

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与神经退行性疾病

李光辉, 李岩

遵义医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室, 贵州 遵义 563000

摘要: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)作为细胞代谢和生存的关键调节剂,调节细胞的增殖、存活和代谢。越来越多的研究表明,mTOR 是神经退行性疾病的新治疗靶点,mTOR 对于神经元的存活、发育和分化至关重要。然而,基于 mTOR 介导的神经退行性疾病影响的分子机制尚未完全了解。本文综述了 mTOR 信号通路和神经退行性疾病之间关系的研究进展,并进一步讨论了 mTOR 在神经退行性疾病中的潜在作用。

关键词: 雷帕霉素; mTOR; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森; 亨廷顿病

中图分类号: R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)03-0381-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.03.038

Mammalian target of rapamycin in neurodegenerative diseases

LI Guang-hui, LI Yan

Department of Toxicology, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: LI Yan, E-mail: liyan067321@sina.com

Abstract: Mammalian target of rapamycin (mTOR), a key regulator of cell metabolism and survival, regulates cell proliferation, survival and metabolism. More and more studies have shown that mTOR is a new therapeutic target for neurodegenerative diseases. mTOR is essential to the survival, development and differentiation of neurons. However, the molecular mechanism of mTOR-mediated neurodegenerative diseases is not fully understood. Here, we summarize recent research advances on the interplay between the mTOR signaling pathway and neurodegenerative diseases, and further discuss the potential role of mTOR in neurodegenerative diseases.

Key words: rapamycin; mammalian target of rapamycin; neurodegenerative disease; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington's disease

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞生长、增殖、代谢以及蛋白质合成和自噬中起着核心作用,并且在突触可塑性中也起着至关重要的作用^[1]。mTOR 的活性受各种细胞内和细胞外因子的调节,不仅如此,mTOR 也参与调节翻译、转录、蛋白质降解、细胞信号传导以及代谢和细胞骨架动力学的改变^[2]。mTOR 已被多次证实参与神经元的发育和成熟神经元的正常功能。并且经常在神经系统疾病中观察到 mTOR 活性的变化,包括遗传性疾病、癫痫、脑肿瘤和神经退行性疾病[如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington's diseases, HD)]^[3]。神经科学家最近才开始破译参与神经系统正常功能的 mTOR

下游的分子过程。因此,本综述重点阐述 mTOR 信号通路在 AD、PD 和 HD 中的功能,并进一步讨论了 mTOR 在神经退行性疾病中的潜在作用。

1 mTOR 信号通路

1.1 mTOR 的组成和结构 mTOR 是一种分子量为 289 kDa,高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶(phosphoinositide 3-kinase-related kinase, PIKK)家族的成员^[1]。蛋白质由催化激酶结构域,FRB(FKBP12-rapamycin binding)结构域,C-末端附近的自身抑制结构域(Repressor 结构域)和氨基末端多达 20 个串联重复的 HEAT 模块组成,以及 FAT(FRAP-ATM-TRRAP)和 FATC(FAT C-末端)结构域^[1]。mTOR 的 C 末端与磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的催化结构域具有高度同源性。mTOR 蛋白在 C 结构域中从酵母进化到人类进化上保守,人、小鼠和大鼠的 mTOR 蛋白在氨基酸水平具有 95% 的同一性。人类 mTOR 基因编码由 2549 个氨基酸构成的蛋白质,分别与酵母 TOR1 和

基金项目:遵义市科技局公共卫生与预防医学科技创新人才团队(E-144)

作者简介:李光辉(1990-),男,江西鹰潭人,硕士研究生,主要从事神经毒理相关研究工作。

通信作者:李岩, E-mail: liyan067321@sina.com。

TOR2 具有 42% 和 45% 的序列同一性^[4]。mTOR 参与了细胞中的基因转录、蛋白质合成、细胞代谢、增殖与存活等多种功能。见图 1。

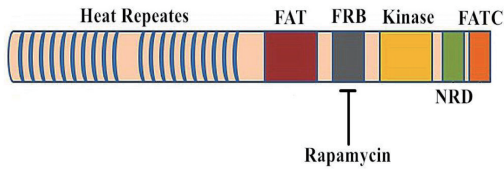


图 1 mTOR 结构示意图

在哺乳动物细胞中, mTOR 必须形成复合物才能激活其信号级联, 它有两种 mTOR 复合物, 即 mTOR 复合物 1 (mTOR complex-1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTOR complex-2, mTORC2)。

1.2 mTORC1 雷帕霉素敏感的 mTORC1 参与调控蛋白质内稳态和自噬, 由 mTOR、mTOR 调节相关蛋白 (regulatory associated protein of mTOR, Raptor)、G 蛋白 β 亚基样蛋白 (G-protein β -subunit-like protein, G β L)、端粒长度调节蛋白 (telomere length regulation protein, Tel2)、Tel2 相互作用蛋白 1 (Tel2-interacting protein 1, Tti1)、富含脯氨酸的 AKT 底物 40 (proline-rich AKT substrate 40 kDa, PRAS40) 和含 DEP 结构域的 mTOR 相互作用蛋白 (DEP domain-containing mTOR-interacting protein, Deptor) 构成, 受雷帕霉素抑制^[5]。它是一种主要的生长调节分子, 可感受并结合不同的营养和环境因素, 包括生长因子、能量水平、细胞应激, 以及氨基酸。它结合这些信号后就能通过将底物磷酸化以增强合成代谢 (如 mRNA 翻译和脂质合成) 或限制分解代谢 (如自噬), 从而促进细胞生长。见图 2。

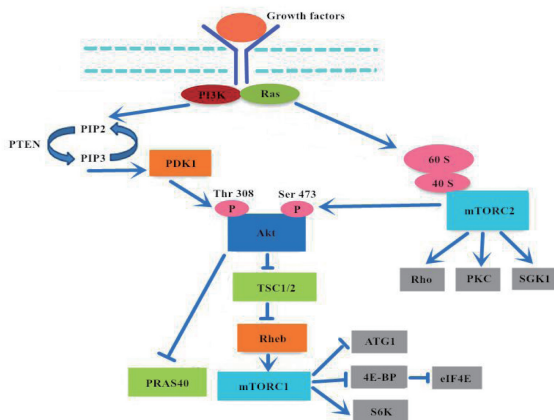


图 2 mTORC1 和 mTORC2 信号通路

以前的研究认为结节性硬化症复合物 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 是 PI3K/Akt 和 mTORC1 之间的重要调节因子^[6]。小分子 GTP 酶 Rheb, 在与 GTP 结合的状态下, 是 mTORC1 激酶活性

所需的强效刺激剂, 并且受到其 GAP (即 TSC1/2) 的负性调控^[6]。绝大多数上游激活的信号通过 Akt 和 TSC1/2 来调节 Rheb 的核苷酸负载状态。与此相反, 氨基酸信号则以独立于 PI3K/Akt 轴的方式将信号传递给 mTORC1, 并促进 mTORC1 转运到溶酶体表面, 在此处即可与 Rheb 蛋白接触并激活。这一过程由多种复合体的协调行动来介导, 这些复合体包括 V 型 ATP 酶、Ragulator、Rag GTP 酶, 以及 GATOR1/2^[6]。此外, TSC1/2 还可以通过能量缺乏来激活, 该途径是由重要的能量传感器 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 介导的。而在细胞能量缺乏的情况下, AMPK 可被 LKB1 磷酸化。AMP 水平或 AMP/ATP 比例的升高可诱导 AMPK 的磷酸化和激活。磷酸化的 AMPK 可激活 TSC1/2, 致使 TSC1/2 复合物的 GAP 活性增加和 mTORC1 活性的抑制^[7]。此外, AMPK 可以通过 RTP801 调节 TSC1/2 的活性。在缺氧情况下时, AMPK 的激活可通过从 14-3-3 蛋白释放 TSC2, 来增加 REDD1 的表达以抑制 mTORC1 的活性, 而下调 REDD1 的表达后, 可阻断缺氧诱导的 mTORC1 抑制^[7]。

活化的 mTORC1 可介导真核生物翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation Initiation factor-4E-binding protein-1, eIF4EBP1) 和核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase beta-1, S6K1) 的磷酸化^[8]。4E-BP1, 即磷酸化热稳定和酸稳定蛋白 (phosphorylated heat-stable and acid-stable protein, PHAS1), 是一种低分子量蛋白, 可以抑制 eIF4F 复合物的活性。在其未磷酸化状态下, 4E-BP1/PHAS1 与 eIF4E 紧密结合, eIF4F 复合物的 mRNA 帽结合亚单位, 其在蛋白质合成开始时会抑制 eIF4E 的活性。通过 4E-BP1 的磷酸化降低了其对 eIF4E 的亲合力, 并且使 2 种蛋白质解离。eIF4E 能够与 eIF4F 的其他成分结合, 其中包括大型支架蛋白 eIF4G, 三磷酸腺苷依赖性 RNA 解旋酶 eIF4A 和 eIF4B, 而形成具有活性的复合物, 且该复合物有利于帽端依赖性蛋白质翻译^[8]。

1.3 mTORC2 mTOR 的第二种复合体是 mTORC2, 由 mTOR、mTOR 雷帕霉素不敏感伴侣蛋白 (rapamycin-insensitive companion of mTOR, Rictor)、G β L、雷帕霉素复合物 2 亚基 MAPKAP1 靶标蛋白 (target of rapamycin complex 2 subunit MAPKAP1, Sin1)、富含脯氨酸蛋白 5 (proline-rich protein 5, Protor)、Tel2/Tti1 和 Deptor 构成^[9]。

与 mTORC1 类似的 mTORC2 也是通过 PI3K 途径对生长因子作出反应,但与 mTORC1 相比,它可以通过 TSC2 的 N 末端区域和 Rictor 的 C 末端区域促进 mTORC2 的活性^[9]。以前的研究表明,去除功能性 TSC1/2 复合物可导致体外 mTORC2 活性的丧失。此外,mTORC2 主要通过激活其几个重要的下游靶点来发挥调节细胞存活,代谢和细胞骨架组织的作用。如 mTORC2 可以通过激活 Akt 促进细胞存活,通过激活 Rac 鸟嘌呤核苷酸交换因子 P-Rex1 和 P-Rex2 来控制蛋白激酶 C α (protein kinase C alpha, PKC α) 的磷酸化和活化,调节细胞骨架动力学,控制肌动蛋白细胞骨架,从而确定细胞的形状,包括对细胞信号的传递和生化反应的调控。以及通过磷酸化血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1) 来控制离子转运和细胞生长,SGK1 可增加各种离子通道、载体和 Na⁺/K⁺-ATP 酶的蛋白质丰度和/或活性^[10]。见图 2。

此外,mTORC2 以生长因子依赖的方式控制 GTP 与 Rac1 结合使之活化的形成。而当 Rac1 蛋白与 GTP 结合呈活化状态时,可作用于其下游靶蛋白,调节肌动蛋白细胞骨架的聚合和重新组装,从而参与细胞的不对称分裂和细胞迁移^[10]。

2 mTOR 与神经退行性变疾病

大量实验证实,mTOR 参与控制神经元的存活,分化和发育。轴突的生长和导航,树突状结构以及突触形成依赖于 mTOR 活性。在成年大脑中,mTOR 对于突触可塑性,学习和记忆形成以及对食物摄取的大脑控制至关重要。最近的研究表明,mTOR 活性在许多情况下都会发生改变,包括脑肿瘤和各种神经退行性疾病,如 AD、PD 和 HD^[11-13]。

2.1 mTOR 与 AD

已经确定的 AD 的病理生理学的关键是从淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 获得的淀粉样蛋白 β 肽 (amyloid-beta peptide, A β peptide), A β 的聚集被认为是 AD 的所有病理主要的上游事件^[14]。

实验证据表明,自噬功能障碍在 A β 肽的累积中起到了重要作用。并且,也已经有研究揭示了自噬溶酶体系统负责清除 A β 和 APP-C-末端片段 (APP-C-terminal fragments, APP-CTF),自噬相关蛋白 Atg5, Beclin1 和 Ulk1 均涉及 A β 和 APP-CTF 的降解^[14]。而 mTOR 信号负调节自噬的诱发,因此,mTOR 是通过调节自噬而产生 A β 的关键调节剂。各种研究表明,A β 累积可激活 mTOR 信号通路,这可能是 AD 患者

mTOR 超活化的最重要原因之一。据实验证实,A β 可以增加 PI3K/Akt 途径活化,并且是由 mTOR 作为关键的活化剂来介导的。而 A β 诱导的 mTOR 极度活化的过程由 PRAS40 介导的,A β 通过刺激 PRAS40 的磷酸化,使其减弱对 mTOR 的抑制作用^[11]。以上均表明 A β 增加 mTOR 活性的机制是通过 PRAS40 介导。而极度活化的 mTOR 抑制了自噬,并进一步加剧了淀粉样斑块的形成。与 A β 斑块一样,mTOR 信号通路在 tau 蛋白降解,磷酸化和 tau 蛋白诱导的神经元纤维变性中也起到了重要的作用,自噬损伤与 tau 蛋白聚集和神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成直接相关^[15]。而使用雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路后,可以通过调节自噬的增加来改善 tau 蛋白的病理学,并且对雷帕霉素介导的作用需要自噬诱导。

2.2 mTOR 与 PD

最近的实验证明,mTOR 信号通路在 PD 的发病过程中发生了改变,并且与 PD 相关的各种基因均有密切联系,如富含亮氨酸的重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2), PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1), 含 RING 结构域的 E3 泛素连接酶 (RING domain-containing E3 ubiquitin ligase, RING E3s), DJ-1 和泛素羧基端酯酶 L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, UCHL1)^[16]。实验证明,发育及 DNA 损伤反应调节基因 1 (regulated in development and DNA damage responses1, REDD1) 是 Parkin 的底物, Parkin 的丧失会通过上调 REDD1 而引起神经退化,并引起 mTORC1 的下调^[16]。除了 Parkin, PINK1 也可引起 Rictor 的磷酸化, Rictor 是 mTORC2 中的特有的蛋白,并导致 mTORC2 的激活。UCHL1 是调节 mTOR 复合物活性的另一个重要基因。实验证明 UCHL1 可以减弱 mTORC1 对 S6K1 和 4E-BP1 的激酶活性,并通过 Akt 来增加 mTORC2 的活性。LRRK2 还可以磷酸化 mTORC1 的底物 4E-BP1,并导致果蝇蛋白质翻译失调和多巴胺能神经元丢失,表明可能存在 LRRK2 和 mTOR 信号之间的串扰^[17]。PD 的病理特征是 α -突触核蛋白 (α -Synuclein, α -Syn) 的聚集,而自噬的激活可以增强像 α -Syn 这类的细胞质蛋白聚集体的清除。因此,自噬可能可以作为像 PD 这样的神经退行性变疾病的潜在的机制。而作为自噬的负调节因子,mTOR 可通过调节自噬相关基因来调节自噬。因此,通过抑制 mTOR 来激活自噬可以防止细胞质蛋白聚集体如 α -Syn 的形成^[18]。然而,自噬具有双重作用,它不仅可以促进细胞存活,也能增强 PD 中的神经元的损伤。在氧化应激条件下,mTOR 抑制所诱导的自噬也可导致神经元

细胞死亡^[19]。另有研究人员还认为 mTOR 信号通路通过与应激反应蛋白 RTP801 的相互作用可调控 PD 中的神经元死亡机制,且是由氧化应激来激活的,并最终导致细胞凋亡。已经证实的,雷帕霉素可抑制 RTP801 的表达并可同时保护体外和体内 PD 模型中的神经元死亡^[16,20]。相比之下,抗 PD 药物左旋多巴能通过动物模型中激活 mTOR 信号通路而引起运动功能障碍,且有研究报道,雷帕霉素的 mTOR 抑制作用可以防止在 PD 的动物模型中发生的左旋多巴诱导的这种运动功能障碍。

2.3 mTOR 与 HD 亨廷顿舞蹈病是一种常染色体显性遗传性疾病,其涉及基底神经节和大脑皮质中神经元相对选择性的神经退行性病变,与多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, PolyQ) 对亨廷顿蛋白的三核苷酸重复延伸相关,导致亨廷顿蛋白基因突变^[11]。由于突变后的亨廷顿蛋白不能从神经元中有效地清除,从而导致有毒的聚集体在细胞内累积而引起神经元变性死亡^[12]。据报道,在患有 HD 的人类大脑和小鼠模型中, mTOR 被螯合在 PolyQ 的聚集体中。已有许多实验证实, mTOR 抑制剂 (如雷帕霉素) 能够诱导细胞增加自噬,从而可以减少各种细胞和动物 HD 模型中亨廷顿蛋白的聚集和相关神经元的死亡。Williams 等^[21]的研究显示,在 HD 模型的果蝇和斑马鱼种,发现 mTOR 信号通路上有多个潜在的位点可以诱导自噬,并具有治疗 HD 的潜能。而在多个疾病模型中,经雷帕霉素治疗后,都显示可以降低 PolyQ 的神经毒性。另外,雷帕霉素也曾被报道可改善 HD 小鼠模型的运动障碍^[22]。这些研究均提示雷帕霉素对 PolyQ 疾病模型的作用是通过清除和降低致病蛋白物质实现的。

3 小结与展望

与 mTORC1 相比, mTORC2 在相关的神经退行性疾病中研究较少,而 mTORC2 可通过 Akt 调节 mTORC1 活性,因此 mTORC2 在神经退行性疾病中的作用及机制也仍需要进一步的研究。为了研究 mTORC1 和 mTORC2 两者的功能,建议使用 Torin1 代替雷帕霉素,因为 Torin1 能够同时有效地抑制两种蛋白质复合物。此外,由于雷帕霉素仅部分抑制 mTORC1,因此应用 Torin1 作为对照可以帮助区分 mTOR 的完全抑制作用与雷帕霉素介导的 mTOR 抑制作用的影响和区别。mTOR 的部分和完全抑制之间的差异作用对于以 mTOR 作为治疗靶标的药物开发将是至关重要的。另一方面, mTOR 是自噬的负调节因子, mTOR 的抑制导致自噬的激活,从而减弱 α -Syn 等

相关蛋白的累积。然而, mTOR 在神经退行性疾病中的作用很可能不限于自噬溶酶体途径,这也需要在神经退行性疾病模型中进一步研究其他细胞生理过程中的 mTOR 信号,如蛋白质合成和能量代谢等。

mTOR 复合物在神经元细胞中功能较多且较为复杂。而 mTOR 如何调节多巴胺能神经元的存活仍然在很大程度上未被探索。mTOR 信号的上调和下调在多个神经退行性疾病的模型中均有报道。因此,科学家们也提出了 mTOR 是否是神经保护性或潜在地促进某些神经退行性疾病发病机制的关键问题。为了解决这个问题,需要更多的机制研究来阐明 mTOR 的活动是如何在相关神经退行性疾病的细胞和动物模型中受到干扰的。假设 mTOR 信号通路的激活和失活之间的平衡对于多巴胺能神经元的存活是至关重要的,那么干扰 mTOR 信号活化对于神经退行性疾病可能是项有益的治疗。

参考文献

- [1] Huang K, Fingar DC. Growing knowledge of the mTOR signaling network[J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 36:79-90.
- [2] Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life[J]. Methods Mol Biol, 2012, 821:1-14.
- [3] Kaur A, Sharma S. Mammalian target of rapamycin (mTOR) as a potential therapeutic target in various diseases[J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(3):293-312.
- [4] Zhou H, Huang S. The complexes of mammalian target of rapamycin[J]. Curr Protein Pept Sci, 2010, 11(6):409-424.
- [5] Dunlop EA, Tee AR. Mammalian target of rapamycin complex 1: signalling inputs, substrates and feedback mechanisms[J]. Cell Signal, 2009, 21(6):827-835.
- [6] Wataya-Kaneda M. Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex[J]. J Dermatol Sci, 2015, 79(2):93-100.
- [7] Tee A, Sampson JR, Pal DK, et al. The role of mTOR signalling in neurogenesis, insights from tuberous sclerosis complex[J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 52:12-20.
- [8] Laplante M, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 8):1713-1719.
- [9] Bracho-Valdés I, Moreno-Alvarez P, Valencia-Martínez I, et al. mTORC1- and mTORC2-interacting proteins keep their multifunctional partners focused[J]. IUBMB Life, 2011, 63(10):896-914.
- [10] Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity[J]. FEBS Lett, 2017, 591(19):389.
- [11] Crino PB. The mTOR signalling cascade: paving new roads to cure neurological disease[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(7):379-392.
- [12] Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways in neurological diseases[J]. Biomed J, 2013, 36(2):40-50.
- [13] Zhao ZC, Yan CS, Wang S, et al. Shedding new light on neurodegenerative diseases through the mammalian target of rapamycin[J]. Prog Neurobiol, 2012, 99(2):128-148.
- [14] Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, et al. Molecular neurobiology of mTOR[J]. Neuroscience, 2017, 341:112-153.
- [15] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 149(2):274-293.
- [16] Lan AP, Chen J, Zhao Y, et al. mTOR Signaling in Parkinson's Disease[J]. Neuromolecular Med, 2017, 19(1):1-10.
- [17] Sukhbaatar N, Hengstschläger M, Weichhart T. mTOR-mediated reg-

ulation of dendritic cell differentiation and function[J]. Trends Immunol, 2016, 37(11):778-789.

- [18] Tian T, Sun Y, Wu H, et al. Acupuncture promotes mTOR-independent autophagic clearance of aggregation-prone proteins in mouse brain[J]. Sci Rep, 2016, 6:19714.
- [19] Perluigi M, Di DF, Butterfield DA. mTOR signaling in aging and neurodegeneration: At the crossroad between metabolism dysfunction and impairment of autophagy[J]. Neurobiol Dis, 2015, 84(1):39-49.
- [20] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and

disease[J]. Cell, 2017, 168(6):960-976.

- [21] Williams A, Sarkar S, Cuddon P, et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(5):295-305.
- [22] Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease[J]. Nat Genet, 2004, 36(6):585-595.

收稿日期:2017-07-17

(上接第 348 页)

续表 3

组别	例数	干预前		干预后	
		尿微量白蛋白	胱抑素 C	尿微量白蛋白	胱抑素 C
观察组	70	38(55.0)	61(87.1)	20(28.6) ^b	38(55.0) ^b
χ^2 值		3.475	0.233	1.165	2.867
P 值		0.062	0.263	0.280	0.090

3 讨 论

高血压肾损害发病较隐匿,尤其发病早期患者可无明显症状,而一旦发病则肾脏出现不可逆损伤,最终结局将发展为 ESRD,需肾脏替代治疗(renal replacement treatment, RRT)^[4]。众多研究均表明防控本病的关键为积极控制好血压并早期发现高血压肾损伤后进行干预^[5]。随着我国医改和公共卫生工作的推进,社区逐渐成为慢性病管理如高血压管理的最前沿和最有利的阵地^[6]。

以往,对于高血压及其并发症的管理采用较多的是传统管理模式,如高血压三级管理、家庭干预和自我管理等模式。虽然这些管理模式取得了不错的效果,但仍存在着:①患者参与积极性和主动性不高;②耗费的人力财力均较大等缺点。为了探索一种新的管理模式,综合国内外关于慢性病管理的文献,对高血压肾损害患者采取群组管理模式。结果表明:采用群组管理的观察组在血压、尿微量白蛋白及胱抑素 C 控制方面较对照组有更多改善。这个结果也提示对社区高血压肾损害患者内采用群组管理方案,可以通过团队的经验分享、团队成员的相互鼓励和互相督促来提高患者信心,增加治疗的依从性,可以提高社区高血压肾损害居民的预后。国内何云等^[7]的研究对比了高血压群组管理和社区常规管理对高血压肾病患者的作用,结果发现二者均有利于改善高血压肾病患者的肾脏损害,但群组管理具有更多的优势。国外 longy 等^[8]对 66 例糖尿病患者进行群组管理,并追踪一年半后发现患者的糖化血红蛋白有明显改善。但对高血压肾损害进行群组管理的文献国外报道尚不多见。

在本研究中,衡量群组管理对高血压肾损害患者效果的指标,除了血压以外,本文还使用了尿微量白蛋白和胱抑素 C。主要原因是尿微量白蛋白和胱抑素 C 较常规肾功能检查如血尿素氮、肌酐测定标本采集更方便,临床操作也更简单且价格相对较低廉,便于在社区进行推广运用。另外,尿微量白蛋白和胱抑素 C 可以反映早期肾损伤,对高血压肾损害患者早期的肾损伤具有一定的灵敏性,可以使患者及早得到干预^[9-10]。总之,对于高血压肾损害患者采用群组管理具有更多的优势,有利于患者改善其肾脏损害,值得在社区进行推广。

参考文献

- [1] Oh J, Lee CJ, Kim IC, et al. Association of morning hypertension subtype with vascular target organ damage and central hemodynamics[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(2):5424.
- [2] Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004[J]. Am J Nephrol, 2009, 30(1):44-54.
- [3] 柳胜生,傅东波,毕安华,等. 团队管理群组模式在社区糖尿病管理中的效果分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2009, 12(17):630-632.
- [4] Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease[J]. Der Internist, 2017, (1):1-14.
- [5] Textor SC. Renal arterial disease and hypertension[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(1):65-79.
- [6] 许德民,陈志萍,唐新梅. 2009 年克拉玛依市居民死因监测分析及期望寿命[J]. 实用预防医学, 2010, 12(17):2399-2401.
- [7] 何云,王敬丽,高俊岭,等. 不同管理模式对高血压肾脏早期损害病人的影响[J]. 全科护理, 2014, 8(12):2113-2116.
- [8] Loney-Hutchinson LM, Jean-Louis G, Ogedegbe O, et al. Group visits in the management of diabetes and hypertension: effect on glycemic and blood pressure control[J]. Current Diabetes Reports, 2009, 9:238-242.
- [9] Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: a renal window opened on the cardiovascular system. focus on microalbuminuria[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 11(1):22-24.
- [10] Cabarkapa V, Ilincić B, Derić M, et al. Cystatin C, vascular biomarkers and measured glomerular filtration rate in patients with unresponsive hypertensive phenotype: a pilot study[J]. Ren Fail, 2017, 39(1):203-210.

收稿日期:2017-03-27