

· 述评 ·

糖尿病肾脏病的诊治难点及临床应对

常宝成

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫健委激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

通信作者: 常宝成, Email: changbc1970@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(82274299); 天津市自然科学基金(23JCYBJC00880)

Difficulties in the diagnosis and treatment and clinical response of diabetic kidney disease Chang Baocheng. NHC 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

Corresponding author: Chang Baocheng, Email: changbc1970@126.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82274299); Tianjin Natural Science Foundation(23JCYBJC00880)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20240419-04016

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是我国的常见病与多发病,同时也是引起终末期肾脏病的主要原因,加强 DKD 早期防治具有重要意义。目前国内外已颁布了多个针对 DKD 诊断、治疗及管理的临床指南或专家共识,为临床防治 DKD 提供了重要指导意见,但对 DKD 患者这一特殊人群,规范诊疗、细化管理、合理用药等问题仍需不断完善。

1 糖尿病肾脏病概念的演变

糖尿病可并发各种肾脏损伤,主要包括肾小球硬化、肾小动脉硬化、肾盂肾炎及肾乳头坏死等。2007 年以前,使用的是糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)这一概念。传统意义上的 DN 一般指肾小球硬化症,具有区别于其他肾脏疾病的特殊病理改变。但糖尿病肾病临床表现变化极大,其临床表现主要取决于所处的分期及肾功能减退程度,糖尿病肾病的临床诊断标准并不统一,往往把糖尿病患者出现的各种肾脏损伤都笼统称为 DN,造成一定混乱。2007 年美国肾脏病基金会(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 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^[1]。这一概念提出后也引起了临床肾病、内分泌及病理学专家的关注,直到 2014 年,美国糖尿病学会(ADA)与 NKF 对“DKD”概念达成共识,建议使用“DKD”代替“DN”,指出“DKD”是由 DM 引起的 CKD^[1-2]。目前美国肾脏基金会-肾脏病患者预后质量倡议(NKF-KDOQI)、改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)、ADA、肾脏疾病卫教防治计划(NKDEP)、英国国民医疗服务(NHS)以及中华医学会糖尿病学分会(CDS)等均已采用 DKD 这一概念。CDS 微血管并发症学组和中华医学会肾脏病学分会专家组分别制定了 DKD 的防治指南,但中文名称还是略有不同,前者指南中将 DKD 翻译为“糖尿病肾脏病”,后者指南则翻译为“糖尿病肾脏疾病”。

2 糖尿病肾脏病临床表现的异质性及应对

目前国内外指南或专家共识一致认为尿蛋白/肌酐比值(UACR) ≥ 30 mg/g 或 24 h 尿白蛋白 ≥ 30 mg/24 h 和(或)估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 是 DKD 诊断的必要条件,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,即可做出 DKD 的临床诊断。DKD 的临床诊断既明确又简单,但在做出临床诊断过程中,需要注意以下几个方面。

2.1 尿白蛋白检测方法及干扰因素对结果的可能影响 由于 24 h 尿标本收集不便,而随机点收集 UACR 相对稳定,标本收集更方便^[1],故指南推荐使用随机尿 UACR 作为主要评价指标^[3]。同时 2019 年 KDIGO 专家会议指出随机尿 UACR 与 24 h 尿白蛋白测量之间一致性差,建议当需要针对蛋白尿的微小变化使用某些高危药物时,可测定 24 h 尿蛋白(或 24 h 尿白蛋白)^[4]。另外也应注意个体内尿白蛋白排泄的变异性对检测结果的影响,研究发现个体内尿白蛋白排泄变异系数接近 40%。因此白蛋白尿的判断不能仅仅依据一次检查结果,需要在 3~6 个月内重复检查 UACR 或 24 h 尿白蛋白,3 次中有 2 次达到或超过临界值,并排除其他干扰因素。多种因素可影响尿白蛋白排泄,如剧烈运动、发热、明显高血糖、明显高血压、感染、充血性心力衰竭、妊娠等均可导致一过性尿白蛋白排泄增高^[1,5]。

2.2 尿 UACR 不能完全替代 24 h 尿蛋白检测 尿 UACR 是筛查指标,但当 $\text{UACR} \geq 300 \text{ mg/g}$ 时,要注意同时检测 24 h 尿蛋白,白蛋白尿是 DKD 的早期临床表现,但随着肾脏病变的加重,其他分子量较白蛋白更大的蛋白也会增加。另外,糖尿病患者合并 CKD 时,很多情况是非糖尿病肾脏病,或者是 DKD 合并非糖尿病肾脏病,所以,一定要同时检测 24 h 尿白蛋白和总蛋白,以便全面评估蛋白尿水平。

2.3 关于糖尿病视网膜病变在 DKD 诊断中的辅助诊断价值 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, 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。研究发现 DR 进展与肾脏病理改变及终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)进展程度相关^[6]。1 型糖尿病合并 DKD 的患者常合并 DR,而 2 型糖尿病患者中 DR 和 DKD 的相关性并不高,DR 预测 2 型糖尿病患者合并 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^[7]。尽管如此,目前国内外

指南还是推荐把 DR 作为 DKD 的辅助诊断依据。

2.4 正常白蛋白尿糖尿病肾脏病 临床上部分 DM 患者仅表现为 eGFR 降低,而尿白蛋白在正常范围内^[8]。1994 年, Tsalamandris 等^[9]首次报道了 DM 患者发展至 DKD 时可表现为无临床意义的蛋白尿,但伴有肾功能不全。目前对无白蛋白尿 DKD 的命名还存在分歧:有学者将此称为无白蛋白尿 2 型糖尿病肾脏功能不全(nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes)^[10]、正常白蛋白尿糖尿病肾病(normoalbuminuric diabetic nephropathy, NADN)^[11-12]和 DKD 有或无白蛋白尿(diabetic kidney disease with and without albuminuria)^[13], 2019 年 11 版《Brenner & Rector's the kidney》则称为正常白蛋白尿 DKD(normoalbuminuric diabetic kidney disease, NADKD)^[14]。中国 DKD 指南建议使用 NADKD。其诊断要点包括:(1)6 个月内 3 次肾功能检查,至少 2 次以上 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,排除急性肾损伤(AKI)及其他原因引起的 eGFR 降低。(2)6 个月内至少 2 次以上 UACR 没有达到 DKD 诊断标准^[8]。(3)排除其他可能因素。(4)必要时可通过肾脏病理检查明确诊断。

2.5 关注其他指标异常在 DKD 早期诊断中的应用价值 微量白蛋白尿虽然是指南推荐的 DKD 早期诊断依据,但其灵敏性和特异性均不够理想。因此肾脏病领域学者一直致力于研究 DKD 早期诊断的生物标志物,如反映肾小球受损的尿转铁蛋白、IV 型胶原以及反映肾小管受损的视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C 和微球蛋白等,可先于微量白蛋白尿出现异常升高,但其临床应用价值仍需进一步研究证实^[15]。另外,部分糖尿病患者早期会表现为肾脏高滤过,双肾体积增大等,出现这些临床表现,应警惕其未来发展为 DKD 的可能。因此对于糖尿病患者,一方面不应忽略肾脏影像学检查,另外,对于出现双肾体积增大、肾脏高滤过等表现者,可综合其他临床特征,将其视为“亚临床糖尿病肾脏病”进行更积极干预^[16]。

2.6 注意不同 eGFR 估计公式的适用范围 DKD 诊断中一般推荐使用基于血清肌酐的 eGFR 估计公式,包括 Cockcroft-Gault(CG)公式、肾脏病饮食改良

(MDRD) 公式和 CKD 流行病学合作研究 (CKD-EPI) 公式。中国糖尿病肾脏病防治指南推荐 ≥ 18 岁成人采用酶法检测血肌酐的 CKD-EPI 公式, 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。由于血清肌酐水平易受到活动量、肌肉总量、饮食蛋白摄入量、高脂血症、溶血等因素影响, 在 eGFR 中灵敏度不足, 因此, 近年来 KDIGO 等提出使用基于血清肌酐与胱抑素 C 的 eGFR 计算公式, 如 CKD-EPI 胱抑素 C 公式、CKD-EPI 肌酐-胱抑素 C 公式^[17-18]。

2.7 关注早期进行性肾功能减退现象 Joslin 糖尿病中心基于 1 型糖尿病的队列研究发现, 部分糖尿病患者虽然肾功能还在正常范围, 但其下降速率已明显超出生理性下降, 为了区别于肾功能受损 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$) 患者的晚期肾功能下降, 将发生在肾功能尚在正常范围的 eGFR 年下降率 $\geq 3.3\%$ 的这种现象称为早期进行性肾功能下降^[19]。进行性肾功能减退是叠加在尿蛋白排泄异常这一过程上的一种单向过程, 一旦开始就会一直进展至终末期肾病 (ESRD) 阶段。2 型糖尿病患者中同样存在类似现象, 临床应予以重视。

3 糖尿病肾脏病治疗难点及应对

DKD 的确切发病机制还不清楚, 目前治疗原则主要还是针对其病理生理变化、以改善结局为导向的综合管理策略。参与 DKD 发病的主要病理生理改变包括糖脂代谢紊乱、全身及肾脏局部的血流动力学异常及慢性炎症纤维化。目前有充分循证证据支持且被指南推荐的治疗药物包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 类降压药、钠葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂及新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA)。但在 DKD 的临床治疗中, 还存在一些争议及难点。

3.1 限蛋白饮食是否必要 蛋白质合理摄入是 DKD 患者的一个重要治疗手段, 旨在帮助机体维持相对良好的营养状态, 同时减少过多废物在体内积聚, 缓解尿毒症相关症状^[20]。但目前有关蛋白质摄

入标准的临床研究结果不一, 还没有足够证据表明低蛋白饮食具有肾保护作用, 因此, 对于每日蛋白质摄入量, 不同指南还存在分歧。中国糖尿病肾脏病防治指南、ADA 指南及 2024 KDIGO 的 CKD 指南推荐对于未进行透析治疗的 DKD 患者, 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 $1.0 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[21]。2024 KDIGO 的 CKD 指南对于低蛋白饮食的适宜对象也给出了明确界定: 对于有意愿、有能力、有肾衰风险的成人 CKD 患者, 可考虑在严密监护下, 开具添加必需氨基酸或酮酸类似物 (高达 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 的极低蛋白饮食 ($0.3 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 但对于代谢不稳定的 CKD 患者不要开具低蛋白或极低蛋白饮食^[22]。虽然目前对于低蛋白饮食还存在争议, 但对于蛋白摄入的上限, 指南意见是统一的, 即不宜超过 $1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 超过 $1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可增加肾功能下降的风险^[23]。

另外关于摄入蛋白质的种类, 长期以来一直有一个误区, 即“豆制品伤肾”。大豆素有“植物蛋白肉”的美称, 每 100 g 大豆含蛋白质 35~40 g, 是同等量瘦肉的 2.5 倍, 且大豆蛋白属于完全蛋白, 除氨基酸含量较低外, 8 种必需氨基酸与动物蛋白质比较无明显差异, 且含有较多赖氨酸, 与谷类混合食用可发挥蛋白质互补作用, 大豆异黄酮对肾脏病患者还有一定治疗作用。因此指南明确指出: 摄入的蛋白质应以从家禽、鱼、大豆及植物蛋白等获得的生物学效价高的优质蛋白质为主^[24]。

3.2 限制钠盐摄入 高盐摄入可增加 ESRD、心脑血管疾病及全因死亡的风险。限制钠盐摄入可以降压、降尿蛋白以及降低心血管事件的发生风险^[25]。ACEI/ARB 类药物的肾保护作用与钠摄入相关, 特别是高血压或者高容量负荷的 CKD 患者, 限制钠摄入将会减少水负荷, 增加 ACEI 和 ARB 的疗效^[26]。目前指南均推荐 DKD 患者限制氯化钠的摄入量少于 5.0 g/d , 但应注意个体化调整, 同时注意适当限制水的摄入, 避免低钠血症的发生。

3.3 大量蛋白尿的临床应对 首先不要混淆概念, $\text{UACR} \geq 300 \text{ mg/g}$ 或 24 h 尿白蛋白 $\geq 300 \text{ mg}$ 为大

量白蛋白尿,对于大量白蛋白尿患者,还应同时检查 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。当 DKD 患者临床表现为大量蛋白尿时,要注意与非糖尿病肾脏病鉴别,注意除外如膜性肾病、IgA 肾病、高血压肾病、肥胖相关肾小球病等原发性或继发性肾小球疾病。目前并没有“特效”降低大量蛋白尿的治疗方案,其基本治疗原则是在控制血糖、血压、血脂及干预生活方式等基础上,合理使用 ACEI/ARB、SGLT-2 抑制剂及新型非甾体 MRA 类药物,另外,还可酌情联合雷公藤类中成药及中药汤剂。DKD 合并大量蛋白尿患者常合并水肿、高凝状态,需要积极处理。同时还应注意防治急性肾损伤,当患者出现严重血容量不足时,应把握好 ACEI/ARB、SGLT-2 抑制剂等药物的使用时机、剂量,避免出现医源性急性肾损伤^[27]。DKD 如出现大量蛋白尿(尤其是肾病综合征),提示疾病多已不可逆转,预后较差。

4 糖尿病肾脏病防治中值得思考的问题

4.1 为什么可用于 DKD 治疗的有效药物有限 尽管对于 DKD 的病理生理及新药研发都取得了巨大进步,但这些新靶点药物距离临床应用还有很长的路要走,许多治疗方法在实验模型中都取得了成功,但在临床循证医学研究验证中差强人意,分析其原因,一方面 2 型糖尿病肾脏病发病机制复杂,针对某一点病理生理异常的干预效果可能不显著;另外也和缺乏更理想的标志物作为疗效判断依据有关。

4.2 有没有比微量白蛋白尿和 eGFR 降低更佳的干预时机 即 DKD 的更早期诊断问题。DKD 的更早期诊断一直是临床关注的焦点,DKD 的发病往往需要经历较长一段时间,一旦出现微量白蛋白尿,提示肾脏已出现不同程度结构损伤,而肾脏具有非常强大的代偿能力,在结构损伤前,肾脏会经历一个自我功能代偿阶段,而功能代偿的背后,机体会出现一系列分子生物学异常改变,而分子异常改变又与各种致病因素的长期作用有关。基于这种逻辑,DKD 的更早期诊断思路至少包括以下几个方面:针对 DKD 功能代偿阶段的分子异常改变,可以筛选新的尿液或血液生物学标志物;基于引起分子

异常的多种致病因素,建立 DKD 风险预测模型^[28];另外一个非常重要的思路是,基于 DKD 病程演变特点,在糖尿病发病之前对肾脏损伤做出早期诊断。2 型糖尿病是一个从正常糖耐量、糖耐量减低(IGT)到糖尿病的渐进发展过程,研究发现,部分 IGT 期人群即已出现肾脏损伤,即“IGT 肾病”^[29-30]，“IGT 肾病”在 DKD 早期诊断中的价值值得关注。

4.3 1 型糖尿病肾脏病和 2 型糖尿病肾脏病变有何不同 1 型糖尿病和 2 型糖尿病除了高血糖这一共同特征外,发病机制及病理生理变化等均存在很大差异,基于 2 型糖尿病的相对复杂的病理生理变化,其肾脏病变的异质性也明显大于 1 型糖尿病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64 (4): 510-533. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2014. 08. 001.
- [2] 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.
- [3] American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care; Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S124-S138. DOI: 10. 2337/ dc19-S011.
- [4] Floege J, Barbour SJ, Catran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. Kidney Int, 2019, 95 (2): 268-280. DOI: 10. 1016/j. kint. 2018. 10. 018.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (8): 762-784. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210706-00369.
- [6] 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.
- [7] He F, Xia X, Wu XF, et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal dis-

- case; a meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (3) : 457-466. DOI: 10. 1007/s00125-012-2796-6.
- [8] Chen C, Wang C, Hu C, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease [J]. *Front Med*, 2017, 11 (3) : 310-318. DOI: 10. 1007/s11684-017-0542-7.
- [9] Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria [J]. *Diabetes*, 1994, 43 (5) : 649-655. DOI: 10. 2337/diab. 43. 5. 649.
- [10] 孙林, 陈超. 加强对正常蛋白尿糖尿病肾脏疾病的认识 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5 (4) : 145-151. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-3216. 2016. 04. 001.
- [11] Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, et al. " Normoalbuminuric " diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50 (6) : 935-942. DOI: 10. 1007/s00592-013-0485-7.
- [12] Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U. S. population [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (2) : 123-127. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2012. 09. 010.
- [13] Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20 (3) : 246-257. DOI: 10. 1097/MNH. 0b013e3283456546.
- [14] Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, et al. Brenner & Rector's the kidney [M]. 11th ed, Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
- [15] Nowak N. Protective factors as biomarkers and targets for prevention and treatment of diabetic nephropathy: from current human evidence to future possibilities [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11 (5) : 1085-1096. DOI: 10. 1111/jdi. 13257.
- [16] Zhang Y, Yang J, Zheng M, et al. Clinical characteristics and predictive factors of subclinical diabetic nephropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123 (2) : 132-138. DOI: 10. 1055/s-0034-1396810.
- [17] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3 (1) : S1-S150. DOI: 10. 1038/kisup. 2012. 73.
- [18] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 1: S13-S22. DOI: 10. 2337/dc16-S005.
- [19] Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (4) : 1353-1361. DOI: 10. 1681/ASN. 2006080872.
- [20] American Diabetes Association. 16. Diabetes advocacy: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (Suppl 1) : S182-S183. DOI: 10. 2337/dc19-S016.
- [21] Ikizler TA, Burrows 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.
- [22] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105 (4S) : S117-S314. DOI: 10. 1016/j. kint. 2023. 10. 018.
- [23] 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.
- [24] 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 (3) : 255-304. DOI: 10. 3760/cma. j. cn441217-20201125-00041.
- [25] McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6 (6) : CD010070. DOI: 10. 1002/14651858. CD010070.
- [26] 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.
- [27] 高忠爱, 杨波, 郑妙艳, 等. 糖尿病合并大量蛋白尿的中西医结合治疗策略 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41 (6) : 583-586. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210930-09088.
- [28] 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.
- [29] Gao Z, Wang Z, Zhu H, et al. Hyperinsulinemia contributes to impaired-glucose-tolerance-induced renal injury via mir-7977/SIRT3 signaling [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320916008. DOI: 10. 1177/2040622320916008.
- [30] Zhang Y, Yang S, Cui X, et al. Hyperinsulinemia can cause kidney disease in the IGT stage of OLETF rats via the INS/IRS-1/PI3-K/Akt signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 4709715. DOI: 10. 1155/2019/4709715.

(收稿日期: 2024-04-19)