

钠摄入量与糖尿病尿白蛋白及肾小球滤过率

左姣 秦文 匡洪宇

哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科 150001

通信作者:匡洪宇, Email: ydyneifenmier@163.com

【摘要】 饮食钠限制是预防或减缓糖尿病并发症发展的糖尿病护理的重要组成部分,许多国家糖尿病护理指南均提出了饮食钠摄入的建议,以期降低非传染病死亡率。然而,对于糖尿病患者饮食钠摄入量并无确切结论。对钠摄入量对糖尿病患者肾损伤的影响,包括近端肾小管对钠摄入量的敏感性变化、肾脏局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、胰岛素抵抗及相关细胞因子的释放进行总结,可为糖尿病患者肾损伤的预防和干预提出思路。

【关键词】 钠摄入量;糖尿病;尿白蛋白;肾小球滤过率

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.014

Sodium intake, diabetic urinary albumin and glomerular filtration rate Zuo Jiao, Qin Wen, Kuang Hongyu. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Kuang Hongyu, Email: ydyneifenmier@163.com

【Abstract】 Dietary sodium restriction is an important part of diabetes care to prevent or slow down the development of diabetic complications. Diabetes care guidelines in many countries have proposed dietary sodium intake in order to reduce non-communicable disease mortality. However, there is no definite conclusion about dietary sodium intake in diabetic patients. Summarizes the effects of sodium intake on renal injury in diabetic patients, including changes in sensitivity of proximal tubules to sodium intake, activation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney, insulin resistance and the release of related cytokines, could provide ideas for the prevention and intervention of kidney injury in diabetic patients.

【Key words】 Sodium intake; Diabetes mellitus; Urinary albumin; Glomerular filtration rate

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.014

钠是普通食盐中的主要化学成分,也是一种维持血浆体积、酸碱平衡、神经冲动的传递和细胞正常功能的必需营养素。WHO 提出,在全球范围内成人每日最多摄盐 5 g (<2 g 钠),建议将减盐作为 2025 年降低主要非传染病死亡率的主要饮食手段^[1]。限制钠的摄入量在许多国家的糖尿病护理指南中也被推崇,钠摄入量目标分别为:美国 <2.3 g/d,欧洲 <2.36 g/d,日本 <3.9 g/d。但大多数人每天摄入 3~6 g 钠^[2],远超出指南推荐。因此,有必要对钠摄入量与糖尿病肾损伤的相关性研究加以总结,以期以后的研究提供依据和参考。

1 钠摄入量与肾损伤的相关性

1.1 钠摄入量与尿白蛋白 Yan 等^[3]进行的一项纳入 1 975 名中国北方人群的横断面研究表明,随着摄盐量增加,尿白蛋白排泄(UAE)也增加。在针

对 1 型糖尿病患者的横断面研究中,并非所有的 1 型糖尿病患者摄盐量都与微量白蛋白尿(MAU)相关,仅在超重或肥胖(体重指数 >25 kg/m²)人群中二者呈正相关。另一项 2 型糖尿病人群的横断面研究却显示摄盐量与尿白蛋白的反 J 型关系,即低摄盐量和高摄盐量均可以导致白蛋白尿的增加^[4]。这与一些探讨摄盐量与终末期肾病及全因死亡率的结果相一致。

2010 年的一篇探讨摄盐量与糖尿病肾病的荟萃分析中,筛选出了 13 篇采用随机对照试验的文章,有 2 篇针对 1 型糖尿病患者的研究发现,限盐后白蛋白尿并没有明显改善。4 篇针对 2 型糖尿病患者的研究认为限盐会减少白蛋白尿^[5]。2016 年的一项随机、双盲试验与其结果相似^[6]。该试验选取了 46 例 2 型糖尿病患者,分别予以低盐饮食同时服

用 6 周的盐片(9 片盐,含 2 g 钠)或安慰剂,结果显示,安慰剂组较盐片组的血压和尿白蛋白/肌酐比值均降低。上述研究说明与 1 型糖尿病患者相比,摄盐量可能与 2 型糖尿病患者 UAE 相关性更强。

1.2 钠摄入量与肾小球滤过率(GFR) 在高血压、慢性肾脏疾病患者及健康人群中,摄盐量与 GFR 密切相关。一项长达 10 年的观察性随访研究发现,盐平均摄入量 <8 g/d(相当于钠摄入 3.2 g/d)较 >8 g/d 的高血压患者 GFR 下降的慢^[7]。有关摄盐量对慢性肾脏疾病患者 GFR 影响的荟萃分析表明,在 17 篇干预性研究中,与低盐相比,高盐导致 GFR 升高^[8]。而高盐、低盐对于 GFR 的影响无统计学意义的横断面研究有 6 篇。摄盐量对于糖尿病患者估算的 GFR 的影响在以往的研究中也不尽相同,早在 1997 年就有研究认为高盐、限盐均加速糖尿病患者肾损伤的进展,导致肾小球高滤过及肾血管阻力的下降。而 1 型糖尿病患者短期适度的限盐也会引起 GFR 的升高^[9]。对 60 例 2 型糖尿病伴 GFR <60 ml/(min · 1.73m²) 的患者进行低盐饮食教育,检测其基线估算的 GFR、肌酐清除率及 1 年后估算的 GFR、肌酐清除率水平,简单线性回归分析发现,摄盐量与 GFR、肌酐清除率下降相关,但多因素分析后仅肌酐清除率年下降值与盐摄入量呈独立相关^[10]。

上述研究结果的不一致性首先可能与研究中患者背景的差异相关,如种族、年龄、糖尿病病程、体重等。其次,高盐及低盐干预的标准及尿白蛋白、GFR 评估方法的差异性。此外,研究时间长短不一,一些短期研究先给予低盐饮食,接着予以高盐负荷,这种短期内摄盐量大幅的改变会刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),增加交感神经活性,影响血压及肾血流量,最终影响结果的真实性和可靠性。现有的研究并不能说明摄盐量的高低对于糖尿病患者尿白蛋白或者 GFR 的长期影响,为了更好的探究上述问题,需要明确定义低盐与高盐。目前相关研究集中于白种人,需要更多其他种族的人群研究,同时也需要更多大型、多中心、前瞻性的试验探究。

2 钠摄入量引起肾损伤的机制

2.1 钠摄入量与近端肾小管 在 2 型糖尿病中,早期糖尿病肾病患者主要的肾小管间质改变是近端肾小管上皮细胞增生和肥大。因而,非糖尿病患者高盐饮食会导致 GFR 的升高,而在一些糖尿病患者或糖尿病小鼠中,摄盐量却与 GFR 呈负相关,这即是

盐悖论。这可能与近曲小管对摄盐量变化的高敏感性相关,这种高敏感性同时表现在糖尿病小鼠对于管球反馈信号的影响^[11]。传统的管球反馈通过位于入球小动脉的腺苷 A1 受体(A1AR)介导 GFR 的改变,糖尿病小鼠敲除 A1AR 基因后,摄盐量与 GFR 失去上述相关性,说明 A1R 同样参与了盐悖论^[12]。鸟氨酸脱羧酶(ODC)参与了早期糖尿病肾病肾小球高滤过,它是多胺合成的限速酶,而多胺参与细胞增殖,通过旁分泌促进近曲小管肥大和肾小球高滤过。低盐饮食的糖尿病小鼠应用 ODC 抑制剂后,肾脏不随正常生长发育而增长、近曲小管重吸收增加,单肾 GFR 降低^[13]。但是实验没有检测 ODC 的表达,不能更好的说明摄盐量的变化对于 ODC 的影响。

近端肾小管上皮细胞中的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)是钠摄取和葡萄糖转运的关键因素^[14]。高钠刺激促进过氧化物酶体增殖物活化受体 δ (PPAR δ)的激活,促进脂肪组织分泌脂联素,从而抑制 SGLT2 的表达,促进肾脏盐排泄。即 PPAR δ 介导的脂联素通过调节肾脏中的 SGLT2,维持尿葡萄糖转运和钠重吸收之间的平衡;此外,高钠摄入显著增加尿量和钠排泄量以及血浆和肾周脂肪中的钠含量,同时降低 PPAR δ 基因敲除小鼠血浆醛固酮水平。这些结果表明,脂肪 PPAR δ 介导的脂联素对于高钠摄入下葡萄糖耐量改善和尿钠排出至关重要。然而,这种机制却在糖尿病小鼠中受损^[15]。而另有研究表明,PPAR δ 的激活在糖尿病小鼠中可发挥肾保护作用。激活 PPAR δ 通过增加巨噬细胞中的抗炎抑制因子 Bcl-6,减弱高葡萄糖诱导的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和骨桥蛋白的表达。PPAR δ 激动剂 GW0742 通过抑制糖尿病肾脏中的 MCP-1 表达和巨噬细胞浸润来发挥肾脏保护作用^[16]。由于 MCP-1 是炎症反应和单核细胞/巨噬细胞募集到糖尿病肾脏中的关键,PPAR δ 激动剂可能成为糖尿病肾病的潜在治疗靶点。PPAR δ 活化对肾脏损伤的两个差异可能是由于以下 3 个方面:不同的诱导方法;不同的肾损伤途径;高盐诱导 PPAR δ 的激活,可能产生一些附加的损伤因子。

2.2 钠摄入量与 RAAS 在非糖尿病模型中,肾脏局部 RAAS 对摄盐量的反应主要通过致密斑调节管球反馈来完成。致密斑是一种调节机体内肾素分泌的化学感受器,随着远曲小管 NaCl 浓度增加,入球小动脉的血管收缩,相应肾单位的 GFR 下降^[17]。摄盐量对肾脏局部 RAAS 的反应机制可能为:(1)

前列腺素 E₂ 生成的环氧合酶-2、神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、一氧化氮和 A1AR 在细胞外信号通路连接致密斑,在盐运输中抑制肾素的释放和发挥作用^[18]。环氧合酶-2和nNOS均在致密斑中表达,在细胞外高浓度 NaCl 的作用下,致密斑细胞释放 ATP,ATP 在肾小球旁器(JGA)的间质中迅速降解为腺苷^[19]。腺苷通过激活 A1AR,抑制肾素释放。(2) 动脉血压的盐依赖性改变:每摄入 1 g NaCl,血压就增加约 1 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)^[20]。同时,血浆肾素活性随盐摄入增加而降低。但摄盐量减少时,盐敏感人群血压降低,而耐盐的人群血压增加,血浆肾素活性比盐敏感人群高^[21]。也就是说,低盐情况下,至少在耐盐人群中,血压降低对于血浆肾素的释放并不必要。(3) 心房利钠肽是一种盐依赖性激素,主要从心房释放,通过受体鸟苷酰环化酶 A 发挥其生物学效应^[22]。其具有直接抑制肾小球上皮样细胞释放肾素的能力,但这仅在急性中度盐摄入量增加的情况下存在,在长期盐负荷情况下,心房利钠肽对肾素调节发挥的作用尚不清楚。(4) 肾交感神经活动,盐摄入与肾神经活动或肾去甲肾上腺素释放之间存在反比关系^[23]。产生肾素的肾小球上皮样细胞上有 β1-肾上腺素能受体,儿茶酚胺可快速激活这些受体并显著刺激肾素释放^[24]。(5) 高盐饮食显著增加血管紧张素转换酶(ACE)/血管紧张素转换酶 2(ACE2) 比值^[25]。

摄盐量对糖尿病模型肾脏局部 RAAS 的影响尚不明确。上文中提到对于非糖尿病小鼠,低盐可以兴奋肾神经,激活肾脏局部 RAAS。但已有研究表明,肾神经在糖尿病肾病盐悖论中并没有明显的作用^[26]。将糖尿病小鼠右侧肾脏神经保留,左侧切断,右侧正常神经支配的肾脏和左侧神经切断术的肾脏在低盐组都较正常摄盐组的 GFR 高,肾脏重量大,说明盐悖论是独立于肾神经存在的,而同样参与盐和肾脏局部 RAAS 的 A1AR,在糖尿病小鼠敲除 A1AR 基因后,摄盐量与 GFR 失去盐悖论中的相关性^[27]。说明在糖尿病小鼠中,摄盐量对于肾脏局部 RAAS 的调节主要是依靠 A1AR 而非肾神经,同时 RAAS 的调节与摄盐量对于近曲小管的改变相关。但是实验中没有检测肾脏局部肾素或者血管紧张素 II(Ang II)的水平。在糖尿病小鼠的肾小球中,高 ACE 和低 ACE2 的趋势增加 Ang II 形成,降低 Ang II 降解,导致肾脏局部 Ang II 水平升高。用 ACE2 抑制糖尿病小鼠 4 周,白蛋白尿水平升高和肾小球损伤

加重^[28]。故推测高盐刺激 ACE2 低表达,而 ACE2 低表达增加肾小球 Ang II 水平,加速糖尿病肾病进展,但是目前尚缺乏高盐刺激糖尿病小鼠 ACE2 低表达的相关进展。

2.3 钠摄入量与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗与糖尿病患者及小鼠尿白蛋白的增加相关,而在非糖尿病小鼠中摄盐量过低或过高均可增加胰岛素抵抗的风险^[29]。高盐饮食导致 Wistar 小鼠瘦素抵抗,增加了内脏脂肪细胞质量,从而引发高胰岛素血症^[30]。而胰岛素的增加又会促进瘦素的释放,形成恶性循环^[31]。盐会影响循环中 Ang II 水平,Ang II 的增加使肝脏、骨骼肌发生胰岛素抵抗^[32]。血管内皮细胞分泌的内皮素-1 可能也参与了高盐诱导的胰岛素抵抗,敲除内皮素-1 基因的小鼠循环中,脂肪组织分泌的脂联素得到保护^[3],胰岛素敏感性增加^[33];高盐摄入会导致 Sprague-Dawley (SD) 大鼠胰岛素抵抗,并且与磷脂酰肌醇 3 激酶下游胰岛素信号转导通路受损相关^[34]。关于低盐引起的胰岛素抵抗则与葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)转位、交感神经系统激活及 L-精氨酸/一氧化氮途径、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 以及 c-Jun-氨基末端激酶和胰岛素受体底物-1 丝氨酸 307 磷酸化水平的增加相关^[4,35-36]。

摄盐量与糖尿病小鼠胰岛素抵抗的关系也不一致。低盐饮食 db/db 小鼠较高盐饮食 db/db 小鼠脂肪组织的脂联素表达升高,胰岛素水平下降,胰岛素抵抗减轻,炎性因子也减少。高盐抑制糖尿病小鼠近曲小管 SGLT2 的表达^[37]。糖尿病小鼠应用 SGLT2 抑制剂 empagliflozin 治疗 8 周后,胰岛素敏感性增强,并且肝脏及肾脏的葡萄糖摄取增加。由此推测,高盐可以通过抑制 SGLT2 的表达改善胰岛素抵抗,这可能是抑制 SGLT2 后降低了糖毒性的结果^[38]。摄盐量也同糖尿病小鼠循环中的 Ang II 水平相关,低盐饮食和高盐饮食下的糖尿病载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠 Ang II 水平分别是增加和降低的,增加的 Ang II 可以通过多种途径加重糖尿病小鼠胰岛素抵抗,其中包括对于胰岛素信号、葡萄糖摄取以及胰岛素代谢的影响^[39]。

2.4 钠摄入量与细胞因子 对于 db/db 小鼠和高果糖饮食的 SD 小鼠,低盐饮食可以通过缓解胰岛素抵抗来减少细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6 的释放及降低氧化应激水平,从而降低了 24 hUAE 及肾脏肥大的风险^[40]。正常情况下高盐摄入不会引起血压升高,但会加重 Ang II

对小鼠升压及肾损伤的作用^[41]。敲除IL-10基因的小鼠经慢性Ang II注入(用Ang II治疗2周)后,在高盐饮食的喂养下,肾脏中一氧化氮合酶活性增强,一氧化氮产生增多,肾脏损伤减轻,而在正常盐、单纯高盐、Ang II + 正常盐组并没有明显变化^[42]。敲除肾脏中与TNF- α 结合的 TNF 受体 2 基因后,同样会减轻高盐饮食慢性Ang II注入(使用渗透微型泵对小鼠以 25 ng/min 的速率慢慢输注 Ang II,持续2周)的小鼠肾脏损伤^[6,43]。对于糖尿病小鼠来说,高糖诱导肾脏产生Ang II,肾脏Ang II灭活减少,相当于内源性Ang II输注,所以推测在糖尿病情况下,高盐摄入同样会通过细胞因子的介导,促进对肾脏的损伤。现有研究发现,高盐饮食后的1型糖尿病小鼠较正常饮食的1型糖尿病小鼠及高盐饮食的非糖尿病小鼠体内一氧化氮合酶活性降低,一氧化氮浓度下降,内皮功能损伤加重。同时研究表明,小窝蛋白-1和一氧化氮的反比关系导致高盐饮食的1型糖尿病小鼠内皮损伤加重^[44]。目前尚缺乏直接对于一氧化氮上游细胞因子与高盐摄入的糖尿病模型的研究。

3 总结

从钠摄入量与肾损伤及肾损伤机制两大方面探讨了钠摄入与UAE和GFR的关系。现已知钠摄入对肾脏的近端肾小管、RAAS、肾神经、胰岛素抵抗及细胞因子均有影响,但钠摄入对糖尿病患者及糖尿病动物模型的肾损伤机制尚无明确定论,对于1型糖尿病和2型糖尿病的影响也未能详尽阐述,是否存在其他机制及影响因素还有待探索。限盐是否能降低糖尿病患者肾脏损害程度及减慢损伤进程,仍需要更深入的研究来阐明。

参 考 文 献

- [1] WHO. WHO global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [2] Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(3): 791-813. DOI: 10. 1093/ije/dyp139.
- [3] Yan L, Guo X, Wang H, et al. Population-based association between urinary excretion of sodium, potassium and its ratio with albuminuria in Chinese[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2016, 25(4): 785-797. DOI: 10. 6133/apjcn. 092015. 33.
- [4] Oh SW, Han KH, Han SY, et al. Association of sodium excretion with metabolic syndrome, insulin resistance, and body fat[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(39): e1650. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000001650.
- [5] Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (12): CD006763. DOI: 10. 1002/14651858. CD006763. pub2.
- [6] Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, et al. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial[J]. Hypertension, 2016, 67(6): 1189-1195. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 115. 06637.
- [7] Ohta Y, Tsuchihashi T, Kiyohara K, et al. High salt intake promotes a decline in renal function in hypertensive patients: a 10-year observational study[J]. Hypertens Res, 2013, 36(2): 172-176. DOI: 10. 1038/hr. 2012. 155.
- [8] Nomura K, Asayama K, Jacobs L, et al. Renal function in relation to sodium intake: a quantitative review of the literature[J]. Kidney Int, 2017, 92(1): 67-78. DOI: 10. 1016/j. kint. 2016. 11. 032.
- [9] Luik PT, Hoogenberg K, Van Der Kleij FG, et al. Short-term moderate sodium restriction induces relative hyperfiltration in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2002, 45(4): 535-541. DOI: 10. 1007/s00125-001-0763-8.
- [10] Kanauchi N, Ookawara S, Ito K, et al. Factors affecting the progression of renal dysfunction and the importance of salt restriction in patients with type 2 diabetic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(6): 1120-1126. DOI: 10. 1007/s10157-015-1118-y.
- [11] Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chatsudhipong V, et al. The roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in preventing kidney injury in diabetes[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 176-187. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2017. 07. 095.
- [12] Vallon V, Schroth J, Satriano J, et al. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus[J]. Nephron Physiol, 2009, 111(3): 30-38. DOI: 10. 1159/000208211.
- [13] Miracle CM, Rieg T, Mansoury H, et al. Ornithine decarboxylase inhibitor eliminates hyperresponsiveness of the early diabetic proximal tubule to dietary salt[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): F995-F1002. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00491. 2007.
- [14] Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(3): 277-294. DOI: 10. 1080/14656566. 2018. 1551362.
- [15] Zhao Y, Gao P, Sun F, et al. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the PPAR δ /adiponectin-mediated SGLT2 pathway[J]. Cell Metab, 2016, 23(4): 699-711. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2016. 02. 019.
- [16] Yang X, Xiao X, Wang H, et al. Renoprotective effect of danhong injection on streptozotocin-induced diabetic rat through a peroxisome proliferator-activated receptor γ mediated pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3450141. DOI: 10. 1155/2018/3450141.
- [17] Ibarra ME, Albertoni Borghese MF, Majowicz MP, et al. Concerted regulation of renal plasma flow and glomerular filtration rate by renaldopamine and NOS I in rats on high salt intake[J]. Physiol Rep, 2017, 5(6): pii: e13202. DOI: 10. 14814/phy2. 13202.
- [18] Garagliano JM, Katsurada A, Miyata K, et al. Advanced glycation

- end products stimulate angiotensinogen production in renal proximal tubular cells[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(1): 57-66. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.10.008.
- [19] Schnermann J. Concurrent activation of multiple vasoactive signaling pathways in vasoconstriction caused by tubuloglomerular feedback: a quantitative assessment [J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 301-322. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071829.
- [20] Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 61-84. DOI: 10.1007/5584_2016_147.
- [21] Regoli D, Gobeil F. Kallikrein-kinin system as the dominant mechanism to counteract hyperactive renin-angiotensin system[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(10): 1117-1124. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0619.
- [22] Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Pflügers Arch*, 2015, 467(3): 565-576. DOI: 10.1007/s00424-014-1668-y.
- [23] Leenen FHH, Blaustein MP, Hamlyn JM. Update on angiotensin II: new endocrine connections between the brain, adrenal glands and the cardiovascular system[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(7): R131-R145. DOI: 10.1530/EC-17-0161.
- [24] Walsh KR, Kuwabara JT, Shim JW, et al. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter activity in Sprague-Dawley rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(2): R115-R124. DOI: 10.1152/ajpregu.00514.2014.
- [25] Berger RC, Vassallo PF, Crajoinas Rde O, et al. Renal effects and underlying molecular mechanisms of long-term salt content diets in spontaneously hypertensive rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141288. DOI: 10.1371/journal.pone.0141288.
- [26] Birk C, Richter K, Huang DY, et al. The salt paradox of the early diabetic kidney is independent of renal innervation[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2003, 26(5-6): 344-350. DOI: 10.1159/000073941.
- [27] Vallon V, Schroth J, Satriano J, et al. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus[J]. *Nephron Physiol*, 2009, 111(3): 30-38. DOI: 10.1159/000208211.
- [28] Williams VR, Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(1): 35-41. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000378.
- [29] Østergaard MV, Pinto V, Stevenson K, et al. DBA2J db/db mice are susceptible to early albuminuria and glomerulosclerosis that correlate with systemic insulin resistance[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(2): F312-F321. DOI: 10.1152/ajprenal.00451.2016.
- [30] Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 597-611. DOI: 10.1016/j.tem.2017.05.002.
- [31] Graus-Nunes F, Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 639-645. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.191.
- [32] Premilovac D, Richards SM, Rattigan S, et al. A vascular mechanism for high-sodium-induced insulin resistance in rats [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2586-2595. DOI: 10.1007/s00125-014-3373-y.
- [33] Stevens AL, Ferferieva V, Bito V, et al. Exercise improves cardiac function and attenuates insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186: 154-160. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.094.
- [34] Oh H, Lee HY, Jun DW, et al. Low salt diet and insulin resistance [J]. *Clin Nutr Res*, 2016, 5(1): 1-6. DOI: 10.7762/cnr.2016.5.1.1.
- [35] Iwasa N, Emoto N, Widyantoro B, et al. Knockout of endothelin-1 in vascular endothelial cells protects against insulin resistance induced by high-salt diet in mice [J]. *Kobe J Med Sci*, 2010, 56(2): E85-E91.
- [36] Perry CG, Palmer T, Cleland SJ, et al. Decreased insulin sensitivity during dietary sodium restriction is not mediated by effects of angiotensin II on insulin action [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 105(2): 187-194. DOI: 10.1042/CS20020320.
- [37] Zhao Y, Gao P, Sun F, et al. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the PPAR δ /adiponectin-mediated SGLT2 pathway [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 699-711. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.02.019.
- [38] Kern M, Klötting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin [J]. *Metabolism*, 2016, 65(2): 114-123. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.010.
- [39] Chan SMH, Lau YS, Miller AA, et al. Angiotensin II causes β -cell dysfunction through an ER stress-induced proinflammatory response [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(10): 3162-3173. DOI: 10.1210/en.2016-1879.
- [40] Oudot C, Lajoix AD, Jover B, et al. Dietary sodium restriction prevents kidney damage in high fructose-fed rats [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 674-683. DOI: 10.1038/ki.2012.478.
- [41] Lara LS, McCormack M, Semprum-Prieto LC, et al. AT1 receptor-mediated augmentation of angiotensinogen, oxidative stress, and inflammation in ANG II-salt hypertension [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(1): F85-F94. DOI: 10.1152/ajprenal.00351.2011.
- [42] Singh P, Castillo A, Islam MT, et al. Evidence for prohypertensive, proinflammatory effect of interleukin-10 during chronic high salt intake in the condition of elevated angiotensin II level [J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 839-845. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09401.
- [43] Singh P, Bahrami L, Castillo A, et al. TNF- α type 2 receptor mediates renal inflammatory response to chronic angiotensin II administration with high salt intake in mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(7): F991-F999. DOI: 10.1152/ajprenal.00525.2012.
- [44] Li X, Xing W, Wang Y, et al. Upregulation of caveolin-1 contributes to aggravated high-salt diet-induced endothelial dysfunction and hypertension in type 1 diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2014, 113(1-2): 31-39. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.07.027.

(收稿日期: 2018-10-25)

(本文编辑: 饶颖)