

· 专家论坛 ·

糖尿病合并大量蛋白尿的中西医治疗策略

高忠爱¹ 杨波² 郑妙艳¹ 贾俊亚³ 常宝成¹

¹天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室 300134; ²天津中医药大学第一附属医院 300192; ³天津医科大学总医院 300052

通信作者:郑妙艳, Email: myzheng73@163.com; 常宝成, Email: changbc1970@126.com

【摘要】 糖尿病肾脏病(DKD)是2型糖尿病严重的微血管并发症,已成为导致终末期肾病的首要病因。DKD患者一旦进展到大量蛋白尿阶段,疾病已不可逆转,预后较差。而合理规范的治疗可降低尿蛋白,延缓肾病进展。目前一些新型降糖药能减少DKD患者尿蛋白,尤其是钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,能降低DKD患者肾脏复合终点风险;中医中药在延缓DKD合并大量蛋白尿患者肾功能恶化、改善临床症状方面有一定的优势。本文将根据国内外相关研究报道以及自身的临床体会对糖尿病合并大量蛋白尿的中西医治疗策略进行讨论。

【关键词】 糖尿病肾脏病;大量蛋白尿;中西医;治疗

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1314000);国家自然科学基金项目(81774043,82074253);天津市科技计划项目(17ZXMFSY00140)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210930-09088

Treatment strategies of traditional Chinese and western medicine in diabetic patients with overt proteinuria Gao Zhongai¹, Yang Bo², Zheng Miaoyan¹, Jia Junya³, Chang Baocheng¹. ¹NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; ²First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China; ³Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Zheng Miaoyan, Email: myzheng73@163.com; Chang Baocheng, Email: changbc1970@126.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease(DKD) is a serious microvascular complication of type 2 diabetes mellitus, and it has become the major cause of end-stage renal disease. Once DKD progresses to overt proteinuria, it is irreversible and the prognosis is poor. Reasonable and standardized treatment can reduce urinary protein and delay the progression of the disease. At present, some new hypoglycemic drugs can reduce urine protein, especially sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, which can reduce the risk of renal composite endpoint in patients with DKD; Traditional Chinese medicine has an advantage in delaying the deterioration of renal function and improving clinical symptoms in patients with DKD. This paper will discuss potential treatment strategies of traditional Chinese and western medicine in diabetic patients with overt proteinuria based on relevant research and our own clinical experience.

【Keywords】 Diabetic kidney disease; Overt proteinuria; Traditional Chinese and western medicine; Treatment

Fund program: National Key R&D Program of China(2018YFC1314000); National Natural Science Foundation of China(81774043,82074253); Tianjin Science and Technology Program(17ZXMFSY00140)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210930-09088

糖尿病肾脏病(DKD)是2型糖尿病(T2DM)严重的微血管并发症,随着糖尿病患病率不断上升,

DKD已成为导致终末期肾病的首要病因。全球糖尿病患者的终末期肾病患者率已从2000年的

19.0% 增至 2015 年的 29.7%^[1]。住院的 T2DM 患者合并慢性肾脏病 (CKD) 的患病率高达 52.83%^[2], 因此, 防治 DKD 至关重要。

蛋白尿是 DKD 重要的临床表现, 也是 DKD 进展的重要机制。根据 2012 年肾脏疾病改善全球预后 (KDIGO) 指南, 尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) ≥ 30 mg/g 且 ≤ 300 mg/g 为微量白蛋白尿, UACR > 300 mg/g 为大量白蛋白尿。针对大量白蛋白尿患者, 建议同时检查 24 h 尿总蛋白, 其值大于 0.5 g 为临床蛋白尿, 大于 3.5 g 为大量蛋白尿。本文将重点介绍 DKD 合并大量蛋白尿的治疗策略。

1 糖尿病合并大量蛋白尿的病因

1.1 DKD 和非糖尿病肾脏病 (NDKD) 的鉴别 糖尿病合并大量蛋白尿的患者可能是 DKD, 也可能是 NDKD 或两者合并存在。T2DM 患者确诊后出现的持续进展的白蛋白尿, 不伴肉眼血尿和系统性疾病, 考虑 DKD 的可能。合并糖尿病视网膜病变是诊断 DKD 的重要依据, 但并非必要条件。肾脏病理检查是诊断 DKD 的“金标准”, 而伴随症状及并发症是诊断的重要依据, 虽然其诊断准确率并不高, 但应用最广泛。

1.2 常见的易与 DKD 混淆的 NDKD 包括原发性或继发性肾小球疾病, 如膜性肾病、免疫球蛋白 A (IgA) 肾病、高血压肾病、肥胖相关肾小球病等。膜性肾病好发于中老年男性, 常以突然出现的大量蛋白尿或肾病综合征为表现, 深静脉血栓形成的发生率高。IgA 肾病患者中青年占 80% 左右, 血尿是其最常见的表现, 可伴有不同程度的蛋白尿。高血压肾病患者常有多年高血压病史且血压控制不佳, 可伴有夜尿增多等肾小管浓缩功能障碍的表现。肾淀粉样变性患者血、尿中游离轻链增多, 免疫固定电泳阳性, 往往伴有肾外器官, 如心、脑、骨关节等的受累。肥胖相关肾病有明显的肥胖病史, 尤其是腹型肥胖, 起病隐匿。

2 控制尿蛋白, 延缓肾病进展

DKD 患者预后比 NDKD 患者相对较差。目前并没有“特效”降低尿蛋白的治疗方案, 其基本治疗原则是通过控制血糖、血压、血脂, 干预生活方式等降低尿蛋白, 延缓肾病进展。DKD 如已出现大量蛋白尿 (尤其是肾病综合征), 疾病已不可逆转, 预后较差。

2.1 血糖、血压、血脂的综合管理 良好的血糖、血

压、血脂管理可改善 DKD 患者的蛋白尿水平^[3]。在选择降糖药物时, 建议遵循个体化原则, 对糖化血红蛋白目标值进行分层管理, 优先考虑具有肾脏保护作用的药物, 如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i)、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA)。对于血压的管理, 推荐 DKD 患者 24 h 尿白蛋白 ≥ 30 mg 时血压控制在 $\leq 130/80$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 如无禁忌证, 首选血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 类药物。在血脂方面, 高胆固醇血症患者首选他汀类降脂药, 其低密度脂蛋白-胆固醇的目标值应在 2.6 mmol/L 以内; 合并甘油三酯 > 5.6 mmol/L 时首选贝特类药物。

2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 DKD 发生与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活密切相关。ACEI/ARB 是治疗 DKD 大量白蛋白尿的一线用药, 可降低蛋白尿, 延缓 DKD 进展。糖尿病伴高血压且 UACR > 300 mg/g 的患者, 在无双侧肾动脉狭窄等禁忌证的情况下, 首选 ACEI 或 ARB 类药物。应定期监测 UACR、血肌酐及血钾, 及时调整方案。不推荐联合使用 ACEI 和 ARB 类药物。ACEI/ARB 类药物仅可延缓却不能阻止 DKD 进展。

ACEI/ARB 基础上增加螺内酯 [第一代盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA)] 或依普利酮 (第二代 MRA) 可进一步降低尿白蛋白, 但显著增加高钾血症和男性乳房发育。非奈利酮是第三代新型高选择性 MRA, 选择性与盐皮质激素受体结合。FIDELIO-DKD III 期临床试验结果发现, 非奈利酮治疗 4 个月降低 UACR 31%^[4], 为 DKD 的临床策略提供新选择。

2.3 SGLT2i SGLT2i 具有独立于降糖之外的肾脏保护作用, 能显著降低蛋白尿, 可使 T2DM 患者的肾脏复合终点风险下降, 延缓 CKD 患者进展为终末期肾脏病。恩格列净可将糖尿病伴有大量白蛋白尿患者的尿白蛋白降低 32%^[5]。达格列净可将 DKD 患者尿白蛋白降低 57.2%; 在最大耐受剂量的 ACEI/ARB 基础上加用达格列净, 可使合并 T2DM 的 CKD 患者肾脏复合硬终点风险下降 36%^[6]。在 ACEI/ARB 基础上加用卡格列净, 肾功能轻、中度下降的 DKD 患者 UACR 降低 30%, 肾脏复合硬终点风险下降 39%, 而基线不同估算的肾小球滤过率 (eGFR) 和蛋白尿水平的患者获益程度不尽相同。

CKD3a期、CKD3b期和 CKD2 期患者在应用卡格列净 2.6 年后,肾脏复合硬终点风险分别下降 48%、25% 和 18%;基线 UACR < 1 000 mg/g 和 > 1 000 mg/g 的患者,肾脏复合硬终点风险分别下降 24% 和 33%^[7]。SGLT2i 常见不良反应为泌尿生殖系统感染,严重的糖尿病酮症酸中毒少见,与利尿剂合用时可能引起血容量降低相关的不良反应。值得注意的是,应用 SGLT2i 前 3 周,肾小球滤过率曲线会出现短暂下降,随后趋于平缓,长期使用可延缓 eGFR 下降。根据指南, eGFR < 45 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 时不建议使用, eGFR < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 时禁用。

2.4 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,并有额外肾脏保护作用。在基于 GLP-1RA 的心血管结局研究中,发现多种 GLP-1RA 能延缓 DKD 发生和进展,但对于延缓终末期肾病或降低慢性肾脏替代治疗风险方面并没有获益。利拉鲁肽能使 T2DM 患者新发持续性大量蛋白尿发生风险降低 26%^[8]。度拉糖肽可使既往发生过心血管事件或有心血管危险因素的 T2DM 患者新发大量蛋白尿发生风险降低 23%^[9]。

相比 SGLT2i, GLP-1RA 可以在 eGFR 更低的患者中使用。艾塞那肽和利司那肽可以在 eGFR ≥ 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者中使用,而 eGFR ≥ 15 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者可选用利拉鲁肽、度拉糖肽或司美格鲁肽,且无须调整剂量。胃肠道反应是 GLP-1RA 常见的不良反应,应从小剂量起始,逐渐加量。

2.5 生活方式干预 肾病综合征伴严重水肿时,卧床休息可增加肾血流量,利于利尿;应减少与外界的接触以防交叉感染。应保持适度床上及床旁活动,以防血栓形成。对糖尿病合并大量蛋白尿的 CKD 3 期及以上患者,应采用优质低蛋白饮食,蛋白质摄入量应控制在 0.8 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 或以下,可补充 α-酮酸以提供必需氨基酸。

2.6 新型靶点的治疗 目前有大量聚焦在 DKD 新治疗靶点的研究,如正在进行临床试验的维生素 D 受体激动剂、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂,以及一些还在探索阶段的可能治疗靶点,如抗炎治疗药物白细胞介素 (IL)-1β 阻断剂、趋化因子配体 2 (CCL2) 抑制剂、晚期糖基化终末产物抑制剂,

蛋白激酶 C 抑制剂、葡萄糖胺聚糖类药物^[10]等。以上药物可能在一定程度上延缓肾病进展,但需要积累更多的循证医学证据。

3 对症治疗

3.1 水肿的治疗 DKD 伴有大量蛋白尿的患者常合并水肿。当每日尿量低于 1 000 ml 时,应给予利尿剂治疗。血浆白蛋白低于 25 g/L、每日尿量低于 400 ml 时,推荐静脉滴注人血白蛋白治疗。如糖尿病合并大量蛋白尿患者出现难以控制的水钠潴留、顽固性高血压、多浆膜腔积液,尤其合并充血性心力衰竭或急性肺水肿,且使用利尿剂效果差时,可考虑临时血液透析或连续性肾脏替代治疗,以排出机体内多余的水分,改善症状,保护残余肾功能^[3]。

3.2 抗凝治疗 DKD 晚期可出现高凝状态,需抗凝治疗以防血栓形成。应根据静脉血栓风险评估表 (Caprini 评分) 对患者的特殊风险、基本风险及附加风险分别进行评分,以判断其危险程度,给予对应处理措施^[11]。如患者合并糖尿病视网膜膜病变的新生血管形成及活动性出血,其治疗具有矛盾性。必要时可请眼科专业医师会诊,进一步评估抗凝治疗对眼底病变的影响,指导用药。

3.3 防治急性肾损伤 当肾病综合征患者出现严重血容量下降时,可引起肾前性少尿(好发于强利尿治疗之后),可用血浆或白蛋白滴注纠正。另外,引起急性肾损伤的原因还包括:大量蛋白管型阻塞肾小管腔,管腔内高压引起肾小球滤过率骤然下降;合并感染或用药等导致急性肾小管坏死;双侧急性肾静脉血栓形成等。治疗措施主要为积极去除诱因,对袢利尿剂有效者应予以较大剂量以冲刷堵塞的肾小管管型,对于利尿无效并已达到透析指征者,应给予血液透析以维持生命。

4 中药治疗

中医药在减少 DKD 蛋白尿,延缓肾功能恶化,改善水肿、乏力等临床症状方面有一定的优势。目前中医药治疗糖尿病大量蛋白尿主要包括:辨证论治使用中药汤剂、口服中成药及中药注射剂。

4.1 中药汤剂 DKD 多为本虚标实证,本虚:气阴两虚证以参芪地黄汤加减;脾肾气虚/阳虚证以参苓白术散、金匱肾气丸等加减。标实:湿浊、湿热证以四妙散、萆薢分清饮加减;瘀血阻络、肾络癥瘕以补阳还五汤、解毒活血汤等加减。DKD 表现为肾病综合征时,血栓栓塞并发症发生率高,属肾络瘀阻证,

治疗时应重用活血通络药。

4.2 口服中成药

4.2.1 雷公藤类中成药 雷公藤多苷可降低 DKD 合并大量蛋白尿患者的尿蛋白排泄量,并且,其作用可能呈剂量依赖性,雷公藤 60 mg/d 可使尿蛋白排泄量下降 32.12%,而 120 mg/d 可以使 24 h 尿蛋白从 (4.26 ± 1.28) g 降低到 (2.03 ± 1.38) g^[12]。雷公藤多苷总体毒副反应发生率为 30.75%,但重度毒副反应发生率仅为 4.68%,一般停药后可消失^[13]。火把花根片也具有同雷公藤多苷相同的药理作用,有研究认为其对 DKD 大量蛋白尿有较好的临床收益^[14],但其肝、肾毒性较雷公藤多苷片明显降低。

4.2.2 黄葵胶囊 具有清利湿热、解毒消肿的功效,孟宪杰等^[15]总结黄葵胶囊具有保护肾小球及肾小管的作用,能调节免疫、降低尿蛋白,延缓 DKD 的发展。

4.2.3 肾炎康复片 具益气养阴、补肾健脾、清热解毒的功效,甘文渊^[16]系统评价表明肾炎康复片联合西药治疗 DKD 疗效优于单纯西药。

另有学者总结金水宝胶囊、百令胶囊、阿魏酸哌嗪片、大黄蛰虫丸、肾炎片等均有不同程度的降低 DKD 蛋白尿的作用。

4.3 中药注射剂 具有降低 DKD 蛋白尿作用的中药注射液如:黄芪注射液、肾康注射液、银杏达莫注射液、苦碟子注射液及丹参注射液、丹参酮 IIA 磺酸钠、丹参川芎嗪注射液等丹参制剂。主要作用包括,改善肾脏血流动力学、抑制肾小球系膜增殖和细胞外基质分泌、改善高凝状态、延缓肾小球硬化及肾小管间质纤维化等中医药治疗 DKD 合并大量蛋白尿已显现较好的临床疗效,然而关于中医药治疗的循证质量普遍不高,需更多大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 许杰, 杨菊红, 单春艳, 等. 住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(7): 597-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.07.014.

- [3] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(03): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [4] 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.
- [5] Cherney DZI, 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.
- [6] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-roter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [7] 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.
- [8] Mann JFE, 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.
- [9] 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.
- [10] Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Horizon 2020 in diabetic kidney disease: the clinical trial pipeline for add-on therapies on top of renin angiotensin system blockade [J]. J Clin Med, 2015, 4(6): 1325-1347. DOI: 10.3390/jcm4061325.
- [11] Leikin JB. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score [J]. Dis Mon, 2019, 65(8): 248. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.12.004.
- [12] 王军涛. 雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(24): 184-185. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.24.130.
- [13] Ru Y, Luo Y, Zhou Y, et al. Adverse events associated with treatment of Tripterygium wilfordii Hook F: a quantitative evidence synthesis [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1250. DOI: 10.3389/fphar.2019.01250.
- [14] 李旻瑶. 火把花根片治疗糖尿病肾病大量蛋白尿 70 例临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(20): 1762-1764. DOI: 10.13286/j.cnki.chinpharm.2014.20.17.
- [15] 孟宪杰, 张侃, 时洪娟, 等. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11): 81-85. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.11.032.
- [16] 甘文渊. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病的 Meta 分析及系统评价[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 1014-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.04.088.

(收稿日期: 2021-09-30)