; 增加了MDS 未能分类(MDS-U)。 目前临床 MDS 分型中平行使用着FAB 和 WHO 标

准，见表6-8-2。

几乎所有的 MDS 病人都有贫血症状，如乏力、疲倦。约60%的 MDS 病人有中性粒细胞减少，由 于同时存在中性粒细胞功能低下，使得MDS 病人容易发生感染，约有20%的MDS 死于感染。40%~ 6 0 % 的MDS 病人有血小板减少，随着疾病进展可出现进行性血小板减少。

RA 和 RARS 病人多以贫血为主，临床进展缓慢，中位生存期3~6年，白血病转化率5%～15%。 RAEB 和 RAEB-t 多以全血细胞减少为主，贫血、出血及感染易见，可伴有脾大，病情进展快，中位生存

第八章 骨髓增生异常综合征 **565**

**表6-8-2** **MDS** **2016年WHO修订分型**

**分型**

MDS伴单系病态造 血 ( M D S - S L D )

MDS伴多系病态造 血(MDS-MLD)

**病态**

**造血**

1

2或3

**细胞减少** **系列'**

1 或 2

1～3

**环形铁粒幼** **细胞%**

<15%或

<5%²

<15%或

<5%²

**骨髓和外周**

**血原始细胞**

骨髓<5%,外周血<

1%,无Auer小体

骨髓<5%,外周血< 1%,无Auer小体

常规核型分析

任 何 核 型 ， 但 不 符 合 伴 孤

立del(5q)MDS标准

任何核型，但不符合伴孤

立del(5q)MDS标准

**MDS伴环形铁粒幼细胞(MDS-RS)**

MDS-RS-SLD 1 1或2

MDS-RS-MLD 2 或 3 1～3

MDS伴孤立del(5q) 1~31 或 2

≥15%或

≥5%²

≥15%或

≥5%²

任何比例

骨髓<5%,外周血< 任何核型，但不符合伴孤

1%,无Auer小体 立del(5q)MDS标准

骨髓<5%,外周血< 任何核型，但不符合伴孤

1%,无Auer小体 立del(5q)MDS标准

骨髓<5%,外周血< 仅有del(5q),可以伴有1

1%,无Auer小体 个其他异常(-7或del

(7q)除外)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **M** **D** **S** **伴** **原** **始** **细** **胞** **增** **多** **(** **M** **D** **S** **-** **E** **B** **)** |  |  |  |
| MDS-EB-1  0～3 | 1～3 | 任何比例 | 骨髓5%～9%或外周 任何核型  血2%～4%,无Auer  小体 |
| MDS-EB-2  0～3 | 1～3 | 任何比例 | 骨髓10%～19%或外 任何核型  周血5%～19%或有  Auer小体 |
| **MDS-未分类(MDS-U)** |  |  |  |
| 血 中 有 1 % 的 原 始 1 ～ 3 | 1～3 | 任何比例 | 骨髓<5%,外周血=任何核型 |
| 细胞 |  |  | 1%³,无Auer小体 |
| 单系病态造血并全 1 | 3 | 任何比例 | 骨髓<5%,外周血< 任何核型 |
| 血细胞减少 |  |  | 1%,无Auer小体 |
| 根据定义MDS的细 0 | 1～3 | <15%⁴ | 骨髓<5%,外周血< 有定义MDS的核型异常 |
| 胞遗传学异常 |  |  | 1%,无Auer小体 |
| 儿童难治性血细胞1～3 | 1~3 | 无 | 骨髓<5%,外周血 |
| **减少症** |  |  | <2% |

注：'血细胞减少的定义：血红蛋白<100g/L,血小板计数<100×10°/L,中性粒细胞绝对计数<1.8×10°/L,极少数情况下， MDS 可见这些水平以上的轻度贫血或血小板减少；外周血单核细胞必须<1×10°/L。

²如果存在SF3B1突变。

³外周血1%的原始细胞必须有两次不同场合检查的记录。

‘若环形铁粒幼细胞≥15%的病例有红系明显病态造血，则归类为MDS-RS-SLD

时间分别为12个月和5个月，RAEB 的白血病转化率高达40%以上。

CMML 以贫血为主，可有感染和(或)出血，脾大常见，中位生存期约20个月，约30%转变为AML。

**【实验室检查】**

**1.** **血象和骨髓象** 持续一系或多系血细胞减少：血红蛋白<100g/L、中性粒细胞<1.8×10°/L、血 小板<100×10°/L。 骨髓增生度多在活跃以上，少部分呈增生减低。 MDS 病人的病态造血见表6-8-3。

**2.** **细胞遗传学检查** 4 0 % ～ 7 0 % 的MDS 有克隆性染色体核型异常，多为缺失性改变，以+8、 -5/5q、 -7/7q、20q⁻ 最为常见。利用荧光原位杂交技术(FISH), 可提高细胞遗传学异常的检出率。

3. 病理检查骨髓病理活检可提供病人骨髓内细胞增生程度、巨核细胞数量、原始细胞群体、骨 髓纤维化及肿瘤骨髓转移等重要信息，有助于排除其他可能导致血细胞减少的因素或疾病。

4. 免疫学检查流式细胞术可检测到MDS 病人骨髓细胞表型存在异常，对于低危组 MDS 与非 克隆性血细胞减少症的鉴别诊断有一定价值。

566 第六篇 血液系统疾病

**表6-8-3** **MDS** **的常见病态造血**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 红系 | **粒系** | **巨核系** |

细胞核

(假Pelger-Huet;pelgeriod)

核分叶减少

小巨核细胞

核少分叶

多核(正常巨核细胞为单核分叶)

核出芽 核间桥 核碎裂 多核

不规则核分叶增多

核多分叶

巨幼样变

|  |  |
| --- | --- |
| 细胞质  环状铁粒幼细胞 空泡  PAS染色阳性 | 胞体小或异常增大  颗粒减少或无颗粒  假Chediak-Higashi颗粒  Auer小体 |

**5.** **分子生物学检查** 使用高通量测序技术，多数MDS 病人骨髓细胞中可检出体细胞性基因突 变，对MDS 的诊断及预后判断有潜在应用价值。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据病人血细胞减少和相应的症状及病态造血、细胞遗传学异常、病理学改变，MDS 的诊断不难 确立。虽然病态造血是 MDS 的特征，但有病态造血不等于就是MDS。MDS 的诊断尚无“金标准”,是 一个除外性诊断，常应与以下疾病鉴别：

**1.** **慢性再生障碍性贫血** **(CAA)** 常需与MDS-MLD 鉴别。 MDS-MLD 的网织红细胞可正常或

升高，外周血可见到有核红细胞，骨髓病态造血明显，早期细胞比例不低或增加，染色体异常，而CAA 一般无上述异常。

**2.** **阵发性睡眠性血红蛋白尿症** **(PNH)** 也可出现全血细胞减少和病态造血，但PNH 检测可

发现外周血细胞表面锚链蛋白缺失，Ham 试验阳性及血管内溶血的改变。

3. 巨幼细胞贫血 MDS 病人细胞病态造血可见巨幼样变，易与巨幼细胞贫血混淆，但后者是由 于叶酸、维生素B₂ 缺乏所致，补充后可纠正贫血，而MDS 的叶酸、维生素 B₂ 水平不低，用叶酸、维生 素B₂ 治疗无效。

4. 慢性髓系白血病 (CML) CML 的 Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因检测为阳性，而CMML 则无。

**【治疗】**

修订的 MDS 国际预后积分系统(IPSS-R)依据病人血细胞减少的数量、骨髓中原始细胞比例及染 色体核型来评价预后，指导治疗。极低危(very low,VL):≤1.5分，低危(low,L):>1.5~≤3 分，中危 (intermediate,Int):>3~≤4.5分，高危组(high,H):>4.5~≤6 分，极高危(very high,VH):>6分(表 6-8-4)。对于低危MDS 的治疗主要是改善造血、提高生活质量，采用支持治疗、促造血、去甲基化药 物和生物反应调节剂等治疗，而中高危MDS 主要是改善自然病程，采用去甲基化药物、化疗和造血干 细胞移植。

**1.** **支持治疗** 严重贫血和有出血症状者可输注红细胞和血小板，粒细胞减少和缺乏者应注意防 治感染。长期输血致铁超负荷者应祛铁治疗。

**2.** **促造血治疗** 可考虑使用EPO、雄激素等，能使部分病人造血功能改善。

**3.** **生物反应调节剂** 沙利度胺及来那度胺对伴单纯5q 的 MDS有较好疗效。 ATG和(或)环孢 素可用于少部分极低危组MDS。

**4.** **去甲基化药物** 阿扎胞苷和地西他滨能逆转MDS 抑癌基因启动子DNA过甲基化，改变基因 表达，减少输血量，并提高生活质量，延迟向AML 转化。

第八章 骨髓增生异常综合征 **567**

**表6-8-4修订的MDS国际预后积分系统(IPSS-R)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 |
| 细胞遗传学\* | 极 好 |  | 好 |  | 中等 | 差 | 极 差 |
| 骨髓原始细胞(%) | ≤2 |  | >2~<5 |  | 5～10 | >10 |  |
| 血红蛋白(g/L) | ≥100 |  | 80～<100 | <80 |  |  |  |
| 中性粒细胞绝对值(×10°/L) | ≥0.8 | <0.8 |  |  |  |  |  |
| 血小板(×10⁹/L) | ≥100 | 50～<100 | <50 |  |  |  |  |

注：‘极好：del(11q),-Y;好：正常核型，del(20q),del(12p),del(5q)/del(5q)附加另一种异常；中等：+8,del(7q),i(17q), +19及其他1个或2个独立克隆的染色体异常；差： -7,inv(3)/t(3q)/del(3q),-7/7q⁻附加另一种异常，复杂异常(3个);极 差；复杂异常(3个以上)

**5.** **联合化疗** 对体能状况较好，原幼细胞偏高的 MDS病人可考虑联合化疗，如蒽环类抗生素联 合阿糖胞苷、预激化疗或联合去甲基化药物，部分病人能获一段缓解期。 MDS 化疗后骨髓抑制期长， 要注意加强支持治疗和隔离保护。

**6.** **异基因造血干细胞移植** 是目前唯一可能治愈MDS 的疗法。 IPSS-R 中相对高危组病人首先 应考虑是否适合移植，尤其是年轻、原始细胞增多和伴有预后不良染色体核型者。相对低危组病人伴 输血依赖且去甲基化药物治疗无效者，也可考虑在铁负荷降低后行移植。

(吴德沛)





**第** **九** **章** **白** **血** **病**

**第一节** **概** **述**

白血病(leukemia)是一类造血干祖细胞的恶性克隆性疾病，因白血病细胞自我更新增强、增殖失 控、分化障碍、凋亡受阻，而停滞在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中，白血病细胞大量 增生累积，使正常造血受抑制并浸润其他器官和组织。

根据白血病细胞的分化成熟程度和自然病程，将白血病分为急性和慢性两大类。急性白血病 (acute leukemia,AL)的细胞分化停滞在较早阶段，多为原始细胞及早期幼稚细胞，病情发展迅速， 自然病程仅几个月。慢性白血病(chronic leukemia,CL)的细胞分化停滞在较晚的阶段，多为较成 熟幼稚细胞和成熟细胞，病情发展缓慢，自然病程为数年。其次，根据主要受累的细胞系列可将 AL 分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)和急性髓系白血病(acute myeloge- nous leukemia,AML)。CL则分为慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)、慢性淋巴细 胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)及少见类型的白血病如：毛细胞白血病、幼淋巴细胞白 血病等。

**【发病情况】**

我国白血病发病率为(3~4)/10万。在恶性肿瘤所致的死亡率中，白血病居第6位(男)和第7 位(女);儿童及35岁以下成人中，则居第1位。

我国AL 比 CL 多见(约5.5:1),其中AML 最多(1.62/10万),其次为ALL(0.69/10 万 ) ,CML (0.39/10万),CLL 少见(0.05/10万)。男性发病率略高于女性(1.81:1)。成人AL 中以AML 多见， 儿童以ALL 多见。 CML 随年龄增长而发病率逐渐升高。 CLL 在50岁以后发病才明显增多。

我国白血病发病率与亚洲其他国家相近，低于欧美国家。尤其是CLL 不足白血病总发病率的 5%,而在欧美国家则占25%～30%。

**【病因和发病机制】**

人类白血病的病因尚不完全清楚。

1. 生物因素 主要是病毒感染和免疫功能异常。成人T 细胞白血病/淋巴瘤(ATL) 可由人类T 淋巴细胞病毒I 型( human T lymphotrophic virus-I,HTLV-I)所致。病毒感染机体后，作为内源性病 毒整合并潜伏在宿主细胞内， 一旦在某些理化因素作用下，即被激活表达而诱发白血病；或作为外源 性病毒由外界以横向方式传播感染，直接致病。部分免疫功能异常者，如某些自身免疫性疾病病人白 血病危险度会增加。

2. 物 理 因 素 包 括X 射线、γ射线等电离辐射。早在1911年首次报道了放射工作者发生白血病 的病例。日本广岛及长崎受原子弹袭击后，幸存者中白血病发病率比未受照射的人群高30倍和17 倍，病人多为AL 和 CML。 研究表明，大面积和大剂量照射可使骨髓抑制和机体免疫力下降，DNA 突 变、断裂和重组，导致白血病发生。

3. 化学因素多年接触苯以及含有苯的有机溶剂与白血病发生有关。乙双吗啉是乙亚胺的衍 生物，具有极强的致染色体畸变和致白血病作用。抗肿瘤药物中烷化剂和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂有致 白血病的作用。化学物质所致的白血病以AML 为多。

4. 遗传因素家族性白血病约占白血病的0.7%。单卵孪生子，如果一个人发生白血病，另一个

第九章 白 血 病 **569**

人的发病率为1/5,比双卵孪生者高12倍。 Down 综合征(唐氏综合征)有21号染色体三体改变，其白 血病发病率达50/10万，比正常人群高20倍。先天性再生障碍性贫血(Fanconi贫血)、Bloom综合征 (侏儒面部毛细血管扩张)、共济失调-毛细血管扩张症及先天性免疫球蛋白缺乏症等病人的白血病发 病率均较高。

5. 其他血液病 某些血液病最终可能发展为白血病，如MDS、 淋巴瘤、多发性骨髓瘤、PNH 等。

白血病的发生可能是多步骤的，目前认为至少有两类分子事件共同参与发病，即所谓的“二次打 击”学说。其一，各种原因所致的造血细胞内一些基因的决定性突变(如ras、myc等基因突变),激活 某种信号通路，导致克隆性异常造血细胞生成，此类细胞获得增殖和(或)生存优势、多有凋亡受阻； 其二， 一些遗传学改变(如形成PML/RARA 等融合基因)可能会涉及某些转录因子，导致造血细胞分 化阻滞或分化紊乱。

**第二节** **急性白血病**

急性白血病(acute leukemia,AL)是造血干祖细胞的恶性克隆性疾病，发病时骨髓中异常的原始 细胞及幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并抑制正常造血，可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器。表 现为贫血、出血、感染和浸润等征象。

**【分类】**

对AL,目前临床并行使用法美英(FAB) 分型和世界卫生组织(WHO) 分型。 FAB 分型是基于对 病人骨髓涂片细胞形态学和组织化学染色的观察与计数，是最基本的诊断学依据。 WHO 分型是整合 了白血病细胞形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)和分子生物学特 征(molecular biology)(简称MICM) 的新分型系统，可为病人治疗方案的选择及预后判断提供帮助。

( 一 ) AL 的 FAB 分型

1.AML 的 FAB 分型

M₀ (急性髓细胞白血病微分化型，minimally differentiated AML):骨髓原始细胞>30%,无嗜天青颗 粒及Auer小体，核仁明显，光镜下髓过氧化物酶(MPO) 及苏丹黑B 阳性细胞<3%;在电镜下，MPO 阳 性；CD33 或 CD13 等髓系抗原可呈阳性，淋系抗原通常为阴性。血小板抗原阴性。

M,(急性粒细胞白血病未分化型，AML without maturation):原粒细胞(I 型+Ⅱ型，原粒细胞质中 无颗粒为I 型，出现少数颗粒为Ⅱ型)占骨髓非红系有核细胞(NEC, 指不包括浆细胞、淋巴细胞、组织 嗜碱细胞、巨噬细胞及所有红系有核细胞的骨髓有核细胞计数)的90%以上，其中至少3%以上细胞 为MPO 阳性。

M₂ (急性粒细胞白血病部分分化型，AML with maturation):原粒细胞占骨髓NEC 的30%～89% 其他粒细胞≥10%,单核细胞<20%。

M₃ (急性早幼粒细胞白血病，acute promyelocytic leukemia,APL):骨髓中以颗粒增多的早幼粒细胞 为主，此类细胞在NEC 中≥30%。

M,(急性粒-单核细胞白血病，acute myelomonocytic leukemia,AMMoL):骨髓中原始细胞占NEC 的 30%以上，各阶段粒细胞≥20%,各阶段单核细胞≥20%。

M.Eo(AML with eosinophilia):除上述M₄ 型各特点外，嗜酸性粒细胞在NEC 中≥5%。

M₅ (急性单核细胞白血病， acute monocytic leukemia,AMoL):骨髓 NEC 中原单核、幼单核≥30%, 且原单核、幼单核及单核细胞≥80%。如果原单核细胞≥80%为M₃,<80% 为 M

M。(红白血病，erythroleukemia,EL):骨髓中幼红细胞≥50%,NEC 中原始细胞(I 型+Ⅱ型) ≥30%。

M,(急性巨核细胞白血病，acute megakaryoblastic leukemia,AMeL):骨髓中原始巨核细胞≥30%。 血小板抗原阳性，血小板过氧化酶阳性。

**570**



第六篇 血液系统疾病

**2.ALL** **的** **FAB** **分型**

L₁ :原始和幼淋巴细胞以小细胞(直径≤12μm)为主。

L₂ :原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径>12μm) 为主。

L₃ (Burkitt型):原始和幼淋巴细胞以大细胞为主，大小较一致，细胞内有明显空泡，胞质嗜碱性， 染色深。

**(二)** **AL** **的WHO** **分型**

**1.AML** **的** **WHO** **分型(2016年)**

(1)伴重现性遗传学异常的AML

AML 伴 t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1

AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11

APL 伴PML-RARA

AML 伴 t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A

AML 伴t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214

AML 伴 inv(3)(q21.3;q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2,MECOM

AML (原始巨核细胞性)伴t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1

暂命名：AML 伴BCR-ABL1

AML 伴NPMI 突变

AML 伴 CEBPA 双等位基因突变

暂命名：AML 伴RUNX1 突变

(2)AML 伴骨髓增生异常相关改变

(3)治疗相关AML

(4)非特殊类型AML(AML,NOS) AML 微分化型

AML 未分化型

AML 部分分化型

急性粒-单核细胞白血病

急性单核细胞白血病

纯红血病

急性巨核细胞白血病

急性嗜碱性粒细胞白血病

急性全髓增生伴骨髓纤维化

(5)髓系肉瘤

(6)Down 综合征相关的髓系增殖 短暂性异常骨髓增殖(TAM)

Down 综合征相关的髓系白血病

2.ALL 的 WHO 分型(2016年)

(1)原始B 淋巴细胞白血病

1)B-ALL, 非特指型(NOS)

2)伴重现性遗传学异常的B-ALL

B-ALL伴t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1

B-ALL伴t(v;11q23.3)/KMT2A重排

B-ALL伴 t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1

B-ALL伴超二倍体

第九章 白 血 病 571

B-ALL伴亚二倍体

B-ALL伴t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3-IGH

B-ALL伴t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1

3)暂命名

B-ALL,BCR-ABL1 样

B-ALL 伴21号染色体内部扩增(iAMP21)

(2)原始T 淋巴细胞白血病

1)暂命名：早期前体T 淋巴细胞白血病(ETP-ALL) 2)暂命名：自然杀伤(NK) 细胞白血病

**【临床表现】**

AL 起病急缓不一。急者可以突然高热，类似“感冒”,也可以是严重的出血。缓慢者常为脸色苍 白、皮肤紫癜，月经过多或拔牙后出血难止而就医时被发现。

**(一)正常骨髓造血功能受抑制表现**

1. 贫 血 部分病人因病程短，可无贫血。半数病人就诊时已有重度贫血，尤其是继发于 MDS 者。

**2.** **发** **热** 半数病人以发热为早期表现。可低热，亦可高达39～40℃或以上，伴有畏寒、出汗等。 虽然白血病本身可以发热，但高热往往提示有继发感染。感染可发生在各部位，以口腔炎、牙龈炎、咽 峡炎最常见，可发生溃疡或坏死；肺部感染、肛周炎、肛旁脓肿亦常见，严重时可有血流感染。最常见 的致病菌为革兰阴性杆菌，如肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、硝酸盐不动杆菌等；革兰 阳性球菌的发病率有所上升，如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌等。长期应用抗生素及粒细 胞缺乏者可出现真菌感染，如念珠菌、曲霉菌、隐球菌等。因病人伴有免疫功能缺陷，可发生病毒感 染，如单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒感染等。偶见卡氏肺孢子虫病。

**3.** **出血** 以出血为早期表现者近40%。出血可发生在全身各部位，以皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、 牙龈出血、月经过多为多见。眼底出血可致视力障碍。 APL 易并发凝血异常而出现全身广泛性出血。 颅内出血时会发生头痛、呕吐、瞳孔大小不对称，甚至昏迷、死亡。有资料表明AL 死于出血者占 62.24%,其中87%为颅内出血。大量白血病细胞在血管中淤滞及浸润、血小板减少、凝血异常以及感 染是出血的主要原因。

**(二)白血病细胞增殖浸润的表现**

1. 淋巴结和肝脾大 淋巴结肿大以ALL 较多见。纵隔淋巴结肿大常见于T-ALL。 肝脾大多为 轻至中度，除CML 急性变外，巨脾罕见。

**2.** **骨骼和关节** 常有胸骨下段局部压痛。可出现关节、骨骼疼痛，尤以儿童多见。发生骨髓坏 死时，可引起骨骼剧痛。

3. 眼部 部 分AML 可伴粒细胞肉瘤，或称绿色瘤(chloroma),常累及骨膜，以眼眶部位最常见， 可引起眼球突出、复视或失明。

4. 口腔和皮肤 AL 尤其是M, 和 Ms, 由于白血病细胞浸润可使牙龈增生、肿胀；皮肤可出现蓝 灰色斑丘疹，局部皮肤隆起、变硬，呈紫蓝色结节。

5. 中枢神经系统是白血病最常见的髓外浸润部位。多数化疗药物难以通过血脑屏障，不能有 效杀灭隐藏在中枢神经系统的白血病细胞，因而引起中枢神经系统白血病(central nervous system leu- kemia,CNSL)。 轻者表现为头痛、头晕，重者有呕吐、颈项强直，甚至抽搐、昏迷。 CNSL 可发生在疾病 各时期，尤其是治疗后缓解期，以ALL 最常见，儿童尤甚，其次为M₄ 、M₅ 和 M₂。

6. 睾丸多为一侧睾丸无痛性肿大，另一侧虽无肿大，但在活检时往往也发现有白血病细胞浸 润。睾丸白血病多见于ALL 化疗缓解后的幼儿和青年，是仅次于CNSL 的白血病髓外复发的部位。

此外，白血病可浸润其他组织器官。肺、心、消化道、泌尿生殖系统等均可受累。

NEO

572 第六篇 血液系统疾病

**【实验室检查】**

1. 血象大多数病人白细胞增多，>10×10°/L者称为白细胞增多性白血病。也有白细胞计数正 常或减少，低者可<1.0×10°/L,称为白细胞不增多性白血病。血涂片分类检查可见数量不等的原始 和幼稚细胞，但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。病人常有不同程度的正常细胞性贫 血，少数病人血片上红细胞大小不等，可找到幼红细胞。约50%的病人血小板<60×10°/L,晚期血小 板往往极度减少。

2. 骨髓象 是诊断AL 的主要依据和必做检查。 FAB 分型将原始细胞≥骨髓有核细胞(ANC) 的 30%定义为AL 的诊断标准，WHO 分型则将这一比例下降至≥20%,并提出原始细胞比例<20%但伴有 t(15;17)/PML-RARA,t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1,inv(16) 或 t(16;16)/CBFB-MYH11 者亦应诊断为 AML。 多数AL 骨髓象有核细胞显著增生，以原始细胞为主；少数AL 骨髓象增生低下，称为低增生性AL。

**3.** **细胞化学** 主要用于协助形态鉴别各类白血病。常见白血病的细胞化学反应见表6-9-1。

**表6-9-1常见AL的细胞化学鉴别**

髓过氧化物酶(MPO)

糖原染色(PAS)

非特异性酯酶(NSE)

**急淋白血病**

(-)

(+)成块或粗颗粒状

(-)

**急粒白血病**

分化差的原始细胞(-)~(+)

分化好的原始细胞(+)~(+++) (-)或(+)

弥漫性淡红色或细颗粒状

(-)~(+)

NaF抑制<50%

**急单白血病**

(-)~(+)

(-)或(+),弥漫性淡红色 或细颗粒状

(+),NaF抑制≥50%

**4.** **免疫学检查** 根据白血病细胞表达的系列相关抗原，确定其来源。造血干/祖细胞表达 CD34,APL 细胞通常表达CD13、CD33 和 CD117, 不表达HLA-DR 和 CD34, 还可表达CD9。 其他常用 的免疫分型标志见表6-9-2。急性混合细胞白血病包括急性双表型(白血病细胞同时表达髓系和淋系 抗原)和双克隆(两群来源于各自干细胞的白血病细胞分别表达髓系和淋系抗原)白血病，其髓系和 一个淋系积分均>2(表6-9-2)。

**表6-9-2白血病免疫学积分系统(EGIL,1998)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **分值** | **B系** | **T系** | **髓系** |

2

CyCD79a

CyCD22

CyIgM

CD3

“TCRα/β

TCRγ/δ

CyMPO

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | CD19  CD20  CD10 | CD2  CD5  CD8  CD10 | CD117  CD13  CD33  CD65 |

0.5

‘注：Cy,胞质内；TCR,T细胞受体

TdT

CD24

TdT

CD7

CD1a

CD14

CD15

CD64

**5.** **细胞遗传学和分子生物学检查** 白血病常伴有特异的细胞遗传学(染色体核型)和分子生物 学改变(如：融合基因、基因突变)。例如99%的APL 有 t(15;17)(q22;q12), 该易位使15号染色体

上的PML (早幼粒白血病基因)与17号染色体上RARA ( 维A 酸受体基因)形成PML-RARA 融合基因。

这是APL 发病及用全反式维A 酸及砷剂治疗有效的分子基础。 AL 常见染色体和分子学异常见表6-

艺记 9-3和表6-9-4。

**第九章** **白** **血** **病** **573**

**表6-9-3** **AML常见的染色体和分子学异常的预后意义**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **预后** | **染色体** | **分子学异常** |

良好

t(15;17)(q22;q12)

t(8;21)(q22;q22)

inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)

正常核型：

伴有孤立的NPMI突变

伴孤立的CEBPA双等位基因突变

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 中等 | 正常核型  孤立的+8  t(9;11)(p22;q23)  其他异常 | t(8;21)或inv(16)伴有C-KIT突变 |

不良

复杂核型(≥3种异常)

单体核型

del(5q)、 -5、del(7q)、 -7

11q23异常，除外t(9;11)

inv(3)(q21.3;q26.2),t(3;3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34)

t(9;22)(q34;q11)

正常核型：

伴FLT3-ITD

伴TP53突变

**表6-9-4** **ALL常见染色体和分子学异常的检出率**

**染色体核型** **基因**

**发生率** **(成人)**

7%

2%

25%

2%

10%

3%

<1%

4%

12%

8%

1%

**发生率** **(儿童)**

25%

1%

2%～4%

22%

8%

6%

<1%

2%

7%

1%

3%

超二倍体(>50条染色体)

亚二倍体(<44条染色体)

t(9;22)(q34;q11.2):Ph+ BCR-ABL1

t(12;21)(p13;q22) ETV6-RUNX1(TEL-AML1)

t(v;11q23):如t(4;11)、t(9;11)、t(11;19) KMT2A(MLL)

t(1;19) TCF3-PBX1(E2A-PBX1)

t(5;14)(q31;q32) I3-IGH

t(8;14),t(2;8),t(8;22) c-MYC

t(1;14)(p32;q11)

t(10;14)(q24;q11) HOX11(TLX1)

t(5;14)(q35;q32) HOX11L2

注：伴t(9;22)(q34;q11.2)的ALL又称Ph\*ALL

**6.** **血液生化检查** 血清尿酸浓度增高，特别在化疗期间。尿酸排泄量增加，甚至出现尿酸结晶。 病人发生DIC 时可出现凝血象异常。血清乳酸脱氢酶(LDH) 可增高。

出现CNSL 时，脑脊液压力升高，白细胞数增加，蛋白质增多，而糖定量减少。涂片中可找到白血 病细胞。

**【诊断与鉴别诊断)**

根据临床表现、血象和骨髓象特点，诊断白血病一般不难。但因白血病细胞 MICM 特征的不同， 治疗方案及预后亦随之改变，故初诊病人应尽力获得全面MICM 资料，以便评价预后，指导治疗，并应 注意排除下述疾病。

**1.** **骨髓增生异常综合征** 该病的 RAEB 型除病态造血外，外周血中有原始和幼稚细胞，全血细 胞减少和染色体异常，易与白血病相混淆。但骨髓中原始细胞小于20%。

**2.** **某些感染引起的白细胞异常** 如传染性单核细胞增多症，血象中出现异形淋巴细胞，但形态 与原始细胞不同，血清中嗜异性抗体效价逐步上升，病程短，可自愈。百日咳、传染性淋巴细胞增多 症、风疹等病毒感染时，血象中淋巴细胞增多，但淋巴细胞形态正常，病程良性。骨髓原幼细胞不

**574**



第六篇 血液系统疾病

增多。

**3.** **巨幼细胞贫血** 巨幼细胞贫血有时可与红白血病混淆。但前者骨髓中原始细胞不增多，幼红 细胞PAS 反应常为阴性，予以叶酸、Vit B₂治疗有效。

**4.** **急性粒细胞缺乏症恢复期** 在药物或某些感染引起的粒细胞缺乏症的恢复期，骨髓中原、幼 粒细胞增多。但该症多有明确病因，血小板正常，原、幼粒细胞中无Auer小体及染色体异常。短期内 骨髓粒细胞成熟恢复正常。

**【治疗】**

根据病人的MICM 结果及临床特点进行预后危险分层，按照患方意愿、经济能力，选择并设计最 佳完整、系统的治疗方案。考虑治疗需要及减少病人反复穿刺的痛苦，建议留置深静脉导管。适合行 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)者应抽血做HLA 配型。

**(** **一)** **一** **般治疗**

1. 紧急处理高白细胞血症 当循环血液中白细胞数>100×10°/L,病人可产生白细胞淤滞症 (leukostasis),表现为呼吸困难、低氧血症、反应迟钝、言语不清、颅内出血等。病理学显示白血病血栓 栓塞与出血并存，高白细胞不仅会增加病人早期死亡率，也增加髓外白血病的发病率和复发率。因此 当血中白细胞>100×10°/L 时，就应紧急使用血细胞分离机，单采清除过高的白细胞(APL 一般不推 荐),同时给予水化和化疗。可根据白血病类型给予相应方案化疗，也可先用所谓化疗前短期预处理： ALL 用地塞米松10mg/m², 静脉注射；AML 用羟基脲1.5～2.5g/6h(总量6～10g/d)约36小时，然后 进行联合化疗。需预防白血病细胞溶解诱发的高尿酸血症、酸中毒、电解质紊乱、凝血异常等并发症。

2. 防治感染 白血病病人常伴有粒细胞减少或缺乏，特别在化疗、放疗后粒细胞缺乏将持续相 当长时间，此时病人宜住层流病房或消毒隔离病房。 G-CSF 可缩短粒细胞缺乏期，用于ALL, 老年、强 化疗或伴感染的AML。 发热应做细菌培养和药敏试验，并迅速进行经验性抗生素治疗。详见本篇第 七章。

3. 成分输血支持 严重贫血可吸氧、输浓缩红细胞，维持Hb>80g/L, 但白细胞淤滞时不宜马上 输红细胞，以免进一步增加血黏度。血小板计数过低会引起出血，需输注单采血小板悬液。为防止异 体免疫反应所致无效输注和发热反应，输血时可采用白细胞滤器去除成分血中的白细胞。为预防输 血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD), 输血前应将含细胞成分的血液辐照25～30Gy,以灭活其中的淋 巴细胞。

4. 防治高尿酸血症肾病 由于白血病细胞大量破坏，特别在化疗时更甚，血清和尿中尿酸浓度 增高，积聚在肾小管，引起阻塞而发生高尿酸血症肾病。因此应鼓励病人多饮水。最好24小时持续 静脉补液，使每小时尿量>150ml/m²并保持碱性尿。在化疗同时给予别嘌醇每次100mg,每日3次，以 抑制尿酸合成。少数病人对别嘌醇会出现严重皮肤过敏，应予注意。当病人出现少尿、无尿、肾功能 不全时，应按急性肾衰竭处理。

5. 维持营养 白血病系严重消耗性疾病，特别是化疗、放疗引起病人消化道黏膜炎及功能紊乱 时。应注意补充营养，维持水、电解质平衡，给病人高蛋白、高热量、易消化食物，必要时经静脉补充 营养。

(二)抗白血病治疗

抗白血病治疗的第一阶段是诱导缓解治疗，主要方法是联合化疗，目标是使病人迅速获得完全缓 解(complete remission,CR)。 所谓CR, 即白血病的症状和体征消失，外周血无原始细胞，无髓外白血 病；骨髓三系造血恢复，原始细胞<5%;外周血中性粒细胞>1.0×10°/L,血小板≥100×10⁹/L。 理想的 CR 为初诊时免疫学、细胞遗传学和分子生物学异常标志均消失。

达到CR 后进入抗白血病治疗的第二阶段，即缓解后治疗，主要方法为化疗和 HSCT。 诱导缓解 获 CR 后，体内的白血病细胞由发病时的10°~10²降至10°~10°,这些残留的白血病细胞称为微小残 留病灶(MRD),MRD 水平可预测复发，必须定期进行监测。 MRD 持续阴性的病人有望获长期无病生

第九章 白 血 病

**575**

存(DFS) 甚至治愈(DFS 持续10年以上)。

1.ALL 治疗经过化疗方案的不断优化，目前儿童ALL 的长期DFS 已经达到80%以上；青少年 ALL 宜采用儿童方案治疗。随着支持治疗的加强、多药联合和高剂量化疗方案以及HSCT 的应用，成 人ALL 的 CR 率可达80%～90%,预后亦有很大改善。 ALL 治疗方案的选择需要考虑病人年龄、ALL 亚型、治疗后的MRD、 是否有干细胞供体和靶向治疗药物等多重因素。

(1)诱导缓解治疗：长春新碱(VCR) 和泼尼松(P) 组成的VP 方案是ALL 的基本方案。 VP 方案 能使50%的成人ALL 获 CR,CR 期3~8个月。 VCR 主要毒副作用为末梢神经炎和便秘。 VP 加蒽环 类药物(如柔红霉素，即DNR) 组成DVP 方案，CR 率可提高至70%以上，但需要警惕蒽环类药物的心 脏毒性。 DVP 再加门冬酰胺酶(L-ASP) 或培门冬酶(PEG-Asp) 即为 DVLP 方案，是目前ALL 常采用 的诱导方案。 L-ASP 或 PEG-Asp 可提高病人无病生存率(DFS), 主要副作用为肝功能损害、胰腺炎、 凝血因子及白蛋白合成减少和过敏反应。在DVLP 基础上加用其他药物，包括环磷酰胺(CTX) 或阿 糖胞苷(Ara-C), 可提高部分ALL 的 CR 率和DFS。

(2)缓解后治疗：缓解后的治疗一般分强化巩固和维持治疗两个阶段。强化巩固治疗主要有化 疗和 HSCT 两种方式，目前化疗多数采用间歇重复原诱导方案，定期给予其他强化方案的治疗。强化 治疗时化疗药物剂量宜大，不同种类要交替轮换使用以避免蓄积毒性，如高剂量甲氨蝶呤(HD MTX)、Ara-C、6-巯基嘌呤(6-MP) 和L-ASP。HD MTX的主要副作用为黏膜炎，肝肾功能损害，故在治 疗时需要充分水化、碱化和及时亚叶酸钙解救。对于ALL (除成熟B-ALL 外),即使经过强烈诱导和 巩固治疗，仍必须给予维持治疗。口服6-MP 和 MTX 的同时间断给予VP 方案化疗是普遍采用的有效 维持治疗方案。如未行allo-HSCT,ALL在缓解后的巩固维持治疗一般需持续2～3年，定期检测MRD

并根据ALL 亚型决定巩固和维持治疗的强度和时间。成熟B-ALL 采用含 HD CTX 和 HD MTX 的方 案反复短程强化治疗，长期DFS 率已由过去不足10%达到现在的50%以上，且缓解期超过1年者复 发率很低，故对其进行维持治疗的价值有限。

另外，Ph\*ALL 诱导缓解化疗可联用酪氨酸激酶抑制剂(TKIs, 如伊马替尼或达沙替尼)进行靶向 治疗，CR 率可提高至90%～95%。 TKI 推荐持续应用至维持治疗结束。异基因HSCT 联合TKIs 的 治 疗也可使病人生存时间及生活质量进一步提高。

(3)中枢神经系统白血病(CNSL) 的防治和睾丸白血病的治疗：中枢神经系统和睾丸因存在血脑 屏障和血睾屏障，很多化疗药物无法进入，是白血病细胞的“庇护所”。“庇护所”白血病的预防是AL 治疗必不可少的环节，对ALL 尤为重要。 CNSL 的预防要贯穿于ALL 治疗的整个过程。 CNSL 的防治 措施包括颅脊椎照射、鞘内注射化疗(如 MTX、Ara-C、糖皮质激素)和(或)高剂量的全身化疗(如HD MTX、Ara-C)。 颅脊椎照射疗效确切，但其不良反应如认知障碍、继发肿瘤、内分泌受损和神经毒性 (如白质脑病)限制了应用。现在多采用早期强化全身治疗和鞘内注射化疗预防CNSL 的发生，而颅 脊椎照射仅作为CNSL 发生时的挽救治疗。对于睾丸白血病病人，即使仅有单侧睾丸白血病也要进 行双侧照射和全身化疗。

复发指CR 后在外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5%(除外其他原因如巩固化疗后 骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润，多在CR 后两年内发生，以骨髓复发最常见，此时可选择原 诱导化疗方案或含HDAra-C 的联合方案或者新药进行再诱导治疗。但ALL 一旦复发，无论采用何种 化疗方案，总的二次缓解期通常短暂，长期生存率低。靶向CD19 的嵌合抗原受体T 细胞(CAR-T) 治 疗可使约90% CD19 阳性的复发ALL 病人获得CR。 髓外复发以CNSL 最常见。单纯髓外复发者多 能同时检出骨髓MRD, 血液学复发会随之出现。因此在进行髓外局部治疗的同时，需行全身化疗。

HSCT 对治愈成人ALL 至关重要。 allo-HSCT可使40%～65%的病人长期存活。主要适应证为：

① 复发难治ALL;②CR2 期 ALL;③CR1 期高危ALL: 如细胞遗传学分析为Ph\*染色体、亚二倍体者；

MLL 基因重排阳性者；WBC≥30×10°/L 的前B-ALL 和 WBC≥100×10°/L的 T-ALL; 获 CR 时间>4~6 周 ；CR 后在巩固维持治疗期间MRD 持续存在或仍不断升高者。详见本篇第二十章。

**576**

0℃记

第六篇 血液系统疾病

**2.AML** **治疗** 近年来，由于强化疗、HSCT及有力的支持治疗，60岁以下AML病人的预后有很 大改善，30%～50%的AML ( 非APL) 病人可望长期生存。

(1)诱导缓解治疗：①AML ( 非APL): 采用蒽环类药物联合标准剂量Ara-C(即3+7方案)化疗， 最常用的是IA 方案(I 为 IDA, 即去甲氧柔红霉素)和DA(D 为 DNR) 方案，60岁以下病人的总CR 率 为50%～80%。在好的支持治疗下，IDA12mg/(m² ·d) 的 IA 方案与DNR 60～90mg/(m² ·d)的 DA 方案均取得较高的CR 率。我国学者率先以高三尖杉酯碱(HHT) 替代IDA 或 DNR 组成的HA 方案诱 导治疗AML,CR 率为60%～65%。 HA 与 DNR、 阿柔比星(Acla)等蒽环类药物联合组成HAD、HAA 等方案，可进一步提高CR 率。剂量增加的诱导化疗能提高1疗程CR 率和缓解质量，但治疗相关毒 性亦随之增加。中、大剂量Ara-c联合蒽环类的方案不能提高CR 率，但可延长年轻病人的DFS。1 疗 程获CR 者 DFS 长，2个标准疗程仍未 CR 者提示存在原发耐药，需换化疗方案或行allo-HSCT。 ②APL:多采用全反式维A酸(ATRA)+ 蒽环类药物。 ATRA 作用于RARA 可诱导带有PML-RARA 的 APL 细胞分化成熟，剂量为20～45mg/(m² ·d)。 砷剂作用于PML, 小剂量能诱导APL 细胞分化，大 剂量能诱导其凋亡。 ATRA+ 蒽环类的基础上加用砷剂(如三氧化二砷，ATO) 能缩短达CR 时间。低/ 中危组和不能耐受蒽环类药物者采用ATRA+ATO 双诱导。治疗过程中需警惕出现分化综合征(dif- ferential syndrome),初诊时白细胞计数较高及治疗后迅速上升者易发生，其机制可能与细胞因子大量 释放和黏附分子表达增加有关。临床表现为发热、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、 心包积液、体重增加、低血压、急性肾衰竭甚至死亡。 一旦出现上述任一表现，应给予糖皮质激素治 疗，并予吸氧、利尿，可暂停ATRA。 除分化综合征外，ATRA 的其他不良反应有头痛、颅内压增高、肝 功能损害等；ATO 的其他不良反应有肝功能损害、心电图QT 间期延长等。 APL 合并凝血功能障碍和 出血者积极输注血小板、新鲜冷冻血浆和冷沉淀，可减少由出血导致的早期死亡。

(2)缓解后治疗：其特点如下：①AML 的 CNSL 发生率不到3%,对初诊WBC≥40×10⁹/L、 伴髓外 病变、M₄/M₅ 、伴t(8;21)或 inv(16)的病人应在CR 后做脑脊液检查并鞘内预防性用药至少1次，以进 行CNSL 筛查。而APL 病人CR 后至少预防性鞘内用药3次。②AML ( 非APL) 比 ALL 治疗时间明显 缩短。③APL 在获得分子学缓解后可采用化疗、ATRA 以及砷剂等药物交替维持治疗近2年，期间应 定期监测并维持PML-RARA 融合基因阴性。

年龄小于60岁的AML 病人，根据表6-9-3的危险度分组选择相应的治疗方案。预后不良组首选 allo-HSCT;预后良好组(非APL) 首选大剂量Ara-C 为基础的化疗，复发后再行allo-HSCT;预后中等 组，配型相合的allo-HSCT和大剂量 Ara-C为主的化疗均可采用。无法行allo-HSCT的预后不良组、部 分预后良好组以及预后中等组病人均可考虑行自体HSCT。 无法进行危险度分组者参照预后中等组 治疗，若初诊时白细胞≥100×10⁹/L,则按预后不良组治疗。因年龄、并发症等原因无法采用上述治疗 者，也可用常规剂量的不同药物组成化疗方案轮换巩固维持，但仅10%～15%的病人能长期生存。

HD Ara-C的最严重并发症是小脑共济失调，发生后必须停药。皮疹、发热、眼结膜炎也常见，可

用糖皮质激素常规预防。

(3)复发和难治AML 的治疗：可选用：①无交叉耐药的新药组成联合化疗方案；②中、大剂量阿 糖胞苷组成的联合方案；③HSCT;④ 临床试验：如耐药逆转剂、新的靶向药物(如FLT3 抑制剂等)、生物 治疗等。再诱导达CR 后应尽快行allo-HSCT。 复发的APL 选 用ATO±ATRA 再诱导，CR 后融合基因转 阴者行自体HSCT 或砷剂(不适合移植者)巩固治疗，融合基因仍阳性者考虑allo-HSCT或临床试验。

**3.** **老年AL** **的治疗** 多数大于60岁的AL 病人化疗需减量用药，以降低治疗相关死亡率。少数 体质好、支持条件佳者可采用类似年轻病人的方案治疗，有HLA 相合同胞供体者可行减低剂量预处 理的allo-HSCT。 由 MDS 转化而来、继发于某些理化因素、耐药、重要器官功能不全、不良核型及基因 突变携带者，更应强调个体化治疗，如采用表观遗传学调控药物治疗或支持治疗等。

**【预后】**

AL 若不经特殊治疗，平均生存期仅3个月左右，短者甚至在诊断数天后即死亡。经过现代治疗，

第九章 白 血 病 **577**

不少病人可长期存活。对于ALL,1~9 岁且白细胞<50×10°/L并伴有超二倍体或t(12;21)者预后最 好，80%以上病人能够获得长期 DFS 甚至治愈。 APL 若能避免早期死亡则预后良好，多可治愈。老 年、高白细胞的AL 预后不良。染色体及一些分子标志能提供独立预后信息(表6-9-3)。继发性AL、 复发、多药耐药、需多疗程化疗方能缓解以及合并髓外白血病的AL 预后较差。需要指出的是，某些指 标的预后意义随治疗方法的改进而变化，如L₃ 型 B-ALL 的预后经高剂量、短疗程、充分CNSL 防治的 强化治疗已大为改观，50%～60%的成人病人可以长期存活，加用抗CD20 单克隆抗体后生存率进一 步提高。

**第三节** **慢性髓系白血病**

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia,CML),俗称慢粒，是一种发生在多能造血干细胞 的恶性骨髓增殖性肿瘤(为获得性造血干细胞恶性克隆性疾病),主要涉及髓系。外周血粒细胞显著 增多，在受累的细胞系中，可找到Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因。病程发展缓慢，脾脏多肿大。 CML 自然病程分为慢性期(chronic phase,CP)、加速期(accelerated phase,AP)和急变期( blastic phase or blast crisis,BP/BC)。

**【临床表现和实验室检查】**

CML 在我国年发病率为(0.39~0.99)/10万。在各年龄组均可发病，国内中位发病年龄45～50 岁，男性多于女性。起病缓慢，早期常无自觉症状。病人可因健康检查或因其他疾病就医时才发现血 象异常或脾大而被确诊。

(一)慢性期 (CP)

CP 一般持续1~4年。病人有乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的症状，由于脾大而 自觉有左上腹坠胀感。常以脾大为最显著体征，往往就医时已达脐或脐以下，质地坚实，平滑，无压 痛。如果发生脾梗死，则脾区压痛明显，并有摩擦音。肝脏明显肿大较少见。部分病人胸骨中下段压 痛。当白细胞显著增高时，可有眼底充血及出血。白细胞极度增高时，可发生白细胞淤滞症。

1. 血象 白细胞数明显增高，常超过20×10°/L,可达100×10⁹/L 以上，血片中粒细胞显著增多， 可见各阶段粒细胞，以中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞居多；原始(I+Ⅱ) 细胞<10%;嗜酸性、嗜碱性 粒细胞增多，后者有助于诊断。血小板可在正常水平，近半数病人增多；晚期血小板渐减少，并出现 贫血。

2. 中性粒细胞碱性磷酸酶 (NAP) 活性减低或呈阴性反应。治疗有效时NAP 活性可以恢复，

疾病复发时又下降，合并细菌性感染时可略升高。

3. 骨髓象 骨髓增生明显至极度活跃，以粒细胞为主，粒红比例明显增高，其中中性中幼、晚幼 及杆状核粒细胞明显增多，原始细胞<10%。嗜酸性、嗜碱性粒细胞增多。红细胞相对减少。巨核细 胞正常或增多，晚期减少。偶见 Gaucher样细胞。

( 4.细胞遗传学及分子生物学检查 95%以上的 CML 细胞中出现Ph 染色体(小的22号染色

体),显带分析为t(9;22)(q34;q11)。9号染色体长臂上C-ABL 原癌基因易位至22号染色体长臂的 断裂点簇集区(BCR) 形成BCR-ABL 融合基因。其编码的蛋白主要为P₂0,P₂0 具有酪氨酸激酶活性。 Ph 染色体可见于粒、红、单核、巨核及淋巴细胞中。不足5%的CML 有 BCR-ABL 融合基因阳性而Ph 染色体阴性

5. 血液生化检查 血清及尿中尿酸浓度增高。血清LDH 增高。

(二)加速期 (AP)

AP 可维持几个月到数年。常有发热、虚弱、进行性体重下降、骨骼疼痛，逐渐出现贫血和出血；脾 持续或进行性肿大；对原来治疗有效的药物包括酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)无 效；外周血或骨髓原始细胞≥10%;外周血嗜碱性粒细胞>20%;不明原因的血小板进行性减少或增

578



第六篇 血液系统疾病

加；Ph染色体阳性细胞中又出现其他染色体异常，如：+8、双Ph 染色体、17号染色体长臂的等臂 [i(17q)]等。

**(三)急变期** **(BC)**

为CML 的终末期，临床与AL 类似。多数急粒变，少数为急淋变或急单变，偶有巨核细胞及红细 胞等类型的急性变。急性变预后极差，往往在数个月内死亡。外周血或骨髓中原始细胞>20%或出现 髓外原始细胞浸润。

**【诊断与鉴别诊断】**

凡有不明原因的持续性白细胞数增高，根据典型的血象、骨髓象改变，脾大，Ph 染色体阳性或 BCR-ABL 融合基因阳性即可作出诊断。 Ph 染色体尚可见于1%AML、5% 儿童ALL 及25%成人ALL, 应注意鉴别。不具有Ph 染色体和BCR-ABL 融合基因而临床特征类似于CML 的疾病归入骨髓增生异 常综合征/骨髓增殖性肿瘤。其他需要鉴别的疾病如下。

1. 其他原因引起的脾大 血吸虫病、慢性疟疾、黑热病、肝硬化、脾功能亢进等均有脾大。但各 病均有各自原发病的临床特点，并且血象及骨髓象无CML 的典型改变。 Ph 染色体及BCR-ABL 融合 基因均阴性。

2. 类白血病反应 常并发于严重感染、恶性肿瘤等基础疾病，并有相应原发病的临床表现。粒 细胞胞质中常有中毒颗粒和空泡。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞不增多。 NAP 反应强阳性。 Ph 染 色体及BCR-ABL 融合基因阴性。血小板和血红蛋白大多正常。原发病控制后，白细胞恢复正常。

3. 骨髓纤维化 原发性骨髓纤维化脾大显著，血象中白细胞增多，并出现幼粒细胞等，易与CML 混淆。但骨髓纤维化外周血白细胞数一般比CML 少，多不超过30×10°/L。NAP 阳性。此外幼红细胞 持续出现于外周血中，红细胞形态异常，特别是泪滴状红细胞易见。 Ph 染色体及BCR-ABL 融合基因 阴性。病人可存在JAK2V617F、CALR、MPL基因突变。多次多部位骨髓穿刺干抽。骨髓活检网状纤 维染色阳性。

**【治疗】**

CML 治疗应着重于慢性期早期，避免疾病转化，力争细胞遗传学和分子生物学水平的缓解， 一旦 进入加速期或急变期(统称进展期)则预后不良。

CML CP的治疗如下。

**(一)高白细胞血症紧急处理**

见本章第二节，需合用羟基脲和别嘌醇。对于白细胞计数极高或有白细胞淤滞症表现的CP 病 人，可以行治疗性白细胞单采。明确诊断后，首选伊马替尼。

**(二)分子靶向治疗**

第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI) 甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate,IM)为2-苯胺嘧啶衍生物，能 特异性阻断ATP 在ABL 激酶上的结合位置，使酪氨酸残基不能磷酸化，从而抑制BCR-ABL 阳性细胞 的增殖。 IM 治疗CML 病人完全细胞遗传学缓解率92%,10年总体生存率(overall survival,OS)可达 84%。IM 耐药与基因点突变、BCR-ABL基因扩增和表达增加、P 糖蛋白过度表达有关，随意减停药物 容易产生BCR-ABL 激酶区的突变，发生继发性耐药。第二代TKI 如尼洛替尼(nilotinib)、达沙替尼 (dasatinib)治疗CML 能够获得更快、更深的分子学反应，逐渐成为CML 一线治疗方案的可选药物。 TKI治疗期间可发生白细胞、血小板减少和贫血的血液学毒性以及水肿、头痛、皮疹、胆红素升高等非 血液学毒性。在开始TKI治疗后的第3个月，6个月，12个月，18个月进行疗效监测，对判定为治疗失 败的病人需进行ABL 激酶区基因突变检查，并根据突变形式以及病人对药物的反应更换TKI 或考虑 造血干细胞移植。服药的依从性以及严密监测对于获得最佳疗效非常关键。 CML 治疗反应定义详 见表6-9-5。

**(三)干扰素**

干扰素(interferon- α,IFN- α)是分子靶向药物出现之前的首选药物。目前用于不适合TKI 和allo-

第九章 白 血 病 **579**

HSCT 的病人。常用剂量300万～500万U/(m² ·d), 皮下或肌内注射，每周3～7次，坚持使用，推荐 和小剂量阿糖胞苷(cytarabine,Ara-C)合用，Ara-C常用剂量10～20mg/(m² ·d), 每个月连用10天。 CCyR 率约13%,但有效者10年生存率可达70%,约50%的有效者可以获得长期生存。主要副作用 包括乏力、发热、头痛、食欲缺乏、肌肉骨骼酸痛等流感样症状和体重下降、肝功能异常等，可引起轻到 中度的血细胞减少。预防性使用对乙酰氨基酚等能够减轻流感样症状。

**表6-9-5** **CML** **CP** **的治疗反应定义**

|  |  |
| --- | --- |
| 血液学反应(HR) 完全血液学反应(CHR) | PLT<450×10⁹/L,WBC<10×10⁹/L,外周血中无髓系不成熟细 胞，嗜碱性粒细胞<0.05,无疾病的症状和体征，可触及的脾 大已消失 |

细胞遗传学反应 (CyR)

完全CyR(CCyR)

部分CyR(PCyR)

次要CyR(mCyR)

Ph\*细胞=0

Ph\*细胞1%～35%

Ph\*细胞>35%

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分子学反应(MR) | 完全分子学反应(CMR) | 在可扩增ABL1转录水平下无法检测到BCR-ABL1转录本 |
|  | 主要分子学反应(MMR) | BCR-ABL1≤0.1%(ABL1转录本>10000) |

注，IS.国际标准化

**(四)其他药物治疗**

**1.** **羟基脲** **(hydroxyurea,HU)** 细胞周期特异性化疗药，起效快，用药后两三天白细胞计数

即下降，停药后又很快回升。常用剂量为3g/d,分2次口服，待白细胞减至20×10°/L 左右时，剂量减 半。降至10×10°/L 时，改为小剂量(0.5~1g/d)维持治疗。需经常检查血象，以便调节药物剂量。耐 受性好，单独应用HU 的 CP 病人中位生存期约为5年。单独应用HU 目前限于高龄、具有合并症、TKI 和IFN- α均不耐受的病人以及用于高白细胞淤滞时的降白细胞处理。

2. 其他药物 包括Ara-C、高三尖杉酯碱(homoharringtonine,HHT)、砷剂、白消安等。

**(五)异基因造血干细胞移植** **(allo-HSCT)**

Allo-HSCT是 CML 的根治性治疗方法，但在CML 慢性期不作为一线选择。 Allo-HSCT仅用于移 植风险很低且对TKI 耐药、不耐受以及进展期的CML 病人。

进展期CML 的治疗如下。

AP 和 BC 统称为CML 的进展期。 CML 进入进展期之后，需要评估病人的细胞遗传学、分子学 BCR-ABL 水平以及BCR-ABL 激酶区的突变。 AP 病人，如果既往未使用过TKI 治疗，可以采用加量的 一代或者二代TKI(甲磺酸伊马替尼600～800mg/d 或尼洛替尼800mg/d 或达沙替尼140mg/d)使病 人回到CP,立即行allo-HSCT治疗。 BC 病人，明确急变类型后，可以在加量的TKI 基础上，加以联合 化疗方案使病人回到CP 后，立即行allo-HSCT治疗。 Allo-HSCT干细胞来源不再受限于全相合供体， 可以考虑行单倍型相合亲缘供体移植。移植后需辅以TKI 治疗以减少复发，并可以行预防性供体淋 巴细胞输注以增加移植物抗白血病效应。移植后复发可以用供体淋巴细胞输注联合或不联合TKI 治 疗以求再缓解。

进展期 CML 总体预后不佳，明显不如CP 的移植效果，TKI 可以改善移植预后。有报道TKI 联合 allo-HSCT治疗进展期CML,3 年 OS 达59%。

除 allo-HSCT外，进展期CML 还可采用单用TKI,联合化疗，干扰素治疗或其他治疗，疗效有限且 不能持久。

**【预后】**

TKI 出现前，CML CP病人中位生存期为39~47个月，3～5年内进入BC 终末期，少数病人CP 可 延续10～20年。影响CML 预后的因素包括：病人初诊时的风险评估；疾病治疗的方式；病情的演变。干 扰素治疗的OS 较化疗有所提高，对干扰素的反应对预后有预示作用。 TKI 应用以来，生存期显著延长。

**580** 第六篇 血液系统疾病

**第四节** **慢性淋巴细胞白血病**

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)是一种进展缓慢的成熟B 淋巴细胞增殖 性肿瘤，以外周血、骨髓、脾和淋巴结等淋巴组织中出现大量克隆性B 淋巴细胞为特征。 CLL 细胞形 态上类似成熟淋巴细胞，但免疫学表型和功能异常。 CLL 均起源于成熟B 细胞，病因及发病机制尚未 完全明确。本病在西方国家是较常见的成人白血病，但在亚洲发病率显著下降。

**【临床表现】**

本病好发于老年人群，男性病人多见。起病缓慢，诊断时多无自觉症状，超过半数病人在常规体 检或因其他疾病就诊时才被发现。有症状者早期可表现为乏力、疲倦、消瘦、低热、盗汗等。60%~ 80%的病人存在淋巴结肿大，多见于头颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟等部位。肿大淋巴结一般为无痛 性、质韧、无粘连，随病程进展可逐渐增大或融合。 CT 扫描可发现纵隔、腹膜后、肠系膜淋巴结肿大。 肿大的淋巴结可压迫气管、上腔静脉、胆道或输尿管而出现相应症状。半数以上病人有轻至中度的脾 大，肝大多为轻度，胸骨压痛少见。晚期病人可出现贫血、血小板减少和粒细胞减少，常并发感染。由 于免疫功能失调，10%～15%的CLL 病人可并发自身免疫性疾病，如自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、

免疫性血小板减少症(ITP) 等。部分病人可转化为幼淋巴细胞白血病(PLL)、Richter综合征(CLL 转 化为弥漫大B 细胞淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤)。

**【实验室检查】**

**1.** **血象** 以淋巴细胞持续性增多为主要特征，外周血B 淋巴细胞绝对值≥5×10°/L (至少持续3 个月)。大多数病人的白血病细胞形态与成熟小淋巴细胞类同，胞质少，胞核染色质呈凝块状。多数病 人外周血涂片可见破碎细胞(涂抹细胞),少数病人细胞形态异常，胞体较大，不成熟，胞核有深切迹 (Reider细胞)。偶可见原始淋巴细胞。中性粒细胞比值降低。随病情进展，可出现血小板减少和贫血。

2. 骨髓象 有核细胞增生明显活跃或极度活跃，淋巴细胞≥40%,以成熟淋巴细胞为主。红系、 粒系及巨核系细胞增生受抑，至晚期可明显减少。伴有溶血时，幼红细胞可代偿性增生。

3. 免疫学检查 免疫表型检查是目前CLL 疾病诊断、预后分层和疗效监测的重要手段，目前大 多使用流式细胞仪进行检测。 CLL 细胞具有单克隆性，呈现B 细胞免疫表型特征。细胞膜表面免疫 球蛋白(sIg)为弱阳性表达，多为 IgM 或 IgM 和 IgD 型，呈 k 或λ单克隆轻链型；CD5、CD19、CD79a、 CD23 阳性；CD20、CD22、CD11c弱阳性；FMC7、CD79b 阴性或弱阳性；CD10、cyclinD1 阴性。可应用免 疫表型的积分系统与其他B 细胞慢性淋巴增殖性疾病进行鉴别。 CLL 病人中60%有低γ球蛋白血 症，20%抗人球蛋白试验阳性，8%出现AIHA。

4. 细胞遗传学检查 常规显带1/3～1/2的病人有克隆性核型异常。由于CLL 细胞有丝分裂相 较少，染色体异常检出率较低，间期荧光原位杂交(FISH) 技术能明显提高检出率，可检测到>80%的 病人存在染色体异常。如13q14缺失(50%)、12号染色体三体(20%)、11q22～23缺失、17p13缺失和6q 缺失等。单纯13q14缺失提示预后良好，12号染色体三体和正常核型预后中等，17p13及11q22～23 缺 失预后差。

**5.** **分子生物学检查** 50%～60%的 CLL 发生免疫球蛋白重链可变区(IgHV) 基因体细胞突变， 1gHV 突变发生于经历了抗原选择的记忆B 细胞(后生发中心),此类病例生存期长；无IgHV 突变者， 起源于未经抗原选择的原始 B 细胞(前生发中心)。无IgHV 突变的 CLL 细胞多数高表达 CD38、 ZAP70, 均与不良预后相关。5%～8%的初诊CLL 存 在p53 基因突变(该基因位于17p13),与疾病进 展有关，对治疗有抵抗，生存期短。此外，近年来发现CLL 中存在SF3B1、NOTCHI、MYD88 等基因突 变，可能与CLL 发病和耐药相关。

**【诊断与鉴别诊断】**

结合临床表现，外周血B 淋巴细胞绝对值≥5×10°/L(至少持续3个月)和典型的细胞形态和免

第九章 白 血 病 **581**

疫表型特征，可以作出诊断。但需与下列疾病相鉴别：

**1.** **病毒感染引起的反应性淋巴细胞增多症** 淋巴细胞增多呈多克隆性和暂时性，淋巴细胞计数 随感染控制可逐步恢复正常。

**2.** **其** **他B** **细胞慢性淋巴增殖性疾病** 侵犯骨髓的其他B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(如滤泡淋巴 瘤，套细胞淋巴瘤，脾边缘区淋巴瘤等)与 CLL 易混淆，前者除具有原发病病史外，细胞形态学、淋巴 结及骨髓病理、免疫表型特征及细胞遗传学与CLL 不同。

**3.** **幼淋巴细胞白血病** **(PLL)** 多见于老年病人，白细胞计数增高，脾大明显，淋巴结肿大较少，

外周血和骨髓涂片可见较多的(>55%)带核仁的幼稚淋巴细胞。 PLL 细胞高表达 FMC7、CD22 和 Smlg,CD5 阴性。幼稚淋巴细胞>10%而<55%的CLL 称为CLL 伴幼淋细胞增多(CLL/PL)。

**4.** **毛细胞白血病** **(HCL)** 多数为全血细胞减少伴脾大，淋巴结肿大不常见，易于鉴别。但少

数病人白细胞升高达(10～30)×10°/L。 外周血及骨髓中可见“毛细胞”,即有纤毛状胞质突出物的 HCL 细胞，抗酒石酸的酸性磷酸酶染色反应阳性，CD5 阴性，高表达 CD25、CD11c、CD103和 CD123, 以 及具有特征性的BRAFV600E 突变。

**【临床分期】**

疾病分期目的在于选择治疗方案及预后评估。常用分期标准包括Rai和 Binet分期(表6-9-6)。

**表6-9-6** **Rai和Binet分期**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **分期** | **标** **准** | **中位存活期** |

Rai分期

0 血和骨髓中淋巴细胞增多 150个月 I 0+淋巴结肿大 101个月 Ⅱ I +脾大、肝大或肝脾均大 71个月 Ⅲ Ⅱ+贫血(Hb<110g/L) 19个月 IV Ⅲ+血小板减少(<100×10°/L) 19个月

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Binet分期  A  B  C | 血和骨髓中淋巴细胞增多，<3个区域的淋巴组织肿大\*  血和骨髓中淋巴细胞增多，≥3个区域的淋巴组织肿大 | >12年  7 年 |
| 与B期相同外，尚有贫血(Hb:男性<110g/L,女性<100g/L)或血小板减2 少(<100×10⁹/L) | 年 |

注：5个区域包括头颈部、腋下、腹股沟、脾、肝；肝、脾大专指体检阳性

**【治疗】**

CLL 为惰性白血病，并非所有病人在确诊后都需要立刻治疗。回顾性研究结果表明过早治疗并 不能延长病人生存期，目前认为早期(Rai0~Ⅱ 期或Binet A期)病人无需治疗，定期随访即可。出现 下列情况之一说明疾病处于活动状态，建议开始治疗：①疾病相关症状，包括6个月内无其他原因出 现体重减少≥10%、极度疲劳、非感染性发热(超过38℃)≥2周、盗汗；②巨脾(肋下缘>10cm) 或进行 性脾大及脾区疼痛；③淋巴结进行性肿大或直径>10cm;④进行性外周血淋巴细胞增多，2个月内增加 >50%,或倍增时间<6个月；⑤出现自身免疫性血细胞减少，糖皮质激素治疗无效；⑥骨髓进行性衰 竭；贫血和(或)血小板减少进行性加重。

既 往CLL 治疗多为姑息性，以减轻肿瘤负荷，改善症状为主要目的。近来随着新型药物的出现， 治疗效果不断提升，发现治疗后获得完全缓解(CR) 的病人生存期较部分缓解和无效者延长。

**(** **一)化学治疗**

**1.** **烷化剂** 苯丁酸氮芥(chlorambucil,CLB), 对初治CLL单药治疗反应率50%～60%,但CR 率 不足10%。目前多用于年龄较大、不能耐受其他药物化疗或有并发症的病人。环磷酰胺的疗效与 CLB 相当，组成COP 或 CHOP 方案并不优于单药。苯达莫司汀(bendamustine)是一种新型烷化剂，兼

582 第六篇 血液系统疾病

具有抗代谢功能和烷化剂作用，单药治疗CLL, 不论是初治或复发难治性病人，均显示了较高的治疗 反应率和CR 率。

**2.** **嘌呤类似物** 氟达拉滨(fludarabine,Flu), 总反应率60%～80%,CR 率达20%～30%,中位缓 解期约是CLB 的2倍，但二者总生存期无差异。烷化剂耐药者换用Flu仍有效。嘌呤类似物联合烷 化剂，如Flu联合环磷酰胺(FC 方案),优于单用Flu,能有效延长初治CLL 的无进展生存期，也可用于 治疗难治性复发CLL。 克拉屈滨、喷司他丁也可用于CLL 的治疗，疗效、副作用与氟达拉滨相近。

3. 糖皮质激素 主要用于合并自身免疫性血细胞减少时的治疗， 一般不单独应用，但大剂量甲 泼尼龙对难治性CLL, 尤其是17p 缺失病人有较高的治疗反应率。

(二)免疫治疗

利妥昔单抗(rituximab)是人鼠嵌合型抗CD20 单克隆抗体，对于表达CD20 的 CLL 细胞有显著的 治疗作用，但因CLL 细胞表面CD20 表达较少、血浆中存在可溶性CD20 分子，利妥昔单抗在CLL 病人 体内清除过快，需加大剂量或密度才能有效。与阿仑单抗相比，利妥昔单抗潜在的免疫抑制作用 较弱。

**(三)化学免疫治疗**

利妥昔单抗联合化疗药物可以产生协同抗肿瘤效应，提高病人治疗的总体反应率和生存率。 FC 联合利妥昔单抗(FCR 方案)治疗初治CLL,CR 率可高达70%,总治疗反应率>90%,40%以上CR 病 人经PCR 检测未发现微小残留病灶。

**(四)分子靶向治疗**

CLL 细胞内存在BTK、PI3K、Syk等多种分子信号通路异常激活，针对以上信号通路的特异性抑制 剂可能成为治疗CLL 的药物。目前针对BTK 通路的特异性抑制剂伊布替尼已经应用于CLL 病人的 一线和挽救治疗，单药伊布替尼一线治疗CLL 的反应率达到90%,11%的病人达到 CR, 并且副作用 较少。

**(五)造血干细胞移植**

大多数CLL 病人无需一线接受造血干细胞移植，但是高危或复发难治病人可作为二线治疗。 Allo-HSCT可使部分病人长期存活甚至治愈。但常规移植的相关并发症多，非清髓性移植(NST) 可降 低CLL 移植相关死亡率，延长生存期。

**(六)并发症治疗**

因低γ球蛋白血症、中性粒细胞缺乏及老龄，CLL 病人极易感染，甚至导致病人死亡，因此应积极 治疗和预防。反复感染或严重低γ球蛋白血症病人可静脉输注免疫球蛋白。并发AIHA 或 ITP 者可 用糖皮质激素治疗。有明显淋巴结肿大或巨脾、局部压迫症状明显者，在化疗效果不理想时，也可考 虑放射治疗缓解症状。

**【预后】**

CLL 是一种高度异质性疾病，从终身无需治疗到疾病短期快速进展，病程长短不一。CLL 病人多 死于骨髓衰竭导致的严重感染、贫血和出血。 CLL 临床尚可发生转化，如Richter综合征、PLL 等。近 年来CLL 的治疗发展迅速，单克隆抗体联合化疗的免疫化学治疗模式显著提高了病人的治疗反应率 和生存率，而针对B 细胞信号通路的特异性抑制剂等新型药物有望进一步提高临床疗效。

(吴德沛)







**第** **十** **章** **淋** **巴** **瘤**

淋巴瘤(lymphoma) 起源于淋巴结和淋巴组织，其发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化 产生的某种免疫细胞恶变有关，是免疫系统的恶性肿瘤。

按组织病理学改变，淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma,HL)和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma,NHL)两大类。淋巴瘤是最早发现的血液系统恶性肿瘤之一 。1832年 Thomas Hodgkin报告了一种淋巴结肿大合并脾大的疾病，后Wilks将其命名为霍奇金病(HD), 现 称为霍奇金淋巴瘤(HL)。1846 年 Virchow从白血病中区分出一种称为淋巴瘤或淋巴肉瘤(lym- phosarcoma)的疾病，后Billroth将此病称为恶性淋巴瘤(malignant lymphoma),即现在的非霍奇金淋巴 瘤(NHL)。

我国淋巴瘤的总发病率男性为1.39/10万，女性为0.84/10万，发病率明显低于欧美各国及日 本，HL 占所有淋巴瘤的8%～11%(国外约25%)。我国淋巴瘤的死亡率为1.5/10万，排在恶性肿瘤 死亡原因的第11～13位。欧美国家HL 发病年龄呈双峰：第一个发病高峰年龄为15～30岁的青壮 年，第二个高峰在55岁以上。

**【病因和发病机制】**

一般认为感染及免疫因素起重要作用，理化因素及遗传因素等也有不可忽视的作用。病毒学说 颇受重视。

用免疫荧光法检查HL 病人的血清，可发现部分病人有高效价抗Epstein-Barr(EB)病毒抗体。 HL 病人的淋巴结在电镜下可见EB 病毒颗粒。在20%HL 的 R-S 细胞中也可找到EB 病毒。 EB 病毒也 可能是移植后淋巴瘤和AIDS 相关淋巴瘤的病因。 Burkitt淋巴瘤有明显的地方流行性。非洲儿童 Burkitt淋巴瘤组织传代培养中分离出EB 病毒；80%以上的病人血清中EB 病毒抗体滴定度明显增 高，而非Burkitt淋巴瘤病人滴定度增高者仅占14%;普通人群中滴定度高者发生Burkitt淋巴瘤的机 会也明显增多，提示EB 病毒可能是Burkitt淋巴瘤的病因。

日本的成人T 细胞白血病/淋巴瘤有明显的家族集中趋势，且呈地区性流行。20世纪70年代后 期， 一种逆转录病毒——人类T 淋巴细胞病毒I 型 (HTLV-I) 被证明是成人T 细胞白血病/淋巴瘤的 病因(见本篇第九章)。另一种逆转录病毒HTLV- Ⅱ 近来被认为与T 细胞皮肤淋巴瘤(蕈样肉芽肿) 的发病有关。 Kaposi肉瘤病毒(human herpes virus-8)也被认为是原发于体腔淋巴瘤的病因。边缘区 淋巴瘤合并HCV 感染，经干扰素和利巴韦林治疗HCV RNA转阴时，淋巴瘤可获得部分或完全缓解。

幽门螺杆菌(Hp) 抗原的存在与胃黏膜相关性淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(胃MALT 淋巴瘤) 发病有密切的关系，抗Hp 治疗可改善其病情，Hp 可能是该类淋巴瘤的病因。

免疫功能低下也与淋巴瘤的发病有关。遗传性或获得性免疫缺陷病人伴发淋巴瘤者较正常人为 多，器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者，其中1/3为淋巴瘤。干燥综合征病人中淋巴 瘤的发病率比一般人高。

**第一节** **霍奇金淋巴瘤**

HL 主要原发于淋巴结，特点是淋巴结进行性肿大，典型的病理特征是R-S 细胞存在于不同类型 反应性炎症细胞的特征背景中，并伴有不同程度纤维化。

**584**

2记



第六篇 血液系统疾病

**【病理和分型】**

目前采用2016年WHO 的淋巴造血系统肿瘤分类，分为结节性淋巴细胞为主型HL 和经典HL 两 大类。结节性淋巴细胞为主型占HL 的5%,经典型占HL 的95%。显微镜下特点是在炎症细胞背景 下散在肿瘤细胞，即Reed-Sternberg细胞(R-S 细胞)及其变异型细胞，R-S 细胞的典型表现为巨大双 核和多核细胞，直径为25～30 μm, 核仁巨大而明显，可伴毛细血管增生和不同程度的纤维化。在国 内，经典HL 中混合细胞型(MCHL) 最为常见，其次为结节硬化型(NSHL)、 富于淋巴细胞型(LRHL)

和淋巴细胞削减型(LDHL)。 几乎所有的HL 细胞均来源于B 细胞，仅少数来源于T 细胞。

**(一)结节性淋巴细胞为主型** **HL(NLPHL)**

95%以上为结节性，镜下以单一小淋巴细胞增生为主，其内散在大瘤细胞(呈爆米花样)。免疫 学表型为大量CD20\* 的 小B 细胞，形成结节或结节样结构。结节中有CD20\* 的肿瘤性大B 细胞称作 淋巴和组织细胞(L/H 型 R-S 细胞),几乎所有病例中L/H 细胞呈 CD2O\*、CD79a\*、bcl6\*、CD45\*、 CD75\*, 约一半病例上皮细胞膜抗原阳性(EMA\*), 免疫球蛋白轻链和重链常呈阳性，不表达 CD15 和CD30。

**(** **二** **)** **经** **典** **HL(CHL)**

**1.** **结节硬化型** 20%～40%的R-S 细胞通常表达CD20、CD15 和 CD30。光镜下具有双折光胶原 纤维束分隔，病变组织呈结节状和“腔隙型”R-S 细胞三大特点。

**2.** **富于淋巴细胞型** 大量成熟淋巴细胞，R-S 细胞少见。

**3.** **混合细胞型** 可见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、原纤维细胞等，在多种细胞成分中出现 多个R-S 细胞伴坏死。免疫组化瘤细胞CD30、CD15、PAX-5呈阳性，可有IgH 或 TCR 基因重排。

**4.** **淋巴细胞消减型** 淋巴细胞显著减少，大量 R-S 细胞，可有弥漫性纤维化及坏死灶。

**【临床表现及分期】**

**(** **一)临床表现**

多见于青年，儿童少见。

**1.** **淋巴结肿大** 首发症状常是无痛性颈部或锁骨上淋巴结进行性肿大(占60%～80%),其次 为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动，也可互相粘连，融合成块，触诊有软骨样感觉。

**2.** **淋巴结外器官受累** 表现为少数HL 病人可浸润器官组织或因深部淋巴结肿大压迫，引起各 种相应症状(见本章第二节)。

**3.** **全身症状** 发热、盗汗、瘙痒及消瘦等全身症状较多见。30%～40%的HL 病人以原因不明的 持续发热为起病症状。这类病人一般年龄稍大，男性较多，常有腹膜后淋巴结累及。周期性发热 (Pel-Ebstein热)约见于1/6的病人。可有局部及全身皮肤瘙痒，多为年轻女性。瘙痒可为HL 的唯一 全身症状。

**4.** **其他** 5 % ~ 1 6 % 的HL 病人发生带状疱疹。饮酒后引起的淋巴结疼痛是HL 病人所特有，但 并非每一个HL 病人都是如此。

**(二)临床分期**

目前广泛应用的分期方法是在Rye 会议(1965)的基础上，经Ann Arbor会议(1971)修订后确定 的 。Ann Arbor分期系统经过Cotswold修订(1989)后将HL 分为I～IV 期。其中I～IV 期按淋巴结病 变范围区分，脾和韦氏环淋巴组织分别记为一个淋巴结区域。结外病变定为IV期，包括骨髓、肺、骨或 肝脏受侵犯。此分期方案NHL 也参照使用。

I期：单个淋巴结区域(I) 或局灶性单个结外器官(IE) 受侵犯。

Ⅱ期：在膈肌同侧的两组或多组淋巴结受侵犯(Ⅱ)或局灶性单个结外器官及其区域淋巴结受侵 犯，伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区域受侵犯(ⅡE)。

注：受侵淋巴结区域数目应以脚注的形式标明(如Ⅱ₃)。

Ⅲ 期：横膈上下淋巴结区域同时受侵犯(Ⅲ),可伴有局灶性相关结外器官(ⅢE)、 脾受侵犯