

- 19 孙 瑄, 莫大鹏, 缪中荣, 等. 椎动脉起始部狭窄支架置入术后断裂合并再狭窄分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(9): 622-625.
- 20 史兆荣, 刘德志, 周露露, 等. 直接凝血酶抑制剂抗凝治疗预防椎动脉支架术后狭窄的随机对照研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(3): 250-253.
- 21 Geng X, Hussain M, Du H, et al. Comparison of self-expanding stents with distal embolic protection to balloon-expandable stents

without a protection device in the treatment of symptomatic vertebral artery origin stenosis: a prospective randomized trial[J]. J Endovasc Ther, 2015, 22(3): 436-444.

- 22 张永巍, 黄清海, 邓本强, 等. 应用药物洗脱支架治疗椎动脉 Wingspan 支架内再狭窄[J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7(7): 373-377.

[收稿日期 2017-02-13][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

糖尿病肾病的发病机制及治疗进展

余晓波(综述), 余永壮(审校)

作者单位: 547000 广西, 河池市第三人民医院内分泌科

作者简介: 余晓波(1973-), 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌科疾病的诊治。E-mail: yuxiaobo_1973@vip.126.com

[摘要] 糖尿病肾病是糖尿病的主要微血管并发症之一, 其发病机制仍未完全阐明, 可能与糖代谢紊乱、炎症反应、遗传、血流动力学异常、氧化应激等多种因素有关, 在治疗上主要通过饮食、血糖、血压、血脂的控制等方法来加以干预, 以延缓病情进展和提高患者生活质量。该文就近年来关于糖尿病肾病的发病机制和治疗进展作一综述。

[关键词] 糖尿病肾病; 发病机制; 治疗; 研究进展

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)10-1022-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.10.30

Research progress in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy YU Xiao-bo, YU Yong-zhuang.

Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Hechi City, Guangxi 547000, China

[Abstract] Diabetic nephropathy is one of the main microvascular complications of diabetes. The pathogenesis of diabetic nephropathy is not yet completely clear. Some multiple mechanisms contributing to the pathogenesis of diabetic nephropathy, including sugar metabolism disorders, inflammatory reaction, genetic susceptibility, hemodynamic changes and cytokines. Its clinical treatments including the control of diet, plasma glucose, blood pressure and lipid should be done to delay disease progression and to improve the quality of life. The research progress in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy is reviewed in this paper.

[Key words] Diabetic nephropathy; Pathogenesis; Treatment; Research progress

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病引起的微血管病变、肾小球硬化而导致的肾功能损害, 临床表现以高血压、蛋白尿、水肿等为主, 是糖尿病患者常见且较为严重的并发症之一^[1]。DN已成为近年来欧美国家终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)最主要的病因, 可占到所有 ESRD 病例的 40% 以上, 也是慢性肾衰竭进行血液净化和肾移植的首要原因, 在我国 DN 发病率也呈逐年上升趋势^[2]。DN 发病机制较为复杂, 目前尚未完全阐明,

而且临床防治难度较大。本文就 DN 发病机制及治疗进展作一综述, 为该病早期防治提供参考。

1 发病机制

1.1 遗传因素 糖尿病患者血糖、血压等控制情况与 DN 的发生并不完全成正比, 一些长期有慢性高血糖的患者却没有发生 DN。研究发现有 DN 家族史的患者发生 DN 的几率高出正常人 3 倍, 而 DN 患者同胞发生 DN 的概率是无肾脏疾病糖尿病患者同胞的 2.3 倍^[3], 此外 1 型糖尿病和肾病家族史者进

展成 DN 的风险是无遗传背景者的 4 倍,黑种人 2 型糖尿病患者发生 DN 的概率是其他人种的 5 倍^[4]。李铁春等^[5]针对广西地区汉族老年人群 DN 易感基因筛查后发现,基因多态性与该地区老年人群 DN 发病存在相关性,包括 TCF712、HHEX、CDKAL1、SLC30A8 等基因,进一步分析显示这些基因存在潜在性的交互功能。因此诸多学者认为 DN 具有遗传学背景, DN 的遗传易感性、家族聚集性、种族差异等现象提示了遗传因素对 DN 的发病具有重要作用。

1.2 炎症反应 炎症与促炎症因子的大量产生促进了 DN 的发生和发展, DN 也被认为是一种炎症性疾病。彭昱等^[6]将 2 型糖尿病分为单纯糖尿病、DN 组,并与体检健康者相比较,结果 DN 组、单纯糖尿病组、对照组 C-反应蛋白(CRP)水平存在显著性差异,直线相关分析显示 CRP 与空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)等呈正相关,认为 CRP 水平与 FPG、HbA1c、血脂、肾功能等有关,且 CRP 可能是通过调节炎症、内皮细胞损伤、胰岛素抵抗、代谢平衡等机制参与了 DN 的发生发展。在穆珺等^[7]的对比研究中, DN 患者血清 TNF- α 水平明显高于糖尿病正常尿蛋白组和正常对照组, Spearman 相关性分析显示血清 TNF- α 与尿 A/C、DM 病程呈正相关,提示血清 TNF- α 水平变化在 DN 病程中更敏感,认为可参考血清 TNF- α 水平来判断 DN 的损伤程度。目前已知的与 DN 相关的炎症因子还有很多,包括单核细胞趋化因子(MCP-1)、白介素(IL)系列、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等。

1.3 糖代谢异常

1.3.1 非酶糖基化及糖基化终产物(advanced-glycation-end products, AGEs) AGEs 是慢性高糖状态下葡萄糖分子游离醛基与蛋白质、脂类、核糖发生一系列非酶性生化反应后的最终产物, AGEs 通过肾脏清除,因此当 AGEs 积聚时可造成肾小球基底膜结构改变、细胞外基质增生等导致肾脏损害。AGEs 可与肾小球上皮细胞、系膜细胞、内皮细胞等的 AHEs 受体结合而引起细胞信号分子变化,包括激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、Ras 等通路,从而进一步激活多种细胞因子最终导致与系膜细胞肥大、肾小球硬化相关的纤维蛋白合成增多^[8]。在肾功能异常患者的血液循环中 AGEs 水平增高, AGEs 在肾脏的聚集也随之增多,导致肾功能损害进一步加重而形成恶性循环。

1.3.2 蛋白激酶 C PKC 作为一种丝氨酸/苏氨酸相关蛋白激酶在 DN 发生发展中发挥着信号传递的作用,持续的慢性高血糖引起二脂酰甘油(DG)合成增加而激活 PKC,进一步诱导活性氧族(ROS)合成增多引起肾小球基底膜结构改变、肾小球毛细血管通透性增高,活化的 PKC 还可激活核因子 κ B(NF- κ B)来启动细胞外基质(ECM) mRNA 转录来促进基质合成增多,或者通过抑制内皮型 NO 合酶活性来降低 NO 合成而引起血管收缩功能异常,此外活化的 PKC 还具有促进转化生长因子- β (TGF- β)、血管细胞黏附因子、内皮素-1(ET-1)等过度表达的作用^[9],通过上述机制来加速肾小球的损伤。

1.3.3 多元醇通路激活 正常状态下多元醇代谢通路的葡萄糖代谢很少,醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)活性很低或者基本没有,但持续的高血糖环境下 AR 激活,多元醇通路代谢增强,大量葡萄糖转化为山梨醇造成堆积,引起细胞渗透性损伤、细胞肿胀、氧化应激增强,造成细胞功能受损,加重肾小球硬化和肾小管纤维化程度。AR 的活化还可引起肾还原剂活性缺失,引起细胞内肌醇水平下降、Na⁺-K⁺-ATP 酶活性下降,导致细胞损害^[10]。

1.4 氧化应激 机体氧化应激与 DN 的发生发展密切相关,氧化应激引起的 ROS 生成过多后抑制三磷酸甘油脱氢酶活性,同时激活了与糖尿病微血管病变发生发展相关的所有信号传导通路,并促进炎症因子、促炎症因子及黏附因子等的基因表达,加速肾损伤。研究表明机体内肾组织中 ROS 生成增加引起肾组织氧化应激损伤,而肾组织氧化应激的调控涉及多条细胞内的信号通路如 MAPK、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)等,这些通路作为抗氧化物质的靶点而在 DN 治疗中发挥重要作用^[11]。

1.5 肾血流动力学 糖尿病患者肾脏血流动力学改变如肾小球高压、高滤过、高灌注等在 DN 的发生发展中发挥重要作用。高血糖可引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、内皮系统异常激活以及血浆渗透压和肾小球滤过率增高,进一步造成系膜基质增多、肾小球基底膜增厚、血管上皮细胞受损,最终导致肾小球和肾小管间质损害,此外血流动力学改变引起的剪切力、机械力也会损伤血管内皮、上皮细胞,引起肾小球滤过异常,而肾小球毛细血管壁张力增高也可引起促纤维生长因子合成与释放增加,加速肾小球硬化形成^[12]。

2 治疗

2.1 血糖控制 良好的血糖控制有助于延缓 DN 的发生和进展,早期有效的血糖水平控制能不同程度改善 DN 患者增高的肾小球滤过率和增大的肾脏,还能减少 AGEs 的生成、缓解 AGEs 对肾脏的损伤。国外研究表明理想的血糖控制能使微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)和大量白蛋白尿发生风险分别降低 24%~72% 和 33%~84%,而过度的血糖控制并不能使 DN 患者更多地获益,将 DN 患者 HbA1c 水平控制在 7.0% 左右被认为是糖尿病患者发生 DN 的风险最低^[13]。国内学者将早起 DN 患者随机分组后分别将 HbA1c 水平控制在 $\leq 6.0\%$ (强化组)和 $\leq 7.0\%$ (对照组),结果强化组尿微量白蛋白/肌酐下降比对照组更为明显^[14]。贺海东等^[15]对比分析了胰岛素治疗(A 组)和非胰岛素治疗(B 组)DN 患者效果,结果 A 组总有效率为 86.7%,明显高于 B 组的 66.2%,相关性分析显示疗效与患者糖尿病病程、肾功能分期、年龄、血压、血脂等相关,认为应用胰岛素控制血糖能有效延缓 DN 进展。

2.2 血压控制 控制高压尤其是肾小球内高压是减缓 DN 发生时间和 MAU 进展的重要措施,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB)是目前控制糖尿病患者高血压的首选药物,对 DN 患者高血压、蛋白尿、肾功能损害等作用明显。现有的证据也支持 ACEI 和 ARB 作为 DN 高血压合并蛋白尿患者的一线治疗药物,当患者对其中一种药物不耐受时则可选择另一种药物治疗,两种药物作用机制的不同使得对临床心脑血管治疗终点的影响也有差异^[16]。一项 Meta 分析结果认为 ACEI 和 ARB 联合用药比两种药物中任意一种单独治疗对改善 DN 患者白蛋白尿效果更佳,该分析共纳入 12 项文献涉及 900 例 DN 患者,联合治疗组患者 24 h 尿微量白蛋白排泄率、24 h 尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量的标准化均数合并效应量比单独 ACEI 或单独 ARB 治疗组改善更为显著^[17]。而另一项分析结果显示 ACEI 和 ARB 联合用药组不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率相当于单独使用 ARB 组,低于单独使用 ACEI 组,贝那普利联用缬沙坦比联用氯沙坦更为安全^[18]。

2.3 调脂治疗 高脂血症对胰岛 β 细胞功能、肾小球、肾小管等均可产生不良影响,他汀类药物能通过一致细胞外基质形成和系膜细胞增生等来改善肾

脏病变、减缓肾小球硬化形成。1~4 期的 DN 患者使用降低 LDL-C 的他汀类药物能有效预防和减少心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)事件的发生,而临床证据也表明该类他汀类药物可作为 DN 患者 CVD 高危因素的一级和二级预防有效药物来使用^[19]。李荣霏等^[20]观察了瑞舒伐他汀对 DN 患者肾脏保护作用,经 4 周的治疗,患者尿微量白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、CRP、LDL-C、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)均显著低于对照组,提示瑞舒伐他汀能有效延缓 DN 患者肾功能恶化。李彤寰等^[21]进行了一项 Meta 分析,检索了包括中国知网、万方、维普、PubMed、Medline、Embase 等数据库,共纳入了 22 篇文献涉及 1 397 例中国汉族 DN 患者,分析结果显示使用了辛伐他汀的实验组和对照组 UAER、Scr、CRP、UAE 等指标均存在显著性差异,表明辛伐他汀比常规治疗对中国汉族人群 DN 具有更好的疗效。

2.4 抗炎及抗氧化治疗 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)作为免疫抑制剂可通过降低 MCP-1、ICAM-1 等的表达来达到肾脏保护的作用,还能降低 NF- κ B 的活性、抑制炎症因子和 TGF- β 的表达等来达到减少胶原沉积、成纤维细胞浸润而延缓 DN 进展的目的^[22]。他汀类药物能通过抑制 NF- κ B 的活性和小 G 蛋白依赖炎症途径来起到抗炎作用,且该作用是独立于降胆固醇效应的。噻唑烷二酮类药物(thiazolidine diones, TZDs)可能是通过降低 MCP-1、TNF- α 、人巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF) mRNA 的表达来改善炎症反应对肾脏的影响,从而发挥改善 DN 的作用^[23]。氧化损伤引起的肾脏内基质重构、信号通路异常、组织纤维化等是 DN 发生的重要原因,目前研究表明一些具有拮抗 DN 氧化损伤的药物如 ACEI、抗氧化剂(维生素 E、C、D 等)、他汀类药物及钙离子通道阻滞剂等对延缓 DN 发生和进展具有重要作用。

2.5 中医药治疗 中医药治疗 DN 在近年来得到了广泛研究,大量研究显示祖国传统医学在个体化治疗、辨证论治等方面治疗 DN 具有一定优势。王颖辉等^[24]将 DN 患者随机分组后分别给予中药辨证论治和厄贝沙坦片治疗,经 3 个月的连续干预后,两组各 DN 证素如气虚、阴虚、阳虚、血瘀、痰湿、湿浊等均有随时间变化的趋势,而治疗组气虚证积分曲线下下降斜率更大,提示中药组方治疗早起 DN 气虚证效果明显优于厄贝沙坦。杨小良等^[25]将 DN 患者随机分组,中医药综合组在基础治疗同时依据

中医辨证分型给予相应中药方剂治疗,西药组在基础治疗同时加氯沙坦钾片治疗,结果中医药综合治疗组患者生理功能、心理/精神维度及总分均明显优于西药组,提示中医药综合治疗能有效改善 DN 患者生存质量。

3 结语

综上所述,DN 发病机制复杂,其发生、发展与多种因素有关,阐明其确切发病机制以及研究针对性的特效治疗药物是临床医师面临的重要课题。尽管目前关于 DN 的发病机制仍未完全清楚,但相关研究从未停止,DN 的治疗应该是一个综合治疗的过程。相信在不久的将来,随着对 DN 发病机制的进一步阐明,新的治疗方法将得到临床应用,这将使患者更加获益。

参考文献

1 Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3):393-398.

2 范文君,祝菁菁,黄韻宇,等.我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(6):748-751.

3 Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Diabetologia, 2011, 54(3):544-553.

4 于 晶,赵秀峰,袁晓环.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].医学综述,2013,19(20):3757-3760.

5 李轶春,岑文新,肖 玲.单核苷酸多态性技术在筛查分析广西地区汉族老年人群糖尿病肾病易感基因中的应用[J].中国老年学杂志,2013,33(24):6088-6090.

6 彭 昱,唐 灵.糖尿病肾病患者血清 chemerin 和 C 反应蛋白水平的变化及其临床意义[J].中国全科医学,2013,16(6):612-614.

7 穆 珺,庄晓明,刘锐敏,等.血清巨噬细胞移动抑制因子、肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病的相关性研究[J].首都医科大学学报,2012,33(3):385-388.

8 冯 犁,汤礼军.糖基化终末产物在糖尿病肾病中的作用[J].西南军医,2014,16(3):305-308.

9 Gerald P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. Circ Res, 2010, 106(8):1319-

1331.

10 李海珍.醛糖还原酶在糖尿病肾病发病中的作用机制[J].医学综述,2011,17(8):1190-1192.

11 毛志敏,黄燕如,万毅刚,等.糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2014,39(19):3707-3712.

12 Reudelhuber TL. Prorenin, renin, and their receptor: moving targets [J]. Hypertension, 2010, 55(5):1071-1074.

13 孙毅宏,富丽萍.糖尿病肾病的治疗进展[J].医学综述,2015,21(17):3191-3193.

14 周晓燕,薛慧娟,郁静华,等.社区早期糖尿病肾病患者强化血糖控制研究[J].上海医药,2013,34(10):25-27.

15 贺海东,余 晨.不同降血糖方法对早期糖尿病肾病进程影响[J].海南医学院学报,2011,17(6):760-763.

16 黄宇静,伍锦泉,陈玉平,等.血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J].中国医药科学,2012,2(3):55-56.

17 韩素芳.血管紧张素转换酶抑制剂联合血管紧张素 II 受体拮抗剂对糖尿病肾病肾功能临床疗效的 Meta 分析[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(11):1257-1262.

18 何新军,王思平.血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂联用治疗糖尿病肾病的不良反应文献分析[J].中国临床药理学杂志,2014,23(1):39-45.

19 杨小娟,张莹涛.他汀类药物在早期糖尿病肾病临床中的应用研究进展[J].中南药学,2016,14(1):57-59.

20 李荣霏,易高众,刘志华.瑞舒伐他汀治疗早期糖尿病肾病的疗效[J].中国新药杂志,2012,21(3):298-299.

21 李形寰,刘丹丹,仇春健,等.辛伐他汀治疗中国汉族人群糖尿病肾病疗效的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2014,34(14):3821-3823.

22 吕学爱,胡迎春.霉酚酸酯对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其对 MIF、MCP-1 表达影响的研究[J].泰山医学院学报,2012,33(12):824-827.

23 喻荷淋,吴 艳.噻唑烷二酮类药物治疗糖尿病肾病的可能机制探讨[J].华西医学,2011,26(1):125-128.

24 王颖辉,赵进喜,王世东,等.中医药干预对早期糖尿病肾病证素演变的影响[J].中医杂志,2012,53(20):1759-1763.

25 杨小良,张春花.中医药综合治疗对糖尿病肾病患者生存质量的影响[J].甘肃中医学院学报,2015,32(3):36-37.

[收稿日期 2016-04-21][本文编辑 谭 毅 韦 颖]