

Progress in the Treatment of Diabetic Nephropathy

Jingli Ge, Qingxiang Dai

Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai
Email: 1099981343@qq.com

Received: Jul. 4th, 2019; accepted: Jul. 18th, 2019; published: Jul. 25th, 2019

Abstract

Diabetes mellitus has become a serious global public health problem. Driven by lifestyle changes and aging, the prevalence of diabetes in China is increasing year by year. In 2017, the prevalence of diabetes mellitus in China is 10.9%. The estimated number of diabetic patients is 114 million, ranking first in the world. Diabetic nephropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus, and it is the end-stage kidney. The main etiology of diabetic nephropathy (ESRD) is that once patients progress to ESRD, they need renal replacement therapy, which seriously affects the quality of life of patients and brings serious financial burden to their families. Therefore, the research of diabetic nephropathy treatment has become a very serious problem, but there is no effective treatment for diabetic nephropathy at present. This paper summarizes some diabetic nephropathy in China. The research progress of disease treatment can provide reference for clinical treatment and follow-up research.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Treatment, Research Progress

糖尿病肾病治疗的研究进展综述

葛景利, 代青湘

青海大学附属医院老年科, 青海 西宁
Email: 1099981343@qq.com

收稿日期: 2019年7月4日; 录用日期: 2019年7月18日; 发布日期: 2019年7月25日

摘要

糖尿病已成为一个全球性的严重公共卫生问题, 随着生活方式的改变和老龄化等多种因素驱动下, 我国糖尿病患病率呈逐年递增趋势, 2017年中国糖尿病患病率为10.9%估算糖尿病患者数量1.14亿, 位居世

界第一, 糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一, 是导致终末期肾脏病(ESRD)的主要病因, 一旦患者进展至ESRD, 需要接受肾脏替代治疗, 严重影响患者的生活质量, 给家庭带来严重的经济负担, 因此糖尿病肾病治疗的研究已经成为一个非常严峻问题, 但是目前对糖尿病肾病缺乏有效的治疗方法, 本文总结了目前我国部分糖尿病肾病治疗的研究进展, 为临床治疗及后续研究提供参考。

关键词

糖尿病肾病, 治疗, 研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 糖尿病肾病概述

糖尿病肾病是糖尿病晚期的微血管并发症之一, 也是最严重的糖尿病并发症之一。早期肾损伤时缺乏典型症状, 起病隐匿, 当体检或就诊时发现大量蛋白尿、水肿等症状时已经达到中晚期, 治疗难度大, 预后差, 最终进展至 ESRD。因此积极探索糖尿病肾病的治疗有着重要的临床意义。目前在糖尿病肾病的治疗方案上, 主要给予控制血糖血压、RAAS 系统拮抗剂、调节血脂、改善微循环等方式对症治疗, 来延缓糖尿病肾病的进展, 但缺乏针对糖尿病肾病本身的治疗。本文针对目前部分新药及正在研究的药物进行最新的研究进展综述。

2. 新型降糖药物的肾脏保护

2.1. 吡格列酮

最近根据研究[1]发现噻唑烷二酮类药物可能有独立于降糖以外的肾脏保护作用。例如吡格列酮[2]可减少糖尿病患者餐后两小时血糖、血肌酐水平、尿白蛋白排泄率(UAE), 从而延缓糖尿病肾病的进展, 且不良事件发生率低。

2.2. 利拉鲁肽

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)激动剂[3]利拉鲁肽在治疗微量白蛋白尿期(III期)糖尿病肾病(DN)疗效及安全性评估中。将 86 例微量蛋白尿期 DN 患者随机分为两组。对照组给予常规降糖治疗, 观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽治疗, 结论治疗 6 个月后两组体重指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、尿微量白蛋白排泄率(UMAER)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、计算尿白蛋白肌酐比值(ACR)降低, 而空腹胰岛素(FINS)及肾小球滤过率(eGFR)水平升高($P < 0.05$), 但观察组改善更加明显($P < 0.01$)。观察组低血糖的发生率低于对照组。因此利拉鲁肽可在降血糖的基础上保护肾脏, 改善肾功能且发生低血糖的概率低。

2.3. 二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂

抑制 DPP-4 的活性而减少 GLP-1 的失活, 从而发挥降糖作用。DPP-4 酶可能同时影响到其他酶类, 包括 B 型钠尿肽和 4 型 CXC 趋化因子受体, 而动物实验提示 DPP-4 抑制剂的潜在肾脏保护作用可能就与这些多肽有关[4]。DUVNJAK 等[5]对 1 型糖尿病患者研究发现, 血清 DPP-4 活性与尿蛋白排泄率呈正

相关, DPP-4 抑制剂可以降低尿蛋白排泄。胡军等[6]将口服降糖药物(除外 DPP-4 抑制剂)治疗的 2 型糖尿病合并早期糖尿病肾病患者,随机分为西格列汀组和对照组,然而结果显示西格列汀组胱抑素 C(CysC)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平较治疗前降低明显,说明西格列汀可以改善早期糖尿病肾病的肾脏损害程度。

2.4. 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)抑制剂

通过抑制肾脏近端肾小管对葡萄糖重吸收,从而降低血糖。第 54 届欧洲糖尿病协会(EASD)和美国糖尿病协会(ADA)最新共识:EMPA-REG OUTCOME 和 CANVAS 研究均纳入了大量 eGFR 30-60 ml/min/1.73 m² 的患者,除了主要心血管终点,研究均报告了肾脏结局获益。EMPA-REG OUTCOME 研究显示[7],与安慰剂组相比,恩格列净治疗组新发肾病或肾功能恶化的肾脏复合终点事件(进展为大量蛋白尿、血肌酐倍增、开始肾脏替代治疗或肾脏性死亡)发生风险下降 39%。CANVAS 研究结果显示,卡格列净治疗 6 年期间可持续降低患者的蛋白尿,使蛋白尿进展风险降低 27%,蛋白尿分级逆转的机会升高 70%,肾脏复合结局(包括 eGFR 减少 40%、肾脏替代治疗或肾脏性死亡)风险降低 40%。共识同时指出,卡格列净 CREDENCE 研究已达到预设疗效终点而提前完成。CREDENCE 研究是全球第一项评估 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 合并 CKD 患者肾脏预后的研究,该研究的突破性结果,有望使卡格列净成为 15 年来首个 T2DM 合并 CKD 患者的治疗新药。

3. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)拮抗剂

3.1. 肾素抑制剂

阿利吉仑是一种直接肾素抑制剂, Persson 和 Parving 等即 AVOID 研究[8] [9]为证实阿利吉仑的肾保护作用,结果显示阿利吉仑比较安慰剂能够将尿 ACR 降低 20% ($P < 0.001$),不良事件的发生率两组之间没有差别。但是随后的研究(ALTITUDE 研究) [10]纳入了 8606 例具有心血管及肾脏事件高风险的 2 型糖尿病合并肾病患者,在 ACEI 或 ARB 治疗基础上联用阿利吉仑或安慰剂,然而,经过治疗后,发现该药增加高钾血症风险,且无法带来心血管和肾脏获益,研究也因此提前终止。目前对于肾素抑制剂为何没有肾脏保护作用仍没有准确答案,其原因尚需进一步研究。

3.2. 肾素 - 血管紧张素系统(RAS)拮抗剂

ACEI/ARB,是独立于降压之外的降尿蛋白作用,也是糖尿病肾病标准治疗药物,可以减慢糖尿病肾病进程,但是在降压方面 2017 年美国心脏病学院和美国心脏协会血压指南指出,高血压伴有糖尿病的患者,强化降压(目标收缩压 < 120 mmHg)比标准降压(目标收缩压 < 140 mmHg)相比,强化降压组主要心血管复合终点事件并没有显著减少,且强化降压患者的平均 eGFR 在最终随访时显著低于标准降压组。因此在 2 型糖尿病患者控制血压时,虽然有数据证实强化治疗在心血管死亡以及全因死亡等方面有所获益,但需要密切关注慢性肾病情况,强化降压对于慢性肾病以及其他疾病风险的影响尚需进一步观察。

3.3. 盐皮质激素受体拮抗剂

研究[11]显示螺内酯能够使患者肾功能得到有效改善,使患者蛋白尿排泄得到有效控制。根据罗璇[12]探究采用 ARB 联合螺内酯治疗糖尿病肾病,结论研究组血清肌酐清除率和 24 h 尿蛋白水平明显改善,说明螺内酯能进一步降低尿蛋白并改善肾功能,并且不会引起低血钾、高血钾等不良反应,具有较高的安全性。目前如 Finerenone (BAY 94-8862)是新一代高选择性非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,经 Finerenone 治疗后的大鼠[13]与螺内酯、依普利酮相比,治疗组的尿蛋白/肌酐比和骨桥蛋白表达水平也有降低,引起高血钾的概率更低。目前已有研究发现 Finerenone 与 ACEI/ARB 联用可改善糖尿病肾病蛋白尿[14]。后续临

床研究(NCT02545049)计划纳入大样本 2 型糖尿病患者, 观察肾脏结局, 预计 2019 年结束。目前新型非甾体类 MRA 的研究还在继续, 我们期望其可以延缓肾脏功能的损害, 等待其研究结果的公布。

4. 抗氧化及抗炎治疗

4.1. 醛糖还原酶抑制剂

醛糖还原酶是聚醇代谢通路中的关键限速酶, 催化葡萄糖向山梨醇的转化, 导致细胞代谢与功能的损害, 进而出现糖尿病并发症。因此 Hotta N 和 Ayumi O 等人[15]研究证实, 依帕司他能够延缓糖尿病肾病的微量清蛋白渗漏, 而且通过对大鼠分组进行醛糖抑制剂试验, 结果也发现其能抑制糖尿病肾病的进展。刘文等人[16]通过研究证实依帕司他能减轻机体氧化应激情况, 对患者肾功能具有良好的改善及保护作用, 有助于控制患者病情发展, 但因样本量少, 尚需大规模的临床试验进一步研究证实。

4.2. 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)阻断剂

一些晚期糖基化及非酶糖基化的终末产物(AGEs)与 RAGE 结合引发炎症反应及氧化应激反应。普罗布考(probucol)临床用于降低胆固醇, 但近几年对其药理作用认识的不断深入, 发现其有较强的抗氧化及肾保护的作用, 研究观察[17]普罗布考治疗 186 例早期糖尿病肾病(DN)的效果, 均给予常规治疗, 观察组加用普罗布考, 结果普罗布考可降低糖尿病肾病患者的尿蛋白排泄率(UAER), 治疗早期糖尿病肾病效果较好, 但尚需大规模的临床试验来探讨该药物的治疗作用和安全性。

4.3. 维生素 D 及衍生物

越来越多的证据强调了维生素 D 状态不足与肾血管疾病的发展有关, 导致了糖尿病肾病。维生素 D 通过抑制肾素表达负调节 RAS, 从而起到肾脏保护作用。研究发现[18]加倍剂量骨化三醇联合盐酸吡格列酮 24 h 尿蛋白和 UAER 降低更显著, 其效果更佳。研究[19]骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期糖尿病肾病(DN)的疗效, 结果治疗组尿蛋白排泄率(UAER)、24 h 尿蛋白显著降低, 能有效减轻肾功能损害, 降低机体炎性反应, 具有积极的临床意义。

5. 抗纤维化

吡非尼酮

目前已经证实糖尿病肾病的主要病理特征是肾脏细胞外基质堆积从管和间质纤维化, 其中最重要的机制则是促硬化生长因子的过度表达[20]。使用吡非尼酮能够减少机制基因表达与系膜增生, 通过抑制 RNA 加工处理对肾脏产生保护作用[21]。Sharma 等[22]完成了 77 例不同剂量吡非尼酮治疗 DN 疗效, 结果低剂量吡非尼酮 1200 mg/d 可以提高 eGFR, 延缓糖尿病肾病患者肾功能的恶化, 但因该研究样本量小, 尚需大规模临床试验证实。

6. 其他治疗

6.1. 内皮素拮抗剂

内皮素具有强烈的血管收缩作用, 可调节肾脏血供, 因此被认为与糖尿病肾病进程相关。内皮素拮抗剂阿曲生坦(atrasentan)为选择性更强的 ETA 受体拮抗剂, 被证明可减少蛋白尿, 且副作用更小[23]。随后研究[24]荷兰学者发现在接受 RAS 抑制剂同时给予阿曲生坦治疗的 2 型糖尿病肾病患者中, 阿曲生坦能够减少白蛋白尿、改善血压和血脂, 而水负荷过多的副作用能够控制。然而这些发现应在更大型临床试验中加以证实, 如 SONAR 研究, 观察终点包括 ESRD、肌酐翻倍和死亡, 预计 2018 年结束[25]。

6.2. 胰激肽原酶治疗

胰激肽原酶又称血管舒缓素或胰激肽释放酶, 可以扩张组织毛细血管, 改善微循环, 降低体内尿蛋白水平, 保护肾功能。陈智伟[26]观察糖尿病肾病患者在降压及降血糖药物治疗的基础上, 对照组口服潘生丁片, 观察组给予胰激肽原酶, 结果观察组血清肌酐(Scr)、24 小时尿蛋白(24 h Upr)低于对照组($P < 0.01$); 观察组临床总有效率高于对照组($P < 0.01$); 两组治疗后均无不良反应发生, 因此胰激肽原酶治疗糖尿病肾病效果满意, 可有效保护肾功能, 无不良反应。虽然也无法彻底的根治糖尿病肾病, 但是其可以保护肾功能已证实。

6.3. 舒洛地特

它是一种糖胺聚糖类肝素酶-1 抑制剂, 为肝素类物质, 可维持血管壁通透选择性作用可以防止不同高分子(如白蛋白)的常见的经血管渗漏。多项研究均表明舒洛地特可降低 DN 患者尿蛋白, 其中代表性的研究为名为 Di.N.A.S 的 II 期临床试验[27], 它证实舒洛地特可显著改善 DN 患者微量或者大量蛋白尿, 且与剂量相关(剂量越大, 降低尿蛋白越显著)。研究发现舒洛地特联合 ACEI/ARB 类药物, 能有效减低患者的尿蛋白, 建议临床上推广应用。仍有研究[28]表明舒洛地特长期治疗可通过减轻蛋白尿程度、抑制 eGFR 下降, 使显性糖尿病肾病患者获益, 证实舒洛地特可以保护肾功能。

7. 基因方法治疗

研究基于基因调控网络发现帕博西尼(Palbociclib)、Ribociclib、Abemaciclib 为治疗糖尿病肾病有关的药物。有关研究[29]通过动物实验探讨基因表达谱筛选糖尿病肾病有效治疗药物, 结果显示甲磺霉素可以使肾小球硬化及系膜扩张明显改善, 降低尿蛋白, 有助于肾功能的改善, 并且 CD68、转化生长因子 β 、纤溶酶原激活物抑制物 1 及白介素 6 的 mRNA 水平也显著减低。目前通过基因研究来发现新型药物可以治疗糖尿病肾病具有非常重要的社会意义, 给糖尿患者带来福音, 但研究仅限于动物水平, 目前还需我们大量研究工作者对确切的作用机制及临床疗效进一步进行临床试验研究, 有望真正运用于临床治疗。

综上所述, 糖尿病肾病是一种由于多种因素引起的疾病, 目前糖尿病肾病的治疗方案尚未成熟, 新型降糖药物已研究证实有保护肾功能, 醛糖还原酶抑制剂、骨化三醇、抗纤维化、胰激肽原酶治疗、舒洛地特也具有保护肾功能的作用, 但在未来的研究中, 需要予以设计更好的临床对照试验, 即采用大样本量、随访更长时间的 RCT 研究, 来进一步验证这些药物的有效性及安全性。同时肾素抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、内皮素拮抗剂、基因治疗等治疗研究仍不充分, 还需进一步研究, 我们在糖尿病肾病治疗方案上有了进一步新的认识, 不在局限于个别降糖药物、降压、调节血脂对糖尿病肾病的治疗, 需从发病机制及基因治疗等新的研究方向认识糖尿病肾病的治疗。

参考文献

- [1] 蒲蕾, 王莉. 噻唑烷二酮类药物对肾脏的保护作用[J]. 实用医院临床杂志, 2009, 6(1): 90-93.
- [2] 王少清, 周萍, 毛楠, 陈利佳, 臧丽. 吡格列酮治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察及其对尿微量白蛋白的影响[J]. 四川医学, 2017, 38(7): 757-760.
- [3] 董莉, 赵积海. 利拉鲁肽对微量白蛋白尿期糖尿病肾病患者肾功能的影响[J]. 临床荟萃, 2018, 33(5): 420-423.
- [4] Hocher, B., Reichetzedder, C. and Alter, M.L. (2012) Renal and Cardiac Effects of DPP4 Inhibitors—From Preclinical Development to Clinical Research. *Kidney and Blood Pressure Research*, **36**, 65-84.
<https://doi.org/10.1159/000339028>
- [5] Duvnjak, L., Perkovic, M.N. and Blaslov, K. (2017) Dipeptidylpeptidase-4 Activity Is Associated with Urine Albumin Excretion in Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetic Complications*, **31**, 218-222.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.022>

- [6] 胡军, 杨少娟. 西格列汀对早期糖尿病肾病患者的影响[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(7): 474-476.
- [7] Wanner, C., Inzucchi, S.E., Lachin, J.M., *et al.* (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 323-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- [8] Persson, F., Rossing, P., Schjoedt, K.J., *et al.* (2008) Time Course of the Antiproteinuric and Antihypertensive Effects of Direct Renin Inhibition in Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **73**, 1419-1425. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.68>
- [9] Parving, H.H., Persson, F., Lewis, J.B., *et al.* (2008) Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 2433-2446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708379>
- [10] Parving, H.H., Brenner, B.M., McMurray, J.J., *et al.* (2012) Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2204-2213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>
- [11] 杨琳琳. 醛固酮受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床安全性[J]. 中国医药指南, 2016, 14(32): 89-90.
- [12] 罗璇. 厄贝沙坦联合螺内酯治疗糖尿病肾病的临床价值研究[J]. 当代医学, 2018, 24(22): 127-128.
- [13] 凌雅韵. 第三代盐皮质激素受体拮抗剂 finerenone 的研究进展[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [14] Bakris, G.L., Agarwal, R., Chan, J.C., *et al.* (2015) Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **314**, 884-894. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- [15] 王鲁奎. 糖尿病肾病发病机制探讨及最新治疗进展[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7): 989-990.
- [16] 刘文, 章尹岗. 依帕司他对糖尿病肾病患者氧化应激及肾功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 539-542.
- [17] 赵桂东. 普罗布考在早期糖尿病肾病治疗中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(34): 64-65.
- [18] 杨海波, 方晓琳, 杨玉, 孙广平, 张一诺. 不同剂量骨化三醇联合盐酸吡格列酮对糖尿病肾病患者的疗效[J]. 广西医学, 2018, 40(13): 1419-1423.
- [19] 白煜. 骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期糖尿病肾病的疗效[J]. 中国实用医药, 2019, 14(3): 91-92.
- [20] Forbes, J.M. and Cooper, M.E. (2013) Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*, **93**, 137-188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- [21] Van Buren, P.N. and Toto, R. (2013) Current Update in the Management of Diabetic Nephropathy. *Current Diabetes Reviews*, **9**, 62-77. <https://doi.org/10.2174/157339913804143207>
- [22] Sharma, K., Ix, J.H., Mathew, A.V., *et al.* (2011) Pirfenidone for Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1144-1151. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101049>
- [23] Kohan, D.E., Pritchett, Y., Molitch, M., *et al.* (2011) Addition of Atrasentan to Renin-Angiotensin System Blockade Reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 763-772. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010080869>
- [24] 王建中. 内皮素 A 受体拮抗剂阿曲生坦降低 2 型糖尿病肾病患者的残余白蛋白尿[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3(2): 113.
- [25] Schievink, B., de Zeeuw, D., Smink, P.A., *et al.* (2016) Prediction of the Effect of Atrasentan on Renal and Heart Failure Outcomes Based on Short-Term Changes in Multiple Risk Markers. *European Journal of Preventive Cardiology*, **23**, 758-768. <https://doi.org/10.1177/2047487315598709>
- [26] 陈智伟. 胰激肽原酶治疗糖尿病肾病的效果及对肾功能的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(1): 81-82.
- [27] Gambaro, G., Kinalska, I., Oksa, A., *et al.* (2002) Oral Sulodexide Reduces Albuminuria in Microalbuminuric and Macroalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients: The Di.N.A.S. Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1615-1625. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000014254.87188.E5>
- [28] 陈玲, 吴小燕, 高苹. 舒洛地特对显性糖尿病肾病治疗作用的回顾性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(5): 805-808.
- [29] 史晓贤, 李高文. 基于疾病基因表达谱的糖尿病肾病治疗药物预测[J]. 中国医药导报, 2018, 15(22): 18-21, 26, 181.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网首页：<http://cnki.net/>，点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”，跳转至：<http://scholar.cnki.net/new>，搜索框内直接输入文章标题，即可查询；
或点击“高级检索”，下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2168-5584，即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版：<http://www.cnki.net/old/>，左侧选择“国际文献总库”进入，搜索框直接输入文章标题，即可查询。

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjs@hanspub.org