维普资讯 http://www.cqvip.com

糖尿病肾病. 氧化应激 综述. 病理生理

第24卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.3
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

334-336

氧化应激在糖尿病肾病中的作用

R587.2
R692.02

第二临床学院内分泌科 陈 秋* 综述 严钟德 审校

中图分类号 R587.1

近年来,氧化应激在生物体系中已成为一个非常活跃的研究领域。生理条件下,体内不断地产生活性氧代谢物并被细胞内外的抗氧化系统有效的清除。若自由基在体内产生过多和(或)清除减少,体内则会积聚。大量研究结果表明糖尿病情况下存在明显的氧化应激,近期更有证据显示,高糖诱导的氧化应激在糖尿病肾病(DN)的发生及发展过程中起重要作用。

1 高糖与氧化应激的产生

一系列的基础及临床研究均发现高糖状态下氧化应激产生增加。有研究显示[1],持续高血糖可引起膜脂质过氧化及膜渗透性升高,说明血糖升高与糖化及过氧化脂质的积聚有关。Fu等[2]的研究发现,糖尿病患者胶原中所含3种糖衍生的氧化产物即羧甲基赖氨酸(CML)、羧甲基羟赖氨酸(CMHl)和pentosidine,其含量均高于年龄相匹配的健康对照者。有学者报道,糖尿病患者血浆氧化低密度脂蛋白(oxLDL)及丙二醛(MDA)水平均高于正常对照者。另有研究显示,糖尿病患者红细胞谷胱甘肽(GSH)含量与糖化血红蛋白水平呈显著负相关,表明高血糖是引起氧化应激产生的重要因素[3]。

高糖引起氧化应激产生增加的确切原因尚不清楚,可能与下列因素有关[4-5]:Ⅰ.葡萄糖自身氧化作用增加,形成大量氧化中间产物并最终形成超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基(·OH)和过氧化氢(H_2O_2)。Ⅱ.蛋白质糖化作用增强。长期高血糖可使各种蛋白质发生糖基化,许多长寿蛋白如胶原蛋白随着糖化时间延长而不断糖化,形成糖化终末产物(AGE)堆积。在AGE形成过程中可以不断产生自由基;葡萄糖加合物及Amadori加合物亦可生成自由基。Ⅲ.多元醇途径激活。高糖可引起醛糖还原酶(AR)和山梨醇脱氢酶(SDH)活性增加,一方面导致细胞内山梨醇及果糖浓度增高,引起细胞水肿和损伤;另一方面使NADPH/NADP$^+$的比值下降,从而导致超氧阴离子的产生。Ⅳ.抗氧化系统清除能力减弱。正常情况下,机体可利用酶和抗氧化剂通过化学反应达到清除组织内自由基的作用,如通过超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽氧化酶(GSH-px)及触酶而分别清除O_2^-和H_2O_2。糖尿病情况下,机体内抗氧化物质如SOD活性降低,GSH、VitE、VitC等血浓度下降,则明显削弱了机体清除自由基的能力。

2 氧化应激对肾脏的病理作用

肾脏是对氧化应激反应比较敏感的组织器官。有研究显示[6],微摩尔浓度的H_2O_2即可直接引起肾小球的损害,主要表现在肾小球选择通透性发生异常,且H_2O_2的这些毒性作用可被铁螯合剂所减弱。H_2O_2除引起肾小球通透性发生改变外,还可导致肾血流动力学的异常,这主要是由于活性氧自由基通过影响一些自体活性物质如cAMP、NO等的生成而引起系膜及出、入球小动脉的舒缩功能紊乱,从而导致肾血流动力学改变。慢性肾功能不全时因残余肾单位代谢负担加重,耗氧量增加,故氧自由基产生增多。曾有学者[7]对部分切除肾的大鼠进行研究,术后3-4周予标准蛋白摄入,发现每个肾单位的耗氧量是增加的,虽然肾组织中的脂质过氧化物(LPO)没有明显改变,但尿中LPO产物的排泄是增加的,且残余肾单位的耗氧量与氧化应激的产生是呈显著正相关的。Gailit等[8]报道,体外培养的肾小管上皮细胞,在H_2O_2作用下,失去了与ECM结合的能力,表明氧化应激可引起肾小管上皮细胞表面整合素受体的生理分布改变和(或)受体功能减弱。Ienaga等[9]的研究显示,慢性肾衰患者5-羟肌酐(肌酐的氧化代谢产

* 男,1969-10出生,硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

物)的排泄较正常人是显著增高的,5－羟肌酐/肌酐比值与慢性肾衰的严重程度呈显著正相关,说明慢性肾衰患者体内有5－羟肌酐的大量产生以及在慢性肾衰复杂的病理生理改变中,氧化应激可能起重要作用。

3 氧化应激与糖尿病肾病

3.1 氧化应激与糖尿病肾损害 研究发现,体外培养的肾基质细胞,在高糖作用下,细胞增殖受到抑制,ECM成分的合成增加,同时测培养液中氧化物的含量增加,且这种基质成分的增加与DN的病理改变相一致。Kakkar等[10]的研究显示,大鼠经STZ诱导后1周MDA即明显增加,而肾SOD的降低发生在6周后,组织学检查发现结构改变大约在6周左右,表明氧化应激在糖尿病早期即可发生,糖尿病早期肾脏对氧化应激的高度敏感性可能是DN发生和发展的一个重要因素。有学者发现,离体的鼠肾小球在葡萄糖的作用下,LPO的产生呈现剂量依赖性增加,肾小球在高糖介质内暴露一小时后LPO即明显增加,并维持48h,表明在高糖状态下LPO是持续生成的[11]。曾有学者用VitE-、SOD等抗氧化剂可部分抑制高糖对肾脏基质细胞的作用,推测高糖可能使细胞内的氧化压力增加,促使细胞内的转化生长因子－β基因表达与合成增加,而转化生长因子－β则抑制细胞增殖,促进胶原等基质成分合成增加。有报道大鼠经STZ诱导3周后发现,血浆LPO及尿素氮水平增加并出现显性蛋白尿。另外,在离体的STZ大鼠肾小球降解H_2O_2的能力大大降低。

近来研究表明氧自由基产生过多对糖尿病肾小管病变起重要作用。研究证实,具有微量白蛋白尿的糖尿病大鼠血浆及尿中LPO水平是明显升高的,并发现近端肾小管LPO是增加的,而在肾小球无显著改变。Ha等[12]利用微穿刺技术发现近端肾小管对白蛋白重吸收是降低的,而肾小球滤过率没有明显改变,由此推测近端肾小管LPO的升高可能是引起近端肾小管重吸收白蛋白减少及白蛋白排泄增加的重要机制。Yaqoob等[13-14]的研究表明,1型糖尿病患者内皮机能障碍、氧化损伤及肾小管损伤可能先于微量白蛋白尿而出现,由此推测内皮机能障碍可能首先影响肾小管周围的毛细血管。已有证据显示高糖引起的自由基产生增多是导致内皮机能障碍的重要原因。说明氧化应激对糖尿病肾小管病变的发生起着关键作用。

3.2 氧化应激在DN发生和发展中的作用机制

3.2.1 糖尿病时血糖增高,蛋白质的非酶促糖基化作用增强,葡萄糖与蛋白质的氨基作用形成果糖胺,在生理条件下,果糖胺缓慢自身氧化产生自由基及中间物,而自由基与胶原等蛋白分子间的交联及棕色变有关。棕色变的蛋白质可以捕获白蛋白及免疫球蛋白G(IgG)等,使其沉积在肾基底膜。通过相继的糖基化和氧化反应形成的Maillard反应产物如CML、pentosidine,可在组织的胶原中沉积。这可能在DN的发生和发展中起重要作用。

3.2.2 肾小球毛细血管基底膜磷脂在氧自由基攻击下发生脂质过氧化,可使肾小球通透性增加,从而使血浆蛋白易于通过内皮细胞而沉积于肾小球基底膜,致基底膜增厚。红细胞膜脂质过氧化可使其对肾小球内皮细胞粘附性增强及变形能力降低。另外,由于糖原及铁在肾小管上皮细胞堆积可引起氧自由基增多,导致磷脂过氧化,破坏细胞膜结构,膜通透性增加,细胞失去极性而功能受损。从而有利于DN的发生与发展。

3.2.3 LPO可抑制环氧合酶的活性,促进血栓素(TXA_2)合成,减少前列腺素(PGI_2)合成,LPO尚可抑制抗凝血酶Ⅲ的活性致血液高凝。糖尿病患者GSH－px活性降低,可能是糖尿病病人TXA_2合成增加的原因。已证实糖尿病高凝状态是引起DN的重要因素之一。

3.2.4 氧自由基增加或抗氧化酶活性改变导致血小板活性亢进。激活的血小板可释放吁素酶,使肾小球血管内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素(HSP)分解,使HSP数量减少,从而致阴离子屏障作用减弱,增加肾小球的通透性。活化的血小板可释放PAF、血小板衍生生长因子(PDGF)等活性物质,PAF可使人的内皮细胞骨架蛋白分子构型发生改变,结果导致细胞间隙增大,通透性升高。PDGF能促进肾间质细胞生长及ECM积聚,致

维普资讯 http://www.cqvip.com

使肾基底膜增厚,从而有助于DN发病与进展。

3.2.5 许多研究表明,糖尿病时NO代谢异常所致内皮源性舒张功能紊乱与DN有关。糖尿病早期内皮细胞O_2^-产生增多致细胞内钙离子释放、内流增多,从而激活cNOS导致NO形成增多,这可能参与了DN早期肾小球高滤过的机制。随糖尿病病程进展,作为NO灭活和清除剂的自由基产生不断增加,NO表现为被削弱的趋势,从而加重肾小球系膜基质增生和基底膜增厚,使肾小球血管壁结构和功能的改变加剧,有利于DN的发展。

3.2.6 肾脏是SOD含量较高的组织之一,糖尿病情况下,高血糖引起细胞外SOD肝素结合区非酶糖基化而使肾血管细胞外基质SOD含量降低。此外,蛋白糖基化后超氧阴离子产生增多,从而干扰了肾小动脉中SOD、超氧及NO的平衡,这可能对DN的发病起重要作用[15]。SOD是否有可能通过清除超氧,调节NO水平而对DN的发生和发展起关键作用,还有待进一步研究。

4 抗氧化治疗的作用及其应用前景

4.1 **控制代谢紊乱** 已明确高血糖是引起氧化应激产生增加的重要机制,因此代谢控制可以减少氧自由基的生成,从而防止或减慢DN的发生及发展。有学者[16]采用达美康对糖尿病患者进行了长达6个月的前瞻性研究发现,与优降糖相比,达美康可明显降低糖尿病患者血浆LPO水平,提高红细胞SOD活性,稳定血浆垒基水平。Cominacini等[17]在对健康自愿者体内外的研究显示,Troglitazone(一种口服降糖药)可增强LDL对氧化损害的抵抗性。最近他们对29例2型糖尿病患者进行随机对照研究发现,患者服用Troglitazone8周后,LDL对氧化的抵抗性增加了23%;服药8周后血浆oxLDL水平较服药前显著下降,且继续用药oxLDL可逐渐降至正常水平。

4.2 **非酶糖化抑制剂—氨基胍** 氨基胍主要用以抑制Maillard晚期反应阶段蛋白交联及棕色产物生成。脂类物质的糖基化作用伴有脂肪酸的氧化,氨基胍不仅可以抑制脂类—AGE的形成,还能通过与氧化中间产物直接发生反应而抑制脂肪酸氧化。研究显示,氨基胍能与脂质过氧化反应生成的活性醛基结合,抑制大部分LDL蛋白氧化改变;增加吞噬和清除其受体摄取的LDL,并可直接抑制或干扰MDA产物形成。

4.3 **醛糖还原酶抑制剂** 近年来研究证实,醛糖还原酶抑制剂(如sorbinil)可减少糖尿病患者尿微量白蛋白的排泄,抑制糖尿病鼠胶原糖化荧光产物生成,亦可抑制LPO的生成。其作用可能与醛糖还原酶抑制剂阻断多元醇通路,减少NADPH及ATP消耗,提高机体抗氧化防御系统有关。

4.4 **血管紧张素转换酶抑制剂** 许多基础及临床研究均显示,血管紧张素转换酶抑制剂如卡托普利可减少尿白蛋白及LPO的排泄。其作用可能与转换酶抑制剂抗氧自由基的效应有关。Ha等[18]的研究显示,STZ糖尿病大鼠经予依那普利治疗4周后发现,与治疗前比较,尿白蛋白及LPO的排泄显著减少,血浆LPO水平显著下降,但对血糖无明显影响,且其作用与卡托普利的治疗效果相似。

4.5 **其它** 象维生素类如VitE、VitC等,羟自由基清除剂如山梨醇,二甲硫脲等均有明显的抗氧化作用。此外,饮食及生活习惯的改变如多食蔬菜水果,戒烟等都将有利于延缓DN的发展。

参考文献

1.Kristal BS, et al.J Gerontol1992,47.B107
2.Fu MX,et al. Diabetes1992; 41(Suppl):42
3. Jain SK, et al .Metabolism1994; 43:306
4. Yu PH ,et al. Diabetes1993; 42:594
5. Giugliano D, et al. Diabetes Care1996; 19:257
6.Yoshioka T, et al. J Am Soc Nephrol1991,2:902
7.Nath KA, et al. Am J Physiol 1990; 258:F1354
8.Gailit J, et al. Am J Physiol 1993; 264:F149
9.Ienaga K, et al. Kindney Int1994; 46(suppl47):S22
10.Kakkar R,etal.Life Sci1997; 60:667
11.Trachiman H, et al.Biochem Biophys Res Commun1993; 191:759
12.Ha H, et al. Physiologist1991; 34.249
13.Yaqoob M, et al. Clin Sci1993; 85: 557
14.Yaqoob M, et al.QJM1994; 87:601
15.Graier WF, et al. Diabetes1996, 45:1386
16.Diamond JR. Kidney Int1991; 39(Suppl 31):915
17.Cominacini L, etal.Diabetes1998; 47:130
18.Ha H, et al. Yonsei Med J1992; 33:217

(收稿日期 1998—10—26)