

儿童慢性肾脏病的分子病理基础及临床防治对策

马宏

(山西医科大学第一临床学院儿科, 山西 太原 030000)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)02-0095-04

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是各种肾脏病于急性阶段未经控制后的共同转归,它是一种临床综合征,现已成为国际、国内肾脏病学界最关注的问题,被视为一全球性的公共卫生事件。

目前国际上公认的慢性肾脏病的定义为:肾脏损害 ≥ 3 个月,表现为下列之一者:肾脏病理异常和/或尿成分异常(如有血尿、电解质异常、pH异常)和/或影像学异常;或每分钟肾小球滤过率(GFR) $< 60 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$,有或无肾脏损害。K/DOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)指南中根据肾脏受损程度,将CKD分为5期,即:

CKD1期:GFR正常或增高,但有证据表明肾脏已有受损(如有微量白蛋白尿/蛋白尿、血尿或者以前有过肾脏病史);CKD2期:GFR略有下降(每分钟 $60 \sim 89 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$);CKD3期:GFR中度下降(每分钟 $30 \sim 59 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$);CKD4期:肾衰竭期, GFR重度下降(每分钟 $15 \sim 29 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$);CKD5期:GFR $< 15 \text{ mL}/\text{min}$,为延续生命必须进行透析或移植等肾脏替代治疗。

根据MDRD研究,K/DOQI分期中GFR下降的转折点($30 \text{ mL}/\text{min}$, $60 \text{ mL}/\text{min}$)与CKD并发症的发生有密切的关系,当GFR下降至 $60 \text{ mL}/\text{min}$ 时,高血压、贫血、血清铁蛋白降低、甲状旁腺激素(iPTH)升高、肾性骨病、低钙高磷等并发症的发生明显增多,当GFR进一步下降至 $30 \text{ mL}/\text{min}$ 时,上述并发症的发生率直线上升。

1 慢性肾脏病进展的病理学特征及形成机制

1.1 肾小球硬化

CKD的进展与肾小球硬化的发生相关已成为共识。一般认为肾小球硬化的发生呈阶段性,最初肾小球内皮细胞受损,出现炎症反应,随后系膜细胞

增殖激活,细胞外基质堆积,最后导致肾小球纤维化。免疫和非免疫因素(血流动力学或高代谢)所诱导的内皮细胞损伤启动了肾小球硬化的第一阶段。如增高的系统血压传递到残余肾小球,导致肾小球毛细血管内压增高,内皮细胞受损。受损的内皮在如促凝血因子、致炎症因子、细胞因子、生长因子和趋化因子等介导下具有促高凝、致炎和增殖倾向,从而使得血小板和炎症细胞(白细胞和单核细胞)进入肾小球毛细血管。浸润的单核细胞一方面通过细胞-细胞之间的直接接触,另一方面通过释放促有丝分裂因子(如PDGF)使得系膜细胞增殖。转录因子NF- κ B在调控系膜细胞增殖反应方面起重要的作用。近年研究发现,肾小球上皮细胞也可能参与了肾小球硬化的病理改变。肾小球上皮细胞无分裂能力,在损伤因素的作用下,其沿着肾小球基底膜(GBM)伸展,使得部分GBM裸露并进一步与壁层上皮细胞相互作用形成粘连,上皮细胞在GBM的裸露区域不断延伸,加重蛋白尿。另外也有推测上皮细胞受损后导致肾小球毛细血管丛与囊壁粘连,随着血浆成分不断滤过,肾小球周边就会出现无定形物质的沉积,这些物质有时可能一直延伸到肾小管的颈部,导致球管连接受损、小管萎缩和间质纤维化。促纤维化因子如转化生长因子TGF- β ,刺激肾小球固有细胞产生过多的细胞外基质(ECM),同时抑制ECM降解,进而导致肾小球硬化。毛细血管丛和肾小囊粘连也可使肾小球周边成纤维细胞浸润肾小球,进而导致小球硬化。

1.2 肾小管间质纤维化(TIF)

近年来肾小管间质纤维化在慢性肾脏病进展的病理学意义倍受关注,成为评价肾功能损害程度及预后更为重要的指标。炎症反应、间质成纤维细胞的增殖和间质ECM过度沉积均导致纤维化的形成。肾小管上皮细胞在TIF的病理改变中起重要作用,

[收稿日期] 2007-01-17

[作者简介] 马宏,男,教授,主任医师,主攻方向:小儿肾脏病。

受损的小管上皮细胞呈现抗原递呈细胞的活性,表达细胞粘附分子,释放炎症介质、内分泌激素、趋化因子、细胞因子和生长因子,在一定刺激下还能合成较多的 ECM。近来有证据提示在蛋白尿刺激下小管上皮细胞能分泌上述各种介质,并可进一步发生小管上皮细胞向肌成纤维母细胞转分化(EMT)促进 ECM 的合成。用含高浓度白蛋白的培养液培养近端肾小管上皮细胞,NF- κ B 被激活,后者是一个重要的转录因子,能上调很多趋化因子、生长因子的转录。受损小球溢出的各种激素如血管紧张素 II、生长因子和细胞因子,也可能刺激小管细胞释放各种趋化因子诱导炎症细胞包括单核细胞进入肾小管和间质。这些细胞释放大量生长因子从而使间质成纤维细胞活化。活化的肾间质成纤维细胞获得了肌成纤维细胞的特征,表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA),并且增殖侵入小球和小管周围空间。这些细胞合成 ECM 增加,包括间质胶原 I、III,使得 ECM 在肾脏间质过多的堆积,形成纤维化。

1.3 血管硬化

肾脏硬化进展的过程从整体上看也包括血管硬化的过程。在 CKD 早期即使没有严重的高血压,肾小动脉的透明变性也可能存在,而且这些血管的变化常常独立于严重的系统高血压。在慢性肾小球肾炎中血管的硬化与肾脏疾病的进展有关,在糖尿病肾小球硬化中可见入球小动脉透明变性。球后动脉的病变可加重间质缺血和纤维化。在纤维化的肾脏中肾小管周围毛细血管数量减少,功能受损。大量的实验室证据提示缺血进而缺氧是纤维化形成的重要影响因素,它能刺激小管上皮细胞和肾间质成纤维细胞合成大量 ECM 成分,减少其降解。在肾脏纤维化的实验模型中,管周毛细血管的丢失与肾脏表达促血管生成因子如血管内皮细胞生长因子的减少有关。另外血栓素和抗血管生成因子的过度表达可使微血管持续性缺血,数量进一步减少。用血管内皮生长因子(VEGF)干预,能减少微血管的丢失,保护管周毛细血管,从而改善肾脏功能,延缓肾脏纤维化的发生。另外,血管外膜细胞是肾间质肌成纤维细胞的一个重要来源,能促进间质纤维化的进展。

2 慢性肾脏病的临床防治对策

CKD 防治的总目标为:减慢肾脏损害的进展速度,预防心血管并发症的发生,预防其他并发症的发生如肾性骨病、贫血,最终提高生存率和生活质量。

2.1 早期发现及诊断

CKD 早期常缺乏临床表现,早期筛查成为各国研究重点,通常以尿液检查为最常用的方法,至于筛查人群的确定目前有两种:一种为以一般人群为对象,另一种则以高危人群为对象。无选择地以一般人群为对象的研究,能了解 CKD 的患病率和发病率,但其成本/效益比较低。而以高危人群为对象的筛查则能发现更多无症状患者,其成本/效益明显高于上述以一般人群为筛查对象的研究。在小儿及青春期,则应增加下列情况为 CKD 的危险因子:①家族中有多囊肾或其他遗传性肾脏病患者;②低出生体重儿;③围产期有低血氧,肾动脉或静脉栓塞史、或其他急性肾损伤病史;④肾发育异常、不全,泌尿外科病(特别是梗阻性泌尿系统病)、肥胖等。

2.2 预防

一级预防是指对已有的肾脏疾患或可能引起肾损害的疾患进行及时有效的治疗,防止 CKD 的发生;二级预防是指对肾功能已有轻中度损害的患者进行治疗,延缓疾病的进展,终末期肾病防止终末期肾病(ESRD)的发生。

2.3 原发疾病治疗

引起肾脏病变的原发疾病较多,对初次诊断的 CKD 患者必须积极查找原发病,部分原发病,如过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿等积极治疗后肾脏损害能减轻甚至痊愈。

2.4 恶化因素的控制

很多因素可能加重 CKD 的病情,必须去除这些诱发因素。①脱水、低血压致血流量不足,肾脏灌注下降,导致肾脏缺血缺氧;②具肾脏毒性药物的使用,如有肾毒性的抗生素、造影剂、前列腺素合成抑制剂;③肾内外的梗阻,如肾内尿酸盐结晶、尿路结石、严重肾病综合征引起的水肿压迫肾小管;④感染,细菌毒素可直接损害肾小管,感染引起的水电解质紊乱或循环衰竭可加重对肾脏的损害;⑤严重高血压引起肾小动脉尤其是入球小动脉痉挛,肾血流量下降,或高血压引起心衰致肾血流下降,或治疗高血压时血压下降过快导致肾脏缺血;⑥水电解质紊乱;⑦大量蛋白尿,高蛋白饮食;⑧体内高分解状态;⑨心衰。

2.5 抑制纤维化形成延缓慢性肾脏病进展

2.5.1 控制血压 严格控制血压能延缓 CKD 的进展,其中降压靶点的选择至关重要。MDRD 研究提示重度蛋白尿患者的血压要比轻中度蛋白尿患者的血压控制在更低的水平。降低平均动脉压(MAP)能延缓 GFR 的下降,对于 GFR 每年下降 2~3 mL/min 的患者需要把血压控制在 130/85 mm-

Hg 以下。对血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 干预研究和血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 干预研究显示, 控制血压在 125/75 mmHg, GFR 的下降可能接近正常, 每年大约 2 mL/min。血压控制的靶点应根据 CKD 分期, CKD1 ~ 4 期, 蛋白尿 < 1 g/24 h 患者控制血压低于 135/85 mmHg, 蛋白尿若 > 1 g/24 h, 则控制血压低于 125/75 mmHg。如何选择降压药呢? 现已证实血管紧张素 II (Ang II) 有肾毒性, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 阻断剂 (ACEI 和 ARB) 较其他降压药有独特的优势。许多在体实验证明血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 能降低肾小球毛细血管内压, 减少蛋白尿, 抑制 Ang II 介导的致纤维化和致炎作用。ACEI 较其他降压药的独特优势与其降压以外的降蛋白尿作用有关。有研究提示, 早期、长期用 ACEI 治疗可使 GFR 稳定从而防止进入 ESRD。而且 ACEI 对轻、中、重度肾功能不全的患者均有益。对 11 项研究进行 Meta 分析显示 ACEI 能减少 ESRD 的相对危险度 31%。在降蛋白尿延缓肾功能恶化方面 β 受体阻滞剂不如 ACEI。降压治疗所带来的早期降蛋白效应也预示着对远期肾功能将有一定的益处。实验提示 ARB 与 ACEI 降蛋白尿延缓肾脏病进展的作用相似, 但也有不同之处。ACEI 并不能完全阻断 Ang I 向 Ang II 转换, 因为还有其他蛋白水解酶的存在, 如 Chymases, 它能从旁路途径激活 Ang II 产生。然而 ACEI 能抑制体内缓激肽的降解, 缓激肽有扩张血管降低血压的作用, 这就加强了 ACEI 降压和降尿蛋白的效应。另一方面, ARB 可能诱导 Ang II 与其另一受体 AT₂ 结合, 从而激活血管扩张、抗增殖信号途径。合用 ACEI 和 ARB, 在两者均未用到最大剂量时, 对降压、降尿蛋白就具有协同效应。ACEI 和 ARB 两者均能降低心血管事件的发病率。故建议 ACEI、ARB、限制食盐摄入、利尿剂为 CKD1 ~ 4 期患者的一线用药。肾功能不全的患者服用 ACEI 要特别小心, 因为这些药物减轻了残余肾小球的高滤过状态, 可能会导致肾功能的进一步恶化, 血肌酐会有轻中度 (10% ~ 30%) 的增高, 但是并非一定要停药。也正因为 ACEI 能降低肾小球的滤过分数, 所以才能保护残余肾功能。但是如果血肌酐进一步增加, 甚至出现高钾血症, 则必须停用 ACEI 改用其他降压药。最近 Hou 等通过长期随访观察提示, 即使血肌酐水平超过 3 mg/dL 的蛋白尿患者使用 ACEI 同样可能获益, 且并未显著增加患者的副作用。

2.5.2 降蛋白尿 任何 CKD 患者即使其尿蛋白量很少也要进行降蛋白尿治疗, 尿蛋白的程度与

GFR 下降速度有关。但是随着病程的延长蛋白尿终将逐渐加重, GFR 终将进一步下降。当蛋白尿达到 500 mg/d 时就应进行降蛋白尿治疗, 因为蛋白滤过以后被小管细胞重吸收、降解, 然后释放出大量现有临床检测手段无法检测的蛋白到尿液中, 故现有检测手段总是低估了肾小管上皮细胞的蛋白负荷 (大约 2 g/d)。所以对微量白蛋白尿进行干预收到的效益远远高于表面上微量白蛋白尿降低的量。

2.5.3 降血脂 高脂血症是 CKD 患者的一个特征, 降脂药能降低血脂, 但还未有研究数据证实, 血脂降低对改善肾功能有益。Simvastatin 是一种 HMG-CoA 降解酶抑制剂, 在一组 CKD 患者中连续服用两年, 并没有发现其延缓肾脏疾病进展的作用。在这一研究中, 虽然血脂降低, 蛋白尿减轻, 但肾功能却无改善。但是对 12 个降脂干预研究进行 Meta 分析, 提示降低血脂能延缓 CKD 的进展。

2.5.4 抗血小板和抗凝 以前认为抗血小板治疗能延缓膜增生性肾小球肾炎 (MPGN) 的进展, 但长期的追踪研究并未发现此作用。最近一项研究提示抗血小板治疗能减轻 MPGN 患者的蛋白尿。另一项研究提示抗血小板治疗联合华法林抗凝治疗有益于慢性肾小球肾炎 (CGN), 但未被大量的临床试验所证实。

2.5.5 抑制醛固酮 醛固酮可能在肾病发展中起重要作用。有研究发现安体舒通能有效预防实验性高血压肾硬化的发生并保护肾功能, 醛固酮则能明显抑制 ACEI 的肾脏保护作用。螺内酯在充血性心力衰竭中研究较广泛, 在 RALES (randomized aldactone evaluation study) 研究中, 用 ACEI、袢利尿剂和地高辛作为基础治疗, 观察螺内酯的疗效, 结果显示螺内酯组降低了所有病因导致的死亡率的 30%。即使运用相对小剂量螺内酯 25 mg, 亦显示出了其独立于抗高血压效应以外的保护作用。

2.5.6 Vasopeptidase 抑制剂 Vasopeptidase 抑制剂是一类相对新型的心血管药物, 它既能阻断 ACE 又能阻断肽链内切酶 Endopeptidase (NEP), NEP 可降解心房利钠肽、脑利钠肽、C 型利钠肽、Adrenomedullin、Urodilatin 和缓激肽。这些肽能舒张血管、促进钠的排泄, 而且能降低血管紧张素和交感神经系统的活性。联合应用 ACEI 和 NEP 抑制剂能高效降压, 可用于心衰的治疗, 但缺少在慢性肾脏病方面的研究。动物研究发现 NEP 抑制剂的肾脏保护作用类似于 ACEI, 而且可能其作用更强, 但是缺少人类研究。不幸的是此类药物有危及生命的血管性水肿的副作用, 故其用于治疗肾脏病蛋白尿的安全

性和前景还待评估。

2.5.7 抑制炎症反应 在慢性肾脏病进展入 ESRD 的过程中有炎症反应的参与,肾组织受到刺激后大量炎性细胞浸润,并释放各种炎症介质(IL-1, IL-6 等)、细胞因子、生长因子、趋化因子等。它们之间的相互作用比较复杂,在实验动物模型中发现一些新的干预手段具有潜在延缓 CKD 进展的作用,但缺少相关的临床研究。如,抗纤维化因子:肝细胞生长因子,成骨蛋白-1;促血管生长因子:VEGF;抗纤维化激素类:Relaxin;另外还有:Aminoguanidine/AGEs 的抑制剂、肝素类似物/粘多糖等。

2.5.8 调节 ECM 在 CKD 患者中,肾组织 ECM 的代谢紊乱,出现合成增多,降解减少,故过多堆积于肾间质促进纤维化的形成。目前对组织基质金属蛋白酶抑制物-1 和 PAI-1 研究较多,但局限于体外细胞培养体系或动物实验,与临床运用尚有距离。

2.5.9 干细胞 所谓干细胞是指具有分化为全身各种不同脏器细胞能力的祖细胞,近年来有许多科学研究者致力于干细胞研究,以期能将其运用到组织修复中来,目前尚无临床应用价值。

2.6 饮食治疗

(1)蛋白质:慢性肾脏病动物模型显示低蛋白饮食具有一定的肾脏保护作用,而在人类则尚存争论。早期临床研究存在一定的缺陷,首先它缺少严格的对照,以血肌酐值作为评价 CKD 的指标,而忽略了低蛋白饮食对肌酐代谢和分泌的影响。近年来一些严格设计的前瞻性随机对照研究得出了相反、但非肯定的结论。其中最大的一个研究为 MDRD 研究,对 840 个病人作了为期 3 年的跟踪随访,但并没有得出低蛋白饮食能显著延缓 CKD 进展的结论。GFR 在每分钟 $13 \sim 24 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$ 的患者,饮食中蛋白的摄入量与其肾功能不全的进展速度呈正相关。在这组病人中,若每天减少 0.2 g/kg 蛋白摄入则其每年 GFR 下降的速率可减少 $1.15 \text{ mL}/\text{min}$ 。K/DOQI 的营养指南中提到 $\text{GFR} < 25 \text{ mL}/\text{min}$ 的患者需控制蛋白摄入在 0.6 g/kg 之内。但长期低蛋白饮食会增加并发症的发生率和死亡率,以此为代价去延缓肾脏替代治疗的时间是否值得?

(2)磷:低磷饮食在 CKD 的早期能有效控制高磷血症和肾性骨营养不良的发生,而且能降低心血管钙化的发生率和死亡率,故多数学者提倡低磷饮食,但尚存在一定争议,有研究发现低磷饮食对 CKD 患者毫无益处。

(3)脂:实验观察到饮食中鱼油的摄入能通过降低血脂而使患者受益,并且具有抗炎症作用。对

一组服用鱼油的 IgA 肾病患者进行研究观察,以血肌酐增高 50% 为事件终点,服用鱼油组患者进入观察终点的人数显著少于服用安慰剂组。加拿大和澳大利亚肾病学界提倡用鱼油治疗 IgA 肾病。

(4)盐:虽然并没有专门的研究去评估食盐摄入在 CKD 中的作用,但限盐的抗高血压的作用能使慢性肾功能不全患者受益。临床上有证据提示限制食盐的摄入能提高 ACEI 和 ARB 的降压、降蛋白尿作用。血压处于临界状态($140/90 \text{ mmHg}$)的普通人群和 CKD1~4 期的患者均需限制食盐摄入,且后者要与降压药联合治疗。

2.7 中医中药治疗

祖国医学对肾脏病的治疗积累了相当丰富的经验。多种中草药的肾功能保护作用已引起全世界的关注,目前研究较多的如冬虫夏草、大黄、丹参等,其中冬虫夏草对肾炎、肾衰竭、药物和缺血造成的肾损伤均有一定的防治作用,且表现多样的作用机制,其能减轻炎症细胞浸润、抑制免疫复合物沉积、抗脂质过氧化、调节免疫、促进肾小管上皮细胞增生、抑制肾小球系膜细胞增殖、调节血脂和血糖代谢并且能通过抑制 TGF- β 来延缓纤维化的进程。大黄除具有泻下作用外还能抗氧化,抑制多种生长因子及促进 ECM 蛋白酶活性的作用,进而延缓肾脏病进展。

综上所述,依据循证医学的观点,延缓慢性肾病进展的主要措施如下:①血压、蛋白尿必须长期检测、有效控制(被循证医学所证实)。②CRF 患者要避免高蛋白饮食,但是应注意到饮食中限制蛋白摄入(每日 0.6 g/kg)可能导致营养不良的发生。故当患者营养状况尚好时适当提前数月透析有利患者的预后,等到出现营养不良时透析,则会增加死亡率(观点)。若要求患者限制蛋白饮食,则要定期规律对患者的营养状况作出评估。③有高血压和蛋白尿的患者需要限制食盐摄入(钠 $60 \sim 80 \text{ mmol/d}$, 即 $\text{NaCl } 4 \sim 6 \text{ g/d}$)。当此患者使用 ACEI 和 ARB 时则更需要注意限制食盐摄入(被循证医学所证实)。④减少 CRF 患者饱和脂肪酸的摄入,用 Statins 控制高胆固醇血症能减少高危人群冠心病的发生(观点)。⑤要重视预防 CFR 的早期并发症,如贫血、代谢性酸中毒、低钙高磷及肾性骨营养不良(被循证医学所证实)。控制高磷血症的同时也要防治血管钙化(包括冠状动脉)、心血管事件的发生率和死亡率。⑥避免应用肾毒性药物,包括非甾体类抗炎药、有肾毒性的抗生素、静脉造影剂,ACEI 应用时也要密切检测肾功能。

(本文编辑:吉耕中)