

糖尿病肾病研究进展

郑小鹏, 辛 华

(佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 154000)

摘 要:糖尿病肾病是目前糖尿病最为常见的并发症,一旦发病,则机体代谢变得毫无规律,极大地影响了人体正常机能。基于此本文凭借对糖尿病肾病的发病机制进行深入探析,最终总结出了下述结论:其发病机制主要受制于若干因素的影响,常见的有如下几种:糖代谢紊乱、肾脏血流改变,细胞因子表达异常,遗传因素以及氧化应激等。深入探究其发病机制,有助于确定最佳的根治方法。

关键词:糖尿病肾病;发病机制;细胞因子

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.16.008

文章编号:1006-1959(2018)16-0026-05

Progress in the Study of Diabetic Nephropathy

ZHENG Xiao-peng, XIN Hua

(Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China)

Abstract: Diabetic nephropathy is the most common complication of diabetes, once the onset of disease, the body metabolism becomes irregular, greatly affecting the normal function of the human body. Based on this, this paper makes an in-depth analysis of the pathogenesis of diabetic nephropathy, and finally concludes the following conclusions: The pathogenesis is mainly affected by several factors, such as glucose metabolism disorders, renal blood flow changes, abnormal cytokine expression, genetic factors and oxidative stress. In-depth study of its pathogenesis is helpful to determine the best radical treatment.

Key words: Diabetic nephropathy; Pathogenesis; Cytokine

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是目前糖尿病最为常见的一种并发症,同时也是造成终末期慢性肾肾功能衰竭的最主要因素,几乎将近45%的终末期肾病均是由此原因引起,在全球范围内有着极高的发病率以及致死率。Mogensen 等人^[1]根据其病程和病理生理过程将 DN 分为 5 个阶段:①第一阶段:功能亢进,肥厚,尿白蛋白排泄增加(微量白蛋白尿);②第二阶段:临床未发现明显的形态学损害。但 GFR 有所提升,糖尿病病情未得到有效缓解;③第三阶段:初始 DN,每天产生持续性蛋白尿 30~300 mg,同时白蛋白尿也呈逐渐增加的趋势,GFR 提升;④第四阶段:Overt DN,持续性蛋白尿(>0.5 g/24 h),高血压造成 GFR 降低;⑤第五阶段:由于 DN 而导致尿毒症的终末期肾衰竭。凭借国际相关权威机构所公布的数据可知,截止到 2015 年,世界共有约 4.15 亿人患上了糖尿病,到 2040 年预计将增加至 6.42 亿,且中国是糖尿病患者最多的两个国家之一;另外一个为印度且两国患者数约占 DN 患者总数的 48%,近乎半数的患者量使我们不得不重视对 DN 的防治与治疗。美国疾病

控制和预防中心 2011 公布,10%~20%的糖尿病患者死于肾衰竭^[2]。由于 DN 具有极强的潜伏性,所以在早期几乎无法被确诊,而假若临床表现呈下述特征:即小便产生大量蛋白尿时,则意味着患者肾脏已经遭受到较大损坏,且恢复难度极高。此时治疗时间过晚,已错过治疗的最佳时期。患者不得已须进入 ESRD,同时只能够通过肾移植这一途径方可延续生命。但是此举由于需要高昂的成本,再加上手术风险的不确定性,因此不但会严重影响患者的身体以及心理,同时还有可能会破坏整个家庭。不仅如此,相比于一般的非糖尿病患者术后恢复,此疾病的复发率以及致死率要高出不少。因此,为了解决这些问题,无数的科研工作者一直奋斗在糖尿病肾病研究领域的前线,探讨 DN 的发病机制,寻找有效的防治和治疗方法以攻克这个难题。基于临床观察以及多次实验可知,糖尿病肾病的发病机制主要受制于若干因素的影响,常见的有如下几种:糖代谢紊乱(其主要涵盖下述几方面内容:即蛋白激酶 C 活性增高、多元醇通路的激活以及糖基化终末产物的产生等)、肾脏血流改变,细胞因子表达异常,遗传因素、血压升高以及血脂异常等。深入探究其发病机制,有助于选择最适合的根治方法,进而达到最佳的治疗效果。

作者简介:郑小鹏(1994.3-),男,黑龙江虎林人,硕士研究生,研究方向:肿瘤标志物的检测与临床应用研究

通讯作者:辛华(1970.1-),女,山东肥城人,硕士,主任技师,研究方向:肿瘤标志物的检测与临床应用研究

1 糖代谢紊乱因素

1.1 糖基化终末产物的生成 就糖基化终末产物而言,其具体含义为当长时间处于高血糖状态下时,某些大分子物质,如脂质、核酸以及蛋白质等,基于非酶糖基化反应,能够形成一种较为稳定的共价化合物,然后再与源自于 Schiff 碱以及 Amadori 的物质发生反应,最终形成较为稳定且不可逆的终产物。通常情况下,在清除 AGEs 过程中,肾脏发挥着举足轻重的作用。就某些疾病而言,比方说 DN 病症,其会造成体内积聚大量的 AGEs,严重损害肾脏。长期高糖环境下 AGEs 产生增多并积聚在患者体内,肾小球基底膜,肾小球系膜细胞,内皮细胞和足细胞内,进而会改变肾小球基底膜结构,造成滤过膜功能异常,细胞外基质明显变多,最终造成肾小球硬化以及蛋白尿现象。AGEs 能与血管内皮细胞、系膜细胞等细胞膜上的糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,激活各种通路,包括丝裂原蛋白激酶通路(MAPK)、核因子(NF)- κ B 信号通路(细胞增殖与炎症反应)、Ras 通路(应激与细胞凋亡)、Rac/Cdc42 通路(细胞生长与运动)及 Jak/Stat 通路(基因表达调控)^[3]。不仅如此,有专家学者通过深入探究,得出了下述结论:ACE 主要凭借损坏细胞外基质蛋白的组织构造,来影响肾脏功能,例如屏障功能破坏,滤过性升高等,这会对肾脏的结构和功能造成损害并最终促进 DN 的进展。还有专家学者通过深入探究,总结出了以下结论:AGEs 抑制剂以及交联断裂剂能够有效改善 DN 的不间断给予 AGEs-适体,进而能够凭借分隔 AGEs-RAGE 轴,来达到缓解糖尿病肾病这一病症,这是目前根治糖尿病肾病最有效的方法。

1.2 多元醇代谢通路的激活 多元醇通路的激活是一个具有两个步骤的途径,其中醛糖还原酶(aldose reductase, AR)为主要的限速酶^[4]。第一步:葡萄糖被还原成醇山梨糖醇,此过程中, NADPH 作为 AR 的辅因子。第二步:山梨醇通过使用 NAD⁺作为辅因子的山梨糖醇脱氢酶代谢成果糖(图 1)^[5]。持续的高糖状态使得此途径被激活,导致细胞中山梨醇的大量累积。而山梨醇通常会造成组织损伤以及高渗压现象的出现,因为其无法轻易穿透细胞膜,所以会严重损坏细胞。当对患有糖尿病的老鼠注射链脲佐菌素进行诱导后,能够发现:老鼠呈现出高尿酸血症,且体内细胞中积聚有大量的山梨醇。不仅如此,当长时间处于高糖水平下时,老鼠体内细胞中 AR 基因

的表达以及酶活性均呈显著上升态势。而在实际临床观察中,也发现下述现象:即在糖尿病患者体内, AR 的蛋白水平呈过度表达。凭借采取对山梨糖醇脱氢酶进行抑制,进而分隔果糖的方法,已被临床试验证明能够有效缓解糖尿病动物的血管以及神经功能障碍等问题。不仅如此,醛糖还原酶抑制剂还能够有效抑制多元醇的代谢,进而能够有效防止患上 DN。

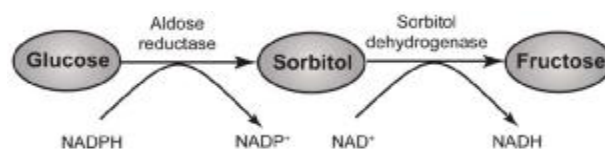


图 1 多元醇通路激活途径

1.3 蛋白激酶 C 活性升高 蛋白激酶本质上是一组丝氨酸,亦或是苏氨酸激酶,在人体细胞、组织以及器官中十分常见,不仅影响信号转导途径,还影响细胞的增殖、分化及凋亡,并且还是激素、生长因子和神经递质的重要信号调节因子。若高血糖含量升高,那么相应的脂酰甘油也会变多,进而会对蛋白激酶 C 造成一定的刺激,使其影响 GBM 结构,造成肾小球毛细血管通透性显著提升;刺激系膜细胞以及内皮细胞加快 ECM 的分泌;促进 TGF- β_1 的表达,最终提升 ECM 的合成量;上调细胞粘附因子的表达,加速肾小球损伤^[6]。目前经过多次临床试验,得出了下述结论:可以将 PKC 异常激活行为看作是诱发糖尿病肾病的推定介体。PKC 可以视作为预后参照物,则能够凭借抑制 PKC 活性,来达到阻隔 DN 发生的目的。

2 血流动力学改变

肾素-血管紧张素-醛固酮系统本质上是一种和血管存在非常密切关系的内分泌系统,在人体内十分常见。其主要作用是合理调节水与电解质的平衡状态,确保循环血压保持动态平衡。血管紧张素 II (Ang II) 作为 RAAS 的关键介质,可通过激活血管紧张素 1 型(AT1R)和 2 型(AT2R)受体对机体起调节作用。活化 AT1R 主要功能:能够加快细胞的生长,促进血管的收缩,抑制尿钠的排出以及使血压升高^[7]。活化 AT2R 主要功能:延缓细胞的生长,加快细胞的分化以及衰亡,促进尿钠的排出,舒张血管以及降低血压等。有研究表明,组织特异性 RAAS 活化于肾脏是 DN 发生的重要机制^[8]。2 型糖尿病患者的肾内或局部 RAAS 被不恰当地激活,导致肾小球上皮细胞,膜细胞以及近端肾小管上皮细胞等均呈现出

局部 Ang II 上升的趋势。而又因为 Ang II 具备加快细胞因子的生成功能,所以能够有效阻隔肾病的蛋白表达,缓解糖尿病肾病症状。

3 内皮素

内皮素是一种血管收缩肽,最重要的是内皮素 1,作为一种有效的出球小动脉血管收缩剂,它在肾脏中有不同的功能:①可以模拟 RAAS,调节血管收缩,因此在高血压、内皮细胞功能障碍、炎症以及纤维化中有重要作用;②提升内皮素 1 的表达,能够显著活化信号瀑布,造成系膜出现增生以及肥大等不良现象,同时形成细胞外基质;③内皮素 1 也可活化相应受体,导致肾小球的渗透性增加、蛋白尿恶化及糖尿病肾病进展。

4 脂代谢紊乱

通常情况下,若出现脂代谢紊乱现象,那么一般会造成血脂异常,对于糖尿病人群而言,一旦血脂异常,则十分容易造成体内积聚大量的游离脂肪酸,此物质在肝脏的作用下,将会变成甘油三酯,加快载脂蛋白 B 的分泌,同时致使肝脏脂肪大量堆积,提升了人体中低密度脂蛋白胆固醇以及甘油三酯的含量,削减了高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的含量,最终造成肾动脉粥样硬化,产生斑块,同时导致肾组织严重缺血,造成尿蛋白加速损失,肾功能损坏。除此之外,还有可能诱发细胞内炎症,造成肾脏形态以及功能受到严重损坏。若固醇结合蛋白(SREBPs)的调节出现异常,那么诱发 DN 的可能性将会显著上升。SREBPs 作为细胞 FA(脂肪酸)和胆固醇合成的主要调节剂^[9];SREBP-1 能够促进 FA 的合成,SREBP-2 能够促进胆固醇的合成。也有文献报道,Smad3 和 SREBP-1a 激活协同调节 TGF- β 转录反应^[10],所以抑制 SREBP-1 不失为治疗糖尿病肾病的一种有效方法,值得深入探究。

5 细胞因子

细胞因子本质上是一种多肽,主要功能是能够对细胞炎症以及免疫反应进行有效调节。目前其作为多种疾病的病理生理学信号,在医学界有着非常广泛的应用。但是其并不是百利而无一害,若激活过量的细胞因子,那么很有可能会诱发 DN。目前已得到医学界公认的是转化生长因子- β 会造成 DN 纤维化发生变化。此外,TGF- β_1 还被认为是在糖尿病的免疫反应中的重要调节剂。先天免疫以及炎症反应的激活,与糖尿病形成存在非常紧密的联系。炎症细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α ,趋化因子,包括

MCP-1 和 ICAM-1 已经被证明有助于 DN 的发展。不仅如此,有研究证实血小板内皮细胞生长因子(VEGF)也和糖尿病的形成存在非常紧密的联系。

5.1 TGF- β_1 即业界常说的转化生长因子,其本质上是一种纤维化以及炎症细胞因子,炎症是诱发糖尿病的主要原因之一,这一论点已被提出多年^[11]。先天性免疫系统的激活触发促炎细胞因子的释放,促进胰岛素抵抗。炎症还可以通过与脂肪组织特异性巨噬细胞相互作用来驱动糖尿病的发展,导致脂肪因子产生。Kupffer 细胞内的这些 M₁ 极化炎症巨噬细胞除了减少骨骼肌葡萄糖处理外,还可以促进肝脏的胰岛素抵抗。活化/炎症巨噬细胞能够对胰腺 β 细胞功能造成严重损害,进而造成胰岛素分泌异常。这些途径涉及脂肪,肝脏,胰腺和骨骼肌水平的正常葡萄糖平衡异常过渡到肥胖状态。肠道炎症以及心外膜炎症在糖尿病发展和临床过程中作了重要贡献。最近有研究显示,转录因子甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1 是通过诱导 TGF- β_1 以及促进其信号转导而导致的肾小球硬化的重要调节因子,TGF- β 活化 SREBP-1 必需依赖 SCAP,S1P 和 PI3K/AKT 信号通路,而不依赖 Smad3^[12]。

5.2 VEGF 其是内皮细胞不可或缺的重要生长因子,常见于肾脏、足细胞以及近端肾小管上皮细胞中。当出现渐进性非糖尿病肾病时,将会造成 VEGF 逐渐丢失。在这种情况下,血管内皮生长因子的管理可刺激毛细血管生长,改善肾脏病变^[13]。相反,过量的 VEGF 可能是糖尿病肾病的促成因素。其中在链脲霉素(STZ)诱导的糖尿病大鼠中观察到肾 VEGF/VEGFR2 表达增加^[14],且还发现肾 VEGF 表达的提升和糖尿病肾小球损伤存在非常密切的联系。不仅如此,VEGF 还能够激活 ERK 的信号通路,造成层粘连蛋白以及 IV 型胶原等物质显著变多,进而造成肾小管间质变多,推动 DN 向着恶性方向发展。

5.3 TNF- α 即业界所说的肿瘤坏死因子,其本质上是一种促炎细胞因子,一般来源于单核细胞,巨噬细胞以及 T 细胞中。它与细胞凋亡、增殖、炎症以及其他一些病理过程有关^[15]。TNF- α 对肾细胞具有细胞毒性,可诱导直接肾损伤^[16]。TNF- α 改变细胞-细胞(即血管内皮钙粘蛋白-连环素复合体)粘附受体的分布并阻止形成 F-肌动蛋白纤维,进而造成细胞间连接出现重组现象,同时损坏了内皮细胞的通透性。除此之外,TNF- α 还能够对多种细胞进行诱导,其中比方说系膜细胞。TNF- α 作用机制:凭借蛋白激

酶 C, 亦或是磷脂酰肌醇-3 激酶等, 来激活 NADPH 氧化酶。因此, 它与血液无关。TNF- α 能够促进局部 ROS 的形成, 影响肾小球毛细血管壁的屏障功能, 最终影响白蛋白的渗透性。

6 氧化应激活性氧

氧化应激活性氧(reactive oxygen species, ROS) 是超氧负离子、过氧化氢、羟自由基等的总称, 在信号传导、细胞衰老等生理过程中起着重要作用^[7]。其主要产生于下述几种途径: 多元醇激活, AGEs, 葡萄糖的自动氧化, NAD(P)H 氧化酶以及线粒体呼吸链异常等。有实验证实^[18], 活性氧在葡萄糖介导的肾小球系膜细胞蛋白激酶 C 的激活中发挥了重要作用, 进而造成 TGF- β 水平显著提升, 这是肾脏纤维化的重要介质。不仅如此, ROS 还可以激活系膜细胞中的 NF- κ B 信号, 诱发炎症反应, 借助 NADPH 氧化酶抑制剂, 能够明显抑制蛋白尿的出现, 同时还能够有效防止肾小球硬化, 对治疗肾脏疾病有一定的效果。

7 遗传学因素

DN 发病机理受制于若干因素的影响, 其中遗传因素以及环境因素占据了其中很大比重。目前业界已达成共识: 即遗传易感性是糖尿病患者病情变化的关键。与白人相比较, 美国黑人、墨西哥裔美国人、马印第安人和土著美国人患 DN 的几率要大得多^[19]。流行病学研究表明, 糖尿病易感性和进展率强烈地集中在家族体系^[20]。环境因素如糖尿病控制/持续时间和肾小球损伤程度之间的关系显示出高度的个体间变异, 有实验证实: DN 的发展和血管紧张素 AT1R 基因、ACE 基因、MTH-FR 基因、醛糖还原酶 (AR) 基因以及 CBS 基因等存在非常密切的联系^[21]。所以站在这个角度来说, 可以将 DN 看作为存在若干基因参与, 同时受制于环境因素影响的一种多基因性疾病。

8 总结

DN 作为糖尿病且伴随微血管并发症一种疾病, 主要受制于下述若干因素的影响: 即糖代谢紊乱 (其主要涵盖下述几方面内容: 即蛋白激酶 C 活性增高、多元醇通路的激活以及糖基化终末产物的产生等)、肾脏血流改变, 细胞因子表达异常, 遗传因素、氧化应激以及血脂异常等。尽管业界已对其进行了大量研究, 然而其发病机制至今依旧没有彻底掌

握, 期望今后的研究可揭示其机制。

参考文献:

- [1]Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 1983, 32(Supplement 2): 64-78.
- [2]Cho N H, David W, Guariguata L. IDF Diabetes Atlas Sixth edition[J]. International Diabetes Federation, 2014.
- [3]Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. Histol Histopathol, 2016, 31 (10): 1059-1067.
- [4]ElGamal H, Munusamy S. Aldose Reductase as a Drug Target for Treatment of Diabetic Nephropathy: Promises and Challenges [J]. Protein Pept Lett, 2017, 24(1): 71-77.
- [5]Lewko B, Latawiec E, Maryn A, et al. Osmolarity and glucose differentially regulate aldose reductase activity in cultured mouse podocytes[J]. Exp Diabetes Res, 2011: 278963.
- [6]Jiang W, Li Z, Zhao W, et al. Breviscapine attenuated contrast medium-induced nephropathy via PKC Akt MAPK signalling in diabetic mice[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2): 329-341.
- [7]Moradi M, Rahimi Z, Amiri S, et al. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. J Nephropathol, 2015, 4(3): 69-76.
- [8]Zain M, Awan FR. Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS): its biology and drug targets for treating diabetic nephropathy[J]. Pak J Pharm Sci, 2014, 27(5): 1379-1391.
- [9]Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, et al. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy [J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2): 201-205.
- [10]Chen G, Wang T, Uttarwar L, et al. SREBP-1 is a novel mediator of TGF β 1 signaling in mesangial cells [J]. J Mol Cell Biol, 2014, 6(6): 516-530.
- [11]Xie S, Lu K, Zhang Y, et al. Effects of Jiangya Xiaoke prescription on TGF- β 1 in diabetic nephropathy rats with hypertension and its mechanisms [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5129-5136.
- [12]Van Krieken R, Chen G, Gao B, et al. Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP) -1 is a novel regulator of the Transforming Growth Factor (TGF) - β receptor I (T β RI) through exosomal secretion[J]. Cell Signal, 2017, 29(5): 158-167.
- [13]Wen D, Huang X, Zhang M, et al. Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82336.
- [14]Patel L, Thaker A. The effects of adenosine A2B receptor inhibition on VEGF and nitric oxide axis-mediated renal function in diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2014, 36(6): 916-924.

(上接第 29 页)

- [15]Sun L,Kanwar YS.Relevance of $\text{TNF}-\alpha$ in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy[J].Kidney Int,2015,88(4):662-665.
- [16]Guo Y,Song Z,Zhou M,et al.Infiltrating macrophages in diabetic nephropathy promote podocytes apoptosis via $\text{TNF}-\alpha$ -ROS-p38MAPK pathway [J].Oncotarget,2017,8 (32):53276-53287.
- [17]Bondeva T,Wolf G.Reactive oxygen species in diabetic nephropathy:friend or foe [J].Nephrol Dial Transplant,2014,29 (11):1998-2003.
- [18]Yuan F,Liu YH,Liu FY,et al.Intraperitoneal administration of the globular adiponectin gene ameliorates diabetic nephropathy

in Wistar rats[J].Mol Med Rep,2014,9(6):2293-2300.

- [19]Zhu K,Takehi T,Matsumoto M,et al.NADPH oxidase NOX1 is involved in activation of protein kinase C and premature senescence in early stage diabetic kidney[J].Free Radic Biol Med,2015,83(2):21-30.
- [20]Tang ZH,Zeng F,Zhang XZ.Human genetics of diabetes nephropathy[J].Ren Fail,2015,37(3):363-371.
- [21]McKnight AJ,Duffy S,Maxwell AP.Genetics of diabetic nephropathy:a long road of discovery[J].Curr Diab Rep,2015,15 (7):41.

收稿日期:2018-6-5;修回日期:2018-6-15

编辑/杨倩