

· 指南与共识 ·

中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)

中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组

通信作者:薛耀明,南方医科大学南方医院内分泌代谢科,广州 510515, Email: yaomingxue@126.com;朱大龙,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008, Email: zhudalong@nju.edu.cn

本指南由《中华糖尿病杂志》和《国际内分泌代谢杂志》于 2021 年 8 月同步发表

【摘要】 近年来,国内外糖尿病肾脏病(DKD)的研究取得了许多重要进展,获得了更多循证医学证据。中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组组织全国内分泌及肾脏病领域相关专家编写了该指南,旨在传递最新及重要进展,进一步规范 DKD 的管理。指南内容涵盖 DKD 的定义、筛查、诊断、分期、评估及防治。突出早期筛查,强调规范化综合管理的重要性,注重新型抗高血糖药物在 DKD 治疗中的作用;强调“诊断-分期-评估-防治”的一体化诊疗模式,并制定诊疗流程图,突出临床实用性。指南将有助于临床医师对 DKD 患者进行规范化管理,并致力于改善 DKD 患者的预后。

【关键词】 糖尿病肾脏病;筛查;诊断;治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08064

Clinical guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in China (2021 edition)

Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Society

Corresponding author: Xue Yaoming, Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: yaomingxue@126.com; Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08064

中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组先后于 2014 年及 2019 年制定了《糖尿病肾脏病防治专家共识》及《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》,对规范我国糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)的临床诊治发挥了重要作用。近年来,国内外 DKD 的研究取得了诸多重要进展,为了更好地贯彻《全国慢性病防治工作规划》的基本原则,进一步规范 DKD 的管理,中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组特组织全国内分泌及肾脏病领域相关专家多次讨论并编写了《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》。本指南充分纳入了近两年国际最新循证医学证据及中国证据,重点对 DKD 的早期筛查、诊断、预后评估和治疗进行介绍;DKD 治疗部分较既往指南有较大的更新,注重新型抗高血糖药物在 DKD 治疗中的作用;同时制定了诊疗流程图,有助于临床决策;为各部分内容列出了要点提示,标注了证据级别,便于理解和掌握。

证据级别参照世界卫生组织制定的“推荐分级的评价、制定与评估”证据质量分级和推荐系统^[1],证据级别水平定义表述如下。证据级别 A:证据基于多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或 Meta 分析;证据级别 B:证据基于单项临床 RCT 或多项非随机对照研究;证据级别 C:证据基于非随机对照研究或专家共识意见;证据级别 D:证据基于病例观察、个案报道。

《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》的发布旨在帮助临床医师对 DKD 患者进行规范化管理,早期防治 DKD,改善 DKD 患者的预后。随着临床研究的深入和相应证据的增加,后续还将对指南进行更新。

概述**一、流行病学**

2015 至 2017 年对全国 31 个省市的流行病学

要点提示:

DKD 是指由糖尿病所致的慢性肾脏病,主要表现为尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$ 和 (或) 估算的肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 且持续超过 3 个月。

调查结果显示,我国 18 岁及以上成人糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患病率为 11.2%^[2]。随着 DM 患病率的不断上升,由 DM 引起的终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的患病人数显著增加。全球 ESRD 患者中合并 DM 的比例已从 2000 年的 19.0% 增至 2015 年的 29.7%, 其中新发 ESRD 中由 DM 引起的比例由 2000 年的 22.1% 升至 2015 年的 31.3%, 而在 ESRD 合并 DM 的患者中, ESRD 的年发病人数由 2000 年的 375.8/百万人升至 2015 年的 1 016/百万人^[3]。目前尚缺乏我国 DM 人群 ESRD 患病率及发病率的流行病学调查资料。国外报道,有 20% ~ 40% 的 DM 患者合并 DKD^[4-5]。一项荟萃分析显示,我国 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的 DKD 患病率为 21.8%^[6]。

二、定义

2007 年美国肾脏病基金会 (National Kidney Foundation, NKF) 制定了肾脏病预后质量倡议 (kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI), 简称 NKF/KDOQI, 提出为了便于患者、医疗服务提供者和卫生政策制定者之间沟通与交流, 同时与慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 分型匹配, 建议用 DKD 代替传统专业术语糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN), 同时保留糖尿病肾小球病变 (diabetic glomerulopathy, DG) 这一术语作为病理证实的糖尿病肾脏病变^[7]。2014 年美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 与 NKF 达成共识^[8], 并在 2015 年 ADA 糖尿病防治指南中正式使用 DKD 的概念^[9], 本指南建议 DKD 的中文名称为“糖尿病肾脏病”。

DKD 是指由 DM 所致的慢性肾脏病, 主要包括尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$ 和 (或) 估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 且持续超过 3 个

月^[10]。DKD 是由慢性高血糖所致的肾损害, 病变可累及全肾 (包括肾小球、肾小管、肾间质及肾血管等), 临床上以持续性白蛋白尿和 (或) eGFR 进行性下降为主要特征, 可进展为 ESRD。近年发现肾小管异常在 DKD 早期即可出现^[11], 并成为目前重要的治疗靶点。值得注意的是, DM 患者也可发生其他原因引起的肾损害, 即非糖尿病性肾脏病 (nondiabetic kidney disease, NDKD)。因此, 当 DM 患者发生肾损害时应注意病因鉴别, 对于非典型病例必要时应进行肾活检, 避免漏诊和误诊。

DKD 的筛查**要点提示:**

推荐病程 5 年以上的 1 型糖尿病 (T1DM) 患者及 T2DM 患者在确诊时就应进行 UACR 检测和 eGFR 评估以早期发现 DKD, 以后每年应至少筛查 1 次。(B)

一、筛查的人群与时机

推荐病程 5 年以上的 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者及 T2DM 患者在确诊时就应进行 UACR 检测和 eGFR 评估以早期发现 DKD, 以后每年应至少筛查 1 次。

通常 T1DM 患者在诊断 5 年后可能出现尿蛋白水平升高, 若无特殊干预, 持续微量白蛋白尿患者中的大多数 (约 80%) 会在未来 10 ~ 15 年以 UACR 每年增长 10% ~ 20% 的速度进展至大量白蛋白尿 (24 h 尿白蛋白 $\geq 300 \text{ mg}$), 一旦进入大量白蛋白尿期, 若无特殊干预, 将有约半数患者在 10 年内进展至 ESRD, 而在 20 年内进展至 ESRD 的可达 75% 以上^[12]。但在新诊断的 T1DM 患者中, 尿白蛋白短暂升高与急性代谢紊乱相关, 可通过控制血糖来改善^[7]。

T2DM 患者的发病时间难以确定, 其中 7.2% 在诊断 DM 时已有尿白蛋白升高^[13]。若无特殊干预, T2DM 伴微量白蛋白尿的患者中 20% ~ 40% 将出现大量白蛋白尿, 但此后 20 年仅有不到 20% 的患者进展至 ESRD^[12]。我国早发 (40 岁之前诊断) T2DM 患者罹患肾病的风险显著高于晚发 T2DM^[14]。定期筛查有助于早期发现及诊断, 以延缓 DKD 进展。成本-效益分析显示, 在新诊断的 T2DM 患者中进行 DKD 筛查可节省医疗费用^[15]。

二、筛查指标

1. 尿白蛋白:推荐采用随机尿测定UACR反映尿白蛋白排泄情况。随机尿UACR < 30 mg/g 为正常(A1期); ≥ 30 mg/g 为尿白蛋白排泄增加,通常将30~299 mg/g称为微量白蛋白尿(A2期), ≥ 300 mg/g为大量白蛋白尿(A3期)。我国部分地区采用mg/mmol作为UACR的单位,相应的标准为A1期UACR < 3 mg/mmol,A2期UACR为3~29 mg/mmol,A3期UACR ≥ 30 mg/mmol。

尿白蛋白排泄受多种生理或病理因素影响,如24 h内运动、感染、发热、慢性心力衰竭、血糖过高、经期或血压过高、酮症酸中毒等均可造成假阳性结果。由于UACR存在超过20%的变异^[16],需要在3~6个月内重复检测,排除上述因素后,3次检测中至少2次异常才认为尿白蛋白排泄增加。24 h尿白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate, UAER)与UACR对DKD的诊断价值相当,但UAER操作繁琐,可在UACR变异较大时选用。UAER < 30 mg/24 h (< 20 μ g/min)为正常(A1期);30~299 mg/24 h (20~199 μ g/min)为微量白蛋白尿(A2期), ≥ 300 mg/24 h (≥ 200 μ g/min)为大量白蛋白尿(A3期)。

UACR升高与eGFR下降、心血管事件及死亡风险增加密切相关^[17-18]。尽管既往研究认为微量白蛋白尿对预测DKD转归可能存在局限性^[19],但近来发表的一项对28个队列纳入693 816例样本(其中DM占80%)的Meta分析显示,UACR改变与随访中ESRD的发生风险呈持续相关^[20]。因此,目前仍应重视UACR的筛查与监测。

2. eGFR:推荐 ≥ 18 岁成人采用酶法检测血肌酐的CKD流行病学合作研究(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式(参考<http://www.nkdep.nih.gov>)计算eGFR^[21-22]。使用该公式计算的eGFR < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹时,可称为eGFR下降。该公式仅用于血肌酐水平稳定的患者,对于妊娠、急性肾功能衰竭、截肢、截瘫、严重肥胖或营养不良等肌肉量减少或肌肉消耗性疾病以及特殊饮食(如严格素食)等情况不适用。eGFR下降与心血管疾病、死亡风险增加密切相关^[18,23]。

目前常用的计算eGFR的公式包括CKD-EPI公式和肾脏病饮食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)公式(附录1),近年来建议在CKD患者中使用基于血肌酐及胱抑素C的CKD-

EPI肌酐-胱抑素C公式(CKD-EPIscr_cys-c)(附录1)^[24-25],在中国DM人群中也观察到其具有更好的准确性^[25-26]。

3. 其他指标:肾小管损害标志物与DKD预后密切相关^[27]。结合实际条件,可测定肾小管损害标志物,如胱抑素C、 β_2 微球蛋白、 α_1 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子1等^[28],注意排除影响因素,依据2~3次结果判定。采用彩色多普勒超声评估肾内血流动力学变化情况,同时排除尿路梗阻、肾动脉狭窄等其他疾病。

DKD的诊断、分期及预后评估

要点提示:

1. DKD 通常是根据 UACR 升高和(或)eGFR 下降、同时排除其他原因引起的 CKD 而做出的临床诊断。
2. 确诊 DKD 后应立即进行 eGFR 分期及尿白蛋白分级。(C)
3. 当 DKD 患者 eGFR < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 时,应进行 CKD 并发症评估。(B)
4. 确诊 DKD 后应进行心血管病、ESRD 和死亡风险评估。(A)
5. DM 合并肾损害的病因难以鉴别时,可行肾穿刺病理检查。(C)

一、DKD 的诊断

(一)诊断标准

目前 DKD 通常是根据持续存在的白蛋白尿和(或)eGFR下降、同时排除其他原因引起的CKD而做出的临床诊断。在明确DM作为肾损害的病因并排除其他原因引起CKD的情况下,至少具备下列一项者可诊断为DKD。

1. 排除干扰因素的情况下,在3~6个月内的3次检测中至少2次UACR ≥ 30 mg/g或UAER ≥ 30 mg/24 h(≥ 20 μ g/min)。

2. eGFR < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹持续3个月以上。

3. 肾活检符合DKD的病理改变。

(二)在临床诊断DKD时需要注意的问题

1. 明确DM与CKD之间的因果关系:应综合考

考虑 DM 病程、血糖控制情况、肾功能下降程度与速度以及是否合并其他微血管并发症等。典型的 DKD 临床表现包括:病程较长的 DM、合并视网膜病变、出现白蛋白尿而无血尿,以及 eGFR 逐渐下降等^[16]。

2. 正常白蛋白尿糖尿病肾脏病(normoalbuminuric diabetic kidney disease, NADKD):部分 DKD 患者尽管 eGFR 下降,但仍表现为正常白蛋白尿,临床上称之为 NADKD。NADKD 在 T1DM 合并 DKD 的患者中占 20% ~ 60%^[29-30],在 T2DM 合并肾损害的患者中占 10% ~ 60%^[31-34]。对于 NADKD 的危险因素尚无定论,我国的一项研究显示,T2DM 患者中 NADKD 的患病率为 25.47%,在老龄、女性及血糖控制良好的人群中更常见,血压及血脂控制不良可增加此类肾病的发生^[34]。研究表明,这部分患者的心血管病(cardiovascular disease, CVD)、ESRD 及死亡风险均高于一般 DM 患者^[35],因此,临床上不应忽视对 NADKD 患者的早期筛查、诊断和治疗。

3. 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR):DR 是诊断 DKD 的重要依据之一,合并增殖期 DR 对于 DKD 的诊断更具特异性,但二者并非完全一致的关系,尤其是在 T2DM 患者中。研究发现,DR 进展与肾脏病理改变及 ESRD 进展程度相关^[36]。T1DM 合并 DKD 的患者常常合并 DR,而 DR 并非诊断 T2DM 患者 DKD 的必备条件。荟萃研究显示,DR 预测 T2DM 患者合并 DKD 的灵敏度为 0.65,特异度为 0.75;而增殖期 DR 预测的灵敏度和特异度分别为 0.25 和 0.98^[37]。

4. 糖尿病合并 NDKD:我国一项对 505 例 T2DM 合并非典型糖尿病肾损害的患者进行肾活检的研究

显示,59.8% 诊断为 DKD,34.5% 为 NDKD,5.7% 为 DKD 合并 NDKD^[38]。一项对国外多项研究的综合分析表明,在进行肾活检的 T2DM 患者中,NDKD 占 40.6%,DKD 合并 NDKD 占 18.1%,在亚洲最常见的 NDKD 是膜性肾病,占总人数的 24.1%^[39]。由于 DKD 与 NDKD 的治疗可能完全不同,因此,在确诊 DKD 前应明确有无 NDKD 可能。

糖尿病发生肾损害而伴有以下任一情况时,需考虑 NDKD 的可能性,当出现(1)~(4)中的情况时,应当进行肾活检以明确诊断。

- (1) T1DM 病程较短(<10 年)或未合并 DR。
- (2) eGFR 迅速下降。
- (3) 尿白蛋白迅速增加或出现肾病综合征。
- (4) 出现活动性尿沉渣(红细胞、白细胞或细胞管型等)。
- (5) 顽固性高血压。
- (6) 合并其他系统性疾病的症状或体征。
- (7) 给予血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)治疗后 2~3 个月内 eGFR 下降 >30%。
- (8) 肾脏超声发现异常。

二、DKD 的肾脏病理改变

DKD 典型的肾小球病理改变包括肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽及肾小球硬化。足细胞功能异常及凋亡在白蛋白尿的发生、发展中具有重要作用。2010 年美国肾脏病理协会制定了 RPS 分级^[40],适用于 T1DM 和 T2DM 患者。根据肾脏组织光学显微镜、电子显微镜及免疫荧光染色的改变进行评分,将肾小球损伤分为 4 级,具体见表 1。

表 1 2010 年美国肾脏病理学会 DKD 肾小球病理分级标准

分级	描述	标准
I 级	单纯肾小球基底膜增厚	光学显微镜下显示无或轻度特异性改变;电子显微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
II _a 级	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
II _b 级	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 级	结节性硬化(Kimmelstiel-Wilson 病变)	1 个以上结节性硬化(Kimmelstiel-Wilson 病变);病理改变未达 IV 级
IV 级	晚期糖尿病肾小球硬化	总肾小球硬化 >50%,同时存在 I ~ III 级病理改变

注:DKD 为糖尿病肾脏病

糖尿病肾小管功能和结构的一系列改变包括管球反馈及转运机制异常、小管上皮细胞肥大、基底膜增厚、刷状缘减少、上皮-间充质转化及萎缩等^[41]。

肾间质及血管病理改变包括肾间质纤维化、炎症、小动脉玻璃样变性、动脉硬化病变^[40],上述改变与 DKD 肾脏功能恶化的关系密切^[42-43]。

三、DKD 的临床分期

在确诊 DKD 后,应根据 GFR 及尿白蛋白水平进一步判断 CKD 分期,同时评估 DKD 进展风险及明确复查频率^[44](表 2)。建议 DKD 的诊断应包括

病因、GFR 分期和 UACR 分级,例如,某 DKD 患者的 GFR 为 $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、UACR 为 80 mg/g ,诊断为 DKD G3aA2,对应的 DKD 进展风险为高风险,应每年至少随访 2 次。

表 2 按 GFR 和 UACR 分级的 CKD 进展风险及就诊频率

CKD 分期依据: 病因(C) GFR(G) 白蛋白尿(A)				白蛋白尿分级		
				A1	A2	A3
				正常至轻度升高	中度升高	重度升高
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30~299 mg/g 3~29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR 分级 [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	G1	正常	≥90	1 (如有 CKD)	1	2
	G2	轻度下降	60~89	1 (如有 CKD)	1	2
	G3a	轻中度下降	45~59	1	2	3
	G3b	中重度下降	30~44	2	3	3
	G4	重度下降	15~29	3	3	4
	G5	肾衰竭	<15	4	4	4

注:GFR 为肾小球滤过率;UACR 为尿白蛋白/肌酐比值;CKD 为慢性肾脏病;表格中的数字为建议每年复查的次数;背景颜色代表 CKD 进展的风险:绿色为低风险,黄色为中风险,橙色为高风险,红色为极高风险

四、CKD 并发症评估

当 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ (CKD G3~5 期)时更容易出现 CKD 并发症,包括血压升高、容量负荷过重、电解质紊乱、代谢性酸中毒、贫血及代谢性骨病等,并且随肾病进展而逐渐加重^[45]。DKD 患者在每次临床诊疗中均应进行血压和容量负荷评估;CKD G3 期患者应至少每 6~12 个月进行 1 次生化检测,而 CKD G4 期和 G5 期患者应分别至少每 3~5 个月和每 1~3 个月抽血检测 1 次;当临床症状变化或治疗方案调整时,也应进行并发症评估^[16]。

五、DKD 的预后评估

1. 心血管风险评估:DKD 显著增加 DM 患者的 CVD 及其相关死亡风险,并且 CVD 是 DKD 患者致死的主要原因^[46-47]。我国一项对 545 例 DM 患者为期 12 年的随访研究提示,CVD 是 DKD 患者死亡的首要原因(43.6%)^[48]。普通人群、DM 及 DM 合并 CKD 患者的 10 年累积标化 CVD 死亡率分别为 3.4%、6.7% 及 19.6%^[49]。因此,在 DKD 确诊后应尽早进行 CVD 风险评估,并积极开展综合防治。评估内容主要包括心血管病史、家族史、吸烟、超重或肥胖、高血压、血脂异常、尿白蛋白水平、eGFR 等,具体评估方法可参考《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[50]推荐的中国缺血性心血管疾病风险评估模型^[51]和 Framingham 风险评估模型。

尿白蛋白排泄增加和 eGFR 下降是 CVD 发生、

发展的独立危险因素^[52-55],并且 DKD 患者常合并其他 CVD 危险因素(如贫血、电解质紊乱等)^[56]。研究表明,尿白蛋白水平降低 50% 可分别降低心血管事件风险及心力衰竭风险 18% 和 27%^[52]。多数研究表明,NADKD 患者的 CVD 及死亡风险较非糖尿病人群及肾功能正常的糖尿病患者升高,但显著低于尿白蛋白阳性且肾功能下降的 DKD 患者^[35,57-59],也有研究表明,在 CKD G3 期患者中尿白蛋白阴性的 CVD 风险高于尿白蛋白阳性的患者^[60]。值得注意的是,若 NADKD 患者既往有 CVD 病史则会显著增加其 CVD、ESRD 和死亡风险^[57]。来自我国的一项对 239 832 例患者为期 10 年的研究提示,校正风险因素后 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的 T2DM 患者合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的比值比(odds ratio, OR)在男性为 1.41,女性为 1.52;其中合并冠心病的 OR 值在男性为 1.72,女性为 1.99^[23]。

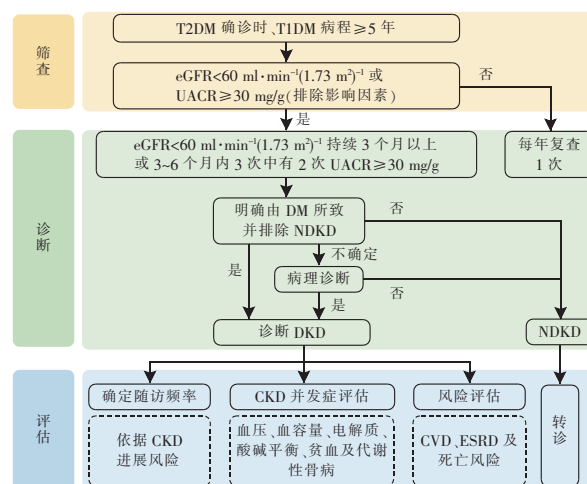
2. ESRD 风险评估:DKD 是 ESRD 的主要原因,美国有 30%~50% 的 ESRD 由 DM 引起^[61]。1999 年北京血液透析患者中 DKD 为病因者占 9%,2011 年这一数字上升到 35.1%^[62]。荟萃研究显示,DM 人群中 ESRD 的发病率为每年 132/10 万~167/10 万,而 DKD 所导致的 ESRD 发病率为每年 38.4/10 万~804/10 万^[63]。我国香港地区的研究显示,DM 人群的 ESRD 发病率为每年 8.69 (7.78~

9.60)/1 000^[64], 而中国台湾地区 T2DM 患者的 ESRD 发病率为每年 6.26/1 000^[65], 尿白蛋白不仅是 DKD 进展的重要预测指标, 其本身还是直接导致肾损伤的重要因素, 可通过促进炎症反应、氧化应激及免疫相关途径导致肾损害^[66-67]。研究发现, 若 2 年内 UACR 降低 30% 可使 ESRD 发生风险降低 22%; 而对于基线 UACR 在 300 mg/g 以上的个体, 则可使 10 年内发生 ESRD 的绝对风险降低 1% 以上^[20]。

eGFR 水平下降也是 ESRD 重要的独立危险因素, 改善全球肾脏病预后组织推荐把 eGFR 每年下降 $> 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 作为肾病快速进展的指标^[68-70]。研究表明, T2DM 患者 eGFR 下降的独立危险因素包括年龄、肌酐、DR、高血压及下肢动脉粥样硬化病变等^[71]。荟萃分析显示, eGFR 下降幅度越大, 发生 ESRD 和死亡的风险越高, 并认为 eGFR 轻度降低 (2 年 eGFR 降低 30%) 比血肌酐倍增更常见, 与 ESRD 和死亡风险具有更强而持续的相关性, 可作为评估 CKD 进展相关研究的替代终点^[72]。其他影响 ESRD 的危险因素包括男性、早发糖尿病^[73]、收缩压升高、吸烟^[74] 和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 升高^[65] 等。因此, 对 DKD 患者应定期监测 UACR 和 eGFR 自基线时的变化以评估 ESRD 风险, 并尽早调整相应的治疗方案。

3. 死亡风险评估: DKD 患者的全因死亡风险随肾病进展而明显升高。一项针对全球 195 个国家和地区的流行病学研究显示, 2007 至 2017 年, T1DM 和 T2DM 患者的 CKD 相关死亡风险分别增加了 23.2% 和 40.5%^[75]。我国 Kadoorie 生物样本库协作组的研究提示, DM 患者 CKD 死亡风险是非 DM 患者的 13.1 倍^[46]。研究表明, 合并白蛋白尿及肾功能下降的 DKD 患者全因死亡风险是 DM 患者的 2.08 倍, 而 NADKD 患者及尿白蛋白阳性但肾功能正常的 DKD 患者死亡风险分别为 DM 患者的 1.58 倍及 1.45 倍^[59]。研究表明, DKD 患者尿白蛋白水平升高、eGFR 下降、合并 CVD 病史、年龄大、体重增加、贫血及低血糖等均会增加其死亡风险^[35, 47, 57, 76-79]。目前尚无公认的 DKD 患者死亡风险评估模型, 但有研究提示 Charlson 伴随疾病指数^[80] 可用于评估 DKD 患者的死亡风险^[81]。

DKD 筛查、诊断、评估流程图见图 1。



注: DKD 为糖尿病肾病; T2DM 为 2 型糖尿病; T1DM 为 1 型糖尿病; eGFR 为估算的肾小球滤过率; UACR 为尿白蛋白/肌酐比值; DM 为糖尿病; NDKD 为非糖尿病性肾脏病; CKD 为慢性肾脏病; CVD 为心血管病; ESRD 为终末期肾病

图 1 DKD 筛查、诊断、评估流程图

DKD 的防治

DKD 的防治应强调早期筛查、早期诊断、早期治疗, 一体化综合管理。对于尚未发生 DKD 的患者应特别注意危险因素的管理。常见的危险因素包括: 高血糖、高血压、血脂代谢异常、超重或肥胖等^[82]。来自我国的一项研究显示, 通过将 DKD 的危险因素构建风险模型可有效预测 DKD 高危人群^[83]。多项研究表明, 通过危险因素干预可预防 DKD 的发生^[84-87], 对于已确诊 DKD 的患者, 更应强调危险因素的干预, 从而延缓 DKD 进展。

一、一般治疗

要点提示:

1. 推荐对于尚未进行透析治疗的 DKD 患者蛋白质的摄入量为 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 透析患者可适当增加至 $1.0 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。(B)
2. DKD 患者每日的钠摄入量应低于 2.3 g (约相当于 6.0 g 氯化钠的钠含量)。(B)

(一) 营养

1. 总热量: 《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》推荐 DM 患者每天能量摄入按 25 ~ 30 kcal/kg 计算, 可根据体重、活动量、年龄、性别、应激情况再行调整。对于肥胖患者应相应减少热量摄入^[50]。临床研究显示, 适量限制能量摄入和运

动可改善超重或肥胖的中晚期 CKD 患者代谢相关指标^[88]。目前尚缺乏关于能量摄入管理对 DKD 长期获益的研究,但应适当控制碳水化合物和蛋白质食物的供能比,避免增加 CKD 的风险^[89]。本指南推荐 DKD 患者每天总能量摄入为 25 ~ 30 kcal/kg,其中碳水化合物供能占 50% ~ 65%,蛋白质供能占 15% ~ 20%。

2. 蛋白质摄入:对于未进行透析治疗的 DKD 患者,推荐的蛋白质摄入量为 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;而透析患者常存在营养不良,可适当增加蛋白质摄入量至 $1.0 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[90]。低蛋白饮食是延缓 DKD 进展的重要手段,蛋白质摄入过多($>1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可增加肾功能下降的风险^[8],而蛋白质摄入过低($<0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)并不能延缓 DKD 进展及降低死亡风险^[91]。

3. 钠、钾摄入:DKD 患者每日的钠摄入量应低于 2.3 g(约相当于 6.0 g 氯化钠的钠含量)。高钠饮食可增加高血压、ESRD、CVD 及死亡风险^[92-93],限制钠摄入可增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)阻断剂对肾脏的保护作用^[92,94-95]。值得注意的是,钠摄入量过低也会增加 T1DM^[93]和 T2DM^[96]患者的死亡风险。高钾血症及低钾血症均会诱发心血管事件。对于合并高钾血症的 DKD 患者,应严格限制含钾饮食,并采取适当的治疗措施;同时定期监测血电解质变化,及时调整治疗方案。

(二)生活方式

1. 戒烟:戒烟或减少吸烟是预防和延缓 DKD 的重要手段。研究表明,吸烟是 DM 患者尿白蛋白进展和肾功能下降的独立危险因素^[97],并增加 CKD 患者的 CVD 风险^[98]。随着吸烟量的增加,UACR 水平和 DKD 患病率均显著增加^[99]。

2. 运动:DKD 患者应进行每周至少 150 min(例如每周 5 次、每次 30 min)的与心肺功能相匹配的运动。由于 DKD 患者常合并高龄及多个并发症,因此应制定个体化的运动处方。适量规律运动有助于 DM 患者的血糖、血压控制,改善心、肾以及认知功能^[100-101],而适当强度的运动可延缓 DKD 进展,同时减少 DKD 患者的心血管病及死亡风险^[88,102]。DKD 患者可进行的有氧运动包括健步走、乒乓球、

太极拳、羽毛球、骑车和游泳等。

(三)体重控制及减重手术

超重和肥胖可增加 T2DM 患者的 CVD 和肾脏病风险,有效的体重管理是 DKD 治疗的重要辅助手段。目前超重或肥胖 DKD 患者的体重管理措施包括生活方式干预、药物治疗及代谢手术等。Look AHEAD 研究表明,超重或肥胖 T2DM 患者采用强化生活方式干预 8 年,平均每年体重减轻 8.6%,能显著降低其 CKD 风险 31%^[103]。近年多项研究表明,代谢手术能显著降低肥胖 T2DM 患者的新发 CKD 风险、肾病进展风险及心血管风险等^[104-106]。

二、血糖控制目标

要点提示:

推荐 HbA1c 联合自我血糖监测(SMBG)和持续葡萄糖监测(CGM)作为 DKD 患者血糖控制状况的评估方式(C),并制定个体化控制目标(A)。

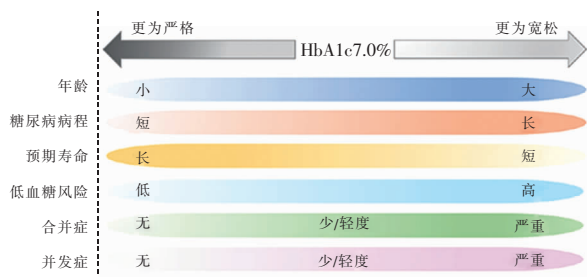
(一)血糖控制的评估指标

HbA1c 联合自我血糖监测(self monitoring of blood glucose, SMBG)和持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)是临床上评估 DKD 患者血糖控制情况的重要方式,如果 HbA1c 已达标,但 SMBG 和 CGM 的结果显示血糖波动很大或提示低血糖,仍需调整治疗方案。长期以来临床上采用 HbA1c 评估血糖,但 DKD 特别是 CKD G4 ~ 5 期及透析的患者,多种因素(如贫血、输血、炎症、代谢性酸中毒等)均可影响 HbA1c 结果的真实性,而 SMBG 和 CGM 均可提供较为全面的血糖信息^[107],且受 CKD 相关因素的影响较小。研究发现,在 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的 DKD 患者中,与 CGM 相比,HbA1c、果糖胺及糖化血清白蛋白的结果均偏低,且后两者的偏差更大^[108]。因此,目前仍推荐将 HbA1c 作为 DKD 患者长期血糖控制情况的评估方式,当考虑 HbA1c 不准确或患者的低血糖风险较高时,可选用 SMBG 或 CGM 评估^[109]。葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)是指 24 h 中由 SMBG 或 CGM 记录的血糖在目标范围(3.9 ~ 10.0 mmol/L)的时间或占比,可更好地反映血糖波

动情况^[109]。

(二) 血糖控制的目标

早期强化降糖可延缓 T1DM 和 T2DM 患者的尿蛋白增加及肾功能下降^[84,86-87,110-113], 然而 ACCORD 研究中强化降糖可增加 T2DM 合并 CKD 患者的低血糖事件、CVD 及死亡风险^[114]。HbA1c < 6% 或 > 9% 均会增加 CVD 及死亡风险^[115-117], 而强化降糖的肾脏保护作用需要较长时间(2 ~ 10 年)才能出现^[112,118-119]。因此, 在制定 DKD 患者的血糖控制目标时, 应根据年龄、糖尿病病程、预期寿命、合并症、并发症、低血糖风险等, 制定个体化控制目标(图 2)。



注:DKD 为糖尿病肾脏病;HbA1c 为糖化血红蛋白

图 2 DKD 患者 HbA1c 的个体化控制目标

近年来,研究表明 TIR 与 DKD 的发生、发展显著相关,TIR 每降低 10%,微量白蛋白尿发生或进展风险增加 40%^[120]。应根据患者自身情况确定 TIR 控制目标,DKD 患者 TIR 目标一般应 > 50%,葡萄糖低于目标范围时间应 < 1%。

三、降糖药物的选择

要点提示:

1. 使用口服降糖药物的 T2DM 患者应根据 eGFR 调整降糖药物的剂量。(A)
2. 确诊 DKD 的 T2DM 患者,无论血糖是否达标,若 $eGFR \geq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 均推荐使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 以延缓 DKD 进展。(A)
3. 对于无法使用 SGLT2i 或使用后血糖仍不达标的 T2DM 患者,推荐使用具有延缓 DKD 进展证据的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA)。(A)

(一) 一般原则

T2DM 合并 DKD 的患者在选择降糖药物时,应

优先考虑具有肾脏获益证据的药物,同时应充分考虑患者的心、肾功能情况,并根据 eGFR 调整药物剂量(附录 2);尽量避免使用低血糖风险较高的药物;还应考虑其他并发症、体重、经济状况及患者偏好等因素。目前仍推荐二甲双胍作为 T2DM 合并 DKD [$eGFR \geq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] 患者的一线降糖药物。近年来一些大型临床研究均证实, SGLT2i^[121-126] 和 GLP-1RA^[127-130] 具有心血管及肾脏保护作用。因此,推荐 T2DM 合并 DKD 的患者只要没有禁忌证均应给予 SGLT2i;若存在禁忌证则推荐使用具有肾脏获益证据的 GLP-1RA^[16,131]。对于 T1DM 及 T2DM 合并 CKD G4 ~ 5 期的患者宜采用胰岛素治疗,后者也可使用不经肾脏排泄的口服降糖药物。

(二) 降糖药物的选择

1. 具有肾脏获益证据的降糖药物:

(1) SGLT2i: SGLT2i 通过抑制近端肾小管对葡萄糖的重吸收、促进尿糖排泄而降低血糖。目前我国上市的 SGLT2i 包括达格列净、恩格列净和卡格列净等。近年来多项研究表明, SGLT2i 具有独立于降糖之外的肾脏保护作用,能显著降低肾脏复合终点风险。

在以肾脏事件为主要终点的研究中, DAPA-CKD 研究纳入了 4 304 例 CKD 患者 [$eGFR 25 \sim 75 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $UACR \geq 200 \text{ mg/g}$, 使用 ACEI 或 ARB 的患者占 97%], 与安慰剂相比, 达格列净能显著降低肾脏复合硬终点 (eGFR 较基线降低 $\geq 50\%$ 、ESRD、因肾脏或心血管病死亡) 风险 39%, $UACR > 1 000 \text{ mg/g}$ 患者中降低 UACR 达 38%, $UACR \leq 1 000 \text{ mg/g}$ 患者中降低 UACR 达 46%^[126]。CREDENCE 研究纳入 4 401 例合并 CKD 的成年 T2DM 患者 [$eGFR 30 \sim 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $UACR 300 \sim 5 000 \text{ mg/g}$, 规律使用 ACEI 或 ARB] 研究结果显示, 与安慰剂组相比, 卡格列净组的肾脏复合终点 (血清肌酐倍增、ESRD、因肾脏或心血管病死亡) 风险下降 30%^[124]。最近的一项荟萃研究表明, SGLT2i 可使 T2DM 患者的肾脏复合终点风险下降 33%, 即使在 CKD 3b 期患者中也可获益^[132]。在一项真实世界研究中, SGLT2i 可使肾脏复合终点 (eGFR 较基线降低 $\geq 50\%$ 、ESRD) 风险下降 51%^[133]。

在以心血管事件为主要终点的随机双盲安慰剂

对照研究中, DECLARE-TIMI 58 研究表明, 达格列净可使肾脏复合终点[eGFR 下降 $\geq 40\%$ 至 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、ESRD 或因肾脏病死亡]风险下降 47%, 显著改善尿白蛋白转归^[125]。EMPA-REG 研究显示, 恩格列净能显著降低肾脏复合终点(进展至大量白蛋白尿、血清肌酐倍增、起始肾脏替代治疗或因肾脏病死亡)风险 39%^[121-122], 其中降低进展为大量白蛋白尿的风险 38%。CANVAS 研究中, 卡格列净治疗组的白蛋白尿分级逆转概率增加 70%, 肾脏复合终点(血清肌酐倍增、ESRD 或因肾脏病死亡)风险下降 47%^[123-124]。尽管 SGLT2i 的降糖作用随肾功能下降而减弱, 通常在 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时不建议使用, $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时停止使用, 但 DAPA-CKD 研究中达格列净组和安慰剂组 $\text{eGFR} 25 \sim 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者分别占 59.1% 和 58.1%, 在亚组分析中 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的肾脏终点风险也显著降低了 37%^[126]。

SGLT2i 的不良反应主要包括泌尿生殖系统感染及血容量降低相关的不良反应。此外, 对于酮症酸中毒高风险患者应尽量避免使用此类药物^[134]。目前尚缺乏在肾移植患者中使用 SGLT2i 的有效性 & 安全性研究, 由于使用免疫抑制剂可能增加感染风险, 暂不推荐在这部分患者中使用^[90]。

(2) GLP-1RA: GLP-1RA 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌, 同时具有延缓胃排空、抑制食欲和降低体重的作用。在以心血管事件为主要终点的研究中证实, GLP-1RA 除了具有明确的心血管获益外, 还有额外的肾脏获益。

LEADER 研究显示, 与安慰剂相比, 利拉鲁肽能显著降低肾脏复合终点(新发持续大量蛋白尿、血清肌酐倍增、连续性肾脏替代治疗或肾脏疾病导致死亡)风险 22%, 降低新发大量白蛋白尿风险 26%^[127]。SUSTAIN 6 研究显示, 司美格鲁肽组的肾脏复合终点[新发持续大量蛋白尿、血清肌酐倍增和 MDRD 肌酐清除率 $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、连续性肾脏替代治疗或肾脏疾病导致死亡]风险较安慰剂组显著降低 36%, 这主要得益于持续大量白蛋白尿的显著减少^[128]。REWIND 研究显示, 与安慰剂组相比, 度拉糖肽治疗能使肾脏复合终点(新发大量蛋白尿、 eGFR 下降 30%、肾脏替代治疗)风险显著降低 15%, 持续性 eGFR 降低 $\geq 40\%$ 的风险降低

30%, 持续性 eGFR 降低 $\geq 50\%$ 的风险降低 44%, UACR 降低 18%^[130]。

AWARD-7 研究纳入了 577 例合并中、重度 CKD [平均基线 eGFR 为 $38 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] 的 T2DM 患者, 在 1 年多的研究期限内, 甘精胰岛素组的 eGFR 下降了 $3.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 而度拉糖肽组能维持 eGFR 无显著下降^[129]。国内一项多中心 RCT 对 T2DM 合并大量白蛋白尿的患者进行为期 24 周的干预随访, 发现与赖脯胰岛素联合甘精胰岛素治疗组相比, 艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗组的 UAER 和 UACR 分别降低了 29.7% 和 28.4%^[135]。近期一项荟萃研究显示, GLP-1RA 可使肾脏复合终点下降 17%^[136]。

一项大型荟萃研究表明, SGLT2i 和 GLP-1RA 均可降低 DM 患者 CVD、ESRD 及全因死亡风险^[137]。与 SGLT2i 相比, GLP-1RA 可在 eGFR 更低的患者中使用。艾塞那肽和利司那肽可在 $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中使用, 而利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽可在 $\text{eGFR} \geq 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中使用, 且无需调整剂量。胃肠道反应是 GLP-1RA 的常见不良反应, 应从小剂量起始, 逐渐加量。合并甲状腺髓样癌、多发性内分泌腺瘤病 2 型及急性胰腺炎病史的患者禁用 GLP-1RA。

2. 其他降糖药物:

(1) 二甲双胍: 二甲双胍是 T2DM 首选降糖药物, 主要以原形通过肾小管经尿液排出, 本身对肾脏没有损伤。UKPDS 研究证实二甲双胍治疗可使 DM 患者 10 年间全因死亡风险降低 27%^[138], 近年来有研究表明, 二甲双胍还可降低 DKD 患者的全因死亡及肾脏复合终点(ESRD 或死亡)风险^[139-140]。但 DKD 患者在服用二甲双胍期间应注意监测 eGFR , 并根据 eGFR 及时调整二甲双胍的用量。当 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时需减量使用(如 CKD G3a 期 500 mg/d、CKD G3b 期 1 000 mg/d); $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时禁忌使用二甲双胍^[141]。

全身麻醉和碘对比剂会影响二甲双胍经肾脏排泄, 因此 CKD G3a 期及以下患者在使用对比剂及全身麻醉前需暂停二甲双胍, 完成后 48 h 复查肾功能无恶化再启用^[142]。此外, 当患者出现严重感染、组织缺氧(如心力衰竭、呼吸衰竭、休克、近期发生的心肌梗死)、急慢性代谢性酸中毒、急性肾损伤

(acute kidney injury, AKI) 等时应禁用二甲双胍。

(2) 二肽基肽酶 IV 抑制剂 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP-4i): 目前国内上市的 DPP-4i 包括西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀及阿格列汀。以心血管为主要终点的 CARMELINA^[143]、TECOS^[144] 和 SAVOR-TIMI 53^[145] 研究均显示 DPP-4i 能显著降低尿白蛋白。

利格列汀主要通过肝肠系统清除, CKD 患者使用时无需调整剂量。西格列汀主要通过肾脏清除, 而维格列汀、沙格列汀部分通过肾脏清除, 当 $eGFR \geq 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时无需调整剂量。西格列汀在 $eGFR 30 \sim 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时须剂量减半 (50 mg/d), $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时减为常规量的 1/4 (25 mg/d)。维格列汀在 $eGFR < 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中剂量减半 (50 mg/d); 沙格列汀在 $eGFR < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中剂量减半 (2.5 mg/d)。阿格列汀部分通过肾脏清除, 在 $eGFR 30 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时剂量减半 (12.5 mg/d), $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时剂量减为常规量的 1/4 (6.25 mg/d)。

(3) 胰岛素促分泌剂: 胰岛素促分泌剂包括磺脲类 (如格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮等) 和格列奈类 (如瑞格列奈、那格列奈等)。大部分磺脲类药物经肝脏代谢后通过肾脏排出。由于磺脲类药物促进胰岛素分泌而增加低血糖风险, 应加强血糖监测, 并尽量使用半衰期较短的制剂。格列喹酮主要经胆道排出, 仅 5% 经肾脏排出, 且半衰期较短, 适用于 $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者。其余磺脲类药物一般在 CKD G1 ~ 2 期时无需调整剂量, 在 CKD G3 期须减量、CKD G4 ~ 5 期时禁用。瑞格列奈及其代谢产物主要通过胆汁排泄, 仅有很少部分 (约 8%) 以代谢产物自尿排出, 以往认为在 CKD 患者中无需调整其用量, 但药代动力学研究显示其总血浆清除率在严重肾功能损伤的患者中略降低, 这些患者增加剂量时应谨慎。那格列奈在轻中度及非透析的重度肾功能损害 T2DM 患者中的生物利用度和半衰期与健康受试者无显著差异, 因此, 在非透析 CKD 患者中无需减量, 但在血液透析患者中的药物浓度峰值降低, 可能需要调整剂量^[146]。

(4) α -糖苷酶抑制剂: 国内上市的 α -糖苷酶抑

制剂主要包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。这类药物在肠道发挥作用, 仅很少量 (1% ~ 2%) 吸收入血, 一般对轻中度肾功能受损患者无影响, 但随着肾功能减低而血药浓度增加。因此, 当 $eGFR < 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时禁用阿卡波糖和米格列醇, $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时慎用伏格列波糖。

(5) 噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD): TZD 类主要包括罗格列酮和吡格列酮, 大部分以原形或代谢产物通过胆道排泄, 经肾脏的清除可忽略。在轻至重度肾损害或血液透析患者中, TZD 药代动力学参数与肾功能正常者无显著临床差异, 因此, 在肾损害时无需调整剂量。但由于 TZD 有增加水钠潴留的风险, 因此对于纽约心脏学会心功能分级 II 级以上的患者禁用。近期一项荟萃研究表明, 吡格列酮可降低既往有心血管病史患者的主要心血管不良事件风险 20%, 并降低尿白蛋白 18.5%, 但对死亡风险无影响, 且增加心力衰竭风险^[147]。

(6) 胰岛素: 推荐对所有妊娠期、青少年、儿童 DKD 患者、T1DM 患者和口服药疗效不佳或不能使用口服药物的 T2DM 患者应使用胰岛素治疗。由于肾功能不全和 ESRD 时胰岛素降解及排出明显减少, 可能导致体内蓄积^[148]。因此, 对于采用胰岛素治疗的 T2DM 合并 DKD 患者优先选用短效或速效剂型^[149], 同时密切监测血糖, 及时调整胰岛素剂量, 避免低血糖; 空腹血糖高者, 联合基础胰岛素治疗。一般在 CKD G3 ~ 4 期时胰岛素用量减少 25%, CKD G5 期时需进一步减少 50%^[150]。研究显示, 在 T2DM 血液透析患者中, 透析当日的胰岛素用量减少 25% 可有效控制血糖并减少低血糖发生风险^[151]。

确诊 DKD 的 T2DM 患者降糖药物选择流程图见图 3。

四、血压控制

(一) 血压控制目标

推荐 DKD 患者 (特别是伴有白蛋白尿) 血压控制目标为 $< 130/80 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 舒张压不低于 70 mmHg , 并应根据并发症及可耐受情况设定个体化的血压目标。高血压是 CKD 发生、发展的重要危险因素^[152], 大量临床研究表明, 降压治疗不但可以减少尿白蛋白, 还可以延缓 ESRD 进展, 并显著降低 CVD 风险^[153-155]。DM 患者的血压控制在 $140/90 \text{ mmHg}$ 以下可延缓 CKD 进展, 而对

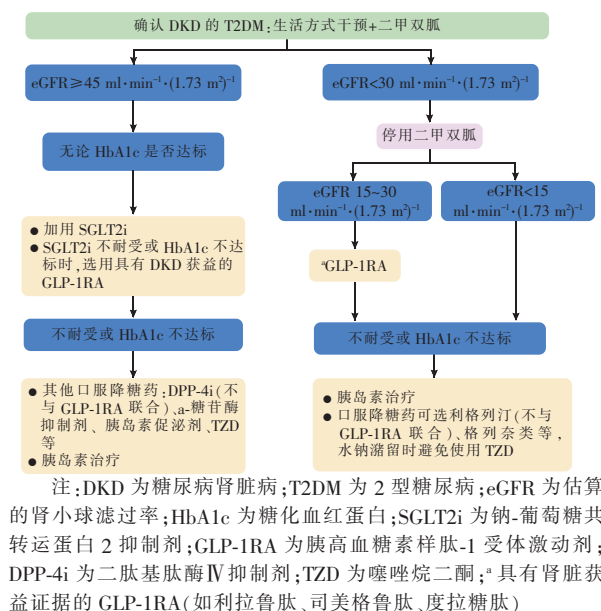


图 3 确诊 DKD 的 T2DM 患者降糖药物选择流程图

要点提示:

1. DKD 患者的血压控制目标应个体化; 推荐 DKD (特别是伴有白蛋白尿) 患者的血压控制目标为 $< 130/80$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。(B)
2. DKD 伴高血压患者推荐首选 ACEI 或 ARB 类药物治疗。(A)
3. 不伴有高血压的 DM 患者, 不推荐 ACEI 或 ARB 类药物作为 DKD 的一级预防。(B)

于合并 CVD 或 CKD 进展高风险因素 (如合并大量白蛋白尿) 的患者, 血压控制目标为 $< 130/80$ mmHg^[16,50,156]; 而高危患者强化降压 (收缩压 < 120 mmHg) 并未带来心血管获益, 且不良事件如低血压、晕厥、电解质紊乱 (低血钠和低血钾) 及 AKI 等发生风险增加^[157-158]。

(二) 降压药物选择

1. ACEI 或 ARB: 对 DM 伴高血压且 UACR $> 300 \text{ mg/g}$ 或 eGFR $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者, 强烈推荐 ACEI 或 ARB 类药物治疗。临床研究表明, 对于这类患者使用 ACEI 或 ARB 类药物不仅减少心血管事件, 而且延缓肾病进展及 ESRD 发生^[155,159-161]。

在 DM 合并高血压且 UACR 为 $30 \sim 300 \text{ mg/g}$ 的患者中使用 ACEI 或 ARB 类药物, 可延缓尿蛋白进展并减少心血管事件^[160]。对不伴高血压但 UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 的 DM 患者, ACEI 或 ARB 类药物

可延缓蛋白尿进展^[162], 但无肾脏终点事件获益^[163]。对不伴高血压、尿 UACR 和 eGFR 正常的 DM 患者, 目前没有证据显示 ACEI 或 ARB 可预防 DKD^[164-165], 且可能增加心血管风险^[166], 因此, 在不合并高血压的 DM 人群中, 不推荐 ACEI 或 ARB 类药物作为 DKD 的一级预防。

联用 ACEI 和 ARB 类药物未进一步增加肾脏获益, 反而增加高钾血症和 eGFR 短期内迅速下降的风险^[167]。因此, 不推荐联合使用 ACEI 和 ARB 类药物, 而使用双倍剂量的 ACEI 或 ARB 类药物可能获益更多^[168]。

ACEI 或 ARB 类药物可安全地用于血清肌酐 $\leq 265 \mu\text{mol/L}$ (3.0 mg/dl) 的患者, 而血清肌酐 $> 265 \mu\text{mol/L}$ 时应用这类药物是否有肾脏获益尚存争议^[169]。近期一项研究表明, 虽然在 eGFR $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中停用 ACEI 或 ARB 可减少高钾血症的发生, 但会面临更高的死亡和心血管事件风险, 而坚持使用 ACEI 或 ARB 类药物并不会增加 ESRD 风险^[170]。

在使用 ACEI 或 ARB 类药物期间, 应定期监测 UACR、血清肌酐及血钾, 及时调整方案。一般认为用药两个月内血清肌酐升高幅度 $> 30\%$ 应停用 ACEI 或 ARB 类药物^[169], 并寻找可能的原因 (如肾缺血等); 用药期间出现高钾血症也应及时停药并给予相应治疗。近期一项对 ACCORD-BP 和 SPRINT 研究的二次分析结果表明, 在心血管高风险患者中, 起始或强化降压治疗后最初的 eGFR 下降 $26\% \sim 46\%$ 依赖于血压下降的幅度, 而与长期肾功能降低无关^[171]。

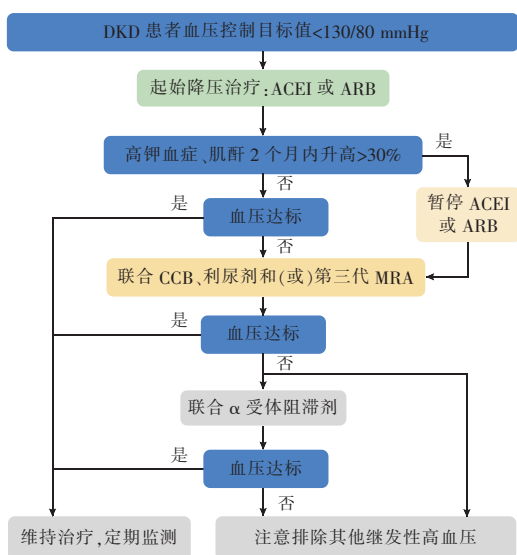
2. 盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA): 目前常用的 MRA 包括螺内酯 (第一代) 和依普利酮 (第二代)。在 RAAS 阻断剂基础上加用 MRA 可有效控制血压并降低白蛋白尿^[172-173], 但需要注意高钾血症、AKI 及男性乳房发育的风险^[173]。有研究结果提示, 在 eGFR $25 \sim 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的高血压患者中使用螺内酯时加用钾离子结合剂 Patiromer 可提高患者对螺内酯的耐受性, 但该研究时间较短 (12 周), 其长期有效性及安全性还有待于进一步探索^[174]。

Finerenone 作为第三代 MRA 对盐皮质激素受体具有更高的选择性和亲和力, 在降低 CKD 患者的白蛋白尿同时不增加高钾血症风险^[175-176]。FIDELIO-DKD 研究 (48 个国家 5 734 例 T2DM 合并 CKD

患者,平均随访 2.6 年)显示,在 RAAS 阻断剂基础上,Finerenone 能显著降低主要肾脏复合终点(发生肾功能衰竭、eGFR 持续降低 40%、因肾脏病死亡)风险 18%^[177];显著降低心血管复合事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中或心力衰竭)风险 14%^[178]。

3. 其他种类降压药物:DKD 患者若采用上述治疗血压仍未达标,可加用钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)或利尿剂^[50];在难治性高血压(使用≥3 种包括利尿剂在内的降压药时血压仍无法达标)患者中也可使用 α 受体阻滞剂,但需警惕体位性低血压风险。尽管选择性 β₁ 受体阻滞剂对代谢影响较小,但可能掩盖低血糖症状,因此,不作为 DKD 患者一线降压药物。荟萃研究表明,单药使用 CCB 或利尿剂对 DKD 患者的 CVD 及肾脏病相关事件(尿白蛋白减少、肌酐倍增)无影响^[179]。

DKD 患者降压流程图见图 4。



注:DKD 为糖尿病肾脏病;ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂;CCB 为钙通道阻滞剂;MRA 为盐皮质激素受体拮抗剂。1 mmHg=0.133 kPa

图 4 DKD 患者降压流程图

五、调脂治疗

要点提示:

1. 推荐低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为 DKD 患者血脂控制的主要目标,首选他汀类药物。(A)
2. 推荐 DKD 患者的 LDL-C 目标值<2.6 mmol/L,其中 ASCVD 极高危患者的 LDL-C 应<1.8 mmol/L。(A)

DKD 患者更易合并脂质代谢紊乱。合理的血脂控制有助于降低 DKD 非透析患者的 CVD 及死亡风险^[180],减少肾脏不良事件^[181]。

(一)血脂控制目标

推荐将低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)作为血脂控制的主要目标,非高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)为次要目标。首先对 DKD 患者的 ASCVD 风险进行分层,高危患者(无 ASCVD 病史)的 LDL-C 及非 HDL-C 水平均应<2.6 mmol/L;极高危患者(有明确 ASCVD 病史)的 LDL-C 水平应<1.8 mmol/L,非 HDL-C 应<2.2 mmol/L。DKD 患者每年应至少检查 1 次血脂,起始降脂药物治疗者应 1~3 个月后复查,之后每 3~12 个月复查^[50]。以 LDL-C 作为主要干预靶点可显著降低 DM 患者 CVD 及死亡风险。荟萃研究表明,LDL-C 每降低 1 mmol/L,主要心血管事件可降低 21%^[182]。

(二)降脂药物选择

1. 他汀类:他汀类药物一般无肾脏损伤作用,在起始治疗时应选用中等强度的他汀,根据患者疗效及耐受情况进行剂量调整。随着肾功能下降,他汀类药物的清除能力下降;CKD 是他汀类药物引起肌病的高危因素,因此,应根据肾功能水平进行药物选择和剂量调整。CKD G1~2 期患者使用他汀类药物无需调整剂量;CKD G3 期患者使用普伐他汀应减量;CKD G4~5 期患者使用辛伐他汀须减量,禁用氟伐他汀和瑞舒伐他汀。阿托伐他汀及其代谢产物主要经肝脏和(或)肝外代谢后经胆汁清除,因此,DKD 患者使用时无需调整剂量。研究表明,透析患者起始降脂治疗不能减少 CVD 及死亡风险^[183],因此,不推荐透析患者起始他汀类药物治疗,对于之前正在持续治疗的患者可谨慎使用^[184]。

2. 贝特类:若 DKD 患者的甘油三酯>5.6 mmol/L 时应首选贝特类药物降低甘油三酯水平,以减少急性胰腺炎发生的风险。荟萃研究表明,CKD 患者使用贝特类药物可有效改善血脂代谢紊乱,降低 CVD 风险,但对于肾脏事件的影响尚不清楚^[185]。目前常用的如非诺贝特等,在轻中度肾功能不全时可减量使用,严重肾功能不全时禁用。ACCORD 研究提示,在 T2DM 合并 CVD 高风险的患者中联合使用贝特类和他汀类药物会增加肌酐倍增

的风险^[186]。因此,应避免在老年、严重肝肾功能不全及甲状腺功能减退等患者中联合使用他汀类及贝特类药物。

3. 其他调脂药物:若使用他汀类药物出现不良反应时,可减少他汀类药物用量并联合使用依折麦布,但不推荐单独使用依折麦布。依折麦布主要在小肠和肝脏与葡萄糖苷酸结合,由胆汁及肾脏排出,但肾功能不全者不需要调整剂量。研究表明,辛伐他汀 20 mg 联合使用依折麦布可有效减少 CKD 患者的心血管事件^[180]。若联用依折麦布后 4~6 周仍不达标可加用前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型抑制剂,可进一步降低血脂及 CVD 风险^[50,187]。

六、可能延缓尿蛋白进展的其他治疗措施

尿蛋白不仅是 DKD 筛查、诊断、分期的重要依据,也是影响 DKD 预后的重要因素。除上述危险因素外,微循环障碍^[188]、纤维蛋白原升高^[189]、血小板聚集^[190]、炎症及氧化应激^[191]等均可促进尿蛋白进展。荟萃分析显示,前列腺素 E1 或前列环素衍生物(如贝前列素钠等)可减少 DKD 患者的尿蛋白^[192]。SONAR 研究显示,在使用 RAAS 系统阻断剂的基础上加用选择性内皮素受体 A 拮抗剂阿曲生坦可减少复合肾脏终点事件(风险比为 0.65)^[193]。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,可改善血液流变学,研究表明,在 T2DM CKD G3~4 期患者使用 RAAS 系统阻断剂的基础上加用己酮可可碱可减少 eGFR 的下降、减少尿蛋白排泄^[194]。既往研究显示,RAAS 系统阻断剂基础上加用维生素 D 受体激动剂帕里骨化三醇 24 周能降低 DKD 患者的 UACR,而近期一项研究提示经过 5 年随访,T2DM 患者补充维生素 D 或 ω -3 脂肪酸都不能延缓 eGFR 进展^[195-196]。

七、中医中药

DKD 归属于中医“水肿”“虚劳”“关格”等范畴^[197]。在我国常用中药复方治疗 DKD,以分期及辨证分型诊治为主。目前有一些研究表明中药能改善 DKD 患者的临床症状、降低尿蛋白水平、改善肾功能、提高患者的生活质量,但总体属小样本研究,故需要更多高水平的 RCT 研究为临床诊治提供可靠的客观依据。研究发现,渴络欣胶囊能改善早期 DKD(气阴两虚兼血瘀证)患者的临床症状及肾功能、降低尿微量白蛋白^[198];复方丹参滴丸联合 ARB 治疗能有效降低 DKD 患者的尿蛋白并改善

肾功能^[199]。

八、避免肾损伤的药物

目前临床常见的肾毒性药物包括某些抗生素(氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、两性霉素 B、抗结核类、磺胺类药物等)、非甾体类抗炎药、抗肿瘤药物、对比剂、某些中草药(马兜铃酸、木通等)。对于 DKD 患者,应尽量避免使用此类药物,如因疾病需要必须使用时应严格掌握用药剂量及疗程,避免滥用及联用上述药物,同时加强肾功能监测。

DM 患者的 AKI 风险高于非 DM 患者^[200]。AKI 定义为 48 h 内血清肌酐增高幅度超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl)或肌酐升至基础值的 1.5 倍以上,且明确或推断肾功能损害发生在 7 d 之内;或尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 且持续 6 h。使用可能导致肾损伤的药物、改变肾脏血流和肾内血流动力学的药物(如利尿剂、ACEI 和 ARB 等)、合并心血管疾病、脓毒血症及急性高血糖和酮症酸中毒等亦可诱发 AKI。当考虑患者出现 AKI 时,应尽快停用可疑药物,积极治疗原发病,并转诊至肾脏专科进一步处理。

ACCORD-BP 研究纳入了 4 733 例高血压合并 T2DM 患者,发现在使用 RAAS 阻断剂(ACEI 或 ARB)时,肌酐上涨 $<30\%$ 不会增加肾脏不良结局,且 AKI 相关标志物无明显升高^[170-171,201-203],不应将其与 AKI 混淆。尽管 SGLT2i 可影响肾脏血流动力学,然而,多项荟萃分析均证实 SGLT2i 不增加 DM 患者的 AKI 风险^[204-205]。

DKD 患者在使用对比剂的影像诊疗时应注意对比剂肾病的防治,后者是指应用对比剂后 48~72 h 内血肌酐值升高至少 $44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl)或超过基础值 25%。DKD 是对比剂肾病的危险因素,对于 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的未透析患者应采用预防措施,而合并 AKI 危险因素的 CKD G3b 期患者也可采取预防措施^[10]。预防措施主要是采用生理盐水进行水化,即造影前 3~4 h 至造影后 4~6 h 每小时静滴生理盐水 1 ml/kg ,但应结合患者的具体情况,避免引起心力衰竭^[206]。

监测与多学科协作诊疗

一、监测

对于已确诊 DKD 的患者,应根据 eGFR 及尿蛋白水平确定对血肌酐、eGFR、UACR、血电解质等的监测频率(表 1),以评估疾病进展、指导治疗方案调

整等。对于 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者还应监测 CKD 并发症情况。此外,DKD 患者还应定期对 DM 大血管及其他微血管并发症进行监测。

二、多学科协作诊疗

对于 DKD 的诊疗常常需要内分泌代谢科与肾内科、心血管科、神经内科、营养科、病理科等多个科室协作,并开展系统的 DKD 患者自我管理及健康教育^[10]。当出现难以控制的 CKD 并发症(如难治性高血压、严重的电解质紊乱、代谢性酸中毒等)、临床考虑为 NDKD,或已进入 CKD G4 期时,通过多学科协作诊疗模式可有助于控制病情、减少花费和延缓透析时间^[207]。

执笔者: 关美萍,南方医科大学南方医院,广州 510515, Email:mpguan@smu.edu.cn

工作小组组长: 朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院);郭立新(北京医院);薛耀明(南方医科大学南方医院)

领导小组(排名不分先后): 朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院);郭立新(北京医院);李小英(复旦大学附属中山医院);陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院);陈丽(山东大学齐鲁医院);姬秋和(空军军医大学第一附属医院);时立新(贵州医科大学附属医院);李启富(重庆医科大学附属第一医院);肖海鹏(中山大学附属第一医院);薛耀明(南方医科大学南方医院);苏青(上海交通大学医学院附属新华医

院);秦贵军(郑州大学第一附属医院);杨金奎(首都医科大学附属北京同仁医院);汪志红(重庆医科大学附属第一医院);张朝云(复旦大学附属华山医院)

工作委员会(排名不分先后): 朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院);郭立新(北京医院);李小英(复旦大学附属中山医院);陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院);陈丽(山东大学齐鲁医院);姬秋和(空军军医大学第一附属医院);时立新(贵州医科大学附属医院);李启富(重庆医科大学附属第一医院);肖海鹏(中山大学附属第一医院);薛耀明(南方医科大学南方医院);苏青(上海交通大学医学院附属新华医院);秦贵军(郑州大学第一附属医院);杨金奎(首都医科大学附属北京同仁医院);汪志红(重庆医科大学附属第一医院);张朝云(复旦大学附属华山医院);严励(中山大学孙逸仙纪念医院);李延兵(中山大学附属第一医院);赖晓阳(南昌大学第二附属医院);李全民(火箭军总医院);王海宁(北京大学第三医院);叶山东(中国科学技术大学附属第一医院);朱筠(深圳市宝安区人民医院);梁瑜祯(广西医科大学第二附属医院);陈开宁(海南省人民医院);邝建(广东省人民医院);常宝成(天津医科大学朱宪彝纪念医院);张俊清(北京大学第一医院);关美萍(南方医科大学南方医院);杨俊伟(南京医科大学第二附属医院);秦曙光(广州市第一人民医院);梁敏(南方医科大学南方医院)

工作委员会秘书: 贾懿劼(南方医科大学南方医院);王翔宇(南方医科大学南方医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

附录 1 eGFR 计算公式

公式类型	性别	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C (mg/L)	eGFR 计算公式
CKD-EPI _{scr} 公式(eGFR _{scr})	女	≤ 62	—	$141 \times (\text{Scr}/62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年龄}} \times 1.018$
		> 62	—	$141 \times (\text{Scr}/62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}} \times 1.018$
	男	≤ 80	—	$141 \times (\text{Scr}/80)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年龄}}$
		> 80	—	$141 \times (\text{Scr}/80)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$
CKD-EPI _{scr-cys-c} 公式(eGFR _{scr-cys-c})	女	≤ 62	≤ 0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年龄}}$
		> 62	> 0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}}$
		> 62	≤ 0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年龄}}$
	男	≤ 80	≤ 0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}}$
		> 80	≤ 0.8	$135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.207} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年龄}}$
		> 80	> 0.8	$135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.207} \times (\text{Cys-C}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}}$
中国改良简化 MDRD 公式(eGFR _{MDRD})	—	—	—	$175 \times (\text{Scr}^a)^{-1.234} \times (\text{年龄})^{-0.179} \times (0.79 \text{ 女性})$
原始 MDRD 公式(eGFR _{MDRD})	—	—	—	$186 \times (\text{Scr}^a)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性}) \times (1.233 \text{ 中国人})$

注:eGFR 为估算的肾小球滤过率;Scr 为血肌酐;Cys-C 为血清胱抑素 C;CKD-EPI 为慢性肾脏病流行病学合作研究;CKD-EPI_{scr} 为基于血肌酐的慢性肾脏病流行病学合作研究的公式;CKD-EPI_{scr-cys-c} 为基于血肌酐及胱抑素 C 的 CKD-EPI 肌酐-胱抑素 C 公式;MDRD 为肾脏病膳食改良试验;eGFR 单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;^aScr 单位为 mg/dl ($1 \text{ mg/dl} = 88.4 \mu\text{mol/L}$);—为无数据

附录 2 根据 eGFR 分期的降糖药物剂量调整一览表

降糖药物	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]				
	≥60	59~45	44~30	29~15	<15
双胍类					
二甲双胍	常量	减量	禁用	禁用	禁用
SGLT2i					
达格列净	常量	常量	慎用	禁用	禁用
恩格列净	常量	常量	慎用	禁用	禁用
卡格列净	常量	减量	慎用	禁用	禁用
GLP-1RA					
利拉鲁肽	常量	常量	常量	常量	禁用
司美格鲁肽	常量	常量	常量	常量	禁用
度拉糖肽	常量	常量	常量	常量	禁用
艾塞那肽	常量	常量	常量	禁用	禁用
利司那肽	常量	常量	常量	禁用	禁用
DPP-4i					
西格列汀	常量	常量	减量	减量	减量
沙格列汀	常量	常量	减量	减量	减量
维格列汀	常量	常量	减量	减量	减量
利格列汀	常量	常量	常量	常量	常量
阿格列汀	常量	减量	减量	减量	减量
磺脲类					
格列本脲	常量	禁用	禁用	禁用	禁用
格列美脲	常量	减量	禁用	禁用	禁用
格列齐特	常量	减量	减量	禁用	禁用
格列吡嗪	常量	减量	减量	禁用	禁用
格列喹酮	常量	常量	常量	慎用	慎用
格列奈类					
那格列奈	常量	常量	常量	常量	减量
瑞格列奈	常量	常量	常量	常量	慎用
α-糖苷酶抑制剂					
阿卡波糖	常量	常量	常量	禁用	禁用
伏格列波糖	常量	常量	常量	慎用	慎用
米格列醇	常量	常量	常量	禁用	禁用
噻唑烷二酮类					
吡格列酮	常量	常量	常量	常量	禁用
罗格列酮	常量	常量	常量	常量	禁用

注:eGFR 为估算的肾小球滤过率;SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;GLP-1RA 为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;DPP-4i 为二肽基肽酶 IV 抑制剂。图中绿色表示可以常规剂量使用,无需调整剂量;黄色表示需减量使用;灰色表示证据有限,谨慎使用;橙色表示禁止使用。以上依据相关药品说明书

参 考 文 献

- [1] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328 (7454): 1490. DOI: 10. 1136/bmj. 328. 7454. 1490.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997. DOI: 10. 1136/bmj. m997.
- [3] Cheng HT, Xu X, Lim PS, et al. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000-2015 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 (1): 89-97. DOI: 10. 2337/dc20-1913.

- [4] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014 [J]. JAMA, 2016, 316 (6): 602-610. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 10924.
- [5] de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States [J]. JAMA, 2011, 305 (24): 2532-2539. DOI: 10. 1001/jama. 2011. 861.
- [6] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a Meta analysis of observational studies [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 2315607. DOI: 10. 1155/2020/2315607.
- [7] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49 (2 Suppl 2): S12-S154. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2006. 12. 005.
- [8] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (10): 2864-2883. DOI: 10. 2337/dc14-1296.
- [9] American Diabetes Association. (9) Microvascular complications and foot care [J]. Diabetes Care, 2015, 38 Suppl: S58-66. DOI: 10. 2337/dc15-S012.
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020, 98 (4S): S1-S115. DOI: 10. 1016/j. kint. 2020. 06. 019.
- [11] Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose re-absorption in the early proximal tubule [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22 (1): 104-112. DOI: 10. 1681/ASN. 2010030246.
- [12] Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27 Suppl 1: S79-S83. DOI: 10. 2337/diacare. 27. 2007. s79.
- [13] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) [J]. Kidney Int, 2003, 63 (1): 225-232. DOI: 10. 1046/j. 1523-1755. 2003. 00712. x.
- [14] Wu Y, Wang Y, Zhang J, et al. Early-onset of type 2 diabetes mellitus is a risk factor for diabetic nephropathy progression: a biopsy-based study [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (6): 8146-8154. DOI: 10. 18632/aging. 202624.
- [15] Wu B, Zhang S, Lin H, et al. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis [J]. J Diabetes Investig, 2018, 9 (1): 152-161. DOI: 10. 1111/jdi. 12653.
- [16] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 Suppl 1: S151-S167. DOI: 10. 2337/dc21-S011.
- [17] Jun M, Ohkuma T, Zoungas S, et al. Changes in albuminuria and the risk of major clinical outcomes in diabetes: results from

- ADVANCE-ON [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (1): 163-170. DOI:10.2337/dc17-1467.
- [18] Ohkuma T, Jun M, Chalmers J, et al. Combination of changes in estimated GFR and albuminuria and the risk of major clinical outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (6): 862-872. DOI:10.2215/CJN.13391118.
- [19] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (23): 2204-2213. DOI: 10.1056/NEJMoal208799.
- [20] Coresh J, Heerspink H, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (2): 115-127. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
- [21] Lee E, Collier CP, White CA. Interlaboratory variability in plasma creatinine measurement and the relation with estimated glomerular filtration rate and chronic kidney disease diagnosis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (1): 29-37. DOI: 10.2215/CJN.05400516.
- [22] 万倩, 张倩, 钱毅, 等. 肾小球滤过率评估方程在 2 型糖尿病患者中的应用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22 (9): 799-803. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2014.09.009.
- [23] Lu J, Mu Y, Su Q, et al. Reduced kidney function is associated with cardiometabolic risk factors, prevalent and predicted risk of cardiovascular disease in Chinese adults: results from the REACTION study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (7): e003328. DOI: 10.1161/JAHA.116.003328.
- [24] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (1): 20-29. DOI:10.1056/NEJMoal114248.
- [25] Chi XH, Li GP, Wang QS, et al. CKD-EPI creatinine-cystatin C glomerular filtration rate estimation equation seems more suitable for Chinese patients with chronic kidney disease than other equations [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 226. DOI:10.1186/s12882-017-0637-z.
- [26] Xie D, Shi H, Xie J, et al. A validation study on eGFR equations in Chinese patients with diabetic or non-diabetic CKD [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 581. DOI: 10.3389/fendo.2019.00581.
- [27] Fufaa GD, Weil EJ, Nelson RG, et al. Association of urinary KIM-1, L-FABP, NAG and NGAL with incident end-stage renal disease and mortality in American Indians with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (1): 188-198. DOI: 10.1007/s00125-014-3389-3.
- [28] Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, et al. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: a prospective cohort study [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33 (9): 675-681. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2019.05.013.
- [29] Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (7): 1536-1543. DOI:10.2337/dc09-1098.
- [30] Penno G, Russo E, Garofolo M, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (6): 1102-1113. DOI:10.1007/s00125-017-4251-1.
- [31] Yokoyama H, Sone H, Oishi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (4): 1212-1219. DOI:10.1093/ndt/gfn603.
- [32] Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11) [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (8): 1497-1502. DOI:10.2337/dc08-2186.
- [33] Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes [J]. *J Hypertens*, 2011, 29 (9): 1802-1809. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
- [34] 杜瑞琴, 张毅, 李全民, 等. 正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病临床特点调查 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9 (8): 494-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.08.006.
- [35] Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, et al. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (1): 122-129. DOI:10.2337/dc19-1438.
- [36] Yamanouchi M, Mori M, Hoshino J, et al. Retinopathy progression and the risk of end-stage kidney disease: results from a longitudinal Japanese Cohort of 232 patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic kidney disease [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7 (1): e000726. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000726.
- [37] He F, Xia X, Wu XF, et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (3): 457-466. DOI:10.1007/s00125-012-2796-6.
- [38] Wang J, Han Q, Zhao L, et al. Identification of clinical predictors of diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes, with reference to disease course and outcome [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56 (8): 939-946. DOI:10.1007/s00592-019-01324-7.
- [39] Tong X, Yu Q, Ankawi G, et al. Insights into the role of renal biopsy in patients with T2DM: a literature review of global renal biopsy results [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11 (9): 1983-1999. DOI:10.1007/s13300-020-00888-w.
- [40] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 (4): 556-563. DOI:10.1681/ASN.2010010010.

- [41] Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 (6): 317-336. DOI: 10. 1038/s41581-020-0256-y.
- [42] Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- β -d-glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11 (4): 593-601. DOI: 10. 2215/CJN. 04980515.
- [43] Hoshino J, Furuichi K, Yamanouchi M, et al. A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2): e0190923. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0190923.
- [44] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158 (11): 825-830. DOI: 10. 7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [45] Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data Meta-analysis in a global consortium [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73 (2): 206-217. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2018. 08. 013.
- [46] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China [J]. *JAMA*, 2017, 317 (3): 280-289. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 19720.
- [47] Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9854): 1662-1673. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)61350-6.
- [48] Zhao Z, Huo L, Wang L, et al. Survival of Chinese people with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a Cohort of 12-year follow-up [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19 (1): 1498. DOI: 10. 1186/s12889-019-7859-x.
- [49] Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24 (2): 302-308. DOI: 10. 1681/ASN. 2012070718.
- [50] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 4 (13): 315-409. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210223-00100.
- [51] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (1): 13-35. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2019. 01. 004.
- [52] de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy [J]. *Circulation*, 2004, 110 (8): 921-927. DOI: 10. 1161/01. CIR. 0000139860. 33974. 28.
- [53] Oshima M, Neuen BL, Li J, et al. Early change in albuminuria with canagliflozin predicts kidney and cardiovascular outcomes: a post hoc analysis from the CREDENCE trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (12): 2925-2936. DOI: 10. 1681/ASN. 2020050723.
- [54] Menne J, Ritz E, Ruilope LM, et al. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3 (2): e000810. DOI: 10. 1161/jaha. 114. 000810.
- [55] Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, et al. Impact of CKD progression on cardiovascular disease risk in a contemporary UK cohort of individuals with diabetes [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5 (10): 1651-1660. DOI: 10. 1016/j. ekir. 2020. 07. 029.
- [56] Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease and diabetic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38 (3): 217-232. DOI: 10. 1016/j. semnephrol. 2018. 02. 003.
- [57] Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al. The prognosis of patients with type 2 diabetes and nonalbuminuric diabetic kidney disease is not always poor: implication of the effects of coexisting macrovascular complications (JDDM 54) [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (5): 1102-1110. DOI: 10. 2337/dc19-2049.
- [58] Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (11): 2128-2133. DOI: 10. 2337/dc15-0641.
- [59] Penno G, Solini A, Orsi E, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (11): 2277-2289. DOI: 10. 1007/s00125-018-4691-2.
- [60] So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (9): 2046-2052. DOI: 10. 2337/dc06-0248.
- [61] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71 (6): 884-895. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2017. 10. 026.
- [62] 血液透析年发病率和病因构成 [J]. *中国血液净化*, 2012, 11 (z1): 6-9.
- [63] Narres M, Claessen H, Droste S, et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147329. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0147329.
- [64] Yang XL, So WY, Kong AP, et al. Modified end-stage renal disease risk score for Chinese type 2 diabetic patients--the Hong Kong Diabetes Registry [J]. *Diabetologia*, 2007, 50 (6): 1348-1350. DOI: 10. 1007/s00125-007-0639-7.
- [65] Liao LN, Li CI, Liu CS, et al. Extreme levels of HbA1c increase incident ESRD risk in Chinese patients with type 2 diabetes: competing risk analysis in National Cohort of Taiwan Diabetes Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0130828. DOI: 10. 1371/

- journal. pone. 0130828.
- [66] Liu D, Lv LL. New Understanding on the role of proteinuria in progression of chronic kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165:487-500. DOI:10. 1007/978-981-13-8871-2_24.
- [67] Jia Y, Zheng Z, Xue M, et al. Extracellular vesicles from albumin-induced tubular epithelial cells promote the M1 macrophage phenotype by targeting klotho [J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (8) : 1452-1466. DOI:10. 1016/j. ymthe. 2019. 05. 019.
- [68] Skupien J, Warram JH, Smiles AM, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82 (5) : 589-597. DOI:10. 1038/ki. 2012. 189.
- [69] Jiang G, Luk A, Tam C, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2019, 95 (1) : 178-187. DOI:10. 1016/j. kint. 2018. 08. 026.
- [70] Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013, 3 (1) : 63-72. DOI:10. 1038/kisup. 2012. 65.
- [71] 张倩, 万倩, 孙丹, 等. 2 型糖尿病患者肾小球滤过率降低的危险因素及临床意义的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23 (8) : 702-705. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2015. 08. 002.
- [72] Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. *JAMA*, 2014, 311 (24) : 2518-2531. DOI:10. 1001/jama. 2014. 6634.
- [73] Morton JJ, Liew D, McDonald SP, et al. The association between age of onset of type 2 diabetes and the long-term risk of end-stage kidney disease; a national registry study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (8) : 1788-1795. DOI:10. 2337/dc20-0352.
- [74] Skupien J, Smiles AM, Valo E, et al. Variations in risk of end-stage renal disease and risk of mortality in an international study of patients with type 1 diabetes and advanced nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (1) : 93-101. DOI: 10. 2337/dc18-1369.
- [75] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159) : 1736-1788. DOI:10. 1016/S0140-6736 (18) 32203-7.
- [76] Fragoso A, Mendes F, Silva AP, et al. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29 (8) : 1098-1104. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2015. 05. 010.
- [77] Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease; a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based Cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (5) : 891-902. DOI: 10. 2337/dc18-1320.
- [78] Rhee CM, Kovesdy CP, You AS, et al. Hypoglycemia-related hospitalizations and mortality among patients with diabetes transitioning to dialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72 (5) : 701-710. DOI:10. 1053/j. ajkd. 2018. 04. 022.
- [79] 杨超, 王晋伟, 杨尧政, 等. 贫血及慢性肾脏病对糖尿病人群心脑血管事件发生与死亡的影响 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2018, 50 (3) : 495-500. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-167X. 2018. 03. 017.
- [80] Soh CH, Ul Hassan SW, Sacre J, et al. Morbidity measures predicting mortality in inpatients; a systematic review [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21 (4) : 462-468. e7. DOI:10. 1016/j. jamda. 2019. 12. 001.
- [81] Huang YQ, Gou R, Diao YS, et al. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15 (1) : 58-66. DOI:10. 1631/jzus. B1300109.
- [82] Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, et al. Risk factors for kidney disease in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (5) : 883-890. DOI:10. 2337/dc18-2062.
- [83] Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and validation of a risk prediction model for early diabetic kidney disease based on a systematic review and Meta-analysis of 20 Cohorts [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (4) : 925-933. DOI: 10. 2337/dc19-1897.
- [84] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131) : 837-853.
- [85] de Boer IH, DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (1) : 24-30. DOI:10. 2337/dc13-2113.
- [86] de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (25) : 2366-2376. DOI: 10. 1056/NEJMoa1111732.
- [87] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes; an analysis of the ACCORD randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9739) : 419-430. DOI:10. 1016/S0140-6736 (10) 60576-4.
- [88] Ikizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, et al. Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD; a randomized clinical trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (1) : 250-259. DOI:10. 1681/ASN. 2017010020.
- [89] Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (18) : 1682-1692. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2013. 9051.
- [90] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD; 2020 update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76 (3 Suppl 1) : S1-S107. DOI:10. 1053/j. ajkd. 2020. 05. 006.

- [91] Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10 (10) : CD001892. DOI: 10. 1002/14651858. CD001892. pub5.
- [92] Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a Meta-analysis of Cohort studies [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (2) : 272-279. DOI: 10. 2215/CJN. 06190616.
- [93] Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (4) : 861-866. DOI: 10. 2337/dc10-1722.
- [94] D'Elia L, Rossi G, Schiano DC, et al. Meta-analysis of the effect of dietary sodium restriction with or without concomitant renin-angiotensin-aldosterone system-inhibiting treatment on albuminuria [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (9) : 1542-1552. DOI: 10. 2215/CJN. 09110914.
- [95] Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers [J]. *Kidney Int*, 2012, 82 (3) : 330-337. DOI: 10. 1038/ki. 2012. 74.
- [96] Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (3) : 703-709. DOI: 10. 2337/dc10-1723.
- [97] Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (54) : 93209-93218. DOI: 10. 18632/oncotarget. 21478.
- [98] Staplin N, Haynes R, Herrington WG, et al. Smoking and adverse outcomes in patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (3) : 371-380. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2016. 02. 052.
- [99] Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine-and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39 (10) : 744-751. DOI: 10. 1038/hr. 2016. 51.
- [100] Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (6) : 964-972. DOI: 10. 2337/dc15-2336.
- [101] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (11) : 2065-2079. DOI: 10. 2337/dc16-1728.
- [102] Greenwood SA, Castle E, Lindup H, et al. Mortality and morbidity following exercise-based renal rehabilitation in patients with chronic kidney disease: the effect of programme completion and change in exercise capacity [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34 (4) : 618-625. DOI: 10. 1093/ndt/gfy351.
- [103] Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (10) : 801-809. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (14)70156-1.
- [104] Bjornstad P, Hughan K, Kelsey MM, et al. Effect of surgical versus medical therapy on diabetic kidney disease over 5 years in severely obese adolescents with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (1) : 187-195. DOI: 10. 2337/dc19-0708.
- [105] Liakopoulos V, Franzén S, Svensson AM, et al. Renal and cardiovascular outcomes after weight loss from gastric bypass surgery in type 2 diabetes: cardiorenal risk reductions exceed atherosclerotic benefits [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (6) : 1276-1284. DOI: 10. 2337/dc19-1703.
- [106] Singh P, Adderley N, Subramanian A, et al. The impact of bariatric surgery on incident microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a matched controlled population-based retrospective Cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (1) : 116-124. DOI: 10. 2337/dc20-0571.
- [107] Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, et al. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41 (5) : 756-774. DOI: 10. 1210/endo/rev/bnaa017.
- [108] Zelnick LR, Batacchi ZO, Ahmad I, et al. Continuous glucose monitoring and use of alternative markers to assess glycemia in chronic kidney disease [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (10) : 2379-2387. DOI: 10. 2337/dc20-0915.
- [109] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (8) : 1593-1603. DOI: 10. 2337/dci19-0028.
- [110] DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (10) : 793-800. DOI: 10. 1016/S2213-8587(14)70155-X.
- [111] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (24) : 2560-2572. DOI: 10. 1056/NEJMoa0802987.
- [112] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (15) : 1392-1406. DOI: 10. 1056/NEJMoa1407963.
- [113] Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (2) : 295-299. DOI: 10. 1007/s00125-017-4473-2.
- [114] Papademetriou V, Lovato L, Dumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular

- risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (3): 649-659. DOI: 10. 1038/ki. 2014. 296.
- [115] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: 10. 1056/NEJMoa0802743.
- [116] Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1329-1336. DOI: 10. 2337/dc10-2377.
- [117] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 481-489. DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)61969-3.
- [118] Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 517-523. DOI: 10. 1038/ki. 2012. 401.
- [119] Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 694-700. DOI: 10. 2337/dc15-2322.
- [120] Beck RW, Bergenstal RM, Riddleworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 400-405. DOI: 10. 2337/dc18-1444.
- [121] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323-334. DOI: 10. 1056/NEJMoa1515920.
- [122] Cherney D, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 610-621. DOI: 10. 1016/S2213-8587(17)30182-1.
- [123] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10. 1056/NEJMoa1611925.
- [124] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306. DOI: 10. 1056/NEJMoa1811744.
- [125] Akinci B. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1881. DOI: 10. 1056/NEJMc1902837.
- [126] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10. 1056/NEJMoa2024816.
- [127] Mann J, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848. DOI: 10. 1056/NEJMoa1616011.
- [128] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10. 1056/NEJMoa1607141.
- [129] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 605-617. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30104-9.
- [130] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 131-138. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)31150-X.
- [131] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 221-228. DOI: 10. 1007/s00125-019-05039-w.
- [132] Neuen BL, Young T, Heerspink H, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845-854. DOI: 10. 1016/S2213-8587(19)30256-6.
- [133] Heerspink H, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 27-35. DOI: 10. 1016/S2213-8587(19)30384-5.
- [134] Hamblin PS, Wong R, Ekinci EI, et al. SGLT2 inhibitors increase the risk of diabetic ketoacidosis developing in the community and during hospital admission[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3077-3087. DOI: 10. 1210/je. 2019-00139.
- [135] Wang X, Zhang H, Zhang Q, et al. Exenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(10): 806-814. DOI: 10. 1159/000510255.
- [136] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785. DOI: 10. 1016/S2213-8587(19)30249-9.
- [137] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose co-transporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2021, 372: m4573. DOI: 10. 1136/bmj. m4573.
- [138] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10. 1056/NEJMoa0806470.
- [139] Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical

- outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease; a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (3): 191-200. DOI:10.7326/M16-1901.
- [140] Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (5): 1199-1208. DOI:10.1111/dom.13642.
- [141] Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (3): 547-553. DOI: 10.2337/dc17-2231.
- [142] van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients; recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28 (7): 2856-2869. DOI:10.1007/s00330-017-5247-4.
- [143] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321 (1): 69-79. DOI:10.1001/jama.2018.18269.
- [144] Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes; outcomes from TECOS [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (12): 2304-2310. DOI:10.2337/dc16-1415.
- [145] Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1): 69-76. DOI:10.2337/dc16-0621.
- [146] Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure [J]. *Clin Nephrol*, 2003, 60 (2): 90-95. DOI:10.5414/cnp60090.
- [147] Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus; a Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (5): dgz252. DOI:10.1210/clinem/dgz252.
- [148] Rave K, Heise T, Pflützner A, et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24 (5): 886-890. DOI:10.2337/diacare.24.5.886.
- [149] 中华医学会内分泌学分会. 成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用的中国专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29 (1): 1-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.01.001.
- [150] Rajput R, Sinha B, Majumdar S, et al. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 127: 10-20. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.02.032.
- [151] Singhsakul A, Supasyndh O, Satirapoj B. Effectiveness of dose adjustment of insulin in type 2 diabetes among hemodialysis patients with end-stage renal disease; a randomized crossover study [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 6923543. DOI: 10.1155/2019/6923543.
- [152] Leechey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the veterans affairs nephropathy in diabetes trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (12): 2159-2169. DOI:10.2215/CJN.02850315.
- [153] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes; updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10017): 435-443. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [154] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group [J]. *BMJ*, 1998, 317 (7160): 703-713.
- [155] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (12): 861-869. DOI:10.1056/NEJMoa011161.
- [156] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (6): 1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- [157] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (17): 1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
- [158] Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- [159] Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43 (3): 768-779. DOI: 10.1159/000489913.
- [160] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus; results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9200): 253-259.
- [161] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (12): 851-860. DOI:10.1056/NEJMoa011303.
- [162] O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension; results of a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 (12): 1823-1829. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1823.
- [163] Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with

- type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin; randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7438): 495. DOI: 10. 1136/bmj. 37970. 629537. 0D.
- [164] Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (1): 40-51. DOI: 10. 1056/NEJMoa0808400.
- [165] Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *BMJ*, 2016, 352: i438. DOI: 10. 1136/bmj. i438.
- [166] Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (10): 907-917. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007994.
- [167] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (20): 1892-1903. DOI: 10. 1056/NEJMoa1303154.
- [168] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (12): 870-878. DOI: 10. 1056/NEJMoa011489.
- [169] 张国华, 侯凡凡, 张训, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂用于血清肌酐大于 266 $\mu\text{mol/L}$ 的慢性肾脏病患者的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44 (8): 592-596. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1426. 2005. 08. 011.
- [170] Qiao Y, Shin JJ, Chen TK, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (5): 718-726. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2020. 0193.
- [171] Collard D, Brouwer TF, Olde Engberink R, et al. Initial estimated glomerular filtration rate decline and long-term renal function during intensive antihypertensive therapy: a post hoc analysis of the SPRINT and ACCORD-BP randomized controlled trials [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (5): 1205-1212. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 119. 14659.
- [172] Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10008): 2059-2068. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (15)00257-3.
- [173] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10 (10): CD007004. DOI: 10. 1002/14651858. CD007004. pub4.
- [174] Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10208): 1540-1550. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (19)32135-X.
- [175] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (31): 2453-2463. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehd187.
- [176] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (9): 884-894. DOI: 10. 1001/jama. 2015. 10081.
- [177] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (23): 2219-2229. DOI: 10. 1056/NEJMoa2025845.
- [178] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes [J]. *Circulation*, 2021, 143 (6): 540-552. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 120. 051898.
- [179] Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9982): 2047-2056. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (14)62459-4.
- [180] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9784): 2181-2192. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (11)60739-3.
- [181] Shen X, Zhang Z, Zhang X, et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15 (1): 179. DOI: 10. 1186/s12944-016-0350-0.
- [182] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9976): 1397-1405. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (14)61368-4.
- [183] Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157 (4): 263-275. DOI: 10. 7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
- [184] Wanner C, Tonelli M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (6): 1303-1309. DOI: 10. 1038/ki. 2014. 31.
- [185] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (20): 2061-2071. DOI: 10. 1016/j. jacc.

2012. 07. 049.
- [186] Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F, et al. Long-term effects of intensive glycemic and blood pressure control and fenofibrate use on kidney outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(11): 1693-1702. DOI: 10. 2215/CJN. 06200518.
- [187] Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2961-2970. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2019. 03. 513.
- [188] Okada H, Tanaka M, Yasuda T, et al. Decreased microcirculatory function measured by perfusion index is a novel indicator of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3): 681-687. DOI: 10. 1111/jdi. 13193.
- [189] Zhang J, Wang Y, Zhang R, et al. Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 141: 1-9. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2018. 04. 025.
- [190] Pan L, Ye Y, Wo M, et al. Clinical significance of hemostatic parameters in the prediction for type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 5214376. DOI: 10. 1155/2018/5214376.
- [191] Rossing P, Block GA, Chin MP, et al. Effect of bardoxolone methyl on the urine albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(4): 1030-1036. DOI: 10. 1016/j. kint. 2019. 04. 027.
- [192] Wang H, Deng JL, Yue J, et al. Prostaglandin E1 for preventing the progression of diabetic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): CD006872. DOI: 10. 1002/14651858. CD006872. pub2.
- [193] Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184): 1937-1947. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)30772-X.
- [194] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1): 220-229. DOI: 10. 1681/ASN. 2014010012.
- [195] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9752): 1543-1551. DOI: 10. 1016/S0140-6736(10)61032-X.
- [196] de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of vitamin D and Omega-3 fatty acid supplementation on kidney function in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(19): 1899-1909. DOI: 10. 1001/jama. 2019. 17380.
- [197] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2779. 2011. 04. 112.
- [198] 中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 渴络欣胶囊治疗糖尿病肾脏疾病临床应用专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 979-984. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200225. 067.
- [199] 白晓宁, 侯敏全, 王惠芳. 厄贝沙坦联合复方丹参滴丸治疗对老年早期 2 型糖尿病肾病患者尿微量清蛋白的影响[J]. 中国全科医学, 2008, 11(20): 1839-1841. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2008. 20. 010.
- [200] Hapca S, Siddiqui MK, Kwan R, et al. The relationship between AKI and CKD in patients with type 2 diabetes: an observational Cohort study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1): 138-150. DOI: 10. 1681/ASN. 2020030323.
- [201] Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7): 555-563. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30099-8.
- [202] Collard D, Brouwer TF, Peters R, et al. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hypertension*, 2018, 72(6): 1337-1344. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 118. 11944.
- [203] Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(1): 21-30. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2018. 07. 015.
- [204] Zhao M, Sun S, Huang Z, et al. Network Meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 16(1): 70-78. DOI: 10. 2215/CJN. 11220720.
- [205] Menne J, Dumann E, Haller H, et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(12): e1002983. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 1002983.
- [206] van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury-Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors; Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2845-2855. DOI: 10. 1007/s00330-017-5246-5.
- [207] Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, et al. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): CD007333. DOI: 10. 1002/14651858. CD007333. pub2.

(收稿日期: 2021-07-06)

(本文编辑: 张晓冬)