

严格随访干预对早期糖尿病肾病转归的影响及相关因素分析

杨磊 张萍

【摘要】 目的 探讨严格随访干预对早期糖尿病肾病(DN)转归的影响,并分析影响早期 DN 进展的相关因素。**方法** 选取大连医科大学附属第二医院内分泌科住院首次确诊早期 DN 的 2 型糖尿病患者 87 例为研究对象。出院后开始随访干预,患者自愿选择,如能接受坚持每 3 个月门诊或住院随访者归为严格随访组,不能接受者归为非严格随访组。观察严格随访对血糖、血压、血脂及 DN 转归的影响。将合并糖尿病视网膜病变(DR)患者分为严格随访组和非严格随访组,观察严格随访对合并 DR 患者糖尿病病情控制及 DN 转归的影响。随访 4 年后根据 DN 的进展情况进行分组:尿白蛋白/肌酐比值(ACR)升高至大于 300 mg/g 为 DN 进展组,转为正常水平或继续维持在 DN Ⅲ期为 DN 非进展组。分析影响早期 DN 进展的相关因素。**结果** 随访 4 年后,严格随访组 ACR 无明显变化($P>0.05$),非严格随访组 ACR 水平明显升高($t=-2.97, P<0.05$)。严格与非严格随访组相比,血糖、血压、血脂达标率高, DN 进展比例低,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。DN 合并 DR 亚组中严格随访组 DN 进展比例低(7.1% vs. 47.8%, $P<0.05$)。Logistic 回归分析显示收缩压是 2 型糖尿病早期 DN 进展的独立危险因素(优势比 = 1.027, 95% CI: 1.002 ~ 1.052, $P<0.05$)。**结论** 严格随访干预有助于延缓早期 DN 的进展,尤其是 DN 合并 DR 的患者。2 型糖尿病早期 DN 进展的独立危险因素为收缩压。

【关键词】 2 型糖尿病;早期糖尿病肾病;严格随访

Effects of strict follow-up intervention on outcome of early diabetic nephropathy and related factor analysis Yang Lei*, Zhang Ping. *Department of Endocrinology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China

Corresponding author: Zhang Ping, Email: zping717@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of strict follow-up intervention on outcome of early diabetic nephropathy (DN) and analyze the related factors affecting the progression of early DN. **Methods** A total of 87 patients with type 2 diabetes mellitus which were admitted in the Department of Endocrinology, the Second Hospital affiliated to Dalian Medical University and for the first time diagnosed as early DN were selected. The follow-up intervention was started after discharge. Patients who can stick to follow up every 3 months either in outpatient clinic or in hospital were included in strict follow-up group, whereas other patients were included in non-strict follow-up group. The effect of strict follow-up on blood glucose, blood pressure, blood lipid and the outcome of DN were investigated. Patients with diabetic retinopathy (DR) were divided into strict follow-up group and non-strict follow-up group. The effect of strict follow-up on the control of diabetes mellitus and DN outcome in patients with DR were observed. After four years of follow-up, patients were grouped according to status of DN: DN progression group with albumin to creatinine ratio (ACR) increased to more than 300 mg/g and non-progression group with a normal or non-increased ACR. Related factors of early DN progression were analyzed. **Results** After four years of follow-up, ACR was not changed in strict follow-up group ($P>0.05$), but was significantly increased in non-strict follow-up group ($t=-2.97, P<0.05$). The compliance rates of blood glucose, blood pressure and blood lipids in strict follow-up group were all higher than those in non-strict follow-up group, and the ratio of DN progression in strict follow-up group was lower than that in non-strict follow-up group, but the differences were not statis-

tically different (all $P > 0.05$). In DN combined DR subgroups, the ratio of DN progress in strict follow-up group was significantly lower than that in non-strict follow-up group (7.1% vs 47.8%, $P < 0.05$). Systolic blood pressure was an independent risk factor in the progression of early DN in Logistic regression analysis (odd ratio = 1.027, 95% CI: 1.002 - 1.052, $P < 0.05$). **Conclusions** Strict follow-up intervention is beneficial in delaying the progression of early DN, especially in patients combined with DR. Systolic blood pressure is an independent risk factor in the progression of early DN.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Early diabetic nephropathy; Strict follow-up

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:378-383)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,累及率达20%~40%,在欧洲国家是导致终末期肾脏疾病需要血液透析患者中最常见的病因^[1]。早期DN是指DNⅢ期,即微量白蛋白尿期,大量研究表明早期DN具有可逆性,通过强化控制血糖、血压、血脂可延缓其发生与发展。严格随访干预是通过对出院患者加强糖尿病教育及患者的自身管理,及时指导其用药及自我监测,培养良好的遵医行为,强化对血糖、血压、血脂控制的一种多因素综合干预的随访模式。目前国内针对DN的严格随访干预研究较少。本研究探讨了严格随访干预对早期DN危险因素控制及转归的影响,并分析影响其进展的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2008至2010年大连医科大学附属第二医院内分泌科首次确诊早期DN的2型糖尿病(T2DM)患者共102例。入选标准:所有入选患者均符合1999年世界卫生组织关于T2DM的诊断标准^[2]。DN分期参照2010年《中国T2DM防治指南》,以患者休息时晨尿的尿白蛋白/肌酐比值(ACR)作为评价指标,糖尿病患者3个月内尿液检查2次的ACR在30~300 mg/g且排除尿路感染确诊为微量白蛋白尿并且为首次确诊者^[3]。年龄大于18岁,糖尿病病程大于1年。排除肿瘤、血液系统疾病、结缔组织病;甲状腺功能异常、肝功能异常,急性心、脑血管疾病及其他应激状态;其他可导致蛋白尿及终末期肾病的患者;使用肾毒性药物史者;妊娠期和哺乳期妇女。所有患者均对所要进行的诊治项目及随访观察项目有充分了解,并知情同意。本研究获得了大连医科大学附属第二医院的医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般信息采集及人体计量学指标测量 首次入院时采集研究对象的一般信息:性别、年龄、糖尿病病程、糖尿病家族史、高血压病史、药物应用及吸烟、饮酒等嗜好等。测量身高、体重、腰围、臀围、

血压。计算体重指数、腰臀比。行神经传导速度测定检查糖尿病周围神经病变。所有入选者由固定眼科医生散瞳后眼底镜检查或眼底荧光造影检查眼底,诊断是否有糖尿病视网膜病变(DR)。

1.2.2 标本留取及生化指标的测定 所有入选者初诊及末次随诊时,过夜禁食8~10 h,次晨抽取肘静脉血,即送检。测定HbA1c、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、血肌酐、血尿酸、空腹C肽。根据肾脏病饮食改良公式,计算估计的肾小球滤过率[eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] = $186 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl}) - 1.154 \times (\text{年龄})(\text{岁}) - 0.203 \times (0.742 \text{ 女性})$ 。

ACR的测定方法:取清晨第一次尿,中段尿检测尿白蛋白、尿肌酐, $\text{ACR}(\text{mg/g}) = \text{尿白蛋白}(\text{mg/L}) \times 8.840 / \text{尿肌酐}(\mu\text{mol/L})$ 。ACR中的尿白蛋白采用免疫比浊法,尿肌酐采用酶法测定。

1.2.3 DN的治疗和随访干预的方法

1.2.3.1 DN的治疗 所有入选者住院后均接受统一糖尿病教育,制定低盐优质低蛋白饮食[每日蛋白摄入量控制在0.8~1.0 g/(kg·体重),限制食盐摄入在6 g/d以内]。根据患者血糖及胰岛功能情况,给予口服药物或胰岛素控制血糖,监测患者一日7次血糖以调整药量。高血压患者首选血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ACEI/ARB),单药控制不理想者加用钙离子拮抗剂,根据血压变化调整药量。伴高脂血症者给予口服他汀类降脂药物,并同时给予口服阿司匹林抗血小板聚集,静脉点滴前列地尔、胰激肽原酶肠溶片240 U,一日3次口服辅助改善微循环。

1.2.3.2 随访干预及分组 在入选患者接受首次住院治疗后开始随访干预。患者自愿选择,如能接受坚持每3个月门诊或住院随访者归为严格随访组,不能接受者归为非严格随访组。非严格随访组60例,医生可根据患者自身条件及病情采取门诊或住院随访,但至少每年随访1次,进行常规治疗,不

采取特殊干预措施。严格随访组 42 例,由营养师进行低盐、优质低蛋白的饮食指导,糖尿病教育医生或护士每月 1 次 DN 的危险因素及防治措施教育。每周 3~5 次轻、中度的运动锻炼,戒烟、限酒(男性每日饮酒量不超过 20 g,女性减半)。每 3 个月随访 1 次,监测血压、体重指数、空腹血糖、HbA1c、ACR、血脂、肝功能,半年评估 1 次肾功能,每年行眼底造影 1 次,由一名眼科医师评估眼底情况。入选者 4 年后复查所有指标。严格随访组以 2010 年《中国 T2DM 防治指南》的达标要求及时根据随访时血糖、血压、血脂、肝肾功能及 ACR 控制情况调整治疗方案,并对患者执行干预的实施情况进行督查^[3]。本研究同时将 DN 合并 DR 患者根据随访情况分为严格随访组和非严格随访组,观察严格随访对合并 DR 患者糖尿病病情控制及 DN 转归的影响。

1.2.4 转归 随访 4 年后观察所有入选者的临床转归情况,包括血糖、血压、血脂达标的比例以及 DN 进展的比例。根据 DN 的进展情况进行分组:ACR 升高至大于 300 mg/g 为 DN 进展组,转为正常水平或继续维持在 DN III 期为 DN 非进展组。

1.2.5 统计学处理 应用统计学软件 SPSS13.0 进行数据统计学分析。对数据进行正态性及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态且方差齐的计量资料两组间比较采用 *t* 检验。对于不符合正态分布的计量资料将其转换为自然对数后再进行分析。计数资料用率表示,率的比较采用卡方检验,对于样本量小于 40 的应用 Fisher 确切概率法检验。相关因素分析采用 Logistic 多元回归模型分析。 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 完成随访满 4 年的共 87 例,严格随访组 35 例,非严格随访组 52 例。其中男性 36

例,女性 51 例,平均年龄 (63.17 ± 11.46) 岁,平均病程 (13.39 ± 7.13) 年。失访 15 例,失访率为 14.7%。随访 4 年后 DN 非进展组 63 例(转至正常无白蛋白尿者 15 例,占 17.2%;维持 DN III 期者 48 例,占 55.2%),DN 进展组 24 例(发展至 IV 期者 22 例,占 25.3%,进展至 V 期者 2 例,占 2.3%)。

2.2 不同随访组基线及随访前、后临床资料比较 两组入选者的性别比例、年龄、糖尿病病程、DR 发生率、糖尿病周围神经病变发生率、合并高血压病百分率、吸烟史、家族史差别无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

两组随访前、后临床指标的比较:随访前,与非严格随访组相比,严格随访组空腹血糖、ACR 较低($t = 2.87, 2.72, P < 0.05$),随访后,与非严格随访组相比,严格随访组 ACR 较低($t = 2.125, P < 0.05$)。严格随访组空腹 C 肽、eGFR 水平较随访前下降($t = 5.19, 2.40, P < 0.05$),尿酸水平较随访前升高($t = -4.26, P < 0.05$),体重指数、血糖、血压、血脂、ACR 随访前、后无明显变化($P > 0.05$);非严格随访组舒张压、空腹 C 肽、总胆固醇、LDL-C、HDL-C 水平较随访前下降($t = 3.77, 7.02, 2.52, 2.56, 2.46, P < 0.05$),体重指数、尿酸、ACR 较随访前升高($t = -2.51, -2.50, -2.97, P < 0.05$),见表 2。

严格随访组与非严格随访组相比,随访前 ACEI/ARB、钙通道阻滞剂、他汀类降脂药、胰岛素、阿司匹林的应用情况无明显差异;随访后严格随访组他汀类降脂药应用比例升高($\chi^2 = 4.63, P < 0.05$),非严格随访组钙通道阻滞剂及他汀类降脂药应用比例升高($\chi^2 = 4.74, 4.89, P < 0.05$),见表 3。

2.3 不同随访组患者糖尿病病情控制及 DN 转归情况 随访后两组 DN 转归情况:严格随访组转至正常者占 20%,维持 DN III 期者占 62.9%,进展至 DN IV

表 1 两个随访组基线时临床资料比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	糖尿病视网膜病变[n(%)]
严格随访组	35	14/21	63.06 ± 11.85	12.20 ± 6.87	14(40.0)
非严格随访组	52	22/30	59.71 ± 10.77	10.50 ± 6.69	23(44.2)
t/χ^2 值		0.046	-1.365	-1.150	0.153
<i>P</i> 值		0.830	0.176	0.253	0.695
组别	例数	糖尿病周围神经病变[n(%)]	高血压[n(%)]	吸烟史[n(%)]	糖尿病家族史[n(%)]
严格随访组	35	29(82.9)	27(77.1)	6(17.1)	15(42.9)
非严格随访组	52	39(75.0)	39(75.0)	10(19.2)	26(50.0)
χ^2 值		0.757	0.052	0.061	0.428
<i>P</i> 值		0.384	0.819	0.805	0.513

期者占14.3%,进展至DNⅤ期者占2.9%。非严格随访组转至正常者占15.4%,维持DNⅢ期者占50%,进展至DNⅣ期者占32.7%,进展至DNⅤ期者占1.9%。严格随访组较非严格随访组患者血糖、血压、血脂达标比例高,DN进展比例低($P>0.05$),见表4。

2.4 DN合并DR患者在不同随访组糖尿病病情控制及DN转归情况 将DN合并DR患者按不同随访组分为严格随访组和非严格随访组,比较两组基线临床资料。结果发现,两组患者的性别比例、周围

神经病变发生率、合并高血压病百分率、吸烟史、家族史、体重指数、腰臀比、ACEI或ARB的使用情况、他汀类药物使用情况差别无统计学意义(P 均 >0.05),但严格随访组比非严格随访组年龄高[(63.14 \pm 8.87)岁 *vs.* (56.78 \pm 8.61)岁]、糖尿病病程长[(17.07 \pm 6.08)年 *vs.* (11.00 \pm 5.81)年, $P<0.05$]。随访4年后两组DN转归情况:严格随访组转至正常者占14.3%,维持DNⅢ期者占78.6%,进展至DNⅣ期者占0%,进展至DNⅤ期者占7.1%。非严格随访组转至正常者占8.7%,维持

表2 两个随访组随访前、后临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	体重指数(kg/m ²)	腰臀比	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HbA1c(%)
随访前	严格随访组	35	27.36 ± 3.89	0.95 ± 0.07	145.29 ± 21.93	82.74 ± 13.90	8.64 ± 1.73
	非严格随访组	52	26.07 ± 3.29	0.95 ± 0.06	145.71 ± 19.62	86.96 ± 10.44	9.38 ± 1.95
随访后	严格随访组	35	27.89 ± 3.50	0.95 ± 0.06	150.94 ± 20.74	79.91 ± 11.34	8.87 ± 1.56
	非严格随访组	52	27.50 ± 3.00 ^b	0.95 ± 0.07	149.77 ± 20.03	80.77 ± 11.73 ^b	9.01 ± 1.85
时间	组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	空腹C肽(μg/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
随访前	严格随访组	35	9.10 ± 2.75	1.00 ± 0.67	5.17 ± 0.99	1.88 ± 1.02	3.14 ± 0.84
	非严格随访组	52	11.13 ± 3.49 ^a	0.98 ± 0.54	5.56 ± 0.98	2.13 ± 1.38	3.46 ± 0.89
随访后	严格随访组	35	10.18 ± 3.19	0.29 ± 0.71 ^b	4.95 ± 1.20	1.99 ± 1.18	2.88 ± 0.87
	非严格随访组	52	10.82 ± 3.26	0.33 ± 0.65 ^b	5.11 ± 0.89 ^b	1.98 ± 0.94	3.03 ± 0.81 ^b
时间	组别	例数	HDL-C(mmol/L)	血尿酸(mmol/L)	eGFR[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	ACR(mg/g)	
随访前	严格随访组	35	1.17 ± 0.29	281.3 ± 77.43	97.03 ± 30.54	4.11 ± 0.62	
	非严格随访组	52	1.20 ± 0.30	281.3 ± 77.88	102.6 ± 32.41	4.51 ± 0.71 ^a	
随访后	严格随访组	35	1.12 ± 0.29	336.48 ± 91.86 ^b	87.0 ± 29.94 ^b	4.40 ± 1.55	
	非严格随访组	52	1.08 ± 0.25 ^b	312.08 ± 81.19 ^b	95.02 ± 33.72	5.13 ± 1.59 ^{ab}	

注:LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;eGFR:估计的肾小球滤过率;ACR:尿蛋白/肌酐比值;经自然对数转换后数据,与严格随访组相比,^a $P<0.05$;与随访前相比,^b $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

表3 两个随访组随访前、后药物应用情况比较[n(%)]

时间	组别	例数	ACEI/ARB治疗	钙通道阻滞剂治疗	他汀类降脂药治疗	胰岛素治疗	阿司匹林治疗
随访前	严格随访组	35	22(62.9)	19(54.3)	25(71.4)	29(82.9)	25(71.4)
	非严格随访组	52	28(53.8)	24(46.2)	33(63.5)	39(75.0)	33(63.5)
随访后	严格随访组	35	25(71.4)	17(48.6)	32(91.4) ^a	28(80.0)	25(71.4)
	非严格随访组	52	36(69.2)	35(67.3) ^a	43(82.7) ^a	39(75.0)	31(59.6)

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;与随访前相比,^a $P<0.05$

表4 两个随访组糖尿病病情控制及DN转归情况[n(%)]

组别	例数	空腹血糖达标	HbA1c达标	收缩压达标	舒张压达标	LDL-C达标	DN进展
严格随访组	35	7(20.0)	5(14.3)	6(17.1)	16(45.7)	12(34.3)	6(17.1)
非严格随访组	52	8(15.4)	7(13.5)	4(7.7)	21(40.4)	13(25.0)	18(34.6)
χ^2 值		0.312	0	1.025	0.243	0.881	3.197
P 值		0.576	1	0.311	0.622	0.348	0.074

注:LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;DN:糖尿病肾病

DNⅢ期者占43.5%,进展至DNⅣ期者占47.8%,进展至DNⅤ期者占0%。严格随访组与非严格随访组相比舒张压达标率高,DN进展比例低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

2.5 T2DM早期DN进展相关因素分析 随访后,与DN非进展组相比,DN进展组DR发生率高(66.7% vs. 42.9%, $\chi^2 = 3.941$, $P < 0.05$)、收缩压水平高[(157.95 ± 25.16) mmHg vs. (147.30 ± 17.31) mmHg, $t = -2.250$, $P < 0.05$]、eGFR水平低[(80.08 ± 33.22) ml/(min · 1.73 m²) vs. (96.26 ± 31.08) ml/(min · 1.73 m²), $t = 2.130$, $P < 0.05$]、提示收缩压、DR的存在可能为DN进展的危险因素,性别比例、年龄、糖尿病病程、吸烟史、家族史、体重指数、腰臀比、HbA1c、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、尿酸及药物应用情况两组相比无差异。

2.6 T2DM患者合并早期DN进展影响因素的回归分析 以DN是否进展为应变量,以随访4年后的年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、舒张压、HbA1c、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果表明,收缩压是T2DM早期DN进展的独立危险因素(优势比 = 1.027, 95% CI: 1.002 ~ 1.052, $P < 0.05$)。

3 讨论

近年来伴随糖尿病发病率的升高,DN的发病率也在逐年增加,DN的防治成为我国重要的公共卫生问题。但我国现有的糖尿病患者对糖尿病及DN的认识远远不够,糖尿病及其并发症的干预和控制状况让人担忧。新近的糖尿病流行病学调查中1421例T2DM患者,肾脏疾病总体患病率为41.31%,空腹血糖达标率57.71%,HbA1c达标率33.99%,血压达标率14.22%,血脂达标率2.46%^[4]。因此对DN患者进行严格的随访干预,延缓其进展刻不容缓。本研究以ACR作为DN分

期的评估指标,4年成功随访87例T2DM住院首诊DN患者。

研究显示,严格随访干预有助于早期DN患者的血糖、血压、血脂控制。无论是2010年《中国T2DM防治指南》还是2014年美国糖尿病协会的糖尿病防治指南,DN的治疗均包括生活方式的改变、控制血糖、血压、纠正血脂紊乱等的综合治疗^[3,5]。根据2010年中华医学会糖尿病学分会推荐的控制达标要求,本研究中严格随访组空腹血糖、HbA1c、收缩压、舒张压、LDL-C达标率均好于非严格随访组。DN合并DR亚组中舒张压达标率严格随访组高于非严格随访组(71.4% vs. 34.8%, $P < 0.05$)。分析原因为通过加强院外随访管理,强化糖尿病教育及生活方式的改变,帮助患者长期管理日常行为,同时医生及时调整治疗方案,并督导患者遵医嘱用药,从而提高了血糖、血脂、血压的达标率,增强患者治疗信心,提高生活质量。

近年来许多大型的临床试验如1型糖尿病控制与并发症研究、英国前瞻性糖尿病研究、心肾保护研究等均证实严格血糖、血压、血脂控制可以防止微量白蛋白尿的发生或延缓其进展。在Steno-2早期研究中针对心血管疾病的危险因素,对T2DM合并微量白蛋白尿的患者进行强化综合干预,平均随访7.8年,结果与传统治疗相比,强化综合干预组糖化血红蛋白、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、尿蛋白排泄率均明显好于传统治疗组。强化治疗可使心血管和DN、DR、自主神经病变等微血管事件降低50%,明显好于单因素控制的效果^[6]。最近Steno-2研究的后续研究结果表明,与传统的治疗相比,强化综合干预组每年肾小球滤过率下降速度减慢[4.4 ml/(min · 1.73 m²) vs. 5.2 ml/(min · 1.73 m²)],死亡风险减少42%,经调整年龄后为50% ($P < 0.001$)^[7]。本研究中严格随访组ACR在4年中无明显

表5 两个随访组糖尿病病情控制、药物应用及DN转归情况比较

组别	例数	空腹血糖达标 [n(%)]	HbA1c 达标 [n(%)]	收缩压达标 [n(%)]	舒张压达标 [n(%)]	LDL-C 达标 [n(%)]	ACEI/ARB 治疗 [n(%)]
严格随访组	14	2(14.3)	2(14.3)	3(21.4)	10(71.4)	5(35.7)	7(50.0)
非严格随访组	23	4(17.4)	3(13.0)	1(4.3)	8(34.8) ^a	2(8.7)	15(65.2)
<i>P</i> 值		1	1	0.142	0.045	0.080	0.493
组别	例数	钙通道阻滞剂治疗 [n(%)]	他汀类降脂药治疗 [n(%)]	胰岛素治疗 [n(%)]	阿司匹林治疗 [n(%)]	DN 进展 [n(%)]	
严格随访组	14	8(57.1)	11(78.6)	13(92.9)	11(78.6)	1(7.1)	
非严格随访组	23	11(47.8)	16(69.6)	19(82.6)	12(52.2)	11(47.8) ^a	
<i>P</i> 值		0.737	0.710	0.630	0.166	0.013	

注:LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;DN:糖尿病肾病;与严格随访组相比,

^a $P < 0.05$

变化,而非严格随访组 4 年后较基线水平明显升高;严格随访组中 DN 进展比例明显低于非严格随访组,尤其在 DN 合并 DR 的亚组中,差异有统计学意义。提示对早期 DN 患者实施严格随访干预有助于控制早期 DN 的进展,尤其是 DN 合并 DR 的患者,更应进行严格随访干预,收益更大。此外,研究结果发现非严格随访组基线尿蛋白水平高于严格随访组,故非严格随访组微量白蛋白尿进展与基线尿蛋白水平高亦有关,与相关报道一致^[8]。

近年来许多国内、外学者对 DN 的转归和进展的危险因素进行了研究,普遍认为是糖尿病病程、高血糖、高血压、高血脂、吸烟史、遗传背景等多因素综合作用的结果。本研究结果显示,收缩压与 T2DM 早期 DN 的进展独立相关(优势比 = 1.027, 95% CI: 1.002 ~ 1.052)。

大多糖尿病患者往往同时患有高血压^[5]。高血压既是 DN 的临床表现,也是其主要危险因素。高血压与 DN 互为因果形成恶性循环。高血压致糖尿病肾损害的机制是通过肾血流动力学的影响,导致蛋白尿的漏出、系膜细胞基质增多,肾小球基底膜增厚和足细胞损伤^[9]。严格控制血压有利于延缓肾脏疾病进展,英国前瞻性糖尿病研究表明,将收缩压从 154 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 降至 144 mmHg,可以使白蛋白尿的发生率下降 30%^[6]。科素亚肾脏保护研究发现基线收缩压在 140 ~ 159 mmHg 比基线收缩压小于 130 mmHg 者终末期肾病或死亡的风险增加 38%。在多因素模型中,调整了 ACR、血清肌酐、血白蛋白、血红蛋白和 HbA1c 后,基线收缩压每升高 10 mmHg,终末期肾病或死亡的风险增加 6.7%,而舒张压每升高 10 mmHg,终末期肾病或死亡的风险降低 10.9%^[10]。糖尿病和心血管疾病行动研究表明收缩压的变异和收缩压的最高值是 T2DM 微血管并发症和大血管并发症的独立危险因素^[11]。本研究结果同样显示:DN 进展组患者的收缩压水平显著高于 DN 非进展组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,收缩压与 T2DM 患者早期 DN 的进展独立相关。故平稳降压可以减少 DN 的发生和发展。大量循证医学表明,ACEI 和 ARB 延缓肾脏疾病的进展、减少糖尿病患者发生终末期肾病的风险。故 2014 年美国糖尿病协会糖尿病防治指南和 2010 年《中国 T2DM 防治指南》推荐糖尿

病患者降压药物首选 ACEI 或 ARB。联合用药推荐以 ACEI 或 ARB 为基础的降压药物,同时推荐血压正常的早期 DN 患者接受 ACEI 或 ARB 治疗^[3,5]。

总之, DN 的发生与发展是多种危险因素共同作用的结果,而早期 DN 具有可逆性。本研究发现每 3 个月 1 次的以多因素综合达标控制为目标的长期严格随访干预有助于 T2DM 早期 DN 患者血糖、血压、血脂的控制,并可以延缓早期 DN 的进展,尤其是 DN 合并 DR 的患者收益更大。因此对早期 DN 患者进行严格随访干预是一个切实可行且行之有效的管理模式。

参 考 文 献

- [1] Hakim FA, Pflueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease[J]. *Medi Sci Monit*, 2010, 16(2): RA37-RA48.
- [2] Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part, 1999.
- [3] 中国 2 型糖尿病防治指南. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S36.
- [4] 许嵘, 钟一红, 陈波, 等. 上海市郊区 2 型糖尿病患者肾脏疾病及其危险因素研究[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(1): 18-23.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80.
- [6] Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *New Engl Med*, 2003, 348(5): 383-393.
- [7] Andr sd ttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1660-1667.
- [8] Amin R, Widmer B, Prevost AT, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7646): 697-701.
- [9] 廖钰, 夏宁. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(22): 3453-3455.
- [10] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(13): 1555-1565.
- [11] Hata J, Arima H, Rothwell PM, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus The ADVANCE trial[J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1325-1334.

(收稿日期: 2015-02-03)