

- ceptor substrate-1 gene (IRS1) is localized on 2q36[J]. Genomics, 1994, 20(1): 139 - 141.
- 14 Araki E, Haag BL 3rd, Kahn CR. Cloning of the mouse insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and complete sequence of mouse IRS-1[J]. Biochem Biophys Acta, 1994, 1221(3): 353 - 356.
- 15 Hanke S, Mann M. The phosphotyrosine interactome of the insulin receptor family and its substrates IRS-1 and IRS-2[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(3): 519 - 534.
- 16 Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473(2): 139 - 146.
- 17 Hoshi K, Ogata N, Shimoaka T, et al. Deficiency of insulin receptor substrate-1 impairs skeletal growth through early closure of epiphyseal cartilage[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(2): 214 - 223.
- [收稿日期 2012-03-21][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

高压氧治疗肾脏疾病的研究进展

刘刚, 罗权海, 陈富昌(综述), 许立民(审校)

基金项目: 广西科学研究与技术开发项目(编号:桂科攻 1298003-5-4)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院泌尿外科(刘刚), 高压氧科(许立民); 530021 南宁, 广西医科大学在读研究生(罗权海, 陈富昌)

作者简介: 刘刚(1972-), 男, 医学硕士, 硕士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系结石的诊治及肾脏保护。E-mail: dr. lg@163.com

[摘要] 高压氧治疗是许多急性、慢性疾病的首选或辅助治疗的方法。新近的研究表明, 高压氧治疗对慢性肾炎、肾病综合征、糖尿病性肾病、急性肾功能衰竭、肾脏的缺血再灌注损伤等有着良好的治疗作用, 而且对另外一些肾脏相关疾病也显示了潜在的疗效, 高压氧治疗在肾脏疾病的治疗中占据着越来越重要的地位。该文对高压氧治疗肾脏疾病的研究进展进行综述。

[关键词] 高压氧; 肾脏疾病; 治疗

[中图分类号] R 459.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)08-0794-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.08.39

The research progress on hyperbaric oxygen therapy of kidney disease LIU Gang, LUO Quan-hai, CHEN Fu-chang, et al. Department of Urology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is the primary or adjuvant therapy for acute and chronic diseases. Studies recently have proved that HBOT is not only useful for chronic glomerulonephritis, nephritic syndrome, diabetic nephropathy, acute renal failure, ischemia reperfusion injury of kidney etc, but also has potential effects in the treatment of other kidney-related diseases. HBOT plays more and more important role in the treatment of kidney diseases. The research progress of HBOT for kidney diseases would be summarized in this paper.

[Key words] Hyperbaric oxygen; Kidney disease; Therapy

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)是指机体在超过一个大气压的环境内呼吸纯氧或混合氧以达到治疗疾病的方法。自 1887 年 Valenzuela 第一次成功地在 2 个大气压下用纯氧治疗疾病以来, HBOT 已成为了急性一氧化碳中毒、减压病、气栓病、突发性耳聋、缺血缺氧性脑病等疾病的标准治疗方案, 随着研究的不断深入, HBOT 的治病机理逐步明晰, 治疗范围不断扩大, 现已基本涵盖了人体心、脑、

肝、肺、肾等多个系统, 本文对近 10 年来 HBOT 肾脏疾病的研究进展综述如下。

1 HBOT 的作用机理

1662 年, Henshaw 首先用压缩空气治疗疾病, 开创了高压气治疗疾病的先河, 而 1960 年 Boerema《无血生命》的发表则为 HBOT 的快速发展奠定了科学的理论基础^[1]。随后, 人们对 HBOT 进行了各式各样的探究, 在基础研究及临床应

用方面均取得了令人瞩目的成绩。治疗范围已经覆盖内、外、妇儿、五官、传染、潜水以及运动医学等多个学科,并拓展到超微结构、分子生物等领域。HBOT 的作用机理主要包括以下几个方面:(1)肺泡氧分压增高,使血氧张力提高,有效增加血浆中溶解的氧量,血氧含量和组织氧储量增加,较好地解决组织的缺氧状态而起到治疗作用。(2)收缩血管、降低毛细血管通透性^[1]。①HBOT 直接使血管平滑肌收缩;②较低分压的动脉 CO₂ 扩管作用减弱;③组织氧供饱和状态通过机体自身调节致使血管收缩。(3)促进机体新陈代谢,增强细胞分裂增殖能力,使纤维母细胞增生及胶原纤维的形成活跃,减少组织细胞的凋亡^[2]。(4)促进血管的生成及促进侧支循环的建立,改善微循环,促进受损伤组织的修复。高压氧(HBO)使纤维母细胞增生活跃、胶原纤维合成增强^[1],特殊自分泌环路形成^[3]、促血管生成基因的激活(呈氧分压依赖性)^[4]等,均利于新生血管的形成和微循环的改善。(5)利用高压作用,治疗气栓性疾病及肺水肿。(6)营造抗/杀菌药起效的环境,与抗生素协同抗菌,能抑制多种细菌的生长、繁殖^[5]。(7)与放、化疗药物联合,可增强放、化疗对恶性肿瘤的杀伤作用,减少毒副作用。(8)在肾上腺皮质协同下调节机体免疫^[6]。

2 HBOT 治疗肾脏疾病的相关研究

HBOT 治疗肾脏疾病始于上世纪 80 年代末,从最初的慢性肾炎(chronic glomerulonephritis,CG)、肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的治疗逐渐发展,研究主要集中于以下几个方面:

2.1 保护缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury,IRI)的肾脏

肾脏 IRI 诱发组织器官损伤的重要机制是氧自由基的大量增多。IRI 诱发的自由基通过脂质过氧化产生更多的自由基等导致细胞死亡^[7]。HBOT 环境下,机体可以有效延缓或阻断氧自由基损伤细胞的进程,以保护 IRI 的肾脏。(1)激活机体抗氧化系统,上调血管内皮细胞中抗氧化相关基因的表达,增强多种还原酶活性,减少脂质过氧化物的形成^[8]。研究发现^[9,10],HBOT 时 IRI 肾脏中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、血红素氧合酶-1 等酶的活性增强,而 4-羟基-2-壬烯醛、丙二醛等脂质过氧化产物明显减少。(2)HBOT 可通过抑制炎症因子和促进抗炎细胞因子的形成,减少中性粒细胞的浸润及减少细胞凋亡^[11,12]。行 HBOT 后,电镜下可见线粒体肿胀减轻,扩张的内质网较少,胞质内致密物较少,肾小管上皮细胞空泡化减少^[13]。(3)肾脏血流减少,肾小球滤过率(GFR)增加,HBOT 状态下肾血流降低,但由于肾组织的“富氧状态”,GFR 增加,患者尿量增加,钠、氯、肌酐等多种代谢废物排泄加快,促进水肿消退和肾功能的恢复^[1]。相关研究还提示,HBO 预处理能增强肾脏对 IRI 的耐受性,减轻 IRI^[10];HBOT 与自由基清除剂的联合应用,在降低自由基对机体的伤害方面有着良好的协同效用^[14]。

2.2 治疗 CG 与 NS

蛋白尿、水肿是 CG 及 NS 的共有表现,若无效治疗将很快进展至终末期肾病。HBO 综合治疗 CG、NS,在降低了尿蛋白的同时,亦可改善肾功能,减轻水

肿,其疗效优于单纯常规治疗。在传统治疗方案基础上联合使用 HBOT,可明显减少尿蛋白,部分患者尿蛋白甚至完全转阴^[15~17]。其机制可能为:(1)在肾血流降低的情况下仍保持肾组织的“富氧状态”,使得肾血流量减少而 GFR 增加,尿量增加,钠、氯、肌酐排出增加,促进水肿消退、肾功能的恢复。(2)HBOT 的收缩血管作用使毛细血管通透性降低,减少水肿、渗出。HBOT 时肾小球毛细血管收缩,有效滤过面积减少,毛细血管内皮细胞(VEC)间隙变小,毛细血管 VEC 的内皮小洞、裂隙缩小或数量减少,从而降低毛细血管通透性^[18]。(3)HBOT 通过促进 VEC 生长因子的表达,阻断 VEC 损伤的进展,并修复损伤的 VEC,促进其功能恢复^[19,20]。因此,HBOT 可逆转肾脏高灌注、高压、高滤过状态,在延缓或阻断肾脏损害进展的同时促进受损肾组织的修复,对 CG 及 NS 有极好的临床效用。

2.3 治疗糖尿病性肾病(diabetic nephropathy,DN)

DN 是糖尿病微血管并发症之一,是终末期肾病的首位病因。DN 的主要临床特点是尿蛋白排泄率(UAER)的增加和 GFR 的下降。HBO 综合治疗对 DN 的临床疗效已得到初步肯定。HBOT 既可有效辅助降低血糖,亦能有效减少 DN 患者尿蛋白,增加 GFR,改善患者肾功能^[21]。其机理为:(1)增加组织氧储备,增强有氧代谢,加速血糖的消耗而降低血糖,缓解肾脏的高渗透、高滤过状态,避免了因长期“超滤”而造成肾小球毛细血管 VEC 损害、滤过膜通透性增加、血浆大分子物质渗出增加,避免了系膜区阻塞、系膜细胞增殖、系膜区增大而加剧的肾小球硬化^[22]。(2)改善血液流变状态,改善肾脏的血供。HBOT 下红细胞数量减少、血细胞比容降低,红细胞变形能力增强,降低血小板聚集性,降低血液黏稠度^[18],有效疏通血运;另外,HBOT 时,以血浆溶解氧为主要供氧方式,有效逆转因毛细血管基膜增厚、糖基化血红蛋白生成过多、2,3-DPG 减少(使血液释氧能力降低)而加剧的组织缺氧。(3)降低毛细血管通透性,减少尿蛋白的滤过,避免肾球、肾小管的进一步损伤。(4)促进新生血管的形成,有助于病变微血管的修复。(5)抑制肾小球系膜细胞、VEC 及单核巨噬细胞的活性,抑制了肾脏局部多种细胞因子的产生,减轻了肾脏系膜细胞的增殖、肥大,减轻肾间质损害^[23]。

2.4 治疗急性肾功能衰竭(acute renal failure,ARF)

ARF 是肾功能在数小时至数周内迅速恶化、体内代谢产物潴留、GFR 降低及由此引起的水、电解质和酸碱平衡紊乱的临床综合征。目前,ARF 的治疗主要采用肾脏替代治疗等对症支持疗法。有学者将 HBOT 联合运用于 ARF 的治疗,在改善肾功能的同时还可有效减少 ARF 相关并发症的发生^[24,25]。动物实验研究表明^[26],HBO 可以改善 ARF 大鼠的肾功能,减少管型及肾小管坏死,减少肾细胞凋亡,有效保护 ARF 肾脏。其作用机理是:(1)HBOT 时肾血流减少,GFR 增加,有助于代谢废物的清除和电解质及酸碱平衡的维持;(2)增强机体抗氧化能力,减少组织的氧化损伤;(3)促进成纤维母细胞、胶原纤维增生,帮助受损 VEC 修复、新生血管的生成,利于肾脏局部微循环的重建及其功能的恢复。

2.5 治疗尿毒症相关性小动脉钙化症 (calcific uremic arteriolopathy, CUA) CUA 多见于 CG 及终末期肾病的透析患者,尤其是伴有甲状旁腺功能亢进者。主要特点是小动脉中层钙化,血栓形成,皮肤及软组织坏死^[27]。近期报道^[28,29]在原有疗法基础上辅以 HBOT,可以有效逆转病变组织的慢性缺氧状态,显著提升组织中的氧分压,促进生长因子的合成、新生血管的生发,促进纤维的增殖分化、胶原蛋白的合成,有效缓解 CUA 患者病情。

2.6 对移植肾脏的保护作用 免疫排斥反应是肾移植术后肾功能恢复延迟及移植肾功能丧失的主要原因。HBOT 可通过多种途径下调患者细胞免疫、体液免疫功能,有效缓解患者的免疫排斥反应,对移植术后的器官、组织及受者均有良好的保护作用。庞伟等^[30]发现:①HBOT 组的尿蛋白含量、肾肌酐清除率、移植肾间质纤维化和肾小球硬化程度等指标与常规治疗组对比都有明显改善;②HBOT 组移植肾脏组织中的 T 细胞、单核、巨噬细胞等炎症浸润程度比对照组轻;③血小板衍生长因子 (PDGF-AA) 被认为参与同种异体移植慢性排斥反应间质纤维化进程,导致血管内膜增厚,HBOT 组的 PDGF-AA 表达水平比对照组低。对机制的相关研究^[31,32]认为其可能机制是:(1)激活肾上腺皮质功能,下调 T 细胞及其亚群功能,调节相关黏附分子及细胞因子的水平。(2)抑制免疫球蛋白的产生,使循环免疫复合物形成减少。(3)下调单核细胞趋化、中性粒细胞粘附的功能。(4)对缺血-再灌注肾脏有保护作用。由于 HBOT 对机体免疫力的下调及对肾功能的保护作用,研究表明 HBOT 对膜性肾病、狼疮性肾炎等自身免疫性肾病也有良好疗效^[33,34]。

3 结语

综上所述,HBOT 环境下,血液供氧方式改变,机体处于“富氧状态”,能有效缓解缺血再灌注对肾脏的损伤,能促进机体的新陈代谢、新生血管的生发和组织修复,对肾脏存在“多方位”的保护作用。目前 HBO 在肾病的应用研究,仅集中在“DN、NS、移植肾相关疾病及肾 IRI”等方面,对其他肾脏疾病及损伤治疗作用仍有待进一步研究,相信随着对 HBOT 应用研究的深入,HBOT 在肾脏性疾病的临床应用会更广泛。

参考文献

- 1 吴钟琪,主编.高压氧临床医学[M].长沙:中南大学出版社,2003;3-5,40-43,170-174.
- 2 葛百平,赵宝宝,冯芳,等.高压氧治疗对正常及 SIRS 大鼠脾细胞凋亡的影响[J].辽宁医学杂志,2011,25(4):167-170.
- 3 Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo [J]. J Appl Physiol, 2009,106(2):711-728.
- 4 Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells [J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(4):431-442.
- 5 Cimsit M, Uzun G, Hildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-in-

- fective agent [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(8):1015-1026.
- 6 张海鹏,田伟,邓欣,等.高压氧对小鼠脾 T 细胞亚群的影响及与肾上腺的关系[J].中国医科大学学报,1994,23(3):200-202.
- 7 Kindwall EP, Whelan HT. 高春锦,郭国明,主译.实用高压氧医学[M].西安:第四军医大学出版社,2004;597-610.
- 8 Godman CA, Joshi R, Giardina C, et al. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1197:178-183.
- 9 Rubinstein I, Abassi Z, Milman F, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rats with ischaemia/reperfusion renal injury; a possible role for the antioxidant/oxidant balance in the ischaemic kidney [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2):428-436.
- 10 He X, Xu X, Fan M, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against renal ischemia-reperfusion injury via increased expression of heme oxygenase-1 [J]. J Surg Res, 2011, 170(2):e271-e277.
- 11 张祥根,王国华,李永财,等.高压氧疗法对创伤性脑损伤大鼠氧化应激指标及促/抗炎细胞因子水平的影响[J].中国应用生理学杂志,2010,26(3):373-375.
- 12 Solmazgul E, Uzun G, Cermik H, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Urol Int, 2007, 78(1):82-85.
- 13 曹瑞,梁国际.高压氧对大鼠肾缺血再灌注损伤后肾组织保护作用及可能机制[D].遵义:遵义医学院,2009.
- 14 火翠香,孙承永,李玉荣,等.自由基清除剂对高压氧所致脂质过氧化反应的抑制作用[J].中华航海医学杂志,1996,3(4):241-242.
- 15 朱济众,徐元钊.高压氧治疗对肾小球肾炎患者蛋白尿的影响[J].中国临床医学,2000,7(2):189-190.
- 16 肖玲,肖梅,王晓丽,等.高压氧辅助治疗肾病综合征与常规治疗对比观察[J].中国误诊学杂志,2003,3(10):1547-1548.
- 17 Sonmez A, Yilmaz MI, Korkmaz A, et al. Hyperbaric oxygen treatment augments the efficacy of cilazapril and simvastatin regimens in an experimental nephrotic syndrome model [J]. Clin Exp Nephrol, 2008, 12(2):110-118.
- 18 高春锦,杨捷云,翟晓辉.高压氧医学基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2008;67-80.
- 19 李雁,周琳瑛,姚祖武,等.高压氧对大鼠血管内皮损伤超微结构及血浆内皮素-1浓度的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2003,10(3):165-168.
- 20 刘子生,卢培刚,袁绍纪,等.高压氧对大鼠脊髓损伤后血管内皮生长因子表达的影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2009,8(6):484-487.
- 21 张伟,管晓玲,杨国强,等.高压氧辅助早期糖尿病肾病疗效观察[J].山东医药,2006,46(5):37-38.
- 22 李保春,王林辉,梅小斌.糖尿病性肾病[M].上海:第二军医大学出版社,2005;24-31.
- 23 寇永玲,张霞,彭艳萍,等.高压氧综合治疗对糖尿病肾病病人肾功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(1):81-82.

24 李厚成. 高压氧综合治疗挤压综合症并急性肾衰 1 例[C]. 中华医学会第十六次全国高压氧学术会议, 中华医学会第十六次全国高压氧医学学术会议论文汇编, 2007: 296 - 297.

25 Weiss JN. Hyperbaric oxygen treatment of retinal artery occlusion [J]. Undersea Hyperb Med, 2010, 37(3) : 167 - 172.

26 Ayvaz S, Aksu B, Kanter M, et al. Preventive effects of hyperbaric oxygen treatment on glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in rats[J]. J Mol Histol, 2012, 43(2) : 161 - 170.

27 New N, Mohandas J, John G, et al. Calcific uremic arteriolopathy in peritoneal dialysis populations[J]. Int J Nephrol, 2011: 982854.

28 Rogers NM, Coates PT. Calcific uremic arteriolopathy—the argument for hyperbaric oxygen and sodium thiosulfate[J]. Semin Dial, 2010, 23(1) : 38 - 42.

29 Amin N, Gonzalez E, Lieber M, et al. Successful treatment of calcific uremic arteriolopathy in a pediatric dialysis patient [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(2) : 357 - 362.

30 庞伟, 邹和群, 汤济松, 等. 高压氧防治大鼠同种移植肾慢性排斥反应的实验研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2001, 8(3) : 164 - 166.

31 宋晓宇, 孙鲁宁, 郑宁宁, 等. 高压氧预处理对小鼠皮肤移植术后脾淋巴细胞及其黏附分子的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(5) : 1275 - 1277.

32 Tran NQ, Malcontenti-Wilson C, Hammoud S, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of ischemia, preservation and reperfusion injury in a rat model of liver transplantation[J]. HPB(Oxford), 2012, 14(2) : 103 - 114.

33 王晓丽, 刘秀昌, 刘霞. 高压氧综合治疗膜性肾病 18 例[J]. 潍坊医学院学报, 2005, 27(4) : 315.

34 周文生, 谢佑明. 高压氧综合治疗狼疮性肾炎的临床观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2004, 11(4) : 233 - 234.

[收稿日期 2012 - 04 - 18][本文编辑 谭毅韦颖]

新进展综述

糖尿病肾病早期诊断策略研究进展

唐国传(综述), 龚智峰(审校)

作者单位: 538021 广西,防城港市防城区人民医院内一科
作者简介: 唐国传(1958 -), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 内科疾病的诊断治疗, 血液透析。E-mail: tgc1568@ 163. com

[摘要] 糖尿病肾病(DN) 发病率逐年上升, 早期诊断对治疗和预后至关重要。尿白蛋白排泄率(UAE) 是目前公认的 DN 早期诊断和判断预后的重要指标, 但靠 UAE 只能诊断Ⅱ~Ⅲ期以后的 DN。近年来对 DN 早期诊断方法的研究发展迅速, 提出很多新的诊断策略。该文对近年来国内外提出的 DN 早期诊断策略作一综述。

[关键词] 糖尿病肾病; 早期诊断; 进展
[中图分类号] R 587. 2; R 692 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2012) 08 - 0797 - 04
doi: 10. 3969/ j. issn. 1674 - 3806. 2012. 08. 40

Research progress on early diagnosis strategy of diabetic nephropathy TANG Guo-chuan, GONG Zhi-feng. The First Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Fangcheng District of Fangchenggang City, Guangxi 538021, China

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) incidence rate is increasing year by year, early diagnosis is crucial for its treatment and prognosis. Urinary albumin excretion rate (UAE) is an important indicator in the early diagnosis and prognosis of DN. But the UAE can only be used for diagnosis of DN afterⅡ~Ⅲstage of DN. In recent years the study on early diagnostic methods of DN has been in rapid development, a lot of new diagnostic strategies are proposed. In this article the early diagnosis strategies of DN presented at home and abroad in recent years is reviewed.

[Key words] Diabetic nephropathy; Early diagnosis; Progress

随着糖尿病(diabetes mellitus, DM) 发病率在全世界范围内的迅速上升及 DM 患者生命的延长, 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 患者也在逐年增加^[1], 因 DM 而导致的肾功能衰竭占全部肾功能衰竭的比例从 1980 年的 18% 上升到 2004 年的 45%。中国 2001 年对 30 个省市 DM 住院患者慢性并发症调查发现, 其中 1/3 合并肾脏损害^[2]。我国 2