

糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识



糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组

关键词：糖尿病肾病；多学科；诊断；治疗；专家共识

中图分类号：R692.9 文献标识码：A 文章编号：2095-8552 (2020) 05-0522-06

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.05.006

2019 年国际糖尿病联盟公布的流行病学调查数据显示，全球 20 ~ 79 岁成年人中约有 4.63 亿人诊断为糖尿病，发病率高达 9.3%，其中，我国糖尿病患者高达 1.16 亿，是全球糖尿病患者最多的国家^[1]。目前，我国正面临着糖尿病带来的巨大负担。糖尿病带来的危害是系统性的，如糖尿病视网膜病变在致盲性视网膜血管疾病中占居首位，是成年人失明的主要原因之一^[2-3]，糖尿病患者心脑血管意外的发生率较健康人群增加 2 ~ 4 倍^[4]，糖尿病周围神经病变则是非外伤性远端肢体截肢的主要原因^[5]，糖尿病肾病（diabetic kidney disease, DKD）早已是发达国家和地区终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）的首要原因，且 DKD 患病率随糖尿病患病率的显著增长亦成比例增长^[1,6-7]。

临床上，糖尿病患者出现蛋白尿或肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）下降，并不能诊断 DKD。在 2 型糖尿病患者中只有 30% ~ 40% 的患者才罹患糖尿病肾病，大部分糖尿病患者不发展为糖尿病肾病。因此，糖尿病患者出现蛋白尿或 GFR 下降，首先必须明确是 DKD，还是糖尿病合并了其他肾病（non-diabetic kidney disease, NDKD），亦或是 DKD 和 NDKD 并存，需要依靠肾病专科医师来鉴别，通常需要肾活检病理来区分诊断。DKD 及其他糖尿病并发症的防治，需要内分泌科、肾内科、心内科、神经内科和眼科等多学科合作，因此，以肾病科为主的多学科合作是 DKD 防治的理想模式。根据临床经验并结合国内外最新文献，我们制订了 DKD 临床多学科诊治和管理的共识。本共识仅限于临床诊断符合或肾活检病理确诊为 DKD 且 GFR > 15 ml/(min·1.73m²) 的患者，不讨论已进入 ESRD 的糖尿病肾病者诊治。

1 定义

早在 1936 年 Kimmelstiel 等^[8]学者提出了结节性毛细血管间肾小球硬化（nodular intercapillary glomerulosclerosis）用作诊断糖尿病导致肾损伤的特异性病变。1951 年，Wilson 等^[9]学者推荐使用“diabetic nephropathy (DN)”这一术语代指由糖尿病导致的肾损害，但是长期以来 DN 的诊断主要是依据尿白蛋白排泄率，尤其是早期 DN 诊断，并没有依赖于慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）的病理改变或 GFR 的下降。2007 年美国肾脏病基金会（The National Kidney Foundation, NKF）/ 肾脏病预后质量倡议工作组（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI）制订了糖尿病和 CKD 临床实践指南^[10]，建议使用 DKD 代替传统的 DN。2014 年，美国糖尿病协会（American Diabetes Association, ADA）与 NKF-KDOQI 工作组达成共识^[10-11]，认为 DKD 是指临床上由糖尿病引起的 CKD，临床表现为持续白蛋白尿或 GFR 低于 60 ml/(min·1.73m²) 超过 3 个月，可进展至 ESRD，病理改变可累及肾小球、肾小管间质和肾血管等。目前，DKD 尚未能完全替代 DN，在全球范围内，临床上 DN 与 DKD 仍在并行使用，本共识为与国际上糖尿病诊治指南或共识中关于“糖尿病肾病”的名称保持一致，故采用了 DKD 这一诊断术语。

2 诊断

DKD 是指由糖尿病引起的 CKD。目前，临床上诊断 DKD 常依据白蛋白尿和糖尿病视网膜病变等^[10,12-13]，但白蛋白尿对诊断 DKD 缺乏特异性，且部分 DKD 患者早期可表现为尿蛋白阴性，仅存在 GFR 下降^[14-17]。糖尿病患者出现白蛋白尿或 GFR 下降，可以是糖尿病肾病，也可以是 NDKD，或是糖尿病肾病合并 NDKD。因此，在诊断 DKD 之前，应首先排除糖尿病是否合并 NDKD，肾活检

是诊断 DKD 并排除 NDKD 的金标准,如患者无肾活检禁忌证,推荐肾活检病理诊断 DKD。当糖尿病患者出现以下情况时,则应优先考虑至肾内科进行肾活检排除 NDKD:①无糖尿病视网膜病变;② GFR 短时间内快速下降;③蛋白尿急剧增多或出现肾病综合征;④合并顽固性高血压;⑤尿沉渣活动性表现;⑥伴有其他系统性疾病症状或体征;⑦使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张

素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)治疗后 1~2 个月 GFR 下降超过 30%。

3 多学科诊治和管理

建立 DKD 联合门诊及专病诊疗单元,成立以肾内科为主,由内分泌科、心内科、神经内科和眼科等学科专家组成多学科诊疗协作组,每 3 个月内进行 1 次联合门诊随访,DKD 患者每 6 个月在肾内科诊疗单元进行 1 次系统检查、评估和制订治疗方案调整。DKD 的多学科诊治和管理流程,见图 1。

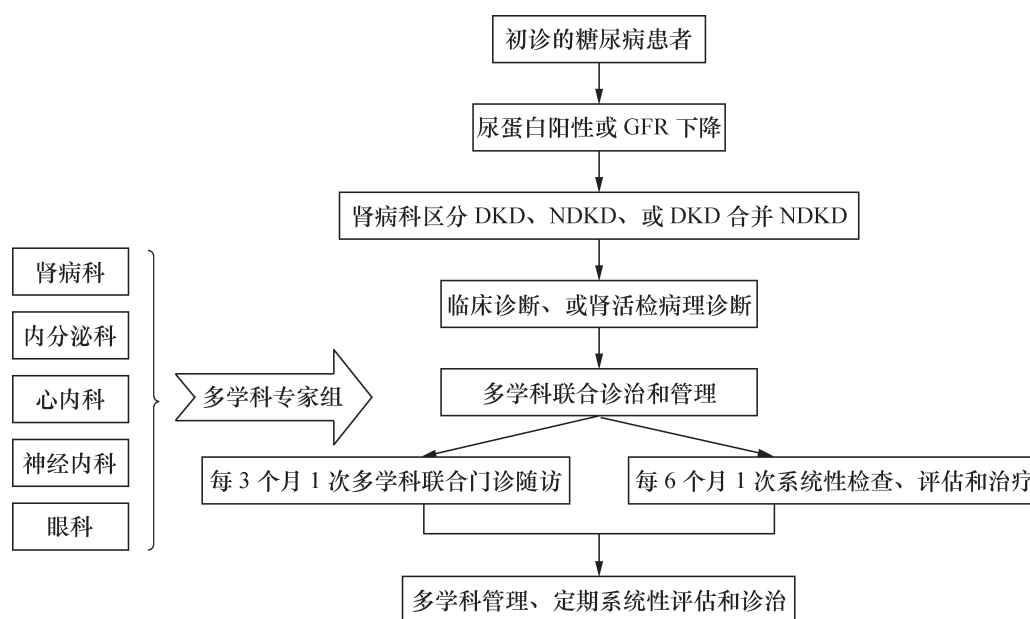


图1 糖尿病肾病多学科诊治和管理流程

3.1 多学科联合门诊 DKD 联合门诊是以肾内科为主,同时联合内分泌科、心内科、神经内科和眼科等学科专家组成协作组,在治疗肾病和控制血糖、血压、血脂的基础上,制订规范临床用药方案,有效防治糖尿病心、脑血管疾病、周围神经病变、视网膜病变等并发症。肾内科是多学科联合门诊组长,并设 1 名门诊就医助理,负责联系合作组内其他专业医师,每个专业由 2~3 名主治医师及以上职称医师组成。

3.2 专病诊疗单元 以肾内科病房为基础,建立 DKD 专病诊疗单元,每 6 个月在肾内科诊疗单元进行 1 次系统检查、多学科评估和治疗。对 DKD 患者的肾损害情况、心脑血管疾病、周围神经病变和眼底病变等,按照制订的诊疗规范,进行多学科管理和治疗糖尿病相关并发症。

4 多学科治疗方案

DKD 多学科治疗的主要内容:在强化血糖、血压和血脂管理及治疗肾病的基础上,降低心、脑血管疾病风险,防治糖尿病周围神经病变和视网膜病变等。对于初诊的 DKD 患者,应首先进行糖尿病相关并发症的全面评估,并制订相应的个体化治疗策略。

4.1 糖尿病并发症的评估和检查

4.1.1 糖尿病血糖控制状况 指尖血糖(晨起空腹、三餐前、餐后 2h 和睡前等时间点)和糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})测定。

4.1.2 DKD 及糖尿病其他并发症评估 对 DKD 进行临床分期或病理分期诊断,每 3 个月 1 次尿常规、尿微量白蛋白/肌酐比值、24h 尿蛋白定量、肾功能(eGFR)、血浆白蛋白、心电图、超声心动图、血管

多普勒超声、外周神经病变等检查,并进行多学科诊治,全面评估 DKD 患者是否罹患心脑血管并发症、周围神经病变及视网膜病变等。

4.2 生活方式的管理

关键点

- 建议 DKD 患者蛋白摄入量在 $0.6 \sim 0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 避免高蛋白饮食 ($> 1.3\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)。
- 建议钠摄入量 $1.5 \sim 2.3\text{g}/\text{d}$ (相当于钠盐 $3.75 \sim 5.75\text{g}/\text{d}$), 合并高血压限钠个体化管理。
- 建议 DKD 患者膳食中适当包含 ω -3 脂肪酸, 减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入。
- 建议 DKD 患者每周至少进行 150min 中等强度有氧活动, 每周至少 5d, 每次至少 30min。
- 建议 DKD 患者戒烟限酒。

4.2.1 控制饮食

4.2.1.1 低蛋白饮食 低蛋白饮食能有效延缓 CKD 进入 ESRD 的时间。2007 年 KDOQI 指南首次针对 CKD1~4 期的 DKD 患者提出饮食管理建议, 推荐每天应摄入的蛋白含量为 $0.8\text{g}/\text{kg}$ ^[10]。2012 年 KDIGO 指南同样建议保持每天摄入蛋白含量为 $0.8\text{g}/\text{kg}$, 有进展风险的 CKD 患者蛋白摄入量不应高于 $1.3\text{g}/\text{kg}$ ^[18]。有学者研究发现, 更低的蛋白质摄入 [$0.6 \sim 0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 可能是延缓 CKD 发展更为有效的管理策略^[19-20]。

4.2.1.2 低盐饮食 减少钠摄入不但可以优化降压药的疗效, 也可以降低 CKD 患者的血压和尿蛋白^[21-24]。2 项关于 1 型和 2 型糖尿病人群饮食中限钠的研究^[25-26]表明, 饮食中钠摄入过多会增加患者的死亡率和进入 ESRD 风险, 也有研究报道, 钠摄入过低会影响糖类代谢并可降低胰岛素敏感性^[27-28], 同时还可激活肾脏局部肾素-血管紧张素系统^[29], 进一步降低胰岛素敏感性。结合 2007 年 KDOQI 指南^[10]、2012 年 KDIGO 指南^[18] 及 2014 年 ADA 共识^[11], 对于 DKD 患者, 建议钠摄入为 $1.5 \sim 2.3\text{g}/\text{d}$ (相当于钠盐 $3.75 \sim 5.75\text{g}/\text{d}$), 对于合并高血压的 DKD 患者, 减少钠摄入量应个体化管理。

4.2.1.3 低脂饮食 有研究显示 ω -3 脂肪酸可以保护 DKD 患者肾功能、减少蛋白尿^[30-31], 此外, 减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸摄入不但可以改善 DKD 预后, 还可以降低糖尿病患者的心血管疾病风险^[32-33]。目前, 国内外研究尚未确定膳食脂肪的每日最佳摄入量^[11], 建议 DKD 患者可以将富含卡链 ω -3 脂肪酸加富含脂肪的鱼类、坚果和单不饱和脂肪酸及多不饱

和脂肪酸的地中海式饮食结构作为日常膳食总脂肪摄入的一部分, 减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的食物摄入。

4.2.2 适宜运动 建议 DKD 患者每周至少进行 150min 中等强度 (如快步行走) 的有氧运动, 每周至少 5d 分次进行, 每次至少 30min^[18, 34-35]。对于有心血管疾病风险的患者, 在进行中等强度的运动前需要进行运动耐量评估。适量运动不但有利于减轻体重、提高体能^[36], 还能提高机体对胰岛素的敏感性, 降低 HbA_{1c} 水平^[36-37], 从而减少糖尿病患者并发 DKD 的风险^[38], 但过度运动有可能造成患者低血糖的发生, 对于缺少胰岛素的患者, 运动也能够导致高血糖甚至酮症^[39]。对于有心血管疾病、糖尿病足、糖尿病视网膜病变等高危人群, 应减少运动, 防止心力衰竭、皮肤破溃、玻璃体出血等发生。

4.2.3 戒烟限酒 DKD 患者男性每天饮酒量应小于 2 个酒精单位, 女性小于 1 酒精单位 (1 酒精单位约合 14g 纯酒精, 相当于 ABV12% 红酒 145ml, ABV3.5% 啤酒 497ml 或 ABV40% 的白酒 43ml), 同时, 要对患者进行饮酒后可能出现低血糖进行宣教, 特别是使用胰岛素治疗的患者。DKD 患者应戒烟, 吸烟不但使 CKD 患者罹患心血管疾病的风险增加, 还会加速 ESRD 进展风险^[40]。

4.3 药物治疗 在严格控制血糖、血压、血脂和尿酸等基础上, 使用肾素-血管紧张素系统抑制剂、改善肾脏微循环药物、以及中草药等延缓 DKD 进展, 防治心脑血管并发症等。

关键点

- 建议 DKD 患者血糖控制靶目标: HbA_{1c} 浓度不超过 7%, 对于有低血糖发生风险或老年 DKD 患者或认知障碍等, 建议 HbA_{1c} 不高于 8.0% ~ 8.5%。
- 建议 DKD 患者, 甘油三酯 $< 150\text{mg}/\text{dl}$ ($1.7\text{mmol}/\text{L}$), 总胆固醇 $< 200\text{mg}/\text{dl}$ ($5.2\text{mmol}/\text{L}$); 男性 HDL-c $> 40\text{mg}/\text{dl}$ ($1.0\text{mmol}/\text{L}$) 和女性 HDL-c $> 50\text{mg}/\text{dl}$ ($1.3\text{mmol}/\text{L}$); LDL-c $< 100\text{mg}/\text{dl}$ ($2.6\text{mmol}/\text{L}$), 若为极高危者 LDL-c $< 70\text{mg}/\text{dl}$ ($1.8\text{mmol}/\text{L}$)。
- 建议 DKD 患者血压控制靶目标为 130/80mmHg, 在排除禁忌证的前提下优选 ACEI 或 ARB, 不推荐 ACEI 与 ARB 联合应用。
- 建议 PGE1 和 PGI2 应用于 DKD 治疗。

4.3.1 与内分泌科合作，选择肾毒性小降糖药物，严格管理血糖 DKD 患者血糖控制应个体化，建议血糖控制的靶目标 HbA_{1c} 不超过 7%；对于有低血糖风险或老年 DKD 患者、有慢性疾病和轻中度认知障碍等，推荐 HbA_{1c} 不高于 8%；对于有终末期慢性疾病或中重度认知障碍者，推荐 HbA_{1c} 不高于 8.5%。多项大样本数 RCT 研究证实，无论对于 1 型糖尿病患者^[41-42]、还是 2 型糖尿病患者^[43]，降低血糖水平均可以延缓 DKD 的进展。但近期三项大型临床研究评估了强化血糖控制对 2 型糖尿病患者的潜在获益^[44-46]，结果显示，相对于对照组（HbA_{1c} 控制在 7% 左右），强化血糖（HbA_{1c} 控制在 6% 左右）治疗组的患者既没有明显的心血管受益，对 DKD 的发生发展也无显著影响^[44-46]，低血糖事件发生率则升高。降糖药物优选具有肾脏保护作用的 SGLT2 抑制剂和 GLP1 受体激动剂^[47]。

4.3.2 与心内科、神经内科合作，控制血压和血脂达标，减少心脑血管并发症 推荐 130/80mmHg 作为 DKD 患者血压控制的靶目标，在无禁忌证情况下，降压药物优选 ACEI 或 ARB^[48-50]。DKD 患者心血管事件和肾衰竭的发生率随着血压的升高而升高，也随着血压的下降而降低，但血压过低虽然可以进一步降低蛋白尿，但增加心脑血管并发症风险^[51-52]，因此，在 DKD 患者降血压治疗中，应避免血压过低而导致病情加剧。

DKD 患者长期服用降脂药有助于减少心脑血管疾病的发生率。建议 DKD 患者血脂控制目标值：甘油三酯小于 150 mg/dl (1.7mmol/L)，总胆固醇小于 200mg/dl (5.2mmol/L)，男性高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 不低于 40mg/dl (1.0mmol/L) 和女性不低于 50mg/dl (1.3mmol/L)，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 小于 100mg/dl (2.6mmol/L)，如为心血管高危人群，则 LDL 小于 70mg/dl (1.8mmol/L)。降低胆固醇优选他汀类药物^[53]，如胆固醇较高、单用他汀类药物无法控制时，可联合胆固醇吸收抑制剂^[53]。贝特类药物仅推荐用于严重的高甘油三酯血症（甘油三酯 > 5.7mmol/L）^[47]。

4.3.3 ACEI 或 ARB 治疗 ACEI 和 ARB 是目前 DKD 治疗中使用最广泛的药物，多数研究显示，两者在疗效和不良反应方面比较，差异无显著性，常规治疗高血压剂量的 2 倍，可以更好抑制血管紧张素在 DKD 患者肾脏局部的作用，但不推荐 ACEI 和 ARB 联合使用，两者联合使用可能对降低尿蛋白更有效，但导致高血钾和急性肾衰竭等事件发生率增

加，尤其是在老年糖尿病肾病患者或肾功能已经受损的患者^[54-55]。

4.3.4 改善肾脏微循环药物治疗 DKD 患者通常存在血液高凝、血管动脉粥样硬化重、血管收缩管腔狭窄，以及肾活检病理缺血性病变等^[56]。前列腺素 E₁ (prostaglandin 1, PGE₁) 和前列环素 (prostacycline, PGI₂) 可抑制血小板聚集，降低血小板高反应和血栓素 A₂ 水平，抑制血小板活化；可扩张微血管、改善肾脏血流；还可刺激血管内皮细胞产生组织性纤溶酶原激活物，具有一定的溶栓作用^[57]。国内外一些临床队列研究及荟萃分析显示，PGE₁ 和 PGI₂ 能减少尿蛋白，改善肾脏微循环、减轻局部炎症反应等，有效延缓 DKD 进程^[58-63]，推荐 PGE₁ 和 PGI₂ 用于 DKD 的治疗。目前，临床上常用的 PGE₁ 类药物有前列地尔，前列环素衍生物有贝前列素钠等。

4.3.5 新型药物治疗 GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂和 SGLT2 抑制剂等是目前新型降糖药物。多项 RCT 研究显示，GLP-1 受体激动剂^[64-65]、DPP-4 抑制剂^[66] 和 SGLT2 抑制剂^[67-69] 等均可显著降低蛋白尿，延缓肾脏病进展，但目前均需缺乏以肾脏结局为主要终点的临床研究证据。2019 年，一项以肾脏结局为主要终点的 RCT 研究报道，SGLT2 抑制剂能够延缓 DKD 进展^[70]，对此类药物使用的建议：当 GFR < 60ml/ (min·1.73m²) 时，谨慎使用；GFR < 45ml/ (min·1.73m²) 时，不建议使用；在使用过程中应监测肾功能改变、监测尿路感染风险、避免血容量不足等。

4.3.6 肾脏替代治疗 对于进入 ESRD 的 DKD 患者，应及时进行肾脏替代治疗，根据 DKD 患者自身情况，可选择血液透析、腹膜透析或肾移植。

糖尿病导致患者多器官、多系统损伤，DKD 因肾脏已经受损，更易导致其他器官和组织损伤或进一步加重，大幅增加患者病死风险。因此，DKD 患者提倡多学科一体化诊治，一方面能有效延缓进入 ESRD 病程，另一方面防治心脑血管、周围神经等严重并发症发生，从而提高生存质量、减少患者的病死率。

糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组成员：解放军总医院第一医学中心肾内科 蔡广研，首都医科大学附属北京友谊医院肾内科 刘文虎，北京医院肾内科 毛永辉，解放军总医院第四医学中心肾内科 李冀军，空军特色医学中心 伦立德，北京清华长庚医院内分泌科 肖建中，清华大学第一附

属医院心脏中心 王廉一, 首都医科大学附属北京朝阳医院肾内科 张敏, 上海交通大学医学院附属新华医院 蒋更如, 复旦大学附属中山医院肾内科 丁小强, 上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科 倪兆慧, 上海交通大学附属第六人民医院肾内科 汪年松, 海军军医大学第一附属医院肾内科 郭志勇, 吉林大学第二附属医院 邹洪斌, 中国医科大学附属盛京医院 李德天, 天津医科大学第二附属医院 姜埃利, 中国人民解放军联勤保障部队第980医院白求恩国际和平医院肾内科 吴广礼, 山东省立医院 王荣、孙晶, 山东大学齐鲁医院肾内科 杨向东, 中南大学湘雅医院肾内科 周巧玲, 江西省人民医院 李赞, 河南省人民医院 邵凤民, 中国人民解放军联勤保障部队第900医院肾内科 庄永泽, 浙江省人民医院 何强, 西安交通大学第一附属医院 蒋红利, 新疆维吾尔自治区人民医院 陆晨, 山西省白求恩医院肾内科 于为民, 中日友好医院肾病科 李文歌, 中日友好医院心内科 姜红, 中日友好医院内分泌科 陈晓平, 中日友好医院神经内科 焦劲松

执笔作者: 姜世敏, 方锦颖, 通信作者: 李文歌, 邮箱:

wenge_lee2002@126.com

参考文献:

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas — 9th Edition[EB/OL]. 2019, Diabetes Atlas <http://www.diabetesatlas.org/>.
- [2] Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(2): e004015.
- [3] Association. AD. (9) Microvascular complications and foot care[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl): S58-66.
- [4] Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience[J]. *Am Heart J*, 1990, 120(3): 672-676.
- [5] Little AA, Edwards JL, Feldman EL. Diabetic neuropathies[J]. *Pract Neurol*, 2007, 7(2): 82-92.
- [6] World Health Organization: Global Status Report on Noncommunicable Diseases[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [7] 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.
- [8] Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney[J]. *Am J Pathol*, 1936, 12(1): 83-98, 87.
- [9] Wilson JL, Root HF, Marble A. Diabetic nephropathy: a clinical syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1951, 245(14): 513-517.
- [10] KDOQI. Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl 2): 154.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 11(6): 792-801.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 379-385.
- [14] Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: Results from the DEMAND study[J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2(1): 1-10.
- [15] Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions[J]. *Diabetes*, 2003, 52(4): 1036-1040.
- [16] Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion[J]. *Diabetes*, 1992, 41(5): 581-586.
- [17] MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 195-200.
- [18] 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*, 2012, 3(1): 1-150.
- [19] Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, et al. North American experience with low protein diet for non-dialysis-dependent chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 90.
- [20] Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, et al. Dietary protein intake and chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(1): 77-85.
- [21] Wright JA, Cavanaugh KL. Dietary sodium in chronic kidney disease: a comprehensive approach[J]. *Semin Dial*, 2010, 23(4): 415-421.
- [22] Goldstein-Fuchs J, Kalantar-Zadeh K. Nutrition Intervention for advanced stages of diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Spectr*, 2015, 28(3): 181-186.
- [23] Franz MJ, Wheeler ML. Nutrition therapy for diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2003, 3(5): 412-417.
- [24] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(1): 3-10.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Ruppert M, Diehl J, Kolloch R, et al. Short-term dietary sodium restriction increases serum lipids and insulin in salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults[J]. *Klin Wochenschr*, 1991, 69 (Suppl 25): 51-57.
- [28] Townsend RR, Kapoor S, McFadden CB. Salt intake and insulin sensitivity in healthy human volunteers[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 113(3): 141-148.
- [29] Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, 49(2): 59-75.
- [30] Lee CC, Sharp SJ, Wexler DJ, et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1454-1456.
- [31] Chung HF, Long KZ, Hsu CC, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory indicators with renal function decline in type 2 diabetes[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(2): 229-234.
- [32] Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies[J]. *Lancet*, 2014; 383(9933): 1999-2007.
- [33] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Dworatzek PD, Arcudi K, et al. Nutrition therapy[J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(Suppl 1): S45-55.
- [34] Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes

- Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2165-2171.
- [35] American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S51-S54.
- [36] Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1209-1217.
- [37] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2692-2696.
- [38] Sheehy A, Pandhi N, Coursin DB, et al. Minority status and diabetes screening in an ambulatory population[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1289-1294.
- [39] Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics[J]. *Diabetologia*, 1977, 13(4): 355-365.
- [40] Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(5): 516-523.
- [41] 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.
- [42] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study[J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2159-2167.
- [43] Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group[J]. *BMJ*, 2000, 320(7246): 1373-1378.
- [44] 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.
- [45] van der Leeuw J, Visseren FL, Woodward M, et al. Estimation of individual beneficial and adverse effects of intensive glucose control for patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12): 2603-2612.
- [46] 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.
- [47] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28.
- [48] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(20): 1456-1462.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 2170-2179.
- [53] Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans[J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1943-1948.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Myrup B, Rossing P, Jensen T, et al. Procoagulant activity and intimal dysfunction in IDDM[J]. *Diabetologia*, 1995, 38(1): 73-78.
- [57] 刘玉才, 徐飞. 前列地尔治疗糖尿病肾病的机制及临床应用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(02): 500-501.
- [58] 祁佳, 陈伦, 张宇峰. 前列地尔联合氯沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效的系统评价[J]. *山东医药*, 2015, 55(28): 12-14.
- [59] 刘瑛, 赵豫梅, 张旭祥, 宋滇平. 羟苯磺酸钙联合前列地尔辅助治疗糖尿病肾病有效性的系统评价[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(17): 3255-3259.
- [60] 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.
- [61] Li ZC, Cai YZ, Tang ZG, et al. Lipo-prostaglandin E1 improves renal hypoxia evaluated by BOLD-MRI in patients with diabetic kidney disease[J]. *Clin Imaging*, 2018(50): 239-242.
- [62] Li S, Wang Y, Chen L, et al. Beraprost sodium mitigates renal interstitial fibrosis through repairing renal microvessels[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(6): 777-791.
- [63] Wang XF, Zhang BH, Lu XQ, et al. Beraprost sodium, a stable analogue of PGI2, inhibits the renin-angiotensin system in the renal tissues of rats with chronic renal failure[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(4): 1231-1244.
- [64] Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11): 859-869.
- [65] Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848.
- [66] 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.
- [67] Petrykiv SI, Laverman GD, de Zeeuw D, et al. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(10): 1363-1370.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.

收稿日期: 2020-03-16

(本文编辑: 王丽)