

糖尿病肾脏疾病与大血管并发症的关系

潘 盼 陈海冰

摘 要 目前我国糖尿病生率逐年增加,糖尿病并发症的发生率也随之增加,心血管疾病已成为糖尿病患者的主要并发症和首要致死原因。研究发现,糖尿病肾脏疾病与糖尿病大血管病变之间存在联系,对此进行探讨,对于糖尿病大血管病变的早期防治具有重要意义。

关键词 糖尿病肾脏疾病 糖尿病大血管病变 蛋白尿 肾小球滤过率

中图分类号 R589.1;R592

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.005

糖尿病是一类以高血糖为主要表现,可累及眼、肾脏、血管等多种组织或器官并引起并发症的慢性疾病,其患者的首要致死原因为心血管疾病^[1]。2013年中国糖尿病流行病学研究表明,中国成年人中糖尿病发生率为11.6%,糖尿病前期患者发生率为50.1%,鉴于当前糖尿病不可治愈的特性,可以预测,未来糖尿病将成为中国基本医疗的重大负担^[2]。研究发现,肾功能指标肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的下降或是尿微量蛋白水平的异常,为糖尿病大血管病变的独立危险因素^[1]。因此,探讨糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)与糖尿病大血管病变之间的联系,对糖尿病大血管病变的早期预防非常重要。

一、糖尿病大血管病变

糖尿病血管病变分为微血管病变和大血管病变,其中大血管并发症包括心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、脑卒中(stroke)和外周血管疾病(peripheral vascular disease, PVD)。糖尿病合并血管病变患病率高,是糖尿病的主要并发症之一,是患者致死、致残的主要原因^[1]。糖尿病大血管病变的危险因素除糖尿病本身以及传统的危险因素,如年龄、性别、种族、吸烟史、心血管病家族史、高血压、血脂代谢紊乱等,还包括微量白蛋白尿和GFR下降^[1]。基于大血管构成的特点,目前认为早期糖尿病血管病变以血管内皮依赖性舒张功能受损为主,它可能是糖尿病血管病变发生的始动因素和基本病理生理改变,其核

心为血管内皮细胞^[3]。

二、糖尿病肾脏疾病与糖尿病大血管病变之间的联系

目前认为,糖尿病肾脏疾病和大血管病变具有共同的病理生理机制,二者病变均以内皮细胞为主要靶点。

1. 机制联系:近年来,血管内皮细胞的功能障碍被视为慢性血管病变的基础,血管维持正常功能的重要条件。内皮细胞不仅是血液和组织间代谢交换的屏障,又可分泌多种活性物质,从而在降低血管紧张性、抑制炎症反应、维持微血管壁的通透性、调节凝血与纤溶平衡、抑制血小板聚集等方面发挥重要作用。内皮损伤时,正常的平衡状态被破坏,导致血管紧张性增加、微血管的通透性增高,血液高凝,进而发生血管病变。

微量白蛋白尿出现时,即伴有广泛的血管内皮功能障碍,其升高的程度反映血管内皮功能障碍的程度。一般认为,微量白蛋白尿是由于肾脏内皮损伤导致的蛋白漏出:内皮细胞骨架损害后,血液中的蛋白与高浓度的葡萄糖接触后增加了非酶糖酐化的速率,从而引起基底屏障功能的改变,导致肾小球结节性/弥漫性病变及临床微量白蛋白尿的产生^[4]。肾脏血管内皮损害时常与全身血管内皮损伤同时发生,因此可将微量白蛋白尿作为窥视全身其他血管病变的窗口^[5]。此外,内皮细胞损伤又是发生动脉粥样硬化的主要始动环节,内皮损伤、脂质渗入、平滑肌增殖、自由基损伤等诸多因素在动脉粥样硬化形成过程中均起到重要作用^[6]。综上所述,糖尿病肾病和糖尿病大血管病变内皮损害的最主要的共同机制可能为:氧化应激及其产物大量形成,其中,非酶糖化蛋白质聚集在肾小球基膜,使肾小球滤过屏障通透性

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、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室、上海市糖尿病临床医学中心

通讯作者:陈海冰,电子信箱:hbchen72@sjtu.cn

增加,出现白蛋白尿,同时也积聚在全身大血管及微血管壁上,导致病变。

2. 临床证据:大量的临床研究表明,糖尿病肾脏疾病与心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病等糖尿病大血管病变之间存在联系。不论糖尿病肾病患者是表现为 GFR 下降或者尿微量白蛋白增加,其糖尿病大血管病变发生的危险均会增加^[1]。

(1)糖尿病肾脏疾病和心脏疾病的联系:糖尿病肾脏疾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,对其严重程度的评估采用公认的 GFR 分期或尿微量白蛋白/肌酐比测定。流行病学研究表明,慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)已成为目前困扰公共健康的主要问题^[7]。研究报道,CKD 是患者死于心肌梗死或脑卒中的危险因素,CKD 患者存在高 CVD 发生率和病死率,且随着肾功能的下降,这种风险增加,在死亡的终末期肾病患者,其中近 50% 由 CVD 引起^[1,8]。早期有研究认为,CKD 与急性冠脉综合征患者预后相关,CKD 程度越重,心血管事件后预后不良的概率也越高。研究还发现,微量白蛋白尿与急性心肌梗死、无症状性缺血性心脏病的发生独立相关,微量白蛋白尿可增加 CVD 的发生、发展和病死率^[7]。普通人群中的研究发现,早期肾功能紊乱即血肌酐 114 ~ 213mg/dl 或 GFR 60 ~ 90ml/(min · 1.73m²)是 CVD 的独立危险因素,GFR 每降低 10ml/(min · 1.73m²),CVD 的危险性增加 19%^[9]。此外,在包括高血压、冠心病、冠状动脉介入术后、心力衰竭、糖尿病及老年等人群的研究发现,高危人群中肾脏病变高发,其肾功能下降与心血管事件危险增加有关,且 CVD 的患病及死亡风险随着肾功能的下降而增加^[8,10]。最新一项前瞻性研究发现,即使是肾功能轻度下降[基线:GFR < 75ml/(min · 1.73m²),随访后:GFR < 90ml/(min · 1.73m²)]的 2 型糖尿病患者,其发生 CVD 的危险也会增加^[11]。

(2)糖尿病肾脏疾病与脑血管疾病的联系:在中国,脑卒中是导致死亡的主要原因之一。中国人群糖尿病和 IGT 导致相当大的额外脑卒中风险,以及相当大的由脑卒中引起的超额病死率,糖尿病或 IGT 患者面对脑卒中发生率较高和脑卒中后病死率较高的双重危险^[1]。有研究报道,普通人群低 eGFR 或者高尿微量白蛋白/肌酐的患者,其脑卒中的发生风险增加;严重肾功能不全的 CKD 患者患缺血性脑卒中及出血性脑卒中的相对危险度极高,分别为 4.3 ~ 10.1 和

4.1 ~ 6.7。此外,性别与 CKD 患者发生脑卒中的风险存在联系,年轻女性 CKD 与脑卒中后预后明显相关^[12]。基于糖尿病人群的研究发现,在非胰岛素依赖的糖尿病患者,蛋白尿是发生缺血性脑卒中的独立危险因素^[12]。而随着肾功能的下降,2 型糖尿病患者脑卒中发生的危险增加^[11]。另外,微量白蛋白尿及低 GFR 还与患者缺血性脑卒中后预后不良有关。研究发现,蛋白尿是缺血性脑卒中向脑出血转换的独立预测因素,急性缺血性脑卒中后蛋白尿的出现代表脑血管渗透压增加,暗示脑梗死向脑出血的转换,此外,蛋白尿还与脑实质出血存在联系,在缺血性脑卒中患者,蛋白尿和较低水平的 GFR 均是 30 天病死率的预测因素,微量白蛋白尿是 1 年病死率的预测因素^[12]。研究还发现,蛋白尿与急性缺血性脑卒中后的院内病死率相关,而患病时基础 GFR 水平与脑卒中后 7 年或 10 年病死率相关^[12,13]。

(3)糖尿病肾脏疾病与外周血管疾病的联系:已有研究证实,除老年、吸烟、高甘油三酯、高收缩压、高 C 反应蛋白以外,蛋白尿及低 GFR 水平也是 PVD 的危险因素^[1]。而在糖尿病,尤其是 65 岁以上老年糖尿病患者中,外周血管疾病发生率较高,并且与蛋白尿明显相关。最近的一项研究同样发现,中国台湾老年 2 型糖尿病人群,无论有无微量白蛋白尿,低 GFR (< 60ml/min)均导致 PVD 发生风险增加^[14]。

目前我国糖尿病发生率逐年增加,糖尿病并发症的发生也随之增加,心血管疾病已成为糖尿病患者的主要并发症和首要致死原因。糖尿病大血管病变作为糖尿病患者致死、致残的主要原因,需要早期积极的进行预防和诊断。糖尿病肾脏疾病和糖尿病大血管病变类似的病理生理机制提示二者之间存在联系,而目前大量的临床研究证据也证明,微量白蛋白尿、蛋白尿或低 GFR 水平是糖尿病大血管病变的危险因素。糖尿病患者肾功能下降可导致其大血管并发症的患病危险甚至死亡危险的增加,因而在糖尿病患者血糖监测过程中,定期检测肾功能和蛋白尿,及时对肾功能进行评价,进而判断其罹患大血管并发症的风险,早期预防,对糖尿病大血管病变进行早期的诊断和防治非常重要。

参考文献

- 1 American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes - 2013 [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (Suppl 1):S11 - 66
- 2 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA : 2013, 310(9): 948 - 959

(转第 8 页)

药理机制,取得了一定进展^[11-13]。中药现代化的一条必由之路就是采用现代科学方法评价其疗效,让中医和西医、中国人和外国人都能认可和信服。这样做不是苛求,而是科学^[14]。目前应用现代科学研究方法评价中西医结合防治心力衰竭的临床有效性及安全性成为研究热点,在临床研究及基础研究领域都出现了一些高质量的研究成果,有些中药研究结果已被写入2014年中华医学会心血管病专业委员会发布的《中国心力衰竭诊断与治疗指南2014》之中,明确心力衰竭中医证候特征是进一步规范中医诊疗,开展循证研究及临床推广应用的前提条件^[15,16]。目前心力衰竭中医证候特征初步研究已经取得共识,2014年制定的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》将心力衰竭中医证型概括为气虚血瘀、气阴两虚血瘀、阳气亏虚血瘀3种基本证型,均可兼见痰、饮等,对指导心力衰竭临床治疗起到一定作用^[17]。作为中国独有的医学体系,相信未来随着中西医结合心力衰竭研究成果的不断涌现及其在临床的广泛应用,必将为具有中国特色的心力衰竭防治体系的形成、降低心脑血管疾病的发生率、病死率及延长人类寿命做出贡献。

参考文献

- 1 陈可冀. 人类寿命与慢性病中医药防治策略思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 901-902
- 2 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告2013[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2014
- 3 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131: e2-e294
- 4 Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824
- 5 Krum H. Heart failure: 10 Years of progress in HF research - what

- have we learned? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11): 631-633
- 6 Stamm C, Kleine HD, Choi YH, *et al.* Intramyocardial delivery of CD133 + bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133: 717-725
- 7 Hare JM, Traverse JH, Henry TD, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2277-2286
- 8 尤宏钊, 张健. 干细胞治疗心肌梗死和缺血性心力衰竭的临床应用进展 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(6): 476-478
- 9 Tang WHW, Wang Z, Fan Y, *et al.* Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1908-1914
- 10 冯新庆. 超滤在心力衰竭治疗中的价值和展望 [J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(1): 5-8
- 11 陈可冀, 董泉珍. 传统医药治疗心力衰竭的研究评述 [J]. *天津中医*, 1985, 2(5): 31-36
- 12 陈可冀, 付长庚. 黄芪在心血管疾病中的临床应用 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(5): 509-511
- 13 董妍, 马晓昌, 高铸烨. 中医药干预利尿剂抵抗心力衰竭病人的系统评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 155-157
- 14 黄峻. 慢性心力衰竭的现状和中药治疗前景 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(1): 1-2
- 15 Li X, Zhang J, Huang J, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qiliqiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072
- 16 Guo N, Yang D, Wang X, *et al.* Metabonomic study of chronic heart failure and effects of Chinese herbal decoction in rats [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1362: 89-101
- 17 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1258-1260

(收稿日期: 2015-02-02)

(修回日期: 2015-02-15)

(接第13页)

- 3 Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001, 86(1): 420-426
- 4 Reidy K, Kang HM, Hostetter T, *et al.* Molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(6): 2333-2340
- 5 Jarraya F, Lakhdar R, Kammoun K, *et al.* Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease [J]. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2013, 7(3): 178-186
- 6 Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, *et al.* Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. *European Heart Journal*, 2014, 35(43): 3013-3020
- 7 Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, *et al.* Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people [J]. *BMJ*, 1990, 300(6720): 297-300
- 8 Cox AJ, Hsu FC, Carr JJ, *et al.* Glomerular filtration rate and albuminuria predict mortality independently from coronary artery calcified plaque in the Diabetes Heart Study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12: 68

- 9 Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease [J]. *Contributions to Nephrology*, 2013, 179: 35-41
- 10 Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B E, *et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20(8): 1813-1821
- 11 Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, *et al.* Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney International*, 2014, 85(5): 1192-1199
- 12 Kamouchi M. Stroke features and management in patients with chronic kidney disease [J]. *Contributions to Nephrology*, 2013, 179: 92-99
- 13 Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, *et al.* Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2012, 78(24): 1909-1915
- 14 Yap YS, Chuang HY, Chien CM, *et al.* Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2014, 11(1): 41-47

(收稿日期: 2014-11-06)

(修回日期: 2014-12-25)