

糖尿病肾脏疾病的流行病学进展

郭凯锋 陈海冰 贾伟平

中图分类号 R714.256

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.047

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)或糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指由糖尿病引起的慢性肾脏疾病,糖尿病肾病影响了约1/3的1型或2型糖尿病患者,其发生率逐年增加,并已成为大部分西方国家终末期肾脏疾病(ESRD)的最主要病因。由糖尿病引起的慢性肾脏疾病的患病情况亦存在种族、地域差异。了解糖尿病并慢性肾脏疾病的患病情况及危险因素有助于有效防治其发生和发展、改善患者预后。

一、糖尿病并慢性肾脏疾病患病情况

2007年美国肾脏病基金会建议,将由糖尿病导致的慢性肾脏疾病命名为糖尿病肾脏疾病(DKD),以取代目前使用的“糖尿病肾病”(DN)。糖尿病肾病的最主要特征是蛋白尿的渐进性增加以及肾功能的不断下降,最终导致终末期肾病(ESRD)的发生。近年来,有关在糖尿病人群中慢性肾脏病(CKD)的发生率进行了广泛的研究。

1. 糖尿病肾脏疾病中白蛋白尿的发生率:(1)欧洲地区有较多研究报道:在西班牙, Lou Arnal 等^[1]研究指出,34.5%的2型糖尿病患者伴有CKD的一些阶段,16.1%的2型糖尿病患者有蛋白尿(14.3%微量白蛋白尿及1.8%大量白蛋白尿),并且9.4%的 $eGFR \geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者伴有蛋白尿。PERCEDIME2研究指出,2型糖尿病患者伴有CKD时,18%的患者 $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,15.4%有蛋白尿(13%微量白蛋白尿及2.4%大量白蛋白尿),在 $eGFR > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者,9.9%有蛋白尿^[2]。在荷兰, Van der Meer 等^[3]研究发现,27.6%的2型糖尿病患者有CKD和13.6%有

蛋白尿。Penno 等^[4]研究发现,根据 $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 来确定的肾功能不全患者,56.6%为正常白蛋白尿,30.8%为微量白蛋白尿,12.6%为大量白蛋白尿。(2)美国:Plantinga 等^[5]发现,32.9%美国人患有CKD,19.4%的患者有蛋白尿。美国肾脏数据系统发布的2009年年度报告指出,CKD在2型糖尿病中的发生率按不同的分期分别为:I期8.9%,II期12.8%,III期19.4%,IV期和V期共为2.7%。1型糖尿病发展为CKD的风险为25%^[6]。(3)亚洲地区:在日本,Ohta 等^[7]研究发现,46%的2型糖尿病患者有CKD,36.1%的2型糖尿病患者有蛋白尿,25.2%的这些患者 $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。在泰国,Krairittichai 等^[8]报道,在基层医疗咨询的2型糖尿病患者,其蛋白尿发生率为37.2%(26%微量白蛋白尿和11.2%大量蛋白尿)。在中国上海,Jia 等^[9]研究报道,29.6%的2型糖尿病患者有CKD,26.2%有蛋白尿(22.8%有微量白蛋白尿,3.4%有大量白蛋白尿)。

通过不同地区的众多研究,不难发现糖尿病并慢性肾脏病的蛋白尿发生率较为严重,白蛋白尿的发生率约为10%~40%,不同研究之间的蛋白尿发生率的不同可能是由于人群的差异、样本量及采用不同的方法学引起的。

2. 糖尿病肾脏疾病中肾功能不全的发生率:在西班牙,Coll-de-Tuero 等^[10]研究发现,在2642例2型糖尿病患者(中位数病程为7年)中,肾功能不全 $[GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 的发生率为22.9%。Lou Arnal 等^[1]研究发现,在3466名2型糖尿病患者中,肾功能不全的发生率为25.2%。在意大利,通过采用MDRD研究方程,Pugliese 等^[11]研究发现,肾功能不全的发生率为18.7%,CKD为37.5%。在中国,李菁等^[12]通过对1576例2型糖尿病住院患者(中位数病程为7年)的研究,发现肾功能不全 $[GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 的发生率为10.5%。男性和

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070649)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病临床医学中心、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室

通讯作者:贾伟平,电子信箱:wpjia@sjtu.edu.cn

女性患者肾功能不全的发生率(10.8% vs 10.2%)比较,差异无统计学意义。随着年龄的增加,肾功能不全的发生率逐渐上升。伴高血压的糖尿病患者的肾功能不全的发生率高于正常血压组(15.6% vs 4.9%);伴糖尿病视网膜病变患者的肾功能不全的发生率高于正常眼底组(15.9% vs 8.1%)。

糖尿病患者中肾功能不全的发生率已经得到了广泛的报道,而大部分的研究结果显示,肾功能不全的发生率为 15% ~ 30%,不同的研究之间存在一定的差异,其原因可能是由于种族和人口的基本特征不同而引起的,如年龄、性别和 BMI 等^[13-15]。

3. 糖尿病肾脏疾病中正常白蛋白尿并肾功能不全的发生率:MacIsaac 等通过对 301 名 2 型糖尿病患者的调查发现,在排除 RAS 抑制剂的效应后(可影响尿蛋白的排泄),有 23% 的 CKD 3 期及以上患者具有持续的正常白蛋白尿。UKPDS 研究中,中位随访 15 年后,28% 的 2 型糖尿病患者进展为肾脏损伤,即 $eGFR \leq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,在这些患者中,51% 从未发生过微量白蛋白尿和大量白蛋白尿,另外有 16% 的患者在出现 $eGFR$ 受损后才进展为白蛋白尿。在所有患者中,有 33% 的人在出现肾功能不全之前就已经伴有白蛋白尿。在瑞典, Afghahi 等^[16] 研究发现,在 5 年的随访时间内,6% ~ 7% 进展为正常蛋白尿的肾脏损伤,而只有 1/3 已经出现肾衰竭的患者进展为白蛋白尿。

澳大利亚的一项 2 型糖尿病患者管理研究表明,有 55% 的 CKD 3 期或以上患者具有持续的正常白蛋白尿。以临床为基础的全球 DEMAND 研究,纳入了 11573 名 2 型糖尿病成人患者,该研究调查了正常白蛋白尿肾功能异常的发生率,正常白蛋白尿的总的发生率 51%,在 CKD 3 ~ 5 期,正常白蛋白尿的发生率分别为 41%、26% 和 29%^[17]。意大利的 RIACE 研究,纳入了 2007 ~ 2008 年在公立医院就诊的 15773 名 2 型糖尿病成年患者,研究发现总人群中 56.6% 的 $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者为正常白蛋白尿^[18]。在这个人群中,正常白蛋白尿的肾功能受损和白蛋白尿的肾功能受损的一般临床特征不同,正常白蛋白尿通路与视网膜病变、糖化血红蛋白(HbA1c)、高血压的关系较弱,但与女性、非吸烟者和心血管并发症显著相关。与进展为白蛋白尿通路的病人相比,这些患者往往具有较短的糖尿病病程,并且不太可能使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂治疗。这两种通路与患者的年龄均

具有类似的相关性。

总之,在 2 型糖尿病的肾脏疾病中,正常白蛋白尿的肾功能受损已经成为了最常见的现象,最近的意大利 RIACE 研究并不支持先前的猜想,即这种现象是由年龄相关的 GFR 分期或因广泛使用的 RAS 抑制剂引起的。这两种通路(白蛋白尿通路和正常白蛋白尿通路)在进展为 DKD 的过程中具有不同的心血管疾病相关风险。

二、糖尿病肾脏疾病的临床进展

1. 蛋白尿的进展:从正常白蛋白尿进展到微量白蛋白尿,并发展到显性肾病的过程通常是缓慢的,一般需要 5 年或更长的时间。微量白蛋白尿可预测临床蛋白尿的进展和 2 型糖尿病患者肾功能的下降以及增加心血管疾病及其病死率。UKPDS 研究中的进展速度为:从不伴有蛋白尿的糖尿病初始诊断到发展为微量白蛋白尿为每年 2%,从微量白蛋白尿到大量蛋白尿为每年 2.8%,从微量白蛋白尿到肌酐增加或者肾脏替代治疗为每年 2.3%。在诊断时没有微量白蛋白尿的患者,大约可以有一段 19 年的中位数时期不进展为肾病,而已经出现微量白蛋白尿者,进展为大量蛋白尿(或更糟)需要 11 年。2 型糖尿病的微量蛋白尿患者很少会恢复到正常蛋白尿,微量白蛋白尿超过 2 年以上者大约有 21% 可以恢复。相反,在 1 型糖尿病患者,则高达 50% 的短期微量白蛋白尿患者可以恢复。因此,虽然微量白蛋白尿出现在蛋白尿和肾功能下降之前,并不是所有的微量白蛋白尿都会进展。挑战在于确定哪些微量白蛋白尿患者最有可能进展而哪些不会进展。在不伴有微量蛋白尿的情况下,GFR 也可能会下降^[19]。

Vupputuri 等^[20] 研究观察了 10290 例糖尿病伴有高血压患者,发现在基线时,43% 具有微量白蛋白尿或大量白蛋白尿,在随访结束后,发现有 40% 的正常蛋白尿患者进展为微量白蛋白尿,在平均 5.5 年以上的时间内。UKPDS 研究发现,在 6 年以上的时间内有 11% 的患者进展为微量白蛋白尿。由于年龄和病程是糖尿病肾病进展的重要危险因素,不同研究之间进展率的不同可能是由于这些因素引起的。

2. GFR 的进展:糖尿病肾病的进展过程以蛋白尿的不断增多、动脉血压的增高和 GFR 的下降为主要特征。不同的研究中,GFR 的下降速度差异较大,平均约为 $2 \sim 20 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 每年。在糖尿病肾病进展的不同时期,其 GFR 的下降速度也不同。在糖尿病肾病早期阶段,肾功能损失速度是相对缓慢

的 $[0.5 \sim 1.0 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 每年]。但是,在显性肾病的晚期阶段,肾功能的下降速度加快 $[5 \sim 10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 每年]。因此,明显的肾功能不全通常在糖尿病肾病的晚期阶段才会被发现。值得注意的是,肾病进展的速度在不同的个体间也是有差异的,而 GFR 的损失程度也并不总是很好地与肾活检发现的肾脏疾病的严重程度相关。但是,积极地控制血压和血糖,使用保护肾脏的药物可以减缓或阻止糖尿病肾病的进展。

三、糖尿病肾脏疾病形成和进展的风险因素

多种因素参与了糖尿病性慢性肾脏疾病的发生。初始的损伤机制主要涉及适应性的肾脏高滤过,进而导致有功能的肾单位长期的损伤。其他致病机制包括晚期糖基化终末产物(AGEs)、血管内皮生长因子(VEGF)、肾素原和肾素-血管紧张素系统、细胞因子、nephrin 表达及足细胞信号受损等。

众所周知,糖尿病肾脏疾病的两个主要危险因素是高血糖和高血压。然而,即使在长期的高血糖和高血压的情况下也只有大约 40% 的患者进展为 DN。这一现象说明, DN 的形成有其特定的易感因素及易感群体。此外,家族性研究确定了遗传因素在 1 型和 2 型糖尿病患者人群中 DN 形成过程中的重要作用。有证据表明,蛋白尿的进展中涉及的一些因素在肾小球滤过率的损失中也很常见,但它们也均有各自的独特影响因素。

1. 高血糖:高血糖是微量白蛋白尿形成的一个重要风险因素,无论是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病。HbA1c 每下降 1%,就会使得微血管终点事件减少 37%。在微量和大量白蛋白尿存在的情况下,对代谢控制的作用还了解较少,即使一些研究表明高葡萄糖水平对 GFR 可以产生有害的影响。此外,已经证实,胰腺移植可以逆转 1 型糖尿病患者的肾功能损害。最近的大型临床试验也增强了对强化糖尿病治疗可以减少微血管并发症的认识。

2. 高血压:动脉高血压是 DN 形成的一个主要危险因素,并可能是最熟知的与 DN 进展相关的危险因素。UKPDS 研究分析结果显示,收缩压每降低 10 mmHg,可以使微血管并发症的风险降低 13%,而当收缩压 $< 120 \text{ mmHg}$ 时,微血管并发症的风险则降到最低。

3. 吸烟:吸烟是 DN 的一个危险因素,并可能促进其进展。尽管一些研究并未证实这些观察,但仍然强烈建议在 DN 的任何阶段中均要戒烟,以期降低相

关的心血管疾病和癌症的风险。

4. 血脂异常:在 2 型糖尿病,血清胆固醇升高是 DN 形成的一个危险因素。1 型糖尿病患者,血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的增加与微量白蛋白尿和大量白蛋白尿相关。血清胆固醇增高,也似乎是伴有大量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者 GFR 损失的危险因素。

5. 蛋白尿:蛋白尿本身可能会导致糖尿病肾病的进展。尿蛋白 $> 2 \text{ g}/24 \text{ h}$ 与终末期肾病的风险增大显著相关。尿白蛋白的泄漏增加,可能会诱发肾小球损伤,其机制可能是通过激活炎症级联反应。这也是 DN 的治疗中减少尿白蛋白排泄的一个原因。而蛋白尿本身的形成也有其自身的危险因素。在 2 型糖尿病患者,与蛋白尿的发生高度相关的危险因素有收缩压、血浆甘油三酯、年龄、男性、糖尿病病程、吸烟、肥胖和糖尿病视网膜病变的存在,另外,同样是肾功能损伤的情况下,正常蛋白尿的肾功能受损患者与蛋白尿的肾功能受损患者的一般概况也是不同的,前者的主要特征有女性比例更高,年龄偏大,肥胖发生率高,代谢控制较好,胰岛素使用较少,无吸烟史或吸烟较少,并有较低的大血管疾病发生率。肾功能受损反映了肾脏的滤过能力,而蛋白尿与肾脏疾病和全身血管炎症相关。

四、糖尿病肾脏疾病的预防和治疗

1. 血糖控制:血糖控制较差与增加的糖尿病肾病风险和 CKD 的快速进展显著相关。在确诊后,尽快建立最佳的血糖控制将有助于降低糖尿病肾病的风险。许多研究表明,高血糖与 CKD 的发生和发展密切相关。ARIC 研究表明,CKD 的危险比伴随着糖化血红蛋白(HbA1c)的增加而增加:与 HbA1c $< 6\%$ 相比,HbA1c 在 $6\% \sim 7\%$, $7\% \sim 8\%$ 和 $> 8\%$ 的风险比分别为 1.37、2.49、3.67。此外,糖化血红蛋白每增加 1%,相关的 CKD 风险则高出 31%。那些早期进展为蛋白尿或视网膜病变的患者,其 CKD 的风险远高于没有蛋白尿和视网膜病变的患者。ADVANCE 试验发现,通过强化血糖控制(目标 HbA1c $\leq 6.5\%$),可以使肾病的风险降低 21%,与传统的治疗相比(平均 HbA1c 为 7.3%)^[21]。ACCORD 试验表明,强化治疗组可降低 21% 的微量白蛋白尿的风险,并且也能降低大量蛋白尿^[22]。实际上,考虑到风险及效益,糖尿病和肾脏病专业学会推荐整体的 HbA1c 控制目标为 7.0% ,以期达到最佳的肾功能保护效应^[23]。

2. 血压控制: 无论是否存在 CKD, 目前均主张对糖尿病患者的高血压进行治疗。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)中, 降低血压可以减少与糖尿病相关的死亡、脑卒中和微血管终点事件如视网膜病变的风险。在 1 型糖尿病并肾脏病的患者, 血管紧张素转换酶抑制剂可以降低死亡、透析或移植的风险。2 型糖尿病并肾脏病的患者, IDN 研究结果表明, 血管紧张素受体阻滞剂的治疗可以使得血肌酐增加、肾衰竭和死亡的风险降低 16% ~ 20%。在另外两个大型的随机对照试验中(EUCLID 研究和 ADVANCE 研究)发现, 使用血管紧张素转换酶抑制剂可以降低新发的微量白蛋白尿。

3. 血糖联合血压控制: 所有的 CKD 患者都存在心血管(CV)事件风险, 并应及时应对以减少这些风险。伴随着蛋白尿水平上升和 eGFR 的下降, 心血管事件的风险程度以及终末期肾病的发生也相应增加了, 而蛋白尿和低 eGFR 的组合则预示着更高的风险水平。强化血糖控制和优化血压可以减缓糖尿病肾损害的进展, 减少心血管事件的发生。当强化血糖控制联合优化血压控制时, 会对整体的临床预后带来额外的效益, 包括肾脏事件, 可以降低 33% 的新发和加重的肾病的风险。另外, 还可以降低 26% 初发微量白蛋白尿的风险。

五、展 望

糖尿病肾脏疾病是糖尿病最重要的慢性并发症之一。糖尿病发生率和糖尿病人口老龄化的持续增加, 导致 DKD 的发生率也在逐渐增加, 并逐渐成为 ESRD 的最主要的病因。DKD 带来了巨大的社会经济负担, 现在迫切需要采取紧急的措施来防止 DKD 的发病和进展。对于糖尿病肾病的研究涉及其病理生理学、肾病的进展过程、发生和进展的风险因素及针对各种致病机制采取的有效防治策略研究等, 蛋白尿和肾功能的改变是其主要临床特征, 肾功能的改变在糖尿病的早期阶段就可以出现, 并且可不依赖于蛋白尿的进展, 正常白蛋白尿的肾功能不全在糖尿病肾病中已经占据了很大的比例, 主要的风险因素高血糖和高血压在本病的进展中依然扮演了重要的角色。而通过对糖尿病并慢性肾脏病的这些流行病学调查研究使我们更深入全面地了解了本病发生、发展规律, 为早期的发现、预防和治疗本病提供了重要的临床依据。未来还需要进行广泛的多地区多中心研究来探讨 DKD 的流行病学特征, 以期能更好地防止本病的发生, 延缓其进展并改善其预后。

参考文献

- 1 Lou Arnal LM, Campos Gutiérrez B, Cuberes Izquierdo M, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care[J]. *Nefrologia*, 2010, 30:552 - 556
- 2 Antonio RP, Josep GO, Josep FN, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14:46
- 3 Van der Meer V, Wielders HP, Grootendorst DC, *et al.* Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice[J]. *Br J Gen Pract*, 2010, 60:884 - 890
- 4 Penno G, Solini A, Bonora E, *et al.* Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group: clinical significance of non-albuminuric renal impairment in type 2 diabetes[J]. *J Hypertens*, 2011, 29:1802 - 1809
- 5 Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5:673 - 682
- 6 Alleyn C, Volkening L, Wolfson J, *et al.* Occurrence of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes: importance of age and diabetes duration[J]. *Diabetes Med*, 2010, 27:532 - 537
- 7 Ohta M, Babazono T, Uchigata Y, *et al.* Comparison of the prevalence of chronic kidney disease in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2010, 27:1017 - 1023
- 8 Krairitichai U, Potisat S, Jongsareejit A, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy among Thai patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(Suppl 2):S1 - S5
- 9 Jia W, Gao X, Pang C, *et al.* Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24:3724 - 3731
- 10 Coll - de - Tuero G, Mata - Cases M, Rodriguez - Poncelas A, *et al.* Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area[J]. *BMC Nephrology*, 2012, 13:87
- 11 Pugliese G, Solini A, Bonora E, *et al.* The chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD - EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the modification of diet in renal disease (MDRD) study formula in subjects with type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218:194 - 199
- 12 李青, 杨明, 贾伟平, 等. 2 型糖尿病住院患者“肾功能不全”的患病率调查[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88:1966 - 1969
- 13 Wall BM, Hardison RM, Molitch ME, *et al.* High prevalence and diversity of kidney dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the BARI 2D baseline data[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339:401 - 410
- 14 Yokoyama H, Sone H, Oishi M, *et al.* Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24:1212 - 1219
- 15 Nair S, Mishra V, Hayden K, *et al.* The four - variable modification

- of diet in renal disease formula underestimates glomerular filtration rate in obese type 2 diabetic individuals with chronic kidney disease [J]. *Diabetologia*, 2011, 54:1304 – 1307
- 16 Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, *et al.* Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes; the Swedish National Diabetes Register (NDR) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26:1236 – 1243
- 17 Dwyer J, Parving H, Hunsicker L, *et al.* Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes; results from the DEMAND study [J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2:1 – 10
- 18 Penno G, Solini A, Bonora E, *et al.* Clinical significance of non albuminuric renal impairment in type 2 diabetes [J]. *J Hypertens*, 2011, 29:1802 – 1809
- 19 De Boer I, Rue T, Hall Y, *et al.* Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States [J]. *JAMA*, 2011, 305:2532 – 2539
- 20 Vupputuri S, G. A. Nichols, H. Lau, *et al.* Risk of progression of nephropathy in a population – based sample with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011:246 – 252
- 21 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560 – 2572
- 22 Ismail – Beigi F, Craven T, Banerji M, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes; an analysis of the ACCORD randomized trial [J]. *Lancet*, 2010, 376:419 – 430
- 23 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (Suppl. 1):11 – 61
- (收稿日期:2014 – 08 – 25)
- (修回日期:2014 – 09 – 05)

创伤弧菌流行病学调查及致病机制研究现状

武 静 刘晓斐 胡成进

摘 要 创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*) 是一种栖息于海洋环境、致病性极强的嗜盐性细菌。近年来该菌引起感染的病例逐年增加。该病起病急,病情进展快,病死率高,促使人们对创伤弧菌的致病机制进行了深入的研究。目前认为,创伤弧菌致病因子主要包括胞外溶细胞素、金属蛋白酶、荚膜多糖、铁超载等,并且有些致病因子受共同毒力因子的调控,协同发挥作用。现将近年来有关创伤弧菌流行病学调查及致病机制研究现状做一综述。

关键词 创伤弧菌 流行病学 致病机制

中图分类号 R378

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.048

创伤弧菌广泛分布于海水中,是一种嗜盐革兰阴性弧菌,该菌主要通过伤口接触海水造成感染,也可经口感染。本病具有发病急、病情重、病死率高等特点,50% 的患者在发病后 48h 内死于多器官衰竭^[1]。2006 年美国《Emerging Infectious Diseases》杂志将创伤弧菌列入最危险的细菌之列。目前认为该菌可以产生多种致病因子,如胞外溶细胞素、金属蛋白酶、荚膜多糖、铁超载等。有些致病因子受共同毒力因子的调控,协同发挥作用。

一、流行病学调查

美国 FDA 的一项报告指出,1992 ~ 2007 年间美国共报道 459 例创伤弧菌感染病例,病死率为 51.6%^[2];2006 年,日本 106 例创伤弧菌感染者中病

死率为 67%^[3]。韩国对 2001 ~ 2010 年创伤弧菌感染状况进行了回顾性定量分析发现,588 例感染患者中有 285 例死亡(病死率达 48.5%);男性感染率显著高于女性(男性病例占 86.1%,女性病例仅占 13.9%),且年龄 > 40 岁的病例占 95.1%;6 ~ 11 月份为高发季节(季节发生率为 99.6%);感染病例在沿海村庄达到 69.9%,在城市仅为 30.1%^[4]。有研究结果显示,随着海水温度升高创伤弧菌的生长率增加,从而解释了感染多发于温暖季节的现象^[5]。因此,研究者进一步推测,全球变暖可能导致弧菌感染的频率增加及地理范围的扩展。此外,研究者还发现雌激素能够降低创伤弧菌的脂多糖的致病性,因此,创伤弧菌感染有明显的性别差异^[6]。

创伤弧菌感染主要引起胃肠炎、脓毒症以及皮肤和软组织感染。其中,脓毒症发生率较高,且病死率常 > 50%^[7]。提高生存率,应做到早期诊断,早期联合抗菌药物治疗,尽早外科手术切开减压引流,彻底清除坏死组织,肌肉坏死严重时尽早行截肢治疗^[8]。

基金项目:全军十二五重点基金资助项目(BWS12J014)

作者单位:121001 锦州,辽宁医学院(武静);250031 中国人民解放军济南军区总医院实验诊断科(刘晓斐、胡成进)

通讯作者:胡成进,电子信箱:405045650@qq.com