

近年来研究也注意到糖尿病患者尿转铁蛋白, *N*-乙酰-*D* 氨基葡萄糖苷酶, 视黄醇结合蛋白, 转化生长因子 β , IV 型胶原, β_2 微球蛋白等的排泄率也有增加, 但目前缺乏长期随访研究结果, 无法判断其预测价值, 尚不能成为糖尿病肾病的诊断指标。

参考文献

- 1 潘长玉, 陆菊明, 田慧, 等. 2 型糖尿病患者初诊时血管并发症患病率的调查分析. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13: 201-205.

- 2 陆菊明, 潘长玉, 田慧, 等. 糖耐量低减患者尿白蛋白排出率观察. 中国糖尿病杂志, 1995, 3: 210-213.
- 3 American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1): S94-S98.
- 4 Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 1999, 341: 1127-1133.
- 5 Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2002, 346: 1145-1151.

(收稿日期: 2003-01-24)

(本文编辑 李梯生)

糖尿病肾病发病机制的几个关键

林善钺

糖尿病发生率在我国不断上升, 由糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 所诱致的慢性肾衰也越来越成为造成慢性肾衰的重要原因之一。有关 DN 的发病机制作者既往在多种杂志上已屡有专述^[1-6], 本文仅就近来的几个新的认识作一介绍。

1 肾小球血流动力学异常与 DN^[2,4]

按照 Mogensen 分类, DN 可分为 5 期。DN 的最早即 I 期, 是以肾小球高灌注为特点。在由链佐星所导致的糖尿病模型中, 肾小球高灌注状态几乎与血糖过高平行出现, 显示与糖代谢异常的密切关系。

正常情况下肾小球血流动力学, 特别是肾小球内跨毛细血管膜压力 (glomerular capillary pressure, P_{GC}) 保持在一个相当恒定的水平, 其数值大约为正常血压的 2/3。虽然收缩期血压可以在 70~160 mmHg (1 mmHg = 0.1333 kPa) 范围波动, 但 P_{GC} 基本相同。保持 P_{GC} 的恒定是由一系列十分复杂机制协同作用而完成, 目前认为最少有 3 大机制: ① 收缩或舒张血管平滑肌的血管活性物质对出入球小动脉综合作用; 肾小球出、入球小动脉管壁上平滑肌细胞含有多种受体, 可以感受多种血管活性物质的作用,

从而导致收缩或舒张的结果。可以使入球小动脉收缩的有去甲肾上腺素、血管紧张素、腺苷、环磷腺苷 (cAMP)、血栓素等, 而使其舒张的则又有钠素、一氧化氮、前列腺素 E、乙酰胆碱、环磷鸟苷 (cGMP) 等; 对于出球小动脉则也有许多血管活性物质对其收缩或舒张起作用。一部分血管活性物质主要选择性地对入球小动脉的作用, 例如去甲肾上腺素, 因此, 当其过分作用时, 可以导致肾血浆流量明显下降, 而另一些血管活性物质虽然对出入球小动脉均有作用, 但对出入球小动脉的作用程度不尽相同。例如血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), 即是典型例子。Ang II, 虽然可以对出入球小动脉均有收缩作用, 但对出球小动脉的作用大于入球小动脉, 所以其水平提高后, 虽然入球小动脉收缩使肾血浆流量减少, 但因为出球小动脉的更大收缩肾小球内跨毛细血管压仍然提高, 从而保证了滤过作用。更重要的是这些作用于入球小动脉的血管活性物质都与全身血流动力学改变情况密切相关, 因此实际上它们的作用情况, 也能按循环动力学改变的要求而调节。② 肾小管、肾小球反馈 (tubuloglomerular feedback, TGF): TGF 是维持肾脏血流动力学的另一个重要因素。它是指通过流达肾小管管腔中的滤过液量和成分改变以后, 而激发对肾小球入球小动脉的收缩、舒张程度的控制, 进而改变滤过压的情况。参与 TGF 调节的部位主要是滤过液在近端肾小管重吸收后造成能量代谢的改变, 进而产生的某些代谢产物 (例如腺苷酸) 以及流经亨氏袢上升支终末端的

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院

作者简介: 林善钺, 男, 终身教授, 国际肾脏病学会理事, 中华肾脏病杂志总编辑

通讯作者: 林善钺, 电话: 021-62268509; E-mail: shanyan-lin@shmu.edu.cn

滤过液对致密斑部位的刺激改变,而诱发的一系列在该部位所产生的神经、体液改变,终于对肾小球入球小动脉收缩,舒张程度的影响。正常 TGF 的反应也是保证全身体液平衡的重要机制,但在同等刺激下,如果 TGF 反应过强,则可以使入球小动脉过度收缩;相反, TGF 反应过低,则入球小动脉收缩不足,造成经常过高滤过状态。③ 肾脏髓质间质压力使该部压力改变可以直接影响入球小动脉阻力,通常是间质血流增加,可以反射性地减少该地区阻力使滤过增加;相反若增加阻力,则滤过减少。

现已明确,在糖尿病发生早期,就出现的肾小球灌注过多的情况是由许多机制参与的^[8]。已经比较明确的有^[11]:心钠素水平过高;早期蛋白糖基化产物的作用;蛋白激酶 C 的活力过高;诱生型一氧化氮合酶表达过高等。目前有更多证据证明,除血管活性物质对出入球小动脉作用改变之外,肾小管-肾小球反馈机制失常,以及肾髓质间质压力改变等,可能是糖尿病肾病高灌注的更主要原因。近来明确致密斑处有特殊一氧化氮合酶(NOS),它对控制 TGF 起重要作用。有不少实验结果提示, DN 时在致密斑部位 NOS 代谢障碍参与高滤过。同样, DN 时因多种原因所致的调节肾脏髓质间质压力的血管活性物质代谢障碍,包括 Ang II、NOS、内皮素、多巴胺等也是导致该机制参与的原因。过高 P_{GC}可以直接对肾小球血管毛细血管的作用,导致血管损伤。另一方面,又可促使蛋白尿的生成。目前已明确蛋白尿在肾小管重吸收作用可以激发许多与炎症相关的基因,包括内皮素、化学趋化因子等,同时在间质分解后产生的氨可以吸附补体,从而形成可以攻击小管间质细胞的复合物,例如 C5-9b。再者蛋白尿中的一些成分,如脂蛋白,转铁蛋白等则可以促使超氧化物形成,它们综合作用结果可使病变从肾小球延续到小管间质。由于正常肾小球毛细血管压力较循环血压远为低,因此在入球小动脉阻力过低情况下,即使对全身而言该水平的血压不是太高,也同样可以造成不良后果;正是这种原因,在糖尿病有肾脏损害之时,合并高血压对肾脏所造成的后果往往特别严重;正是如此,为预防这种病变的影响,对 DN 病人的降低血压要求也更特别严格。

2 局部肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 兴奋与 DN^[9,13]

一般的 2 型 DN, 循环 RAS 检查并不特别兴奋。但应用直接测定(检查肾组织淋巴液中 RAS 各成

分),免疫组化,或肾组织血管紧张素受体结合等方法,都提示本病中肾脏局部 RAS 处在过度兴奋状态。已经明确肾内的局部 RAS,是负责肾脏血流动力学调节的主要机制。另外,它又是参与肾脏组织在病理状态下导致增生、肥大,特别是细胞外基质增生的关键。造成这种过度兴奋的原因是很多方面的,入球小动脉扩张所导致压力感受器兴奋,过多滤液对致密斑的过度刺激都可使肾素分泌过多。长期血糖过高造成 RAS 各成分蛋白结构的糖基化,致使该系统本身的各成分反馈失常(例如尽管有许多 Ang II,但却不能对血管紧张素 II 转换酶有效抑制);目前更有证据证明由种种原因所造成的氧化应激也是兴奋 RAS 的部分原因。过度兴奋的 RAS 产生的过多 Ang II 加剧了肾脏血流动力学的异常,同时又增加 P_{GC},加剧蛋白尿形成,再者还可以通过作用于肾脏各种组成成分,刺激多种导致细胞外基质形成、凝血纤溶障碍、化学趋化因子的激活,同时又可以通过分布在对局部单核、巨噬细胞上 AT1 受体的作用,激起更多的趋炎性介质分泌,细胞表型改变,细胞周期障碍等,这些众多的机制都是促使 DN 病变的发生、发展的重要原因。正因为局部 RAS 系统过度兴奋在 DN 发病中有如此重要意义,因此在 DN 治疗降压措施中,使用阻断 RAS 的药物,包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂等,有特别重要意义,而这些药物的应用所获得的特殊效果,也已在近年来众多的临床试验中得到证实。

3 转化生长因子 β (transforming growth factors, type beta, TGF β) 的过度表达^[7]

TGF β 是参与细胞组织许多正常重要功能的一种细胞因子。在肾脏中,特别是在糖尿病时, TGF β 却又是促进肾脏各部位细胞外基质积聚、纤维化形成的重要细胞因子。Ang II、高糖直接可以为促进 TGF β 大量表达。在 AT1 受体基因打靶的动物实验中证实, Ang II 对 TGF β 的作用是直接通过兴奋 AT1 受体而致,同时刺激后 TGF β 表达过高则又是造成一些胶原例如 IV 型胶原表达过高的直接效果。在糖尿病肾病时,除因过度兴奋的 RAS 使 Ang II 产生过多以外,异常葡萄糖代谢也是重要原因。葡萄糖代谢异常使山梨醇在肾脏细胞中积聚过多,醛糖还原酶活力也过高,两者可以造成渗透压过高,随之造成氧化应激形成^[12]。过多的山梨醇在肾内转化为果糖,又极大地催化非酶糖基化产物的生成。最后都可通过对丝裂原活化磷酸激酶(mitogenic acti-

vated protein kinase, MAPK) 以及二酯酰甘油、蛋白激酶 C 等许多信号传递通路, 进一步促使 TGF β 的生成。正因为 TGF β 在 DN 中的重要意义, 因此不少人认为尿中 TGF β 的水平的改变特别是动态的变化, 比单纯测定血肌酐更能反映 DN 肾脏损害进展情况标志。

4 青春发育期对 DN 发生发展的影响^[10,11]

长期临床观察证实糖尿病患者, 肾脏损害很少发生在发育前期。即使是 1 型糖尿病也是如此。相反在发育期则常常可见到肾脏损害急速出现。目前认为导致这种情况的原因是: 发育期血压容易上升, Na/Li 逆向转运高度活跃, 后者为造成本病血压过高和细胞增生的重要机制。另外血糖在青春期内, 由于众多生长发育激素的大量分泌又不容易控制, 因此蛋白非酶糖基化反应更快进行, 且程度更重, 对肾脏的影响则更容易。生长激素 (growth hormone, GH), 以及 GH、胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-I) 轴在青春早期特别活跃, 后者容易促进肾小球、小管有关细胞的肥大。最近又有人观察到雌三醇受体与 NO 合成酶有相似结构, 青春早期雌激素水平的快速增高, 可能通过刺激 NO 合成酶, 产生过多 NO 使异常血流动力学改变加剧。也有实验发现除雌激素外, 雄激素也可以刺激蛋白激酶 C, 后者则可能通过其受体, 特别是 β 型受体的刺激, 导致基底膜通透性增加, 形成蛋白尿。有关青春发育期各种生长激素等与 DN 发生的关系正越来越为人们所注意。

当然, 除上述机制以外, 既往许多已明确机制, 例如反应性氧代谢产物的生成, 其他细胞因子、生长因子的参与 (例如血小板生长因子, 碱性成纤维细胞生长因子等), 加上有众多易导致 DN 形成的遗传背景存在, 也都是 DN 发生的重要必须条件, 此处不予赘述。

参考文献

- 1 林善铎. 继发性肾小球疾病诊治中的几个重要问题. 中国实用内科杂志, 2002, 22: 513-514.
- 2 林善铎. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. 中华内科杂志, 2001, 40: 782-783.
- 3 林善铎. 糖尿病肾病研究的几个关键. 中华肾脏病杂志, 2000, 16: 69-70.
- 4 林善铎. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. 引进国外医药技术与设备, 1999, 5: 10-15.
- 5 林善铎. 重视糖尿病肾脏病变的诊断与治疗. 中华内分泌杂志, 1998, 14: 65-67.
- 6 Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int, 1999, 56: 393-405.
- 7 Ketteler M, Noble NA, Border WA. Transforming growth factor- β and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. Annu Rev Physiol, 1995, 57: 279-295.
- 8 Miller JA. Impact of hyperglycemia on the renin angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 1778-1785.
- 9 Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 2382-2391.
- 10 Gleizes PE, Munger JS, Nunes I, et al. TGF-latency: biological significance and mechanisms of activation. Stem Cells, 1997, 15: 190-197.
- 11 Lane P. Diabetic kidney disease: impact of puberty. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 283: F589-F600.
- 12 Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. Pharmacol Rev, 1998, 50: 21-33.
- 13 Miller JA, Floras JS, Zinman B, et al. Abnormalities in the renal and vascular responses to LBNP in humans with early diabetes. Am J Physiol, 1994, 266: R442-R450.

(收稿日期: 2002-11-04)

(本文编辑 李棉生)

糖尿病肾病的病理表现

谌贻璞

作者单位: 100029 北京, 北京中日友好医院肾脏病中心

作者简介: 谌贻璞, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师

通讯作者: 谌贻璞, 电话: 010-64221122-2266

糖尿病肾病, 又称糖尿病肾小球硬化症, 为糖尿病的常见微血管并发症, 1 型及 2 型糖尿病均可发生。该病主要病变在肾小球及肾脏微动脉, 肾小球出现以细胞外基质增多为主要特征的病理表现,