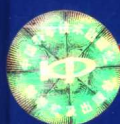
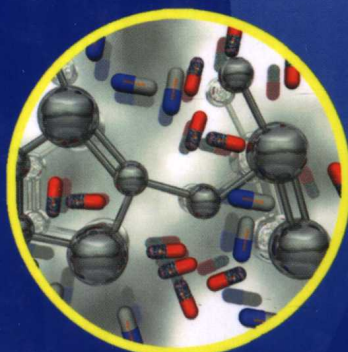


糖尿病肾病研究

TANGNIAOBING SHENBING YANJIU

彭万年 罗 仁 主编
吕仁和 范冠杰 主审



中国科学技术出版社

糖尿病肾病研究

彭万年 罗 仁 主编
吕仁和 范冠杰 主审

中国科学技术出版社

• 北 京 •

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病肾病研究/彭万年,罗仁主编. —北京:中国科学技术出版社,2006.10
ISBN 7-5046-1511-0

I. 糖... II. ①彭...②罗... III. 糖尿病—并发症—肾疾病—诊疗
IV. ①R587.2②R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 123822 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62103208 传真:010-62183872

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京国防印刷厂印刷

*

开本:787 毫米×1 092 毫米 1/16 印张:11.75 字数:286 千字

2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 次印刷

印数:1—1200 册 定价:66.00 元

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

《糖尿病肾病研究》

编委会

主 编 彭万年 罗 仁

副主编 (以姓氏笔画为序)

李保良	李赛美	朱章志	陈丽兰	宋爱军
周 英	封翠芸	钱炽江	戚沁园	雷作熹
蓝柳贵	蔡文就			

编 委 (以姓氏笔画为序)

万晓刚	王庆华	李保良	李咏梅	李赛美
刘 敏	朱章志	毕小丽	陈丽兰	陈春元
吴浩祥	何 敏	宋爱军	罗 仁	周 英
冼志红	欧秀娟	封翠芸	钱炽江	聂晓莉
戚沁园	彭万年	蒋琪媛	蓝柳贵	雷作熹
蔡文就	魏 东	魏 敏		

主 审 吕仁和 范冠杰

前 言

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, 简称 DN)是糖尿病临床常见的三大合并症之一。有资料显示,糖尿病病人进行肾活检,90%有肾脏病变,其治疗难度大,病死率高。其中死于肾功能衰竭者是非糖尿病病人的 17 倍,占 60%的死亡率。在 30 岁以前开始患糖尿病的患者中,死于肾功能衰竭者达 50%。现代医学认为,糖尿病病人一旦出现蛋白尿,病情将继续发展,无法逆转,3~5 年即可能发展到肾功能衰竭的阶段,最终可导致死亡。目前国内外还没有能治疗和延缓 DN 发展进程的理想药物。深入研究 DN 的发病机理及其病变进程,研究其防治方法,研制出能有效治疗 DN 及使其得以延缓发展的新型药物乃当务之急。

鉴于本病的特殊、高发、难治及其危害性,国内外众多的医学专家参与了对该病的研究工作。我们也在国家级重点学科的支持下,进行了多个重点研究课题的研究工作,特别是合力完成了广州市科技局关于糖尿病肾病的科技攻关课题,并取得了一定的成绩。为了求同存异,促进糖尿病肾病的研究,我们联合南方医科大学、广州中医药大学等学术机构和医疗单位的专家教授一起参与本书的编写。

本书主要介绍了糖尿病肾病的研究概况与发展趋势;糖尿病肾病的中西医发病机制;糖尿病肾病的诊断与治疗;糖尿病肾病的预防与护理;并介绍了糖尿病肾病的中西医结合诊治模式等。我们对糖尿病肾病的研究虽然取得了一些成绩,但很多方面还处于初步探索之中,本书旨在抛砖引玉,以期促进对糖尿病肾病更广泛而深入的研究,不断提高其诊治水平,造福于社会民众。

目 录

上 篇

第一章 糖尿病肾病研究概况与发展趋势·····	1
第一节 糖尿病肾病研究的古今概况·····	1
第二节 糖尿病肾病研究现状与发展趋势·····	2
第三节 研究方法、成果与展望·····	6
第二章 糖尿病肾病的发病机制·····	16
第一节 现代医学发病机制·····	16
一、环境因素·····	16
二、血流动力学异常·····	20
三、细胞因子·····	21
四、遗传因素·····	23
五、其他因素·····	24
第二节 中医学的病因病机·····	26
一、病因·····	26
二、病机·····	28

中 篇

第三章 糖尿病肾病的诊断与治疗·····	34
第一节 糖尿病肾病的诊断·····	34
一、糖尿病的诊断·····	34
二、糖尿病肾损害的临床诊断·····	35
三、糖尿病肾病肾外并发症的诊断·····	38
四、糖尿病肾病的分期·····	39
五、糖尿病肾病诊断小结·····	40
第二节 糖尿病肾病的一般治疗·····	40
一、基础治疗·····	40
二、降血糖治疗·····	42
三、降血压治疗·····	44
四、脂代谢异常的治疗·····	48
五、对肾病综合征的治疗·····	49
六、终末期肾替代疗法·····	50
第三节 糖尿病肾病的中医诊断与治疗·····	51

一、证候特征·····	51
二、中医诊断·····	52
三、鉴别诊断·····	52
四、辨证论治·····	53
第四节 其他治疗方法·····	60
一、中药单味药及其提取物治疗糖尿病肾病·····	60
二、专方及成药治疗糖尿病肾病·····	64
三、灌肠法治疗糖尿病肾病·····	68
四、针灸治疗糖尿病肾病·····	69
第五节 糖尿病肾病的中西医结合诊治模式·····	69
一、中西医结合的早期诊治模式·····	70
二、中西医结合的中期诊治模式·····	73
三、中西医结合的晚期诊治模式·····	75
第四章 糖尿病肾病诊治案例实录与辨析·····	79
第一节 加味真武汤治疗糖尿病肾病·····	79
第二节 真武汤和糖肾方颗粒治疗糖尿病肾病·····	79
第三节 真武汤治疗糖尿病肾病·····	80
第四节 苓桂术甘汤方治疗糖尿病肾病·····	81
第五节 五苓散治疗糖尿病肾病·····	82
第六节 附子汤治疗 1 型糖尿病肾病并发酮血证·····	82
第七节 真武汤与五苓散、四逆散合方治疗糖尿病肾病·····	83
第八节 真武汤及四逆散、四君子汤治疗肥胖型糖尿病肾病·····	85

下 篇

第五章 糖尿病肾病的预防与护理·····	86
第一节 糖尿病肾病的预防·····	86
一、糖尿病的预防·····	86
二、早发现早预防是关键·····	89
三、糖尿病肾病的预防·····	91
四、中医药在预防糖尿病肾病中的优势·····	97
五、预测医学的引入·····	98
第二节 糖尿病肾病的分期辨证施护·····	100
第六章 糖尿病肾病近期研究成果简介·····	103
第一节 实验研究成果选录·····	103
加味真武汤对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究·····	103
肾虚型糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄变化规律的研究·····	109
第二节 临床研究成果选录·····	110

加味真武汤治疗糖尿病肾病少阴证 60 例临床观察	110
参芪真武汤改善糖尿病肾病患者尿白蛋白的临床观察	114
第三节 药物开发成果选录	117
加味真武汤治疗糖尿病肾病少阴证开发研究简介	117
小四五颗粒治疗糖尿病肾病临床观察	119
小四五颗粒对糖尿病大鼠肾保护作用研究	120
小四五颗粒对糖尿病大鼠肾脏肾素—血管紧张素系统的影响	124
第七章 糖尿病肾病其他研究论文选编	128
第一节 加味真武汤治疗糖尿病肾病研究	128
第二节 糖尿病肾病诊断、鉴别诊断与防治简述	131
第三节 试述糖尿病肾病分期中医辨证论治	151
第四节 经方治疗糖尿病肾病的临证体会	156
第五节 糖尿病肾病中医辨证分型荟萃分析	159
第六节 加味真武汤治疗糖尿病肾病实例解读	162
第七节 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立	164
第八节 肾虚型 DN 与 ACE 基因多态性相关研究	168
第九节 小四五汤治疗糖尿病肾病疗效与 ACE 基因相关性研究	170
第十节 运用抑制性消减杂交技术构建	174
后记	178

上 篇

第一章 糖尿病肾病研究概况与发展趋势

第一节 糖尿病肾病研究的古今概况

糖尿病肾病(DN)又称糖尿病肾小球硬化症,是糖尿病(DM)常见的慢性微血管并发症。是DM患者致死的主要原因之一。其特点以肾小球血管受损、硬化为主,形成结节性病变。

DN属中医学消渴并发水肿的范畴。在中医学中虽无DN的名称,但对本病的病机及症状早有论述。按其发病机制、临床表现隶属于“虚劳”、“肾劳”、“水肿”、“胀满”、“吐逆”、“肾消”、“关格”等范畴。有关其记述多散在于各种文献之中。《内经·通评虚实论》说:“凡治消瘵、仆击、偏枯、痿厥、气滞发逆,肝肥贵人,则膏粱之疾也。”非常准确地描述了糖尿病及其合并症。汉代张仲景《金匮要略》中讲到:“男子消渴,小便反多,以饮一斗,小便一斗,肾气丸主之。”虽未明确提出肾气丸是为治疗消渴病肾病而设,却为后世提供了祖方祖法。《诸病源候论》云:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚则水妄行,盈溢皮肤而全身肿满。”华佗《中藏经》记录:“消渴之疾久不愈,令人患水气。”唐代王焘《外台秘要》认识到消渴“其久病,或发痼疽,或为水病”。《太平圣惠方》说:“饮水随饮便下,小便味甘而白浊,腰腿消瘦者,消肾也。”并认为消肾“小便白而如脂,或如麦片”的原因是“由劳伤于肾,肾气虚冷故也”。记述了消渴后期,并发大量蛋白尿的情况。《儒门事亲》亦有消渴“其状多饮而数溲,或不数溲,变为水病”的记录。《圣济总录》载:“消渴病多转变……此病久不愈,能为水肿。”又曰:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,水液聚于体内而为水肿。”明确指出肾元亏虚是本病的基本病机。李杲《东垣十书》说:“下消者,烦躁引饮,耳轮焦干,小便如膏。”刘完素《三消论》指出:“夫消渴者,多变聋盲疮癣痼疾之类,皆肠胃燥热怫郁,水液不能浸润于周身故也;或热甚而膀胱怫郁不能渗泄,水液妄行而面上肿也。”《古今验录》提出“肾消”的准确概念和定位:“渴而饮水不能多,但腿肿,脚先瘦小,阴瘦弱,数小便者,此为肾消。”《景岳全书·肿胀》认为:“凡水肿等证,乃肺、脾、肾三脏相干制病。盖水为至阴,故其本在肾;水化于气,故其标在肺;水惟畏土,故其制在脾。今肺虚则气不化精而化水,脾虚则土不制水而反克,肾虚则水无所主而妄行。”明朝楼英《医学纲目》从肺脏阐发了肾消的病机:“盖肺藏气,肺无病则气能管摄津液,而津液之精微者,收养筋骨血脉,余者为溲。肺病则津液无气管摄,而精微者亦随溲下,故饮一溲二,而溲如膏油也。”王肯堂《证治准绳》说:“病在下焦,初发为膏淋,谓淋下如膏油之状,至病成,烦躁引饮,面色黧黑,形瘦而耳焦,小便浊而有脂液。”戴元礼《证治要诀》曰:“三消久而小便不臭,反作甜气,在溺中滚涌,更有浮溺,面如猪脂,此精不禁,

真元竭也。”都记载了蛋白尿的发现。《杂病源流犀烛》更有“有消渴身后肿者”、“有消渴面目足膝肿,小便少者”的记述。以上论述均指出消渴日久并发蛋白尿、水肿、癃闭、虚劳等症。

现代医学有关 DN 的认识要追溯到 18 世纪。Domenico Cotugno 在对糖尿病患者进行尿液检测时,发现了可被凝固的物质,即蛋白质,首次认识到糖尿病患者可能会并发肾病。到了 19 世纪,对于糖尿病患者将可能会出现肾脏并发症的认识已是众所周知的了。Nau-nyn 对于蛋白尿对肾脏的不良影响有非常深入的了解。他报道了 134 例 50 岁以下无并发症的糖尿病患者中,34 例有蛋白尿,其中 6 例有严重的糖尿史,蛋白尿达到一日数克,2 例有大量蛋白尿,并与糖尿的消失和恶病质的进展有关,尸检显示仅表明“糖尿病患者特征性肾”,此外没有发现任何肾病性的改变。Noorden 和 Schmitz 也发现近 30% 的糖尿病患者出现蛋白尿的概率较高。Rayer 发现并记录了糖尿病患者的肾脏有肥大现象,这种肥大除肾脏容积增大外并无任何异常表现,仅见锥体基底部及锥体间区域的皮质成分较多,血管较粗,马儿皮基腺也较明显。Griesinger 报道了 64 例糖尿病患者的尸检中半数病例有肾脏改变,其中 17 例患者被确诊为布赖特病,但同时指出还有上皮细胞脂肪变性、皮质颗粒样固缩和肾瘢痕化。其又对糖尿病潜在的肾脏不良的预后进行了评估,认为糖尿病并发肾脏受累是一个明确的趋势。Armanni 和 von Ebstein 描述了肾小管细胞糖原储积现象。Inglessis 关注到了脉管系统和淋巴管及肾小球襻的增厚和透明变性。Sir Willian Osler 曾描述道:“肾脏表现为弥漫性肾炎,伴有脂肪变性,小管上皮常可见玻璃样变……在马而皮基丛也有此改变。”Kimmelstiel 和 Wilson 在 1938 年的论文中首次提出“肾小管毛细血管间的损伤”的观点,但一直到他们清楚地认识了糖尿病会累及肾脏的特异性后才终于能正确地给予解释。

1982 年,日内瓦的 Faber 通过对 510 名 2 型糖尿病患者进行的肾小球滤过率连续性测定,认为肾小球滤过率的下降完全是因为年龄的增大而引起的。1985 年,Geiss 报道在 2 型糖尿病患者中死于肾功能衰竭的危险性仅仅比正常人群高 2 倍。同时,在欧美的调查中,糖尿病肾病是引起终末期肾病(ESRD)最常见的原因。近年来大量的资料表明,1921 年胰岛素发明之后,糖尿病急性并发症不再成为威胁患者生命的主要问题,而糖尿病的慢性并发症渐渐成了威胁患者健康的主要问题。其中 DN 是导致糖尿病患者生活不能自理和死亡的常见慢性并发症之一。随着心血管疾病病死率的降低以及人类寿命的延长与西方生活方式的普及,终末期肾功能衰竭成为了新的威胁,而 DN 又是终末期肾功能衰竭的首要原因。

第二节 糖尿病肾病研究现状与发展趋势

进入 20 世纪 90 年代以来,有关 DM 及 DN 的循证医学研究、细胞生物学和分子生物学研究均取得了很大的进展。

经过了数十年的研究,人们已经对该病有了一定程度的了解。目前一般认为, DN 的发病机制主要包括肾血流动力学异常(肾小球高滤过),多元醇途径的激活,蛋白质非酶促糖基化作用,脂质代谢异常,氧化应激,蛋白激酶 C 活化,细胞外基质成分合成与分布的不平衡,细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板活化因子(PAF)、白介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子(TNF)、胰岛素样生长因子(IGF)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)等的异常分泌,血液

流变学变化,遗传易感性等,多因素、多途径相互影响,最终导致 DN 的发生。但其明确机理仍不清楚。

DN 是 DM 最常见的并发症之一,在欧美发达国家已成为终末期肾病的首位疾病。其发病呈全球性分布,男女比例无明显差异,可累及不同年龄组。DN 的发生发展与 DM 发病年龄、病程长短、代谢紊乱和病情控制程度等相关。在中国,DN 约占 ESRD 的 15%,随着中国的经济发展和生活水平的不断提高,DN 将成为 21 世纪中国导致终末肾衰竭的重要疾病。

随着经济的发展和生活方式的改变,DM 发病率逐年增高,且绝大多数是 2 型糖尿病(2DM),占 90%~95%,但在不同地区、种族、经济状况等,其发病率差异很大。因此由于不同的地区抽样方法、诊断标准及调查人群不同,加之受种族构成、年龄、经济状况、生活习惯及其他环境因素的影响,精确定量糖尿病及其并发症流行病学及发病率有一定困难。过去人们一直认为 2DM 中 DN 的发生率远较 1 型糖尿病(1DM)低得多,事实上,大量的临床资料显示,2DM 较 1DM 患糖尿病性肾病者更加普遍(比例分别为 4:1 和 8:1),同样,糖尿病性 ESRD 的发生也存在明显的种族差异。除种族因素外,这种差异可能与少数民族患者高血压发病率高、未能很好控制的 DM 与高血压患者所占比例高、糖尿病病情重以及防治资源匮乏等因素有关。

从流行病学的调查发现家族聚集性与 DN 的发生有着密切关系,一个人是否会患 DM,以及是否发展到 DN,存在着独立的遗传性因素,表明 DN 的发生与遗传相关。另外,在 DN 家族中,高血压、冠心病的发病同样表现为家族聚集性。很多研究表明,DN 患者红细胞膜上 Na^+/Li^+ 反转移活性明显增于无 DM 的 DN 患者, Na^+/Li^+ 反转移活性增高是高血压的标志,但是关于 DM 患者子代的 DN 发生和进展是否与高血压遗传易感性相关,目前还有争议。遗传因素在决定 DN 易感性方面起着重要作用,特别是基因多态性。目前认为与 DN 发病可能有关的基因有:血管紧张素转化酶(ACE)基因、血管紧张素原(AGT)基因、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因、醛糖还原酶(AR)基因、葡萄糖转运蛋白 1(Glut1)基因、晚期糖基化终末产物受体(AGER)基因、胰岛素受体基因、基质金属酶(MMPs)基因、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)基因及Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)基因等。其中 AR 基因、Glut1 基因、AGER 基因是与代谢相关的基因,一旦表达异常,体内将出现糖与脂代谢的紊乱。糖代谢紊乱可导致细胞内葡萄糖浓度升高,诱导产生损伤性介质,并通过非酶糖基化、多元醇通路的激活等促进 DN 发生发展;而脂代谢紊乱则有可能诱导炎症因子的释放、氧化应激的加剧,损害肾小球滤过功能,促进肾小球硬化。ACE 基因、AGT 基因、eNOS 基因等对全身和肾脏血流动力学有调节作用,基因变异后将导致血管活性物质如血管紧张素、一氧化氮、前列腺素等调节血管舒缩的主要物质的分子表达异常,可能引起血流动力学紊乱,在 DN 早期的高滤过状态发生中起着重要的作用。与肾小球结构相关的基因有 MMPs 基因、PAI 基因及Ⅳ-C 基因等,基因变异使得降解酶表达减少,抑制降解的因子表达增强,基质蛋白的生成和降解失衡,导致肾小球系膜上基质蛋白沉积过多的病理改变。与 DN 相关的基因还有很多,如 G 蛋白 β_3 亚单位基因,心钠素(ANP)基因,转化生长因子 β_1 基因、硫酸乙酰肝素蛋白多糖基因、 β_3 -肾上腺素能受体基因等。综上所述,DN 作为一种多基因遗传病,目前对其相关基因的结论尚存在争议。有人提出 DN 的 3 种易感性模式:高效基因、中效基因和微效基因作用模式,

DN 按哪种模式遗传,目前尚不清楚。要对 DN 相关基因遗传标志达到一个统一的认识,必须尽快建立更适合多基因疾病研究的策略、技术和分析方法,进行包括更多基因标志在内的、技术方法上标准统一的大规模联合临床试验。随着基因组扫描及连锁分析、基因芯片等技术的发展,相信会在 DN 的基因诊断、易感性、预后判断和指导治疗方面有大的突破。

随着分子生物学研究发展,近年认为在 DN 发生的细胞分子机制中,有细胞外基质(ECM)及多种细胞生长因子参与。比较肯定的有:IL-1、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、TGF、TNF、PAF、血小板衍生性生长因子(PDGF)和 IGF 等,这些细胞生长因子从不同的作用环节引起系膜细胞增生、系膜增殖、ECM 增多,从而导致 DN 的发生,因此,如何在细胞生物化学及细胞因子水平阻断其对肾小球的损害,已越来越受到关注,并将成为今后 DN 防治及其机制研究的一个新领域。

随着人类基因组计划的完成以及功能基因组的推进,现今人们对 DN 发病机制的研究越来越集中到基因水平,力图从基因角度揭开该病的发病机制,从而使该病的治疗和预防有突破性进展。但仅仅完成基因组的测序对阐明生物学功能是完全不够的,细胞中基因的表达与其蛋白质组间没有严格的线性关系,基因转录后的修饰和剪切等是基因组学所无法解决的问题。基因组研究是对相对稳定的 DNA 的静态研究,而蛋白质组研究则是对细胞不同时期蛋白质表达的动态研究,蛋白质更能反映细胞的功能,磷酸化、乙酰化、糖基化、甲基化和亚硝酰化等翻译后修饰和剪切的存在,使得蛋白质组研究的信息量要多于基因组。蛋白质组学可以从整体的角度,分析细胞、组织等生物标本内动态变化的蛋白质组成成分、表达水平与修饰状态,了解蛋白之间的相互作用和联系。研究表明,只有约 2% 的疾病与基因序列有关,98% 的疾病与蛋白质的表达有关。

蛋白质组学在糖尿病肾病中的应用才刚刚开始。Thongboonkerd 等第一次采用蛋白质组学方法研究了 OVE26 转基因鼠(表达人类 1 型糖尿病的很多早期特点)的肾组织蛋白质表达变化,发现这种糖尿病鼠的肾脏中有 30 种已知蛋白表达异常,包括蛋白酶、蛋白酶抑制因子、凋亡相关蛋白、氧化应激的调节因子钙结合蛋白、转运调节因子、细胞信号蛋白、平滑肌收缩元件等。其中人们已知的有 19 种,而另 11 种蛋白质在糖尿病肾病的发病中发挥了什么作用并不清楚。其中两种蛋白是弹性蛋白酶 III B 和弹性蛋白酶抑制剂(EIA),弹性蛋白酶 III B 表达减少而 EIA 表达增加,两者共同作用的结果导致弹性蛋白在 DM 中肾脏的沉积。这些资料首次提出 DN 涉及肾弹性蛋白和弹性蛋白酶途径。然而这种途径在 DN 的致病中的作用和功能意义尚不清楚。有人提出低丰度蛋白在 DN 的发生和形成蛋白尿中起重要作用。但若采用全身蛋白质组学分析,其局限之一是只能从众多的结构中(包括肾小球、肾小管和内皮)来测量“单个平均”的蛋白表达;另一局限是全身蛋白中高丰度蛋白的高表达可掩盖低丰度蛋白的表达,如 TGF, PKC 和 Nephlin 在全身蛋白质组图谱研究中测量不到。Thongboonkerd 等创建孤立的肾小球、肾内血管及系膜细胞的蛋白质组谱。研究表明这些孤立结构的蛋白质组图谱完全不同。显然,这种孤立的肾内结构的蛋白质组学分析对 DN 的研究是十分有价值的。当今科学界面临的进一步问题是有关基因之间、蛋白质之间及基因与蛋白质之间的相互作用对基因表达的影响、蛋白质翻译后加工和蛋白质自身特有活动规律等蛋白质组学的研究,为当今探讨 DN 的发病机理、早期诊断方法、确定药物作用靶点展现了又一崭新的前景。

对于 DN 的治疗,近年来有关血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗糖尿病肾病的研究较多,此外他汀类降脂药、抗氧化剂、噻唑烷二酮等也被认为有一定的肾脏保护作用。1985 年 Taguma 等首先将以开搏通为代表的 ACEI 用于治疗 DN,此后大量的临床研究均证实 ACEI 可用于 DN 的不同时期,对糖尿病患者肾脏起到保护作用。近年来的研究表明氯沙坦、缬沙坦等 AT1 拮抗剂能在受体水平上更直接、彻底地阻断 Ang II 的作用,且可以阻断非 ACE 来源的 Ang II,并避免了 ACEI 因非特异性抑制造成的副作用,ACEI 及 AT1 拮抗剂已成为较为公认的治疗 DN 的首选药物。已有研究发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂对于 DN 能起到积极的防治作用。涉及的机制有减少 TGF- β_1 来源、抑制 Ras-MAPK 途径等方面。而且大多数实验均表明他汀类降脂药并不改变实验对象的血脂参数,从而认为它具有独立的肾脏保护作用,而与其降脂作用无关。葡萄糖诱导的氧化应激也是糖尿病并发症发病机制的一种学说。关于抗氧化剂在 DN 治疗中的研究也较多见。以维生素 E 为例,它能清除氧自由基并终止自由基的链反应,是一种强大的生物抗氧化剂。动物实验中也可见维生素 E 的抗肾间质纤维化作用,因此维生素 E 类抗氧化剂也可作为 DN 的辅助用药。除维生素 E 外,美拉托宁和牛磺酸亦能降低高糖所致的氧化应激,能使血中脂过氧化物含量下降约 50%,且同时使 TGF- β_1 和 FNmRNA 也有所下降。此外,谷胱甘肽作为一种抗氧化剂也加入了对 DN 防治的研究之中。噻唑烷二酮(TZD)是一类治疗 2DM 的新药,其主要机制为与位于肝脏、骨骼肌、脂肪组织等胰岛素靶器官上的过氧化物酶增殖因子激活受体 γ (PPAR γ)结合,调节许多特定参与脂、糖代谢的基因转录,这些基因的表达增加能提高胰岛素的敏感性。目前已有若干文献报道 TZD 具有改善 DN 的作用,其中以对曲格列酮的研究为多。但曲格列酮由于严重的肝脏毒性已于 2000 年 3 月被撤出药品市场,而目前推荐使用吡格列酮,最近已有临床方面的研究证实其能降低早期 DN 病人的尿白蛋白排泄量,TZD 还降低实验动物的甘油三酯和游离脂肪酸。TZD 中的另一类药,罗格列酮也在动物实验中被证明能起到防治 DN 的作用。TZD 是否具有独立于胰岛素增敏之外的肾脏保护作用及有关的机制,还需更多的实验证实。

祖国医学同样在该领域进行了长期而深入的研究。现今多数学者认为本病的病机特点为本虚标实,虚实夹杂。脾、肾、肝及气虚阴阳之虚为本,气滞、湿阻、血瘀、痰聚为标。此外“久病必虚”,“久病必瘀”,“久病及肾”等理论,进一步阐明了该病是一种虚实夹杂的病症,病位涉及肝、肾、心、肺、脾、胃等脏腑。

中医从整体观念出发,采取调和阴阳、补益气血、扶助正气、增强自身免疫力等多种治法,常可延缓乃至控制糖尿病肾病的发展。目前,中医中药在 DN 的治疗方面取得了一定效果,中医药治疗 DN 已显示出可喜势头。近年来的临床研究已证实,许多古代和现代名家的经验治法确有良效。特别是中医药的应用配合西药降糖、降压的临床研究证实,中药不仅能减少西药的剂量和不良反应,而且在提高临床疗效上也显示出巨大优势。因此研制和开发能够有效防治早期 DN 的药物显得尤为迫切,具有重要的社会效益和经济效益。

广州中医药大学相关课题组在长期的临床实践中,深刻体会到该病的难治性和严重性,认为本病发病机制复杂,应该积极应用中医药治疗途径的多向性、多靶点性,充分发挥中医的优势,把中医药防治与现代医学研究有机结合起来,推动防治 DN 的研究更上新台阶。他们在认真总结前人经验和自己丰富临床经验的基础上,结合多年的《伤寒论》教学与研究成

果,提出脾肾亏虚、水湿浊毒瘀阻是糖尿病肾病发生的根源。故治疗以益气健脾、温阳补肾为主,佐以祛瘀解毒、活血利水,用真武汤加味治疗本病取得满意疗效。实践证明,本方可较好地改善临床症状,延缓病情发展、恶化,部分病人肾功能亦有明显好转,显示了中医药在本病治疗中的优势。

第三节 研究方法、成果与展望

对于 DN 的研究,人们从不同角度进行了观察,力图在其发病的病因、发病机理、治疗与预防上找出规律,但是至今对于 DN 发病机理还未完全明确,治疗上还未能有一种具针对性的特效药。现代关于 DN 的研究方法多从以下几个角度进行。

(一)临床表现的病理基础

DN 是糖尿病常见的慢性并发症,其特征性的病理改变为细胞外基质积聚和基底膜增厚。系膜基质的成分与含量取决于基质合成与降解两者之间的平衡。这些变化的组织学基础是细胞外基质不适当积聚,在 DN 中同时存在基质合成旺盛与基质降解异常两个过程。早先的研究主要集中在合成方面,而降解能力下降在 DN 发病中的重要作用近期才开始受到关注。研究最多的是基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)系统。基质代谢的异常主要与高血糖、非酶糖基化和细胞因子等有关。它们通过各种途径直接或间接影响 MMP/TIMP 系统,导致基质生成和降解的 MMP/TIMP 系统失衡。

糖尿病肾小球硬化症特征性表现是细胞外基质蛋白质的积聚,包括系膜区 FN 的沉积, FN 积聚与整合素和细胞骨架间相互作用有密切关系。实验表明,在 DN 患者中,肾小球内 ILK 表达是明显增加的,而且与 FN 的表达有相关性。表明 ILK 是参与糖尿病肾小球硬化发病机制的重要因素之一。近来研究 ILK 的拮抗剂阻断 ILK 在系膜细胞的表达,为防止糖尿病肾小球硬化乃至治疗其他肾病提供了崭新的前景。

(二)预测肾脏损害的临床和实验室指标

传统观念认为,出现微量蛋白尿(MA)是诊断 DN 的标志。MA 对于 DN 诊断有重要意义。普遍的认识是,MA 不仅反映了肾脏的损害,也反映了全身血管内皮的损害。在众多的临床试验中证实,有 MA 者合并心血管并发症较无 MA 者明显为多。MA 是目前公认的 DN 早期诊断指标,临床多用尿白蛋白与肌酐之比值诊断早期 DN。但 MA 作为一项公认的早期诊断指标,近年来受到了质疑。近年来对 MA 的出现是否就代表着肾脏损害,同时 MA 出现后是否必然进展至明显蛋白尿,最终导致慢性肾衰竭有较多争议。由于 MA 并不能完全作为诊断 DN 的指标,因此人们仍在寻找其他可以预测肾脏损害的临床和实验室指标。大致认为家族中有并发肾脏病变者,明显高血压者,胰岛素耐受明显者,GFR 明显过高或伴严重高血压者是发生 DN 的高危指标。 Na^+/Li^+ 逆向转运或 Na^+/H^+ 转运子活力具有反映参与细胞生长、肾钠吸收等众多因子的作用,许多报告显示它们转运或活力过高通常提示肾脏可能受累。还有人发现,测定皮肤纤维母细胞中与细胞周期调节有关的调节蛋白(如 P¹⁶ 蛋白等)对预测 DN 的发生有相当作用,但方法过于繁琐,难以推广。目前有关 DN

早期诊断的实验室指标还有铜蓝蛋白(Cp)、转铁蛋白(TF)、尿免疫球蛋白(TAG)、N-乙酰 β D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、 β_2 微球蛋白(β_2 M)、Tamm-Horsfall蛋白(T-H蛋白)、层粘连蛋白、IV型胶原、唾液酸(LSA)、内皮素(ET)、血镁离子、血栓调节蛋白(TM)、血管内皮生长因子(VEGF)、晚期糖基化终末产物(AGES)、nephrin、结缔组织生长因子(CTGF)等^[18]。

目前通过应用彩色多普勒超声技术,探讨对DN的诊断价值及评价肾功能。彩色多普勒超声在预测DN肾脏损害程度和判断肾功能不全方面有一定临床参考价值,为DN的诊断及评价肾功能提供了一种简便的方法。研究显示,正常蛋白尿阶段、微量蛋白尿阶段及临床蛋白尿阶段均显示肾脏增大,且呈渐进趋势。说明肾脏增大先于尿微量白蛋白的出现之前,增大的肾脏同微量白蛋白高滤过一样,预示着其后将发生糖尿病。超声测量肾脏大小是DN早期有意义的检查方法。到了糖尿病晚期,即肾功能不全期,则肾脏有缩小。这个特点与其他肾实质病变引起的慢性肾功能不全不尽相同。说明DM时肾脏的损害是与多方面因素有关的。多普勒超声检测DN不同阶段肾脏各级动脉血流频谱的变化,符合DN的病理特点。在DN发病初期,肾小球滤过率增高,肾血管床仍保持低阻力状态,P1值及R1值显示降低,VD显示增高,但意义不大。当DN发展进入微量蛋白尿阶段,随着肾病高灌注状态的恶化,微血管基底膜增厚,肾小球硬化,多普勒频谱表现以舒张期流速降低为主要改变,PT值及RI值高,反映肾血管床阻力升高,肾脏出现损伤性改变。DN病情进一步恶化,多普勒频谱显示舒张期血流速度明显降低,沿基线可见持续的低速血流,PT值及RI值升高,VD,VM明显降低,表现为高阻力、低流速、低灌注的特征。而到了肾功能不全期,与临床DN期相比,收缩期峰值流速和平均流速降低有显著差别,这种变化则反映了肾脏血流明显减少,肾脏灌注不良,使肾小球的滤过率也降低,与临床DN期存在显著程度上的不同。肾脏动脉血流频谱形态与DN的肾功能损害程度密切相关,随着肾功能损害加重,舒张期血流速度及平均血流速度降低越明显,PT值、RT值升高越显著^[9~11]。

肾动态核素显像不仅可以得到GFR,还可获得反映肾脏摄取和分泌功能的Tb, C_{20} 等参数。不能仅凭GFR高低来判断DN患者的肾脏损害程度,Tb, C_{20} 同样可有不同程度的异常改变。肾动态核素显像检查同时亦得到双肾动脉灌注曲线及肾功曲线,能判断出肾的位置、大小、形态改变,从而综合分析肾脏病变,这对于DN的全面、客观判断很有帮助。^{99m}Tc-DTPA肾动态显像判断2-DM病患者早期的肾功能损害灵敏可靠,安全性好,是目前了解肾功能最好方法之一。对早期诊断DN和了解肾功能受损程度有重要价值^[14]。

在DN的发生和发展过程中,血压的变化起着重要的协同作用。脉压是收缩压与舒张压的差值,已有研究证实,脉压差是一个独立的心血管事件预测因子,并与其他危险因素有协同作用。血压变化与DN的相关性已经被充分证实。在糖尿病合并高血压病肾功能损害的患者中,脉压是早期肾损害的一个独立预测指标,其预测的作用可能较收缩压、舒张压更准确可靠。就肾脏而言,脉压增大改变了肾脏的血流灌注与分布,加重血管内皮功能紊乱与动脉壁的损伤,并损害肾小球基底膜,这在一定程度上加重了高血糖对肾脏的损害。而当患者同时合并高血压时,这种叠加的损害则更为显著。研究结果提示,在不同的血压状态下,脉压均能起到有效预测肾损害的作用,并有助于疾病的危险分层与治疗方案的选择,对于糖尿病患者,除了严格控制收缩压和舒张压外,合理控制脉压对延缓肾脏功能损害有一定的积

极意义。

(三)机理的深入探讨

蛋白尿是肾脏疾病重要的临床表现之一,同时也是加重肾脏损伤的重要原因,充分揭示蛋白尿的发病机制,从而为临床提供切实有效的治疗措施或药物,对早期防治肾脏疾病、延缓病变进展以及保护肾功能方面有着重要意义。众所周知,肾小球滤过屏障结构或功能的异常是引起肾小球性蛋白尿的病理基础。近年来随着分子生物学技术的飞速发展,人们对滤过屏障的认识正逐步深入。①肾小球足细胞研究逐渐成为热点:足细胞是肾小球固有细胞之一,参与构成肾小球选择性滤过屏障。近年来足细胞损伤在以蛋白尿为主要表现的多种肾脏疾病中的作用越来越受到重视。包括裂孔隔膜,细胞骨架,足突—基底膜黏附分子及顶膜区带负电荷的跨膜蛋白等足细胞结构和功能改变参与糖尿病肾病的发生、发展。关于其功能和结构多样性已远远超过以往的传统认识。足细胞已被认为是各种原发和继发性肾小球疾病进展的关键细胞。通过对 DN 足细胞损伤的病理特点、DN 足细胞损伤的原因、DN 足细胞损伤的防治等方面对足细胞损伤及足细胞损伤致 DN 的机制做更深入的研究,为临床预防和治疗寻找有效的方法提供理论依据。②对足突裂孔膜的再认识:已知足细胞外层是肾小球滤过的最后屏障,在蛋白尿的产生上占重要地位。国外学者 Rodewal 早在 1974 年通过透射电镜观察到裂孔膜类似拉链状结构,由中央的一丝状结构和侧面的横桥及插入其间的小孔组成,其孔径约为 40 nm,略小于白蛋白,故能有效地阻止血浆蛋白及部分有用物质的丢失。随着分子病理技术的发展,关于裂孔膜的分子组成直到近几年才有所了解,如 nephrin、podocin、CD2 相关蛋白(CD2AP)等,它们对维持裂孔隔膜正常的形态结构与屏障功能十分重要,若发生异常可导致大量蛋白尿。除上述几种肾小球滤过膜分子成分外,现发现 WT-1 podocalyxin, α -辅肌动蛋白(α -Actinin)等一系列分子的表达异常均与蛋白尿发生有关。但目前相关研究较少,它们的功能及其与蛋白尿的因果联系有待进一步证实。nephrin 的发现是蛋白尿发病机制研究的重大突破,开创了从分子水平认识蛋白尿的新领域,深入探索上述这些分子的详细功能、相互作用及其信号传导机制,必将会为肾病综合征和蛋白尿的防治提出新思路,具有深远的意义^[13,17]。

激肽系统(kinin-kallikrein sysLem, KKS)是体内主要的降压系统之一,由激肽原、激肽释放酶(kallikrein, KLK)和激肽(kinin)组成,在调节血管壁的张力、抑制肾小球系膜细胞增殖及基质增生等方面具有重要作用。在 DN 的早期阶段就有肾血流动力学的改变。已证明 KKS 调节肾血流量。在糖尿病状态下肾 KKS 系统受抑制可能参与了 DN 的发生发展。KKS 系统在 DN 的发生发展中既发挥保护作用也有一定相反作用。因此,应在 DN 的早期阶段及时纠正 KKS 的变化,对减少肾损害至关重要。使用激肽释放酶或其前体前激肽释放酶治疗糖尿病肾病已成为备受瞩目的研究领域。目前,基因工程利用病毒载体或非病毒载体进行基因治疗正成为研究热点。克隆激肽释放酶基因,开发基因工程产品及基因药物,开展人源组织激肽释放酶的基因导入工作,探索激肽释放酶基因治疗糖尿病肾病是很有希望的研究领域^[3]。

新近观点认为 DM 是一种慢性炎症,而巨噬细胞在肾组织广泛浸润是 DN 进展的重要组织学特征。因此巨噬细胞在 DN 中的作用逐渐受到关注。目前认为, DN 肾组织的巨噬

细胞活化后可促进黏附分子表达,诱导溶酶体释放、活化并能分泌大量 $TGF-\beta$,促进超氧阴离子的释放和胶原产生,导致 DN 的不断进展。大量临床与动物实验研究已经证实,巨噬细胞与 DN 的发生、进展均有密切关系,也有研究表明抑制巨噬细胞的浸润与活化可以减轻肾损伤,保护肾功能,深入研究巨噬细胞参与 DN 肾损伤的机制,可能对探索 DN 防治提供新思路^[4~8]。

有关一系列生长因子及细胞因子与 DN 发病过程之间关系的研究方兴未艾,除上述提及的细胞因子外,热点多集中于结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血管性血友病因子(Vwf)、血清瘦素(LEP)、C 反应蛋白(CRP)、核因子- κB 等。

近年来 DN 发病机制中性别因素方面的研究方兴未艾,其中雌激素的作用最受关注。雌激素可通过调节血管紧张素(ANG)-II 受体亚型间的比例、促进 ANG-II 向舒血管的 ANG-(1-7)的转化等,抑制肾内高表达的 ANG-II 对 DN 发生、发展的促成作用;维持肾脏正常功能必需的一氧化氮(NO)的合成和功能,抑制过量 NO 的生成,调节 NO 系统在 DN 不同阶段病理生理过程中的作用并通过对基质金属蛋白酶、转化生长因子 B 作用的调节,影响细胞外基质代谢等机制而发挥肾保护作用,但迄今,有关雌激素作为独立因素在 DN 中的作用方面的研究甚少,临床糖尿病患者中雌激素水平和 DN 的相关性也不明确,内源性雌激素与外源性雌激素作用的差别和个体雌激素及其受体水平基因学差异的影响以及 SERMs 的应用等问题都有待进一步研究^[15]。

从炎症发病机制探讨中医治疗糖尿病肾病的思路与方法:从中医学目前的认识来看, DN 患者通常具有的虚、瘀、痰、毒病理特点,与炎症发病学说之间具有一定的相关性。比较、讨论两者对 DN 病理实质的认识具有一定的临床意义。以往中医学对消渴肾病的认识,主要基于临床表现,一般病程多在中、晚期,不利于早期诊断和治疗。经过长期临床实践提出的毒损肾络病机理论,在炎症细胞因子导致 DN 的 ECM 积聚、系膜细胞增生等病理特征上再一次得到了验证。DN 炎症发病机制的提出,客观上为毒损肾络的病理框架构设,从现代医学角度提供理论上的旁证。毒损肾络是 DN 主要病理机制,毒损肾络贯穿 DN 始终,该理论为临床辨治本病有相当大的指导作用^[12]。

(四)动物模型的研究

在对 DN 进行机制研究时,比较生物学的方法是很重要的研究手段。DN 是终末期肾衰的主要原因,也是糖尿病致命的重要原因,但是 DN 的致病机制迄今尚不完全明了,理想的动物模型无疑可对 DN 的研究提供重要线索。DN 动物模型包括诱发性、自发性和转基因等多种类型的动物模型。各种类型的动物模型在疾病的发生发展、病理生理变化等多个方面与人类糖尿病肾病具有相似的特征。应用这些模型有助于开展对 DN 的防治、发病机理、相关药物的开发等多方面的研究。

诱发性糖尿病肾病动物模型是通过各种技术手段损伤动物的胰脏或胰岛 β 细胞导致胰岛素缺乏,或用各种拮抗剂对抗胰岛素的作用,引起实验性糖尿病或高血糖,而持续性高血糖是发生 DN 必要的先决条件。此类模型具有发病率高,造模稳定、快速、发病时间和病情严重程度较一致等特点。但其发病机理及病理生理改变与人类 DN 差别较大,且该类模型对 DN 病因方面的研究存在不足。