· 综述 ·

肾小管酸中毒的诊疗进展

邵怡　王安平　王先令　母义明

【摘要】 肾小管酸中毒(RTA)是一类由于近端肾小管 HCO_3^- 重吸收和(或)远端肾小管泌 H^+ 功能障碍引起的临床综合征。该疾病的致病谱广泛,常见病因包括自身免疫性疾病(如干燥综合征)、慢性肾脏疾病、药物中毒、遗传性疾病等。生化特点以代谢性酸中毒、反常性碱性尿为主。该疾病常累及多个系统和器官,因此其临床表现复杂多变,易发生骨软化症、尿结石、慢性肾功能不全等各种并发症,致残率高。明晰病因并施以针对性治疗,能够明显改善预后。

【关键词】 肾小管酸中毒;干燥综合征;尿结石

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471026)

Research progress in diagnosis and treatment of renal tubular acidosis

Shao Yi, Wang Anping, Wang Xianling, Mu Yiming. Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, *China*
Corresponding author: Wang Xianling, Email: wangxianling1972@sohu.com

【Abstract】 Renal tubular acidosis (RTA) is a clinical syndrome caused by dysfunction of proximal tubular HCO_3^- resorption and/or distal renal tubular H^+ secretion. A variety of diseases can induce this disorder, such as autoimmune disease (Sjogren's syndrome), chronic kidney diseases, drug poisoning, genetic diseases, etc. Biochemical examination shows metabolic acidosis and paradoxical alkaline urine. Since various systems or organs are always involved in this disease, the clinical manifestations are complex and diverse. It can lead to serious complications, such as osteomalacia, urinary calculi, renal failure, resulting in high risk of disability. With effective treatment to respective causes, the patients with RTA can get better prognosis.

【Key words】 Renal tubular acidosis; Sjogren's syndrome; Urinary calculi

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471026)

肾小管酸中毒(RTA)是一类由于近端肾小管 HCO_3^- 重吸收和(或)远端肾小管泌 H^+ 功能障碍引起的临床综合征。生化特点以代谢性酸中毒、反常性碱性尿为主。该疾病的致病谱广泛,病变常累及多个系统和器官。由于其病理生理学异常复杂,临床表现多变,因此误诊、误治率居高。近年来,RTA 在病因、发病机制和诊断治疗方面有了多方面的进展,现综述如下。

1　RTA 的病因

RTA 的病因比较复杂,分为原发性和继发性两类。原发性占25%,继发性占75%。

原发性 RTA 少见,病因不明。近年来的研究显示,它多为常染色体显性遗传病,也有一部分属于常染色体隐性遗传病和基因突变[1-2]。黄文彦和孙蕾[3]报道,原发性 RTA 多见于儿童,又分为 4 型:Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型(混合型)和Ⅳ型(高钾血症型)。Ⅰ型 RTA 是由于远端肾小管泌 H^+ 障碍引起的以代谢性酸中毒为表现的临床症候群。Ⅰ型 RTA 有多种遗传方式,包括:(1)常染色体显性Ⅰ型 RTA(1a 型)。为编码阴离子 Cl^-/HCO_3^- 交换体AE1的基因SLC4A1突变,使 AE1 结构异常,从而引起远端肾小管泌 H^+ 障碍[4]。(2)常染色体隐性Ⅰ型 RTA。又分为Ⅰ型 RTA 伴耳聋(1b 型)和不伴耳聋(1c 型)两种亚型。前者是由于编码 H^+-ATP 酶 B1 亚单位的ATP6V1B1基因突变使正常 B1 亚单位蛋白结构和功能异常所致,而后者与编码相对分子质量为116 000的肾脏特异性的甜质子泵异构体的基因ATP6VOA4突变有关[5]。RTA 可继发于各种肾脏疾病,也可继发于多种非肾脏疾病,如自身免疫性疾病、糖尿病、高血压病、慢性肝病(包括肝硬化)、遗传性疾病(肝豆状核变性、遗传性椭圆细胞增多症)等[6]。还有些 RTA 是由于药物(如环孢素 A、阿德

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.01.16
作者单位:100853　北京,解放军总医院内分泌科
通信作者:王先令,Email:wangxianling1972@sohu.com

万方数据

福韦酯、两性霉素 B)中毒引起。据报道,低剂量阿德福韦酯可引起可逆性Ⅱ型 RTA 及低血磷性骨软化症,具体致病机制不明[7]。其中最为常见的继发性原因为干燥综合征[8]。

2 RTA 的临床分型及发生机制

按病理生理改变将 RTA 分为:Ⅰ型 RTA(远端型)、Ⅱ型 RTA(近端型)、Ⅲ型 RTA(混合型)、Ⅳ型 RTA(高钾血症型)[9]。国外儿童 RTA 以Ⅳ型为主,而我国则以Ⅰ型最为常见。Ⅰ型 RTA 的病理生理机制是远端肾小管乃至集合管 H^+ 分泌异常降低(存在泌 H^+ 速率下降或 H^+ 返漏),血与管腔尿液间不能建立适当的 H^+ 浓度,肾脏酸化尿液发生障碍,即便体内存在酸中毒,尿 pH 值亦 >6.0[10]。Ⅱ型 RTA 是因近端肾小管重吸收 HCO_3^- 障碍所致。近端小管上皮细胞受损致使 Na^+-K^+-ATP 酶活性下降或碳酸酐酶缺乏,均可引起 HCO_3^- 重吸收障碍,引起血 HCO_3^- 浓度偏低。除此之外,也可引起近端肾小管对其他物质重吸收功能下降,导致范可尼综合征,如出现肾性糖尿、磷酸盐尿、尿酸尿、氨基酸尿等[11]。Ⅲ型 RTA 兼有Ⅰ型和Ⅱ型的特点。Ⅳ型 RTA 主要是由于远端肾小管分泌 H^+ 功能障碍和分泌 K^+ 受阻导致的。患者常伴有慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、糖尿病等。该型 RTA 的主要特点是高血氯性代谢性酸中毒伴高钾血症,常伴有低肾素、低醛固酮血症,少数患者可表现为肾小管对醛固酮的反应减弱(此时称为假性醛固酮缺乏症)。Ⅳ型 RTA 发病的病理生理基础在于其肾小管功能紊乱与醛固酮功能不全。

3 RTA 的诊断

RTA 患者共同的临床特点为血氯增高、低血钾(部分类型有高血钾)、酸中毒、碱性尿、肾脏鱼子样结石。因此,对低血钾乏力或软瘫、多尿、高血氯性酸中毒伴尿 pH 值升高(>6.0)者,都应警惕 RTA,进行相应的实验室检查排除或确定诊断[10]。以下是具体的诊断标准:(1)Ⅰ型:多见于20~40 岁成年人,70%~80% 为女性;临床上肾结石、肾钙化多见,部分伴有软骨病或佝偻病;有低钙血症、低磷血症及高钙尿症;高血氯、低血钾性酸中毒伴尿pH >5.5;不完全型氯化钙试验阳性[12]。(2)Ⅱ型:多发病于幼儿期,男性多见;临床上低血钾明显,而低血钙与骨病较轻,表现为骨软化及骨质疏松;高血氯、低血钾性酸中毒;重碳酸盐再吸收试验阳性,尿中 HCO_3^- 排量 >15%[13]。(3)Ⅲ型:兼有Ⅰ型和Ⅱ型的临床特征,尿可滴定酸值及铵排出量减少,在正常血浆 HCO_3^- 浓度下,尿 HCO_3^- 排量 >15%[14]。(4)Ⅳ型:多有慢性肾小管间质病史,伴有中等程度肾小球滤过率降低;肾小管酸化功能障碍类似Ⅱ型 RTA,但尿中 HCO_3^- 排量 <10%;高血氯性酸中毒伴高钾血症;尿铵减少,血肾素及醛固酮水平降低。

4 RTA 的治疗

4.1 对原发病的治疗 原发病的控制或完全缓解,是 RTA 治疗的决定性因素之一。对于类风湿性关节炎合并 RTA,类风湿性关节炎的治疗以非甾体抗炎药为主;对于干燥综合征、混合性结缔组织病、系统性红斑狼疮、血管炎等免疫性疾病合并 RTA,一般主张应用激素和(或)免疫抑制剂(皮质激素无效者,可试用免疫抑制剂),既可以治疗 RTA 又能延缓免疫性疾病的进展[15]。国内有学者通过使用甲氨蝶呤联合复方甘草酸苷注射液治疗干燥综合征合并 RTA,发现该治疗模式效果较好,且不良反应轻微、耐受性好[16]。目前,国内、外成熟的临床经验是,活动期的干燥综合征伴 RTA 应用糖皮质激素等免疫抑制治疗,能够在很大程度上缓解病情,甚至使低血钾、酸中毒等代谢异常情况部分或完全纠正[17]。

4.2 对症治疗

4.2.1 祛除诱发加重因素 禁用磺胺类、肾毒性药物。及早积极治疗结石、尿路梗阻,加强营养,防治感染。

4.2.2 低钾血症的处理 如有低钾血症存在,应补充相应的电解质及其他对症处理。补充钾盐常用枸橼酸钾口服,一般每次20 ml,每日 3 次。用量依血钾水平而异,需长期维持[18]。但不可口服氯化钾,只有明显低血钾(即重症低钾患者)引起危及生命的心律失常时,才可考虑静脉滴注葡萄糖氯化钾溶液(15% 氯化钾10 ml加入 5% 葡萄糖500 ml)至血钾达3.5 mmol/L时即刻停用,一般每日补充氯化钾 1.5~4.5 g。少数低钾血症患者同时存在低镁血症,可口服镁制剂,如门冬氨酸钾镁(一般每次 0.5 g,每日 3 次)。大多数 RTA 患者同时存在低钾血症和代谢性酸中毒,但必须优先给予补钾治疗,在低钾血症明显好转后再给予碳酸氢钠,以免在纠正酸中毒的治疗过程中加重低钾血症。

4.2.3 代谢性酸中毒的处理 纠正代谢性酸中毒与补充钾盐同时进行,口服或静脉滴注碳酸氢钠的用量依血 HCO_3^- 水平及呼吸代偿能力、血 pH 值综合判断。轻度酸中毒患者单用口服 10% 枸橼酸钠溶液,每次10 ml,每日 3 次,或用碳酸氢钠片,每次 1.0 g,每日 3 次。对于严重酸中毒患者,应小剂量分次静脉滴注碳酸氢钠,待病情稳定后再改为口服碱性药物。RTA(尤其Ⅰ型)患者常伴有尿枸橼酸盐排出增多,故可给予口服苏氏合剂(枸橼酸钠-枸橼酸合剂),一般每次 10~20 ml,每日 3 次。此合

万方数据

剂不仅可补充碱不足，还可减少肾结石的发生。如出现明显肾功能不全，则尿枸橼酸盐排出减少，此时以应用碳酸氢钠为宜[19]。

4.2.4　低磷血症、低钙血症和高钾血症的处理　对低磷血症患者，需补充无机磷缓冲液（用磷酸氢二钠、磷酸二氢钾和蒸馏水配制而成），每次 10 ~ 20 ml，每日 3 ~ 5 次。纠正低钙血症或骨软化症可长期口服维生素 AD 丸或维生素 D_3，每次0.5 μg，每日 1 次，同时加用钙剂（可口服碳酸钙或醋酸钙、枸橼酸钙等）[20]。需定期监测血钙水平，以防发生高钙血症。对于Ⅳ型高钾血症患者，可给予口服呋噻米（20 ~ 60 mg/d）、布美他尼（1 ~ 6 mg/d）或双氢氯噻嗪（25 ~ 75 mg/d），以增加尿钾排出。也可同时口服聚苯乙酸磺酸钠或聚苯乙酸磺酸钙，每次 5 ~ 10 g，每日 3 次，以增加肠道钾排出[21]。

5　结语

近年来的研究和临床实践发现了大量导致 RTA 的遗传因素和环境因素。其中 ATP6V0A4、ATP6V1B1、SLC4A1 等基因突变可能参与了该疾病的发生。包括免疫抑制剂联合应用在内的多种新型治疗方案，对处于病变活动期患者具有很好的治疗效果。临床医师应当加强对该疾病的认识，在工作中优化针对 RTA 患者的诊疗措施，降低误诊、漏诊率，改善该疾病的预后。

参　考　文　献

[1] Zhang Z, Liu KX, He JW, et al. Identification of two novel mutations in the SLC4A1 gene in two unrelated Chinese families with distal renaltubular acidosis[J]. Arch Med Res, 2012, 43(4): 298-304. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.05.001.

[2] 高延霞，窦以河，隋爱华，等. 常染色体隐性遗传性远端肾小管酸中毒患儿 ATP6V0A4 和 ATP6V1B1 基因突变分析[J]. 中华肾脏病杂志，2012，28(1)：1-4. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.01.001.

[3] 黄文彦，孙蕾. 儿童先天/遗传性肾小管疾病诊断与治疗现状[J]. 中华实用儿科临床杂志，2015，30(17)：1285-1288. DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.002.

[4] Ito N, Ihara K, Kamoda T, et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis caused by a mutation in the anion exchanger 1 gene in a Japanese family[J]. CEN Case Rep, 2015, 4(2): 218-222. DOI: 10.1007/s13730-015-0172-3.

[5] Elhayek D, Perez de Nanclares G, Chouchane S, et al. Molecular diagnosis of distal renal tubular acidosis in Tunisian patients: proposed algorithm for Northern Africa populations for the ATP6V1B1, ATP6V0A4 and SCL4A1 genes[J]. BMC Med Genet, 2013, 14: 119. DOI: 10.1186/1471-2350-14-119.

[6] van den Wildenberg MJ, Hoorn EJ, Mohebbi N, et al. Distal renal tubular acidosis with multiorgan autoimmunity: a case report[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(4): 607-610. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.026.

[7] Lee SSM, Quek TPL, Seow CJ, et al. Adefovir-induced Fanconi syndrome: diagnostic pearls and perils of late or missed diagnosis[J]. CEN Case Rep, 2014, 3(2): 183-187. DOI: 10.1007/s13730-014-0114-5.

[8] Polanco A, Abraham S, Castellanos R. Síndrome de Sjögren y acidosis tubular renal distal reversible: una mirada a sus manifestaciones renales[J]. Rev Colomb Reumatol, 2013, 20(4): 250-254.

[9] Both T, Zietse R, Hoorn EJ, et al. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(8): 1037-1045. DOI: 10.1007/s00296-014-2993-3.

[10] 孙世澜. 肾小管酸中毒的病理生理与临床意义[J]. 临床肾脏病杂志，2011，11(12)：535-538. DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2011.12.002.

[11] Kehar M, Bijarnia S, Ellard S, et al. Fanconi-Bickel syndrome-mutation in SLC2A2 gene[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(11): 1237-1239. DOI: 10.1007/s12098-014-1487-3.

[12] Escobar L, Mejía N, Gil H, et al. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H^+ excretion[J]. Nefrologia, 2013, 33(3): 289-296. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11592.

[13] Hamnvik OP, Vaidya A, Becker C. Interactive medical case: wasting away[J]. N Engl J Med, 2014, 370(7): e12. DOI: 10.1056/NEJMimc1306170.

[14] Santos F, Ordóñez FA, Claramunt-Taberner D, et al. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(12): 2099-2107. DOI: 10.1007/s00467-015-3083-9.

[15] 武加标，施冶青，赵东宝. 肾小管酸中毒伴骨软化继发于干燥综合征 1 例并文献分析[J]. 中国骨质疏松杂志，2015，21(12)：1487-1497. DOI：10.3969/j.issn.1006-7108.2015.12.015.

[16] 贾捷婷，李小峰，王彩虹，等. 甲氨蝶呤联合间歇小剂量环磷酰胺治疗原发性干燥综合征合并肾小管性酸中毒 15 例随访研究[J]. 中华风湿病学杂志，2009，13(7)：501-502. DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2009.07.022.

[17] Chen YM, Hsieh TY, Chen DY, et al. Bilateral nephrocalcinosis, distal renal tubular acidosis and interstitial nephritis in primary Sjögren's syndrome[J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(6): 542. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.04.006.

[18] Jehle S, Hulter HN, Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adultswithout osteoporosis: a randomized controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 207-217. DOI: 10.1210/jc.2012-3099.

[19] Zhang C, Ren H, Shen P, et al. Clinical evaluation of Chinese patients with primary distal renal tubular acidosis[J]. Intern Med, 2015, 54(7): 725-730. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.9421.

[20] Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(1): 7-14. DOI: 10.1007/s00467-015-3050-5.

[21] Basu G, Sudhakar G, Mohapatra A. Renal tubular acidosis[J]. Clin Queries: Nephrol, 2013, 2(4): 166-178. DOI: 10.1016/j.cqn.2013.11.006.

（收稿日期：2016-01-30）

万方数据