

糖尿病合并慢性肾脏病

· 综述 ·

糖尿病肾脏病发病机制的探讨

赵津 蔡永红 张莲 刘建峰 赵克中

天津医科大学静海临床学院肾脏内分泌科, 天津 301600

通信作者: 赵克中, Email: kzz2568@163.com

【摘要】 糖尿病肾脏病(DKD)是糖尿病最常见的并发症之一,也是终末期肾脏病(ESKD)的主要原因。它的发生和发展涉及3个基本组成部分:血流动力学异常、代谢紊乱和炎症反应。临床上定义该病为伴有肾小球滤过率(eGFR)进行性下降的持续性蛋白尿。然而,由于这些改变不是DKD所特有的,因此有必要从发病机制中探讨新的生物标志物,有助于DKD患者的早期诊断、随访、治疗反应和预后评估。

【关键词】 生物标志物;糖尿病肾脏病;发病机制

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20231030-10054

Research progress on pathogenesis of diabetic kidney disease Zhao Jin, Cai Yonghong, Zhang Lian, Liu jinfeng, Zhao kezhong. Department of Renal Endocrinology, Jinghai Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 301600, China

Corresponding author: Zhao Kezhong, Email: kzz2568@163.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most common complications of diabetes mellitus and the main cause of end-stage renal disease (ESKD). Its development involves three fundamental components: the hemodynamic abnormality, metabolic disorder, and inflammatory response. Clinically, persistent albuminuria in association with a progressive decline in glomerular filtration rate (GFR) defines this disease. However, as these alterations are not specific to DKD, there is a need to discuss novel biomarkers arising from its pathogenesis which may aid in the diagnosis, follow-up, therapeutic response, and prognosis of the disease.

【Keywords】 Biomarkers; Diabetic kidney disease; Pathogenesis

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20231030-10054

糖尿病肾脏病(DKD)发病机制涉及血流动力学异常、代谢紊乱和炎症反应3个基本组成部分。持续性蛋白尿伴估算的肾小球滤过率(eGFR)进行性下降是DKD的临床特征。这些改变并不是DKD所特有的,因此需要应用发病机制中产生的新的生物标志物进行鉴别,本文旨在对DKD的炎症成分进行独特而全面的综述,强调目前对DKD发生和进展中炎症病理生理的认识。

糖尿病是一种超越传统血液动力学异常和代谢紊乱的炎症性疾病^[1,6],早期发现炎症生物标志物、早期干预对于减少相关的并发症至关重要。早期发现并优化现有的治疗方案,可以延缓DKD的发

生和发展,降低肾脏替代治疗的终末期肾脏病(ESKD)发展而导致的死亡^[2]。

1 DKD的流行病学

根据国际糖尿病联合会(IDF)的最新数据到2021年全球20岁至79岁成人糖尿病患病率为5.37亿,占全球人口的10.5%。预计到2030年,这一数字将增至6.43亿。在糖尿病的发病和诊断之间通常会延迟4~7年,甚至更长时间才会出现明显的临床损害。因此,早期诊断、早期治疗是非常重要的。

DKD影响30%~40%的1型糖尿病(T1DM)或2型糖尿病(T2DM)患者^[3]。DKD的发生和进展涉

及 3 个基本因素:血液动力学异常、代谢紊乱和炎症反应。其中炎症反应是 DKD 发生和进展的关键因素。

传统的观点认为 DKD 是一种非炎症性肾小球疾病,其发病机制归因于血流动力学和代谢改变。最近在研究 DKD 免疫反应方面发现这一观点具有挑战性,认为炎症是 DKD 发生和进展的核心因素^[4]。

2 传统生物标志物诊断 DKD 的局限性

DKD 的诊断依赖于蛋白尿检测和肾小球滤过率(eGFR)的降低,eGFR 是通过血清肌酐水平测量的。eGFR 下降是肾功能丢失和肾小球损伤的结果^[5]。在用于评估 DKD 的生物标志物中,蛋白尿通常是评估治疗效果和预后最可靠的工具。将尿蛋白排泄率(UAE)用于风险分类反映了蛋白尿的严重程度^[6]。

在 DKD 期间 eGFR 中度降低的情况下肾脏结构损伤的程度与肾功能之间存在明显的相关性,轻微蛋白尿或 eGFR 轻度下降早期二者相关性并不明显。在 DKD 随访中,疾病进展的主要预测因素是当前和以往 eGFR 的变化值。肾小球滤过率计算公式(CKD-EPI)和肾小球滤过率简化公式(MDRD)常用血肌酐来评估 eGFR,值得注意的是残余肾单位代偿性变化影响了评估 DKD 患者 eGFR 的真实性。

3 DKD 新生物标志物

DKD 早期诊断对于改善预后和延缓 DKD 进展的管理至关重要^[7]。近年来应用蛋白质组学和代谢组学方法提高了对 DKD 病理生理学和发病机制的认识。新生物标志物不但具有很高的诊断和鉴别诊断价值,而且还具有很好的敏感性和特异性,能够检测肾脏结构和功能的微小变化。新生物标志物作为一种补充能更早的认识疾病的风险因素,早期预防和干预能使伴有 DKD 风险因素的人群获益^[8]。

3.1 肾小球损伤的生物标志物 蛋白尿和 eGFR 是常规临床实践中常用的肾功能下降的遗留标志物,尽管它们在预测糖尿病患者 DKD 进展方面缺乏

特异性和敏感性。在 DKD 早期肾小管损伤先于肾小球,作为诊断和 DKD 进展分层生物标志物,eGFR 估计也有一些缺点,因为使用血清肌酐计算会受患者肌肉质量和肉类饮食的干扰。

血清组织蛋白酶-S(Cat-S)是一种蛋白水解酶,在酸性和中性环境中都保持活性,T2DM 患者血清 Cat-S 水平与 DKD 严重程度密切相关,Cat-S 诊断 DKD 的敏感性为 85%,特异性为 80%,研究表明胱抑素 C(CysC)水平与 eGFR 降低和 DKD 进展相关,血清 CysC 诊断肾功能下降的敏感性为 88%,特异性为 93%^[9]。血清 CysC 与 Cat-S 联合诊断肾功能下降较单纯血清 Cat-S 诊断有更高的价值,AUC 提高至 0.945,敏感性提高至 90%,特异性提高至 85%^[9]。甘油三酯(TG)/CysC 比值预测的 DKD 曲线下面积为 0.816,相应的敏感性为 84%,特异性为 67.6%,临界值为 2.43。当 2 型糖尿病合并蛋白尿患者 TG/CysC 比值低于 2.43 时,提示诊断 DKD 的可能性更大。当 TG/CysC 比值大于 2.43 时,应警惕合并非糖尿病肾脏病(NDKD)的可能^[10]。

3.2 肾小管损伤的生物标志物 肾小管间质损害的程度与糖尿病患者肾功能下降的程度密切相关,因此,肾小管损伤的指标对衡量 DKD 患者长期肾损害程度具有关键作用。

中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(NGAL)研究还发现糖尿病患者肾小管损伤可能发生在肾小球损伤之前,NGAL 升高比蛋白尿能更早预测肾脏病的发生,已证实为急性肾损伤(AKI)生物标志物。He 等^[11]观察到从正常微量蛋白尿-大量蛋白尿的 T2DM 患者血清 NGAL 和尿 NGAL 显著升高。正常蛋白尿的糖尿病患者血清 NGAL 敏感性 90%和特异性 97%而尿 NGAL 敏感性 94%、特异性 90%均显著相关,尿 NGAL 与肌酐可用于区分 DKD 与 NDKD,特异性高达(90.5%)^[12]。NGAL 与蛋白尿和其他肾小管标志物[包括视黄醇结合蛋白(RBP4)、CysC 和肾损伤分子-1(KIM-1)]呈正相关,而与 eGFR 呈负相关,表明 NGAL 参与了 DKD 的进展^[13]。

3.3 氧化应激的生物标志物 氧化应激在介导 DKD 进展和并发症中起关键作用。活性氧产生相关的标记物可用于 DKD 分期。

尿酸是由嘌呤代谢产生的,Zhu 等发现血尿酸浓度为 420 $\mu\text{mol/L}$ 的患者发生 DKD 进展可能性是尿酸浓度为 300 $\mu\text{mol/L}$ 患者的 9 倍,血尿酸水平与从微量蛋白尿到大量蛋白尿进展呈正相关。Swaminathan 等^[14]发现高尿酸血症是疾病进展的独立危险因素,也是 eGFR 下降的强有力预测因素,证据表明血尿酸可能是 T1DM 和 T2DM 患者后期大量蛋白尿发展的独立预测因子。

3.4 炎症生物标志物 最近研究人员报道了局部和全身炎症途径在慢性炎症和随后的细胞外基质增生的 DKD 进展中的潜在作用。

肿瘤坏死因子(TNF)- α 受体(TNF- α R)是肾小球和肾小管细胞中富含半胱氨酸基序的 1 型跨膜蛋白。它们有两种类型,TNF- α R1 (55 kDa)和 TNF- α R2(75 kDa)。血清 TNF- α R1 水平可能比血清 Cu/Zn 比值更早预示 DKD 的开始。血清 Cu/Zn 比值升高可加速血清 TNF- α R1 水平升高下 DKD 的进展。TNF- α R1 水平的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 60.0%、84.0%、65.7%、80.4%,Cu/Zn 比值的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 60.5%、57.1%、41.8%、73.9%^[15],多项研究报道 TNF- α R 与肾功能下降和 ESKD 独立相关。

近年来报告称通过炎症、肥大、自噬、内质网应激、氧化应激、胰岛素抵抗和足细胞损伤等途径参与了 DKD 的进展。

3.5 治疗反应的生物标志物 在 DKD 患者治疗和风险管理中,寻找能够预测个体对治疗反应的生物标志物以及评估风险至关重要。个别患者对药物或治疗干预的临床反应可能存在很大差异^[3]。根据患者对治疗的反应,使用生物标志物对患者进行分层是一个更细的方法。在患者接受干预之前测量这些生物标志物,并根据生物标志物水平确定是否需要治疗,是一种在 DKD 管理中取得的进展。然

后利用生物标志物短期变化来预测药物的长期疗效^[16]。

不同研究中常用临床反应指标包括蛋白尿、血压、血糖或胆固醇水平的降低。在评估新药钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)已证明是创新药物并在 DKD 患者中具有良好的临床效果^[17]。

在 CANTATUS 研究中,使用卡格列净可降低 KIM-1,中度降低 TNF- α R1 和 TNF- α R2^[18]。另一种 SGLT2i 达格列净的研究对尿液代谢组学的影响,并发现它可以增加尿中支链氨基酸、乳酸和酮体的浓度,这有助于肾保护。使用达格列净可显著减少 DKD 患者的蛋白尿^[19]。

PREDIAN 研究发现,在肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂加己酮可可碱治疗慢性肾病 3~4 期患者尿中 TNF- α 排泄减少与 eGFR 呈负相关。表明 TNF- α 可能作为监测 CKD 患者对己酮可可碱治疗反应的生物标志物。DKD 期间病理生理机制的研究,特别是炎症已经确定了治疗靶点和预后标志物,给患者增加了治疗选择的机会^[4]。

3.6 监测和预后生物标志物 我们可以先讨论肾小管损伤的生物标志物,如 KIM-1、NGAL、 α -1 微球蛋白、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、CysC 和肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)。KIM-1 是研究最多的标志物之一,研究结果表明,KIM-1 是早期和晚期 DKD 患者肾小球滤过率下降的强有力的预测因子。L-FABP 是肾小管损伤和 DKD 进展的标志物。尿中 L-FABP 水平升高已证明与 DKD 的进展相关。研究发现,无论患者的临床分期如何,L-FABP 水平升高是 DKD 进展的一个独立因素。

已经确定炎性标志物如 TNF- α 和白细胞介素(IL)-1 β 可以预测 DKD 进展。TNF- α 结合 TNF- α R1 和 TNF- α R2。后者可以在循环中以可溶性形式被识别。另一方面,TNF- α 对肾小球和系膜细胞具有细胞毒性作用,因此是肾损伤进展的决定因素^[4]。此外,一系列组织病理学研究表明,TNF- α R1 和 TNF- α R2 水平升高与 T2DM 患者 ESKD 的发展密切相关,并与 DKD 早期临床病程的

表现有关。

血浆炎症和纤维化标志物 [如 $\text{TNF-}\alpha\text{R1}$ 、 $\text{TNF-}\alpha\text{R2}$ 和甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)] 以及肾小管损伤标志物与成人糖尿病患者 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 需要肾脏替代治疗 ESKD 风险增加相关。每升高 2 倍的生物标志物浓度肾衰竭替代治疗的风险增加, KIM-1 风险比为 1.52 (95% CI, 1.25 ~ 1.84), $\text{TNF-}\alpha\text{R1}$ 风险比为 1.54 (95% CI, 1.08 ~ 2.21), $\text{TNF-}\alpha\text{R2}$ 风险比为 1.91 (95% CI, 1.16 ~ 3.14), YKL-40 风险比为 1.39 (95% CI, 1.05 ~ 1.84)^[20]。这些生物标志物在鉴别疾病进展和高风险需要肾脏替代治疗的人群显示着非常重要的作用。

随着对 DKD 临床过程中涉及的病理生理机制的了解不断增加, 提高了认识代谢控制和血流动力学改变之外的其他病理途径。除了与炎症相关的生物标志物外, 还将对来自氧化应激的生物标志物进行讨论。其中一个生物标志物是 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG), 这是一种氧化 DNA 损伤的产物, 可以在血浆中发现, 并在 DNA 修复后通过核酸酶活性从尿液中排出。这表明 8-OHdG 可能是糖尿病患者氧化 DNA 损伤的生物标志物, 与健康人群相比, 糖尿病患者的 8-OHdG 水平更高。

值得注意的是虽然一些研究显示 8-OHdG 作为 DKD 预后生物标志物, 但其他的研究报告了其使用的局限性^[6,21]。例如, 一项研究发现在尿中监测 8-OHdG 的指标使判断 DKD 预后成为可能。因此, 需要进一步的研究来更好地了解氧化应激生物标志物, 包括 8-OHdG 在预测 DKD 不良结局和进展中的作用。

认识肾小管损伤、炎症、纤维化和氧化应激相关的生物标志物, 有望早期识别 DKD 高危人群, 并制定有效的干预和预防策略。需要进一步研究来确定这些生物标志物的临床相关性, 并监测新生物标志物在糖尿病治疗中的作用。

DKD 诊断的生物标志物: 肌酐、尿白蛋白、CysC、NGAL、KIM-1。治疗反应的生物标志物: 尿白

蛋白、糖化血红蛋白、肾尿蛋白组学、中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs)。预后及随访生物标志物: 肌酐、尿白蛋白、KIM-1、L-FABP、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TNF-}\alpha\text{R1}/\text{TNF-}\alpha\text{R2}$ 、8-OHdG、NGAL、CysC。

4 新生物标志物诊断 DKD 的局限性

目前正在寻求个性化的干预策略, 目的是有助于认识亚群分类和优化治疗干预的分子。值得注意的是这些生物标志物诊断不仅限于 DKD, 还可能受到其他因素影响, 如感染过程, 感染过程可以影响 IL-18、NGAL 和钙保护蛋白等分子, 而不一定表明存在急性肾损伤^[22]。因此, 应考虑合并症对这些生物标志物的影响, 并可能需要重新评估诊断、随访和预后的截点。

最近研究表明, 糖尿病可以影响生物标志物在预测肾脏疾病发展方面的表现, 这就增加了确定合适的生物标志物用于诊断、治疗反应、随访和预后的难度^[23]。

5 小结

近年来, 出现了新的 DKD 治疗方案, 目前正在研究确定预防、随访和预后的潜在治疗靶点。这些生物标志物在临床实践中的实施仍在进行中, 因此需要进一步的研究来证实它们的实用性。尽管如此, 每种生物标志物在早期识别 DKD 或预测 DKD 的进展方面都有其作用, 这些进展超出了临床病史和标准化标志物 (如蛋白尿和肌酐)。新的生物标志物和治疗策略的产生是有希望的, 希望临床医生将有机会获得更广泛而有效和个性化 DKD 患者干预措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney Disease[J]. Nephron, 2019, 143 (1): 12-16. DOI: 10.1159/000493278.
- [2] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107 (4): 689-705. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- [3] Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pújaro-Galvis N, et al. Dipep-

- tidyl peptidase-4 inhibitors and diabetic kidney disease; a narrative review [J]. *Kidney Med*, 2021, 3 (6): 1065-1073. DOI: 10.1016/j.xkme. 2021. 07. 007.
- [4] Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15): 8668. DOI: 10.3390/ijms23158668.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Gr-oup. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5S): S1-S127. DOI: 10.1016/j.kint. 2022. 06. 008.
- [6] Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, et al. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 633. DOI: 10.3390/biom13040633.
- [7] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *BioMed Res Int*, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.
- [8] Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative cons-ensus conference; a consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (10): e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen. 2020. 19209.
- [9] Ren X, Wang W, Cao H, et al. Diagnostic value of serum cathepsin S in type 2 diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1180338. DOI: 10.3389/fendo. 2023. 1180338.
- [10] Wei J, Wang B, Shen FJ, et al. Diagnostic value of triglyceride and cystatin C ratio in diabetic kidney disease; a retrospective and prospective cohort study based on renal biopsy [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 270. DOI: 10.1186/s12882-022-02888-3.
- [11] He P, Bai M, Hu JP, et al. Significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for the diagnosis of diabetic kidney disease; a systematic review and meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45 (4): 497-509. DOI: 10.1159/000507858.
- [12] Duan S, Chen J, Wu L, et al. Assessment of urinary NGAL for differential diagnosis and progression of diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Complicat*, 2020, 34 (10): 107665. DOI: 10.1016/j.jdiacomp. 2020. 107665.
- [13] Abbasi F, Moosaie F, Khaloo P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and retinol-binding protein-4 as biomarkers for diabetic kidney disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45 (2): 222-232. DOI: 10.1159/000505155.
- [14] Swaminathan SM, Rao IR, Shenoy SV, et al. Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(4): 913-928. DOI: 10.1007/s11255-022-03354-7.
- [15] Takao T, Yanagisawa H, Suka M, et al. Synergistic association of the copper/zinc ratio under inflammatory conditions with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes; the Asahi diabetes complications study [J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13 (2): 299-307. DOI: 10.1111/jdi. 13659.
- [16] Tye SC, Denig P, Heerspink HJL. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36 (Suppl 2): 3-9. DOI: 10.1093/ndt/gfab045.
- [17] DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease; impact of SGLT2 inhibitors [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 319-334. DOI: 10.1038/s41581-021-00393-8.
- [18] Sen T, Li J, Neuen BL, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial [J]. *Diabetologia*, 2021, 64: 2147-2158. DOI: 10.1007/s00125-021-05512-5.
- [19] Bletsa E, Filippas-Dekouan S, Kostara C, et al. Effect of dapagliflozin on urine metabolome in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (5): 1269-1283. DOI: 10.1210/clinem/dgab086.
- [20] Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, et al. Associations of plasma biomarkers of inflammation, fibrosis, and kidney tubular injury with progression of diabetic kidney disease; a cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79 (6): 849-857. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd. 2021. 09. 018.
- [21] Goriuc A, Cojocaru KA, Luchian I, et al. Using 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a reliable biomarker for assessing periodontal disease associated with diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1425. DOI: 10.3390/ijms25031425.
- [22] Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, et al. Acute kidney injury; biomarker-guided diagnosis and management [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022 (Kaunas) 58(3): 340. DOI: 10.3390/medicina58030340.
- [23] Hasson D, Menon S, Gist KM. Improving acute kidney injury diagnostic precision using biomarkers [J]. *Pract Lab Med*, 2022, 30: e00272. DOI: 10.1016/j.plabm. 2022. e00272.

(收稿日期: 2023-10-30)