学校编码：10384　　分类号____密级

学号：24520131153483　　UDC

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

戊糖多硫酸钠通过调控 P38MAPK 保护糖尿病肾病肾小管上皮细胞损伤的分子机制研究

The effect of pentosan polysulfate on diabetic nephropathy renal tubular epithelial cells injury through regulating p38 MAPK signaling pathway

张天英

指导教师姓名：关 天 俊 教 授

专 业 名 称：肾 脏 内 科 学

论文提交日期：２０１６年４月

论文答辩时间：２０１６年５月

学位授予日期：２０１６年　月

答辩委员会主席：

评　　阅　　人：

2016 年 5 月

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外,该学位论文为(　　)课题(组)的研究成果，获得（　　）课题（组）经费或实验室的资助，在（　　）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年　　月　　日

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（　　）1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于　　年　　月　　日解密，解密后适用上述授权。

（　　）2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年　　月　　日

厦门大学博硕士论文摘要库

摘 要

目的：观察戊糖多硫酸钠是否通过调控 P38MAPK 干预糖尿病肾病肾小管上皮细胞的损伤。方法：利用不同浓度（10mmol/L～50mmol/L）葡萄糖刺激肾小管上皮细胞（HK-2）48h，应用 CCK-8 比色法检测肾小管上皮细胞增殖的改变。利用不同时间段（0 h～48 h）葡萄糖刺激细胞，用 Western blot 法检测 P38MAPK 蛋白的表达水平。分为正常对照组（control 组）、高糖组（HG 组，葡萄糖 30 mmol/L）、戊糖多硫酸钠（PPS）组（PPS 200 μg/mL）、 高糖＋戊糖多硫酸钠组（HG＋PPS 组），P38 抑制剂 SB202190 组（SB 20μmol/L），p38 抑制剂+高糖组（SB+HG 组）、p38 抑制剂+戊糖多硫酸钠组（SB+PPS），刺激 48 h 后检测 HK-2 细胞增殖的改变；刺激 6 h 后检测 HK-2 细胞 P38MAPK 蛋白的表达水平。结果：①高糖刺激下 HK-2 细胞增殖在 30mmol/L 的浓度最高。与 HG 组相比，加用戊糖多硫酸钠干预能明显抑制肾小管上皮细胞 HK-2 的增殖，差异具有统计学意义（*P* 值均 < 0.01）；②与 control 组相比，高糖刺激 HK-2 细胞 6 h 后磷酸化（p）p38MAPK 蛋白表达水平明显增加（*P* 值均 < 0.01）；与 HG 组相比，HG 加戊糖多硫酸钠干预 6 h 后 HK-2 细胞 p-p38MAPK 蛋白表达明显降低，差异具有统计学意义（*P* 值均 < 0.05）。③应用 p38MAPK 抑制剂 SB202190（20 μmol/L）处理细胞，与 HG 组相比，HG 加用 SB202190 干预能明显抑制 p-p38MAPK 蛋白表达及 HK-2 细胞的增殖（*P* 值均 < 0.05）；与 PPS 组相比，PPS 加 SB202190 干预后 p-p38MAPK 蛋白表达降低及 HK-2 细胞数目减少（*P* 值均 < 0.05）。结论：戊糖多硫酸钠可能通过抑制 p38MAPK 的表达，减少肾小管上皮细胞的增殖而对糖尿病肾病起保护作用。

关键词 戊糖多硫酸钠；高血糖；P38MAPK；肾小管上皮细胞；增殖

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Objective:To investigate the effect of pentosan polysulfate on diabetic nephropathy renal tubular epithelial cells injury through relulating p38MAPK signaling pathway. Methods:Human proximal tubular epithelial cell line(HK-2)cells were grown in media with high glucose concentration(10, 20, 30, 40 and 50mmol/L), the rate of cell proliferation was examined by the CCK-8 method. The HK-2 cells were grown in media with high glucose (30 mmol/L) for 30min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h, the expression of p38 MAPK proteins in the HK-2 cells was analyzed by Western blot. The HK-2 cells were divided into :control(the CON group), high glucos(30mmol/L,the HG group), pentosan polysulfate (200μg/mL,the PPS group), and HG plus pentosan polysulfate at 200μg/mL(the HG+PPS group), p38MAPK inhibitor SB202190 group(20μmol/L, the SB group), SB202190 plus HG group(the SB+HG group), SB202190 plus pentosan polysulfate(the SB+PPS group).After pretreatment for 48 h, the rate of cell proliferation was examined. After pretreatment for 6 h, the expression of p38 MAPK proteins in the HK-2 cells was analyzed . Results:Compared of the CON group,the rate of cell proliferation in the HG group (30mmol/L) was increased significantly. Simultaneous incubation with pentosan polysulfate inhibited HK-2 cell proliferation(all *P* value < 0.01). As compared to the CON group, the high glucose increased the phosphorylation of p38 MAPK in HK-2 cells for 6 h(all *P* value < 0.01). The expression of phosphorylated p38(p-p38 MAPK) protein in the HG+PPS group was significantly decreased than that in the HG group(all *P* value < 0.01). The HK-2 cells were treated with p38MAPK inhibitor SB202190 at the dose of 20μmol/L for 6 h. Compared with HG group, the p38MAPK phosphorylation levels of the HG+SB202190 group was decreased(all *P* value < 0.05). The expression of p-p38 MAPK protein in the PPS+SB202190 group was significantly decreased than that in the PPS group(all *P* value < 0.05). Conclusion:This data demonstrate that through blocking p38MAPK signal transduction pathway specifically, inhibit the proliferation on HK-2 cells and have a protective effect on diabetic nephropathy.

[Key words] pentosan polysulfate; high glucose; P38MAPK; renal tubular epithelial cells; proliferation

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

摘 要 …… Ⅰ

Abstract …… Ⅱ

第一章 前言 …… 1

第一节 糖尿病肾病的临床研究现状 …… 1

1.1 糖尿病肾病概述 …… 1

1.2 糖尿病肾病病因及发病机制 …… 1

1.3 糖尿病肾病病理及临床表现 …… 4

1.4 糖尿病肾病的治疗 …… 5

第二节 P38MAPK 信号转导通路 …… 7

2.1 P38MAPK 的发现 …… 7

2.2 P38MAPK 的结构特征 …… 8

2.3 P38MAPK 的活性调节 …… 8

2.4 P38MAPK 的作用底物 …… 9

2.5 P38MAPK 抑制剂的作用机制 …… 10

第三节 P38MAPK 信号转导通路与肾脏疾病 …… 11

3.1 影响 P38MAPK 信号转导通路激活的因素 …… 11

3.2 P38MAPK 信号转导通路与肾脏疾病的联系 …… 11

第四节 对 p38MAPK 信号通路的药物干预 …… 14

4.1 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 …… 15

4.2 他汀类药物 …… 15

第五节 本论文研究的内容与意义 …… 16

第二章 实验材料与方法 …… 17

第一节 实验材料 …… 17

1.1 实验细胞 …… 17

1.2 主要试剂 …… 17

1.3 主要仪器与设备 …… 18

1.4 主要溶液的配制 …… 18

厦门大学博硕士论文摘要库

第二节 实验方法…… 20

2.1 细胞培养…… 20

2.2 细胞增殖-毒性检测…… 21

2.3 蛋白免疫印迹法…… 22

2.4 统计学分析方法…… 23

第三章 实验结果…… 25

1 高糖状态下人近端肾小管上皮细胞增殖的影响…… 25

2 戊糖多硫酸钠对肾小管上皮细胞增殖的影响 …… 26

3 戊糖多硫酸钠对高糖诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 增殖的影响…… 27

4 高糖对肾小管上皮细胞 p-p38MAPK 蛋白表达的影响…… 28

5 戊糖多硫酸钠对高糖诱导肾小管上皮细胞 p-p38MAPK 蛋白表达的影响… 29

6 P38MAPK 抑制剂对高糖诱导肾小管上皮细胞增殖的影响…… 30

7 P38MAPK 抑制剂对 PPS 诱导肾小管上皮细胞增殖的影响…… 31

8 P38MAPK 抑制剂对高糖诱导肾小管上皮细胞 p-p38MAPK 蛋白表达影响 32

9 P38MAPK 抑制剂对 PPS 诱导肾小管上皮细胞 p-p38MAPK 蛋白表达影响33

第四章 实验讨论…… 35

参考文献 …… 38

致 谢…… 46

厦门大学博硕士论文摘要库

Table of Contents

Abstract in Chinese ····· Ⅰ

Abstract in English ····· Ⅱ

Chapter 1 Introduction ····· 1

Part Ⅰ Clinical research status of diabetic nephropathy ····· 1

1.1 Diabetic Nephropathy overview ····· 1

1.2 Etiology and pathogenesis of diabetic nephropathy ····· 1

1.3 Pathology and clinical manifestations of diabetic nephropathy ····· 4

1.4 Treatment of diabetic nephropathy ····· 5

Part Ⅱ P38MAPK signal transduction pathway ····· 7

2.1 Discovery of p38MAPK ····· 7

2.2 Structure of p38MAPK ····· 8

2.3 Activity regulation of p38MAPK ····· 8

2.4 Substrates of p38MAPK ····· 9

2.5 Mechanism of p38MAPK inhibitors ····· 10

Part Ⅲ P38MAPK and diabetic nephropathy ····· 11

3.1 Activation factor of p38MAPK signal transduction pathway ····· 11

3.2 Relationship between p38MAPK and nephropathy ····· 11

Part Ⅳ Pharmacological intervention of p38MAPK signaling pathway ···· 14

4.1 Angiotensin Ⅱ receptor antagonist ····· 15

4.2 Stains ····· 15

Part Ⅴ Purposes and contents of this thesis ····· 16

Chapter 2 Materials and methods ····· 17

Part Ⅰ Materials ····· 17

1.1 Cell ····· 17

1.2 Reagents ····· 17

1.3 Instruments and equipment ····· 18

1.4 Preparation method of solution ····· 18

Part Ⅱ Experimental methods ····· 20

2. 1 cell culture ····· 20

2. 2 CCK-8 ····· 21

2. 3 Western Blotting ····· 22

厦门大学博硕士论文摘要库

2. 4 Statistical analysis ····· 23

Chapter 3 Results ····· 25

1 Effect of HG on the proliferation of HK-2 cells ····· 25

2 Effect of PPS on the proliferation of HK-2 cells ····· 26

3 Effect of PPS on the proliferation of HK-2 cells under HG ····· 27

4 Effect of HG on the expression of p38MAPK protein in HK-2 cells ····· 28

5 Effect of PPS on the expression of p38MAPK in HK-2 cells under HG ··· 29

6 Effect of SB202190 on the proliferation of HK-2 cells under HG ····· 30

7 Effect of SB202190 on the proliferation of HK-2 cells uncer PPS ····· 31

8 Effect of SB202190 on the expression of p38MAPK in HK-2 cells under HG ····· 32

9 Effect of SB202190 on the expression of p38MAPK in HK-2 cells under PPS ····· 33

Chapter 4 Discussion ····· 35

References ····· 38

Acknowledgements ····· 46

厦门大学博硕士论文摘要库

英 文 缩 略 词

英文缩写	英文全名	中文名称
DN	Diabetic Nephropathy	糖尿病肾病
ACE	angiotensin converting enzyme	血管紧张素转换酶
AR	aldose reductase	醛糖还原酶
GluT1	glucose transporter1	葡萄糖转运子
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
ANP	atrial natriuretic peptide	心钠素
NO	nitrogen monoxidum	一氧化氮
PGE_2	prostaglandin E2	前列腺素 E_2
PGI_2	Prostacyclin	前列环素 I_2
AGEs	advanced glycosylation end products	糖基化终末代谢产物
RAS	renin-angiotensin system	肾素-血管紧张素系统
DM	diabetes mellitus	糖尿病
HbA1C	haemoglobin A1C	糖化血红蛋白
LPS	lipopolysaccharide	脂多糖
MAPK	mitogen-activated protein kinase	丝裂原活化蛋白激酶家族
MAPKKK	MAPK kinase kinase	MAPK 激酶激酶
MAPKK 或 MKK	MAPK kinase	MAPK 激酶
OS	oxidative stress	氧化应激
AP-1	activator protein	转录激活蛋白-1
ECM	extracellular matrixc	细胞外基质
TGF-β1	transforming growth factor-β1	转化生长因子 β1
CREB	cAMP-response element binding protein	cAMP-反应结合蛋白
COX-2	cyclooxygenase-2	环氧合酶-2
AngⅡ	angiotensin	血管紧张素Ⅱ
ARB	angiotensin receptors blocker	AngⅡ受体阻断剂
PBS	phosphate buffer solution	磷酸盐缓冲液
DMSO	dimethyl sulphoxide	二甲基亚砜
PPS	pentosan polysulfate	戊糖多硫酸钠
P38MAPK	p38mitogen-activated protein kinase	p38 丝裂素活化蛋白激酶
p-p38MAPK	phosphorylated p38MAPK	磷酸化 p38MAPK

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 前 言

第一节 糖尿病肾病的临床现状研究

1.1 糖尿病肾病概述（Diabetic Nephropathy,DN）

我国糖尿病的患病率呈逐年上升趋势，成为继心脑血管疾病、肿瘤后又一个严重危害人类健康的慢性疾病。据最新统计，我国糖尿病患病率达 9.7%，糖耐量异常者亦高达 15.5%，是全世界糖尿病患者最多的国家[1]。糖尿病肾病（diabetic nephropathy, DN）是糖尿病常见的并发症，据欧美国家统计，Ⅰ型糖尿病糖尿病肾病患病率约 15-40%，Ⅱ型糖尿病糖尿病肾病患病率约 5-20%，在大部分西方国家糖尿病肾病已经成为终末期肾疾病的首要原因[2]。我国糖尿病肾病发病率呈逐年升高趋势，已成为影响国人健康的一个重大问题[3]，目前糖尿病肾病的治疗方案极为有限，大多数患者最终进展为终末期肾衰竭。近年来，越来越多的研究发现糖尿病肾病患者体内存在微炎症反应，其在糖尿病肾病的发生发展中起着重要作用，抑制炎症反应有利于延缓糖尿病肾病的进展[4-5]。因此，临床上迫切需要寻找新的有效的治疗药物，全世界都在为寻找糖尿病肾病有效的防御治疗措施而努力。

1.2 糖尿病肾病病因及发病机制

糖尿病肾病的发病机制非常的复杂，包含了许多因素的参与[6-13]。总的来说它是因为糖代谢障碍所导致的血糖浓度过高开始的，在一定的遗传背景下以及一些有关的获得性危险因子参与下，通过启动了许多细胞因子的网络，最终造成了全身一些重要器官的损伤，其中所导致的肾脏损伤就为糖尿病肾病。

1.2.1 遗传因素

遗传因素与 DN 的发生有着十分密切的关系[14]。在男女两性中，不论 1 型或者是 2 型糖尿病，男性发生 DN 的比例一般较女性高；在人种中，尽管所处的生活环境相似，但是非洲及墨西哥裔的美国人较一般美国人发生 DN 率高；同一种族中，部分糖尿病中不管是 1 或 2 型糖尿病，某些家族特别容易患 DN，以上种种均提示遗传因素的存在。在以往的研究中，认为可能与 DN 发生相关的遗传基因中比较被重视的有血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme,ACE）、醛糖还原酶（aldose reductase,AR）以及葡萄糖转运子（glucose transporter1,GluT1）基因多态性。现今，已经证实 GluT1 也存在基因多态性，其中 XbaI(＋)等位基因

厦门大学博硕士论文摘要库

患者 DN 发病率明显升高[14]。

1.2.2 肾脏血流动力学异常

在糖尿病早期就可以观察到肾脏血流动力学异常[15]。在 1 型 DN 中约 1/2 病例肾小球滤过率（glomerular filtration rate,GFR)约上升至 25%～50%。在 2 型 DN 中，根据一组诊断的 110 例病例中，16%病例 GFR＞140ml/min。在这种 GFR 增加时，其基础值与正常人比较是增高的，在蛋白摄入量增加后上升的程度更加明显，肾血浆流量也会明显增加，在蛋白摄入量增加后上升的程度也会更加明显。GFR 的上升以及肾血浆流量的增加对于肾脏病变的进展有着重大的影响，凡是 GFR 持续＞150ml/min 的病患，几乎最终都会出现微量的白蛋白尿，病情进展的速度、严重程度和 GFR 上升的程度是相互平行的。在动物试验中证明肾小球入球小动脉扩张是促进高 GFR 以及高血浆流量的重要因素，可能造成的原因有：（1）激素：与之相关的激素有生长激素[16]、血中胰岛素样生长因子 I 的下降被认为是血流动力学异常的重要原因，心钠素（atrial natriuretic peptide,ANP)[17]、一氧化氮（nitrogen monoxidum,NO)[18]、前列腺素 E_2（prostaglandin E2,PGE_2)、前列环素 I_2（Prostacyclin,PGI_2)[19]以及内皮素Ⅰ都可能参与了糖尿病时肾小球的高灌注状态[20-21]；(2)代谢性因素；(3)管球反馈失常：虽然 GFR 增加，但是在近端肾小管滤过的液体也被过多的重吸收，到达致密斑的滤过液不仅不会变多，而是变少，反而促进了入球小动脉常常处于扩张的状态。

1.2.3 血糖过高引起代谢改变

血糖过高通过代谢异常引起肾脏损伤，是影响 DN 发生的关键，DN 的发生率也与患者血糖的控制情况相关，其中代谢异常导致肾脏损伤的机制主要是肾组织糖代谢紊乱。高糖刺激 GluT1 表达导致葡萄糖进入细胞增多，细胞内高糖诱导的各种损伤介质如血小板衍生性生长因子、糖皮质激素以及低氧等等，这些因素反过来又促进 GluT1 的表达，使活性升高，促使更多的葡萄糖进入了细胞内，造成恶性循环。高糖又使肾脏组织细胞膜上的胰岛素受体数目以及亲和力增加，使肾脏组织糖原储存和葡萄糖的利用率增加，中间的代谢产物也明显增加，之后通过以下几种途径损害肾脏：（1）非酶糖基化：葡萄糖可以在非酶条件下最后与各种蛋白质形成糖基化终末代谢产物(advanced glycosylation end products,AGEs),可以导致肾小球基底膜增厚以及通透选择性、电荷选择性丢失，促进动脉硬化，激活许多与炎症有关的细胞，产生大量的氧自由基。AGEs 可以对肾脏及全身许

厦门大学博硕士论文摘要库

多组织与器官产生损害[22-25]：例如改变肾小球系膜细胞的结和功能、导致血管运动功能障碍，增生异常、产生过多趋炎症因子等等；（2）多元醇通路的激活:当慢性持续血糖过高时，AR 可明显激活[26-29]，引起细胞内山梨醇以及果糖堆积，造成细胞内的高渗状态，最终引起细胞肿胀破坏；（3）DAG-PKC 途径（二酰基甘油-蛋白激酶 C 途径）激活[30-32]：参与早期高滤过、增加肾小球毛细血管的通透性、促进细胞的增殖、促进胶原的形成等等；(4)己糖胺通路代谢异常[33-35]：导致纤溶酶原激活物抑制物-Ⅰ以及 TGF-β 的过多表达，并可以让组织对胰岛素抵抗。

1.2.4 高血压

几乎任何的 DN 都伴有高血压[36]，在 1 型 DN 中，高血压与微量白蛋白尿平行发生，而在 2 型 DN 中则经常在 DN 发生前就出现。血压的控制情况与 DN 发展有着密切的关系。高血压在糖尿病时的发生机制十分复杂，包括容量过多、一些与钠离子代谢有关的转运蛋白活力过高等等[37]。

1.2.5 血管活性物质代谢异常

（1）肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system,RAS)激活：在 DN 时，局部 RAS 处于兴奋的状态,过高兴奋的 RAS 不仅参与了 DN 时异常的肾脏血流动力，还可以通过血管紧张素Ⅱ受体 1 型活化 G 蛋白、磷脂酶 C 以及三磷酸肌醇酯的作用，促进一些癌前基因例如 c-fos、c-myc、c-fun 以及生长因子的表达；（2）内皮素系统代谢异常：使球后毛细血管收缩，引起肾小管-间质供血不足，导致低氧损害，强烈的刺激系膜细胞增殖进而合成胶原及糖蛋白；刺激系膜细胞合成和释放 TGF-β、肿瘤坏死因子 α 等,肾髓质产生了超氧阴离子和过氧化氢等；（3）前列腺素族代谢异常：促使一氧化氮合作化酶活力受到抑制从而影响血管内皮的调节功能，参与高灌注、产生蛋白尿等，与 DM 肾脏凝血纤溶障碍等也相关；（4）生长因子代谢异常[38-39]:转化生长因子 β 在 DN 中的作用是抑制细胞增生、促进细胞肥大及细胞外基质堆积[40-41]；碱性成纤维细胞生长因子促进血管生成，刺激内皮细胞的增生；肿瘤坏死因子 α 在肾脏疾病中的作用主要是刺激系膜细胞收缩、增生，并诱导其分泌白介素-1、白介素-6 及前列腺素，促进凝血，还介导了 DN 发展的过程中肾小管上皮细胞的凋亡；单核细胞化学趋化蛋白-1：在 DN 肾脏组织中表达较多，可能参与了 DN 肾组织单核-巨噬细胞的浸润，使损伤效应放大；反应性氧代谢产物（ROS）：产生过多是造成 DM 各种并发症的关键

厦门大学博硕士论文摘要库

[42-43]，DM 情况下，体内 ROS 产生增加，对多种蛋白质、脂质、核酸均具有损害作用，可以诱导多种的损伤介质以及基因的转录，进一步促进了肾脏组织的损害。

1.3 糖尿病肾病病理及临床表现

1.3.1 病理表现

光镜检查：在 DN 微量蛋白尿期，肾小球的毛细血管球变得肥大，基底膜轻度增厚，系膜发生轻度增生，肾小管上皮细胞发生空泡以及颗粒变性；进展期的肾小球毛细血管基底膜呈弥漫性的增厚，系膜基质增生，系膜细胞发生少量的增生。随着病情的进展，系膜基质从轻度增生发展为重度增生，形成了结节状的硬化，在 PASM 染色下观察硬化呈同心圆排列，成为 Kimmelstiel-Wilson 结节，结节主要在肾小球毛细血管袢中心地带形成，挤压毛细血管腔。在 DN 进展期间，可以在肾小囊基底膜和壁层上皮细胞之间出现蜡样或者玻璃样的蛋白滴；在肾小球毛细血管袢发生纤维素样帽状病变，发展到严重程度时，毛细血管腔变的狭窄或者肾小囊粘连。

免疫病理检查：在 1 型糖尿病的患者经常可以看见 IgG 沿着肾小球毛细血管基底膜呈细线样的沉积，使用白蛋白作为对照，在毛细血管的基底膜也可以看见细线样沉积，此为非特异性的沉积。还可以观察到 IgM 沉积。

电镜检查：可以见到肾小球毛细血管基底膜增厚以及系膜基质增多，足细胞的足突发生广泛的融合。

1.3.2 临床表现

糖尿病损害肾脏时可以导致肾脏所有的结构损伤，形成不同的病理改变，肾小球硬化症与糖尿病有着直接的关系，是糖尿病全身微血管的并发症之一，心血管病变在 DN 中特别的常见，有些时候在微蛋白尿出现之前就会发生。根据 DM 的演变过程，Mogensen 建议将 DN 分为五期：（1）肾小球高滤过以及肾脏肥大期：此期改变与高血糖的水平相一致，在血糖控制良好后，此期部分可以得到缓解，没有病理上的损伤；（2）正常白蛋白尿期：肾小球的滤过率比正常的水平要高，肾小球基底膜增厚，系膜基质增多，运动后尿白蛋白排出率增加但是休息后恢复至正常水平，在此期如能控制好血糖水平，患者可以长期稳定于此期；（3）早期糖尿病肾病期：肾小球滤过率下降至正常水平，病理改变要重于正常白蛋白尿期，出现肾小球结节样病变以及小动脉玻璃样变。尿白蛋白排出率持续升高，血压升高；（4）临床糖尿病肾病期：在病理上出现典型的 Kimmelstiel-Wilson 结节，

厦门大学博硕士论文摘要库

白蛋白尿持续大量的出现，肾小球滤过率明显持续下降，部分患者还有镜下血尿以及少量的管型，一旦进入该期，病情往往会呈进行性的发展，如控制差，肾小球滤过率会持续下降；（5）终末期肾衰竭：肾小球发生硬化从而导致尿白蛋白量减少，尿毒症症状非常明显，最后常常需要透析治疗。

蛋白尿的出现往往与 DN 的发展有着重要的关系，出现微量白蛋白尿时代表肾小球滤过的屏障能力已经出现障碍，全身血管的内皮功能也出现了障碍。DN 在肾病综合征期时，水肿程度要比一般原发性肾小球疾病更为明显，因为 DN 类的患者经常会出现严重的营养不良，心脏的功能也会有障碍并合并严重的高血压。

1.4 糖尿病肾病的治疗

DN 的治疗根据不同的病期、不同的对象而不同。因胰岛素抵抗，不仅是 2 型糖尿病（diabetes mellitus,DM）发病的关键机制，同时也是代谢综合征的病理生理钟的环节，因此 2 型 DM 的病人常伴有代谢综合征的其他表现，如高血压、高脂血症、向心性肥胖。因此临床上针对 DN 的治疗应该是综合性的治疗，主要有以下几个方面[44-46]：

1.4.1 控制血糖

一般认为 DN 病患糖化血红蛋白（haemoglobin A1C,HbA1C)应该尽量控制在 7.0%以下[47]，持续的高血糖在 DN 早期发病中具有举足轻重的作用：改善部分异常的肾脏血流动力学、可以延缓 1 型 DM 出现微量白蛋白尿、减少微量白蛋白尿转变成明显的蛋白尿。HbA1C 在 1 型患者应控制在低于正常参考值的 2 个标准差，2 型则最好控制在正常范围。DN 发展到肾功能明显减退时，经常容易导致低血糖，因此在控制血糖是应该予以注意。

1.4.2 控制血压[48]

DN 中高血压不仅常见，而且是导致 DN 发生和发展的重要因素，高血压在 DM 最早时期表现为夜间血压降低过度，最后昼夜血压改变消失、之后日间虽然血压正常但是运动后可以明显上升，进而出现明显的高血压。抗高血压药物中的血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂可以降低肾小球滤过率、改善肾内血流动力学、减少蛋白尿等药理作用而成为 DN 患者的首选,即使全身血压正常的情况下也可以产生肾脏保护功能，并且不依赖于降压后血流动力学的改善[49-50]，当血清肌酐升高超过了 50%时就应该停药观察患者，并积极找出相关的

厦门大学博硕士论文摘要库

诱因或者相关的危险因素。DN 患者出现高血压时应予积极的控制，靶目标多低于非糖尿病患者，伴有蛋白尿患者的血压理想水平一般在 125/75 mmHg 左右，对于病发神经病变或者大血管病变的患者可以控制在 130/80 mmHg[51]。

1.4.3 降脂治疗

DM 患者经常有脂代谢紊乱，表现为血胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白和载脂蛋白 B 升高，高密度脂蛋白和载脂蛋白 A_1 降低或正常，DN 时异常更明显。肾小球脂质沉积导致形成泡沫细胞、变构的脂肪酸引起肾内缩血管活性物质增多，形成氧化低密度脂蛋白等损伤肾组织。羟甲基戊二醛辅酶 A 还原酶抑制剂，实行低脂饮食可以预防或者延缓 DN 的进展。

1.4.4 饮食治疗

高蛋白的饮食可以加重患者肾小球高灌注、高血压的血流动力学改变，加速肾脏损伤的进展，因此主张以“限量保质”作为原则，用高生物效价的动物蛋白为主，早期就应该限制蛋白质的摄入量至 0.8g/(kg．d), 对于已经有大量的蛋白尿和肾衰竭的患者可以降低到 0.6g/(kg．d)，限制蛋白饮食大量蛋白尿患者可以减少蛋白尿，但是还应该注意给予充足的热卡。

DN 各期饮食的治疗原则（1）DN 早期：主要指 DN 高滤过期、基底膜增厚期以及微量蛋白尿期。因为常规的检查方法比较难以发现最开始的肾脏损害以及微量的蛋白尿，所以该期应严格控制血糖，为最基本又重要的治疗手段，其控制靶目标为 HbA1C＜6.5%～7%。当发现微量蛋白尿时，可以限制蛋白饮食 0.8g/(kg．d)；（2）临床肾病期：这时仅仅依靠正常的血糖水平已经不能逆转肾病的进展，严格控制成为本期治疗重点。24 小时尿蛋白≤1g，血压需控制在 130/85mmHg 以下；24 小时尿蛋白＞1g，需控制在 125/75mmHg 以下。同时须严格执行低蛋白饮食[0.6g/(kg．d)]＋α-酮酸；（3）尿毒症期：此期饮食治疗效果已经很差，需要配合临床治疗（替代治疗）来保证营养的需要。

1.4.5 其他药物治疗的探索

如醛糖还原酶可以阻断激活的多元醇通路，氨基胍类抑制剂抑制糖基化终末产物的生产，前列腺素合成抑制剂减轻肾小球血流动力学改变，霉酚酸酯的炎症抑制作用等，大多尚处于基础研究或动物实验阶段，临床疗效都尚未定论。

1.4.6 终末期肾病的替代治疗

肾衰竭糖尿病肾病患者可以进行肾脏替代治疗，但是其预后比较非糖尿病所

厦门大学博硕士论文摘要库

Degree papers are in the “Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on http://etd.calis.edu.cn/ and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.

2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库