

脂溶性维生素对糖尿病肾病的作用研究进展

邝洋洋 王晓聪

中国医科大学 辽宁 沈阳 110122

摘要: 糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 是糖尿病的最主要并发症之一, 也是终末期肾脏疾病的重要病因。DN是由于糖尿病患者长期处于较高水平的血糖而导致的尿蛋白持续升高和肾小球滤过率进行性降低, 随着肾脏功能的逐步恶化, 将严重影响患者的预后和生活质量。脂溶性维生素是不溶于水而溶于脂肪和非极性有机溶剂的必需营养素, 其在DN发生发展过程中发挥一定程度的保护作用。本文主要围绕脂溶性维生素对DN的影响及疗效展开介绍, 综述了脂溶性维生素对DN的治疗潜力, 旨在为DN的防治策略提供安全和崭新的思路, 以期为DN患者提供更加安全有效的治疗途径。

关键词: 糖尿病肾病; 脂溶性维生素; 糖尿病并发症

1 前言

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 是一种由糖尿病引发的继发性肾脏疾病, 其特征在于尿中白蛋白排泄量 (UAE) 的持续上升及肾小球滤过率 (GFR) 的逐步下降。国际糖尿病联盟的最新报告指出, 中国20-79岁的糖尿病患者约有1.41亿, DN作为糖尿病最显著的慢性并发症, 中国成年2型糖尿病患者的DN患病率高达31%, 而DN的筛查率和知晓率均较低 (分别为54.8%和27%), 表明我国存在大量已知的和潜在的DN患者, 并且人数在迅速增加^[1]。DN不仅能够严重损害肾脏功能, 成为终末期肾脏疾病 (ESKD) 的常见病因, 还可以增加其他糖尿病并发症的风险 (包括心血管病变、视网膜病变、周围神经病变、足部溃疡等), 导致糖尿病患者的管理和治疗都更加困难^[2]。因此, 针对DN探索更为简便有效的防治策略具备重大意义。Jiayi Zhou等人的报道指出, 脂溶性维生素A、D、E作为人体必需的营养成分有助于干预和控制DN的进展, 能对DN患者产生深远的积极影响, 表明通过饮食或者药物补充合理浓度的脂溶性维生素来调整患者的DN状态, 将是现有DN医学疗法的有效补充^[3]。目前DN主要的治疗措施是使用肾素-血管紧张素阻断剂来控制患者的血糖和血压, 然而其带来的副作用也不容忽视, 如高钾血症、心血管疾病、急性肾损伤等^[4]; 适量的脂溶性维生素不但通过平缓的控制血糖来直接减缓DN的进展, 而且通过多种分子途径来逆转DN的病情。目前已有大量人体和动物实验证实, 适当补充脂溶性维生素对DN患者具有健康效应。因此, 为进一步认识脂溶性维生素对DN的治疗价值, 本文围绕脂溶性维生素对DN的作用机制展开综述, 旨在寻找脂溶性维生素辅助治疗DN的应用前景。

2 正文

大量研究表明, 脂溶性维生素经由调节多种代谢通路来改善胰岛素抵抗和改进β细胞功能, 促使血糖水平得到平稳有效的控制, 直接减慢DN的发展速度。下文着重介绍脂溶性维生素是如何依靠分子途径为DN患者带来健康效益。

维生素A (VA) 能在DN防治过程中产生减弱氧化应激、遏制纤维化、降低炎症水平等积极影响。Chul Sik Kim等人让患有DN的大鼠口服16周VA, 结果发现VA有效抑制大鼠肾脏系膜细胞中蛋白激酶C (PKC) 的表达和活性氧 (ROS) 的生成, 降低促肾纤维化细胞因子 (TGF-β₁) 浓度, 避免纤维化和过氧化反应对肾组织的损害, 使得UAE显著减少^[5]; 陈春琳采用灌胃的方法给予DN大鼠适量VA, 结果显示VA可明显下调肾小管上皮细胞中血管紧张素转化酶 (ACE) 的表达, 并上调血管紧张素转化酶2 (ACE2) 的表达量, 进而通过抑制局部肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的激活来延缓肾脏纤维化, 减轻肾小球系膜细胞和基质增多等病理损伤^[6]; Sang-Youb Han等人采用VA处理DN大鼠, 发现VA能够通过抑制大鼠足细胞中单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和抗巨噬细胞/单核细胞抗体 (ED-1) 的表达来阻碍足细胞参与早期炎症反应, 致使肾功能明显改善^[7]。此外, 还有研究表明VA能够抑制足细胞凋亡并且促进足细胞表型分化, 维持足细胞数量和足突结构的正常^[8]。

维生素D (VD) 因具备抗炎、抗纤维化、抗氧化、保护足细胞等积极作用, 故有助于DN患者防治肾脏病理损伤和促进肾功能恢复。Ho-Yin Huang等人的报道指出, 在多数DN动物模型中, 补充VD能降低RAS的作用强度, 抑制激活的RAS促进肾细胞合成分泌多种细胞因子 (ET-

1、MCP-1和IL-6)和生长因子(TGF- β_1),不但减轻局部炎症反应对肾脏的损伤,而且消除肾组织的上皮间质转化,避免肾小球硬化和肾间质纤维化。Ho-Yin Huang等人的报道还指出,VD能够充分调节肾脏内的免疫炎症反应,其一是降低促炎因子(IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 等)水平,其二是促进巨噬细胞表型转化为具有抗炎功能的M₂,其三是通过抑制转录因子NF- κ B的活化来使得促炎因子、趋化因子和细胞粘附分子的表达量均下降,有效控制局部肾组织的炎症反应,因而减轻DN的程度^[9]; Kentaro Nakai等人的糖尿病大鼠实验提出,VD通过降低转录因子NF- κ B和还原型辅酶II氧化酶的活性来限制ROS的产生,并且触发Nrf2-Keap1抗氧化途径,削弱氧化应激反应对肾细胞的伤害^[10]; Min Lei等人的研究表明,VD不但通过重新激活和维持足细胞特异成分的表达来重建肾小球滤过屏障,而且弱化高血糖和RAS诱导足细胞过度凋亡的负面影响,导致UAE得到显著改善,缓和DN的病情^[11]。

较高浓度的维生素E(VE)能作为延缓DN发生发展的有效补充,因为VE既具备强悍的抗氧化能力,可防止氧化应激破坏肾功能,又可发挥抵抗炎症反应、减弱细胞自噬和保护足细胞的作用。Parisa Golriz Khatami等人的随机对照试验表明,DN患者长期口服高剂量的VE将引起血清中肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9、丙二醛和晚期糖基化终产物的水平均显著下降,压制氧化应激和炎症反应,保护患者肾功能,恢复尿白蛋白/肌酐比值(UACR)^[12]; Neda Haghghat等人将富含VE的菜籽油分配给二型糖尿病患者,患者在长期摄入较高含量的VE后,血清超敏C反应蛋白和一氧化氮水平均明显降低,证实借助饮食摄取高浓度VE能保护肾脏免受炎症反应和亚硝化应激的不良影响,减少患者的UAE^[13]; Yuxue Zhao等人将高剂量的VE通过口服给予DN大鼠,结果发现VE凭借提升溶酶体清除自噬空泡和自噬底物的能力来防止肾小管上皮细胞内自噬过度,减少肾小管上皮细胞的凋亡和上皮间质转化,带来肾功能标志物(UAE、BuN、Scr、Ccr等)的明显改进,减退DN对肾功能的侵害^[14]; Daiki Hayashi等人证实VE对糖尿病小鼠体内的DN标志物具有积极影响,因为补充VE后能够激发二酰基甘油激酶(DGK)对过多甘油二酯(DG)的转化效应,预防异常增高的DG加强PKC的活性,避免非正常化的PKC破坏足细胞和肾间质,保证足细胞数量和形态的正常,所以能修复DN小鼠受损的部分肾功能,促成UAE和肌酐清除率的修正^[15]。

维生素K(VK)能够通过调节基质Gla蛋白(MGP)的羧化和磷酸化过程来影响肾脏微血管壁僵硬性,并

预防DN患者具有高度风险的血管钙化疾病。Stefanos Roumeliotis等人在对DN患者的长期观察后发现,VK的缺乏将导致MGP不能够正常羧化和磷酸化,使得去磷酸化-非羧化基质Gla-蛋白(dp-ucMGP)无法抑制肾脏微血管壁钙化,导致DN患者肾脏微循环持续受损和肾功能下降^[16]; Ilona Kurnatowska等人的随机对照试验表明,慢性肾脏病3-5期的患者长期从膳食中补充大量VK有助于去除血管的钙化状态,保障DN患者的肾脏血流供应并减少冠状动脉并发症的风险^[17]。VK抗炎抗氧化的基本特性也支持VK成为DN治疗方法的崭新视角。M.K.N. Sai Varsha等人的DN大鼠实验指出,给予VK治疗首先可以降低肾组织中促炎因子(转录因子NF- κ B和诱导型一氧化氮合酶)水平并提高抗炎因子IL-10含量,增强肾组织对炎症反应的抵抗,其次可以挽救抗氧化酶(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等)的活性,促进肾组织清除ROS,证实VK通过减轻炎症反应和氧化应激来减少UAE,发挥保护肾功能和减缓DN进展的作用^[18]。

显而易见的是,膳食补充多种脂溶性维生素能促进该类营养物质的联合作用,显著增强其对DN患者的正面影响,但过度补充脂溶性维生素对人体仍然有害,需根据个体化原则严格管控摄入量。大量研究表明,脂溶性维生素的合理补充将作为DN治疗方案中值得重视的扩展内容。

总结与展望

本文系统综述了脂溶性维生素A、D、E、K在DN发生发展中的保护作用及其分子机制。现有研究表明,这些维生素通过多靶点、多通路干预,显著改善DN的病理进程。总体而言,脂溶性维生素通过靶向DN的氧化应激、炎症反应、纤维化和足细胞损伤等核心病理环节,展现出协同互补的治疗潜力,为DN的辅助治疗提供了科学依据。

尽管现有研究揭示了脂溶性维生素在DN中的积极作用,但仍存在以下亟待解决的问题:

(1) 临床转化证据不足:多数研究基于动物实验或小规模临床试验,缺乏大规模、多中心的人体研究验证其长期疗效和安全性。例如,VD在高剂量下的潜在毒性(如高钙血症、肾脏损伤、心血管问题和骨骼问题)尚未在DN患者中充分评估。

(2) 剂量与个体化差异:不同维生素的推荐摄入量尚未形成统一标准,且患者年龄、病程、肾功能状态等因素可能影响补充效果。例如,部分DN患者因出现脂溶性维生素的代谢障碍,需调整给药策略。

(3) 协同作用机制不明:现有研究多聚焦单一维生素的作用,而脂溶性维生素间的交互效应及其对DN的协

同增效机制仍需深入探索。

(4) 分子机制复杂性: 部分通路(如Nrf2-Keap1)的调控网络尚未完全阐明, 维生素如何精准干预这些通路以平衡治疗效果与副作用仍需进一步研究。

基于当前研究进展与不足, 未来研究可从以下方向展开:

(1) 开展多中心随机对照试验: 明确脂溶性维生素在DN患者中的最佳剂量、疗程及安全性。

(2) 探索维生素联合用药的协同效应: 例如, 维生素E与D联用可能通过增强抗氧化和抗炎能力, 更有效延缓DN进展。

(3) 利用单细胞测序、代谢组学等技术: 揭示维生素对肾脏细胞(如足细胞、系膜细胞)特异性调控的分子细节。

(4) 建立基于患者基因型、代谢状态和疾病分期的个性化补充方案: 例如, 携带VD受体基因多态性的患者可能对VD治疗更敏感。

(5) 开发新型递送系统(如纳米载体): 提高脂溶性维生素的生物利用度, 并减少高剂量补充的毒性风险。

本综述系统整合了脂溶性维生素在DN防治中的最新证据, 强调其在传统疗法外的补充价值, 具有重大理论与实践意义。糖尿病肾病的防治亟需创新策略, 而脂溶性维生素凭借其多靶点调控特性, 为这一领域注入了新的希望。未来研究需在深化机制理解的基础上, 加速临床转化, 优化个体化治疗, 最终实现DN患者生活质量的全面提升。总之, 脂溶性维生素的合理应用有望成为DN综合管理的重要一环, 但其潜力的充分释放仍需基础研究及临床实践的紧密协作。

参考文献

- [1]Shi, L., et al., *Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes in China: Cross-Sectional Study*. JMIR Public Health Surveill, 2024. 10: p. e54429.
- [2]Selby, N.M. and M.W. Taal, *An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines*. Diabetes Obes Metab, 2020. 22 Suppl 1: p. 3-15.
- [3]Zhou, J., et al., *Nutritional Strategies against Diabetic Nephropathy: Insights from Animal Studies and Human Trials*. Nutrients, 2024. 16(12).
- [4]张云琪, et al., 糖尿病并发症发病机制及治疗药物研究进展. 中国药理学通报, 2024. 40(10): p. 1808-1813.
- [5]Kim, C.S., et al., *All-Trans Retinoic Acid Has a Potential Therapeutic Role for Diabetic Nephropathy*. Yonsei Med J, 2015. 56(6): p. 1597-603.
- [6]陈春琳, 全反式维甲酸调节糖尿病大鼠肾脏ACE/Ace2表达抑制肾脏纤维化的研究. 2016.
- [7]Han, S.Y., et al., *Effect of retinoic acid in experimental diabetic nephropathy*. Immunol Cell Biol, 2004. 82(6): p. 568-76.
- [8]李英楠, 全反式维甲酸对肾小球足细胞保护作用的研究. 现代中西医结合杂志, 2012. 21(34): p. 3869-3871.
- [9]Huang, H.Y., et al., *Vitamin D and Diabetic Kidney Disease*. Int J Mol Sci, 2023. 24(4).
- [10]Nakai, K., et al., *Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats*. Am J Hypertens, 2014. 27(4): p. 586-95.
- [11]Lei, M., Z. Liu, and J. Guo, *The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy*. Biomed Res Int, 2020. 2020: p. 4137268.
- [12]Khatami, P.G., et al., *The effects of high-dose vitamin E supplementation on biomarkers of kidney injury, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Lipidol, 2016. 10(4): p. 922-929.
- [13]Haghighat, N., et al., *The Effects of Tocotrienols Added to Canola Oil on Microalbuminuria, Inflammation, and Nitrosative Stress in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. Int J Prev Med, 2014. 5(5): p. 617-23.
- [14]Zhao, Y., et al., *High Dose Vitamin E Attenuates Diabetic Nephropathy via Alleviation of Autophagic Stress*. Front Physiol, 2018. 9: p. 1939.
- [15]Hayashi, D., et al., *Diacylglycerol Kinase alpha is Involved in the Vitamin E-Induced Amelioration of Diabetic Nephropathy in Mice*. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 2597.
- [16]Roumeliotis, S., et al., *The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease*. Int J Mol Sci, 2020. 21(17).
- [17]Kurnatowska, I., et al., *Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5*. Pol Arch Med Wewn, 2015. 125(9): p. 631-40.
- [18]Sai Varsha, M.K., et al., *Hypoglycemic action of vitamin K1 protects against early-onset diabetic nephropathy in streptozotocin-induced rats*. Nutrition, 2015. 31(10): p. 1284-92.