

## **AT1 angiotensin receptors in hypertension and kidney disease**

Thomas M Coffman

## Primary Glomerular Diseases: modern therapy

David Harris

Australia

Treatment of glomerulonephritis is constantly evolving. The KDIGO Guidelines which were published several years ago are a useful platform on which to add newer recommendations and suggestions based on new data from recent randomised controlled trials, cohort studies and meta-analyses, observations about ethnic variability, and experience from individual patients and physicians.

This presentation will focus on existing recommendations and new data about treatment of minimal change disease, focal sclerosing glomerulonephritis, idiopathic membranous nephropathy, idiopathic membranoproliferative disease and IgA nephropathy. For example, in minimal change disease there are new data about the use of pulse corticosteroids or rituximab. Treatment of FSGS varies greatly depending on whether the disease is primary or secondary. Treatment choices in primary membranous nephropathy include corticosteroids in combination with alkylating agents, calcineurin inhibitors, mycophenolate, ACTH and rituximab, but the depth of evidence for each varies greatly. Recent retrospective data suggest a place for corticosteroids in proteinuric IgA disease, even in those with lower levels of eGFR. Possible anti-proteinuric and renoprotective effects of mycophenolate in IgA disease may be racially-dependent.

### 原发性肾小球疾病：现代治疗

肾小球肾炎的治疗正在不停发展。若干年前发表的 KDIGO 指南是一个有用的平台，它增加了以随机对照试验、队列研究、meta 分析及不同人群间观察研究的新数据，以及患者和医生个人经验为基础的推荐和建议。

本次发言将关注于以下疾病的现有推荐建议和新的治疗数据：微小病变性肾病、局灶硬化性肾小球肾炎、特发性膜性肾病、特发性膜增生性肾小球肾炎及 IgA 肾病。例如，对于微小病变性肾病，有一新研究关于静脉使用激素或利妥昔单抗。FSGS 的治疗依据原发还是继发有很大差异。原发性膜性肾病的治疗方法包括激素联合烷化剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、霉酚酸酯、ACTH 以及利妥昔单抗，然而这些研究证据的深度不同。最近一项回顾性研究建议对有蛋白尿的 IgA 肾病，即使在 eGFR 较低的人群中，应该为激素治疗留出一席之地。霉酚酸酯对于 IgA 肾病可能的降蛋白及肾脏保护作用在不同人种中可能不同。

## Pathogenesis of IgA nephropathy: questions and challenges

John Feehally

Britain

IgAN has many clinical and pathological variations, and it is not yet certain that the clinical entity called IgA nephropathy (IgAN) is truly one disease in all parts of the world. It may therefore be that there is not one single pathogenic mechanism in all cases.

Progress in our understanding of IgAN has relied on studies in humans since significant differences between species in the IgA system limit the value of animal models.

Important abnormalities identified in IgAN include:

- Modified mucosal IgA immunity
- A shift of IgA1 production to the bone marrow
- Altered O-glycosylation of serum and mesangial IgA1

These alterations in O-glycosylation favour mesangial IgA1 deposition, and lead to changes relevant to the pathogenesis including production of anti-glycan autoantibodies.

The mechanism for the altered O-glycosylation remains uncertain – a defect in glycosylation enzyme function has not yet been confirmed, and it may be a consequence of mucosal-type IgA1 being synthesised in the marrow.

Genome wide association studies identify areas of the genome linked to IgAN which are relevant to antigen presentation and processing, and complement. In addition genes relevant to mucosal immunity are implicated and it has been hypothesised that differences in mucosal immune response to common pathogens may explain in part geographical variations in disease incidence of IgAN. However this remains unconfirmed.

### IgA 肾病的发病机制：存在的问题及面临的挑战

IgA 肾病 (IgAN) 的临床及病理表现多样, 其本质上是否作为一种独立的临床疾病尚无定论。因此, IgAN 的发病机制可能并非单一。

我们对 IgAN 的认识主要来自于以 IgAN 患者为研究对象的研究结果, 物种间 IgA 的结构差异成为限制动物实验发展的瓶颈。

IgAN 的异常特征主要包括:

- 粘膜免疫产生异常 IgA
- 骨髓合成异常 IgA1
- 外周血及肾小球系膜区沉积的 IgA1 的 O-糖基化异常

O 糖基化异常使 IgA1 易于沉积在系膜区, 抗体识别 IgA1 异常糖基化位点, 进而造成肾脏损伤。IgA1 的 O-糖基化异常的机制尚未明确, 可能是糖基化酶功能的缺失, 也可能是骨髓合成类似黏膜免疫产生的异常 IgA1。

全基因组关联分析研究发现，抗原提呈、处理以及补体通路相关遗传变异与 IgAN 相关。此外，亦有研究提示 IgAN 致病基因为黏膜免疫相关基因，因此推测，针对常见病原体的黏膜免疫应答的不同在一定程度上造成了 IgAN 发病的地域性差异。然而，这种假设未被证实。

## **Treatment of IgA Nephropathy: KDIGO guidelines and beyond**

Philip Li  
Hongkong

## IgA 肾病治疗现状：来自中国 IgA 肾病数据库的启示

余学清

中山大学附属第一医院肾内科 510080

IgA 肾病 (IgAN) 是全球最常见的原发性肾小球疾病, 好发于 20-40 岁的青壮年, 15%~40% 的患者 10~20 年内进展至终末期肾衰竭 (ESRD), 严重影响社会生产力, 给家庭及社会造成严重的负担, 是我国 ESRD 的主要病因之一。

IgAN 患病率、临床表现、治疗反应和临床结局具有明显的地域、种族和个体差异。由于 IgAN 发病机制未明, 且临床、病理、治疗反应及预后存在多样性; 目前国际指南推荐的治疗方法大多基于西方人群的循证医学研究结果, 并不完全适合于中国人群。因此, 建立 IgAN 数据库, 研究能够早期预测 IgAN 临床结局的危险因素和治疗反应的相关生物学标记, 构建 IgAN 早期预警和防治平台, 建立符合中国人群特质的 IgAN 治疗方案和行业标准, 对于指导临床正确治疗和个体化治疗具有重要的科学意义和临床实用价值。

自 2012 年 12 月以来我们依托国家医学数据库云计算管理平台, 创建 “IgAN 信息登记系统 SYSU-IgAN <http://igan.medidata.cn/>”, 这系统具有患者信息采集和登记、查询管理、随访管理、实时动态统计分析, 实时取临床和病理特点的分布情况以及生存资料、总结报表监测等多项功能。目前全国 28 个省市自治区的 108 家中心加入, 登记病例数已达 12, 000 多例。通过数据系统的分析, 我们发现了一些重要的信息。

结果发现: 1. 1985 年至 2010 年, 我中心因 “血尿” 行肾穿刺的患者中 IgAN 占 47.1%, 单纯血尿 IgAN 患者潜在肾病进展风险约为 20%, 蛋白尿和多灶性间质炎性细胞浸润是单纯血尿 IgAN 进展的重要危险因素。对于伴有肉眼血尿发作的 IgAN, 其临床表现及病理慢性化损害相对较轻, 但肾坏死、新月体形成等活动病变更明显。校正相关临床及病理指标后 Cox 回归分析发现, 肉眼血尿发作是影响肾脏预后的独立危险因素 (HR=1.945, 95%CI 为 1.048~3.609, P=0.035)。

2. 急性肾损伤 (AKI) 在 IgAN 患者人群发生率约 9.94%, 并不少见。伴 AKI 的 IgAN 患者病理损害较重, 肉眼血尿少见。急性间质性肾炎是 IgAN 患者伴 AKI 最常见的原因。AKI 是 IgAN 肾脏预后的独立危险因素, 且 AKI 分期越重, 肾脏进展的风险预测值越高, 肾脏预后越差。

3. 伴新月体形成的 IgAN 患者肾脏存活率差, 且随着新月体比例增加, 肾脏存活率呈下降趋势, 在新月体>5%就呈现显著差异。新月体比例每增加 5%, 发生临床预后不良的风险增加 50%。

4. 肾活检时尿蛋白水平与 IgAN 患者的长期预后显著相关, 尿蛋白 $\geq 0.30\text{g/d}$ 即显示出高风险, 尿蛋白 $\geq 0.50\text{g/d}$ 是 IgAN 患者长期肾脏存活的独立危险因素。

5. IgAN 高血压的患病率高, 约为 37.6%, 年龄、男性、扁桃体炎、心血管病家族史、高甘油三酯血症、蛋白尿、eGFR、球性硬化是 IgAN 发生高血压的相关因素。伴高血压组肾脏存活率显著降低, 基线 eGFR 水平、蛋白尿、球性和节段硬化是伴高血压的 IgAN 患者肾脏预后的影响因素。

从我们数据库的建立、相应开展的队列研究以及前瞻随机对照研究, 我们不仅可以发现中国 IgAN 患者特有的临床病理特征和疾病进展相关的危险因素, 指导临床治疗; 而且针对中国 IgAN 人群开展治疗研究, 客观评价治疗效果, 从而为建立符合中国人群特质的 IgAN 治疗方案, 使之成为中国的行业标准, 并向国际指南推荐奠定基础 and 提供依据。

## **Animal model of IgA nephropathy**

Yasuhiko Tomino

Japan

## **Is IgA nephropathy the same disease in all parts of the world?**

Jonathan Barratt

Britain

IgA nephropathy (IgAN) is the commonest pattern of primary glomerular disease worldwide, and a leading cause of chronic kidney disease (CKD) and end stage renal disease (ESRD). IgAN is simply defined by the presence of dominant or co-dominant mesangial IgA deposits on renal biopsy. Although the identification of mesangial IgA is straightforward, the consequences of this IgA deposition are highly variable. It has been recognised for some time that there is marked geographical variability in the histopathological response to IgA deposition. Equally, the epidemiology, clinical presentation and outcomes, pathogenesis and genetic associations are similarly heterogeneous, raising the possibility that the “disease” IgAN may in fact encompass a disparate group of endophenotypes/diseases with mesangial IgA deposition simply reflecting a final common end-point. Whether our traditional understanding of IgAN being a single disease, and the same disease in all parts of the world, should be challenged will be discussed.

## Complement in IgA nephropathy

Masaomi Nangaku

Japan

Complement activation plays a critical role in many forms of kidney diseases including membranous nephropathy and IgA nephropathy. Complement activation leads to tissue injury through various mechanisms including the generation of chemotactic factors and activation of the resident kidney cells following insertion of the terminal complement complex, C5b-9.

Of three complement activation pathways, the alternative and lectin pathways are involved in the pathogenesis of glomerular injury in IgA nephropathy. IgA1 can activate both pathways in vitro, and pathway components are observed in the mesangial immune deposits, including factor H in the alternative pathway and mannan-binding lectin in the lectin pathway.

Genome-wide association studies revealed that deletion of complement factor H-related genes 1 and 3 (CFHR1 and CFHR3) serves as a protective role against the disease. In IgA nephropathy patients, lack of CFHR may lead to more potent inhibition of complement by factor H because the corresponding gene products may compete with factor H in the regulation of the alternative pathway. In contrast, deficiency of factor H induces inappropriate activation of the complement pathway and subsequent development of atypical hemolytic uremic syndrome (HUS), and deletion of CFHR also leads to formation of autoantibody against factor H and development of Deficiency of CFHR and autoantibody-positive form of HUS (DEAP-HUS).

Activation of complement components in proteinuric urine also damages the kidney and contributes to tubulointerstitial injury and hypoxia of the kidney, a final common pathway to end stage kidney disease.

Complement may serve as potential therapeutic targets of IgA nephropathy.

### References:

- (1)Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1503-12
- (2)Sawai T, Nangaku M, Ashida A, et al. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb;18(1):4-9.
- (3)Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 Mar;23(2):161-8.
- (4)Wada T, Nangaku M. Novel roles of complement in renal diseases and their therapeutic consequences. *Kidney Int*. 2013 Sep;84(3):441-50.
- (5)Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*. 2013 Jun;54(2):238-46.
- (6)Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1195-204.

(7)Nangaku M. Complement regulatory proteins in glomerular diseases. *Kidney Int.* 1998 Nov;54(5):1419-28.

## **Pathological role of palatine tonsils in IgA nephropathy**

Yusuke Suzuki

Japan

## **Managing IgA nephropathy: current practice and future prospectives**

Sydney Tang

Division of Nephrology, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong

IgA nephropathy runs a variable clinical course. Patients with minor urine abnormalities and normal blood pressure and GFR usually do well and require only periodic monitoring, such as biennial clinic visits. For other patients, the therapeutic options are limited and include non-specific treatment to reduce blood pressure and proteinuria by RAS blockade, and other general measures including lipid-lowering, dietary restriction of sodium, smoking cessation and avoidance of NSAIDs and other nephrotoxins. The predominant glomerular deposition of abnormally glycosylated polymeric IgA and the frequently elevated circulating IgA levels in up to a third of patients with primary IgAN suggest a pathogenetic role for deranged antibody synthesis. There is evidence that corticosteroid can steadily reduce proteinuria and slow down renal progression. More insights will likely emerge from STOP-IGAN and TESTING clinical trials. Evidence that pulse steroid plus intravenous or oral cyclophosphamide can retard the rate of progression of advanced IgAN was provided by several groups worldwide. Mycophenolate mofetil (MMF) reduces proteinuria by up to 30% and favorably impacts upon renal survival in Chinese patients with mild histologic lesions, but these results were not achieved in Caucasians with more advanced disease. In general, we advocate the use of immunomodulatory agents as an adjunctive therapy in patients with proteinuria >1 g/day despite achieving target blood pressure with full renin–angiotensin blockade. More aggressive therapy should be reserved for patients with nephrotic-range proteinuria, crescentic lesions and/or rapidly progressive renal failure. On the other hand, patients with advanced renal failure and considerable tubulointerstitial fibrosis in the kidney will unlikely benefit from immunomodulation. With better understanding of the pathogenetic pathways of IgAN, emerging therapeutic agents targeting some of these pathways are being tested in clinical trials.

## **Biomarkers for IgA nephropathy**

Hitoshi Suzuki

Japan

**Therapeutic Strategy for Patients with Crescentic IgA Nephropathy**

**Hong Zhang**

Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital  
Peking University Institute of Nephrology

**Crescent Formation**

**Pathogenesis:** Severe acute inflam. → Focal GBM destruction → Exudation into Bowman's space of mΦ, fibrin, inflam mediators → Parietal epith. proliferation

**Associated diseases:** Anti-GBM, Ag-Ab, ANCA

**Crescent Classification-IF**

Circulating anti-GBM antibodies with linear glomerular IF staining | Glomerular immune complex localization with granular IF staining | Little or no glomerular IF and immunoglobulin staining

Anti-GBM glomerulonephritis | Immune complex glomerulonephritis | Pauci-immune glomerulonephritis

**Crescentic GN-Outcomes**

**Fig. 1.** Renal survival of patients with different types of CrGN. The solid line represents patients with type I CrGN. The bold dashed line represents patients with type II CrGN. The thin dashed line represents patients with type III CrGN.

Lin W, et al. Nephron Clin Pract 2010;116:c65-c74

**Anti-Glomerular Basement Membrane Disease**

**Outcomes of Different Therapeutic Regimens in a Large Single-Center Chinese Cohort Study**

Zhao Cui, MD, Juan Zhao, MD, Xiao-yu Jia, MB, Sai-man Zhu, ScM, Qi-zhuang Jin, MB, Xu-yang Cheng, MD, and Ming-hui Zhao, MD, PhD

**FIGURE 1.** Kaplan-Meier analysis for patient survival and renal survival of all patients with anti-GBM disease comparing different therapeutic regimens (log-rank test). **A.** Patient survival. **B.** Renal survival. Abbreviations: C = corticosteroids, CTX = cyclophosphamide, PE = plasma exchange.

221 consecutive patients, from 1998 to 2008 **Cui Z, et al. Medicine 2011; 90: 303-311**

**ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center**

	Focal (n = 33)	Mixed (n = 24)	Crescentic (n = 33)	Idiopathic (n = 11)
Complete recovery of renal function	25 (75.8%)	6 (25.0%)	6 (18.2%)	0 (0%)
Partial recovery of renal function	7 (21.2%)	18 (75.0%)	20 (60.6%)	11 (100%)
Treatment failure	1 (3.0%)	2 (8.3%)	7 (21.2%)	11 (100%)

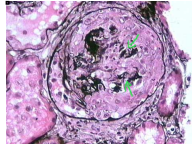
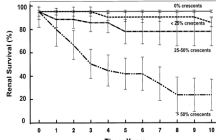
**Fig. 4.** Renal outcomes of the four groups of patients.

**Fig. 3.** Initial serum creatinine of the four groups of patients.

**Chang DY, et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 2343-2349**

### Crescentic IgA nephropathy

- ❖ RPGN with diffuse crescents forming in IgAN (>50%)
- ❖ Less common, <5% of patients
- ❖ Associated with poor prognosis
- ❖ An autoimmune renal disease?

Lv et al. Chin J Nephrol, 2012  
Journal of Clinical Apheresis, 2013

### Clinical studies for Crescentic IgAN

Study	Design	Sample size	Inclusion criteria	Crescentic IgAN	Treatments	Follow-up time	Proteinuria outcome	Renal outcome
Tang Z, et al. 2002	Retrospective observational study	25(10 withdraw)	>50% crescents	YES	MP 1g/d <sup>1</sup> 3d CTX iv 0.5-0.75/m2/m	28.8 (8-92)m	Decline (3.53 to 1.31g/d)	33% ESKD; 33% CRF; 33% with normal scr
Tunlin JA, et al. 2003	Open label prospective study	12 treatments vs. 12 historical control	>10% crescents	Yes all	MP 1g/d <sup>1</sup> 3d CTX iv 0.5/m2 <sup>1</sup> 6m	36m	Decline (3.7 to 1.35g/d)	1/12 ESKD (treatment group) vs. 5/12 ESKD (control group)
Pankhurst T, et al. 2009	Retrospective observational study	34 IgAN and 33 HSG	Vasculitic IgA nephropathy	NO	steroid alone(22%); steroid +CTX or AZA(55%); PE(1%); no treatment(21%)	32.4 (0-90)m	Decline (5.67 to 0.14 g/d)	Stable with eGFR 46.63-45.17 ml/min/1.73m <sup>2</sup>

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

### Prediction of Outcomes in Crescentic IgA Nephropathy in a Multicenter Cohort Study

Jicheng Lv,\* Yihe Yang,\* Hong Zhang,\* Wenfang Chen,<sup>†</sup> Xiaoxia Pan,<sup>‡</sup> Zhiling Guo,<sup>§</sup> Caili Wang,<sup>||</sup> Shen Li,<sup>¶</sup> Jianrong Zhang,\*\* Jianchun Zhang,<sup>††</sup> Lijun Liu,\* Sufang Shi,\* Suxia Wang,\* Min Chen,\* Zhao Cui,\* Nan Chen,<sup>‡</sup> Xueqing Yu,<sup>‡</sup> Minghui Zhao,\* and Haiyan Wang\*

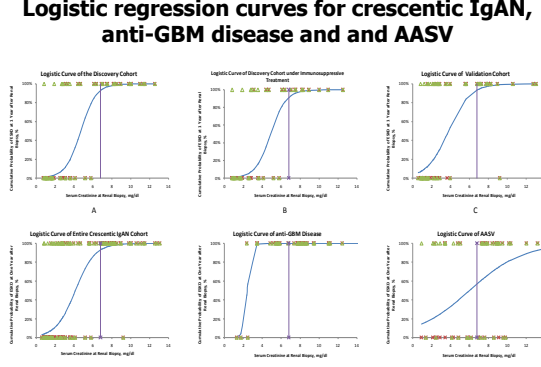
\*Renal Division, Peking University First Hospital, Institute of Nephrology, Peking University, Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China, Beijing, China; <sup>†</sup>Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China; <sup>‡</sup>Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, China; <sup>§</sup>Renal Division, The First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China; <sup>||</sup>Renal Division, The First Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, China; <sup>¶</sup>Renal Division, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing, China; <sup>\*\*</sup>Renal Division, The Armed Police General Hospital, Beijing, China; and <sup>††</sup>Renal Division, Jing Dong Yu Mei Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Integrative Kidney Disease Hospital, Hebei, China

Lv J et al. J Am Soc Nephrol 2013

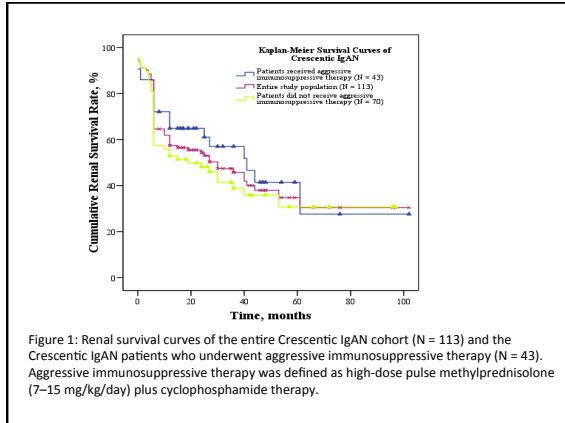
Parameter	IgA nephropathy			P <sub>o</sub>	Anti-GBM disease	AAS <sup>†</sup>
	Native population	Discovery cohort	Validation cohort			
<b>N. of Patients</b>	113	52	61		38	42
<b>Demographics</b>						
Male (N, %)	66, 58.4%	34, 65%	32, 52.5%	0.167	26, 68.4%	19, 45.2%
Age (years)	36.38±5.1	35.4±15.8	37.0±14.6	0.466	34.3±15.8	59.2±14.1
History (months)	10.4±23.2	12.8±28.7	7.8±15.2	0.255	2.6±3.1	32.6±32.9
Macrohematuria (N, %)	26, 23%	17, 32.7%	9, 14.8%	0.025	13, 34.2%	4, 9.5%
MMP (nmol)	118.28±9.7	119.0±20.2	117.3±19.3	0.530	99.4±15.2	95.5±14.2
Hypertension (N, %)	79, 69.9%	46, 88.8%	33, 54.1%	<0.001	20, 52.6%	19, 45.2%
Serum creatinine (mg/dl)	4.28±3	27.2±8	3.9±2.2	0.197	7.48±3.7	4.48±2.2
Oliguria (N, %)	9, 8.0%	3, 5.8%	6, 9.8%	0.428	11, 28.9%	5, 11.9%
Proteinuria (g/24h)	4.44±2.63	4.84±2.13	4.00±2.13	0.331	3.92±2.71	2.55±1.94
Nephrotic syndrome (N, %)	33, 29%	18, 34.6%	20, 32.8%	0.838	8, 21.0%	9, 20.5%
<b>Pathology</b>						
Total glomeruli (N)	23.5±12.0	20.1±12.1	21.1±11.6	0.008	24.3±10.4	26.7±12.1
Total crescent (N)	66.9±15.8%	68.5±15.4%	64.2±16.0%	0.244	91%±15%	76.8%±16.0%
Cellular crescent (N)	25.0±20.1%	25.0±20.1%	24.2±19.0%	0.907	35.0±20.0%	28.3%±25.5%
Fibrocellular crescent (N)	30.0±19.1%	28.5±18.7%	31.6±18.5%	0.422	32.0±28.3%	19.2%±16.0%
Fibrocrescent (N)	11.4%±15.0%	14.4%±15.0%	8.3%±14.5%	0.004	2.9%±6.7%	28.9%±28.4%
Global glomerulosclerosis (N)	9.9±5.0%	7.9±5.8%	7.9±5.1%	0.92		
<b>Outcomes</b>						
Normal Glomeruli (N)	20.7%±4.8%	21.9%±5.1%	19.8%±4.4%	0.586		
Tubular atrophy/interstitial fibrosis (N)				0.284		
0%	0	0	0			
1-50% (N, %)	43, 38.1%	17, 32.7%	26, 42.6%			
>50% (N, %)	66, 58.4%	33, 63.3%	33, 54.1%			

	Study group				Validation group							
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis					
	HR	95% CI	p	p	HR	95% CI	p	p				
Female	1.077	0.502-2.318	0.859	0.454	0.225-0.917	0.028	0.829	0.299-2.206	0.718			
Age (years)	1.005	0.981-1.028	0.643	0.985	0.962-1.009	0.213						
Proteinuria (g/24h)	1.045	0.945-1.156	0.392	0.980	0.831-1.156	0.381						
Serum creatinine (mg/dl)	1.368	1.198-1.562	<0.001	1.341	1.076-1.672	0.009	1.355	1.226-1.497	<0.001	1.506	1.245-1.822	<0.001
Serum albumin (g/L)	0.961	0.8975-1.029	0.251	1.002	0.958-1.048	0.923						
Macrohematuria	0.357	0.135-0.946	0.038	1.272	0.363-4.455	0.707	0.322	0.076-1.354	0.122			
Oliguria	0.428	0.085-4.448	0.449	1.311	0.396-4.306	0.656						
Hypertension	3.978	0.538-29.389	0.176	3.340	1.478-7.548	0.007						
Mean blood pressure (mmHg)	1.033	1.012-1.053	0.002	0.996	0.968-1.024	0.775	1.026	1.008-1.044	0.004	1.011	0.986-1.036	0.401
Total crescent (%)	2.296	0.182-29.028	0.521	10.363	0.645-166.480	0.009						
Cellular/fibrocellular crescent (%)	1.490	0.448-4.960	0.515	3.365	0.431-24.743	0.252						
Global glomerulosclerosis (%)	173.652	5.793-5205.448	0.003	5.166	0.096-295.421	0.426	77.202	2.493-2423.677	0.013	0.794	0.011-57.304	0.916
Normal Glomeruli (%)	0.027	0.002-0.425	0.010	4.515	0.124-164.853	0.412	0.003	0.000-0.121	0.002	0.173	0.001-38.974	0.508
Tubular atrophy/interstitial fibrosis (N, % study/validation group)												
1-50% (17.33%/26.43%)							reference			reference		
>50% (33.64%/33.54%)	5.830	1.759-19.684	<0.001	3.528	0.892-17.986	0.129	4.602	2.002-10.810	<0.001	3.250	0.686-15.384	0.137
Interstitial inflammation												
1-20% (0.0%/2.3%)							reference			reference		

### Logistic regression curves for crescentic IgAN, anti-GBM disease and AASV



Lv J et al. J Am Soc Nephrol 2013



### Immunosuppressive therapy in Crescentic IgAN

- ◆ KDIGO guidelines suggest immunosuppressive therapy for crescentic IgAN
- ◆ Patients with early stage disease had a good prognosis
- ◆ Patients with SCr>600 μmol/L were less likely recovered even after aggressive immunosuppressive therapy

Figure 2: Immunorecovery in crescentic IgAN. The top graph shows cumulative renal survival rate over time for three groups: entire study population (N=113), patients receiving aggressive immunosuppressive therapy (N=43), and patients not receiving aggressive immunosuppressive therapy (N=70). The bottom graph shows cumulative probability of RBC at 1 year versus serum creatinine at renal biopsy (μmol/L). Patients with SCr > 600 μmol/L have a significantly lower probability of RBC at 1 year.

Figure 2: Immunorecovery in crescentic IgAN. Lv et al. J Am Soc Nephrol, 2013

### Plasma Exchange(PE) in Crescentic IgAN?

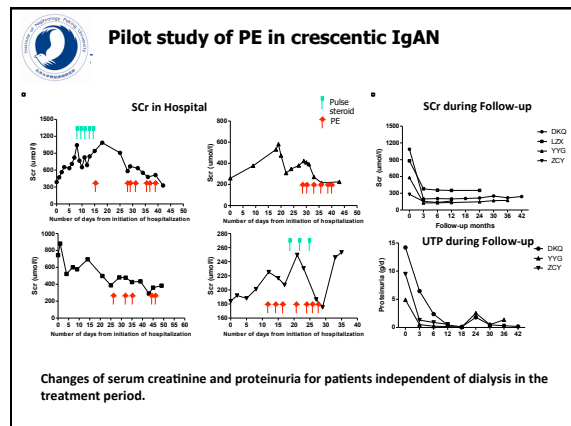
Case	Race	Age	Gender	Crescents	SCR/GFR	PE	Follow-up	Outcomes
1	Italy/white	18	female	83% (cellular)	7/33	18	10M	Recovered
2	Italy/white	54	male	20% (cellular)	7/19	12	18M	Recovered
3	Italy/white	54	male	60% obsolescence	7/15	9	5M	Dialysis
4	Italy/white	55	male	None	7/50	12	10M	28% RBC
5	Italy/white	52	male	None	7/28	9	11M	GFR 30 cc/min
6	Italy/Chinese	24	female	35% (fibrin/cellular) 65% sclerosis	7/27	18	13M	Dialysis
7	Italy/Chinese	21	female	56% (fibrin/cellular) 33% sclerosis	4/25	6	12M	SCR667
8	Australia	18	male		190/-			SCR206
9	Australia	23	male		390/-			SCR440
10	Australia	30	male		540/-			SCR670
11	Australia	26	male		250/-			SCR220
12	Australia	40	female		940/-			1800
13	Australia	50	female		210/-			SCR100
14	Australia	17	male	With 40% crescent in non sclerotic glomeruli (7-80%)	2170/-	20	in IM	6 M
15	Australia	58	male		480/-			SCR180
16	Australia	20	female		470/-			SCR660
17	Australia	50	male		290/-			SCR1070
18	Australia	22	male		370/-			SCR300
19	Australia	43	male		710/-			SCR710
20	Australia	23	male		390/-			SCR1999
21	US/black	27	male	30% cellular	495/-	6	2 W	SCR880
22	US/Hispanic	18	male	80% cellular	2033/-	7	2 M	Dialysis
23	Japanese	5	male	80% cellular	274/-	5	7 M	SCR22


### Plasma Exchange(PE) in Crescentic IgAN?

- ◆ Not evaluated in IgAN although it be indicated beneficial in Crescentic GN due to Anti-GBM disease or AASV
- ◆ Not recommended by KDIGO guidelines
- ◆ American Society for Apheresis Guidelines: suggest PE in patients with crescentic IgAN


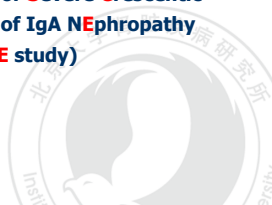
### Pilot study of PE in crescentic IgAN

	Baseline characteristics of patients.		Treatment and clinical outcomes	
	PE group (N=10)	Control group(N=10)	PE group (N=10)	Control group (N=10)
Age	44(16)	40(15)	Follow-up months	15.4(14)
Gender(male)	7	10	PE treatment patients	8.3(5.7)
History months	1.5(0.5-9.6)	6(0.6-13.2)	Courses of PE/patient	10
Macrohematuria	5	1	Initial PE from Kidney Biopsy (d)	7(4-27)
MAAP (mmHg)	108(13)	111(8.2)	Duration of PE treatment	14.5(9-30)
Hypertension	10	10	Mean replacement fluid liters/course (ml)	2476(377)
RIFN/AIF	10	9	Pulse methylprednisolone	8
Scr (μmol/L)	657(248)	658(270)	Steroids + CTX	8
Oliguria	1	1	Steroids + MMF/heflunomide	0
Proteinuria (g/d)	6.2(3.8)	5.4(2.3)	Steroids alone	2
Proteinuria>3.5g/d	7	9	CTX or Cyc alone	0
Alb (g/L)	27.0(4.5)	28.9(4.9)	No immunosuppressive treatment	2
Dialysis at presentation	7	8	RAS blocker	5
pathology			ESRD	6
Total glomeruli			ESRD at 1 yr	6
Total crescent (%)	71.0(17.0)	71.3(17.6)	Free of dialysis	3+1
Cellular crescent (%)	32.1(18.9)	28.9(14.5)		
Fibrocellularcrescent (%)	36.7(23.3)	28.3(15.9)		
Fibrous crescent (%)	0(0-22.2)	13.5(0-32.4)		
Global glomerulosclerosis (%)	4.8(0-7)	6.5(5-1)		





**Randomized Trial of Plasma Exchange as  
Adjunctive Therapy for Severe Crescentic  
Glomerulonephritis of IgA Nephropathy  
(RESCUE study)**



**Study purpose**

To evaluate the efficacy and safety of plasma exchange as adjunctive therapy for severe crescentic IgA nephropathy compared to pulse methylprednisolone on a background of oral prednisolone and cyclophosphamide in preventing kidney failure.



**Thanks!**

## IgA 肾病发病机制

陆晨

新疆维吾尔自治区人民医院

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN) 是以 IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白弥漫沉积在肾小球系膜区及毛细血管祥, 临床表现和病理改变各异的临床—病理综合征。目前认为在广泛应用肾活检技术的国家, 本病是最常见的慢性肾小球疾病, 也是引起终末期肾病(end — stage renal disease, ESRD) 的主要病因之一。迄今为止, IgA 肾病的发病机制尚不十分清楚。1.遗传因素, 虽然 IgA 肾病的发生主要与免疫性调节异常有关, 但无论从基因型还是表型看, IgA 肾病的发病及其肾功能衰竭进程均与遗传因素有关, 亦体现在地域、性别和种族方面。国内有研究表明, Megsin 基因中 2093C 和 2180T 座位上的等位基因共传递增加, 容易从父母传递给患者, 证明了 Megsin 基因的遗传变异可能与中国人 IgA 肾病的发生有关。2 免疫功能异常, IgA 肾病患者体内 IgA1 的独特结构是其黏蛋白型的铰链区和铰链区上的 O-聚糖。当 O-聚糖存在半乳糖缺陷, 使 IgA1 通过相互聚合形成多聚体, 诱发机体产生自身抗体, 免疫球蛋白的 Fc 受体与肾小球系膜细胞之间受体—配体结合及细胞外基质结合增多等不同途径和机制沉积于肾小球系膜区, 可能参与了部分 IgA 肾病的发病。IgA1 和 IgA1 免疫复合物异常的糖基化对 IgA1 /CD71 相互关系值得进一步研究, CD71 的表达可作为 IgA 肾病的诊断标志, 而系膜 IgA1 /CD71 的相互关系将为 IgA 肾病的病理形成和治疗的研究开拓一条新的途径。

## IgA 肾病治疗研究进展

王伟铭

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科 200025

IgA 肾病为最常见的肾小球肾炎之一，也是导致终末期肾病（ESRD）的一个重要原因。自第一次描述 IgA 肾病以来已超过 47 年，对 IgA 肾病发病机制的认识已经取得显著的进步。证据表明，半乳糖异常的 IgA1 和聚糖特异性 IgG 和 IgA 抗体的产生导致了含 IgA 的免疫复合物的形成，并且这些免疫复合物沉积于肾小球系膜区，导致系膜细胞、足细胞和近端小管细胞的功能异常，这是 IgA 肾病发生的关键。

尽管对 IgA 肾病的发病机制已获得较深入的了解，但是目前的治疗策略仍然是非特异性的，也适用于所有其它类型的慢性肾脏疾病，主要包括肾素-血管紧张素系统（RAS）阻断，减少蛋白尿和血压控制，或涉及使用非特异性免疫抑制，如皮质类固醇。据最近出版的 KDIGO 指南（2012 年），RAS 阻断血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体拮抗剂（ARB），对于蛋白尿超过 1 克/天患者仍然是治疗 IgA 肾病的主要方法。从理论上讲，使用一个以上的 RAS 阻断剂比单药更加全面和完全地 RAS 抑制，能够为蛋白尿肾病患者提供更大的利益。然而，随着 COOPERATE 研究的撤回，没有专门针对 IgA 肾病患者应用双重 RAS 阻断的研究。此外，有越来越多的证据表明双重阻断，在患者的特定组，不能为肾脏疾病患者提供额外的好处，但可增加不良事件的风险。但也有人认为，在目前的研究基础上，联合 RAS 阻断需根据患者蛋白尿和耐受性进行个体化治疗，并进行调节药物剂量。

糖皮质激素为非特异性抗炎药，具有强大的抗炎效果。研究显示，皮质激素与胞浆内糖皮质激素受体（GR）结合，通过转录因子，调节抗炎因子及 T 细胞活性，从而达到免疫抑制的效果。自上个世纪 60 年代开始，皮质激素已成为治疗肾小球疾病的重要药物之一。对于激素是否能有效减少 IgAN 患者蛋白尿及延缓肾功能恶化，存在不同看法。证据显示，在肾功能正常或轻度受损 IgAN 患者，激素可以减少蛋白尿及稳定肾功能。但对于肾功能不全的 IgAN 患者，还没有足够证据显示激素的有效性，鉴于激素的副作用，对这部分患者使用激素需谨慎。

其它免疫抑制剂在 IgAN 缺乏组随机对照研究，最近一项荟萃分析选择了 13 项随机对照研究，包括 623 例病人，得出结论是免疫抑制及是很有希望的治疗手段但需要进一步研究。尽管缺乏大组 RCT 研究，回顾性研究及 Ballardie 的一项小样本 RCT 研究支持激素联合口服或静脉环磷酰胺治疗 IgAN，这些临床试验入选的为进展性 IgAN 患者，也就是具有肾功能恶化的危险因素包括大量蛋白尿或基础肾功能不全，这些研究均观察到激素联合环磷酰胺治疗的有效性，同时副作用轻微。一般认为，在具有新月体病变或临床表现为快速进展性肾炎或具有肾功能恶化危险因素的进展性 IgAN 患者，短期使用环磷酰胺及皮质激素有助于减少蛋白尿及延缓肾功能恶化，在广泛接受该观点前还需要有大组的临床试验支持。临床试验显示 MMF 在中国人 IgAN 患者能减少蛋白尿，但该结果没有在欧洲人种得到证实。目前国际上正在对 IgA 肾病的治疗临床研究包括 STOP-IgAN (Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA Nephropathy)、TESTING (Therapeutic Evaluation of STeroids in IgA Nephropathy Global)、NEFIGAN、BRIGHT-SC (Blisibimod Response in IgA Nephropathy Following At-Home Treatment by Subcutaneous Administration)、SIGN (Syk Inhibition for Glomerulonephritis)、RITUXIMAB IN IgAN 等，其结果也将于近年公布。

一般来说,如果没有反指征,当 IgAN 患者蛋白尿 $>500\text{mg/d}$  时应该给予 ACEI 或 ARB。如果治疗有效(尿蛋白下降 30%以上或低于  $500\text{mg/d}$ ) 则应继续原方案治疗,如经过数月后即使增加剂量仍无法使蛋白尿降至上述范围则需联合其它药物治疗。如果患者对 ACEI 或 ARB 缺乏反应,其 eGFR 在  $70\text{mL/min/1.73m}^2$  以上,可以考虑增加口服糖皮质激素治疗。如果 eGFR 在  $30\text{-}70\text{ml/min/1.73m}^2$ , 环磷酰胺联合激素治疗可能有效。除此以外,也可考虑以鱼油作为辅助治疗。当患者 eGFR 在  $30\text{ml/min/1.73m}^2$  以下并且病理表现为慢性病变时,则病变为不可逆,该病人可能对上述治疗均不会有反应。

## 膜性肾病发病机制研究进展

郝传明

上海复旦大学附属华山医院

膜性肾病是由于免疫复合物在肾小球上皮下形成或沉着，引起基底膜及足细胞的病变，导致蛋白尿。膜性肾病 70-80%为特发性。其他疾病，如感染、肿瘤、药物等也可导致膜性肾病（继发性膜性肾病）。近年来，我国膜性肾病的发病率在逐年增加。

**PLA2R 相关膜性肾病以及 PLA2R 抗体测定的临床意义：**2009年 Beck 等在特发性膜性肾病患者的血清中发现了抗 M 型磷酸二酯酶的自身抗体。该自身抗体产生的机制尚不清楚。GWAS 研究提示，PLA2R 和 HLA 的基因多态性与膜性肾病的发病相关。PLA2R 相关膜性肾病占特发性膜性肾病的 70 - 80%。研究提示抗 PLA2R 自身抗体的产生是导致膜性肾病的重要机制；血清 PLA2R 自身抗体水平的变化和高低与膜性肾病的缓解、对治疗的反应以及疾病的复发有关。2014年 Tomas 等在非 PLA2R 膜性肾病患者血清中发现 THSD7A 自身抗体。THSD7A 抗体阳性的占特发性膜性肾病的 3%左右。

## 膜性肾病(MN)治疗新进展

关广聚

山东大学第二医院 250033

### 1、定义

膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis)是临床上以大量蛋白尿或肾病综合征为主要表现。病理上以肾小球毛细血管基底膜均匀一致增厚,有弥漫性上皮下免疫复合物沉积为特点,不伴有明显细胞增生的独立性疾病。膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis) 80%表现为肾病综合征,但有部分表现为慢性肾炎,35岁以后发病多见。

### 2、流行病学

年龄和性别 任何年龄均可发病,但以成人多见,80%以上患者发病年龄超过30岁,高峰在36~40岁男女发

膜性肾病病之比为1.5:1,成人男性稍多于女性,儿童男性较多。

发病率 国外报道MN占成人原发肾病综合征的30%~50%,国内为10%~15%;儿童MN只占其原发肾病综合征的2%。

遗传 原发的MN不是一个单纯的疾病,而是遗传及环境等多种因素共同造成的一种肾脏损害病。原发MN在遗传方面有潜在的免疫缺陷,基因对免疫反应的作用影响MN的易感性。研究发现75%的英国MN患者出现HLA-DR3,同时发现HLA-B18及备解素Bf1也与MN相关,具有HLA-B18、DR3及Bf1表现型的MN患者发展为肾功能衰竭较为迅速。Berthoux等人发现法国人的MN与DR3有关,而与B18无关。HLA-DR3与网状内皮系统清除复合物的能力下降有关。

### 3、发病原因(原发和继发因素)

(1) 免疫性疾病 系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,糖尿病,桥本甲状腺炎,Graves病,混合性结缔组织病,舍格伦综合征,原发性胆汁性肝硬化,强直性脊柱炎和急性感染性多神经炎。

(2) 感染:乙型肝炎,丙型肝炎,梅毒,麻风,丝虫病,血吸虫病和疟疾。

(3) 药物及毒物 有机金,汞,D-青霉胺,卡托普利和丙磺舒。

(4) 肿瘤 肺癌,结肠癌,乳腺癌和淋巴瘤。

(5) 潜在的致病抗原

乙肝病毒虽然一些学者报道在膜性肾病患者肾小球上皮下沉积复合物中找到包括DNA,甲状腺球蛋白,肿瘤相关抗原,肾小管上皮抗原,乙肝病毒等在内的一系列抗原,但是仅有上述蛋白质的沉着不一定会致病,目前对引起本病肾小球基底膜上皮下免疫复合物沉积的致病抗原,抗体尚未明确。

(6) 其他 结节病,移植肾再发,镰状细胞病和血管淋巴样增生(Kimura病),但75%的膜性肾病找不到上述原因,即属于原发性膜性肾病。

### 4、并发症

(1) 肾静脉血栓形成:从临床观察和连续肾活检资料证明,本病是一种慢性进行性疾病,如在病程中,尿蛋白突然增加,或肾功能突然恶化,提示可能合并有肾静脉血栓形成,并发率可达50%左右,诱发因素包括血清白蛋白过低(<2.0~2.5g/dl),强力过度利尿,长期卧床等。

(2) 肾小管坏死或新月体性肾炎等为MN的常见合并症。

(3) 肾功能衰竭:晚期患者肾功能恶化,尿量减少,尿肌酐,尿素氮升高,易发生肾功能衰竭。

(4) 感染:由于免疫球蛋白从尿中大量丢失,机体抵抗力下降,病程中常合并各种感染。

## 5、临床表现

本病可见于任何年龄，但大部分病人诊断时已超过 30 岁，平均发病年龄为 40 岁，发病年龄高峰为 30~40 岁和 50~60 岁两个年龄段，膜性肾病大多缓慢起病，一般无前驱上呼吸道感染史，少数病人呈无症状性蛋白尿，多数病人(70%~80%)有大量蛋白尿，表现为肾病综合征，MN 潜伏期一般为几周至几个月，其间肾小球上皮下沉积物逐步形成，但尿蛋白排泄量增多尚未达到足以形成临床症状，引起病人注意的程度，80%的病人以水肿为首发症状，20%因蛋白尿就诊，特发性膜性肾病尿蛋白排出量通常为每天 5~10g，亦可高达 20g/d，多为非选择性蛋白尿，尿蛋白的量因每天蛋白质摄入，体位，活动量，肾血流动力学指标不同而波动很大，一般无肉眼血尿，50%的成人和大多数儿童出现镜下血尿，与许多急性感染后肾炎不同，本病初期多无高血压，但随着疾病发展 30%~50%病人出现血压升高，早期肾功能多正常，起病数周至数月因肾小球滤过下降，间质病变等因素可逐渐出现肾功能不全及尿毒症，本病易合并肾静脉血栓形成，我国发生率可达 40%，诱发因素包括血清白蛋白过低(<2.0~2.5g/dl)，强力过度利尿，长期卧床等。

原发性膜性肾病的实验室检查主要有蛋白尿，低白蛋白血症，高脂血症和脂尿，通常血清 C3，C4 和其他补体成分水平正常且无循环免疫复合物，在 MN 活动期，尿中 C5b-9 明显升高，为排除继发病因，需要进行乙肝病毒，丙肝病毒，梅毒，狼疮性肾炎及其他结缔组织病和肿瘤指标等免疫学的检测。

MN 患者起病隐匿，常表现为典型的肾病综合征，可伴有高血压或镜下血尿，肉眼血尿少见；蛋白尿选择性低，尿 C3，C5b-9 增高，血 C3 一般正常；病情常维持多年不变，部分可自然缓解，根据上述的临床特点，可对 MN 进行诊断，但最后的确诊尚须肾活检。

本病需与肾病综合征的其他病理类型及继发性 MN 如 SLE 等相鉴别，在 MN 中，近 2/3 为原发，其余 1/3 为继发，有许多抗原可以引起 MN 的发生，在狼疮性肾炎，膜增生性肾炎及 IgA 肾病中，除了有免疫复合物的沉积外还有大量的细胞增生；而原发 MN 基本上看不到细胞的增生，且肾移植后不易复发，儿童 MN 要高度怀疑和排除继发性肾小球疾病，特别是乙肝相关性肾炎和狼疮性肾炎，老年 MN 要警惕肿瘤的存在；有报道老年 MN 患者 40%为恶性肿瘤所致，而在恶性肿瘤的成人患者中，约 10%出现原发性肾病综合征的表现；有 15%的实体瘤与 MN 相关，而 1.5%的 MN 患者有恶性肿瘤的表现。

## 6、临床特点

- ①大部分年龄大于 40 岁，男性多于女性；
- ②30%有镜下血尿，一般无肉眼血尿；
- ③大部分肾功能好，5-10 年可出现肾功能损害；
- ④20-35%可自行缓解，60-70%早期 MN 对激素和细胞毒药物有效。有钉突形成难以缓解。
- ⑤本病极易发生血栓栓塞并发症，肾静脉血栓发生率可高达 40-50%。

## 7、检查

几乎所有病例均有蛋白尿，超过 80%的病例尿蛋白 $\geq 3.5\text{g}/24\text{h}$ ，严重者可 $\geq 20\text{g}/24\text{h}$ ，通常为非选择性蛋白尿，但 20%病例可呈选择性蛋白尿，尿中 C5b-9，C3 增多，提示 MN 处在活动期，严重蛋白尿时，尿中 C5b-9 亦可增加，通常可有镜下血尿，但肉眼血尿罕见，严重肾病变的患者，可见明显低蛋白血症，其他如 IgG 也可降低；血脂升高，表现为低密度和极低密度脂蛋白均升高，但随着尿蛋白的减少，高脂血症可恢复正常。

原发性 MN 无论是否在肾小球免疫沉积物中发现补体，血清补体水平均正常，如果发现 MN 的患者血清补体水平低下提示原发病可能为系统性疾病(如 SLE)。

由 SLE, 乙型, 丙型肝炎等引起的 MN, 可出现冷球蛋白血症, 在 MN 活动期, 患者尿中 C5b-9 可升高; 并发深静脉血栓的患者可出现高纤维蛋白血症, 血中抗凝血因子下降, 部分患者可有红细胞增多。

如老年患者有肠道异常, 消瘦, 咯血的症状, 应做潜在肿瘤的选项检查。

#### (1) 病理解剖

从大体解剖来看, 肾脏呈黄色, 体积增大, 因 MN 所有的肾小球损害几乎是均匀一致的, 所以其他慢性肾脏病肾脏肥大的特征在 MN 中见不到, 这似乎能解释其肾脏皮质表面相对平滑的原因, 甚至在病情进展的病例中也是这样, 肾衰者, 包膜下可以有瘢痕形成。

#### (2) 光镜检查

光镜显示由免疫沉积引起的弥漫性肾小球毛细血管壁增厚, 由于基底膜突出物围绕了染色的免疫沉积物银染色呈刺突状, 早期肾小球病变弥漫均匀可见, 肾小球毛细血管襻僵硬, 毛细血管壁增厚, 无明显细胞增生, 做 PAM 染色, 典型病例可见毛细血管襻上的钉突及上皮下沉积的免疫复合物, 晚期病变加重, 毛细血管壁明显增厚, 管腔变窄, 闭塞, 系膜基质增宽, 进一步发展可出现肾小球硬化及玻璃样变, 近曲小管上皮细胞出现泡沫样变(肾病综合征的特征性改变); 合并高血压者动脉及小动脉硬化明显, 另外间质中可见有炎症细胞的浸润, 单核巨噬细胞及淋巴细胞是间质中的主要细胞类型, 辅助/诱导 T 淋巴细胞占优势。

#### (3) 电镜检查

整个肾小球毛细血管襻显示特征性的上皮下电子致密物沉积, 这可能是早期病变的惟一改变, 也可以发现粗大的免疫复合物沉积于上皮细胞下有电子致密物的沉积, 且被钉突所分隔, 足突细胞足突隔合, GBM 初期正常, 而后由于致密物的沉积出现凹陷, 最后 GBM 将致密物完全包裹, 另一特征为电子致密物消失, 而在相应区域出现透亮区, 根据电镜所见, 部分残余基底膜区域在其外侧出现修复现象, 原发性 MN 常有间质纤维化和小管萎缩。

#### (4) 免疫荧光检查

可见上皮下免疫球蛋白及补体成分呈特征性均匀的细颗粒状沉积于毛细血管壁, 而显现出毛细血管襻的轮廓, 其中 IgG 最常见, 95% 以上的病例有 C3 沉积, 另外还可以有 IgA, IgM 甚或 IgE 的沉积, 沉积的量随病程而异; 起初少, 然后逐渐增多, 最后又减少, 在部分病例中可发现有 HBsAg 及 CEA, MN 肾病根据病理可分 4 期:

I 期: 又称早期上皮细胞下沉积期, 光镜下无明显病理学改变, 部分病例基底膜可稍增厚, 电镜下观察可见上皮下有少量免疫复合物沉积, 在沉积区域, 可见足突融合, 值得提出的是在 I 期的早期, 电镜检查多正常, 而免疫荧光则呈阳性反应, 提示对于早期诊断, 免疫荧光检查更为敏感。

II 期: 又称钉突形成期, 光镜下可见毛细血管襻增厚, GBM 反应性增生, 呈梳齿状改变——钉突形成, 免疫荧光检查上皮下可见大量免疫复合物沉积。

III 期: 又称基底膜内沉积期, 光镜下肾小球开始出现硬化, 毛细血管腔阻塞, 钉突逐渐连成一片, 包裹沉积物, 形成双轨, 电镜下沉积物界限不清。

IV 期: 又称硬化期, GBM 严重不规则增厚, 毛细血管襻扭曲, 肾小球萎陷并出现纤维化, 钉突消失; 肾间质可见细胞浸润及纤维化并伴肾小管萎缩, 电镜下沉积物包含在基膜中难以识别, 此时免疫荧光检查常为阴性。

## 8、诊断

据统计, 除原发 MN 外, MN 中 10%~20% 是狼疮肾, 1%~3% 为金制剂所致, 7% 是使用青霉胺的类风湿关节炎患者, 还有与乙肝密切相关的 MN, 继发性 MN 一般具有其原发病的临床特点, 除临床特点外, 原发与继发 MN 仅凭肾活检较难区别, 故应结合临床特点, 实验检查, 病理检查及试验性治疗等协助诊断。

## 9、鉴别诊断

原发性膜性肾病的诊断是建立在排除继发因素的基础上的,下面为几种常见的继发性膜性肾病:

### (1) 膜型狼疮性肾炎

其病理改变形态特征和特发性膜性肾病十分相似;组织学改变对狼疮性肾炎有提示价值的方面包括健康搜索:小管基膜上的电子致密物沉积(100%),内皮下电子致密物的沉积(77%),系膜区电子致密物的沉积(63%)及小管网状包涵体(61%)。IV型狼疮肾炎即弥漫增生性肾炎,加强治疗后转变为以膜损害为主,但此型抗DNA,抗核抗体滴度均较膜型狼疮肾炎高火罐网。除非发病时已有血肌酐升高、病理组织有炎症细胞浸润,膜型狼疮肾炎和特发性膜性肾病一样预后均较好,10年生存率在85%以上。两者肾静脉血栓形成发生率也高。它与特发性膜性肾病的不同处除常规血清学检查外,在病理上有系膜细胞及内皮细胞增生,系膜区肾内皮下亦有免疫复合物沉积。IgG、IgM、IgA3全阳性,有助于鉴别。

### (2) 肿瘤所致的膜性肾病

多种肿瘤尤其肺癌、胃肠道及乳腺恶性病变可引起膜性肾病。肿瘤引起肾脏免疫学损伤的证据:①肾小球免疫复合物中存在肿瘤特异抗原;②肿瘤伴发膜性肾病患者的血清中检测到可溶性免疫复合物,内含肿瘤特异性抗体。

其免疫发病机制可能是:肿瘤相关抗原刺激宿主产生抗肿瘤抗体,抗原与抗体形成可溶性免疫复合物沉积于肾小球;肿瘤病人免疫监视功能缺陷,当接触某种抗原时刺激机体产生免疫复合物从而导致肾脏损害。

有报道肾病综合征常在肿瘤确诊前12~18个月出现,对老年人发生肾病综合征的尤需警惕肿瘤的可能。

### (3) 肝炎病毒感染与肾小球肾炎

乙型肝炎病毒相关肾炎中最常见的病理类型是膜性肾病,多见于男性儿童。在人群乙型肝炎病毒携带率0.1%~1.0%的欧美国家膜性肾病患者血清中HBsAg的检出率为20%~64%,而在人群乙型肝炎病毒携带率为2%~20%的亚洲可高达80%~100%。

丙型肝炎病毒感染多并发系膜毛细血管性肾小球肾炎(MCGN)但近年并发膜性肾病亦有报道丙肝病毒并发膜性肾病者多无冷球蛋白血症,补体成分水平正常,类风湿因子阴性。这些指标均与丙肝合并系膜毛细血管性肾炎不同

### (4) 肾移植术后移植肾复发

肾移植后本病的复发率约为10%,通常术后1周到25个月出现蛋白尿,受者往往出现严重的肾病综合征,并在6个月~10年间丧失移植肾,增加类固醇剂量多无效。

### (5) 药物所致膜性肾病

有机金、汞、D-青霉胺、卡托普利(巯甲丙脯酸)、非固醇类消炎药物有引起膜性肾病的报道应注意用药史,及时停药可能使病情缓解。

早期膜性肾病常易被漏诊、误诊,故常规电镜和免疫荧光检查有助诊断。

## 10、治疗

长期以来对原发性膜性肾病的治疗一直存在着争议。因部分病人在起病后几个月甚至数年可能出现自发缓解,而糖皮质激素及细胞毒药物本身存在副作用。为避免观察时间过长延误病情,有专家主张对于持续性蛋白尿病人,不管程度轻重在实施治疗前先进行6个月的密切动态随访,并给予一般对症处理,必要时给予药物治疗。

### (1) 一般处理

a、休息与活动:当发生肾病综合征时应以卧床休息为主以增加肾血流量,利于利尿。但应保证适度活动防止血栓形成及血栓并发症的出现。当肾病综合征缓解后逐步增加活动量。

b、饮食：水肿明显时应低盐饮食。关于蛋白质摄入，现一致认为限制蛋白摄入可延缓肾功能损害的进展。低蛋白饮食加必需氨基酸治疗可在保证病人营养的同时减少蛋白尿，保护肾功能。本病常合并高血脂症，故主张低脂饮食以减少高血脂带来的动脉硬化等并发症的发生。一组报道供给受试动物丰富的多不饱和脂肪酸可使动物血脂下降，尿蛋白减少，肾小球硬化程度减轻。

(2)利尿治疗：根据病情选择性适度使用各种利尿药。

(3)降脂治疗：高血脂可以促使肾小球硬化，增加心脑血管并发症的发生。肾病综合征的高脂血症除脂蛋白量的变化，还存在脂蛋白组成改变及载脂蛋白谱变化。故近来比较重视降脂治疗。主要有3-羟基-3-甲基戊二酰单酰辅酶A(HMG CoA)还原酶抑制剂(他汀类)，它通过减少内源性胆固醇合成和上调低密度脂蛋白受体数量与活性，有效降低胆固醇，但降低三酰甘油作用较差。有报道应用洛伐他汀(lovastatin)20~60mg/d，6周可使低密度脂蛋白胆固醇下降30%。胆酸类降脂药物通过阻断胆汁酸肠肝循环，减少胆汁的再利用而降血脂。

纤维酸类降脂药物通过干扰肝内三酰甘油和胆固醇合成，降低血浆胆固醇浓度。普罗布考(丙丁酚)能增加胆固醇降解、抗氧化、防止氧化型低密度脂蛋白形成。

(4)抗凝：本病存在高凝状态，这与肾病综合征凝血、纤溶因子的变化、血液浓缩等多因素有关。强利尿药及长期大量糖皮质激素的应用更加重了这一倾向。对这些病人宜预防性应用抗凝药物。

(5)降低蛋白尿：除低蛋白饮食外，还可应用下述药物：

①血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)：研究表明ACEI对于治疗蛋白尿、纠正脂质代谢紊乱、延缓肾功能损害等方面均有效。每天使用依那普利5mg可以将蛋白尿由10.5g/d降至5.3g/d，且不影响平均动脉压、肾小球滤过率及有效的肾血浆血流。

②非固醇类解热镇痛药：此类药物如吲哚美辛通过抑制前列腺素合成减少肾脏血流量及部分恢复肾小球机械性屏障来达到减少蛋白尿的效果。由于该类药影响肾小球滤过压，且停药后易发生病情反复，现不提倡应用。

③中药雷公藤亦具有一定的降尿蛋白效果。

(6)免疫刺激剂：左旋咪唑可刺激T细胞功能，加强免疫调节。应用冻干卡介苗治疗难治性肾病综合征，取得较好疗效。

(7)静脉输注免疫球蛋白：用IgG治疗膜性肾病，IgG的具体用法是0.4g/kg，每周连续3天持续2个月，其后改为0.4g/kg，每3周1次持续10个月。其作用机制可能有：IgG刺激单核细胞产生白介素-1(IL-1)受体拮抗药，抑制自身抗体生成，减少IL-1、 $\gamma$ -干扰素等细胞因子合成，降低白细胞黏附分子表达等。

(8)糖皮质激素及细胞毒药物

a、糖皮质激素：对于单纯使用激素治疗MN的疗效，目前仍有争议。有三大组前瞻性随机对照研究，它们对激素疗效评价不一致。据美国成人原发性肾综研究协会报道，采用大剂量激素(8周疗程)隔天晨服泼尼松100~150mg治疗34例病人，其内生肌酐清除率 $>40\text{ml}/\text{min}$ ，服用安慰剂的对照组为38例。服用激素组于8周后减量，并在4周内减量至停药。随访2年后发现用药组能较好地保存肾功能，并有一过性尿蛋白下降。但另2组调查发现如随诊时间延长至36个月或将泼尼松使用改为45mg/m<sup>2</sup>持续6个月并将内生肌酐清除率(Ccr)在15~40ml/min的病人亦纳入观察范围，则泼尼松的疗效不再显著。Tu等报道给病人隔天使用泼尼松60~200mg，长达6~12个月可使已损伤的肾功能得到改善或稳定，但如考虑到长期使用激素的不良反应，利弊则难以权衡。另外曾有短期单用甲泼尼松冲击治疗的报道，但由于其后没有随访资料，难下结论。总之对于原发性膜性肾病患者不宜单用糖皮质激素治疗。

b、细胞毒药物：

①环磷酰胺(CTX)与糖皮质激素合用:在一次小规模试验中 10 例肾病综合征且伴肾功能中度损害的病人,接受常规泼尼松和环磷酰胺(CTX)(100mg/d)治疗 1 年,结果 9 人肾功能损害减轻,蛋白尿平均水平由 11.9g/d 降至 2.3g/d;其中 8 人随访 12~42 个月病情一直稳定。另一组调查为 10 例病人给予泼尼松和环磷酰胺(CTX)口服治疗,5 年后仅 1 人发生肾衰;对照组 17 人中有 10 人发生肾衰需要血透治疗。一项双盲对照研究指出,泼尼松与环磷酰胺(CTX)联合疗法较泼尼松单用治疗效果无明显差别。

②苯丁酸氮芥与糖皮质激素合用:治疗的具体做法是交替使用甲泼尼松龙和苯丁酸氮芥各 1 个月,6 个月为 1 个疗程。甲泼尼松龙每天静注 1g,连续 3 天,接着口服甲泼尼松 0.4mg/(kg·d)或泼尼松 0.5mg/(kg·d),连服 27 天。下一个月改为单用苯丁酸氮芥 0.2mg/(kg·d)。甲泼尼松及泼尼松单独应用与激素与苯丁酸氮芥合用治疗的疗效比较,证明苯丁酸氮芥协助治疗有效。上述正规交替治疗对肾功能已有损害患者的疗效各家报道不一,一些学者认为只要适当减少激素和苯丁酸氮芥的用量对病人仍有益,另一些指出激素和细胞毒药合用将使肾功能损害进一步加重。

### c、环孢素(CsA)

一次回顾性调查,比较了 9 例环孢素(CsA)治疗组[环孢素 3.5mg/(kg·d)]和 8 例安慰剂对照组,用药 1 年的疗效,这 17 个病人原均有持续大量蛋白尿和肾功能损害,结果是用药组 31%蛋白尿减少,88%肾损害进展延缓;而对照组仅 14%出现蛋白尿减少,77%肾功能恶化。随访观察 2 年后环孢素(CsA)治疗组的疗效更佳。然而停用 CsA 一周后蛋白尿易再度反跳。协和医院报道,使用环孢素(CsA)治疗膜性肾病所致肾病综合征 7 例,其中 3 例 24h 蛋白定量<0.3g,有效率为 71.43%。当蛋白尿显著下降后,重复活检可见基膜免疫复合物继续增加,作者认为环孢素(CsA)主要通过提高基膜孔径选择性和电荷选择性,降低分流滤过,促进足突重建来减少蛋白尿。但需注意环孢素(CsA)有致高血压、血肌酐水平上升、间质性肾炎等不良反应。

## 10、预后

认为 MN 临床自发缓解率为 22%~28.5%。回顾大量临床资料,对治疗或未治疗的膜性肾病患者健康搜索,10 年总体存活率约为 83%和 88%,若不考虑以往治疗,NS 患者 10 年存活率为 70%大部分患者为轻中度蛋白尿,病程呈良性经过。对于 MN 的预后诸家看法不一但多数认为妇女儿童、青年以及继发性(药物)膜性肾病患者预后较好。男性、老年发病大量蛋白尿(>10g/d)、严重高血压、严重高脂血症、早期出现肾小球滤过率下降、肾脏病理改变呈较高分期(如Ⅲ期、Ⅳ期)肾小管萎缩及间质纤维化均提示预后不良。而尿蛋白少于 3.5g/d,或发病前 3 年中肾功能正常的患者预后较好。

## 11、预防

(1) 注意休息,避免劳累,预防感染,饮食以低蛋白为主注意补充维生素避免应用损害肾脏的药物。

(2) 在药物治疗期间每 1~2 周门诊复诊,观察尿常规,肝肾功能,儿童患者应注意生长发育情况,以指导疗程的完成。

(3) 活动性病变更控制后及疗程完成后,应重复肾活检,观察肾组织病理改变情况,判断是否存在慢性化倾向,以便及时采取措施。

(4) 注意保护残存肾功能,纠正使肾血流量减少的各种因素(如低蛋白血症脱水、低血压等)以及预防感染,都是预防中不可忽视的重要环节。对于影响病人疗效和长期预后的并发症,应积极给予治疗:

(5) 感染:激素治疗易发生感染,一旦发现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。

(6)血栓及栓塞并发症：一般认为，当血浆白蛋白浓度低于 20g/L 时，提示存在高凝状态，即应开始预防性抗凝治疗。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。

(7)急性肾衰竭：肾病综合征并发急性肾衰竭如处理不当可危及生命，若及时给予正确处理，大多数病人可望恢复

## 12、饮食原则

(1)、膜性肾病病人的饮水量正常人尿量一般一天 1-2 公斤，急性肾炎、急性肾衰少尿期以及肾病综合征、慢性肾衰伴少尿浮肿患者，要控制入水量。因为喝进去排不出去，水潴留在人体内加重水肿，也易加重高血压，此时水入量以尿量加 500 毫升为宜。尿量增多后入水量可放宽。而尿量正常的患者入水量不限。另外，泌尿系感染患者如急性肾盂肾炎、尿道炎、膀胱炎等，除及时就诊服药外，多喝水、多排尿对病的康复是十分有利的。

(2)、膜性肾病人可否吃鱼、虾、蛋、肉类食物鱼虾类食物，有的肾脏病人自觉不吃，认为对肾不好，其实，此类食物为优质蛋白，在有过敏性疾病如过敏性紫癜，紫癜性肾炎时因怀疑异性蛋白过敏或有鱼虾过敏史者须慎用，一般是不需禁忌的。鱼、虾、蛋、肉类食物含丰富的动物蛋白，是人体细胞、组织主要的构造材料，对人体十分重要，进食含蛋白食物后肝脏分解，肾脏排泄，所以当肾脏功能下降时，要适当减少蛋白入量，以既满足人体代谢营养需要，又不增加肾脏负担为原则。有的患者肾脏病并不严重而不敢吃蛋白，或病情需限蛋白时而不在于都是不正确的。

(3)、不要暴饮暴食，不食用不洁食物。

(4)、有些膜性肾病病人病程长，恢复慢，经常互相讨论，交流信息、体会。需要说明的是，每人都有各自的特点，不要互相效仿。

(5)、膜性肾病病人盐、碱的摄入我们正常成年人每天摄入盐量约 5-6 克，有的地区吃盐量每人每天到 12 克，盐为氯化钠，碱为碳酸钠，苏打为碳酸氢钠，进食含钠的盐碱过多，容易使水潴留在人体内，诱发水肿，所以对肾性水肿患者应该控制盐碱入量，每人进盐 2-3 克即为低盐饮食。无盐饮食也不科学，时间长了易乏力、头晕等。

# **SGLT2 inhibitors and outcomes in diabetes and kidney disease-new hope?**

Valado Perkovic  
Australia

## 糖尿病肾病发病机制新认识

孙林

中南大学肾脏病研究所/湘雅二医院肾内科 410011

糖尿病肾病 (DN) 是导致终末期肾肾脏疾病 (ESRD) 的主要病因。在欧美发达国家, 由 DN 引起的 ESRD 大致占 45-60%, 我国占 20% 左右<sup>(1)</sup>。DN 病理变化主要包括小球与小管基底膜增厚, 系膜基质 (ECM) 增多, 系膜扩张, 足细胞及小管细胞损伤, 肾小球出现 Kimmelstiel-Wilson 氏结节, 肾小球与间质纤维化。目前 DN 治疗措施有限, 虽然降低血糖、控制血压、调节血脂可延缓本病进展, 但仍然有部分病人进展至 ESRD, 因此探讨 DN 发病机制具有重要意义并始终是肾脏病研究重点。以往有关 DN 发病机制的认识主要包括代谢异常、血流动力变化, 细胞因子、生长因子异常表达, 近年来, 随着细胞分子技术的发展, DN 发病机制有了更新的认识, 其中氧化应激 (ROS), Wnt/  $\beta$ -catenin, Notch, MAPK, TSC-mTOR、miRNA 等在 DN 发病机制的作用令人注目<sup>(3-4)</sup>。现根据文献, 结合我们以往的工作基础, 从遗传学、线粒体、巨噬细胞等视角对 DN 发病机制进行肤浅介绍。

**一、遗传学研究** 糖尿病 (DM) 病人仅 33.5% 可进展至 DN, 另外, DN 患者仅部分进入 ESRD, 提示除环境、饮食、药物控制外, 分子遗传可能在其中起重要作用。近期 GWAS 技术的发明为开展 DN 分子遗传学研究带来了极大方便。Park S 等<sup>(5)</sup> 最近报道: 在 T1DM 中, FRMD3、CARS、CHN2 等基因突变与 T1DM 发展致 DN 有关, 而 ZMIZ1、MSC 基因突变与 DN 进展致 ESRD 密切相关, 但有相关基因的功能与参与 DN 进展的机制尚有待进一步研究。

**二、细胞外基质的调节** 金属蛋白酶 (MMP) 表达是调节细胞外基质 (ECM) 的主要蛋白酶, ECM 堆积于肾组织有是 DN 小球及间质纤维化的主要原因。在众多的 MMPs 中, 目前发现 MMP1, 8, 13, 18 等参与调节 Col 1 的表达调节, MMP2, 9 作用于胶原酶表达调控, 进一步发现调节 MMPs 表达的分子主要包括 TGF- $\beta$ , ROS, AGE、miRN 及一些转录因子<sup>(6)</sup>。在 ECM 机制研究方面, Notch, Wnt, mTOR, TLRs 与 miRNA 等相关的信号通路在 DN 肾小球与小管间质 ECM 异常表达中起关键作用<sup>(7)</sup>。最近 Wolf<sup>(8)</sup> 在 Cell 文中指出: 肾组织细胞发生 EMT 仍然是 DN 肌成纤维细胞的主要来源, 并在 ECM 产生中起主要作用。

**三、小分子 GTP 酶** 小分子 GTP 酶 (small GTPase) 是真核生物普遍存在的一类分子量较小的蛋白质, 具有保守的 GTP 结合结构域。它们分为 Ras、Rho、Rap 等一系列亚家族, 其在细胞生长、发育、增殖、分化、信号传递过程中起重要作用。近年来小分子 TGP 酶在 DN 发病机制中的作用也开始受到人们重视。Danesh F 等<sup>(9)</sup> 证明 Rho 激酶 1 (ROCK1) 在 DN 足细胞损伤及蛋白尿形成中起关键作用。我们发现 Rap1 参与 DN 小管细胞凋亡, 而增加 Rap1 表达与激活可以逆转 DN 的进程<sup>(10-11)</sup>。

**四、线粒体介导的氧化损伤** 氧化应激在 DN 发病机制中的研究已进行多年。以往研究主要探讨 NADPH 氧化酶在 DN 发病机制中的作用, 但细胞内 90% 的 ROS 来源是线粒体, 而小管细胞线粒体最为丰富, 由此从线粒体角度研究 DN 小管损伤的分子机制是近期一个新的研究方向。我们发现在 DN, 高葡萄糖、AngII 等可通过线粒体动力学、线粒体氧化应激、线粒体介导的炎症小体激活、线粒体自噬等参与 DN 小管细胞损伤<sup>(12-14)</sup>。

**五、巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$**  炎症细胞因子 IL-1, IL-6, IL-7, IL-18 及 TNF- $\alpha$  等在 DN 发病机制中的作用逐年受到重视, 但炎症细胞因子的网络相互尚不十分清楚。最近 Awad 等<sup>(15)</sup> 采用 condition

**knockout** 技术发现在 DN 状态下, 肾脏局部浸润的巨噬细胞所分泌的 TNF- $\alpha$  在 DN 发病机制中起核心作用, 为此我们(16)认为巨噬细胞所分泌的 TNF- $\alpha$  在 DN 炎症细胞因子发病机制中起核心作用, 并提出靶向巨噬细胞 TNF- $\alpha$  可能成为防治 DN 的新靶点。

**小结** 随着现代细胞分子生物学技术的发展, 人们对 DN 发病机制认识不断提高, 其中遗传学研究, 线粒体介导的氧化损伤及巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  等对我们重新认识 DN 发病机制带来帮助。

## 提高对糖尿病合并肾脏损害患者肾活检的认识

汪年松

上海交通大学附属第六人民医院肾脏科 200233

2010年中国糖尿病患病率达11.6%，患病人数居全球首位；糖尿病人群DKD的患病率始终居于高位，三次调查结果分别为36.4%、35.2%和34.5%。欧美等国家ESRD的首位原因仍是DKD。2012年我国新导入的血液透析患者中18.6%为DKD，2013年上升至22.3%。

2007年由美国肾脏病基金会(national kidney foundation, NKF)在制定的糖尿病及慢性肾脏病临床实践指南(KDOQI指南)中首次提出DKD诊断，是为了区别于病理确诊的糖尿病肾小球病(diabetic glomerulopathy, DG)。DKD指糖尿病患者出现尿白蛋白增加和(或)肾小球滤过率下降，建立在多种临床指标综合考量的基础之上。DKD的正确诊断是进行有效干预的基础，对指导患者选择治疗方案和控制病情进展具有重要意义。

### 1、糖尿病肾脏疾病临床诊断局限性

DKD的诊断多靠临床经验，虽然可通过蛋白尿、糖尿病视网膜病变、血尿、糖尿病的罹病时间等作出初步判断，但都存在一定的局限性。糖尿病合并肾脏损害的患者中经肾活检病理确诊的NDRD约占33%~63%。2型糖尿病患者不经肾活检而仅靠临床诊断很难排除NDRD。微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)是目前公认的DKD早期无创诊断方法，但不具特异性，在高血压、心血管疾病、等情况下也可出现，MAU对DKD的诊断存在局限性。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)常作为临床诊断DKD的重要依据。但50%的DKD患者并不合并DR，40%的DR患者亦未出现DKD。1型糖尿病患者发生DKD时一般都伴有DR，但在2型糖尿病人群中，DR对糖尿病肾脏疾病的预测性不理想。血尿常被作为NDRD的预测因子，由于缺乏统一的诊断标准和统一的检测手段，镜下血尿作为排除DKD的诊断依据亦具有局限性。

### 2、糖尿病肾脏疾病肾活检病理诊断的必要性

积极开展肾活检病理检查能解决诊断问题，更为了采取针对性治疗措施。研究显示除IgA肾病外，膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化和微小病变在NDRD中的构成比不断增加，为NDRD主要病理类型。而这部分肾脏病变的临床表现与DKD相似，不借助肾脏病理结果往往难以鉴别。2型糖尿病患者比1型糖尿病患者的病理改变更加复杂和多样化，更需积极行肾活检以获取病理资料。目前尚缺少能够判断糖尿病肾脏疾病不同分期、预测疾病病程并有效应用于临床的无创检测方法，需要以肾脏病理做为判断其科学性的“金标准”。

病理结果对预后判断也有重要意义，出现K-W结节的患者比单纯系膜增殖的患者临床表现重、预后差；病理分期较轻DG患者进行积极干预能有效延缓病情进展；对病理分期较重的患者积极控制并发症有利于改善生存质量。

### 3、糖尿病合并肾脏损害患者肾活检的适应证

2007年KDOQI指南建议2型糖尿病患者出现以下情况需考虑NDRD的可能：(1)无糖尿病视网膜病变；(2)肾小球滤过率迅速下降；(3)尿蛋白急剧增多或突然出现肾病综合征；(4)顽固性高血压；(5)活动性尿沉渣的改变；(6)其他系统性疾病的症状及体征；(7)血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂开始治疗2~3个月内GFR下降超过30%。

2型糖尿病患者开展超声引导下肾穿刺活检较为安全。糖尿病患者肾活检术后并发症的发生率并不高于其他慢性肾脏病。需注意肾活检禁忌证：明显出血倾向和(或)凝血功能障碍、肾脏局部

活动性感染、多囊肾、孤立肾、较大肾肿瘤、肾萎缩，大量腹水、未能控制的高血压或低血压、未纠正的严重贫血（血红蛋白 $\leq 80\text{g/L}$ ）、精神疾病或不能配合者。

肾活检对合并肾脏损害的糖尿病患者明确诊断、指导治疗、判断预后和建立无创诊断方法具有重要意义，且安全性较好。因此，提高对糖尿病合并肾脏损害的患者肾活检病理检查的认识，提高疾病的诊断和治疗。

## 糖尿病肾病透析时机及透析模式的选择

刘文虎  
北京友谊医院

随着经济与社会的发展，糖尿病患者越来越多，而糖尿病肾病为其严重并发症已经成为发展中国家第一位的终末期肾病的病因。我国目前糖尿病患者已经超过 1 亿，这个患者人群也在快速上升。而糖尿病肾病导致的尿毒症也已经成为仅次于原发性肾小球疾病的第二位终末期肾病病因。有关糖尿病肾病透析时机要充分考虑患者整体状态、残肾功能水平、心肺功能水平、透析加速残肾功能丢失、透析并发症、生活质量与生活模式的影响、经济负担、糖尿病并发症程度、家庭支持程度等因素，因此，国内处尚没有统一认可的透析时机的金标准。目前主要的肾替代模式以肾移植、血液透析、腹膜透析为主，其中肾移植由于肾源问题，临床应用受到很大程度限制；现有资料显示，以腹膜透析启动肾脏替代治疗，适时转入到血液透析，可能具有较好的长期生存率。

# AKI与远端器官损伤

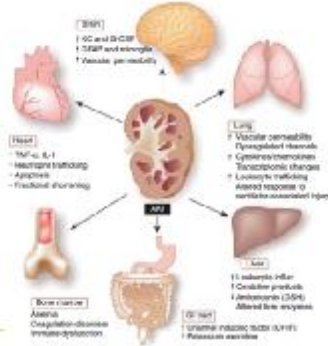
中南大学湘雅医院 周巧玲

## AKI的远端脏器损害

- n 住院重症患者中，AKI的发病率约5-20%
- n 这些患者一旦发生AKI，将面临高达40-60%的病死率，其中大部分最终死于AKI引起的肾外并发症和远端脏器损害。
- n 大量临床观察发现，AKI将导致远端脏器功能损害。
- n 其中已被动物试验阐明的可能机制包括：  
炎症级联反应失调，氧化应激，凋亡通路激活，分子表达异常，白细胞贩运等等

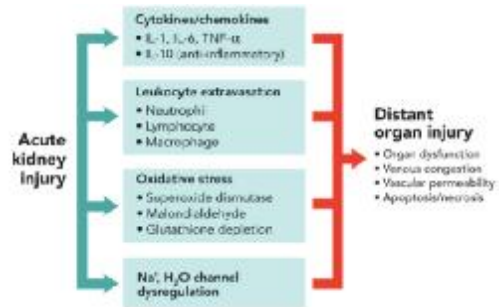
1. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012  
 2. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012

## AKI对各远端脏器的影响



The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012

## AKI远端脏器作用的普遍机制



Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012

# AKI与心脏损伤

## 急性肾心综合征（CRS 3型）

肾心综合征（CRS）：心脏及肾脏同时的病理生理紊乱，即其中一个器官的急性慢性功能不全可导致另一个器官的急性慢性功能不全。

Table 1. Cardiorenal syndrome (CRS) classification

Acute cardiorenal syndrome	CRS type 1	Altered ventricular function leading to acute kidney injury, for example, acute left heart failure, cardiac hypertensive emergency, systemic arterial hypertension
Chronic cardiorenal syndrome	CRS type 2	Chronic deterioration of cardiac function causing chronic kidney disease, for example, ischemic heart disease, hypertension, chronic heart failure, chronic heart failure
Acute noncardiac syndrome	CRS type 3	Altered ventricular function leading to acute kidney dysfunction, for example, acute pulmonary edema, acute tubular necrosis, rhabdomyolysis
Chronic noncardiac syndrome	CRS type 4	Chronic kidney disease leading to chronic cardiac dysfunction, for example, left ventricular hypertrophy, advanced atherosclerosis, events in chronic kidney disease
Secondary cardiorenal syndrome	CRS type 5	Systemic disease affecting both cardiac and renal dysfunction, for example, sepsis, systemic lupus erythematosus, diabetes mellitus

### 急性肾心综合征（3型心肾综合征）：

急性肾损伤（AKI）导致急性心损伤和/或心功能不全的发展。

*Ronco, J Am Coll Cardiol 2008, 52: 1527*

### 急性肾心综合征（CRS 3型）心肾相互作用

Systemic immune system	Immune	
	Adaptive	
Direct mechanisms	Inflammation, cytokines, and chemokines	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-18, IL-33
	Endothelial stress	RAS, NOS
	Apoptosis	Cardiac and renal cells Neutrophil infiltration
NO and RAAS	Neurohormonal activation Renin-angiotensin-aldosterone system Sympathetic nervous system	
Tissue level	Sepsis-induced cardiac myofibril dysfunction, pulmonary edema, myocardial dysfunction	
Indirect mechanisms	Fluid overload	Hypertension Hypervolemia Hypoxemia Hypercapnia
	Acidemia	Alterations in protein structure and function
	Uremic toxins	Myocardial ischemia, pericarditis

实验数据显示急性肾损伤的炎症介质，氧化应激及上调的神经内分泌系统将直接导致心脏损伤，同时，病理生理紊乱，冠脉反应性改变及心室重塑和纤维化将间接影响新功能不全。

### 急性肾心综合征（CRS 3型）心肾相互作用

急性肾损伤通过直接及间接作用影响心肌细胞，从而导致心脏的病理生理改变，最终反应为临床表现致心功能不全。

### 急性肾心综合征（CRS 3型）治疗中的挑战

**急性肾衰竭影响心功能不全患者的常规用药**

ACEI：改变肾内血流动力学，降低肾小球滤过率。  
停止使用有可能导致心衰的急性失代偿。  
除非肾功能恶化，或有低血压，高钾血症的存在，否则建议持续使用。

### 急性肾心综合征（CRS 3型）治疗中的挑战

**急性肾衰竭的治疗手段影响心功能不全的发展**

透析：急性肾衰竭中肾脏替代治疗是有必要的。  
传统透析引起的迅速的液体及电解质的交换将导致心血管不稳定。  
持续性透析技术将最大程度减少心血管不稳定性，从而更安全。

## AKI与急性肺损伤

## 定义

- n 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)
  - q 多种疾病引起的短时间 (几小时至几天) 内肾功能突然下降而出现的临床综合征
    - n 48小时内SCr上升 $\geq 0.3\text{mg/dL}$  ( $\geq 26.5\ \mu\text{mol/L}$ )
    - n 已知或推测在之前的7天内SCr上升 $\geq 1.5$ 倍基础值
    - n 持续6小时尿量 $< 0.5\text{mL/kg/h}$
- n 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)
  - q 由心源性以外的各种肺内外致病因素所致的急性进行性缺氧性呼吸衰竭。严重的ALI即急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)
    - n 氧合指数 (即动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )/吸氧浓度( $\text{FiO}_2$ ))  $< 300\text{mmHg}$
    - n 其中ARDS 定义为氧合指数 $< 200\text{mmHg}$

## 流行病学

- n AKI患病率: 1% (社区) - 7.1% (医院)
- n 医院获得AKI死亡率: 10-80%
- n 合并多脏器功能衰竭死亡率:  $> 50\%$
- n 需要RRT治疗者死亡率: 高达80%
- n 最近北大医院肾内科发表于《柳叶刀》论著报道:
  - q 2013年我国有140万-290万AKI患者住院, 总医疗费约为130亿美元
  - q AKI的住院死亡率为12.4%
  - q 16.1%的重症患者放弃治疗, 约有65.3%的患者在离院后3个月内死亡

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012.  
Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. Lancet. 2015 Oct 10;386(10002):1465-71.

## 流行病学

- n AKI与ALI是两个独立组织器官的损伤, 但当疾病发展到某种程度或阶段时, 两者之间将相互影响甚至互为因果
- n AKI合并ALI的发生率逐年增加, 其病死率也是大大增加, 在ICU中尤为常见。部分AKI合并ALI患者最终发展为多器官功能障碍综合征 (MODS) 甚至死亡。有研究显示, AKI合并ALI的病死率可高达80%
- n 美国ARDS工作组的一项研究资料显示, ALI/ARDS患者在一周内合并AKI的发生率约为35%, 其死亡率为59%, 而未合并AKI者的死亡率仅为28%

Mehta R L et al. J Am Soc Nephrol. 2002; 13(5):1350-1357.  
Liu K D, Matthay M A. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(2):578-586.



## AKI传统并发症

- n AKI传统并发症
  - q 高血压症
  - q 酸中毒
  - q 高磷血症
  - q 低钙血症
  - q 体液滞留
  - q 心包炎
  - q 出血
- n AKI非传统并发症
  - q 肺损伤
  - q 败血症
  - q 心功能不全
  - q 肠道损伤
  - q 肝损伤
  - q 免疫麻痹

Faubel S, et al. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2015 Oct 6.

## AKI呼吸系统并发症

- n 肺水肿
  - q 心源性 (液体超负荷和/或心功能不全)
  - q 非心源性 (炎症致内皮细胞损伤、凋亡、坏死)
- n 肺水清除受损 (肺上皮细胞钠离子通道和水通道减少)
- n 呼吸衰竭需要机械通气
  - q 机械通气时间延长
  - q 机械通气脱机时间延长

### Pulmonary oedema in AKI

心源性肺水肿      非心源性肺水肿

Complete recovery with fluid removal      Partial recovery with fluid removal but failure to fully resolve      Fluid removal does not improve oxygenation

正常肺组织      中性粒细胞浸润

间质水肿      间质水肿

蛋白性水肿

AKI 时肺损伤的主要特征是肺血管白蛋白通透性增加、肺毛细血管内红细胞淤积、间质水肿、局灶性肺泡出血和炎症细胞浸润

### 发病机制

- 肺-肾这两个不邻居器官存在相互平衡和交互干扰，机制极为复杂，迄今未明
- AKI相关性肺损伤的可能机制
  - 水清除失调、细胞因子介导的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等
- ALI中AKI的发生可能涉及
  - 炎症反应、细胞结构破坏、缺血再灌注损伤、氧化应激和机械通气等

### 发病机制

- 肺肾两者相互作用
  - 肺脏发生损伤后，可以通过低氧血症、高碳酸血症、呼气末正压通气、生物伤等媒介导致肾损伤，引起肾血灌注量减少，血气失衡，炎症或介导凋亡
  - 肾脏受损后，可以通过氧化应激、细胞因子/化学因子、尿毒症毒素、活化的白细胞攻击等媒介，导致液体负荷增大、肺泡细胞凋亡、钠离子、水通道功能失调、血管通透性增加，损及肺脏

### 肾脏损伤对肺的影响

- AKI对肺的影响作用可分为
  - 肾脏损伤因素：炎症反应↑、细胞因子↑、细胞坏死↑
  - 肾功能丧失因素：GFR↓、电解质紊乱/酸中毒、尿量↓、炎症因子代谢产物清除↓、毒素↑

Faebel S, et al. Nat Rev Nephrol. 2015 Oct 6.

全身系统性炎症反应是AKI患者出现肺损伤的关键机制

AKI—ALI级联效应

Faebel S, et al. Nat Rev Nephrol. 2015 Oct 6.

### 治疗

- 病因治疗
  - 血流动力学监测和管理：恢复有效血容量，改善心输出量
  - 纠正肾前性因素
  - 停用影响肾血流灌注及肾毒性药物
- 营养支持
- 治疗并发症和合并症
- 肾脏替代治疗
- 机械通气
- 体外膜肺氧合 (ECMO) ?

## 体外膜肺氧合 (ECMO)

- n 体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)
  - q 又称叶克膜, 是一种将静脉血从体内引流到体外, 再经氧合器(人工肺)氧合后由驱动泵(人工心)将血液泵入体内的中短期心肺支持技术
- n ECMO运转时, 血液从静脉引出, 通过膜肺吸收氧, 排出二氧化碳。经过气体交换的血, 在泵的推动下可回到静脉(VV通路), 也可回到动脉(VA通路)
- n ECMO根据管路回流模式分为:
  - q VV (venovenous) – ECMO: 主要用于体外呼吸支持
  - q VA (venoarteria) – ECMO: 因血泵可以代替心脏的泵血功能, 既可用于体外呼吸支持, 又可用于心脏支持

## ECMO优点

- n 肺休息: 减少对呼吸机的要求, 避免长期高浓度氧气吸入和高气道吸入压所致的肺损伤, 为心肺功能恢复赢得时间
  - q 有效的改善低氧血症
  - q 有效的循环支持
  - q 避免长时间高氧吸入所致的氧中毒
  - q 避免机械通气所致气道损伤
  - q 对水电解质及酸碱平衡进行可控性调节

## ECMO适应证、禁忌证

- n 适应证
  - q 肺换气功能障碍所致顽固性低氧血症, 氧合指数 $<100\text{mmHg}$
  - q 重症心肌炎, 呼吸、循环功能不全
  - q 严重创伤或重症感染引起的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
  - q 吸入性肺损伤或肺栓塞等
- n 禁忌证
  - q 中、重度中枢神经系统损伤
  - q 活动性出血或严重凝血功能障碍
  - q 恶性肿瘤晚期等

- n 体外生命支持协会对ECMO的使用建议:
  - q 对于 $\text{FiO}_2 > 90\%$ , 而氧合指数 $< 80$ , Murry肺损伤评分3~4分, 且预期病死率 $> 80\%$ 的呼吸衰竭患者有**较强的适应证**
  - q 难以纠正的低氧血症预期病死率 $> 50\%$ 时, 可以考虑使用ECMO

Extracorporeal Life Support Organization guidelines. [Accessed on 2011 September 15]. Available at: <http://www.elso.med.umich.edu/Guidelines.html>

## ECMO并发症

- n 肾损伤 (需透析治疗)
  - q AKI为最主要的并发症, 需要肾脏替代治疗 (36.7%-55.5%)
- n 出血
  - q 以颅内出血最为严重, 长期应用肝素和凝血因子消耗引起
- n 严重感染
- n 中枢神经系统并发症
- n 栓塞事件
- n 胃肠道并发症
- n 心脏术后出血或压塞

Crit Care Resusc. 2013;15:172-178.

- n pH值越低、乳酸水平越高、肝功能衰竭、糖尿病及**需要透析治疗的肾功能衰竭患者使用ECMO获益较低**
- n 对于抗凝禁忌证、高龄、多器官功能衰竭、重度免疫抑制、无法控制的代谢性酸中毒、预后极差的终末期病人需要**慎重考虑**

AKI的发生，特别是AKI 3期，是接受ECMO治疗患者住院死亡率的显著危险因素。而ECMO的初始泵速又与这些患者的病死率显著相关（每增加1000rpm死亡率增加33%）

*Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(10):2867-73.  
PLoS ONE. 2015; 10(10): e0140674.*

### ECMO与CRRT

- ECMO治疗中，肾功能障碍，容量负荷增加，全身水肿极为常见
- 有回顾性研究称：近50%的ECMO治疗患者存在急性肾功能不全，约36%需要进行CRRT治疗
- 联合使用CRRT可以改善肾功能障碍和降低过多的容量负荷，纠正电解质紊乱，并有助于通过消除对液体的限制和减少利尿剂的使用
- 联合应用ECMO与CRRT可以发挥各自优势
- 在进行ECMO治疗的患者中早期使用CRRT有助于改善疾病的转归

*Hoover NG, et al. Intensive Care Med. 2008; 34(12):2241-2247.*

## AKI与脑卒中

### 发生机制

- 脑出血多合并有高血压、糖尿病，导致肾脏缺血、肾小球纤维化及肾小管萎缩等均为导致AKI的基础和诱因。
- 丘脑下部损害可引起神经内分泌调节功能紊乱，导致交感神经兴奋和肾素-血管紧张素分泌增加，引起肾脑血流量下降，肾皮质发生坏死；
- 脑出血时应用甘露醇等渗透性利尿剂抑制了水钠在近曲小管的重吸收，远曲小管水钠和钾的浓度增高，引起肾小管-肾小球的反馈性滤过率下降及高渗物质对肾脏的直接损害；
- 甘露醇等脱水利尿剂大量长期使用，发热，呕吐和补液量不足等使有效循环血容量不足，肾血流量不足，引发肾前性肾功能衰竭。

### 连续床边血液净化治疗

脑卒中重症病人即使血清肌肝值轻度增加也会对病人的预后产生明显影响。临床医师必须重视急性肾损伤的早期诊断和治疗。要及时发现早期肾脏损害的标志，及时停用甘露醇，若病情无好转，给予床边血液净化，促使病人卒中后期的尽快恢复。

### 连续床边血液净化治疗

- 促进肾功能恢复，
- 维持水电解质酸碱平衡。
- 有效清除如内毒素、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症介质。

### 连续床边血液净化治疗

- n 治疗时间：每次治疗24~36 h
- n 置换液速度：输入速度为3~4 L/h
- n 血流速度150~300 ml/min
- n 抗凝方法：根据病情采用普通肝素或低分子肝素抗凝法，根据凝血功能结果调整，每4~6 h 监测活化部分凝血活酶时间APTT，保证APTT 维持在正常值的1~1.4 倍。
- n 急性期脑出血病人采用无肝素法或枸橼酸抗凝法。

### AKI 与肝损伤

### AKI与肝损伤

近期AKI 诱导的肝损伤越来越受到人们的关注，而AKI 对肝脏损伤的相关研究有限，急性肝功能衰竭很少继发于其他器官衰竭，但AKI 可造成肝功能损伤，AKI 并发肝损伤者，其病死率明显增加

Arch Intern Med 1995; 155: 1505-1511.  
Kidney Int Suppl 1998; 66: S16-S24.

### AKI与肝损伤

目前研究最显著的发现是，在动物模型中，缺血性和非缺血性（双肾切除）AKI 均可引起肝损伤。肝损伤出现在AKI 早期阶段。

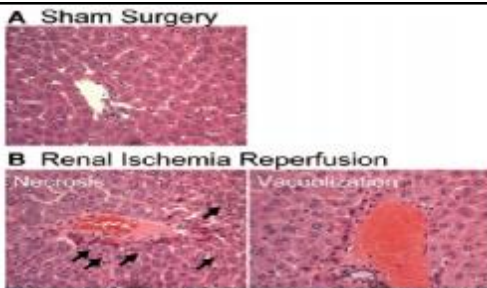


Fig. 6. Hepatic injury after acute kidney injury (AKI). Hepatic injury with increased hepatic necrosis and vacuolization after renal ischemia reperfusion. Representative photomicrograph of liver ( $\times 400$ , hematoxylin and eosin staining) of mice subjected to sham surgery (A) or to 30 min of renal ischemia and 24 h of reperfusion (B). Ischemic AKI rapidly caused nuclear and cytoplasmic degenerative changes, periportal venous hepatocyte necrosis (arrows), and marked hepatic vacuolization and congestion. Anesthesiology, 2012, 116(5):1139-1148.

### AKI致肝损伤机制

#### 白细胞浸润

Khastar等人通过近交系小鼠假手术组和双肾缺血再灌注组（IR）发现白细胞可能是AKI 致肝损伤的因素之一。

### AKI致肝损伤机制

#### 白细胞浸润

Khastar等人通过近交系小鼠假手术组和双肾缺血再灌注组 (IR) 发现白细胞可能是AKI致肝损伤的因素之一。

### AKI致肝损伤机制

#### 炎症因子增加

在AKI动物模型中, 肝脏TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A, 细胞间粘附因子-1, KC, IL-10, 单核细胞趋化蛋白-1表达增加, 而敲除TNF- $\alpha$ , IL-17A和IL-6表达后, 肝损伤程度减轻

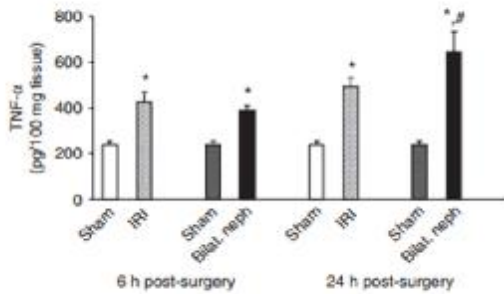


Figure 2 | Liver tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  concentrations in various experimental groups with renal injury. The

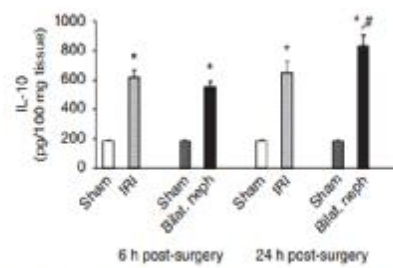
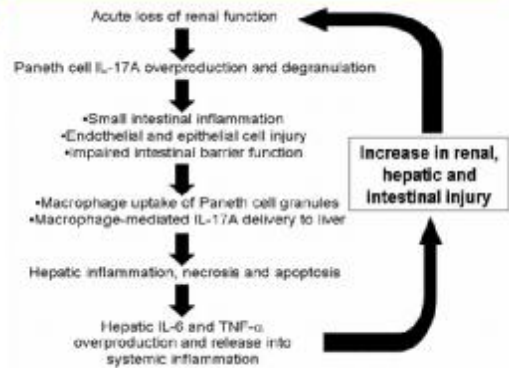


Figure 3 | Liver interleukin (IL)-10 in various experimental groups with renal injury. The concentration of IL-10 increased

### AKI致肝损伤机制

此外, ParK等人发现, AKI后血浆、肝脏和小肠中TNF- $\alpha$ , IL-17A 和IL-6显著增加, AKI可致小肠和肝损伤, 而拮抗TNF- $\alpha$ , IL-17A 和IL-6的表达后, 肝脏和小肠损伤减轻。



Journal of Immunology, 2012, 189(11):5421-5433.

ab 1mest 2011: 91-63-84.  
Journal of Immunology, 2012, 189(11): 5421-5433.

### AKI致肝损伤机制

#### 凋亡增加

AKI 致肝损伤后，肝细胞中活性caspase-3表达增加，而汇管区TUNEL阳性增加。

Kidney Int 2009; 75: 783-792.  
Lab Invest 2011; 91:63-84.

### AKI致肝损伤机制

#### 氧化应激增加，抗氧化物质减少

AKI 动物模型中发现，AKI 时肝脏氧化应激水平增加，表现为SOD, GSH减少，MDA水平的增加，而抗氧化应激药物预处理后，肝脏损伤减轻。

此外，最近发现SSAT（精胺/亚精胺-N1乙酰基转移酶），一种多胺分解代谢途径的限制酶，在肝损伤早期或AKI时表达上调，导致活性氧化物的产生增加。

Kidney Int 2009; 75: 783-792.  
J Surg Res 2002; 107: 234-240.  
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1844-1852.

### 人工肝

在某些严重肝衰竭的疾病中，紧急肝移植是治疗肝衰竭唯一有效手段，人工肝的应用为肝移植赢得时间，甚至使部分患者不需要肝移植，是目前人们研究的热点。

### 人工肝定义

人工肝治疗的机制是基于肝细胞的强大再生能力，通过一个体外的机械、理化和生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏的部分功能，为肝细胞再生、肝功能恢复创造条件或改善症状，成为肝移植的桥梁。

### 人工肝分类

人工肝分为非生物型、生物型及混合型 3 种

非生物型人工肝采用机械和物理方法进行治疗，包括血浆置换、血液灌流、血液滤过、血液透析、连续性血液透析滤过、白蛋白透析、血浆滤过透析和血浆胆红素吸附 其中以血浆置换最为常用

Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(3): 351-363

### 人工肝分类

生物型人工肝是指通过在体外培养的肝细胞的基础上建立体外生物装置代替衰竭的肝功能，临床研究及应用均处于早期阶段，以培养肝细胞为基础的体外生物型人工肝支持系统(EBAL)成为目前研究的重点。

目前国内研究较多的生物型人工肝系统主要包括HepatAssist肝脏支持系统、体外人工肝辅助装置、AMC—生物型人工肝、BLSS系统、模块型体外肝支持系统、辐射流动型生物反应器(RFB)生物型人工肝等

Wang Y, Susanto T, Lei X, et al. Biointerphases. 2010; 5(3): FA16-FA31

## 人工肝分类

混合型人工肝是联合非生物型人工肝的解毒功能与生物型人工肝的合成和转化等功能，代表了人工肝的发展趋势，因生物型人工肝处于早期临床研究阶段，其研究应用受到限制。

## 人工肝适应症

- 急性、亚急性重型肝炎患者
- 慢性重型肝炎患者
- 高胆红素血症患者
- 高内毒素血症患者
- 肝移植前的过渡治疗患者
- 肝性脑病患者
- 肝肾综合征患者等

## 人工肝并发症

- 过敏反应
- 低血压
- 继发感染
- 出血、失衡综合征
- 溶血、空气栓塞
- 水电解质及酸碱平衡紊乱等

## 人工肝疗效判断

人工肝治疗后临床疗效评价标准包括以下三个标准：

- (1) 治疗前后有效率
- (2) 患者出院时的治愈率或好转率：
- (3) 远期疗效：用存活率评价，可分治疗后12周存活率、24周存活率、48周存活率。

## 人工肝疗效判断

人工肝支持技术在肝衰竭患者和过渡到肝移植的患者治疗中取得了显著的成绩，然而仍存在着缺点。随着肝衰竭患者的不断增加，疾病负担的增加，为人工肝技术的发展及应用提供了巨大的机遇和挑战。只有充分认识了肝衰竭发生发展的病理生理机制，才能更好的设计和改进人工肝系统。

谢谢！

## 急性肾损伤的生物学标志物进展

梁馨苓 董伟

广东省医学科学院 广东省人民医院肾内科 510080

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是指短时间内出现的肾脏功能的下降或肾脏结构的损伤的一组综合征。而过去往往使用“急性肾衰竭 (acute renal failure, ARF)”来描述这组综合征。AKI 的概念的使用较 ARF 能够使临床医生更早的发现肾脏功能变化及损伤的发生。目前对 AKI 的诊断公认的诊断标准包括 RIFLE、AKIN 以及最新的 KDIGO 的 AKI 诊断标准。但以上三种诊断标准均是基于肌酐和尿素氮的诊断标准, 因此也并不能在 AKI 发生早期及时诊断 AKI, 那么就需要发现和新的生物学标志物来更早的发现 AKI, 甚至使用这些标志物来对 AKI 进行危险度分层、鉴别病因以及判断预后。

早在 2005 年就有研究发现, 在心脏手术后儿童中, 无论血清还是尿液中 NGAL 水平升高均可以早于血肌酐来预测 AKI 发生。之后一系列研究也陆续证实了 NGAL 对 AKI 的诊断价值。而且不断有新的 AKI 生物学标志物的发现, 目前循证医学证据较多的生物学标志物包括: NGAL、KIM-1、IL-18、Cystatin C、L-FABP 等。这些标志物的发现有助于 AKI 的早期诊断。但这些标记物仅在特定人群中具有较高诊断价值。且由于这些标志物只是肾脏损伤的标志, 并不能完全反映出 AKI 的病因。

近年来发现一些新的生物学标志物能够更好的预测 AKI。

在基础研究证实 AKI 早期肾小管上皮细胞短暂停滞于 G1 期, 胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)及金属蛋白酶抑制剂 2 (TIMP-2)则是诱导 G1 期停滞的重要因子。在 2013 年 Critical Care 上发表的一项研究中, 探讨了 IGFBP7、TIMP-2 对严重 AKI (KDIGO 2 级以上) 以及对 AKI 长期不良预后的预测价值。研究发现 IGFBP7、TIMP-2 不仅相比于 NGAL 等生物学标志物能够更好的预测严重 AKI 的发生, 而且与 AKI 长期不良预后密切相关。后续的一系列研究也证实其在不同人群中的应用价值。

MicroRNAs (miRNAs) 是人体内源性、非编码的小 RNA (18-22 个核酸分子), 具有调控细胞的功能。在 AKI 时, 肾小管上皮细胞肾脏 miRNAs 也发生着显著变化。因此 miRNAs 是潜在的 AKI 标志物。多项临床研究发现, miRNA-494、miRNA-21 等可以用来早期诊断 AKI 和判断 AKI 严重程度。而且不同病因导致 miRNAs 变化不同, 所以 miRNAs 将来可能用来进行 AKI 病因的鉴别。另外, 近年来轴突导向因子(Netrin-1)、簇连蛋白(Clusterin)、三叶因子 3(trefoil factor 3)、FGF-23、Klotho 蛋白等新的 AKI 生物学标志物也在一些临床研究中进行了验证。

除了新的 AKI 的标志物的继续探索外, 生物学标志物的联合应用也是目前 AKI 生物学标志物研究的方向。由于这些生物标志物具有不同的特性, 代表了不同部位 (肾小球、近端肾小管、远端肾小管)、不同病因 (缺血、脓毒血症等)、不同时间点时 AKI 的损伤, 因此联合应用现有的生物学标志物也可以提高已有的生物学标志物的诊断价值。在本课题组一项前瞻性研究中, 发现联合使用尿 KIM-1 及 IL-18 可以更好的早期诊断 AKI 及判断 AKI 的严重性。目前我们课题组正在进行一项前瞻性研究, 拟使用高通量的方法筛选出高诊断率的蛋白和 miRNAs 作为 AKI 标志物, 构建“集束化”诊断指标群, 并向临床应用型试剂盒转化。

生物学标志物除了在早期诊断 AKI 中具有较高价值外, ADQI 在第 10 届会议中也更加强调在临床中如何应用这些标志物对 AKI 进行危险度分层。根据是否具有肾脏功能 (肌酐、Cystatin C) 变化

以及肾脏损伤标志物（NGAL、IL-18、KIM-1、IGFBP7、TIMP-2 等）升高将患者分为 4 个层次：既无功能变化又无损伤标志物升高；仅有功能变化；仅有损伤标志物升高；既有功能变化又有损伤标志物升高。在近期的一项研究中，联合采用血肌酐及血 NGAL 对造影剂 AKI 患者进行分层，发现血 NGAL 和血肌酐均无升高的患者一年后主要不良事件（全因死亡、心肌梗死、透析及持续肾功能不全）发生率最低，其次是 NGAL 升高而血肌酐不高的患者，而二者均升高的患者则预后最差。这证实了损伤标志物联合功能标志物对 AKI 风险分层及预后判断的价值。

但是目前 AKI 生物学标志物还难以在临床上广泛使用，主要由于其在不同人群中的变化不同，诊断价值也不同，较难确定理想的诊断阈值。这就需要一方面不断发现新的更好的生物学标志物，另一方面在临床中对现有生物学标志物进行进一步验证，发掘其临床诊断及预测的潜力。

## AKI 0by25, 中国肾科医师应该做些什么?

付平

四川大学华西医院肾脏内科/华西肾脏病研究室 610041

急性肾损伤 (Acute Kidney Injury, AKI) 是多种原因造成的肾功能急性下降, 表现为氮质血症、水电解质和酸碱失衡、全身多系统功能紊乱, 可伴有少尿或无尿。AKI 是常见的临床情况, 具有很高的死亡风险和进展至慢性肾脏病的风险。AKI 已成为世界范围内的一个公共卫生问题。AKI 与高发病率、高死亡率、高花费紧密相关, 每年约有一千三百万病人发生 AKI, 一百七十万人死于 AKI, 远期效应: 需要透析或肾移植风险是慢性肾脏病(CKD)的 9 倍, 是终末期肾脏病(ESRD)的 2 倍。2013 年 Metha 教授等发起了一项目标为“0 by 25”的行动 (即到 2025 年前, AKI 的死亡率降至 0) 以改善全球 AKI 的诊断和治疗现状。实现这一目标很重要的一步便是确定目前全球范围内 AKI 的流行病学情况以了解疾病的负担情况。中国作为世界最大的发展中国家, 其 AKI 数据将提供重要的信息。但是到目前为止, 关于中国 AKI 的发病率数据很少。单中心的研究报道在所有住院患者中 AKI 发生率约 2.41%-3.19%, 这远远低于发达国家的报道。

北京大学第一医院的杨莉教授等人在 2013 年设计了一项全国性的住院的成人 AKI 患者的横断面调查研究, 为估计 AKI 负担提供可靠的数据、描述其特征、并显示如何在中国的临床实践的真实世界中识别和治疗 AKI。研究调查了 2013 年中国大陆 22 个省份的在学术型医院或当地医院住院的成人患者。其根据 KDIGO 的 AKI 定义和住院期间血清肌酐升高 50% 以上的定义 (扩大标准) 来评估 AKI 的发生率。共纳入了 44 家医院共计 2223230 例患者, 筛选出 154950 例 (7.0%) 怀疑为 AKI 的患者, 其中 26086 例患者通过病历回顾来证实 AKI 的诊断。通过 KDIGO 标准 AKI 的检出率是 0.99% (3687 例 /374286 例), 通过扩大标准 AKI 的检出率是 2.03% (7604 例 /374286 例)。通过这些数据, 我们估测 2013 年在中国约有 140-290 万人因 AKI 住院。这项在中国进行的多中心的 AKI 调查是我们目前所知道的样本量最大的一项调查, 涵盖了不同等级不同地域的医院, 揭示了目前中国 AKI 的现状。其研究结果发表于 2015 年 10 月的 *The Lancet* 杂志上。

此外, 无论在大学附属医院还是当地医院, AKI 的未识别率都很高, 而在识别的患者中, 有 17.6% 延迟诊断。对 AKI 的延迟认识是住院死亡率的一项独立危险因素。

随着生活方式的转变和人口结构的变化, 我国肾脏疾病的流行状况日益严重, AKI 的流行率不容忽视, 存在诊断和治疗严重不足的问题, 为我国医疗提出了巨大挑战。需通过一项由拥有足够 AKI 知识的卫生保健专业人士设计的前瞻性研究和在医院内建立有效的 AKI 报警系统的基础上才能得到解决。同时要求肾科医生提高识别该项风险的意识, 并和相关科室医师携手在对抗 AKI 之战中担负重任。路漫漫兮, 任重而道远。

## 急性肾损伤治疗进展

丁小强

复旦大学附属中山医院肾脏科,上海市肾病与透析研究所,上海市肾脏疾病与血液净化重点实验室

急性肾损伤 (AKI) 是一组临床综合征,并非单一疾病。不同病因、不同类型的 AKI, 治疗方法有所不同。总的治疗原则是: 尽早识别并纠正可逆性病因, 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。

### 一、及时纠正可逆性病因, 尽早干预治疗

在 AKI 起始期及时干预能最大限度减轻肾脏损伤, 促进肾功能恢复。强调尽快纠正可逆性病因。无论何种原因引起的 AKI, 都必须尽快纠正肾前性因素, 包括静脉补充生理盐水、改善低蛋白血症、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, 钠排泄分数  $< 1\%$  时, 干预容易奏效。2012 年严重脓毒症及脓毒性休克防治指南建议, 脓毒性休克时液体复苏的靶目标是平均动脉压  $\geq 65\text{mmHg}$ , 且需根据年龄、基础血压及其他合并症情况等进行调整, 且应在复苏 6h 内达标。但大量补液可引起容量过负荷, 使死亡率升高。既往有充血性心力衰竭史者, 容量复苏时更需小心, 注意补液速度, 以免诱发心衰。

容量与 AKI 关系密切, 容量不足和容量过多均会导致 AKI 的发生和发展。我院研究显示心脏术后早期 ( $\leq 48\text{h}$ ) 发生容量过负荷 (PFO  $\geq 10\%$ ) 的 AKI-RRT 患者 30d 死亡率显著高于晚期 ( $> 48\text{h}$ ) 发生者, ICU 期间容量过负荷 (PFO  $\geq 7.2\%$ ) 的 AKI-RRT 患者 90d 死亡率显著升高。对 AKI 高危和 AKI 患者, 需进行血流动力学和氧合指标监测, 及时调整治疗措施, 保持合适的容量状况, 预防 AKI 的发生或恶化。

应用胶体溶液 (白蛋白、血浆、羟乙基淀粉、右旋糖酐等) 扩容对 AKI 的预防缺乏有力的临床证据, 且胶体溶液价格昂贵, 因此非出血性休克时, 建议对存在 AKI 风险或合并 AKI 患者使用等张晶体溶液扩容。临床试验和动物实验均证实采用羟乙基淀粉扩容将增加 AKI 的发病率, 目前已不推荐使用。近来的研究表明高氯溶液 (0.9% 生理盐水等) 较限氯溶液增加 AKI 发生率和肾脏替代治疗 (RRT) 使用率, 因此平衡液晶体液可能是扩容的更优选择。确诊 AKI 或 AKI 发病高危患者如存在伴有血管收缩功能障碍性休克, 须应用血管加压药物联合液体复苏进行干预。

此外, 鉴于目前荟萃研究证实袢利尿剂对预防 AKI 无显著益处, 对 AKI 严重程度亦无影响, 且大剂量袢利尿剂 ( $> 1\text{g/d}$ ) 易引起耳聋等并发症, 因此, 除非是针对容量过负荷状态, 不应使用利尿剂来预防或治疗 AKI。

通过对中山医院 3245 例心脏术后患者长达 2 年的随访, 发现影响预后的独立危险因素包括 AKI、年龄、糖尿病、心肺旁路 (CPB) 时间和 ICU 时间, 即使出院时 AKI 患者的肾功能完全恢复, 仍会显著影响其预后。

### 二、营养支持治疗

维持机体营养状况和正常代谢, 有助于损伤细胞的修复和再生, 提高 AKI 患者存活率。可优先通过胃肠道提供营养。AKI 任何阶段总能量摄入为  $20\sim 30\text{kcal/kg/d}$ , 能量供给包括碳水化合物  $3\sim 5\text{g/kg}$ 、脂肪  $0.8\sim 1.0\text{g/kg}$ , 非高分解代谢、无须 RRT 者蛋白质或氨基酸摄入量  $0.8\sim 1.0\text{g/kg/d}$ , 接受 RRT 者蛋白质或氨基酸摄入量  $1.0\sim 1.5\text{g/kg/d}$ , 接受 CRRT 及高分解代谢患者蛋白质或氨基酸摄入量最高可达  $1.7\text{g/kg/d}$ 。危重病患者的胰岛素治疗靶目标为血浆葡萄糖  $6.1\sim 8.3\text{mmol/L}$ 。

### 三、并发症治疗

AKI 严重时可出现容量过负荷、急性左心衰、代谢性酸中毒、高钾血症、感染等并发症，需及时治疗。少尿 AKI 患者在病程早期且合并容量过负荷时，可以谨慎短期试用利尿药，以连续静脉滴注或缓慢推注为宜，利尿无反应且有透析指征时应早期透析。此外，虽然透析纠正高钾血症和代谢性酸中毒最为有效，但透析之前药物治疗仍极为重要。AKI 并发心力衰竭时对利尿药和洋地黄制剂疗效差，通过透析清除水分对控制容量过负荷所致心力衰竭最为有效，药物治疗则以扩血管减轻心脏后负荷为主。感染是 AKI 常见并发症及少尿期主要死因，多为肺部、泌尿道、胆道等部位感染和脓毒症，应尽早根据细菌培养和药物敏感试验合理选用对肾脏无毒性作用抗生素治疗，并注意调整药物剂量。

#### 四、肾脏替代疗法

RRT 是危重 AKI 的重要治疗手段，但 AKI 时 RRT 指征及开始时机尚未达成一致意见。

当出现威胁生命的严重并发症时应紧急透析。但 AKI 时肾功能快速减退，机体无法产生足够代偿反应，因此 RRT 指征与终末期肾病时有很大区别。AKI 时 RRT 目的不是传统意义上的“肾脏代替”，而是一种“肾脏支持”或“内环境支持”。但目前用以判断 RRT 开始时机量化指标及标准存在很大差异。多数学者认为不能仅依据血清肌酐和尿素氮的阈值决定是否开始 RRT，还需综合考虑其它因素，包括是否存在可通过 RRT 改善的疾病状态、实验室检查的变化趋势等。其中容量过负荷程度对判断 RRT 开始时机的意义，正逐渐受到重视。

危重病患者 RRT 时机的评估流程如下：患者入 ICU 后，首先判断有无 RRT 的绝对指征；无绝对指征时，则评估 AKI 的存在与否、程度轻重、发展变化和全身情况，重度 AKI 考虑行 RRT，轻中度 AKI 在综合评估后做出判断；当绝对指征和 AKI 都不存在时，需要考虑患者是否存在脓毒症休克、急性胰腺炎等“非肾性”指征。临床实践中，除患者病情外，何时开始 RRT 还应综合考虑当地医疗资源、治疗习惯、经济条件等因素。

RRT 治疗后应定期评价肾脏功能，当患者肾功能恢复到能够满足自身需要（如  $eGFR > 15\text{ml/min/1.73m}^2$ ），应终止 RRT 治疗。利尿剂可以增加 AKI 患者尿量，但并不能降低患者对 RRT 的需求及促进肾功能恢复。

AKI 时 RRT 模式的选择应综合考虑患者病情、医护人员对技术掌握程度和当地医疗资源等多方面因素，以安全、有效、简便、经济为原则。在某些临床情况下，选用 PD 治疗有一定优势，如心、胸、血管等手术后并发 AKI，患者常伴血流动力学的不稳定，且术后早期不宜全身抗凝，施行血液净化治疗有一定困难，可首选 PD 或先施行 PD 作为过渡，条件成熟时转为间歇性肾脏替代治疗（IRRT）或 CRRT 治疗。

血流动力学不稳定、同时合并急性肝肾损伤、急性脑损伤等 AKI 患者，可能更适合行 CRRT。IRRT 的主要优势是治疗的灵活性、安全性、可操作性及经济性，尤其适用于需要快速有效地控制严重高钾血等危急情况。目前认为 CRRT 和 IRRT 对患者预后的影响无显著性差异，但是在肾脏预后方面，CRRT 可能具有一定的优势。在临床实践中，IRRT 和 CRRT 非对立的，可序贯使用或互相转换应用。值得重视的是，作为传统 CRRT 的一种替换模式，延长的 IRRT 兼具 CRRT 和 IRRT 两者的优点，故近年来临床应用日益广泛，但仍需进一步深入研究。

以往有研究表明接受大剂量 CRRT 的患者有着更好预后。近年来，一些大规模临床研究（ATN, RENAL, IVOIRE 等）结果均未发现大剂量 RRT 较常规剂量 RRT 更具优势。故目前 KDIGO 指南建议，AKI 患者接受间断或延长 RRT 时每周  $spKt/V$  应达到 3.9，接受 CRRT 时透析液+滤出液总量应达到 20~25mL/kg/h。考虑到处方剂量与实际剂量的差异，CRRT 处方剂量可增加 25%。

总之，由于不同类型的 AKI 及不同临床状况可能对 RRT 的要求不同，需要的 RRT 开始时机、模式及剂量也不尽相同。因此，对危重 AKI 患者，应针对临床具体情况，首先明确患者治疗需求，

确定 RRT 具体治疗目标，然后根据治疗目标决定 RRT 的时机、剂量及模式，并在治疗期间依据疗效进行动态调整，实行目标导向的个体化肾脏替代策略。

## 重视继发性甲旁亢的早期防治

王莉

四川省人民医院肾内科 610072

继发性甲状旁腺功能亢进（SHPT）是慢性肾脏病患者常见的并发症之一。流行病学调查发现，慢性肾脏病患者 iPTH 水平随肾功能进展逐渐升高，且 SHPT 的患病率也随 eGFR 水平的降低逐渐升高。CKD 患者的 SHPT 的治疗率及控制达标率仍不理想，尤其是在非透析的 CKD 患者中。随着对 SHPT 发病机制及其带来的危害的深入认识，我们在 CKD 患者的日常管理中，应重视对 SHPT 的早期筛查及早期防治，改善 CKD 患者的预后。

### 一. SHPT 发生机制

甲状旁腺主要通过增加分泌及释放甲状旁腺激素（PTH），以调整机体由于肾功能下降导致的钙磷平衡失调，起初为一种保护性调节反应。CKD 时由于肾脏排磷能力降低，导致血磷升高，高磷血症可以刺激骨细胞 FGF23 分泌增加，FGF23 可以抑制 1- $\alpha$  羟化酶活性，抑制 1,25 (OH) 2D3 合成，促进其降解，以减少肠道磷的吸收。由于同时伴随肠道钙的吸收减少，共同刺激了甲状旁腺分泌 PTH 增加。PTH 的调节反馈机制是通过甲状旁腺上存在钙敏感受体（CaSR）和维生素 D 敏感受体（VDR）实现的，PTH 可刺激肾脏中 1 $\alpha$  羟化酶合成增加，促进骨化三醇的合成，通过增加肠道钙吸收，促进钙从骨中释放及增加肾脏钙重吸收，促进磷排泄，提高血钙水平。升高的血钙及骨化三醇被甲状旁腺上的 CaSR 及 VDR 感知，会抑制 PTH 的进一步释放，从而完成此负反馈调节。而 CKD 患者由于肾功能受损不断进展，肾脏排泄磷能力持续下降，血磷升高得不到控制，肾脏骨化三醇合成明显减少，细胞外离子钙浓度持续降低，会不断刺激甲状旁腺，导致甲状旁腺细胞增殖，甲状旁腺增生。研究证实增生的甲状旁腺中 CaSR 及 VDR 表达下调，使得甲状旁腺不能对已经足量的钙及骨化三醇做出相应的抑制 PTH 分泌的反应，导致 PTH 分泌持续增加，甲状旁腺进一步增生，进而发生 SHPT，甚至难治性的 SHPT。

### 二. SHPT 的危害

近年来的研究发现，未得到控制的 SHPT 会导致 CKD 患者系统性的器官损伤综合征，包括骨骼、肌肉系统，心血管系统，血液系统等，SHPT 也与 CKD 患者的不良预后密切相关。

1. 对骨骼，肌肉的影响：SHPT 时可致骨骼高转运、矿化不足，形成纤维性骨炎，患者出现骨骼疼痛，疼痛呈发作性或持续性，还可伴病理性骨折和骨骼畸形。DOPPS 研究发现，当 iPTH 水平大于 900 pg/ml 时新发骨折风险明显增加。患者可表现为四肢近端肌力进行性下降，表现为肌无力，有些患者会出现肌腱钙化，甚至肌腱断裂。

2. 对心血管系统的影响：SHPT 时往往伴随钙磷代谢的紊乱，导致血管钙化，包括动脉钙化及瓣膜钙化。不论有无基础心脏疾病，多个研究均发现 iPTH 升高与发生心力衰竭，心血管死亡或全因死亡相关。皮肤小动脉的钙化，可导致皮肤动脉的狭窄和闭塞，进而发生皮肤缺血性溃疡及坏疽，该症患者的死亡率极高。

3. 对血液系统的影响：PTH 可以通过下调髓系红系干细胞上的 EPO 受体表达干扰红细胞的生成；还能抑制红细胞膜上的 Na-K-ATP 酶，干扰能量代谢，使红细胞寿命缩短；还可以增加红细胞渗透脆性，加速溶血；SHPT 患者还可能由于维生素 D 的缺乏导致促红细胞生成素的减少。因此 PTH 可通过直接或间接的原因影响患者对促红素的反应，及影响红细胞的生成及丢失，加重患者贫血。

4. 对预后的影响：有研究发现 CKD 患者 iPTH 轻度升高甚至正常偏高的范围都可与全因死亡和/或心血管死亡的风险增加相关。还有研究发现，在原发性甲状旁腺功能亢进症患者以及普通老年人群中，iPTH 浓度增高也与全因死亡风险增加相关。ARNOS 队列研究、DOPPS 研究、CORES 研究以及欧洲的队列研究均发现过高的 iPTH 水平均增加透析患者死亡风险。

### 三. SHPT 的综合防治及获益

早期筛查及诊断，根据患者继发性甲旁亢的疾病进程进行综合考量，根据其疾病发展阶段，及早采取治疗，就能有效控制疾病进展。早期防治的措施主要是维持血钙磷平衡，合理使用活性维生素 D，及拟钙剂治疗。

1. 控制血磷，维持正常血钙水平：高磷血症是防治 SHPT 的首要环节，控制高磷血症主要的方法有（1）控制饮食磷的摄入；（2）透析方案的调整；（3）磷结合剂的使用。低钙血症可降低钙感受体对 PTH 分泌抑制的作用，从而促进继发性甲旁亢的发生。因此可通过口服钙剂等维持血钙在正常水平。

2. 合理使用活性维生素 D：活性维生素 D 或类似物通过作用于 VDR 减少 PTH 的合成达到治疗 SHPT 的效果，是目前治疗 SHPT 的最常见用药。其特点是能纠正 SHPT，并能降低患者死亡率、改善患者预后，部分药物可以改善 CKD 患者维生素 D 缺乏。但是可增加高钙血症以及高磷血症的风险，维生素 D 类似物具有相对较低的高钙高磷血症风险。

3. 拟钙剂(calcimimetics)能增进 CaR 对细胞外钙的敏感度, 从而在血清钙低于正常水平时也能使受体活化。当有拟钙剂存在时, CKD 患者低水平内源性钙就能对 PTH 的分泌产生抑制作用而达到治疗 SHPT 的目的。拟钙剂能有效的降低 SHPT 患者血浆 iPTH 水平而不提高血清钙或磷的浓度, 同时不增加患者全因死亡率及心血管不良事件. 有研究发现拟钙剂联合骨化三醇治疗对 PTH 的控制较单用骨化三醇效果更佳。

重视 CKD 患者 SHPT 的早期筛查，早期诊断，及时给予合理的治疗方案，控制 iPTH 水平达标，并兼顾钙磷水平，能预防 SHPT 并发症的发生，提高患者生存质量，改善患者预后。

## 重视继发性甲状旁腺功能亢进的手术治疗

张凌

北京(100029)中日友好医院肾内科 100029

继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是慢性肾脏病(CKD)患者的常见并发症。当药物治疗无效时,患者发展为难治性SHPT,不仅导致代谢性骨病,也与严重心脑血管事件有关,严重影响患者生活质量,此时需要接受甲状旁腺切除术(PTX)。2005年DOPPS流行病学资料显示美国规律透析患者4人/每100人,已经接受了PTX,随着透析龄增加,每年又有0.5/100人需要PTX,推算我国目前大约有2-4万透析患者需要PTX。

美国肾脏病基金会(K/DOQI)及日本透析医学会指南均推荐PTX作为药物治疗无效的SHPT治疗手段,可以预防骨病、骨畸形和心血管钙化等,改善预后。PTX可以快速缓解骨骼、关节疼痛、皮肤瘙痒等症状,长期随访有助于改善营养不良、失眠、抑郁、贫血等。推荐内科治疗无效的高钙血症和/或高磷血症,iPTH大于800pg/ml时应该PTX。若患者出现钙化防御,iPTH大于500pg/ml也应该手术治疗。我们结合近千例PTX经验修订手术指征:①SHPT患者iPTH持续大于800pg/mL(正常值16~62pg/mL,持续指二次以上化验结果),若合并严重的临床症状,如骨骼畸形、骨折及钙化防御等,应该尽快手术以制止恶性后果;②药物治疗无效的持续性高血钙和/或高血磷;③以往对活性维生素D药物治疗抵抗;④颈部高频彩色超声显示至少1个甲状旁腺增大,直径大于1Cm。并且有丰富的血流;⑤肝功能及凝血指标正常。

甲状旁腺切除术包括甲状旁腺全切除、甲状旁腺次全切除、甲状旁腺全切除+自体移植术式,三种术式均能快速缓解患者瘙痒、骨痛等症状,显著降低血清PTH,使血清钙、磷更容易控制在正常范围。

在PTX术后30天内,由于各种并发症的发生,患者再住院的比例高,直接威胁患者的生命。因此,及时、准确的处理PTX术后各种并发症成为未来顺利开展此项工作,提高手术质量及患者预后的关键。

PTX术后并发症包括围手术期并发症和远期并发症。围手术期并发症包括外科并发症和内科并发症:外科并发症包括切口感染、血肿和喉返神经损伤、高钾血症等;PTX术后内科并发症包括低钙血症和术后甲状腺功能亢进等;通常PTX围手术期并发症病情急、病情重,危及生命,需立即处理。

PTX术后低钙血症:血清白蛋白正常范围时,血清总钙低于2.2 mmol/L(8.8 mg/dl)(正常值2.2~2.70 mmol/L),称为低钙血症。PTX术后,由于骨饥饿综合征、肠道吸收钙减少,导致患者出现低钙血症,其发生率高达97%,通常合并低磷血症(<0.8mmol/L),出现低钙血症也是手术成功的标志。主要表现为感觉异常,如口唇或四肢末梢麻木感或疼痛;严重表现头痛、手足抽搐、惊厥、骨折、心律失常、肌痉挛等。当血清总钙<0.88 mmol/L称为低钙危象,需要立即处理。治疗原则:(1)鼓励开放高钙磷饮食;(2)术后1周内每日至少监测一次血清钙、磷,当血清钙<1.8mmol/L或出现抽搐,立即给予90mg元素钙,以90-180mg/h速度静脉泵入。需要连续静脉泵钙3天;(3)当血清钙在1.8~2.1mmol/L,每天口服补充元素钙1~2g(碳酸钙1.5g,tid,餐间口服)+活性维生素D(0.5~1 $\mu$ g tid,最大达4 $\mu$ g/d)治疗;(4)当血清钙>2.2mmol/L,可逐渐减量活性维生素D和钙剂;(5)当血清钙>2.6 mmol/L,钙剂/活性维生素D减半量或停用。当术后iPTH<60pg/ml时,选择先减活性维生素D再减钙剂的原则。

持续性 SHPT 及 SHPT 复发：前者是指术后血清 PTH>150pg/ml；复发指术后 1 周内血清 PTH<100pg/mL，以后随访中逐渐上升>150pg/ml。持续性 SHPT 需要再次手术的患者比例为 17%，SHPT 复发需要再次手术的患者比例为 83%。

基于上述原因，我们建议：（1）术前联合核素显像和由有经验医生超声检查探查增生的甲状旁腺；（2）由经验丰富外科大夫操作，能避免遗漏增生的甲状旁腺；最好选择非结节样增生的甲状旁腺组织移植至前臂；（3）术后根据血清钙、磷、PTH 值调整钙剂和活性维生素 D 的剂量，避免长期低钙<2.1mmol/L、高磷>1.78 mmol/L；当 iPTH>300pg/ml，应用活性维生素 D 或西那卡塞治疗。无动力骨病（ABD）多见于老年、糖尿病、营养不良、过度使用维生素 D 和钙剂治疗及 PTX 术后。对于 PTX 术后患者的低 PTH，较多文献提示不一定会发生 ABD，而骨活检是诊断 ABD 的金标准。对怀疑已发生 ABD 的患者，建议：（1）降低钙负荷，避免 PTH 过度抑制：减少或停用所有含钙药物（含钙的磷结合剂、活性维生素 D 等）；使用低钙（1.25mmol/L）透析液；对血磷偏高的患者使用不含钙不含铝的磷结合剂（司维拉姆、碳酸镧等）。（2）补充 PTH：对术后甲状旁腺组织冷藏的患者可进行甲状旁腺再移植术或应用外源性补充人工 1-34PTH。

## 透析患者血管钙化的防治进展

杨宁, 林洪丽

大连医科大学附属第一医院肾内科, 大连医科大学肾脏病研究所 116001

心血管疾病是透析患者首位死亡原因, 占透析患者全因死亡率的 45%。透析患者血管钙化使得动脉将硬度增加、动脉粥样硬化, 增加心血管事件的发生。因此血管钙化是心血管疾病的主要危险因素, 与透析患者心血管疾病发病率高和死亡率高密切相关。

管钙化过程是在环境因素作用下, 基因介导的多种细胞和相关因子参与的主动过程, 这一过程的中心环节是血管平滑肌细胞转分化为成骨样细胞, 并分泌促进矿化的骨相关蛋白表达, 促进钙盐沉积。血管钙化发生的机制包括传统因素: 高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、老年、早发的 CHD 家族史等; 和非传统因素: 高磷血症、高钙血症、高钙磷乘积、甲状旁腺功能亢进、维生素 D、透析龄、贫血、高骨保护素、低胎球蛋白 A、慢性炎症、营养不良。其中在非传统因素中, 高磷血症、钙化抑制因子升高以及基质金属蛋白酶活性降低是参与血管钙化的重要因素。

如何防止透析患者的血管钙化发生? 从以下几个方面进行 (1) 防治高磷血症: 建议控制透析患者高磷血症以降低血管钙化风险, 防治措施包括控制磷的摄入, 选择性使用磷结合剂以及增加血液透析频率和时间; 对合并血管钙化的高磷血症患者, 建议使用非含钙磷结合剂。2013 年 Lancet 发表的 meta 分析结果显示与含钙的磷结合剂相比, 非含钙磷结合剂可减轻 CKD 患者冠状动脉钙化的进展, 可能因此降低了透析患者的全因死亡率。(2) 防治高钙血症: 避免透析患者高钙血症以降低血管钙化风险, 减少饮食或药物中钙元素的过度摄入、使用低钙透析液、对于高钙血症持续存在或反复发作的患者, 不推荐使用含钙磷结合剂, 避免增加血管钙化风险。(3) 治疗继发性甲状旁腺功能亢进症: 活性维生素 D 及其类似物 (帕立骨化醇和马沙骨化醇等)、拟钙剂、实施甲状旁腺切除手术、避免长期过大剂量使用活性维生素 D 及其类似物, 引起体内维生素 D 水平过高和过度抑制 iPTH 水平、使用活性维生素 D 及其类似物过程中应监测血钙和血磷水平, 避免高钙和高磷血症的发生。

(4) 甲状旁腺切除术: 药物治疗无效或者在治疗过程中出现不能控制的矿物质代谢异常, 则需要手术切除甲状旁腺、抑制骨质疏松药物焦磷酸盐类似物和二膦酸盐、充分透析、调脂治疗。

我们的研究构建高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化模型, 研究核心岩藻糖基化修饰对高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化的影响。研究表明血管平滑肌细胞钙化时核心岩藻糖基化修饰增强; 抑制核心岩藻糖基化修饰能减轻钙化, 这种作用可能是通过抑制 TGF $\beta$ 1/smad2/3 信号通路活性实现的。进行了维持性血液透析患者桡动脉增强指数与腹主动脉钙化指数、颈动脉内膜厚度相关性临床研究, 桡动脉增强指数可能成为检测维持性血液透析患者血管损伤更早的指标, 从而早期预测 CVD 的发生, 为血液透析患者的血管钙化提供更为早期的检测方法。

## 重视透析中心的质量管理

孙雪峰

解放军总医院、肾脏疾病国家重点实验室暨国家慢性肾病临床医学研究中心 100853

据 CNRDS 数据,截止 2014 年底我国有 4047 家血液透析中心,1017 家腹膜透析中心;在血液透析患者 33.9 万余人,腹膜透析患者 4.8 万人。但是,我国血液净化发展不均衡。大型血液净化中心的设备、治疗水平以及患者存活时间、死亡率已经接近国际先进水平;但是全国的整体水平中,患者生存率与重要并发症治疗达标率仍处于较低水平。因此,透析中心的质量管理是目前提高全国整体透析水平的最为重要的工作。

### 一、医疗质量管理与控制

医疗质量管理是指按照医疗质量形成的规律和有关法律、法规要求,运用现代科学管理方法,对医疗服务要素、过程和结果进行管理与控制,以实现医疗质量系统改进、持续改进的活动过程。Avedis Donabedian 在 20 世纪 60 年代提出了卫生服务质量的三维内涵:结构质量、过程质量和终末质量。结构质量在保证医疗质量正常运行的物质基础和必备条件;过程质量贯穿医疗服务全过程,直接影响终末质量;通过终末质量分析,可不断总结经验教训、改进结构质量和过程质量。因此,医疗质量管理是资源投入、诊疗过程和治疗结果的全过程质量控制。

透析中心医疗质量管理的目的:①完善适合我国国情的血液透析医疗质量管理与控制体系;②促进血液透析医疗质量管理与控制工作的规范化、专业化、标准化、精细化;③提高医疗服务同质化程度和整体水平,缩小地区、不同等级医院间的差距;④改善医疗服务,提高医疗质量,保障医疗安全;⑤为国家制定卫生保健政策提供技术支持。

透析中心医疗质量管理的工作原则:以病人为中心,以提高医疗质量为目的;注重医疗过程管理与控制,预防为主;充分利用信息化手段;建立长效机制,体现持续改进和系统性改进;依托广大医护人员,强调全员参与。

### 二、我国血液透析的治疗现状

从 2011-2014 年 CNRDS 数据来看,50 岁以上透析患者逐年增多,3 年以上透析龄的患者逐年增多,但患者平均生存期与国外相比仍存在较大差距,死亡患者平均透析时间仅仅 2.4 年。新导入患者的死亡率逐年下降,但每年仍有 10000 余名的透析患者退出。心脑血管疾病仍然占在透和新导入患者的死亡病因的 60%。在重要并发症防治上,2014 年透析前血压 < 140/90mmHg 达标率 44.50%,血红蛋白 > 100g/L 的达标率 52.98%,血清钙 2.10-2.50mmol/L 达标率 52.61%,血清磷 1.13-1.78mmol/L 的达标率 35.26%,iPTH 正常值高限 2-9 倍的达标率 53.94%,血清白蛋白 > 35g/L 的达标率 80.11%。因此,我国目前血液透析的整体水平仍然不容乐观。

特别是,临时中心静脉导管使用率占维持性血液透析患者 17%以上,新导入患者的 44%以上;高通量透析器使用比例虽然逐年增多,但 2014 年仅仅 23.7%;乙肝、丙肝、梅毒和 HIV 标志物的检测率,每年维持性血液透析患者不足 30%,新导入患者不足 60%。患者每周平均透析次数和透析时间虽然逐年增加,但 2014 年仅仅 2.5 次和 9.8 小时。此外,透析登记数据不完整、血液净化管理标准执行不佳普遍存在,加之我国目前透析患者医疗资源分配不合理,因此透析中心的质量控制任重道远。

### 三、提高血液净化医疗质量管理与控制的策略

首先，加强透析中心从业人员的学习、执行国家相关法规和行业规范的认识与能力，加强登记人员培训和患者教育是当务之急，也是开展全国透析中心医疗质量管理的基础。其次，改进目前透析登记系统，建立实时数据抓取模式，避免错误登记，有效提高登记数据质量，减少登记人员工作量，也是需要开展的工作。更为重要的是，建立基于全国血液净化病例信息登记系统数据、结合医疗质量现场检查的长效、实时、动态的医疗质量控制机制；加强透析关键技术的研究和规范建立；在已经提出血液透析、腹膜透析及血管通路的诊疗技术的医疗质量控制指标基础上，进一步修订《血液净化标准操作规程》和《腹膜透析标准操作规程》，并继续组织全国培训。这是进一步提高我国透析中心医疗质量管理的保障。

总之，透析中心质量管理无需设备和过多的费用，需要的是责任心和认真的工作态度。持续开展血液净化病例信息登记，持续质量控制与改进，提高血液净化医疗质量和水平，提高尿毒症患者的救治率和生存质量。是血液净化医护人员不可推卸的责任。

## 腹膜透析治疗新观念及临床实践

刘伏友

中南大学湘雅二医院

腹膜透析（PD）是普遍公认的肾脏替代治疗有效方法，最近 *Lancet* 杂志再次强调 PD 治疗终末期肾脏疾病（ESRD）与血液透析一样有效。目前全球 ESRD 患者选择 PD 比例相对较低，且存在明显地区差异，但近年 PD 优势已渐被重视，一些地区如香港、泰国等将 PD 作为首选肾脏替代治疗，墨西哥 PD 患者比例高达约 60%。我国 PD 患者人群正逐年增长，我国目前 PD 患者比例 >10%，现有 PD 患者约 5 万。据初步统计，2014 年湖南地区现存 PD 患者 2812 人，较 2008 年增长 3.5 倍。湘雅二医院腹透中心现存 PD 患者 360 人，TOT 和 DOR 分别为 36.7% 和 18.2%。近 20 年我们开展了系列 PD 临床实践与基础研究，其主要用于临床运用的成果为：1、采用耻骨联合上为起点的新 PD 置管定位法，明显减少了 PD 引流不畅率（<1.5%）和漂管的发生；2、“腹腔冲洗-抗生素注入-停透干腹”等早期诊断和早期综合治疗。使腹膜炎发生率明显减低（1 次/81.8 病人月），腹膜炎治愈率明显提高；3、早期 APD 治疗，明显改善了 PD 患者早期并发症，提高了病人的生活质量，改善了腹膜功能，PD 病人的生存率明显提高。为腹膜透析的普及与临床应用做出了一定的贡献。

由于 PD 具有其独特优点，如 PD 与 HD 生存率相当，残余肾功能保护好、血流动力学影响小、费用低于 HD 等，因此，未来 PD 仍不可为 HD 所替代。但如何减少 PD 并发症、改良透析模式、提高透析效能是 PD 发展之核心。腹膜炎是 PD 的重要并发症，早期诊断、合理治疗是有效治疗 PD 腹膜炎的关键。腹透液中 IL-1 $\beta$ 、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、CXCL-8、MMP-3 等炎症因子水平可望作为 PD 腹膜炎早期诊断的生物标记物，另外，我们尚发现腹透液中降钙素原（PCT）的水平，能较好提示早期 PD 腹膜炎的发生。除抗生素使用外，新型疗法，如抗菌蜂蜜局部疗法等也被尝试用于 PD 腹膜炎的治疗。另外，PD 营养不良发生率高，并与炎症、死亡率明显相关。因此，早期、正确的营养评价以及合理 PD 营养的改善措施值得重视。

由于高葡萄糖、低 PH、塑化剂等腹透液的生物不相容性及尿毒症毒素等因素，长期 PD 最终导致腹膜纤维化。我们研究发现：腹膜间皮细胞 EMT 在触发腹膜纤维化中发挥重要作用，TGF- $\beta$ 、CTGF、PI3K/Akt、Wnt 等多个信号参与其中；新近我们还发现：泛素相关蛋白 Smurf2、泛素蛋白酶 USP4 也参与调节该过程。并且在 PD 状态下，存在多种 miRNA 表达失常，如 miR129 表达明显下降，并通过调节其下游 SIP/SOX4 蛋白参与 PD 过程中 EMT 的发生，因此，我们提出：腹透流出液 miRNA 表达检测可作为 PD 相关腹膜纤维化的重要分子标记物。最新文献表明，IL-17A 抗体、内皮素-1（ET-1）拮抗剂、干细胞治疗可有效保护 PD 腹膜纤维化损伤。

PD 病人个体化透析模式可有效提高 PD 透析效能，改善 PD 患者生存质量和提高其存活率十分重要，目前全世界腹透专家普遍认同并进行了大量的临床研究。PD 透析模式直接影响透析效能，制定合理、近年，自动化腹膜透析（APD）备受关注。由于其操作简单、安全，模式灵活、自动化等优点，对毒素清除、容量负荷控制、腹膜炎感染率等方面均优于 CAPD，也明显延长了 PD 患者存活率，现已成为发达国家最主要的 PD 透析模式，但在发展国家由于经济等因素，其比例较低，因此，APD 广泛应用成为 PD 发展的一个重要方向。

仿生学在临床实践中有着特殊意义和广阔的发展前景。专家们根据正常肾脏清除代谢产物的生理功能研制一种可穿戴式 PD 新模式更有效延长透析时间、提高透析效能，改善生活质量，提高病人生存率，使病人能接近正常人的生活，正在研究中。

## 如何改善腹膜透析患者的远期预后

方炜

上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科,上海市腹膜透析研究中心 200127

近年来,腹膜透析(腹透)患者的长期预后有了明显改善。影响腹透患者长期预后的主要因素有:1.不可调整因素如年龄、性别、种族、遗传背景、糖尿病、ESRD原发病、腹透龄等;2.可调整因素包括残肾功能、透析充分性、腹膜功能、心血管并发症、营养与炎症状态、腹透相关感染、腹透中心的规模和经验、管理、患者宣教等。针对可调整因素给予患者综合治疗有助于改善患者的远期预后。

残肾功能是腹透患者心血管死亡率以及总体死亡率的独立危险因素。对CANUSA研究结果的再分析表明,残肾肾小球滤过率每增加 $5\text{L}/\text{wk}/1.73\text{m}^2$ ,死亡相对危险度下降12%;24小时尿量每增加250ml,死亡相对危险性下降36%。另一项大规模多中心随机对照的ADEMEX研究进一步证实了残肾功能对腹透患者生存率的重要性。有残肾功能的腹透患者较无尿患者血浆白蛋白浓度高、营养不良的发生率低。残肾功能也是炎症状态产生的独立危险因素,并进一步影响患者的心血管并发症的发生率。残肾功能对维持腹透患者容量平衡有重要的作用,并且残肾功能的丢失与透析患者LVH的发生密切相关。近来多项回顾性研究提示,残肾功能的丢失可能与腹透相关腹膜炎发生有关。此外,残肾功能对钙磷代谢、生活质量等方面均有重要作用。因此对有残肾功能的患者应积极延缓残肾功能的丢失。

透析充分性与腹透患者的预后相关,容量平衡在腹透充分性指标中的地位日益得到重视。EAPOS研究报道超滤量 $>750\text{ml}/\text{d}$ 的腹透患者的生存率显著高于超滤量 $<750\text{ml}/\text{d}$ 的患者。NECOSAD研究也发现每天的超滤量是影响腹透患者生存率的独立危险因素。Ates等在一项125例患者随访3年的研究中发现钠和液体的清除(尿液+腹透液)均是腹透患者死亡的危险因素。新近一些采用BNP作为机体容量标志物的研究支持容量控制与腹透患者的生存率密切相关。所以容量平衡是营养患者预后的重要因素,临床上可采用以下策略以达到容量平衡:限制水分和盐的摄入、保护残肾功能、使用利尿剂、缩短留腹时间或增加腹透液葡萄糖浓度增加超滤、保护腹膜功能等。

腹膜功能也是影响腹透患者远期预后的重要因素,腹膜功能的维持是长期腹透治疗的基础。腹膜长期持续地与非生理性透析液接触会引起腹膜血管新生和纤维化,腹膜转运增高,超滤功能下降,并与包裹硬化性腹膜炎的发生有关;残肾功能下降具有促炎症作用,并引起对高糖透析液的需要量增加从而加重了腹膜损伤。保护腹膜功能的策略包括:避免过多使用高糖透析液(避免葡萄糖浓度过高、透析剂量过大,限制盐摄入,使用利尿剂等),保护残肾功能,预防腹膜炎,使用可能对腹膜有保护作用的ACEI/ARB类药物、生物相容性好的透析液等。

随着腹透连接技术的不断改进和发展,腹透相关感染的发生率虽有明显下降,但腹膜炎仍是腹透患者的严重并发症,腹膜炎发生率每增加0.5次/年,患者的死亡风险增加4%。腹膜炎是引起腹透患者技术失败的首要原因,可引起16-18%的患者拔管,并可导致3-5%的患者死亡。因此预防腹透相关感染的发生以及规范的治疗对改善患者预后具有重要作用。定期检测感染率和细菌谱、置管时预防性使用抗生素、正确放置导管、规范的出口处护理、加强患者教育和培训、侵袭性操作中预防性使用抗生素、避免腹泻和便秘、治疗低钾血症、纠正低白蛋白血症、持续质量改进等均是预防腹膜炎的重要措施。

此外,腹透中心的规模和经验、中心管理、患者宣教等均与腹透患者远期预后密切相关。

综上，残肾功能、透析充分性、腹膜功能、心血管并发症、营养与炎症状态、腹透相关感染、腹透中心的规模和经验、患者宣教等均是影响腹透患者长期预后的重要因素，在临床实践中应采取多方面的综合措施改善腹透患者的远期预后。

## 腹膜透析相关腹膜炎的治疗与预防

杨琼琼

中山大学附属第一医院 510080

随着中国人口老龄化及生活方式改变，慢性肾脏病和终末期肾病（ESRD）患者增长迅速，在有限的医疗资源有限下对 ESRD 患者的治疗成为巨大的挑战。而腹膜透析具有简单易行，治疗费用低，适合居家治疗，以及透析患者有更自由的生活方式等优点，尤其适合中国国情。随着透析技术的提高，腹膜透析相关腹膜炎的发生率和住院率逐年下降。但是随着腹透患者透析龄增加，抗生素耐药性的增加，目前腹膜炎仍是腹透患者常见且严重的并发症，仍是导致腹透技术失败、拔管以及退出的重要原因，是腹透患者住院率、死亡率增加的主要原因。腹膜透析相关性腹膜炎的治疗任重而道远。

### 一、腹膜透析相关腹膜炎流行病学和临床结局

腹膜透析相关腹膜炎的致病菌主要包括凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假单胞菌、肠杆菌、真菌等，比较不同病菌的临床结局可以看出 G-菌治愈率并不乐观，能导致一定的死亡、复发和拔管。我院腹膜炎发生率为 0.151/病人年，治愈率为 79%，仍导致一定的死亡、拔管、治疗后再发、复发和重现。其中大肠杆菌为最主要致病菌，占 60%，且耐药性增加。2006 至 2011 年研究结果显示，大肠杆菌对氨苄青霉素、头孢唑林、头孢吡肟、头孢他啶的耐药性显著增加。ESBL 发生率平均为 35.5%。我院 Feng XR 等研究发现大肠杆菌腹膜炎的复发和重现率明显高于非大肠杆菌腹膜炎（11.1% vs. 4.7%， $p=0.01$ ；26.7% vs. 8.1%， $p<0.001$ ），且 ESBL 阳性的初始有效率明显低于 ESBL 阴性者（59.4% vs. 86.2%， $p=0.004$ ），复发和重现率均高于后者（37.5% vs. 17.2%， $p=0.03$ ；40.6% vs. 19.0%， $p=0.02$ ）。

### 二、腹膜透析相关腹膜炎诊断

腹透患者具备下列三项中的 2 项或 2 项以上即诊断为腹膜炎：腹痛、腹透液浑浊、伴或不伴发热；腹透液 WBC $>100$  个/ul，中性粒细胞 $>50\%$ ；腹透液培养有病原微生物的生长。ISPD 要求各中心培养阳性率 $>80\%$ ，提高透析液培养阳性率有助于腹膜炎的诊断。

腹膜炎诊断明确后需分析其原因，以便针对病因进行治疗。腹膜炎发生的原因主要包括接触污染：透析液交换时污染、碘伏帽重复使用、透析液袋破损及透析导管或连接导管破损或脱落；皮肤出口处和隧道感染：出口处分泌物培养，隧道行程压痛可行隧道超声检查；出口处或鼻腔携带细菌；便秘、腹泻或肠道感染：反复发生者腹部超声或 CT 排除腹腔脓肿；胃（肠）镜排除胃肠道憩室或慢性结肠炎等；最近一次腹膜炎发生情况：是否较长时间使用抗生素；医疗操作：肠镜等内窥镜检查或牙科手术；接触宠物、导管生物膜形成等。明确病因后需对患者进行宣教，对于预防腹膜炎的发生尤为重要。

### 三、腹膜透析相关腹膜炎治疗

腹透相关腹膜炎的治疗原则：①尽早有效地治疗；②目标在于迅速控制感染以及保护腹膜功能：在经验用药前留取标本培养；正确选用抗生素并足疗程治疗；适时拔出透析导管，重视腹膜保护；对于长透析龄及免疫功能低下腹透患者，重在挽救生命；③纠正腹膜炎发生的原因，预防腹膜炎发生。

具体治疗包括初始治疗和后续治疗。初始治疗：①在经验用药前留取透出液（留腹 $>4$  小时）：细胞计数、分类、革兰染色和病原菌培养。②更换连接短管；透出液加入肝素（500IU/L，4mg/L）

冲洗至清，并预防纤维素阻塞透析管。③经验用药应同时覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌。④中心个体化选用抗生素：根据各中心细菌学监测的情况，结合患者既往腹膜炎史。我院方案为：第一代头孢菌素（如头孢拉定 1g、头孢唑啉 1g）和第三代头孢菌素（如头孢他定 1g）立即留腹 4 小时；并于当晚再留腹过夜。⑤密切观察治疗反应：腹痛及腹部体征变化；透出液的混浊度、细胞计数；是否存在肠梗阻、肠穿孔等外科情况：腹部平片。⑥对症处理：透出液混浊较重：适量肝素（500IU/L，4mg/L）或腹腔内使用尿激酶。⑦透析方案的调整：腹膜炎时腹膜通透性增高，超滤减少可导致水负荷增加，应及时调整避免发生充血性心衰。后续治疗：①若 48 小时内症状改善（腹痛症状消失，透出液转清）：ISPD 推荐根据培养和药敏结果，调整抗生素并选用敏感的窄谱抗生素进行治疗；我院方案为可继续上述针对 G（+）或（-）抗生素治疗，疗程根据不同病原菌确定，通常 2 周，金葡菌、铜绿假单胞菌和肠球菌等引起的腹膜炎，建议 3 周。②如 48h 无改善：重新评估腹膜炎病情及合并症：复查白细胞计数和分类及微生物培养（抗生素清除技术）；评估是否存在外口和/或隧道感染；是否存在肠梗阻、消化道穿孔及胰腺炎等情况。根据革兰染色和细菌培养及药敏的结果进行药物的调整。③5 天后仍无临床改善，建议拔管。④合并存在外口和/或隧道感染、腹腔内脓肿、导管细菌定植，建议拔管。

对于不同常见致病菌感染的腹膜炎具有各自特点，其治疗也具有各自不同的特点。治疗上应予以注意。

复发性腹膜炎定义为上一次腹膜炎治疗完成 4 周内再次发生，致病菌相同，或是培养阴性的腹膜炎。发病原因包括：隐性隧道感染或导管生物膜形成（常见葡萄球菌）；腹腔内脓肿或病变（常见肠球菌、革兰阴性菌包括假单胞菌感染）。初始治疗选用上次有效的治疗方案，有效需延长疗程达 3 周；初始治疗无效考虑细菌耐药：根据药敏调整，甲氧西林耐药金葡菌或表葡（MRSA 或 MRSE）可考虑加用 RFP；若调整治疗 48-96 小时无改善：可考虑拔管；若临床改善后再发感染，推荐拔管。对于频繁复发的腹膜炎，即是指患者在半年内反复发生 3 次以上的腹膜炎。发生原因可能是操作问题、菌膜形成等。其常见的病原菌包括葡萄球菌属、大肠埃希菌。我中心探索的长程抑菌疗法为频繁复发腹膜炎患者挽救导管治疗的一种新的尝试，但需注意观察和及时处理可能的相关副作用，如药物过敏、肝功损害、菌群失调等，必要时需及时拔管。

难治性腹膜炎定义为合适的抗生素治疗 5 天后症状不改善。治疗需及时拔管保护腹膜，以备将来的腹膜透析，防止合并症和死亡率。

对于拔除导管的指征 ISPD 推荐对于复发性腹膜炎、难治性腹膜炎、真菌性腹膜炎和难治性导管感染，应拔除导管。重点始终要放在保护腹膜而不是挽救腹透管上（观点）。我们中心的拔管指征包括：难治性腹膜炎、真菌性腹膜炎和难治性导管感染；合并肠梗阻、消化道穿孔、胰腺炎等重症腹膜炎；长程抑菌治疗无效的复发性腹膜炎。拔管时应剪取腹膜透析导管末端进行培养和药敏检测以指导后续用药。拔管后应继续完成后续抗感染治疗的疗程。腹透管再置与腹膜炎治疗时间间隔无确切数据，推荐间隔至少为 2-3 周，真菌性腹膜炎的重新置管时间可能应更长；对于严重腹膜炎常导致腹腔粘连或腹膜衰竭不能重置腹透管，但目前并没有有效的手段去预测和评估是否发生这些情况。

#### 四、腹膜透析相关腹膜炎预防

应从多方面策略预防腹膜透析相关腹膜炎，包括：①标准化腹透置管术；②对于腹膜透析相关感染进行病因分析和病原学分析，持续质量改进 CQI。；③出口处和隧道感染预防；④医疗操作前预防使用抗生素；⑤实时动态腹膜炎发生率数据监测与反馈；⑥我中心率先提出和建立卫星中心示范模式，通过卫星中心去照看农村地区的患者，提高边远地区的腹透质量，减少腹膜炎，并获得非常好的临床效果。

综上，我国腹透患者日益增多，腹透相关腹膜炎也成为一项严峻的挑战。应注重早期诊断，早期治疗，对有拔除导管适应症的患者应适时拔除，保护腹膜功能而不是导管。对不同致病菌所致腹膜炎应注意各自不同的特点和采取相应的治疗策略。同时应积极寻找和纠正腹膜炎发生的原因，多方面预防腹膜炎发生。

## 腹膜透析在AKI中的应用

上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科  
倪兆慧

**JAMA** Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study  
Shigehisa Uchino, John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, et al  
JAMA. 2005;294(7):93-99 (doi:10.1093/jama.294.7.93)

Online article and related content current as of April 23, 2005.

**Table 2. Prognostic Performance of Acute Renal Failure and Mortality by Country**

Country	No. of Participating Centers (N = 170)	No. of Patients (N = 170)	Period Mortality (95% CI), %	Standardized Mortality Ratio (95% CI)	
Austria	3	121	1.15 (0.7-2.0)	27.3	25.4 (17.7-32.1)
Belgium	3	109	0.87 (0.5-1.5)	43.2	37.7 (30.1-45.2)
France	4	152	1.14 (0.8-1.6)	43.8	38.2 (31.1-45.6)
Canada	2	33	1.03 (0.5-1.9)	38.8	35.8 (28.8-42.8)
China	2	27	1.16 (0.5-2.5)	48.1	41.0 (30.1-51.9)
Germany	1	21	0.9 (0.2-3.5)	14.8	11.0 (1.8-19.7)
Italy	2	126	1.32 (1.1-1.6)	38.4	31.2 (25.8-36.6)
Japan	1	6	2.4 (0.3-8.9)	63.2	48.0 (14.0-100.0)
Spain	1	26	1.14 (0.5-2.1)	41.3	37.0 (24.4-49.6)
United States	1	18	1.1 (0.4-3.1)	61.3	50.0 (35.4-64.6)
UK	3	128	1.14 (0.8-1.6)	32.0	30.0 (24.1-35.9)
Sweden	2	26	1.14 (0.5-2.4)	48.8	44.0 (34.1-53.9)
Finland	2	112	1.03 (0.7-1.5)	48.8	39.0 (32.0-46.0)
Norway	2	88	1.2 (0.7-1.7)	48.8	42.0 (35.0-49.0)
Portugal	2	26	1.16 (0.7-1.8)	55.7	49.0 (40.0-58.0)
Poland	1	11	2.0 (0.5-8.9)	88.9	81.0 (55.0-108.0)
Singapore	2	31	1.3 (0.7-2.4)	58.4	54.0 (45.0-63.0)
Spain	2	14	1.0 (0.4-2.4)	26.2	24.0 (18.0-30.0)
Sweden	1	6	1.2 (0.5-2.7)	29.7	27.0 (18.0-36.0)
Switzerland	1	24	1.2 (0.6-2.4)	44.4	38.0 (30.0-46.0)
United Kingdom	1	22	1.0 (0.4-2.4)	63.7	57.0 (45.0-69.0)
United States	1	124	1.1 (0.8-1.5)	44.7	38.0 (32.0-44.0)
USA/Italy	1	28	1.2 (0.5-2.7)	35.8	30.0 (22.0-38.0)
Overall			1.2 (1.0-1.4)	46.8	40.0 (35.0-45.0)

**危重症患者发生AKI者死亡率率高!**

## Acute PD

- The first modality of RRT used for AKI
- In 1923, Ganter performed PD on a pt with obstructive AKI caused by bilateral ureteral obstruction related to a uterine neoplasia, using a rigid catheter and saline as dialysate
- In 1938, Rhoads reported the use PD in two AKI pts, showed removal of urea nitrogen in the dialysis effluent liquid.
- In the 1970s, acute PD was widely accepted for AKI treatment
- But its practice declined progressively in favor of extracorporeal blood purification techniques
- Currently, PD is certainly not the most frequent employed RRT technique in AKI pts across the world

## Composition of PD solutions

Sodium, mmol/l	132-134
Potassium, mmol/l	0-2
Calcium, mmol/l	1.25-1.75
Magnesium, mmol/l	0.25-0.75
Chloride, mmol/l	95-106
Lactate, mmol/l	35-40
Glucose, g/dl	1.5-4.25
pH	5.5

## PD可有效清除AKI患者体内毒素、纠正酸碱失衡

Parameters	Before PD	After PD
Blood urea		
Range	181-240	65-85
Mean	170	71
Sr. Creatinine		
Range	8-16	4.2-7.2
Mean	9.5	4.5
Arterial Blood gas		
pH	7.20 (6.98-7.27)	7.31 (7.21-7.34)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	14 (11-16)	21 (18-22)
Serum electrolytes		
Na	125 (120-134)	124 (100-128)
K	4.8 (3.5-5.5)	3.4 (3.1-4.2)

**Preferred Method of Dialysis (Percentage)**

Response	Number	Peritoneal	HFD <sup>1</sup>	CRRT <sup>2</sup>
Successful	43	31	17	51
Physiologic <sup>3</sup>	33	25	16	18
Resistant	31	17	15	15
Other <sup>4,5</sup>	19	12	25	26

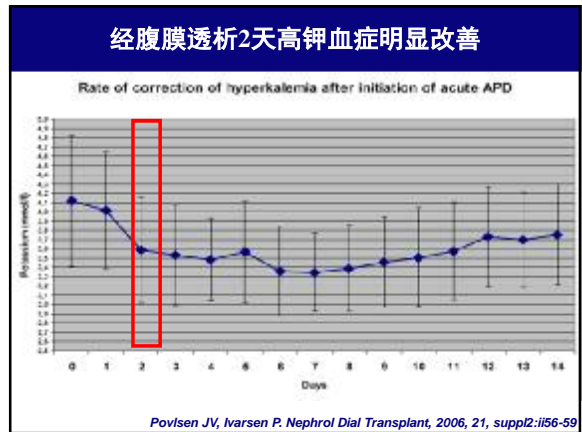
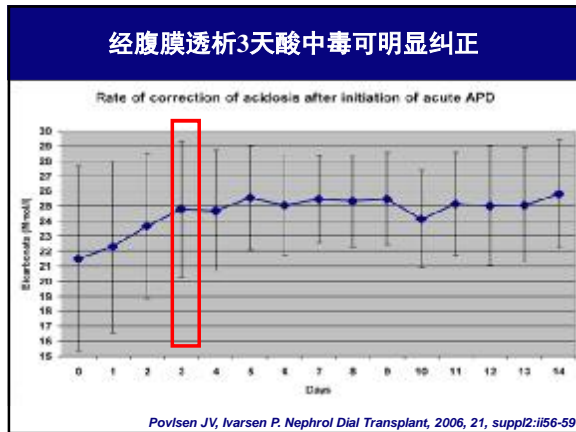
<sup>1</sup> PD procedure - physicians managing renal failure patients.  
<sup>2</sup> CRRT - continuous renal replacement therapy.  
<sup>3</sup> CRRT - continuous renal replacement therapy.  
<sup>4</sup> CRRT - continuous renal replacement therapy.  
<sup>5</sup> CRRT - continuous renal replacement therapy.

Souriquyen MZ, Shaheen FM, Alkhatir AA. Saudi J Kidney Dis Transpl, 1999, 9(4):306-315  
 Hayat A, Kamili MA, Samia R. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2007,18(2):195-199

## 经腹膜透析1天血尿素氮浓度即可显著下降

Serum urea (Mean ± SD) after initiation of acute APD

Povlsen JV, Ivarsen P. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21, suppl2:ii56-59



### 腹膜透析与血液透析比较

	腹膜透析	间歇性血液透析	CVVH	CVVHD	CVVHDF
血流动力学不稳定患者	是	否	是	是	是
溶质清除	★★	★★★★	★★★★	★★★★	★★★★
容量控制	★★	★★★	★★★★	★★★★	★★★★
抗凝	否	是	是/否	是/否	是/否
费用	★★	★	★★★★	★★★★	★★★★
床边	★★★★	★	★★★★	★★★★	★★★★
出血倾向	★★★★	★★	★	★	★

### 腹膜透析与血液透析比较

Table 1. Comparison of essential outcomes and disadvantages of PD and intensive renal replacement therapy.

	PD	Intermittent haemodialysis	Intensive RRT (e.g. hemofiltration)
Access	Peritoneal catheter helpful in reducing access mechanical problems. Continuous	AV fistula or central line thrombosis rates in greater than 10% for long-term use. Dialysis-related hypotension	Central venous catheters may require frequent replacement. Intra-dialysis hypotension may be followed by dialysis-associated delirium
Accessive	Home, suitable for several RRT modalities to reduce hospitalizations	Outpatient dialysis facility	Outpatient hemofiltration may require hospitalization (e.g. CVVHDF unit)
Anticoagulation	None	Standard	High risk for bleeding. May require heparin or other anticoagulation
Blood flow rate/ultrafiltration rate	Low (not related to patient's condition). Dependent on membrane kinetics. Access to care has implications for long-term outcomes. Peritoneal dialysis is not related to dialysis	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload
Metabolic control	Low (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. Peritoneal dialysis is not related to dialysis	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload
Response to medical therapy	None (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. Peritoneal dialysis is not related to dialysis	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload
Resource use	Home usually self-payable or BP	BP may limit therapy duration and need for dialysis	BP may limit therapy duration and need for dialysis
Admission of nephrology services and waste management systems	Low (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. Peritoneal dialysis is not related to dialysis	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload	High (not related to patient's condition). Dependent on patient's condition. High K <sub>t</sub> values may lead to volume overload

Simon Davies, Frank Lally, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 0: 1-7

### 急诊腹膜透析的肾脏适应症 (AKI/ESRD)

适应症	具体指标
尿毒症症状	尿毒症脑病 尿毒症心包炎
血流动力学不稳定	少尿(12小时内尿量<200ml)或无尿(12小时内尿量<50ml)
难以建立血管通路	
存在出血或出血倾向	
清除大分子毒素 (>10KD)	

*International Journal of Nephrology*, 2011  
Sefan John, Kai-Uwe Eckardt. *Chest* 2007;132:1379-1388

### Peritoneal Dialysis in Patients with Acute Renal Failure

Markus J. Poterakis / Davara G. Hooper

This "intermittent PD" (IPD) was widely used in the 1970s because of its inherent advantages:

- The technique can be initiated simply and quickly, because no highly trained personnel nor expensive and complex apparatus are needed.
- Patients with ARF are commonly debilitated, malnourished, or hemodynamically unstable and thus unable to tolerate more intensive measures.
- Systemic anticoagulation is not needed.

腹膜透析的优势:  
1) 简便、快捷;  
2) 适用于血流动力学不稳定、营养不良等危重症患者;  
3) 无需全身抗凝;

### Continuous PD compared with daily HD in pts with AKI

- | Compared both CPD ( $n = 60$ ) in a randomised Trials.
- | Comparing CPD and daily HD, standardised Kt/Vurea was significantly lower with CPD compared to HD ( $3.59 \pm 0.61$  versus  $4.76 \pm 0.65$ ;  $P < .01$ ).
- | There were **no differences in metabolic control, survival (58% versus 52%;  $P = .48$ ) or dialysis dependence at 30 days (17% versus 21%;  $P = .45$ )** between CPD and HDgroups, respectively.
- | However, **pts in the CPD group had a shorter duration of therapy (5.5 days versus 7.5 days;  $P = .02$ )**.

Gabriel DP, et al. "PDI 2009;29 S62-S71

### 高剂量腹膜透析在AKI中的应用

#### HIGH VOLUME PERITONEAL DIALYSIS FOR ACUTE RENAL FAILURE

Daniela Ponce Gabriel, Giralvaldo Victor Ribeiro do Nascimento, Jacqueline Teixeira Caramori, Luis Caedroo Martin, Pasqual Barretti, and André Luis Balbi

Dialysate fluid/cycle	2000 mL
Inflow time	10 minutes
Dwell time	35-50 minutes
Outflow time	20 minutes
Duration/cycle	65-80 minutes
Total exchanges/session	18-22
Total duration of session	74 hours
Total dialysate volume/session	36-44 L
Flow rate	25-30 mL/minute
Glucose	1.5%-4.25%

可达到有效的毒素清除、容量控制及酸碱、电解质平衡，对预后无显著性差异，同样可作为治疗AKI的一种有效治疗模式！

Gabriel DP, et al. PDI. 2009;29 S62-S71

### High volume PD vs. Daily in AKI

- | **No difference between the two groups in relation to median ICU stay [11 (5.7-20) vs.9 (5.7-19)], recovery of kidney function (26.9 vs.29.6 %,  $p = 0.11$ ), need for chronic dialysis (9.7vs. 6.5 %,  $p = 0.23$ ), and hospital mortality (63.4 vs.63.9 %,  $p = 0.94$ )**
- | **Different in metabolic and fluid control.**BUN, Scr & bicarbonate levels were stabilized faster in EHD group than in HVPD group..Delivered Kt/V and ultrafiltration were higher in EHD group
- | Despite faster metabolic control and higher dialysis dose and ultrafiltration with EHD, this study provides **no evidence of a survival benefit** of EHD compared with HVPD.

D. Ponce, M. N. Berbel, et al. Int Urol Nephrol 2013, 45:869-878.

### Continuous PD compared with HD in pts with AKI

- | 13 studies pts ( $n=597$ ) treated with PD only; **pooled mortality was 39.3%**.
- | In 11 studies (7 cohort studies and 4 randomized trials), pts received PD ( $n=392$ , **pooled mortality=58.0%**) or extracorporeal blood purification ( $n=567$ , **pooled mortality=56.1%**).
- | In the cohort studies, there was no difference in mortality between PD & extracorporeal blood purification (odds ratio, 0.96; 95% confidence interval, 0.53 to 1.71)
- | In four randomized trials, there was **also no difference in mortality** (odds ratio, 1.50; 95% confidence interval, 0.46 to 4.86); however, heterogeneity was significant ( $I^2=73%$ ,  $P=0.03$ )
- | **Conclusions:** There is currently **no evidence to suggest significant differences in mortality** between PD and extracorporeal blood purification in AKI.

Chionh CY, Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(10):1649-1660.

### 腹膜透析在儿科应用的优势

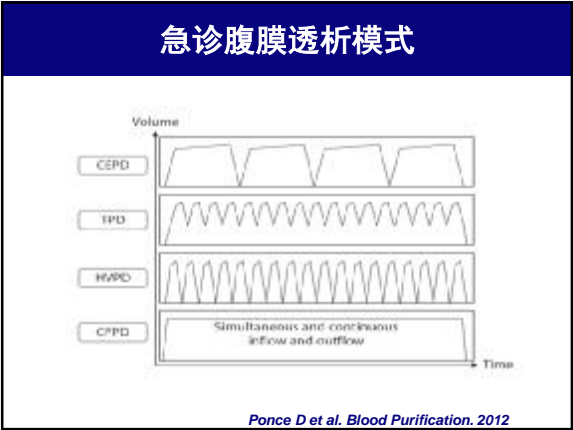
- | 儿童的腹膜表面积约为成人2倍（体重校正后）
- | 不影响血流动力学的稳定性
- | 对儿童的生长发育影响较小
- | 简单、安全、易操作

### 急诊腹膜透析的禁忌症

- | 近期腹部手术或心肺手术史
- | 腹膜炎
- | 已知存在的腹腔胸腔漏
- | 严重呼吸功能衰竭
- | 腹部皮肤蜂窝组织炎
- | 严重的胃肠道反流性疾病
- | 危及生命的高钾血症
- | 重度、急性肺水肿
- | 极度高代谢状态
- | 腹膜清除率低

Passadakis PS, Oreopoulos DG. Adv Perit Dial. 2007;23:7-16

## 急诊腹膜透析的模式与透析处方



- ### 持续平衡腹膜透析 (CEPD)
- I 操作方法类似于持续性不卧床腹膜透析 (CAPD)
  - I 每日交换次数2-6次
  - I 透析液留腹时间较IPD长

- ### 潮式腹膜透析 (TPD)
- I 透析期间腹腔内始终存留部分透析液 (约为起始进入腹腔内液体一半, 即0.5-1L)
  - I 交换迅速 (交换1次仅需20分钟, 腹透液留腹时间仅4-6分钟)
  - I 持续8-10小时, 可交换液体量达26-30L (APD)
  - I 治疗结束后仍保持干腹

- ### 高容量腹膜透析---HVPD
- I 可获得较高的小分子溶质清除率。主要由APD进行
  - I 每次持续约24小时
  - I 每次的交换次数较多 (18-22个交换, 每次2升)
  - I 每个交换留腹时间为35-50分钟
  - I 每日透析量或每次的透析量为36-44升

### 高剂量腹膜透析在AKI中的应用

**High-Volume Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Indications and Limitations**

(Abstract) Ponce, Alvarez, Rodriguez, Cortés, Casado, Argente, de la Cruz, López, Latorre, Martínez, Peña, Muñoz, 2012

Variables	Measurements
Effluent volume per cycle (ml)	2000
Inflow time (minutes)	10
Dwell time (minutes)	30-60
Outflow time (minutes)	20
Cycle duration (minutes)	60-90
Total exchanges per session	16-22
Session duration (hours)	24
Total effluent volume per session (L)	32-44
Glucose (Pd)	1.5-4.25
Prescribed Kt/V per session	0.6
achieved	0.2
Delivered Kt/V per session	0.71±0.1*
achieved	3.7±0.6*

\*Without significant difference from prescribed Kt/V.

High-volume peritoneal dialysis is effective for a selected AKI patient group, allowing adequate metabolic and fluid control. Age, sepsis, and urine output as well as nitrogen balance and ultrafiltration after three high-volume peritoneal dialysis sessions were associated significantly with death.

**HVPD 可有效改善AKI患者的水、代谢紊乱、老年人、脓毒症患者可维持氮平衡和超滤、降低死亡率**

Ponce, D, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012, 7: 887-894

### Continuous-Flow PD (CFPD)

- | 腹腔内固定不变的容量
- | 快速、持续循环的透析液同时进出腹腔
- | 腹腔内置两根腹透管。(流入和流出管)
- | 透析液流速可高达 300 ml/min
- | 需要大量透析液
- | 确保以最大的浓度梯度达到迅速的溶质清除
- | 小分子溶质的清除效能是标准PD的3-8倍

### CFPD vs. Conventional PD

CJASN 2011

### Different types of PD with their respective characteristics

PD types	Urea clearance ml/min	Dwell time, min	Volume/ cycle, l	Total volume, l	Session duration, h	Time/ week	Urea index KtV
IPD	8-12	20-60	1-2	20-40	16-20	2-3	-
CEPD	17-15	240-400	1.5-2	6-12	24	7	1.80 ± 0.12
TPD	15	5-10	1st inclusion 2-3 others 1.5-2	26-30	8-10	7	2.43 ± 0.67
HVFD	15-20	35-60	2	36-44	24	7	3.85 ± 0.62
CFPD	30-50	-	-	72-144	4-8	5-7	>5

Ponce D et al. Blood Purification. 2012

### 常见的透析装置

- | 急诊腹膜透析的通路有两种:
- | 半刚性急性导管
- | 带克夫的永久导管
- | 常用的是Tenckhoff导管

### Components of acute PD prescription

- | Length of the dialysis session
- | Dialysate composition
- | Exchange volume
- | Inflow and outflow periods
- | Dwell time
- | Number of exchanges
- | Additives
- | Monitoring of fluid balance

International Journal of Nephrology. 2011

## 小 结

PD 的优势
<b>Advantages</b>
Technically simple
No need for expensive equipment
Minimal infrastructure needed
No anticoagulation
Avoids vascular access
It ensures minimum blood loss
Biocompatible
Useful in all types of AKI
Enhances renal recovery (?)
Provides continuous RRT
Beneficial in select patients population (children, heart failure, cirrhosis, bleeding diathesis)

PD 的缺点
<b>Disadvantages</b>
Requires intact peritoneal cavity with adequate membrane function
Adequacy is of concern to hypercatabolic patients
May not be adequate for severe acute pulmonary edema or life-threatening hyperkalemia
Infection (peritonitis) can occur
Ultrafiltration and clearance cannot be exactly predicted
Causes protein losses
Can cause hyperglycemia, hypo-/hyponatremia
Can impair respiratory mechanics
Lactate buffer

对血流动力学不稳定、有抗凝禁忌、无法建立血管通路的危重症AKI者及需要紧急透析的ESRD者可考虑行急诊PD

在难治性心力衰竭、严重水电解质酸碱平衡紊乱、急性中毒、急性胰腺炎、儿科领域，PD也可作为治疗手段

但如严重高分解代谢、急性肺水肿等，PD的治疗效果可能不如HD或CRRT，应谨慎选择


## 局灶节段性肾小球硬化的研究进展

陈楠

上海交通大学医学院附属瑞金医院 200025

局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 是一种常见的肾小球疾病之一, 约占肾活检比例的 10%-30%。国外研究结果显示, FSGS 约占美国成人肾病综合征的 40%, 儿童肾病综合征的 20%, 肾活检的 12.2%-18.7%。国内结果显示 FSGS 约占肾活检的比例为 3.3%-3.8% (北大一院)、5.2%-6.4% (南京军区总医院) 和 16.7%-18.5% (上海瑞金医院)。FSGS 病理上主要表现为光镜下的局灶节段性硬化, 电镜下足突广泛融合以及免疫荧光下系膜区 IgM 和 C3 的沉积, 临床主要表现为肾病综合征性大量蛋白尿, 是进展至终末期肾病的重要原因之一。根据发病机制的不同, FSGS 可分为特发性、家族遗传性和继发性。家族遗传性 FSGS (FFSGS) 的发病机制近来取得较大进展, 目前认为其主要因足细胞相关蛋白的基因突变致病, 而继发性 FSGS 的致病主要与多种继发因素有关, 如肥胖、病毒感染、早产、药物、反流性肾病等, 特发性 FSGS 病因尚不十分明确。


关于 FFSGS 发病机制的研究目前认为可能与循环因子的存在造成肾小球损伤有关, 如白介素 13、心调素样细胞因子 1, 以及新近发现的可溶性尿激酶受体。此外足细胞相关蛋白基因突变主要引起家族遗传性 FSGS, 其中 ACTN4、TRPC6 和 INF2 主要常染色体显性遗传性 FSGS 迟发起病型相关, 而 NPHS1、NPHS2 和 PLCE2 主要与常染色体阴性遗传性 FSGS 早发起病型相关, 基因突变均可造成肾小球足细胞结构和功能的改变而引起 FSGS。而目前对中国汉族人家族遗传性 FSGS 的基因突变筛查显示, 常见足细胞致病基因在不同种族人群中存在显著差异, 提示中国汉族人家族遗传性 FSGS 患者存在潜在致病基因尚待进一步研究。我们首次报道了在中国汉族人群中 INF2 基因突变率约 3.6%, 并发现两个新的基因突变 p.S85W 及 p.S129\_Q130insVRQLS。其中 p.S85W 主要通过影响足细胞骨架蛋白的正常表达而发挥作用, 而 p.S129\_Q130insVRQLS 对骨架蛋白无明显影响。我们最近通过对 40 个 FSGS 家系、50 例散发性 FSGS 进行外显子组测序研究, 在 5 个家系 (12.5%) 和 1 例散发患者 (2%) 发现杂合 COL4A3 突变, 突变位于胶原功能域的高度保守区域, 这些患者均无明显肾外表现, 皮肤及肾组织 IV 型胶原染色正常, 电镜下肾小球基底膜未见分层、网篮样或弥漫变薄等改变。Duke 大学 Malone 等同期报道 10%FFSGS 家系携带 COL4A3/COL4A4 杂合突变。尽管有观点认为可将这部分携带 COL4A3/COL4A4 杂合突变患者归入 Alport 综合征 (AS), 但这些患者临床及病理表现与特发性 FSGS 难以区分, 我们认为将 COL4A3/COL4A4 杂合突变引起的 FSGS, AS 及薄基底膜肾病 (TBMD) 总称为“IV 型胶原相关肾病”更为准确。这些研究提示部分 FFSGS 患者为 COL4A3/COL4A4 突变引起, 单纯以病理诊断的 FSGS 可以由多种遗传机制引起。



## Shared Genetics in lupus nephritis and IgA nephropathy

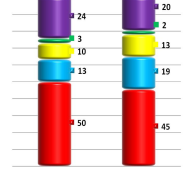
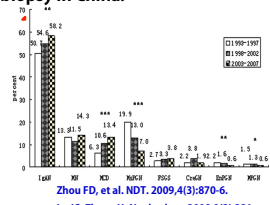
Hong Zhang  
Institute of Nephrology Peking University

Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital;  
Peking University Institute of Nephrology




## Background

- ❖ Primary glomerular disease (PGD) is the **leading cause** of end-stage renal disease (ESRD) in China.
- ❖ IgA nephropathy (IgAN) is the **most common** PGD in China.
- ❖ Lupus nephritis (LN) is the **most common** form of secondary renal disease diagnosed by renal biopsy in China.

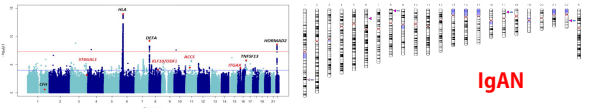



Zhou FD, et al. NDT. 2009,4(3):870-6.  
Lv JC, Zhang H. Nephrology 2008,9(2):221



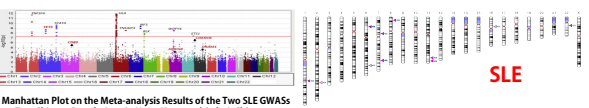
## Background

- ❖ Recent genome-wide association studies (GWASs) have identified multiple susceptibility loci for IgAN and systemic lupus erythematosus.



Manhattan Plot on the GWAS Results of Guangzhou, China  
Li M, et al. Nat Commun. 2015;6:7270.


IgAN



Manhattan Plot on the Meta-analysis Results of the Two SLE GWASs on Two Chinese Populations in Hong Kong and Anhui, China  
Yang WL, et al. Am J Hum Genet. 2013;92(1):41-51.

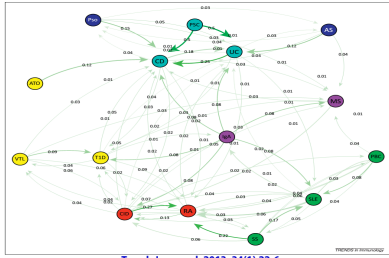
SLE

From The Phenotype-Genotype Integrator (PheGent) 3




## Background

- ❖ One breakthrough from GWAS: **Shared genetics among immune-related disease**
- ❖ Different complex diseases share common risk bases, i.e., **pleiotropy**




Trends Immunol. 2013 ;34(1):22-6.



## Similarity between IgAN and LN

- ❖ higher prevalence among Asians than Europeans;
- ❖ chronic course;
- ❖ renal involvement;
- ❖ circulating immune complexes;
- ❖ complement activation;
- ❖ morphological similarities;
- ❖ certain pathways being involved in end-stage renal disease
- ❖ co-occurrences of SLE with IgAN



## Questions?

- ❖ LN: no specific GWAS conducted for LN in the strict sense.
- ❖ Pleiotropy: no available study conducted in a given population.
- ❖ Complex disease: too rigid significance p value in GWAS may obscure identification of genes/pathways shared between diseases
- ❖ What loci/genes were shared or specific for IgAN and LN in Chinese?

## Significance

- ◆ Shared gene/pathway:
  - ◆ Similar pathogenesis
  - ◆ Same target—refined therapy for different forms of glomerulonephritis
  - ◆ Eculizumab: aHUS, DDD, C3 glomerulonephritis
- ◆ Specific gene/pathway:
  - ◆ Different pathogenesis
  - ◆ Targeted therapy-- less adverse effect
  - ◆ Glucocorticosteroid, immunosuppressant

Parkes M, et al. Nat Rev Genet. 2013;14(9):661-73.

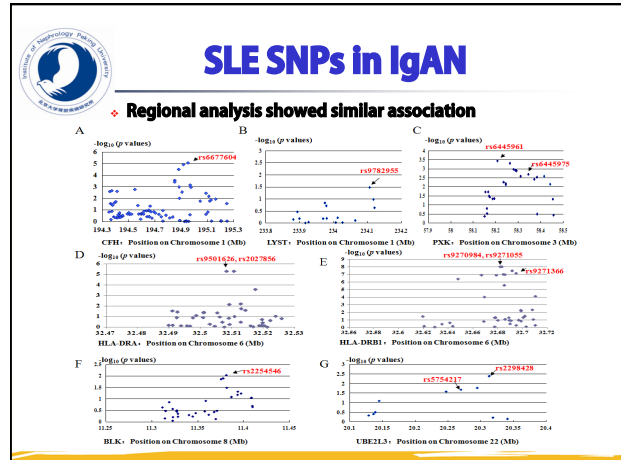
## Candidate gene study

- ◆ Genetic variants
  - ◆ Catalog of Published Genome-Wide Association Studies ( $p < 1 \times 10^{-5}$ )
- ◆ Samples
  - ◆ 1100 IgAN patients, 1000 controls and 500 LN patients from Beijing
- ◆ Genetic associations and genetic replications
- ◆ In silico analysis
  - ◆ Gene annotation
  - ◆ eQTL
  - ◆ Differential gene expression analysis
  - ◆ Gene ontology analysis

## SLE SNPs in IgAN

◆ Most of risk alleles of SLE were protective alleles for IgAN

Chr	Bp	Locus	SNP	Major/minor allele	MAF case/control (%)	Trend test p-values	Allele OR (95% CI) by SLE risk allele*	SLE risk allele OR
1	194953541	CFH	rs6677604	G/A	4.10/7.26	$8.41 \times 10^{-6}$	0.55 (0.42-0.72)	1.19
1	234106500	LYST	rs9782955	C/T	12.87/10.71	$3.31 \times 10^{-2}$	0.81 (0.67-0.98)	1.18
3	58345217	PXK	rs6445975	T/G	23.79/19.79	$2.01 \times 10^{-3}$	0.79 (0.68-0.92)	1.20
6	32508322	HLA-DRA	rs9501626	C/A	11.39/16.26	$4.91 \times 10^{-6}$	0.66 (0.55-0.79)	1.86
6	32694832	HLA-DRB1	rs9271366	A/G	12.60/18.65	$6.96 \times 10^{-8}$	0.63 (0.53-0.75)	1.26
8	11377591	BLK	rs7812879	C/T	26.59/23.23	$1.23 \times 10^{-2}$	0.83 (0.72-0.96)	1.45
8	11381089	BLK	rs2254546	G/A	26.63/23.12	$9.32 \times 10^{-3}$	0.83 (0.72-0.95)	1.42
8	11381382	BLK	rs2736340	T/C	29.94/26.94	$3.33 \times 10^{-2}$	0.86 (0.75-0.99)	1.35
22	20247190	UBE2L3	rs131654	T/G	46.48/49.94	$2.63 \times 10^{-2}$	1.15 (1.02-1.30)	1.28
22	20269675	UBE2L3	rs5754217	G/T	47.32/43.74	$2.11 \times 10^{-2}$	1.16 (1.02-1.31)	1.20



## SLE SNPs in IgAN

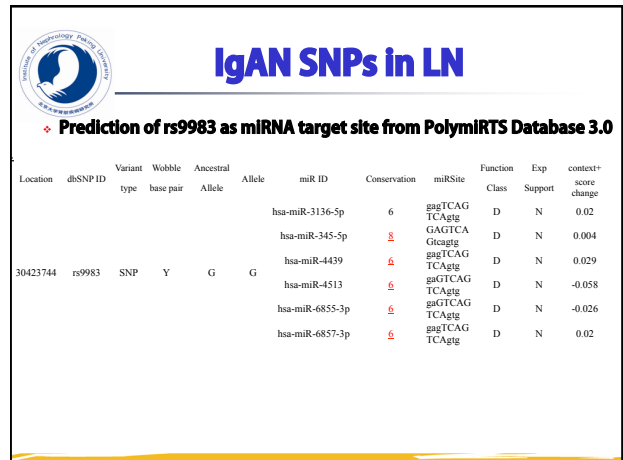
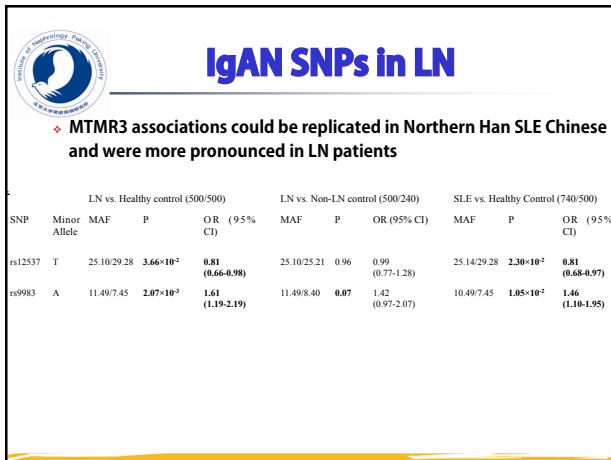
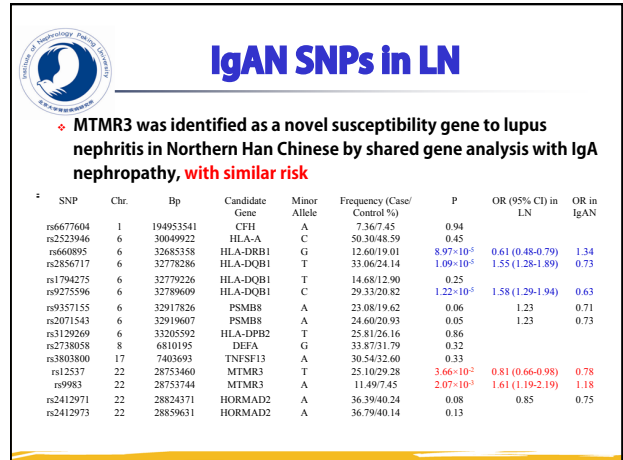
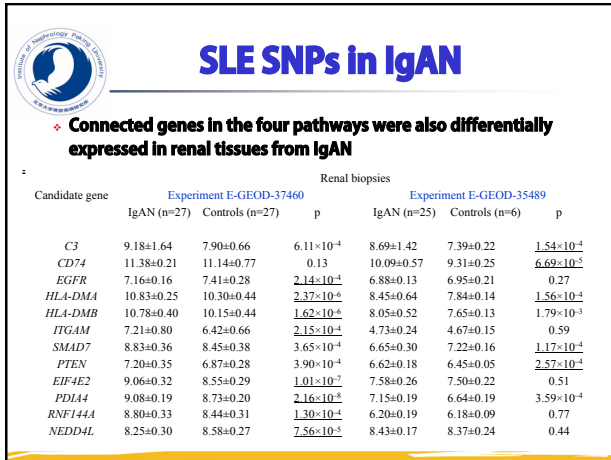
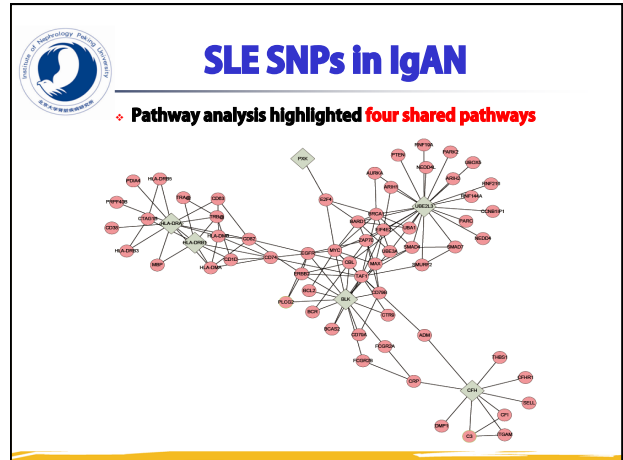
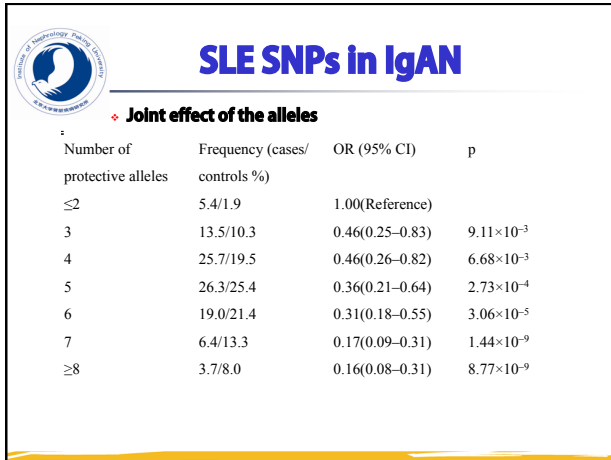
◆ eQTL analysis indicated possible functional significance

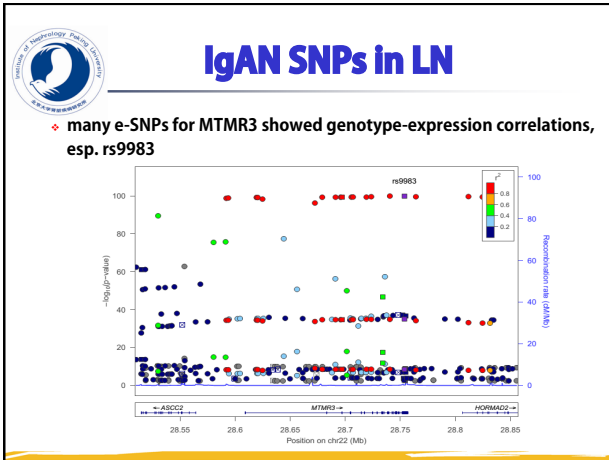
SNP (ref.)	Gene	HapMap 3 unrelated individuals				Children siblings of British descent (n=405)
		CEU (n=165)	CHB (n=137)	JPT (n=113)	YRI (n=203)	
rs6445961-A	PXK	0.27 ( $4.10 \times 10^{-3}$ )	-0.20 (0.07)	-0.18 (0.10)	0.02 (0.83)	/
rs2298428-C	UBE2L3	-0.28 ( $3.30 \times 10^{-3}$ )	-0.28 (0.01)	-0.43 ( $5.00 \times 10^{-5}$ )	—	-0.390 ( $8.50 \times 10^{-6}$ )
rs6677604-A	CFH	0.12 (0.22)	0.02 (0.84)	0.26 (0.03)	0.11 (0.26)	—
rs9501626-A	HLA-DRA	—	—	—	—	—
rs9270984-G	HLA-DRB1	0.59 ( $1.00 \times 10^{-11}$ )	0.72 ( $1.30 \times 10^{-13}$ )	0.68 ( $1.40 \times 10^{-13}$ )	0.68 ( $4.90 \times 10^{-16}$ )	—
rs9271366-G	HLA-DRB1	0.63 ( $4.70 \times 10^{-15}$ )	0.74 ( $3.80 \times 10^{-15}$ )	0.75 ( $3.10 \times 10^{-16}$ )	0.73 ( $3.90 \times 10^{-19}$ )	0.878 ( $4.00 \times 10^{-17}$ )
rs2254546-G	BLK	0.02 (0.82)	-0.43 ( $8.20 \times 10^{-5}$ )	-0.51 ( $1.10 \times 10^{-6}$ )	-0.06 (0.57)	/

## SLE SNPs in IgAN

◆ Differential gene expression analysis suggested involvement of the associated genes in IgAN

Candidate gene	Samples								
	Renal biopsies			Whole blood					
	Experiment E-GEOID-37460			Experiment E-GEOID-35480			Experiment E-GEOID-14795		
	IgAN (n=27)	Controls (n=27)	p	IgAN (n=25)	Controls (n=6)	p	IgAN (n=12)	Controls (n=8)	p
CFH	9.41±0.94	8.95±0.64	$4.09 \times 10^{-2}$	5.72±0.32	5.51±0.14	0.14	96.90±56.10	88.11±61.04	0.74
HLA-DRA	11.59±0.33	10.89±0.54	$6.56 \times 10^{-2}$	9.42±0.76	8.62±0.27	$2.56 \times 10^{-4}$	8576.43±2251.01	8638.24±2355.87	0.95
HLA-DRB1	13.10±0.26	12.52±0.51	$4.22 \times 10^{-2}$	11.31±0.65	10.43±0.28	$5.58 \times 10^{-2}$	16661.58±5086.23	15779.10±3730.21	0.68
PXK	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BLK	4.91±0.25	4.82±0.17	0.14	4.48±0.13	4.44±0.13	0.53	372.31±148.09	245.60±104.07	$3.75 \times 10^{-2}$
UBE2L3	9.58±0.18	9.66±0.29	0.21	7.94±0.13	7.75±0.16	$3.24 \times 10^{-3}$	492.78±94.12	362.57±132.65	$1.90 \times 10^{-2}$

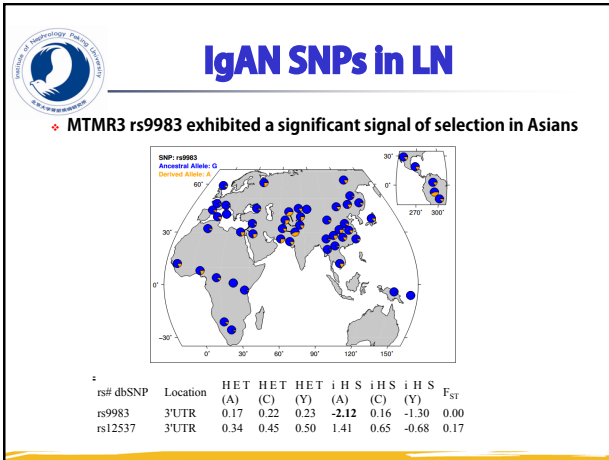




### IgAN SNPs in LN

◆ Rs9983 eQTL effect could be replicated by different databases

Study	Population	Tissue	Number	Effect	P value
MRCA	UK 405 siblings	LCL	405	-0.32	4.36×10 <sup>-9</sup>
MRCE	UK 550 siblings	LCL	550	-0.41	1.14×10 <sup>-9</sup>
Blood eQTL	Multiple	Non-transformed peripheral blood	5311	NA	1.28×10 <sup>-100</sup>
MuTHER	Twin-A	Fat	74/82	0.23/0.24	0.04/0.02
	Twin-L	LCL	76/84	-0.06/0.27	0.64/0.02
	Twin-S	Skin	79/87	0.10/0.29	0.37/7.70×10 <sup>-3</sup>
HapMap	CEU	LCL	109	0.04	0.70
	CHB	LCL	80	-0.05	0.64
	GHJ	LCL	82	-0.27	0.016
	JPT	LCL	82	-0.10	0.39
	LWK	LCL	82	-0.08	0.50
	MEX	LCL	45	-0.04	0.81
	MKK	LCL	138	0.02	0.84
	YRI	LCL	108	0.00	0.97



### IgAN SNPs in LN

◆ MTMR3 mRNA expressions were down-regulated in glomeruli

- ◆ LN (5.92 ± 0.15 versus 6.18 ± 0.17; p = 5.94 × 10<sup>-6</sup>; 32 LN patients versus 14 controls)
- ◆ IgAN (6.42 ± 0.14 versus 6.74 ± 0.34; p = 9.64 × 10<sup>-5</sup>; 27 LN patients versus 27 controls)

### Summary from candidate gene study

We identified some shared alleles/pathway but with different effect size between IgAN and LN.

Chr	Locus	SNP	Allele OR by SLE risk allele in IgAN	SLE risk allele OR
1	CFH	rs6677604	0.55	1.19
1	LYST	rs9782955	0.81	1.18
3	PXK	rs6445975	0.79	1.20
6	HLA-DRA	rs9501626	0.66	1.86
6	HLA-DRB1	rs9271366	0.63	1.26
8	BLK	rs2254546	0.83	1.42
22	UBE2L3	rs5754217	1.16	1.20
22	MTMR3	rs9983	1.18	1.40

It provided important clues for pathogenesis

### Call for Collaborations

- ◆ Bio-bank
  - ◆ IgAN 2000 DNA samples
  - ◆ LN 1000 DNA samples
- ◆ Disease database
- ◆ Laboratories
- ◆ Big data
- ◆ Translational research

## 难治性肾病综合征治疗的免疫抑制剂选择

傅君舟

广州医科大学附属市第一人民医院 510180

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是肾内科常见疾病, 临床上首先应区分患者的肾病综合征属于原发性抑或继发性, 排除继发性肾病综合征是诊疗的第一步。因为继发性肾病综合征的原发病因繁多, 治疗的方法因病而异, 许多治疗措施与原发性肾病综合征的治疗原则相去甚远。本文讨论的难治性肾病综合征仅涉及原发性肾病综合征的范畴。

所谓难治性肾病综合征, 是指肾病综合征中对肾上腺糖皮质激素 (下称激素) 治疗效果不佳或无效者, 具体包括以下几种情形: 对激素治疗有效但停药 2 周后复发且反复呈现类似病状 (Frequently relapsing, FR), 有指南定义为患者经治疗缓解后半年内复发 2 次以上, 或 1 年内复发 3 次以上者; 或对激素治疗有效但在激素减量至一定剂量时病情复发即患者对激素存在依赖性 (Steroid-dependent, SD); 患者对激素治疗无效或抵抗 (Steroid-resistant, SR), 有指南指足量糖皮质激素 (成人每千克体重每天 1mg 泼尼松) 治疗 12 周无效的肾病综合征患者。而在局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS), 多数学者认为使用泼尼松 (1mg/kg·d) 16 周肾病综合征不缓解才可被认定为激素抵抗。无论是难治性 NS 还是非难治性 NS, 其核心机制都是足细胞损伤, 足细胞损伤原因包括免疫性因素和非免疫性因素, 导致足突融合, 功能异常, 出现大量蛋白尿, 同时大量蛋白尿进一步损伤足细胞, 造成足细胞脱落, 最终导致肾小球硬化。足细胞损伤的分子机制包括: ①裂孔膜蛋白复合体解离; ②足细胞与肾小球基底膜 (GBM) 锚定松解; ③足细胞骨架蛋白结构破坏; ④足细胞顶膜区电荷屏障损害。激素无效型肾病综合征, 其病理类型大多数为膜增殖性肾炎、晚期的膜性肾病、晚期的局灶节段性肾小球硬化; 复发型肾病综合征, 其病理类型多为微小病变型肾病、系膜增生性肾炎及局灶节段性肾小球硬化。365 医学网 转

对难治性肾病综合征的治疗, 临床思维应有一定的逻辑性, 不可只见树木不见森林, 即不能一门心思全在激素和免疫抑制药物的调整上, 而是首先多多注重难治性肾病综合征形成的多种可能的影响因素。明确难治性肾病是真难治还是假难治。真难治是患者的病理类型对治疗不敏感, 如膜性肾病、C1q 肾病、膜增殖性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化等。假难治是指在去除一些致病因素后, 肾病综合征对激素变为敏感, 或者自行缓解。常见的假性难治原因包括: 1. 诊断错误。误将一些继发性肾病如淀粉样变肾病、糖尿病肾病和特殊的肾脏疾病如脂蛋白肾病、纤维样肾小球病等当作原发性肾病综合征应用激素治疗; 或将一些需要不同治疗方案的继发性肾病, 如丙型肝炎病毒引起的冷球蛋白肾病, V 型狼疮性肾炎, 单用激素一种药物治疗者。2. 治疗不规范导致肾病综合征频繁复发。部分病人由于各种各样的原因, 可能接受了激素剂量不足、减量过快等不规范的治疗, 使原本应该是激素有效型的肾病综合征变成了频繁复发型肾病综合征。3. 激素的用法不当。由于激素的使用方法不当影响激素的吸收、生物利用度以及排泄等环节, 从而影响激素发挥作用。如: (1) 临床表现重度浮肿的患者使用口服泼尼松治疗, 此时由于胃肠道粘膜存在严重水肿可影响药物的吸收。(2) 对于合并肝功能不好的患者服用泼尼松, 由于泼尼松在体内需经过肝脏转化为泼尼松龙而发挥作用, 肝功能不好时, 此转化功能可能出现障碍而影响该药的生物利用度。(3) 忽视药物之间的相互作用, 部分药物可使泼尼松龙在体内的排泄速度增快从而降低泼尼松龙的血药浓度。4. 患者的依从性: 患者是否按嘱服药, 这也是不可忽视的问题。5. 存在并发症, 如常见的感染、高凝血症和血栓栓塞、中毒及急性肾功能损伤等并发症。发现和去除上述可能影响激素疗效的因素后, 再根

据不同的病理类型调整免疫抑制药物及治疗方案,以及其它非免疫治疗措施来改善激素抵抗的状态,提高肾综的缓解率。

对于真难治性肾病,可以根据不同情况采取相应的措施,很多患者可获得良好效果。针对机体免疫机能亢进的患者,根据患者的具体病情,短期应用甲基强的松龙静脉冲击疗法和/(或)合并细胞毒药物可增加巩固疗效;如部分患者还不缓解,可改用环孢素 A、FK506 或霉酚酸酯、来氟米特等二、三线药物。抗凝、降脂和 ACEI 或 ARB 等非特异性降蛋白尿等辅助治疗可增强降尿蛋白疗效。血浆置换和大剂量免疫球蛋白静脉疗法等治疗,应严格掌握适应证

1. 微小病理性肾病 (MCD) (1) 须注意到激素治疗的延迟效应。一组 89 例成人 MCD 使用标准疗程的激素治疗, 60% 经 8 周治疗缓解, 76% 经 16 周治疗缓解, 81% 在治疗 16 周治疗后才缓解。(2) 对于激素抵抗的肾综病人, 我们推荐首先加用 8~12 周环磷酰胺 (剂量为 2mg/kg·d), 可增加和维持部分肾综病人的缓解率。使用过程中需注意其骨髓抑制、肝脏和性腺损害以及加重感染等副作用。KDOQI 建议口服 CTX 2-2.5 mg/kg/d 8 周。(2C) (3) 环孢素 A (CsA) 作为二线免疫抑制药物, 起始剂量为 3-5 mg/kg·d, 分 2 次服用, 并监测和维持其药物浓度谷值为 100~200ng/ml, 维持 3 个月后缓慢减量维持。部分的病人使用 CsA 后可达到完全或部分有效。新近研究发现钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) 的降低尿蛋白作用除通过免疫抑制机制外, 还依赖于 CNI 稳定肾小球足细胞骨架结构的特殊机制。然而, 使用 CsA 最大的问题是停药后的高复发率。但是, 如果能够逐渐减量并维持较长时间的治疗, 可增加长期缓解率。在肾综合并严重的高脂血症时, 会影响该药在循环中的有效浓度, 应注意患者的血脂控制。(4) 近年来, 一些新的免疫抑制剂 (如霉酚酸酯, MMF, 剂量为 1.0~1.5g/d) 也被试用于激素抵抗的 MCD 的治疗, 但其有效性和长期缓解率还需大规模的临床研究证实。KDOQI 建议对 CTX 无效或要求保护生育能力的 FR/SD MCD 患者, 建议 CNI (CsA 3-5 mg/kg/d 或 Tac 0.05-0.1 mg/kg/d, 分两次服用) 1-2 年 (2C); 对不能耐受激素、CTX 或 CNIs 者, 建议 MMF 0.5-1.0g, 2/日, 治疗 1-2 年 (2D)

2. 局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) FSGS 不是一种单一的疾病, 而是一个由各种病因引起的临床—病理诊断名词, 具有多种病理改变的形式。FSGS 病人的预后与其能否获得肾综的缓解密切相关。根据 Kobert 等的资料发现, 肾综缓解的病人, 5 年随访只有不到 15% 的病人发生肾衰竭; 而肾综不缓解的病人, 6 年以后有 50% 的病人发生肾衰竭, 因此, 获得肾综的缓解对于 FSGS 的预后非常重要。但不幸的是 FSGS 的患者大约为 60~70% 为激素抵抗。(1) 对于常规剂量和疗程激素治疗无效的原发性 FSGS 病人, 可通过延长激素使用时间增加部分缓解率。在未确定激素抵抗之前, 建议坚持使用大剂量激素 16 周, 然后延长小剂量激素的使用时间。(2) 也有学者提倡开始使用激素的同时加用细胞毒药物如 CTX 或氮芥, 可再增加 50% 病人的缓解率。(3) CsA 对于激素抵抗的 FSGS 有较好的治疗效果。但是停药后反跳十分常见, 且长期使用有肾小管萎缩和间质纤维化的潜在危险。因此, 多数学者建议在肌酐清除率小于 60ml/min 或首次肾穿时已有明显的肾小管间质损害的病人, 应避免使用 CsA; 使用过程中血肌酐升高 30%, 应停用 CsA, 并密切观察肾功能的变化。FK506 被认为可替代 CsA。建议可使用低剂量 TAC (血药谷浓度 3-6ng/mL) 至少 12 个月, 同时注意 CNI 的慢性肾毒性。TAC 突出的临床优势在于能显著提高激素或多种免疫抑制药物治疗抵抗的肾病综合征的临床缓解率, 并能快速起效及升高血清白蛋白。印度的一项多中心、开放、平行的 RCT 研究比较 TAC 与 CsA 治疗激素抵抗的肾病综合征 (包括 MCD、FSGS 等) 的疗效及安全性, TAC 方案缓解率为 85.7%, 且 TAC 方案在复发率及副作用发生率方面均优于 CsA 方案。国内陈江华等也观察了 TAC 治疗激素及 CPM 均抵抗的肾病综合征患者, 完全缓解率和部分缓解率分别为 64.7% 和 17.6%。(4) MMF 治疗激素抵抗性 FSGS 的研究亦有报道, 但患者数量少, 且尚待远期疗效观察。KDIGO 临床实践指南建议复发的 FSGS 参照 MCD 的处理方案。激素抵抗 FSGS 建议 CsA 3-5 mg/kg/d, 分两次服用, 至少 4-6 月 (2B), 如获得 PR 或 CR, 建议持续 CsA 治疗至少 12 个

月，再缓慢减量(2D)，建议不能耐受 CsA 治疗的激素抵抗 FSGS，采用 MMF 联合大剂量地塞米松(2C)

3. 膜性肾病 (MGP) 一般来说，MGP 患者单用激素效果较差，多数需与细胞毒药物合用。但是也有 20~30% 的 MGP 患者可部分或完全缓解，20~30% 的病人随访 10 年后发展至肾衰竭。因此，MGP 的最大争议是如何判断其自发缓解的可能性？使用激素治疗的临床和病理学指标？多数学者认为，MGP 的治疗应根据患者的危险度分级进行治疗，中度危险度以上的患者，单独使用激素的缓解率很低，建议加用细胞毒药物或 CsA。激素抵抗的 MGP 患者应用改良的意大利米兰方案，即第 1、3、5 月的第 1~3 天分别使用甲基泼尼松龙 (1g/d) 静脉点滴，接着口服泼尼松 (0.4~0.5mg/kg·d) 27 天；第 2、4、6 月口服 CTX (2.5mg/kg·d) 和泼尼松 (0.4~0.5mg/kg·d)，总疗程为 6 个月，可能取得良好效果，(2) 也可尝试使用 CsA (5mg/kg·d)，疗程为 6~12 个月，同时密切监测 CsA 的谷浓度，并根据病人的具体情况调整病人的用药量。KDOQI 建议对以 CNI 为基础的初始治疗方案抵抗者，建议使用烷化剂 (2C)，当出现肾病范围蛋白尿复发时，建议重新使用与初始诱导治疗相同的方案 (2D)，对于初始治疗使用为期 6 个月糖皮质激素-烷化剂方案 (推荐 7.2.1) 的患者，若出现复发，建议该方案仅可再使用 1 次 (2B)。

4. 膜增生性肾小球肾炎 (MPGN) 大部分患者激素抵抗，10 年内约半数病人发展为终末期肾病，现尚无明确有效的免疫抑制治疗方案，也无应用 CPM、CsA 等的相关的循证学依据，一项中国的研究发现，MMF 联合激素能有效诱导激素抵抗的 MPGN 的部分缓解，并部分改善肾功能。也有 TAC 联合激素成功治疗 MPGN 的个案报道。有学者建议可尝试应用 MMF 或 TAC 联合低剂量激素方案。对于表现为持续大量蛋白尿的 IMN，治疗上多为经验性的应用免疫抑制剂，既往已被推荐应用的免疫抑制治疗方案是 CsA 或细胞毒类药物 (CPM、苯丁酸氮芥等) 联合 GC，但临床缓解率仍不理想，由于 IMN 以中老年为主，这些方案的毒副作用较大。减少激素用量及疗程可明显地降低治疗的风险。现有少量的文献提示 MMF 治疗 IMN 与传统方法相比同样有效，可以减少激素用量。TAC 治疗 IMN 近年已积累了一定的文献依据，国内外的几个临床研究均证明 TAC 方案较传统的 CPM 方案或非免疫抑制方案有治疗优势，而 TAC 单药方案治疗 IMN 的有效性尚待进一步证实。对于部分难治性 IMN 可尝试多靶点治疗方案，以提高临床缓解率，RTX 也可作为部分难治性 IMN 的选择方案。

难治性肾病综合征的治疗在不断探索中，免疫抑制药物目前仍是治疗的主要手段，由于 GC、CPM、CsA 等传统免疫抑制药物在治疗难治性肾病综合征时存在疗效不理想及各自众多副作用的缺陷。优化免疫抑制方案是解决难治性肾病综合征的根本出路，根据 MMF、TAC、RTX 等新型免疫抑制药物的不同作用机制及治疗优势，针对肾病综合征的不同难治情况制定个体化治疗方案。另外，需要对优化方案进行大样本的前瞻性随机对照研究，不断积累循证医学证据及治疗经验，必然会对难治性肾病综合征的有效、安全治疗起到更积极的作用。同时，也必须积极探讨较新的免疫抑制剂在难治性肾病综合征治疗的前景。近年的一些观察性研究显示美罗华在控制难治性肾病综合征的疾病活动，减停激素和/或免疫抑制剂有相当优势，但对于 FSGS 的患儿疗效相对欠佳。未发现严重副作用。但本研究病例数较少，尚需累积更多病例以进一步探讨如何恰当的应用美罗华治疗难治性肾病综合征。利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 目前仅推荐试用于多种药物依赖或反复复发的难治性病例中。同样缺乏 RCT 研究和临床使用经验。

## 牙周病与慢性肾脏病

刘健

新疆医科大学第一附属医院 830054

牙周病是一个古老的疾病，其与肾脏病间的关系，最早来自肾移植患者应用 CsA 和 FK506 后出现的齿龈增生；其后是在透析和非透析患者中发现牙周病患病率高、病变程度严重；这些观察提示肾脏病变可影响到牙周病。牙周病变可以影响肾脏病的最早的研究来自美 Kshirsagar (2005 年)，在非裔美国人的横断面调查中发现重度牙周病是肾功能下降 (eGFR<60ml/min) 的危险因素。此后 Fisher 利用 NHANES III 的资料 (2007 年和 2011 年)，提出牙周病人群 CKD 危险因素。我国余学清等对广州牙周病人群的横断面调查 (2013 年) 显示，牙周病人群 CKD 患病率 18%。

上述研究不能确立牙周病是 CKD 的危险因素。一是横断面研究的危险因素仅具有统计学的意义，还需前瞻的队列研究去验证。二是牙周病可分为牙龈炎和牙周。在上述研究中没有将二者区分，有研究提示牙龈炎病变程度轻，与 CK 不是 CKD 的危险因素。

我们对新疆墨玉县维吾尔族成人 CKD 调查时发现，该地区人群牙周炎患病率高达 64%。自 2006 年其对该地区进行牙周炎人群和非牙周炎人群的 CKD 流行病学调查。结果显示 2006 年该地区普通人群 CKD 患病率为 5.4%，牙周炎人群 CKD 患病率为 6.4%，非牙周炎人群为 2.9%，重度牙周炎发生 CKD 的风险为非牙周炎人群的 2 倍。5 年后对同一人群进行随访调查，结果显示牙周炎人群 CKD 患病率为 9.2%，非牙周炎人群为 4.8%，单群牙周炎人群死亡率为 5%，单纯 CKD 为 7%，牙周炎+CKD 为 12%，牙周炎是全因死亡率的危险因素，也是 CKD 的危险因素。台湾老年牙周病人群随访 3.8 年的研究表明，牙周病是老年人群全因和 CVD 死亡率的危险因素，日本老年牙周病人群的研究与此类似。综上所述证据，牙周炎作为 CKD 的危险因素应更符合临床二者间的关系。

目前共识，牙周炎是牙周致病菌导致的牙周组织慢性炎症。这种局灶病变可以引起机体亚临床的全身炎性反应，由此可引发器官的损伤。已获证实的有冠状动脉硬化症，糖尿病。是否可引起 CKD 需临床和实验室证据。在我们建立的牙周炎和 CKD 复合的大鼠模型中发现，牙周炎可加剧体内的炎性因子水平，肾组织中炎性因子水平表达增强与组织病变程度相关。依据文献和现有证据，推断牙周炎通过引起体内低强度的全身炎性反应来加剧 CKD 的进展。因此作为一种非传统的危险因素，应担引起临床的关注。

# IgG<sub>4</sub> 相关性肾脏疾病的诊治

北京协和医院 肾内科  
李雪梅

## 目录

- 01 IgG4 相关性疾病历史及特点
- 02 IgG4相关性疾病泌尿系损害
- 03 IgG4相关性疾病的治疗

### IgG4 相关性疾病历史

- \*2003年, Kami sawa等首次引入IgG4相关性疾病概念, 又称IgG4阳性多器官淋巴细胞增生综合征。
- \*2010年, 国际在Autoimmu Rev 杂志上宣布该病的诞生。(The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. Autoimmun Rev. 2010;9(9):591-4.)
- \*2015年, 国际IgG4RD协会成立, 协和张文教授

### 临床表现特点: 多器官受累

IgG4-Related Disease (IgG4RD)

- 胰腺-----
- 胆道-----
- 唾液腺和泪腺-----
- 肺-----
- 腹膜后组织-----
- 肾-----
- 脑膜-----
- 垂体-----
- 眼眶乳腺等-----
- 甲状腺-----
- 前列腺-----
- 主动脉-----

- autoimmune hypophysitis
- orbital pseudotumor
- Mikulicz's disease
- Kuttner's tumor
- Hashimoto's thyroiditis
- Pöschel's thyroiditis
- interstitial pneumonia
- autoimmune pancreatitis
- sclerosing cholangitis
- tubulointerstitial nephritis
- retroperitoneal fibrosis
- lymphoplasmacytic scleritis
- inflammatory aneurysm
- eosinophilic angiocentric fibrosis
- inflammatory pseudotumor
- prostatitis
- cutaneous pseudolymphoma
- Rosai-Dorfman disease

### IgG4相关疾病概述

- 一组疾病:
  - 同时发生多个器官和组织或淋巴结肿大, 也可相继出现不同脏器受累;
  - 器官或组织**肿胀增大伴硬化**, 似肿瘤
  - .....
- 共同特点:
  - ESR、γ球蛋白、血清IgG、IgG4水平显著增高
  - 组织中大量淋巴细胞和**IgG4阳性浆细胞浸润**
- 对**糖皮质激素**反应良好

**泌尿系: 小管, 梗阻, 小球, AKI**

### IgG4-RSD的纤维化炎症过程 --多种免疫机制调节

- ← 潜在的启动因素
- ← 免疫反应
- ← 受累器官细胞浸润
- ← 临床后果

N Engl J Med 2012;366:539-51.

### 北京协和医院 案例分析

- 2010-8~2011-12, 我科诊断为IgG4-RD的住院患者
- 诊断标准: ①+ ②/ ③
  - ①多器官受累,
  - ②血清IgG4显著升高(>1350 mg/L),
  - ③病理: IgG4高表达的淋巴浆细胞浸润, IgG4阳性细胞>30个/高倍视野 (HPF)

郑可, 李雪梅等 中华医学杂志, 2012年

患者编号	1	2	3	4	5	6	7	8
性别	男	女	男	男	男	男	女	女
年龄	48	41	52	66	66	36	72	53
首发表现	梗阻性黄疸	左上腹痛	发热、肌痛	双肾积水、肾功能异常	下腹痛、浮肿	蛋白尿、肾功能异常	纳差、肾功能异常	上腹痛、梗阻性黄疸
出现症状至确诊病程	36月	13月	19月	6月	8月	14月	6月	3月
受累器官数目	4	4	3	5	3	3	5	4
受累器官	胰腺、胆道、腹主动脉、淋巴结	肾脏、胰腺、颌下腺、淋巴结	肾脏、腹主动脉、淋巴结	肾脏、胰腺、腹主动脉/后腹膜、淋巴结	肾脏、肺脏、腹主动脉	肾脏、胰腺、胆道	肾脏、肺脏、后腹膜、颌下腺、淋巴结	胰腺、胆道、后腹膜、淋巴结

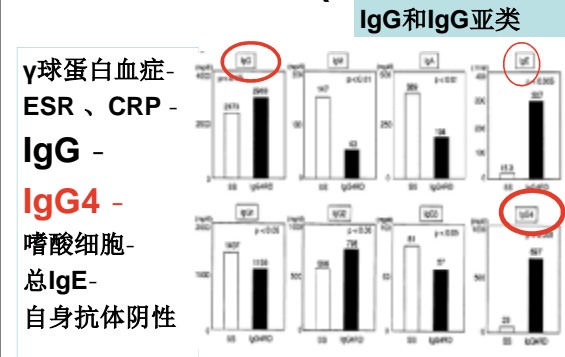
郑可, 李雪梅等 中华医学杂志, 2012年

### 多器官受累, 表现多样

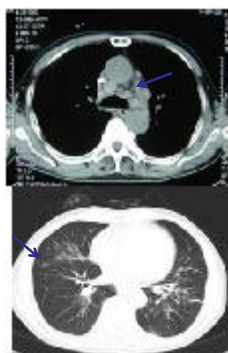
- 患者症状多样, 平均受累器官在3~5个
  - 5例胰腺受累, 表现为自身免疫性胰腺炎
  - 3例胆道受累, 表现为胆管壁增厚、胆管狭窄
  - 6例肾脏受累, 表现为间质性肾炎或梗阻性肾病
  - 3例肺部受累, 表现为间质性肺炎
  - 5例后腹膜和腹主动脉受累, 表现为腹主动脉周软组织影、腹主动脉壁增厚
  - 2例涎腺受累, 表现为腺体肿大。
  - 6例深部淋巴结增大,

郑可, 李雪梅等 中华医学杂志, 2012年

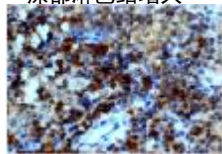
### 实验室检查特点(协和):



### 实验室检查特点: IgG4染色阳性



深部淋巴结增大



肺间质改变:  
索条影、小结节影

郑可, 李雪梅等 中华医学杂志, 2012年

### IgG4相关疾病的临床队列研究

- 前瞻性队列研究
- 研究对象: 确诊和疑诊IgG4相关性疾病患者
- 患者来源: 北京协和医院门诊及住院
- 研究时间: 2011年3月~
- 经北京协和医院伦理委员会批准, 并在 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 注册。

## IgG4-RSD 肾脏受累

- ① IgG4-TIN
- ② IgG4-MN
- ③ 输尿管梗阻
- ④ AKI, 70%
- ⑤ 炎性假瘤

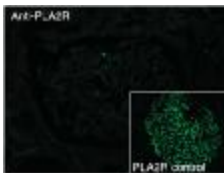
**Table 3. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related TIN**

Histology	Plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis with >10 IgG4+ plasma cells/hpf field in the most concentrated field <sup>a</sup>
	Tubular basement membrane immune complex deposits by immunofluorescence, immunohistochemistry, and/or electron microscopy <sup>b</sup>
Imaging	Small peripheral low-attenuation cortical nodules; round or wedge-shaped lesions, or diffuse patchy involvement
	Diffuse marked enlargement of kidneys
Serology	Elevated serum IgG4 or total IgG level
Other organ involvement	Includes autoimmune pancreatitis; sclerosing cholangitis, inflammatory masses in any organ, sialadenitis, inflammatory aortic aneurysm, lung involvement, retroperitoneal fibrosis

Raissian et al. J Am Soc Nephrol 2011, 22 (7) : 1343-352

## ② IgG4-相关MN

- 部分病例
  - 蛋白尿 (< 2g/d)
  - S<sub>Cr</sub>迅速升高
  - 高血压恶化
  - 多器官受累
  - 肾活检病理



- a) 合并TIN表现
- b) 需与IMN鉴别 (可考虑磷脂酶A2抗体)

Am J Surg Pathol November 2006    Am J Surg Pathol 2006; 30:1472-1477

### Clinical Study

#### Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases

Table 1. Clinical and laboratory features of IgG4-related tubulointerstitial nephritis

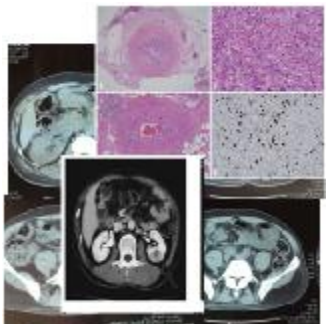
No.	Age (years)	Sex	U <sub>pr</sub> (g/day)	S <sub>Cr</sub> (mg/dL)	U <sub>Ca</sub> (mg/day)	U <sub>Na</sub> (mmol/day)	U <sub>Fe</sub> (μg/day)	U <sub>oxalate</sub> (μmol/day)	U <sub>urate</sub> (mg/day)	U <sub>protein</sub> (mg/day)	Other organ involvement
1	70	M	0.2	2.96	749	—	68	1.80	27	—	Su, Lu
2	70	M	0.2	3.96	429	—	112	3.1	—	—	Pn
3	69	M	—	1.38	23.9	718	—	466	100	24	Su, Pn, Pr, RP
4	69	M	0.1	1.38	17.9	406	—	31	44	40	Su, Pn, Pr, RP
5	69	M	0.2	3.96	1,284	—	139	3.1	—	—	Su, Lu, La
6	70	M	—	1.38	1.96	1,284	—	34	81	36	Lu, Su
7	70	M	0.1	1.38	347	—	114	4.1	1.9	—	Su, Lu, La
8	69	M	0.1	1.38	429	—	38	4.1	—	—	Pn
9	70	M	0.2	2.34	1.678	800	—	51	81	29	Su
10	70	M	0.5	1.38	1,490	—	49	2.4	26	—	Su, Pn
11	69	M	0.2	1.38	481	1,140	—	80	84	—	Pn
12	69	M	0.1	1.38	4,037	640	—	117	31	11	Pn
13	69	M	—	1.38	3,800	730	—	3	3.1	—	Na, Pn
14	70	M	—	8.90	4,750	480	—	4	4.1	—	—
15	69	M	1.0	2.34	8,811	1,120	—	3	30	—	Su, Su, Lu, Pn, Lu, Pn
16	70	M	0.2	1.38	1,100	1,100	—	112	10	—	—
17	70	M	0.1	1.38	5,691	144	—	3	3.1	—	Su, Lu, La
18	69	M	2.5	1.38	1,144	664	—	34	54	—	—
19	69	M	0.5	1.38	1,862	390	—	36	21	—	Lu, Su
20	70	M	1.0	6.27	1,680	1,680	—	12.3	87	24	Pn

Int. J Rheumatology, 2012

Mariam P. et al. Kidney Int. 2013, 83,455–462

No.	Age (years)	Sex	U <sub>pr</sub> (g/day)	S <sub>Cr</sub> (mg/dL)	U <sub>Ca</sub> (mg/day)	U <sub>Na</sub> (mmol/day)	U <sub>Fe</sub> (μg/day)	U <sub>oxalate</sub> (μmol/day)	U <sub>urate</sub> (mg/day)	U <sub>protein</sub> (mg/day)	Other organ involvement
1	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
2	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
3	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
4	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
5	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
6	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
7	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
8	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
9	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
10	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
11	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
12	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
13	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
14	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
15	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
16	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
17	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
18	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
19	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su
20	71	M	0.2	1.38	1,144	1,144	—	34	54	—	Lu, Su

## IgG4-RSD 肾脏受累的多样性



- ① AKI, 70%
- ② IgG4-TIN
- ③ IgG4-MN
- ④ 输尿管
- ⑤ 炎性假瘤

## 急性肾损伤是IgG4相关疾病泌尿系统损害的常见形式

陈罡, 李雪梅等 中华肾脏病杂志2015

## 什么是IgG4相关性疾病? 与肾脏病有何关系?

01 IgG 4 RD: 有点像SLE 2多\*2

02 IgG4RD: 有点像干燥  $\gamma$ IgG ESR

03 IgG4 RD: 有点像腹膜后纤维化

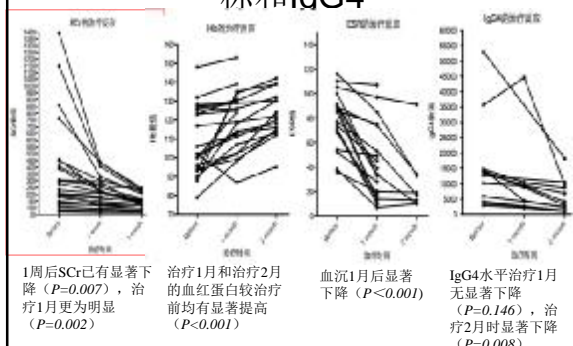
04 IgG4 RD: 70% AKI

## IgG4-RSD- 治疗

- 口服泼尼松 (龙)
  - 起始量 30-40(60) mg/d
  - 必要时插管
  - 逐渐减量5 mg/ 每 1-2 wk (3-6) .
  - 预防复发: 维持治疗5 mg/d
- 复发后再次激素治疗 (复发率-30~40%);
- 可免疫抑制治疗: CTX, MMF, AZA, MTX, ....
- 2010: 难治性IgG4-RSD: 利妥西单抗 Rituximab #

*Curr Opin Rheumatol* 2011 23: 67-71, *World J Gastroenterol* 2008 July 7; 14(25): 3948-3955  
*J Am Soc Nephrol* 2011, 22 (7) : 1343-352 *N Engl J Med* 2012;366:539-51

## 治疗反应: SCr下降早于炎症指标和IgG4



## 小结: IgG4-RSD 临床特点

- 老年、男性最常见
- 多系统、多器官受累, 易导致AKI
- 合并淋巴结/脏器增大 (lymphadenopathy)
- 诊断:
  - 血清IgG、IgG 4 水平升高
  - 抗IgG4 抗体免疫组化染色
- 糖皮质激素治疗反应良好, 长期维持

谢谢大家关注

## 乙肝病毒相关性肾炎的诊治进展

胡昭

山东大学齐鲁医院 250012

乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(hepatitis B virus associated glomerulo -nephritis, HBV-GN)定义为慢性 HBV 感染导致的免疫复合物性肾小球疾病,以蛋白尿为主要表现,可伴有镜下血尿,部分病人可发展至肾功能不全和尿毒症。它是我国儿童常见的继发性肾小球疾病,也是儿童膜性肾病的主要病因,随着免疫功能的发育和健全,部分病人可自发缓解。成人也可发病,但很少自发缓解,预后较儿童为差。

### 流行病学

1. 发病率: HBV-GN 的发生与 HBV 感染密切相关, HBV-GN 的发病率也大致与 HBV 感染率高低相平行。儿童免疫功能尚未发育完善, HBV-GN 发病率明显高于成人。中华医学会儿科学分会肾脏病学组 1982 年收集全国 20 家医院儿童肾脏活检结果, HBVGN 占肾脏活检儿童的 8.7%。

2. 病理类型分布: HBV-GN 的病理改变以膜性肾病(MN)为特征,膜增生性肾小球肾炎是次常见的病理改变,其他病理类型少见。

非典型膜性肾病: HBV-GN 的 MN 的病理特征与原发 MN 不同,为“非典型膜性肾病”,常伴一定程度系膜增生,内皮细胞增生和肾小球内浸润细胞增多,嗜复红物常广泛沉积于肾小球上皮侧、系膜区,也可沉积于内皮下。除 C3、IgG 沉积外,也常有 IgM、IsA、CA 及 Clq 沉积,可出现“满堂亮”现象,呈颗粒样沉积,沿毛细血管襻分布,也可见于系膜区。单纯从光镜下有时难以与狼疮性肾炎相区分,但电镜下如见到病毒颗粒则支持 HBVMN 的诊断。

3. HBV 抗原沉积: 2008 年指南将 HBV-GN 诊断标准中 HBV 抗原沉积于肾组织改为沉积于肾小球。肾小球 HBV 抗原检出率因所用抗体和检测方法(免疫荧光、PAP、ABC)、病理种类不同而有所区别。国内 12 所医院 HBV—GN 中, HBsAg 总的阳性率为 354 / 379(93. 4%), HBeAg 阳性率为 164 / 313(52. 4%)。香港、台湾地区和国外 HBV—GN 报道, HBeAg 阳性率为 55 / 61(90. 2%)、HBcAg 阳性率为 64 / 68(94%)。

### 发病机制

#### 循环免疫复合物介导的炎性反应

HBV 三个主要的抗原(HBsAg、HBcAg、HBeAg)在肾小球毛细血管壁或系膜区均有沉积。陈佳等报道肾组织中 HBV 标志物阳性率为 73. 3%,其中 HBsAg 阳性率为 63. 3%, HBcAg 阳性率为 40%, HBsAg 和 HBcAg 同时检出率为 30%。一般认为,能够穿过肾小球基底膜定位于上皮下的物质相对分子质量应较小[一般为( 3 ~5)  $\times 10^5$  , <  $1 \times 10^6$  ],并且携带阳电荷。HBeAg 相对分子质量较小,与其抗体 HBeAb 结合后相对分子质量仍 <  $10^6$  ,而且其等电点提高到 6. 4 ~8. 4,可以穿过肾小球基底膜到达上皮下。HBsAg、HBcAg 相对分子质量较大 (>  $10^6$  ),且携带阴电荷,其循环免疫复合物不易穿过 GBM 并沉积于上皮下,但可沉积在系膜区和内皮下,病理学研究也证实其在上述部位沉积。免疫复合物沉积在肾组织,激活补体及一系列细胞因子导致免疫性肾脏损害,这是 HBV-GN 主要的发病机制。机体细胞免疫功能失衡

研究表明 HBVMN 患者存在 T 细胞亚群失衡, CD4 + T 细胞减少,而 CD8 + T 细胞增多, CD4 + /CD8 + 下降, CD4 + /CD8 + 与 24 h 尿蛋白水平呈负相关[ 15 ]。CD4 + T 细胞的减少会使特异性抗体产生不足,难以清除游离的 HBV 及其抗原成分,造成 HBV 在体内持续存在,不断地感染细胞。他们

还发现,HBVMN 患者的血液循环中有低水平的 HBeAg-HBeAb 复合物,不伴肾脏损害的 HBV 携带者则无,提示 HBVMN 患者可能存在某种细胞免疫缺陷,不能有效清除病毒。同时 HBVMN 患者的细胞毒性 T 细胞的活性较 HBV 携带者低,IL2 及 IFN $\gamma$  水平也明显低于后者,但 Th2 分泌的 IL10 较后者高,提示对 HBV 的清除能力下降,说明 HBVMN 患者可能对 HBV 不能产生足够的细胞免疫反应,当 HBV 感染时易发生 HBVGN。

### 临床表现

1. 临床特点:儿童患者多在 2—12 岁发病,平均年龄为 6 岁,男童显著多于女童,可高达 90%。临床大多表现肾病综合征(73%),有一些表现为非肾病范围蛋白尿和镜下血尿。肉眼血尿、高血压和肾功能不全较少。大多无肝脏病症状,有近半数患儿丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高。南京军区总医院程震等观察了 51 例 HBVMN 成年患者,男性占 82.5%。平均年龄 35 岁。起病时 HBV-DNA 均阳性,66.2%的患者 ALT 小于 100U/L,随访 12-252 (44.4 $\pm$ 37.0) 月。未抗病毒治疗的 10 例患者中,5 例进入慢性肾衰,1 例发展为尿毒症,提示肾脏预后不佳。

约半数患者 C3 降低,下降程度较轻,部分患者可出现补体 C4 的降低,可能与活动性肝炎时肝脏合成补体不足有关。HBV 在肝细胞内复制,可能改变自身抗原成分,随着肝细胞的破坏释放入血,导致自身免疫。HBV 感染后体内可检测出多种抗体,包括抗 DNA 抗体、细胞骨架成分抗体、抗肝细胞膜脂蛋白抗体,都证实了自身免疫的存在。相应地,部分 HBV-GN 患者血清中抗核抗体(ANA)、SSA、SSB、心磷脂抗体、冷球蛋白等自身免疫指标可呈阳性,有时易误诊为狼疮性肾炎。

2. 乙肝标志物检查:血清学检查约 3/4 患儿为 HBsAg、HBeAg、核心抗体(HBcAb)阳性(俗称大三阳),其余为 HBsAg、HBeAb 和 HBcAb 阳性(俗称小三阳),个别为 HBsAg 或 HBsAg 伴 HBeAg 阳性,但 HBV-DNA 几乎均为阳性。有个别报道血清 3 种抗原均阴性而肾脏仍可发现 HBV 抗原沉积的病例。

### 诊断标准

确诊仍依赖肾活检,根据 2008 年 HBV-GN 诊治指南,诊断依据如下:

1. 血清乙肝病毒标志物阳性:大多数为 HBsAg、HBeAg 和 HBcAb 同时阳性(俗称大三阳),少数为 HBsAg、HBeAb 和 HBcAb 同时阳性(俗称小三阳),个别血清 HBsAg 阴性但 HBV-DNA 阳性。
2. 患肾病或肾炎并除外其他肾小球疾病:大多数表现为肾病综合征,少数表现为蛋白尿和血尿。
3. 肾小球中有 1 种或多种 HBV 抗原沉积:大多有 HBsAg、HBcAg 或 HBeAg 在肾小球沉积。
4. 肾脏病理改变:绝大多数为膜性肾炎,少数为膜增生性肾炎和系膜增生性肾炎。

确诊标准为:①同时具备上述第 1、2 和 3 条依据;②同时具备上述第 1、2 条依据,并且第 4 条依据中为膜性肾病;③个别患者具备上述第 2 和 3 条依据,血清乙肝病毒标志物阴性也可确诊。

### 鉴别诊断

乙肝感染患者可出现补体 C3、C4 的降低,也可检出多种抗体如抗核抗体(ANA)、SSA、SSB、心磷脂抗体、冷球蛋白等,免疫荧光检查都可以出现“满堂亮”现象,有时易误诊为狼疮性肾炎。表现为膜性病者单纯从光镜下有时难以与狼疮性肾炎相区分,但 HBVMN 患者 Sm 抗体和 ds-DNA 抗体阳性者少见,肾组织可乙肝抗原染色阳性,新月体和脏层坏死相对少见,电镜下有时可见到病毒颗粒。

### HBV-GN 治疗

#### HBV-GN 的抗病毒治疗

抗乙型肝炎病毒主要药物有 IFN 和核苷类药物。IFN 包括聚乙二醇 IFN 和普通 IFN;主要的核苷类药物有拉米夫定(Lamivudine)、阿德福韦酯(Adefovir)、替比夫定、恩替卡韦(Entecavir)和替诺福韦。2008 年的指南推荐了 IFN 和拉米夫定,具体的药物选择应根据患者的病情和意愿来决定。但目前看来,恩替卡韦由于其疗效强、病毒耐药率低同时副作用小,有望成为首选的治疗方案。

## IFN

IFN 与细胞膜受体结合，改变细胞内有关酶的活力，刺激抗病毒蛋白的生成，从而抑制病毒 mRNA 信息的传递，进一步抑制病毒繁殖，并能激活巨噬细胞和单核细胞，增加 T 抑制细胞、NK 细胞活性，增强免疫识别以清除被感染细胞。

### 拉米夫定

拉米夫定是核苷类抗病毒药，作用于乙型肝炎病毒的 DNA 多聚酶，从而抑制 DNA 合成和病毒复制，有很好的抗病毒作用。对不愿意注射治疗的儿童 HBV-GN，新指南推荐采用拉米夫定口服治疗。该药物是目前唯一被 FDA 批准用于儿童的抗病毒核苷类药物，口服方便，依从性好。

### 恩替卡韦

恩替卡韦是一种口服的抗病毒药物，为环氧羟碳脱氧鸟苷，2005 年由 FDA 批准用于慢性 HBV 感染的治疗。该药的疗效优于拉米夫定，且耐药发生率低，3 年耐药发生率约 1%，不良反应少见。

阿德福韦酯 阿德福韦酯通过抑制 HBVDNA 聚合酶，阻止 DNA 链的延长，抑制病毒的复制，对野生型 HBV 和拉米夫定耐药突变 HBV 都有抑制作用。目前尚未有对阿德福韦酯治疗 HBV-GN 的报道。但由于其可导致肾小管间质病变和蛋白尿，一般不主张用于 HBV-GN。

替比夫定 替比夫定抑制 HBV 复制的活力较拉米夫定强，但两者有交叉耐药，1 年后基因型耐药发生率为 2.7%-4.4%，成人剂量为 600mg/d。目前尚未有用于 HBV-GN 的报道。在肾功能衰竭时应根据 GFR 减少药物用量，同时需注意本药可导致神经肌肉病变。

## 其他治疗

一般治疗：避免疲劳，感染，给予低盐、优质蛋白饮食，严重肾功能不全者控制蛋白摄入并给与保肾治疗。血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体拮抗剂（ARB）可改善蛋白尿并保护肾功能，如无低血压建议加用。

需要强调的是 HBV-GN 抗病毒治疗后肾病的改善需要一个较长的时间，快的 3-6 月，慢的甚至要 1 年左右才开始起效，因此必须要做好长期坚持治疗的准备，切忌随意停药、换药。

## AL 淀粉样变性的治疗

黄湘华

国家肾脏疾病临床医学研究中心, 南京军区南京总医院, 全军肾脏病研究所 210002

AL 型淀粉样变性即免疫球蛋白轻链淀粉样变性 (immunoglobulin light chain amyloidosis, AL), 为最常见的系统性淀粉样变性类型, 属于蛋白构象病 (protein conformational diseases, PCD) 范畴, 年发病率约为百万分之 8.9。目前认为 AL 型淀粉样变性的发病主要与异常增生的浆细胞或 B 细胞克隆产生的异常免疫球蛋白轻链 (淀粉样物质前体), 这些轻链异常聚集形成淀粉样纤维, 沉积在组织器官, 通过物理及机械作用引起组织器官结构损害及功能障碍。此外, 轻链本身也具有细胞毒作用, 能直接导致心肌细胞等损害。对于 AL 型系统性淀粉样变性的治疗, 主要是对恶性单克隆浆细胞的清除联合支持治疗。所有的有内脏器官受累的 AL 型系统性淀粉样变性患者均需要治疗。治疗目标应为: 血液学缓解为良好部分缓解 (VGPR) 或完全缓解。一般来说, 血液学缓解越好, 就越可能达到器官缓解, 总体生存期也越长。治疗的手段主要是化疗或自体外周血干细胞移植治疗, 同时给与最佳的支持治疗, 使患者耐受化疗的相关毒副作用, 从而获得长期的受益。

大剂量马法兰联合自体外周血干细胞移植 (HDM/SCT) 在多发性骨髓瘤 (MM) 中的成功应用为其在 AL 淀粉样变性中的开展提供了理论基础。但是仅有约 25% 的新诊断 AL 淀粉样变性患者合适接受 HDM/SCT 治疗。目前世界范围内有超过 2000 例的 AL 患者行 HDM/SCT 治疗。虽然, 近年来一系列的新型药物的使用也能取得较好的疗效, 但 HDM/SCT 仍是治疗 AL 淀粉样变性的主要方式。首先, HDM/SCT 后的 CR 率明显高于其他非移植治疗手段, 而是否取得 CR 是影响 AL 淀粉样变性患者长期生存最重要的影响因素。其次, HDM/SCT 的复发率比马法兰联合地塞米松 (MD) 方案要低, 而且反应持续的时间也较长。再次, 一项病例对照研究证实患者的生存率优于标准的治疗方案。目前国际上各个中心排除标准不一, 主要根据年龄、心脏受累情况、受累脏器数目及肾功能等选择适宜行 HDM/SCT 的 AL 型淀粉样变性的患者, 而适合行 HDM/HCT 也是提示预后较好的因素之一。在 HDM/SCT 前的诱导治疗是否能使患者获益目前有待进一步研究。移植前的诱导治疗可以降低患者轻链负荷, 稳定脏器功能, 但化疗存在一些可能的副作用, 导致器官功能恶化, 而延迟移植。波士顿中心研究结果显示 HDM 前行 2 个疗程的 MP 方案诱导, 在总体生存率、血液学及器官反应率方面不优于直接 HDM。而海德堡中心则研究发现移植前的诱导化疗固然可以提高移植后的完全缓解率及长期生存率, 但却使 TRM 高达 10%。理想的移植前诱导治疗应该起效迅速且副作用小, 硼替佐米联合地塞米松作为移植前诱导用药可能具有较好的应用前景。我们中心的研究结果表明, 在 SCT 之前, 对患者进行 2 个疗程的硼替佐米+地塞米松诱导治疗(每 21 天的第 1、4、8 和 11 天)vs. 无治疗。研究的主要终点为 1 年内达到 CR 的比例, 在硼替佐米+地塞米松+ASCT 组为 65%, 在仅 ASCT 组为 36%。但更重要的是, 2 年 OS 率分别为 95% 和 69%, 2 年无进展生存率分别为 81% 和 51%。仅 ASCT 组的 2 年肾脏生存率极低, 仅 62%。在多变量分析中, 仅肌钙蛋白 I 可预测 OS。因样本量较少, 观察时间也较短, 长期疗效仍需进一步的研究。

常规化疗方案包括烷化剂、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂为主的药物之间的组合。烷化剂中常用的为马法兰+地塞米松 (MD) 的方案, MD 方案的血液学反应率相对较高, 为 62%~67%, 其中 CR 率为 25%~33%, 35%~48% 的患者获得器官反应。Palladini 等人对 31 例复发难治性 AL 淀粉样变性患者采用沙利度胺+地塞米松方案进行治疗, 48% 患者获得血液学反应, 其中 19% 获得 CR, 26% 患者获得器官反应, 中位反应时间为 3.6 个月。来那度胺为沙利度胺的衍生物, 目前主要用于其他

药物治疗无效或治疗后复发的难治性 AL 型淀粉样变性的治疗。来那度胺+马法兰+地塞米松（LMP）治疗 26 例新诊断的病人，血液学反应发生率为 58%，其中 CR 为 23%，且来那度胺剂量为 15mg/d 组的 CR 率达到 42%。50% 患者获得器官反应，而且器官反应与血液学是否缓解密切相关。而来那度胺+环磷酰胺+地塞米松（LCD）治疗血液学反应率为 60%，接受 4 个疗程以上治，反应率为 87%。硼替佐米（Bortezomib）为一种双肽基硼酸盐类似物，属可逆性蛋白酶体抑制剂，通过选择性地与蛋白酶体活性位点的苏氨酸结合，而可逆性抑制蛋白酶体 26S 亚单位的糜蛋白酶/胰蛋白酶活性，从而抑制蛋白质降解（主要为与泛素结合的蛋白质），影响细胞内多个信号通路，引起细胞死亡。硼替佐米单用或联合地塞米松用药治疗 AL 型淀粉样变性，血液学及器官反应率高，且反应时间短。对于其他治疗方案失败的患者仍有较好的疗效。

随着我国疾病谱的改变，AL 型淀粉样变性的发病率有明显的增高趋势。这类疾病好发于老年人，预后差，病死率高。目前，由于对其危害性和临床表现认识的不足，加之缺乏相应的检验检查手段，使这类疾病早期诊断受到影响，甚至造成误诊和漏诊。在治疗上，早期施以有效的化疗能改善患者的预后，而化疗加自体干细胞移植则为这类病人的治疗提供了新的途径。因此，要加强 AL 型淀粉样变性诊断技术的推广和应用，积极开展相关新技术新疗法，提高这类疾病的诊断和治疗水平。

## 我国常染色体显性多囊肾病临床研究现状

梅长林  
解放军肾脏病研究所  
第二军医大学附属长征医院肾内科

## 内容

**ADPKD的诊断与病情监测**

- 利用核磁共振成像技术监测ADPKD的病情进展
- 利用血尿生物标记物监测ADPKD的病情进展
- 突变基因分析和胚胎基因学诊断

**ADPKD的治疗**

- 肾脏交感神经阻断术 (RSD)
- 雷公藤甲素制剂

## ADPKD诊断及病情监测

ADPKD患者会出现肾脏不断增大并伴随肾功能下降 (CRISP study, Grantham et al, NEJM 2006)

中国ADPKD患者是否也如此?

为了明确中国ADPKD患者临床表现特点及疾病发病规律, 在2009年7月启动了我国ADPKD队列研究

## ADPKD患者627例

48例患者eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  
23例患者拒绝签订知情同意书  
8例女性患者在试验期间计划受孕  
6例患者不能耐受核磁共振成像检查  
1例女性患者6个月内有生育史

最终纳入患者541例

每6个月:

- 核磁共振成像计算TKV、TCV
- 肝肾功能、电解质
- 血常规
- 尿蛋白谱分析
- 尿蛋白/肌酐比值

每12个月:

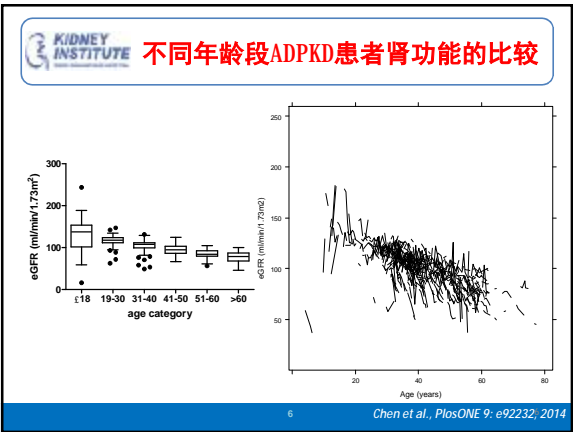
- 乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒血清学检测
- 肿瘤标志物
- 女性患者开展早期相关检查

中国ADPKD队列研究流程介绍

### 表1. 中国ADPKD患者队列研究基线资料

	N	女性	男性
年龄 (岁)	541	39.2 ± 12.3	40.0 ± 12.0
体重 (Kg)	539	56.5 ± 9.7	70.8 ± 11.6
身高 (cm)	539	160.6 ± 8.1	173.4 ± 6.5
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	539	21.8 ± 3.0	23.5 ± 3.2
收缩压 (mm Hg)	403	129.8 ± 17.4	132.8 ± 16.0
舒张压 (mm Hg)	403	86.6 ± 11.4	88.1 ± 10.1
高血压病史	531	56.6%	76.3%
服用降压药物	522	0.9 ± 1.1	1.2 ± 1.0
-ACE/ARB		45.2%	61.1%
ADPKD家族史	509	74.2%	76.4%

PLOS ONE | www.plosone.org March 2014 | Volume 9 | Issue 3 | e92232



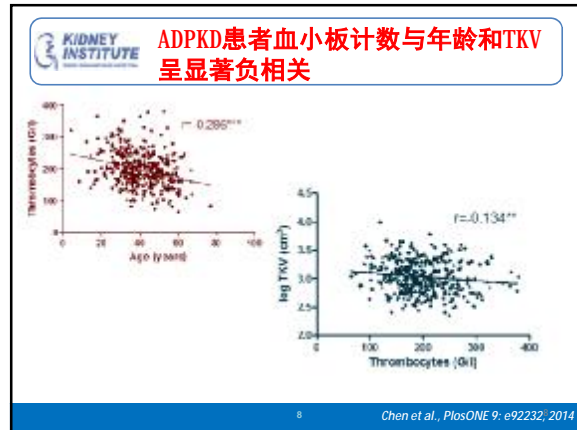
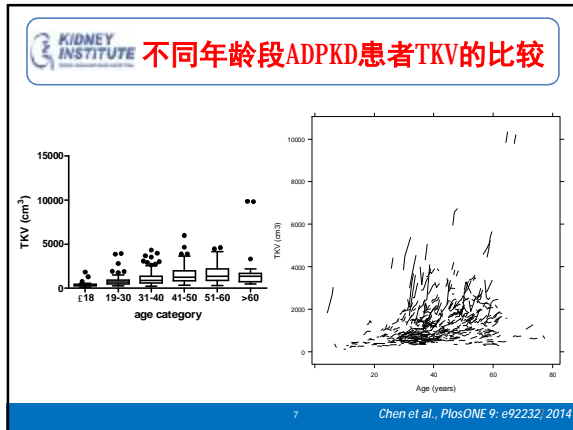


Table2. 以每年eGFR变化值为自变量引入多元线性回归方程

相关系数	系数	标准误	P值	Change of coefficient by	eGFR年变化值修正
Log <sub>10</sub> 尿蛋白肌酐比值	-4.572024	0.941120	<0.001	1%	-0.020
Log <sub>10</sub> TKV基线值	-4.992699	1.478459	<0.001	1%	-0.022
血小板计数	-0.012648	0.005818	0.031	1 GI	-0.013
年龄	-0.113218	0.046569	0.016	1 year	-0.113
高血压病史	2.358887	1.223246	0.056	presence vs. absence	2.350
服用降压药物	-1.970294	1.199285	0.102	presence vs. absence	-1.970
eGFR基线值	-0.036897	0.034818	0.290	1 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	-0.037
常数	20.274693	7.778006	0.010		

Chen et al., PlosONE 9: e92232, 2014

**中国ADPKD队列流行病学研究结果总结**

- 与其他种族ADPKD队列研究相比，中国ADPKD研究队列表现出了其独有的流行病学特征
- 对数化后的基线TKV值和尿蛋白肌酐比值分别是肾功能恶化和TKV快速增长的重要预测因子
- 较低的血小板计数与肾功能恶化和TKV增长速度显著相关，其相关系数r分别为0.222和0.134

**ADPKD患者尿生物学标志物**

- TKV和eGFR可作为评估ADPKD进展的标志物 (Grantham et al, NEJM 2006)
- 可以利用预测方程将患者分为1A至1E五个等级，用以预测未来的eGFR下降 (Irazabal et al, JASN 2015)
- 单一的尿生物学标志物和多肽可用于诊断ADPKD
- 尿生物学标志物是否可用于预测ADPKD的进展有待进一步验证

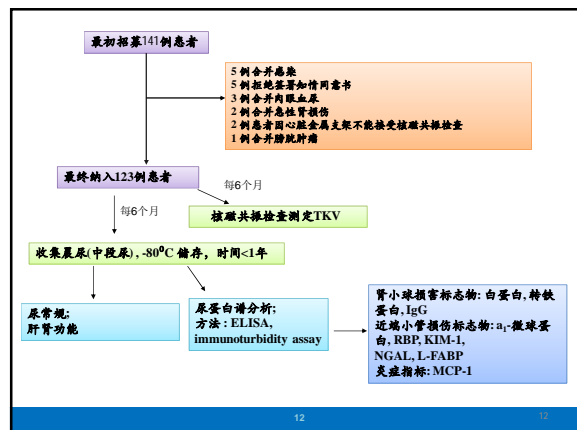
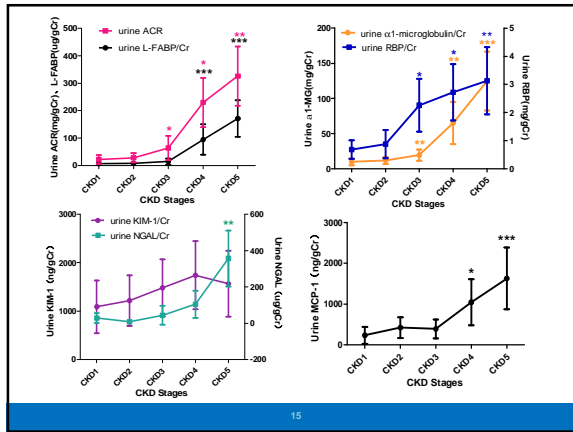


Table 3. 中国ADPKD患者研究队列基线资料汇总.

CKD分期	1	2	3	4	5	Total
患者例数	29	29	28	14	23	123
女性/男性	17/12	12/17	14/14	6/8	10/13	60/63
年龄 (岁)	34.9±14.1	45.3±9.5	48.6±10.2	50.6±5.5	53.1±12.7	45.7±12.8
身高 (cm)	163.1±9.6	172.0±6.4	166.8±9.0	169.9±6.2	168.5±7.9	167.8±9.7
体重 (kg)	58.1±16.3	69.7±11.5	63.9±11.5	68.7±8.4	65.6±10.0	64.8±12.8
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±4.2	23.2±2.9	22.9±3.5	23.9±3.2	23.0±2.4	22.8±3.3
收缩压 (mm Hg)	121.2±14	126.3±11.6	129.6±16.9	132.9±15.3	139.8±18.7	129.1±16.4
舒张压 (mm Hg)	77.8±9.6	83.6±9.7	83.8±9.5	88.0±10.0	85.1±11.8	83.1±10.4
高血压病史	51.7%	82.7%	85.7%	100.0%	95.6%	80.4%
服用降压药	86.7%	100.0%	96.0%	100.0%	100.0%	97.0%
ADPKD家族史	89.7%	79.3%	82.1%	85.7%	82.6%	83.7%
血清肌酐 (μmol/L)	135.1±15.7	140.24±13.2	130.9±15.5	119.4±13.7	92.0±15.8	125.5±22.8
ALT (U/L)	19.8±5.3	18.8±10.8	18.0±7.5	17.4±8.8	13.1±7.5	17.6±8.8
AST (U/L)	21.8±5.3	21.4±6.9	21.6±8.4	18.1±6.2	14.0±5.4	19.8±7.2
血清白蛋白 (g/L)	46.2±4.1	47.0±5.2	45.4±4.4	46.5±4.1	39.0±4.1	44.9±5.2
尿酸 (μmol/L)	312.2±130.7	404.3±93.0	445.6±110.3	502.0±165.6	500.0±85.4	421.0±133.3
尿酸酶 (μmol/L)	6.0±1.4	6.4±1.4	8.1±2.1	15.6±3.0	23.7±5.6	11.0±2.4
血清肌酐 (μmol/L)	60.7±14.1	100.4±13.4	132.8±27.0	279.2±68.4	642.0±150.3	220.1±23.5
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	117.9±22.0	75.4±9.7	48.0±8.3	21.2±5.0	7.7±2.8	60.4±11.6

Table 9. ADPKD患者尿生物学标志物

CKD Stage	ACR (mg/g Cr)	L-FABP (ng/ml)	a1-MG (mg/l)	RBP (mg/l)	NGAL (ng/ml)	KIM-1 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)
REF	<30	2.8(1.6-6.9)	<12.5	<0.7	11.4(4-18.3)	752(352-806)	42.2(29.3-112.6)
1	ns	ns	ns	ns	↑	↑	↑
2	ns	ns	ns	ns	↑	↑	↑
3	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
4	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
5	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑



**KIDNEY INSTITUTE ADPKD患者尿生物学标志物总结**

- 随着CKD1至5期，肾脏损害逐渐加重，而尿白蛋白/肌酐比值、L-FABP、a1-微球蛋白、RBP和MCP-1等指标也逐渐增高，因此这些指标可用来预测ADPKD的进展
- 与健康对照相比，CKD1期的ADPKD患者尿NGAL、KIM-1和MCP-1已经显著增高，而此时患者肾功能与健康对照尚无显著差异，因此以上标志物对超早期ADPKD病情评估及监测可能具有重大意义，但这些新标志物适用性尚需进一步研究给予证实

**KIDNEY INSTITUTE ADPKD突变基因分析及着床前基因诊断**

Ø PKD1突变位点在人类第16号染色体上，占ADPKD的85%，PKD2突变位点在人类第4号染色体上，占ADPKD的15%

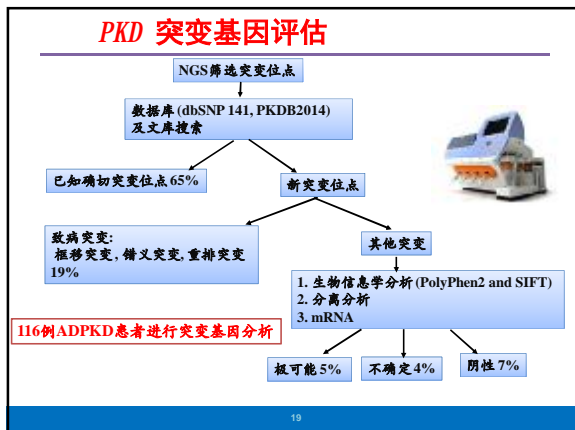
Ø 25%的患者无法追溯ADPKD家族史

Ø 部分ADPKD患者缺乏典型的临床表现及影像学改变

- 对疑似病例进行PKD突变基因分析可能对明确诊断及治疗有益
- PKD突变基因分析同样可以用于ADPKD育龄期患者桑椹胚着床前基因诊断

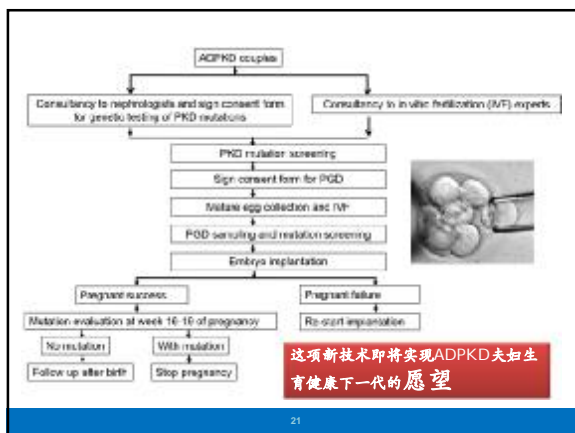
**KIDNEY INSTITUTE PKD 突变基因诊断流程**

- 抽取DNA
- 长序列PCR
- 基因片段文库
- Ion Torrent PGM 测序
- 数据分析



### PKD genetic analysis for PGD candidates

Family name	Gene	variants NM_001009944	Amino acid change	Exon	Zygosity	Exonic function	novel
AA	pkd1	5014-5015 del AG		15	het	Frameshift deletion	novel
BB	pkd1	IVS23-2A-G		23	het	splice	known
CC	pkd1	2964-2970del CGGGG		12	het	Frameshift deletion	novel
DD	PKD1	c.7093_7094 ins ACCGGTG		17	het	Frameshift insertion	novel
EE	PKD1	IVS45-2 T-G		40	het	splice	novel
FF	PKD1	11311_11312 ins GTGCT		40	het	Frameshift insertion	novel
GG	PKD1	c.10426C>T	p.Glu317Asp	34	het	Stopgain SNV	known
HH	PKD1	c.6307C>T	Glu2103X	15	het	Stopgain SNV	known
I	PKD1	IVS18-2A-G		18	het	Missense	known
J	PKD1	c.8915_8916del TTC		24	het	Frameshift deletion	known
KK	PKD1	c.5266_5267 ins T		26	het	Frameshift insertion	novel
LL	PKD1	c.7103T>A	Leu2368X	17	het	Stopgain SNV	novel
MM	PKD1	c.12826G>T	Glu4128X	45	het	Stopgain SNV	known
NN	PKD1	IVS46-2ins T		40	het	Frameshift insertion	novel
OO	PKD1	c.5014_5015delAG		15	het	Frameshift deletion	known
PP	PKD1	c.1415C>T	p.Glu539X	8	het	Stopgain SNV	novel
QQ	PKD1	c.5014_5015delAG		15	het	Frameshift deletion	known
RR	PKD1	c.8341insA		23	het	Frameshift insertion	novel
SS	PKD1	c.9377C>T		26	het	Missense	known
TT	PKD1	IVS21-2_1del AG	p.Thr3126Ile	21	het	Frameshift deletion	known
UU	PKD1	c.10277insCTGA		33	het	Frameshift insertion	novel
VV	PKD1	c.4447C>T		15	het	Stopgain SNV	known
WW	PKD1	c.9859delCTC		29	het	Frameshift deletion	known
XX	PKD1	c.8311G>A	p.Glu2771Iys	23	het	Missense	known
YY	PKD1	c.8311G>A	p.Glu2771Iys	23	het	Missense	known



- ### 国内ADPKD治疗进展
- 肾脏交感神经阻断术 (RSD)
  - 雷公藤甲素制剂



### ADPKD合并高血压发病特点

项目	N	女性	男性	总体
• 最常见的合并症	541	39.2 ± 12.3	40.0 ± 12.0	39.7 ± 12.1
• ADPKD进展的独立危险因素	539	56.5 ± 9.7	70.8 ± 11.6	64.2 ± 12.9
• 较原发性高血压, ADPKD合并高血压往往更加难以控制	539	160.6 ± 8.1	173.4 ± 6.5	167.5 ± 9.7
• 高血压病史	539	21.8 ± 3.0	23.5 ± 3.2	22.7 ± 3.2
• 服用降压药物	403	129.8 ± 17.4	132.8 ± 16.0	131.4 ± 16.7
• 舒张压 (mm Hg)	403	86.6 ± 11.4	88.1 ± 10.1	87.4 ± 10.7
• ACE or ARB	531	56.6%	76.3%	67.2%
• CCB	522	0.9 ± 1.1	1.2 ± 1.0	1.1 ± 1.0
• 利尿剂		45.2%	61.1%	53.8%
• 钙拮抗剂		22.6%	26.5%	24.7%
• 血管紧张素转换酶抑制剂	509	39.5%	34.8%	36.9%

**动物实验：Han: SPRD 大鼠肾脏交感神经阻断后肾脏囊肿缩小**

Figure 7. Light micrographs of thin slices from 8-week-old Han:SPRD rats that were from (a) nonoperated control rat, (b) or (c) rat to show the renal cysts after bilateral sympathectomy at 4 weeks or 8 weeks. The kidneys were sectioned, stained and then cyclic frozen. The operated control rats and rats subjected to renal denervation compared with the nonoperated control rats.

Experimental Biology and Medicine 2008, 233:952-957

**应用肾脏交感神经阻断术治疗ADPKD**

Radiofrequency Ablation for ADPKD Blood Pressure and Disease Progression Control (RAFALE)

This study is currently recruiting participants.

Verified August 2015 by Shanghai Changsheng Hospital

Sponsor: Mei Changlin

Information provided by responsible party: Mei Changlin, Shanghai Changsheng Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01932450

IRB Approved August 18, 2013

Last updated August 27, 2013

Last verified August 2015

History of Changes

International Advisor: Prof. Rudolf P. Wüthrich  
Division of Nephrology  
University Hospital, Zürich, Switzerland

**最初接受RSD治疗10例ADPKD患者临床基线资料**

	RSD组	药物组
性别(女性/男性)	0/5	1/4
年龄(岁)	50.4 ± 7.4	52.3 ± 4.6
TKV (cm <sup>3</sup> )	1499 ± 621	1520 ± 457
TCV (cm <sup>3</sup> )	1006 ± 385	1104 ± 330
服用降压药	4.0 ± 1.7	2.8 ± 0.5
eGFR (ml/min·1.73m <sup>2</sup> )	31 ± 7	39 ± 6
血清白蛋白 (mg/L)	133 ± 57	97 ± 80

**利用导管介入射频消融术阻断肾脏交感神经治疗ADPKD**

**RSD治疗后门诊随访血压测定**

Time Point	average SBP	average DBP	Heart rate
Baseline	~155	~95	~65
d0	~155	~95	~65
d7±3	~145	~90	~65
d28±5	~140	~90	~65
d90±7	~140	~85	~65
d180±14	~135	~80	~65
d360±14	~135	~80	~65

**患者血肌酐及 TKV的动态监测**

**RSD相关不良事件**

不良事件	RSD 组	药物组
急性肾损伤	0	0
背痛	1	1
皮肤瘀斑	1	0

**总结**

- 短期临床观察发现RSD可以使ADPKD患者的血压控制更加理想
- RSD对ADPKD患者长期预后的影响尚需进一步评估

**雷公藤甲素治疗ADPKD**

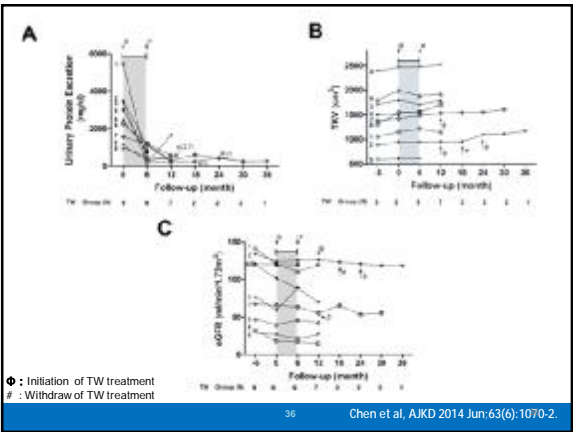
- 蛋白尿是肾囊快速增长和进展为终末期肾病的危险因素
- 中药雷公藤多甙含有雷公藤甲素，它在国内被广泛用于肾脏病治疗，并可明显减轻患者蛋白尿
- 近期实验研究发现雷公藤甲素可以抑制肾囊的形成
- 雷公藤是否可以降低ADPKD患者尿蛋白尚需要进一步临床研究证实

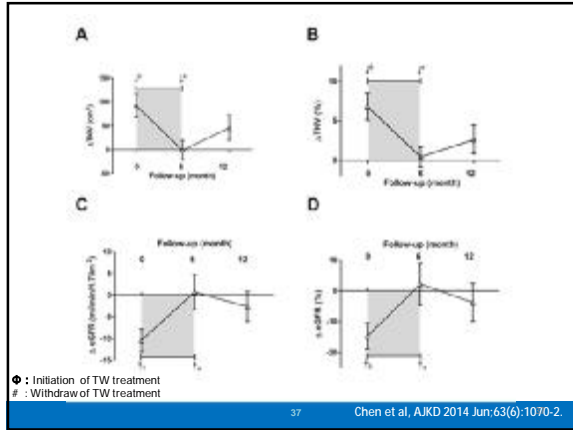
**入组患者及实验方法简介**

- 9例ADPKD患者最初服用氯沙坦100mg/d至少6个月，但24小时尿蛋白定量仍持续>1g/d
- 签署知情同意后，这些患者开始给予雷公藤多甙1mg/kg/d,分三次服用
- 随访：服药史、体格检查、血尿实验室检查、核磁共振测定TKV

**伴有蛋白尿的ADPKD患者临床及流行病学基线资料**

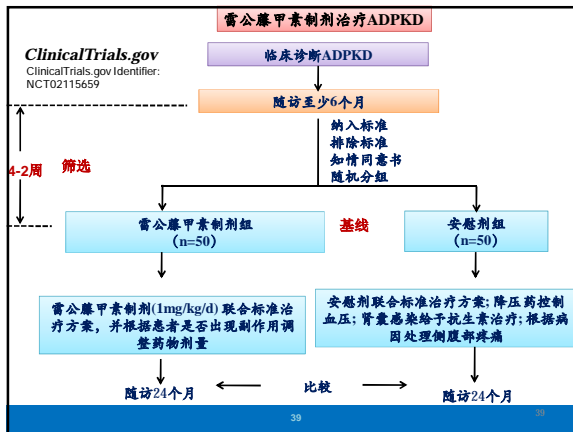
项目	数值
年龄 (岁)	39.2 ± 12.1
性别, 男性, n (%)	3 (33.3)
高血压, n (%)	8 (88.9)
ACE/ARB 降压药, n (%)	9 (100.0)
合并多囊肝, n (%)	7 (77.8)
TKV (cm <sup>3</sup> )	1495 ± 560
血清肌酐 (mg/dL)	1.4 ± 0.8
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	75 ± 42
Cystatin C (mg/L)	1.2 ± 0.5
血红蛋白 (g/dL)	13.3 ± 2.0
血清白蛋白 (g/dL)	4.2 ± 0.9
总胆固醇 (mg/dL)	184 ± 83
甘油三酯 (mg/dL)	170 ± 135





### 总结

- 雷公藤多甙可以显著降低ADPKD患者尿蛋白和TKV并显著改善患者肾功能
- 雷公藤多甙可能成为治疗ADPKD患者蛋白尿的有效药物
- 但是，雷公藤多甙是否可以延缓尿蛋白阴性的ADPKD患者的疾病进展呢？



### 中国ADPKD临床研究进展总结

- 种族因素在中国ADPKD临床表现和疾病进展中的作用并不显著
- 尿生物学标志物与肾功能密切相关
- 中国已经在ADPKD育龄患者中开展桑椹胚着床前基因诊断
- 肾脏交感神经阻断术可以有效控制ADPKD患者的高血压症状
- 雷公藤甲素具有抗尿蛋白作用，同时可能有效控制ADPKD患者肾囊肿增长速度并发挥明显的肾脏保护作用



### 致谢

第二军医大学附属长征医院  
解放军肾脏病研究所  
郝胜强, MD  
戴兵, MD  
毛志国, MD  
马熠熠, MD  
陈东平, MD  
姚卿, MD  
吴明, Ph.D

#### 合作单位

University Hospital  
Zurich  
瑞士苏黎世大学附属医院  
肾内科  
Prof. Rudolf P. Wüthrich



## CRRT 治疗脓毒症的进展

李冀军, 段智宇

解放军总医院第一附属医院肾内科 100048

虽然脓毒血症的诊断和治疗都有了很大提高,但脓毒血症仍是危重患者的最常见死亡原因之一,也是ICU中最常见具有高死亡率的疾病。当脓毒症并发急性肾衰竭(ARF)时病死率可高达74.5%。在欧洲的ICU患者中,脓毒血症和严重脓毒血症发生率分别为30%和37%。而美国研究人员也发现严重脓毒血症是美国第三位的死亡原因,仅次于心脏病和恶性肿瘤。

CRRT是治疗脓毒症致AKI的重要手段之一,其机制涉及对炎症因子“削峰平谷”、调节免疫、调节容量平衡、代谢废物、维持内环境稳定等。此外,CRRT能减弱脓症患者相关免疫抑制,改善单核及淋巴细胞功能、提高机体免疫力,阻止CD4+T淋巴细胞的凋亡可以提高脓毒症患者的生存率。而早期进行CRRT可以改善AKI患者的预后,但具体时机一直具有没有定论。近年来有国内外研究指出,在脓毒症相关的AKI中,CRRT开始时机认为是在AKI 2期,这时开始能显著降低患者28天内的死亡率。传统观念认为脓毒症相关的AKI时液体增多能增加尿量、保护肾功能,从而改善预后。但近年来研究却表明,AKI患者液体超负荷与肾功能未恢复或延迟恢复相关。由于血液的稀释作用,液体超负荷的AKI患者常表现为血清中肾功能标志物无明显增高或上升趋势减慢,导致AKI延迟诊断及治疗,这也可能是液体过量患者预后不良的因素之一。RRT中液体负平衡有助于肾功能恢复及降低死亡率。CRRT较IRRT相比,CRRT具有更加稳定的血流动力学,更能降低患者容量负荷,从而也能保证更积极的肠外营养,最终促进患者肾功能的恢复。但近年来有研究对所有随机对照试验进行荟萃分析显示,CRRT在促进肾功能恢复方面,与IRRT无显著差异,但CRRT有减少患者长期血液透析的依赖性。CRRT透析剂量上,在动物(主要是猪)上进行的研究发现,高通量CRRT透析能显著降低脓毒症猪的死亡率,改善肾功能。而在患者中透析推荐剂量从一开始的20ml/kg/h,到后来研究推荐35ml/kg/h,再到45ml/kg/h。但遗憾的是,2013年由法国发起的国际多中心随机对照研究IVOIRE研究显示,70ml/kg/h高通量透析与35ml/kg/h相比,并不能改善患者28天内的死亡率、早期血液动力学器官的改善和器官功能的改善。国内也有单中心随机对照研究显示,50ml/kg/h高通量透析与85ml/kg/h超高通量透析相比,28天、60天、90天的死亡率相同,肾功能改善方面也无显著差异。而高通量结合标准通量透析也许才是降低死亡率的更好选择。有研究报道,85-100ml/kg/h高通量透析6-8小时,继而转入35ml/kg/h标准通量透析16-18小时,能显著降低血浆凋亡活性、减少血管加压药物的使用剂量并能降低28天内死亡率。

## CRRT在多脏器衰竭治疗中的地位再认识

济南军区总医院  
威高血液净化研究中心  
孟建中

## 提 要

- u 证据：多脏器衰竭就在我们身边
- u 争议：AKI指南与临床实践的矛盾
- u 选择：我们“应该”、“必须”、“将要”、“推荐”？

## 典型病例

- 男性，20岁。
- 既往体健。
- 因腹泻、发热4天，双眼结膜出血12小时急诊入住我院血液科。

## 入院前 (2014年8月17日~8月21日)

- 8-17：洗浴、理发  
聚餐
- 8-18：上午出现腹部不适，口服654-2后腹痛缓解，  
下午行常规体能训练跑步后出现晕厥  
予葡萄糖氯化钠注射液250ml。
- 8-19：出现腹泻，水样便，就当地医院予“左氧氟沙星”抗感染，并予补液治疗。
- 白细胞计数 $14.49 \times 10^9/L$ 、N 13.68%，血红蛋白 $157g/L$ 、血小板计数 $101 \times 10^9/L$

- 8-20：仍腹泻，水样便。
- 8-21：双眼角出血，  
WBC12.93%，Hb135g/l，Plt $39 \times 10^9/L$ ；  
尿常规示：潜血3+，蛋白2+，胆红素1+，管型3.08/ul，  
尿路感染；  
大便常规：黄色、稀便、少许WBC；  
血沉4mm/h；CRP19mg/l；  
凝血检验：PT87.7S，INR 8.61，FIB 1.615g/L，APTT 63.9S，TT26.9S，D二聚体9640mg/L。

## 住血液科一夜

- 20:20入我院急诊科，21:00收入血液病科
- T：37.2°C，P：86次/分，R：20次/分，BP：120/80mmHg。
- 神志清楚，精神尚可，急性面容。
- 全身皮肤粘膜散在出血点、瘀斑，皮肤有弹性，四肢Ⅱ°水肿，双眼结膜明显出血水肿，巩膜黄染，口唇周围布满针尖样疱疹，口腔内散在出血点。
- 四肢Ⅱ°水肿。
- 肝肋下3cm，轻度压痛，脾肋下未触及，肝-颈静脉回流征阴性。肝区叩击痛(+)，双侧肾区叩击痛(+)。
- 其他无阳性体征。

- 血常规：WBC $15.21 \times 10^9/L$ 、N 91.6%，Hb144g/L、PLT $43 \times 10^9/L$ 。
- 尿常规：微浊，GLU1+，KET弱阳性，Pr3+，潜血4+，RBC1495.4个/ $\mu$ l，WBC11.4个/ $\mu$ l。
- 大便常规：潜血阴性，WBC少许。
- 凝血检验：PT 85S，PT活动度4.2%，INR 7.08，FIB 0.97g/L，APTT 62.3S，TT 32.2S，D二聚体测不出。
- 生化：K 5.1mmol/L，Na 122mmol/L，Cl 88mmol/L，Ca 1.35mmol/L，CO<sub>2</sub>-CP8mmol/L，GLU 2.3mmol/L，肌酐 140.2 $\mu$ mol/L，BUN 26.1mmol/L。
- 血气分析：PCO<sub>2</sub> 20.2mmHg，PO<sub>2</sub> 112.8mmHg，PH 7.266，cHCO<sub>3</sub>st 11.9mmol/L，cHCO<sub>3</sub> 9mmol/L

### 入院诊断：

- 1、弥漫性血管内凝血（1st）；
- 2、酸中毒；
- 3、电解质紊乱；
- 4、肾功能异常(2nd)。

### 一夜之间都发生了什么？

- 夜间呕血两次(3rd)，咖啡样血性物，300ml/次，
- 夜间4时出现双侧鼻腔出血，
- 晨起发热，体温波动在37-38℃，无心悸不适，无咳嗽及咳痰，无腹痛及腹泻
- 尿量150ml，
- 治疗：  
输注血小板1个治疗量，冷沉淀凝血因子10单位，病毒灭活血1100ml。

### 8月22日晨

- 凝血变化：

PT 85S → 38.8S，

PT活动度4.2% → 15.5%，

INR 7.08 → 3.27，

FIB 0.97g/L → 1.342，

APTT 62.3S → 39.6S，

TT 32.2S → 27.0S，

D二聚体测不出 → 32.84。

### 8月22日晨

肝功(4th)：  
ALT5832,AST5944,DBIL91.9,IBIL78.3,LDH10129.

肾功：  
CRE1094,BUN28.9

肌酶(5th)：CK37966,CK-MB573,cTnI0.29

感染指标：  
降钙素原 15.91 (0—0.05) ng/ml，肺炎支原体血清学试验阴性，EB-DNA <  $5.0 \times 10^3$  ( <  $5.0 \times 10^3$  ) copies/ml，CMV-DNA < 500 ( < 500 ) copies/ml,内毒素定量测定0.003 ( 0-0.035 ) EU/ml

### 2周鏖战 (2014年8月22日~9月4日)

入我科时：

- 神志不清，烦躁(6th)。
- 其他物理检查无明显变化。

诊断：

- 1、多脏器功能障碍综合征；
- 2、急性肾损伤；
- 3、急性肝功能衰竭；
- 4、肺部感染；
- 5、弥漫性血管内凝血；
- 6、横纹肌溶解综合征；
- 7、消化道出血；
- 8、急性胃肠炎。

### CRRT体外器官功能支持刻不容缓

- 肝肾功能急剧恶化
- 组合型血液净化：
  - 吸附、置换、连续性床旁血液滤过
- 对抗DIC治疗贯穿始终



### 特点

- 青壮年
- 腹泻
- 高热环境+剧烈运动
- 首发症状：AKI、DIC
- 快速进展到MODS累及多个脏器导致其功能衰竭

**这是由数个战场组成的一场战役！**

### 问题

- MODS的始动因素？
- AKI是因还是果？是MODS的组分之一？
- 血肌酐一夜飙升，提示发生横纹肌溶解？或其他？
- 血液净化治疗的时机、剂量、模式组合？
- 血液净化在MODS治疗中的作用？
- 血液净化治疗的负面作用？如何控制？



### 基本排除重症感染

- 感染指标：
  - 降钙素原15.91 (0—0.05) ng/ml, 肺炎支原体血清学试验阴性, EB-DNA < 5.0\*10<sup>3</sup> (< 5.0\*10<sup>3</sup>) copies/ml, CMV-DNA < 500 (< 500) copies/ml, 内毒素定量测定0.003 (0-0.035) EU/ml

### HUS/TTP ???

腹泻为前驱症状  
继之肾衰竭及血液系统损害  
随之神经系统损害



- 网织红细胞升高不明显
- 肝细胞性黄疸
- 尿中红细胞大量



### 横纹肌溶解 ???

剧烈运动。  
CK大于正常峰值的5倍以上  
血肌红蛋白明显升高  
急性肾衰



> 尿潜血试验阳性但镜下可见大量红细胞  
- 临床表现？




## 什么疾病能如此严重？

---

### 劳力性热射病？

- 病史：青壮年，高温环境，剧烈运动
- 病程：起病急、进展快
- 多脏器同时受累、衰竭



## MODS，谁是致患者于死地的凶手？

短暂晕厥后，患者意识清醒，生命体征平稳，以腹泻为主要临床表现

1号凶手：高热-神经细胞死亡

2号凶手：DIC-内皮损伤及微血栓形成是热射病的特征

3号凶手：内毒素血症-热细胞毒性及肠粘膜屏障损伤

4号凶手：横纹肌溶解症致急性肾损伤、酸中毒、高钾血症

一个先前看似平稳的阶段，仅能维持24小时左右，很快进入致死性的多器官功能不全阶段（损伤器官可达4-6个）

## CRRT：组合式多功能体外生命支持

保持适当的病理平衡及多器官功能支持

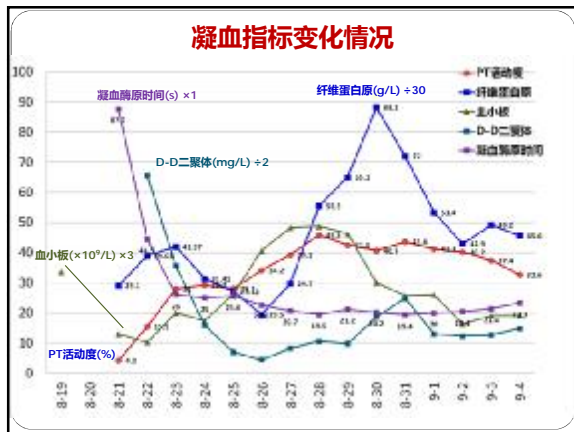
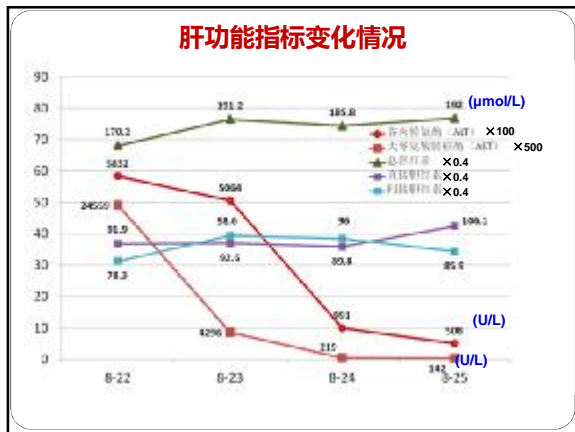
体外循环CRRT  
清除水分  
电解质/酸碱  
清除氮质产物

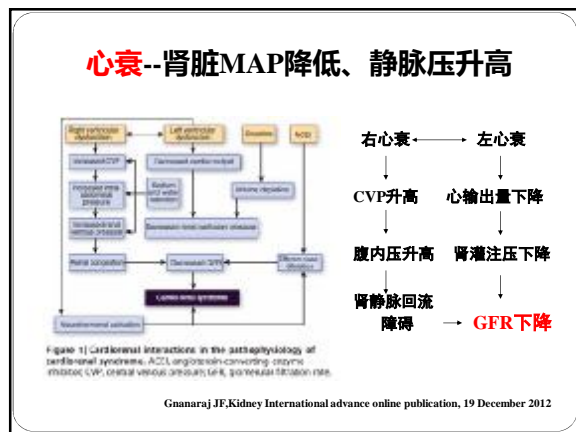
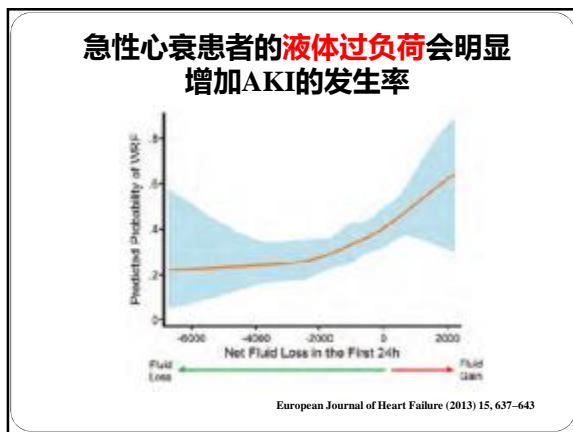
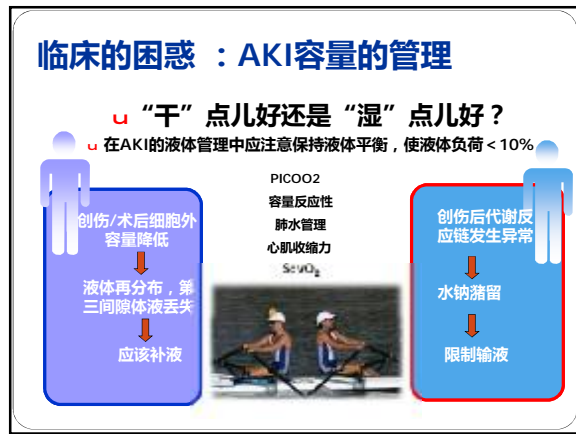
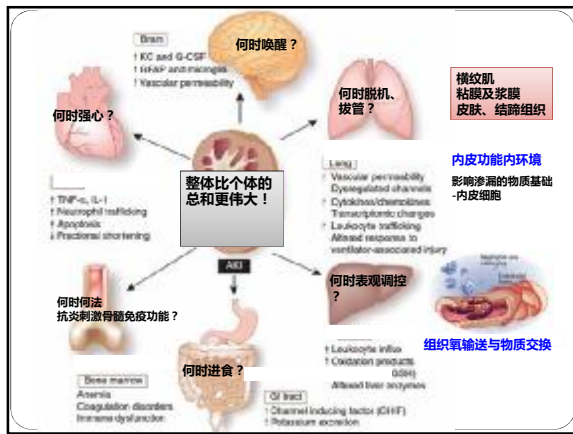
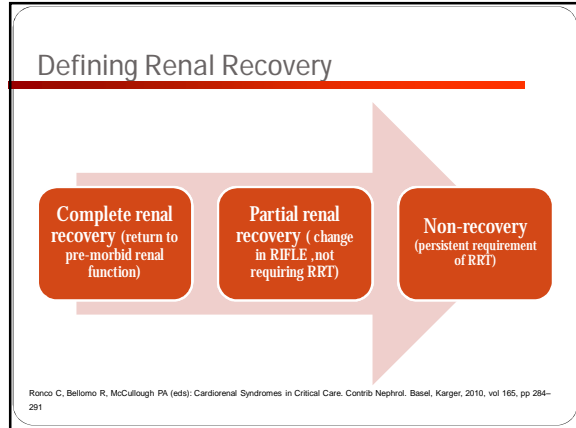
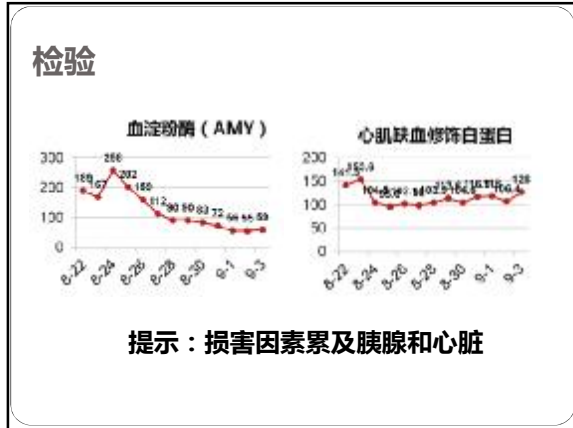
血浆滤过吸附  
清除胆红素  
清除蛋白结合毒素  
清除毒物

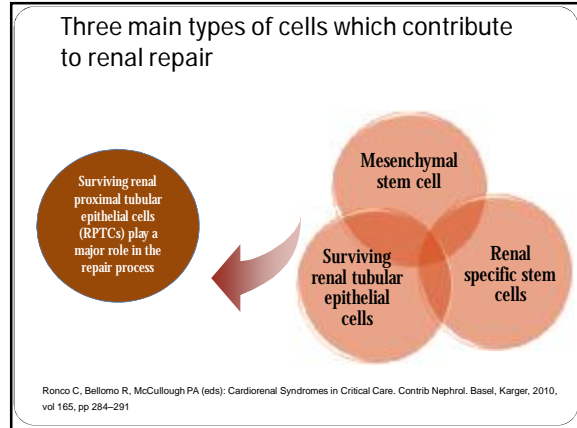
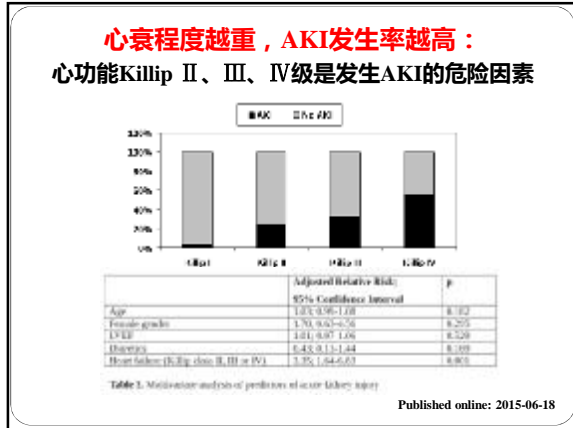
无氧氧合器  
ECMO  
清除CO2  
提供氧合

内毒素支持  
体外循环CRRT  
清除细胞因子  
免疫内毒素  
改善内皮细胞功能

✓ 在支持其他器官及细胞的过程中治愈ARF







- About AKI guideline**
- ↓ ADQI : 2002, RIFLE
  - ↓ AKIN : 2005, modified definition and staging system
  - ↓ KDIGO: 2011, First clinical guideline for AKI
    - ⌚ Waiting for published in this summer
  - ↓ AKI guideline for AKI :2011
    - ⌚ UK Renal Association Final Version 08.03.11
  - ↓ AKI guideline—KDIGO 2012
  - ↓ ADQI : 2013 , AKI guideline

**了解改善急性肾损伤预后步骤**

风险评估	鉴别AKI高危患者 制定预防策略
早期检测	加强监测，识别亚临床前驱症状 监测肾功能损伤生物标志物
早期管理	慎用肾毒性药物 查明排除病因 药物选择和使用
器官支持	RRT剂量和置换液配制 液体管理 积极RRT
康复	恢复期肾脏避免多余伤害 康复患者随访

Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. JAMA. Jun 6 2012;307(21):2265-2266.

- “应该”了解重症AKI涉及的监测技术**
- 重症病人的目标治疗中，每一项监测指标都对治疗措施、趋势有影响，甚至决定治疗能否成功
- 呼吸监测
  - 循环监测
  - 肾功能监测
  - 肝功能监测
  - 凝血功能监测
  - 胃肠消化功能监测
  - 中枢神经功能监测
  - 水电解质监测
  - 营养代谢监测
  - 免疫监测
- 

- AKI 治疗原则-能量与蛋白质**
- 危重病患者的胰岛素治疗目标为：血糖6.11-8.27 mmol/l
  - AKI任何分期的总能量摄入：20-30 kcal/kg/d
  - 不要为了避免或延迟开始RRT而限制蛋白摄入
  - 建议：
    - 非高分解、不需透析的AKI病人摄入蛋白质:0.8-1.0g/kg/d
    - AKI行RRT治疗的病人为1.0-1.5 g/kg/d
    - 行CRRT及高分解状态的病人最高达到1.7 g/kg/d
  - 优先使用肠内营养
- Kidney Int, 2012, 2: 19

### 了解免疫球蛋白浓度扩散的“非等速效应”

TPE降低血浆免疫球蛋白浓度后，机体免疫内环境将会发生动态改变

- 免疫球蛋白因分子量较大，限制了毛细血管对其重吸收作用
- 在TPE后的24~36 h中，血浆IgG浓度将从置换后基础浓度的35%回升至60%。

<p>细胞内25L 免疫球蛋白在血管内外分布状态的“非均衡性”</p>	<p>细胞间质12L 血浆3L</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>淋巴液流速增快，</li> <li>组织毛细淋巴管的再充盈增加、</li> <li>免疫球蛋白浓度在血管内外重新再分布</li> <li>内源性的合成增加</li> </ul>	<p>蛋白动力学“非等速效应”： 免疫球蛋白在血管内-外的扩散速度明显快于组织中免疫球蛋白回流入血液的速度</p>

### 淋巴细胞载运组织液中免疫球蛋白回流的路线

OIgG分子量150kDa，相对小，25-30%在血管内，70-75%在细胞间液  
 OIgM分子量最大（970kDa），90%在血管内

脾脏、胸腺、骨髓、血淋巴结细胞池、黏膜相关淋巴样组织、淋巴结、外周组织、胸导管、输出淋巴管

毛细淋巴管是载运组织液中免疫球蛋白回流入血液循环的唯一途径，约为每小时1%~2%

淋巴液流速调控免疫球蛋白体内平衡

### 结语

- AKI早期的识别和管理至关重要
- 寻求影响脏器功能恢复的因素，及其因素允许波动的幅度
- CRRT目的--保持适当的病理平衡及多器官功能支持
- 静脉导管和导管相关性血行感染，抗凝和出血，有害分子的清除和有益物质的丢失，构成RRT的三对矛盾

## 脓毒性急性肾损伤：基于线粒体的机制研究

杨毅 陈江华

浙江大学医学院附属第一医院

脓毒性急性肾损伤（Septic acute kidney injury, SAKI）是急性肾损伤的重要类型，其发病率接近所有急性肾损伤的 50%。目前 SAKI 的临床防治尚缺乏特异有效的手段，许多重要的临床问题存在争议，仅就肾替代治疗来说，针对 SAKI 治疗的时机、剂量以及最佳模式等问题，均缺乏高级别的循证依据。造成临床困难现状的一个重要原因是我们对于 SAKI 的病理生理机制目前尚缺乏深刻的认识。开展 SAKI 病理生理机制的研究，可能为破解这一临床难题提供线索。

目前的研究发现组织局部氧利用障碍导致的“细胞缺氧”是脓毒性器官损伤的普遍现象，而线粒体是人体最主要的氧代谢细胞器，提供了机体各种生物学过程大部分的能量。大量数据表明线粒体可能在 SAKI 的病理生理机制中处于较为核心的环节，线粒体基因、线粒体相关致病分子、线粒体呼吸代谢以及细胞线粒体动力学变化等可能在不同的层面发挥了重要的病理作用，分述如下：

线粒体由于其独特的起源，具有其本身的基因物质，即线粒体 DNA（Mitochondrial DNA, mtDNA），协同核基因共同编码线粒体蛋白。根据 mtDNA 特定的基因变异，结合其遗传规律，可以把人群中的个体归属于不同的 mtDNA 单倍型类群。基因背景的研究已经在不同的种族中各自独立的发现不同 mtDNA 单倍型类群的个体其重度脓毒症的预后存在差异，某些特定的单倍型类群，如欧洲人群的 H 型、东亚人群的 R 型，具有较其他类型更好的预后。一些可能的机制导致了这些差异，比如根据中心法则，不同 mtDNA 基因型个体的氧化呼吸代谢功能存在差异，这需要进一步研究进行证实。已经开展的研究包括利用融合细胞技术构建同核基因背景的不同 mtDNA 基因型细胞，评价 mtDNA 的独立影响。当然利用目前新型的高通量测序等生物信息学手段，更系统的对 mtDNA 全序列进行分析，可能为此类研究提供更加客观及全面的证据。

同样可能由于线粒体起源上的独特性，使得其蛋白质物质，特别是 mtDNA 在结构上与细菌存在高度的同源性。研究发现当线粒体破坏，其内容物质释放后，可以引起机体的炎症反应，这可能是脓毒症炎症自放大的一种重要机制。事实上我们在临床观察研究中也已经发现，循环中 mtDNA 拷贝数越高，机体的炎症反应就越强，预后也越差。因此去除循环中的 mtDNA 等线粒体相关致病分子，可能是阻断脓毒症炎症自放大的一种有效途径，防止器官损伤的发生。

近期的研究更多的聚焦于细胞整体的线粒体功能，因为细胞全部线粒体功能较单个线粒体的功能更多的决定了细胞整体的能量代谢状态。线粒体动力学变化，即线粒体融合、分裂的动态过程，以及线粒体自噬、线粒体再生等共同决定了细胞整体的氧化代谢状态。现象学研究已经发现线粒体动力学变化以及线粒体自噬等机制的异常所导致的细胞线粒体动态失衡在 SAKI 的发病过程中发挥了重要作用，而一些干预机制，包括一些经典药物可能通过纠正这种失衡而达到防治 SAKI 的目的。因此针对细胞线粒体的动态平衡机制进行深入研究，极有可能为临床 SAKI 的防治提供全新的有效手段。

## 干细胞在急性肾损伤中的作用研究进展

徐钢

华中科技大学同济医学院附属同济医院 430030

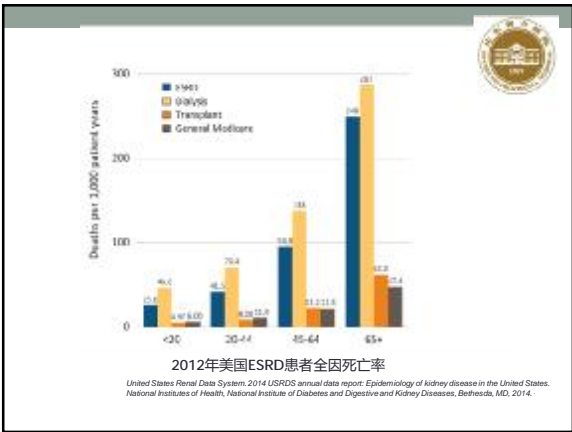
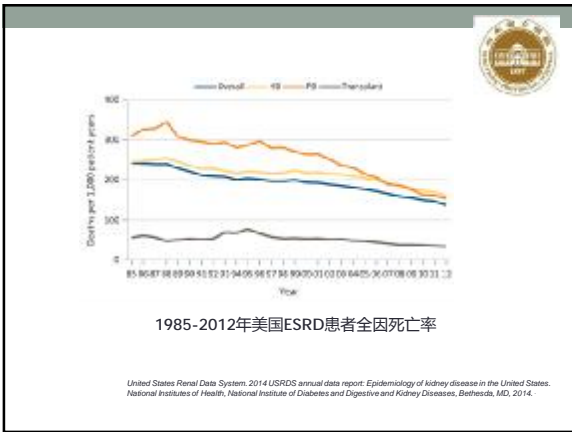
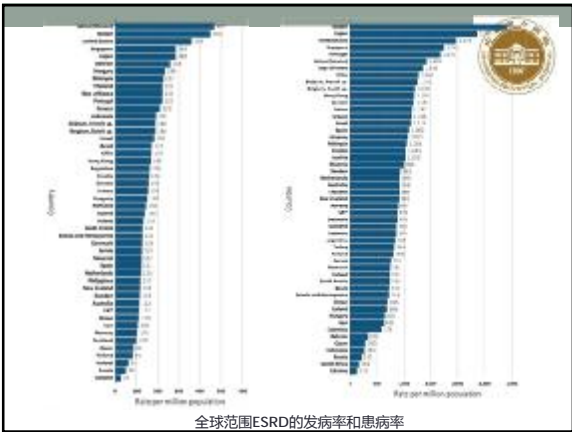
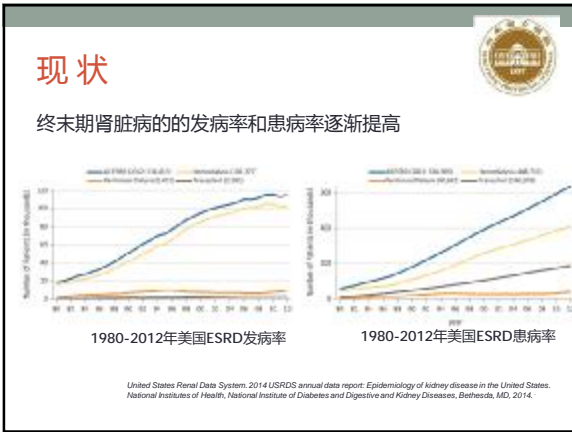
急性肾损伤（AKI）的发病率和死亡率逐年增高，尽管目前临床上有多种对症治疗方法，但由于病因病机复杂，AKI 病人死亡率仍较高。急性肾损伤的病理生理过程主要包括肾小管上皮细胞、内皮细胞及微血管受损，以及由此触发的复杂的炎性免疫反应。国外临床 I 期试验研究(NCT00733876)表明，通过外周血管外源性输入干细胞对预防和治疗心脏大血管手术后急性肾损伤有良好保护作用，并可抑制急性肾损伤向慢性肾脏病的转变。

既往研究认为外源性输入的干细胞可大量定植于受损肾脏，并分化为肾小管上皮细胞，替代凋亡坏死的损伤小管。但最新研究表明，在损伤 24 小时后的肾脏内只检测到少数输入的细胞；肾脏原位的干祖细胞未参与急性肾损伤的修复。因此，目前主要倾向于旁分泌和内分泌学说。通过外周血管输入的干细胞进入机体血液循环，受到损伤肾脏分泌的粘附分子及整合素的影响，短暂停留在肾脏微血管内，分泌大量营养性生长因子、抗炎性细胞因子及多种趋化因子；分泌微囊或外体，促进有丝分裂、抗凋亡、阻断炎症级联反应等，向损伤肾脏传递保护性信号。这些旁分泌及内分泌因子具有良好的生物学活性，促进去分化的肾小管上皮细胞重新进入细胞周期，进行增殖，修复受损小管，抑制炎症反应扩大，减轻急性肾损伤。因此，干细胞移植可以通过旁分泌及内分泌机制帮助受损肾小管上皮细胞恢复正常的细胞极性，促进正常修复，减轻炎症反应，有望改善肾脏纤维化，延缓急性肾损伤向慢性肾脏病的进展，发挥良好的肾脏保护作用。

**改善血液透析患者远期预后的策略**

王 荣  
山东省立医院

- 现状
- 死亡原因
- 策略



### 透析患者仍有较高的死亡率

据United States Renal Data System数据

- 年龄在40-44岁的患者，预期寿命只有8年
- 年龄在60-64岁的患者，预期寿命只有4.5年
- 只比肺癌患者的预期寿命长一点
- 远远低于一般人群

我国的研究显示

- 1、3、5年的累计生存率分别为93%、66.5%、45.8%

### 死亡原因

- 心血管病CVD : 50%
- 感染
- 肿瘤.....

### 与透析无关的危险因素

- 年龄：年龄增加1岁，死亡率增加4%
- 共存疾病：糖尿病人比非糖尿病人死亡率增加30%
- 基础性肾病
- 国家
- 种族
- 心理社会学因素
- 盐的摄入.....

### 透析患者特有的危险因素

- 透析充分性
- 液体平衡和高血压的控制
- 贫血
- 矿物质代谢紊乱
- 非特异性炎症和氧化应激
- 蛋白能量损耗
- 残余肾功能.....

### 透析充分性

- 早在20世纪80年代，研究就表明透析剂量影响透析患者生存<sup>1</sup>

地区	Diabetic (%)	Nondiabetic (%)
US/Europe	~25	~45
EMEA	~35	~55
Japan	~45	~65
Taiwan	~65	~85

不同地区透析患者的五年生存率

1. Lowrie EG, Laird MM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med 1981; 305:1176  
2. Hull AR, Parker TF III. Proceedings from the Morbidity, Mortality and Prescription of Dialysis Symposium, Dallas, TX, September 15 to 17, 1989. Am J Kidney Dis 1990; 15:376

指标	范围	相对死亡风险
Kt/V	<0.70	~1.2
	0.71-1.00	~0.9
	1.01-1.29	~0.7
	1.3-1.59	~0.6
	≥1.60	~0.5
URR	<35.4	~1.2
	35.4-48.7	~0.9
	48.8-62.0	~0.7
	62.1-75.4	~0.6
	≥75.5	~0.5

不同Kt/V和URR透析患者的相对死亡风险

Held PJ, Port FK, Wolfe RA. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996; 50:550


### 高透析剂量 = 高生存率？

HEMO研究

- 唯一的透析剂量与生存的RCT研究
- Kt/V 1.65 和 Kt/V 1.25 的比较
- 没有发现高透析剂量带来高生存率


存在问题

- 年龄偏小
- 除外肥胖和营养不良的患者
- 样本代表性差



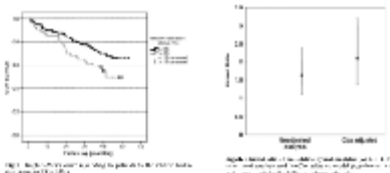
### 液体平衡和高血压的控制

- 维持性血液透析患者普遍存在容量过负荷
- 容量过负荷与高血压相关
- 容量过负荷与左心室肥大相关
- 容量过负荷与全因死亡率密切相关




### 容量超负荷增加死亡率

- 269 例HD患者的队列研究
- 随访3.5年



**死亡率风险比2.1**  
**25%的透析患者存在容量超负荷**

Wizemann, V., et al., The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(5): p. 1574-9.




### 纠正贫血

ESRD 患者多伴有严重的贫血

- 贫血显著影响ESRD患者的心功能
- 贫血合并心力衰竭增加ESRD患者的再住院率和死亡率
- 早期纠正贫血可有效改善左心室肥厚

然而


- 肾性贫血需应用促红素
- 促红素升高血压、导致血管损伤、RAS激活等



### 纠正矿物质代谢紊乱


矿物质代谢紊乱和肾性骨病是ESRD患者的重要并发症

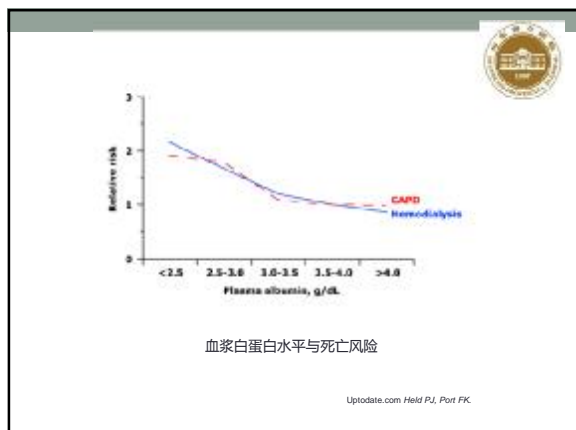
- 高磷诱导冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生
- 钙磷代谢紊乱、继发性甲旁亢增加心血管疾病的发生风险
- 低钙、高磷、继发性甲旁亢与透析患者病死率密切相关



### 改善蛋白能量损耗

- 营养不良是血液透析患者最常见的并发症
- 是预测维持性血液透析患者合并症和病死率的最重要的指标之一
- 营养状况与年龄及透析时间密切相关
- 营养良好者的生存率显著高于营养不良者





### 改善非特异性炎症和氧化应激

- 血液透析膜和血液透析用水产生非特异性免疫炎症反应
- 微炎症状态引起和加重营养不良
- 炎症状态、营养不良、透析不充分可形成恶性循环

### 总结

- 血液透析患者死亡率居高不下
- 血液透析患者死亡的第一位原因是心血管事件
- 改善血液透析患者长期预后需要综合策略

## 透析患者的营养管理策略

查艳

贵州省人民医院 550002

慢性肾脏病(CKD)患者特别是终末期肾衰竭(ESRD)、维持性替代治疗患者存在多种营养不良和代谢紊乱,被称之为蛋白质能量消耗(PEW),多项研究表明 PEW 影响患者预后,导致住院率和死亡率增加。因此,蛋白质能量消耗在维持性替代治疗患者中的预防和治疗尤为重要。

### 一、蛋白质-能量消耗的诊断标准

国际肾脏营养代谢协会从生化指标、体重指数、肌肉质量、饮食摄入等四方面制定 PEW 的诊断标准,具体如下:(1)血清生化指标:血清白蛋白 $<38\text{ g/L}$ 、血清前白蛋白 $<300\text{ mg/L}$ (仅对维持性血液透析患者,对于 CKD 5 期患者根据肾小球滤过率调整)、血清胆固醇水平 $<1\text{ g/L}$ (2)体重: BMI $<23\text{ kg/m}^2$ 、3 个月内体重下降 $>5\%$ (或)6 个月内 $>10\%$ 、体脂比例 $<10\%$ ;(3)肌肉质量:肌肉消耗(3 个月内肌肉量减少 $>5\%$ (或)6 个月内 $>10\%$ )、上臂围减少 $>$ 同类人群上臂围中位数的 10%、净生成肌酐水平(受肌肉量及饮食中肉类量的影响);(4)摄入量:透析患者饮食中蛋白质摄入量 $<0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或 CKD5 期患者饮食中蛋白质摄入量 $<0.6\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (至少持续 2 个月)、能量摄入量 $<25\text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (至少持续 2 个月)。因此,以上四大项中至少满足其中三大项,每个大项目中至少满足其中一小项,每项标准在不同的时间至少测量 3 次,方可诊断为 PEW。

### 二、蛋白质-能量消耗的流行病学研究

根据此标准,对患病率的调查发现,全球 30%-65%的透析患者均患有 PEW。在我国,PEW 终末期肾病的发病率为 70%~75%,其中,维持性血液透析患者中的发病率大于 50%,腹膜透析患者发病率在 60%左右。

### 三、CKD 患者 PEW 的防治

#### 1、口服和肠内营养剂

尽管有多种预防措施,但仍不能阻挡 CKD 患者蛋白质能量消耗,需要早期给予营养干预。尽早给予营养风险筛查和评估,对高危患者早期给予口服营养补充剂如必需氨基酸,每日 2~3 次,最好在餐后 1 h 或透析时服用,能额外补充  $7\sim 10\text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  能量和  $0.3\sim 0.4\text{ g}/\text{kg}$  的蛋白质。

口服营养补充剂有效改善维持性血液透析患者的蛋白质能量消耗。方法包括透析中或在家摄入饮食和氨基酸药品。治疗期从 3 月~1 年不等,有效提高了血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白,及体重和瘦体重,改善生活质量和躯体功能,但在住院天数和死亡率上差异没有统计学意义。对不能耐受口服制剂患者,鼻胃管、经内镜空肠造瘘管等管饲可用于严重厌食、吞咽障碍,围手术期和严重应激患者,发现肠内营养支持明显增高血清白蛋白且在电解质水平上没有副作用,提高生存率。

限制蛋白饮食治疗是延缓透析的一个重要手段。极低蛋白饮食加用  $\alpha$ -酮酸可以发挥如下作用:纠正酸中毒,减轻氮质血症;补充机体所缺必需氨基酸,改善蛋白质代谢;改善脂代谢;升高血钙,降低血磷,减轻继发性甲状旁腺功能亢进;减少尿蛋白排泄,最终延缓 CKD 进展。

#### 2、透析肠外营养

营养补充首选肠内营养,但对于不能耐受口服和肠内营养的透析患者,在透析过程中给予肠外营养剂是一种安全方便的方法。多项研究表明对于伴有明显 PEW 的 MHD 患者,予以透析肠外营养能显著改善营养状态。腹膜透析患者 PEW 应用氨基酸透析液作为干预措施的研究存在矛盾的情况。两项代谢性研究表示氨基酸透析液对营养改善有益,而长期 RCT 研究却没有得出同样的结论,有趣

的是，患者明显改善了低蛋白血症，但尿素氮浓度、代谢性酸中毒及尿毒症症状均增多了。但总的来说，氨基酸透析液仍然是腹透伴有 PEW 患者一项选择。

左旋肉碱（左-卡尼汀）主要功能是促进脂类代谢。将长链脂肪酸带进线粒体基质，并促进其氧化分解为细胞提供能量。在尿毒症方面，左-卡尼汀能减轻“透析后综合征”如虚弱，肌肉抽搐和透析过程中的低血压。同时能纠正血脂紊乱，降低血浆甘油三酯浓度，提高 HDL 胆固醇水平。对于全肠外营养的新生儿和病人，左-卡尼汀能通过提高脂肪乳的作用和内源性脂肪转变为结构蛋白而有利于改善脂肪代谢。

### 3、其他防治方法

**食欲刺激剂** 一些药物可刺激食欲包括甲地孕酮、屈大麻酚、赛庚啶、褪黑素、沙利度胺和生长素释放肽(Ghrelin)。甲地孕酮能减少炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放，刺激食欲增加体重，但也有副作用如性功能减退、增加血栓风险。Ghrelin 是生长素释放肽，皮下给药短期增加能量摄入，除了增加食欲作用外，据报道，Ghrelin 抑制交感神经活性和炎症反应，提高左室功能，是 ESRD 患者厌食很好的治疗选择。

**抗炎措施** 运动、抗氧化剂、生物相容性改善或直接的抗细胞因子药物均可用于 CKD 患者。合成代谢类固醇 合成代谢类固醇介导骨骼肌雄激素受体 mRNA 的表达，从而刺激肌肉蛋白质合成，增加细胞内氨基酸储存。在维持性血液透析的男性患者中，普遍存在睾酮缺乏，给予大剂量睾酮，结合力量训练，能增加肌肉力量和体积。

## 透析患者难治性高血压的治疗策略

万建新

福建医科大学附属第一医院 350005

难治性高血压目前仍定义为在改善生活方式的基础上，足量足疗程（ $\geq 3$ 月）合理使用3种或3种以上降压药物（含利尿剂），血压控制仍然不达标 $\geq 140/90$  mm Hg（糖尿病或肾脏病患者 $\geq 130/80$  mm Hg）。难治性高血压的诊断排除性诊断，应该在逐步排除假性难治性高血压、继发性高血压的基础上进行诊断。以下情况可能为假性难治性高血压：测量错误、药物依从性差、白大衣性高血压、药物的影响（如NSAIDs、皮质类固醇、EPO、环孢霉素、抗抑郁药、拟交感药、抗组胺药等）。

继发性高血压主要有阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）、原发性醛固酮增多症、肾血管疾病、主动脉狭窄、库欣综合症、嗜铬细胞瘤、甲状腺疾病等。继发性高血压常具有难治性特点，应仔细排除。

目前难治性高血压的治疗主要包括生活方式干预、药物治疗和非药物治疗措施。

矫正不良的生活方式是高血压治疗的基石。具体措施包括：肥胖者应降低体重、高纤维饮食、增加有氧运动；嗜酒者限制酒精的摄入；吸烟者建议戒烟；降低饮食钠摄入、增加镁和钾摄入；注意心理调节，减轻精神压力，保持心理平衡，并及时干预不良心理状况（用抗焦虑、抑郁药物）。

药物治疗方面：尽管有很多的可供选择药物，但难治性高血压的药物治疗仍是难题。如何选择合理、有效的药物对医生而言是挑战。同时，患者的经济状况也影响对药物治疗的依从性。具体措施主要有优化联合用药、选择正确服药时间和对治疗依从性的评估。

非药物治疗措施，主要包括透析方式的调整、肾脏交感神经射频消融、颈动脉窦电刺激、肾动脉栓塞或切除术、持续性正压通气等。

透析方式的调整主要包括增加透析频率（如每日夜间血透）、血液灌流的应用。

ESRD透析患者的肾脏交感神经射频消融（RDN）近年来已有少量临床病例的成功应用。但CKD患者的RDN治疗存在着一定的局限性。RDN治疗的造影剂肾病问题要注意，提倡应用等渗造影剂，术前充分水化，操作过程采用CO<sub>2</sub>-造影术有助于减少对比剂用量。接受RDN的CKD患者必须长时间监测肾功能和控制血压。ESRD的RDN治疗在肾动脉解剖结构上可能不是一个最佳通路。肾动脉内低血流量可能使患者消融治疗过程复杂化。

颈动脉窦电刺激是近年开始被重视的一种高血压非药物治疗方法。颈动脉窦存在压力感受器，接受来自血管的牵张信号，持续的监测血压的变化，反射性调控交感、迷走神经功能，通过减慢心率、降低心肌收缩力、舒张血管、增加尿钠排泄而影响血压。20世纪50年代就有此项临床研究，但由于技术限制，发展受到阻碍。同时，随着更新更有效的降压药不断推出，人们对这种侵入性疗法丧失了热情。近年来由于难治性高血压患者日益增多，又重新恢复了此项技术的兴趣。美国CVRx公司研制出新的可植入颈动脉窦压力感受器反射刺激系统，即第一代Rheos系统和第二代Barostim neo系统。并在美国和欧洲进行了临床试验，结果表明其疗效显著、安全性好。

传统肾脏切除术是治疗尿毒症期维持性血液透析后顽固性高血压的有效方法，肾动脉栓塞术作为一种补充或者代替的治疗方法，尤其适用于身体状况较差不宜外科手术及自身不愿意行大创伤外科手术患者。

持续性正压通气（CPAP）能避免气道萎陷，减轻咽组织水肿，增加功能残气，改善肺顺应性，减少呼吸功耗，减小上气道阻力，使上气道保持开放，是改善 OSAHS 患者缺氧状态的一种新的非侵入式治疗方法。

## 透析相关性低血压诊治策略

焦军东

哈尔滨医科大学附属第二医院

透析相关性低血压是指在透析时出现的低血压(intradialytic hypotension IDH)。目前报告,其发生率大约为 20%-30%,由于缺乏统一的 IDH 定义,其报告的发生率差异也较大。根据 K/DOQI 和欧洲最佳实践指南(European Best Practice Guidelines EBPG)的定义, IDH 指在透析期间,收缩压下降超过 20 mmHg,或平均动脉压下降超过 10 mmHg,同时具备低血压相关症状和需要干预。最近的一项研究表明,透析期间收缩压下降值、症状及干预与患者的死亡率相关性较弱,而透析期间收缩压下降至 90 mmHg 与死亡率明显相关。这项研究提示临床医生不仅关注有症状性 IDH,同时也要关注无症状性 IDH。

IDH 不仅导致抽筋、晕厥等急性症状,而且导致毒素清除下降、动静脉闭塞风险明显增加。IDH 出现导致停止超滤、应用盐水使患者容量负荷增加,下次透析又必须增加超滤,增加超滤导致更易于出现 IDH,从而导致恶性循环。近些年发现, IDH 还导致器官的慢性缺血,尤其是心脏和脑损伤。研究发现,即使在无明显心脏病的儿童,透析开始 20 分钟后,即可检测到心脏灌注改变,并与透析血压下降有关。近年发现,透析患者脑损伤不仅与高血压有关,而且与低血压等血流动力学不稳定有关。

生理学上,血压受心输出量和外周血管阻力调节。IDH 发生的病理生理机制与以下因素有关:超滤率超过血浆在再充盈率,使有效循环血容量下降;心脏收缩、舒张功能障碍导致心输出量下降;透析时钙、钾、镁离子的浓度改变;上述因素影响心输出量。另外,影响外周血管阻力的因素有:自主神经功能障碍;血管活性激素丢失;内毒素血症。

目前尚无 IDH“特效”治疗方案,采取综合和个体化方案能较少 IDH 发生率,即使不能全部有效,但对大多数 IDH 患者是有效的。治疗方案包括:

一般治疗:禁止透析期间进食;限制透析间期液体摄入,使透析间期体重增益不超过 2kg,应该强调主要限制盐的摄入。适量调整干体重。

低温透析:多数研究表明,低温透析是有效的方法,应作为基础治疗。

钠曲线和超滤曲线:研究表明,仅仅采用钠曲线效果有限,应联合应用超滤曲线,可取得较好效果。

自动生物反馈透析机:目前一些研究表明,生物反馈透析机在降低 IDH 发生率中取得一定效果。

透析液调整:一些研究提示,不含醋酸盐透析液可能对改善 IDH 有作用。此外, IDH 还可能与透析液钾离子浓度有关。

药物治疗:一些研究表明,输注血管加压素对改善 IDH 有帮助。但一项 meta 分析表明,左卡尼丁对改善 IDH 无作用。长期应用米多君等药物对改善 IDH 有帮助。

血液透析模式:目前无证据表明,对流模式血液净化改善 IDH。但是,增加透析时间或每日短时透析对改善 IDH 可能有帮助。

## 基层偏远地区开展腹膜透析的实践

陈孟华

宁夏医科大学总医院 750004

### 一、社会经济因素对透析治疗的影响

我国慢性肾脏病(CKD)的流行病学资料显示,中国 CKD 的发病率为 10.8%,大约有 1.2 亿的 CKD 患者,中国 CKD 的发病率高、患者基数庞大,估算中国大约有 150-200 万终末期肾脏病(ESRD)患者。近年来中国透析人数快速增长,有资料显示,从 2001-2011 十年间,中国血透和腹透患者的年复合增速分别为 23.8%和 15.1%,中国 ESRD 救治率也明显提高。然而,不同国家和地区 ESRD 的救治率情况差异巨大,与欧美国家相比,中国 ESRD 救治率明显低下。据 2014 年资料显示不同国家和地区透析费用占医疗卫生费用的比例也有巨大差异,中国明显低于台湾、美国、日本、香港等地区。目前,我国 ESRD 病人总数大约有 150 万-200 万,但其中仅有 20%的病人接受治疗,经济问题以及医疗服务政策是限制需求释放的主要因素。在不同经济、文化背景等原因的影响下,各国对于透析方式的政策支持不同,直接导向了透析方式的选择。但大多数的成本效益分析均提示腹膜透析(PD)的成本效益低于血液透析(HD)。加拿大数据显示各种透析方式中 PD 的成本最低,巴西的 BRAZPD study 提示贫穷不应成为选择 PD 的障碍。

### 二、如何在基层偏远地区建立腹透中心

建立高质量 PD 中心的基本要素

1、具备必需的硬件:合理地划分区域(交换操作区域、培训区域、诊疗区域、护士办公区域、储存区域、手术区域)

2、训练有素的腹透治疗队伍

3、要有日常管理目标和制度

4、能够对腹透病人进行充分的宣教和培训

5、要有一定的规模(一定的腹透病人数, >50) 1

6、能够坚持持续不懈的随访

7、适当的持续质量提高(CQI)

### 三、如何提高和保持高质量的腹透中心

1、建立健全腹透中心的管理制度

(1) 卫生消毒制度、患者随访及门诊查房制度、腹透例会制度、交接班制度、物品管理制度、病例管理及登记制度、常规培训、门诊就诊流程及腹膜炎处理流程制度等。

(2) 医生的工作要求①病人术前及术后的宣教、②管理门诊及病房腹透病人、③PD 病人腹透管植入术、制定透析处方及其他相关的对症支持治疗措施、④门诊随访及家访、每周查房及病例讨论、⑤持续质量改进等。

(3) 护士的工作要求:①住院培训腹膜透析操作、②提供居家透析指导、③电话 24 小时服务,随时处理急诊、④每周腹透门诊及腹透查房、⑤及时反馈查房意见,落实治疗方案的实施、⑥提供灵活、人性化的护理服务,如预约挂号、方便门诊、取送化验标本及化验结果。⑦每月至少与患者接触一次,特殊病人随时复诊、⑧家访。

2、努力提高患者依从性

3、坚持持续不懈的随访

- 4、建立腹透例会制度
- 5、培训腹膜透析患者自我管理
- 6、建立腹透患者管理的数据库
- 7、设立腹透中心患者随访管理的靶目标
- 8、循序渐进的 CQI
- 9、科研是卓越腹透中心的不竭动力

## 腹膜纤维化的研究进展

梁敏

国家肾脏病临床医学研究中心, 广东省肾脏病研究所, 南方医院肾内科 510515

腹膜透析是终末期肾脏病的一种有效替代治疗方式。腹膜纤维化是维持性腹膜透析患者最重要的并发症, 是导致腹膜结构和功能改变的主要原因, 也是影响腹膜透析患者生存和预后的重要因素。腹膜纤维化的病理机制尚未完全阐明, 目前尚无有效的解决办法。因此探讨腹膜透析相关腹膜纤维化的发生发展机制、寻找有效的治疗措施, 是目前亟待解决的一个重要课题。

腹膜透析时腹膜长期暴露于低 pH、高糖、含有乳酸盐、葡萄糖降解产物以及糖基化终末期产物等成分的腹透液中。这些生物不相容性因素导致腹膜纤维化, 表现为腹膜间皮细胞丢失、新生血管形成、间皮下致密区增厚和肌成纤维细胞增加。目前认为, 多种促纤维化细胞因子(主要包括 TGF- $\beta$ 1)介导肌成纤维细胞活化并合成大量细胞外基质是腹膜纤维化的主要病理机制。最近研究显示, 成纤维细胞可来源于局部间质成纤维细胞、骨髓源性循环纤维细胞、周细胞(或血管周围的成纤维细胞)、内皮细胞、局部间质祖细胞, 以及上皮细胞向间充质细胞转分化(EMT)。大量证据支持 EMT 在腹膜纤维化中的重要作用。首先, 体外培养的腹膜间皮细胞在模拟腹透液刺激下发生转分化; 其次, 腹膜纤维化时间皮细胞同时表达上皮细胞和间充质细胞的标志物; 最后, 干预 EMT 对腹膜纤维化具有治疗作用。但是, 上皮细胞 EMT 在腹膜纤维化中的作用仍存在争议。有研究显示腹膜纤维化过程中间皮下成纤维细胞是肌成纤维细胞的主要来源。此外, 最近发现间皮中存在祖细胞, 这为进一步研究腹膜纤维化的机制提供了新的启示。大多数认为当前的焦点不是腹膜纤维化中是否存在间皮细胞转分化, 而是 EMT 在纤维化中发挥了多大作用。成纤维细胞、内皮细胞, 或循环纤维细胞均可能生成肌成纤维细胞, 他们在腹膜纤维化的作用引起广泛关注。

许多生物介质参与腹膜纤维化, 其中 TGF- $\beta$ 1 在腹膜纤维化的发生发展中具有关键作用。研究显示, 多种刺激因素通过 TGF- $\beta$ /Smad 通路介导细胞内信号传导参与纤维化的病理过程。腹膜间皮细胞合成与分泌 Ang II, 腹腔局部 RAAS 系统也参与腹膜纤维化。腹膜透析液的生物不相容性因素以及腹膜炎均可激活局部 RAAS, 导致腹膜增厚和间皮细胞丢失。研究显示, 其它细胞因子(如 IL-6、CTGF、VEGF 和 PDGF 等)也可能与腹膜透析相关性腹膜纤维化相关。总之, 腹膜纤维化的机制尚有待进一步阐明, 抑制腹膜纤维化的药物多处于研究阶段, 目前临床仍缺乏有效安全的腹膜纤维化防治措施。

## 基于容量控制的腹膜透析处方调整

阳晓

中山大学附属第一医院 510080

腹膜透析患者维持理想的目标体重及无水肿状态非常重要。容量超负荷是腹透患者常见的临床问题，长期容量超负荷可导致腹膜透析患者高血压、左心室肥厚、充血性心力衰竭甚至死亡；容量超负荷也是残余肾功能降低及腹膜炎发生的危险因素。液体的清除是透析充分性的评估指标之一。腹膜透析患者的液体平衡应基于量出为入的原则，维持目标体重。对于无尿患者，欧洲最佳透析指南推荐超滤量应大于 1000 毫升/天；英国肾脏协会推荐超滤量应大于 750 毫升/天。由于清除 1000 毫升液体约等于清除 6 克食盐，因此推荐腹膜透析患者盐摄入量应低于 6 克/天。正常超滤情况下，腹膜透析患者出现容量过度负荷的原因包括水盐摄入过多、残肾功能丧失、患者对透析处方的依从性差（减少透析袋数、延长透析液留腹时间、不敢使用高渗透析液）、透析液渗透、腹透液引流障碍等。患者腹膜超滤减少，常见于腹膜高通透性及腹膜超滤衰竭。

在腹膜透析患者容量管理过程中，应评估腹透患者的水盐摄入量、营养状态、血糖水平、残余肾功能、腹膜转运特征及治疗依从性，基于患者容量状况进行腹膜透析处方调整，维持液体平衡及目标体重。透析液留腹时间、交换次数、留腹量及透析液葡萄糖浓度是腹膜透析处方调整的重要参数。透析液短时间留腹，可使透析液葡萄糖浓度维持在较高水平，从而增加超滤；而透析液长时间留腹，可导致渗透梯度降低，超滤量下降，特别是快速腹膜转运类型患者。高浓度葡萄糖透析液虽可有效增加超滤量，但同时可导致腹膜损伤，应权衡利弊选择使用。自动腹膜透析（APD）特别是 NIPD 夜间短时间留腹，白天干腹，可减少负超，增加超滤。7.5%艾考糊精腹透液主要成分为葡萄糖聚合物，有效超滤及钠清除，特别适合于腹膜高转运和由于葡萄糖迅速吸收导致的超滤失败。容量过度负荷的处理原则：（1）加强患者宣教，减少水盐摄入；（2）如患者残肾功能较好，尿量大于 100 毫升，可选用攀利尿剂增加肾脏水盐清除，减少腹膜葡萄糖负荷及超滤需求；（3）调整腹透处方，增加水钠排除：可通过缩短留腹时间、增加循环交换次数、适当增加透析液葡萄糖浓度、增加透析液留腹量而增加超滤量。（4）特别注意评估透析液长时间留腹（CAPD 夜间留腹，APD 白天留腹）的超滤情况。若为负超滤，需进一步了解尿量及液体负荷情况。如残肾功能较好且无液体过度负荷，可维持原透析处方。若出现液体过度负荷，可通过适当缩短长留腹时间、增加透析液葡萄糖浓度或使用艾考糊精透析液而增加超滤量。（5）腹透短时间多次交换可产生“钠筛”现象，需合理调整透析处方，长时间留腹与短时间交换互补。（6）反复评估直至问题解决。

基于容量控制的腹膜透析处方调整常见问题：患者饮食依从性差，液体摄入过多；关注超滤时忽略了残肾的液体清除及机体液体平衡状况；腹膜高转运患者透析液留腹时间过长，或留腹透析液葡萄糖浓度不当；残余肾功能下降或腹膜特性变化时未相应调整透析处方。因此应加强腹透患者水盐摄入依从性教育；定期监测残余肾功能及腹膜功能，根据检测结果及液体状况及时调整腹透处方；对于残余肾功能好的腹透患者，应特别注意避免超滤过度而导致残余肾功能快速下降。平衡处方利与弊，动态监测和调整。

## 腹膜透析开始的适宜时机 Early or late ?

郭志勇  
第二军医大学附属长海医院肾内科  
2015.11



### 目 录

- 1 国际透析指南解读
- 2 最新透析时机研究解读
- 3 影响透析选择因素及如何提高患者对透析的认识
- 4 透前教育的重要性
- 5 总结

- 2 -

### EBPG腹膜透析实践指南<sup>1</sup> (欧洲)

European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis 欧洲最佳腹膜透析实践指南

- ▶ 当GFR<15ml /mi n并有以下一个或多个临床表现: 尿毒症症状和体征、不能控制的高血压和机体水肿、进行性营养不良恶化, 应开始透析治疗
- ▶ 当GFR<6 ml /mi n/1.73m<sup>2</sup>时, 无论临床症状如何, 应开始透析治疗; 糖尿病患者需要更早开始透析<sup>2</sup> (证据级别 C)
- ▶ 为确诊临床在GFR<6ml /mi n/1.73m<sup>2</sup>开始透析, 建议GFR在8-10ml /mi n时开始透析治疗<sup>3</sup> (证据级别 C)
- ▶ 英国肾脏病协会指南指出GFR10ml /mi n以下需要开始透析治疗

1. NDT 2005; 20 (Suppl 9): i3-i7  
2. Bonomini V, et al. Kidney Int Suppl 1985; 17: S57-S59 (C)  
3. Tattersall J, et al. Am J Nephrol 1995; 15: 283-289 (C)

- 3 -

### CARI指南 (澳大利亚)

The Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI)

GFR 在10.0ml /mi n/1.73m<sup>2</sup>且伴有尿毒症症状或营养不良时开始透析, 若无上述情况, 可在GFR 6ml /mi n/1.73m<sup>2</sup>时开始透析

Nephrology (Carlton) 2006;10:Suppl 4:S46-S60.

- 4 -

### CSN指南 (加拿大)

Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines  
加拿大肾脏病学会临床指南

建议GFR<12.0 ml /mi n时开始透析, 如果无尿毒症症状或营养不良的依据时可考虑适当延迟

Churchill DN, et al. J Am Soc Nephrol 1999;10:Suppl 13: S289-S291

- 5 -

### NKF-K/DOQI (美国)

- 1997, eGFR约10.5 ml /mi n时开始透析或1周KT / V小于2, 相当于尿素清除率为7ml /mi n时应当开始透析治疗  
- 基于PD的最小靶目标 (残肾+PD)
- 2006, eGFR<15ml /mi n时可考虑替代治疗; 出现以下情况之一:  
如半年内无水肿, 体重下降超过6%或降低标准体重90%以下、血清白蛋白下降超过3g/L或低于40g/L而没有急性感染和炎症的诱因、SCr下降>1分
- 当患者存在并发症或尿毒症症状时, 即使>15.0 ml /mi n 也建议开始透析 (证据级别B)

AJKD 2006;48:Suppl 1:S38-S129

- 6 -

### 日本建议

患者具有下列3项中2项以上时, 应进行透析治疗, 包括:

- 肾功能衰竭 (GFR<10ml/min或Scr>8mg/dl)
- 出现临床症状 (具有3项以上者: 少尿或夜间多尿; 睡眠不良、头痛; 恶心、呕吐; 肾性贫血; 高血压; 浮肿、体液滞留、肺淤血等)
- 日常生活及工作能力减退 (日常生活及工作困难)

### 中国维持性腹膜透析专家共识 (2006.10)

- $KT/V < 2.0$  ( $Ccr < 9-14ml/min/1.73m^2$ )
  - 考虑开始肾脏替代治疗
  - 若患者无明显尿毒症症状和体征, 又无营养不良表现 (体重和血白蛋白水平稳定或升高, SGA评分良好), 可暂不透析
- 推荐  $KT/V = 1.5-1.7$  时开始腹透
- 糖尿病肾病适当更早开始透析

### 台湾建议

- **绝对适应症** 为  $Ccr < 5ml/min$  或  $Scr > 8.0mg/dl$
- **相对适应症** 则是  $Ccr < 15ml/min$  或  $Scr > 6.0mg/dl$  且伴有以下任何一种并发症: 心衰或肺水肿; 心包炎; 出血倾向; 神经症状; 意识障碍; 抽搐或末梢神经病变; 药物难以控制的高血钾; 恶心、呕吐、严重酸中毒; 恶液质; 重度贫血; 尿素氮 (BUN)  $> 100mg/dl$
- **糖尿病肾病** 患者提倡早期透析, 指征是  $Scr > 530umol/L$ ,  $Ccr < 15-20ml/min$

### 目录

- 1 国际透析指南解读
- 2 **最新透析时机研究解读**
- 3 影响透析选择因素及如何提高患者对透析的认识
- 4 透前教育的重要性
- 5 总结

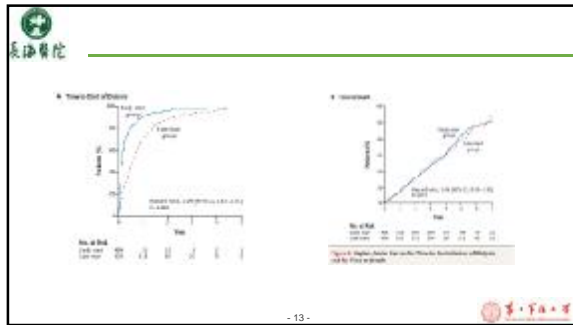
### Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) Study (A级证据)

- 2000.7-2008.11, 前瞻, 随机, 多中心
- n=828
- Early-start group: **eGFR10-14ml/min**
- Late-start group: **eGFR5-7ml/min**, 必要时可提早开始透析

NEJM 2010; 363(7): 609-19

Table 2. Primary and Secondary Outcomes, Including Adverse Events.

Outcomes	Early-Start Group (N=404)	Late-Start Group (N=424)	Hazard Ratio with 95% CI*	P Value
	No. of Events	No. of Events		
Primary outcome†: death from any cause	162	115	1.64 (1.45-1.84)	<.001
Secondary outcomes				
Composite cardiovascular events	138	127	1.21 (1.07-1.36)	<.001
Cardiovascular death	65	71	0.81 (0.60-1.11)	.170
Nonfatal myocardial infarction	47	39	1.37 (1.04-1.79)	<.01
Nonfatal stroke	55	28	1.71 (1.25-2.33)	<.001
Hospitalization with acute-coronary syndrome	42	38	1.11 (0.75-1.78)	.612
Vascular thrombotic attack	9	4	2.34 (0.79-7.06)	.111
Composite infectious events	148	174	0.87 (0.79-1.06)	.020
Death from infection	39	28	1.44 (1.05-2.14)	<.01
Hospitalization for infection	109	146	0.81 (0.69-1.00)	.047
Complications of dialysis				
Need for access revision	145	147	1.04 (0.88-1.24)	.614
Access-related infection	47	36	1.37 (1.04-1.80)	.024
Revised fluid or electrolyte balance	149	175	0.84 (0.77-1.10)	.124
Reversion of temporary dialysis catheter	18	32	1.05 (0.61-1.81)	.833
Death as a result of treatment withdrawal	34	22	1.37 (1.05-2.08)	<.001
Death from cancer	34	18	1.81 (1.45-2.28)	<.001
Death from another cause	22	18	0.72 (0.51-1.04)	.071



- 13 -

### IDEAL study 结论

- 两组之间生存率及心血管事件等并发症无显著差异
- 早期透析组3.59年死亡率为37.9%，晚期透析组为36.6%；虽然两组患者开始透析时间相差6个月，但生存率和不良事件发生率没有显著差异
- 透析时机选择不能仅仅看患者GFR值，适时透析需要密切观察临床症状
- 提示：无症状患者可延迟透析至eGFR小于7 mL/min，延迟开始透析的前提是对患者进行严密随访观察，以防止出现可威胁生命的尿毒症并发症

NEJM 2010; 363: 609-19

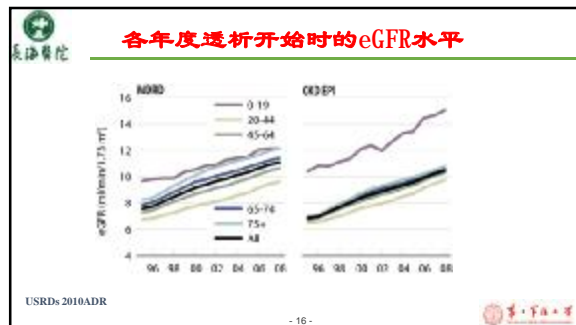
- 14 -

### IDEAL系列研究2

--- 两组患者在生活质量方面无显著差异；<sup>1</sup>  
 --- 晚期透析组总费用比早期透析组略低；<sup>1</sup>  
 --- 而更多运用腹透治疗费用优势更明显。<sup>2-4</sup>

1. Anthony Harris et al. Am J Kidney Dis. 2011;57(6):707-715
2. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:907-913.
3. Baboolal K et al. Nephrol Dial Transplant. 2009;23:1982-1989.
4. Neil N. et al. Clin Ther. 2009;31:880-888.

- 15 -



- 16 -

### 美国老年人的研究：早透析增加死亡率

Characteristic	Early start	Late start	P
Mean age (SD)	73.5 (6.5)	73.5 (6.5)	0.97
Female (%)	50.0	49.0	0.81
White race (%)	80.0	80.0	0.99
Median eGFR (IQR)	11.0 (8.0-14.0)	11.0 (8.0-14.0)	0.99
Median Kt/V (IQR)	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.8-1.2)	0.99
Median hospitalizations (IQR)	1.0 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.99
Median mortality (IQR)	1.0 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.99

• 2014来自关于美国老年人研究 (>67y)：  
 早透析 (eGFR>10ml/min) VS 晚透析 (eGFR<10ml/min) 增加了死亡率及住院率

J Am Soc Nephrol 25: 370-379, 2014

- 17 -

### 韩国研究：早透析对于ESRD患者无生存获益

• 早透析eGFR<11.1ml/min, 晚透析eGFR>11.1ml/min, 二者生存率无显著差异 (p=0.172)；  
 • 年龄>70y, 白蛋白>35g/L者, 早透析比晚透析死亡风险大 (HR2.53, p=0.046)

Korean Med Sci 2012; 27: 1177-1181

- 18 -

**过晚透析增加死亡风险，过早透析与适时透析相比并未提高生存率**

同样来自韩国研究：

- √过晚透析 (eGFR<5ml/min) 是死亡的独立危险因素；
- √过早透析 (eGFR>10ml/min) 与适时透析 (eGFR5-10ml/min) 相比生存率相当

No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60
Group A (eGFR < 5 ml/min)	389	304	217	151	91	59	39
Group B (eGFR 5-10 ml/min)	171	169	163	148	140	128	117
Group C (eGFR > 10 ml/min)	107	98	92	88	83	77	72

Perit Dial Int. 2014

**长海医院数据- 过晚透析先行临时血透者加速残肾功能丢失**

指标	2d后随访 (n=11)	2周后随访 (n=11)
基线 eGFR (ml/min)	1.18 ± 0.37	1.1 ± 0.2
基线肌酐 (mg/dl)	6.80 ± 0.88	6.8 ± 0.7
1周后 eGFR (ml/min)	0.97 ± 0.41	0.8 ± 0.4
1周后肌酐 (mg/dl)	7.56 ± 0.81	6.9 ± 0.7
2周后 eGFR (ml/min)	1.42 ± 0.49	0.9 ± 0.4
2周后肌酐 (mg/dl)	5.70 ± 0.88	6.8 ± 0.6

随访我院尿透中心2013.1-2014.1开始规律PD的患者，过晚透析者先行临时血透

透析1年后临时血透患者2周肌酐较常规尿透组明显下降 (945.3 ± 481.6) ml vs (1287 ± 608.9) ml

**频繁就晚透析先行临时血透可能致残肾功能进一步下降，加速透析器失**

李璐, 郭志勇等. 中国中西医结合肾病杂志. 2015

通过以上文献指南及IDEAL的研究可见，决定透析时机的主要指标应同时考虑eGFR以及患者临床症状（营养和并发症的评估）

**适时开始透析，避免不必要的过早及“危殆透析”！**

**目录**

- 1 国际透析指南解读
- 2 最新透析时机研究解读
- 3 **影响透析选择因素及如何提高患者对透析的认识**
- 4 透前教育的重要性
- 5 总结

**如何把握过早与过晚透析时机的平衡？**

Srinivasan Beddhu et al. JASN 2003; 14: 2305-2312

**但是需要思考的是...**

- Ø 首先，Scr为肌肉代谢的产物，且测定未能采用统一的方法，不能确切反应肾功能。eGFR受肌肉质量及容量负荷的影响，根据其水平来判断透析时机存在很大不利
- Ø 其次，各大研究晚透析与早透析的eGFR标准尚不统一
- Ø 因此，需要寻找能预测死亡风险的新的尿毒症毒素标志物，例如 indoxyl sulfate (硫酸吲哚酚, IS) and p-cresyl sulfate (硫酸p-甲基酚, PCS)

Expert Opin Ther Targets. 2013 Nov;17(11):1287-301

### indoxyl sulfate (IS) 和p-cresyl sulfate (PCS)

有望成为指导透析时机的新型标志物

- 2015来自台湾的荟萃分析显示:
- IS 和 PCS的增加与CKD患者全因死亡率相关
- PCS的增加还与心血管事件相关

PLoS One. 2015 Jul 14;10(7):e0132589

### 如何提高患者对适时透析的理解?

- 及时转诊
- 透析前教育
- 适时透析的前提是患者需要接受密切系统的随访

### 及时转诊--CKD最新的转诊建议

Table 4. Recommendations for Referral to Specialists for Consultation and Coremanagement of CKD

Indication and Management of Referral	Referral Specialist/Other Specialist or Specialist
GlFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	Kidney disease specialist
Spontaneous or treatment-resistant rPAP $> 100 \text{–} 1,000 \text{ mmHg}$	Kidney disease specialist
Increased rate of progression of kidney disease	Kidney disease specialist
GlFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ with $\geq 1$ or without $\geq 2$ of the following:	Kidney disease specialist
Hypertension (diastolic pressure $> 105 \text{ mmHg}$ , despite treatment)	Kidney disease or hypertension specialist
Anemia (hemoglobin $< 130 \text{ g/L}$ in men and $< 110 \text{ g/L}$ in women that is not a disorder of iron metabolism)	
Difficult-to-manage hyperphosphatemia	Kidney disease or hypertension specialist
Acute or chronic cardiovascular disease	Cardiovascular disease specialist
Complex or severe chronic comorbid disease conditions	Cardiovascular disease specialist
Age $> 75$ y	Public health disease specialist

Andrew S. Levey et al. Am J Kidney Dis 2009; 53(S3):S4-S16

### 早转诊和晚转诊的比较

	早转诊	晚转诊
残余肾功能保护	较好	较差
并发症	少	多
营养状况	较好	较差
死亡率	低	高
身体不适感	较少	较多
透析起始剂量	小	大
治疗费用	较少	较多
生活质量	较高	较低

1. Nephrol Dial Transpl 1991;6:246-250  
2. CJASN 2014; 9:1011-1017

### 目录

- 1 国际透析指南解读
- 2 最新透析时机研究解读
- 3 影响透析选择因素及如何提高患者对透析的认识
- 4 透析前教育的重要性
- 5 总结

### 患者教育

--- 系统性透析前期教育 (PEP)

#### 透析前期教育 (PEP) 的优势


- 病人生存率提高 (RR 0.48, 经过年龄、性别、病因、透析方式校正)<sup>1</sup>
- 比治疗开始的时间更重要
- 需要透析的病人减少, 医疗费用下降<sup>2</sup>
- 降低了住院率<sup>3</sup>
- 就业率增加<sup>4</sup>
- 选择 PD 的病人增加 (53-91%)<sup>4</sup>

1. Gerald M. Devita et al. AJKD 2005; 46(6): 1088-98
2. Malbert et al. G Ital Nephrol 2003; 20: 127-32
3. Golper et al. NDT 2001; 16 (Suppl 7): 20-4
4. Raveis et al. J Nephrol 2003; 16: 785-6


 **目录**

- 1 国际透析指南解读
- 2 最新透析时机研究解读
- 3 影响透析选择因素及如何提高患者对透析的认识
- 4 透前教育的重要性
- 5 **总结**

- 31 - 

 **总结**

- √ 过早和过晚透析均各有利弊之处，临床中需综合考虑透析治疗时机
- √ eGFR是目前多数指南决定透析时机的指标，但同时强调营养状态和并发症评估
- √ IS和PCS有望成为指导透析时机的新型标志物
- √ 适时透析的前提是患者需要接受密切系统的随访
- √ 加强早期转诊和患者教育，以提高患者对适时透析的理解和顺应性

- 32 - 

## 蛋白尿肾毒性作用研究进展

刘必成

东南大学附属中大医院

蛋白尿是慢性肾脏病的主要临床表现，也是促进疾病进展的重要致病因素。其主要特点是通过刺激近端肾小管上皮细胞（PTEC），引起信号转导通路失调，从而导致肾小管细胞损伤及炎性细胞因子释放。众所周知，NF- $\kappa$ B 信号通路的激活参与蛋白尿诱导的肾脏毒性作用。最近发表的一项研究发现，蛋白尿性肾脏病中，TLR2-MYD88-NF- $\kappa$ B 通路的激活及 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子的释放与蛋白尿的程度密切相关，提示 TLR2 在蛋白尿性肾脏疾病的肾小管间质炎症中起到重要作用。Megalin 和 cubilin 是 PTEC 表面存在的介导白蛋白重吸收的受体复合物，滤过的白蛋白通过 megalin / cubilin 受体介导的内化作用进入 PTEC，并在溶酶体蛋白酶作用下降解，这一过程还需要溶酶体酸化作用使白蛋白与受体分离。最近有研究表明 Megalin / cubilin 介导的白蛋白重吸收及溶酶体破裂能够诱导肾小管间质炎症和损伤。进一步研究发现，白蛋白过量导致组织蛋白酶 B 积累，蛋白酶活性下降，溶酶体酸化功能降低，从而引起 PTEC 损伤。此外，大量研究关注固有免疫感受体 NLRP3 及其在炎症性疾病中的作用。新的证据表明 NLRP3 炎性体及与肾脏疾病的进展相关。研究发现 NLRP3 表达位于 PTEC，且 mROS 依赖的 NLRP3 炎性体活化导致炎性细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌到肾小管间质的作用机制可能作为蛋白尿肾脏毒性新的理论依据。既往研究发现白蛋白诱导肾内 RAS 激活被认为是蛋白尿的肾毒性的另一种机制。目前，依那普利治疗已被证明具有显著抑制 NLRP3 炎性体的活化以及肾小管间质炎症反应中的作用。这些结果表明，白蛋白可能作为一种内源性损伤相关分子模式导致肾小管损伤和小管间质炎症反应。

## 台湾慢性肾病的防治与管理

陈鸿钧  
中华台北

## 估算肾小球滤过率 - 不同公式的评估及临床应用价值

陈晓农

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科 200025

据 K/DOQI 指南, 慢性肾脏病 (CKD) 的定义基于肾脏损伤的证据和肾小球滤过率 (GFR), 当确诊 CKD 后, 应依照 K/DOQI 及 KDIGO 的分期标准, 对患者肾脏病进行相应分期。GFR 是反映肾脏滤过功能的灵敏指标及 CKD 分期的主要依据, 肾功能评估是医疗实践、临床研究和公共卫生中最常规和最重要的工作。如何准确、便捷地评估 GFR 应引起所有临床医生而非仅肾脏科医生的高度重视。

虽然利用外源性标志物测定 GFR 具有无可比拟的准确性, 但其在很多临床、研究工作中无法获得或难以连续检测, 通过测定内源性标志物血浓度, 并根据相关预测方程计算 eGFR 是临床指南所推荐并在当前临床、流行病学研究中广为应用的肾功能评估方法。

绝大多数 eGFR 估算是基于测定肌酐的评估方程 (eGFR creat), 如 Cock-croft-Gault 和 MDRD 公式, 儿童则应选用 Schwartz 公式。Cock-croft-Gault 是计算 Ccr 的公式, 使用简便, 早期应用广泛, 但推导该公式所纳入样本量小, 仅 200 余例, 估算结果受体重影响加大, 且可能高估 eGFR, 不推荐用于肾功能严重受损的患者。MDRD 公式是在 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 研究中得出, 并有 4 种包含不同变量的形式。推导公式所纳入样本量大, 且包含不同种族, 研究显示, MDRD 对 GFR 预测结果优于 CG 公式, 而不同形式 MDRD 方程的预测结果在准确性上无显著差异。简化 MDRD 方程只需考虑 Scr、年龄、性别、种族, 临床实践中容易应用。由于 MDRD 研究人群中 CKD3-5 期人群占 84.1%, 平均 GFR 测量值为 39.8ml/min, 当用于评估肾功能接近正常或轻度受损的人群 GFR 时, 该方程可能出现系统性低估。近年新提出的 CKD-EPI 公式准确性可能更高, 该研究纳入 8000 余例患者进行公式推导, 采用与简化 MDRD 公式相同变量, 且根据 Scr 范围的不同, 估算公式有所不同, 尤其在 GFR 较高水平 (GFR > 60ml/min) 的人群中, 提高了准确度, 改善了 MDRD 公式的低估, 并在 2012 年版的 KDIGO 指南中得到推荐。基于 Cystatin C、 $\beta$  痕迹蛋白 (BTP) 的评估方程 (eGFRcys、eGFR cys-creat 或 eGFRBTP) 也得到验证和应用, 在新的 KDIGO 指南建议, 如 eGFR creat 在 45-59ml/min 之间, 没有其它 CKD 肾脏损伤的指标异常, 建议检测 cystatin C, 如 eGFRcys 或 eGFR cys-creat  $\geq$  60ml/min, 则不确诊 CKD。另外, 相较于基于肌酐的公式, 基于 Cystatin C 方程的优势可能在于可以忽略种族的差异, 这对于评估公式在全球推广具有重要意义。

各种公式在在不同人群中准确性有较大差异。如糖尿病、肥胖患者中, 受测定血清标志物检测方法、肌肉含量等多种因素影响, 老年人、儿童患者本身肌肉含量、摄入差异大, 因此, 在这些特殊人群中需要对原公式进行评估、校正或建立适合此类特殊人群的肾小球滤过率评估公式。如国内 Liu et al 报道了糖尿病患者中 CKD-EPI 修正公式, 并在糖尿病患者中验证, 认为新公式在准确性优于 CKD-EPI 及 MDRD 公式。

所有评估方程均存在如下问题: 1) 原创公式均源于欧美人群种族数据建立, 用于中国人群可能存在偏差, 国内建立的校正公式缺乏大规模临床验证; 2) 各公式所需要的临床变量较多, 如种族、血白蛋白、尿素氮、体重等, 影响其应用的广泛性、简易性; 3) 依据这些评估方程得到的 eGFR 与实测 GFR 仍有一定偏差, 尤其在一些特定人群如老年人中可能更明显。

## 血磷与 CKD 患者预后的关系及其早期干预

张路霞

北京大学第一医院 100034

近 10 年来,关于磷在慢性肾脏病 (CKD) 患者中的重要性以及磷结合剂在 CKD 患者中的应用,涌现了若干新的研究证据。本讲座将就这些研究的结果进行简述。

### 一、血磷水平与预后的关系

对于 CKD 患者前瞻性队列研究的荟萃分析显示,血磷水平与全因死亡及心血管死亡独立相关:血磷每升高 1mg/Dl,其风险分别增加 18%和 10%。对于一般人群的观察揭示了类似的结果,发现新发心血管事件随血磷水平升高而递增。此外,新近完成的荟萃分析提示,血磷水平与 CKD 患者的肾脏预后同样独立相关;来自我国 CKD 患者的前瞻性队列也揭示了类似的结果。因此,来自不同国家、地区的流行病学研究均有力支持血磷水平与不良预后显著相关。

### 二、血磷与预后不良相关的可能机制

研究显示血磷主要通过 3 个途径发挥作用:1) 动脉钙化,主要通过促进血管平滑肌细胞的成骨/成软骨分化及其他机制;2) 血管内皮功能异常,主要通过下调 annexin II 实现;3) 通过对于 FGF-23、PTH 等的影响间接作用。

### 三、CKD 患者干预磷的时机

1、透析患者。近年来有若干大型观察性研究得出一致的结论,即磷结合剂的使用(或处方)与预后改善显著相关,如 2012 年来自 DOPPS 研究的结果。但是,对于观察性研究,难以完全除外混杂因素(尤其是营养状态)的影响,此外“现用患者偏倚”也极大影响了对于结果的信心。因此,有学者提出,有必要在合并轻中度高磷血症的透析患者中开展磷结合剂对于临床预后影响的随机对照临床试验。

2、透析前 CKD 患者。近 5 年来,有学者尝试在早期、血磷正常或轻度升高的 CKD 患者中应用磷结合剂,以期达到降低 FGF-23、改善患者预后的影响。这些临床试验规模小、随访时间短、缺乏临床硬终点。归纳结果,其对于 FGF-23 的效果结论不一,对于与心血管预后相关的中间标志物均无改善作用;甚至有研究显示会促进血管钙化的恶化。究其原因,可能与对于 CKD 患者钙磷平衡的认识尚不透彻有关。因此,该领域仍会是未来 10 年的研究重点。

## 缺血性肾脏病早期诊治新进展

王力宁

中国医科大学附属第一医院 110001

缺血性肾脏病是指因肾动脉狭窄或阻塞( $\geq 60\%$ ),严重影响肾脏血流动力学,导致肾小球滤过率下降,肾功能不全为主要表现的慢性肾脏疾病。最早由美国学者 Jacobson 于 1988 年提出。引起缺血性肾脏病最常见的病因是肾动脉粥样硬化,其他还有肾动脉纤维肌性营养不良、多发性大动脉炎等。临床表现为高血压、肾功能损害和肾脏萎缩。随着人口老龄化的进程及代谢性疾病如糖尿病、高血压、肥胖的发病率增高,缺血性肾病的发病率也明显增加。在美国,肾动脉狭窄导致的终末期肾病增长率达 12.4%,已超过糖尿病(8.3%)成为增长最快的病因。

缺血性肾病的诊断主要根据肾动脉狭窄和慢性肾功能不全同时存在而诊断,根据临床线索和影像学检查进行诊断。缺血性肾病临床线索包括:1) <30 岁起病的高血压;2) >55 岁的严重高血压;3) 加速性高血压、难治性高血压、恶性高血压;4) ACEI/ARB 后氮质血症或肾功能恶化;5) 单侧小肾或两肾长径相差>1.5cm;6) 突然发生、不能解释的肺水肿;7) 不能解释的肾功能恶化(含肾替代治疗者);8) 多支冠状动脉病变;9) 不能解释的充血性心衰或顽固性心绞痛。彩色多普勒超声是筛选缺血性肾病的首选无创性检查方法,双侧肾内血管阻力指数(RI)差异>0.05 与肾动脉狭窄>70%有特异相关性。近年来应用含微泡的半乳糖悬液造影剂,使血流信号更清晰,提高诊断敏感性 & 特异性。应用多普勒微探头超声检查,将探头插入肾动脉不同分支,能更准确测定肾内血流变化。肾动脉造影目前仍是诊断肾动脉狭窄的金标准。但对于其准确性仍有质疑,特别是对于出口处病变。螺旋 CT 肾血管造影敏感性 & 特异性高,但可能导致对比剂肾病,且受辐射,不能作为连续随访的理想检查方法。磁共振肾血管造影可能引起肾源性系统性纤维化,特别是 CKD3 期以后的患者。目前缺血性肾脏病缺乏有效的治疗措施。治疗方式主要是药物治疗和血管重建。药物治疗包括降压、降脂、降糖、抗血小板治疗。ACEI、ARB、钙通道拮抗剂是治疗单侧肾动脉狭窄导致高血压的有效药物。一项非随机研究表明 ACEI 或 ARB 对患者肾功能的保护及存活有益。但 ACEI/ARB 类药物可降低狭窄侧肾脏肾小球滤过率,甚至肾功能急剧恶化。

血管重建包括经皮血管成形术、血管内支架置入术和外科血管重建术。其选择应根据患者的情况进行个体化选择,例如预期寿命、并存病、血压控制程度、肾功能水平等。ASTRAL 研究表明与常规药物治疗组相比,介入治疗组患者降压药剂量减少,肾功能恶化程度虽有所减慢,但无统计学差异。DRASTIC 研究表明在血压控制及肾功能改善方面,两组患者无显著差异。STAR 研究得到了类似的结果。ASTRAL、STAR、CORAL 研究均显示两组患者心血管事件及死亡率方面无差异。

血管重建不一定适合所有患者,血管重建的指征可参照 ACC/AHA 指南或对药物治疗无效同时合并威胁生命的靶器官损伤。临床的全面评估有重要意义,包括血液动力学评估,可能利于个体化治疗方案的确定。

## 药物性急性肾损伤的防治策略

山东大学齐鲁医院肾内科  
杨向东

## 急性肾损伤 (AKI)

急性肾损伤 (AKI) 定义:  
病程在3个月以内, 包括血、尿、组织学及影像学检查所见的肾脏结构与功能的异常。

## AKI 诊断标准 (KDIGO标准)

- 48h内, SCr高于基线水平 $26\mu\text{mol/L}$ 或
- SCr值升高1.5倍当基线值已知时或推测该项改变发生在一周之内或
- 尿量 $<0.5\text{ml/Kg/h}$ , 连续6h以上

Stage	Serum creatinine (SCr) criteria	Urine output criteria
1	increase $\geq 26\mu\text{mol/L}$ within 48hrs or increase $\geq 1.5$ to $1.9 \times$ reference SCr	$<0.5\text{ mL/kg/hr}$ for $> 6$ consecutive hrs
2	increase $\geq 2$ to $2.9 \times$ reference SCr	$<0.5\text{ mL/kg/hr}$ for $> 12$ hrs
3	increase $\geq 3 \times$ reference SCr or increase $\geq 354\mu\text{mol/L}$ or commenced on renal replacement therapy (RRT) irrespective of stage	$<0.3\text{ mL/kg/hr}$ for $> 24$ hrs or anuria for 12 hrs

## 药物性急性肾损伤

- 药物性AKI

由药物引起的肾脏结构或功能的急性损害

- 随着新药不断涌现、药物广泛应用, 药物性AKI的发病率也在逐年升高; 约**20%~34%**的ARF患者与应用肾毒性药物有关。

## 流行病学

- 美国55个中心报告: 药物引起的ARF占18.3%;
- 2001年上海报道125例ARF中22.4%为药物相关。
- 2002年北京报道362例ARF中药物相关者占22.1%
- 2015年北大医院报道在AKI中71.6%的患者曾使用有潜在肾毒性风险的药物

## 药物性AKI的生理基础

- **肾脏血流量特别丰富**  
占心输出量的20%~25%。
- **肾内毛细血管的表面积大**  
易发生抗原-抗体复合物的沉积;
- **肾髓质的逆流倍增系统的作用**  
药物在肾小管腔内高度浓缩
- **近端小管对多种药物有分泌和重吸收作用**

### 药物性AKI的生理基础

- **肾脏高代谢**  
肾组织代谢率高，耗氧量高，酶作用活跃，易受损伤
- **易感性**  
原有肾脏疾病  
低白蛋白血症增加游离型药物的浓度，  
肾功能不全又使药物的半衰期延长，  
特殊人群如婴幼儿老年人的肾脏储备功能低

曹伟群 Division of Nephrology

### 患者的易患因素

#### Patient Specific Factors

- **True or effective intravascular volume depletion**  
- prerenal azotemia  
- sluggish urine flow
- **Allergic response to certain medications**  
- immune response genes
- **Altered pharmacogenetics**  
- Renal transporters  
- loss or gain of function mutations  
- altered regulation of the carrier (transport) regulatory element  
- Cytochrome P450 enzyme gene polymorphisms  
- alter metabolism of drugs
- **Age (elderly)**
- **Sex (female)**
- **Race**
- **AKI or CKD**
- **Nephrotic syndrome**
- **Dialysis**
- **Obstructive jaundice**
- **Metabolic perturbations**  
- electrolyte and acid-base disturbances  
- urine pH  
- urine crystal formation

曹伟群 Division of Nephrology

### 药物的特殊性

#### Drug Specific Factors

- **↑ Renal exposure to drug**  
- Decrease of GFR  
- Change of tubular reabsorption
- **Intrinsic effects**  
- Nephrotoxic  
- Direct tubular injury  
- AA interaction
- **Combinations of nephrotoxins**  
- NSAIDs  
- ACEI/ARB  
- PPI/SSRI  
- Chemotherapy  
- Antibiotics  
- Contrast dye
- **Inclusion in urine (crystal formation)**
- **Direct nephrotoxicity**
- **↑ Concentration of toxin within cells (disrupts cellular processes)**

曹伟群 Division of Nephrology

### 肾小管损害诊断与监测的标记

- **尿酶**  
丙氨酸氨基肽酶 (alanine aminopeptidase, AAP)  
N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)  
碱性磷酸酶 (AKP)  
γ-谷氨酰转氨酶 (γ-glutamyl transferase, γ-GT)
- **尿痕小分子蛋白**  
β<sub>2</sub>-微球蛋白 (β<sub>2</sub>-MG), 视黄醇结合蛋白 (RBP), α<sub>1</sub>-微球蛋白 (α<sub>1</sub>-MG), 尿蛋白-1 (protein-1)
- **肾小管组织抗原的检测**  
抗近曲小管刷状缘抗体, 髓襻升支粗段特异的抗Tamm-Horsfall蛋白抗体, 抗集合管细胞抗体, 抗肾小管基膜抗体等。

曹伟群 Division of Nephrology

### 药物性AKI的常见原因

- 细胞毒作用
- 免疫机制
- 梗阻性病变
- 缺血性损伤
- 造影剂
- 甘露醇
- 中草药

曹伟群 Division of Nephrology

### D-AKI机制

#### Classification of Drug-induced AKI

- **Pre-renal**  
NSAID, ACEI/ARB
- **Intrinsic renal**  
ATN: Antimycobiotics  
AIN: Antibiotics
- **Post-renal**  
obstructive

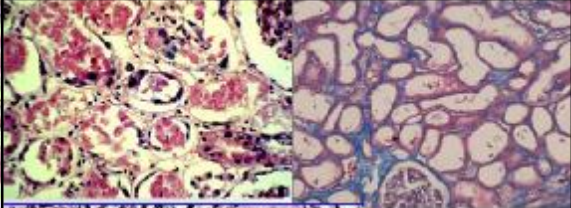

曹伟群 Division of Nephrology

### 药物性AKI的常见原因

**细胞毒作用**

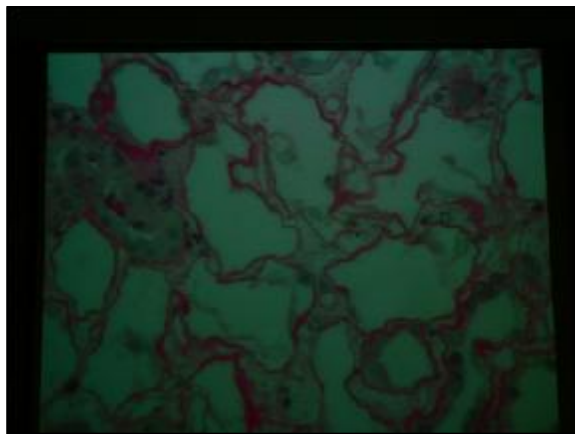
- 药物及代谢产物的直接肾毒性作用，造成急性肾小管坏死 (ATN)
- 以**抗生素** (氨基糖苷类抗生素、头孢菌素类抗生素、黏菌素E、万古霉素、二性霉素B)、**化疗药** (顺铂、环孢菌素) 等为主
- 此类损伤程度主要与**药物剂量和疗程**有关,同时高龄、有基础肾脏病、血容量不足的患者更容易发生

肾内科 Division of Nephrology

光镜:  
1近端肾小管上皮细胞变性、坏死  
2基底膜断裂  
3肾间质水肿  
4远端肾小管、甚至累及肾小球

肾内科 Division of Nephrology

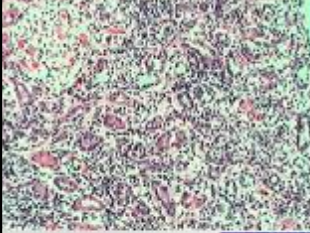



### 药物性AKI的常见原因

**免疫机制:**

- 通过变态反应或药物作为半抗原引起免疫反应而导致急性过敏性间质性肾炎 (AIN)
- 最常见为抗生素 (半合成青霉素类、 $\beta$ -内酰胺类、**头孢菌素类**、喹诺酮类、磺胺类、利福平等) 等
- 其发生多与**用药剂量无关**,常发生于用药后的数日、数周内,部分可为再次用药后

肾内科 Division of Nephrology

光镜下:  
1肾间质弥漫或多灶性淋巴细胞,单核细胞浸润,嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润  
2肾小管进行性变,坏死,再生  
3肾小球多正常  
4部分抗肾小管基底膜抗体阳性, IgG, C3沿肾小管基底膜线形沉积

肾内科 Division of Nephrology

### 药物性AKI的常见原因

**梗阻性病变:**

- 药物本身或其代谢产物的可溶性低,在尿液中易形成结晶
- 大量应用导致体内尿酸代谢增加,大量尿酸形成结晶
- 引起严重溶血、肌溶解,导致大量血红蛋白和肌红蛋白阻塞肾小管

肾内科 Division of Nephrology

### 常见药物

磺胺类  
 血浆代用品  
 (如右旋糖酐、羟乙基淀粉)  
 抗肿瘤药物  
 (无环鸟苷、甲氨喋呤等)  
 抗病毒药  
 (阿昔洛韦、更昔洛韦)  
 伯氨喹啉  
 大量VitC  
 麻黄碱

足量水化并碱化尿液有助于降低AKI的发生

### 药物性AKI的常见原因

**缺血性损伤:**

- 影响肾血管或全身血管，血流动力学改变
- 常见的药物：NSAID、ACEI/ARB、利尿剂
- 与用药剂量相关，与肾脏状态相关，高龄、存在血容量不足或基础肾脏病的患者慎用

### Pathogenesis of ARF with ACEI/ARB

**Afferent Arterial Vasodilators:**  
 Vasodilatory PG inhibitors: NSAIDs  
 Direct Afferent Vasodilators:  
 CyA, Tacrolimus, Radiocontrast Media, vasopressors

**Efferent Arterial Vasodilators:**  
 RAAS: ACEI, ARB  
 Direct Efferent Vasodilators:  
 Diltiazem, Verapamil

Renal function becomes dependent on sustained constriction of efferent arteriole from angiotensin II

### NSAID 危险因素

Risk factors of NSAID nephrotoxicity

### 药物性AKI的常见原因

- 造影剂肾病  
使用造影剂后2-3天引起的AKI，80%的患者表现为非少原型急性肾衰。
- 造影剂引起的AKI居药物所致AKI的**第二位**（次于氨基甙类）
- 高渗透造影剂(如离子型、单聚体的**泛影葡胺**)发生率比低渗透造影剂(如非离子型、单聚体的**碘海醇**、**碘普罗胺**和**碘帕醇**)和等渗透造影剂(如非离子型、单聚体的**碘曲仑**、**碘沙醇**)均高

### 造影剂肾病的发病机制

- 肾缺血
- 直接肾毒性
- 过敏反应
- 氧自由基的损伤作用

### 药物性AKI的常见原因

**甘露醇:**

- 机制尚不完全清楚,可能的机制包括:  
直接导致肾小管上皮细胞肿胀、变性,使肾小管腔闭塞  
降低近曲小管和髓祥的水、钠重吸收,刺激致密斑诱发血管活性物质的产生,使GFR下降
- 与抗生素合用时易于发生
- 多发生于用药后的3-5天,病人的血渗透浓度常>350mmol/L
- 据我国1980-1996年62种医药期刊的104篇文章报告,620例甘露醇不良反应中,一过性肾功能损害占41%,急性肾衰竭占24%
- 甘露醇性肾损害与剂量有关。

### 药物性AKI的常见原因

常见引起肾损害的中药有如下几类:

**植物类中药:** 雷公藤、关木通、益母草、苍耳子、泽泻、广防己、马兜铃、青木香等。

**动物类中药:** 鱼胆、海马、蜈蚣、蛇毒等。

**矿物类中药:** 砷类(砒石、砒霜、雄黄、红矾)、汞类(朱砂、升汞、轻粉)、铅类(铅丹)、明矾

### 关木通 雷公藤 广防己 马兜铃



### 鱼胆



### 海马



### 马兜铃酸性肾病

**发病机理:** 机制尚不完全清楚

- 药物成分具有“胞浆毒”
- 肾缺血假说: 小动脉病变导致缺血, 间质纤维化  
直接刺激成纤维细胞活性增加
- 可能与免疫机制和细胞凋亡有关
- AA-DNA加合物可能触发间质纤维化并导致癌变

**急性马兜铃酸性肾病**

**病理特点：急性肾小管坏死**

**光镜：**

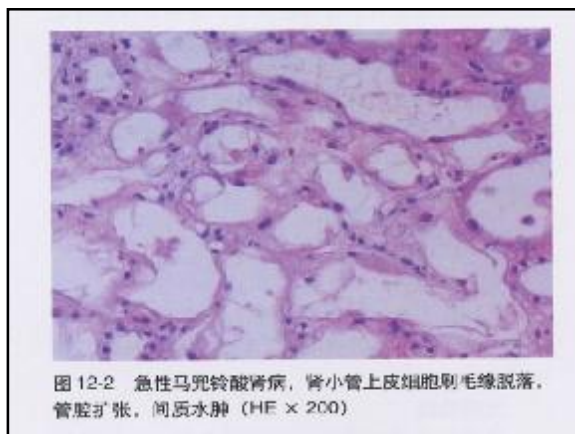
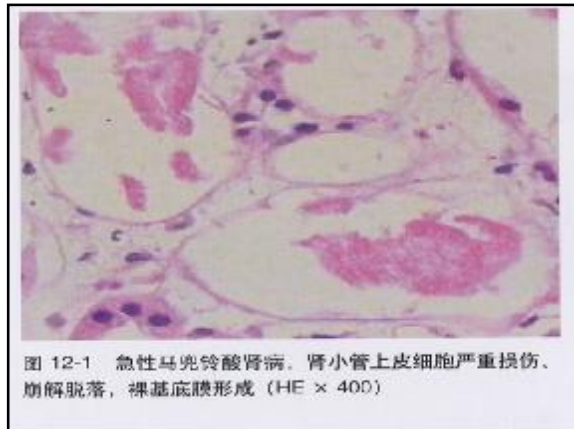
- 小管上皮细胞脱落，裸露基底膜；
- 肾间质水肿，散在少量炎细胞浸润；
- 小球无明显病变或轻度系膜增生；
- 小动脉内皮细胞肿胀

**免疫荧光：多阴性**

**电镜：**

肾小管上皮细胞微绒毛脱落，线粒体肿胀，基膜裸露，间质水肿

魏伟群 Division of Nephrology



**防治原则**

- 严格掌握用药指证、药量及疗程，避免滥用及肾毒性药物的并用
- 选择疗效好，肾毒性小的药物
- 有潜在肾毒性的药物，要掌握用药方法、剂量、疗程
- 存在高危因素患者，如高龄、脱水、肾功能不全者，应尽量避免使用肾毒性药物，必须要用的应根据具体情况，减量或延长给药间隔时间，要做好监测工作，加强对肾损害预防，防止不可逆损害

魏伟群 Division of Nephrology

**防治原则**

- 加强对治疗窗小、肾毒性大的药物(如CsA)浓度监测,及时调整用药
- 加强药物知识的宣传,提高广大患者的用药意识,亦警惕中草药肾损害
- 注意患者的身体状况、有无过敏等情况,有可能力争尽早采取增加药物排出的措施
- 常规监测尿常规、尿蛋白、尿酶、肾功能

魏伟群 Division of Nephrology

**治疗**

- 立即停用或减量肾毒性药物
- 多饮水,保持尿量,调节原pH值,促进药物的排泄
- 积极治疗并发症,纠正水、电解质紊乱
- 如患者已进展至ARF阶段,按ARF处理,需要透析者,可尽早透析
- 抗过敏治疗,使用激素或免疫抑制剂

魏伟群 Division of Nephrology

## 腹膜透析患者认知功能研究现状及进展

任野平

哈尔滨医科大学附属二院

腹膜透析是一种居家治疗的肾脏替代方式，这对患者自我管理能力有较高的要求。因此，腹膜透析在一定程度上依赖于正常的认知功能。然而，终末期肾病（ESRD）患者的认知功能障碍（CI）的患病率却较高，据研究报告约为27~67%。有研究显示CI是透析患者死亡率和技术失败率的独立预测因子。因此关于认知功能影响因素的研究可能促进提高腹透患者生存质量和生存率。

### 腹膜透析患者认知功能的评估

认知功能包括总体认知功能、记忆力、执行功能、语言、运用、视空间和结构能力。常用的认知功能评估量表包括蒙特利尔认知评估（MoCA），简易精神状态检查（MMSE）量表，长谷川痴呆量表（HDS），Alzheimer病评估量表（ADAS）。临床上应用最普遍的是MMSE量表。因为MMSE量表具有容易管理、易于操作、易于培训、内部一致性好、可靠性好、效度高等优点而被临床广泛使用。然而，MMSE对痴呆的早期改变不敏感。而且由于对定向力和记忆里的严重甲醛，所以对认知功能出现问题而记忆力正常的患者特别不敏感。

### 腹透患者认知功能的影响因素

在普通人群中，认知功能的影响因素包括年龄、性别、受教育水平、心血管疾病。而对于慢性肾脏病（CKD）患者来说，认知功能的影响因素还包括GFR、透析充分性、贫血及炎症状态。然而，对于透析患者尤其是腹透患者认知功能及相关影响因素的研究较少，且结果并不一致。有本腹透中心参与的多中心研究发现低钠血症在腹透患者的认知功能障碍中扮演了重要角色。

### 如何改善腹透患者的认知功能

中国防治认知功能障碍专家共识中提出具有循证医学证据的治疗认知功能障碍的药物包括胆碱酯酶抑制剂（多奈哌齐，卡巴拉汀，加兰他敏），兴奋性氨基酸受体拮抗剂（美金刚）以及钙拮抗剂（尼莫地平）。其中加兰他敏严重肾功能障碍患者禁用，轻到中度肾功能损伤患者不需调整美金刚剂量，而重度肾功能受损患者需减量使用美金刚。其余药物肾功不全患者均能使用。

## 包裹性腹膜硬化

董捷

北京大学第一医院 100034

包裹性腹膜硬化(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS), 也称硬化包裹性腹膜炎(SEP), 堪称最为严重的腹透合并症, 死亡率高达 50%。1980 年 Gandhi VC 首次在腹透人群中报道, 以后陆续有散发报道及病例总结。

根据世界上多中心回顾性队列研究的报道, EPS 的发生率在 0.7%~3.3%。发生率的不一致可能与各个地区腹透处方的不同, 诊断技术的不同, 以及人种差异有关。此外, 随着透析龄的延长, 其发生率也逐年增长, 如日本报道, 前 3-5 年, 发生率 0%; 5 年 2.1%, 8-10 年, 5.9%。苏格兰: 第 1 年, 发生率 0%; 3-4 年, 3.5%; 5 年以上, 8%。这些数据引发了专家们就腹透治疗是否应该有时限性展开了广泛的讨论。目前, 多数意见还是认为设定时限的证据不足。毕竟长透龄患者发展到 EPS 可能不足 5%~10%, 越来越多的长透龄患者存活 10-15 年以上, 需要个体化考虑继续腹透和转血透的风险和获益。

除了透析龄延长本身是 EPS 的危险因素外, 其他相关危险因素还包括: 反复腹膜炎或难治性腹膜炎, 腹透管的生物不相容性, 腹透液的生物不相容性(如醋酸或乳酸缓冲剂, 低 PH 值, GDP, 高浓度葡萄糖, 或其他高渗透析液), 消毒剂(如洗必泰)和增塑剂。此外, 还有非腹透相关的危险因素, 如  $\beta$  阻断剂使用, 肾移植后抗排异药物, 肿瘤, 腹腔手术等也扮演着重要作用。

EPS 的诊断包括几个方面, 一是临床表现, 包括全身表现(发热, 体重下降, 营养不良), 肠梗阻(恶心, 厌食, 呕吐, 便秘, 腹胀, 腹痛, 肠鸣音消失), 腹膜粘连(腹水, 血性透析液, 腹痛, 有腹部包块)。和其他原因所致的肠梗阻相比, 症状模糊, 定位不准确, 病程更趋于慢性化。二是腹膜功能变化, 表现为超滤能力下降, 或超滤衰竭, 小分子溶质转运能力上升, 化验提示低 Hb 和 Alb, 高 CRP; 腹水 CA125 下降, IL-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-8 水平上升等。三是影像学表现, 腹平片可见肠袢扩张, 气液平, 腹膜钙化; 肠造影可见肠活动减弱, 孤立的肠袢扩张, 不同程度的肠梗阻伴局部活动增强, 造影剂通过时间延长; B 超见孤立的肠袢扩张伴肠活动减弱, 腹膜回声增强, 可呈“三明治”征; CT 表现为肠管内径不一致, 肠袢扩张, 气液平, 肠壁和腹膜增厚, 肠系膜脂肪密度增强, 局限性腹腔积液。四是病理表现, 腹膜间皮细胞丢失, 毛细血管增生, 间质增厚(成纤维细胞或胶原组织增多)。

鉴于 EPS 的高死亡率, 我们应采取积极的措施来预防 EPS 的发生, 包括预防并积极治疗腹膜炎, 减少高糖透析液的使用, 以及使用新型的生物相容性更好的透析液。

EPS 的治疗包括: 1. 停止腹透, 但一些病例即使退出腹透 EPS 仍然进展; 2. 抗纤维化治疗, 用他莫昔芬, 一种非固醇类抗雌激素药物(雌激素受体调节剂); 3. 抗免疫治疗, 用类固醇激素和免疫抑制剂, 有用硫唑嘌呤、骁悉等。4. 营养支持, 严重者全胃肠外营养。5. 手术治疗: 风险大, 死亡率高, 常见并发症包括肠梗阻复发, 营养不良, 肠痿形成, 腹腔脓肿, 败血症。

总之, EPS 是一种罕见的、严重的腹透并发症。目前, 虽然在中国确诊的 EPS 病例寥寥无几, 但随着平均透析龄的延长, 可能会有一定的增加趋势。就目前的医疗技术而言, 预防 EPS 发生的意义远远大于治疗本身。

# 重症狼疮性肾炎治疗新进展

华南理工大学第一临床学院  
广东省医学科学院 广东省人民医院  
肾内科 史伟

广东省人民医院肾内科

## 狼疮性肾炎的治疗原则

治疗原则:

- ① 按肾脏病理类型、严重程度、有无活动性及全身情况给予不同的治疗。
- ② 个体化用药。
- ③ 风险/效果比率。
- ④ 疗效评定。
- ⑤ 提高病人生活质量。
- ⑥ 随访及停药问题。

Lupus 2008;17:426-430

广东省人民医院肾内科

## 国际肾脏病学会/国际肾脏病理学会 狼疮性肾炎分型 2003

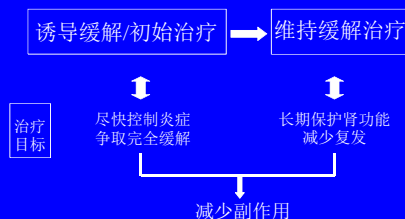
- ① I型: 轻微系膜狼疮性肾炎
- ② II型: 系膜增生性狼疮性肾炎
- ③ III型: 局灶狼疮性肾炎
- ④ IV型: 弥漫性增生性狼疮性肾炎
- ⑤ V型: 膜性狼疮性肾炎
- ⑥ VI型: 晚期硬化狼疮性肾炎

- 应列出小管萎缩、间质炎症和纤维化的程度(轻、中、重), 及动脉硬化或其他血管病变的程度。
- a 应列出活动性、硬化性病变及其程度。
- b 应列出纤维素样坏死, 新月体及其程度。
- c 如与III型或IV型合并存在, 二者都要诊断。

广东省人民医院肾内科

3

## III型和IV型(增殖型)狼疮性肾炎治疗原则



广东省人民医院肾内科

4

## III型和IV型狼疮性肾炎治疗原则

目前的LN治疗模式:

- ① 诱导缓解/初始治疗: 对患者给予中-大剂量的激素+细胞毒类药物进行较强的免疫抑制治疗以便在短期内达到诱导缓解(诱导期3-12个月); 获得治疗应答。
- ② 维持缓解治疗: 通过在较长时间(维持期5-10年)内给予安全的免疫抑制治疗以使治疗应答长期持续存在。

Lupus 2008;17:426-430

广东省人民医院肾内科

5



## III型和IV型LN的初始治疗

表27: 狼疮性肾炎治疗应答的定义

**完全缓解:** Scr下降至原来的基线值, 并且uPCR下降至<500mg/g (uACR<300mg/g)

**部分缓解:** Scr下降或稳定(±25%), 但未降至正常。同时uPCR下降≥50%。如果是肾综水平蛋白尿(uPCR ≥3000mg/g; uACR≥2200mg/g), 要求uPCR下降≥50%; 并且uPCR<3000mg/g。

KDIGO 2012

广东省人民医院肾内科

6

### III型和IV型狼疮性肾炎治疗原则

治疗时间:

- 那些获得缓解且停止治疗后未出现肾炎复发的患者, 比出现复发的患者接受免疫抑制治疗的时间更长;
- 确切地说, 他们的治疗时间平均为5年。

*Lupus 2008;17:426-430*

广东省人民医院肾内科 7



### III型和IV型LN的初始治疗

12.3: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—initial therapy

12.3.1: We **recommend** initial therapy with corticosteroids (1A), combined with either cyclophosphamide (1B) or MMF (1B).

12.3: III型LN (局灶LN) 和IV型LN (弥漫LN) -初始治疗

12.3.1: 初始治疗使用**糖皮质激素** (1A), 联合**环磷酰胺** (1B) 或**MMF** (1B)。

*KDIGO 2012*

广东省人民医院肾内科 8

### 增殖性 / IV型狼疮肾炎的治疗

- 诱导/初始治疗**  
在使用激素治疗的基础上  
**标准 CTX (NIH方案)**  
Euro-Lupus Nephritis Trial  
MMF
- 维持治疗**  
小剂量激素治疗的基础上  
CTX  
AZA  
MMF

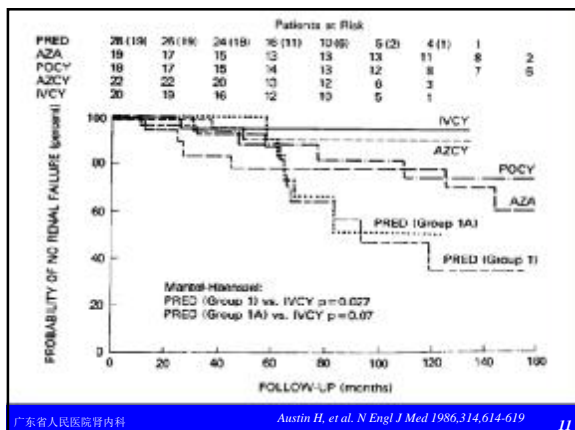
广东省人民医院肾内科 9

### NIH方案CTX静脉冲击治疗LN

组别	例数	方案	随访时间 (中位数)
高剂量激素	30	强的松1mg/kg.d 4-8W后 减量至耐受	65m
口服AZA	20	渐加至4mg/kg.d + Pre 0.5mg/kg.d 给药中位数时间7y	126m
口服CTX	18	渐加至4mg/kg.d + Pre 0.5mg/kg.d 给药中位数时间4y	110m
口服AZA + CTX	23	AZA 4mg/kg.d + Pre 0.5mg/kg.d CTX 1mg/kg.d 给药中位数时间4.3y	81m
CTX静脉	20	0.5-1g/m <sup>2</sup> /3m + Pre 0.5mg/kg.d 给药中位数时间4y	68m

*Austin H, et al. N Engl J Med 1986;314:614-619*

广东省人民医院肾内科 10



### 副作用

副作用	治疗组别				
	Pred	AZA	poCTX	AZA+CTX	CTX iv
	% of the patients at risk				
上呼吸道感染	25	11	17	14	10
带状疱疹	7	11	33	32	25
出血性膀胱炎	0	0	17	14	0
癌	0	11	17	0	0
肾乳头坏死	8	18	71	53	45

*Austin H, et al. N Engl J Med 1986;314:614-619*

广东省人民医院肾内科 12

### 结 论

静脉用CTX治疗LN同单用高剂量激素比较，能减少ESRD的风险且严重并发症较少。

*Austin H. et al. N Engl J Med 1986;314:614-619*

### 增殖性狼疮肾炎的治疗

- ⊙ 诱导治疗
  - 在使用激素的基础上
  - 标准 CTX
  - Euro-Lupus Nephritis Trial
  - MMF
- ⊙ 维持治疗
  - 小剂量激素激素的基础上
  - CTX
  - AZA
  - MMF

### The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide

*Arthritis Rheumatism 2002;46(8): 2121-2131*

### 目 的

- ⊙ 评价低剂量静脉CTX作为诱导治疗，再给予AZA作为维持治疗，其毒性及有效性。

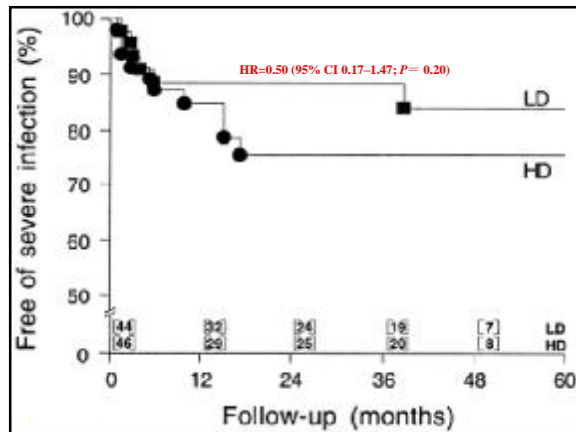
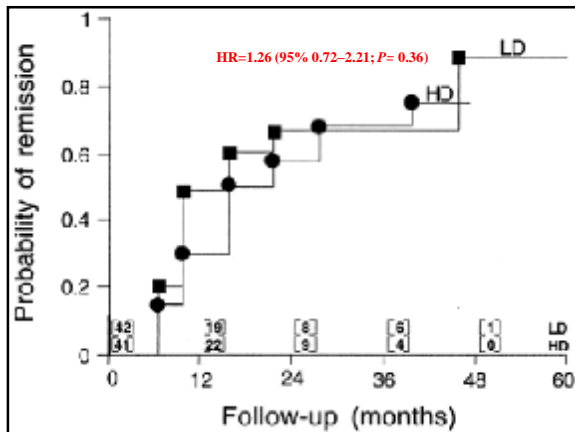
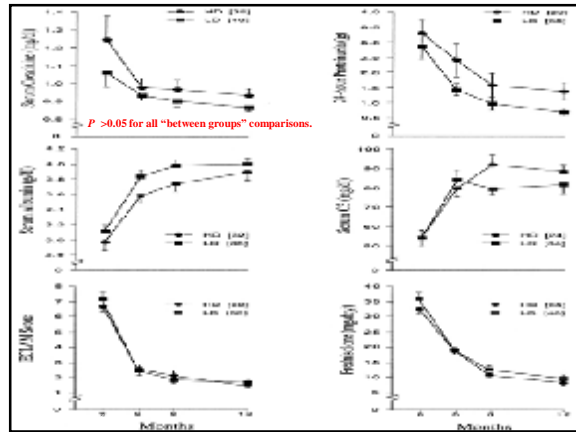
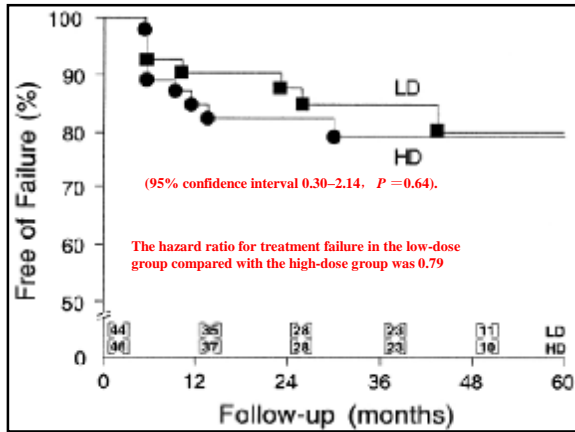
*Arthritis Rheumatism 2002;46(8): 2121-2131*

### 方 法

- ⊙ 本研究是一个多中心，前瞻性临床研究。
- ⊙ 90个增殖性肾炎(WHO III,IV,Vc, Vd)病人随机分组：
- ⊙ 高剂量组：46个病人给予CTX治疗--每月一次，0.5-1g/m<sup>2</sup>，共6次，然后每3月一次，共2次（总量8g）。
- ⊙ 低剂量组：44个病人给予CTX治疗--每2周冲击500mg，共6次（总量3g）。
- ⊙ 2组最后一次用CTX2周后，给予AZA直至41月结束。

*Arthritis Rheumatism 2002;46(8): 2121-2131*

### 结 果



### 结 果

	低剂量CTX组	高剂量CTX组	P值
随访时间 (中位数)	41.3月	41月	NS
治疗失败	16%	20%	NS
肾脏缓解	71%	54%	NS
肾脏损害	27%	29%	NS

尽管严重感染在高剂量CTX组是低剂量CTX组两倍，但这种差别无统计学意义。

血肌酐水平、白蛋白、C3、24小时尿蛋白，疾病活动指数在治疗的第一年在两组中均显著改善。

*Arthritis Rheumatism* 2002,46(8): 2121-2131

广东省人民医院肾内科

23

### 结 论

欧洲狼疮肾炎研究结果提示在**欧洲**SLE病人伴有增殖性肾炎患者，低剂量CTX(累积3g)诱导缓解后，接着AZA维持，其效果与高剂量CTX效果相似。

*Arthritis Rheumatism* 2002,46(8): 2121-2131

广东省人民医院肾内科

24

### 增殖性狼疮肾炎的治疗

- ④ 诱导治疗
  - 在使用激素的基础上
  - 标准 CTX
  - Euro-Lupus Nephritis Trial
  - MMF
- ⑤ 维持治疗
  - 小剂量激素的基础上
  - CTX
  - AZA
  - MMF

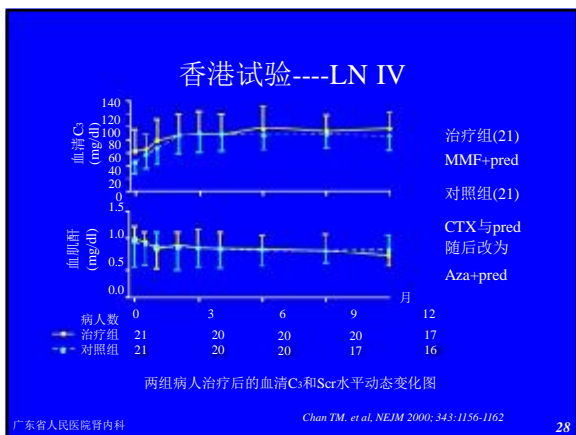
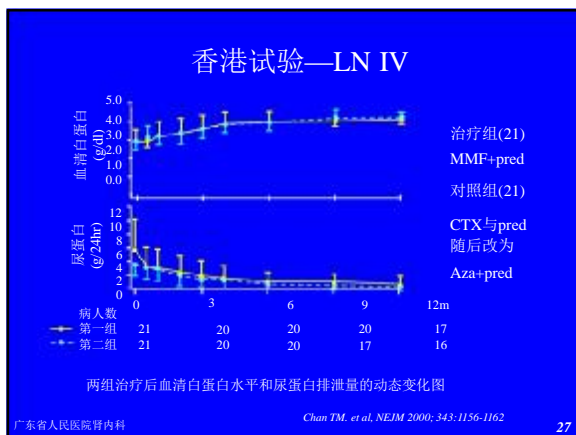
广东省人民医院肾内科 25

### MMF vs. 环磷酰胺 用于 IV LN的对照研究

对照组 (21例) :      CTX 2.5mg/kg/d 6个月 then  
AZA 1.5-2mg/kg/d 6个月  
Prednisone(0.8mg/kg) X 12月

治疗组 (21例) :      MMF 1g bid 6个月 then  
MMF 0.5g bid 6个月  
Prednisone(0.8mg/kg) X 12月

广东省人民医院肾内科 26  
*Chan TM, et al, NEJM 2000; 343:1156-1162*



### 香港试验—治疗结果

	治疗组 (N=21)		对照组 (N=21)		组间差异† % (95% CI)	P值
	NO.	% (95% CI)	NO.	% (95% CI)		
CTX	17	81(58-95)	16	76(53-92)	5(-20-30)	1.00
MMF	3	14	3	14	0(-21-21)	1.00
治疗失败	1	5	2	10	-5(-21-11)	1.00
复发‡	3	15	2	11	4(-16-25)	1.00
治疗中断	1	5	1	5	0(-13-13)	1.00
死亡	0		2	10	-10(-22-3)	0.49

	诊断后的周数		周(95% CI)		P值
	17±11	22±11	-5(-13-2)	0.13	
达到缓解的时间	17±11	22±11	-5(-13-2)	0.13	
达到RRR的时间	16±14	14±3	2(-28-32)	0.81	
复发时间§	37,42,42	36,42	1.3(-8.5-11.2)	0.70	

† 组间差异用治疗组数值减去对照组表示； ‡ 两组能够提供资料的患者人数分别为2人和19人 § 针对具体患者列出了数据。组间差异以平均值表示。

广东省人民医院肾内科 29

### 香港试验—副作用

副作用	治疗组 (N=21)		对照组 (N=21)		P值
	NO.	% (95% CI)	NO.	% (95% CI)	
感染	4	19(5-42)	7	33(15-57)	0.29
发生起数	6		10		0.45
呼吸道感染*	4	67	5	50	0.63
结核	0		1	10	1.00
泌尿道感染	0		2	20	0.50
带状疱疹	2	33	2	20	0.60
其他					
白细胞减少症	0		2	10	0.49
脱发	0		4	19	0.11
腹泻	0		1	5	0.80
腹泻	1	5	0		1.00
死亡	0		2	10	0.49

\* 除感染发生的次数和类型外，表内数值均指病人人数。  
† 治疗组和对照组能够提供资料的患者人数分别为6人和10人。  
‡ 治疗组和对照组分别有15人和13人处于绝经前状态。

广东省人民医院肾内科 30  
*Chan TM, et al, NEJM 2000; 343:1156-1162*

### 香港试验一小结

- 在12个月MMF+强的松的疗程中:  
 CR 81% ; PR 14%  
 在12个月末, 无一人发生肾功能恶化  
 MMF是治疗弥漫增生型狼疮性肾炎的有效措施。
- 对病情较严重的患者, **MMF**的疗效与其它传统方法的疗效相当。
- 在本试验中, 仅环磷酰胺组出现了脱发(19%)、闭经(23%)和死亡(10%), 显示**MMF**对骨髓造血更耐受。

Chau TM, et al. NEJM 2000; 343:1156-1162

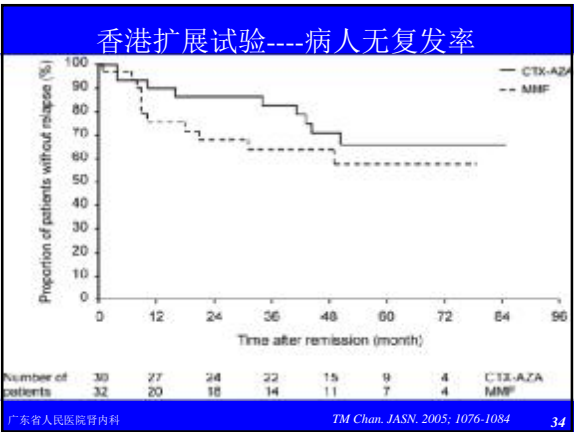
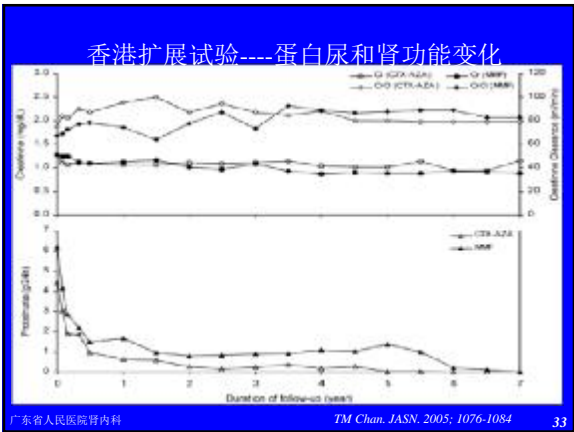
31

### 香港扩展试验

病例数	62 (32MMF,30CTX-AZA)
年龄 (岁)	39.9±10.0
女/男	52/10
平均随访时间 (月)	62.8
血Cr基础值 (umol/L)	112.9±57.0
血白蛋白 (g/L)	27.5±5.4
蛋白尿 (g/24h)	5.32±3.94
急性指数	8.8±2.7
慢性指数	3.2±2.4

TM Chan, J Am Soc Nephrol 16: 1076-1084, 2005

32



### 香港扩展试验---结果

	MMF	CTX-AZA	P值
完全缓解	75%	77%	NS
部分缓解	25%	23%	NS
感染	13%	40%	0.013
高住院感染	6%	30%	0.014
累积复发率	34%	30%	NS

TM Chan, JASN, 2005; 1076-1084

35

### 香港扩展试验---结论

MMF和糖皮质激素组成的治疗方案具有CTX  
治疗方案同等的疗效而不良反应更少

TM Chan, JASN, 2005; 1076-1084  
TM Chan, Lupus, 2005; 14(suppl 1):s27-s32

36

### MMF与IVCY对重症LN诱导治疗

- 多中心，随机，开放，对照
- 活动性狼疮肾炎 (WHO Class III, IV, or V)
  - 美国12个州，19个肾脏病中心，患者140例，平行对照
  - 1999年12月至2003年10月
- 目的：比较MMF和CTX在重症活动性LN诱导治疗中的有效性和安全性
- MMF组：1.0/天起始，加至1M天, N=71
- IVCY组：0.5-1.0/月/m<sup>2</sup>, N=69
- 二组激素使用相同
- 如12周时未达到30%改善，交叉至另一组
- 24周随访

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 37

### 患者基线资料

	MMF (N=71)	IVCY (N=69)	p
年龄 (岁)	32.5 ± 10.0	31.0 ± 9.0	0.35
女性	61 (86%)	65 (94%)	0.10
种族			0.38
黑人	43 (61%)	36 (52%)	0.32
白人	12 (17%)	12 (17%)	0.94
西班牙	10 (14%)	18 (26%)	0.08
黄种人	6 (8%)	2 (3%)	0.26
病程 (月)	43.72 ± 66.88	58.70 ± 80.64	

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 38

### 肾脏实验室检查

	MMF (N=71)	IVCY (N=69)	p
血肌酐 (mg/dl)	1.06 ± 0.52	1.08 ± 0.49	0.84
No. of Scr 1.3-1.9	8 (11%)	14 (20%)	
No. of Scr ≥2.0	4 (6%)	5 (7%)	
尿蛋白 (g/d)	4.06 ± 3.14	4.41 ± 3.51	0.54
No. of NS	30 (42%)	32 (46%)	0.62
Urine sediment			
RBC/hpf	24.1 ± 50.3	33.2 ± 115.5	0.56
WBC/hpf	12.6 ± 23.5	10.3 ± 17.3	0.51
血白蛋白 (g/dl)	2.81 ± 0.95	2.69 ± 0.56	0.36

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 39

### 病理分类

	MMF (n=71)	IVC (n=69)
Proliferative		
Class IV	39	37
Class III	11	11
Membranous (Class V)	14	13
Mixed Proliferative and Membranous	7	8

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 40

### 临床缓解率 (MMF vs IVC)

Response Category	MMF (n)	IVC (n)	p-value
Complete Remission	16/71	4/69	p=0.005
Partial Remission	21/71	17/69	p=NS
Complete + Partial Remission	37/71	21/69	p=0.006

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 41

### 副作用

- 感染率相同，但重度感染均发生在IVC组
- IVC组 3 例死亡
- 胃肠道反应：
  - MMF 14
  - IVC 21
- 早期撤换：
  - MMF 6
  - IVC 10
- 完成治疗 (24W时)：
  - MMF 52/66 (79.79%)
  - IVC 38/64 (59.38%)
  - P=0.017**

Ginzler EM, et al. *New Engl J Med* 2005, 353(21): 2219-28

广东省人民医院肾内科 42

### 结 论

- Ø 与标准IVCY方案相比：MMF对重症LN 诱导缓解更为有效
- Ø MMF重症感染率更少，依从性及耐受性更好

评价：1.种族：对CTX反应好的黄种人只占3%，对CTX反应不好的黑种人占52%；2.剂量：MMF用到3g/d，黄种人不能用如此大的剂量；3.设计：CTX组脱落率太高，p<0.05；4.病理：非IV型LN占比例太高。故此结论有争议。

广东省人民医院肾内科 *Ginzler EM, et al. New Engl J Med 2005, 353(21): 2219-28* 43

### 诱导治疗：MMF诱导治疗

2007年，ASPREVA狼疮治疗研究（ALMS）诱导阶段结果显示：该临床试验没有证明MMF诱导治疗效果优于静脉CTX这一主要目标。但在非高加索人和非亚洲人（如黑人和西班牙族裔）组中，MMF组的疗效优于静脉CTX组。

MMF和CTX  
在非高加索人和非亚洲人中的疗效比较

组别	患者百分比
MMF组	~65%
CTX组	~45%

广东省人民医院肾内科 44

### MMF和CTX在诱导治疗中的对比

- Ø 必须强调糖皮质激素的重要性，因为在治疗的最初6个月内获得的大部分疗效都归功于皮质激素。
- Ø 在重视皮质激素对LN患者作用的同时，循证医学显示：在高加索/亚洲人中，MMF至少与CTX同样有效；在非高加索/非亚洲人中，MMF的疗效优于CTX。在非对照临床试验中，MMF显示出不低于静脉CTX的疗效。
- Ø 临床实践提示：MMF比NIH静脉CTX更为安全（无卵巢毒性）。
- Ø 对免疫抑制治疗的早期应答被认为是预示患者长期肾结局良好的最佳预测因子
- Ø 患者在治疗3-6个月若没有出现满意的反应，则应该换用替代药物（如：用MMF替代静脉CTX）进行诱导治疗，反之亦然。
- Ø 尽管这种变通的治疗方法未得到循证医学证据的支持，但该方案可以挽救处于疾病早期、被视为“机会窗口”的患者。

广东省人民医院肾内科 45

### MMF和CTX在诱导治疗中的对比

对患者的临床治疗需要用药个体化：

- Ø 对非高加索/非亚洲患者，较适合使用MMF（众所周知，经ALMS证实：黑人对静脉CTX相对抵抗）；
- Ø 对希望未来怀孕的年轻妇女来说，也较宜选用MMF，因为她们若退而选择烷基类药物（CTX），药物可能会影响她们的生育能力。

广东省人民医院肾内科 46

### 增殖性狼疮肾炎的治疗

- Ø 诱导治疗  
在使用激素的基础上  
标准CTX  
Euro-Lupus Nephritis Trial  
MMF
- Ø 维持治疗  
小剂量激素的基础上  
CTX  
AZA  
MMF

广东省人民医院肾内科 47

### III型和IV型LN的初始治疗

Regimens	A. NIH	B. Euro-Lupus	C. Oral cyclophosphamide	D. MMF
Cyclophosphamide	iv, cyclophosphamide 1.1-1.3 gm/m <sup>2</sup> monthly for 6 months	iv, cyclophosphamide 500mg every 2 weeks for 6 months	Oral cyclophosphamide 1.0-1.5 mg/kg/d treatment dose (50 mg/d) for 3-4 months	—
MMF	—	—	—	MMF up to 3 g/d for 6 months
Benefit shown by RCT in proliferative LN	Yes	Yes	No	No
Benefit shown by RCT in severe proliferative LN	Yes	Unclear	Unclear	Unclear
Comments	Effective in whites, Blacks, Hispanics, Chinese	Effective in whites, Hispanics, Chinese	Effective in whites, blacks, Chinese; may be suboptimal and lower cost than iv, cyclophosphamide	Effective in whites, blacks, Hispanics, Chinese; high cost

LL, low-dose; MMF, mycophenolate mofetil; RCT, randomized controlled trial.  
 A, oral prednisone 1 mg/kg/d up to 10-12 mg/kg/d, tapering over 6-12 months according to clinical response.  
 B, iv, methylprednisolone 500 mg, 3 consecutive daily infusions, for 3 weeks.

广东省人民医院肾内科 *KDIGO 2012* 48

### III型和IV型LN的初始治疗

12.3.2: We suggest that, if patients have worsening LN (rising SCr, worsening proteinuria) during the first 3 months of treatment, a change be made to an alternative recommended initial therapy, or a repeat kidney biopsy be performed to guide further treatment. (2D)

12.3.2: 在头3个月治疗期间, 如果患者LN恶化(SCr升高, 蛋白尿加重) 改为另一种推荐的初始治疗, 或重复肾活检以指导进一步的治疗。(2D) 建议

广东省人民医院肾内科 *KDIGO 2012* 49

### 增殖性狼疮肾炎的治疗

- 诱导治疗
  - 在使用激素的基础上
  - 标准 CTX
  - Euro-Lupus Nephritis Trial
  - MMF
- 维持治疗
  - 小剂量激素的基础上
  - CTX
  - AZA
  - MMF

广东省人民医院肾内科 50

### 迈阿密试验——维持治疗

- 单中心、随机、开放对照临床研究
- 目的: 比较MMF, CTX, Aza在维持治疗中的有效性和安全性
- 59例患者: III型12例; IV型46例; V型1例
- 试验方案
  - 诱导治疗: CTX 0.5-1.0g/m<sup>2</sup>/qm, ×5-7月  
pred 0.6±0.3mg/kg/d (1-3月); 0.3±0.2mg/kg/d (4-6月)
  - 维持治疗: 1-3月 均合并pred 0.04-0.24mg/kg/d
    - 1. IV CTX 0.5-1.0 g/m<sup>2</sup>, 1次/3月 n=20
    - 2. AZA 口服 1-3 mg/kg/d n=19
    - 3. MMF 口服 0.5-3.0 g/d n=20
- 终点: 死亡, ESRD, 复发

Contreras et al. *NEJM 350(10):971,2004*

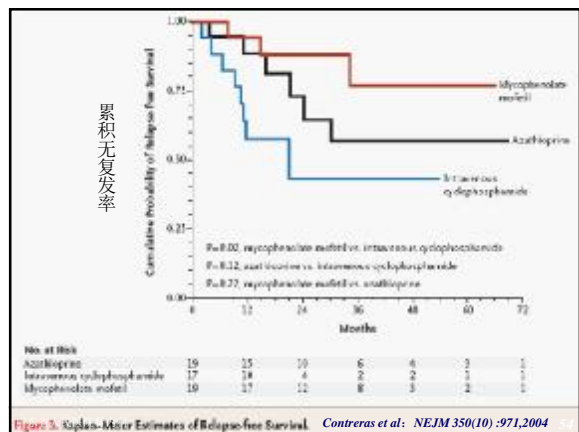
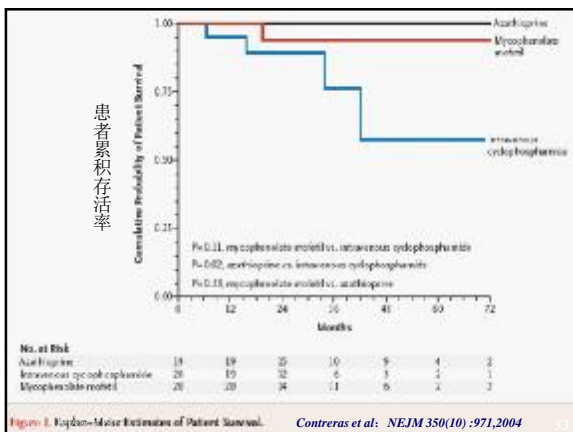
广东省人民医院肾内科 51

### 入选患者一般情况

	诱导治疗前			维持治疗前		
	AZA (N=19)	CTX (N=20)	MMF (N=20)	AZA (N=19)	CTX (N=20)	MMF (N=20)
年龄(岁)	33±10	33±12	32±11	—	—	—
WHO分类(no)						
III	6	2	4	—	—	—
IV	13	17	16	—	—	—
Vb	—	1	—	—	—	—
活动分数	7.5±4.8	8.4±5.3	9±6.1	—	—	—
慢性指数	3.2±2.8	1.9±1.5	3.8±2.8	—	—	—
肾病综合征(no)	14	12	12	3	3	2
血白蛋白(mg/dl)	2.7±0.7	2.7±0.7	2.7±0.7	3.5±0.5	3.4±0.5	3.3±0.5
血肌酐(mg/dl)	1.7±1.6	1.5±1.2	1.6±1.1	0.96±0.5	0.97±0.5	1.16±0.7
蛋白/肌酐比值	5.7±4.6	5.0±3.8	4.7±4.3	1.3±1.4	2.3±3.8	1.5±2.4

Contreras et al. *NEJM 350(10):971,2004*

广东省人民医院肾内科 52



### 迈阿密试验—副作用

副作用	AZA	MMF	CTX
感染	29	32	77 *†
肺炎	2	2	15 *
脓毒血症伴菌血症	0	0	8
脑膜炎	0	0	3
泌尿道感染	2	10	3
带状疱疹	4	6	17 *

\* P<0.05 CTX vs AZA; † P<0.05 CTX vs MMF

Contreras et al: NEJM 350(10):971,2004

广东省人民医院肾内科 55

### 迈阿密试验—副作用

副作用	AZA	MMF	CTX
闭经	8	6	32 *†
白细胞减少	6	2	10
恶心	7	14	65 *†
呕吐	4	10	55 *†
腹泻	9	12	12

\* P<0.05 CTX vs AZA; † P<0.05 CTX vs MMF

Contreras et al: NEJM 350(10):971,2004

广东省人民医院肾内科 56

### 迈阿密试验-维持期住院率

组别	住院率 (住院天/病人/年)	P值 vsIVCTX
IVCT X	10	
AZA	1	<0.028
MMF	1	<0.007

Contreras et al: NEJM 350(10):971,2004


广东省人民医院肾内科 57

### 迈阿密试验—小结

- Ø IVCTX每月冲击诱导缓解率83%
- Ø 缓解期IVCTX复发率远高于MMF (43% vs 8%)
- Ø MMF及AZA用于维持治疗比IVCTX住院天数、感染率、闭经、恶心呕吐明显降低
- Ø 维持期用MMF或AZA对预防ESRD同IVCTX同样有效

Contreras et al: NEJM 350(10):971,2004

广东省人民医院肾内科 58



### III型和IV型LN的维持治疗

12.4: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—maintenance therapy

12.4.1: We recommend that, after initial therapy is complete, patients with class III and IV LN receive maintenance therapy with azathioprine (1.5–2.5 mg/kg/d) or MMF (1–2 g/d in divided doses), and low-dose oral corticosteroids (≤10 mg/d prednisone equivalent). (1B)

12.4: III型LN (局灶LN) 和IV型LN (弥漫LN) -维持治疗

12.4.1: 初始治疗完成后, III型LN和IV型LN患者接受维持治疗, 使用硫唑嘌呤 (1.5-2.5mg/kg/d) 或MMF (1-2g/d, 用分次剂量), 联合低剂量口服糖皮质激素 (≤10 mg/d 强的松剂量)。 (1B) 推荐

KDIGO 2012 59

广东省人民医院肾内科



### III型和IV型LN的维持治疗

12.4.2: We suggest that CNIs with low-dose corticosteroids be used for maintenance therapy in patients who are intolerant of MMF and azathioprine. (2C)

12.4.2: 不能耐受MMF和硫唑嘌呤的患者, CNIs联合低剂量糖皮质激素治疗。 (2C) 建议

KDIGO 2012 60

广东省人民医院肾内科



### III型和IV型LN的维持治疗

12.4.3: We suggest that, after complete remission is achieved, maintenance therapy be continued for at least 1 year before consideration is given to tapering the immunosuppression. (2D)

12.4.3: 达到完全缓解后, 在考虑免疫抑制剂减量前, 维持治疗至少持续一年。(2D) 建议

广东省人民医院肾内科 KDIGO 2012 61




### III型和IV型LN的维持治疗

12.4.4: If complete remission has not been achieved after 12 months of maintenance therapy, consider performing a repeat kidney biopsy before determining if a change in therapy is indicated. (Not Graded)

12.4.4: 如果维持治疗12个月还没有达到完全缓解, 在决定是否改变治疗方案前, 应考虑重复肾活检。(未分级)

广东省人民医院肾内科 KDIGO 2012 62



### III型和IV型LN的维持治疗

12.4.5: While maintenance therapy is being tapered, if kidney function deteriorates and/or proteinuria worsens, we suggest that treatment be increased to the previous level of immunosuppression that controlled the LN. (2D)

12.4.5: 维持治疗减量期间, 如果肾功能恶化和/或蛋白尿加重, 免疫抑制剂的剂量增加到之前可以控制LN的剂量。(2D) 建议

广东省人民医院肾内科 KDIGO 2012 63

### MMF or AZA?

在一项回顾性分析中显示, AZA治疗的LN患者, 复发患者中80%有炎症损伤。  
*El Hachimi, et al. Lupus 2003; 12: 692-696.*

在Euro-Lupus Nephritis Trial, 尽管在使用AZA, 患者在12-44周复发。  
*Lupus (2008) 17, 426-430*

广东省人民医院肾内科 64


### MMF or AZA?

比较MMF与AZA维持治疗的2个临床试验: MAINTAIN和ALMS。

MAINTAIN是基于欧洲人小剂量CTX诱导缓解后比较2种药物的研究。

ALMS 是在使用MMF或NIH i.v.CTX诱导缓解后, 随机分组比较MMF与AZA维持治疗效果的临床试验。  
*Lupus (2008) 17, 426-430*

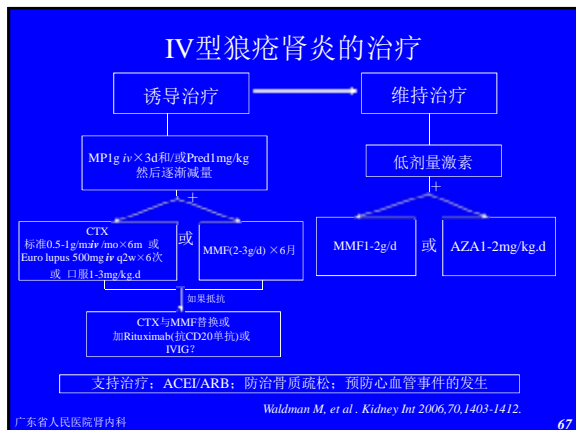
广东省人民医院肾内科 65



### MMF维持期相关研究

- MAINTAIN试验 (高加索人群)  
诱导期选择小剂量CYC, 维持期MMF vs AZA  
主要终点是肾病复发  
随访3年, MMF与AZA等效
- ALMS研究  
随访3年, 治疗失败发生率, MMF组16%, AZA组32%  
MMF优于AZA, 与诱导治疗、患者种族无关
- 黑人、西班牙人研究中, 随访72个月后, 与CYC组相比, MMF组经历更少的不良事件, 达到死亡或CKD终点的可能性更小。

广东省人民医院肾内科 66



广东省人民医院肾内科

67

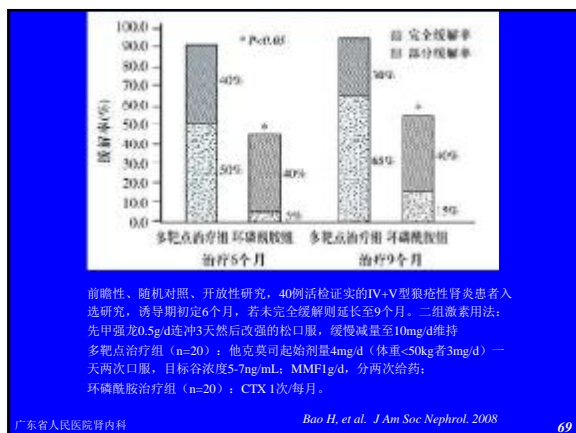
### 病理V型、III+V型或IV+V型治疗方案

多靶点治疗:  
冲击+口服小剂量激素  
半量MMF  
半量FK506 } 联合治疗

广东省人民医院肾内科

广东省人民医院肾内科

68



广东省人民医院肾内科

69

### 难治性LN的治疗

12.9.3: We suggest that nonresponders who have failed more than one of the recommended initial regimens (see Section 12.3) may be considered for treatment with rituximab, i.v. immunoglobulin, or CNIs. (2D)

12.9.3: 经推荐的多种初始方案治疗失败的无反应患者, 可考虑利妥昔单抗、静脉注射丙种球蛋白或CNIs治疗。(2D)。建议

广东省人民医院肾内科

广东省人民医院肾内科

KDIGO 2012

70

### 病理V型、III+V型或IV+V型治疗方案

中国小型RCT比较他克莫司 (4 mg/d) + MMF (1 g/d) + 激素 vs. IV-CYC + 激素 用于Class IV + V LN

6个月缓解率多靶点治疗90% vs CYC组45% (P=0.002)

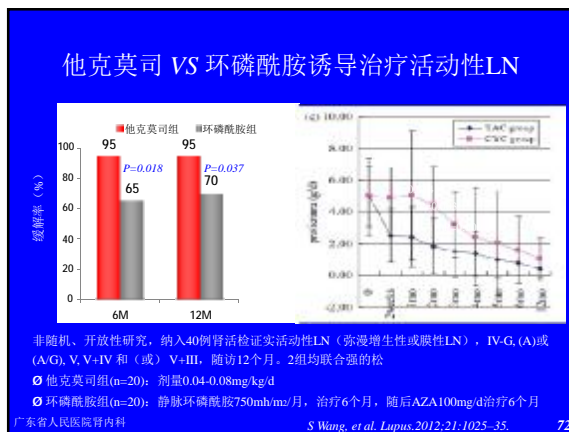
尚未评估其他人种

目前国内多中心临床试验已完成, 等待试验结果发表

广东省人民医院肾内科

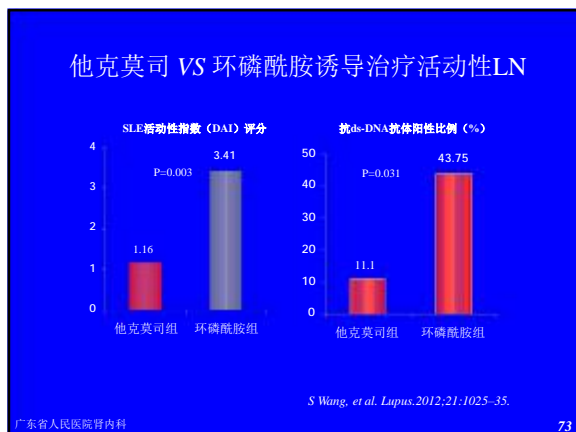
广东省人民医院肾内科

71



广东省人民医院肾内科

72



## 特殊类型的狼疮性肾炎临床病理特点

曾彩虹

南京军区南京总医院, 国家肾脏疾病临床医学研究中心 210002

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)最常见的合并症,循环或原位形成免疫复合物沉积于肾小球导致肾小球固有细胞增生和损伤、毛细血管基底膜破坏和炎症细胞浸润。LN的病理改变多样,经历多种分型演变,目前最常采用的是2003年ISN/RPS分型标准。SLE还可引起一些特殊的肾脏病理改变,包括SLE相关的血栓栓塞性微血管病(Thrombotic Microangiopathies, SLE-TMA)和狼疮足细胞病(lupus podocytopathy)。此外,SLE患者也可出现非LN的病理改变或LN与其他肾脏疾病合并存在的情况。

### 一、SLE-TMA

TMA是一类由不同原因导致血管内皮损伤,造成各种微血管病变,继而引起相关脏器微循环障碍的临床病理综合征。TMA的病因复杂多样,包括溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)等,SLE是继发性原因之一。TMA的临床表现包括微血管病性溶血性贫血、血小板下降、发热及脏器损害(特别是肾脏损害及神经系统异常),与SLE导致的血液系统、肾脏及神经系统损害难以区分,因而缺乏特异性,易被临床忽视。既往有关SLE-TMA的报道多为小样本研究,发病率2.2%至24.3%不等,南京军区南京总医院数据显示经肾活检证实SLE-TMA的发生率为4.6-6.5%。不同病理类型中TMA的发生率亦不同,以IV型(11.9%)及IV+V型(8.7%)发生率最高。SLE-TMA发病机制复杂,多种因素参与其中,可能与SLE相关的多种自身抗体如抗ADAMTS13抗体、抗磷脂抗体(APL)及补体异常活化有关。

目前关于TMA的临床诊断标准包括微血管病性溶血性贫血、血小板下降,同时合并发热、神经系统异常及肾脏损伤其中一项即可。由于SLE患者可同时出现上述临床表现,因而该临床诊断的特异性并不强,且容易被临床医师忽略。SLE-TMA肾功能受损、高血压比较常见,患者出现大量蛋白尿,部分患者出现肉眼血尿及肺动脉高压。伴有TMA的LN肾功能损害严重,治疗初期半数患者需要肾脏替代治疗。传统治疗方案包括激素联合静脉环磷酰胺冲击疗法(IV-CTX)或吗替麦考酚酯(MMF),治疗缓解率明显低于不伴TMA的LN患者,预后差。南京军区南京总医院的研究发现SLE-TMA组5年、10年肾脏生存率分别为71.5%、48.7%,无TMA组分别为94.2%、89.6%( $P<0.001$ )。而且TMA是LN进展为ESRD的独立危险因素。应早期诊断,积极加以治疗。

SLE-TMA病理表现以微血管内皮损伤和血栓形成为基础病变,不仅可以累及肾小球毛细血管袢,还可累及肾间质小动脉,表现为血管内皮细胞肿胀、剥脱,内膜下粘液样水肿,腔内血栓形成,及腔内及内膜下红细胞碎片。SLE导致的TMA可独立存在,但绝大部分与免疫复合物沉积造成的LN并存(LN-TMA),造成LN病理改变的复杂化。

### 二、狼疮足细胞病

狼疮足细胞病是近年来才逐渐被认识的一种特殊的狼疮性肾炎,其临床大多表现为NS,可伴少量镜下血尿,常合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),免疫荧光仅见免疫复合物在系膜区沉积,而并无明显的血管袢沉积,电镜下突出表现为肾小球足细胞足突广泛融合,可见系膜区电子致密物沉积,与微小病变(minimal change disease, MCD)类似,也有报道病理改变呈系膜增生或局灶节段肾小球硬化(focal segmental glomerulonephritis, FSGS),甚至塌陷型FSGS,既往

多被归入 II 型 LN，或被称为 SLE 或 II 型 LN 合并特发性 MCD。但近年研究认为狼疮患者的这种肾脏病变并非是合并 MCD，而是与 SLE 本身有关。目前认为系膜区电子致密物沉积与足细胞病变和蛋白尿程度无直接关系，足细胞损伤也非免疫复合物介导，而可能与 T 细胞功能异常有关。

南京军区南京总院 104 例 SLE-TMA (SLE 1580 例) 数据显示肾功能受损是常见表现，高达 89.4%，，中位血肌酐为 306(154,491)umol/l，51 例(49.0%)需要肾脏替代治疗。43.3%的患者出现肉眼血尿，65.0%的患者出现大量蛋白尿，中位尿蛋白水平为 4.4(2.6, 6.8)g/24h。高血压的发生率高达 94.2%，中位平均动脉压为 127(113~137)mmHg。抗磷脂抗体阳性共 47 例(45.2%)，其中 ACL 阳性 33 例(31.7%)，LA 阳性 19 例(19.8%)，A- $\beta$ 2GP1 阳性 6 例(12.2%)。59 例患者中 8 例(13.6%)ADAMTS13 活性下降，49 例患者中 10 例(20.4%)存在 ADAMTS13 抗体，其中 2 例同时存在 ADAMTS13 抗体及活性下降。本组患者肺动脉高压的发生率高，达 42.2%。

伴有 TMA 的 LN 肾功能损害严重，治疗初期半数患者需要肾脏替代治疗。传统治疗方案包括激素联合静脉环磷酰胺冲击疗法(IV-CTX)或吗替麦考酚酯(MMF)，治疗缓解率明显低于不伴 TMA 的 LN 患者，预后差。

既往文献报道的 SLE 相关 TMA 多为小样本研究，发生率差异较大，2.2%至 24.3%<sup>[20-23]</sup>，与部分研究以临床指标作为 TMA 诊断标准，部分研究以伴有 LN 的 TMA 病变为研究主体有关，本研究中所有患者均经肾活检证实为 LN-TMA 病变，发生率为 6.5%。我们发现，不同病理类型中 TMA 的发生率亦不同，以 IV 型及 IV+V 型发生率最高。提示 TMA 最常与 IV 型和 IV+V 型 LN 并存。

SLE-TMA 发病机制复杂，多种因素参与其中，可能与 SLE 相关的多种自身抗体如抗 ADAMTS13 抗体、抗磷脂抗体(APL)及补体异常活化有关。ADAMTS13 为血友病因子(vWF)裂解酶，ADAMTS13 基因缺陷或存在抗 ADAMTS13 抗体可导致 ADAMTS13 活性下降，vWF 不能被正常裂解，进而形成超大的多聚体，这种多聚体在血流剪切力的作用下展开延伸，激活血小板，导致血小板聚集形成微血栓。近年的研究发现，SLE 患者体内存在的抗 ADAMTS13 抑制性自身抗体导致其活性下降可能与 TMA 发病相关<sup>[24-26]</sup>，Jiang 等<sup>[27]</sup>分析了 1999-2011 年报道的 105 例 SLE-TMA 患者，其中抗 ADAMTS13 抗体阳性率高达 91.7%，且 ADAMTS13 活性严重下降(<5%)的发生率达 40.6%。本研究中，抗 ADAMTS13 抗体阳性率为 20.4%，ADAMTS13 活性下降比例为 13.6%，均低于既往报道，可能与本研究中并非所有患者均检测 ADAMTS13 活性及抗体有关，同时也提示我们，可能存在其他的机制导致 TMA 的发生。

抗磷脂抗体(APL)是一组针对磷脂或磷脂蛋白复合物的异质性自身抗体的总称，实验室的常规检测包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物及抗  $\beta$ 2 糖蛋白 1。APL 可激活内皮细胞及血小板，通过抑制蛋白 C/蛋白 S、抗凝血酶 III 及纤溶系统导致促凝血状态，进而形成微血栓<sup>[28]</sup>。此外，Pierangeli 等<sup>[29]</sup>发现补体参与了 APL 诱导的血栓形成，在 C3/C5 缺陷的小鼠体内 APL 并不能诱导其血栓形成，Nangaku 等<sup>[30]</sup>发现抑制 C5b-9(膜攻击复合物)能有效阻止 TMA 的发生。本研究中 APL 阳性率为 46%，高于以往报道<sup>[22, 23]</sup>，进一步分析我们发现，与 ADAMTS13 活性下降或抗体阳性的患者相比，APL 阳性的患者 LN 病程更长、病理慢性化指数更高、预后更差，但并未发现统计学差异。

近年的研究表明，补体参与 LN-TMA 的发病并不依赖 APL。Danielle<sup>[31]</sup>及 Shen<sup>[32]</sup>发现 LN 中伴有肾小球 C4d 沉积的患者更容易发生 TMA，提示补体经典途径活化可能参与 LN-TMA 发病。H 因子是补体旁路途经重要的调节因子，目前已明确 H 因子活性下降(H 因子基因突变或出现抑制性 H 因子自身抗体)参与了原发性 TMA 的发病，Foltyn 等<sup>[33]</sup>发现抗补体 H 因子抗体同样存在于自身免疫性疾病中，其中 SLE 患者体内抗 H 因子抗体的阳性率为 6.7%。Di Song 等<sup>[23]</sup>发现在 LN-TMA 患者中，接近半数的患者有 H 因子活性下降，H 因子活性下降伴动脉 C4d 沉积的患者预后更差，以上结果均提示补体的异常活化(经典途径或旁路途经)在 LN-TMA 的发病中起到了一定的作用。

与既往研究一致,本组患者中肾脏损害突出,89.4%的患者出现急性肾损伤,近半数需要肾脏替代治疗,肾组织病理示活动性病变与慢性化病变并存,对治疗的反应性差,大部分患者仅能获得部分缓解,完全缓解率低,1年、3年肾存活率明显低于既往不伴TMA的LN患者的报道<sup>[34]</sup>,我们发现不同病理类型预后不一,以IV+V型预后最差。因此,强调早期诊断、积极干预的必要性。目前关于TMA的临床诊断标准包括微血管病性溶血性贫血、血小板下降,同时合并发热、神经系统异常及肾脏损伤其中一项即可。由于SLE患者可同时出现上述临床表现,因而该临床诊断的特异性并不强,且容易被临床医师忽略。对于出现上述临床表现的SLE患者,建议积极创造条件,尽早行肾活检明确是否存在TMA病变。本中心张涛等<sup>[35]</sup>提出血小板、乳酸脱氢酶、血清肌酐及ADAMTS13活性这4个实验室指标用于血栓性微血管病血清标志物的诊断模型,对157例疑似有TMA病变的SLE患者进行验证发现,诊断模型预测TMA病变的曲线下面积达0.852,敏感度为83.3%,特异度为73%,为临床提供了无创的TMA诊断方法,但仍需前瞻性的队列研究进一步验证其实用性。

本组患者肺动脉高压的发生率高,达42.2%,既往文献中关于LN-TMA肺动脉高压的报道较少,Kwok SK等<sup>[20]</sup>报道的PAH发生率为15.2%,明显低于本组患者,而目前我国报道的SLE相关PAH的发病率仅为3.8%<sup>[36]</sup>。多种机制可引起SLE相关PAH患者肺血管阻力增加,其中TMA患者体内的血栓前状态、微血栓形成及内皮细胞损伤均可累及肺部血管导致PAH的发生;既往文献报道APL为SLE患者发生PAH的独立危险因素<sup>[37]</sup>,我们进一步分析发现APL阳性与阴性组PAH发生率无明显差异,提示APL并非LN-TMA患者出现PAH的关键因素。由于SLE相关PAH起病隐匿,进展快,预后不佳,我们建议临床疑似SLE-TMA的患者尽早完善肺动脉压筛查。需要指出的是本文中所有患者肺动脉压均为同一有经验的超声医师根据三尖瓣返流速度推算,以>36mmHg为拟诊PAH的标准<sup>[8]</sup>,未行右心导管确诊,可能对其发生率存在一定影响。

LN-TMA患者常规免疫抑制剂治疗疗效不佳。近年来,血浆置换治疗LN-TMA见多个报道,可以有效清除致病抗体、异常的vWF多聚体、细胞因子、TNF- $\alpha$ 及补体代谢产物,同时补充含有生物活性因子的新鲜血浆,改善近期肾脏功能。单独血浆置换或免疫抑制剂治疗LN-TMA患者的缓解率为40-50%,而二者联合治疗可使缓解率升至65.7-90.4%<sup>[27]</sup>。本中心进一步分析了21例免疫抑制剂联合双重血浆置换(DFPP)治疗LN-TMA的患者,以同期未行DFPP治疗的LN-TMA患者为对照,结果提示DFPP联合免疫抑制剂治疗能增加近期摆脱肾脏替代治疗患者的比例,显著改善有严重肾功能损伤患者的远期肾脏存活率。此外,生物制剂如Rituximab<sup>[38, 39]</sup>、Eculizuma<sup>[40]</sup>成功治疗难治性LN-TMA的报道也屡有报道。因此,对于明确LN-TMA的患者,应积极寻找有效地治疗手段以提高肾脏预后,我们建议免疫抑制剂联合血浆置换/DFPP治疗,对于难治复发的患者可以考虑使用其他生物制剂改善患者肾存活率。

## 小结

TMA最常与活动性IV型和IV+V型LN并存,肾功能损伤严重,肺动脉高压发生率高,远期肾脏存活率低。应加强LN伴TMA的早期诊断并寻找有效的治疗手段以提高肾脏预后。

## TMA

血栓性微血管病(Thrombotic Microangiopathies, TMA)是指继发于内皮细胞损伤,伴或不伴血栓形成,以微血管损伤为特征的一组疾病(表1)。由于受累器官损伤的范围和严重程度不同,TMA患者临床表现多样。同时,TMA常继发于一些基础疾病,使临床表现更加复杂和非特异。

## 三、肾脏病理

尽管造成TMA的原因有多种,但其病理表现相似。根据疾病的严重程度和持续时间病理改变有所不同。

### (一) 大体病理

TMA 的肾脏大小因疾病的严重程度和所处阶段, 以及是否存在基础疾病而不同, 体积可正常, 增大或固缩。因急性 HUS 或系统性硬化症肾危象而死亡的病例常见片状或大块的坏死区域。疾病严重时, 肿胀的肾脏可见出血性淤斑, 致使肾皮质外观呈黄色斑点状。TTP 患者可出现双侧肾脏出血性淤斑, 肾盂处更明显。高血压明显伴肾间质纤维化时, 肾脏体积则缩小。通常情况肾脏包膜光滑, 但对于老年患者因高血压引起的动脉和小动脉硬化时, 肾脏表面呈细颗粒状。先兆子痫的尸检肾脏大体标本无特殊发现。

## (二)光镜

TMA 光镜下分急性病变和慢性病变, 可累及肾小球, 肾小管、间质血管(表 5), 同一患者急性和慢性病变可并存。病变轻者仅累及少数肾小球或少数毛细血管袢, 严重者累及所有肾小球, 间质血管和肾小管间质。早期肾小球病变仅累及肾小球毛细血管壁, 毛细血管腔以及系膜区。由于内皮细胞肿胀和内皮下区域增宽, 导致肾小球毛细血管壁增厚, 袢腔狭窄, 严重时袢腔闭塞, 又称无细胞性闭塞, 或肾小球无血性外观。先兆子痫突出表现为内皮细胞肿胀, 肾小球呈“无血性外观”, 肾小球体积增大。而在其它原因所致的 TMA 中, 肾小球体积并无增大。肾小球袢腔内见红细胞碎片, 纤维蛋白和血小板性血栓, 血栓可散在分布, 也可弥漫分布(图 1A)。仅有上述肾小球病变, 而无间质动脉病变则常见于 TTP 的患者, 而先兆子痫的患者则很少出现肾小球袢内血栓。部分患者可出现肾小球袢扩张, 内充满红细胞及红细胞碎片(图 1B), 尤其多见于血管受累严重的患者。袢腔内尚见多形核白细胞, 以 D+HUS 患者更常见 40。

随着病程进展, PAS 和银染色下肾小球基底膜出现节段分层, 在病程后期可累及较多袢(图 2)。早期的系膜病变表现为纤维丝状外观, 伴或不伴纤维蛋白和红细胞碎片, 系膜细胞肿胀、肥大, 有时伴轻度系膜细胞增殖。在骨髓移植和丝裂霉素引起的不典型 HUS 患者中可见到系膜溶解, 而在经典型 D+HUS 和 TTP 中则罕见系膜溶解。系膜溶解的典型表现为系膜细胞或基质溶解, 导致袢和系膜区的锚定消失, 毛细血管袢扩张。早期系膜溶解毛细血管袢扩张不明显, 系膜区模糊, 基质不明显(图 3A)。系膜溶解恢复期, 出现细胞增殖和硬化性病变(图 3B)。TMA 导致血管病变受累严重时, 肾小球出现缺血皱缩(图 4), 节段坏死性肾小球病变仅见于恶性高血压相关的 TMA, 罕见于其它类型的 TMA。而这种坏死性病变往往较局限, 且常与动脉栓塞和/或动脉壁的纤维素样坏死相关。

疾病进展到后期, 肾小球出现慢性化病变: 系膜基质增多, 系膜插入引起肾小球毛细血管壁增厚、分层, 伴细胞增殖, 有时与 MPGN 类似, 需加以鉴别。其它病变还包括肾小球节段硬化, 慢性缺血性肾小球病变, 肾小球 GBM 皱缩、扭曲, 包囊内见 PAS 阴性的胶原基质, 最终导致肾小球缺血性废弃(图 5)。

TMA 还可继发于其它疾病, 如狼疮性肾炎(图 6), 局灶节段性肾小球硬化, IgA 肾病, 少数情况见于新月体肾炎或膜性肾病。在 TMA 的基础上存在基础疾病的病理表现<sup>41-45</sup>。

动脉病变是 TMA 最突出也是最特征性的病理表现。早期内皮细胞肿胀, 内皮下区域增宽、水肿, 致管腔明显狭小, 甚至闭塞(呈粘液样增厚), 血管壁可出现纤维素样坏死, 红细胞及红细胞碎片(图 7)。纤维素样坏死常发生于肾小球的血管极处, 有时纤维蛋白位于肿胀、完整的内皮下区域, 坏死处的袢腔内见血栓形成, 与血管炎的坏死性病变不同, 缺乏炎症细胞的浸润。在愈合期, 坏死处可出现透明变性。栓塞性病变的机化和再通, 有点类似于小的肾小球, 有时被称为“肾小球样”(glomeruloid)结构, 罕见于 HUS/TTP。小叶间动脉常见粘液样内膜增厚, 小动脉内膜肿胀, 红细胞聚集。对于志贺氏菌感染引起的 TMA 患者, 肾小球和间质动脉血栓较常见。

在修复期, 内膜出现肌内膜细胞增殖, 并出现结缔组织纤维增生, 形成典型的葱皮样病变, 进一步造成管腔狭窄, 肾小球缺血(图 8)。不典型的 HUS 和系统性硬化症肾危象时动脉及小动脉病

变广泛且严重。而先兆子痫则仅累及肾小球，缺乏血管病变。对于存在高血压的患者，血管透明变性，内膜增厚，中层肥厚与 TMA 病变并存。

对于血管受累严重的急性期患者，肾小管急性损伤明显，肾小管上皮细胞刷状缘脱落，上皮细胞扁平，上皮细胞坏死（图 9A）。间质水肿，有时伴少量浸润细胞，小灶性梗死，甚至大面积坏死。肾小管腔中可见蛋白管型和红细胞管型。疾病后期出现肾小管萎缩和间质纤维化（图 9B），坏死区域可出现钙化。

### （三）免疫荧光/免疫组化

TMA 免疫荧光无特异性。坏死区域、血栓形成处纤维蛋白染色阳性（图 10）。而 TTP 患者的血栓富含血小板，纤维蛋白染色阴性。部分病例肾小球毛细血管壁 IgM、C3、IgG 阳性，少数情况下可见 IgA。肾小管腔内血栓处纤维蛋白阳性。先兆子痫的患者肾小球系膜区、毛细血管壁、小动脉 IgM 和纤维蛋白阳性，且纤维蛋白阳性程度与疾病活动度相关，一般在产后数月内消失<sup>46</sup>。

### （四）电镜

无论造成 TMA 的病因如何，均具有相似的超微结构特点，因病程和严重性不同而有差异，对于具有基础疾病的患者会出现相应的超微结构改变。

电镜下肾小球毛细血管袢基底膜增厚，基膜内疏松层、内皮下区域增宽，见毛玻璃样无定形的物质，内皮细胞肿胀，有时见细胞插入到内皮下区域（图 11）。严重者内皮细胞从肾小球基底膜剥脱，致肾腔狭小。有时内皮下及肾腔内见破碎的红细胞，肾腔内的血栓为无定形状态，内含纤维蛋白、血小板、破碎的红细胞和炎症细胞（图 12, 13, 14）。在肾腔内、内皮下区域也见血小板及血小板碎片，系膜区基质肿胀，系膜区见电子致密的、细颗粒状或纤维性物质在内皮下区域。见系膜溶解和足突融合。后期基膜出现扭曲，或分层，伴或不伴系膜插入。动脉内皮细胞病变与肾小球病变相似，内皮细胞肿胀，内膜增厚，内皮下区域见电子透亮区（图 15, 16），内含致密物和纤维蛋白，动脉腔内见血栓，内含血小板，电子致密的颗粒状物。晚期内膜增厚，内膜肌内膜细胞和细胞外基质聚集。

狼疮足细胞病（*lupus podocytopathy*）是近年来才逐渐被认识的一种特殊的狼疮性肾炎，其临床大多表现为 NS，可伴少量镜下血尿，常合并急性肾损伤（*acute kidney injury, AKI*），免疫荧光仅见免疫复合物在系膜区沉积，而并无明显的血管袢沉积，电镜下突出表现为肾小球足细胞足突广泛融合，可见系膜区电子致密物沉积，与微小病变（*minimal change disease, MCD*）类似，也有个案报道病理改变呈系膜增生或局灶节段肾小球硬化（*focal segmental glomerulonephritis, FSGS*），甚至塌陷型 FSGS，既往多被归入 II 型 LN，或被称为 SLE 或 II 型 LN 合并特发性 MCD。但近年研究认为狼疮患者的这种肾脏病变并非是合并 MCD，而是与 SLE 本身有关。

狼疮足细胞病发生率相对较低，但近年发现此疾病并非少见。既往文献多为个案报道或小样本临床观察，对临床、病理及免疫学特点尚缺乏研究，因此目前对其认识较为局限。本文收集了 53 例狼疮足细胞病病例，对其临床、免疫学特征、病理特点、治疗反应及预后进行了分析，并比较了不同病理类型之间的差异，旨在提高对狼疮足细胞病的认识，为 LN 的分型、诊断和治疗提供更多依据。

狼疮性肾炎（LN）的临床表现和病理改变之间存在一定的联系，临床表现为肾病综合征（NS）的 LN 肾活检病理通常见免疫复合物在肾小球毛细血管袢沉积<sup>[1, 2]</sup>。但近年研究发现，少数临床表现为 NS 的 LN 肾活检病理仅见免疫复合物在系膜区沉积，超微病理显示肾小球足细胞足突广泛融合，与微小病变（MCD）类似，也可呈系膜增生或局灶节段肾小球硬化（FSGS）<sup>[3-5]</sup>，早年将其称为 SLE 或 II 型 LN 合并特发性 MCD，或归入 II 型 LN。但近年研究认为这种肾脏病变与 SLE 本身有关，其临床、病理表现与典型 II 型 LN 有着显著区别，也不同于其他增殖性 LN 伴发的足细胞病变<sup>[3]</sup>，有学者称之为狼疮足细胞病（*lupus podocytopathy*）<sup>[6]</sup>，认为是 LN 的特殊病理类型。因其发生率

相对较低<sup>[7-10]</sup>，既往文献多为个案报道或小样本观察，目前对狼疮足细胞病的临床、病理特征及其相互联系尚缺乏研究。我们在 3750 例 LN 中发现了 53 例狼疮足细胞病，本文分析了其临床、免疫学特征、病理特点、治疗反应及预后，并比较不同病理改变之间的差异。

狼疮足细胞病是近年来才逐渐被认识的一种特殊的狼疮性肾炎，在 LN 中所占比例较低，国外小样本研究发现 SLE 伴肾损害患者表现为 MCD 或 FSGS 的比例为 0.5-1.6%<sup>[9, 10]</sup>。本研究收集了 53 例狼疮足细胞病，占同期 LN 的 1.41%。

本组病例绝大多数表现为肾病综合征，少数病例可表现为非肾病性蛋白尿，高血压和血尿的发生率低，这一临床特点与足细胞病相符。少数病例表现为非肾病性蛋白尿，分析发现其 LN 病程短，在病初（0.5~2 月）均已接受了激素和环磷酰胺等免疫抑制治疗，故考虑蛋白尿未达 NS 范围与早期免疫抑制干预有关。NS 病例中 34% 合并 AKI，与既往文献报道狼疮足细胞病的高 AKI 发生率相一致<sup>[4, 5]</sup>。与增殖性 LN 不同，合并 AKI 的狼疮足细胞病并不存在肾小球新月体形成、肾内增生或血管病变等可能导致 AKI 的因素，而是突出表现为肾小管损伤。以往研究认为 NS 并发 AKI 与有效循环容量不足相关<sup>[11]</sup>，本研究发现并发 AKI 的 17 例患者中仅 1 例有明确循环容量不足的表现，而近半数有免疫球蛋白和/或补体沉积于肾小管上皮细胞或基膜，比例明显高于无 AKI 者，因此免疫复合物在肾小管的沉积导致的间质炎症反应<sup>[12]</sup>有可能参与了肾小管损伤和 AKI 的发生。有研究证实作为足细胞分化、维持正常结构和功能重要蛋白的 CD2AP 也分布于肾小管上皮细胞<sup>[13-15]</sup>，狼疮足细胞病发病进程中相关致病因子攻击足细胞的同时是否可能攻击肾小管上皮细胞 CD2AP 而造成小管上皮细胞损伤尚需进一步研究。另外合并 AKI 的病例蛋白尿程度和足细胞足突融合的比例都高于无 AKI 者，且 FSGS 组 AKI 发生率明显高于 MCD 和 MP 组，表明 AKI 的发生还与肾小球足细胞损伤的严重程度相关，这也从另一方面解释了免疫抑制剂治疗后所有 AKI 患者的肾功能迅速恢复正常。

国外文献报道狼疮足细胞病的 A-dsDNA 阳性率较低，低补体血症发生率仅为 29.4%<sup>[4, 6]</sup>，而本组病例的补体下降比例明显较高（C3 68%，C4 30%）。对淋巴细胞亚群数量和比例进行分析后发现，CD4+/CD8+ 比例倒置、CD20 升高的比例较高。目前已知 SLE 患者体内存在 T、B 淋巴细胞的异常活化及细胞因子的改变，特别是在疾病活动期体内淋巴细胞失衡更为明显<sup>[16]</sup>。既往研究表明在狼疮的活动期 CD4/CD8 比例明显下降，活化 T 细胞产生的细胞因子发生偏移，导致体液免疫亢进，B 细胞（CD20）增殖并产生大量自身抗体<sup>[17-19]</sup>因此 CD4/CD8 和 CD20 数量与 SLE 的活动情况密切相关。对不同病理类型的 3 组病例比较发现，CD4/CD8 比例倒置和 CD20 升高的比例均以 FSGS 组最高，其次为 MsP 组，MCD 组最低，提示 FSGS 组的病情更加活动，免疫紊乱更加明显。

本研究证实狼疮足细胞病组织形态学改变并不均一，本组病例以 MP 最为多见（以往诊断为 II 型 LN），其次为 MCD，FSGS 最少，而 Alexandre Hertig 等<sup>[3]</sup>报道的 11 例狼疮足细胞病中 7 例为 FSGS。本研究发现，MCD 组 AKI 发生率最低，而 FSGS 组合并 AKI、高血压和血尿的比例最高，同时 FSGS 组低补体血症发生率最高，肾小管间质急性病变最重，肾小管 Ig/补体沉积比例高，因此考虑临床表现的差异与疾病活动程度、补体活化和小管间质损伤有关。不同的病理形态是狼疮足细胞病发展的不同阶段还是在发病机制上存在差异尚有待进一步研究。

狼疮足细胞病对激素或激素联合免疫抑制剂治疗敏感，总体缓解率达 94.3%，其中大部分达 CR。但本研究发现不同病理类型患者对免疫抑制治疗的反应不同，MCD 和 MP 组的 CR 率最高，FSGS 组缓解率最低。另外单用激素诱导治疗的病例 CR 率高于激素联合免疫抑制剂治疗者，考虑与单用激素者的激素服用剂量高于联合治疗者有关。本组病例复发率较高，尤其单用激素维持治疗的复发率明显高于激素联合其他免疫抑制剂治疗，表明需要更好的维持期治疗方案。在复发后行重复肾活检发现部分发生病理转型，且多发生于反复复发后，尤其 MP 和 FSGS 组的转型率高于 MCD 组，因此，对于多次复发，尤其病理改变为 MP 或 FSGS 者，要行重复肾活检明确是否转型。

值得注意的是本文 6 例患者在起病初除 ANA 阳性外并无其它肾外器官受累，因不满足 SLE 的诊断标准曾被误诊为足细胞病、IgA 肾病等其他肾小球肾炎，但在随访过程中出现皮肤、关节、血液等其他系统受累而确诊为狼疮足细胞病。因此对于血清 ANA 阳性、肾活检免疫荧光及电镜见系膜区免疫复合物沉积的足细胞病，要考虑 SLE 及狼疮足细胞病的可能，需长期激素或联合免疫抑制剂治疗，随访中应密切监测免疫学指标及其他系统受累的情况。

文献报道和本研究均发现少数狼疮足细胞病肾小球无免疫沉积物，这部分患者的足细胞病是 SLE 所致还是 SLE 合并原发 MCD 尚存在争议。目前认为系膜区电子致密物沉积与足细胞病变和蛋白尿程度无直接关系<sup>[5,11]</sup>，足细胞损伤也非免疫复合物介导，而可能与 T 细胞功能异常有关<sup>[20-22]</sup>，本文肾小球无电子致密物沉积的病例在肾病复发时都伴随肾外复发或免疫学指标活动。因此这些患者的足细胞病变仍考虑与 SLE 相关。

### 小结

狼疮足细胞病临床以肾病综合征为主要表现，AKI 发生率高，部分病例早期 SLE 表现不典型。肾小球病变不均一，不同病理形态间临床表现、免疫学指标、肾小管损伤及激素治疗反应存在差异，表现为 FSGS 者肾脏损害更为严重，治疗反应更差，提示可能存在不同的损伤机制。

## 狼疮性肾炎诱导治疗的变迁

刘章锁

郑大一附院肾脏病中心, 郑州大学肾脏病研究所, 河南省肾脏病防治中心 450052

自 1845 年, 首次记载蝶形红斑; 1935 年, 在尸检中发现了 Wire loop; 1948 年, 发现了狼疮细胞; 人类对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的认识, 已经有近 170 年的历史。在过去, 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)预后极为不佳, 一年生存率不足 50%, 其中, 疾病控制不佳和急性肾衰竭是狼疮性肾炎的两大主要死因, 存活的患者需要终身服用激素。在最近几十年, 狼疮性肾炎的预后已经显著改善。我中心对 491 例 LN 患者长达 7 年的随访研究显示, 5, 10, 15 和 20 年生存率分别为 88%, 77%, 53% 和 45%, 这主要得益于免疫抑制治疗的发展, 下面我们结合临床, 介绍一下 LN 诱导治疗的变迁。

### 一、NIH 方案

NIH 方案主要以环磷酰胺为基础药物, 通过一系列临床研究确立了环磷酰胺联合糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的疗效和安全性。NIH 方案之一在于比较应用环磷酰胺与否及采取何种给药方式更有助于提高狼疮性肾炎的诱导缓解率和改善预后。在研究中采用口服 CTX ( $\leq 4\text{mg/kg.d}$ )和静脉 CTX (0.5-1g/m<sup>2</sup>Q3m)与单用糖皮质激素比较, 结果证实肾脏远期预后比单用激素改善, 静脉 CTX 优于口服。随后, NIH 又对静脉应用 CTX 给药间隔和疗程进行了探讨, 发现 CTX 0.5-1.0g/m<sup>2</sup> 每月一次, 6 月后改为 0.5-1.0g/m<sup>2</sup>, 每 3 月一次, 共 30 个月的长时间方案优于单用激素和 CTX 0.5-1.0g/m<sup>2</sup>, 每月一次, 共 6 个月的短程方案。1996 年, Ann Intern Med 发表了 NIH 的第三个方案, 对比分析甲强龙 1.0g/m<sup>2</sup>/d $\times$ 3 天, 每月一次, 至少 12 个月和 CTX 0.5-1.0g/m<sup>2</sup> 每月一次, 半年后每三月一次, 共 2 年及激素联合 CTX 方案, 结果显示联合组和 CTX 组持续缓解率及肾脏预后优于甲强龙组。NIH 系列研究奠定了 CTX 治疗狼疮肾炎的地位, 延用至今, 但在早期的临床应用中, 我们发现 NIH 方案虽能显著提高了狼疮性肾炎的诱导缓解率, 改善狼疮性肾炎的预后, 但不良反应发生率高, 尤其是感染。另一方面, NIH 方案并非完全适用于所有狼疮性肾炎的患者, 对于重症 LN 和严重肾功不全者狼疮性肾炎患者, NIH 方案并没有取得预期疗效。随着研究的不断深入, 该方案逐渐淡出狼疮性肾炎诱导治疗的主流舞台, 正在更优化的欧洲方案和其他免疫抑制剂方案取代。

### 二、欧洲方案

是改良的 NIH 方案, 主要探讨小剂量 CTX (CTX 0.5g, 每 2 周一次 $\times$ 6 次)与大剂量 CTX (CTX 0.5-1.0g/m<sup>2</sup> 每月一次 $\times$ 6 次, 每三月一次 $\times$ 2 次)的疗效和安全性, 结果显示两组缓解率和肾脏复发疗效相当, 小剂量 CTX 长期安全性可能较好。

### 三、MMF 时代

中国工程院黎磊石院士曾经预言 MMF 问世对狼疮治疗具有划时代意义, 未来必将成为狼疮治疗的一个里程碑! 早期的方案为 MMF2g/d $\times$ 6 个月、MMF1g/d $\times$ 6 个月, 该方案与 CTX 疗效相当。后采用 MMF 联合 MMF 的诱导方案[激素(1.0mg/kg/d)+ MMF(0.5 bid 至 1.0 tid)共 24 周], 该方案完全缓解率和总体缓解率均显著优于激素联合 CTX 方案。后来越来越多临床研究证实, MMF 在诱导缓解、控制远期复发以及肾脏远期预后方面均优于 CTX, 且不良反应发生率低, 不受肾功能限制。因此, 在 2012 年发布的 KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南 (LN 诱导治疗治疗推荐激素联合环磷酰胺或霉酚酸酯)、ACR LN 诊治指南 (MMF 或 CTX+静脉激素)与 EULAR/ERA-EDTA LN 治疗指南[III-IV(A)或 IV(A/C)及伴有( $\pm$ V 型)病变患者, 推荐采用 MMF 或 CTX 作为初始治疗首选; V 型 LN

伴大量蛋白尿患者，可采用 MMF 联合激素治疗]均将 MMF 列入 LN 的诱导与维持治疗。但 ALMS 试验也提示我们 MMF 的剂量仍需个体化，警惕感染风险。

#### 四、多靶点时代

采用强的松(0.6mg/kg/d)+FK506 (4mg/d) +MMF (1g/d)，国外于 2007 年首先用于难治性 IMN 的治疗，2008 年我国黎磊石、刘志红院士率先提出用于 V+IV 型 LN 诱导治疗，已经完成的多中心研究已经证实了该方案的疗效和优势，但肾脏及死亡远期预后需长期随访。另，最近有学者，根据 MMF 与咪唑立宾机制相近的理论基础，将多靶点方案修改为糖皮质激素+FK506+咪唑立宾用于狼疮性肾炎的诱导治疗，结果显示，其缓解率及对临床指标的改善与糖皮质激素+FK506 +MMF 相似。

#### 五、生物制剂时代

随着单抗的研制与应用范围的拓展，已经在临床试验中证实利妥昔单抗可以用于 LN 的诱导治疗，并能减少激素应用，为 LN 的治疗提供了广阔前景。

#### 六、干细胞移植

干细胞移植在 LN 的治疗主要针对应用免疫抑制剂正规治疗却仍反复复发的患者，一个研究纳入 40 例 LN 患者，随访 12 月。结果显示完全缓解 (13/40, 32.5%)、部分缓解 (11/40, 27.5%)；不良反应主要有 3 例死亡、3 例疱疹病毒感染、1 例结核感染。

#### 七、其他方案

临床也有应用钙调酶抑制剂 (CNI) 和来氟米特治疗 LN。一项 Meta 分析纳入 6 个研究，265 例对象，结果显示 CNI 完全缓解率和总体缓解率均优于 CTX，目前正在进行的全国多中心研究比较他克莫司胶囊和环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的 III 期临床试验也正在开展。

总之，伴随生物医药的研发、循证依据的增加与临床指南的更新，LN 诱导治疗已经发生了重大变迁。从最初的激素独奏独演，到后来的环磷酰胺演绎经典，再至 MMF 成功晋级一线，乃至多靶点的闪耀世间，生物制剂将是未来焦点。一旦未来在这些方面取得突破，LN 的治疗也必然随之发生创新和变革。目前，SLE/LN 达标治疗已经形成初步共识，对 LN 诱导治疗的原则、目的、时间等有了指南和规范，这势必为 LN 的治疗提供新的理论指导，因此，LN 的预后改善将更加可期。

## 狼疮性肾炎患者妊娠管理

李荣山

山西省肾脏病研究所, 山西省人民医院 030001

### 一、前言

系统性红斑狼疮(SLE)是一种产生多种自身抗体,且以免疫反应介导的炎症为特征的自身免疫性疾病。系统性红斑狼疮(SLE)的肾脏病变通常表现为一种免疫复合物肾炎—狼疮肾炎(Lupus nephritis, LN)。出现肾脏损害的临床表现者占 SLE 患者的 35%-90%。结合免疫病理检查,可发现 80% -100%的 SLE 患者均有不同程度的肾脏受累。

随着对 SLE 诊治水平的提高,过去的 20 多年 SLE 患者的存活率有大幅度提高,目前, SLE 患者的 20 年存活率已经达到 60%以上。SLE 好发于育龄期妇女,而女性 LN 患者的生育能力本身与非 LN 的同龄女性相比没有差异,因此,随着这些患者生存时间的延长,婚育已经成为重要的临床问题。

### 二、妊娠和 LN 相互作用机制

妊娠期母体为了防止胎儿受到母体免疫系统的攻击,母体自身免疫系统将发生改变,最终导致狼疮复发,病态妊娠等<sup>1</sup>。

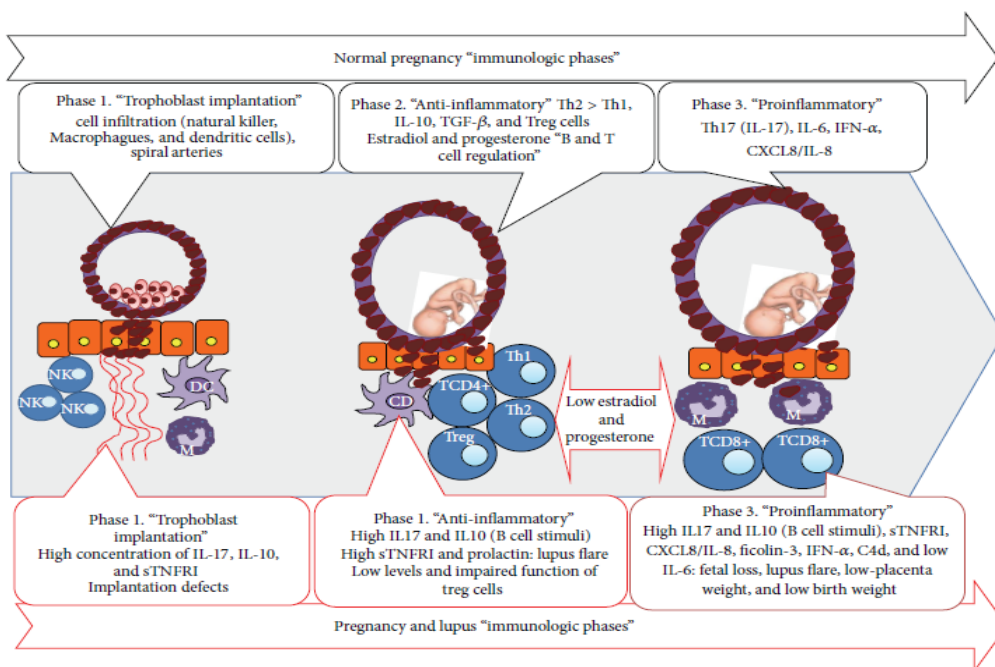


FIGURE 1: Pathogenesis in normal and SLE pregnancy.

Phase 1. “滋养层细胞植入”细胞浸润 (自然杀伤细胞,吞噬细胞和 树突状细胞)

Phase 1. “滋养层细胞植入”高浓度 IL-17, IL-10,肿瘤坏死因子可溶性受体- I (sTNFR - I)导致植入失败

Phase 2. “抗炎阶段” Th2 >Th1,IL-10, TGF-β, and Treg 细胞, 雌二醇和黄体酮“B and T 细胞调节”

Phase 2. “抗炎阶段” IL17 和 IL10 (B 细胞活化刺激物) sTNFR - I 和催乳素升高导致狼疮复发, treg 细胞减少功能减退

Phase 3. “促炎阶段”IL-17, IL-6, IFN- $\alpha$ , IL-8

Phase 3. “促炎阶段”IL17 和 IL10 , sTNFR I, IL-8, ficolin-3, IFN- $\alpha$ , C4d, 升高 IL-6 水平降低导致病态妊娠, 狼疮复发, 胎盘重量低, 和低出生体重

### 三、妊娠和 LN 相互作用危害

JH Koh<sup>2</sup>等人研究发现 合并狼疮肾炎的孕妇发生早产、胎儿成活率, 内发育迟缓(IUGR), 妊娠高血压, 先兆子痫, 系统性红斑狼疮以及狼疮肾炎复发的几率比非未合并狼疮肾炎的 SLE 患者更高。Jiaxuan Lv<sup>3</sup>等人研究发现合并狼疮肾炎的孕妇妊娠期狼疮活动指数、发生妊娠高血压, 先兆子痫, 狼疮肾炎活跃、低补体 C3、C4, 低蛋白血症发生率均高于未合并狼疮肾炎的 SLE 孕妇。Miguel A.Saavedra<sup>4</sup>等人研究发现合并狼疮肾炎的孕妇妊娠期狼疮活跃, 狼疮肾炎活跃 发生率均高于未合并狼疮肾炎的 SLE 孕妇。我国妊娠合并 SLE 患者的母婴死亡率高达 8.9%。因此, 规范 LN 患者的围产期管理对提高 LN 患者的妊娠成功率、降低母婴死亡率十分重要, 也十分必要<sup>5</sup>。

### 四、狼疮性肾炎患者妊娠管理

#### 1、对患者及家属的宣传教育

LN 患者的妊娠过程是一个病理过程, 妊娠过程与疾病之间相互影响, 会造成疾病复发、加重, 导致妊娠失败与流产, 危及孕妇生命; 即使经过医生的积极努力、严密监测, 发生不良妊娠转归、孕妇死亡的危险依然存在, 因此告知患者及其亲属相关知识, 取得患者的理解和配合, 是争取最佳妊娠结果的重要环节之一。

#### 2、LN 患者必须同时满足下述条件才可以考虑妊娠:

- (1)病情不活动且保持稳定至少 6 个月;
- (2)糖皮质激素的使用剂量为泼尼松 15 mg/d(或相当剂量)以下;
- (3)24 h 尿蛋白排泄定量为 0.5 g 以下;
- (4)无重要脏器损害;
- (5)停用免疫抑制药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤、雷公藤、霉酚酸酯等至少 6 个月; 对于服用来氟米特的患者, 建议先进行药物清除治疗后, 再停药至少 6 个月后才可以考虑妊娠。慢性肾功能衰竭(血肌酐(SCr)>2.8 mg/L)属于妊娠禁忌症。

#### 3、LN 患者妊娠期间的随诊频率及随诊内容

一旦经产科确定妊娠后, LN 患者需立即进行肾科、风湿科、产科的孕检, 需要三个科室密切配合、按时进行、随时调整。肾科的实验室检查, 包括血常规、尿常规、24 h 尿蛋白排泄定量、肝功能、肾脏功能、生化及电解质水平检测、血糖、血尿酸水平、血清补体、免疫球蛋白定量等; 风湿科的实验室检查包括抗 dsDNA 抗体水平等; 产科检查包括常规产科检查、血压监测、胎心监测, 在妊娠 16 周后应每月进行 1 次胎儿 B 超声检查, 以监测胎儿的生长情况以及是否畸形, 在妊娠 28 周后, 应每 2 周进行 1 次脐带动脉血流多普勒检查, 监测胎儿血供情况。在妊娠 28 周前每 4 周 1 次孕检, 自第 28 周始每 2 周孕检 1 次。

注意: 先兆子痫和 LN 活跃的鉴别 SLE 患者妊娠期容易发生先兆子痫。LN 活跃和先兆子痫不易鉴别, 两者经常重叠,。二者都可以引起蛋白尿、高血压、下肢水肿以及其他全身症状。二者的治疗完全不同, 终止妊娠可使先兆子痫缓解, 而 LN 的活跃需加用免疫抑制剂进行治疗。

#### 4、妊娠期 LN 的治疗

##### 1)、KDIGO 肾小球肾炎指南推荐其他治疗 (2011)

a)建议妇女应该延迟妊娠, 直到狼疮性肾炎完全缓解。(2D)

b)推荐在怀孕期间, 不使用环磷酰胺 (CYC)、霉酚酸酯 (MMF)、ACE-I 和 ARB。(1A)

- c)建议在怀孕期间, 可以继续使用羟氯喹(HCQ)(2B)
- d)推荐使用霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎的患者在妊娠期应将药物换为硫唑嘌呤(AZA)。(1B)
- e)推荐狼疮性肾炎患者如在妊娠期复发, 应该接受糖皮质激素的治疗, 同时根据复发的病情严重程度, 必要时可考虑使用硫唑嘌呤治疗。(1B)
- f)如果患者在妊娠期正在接受糖皮质激素或者硫唑嘌呤的治疗, 我们建议在妊娠期间以及产后至少3个月内不应将药物减量。(2D)
- g)建议在妊娠期间可使用小剂量阿司匹林以降低胎儿流产的风险(2C)

## 2)、ACR狼疮性肾炎指南妊娠期LN的治疗(2012)<sup>6</sup>

- a)没有疾病活动证据: 不需要SLE治疗。
- b)轻度疾病活动: 羟氯喹200-400mg/天。
- c)活动性LN: 糖皮质激素(强的松的剂量需要抑制疾病的活动), 避免使用氟化糖皮质激素(如: 地塞米松, 倍他米松)。
- d)如果需要降低糖皮质激素剂量或者为了控制病情, 可增加硫唑嘌呤(剂量不能超过2mg/kg/天)。

## 3)、中国SLE患者围产期管理建议

- a)有近50%的患者在妊娠期间会出现病情活动或复发,
- b)对于病情轻度活动的患者, 可以将糖皮质激素加量至中等剂量的泼尼松(或相当剂量的其他糖皮质激素, 但不建议使用含氟的糖皮质激素)4周, 然后逐渐减量至泼尼松15mg/d以下维持。
- c)妊娠前没有使用HCQ的患者应加用, 推荐剂量为200mg, 2次/d; 病情中、重度活动的患者, 可采用大剂量泼尼松治疗或使用甲基泼尼松龙冲击治疗。
- d)使用大剂量糖皮质激素的时间应尽量短, 以控制病情为宜, 并尽快将泼尼松的剂量减至15mg/d以下, 没有使用HCQ的患者应加用, 推荐剂量为200mg, 2次/d。
- e)如果病情需要加用免疫抑制剂, 尤其是肾脏病变严重需要进行免疫抑制治疗时, 可使用硫唑嘌呤、环孢素或他克莫司。

## 5、LN患者的分娩方式选择

对于在整个妊娠过程中病情稳定的患者, 可以采取自然分娩的方式来结束妊娠, 但对于妊娠期间病情不稳定或出现产科并发症的患者, 可以采取剖宫产。出现以下情况时, 应尽早终止妊娠。(1)妊娠前3个月即出现明显的SLE病情活动;

(2)孕妇SLE病情严重, 危及母体安全时, 无论孕期大小都应尽早终止妊娠;

(3)孕期检测发现胎盘功能低下, 危及胎儿健康, 经产科与风湿科治疗后无好转者; (4)出现以下并发症时: 重度妊娠高血压、精神和(或)神经异常、脑血管意外、弥漫性肺部疾病伴呼吸衰竭、重度肺动脉高压、24h尿蛋白排泄定量在3g以上; (5)对于病情平稳的患者, 如果胎龄已满38周, 胎儿已发育成熟时, 建议终止妊娠。

## 6、LN患者的哺乳

由于母乳中含有大量对胎儿有益的物质, 而且母乳喂养有利于儿童的心理与生理健康发育, 有利于产妇的恢复, 因此推荐SLE患者进行母乳喂养。口服泼尼松(龙)或甲基泼尼松龙、HCQ与非甾体抗炎药(NSAIDs)的患者都可以进行母乳喂养。服用阿司匹林和华法林以及使用肝素治疗的SLE患者可以正常哺乳。服用环磷酰胺、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、来氟米特、硫唑嘌呤、环孢素A、他克莫司的SLE患者不宜哺乳。但对于服用泼尼松剂量超过20mg/天或相当剂量者, 应弃去服药后4h内的乳汁, 并在服药4h后再进行哺乳。

总结 随着临床医学和围产期监护手段的进步, 妊娠不再是女性LN患者的禁忌。正确认识SLE与妊娠之间的不利因素, 选择正确的妊娠时机, 各相关学科医生协作, 加强妊娠期间母亲与胎儿的管

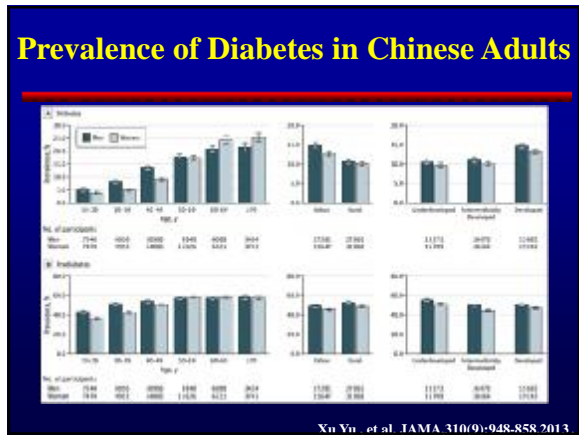
理与监护, 正确选择对母儿无不良反应的药物控制病情活动, 多数 LN 患者可以完成妊娠而无严重的并发症。

## 糖尿病肾病进展的生物标志物

武汉大学人民医院肾内科  
武汉大学泌尿系疾病研究所  
丁国华

## 内容提要

- n 糖尿病肾病的临床特征
- n 糖尿病肾病进展的临床标志物
- n 糖尿病肾病进展新的生物标志物



### 糖尿病肾病的临床特征

- n 25%~40%的1型和2型糖尿病患者可出现糖尿病肾病(DN)
- n DN最早的临床特征为微量白蛋白尿(一般在DM确诊5~10年后出现)
- n 微量白蛋白尿数年后(10~15年)发展为显性蛋白尿
- n 显性蛋白尿持续数年进展到ESRD
- n GFR早期正常或增高,以后逐渐下降
- n 常合并有视网膜及心血管病变

Marshall SM, et al. Adv Chronic Kidney Dis.21(3):267-272,2014.

### Glomerular classification of DN

Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or non-specific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older*
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class II or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class II or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelsteil-Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelsteil-Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III

Tervaert TW, et al. J Am Soc Nephrol.21(4):556-63, 2010.

### Interstitial and vascular lesions of DN

Lesion	Criteria	Score
<b>Interstitial lesions:</b>		
IFTA	No IFTA	0
	<25%	1
	25% to 50%	2
>50%	3	
interstitial inflammation:	Absent	0
	Infiltration only in relation to IFTA	1
	Infiltration in areas without IFTA	2
<b>Vascular lesions:</b>		
arteriolar hyalineosis	Absent	0
	At least one area of arteriolar hyalineosis	1
	More than one area of arteriolar hyalineosis	2
presence of large vessels	Yes/No	1/0
arteriosclerosis (score worst artery)	No intimal thickening	0
	Intimal thickening less than thickness of media	1
	Intimal thickening greater than thickness of media	2

Tervaert TW, et al. J Am Soc Nephrol.21(4):556-63, 2010.

### New classification of DN in Japan

original			Persistent albuminuria categories			
			A1	A2	A3	
Albuminuria categories						
Diabetes			Norma-albuminuria	Micro-albuminuria	Macro-albuminuria	
Albumin/creatinine ratio (mg/g Cr)			<30	30-300	>300	
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Normal or high	≥90	Stage I (prior to DN)	Stage II (incipient DN)	Stage III (overt DN)
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mild to moderately decreased	45-59			
	G3b	Mild to severely decreased	30-44	Stage IV (renal failure)		
	G4	Severely decreased	15-29			
G5	Kidney failure	<15	Stage V (ESRD)			

Tomino Y, et al. Kidney Dis, 1:52-60, 2015

### 糖尿病肾病的临床诊断思路

- n 首先应明确糖尿病是否合并肾损害 (CKD)
- n 明确高血糖与肾损害 (CKD) 的因果关系
- n 是否存在糖尿病视网膜病变
- n 是否存在non-DN

√DN? non-DN? DN+ non-DN?

《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》, 中华内分泌代谢杂志, 319(5):379, 2015

### 内容提要

- n 糖尿病肾病的临床特征
- n 糖尿病肾病进展的临床标志物
- n 糖尿病肾病进展新的生物标志物

### DN进展的临床标志物

- n 尿白蛋白排泄率 (UAER)
- n GFR
- n 肾活检病理改变

### 尿白蛋白排泄率与DN进展

**Microalbuminuria (微量白蛋白尿)**

- n 最早和最敏感的标志, 诊断早期DN并预测其进展
- n 正常人尿白蛋白排泄率 < 20ug/min (或少于30mg/24h)
- n 微量白蛋白尿为 20-200ug/min (或30-300mg/24h)
- n 大量白蛋白尿为 > 200ug/min (或 > 300mg/24h)
- n 正常白蛋白尿 → 微量白蛋白尿 → 大量白蛋白尿 → ESRD

### 微量白蛋白尿作为DN进展标志物受到挑战

- n Caramori等研究发现, 部分DN病人肾损害非常严重, 而病人表现为微量白蛋白尿 (MAU)
- n MAU病人中, 只有30%-45%病人进展到临床蛋白尿, 30% → 正常白蛋白尿, 其余仍为MAU

Caramori, et al. Diabetes, 49, 1399-1408, 2000.

### Progression vs. Remission of MAU

Study	Diabetes	Participants with microalbuminuria	Study duration (years)	Cumulative incidence (%)		Comments
				Remission/regression to normoalbuminuria	Progression to macroalbuminuria	
Tobias et al. (14)	1+2	16	7	38 (remission)	13	No significant association between ACE inhibitor use and remission to normoalbuminuria
Pfeiffer et al. (15)	1	200	8	58 (regression)	19	Use of ACE inhibitors not associated with regression of microalbuminuria
Hendriks et al. (16)	1	19	7.3	25 (remission)	24	Permanent remission only observed in ACE-inhibitor treated patients (n=52)
Geetha et al. (17)	2	111	3.8	21 (remission)	21	Initiation of RAS blockade a predictor of remission
Abdi et al. (18)	2	216	8	21 (remission)	28	Use of RAS blockade associated with increased frequency of remission
Stokke et al. (19)	1	12	5	64 (remission)	54	Remission to normoalbuminuria occurred without any specific treatment
Yamada et al. (20)	2	14	8	21 (remission)	17	Incidence of remission was most frequent in patients with lowest systolic BP. Use of RAS inhibitors not significantly related to outcome

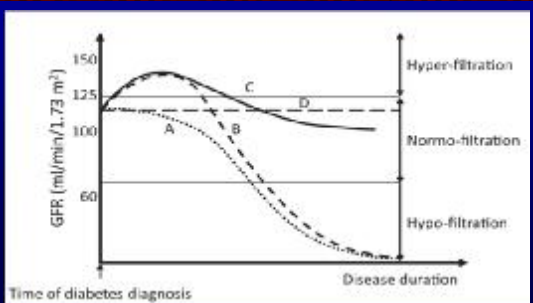
Remission is defined as regression to normoalbuminuria whereas regression is defined as a 50% decrease in AER. ACE, angiotensin-converting enzyme; AER, albumin excretion rate; BP, blood pressure; RAAS, renin-angiotensin system.

Macisaac R.J. Current opinion in nephrology and hypertension,20:246-257,2011.

### GFR改变与DN进展

- n Normoalbuminuria → Microalbuminuria → Macroalbuminuria → ESRD ?
- n GFR下降见于糖尿病肾病 (UAER > 200ug/min) 患者

### 糖尿病肾病GFR改变的自然病程



Macisaac R.J. et al. Am J Kidney Dis 63(2 Suppl 2):S39-62, 2014

### 1st Joslin Kidney Study

- n 79例1型DN患者持续微量白蛋白尿开始, 随访12年
- n 23例进展到CKD3-5期 (GFR < 60ml/min)
  - ✓ 其中11例维持微量白蛋白尿或恢复到正常白蛋白尿
  - ✓ 剩余12例发展至蛋白尿, 但蛋白尿加重并非发生在肾功能下降之前

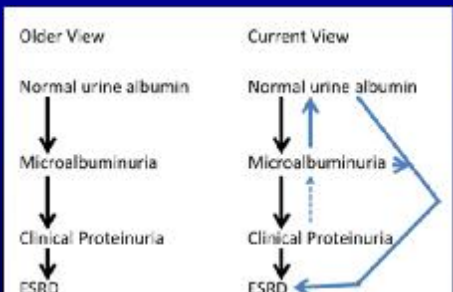
Perkins RA, et al. Kid Int. 77:57-64, 2010

### 糖尿病肾病GFR下降伴正常白蛋白尿的临床研究

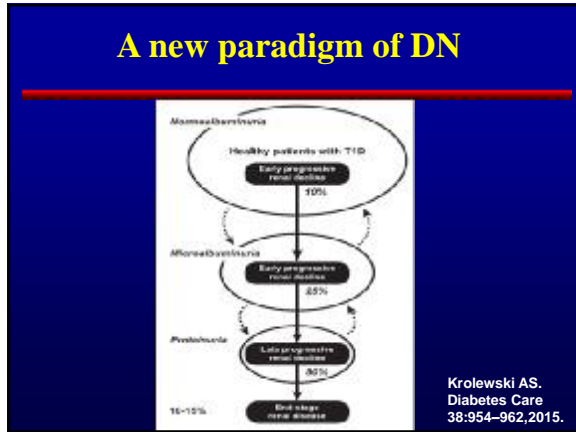
Study	Diabetes type	GFR method	Number of patients with GFR < 60ml/min/1.73m²	Slow GFR participants with		
				Hemato (n)	Micro (n)	Macro (n)
Hansen et al. (21)	2	MDRD	171	26	37	27
Geetha et al. (17)	1	Isotopic and creatinine clearance	231 HC normoalbuminuric patients	22	NA	NA
Wacheco et al. (22)	2	Isotopic	159	09	35	20
Hendriks et al. (16)	2	Cockcroft-Gault (CG)	1130	11	42	42
Hwang et al. (23)	2	MDRD	2545	28	48	34
Yokoyama et al. (24)	2	MDRD	526	13	21	8
Alghal et al. (25)	2	MDRD C-G	457 (241)	11 (09)	21 (19)	8 (6)
Abdi et al. (18)	1	MDRD	85	04	16	14

Macisaac R.J. Current opinion in nephrology and hypertension,20:246-257,2011.

### DN病程新旧观点对比



Marshall SM. Adv Chronic Kidney Dis, 21(3),267-272,2014.



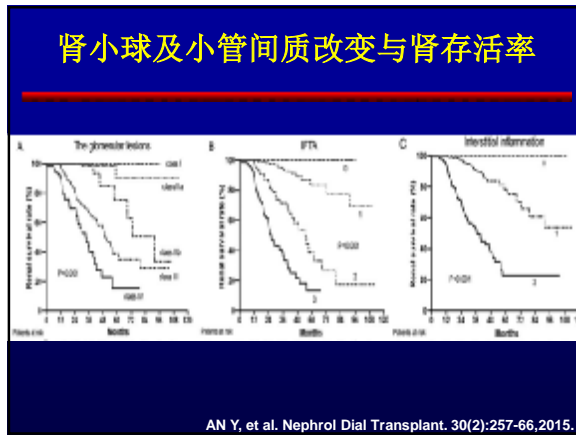
ndt  
Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

### Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy

- n 396例肾活检证实的2型DN患者
- n 随访>12个月
- n 评估肾活检病理改变与肾存活（ESRD或血肌酐翻倍）的关系

AN Y, et al. Nephrol Dial Transplant. 30(2):257-66,2015.



### 肾组织足细胞与T2DN

Glomerular structural parameters from 10 normal kidney donors and 37 Pima Indians with type 2 diabetes mellitus

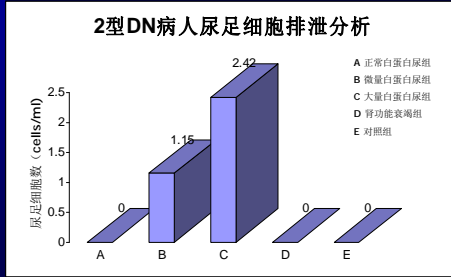
	Donors (n=10)	Normoalbuminuria (n=9 glomeruli)	Microalbuminuria (n=9 glomeruli)	Macroalbuminuria (n=9 glomeruli)	P-values
Podocyte nuclear volume	801 ± 111	487 ± 205	484 ± 205	401 ± 154	8.37 × 10 <sup>-10</sup> , 8.02 × 10 <sup>-10</sup> , 8.94 × 10 <sup>-10</sup>
Podocyte cell surface glomerular	1307 ± 159	928 ± 175	1348 ± 104	1170 ± 220	6.42 × 10 <sup>-6</sup> , 5.9 × 10 <sup>-6</sup> , 6.22 × 10 <sup>-7</sup> , 8.24 × 10 <sup>-6</sup>
Foot process width (µm)	420 ± 49	441 ± 61	481 ± 57	500 ± 174	8.87 × 10 <sup>-4</sup> , 6.8 × 10 <sup>-4</sup> , 8.26 × 10 <sup>-4</sup> , 1.1 × 10 <sup>-3</sup> , 1.02 × 10 <sup>-3</sup>
Podocyte detachment (No)	855 ± 103	141 ± 55	221 ± 65	148 ± 150	8.27 × 10 <sup>-11</sup> , 3.8 × 10 <sup>-11</sup> , 0.17, 8.49 × 10 <sup>-11</sup>
Endothelial fenestration index					
Endothelial fenestration (No)	10 ± 1.1	27 ± 5.5	27 ± 5.7	38 ± 6.5	2.8 × 10 <sup>-14</sup> , 3.4 × 10 <sup>-14</sup> , 1.1 × 10 <sup>-14</sup> , 9.88 × 10 <sup>-15</sup> , 5.6 × 10 <sup>-15</sup>

Weil EJ et al. Kidney Int.82(9):1010-1017,2012.

- ### 内容提要
- n 糖尿病肾病的临床特征
  - n 糖尿病肾病进展的临床标志物
  - n 糖尿病肾病进展新的生物标志物

- ### 糖尿病肾病进展新的生物标志物
- n 尿足细胞排泄率
  - n 血清TNFR1、TNFR2
  - n 尿血管紧张素原
  - n 尿蛋白组学分析
  - n 心脏自主神经病变
  - n 血液cystatin C
  - n 血尿酸
  - n 尿触珠蛋白
  - n 尿miRNA
  - n .....

### DN各期尿中足细胞的排泄



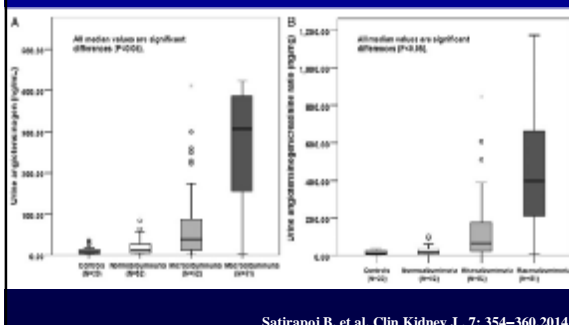
桑伟, 丁国华. 中国糖尿病杂志, 15(6):338-341, 2007

### Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of diabetic nephropathy

- n 155例2型DN患者（其中正常白蛋白尿52例，微量白蛋白尿52例，大量白蛋白尿51例），对照20例
- n 测定UAE和eGFR（CKD-EPI公式）
- n 尿液血管紧张素原测定（ELISA）

Satirani B, et al. Clin Kidney J. 7: 354-360, 2014.

### 尿液血管紧张素原水平与2型DN进展

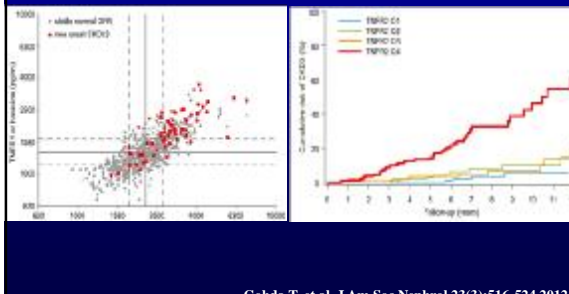


Satirani B, et al. Clin Kidney J. 7: 354-360, 2014.

### Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict Stage 3 CKD in Type 1 Diabetes (Joslin Kidney Center Study)

- n 628例1型糖尿病患者（肾功能正常，无蛋白尿），随访12年
- n 肾功能用eGFR cystatin公式评估
- n 血清TNFR1、TNFR2用ELISA测定
- n 评估循环中TNFR1、TNFR2改变与1型DM肾功能下降的关系

### 血清TNFR1和TNFR2可预测T1DM肾损害进展



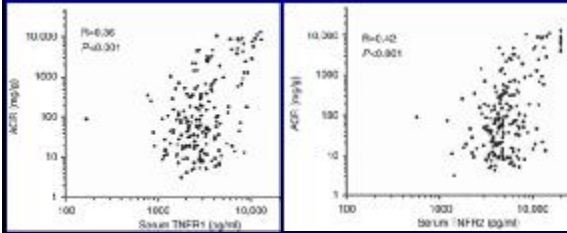
Goldstein J, et al. Am Soc Nephrol 13(3):516-524, 2012

### Elevation of circulating TNF receptors 1 and 2 increases the risk of end-stage renal disease in American Indians with type 2 diabetes

- n 193例美洲印第安人2型糖尿病患者，平均随访10年
- n 血清TNFR1、TNFR2用ELISA测定
- n 评估循环中TNFRs水平与2型糖尿病进展到ESRD的关系

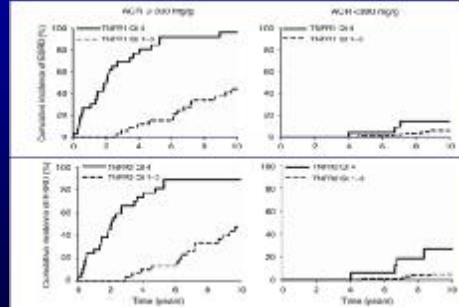
Pavkov ME, et al. Kidney Int. 87(4):812-819, 2015.

### 血清TNFRs与尿蛋白排泄率的相关性



Pavkov ME, et al. *Kidney Int*, 87(4):812-819,2015.

### Cumulative incidence of ESRD during 10 years, according to quartiles of TNFR1 at baseline and ACR status



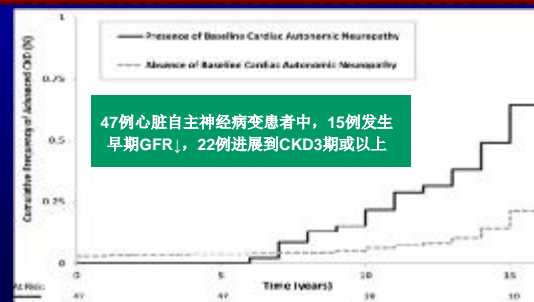
Pavkov ME, et al. *Kidney Int*, 87(4):812-819,2015.

### 心脏自主神经病变 预测糖尿病肾病进展

- n 204例正常白蛋白尿，166例微量白蛋白尿1型糖尿病患者入组
- n 评价心率变异反应心脏自主神经病变（R-R变异<20定义为存在心脏自主神经病变）

Orlov S, et al. *CJASN*, ePress June 19, 2015.

### 心脏自主神经病变与进展性CKD发生率



Orlov S, et al. *CJASN*, ePress June 19, 2015.

### 总结

- n 糖尿病肾病已成为我国ESRD的重要原因之一，临床需要敏感、特异性标志物鉴定DN进展
- n 白蛋白尿作为DN进展的标志物受到挑战，因为正常白蛋白尿→微量白蛋白尿→临床蛋白尿→ESRD
- n 目前推荐可判断DN进展的标志物：尿蛋白排泄率 + eGFR (Cystatin C优于Creatinine) + TNFR1或TNFR2



## 表观遗传学在糖尿病肾病中的作用研究进展

苗里宁

吉林大学第二医院

糖尿病肾病(DN)是糖尿病主要的并发症之一,也是导致终末期肾病的最常见的原因。糖尿病肾脏并发症的机制尚不完全明确,大量临床资料及实验研究证明DN的发生发展及预后是遗传因素、代谢因素及血流动力学因素长期共同作用的结果。近年来,表观遗传学(epigenetics)参与糖尿病及其并发症发生发展过程的研究成为热点。

表观遗传学是指基因的DNA序列不发生改变的情况下,基因的表达水平与功能发生改变,并产生可遗传的表型,它是一种不依赖于DNA序列的遗传现象。表观遗传学主要包括DNA甲基化、组蛋白共价修饰、染色质重塑、基因沉默和RNA编辑等调控机制。表观遗传学的研究从分子水平揭示了复杂的生物学现象,为解开人类和其他生物的生命奥秘、造福人类健康带来了新希望。从现在的研究情况来看,与糖尿病及其并发症相关的表观遗传学变化主要集中在以下三方面:DNA甲基化、组蛋白共价修饰、非编码RNA的调控作用。

DNA甲基化是最重要的表观遗传修饰形式,甲基化位点在CpG中胞嘧啶第5位碳原子,通过DNA甲基转移酶转移完成。基因组DNA CpG有70%~80%处于甲基化状态,与基因组稳定性相关。CpG双核苷酸相对集中的区域称为CpG岛,多位于DNA启动子区,CpG岛CpG多为非甲基化状态,其甲基化与基因表达抑制相关。最近的研究表明DNA甲基化与糖尿病及其并发症的发生发展过程密切相关,与肾功能相关的一些基因的低甲基化变化可能成为DN发展的早期标志。另有研究证明,let-7a-3基因启动子区CpG岛的高甲基化造成let-7a-3基因低表达,这可能在DN的发生过程中起关键作用。

组蛋白修饰作用包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化、ADP核糖基化、羧基化等,其中研究较多的是组蛋白乙酰化、甲基化。组蛋白乙酰化与染色质开放有关,有助于促进基因的转录。另外,组蛋白乙酰化可以引起蛋白复合体/转录因子的聚集,对基因表达的调节至关重要。组蛋白乙酰化的调节是一种可逆的动态过程,主要依赖于组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活性,调节染色质结构的构象,促进或者抑制基因的转录。最近研究表明在糖尿病及其并发症的发生发展过程中也起重要的作用。在糖尿病动物模型的视网膜及心脏,HATs p300上调,组蛋白乙酰化进而得到增强;在内皮细胞,p300及组蛋白乙酰化上调,证实了一种重要的表观遗传学机制,调节血管活性因子和ECM蛋白的基因表达。组蛋白甲基化可以与基因抑制有关,也可以与基因的激活相关,取决于被修饰的赖氨酸所处位置。最近的研究发现组蛋白甲基化位点H3K4me1/2/3,H3K36me2/3和H3K79me2引起一些关键基因的上调,在促进DN发病中起着重要作用。组蛋白甲基化位点H3K9me2/3,H3K27me3及H4K20me3一般来说与基因沉默或抑制有关,在DN细胞研究、动物模型及糖尿病患者研究中,一些基因的这些位点的甲基化也参与DN的发生发展。

非编码RNA(ncRNA)一般指不能翻译蛋白质的RNA,主要包括microRNA(miRNA)和siRNA。非编码RNA对基因组的稳定性、细胞分裂、个体发育都有重要的作用。miRNA是内源性的RNAi,由机体内部产生类似于siRNA的作用。miRNA是目前基因表达调控研究的重点。多种miRNA与DN有关,不同的miRNA对DN的作用不同,甚至相反。一些miRNA对DN具有保护作用,也有一些miRNA介导DN的发病及进展。研究证明在这些miRNA中,miR-200a、miR-21与DN的发生、

发展密切相关：miR-200a 具有减轻 DN 的作用；而与之相反，miR-21 是诱导 DN 发生、发展的重要因子。

总之，表观遗传学在糖尿病肾病发生发展过程起着重要的作用，通过调节 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 可以预防、延缓甚至阻止糖尿病肾病的病情进展，有望成为防治糖尿病肾病的新靶点。

## 探索肾脏病理在糖尿病合并慢性肾脏病患者中的临床意义

姜探奇, 司美君, 冯绮琪  
中山大学附属第三医院肾内科

### 一、概述

#### 1. 流行病学现状

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症, 在欧美等发达国家已成为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的首要病因, 而在我国则为 ESRD 的第二大病因, 且发病率仍在逐年上升。目前 DN 已成为世界公共卫生难题, 严重影响着人民群众的健康, 并为社会带来越来越大的经济负担。

2007 年 KDOQI 关于糖尿病合并 CKD 的临床实践指南提出糖尿病肾病 (DN) 这一临床诊断应该被糖尿病肾脏疾病 (DKD) 取代, 经病理确诊的糖尿病肾小球病变为 Diabetic glomerulopathy。指南的变动反映出对 2 型糖尿病合并肾病病理多样性的重视。

2 型糖尿病合并肾脏疾病患者根据肾脏病理可以分为糖尿病肾病, 非糖尿病肾病及既有糖尿病肾病又有非糖尿病引起的肾脏病变。

#### 2、目前与病理相关的糖尿病合并 CKD 患者的诊治存在以下问题

- (1) 糖尿病合并 CKD 患者临床诊治是否需要病理来指导?
- (2) DN 病理改变与预后存在一定相关性, 临床上是否应常规行肾活检用以指导临床诊治?
- (3) 现有的 DN 病理分型是否可以提示预后及指导治疗?
- (4) 对于不同病理类型的 DN, 是否应采取不同的干预措施?

### 二、病理在 DIABETES AND CKD 患者的诊断意义

2 型糖尿病合并 CKD 患者的肾病理有很大的异质性, 据报道 10.0%-93.5% 为非糖尿病肾病 (NDRD), 主要与各中心对这部分患者肾活检的指征有关。

糖尿病肾病与非糖尿病肾病在治疗方式及预后方面存在差异, 非糖尿病肾病的多个病理类型, 如急性间质性肾炎、微小病变、膜性肾病、狼疮性肾炎等, 可以采用糖皮质激素及免疫抑制剂等多种积极治疗手段取得疗效, 甚至达到完全缓解, 明显改善患者的预后。多项研究指出, 非糖尿病肾病的肾脏生存时间明显长于糖尿病肾病。

2007 年 KDOQI 指南指出, 糖尿病肾病 (DKD) 临床诊断为: 当糖尿病患者出现大量白蛋白尿 (ACR>300mg/g) 或微量白蛋白尿 (ACR30-300mg/g) 伴随糖尿病视网膜病变或 1 型糖尿病病程超过 5 年。根据本中心研究数据, 以此临床标准诊断将会导致 8.2% 的 DG 患者漏诊, 而有 81.5% 的 NDRD 患者有可能被诊断为 DG。因此目前 DKD 临床诊断是不完美的, 我们需要继续寻找能够有效鉴别糖尿病及非糖尿病的方法。

肾病理活检是目前对 DG 和 NDRD 鉴别诊断最可靠方法, 但是有创性操作。提高无创性鉴别诊断的效能有重要的实际意义。我科建立了回归方程模型对 DG 和 NDRD 进行鉴别诊断, 方程对 DN 内部验证回代结果显示, 对 DN 预测敏感度 68.4%, 特异度 86.7%, 总符合率 76.5%, 对 DN 的误诊率 13.3%, 漏诊率 31.6%。

外部验证回代, DN 预测敏感度 55%, 特异度 100.0%, 准确性 75.0%, 对 DN 的误诊率 0.0%, 漏诊率 45.0%。该方程可以较好的发现 NDRD, 但会造成较高比例的 DN 误诊为 NDRD。

人工神经网络作为一种机器学习,已广泛应用于工科的多个领域,一种模仿动物神经网络行为特征,我科采用遗传算法优化的人工神经网络 GA-MLP6-7-1 和 GA-MLP6-8-1 在内部验证和多中心外部验证检验中,对 DG 诊断的敏感度和特异度较高,一致性和准确率也较回归方程提高。

### 三、病理特征与糖尿病肾病预后的联系

#### 1. 糖尿病肾病的主要病理改变

DN 的病理改变主要包括肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 增厚、弥漫性系膜硬化、结节性系膜硬化及出、入球小动脉透明变性,同时伴有肾小管间质病变和血管病变。此外,由渗出的血浆蛋白及脂质形成的纤维帽和球囊滴等渗出性病变、微血管瘤及肾小球小管连接处病变等均为 DN 特征性病理改变。

#### 2. 不同病理改变与预后的关系

##### (1) 肾小球

弥漫性病变: GBM 弥漫性增厚是 DN 最早的病理改变, GBM 厚度与尿蛋白排泄率有较好的相关性;反应系膜增生程度的定量指标,即系膜占肾小球体积比例[Vv(Mes/glom)]与 GFR 呈负相关。K-W 结节:大多数被认为是 DN 晚期病理表现,常伴重度弥漫系膜增生,但也有少数患者在轻度系膜增生时出现 K-W 结节。对于 K-W 结节能否反应预后目前尚有争议。

渗出性病变:纤维帽与球囊滴多出现于中晚期 DN 中,但其预后意义不明确。

足细胞损伤在 DN 早期即已出现,足细胞数目与密度下降与尿蛋白的增加相关,其与预后关系鲜有报道。

##### (2) 肾小管与间质

肾小管萎缩与间质纤维化与 DN 中晚期肾功能下降密切相关,与蛋白尿、高血压直接相关,与 GFR 呈负相关。

##### (3) 肾血管

出、入球小动脉透明变性是 DN 较为特征性病理改变,入球小动脉透明变性的严重程度与球性废弃的比例显著相关,提示这种血管病变对肾小球缺血性硬化有促进作用。

#### 3. 目前主流病理分类及评价

##### (1) 弥漫硬化型(DIF)与结节硬化型(NOD)

1936 年 Kimmelstiel 和 Wilson 首次描述了 DN 的这两种特征性病理改变。DIF:光镜下可见弥漫性系膜增生,无 K-W 结节形成。NOD:光镜下可见至少一个确切的 K-W 结节形成,可伴弥漫系膜增生改变。

评价:首次被提出时就认为 NOD 是进展性 DN 的表现,不少研究认为 NOD 较 DIF 的临床表现和肾脏预后更差。有研究发现并非所有 DN 最终均表现为 NOD, DIF 与 NOD 发生 ESRD 的风险并无差异。

##### (2) 典型病变与非典型病变

Fioretto 等于 1996 年提出,针对 T2DM 相关 DN 的分型。I 型(轻微病变):肾小球、肾小管、血管病变轻微。II 型(典型病变):肾小球病变程度与肾小管间质和血管病变程度平行,即与 T1DM 患者肾脏改变相似。III 型(非典型病变):肾小球病变程度与肾小管间质和血管病变程度不平行。

评价:该分型主要在研究中应用,很少应用于临床。我国研究者徐鹏杰等应用 Fioretto 分型系统对伴明显蛋白尿的 T2DM 患者进行分型,提示典型病变组较非典型病变组临床表现更严重,但并未进一步说明该分型与肾脏预后的关系。

##### (3) 2010 年肾脏病理学会分型

2010 年肾脏病理学会研究委员会 Tervaert 等提出了同时适用于 T1DM 及 T2DM 的 DN 新病理分型标准[7]。该分型以肾小球病变为主要分型依据:I 型为 GBM 增厚,II 型为系膜增生(根据轻重

程度细分为 IIa 及 IIb 两种亚型)，III 型为结节病变，IV 型为多数肾小球球性硬化的晚期病变；同时对肾小管和间质病变、肾血管病变进行单独评分。

**Tervaert** 分型致力于揭示 DN 进展过程中病理表现的演变，我国有新近研究提示该小球分型为肾脏预后独立危险因素，但国外也有研究提示该小球分型并不完全对应肾脏预后，而肾间质损害则与肾脏预后存在显著相关性。故该病理分型对肾脏预后评估的价值有待更多研究的验证。

我科的研究结果提示：

1) **NOD/DIF** 分型中 **NOD** 肾脏预后差于 **DIF**。

2) **Tervaert** 小球分型对肾脏损害及预后的判别有一定作用，但并不完全对应预后级别，IIa 型临床表现较轻、肾脏预后较好，IIb、III 型次之且程度接近，IV 型最严重，提示 IIb 型与 III 型可能为不同发病机制引起的两种独立的病理类型；肾小管间质病变是肾脏预后独立危险因素，对肾脏远期预后具有重要意义；而肾血管病变无明显预后意义。

3) 肾小管间质病变是肾脏预后独立危险因素，对肾脏远期预后具有重要意义；而肾血管病变无明显预后意义。

## PPAR $\gamma$ 激动剂，肥胖相关性肾病防治的新途径？

夏天

天津医科大学第二医院

肥胖是指体内蓄积脂肪超过理想体重的 20% 以上者。肥胖分级：体重指数 (BMI) = 体重 (Kg) / 身高 (m<sup>2</sup>)。正常体重 (BMI:18.5-24.9) 超重 (BMI:25.0-29.9)；I 级肥胖 (BMI:30.0-34.9)；II 级肥胖 (BMI:35.0-39.9)；III 级肥胖 (BMI $\geq$ 40.0)。

2008 年全球超重人口 14.6 亿，肥胖人口 5.02 亿。全球 1.7 亿儿童超重或肥胖。2010 年美国肥胖人口 35.8%，2030 年可能增至 50%。我国超重和肥胖人口约 3 亿，其中城市人口超重率 28.1%，农村人口超重率已达 20.6%。脂肪组织是一个复杂的、重要的、具有高度代谢活性和内分泌功能的器官。脂肪组织除有脂肪细胞外，还包括结缔组织、神经组织、血管和免疫细胞。脂肪组织不仅接受神经内分泌的信息，还能表达和分泌细胞因子，发挥重要的内分泌功能。脂肪细胞因子包括：促炎因子：瘦素、抵抗素、肿瘤坏死因子、白介素-6 等，增强胰岛素抵抗；抗炎因子：脂联素，增强胰岛素敏感性。流行病学调查结果显示，肥胖的存在和严重程度与慢性肾损害的发生发展有关，是除高血压和糖尿病之外肾损害的独立危险因素。

脂联素生物学特点：脂联素受体存在于肌肉、血管、肝脏和肾脏。脂联素可增强胰岛素敏感性、脂肪酸氧化和减少肝脏葡萄糖输出，具有抑制糖尿病、抗炎、抗动脉硬化作用。胰岛素抵抗和炎症可抑制脂联素分泌，肥胖患者血浆脂联素水平下降。脂肪组织内的脂联素经循环系统作用于不同器官。天津市 60 例单纯性肥胖患者健康资料调查显示，肥胖患者血浆脂联素水平下降，尿白蛋白增高，两者呈负相关。Sharma 对肥胖非裔美国人的研究也提示血浆脂联素水平与尿白蛋白排泄呈负相关。结果表明随着体重指数的增加，血浆脂联素水平逐渐下降，尿白蛋白水平逐渐升高，显示肥胖患者的血浆脂联素下降与尿白蛋白产生和加重有关。脂联素基因敲除小鼠研究显示，脂联素缺乏条件下 AMPK 活性下降，导致足细胞损伤及尿白蛋白排泄增加。高脂饮食可使小鼠肾脏 AMPK 活性下降，肾小球 MCP-1 表达增加；AMPK 活化剂可抑制 MCP-1 的表达。因此，血浆脂联素的下降可降低 AMPK 活性，上调了肾脏过氧化及炎症因子的表达，促进炎症的发生，引起肾脏损伤。

有研究显示 PPAR $\gamma$  激动剂通过促进脂联素相关基因的复制，调节脂联素的表达和分泌。PPAR $\gamma$  激动剂可使高脂饮食大鼠血浆脂联素水平升高，并与剂量相关。Majuri 将 30 例肥胖青年女性随机分为两组，PPAR $\gamma$  激动剂组治疗 4 个月后，血浆脂联素明显升高。我们的研究显示 PPAR $\gamma$  激动剂可升高肥胖小鼠血清脂联素水平降低尿白蛋白排泄，减轻肥胖小鼠肾小球肥大，改善肥胖小鼠肾小球足细胞 ZO-1 的表达。PPAR $\gamma$  激动剂可促进肾小球 AMPK 的表达，进而抑制 NOX4 的活性，且随剂量增加，影响更为明显。结果表明 PPAR $\gamma$  激动剂可通过升高肥胖小鼠血浆脂联素水平，活化肾脏 AMPK，抑制炎症过程，降低尿白蛋白排泄。

单纯性肥胖患者脂肪细胞因子表达的失衡，是导致肥胖相关性肾病的重要病因。血清脂联素降低引起肾损害和蛋白尿，其机制与足细胞 AMPK 活性抑制，氧化应激增强，损伤滤过屏障有关。PPAR $\gamma$  激动剂通过促进脂联素的表达活化 AMPK，抑制氧化应激，保护足细胞，降低蛋白尿。PPAR $\gamma$  激动剂可能是防治肥胖相关性肾病的新途径。

## 大型血液净化中心的护理管理经验

袁静

浙江大学医学院附属第一医院 310003

终末期肾病是严重影响人们生活的重大慢性疾病。随着社会的发展和人口老龄化，我国维持性血透患者数量急剧上升。这些患者的长期健康生存依赖于良好的血液净化质量和精心的护理。而大型血液净化中心由于面积巨大、患者众多，传染性疾病交叉感染和操作相关并发症等风险尤为突出，因此需要更高水平的护理质量管理。

### 一、大型血液净化中心护理质量管理内容：

1 合理的结构布局：血液净化中心应根据具体条件和所处环境精心布局，必须具备透析治疗间、治疗室（透析准备室）、水处理间、配液间、候诊室、医护人员办公室、库房、污物处理室等基本功能区域，并区分为清洁区与污染区。有条件应设置更衣室、接诊室、独立卫生间等。

2 合理的人员配备：合理配备高级医师、普通医生、护士、技术人员和工勤人员数量。护士与患者比例应保持在1比4-5以下。20台血透机以上应设置专职技师。

3 加强患者教育：应确立透析的目标不仅是延长病人的生命，更在于提高患者生活质量。加强患者血透相关知识（包括医疗知识和生活知识）的教育，按计划开展患者生存质量和生化指标检测、身心状况评估，并及时调整治疗方案。

4 感染管理：血透患者是各种传染性疾病的高危人群，院内交叉感染的主要途径包括环境、物品合设备的表面、共用药物和器械、病区物品供给路线、透析机和透析器，以及工作人员的操作。感染管理的主要措施包括：通过合理布局营造从清洁到相对污染的单程供应策略；合理排班，按计划定时完善环境、区域和设备消毒；医务、技术、工勤人员的操作规范制度及培训检查等。

### 二、提升大型血液净化中心护理质量的几点体会：

1 护理人员管理：设立办公班、材料物品准备班、透析治疗班、总务班、夜班等不同职责班种，明确每位护理人员的职责；如血液净化中心规模大需进行护理分组，并设立组长，分级管理；针对不同岗位和级别的护理人员定期开展培训和考核，设立准入制度。

2 患者管理方面：每位患者确定专门的医生和护士进行管理和教育培训，每个医疗组分管150-200个病人，每个护理组长分管10-15个护士，每个护士分管10-15个病人；通过无微不至的关怀，激发患者自我管理能力。

3 信息化的重要作用：信息化在大型血液净化中心的管理中占据核心的重要位置，通过完善的血液净化信息化平台可方便准确地完成患者综合信息、临床信息、排班管理、透析机数据采集、设备及耗材管理、统计分析、治疗记录、查询管理等工作。对于改进管理制度、治疗流程，提升治疗质量和患者长期生存率方面至关重要。

## 应用协议护理对腹膜透析患者的心理支持

王艳, 张红霞, 马小琴, 王永春, 赵彩萍, 王丽, 陈孟华

宁夏医科大学总医院 750004

终末期肾脏疾病是不可逆转的慢性渐进性疾病,大多数患者需要长期依赖肾脏替代疗法维持生命。有调查显示,我国成人慢性肾脏病的患病率为10.8%,据此,我国慢性肾衰竭患者达100万人左右。

腹膜透析由于具有操作简单方便、可居家治疗、患者主程度高等优点被越来越多的患者所接受。了解腹膜透析患者及家属的心理特点,应用协议护理给予心理支持。

### 一、影响透析患者生存质量的因素

1.社会因素(包括家庭及单位) 2.患者因素(包括认知缺乏、依从性差、治疗不配合等) 3.客观因素(就医晚、透析迟、并发症多) 4.医源性因素(透析不充分、并发症未重视、饮食管理不当)

2.患者常见的心理问题:否认和恐惧;焦虑和抑郁;悲观和绝望;自卑和愤怒等。

3.透析患者家属的心理状态:躯体症状、强迫症状;焦虑抑郁;厌倦绝望;恐惧敌对等。

### 二、促进患者心理康复的措施

1.加强心理护理;加强患者及家属的沟通;建立良好的医护关系;提高透析质量;营养管理;透析通路的维持和保护;患者家属的积极配合和支持;指导患者合理运动。

#### 2.协议护理的引入

协议护理即与患者或家属共同协商治疗方案、商讨教育计划、协议具体措施。具体包括如下内容:(1)建立个体化的健康档案;(2)根据患者自身情况与患者及家属协商制定康复目标;(3)与患者及家属协商制定家庭干预的具体内容和可行的措施;(4)定期随访,及时评估。

3.具体措施(1)加强心理护理,包括:透前沟通、术中心理支持、透后长期鼓励;(2)心理护理措施:帮助患者树立正确的透析观念;加强心理疏导,适当为患者减压;应用语言技巧安慰、鼓励患者,适度的倾听、与患者共情;经常与患者交流,了解患者的心理和情感诉求,耐心听取患者的倾诉,积极协助解决其心理问题;密切观察患者的举动,防止自杀。

(3)建立良好的护患关系:最佳时机是正规透析治疗4-6周后

(4)加强患者及家属的沟通包括:了解患者的基本情况(背景资料);当患者出现不良情绪时及时进行疏导;让患者家属了解患者的心理状态,参与心理干预;多讲解疾病常识,提高疾病认知度。

(5)提高透析质量:治疗方案个体化;尽可能达到充分透析;制定合理的透析方案;合理使用辅助用药,提高患者生存质量;加强专业知识学习,为患者提供正确的指导。

#### (6)营养管理

透析患者易出现的饮食问题:求饮求食是人的正常需求;“病人角色”强化时会出现拒食或少食行为;患者的主观感觉(个人嗜好);患者的情绪状态。

应对措施:使用促进饮食的暗示性语言;与家人或集体进餐,减轻或消除孤独感;创造良好的进餐环境和气氛;因人而异,因地制宜。

(7)透析管路的维护----保护好透析管是确保透析顺利进行的必要条件:指导患者妥善保护管路;杜绝损害管路的为;管路功能异常时及时处理。

(8)指导患者合理运动----恰当的运动可以减轻患者的精神压力:鼓励患者多参加社会活动;选择合适的体育锻炼方式;循序渐进增加运动量;参加身体力行的工作。

4.患者家属的心理支持：充分理解、尊重家属；使用安慰性、同情性、体贴性语言协助家属改变对患者的应对方法；满足健康信息需求（发放健康教育手册、借助传媒播放相关知识信息、开展讲座、个别指导访谈等）；减少医源性刺激（减少不适感、避免言语刺激）；寻求支持（社会、亲友等）。

#### 5.树立患者及家属的希望感

结果“命在心，运在手”，应用协议护理加强患者心理疏导、促进患者及其家属的沟通及健康教育等心理护理措施可以帮助患者正确对待自己、正确对待他人、正确对待社会，从而达到心身康泰，促进良好的社会回归。

## 腹膜透析患者随访管理

上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科  
顾爱萍

### 随访

- n 指医院或医院保健机构对曾经在医院就诊的患者通过通讯或其他方式，进行定期了解患者在病情变化和指导下患者康复的一种观察方法
- n 往往从患者出院开始，频率视不同疾病的病期和治疗方法而定
- n 必须有医院，家属，和患者共同配合完成

### 腹透随访管理

- n 建立腹透专科门诊
- n 建立腹透护理门诊
- n 以腹透专职护士为核心
- n 一体化门诊管理

3

### 腹透随访目的

- n 巩固住院时的培训内容，预防并发症的发生减少住院次数。
- n 通过随访对患者治疗作综合评估，制定个体化的方案。
- n 对患者及家属实施教育，提高依从性
- n 提高患者的生活质量

### 随访管理的具体内容

- n 患者及家属教育及宣教
- n 患者档案的建立
- n 建立门诊病人的长期随访制度及再培训
- n 各项评估表及资料的收集
- n 临床事件及实验室数据的收集

5

### 随访制度

- n 频率：根据患者病情和治疗需要决定
  - 治疗初期：2周至1个月随访一次
  - 稳定期： 1至3月随访一次
  - 病情不稳定期：及时就诊  
住院治疗

6

### 随访制度

- n 门诊随访
- n 电话随访
- n 家访
- n 网络随访

7

### 门诊随访内容

- n 临床状况评估
- n 出口处及隧道评估
- n 腹膜炎的防控
- n 生存质量、营养及心理状态评估
- n 常规实验室检查
- n 特殊检查（胸片、心电图、心彩超）
- n 透析处方和药物调整
- n 透析充分性检查

### 门诊随访

随访频率及监测内容

n 血常规 肝, 肾功能, 水电解质	每1-3月1次
n 血糖, 血脂, 糖化血红蛋白	每1-3月1次
n 血清铁, 总铁结合力, 铁蛋白等	每1-3月1次
n 血钙, 磷, PTH	每1-3月1次
n 高敏CRP	每3月1次
n 血清传染病指标	每12月1次
n 心电图, 胸片, 心脏及血管超声	每12月1次
n 腹膜平衡试验	开始透析2-4周, 之后6月
n SGA评分	每6月1次

2010版腹膜透析标准操作规程

9

### 电话随访

- n 与门诊随访内容相同
- n 督促保持容量平衡
- n 腹膜炎的防控
- n 心理支持

有利于为患者提供连续性的护理和指导

10

### 电话随访

- n 频率：  
根据患者病情轻重分级，进而采取不同的频次  
每天1次：病情不稳定，严重容量负荷  
每周1次：轻中度水肿等  
每月1次：外地患者

11

### 电话随访表

患者姓名:	医护人员姓名:	时间:	接听人(和患者关系):
突出不适主诉		有无突发事件(包括急性合并症及周围环境事件)	
食欲及饮食情况		告知定期化验结果及医生建议	
睡眠		提醒下次门诊时间及注意事项	
活动量			水盐教育(周末及节假日)
情绪			限高磷饮食(周末及节假日)
出口状况			腹膜炎防控(春夏季节)
透析方案		电话宣教重点(由专职医护人员电话前, 根据病情及化验情况决定宣教内容, 完成后打勾)	腹泻与便秘的处理
血压(酌情询问空腹及服药后)			腹透超滤量和尿量的监测
血糖(酌情询问空腹及服药后)			血压及血糖监测
体重			服药依从性
超滤量			其他:
尿量			其他:

12

## 家庭随访

**目标**

- n 减少腹膜炎的发生率和住院率
- n 加强再培训
- n 鼓励患者重返社会
- n 给予患者及家属心理支持

**任务**

- n 评估患者腹透居家环境
- n 检查患者居家的操作
- n 帮助患者解答问题

13

## 家访表

拜访姓名				
护士姓名				
家访日期				
反馈工具				
随访时间(分钟)				
家访耗时(分钟)				
评估项目	合格	一般/差	不合格需培训	评论
居家环境				
饮水与卫生				
通风				
清洁状况				
紫外线消毒	是否使用			
消毒				
家属支持度				
患者(家属)依从性				
无菌观念	戴口罩			
	洗手技巧			
	饮用纯净水			
	管理洗手液			
取液操作	取液方法			
	换液流程			
	透析记录表			
	出口处换液流程			

14

## 家访表

评估项目	合格	一般/差	不合格需培训	评论
知识				
饮食与液体的摄入				
腹膜炎症状及处理				
突发事件处理	留管脱漏 破袋			
药物使用				
取液方法				
消毒液 消毒				
消毒液存放方法及材料				
物品购买				
请求援助知悉度	电话及就诊程序			
病人一般情况	神志			
	活动量			
	血压			
	体重			
	水肿液体平衡			
	血糖			
	血脂			
	其他相关症状			

15


## 网络随访

**短信平台**

- o 节假日问候
- o 健康提示
- o 并发症高危季节警示

**24小时热线**

- o 指导和处理紧急事情
- o 回答咨询问题



16

## 随访前的小讲课

- n 每月开设随访门诊前“小讲课”
- n 时间、地点固定
- n 内容提前通知
- n 参加的患者群

17

## 分层分级管理

- n 群体管理
  - 每月常规腹透门诊一次
  - 以自我管理为主
  - 占全体腹透患者的87%
- n 个体管理
  - 每3-7天电话随访一次
  - 病情不稳定者收入院调整
  - 必要时家访
  - 全体腹透患者的6%

### 外地患者管理

- n 每月电话随访
- n 每3月门诊或住院随访
- n 占全体腹透患者7%

### 腹透随访的管理

#### 资料分析和处理

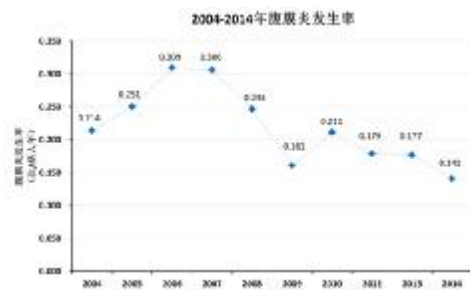
- o 根据评估结果，对患者进行再培训
- o 发现问题及时应该流程处理
- o 总结患者资料分析结果交腹透例会讨论
- o 讨论后，若有治疗变更，通知患者及家属

20

### 随访目标

- n 下降个案管理的比率
- n 提高患者的自我管理
- n 提高家属的支持度
- n 促使患者回归社会

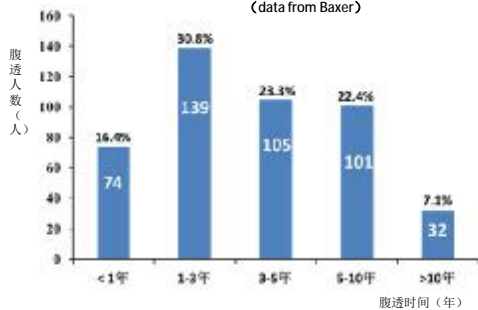
### 腹膜炎发生率逐年降低



22

### 患者腹透龄长

目前上海超过10年腹透龄的患者有70位，其中50%患者在仁济医院接受腹透治疗。  
(data from Baxter)



23

### 随访中需要注意的问题

- n 要确定核心人物
- n 提前准备好病历资料，提高效率
- n 培养患者及家属记录病情变化的习惯
- n 及时反馈信息，增加患者的信任感

24

## 透析护士的规范化护理培训策略

吕桂兰

南京军区南京总医院, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 全军肾脏病研究所 210002

随着医学技术的迅猛发展, 血液净化新技术日趋完善, 特别是连续性血液净化技术(CBP)凭借其稳定的血流动力学、动态的内环境调控以及持续的代谢产物或致病介质清除等优势, 已从最初急性肾功能衰竭的肾脏替代治疗迅速推广至多种危重症的救治, 发挥了传统治疗不可企及的疗效, 成为ICU不可或缺的支持治疗手段之一。因而培训一支具有专业化规范化的透析护理队伍已成为临床亟待解决的问题。

作为全国最早开展CBP治疗的单位, 自90年代开展CBP以来, 我院CBP治疗已从每年最初的几例发展至数千病例, 年治疗例次已达15000余次, 治疗涉及全院50多个科室的危重患者。同时, CBP的技术和作用的不断拓展和延伸, 治疗性血浆分离技术的出现再一次将CBP技术范畴扩大, 迄今为止我院每年已开展各种血浆分离技术治疗达600余例次。2011年由刘志红院士率先提出的组合式体外多器官功能支持治疗系统的建立和完善又将CBP技术迈入一个崭新的阶段, 至2014年我院已开展组合式肝肾治疗治疗300多例次, 组合式肺肾支持治疗30余例次, 积累了大量的临床病例和护理经验。

然而CBP治疗作为一种体外循环技术存在较多潜在的护理安全风险, 且CBP救治的患者病情危重、并发症多, 病情变化快而迅速, 而CBP护理涉及多项专科技术包括CBP的血管通路护理、抗凝护理、容量平衡护理等, 任何一项护理不当将影响CBP治疗的安全运行, 甚至威胁患者生命。故对护士的专业素质及能力要求高, 专业性技术强。而目前国内大部分医院尚无专职的CBP专职护士, 大多依赖血液净化中心现有人力调配或依靠ICU人员完成常规工作, 无规范化的培训机制, 常以师傅带徒弟的方式进行, 缺乏科学性、统一性、规范性。近二十多年来, 我院不断探索透析护士规范化培训的护理及管理经验, 在多学科协作护理支持模式下逐渐形成了CBP专职护士培训模式。现将培训策略介绍如下

### 1、建立CBP护理专职小组

从血液透析护士中选拔优秀护理骨干, 建立连续性血液净化专职小组, 并对组内护士进行专科化素质培训, 包括危重症、急症急救、血液净化专科知识等, 实行专职专攻, 拓展了连续性血液净化护士的综合技能。

### 2、严格CBP护士准入制度

所有选入CBP的护士均需进行3个月的准入培训, 培训内容包括CBP规章制度、肾脏病专科理论知识、CBP基础知识、CBP专科实践技能。培训结束根据平时成绩50%+考核50%(体能测试、性格测试、情景模拟、理论/实践考核)实行淘汰制。

### 3、实行CBP组内岗位分层次培训

根据我科CBP专职护士的结构层次将护士的培养分为三个层次:

1)成长型: CBP工作5年以下的护士

培训重点: 强调规范

培训内容: 强化各种规范化护理流程、巩固CBP理论基础

培训方式: 规范化操作竞赛、定期理论考核、参与CBP小讲课、人手一本CBP知识指南

2)骨干型: CBP工作5年以上的护士

培训重点：临床思维能力、增强应急能力

培训内容：各种新技术操作、专业知识及技能的熟练运用、危重症患者的应急护理技能

培训方式：案例分析、SCI 论文解析、CBP 沙龙、急诊科/ICU 轮转、教学查房等

**3)专家型（血液净化专科护士）：CBP 工作 8 年以上的护士**

培训重点：开拓 CBP 新技术、CBP 质控管理及教学

培训内容：研发各种新技术、质量控制管理、培养科研素养

培训方式：血液净化专科护士学习、国内外研修、参与国内外护理学术交流

#### **4、以院内血液净化虚拟学组为枢纽，形成全院血液净化培训平台**

在全院建立血液净化虚拟护理学组，按照学组选拔标准从 CBP 治疗较多的科室，吸纳优秀护士，并制定每月规范化培训计划，对学组内骨干进行多维度培训包括小讲课、读书报告、知识竞赛、操作模拟、骨干轮转等。

#### **5、定期培训考核评估**

所有 CBP 护士的培训成绩列入护士绩效考核指标，实行自我评价、患者评价、医生评价、合作护士评价等多维度评价，为管理者提供科学管理的依据。

综上所述，对于透析护士的培训，不能单纯的注重机械的技术操作，而应运用循证护理的方法从护理管理及培训内容着手全面提高透析护士综合能力。

## 密闭式安全理念与血液净化护理安全操作模式的建立

——阻断疾病传播，预防感染，持续发展

中华护理学会血液透析专委会 向晶  
解放军总医院

### 目 录

- 1 血液净化治疗的特点与风险
- 2 血液净化风险对护理工作影响
- 3 血液净化规范管理发展历程
- 4 密闭式安全理念与感染控制

## 血液净化护理专科特色

#### 血液净化特点

- √ 建立体外循环
- √ 有创性、复杂技术
- √ 操作过程

操作性  
技巧性  
熟练性

管理要求  
感控要求  
健康教育

## 血液净化体外循环结构特点

- 异物物质，使用频繁，终身依赖
- 管路、滤器结构复杂，种类多

**滤器前段**（管径粗细不一、有动脉壶装置、压力监测、补液侧管等）

**滤器**（数万根中空纤维组成，以半透膜隔开血液和透析用水，二维空间）

**滤器后段**（血液浓缩、管径粗细不一、有静脉壶装置、压力监测等）

- 体外循环路径长，容量大，流速快 → 体内溶质、容量变化大

## 发生群体性感染——原因分析

- ⊙ 布局流程不合理
- ⊙ 未分机分区隔离透析
- ⊙ 消毒隔离措施不到位
- ⊙ 操作流程不规范
- ⊙ 医疗垃圾处理不正确
- ⊙ 透析室管理混乱

### 目 录

- 1 血液净化治疗的特点与风险
- 2 血液净化风险对护理工作影响
- 3 血液净化规范管理发展历程
- 4 密闭式安全理念与感染控制

### 病人群的变化对血液净化护理工作的影响

高龄、危重病人增多

血管通路种类增多

<p>治疗模式</p> <p>病情观察</p> <p>营养支持、感染控制</p> <p>综合快速救治</p> <p>健康管理</p> <p>生活方式干预</p>	<p>内瘘使用减少</p> <p>难度增加</p> <p>中心静脉导管</p> <p>人造血管等增多</p> <p>穿刺工具变化</p>
--	--

### 血液净化中心—医院感染控制重点科室

医院感染：指有感染高风险因素存在，易导致医院感染发生的部门与环节

重点部门	重点环节
<ul style="list-style-type: none"> <li>手术室</li> <li>产房</li> <li>口腔科</li> <li>ICU</li> <li>血透室</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全注射</li> <li>各种插管后的感染</li> <li>侵入性操作、检查</li> <li>医疗废弃物处理</li> </ul>

血液净化中心是高危人群、高危因素的聚集地  
透析病人成为高危易感人群，医护成为职业暴露高危人员

### 目录

- 1 血液净化治疗的特点与风险
- 2 血液净化风险对护理工作影响
- 3 血液净化规范管理发展历程
- 4 密闭式安全理念与感染控制

### 《血液净化标准操作规程（2010）》 开启规范管理新时代

- J 改变传统观念，建立了安全护理操作模式
  - 开放式——密闭式（预冲）
  - 单纯式——序贯式（低速排气，高速冲洗）
  - 空气式——全程生理盐水（回血）
- J 无菌观念：严格无菌操作
- J 查对制度：二人查对、二次查对
- J 感控措施：消毒隔离制度
- J 安全意识：杜绝空气栓塞、感染等

有效遏制---群体血行感染

### 完善专科护理规范，建立护理安全操作模式

《血液透析专科护理操作指南》2014版

内涵	内容
<ul style="list-style-type: none"> <li>建立安全护理操作模式</li> <li>注重过程管理、细节管理</li> <li>重视手卫生</li> <li>对物品表面、环境管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>密闭式体外循环连接环节</li> <li>医疗废弃物污物的处理</li> <li>穿刺针锐器安全处理</li> <li>废液密闭式排放</li> <li>环境、空气、物表消毒</li> <li>血管通路护理管理等</li> </ul>

主动干预，阻断传播，预防感染

### 血液透析用血管通路护理操作

- 强调以专科护士为核心的多学科专业团队的作用
- 根据病人的特点，从源头建立血管通路长远的使用规划
- 根据病人血管的特点，建立个体化的评估方法，科学化、常态化、规范化
- 根据护理操作特点将血管通路进行了分类和分期，提出了早期内瘘的概念和穿刺规范
- 强调顺应性穿刺手法，减轻对血管内膜损伤
- 关注病人血管通路早期和长期的维护

**目录**

- 1 血液净化治疗的特点与风险
- 2 血液净化风险对护理工作影响
- 3 血液净化规范管理发展历程
- 4 密闭式安全理念与感染控制

### 强调专业团队的作用

- 根据病人的特点，建立血管通路长远的使用规划
- 根据病人血管的特点，建立个体化的评估方法，准确、及时发现血管变化

### 重视并规范了血管通路的评估方法

**标准评估：** 基础、动态、日常

**评估手段：** 物理评估、辅助检查

**评估的工作方法：**

- 科学化
- 常态化
- 规范化
- 注重资料收集保存

### 血管通路维护中护理管理——日常评估

— 穿刺前评估标准化流程

穿刺前评估：与患者的沟通

- (告知、理解、配合、评估神志)
- 生命体征测量
- 血管通路评估 (外观、展顺、穿刺点)

### 首次提出早期内瘘概念 (P20)

**(二) 早期内瘘的特点**  
内瘘血管血流量增加，在压力的冲击下静脉血管壁逐渐增厚，但还难以控制动脉血管壁的厚度和弹性，易发生穿刺血管闭塞，导致出血或皮下血肿，穿刺失败，此时病人对痛觉敏感，处于紧张状态，增加了穿刺失败的风险。

**(三) 早期内瘘穿刺原则**

1. 由经验丰富，经过血液净化专科护士系统培训的护理人员进行穿刺操作
2. 早期内瘘5-10次穿刺，推荐采用17G穿刺针，避免对血管的损伤。
3. 穿刺部位：推荐早期可穿刺内瘘上方的二根静脉（贵门静脉、肘正中静脉、头静脉），即采用平行向心穿刺法，其优点：血管状况易于穿刺，穿刺后血流量少，易于压迫。

内瘘成熟标准：流量动静脉比  
形态结构动脉化

### 强调穿刺手法，减轻对血管内膜损伤

穿刺 → 血管内皮细胞损伤

↓

血管内膜局部异常增生、挛缩

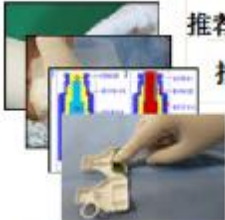
↓

血管狭窄、堵塞、瘤样扩张

- 血管内皮细胞血液与组织间的物理屏障
- 具有高度代谢性
- 各种刺激导致内膜增生失控 → 内膜形态、结构、功能异常 → 内膜功能丧失

### 重视强烈推荐使用更加合理的穿刺工具

推荐使用一次性套管针  
推荐使用便携式锐器盒  
推荐使用保护袋、无针接头  
.....



在断开、暴露、污染环节，推荐使用具有保护、隔离、遮盖等功能的工具，密闭式理念体现在每一个操作细节

### 规范扣眼式穿刺方式 (P25~29)


- 经过充分论证，明确了适应症和禁忌症
- 特别强调使用隧道钉的安全意义
- 锐针与钝针使用时机和原则
- 去除痂皮的规范方法



保持同一角度和深度滑进隧道进入血管  
保持隧道内壁光滑、无菌，避免微生物污染和定植

### 细节—拔针、止血按压技巧 (P22, 31)

2. 拔针时先检查穿刺针斜面朝向，避免针尖斜面侧位，锐针易划伤血管及皮肤
4. 按压过程中，注意按压力度，锐针侧位按压力度要大，持续5~15秒后逐渐减轻按压力度，以既不出血，又能触及瓣膜为可



半环形压迫      环形压迫

### 重视日常护理和病人教育 (P66)

- 内瘘自我观察的时机：
- 早期内瘘异常的处理：
- 在出现腹泻、高热、大汗等情况时：
- 透析过程中出现低血压：

保留一个静脉通道  
下机后在透析中心解除压迫、内瘘通畅，放开离开  
回家后特别需要注意的事项

### 穿刺损伤早期、长期的护理

早期：穿刺损伤4小时内的护理  
长期：日常坚持不懈的通路维护

远红外线的生物学效应：  
释放多种能量，物理微热效应—舒适  
穿透皮下组织深达2-3cm  
保持细胞高数量高活性促进损伤自愈  
血管扩张改善微循环，增加血流量  
防止血管老化，血栓形成  
改善内皮功能，消炎止痛



### 血液净化护理安全操作模式内涵


- 1、血管通路建立使用（规范操作、改善穿刺工具）
- 2、体外循环建立管理——密闭式操作  
涉及连接的环节均采用有效手段工具进行控制和管理（涉及体外循环操作）
- 3、医疗废弃物从源头减量、分类、第一时间、现场（按照物理性质分类，尽可能缩小范围）
- 4、环境的管理：空气质量动态管理
- 5、水质的管理（啤酒过敏的启示）：动态监测
- 6、感控的监测：病人、透析液、环境、物品表面

### 完善专科护理规范，建立护理安全操作模式

《血液透析专科护理操作指南》2014版  
《血液透析用血管通路护理操作指南》2015版

- 建立安全护理操作模式
- 注重过程管理、细节管理
- 重视手卫生
- 对物品表面、环境管理

遵循三大原则：以安全为核心，树立密闭式操作理念，不断发展创新的操作模式  
目的：实现主动干预，阻断微生物传播，预防感染



### 建立安全操作模式，阻断疾病传播途径

建立安全治疗环境  
建立密闭式安全操作模式  
建立安全医疗废弃物转运处理模式

创造病人、工作人员共同的和谐家园  
造福人类，保护大自然



## 如何提高护理专科护士的科研能力

林建雄

中山大学附属第一医院 510080

腹透临床工作需要医生、护士和病人共同参与和合作，从而不断提升和优化治疗水平，切实减少患者的并发症，提高患者的生活质量和长期存活率。临床专科护士（Clinical Nurse Specialist (CNS)）是近年来兴起的高级护理实践的专业人员之一。一定的科研的能力是专科护士应具备的能力之一。

在腹膜透析治疗的过程中，患者在很大程度上依赖于护士的管理和指导，这就要求腹膜透析护士不断提高专业知识和素质，更好地服务于患者。医学科学研究是促进医学发展的重要手段，也是提高医疗水平的必要措施。腹膜透析护士通过在临床中发现问题并通过科研实践解决问题是非常必要的。因此，透析护士在临床中既可以是医疗科研的助手也可以是护理科研的主体。

如何提高腹透护士的科研能力？首先，腹透护士应积极投身于腹透护理并积极开展科学研究探索。腹透护士要自己有致力于科研实践的激情。其次，腹透护士应向医生学习并通过自身努力提高自己的科研能力：包括科研思维、科研方法、数据收集、论文书写等方面。可以多去听学术报告，遇到问题多请教，同时自己也要多思考。第三，在可能的条件下，尽可能多的参与医疗科研。临床上有很多研究需要护士的参与。腹透护士能在参与的过程中多思考，了解科研实践的过程。第四，要积极开展护理科研。不要怕困难，要勤于思考，并在临床中发现问题，思考如何解决。多阅读文献，思考自己解决问题的创新性方式。最后，与医生合作相互促进。一些课题是多角度的，多层次的。在科研实践中可以与医生合作，互相帮助。

为了提升腹透护士的科研能力，中山一院肾内科为腹透护士提供了良好的平台。第一，重视护理人才培养：一方面，鼓励学历教育，目前已经有 3 位腹透护士硕士研究生毕业。另外，有计划地派送有潜力的护理科研人员到国际先进的透析中心学习和交流。第二，在余学清教授的领导下，建立了教授、医生、研究生和护士为一体的临床病人管理和科研小组，每个护士的科研问题能得到专业的指导和支持。同时通过病例讨论灌输科研的思维 and 理念，提升护理科研的激情和动力。第三，腹透护士自己努力提升自身能力。通过建立业务学习制度并积极开展业务学习活动（英文文献学习、读书报告）等，提升护士关于科研的知识水平。第四、鼓励和协助护理科研人员分析和总结科研成果，撰写英文科研论文，投稿国际期刊，并积极投稿相关的国内外会议。近 3 年，我腹膜透析中心护理人员在海外期刊发表多篇论著，并在多届国际腹膜透析会议护士获得论文口头汇报。

## 老年透析患者的护理特点

张留平, 王越, 谢庆磊, 高民, 刘必成

东南大学附属中大医院 210009

我国目前 60 岁以上人口已超过 2 亿, 占总人口比例近 15%, 预计至 2050 年将超过 4 亿。随着我国人口老龄化的发展和身体机能的减弱, 老年人已成为终末期肾脏病的高发人群, 在慢性肾衰竭患者中, 老年患者的比例逐年增加, 血液透析成为其维持生命的主要治疗方法。在透析过程中, 老年人器官功能老化, 并发症多, 自理能力、依从性差。如何提高老年透析患者的生活质量, 减少透析并发症, 做好老年透析患者的护理工作至关重要。

老年透析病人的疾病特点 一、老年患者心脏代偿功能减退, 储备能力下降, 心血管功能稳定性差, 在血液透析状态下容易出现心血管并发症。二、老年患者较其他年龄段的透析患者更易合并营养不良。三、免疫功能低下易合并各种感染。四、血管的顺应性下降, 容易在透析中出现低血压症状。五、易发生低 PTH、高钙血症等。六、老年人免疫功能低下易合并各种感染。七、导管患者所占比例高, 易合并血管通路并发症。

老年透析患者的透析技术 一、透析机的选择: 因透析中易引起低血压、抽搐等不适, 需选择超滤稳定有可调钠功能的透析机。二、合适的透析器: 对伴有心功能不全的、易发生低血压者避免选择大面积、高通量的透析器。三、血流量: 透析开始时血液流量由 50ml / min 逐渐增加至 200~250ml / min, 以避免体内循环血量突然减少而发生低血压。四、电导度: 根据透析过程中患者病情调节钠浓度。五、透析液温度: 持续低血压者可适当降低透析液温度, 对高血压或易引起抽搐的患者则适当调高温度。六、超滤量: 严格掌握好超滤量, 过快、过多的脱水可致血容量下降, 当血容量下降超过机体的代偿能力时, 就可能发生低血压。

老年患者易存在安全隐患 一、心理、生理因素: 老年患者机体的各项功能日渐衰退, 且多有焦虑、悲观等心理情况, 易发生意外安全事故。二、沟通能力差, 依从性差。三、由于脏器功能衰退, 加之原发病多, 血液透析诱导期的并发症的发生率高。四、血管通路问题多。五、血流动力学不稳定, 易并发心血管急症。六、老年患者平衡能力差、骨质疏松, 视力下降易发生跌倒。

护理措施 一、心理护理: 1、加强沟通, 建立融洽的护患关系。2、耐心解释, 语言温和, 动作轻柔, 多使用鼓励性语言。3、提高自我护理的能力, 增强其对治疗的信心。4、做好家属的宣教工作。二、严格消毒隔离, 预防感染: 老年病人多合并慢性肺部疾病, 肺功能和顺应性下降, 免疫功能下降及营养不良等因素, 透析过程较易引起肺部感染, 需保持透析室环境清洁, 严格执行消毒隔离制度, 遵守无菌操作规程, 防止交叉感染。三、血管通路的维护: 老年患者皮肤弹性差, 脂肪肌肉层变薄、皮下组织松弛、血管具有弹性差、血管细、脆、易滑动、穿刺过程中血管易破引起血肿、管壁修复较慢等特点, 需要 1、老年患者皮肤弹性差, 皱褶多, 应注意穿刺部位皮肤的清洁。2、穿刺避开狭窄处, 采用绳梯式穿刺, 减少皮肤和血管壁瘵痕。3、新瘵首用要慎重, 勿过早, 待充分发育成熟后使用。4、由经验丰富的资深护士穿刺, 提高穿刺成功率, 避免由于穿刺失败而影响内瘵的使用寿命。5、每天定时检查内瘵是否通畅。6、导管患者则做好导管的维护。四、透析前做好全面评估, 包括患者心理、生理、专科疾病特点、设备、环境的评估。五、透析诱导期患者实施针对性护理干预: 通过科学的透析方法、风险管理、强化诱导期的监护力度等措施, 帮助患者安全的度过透析诱导期。六、透析过程严密观察病情是预防并发症的关键: 1、对低血压频发的患者多巡视、多询问、对患者出现的任何异常表现高度警惕和敏感, 做到早期处理 2、经常询问患者主诉。3、低温

透析、可调钠的使用可提高患者对超滤的耐受性，减少低血压的发生。4、避免透析后期进餐。5、合理使用降压药。6、透中如需要输血、输液，应严格掌握输血、输液的速度，密切观察有无输血反应、输液反应。七、干体重随患者的食欲营养、睡眠情况、四时季节变换衣服加减，根据病情进行适当调整。八、根据防跌倒评分结果，采取防跌倒措施。九、关注老年患者的生活护理。十、老年人器官功能衰退，听力下降，护士在做健康宣教时要多与患者交流，反复强调并制定健康教育处方：饮食指导、用药指导、运动指导、康复指导等。

## 磷管理项目—饮食干预

陶惠琴

南方医科大学南方医院

### 一. 透析患者营养不良

1、原因：(1)蛋白质和能量摄入不足：尿毒症患者普遍存在食欲减退、消化功能障碍，造成蛋白质和能量摄入减少，是营养不良产生的主要原因之一。

(2)蛋白质和氨基酸丢失：透析过程中蛋白质和氨基酸的丢失增加，大约每日有 5—15g 蛋白质和 1.2—4.0g 克氨基酸丢失。

(3)容量负荷过多（钠水潴留）：容量负荷过多是引起透析患者营养不良的重要因素。

(4)炎症：透析患者的致炎症细胞因子不仅抑制食欲，改变进食行为，还可促进肝脏的急性期反应，造成血清白蛋白合成减少和分解增加，从而促进营养不良的发生。

(5)残余肾功能减少：肾组织的广泛损伤是导致氨基酸代谢异常的重要原因。

(6)代谢性酸中毒：代谢性酸中毒是机体蛋白质分解代谢增加的重要触发因素。

2、危害：

(1)营养不良是维持性血液透析患者的主要并发症之一，是血液透析患者死亡的独立高危因素，发生率高达 25%—75%。

(2)营养不良可导致患者虚弱、免疫力低下、易发感染、甚至造成多脏器功能衰竭。

(3)肌肉萎缩，乏力感明显，精神状态差，生活质量显著下降。

(4)贫血

### 二. 磷管理项目——饮食干预

1.护士营养知识及技能评估

2.护士培训：

(1) 高磷血症的疾病、药物、饮食知识

(2) 血透患者优质蛋白饮食设计与食物交换份

(3) 天饮食记录填写和患教工具使用

3.护士考核及目标

4.血透患者三天饮食调查

5.营养治疗实施方案

6.个案介绍

### 三. 磷管理延续管理


1.护士营养培训

2.护士技能大赛


3.低磷饮食指导

4.食物模型专柜及食谱

  
**导管相关感染的  
诊断与治疗**  
 中国医科大学附属盛京医院  
 肾内科 李德天

  
**目录**

- 一、导管相关感染的定义
- 二、导管相关感染的治疗




- 中心静脉置管患者的血流感染逐渐增加，血流感染直接导致合并症增多，死亡率增加，以及医药费用的上涨。使用中心静脉置管的病人，其因感染而住院的机率及因为败血症而死亡的机率比应用动静脉内瘘和人造血管的病人高2-3倍
- 导管相关感染占透析患者的死亡率的12%-25%

*Infect Control Hosp Epidemiol*

  
**发病率**

- Ø 与自体动静脉内瘘相比，隧道式长期管引起相关感染发生率增加了10倍<sup>[1]</sup>，但是比非隧道式临时管的感染率下降2-3倍<sup>[2]</sup>。
- Ø 在一项108例隧道式长期管引起的导管相关性感染的前瞻性研究中，证实感染的累计发生率是35% (3个月内)和48% (6个月内)<sup>[3]</sup>。


1. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2004; 32:155.  
 2. Compared to tunneled cuffed hemodialysis catheters, temporary untunneled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:670.  
 3. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. *Am*

  
**导管相关菌血症的情况**

< 1/1000 catheter days—Excellent  
 1-2/1000 catheter days—Good  
 3-5/1000 catheter days—Fair  
 6-7/1000 catheter days—Poor  
 > 7/1000 catheter days—Really bad

CRB, catheter-related bacteremia.

Seminars in Dialysis; 2008, 21, (6) 528-538

  
**病原学**

40-80%为凝固酶阴性的葡萄球菌和金黄色葡萄球菌；其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)，与重症感染和死亡率密切相关；其余有肠球菌和革兰氏阴性菌等。

Table 2. Microbiological isolates in Catheter-Related Bacteremia in Hemodialysis Patients

Reference	No. of CRBs	Gram-			Gram+	Fungus	1 Organism	10 <sup>3</sup> Organisms
		Positive (%)	Negative (%)	Other (%)				
Miles et al. <sup>1</sup> 1997	62	45	44	14	5	54	62	41
Swick <sup>2</sup> 1999	36	67	22	40	25	43	74	21
Beaufort <sup>3</sup> 1999	125	86	30	37	17	33	—	—
Taniguchi et al. <sup>4</sup> 2000	66	64	—	—	—	36	—	—
Montagnani et al. <sup>5</sup> 2000	28	58	74	7	3	5	58	4
Wittmann et al. <sup>6</sup> 2000	36	64	5	33	15	34	60	30
Lee et al. <sup>7</sup> 2005	26	17	32	42	8	19	—	—
Phelan et al. <sup>8</sup> 2008	83	33	21	41	12	39	64	16

CRB, catheter-related bacteremia.

**导管相关感染**

(一) 导管出口感染

**诊断:** 靠近出口处2cm内的红斑、硬结或者压痛。可有出口部位溢脓。

**特点:** 多不伴发热或血流感染；  
感染率：0.04-0.495次/100天

**治疗:** 局部使用或者口服抗生素后即可控制

**预防:** 规范操作  
使用带有聚烯吡酮软膏的纱布  
干纱布优于透明膜

**导管相关感染**

(一) 导管出口感染



**导管相关感染**

(二) 隧道感染

**诊断:** 自导管出口部位2cm以上，沿皮下隧道导管路径的触痛、红斑和硬结，严重者出现隧道溢脓或流液

**特点:** 多伴有血流感染，出现发热等全身症状

**治疗:** 需要静脉应用抗生素

**预防:** 及时控制出口感染  
避免留置皮下太浅及涤纶套露出出口部位  
抗菌或者抗微生物药物包衣的导管

**导管相关感染**

(二) 隧道感染



**导管相关感染**

(三) 导管腔内感染及导管相关性败血症

**典型表现:** 透析过程中寒战、发热，血象明显升高，血培养阳性，可能导致拔除导管。

**致病微生物:** 皮肤表面的微生物即G<sup>+</sup>菌占大多数（国外报道）  
G<sup>-</sup>菌占大多数（国内报道）

**危险因素:** 糖尿病、低蛋白血症、免疫缺陷、操作不当及卫生习惯差

J Vasc Access. 3:114, 2002

**导管相关感染**

(三) 导管腔内感染及导管相关性败血症

**确诊标准:**

具备下述任1项，可证明导管为感染来源：

A: 有1次半定量导管培养阳性（每导管节段≥15CFU）或定量导管培养阳性（每导管节段≥1000CFU），同时外周静脉血也培养阳性并与导管节段为同一微生物；

B: 从导管和外周静脉同时抽血做定量血培养，两者菌落计数比（导管血：外周血）≥5：1；

J Vasc Access. 3:114, 2002

### 导管相关感染

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

**(三) 导管腔内感染及导管相关性败血症**

**确诊标准:**

具备下述任1项, 可证明导管为感染来源:

C: 从中心静脉导管和外周静脉同时抽血做定性血培养, 中心静脉导管血培养阳性出现时间比外周血培养阳性至少早2小时;

D: 外周血和导管出口部位脓液培养均阳性, 并为同一株微生物。

**J Vasc Access. 3:114, 2002**

### 临床表现

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- Ø (三) 导管腔内感染及导管相关性败血症
- Ø 发热和寒战是最典型的临床表现.
- Ø 出口处和隧道化脓感染, 血流动力学不稳定, 神志改变, 导管失功, 和/或其他败血症症状: 例如低体温征和酸中毒等.
- Ø 出现血行播散性并发症, 例如化脓性血栓静脉炎、心内膜炎和化脓性关节炎等

### 诊断

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- 外周血和导管血同时培养出相同的病原菌
- 外周血和管尖同时培养出相同的病原菌
- 两次外周血培养出相同的微生物
- 没有其他部位感染的征象

↓ 外周血不易获得

- 两次不同时间 (间隔10-15分钟以上)
- 透析管路、相同病原菌
- 典型临床症状
- 没有其他部位的感染

### 导管相关感染

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

**(四) 迁徙性感染或转移性感染---  
Metastatic infections**

— 导管相关感染的菌血症发生转移性感染合并症, 如骨髓炎、心内膜炎、化脓性关节炎、化脓性血栓静脉炎、硬膜下脓肿等

### 目录

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- 一、导管相关感染的定义
- 二、导管相关感染的治疗

### 诊断

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG AND HUBEI HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- 外周血和导管血同时培养出相同的病原菌
- 外周血和管尖同时培养出相同的病原菌
- 两次外周血培养出相同的微生物
- 没有其他部位感染的征象

↓ 外周血不易获得

- 两次不同时间 (间隔10-15分钟以上)
- 透析管路、相同病原菌
- 典型临床症状
- 没有其他部位的感染

## 治疗

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- Ø 抗生素治疗
  - 经验治疗和调整治疗
  - 全身用药和抗生素封管
  - 监测和疗程
- Ø 去除导管
  - 拔除时机
  - 原位/换位更换

## 治疗

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- Ø 抗生素治疗
  - 经验治疗和调整治疗
  - 全身用药和抗生素封管
  - 监测和疗程
- Ø 去除导管
  - 拔除时机
  - 原位/换位更换

## 经验治疗

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

广谱：覆盖G+（耐甲氧西林）和G-菌

<p style="text-align: center;"><b>万古霉素</b></p> <p>负荷剂量（20mg/kg），维持量500mg，在透析结束前30-60分钟或透析结束后立即给予</p>	<p style="text-align: center;"><b>庆大霉素</b></p> <p>1-2mg/kg，透析结束后给予，理想体重，不超过100mg.</p>
<p>达托霉素：6-7-9 mg/kg 利奈唑胺：0.6 q12h</p>	<p>头孢他啶：2g/d 其他三代头孢</p>

4. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:1163.

## 抗生素封管

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

不需立即拔管  
联合全身用药，可以延迟拔管或原位更换

- 万古霉素/头孢他啶/肝素封管：  
万古霉素（5 mg/mL）1ml + 头孢他啶（10 mg/mL）0.5ml + 肝素（1,000 U/mL）0.5 mL
- 万古霉素/肝素：  
万古霉素（5 mg/mL）1ml + 肝素（1,000 U/mL）1mL
- 头孢他啶/肝素：  
头孢他啶（10mg/mL）1mL + 肝素（1,000 U/mL）1mL
- 头孢唑啉/肝素：  
头孢唑啉（10 mg/mL）1mL + 肝素（1,000 U/mL）1mL

注：如果管腔超过2毫升，用肝素冲量

Am J Kidney Dis 2009; 54:13

## 调整治疗

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- Ø 血培养阴性，无明显临床症状，停药。
- Ø 根据药敏试验调整抗生素。
- Ø 甲氧西林敏感的葡萄球菌---停用万古霉素（诱导耐万古霉素的肠球菌），换头孢唑啉。
- Ø 耐万古肠球菌---达托霉素和利奈唑胺
- Ø G-杆菌---庆大霉素或三代头孢
- Ø 念珠菌---拔管和抗真菌治疗

## 治疗监测

中国医科大学附属盛京医院  
SHENJIANG MEDICAL UNIVERSITY  
SHENJIANG HOSPITAL OF CHINA MEDICAL UNIVERSITY

- Ø 有效用药后的48-96小时重复进行血培养，如果阳性，考虑治疗失败，应该拔除长期管或者寻找其他感染灶
- Ø 48-72小时时应监测血药浓度（万古霉素和庆大霉素）
- Ø 有效用药48-72小时后，血培养仍提示金葡菌阳性，完善心脏彩超
- Ø 治疗结束后1周复查血培养防止复发

### 治疗疗程

- Ø 如果已经拔除感染的导管和置换一个新的导管，所有感染征象很快消失，再次血培养为阴性，疗程2-3周
- Ø 已经给予抗生素封管，非复杂性导管相关感染，疗程2-3周
- Ø 如果是金黄色葡萄球菌，非复杂性导管相关感染，疗程4周
- Ø 如果经过合适的抗感染治疗后3天仍血细菌培养阳性，疗程至少6周
- Ø 合并骨髓炎，疗程6-8周

### 治疗

- Ø 抗生素治疗
  - 经验治疗和调整治疗
  - 全身用药和抗生素封管
  - 监测和疗程
- Ø 去除导管
  - 拔除时机
  - 原位/换位更换

### 拔管时机

- Ø 严重败血症
- Ø 血流动力学不稳
- Ø 出现转移性感染灶
- Ø 伴随出口或隧道感染，例如出口处脓肿
- Ø 如果应用敏感抗生素48-72小时仍然发热或血培养阳性
- Ø 如果为难治性病原菌，例如MASR，铜绿假单胞菌，假丝酵母菌或其他真菌

### 更换导管

- Ø 拔除后，先置入临时管，感染有效控制后，可以更换为长期管
- Ø 有效抗生素全身治疗和封管治疗48小时后，无发热等临床症状，没有隧道相关感染，可以原位换管

### No

- 不允许不处理可能存在感染的导管，因为会治疗失败
- 不允许单用抗生素全身治疗，而没有抗生素封管或换管，因为会很容易复发。

### 总结

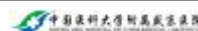
- Ø 中心静脉置管是血液透析患者发生感染的主要原因。
- Ø 革兰氏阳性细菌是引起透析导管相关感染的主要病原菌，其中40-80%是凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌，其它还包括肠球菌和革兰氏阴性细菌。
- Ø 发热和寒战（透析过程中）是典型的临床表现
- Ø 两次相同血培养结果（外周+透析管路/两次外周/两次间隔10-15分钟的透析管路/外周+管尖）

## 总结



- Ø 经验治疗：万古霉素/达托霉素+庆大霉素/头孢他啶
- Ø 治疗方案：系统用药+抗生素封管
- Ø 调整治疗：药敏试验（甲氧西林敏感的金葡菌及时更换为头孢唑啉）
- Ø 治疗时间：不确定，根据病原菌、感染症状和治疗反应
- Ø 治疗评价：有效治疗48-96小时重复血培养，若仍阳性，拔管或寻找其他感染源

# 谢谢



## 老年透析患者血管通道建立策略

邹洪斌

吉林大学第二医院 肾内科 130021

终末期肾病（ESRD）逐渐增多，目前中国血液透析患者 30 多万人，随着透析龄增加，老年人血液透析逐渐增加，美国约 50% 为老年透析患者。对于长期存活透析患者，血管通路的建立和维持非常重要。

### 一、老年人 ESRD 血管通路存在有以下问题

1. 老年人本身血管病变多，常见的动脉硬化，建立血管通路相对困难。
2. 老年人本身存在一些因素，如动脉硬化、感染、脱水等，导致血管通路血栓发生。
3. 老年人心血管并发症多，脉压差大，容易发生低血压，会造成血管通路失功（穿刺和维护很重要）。

### 二、老年血管通路怎样选择

1. 按照 KDIGO 指南和中国专家共识来评估患者血管条件，特别是老年患者血管通路建立非常重要

2. 对于老年人难建立血管通路，我们怎样评估血管情况？选择什么血管通路，是选择自体动静脉内瘘（AVF）？人造血管（AVG）？长期中心静脉导管？

### 三、血管通路制作

1. 临时血管通路，常用的包括颈内静脉、锁骨下静脉和股静脉，插管顺序为（1）颈内静脉，（2）左颈内静脉；（3）右股静脉；（4）左股静脉；（5）锁骨下静脉

#### 2. 自体动静脉内瘘（AVF）

计划性、评估血管条件，预测成功率，按照指南和专家共识选择和操作，特别对于老年患者。

①物理检查：吻合口震颤良好，无异常增强、减弱或消失；瘘体段静脉走行平直、表浅、易穿刺，粗细均匀，有足够可供穿刺的区域，瘘体血管壁弹性良好，可触及震颤，无搏动增强或减弱、消失。②测定自然血流量超过 500ml/min，内径大于等于 0.4cm，距皮深度小于 0.5cm。

遇到 AVF 并发症，如血管狭窄、急性血栓形成、动脉瘤通路、相关性缺血综合征等。

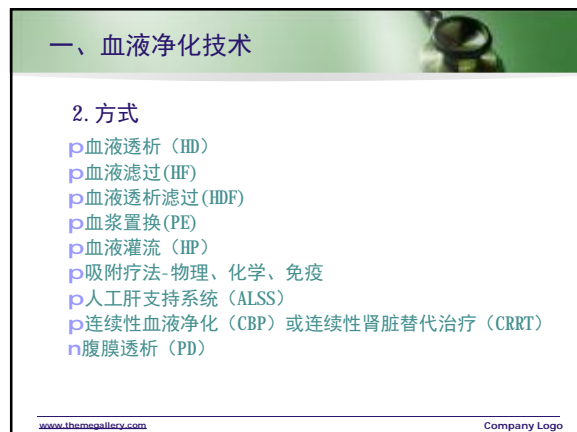
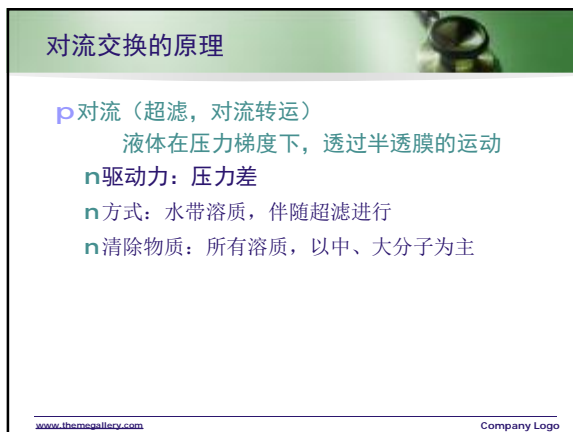
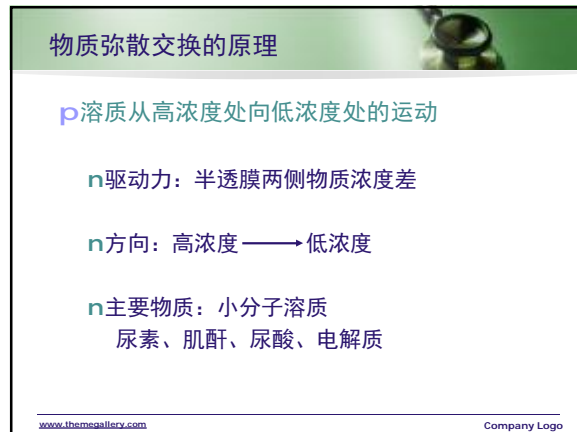
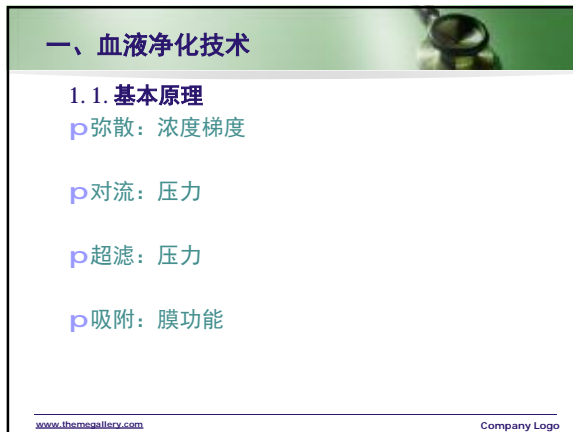
#### 3. 移植物血管（AVG）

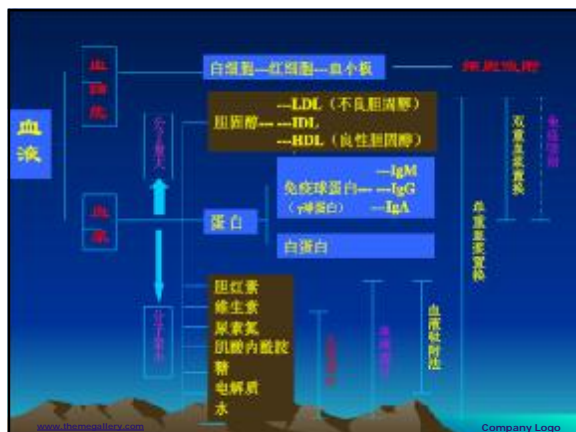
对于 AVF 不能实现，要考虑人造血管（AVG）

#### 4. AVF 和 AVG 失败，选择中心静脉长期置管

采用 Seldinger 技术穿刺插管，偶有颈外静脉切开置管，根据患者的身高和体型选择导管的长度，右侧颈部置管选择 36 厘米，左侧颈部选择 40 厘米，股静脉导管需要 45 厘米以上。导管的顶端应该在右心房中上部，下腔静脉留置长期导管顶端应该在右心房下部或下腔静脉上端。颈部导管顶端留置位置可以根据术前胸部 X 线平片心脏右心房上部位置与前肋骨或前肋间隙的相对位置确认，大多数位于第三前肋骨或第三前肋间隙水平。或者在 DSA 指导下确定。顶端确定后再根据导管的长度确定导管出口位置，导管涤纶套距离出口 2-3 厘米为宜。导管隧道必须保持较大弧度以便防止导管打折。

总之，对于老年 ESRD 血管通路的建立，要选择时机，仔细多方面评估，选择适合的通路。





### 一、血液净化技术

#### 3.方式

根据治疗时间：  
 间歇性血液透析 (IHD)  
 连续性肾脏替代治疗 (CRRT)  
 杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)

### 间歇性血液透析 (IHD)

- p 血流量: 200-300ml /mi n
- p 透析液流量: 500-800ml /mi n
- p 透析器: 生物相容性透析膜
- p 原理: 弥散、对流
- p 透析剂量: 2-4h/次
- p 3-6次/周

### 连续性肾脏替代治疗 (CRRT)

- p 血流量: 150-200ml /mi n, 透析液流量: 17-40ml /mi n
- p 超滤量: 35-45ml / (h·kg), 原理: 对流, 弥散

### 内容

- 一 血液净化技术
- 二 杂合式肾脏替代治疗
- 三 HRRT在急危重症中的应用
- 四 结语

### 二、杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)

#### 1. 狭义HRRT

p 介于IHD和CRRT之间的持续、低效、缓慢的日间血液透析或透析滤过治疗方式。  
 p 半连续  
 p 透析为主、滤过为辅  
 p 综合了IHD和CRRT的优点  
 p 有研究表明其在维持血流动力学稳定及清除小分子物质的安全性和有效性上可替代CRRT。

**二、杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)**

**2.HRRT主要治疗模式:**

- p 持续日间透析 (EDD)
- p 持续缓慢低效每日透析 (SLEDD)
- p 持续缓慢低效透析滤过 (SLEDD-f)

www.themegallery.com Company Logo

**二、杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)**

**3.HRRT主要治疗模式及特点: SLEDD**

- p 血流量:100ml/min
- p 透析液流速:200ml/min
- p 治疗时程:12h
- p 抗凝策略:普通肝素,全身抗凝
- p 治疗载体:普通透析机
- p 滤器类型:普通透析滤器

www.themegallery.com Company Logo

**二、杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)**

**3.HRRT主要治疗模式及特点: SLEDD-f**

- p 血流量:200ml/min
- p 置换液:100ml/min
- p 透析液:250-350ml/min
- p 治疗时程:8h
- p 抗凝策略:普通肝素,全身抗凝
- p 治疗载体:血液透析+滤过专用系统
- p 滤器类型:高通量透析滤过专用滤器

www.themegallery.com Company Logo

**二、杂合式肾脏替代治疗 (HRRT)**

**4. 广义HRRT**

p 将血液透析/滤过和血浆置换、血液吸附等血液净化模式相结合的治疗方法。

p 目前应用的串联血液吸附技术、连续性血浆滤过吸附 (CPFA)、内毒素吸附技术、串联生物人工肾 (RAD) 均属于HRRT范畴。

www.themegallery.com Company Logo

**内容**

- 一 血液净化技术
- 二 杂合式肾脏替代治疗
- 三 HRRT在急危重症中的应用
- 四 结语

www.themegallery.com Company Logo

**√杂合式肾脏替代治疗 (HRRT) :**

根据病情需要, 灵活组合多种血液净化方式。

www.themegallery.com Company Logo

p 透析功能——小分子毒素。  
 p 滤过功能——中分子毒素。  
 p 灌流——中分子物质（胆红素、甘油三酯）。  
 p 血浆置换——抗体、介质、免疫复合物。  
 p 免疫吸附——抗体、介质、免疫复合物。  
 p 内毒素吸附——内毒素。  
 p CPFA——中大分子（炎症介质、细胞因子）

血液(泵) → 血浆分离器 → 免疫吸附器 → 血液透析过滤器

www.themegallery.com Company Logo

### 三、HRRT在急危重症中的应用

SIRS、MDS发病机理图

感染性因素 → 内毒素 → 非感染性因素  
 内毒素 → 单核/巨噬细胞 → 炎症介质  
 炎症介质 → 激活中性粒细胞, 损伤内皮细胞  
 激活中性粒细胞, 损伤内皮细胞 → 释放氧自由基、脂质代谢产物、溶酶体酶等  
 释放氧自由基、脂质代谢产物、溶酶体酶等 → 凝血机制紊乱 微循环障碍 SIRS 细胞凋亡 组织细胞损伤  
 SIRS → 多器官功能障碍综合征 (MDS)

### 三、HRRT在急危重症中的应用

血液净化应用于急危重症的原理:

- 清除内毒素、炎症介质: CRRT、HP、CPFA。
- 组织器官水肿—替代脏器功能、支持作用:
  - 肾脏——HD、HF
  - 肝脏——人工肝（实质杂合式肾脏替代治疗）
  - 心脏——CRRT、超滤
  - 呼吸——内毒素吸附、超滤
- 解决特殊并发症:
  - 血小板减少——PE
- 免疫性疾病:
  - 肾脏功能——HD、HF
  - 血小板减少——血浆置换
  - 免疫复合物——免疫吸附

### 三、HRRT在危重症中的应用

1. 连续性血浆滤过吸附 (CPFA):

- p 全血经血浆分离器分离出血浆, 经树脂吸附剂吸附后与血细胞混合, 再经血液滤过或血液透析后回输体内。
- p CPFA主要用于非选择性清除HD、HF等血液净化不能清除的中、大分子物质（炎症介质、细胞因子等）。

www.themegallery.com Company Logo

### 三、HRRT在危重症中的应用

#### CPFA在感染性休克中的应用

Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial

Sergio Livigni, Guido Bertolini, Carlotta Rossi, Fiorenza Ferrari, Michele Giardino, Marco Pozzato, GIVITE: Gruppo Italia per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva

[BMJ Open, 2014 Jan 8;4\(1\):e003536. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536.](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536)

www.themegallery.com Company Logo

### CPFA在感染性休克中的应用

- p 研究类型: 多中心随机对照研究
- p HRRT方式: 血浆分离吸附 (CPFA)
- p CPFA剂量: 10h/d, daily, 5days.
- p Primary endpoint: mortality
- p Secondary endpoints: 90-day mortality, new organ failures

[BMJ Open, 2014 Jan 8;4\(1\):e003536. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536.](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536)

www.themegallery.com Company Logo

### CPFA在感染性休克中的应用

结果:

亚组分析CPFA可降低死亡率, 但总体预后改善不明显, 其疗效有待进一步研究。

Company Logo

### 三、HRRT在危重症中的应用

#### 2. 内毒素吸附

- 日本1994年开始将内毒素吸附器(固定多粘菌素B纤维PMK)用于治疗感染性休克。
- 众多研究表明内毒素吸附器可吸附内毒素、单核细胞、激活的中性粒细胞, 间接减少炎症介质及细胞因子, 从而改善感染性休克患者血流动力学状态、氧合指数、死亡率等。
- 内毒素吸附器可减轻内皮细胞损伤、细胞凋亡及免疫抑制。

Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock*, 2011 Oct;36(4):332-8. doi: 10.1097/SHK.0b013e318225f839.

Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Ther Apher Dial*, 2015 Aug;19(4):316-23. doi: 10.1111/1744-9987.12339.

Company Logo

### 三、HRRT在危重症中的应用

#### 3. HRRT在SAP中的应用(高脂血症性SAP)

方式: CRRT+HP

原理:

SAP炎症介质瀑布式激活 → MDS

CVVHF、CVVHDF、SLEDD-f可清除炎症介质  
HP、CPFA吸附脂质及炎症介质

www.themegallery.com Company Logo

### 3. HRRT在SAP中的应用(高脂血症性SAP)

Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis.

LI MOI, Shi ZX, Xu JY, Lu B, Li JQ, Xu YJ, Wang XM, Li SM, Mo X.

*Cell Biochem Biophys*, 2014 Jul;69(3):699-702. doi: 10.1007/s12031-014-9855-1

www.themegallery.com Company Logo

### 3. HRRT在SAP中的应用(高脂血症性SAP)

- 研究类型: 横断研究
- 受试人群: 高脂型急性胰腺炎(HLAP)
- 目的: 治疗前后血脂水平变化、ICU时间、住院时间、存活率。
- 结果: 显著降低TC(37.66%)和TG(49.02%)水平。ICU时间7+-3.8天, 住院时间19+-15.1天。
- 结论: 血液灌流联合血液滤过能够有效降低血脂水平, 降低急性胰腺炎风险, 是治疗SAP的有效措施, 能明显改善患者预后。

www.themegallery.com Company Logo

### 三、杂合式肾脏替代治疗急危重症应用

#### 4. HRRT在肝衰竭中应用

##### 人工肝实质是杂合式血液净化技术

分子吸附再循环系统(MARS): 白蛋白再循环系统、活性炭、树脂和透析四部分组成。能清除脂溶性、水溶性及与白蛋白结合的大、中、小分子毒素, 同时调节水电解质酸碱平衡。

MARS吸附器+CRRT

www.themegallery.com Company Logo

### 内容

- 一 血液净化技术
- 二 杂合式肾脏替代治疗
- 三 杂合式肾脏替代治疗急危重症应用
- 四 结语

www.themegallery.com Company Logo

### 四、结语

- √ 狭义HRRT是持续、低效、缓慢、低流量的血液净化技术组合
- √ 广义HRRT是血液透析/滤过与血浆置换、血液吸附等相结合的治疗模式。
- √ 根据病情灵活组合治疗模式。

www.themegallery.com Company Logo

### 三、HRRT在急危重症中的应用

#### 血液净化技术在急危重症中应用的适应症

	AKI	中毒	免疫疾病	代谢疾病	SIRS	分子量大小	蛋白结合率
HD	+++	+				小	低
CRRT	+++	++			++	中小	低
HP		+++	+	++	-	大	高
PE		+++	+++	+++	-	大	高
CPFA		+++	+++	+++	+	大	高

www.themegallery.com Company Logo

Thank You!

www.themegallery.com

## 透析患者卒中的防治策略

王俭勤

兰州大学第二医院 730030

透析患者发生脑卒中风险高，缺血性脑卒中的风险是普通人群的 3 倍，出血性脑卒中的风险是普通人群的 6 倍。缺血性脑卒中是透析患者脑卒中中最常见的临床类型，占 78%，其中心源性栓塞占 28%，其次是出血性卒中（占 12%）。脑卒中使透析患者死亡风险增加，透析患者缺血性卒中后 30 天死亡率 17.9%，出血性卒中后 30 天死亡率达 53.4%。房颤是透析患者发生脑卒中的重要危险因素，在透析患者房颤的发生率高达 8-20%，研究表明，ESRD 伴房颤患者脑卒中的发生率明显高于不伴房颤的患者。透析治疗本身成为透析患者发生脑卒中的危险因素，与普通人群相比，血液透析患者发生缺血性卒中的相对危险度是 2.88，出血性卒中相对危险度是 6.83，腹膜透析患者发生缺血性卒中的相对危险度是 3.21，出血性卒中相对危险度 6.15。

2013 年动脉粥样硬化性心脏病（ASCVD）被作为整体管理概念被 ACC/AHA 指南提出，并将脑卒中纳入到 ASCVD 的范畴中。ASCVD 危险因素包括高血压、糖尿病、血脂异常或不知晓、房颤、明显超重或肥胖、缺乏运动及卒中家族史。临床确诊的 ASCVD 和伴≥2 个其他主要 ASCVD 危险因素或终末靶器官损害的糖尿病患者属于高风险人群；伴 0-1 个其他主要 ASCVD 危险因素且无终末靶器官损害的糖尿病患者、原发性高胆固醇血症属于高风险人群；具有<3 项危险因素伴慢性病（高血压、糖尿病、心房颤动或瓣膜性心脏病）患者属于中风险人群；具有<3 项危险因素且不伴慢性病者属于低风险人群。

与普通人群相似，透析患者并发脑卒中的防治包括脑血管疾病危险因素的评价、生活方式的调整、药物干预、治疗临床合并症。透析患者脑卒中的防治还包括透析策略的调整。研究表明，脑卒中复发风险与血压密切相关，血压越高卒中复发风险越高。对于急性脑卒中，血压下降 10-15%为宜，血压控制的长期目标是 130/80mmHg。低血压可以诱发脑血栓形成，引起缺血性脑卒中。2014 年美国的统计数据显示，过去十年心脏病和卒中发病率逐渐下降，由卒中导致的死亡人数下降 22.8%，同年美国国家脂质协会（NLA）指出，对于降低 ASCVD（主要包括心肌梗塞和卒中）的发病率和死亡率，血脂异常的管理贡献巨大。血脂异常管理的目标在于降低 ASCVD 的风险，基于 ASCVD 危险评估，分层血脂管理。研究表明，华法令可以减少伴房颤透析患者发生脑卒中的风险。但是，无论华法还是阿司匹林，均使患者出血的风险增高。有 TIA 或脑卒中中发作，动脉管腔狭窄 70% 以上，或者管腔狭窄 50% 以上并伴斑块溃疡患者可考虑颈动脉内膜切除术（CEA）。重视透析开始时间的评估，综合 ESRD 症状评估、心脑血管并发症、年龄、社会经济状况等因素。诱导透析阶段，做好达到干体重的计划，有计划地超滤，重视透析剂量和时间的个体化及饮食管理，避免透析中血流动力学变化过快。关于透析模式，有研究表明，腹膜透析患者出血性卒中风险低于血液透析患者，缺血性卒中风险二者无差异。普通血液透析治疗可间断性改变颅内压，降低脑组织灌注压，引起脑水肿。近年来，随着肾脏科医生对于 CKD 患者心脑血管疾病认识的提高，心脑血管疾病的预后正在逐渐改善，美国 2012 年 USRDS 报告显示透析患者的心脑血管疾病死亡率正逐年下降。

## 透析液钠、钾浓度与长期透析患者的存活率

孙世仁

第四军医大学西京医院 710032

### 一、透析液钠浓度与长期透析患者的预后

血液透析 (Hemodialysis, HD) 患者血钠浓度基本保持稳定, 维持在 136-138mmol/L。当前常用的透析液钠浓度是 136-149mmol/L, 美国推荐透析液钠浓度是 140mmol/L, 证据来源于临床经验, 不是 RCT 研究, 因此, 140mmol/L 的透析液钠浓度并不适合所有患者。对于大部分患者透析液钠浓度不需要调整, 但是对于伴有透析中并发症 (低血压/痉挛)、合并血流动力学不稳定、容量负荷或/和药物难以控制的高血压的 HD 患者, 需要调整透析液钠浓度, 进行个体化治疗。血钠 $\geq$ 136mmol/L, 推荐个体化钠梯度治疗; 血钠 $<$ 136mmol/L, 依据对患者全面评估 (如不稳定心血管疾病、低血压等)、评估低钠透析的安全性, 采用个体化钠梯度或高钠透析。低钠透析降低 IDWG 和高血压, 但增加透析中低血压、痉挛, 无证据证明低钠透析液增加死亡率。个体化钠梯度降低 IDWG 和高血压, 减少透析中低血压等并发症, 但缺乏 RCT 研究, 无和死亡率相关的研究。

### 二、透析液钾浓度与长期透析患者的预后

高钾血症是急性和慢性肾衰竭常见的危险并发症, 钾在透析间期容易蓄积。透析前高钾血症的发生率 11-40%, 其中 $\geq$ 6.5 mmol/L 的发生率是 12%。HD 患者心脏骤停的发生率是一般人群的 25-49 倍, 心脏骤停是 HD 患者死亡的主要原因。透前血钾与心脏骤停及全因死亡呈 U 型曲线。目前常用的透析液钾浓度: 美国 56,984 名 MHD 患者: 透析液钾 $<$ 3mmol/L 占 99%, 透析液钾 $<$ 2mmol/L 占 78%, DOPPS 研究 (12 个国家的 37,765 名患者): 透析液钾 $<$ 3mmol/L 占 78.4%。我国 SOP 推荐: 透析液钾 0-4mmol/L, 常用钾浓度为 2mmol/L。一般不应使用钾 $<$ 2mmol/L 的透析液, 尤其对透前钾 $<$ 5mmol/L 的患者; 如果患者高钾血症, 应考虑延长透析时间, 但不应该降低透析液钾浓度 $<$ 2mmol/L; 当血钾 $\geq$ 6.5mmol/L 时, 可考虑给予梯度降钾, 即开始时的钾浓度为 4mmol/L, 逐步降低到 2mmol/L, 否则, 猝死的风险显著增加。

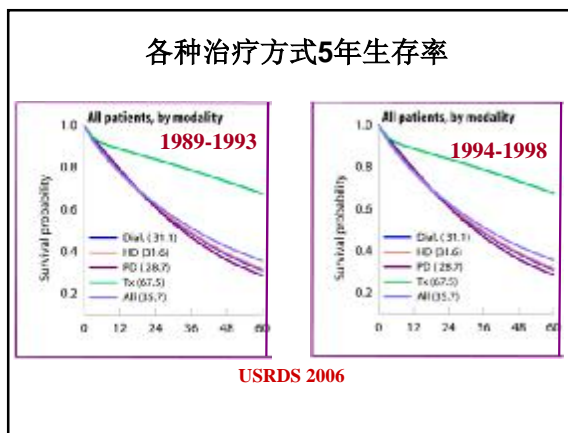
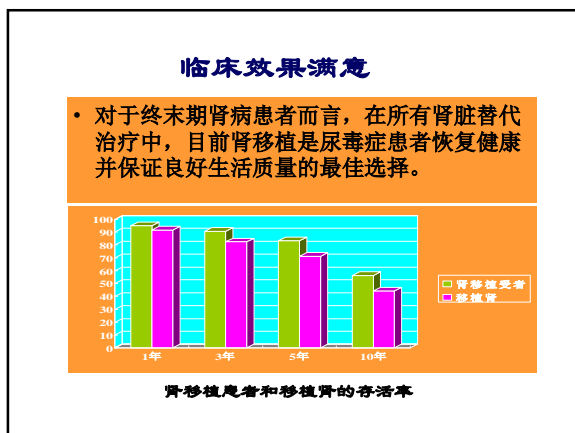
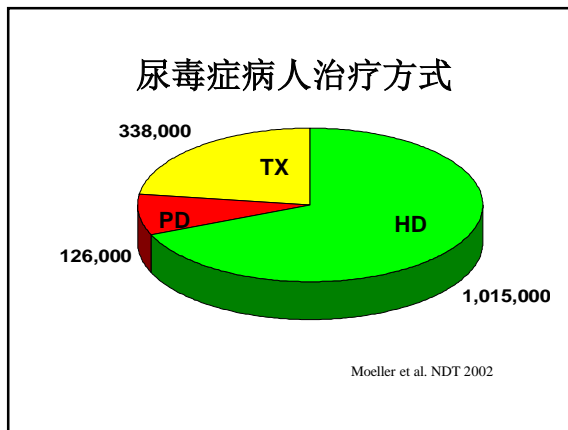
浙江省人民医院  
ZHEJIANG PROVINCIAL  
PEOPLE'S HOSPITAL

## 肾移植病人的内科处理

浙江省人民医院肾脏病科  
何强





仁心 | 厚德 | 笃行 | 创新



### 肾移植发展概述

20世纪初, Alexis Carrel 解决了血管吻合重建血液循环技术, 并证实单肾移植可以维持生命。

移植肾

### 肾脏移植内科问题处理在肾移植领域占有重要地位

- 在肾移植术前应对供受者进行客观的评估
- 在围手术期合理选择和应用免疫抑制剂
- 远期内科并发症进行积极的预防与处理

### 肾移植术前供受者的选择与评估

### 活体肾移植优势

- 改善移植物和病人的长期生存率
  - | 优越的器官质量
  - | 更好的HLA配型
  - | 明显短的冷缺血时间
  - | 供体相关因素影响
  - | 脑死亡，心血管不稳定性，收缩药物应用
  - | 缩短透析时间
- 在良好环境下择期手术
- 避免透析相关并发症
- 扩大供肾来源

NATURE CLINICAL PRACTICE NEPHROLOGY JANUARY 2007,31-41

### 《人体器官移植条例》

#### • 第二章 人体器官的捐献

第七条 人体器官捐献应当遵循自愿、无偿的原则。

公民享有捐献或者不捐献其人体器官的权利；任何组织或者个人不得强迫、欺骗或者利诱他人捐献人体器官。

第八条 捐献人体器官的公民应当具有完全民事行为能力。公民捐献其人体器官应当有书面形式的捐献意愿，对已经表示捐献其人体器官的意愿，有权予以撤销。

公民生前表示不同意捐献其人体器官的，任何组织或者个人不得捐献、摘取该公民的人体器官；公民生前未表示不同意捐献其人体器官的，该公民死亡后，其配偶、成年子女、父母可以以书面形式共同表示同意捐献该公民人体器官的意愿。

第九条 任何组织或者个人不得摘取未满18周岁公民的活体器官用于移植。

第十条 活体器官的接受人限于活体器官捐献人的配偶、直系血亲或者三代以内旁系血亲，或者有证据证明与活体器官捐献人存在因帮扶等形成亲情关系的人员。

### 活体供肾的评估

- 保证供者安全是活体移植最重要的原则
  - Ø 手术风险
  - Ø 远期安全

### 供肾手术后并发症发生率

- 死亡 (3/10,000)
- 再次手术 / 再住院 < 1 %
- 输血 < 1.5%
- 其它相关并发症 < 3 %
- 下肢血栓，肺栓塞
- 心脏病发作
- 蛋白尿
- 创口感染
- 肺损伤
- 胰腺炎
- 脾脏和肾上腺损伤

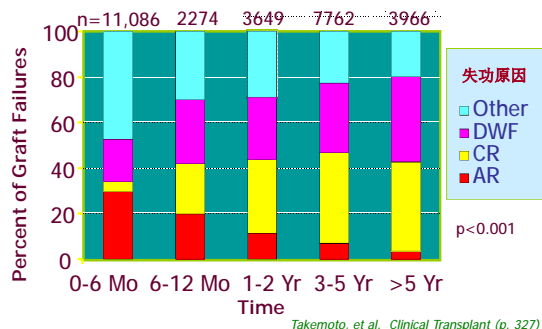
### 活体供肾的评估

- 供体年龄在20-50岁之间
- 既往无慢性疾病史
- 无吸毒或药物成瘾史，精神状态稳定
- 艾滋病阳性者不应作为供体
- 此外乙肝丙肝阳性供体最好也不列入考虑范围
- 符合2004年阿姆斯特丹论坛制定的捐献者安全评估项目

### 排异反应的诊断和治疗

- 通常可分为超急性、加速性、急性和慢性排异反应。其中最多见为急性排异反应。

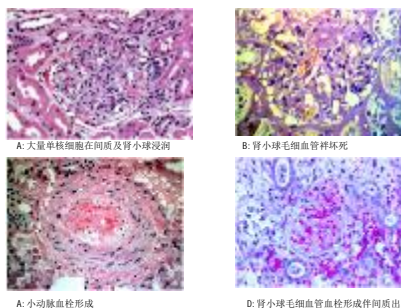
### 引起移植肾失功的原因



### 超急性排异反应 (Hyperacute Rejection, HAR) 的诊断

- 主要原因：受体体内有预存的细胞毒抗体，
- 临床表现：血管开放后即刻或48小时内，突发血尿、少尿或无尿，移植肾彩超显示皮质血流无灌注伴有明显肿胀，严重者术中血供恢复后数分钟移植肾逐渐变软，呈暗红色至紫色且逐渐加深，肾表面可见细小血栓形成，尿液明显血尿且分泌减少直到停止。

### 超急性排异反应 (Hyperacute Rejection, HAR) 的病理诊断



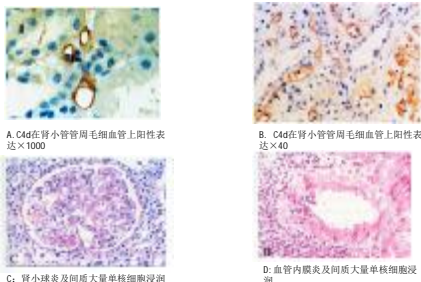
### 超急性排异反应 (Hyperacute Rejection, HAR) 的治疗

- 对于HAR目前尚无有效的治疗，一旦确诊应行移植肾切除术，术前可通过监测受体群体反应性抗体水平和供受体淋巴毒试验进行预防。

### 加速性排异反应 (Accelerated Rejection, ACR) 的诊断

- 发病机制仍未完全清楚，可能与受体体内预存针对供体的抗体有关。
- 通常发生在移植术后24小时至7天内，临床上表现发热有时为高热，高血压，血尿或尿少，移植肾肿胀、质硬、压痛明显，肾功能快速恶化丧失。

### 加速性排异反应 (Accelerated Rejection, ACR) 的病理治疗



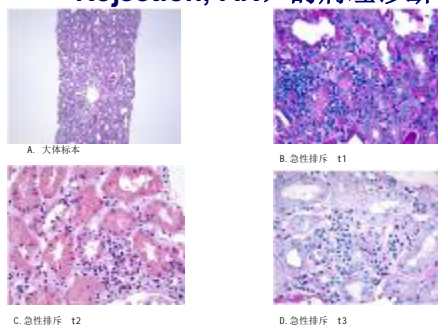
### 加速性排异反应 (Accelerated Rejection, ACR) 的治疗

- ACR总体治疗效果较差，临床上治疗方法有：
- ① 尽早使用抗淋巴细胞球蛋白(ALG) 3-5mg/(kg. d)或抗CD3单克隆抗体等，疗程一般7-14天；
  - ② 大剂量丙种球蛋白，4mg/(kg. d)，一般使用7-10天；
  - ③ 血浆置换去除抗体；
  - ④ 治疗无效应尽早切除移植肾，恢复透析状态，以避免其他并发症发生。

### 急性排异反应 (Acute Rejection, AR) 的诊断

- 临床最常见的排异反应，一般发生在术后1-3个月内，大部分由于急性细胞性排异反应，但有时体液因素也有参与。
- 临床表现：尿量减少，体重增加，轻中度的发热，血压上升伴有移植肾肿胀不适，化验血肌酐上升，移植肾彩超有阻力系数升高者，

### 急性排异反应 (Acute Rejection, AR) 的病理诊断



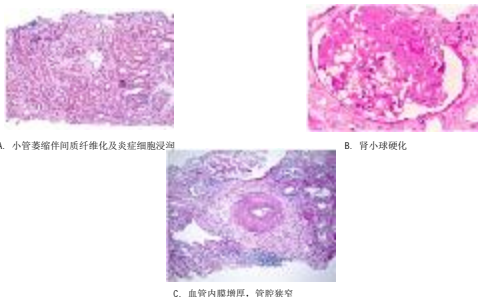
### 急性排异反应 (Acute Rejection, AR) 的治疗

- 治疗关键在于尽早诊断(肾活检)，尽早治疗，治疗方法有
- 75-80%的患者甲基泼尼松龙冲击治疗有效
  - 对于激素冲击效果较差的患者可改用抗淋巴细胞球蛋白(ALG) 3-5mg/(kg. d)或抗CD3单克隆抗体等，疗程一般7-14天；
  - 有体液因素参与的排异反应(管周毛细血管C4d沉积)可同时进行血浆置换去除抗体；也可联合大剂量丙种球蛋白中和抗体，剂量为4mg/(kg. d)，一般使用7-10天；
  - 适当增加或转换免疫抑制剂。
  - 注意强化治疗的并发症，包括多克隆抗体和单克隆抗体可能产生的过敏反应以及强化治疗后易发生感染并发症等。

### 慢性排异反应 (Chronic Rejection, CR) 的诊断

- 发生在术后3-6个月，是影响移植肾长期存活的主要因素
- 病因包括免疫因素和非免疫因素，常见的有供受体HLA匹配不佳、供肾缺血再灌注损伤、排异发生次数、病毒感染、高血压、高血脂症等。
  - 临床表现为蛋白尿、高血压、移植肾功能逐渐减退以及贫血等，主要通过移植肾病理穿刺活检诊断，

### 慢性排异反应 (Chronic Rejection, CR) 的病理诊断



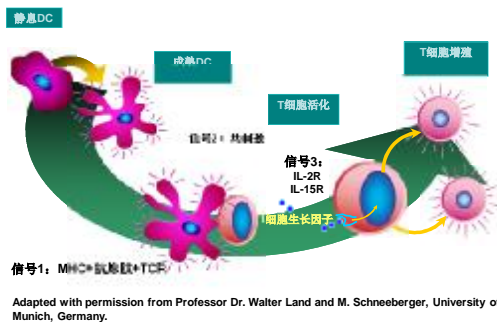
### 慢性排异反应 (Chronic Rejection, CR) 的治疗

目前对于CR无特别有效的治疗方法, 处理原则为保存残余肾功能, 减慢肾功能损害的进展速度,

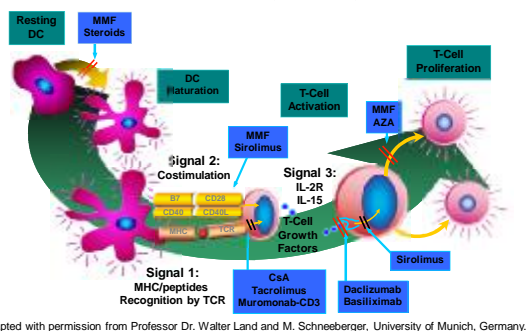
- 对症处理高血压, 高脂血症,
- 使用CAEI 或ARB制剂,
- 调整、停用或切换钙调神经毒免疫抑制剂。

### 免疫抑制剂的合理应用

### 器官移植排斥机理



### 免疫抑制剂作用部位



### 肾移植免疫抑制剂联合用药的发展过程

强的松 + 硫唑嘌呤

↓

强的松+硫唑嘌呤+环孢素

↓

强的松+骁悉+环孢素

↓

强的松+骁悉+FK506

↓

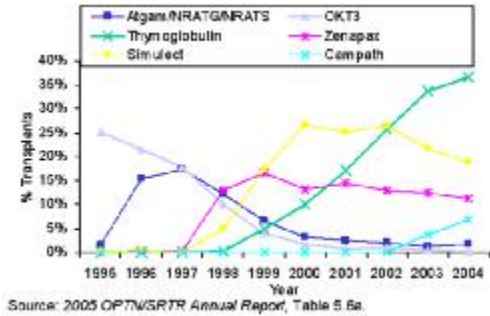
强的松+RAPA+环孢素?

↓

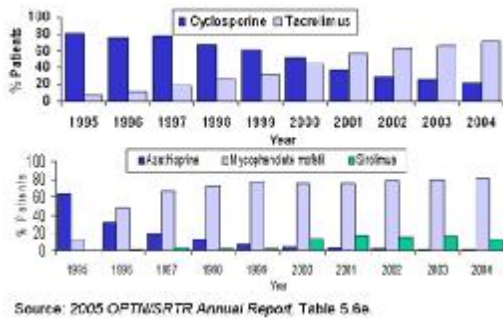
强的松+骁悉+RAPA+诱导?

### 当前肾脏移植免疫抑制治疗趋势

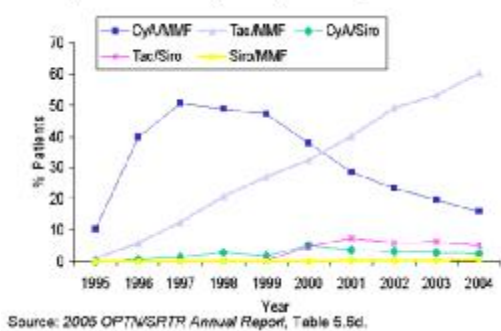
### 1995-2004 肾移植中诱导抗体应用趋势



### 1995-2004 肾移植中免疫抑制维持治疗药物



### 1995-2004 肾移植患者出院时免疫抑制方案



### CsA和FK-506引起肾毒性的机理

- 升高内皮素、血栓烷A<sub>2</sub>的水平
- 抑制一氧化氮合成酶(NOS)的活性
- 增加肾素-血管紧张素系统的活性
- CsA 提高TGF-β表达

Andoh TF, Bennett WM. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:265. Shihab FS, et al. *Kidney Int.* 1997;52:660.  
 Jeong HJ, et al. *Transplant Proc.* 1998;30:3596. Shihab FS, et al. *Transplantation.* 1997;64:1829.  
 Andoh TF, et al. *Transplantation.* 1997;64:1236. Wallenccq FE, Boding R. *Clin Chem* 1993;39:2219.  
 Zhang JC, et al. *Transplant Int.* 1998;11:525. Opelz G. *Transplant Proc.* 1997;29:73.

### CsA和FK-506肾毒性的结果

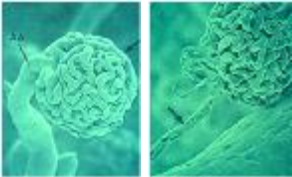
- 肾血管收缩，尤其是收缩入球小动脉
- 小管间质纤维化
- 肾小球丧失/失功
- 降低肌酐清除率
- 损害移植肾功能，已被证实是慢性排斥和后期移植肾丧失的危险因素

Andoh TF, Bennett WM. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:265. Shihab FS, et al. *Kidney Int.* 1997;52:660.  
 Andoh TF, et al. *Transplantation.* 1997;64:1236. Shihab FS, et al. *Transplantation.* 1997;64:1829.  
 Opelz G. *Transplant Proc.* 1997;29:73. Wallenccq FE, Boding R. *Clin Chem* 1993;39:2219.

### Acute CNi nephrotoxicity

Intense afferent arteriolar vasoconstriction

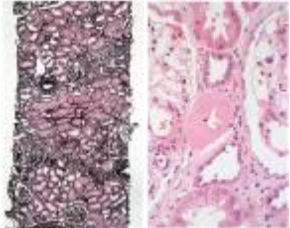
- ↓ RBF
- ↓ GFR
- ↑ RVR



**ET-1; Angiotensin II; Prostanoids; ~ Nitric oxide**

### Chronic CNi nephrotoxicity

- Stripe fibrosis
- Hyalinosis
  - TGFβ
  - PDGF
  - FGF
  - IL-1
  - IFNγ
  - TNFα
  - Angiotensin II



### 免疫抑制剂的合理运用趋势

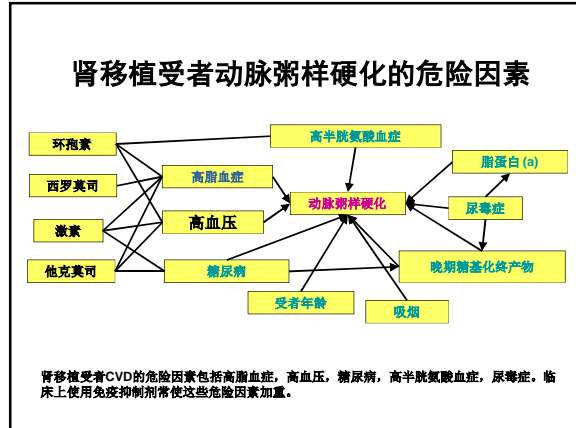
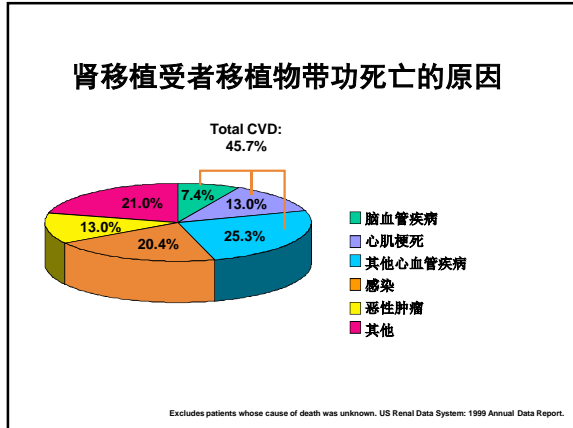
- 新的治疗策略不断推出
- 新免疫抑制方案的前景在于高效低毒
  - \* 联合运用, 尽量减少单一免疫抑制剂用量, 以减少毒副作用, 又达到最大的临床疗效
  - \* 减少激素, 钙调神经蛋白阻滞剂等明确毒副作用药物的用量或停用
  - \* 摸索最新免疫抑制剂的人体用量及组合方式

### 新型免疫抑制剂的合理运用趋势

- 国人的免疫状况与其他人种有显著的差别, 决不能照搬国外的经验
- 注重人的个体差异, 个体化用药
- 通过药物浓度监测及免疫指标监测使用药物更客观, 科学

### 远期内科并发症的预防与处理

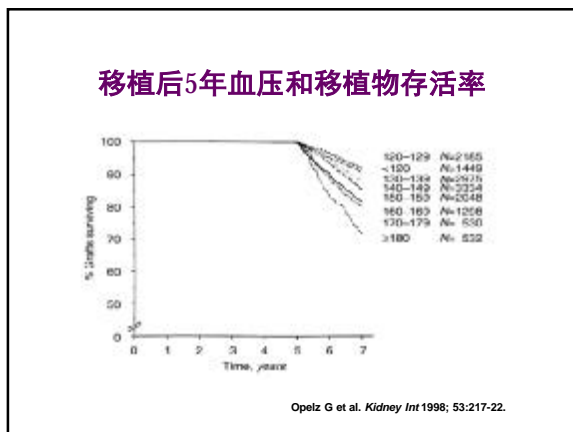
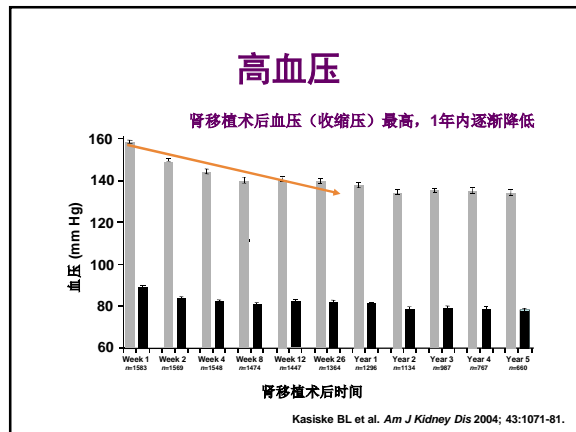
- 感染
- 心血管系统疾病
- 代谢性疾病
- 肾病复发及新发肾病
- 移植后肿瘤
- 血液系统并发症
- 消化系统并发症
- 骨骼并发症
- 皮肤病变等



### 免疫抑制剂对心血管危险因素的影响

	高血压	高脂血症	糖尿病倾向
环孢素A	++	++	+
环孢素乳剂	++	++	+
他克莫司	+	+	++
皮质激素	++	++	+++
西罗莫司	-	+++	-
MMF	-	-	-
单克隆抗体	-	-	-

Fellström B. *Bloodrugs* 2001; 15:261-78.



- ### 高血压的处理
- 降低体重 - 肥胖患者
    - 血压下降引起明显的蛋白尿减少
  - 调整环孢素或他克莫司的剂量
  - 限制钠盐摄入 (< 100 mmol/day)
  - 利尿剂 - 细胞外液容量过多的患者 (增强 ACE/ARB/CCB/AB 的作用)
    - 血容量不足的危险增加RASB和钙调免疫抑制剂的肾毒性

### 高血压的处理

- CCB – 使 CsA 诱导的肾血管收缩降至最低
  - 地尔硫卓, 维拉帕米增加钙调免疫抑制剂的血液浓度
  - 只有非二氢吡啶类钙通道阻滞剂能减少蛋白尿
  - K<sup>+</sup> 增加钙调免疫抑制剂毒性且不利于 ACEI/ARB 的使用
- ACEI/ARB – 能减少前纤维化细胞因子的产生, 降低肾小球内静水压, 还具有抗蛋白尿作用
  - 肾功能不全 (考虑 RAS), 高血压, 贫血患者慎用
- 中枢 α 受体激动剂, β 受体阻滞剂



### 移植后高脂血症的发生率

- ⊖ 肾脏移植 >60%
- ⊖ 心脏移植 60-80%
- ⊖ 肝脏移植 >40%

CsA+Aza+Pred免疫抑制剂方案

Ballantyne CM et al. J Am Coll Cardiol. 1992  
Ong CS et al. Medicine. 1994

### 病因

- 饮食
- 免疫抑制药物 (Pred, CSA)
- 遗传易感性
- 糖尿病
- 肥胖
- 利尿剂、降压药

Kobashigawa JA et al. Transplantation. 1997

### 高脂血症的控制

- 饮食和锻炼
- 调整免疫抑制方案
  - 减少或撤除 PRED
  - CSA → FK506
- 降脂药物

### 降脂药物

	副作用	药物相互作用
胆汁酸螯合剂	胃肠道不适、便秘	影响 CSA 或 FK506 的吸收
烟酸	糖耐量异常、肝酶 高血糖、高尿酸血症	与 CSA、FK506、Pred 合用增加高血糖的发生
纤维酸类	肌炎、横纹肌溶解 胆石症	与他汀类、CSA、FK506 合用增加肌炎、横纹肌溶解的风险
他汀类	肌炎、横纹肌溶解 肝酶	与纤维酸类、CSA、FK506 合用增加肌炎、横纹肌溶解的风险

### 对他汀类应用的认识

- ⊖ 小剂量应用 (≤ 20mg/天)
  - 安全并有效地降低血脂水平
  - 小样本报道, 降低急排和慢排的发生
- ⊖ 以下情况增加肌炎和横纹肌溶解的风险
  - 大剂量应用 (> 20mg/天)
  - 亲脂性的他汀类
  - 与 CSA、FK506、纤维酸类合用



## 定义

- **移植肾复发性肾炎** (recurrent glomerulonephritis)  
肾移植术后移植肾出现的肾小球肾炎，病理改变与自体肾的病理类型相同。
- **移植肾新生的肾炎** (De novo glomerulonephritis)  
移植肾出现的病理类型与自体肾和供肾病理改变不相同的肾小球肾炎。

## 复发性肾炎的诊断

### 诊断要点:

- 自体肾活检病理
- 供肾活检病理
- 移植肾活检病理

### 诊断难点:

- 患者就诊时已进入终末期肾病，无自体肾活检病理
- 移植后轻度蛋白尿、肾功能轻度恶化，移植肾活检不积极
- 标本往往合并慢性排斥和慢性CNI肾毒性表现，很难精确说明

临床实际操作中很难将复发性肾炎和新生肾炎区分开

## 常见的移植肾复发性肾炎

### 原发性肾脏病复发

- 原发性局灶节段性肾小球硬化 (FSGS)
- IgA肾病
- 膜性肾病
- 膜增生性肾炎
- ANCA相关性肾炎
- 抗GBM肾病

### 继发性肾脏病复发

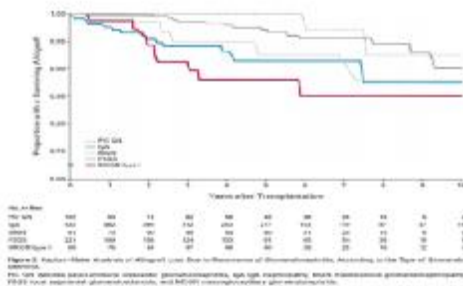
- 糖尿病肾病 (DN)
- 系统性红斑狼疮 (SLE)
- 紫癜性肾炎患者
- 溶血尿毒综合征 (HUS)
- AL和AA型淀粉样变
- 原发高草酸尿症
- 轻链沉积病

## 移植肾复发性肾炎的复发率及致移植肾丧失的比率

肾小球肾炎类型	复发率 (%)	移植肾丧失率 (%)
FSGS	20~50	25~50
IgA肾病	40~60	5~10
过敏性紫癜性肾炎	30~80	10
膜性肾病	10~30	5~10
MPGN-I型	25	5~10
MPGN-II型	90~100	20
狼疮性肾炎	5~10	<5
HUS	10~50	10~50
Wegener's肉芽肿	5~20	5~20
抗GBM疾病	<10	<1

Dento MD et al. Semin Nephrol, 2000, 20:164  
Couser w. Exp Clin Transplant. 2005 Jun;3(1):283-8.

## 不同复发性肾炎的移植肾存活率



N Engl J Med. 2002 Jul 11;347(2):103-9.

## 关于复发性肾炎的诊疗建议

- 尽可能明确原发病诊断
- 需明确供肾病理
- 及早移植肾病理检查
- 努力明确以前移植肾失功原因
- 根据病理类型调整免疫抑制剂方案
- RASB等综合治疗
- 加强术后随访

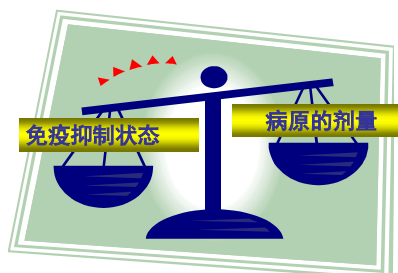
## 感 染

### 根据部位

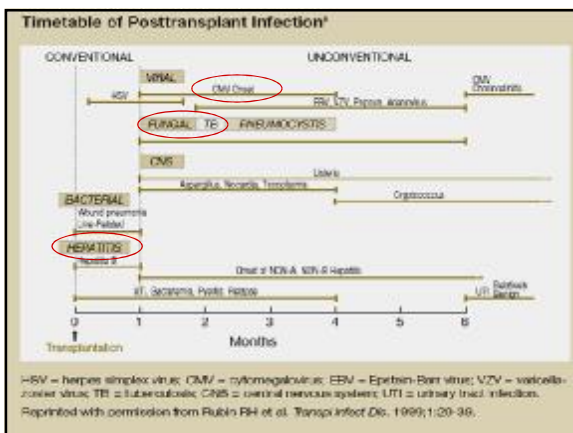
- 呼吸道感染
- 尿路感染
- 其他感染：包括中枢神经系统感染，消化道感染等

### 根据病原菌

- 病毒感染：
- 非病毒感染：细菌、真菌、寄生虫等



肾移植病人由于免疫抑制剂的应用，较正常人易感染，并有其特点



## 抗感染治疗的3种策略

- 预防 (prophylactic)
  - 在所有病人中进行预防给药
- 抢先治疗 (preemptive)
  - 在有感染风险的高危人群中给药
  - 未发病，但抗原检测是阳性
- 治疗 (therapeutic)
  - 对现症病人的治疗

## 肾移植术后乙肝的治疗

- 术后勤查肝功能和肝炎血清学指标非常重要。如有血清学证据提示患者肝功能损伤时，应积极寻找原因，并采取减少或停用肝损药物。
- 对乙肝病毒活动应积极抗病毒治疗，首选核苷类抗病毒类药物，对于术后丙型肝炎治疗一般不宜采用干扰素治疗，除非肝功能损害危及生命可能，使用干扰素可能造成移植肾排斥甚至失功。

## 小结

- 肾移植是尿毒症患者恢复健康并保证良好生活质量的最佳选择。
- 肾移植内科问题处理在肾移植领域占有重要地位
- 肾移植术前应对供受者进行客观的评估，严格掌握适应症
- 应该合理选择和应用免疫抑制剂，预防排异反应的发生，对于已经发生的排异反应应努力逆转排异反应
- 对远期内科并发症应进行积极的预防与处理，同样是取得良好的人/肾长期存活率的关键。

## 利尿剂在腹膜透析中的应用

尹爱萍

西安交通大学第一附属医院肾脏病医院

容量超负荷是腹透常见并发症,过半数的腹膜透析患者的死亡原因为与容量超负荷相关的心血管并发症,高血压、心衰等。腹膜透析患者中容量超负荷的发生率高被认为是导致腹膜透析患者退出或死亡的重要原因。值得注意的是体液超负荷并不全部是超滤功能衰竭的结果,随着透析时间的延长残余肾功能的丢失及腹膜超滤功能下降均可引起体液潴留。临床研究证明低转运 CAPD 患者生存率更高,高转运病人死亡率高可能与水平衡紊乱及营养不良相关。

常用利尿剂的种类:噻嗪类利尿剂:通过抑制远端肾小管上皮细胞顶部的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  协同转运系统发挥作用。如氢氯噻嗪、呋达帕胺等。袢利尿剂:通过抑制髓袢升支粗段  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$  协同转运系统发挥作用。如呋塞米、托拉塞米、布美他尼等。保钾利尿剂:螺内酯和氨苯蝶啶。在 ESRD 患者由于 GFR 明显下降,肾小球对水钠滤过降低,即使无显性水肿,体内细胞外液和血容量约增加 10%~30%,致盐依赖性高血压发生率增高、心肺功能失代偿发生率增高。此时选择袢利尿剂,有助于减轻液体负荷,降压,纠正代酸和高钾。

在腹膜透析患者使用袢利尿剂,可以减少高渗液体用量,避免糖代谢紊乱;改善液体平衡;部分弥补腹膜超滤能力;但由于其不能促进非蛋白氮排泄,因而不能减少透析剂量。Medcalf 等研究发现,在 CAPD 患者中,给予呋塞米 250mg/d,随访观察 1 年,发现呋塞米治疗组尿量明显增加,液体平衡明显改善,但两组在肌酐清除率和尿素清除率方面无明显差异,且呋塞米在保护残余肾功能方面无效。因而推测利尿剂对透析患者 GFR 的下降无直接影响,如果出现容量不足,GFR 可能短暂地下降;这种周期性的容量不足可能加快肾功能丢失的速度,但残肾功能的变化常常与原发病关系密切。需要注意利尿剂的副作用,如发生低血压可至 GFR 暂时和迅速地下降,常见于利尿剂和 ACEI 或 ARB 联用,尤其 CKD 患者使用经肾清除的 ACEI 更易发生。电解质紊乱:血钾下降的程度与水肿程度和饮食中钠的摄入量有关。限制钠的摄入能减少尿钾的丢失和减轻血清钾的下降。联合应用 ACEI 或 ARB 可以减轻利尿剂相关的低钾血症。

为此我们就利尿剂对腹膜透析患者容量负荷及残肾功能影响的进行了研究。入选标准:在西安交通大学医学院第一附属医院腹膜透析中心门诊随访透析超过 3 月的腹膜透析患者,符合以下标准者:a.尿量大于 400 毫升 b.轻度或中度水肿(水肿程度评估:轻度:踝部以下水肿;中度:膝关节以下水肿;重度:膝关节以上水肿,或伴全身水肿)c.所有患者签署知情同意书。研究方法:对所有患者进行水盐限制的教育,同时将所有患者随机分为两组:一组为利尿剂组,即给所有患者口服利尿剂 40mg 3 次/日,如尿量上升不足 100ml,递增剂量为 60mg 3 次/日。另一组为高渗透析液组,即给患者使用 2.5%或 4.25%高渗透析液,以增加腹透超滤量。治疗 6 月,观察体重,腹透超滤量、尿量、血压、水肿情况,并比较两组容量变化及对残肾功能的影响。比较低血压(SBP<90mmHg 和/或 DBP<60)、低血钾( $\text{K}^+$ <3.5mmol/L)的发生率。结果

	利尿组			高渗透析液组			干预后两组比较
	干预前	干预后	P	干预前	干预后	P	P
体重(kg)	59.20 ± 11.09	56.36 ± 12.72	0.025	60.03 ± 11.38	55.40 ± 12.26	0.033	0.462
尿量			0.008				0.025
液体总出量(ml)	1064.38	1201.56	0.014	937.11	1278.26	0.022	0.7
收缩压(mmHg)	144.36	138.08	0.022	146.5	136.04	0.037	0.689
GFR(ml/min/m)	3.41 ± 2.77	2.99 ± 2.20	0.448	3.88 ± 2.62	2.17 ± 1.97	0.377	0.208

高渗透析液对透析患者的影响较大,如血糖升高、残肾功能下降较快等。高渗透析液组的低血压、低血钾及低蛋白血症的发生率均高于利尿剂组。利尿剂通过增加尿钠清除,增加尿量,起到改善容量,减轻水肿及降压的作用。对于有残肾的透析患者,当利尿剂剂量足够大,达到足够的药物起效组织浓度,仍可起到利尿降压的作用。呋塞米 120mg-240mg/日的剂量,得到明显改善容量的结果,但未发现明显耳毒性副作用,低钾血症的发生率也很低。与高渗组比较,使用利尿剂对残肾功能的影响较小。

对于轻中度浮肿的腹膜透析患者,利尿剂与高渗透析液一样可以有效减轻容量负荷。利尿剂通过增加尿量及尿钠排泄减轻腹透患者的容量负荷。通过增加透析液葡萄糖浓度来减轻容量负荷可能导致糖代谢紊乱,尿量减少较快对于轻中度容量负荷增重的腹透患者,使用利尿剂比高渗透析液对残肾功能下降的影响小。随着潜在肾脏病不可避免地向前进展,利尿剂最初以及后续的利尿效应会逐渐消失,但当效应明显减弱时,通常表现为透析间期尿量明显减少,这往往是停用利尿剂的信号。

## 腹膜转运功能与腹透患者磷清除

洪富源

福建省立医院 350001

高磷血症是终末期肾脏病(ESRD)患者常见的并发症之一,PD患者中普遍存在。香港的研究发现在无尿持续非卧床腹膜透析(CAPD)人群中约有 44%患者血磷水平 $\geq 5.6\text{mg/dl}$ ( $1.81\text{mmol/L}$ );荷兰的(NECOSAD)研究表明约有 40%的 PD 患者血磷水平 $\geq 5.5\text{mg/dl}$ ; 2012 年透析预后与实践模式研究(DOPPS)数据显示,我国 PD 患者中高磷血症患病率为 47.4%。越来越多证据表明,高磷血症与 PD 患者全因及心血管死亡率的增加密切相关。此外,高磷血症与透析患者各种血流动力学紊乱、左心室肥大及收缩功能障碍等有关。高磷血症在 ESRD 患者心血管系统钙化的发生和进展中具有重要作用。在 PD 患者中腹膜透析对磷的清除是处理高磷血症的重要基石之一,在实现体内磷平衡中具有重要作用。在 PD 患者中,腹膜透析对磷的清除是弥散和对流转运的总效应。多项研究表明,腹膜磷清除与腹膜肌酐清除的关系比其与腹膜尿素清除的关系更加密切。这可能与磷的某些特性有关,因为磷酸氢根的相对分子量为 96Da,正好位于尿素(60Da)和肌酐(130Da)之间,肌酐的分子半径(3.0A)比尿素(1.8A)更接近于磷酸氢根的分子半径(2.8A)。由于磷的亲水性特点,磷表面被水分子覆盖,从而增加了有效的分子量;磷分布在细胞内间隙,通过缓慢的细胞内外溶质转运,分布容积等同于总体重水;并且相对于尿素,磷并不能自由扩散通过细胞膜,血液循环中的磷也大约有 5%以钠、钙及镁盐的组分存在。所有这些因素均表明,腹透对于血磷的清除不同于尿素和其他一些小分子毒素,而更接近于那些中分子毒素,腹膜对磷的清除是弥散与对流的总清除结果。已有研究发现腹膜对磷的清除比对肌酐的清除低 20%,比对尿素的清除低 50%,但是比对  $\beta_2$  微球蛋白的清除约高 8 倍。腹膜转运特性对腹膜透析患者住院率、死亡率和技术失败等方面有很强的预测作用,但是,由于磷的特殊理化特性腹膜透析对磷的清除与尿素、肌酐及其它一些小分子毒素不同,可能更类似于腹膜对中分子尿毒症毒素的清除。故腹膜磷的清除受腹膜转运特性、透析模式、透析剂量、超滤量、透析液葡萄糖浓度、留腹时间等影响。

Bernardo 等首次在成人 PD 患者中根据 PET 透析液与血液中磷浓度比值(D/Pph)对腹膜磷转运状态进行分类,分为低转运( $4\text{hD/PPh} < 0.47$ )、低平均转运( $0.47 \leq \text{hD/P Ph} < 0.57$ )、高平均转运( $0.57 \leq 4\text{hD/P Ph} < 0.68$ )和高转运( $4\text{hD/P Ph} \geq 0.68$ )。与低平均转运、高平均转运或高转运患者相比,低转运患者具有较低的腹膜磷清除率( $31.4 \pm 14.3$  VS  $34.0 \pm 7.6$  vs  $39.4 \pm 9.9$  vs  $47.4 \pm 12.6$  L/wk per1.73m<sup>2</sup>,  $P < 0.0001$ ),腹膜磷清除率与 D/Pph 的关系比其与 D/Pcr 的关系更加密切,多元回归分析显示在无尿 PD 患者中,只有 D/Pph 与高磷血症独立负相关,提示腹膜磷转运特性在控制高磷血症中具有重要作用。D/Pph 比 D/Pcr 能够更好的预测 24 小时透析磷清除。在低转运及低平均转运中,APD 治疗的腹膜磷清除率显著低于 CAPD 治疗,而腹膜肌酐清除率却没有明显差别,这进一步提示腹膜磷清除可能不同于腹膜肌酐清除。因此,只注重于尿素氮及肌酐的透析充分性评估可能导致磷清除不充分,同时强调在高磷血症尤其是无尿 PD 患者中,最佳 PD 模式的选择应该考虑腹膜磷转运特性。

总之,腹膜高转运和腹膜高平均转运比腹膜低转运和低平均转运在清除小分子溶质上有明显的优势,可以在相同的时间内清除更多的磷和钙,更有利于控制血磷和血钙。因此,根据腹膜对磷转运的特点,对于低转运或低于平均转运 PD 患者推荐 CAPD 治疗,即使 Kt/V 达标的情况下,如果腹透患者存在高磷血症,仍建议应用持续的 CAPD 治疗而非间断腹透治疗。

## CKD 患者血管钙化的机制及防治

李贲

江西省人民医院

### CKD 患者血管钙化的流行病学特点

我国慢性肾脏病患者超过 1 亿，CKD 患者血管钙化发生率明显高于年龄、性别相匹配的普通人群，甚至高于患冠心病的非肾脏病患者。研究表明 54%-100%的透析患者有不同程度的血管钙化。血管钙化是 CVD 死亡率的强预示指标，CKD 患者 25%以上死于 CVD，是一般人群 CVD 死亡率的 12 倍。

### CKD 患者钙化的定义及危险因素

CKD 患者血管钙化主要病理表现为：内膜钙化和中层钙化。中层钙化主要发生在小动脉，起自内弹力板，并没有脂质负荷的巨噬细胞和内膜增生，表现为血管中层厚度增加，动脉僵硬，顺应性降低。临床主要表现为：收缩压升高，舒张压降低，脉压增大，脉搏速度增快，动脉扩张受损。而内膜钙化发生于大血管和冠状动脉，伴有脂质负荷的巨噬细胞和内膜增生，均有动脉粥样硬化，是动脉粥样硬化的标志。

导致尿毒症性动脉钙化的危险因素有：女性、肥胖、高 PTH 水平、高磷血症、CaxP 乘积大、低白蛋白血症；而体内外研究中促进血管钙化的因素有：高龄、透析时间、磷和 CaxP 乘积、钙负荷、糖尿病、血清纤维蛋白原、CRP 增高、白蛋白降低、高同型半胱氨酸血症、雌激素、地塞米松、瘦素；抑制因素有：镁离子、HDL、PTH 相关蛋白（PTHrP）、骨桥蛋白、骨形成蛋白-7、无机焦磷酸盐、基质 Gla 蛋白（MGP）、Fetuin-A。

### CKD 患者血管钙化的具体机制

首先，血磷升高是血管钙化的始动环节，血磷增高直接刺激钠依赖的磷共转运体 Pit-1，促进细胞摄取磷。细胞内磷升高改变 VSMC 结构与功能，生成有矿化活性的细胞外基质，血磷升高对各部位血管具有严重的危害性，增加患者的死亡率。另一方面，高钙血症水平可促进血管平滑肌细胞表型转化与矿化，血钙升高刺激血管平滑肌细胞释放有矿化活性的基质囊泡，刺激基质矿化，血钙升高同样可调节血管平滑肌细胞对磷的敏感性进而产生类似高磷的作用导致血管损伤，此外 PTH 有吸收血管壁骨质的作用，亦可加重血管钙化。

### CKD 患者血管钙化的防治

首先已发生钙化很难治疗，即便是瓣膜钙化手术后，也会很快再发生钙化。因此，目前治疗主要是通过各种方式使得 CKD 患者钙磷代谢指标达到目标值，根据 CKD 的不同分期，通过控制饮食、加强透析、药物治疗，将 PTH、Ca、P 维持相应的正常水平。

总而言之，血管钙化增加 CKD 患者的死亡风险需临床密切关注。虽然治疗的是血管钙化，实质上是调节 Ca、P、PTH 水平，血管钙化的监测要早，治疗要早。治疗剂量需适当，无论是钙剂、磷结合剂，活性维生素 D 剂量要从小（剂量）开始，并以相对小的剂量维持在治疗目标。在治疗前，治疗中，都不要忘记我们的目标范围。PTH 不要抑制过度，Ca，P 值不要维持过高。药物纠正钙磷代谢紊乱疗程长，要坚持治疗，在达标后也要长期追踪。

## CKD 患者的血压管理

姚丽

中国医科大学附属第一医院 110001

CKD是一个世界范围内的公共健康问题和严峻的卫生经济问题,目前我国成年人CKD患病率达10.8%。伴随肾功能受损程度的加重,CKD患者罹患高血压的比例大幅度提高。根据2013年12月发表的一项全国61家三级甲等医院肾内科住院患者的调查显示,在CKD非透析患者中,高血压的患病率为67.3%,其中CKD 1期患者高血压患病率为44.2%;CKD 2期为65.2%;CKD 3a期为75.6%,3b期为81.2%;CKD 4期为86.1%;CKD 5期为91.0%,顽固性高血压患病率为15.3%。高血压是CKD的病因和并发症之一,有效的控制血压可减少蛋白尿,延缓CKD进展,并降低CVD风险。目前我国CKD合并高血压比例高,控制率却较低。非透析CKD患者合并高血压,目标血压<130/80mmHg时,控制率仅为14.1%;目标血压<140/90mmHg时,控制率仅为33.1%。血压不达标使患者肾功能不断恶化,心血管事件大大增加。

### CKD 患者的血压监测与管理

我国现有的医疗管理模式使我国目前对CKD高血压患者的治疗还仅限于以医生为中心的短期医疗行为。我国2005年高血压指南,对高血压的社区防治进行了较详细的阐述,在健康教育,患者主动参与疾病自我管理,治疗性生活方式改变以及长期血压监测与评估方面都进行了探讨。目前我国在CKD高血压患者的血压监测与管理方面都有了很大的提高。

近期公布的各指南也都明确指出,诊室血压已经不再是高血压诊断与治疗评估的唯一方法,诊室外血压包括家庭自测血压和动态血压监测在高血压诊断与评估中占有重要的作用,特别是动态血压监测,是高血压诊断与治疗评估的金标准。动态血压监测能更好地帮助医生全方位地了解患者24小时血压的情况。

### CKD 患者血压目标值

几个主要指南的建议如下:2012年《KDIGO慢性肾病的血压管理临床实践指南》建议,尿白蛋白水平>30mg/d和接受肾移植的患者,血压达标值为 $\leq 130/80$  mmHg;尿白蛋白水平 $\leq 30$  mg/d患者,血压达标值为 $\leq 140/90$  mmHg。2013年《ESH/ESC动脉高血压管理指南》建议,一般血压达标值为收缩压 $\leq 140$  mmHg;出现蛋白尿时血压达标值为收缩压 $\leq 130$  mmHg。2014年《成人高血压管理指南(JNC8)》建议,年龄大于18岁的CKD患者,血压达标值为 $\leq 140/90$  mmHg。2013年日本JSN关于CKD降压的靶目标建议,所有糖尿病慢性肾病血压靶目标为 $\leq 130/80$  mmHg;所有非糖尿病CKD血压靶目标为 $\leq 140/90$  mmHg。关于血液透析患者的血压控制,K/DOQI建议,血透前后血压值应分别 $< 140/90$ 和 $< 130/80$  mmHg,这个标准很大程度上是工作组专家的人为判断,而不是基于实验证据,所以需要更多的循证医学证据以确定更合理的血透患者血压目标值。

目前指南推荐的CKD患者血压控制靶目标值远没有达成一致。对于CKD患者而言,理想的血压水平可能在120~140/80~90 mmHg,血压控制在更低的水平没有足够的循证证据支持。许多肾脏病专家建议将存在蛋白尿的高血压患者血压靶目标值降到130/80 mmHg以下,因为大量的流行病学的证据认为蛋白尿是肾功能恶化的独立的危险因素。

### CKD 高血压患者的治疗措施

生活方式调整

生活方式调整是 CKD 患者血压控制综合策略的重要组成部分。鼓励 CKD ND 患者，通过改变生活方式的途径降低血压，以改善长期的心血管和其他生理预后：指南推荐达到或维持健康的体重指数：20~25；除非有禁忌证，推荐低盐饮食（钠 $<2.0\text{g/d}$ ， $<90\text{ mmol/d}$ ，氯化钠 $<5\text{g/d}$ ）；在心血管情况和耐受力允许的情况下，推荐至少每次持续 30 分钟、每周进行 5 次的锻炼；建议男性限制每日酒精摄入量不超过 20g，女性不超过 10g。

#### 药物治疗

降压达标、延缓 CKD 进展、降低 CVD 风险，是 CKD 合并高血压患者的三大治疗目标。关于降压药物的选择，目前观点认为，钙拮抗剂（CCB）、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂以及由这些药物所组成的低剂量固定复方制剂均可作为高血压初始或维持治疗的药物选择。

2012KDIGO 指南根据是否存在糖尿病以及白蛋白尿分期的不同而提出了相应的推荐方案：当  $30\text{ mg/d} \leq \text{UAER} \leq 300\text{ mg/d}$  时，建议需要降压治疗的非糖尿病 CKD ND 患者或合并糖尿病的 CKD ND 患者使用 ACEI 或 ARB。当  $\text{UAER} > 300\text{ mg/d}$ ，推荐需要降压治疗的非糖尿病 CKD ND 患者或合并糖尿病的 CKD ND 患者使用 ACEI 或 ARB。联合用药也是 KDIGO 高血压工作组重点关注内容。指南指出限制钠盐摄入量或加用利尿剂，可以增强 ACEI 和 ARB 的降压及降尿蛋白作用。此外 ACEI 和 ARB 还可联用  $\beta$  受体阻滞剂和 CCB。2013ESH/ESC 指南建议，高血压合并 CKD 伴蛋白尿时，首选 ACEI 或 ARB。血压难以控制时常需联合治疗，建议 RAS 抑制剂与其他降压药联合应用，不建议两种 RAS 抑制剂联合使用；不建议 CKD 患者使用醛固酮拮抗剂，尤其是与 RAS 抑制剂联用。JNC8 建议，在  $\geq 18$  岁的 CKD 患者中，初始（或增加）降压治疗方案应包括 ACEI 或 ARB，以改善肾脏预后。该推荐适用于所有伴高血压的 CKD 患者，无论其人种以及是否伴糖尿病。患者不能同时应用 ACEI 和 ARB。

需要指出的是，指南并不能作为临床决策的唯一标准，临床医生在制定具体治疗方案时必须考虑患者的个体差异，根据年龄、脉压、共存的心血管疾病和其他合并症、以及 CKD 进展风险，个体化确定患者的血压靶目标和药物治疗方案。

#### 特定 CKD 高血压的治疗

##### 透析患者高血压

关于血液透析患者的血压控制，K/DOQI 建议，血透前后血压值应分别  $<140/90$  和  $<130/80\text{ mmHg}$ ，这个标准很大程度上是工作组专家的人为判断，而不是基于实验证据，所以需要更多的循证医学证据以确定更合理的血透患者血压目标值。关于血透患者的 RCT 研究较少。透析前血压并不能反应平均血压，有明确的证据表明透前家庭自测血压有优越性。透析患者控制高血压的药物与非透析的 CKD 患者类似，除利尿剂以外的所有的降压药物都可以用于血透患者。选择药物时应考虑药物自身的药代动力学特点，以及对心血管的保护作用。应强调多药联合，推荐晚上给药，以降低夜间血压的波动，减少早晨用降压药而造成的透析过程中的低血压。

##### 顽固性高血压

去肾交感神经射频消融术（RDN）治疗顽固性高血压是最近国际心血管学界的研究热点，尽管存在较多争论，但任何事物都有从争论到接受的过程。RDN 的降压作用术后即可出现，3 个月达到高峰。部分患者减少了降压药的使用，患者的心率也相应降低，血肾素血管紧张素醛固酮也显著减少。说明 RDN 可能阻断了肾交感神经与 RAAS 之间的联系。RDN 尤其对于药物治疗无效的患者带来了希望，但每例患者的降压效果并不相同，可能与操作导管、操作技术、消融能量及患者不同有关。消融能量决定着 RDN 的效果，今后是否需要个体化治疗尚需要进一步探讨。

综上所述，CKD 与高血压互为因果，CKD 高血压的治疗应有效降低血压、减少蛋白尿、延缓肾功能不全的进展、减少 CVD 事件发生。CKD 高血压管理强调生活方式调整，无论单药或联合用药，

都要根据患者的具体病情进行综合判断，制定个体化治疗方案。RAS 阻滞剂对大多数 CKD 高血压患者而言是首选药物。顽固性高血压在抗压药物以外，去肾交感神经射频消融术是可以探索的方案。

## 肿瘤相关性肾病的诊治进展

周春华

海军总医院 100048

随着人类平均寿命的延长，恶性肿瘤发病率显著升高。1992年 Galloway 首次报道了肾外肿瘤和肾病综合征的相关关系，随着肿瘤发病率的增长，肿瘤相关性肾病及急性肾损伤的发生率也日益增加，而恶性肿瘤相关性肾病的诊治和原发性肾小球疾病有很大的不同，若延误诊断会给患者带来极大痛苦。

### 一、病因和发病机制

肿瘤可通过多种机制引起肾脏损伤：1、肾脏肿瘤直接侵犯肾脏；2、肾外肿瘤转移累及肾脏；3、免疫机制导致肾脏损伤；4、肿瘤代谢异常引起的肾损害：溶瘤综合征；5、肿瘤治疗对肾脏的损害：化疗药物的肾毒性、放疗的副反应、单克隆抗体靶向药物、造血干细胞移植相关性；6、消耗过度，摄入不足引起的肾缺血性损伤。

### 二、引起肿瘤相关性肾病的肿瘤种类

主要分两大类。其中以血液系统肿瘤：白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤及实体性肿瘤最常见等。

① 血液系统肿瘤：白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。

② ②实体肿瘤：肺癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌甲状腺、肾上腺、皮肤等多种恶性肿瘤及部分良性肿瘤，如嗜铬细胞瘤，子宫平滑肌瘤，皮样囊肿等。

### 三、肿瘤相关性肾病的病理类型

同一病理类型的肾脏损伤可见于不同类型的肿瘤，

同一类型的肿瘤可出现不同病理类型的肾脏损伤。

### 四、肿瘤相关性肾病的诊断和鉴别诊断

实体性肿瘤肾脏损害最常见的病理类型是膜性肾病。肺癌、胃肠道肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、肾癌、胰腺癌、前列腺癌和睾丸精原细胞瘤等均可引起膜性肾病。和特发性膜性肾病相比，实体肿瘤继发的膜性肾病以 50 岁以上男性多见，所有患者均表现为肾病综合征；40-45%的患者肾损害在肿瘤确诊之前出现，40%患者肾脏病和肿瘤同时发现，另有少部分患者约 15-20%肾脏损伤在肿瘤确诊之后出现，绝大多数患者两种病的发生间隔在 12 个月以内，有意义的临床线索：①中老年人，年龄大于 50 岁；②临床表现为蛋白尿或肾病综合征，一般无镜下血尿；③吸烟，1 年内久治不愈的咳嗽，咳痰；④近期出现的排便习惯的改变。再有：⑤排除肿瘤以外其他引起肾脏疾病的病因；⑥肿瘤与肾脏疾病的发生存在一定的时间关系；⑦肿瘤经治疗缓解后，肾脏病也能得以缓解；⑧肿瘤复发伴随着肾脏病的复发。

有意义的特异性实验室检查：①肿瘤标记物筛查有异常；②血中或肾组织中抗 PLA2R 抗体阴性：足细胞跨膜糖蛋白 M 型抗磷脂酶 2 受体(PLA2R)自身抗体。70%~82%原发性 MN 患者的抗 PLA2R 抗体阳性，而肿瘤相关性 MN 患者血中抗 PLA2R 抗体往往为阴性。③肾组织中以 IgG1 和 IgG2 亚型沉积为主；特发性膜性肾病与肿瘤相关性膜性肾病的发病机制和肾组织 IgG 亚型分布模式不同，肾组织中较强的 IgG1 与 IgG2 免疫荧光强度可能有助于鉴别肿瘤相关膜性肾病和特发性膜性肾病。④肾组织中存在大于 8 个炎症细胞/肾小球：有研究显示：以肾小球内 8 个炎症细胞浸润作为截点值区分肿瘤相关性 MN 和原发性 MN 的诊断阈值，特异性为 75%，敏感性为 92%。

### 五、肿瘤相关性肾病的治疗

①治疗原发病：恶性肿瘤成功的治疗，可使大部分的肾脏损害得到缓解，如尿蛋白减少、肾功能改善、组织学改变消退等。但是，化疗放疗也可以引起肾脏损害或加重肾损害。②维持水、电解质、酸碱平衡。防止低钾、低钠、高钙和酸碱失衡的发生，对治疗也有一定的帮助。③对于肿瘤合并肾病综合征，提倡钠盐、水分的控制和利尿剂的使用。但糖皮质激素和免疫抑制剂的选用值得慎重考虑。④高钙血症的治疗：⑤溶瘤综合征的治疗：别嘌醇预防性的使用、水化、碱化尿液对溶瘤综合征有一定预防作用。拉布立酶是基因重组的尿酸氧化酶，可以促使尿酸转化为可溶性的尿囊素经肾脏排泄，静脉使用后可以迅速起效（用药4h内），降低尿酸水平。⑥如出现急、慢性肾功能衰竭应予以肾脏替代疗法。⑦针对其他并发症以及合并症的对症处理。

## 重视社区医生在 CKD 防治中的作用

李文歌

国家卫生计生委中日医院肾内科 100029

2015年9月11日,国务院发布了关于推进分级诊疗制度建设的指导意见,具体时间和目标是:到2017年,我国分级诊疗政策体系逐步完善,医疗卫生机构分工协作机制基本形成,以全科医生为重点的基层医疗卫生人才队伍建设得到加强,基层医疗卫生机构诊疗量占总诊疗量比例明显提升,就医秩序更加合理规范;到2020年,分级诊疗服务能力全面提升,实现基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的分级诊疗模式逐步形成,基层医疗卫生机构诊疗量占总诊疗量比例 $\geq 65\%$ ,全部社区卫生服务中心、乡镇卫生院与二、三级医院建立稳定的技术帮扶和分工协作关系,基本建立符合国情的分级诊疗制度。

目前,我国人口超过了13亿7千万,慢性肾脏病(CKD)成人发病率为10.8%,70岁以上老年人CKD发病率更是高达30%以上,导致终末期肾衰的人数日益增多,CKD早已成为危害我国人民健康的重大疾病,是我国“十二五”、“十三五”科技支撑计划重点防治的疾病。我国慢性肾脏病的防治任重道远,实现全面、有效的防治,必须走分级诊疗之路,建立社区卫生服务中心、乡镇卫生院与二、三级医院稳定的分工协作,充分带动和发挥社区医生的作用。

我们于2013年承担北京市科委“社区卫生服务机构-二级医院-三级医院”CKD分级管理的适宜技术研究,2年多来,经过充分的调研,熟悉了北京市社区卫生服务机构医生诊治CKD的能力、工作需求,以及对其进行培训的基本内容。社区卫生服务机构医生与居民近距离接触,方便广大患者就医,因此,提高社区卫生服务机构医生诊治CKD的能力,充分发挥他们的作用,是全面实现CKD筛查、转诊、随访的重要环节。在“十二五”期间,我国加大了对社区卫生服务机构和村卫生站的硬件建设,全面提升了社区卫生服务机构和村卫生站的诊疗能力,目前,社区卫生服务机构能够开展三大常规、血生化、胸部X线、和腹部B超检查等,能够满足CKD诊治的基本需求。对社区卫生服务机构医生培训的主要内容包括:CKD定义和分期、血尿诊断和来源鉴别、慢性肾炎临床诊断、肾病综合征诊断、慢性肾炎常见病理类型、CKD常用药物(糖皮质激素、免疫抑制剂、ACEI/ARB等)使用等,并且每3-6月需要培训1次。近2年来,我们进行了社区卫生服务机构-二级医院-三级医院”CKD分级管理的探索,取得了初步成果和一些经验。

## 细胞应激衰老与慢性肾脏病

何娅妮

第三军医大学大坪医院 400042

细胞应激衰老是致病因素触发的不依赖增龄的细胞加速衰老，表现为细胞生长周期不可逆停滞导致的细胞增殖和再生能力的永久性丧失，使组织抗损伤以及修复能力减弱，器官功能减退。衰老细胞呈现衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP），通过产生大量促炎因子、趋化因子、生长因子以及细胞基质等物质，损害邻近细胞，引起组织局部炎症反应和纤维化。此外，衰老细胞具有凋亡抵抗以及“免疫逃逸”特性使其清除延迟，而滞留于病变局部，其损害效应不能得以有效终止，导致疾病迁延和进展。细胞应激衰老在肿瘤、糖尿病及其并发症、心脑血管疾病以及组织器官纤维化等疾病的发生发展中都发挥了非常关键作用。以清除衰老细胞作为肿瘤以及衰老相关相关性疾病的治疗手段，被 2011 年 Science 杂志评选的十大科学突破之一。

肾脏是机体衰老速度最快的器官之一，在各种致病因素作用下肾脏出现不依赖于增龄的细胞加速衰老。慢性肾脏疾病（CKD）被普遍认同为组织器官衰老的临床模型而受到关注和重视，2014 年世界肾脏日主题即是“Kidney age, just like you”。目前研究表明，肾实质细胞在损伤后均可发生应激衰老，特别是肾小管细胞在急慢性损伤因素暴露下极易出现衰老表型，如糖尿病肾病、高血压肾病、缺血再灌注肾损伤、慢性移植性肾病以及 IgA 肾病等。Feng Z 等动物实验发现，来源于年轻小鼠的骨髓移植给老年小鼠后，老年小鼠肾组织病理改变明显减轻并且 p16 表达减少，肾组织结构损伤的减轻与 SA- $\beta$ -Gal 阳性细胞减少一致。相反，来源与老年小鼠的骨髓移植给年轻小鼠可加重肾组织损伤，提示以非衰老细胞（nonsenescent cells）替代衰老的肾实质细胞可以减少增龄相关的肾损伤。此外，研究发现肾实质细胞早衰通常伴有肾组织慢性损伤的组织学变化，例如肾小球硬化、肾小管萎缩和炎症反应等。糖尿病肾病时，足细胞早衰可引起肾小球滤过屏障病变，且与蛋白尿形成和肾小球硬化关系密切，p16 表达增加与肾小管萎缩呈正相关关系，SA- $\beta$ -Gal 活性变化与肾间质纤维化有关。体外实验发现，衰老细胞分泌 TNF $\alpha$ 、IL6、IL8 等前炎性细胞因子增加；衰老肾小管上皮细胞表达促纤维化因子 TGF- $\beta$  增加；高糖诱导的早衰细胞产生细胞外基质成分 FN 增加；早衰细胞还可通过纤溶酶原激活物的抑制物 PAI-1 影响 ECM 的降解失衡。这些研究说明，肾实质细胞早衰并非仅仅是慢性肾损伤伴随现象，在肾脏疾病发生发展中也具有十分重要的病理生理意义。

肾实质细胞应激衰老机制，涉及线粒体氧化应激、营养及代谢、蛋白内稳态、端粒以及表观遗传学变化等。促细胞衰老的关键分子 mTOR, p66shc 以及抗衰老分子 Sirt1 和 Klotho 等多条信号转导通路调控效应分子 p53 和 p16INK4a/pRB，进而导致细胞应激衰老。

肾实质细胞衰老细胞病理生理意义及其发生机制的揭示，将为临床判断慢性肾脏疾病进展、预后，研发以清除衰老细胞作为干预慢性肾脏疾病进展开辟了新的思路和途径。

# 老年动脉粥样硬化性肾动脉狭窄 介入治疗前的评估

首都医科大学附属北京安贞医院  
肾内科 程虹

- 概述
- 临床表现
- 影像学检查
- 诊断
- 治疗

## 肾动脉狭窄 概述

导致肾动脉狭窄的主要疾病:

- ☆ 动脉粥样硬化 (atherosclerosis)
- ☆ 纤维肌性发育不全 (fibromuscular displasia)
- ☆ 大动脉炎 (aortoarteritis, 又称高安病 (Takayasu disease))

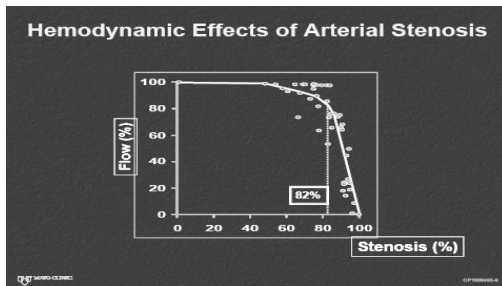
### 正确使用肾动脉支架置入术的SCAI专家共识声明

Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 2014

TABLE I. Common Causes of Renal Artery Stenosis

- 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄
- 纤维肌性发育不良
- 肾血管硬化 (高血压损伤)
- 糖尿病肾病 (小血管)
- 肾栓塞性疾病
- 肾状梗塞性肾病
- 主动脉肾动脉解剖
- 肾动脉血管炎
- 创伤
- 神经纤维瘤病
- 血栓闭塞性脉管炎
- 硬皮病
- 外源性压迫

## 肾动脉狭窄到什么程度才导致缺血性肾病发生?



文献报道肾动脉狭窄程度常达60%~75%

- 概述
- 临床表现
- 影像学检查
- 诊断
- 治疗

### 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的临床表现

- 常为50岁以上个体
- 常伴多部位动脉粥样硬化病表现
- 高血压的特点
  - 高血压于近期出现或恶化
  - 常为高肾素性难治高血压
  - 对ACEI或ARB敏感，用药后血压剧降/出现急性肾衰竭
  - 年轻或年老患者发生的恶性高血压

### 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的临床表现

- 尿常规变化轻微
- 肾功能进行性减退
  - 肾小管功能损伤在先
- 肾脏渐进缩小，两肾常不对称
- 有或无腹部血管杂音
- 反复发生急性肺水肿

### SCAI Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use

Sahil A. Parikh,<sup>1</sup> MD, FACC, FSCAI, Mehdi H. Shishehbor,<sup>2</sup> DO, MPH, FACC, FSCAI, Bruce H. Gray,<sup>3</sup> DO, FSCAI, Christopher J. White,<sup>4</sup> MD, FACC, FSCAI, and Michael R. Jaffe,<sup>5</sup> DO, FACC, FSCAI

#### 提示肾动脉狭窄的临床线索

- ◆ 30岁以前出现的高血压或55岁以后的严重高血压
- ◆ 加速性或恶性高血压
- ◆ 原因不明的肾萎缩或双肾尺寸不符>1.5厘米
- ◆ 突发的不明原因的肺水肿
- ◆ 不明原因的肾功能不全，包括已经进入肾脏替代疗法
- ◆ 新发的氮质血症或新服ACEI或ARB之后肾功能恶化
- ◆ 多支冠状动脉病变或外周动脉疾病
- ◆ 不明原因的充血性心脏衰竭或顽固性心绞痛

- 概述
- 临床表现
- 影像学检查
- 诊断
- 治疗

### 肾动脉狭窄的影像学检查

#### 超声检查

肾脏彩色多普勒超声：能准确测定双肾大小，能发现肾动脉主干及肾内血流变化

——仅能获得肾动脉狭窄间接信息，有一定的假阳性及假阴性，肥胖、肠胀气及不会憋气病人检查准确性差。阳性率与检查者水平密切相关。只能做为初筛试验

### 肾动脉狭窄的影像学检查

#### (附) 彩色多普勒超声诊断指标

(狭窄≥60%)

- 肾动脉主干血流：
  - 肾动脉峰值流速 (PSV) ≥ 180cm/sec
  - 肾/腹主动脉峰值流速比率(RAR) ≥ 3.5
- 肾内血流 (叶间动脉)：
  - 收缩期加速时间(AT) ≥ 0.07sec
  - 阻力指数 (RI) < 0.5

## 肾动脉狭窄的影像学检查

### 核素肾显像检查

- ◆ 主要用于检测双侧肾脏分别的GFR
- ◆ 硫甲丙脯酸增强试验已被淘汰

## 肾动脉狭窄的影像学检查

### 螺旋CT肾血管造影 (SCTA)

静脉注射碘造影剂后摄像，能清楚显示肾动脉及肾实质影象（可三维成像）

——优点：敏感性及特异性高

缺点：需用碘造影剂且用量大，碘过敏或SCr >3.0mg/dl 时禁用此检查；显示的狭窄程度有夸张

## 肾动脉狭窄的影像学检查

### 磁共振肾血管造影 (MRA)

静脉注射造影剂钆 (Gd)，能清楚显示肾动脉及肾实质影象（可三维成像）

——优点：敏感性及特异性高；碘过敏者仍能做此检查，肾功能不全患者也不可做此项检查

缺点：体内有金属物质者禁用；远端肾动脉狭窄及分支狭窄检出率低，显示狭窄程度有夸张

## 肾动脉狭窄的影像学检查

### 经皮经腔肾动脉插管造影

主动脉-肾动脉造影或选择性肾动脉造影：能清楚显示肾动脉狭窄部位、范围、程度及侧枝循环形成情况

——优点：是诊断肾动脉狭窄的“金指标”

缺点：为有创性检查；需用碘造影剂（选用非离子化造影剂，造影后予水化处理）

- 概述
- 临床表现
- 影像学检查
- 诊断
- 治疗

## 肾动脉狭窄的诊断流程

- 临床线索：（详见前表）
- 初步筛选检查：  
彩色多普勒超声检查
- 进一步筛选检查：  
核素检测分肾GFR
- 进一步筛选检查：  
SCTA 或MRA（肾功能不全慎用）
- 确诊检查：  
肾动脉造影：为诊断的“金指标”

- 概述
- 临床表现
- 影像学检查
- 诊断
- 治疗

## 肾动脉狭窄的治疗

- 临床干预治疗的方法
- 临床干预治疗的目的
  - 控制难治性高血压
  - 延缓肾损害进展
- 临床干预治疗前的评估

## 肾动脉狭窄的治疗手段（一）

### 经皮经腔肾血管成形术 (PTRA)

并发症：占3%-10%，包括内膜撕裂，血栓形成，胆固醇结晶栓塞，及碘造影剂肾损害等

影响疗效因素：术后再狭窄，肾动脉开口处发生率尤高（达30%左右）

——已成为血管重建治疗的首选手段

## 肾动脉狭窄的治疗（二）

### PTRA加血管支架

—— 已显著减少PTRA术后再狭窄发生（减至10%左右）

## 肾动脉狭窄的治疗（三）

### 外科手术血管重建治疗

手术方式：内膜切除术，旁路搭桥术，自身肾移植术等

适应证：严重腹主动脉粥样硬化病或肾动脉瘤；PTRA加支架治疗失败

## 肾动脉狭窄的治疗（四）

### 药物治疗

适应证：病变早期或病变过晚

措施：包括降高血压、降高血脂、控制高血糖及抗血小板治疗等

意义：能改善相关病症，但是对阻止缺血性肾病进展效果甚微?!

### 肾动脉狭窄的治疗

- 临床干预治疗的方法
- 临床干预治疗的目的
  - 控制难治性高血压
  - 延缓肾损害进展
- 临床干预治疗前的评估

### 肾血管性高血压治疗

- ◆ 近10年, 已有数个大样本临床观察对比了药物治疗及PTRA的远期疗效, 这些观察发现两种治疗在控制血压及病人存活上并无明显差异, 故可首选药物治疗
- ◆ 对药物治疗抵抗 (至少三个月的三种以上最大剂量的抗高血压药物, 其中包括一种利尿剂, 仍无法控制; 或不能耐受降压药物治疗) 的患者才行PTRA+S
- ◆ 有学者建议肾动脉纤维肌性发育不全应首选PTRA

### 肾动脉狭窄的治疗

- 临床干预治疗的方法
- 临床干预治疗的目的
  - 控制难治性高血压
  - 延缓肾损害进展
- 临床干预治疗前的评估

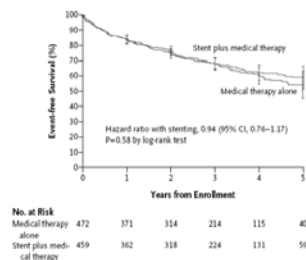
### 肾动脉狭窄的介入治疗

- 荟萃分析 (2003年发表)
- ASTRAL试验: 观察5年 (2007年发表)
- STAR试验: 观察2年 (2009年发表)
- PTRA+支架 治疗组与单纯药物治疗组的远期疗效并无差别

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE  
ORIGINAL ARTICLE  
Stenting and Medical Therapy  
for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis

结论:

在动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的高血压或慢性肾脏病人人群中, 肾动脉支架治疗组并没有对于**预防临床事件**时相对于综合治疗组显示出显著疗效



NEJM.org.2013,11(18):1-10

### 缺血性肾脏病的治疗

- 临床干预治疗的方法
- 临床干预治疗的目的
  - 控制难治性高血压
  - 延缓肾损害进展
- 临床干预治疗前的评估

**SCAI Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use**

Sahil A. Parikh,<sup>1</sup> MD, FACC, FSCAI, Mehdi H. Shishohbor,<sup>2</sup> DO, MPH, FACC, FSCAI, Bruce H. Gray,<sup>3</sup> DO, FSCAI, Christopher J. White,<sup>4</sup> MD, FACC, FSCAI, and Michael R. Jaff,<sup>5</sup> DO, FACC, FSCAI

**TABLE IV. Clinical Scenarios in Which Treatment of Significant RAS<sup>a</sup> May be Considered**

**适合治疗**

- 心脏干扰综合征（伴有严重高血压的肺闪光水肿或急性冠状动脉综合征（ACS））
- 抗高血压（至少服用最大耐受剂量三种抗高血压治疗还未控制高血压，其中的一种药物是利尿剂；或不能耐受药物治疗）
- 伴有慢性肾脏病的 eGFR<45ml/min 的缺血性肾病和球形肾缺血（单侧显著的 RAS 的孤立肾或没有原因可解释的双侧显著 RAS）

**可能适合治疗**

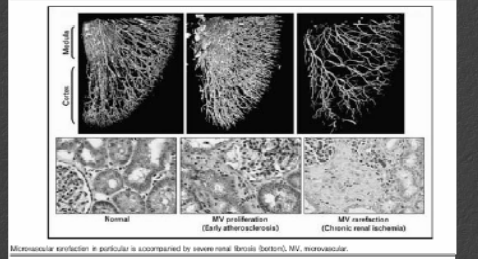
- 单侧 RAS 与慢性肾脏病（EGFR<45 毫升/分钟）
- 单侧 RAS 充血前发作心脏衰竭（C 阶段）
- 解剖具有挑战性的或高风险的病灶（初分叉，小血管，严重的同心钙化，严重的主动脉粥样硬化或附壁血栓）

**不适合治疗**

- 单侧的独肾；或双侧 RAS，具有可控 BP 和肾功能正常
- 单侧的独肾；或双侧 RAS，肾长径大小<7 厘米
- 单侧的独肾；或双侧 RAS，并慢性终末期肾病血液透析>3 个月
- 单侧的独肾；或双侧肾动脉慢性完全闭塞

**肾脏内血流的评估**

**Three-dimensional micro-CT(三维微CT)**



Microvascular rarefaction in particular is accompanied by severe renal fibrosis (bottom), MV, microvascular.

**PTRA疗效与其进行治疗的时机密切相关，组织缺血→氧化应激反应→炎症→纤维化，过晚治疗已无可挽回组织瘢痕病变**

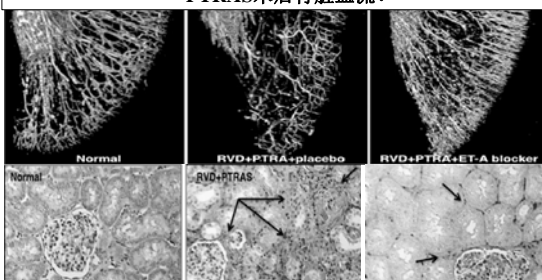
**dynamic Blood Oxygen Level-Dependent –BOLD**

血氧水平依赖磁共振（BOLD MR）成像对判断肾组织血供状态有帮助，因此有可能用于PTRA+S术前预估肾内血流

脱氧血红蛋白是顺磁性物质，而氧化血红蛋白是抗磁性物质，前者即能作为“生物对比剂”，由它产生的MR 图像的信号强度能够反映组织氧状态

**缺血性肾脏病的综合治疗-展望**

动物实验：ET-A blocker 内皮素A受体拮抗剂显著改善 PTRAS术后肾脏血流？



**重要提示：血运重建后，影响肾脏的重要疾病的干预治疗仍需继续及加强**

**小结**

- ◆ 老年性动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的发病率逐年升高，“沉默的杀手”不容忽视
- ◆ 临床诊断需要综合判断，主要依靠影像学检查及肾动脉造影
- ◆ 肾动脉狭窄干预治疗需要谨慎，需认真做好术前评估，尤其是重视肾内血流情况的评估，此可能为获得患者良好预后的关键之一，但是需要继续深入探讨
- ◆ 健康的生活方式及药物治疗也是非常重要，尤其是肾动脉支架术成功并不意味着动脉粥样硬化进程的终止，积极控制危险因素，如降脂、降糖、降压治疗及阿司匹林等对防止全身动脉粥样硬化发展有深远的影响，对预防心血管并发症有重大意义

北京安贞医院

**谢谢!**



首都医科大学附属北京安贞医院

## 临床应用活性维生素 D 亟需关注的问题

李贵森

电子科技大学医学院, 四川省人民医院肾内科暨肾脏病研究所 610072

活性维生素 D 是人体内重要的类固醇激素, 是调节体内钙、磷平衡及参与骨代谢的重要激素, 同时还会影响多种器官组织中细胞的增殖、分化、凋亡和血管形成, 参与免疫调节及控制感染。它可以由皮肤、肝脏及肾脏共同代谢产生, 也可以经外源性摄入。普通人群中存在较高比例的维生素 D 缺乏。大量研究表明, 维生素 D 缺乏与全因死亡, 心血管死亡, 癌症发生及相关死亡等密切相关。慢性肾脏病 (CKD) 患者由于肾结构和功能受损, 维生素 D 缺乏更为普遍。但目前对此重视不足, 国内尤甚。

可以检测血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 和 25(OH) D<sub>3</sub> 水平来判断体内维生素 D 状况, 目前国际上普遍采用血清 25(OH) D<sub>3</sub> 水平来判断有无维生素 D 缺乏, 并以此作为治疗监测和疗效判定依据。我国 2013 年《慢性肾脏病-矿物质骨异常诊治指导》建议: 25OHD < 10ng/ml 为维生素 D 缺乏, 介于 10 ng/ml~30 ng/ml 为维生素 D 不足, 这一标准与 KDOQI 标准 (2003) 一致。Levin 等对 1814 例 CKD 患者分析发现, 随着 eGFR 下降, 患者维生素 D 缺乏越明显。因此我们需要重视对 CKD 患者维生素 D 的补充。另一方面, CKD 患者, 继发性甲状旁腺功能亢进的患病率高, 这也增加了我们对临床运用的关注。

目前研究表明, CKD 患者临床应用维生素 D 可能起到以下作用: 预防骨折和骨质疏松, 控制继发性甲状旁腺功能亢进症, 改善左室肥厚和抗高血压, 降低尿蛋白和保护肾功能, 调节免疫及预防感染, 防止血管钙化, 预防全因、心血管和肿瘤相关的死亡。但是如何正确应用仍然存在很多问题。一是关于活性维生素 D 的治疗目标问题, 我们需要区别是纠正维生素 D 缺乏, 用于控制蛋白尿, 还是为了治疗甲状旁腺功能亢进为主, 从而制订相应的治疗目标。其次是活性维生素 D 的选择问题, 我们需要根据患者的情况, 治疗需要, 药物特点进行综合考虑。第三是使用维生素 D 的临床监测问题, 对于检测指标, 何时检测及检测的频率都需要个体化。最后, 我们还需要特别重视这些药物可能带来的副作用, 例如在控制蛋白尿的研究中发现它对血肌酐水平的影响; 低 PTH、高磷血症、高钙血症、高尿钙发生率增加; 不规范使用导致的无动力骨病的增加等。

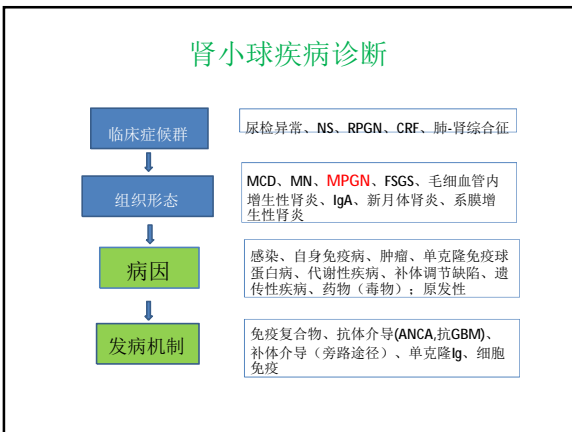


## MPGN: 从形态学到病因诊断

胡伟新  
南京军区南京总医院  
国家肾脏疾病临床医学研究中心  
全军肾脏病研究所

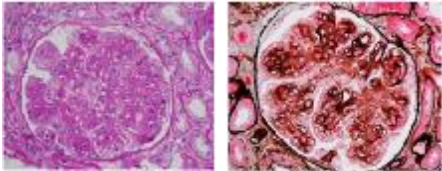
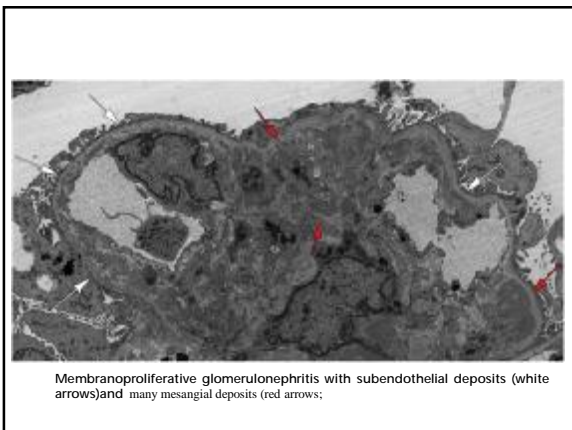
## 内 容

- MPGN传统分类
- 免疫病理分类
- 免疫球蛋白介导的MPGN
- 补体介导的MPGN



### MPGN: 病理学名称

- LM特征
  - 系膜细胞增生和基质增加
  - 毛细血管内增生
  - 毛细血管壁重塑（GBM双轨）
  - 肾小球呈分叶状
- 其它名称
  - 分叶性肾炎
  - 弥漫增生性肾炎

### 流行病学和临床表现

- 肾活检中占GN的7-10%
- 第三或第四位ESRD病因
- 发病年龄不等（多数<40岁）
- 临床表现多样（尿检异常、NS、急性肾炎综合征、CKD、RPGN）
- 部分患者低补体血症

### MPGN传统诊断：EM分类

	I 型	II型(DDD)	III型
EM	内皮下土系膜区电子致密物沉积	基膜内和系膜区电子致密物沉积	内皮下/上皮下/膜内电子致密物沉积
LM	系膜增生伴系膜插入及基膜分层	病变多样，伴或不伴 I 型MPGN改变	与 I 型相似，通常伴膜性病改变特征

• MPGN传统诊断分类缺陷：

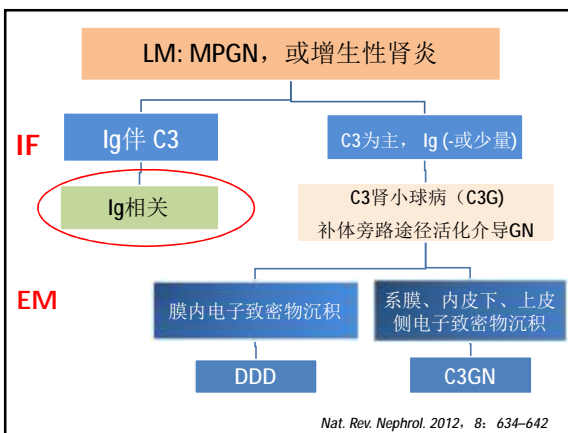
- 单纯形态学 (EM) 分类，极少提供病因诊断线索或发病机制
- “特发性” MPGN中大量被漏诊 (C3肾病、单克隆球蛋白病)

### MPGN的病因

继发性： I型、III型MPGN病因

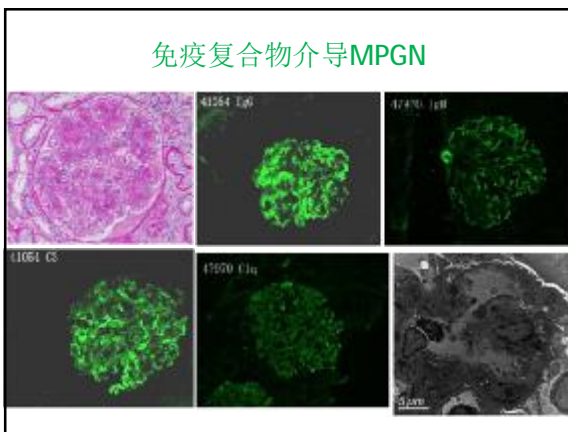
- I 感染：HCV/HBV/HIV, SBE, 分流性肾病，疟疾
- I 自身免疫性疾病：SLE, HSPN, RA
- I 冷球蛋白血症/HCV
- I 慢性肝病
- I 肿瘤：白血病、淋巴瘤、浆细胞病
- I 其它：TMA、慢性移植肾肾病

I “特发性”：“无”明确病因



### Immunoglobulin-associated MPGN

- 免疫复合物沉积：补体经典途径活化
  - IF: Ig (+) 和C3 (+), ±C1q/C4
- 非IC: 单克隆Ig
  - Ø Proliferative GN with monoclonal IgG deposits (伴单克隆IgG沉积的增生性GN)
  - Ø Fibrillary/immunotactoid GN



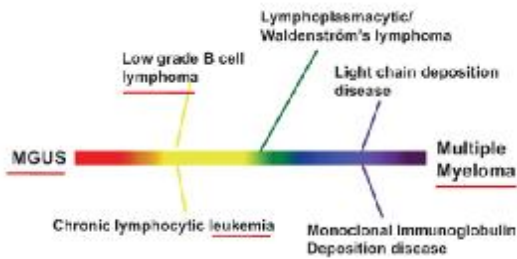
### 免疫复合物介导MPGN

- 肾小球沉积物“三多”：
  - 多种免疫球蛋白 (IgG, IgM, IgA)
  - 多种补体成分沉积 (C3, C4, C1q)
  - 多克隆Ig (多种IgG亚型、两种轻链染色均阳性)
- 病因
  - 自身免疫性疾病: SLE, RA, HSPN
  - 感染: HCV/HBV/HIV, SBE, 分流性肾病, 疟疾
  - 冷球蛋白血症/HCV
  - 其它: 慢性肝病, 药物, 结节病

**MPGN:**  
单克隆Ig沉积  
单克隆轻链 (κ或λ) 沉积

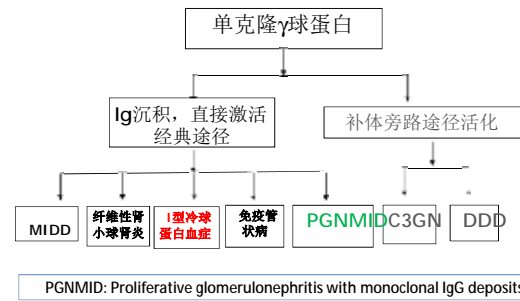


单克隆γ球蛋白相关MPGN

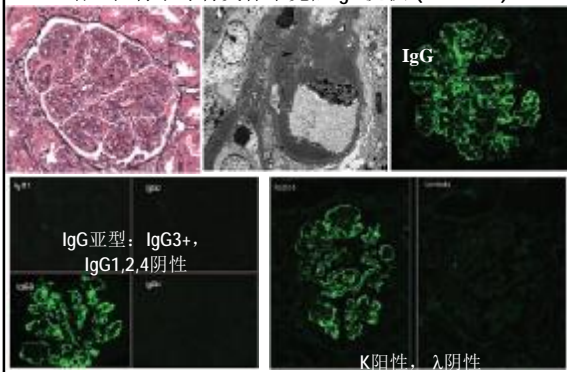


浆细胞和淋巴增殖性疾病与单克隆γ球蛋白病

### 单克隆γ球蛋白相关MPGN



### 增生性肾小球肾炎伴单克隆IgG沉积 (PGNMID)



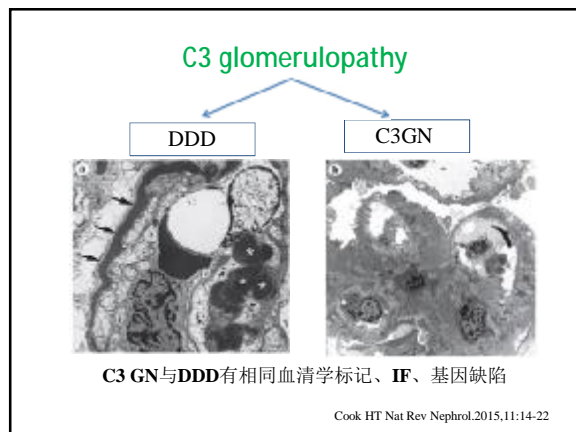
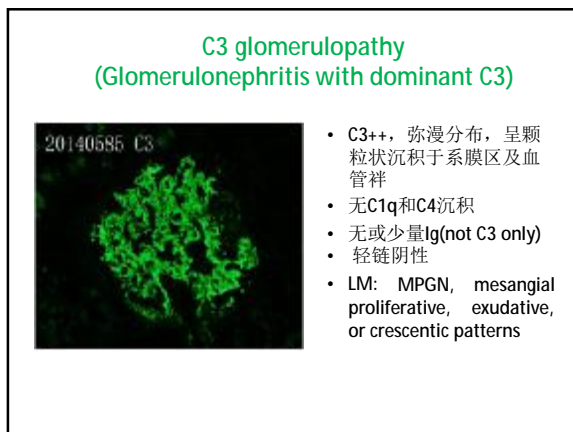
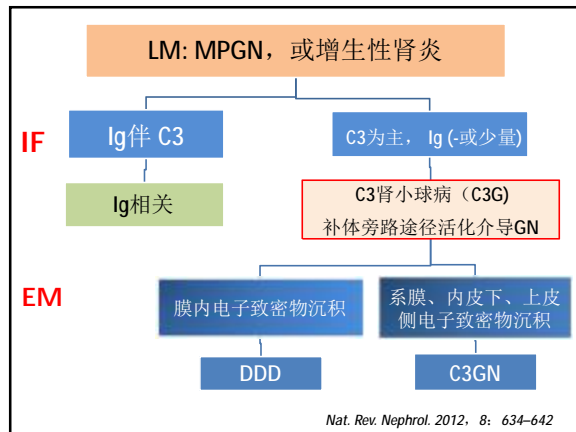
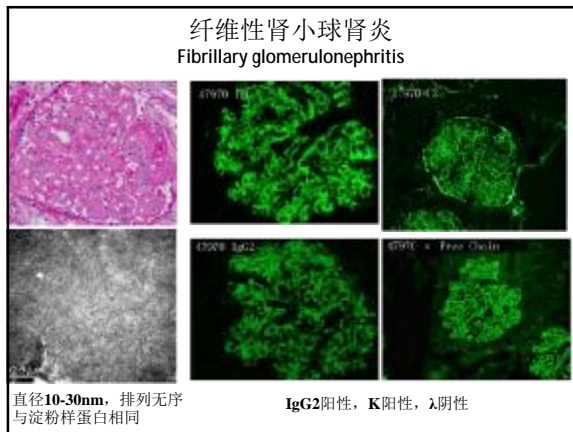
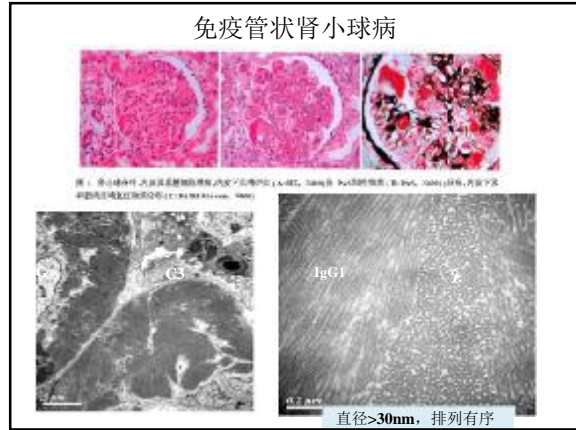
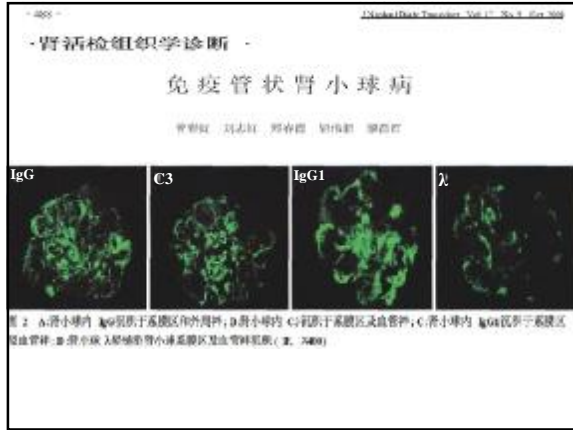
### Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits

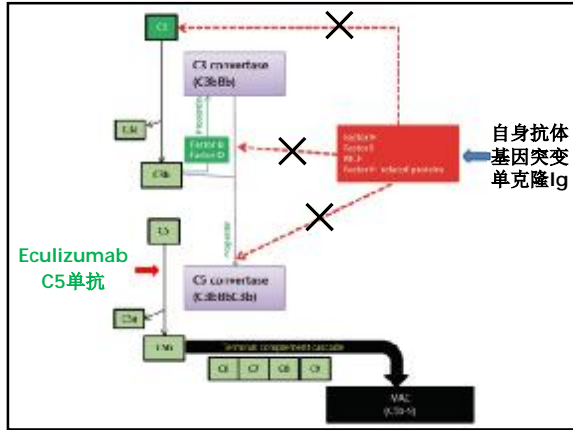
Samih H. Nasr,<sup>1</sup> Anjali Senekar,<sup>1</sup> Glen S. Markowitz,<sup>2</sup> Anthony M. Valeri,<sup>1</sup> Gerald B. Appel,<sup>1</sup> Michael B. Stoen,<sup>1</sup> Tibor Nadasdy,<sup>1</sup> and Viretta G. D'Agati<sup>1</sup>

Table 4. Glomerular immunofluorescence staining

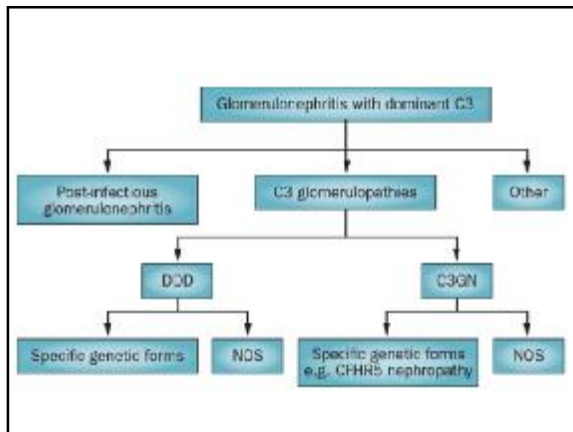
Parameter	No. of Patients	% of Patients
IgG <sup>+</sup>	37	100
IgG1 κ	7/32	21.9
IgG1 λ	2/32	6.3
IgG2 λ	2/32	6.3
IgG3 κ	17/32	53.1
IgG3 λ	4/32	12.5
C3	36	97.3
C1q	23/36	63.9

<sup>1</sup>IgG isotype staining not available for five patients, including three with IgG κ and two with IgG λ.





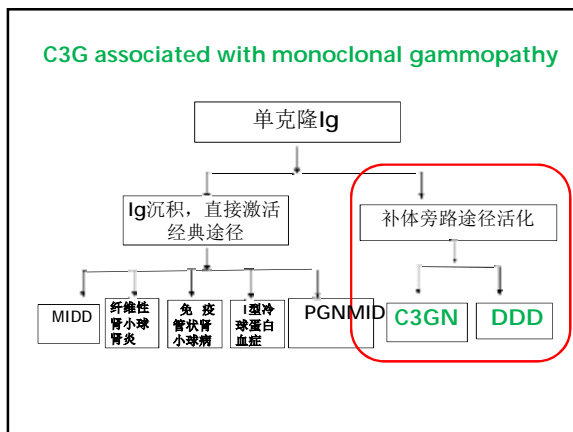
	DDD	C3GN
遗传因素		
基因突变	CFH、C3	CFH、CFI、MCP
基因变异	CFHR5	CFH、CFHR1/CFHR3、CFHR5
自身抗体	C3Nef (80%)	C3Nef(40-50%)
	CFH,CFB,C3	FactorH
其它因素	单克隆Ig	单克隆Ig、感染?



**MPGN: special causes**

- Monoclonal gammopathy associated C3G
- MPGN with masked monotypic immunoglobulin deposits (little to no staining for Igs by routine IF and positive Ig staining on paraffin IF with light chain restriction)
  - Nisdiagnosed as C3 glomerulopathy

In the category of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)



**单克隆γ球蛋白病与C3G的关系**

- 单克隆γ球蛋白病相关C3GN:
  - Mayo : 10/32(31%), 5例MGUS, 1例CLL
  - 我科: 18/50 (36.0%)
- C3GN需常规行血清免疫电泳检测
  - M蛋白可延迟出现, 可疑患者需定期复查
- MPGN伴单克隆Ig沉积可被误诊为C3GN: 冰冻组织IF可能掩盖沉积的单克隆Ig

*Am J Kidney Dis. 2013, 62(3):506-514*

### 单克隆γ球蛋白病与DDD

#### Dense deposit disease in association with monoclonal gammopathy of unknown significance

F. Szpondja and A. Trilek<sup>1</sup>

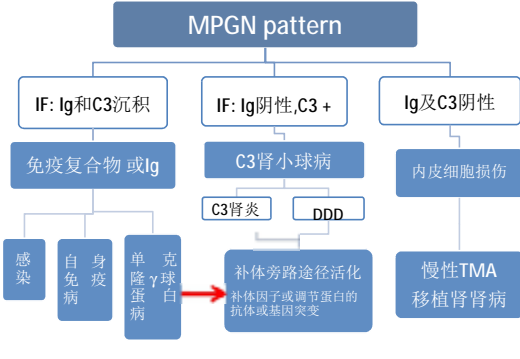
Division of Nephrology and <sup>1</sup>Department of Pathology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

### Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits

- I 16例MPGN病变：
  - I 14例血清免疫电泳见单克隆Ig
  - I 冰冻组织IF：无Igs沉积
  - I 10例C3沉积 → C3GN
  - I 6例无Ig和C3 → 5例MPGN(未分类),1例TMA
- I 石蜡组织IF：均有单克隆Ig (14例IgG, 2例IgM)
- I 修正诊断：MPGN 伴单克隆Ig

Larsen CP, et al. Kidney Int 2015;88:867-873

### MPGN诊断



### 小结

- MPGN不再是一种独立的肾脏病诊断名称
  - Idiopathic MPGN或许不存在
- IF是MPGN病因诊断的关键：
  - 区分Ig介导MPGN或补体介导C3G；
  - 确定单克隆IgG或轻链
  - 石蜡IF检出“掩盖的单克隆Ig”
- 结合电镜精确分型 (DDD、Fibrillary / Immunotacoid GN)
- 针对病因的治疗提高疗效
  - 免疫复合物：免疫抑制、抗感染
  - 单克隆γ球蛋白病：化疗
  - 补体过度活化：C5单抗

谢谢！

## 内质网应激与慢性肾脏病进展

张春

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科 430022

### 一、内质网应激概述

内质网(ER)是真核细胞的重要细胞器,是蛋白质生物合成、折叠、转运及修饰的加工工厂,在维持正常细胞功能中发挥重要作用。当细胞受到缺血缺氧、氧化应激、营养物质缺乏及基因突变等刺激后,内质网腔内环境被破坏,钙代谢失调,功能发生紊乱,突变蛋白质产生或蛋白质二硫键不能形成,引起未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚,导致内质网功能紊乱,即内质网应激(ERS)。ERS能激活未折叠蛋白反应(UPR)和细胞自噬等适应性应答。UPR是一种细胞自我保护性措施,轻度ERS通过激活UPR,促进内质网对蓄积在网腔内的错误折叠或未折叠蛋白质的处理,使细胞功能恢复正常。然而,过度或持久的ERS不能及时修复时,细胞一方面可通过启动ER特有的凋亡途径使细胞凋亡,另一方面可过度激活自噬致细胞死亡。

在真核细胞内质网膜上有三种膜相关蛋白:肌醇依赖酶1(IRE1)、RNA依赖的蛋白激酶样激酶(PEPK)和活化转录因子6(ATF6)。生理状态时,这三种蛋白与免疫球蛋白重链结合蛋白(BIP)结合。发生应激时,大量的非折叠蛋白与错误折叠蛋白在内质网腔积聚,BIP转而与上述蛋白结合,导致IRE1、PERK和ATF6的活化,应激通路激活。

研究表明,ERS与炎症、缺血缺氧、氧化应激等反应具有密切关联性。首先,炎症反应中重要的转录调节因子NF- $\kappa$ B可经PERK-eIF2a和IRE1-TRAF2通路激活。其次,缺氧和局部缺血也可有效引发ERS。氧化应激产生的活性氧簇(ROS)不仅影响细胞氧化还原状态,而且影响细胞蛋白折叠能力,最终导致ERS;且ERS也能促进胞内ROS生成。

已证实内质网应激在多种疾病进展中起重要作用,如糖尿病、神经系统变性疾病、病毒性感染、肿瘤、衰老等。本文主要对内质网应激在肾脏疾病进展中作用的相关研究进展做一概述。

### 二、ERS与急性肾损伤

缺血-再灌注是引起急性肾损伤的主要原因之一,肾小管上皮细胞凋亡和炎症反应是急性缺血性肾损伤的重要病理生理基础。Prachasilchai等夹闭大鼠肾蒂35分钟恢复血流6小时,发现肾小管上皮细胞的GRP78蛋白水平显著增高,且XBP1 mRNA激活增加,并伴显著的小管扩张、细胞脱落及空泡形成;预先给予衣霉素或毒胡萝卜素处理大鼠,其GRP78 mRNA及蛋白水平增高更为显著,肾小管间质损伤却较对照组显著减轻,提示肾缺血再灌注导致的内质网稳态失衡可能是缺血-再灌注致小管间质损伤的重要原因,而上调内质网伴侣分子如GRP78可促进蛋白在内质网的正确折叠、修饰和转运以维持内质网的稳态,从而激活细胞的适应性保护机制。另有学者发现,内质网应激在药物或毒物致急性肾损伤的发生中起重要作用。Peyrou等发现顺铂、庆大霉素和p-氨基苯酚能诱导大鼠肾脏ERS标志分子的表达。在p-氨基苯酚诱导急性肾损伤的大鼠肾组织中,内质网伴侣分子GRP78和GRP94 mRNA及蛋白水平显著上调,且XBP1 mRNA和caspase 12的激活显著增加,提示p-氨基苯酚介导的肾损伤可能与ERS导致的caspase12激活相关。4-苯基丁酸通过在分子水平辅助蛋白质折叠及阻碍错误折叠蛋白的聚集来抑制ERS。体外研究表明,4-苯基丁酸抑制了人类肾小管上皮细胞凋亡及衣霉素诱导的CHOP表达,同时动物模型免疫荧光也显示4-苯基丁酸能抑制髓质小管上皮CHOP核转录,继而减少细胞凋亡及GRP78的表达。

### 三、ERS与慢性肾脏病

### 3.1 ERS 与原发肾小球疾病

Inagi 等发现, 内质网应激预处理可减轻系膜增生性肾小球肾炎的进展。在抗 Thy1.1 肾炎大鼠模型中, 肾小球系膜细胞和足细胞 GRP 78 和 ORP150 表达升高, PERK、eIF2 磷酸化水平显著上调。以小剂量内质网应激诱导剂衣霉素或毒胡萝卜素注射大鼠体内后, 抗 Thy1.1 肾炎大鼠肾组织 GRP 78 和 ORP150 表达可显著减少, PERK、eIF2 磷酸化水平也显著降低, 尿蛋白水平显著减少, 肾小球系膜细胞增殖明显减轻, 球囊粘连减少, 提示内质网应激预处理可通过适度减轻肾组织内质网应激反应, 保护内质网功能, 进而显著减轻抗 Thy1.1 肾炎大鼠肾组织损伤。Cybulsky 等发现, 局灶节段性肾小球肾炎 (FSGS) 可能与 ERS 介导的细胞凋亡有关。

### 3.2 ERS 与糖尿病肾病

研究已明确, 过度内质网应激介导的胰腺  $\beta$  细胞凋亡及进行性丢失是导致糖尿病发生的主要机制之一。新近研究发现, 过度内质网应激在糖尿病肾病进程中也发挥重要作用。Wu 等发现 22 月龄糖尿病肾病小鼠肾组织 GRP78、p-PERK、p-eIF2a 表达水平较同龄野生型小鼠显著增高, 同时 CHOP 转录活性增强, 尿蛋白水平显著增高, 并伴有显著肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 提示过度内质网应激可能在糖尿病肾损伤的进程中扮演重要角色。此外, 晚期糖基化终末产物 (AGEs) 参与了糖尿病肾病的进展。体外实验证明 AGEs 可诱导内质网应激促进细胞凋亡。Chen 等予 AGEs 作用足细胞, 发现 AGEs 可呈时间和剂量依赖性上调足细胞 GRP78 的表达, 细胞凋亡增加; 而牛磺脱氧胆酸 (TUDCA) 可剂量依赖性抑制 AGEs 诱导的 GRP 78 表达上调, 阻止细胞凋亡发生。

### 3.3 ERS 与肾小管间质纤维化

ERS 诱导的凋亡在器官损伤后重建中发挥重要作用。Chiang 等发现过度 ERS 与肾小管损伤及小管间质纤维化密切相关, 而坎地沙坦可通过阻断 ERS 相关的细胞凋亡, 在一定程度上保护肾脏功能, 延缓纤维化进展。采用单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型的研究发现, UUO 肾脏 GPR78、KDEL 等 ERS 相关蛋白上调, B-CLL/BAX、caspase-12、c-JNK 磷酸化等 ERS 相关促凋亡信号激活。持续 UUO 过度激活 ERS, 使 IRE1a-JNK 及 PERK-eIF2a-ATF4 等信号表达增加, 诱导细胞凋亡。Zhang 等研究也证实, CHOP 相关的 ERS 与 CKD 病人及 UUO 诱导的动物模型肾脏纤维化关系密切。

## 四、ERS 与足细胞损伤

Cybulsky 等发现无论体外还是体内, 补体刺激足细胞都可上调 ERS 蛋白 GRP78/Bip 和 GRP94, 诱导 ERS。随后 Reiko 等进一步证明了异常蛋白质停滞、钙超载也可以诱导足细胞 ERS, 并且与足细胞损伤相关。众所周知, 蛋白尿能加速 CKD 进展, 然而目前蛋白过负荷诱导足细胞损伤的分子机制不甚明了。我们的研究发现, 白蛋白过负荷通过 ERS 诱导足细胞凋亡, 而 CD2 相关蛋白 (CD2AP) 对该过程起重要调控作用。我们用高浓度 BSA 处理体外培养的足细胞, 结果发现足细胞亚细胞器破坏, CD2AP 的表达被抑制, 诱导了 ERS 及足细胞凋亡。

## 五、内质网应激的干预策略

大量研究发现, 对 ERS 通路进行干预和有效调控, 可维持内质网及胞内稳态, 降低肾毒物经 ERS 途径诱发的肾脏损伤。据此, 人们提出一些针对 ERS 诱导肾损伤的各种干预和保护策略。主要包括:

(1) 预处理法 (pre-conditioning method), 使用小剂量毒性诱导剂 (如衣霉素、毒胡萝卜素、A2318 等) 诱导细胞发生适度的 ERS, 以增强细胞对毒物毒性作用的抵抗力; (2) 针对 UPR 信号转导途径的调节与干预; (3) 抑制内质网应激介导的凋亡途径中关键分子; (4) 对其他相关信号通路的调节: 如炎症、氧化应激等信号通路。

综上所述, 内质网应激作为机体对有害刺激应答的重要通路在肾脏疾病的进展中发挥重要调控作用。深入探讨内质网应激在肾脏疾病中的作用, 可望为探寻慢性肾脏病进展的干预策略提供依据。

## 线粒体功能障碍与慢性肾脏病进展

张爱华

南京医科大学附属南京儿童医院 210008

慢性肾脏病 (CKD) 已成为 21 世纪人类面临的公共健康问题, 近年来研究表明, 活性氧在 CKD 发生及进展中发挥重要作用, 但活性氧的来源尚不清楚。线粒体是细胞中重要的细胞器, 它不仅是细胞能量储存和供给的场所, 也具有多种重要的生理功能。线粒体是体内活性氧的最重要的来源。线粒体功能障碍时, 线粒体呼吸链产能减少、活性氧产生增加以及线粒体 DNA 受损。线粒体功能障碍在 CKD 发生及进展中的作用鲜有研究报道。

我们通过多种肾脏病动物模型 (5/6 肾切除、阿霉素肾病、醛固酮灌注以及白蛋白负荷模型), 动态观察线粒体功能障碍与蛋白尿及肾组织病理损伤的关系。我们的研究揭示线粒体功能障碍是 CKD 肾组织病理损伤的早期事件, 可直接诱导肾损伤; SIRT1 激动剂 (白藜芦醇和 SRT1720)、PPAR 激动剂罗格列酮以及中药槐耳青蒿可通过阻断线粒体功能障碍降低蛋白尿, 减轻肾组织病理损伤, 有望成为研发治疗 CKD 新药的有益靶标。

我们进一步应用 NADPH 氧化酶基因敲除小鼠以及线粒体氧化应激阻断剂探讨线粒体功能障碍在 CKD 高血压发生中的作用。我们首次发现线粒体源性氧化应激在 CKD 高血压发病机制中发挥重要作用, 有望成为研发 CKD 高血压治疗药物的有益靶标; SIRT1 激动剂 SRT1720 可通过阻断线粒体功能障碍而拮抗高血压的发生; 去-O-甲基毛狄泼老素, 一种新型盐皮质激素受体拮抗剂, 可阻断高血压、减轻肾损伤, 有望成为 CKD 高血压治疗的新型药物。

线粒体功能障碍在肾脏疾病中发挥重要作用, 因此保护线粒体功能、阻止其功能障碍的发生, 将有助于多种肾脏疾病的治疗。线粒体在肾脏疾病中的作用可能仍旧被低估了, 尤其在原发性肾小球及肾小管疾病中。然而, 目前尚没有可靠易行的方法来检测线粒体功能障碍的发生, 以线粒体为靶点的新的治疗手段也还刚刚起步。当这些问题都得以解决的时候, 将开拓肾脏疾病治疗的新前景。

## 糖尿病肾病分子发病机制和治疗的研究

范秋灵, 王力宁

中国医科大学附属第一医院 110001

糖尿病影响了全世界 3%~4%的人口。糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN) 作为糖尿病一个主要的晚期并发症, 发生于大约 40%的糖尿病患者, 至少 1/2 的 2 型糖尿病和 1/3 的 1 型糖尿病患者合并不同程度的肾功能不全。DN 的确切发病机制至今尚未阐明, 临床应用的药物不能有效地逆转 DN 的进程。

### 一、糖尿病肾病的分子发病机制

虽然大量的研究揭示了参与糖尿病肾脏疾病进展的分子信号机制, 然而许多大规模的临床试验都失败了, 说明目前对糖尿病肾病病理过程的认识并不充分。目前的研究表明糖尿病肾病的发生与血流动力学异常、多种细胞因子网络以及遗传易感性等诸多因素有关, 糖尿病肾病同样也是天然免疫系统慢性激活的结果, 糖尿病患者处于一种低度的炎症状态中。

糖尿病肾病具有遗传易感性, 其患病率具有家族聚集性和种族差异。DN 是一种复杂的多基因疾病, 累积的基因效应与环境因素相互作用导致疾病发生。既往的候选基因研究关注于已知生物学通路的靶基因, 而 GWAS 技术能够高效、无偏倚地调查全基因组, 有望鉴定出新的基因, 进一步阐明 DN 潜在的生物学机制。下一代测序技术是研究罕见变异的理想工具。尽管发现了大量的与 DN 相关的“候选基因”和染色体位点, 大多数相关性并没有在不同种族和不同疾病类型中得到验证, 并且尚未阐明它们在疾病过程中的功能。作为一种多基因疾病, 将来可能不会出现针对 DN 单一的基因检测方法。然而基因研究更重要的作用在于提供参与 DN 发病机制的特定通路的信息, 有助于阐明 DN 的病理生理机制, 开发早期诊断、预防和治疗的新策略, 从而降低 DN 的发病率和死亡率。

基因表达的表现遗传学调控是 DN 遗传易感性的一个重要原因, 表现遗传学解释了基因与环境之间的相互作用。表现遗传学通常被定义为研究在 DNA 序列不发生变化的情况下基因表达发生的可遗传改变, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 调控。高血糖形成的早期代谢记忆可能通过表现遗传学机制促进肾脏炎症反应参与糖尿病肾病的发生发展。近年来越来越多的证据表明 miRNA 调控网络在糖尿病肾病发病机制中发挥着重要的作用, 有望成为 DN 新的生物标志物和治疗靶点。

糖尿病状态下自噬活性下降, 参与了足细胞和系膜细胞损伤的发生, 另一个与糖尿病肾病有关的保守的进化机制是近端肾小管钠葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT2), 为一种低亲和力高容量的转运蛋白, 承担了近端小管 90%以上的葡萄糖吸收。糖尿病影响了肾脏所有类型的细胞, 包括内皮细胞、管间质细胞、足细胞和系膜细胞。

### 二、糖尿病肾病的治疗

目前糖尿病肾病的治疗强调多危险因素干预的综合治疗。主要的干预措施包括控制血糖、血压、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 其他危险因素包括降低血脂、禁烟以及限制饮食中蛋白, 多危险因素干预治疗已被证明可以延缓疾病的进展。然而尽管采取了这些策略, 进展到终末期肾衰竭的患者比例仍然很高。目前有希望的新的治疗方法包括抑制氧化应激、炎症、内皮系统和维生素 D 受体, 然而许多大规模的临床试验都失败了, 这些试验包括帕立骨化醇治疗早期糖尿病肾病和甲基巴多索隆治疗进展期疾病。目前正在进行几个基于令人鼓舞的肾脏保护作用的前期结果的随机对照试验, 包括受体拮抗剂、中和抗体、激酶抑制剂、小分子化合物和肽类技术。靶向炎症、纤维化和信号途

径的 II 期临床试验也正在进行中。然而只有一项正在进行的药物试验目标是取得上市许可,即具有肾脏保护作用的阿曲生坦,需要更多的研究观察新的降糖药物可能的肾脏保护作用。

### 三、课题组目前的研究进展

进行了 2 型糖尿病 KK/Ta 小鼠糖尿病肾病易感基因定位(UA-1)和基因芯片研究以及氧化硝化应激和糖基化终末产物与 DN 发病机制的相关研究。应用 2-DE 荧光差异凝胶电泳及 MALDI-TOF-MS 质谱仪检测了高糖培养下人肾小球系膜细胞和内皮细胞蛋白表达谱的变化。

在国家自然科学基金(30700369)的资助下,应用磁珠灌注法分离自发性 2 型糖尿病 KKAY 小鼠肾小球,分析了肾小球和肾小管蛋白及 miRNA 表达谱的变化,并观察了血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦治疗的影响。发现与正常对照 C57BL/6 小鼠相比,20 周龄 KKAY 小鼠肾小球内 10 个 miRNAs 的表达上调,12 个 miRNAs 的表达下调。其中 miRNA-503 和 miRNA-181d 在 KKAY 小鼠肾小球内表达显著上调,氯沙坦治疗可抑制其表达,减轻 KKAY 小鼠的尿白蛋白排泄率和肾脏病理损害,证实以 Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号通路为桥梁,miRNA-503 与 miRNA-181d 信号通路之间存在着复杂的相互作用,同时进行的蛋白组学研究也发现了 miRNA-503 和 miRNA-181d 的预测靶基因热休克蛋白 75、葡萄糖调节蛋白 GRP75、葡萄糖调节蛋白 GRP78 等的表达变化,提示 miRNA-503 和 miRNA-181d 在 KKAY 小鼠 DN 的发生中发挥着重要的调控作用,为 DN 治疗提供新靶点。

在 DN 诊断的新型生物标志物方面,开展糖尿病肾病患者血清 lncRNA 和 miRNA 表达谱的研究;发现随着糖尿病和糖尿病肾病的发生和发展,患者循环 miR-1179 的表达逐渐上调,miR-148b、miR-150 的表达逐渐下调,与正常对照组相比,糖尿病患者血清中有 245 个 lncRNA 上调和 680 个 lncRNA 下调。糖尿病肾病与糖尿病组相比,血清中有 45 个 lncRNA 上调和 813 个 lncRNA 下调。其中,随着糖尿病和糖尿病肾病的进展,lncRNA-ARAP1-AS2 表达逐渐上调(糖尿病组与正常对照组相比升高 2.82 倍,糖尿病肾病与糖尿病组相比升高 2.47 倍),lncRNA-ARAP1-AS1 表达逐渐下调(糖尿病与正常对照组相比下调 2.24 倍,糖尿病肾病与糖尿病组比下调 4.79 倍)。血清中下调的 lncRNA-ARAP1-AS1 和上调的 lncRNA-ARAP1-AS2 可能通过促进 mRNA-ARAP1 的表达参与糖尿病肾病的发病机制。

在国家自然科学基金(81270808)的资助下,发现乌索酸可以通过抑制 miR-21 靶向的 PTEN/Akt/mTOR 信号通路,恢复高糖诱导的自噬抑制,减轻肾小球系膜细胞和足细胞损伤。高糖培养的肾小球足细胞和系膜细胞 miR-21 的表达下调,抑制其靶蛋白 PTEN 的表达,导致 PI3K/Akt/mTOR 信号通路异常活化,促进系膜细胞肥大、增殖,抑制系膜细胞和足细胞自噬,引起细胞外基质蛋白堆积,足细胞损伤。miR-21 敲除质粒转染能够阻止高糖诱导的系膜细胞和足细胞 PTEN 下调和 Akt/mTOR 通路的活化,缓解自噬抑制,减轻糖尿病肾脏损伤。百令提取液可能通过抑制高糖培养系膜细胞内 Notch 信号通路,抑制 TGF- $\beta$  通路异常活化,从而抑制系膜细胞增殖,减少细胞外基质堆积,发挥肾脏保护作用

## 基于组学的糖尿病肾病分子标志物研究

蒋松

国家肾脏疾病临床医学研究中心, 南京军区南京总医院, 南京大学医学院 210002

糖尿病肾病(DN)是全世界范围内导致终末期肾脏功能不全(ESRD)的最主要的原因。寻找合适的非侵入性的DN诊断和预后判断标志物对于提高DN的诊断和治疗水平显得尤为重要。目前在临床实践中,常用的微量白蛋白尿、蛋白尿等DN标志物仍然存在很多不足。而对于DN这一由多种基因、蛋白质和代谢产物共同作用所导致的复杂性疾病而言,寻找可靠的、特异性和敏感性高的诊断和预后判断分子标志物仍然面临很多挑战。

在过去10年中,基于高通量组学技术的研究在很大程度上拓展了人们对复杂性疾病的病理生理机制的了解,而在此基础上,很多新型分子标志物被发现和验证,并被应用于临床实践。随着转录组学、蛋白质组学和代谢组学方法在DN研究中的不断应用,很多新型的血液和尿液来源的分子标志物得到发现,这对于进一步的了解DN发生发展机制,提高DN早期诊断水平,以及开发个体化治疗药物,改善患者长期预后均具有重要作用。讲者将对近年来利用组学技术,寻找和发现的DN新型分子标志物,以及组学技术在分子标志物研究中的优势和面临的挑战进行总结。

## 高尿酸在 CKD 中的作用

陈崑

中山大学附属第一医院肾内科, 卫生部肾脏病临床重点实验室 510080

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已成为全球性的公共卫生问题, 其进展严重影响患者的生存和生活质量。寻找可控的危险因素进而采取针对性措施可延缓其持续进展。近年来越来越多的证据提示我们思考, 高尿酸在 CKD 中的作用。我们拟围绕该话题呈现该研究领域的最新进展和现状。

尿酸(UA)是嘌呤的代谢终产物, 主要由肝脏和肠道产生。生理状态下, 2/3 的尿酸经肾小球的滤过、近端小管的重吸收最终通过尿液排泄, 剩余的 1/3 通过胆道排泄。引起 CKD 患者尿酸水平升高的主要因素有: GFR 下降、利尿剂的使用、肾脏血管紧张素水平升高、并存的胰岛素抵抗等。基础研究发现, 高尿酸在肾病方面潜在的作用机制包括内皮损伤、肾素血管紧张素系统的激活、炎症反应以及氧化应激。此外, 诸多大型前瞻观察性临床研究提示高尿酸与 CKD 的相关关系。本中心普通人群的流行病学研究显示: 高尿酸血症在我国南方普通人群、藏族人群和南方 CKD 患者一级亲属中, 均是发生 CKD 相关的独立危险因素; 高尿酸血症同 eGFR 下降和 CKD 的发生密切相关, 高尿酸与 CKD 的相关性存在性别差异, 男性成人中, 高尿酸和 CKD 的相关关系更加显著。然而, 高尿酸是否能够作为 CKD 进展的独立预测因素尚无定论。

黄嘌呤氧化酶(XO)是嘌呤的分解代谢酶——黄嘌呤氧化还原酶(XOR)的变体, 催化生成尿酸的同时产生大量活性氧(ROC)造成氧化应激。结合相关动物模型研究结果, 有观点认为 UA 仅通过介导氧化应激过程造成肾脏损伤, 其本身并无致病性。仅有的涉及 XO 活性的动物模型研究结果则提示 CKD 高尿酸是肾脏清除率的降低的结果, 并非因为 XOR 活性升高。目前暂无研究探讨 XOR 活性对于人类 CKD 的影响。

现有的为数不多的干预性临床研究显示, 降低尿酸水平能够延缓 CKD 进展, 然而样本量较小、随访时间较短、缺乏安慰剂对照等局限性不容忽视。因此, 降尿酸治疗在肾脏保护、预防及延缓 CKD 发生方面的作用仍需大样本随机对照研究进一步证实。

综上, 近年来, 高尿酸在 CKD 发生和发展过程中的作用, 已经日益受到国内外同行的密切关注。目前的证据提示我们应重视 CKD 患者高尿酸血症, 并应开展进一步研究探讨尿酸是否应成为 CKD 防治的一个重要靶点。

## ANCA 相关小血管炎发病机制的研究进展

陈旻

北京大学第一医院 100034

在原发性小血管炎中，部分疾病与抗中性粒细胞胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA）密切相关，后者是其特异性的血清学诊断工具，因而称之为 ANCA 相关小血管炎（ANCA-associated vasculitis, AAV），它包括肉芽肿性多血管炎（GPA）、显微镜下型多血管炎（microscopic polyangiitis, MPA）和嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）。AAV 的发病机制至今虽然尚未完全阐明，但主要与 ANCA、中性粒细胞和补体的相互作用密切相关，此外，淋巴细胞、抗内皮细胞抗体等也发挥一定作用。

### （一）ANCA

来自临床研究、体内实验以及体外实验的研究均表明，ANCA 本身具有致病作用。Schlieben 报道了一个罕见病例，母亲循环中的 MPO-ANCA 通过胎盘进入胎儿体内，出生 48 小时后，新生儿即出现肺肾综合征。这为 ANCA 的致病性提供了最直接的证据。Xiao 等用小鼠 MPO 免疫 MPO 基因敲除的小鼠（MPO<sup>-/-</sup>），产生抗小鼠 MPO 的抗体。将此抗体注射到野生型小鼠或 T、B 淋巴细胞功能缺失的 Rag2<sup>-/-</sup>小鼠，可观察到与人类 AAV 类似的寡免疫坏死性新月体肾炎、肺泡小血管炎。随后的动物实验证实细菌脂多糖（LPS）与 MPO-ANCA 的协同作用可加重肾脏损伤。体外实验证实 ANCA 可以使经过 TNF- $\alpha$  预处理的中性粒细胞发生脱颗粒反应，产生大量具有致病活性的氧自由基和释放中性粒细胞颗粒中的各种蛋白酶，使内皮细胞直接暴露于蛋白酶的损伤之下，中性粒细胞与内皮细胞之间的相互作用最终导致内皮细胞的损伤。

### （二）中性粒细胞

由于 ANCA 的靶抗原主要贮存于中性粒细胞的嗜天青颗粒中，且 AAV 典型的病理表现包括大量的中性粒细胞在病变部位如肾小球浸润，故中性粒细胞一直就是众多研究者关注的焦点。

如前所述，体外实验证明，ANCA 能够激活中性粒细胞，导致中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒，释放活性氧自由基和各种蛋白酶等，损伤血管内皮细胞，从而造成血管炎的发生。

Xiao 等的实验动物模型中，在病变的肾小球可以见到大量中性粒细胞浸润，尤其是毛细血管襻纤维素样坏死处。用抗小鼠中性粒细胞抗体 NIMP-R14 清除循环中的中性粒细胞后，MPO-ANCA 则不能诱发小鼠出现坏死性新月体肾炎。

最近，Kessenbrock 等发现了中性粒细胞参与 AAV 发生的新的致病机制。ANCA 介导的中性粒细胞活化可以产生“中性粒细胞细胞外罗网”（neutrophil extracellular traps, NETs），其中也包含 PR3 和 MPO；NETs 可以粘附和损伤内皮细胞，还可以激活浆细胞样树突状细胞，后者可以产生干扰素  $\alpha$  并激活 B 细胞产生 ANCA。

### （三）补体

由于 AAV 典型的病理特点是寡免疫沉积性炎症，故在很长的一段时间里补体在本病发生中的作用被忽略了。然而，最近的研究发现补体的旁路活化途径在 AAV 的发病机制中起了非常重要的作用，从而成为当今本病发病机制研究的重大热点。

Xiao 等运用基因敲除的小鼠确证了补体的旁路活化途径参与了 AAV 的致病过程。首先，在上述 MPO-ANCA 的大鼠模型中耗竭补体之后可以完全阻断抗 MPO 抗体诱发的坏死性新月体性肾炎；其次，基因敲除补体 C4（C4 是补体经典途径和凝集素活化途径所必需的因子）并不影响上述坏死性新

月体性肾炎动物模型的建立，而基因敲除补体 C5 (C5 是三条补体活化途径所必需的共同因子) 或 B 因子 (B 因子是补体旁路活化所必需的因子) 者则不发生肾脏病变，说明补体旁路途径的活化参与了本病的发病机制。

进一步的研究发现过敏毒素 C5a 是补体参与 AAV 发病机制的关键因子之一，C5a 可以刺激中性粒细胞表面上调 ANCA 靶抗原的表达，随后在 ANCA 的作用下，中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒反应，释放大量的过氧化物和蛋白水解酶，同时还释放补体旁路途径活化所必需的因子 (P 因子等)，进一步活化补体旁路途径，因此，C5a 及其在中性粒细胞上的 C5a 受体所形成的正反馈环路在 ANCA 介导的中性粒细胞活化中发挥了重要作用。

总之，ANCA、中性粒细胞和补体三者之间的相互作用，是 AAV 发病机制中最为关键的部分。

## 异常球蛋白血症肾损害

王惠明

武汉大学人民医院肾内科 430060

异常球蛋白血症，又称副蛋白血症，是指血清中出现单克隆蛋白峰（Monoclonal protein, M 蛋白）。M 蛋白来源多为免疫球蛋白或其轻链，常见于 MM、浆细胞异常增生、MGUS，少见巨球蛋白血症、B 细胞淋巴瘤、慢淋等。一个天然 Ig 分子上两条轻链的型别总是相同的，但同一个体内可存在分别带有  $\kappa$  或  $\lambda$  轻链的抗体分子。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有  $\kappa$  链或  $\lambda$  链，两型轻链的功能无差异。不同种属生物体内两型轻链的比例不同，正常人血清免疫球蛋白  $\kappa:\lambda$  约为 2:1，而在小鼠则为 20:1。 $\kappa:\lambda$  比例的异常可能反映免疫系统的异常。对中年以上患者，如出现血清白蛋白/球蛋白比值异常、 $\kappa:\lambda$  比例异常，采用血清蛋白电泳和免疫固定电泳则是诊断和鉴别诊断异常球蛋白血症有价值的检查手段。异常球蛋白血症血清电泳鉴定可有多种表现：完整型、游离重链型、游离轻链型、双克隆及多克隆型等。异常球蛋白血症肾损害包括：1、肾组织沉积症：淀粉样变性病（AL, AH）、单克隆免疫球蛋白沉积病（LCDD, HCDD, LHCDD）；2、肾小管病变：管型肾病、轻链相关性近端肾小管病；3、肾间质病变：急性间质性肾炎、肾间质骨髓瘤浆细胞浸润；4、免疫复合物介导的肾小球肾炎：冷球蛋白血症性肾炎、增生性肾小球肾炎伴单克隆免疫球蛋白沉积。异常球蛋白血症肾脏病理损害有不同特征，如轻链型肾病可表现为系膜无细胞结节状硬化、管型肾病、小球小管病变不明显等，刚果红染色为阴性，系膜无细胞结节状硬化者常为  $\kappa$  链沉积，管型肾病者常为  $\lambda$  链沉积。轻链型肾淀粉样变性者系膜区及 GBM 节段性无细胞性增宽，刚果红染色为阳性，80% 患者为  $\lambda$  链沉积。轻链相关近端肾小管病（LCPT）是轻链对近端肾小管的直接毒性作用所致，包括急性肾小管损伤、坏死、轻链相关 Fanconi 综合征。致病机制是溶酶体破坏，病理表现无特异性，易于漏诊，电镜和免疫电镜技术对诊断十分关键。肾组织有单克隆免疫球蛋白沉积，但不表现为 MIDD 病理特征。增生性肾小球肾炎伴单克隆免疫球蛋白沉积症，免疫病理检查见单种轻链和  $\gamma$  重链的单种亚型沉积，以 IgG3- $\kappa$  为主，常见病理类型：膜增生性、毛细血管内增生性、不典型膜性肾病，部份患者血或尿中有单克隆免疫球蛋白峰。冷球蛋白血症性肾小球肾炎分为：I 型：单克隆型，常见为 IgG 型；II 型：由一种单克隆免疫球蛋白和一种多克隆免疫球蛋白构成；III 型：由二种多克隆免疫球蛋白构成。病理类型以膜增为主，常伴微血栓形成。

**自动化腹膜透析临床应用不进展**

北京协和医院肾内科  
陈丽萌



**内容**

- APD-技术进步结果
- APD-核心优势不下降
- APD-协和（PUMCH）体会
- APD-前景展望





**腹膜透析历史**

In 1877 G. Wegner  
腹膜转运功能试验：**糖超滤作用**

1894, Ernest Henry Starling and Alfred Herbert Tubby,  
腹膜清除液体受膜上的**血管影响**

1923 Georg Ganter  
**腹透治疗肾脏病人**

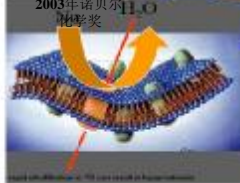
17th century 放腹水

**The three pores**

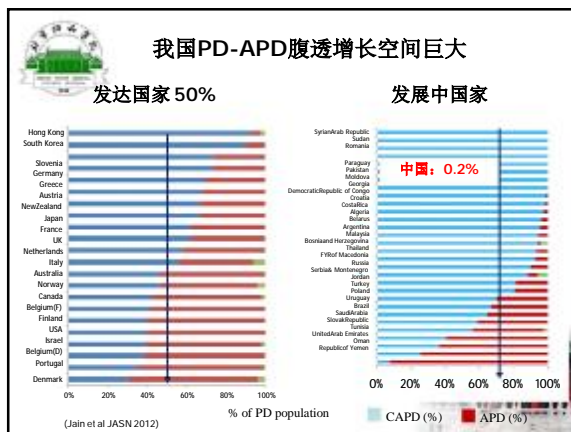
Peter Agre  
2003年诺贝尔生理学或医学奖

水通道蛋白  
三孔模型、钠筛效应

**自动化腹膜透析：开间断的梦想不尝试**  
Automated peritoneal dialysis (APD)

Fraser's HomeCycler     Henry Freshitt's Medical Corporation's Newton IQ cyclor

## 内 容

- APD-技术进步结果
- **APD-核心优势不充足**
- APD-协和（PUMCH）体会
- APD-前景展望



### 国际指南: APD可作为优先考虑治疗方式

- Ø 美国NKF-KDOQI指南: 若选择APD, **开必经过CAPD**
- Ø 欧洲EBPG-PD: CAPD患者  
**清除率不足、须降腹压戒意愿—APD**
- Ø 澳洲CARI指南: **降低耗时需要--优先APD**  
**工作、年长需他人照顾、学生**

2008 KDOQI Guidelines for peritoneal dialysis  
Kaplan D et al. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(11):2111-2120  
The CARO Guidelines: Caring for Australasians with Renal Impairment

### APD 优势人群: 1.减少时间成本患者

透析方式	透析地点	耗时/次	透析频次	总耗时
HD	医院	6H	2-3次/周	18小时/周-往返医院时间
CAPD	居家	~30min	21-28次/周	18小时/周
APD	居家	~30min	7次/周	4.5小时/周

每周平均总耗时(h)



### 医学前进动力: 临床问题、个性化需求

#### APD 核心优势: 回归社会 vs HD

1. 儿童-开中断学业 正常生活  
**生活自由度**      **透析清除效率** 2. : 正常工作
3. 改善依从性、舒适感-可监测依从性(机器记忆)
4. 需要帮助的老人、儿童: **aPD**

**老龄化、劳动力缺乏? 高品质生活**

我国老龄人口高达13.26%; 北京15%

### APD 相对CAPD技术优势

1. 更好的**清除率**—增加交换量、次数  
**容量控制模式: 入、出、治疗量**  
卧位: 夜间交换量可更大-充分性  
短交换间歇: 增加超滤量/清除率
2. **减少腹压增加**带来的开发症风险: -开改变体位  
**疝、渗漏、背痛、改善食欲、血糖**

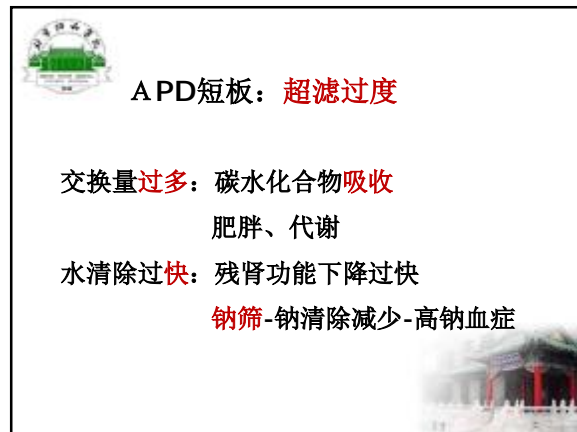
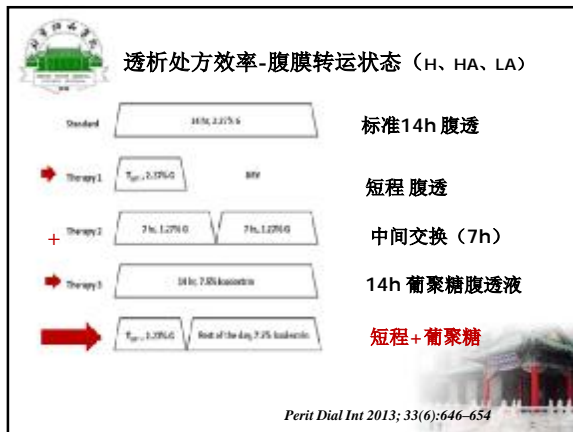
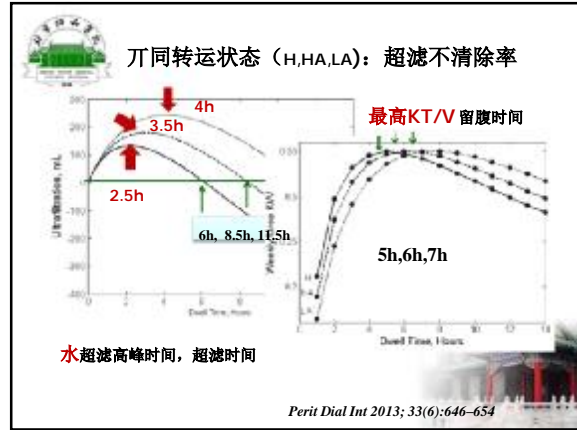
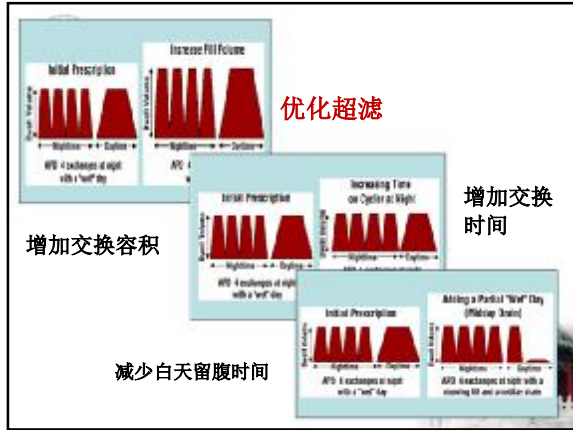
### APD短板: 超滤开足不过度

**APD 比CAPD留腹时间短**

**更多交换量 → 清除率(水、溶质)**

交换容量多=交换次数增加  
=入/出液时间过长 =降低清除率

**APD关键: 平衡交换量和留腹时间**  
**洗衣原理**



### 内 容

- APD-技术进步结果
- APD-核心优势不丁足
- **APD-协和 (PUMCH) 体会**
- APD-前景展望

### 北京协和医院PD中心 (1996.3-

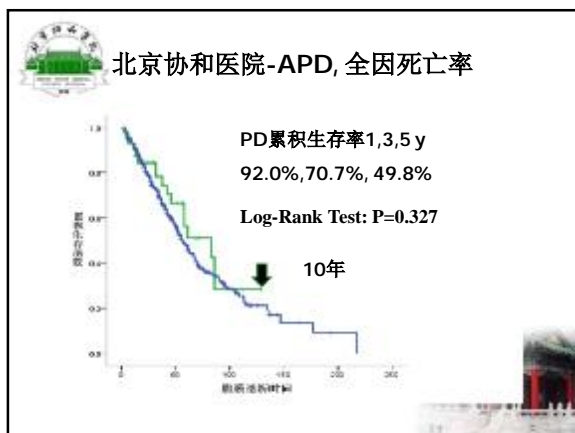
At least once in PUMCH

APD, 45 (9.2%)  
Data recorded by defined files  
Non-APD 503

N=585  
• Owning complete information

N=548  
• Maintenance PD (> 3 m)

More than 3m



### 北京协和医院-APD 死亡原因

	Overall	APD	non-APD
心血管疾病	100 44.1%	9 56.2%	91 43.1%
各种感染	52 22.9%	2 12.5%	50 23.7%
脑血管疾病	13 5.7%	1 6.2%	22 10.4%
消化道出血	6 2.6%	0 容量负荷	8 3.8%
肿瘤	3 1.3%	0 0.0%	3 1.4%

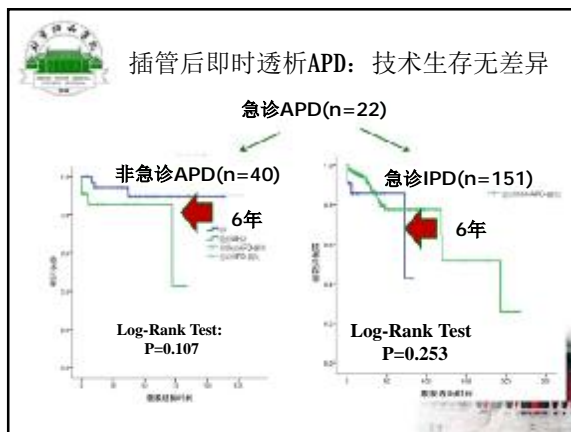
### 北京协和医院: APD改善超滤 (N=36)

	APD前	APD后2年
尿量/d	852.9 ± 686.6	213.5 ± 361.4
超滤量/d	676.0 ± 55.4	952.0 ± 51.5
总出量	1579.3 ± 525.3	1024.4 ± 473.7
Kt/v	2.52 ± 0.61	2.1 ± 0.56
Ser	705.3 ± 265.7	938.1 ± 277.3

50% 超滤

年龄 58.7 ± 15.1岁, 体重 68.1 ± 26.4, 身高 161.1 ± 25.1CM  
HTN 94.8%, DM 43.6%

腹膜转运状态: LA 54.8%, HA 32.2%, H 9.7% 王海云, 李雪梅等未发表



**院内APD救治危重病患者**  
2014年北京协和医院医疗成果奖

- 急性心梗/心衰, 14例
- 主动脉瘤置换/支架置入/外周血管搭桥及支架 N=19
- 脑出血、大面积脑梗、颅骨骨折等4(蓄积)
- 急性脑膜脑炎、昏迷、肾衰、心衰, APD 20天抢救成功率: 98.4%
- 85岁, 糖尿病、高血压、冠心病, 感染性心内膜炎、心衰
- 消化道大出血, Hb 6g, 胃占位, 全麻下, 经内镜粘膜下肿瘤切除手术; 肝硬化晚期、ARDS.....

**APD-危重病优势 VS 床旁血滤**

Ø 疗效类似: 血流动力学稳定

Ø 无需体外循环-抗凝, 避免出血风险;

Ø 无需建立深静脉通路/内瘘, 避免血栓事件

Ø 连续24h-无需24h看护, 简便、节省人力物力;

→ 心梗后心衰、消化道大出血、脑出血、感染性休克独具优势

**内容**

- APD-技术进步结果
- APD-核心优势不丁足
- APD-协和 (PUMCH) 经验
- APD-前景展望

**APD 设备不管理进步**

机器智能不傻瓜  
远程网络提示

界面、远程、声控

数据传输、实时管理

The PRO Card is used to download therapy information from the HomeChoice PRO and is read, at the hospital, using the PD Link software

**管路-腹透液进步**

- 抗感染、生物相容性好材质-管路
- 透析液-水再循环使用
- 即用即配型+清洁水

更灵活、个体的透析模式


**卫生经济学成本—国家卫生策略**

不血透医疗成本比较

社会人力资源成本- 老龄化、家属、病人

APD机器出租

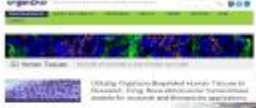

夜间/日间病房



### 3D PRINT-腹膜再造

2010 Organovo公司研制 “按需打印”  
人体活器官机器：生物墨（细胞）  
纸（水+凝胶）

2013年《NEJM》3D打印气管支架植入婴儿  
肾脏：梦想 膀胱、血管、腹膜



### Thank you



## **Introduction of ISN and ISN Transition to Regional Boards**

David Harris

Australia

## **Presentation of Pioneer Award to Prof. Shan-yan LIN**

Adeera Levin

Canada

## **Presentation of Pioneer Award to Prof. Shan-yan LIN**

David Harris

Australia

**ISN Programs and activities: Fellowship, R&P, Educational  
Ambassadors, CME meetings, Sister Renal Centre. Partnership of  
ISN with APSN (and also ISN Education)**

John Feehally  
Britain

## **Summary of ISN program activity in North & East Asia**

Minghui Zhao

北京大学第一医院 100034

## **Partnership of CSN with ISN & APSN**

Xueqing Yu

中山大学附属第一医院 510080

## **Presentation of personal involvement in ISN programs**

Ai Peng

同济大学附属第十人民医院

## **Presentation of personal involvement in ISN programs**

Wei Chen

中山大学附属第一医院

## **Presentation of personal involvement in ISN programs**

Yunhua Liao

广西医科大学第一附属医院

## **Presentation of personal involvement in ISN programs**

Li Yang

# **MicroRNA-30 family members regulate calcium/ calcineurin signaling in podocytes**

Junnan Wu  
南京军区南京总医院

## **Tubulo-interstitial crosstalk in health and disease**

Motoko Yanagita

Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Tubular injury and interstitial fibrosis are the hallmarks of chronic kidney disease (CKD) and the degree of these two features correlate with kidney prognosis. Previously we demonstrated that fibrosis and the reduction of erythropoietin (Epo) production are caused by the transdifferentiation of resident fibroblasts to myofibroblasts (Asada N, Yanagita M et al. *J Clin Invest* 2011), however the trigger of this transdifferentiation remained unclear. Recently we generated a mouse strain expressing proximal tubule specific inducible form of Cre recombinase, *Ndr1CreERT2* mice (Endo T, Yanagita M et al. *J Pathol* 2015), in which Cre is activated in proximal tubules by the administration of tamoxifen at the desired time point.

Using this mouse strain and another mouse strain expressing diphtheria toxin receptor under the control of Cre recombinase (iDTR mice), we generated a novel mouse model to induce proximal tubule-specific injury. Administration of high-dose diphtheria toxin (DT) faithfully causes severe proximal tubule-specific injury, associated with interstitial fibrosis and reduction of Epo production. Mild proximal tubule injury triggers reversible fibrosis, whereas repeated mild injuries cause sustained interstitial fibrosis, inflammation, glomerulosclerosis and atubular glomeruli. Proximal tubule-specific injury also triggers distal tubule injury, implying the proximal-distal tubule crosstalk (Takaori K, Yanagita M et al. in revision). Our data provide new evidence that proximal tubule injury triggers several features of CKD. We are currently analyzing the role of fibrosis on tubular regeneration and would like to discuss our unpublished data in this symposium.

## **Monitoring and regulation of Th17 cell pathway in kidney transplant recipients**

Byung Ha Chung  
Korea

## 中国汉族人群狼疮性肾炎的目标区域测序

王梦

中山大学附属第一医院肾内科, 卫生部肾脏病临床重点实验室

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是继发于系统性红斑狼疮 (SLE) 的一种免疫复合物型肾小球肾炎, 也是 SLE 最常见和最严重的并发症之一。LN 的患病率、临床表现、治疗反应和临床结局均有明显的种族差异, 提示该病具有较强的遗传易感性。GWAS 已发现很多与 SLE 易感性及患者临床表型相关的基因变异, 然而, 我们对 LN 的遗传背景了解甚少。

既往 SLE GWAS 结果提示, MHC 基因与 SLE 的易感性高度相关, 尤其是 MHC II 类基因。对于 non-MHC 区域, 对自身免疫性疾病的 GWAS 结果进行统计, 发现每种疾病的关联 SNPs 至少有 69% 同时与另一种疾病相关, 提示这些基因具有多效性的特点。随着高通量目标区域测序的应用和发展, 相比采用 GWAS 数据 and 对其进行基因填补, 运用测序我们能够获得覆盖度更广、准确性和分辨率更高的基因分型数据以及新的变异位点, 尤其对 MHC 区域。

故我们在中国汉族人群中对 1331 个狼疮性肾炎病人和 1296 个正常对照人群进行了 MHC 区域和 693 个免疫基因编码区的深度测序。对整个 MHC 的 SNPs、HLA alleles 和氨基酸 (AA) 进行逐步回归分析, 结果显示 DRB1\_AA\_11、rs114580964-A (PRRC2A)、DPB1\_AA\_96、DQB1\_AA\_55 和 HLA-A\_AA\_156 与 LN 的易感性独立相关; 在 non-MHC, 有 3 个基因的 SNPs 关联 P 值达到显著性水平 ( $P_{Bonferroni} < 3.02E-06$ ), 分别为既往报道与 SLE 相关的基因 BANK1 (rs10516487) 和 TNFAIP3 (rs2230926), 及本研究新发现的基因 ANKS1A (rs3823438)。

根据挖掘阶段的结果, 验证阶段共筛选了 127 个 SNPs 和 5 个 HLA 基因在另外 950 例 LN 患者和 1000 例健康对照中进行验证, 将验证阶段与挖掘阶段的关联结果进行合并 (Meta) 分析。DRB1-DQB1-DQA1 区域与 LN 最强相关的位点仍位于 DRB1\_AA\_11 ( $P_{omnibus} = 9.27E-53$ ), 校正 DRB1\_AA\_11 后, 次强相关的位点位于 DQB1\_AA\_45 和 DQB1\_AA\_55 ( $P_{adjusted} = 6.71E-11$ ;  $P_{adjusted} = 6.90E-11$ ); 置换分析结果提示 DRB1\_AA\_11 与 DQB1\_AA\_45 的组合比 DRB1\_AA\_11 与 DQB1\_AA\_55 的组合更优, 校正这两个信号后此区域没有其他的显著信号, 且 DRB1\_AA\_11 与 DQB1\_AA\_45 的单倍型分析提示 DRB1\_11\_P 是危险氨基酸, 而 DQB1\_45\_E 和 DRB1\_11\_V 是保护性的。在 MHC 区进行逐步回归分析共发现 5 个与 LN 独立相关的信号: DRB1\_AA\_11 ( $P_{omnibus} = 9.27E-53$ ), DQB1\_AA\_45 ( $P_{omnibus} = 1.31E-22$ ), HLA-A\_AA\_156 ( $P_{omnibus} = 5.17E-09$ ), DPB1\_AA\_76 ( $P_{omnibus} = 9.16E-08$ ) 和 rs114580964-A (PRRC2A,  $P = 1.47E-14$ )。对 HLA 分子进行蛋白三维结构分析, 发现除了 DQB1\_AA\_45 位于  $\beta$  转角, DRB1\_AA\_11、HLA-A\_AA\_156 和 DPB1\_AA\_76 均位于相关蛋白的抗原结合区。non-MHC 区有三个独立位点: ANKS1A (rs41270044,  $P = 2.39 \times 10^{-8}$ )、STAT4 (rs1517351,  $P = 4.75 \times 10^{-8}$ ) 和 TNFAIP3 (rs2230926,  $P = 7.72 \times 10^{-15}$ ) 达到全基因组关联水平, 此外, 还新发现两个位点达到本研究的阈值 ( $P_{Bonferroni} < 2.37E-07$ ): CD4 (rs16932921,  $P = 1.35 \times 10^{-7}$ ) 和 STAT4 (rs11676659,  $P = 1.58 \times 10^{-7}$ )。这些显著相关的位点共解释了 LN 病人 16.22% 的表型差异。

在对位点与 LN 患者临床表型的关联分析中发现: HLA-DQB1\_55\_R 和 HLA-DRB1\_11\_P 与抗心磷脂抗体 IgM 相关 ( $P = 8.64 \times 10^{-7}$ ;  $P = 1.46 \times 10^{-5}$ ), HLA-DRB1\_11\_P 与抗心磷脂抗体 IgG ( $P = 5.72 \times 10^{-5}$ )、HLA-DQB1\_55\_L 与低 C4 ( $P = 2.59 \times 10^{-5}$ ) 相关, 还发现两个位点 rs138084355 和 rs1046188 与 SLEDAI 评分和 24 小时尿蛋白定量相关。

预后分析结果提示 HLA-DRB1\_11\_P 和 STAT4 (rs11676659) 也与 LN 患者的长期肾脏预后相关 (OR=2.39, P=5.31E-03; OR=4.84, P=2.13E-03), 此外, 还有四个位点 rs6679793、rs150027722、rs7860949、rs2621421 也与肾病进展相关。

基因-基因交互作用分析提示 HLA-DRB1\_11\_P, TNFAIP3-G/T 和 PRRC2A-A/C 在 LN 易感性中起一定作用, 然而并未发现基因-基因交互作用对 LN 患者的临床表型有影响。

通过对 2281 个 LN 患者和 2296 个正常对照人群进行目标区域测序, 共发现十个独立位点与 LN 易感性显著相关, 这十个位点共解释了 LN 病人 16.22% 的表型差异, 且这些易感位点也与 LN 患者临床表型及肾脏预后密切关联。易感位点的筛选为之后这些位点的功能学研究、疾病发病机制以及早期预警的生物学标记物奠定了基础。

## **Kidney regeneration using autologous stem cells**

Takashi Yokoo

Japan

# **Clinical usefulness of the body composition analyzer in CKD patients**

Seok Hui Kang  
Korea

## **Epitope mapping of Goodpasture autoantigen**

Zhao Cui

北京大学第一医院

## **DNA-aptamer against AGEs-RAGE system as a novel therapeutic tool for the development of diabetic and hypertensive nephropathy**

Kei Fukami

Division of Nephrology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Diabetic nephropathy (DN) and hypertensive nephropathy (HN) are common causes of end-stage renal disease and account for the morbidity and mortality in these patients. There is a growing body of evidence that advanced glycation end products (AGEs)-their receptor (RAGE) system plays a role in the development and progression of DN and HN. However, although AGEs inhibitors and RAGE neutralizing antibody are developed and examined for the development of several renal and cardiovascular diseases, these anti-AGEs-RAGE therapies cannot be used in the clinical setting because of their side effects and/or insufficient effects. Aptamers are oligonucleotide ligands selected from single-stranded DNAs or RNAs that can bind to target proteins with high affinity and specificity. Therefore, we constructed DNA aptamer directed against AGEs and RAGE in vitro by SELEX method, and examined their protective effects on the progression of DN and HN in KKAY/Ta mice, an animal model of type 2 diabetes, and DOCA/salt-induced hypertensive mice, respectively. First we confirmed that AGEs-aptamer and RAGE-aptamer were completely inhibited the binding of AGEs to RAGE by QCM methods. Diabetes-induced increase in oxidative stress, glomerular AGEs accumulation, and UAE levels were prevented by the administration of AGEs-aptamer. Further, treatment with RAGE-aptamer significantly ameliorated the administration of DOCA/salt significantly increased UAE renal ROS generation, RAGE protein expression, and plasma carboxymethyl lysine (CML) levels independent of blood pressure through the blockade of DOCA-associated Rac1-MR activity in podocytes. In this session, we will talk about the pathophysiological role of AGEs-RAGE system on the development of DN and HN, and discuss the “aptamer” raised against AGEs-RAGE system as a novel therapeutic tool for preventing the development and progression of DN and HN.

## **Salt, obesity and metabolic syndrome**

Se Won Oh

Korea

## Glomerular cell Crosstalk in Diabetic Kidney Disease

Cijiang He  
USA

Diabetic kidney disease (DKD) is the most common cause of ESRD in USA, Europe, and several countries in Asia. The incidence of DKD has been rising dramatically in China. However, the current treatment is still limited to RAS blockade. Understanding of the pathogenesis of early DKD could help us to develop more effective intervention at the early stage of DKD. Recent evidence suggests that glomerular cell crosstalk plays a major role in maintaining normal homeostasis of glomerular filtration unit. The alteration of glomerular cell crosstalk could play a major role in the progression of CKD including DKD. We have developed a double-labelled mouse model which allows us to sort both podocytes and glomerular endothelial cells (GEC) from the same mice. Using this approach we could perform RNA sequencing in both podocytes and GEC sorted from diabetic mice as compared to those of normal mice. We confirmed that VEGF signaling is a major pathway mediating podocytes to GEC crosstalk. Also, we identified several new mediators of crosstalk between podocytes and GEC. In addition, using a podocyte depletion model, we found that loss of podocytes can cause GEC injury through podocytes to GEC crosstalk. In conclusion, identification of the mechanism of crosstalk between glomerular cells will help us to develop new biomarkers and therapies for DKD.

## **Dysmagnesemia - clinical significance and treatment options**

Qi Qian

USA

## Collecting duct remodeling in kidney homeostasis and diseases

Feng Chen

USA

The renal collecting ducts (CDs) have two main types of cells: principal cells (PCs) and intercalated cells (ICs). PCs are important for water and electrolyte reabsorption. ICs are considered key regulators of acid and base balance, though recent findings have suggested that ICs have many additional functions, including defending against infection and regulating electrolyte homeostasis. The relative ratio of PC/IC is stable within each anatomical area of the normal kidney. We have discovered that deficiency in Adam10 affects the cell fate determination in the CDs, changing the relative abundance of PCs and ICs. This leads to urine concentration defects and polyuria, typical for Nephrogenic Diabetes Insipidus. We further revealed that Notch signaling is affected in mice with Adam10 mutations, supporting a central role of Notch signaling in the initial establishment of the collecting duct cell fate pattern. We further showed that Foxi1 may be a key regulator in this process. In adults, lithium and a number of other factors can change the composition of the CD cell types, leading to CD remodeling and altered functions. It appears that CD cells have high level of plasticity, capable of changing from one type to the other. The molecular pathways involved may go beyond Notch to include Wnt, Hedgehog, and others. Better understanding of CD remodeling will help us better manage NDI, lithium nephropathy, and a number of other kidney conditions.

# **Src Kinase, A New Therapeutic Target for attenuation of renal fibrosis**

Shougang Zhuang  
USA

## New insights into podocytopathy and proteinuria

Youhua Liu

State Key Laboratory of Organ Failure Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; and Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

As an integral component of the glomerular filtration barrier, podocytes are unique, highly specialized, terminally differentiated cells in the kidney. Podocytes are vulnerable to a wide variety of injuries and undergo a series of changes ranging from hypertrophy, autophagy, dedifferentiation, mesenchymal transition, detachment to apoptosis, depending on the nature and extent of the insults. Emerging evidence indicates that Wnt/ $\beta$ -catenin signaling plays a central role in mediating podocyte dysfunction and proteinuria. Mechanistically, Wnt/ $\beta$ -catenin controls the expression of several key mediators implicating in podocytopathy, such as Snail1, renin-angiotensin system and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7). Interestingly, tubular activation of Wnt/ $\beta$ -catenin was also able to cause podocytopathy and proteinuria. Using tubule-specific  $\beta$ -catenin knockout mice (Ksp- $\beta$ -cat<sup>-/-</sup>), we found that deletion of tubular  $\beta$ -catenin prevented albuminuria after chronic angiotensin II infusion. This effect was not caused by changes in tubular reabsorption, but resulted from a protection of glomerular filtration integrity. We further identified MMP-7 as the tubule-derived mediator triggering podocytopathy. In ex vivo glomerular culture system, MMP-7 induced nephrin degradation. To confirm the role of MMP-7 in vivo in causing podocytopathy, we utilized genetic MMP-7 knockout mice. Comparing with wild-type controls, MMP-7 null mice were protected from developing albuminuria after glomerular injury. These studies suggest a pivotal role for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling not only in mediating primary podocytopathy and proteinuria but also in conferring secondary podocyte injury via a novel tubuloglomerular crosstalk.

## **Smads and diabetic nephropathy**

Huiyao Lan

Hongkong

## **AKI transition to CKD: view from cell biology**

Zheng Dong

USA

# **The Role Of (Pro)Renin Receptor In Regulation Of Intrarenal Renin-Angiotensin System And Hypertension**

Tianxin Yang  
USA

## 尿少、重度浮肿、肾功能异常：治疗方案和时机的选择

中山大学附属第一医院肾内科

### 病例摘要

患者文某，男性，70岁，汉族，湖南省岳阳市人。因“反复眼睑浮肿1年余，下肢浮肿伴泡沫尿10天”于2014-09-23入院。

患者于2013年8月开始无明显诱因反复出现双眼睑对称性浮肿，未予诊治。2014年5月于广东省某医院体检示“血清白蛋白38.4g/L，血肌酐正常”。2014年9月13日起劳累后出现双下肢浮肿，解泡沫尿，尿量逐渐减少，近2日每日尿量少于100ml，伴腹胀，偶有活动后胸闷、气紧，无胸痛。2015年9月22日广东省某医院门诊查“尿蛋白3+；血白蛋白17.6g/L，肌酐196.4umol/L”。现为进一步诊治收入我院。起病以来患者无关节疼痛、皮疹、口腔溃疡、光敏感，无多饮、多食、多尿，无排洗肉水样尿、浓茶样尿，无夜尿增多等。近10天来精神食纳欠佳，大便无明显异常，小便如前述。患者10余天以来体重增加8kg。

既往有“高血压病”史9年，血压最高达180/110mmHg，长期口服拜新同30mg qd.治疗，血压控制尚可。1年前诊断“肠憩室”，口服中药（具体不详）治疗约半年，未复查。有“结节性甲状腺肿”病史3年，未予治疗。有“乙肝病毒携带”病史5年。有“青霉素”过敏史，表现为皮试出现皮疹。个人史、婚育史及家族史无特殊。

入院体查：T：36.2℃ P：72次/分 R：20次/分 BP：130/80mmHg

神清，查体合作。双侧眼睑浮肿。颈软，双肺呼吸音清，双肺未闻及干湿性罗音。心界不大，心率：72次/分，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部膨隆，腹软，无压痛及反跳痛。移动性浊音阳性。肠鸣音正常，5次/分。双下肢中度水肿。生理反射正常，病理反射未引出。

入院后检查：

血常规：WBC 5.8\*10<sup>9</sup>/L，NEUT% 0.61，Hb 156 g/L，PLT 182\*10<sup>9</sup>/L

尿常规：比重 1.039，蛋白 4+，隐血 2+，镜检 RBC 3-5/HP，镜检 WBC -

大便常规+潜血：无异常

24小时尿蛋白定量：20.532g/700ml

肝肾功能：SCr 247umol/L，BUN 16.8mmol/L，UA 606umol/L，CO<sub>2</sub> 21mmol/L，Ca 1.8mmol/L，TP 48 g/L，ALB 19g/L，GLB 29g/L，总胆红素 3.7mmol/L，ALT 12 U/L，AST 25U/L，ALP 77U/L

血脂组合：CHOL 9.9mmol/L，LDL 6.54mmol/L，HDL 1.61mmol/L，TG 2.86mmol/L 术前筛查组合：HBsAg 0.44IU/ml↑、HBsAb 0.24IU/L↓、HBeAg 0.32S/CO、HBeAb 0.19S/CO↓、HBcAb 8.13S/CO↑；HIV、HCV-Ab、梅毒螺旋体阴性。

HBV-DNA 定量：<100IU/ml。

泌尿系B超：右肾11.2×5.0，实质厚度1.7，左肾11.5×5.6，实质厚度1.9，皮髓质分界清楚，无梗阻声像。前列腺增生（4.3cm×3.4cm）伴钙化。

胸片：双侧少量胸腔积液及胸膜肥厚。右侧膈下间位结肠。动脉硬化。

超声心动图：主动脉增宽，左房、左室增大，彩色多普勒未见明显异常，左心室收缩功能正常（EF62%），舒张功能减低（I级）。

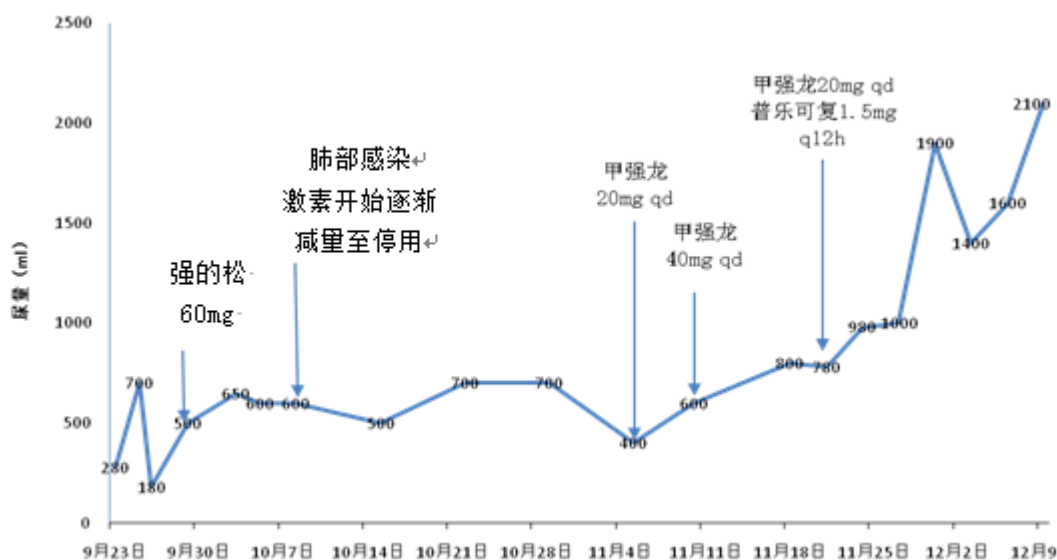
入院后诊治经过：

患者入院后诊断为“1.肾病综合征 急性肾损伤；2.高血压病 3级 很高危组；3.结节性甲状腺肿；4.

乙肝病毒携带者”。予以补充白蛋白扩容、利尿，效果欠佳，仍尿少，每日尿量波动于 180-700ml，腹胀、浮肿进一步加重，于 2014 年 9 月 26 日行右侧颈内静脉置管并间断单超脱水治疗。排除感染、风湿、肿瘤、代谢性疾病等继发因素后于 9 月 29 日开始予以强的松 60mg QM 治疗。10 月 9 日患者出现肺部感染，予抗感染治疗，激素逐渐减量至 10 月 13 日停药。至 11 月 6 日肺部感染控制。期间继续予以补充白蛋白、单超脱水等对症支持治疗。尿量波动于 400-700ml，血肌酐缓慢上升至 324  $\mu\text{mol/L}$ 。10 月 21 日行肾穿刺活检术，“光镜及免疫荧光示：肾小球轻度系膜增生伴多灶性急性肾小管损伤，连续切片后未见典型的节段硬化。电镜示：GBM 形态偶见内疏松层节段性增厚；上皮细胞足突广泛融合，扁平化，微绒毛变；系膜基质节段性轻度增多；考虑为肾小球微小病变”。

感染控制后，于 11 月 6 日予以甲强龙 20mg 静滴，并于 11 月 10 日甲强龙加量至 40 mg 静滴。病情无明显好转，血肌酐最高升至 456  $\mu\text{mol/L}$ ，尿少，每日尿量波动于 580-800ml，继续间断单超脱水治疗；在 11 月 18 日复查“尿蛋白 3+，血白蛋白 18g/L”。11 月 22 日加用普乐可复 1.5mg Q12H，并将甲强龙减至 20mg 静滴。患者尿量逐渐增多，每日尿量 1300-2100ml。腹胀、浮肿明显消退。12 月 3 日拔除右侧颈静脉置管。尿蛋白逐渐减少，12 月 8 日复查“尿蛋白 1+，血白蛋白升至 21g/L，血肌酐降至 125 $\mu\text{mol/L}$ ”。病情好转于 2014 年 12 月 10 日出院。

出院后定期复查，2015 年 2 月 20 复查“血肌酐降至正常，血白蛋白 33g/L，尿蛋白 1+”。精神、食欲好，尿量 1500-1800ml/天。



讨论目的 1. 肾病综合症患者水肿的治疗和单超的时机 2. 肾病综合症免疫抑制剂使用的时机

## 异基因造血干细胞移植、膜性肾病

国家肾脏疾病临床医学研究中心

全军肾脏病研究所

南京军区南京总医院

### 病史摘要

50 岁女性，因“异基因造血干细胞移植术后 15 月，发现尿检异常 9 月”入院。

现病史 患者 2013 年 6 月无明显诱因出现乏力、全身多处瘀斑，同年 12 月在当地医院确诊为急性非淋巴细胞白血病(M2 型)，予阿柔比星、阿糖胞苷等药物化疗后获完全缓解。2014 年 4 月接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)，供体来自中华骨髓库，白细胞抗原(HLA)配型全相合，BuCy 方案(马利兰+环磷酰胺) 预处理，移植过程顺利，骨髓造血功能重建良好，术后给予环孢素 A(CsA)100mg/d 及地塞米松 2.25mg/d 治疗。2014 年 10 月查尿蛋白 2+，尿隐血 2+，血清肌酐正常，谷丙转氨酶 400U/L，予保肝药物治疗 1 周后谷丙转氨酶恢复正常。2014 年 12 月停用 CsA 及地塞米松，此后定期复查尿蛋白定量波动于 1.7-3.0g/24h。2015 年 3 月出现腰背部带状疱疹，静滴阿昔洛韦半月后好转，当时行胸部 CT 示“右肺散在感染灶”，患者无发热咳嗽咳痰，诊断考虑曲霉菌感染，予伏立康唑口服 3 月余，复查胸部 CT 提示右肺感染灶吸收。2015 年 6 月查尿蛋白 5.89g/24h，尿沉渣红细胞 700 万/ml(多形性)，血白蛋白 22.3g/L，血清肌酐 57.46umol/L，遂收入院进一步诊治。既往史、个人史、婚育史及家族史无特殊。

体格检查 血压 106/79mmHg，神志清楚，全身皮肤未见扁平苔藓、红斑、色素减退、色素沉着，指甲无异位及缺失，咽不红，扁桃体不大，口腔未见溃疡、粘膜萎缩和苔藓样改变，心、肺听诊未见异常，腹部平坦，全腹无压痛反跳痛，肝脾肋下未触及，移动性浊音阴性，双下肢无浮肿。

### 实验室检查

尿液 尿蛋白定量 10.75g/24h，尿沉渣红细胞计数 700 万/ml(多形型)，白细胞 0-1/HP，尿 C3 10mg/L，尿  $\alpha$ 2-巨球蛋白 5mg/L，NAG 酶 72.6U/(g.cr)，视黄醇结合蛋白 0.8mg/L，溶菌酶<0.5mg/L。尿  $\kappa$  轻链 124.8mg/L，尿  $\lambda$  轻链 47.47mg/L， $\kappa/\lambda$  2.63。

血液 白细胞计数  $6.7 \times 10^9/L$ ，N/L 41.40/45.7，血红蛋白 98g/L，血小板计数  $193 \times 10^9/L$ 。总蛋白 29.4g/L，白蛋白 19.1g/L，尿素 3.68mmol/L，肌酐 53.92umol/L，eGFR>90ml/(min.1.73m<sup>2</sup>)，尿酸 279umol/L。胆红素及转氨酶正常，碱性磷酸酶 45U/L， $\gamma$ -谷酰转氨酶 22U/L，乳酸脱氢酶 236U/L，总胆固醇 9.76mmol/L，甘油三酯 6.14mmol/L，前白蛋白 144mg/L，钙 1.78mmol/L，C 反应蛋白 <0.50mg/L，D-二聚体阴性，血糖及电解质无异常。

免疫学 ANA 1:128，抗 ds-DNA 抗体阴性，抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性，ENA 多肽抗体谱、抗 C1q 抗体，抗心磷脂抗体、狼疮抗凝因子、抗  $\beta$ 2-糖蛋白 1 抗体均阴性，自身免疫性肝病及甲状腺相关抗体阴性。免疫球蛋白 IgG 4.33g/L，IgA 0.531g/L，IgM 0.611g/L，IgE 607.0 IU/ml，ASO 及 RF 阴性，补体 C3 0.8g/L，补体 C4 0.1g/L。外周血淋巴细胞亚群：CD3+/CD4+/CD8+ 2012/808/1056 个/ul，CD20 511 个/ul，调节性 T 细胞 46 个/ul。血  $\kappa$  轻链 42.3mg/L，血  $\lambda$  轻链 35.94mg/L， $\kappa/\lambda$  1.17。免疫固定电泳未见异常。HBsAg 阴性，HCV-Ab 阴性。

骨髓细胞学检查：骨髓增生尚活跃，淋巴系比例稍高，占 46%。

### 辅助检查

肾脏超声：LK/RK 135×50×67/115×46×57mm，结构清楚，双肾动脉及静脉未见异常。心电图：

窦性心律，心率 80 次/分。上消化道钡餐：未见异常。头颅 CT：未见异常。胸部 CT 示右肺下叶少许炎症、双侧少量胸腔积液、心包少量积液。腹部 CT：肝胆胰脾未见异常，少量盆腔积液。

#### 肾脏病理

光镜 11 个肾小球中 1 个节段硬化，2 个肾小球袢皱缩明显，囊壁增厚分层伴囊周纤维化。余肾小球毛细血管袢开放好、僵硬，系膜区轻~中度增宽，系膜细胞增生伴基质增多，节段系膜溶解。PASM-Masson：肾小球上皮侧较多嗜复红物沉积(图 1)。肾小管间质慢性病变轻~中度，皮质多处小灶性肾小管萎缩、基膜增厚，伴中度急性病变，灶性肾小管上皮细胞刷状缘脱落，皮质间质纤维化+，小灶性水肿，少量单个核细胞浸润，小灶性聚集，亦见散在嗜酸性粒细胞，髓质间质纤维化++~+++。小动脉节段透明变性。

免疫荧光 IgG++、C3++，弥漫分布，呈颗粒状沉积于血管袢(图 2 A)；IgM+，节段分布，呈颗粒状沉积于血管袢；IgA、C1q 阴性。IgG 亚型染色：IgG1++、IgG2+、IgG3+、IgG4+++，弥漫分布，呈颗粒状沉积于血管袢(图 2 B、C)。轻链染色：κ 轻链++、λ 轻链++，弥漫分布，呈颗粒状沉积于血管袢。磷脂酶 A2 受体染色阴性。1 型血小板反应蛋白 7A 域染色阴性。

电镜：观察 1 个肾小球。肾小球毛细血管袢开放好，基膜上皮侧较多高电子密度的致密物沉积，致密物周围见细小钉突形成，部分致密物被包绕至基膜内，个别袢见插入和新的基膜形成，节段基膜内皮下疏松、区域增宽，偶见外周袢融合。肾小球节段系膜区轻度增宽，系膜基质增多，系膜区未见明确电子致密物沉积。肾小球足细胞足突融合广泛，约 70~80%，胞浆内较多空泡(见图 3)。

小结：肾小球膜性病伴系膜增生，节段系膜溶解，肾小管间质中度慢性病变合并中度急性病变

#### 诊断

异基因造血干细胞移植术后

移植物抗宿主病相关膜性肾病

治疗及随访情况

患者入院临床表现为肾病综合征伴大量镜下血尿，无高血压及肾功能损害，肾脏病理提示肾小球膜性病。明确诊断后于入院 8 天予强的松 30mg/d，入院 10 天时出现发热伴鼻塞涕咳嗽咳白色粘痰，体温最高达 38.3℃，胸部 CT 示右肺下叶少许炎症，将强的松减量至 20mg/d，同时予头孢哌酮舒巴坦 1.5g 1/8 小时静滴抗感染治疗后肺部感染好转。1 月后加用他克莫司(FK506)4mg/d，2 月后复查尿蛋白定量降至 4.25g/24h，尿沉渣红细胞计数下降至 22 万/ml，血白蛋白上升至 31.8g/L，血清肌酐稳定。3 月后复查尿蛋白定量降至 3.37g/24h，尿沉渣红细胞计数 150 万/ml，血白蛋白上升至 35.6g/L，血清肌酐 46.85umol/L。

小结 本例患者中年女性，因急性非淋巴细胞白血病行 allo-HSCT，allo-HSCT 术后 6 个月发现尿检异常，入院时为肾病综合征伴大量镜下血尿，血压及肾功能正常，肾脏病理提示肾小球膜性病，血清抗磷脂酶 A2 受体抗体及肾组织磷脂酶 A2 受体染色、1 型血小板反应蛋白 7A 域染色均为阴性。本例患者排除了白血病相关肾脏损害、药物相关肾脏损害，也排除了自身免疫性疾病、感染、肿瘤、药物导致的肾小球膜性病。因此，该例患者虽然未出现 GVHD 典型的皮肤黏膜、消化道及肝脏损害的表现，仍考虑其肾脏病变继发于 GVHD，诊断为 GVHD 相关性膜性肾病。本例患者予强的松治疗 3 月联合他克莫司治疗 2 月后获部分缓解。

## 血管炎肾损害

北大医院

马\*\* M/66 岁 (4.29 入院)

主诉: 间断发热 6 月余, 血肌酐升高 1 月余

现病史: 6 月余前 (2014-11) 患者无明显诱因出现发热, 体温在 37.5-38.5℃, 伴有食欲减退、口干、全身乏力, 等不适, 于当地社区医院予以炎琥宁及左氧氟沙星 (具体用量不详), 患者症状无明显好转, 就诊于当地医院, 诊断为“肺部感染”, 予以左氧氟沙星、阿奇霉素抗感染治疗共 15 天, 患者仍有间断发热, 多于下午四、五点出现, 体温波动在 37.5-38.0℃左右, 夜间可自行恢复正常, 后患者自行出院, 出院后仍间断发热, 食欲较前未见明显改善。后患者就诊于大同市某医院呼吸内科, 查胸部增强 CT 示: 右肺上叶、左肺上叶前段炎症, 予以舒普深、万古霉素抗感染治疗, 体温未见明显下降, 发热无明显好转, 体温波动在 37.3-38.5℃, 后予以扑热息痛治疗后患者体温可恢复正常。3 月前 (2015-1-27) 患者就诊于北京某医院, 查血常规示: 白细胞计数 13.21\*10<sup>9</sup>/L, 红细胞计数 3.21\*10<sup>12</sup>/L, 血红蛋白浓度 101 g/L, 血小板计数 397\*10<sup>9</sup>/L; 血生化示: 肌酐 92.5umol/L (30-110), 尿酸 172.9umol/L。PCT 0.933ng/ml↑, CRP 12.7mg/dl↑, ESR 102mm/h, 补体 C3、C4、IgE、IgA、IgM 未见明显异常, IgG 2340mg/dl↑, 腹部超声示: 肝多发囊肿。PET/CT 示: 1、双侧上颌窦炎; 2、右侧上叶前段斑索影, 无明显代谢, 考虑慢性炎症改变。3.双肺上叶多发陈旧索条; 肺气肿; 左侧胸膜局限性钙化。4.纵膈及双肺门多发淋巴结伴代谢增高, 考虑炎症反应。5、肝多发囊肿; 双肾囊肿; 前列腺增生伴钙化。考虑患者发热不排除肺结核可能。后患者自诉就诊于结核专科医院, 查结核相关指标未见明显异常 (具体不详)。2 天前患者测血压 170/100mmHg, 查血常规示: 白细胞 9.4\*10<sup>9</sup>/L, 红细胞 3.58\*10<sup>12</sup>/L, 血红蛋白 113g/L, 血小板计数 140\*10<sup>9</sup>/L, 尿常规示: 蛋白 +, 红细胞 -, 血生化示: 血肌酐 616umol/L, 尿素 33.62mmol/L, 尿酸 345umol/L。抗心磷脂抗体、抗 β2-糖蛋白 1 抗体、ANCA 及抗 GBM 抗体未见异常。体力较前明显下降, 体重下降约 15kg。

既往史: 患者既往体健。否认高血压、糖尿病等慢性病史。

个人史: 无特殊。

体格检查 T36.9℃ P94 次/分 R20 次/分 BP170/100mmHg (双侧对称)

营养不良, 无力体型。双上肢可见散在青紫色皮疹, 不突出于皮肤表面。全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清, 双肺未闻及明显干湿性啰音及胸膜摩擦音。心界不大, 心律齐, P2 < A2, 可闻及第二心音分裂, 各瓣膜听诊区未闻及杂音及心包摩擦音。腹部凹陷, 无压痛、反跳痛及肌紧张。睾丸无压痛。

## 病例讨论摘要

浙江大学附属第一医院

关键词：血液透析，上臂内瘘，锁骨下静脉狭窄，心功能不全，

病史介绍：患者，女，63岁，因“慢性肾小球肾炎，慢性肾病V期”于2012年12月行右颈内临时透析导管置管后开始维持性血透治疗，一周三次，每次四小时。2013年1月8日改血管通路为右上臂动静脉内瘘。平时定期复查心超提示心功能良好，无胸闷气急等不适。于2013年9月查心超提示升主动脉增宽左室增大二三尖瓣轻度返流左室舒张功能减退（LVEF:59%）。2015年1月患者出现右上肢肿胀，2015-01-26行右上肢动脉CTA检查提示右上肢动静脉内瘘术后改变，动静脉瘘口略狭窄。引流静脉多发瘤状扩张。右侧锁骨下静脉狭窄。并于2015年2月在我院血管外科行右侧锁骨下静脉扩张术，手术过程顺利。术后右上肢肿胀消退，继续维持血液透析治疗。后患者逐渐出现反复胸闷不适，夜间睡眠无法平卧，双下肢轻度浮肿。2015年4月复查心超检查提示左心增大，左室收缩功能减弱（LVEF:40%）；升主动脉增宽，主动脉硬化，主瓣退变伴轻度返流，心包积液（少量），肺动脉压增高，肺动脉收缩压71mmHg，左室舒张功能减退。遂入住我院进一步治疗。

入院后相关检查：

2015-4-29 血常规：白细胞计数  $7.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞(%) 69.1%，血红蛋白 104g/L，血小板计数  $395 \times 10^9/L$ 。

2015-4-29 BNP：

2015-4-29 凝血功能常规检查：国际标准化比值 0.99，纤维蛋白原 2.77g/L，凝血酶原时间 11.4秒。

2015-4-29 超敏C反应蛋白 0.70mg/L。

2015-4-29 肝肾脂糖电解质测定：总蛋白 58.3g/L，白蛋白 35.3g/L，肌酐  $492 \mu\text{mol/L}$ ，尿素  $15.7\text{mmol/L}$ ，钾  $5.13\text{mmol/L}$ ，总钙  $2.07\text{mmol/L}$ ，无机磷  $1.28\text{mmol/L}$ ，空腹血糖  $5.62\text{mmol/L}$ 。

2015-4-29 甲状旁腺激素 756.0pg/ml。

2015-04-29 常规HBsAg、HCVAb、HIV、TP检查：梅毒TRUST阴性，乙肝表面抗原阴性，丙型肝炎抗体阴性，人免疫缺陷病毒抗体阴性，梅毒螺旋体抗体阳性。

2015-04-29 铁蛋白 39.0ng/mL。

2015-04-29 血清转铁蛋白测定+血清前白蛋白测定：前白蛋白 27.30mg/dl，转铁蛋白 187mg/dl。

2015-04-29 血清总铁结合力测定：血清总铁结合力  $63.1 \mu\text{mol/L}$ 。

2015-4-29 胸片：心影增大，请结合临床。心胸比约 0.61。

2015-4-29 心电图：1、窦性心动过速 2、ST-T改变。

2015-4-29 两侧胸腔及心包积液。

2015-4-29 心脏超声：提示全心扩大，左室收缩功能减弱（LVEF:25%）。升主动脉增宽，主动脉硬化，主瓣退变伴轻度返流。二尖瓣退变伴中度返流。三尖瓣中重度返流。肺动脉瓣中度返流，肺动脉压增高（肺动脉压估测约80mmHg）。左室舒张功能减退。心包积液（少量）。

其他相关检查：

2015-04-29 肝胆脾胰（彩超），：脂肪肝倾向右肝钙化斑胆囊壁水肿

2015-04-29 双肾+输尿管+膀胱（彩超）：右肾未探及，左肾慢性肾病图像伴萎缩并多发囊肿膀胱上方囊性块，建议进一步检查。

2015-04-29 颈部血管彩色多普勒超声：颈动脉血流未见明显异常

入院后主要治疗：调整透析方案，调整透析频率为每周四次，并逐渐下调干体重，从 56kg 逐步下降至 47.5kg，，同时辅以保护心功能药物等对症治疗后效果欠佳，胸闷症状改善不明显

讨论要点：1.心衰的原因 2.下一步处理

## 病史摘要

上海瑞金医院

### 病史摘要:

患者, 吴××, 男, 21 岁, 学生。因“间断发热、血压高伴肢端疼痛八年余”于 2010 年 9 月 7 日入我科。

自 2003 年 7 月始出现发热, 体温 37.0~38.0℃, 偶有畏寒, 无寒颤, 可自行退热。双手、双下肢远端指间关节发作性发白、变凉、疼痛, 较剧烈, 无咳嗽、咳痰, 无咽痛、流涕、鼻塞等不适, 外院考虑“上感”, 予“青霉素、氟美松”静滴, 静滴过程中出现一过性抽搐, 伴头部剧烈撕裂样疼痛、全身发麻, 无意识丧失、视物模糊, 持续约 3 分钟, 当时血压 190/100mmHg, 予“速效降压药物(具体不详)”口服后血压恢复正常。其后每天早晨约 5 点左右发作发热、血压高、肢端疼痛等, 每次持续约 20 分~数小时不等, 能自行缓解。先后在北京协和医院、山东省立医院、301 等医院就诊, 免疫指标、内分泌检查、颈动脉、腹部动脉 CTA 及全身 PET 等检查未见异常, 肾血流图提示 GFR50.7~64.7ml/min, 血压 150/80mmHg, Scr 129~143umol/L, 予阿替洛尔+多沙唑嗪降血压。心理科会诊考虑患者临床症状具有神经症色彩, 予“赛乐特、舒乐安定”口服。

既往史: 否认糖尿病、冠心病、慢性肺病、肝硬化、结核、乙肝等病史。

家族史: 患者母亲及三姨、四姨(母亲的姐妹)均有四肢肢端疼痛发作史, 未诊治。患者外婆的弟弟曾有类似发作(具体不详)。

查体: BP 151/61mmHg, T 37℃, P80 次/分, R20 次/分, 神志清, 精神可, 自主体位, 步入病房, 查体合作。全身皮肤黏膜无黄染, 双足及手部皮肤可见散在红色皮疹, 压之不退色, 浅表淋巴结未扪及肿大。颜面部无浮肿, 口唇无紫绀, 咽无充血, 双侧扁桃腺无肿大。颈软, 气管居中, 两侧甲状腺未及肿大。两肺呼吸音清, 未闻及干湿性罗音。心率 80 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 移浊(-), 双肾区叩击痛(-), 肠鸣音正常。双下肢未及浮肿, NS(-)。

### 实验室检查:

血常规: WBC  $4.5 \times 10^9$ , RBC  $3.25 \downarrow \times 10^{12}/L$ , Hb 103  $\downarrow$  g/L, Hct 30.1%  $\downarrow$ , Plt  $189 \times 10^9/L$

尿常规: PH5.0, pro(-), RBC 6-10/HP

24 小时尿蛋白: 120mg/24h

血生化: pre-Alb 268mg/L, ALT 20IU/L, AST 14IU/L, TP 59  $\downarrow$  g/L, Alb 39g/L, BUN 15.7  $\uparrow$  mmol/L, Scr 238  $\uparrow$   $\mu$ mol/L (CG 27.6ml/min, MDRD32.7ml/min), UA 434  $\uparrow$   $\mu$ mol/L, Na 140mmol/L, K 4.01mmol/L, Cl 114  $\uparrow$  mmol/L, CO<sub>2</sub>CP 17.0  $\downarrow$  mmol/L, Ca 2.14mmol/L, P 1.35mmol/L, TG 0.45  $\downarrow$  mmol/L, CHOL 2.64mmol/L, HDL 0.98mmol/L, LDL 1.57mmol/L, FBG 5.20mmol/L, 2h-GLU 12.40mmol/L

血浆 Iohexol 浓度 135.54  $\mu$ g/mL, GFR 34.69  $\downarrow$  ml/min

甲状旁腺激素 42.6pg/mL, 25-OH-VD<sub>3</sub> 31.82ng/mL

免疫指标: ESR 7mm/h, CRP 0.40mg/L, IgG 1010mg/dl, IgA 124mg/dl, IgE 15IU/mL, C3 69  $\downarrow$  mg/dl, C4 23mg/dl, IgM 57mg/dl, 血尿免疫固定电泳: 正常

ANA、ENA、ANCA、抗 GBM (-)

病毒指标: HBV (-)、HCV (-)、HIV (-), RPR (-)

辅助检查:

泌尿系 B 超: 右肾大小约 87x39mm, 肾盂分离未见; 左肾大小约 114x40mm, 肾盂分离未见;  
双肾弥漫性病变, 右肾偏小

心电图: 窦速

心超: 未见异常

头颅 MRI: 未见异常

听力测试: 双侧听力未见明显异常

眼科检查: 结膜下方血管扩张, 角膜基质浅层轮辐状浑浊, 晶体后皮质楔形浑浊, 眼底小静脉  
扭曲, 静脉淤血

肺功能: 轻度限制性肺通气功能障碍

讨论目的: 1.该患者的诊断如何? 2.如何治疗?