

糖尿病肾病患者发生心血管并发症的研究现状

Research status of cardiovascular complications in diabetic nephropathy patients

马红梅¹, 武振亚¹, 王丽娟¹,
刘胜男¹, 王飞茹², 汤惠惠¹,
杨文², 王紫琼², 王金羊³

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 3. 甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃兰州 730000)

MA Hong - mei¹, WU Zhen - ya¹,
WANG Li - juan¹, LIU Sheng - nan¹,
WANG Fei - ru², TANG Hui - hui¹,
YANG Wen², WANG Zi - qiong²,
WANG Jin - yang³

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81760147, 81860275, 82360163);
甘肃省自然科学基金资助项目
(21JR1RA013, 24JRRA589)

作者简介: 马红梅(1998 -), 女, 硕士研究生, 主要从事糖尿病肾病和糖尿病心血管
疾病的治疗与机制研究

通信作者: 王金羊, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13918842516
E - mail: WJY2752@163.com

摘要: 糖尿病(DM)患者出现并发症后, 会加重病情, 导致体内多组织器官受到持续性影响, 进而出现诸多的并发症。慢性肾疾病(CKD)和心血管疾病(CVD)是2型糖尿病(T2DM)的主要并发症, 增加了心血管和全因死亡的风险。目前, 延缓CKD进展和CVD发展的治疗药物包括血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制药、胰高血糖素样肽-1受体激动药、盐皮质激素受体拮抗药等。尽管使用上述药物治疗可以延缓糖尿病患者大血管和微血管并发症的进展, 但T2DM合并CKD患者仍存在CVD的高风险。本综述深入探讨T2DM患者CKD与CVD之间的关系, 以期为临床治疗提供依据。

关键词: 糖尿病; 慢性肾疾病; 心血管疾病; 炎症机制; 治疗进展

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.025

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1038-06

Abstract: After the occurrence of complications in diabetes mellitus (DM) patients, the condition will be aggravated, resulting in sustained effects on multiple tissues and organs in the body, thus many complications. Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD) are major complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), increasing the risk of cardiovascular and all-cause death. Current therapeutic agents that delay the progression of CKD and CVD include angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mineralocorticoid receptor antagonists, etc. Although the use of these drugs can delay the progression of macrovascular and microvascular complications in patients with diabetes, T2DM patients with CKD are still at high risk of CVD. This review explores the relationship between CKD and CVD in T2DM patients, in order to provide evidence for clinical treatment.

Key words: diabetes mellitus; chronic kidney disease; cardiovascular disease; inflammatory mechanism; treatment progress

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是以血糖水平升高为主的内分泌系统疾病, 影响着全球数百万人的健康。2017年, 全球DM患者人数约为4.25亿(20~79岁), 据估计, 到2040年, 将增加到6.42亿^[1]。DM患者与非DM患者相比, 发生心血管事件死亡的风险增加3.4倍^[2]。DM是慢性肾疾病(chronic kidney disease, CKD)的主要病因之一, 然而, CKD也是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的主

要危险因素,大约 40% 的终末期 CKD 是由 DM 引起的^[3]。研究发现,轻度肾功能不全与 CVD 事件和死亡率相关,在 3 期 CKD 患者中,主要由 CVD 引起的死亡风险是进展为终末期肾病风险的 10 倍^[4]。因此,在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和 CKD 患者中,应强烈考虑保护肾并降低发生 CVD 事件风险的策略^[5]。本文就 T2DM 合并 CKD 患者发生 CVD 的发病机制及治疗研究现状进行综述,以期为 T2DM 合并 CKD 患者发生 CVD 的发病机制及治疗提供帮助。

1 T2DM 合并 CKD 患者发生 CVD 的炎症机制

CKD 是 T2DM 的主要原因,也是降低 T2DM 人群生存率的独立危险因素^[6]。研究发现,T2DM 合并 CKD 患者 CVD 死亡的可能性是单独 T2DM 患者的 3 倍^[7],这说明 CKD 是 CVD 的独立危险因素。T2DM 的发病机制极其复杂,这可能是 T2DM 合并 CKD 患者 CVD 危险事件风险增加的原因之一。研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在肾疾病的进展中起重要作用,RAAS 介导的炎症过程可以通过不同的信号通路直接诱导核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化,导致炎症和纤维化的发生,加速 DN 的发展^[8]。当醛固酮过量时,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)会刺激氧化应激,促进内皮损伤的发生,升高血压,使血管收缩,增加心血管事件的风险^[9]。也有研究发现,在 T2DM 中,慢性高血糖会加速晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGEs)形成,刺激促纤维化生长因子的释放,胶原沉积,炎症增加,最终导致组织纤维化。在心脏、大血管和肾中,这些反应会导致舒张功能障碍、动脉粥样硬化和肾纤维化^[10]。此外,AGEs 与其配体的相互作用也会触发 NF- κ B 激活,增加炎症因子的产生和释放,从而导致心功能障碍^[11]。

除此之外,盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)在多种组织和细胞中表达,包括心肌细胞、心肌成纤维细胞、肾小管上皮细胞等^[12]。最近一项针对醛固酮腺瘤病的研究显示,顽固性动脉高血压的患者从单核细胞中分泌了高水平的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 IL-1 β ,表明醛固酮过量将引起炎症反应,最终导致心肌肥大和心室重塑^[13]。研究表明,慢性高血糖诱导的氧化应激会提高 TGF- β 表达,导致系膜细胞外基质的过度重塑,促进肾小管间质的纤维化过程,从而加速 DN 的进

展^[14]。另有研究表明,肠道菌群的生态失调可以在 CKD 的发展中发挥作用^[15],鉴于肾功能受损,内毒素在血液中积聚,导致全身持续性炎症,肠道生态失调的标志是短链脂肪酸减少^[16],短链脂肪酸已被证明可以抑制骨髓细胞中 NF- κ B 的产生,故在减轻炎症反应和促进代谢方面是有益的^[17]。

2 治疗

炎症参与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发病。高血糖引起的细胞损伤会激活细胞产生促炎介质,持续的低度炎症被认为是 DN 中 CVD 的主要催化剂。因此,靶向炎症途径的药物在 DN 的肾保护和延缓 CVD 进展中具有重要意义。

2.1 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2) 抑制剂 (SGLT-2 inhibitor, SGLT-2i)

SGLT-2 是一种跨膜蛋白,具有促进肠道和肾小球中葡萄糖重吸收的作用^[18]。在 T2DM 患者中,近端小管中 SGLT-2 的表达和活性增强会导致肾葡萄糖重吸收增加,引起慢性高血糖。SGLT-2i 是一种新型的降糖药物,可以通过抑制其在近端小管中的重吸收和促进尿糖排泄来降低血糖。SGLT-2i 不仅可以降低血糖,而且可以延缓肾功能衰竭,减少心血管事件的发生。另外,SGLT-2i 除了具有抑制肾葡萄糖重吸收的主要作用外,还可以通过抑制 p65 转录因子、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和减少系膜扩张等来改善炎症反应,从而改善肾功能^[19]。

KANG 等^[20]研究显示,脂多糖诱导的小鼠经低、高剂量卡格列净(10、25 mg)治疗后,血清 TNF- α 水平分别为(98.6 ± 8.1)和(129.3 ± 11.9) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,均显著高于对照组(给予 0.9% NaCl)的(69.2 ± 5.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明 SGLT-2i 可以降低 TNF- α 的水平,具有相关的心肌抗炎特性。

LA GROTTA 等^[21]将 DM 患者分为接受 SGLT-2i 的试验组($n = 43$)和未接受 SGLT-2i 并给予其他降糖药物的对照组($n = 43$),结果显示,试验组和对照组的 IL-6 水平分别为 < 4 和 < 24 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。PAOLISSO 等^[22]将 DM 患者分为接受 SGLT-2i 的试验组($n = 98$)和其他降糖药物的对照组($n = 485$),结果显示,经 SGLT-2i 治疗后,试验组的白细胞总数、中性粒细胞数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平分别为 9.2

($8.1 \sim 10.4$) $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 、 $6.2(5.5 \sim 7.3) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (3.3 ± 4.4) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 均显著低于对照组的 $9.5(7.9 \sim 12.3) \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 、 $7.0(5.3 \sim 9.6) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (11.0 ± 23.5) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。IANNANTUONI 等^[23] 研究发现, T2DM 患者经恩格列净治疗 24 周后, IL-10 水平约为 $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 显著高于治疗前的约 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 SGLT-2i 可以减轻 DM 患者的炎症状态, 从而减轻肾、心血管等并发症的进展。

2.2 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动药 (GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)

GLP-1 是一种肽类激素, 与胰腺中的 GLP-1 受体结合, 通过促进胰岛素分泌来调节血糖, 其降血糖活性与葡萄糖依赖性胰岛素分泌增加、胰高血糖素合成抑制以及胰岛细胞增殖、分化和存活有关。临床前和临床证据支持 GLP-1RA 在 T2DM 中具有明确的抗炎作用。

Exendin-4 是一种 GLP-1 类似物。SANCAR-BAS 等^[24] 研究发现, DM 小鼠肾组织中 IL-1 β 和 TNF- α 水平分别为 (1.40 ± 0.10) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (11.42 ± 0.70) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著高于非 DM 组的 (0.71 ± 0.00) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (5.28 ± 0.30) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); DM 小鼠经 Exendin-4 处理后, 小鼠肾组织中 IL-1 β 和 TNF- α 水平分别为 (0.75 ± 0.10) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (4.82 ± 0.20) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著低于未经 Exendin-4 处理作为对照组的 (1.40 ± 0.10) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (11.42 ± 0.70) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); TGF- β 水平的增加和纤维组织的发育有关, DM 小鼠肾组织中 TGF- β 水平接近 $2.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 较非 DM 组的接近 $1.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著升高($P < 0.05$), 且 DM 小鼠经 Exendin-4 处理后 TGF- β 水平为 (0.70 ± 0.10) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 显著低于未经 Exendin-4 处理作为对照组的 (1.23 ± 0.10) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。

肥胖作为一种长期的慢性炎症状态。DAVIES 等^[25] 研究显示, 肥胖 T2DM 患者在接受利拉鲁肽 1.8 mg 治疗 12 周后, 平均体质量较初始体质量减轻 4.7% , 当利拉鲁肽剂量分别从 1.8 mg 增加到 3.0 mg 时, 平均体质量较初始体质量减轻 6.0% , 显著高于安慰剂组的 2.2% , 在统计学上差异有统计学意义

($P < 0.05$)。TAN 等^[26] 给予 40 例男性 T2DM 患者利拉鲁肽每周 1.8 mg , 治疗 6 个月后的 TNF- α 和 IL-6 水平分别为 (24.2 ± 3.4) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (10.4 ± 2.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著低于治疗前的 (39.1 ± 5.6) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (21.2 ± 7.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 给予司美格鲁肽每周 1.0 mg , 治疗 6 个月后的 TNF- α 和 IL-6 水平分别为 (23.7 ± 3.7) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (10.1 ± 1.4) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著低于治疗前的 (31.9 ± 3.7) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (14.8 ± 3.6) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。MOSENZON 等^[27] 将患有 T2DM 血糖控制不佳的受试者随机分为试验组(接受司美格鲁肽 1.0 mg , 每周 1 次, 皮下注射)和对照组(艾塞那肽 2.0 mg), 结果显示, 试验组治疗后的超敏 CRP 与基线比值为 0.55 , 显著低于对照组的 0.72 , 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 GLP-1RA 可以降低 T2DM 患者炎症标志物的水平, 从而减轻心血管、肾等并发症的进展。

2.3 二肽基肽酶-IV 抑制药 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP-IVi)

DPP-IVi 是一类新型口服降糖药, 其在慢性炎症中的作用已被证明。

PKF-275-055 是一种维格列汀类似物, AKARTE 等^[28] 用 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲菌素构建 DN 大鼠后, 正常组和模型组的 TNF- α 水平分别为 (0.89 ± 0.09) 和 (1.98 ± 0.51) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.05$), 而经 $1, 3, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ PKF-275-055 治疗 8 周后, TNF- α 水平分别为 (1.16 ± 0.18)、(1.12 ± 0.18) 和 (0.94 ± 0.12) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著低于模型组的 (1.98 ± 0.51) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

SATOH-ASAHA 等^[29] 用西格列汀 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 T2DM 患者 3 个月后, 结果显示, 患者的血清 CRP、TNF- α 、IL-10 水平分别为 (0.5 ± 0.1) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(6.6 ± 0.4) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (12.8 ± 0.1) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均显著低于治疗前的 (0.8 ± 0.1) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(10.2 ± 0.1) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (9.8 ± 0.8) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。NAKAMURA 等^[30] 研究显示, DN 患者经利格列汀 5 mg , 每日 2 次, 治疗 6 个月后, IL-6 和超敏 CRP 水平分别为 (0.6 ± 0.1) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (0.14 ± 0.03) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 均显著低于治疗前的 (1.5 ± 0.4) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 和 (0.16 ± 0.04) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

DEROSA等^[31]用维格列汀 50 mg,每日 2 次治疗 T2DM 患者 3、6、9、12 个月后,结果显示,TNF- α 水平分别为 (3.9 ± 1.2) 、 (3.6 ± 1.0) 、 (3.2 ± 0.7) 和 (3.0 ± 0.6) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,超敏 CRP 水平分别为 (1.8 ± 0.7) 、 (1.5 ± 0.6) 、 (1.2 ± 0.4) 和 (1.0 ± 0.2) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,均显著低于治疗前的 (4.1 ± 1.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (2.0 ± 0.9) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明 DPP-IVi 能够通过降低 T2DM 患者体内炎症标志物的水平来延缓心血管、肾等并发症的进展。

2.4 盐皮质激素受体 (mineralcorticosteroid receptor, MR) 拮抗药 (MR antagonists, MRA)

MR 是一种配体激活的核转录因子,在身体的许多细胞中表达,与盐皮质激素受体结合,发挥其生物学功能。MR 的病理机制包括钠和水的重吸收、钾的排泄、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、内皮功能障碍和促炎因子,如单核细胞趋化蛋白 1 (active monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 表达上调以及 NF- κ B 活化^[32]。

NAVARRO-GONIALEI 等^[33]研究发现,在 DKD 患者的肾活检标本中观察到大量浸润的巨噬细胞,炎症细胞因子(如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 表达增加,导致心脏肥大、心肌纤维化、心室重塑、蛋白尿和肾小球、肾小管损伤。因此,减少 MR 的过度激活可以减轻靶器官的损伤。第 3 代 MRA 对 MR 具有高效力和选择性,以不稳定的受体-配体复合物的方式与 MR 结合,并导致较少招募的共调节因子^[34]。MRA 延缓 MR-醛固酮复合物的核积累,并阻断关键转录辅助因子的募集,因此, MRA 会降低促炎因子和促纤维化因子的表达。更重要的是,螺内酯在肾中的分布约为心脏的 6 倍、依普利酮在肾中的分布约为心脏的 3 倍,而第 3 代的 MRA 非奈利酮在心脏和肾 1:1 分布^[35]。HAN 等^[36]用链脲菌素构建 DN 大鼠模型,经螺内酯治疗后,显著抑制 MCP-1 和 MIF 表达;此外,在醛固酮诱导系膜细胞和近端小管细胞中, MCP-1 表达和 NF- κ B 转录活性上调,而螺内酯可以降低 NF- κ B 激活和 MCP-1 合成;这说明醛固酮通过激活培养的系膜细胞和近端小管细胞的 NF- κ B 通路和上调 MCP-1 的表达,给予螺内酯成功地消除了醛固酮诱导的 NF- κ B 活化和 MCP-1 表达,表明螺内酯的肾保护作用与减轻炎症过程有关。

非甾体 MRA 的发现代表了心肾疾病治疗的一个重要的新维度。非甾体 MRA 与甾体类药物相比,不

仅可以减少血管系统、肾和心脏的纤维化、炎症和不良重构,而且可以减少高血钾等并发症的发生。FILIPPATOS 等^[37]研究证实,非奈利酮可以显著降低 14% 的 T2DM 合并 CKD 患者心血管复合终点事件风险。彭湾湾等^[38]将 76 例早期 DN 患者随机分为小剂量组 ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 38$) 和大剂量组 ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 38$),结果显示,小、大剂量组治疗 12 周后的 IL-6 水平分别为 (2.89 ± 0.62) 和 (2.47 ± 0.51) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,均显著低于治疗前的 (3.79 ± 0.48) 和 (3.79 ± 0.48) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明 MR 诱发的炎症、纤维化和重构是 T2DM 患者心血管、肾等并发症的重要治疗靶点。

3 讨论

T2DM 的发病率和死亡率在全球范围内越来越高,CVD 是其最常见的并发症,也是 DM 患者发病率和死亡率过高的主要原因。肾疾病是 DM 最重要的微血管并发症之一,会大大增加心血管并发症的发生率和死亡率,导致这些患者的生活质量受到相当大的损害。30%~40% 的 T2DM 患者出现尿白蛋白水平异常。微量白蛋白尿是 DM 肾病的早期标志,是 CVD 的独立危险因素。然而,常规治疗对肾功能衰竭的发展提供不完全的保护,因此,明确 DN 的治疗靶点和策略对延缓 CVD 进展有着重要意义。

慢性低度炎症已被认为是 DM 患者肾疾病发生和进展的潜在过程之一。未来具有调节炎症过程的治疗方法可能有助于预防或治疗 DN,从而延缓 CVD 进展。这些疗法将侧重于炎症途径的调节,包括炎性细胞因子、氧化应激和 NF- κ B 等靶点。现有研究认为,如前所述给予 SGLT-2i 治疗后,不仅能够降低 DM 肾病患者的尿白蛋白水平,而且也能够降低炎症标志物 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平。DPP-4i 和 GLP-1RA 能够通过降低 DM 患者体内的炎症标志物水平,从而起到肾保护作用。此外, MRA 能够显著抑制 MCP-1 的表达和 NF- κ B 的上调,从而减轻炎症反应,并且有临床试验结果显示,非奈利酮能够通过降低 DN 患者体内 IL-6 的表达水平,从而延缓肾、心血管等并发症的进展^[38]。

T2DM 合并 CKD 是 CVD 危险事件发生的驱动因素,并给 T2DM 合并 CKD 患者带来了巨大的痛苦和经济损失。目前认为,T2DM 合并 CKD 患者通过炎症反应促进 CVD 危险事件的发生, SGLT-2i、GLP-1RA、DPP-4i、MRA 等通过抗炎和抗纤维化使 T2DM 患者心肾获益。但是由于 DN 的发病机制复杂,其导致

心血管并发症的具体机制仍不完全清楚。因此, DN患者早期阶段的抗感染治疗是必要的, 以防止 CVD 的发生, 未来的研究需要进一步确定改变新的危险因素的治疗干预措施。由于 DM 环境中炎症分子和通路的经验有限, 因此, 有必要进一步开展临床试验来验证炎症过程调节的潜在肾保护机制, 并了解炎症途径如何在 DN 的背景下与其他致病因素相互作用。

参考文献:

- [1] ZHANG Y L, WU B J, CHEN P, *et al.* The prevalence, awareness, management and influencing factors of diabetes in middle-aged and elderly in China, evidence from the CHARLS in 2015 [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(50): e32348. 2022-12-16 [2024-09-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36550904/>.
- [2] CHUNG W K, ERION K, FLOREZ J C, *et al.* Precision medicine in diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(9): 1671—1693.
- [3] CHAUDHURI A, GHANIM H, ARORA P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(3): 365—376.
- [4] RUILOPE L M, AGARWAL R, ANKER S D, *et al.* Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5): 345—356.
- [5] FILIPPATOS G, ANKER S D, AGARWAL R, *et al.* Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes [J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 540—552.
- [6] THOMAS M C, COOPER M E, ZIMMET P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 73—81.
- [7] WEN C P, CHANG C H, TSAI M K, *et al.* Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 388—396.
- [8] FENG Q, LIU D, LU Y, *et al.* The Interplay of renin-angiotensin system and Toll-like receptor 4 in the inflammation of diabetic nephropathy [J/OL]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6193407. 2020-04-30 [2024-09-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411800/>.
- [9] PALAU V, RIERA M, SOLER M J. The reno-cardiovascular connection in the patient with diabetes mellitus: What's new? [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(5): 237—240.
- [10] SOWNDHAR RAJAN B, KRISHNAN K, VELLAICHAMY E. Diet-derived advanced glycation end products (dAGEs) induce proinflammatory cytokine expression in cardiac and renal tissues of experimental mice: Protective effect of curcumin [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(1): 35—51.
- [11] STEENBEKE M, SPEECKAERT R, DESMEDT S, *et al.* The role of advanced glycation end products and its soluble receptor in kidney diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 34—39.
- [12] JAISSE F, FARMAN N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 49—75.
- [13] VAN DEN BERG T N, RONGEN G A, FROHLICH G M, *et al.* The cardioprotective effects of mineralocorticoid receptor antagonists [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 72—87.
- [14] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449. 2021-07-08 [2024-09-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307650/>.
- [15] RAMEZANI A, MASSY Z A, MEIJERS B, *et al.* Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 483—498.
- [16] SABATINO A, REGOLISTI G, COSOLA C, *et al.* Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 16.
- [17] MOSTERD C M, KANBAY M, VAN DEN BORN B J H, *et al.* Intestinal microbiota and diabetic kidney diseases: The role of microbiota and derived metabolites in modulation of renal inflammation and disease progression [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(3): 101484.
- [18] CAPARROTTA T M, GREENHALGH A M, OSINSKI K, *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) exposure and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review of population-based observational studies [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(4): 991—1028.
- [19] WANG X X, LEVI J, LUO Y, *et al.* SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(13): 5335—5348.
- [20] KANG Y, ZHAN F, HE M, *et al.* Anti-inflammatory effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on atherosclerosis [J/OL]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 133—134: 106779. 2020-08-16 [2024-09-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814163/>.
- [21] LA GROTTA R, DE CANDIA P, OLIVIERI F, *et al.* Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 273.
- [22] PAOLISSO P, BERGAMASCHI L, SANTULLI G, *et al.* Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: A multicenter international registry [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 77.
- [23] IANNANTUONI F, A M D M, DIAZ-MORALES N, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1814.
- [24] SANCAR-BAS S, GEZGINCI-OKTAYOGLU S, BOLKENT S. Exendin-4 attenuates renal tubular injury by decreasing oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Growth Factors*, 2015, 33(5—6): 419—429.

- [25] DAVIES M J, BERGENSTAL R, BODE B, *et al.* Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The scale diabetes randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(7): 687—699.
- [26] TAN S A, TAN L. Liraglutide and semaglutide attenuate inflammatory cytokines interferon - gamma, tumor necrosis factor - alpha, and interleukin - 6: Possible mechanism of decreasing cardiovascular risk in diabetes mellitus [J]. *JMCC*, 2019, 73(9): 1866.
- [27] MOSENZON O, CAPEHORN M S, DE REMIGIS A, *et al.* Impact of semaglutide on high - sensitivity C - reactive protein: Exploratory patient - level analyses of sustain and pioneer randomized clinical trials [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 172.
- [28] AKARTE A S, SRINIVASAN B P, GANDHI S, *et al.* Chronic DPP - IV inhibition with PKF - 275 - 055 attenuates inflammation and improves gene expressions responsible for insulin secretion in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(2): 456—463.
- [29] SATOH - ASAHARA N, SASAKI Y, WADA H, *et al.* A dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti - inflammatory effects in type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2013, 62(3): 347—351.
- [30] NAKAMURA Y, TSUJI M, HASEGAWA H, *et al.* Anti - inflammatory effects of linagliptin in hemodialysis patients with diabetes [J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(2): 433—442.
- [31] DEROSA G, MAFFIOLI P, FERRARI I, *et al.* Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(9): 663—669.
- [32] DEL VECCHIO L, PROCACCIO M, VIGANO S, *et al.* Mechanisms of disease: The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(1): 42—49.
- [33] NAVARRO - GONZALEZ J F, MORA - FERNANDEZ C, MUROS DE FUENTES M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327—340.
- [34] PALANISAMY S, FUNES HERNANDEZ M, CHANG T I, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with finerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist [J]. *Cardiol Ther*, 2022, 11(3): 337—354.
- [35] AGARWAL R, KOLKHOF P, BAKRIS G, *et al.* Steroidal and non - steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 152—161.
- [36] HAN S Y, KIM C H, KIM H S, *et al.* Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti - inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1362—1372.
- [37] FILIPPATOS G, ANKER S D, AGARWAL R, *et al.* Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Analyses from the figaro - dkd trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(6): 437—447.
- [38] 彭湾湾, 宋泽昀, 钟雯, 等. 不同剂量非奈利酮治疗早期 2 型糖尿病肾病的疗效及对血清 IGF - 1、IL - 6 水平的影响[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(3): 485—492.

(收稿日期 2024 - 10 - 12)

· 科学文摘 ·

CNM - Au8 治疗肌萎缩侧索硬化症患者的临床研究

引自: WRITING COMMITTEE FOR THE HEALEY ALS PLATFORM TRIAL. CNM - Au8 in amyotrophic lateral sclerosis: The HEALEY ALS platform trial [J]. *JAMA*, 2025, 333(13): 1138—1149.

BERRY 等评价 CNM - Au8 对肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者疾病进展的影响。该研究是一项 II/III 期、多中心、随机、双盲平台试验, 于 2020 年 7 月至 2022 年 3 月在美国 54 个中心开展 (最终随访时间为 2022 - 03 - 17)。将符合条件的参与者以 3:3:2 的比例随机分配, 接受 CNM - Au8 每天 60 mg ($n = 61$)、CNM - Au8 每天 30 mg ($n = 59$) 和安慰剂组 ($n = 41$), 持续治疗 24 周。同时, 来自 123 例随机分配的其他方案安慰剂参与者的数据被合并分析。主要疗效指标是通过贝叶斯共享参数模型 (基于修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表) 测量的 ALS 疾病严重程度从基线到第 24 周的变化, 该模型提供了通过疾病发病率比 (disease rate ratio, DRR) 估算的疾病进展率, DRR < 1 表明治疗获益。

在随机分配到 CNM - Au8 方案的 161 例参与者中, 平均年龄 58.4 岁, 女性 61 例 (37.9%), 有 145 例 (90%) 完成试验。在比较 CNM - Au8 联合剂量组与安慰剂组的初步分析中, 主要终点 [DRR = 0.97, 95% 置信区间为 0.783 ~ 1.175; DRR 的后验概率 (1, 0.65)] 和 3 个次要终点提示 CNM - Au8 无益处或危害。在 CNM - Au8 组 ($n = 120$) 和安慰剂组 ($n = 163$) 中, 最常见的不良事件是腹泻 [23 (19%) vs 12 (7%)]、恶心 [17 (14.2%) vs 14 (8.6%)]、疲劳 [12 (10.8%) vs 30 (18.4%)] 和肌肉无力 [24 (20%) vs 45 (27.6%)]。

该研究表明, 24 周时未观察到 CNM - Au8 对 ALS 疾病进展的益处。