

第一百一十九章 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎（acute glomerulonephritis, AGN）简称急性肾炎，是以急性肾炎综合征为主要临床表现的一组疾病。其特点为急性起病、病程短，患者出现血尿、蛋白尿、水肿、高血压和短暂肾功能损害等。多见于链球菌感染后，故在临床上多称为链球菌感染后肾小球肾炎（poststreptococcal glomerulonephritis）。少数急性肾炎患者并非由链球菌感染引起的，而是由其他细菌、病毒、原虫等感染引起的，故本病又称急性感染后肾小球肾炎。任何年龄均可发病，但以学龄儿童多见，约占 90%。5~14 岁的少年儿童最容易患急性肾炎，男孩患病的机会是女孩的 2 倍。成人及老年人较少见。冬春季是咽炎、扁桃体炎的好发季节，因此急性肾炎往往发生在这两个季节。

【病因与发病机制】

一、 病因

链球菌感染是最常见的病因，但并非所有链球菌感染都能引起肾炎，只有致肾炎菌株甲族乙型溶血性链球菌致肾炎菌株（ β -溶血性链球菌）才能引起本病。呼吸道感染（1、4、12、29、49 型等）、皮肤感染（49、55、57、60 型）、非链球菌的其他细菌（如葡萄球菌、肺炎双球菌、伤寒杆菌等）、病毒（各型肝炎病毒、麻疹等）、寄生虫（如疟原虫、血吸虫等）和梅毒螺旋体等也可患本病。

二、 发病机制

本病主要是由感染所诱发的免疫反应引起，链球菌的致病抗原以前认为是胞壁上的 M 蛋白，而目前多认为胞浆成分（内链素，endostreptosin）或分泌蛋白（外毒素 B 及其酶原前体）可能是主要致病抗原，导致免疫反应后可通过循环免疫复合物沉积于肾小球致病，或种植于肾小球的抗原与循环中的特异性抗体相结合形成原位免疫复合物而致病。自身免疫反应也可能参与了发病机制。肾小球内的免疫复合物激活补体，导致肾小球内皮及系膜细胞增生，并可吸引中性粒细胞及单核细胞浸润，导致肾脏病变。

【诊断】

一、 临床表现特点

AGN 起病较急，通常于前驱感染（如上呼吸道感染、猩红热、皮肤感染等）后 1~3 周发病。病情轻重不一，轻者呈亚临床型（仅有尿常规及血清 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

衰竭 (ARF)。大多预后良好, 常可在数月内临床自愈。典型表现有: ① 尿异常: 几乎均有肾小球源性血尿, 约 30% 患者可有肉眼血尿, 常为首发症状和就诊原因。可伴有轻、中度蛋白尿。尿沉渣除红细胞外, 早期尚可见白细胞和上皮细胞稍增多, 可有颗粒管型和红细胞管型等。② 水肿: 约 80% 的患者出现水肿, 轻者为晨起眼睑水肿, 严重时波及全身, 多为不可凹性水肿, 指压无凹陷, 但若患者蛋白尿严重, 也可出现低蛋白水肿, 即为可凹性水肿。③ 高血压: 约 80% 患者出现一过性轻、中度高血压 (130~150/90~110mmHg), 利尿后血压可逐渐恢复正常。少数患者可出现严重高血压, 甚至高血压脑病。④ 肾功能异常: 大部分患者起病时尿量减少 (常在 400~700ml/d), 少数至少尿 (< 400ml/d)。肾功能可一过性受损, 表现为轻度氮质血症。多于 1~2 周后尿量渐增, 肾功能于利尿后数日可逐渐恢复正常。仅有极少数患者可表现为 ARF, 易与急性肾衰竭混淆。⑤ 急性充血性心力衰竭: 老年患者发生率较高 (可达 40%), 儿童患者少见 (< 5%), 但在儿童急性左心衰竭可成为急性肾炎的首发症状, 如不及时识别, 可迅速致死。⑥ 其他表现: 儿童患者常有疲乏、厌食、恶心、呕吐、头痛、腰部钝痛等全身非特异性症状, 若感染未控制, 患者可表现发热。成人全身症状相对较少。

二、 实验室检查

1. 免疫学检查

绝大多数患者起病初期血中总补体及 C3 都明显降低, 8 周内渐恢复正常, 对诊断本病意义很大。如血清补体持续降低, 可作为病情仍在进展的指标。50%~80% 患者抗 “O” 增高, 表明近期内曾有链球菌感染, 但滴度高低与肾炎的严重程度及预后无关。部分患者起病早期循环免疫复合物 (CIC) 及血清冷球蛋白可呈阳性。

2. 肾活检

肾活检的指征为: ① 少尿一周以上或进行性尿量减少伴肾功能恶化者; ② 病程超过两个月而无好转趋势者; ③ 急性肾炎综合征伴肾病综合征者。

三、 诊断注意事项

于链球菌感染后 1~3 周发生血尿、蛋白尿、水肿和高血压, 至少尿及氮质血症等急性肾炎综合征表现, 伴血清 C3 下降, 病情于 8 周内逐渐减轻到完全恢复正常者, 即可临床诊断为急性肾炎。如血清抗 “O” 滴度在 1:400 以上, 咽拭子培养或皮肤脓液培养找到 β 溶血型链球菌, 有助于判断链球菌感染后肾炎。症状不典型时需多次查尿常规, 根据尿的典型改变及补体下降也可作出诊断, 但如果病情的发展不象急性肾炎那样经过休息治疗逐渐好转, 血清补体 C3 持续下降超过 8 周, 则应考虑有其他类型肾小球肾炎的可能性, 必须作肾穿刺明确诊断。

本病尚应与下列疾病鉴别:

(一) 发热性蛋白尿

在某些急性感染发热期间 (如扁桃体炎、丹毒、肺炎、骨髓炎等), 部分患者往往出现蛋白尿及管型尿, 有时镜下血尿, 易与不典型急性肾炎相混淆, 此可能与肾血流量增加、肾小球通透性增加及肾小管上皮细胞水肿有关。急性感染期蛋白尿时出现尿的改变发生于感染、高热的极期, 不伴高血压及水肿等肾脏疾病的临床表现,

热退后尿异常迅速消失。

（二）全身系统性疾病引起急性肾炎综合征

见于系统性红斑狼疮，过敏性紫癜，结节性多动脉炎或其他弥漫性血管炎等。其中部分患者肾脏受损方面的临床表现与急性肾炎相似，但具有其他系统病变的临床表现及特殊检查所见。

（三）急进性肾炎

少数病例临床起病和典型急性肾炎相似，但病情急剧恶化，出现进行性肾功能衰竭。凡病程一个月以上，肾功能不好转，反而恶化者，应考虑本病，需及时肾穿刺活检以利早期诊断和治疗。

（四）慢性肾炎急性发作

既往病史不明确的慢性肾炎患者，若有急性发作时，易与急性肾炎相混淆。除认真询问既往史外，潜伏期短于 3~5 天，较显著的贫血，血浆蛋白浓度降低，肾功能持续性减退，长期高血压引起心脏和眼底改变，X 线平片及 B 超检查发现双肾已缩小，均有利于慢性肾炎的诊断。

【治疗】

本病治疗以休息和对症治疗为主。ARF 病例应予血液透析，待其自然恢复。AGN 为自限性疾病，不宜用糖皮质激素和细胞毒药物。

一、 休息

患者一旦发生急性肾炎就应严格卧床休息，直至肉眼血尿消失、利尿消肿、高血压和氮质血症恢复正常，可起床逐步增加活动。一般需要卧床休息 2 周；其后继续限制活动 1~2 个月，3 个月内避免体力劳动，学生则需要休学。定期检查尿常规，直至完全正常。

二、 饮食

发病初期，对饮食成分及液体应有一定限制，以避免加重水肿或肾脏负担。饮食的控制主要根据水肿、高血压及肾功能损害而定。如肾功能正常，蛋白质可无限制，只在氮质血症和明显少尿阶段，蛋白质限在每日每千克体重 0.5g，其中高质量蛋白（牛奶、鸡蛋、瘦肉等）占 50% 以上。糖类及各种维生素应充分供给。急性期应予低盐（< 3g/d）饮食。在严重水肿或无尿时，则应限制水分摄入。

三、 治疗感染灶

一般认为在病灶细菌培养阳性时，应积极应用抗生素治疗，但有些急性肾炎患者在发病前 1~3 周曾有过呼吸道感染或皮肤感染，发病时炎症已消失，有少数患者根本没有前驱感染病史，对于这些患者病初常规注射青霉素 10~14 天（过敏者可用大环内酯类抗生素）的必要性现有争议。

急性肾炎是否需要常规摘除扁桃体？笔者主张没有扁桃体炎的患者不需要做扁桃体摘除术。但对反复发作的慢性扁桃体炎则应择期摘除。因为它是 β 溶血型链球菌栖息场所，是造成急性肾炎迁延不愈和反复发作的重要原因。手术时机选择在扁桃体炎已经得到控制，肾炎已基本稳定（尿蛋白少于 +，尿沉渣红细胞少于 10 个/HP）的时候。手术前后应用青霉素各 2 周以防止因细菌活跃而导致肾炎复发。

四、 对症治疗

包括利尿消肿、降血压，预防心脑血管并发症的发生。

1. 利尿消肿

是对症治疗的重点措施。轻、中度水肿者，卧床休息、限制钠盐及水的摄入即可。高度水肿应使用利尿剂。常用噻嗪类利尿剂如氢氯噻嗪，剂量 1~2mg/kg，每天 1~2 次，口服；无效时用袢利尿剂如呋塞米（速尿），40~200mg 静注，最大可达 400~1000mg/d。应注意如无效，则不应反复使用，因在无尿的情况下，大剂量呋塞米可能引起听力及肾功能的严重损害。

2. 降压

经休息、控制水盐、利尿等措施而血压仍高者，应给予降压药。首选 ACEI 或 ARB 类降压药，如卡托普利 12.5~25mg/次口服，每天 3 次；氯沙坦 50~100mg/d 口服。

3. 防治心力衰竭

急性肾炎所致心力衰竭实质上是继发于水、钠潴留高血容量所致的循环充血，与因心肌衰竭的充血性心力衰竭虽症状相似，但病理生理基础不同，故治疗重点应放在限制水、钠摄入，利尿，降压，以矫正水、钠潴留。洋地黄类药物对于急性肾炎合并心力衰竭效果不肯定，不作常规应用，仅于必要时试用。经保守治疗仍难控制的循环充血状态，可用腹膜透析或血液滤过治疗。

五、 透析治疗

少数发生 ARF 者有透析指征时应及时予以透析治疗以帮助患者度过急性期。

六、 中医药治疗

【预后】

急性肾炎是一个自限性疾病，一般预后良好，只要及时去除病因，辅以适当的治疗，在儿童约 85%~90%，在成人约 60%~75% 可完全恢复。老年人患急性肾炎的机会不多，但其预后在急性肾炎患者中最差。多数病例尿常规改变在 3~6 个月内恢复，少数患者急性期后临床表现消失，肾功能良好，但尿液中红细胞和少量蛋白可迁延 1~2 年才逐渐消失。少数病例病程迁延或转为慢性肾炎，个别病例急性期可发生严重并发症而死亡。近年来由于防治工作的改进，死亡率已降至 1%~2%，甚或无死亡。

参考文献

1. Schrier RW. Disease of the kidney and urinary tract. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2007
2. 陆再英，钟南山. 内科学. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008：503

第一百二十章 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN), 简称急进性肾炎, 是以急性肾炎综合征、肾功能急剧恶化、多在早期出现少尿性 ARF 为临床特征, 病理特征为新月体性肾小球肾炎的一组疾病。

【病因与发病机制】

一、 病因

本病有多种病因, 一般将有明确病因的称为继发性急进性肾炎, 病因不明者称为原发性 (或特发性) 急进性肾炎。按病因及发病机制的不同, 可将原发性急进性肾炎分为三型 (表120-1)。本组疾病大部分病因是继发性的。原发性急进性肾炎只占少部分。现只重点讨论原发性急进性肾炎。

表 120-1: 急进性肾炎的病因及发病机制分类

原发性: I 型抗肾小球基底膜型, 不伴肺出血 (特发性新月体肾炎 I 型)	
II 型免疫复合物型 (特发性新月体肾炎 II 型)	
III 型 ANCA 相关型 (特发性新月体肾炎 III 型)	
继发性:	
继发于其他原发性肾小球疾病	
膜增殖性肾炎	膜性肾病
链球菌感染后肾炎	IgA 肾病
继发于感染性疾病	
感染性心内膜炎后肾炎	
败血症及其他感染后肾炎	
继发于其他系统性疾病	
系统性红斑狼疮	
Goodpasture 综合征 (Goodpasture syndrome)	
过敏性紫癜性肾炎	
弥漫性血管炎后肾炎 (韦格纳肉芽肿, 过敏性脉管炎等)	
冷球蛋白血症肾炎 (原发性、混合性)	
继发于药物	
别嘌醇	利血平
青霉胺	胍屈嗪等

1996 年 Glassok 等将免疫荧光病理、血清抗肾抗体和抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 联合应用于新月体肾炎的分类, 将原发性 RPGN 分为五型: I 型: 抗肾小球基底膜抗体阳性; II 型: 免疫复合物阳性;

III 型: ANCA 阳性; IV 型: 抗肾小球基底膜抗体和 ANCA 均阳性; V 型: 寡免疫复合物型, 即各种免疫复合物均阴性或很少阳性, 抗肾小球基底膜抗体和 ANCA 亦均阴性。

然而, 目前国外权威肾脏病专著仍按上述分为 I、II、III 型(参见表120-1)。必须指出 II 型 RPGN 中有一部分 ANCA 阳性, 提示为原发性血管炎造成的新月体肾炎。

二、 发病机制

I 型急进性肾炎的患者血清中可测得抗肾小球基底膜抗体, 免疫荧光镜检查在肾小球基底膜上可见线条状均匀一致的 IgG 沉积, 故认为是抗肾小球基底膜抗体介导的病变, 又称抗肾抗体型肾炎或原发性急进性肾炎 I 型。此型肾功能损害发展快而重, 少尿或无尿的发生率高, 预后最差, 约占原发性急进性肾炎的 20%。此型患者如伴有肺出血, 则称为 Goodpasture 综合征, 属继发性急进性肾炎。

II 型急进性肾炎患者的血清免疫复合物阳性, 而血清抗肾小球基底膜抗体阴性。免疫荧光检查在肾小球基底膜及系膜区有 IgG 及 C3 呈不连续的颗粒状沉积, 故认为是免疫复合物介导的疾病, 又称为原发性急进性肾炎 II 型。本型占原发性急进性肾炎 30%~50%, 预后严重, 但较 I 型好。

III 型患者血清抗肾小球基底膜抗体及免疫复合物均阴性, 免疫荧光检查亦无任何沉积物, 而血清 ANCA 阳性, 故认为它实际上是以肾脏为主要表现的“小血管炎”, 因近年来发现 III 型患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, 简称 ANCA) 有 80% 以上阳性, 而 I 型及 II 型则 ANCA 很少阳性, 故 III 型原发性新月体肾炎又称为 ANCA 相关性原发性新月体肾炎。ANCA 是存在于循环中的一种自身抗体, 通常在各种血管炎患者的血清中容易测得阳性结果, 故认为此型是局限于肾脏的坏死性血管炎。此型约占原发性新月体肾炎的 40%, 预后较 I、II 型好。

以上分型方法, 对了解疾病的发病机制, 制订治疗方案和判断预后都具有重要意义。

【诊断】

一、 病史与诱因

RPGN 患者约半数以上有上呼吸道感染的前驱病史, 其中少数为典型的链球菌感染, 其他多为病毒感染。RPGN 的诱因包括吸烟、吸毒、接触碳氢化合物等。

二、 临床表现特点

除 I 型好发于青、中年外, II 型及 III 型均以中、老年患者为主。起病较急, 病情进展迅速。以急性肾炎综合征(起病急、血尿、蛋白尿、尿少、水肿、高血压), 多在早期出现少尿或无尿, 进行性肾功能恶化并发展成尿毒症, 为其临床特征。患者常伴有中度贫血。恶心、呕吐是常见的消化道症状。部分患者(尤其是 II 型)可因大量蛋白尿导致肾病综合征。III 型患者常有不明原因的发热、乏力、关节痛或咯血等系统性血管炎的表现。恶心、呕吐是常见的消化道症状。水、钠潴留严重者可发生肺水肿、心包炎、酸中毒、高血钾及其他电解质紊乱, 甚至心律失常、脑水肿等严重并发症。

三、 实验室检查

1. 尿液检查

尿蛋白通常阳性，但含量不一，从微量到肾病综合征范围的大量尿蛋白，多为非选择性蛋白尿，变形的多形性红细胞、红细胞管型和白细胞是尿沉渣中常见的有形成分。

2. 肾功能测定

发病数日或数周后即可发现肾小球滤过率呈进行性下降，内生肌酐清除率下降，血肌酐及尿素氮明显增加，尿比重低且固定。

3. 免疫学检查

免疫学检查异常主要有抗 GBM 抗体阳性（I 型）、ANCA 阳性（III 型）。II 型患者的血液循环免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性，并伴有血清 C3 降低。

4. 影像学检查

B 超等影像学检查常显示双肾明显增大，有助于区别慢性肾功能不全。

5. 肾活检

本病确诊需靠肾活检，肾活检光镜检查示 > 50% 肾小球有新月体病变诊断可成立。

四、 诊断注意事项

凡急性肾炎综合征伴肾功能急剧恶化，无论是否已达到少尿性 ARF，应疑及本病并及时进行肾活检。若病理证实为新月体性肾小球肾炎，根据临床和实验室检查能除外系统性疾病，诊断可成立。

原发性急进性肾炎需与以下疾病鉴别：

1. 引起少尿性 ARF 的非肾小球病

包括：① 急性肾小管坏死：常有明显的肾缺血（如休克、脱水）或肾毒性药物或肾小管堵塞（如血管内溶血）等诱因，临床上以肾小管损害为主（尿钠增加、低比重尿及低渗透压尿），一般无急性肾炎综合征表现。② 急性过敏性间质性肾炎：常有明确的用药史及部分患者有药物过敏反应（低热、皮疹等）、血和尿嗜酸性粒细胞增加等，必要时依靠肾活检确诊。③ 梗阻性肾病：患者常突发或急骤出现无尿，但无急性肾炎综合征表现，B 超等影像学检查可证实尿路梗阻的存在。

2. 肺出血-肾炎综合征（Goodpasture 综合征）

本病多见于青年人，临床特点是咯血、呼吸困难、血尿及蛋白尿，有时可出现水肿及高血压，迅速出现肾功能衰竭，部分患者在发病前有汽油接触史。多数患者在 6 个月内死于大咯血所致的窒息或尿毒症。胸部 X 线摄片可见散在性斑片状或粟粒状阴影。肺及肾组织活检免疫荧光检查均可证实基底膜上有线条状沉积物。

3. 溶血性尿毒症综合征

多见于婴幼儿，主要临床表现为急性进行性肾功能衰竭、溶血性贫血和血小板减少症三个特点，伴有尿少、无尿、血尿和（或）血红蛋白尿，急性肾功能不全，严重贫血，网织细胞升高，可见到红细胞碎片及芒刺细胞，白细胞总数及中性粒细胞增多，血小板减少及出血倾向。

4. 继发于全身性疾病的急进性肾炎

如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、韦格内肉芽肿、进行性系统性硬化症等均可引起继发性急进性肾炎，出现少尿、无尿及肾功能衰竭，如以肾脏起病者，全身症状可不明显或被掩盖，易被误诊。鉴别主要在于提高对原发病的认识，注意全身症状，及早进行有关化验检查以明确诊断。

5. 慢性肾炎急性发作

慢性肾炎由于某些诱因导致肾功能迅速恶化，由于既往病史不明确，直至感染、劳累、水电解质平衡紊乱等诱因导致肾功能迅速恶化，有时很难与急进性肾炎区别。应用 X 线平片及 B 超检查发现双肾已缩小，有利于慢性肾炎的诊断。指甲肌酐数值有助于了解 3 个月前血肌酐水平。此类患者在诱因纠正后肾功能有部分恢复。

【治疗】

包括针对急性免疫介导性炎症病变的强化治疗以及针对肾脏病变后果（如钠水潴留、高血压、尿毒症及感染等）的对症治疗两方面。尤其强调在早期作出病因诊断和免疫病理分型的基础上尽快进行强化治疗。

一、强化疗法

1. 强化血浆置换疗法

应用血浆置换机分离患者的血浆和血细胞，弃去血浆以等量正常人的血浆（或血浆白蛋白）和患者血细胞重新输入体内。开始每日或隔日 1 次，以后可延至每周 3 次，每次置换血浆 50ml/kg 或 2~4L，直到血清抗体（如抗 GBM 抗体、ANCA）或免疫复合物转阴、病情显著改善为止，一般需置换 6~10 次左右。血浆置换前后必须配合应用糖皮质激素和细胞毒药物，因为致病的蛋白质（如补体、抗体、凝血因子等）被血浆清除后，机体将代偿性增加其合成，故必须用药物抑制。一般常用泼尼松 1mg/ (kg · d) (2~3 个月后渐减) 和环磷酰胺 2~3mg/ (kg · d) (累积量 ≤8.0g) 口服。本疗法适用于各型急进性肾炎，但主要适用于 I 型；对于 Goodpasture 综合征和原发性小血管炎所致急进性肾炎 (III 型) 伴有威胁生命的肺出血作用较为肯定、迅速，应首选。

2. 甲泼尼龙冲击伴环磷酰胺治疗

为强化治疗之一。具体用法是甲泼尼龙 0.5~1g/次或 10~15mg/ (kg · 次) 加入 5% 葡萄糖液中缓慢静脉滴注，每日或隔日 1 次，3 次为 1 疗程。必要时间隔 3~5 天后重复 1 疗程，一般不超过 3 个疗程。冲击期间或冲击结束立即改为口服泼尼松（强的松）1mg/ (kg · d)，+ 环磷酰胺 100~200mg/d，3~6 个月后逐渐减量，共用 1 年左右。近年有人用环磷酰胺冲击疗法 (0.8~1g 加入 5% 葡萄糖液中缓慢静滴，每月 1 次)，替代常规口服。本疗法主要适用于急进性肾炎 II、III 型，对 I 型疗效欠佳。甲泼尼龙“冲击”治

疗可能出现水钠潴留、诱发感染等副作用，当急进性肾炎已出现少尿、无尿、用呋塞米无效时，应配合透析进行脱水，有感染存在时必须先控制感染。在治疗中密切观察，这些副作用是可以预防或治疗的。

二、 替代治疗

凡 ARF 已达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（Ⅰ型、Ⅲ型患者血中抗 GBM 抗体、ANCA 需转阴）后进行。

三、 对症治疗

对钠水潴留、高血压及感染等需采取相应的治疗措施，参见本书第 121 章“肾病综合征”治疗部分。

【预后】

患者若能得到及时明确诊断和早期强化治疗，预后可得到显著改善。早期强化治疗可使部分患者得到缓解，避免或脱离透析，甚至少数患者肾功能得到完全恢复。若诊断不及时，早期未接受强化治疗，患者多于数周至半年内进展至不可逆肾衰竭。影响预后的主要因素有：①疾病的类型：Ⅰ型最差，Ⅱ型次之，Ⅲ型预后较Ⅰ、Ⅱ型好。②临床表现：有前驱感染者疗效较好。病程短，在出现少尿、无尿以前或在肌酐清除率降至 10ml/min 以前开始治疗疗效较好。③病理指征：组织学已显示出慢性病者（如纤维性新月体、肾小球硬化、间质纤维化及肾小球萎缩）疗效差，但疗效与新月体多少及新月体大小无肯定关系。

第一百二十一章 肾病综合征

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是由多种病因和多种病理类型引起的肾小球疾病中的一组临床综合征, 典型临床表现为大量蛋白尿 ($> 3.5\text{g/d}$)、低白蛋白血症 (血浆白蛋白 $< 30\text{g/L}$)、水肿伴或不伴有高脂血症。在肾病综合征中, 约 75% 为原发性肾小球疾病引起, 约 25% 由继发性肾小球疾病引起。

【病因与发病机制】

一、 病因与临床特征

NS 可分为原发性及继发性两大类, 可由多种不同病理类型的肾小球病所引起。引起原发性 NS 的肾小球病主要病理类型有:

1. 微小病变型肾病

约占儿童原发性 NS 的 80%~90%, 成人原发性 NS 的 10%~20%。本病男性多于女性, 儿童高发。典型的临床表现为 NS, 仅 15% 左右患者伴有镜下血尿, 一般无持续性高血压及肾功能减退。约 30%~40% 病例可能在发病后数月内自发缓解, 90% 病例对激素治疗敏感, 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, 本病可能转变为系膜增生性肾小球肾炎, 进而转变为局灶性节段性肾小球硬化。

2. 系膜增生性肾小球肾炎

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。本病在原发性 NS 中约占 30%, 好发于青少年。约 50% 患者有前驱感染, 可于上呼吸道感染后急性起病, 甚至表现为急性肾炎综合征。部分为隐匿起病。本病中, 非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎者约 50% 患者表现为 NS, 约 70% 伴有血尿, 而 IgA 肾病者几乎均有血尿, 约 15% 出现 NS。

3. 系膜毛细血管性肾小球肾炎

约占原发性 NS 的 10%~20%, 好发于青壮年。约 1/4~1/3 患者常在上呼吸道感染后, 表现为急性肾炎综合征。约 50%~60% 患者表现为 NS, 几乎所有患者均伴有血尿, 其中少数为发作性肉眼血尿。肾功能损害、高血压及贫血出现早, 病情多持续进展。药物治疗效较差, 发病 10 年后约有 50% 的病例将进展至慢性肾衰竭。

4. 膜性肾病

约占原发性 NS 的 20%，好发于中老年人。通常起病隐匿，约 80% 表现为 NS，约 30% 伴有镜下血尿，一般无肉眼血尿。约有 20%~35% 患者的临床表现可自发缓解。常在发病 5~10 年后逐渐出现肾功能损害。本病极易发生血栓栓塞并发症。

5. 局灶性节段性肾小球硬化

约占原发性 NS 的 5%~10%，好发于青少年男性。多为隐匿起病。约 3/4 患者伴有血尿，部分可见肉眼血尿。约 50% 患者有高血压和约 30% 有肾功能减退。

继发性 NS 的常见病因有过敏性紫癜肾炎（儿童多见）、系统性红斑狼疮肾炎（青少年多见）、糖尿病肾病（中老年人多见）、乙型肝炎病毒相关性肾炎、肾淀粉样变性、骨髓瘤性肾病等。

二、病理生理

1. 大量蛋白尿

大量蛋白尿是指每日从尿液中丢失蛋白质多达 $3.5\text{g}/1.73\text{m}^2$ ，儿童为 $50\text{mg}/\text{kg}$ 。大量蛋白尿的产生是由于肾小球滤过膜通透性异常所致。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，当这些屏障作用受损时，致使原尿中蛋白含量增多，当其增多明显超过近曲小管回吸收量时，形成大量蛋白尿。在此基础上，凡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。

2. 低白蛋白血症

NS 时大量白蛋白从尿中丢失，促进白蛋白肝脏代偿性合成增加，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，NS 患者因胃肠道黏膜水肿导致饮食减退、蛋白质摄入不足、吸收不良或丢失，也是加重低白蛋白血症的原因。

3. 水肿

NS 时低白蛋白血症、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 NS 水肿的基本原因。此外，部分患者因有效血容量减少，刺激肾素-血管紧张素-醛固酮活性增加和抗利尿激素分泌增加等，可进一步加重水钠潴留、加重水肿。但近年的研究发现，部分患者血容量正常或增加，血浆肾素水平正常或下降，提示某些原发于肾内钠、水潴留因素在 NS 水肿发生机制中起一定作用。

肾病性水肿组织间隙蛋白含量低，水肿多从下肢部位开始；而肾炎性水肿（如急性肾炎）组织间隙蛋白含量高，水肿多从眼睑、颜面部开始。肾病性水肿多较明显，与体位有关，严重者常见头枕部凹陷性水肿、全身水肿、两肋部皮下水肿、胸腔和腹腔积液，甚至心包积液等。

4. 高脂血症

高胆固醇和（或）高甘油三酯血症、血清中 LDL、VLDL 和脂蛋白（a）浓度增加。其发生机制与肝脏合成脂蛋白增加和脂蛋白分解减弱有关。

【诊断】

诊断包括以下三个方面：

1. 确诊 NS

肾病综合征诊断标准是：① 尿蛋白大于 3.5g/d；② 血浆白蛋白低于 30g/L；③ 水肿；④ 血脂升高。其中 ①、② 两项为诊断所必需。

2. 确认病因

必须首先除外继发性的病因，才能诊断为原发性 NS，最好能进行肾活检，作出病理诊断。原发性 NS 常见病理类型与临床特征见上述。

3. 判定有无并发症

① 感染：是 NS 的常见并发症。常见感染部位顺序为呼吸道、泌尿道和皮肤。感染仍是导致 NS 复发和疗效不佳的主要原因之一。② 血栓、栓塞并发症：以肾静脉血栓最为常见（发生率约 10%~50%，其中 3/4 病例因慢性血栓形成，临床并无症状），肺血管血栓、下肢静脉、下腔静脉、冠状血管血栓和脑血管血栓也不少见。③ 急性肾功能衰竭：以微小病变型肾病者居多。④ 蛋白质及脂肪代谢紊乱。

需要进行鉴别诊断的继发性 NS 病因主要包括过敏性紫癜肾炎、系统性红斑狼疮肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎、糖尿病肾病、肾淀粉样变性和骨髓瘤性肾病等。

【治疗】

一、 一般治疗

凡有严重水肿、低蛋白血症者需卧床休息。水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。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。由于高蛋白饮食增加肾小球高滤过，可加重蛋白尿并促进肾脏病变进展，故目前一般不再主张应用。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 NS 患者利尿治疗的原则是不宜过快过猛，以免造成血容量不足、加重血液高黏倾向，诱发血栓、栓塞并发症。① 噻嗪类利尿剂：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 潴钾利尿剂：适用于低钾血症的患者。可与噻嗪类利尿剂合用。常用氨苯蝶啶 50mg，每日 3 次，或醛固酮拮抗剂螺内酯 20mg，每日 3 次。③ 袢利尿剂。常用呋塞米（速尿）20~120mg/d，或布美他尼（丁尿胺）1~5mg/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。④ 渗透性利尿剂。常用不含钠的右旋糖酐 40（低分子右旋糖酐）或羟乙基淀粉（706 代血浆）250~500ml 静滴，隔日 1 次。随后

加用袢利尿剂可增强利尿效果。但对少尿（尿量 $<400\text{ml/d}$ ）患者应慎用此类药物，因其易与肾小管分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白和肾小球滤过的白蛋白一起形成管型，阻塞肾小管，并由于其高渗作用导致肾小管上皮细胞变性、坏死，诱发“渗透性肾病”，导致急性肾衰竭。⑤ 提高血浆胶体渗透压：血浆或白蛋白等静脉输注均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 $60\sim120\text{mg}$ 加于葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注，有时能获得良好的利尿效果。但不适当输注大量白蛋白，轻者可延迟疾病缓解，重者可损害肾功能。故仅对严重低蛋白血症、高度水肿而又少尿（尿量 $<400\text{ml/d}$ ）的 NS 患者，在必须利尿的情况下方可考虑使用。

2. 减少尿蛋白

减少尿蛋白可有效延缓肾功能的恶化。常用 ACEI 如贝那普利 $10\sim20\text{mg/次}$ ，每日 1 次；或血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）如氯沙坦 $50\sim100\text{mg/次}$ ，每日 1 次。用 ACEI 或 ARB 降尿蛋白时，所用剂量一般应比常规降压剂量大，才能获得良好疗效。

三、 主要治疗——抑制免疫与炎症反应

1. 糖皮质激素

（简称激素）使用原则和方案一般是：① 起始足量：常用药物为泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，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 左右时症状易反复，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。激素可采用全日量顿服或在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，可更换为甲泼尼龙（等剂量）口服或静脉滴注。根据患者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 NS 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”（激素治疗无效）三类，其各自的进一步治疗有所区别。

2. 细胞毒药物

这类药物可用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”的患者，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：最常用。 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 分 1~2 次口服；或 200mg 隔日静脉注射。累积量达 $6\sim8\text{g}$ 后停药。主要副作用为骨髓抑制及中毒性肝损害，并可出现性腺抑制、脱发、胃肠道反应及出血性膀胱炎。② 苯丁酸氮芥 2mg ，每日 3 次口服，共服用 3 个月。

3. 环孢素

作为二线药物用于治疗激素和细胞毒药物无效的难治性 NS。常用量为 $3\sim5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分 2 次口服。2~3 个月后缓慢减量，疗程半年至一年。副作用有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。

4. 吗替麦考酚酯

作为二线用药，对部分难治性 NS 有效。常用量为 $1.5\sim2\text{g/d}$ ，分 2 次口服，共用 3~6 个月，减量维持半年。

四、 个体化治疗方案

1. 微小病变型肾病

常对激素治疗敏感，初治者可单用激素治疗。因感染、劳累而短期复发，去除诱因后仍不缓解者可再使用激素，疗效差或反复发作者应使用细胞毒药物，力争达到完全缓解并减少复发。

2. 膜性肾病

① 单用激素无效，必须激素联合烷化剂（常用环磷酰胺、苯丁酸氮芥）。效果不佳的患者可使用小剂量环孢素，一般用药应在半年以上；也可与激素联合应用。② 早期膜性肾病疗效相对较好；若肾功能严重恶化，血肌酐 $>354\mu\text{mol/L}$ 或肾活检示严重间质纤维化则不应给予上述治疗。③ 激素联合烷化剂治疗的对象主要为有病变进展高危因素的患者，如严重、持续性 NS，肾功能恶化和肾小管间质较重的可逆性病变等，应给予治疗。反之，则提议可先密切观察 6 个月，控制血压和用 ACEI 或（和）ARB 降尿蛋白，病情无好转再接受激素联合烷化剂治疗。另外，膜性肾病易发生血栓、栓塞并发症，应予以积极防治。

3. 局灶性节段性肾小球硬化

循证医学表明部分患者（30%~50%）激素有效，但显效较慢，建议足量激素治疗 $[1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 应延长至 3~4 个月；上述足量激素用至 6 个月后无效，才能称之为激素抵抗。激素效果不佳者可试用环孢素。

4. 系膜毛细血管性肾小球肾炎

本病疗效差，长期足量激素治疗可延缓部分儿童患者的肾功能恶化。对于成年患者，目前没有激素和细胞毒药物治疗有效的证据。临床研究仅发现口服 6~12 个月的阿司匹林（325mg/d）和（或）双嘧达莫（50~100mg，每日 3 次）可以减少尿蛋白，但对延缓肾功能恶化无作用。

五、 中医药治疗

单纯中医、中药治疗 NS 疗效出现较缓慢，一般主张与激素及细胞毒药物联合应用。旨在辨证施治、拮抗激素及细胞毒药物的副作用。雷公藤总苷具有抑制免疫、抑制肾小球系膜细胞增生的作用，并能改善肾小球滤过膜通透性。10~20mg，每日 3 次口服。主要副作用为性腺抑制、肝功能损害及外周血白细胞减少等，及时停药后可恢复。

六、 防治并发症

NS 的并发症是影响患者长期预后的重要因素，须积极防治。

1. 感染

不主张用抗生素预防感染。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。

2. 血栓及栓塞并发症

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。可用普通肝素或低分子肝素,或口服华法林。对已发生血栓、栓塞者应尽早用尿激酶或 rtPA 溶栓治疗。具体用法参见有关章节。

3. 急性肾衰竭

参见本书第 31 章“急性肾损伤与急性肾衰竭”。

4. 防治蛋白质与脂肪代谢紊乱

ACEI 及 ARB 类药物均可减少尿蛋白;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;降脂药物可用洛伐他汀等他汀类药物。NS 缓解后高脂血症可自然缓解,则无需再继续药物治疗。

参考文献

1. 陆再英,钟南山.内科学.第7版.北京:人民卫生出版社,2008:513
2. 张文武.急诊内科手册.北京:人民卫生出版社,2009:533
3. Schrier RW. Disease of the kidney and urinary tract. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2007

第一百二十二章 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-间质肾炎，是一组以肾间质炎细胞浸润及肾小管变性为主要病理表现的急性肾脏病。依病因可分为药物过敏性 AIN、感染相关性 AIN 及病因不明的特发性 AIN。本章主要讨论药物过敏性 AIN。

【病因与发病机制】

迄今为止药物仍是 AIN 最主要的病因，其次是感染，尤其在儿童中。能引起 AIN 的药物很多，以抗生素、磺胺及非甾体抗炎药（NSAID）最常见。药物（半抗原）与机体组织蛋白（载体）结合，诱发机体超敏反应（包括细胞及体液免疫反应），导致肾小管-间质炎症。由 NSAID 引起者，还能同时导致肾小球微小病变病。

【诊断】

1. 近期用药史

能引起 AIN 的药物很多，以抗生素、磺胺及非甾体抗炎药（NSAID）最常见。

2. 全身过敏表现

常见药疹、药物热及外周血嗜酸性粒细胞增多，还可有关节痛或淋巴结肿大。由 NSAID 引起者全身过敏表现常不明显。

3. 尿异常

常出现无菌性白细胞尿、血尿及蛋白尿。蛋白尿多为轻度，但由 NSAID 引起肾小球微小病变病时即可出现大量蛋白尿（ $> 3.5\text{g/d}$ ），乃至肾病综合征。

4. 肾功能损害

常出现急性肾衰竭，肾小管功能损害出现肾性糖尿、低比重及低渗透压尿。

有上述表现中前两条，再加上后两条中任何一条，即可临床诊断本病。非典型病例（尤其由 NSAID 致病者）常无第二条，必须依靠肾穿刺活检确诊。

【治疗】**1. 停用致敏药物**

多数轻症病例即可自行缓解。

2. 免疫抑制治疗

重症病例宜口服泼尼松 30~40mg/d，病情好转后逐渐减量，共服 2~3 个月。

3. 血液净化治疗

急性肾衰竭病例应及时行血液净化治疗。

第一百二十三章 溶血性尿毒症综合征

溶血性尿毒症综合征 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 是以微血管病性溶血性贫血、血小板减少和肾功能损害三联征为主要表现的一组临床综合征。HUS 在成人及儿童均可发病, 但典型 HUS 主要发生于幼儿, 起病急骤, 它是导致小儿急性肾功能衰竭的重要病因。典型的 HUS 如能及时诊断, 予以正确治疗, 多数恢复较好; 非典型 HUS 预后较差, 有些进入慢性肾功能衰竭。

HUS 广义上可分为典型 D^+ HUS (腹泻相关的 HUS, 意即 “with diarrhea”, 故称为 “ D^+ ”) 及非典型 D^- HUS (非腹泻相关的 HUS, 意即 “without diarrhea”, 故称为 “ D^- ”)。按病因又可将 HUS 分为感染后 HUS、遗传性 HUS、药物及治疗相关性 HUS、继发性 HUS 及特发性 HUS。

典型 D^+ HUS 又称为志贺菌毒素相关性 HUS (StxHUS): 常与 Stx 大肠埃希杆菌感染有关, 多见于儿童并有急性胃肠炎前驱症状, 可有血性腹泻。患者起病急骤, 表现为急性溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭, 多数患者肾功能可以恢复。

非典型 D^- HUS 包括各种病因 (见下述), 但与 Stx 无关, 各年龄均可发病, 成人多见, 可散发性或家族性发病, 患者起病隐匿, 无腹泻前驱症状, 预后较差, 有 50%~60% 患者进入终末期肾病或不可逆性脑损害。

HUS 呈全球性分布, 各个年龄组均可发病。典型 D^+ HUS 的高发年龄组为 6 个月~5 岁, 儿童 HUS 中 90% 为 D^+ HUS, 成人中 D^+ HUS 的比例少于 50%, 最高年龄段为 50~59 岁。Stx 大肠埃希杆菌感染后, 约 38%~61% 的患者出现出血性结肠炎, 有 3%~9% (散发性感染) 和 20% (流行性感染) 病例进展至 HUS。有报道儿童 D^+ HUS 的年发病率为 2.1~10.5/100 000, 可呈流行性发病, 以大肠埃希杆菌 $O_{157} : H_7$ 感染的流行 (夏秋) 季节多见, 国外在健康动物 (羊、鹿、马、狗、鸟类) 的肠道中分离出产毒性大肠埃希菌 (VTEC)。有资料提示该病多见于乡村地区, 与进食未充分加热的肉制品, 不洁的水果、蔬菜、奶制品及饮用污染水有关, 在婴儿保育院也有人与人之间传播的报道。

本章主要介绍典型 D^+ HUS。

【病因与发病机制】

一、 病因

HUS 的病因与下列因素有关。

1. 感染因素

感染是诱发 HUS 的首要因素, 大肠杆菌、志贺痢疾杆菌、肺炎链球菌、假单胞菌、伤寒杆菌等细菌以

及柯萨奇病毒、埃可 (ECHO) 病毒、HIV 等感染均可诱发 HUS。早在 1977 年, Konowalchuk 注意到腹泻患者粪便中分离出来的大肠杆菌可产生一种外毒素, 这种毒素对 Vero (非洲绿猴) 肾细胞具有杀伤作用, 在结构和作用上与志贺痢疾杆菌 I 型产生的志贺毒素极为相似, 所以称为志贺菌样毒素 (Shige-like toxin, Stx)。1983 年 Karmali 最先提出 Stx 与 HUS 的关系, 他发现 HUS 患者多有大肠埃希杆菌 (E.coli) 感染, 这些大肠杆菌均可产生 Stx。现在人们普遍认为产生 Stx 的大肠埃希杆菌 (Stx E.Coli) 与儿童典型 HUS 密切相关, 并已从 HUS 患者分离到多种 Stx E.Coli 菌株的血清型: $O_{111} : H_8$ 、 $O_{103} : H_2$ 、 O_{121} 、 O_{145} 、 O_{112} 、 O_{26} 和 $O_{157} : H_7$, 其中 $O_{157} : H_7$ 最易引起严重的出血性结肠炎, 导致 HUS。北美和西欧的患 HUS 的儿童中, 约 90% 可证实曾感染过 Stx E.Coli, 其中 70% 感染的是大肠埃希杆菌 $O_{157} : H_7$; 在印度等发展中国家, 也有由志贺痢疾杆菌 I 型引起 Stx 相关性 HUS。

2. 遗传因素

HUS 部分患者有家族性, 包括常染色体隐性和显性遗传病例, 家族性 HUS 预后不良, 病死率高。

3. 药物及治疗因素

包括抗排异药物环孢素 A (CsA) 及他克莫司 (FK₅₀₆), 化疗药物如丝裂霉素、长春新碱、阿糖胞苷、柔红霉素等。此外口服避孕药、抵克立得、奎宁、OKT₃, 及放射线照射也可诱发 HUS。

4. 继发性 HUS

HUS 可继发于系统性红斑狼疮 (SLE)、系统性硬化症、抗磷脂抗体综合征、干燥综合征、链球菌感染后肾小球肾炎、膜增殖型肾小球肾炎。某些肿瘤与 HUS 的发生也有关。妊娠、实体器官 (肾、心脏及肝) 移植及骨髓移植后也可出现 HUS。

5. 特发性 HUS

病因不明, 病变可以复发, 有些病例可有补体缺乏。

二、发病机制

1. Stx 大肠埃希菌株 (如 $O_{157} : H_7$) 感染及 Stx 的细胞毒作用 Stx 导致微血管内皮损伤是引起典型 D⁺ HUS 的主要因素。Stx 可分为两类, 即 Stx1 和 Stx2, $O_{157} : H_7$ 大肠杆菌可产生 Stx1 和 Stx2 或只产生 Stx2。流行病学研究发现, 由 Stx1 大肠杆菌引起的出血性结肠炎的患儿均不发生 HUS, 因此 HUS 主要由 Stx2 所致。Stx (70kDa) 含有一个 A 亚单位 (32kDa) 及 5 个 B 亚单位 (7.7kDa), A 亚单位具有生物活性, 而 B 亚单位可以和细胞表面特异的糖脂受体 Gb3 结合。Stx1 和 Gb3 结合后又很快分离, 而 Stx2 和细胞上 Gb3 结合时间长。动物试验表明, Gb3 受体在体内的分布决定了微血管病变的部位, 而细胞表面 Gb3 受体密度又决定了该细胞对 Stx 的易感性。Gb3 受体在人肾皮质、髓质和肾小管上皮上均有表达, 尤以肾小球内皮细胞表面的 Gb3 受体数目为多, 这使得肾小球内皮细胞易受 Stx 的侵袭。Stx 受体的表达范围决定了微血管内皮损伤的区域。

Stx 的作用机制: B 亚单位先与细胞表面的受体结合后, A 亚单位随之分离出来并进入细胞内, 通过高尔基复合体和内质网后, 直接抑制细胞内蛋白质合成, Stx1 和 Stx2 还可引起内皮细胞凋亡。Stx 大肠杆菌

和志贺痢疾杆菌感染人体后,与肠黏膜细胞结合及增殖,引起细胞脱落、坏死,临床上出现腹泻;Stx 损害肠黏膜血管,引起出血性结肠炎。Stx 进入血液循环,到达肾脏,通过 Gb3 受体介导的细胞摄取作用,Stx 进入内皮细胞,A 亚单位抑制蛋白质的合成,导致靶细胞死亡。

2. 内毒素、细胞因子及炎症因子参与内皮细胞的损伤细菌内毒素(LPS)以及一些细胞因子(TNF- α 、IL-1 等)、化学趋化因子(IL-8、MCP-1)均可以增强 Stx 的细胞毒作用。尤其是 LPS,本身就有损伤内皮细胞的作用,还可以刺激内皮细胞表达内皮细胞黏附分子(P-selectin、ICAM-1),从而增加粒细胞等炎症细胞对内皮细胞的吸附作用。HUS 患者常并存有内毒素血症,表明血管内皮损伤可能是内毒素与 Stx 累加的毒性作用结果。Stx 在细胞因子及炎症因子的协同下能够增强中性粒细胞对内皮细胞(特别是肾小球毛细血管内皮细胞)的黏附作用,从而使中性粒细胞激活、数目增加,并释放弹性蛋白酶、NO 等加剧内皮损伤,微血栓形成。

3. 血小板激活、内皮损伤与 HUS 内皮细胞在维持血管内凝血/纤溶状态平衡中起重要作用,生理条件下的内皮细胞膜及血小板均带有负电荷,两者相互排斥,内皮细胞还能合成并分泌一些抗凝物质,如前列环素(PGI₂)、凡登白因子(vWF)等。内皮损伤时,PGI₂ 浓度增加以抑制血小板聚集,减少血栓形成,在 HUS 患者血液中 PGI₂ 的含量明显低于正常,PGI₂ 对血小板的抑制作用被削弱,有利于血小板聚集和血栓形成。

vWF 是 FVIII 的载体蛋白,由内皮细胞产生,具有介导血小板黏附于血管壁的功能,正常情况下,vWF 不进入血液循环,而存在于内皮细胞的 Weiber-Palade 小体内,内皮细胞损伤后才会释放入外周血中。有证据表明 HUS 患者急性期血浆中完整的 vWF 亚基大量减少,vWF 的异常结构片段增加,而 vWF 巨大多聚体则减少。因此,vWF 在 HUS 的发病机制中起很重要的作用,它和血小板上的受体结合,激活血小板,从而促进微血管内血栓的形成。

与内皮损伤密切相关的一氧化氮(NO)在 HUS 中也起重要的作用,NO 由 L-精氨酸经 NO 合成酶催化生成,具有多种生物活性。HUS 患者血管内皮损伤时,会引起血流切应力的改变,后者通过改变 vWF 对蛋白分解酶的敏感性而影响 vWF 的量;血流切应力的改变还可使内皮细胞 NO 生成增加,NO 对内皮细胞可产生毒性作用并影响邻近细胞,使之释放 TNF- α 和 IL-1,促使白细胞激活,活化的白细胞产生氧自由基与 NO 相互作用生成毒性极强的过氧亚硝酸根及羟自由基,进一步加重细胞及组织的损伤。血管内皮损伤还可致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生增加,HUS 患者急性期血清 VEGF 水平常升高,VEGF 促进肾脏微血管再生、修复并有保护血管内皮功能,VEGF 水平升高可能有助于减轻肾小球及肾小管损伤。

总之,血小板的激活和血管内皮细胞受损是 HUS 发病的重要机制。血管内皮损伤可激活血小板,血小板的聚集又能加重内皮的损伤,导致微血管血栓性病变,并继发红细胞机械性损伤而发生溶血,血小板过度消耗而出现低血小板血症和出血,血栓阻塞血流而导致器官缺血性损伤,最终导致 HUS 的一系列临床表现。

【诊断】

一、 临床表现特点

1. 消化系统

初期常表现为腹泻,从肠道感染到腹泻的间歇期平均为 3 天(1~8 天),常伴有腹痛、呕吐(30%~60%)、发热(30%),70% 的病例呈出血性结肠炎,大便为黏液性或血性,症状持续 1~2 周,经短暂的无

症状期，随后出现典型的 HUS 三联征。大便培养有时可发现 Stx 大肠杆菌，血清学实验针对 Stx 及 O₁₅₇ LPS 的抗体阳性可明确诊断。

StxHUS 的消化系统表现要与阑尾炎、肠套叠等急腹症鉴别。另外患者还可有肝大，血清转氨酶、淀粉酶、脂酶和血糖水平均可升高，提示肝脏、胰腺功能受损，蛋白丢失性肠病可致低蛋白血症。严重病例还可出现肠黏膜下血管栓塞、假膜形成及肠坏疽。

2. 肾脏

急性肾衰为本病的突出表现，半数病例为少尿型急性肾衰，水钠潴留引起水肿、心衰，60% 的病例出现高血压，国外 50% 患者需透析治疗。尿液检查可有 1~2g/d 的蛋白尿（偶有肾病综合征），镜下血尿、管型尿，偶有肉眼血尿，重度溶血可有血红蛋白尿。血尿素氮、肌酐升高。溶血、肾小球滤过率下降及代谢性酸中毒可引起高钾血症，同时可有低钠、低钙及继发性高尿酸血症。

病理检查肾脏主要受累部位是肾小球毛细血管袢及肾小动脉。光镜下肾小球病变呈局灶性分布，肾小球毛细血管内皮细胞肿胀，内皮细胞下间隙增宽，结果使毛细血管壁增厚，管腔狭窄，可有微血栓形成，可见纤维样物质及脂质在内皮细胞下聚集。肾小球内系膜区增宽，可见中性粒细胞，偶有新月体形成及坏死表现，肾小球也可呈分叶状。病变的肾小动脉可见内膜下细胞浸润，管壁增厚、坏死，血管腔内血栓形成及管腔闭塞，进而引起局灶或广泛的肾内质坏死。有些病例可有急性肾小管坏死及小管间质病变的表现。免疫荧光可见纤维蛋白、纤维连接蛋白、IgM、C3 沿肾小球毛细血管袢、系膜、内皮下及血管壁沉积。电镜下可见内皮细胞肿胀、脱落、内皮细胞下间隙可见颗粒状电子致密物沉积。

典型儿童 D⁺ HUS 患者以肾小球受累为主，成人患者病变主要位于动脉和小动脉，伴肾小球缺血及肾小球毛细血管袢皱缩。肾小球病变为主的患者预后较好，而动脉受累严重的患者预后较差。

3. 血液系统

急性期即有溶血性贫血和血小板减少，血红蛋白短期内降至 80~100g/L，但也可低于 50g/L。溶血的严重程度与肾衰并不平行，病变最初几周溶血可反复出现。由于微血管病变和过氧化物损伤，末梢血中出现红细胞碎片、棘细胞等异形红细胞。网织红细胞、乳酸脱氢酶及非结合胆红素增加，Coom'b 试验常常阴性，急性期可有白细胞升高。由于血小板凝聚、活化、半衰期缩短及破坏增加，致外周血血小板计数减少（通常为 $30 \times 10^9 / L \sim 100 \times 10^9 / L$ ），不成熟的血小板增加。血小板功能检查可见血小板聚集功能下降、血小板内 β -血小板球蛋白、血小板因子 4 及血清素水平下降；但血清 β -血小板球蛋白、血小板因子 4 及血清素水平增加。凝血功能检查如凝血酶原时间及部分凝血激酶时间通常正常。

4. 神经系统

25% 患者可有神经系统症状，包括易激惹、失眠、行为异常、共济失调、震颤及眩晕等。约 1/3 患者出现神经系统功能异常，如局灶或全身性癫痫发作，少数患者伴有轻偏瘫、张力性体位、木僵和昏迷等。这些症状可能与 Stx、低钠血症、低钙血症、尿毒症脑病及恶性高血压有关。部分患者尸检可发现有脑水肿及微血栓形成。

5. 循环及呼吸系统

有些患者出现循环系统病变，如心肌炎、心源性休克、往往与微血栓形成有关，部分患者可有急性呼吸窘迫综合征。

二、 诊断注意事项

临床上具备急性微血管性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰三联征，具有腹泻前驱症状即可诊断典型 D⁺ HUS。肾活检可帮助确诊及估计预后，但急性期有血小板减少和出血倾向，不宜行此项检查。HUS 和血栓性血小板减少性紫癜（TTP）在临床表现和病因方面有相似之处，同属血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy, TMA），二者组织学上均有肾小动脉和肾小球内血栓形成。临床上，TTP 有多系统表现，除上述三联征表现外，还有发热及不同程度的中枢神经系统受累。但发热、神经系统症状在 HUS 也较常见。有学者认为，HUS 和 TTP 是一个疾病谱的连续性表现，某些 CsA 相关性家族性病例同时具有 HUS 及 TTP 的表现，单凭临床表现有时很难区分。一般来说，TTP 主要见于成人，起病隐匿，极少有前驱症状，神经系统损害的发生率及严重程度均突出于肾脏病变。实验室检查 TTP 患者可有异常的 vWF 多聚体及 vWF 裂解蛋白酶缺乏，HUS 患者血浆中很少有 vWF 裂解蛋白酶活性的下降。

【治疗】

1. 按急性肾衰处理，纠正水电解质平衡，脱水患者应适当补液，但应量出为入，避免补液过量导致肺水肿。纠正低钠、低磷、高钾血症及代谢性酸中毒，对于有明显的尿毒症症状或无尿患者应早期行透析或血液滤过治疗。

2. 应避免输血小板，除非有活动性出血或外科手术需要；如血红蛋白低于 60g/L，可输新鲜的红细胞，应缓慢输血以免诱发或加重高血压。

3. 控制高血压，高分解代谢者需给予适当的营养支持。

4. 对肠炎无特殊治疗方法，胃肠道休息非常重要。抗生素不能明确改善 Stx 有关 HUS 的预后，有些药物（如磺胺）会增加 Stx 的释放，故推荐当有菌血症时使用抗生素。严重的缺血性肠病和肠穿孔有时需外科手术治疗。

5. 随机对照研究提示抗凝、纤溶药物、抗血小板制剂、免疫球蛋白、新鲜冰冻血浆及血浆置换对急性期患者均无确切疗效，目前对于典型 HUS 的治疗仍以支持及透析疗法为主。

6. 遗留有高血压、慢性肾损害的患者可用 ACEI 药物治疗，有益于降低蛋白尿，保护肾功能。

典型 D⁺ HUS 的预后明显好于成人 HUS，多数患者在 2~3 周内完全恢复，再发病例极为罕见。欧洲的一组长期随访资料表明：该病急性期死亡率为 9%，完全缓解率 64%，遗留慢性肾功能不全及高血压者有 4%，终末期肾病患者有 9%，留有其他后遗症者有 14%。临床上下列指标提示预后不佳：① 肾脏病理损害严重者（如广泛皮质坏死型 HUS）；② 腹泻时间长，程度重；③ 无尿期长；④ 起病初期中性粒细胞明显升高；⑤ 有严重的神经系统损害。

非典型 D⁻ HUS

非典型 D⁻ HUS 与 Stx 大肠埃希杆菌感染无明确关系，发病无季节倾向，患者起病隐匿，无腹泻前驱症状，病变进行性发展，部分患者可有肾病综合征及重度高血压，并逐渐进展至慢性肾功能衰竭。有些患者病变反复发作，预后较差，尿毒症肾移植后部分患者可有 HUS 复发。非典型 D⁻ HUS 患者死亡率、复发率及

终末期肾病发生率都明显高于 D^+ HUS。该型肾脏组织学表现为肾小球缺血、塌陷，肾小动脉内膜增厚，管腔及肾小球内血栓栓塞。

有些家族性和散发性非典型 HUS 患者有突出的低 C3 补体血症，研究发现这些患者补体 H 因子缺乏，由于 H 因子基因 (HF1) 突变而导致补体 H 因子缺乏或功能异常，不能有效地抑制 C3bBb 复合物形成和辅助 I 因子对 C3bBb 进行降解等功能，致使补体通过旁路途径过度激活，是部分非 Stx 相关性 HUS 的主要原因。在某些诱因，如病毒、细菌毒素或药物等对内皮细胞具有潜在损害作用因素的诱发下，局部血管内皮损伤和血管内血栓形成，后者又促进 C3bBb 转化酶形成，而启动补体旁路途径，而由于 H 因子的数量不足或功能异常，补体过度活化而导致 HUS。

非典型 D^- HUS 无特殊治疗，除加强支持、积极控制高血压、早期透析外，可早期试用血浆疗法去除致病因子，并补充缺乏的补体 H 因子等。非对照性研究发现儿童及成人患者采用血浆置换和血浆输注疗法可改善肾功能不全，并降低发生终末期肾衰的危险，但血浆疗法不应用于肺炎链球菌感染 HUS。

1. 肺炎链球菌引起的 HUS

肺炎链球菌可产生神经氨酸酶，该酶能暴露红细胞、血小板和肾小球内皮细胞表面的 T-F 抗原，该抗原与血清中的 IgM 抗体反应，造成血细胞聚集、肾小球损伤和广泛的微血栓形成，诱发 HUS。临床上除有肺炎中毒症状外，Coomb's 试验可呈阳性，无网织红细胞增加。治疗可应用抗生素或输注洗涤红细胞，禁用血浆疗法，因成人血浆中含抗 T-F 抗原的 IgM 抗体，输注后加重血小板聚集和溶血，该病临床表现重，可有呼吸窘迫、神经系统症状，预后不佳。

2. 家族性 HUS

包括常染色体显性和隐性遗传，隐性遗传多见，多儿童期发病；而显性遗传成人多见。家族性 HUS 起病隐匿，有报道 HF1 与家族性 HUS 有关，这些患者有持续的低 C3 补体血症，目前无特异治疗方法，复发率高，可试用血浆置换或血浆输注，预后很差。

3. 移植及 CsA 相关性 HUS

肾移植患者可发生 HUS，部分属复发性，部分为移植肾新发 HUS；有些病例与术后服用环孢素 A (CsA) 及他克莫司 (FK₅₀₆) 有关。国外文献报道肾移植受者服用 CsA 后 HUS 的发生率为 5%~15%，服用 FK₅₀₆ 的发生率为 1%；但国内报道此类病例极少。HUS 常发生于术后最初几周血 CsA 浓度较高时，研究发现 CsA 可以增加血小板聚集、血栓素 A₂ 的产生，高浓度 CsA 水平还与血栓调理素及 vWF 水平相关。

4. 妊娠相关性 HUS

妊娠期 HUS 常有先兆子痫，除 HUS 三联征外，可有肝脏受累及凝血异常，出现弥漫性血管内凝血，如及时终止妊娠，病变多可恢复。产后也可以出现 HUS，多发生于有神经系统异常、严重肾衰及严重高血压的患者；正常分娩后 3 个月内也可发生 HUS。产后 HUS 预后不佳，死亡率达 50%~60%。

5. 化疗药物相关性 HUS

化疗药物如丝裂霉素可以诱发 HUS，发生率为 2%~3%，HUS 的发生与药物的剂量密切相关，剂量小于 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 时很少发生 HUS。丝裂霉素与博莱霉素或顺铂合用诱发 HUS 的危险性增加，这些患者预后差，初步研究发现蛋白 A 免疫吸附治疗有效。

6. HIV 感染相关性 HUS

HIV 感染可以并发 HUS 和 TTP，文献报道的发病率有上升趋势，多见于男性同性恋及静脉吸毒者。HUS 还可是 HIV 感染的首发症状，患者多个脏器可见微血栓形成，目前缺乏特异治疗，预后极差。

第一百二十四章 急性尿路感染

尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 亦简称尿感, 是指各种病原微生物在尿路 (包括肾脏、肾盂、输尿管、膀胱、尿道及前列腺) 中生长、繁殖而引起的尿路感染性疾病。多见于育龄期妇女、老年人、免疫力低下及尿路畸形者。UTI 是最常见的感染性疾病, 发病率为 1%~2%, 特别是女性, 约 1/3 的女性在 65 岁前至少有过一次泌尿系统感染。

引起尿路感染的病原体主要为细菌, 也可真菌、病毒、支原体和寄生虫等。因此, 根据引起尿路感染的病原体种类可分为细菌性 UTI、真菌性 UTI 及病毒性 UTI 等, 本章主要叙述由细菌感染所引起的 UTI。

根据感染部位可分为上尿路感染和下尿路感染。上尿路感染主要指肾盂肾炎 (pyelonephritis)、肾脓肿及肾周脓肿; 下尿路感染主要指膀胱炎、尿道炎及前列腺炎。急性肾盂肾炎 (acute pyelonephritis, APN) 是指致病菌侵犯肾盂及肾实质, 引起急性间质性肾炎及肾小管细胞坏死。当存在尿路结构或功能异常时, 反复的尿路感染可导致肾脏萎缩及肾小盏变形, 发展为慢性肾盂肾炎 (chronic pyelonephritis, CPN)。肾脓肿及肾周脓肿是严重的急性泌尿系统感染, 常发生于: ① 尿路梗阻; ② 免疫缺陷; ③ 糖尿病; ④ 败血症, 尤其是金黄色葡萄球菌败血症。膀胱炎 (cystitis) 指感染局限于膀胱的浅表黏膜。

根据临床有无症状可分为有症状 UTI 和无症状 UTI 等。还可分为复杂性 UTI 和非复杂性 UTI, 这对于 UTI 的诊断和治疗十分重要, 因为两者的治疗和预后有明显的不同。复杂性 UTI 是在下列情况下出现的 UTI: ① 存在尿路结构异常 (如梗阻、多囊肾、结石及保留尿管等); ② 存在尿路功能异常 (如脊髓损伤、糖尿病或多发性硬化引起的神经性膀胱); ③ 肾实质性损害; ④ 系统性疾病导致患者免疫力低下 (如糖尿病、艾滋病等)。而非复杂性 UTI 则无上述情况。

UTI 还可分为初发感染 (initial infection) 和反复感染 (recurrent infection), 后者又可分为复发 (relapse) 和重新感染 (reinfection)。复发指治疗后症状消失, 尿菌阴转后在 6 周内再出现菌尿, 菌种与上次相同 (菌种相同且为同一血清型)。重新感染约占反复感染的 80%, 指治疗后症状消失, 尿菌阴性, 但在停药 6 周后再次出现真性细菌尿, 菌株与上次不同。

菌尿 (bacteriuria) 指尿中有细菌生长。真性菌尿 (significant bacteriuria) 指清洁中段尿培养菌落计数 $\geq 10^5$, 表明为尿路感染而不是采集标本时造成的污染。急性尿道综合征 (acute urethral syndrome) 指有尿频、尿急、尿痛但无真性菌尿。急性尿道综合征中有 70% 为尿路感染, 常伴有脓尿, 一般为沙眼衣原体 (多见于生育期女性)、真菌、结核菌等感染, 也可能是尿路周围邻近组织的感染; 其余 30% 无明确的致病微生物, 常不伴有脓尿, 可能与局部刺激有关。

急性 UTI 可以是复杂性 UTI, 也可以是非复杂性 UTI; 可以是初发感染, 也可以是反复感染。某些慢性 UTI 在其病程的某一阶段也可以急性发作。急性 UTI 病原体以细菌最常见, 是本章讨论的重点。

【病因与发病机制】

一、 致病菌

UTI 最常见的致病菌是革兰阴性杆菌,其中以大肠杆菌最常见,约占全部 UTI 的 80%~90%,其次为变形杆菌、克雷伯杆菌。近 10%~15% 的 UTI 还可由革兰阳性菌引起,主要为葡萄球菌属和粪链球菌。约 90% 门诊患者和 50% 住院患者的病原菌是大肠杆菌,多见于无症状性菌尿、非复杂性 UTI 和初发 UTI。医院内感染、复杂性或复发性 UTI、尿路器械检查后发生的 UTI,则多为粪链球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌属所致。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 UTI。真菌感染(主要为念珠菌属)多发生于留置尿管、糖尿病、使用广谱抗生素或免疫抑制剂的患者。多种病原体混合感染仅见于长期放置导尿管、尿道异物(结石或肿瘤)、尿潴留伴反复器械检查,以及尿道-阴道(肠道)瘘等患者。

二、 发病机制

在生理情况下,尿道口附近可有少量细菌生长,尿道的远端可有少量的葡萄球菌和类白喉杆菌(diphtheroids),而泌尿系统的其他部分则应是无菌的。95% 以上的 UTI 是上行感染(逆行感染),即寄生于肠道的致病菌首先附着于阴道、尿道口周围和远端尿道的黏膜,并沿尿道逆行至膀胱、输尿管、肾盂,并可通过肾乳头的 Belini 管上行至集合管系统。肾脏的髓质是易感部位,因为这里的渗透压高,血供少,影响了抗体及吞噬细胞的活力。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。其他感染途径尚有:血道感染:指致病菌通过血运到达肾脏和尿路其他部位引起的感染。少见,不足 3%。多发生于患有慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者。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。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。

人体对 UTI 有一定的防御能力。机体的防御机制包括:① 排尿的冲刷作用(washout);② 尿道和膀胱黏膜的抗菌能力;③ 尿液中高浓度尿素、高渗透压和低 pH 等;④ 前列腺分泌物中含有的抗菌成分;⑤ 感染出现后,白细胞很快进入膀胱上皮组织和尿液中,起清除细菌的作用;⑥ 输尿管膀胱连接处的活瓣,具有防止尿液、细菌进入输尿管的功能。

以下情况为 UTI 的易感因素:① 尿路梗阻: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。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、严重的慢性病等。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:约 2%~8% 的妊娠妇女可发生 UTI,与孕期输尿管蠕动减弱、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 性别和性生活: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易发生 UTI 的重要因素。性生活时可将尿道口周围的细菌挤压于膀胱引起 UTI。包茎、包皮过长是男性 UTI 的诱因。⑦ 医源性因素:导尿或留置导尿管、膀胱镜或输尿管镜检查、逆行性尿路造影等可致尿路黏膜损伤、将细菌带入尿路,致 UTI。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。⑨ 遗传因素。

并不是所有种类的大肠杆菌属均可以引起 UTI，可以引起正常结构与功能的泌尿系统发生 UTI 的尿路致病大肠杆菌的种类是有限的。但是，当存在尿路梗阻、反流、异物时，非致尿路致病性大肠杆菌也可以引起 UTI。人们发现从有症状的 UTI 的患者尿中培养出的大肠杆菌比从无症状性菌尿的患者尿中培养的大肠杆菌有较多的 K（荚膜）抗原和 P（菌毛）抗原，有更强的黏附力。因此，不同的致病菌的毒力是不同的。变异杆菌、克雷伯杆菌因其有尿素酶，可以将尿素分解为氨，增加了尿液的碱性，因而不易被清除。

【诊断】

一、 临床表现特点

典型的急性下尿路感染的症状为尿频、尿急、尿痛及排尿不适，尿镜检可以发现白细胞增多，血尿可以是镜下血尿，也可以是肉眼血尿。一般无发热及肾区疼痛。

典型的急性上尿路感染（主要为急性肾盂肾炎）的症状为寒战、高热、腰痛，可以伴尿频、尿急、尿痛及排尿不适等下尿路感染的症状。肾区叩击痛明显，血白细胞计数增高，有血尿及脓尿，尿中可以发现白细胞管型。急性肾盂肾炎起病急，除上述表现外，常有恶心、呕吐，部分患者可有夜尿增多。在复杂性急性肾盂肾炎时常可发生脓毒症，如糖尿病患者可以出现急性肾乳头坏死，脱落的肾乳头阻塞输尿管，常导致严重脓毒症。

但是临床中遇到许多患者症状不典型，很难区分上、下尿路感染。急性肾盂肾炎可以没有发热及肾区疼痛，而下尿路感染可以没有尿频、尿痛及排尿不适等尿路刺激症状。在有下尿路刺激症状并有真性菌尿的患者中只有 50%~70% 感染局限于膀胱，其余 30%~50% 存在隐匿性的上尿路感染。因此在急诊工作中对于单纯表现为下尿路感染的患者也应警惕隐匿性上尿路感染的存在。有时，UTI 不表现出任何尿路感染的症状，只有乏力、发热、全身不适等症状，易误诊和漏诊。

二、 实验室检查

1. 尿常规检查

尿液常混浊，可有异味。常规检查可有白细胞尿、血尿、蛋白尿。增多，如发现白细胞管型，有助于肾盂肾炎的诊断。尿蛋白常为阴性或微量。

2. 尿细菌学检查

UTI 诊断的确立，主要依靠尿细菌学检查。① 尿沉渣镜检细菌：清洁中段尿的没有染色的沉渣用高倍镜找细菌，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，对及时选择有效抗生素有重要参考价值。② 尿细菌定量培养：可采用清洁中段尿、导尿及膀胱穿刺尿做细菌培养，中段尿细菌定量培养菌落计数 $\geq 10^5$ /ml，称为真性菌尿，可确诊尿感； $10^4 \sim 10^5$ /ml 为可疑阳性，需复查；如 $< 10^4$ /ml，可能为污染。耻骨上膀胱穿刺采集标本培养有菌落生长，即为真性菌尿。

3. 血常规检查

急性肾盂肾炎时血白细胞常升高，中性粒细胞增多，核左移。

4. B 型超声检查

B 型超声检查可以发现尿路的结构异常,如梗阻、肾盂积水、多囊肾等,应作为儿童和成人 UTI 的常规检查。

5. 影像学检查

X 线尿路检查包括尿路平片、静脉肾盂造影 (IVP)、逆行尿路造影、排尿时的膀胱输尿管造影等,其目的为了解尿路情况,及时发现有无尿路结石、梗阻、反流、畸形等导致 UTI 反复发作的因素。但应掌握下列适应证:①任何类型的男性 UTI;②儿童,尤其是年龄 <5 岁的儿童 UTI;③对于初次发生的女性 UTI 原则上不做 X 线尿路检查;但对于反复发作的女性 UTI,若抗生素治疗效果不好,或有持续血尿,或怀疑肾乳头坏死、肾周脓肿、肾脓肿、肾肿瘤时,应进行 X 线尿路检查。

对于较复杂的病例可以考虑进一步做核素显像、CT 或 MRI 检查。

三、 诊断注意事项

1. UTI 的诊断

典型的 UTI 有尿路刺激征、感染中毒症状、腰部不适等,结合尿液改变和尿液细菌学检查,容易诊断。凡是有真性细菌尿者,均可诊断为 UTI。无症状性细菌尿的诊断主要依靠尿液细菌学检查,要求两次细菌培养均为同一菌种的真性菌尿。当女性有明显尿频、尿急、尿痛,尿白细胞增多,尿细菌定量培养菌落计数 $\geq 10^2$ /ml,并为常见致病菌时,可拟诊为 UTI。

2. UTI 的定位诊断

(1) 根据临床表现特点定位:

上尿路感染常有发热、寒战、甚至出现毒血症症状,伴明显腰痛,输尿管点和(或)肋脊点压痛、肾区叩击痛等。而下尿路感染,常以膀胱刺激征为突出表现,一般少有发热、腰痛等。

(2) 根据实验室检查定位:

出现下列情况提示上尿路感染:①膀胱冲洗后尿培养阳性;②尿沉渣镜检有白细胞管型,并排除间质性肾炎、狼疮性肾炎等疾病;③尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)升高、 β_2 -MG 升高;④尿渗透压降低。

【治疗】

一、 一般治疗

急性期休息,多饮水,勤排尿。膀胱刺激征和血尿明显者,可口服碳酸氢钠片 1g,每日 3 次,以碱化尿液、缓解症状、抑制细菌生长、避免形成血凝块,对应用磺胺类药物者还可增强药物的抗菌活性并避免结晶形成。尿感反复发作应积极寻找病因,及时祛除诱因。

二、 抗感染治疗

抗感染治疗的用药原则是：① 选用致病菌敏感的抗生素。在无药敏结果时，应选用对革兰阴性杆菌有效的抗菌药物，尤其是首发尿感。治疗 3 天症状无改善，应按药敏结果调整用药。② 抗生素在尿和肾内的浓度要高。③ 选用肾毒性小，副作用少的抗生素。④ 应根据 UTI 的部位和类型分别给予不同的治疗。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。

（一）急性膀胱炎

1. 单剂量疗法

常用复方磺胺甲 唑（SMZ-TMP，复方新诺明）4 片，碳酸氢钠 1.0g，1 次顿服（简称 STS 单剂）；氧氟沙星 0.4g，1 次顿服；阿莫西林 3.0g，1 次顿服。

2. 短疗程疗法

目前更推荐此法，即口服抗生素 3 天。可选用下述任一种药物：磺胺类（如 SMZ-TMP 2 片，每天 2 次）、喹诺酮类（如氧氟沙星 0.2g，每天 2 次，或环丙沙星 0.25g，每天 2 次）、半合成青霉素类（如阿莫西林 0.5g，每天 3 次）或头孢类（如头孢呋辛 0.25g，每天 2 次）。用 3 天疗法，约 90% UTI 可治愈。用药前可不作尿细菌培养，但为了明确细菌尿是否被清除，应嘱患者于 3 天疗程结束后 1 周复查尿细菌定量培养，如结果阴性表示急性细菌性膀胱炎已治愈，如仍为真性菌尿，应继续给予 2 周抗生素治疗。

对于孕妇、老年患者、糖尿病患者、男性患者、机体免疫力低下和其他复杂性 UTI，均不宜用单剂量及短程疗法，应采用较长疗程。

（二）急性肾盂肾炎

治疗前应常规做清洁中段尿细菌定量培养和尿常规，首选对革兰阴性杆菌有效的抗生素。72 小时显效者无需换药，否则应按药敏结果更换抗生素。

3. 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、半合成青霉素类、头孢菌素类等（见上述）。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。

4. 严重感染全身中毒症状明显者

需住院治疗，静脉用药。常用药物有：氨苄西林 1.0~2.0g，每 4 小时 1 次；头孢噻肟钠 2.0g，每 8 小时 1 次；头孢曲松钠 1.0~2.0g，每 12 小时 1 次；左氧氟沙星 0.2g，每 12 小时 1 次。必要时联合用药。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（14 天）疗程。治疗 72 小时无好转，应按药敏结果更换抗生素，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。慢性肾盂肾炎急性发作时治疗同急性肾盂肾炎。

（三）再发性（反复性）UTI

对于再发性（反复性）UTI（包括复发和重新感染）来诊者，应予以抗菌药物 3 天疗法（见上述），在疗程完毕后 7 天复查：① 如症状消失，菌尿转阴，无白细胞尿，则可认为治愈，并说明此次 UTI 的再发是重新感

染,而不是复发。重新感染表明尿路防御 UTI 的能力差,故对反复性 UTI (平均每年发作超过 3 次)应考虑用长疗程低剂量抑菌疗法作预防性治疗。可用下述药物之一,在每晚临睡前排尿后服用 1 次,如 SMZ-TMP 1~2 片或氧氟沙星 0.2g 或呋喃妥因 50~100mg,每 7~10 天更换药物一次,连用半年。如停药后仍再发频繁,则再给予此疗法 1~2 年或更长些。② 如用 3 天疗法后治疗失败,即复查时仍有真性菌尿,甚或有白细胞尿和尿频、尿急、尿痛,如能排除所用抗菌药物对致病菌不敏感,则此次是复发,且为肾盂肾炎,应按药敏选用有效的强力的杀菌剂,在允许的范围用最大的剂量,疗程不少于 6 周。反复发作者,给予长程低剂量抑菌疗法。

(四) 孕期的急性 UTI

宜选用毒性较小的抗菌药物,如阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素类等。孕期的急性膀胱炎,可用阿莫西林 0.25g,8 小时 1 次;或头孢拉定 0.25g,6 小时 1 次,共口服 3~7 天。治疗后要复查以确证治愈。以后每个月作尿细菌培养,直至分娩。孕期的急性肾盂肾炎应静脉应用半合成广谱青霉素或第三代头孢菌素,疗程 2 周。孕期反复发生 UTI 者,可用呋喃妥因作长疗程低剂量抑菌疗法。

(五) 男性急性 UTI

年龄< 50 岁的男性很少发生 UTI,但有尿路结构或功能异常者、同性恋、艾滋病患者($CD4^+$ 淋巴细胞 $< 0.2 \times 10^9/L$ 时)则 UTI 较为常见。50 岁以后,由于前列腺增生,易发生 UTI。男性 UTI 不适合 3 天疗法,一般采用喹诺酮类或 SMZ-TMP 治疗 2 周(14 天)。对于常规治疗后反复感染的病例,应高度警惕前列腺炎。对于急性前列腺炎多先静脉使用抗生素,1~2 周症状缓解后,可改为口服治疗 4~6 周,部分病例则需治疗 12 周以上。慢性细菌性前列腺炎常需口服治疗 12~18 周以上。治疗后仍有不少患者会再发,再发者给予上述同样的治疗;常再发者可用长疗程低剂量抑菌疗法(见上述)。

(六) 复杂性 UTI

除了抗生素治疗外,关键在于外科手术解除梗阻,或去除异物。治疗前一定要作尿细菌培养和药敏。在结果出来前使用广谱抗生素静脉滴注,待培养结果出来后依药敏调整抗生素,急性期过后改为口服治疗 2 周,若同时行手术治疗疗程则延长至 4~6 周。对于反复发作的 UTI 可考虑长期口服小剂量抗生素预防性治疗。

(七) 无症状性菌尿

一般认为有下述情况者应予治疗:① 妊娠期无症状性菌尿;② 学龄前儿童;③ 曾出现有症状感染者;④ 肾移植、尿路梗阻及其他尿路有复杂情况者。依药敏选择有效抗生素,主张短疗程用药,如治疗后复发,可选长疗程低剂量抑菌疗法。

参考文献

1. 孙阳,郑法雷.急性泌尿系统感染//张文武.急诊内科学.第 2 版.北京:人民卫生出版社,2007:1379
2. Schrier RW. Disease of the kidney and urinary tract. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2007
3. 陆再英,钟南山.内科学.第 7 版.北京:人民卫生出版社,2008:528