

糖尿病肾病发病机制及药物治疗进展

白春梅

呼伦贝尔市扎兰屯市中蒙医院肾病科 扎兰屯 162650

摘要: 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的重要并发症之一,约占糖尿病患者的30%~40%。其发病率逐年升高,已经成为严重危害人类健康的疾病。近年来,随着社会人口老龄化和生活方式的改变, DN 在糖尿病患者中的患病率也逐年上升。在此背景下, DN 已成为一个严重影响人类健康的公共卫生问题。本文对目前国内外有关 DN 发病机制及药物治疗进展进行综述,旨在为临床防治 DN 提供参考。

关键词: 糖尿病肾病;发病机制;药物治疗

Progress in the Pathogenesis and Drug Treatment of Diabetic Nephropathy

Chunmei Bai

Department of Nephrology, Zhalantun City Hospital of Chinese and Mongolian, Hulunbuir, 162650

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the important complications of diabetes, accounting for about 30% to 40% of diabetic patients. Its incidence is increasing year by year, and it has become a serious disease that endangers human health. In recent years, with the aging of the social population and the change of lifestyle, the prevalence of DN in diabetic patients has also increased year by year. In this context, DN has become a public health problem that seriously affects human health. This article reviews the pathogenesis and drug treatment of DN at home and abroad, aiming to provide reference for clinical prevention and treatment of DN.

Key words: Diabetic nephropathy; Pathogenesis; Drug therapy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的微血管并发症之一,是糖尿病患者主要致死和致残原因。其主要病理特征是肾小球硬化、肾间质纤维化、肾小管萎缩和肾功能不全等。DN的病理生理学基础是血管病变和肾脏病变的同时存在。DN的发生与血糖、血脂、血压等有关,其病理改变主要表现为肾脏内血液动力学异常以及肾小球和肾间质病变,进而导致肾功能下降甚至尿毒症。

1 DN的发病机制

1.1 糖尿病引起的糖尿病微血管病变

糖尿病微血管病变是 DN 发生发展的基础,糖尿病肾病的主要病理改变是 DN。血管内皮细胞损伤在 DN 中起着重要的作用。糖尿病患者常有严重的高血压,血压升高会加重血管内皮细胞损伤,从而引起糖尿病肾病。糖尿病患者肾小球的滤过率明显下降,并且白蛋白在肾小球内沉积,可引起肾小球硬化,发生糖尿病肾病。糖尿病患者血小板的粘附、聚集以及纤溶功能均降低,血小板表面高粘附分子(如 PDGFR α)水平下降,而高敏 C 反应蛋白水平则升高。微血

管病变和血管活性物质的改变是导致 DN 发生发展的重要因素。糖尿病患者由于机体糖代谢异常、高血糖及高血脂等原因可导致胰岛素抵抗,引起组织细胞对胰岛素敏感性下降,从而引起脂肪细胞分泌过多的胰岛素而使脂肪堆积。此外,由于血浆中游离脂肪酸氧化产物增多,也会导致微血管病变。

1.2 糖尿病对肾脏的直接损伤

糖尿病患者由于长期处于高血糖状态,导致体内胰岛素分泌不足,使得机体糖、脂代谢紊乱,同时由于肾脏中的葡萄糖浓度升高,导致肾小球滤过膜对葡萄糖的通透性增加,使肾脏的负担加重,最终引起肾功能的损害。另外,糖尿病患者由于机体内代谢紊乱及炎症反应等因素导致内皮细胞受损。有研究表明, DN 患者中内皮细胞功能障碍比正常人更严重。此外,糖尿病患者由于血液中存在大量的炎症因子、基质金属蛋白酶、细胞因子等,这些因素会促进炎症反应的发生与发展。另外,糖尿病患者体内免疫炎症反应的增强与炎症因子的产生增加密切相关。这些因素均会促进 DN 的发展。

1.3 其他

糖尿病肾病还可由感染、免疫等多种因素引起。糖尿病肾病患者的肾小球滤过率降低,肾脏处于高滤过状态,大量的细菌和病毒通过血液循环到达肾脏,并在肾小球内定植。在细菌和病毒等感染后,可引起肾小球内的炎症反应,导致肾小球基底膜增厚,出现纤维化,最终导致肾小球硬化。糖尿病患者的免疫功能紊乱,易产生各种类型的自身抗体,如 IgA、IgG、IgM、IgA+T、抗核抗体等,这些抗体在肾脏中沉积,可引起肾小球硬化。此外,糖尿病患者血清中存在多种炎性因子。研究显示:1型糖尿病患者血清中C反应蛋白(CRP)浓度明显高于2型糖尿病患者。CRP主要由中性粒细胞产生并分泌至血液中。研究发现, DN患者血浆中CRP浓度明显高于正常人群。另外还发现 DN患者尿白蛋白排泄率(UAER)明显低于正常人群。

2 相关因素影响及应对方法

2.1 遗传因素

糖尿病肾病患者中存在着明显的家族聚集现象,研究表明,糖尿病肾病的遗传易感性与糖尿病发病的年龄密切相关。据调查显示,2型糖尿病患者的父母患有DN的几率为30%~60%。有学者对糖尿病家族史的DM患者进行研究,发现糖尿病患者中至少有一位一级亲属(如父母、子女或兄弟姐妹)患有糖尿病,则该患者具有较高的DN发病率。可见遗传因素在DN发病中起着重要作用。近年来,随着基因多态性研究的进展,学者们提出了与DN发病相关的新基因多态性。如在DN患者中发现与NPKM基因高度连锁的rs17004445等位基因和与ERP1基因高度连锁的rs11451113等位基因,它们在DN的发生、发展中起重要作用。此外,研究表明,DM1、HLA-DR、DRB1等多种基因可能是DN发病过程中重要的分子标志物。

2.2 糖尿病

糖尿病是一种复杂的多因素疾病,其发生与遗传、环境、生活方式及多种因素有关。糖尿病肾病的发生与多种因素有关,包括血糖增高、血脂异常、高血压、血管病变及感染等。因此,防治糖尿病肾病的关键是控制血糖和血脂异常。①血糖增高:糖尿病肾病发病机制复杂,其中血糖升高是其重要的致病因素。当血糖升高时,导致肾小管对葡萄糖重吸收减少,增加肾小管对尿酸的重吸收,引起血尿酸增高。此外,高血糖可通过促进中性粒细胞释放炎症因子、刺激单核巨噬细胞产生炎症细胞因子和促红细胞生成素等途径加重肾脏病理损伤。②血脂异常:糖尿病患者出现血脂异常的现象较正常人明显增多,而血脂紊乱可直接或间接参与

DN的发生和发展。当糖尿病患者血浆中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显高于健康人群时, DN发病风险明显增加。在一项对1579例2型糖尿病患者的调查研究中,高达78%的2型糖尿病患者存在脂代谢紊乱,这其中约一半患者合并有高血压和(或)高胆固醇血症。研究显示,在2型糖尿病患者中,出现脂代谢紊乱的风险为非糖尿病患者的4倍。③血压升高:血压是动脉硬化发生发展的重要危险因素之一。DN发生时血压升高发生率更高,并且随着DN病情加重而增加。有研究显示,在DN发生后3年内发生高血压的危险性增加2~3倍。此外, DN患者高血压发生率较正常人群高3~5倍。因此在2型糖尿病发病后出现高血压是早期糖尿病肾病发病的重要危险因素之一。④感染:糖尿病患者合并感染是其重要死因之一,尤其是糖尿病肾病发生感染时死亡率明显增高。有研究显示,2型糖尿病患者的感染发生率为11.3%~12.5%。⑤其他:包括吸烟、酗酒等不良生活方式及遗传因素等均可促进DN的发生与发展。此外,糖尿病性肾病综合征(diabetic nephropathy syndrome, DKS)与DN的发生有直接关系。

2.3 肥胖

肥胖是糖尿病的一个独立危险因素, DM患者中约有50%~70%伴有肥胖,但肥胖与糖尿病之间并无直接的因果关系。在美国,肥胖是导致糖尿病的最常见原因。对DM患者进行一项为期10年的前瞻性研究发现,DM患者体重指数(BMI)每增加1个百分点,糖尿病发生风险增加25%。另外,一项关于肥胖与DN的研究表明,体重指数(BMI)每增加2个百分点,尿白蛋白排泄率(UAER)增加12%~30%。在日本和美国,超重或肥胖也是糖尿病的重要危险因素之一。因此,研究表明肥胖和糖尿病之间存在密切的联系,肥胖可能是导致DN发生发展的重要因素之一。但目前尚无有效措施能够逆转或延缓肥胖相关糖尿病肾病的进展。

2.3.1 控制体重

在DM患者中,治疗的首要目标是控制血糖,但同时应积极减轻体重。大量研究表明,控制体重能够改善DM患者的心血管疾病、代谢综合征等并发症。在美国,已有多项研究证实了减轻体重可以延缓DM患者DN的进展。在一项关于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)和肥胖的关系研究中,研究者们发现,在DM患者中,当BMI<25 kg/m²时,无论是否伴有肥胖或糖尿病, DN的进展风险都明显降低。研究还发现,当体重减轻5%~10%时,可有效改善高血糖、血脂紊乱等危险因素。但体重减轻过快可能导致低血糖和低血压等不良反应。因此,应根据DM患者的具体情况制定个

体化的减肥方案。

2.3.2 其他治疗

虽然目前没有确切的治疗方法能够逆转或延缓 DN 的发生发展,但一些药物如二甲双胍、贝那普利、缬沙坦、沙坦类药物等仍然能够减轻肾脏损伤,延缓肾功能恶化。在一项针对糖尿病肾病患者的多中心临床试验中,二甲双胍被证实可减轻糖尿病肾病患者的肾小球损伤,减少蛋白尿及肾脏纤维化,延缓糖尿病肾病的进展。另一项随机双盲安慰剂对照研究也显示,二甲双胍可有效改善 DN 患者的肾脏病理改变及肾小球滤过率(eGFR)。在一项单中心研究中,二甲双胍对糖尿病肾病患者肾脏病理改变无明显影响。因此,二甲双胍有望成为治疗 DN 的新型药物。

2.4 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体对胰岛素敏感性降低,致使其对胰岛素的效应下降。IR 使肾组织对胰岛素敏感性下降,引起肾小球毛细血管内胰岛素浓度升高,导致肾小球血管收缩、肾血流动力学改变、肾小管上皮细胞萎缩、肾小管间质纤维化和肾小球硬化。IR 也与 DN 发生发展的其他危险因素(高血压、血脂异常、肥胖、蛋白尿等)共同作用。目前已有研究证实,在糖尿病患者中,IR 与 DN 的发生发展密切相关。因此,对于糖尿病患者,降低血糖可延缓肾功能的恶化,而抑制 IR 则是治疗糖尿病肾病的一个重要环节。

2.5 药物治疗

目前,临床上已有多种药物可用于糖尿病肾病的治疗,主要包括:①控制血糖;②减少尿蛋白;③降低血压;④保护肾功能;⑤改善预后。糖尿病肾病患者的血糖控制主要通过饮食控制和生活方式干预,当血糖得到有效控制后,应尽早应用药物治疗。目前临床上使用的降糖药主要包括:①磺酰脲类药物,如格列吡嗪、格列美脲等,通过改善胰岛β细胞功能,抑制胰岛素抵抗和高血糖,发挥降血糖作用;②噻唑烷二酮类药物(TZDs),如吡格列酮、罗格列酮等,通过抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)活性和改善肾脏灌注等作用发挥降低血糖的作用;③α-葡萄糖苷酶抑制剂,如阿卡波糖、伏格列波糖等,通过降低血糖和抑制α-

葡萄糖苷酶活性发挥降低血糖的作用;④二甲双胍或SGLT2抑制剂等。尽管现有的药物已对DN有一定疗效,但其对肾功能的保护作用有限,且不能从根本上阻断糖尿病患者糖尿病肾病的发展过程。因此在DN发病机制研究和早期防治方面仍需要开展更深入、更系统的研究。在治疗方法上,临床应提倡合理应用多种药物联合治疗方案,并充分考虑各种药物之间的相互作用及安全性。同时,要对糖尿病肾病患者进行规范化、个体化管理。在糖尿病肾病防治过程中,要采取多种措施改善患者预后。应根据患者肾功能和糖脂代谢状况合理应用药物。随着医疗技术水平的提高和患者对生活质量要求的提高,未来DN治疗方法也将更加多元化。本综述总结了DN发病机制及药物治疗进展方面的最新研究成果,旨在为临床早期诊断和治疗DN提供参考,提高糖尿病肾病患者生活质量和生存率。

3 结语

综上所述, DN 发病机制复杂, 目前尚不明确。大量研究表明, 早期诊断和治疗 DN 可以延缓糖尿病肾病的进展, 甚至逆转患者的肾功能。但是目前尚无任何一种药物可以在临床上完全治愈 DN, 因此如何预防和延缓糖尿病肾病的发生发展是当前亟待解决的问题。尽管近年来新药物不断涌现, 但还没有一种药物能够完全阻止或逆转 DN 的发生和发展。因此, 未来研究人员应进一步探讨 DN 发病机制中各种相关信号通路以及如何阻断或延缓 DN 的进展。同时, 应该更加重视个体化治疗方案的制定, 根据患者不同的发病机制、病理生理改变、发病进程和病程等因素来选择合适的药物治疗方案, 从而提高临床疗效。

参考文献:

- [1] 刘妍秀. 2 型糖尿病肾病功能性 SNPs 的优化筛选及其与发病风险和临床表型的研究 [D]. 吉林大学, 2023.
- [2] 张志峰. 尿糖与尿微量白蛋白联合检验对糖尿病肾病患者的临床检验价值 [J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(23): 45-48.
- [3] 李佳林, 黄娜咪. 糖尿病肾病患者低血糖恐惧感现状及其影响因素研究 [J]. 当代护士(中旬刊), 2023, 30(12): 95-99.