

糖尿病肾病肾损害与认知功能研究现状

王婷婷¹ 刘谊蓉^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810001

2. 西宁市第一人民医院全科医学科 青海西宁 810000

摘要: 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种普遍存在的内分泌和代谢紊乱性疾病, 其复杂性源于多种病理生理过程的共同作用。该病以持续的高血糖水平为典型特征, 长期下去可能导致多个器官的慢性损伤和功能障碍。目前, DM 已成为全球范围内对人类健康构成重大威胁的公共卫生问题之一。糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病引发的微血管并发症之一。由于肾脏血管与脑血管在血流动力学上具有相似性, 肾脏的病变可能对认知功能产生一定影响。本文旨在简要探讨 DKD 导致的肾脏损害与认知障碍 (cognitive impairment, CI) 的流行病学、可能机制以及神经心理方面的相关问题。

关键词: 糖尿病肾病; 肾损害; 认知功能

一、流行病学

DM 是一类常见的代谢紊乱性疾病, 其主要特征是持续性的慢性高血糖状态。DM 包括多种类型, 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最常见, 约占 90% 以上^[1]。长期存在的代谢异常和持续性高血糖状态最终会导致 DM 患者全身多系统损害, 引发一系列急性与慢性并发症^[2], 严重影响患者的日常生活质量。据国际糖尿病联盟 (international diabetes federation, IDF) 报告, 2021 年全球 20 ~ 79 岁 DM 人数超 5.366 亿, 预计 2050 年将增至 13.1 亿^[3], 中国 DM 患者人数超过 1.18 亿, 约占全球 DM 总数的 22%^[4]。即使经过正规治疗也会有 30% ~ 40% 的 DM 患者并发 DKD, 30% ~ 50% 的 DKD 患者最终发展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[5]。

DKD 是 DM 最主要的微血管并发症, 是全球 ESRD 的主要原因。DM 患病率呈持续上升趋势, 2015 年全球 DM 患病率为 8.8%, 预计 2040 年将增加到 10.4%, 患病人数约 6.42 亿^[6]。有研究表明, 从 2011 年开始, 在我国慢性肾脏病及透析患者中, T2DM 导致的肾病所占比例开始反超肾炎所导致的慢性肾脏病, 成为我国慢性肾脏病和 ESRD 的主要病因^[7]。

一项 meta 分析显示 DM 患者轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 全球患病率介于 21.8%~67.5% 之间, 平均患病率为 45.0%, 其中亚洲地区患病率为 46.4%^[8]。国内研究显示中青年 T2DM 患者 MCI 发病

率为 37.3%~38.5%^[9, 10]; 老年 T2DM 患者 MCI 患病率为 21.8%~62.2%^[11]。DM 患者 MCI 的发病风险是非 DM 患者的 1.5 倍。同时, 处于 MCI 状态的患者中约有 50% 会出现精神行为症状, 主要表现为冷漠、激越、焦虑和抑郁等, 将会显著增加患者死亡风险^[12]。多项研究表明, DM 是导致中老年患者认知能力下降的主要原因, 长期的高血糖会增加 CI 风险^[2], 目前已确认为影响认知功能的独立危险因素。

二、可能机制

DM 是一种慢性、终身性的代谢性疾病, 由于微血管和大血管并发症以及急性并发症的存在, 显著降低了患者的生活质量, 并导致残疾和死亡, 给社会带来了沉重的经济负担。人的大脑是体内代谢活动最为活跃的器官之一, 而糖代谢紊乱作为 DM 的一个显著特征, 会对神经和认知过程产生各种不利影响。DKD 与 CI 之间的关系可能受到多种因素的影响, 包括血管损伤、内皮功能障碍以及直接的神经毒性。

(一) 血管因素

多数糖尿病性微血管并发症源于血管病变和内皮功能障碍, 可能影响神经、心脏、周围血管系统, 以及对肾脏造成病理损害。马楼艳^[13]在对 DM 患者进行大脑 MRI 检查时发现, 大多数患者存在显著的脑萎缩现象, 以及严重的灰质和白质病变, 包括梗死的迹象。特别是深部白质的高信号和脑梗死, 这些状况均可能导致注意力下降和执行能力的减退。研究揭示, 长期的代谢紊乱和持续的高血糖环境在 DM 患者中可触发全身多系统的

* 通讯作者: 刘谊蓉

功能障碍, 引发包括急性与慢性并发症在内的多种病理变化, 这些变化显著降低了患者的生活质量。随着DM的进展, 肾小球持续处于高滤过状态, 这导致肾小球内皮细胞受损。随之而来的是系膜细胞和基质的增生、肾小球硬化、毛细血管腔变窄乃至闭塞, 进而增加了肾血管的阻力, 降低了舒张期流速, 减少了血流量。这些因素共同作用, 导致了肾动脉呈现高阻力、低流速、低灌注的血流动力学特征^[14]。研究显示, 肾脏微循环障碍的进展与肾实质血流量下降密切相关。肾组织灌注水平是评估肾功能的重要指标, 临床观察发现肾血供减少程度与肾脏病理损伤呈显著正相关性。DKD作为DM严重的微血管并发症, 是导致ESRD的主要原因之一, 可诱发肾脏的结构改变, 包括肾小管扩张、肾小球基底膜增厚、结节性和弥漫性肾小球硬化。研究显示, 尿微量白蛋白的异常排泄可作为血管内皮功能障碍的敏感生物学标志物。当肾脏微血管出现病理变化时, 伴随着尿微量白蛋白的排出, 可以观察到脑脊液中的蛋白质含量也相应增加。这一发现表明, 尿微量白蛋白的检测不仅对评估肾脏损伤具有重要的临床意义, 而且可能作为预测脑血管病变及其相关风险因素的指标^[15]。DKD作为DM特异的微血管病变, 肾脏微血管疾病主要表现为蛋白尿, 而脑微血管病变则主要表现为认知衰退。这两种疾病的病理改变具有相似性, 均表现为毛细血管基底膜增厚、管腔狭窄以及血管通透性增加等^[16]。当肾功能受损时, 一氧化氮抑制剂的水平会上升, 这会影响大脑的微循环和血脑屏障, 导致大脑血管内皮受损, 进而引起认知功能的损害^[17]。由DKD引起的微血管病变可能影响脑部血液循环, 导致脑组织结构 and 功能的改变, 进而引发缺血和缺氧, 最终可能诱发CI。

(二) 代谢因素

糖化血红蛋白(HbA1c)的升高可能会引发脑血管和神经元的损伤, 导致脑结构和功能的改变, 进而对大脑的认知功能产生影响^[18]。研究揭示, DM患者的短期血糖急剧升高与其认知功能的减退之间存在显著关联。当血糖水平过高时, 中枢神经系统会暴露在过量的葡萄糖环境中, 这可能引发神经毒性效应^[19]。其具体机制如下: 首先, 血糖的异常升高会促进脑内蛋白质的非酶糖化反应, 加速糖基化终产物的形成。这些产物与特定的膜受体结合后, 能够启动细胞内的信号传导, 诱发氧化应激反应, 进而参与DM相关的脑血管病变和CI的病理过程。持续的高血糖状态会破坏神经元内环境的平衡, 促使自由基大量产生, 并引发线粒体膜通透性的改变, 导致凋亡相关因子外流, 最终触发神经细胞的程序性死亡。其

次, 脑组织中葡萄糖浓度过高还会刺激多元醇代谢通路, 导致山梨醇的过度堆积。由于山梨醇代谢酶的活性未能相应提高, 细胞内渗透压失衡, 水分大量内流引发细胞肿胀, 导致细胞结构损伤和功能丧失。此外, 研究还表明, DM患者反复发作的严重低血糖事件同样会损害认知功能, 严重时甚至可引发意识障碍或昏迷。反复发作的症状性或无症状性低血糖被认为可导致亚临床脑损伤和永久性CI^[20]。DKD患者通常伴随着糖代谢紊乱和晚期糖基化终末产物的积累, 这些因素共同作用, 损伤神经元, 进而可能导致CI。

(三) 炎症反应

研究揭示, 长期的高血糖状况可能导致微循环系统的损害。慢性高血糖的持续暴露会增加组织对氧化损伤、炎症反应以及血管内皮功能失调的敏感性, 从而导致微血管网络的结构和功能出现紊乱。值得注意的是, 特定葡萄糖转运蛋白的表达模式使得肾脏等靶器官对细胞内的糖毒性特别敏感。临床观察表明, 不良的血糖管理会显著加剧这种敏感性, 从而增加微血管病变及相关并发症的发生风险。由DM引起的微血管病变导致的内皮功能障碍具有几个显著特征, 包括一氧化氮生物利用度的降低、氧化应激的增加, 以及血管内皮生长因子与一氧化氮之间的不平衡, 这些因素进一步影响了内皮的修复功能^[21]。研究揭示, 一氧化氮作为一种关键的血管活性分子, 在微循环的调节以及血脑屏障功能的维持方面扮演着至关重要的角色。当肾脏功能受损, 体内一氧化氮合成酶的抑制物水平会升高, 导致血管内皮中一氧化氮的生物利用度下降。这种变化会直接影响到脑血管内皮的功能, 从而可能促进CI的发生和发展。病理学研究揭示, 在疾病状态下, 肾脏实质细胞能够分泌多种促炎介质, 例如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。这些细胞因子通过自分泌和旁分泌的机制, 形成正反馈环路, 从而加剧局部和全身的炎症反应。特别值得注意的是, 持续的炎症状态可能会引起显著的氧化应激损伤, 这表现为脂质过氧化产物对血管壁蛋白的修饰作用以及非酶糖基化反应的增强, 进而导致肾小球系膜细胞功能障碍和肾微血管内皮损伤。这一病理过程不仅加速了肾脏病变的进展, 而且与全身性动脉粥样硬化的发生和发展有着密切的关联。赵庆瑞^[22]研究结果表明, C反应蛋白是导致DKD患者认知功能受损的一个风险因素。

当前的研究表明, 糖尿病性脑血管病可能会损害脑血管的结构和功能, 干扰 β -淀粉样蛋白的清除途径, 从而导致其在脑组织中的异常积累。从病理机制的角度

来看, 线粒体功能障碍和氧化应激被认为是DKD的核心发病机制。这一过程伴随着炎症反应的激活、细胞程序性死亡以及组织纤维化的进程, 这些因素共同作用, 导致肾小球滤过屏障的破坏和肾小管间质的损伤, 最终引发肾功能的逐步恶化。此外, 肾小球血流动力学的改变也是DKD的关键机制之一, 包括肾小球毛细血管自我调节功能的失调、肾小球内压的升高以及微循环障碍的形成^[14]。DKD患者体内慢性炎症反应可释放炎症因子, 损伤血脑屏障, 影响认知功能。

三、神经心理

研究揭示, DM患者的HbA1c水平与血糖控制水平之间存在显著的负相关性, 并且与焦虑和抑郁症状的发生风险紧密相关。其病理生理机制复杂, 涉及多个层面: 代谢因素方面, 慢性高血糖状态会加速DM并发症的发展, 并且持续的健康威胁会导致心理压力的累积; 在神经生物学机制方面, 中枢神经系统中葡萄糖转运体的分布异常、海马区神经元结构的损伤(包括细胞缺失和突触可塑性的改变)、以及认知功能的逐渐衰退; 分子病理机制方面, 多元醇代谢通路的过度激活、氧化应激反应的增强、以及晚期糖基化终末产物的积累。值得注意的是, 临床观察表明DM与情绪障碍之间存在双向的关联: 高血糖状态可能诱发焦虑和抑郁, 而负面情绪反应又会加剧胰岛素抵抗, 促进肝糖原异生作用, 从而形成一个恶性循环。

在DM患者中, HbA1c水平的升高通常意味着血糖控制不佳, 这可能会导致DM相关的焦虑和抑郁症状。其主要发病机制包括: 首先, 持续的高血糖状态会加速多种并发症的发展, 给患者带来长期的心理压力; 其次, 由于人体中枢神经系统缺乏葡萄糖转运体, 脑组织对血糖水平的变化极为敏感。长期的高血糖应激状态会损害中枢神经系统的功能和结构, 例如导致海马区细胞的丧失和海马神经元的损伤, 进而引起认知功能下降和焦虑抑郁情绪的产生; 第三, 从细胞层面来看, 长期的高血糖激活了多元醇途径, 加剧了氧化应激反应, 并诱导晚期糖基化终产物的形成, 这些因素共同作用于神经细胞, 导致神经损伤, 进而引发情绪低落和焦虑抑郁^[23, 24]。同时, 研究也揭示了除了长期的高血糖状态会导致患者出现焦虑和抑郁情绪之外, 患者的这些负面情绪同样也会加剧胰岛素抵抗, 促进糖异生等生理过程, 从而导致血糖水平进一步升高。这表明, 高血糖与心理状态之间存在双向的相互作用^[1]。

一项长期追踪研究揭示, 焦虑显著提升了MCI转化为痴呆的风险, 并且预示着病情的快速进展。焦虑与MCI之间的相互影响可以从多个维度进行解读。首先,

MCI患者的焦虑与整体认知功能、情景记忆和语言记忆的损伤以及执行功能的障碍紧密相关。实际上, 过度的担忧会占用并干扰其他认知资源, 从而导致这些认知症状的出现。此外, 随着年龄的增长, 焦虑症状往往会加剧^[25]。患有DKD的个体在日常生活中常常面临诸多限制, 这可能导致他们产生焦虑、抑郁等负面情绪^[26]。一方面, 患者必须接受终身服药或使用胰岛素来控制血糖的现实, 另一方面, 他们也担忧可能会并发ESRD等严重并发症。这些负面情绪通过神经内分泌系统的相互作用, 导致激素失衡, 进而引起血糖的大幅波动, 对身体健康产生不利影响^[27]。黄晓芳^[28]研究发现DKD患者的肌酐清除率、尿素清除指数、蛋白质的摄入量等指标与患者的抑郁和焦虑得分呈现负相关。病程超过10年的患者, 大多伴有心脑血管功能减退和全身动脉硬化等症状, 其肾功能的损害程度更加严重, 并且预后更差。

国外研究发现89%的抑郁会导致DKD患者病情进展。抑郁可增加严重低血糖事件的发生, 使DM患者大血管及微血管并发症的发生风险增加, 同时, 还可引起自主神经系统调节异常, 高皮质醇血症及炎症反应因子水平的增加, 导致血糖波动, 影响患者的生理健康状况, 导致生活质量的下降^[29]。下丘脑、边缘系统调节自主神经和人的情绪、食欲及睡眠等, 中枢神经元突触间隙递质浓度的变化, 与人的抑郁情绪有关。抑郁情绪会影响机体免疫功能和生活功能衰退, 容易诱发心身疾病。现代医学证明消极情绪是破坏机体免疫系统的重要因素, 紧张焦虑会给脑垂体不良刺激, 扰乱内分泌均衡, 可使血糖、尿糖升高, 促进病情恶化^[30]。

四、展望

DKD与CI的交互作用涉及代谢、血管、炎症等多重机制, 进一步研究DKD与CI的发病机制, 以期寻找新的治疗靶点。对DKD患者做到早期预防、早期识别及延缓CI的进展, 以改善患者预后。

参考文献

- [1] 李梦凡. 2型糖尿病患者伴发焦虑抑郁状态影响因素分析及心理疏导管理效果研究[D]. 蚌埠医学院, 2021.
- [2] 齐琳. 2型糖尿病相关肾脏病变与认知功能障碍关系的探究[D]. 延安大学, 2020.
- [3] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J/OL]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, 183: 109119.
- [4] XU Y, LU J, LI M, et al. Diabetes in China part

1: epidemiology and risk factors[J/OL]. The Lancet Public Health, 2024, 9(12): e1089–e1097.

[5] 王颖超, 陈晔欣, 张华, 等. 糖尿病肾脏疾病与“肠-肾轴”研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志.

[6] 沈琰, 黄诗纯, 陈怡, 等. 焦虑和抑郁心理状态对糖尿病肾病影响的研究进展[J]. 临床荟萃, 2021, 36(11): 1029–1033.

[7] 蒋子健. DKI、IVIM-DWI对广西巴马小型猪早期糖尿病肾病诊断的初步研究[D]. 广西医科大学, 2019.

[8] YOU Y, LIU Z, CHEN Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Acta Diabetologica, 2021, 58(6): 671–685.

[9] 黄倩, 杜蕾, 昌菁, 等. 中青年2型糖尿病患者并发轻度认知功能障碍相关影响因素研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(22): 4256–4261.

[10] 范靖琪. 长春市某三甲医院中青年2型糖尿病患者轻度认知功能障碍的影响因素研究[D]. 长春中医药大学, 2020.

[11] LI W, SUN L, LI G, et al. Prevalence, influence factors and cognitive characteristics of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus[J/OL]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2019, 11: 180.

[12] 王志虎. 2型糖尿病患者轻度认知障碍风险预测模型构建与验证[D]. 天津中医药大学, 2023.

[13] 马楼艳, 李雷, 郭亚刚, 等. 2型糖尿病肾脏微血管病变与脑白质高信号及认知域损害的相关性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(02): 102–107.

[14] 石梅, 刘洪雅, 张亚萍. 彩色多普勒超声对糖尿病肾病血流变化的探讨[J]. 新疆医学, 1999, (01): 10–11.

[15] 刘璠, 杨爱格, 董闪闪, 等. 利拉鲁肽对2型糖尿病轻度认知功能损害患者认知功能、尿白蛋白与肌酐比值、足细胞标志蛋白的影响[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(02): 156–160.

[16] LI W, LIU Z, SONG M, et al. Mechanism of yi-qi-bu-shen recipe for the treatment of diabetic nephropathy complicated with cognitive dysfunction based on network pharmacology and experimental validation[J/OL]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2024, Volume 17: 3943–3963.

[17] BARZILAY J I, LOVATO J F, MURRAY A M, et al. Albuminuria and Cognitive Decline in People with Diabetes

and Normal Renal Function[J/OL]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013, 8(11): 1907–1914.

[18] 崔蕾, 鞠昌萍, 陈为霞, 等. 糖尿病肾病患者认知障碍状况及影响因素研究进展[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(01): 111–114.

[19] 张育仁. 2型糖尿病肾脏微血管病变与认知功能障碍相关性的研究[D]. 中南大学, 2012.

[20] SAIK O V, KLIMONTOV V V. Hypoglycemia, vascular disease and cognitive dysfunction in diabetes: insights from text mining-based reconstruction and bioinformatics analysis of the gene networks[J/OL]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(22): 12419.

[21] 王鹏竣, 温莹. 糖尿病视网膜病变对糖尿病肾病的预测和诊断价值研究进展[J]. 眼科新进展, 2025, 45(02): 151–155. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2025.0028.

[22] 赵庆瑞. 2型糖尿病肾病患者认知功能损害及影响因素分析[D]. 新乡医学院, 2015.

[23] KHUWAJA A K, LALANI S, DHANANI R, et al. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: a multi-centre study of prevalence and associated factors[J/OL]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2010, 2(1): 72.

[24] EL MAHALI A A. Prevalence and predictors of depression among type 2 diabetes mellitus outpatients in eastern province, saudi arabia[J/OL]. International Journal of Health Sciences, 2015, 9(2): 121–127.

[25] MARTIN E, VELAYUDHAN L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review[J/OL]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2020, 49(2): 146–155.

[26] 章琴, 黄益麒, 金煜. 女性糖尿病肾病患者焦虑和抑郁状况及对生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(09): 1955–1957.

[27] 罗燕, 周琦. 住院糖尿病肾病患者生活质量的影响因素分析[J]. 当代护士(中旬刊), 2017, (02): 29–31.

[28] 黄晓芳. 对2型糖尿病肾病血液透析患者心理状况的分析[J]. 糖尿病新世界, 2014, 34(23): 140.

[29] 李梦倩, 胡勃, 孙茜, 等. 糖尿病肾病患者焦虑、抑郁情况及生存质量调查研究[J]. 江西医药, 2014, 49(01): 59–61.

[30] 关欣, 张德伟, 杜欣, 等. 糖尿病肾病腹膜透析患者心理状况及相关因素分析[J]. 中国临床康复, 2005, (12): 68–70.