

• 专题笔谈 •

糖尿病肾病的流行病学和诊断标准

陆菊明 潘长玉

1 糖尿病肾病的流行病学

糖尿病肾病是糖尿病特有的并发症,也可以把它看作是糖尿病的临床表现之一。由于遗传等因素的影响,并非全部糖尿病患者都会发生糖尿病肾病,1型和2型糖尿病中肾病的发生率也有所不同。据一般统计1型糖尿病患者肾病的发生率为30%~40%,2型糖尿病为20%~60%,表1为一组病人糖尿病肾病的患病率和发生率情况,可见糖尿病病程与糖尿病肾病的关系密切。糖尿病肾病的发生率也有种族差异,病程>20年的美国比马印第安人和日本人糖尿病肾病的发生率可达50%~60%,美国黑人2型糖尿病导致终末期肾病比其他种族高2~6倍,墨西哥裔美国人则高4.5~6倍。解放军总医院曾对658例新诊断的2型糖尿病患者调查了微量白蛋白尿的患病率,结果为21.05%^[1]。国内其他作者报道糖尿病肾病患病率在19.1%~54.7%之间。在2型糖尿病患者,尿白蛋白排泄(urinary albumin excretion, UAE)增高除糖尿病肾病因素外,还有许多其他参与因素,如伴有高血压、肾动脉硬化等,在临床很难确定是那一独立因素导致UAE增高,然而对预测临床糖尿病肾病的意义上是相近的。目前也一致认为,微量白蛋白尿不仅是糖尿病肾病的一项重要诊断指标,也是胰岛素抵抗和大血管病变(如冠心病、心肌梗死、脑卒中等)的一项指标,而且与这些患者的预后有一定关系,UAE增高与发生大血管终点事件密切相关。有人观察到有微量白蛋白尿的1型糖尿病发生动脉硬化性疾病的危险度是正常UAE者的2.5倍,UAE每增加5mg/24h,发生动脉硬化的危险度是UAE未增加的1.04倍。另有人对UAE正常和微量白蛋白尿的2型糖尿病患者各153例进行了8年随访,结果UAE正常组死亡63例,异常组死亡90例,后者明显增高。因此要十分关注UAE的变化。

另外,解放军总医院曾对772例糖耐量减低者测定了尿白蛋白排出率^[2],发现10.5%有微量白蛋白尿,UAE与体重指数、平均动脉压,餐后2h血糖,高密度脂蛋白胆固醇-CH有相关性。

表1 糖尿病肾病患病率和发病率

项 目	1 型糖尿病	2 型糖尿病
微量白蛋白尿患病率(%)	10~20	15~25
蛋白尿发病率(%/年)	0.5~3	1~2
蛋白尿患病率(%)	15~20	10~25
累计蛋白尿发病率		
诊断后病程		
3 年(%)	~	3
5 年(%)	3	—
10 年(%)	5.2	6
15 年(%)	8.6	10
20 年(%)	28	28
25 年(%)	46	56

2型糖尿病占全部糖尿病>90%,因此2型糖尿病导致的肾病占主导地位。我国成人糖尿病的患病率近20年增加了约5倍,估计目前我国糖尿病人群约为4000万,若以糖尿病肾病的患病率为10%计算,则有400万糖尿病肾病。随着2型糖尿病患病率的不断增高,糖尿病患者的寿命延长,发生糖尿病肾病的总人数还会大大增加。另外,由于医疗条件的改善,糖尿病肾病发生了终末期肾病后,越来越多的患者有条件接受透析或肾移植治疗,这些因素导致糖尿病肾病的患病率显著增加,例如在美国,过去10年中糖尿病肾病的发病率增加了150%,新发生的终末期肾病患者中糖尿病肾病占40%^[3],2000年的统计已近50%,成为第一位病因。在欧洲,糖尿病肾病也是终末期肾病最常见的单一病因。近几年在我国经济较发达地区统计资料显示,糖尿病肾病导致的终末期肾病的比例已上升到约15%。随着我国经济的快速发展,发达地区的不断增多,糖尿病肾病在终末期肾病中的比例必将迅速增加,此点必须引起严重关注,应大力加强糖尿病的早期防治。

作者单位:100853 北京,解放军总医院内分泌科

作者简介:陆菊明,男,教授,主任医师,博士研究生导师,科主任

通讯作者:陆菊明,电话:010-66939881;E-mail:Lujm@medmail.

com.cn

伴有微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者,如不经有效治疗,每年白蛋白排出量增加 10%~20%,约 10~15 年后有 80% 的患者进入临床蛋白尿,然后其肾小球滤过率每年下降 2~20ml/min,10 年后 50% 的患者发生终末期肾病,20 年后则 >75%^[3]。

2 型糖尿病在确诊时,往往已有较长病程,微量白蛋白尿和大量蛋白尿的发生率较高,如不经有效治疗,伴微量白蛋白尿者约 20%~40% 进展到大量蛋白尿,但只有约 20% 患者发展为终末期肾病^[4],由于 2 型糖尿病大多发生在年龄较大者,这些患者常因冠心病过早死亡而未能发展到终末期肾病,然而由于冠心病不断得到有效治疗,更多的患者存活时间延长而进展到肾功能不全。

2 糖尿病肾病的诊断标准

20 世纪 70 年代以前,糖尿病肾病的诊断主要根据蛋白尿。此时已经到了糖尿病肾病的严重阶段,即临床蛋白尿,病情将不断发展,直至进入终末期肾病,各种治疗手段难以逆转病情,只能延缓其发展的速度。因此糖尿病肾病的早期诊断和及时治疗,是糖尿病慢性并发症研究的重要任务。由于尿白蛋白微量测定技术的开展,糖尿病研究者首先应用此项技术观察到了 1 型糖尿病患者 UAE 增加,尤其在控制不良时,如糖尿病酮症,严重高血糖时,大运动量后更明显。此后一些学者对无严重高血糖,糖尿病病情比较稳定,无其他肾病的 1 型糖尿病患者作了长期随访观察,结果许多作者一致发现,UAE 偏高者发生临床糖尿病肾病者明显增高,因而在国际上统一把 UAE 在 20~200 μ g/min(尿 UAE/尿 Cr 比值为 30~300mg/g)之间的定为微量白蛋白尿(microalbuminuria)。与此同时,主要是斯堪的纳维亚地区国家的糖尿病研究者对新诊断 1 型糖尿病患者进行了长期随访研究,包括测定肾脏体积大小,肾血浆流量,肾小球滤过率,滤过分数,肾脏穿刺活检病理检查,发现了 1 型糖尿病患者肾脏的病理生理和病理变化的自然规律,在 1 型糖尿病肾病早期,肾脏体积增大约 30%,肾小球滤过率增高 20%~

40%,在患病 2~5 年后用电镜检查可见到肾小球毛细血管基底膜增厚,系膜区基质沉积,毛细血管襻折叠和融合,毛细血管阻塞。由于这些新的发现,并结合糖尿病肾病晚期的发展规律,对 1 型糖尿病肾病分为 5 期。对 2 型糖尿病患者,由于常常不能确定发病时间,以及缺乏长期随访资料,临床分期参考 1 型糖尿病标准。

I 期:肾小球高滤过期。II 期:有肾脏损害,但无临床表现。III 期:早期糖尿病肾病,主要标志是持续微量白蛋白尿,但尿常规化验蛋白仍阴性。IV 期:临床糖尿病肾病,主要标志为尿常规检查尿蛋白阳性。V 期:终末期肾病。并不是每个糖尿病患者均经过 5 个阶段,不少患者只停留在开始二个阶段,病程 20~30 年后仍无明显肾脏损害。但是一旦发展到 III 期即微量白蛋白尿阶段,则很有可能继续向 IV 期发展,出现典型的糖尿病肾病表现。临床医师应用这一分期时,主要从 III 期开始,I~II 期适用于作基础研究。治疗上应力图使病情停留在 III 期,一旦到了 IV 期,病情呈不可逆,绝大多数患者会进入终末期肾病。

在临床工作中,要强调对糖尿病患者定期测定 UAE,才能诊断早期糖尿病肾病,仅作尿常规只能发现临床糖尿病肾病,这对病人来说已经太晚了。随访资料表明,病程与糖尿病肾病关系密切,故对 1 型糖尿病患者应于诊断后 5 年进行筛查,而 2 型糖尿病患者则在确诊时即筛查。UAE 的日间变异较大,所以微量白蛋白尿的确定需要在 6 个月内测 3 次,其中有 2 次达到 20~200 μ g/min 即可诊断。表 2 为不同留尿方法测定 UAE 用于糖尿病肾病诊断分期的标准^[5]。

然而 UAE 增加并非是糖尿病肾病特异性指标,其他肾脏疾病、充血性心力衰竭、发热、动脉硬化、高血压等也可引起 UAE 增加,在临床上要加以鉴别,必要时作肾穿刺活检。糖尿病肾病一般发展缓慢,对血肌酐在短期内迅速升高者要多考虑其他肾脏疾病。此外,糖尿病视网膜病变也是糖尿病微血管病变,与肾病常同时存在,可作为糖尿病肾病诊断旁证。相反,对一个蛋白尿明显而无视网膜病变者要除外其他肾脏病变。

表 2 糖尿病肾病分期(根据 UAE)

分 期	非定时收集尿标本的 UAE		定时收集尿标本的 UAE	
	未校正(μ g/ml)	与 Cr 校正后(mg/g)	过夜(μ g/min)	24h(mg/24h)
正常	<20	<30	<20	<30
早期糖尿病肾病	20~200	30~300	20~200	30~300
临床糖尿病肾病	>200	>300	>200	>300

近年来研究也注意到糖尿病患者尿转铁蛋白, *N*-乙酰-*D* 氨基葡萄糖苷酶, 视黄醇结合蛋白, 转化生长因子 β , IV 型胶原, β_2 微球蛋白等的排泄率也有增加, 但目前缺乏长期随访研究结果, 无法判断其预测价值, 尚不能成为糖尿病肾病的诊断指标。

参考文献

- 1 潘长玉, 陆菊明, 田慧, 等. 2 型糖尿病患者初诊时血管并发症患病率的调查分析. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13: 201-205.

- 2 陆菊明, 潘长玉, 田慧, 等. 糖耐量低减患者尿白蛋白排出率观察. 中国糖尿病杂志, 1995, 3: 210-213.
- 3 American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1): S94-S98.
- 4 Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 1999, 341: 1127-1133.
- 5 Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2002, 346: 1145-1151.

(收稿日期: 2003-01-24)

(本文编辑 李楠生)

糖尿病肾病发病机制的几个关键

林善钺

糖尿病发生率在我国不断上升, 由糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 所诱致的慢性肾衰也越来越成为造成慢性肾衰的重要原因之一。有关 DN 的发病机制作者既往在多种杂志上已屡有专述^[1-6], 本文仅就近来的几个新的认识作一介绍。

1 肾小球血流动力学异常与 DN^[2,4]

按照 Mogensen 分类, DN 可分为 5 期。DN 的最早即 I 期, 是以肾小球高灌注为特点。在由链佐星所导致的糖尿病模型中, 肾小球高灌注状态几乎与血糖过高平行出现, 显示与糖代谢异常的密切关系。

正常情况下肾小球血流动力学, 特别是肾小球内跨毛细血管膜压力 (glomerular capillary pressure, P_{GC}) 保持在一个相当恒定的水平, 其数值大约为正常血压的 2/3。虽然收缩期血压可以在 70~160 mmHg (1 mmHg = 0.1333 kPa) 范围波动, 但 P_{GC} 基本相同。保持 P_{GC} 的恒定是由一系列十分复杂机制协同作用而完成, 目前认为最少有 3 大机制: ① 收缩或舒张血管平滑肌的血管活性物质对出入球小动脉综合作用; 肾小球出、入球小动脉管壁上平滑肌细胞含有多种受体, 可以感受多种血管活性物质的作用,

从而导致收缩或舒张的结果。可以使入球小动脉收缩的有去甲肾上腺素、血管紧张素、腺苷、环磷腺苷 (cAMP)、血栓素等, 而使其舒张的则又有钠素、一氧化氮、前列腺素 E、乙酰胆碱、环磷鸟苷 (cGMP) 等; 对于出球小动脉则也有许多血管活性物质对其收缩或舒张起作用。一部分血管活性物质主要选择性地对入球小动脉的作用, 例如去甲肾上腺素, 因此, 当其过分作用时, 可以导致肾血浆流量明显下降, 而另一些血管活性物质虽然对出入球小动脉均有作用, 但对出入球小动脉的作用程度不尽相同。例如血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), 即是典型例子。Ang II, 虽然可以对出入球小动脉均有收缩作用, 但对出球小动脉的作用大于入球小动脉, 所以其水平提高后, 虽然入球小动脉收缩使肾血浆流量减少, 但因为出球小动脉的更大收缩肾小球内跨毛细血管压仍然提高, 从而保证了滤过作用。更重要的是这些作用于入球小动脉的血管活性物质都与全身血流动力学改变情况密切相关, 因此实际上它们的作用情况, 也能按循环动力学改变的要求而调节。② 肾小管、肾小球反馈 (tubuloglomerular feedback, TGF): TGF 是维持肾脏血流动力学的另一个重要因素。它是指通过流达肾小管管腔中的滤过液量和成分改变以后, 而激发对肾小球入球小动脉的收缩、舒张程度的控制, 进而改变滤过压的情况。参与 TGF 调节的部位主要是滤过液在近端肾小管重吸收后造成能量代谢的改变, 进而产生的某些代谢产物 (例如腺苷酸) 以及流经亨氏袢上升支终末端的

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院

作者简介: 林善钺, 男, 终身教授, 国际肾脏病学会理事, 中华肾脏病杂志总编辑

通讯作者: 林善钺, 电话: 021-62268509; E-mail: shanyan-lin@shmu.edu.cn