

# 最新糖尿病肾病防治专家共识（2014 版）

中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一，是目前引起终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）的首要原因。早期诊断、预防与延缓糖尿病肾病的发生发展对提高糖尿病患者存活率，改善其生活质量具有重要意义。

为规范糖尿病肾病的诊断和治疗，中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组组织国内的内分泌和肾内科领域专家共同制定了共识。该共识近日发表在中华糖尿病杂志上，主要内容如下。

## 一、糖尿病肾病的定义与诊断

糖尿病肾病是由糖尿病引起的肾脏损伤，以往用 DN（diabetic nephropathy）表示，2007 年美国肾脏病基金会（NKF）制定了肾脏病生存质量指导指南，简称 NKF/KDOQI。该指南建议用 DKD（diabetic kidney disease）取代 DN。

2014 年美国糖尿病协会（ADA）与 NKF 达成共识，认为 DKD（diabetic kidney disease）是指由糖尿病引起的慢性肾病，主要包括肾小球滤过率（GFR）低于  $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  或尿白蛋白/肌酐比值（ACR）高于  $30 \text{ mg/g}$  持续超过 3 个月。糖尿病性肾小球肾病（diabetic glomerulopathy）专指经肾脏活检证实的由糖尿病引起的肾小球病变。

糖尿病肾病的诊断分为病理诊断和临床诊断。肾脏病理被认为是诊断金标准。糖尿病主要引起肾小球病变，表现为肾小球系膜增生、基底膜增厚和 K-W（Kimmelstiel-Wilson）结节等，是病理诊断的主要依据。糖尿病还可引起肾小管间质、肾微血管病变，如肾间质纤维化、肾小管萎缩、出球动脉透明变性或肾微血管硬化等，这些改变亦可由其他病因引起，在诊断时仅作为辅助指标。

目前糖尿病肾病临床诊断的依据有尿白蛋白和糖尿病视网膜病变。糖尿病肾病早期可表现为尿白蛋白阴性，症状不明显，易被忽略，但目前仍缺乏比尿微量白蛋白更可靠敏感的糖尿病肾病早期检测指标。

### （一）糖尿病肾病临床诊断依据

1. 尿白蛋白：微量白蛋白尿是糖尿病肾病早期的临床表现，也是诊断糖尿病肾病的主要依据。

其评价指标为尿白蛋白排泄率（UAE/AER）或 ACR。个体间 UAE 的差异系数接近 40%，与之相比 ACR 更加稳定且检测方法方便，只需要检测单次随机晨尿即可，故推荐使用 ACR。

尿白蛋白排泄异常的定义见表 1，因尿白蛋白排泄受影响因素较多，需在 3-6 个月内复查，3 次结果中至少 2 次超过临界值，并且排除影响因素如 24h 内剧烈运动、感染、发热、充血性心力衰竭、明显高血糖、怀孕、明显高血压、尿路感染，可做出诊断。然而，尿白蛋白对

诊断 2 型糖尿病肾病的特异性不足，对预测病情的转归也存在局限性。长期观察结果发现，微量白蛋白尿的患者在 10 年中仅有 30%-45% 转变为大量白蛋白尿，有 30% 转变为尿白蛋白阴性，该现象在 2 型糖尿病患者中更为显著。

因此，尿白蛋白作为诊断依据时需进行长期随访、多次检测，结果重复时方可做出判定，且需排除其他可引起白蛋白尿的病因。

表 1 尿白蛋白排泄异常的定义

| 尿白蛋白排泄 | 单次样本      | 24 h 样本           | 某时段样本       |
|--------|-----------|-------------------|-------------|
|        | ACR(mg/g) | 24 h UAE(mg/24 h) | UAE(μg/min) |
| 正常白蛋白尿 | <30       | <30               | <20         |
| 微量白蛋白尿 | 30~300    | 30~300            | 20~200      |
| 大量白蛋白尿 | >300      | >300              | >200        |

注：ACR：尿白蛋白/肌酐比值；UAE：尿白蛋白排泄率

2. 糖尿病视网膜病变：糖尿病视网膜病变常早于糖尿病肾病发生，大部分糖尿病肾病患者患有糖尿病视网膜病变，但在透析的糖尿病肾病患者中，糖尿病视网膜病变的发病率反而减少，糖尿病视网膜病变被 NKF/KDOQI 指南作为 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的诊断依据之一。

2007 年 NKF 指南荟萃大量研究后指出，在大量白蛋白尿者中，糖尿病视网膜病变对糖尿病性肾小球肾病的阳性预测值为 67%-100%，阴性预测值为 20%-84%，灵敏度为 26%-85%，特异度为 13%-100%；在微量白蛋白尿者中，阳性预测值为 45% 左右，但阴性预测值接近 100%，灵敏度为 100%，特异度为 46%-62%。Meta 分析结果表明糖尿病视网膜病变预测 2 型糖尿病肾病的灵敏度为 0.65(95%CI: 0.62-0.68)，特异度为 0.75(95%CI: 0.73-0.78)，阳性预测值为 0.72(95%CI: 0.68-0.75)，阴性预测值为 0.69(95%CI: 0.67-0.72)，提示糖尿病视网膜病变是 2 型糖尿病肾病诊断和筛查的有用指标。

近来，发现一些因子对糖尿病肾病的诊断有价值，如转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )、免疫球蛋白 G (IgG)、转铁蛋白 (TRF)、细胞外基质 (ECM)、肾损伤分子 1 (Kim-1) 及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)。

利用糖尿病肾病的患者血清蛋白质指纹图谱的比较中筛选到 22 个上调、24 个下调的蛋白质或多肽，并建立诊断决策树模型，盲法验证模型的敏感性 90.9%，特异性 89.3%。上述检测方法被认为比微量白蛋白尿能更早地发现糖尿病肾病，可能作为糖尿病肾病早期诊断的工具，但其可靠性、特异性、敏感性仍需更多研究证实，目前尚未作为诊断依据。

(二) 糖尿病肾病的筛查和肾功能评价

肾功能改变是糖尿病肾病的重要表现，反映肾功能的主要指标是 GFR，根据 GFR 和其他肾脏损伤证据可进行慢性肾病 (CKD) 的分期 (表 2)。横断面调查结果显示，部分糖尿病患

者无尿白蛋白排泄异常,但已经存在 GFR 下降,提示尿白蛋白阴性者也可能存在肾病,GFR 可作为糖尿病肾病的诊断依据之一。

GFR 的评估方法分为外源性标志物的肾清除率测定法(如同位素稀释质谱法)和内源性标志物估算法。后者更经济实用,更适合于临床应用。估算 GFR 最常用的指标是血清肌酐,基于血清肌酐的肾小球滤过率的常用计算公式有 CG(Cockcroft-Gault)公式和肾脏饮食修正公式(MDRD),2009 年又提出了 CKD-EPI 公式,被认为比 CG 公式和 MDRD 公式能更准确地估算 2 型糖尿病患者的 GFR,但存在争议。本共识推荐使用 2006 年我国预估肾小球滤过率(eGFR)协作组制定的适用于中国人的改良 MDRD 公式:  $eGFR (ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}) = 175 \times \text{血清肌酐}(SCr) - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179$  (如果是女性 $\times 0.79$ )。

表 2 慢性肾病的肾功能分期

| 分期  | 特点描述           | GFR( $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$ ) |
|-----|----------------|----------------------------------------------|
| 1 期 | GFR 增加或正常伴肾脏损伤 | $\geq 90$                                    |
| 2 期 | GFR 轻度降低伴肾脏损伤  | 60 ~ 89                                      |
| 3 期 | 3a GFR 轻中度降低   | 45 ~ 59                                      |
|     | 3b GFR 中重度降低   | 30 ~ 44                                      |
| 4 期 | GFR 重度降低       | 15 ~ 29                                      |
| 5 期 | 肾衰竭            | < 15 或透析                                     |

注:GFR:肾小球滤过率;肾脏损伤指病理、血、尿或影像学检查的异常

血清肌本酐在估算 GFR 中存在灵敏度不足,受个体肌肉量、蛋白质摄入、体内代谢水平、溶血、脂血等因素干扰等局限性。近年来,胱抑素 C(Cys C)被认为在预测 2 型糖尿病肾病进展为 ESRD 的作用上比血清肌酐更好,CysC 是由有核细胞以恒速产生的,可自由滤过,被肾小管上皮细胞重吸收和细胞内降解,但不会被肾小管上皮细胞分泌,可更准确地反映肾功能,但其检测的准确性尚未得到保障。一些学者提出了基于 Cys C 的 eGFR 计算公式和 CKD 分期。目前有研究提出,联合使用血清肌酐与 CysC 公式比单独使用基于其中一项指标的公式更好。

由于尿白蛋白和 GFR 对糖尿病肾病的重要性,对这两项的检测是目前糖尿病肾病的筛检项目,一旦确诊糖尿病,应每年都进行筛检:(1)所有 2 型糖尿病患者应从确诊时和 1 型糖尿病患者病程超过 5 年时每年检查 1 次以评估 UAE/AER。(2)所有成人糖尿病患者,不管 UAE/AER 如何,每年应至少检查 1 次血清肌酐,并用血清肌酐估计 GFR。如果有 CKD,需进行分期。

(三)糖尿病肾病临床诊断标准

糖尿病肾病的国外诊断标准有美国肾脏基金会(NKF)肾脏病预后质量倡议(K/DOQI)指南标准(2007 年)和英国国民医疗服务(NHS)标准(2010 年)。我国目前仍无统一的



糖尿病肾病诊断标准，本共识推荐采用表 3 诊断标准，符合任何一项者可考虑为糖尿病肾脏病变（适用于 1 型及 2 型糖尿病）：

| 表 3 糖尿病肾脏病变诊断标准                  |                                                                                                               |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议(NKF-K/DOQI)指南标准 | 在大部分糖尿病患者中,出现以下任何一条者考虑其肾脏损伤是由糖尿病引起的:<br>(1)大量白蛋白尿<br>(2)糖尿病视网膜病变伴微量白蛋白尿?<br>(3)在 10 年以上糖尿病病程的 1 型糖尿病中出现微量白蛋白尿 |
| 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组工作建议          | (1) 大量白蛋白尿<br>(2)糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病<br>(3)在 10 年以上糖尿病病程的 1 型糖尿病中出现微量白蛋白尿                                      |

诊断时，出现以下情况之一的应考虑其 CKD 是由其他原因引起的：

（1）无糖尿病视网膜病变；（2）GFR 较低或迅速下降；（3）蛋白尿急剧增多或有肾病综合征；（4）顽固性高血压；（5）尿沉渣活动表现；（6）其他系统性疾病的症状或体征；（7）血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）类药物开始治疗后 2-3 个月内肾小球滤过率下降超过 30%。

根据 NKF-K/DOQI 指南、NHS 等标准，强调白蛋白尿是 2 型糖尿病肾脏病变诊断的必要依据，但不能涵盖正常白蛋白尿的糖尿病肾病，忽略了 GFR 的诊断价值。考虑到 ADA 指南建议每年检测 CKD，本共识提出糖尿病视网膜病变并 CKD 任何一期的诊断标准，避免遗漏那些白蛋白尿正常但 eGFR 下降的糖尿病肾病。

（四）糖尿病肾病的临床分期和病理分级

1987 年 Mogensen 建议，根据糖尿病肾病的病理生理特点和演变过程，将 1 型糖尿病患者的糖尿病肾病分为 5 期。

I 期：急性肾小球高滤过期，肾小球入球小动脉扩张，肾小球内压增加，GFR 升高，伴或不伴肾体积增大；II 期：正常白蛋白尿期，UAE 正常（<20μg/min 或<30mg/24h）（如休息时），或呈间歇性微量白蛋白尿（如运动后、应激状态），病理检查可发现肾小球基底膜轻度增厚；III 期：早期糖尿病肾病期（UAE 20-200μg/min 或 30-300 mg/24h），以持续性微量白蛋白尿为标志，病理检查肾小球基底膜（GBM）增厚及系膜进一步增宽；IV 期：临床（显性）糖尿病肾病期，进展性显性白蛋白尿，部分可进展为肾病综合征，病理检查肾小球病变更重，如肾小球硬化，灶性肾小管萎缩及间质纤维化；V 期：肾衰竭期。2 型糖尿病患者的糖尿病肾病可参考以上标准分期。

病理活检被认为是糖尿病肾病诊断的金标准，不能依据临床病史排除其他肾脏疾病时，需考虑进行肾穿刺以确诊。

2010 年，肾脏病理学会研究委员会首次提出了糖尿病肾病病理分级标准，在 1 型和 2 型糖尿病患者中均适用。根据肾脏组织光镜、电镜及免疫荧光染色的改变对肾小球损害和肾小管/肾血管损伤分别进行分级、分度。肾小球损伤分为 4 级：I 级：GBM 增厚；IIa 级：轻度

系膜增生；IIb级：重度系膜增生；III级：一个以上结节性硬化（K-W 结节）；IV级：晚期糖尿病肾小球硬化。肾小管间质用间质纤维化和肾小管萎缩、间质炎症的程度评分，肾血管损伤按血管透明变性和大血管硬化的程度评分。

## 二、糖尿病肾病的防治

糖尿病肾病的防治分为三个阶段。第一阶段为糖尿病肾病的预防，对重点人群进行糖尿病筛查，发现糖耐量受损或空腹血糖受损的患者，采取改变生活方式、控制血糖等措施，预防糖尿病及糖尿病肾病的发生。第二阶段为糖尿病肾病早期治疗，出现微量白蛋白尿的糖尿病患者，予以糖尿病肾病治疗，减少或延缓大量蛋白尿的发生。第三阶段为预防或延缓肾功能不全的发生或进展，治疗并发症，出现肾功能不全者考虑肾脏替代治疗。糖尿病肾病的治疗以控制血糖、控制血压、减少尿蛋白为主，还包括生活方式干预、纠正脂质代谢紊乱、治疗肾功能不全的并发症、透析治疗等。

### （一）生活方式指导

改变生活方式包括饮食治疗、运动、戒酒、戒烟、控制体重，有利于减缓糖尿病肾病进展，保护肾功能。近期研究证明控制多种危险因素（降糖、降脂、降压并注意生活干预后）糖尿病肾病发展至肾功能衰竭的比例明显下降，生存率明显增加。

1.医学营养治疗：医学营养治疗应强调饮食结构合理，包括对碳水化合物、蛋白质、脂肪、钠、钾、磷等营养素的管理。

每日摄入的总热量应使患者维持接近理想体重，肥胖者可适当减少热量，消瘦者可适当增加热量。高蛋白摄入（超过总热量 20%）与轻度肾损伤糖尿病患者中肾功能的下降、糖尿病合并高血压患者中微量白蛋白尿的发展相关联。因此糖尿病肾病患者应避免高蛋白饮食，严格控制蛋白质每日摄入量，不超过总能量的 15%，微量白蛋白尿者每千克体重应控制在 0.8-1.0g，显性蛋白尿者及肾功能损害者应控制在 0.6-0.8 g。

有随机对照试验的 meta 分析表明，低蛋白饮食治疗对蛋白尿的控制有益，但对 GFR 或内生肌酐清除率（Ccr）的改善无显著作用。由于蛋白质的摄入减少，摄入的蛋白质应以生物学效价高的优质蛋白质为主，可从家禽、鱼、大豆及植物蛋白等中获得。有研究表明，ARB/ACEI 类药物在低钠饮食下对糖尿病肾病及心血管疾病的改善作用更明显，但在高钠饮食下则可能存在危害，因此应限制钠盐摄入，每日摄入量控制在 2000-2400mg，高血压者可配合降压药物治疗。尚无明确证据表明富含纤维的蔬菜的摄入对糖尿病肾病有益。与执业营养师一起完成营养控制目标，可改善糖尿病肾病患者的预后。

2.运动：体力活动可诱导糖尿病肾病早期的尿蛋白暂时升高，长期规律的运动可通过提高胰岛素敏感性、改善糖耐量，减轻体重，改善脂质代谢，改善内皮功能，控制血糖、血压，减缓糖尿病及糖尿病肾病的发生发展。

糖尿病控制和并发症防治试验（DCCT）的回顾分析却表明运动对 1 型糖尿病微血管病变的预后无改善作用，但无证据表明运动带来危害，故仍建议 1 型糖尿病患者运动。FinnDiane 研究结果显示，低频率低强度体育锻炼的 1 型糖尿病患者发生糖尿病肾病的比例更高。因此糖尿病肾病患者运动的频率和强度应达到一定的要求。患者每周应至少进行 150 min 以

上中等强度的有氧运动（运动时心率达到最高值的 50%-70%），每周至少运动 3 d，每周至少安排 2 次对抗性训练。

不适当的运动可因胰岛素水平不足诱发酮症，也可因过度耗能诱发低血糖，因而运动强度、持续时间、频率、项目的选择都要个体化，建议糖尿病肾病患者在专业人士的指导下制定合理的运动方案，或参加运动计划，提高依从性，减少运动不良后果的发生。对于进展至 ESRD 的糖尿病肾病患者，每周 2-3 次以上的有氧运动、对抗性运动有利于控制血压、减轻炎症、改善生活质量，但证据大多来自小样本试验。

3.戒烟：吸烟是糖尿病肾病患者蛋白尿及肾功能进展的危险因素，戒烟或减少吸烟是糖尿病患者预防或控制糖尿病肾病进展的重要措施。

## （二）控制血糖

DCCT 及其后续的糖尿病干预和并发症流行病学研究（EDIC）、英国 2 型糖尿病前瞻性研究（UKPDS）及美国退伍军人合作研究（VAC）分别验证了在 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者中，严格控制血糖可减少糖尿病肾病的发生或延缓其病程进展。

1.血糖控制目标：糖尿病肾病患者的血糖控制应遵循个体化原则。血糖控制目标：糖化血红蛋白（HbA1c）不超过 7%。对中老年患者，HbA1c 控制目标适当放宽至不超过 7%-9%。由于 CKD 患者的红细胞寿命缩短，HbA1c 可能被低估。在 CKD 4-5 期的患者中，用果糖胺或糖化血清白蛋白反映血糖控制水平更可靠。

2.抗高血糖药物的选择：包括双胍类、磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶IV（DPP-4）抑制剂、胰高血糖素样肽 1（GLP-1）类似物及胰岛素。某些在肾脏代谢或排泄的药物，在糖尿病肾病尤其是肾功能不全的患者中，经肾排泄减少或其活性代谢产物的清除减少，可引起低血糖等不良反应，这些药物在 GFR 低于  $60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$  时需酌情减量或停药（图 1）。

（1）双胍类：目前，二甲双胍被推荐作为 2 型糖尿病控制血糖的一线用药，首选用于单纯饮食控制或体育锻炼无效的 2 型糖尿病，尤其适用于肥胖患者，也与胰岛素联合用于 1 型和 2 型糖尿病。

其主要药理作用是通过减少肝糖输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖，二甲双胍可以使 HbA1c 降低 1%-2%，并可减轻体重且不增加低血糖风险。UKPDS 研究显示，二甲双胍可降低伴有肥胖的 2 型糖尿病患者的心血管事件和死亡风险。糖尿病结果预防试验（ADOPT）研究显示，二甲双胍可延缓糖尿病患者微量白蛋白尿的进展。二甲双胍不经肝脏代谢，直接以原形经肾脏排泄，当肾功能受损时，易发生二甲双胍和乳酸在体内堆积，增加乳酸性酸中毒风险。

因此二甲双胍用于 CKD 3a 期以上的患者时应减少剂量， $\text{eGFR}<45\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$  时停用。肾功能受损的患者应用二甲双胍时应注意肾功能变化，每年至少检查一次肾功能。

（2）磺脲类：第一代磺脲类药物（如氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲）的药物原型及其