

vated protein kinase, MAPK) 以及二酯酰甘油、蛋白激酶 C 等许多信号传递通路, 进一步促使 TGF β 的生成。正因为 TGF β 在 DN 中的重要意义, 因此不少人认为尿中 TGF β 的水平的改变特别是动态的变化, 比单纯测定血肌酐更能反映 DN 肾脏损害进展情况标志。

4 青春发育期对 DN 发生发展的影响^[10,11]

长期临床观察证实糖尿病患者, 肾脏损害很少发生在发育前期。即使是 1 型糖尿病也是如此。相反在发育期则常常可见到肾脏损害急速出现。目前认为导致这种情况的原因是: 发育期血压容易上升, Na/Li 逆向转运高度活跃, 后者为造成本病血压过高和细胞增生的重要机制。另外血糖在青春期内, 由于众多生长发育激素的大量分泌又不容易控制, 因此蛋白非酶糖基化反应更快进行, 且程度更重, 对肾脏的影响则更容易。生长激素 (growth hormone, GH), 以及 GH、胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-I) 轴在青春早期特别活跃, 后者容易促进肾小球、小管有关细胞的肥大。最近又有人观察到雌三醇受体与 NO 合成酶有相似结构, 青春早期雌激素水平的快速增高, 可能通过刺激 NO 合成酶, 产生过多 NO 使异常血流动力学改变加剧。也有实验发现除雌激素外, 雄激素也可以刺激蛋白激酶 C, 后者则可能通过其受体, 特别是 β 型受体的刺激, 导致基底膜通透性增加, 形成蛋白尿。有关青春发育期各种生长激素等与 DN 发生的关系正越来越为人们所注意。

当然, 除上述机制以外, 既往许多已明确机制, 例如反应性氧代谢产物的生成, 其他细胞因子、生长因子的参与 (例如血小板生长因子, 碱性成纤维细胞生长因子等), 加上有众多易导致 DN 形成的遗传背景存在, 也都是 DN 发生的重要必须条件, 此处不予赘述。

参考文献

- 1 林善钺. 继发性肾小球疾病诊治中的几个重要问题. 中国实用内科杂志, 2002, 22: 513-514.
- 2 林善钺. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. 中华内科杂志, 2001, 40: 782-783.
- 3 林善钺. 糖尿病肾病研究的几个关键. 中华肾脏病杂志, 2000, 16: 69-70.
- 4 林善钺. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. 引进国外医药技术与设备, 1999, 5: 10-15.
- 5 林善钺. 重视糖尿病肾脏病变的诊断与治疗. 中华内分泌杂志, 1998, 14: 65-67.
- 6 Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int*, 1999, 56: 393-405.
- 7 Ketteler M, Noble NA, Border WA. Transforming growth factor- β and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. *Annu Rev Physiol*, 1995, 57: 279-295.
- 8 Miller JA. Impact of hyperglycemia on the renin angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 1778-1785.
- 9 Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 2382-2391.
- 10 Gleizes, PE, Munger JS, Nunes I, et al. TGF-latency: biological significance and mechanisms of activation. *Stem Cells*, 1997, 15: 190-197.
- 11 Lane P. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283: F589-F600.
- 12 Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol Rev*, 1998, 50: 21-33.
- 13 Miller JA, Floras JS, Zinman B, et al. Abnormalities in the renal and vascular responses to LBNP in humans with early diabetes. *Am J Physiol*, 1994, 266: R442-R450.

(收稿日期: 2002-11-04)

(本文编辑 李棉生)

糖尿病肾病的病理表现

谌贻璞

糖尿病肾病, 又称糖尿病肾小球硬化症, 为糖尿病的常见微血管并发症, 1 型及 2 型糖尿病均可发生。该病主要病变在肾小球及肾脏微动脉, 肾小球出现以细胞外基质增多为主要特征的病理表现,

作者单位: 100029 北京, 北京中日友好医院肾脏病中心

作者简介: 谌贻璞, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师

通讯作者: 谌贻璞, 电话: 010-64221122-2266

下面作一详述。

1 肉眼大体观察

从肾小球高滤过期(Mogensen 糖尿病肾损害分期的 I 期)直至临床糖尿病肾病期(糖尿病肾损害 IV 期),糖尿病患者肾脏体积常逐渐增大,可增大 > 20%,肾脏体重也随之增加。即使糖尿病肾损害已进展至慢性肾功能不全早期,部分患者肾脏体积仍大于正常。

2 光学显微镜检查

2.1 肾小球病变 糖尿病肾损害 I 期时做病理检查,仅能见肾小球肥大,此时肾小球直径及肾小球毛细血管腔直径均增加,但是并无细胞外基质增多表现。此期若认真将血糖持续控制达标,肥大的肾小球仍可恢复正常。

从糖尿病肾损害 II 期(间断白蛋白尿期)起,肾小球细胞外基质即逐渐开始增多,表现为肾小球系膜区增宽及毛细血管基底膜增厚,最后进展至肾小球硬化。但是,糖尿病肾病全过程始终无明显肾小球细胞增生。

根据肾小球系膜病变特点糖尿病肾病能被分成如下 2 型:① 弥漫性肾小球硬化症:系膜基质弥漫增多,毛细血管基底膜广泛增厚。② 结节性肾小球硬化症:系膜基质增多,并形成 Kimmelstiel-Wilson 结节(常位于肾小球边缘部位,呈灶状分布,结节内可见呈同心圆排列的层状结构),毛细血管基底膜广泛增厚。2 型晚期均将进展至肾小球硬化,并常伴玻璃样变。上述细胞外基质变化用过碘酸雪夫反应染色(PAS 染色)及六胺银染色(PASM 染色)观察最为清楚。前一病理类型并非糖尿病肾病特异,需与各种能致成系膜增生的肾小球疾病鉴别;而后一病理类型一般认为系糖尿病肾病特有,可是,以后发现骨髓瘤导致的轻链沉积肾病亦可出现结节,故仍需鉴别。

除细胞外基质增多病变外,糖尿病肾病有时尚可见肾小球毛细血管瘤及肾小球渗出性病变,后者包括肾小囊滴(capsular drop,位于肾小囊壁层上皮细胞与基底膜间)和纤维素帽(fibrin cap,位于肾小球毛细血管壁内皮细胞与基底膜间)。此渗出性病变内含强嗜酸性物质,故在苏木素伊红染色(HE 染色)或 Masson 三色染色切片上该病变呈现为红色均质体。尽管此渗出性病变并非糖尿病肾病所特有,但是最常见于糖尿病肾病。

2.2 肾血管病变 肾脏微动脉病变与肾小球病变同

时发生,均系糖尿病的微血管并发症。主要表现为肾小球入、出球小动脉玻璃样变,早期玻璃样物质仅侵犯内膜及中层,严重时动脉壁各层均受累。入球小动脉玻璃样变尚可见于高血压时,而出球小动脉玻璃样变系糖尿病所特有。

2.3 肾小管及间质病变 糖尿病肾病时的肾小管-间质病变是继发于肾小球病变的非特异改变,包括肾小管上皮细胞空泡变性(内含大量糖原)、肾小管基底膜增厚、肾间质单个核细胞浸润及晚期时肾间质纤维化等。

3 免疫病理检查

糖尿病肾病发病并无免疫机制参与,故常规免疫荧光或免疫组化检查(检查肾组织上有无 IgG, IgA, IgM, C₃, C1q 及纤维蛋白相关抗原沉积)常为阴性。但是,有时也能见到 IgG 及纤维蛋白原于肾小球毛细血管壁上呈线样沉积。一般认为,这是血浆成分通过肾小球滤过膜时对膜的非特异粘附,与免疫机制无关。由于类似免疫病理改变在抗基底膜抗体导致的肾小球疾病(如 I 型新月体肾炎及 Goodpasture 综合征)也能见到,故需鉴别。除了临床及免疫血清学资料可资鉴别外,用免疫荧光或免疫组化方法检查肾小球毛细血管壁上是否同时有白蛋白呈线样沉积,对鉴别也极有帮助,糖尿病肾病时血浆白蛋白也同时非特异地粘附至肾小球滤过膜上,故检查结果阳性,而抗基底膜抗体肾炎此检查为阴性。

此外,肾小球渗出性病变系由血浆成分构成,故在进行上述常规免疫病理检查时,也常能在肾小囊滴或(和)纤维素帽中发现纤维蛋白沉积,并有时伴随 IgG 及补体成分。

4 电子显微镜检查

电镜检查发现肾小球毛细血管基底膜增厚及系膜基质增多远比光镜检查敏感,因此它是早期诊断糖尿病肾病的主要手段。肾小球基底膜最初仅呈节段性轻度增厚,而后逐渐衍变成弥漫增厚,厚度可达正常基底膜的 5~10 倍;系膜基质面积也随病变进展逐渐增加,若形成 Kimmelstiel-Wilson 结节,还能在结节中见到同心圆排列的层状结构。糖尿病肾病的肾小球内并无电子致密物沉积。

此外,临床出现大量蛋白尿后,电镜检查尚常见肾小球脏层细胞足突融合。

5 病理检查注意事项

临床上典型的糖尿病肾病并不一定需要行肾穿

刺病理检查,但是,临床确诊困难或需与其他肾小球疾病鉴别时,则必须进行肾穿刺。

正如上述,糖尿病肾病的多数病理表现并不特异,故对肾穿刺病理检查结果进行解释时要小心,只有出现相对特异性病理表现(如 Kimmelstiel-Wilson 结节或出球小动脉玻璃样变)或者多种病理变化同时存在时,才能高度支持糖尿病肾病诊断。

最后,确诊前还必须认真进行鉴别诊断。弥漫性肾小球硬化症需与多种以系膜增生为主的原、继发性肾小球疾病进行鉴别,除临床及实验室表现不同外,病理检查后者常伴系膜细胞增生(尤其在疾病早、中期),免疫病理检查常见免疫球蛋白及补体成分于系膜区呈颗粒状沉积,都可资鉴别。结节性肾小球硬化症需与轻链沉积肾病鉴别,后者除有多发性骨髓瘤的临床及实验室特异表现外,免疫病理证

实单克隆轻链成分(常为 κ 链)在结节内沉积,可以帮助鉴别。

参考文献

- 1 Vora JP, Chattington PD, Ibrahim H. Clinical Manifestation and Natural History of Diabetic Nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby, 2000. 1-34.
- 2 Parving HH, Østerby R, Ritz E. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. Vol II. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. 1731-1773.
- 3 邹万忠, 谌贻璞, 章友康. 肾活检病理诊断图鉴. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 93-95.

(收稿日期:2002-12-29)

(本文编辑 李棉生)

糖尿病肾病的临床表现及诊断

刘刚 王海燕

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)代谢异常引发的肾小球硬化症,它是 DM 全身微血管病的组成。随着我国人民生活水平的提高、人口的老齡化,糖尿病患病率正逐年增加,已成为威胁人民健康的主要疾病之一。DM 可以累及人体的各个脏器,约有 30%~40% 的患者发展为 DN。DN 患者一旦发展为显性肾病,则会不断进展,最终成为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)。在欧美等国家, DN 是构成肾脏替代治疗的首要病因^[1],约 > 1/3。在我国也已是构成 ESRD 的常见病因之一。因此,加强对 DN 的认识以提高对其防治的水平,对于提高人民的健康水平以及降低我国医疗费用具有十分重要的意义。

1 临床表现及分期

对于 1 型 DN 的自然病程已有比较清晰的认识,公认的 Mogensen 分期将其分为 5 期^[2],见表 1。

I、II 期仅能检测出肾小球滤过率升高、肾脏体

积增大,无其他临床异常;III 期为微量白蛋白尿期,其标志为尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)持续位于 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;若 UAER > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或尿蛋白 > 0.5g/d,则进入 IV 期,临床上逐步加重,表现为肾病综合征(nephropathy syndrome, NS)、高血压、肾功能缓慢恶化;V 期为 ESRD,需要透析等替代治疗。临床上典型者约每 5 年进展 1 期。

与之相比,2 型 DN 则有一些明显的不同^[3-6]:①开始时,肾小球高滤过发生率较 1 型少见(50% 对 90%)。②高血压出现早、发生率高。在微量白蛋白尿期即有约 60% 的患者合并高血压(1 型约为 20%),进入 NS 后上升为 80%~90%(1 型约为 60%)。③病程经过的多样性。多数患者经由微量白蛋白尿进入 NS 直至 ESRD,但有 10%~15% 的患者可在诊断 DM 同时出现大量蛋白尿,甚至肾功能不全。因此,临床上倾向于对 2 型 DN 不采用 Mogensen 分期,而将其分为隐性 DN(早期)、显性 DN 及终末期 DN,分别相当于 1 型中的 III、IV、V 期。

造成 1、2 型 DN 上述差别的原因目前认为是:①前者起病年龄小,损害发生在相对正常的肾脏基础上,因此,病程较规律;后者年龄大,部分患者

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院肾内科

作者简介:刘刚,男,医学博士,副主任医师

通讯作者:刘刚,电话:010-66171122-2388