

参考文献

- 1 Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1127-1133.
- 2 钱荣立. 糖尿病肾病. 见: 王海燕, 主编. 肾脏病学, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 949-967.
- 3 Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1999, 55: 1-28.
- 4 Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1145-1151.
- 5 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care*, 2001, 24: (Suppl 1): S1-S33.
- 6 Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2001, 59: 702-709.
- 7 Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics-a dilemma. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 1846-1849.
- 8 Orfila C, Lepert JC, Modesto A, et al. IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron*, 1998, 79: 279-287.
- 9 Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia*, 1996, 39: 1638-1645.
- 10 刘刚, 王梅, 刘玉春, 等. 2 型糖尿病患者合并非糖尿病性肾损害临床病理分析. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17: 226-230.

(收稿日期: 2002-10-09)

(本文编辑 李樟生)

糖尿病肾病的治疗

黎磊石 刘志红

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的一个常见合并症。在美国, DN 是致终末期肾功能衰竭的首位原因, 在欧洲居第二位。我国 DN 在终末期肾功能衰竭患者中所占的比例也已上升至 15%。糖尿病患者发生 DN 后其进展至终末期肾功能衰竭的速度比一般肾脏疾病快, 大约是其肾脏疾病的 14 倍。因此, 预防和延缓 DN 的发生和发展对提高糖尿病患者的生存, 改善其生活质量具有十分重要的意义。

DN 的防治可以分为 3 个阶段: 第一阶段为 DN 的预防(primary prevention)。我国糖尿病患者中 >90% 为 2 型糖尿病。许多患者当发现有糖尿病时往往早已合并有多年的高脂血症和高血压或一些大血管病并发症。因此, 患者一经诊断为糖尿病, 就应积极治疗, 严格控制饮食或改变饮食习惯, 降低体重, 有规律的运动, 戒烟酒和给予适当的药物干预。定期检查尿白蛋白和肾功能, 预防和及时发现 DN。第二阶段为 DN 的早期治疗(secondary intervention)。DN 患者早期出现的微量白蛋白尿经积极治疗后部分患者是可以逆转的。该阶段及时有效的治疗干预可以减少和延缓大量蛋白

尿的发生。第三阶段干预(tertiary intervention)为预防 DN 患者发生肾功能不全和延缓其进展。DN 的防治措施概括起来包括以下几个方面: 严格控制高血糖; 控制高血压; 调脂治疗, 纠正代谢紊乱; 减少蛋白尿, 保护肾功能和积极治疗并发症。

1 控制高血糖

糖尿病控制和并发症防治试验(DCCT)和英国 2 型糖尿病前瞻性研究(UKPDS)分别证实了无论是在 1 型糖尿病, 还是 2 型糖尿病, 严格控制血糖均能明显减少 DN 的发生和延缓其病程的进展^[1,2]。严格控制血糖能使 1 型糖尿病患者微量白蛋白尿的发生率下降 39%, 临床蛋白尿的发生率下降 54%。对于 2 型糖尿病也能使其微量白蛋白尿的发生率下降 33%。DN 患者血糖控制, 作者要求空腹血糖 < 7 mmol/L, 餐后血糖 < 10 mmol/L, 糖化血红蛋白 7%。无论采取何种治疗方案, 血糖控制一定要注意个体化, 避免低血糖的发生。值得注意的是, 在一些血糖控制良好的患者中, 仍有部分病人发展为 DN。表明控制高血糖固然很重要, 但也不能忽视 DN 治疗中其他有针对性的措施。

2 控制高血压

高血压是加速 DN 发展的一个非常重要的因

作者单位: 210002 南京, 南京军区总医院解放军肾脏病研究所
作者简介: 黎磊石, 男, 中国工程院院士, 解放军肾脏病研究所所长
通讯作者: 黎磊石, E-mail: LSL11226@public1.ptt.js.cn

素。在收缩压 $>140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.1333\text{kPa}$) 的 1 型糖尿病 DN 患者,其肾功能以每年 6% 的速度下降,而收缩压 $<140\text{mmHg}$ 者肾功能的下降速度为 1%。在 2 型糖尿病 DN 患者中血压对肾功能的影响就更为突出。收缩压超过 140mmHg 的患者其肾功能下降速度为每年 13.5%,而收缩压 $<140\text{mmHg}$ 者肾功能的下降速度为 1%。大量的临床观察也已证实,严格控制高血压能明显的减少 DN 患者尿蛋白水平,延缓肾功能损害的进程^[3,4]。一般要求伴高血压 DN 患者的血压控制在 $<130/80\text{mmHg}$ 。对蛋白尿 $>1.0\text{g}/24\text{h}$ 者目标血压为 $125/75\text{mmHg}$ 。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素 II 受体阻断剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)是 DN 患者一线抗高血压药,在用药过程中要注意观察病人肾功能及血清钾的变化,对伴有肾动脉狭窄的患者要慎用和禁用。从 UKPDS 研究中可以看到,要达到理想的 2 型 DN 降压治疗,严格血压控制有约 30%~40% 的患者需服 3 种降压药。二氢吡啶类钙离子拮抗剂和 β 受体阻断剂都是有效和安全的选项。

3 调脂治疗,纠正代谢紊乱

高脂血症是糖尿病代谢紊乱一个突出的表现。在西方 2 型糖尿病患者中肥胖的发生率达 60%~80% (国内尚无这方面的统计)。脂毒性(lipotoxicity)在糖尿病并发症中的作用日益受到人们的重视。近来有人认为糖尿病脂质紊乱是原发的,甚至提出应将糖尿病改为糖脂病(diabetes mellipitus),足见脂代谢紊乱在糖尿病及其并发症发生及发展中所起的作用。高脂血症不仅直接参与糖尿病胰岛素抵抗和心血管合并症的发生,LDL 还可以通过作用于肾小球系膜细胞上的 LDL 受体,导致系膜细胞和足细胞的损伤,加重蛋白尿和肾小球及肾小管间质纤维化的进展。DN 患者肾病综合征和肾功能不全的出现,又会进一步加重高脂血症的程度。因此积极纠正 DN 患者体内脂质代谢紊乱在 DN 的防治中同样具有重要的意义。有关临床研究荟萃分析也表明, DN 患者积极控制高血脂,能明显改善蛋白尿,延缓肾功能损伤的进展^[5]。值得提出的是,笔者近年的工作发现中药大黄提取物大黄酸具有显著的降低血脂,改善胰岛素抵抗的作用^[6,7],并已将其用于 DN 的治疗。根据美国糖尿病学会和美国肾脏病基金会的推荐, DN 患者血 LDL $>3.4\text{mmol/L}$, TG 5.2mmol/L 应开始调脂治疗,

治疗的目标 LDL 水平应降至 $<2.6\text{mmol/L}$, TG 降至 $<4.9\text{mmol/L}$ 。

肥胖和糖尿病发生关系密切,许多 2 型糖尿病患者同时伴有肥胖。肥胖本身就是肥胖相关性肾病(obesity-related glomerulopathy)的基础。肥胖患者体内胰岛素抵抗以及由于肥胖导致的肾脏血流动力学和肾脏结构因脂肪堆积所致的改变,可使患者出现蛋白尿,肾脏组织学则表现为肾小球体积增大,局灶节段性肾小球硬化。因此,对伴肥胖的 DN 患者减肥治疗,使体重指数恢复至 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 对减少 DN 患者蛋白尿,延缓其病程进展具有不可忽视的作用。

4 减少蛋白尿,保护肾功能

血流动力学改变是 DN 早期蛋白尿产生的一个重要因素,而糖及其他代谢异常所致肾小球内皮细胞,上皮细胞损伤,基底膜病变以及相关细胞因子(如 VEGF, TGF β_1 等)在 DN 蛋白尿的形成及其加重过程中都起着重要的作用。DN 早期肾小球出现的高滤过、高灌注和高压力与肾脏局部肾素-血管紧张素系统的激活有关。因此,ACEI 和 ARB 除了它们的降压作用外,被广泛用以降低 DN 患者的蛋白尿。近年越来越多的研究表明,AT II 介导的肾脏损伤有相当一部分与其对血流动力学的影响无关,目前认为 AT II 可以通过增加 TGF β_1 和 PAI-1 的表达,使细胞外基质产生增加。另外,AT II 还可以通过活化淋巴细胞,介导肾脏局部的炎症反应,从而加重肾脏病变和组织纤维化的进程。ACEI 和 ARB 的应用不仅能减少 DN 患者的蛋白尿,而且还具有减轻肾组织病变,延缓肾功能不全进展的作用^[8,9]。笔者的工作还发现大黄酸能通过纠正细胞糖代谢异常,抑制 TGF β_1 的作用,保护内皮细胞功能和逆转胰岛素抵抗有效地减少 DN 患者的蛋白尿和延缓其肾功能不全的进展速度^[10]。

5 积极治疗合并症

感染是糖尿病患者一个常见的合并症。DN 患者不仅易发生尿路感染,如果植物神经病变累及膀胱,发生膀胱尿潴留其结果不仅可以引起梗阻性肾病,同时也使原已易受感染的 DN 患者发生上行性肾盂肾炎及缺血性肾乳头坏死,这些都将进一步加速肾功能损害的速度。因此, DN 患者应强调预防和积极治疗尿路感染的重要性。需要指出的是, DN 患者在接受一些影像学检查时,容易出现因造影剂引起的肾脏损害和急性肾功能不全,尤其是在患者

已有肾功能不全和大量蛋白尿的情况下。糖尿病,尤其是 2 型糖尿病患者,在出现 DN 时,常常合并有心血管、脑血管及外周神经血管病变,这些肾外合并症的处理对于保护肾功能,减少患者的病死率同样具有重要的意义。

DN 的防治应强调采取综合治疗的原则。严格控制高血糖,控制高血压,纠正脂质代谢异常,逆转胰岛素抵抗和控制体重都是减少蛋白尿和延缓肾功能不全发生的基础治疗。在 DN 的不同阶段应结合临床具体病情,在治疗方法的选择上要有所侧重,同时还须兼顾心脑血管和其他合并症。早诊断,早期治疗,采取综合治疗措施是提高 DN 防治水平的关键。

参考文献

- 1 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329:977-986.
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 325:837-853.
- 3 Ruilope LM, Luno J. Angiotensin blockade in type 2 diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl*, 2002, 82:61-63.
- 4 Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23: 888-892.
- 5 Fried LF, Qrchar TJ, Kasiske BL, et al. Effect of lipid reduction on the progression of renal diseases: a meta-analysis. *Kidney Int*, 2001, 59:260-269.
- 6 朱加明,刘志红,黄燕飞,等. 大黄酸对 db/db 小鼠糖尿病肾病疗效的观察. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11:3-10.
- 7 郭啸华,刘志红,王建平,等. 大黄酸对 NOD 小鼠糖尿病肾病的治疗作用. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11: 11-16.
- 8 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345:861-869.
- 9 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345:870-878.
- 10 刘志红. 胰岛素抵抗在糖尿病肾病发病中的作用. *中国实用内科杂志*, 2002, 48:561-562.

(收稿日期:2002-12-16)

(本文编辑 李棉生)

血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂 在糖尿病肾病治疗上应用进展

钱方毅

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症,约 35%~40% 的 1 型糖尿病可发生肾病,2 型糖尿病的发生率约为 20%,由于 90%~95% 的糖尿病为 2 型糖尿病,因而半数以上的 DN 系 2 型糖尿病引起的^[1]。

DN 的发展经历数个阶段^[1,2],微量白蛋白尿(尿白蛋白排泄为 30~300mg/24h)是 DN 的最早期征象,也是心血管发病率和死亡率增高的危险因素,

如果不加干预,约 80% 有微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者经 10~15 年而发生显性肾病或临床白蛋白尿($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$,或 $\geq 200\mu\text{g}/\text{min}$)并伴有高血压的发生,其中约 50% 的患者将在 10 年内演变为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。2 型糖尿病在诊断时约 30% 已有高血压,短期内即发生微量白蛋白尿,其中 20%~40% 可进展至显性肾病,以后 20 年中约 20% 患者可演变为 ESRD。

近年来应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)

作者单位:100101 北京,解放军第 306 医院老年病科

作者简介:钱方毅,男,教授,主任医师

通讯作者:钱方毅,电话:010-67501829