

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.037>

糖尿病肾病肾小管病变的研究进展

郭璇, 张若杰, 张露露 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病重要的并发症。DN的发病机制复杂,以往认为病变主要集中在肾小球,最近研究发现肾小管损伤在DN中发挥了重要作用。肾小管病变甚至要早于肾小球,其损伤程度与DN患者的肾功能进展及预后密切相关。因此,早期发现肾小管损伤具有重要的临床意义。

[关键词] 糖尿病肾病; 肾小管病变; 标志物; 机制

Research progress in renal tubular lesions in diabetic nephropathy

GUO Xuan, ZHANG Ruojie, ZHANG Lulu, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Diabetic nephropathy (DN) is an important complications of diabetes mellitus. The pathogenesis of DN is complex. In the past, it was thought that the lesions were mainly concentrated in the glomeruli. Recent studies have found that renal tubular injury plays an important role in DN. Renal tubular lesions are even earlier than glomeruli. The degree of injury is closely related to the progress and prognosis of renal function in DN patients. Therefore, early detection of renal tubule injury is of great clinical significance.

Keywords diabetic nephropathy; renal tubular lesions; biomarkers; mechanism

糖尿病可以导致全身各个器官的功能障碍,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病主要的微血管并发症之一。DN患者出现微量白蛋白尿一般认为是肾小球损伤的标志,然而临床中发现一部分表现为正常范围白蛋白尿的DN患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)已经下降,考虑是由肾小管病变导致的^[1]。早期有研究^[2]发现:

在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中,其近端小管白蛋白的重吸收量明显低于对照组,而此时实验大鼠并未出现GFR的改变,进一步证实了小管的损伤在疾病的早期就已经发生。甚至有研究^[3]发现肾小管的病变会造成肾小球的损伤,肾小管上皮细胞释放的烟酰胺单核苷酸可逆行转运至肾小球,导致足细胞结构改变和蛋白尿的产生,进一步使

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-07

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 594251669@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by the Heilongjiang Provincial Department of Education Science and Technology Research Project, China (12541264).

肾小球硬化, 对于进入肾小囊内的高糖、大量蛋白尿等各种刺激, 肾小管通过释放生物活性分子作出反应, 可引起肾小管上皮细胞肥大、凋亡、小管萎缩、间质纤维化、小管周围毛细血管减少等, 这些改变进一步导致肾功能下降。因此, 早期发现肾小管损伤, 并采取积极的措施, 对于延缓DN患者疾病的发展尤为重要。

1 肾小管病变的标志物

肾小管病变在DN发展中的作用日益凸显, 及时发现肾小管的损伤显得尤为重要。肾小管早期损伤的尿液标志物在出现微量白蛋白之前就开始升高, 并且具有良好的敏感性、特异性, 可作为早期诊断肾小管损伤的有用指标。

1.1 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种分子量约为25 kD的脂质运载蛋白, 主要由中性粒细胞及肾小管细胞在内的各种上皮细胞释放^[4]。NGAL具有多种生物学功能, 比如对细菌感染的天然免疫、细胞凋亡、致癌等^[5]。NGAL在正常人组织中处于极低的水平, 但在各种原因导致的近端肾小管损伤后, 其水平显著增加^[6]。一项针对DN患者的研究^[7]发现: 在表现为正常白蛋白尿的患者中, NGAL水平高于正常对照组, 而且随着尿白蛋白的增加, NGAL水平持续上升。陈佳等^[8]也发现: 在DN患者中尿NGAL水平明显高于正常对照组, 尿NGAL水平与尿白蛋白/肌酐(albumin-to-creatinine ratio, ACR)比值呈正相关, 与eGFR呈负相关, 而且随着NGAL水平的升高肾小管间质损伤程度的逐渐加重。证明尿NGAL是评价小管间质损伤的理想指标, 而且可以预测肾功的进展。

1.2 尿肝型脂肪酸结合蛋白

尿肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)是一种在肝细胞和人近端小管上皮细胞中表达的细胞内载体蛋白, 分子量约14 kD(1 D=1 U), 主要参与脂肪酸代谢, 其排泄率与肾小管间质的结构损伤有关^[9]。尿L-FABP水平不受其血清水平的影响, 因为尿L-FABP主要由肾小管上皮细胞分泌^[10], 提示尿液L-FABP在诊断肾小管损伤中有一定的特异性。在1型糖尿病患者中, 根据尿白蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)的不同将2 246名患者分为正常白蛋白

尿组、微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组, 正常白蛋白尿组患者的L-FABP水平高于对照组, 随着AER的增加, L-FABP水平逐渐升高, 而且L-FABP是DN各个阶段进展的独立预测因子^[11]。在2型糖尿病患者中, 尿L-FABP水平明显高于健康对照组, 并与AER、肌酐清除率相关^[12]。一项对DN患者的长期观察研究^[7]显示, 尿L-FABP水平越高, 肾功能越差, 脑血管疾病的发生率越高。这些结果表明尿L-FABP可以作为DN肾小管损伤的早期标志物, 而且L-FABP的水平与DN的严重程度密切相关。

1.3 肾损伤分子-1

肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, Kim-1)是一种表达于近端肾小管上皮的跨膜糖蛋白^[13]。Kim-1在肾功能正常的个体中是检测不到的, 它仅在肾损伤后的肾小管细胞中表达^[14]。因此, 它是一种反映肾小管损伤的特异性生物标志物。一项前瞻性研究^[15]对伴有微量白蛋白尿的糖尿病患者随访6.1年, 发现尿Kim-1是糖尿病患者全因病死率的预测因素, Kim-1水平与eGFR的下降、心血管事件密切相关。研究^[16]发现: 在正常白蛋白尿的糖尿病患者中, Kim-1水平就已经升高, 糖尿病患者中Kim-1明显高于正常对照组, 而且kim-1水平与尿微量蛋白/肌酐比值间呈正相关。多项实验^[4,14,17]表明: 尿Kim-1可以做作为DN早期肾小管损伤的理想指标, 考虑到研究的样本量相对较少, Kim-1与DN患者肾功能的进展及终末事件的相关性仍需要大量的数据支持。

1.4 肌醇加氧酶

肌醇加氧酶(myo-inositol oxygenase, MIOX)是一种33 kD的非血红素铁蛋白, 它是一种可以把肌醇分解成D-葡萄糖醛酸的特异性酶^[18]。MIOX的表达仅限于肾小管上皮细胞, 研究^[19]发现MIOX在糖尿病小鼠肾中表达上调。Gaut等^[20]发现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者血清MIOX水平升高早于血清肌酐, 与肾小管损伤程度密切相关, 提示血清MIOX可作为AKI早期损伤的生物标志物, 其敏感性要高于肌酐。Gao等^[19]发现在高糖的作用下, 培养液中近端肾小管上皮细胞MIOX表达增加, 而且在DN患者肾活检组织中也发现MIOX在肾小管上皮细胞中显著表达, DN患者中MIOX的表达与肾小管间质病变和肾活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生呈正相关, 提示肾MIOX异常表达可能参与DN的发病过程, 随着尿ACR的增

加,尿液中的MIOX显著增加,而且在蛋白尿正常的糖尿病患者的尿中,MIOX水平已经升高。因此,MIOX可作为早期DN诊断的标志物。

1.5 骨膜素

骨膜素是一种90 kD的分泌蛋白,最初在成骨细胞中被发现,在胚胎发育的过程中,骨膜素表达于多种组织的基质细胞,在成人中主要表达于富含胶原的结缔组织,它在肾的发育中仅短暂表达,在成人正常肾组织中不表达^[21]。当肾损伤时,骨膜素在肾小管间质区显著表达,尿中的骨膜素是衡量肾小管上皮细胞丢失的指标,Satirapoj等^[22]发现:DN患者无论表现为正常白蛋白尿、微量白蛋白尿或大量白蛋白尿,尿骨膜素水平均明显高于正常对照组,经多元回归分析显示,尿骨膜素水平与尿白蛋白量、eGFR下降呈正相关。最近有研究^[23]表明:血清中骨膜素水平与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)密切相关,并且是DR的独立危险因素。综上所述,尿骨膜素可能是早期肾病肾小管损伤的敏感生物标志物,其排泄量与肾脏疾病的严重程度相关,血清骨膜素与DN的并发症关系密切。

2 肾小管病变的机制

2.1 高血糖

经肾小球过滤进入肾小囊内的高浓度血糖,直接作用于肾小管上皮细胞,会引起氧化应激、炎症反应,减弱肾小管上皮细胞的天然抗氧化能力^[24]。张楠楠等^[25]发现:高血糖会导致肾小管上皮细胞拉长、肥大,而且血糖浓度越高,肾小管细胞形态改变越大、活性越低。另一项研究^[24]也发现:肾小管上皮细胞暴露于不同浓度的血糖中时,随着血糖浓度的升高肾小管上皮细胞的活性逐渐下降,此作用由MIAT/Nrf2通路诱导,MIAT通过稳定Nrf 2的表达来调节近曲小管细胞的活力。高血糖对肾小管上皮细胞的损伤是毋庸置疑的,而且这种损伤是剂量依赖性的。高血糖可以使肾小管上皮细胞向间充质细胞转化,即肾小管上皮细胞在高糖等物质的刺激下,通过表型转化为肌成纤维细胞进入小管间质,异常的合成细胞外基质,进一步加重肾损害^[26]。高血糖亦可诱导肾小管上皮细胞活性氧的升高,使糖尿病小鼠上皮细胞ROC比正常小鼠高3倍^[27]。高血糖被认为是触发和维持多种分子信号通路活性的主要致病因素^[28]。高糖通过直接、间接多种方式诱导的

肾小管上皮细胞凋亡是糖尿病肾病的特征性形态学改变之一^[29],已被证实是糖尿病肾病发生的重要因素。

2.2 蛋白尿

经肾小球滤过的蛋白,几乎完全在肾小管重吸收,过量的尿蛋白对肾小管上皮细胞具有毒性作用。蛋白尿可引起肾小管上皮细胞信号通路的异常调节,导致上皮细胞生长、凋亡、基因转录的改变,诱导炎症因子的产生,导致小管间质的炎症及纤维化^[30]。尿蛋白可以通过激活补体的途径导致肾小管细胞损伤,有研究^[31]报道,在伴有大量白蛋白尿的DN患者近端肾小管组织中发现C5b-9的沉积,它与肾小管损伤的程度息息相关。尿蛋白使肾小管细胞过度表达各种趋化因子,使单核细胞、T细胞等聚集于肾小管间质,释放白细胞介素,吸引中性粒细胞聚集,促进血管紧张素II、转化生长因子- β 等纤维分子的合成,这些物质破坏肾小管基底膜,进入间质以及肾小管周围毛细血管间隙,诱导纤维化的发生^[32]。蛋白尿作为DN最常见的临床表现,同时也是加重肾脏进一步损伤的致病因子。

2.3 氧化应激

氧化应激是氧化还原反应被破坏引起的,其中ROS和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)增加,机体抗氧化剂减少,反映了细胞氧化剂的产生和去除之间的不平衡,这种不平衡抑制了生物系统对损伤的修复能力^[33]。氧化应激通过诱导肌成纤维细胞的形成而在肾小管间质纤维化中发挥作用^[34]。肾小管上皮细胞富含大量的线粒体,高血糖通过各种途径诱导代谢异常,导致线粒体功能障碍、分裂增多,产生大量的ROS^[35]。ROS对肾小管间质的损伤是多方面的,可导致肾小管上皮细胞凋亡、肾小管萎缩;通过聚集炎性细胞、炎性因子导致肾小管间质炎症反应;诱导生长因子、细胞因子的表达,导致细胞外基质的累积^[36]。ROS可与NO直接作用,形成过氧亚硝酸盐,降低NO水平。NO水平降低可导致肾小管周围血管收缩,继发性的引起缺氧的发生,最终导致肾小管损伤^[37]。

2.4 缺氧

肾的血液循环约占心脏射血总量的20%。肾脏对O₂的需求主要是由于近端肾小管的重吸收作用产生的,因此,这部分也极其容易缺氧^[3]。

在糖尿病小鼠实验中,观察到由于耗氧量的增加,糖尿病小鼠肾皮质氧分压比正常对照组低10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[38]。缺氧导致小管细胞膨胀、变性,引起肾功能损伤,若细胞长期缺氧,小管细胞内的线粒体失活,致使能量缺失,继而导致细胞凋亡^[39]。缺氧可刺激肾小管细胞以及周围的成纤维细胞产生大量的细胞外基质,细胞外基质的产生使O₂向组织扩散的距离增加,使周围正常肾脏组织受到挤压和破坏,导致微血管减少^[3]。这些进一步加重了肾小管缺氧的程度,使得纤维化进一步加重,形成恶性循环。

3 肾小管间质病变的治疗

3.1 控制血糖

高血糖是导致肾病变的基础,因此控制血糖是DN治疗的基石。钠依赖的葡萄糖载体2(sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2)存在于近端肾小管上皮,它负责对肾90%葡萄糖的再吸收,其抑制剂通过增加尿葡萄糖排泄来降低血糖,它还能通过减少蛋白尿、降低体重、血压等发挥直接保护肾的作用^[40]。除传统的降糖药物控制血糖外,SGLT2抑制剂将为DN患者带来新的希望。

3.2 降低蛋白尿

抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统已被证明与最大限度的减少蛋白尿、降低长期肾风险以及肾保护有关,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin II receptors blockade, ARB)仍是临床控制DN蛋白尿的有效药物^[41]。有研究^[40]发现:ACEI联合SGLT-2抑制剂比单独使用ACEI效果更好,可明显降低DN患者的尿蛋白和肌酐水平。在ACEI基础上联合其他药物,为降低DN患者的蛋白尿提供了新的方向。

3.3 抑制氧化应激

氧化应激是肾小管损伤的重要机制,线粒体在氧化应激中起重要作用。MitoQ作为一种线粒体靶向抗氧化剂,通过Nrf2介导的PINK转录调控,改善线粒体氧化应激,最终减少肾小管损伤^[42]。何嘉仪等人发现SXD在糖尿病大鼠中也具有抗氧化应激及缓解间质纤维化的作用,可能与Koltho表达上调有关^[36]。还有研究^[43]报道:在糖尿病小鼠中,花青素可通过抗氧化活性发挥保护肾小管的

作用。目前临床上对于抑制氧化应激的研究相对较多,治疗效果仍需大量的样本量支持,寻找靶向治疗药物将是未来治疗的重点。

4 结语

肾小管病变是DN发展中的重要一环,肾小管损伤的标志物NGAL, L-FABP, Kim-1, MIOX及骨膜素在患者出现蛋白尿之前就已经升高,可以早期预测肾脏的损伤,而且它们与DN的进展密切相关。DN肾小管损伤的机制涉及高血糖、蛋白尿、氧化应激、缺氧等,但仍需进一步探索。根据发病机制采取针对性的治疗,对于改善DN患者的预后具有重要意义。

参考文献

1. Zeni L, Norden AGW, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(6): 701-717.
2. Tojo A, Onozato ML, Ha H, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats[J]. *Histochem Cell Biol*, 2001, 116(3): 269-276.
3. Gilbert RE. Proximal tubulopathy: prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2017, 66(4): 791-800.
4. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy[J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 4647685.
5. Liu F, Yang H, Chen H, et al. High expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the kidney proximal tubules of diabetic rats[J]. *Adv Med Sci*, 2015, 60(1): 133-138.
6. Kim SY, Jeong TD, Lee W, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of tubular damage in diabetic nephropathy[J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38(6): 524-529.
7. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Biomark Res*, 2015, 3: 16.
8. 陈佳,肖菲,付碧琼,等.尿NGAL在2型糖尿病肾病肾小管间质损伤评价中的价值[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(4): 163-167.
9. CHEN Jia, XIAO Fei, FU Biqiong, et al. The value of urine NGAL in the evaluation of renal tubular interstitial injury in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of Nephropathy*, 2016, 5(4): 163-167.
10. Khatir DS, Bendtsen MD, Birn H, et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(7): 549-554.
11. Okubo Y, Sairaku A, Morishima N. Increased urinary liver-type fatty acid-binding protein level predicts worsening renal function in patients

- with acute heart failure[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8): 520-524.
11. Panduru NM, Forsblom C, Saraheimo M, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 2077-2083.
 12. Von Eynatten M, Baumann M, Heemann U, et al. Urinary L-FABP and anaemia: distinct roles of urinary markers in type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(2): 95-102.
 13. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(7): 4135-4142.
 14. Khan FA, Fatima SS, Khan GM, et al. Evaluation of kidney injury molecule-1 as a disease progression biomarker in diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med*, 2019, 35(4): 992-996.
 15. Rotbain Curovic V, Hansen TW, Eickhoff MK, et al. Urinary tubular biomarkers as predictors of kidney function decline, cardiovascular events and mortality in microalbuminuric type 2 diabetic patients[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(11): 1143-1150.
 16. Aslan O, Demir M, Koseoglu M. Kidney injury molecule levels in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1031-1036.
 17. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 2852398.
 18. Zhan M, Usman IM, Sun L, et al. Disruption of renal tubular mitochondrial quality control by Myo-inositol oxygenase in diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1304-1321.
 19. Gao P, Xu B, Song P. The Kidney specific protein myo-inositol oxygenase, a potential biomarker for diabetic nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1772-1785.
 20. Gaut JP, Crimmins DL, Ohlendorf MF, et al. Development of an immunoassay for the kidney-specific protein myo-inositol oxygenase, a potential biomarker of acute kidney injury[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(5): 747-757.
 21. Wallace DP. Periostin in the Kidney[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1132: 99-112.
 22. Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124055.
 23. Ding Y, Ge Q, Qu H, et al. Increased serum periostin concentrations are associated with the presence of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(8): 937-945.
 24. Zhou L, Xu DY, Sha WG, et al. Long non-coding MIAT mediates high glucose-induced renal tubular epithelial injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(4): 726-732.
 25. 张楠楠, 李凤祥, 宋志鹏, 等. 高糖对人肾小管上皮细胞转分化的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(2): 149-152.
ZHANG Nannan, LI Fengxiang, SONG Zhipeng, et al. Effects of high glucose on transdifferentiation of human tubular epithelial cells[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2019, 42(2): 149-152.
 26. Zhang W, Xing L, Xu L, et al. Nudel involvement in the high-glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F186-F194.
 27. Jiao X, Li Y, Zhang T, et al. Role of Sirtuin3 in high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 387-393.
 28. Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(5): 326-342.
 29. Nadkarni GN, Yacoub R, Coca SG. Update on glycemic control for the treatment of diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(7): 42.
 30. Liu D, Lv LL. New Understanding on the role of proteinuria in progression of chronic kidney disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 487-500.
 31. 徐丹, 张威. 尿蛋白加速肾小管损伤机制研究进展[J]. *生理学进展*, 2016, 47(2): 157-161.
XU Dan, ZHANG Wei. Progress in the mechanism of renal tubular injury induced by urinary protein[J]. *Physiological Progress*, 2016, 47(2): 157-161.
 32. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression[J]. *Transplant Rev*, 2012, 26(1): 3-13.
 33. Baradaran A, Nasri H, Rafeian-Kopaei M. Protection of renal tubular cells by antioxidants: current knowledge and new trends[J]. *Cell J*, 2015, 16(4): 568-571.
 34. Su H, Wan C, Song A, et al. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604.
 35. 李申, 刘志红. 糖尿病肾病肾小管损伤机制[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(3): 265-268.
LI Shen, LIU Zhihong. Mechanism of diabetic tubule injury[J]. *Journal of Kidney Disease and Dialysis Kidney Transplantation*, 2018, 27(3): 265-268.
 36. 何嘉怡, 洪权, 陈香美. 氧化应激与糖尿病肾病肾小管损伤关系的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(5): 491-493.
HE Jiyi, HONG Quan, CHEN Xiangmei. Research advances in relationship between renal tubular damage and oxidative stress in diabetic kidney disease[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2019, 40(5): 491-493.
 37. Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes?[J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(5): 452-462.
 38. Laustsen C, Østergaard JA, Lauritzen MH, et al. Assessment of early diabetic renal changes with hyperpolarized [1-(13) C]pyruvate[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(2): 125-129.
 39. 钱彦蕾, 罗朋立. 缺氧对肾小管损伤机制[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(80): 103-104.

- QIAN Yanlei, LUO Pengli. Hypoxic-renal tubular injury mechanism[J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(80): 103-104.
40. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 65.
41. Wühl E, Schaefer F. Can we slow the progression of chronic kidney disease?[J]. Curr Opin Pediatr, 2010, 22(2): 170-175.
42. Xiao L, Xu X, Zhang F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. Redox Biol, 2017, 11: 297-311.
43. Wei J, Wu H, Zhang H, et al. Anthocyanins inhibit high glucose-induced renal tubular cell apoptosis caused by oxidative stress in db/db mice[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1608-1618.

本文引用: 郭璇, 张若杰, 张露露, 吴红赤. 糖尿病肾病肾小管病变的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 3020-3025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.037

Cite this article as: GUO Xuan, ZHANG Ruojie, ZHANG Lulu, WU Hongchi. Research progress in renal tubular lesions in diabetic nephropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(11): 3020-3025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.037

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织