

· 综述 ·

急性高糖诱发肾小管相关白蛋白尿的发病机制

文婧怡 郭立新

北京协和医学院研究生院 100730; 北京医院内分泌科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者: 郭立新, Email: glx1218@163.com

【摘要】 近期研究发现肾小管功能和结构异常在糖尿病肾脏病(DKD)所导致的微量白蛋白尿的发病机制中发挥重要作用。血糖控制不佳是糖尿病患者出现微量白蛋白尿的一个重要因素。急性高糖通过各种途径诱发肾小管功能障碍可能是糖尿病早期微量白蛋白尿的潜在发病机制之一。

【关键词】 肾小管; 糖尿病肾脏病; 微量白蛋白尿; 急性高糖

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210302-03003

Pathogenesis of acute hyperglycemia-induced renal tubular-associated albuminuria Wen Jingyi, Guo Lixin. Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, P. R. China, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guo Lixin, Email: glx1218@163.com

【Abstract】 Recent studies have shown that abnormal function and structure of renal tubules play important roles in the pathogenesis of microalbuminuria caused by diabetic kidney disease (DKD). Poor blood glucose control is known to be an important risk factor of the occurrence of microalbuminuria in diabetic patients. Renal tubular dysfunction induced by acute hyperglycemia may be one of the potential pathogenesis of microalbuminuria in early-stage diabetes.

【Keywords】 Renal tubule; Diabetic kidney disease; Microalbuminuria; Acute hyperglycemia

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210302-03003

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是慢性肾脏病的常见病因,部分可进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。尿白蛋白是DKD的重要诊断及预后指标,微量白蛋白尿是DKD的早期临床表现^[1]。以往研究主要聚焦于肾小球病变以阐释白蛋白尿的发病机制。近年来,活体可视化技术的发展推动了对尿白蛋白的来源、处理等过程的深入研究,DKD肾小管相关研究领域发展迅速。糖尿病患者血糖变化复杂随机,急性高糖是其出现白蛋白尿的重要因素,但至今机制尚未阐明。本文主要讨论与阐述急性高糖对肾小管相关白蛋白尿发生发展的影响及其可能的病理机制,为DKD的早期诊治和后续研究提供新思路。

1 糖尿病的肾脏早期结构及功能改变

微量白蛋白尿与糖尿病肾脏早期结构改变相关^[2]。以往糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的研究主要关注肾小球病变,然而肾小管间质病变

也参与其中,肾小管间质病变在糖尿病早期肾脏改变中较为常见^[3],甚至可早在肾小球病变尚不明显时影响尿白蛋白排泄^[4]。2型糖尿病肾脏改变较为多样,部分患者出现微量白蛋白尿时,肾小球病变较轻,却已有明显的肾小管间质病变^[5-6]。DKD早期可见肾小管肥大、肾小管基底膜增厚和间质炎症,随着病情进展,逐渐出现肾小管萎缩和肾小管间质纤维化^[7]。DN早期进展的患者进行肾活检可见肾脏体积增大^[8],与肾小管生长引起近端小管(proximal tubule, PT)重吸收增加及继发肾小球超滤过有关^[9]。有纵向研究表明,糖尿病患者肾小管间质病变与尿白蛋白、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的变化等相关,对肾脏结局和预后均有显著影响,在评估进展风险中具有预测价值^[10-11]。尿白蛋白排泄与反映肾小管功能障碍的标志物之间也有良好的相关性^[12-13],提示肾小管损伤与尿白蛋白排泄增加相关。既往关注较少

的肾小管间质病变可能在糖尿病患者肾脏改变中占有重要地位,且与肾脏结局和预后相关。多种代谢因素控制较差包括高糖血症可能与糖尿病患者肾脏的不同损害模式相关,其诱发的肾小管间质病变也是 DKD 不容忽视的重要因素。

2 与肾小管相关的白蛋白尿发病机制

微量白蛋白尿发病机制复杂且尚存争议。既往认为尿白蛋白的排泄量由肾小球滤过屏障的分子大小选择性及电荷选择性决定。近年来,活体可视化技术使活体组织细胞得以被直接动态观察,传统观点受到挑战。有研究者提出白蛋白尿的肾小管起源假说,即肾小管重吸收障碍是白蛋白尿的主要发病原因^[14-15]。正常超滤液中白蛋白的真实浓度尚无定论,各研究测得白蛋白的肾小球筛选系数 (glomerular sieving coefficient, GSC) (即超滤液与血浆的浓度比) 不尽相同^[16]。Russo 等^[17]应用活体双光子显微镜测得正常大鼠的白蛋白 GSC 是以往微穿刺法所得结果的 50 倍以上,提示正常肾脏中肾小球实际滤过大量白蛋白,研究者进一步研究发现白蛋白尿的发生与肾小管重吸收功能障碍有关。Wagner 等^[15]也发现对正常大鼠注射白蛋白引起白蛋白尿,不会使其 GSC 升高,但可减少 PT 对白蛋白的重吸收。以往研究可能明显低估了经肾小球滤过的白蛋白的量,尿白蛋白可能并非主要来源于肾小球,而肾小管重吸收功能障碍在白蛋白尿的发病机制中起关键作用。

已知 PT 可高效摄取和跨细胞转运物质。正常情况下,白蛋白的滤过与重吸收处于平衡状态,使终尿中的白蛋白含量极少。但经肾小球滤过后的白蛋白后续处理过程尚不清楚。超滤液中的白蛋白可能主要通过回收途径或降解途径被进一步处理^[18]。在回收途径中,白蛋白完整地跨细胞转运至血液^[19]。在降解途径中,白蛋白在近端小管上皮细胞 (proximal tubule cell, PTC) 刷状缘主要经受体介导的或经非选择性液相的内吞作用进入囊泡^[20],溶酶体将其降解为片段,并释放进入 PT 管腔^[21]。PT 对白蛋白的识别和摄取过程主要涉及网格蛋白与 megalin、cubilin 和 AMN 等受体介导的内吞作用,该类受体的结构和功能缺陷均可引起白蛋白尿,对于超滤液中白蛋白的重吸收必不可少^[20]。在糖尿病早期,负责蛋白质重吸收的协同受体 megalin-cubilin 表达减少,导致 PT 中对白蛋白重吸收减少,引起尿白蛋白排泄增加^[22]。动物实验表明糖尿病肾脏近端小管的溶酶体酶表达减少或活性降低会影响尿白蛋

白的降解,导致完整白蛋白排泄增多^[23]。而溶酶体酶活性易受高血压、高血糖等代谢因素影响^[24]。维持白蛋白及其片段之间相对平衡的降解途径若受代谢因素短暂影响,则将可能引起可逆性微量白蛋白尿。Russo 等^[25]发现,1 型糖尿病大鼠尿肽生成增多,而予胰岛素降糖治疗后,其尿白蛋白及尿肽排泄量少于未进行降糖治疗的糖尿病组,且与非糖尿病组相似,提示改善血糖可以减少尿肽和尿白蛋白排泄。Grove 等^[21]应用质谱成像技术进行分子谱分析的结果显示,与正常小鼠相比,糖尿病肾病小鼠的尿白蛋白片段显著增加,且与肾功能损伤程度相关。肾小球通透性改变难以解释尿白蛋白及其片段的变化,尽管目前尚未完全排除尿白蛋白片段生成独立于肾小管重吸收及降解过程的情况,但仍不能忽视肾小管重吸收及降解过程对尿白蛋白发生的作用。

3 急性高糖对肾小管功能及结构的影响

急性高糖可在糖尿病早期肾脏结构改变前引起微量白蛋白尿。糖尿病早期大鼠的 megalin-cubilin 表达减少,尿白蛋白排泄增多^[4]。高糖可以通过蛋白激酶 B (PKB) 降低 PT 中 megalin 介导的白蛋白内吞作用^[26]。暴露于高糖 6 h, PTC 中 megalin 表达大量缺失^[27]。肾小管的重吸收功能和结构改变可能早于肾小球病变,并可能是急性高糖引起白蛋白尿更重要的原因。Wang 等^[4]发现将非糖尿病大鼠进行高糖钳夹 6 h 后,除肾小球改变外,还可见 PTC 肿胀及结构紊乱、细胞核发生凋亡相关变化、线粒体肿胀及线粒体嵴消失等,血清肌酐清除率尚无明显差异,而尿胱抑素 C (CysC)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 和血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 水平显著增加。

肾小管由于其结构和功能特性,富含线粒体和溶酶体,对能量需求大,易受到多种因素影响^[28]。PTC 暴露于高糖环境会出现细胞损伤和功能障碍。急性高糖可能通过触发氧化应激、激活肾素-血管紧张素系统、直接毒性作用等诱发肾小管功能及结构改变,引起白蛋白尿。

3.1 急性高糖触发氧化应激引起炎症损伤肾小管

炎症介导代谢和血流动力学变化引起的 DKD 相关肾损伤^[29]。氧化应激则可能是急性高糖引起炎症的关键因素。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是有氧代谢高反应的副产物,它在急性肾损伤和 DKD 发生发展中起着重要作用。线粒体是 ROS 的主要来源^[30],肾小管上皮细胞富含线粒体,高糖可诱发 PTC 中的 ROS,启动氧化应激,导致其功能障

碍和细胞凋亡。急性高糖还减少肾脏中具有抗氧化活性的超氧化物歧化酶^[4]。急性高糖触发氧化应激主要通过引起核因子 κ B (NF- κ B) 的表达上调促进细胞炎症^[29]。暴露于 25 mmol/L 高糖 10 min 可使 ROS 生成增多, 激活细胞内信号转导中间产物 p42/p44 促分裂原活化蛋白 (MAP) 激酶和 NF- κ B, 引起 PTC 早期增殖和晚期凋亡^[31]。即使在血糖得到控制后, ROS 仍可持续作用, 高糖诱导 ROS 激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 等炎症小体与 DKD 中炎症持续状态有关^[32]。而应用白细胞介素 (IL)-22 抑制高糖诱导的肾脏 NLRP3 炎症小体激活, 则可改善 DKD 的白蛋白尿、肾脏损伤和纤维化以及代谢紊乱^[33]。

3.2 急性高糖激活肾素-血管紧张素系统影响肾小管功能 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是诱发糖尿病肾脏损伤和白蛋白尿的重要介质。Ang II 可引起可逆性白蛋白尿^[34]。Ang II 及其代谢产物可通过收缩肾间质血管减少肾小管上皮细胞的血液供应损伤肾小管。急性高糖可在数分钟内激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径, 并可持续 24 h, 引起小鼠 PTC 的血管紧张素原合成增多, 并诱导肾素和血管紧张素转化酶 (ACE) 的激活, 引起肾内 Ang II 表达增加, 并刺激肾小管上皮细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 的合成^[35]。高糖诱导激活的肾素-血管紧张素系统 (RAS) 也会使 megalin-cubilin 表达减少, 应用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 类药物阻断 Ang II 则可恢复糖尿病大鼠的 PT 对白蛋白的重吸收^[36]。

3.3 急性高糖对肾小管上皮细胞的直接毒性作用 急性高糖使经肾小球滤过屏障过滤的葡萄糖增加, 而葡萄糖进入 PTC 无须依赖胰岛素, 导致 PT 的钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium glucose cotransporters, SGLT) 对葡萄糖和钠离子重吸收进行性增加, 故 PTC 对高糖特别敏感。PTC 在暴露于 15 mmol/L 高糖 4~8 h 内, 促凋亡蛋白 Bax 可易位到线粒体, 引发细胞凋亡, 尿白蛋白负荷增多对细胞凋亡也有累加作用, 而下调 SGLT 或应用 SGLT 抑制剂可以有效抑制凋亡^[37]。30 mmol/L 高糖可以通过上调促凋亡蛋白 Bim 表达诱导 PTC 凋亡, 抑制 Bim 可使其恢复自噬活性并保护自身免受高糖诱导的伤害^[38]。

急性高糖引起肾小管功能及结构改变的机制错综复杂, 大多数现有研究主要基于细胞及分子水平的研究或动物模型进行基础研究, 但尚未能完全阐

释人体的疾病状态, 有待更多研究深入探讨和验证其关键机制及有效治疗靶点并能转化应用于临床。引起肾小管损伤的急性高糖的浓度、作用途径与产物、作用时间及持续效应等方面也尚待更多研究探讨。

4 总结与展望

综上所述, DKD 并非单纯的肾小球疾病, 糖尿病患者中肾小管间质病变可能发生得更早, 肾小管功能障碍和结构损伤是 DKD 早期微量白蛋白尿的重要原因。其中, 急性高糖可通过多种途径引起肾小管损伤, 其作用机制十分复杂仍待进一步研究。肾小管中的氧化应激促发炎症可能是急性高糖引起蛋白尿的主要潜在机制, 亟待研发有效对抗氧化应激的新型药物。临床中应积极控制血糖, 并重点关注血糖波动, 减轻急性高糖对糖尿病患者肾小管的负面影响。此外, 尿肽检测等新型检测指标也可能有助于更早发现糖尿病患者的肾功能障碍和损伤。进一步深入研究肾小管间质病变的发生机制及早期损害的生物标记物有助于 DKD 的早期诊断和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes [J]. JAMA, 2010, 303(5): 423-429. DOI: 10.1001/jama.2010.39.
- [2] Looker HC, Mauer M, Saulnier PJ, et al. Changes in albuminuria but not GFR are associated with early changes in kidney structure in type 2 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1049-1059. DOI: 10.1681/ASN.2018111166.
- [3] Tong X, Yu Q, Ankawi G, et al. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results [J]. Diabetes Ther, 2020, 11(9): 1983-1999. DOI: 10.1007/s13300-020-00888-w.
- [4] Wang JY, Yang JH, Xu J, et al. Renal tubular damage may contribute more to acute hyperglycemia induced kidney injury in non-diabetic conscious rats [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(5): 621-628. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.04.014.
- [5] Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(10): 1718-1724. DOI: 10.2215/CJN.02510213.
- [6] Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function [J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3620-3626. DOI: 10.2337/dc12-2572.
- [7] Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes [J]. J Diabetes Invest, 2015, 6(1): 3-15. DOI: 10.1111/jdi.12255.
- [8] Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2620-2625. DOI: 10.2337/db06-0592.

- [9] Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 351-375. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
- [10] An Y, Xu F, Le W, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(2): 257-266. DOI: 10.1093/ndt/gfu250.
- [11] Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Clinical and pathological predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and overt proteinuric diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(6): 572-581. DOI: 10.1002/dmrr.2633.
- [12] Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 464-470. DOI: 10.1038/ki.2010.404.
- [13] Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 975-981. DOI: 10.2337/dc10-1545.
- [14] Comper WD. Albuminuria is controlled primarily by proximal tubules [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(3): 180. DOI: 10.1038/nrneph.2013.58-c1.
- [15] Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, et al. Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2): 482-494. DOI: 10.1681/ASN.2014111107.
- [16] Desideri S, Onions KL, Qiu Y, et al. A novel assay provides sensitive measurement of physiologically relevant changes in albumin permeability in isolated human and rodent glomeruli [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(5): 1086-1097. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.003.
- [17] Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells; retrieval is disrupted in nephrotic states [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(6): 504-513. DOI: 10.1038/sj.ki.5002041.
- [18] Christensen EI, Birn H. Proteinuria: Tubular handling of albumin-degradation or salvation? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(12): 700-702. DOI: 10.1038/nrneph.2013.212.
- [19] Tenten V, Menzel S, Kunter U, et al. Albumin is recycled from the primary urine by tubular transcytosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(12): 1966-1980. DOI: 10.1681/ASN.2013010018.
- [20] Ren Q, Weyer K, Rbaibi Y, et al. Distinct functions of megalin and cubilin receptors in recovery of normal and nephrotic levels of filtered albumin [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(5): F1284-F1294. DOI: 10.1152/ajprenal.00030.2020.
- [21] Grove KJ, Lareau NM, Voziyan PA, et al. Imaging mass spectrometry reveals direct albumin fragmentation within the diabetic kidney [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 292-302. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.040.
- [22] Tojo A, Onozato ML, Ha H, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats [J]. *Histochem Cell Biol*, 2001, 116(3): 269-276. DOI: 10.1007/s004180100317.
- [23] Peres GB, Juliano MA, Simões MJ, et al. Lysosomal enzymes are decreased in the kidney of diabetic rats [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(1): 85-95. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.09.011.
- [24] Russo LM, Brammar GC, Jerums G, et al. The effect of ramipril on albumin excretion in diabetes and hypertension: the role of increased lysosomal activity and decreased transforming growth factor-beta expression [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(2): 419-428. DOI: 10.1097/00004872-200302000-00035.
- [25] Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 489-494. DOI: 10.1681/ASN.2008050503.
- [26] Peruchetti DB, Silva-Aguiar RP, Siqueira GM, et al. High glucose reduces megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubule cells through protein kinase B O-GlcNAcylation [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(29): 11388-11400. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001337.
- [27] Zhou L, Liu F, Huang XR, et al. Amelioration of albuminuria in ROCK1 knockout mice with streptozotocin-induced diabetic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(5): 468-475. DOI: 10.1159/000332040.
- [28] Hall AM, Unwin RJ. The not so 'mighty chondrion': emergence of renal diseases due to mitochondrial dysfunction [J]. *Nephron Physiol*, 2007, 105(1): 1-10. DOI: 10.1159/000096860.
- [29] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.
- [30] Rosca MG, Vazquez EJ, Chen Q, et al. Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes [J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 2074-2083. DOI: 10.2337/db11-1437.
- [31] Samikkannu T, Thomas JJ, Bhat GJ, et al. Acute effect of high glucose on long-term cell growth: a role for transient glucose increase in proximal tubule cell injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(1): F162-175. DOI: 10.1152/ajprenal.00189.2005.
- [32] Qiu YY, Tang LQ. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 251-264. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.004.
- [33] Wang S, Li Y, Fan J, et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2937. DOI: 10.1038/cddis.2017.292.
- [34] Clavant SP, Forbes JM, Thallas V, et al. Reversible angiotensin II-mediated albuminuria in rat kidneys is dynamically associated with cytoskeletal organization [J]. *Nephron Physiol*, 2003, 93(2): p51-60. DOI: 10.1159/000068528.
- [35] Feliars D, Kasinath BS. Mechanism of VEGF expression by high glucose in proximal tubule epithelial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1): 136-142. DOI: 10.1016/j.mce.2009.09.009.
- [36] Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, et al. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(5): 413-419. DOI: 10.1291/hypres.26.413.
- [37] Nilsson LM, Zhang L, Bondar A, et al. Prompt apoptotic response to high glucose in SGLT-expressing renal cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(5): F1078-F1089. DOI: 10.1152/ajprenal.00615.2018.
- [38] Zhang XQ, Dong JJ, Cai T, et al. High glucose induces apoptosis via upregulation of Bim expression in proximal tubule epithelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24119-24129. DOI: 10.18632/oncotarget.15491.