



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.002

· 综述与讲座 ·

糖尿病肾脏疾病的治疗进展

张玮 汪年松

【摘要】 糖尿病肾脏疾病(DKD)是慢性肾脏病(CKD)的主要原因,疾病负担较重,并显著增加肾衰竭和心血管事件的风险,亟需早诊断、早治疗,以延缓疾病进展。但现有的治疗方法仍存在疾病进展风险,因此,迫切需要探寻减缓 DKD 进展的新疗法。本文根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2021 指南建议对 DKD 管理的最新进展进行综述,同时汇总最近证据,探讨新治疗举措的应用前景,总结正在进行的以 DKD 为重点的临床试验数据,基于生物标志物靶向治疗的决策,预测未来可能应用于临床的新疗法。

【关键词】 糖尿病肾脏疾病; 治疗进展; 精准医学

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病引起的肾脏损害,是慢性肾脏病(CKD)的主要原因,约 40% 的 2 型糖尿病(T2DM)患者和 30% 的 1 型糖尿病(T1DM)患者发生 DKD^[1-2],给患者及社会造成了巨大的负担。在未来一段时间内,预计全球糖尿病患病率将增加近 50%,从 5.37 亿人增至 7.83 亿人^[3],而 DKD 患者的数量预计将与糖尿病患病人数的上升同步增加^[2]。因此,临床迫切需要优化 DKD 管理流程,探寻针对疾病机制的新疗法,降低疾病的残留风险,以减缓肾衰竭(KF)的进展,并减少相关的心血管事件风险(CV)。

一、DKD 管理的循证实践指南

遵循改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2021 指南^[4],所有糖尿病患者都受益于适当的血糖调控、血压控制、血脂管理、营养干预、戒烟和定期锻炼。DKD 患者的亚组受益于其他干预措施,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(RAASi)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等药物。

1. 生活方式的改变:生活方式的改变对确保 DKD 患者可持续的非药物性获益很重要。尽管在设计和实施随机对照试验(RCT)以评估生活方式改变对临床结

果的影响存在一定挑战,但多项观察性研究结果均表明,定期体育活动和均衡饮食可产生更好的临床结果。KDIGO 2021 指南^[4]建议未接受透析的 DKD 患者每日摄入蛋白质 0.8 g/kg,DKD 患者透析时每日摄入蛋白质 1.0~1.2 g/kg;建议 DKD 患者每日钠摄入量 <2 克。体育活动被证实对减轻体重、提高机体对胰岛素的敏感性等有益,DKD 患者每周应进行至少 150 分钟的中等强度体力活动。尽管 DKD 患者常因功能障碍而被限制活动,但鼓励患者进行有规律的、适应性的体育活动可能会产生更好的临床结果。

2. 降脂:与无 CKD 的糖尿病患者相比,DKD 患者心血管风险更高^[5]。DKD 患者血脂异常治疗建议与 CKD 人群相似。一般情况下,年龄 >50 岁、估算的肾小球滤过率(eGFR) <60 ml · min⁻¹ · (1.73m²)⁻¹、血脂异常的患者均应开始进行降脂治疗,包括他汀类药物单用或他汀类药物与依折麦布合用。对于 18~49 岁的未透析 CKD 患者,开始使用降脂药物的时机应结合其他心血管危险因素,如既往心血管事件史、非致死性急性心肌梗死或糖尿病^[6]。在接受肾脏替代治疗的患者中,KDIGO 2021 指南建议不应开始或停止使用降脂药物。

3. 血压控制:DKD 患者的血压控制建议与 CKD 患者类似^[4]。高血压病的非药物治疗包括定期体育活动和限制每日钠摄入量。在药物干预方面,最近的高血压指南^[7]与之前的指南相比强调了较低的目标,并扩大了 RAASi 对 CKD 患者的适应证,以延缓 CKD 进展。CKD 患者应早期开始使用 RAASi 药物,并滴定

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770741、81870504、82270761);上海市领军人才资助项目(058);上海市杨浦区卫健系统“好医师”建设工程(2020-2023 年度)

作者单位:200090 上海市杨浦区中医医院肾病科(张玮);上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科(汪年松);澳门科技大学(张玮、汪年松)

通讯作者:汪年松, E-mail: wangniansong2012@163.com

至最大耐受剂量。即使在没有蛋白尿的个体中,仍建议 RAASi 是 CKD 患者高血压管理的合理选择。盐皮质激素受体 (MR) 拮抗剂 (MRA) 与 RAASi 联用可有效控制高血压、显著降低尿蛋白水平。建议对 CKD 患者采用更严格的收缩压控制指标,如通过标准化诊室测压,收缩压应控制在 120 mmHg 以下。同时需注意,预期寿命较低或有不良事件(如症状性低血压)风险的患者应有个体化目标。RAASi 是 DKD 治疗的基石之一,出现蛋白尿的患者 CKD 进展显著降低。DKD、高血压病和蛋白尿患者应早期启动血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)。无高血压病但有蛋白尿的 DKD 患者应考虑开始使用 RAASi 治疗。但临床中 CKD 患者停用 RAASi 很常见,并与更差的预后相关。因此,当患者暴露于轻度不良事件时,应尽量避免停用 RAASi 药物,特别是当存在轻度高钾血症、可逆性低血压和低血容量情况下的急性肾损伤 (AKI) 等可逆性原因时。

4. 血糖控制:血糖控制是减少糖尿病患者大血管并发症的关键干预措施。早期强化血糖控制已被证明可减少新诊断糖尿病患者的糖尿病并发症发生^[8]。然而,在进展期糖尿病患者中,强化血糖控制并没有显示出能降低大血管或微血管并发症发生率,而在 CKD 患者中,强化血糖控制往往导致低血糖,进而可能导致较高的死亡率。DKD 患者血糖管理应重视生活方式改善和药物治疗的平衡,患者应每周进行至少 150 分钟的中至高等强度的体育活动,改善营养状况的同时实现可持续的体重减轻。平衡个体因素与临床目标,可使患者受益同时实现医疗干预的价值最大化。KDIGO 2021 指南建议,对于未接受肾脏替代治疗患者,DKD 的糖化血红蛋白 (HbA1c) 治疗靶点为 6.5% ~ 8.0%,强调个体化靶目标,降糖靶目标根据患者年龄、病程、并发症等因素综合考虑。

在药物治疗方面,KDIGO 2021 指南推荐使用二甲双胍联合 SGLT2i 治疗大多数糖尿病和 CKD 患者。二甲双胍历来作为治疗 T2DM 的一线药物,其安全性高、成本低、降糖作用良好,可减少体重增加,预防微血管并发症。二甲双胍被认为是治疗 $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ DKD 患者的一线药物。

SGLT2i 是一种治疗 T2DM 患者 DKD 的新模式,尤其适用于 $eGFR > 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ 的患者。DAPA-CKD、CREDESCENCE 试验均已确定 SGLT2i 能减少 CKD 进展^[9]。SGLT2i 在高危糖尿病患者中可显著改善大血管和微血管的不良预后,特别是对患有 CKD 和心血管疾病的患者^[10]。SGLT2i 增加氯化钠输送到致密斑,抑制传入肾小球小动脉血管舒张,从而降

低肾小球压力。除肾小球血流动力学作用外,SGLT2i 可能通过减少三羧酸循环代谢产物,改善近端肾小管的能量平衡和线粒体功能。最后,SGLT2i 可能有助于减轻肾脏中因 DKD 进展引起的炎症环境。在 DKD 的实验模型中,SGLT2i 已被证明可下调近端小管细胞生长和炎症的几种标志物的表达。在使用 SGLT-2i 时,临床医生应尽量减少不良事件发生。SGLT-2i 可能会增加患者血容量不足的风险,对于存在低血容量风险的个体,在处方前应调整利尿剂剂量;SGLT-2i 可显著降低 $eGFR$,后者反映了肾小球血流动力学的变化,一般来说其降低是可逆的,药物启动后 $eGFR$ 降低幅度在 30% 以下者不可立即停药;危重症或禁食等酮症高风险人群则应停用 SGLT-2i。

针对使用上述治疗方案仍不能达到血糖控制目标的 DKD 患者,KDIGO 2021 指南建议使用胰高血糖素样肽 (GLP) 受体激动剂 (GLP-RA)。GLP-1 是一种肠促胰岛素,可增加葡萄糖依赖性的胰岛素分泌,减缓胃排空,促进早期饱腹感,从而减轻体重。GLP-RA 已被证明可改善 T2DM 患者的大血管转归。在改善肾脏预后方面,几个 GLP-RA 试验结果均显示这类治疗可能通过减少蛋白尿从而减缓 DKD 的进展^[11]。正在进行一项评估司美格鲁肽对肾脏预后影响的 III 期 RCT 研究,该研究将确定 GLP-RA 对 DKD 患者是否有肾脏获益。

二、DKD 的治疗新进展

1. MRA:MR 是在身体的许多组织和细胞(肾脏、心脏、成纤维细胞和免疫细胞)中表达的核受体,MR 过度激活会导致心肾疾病的炎症和纤维化。阻断 MR 过度激活是 DKD 患者的重要治疗策略之一,MRA 正是一类以 MR 为治疗靶点的药物。非奈利酮是新型选择性非甾体盐皮质激素受体拮抗剂,具有非甾体结构,使其能够以独特的机制与 MR 结合,以抑制参与肥厚、促炎和纤维化基因表达的转录辅助因子的募集^[12]。

FIDELIO、FIGARO-DKD 两项 RCT 试验研究结果及将 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 进行汇总分析的 FIDELITY 研究结果均显示,非奈利酮已被证明在降低 DKD 患者的心肾结局方面具有很好的作用^[13]。

2. 内皮素 (ET) 受体拮抗剂 (ET-A):ET 是一种血管收缩多肽,参与了 DKD 几个关键环节的发病机制,包括胰岛素抵抗、高血压、炎症和纤维化。在肾小球血流动力学方面,内皮素可增加肾小球压力,并与蛋白尿有关^[14]。ET-A 已被证明可降低蛋白尿和血压。然而,RCT 研究引起了人们对 ET-A 液体潴留和心衰事件的关注^[15]。选择性的短期 ET-A 药物,如阿曲生坦

(Atrasentan)可能在肾脏保护作用的同时减少不良事件发生,这已在 SONAR 研究中进行了测试^[16]。阿曲生坦虽有望成为 T2DM 和 DKD 的治疗药物,但存在因液体潴留、贫血和心力衰竭住院的风险,尚不清楚其是否利大于弊。

3. 抗炎/抗纤维化药物:一组旨在通过直接抗炎或抗纤维化途径改善肾脏结局的 II 期 RCT 研究正在进行中。SAPPHIRE 试验^[17]评估了一种可减少肾脏中尿酸再吸收的尿酸转运体 1 阻滞剂对减少 CKD 患者蛋白尿的作用,探索了尿酸代谢的一个独特机制,包括对肾脏中氧化还原平衡的潜在影响。

一组 II b 期研究正在探索直接抗炎药物在肾脏中的疗效。如 MOSAIC 试验,这是一项针对凋亡信号调节激酶(ASK)-1 抑制剂 Selonsertib 的研究,旨在评估其在中晚期 DKD 患者中的疗效和安全性^[18],此外还有 FRONTIER 试验(IL-33 抑制剂)和 FLAIR 研究(FLAP 抑制剂)等。所有这些药物均针对参与 CKD 进展的特定炎症途径。

Janus 激酶与转录信号转换器和激活因子(JAK-STAT)通路在 DKD 的炎症反应中有重要作用,并在肾小球和小管间质细胞中驱动多种趋化因子和其他促炎因子的表达,这一途径是由肾细胞(系膜细胞、足细胞和肾小管上皮细胞)的高血糖诱导。一项 II 期对照试验结果显示,一种 JAK1/2 抑制剂 Baricitinib 可显著减少白蛋白尿和炎症生物标志物水平^[19]。

4. 低糖基化终末产物(AGE)饮食:流行病学研究表明,坚持健康的饮食模式与较低的糖尿病患病率之间存在关联^[20]。尽管地中海饮食或热量限制和体育活动可预防或延迟 T2DM 风险人群的发病,但 T2DM 和 DKD 的持续流行表明,这类高要求干预措施在社区层面的成功有限。饮食和内源性 AGE 可增加糖毒性,小鼠饮食中过量摄入 AGE 会导致糖尿病、胰岛素抵抗和肾损伤,相反,低 AGE 饮食可预防这些疾病^[21]。饮食中 AGE 是一个潜在的可改变目标,因为低 AGE 饮食很大程度上是基于食物制备方法,其极易融入许多饮食模式。高温和干燥条件下的烹饪方法会产生大量的 AGE,特别是在动物性和高脂肪食品中,而低温和高含水量的烹饪方法会降低 AGE。到目前为止,低 AGE 饮食已在小规模的人体研究中进行了测试,还需要在更大规模的临床试验中进行验证。

5. 肠道微生物代谢产物:肠道菌群作为一个重要的环境因素,已成为人类健康和疾病的关键调节器^[22]。肠道菌群产生的代谢产物[如短链脂肪酸(SCFAs)、氧化三甲胺(TMAO)、胆甾酸(BAs)、多酚类、色氨酸衍生物、支链氨基酸(BCAAs)等]在 DKD 发病过程

中发挥着重要作用,可能对宿主产生致病或有益的作用。这些代谢物及其最终产物可能在宿主的代谢网络^[23]、免疫过程^[24]和神经生物学过程^[25]中发挥关键的作用。越来越多的证据表明,肠道微生物代谢物能起到作为 DKD 病理生理特征的生物标志物或致病因子的作用。未来可寻找用于治疗 DKD 的微生物代谢产物。尽管存在很多困难,但微生物相关代谢物的产生和信号转导所涉及的代谢途径是调节疾病易感性的巨大机遇。

三、挑战和治疗前景

1. DKD 管理的依从性挑战:DKD 的管理在操作层面仍存在一些现实问题。在一项针对全球中晚期 CKD 患者的前瞻性队列研究中,患者对基于 KDIGO 2021 指南的 CKD 推荐治疗依从性较低,不同国家之间存在较大差异^[26]。RAASi 处方从 52% 到 81% 不等,只有 <50% 的患者收缩压低于 130 mmHg,蛋白尿测量不规律(各国为 36% ~ 43%),饮食建议不常见。在大多数国家的糖尿病患者中,只有不到 10% 的个体达到至少 4 个基于 KDIGO 2021 指南的临床护理目标,包括血压、RAASi、饮食和 HbA1c。这项研究可窥见广泛实施循证推荐实践的困难,反映了患者和医务人员在教育、治疗耐受性和依从性方面的挑战。

2. 中医药治疗 DKD 的挑战和前景:在我国,中药汤剂广泛运用于临床治疗 DKD 患者。中成药制剂如雷公藤多苷片、黄葵胶囊、虫草提取物等,对于减轻蛋白尿、稳定肾功能有一定的作用。但中药还需要积累循证医学证据并监测可能出现的药物不良反应^[26]。

四、总结

DKD 是由一系列紊乱的代谢、血流动力学、炎症和纤维化过程驱动的,疾病机制的启动和进展受高血糖、高蛋白和 AGE 饮食、肠道微生物群改变和遗传易感性等因素影响。这些干扰引发的下游效应有助于促炎和促纤维化介质的释放及表观遗传变化。因此即使血糖达标,这些介质的持续表达也可能导致疾病进展。尽管最近已取得治疗性突破,确立 SGLT2i 和 MRA 作为新的有效 DKD 治疗方法,但仍存在 DKD 疾病进展和并发症的残留风险。其他靶点包括 GLP-1R、ET-1、ASK1、JAK/STAT、包含 3 个炎症因子的核昔脱氧核糖核酸寡聚结构域样受体 pyrin 结构域的选择性抑制剂,这些靶点都在研究中,以满足降低额外风险和个性化治疗的需要。简单的饮食策略,如低 AGE 饮食也可降低 DKD 风险。综上所述,未来将有一系列新疗法和举措,为 DKD 患者提供更全面的治疗。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.003

· 综述与讲座 ·

肥胖相关性肾病现状

杨林

【摘要】 肥胖相关性肾病(ORG)以无症状蛋白尿为主要临床表现,其突出的病理改变为肾小球明显肥大,其发病机制尚未完全明确,主要以血液动力学改变、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、胰岛素耐受、脂肪因子分泌异常、脂代谢紊乱及脂毒性等为主。诊断需排除其他肾脏疾病。目前缺乏特效疗法,以综合疗法为主。主要的治疗方法包括减肥手术、RAAS 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2 抑制剂和胰高血糖素样肽(GLP)-1 受体激动剂,同时治疗各种共病,如糖尿病、高血压病、高脂血症、高尿酸血症等。

【关键词】 肥胖; 慢性肾脏病; 蛋白尿; 肾小球肥大

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

肥胖是一种日益严重的全球流行病,也是世界上

的一个主要健康问题。由于生活方式的迅速改变,肥胖症和肥胖相关并发症在过去的二十年里急剧上升。目前已证明肥胖是慢性肾脏病(CKD)发展及进展至终末期肾病(ESRD)的关键危险因素。1923 年 Preble

作者单位:610213 成都,四川泰康医院肾脏内科

通讯作者:杨林, E-mail:chenyang88@hotmail.com

参 考 文 献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2020, 395 (10225):709-733.
- [2] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (12): 2032-2045.
- [3] Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Int, 2020, 98 (4S): S1-S115.
- [5] Vander Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts [J]. Kidney Int, 2011, 79 (12): 1341-1352.
- [6] Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14 (12): 727-749.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Int, 2021, 99 (3S): S1-S87.
- [8] 李光伟. 关于 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗的思考 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49 (1): 1-2.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37 (3): 255-304.
- [10] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7 (11): 845-854.
- [11] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7 (10): 776-785.
- [12] Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity [J]. Hypertension, 2018, 71 (4): 599-608.
- [13] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with Finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (6): 474-484.
- [14] Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2014, 86 (5): 896-904.
- [15] Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. The Role of Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Dis (Basel), 2020, 6 (1): 22-34.
- [16] Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 393 (10184): 1937-1947.
- [17] Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (26): 2504-2513.
- [18] Chertow GM, Pergola PE, Chen F, et al. Effects of Selonsertib in Patients with Diabetic Kidney Disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30 (10): 1980-1990.
- [19] Tuttle KR, Brosius FC, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33 (11): 1950-1959.
- [20] Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review [J]. Nutrients, 2020, 12 (8): 2236.
- [21] Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? [J]. Curr Diab Rep, 2014, 14 (1): 453.
- [22] Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (2): 76-77.
- [23] Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15 (2): 69-70.
- [24] Garrett WS. Immune recognition of microbial metabolites [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20 (2): 91-92.
- [25] O'Donnell MP, Fox BW, Chao PH, et al. A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour [J]. Nature, 2020, 583 (7816): 415-420.
- [26] Stengel B, Muenz D, Tu C, et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries [J]. Kidney Int Rep, 2020, 6 (2): 437-448.

(收稿日期:2023-05-10)

(本文编辑:余晓曼)