·综 述·

糖尿病肾病的诊治进展

杨　倩，关天俊*
（厦门大学附属中山医院肾内科，厦门 361004）

摘要：糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性并发症，严重威胁人类健康，不尽快诊断和治疗易进展至终末期肾脏病并需要接受肾脏替代治疗。本文参考近几年国内外相关文献，综述糖尿病肾病的诊断及其治疗。

关键词：糖尿病肾病；诊断；治疗
中图分类号：R587.1；R692；R977.1；R972+.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)02-0093-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.004

Research progress of diabetic nephropathy diagnosis and its treatment

YANG Qian, GUAN Tian-jun*
(*Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, China*)

Abstract: Diabetic nephropathy is one of the most common complications of diabetes, which is a serious chronic disease to threaten human life and health. If without good treatment it may develop to the end stage renal disease (ESRD) and require renal replacement therapy. Based on domestic and foreign literature in recent years, this review describes the diabetic nephropathy diagnosis and its treatment.

Key words: diabetic nephropathy; diagnosis; treatment

糖尿病肾病（DN）是糖尿病最常见的并发症之一，是导致终末期肾脏病（ESRD）的主要病因。在我国，DN 约占各种 ESRD 患者原发病因的 16.4%[1]。DN 患者由于高糖血症引起肾小球基底膜增厚、系膜扩张及胞外基质增生，导致肾小球的高滤过和蛋白尿，最终进展至 ESRD[2]。一旦患者进展至 ESRD，需要接受肾脏替代治疗，严重影响患者的生活质量。因此，DN 的早期发现、早期诊断、早期防治非常重要。本文综述 DN 的诊断和治疗进展。

1 临床诊断

根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）发布的慢性肾脏病（CKD）评估与管理临床实践指南[3]，糖尿病患者符合以下标准应该考虑糖尿病所致肾脏损伤：肾脏结构或功能异常超过 3 个月，且影响健康；出现糖尿病视网膜病变或者糖尿病病史超过 10 年，并且伴有以下任何一项异常大于 3 个月者：①白蛋白尿：尿白蛋白排泄率（AER）≥ 30 mg/24 h 或随机尿白蛋白与肌酐比值（ACR）≥ 30 mg/g；②尿沉渣异常；③肾小管病变导致电解质或其他异常；④组织病理学异常；⑤影像学发现结构异常；⑥肾移植病史；⑦肾小球滤过率（GFR）＜ 60 ml/(min·1.73 m^2)。临床常用的一些检验方法难以检测出 DN 早期病变。正常人体内 AER 低于 30 mg/24 h，AER 在 30 ～ 300 mg/24 h 称为微量白蛋白尿（mALB），是临床上使用较多用于评估早期 DN 病变的敏感指标。Siddiqi 等[4] 研究纳入了 180 例 2 型糖尿病患者，检测患者

收稿日期：2017-10-11；**修回日期:**2017-11-23
作者简介：杨　倩，住院医师，主要研究方向为慢性肾脏病并发症诊治。
通信作者：关天俊，主任医师，硕士生导师，主要研究方向为慢性肾脏病诊治与血液透析。
基金项目：2017 年福建省医学创新课题(编号：2017-CXB-16)。

血清胱抑素 C（CysC）和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）浓度，与尿检完全正常者相比，mALB 患者血清 CysC 及 NGAL 浓度明显升高。此外，血浆同型半胱氨酸（Hcy）与 DN 也有明显的相关性。Kundi 等[5]研究发现，2 型糖尿病患者血浆 Hcy 浓度对 DN 的发生有一定的预测意义。近年来，尿 *N*-乙酰 -β-*D* 氨基葡萄糖苷酶（NAG）、尿 β_2 微球蛋白（β_2-MG）和尿触珠蛋白（Hpt）等指标对 DN 早期病变可能具有预测价值，但有待进一步研究确认。

目前 DN 的临床诊断仍然存在一定局限性，且很多 DN 患者也合并非糖尿病性肾病。Fiorentino 等[6]也提出糖尿病患者中非糖尿病性肾病的发生率约为 36.9%，DN 合并非糖尿病性肾病的发生率约为 19.7%。DN 的肾小球病理表现主要包括肾小球体积增大、弥漫性基底膜（GBM）增厚、系膜增生、肾小球毛细血管袢出现结节样粉红色玻璃样物质（K-W 结节）、足细胞密度或数量减少及渗出性病变等[7]。临床上 DN 患者接受肾脏活检者较少，一般无需作病理诊断，若已获得肾脏活检标本，建议进行肾小球病理分级，推荐使用 2010 年肾脏病理学会（RPS）根据肾小球病变程度进行的 DN 肾脏病变分期，详见表 1[8]。该分型标准简单易理解，且与疾病的预后相关联，促进了临床与基础研究之间的联系；但这种简单的分型主要基于肾小球的病变，未考虑肾小管、间质、血管等，临床使用有一定局限。

表 1 2010 年糖尿病肾病肾小球病理分型标准

Table 1 DN glomerular pathological classification standard in 2010

分级	描述	标准
Ⅰ	单纯肾小球基底膜增厚	光镜下显示无或轻度特异性改变；电镜提示肾小球基底膜增厚：女性＞395 nm，男性＞430 nm（年龄≥9岁）；病理改变未达Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ级
Ⅱa	轻度系膜基质增宽	＞25%的肾小球有轻度系膜基质增宽；病理改变未达Ⅲ、Ⅳ级
Ⅱb	重度系膜基质增宽	＞25%的肾小球有重度系膜基质增宽；病理改变未达Ⅲ、Ⅳ级
Ⅲ	结节性硬化	一个以上结节性硬化；病理改变未达Ⅳ级
Ⅳ	糖尿病晚期肾小球硬化	总肾小球硬化＞50%，同时存在Ⅰ～Ⅲ级病理改变

2 危险因素

长期高血糖产生的高渗透作用增加了肾小球滤过率，引起肾小球肥大，导致蛋白尿生成；同时也会引起一系列氧化应激反应，促使基底膜破坏、导致肾纤维化等。因此，血糖水平控制欠佳会加快 DN 的发生和进展。Ficociello 等[9]长达 10 年的随访研究发现，当糖尿病患者糖化血红蛋白（HbA1c）＞9.6%、血清胆固醇＞ 223 mg/dl 时，一年内发生大量蛋白尿的概率明显增加。另外，也有研究发现，血糖水平波动也是糖尿病微血管病变的独立危险因素[10]。

血压升高促使 DN 患者尿蛋白排泄量增加，同时高血压本身也会引起肾小球动脉硬化。血压控制良好是延缓肾脏疾病进展的重要环节，过低的血压并不利于患者的预后，血压的控制应个体化，结合患者的年龄、基础血压、各种并发症、耐受力和依从性等多方面因素。Leehey 等[11]一项针对 1 448 例 DN 患者的随访研究显示，相对于长期将血压控制在 140/80 mmHg 以内的 DN 患者，血压长期高于 140/80 mmHg 的 DN 患者预后更差。同时，血脂异常在 DN 的发病机制中也起着重要作用。血脂异常可增加心脑血管事件发生风险，同时 DN 也会进一步加重血脂代谢紊乱。肥胖患者多合并脂代谢异常，肥胖与高血糖、高血压共同作用增加肾小球负荷，引起肾小球高滤过状态从而导致蛋白尿发生，研究表明，肾移植患者中肥胖者出现并发症的概率明显增加，包括移植后肾功能延迟恢复、移植失败、蛋白尿和急性排斥反应等[12]。吸烟可导致胰岛素抵抗，并且可作为一个独立危险因素，增加动脉粥样硬化的风险。Feodoroff 等[13]对 3 613 例糖尿病患者进行为期 12 年的随访研究发现，随着吸烟剂量的增加，也会增加发生蛋白尿和 ESRD 的风险。

3 治疗

3.1 控制血糖、血脂和血压

临床常用的大部分降糖药物如格列美脲、格列齐特、二甲双胍和阿卡波糖等因影响肾功能而治疗受限。对于血糖水平控制欠佳或已进展至 CKD 3、

4 期的患者，建议尽早使用胰岛素控制血糖水平。HbA1c 水平反映患者近 2 ～ 3 个月的血糖控制情况。国外研究表明，平均 HbA1c 水平与大血管事件、微血管事件、死亡风险之间存在着非线性关系；患者体内 HbA1c 水平存在一定的阈值，当 HbA1c 水平 < 6.5% 时，发生大血管事件和死亡的概率很低，但是当患者的 HbA1c 水平超过该阈值，其每增加 1%，大血管事件发生风险和死亡风险均增加 38%，微血管事件风险增加 40%[14]。MacIsaac 等 [15] 也推荐 DN 患者将 HbA1c 水平控制在 6.5% 左右。对于 ESRD 接受透析的患者，血糖控制更需个体化，血液透析患者应注意避免低血糖的发生。关于透析患者的 HbA1c 最佳值尚无统一标准，目前推荐为 7% ～ 8%。

DN 患者多伴有血脂异常，常应用的降脂药物为他汀类和贝特类药物。他汀类药物通过竞争性抑制胆固醇合成所需的还原酶从而抑制胆固醇在肝脏的合成，临床常用的药物有阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀等。贝特类药物通过激活类固醇激素受体调节相关基因的表达，同时促进肝脏摄取脂肪酸，抑制甘油三酯的合成，临床常用药物为非诺贝特。如果无他汀类药物禁忌证，对于合并心血管疾病的 DN 患者都应使用他汀类调脂药，他汀类药物可降低 CKD 患者患动脉粥样硬化性心血管疾病的风险。同时，血脂异常患者也应该优化生活方式，比如减少脂肪的摄入、增加体育锻炼、戒烟、限酒等。

糖尿病患者常合并高血压，血压的升高增加了患者各种大血管、微血管并发症及视网膜病变的风险。关于 DN 患者血压控制具体目标有很多不同的说法。KDIGO 指南推荐 DN 患者将血压控制在 130/80 mmHg 以下 [16]。也有研究认为，与控制血压在 140/90 mmHg 以下的患者相比，将血压控制在 130/80 mmHg 以下更有益的证据目前尚不足，还需大量的系统研究分析 [17]。因此临床上降压方案的制定需强调个体化，综合考虑患者的获益与发生低血压风险、各种降压药物相关不良反应等因素。推荐肾素 - 血管紧张素系统（RAS）阻断剂作为 DN 的一线常用降压药物，可有效控制血压，并在降低尿蛋白含量方面具有重要作用，尚不推荐血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）药物合用，两者合用并不能延缓疾病进程，易发生不良反应。

3.2 新型治疗药物

2 型糖尿病肾病患者由于肾小球内皮细胞损伤，易发生蛋白多糖复合物代谢紊乱、毛细血管通透性增加等病理表现，舒洛地特（sulodexide）可明显改善 2 型糖尿病肾病患者的血管内皮功能，降低尿蛋白含量 [18]。口服抗纤维化药物吡非尼酮的 DN 动物模型试验提示，其有改善作用，但尚不能明确其对 DN 患者是否有治疗作用。Sharma 等 [19] 将 77 例 DN 患者随机分为安慰剂组、吡非尼酮 1 200 mg/d 组及 2 400 mg/d 组，经为期 1 年的治疗后评价显示，吡非尼酮 1 200 mg/d 组患者肾小球滤过率预估值（eGFR）升高，安慰剂组患者 eGFR 降低，吡非尼酮 2 400 mg/d 组中途患者退出比例较高因而无法评估疗效。

肾素抑制剂阿利吉仑（aliskiren）对 DN 小鼠肾脏有保护作用，同时可增强缬沙坦减少蛋白尿作用 [20]。选择性内皮素 A 受体拮抗剂阿曲生坦（atrasentan）可降低 DN 患者的尿蛋白水平，对肾功能具有保护作用。一项纳入 211 例 2 型糖尿病肾病患者的研究中，患者随机分为阿曲生坦 0.75 mg/d、1.25 mg/d 治疗组和安慰剂组，以血肌酐倍增、进展至 ESRD 和因心脏衰竭住院治疗为终点，建立风险预测模型，结果与安慰剂组相比，阿曲生坦 0.75 mg/d 和 1.25 mg/d 治疗组，预测风险分别降低 23% 和 30%[21]。

白介素 -17（IL-17）与 DN 发病之间的关系越来越受到重视。Mohamed 等 [22] 研究显示，已进展至 ESRD 的 DN 患者，血浆中和尿液中 IL-17A 水平降低，且动物试验也发现，IL-17A 基因缺失的 1 型糖尿病小鼠易合并肾病，1 型糖尿病和 2 型糖尿病小鼠模型试验提示，低剂量 IL-17A 对 DN 的预防、治疗

甚至是逆转都有一定作用。虽然近年来国外多项研究都发现了 IL-17A 和 DN 关系，但是具体机制仍不清楚；由于目前该方面的研究仍不充分，相关研究结果也存在争议。蛋白激酶 C（PKC）与糖尿病微血管和大血管并发症有关，部分研究显示，动物模型中，蛋白激酶 C 抑制剂有利于延缓 DN 的进展，但通过降低蛋白激酶 C 活性治疗 DN 的临床疗效仍不确定。

3.3 肾脏替代治疗和低蛋白饮食

肾脏替代治疗包括肾脏移植、血液透析（HD）和腹膜透析（PD）。相对于透析治疗，肾移植具有更好的预后和生活质量。关于接受 HD 和 PD 患者存活率的比较，目前尚无统一定论。两种透析方式各具有优势，而且 DN 患者的预后受年龄、生活条件、基础疾病、残余肾功能和透析质量等多种因素的影响。对于替代治疗方式的选择，需要综合患者的身体状况、基础疾病、经济条件、主观意愿、医疗条件等多方面因素。比如，对于一些手脚较灵活、视力和自理能力较好或血流动力学不稳定、不能耐受容量变化、易出现透析性低血压的患者以及严重血管病变不能建立血管通路的患者，推荐选择 PD。

低蛋白饮食能减轻尿毒症症状，对肾脏有一定保护作用。Kitada 等 [23] 也提出低蛋白饮食能改善 DN 患者肾功能及肾脏组织损伤，尤其是肾间质损伤。但是低蛋白饮食也存在营养不良的风险，受患者依从性影响，循环性、间歇性的低蛋白饮食如一周内 3 d 正常饮食，4 d 低蛋白饮食，可有效降低营养不良的风险和提高患者依从性。

4 结语

很多 DN 患者对疾病不够重视，不接受正规治疗以及血糖、血压和血脂水平未良好控制等；在出现严重的并发症时才就诊，这时候疾病已经进展至 ESRD 且需要行肾脏替代治疗。透析治疗降低 DN 患者的生活质量，肾移植治疗需要昂贵的医疗费用，并且后续的抗免疫治疗及治疗带来的并发症都会影响患者的健康和生活。因此，DN 预防的意义更胜于治疗，临床应重视对患者的管理和宣教，只有提高患者的意识让患者主动参与才能最大程度地延缓疾病的进展。另外，目前多种新型治疗药物仍有待进一步开发，或因为疗效、安全性或价格等多种原因未能常规应用于临床，希望未来有更多大规模临床研究能推动治疗 DN 新型药物的发展，为 DN 患者带来福音。

参考文献：

[1] Liu ZH. Nephrology in China[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(9): 523-528.

[2] 胡寒, 沈龙海. 自噬对糖尿病肾病的作用及相关药物研究[J]. 世界临床药物, 2017, 38(8): 559-563.

[3] Andrassy KM. Comments on "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease" [J]. Kidney Int (Supplements), 2013, 84(3): 622-623.

[4] Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, *et al*. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. Ann Afr Med, 2017, 16(3): 101-106.

[5] Kundi H, Kiziltunc E, Ates I, *et al*. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. Endocr Res, 2017, 42(1): 36-41.

[6] Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, *et al*. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(1): 97-110.

[7] Espinel E, Agraz I, Ibernon M, *et al*. Renal biopsy in type 2 diabetic patients.[J]. J Clin Med, 2015, 4(5): 998-1009.

[8] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, *et al*. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 556-563.

[9] Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, *et al*. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 461-469.

[10] Škrha J, Šoupal J, Škrha J Jr, *et al*. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016, 17(1): 103-110.

[11] Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, *et al*. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the veterans affairs nephropathy in diabetes trial.[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 10(12): 2159-2169.

[12] Kwan JM, Hajjiri Z, Metwally A, *et al*. Effect of the obesity epidemic on kidney transplantation: obesity is independent of diabetes as a risk factor for adverse renal transplant outcomes[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165712.

[13] Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, *et al*. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2016, 53(4): 525-533.

[14] Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, *et al*. Association of HbA1c, levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 636-643.

[15] MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease[J]. World J Diabetes, 2017, 8(5): 172-186.

[16] Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: time is approaching[J]. World J Nephrol, 2016, 5(3): 258-273.

[17] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, *et al*. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc, 2015, 313(6): 603-615.

[18] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, *et al*. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2010, 53(12): 2646-2655.

[19] Sharma K, Ix JH, Mathew AV, *et al*. Pirfenidone for diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1144-1151.

[20] Dong YF, Liu L, Lai ZF, *et al*. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice[J]. J Hypertens, 2010, 28(7): 1554-1165.

[21] Schievink B, De ZD, Smink PA, *et al*. Prediction of the effect of atrasentan on renal and heart failure outcomes based on short-term changes in multiple risk markers[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(7): 758-768.

[22] Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, *et al*. Low-dose IL-17 therapy prevents and reverses diabetic nephropathy, metabolic syndrome, and associated organ fibrosis.[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(3): 745-765.

[23] Kitada M, Ogura Y, Suzuki T, *et al*. A very-low-protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction by suppression of the mTORC1 pathway in Wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetologia, 2016, 59(6): 1307-1317.

（责任编辑：雷　玲）

本刊“医药专论”专题预告

生殖内分泌系统是女性生长、发育、生殖和衰老的重要调节系统，不同类型女性生殖内分泌疾病均出现女性生殖内分泌功能的抑制或损害。由上海交通大学附属第六人民医院妇产科**马莉**教授组织的**不同年龄段女性生殖内分泌相关疾病诊治**专题为临床相关疾病的诊治提供参考。早发性卵巢功能不全（POI）是育龄期女性出现的以月经紊乱伴体内高促性腺激素和低雌激素水平为特征的一种疾病，激素补充是 POI 的主要治疗方法，而中医治疗具有很大的发展潜力，同时新兴的辅助生殖技术、卵巢冷冻移植技术为有生育要求的 POI 患者提供了新的治疗途径，**早发性卵巢功能不全的临床治疗**一文系统总结了 POI 的临床治疗新进展。多囊卵巢综合征是育龄期女性最常见的生殖内分泌紊乱性疾病，临床表现主要为月经紊乱、雄激素过多和不孕等，**多囊卵巢综合征的治疗进展**一文简要综述各种临床症状及其治疗进展。药物和手术治疗可一定程度改善高龄女性卵巢、子宫内环境，辅助生殖技术也有助于增加高龄女性妊娠机会，**高龄女性生育功能变化及诊治进展**一文参考高龄女性生殖内分泌变化特征，深入探讨改善高龄女性生育功能的治疗方法。围绝经期女性易出现焦虑和抑郁等情绪障碍症状，此与体内雌激素水平变化有关，**围绝经女性情绪障碍的研究进展**一文回顾围绝经期女性情绪障碍的流行病学特征与影响因素，并简要综述治疗进展。

敬请关注由上海交通大学附属第六人民医院妇产科**马莉**教授组稿的**不同年龄段女性生殖内分泌相关疾病诊治**专题。