

# 针对糖尿病新型 MST1 激酶抑制剂研发成功

本报讯(安徽科技报全媒体记者 李晓光 通讯员 王蓓蓓)近日,中科院合肥研究院健康所刘青松药学团队研发出针对糖尿病的新型 MST1 激酶小分子抑制剂 IHMT-MST1-58。该成果在线发表于国际药物化学期刊 Journal of Medicinal Chemistry。

糖尿病是发病人数较多的一种慢性疾病,全球糖尿病患者高达 3.5 亿。随着饮食习惯和生活方式的改变,糖尿病的患病率在全球呈现快速增长的趋势,预计 2030 年糖尿病患者将超过 5 亿人。糖尿病分为 I 型和 II 型,虽然发病机制不同,但都会引起胰岛 β 细胞数目的下降和功能的破坏,最终致使胰岛素缺乏,血糖调节能力下降。因此,研发保护胰岛 β 细胞并改善其功能的药物具有重要意义。

研究表明,哺乳动物 Ste20 样激酶 1

(MST1)在胰岛 β 细胞的凋亡以及胰岛素分泌中起着重要作用,靶向 MST1 激酶的小分子药物能够保护胰岛 β 细胞和改善胰岛素的分泌。在本研究中,科研团队通过基于结构的药物设计方法和构效关系分析,获得了高选择性的 MST1 激酶抑制剂 IHMT-MST1-58。体外实验显示,该化合物能剂量依赖性地抑制 MST1 信号通路,并保护胰岛 β 细胞在炎症因子刺激下的损伤。体内研究发现, IHMT-MST1-58 在不同种属上均有较好的口服吸收,同时该药物能穿过血胰屏障,在胰腺中有较高的分布。在链豚佐菌

素(STZ)诱导的 I 型和 II 型糖尿病小鼠模型上,该化合物单药和联合降血糖药物二甲双胍使用均能够改善小鼠的饮食和饮水量,保护胰岛 β 细胞,降低糖化血红蛋白的水平,降低小鼠的空腹血糖。这些研究结果表明, MST1 是针对胰岛 β 细胞的一个有前景的治疗靶点, MST1 抑制剂 IHMT-MST1-58 是研究 MST1 介导

的生理学和病理学良好的工具以及治疗糖尿病的潜在候选药物。

该研究工作获得了国家自然科学基金、安徽省科技重大专项、中科院前沿科学重点研究计划等项目支持。目前,该研究成果已经申请了中国发明专利和 PCT,其中中国专利和日本专利已获得授权。



## “爱牙护牙”宣传忙

9月19日,医务人员正在为小学生讲解正确的刷牙方法。当日,海军安庆医院组织口腔科医务人员走进宜秀区朝阳路小学开展“爱牙护牙”健康宣传活动,活动以“健康口腔,全身健康”为主题,迎接9月20日第34个“全国爱牙日”。

通讯员 江胜 刘向东 摄

提到慢性肾炎,很多患者对此也有所了解,慢性肾炎也称慢性肾小球肾炎,临床表现为蛋白尿、血尿、高血压、水肿等。随着病情迁延,患者会出现肾功能逐渐衰退,最终出现恶化倾向。那么,什么是慢性肾小球肾炎?慢性肾小球肾炎怎样治疗和预防?得了慢性肾小球肾炎怎么办?现在我们就来详细了解一下慢性肾小球肾炎吧。

### 慢性肾小球肾炎的病因

慢性肾小球肾炎的发病因素主要是由不同病因和不同病理类型的原发性肾小球疾病发展而来,其病因和病理类型不尽相同。临床中认为,慢性肾炎的发病机制主要与原发病的免疫炎症损伤有关,也有少部分患者是因急性肾炎发展导致。

大多数慢性肾小球肾炎的发病原因并不能非常肯定,临床中大部分医学者认为与免疫功能紊乱有关系。当然,在慢性肾炎发生的过程中,血压升高、高脂血症、高尿酸血症也会起到促进的作用。通常慢性肾小球肾炎起病比较隐匿,发病的时间并不是非常确切,有些患者会出现腰酸,当然有些患者是通过体检发现有血尿、尿蛋白增多、血压升高,从而诊断有慢性肾炎。对于慢性肾小球肾炎一定要积极地降低尿蛋白,控制血压,因为慢性肾小球肾炎容易发展成为尿毒症。

另外,部分患者因感染、劳累呈急性发作,服用肾毒性药物后病情急剧恶化,及时诊断病因和适当治疗后病情可得到缓解,但也有部分患者可能由此而进入不可逆慢性肾衰竭。多数慢性肾炎患者肾功能呈慢性渐进性损害,病理类型为决定肾功能进展快慢的重要因素,例如系膜毛细血管性肾小球肾炎发展比较快,膜性肾病进展常常较慢等。

### 慢性肾小球肾炎的症状

慢性肾炎在任何年龄段都可能发病,男性中青年患者较为多见,大部分患者起病较为缓慢,隐匿。患病后患者可见自己的临床症状为水肿、乏力、疲倦、腰部疼痛和食欲缺乏,经临床诊断学检查,可见蛋白尿、血尿、高血压等症,如经过尿常规检查后,发现患者轻度尿异常,尿蛋白常在 1-3g/d,而尿沉渣镜检红细胞

## 慢性肾小球肾炎的病因、症状及治疗方法

可见明显增多,还可见管型。血压检查后,可见血压正常或轻度升高。同时通过肾功能检查后会发现,患者肌酐清除率下降,轻度氮质血症等症。患者出现慢性肾炎后,症状可持续数年,并伴随肾功能逐渐恶化,出现贫血、血压增高等症,最后演变为尿毒症、肾功能衰竭。需要警惕的是,慢性肾炎是无法治愈的,只有极少部分患者处于急性肾炎期,经过规范科学、对症治疗,才能缓解患者病情,但是若干年后可能会再次发病。

### 得了慢性肾小球肾炎如何检查

很多患者都是在体检的时候发现了自己检查指标异常,或感到明显的身体不适,才进入医院就诊。那么应该到哪些科室就诊?做哪些检查项目?值得提醒的是,如果出现慢性肾小球肾炎的早期症状,例如乏力、疲倦、腰部疼痛和食欲缺乏,水肿,或典型临床如高血压、水肿、蛋白尿、血尿等,应尽快到肾内科就诊。

就诊项目主要包含了尿常规、血液检查、肾功能检查。检查项目的因素主要在于,患者患慢性肾炎后,尿常规尿比重偏低,大部分为 <1.020,疾病晚期基本处于 1.010 上下。尿蛋白含量不等。尿中常有红细胞和管型,常见的有颗粒管型、透明管型。如果患者处于急性发作期,会出现肉眼血尿。而慢性肾炎患者经过血液检查后,会出现轻度色素性贫血,可见诊断结果中提示红细胞及血红蛋白比例下降,血沉增快、低蛋白血症,但是患者血清电解质一般情况下无明显异常。而经过肾功能检查时,患者会出现明显的肾小球滤过率、内生肌酐清除率降低,但是血尿素氮及肌酐升高,肾功能分期主要为代偿期或失代偿期,酚红排泄试验及尿浓缩稀释功能都呈现减退现象。同时,经过影像学检查和肾活检病理检查也是必要的,通过 B 超检查可见患者双肾实质性病变、缩小,如果诊断结果不明确的话,一般才会采用肾活检确诊。

### 慢性肾小球肾炎的治疗方法

慢性肾小球肾炎患者的治疗措施主要是对症治疗,具体的治疗措施有激素、免疫抑制剂治疗,并针对不同的症状、反应,采取针对性措施。

1. 轻症治疗:一般情况下,轻症指的是患

者无明显的高血压、水肿,血尿、蛋白尿,也没有肾功能不全的表现,可以自理生活,有劳动能力。可以要求患者忌劳累、严禁使用对肾脏有毒性、增加肾脏负担的药物。

2. 中症患者:患者如果出现高血压、水肿等症,或出现肾功能衰退,应当要求患者卧床休息,严格控制盐分的摄入,如每天要求盐分摄入量在 2-3g 即可,同时做好呼吸护理,预防感染。患者如果经检查后发现尿蛋白过高,可知患者蛋白质丢失较多。如患者肾功能并未损伤,可适当增加优质蛋白的摄入,如鸡蛋、牛奶、鱼类等等,患者如出现肾功能衰退的症状,应当限制蛋白质的摄入,如每日控制在 30g 左右,并增加口服氨基酸,保证机体功能。

3. 重症患者:患者出现氮质血症,需要对患者进行针对性处理。患者如果出现氮质血症的频次较低、无明显的临床症状,可要求患者适当卧床休息,减少活动,并增加水分的摄入,以此增加尿量,同时增加蛋白质摄入,保证体内氮的平衡。如果患者每日尿量较少,但饮水较多,可适当服用淡茶、利尿剂等,促进排尿。

4. 常用药物。结合临床中常用药物来看,主要有卡托普利、苯那普利(洛汀新)、依那普利、西那普利等,在治疗慢性肾小球肾炎方面均属长效药物。患者如果伴有高血压,且未得到有效控制,临床中一般会为患者提供氨氯地平(络活喜),并要求患者每日 1-2 次,服用 5-10mg。

5. 抗凝治疗。抗凝治疗也是慢性肾炎治疗的重要措施之一,通过对肾小球肾炎伴高凝状态及肾内纤维蛋白样坏死的患者使用药物,可显著改善患者的肾功能。如要求患者每日使用肝素 50-80mg,尿激酶 2-8 万,连续治疗 2-8 周后,可见患者肾功能有显著的改善,且患者出现严重出血的几率较低。如果患者有严重的肾静脉血栓形成,临床中一般会为患者提供插管注射尿激酶治疗,有效缓解肾静脉血栓的形成。

6. 高尿酸血症的治疗。大部分患有氮质血症患者都存在高尿酸血症。结合临床中的研究来看,高尿酸血症与患者氮质血症无关,血尿酸增高与内生肌酐清除率降低不呈正比例。临床中对此的治疗,一般采用别嘌醇降低血尿酸可改善肾功能,根据患者病情给予适

当剂量,以达到改善患者病情的目的。

7. 抗氧化治疗。患者因肾组织长期浸润在炎症细胞中,所以会产生大量自由基,导致膜脂质过氧化反应破坏肾小球基膜、上皮细胞。所以大部分慢性肾炎患者的抗氧化能力较低,可适当为患者补充抗氧化剂,并根据患者情况选择适宜的抗氧化剂种类。

8. 治疗措施。临床中的治疗措施主要有肾脏移植、血液透析、腹膜透析功能,虽然可改善患者病情,但是患者后期也有可能可能会出现排斥反应、蛋白质丢失、腹膜炎发生率提高等风险。

### 如何预防慢性肾小球肾炎

谈到这里,许多患者又产生了疑问,既然知道了慢性肾小球肾炎的发病因素,也明白怎么治疗,但是这种疾病到底能不能预防?这不仅是很多患者亲属关注的问题,也是中老年患者最关注的问题之一。值得庆贺的是,慢性肾小球肾炎是可以预防的,通过合理、正确的生活与饮食习惯,可大大降低患病风险。

1. 避免过度劳累,精神压力过大。患者日常生活中保持轻松、规律的生活,坚持合理的生活作息,并增加运动量,可以显著降低慢性肾小球肾炎的发病率。日常生活中注意劳逸结合,纠正不良的生活及饮食习惯,也可降低慢性肾小球肾炎的发病几率。

2. 做好细菌感染预防。急性肾炎的常见病因为细菌及病毒感染,尤其常见上呼吸道感染。所以做好细菌与病菌防护,是降低慢性肾炎发病率的关键。在日常生活中,应当注意保暖,勤锻炼,避免出现上呼吸道感染症状。同时已患病患者也应当加强保暖防护,避免上呼吸道感染,一旦发病应当及时、彻底地治疗,避免病情迁延。

3. 饮食预防。日常生活中,要保证饮食结构丰富,增强优质蛋白、膳食纤维、微量元素的摄入,达到饮食均衡,从而提升自身免疫力,降低感染风险。同时,针对慢性肾炎患者,应当保证食品安全性,减少或禁止食用增加肾脏负担、对肾脏有毒性的食物、药物,保证饮食合理搭配,以清淡口味为主要饮食。

4. 日常护理。在生活中感到身体不适后,例如食欲减退、夜尿增多、腰腹部酸胀,或出现早期后明显面部、四肢等水肿,应当及时关注身体健康,尽早进入医院排查。

安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)肾脏内科 王海峰

## 【理论研究】