doi:10.11659/jjssx.05E021051

·综 述·

糖尿病肾病发病机制及治疗的研究进展

莫梓沂[1],刘 畅[2],薛世圆[3],王丽萍[1],杨 倩[1],李 秀[4] (1.成都医学院药学院,四川 成都 610500;2.成都医学院基础医学院/四川养老与老年健康协同创新中心老年心血管疾病研究所,四川 成都 610500;3.成都医学院临床医学院,四川 成都 610500;4.成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室/发育与再生四川省重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,其发病机制复杂,由多种因素和通路相互作用,一直是国内外的研究热点之一。学者们针对不同的发病机制研究了许多对症治疗的方法,但目前还没有针对 DN 的特效治疗药物。本文现就目前已有的文献及新进展对 DN 的发病机制和治疗进行综述,以期为其临床诊治提供一定参考。

[关键词] 糖尿病肾病;发病机制;治疗

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-05-20

Research advances in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy

MO Zi-yi[1], LIU Chang[2], XUE Shi-yuan[3], WANG Li-ping[1], YANG Qian[1], LI Xiu[4] (1. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 2. School of Basic Medicine, Chengdu Medical College/Institute of Geriatric Cardiovascular Disease, Sichuan Collaborative Innovation Center for Elderly Care and Elderly Health, Chengdu Sichuan 610500, China; 3. Clinical College, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 4. Department of Human Anatomy and Histoembryology/Development and Regeneration Key Lab of Sichuan Province, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus. The pathogenesis of DN is complex, which is interacted by multiple factors and pathways. It has been one of the research hotspots at home and abroad. Many symptomatic treatments have been studied for different pathogenesis, but there is no specific treatment drug for DN at present. This article briefly reviews the pathogenesis and treatment of DN based on the existing literatures and new advances, so as to provide some references for its clinical diagnosis and treatment.

Keywords: diabetic nephropathy; pathogenesis; treatment

[基金项目] 国家自然科学基金(81900725);四川养老与老年健康协同创新中心招标项目(YLZBZ1812);四川省教育厅自然科学项目(18ZB0159);成都医学院科研基金项目(CYZYB20-15);四川省大学生创新创业训练计划(202013705087,S202113705069)

[通信作者] 李 秀,E-mail:1132068380@qq.com

[26] 高振华,尹军强,孟俊非.原发性骨平滑肌肉瘤的临床、影像学和病理分析及文献复习[J].中国医学影像技术,2012,28(7):1383-1386.

[27] 荆鹏伟,王立春.原发性骨平滑肌肉瘤诊断与治疗的研究进展[J].中国骨与关节杂志,2012,1(3):289-292.doi:10.3969/j.issn.2095-252X.2012.03.016.

[28] Adelani MA, Schultenover SJ, Holt GE, et al. Primary leiomyosarcoma of extragnathic bone: clinicopathologic features and reevaluation of prognosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(9): 1448-1456. doi: 10.5858/133.9.1448.

[29] Atalar H, Gunay C, Yildiz Y, et al. Primary leiomyosarcoma of bone: a report on three patients[J]. Clin Imaging, 2008, 32(4): 321-325. doi:10.1016/j.clinimag.2007.10.022.

[30] 徐万鹏,冯传汉.骨科肿瘤学[J].中华骨科杂志,2008,28(9):788-788.

[31] 燕太强,杨荣利,郭 卫,等.胫骨平滑肌肉瘤伴全身多发骨转移一例[J].北京大学学报(医学版),2007,39(4):369-373.doi:10.3321/j.issn:1671-167x.2007.04.009.

[32] Goto T, Ishida T, Motoi N, et al. Primary leiomyosarcoma of the femur[J]. J Orthop Sci, 2002, 7(2): 267-273. doi:10.1007/s007760200045.

[33] Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22(9): 1036-1044. doi:10.1097/00007632-199705010-00020.

[34] Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22(3): 324-333. doi: 10.1097/00007632-199702010-00018.

[35] Sirikulchayanonta V, Jaovisidh S. Including MIR of a primary bone leiomyosarcoma that radiologically mimics a giant cell tumor[J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91(2): 244-248.

[36] Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6): 1851-1857. doi:10.1245/s10434-013-2876-y.

[37] Agarwal N, Hansberry DR, Kavi A, et al. Prognostic differences: epstein-barr virus-associated primary leiomyosarcoma of the spine versus spinal leiomyosarcoma metastases[J]. World Neurosurg, 2017, 99: 484-490. doi:10.1016/j.wneu.2016.12.035.

(编辑:魏 源)

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,是导致慢性肾衰竭及终末期肾病的重要病因。糖尿病患者中有30%~40%会发展为DN,DN一旦形成,多数患者又将进一步发展为终末期肾病,而终末期肾病患者的5年生存率通常都低于20%[1]。随着糖尿病发病率的不断升高及人口老龄化的持续加重,DN的发病率也随之升高。然而,目前DN的发病机制尚未完全阐明。本文现就DN的发病机制及治疗进展进行综述,以期为DN的早期预防及后期干预治疗提供一定的参考。

1 DN的发病机制

DN主要的病理特征包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化及肾血管病变,其致病因素和发病机制复杂,主要包括代谢紊乱、遗传因素、氧化应激、炎症机制等。

1.1 代谢机制

DN患者早期存在糖脂代谢异常,且这种异常的程度会随着肾损伤程度加重而加重。据文献报道,尿白蛋白可作为诊断早期DN的证据,当肾小球基底膜蛋白质合成出现障碍时,机体会丢失大量蛋白酶糖基化终末产物,同时肾小球对带负电荷的白蛋白不会产生排斥作用,使白蛋白进入尿液中,导致蛋白尿的发生[1]。糖脂代谢异常可导致微血管病变、大血管并发症。一方面,持续高糖会使机体生成大量的生长因子和细胞因子,从而诱导肾小球内皮功能受损,导致肾小球滤过功能障碍;另一方面,持续高血脂可使肾小球毛细血管凝血,进而导致不同程度的肾损伤,最终导致肾功能衰竭[2]。低密度脂蛋白与肾小球内膜下基质结合发生脂质沉积,若聚集在肾小球表面,则加速肾小球硬化,若沉积在肾小球基底膜上,则增加肾小球基底膜的通透性,最终导致肾损伤[3-4]。

胰岛素抵抗是指某些因素使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,也称为胰岛素敏感性下降,其在肾功能损伤中起到了很重要的作用。目前针对胰岛素抵抗对DN病理生理过程影响的研究表明,早期的DN患者存在较高水平的胰岛素抵抗,且一些炎症因子也明显增高[5]。不同程度的胰岛素抵抗均会使肾小球滤过率升高、基底膜增厚,导致肾小球弥漫性或结节性硬化,患者出现蛋白尿、肾功能衰竭等变化。近期有研究发现,在糖尿病早期,患者足细胞就已经出现了特异性的胰岛素抵抗现象,同还会出现蛋白尿等肾功能不全的表现[6]。在胰岛素的刺激下,足细胞可快速将葡萄糖从组织液转到细胞质,以维持足细胞正常过滤功能。肾病蛋白作为足细胞的主要结构蛋白,具有重要的调节作用,在高糖和胰岛素抵抗的环境下肾病蛋白的表达会下降,从而加剧蛋白尿症状[7]。因此,改变足细胞结构或其相关分子的表达可能是治疗DN的重要靶点。此外,肾小球内皮细胞是胰岛素敏感的靶细胞,胰岛素可以通过激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)从而提高NO的量;然而在胰岛素抵抗及糖尿病状态下,eNOS活性受到抑制,NO合成受阻,生物利用度下降,使内皮细胞受损,肾小球处于高过滤状态,导致肾小球内压力增高,肾细胞外基质降解减少,从而进一步加速肾损伤[8]。

晚期糖基化终末产物(advanced glycanon end products,AGEs)是指在慢性高血糖状态下,体内大分子物质(如核酸、葡萄糖与蛋白质等)在非酶促条件下结合并发生一系列生化反应而形成的稳定代谢物。在体内,AGEs既可以内源性产生,也可以外源性产生,然而AGEs的形成是不可逆的,AGEs形成后会沉积于肾小球基底膜和肾小管间质,导致肾小球硬化和肾小管纤维化,进而产生蛋白尿。此外,AGEs还会激发免疫介导反应,加速微血管病变及细胞外基质集聚,导致肾功能衰竭。正常生理情况下,AGEs的产生和清除处于平衡状态,一旦这种平衡被打破,就会通过受体或者非受体依赖途径引起肾损伤,最终导致DN的发生。晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)是首个被描述的AGEs受体,是一种多配体的细胞表面分子。研究证明,AGEs与RAGE结合是通过受体依赖途径导致肾的氧化应激增强,促进DN的发展,从而介导肾损伤[9]。AGEs也能通过非受体依赖途径对肾产生直接的损伤作用,其沉积后会产生大量的活性基团,导致低密度脂蛋白清除障碍,促进肾小球硬化。而肾是AGEs的清除器官,随着DN的发展,肾功能进一步损害,AGEs清除受到阻碍,导致AGEs在体内蓄积增多,更进一步加重肾损伤,从而陷入一个恶性循环。因此,抑制RAGE有望成为未来治疗DN的新靶点。

多元醇通路是葡萄糖代谢的一种途径,在醛糖还原酶(aldose reductase,AR)限速酶的作用下,该途径会被激活,使葡萄糖转变为山梨醇[10],山梨醇在细胞内集聚,使细胞达到一种高渗状态,从而导致细胞水肿、肾小球硬化加速。糖尿病引起多元醇通路激活会造成肾小球及肾小管的功能受损,从而进一步导致DN的发生。因此,开发特异性的AR抑制剂有望成为未来治疗DN的又一新靶点。

蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)大量存在于人体组织中,参与调节细胞的增殖、分化及凋亡。研究

显示二酰甘油(diacylglycerol,DG)是 PKC 胞内的主要物质,其影响着肾小球的功能,可直接参与激活 PKC 的过程[11]。在持续高糖下,PKC 被激活,体内会生成更多的 DG,从而诱导活性氧(reactive oxygen species,ROS)的合成增加,使肾小球基底膜结构发生改变,导致肾小球毛细血管通透性增加,加速肾小球损伤。因此,PKC 通路的激活也是导致 DN 发生发展的一个重要因素。

1.2 遗传因素

DN 的发病与遗传因素有着紧密的联系。一项调查研究结果显示,有 DN 家族史的患者发病率比正常人高 3 倍[12],表明 DN 的发病有着很明显的遗传倾向性。而通过全基因关联研究发现,DN 的发生受多种基因的影响,如 AGES 基因、AR 基因、参与氧化应激反应的结合珠蛋白(HP)基因和引起炎症因子释放增加的 CC 亚族趋化因子(CCR5)基因等[13]。在多基因的共同参与下,有部分 DN 患者会出现肾损伤。而 DN 的发生不仅仅是由于高血糖引起的基因调控改变和遗传因素,也与个体遗传易感性有关,且不同种族之间的 DN 发病率也存在很大差异。DN 为多基因疾病,不同的基因在参与发病过程中会表现出不同的效应。例如,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)在欧洲人群中会发生基因突变,其第 9 位氨基酸密码子突变导致缬氨酸被丙氨酸所取代,使发生 DN 的风险增高;而在亚洲人群中这种歧化酶会产生相反的效应,即第 9 位丙氨酸被缬氨酸所取代,且这种突变的发生率较高[14]。脂联素是脂肪组织细胞分泌的一种特异性细胞因子,在台湾地区 DN 人群携带脂联素等位基因的比例高于未发生 DN 的人群,而在丹麦人群中携带脂联素等位基因则可增加 DN 的发生风险[15]。这些发现再一次提示 DN 的发病并不仅仅是由于单个因素造成的,而是由于机体在一定遗传环境下发生的多基因参与的疾病。

1.3 高血糖与氧化应激

高血糖可通过葡萄糖代谢途径使 ROS 过度产生,导致线粒体功能障碍,诱导细胞外基质分泌,使氧化和抗氧化之间的平衡被打破,这也是导致 DN 的一个重要发病机制。研究发现,在糖尿病或者高血糖状态下,肾内皮细胞会生成过多的 ROS,导致基质在系膜细胞外沉积、肾小球基底膜增厚,从而使线粒体内膜非特异转运通道开放,细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活一系列的凋亡酶[16]。高血糖还可以导致抗氧化酶的糖基化,使酶活性降低,从而削弱机体消除自由基的能力。氧化应激水平增强可使炎症细胞因子分泌增加,加重肾小球和肾小管的损伤,因此抑制氧化应激可成为防治 DN 的一个重要研究方向。近年来,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路被认为是调节细胞对抗异源性物质和氧化损伤的关键转录因子,其在 DN 的抗氧化和抗炎机制方面受到广泛关注[17]。有动物实验表明,敲除 Nrf2 基因会加重糖尿病引起的炎症、氧化应激及肾损伤[18]。另有研究发现,若增强 Nrf2 通路的活化,可以抑制 ROS/NO 的生成,减少机体的蛋白尿,从而改善肾小球硬化[19]。

1.4 炎症机制

研究发现,DN 患者的肾组织中巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞及其分泌的各种炎症细胞因子表达增强是导致肾纤维化发生发展的主要原因[20]。DN 炎症是先天性免疫反应的复杂整合,其中巨噬细胞是导致 DN 肾损伤的主要免疫细胞。一项对Ⅰ型和Ⅱ型 DN 动物模型的研究显示,90% 的浸润细胞为表达 $CD68^+$ 的巨噬细胞,巨噬细胞具有异质性和可塑性,可通过经典激活的 M1 巨噬细胞参与炎症因子分泌和组织损伤,而替代激活的 M2 巨噬细胞则参与抗炎及组织修复环节[21]。M1 和 M2 巨噬细胞活化程度与组织微环境、疾病严重程度关系密切[22-23]。巨噬细胞的浸润、募集和活化可导致大量炎症因子、促纤维化因子和抗血管生成因子的生成与释放,如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、ROS、白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-1,IL-6)、转化生长因子 β(transforming growth factor-β,TGF-β)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等都可与肾固有细胞相互作用,通过多种信号途径(如 p38 MAPK、NF-κB、Toll 样受体)或蛋白,共同作用于 DN 免疫炎性损伤,直接破坏肾结构,导致细胞外基质积聚,加重肾损伤及炎症反应[24]。持续性的炎症会使肾受到严重的损伤,最终导致终末期肾病。因此,降低巨噬细胞 M1 表型、促进 M2 表型的针对性治疗对 DN 的防治具有重要的意义。

有研究发现,糖尿病患者肾病的发展与循环 T 细胞的活化和肾 T 细胞的增加有关,虽然目前仍没有证据表明 T 细胞对 DN 的发展有直接作用,但现有的研究已证实糖尿病动物模型肾内的 T 细胞会成倍增加,且这些增加的 T 细胞数量与蛋白尿的程度有相关性[25]。有研究表明,$CD4^+$ T 细胞可以产生大量炎症因子,这些因子与 DN 的肾间质纤维化有显著相关性[26]。在不同细胞因子及微环境刺激下,$CD4^+$ T 细胞可分化成不同的亚型,如 Th1、Th2、Treg 等。其中 Th1 细胞可以产生大量干扰素从而诱导迟发性超敏反应;Th2 细胞可产生白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)

抑制 Th1 细胞活化,诱导体液免疫;Treg 可诱导巨噬细胞分化成抗炎表型。因此,并非所有的 $CD4^+$ T 细胞活化都会加重 DN。研究发现,若用 CD25 单克隆抗体去除小鼠体内的 Tregs 细胞则可加重肾损伤[27]。由此可见,Tregs 细胞在延缓 DN 发生发展中起到了极大的作用,未来有望成为防治 DN 的又一新靶点。

2 DN 的治疗

2.1 一般性治疗

DN 患者常伴有高血脂和高血压症状,这对胰岛 β 细胞、肾小管和肾小球均会产生损伤作用,严重时还会产生炎症因子,最终导致肾病变。因此,控制好 DN 患者的血脂和血压将对 DN 的防治起到非常重要的作用。他汀类药物羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-COA)还原酶抑制剂对血脂有调节作用,可减少机体细胞对胆固醇的合成,从而起到保护和抗炎作用[28]。有研究表明,患者的血压控制在 134/82 mmHg 以下时,对延缓 DN 有较好的效果[29]。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂联合用药是控制糖尿病患者高血压的首选方案,其可减少白蛋白的排泄,具有较好的肾保护作用[30]。

2.2 积极治疗糖尿病,控制血糖水平

高血糖是 DN 治疗的最大难点,若能在 DN 早期有效控制血糖,则可以减少 AGEs 的生成,也能降低微量蛋白尿的发生率。常用的降糖类药物主要包括双胍类、噻唑烷二酮类、胰岛素和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制药等[31]。双胍类药物和 DPP-4抑制药可以有效控制患者的血糖水平,并可降低尿蛋白水平,对肾有很好的保护作用。但是在使用降糖剂的同时也应该注意,降糖剂使用过量会导致低血糖,此时应采取减量或停药处理。有研究表明,肠促胰岛素作为一种新型降糖剂,能提高 DPP-4 表达活性,降低氧化应激和局部炎症反应,减少蛋白尿和肾小球硬化,是新兴的肾保护剂[32]。但目前肠促胰岛素对 DN 的作用主要体现在早期的血糖控制方面,其对 DN 的治疗作用仍需探索。

目前临床经典用药有血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,但其并不能完全阻止 DN 的发展,甚至可能引起高血钾等。而钠—葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂是一种新型口服降糖药物,其降低血糖的机制不是依赖胰岛素,而是通过抑制肾 SGLT-2 使近端肾小管葡萄糖吸收减少,排出尿液中过多的葡萄糖,从而降低血糖[33]。并且 SGLT-2 抑制剂无论是单独使用还是联合其他降糖药物使用,都能有效延缓 DN 进程[34]。

除此之外,内皮素受体拮抗剂也是目前临床治疗 DN 比较有前景的药物。研究发现,内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种有效的血管收缩剂,参与肾的水盐代谢调节,可激活内皮素受体 A(endothelin receptor A, ERA)和内皮素受体 B(endothelin receptor B, ERB),活化的 ERA 可导致肾氧化应激、炎症和纤维化,最终导致糖尿病患者肾损伤[35];而活化的 ERB 则与 ERA 相反,具有抗纤维化、促进尿钠排泄及血管舒张作用[36]。目前波生坦(Bodentan)和阿曲生坦(Atrasentan)两类药物均已进入早期临床试验阶段,Ⅰ期和Ⅱ期临床试验显示,这两种药物均有显著的抗蛋白尿作用,其中阿曲生坦的效果尤为显著[37]。波生坦是一种双重内皮素拮抗剂,可引起血管舒张、血液稀释、血红蛋白水平降低、肝损伤等;阿曲生坦是一种特异性内皮素拮抗剂,其缺乏 ERA 拮抗剂的芳基磺酰胺序列,故对肝毒性较小,两种药物治疗 DN 的作用机制不同,因此不能用于所有的 DN 患者,并且使用时应注意药物的禁忌。

2.3 抗氧化剂治疗

有临床研究表明,抗氧化物对糖尿病患者的肾功能可起到有效的保护作用,高剂量的苯磷硫铵能明显减少Ⅱ型糖尿病患者的尿蛋白,给予高剂量维生素 E 抗氧化物作为补充也能降低糖化血红蛋白水平[38]。此外,一些辅助治疗 DN 的抗氧化物也在研究中,甲基巴多索隆,是目前新型药物中药效较好的三萜类化合物,此药物既有抗炎作用,也有抗氧化作用。目前针对 DN 使用最多的是肾素—血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断剂[39],但 DN 的发病机制不仅激活了 RAS,还包括其他复杂途径;因此,RAS 阻断剂和抗氧化剂、抗炎制剂联合使用也许会产生更好的效果,但是具体的药效还需通过更多临床研究来验证。

氧化应激相关因子治疗 DN 是近来学者们研究的热点。有研究表明,毛蕊异黄酮可促进 SIRT-3/SOD2 的表达,通过调节 SIRT-3/SOD2 通路,增强其抗氧化作用和对肾小管上皮细胞的氧化应激保护作用[40]。另有研究表明,螺旋糖苷可使细胞乳酸脱氢酶和天门冬氨酸氨基转移酶增加,从而提高过氧化物酶和过氧化氢酶活性,对细胞氧化应激和细胞损伤均有保护作用[41]。

2.4 抗炎治疗

炎症机制在 DN 的发展中起到了重要的作用。导致炎症发生的因素主要包括趋化因子、促炎细胞因子、黏附因子和生长调节因子等。因此,DN 炎症的发展可以看成是复杂的免疫反应整合。DN 持续性的炎症会对肾产生更大的损伤,严重时还会伴有进行性纤维化,

最终导致终末期肾病[42]。纤维化因子 TGF-β 在 DN 的免疫调节、炎症反应、细胞生长与分化等方面发挥重要作用,若能减少纤维细胞浸润,则能达到保护肾的目的。有体外研究证实,抗 TGF-β 抗体在治疗 DN 中有明确的疗效,在糖尿病大鼠模型中,抗 TGF-β 单克隆抗体 1D11 与血管紧张素转换酶抑制剂联合使用,可减少肾小管间质扩张[43]。近年来关于阻止 AGEs 形成的药物研究也较热门,研究发现在糖尿病大鼠模型和 DN 患者的系膜细胞中均有 RAGE 表达,AGEs 与 RAGE 通过受体依赖途径促进氧化应激,从而导致炎症细胞因子产生,若在糖尿病小鼠中阻断这些相互作用则可降低 TNF-α 和 IL-6等炎症细胞因子的表达[44]。

2.5 中医药治疗

近年来,不少学者对 DN 的中医药疗法进行了深入研究。中医认为 DN 的发生与饮食、休息、先天禀赋不足等有关[45]。从近年来中药治疗 DN 的研究进展可以发现,中药能够减缓 DN 的发展,其中包括单味中药(黄芪、大黄、银杏叶等)、中药提取物(黄芪多糖、葛根素、川芎嗪等)和复方中药(六味地黄丸、当归补血汤、真武汤等)[46]。中药可以通过提高患者自身免疫力、减弱氧化应激反应、抑制细胞凋亡、抑制促炎细胞因子等多种途径来治疗 DN,且中药方剂有安全可靠、剂量加减灵活等优点,非常适合需要长期服药的 DN 患者。在 DN 发展的不同阶段,其发病机制也不同,故中医治疗方案也有所不同,总结多数中药方剂发现,DN 早期治疗一般使用益气养血补肾物;DN 中期治疗使用芪绒补肾汤可提高治疗效率;DN 三期治疗使用自拟降糖补肾汤可显著减少蛋白尿[47]。目前有经方加减治疗 DN 的方法,刘春燕等[48]发现金匮肾气汤可通过 JNK1/Bcl-2 信号途径减少足细胞凋亡,延缓 DN 的进展。以上数据都提示中医药治疗 DN 具有较高的可行性,而随着中医和西医对 DN 的研究不断深入,临床也开始研究二者结合的方案,通过中西医结合的方式使其达到协同作用,让 DN 患者得到更好的治疗。目前已有研究证实,中成药(槐杞黄颗粒)联合常规治疗能抑制炎症反应,减轻氧化应激,降低早期 DN 患者尿蛋白水平[49]。

3 结语

DN 是糖尿病最常见的并发症,代谢紊乱、遗传因素、氧化应激、炎症机制等都有可能导致 DN 的发生,且通常是多种病因相互作用。虽然目前 DN 不能被完全治愈,更没有治疗的特效药,但只要采取积极的综合治疗措施,包括调整生活习惯、控制糖脂代谢、控制血压、抗氧化、抗炎等,都能够起到延缓肾损伤的作用。在治疗的同时也要针对不同人群、不同身体状况、不同病因制订最佳的个性化治疗方案改善 DN 患者的生活质量。

目前新型的降糖药物类别多样,机制多样,为多数 DN 患者展现了美好前景。希望以后可以针对更多 DN 发病机制提出靶向目标,找到靶向药物,争取在不久的将来,治疗 DN 的药物不仅仅局限于“治标不治本”。

[参考文献]

[1] Natesan V, Kim SJ. Diabetic nephropathy: a review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management [J]. Biomol Ther (Seoul),2021,29(4):365-372. doi:10.4062/BIOMOLTHER.2020.204.

[2] 毕顺昌. 辛伐他汀联合非诺贝特在糖尿病肾病合并高血脂症治疗中的应用[J]. 中国医药指南,2017,15(5):103-104.

[3] Xu JL, Gan XX, Ni J, et al. SND p102 promotes extracellular matrix accumulation and cell proliferation in rat glomerular mesangial cells via the AT1R/ERK/Smad3 pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(9):1513-1521. doi:10.1038/aps.2017.184.

[4] Chen Y, Chen J, Jiang M, et al. Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling[J]. Life Sci,2020,252:117653. doi:10.1016/j.lfs.2020.117653.

[5] 肖艳华,何笑云,韩 晴,等. 糖尿病肾病足细胞胰岛素抵抗相关机制的研究进展[J]. 实用医学杂志,2017,33(4):666-668. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.04.047.

[6] Rogacka D. Insulin resistance in glomerular podocytes: potential mechanisms of induction[J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 710: 109005. doi:10.1016/j.abb.2021.109005.

[7] 张馨元,米 焱. 足细胞损伤与糖尿病肾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(2):161-165. doi:10.3969/j.issn.1006-298X.2019.02.014.

[8] Horita S, Nakamura M, Suzuki M, et al. The role of renal proximal tubule transport in the regulation of blood pressure[J]. Kidney Res Clin Pract,2017,36(1):12-21. doi:10.23876/j.krcp.2017.36.1.12.

[9] Zhang P, Gao J, Pu C, et al. ApoM/-HDLC and apoM/apoA-I ratios are indicators of diabetic nephropathy in healthy controls and type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Chim Acta, 2017, 466: 31-37. doi:10.1016/j.cca.2017.01.006.

[10] 朱 虹,曹 丹,朱大龙. pentraxin3 蛋白与糖尿病肾病相关研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(4):299-301. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.04.013.

[11] Yin W, Jiang Y, Xu S, et al. Protein kinase C and protein kinase A are involved in the protection of recombinant human glucagon-like peptide-1 on glomeruli and tubules in diabetic rats[J]. J Diabetes Investig, 2019,10(3):613-625. doi:10.1111/jdi.12956.

[12] 胡 承. 糖尿病肾病遗传机制研究现状与研究策略[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(3):207-210. doi:10.19538/j.nk2017030107.

[13] 刘红艳,乔玉峰,薛福平. 干预氧化应激通路靶向治疗糖尿病肾病的新进展[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(17):2174-2176. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2020.17.026.

[14] 张耀东,沈 罡. 糖尿病肾病遗传易感性的研究进展[J]. 实用医药杂志,2018,35(1):81-84. doi:10.14172/j.issn1671-4008.2018.01.033.

[15] Wu J, Jiang C, Hua Y, et al. Association between polymorphisms of cytokine genes and diabetic nephropathy: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pract,2021,75(11):e14634.

doi:10.1111/ijcp.14634.
[16] 韩利民,张 吉,赵海龙.糖尿病肾病的发病机制、诊断及治疗研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(3):404-407.doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2021.03.012.
[17] 盛冬琴.Keap1-Nrf2/ARE 信号通路介导黄连素调节氧化应激改善小鼠糖尿病肾病[J].医学研究杂志,2017,46(8):176-180.doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.044.
[18] 李雅纯,方 敬,杨 帆,等.化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏和 AMPK/Nox4 信号通路的作用研究[J].中草药,2021,52(11):3278-3285.doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.015.
[19] 张尚维,李明星,赵 蕊,等.糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2020,34(8):634-640.doi:10.3867/j.issn.1000-3002.2020.08.011.
[20] 黄 力,葛永纯.免疫炎症与糖尿病肾病[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(3):247-251.doi:10.3969/j.issn.1006-298X.2019.03.011.
[21] Li K,Li Q.LINC00323 mediates the role of M1 macrophage polarization in diabetic nephropathy through PI3K/AKT signaling pathway[J].Hum Immunol,2021:S0198-8859(21)00209-3.doi:10.1016/j.humimm.2021.08.010.
[22] Landis RC,Quimby KR,Greenidge AR.M1/M2 macrophages in diabetic nephropathy:Nrf2/HO-1 as therapeutic targets[J].Curr Pharm Des,2018,24(20):2241-2249.doi:10.2174/1381612824666180716163845.
[23] Calle P,Hotter G.Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J].Int J Mol Sci,2020,21(8):2806.doi:10.3390/ijms21082806.
[24] A/L B Vasanth Rao VR,Tan SH,Candasamy M,et al.Diabetic nephropathy:an update on pathogenesis and drug development[J].Diabetes Metab Syndr,2019,13(1):754-762.doi:10.1016/j.dsx.2018.11.054.
[25] Isaka Y.Targeting TGF-β signaling in kidney fibrosis[J].Int J Mol Sci,2018,19(9):2532.doi:10.3390/ijms19092532.
[26] Kim YG,Kim SM,Kim KP,et al.The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney[J].Cells,2019,8(11):1389.doi:10.3390/cells8111389.
[27] Chikoti S,Mahwish UN,Raju SB,et al.Gender bias in the genetic vulnerability towards type 2 diabetes and diabetic nephropathy:role of forkhead box protein3 transcription factor gene variants[J].Gene,2021,774:145426.doi:10.1016/j.gene.2021.145426.
[28] 秦铭健.他汀类药物在早期糖尿病肾病治疗中的应用疗效评价[J].中外医疗,2020,39(5):86-87.doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.05.086.
[29] 管 华.糖尿病肾病的临床治疗研究进展[J].中国社区医师,2020,36(9):7-9.doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2020.09.003.
[30] Ren X,Wang L,Han C,et al.Retrospective analysis of safety profile of high-dose concurrent chemoradiotherapy for patients with oesophageal spuamous cell carcinoma[J].Radiother Oncol,2018,129(2):293-299.doi:10.1016/j.radonc.2018.09.006.
[31] Mosenzon O,Leibowitz G,Bhatt DL,et al.Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial[J].Diabetes Care,2017,40(1):69-76.doi:10.2337/dc16-0621.
[32] 罗雪婷,肖厚勤,朱丹琦.SGLT-2 抑制剂联合 RAASi 治疗糖尿病肾病的研究进展[J].糖尿病新世界,2020,23(21):194-198.doi:10.16658/j.cnki.1672-4062.2020.21.194.
[33] Han E,Shin E,Kim G,et al.Combining SGLT2 inhibition with a thiazolidinedione additively attenuate the very early phase of diabetic nephropathy progression in type 2 diabetes mellitus[J].Front Endocrinol(Lausanne),2018,9:412.doi:10.3389/fendo.2018.00412.
[34] Schinzari F,Cardillo C.Intricacies of the endothelin system in human obesity:role in the development of complications and potential as a therapeutic target[J].Can J Physiol Pharmacol,2020,98(9):563-569.doi:10.1139/cjpp-2019-0651.
[35] Anguiano L,Riera M,Pascual J,et al.Endothelin blockade in diabetic kidney disease[J].J Clin Med,2015,4(6):1171-1192.doi:10.3390/jcm4061171.
[36] Egido J,Rojas-Rivera J,Mas S,et al.Atrasentan for the treatment of diabetic nephropathy[J].Expert Opin Investig Drugs,2017,26(6):741-750.doi:10.1080/13543784.2017.1325872.
[37] Chiu CJ,Rabbani N,Rowan S,et al.Studies of advanced glycation end products and oxidation biomarkers for type 2 diabetes[J].Biofactors,2018,44(3):281-288.doi:10.1002/biof.1423.
[38] 吴丽娜,秦贵军.糖尿病肾病的抗氧化治疗[J].中华糖尿病杂志,2020,12(10):842-845.doi:10.3760/cma.j.cn115791-20200722-00455.
[39] Jiang RF,Ge J,Zhao JR,et al.The protective effects of calycosin against diabetic nephropathy through Sirt3/SOD2/caspase-3 signaling pathway:in vitro[J].Arabian J Chem,2021,14(3):102988.doi:10.1016/j.arabjc.2021.102988.
[40] Liu H,Zhang Z,Zhang L,et al.Spiraeoside protects human cardiomyocytes against high glucose-induced injury,oxidative stress,and apoptosis by activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J].J Biochem Mol Toxicol,2020,34(10):e22548.doi:10.1002/jbt.22548.
[41] Yang X,Luo W,Li L,et al.CDK9 inhibition improves diabetic nephropathy by reducing inflammation in the kidneys[J].Toxicol Appl Pharmacol,2021,416:115465.doi:10.1016/j.taap.2021.115465.
[42] Peng X,Xiao Z,Zhang J,et al.IL-17A produced by both γδ T and Th17 cells promotes renal fibrosis via RANTES-mediated leukocyte infiltration after renal obstruction[J].J Pathol,2015,235(1):79-89.doi:10.1002/path.4430.
[43] Herrera M,Söderberg M,Sabirsh A,et al.Inhibition of T-cell activation by the CTLA4-Fc abatacept is sufficient to ameliorate proteinuric kidney disease[J].Am J Physiol Renal Physiol,2017,312(4):F748-F759.doi:10.1152/ajprenal.00179.2016.
[44] 李 菲,王秋虹,魏军平.中医药治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J].医学综述,2020,26(17):3471-3475.doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.17.027.
[45] 王永胜,杨丽霞,程 涛,等.糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):200-207.doi:10.13422/j.cnki.syfjx.2018020200.
[46] 李 萍,韩 阳.糖尿病肾病的中医药干预机制及辨证论治思考[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(6):561-566.doi:10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.001
[47] 刘春燕,杨胜辉,朱 伟,等.金匮肾气汤对糖尿病肾病小鼠足细胞凋亡信号的影响[J].中国药理学通报,2019,35(10):1466-1470.doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.10.024.
[48] 邓妍妍,金 莎,田少江,等.槐杞黄颗粒联合常规治疗对早期糖尿病肾病患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(3):636-640.doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.03.017.

(编辑:魏 源)