

· 指南·规范·建议·

中国糖尿病肾脏病基层管理指南

中华医学会全科医学分会《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组

通信作者:杨莉,北京大学第一医院肾内科 北京大学肾脏疾病研究所 卫生部肾脏疾病重点实验室 慢性肾脏病防治教育部重点实验室(北京大学) 中国医学科学院免疫介导肾病诊治创新单元,北京 100034,Email: li.yang@bjmu.edu.cn;迟春花,北京大学第一医院全科医学科,北京 100034,Email: chunhua.chi@bjmu.edu.cn

【关键词】 糖尿病; 慢性肾脏病; 糖尿病肾脏病; 疾病管理; 社区卫生服务; 全科医生

基金项目:中央高水平医院临床科研专项(北京大学第一医院高质量临床研究专项,2022CR83, 2022CR80);北京高校卓越青年科学家计划(BJJWZYJH01201910001006);首都卫生发展科研专项(首发2022-1-4071);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研专项(2020-JKCS-009)

Guideline for primary care of diabetes kidney disease in China

Chinese Society of General Practice, Writing Group of Guideline for Primary Care of Diabetes Kidney Disease in China

Corresponding author: Yang Li, Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital; Institute of Nephrology, Peking University; Key Laboratory of Renal Disease, National Health Commission of China; Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention and Treatment (Peking University); Ministry of Education, Research Units of Diagnosis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100034, China, Email: li.yang@bjmu.edu.cn; Chi Chunhua, Department of General Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: chunhua.chi@bjmu.edu.cn

Fund program: Central High-Level Hospital Clinical Research Funding (Peking University First Hospital High-Quality Clinical Research Special Project, 2022CR83, 2022CR80); Beijing Young Scientist Program (BJJWZYJH01201910001006); Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH2022-1-4071); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2020-JKCS-009)

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见的并发症之一。随着中国城镇化进程的加速,老龄化、肥胖人群的增加以及运动量下降等问题的日趋显现,我国糖尿病发病率呈逐年上升趋势,同时导致慢性肾脏病的病因谱发生改变。根据中国肾脏病网络调查显示,自2011年起DKD取代了肾小球肾炎成为我国新发慢性肾脏病的首位病因^[1],DKD患者不但面临未来肾衰竭的风险,而且心血管疾病发生的风险显著增加^[2-3]。我国绝大多数DKD患者处于早期无症状阶段,而大部分的DKD早期筛查和诊治工作是由基层医疗卫生机构(社区卫生服

务中心、社区卫生服务站、乡镇卫生院、村卫生室)承担,其管理水平将影响我国慢性肾脏病甚至心脑血管疾病的发展趋势。《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》(简称“本指南”)在整合现有的证据基础上,由肾脏病学、内分泌代谢病学及全科医学专家组成的编写组共同制订,旨在助力提高全科医生对DKD的早期筛查能力、诊疗能力及规范优化社区DKD的管理,延缓患者进展至终末期肾脏病及预防相关并发症。

本指南涵盖的临床问题系根据相关的临床问题实施检索策略、筛选文献、收集相关临床证据,再进行整合及分析而产生。采用2004年世界卫生组织

DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20221101-01037

收稿日期 2022-11-01 本文编辑 姜民慧 白雪佳

引用本文:中华医学会全科医学分会,《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组.中国糖尿病肾脏病基层管理指南[J].中华全科医师杂志,2023,22(2):146-157. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20221101-01037.



织 (World Health Organization, WHO) 推出的 GRADE^[4] (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 系统进行证据质量分级和推荐强度。证据等级分为 4 个级别,“A”为高质量,基于多个高质量随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或系统性回顾分析或 Meta 分析;“B”为中等质量,基于单项临床 RCT 或多个非随机对照试验;“C”为低质量,基于单个非随机对照试验或专家共识;“D”为极低质量,基于观察性病例研究或个案报道。推荐强度为两种情况:“1”为推荐,即大部分医生、患者、政策制定者接受推荐的方案,仅有小部分不愿意或不接受;“2”为建议,即大部分医生、患者、政策制定者可能会接受推荐,也有很多考虑到利弊和偏好而未采纳。

糖尿病所致肾损伤的发生发展可分为 5 期 (图 1)。本指南的应用对象为基层医疗卫生机构,涉及管理对象主要包括 DKD 相对早期阶段,即慢性肾脏病 G1~G3 期的患者。慢性肾脏病 G4~G5 期患者 [估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹] 建议由肾脏病专科医生进行管理,故本指南未详述此部分内容。

本指南的证据主要来源于医学文摘数据库 (Excerpta Medica Database, Embase)、美国国立医学图书馆 (The National Library of Medicine, Medline)、Cochrane 数据库中肾脏与移植注册研究、

国际注册的临床试验、中国期刊全文数据库 (Chinese Journal Full-text Database, CJFD)、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine, CBM)、中国生物医学期刊文献数据库 (Chinese Medical Current Content, CMCC)、万方数据资源系统、维普中文科技期刊全文数据库。

一、流行病学

DKD 是糖尿病患者常见的微循环障碍之一,病变可累及全肾,具体表现为尿白蛋白水平升高和/或 eGFR 降低持续 > 3 个月,并除外其他病因。目前全球约有 5.37 亿糖尿病患者,预计 2045 年将增至 7.83 亿^[6]。我国成年糖尿病的患病率为 11.2%~11.6%^[7-8],其中 DKD 在糖尿病人群中的比例为 20%~40%^[9],Meta 分析显示我国 21.8% 的糖尿病患者并发 DKD^[10]。此外,根据 2016 年中国肾脏病网络年度报告数据,我国罹患慢性肾脏病的住院患者其肾脏疾病的病因构成以 DKD 居首位,占 26.7%^[11],由此推测,DKD 已经成为导致中国慢性肾脏病最常见的原因。目前仍缺乏我国社区 DKD 的流行病学资料。

二、筛查

慢性肾脏病的定义采用 2020 年改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南标准,具体为:eGFR < 60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 和/或尿白蛋白水平升高,尿白蛋白/肌酐比值 (urine albumin to- creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 或其他肾脏损伤指标异常持续 > 3 个月^[5]。

大多数早期 DKD 是通过肾脏常规筛查发现后诊断的,约 7.2% 的 2 型糖尿病患者在确诊时已有尿白蛋白水平升高^[12],而 1 型糖尿病患者通常在确诊后 5 年左右出现尿白蛋白水平升高。DKD 早期常表现为微量白蛋白尿。正常情况下 UACR < 30 mg/g,微量白蛋白尿的定义为 UACR 30~300 mg/g, UACR > 300 mg/g 则定义为大量白蛋白尿,即显性白蛋白尿。白蛋白尿筛查方法简单、易操作,可敏感且特异地反映肾小球通透性改变,因此推荐以 UACR 作为 DKD 的早期筛查指标^[13]。采用 UACR

CKD 分期	肾脏损害程度	eGFR [ml·min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	白蛋白尿分期		
			A1 (UACR < 30 mg/g)	A2 (UACR 30~300 mg/g)	A3 (UACR > 300 mg/g)
G1	eGFR 正常或偏高	≥90	1 (若为CKD)	1	2
G2	eGFR 轻度下降	60~89	1 (若为CKD)	1	2
G3a	eGFR 轻中度下降	45~59	1	2	3
G3b	eGFR 中重度下降	30~44	2	3	3
G4	eGFR 重度下降	15~29	3	3	4+
G5	肾衰竭	<15或透析	4+	4+	4+

注:eGFR 估算的肾小球滤过率;UACR 尿白蛋白/肌酐比值;蛋白尿分期下的背景颜色显示 CKD 风险分层,绿色为低风险,黄色为中风险,橘色为高风险,红色为极高风险,数字为建议每年随访的次数(1~4+)

图 1 慢性肾脏病(CKD)分期、风险分层、随访频率^[5]



进行筛查首选清晨第一次尿标本,也可接受随机尿液标本检测,由于尿微量白蛋白定量(mg/L)受尿液浓度的影响,故推荐使用尿肌酐浓度(g/L)进行校正。尿白蛋白受很多因素影响,如高血糖、尿路感染、发热、充血性心力衰竭等,建议微量白蛋白尿者在3~6个月期间复查3次,其中2次异常方可诊断,并根据UACR升高程度进行分期:UACR<30 mg/g为A1期,UACR 30~300 mg/g为A2期,UACR>300 mg/g为A3期(图1)。

eGFR是评价肾脏功能的重要指标。推荐使用考虑了年龄、性别、种族、血清肌酐水平的慢性肾脏病流行病学合作研究所(Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration,CKD-EPI)的公式计算eGFR^[5]。多项研究表明,eGFR下降和白蛋白尿是发生终末期肾脏病和心血管原因死亡的独立危险因素,降低显性白蛋白尿(即A3期,UACR>300 mg/g)可降低未来发生终末期肾脏病的风险^[14]。因此,对在基层医疗卫生机构就诊的糖尿病患者早筛查UACR、eGFR,对DKD的早期发现、诊断及预后至关重要。目前,基层医疗卫生机构对DKD的认识及重视程度仍需提高。对北京西城区社区医疗机构慢性肾脏病调查显示,84%的机构可常规报告eGFR,但是仅有17%的机构开展了UACR检测^[15]。因此,建议基层医疗卫生机构设立UACR检测并在检测血清肌酐时报告基于血清肌酐的肾小球滤过率。完善基层医疗卫生机构DKD的早期筛查与监测机制,对防治DKD、改善肾脏预后、减少心脑血管并发症至关重要。

建议1 所有2型糖尿病患者以及病程≥5年的1型糖尿病患者至少每年进行1次肾脏病的筛查,建议采用UACR(mg/g)和eGFR为筛查指标(证据等级B,推荐强度1)。

建议2 糖尿病患者UACR>300 mg/g和/或eGFR 30~60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹应每年监测≥2次以指导治疗(证据等级B,推荐强度1)。

建议3 在有条件的基层医疗卫生机构设立并正确报告UACR、eGFR检测项目(证据等级D,推荐强度2)。

三、诊断

DKD通常是临床诊断,其诊断路径为首先确认糖尿病患者是否存在肾损伤,进一步根据肾损伤的临床表现和检验检查特点,结合患者糖尿病病程、血糖控制情况、白蛋白尿和/或eGFR下降程度、

是否合并其他糖尿病微血管病变(如糖尿病视网膜病变)等情况进行综合评估,并排除其他原因导致肾损伤的可能性^[16]。选择性肾活检病例报道显示,糖尿病患者发生肾损伤常合并其他非糖尿病肾损伤例如各类慢性肾小球肾炎、肾小管间质病等^[17]。因此,在糖尿病患者合并肾损伤出现以下情况时,需要考虑非糖尿病所致肾脏损伤(表1)并应转诊至肾脏病专科。另外,全科医生在初次发现糖尿病患者出现白蛋白尿与eGFR下降时,应推荐患者转诊至肾脏病专科以明确诊断。对于临床诊断不清的患者需考虑行肾活检,病理学检查是确诊DKD的“金标准”。

表1 糖尿病患者可能存在非糖尿病肾损伤的临床指征

指征	相关解释
肾脏病变呈急性起病或快速进展,如尿蛋白迅速增加或eGFR下降过快	糖尿病肾脏病属于慢性并发症,一般不会快速进展
出现明显血尿	糖尿病肾脏病一般不伴有血尿
无糖尿病视网膜膜病变,特别是1型糖尿病患者	糖尿病肾脏病与眼底病变常平行出现
存在其他系统性疾病和体征,如发热、关节肌肉疼痛、免疫学指标异常等血管炎或狼疮等系统性自身免疫性疾病的特征	需考虑合并系统性自身免疫性疾病的可能
在应用ACEI或ARB后2~3个月内eGFR下降>30%	需考虑合并肾动脉狭窄的可能

注:eGFR估算的肾小球滤过率;ACEI血管紧张素转换酶抑制剂;ARB血管紧张素II受体拮抗剂

已确诊DKD的患者,根据KDIGO慢性肾脏病指南进行风险分层,并推荐随访频率以指导药物治疗^[5]。见图1。

四、患者教育与生活方式干预

肾脏并发症被多数糖尿病患者忽视,同时被诊断为DKD的患者可能会不知所措。在社区层面,全科医生与患者的距离优势是患者教育的前提与保障。DKD患者的教育要点在于帮助患者掌握肾脏疾病的基础知识(肾脏的基本功能、肾脏相关的词汇)、DKD发生和进展的风险因素、早期筛查的原因及方法^[18]、饮食与生活习惯(戒烟、戒酒、肥胖等)对肾脏的影响。随着患者群体的年轻化以及互联网信息化的发展,全科医生不仅可以通过面对面进行患者教育,同时可以借助各种专业教育视频、风险评估工具、患者自我管理软件等途径进行更为广泛的知识传播。

生活方式干预是DKD患者管理的重要措施,饮食的推荐需要充分个体化,需要考虑年龄、体重、活动量、合并症等,因此在DKD明确诊断后需咨询

营养师或肾脏病专科医生。

一般人群及慢性肾脏病患者低盐摄入可以降低血压,有心肾保护作用。已有循证医学证据显示饮食管理具有肾脏保护效应,严格限制盐分摄入可显著降低患者蛋白尿水平、减轻水肿。

长期高蛋白饮食($>0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可能会增加肾脏负担包括肾小球高滤过、肾小球内压力增加^[19],加重慢性肾脏病患者的代谢性酸中毒情况。但是对于糖尿病患者,在控制碳水化合物、脂肪、热量的基础上,限制蛋白质摄入 $<0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 则有可能因降低患者饮食中的热量成分,导致体重大幅下降,引起营养不良,降低患者的生命质量。此外,适量蛋白质的摄入可避免糖尿病患者低血糖发生。美国国家肾脏基金会(National Kidney Foundation, NKF)肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)建议糖尿病合并慢性肾脏病患者蛋白质摄入量为 $0.6\sim 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[20]。因此,本指南推荐 DKD G1~G3 期患者的蛋白摄入为 $0.6\sim 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以优质蛋白为主,如鸡蛋、牛奶、鱼虾类、大豆蛋白等。终末期肾脏病或透析患者应增加优质蛋白质摄入的比例以维持体内氮平衡。目前尚无高质量的证据显示 DKD 人群蛋白质的摄入较低或较高会影响糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)水平、心血管事件发生、终末期肾脏病的进展^[21-23]。

在糖尿病或慢性肾脏病人群,已有研究证实提高体力活动水平有利于改善心脏代谢^[24]以及肾脏功能和认知功能,降低病死率^[25-26]。因此本指南与 KDIGO 慢性肾脏病指南建议相一致^[5],推荐 DKD 患者每周进行 $\geq 150 \text{ min}$ 中等强度体力活动,避免久坐不动。但是,建议全科医生在指导患者运动目标时应个体化,综合考虑患者的年龄、心血管合并症、基础运动水平、防跌倒能力等因素。

建议 4 DKD G1~G3 期患者蛋白摄入量为 $0.6\sim 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (证据等级 C, 推荐强度 2)。

建议 5 DKD 患者的钠摄入量应 $<2 \text{ g/d}$,约相当于 5.0 g 氯化钠的含量(证据等级 C, 推荐强度 2)。

建议 6 每周累计 $\geq 150 \text{ min}$ 的中等强度体育锻炼或达到与自身心血管和身体耐受力相适应的水平(证据等级 D, 推荐强度 1)。

五、DKD 患者的药物治疗

DKD 的药物治疗目标主要是延缓肾脏病的进展和降低心血管并发症的发生,目前有循证医学证

据的药物干预模式包括:①严格的血压控制[$<130/80 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)];②足量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, RAASi),如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)类药物;③钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i);④长效胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA);⑤高选择性非甾体盐皮质激素受体拮抗剂(nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, ns-MRA),这些药物均有较为明确的证据显示可以显著降低蛋白尿和延缓肾功能下降的进展,同时可以显著减少心血管并发症的发生。

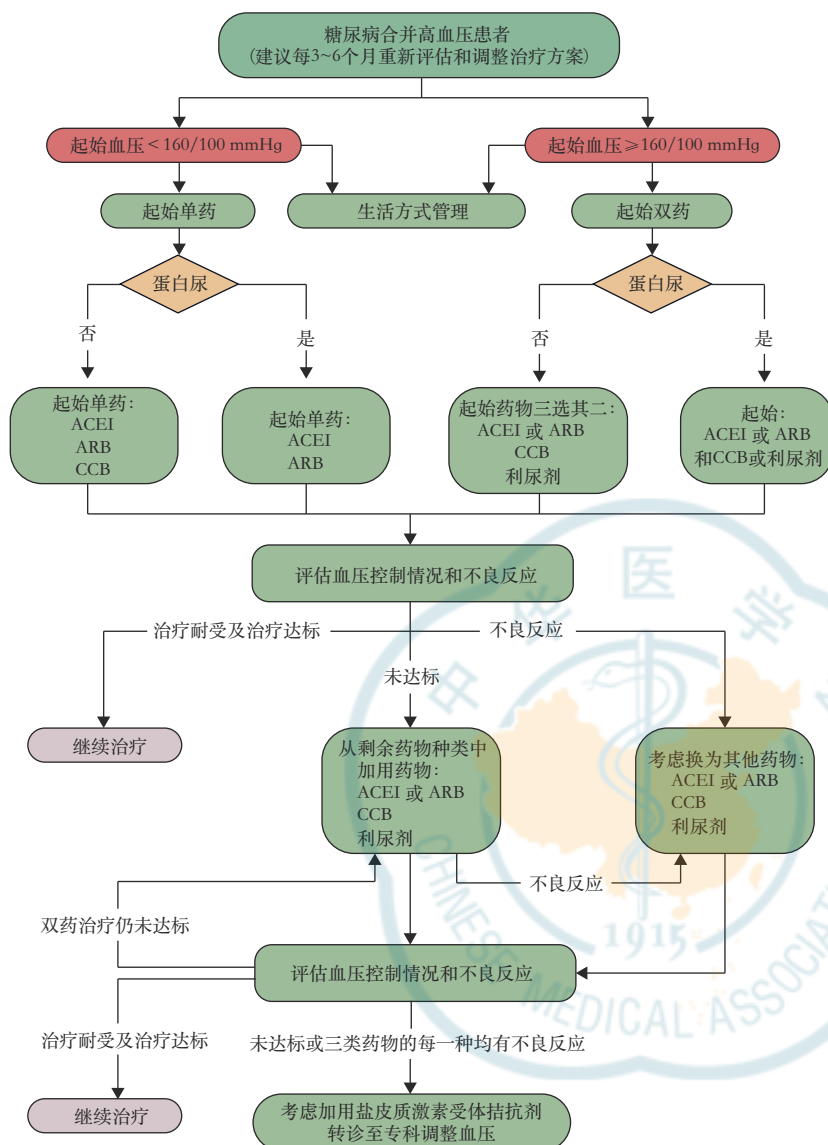
(一) 血压控制目标

对于 DKD 伴有蛋白尿患者强化降压至 $<130/80 \text{ mmHg}$,可以进一步减少 27% 的肾衰竭风险以及 14% 的心血管并发症风险^[27-29]。2021 年 KDIGO 指南推荐肾脏病患者血压控制目标为收缩压 $<120 \text{ mmHg}$ ^[30],但是该标准仅基于收缩压的干预研究(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT),由于 SPRINT 纳入的肾脏病患者不包含糖尿病患者,并且该血压目标是基于标准条件下血压测量而非常规诊室血压,在实际临床实践中难以实施且难以达到,因此综合考虑现有证据,本指南与美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)的糖尿病指南^[31]、全球高血压实践指南^[32]、美国成人高血压管理指南^[33]、中国高血压指南^[34]一致,推荐 UACR $>30 \text{ mg/g}$ 的 DKD 患者血压控制目标值为 $<130/80 \text{ mmHg}$;并且,全科医生应根据患者年龄、合并症、耐受程度与患者充分沟通后共同制定降压目标,对不能耐受该目标值的患者需实施个体化降压。基层管理 DKD 合并高血压的患者可参考高血压的治疗推荐(图 2)。

建议 7 强化降压目标,血压控制于 $<130/80 \text{ mmHg}$ (证据等级 B, 推荐强度 1)。

(二) 降压药物

1. RAASi: 基于 119 个临床试验和 64 768 例慢性肾脏病患者的 Meta 分析显示,无论 ACEI 或 ARB 类药物均可显著减少慢性肾脏病患者的心血管疾病风险和肾衰竭风险。有关氯沙坦肾脏保护研究(reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan, RENAAL)的两项



注:ACEI 血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 血管紧张素 II 受体拮抗剂;CCB 钙离子通道阻滞剂;1 mmHg=0.133 kPa

图2 糖尿病合并高血压患者的降压治疗推荐流程图

RCT 研究均显示 ARB 类药物具有独立于降低血压以外的肾脏保护效应^[35-36],而 Meta 分析显示 ACEI 和 ARB 类药物对 DKD 患者降低白蛋白尿的效果相当。也有少数临床试验显示对于糖尿病合并高血压的患者,应用 ACEI 或 ARB 类药物可以显著减少新发微量或显性白蛋白尿的发生,起到一定的预防肾脏病发生的作用。虽然 RAAS 双阻断治疗(ACEI 或 ARB 类药物联合应用)与单药治疗相比可更为显著地降低白蛋白尿水平,但是在美国退伍军人的糖尿病肾脏病(Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, VANEPHRON-D)临床试验中发现,ARB 和 ACEI 联合治疗较 ARB 单药治疗显著增加高钾

血症和急性肾损伤的发生风险^[37]。同样,在以心肾为终点阿利吉仑治疗 2 型糖尿病的试验(Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardiorenal endpoints, ALTITUDE)研究所纳入的 DKD 合并心血管疾病风险患者中发现,ACEI 或 ARB 基础上联合肾素抑制剂阿利吉仑显著增加高钾血症风险并且不能减少心血管疾病或肾衰竭的风险^[38]。因此,目前不推荐 ACEI、ARB、阿利吉仑类药物联合的阻断治疗。

临床实践中为了提高 RAASi 的疗效和安全性,基层医生需要注意:

- (1)足量应用,即对于白蛋白尿患者应当逐渐加量至患者能耐受的最大剂量,或者说明书提示的最大剂量。
- (2)为了最大发挥降低白蛋白尿的疗效,强调患者严格限制盐分摄入。

(3)RAASi 通过抑制血管紧张素 II 导致肾小球内压力下降,引起肾小球滤过率降低、血清肌酐水平升高,并且通过抑制醛固酮系统可导致血钾升高。因此,RAASi 初始治疗或增加剂量的 2~4 周内以及长期使用过程中,需要定期监测血清肌酐、血钾水平。初始应用或增加剂量后,如果在 1 个月内血清肌酐水平升高幅度 < 30%,不建议停药。有研究表明,ACEI 如果短期内引起血清肌酐水平较基线升高 < 30% 并在之后 2 个月内下降至稳定水平,则具有远期肾脏保护作用,因此短期内血清肌酐一定幅度内的升高不作为停药指征^[39-42]。若短期内血清肌酐升高 ≥ 30%,需要转诊至肾脏病专科评估潜在的影响因素如肾动脉狭窄、容量不足等。ACEI 导致的血钾升高可以通过联合降钾药物控制血钾水平,而不是直接减少 RAASi 的剂量或停药,在高钾血症可控的情况下持续应用 RAASi 具有心肾保护作用。

(4)应当避免两种 RAASi 联合使用,与 ACEI、ARB 或直接肾素抑制剂联用并未显示出长期的心

肾保护作用^[43],反而增加高钾血症和急性肾损伤的发生率^[37-38]。

(5)DKD 患者可能出现容量不足状态(如呕吐、腹泻、感染等)时,需要考虑暂时停用 RAASi,以减少发生急性肾损伤的风险。

(6)对于有妊娠计划或已妊娠的患者避免使用 ACEI。ACEI 可能导致胎儿和新生儿不良结局^[38],尤其是妊娠中晚期,对于妊娠早期的影响尚缺乏一致性意见。

2. 盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA):经典 MRA 包括螺内酯、新型选择性 MRA 包括依普利酮,被既往研究证明可有效治疗难治性高血压并且降低 DKD 患者的蛋白尿水平^[44-46],但是存在高钾血症和 eGFR 下降的不良反应,并且缺乏 RCT 研究对其长期有效性的观察。第 3 代高选择性 ns-MRA 的 III 期临床试验非奈利酮在减少糖尿病肾脏病肾衰竭和疾病进展(Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease, FIDLIO-DKD)研究的结果显示,DKD 患者在 RAASi 治疗基础上,非奈利酮可额外降低 31% 的白蛋白尿水平,并减少 18% 的肾功能下降的进展或肾衰竭导致的死亡风险^[44]。非奈利酮在降低糖尿病肾脏病患者的心血管原因死亡率和患病率(finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease, FIGARO-DKD)研究表明,DKD 患者应用非奈利酮治疗较安慰剂相比降低 13% 心血管事件,尤其是减少了 29% 的心力衰竭事件的发生^[47]。2022 年 ADA 与 KDIGO 慢性肾脏病糖尿病管理联合共识报告指出,2 型糖尿病和慢性肾脏病患者若已经接受最大耐受剂量的 ACEI 或 ARB 治疗,eGFR $\geq 25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、血钾水平正常($\leq 5.0 \text{ mmol/L}$)、蛋白尿(UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$)时,应考虑加用 ns-MRA(如非奈利酮)以改善心血管预后以及降低慢性肾脏病进展的风险,治疗期间或剂量改变后 4 周内监测血钾^[48],本指南遵循相同的推荐原则。

建议 8 强烈推荐糖尿病伴高血压或出现蛋白尿患者首选 ACEI 或 ARB 类药物,缓慢增加至最大可耐受剂量,以降低蛋白尿水平和延缓肾功能下降的进展,并减少心血管并发症(证据等级 B, 推荐强度 1)。

建议 9 不建议 ACEI、ARB 或肾素抑制剂阿利吉仑之间进行任何联合治疗(证据等级 B, 推荐强度 1)。

建议 10 2 型糖尿病患者 eGFR $\geq 25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、血钾水平正常、UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 、ACEI/ARB 已达最大耐受剂量时,推荐应用对肾脏和心血管有益的 ns-MRA(如非奈利酮)治疗(证据等级 B, 推荐强度 1)。

(三)降糖药物

1.SGLT2i:SGLT2i 通过抑制肾小管上皮细胞基底膜上的 SGLT2,特异性抑制肾脏重吸收葡萄糖,增加尿中葡萄糖的排出,从而降低血糖水平。需告知患者注意用药期间的不良反应,并随访评估药物潜在的不良反应,包括可能发生骨折、泌尿系统感染、生殖道感染、酮症酸中毒等。应用 SGLT2i 可使 HbA1c 下降 0.5%~1.0%^[49]。此外,SGLT2i 可能通过增加钠离子清除、渗透性利尿、降低交感神经系统功能^[50-51]、降低肾小球内压、抑制氧化应激等机制,起到保护心肾的作用^[52-53]。近年来,多项关于 SGLT2i 的多中心 RCT 研究相继发表,证实其对 2 型糖尿病和慢性肾脏病者具有独立于降低血糖之外的心肾保护作用。

主要相关证据有:

(1)恩格列净与 2 型糖尿病患者的心血管结局事件试验(Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients, EMPA-REG)、卡格列净治疗的心血管评估研究(Canagliflozin cardiovascular assessment study, CANVAS)、达格列净对心血管事件的影响——心肌梗死溶栓(Dapagliflozin effect on cardiovascular events-thrombolysis in myocardial infarction 58, DECLARE-TIMI 58)研究^[54-57],均证实了 SGLT2i 对 2 型糖尿病患者的血管保护作用以及降低蛋白尿水平、延缓肾功能下降的效应。

(2)上述 3 个 RCT 研究的 Meta 分析显示,不论是否存在动脉粥样硬化性心脏病或心力衰竭病史,SGLT2i 可降低慢性肾脏病患者[eGFR 30~60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]心力衰竭住院率,并且延缓肾脏疾病进展(降低蛋白尿水平和延缓 eGFR 下降)^[58]。

(3)卡格列净与确诊 DKD 患者肾脏事件的临床评估(Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation, CREDENCE)研究证明,在充分的 ACEI 或 ARB 的治疗基础上,卡格列净 100 mg 可平均降低 31% 的蛋白尿水平,并显著降低 32% 的终末期肾衰竭风险以及心血管事件风险^[59]。

(4)上述 4 个 RCT 研究的 Meta 分析得出在 2 型



糖尿病合并 eGFR>30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹慢性肾脏病患者中,SGLT2i 治疗可减少 35% 的肾衰竭风险,同时可降低急性肾损伤的发生风险^[60]。

(5)达格列净与慢性肾脏病不良结局的预防(Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease, DAPA-CKD)研究表明,达格列净 10 mg/d 可显著降低肾脏复合终点事件(eGFR 持续下降≥50%,终末期肾脏病,肾脏或心血管原因死亡)风险,这一效果在 DKD 及非 DKD 人群同样有效^[61]。

(6)达格列净和心力衰竭不良结局的预防(Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure, DAPA-HF)^[62]和恩格列净在慢性心力衰竭和射血分数降低患者中的结局试验(Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction, EMPEROR-Reduced)^[63]两项 RCT 研究得到的结论是,在射血分数降低的心力衰竭患者无论是否合并 2 型糖尿病,SGLT2i 可显著降低慢性肾脏病患者发生心力衰竭住院或心血管原因死亡的风险^[64]。

(7)正在开展的恩格列净保护心脏和肾脏的研究(study of heart and kidney protection with Empagliflozin, EMPA-KIDNEY)^[65]是以 DKD 人群包括 eGFR<20 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹者为研究对象、肾脏终点为主要结局的 RCT 研究,结果表明恩格列净将肾脏病进展或心血管原因死亡风险降低了 28%,使全因住院率降低 14%(均 P<0.05)。

建议 11 推荐 DKD 患者 eGFR≥30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹并且伴有白蛋白尿时使用 SGLT2i 降低蛋白尿、延缓肾功能下降的进展,并减少心血管并发症的发生(证据等级 B, 推荐强度 1)。

2.GLP-1:GLP-1 属于肠促胰岛素,其分泌受进食活动调节,具有葡萄糖浓度依赖性地刺激胰岛细胞分泌胰岛素的作用,并可延缓胃排空、抑制食欲、减轻体重。在 2 型糖尿病患者中,肠促胰岛素的效应可能降低或缺乏,应用长效 GLP-1 RA 刺激肠促胰岛素通路,不仅改善血糖调节和 HbA1c、降低血压、减轻体重,更重要的是可以发挥器官保护作用。以肾脏结局为次要终点的 GLP-1 RA 系列 RCT 研究包括关于利拉鲁

肽的 LEADER 研究^[66-67]、注射索玛鲁肽的 SUSTAIN-6 研究^[68]、杜拉鲁肽的 REWIND 研究^[69-70]、杜拉鲁肽的 AWARD 研究^[71],均显示 GLP-1 RA 具有肾脏保护作用。2019 年发表的纳入 7 项关于 GLP-1RA 改善 2 型糖尿病患者心血管结局、死亡率、肾脏结局的 RCT 研究(利司那肽的 ELIXA 研究、LEADER、SUSTAIN-6、艾塞那肽的 EXSCEL 研究、关于阿必鲁肽的 HARMONY 研究、REWIND、口服索玛鲁肽的 PIONEER 6 研究)的 Meta 分析显示, GLP-1 RA 可降低肾脏复合终点,主要是降低蛋白尿事件的风险^[72]。关于注射型索玛鲁肽在 DKD 患者[eGFR 25~75 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹或 UACR 100~5 000 mg/g]以肾脏结局为主要终点的司美格鲁肽治疗糖尿病肾脏病 RCT 研究(a research study to see how Semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease, FLOW;注册号 NCT03819153)即将揭晓,有望获得更多的肾脏保护证据。

有关 DKD 患者降糖药物的特性以及根据 eGFR 水平调整药物用量的调整见图 3、4,具体应用原则可参照相关的糖尿病临床实践指南。

建议 12 对于 DKD 患者使用二甲双胍联合 SGLT2i 血糖仍未达标或不能耐受上述药物时,推荐使用具有延缓 DKD 进展证据的 GLP-1 RA,可以一定程度地减少肾脏事件(证据等级 B, 推荐强度 1)。

六、血脂与肥胖的管理

血脂异常在糖尿病和慢性肾脏病患者中都很常见,并且显著增加动脉粥样硬化性心脏病(ASCVD)、死亡发生的风险。参考 2021 年 ADA 指

药物	CKD 进展	ASCVD	心力衰竭	降糖效力	低血糖风险	体重	费用
二甲双胍	中性	潜在获益	潜在获益	高	低	中性	低
SGLT2i	获益 ^a	获益 ^a	获益	中等	低	减重	高
GLP-1RA	获益 ^b	获益 ^a	潜在获益	高	低	减重	高
DPP-4i	中性	中性	潜在风险 ^c (沙格列汀)	中等	低	中性	高
胰岛素	中性	中性	中性	最高	高	增重	高(类似物) 低(人)
磺脲类	中性	中性	中性	高	高	增重	低
噻唑烷二酮类	中性	潜在获益(吡格列酮)	风险增加	高	低	增重	低
α-糖苷酶抑制剂	中性	中性	中性	中等	低	中性	低

■ 中性
 ■ 潜在益处或中等降糖功效
 ■ 益处(器官保护、高效、低血糖风险低、体重减轻或成本低)
 ■ 潜在风险或高费用
 ■ 不良反应风险增加

注:SGLT2i 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;GLP-1 RA 胰高糖素样肽-1 受体激动剂;DPP-4i 二肽基肽酶 4 抑制剂;CKD 慢性肾脏病;ASCVD 动脉粥样硬化性心脏病;^a一级和二级研究证据证实获益;^b二级研究证实获益;^c药物具有特异性

图 3 糖尿病肾脏病患者选择降糖药物时的特性参考^[48]

药物	G3b期 [eGFR 30~44 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	G4期 [eGFR 15~29 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	G5期 [eGFR <15 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]
	二甲双胍	减量至1 000 mg/d	禁用
胰岛素	起始和调整剂量时应谨慎, 以避免低血糖		
SGLT2i ^a			
卡格列净	最高剂量100 mg/d	不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用100 mg, 以获得心肾获益直到透析	
达格列净	10 mg/d ^c	eGFR<25 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用, 以获得心肾获益直到透析	
恩格列净	10 mg/d ^d	eGFR<20 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用, 以获得心肾获益直到透析	
艾托格列净	eGFR<45 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议使用		
GLP-1 RA ^b			
艾塞那肽	起始或增加剂量时需谨慎; 避免使用周制剂	不建议使用	
度拉糖肽	无需调整剂量		
利拉鲁肽	无需调整剂量		
利司那肽	无需调整剂量		不建议使用
司美格鲁肽	无需调整剂量		
DPP-4i			
阿格列汀	最高剂量12.5 mg/d	最高剂量6.25 mg/d	
利格列汀	无需调整剂量		
沙格列汀	最高剂量2.5 mg/d		
西格列汀	最高剂量50 mg/d	最高剂量25 mg/d	
磺脲类(第2代)			
格列美脲	1 mg/d保守起始, 谨慎加量, 避免低血糖		
格列吡嗪	保守起始(如: 2.5 mg/d), 谨慎加量, 避免低血糖		
格列本脲	不建议使用		
噻唑烷二酮			
吡格列酮	无需调整剂量		
α-糖苷酶抑制剂			
阿卡波糖	无需调整剂量	不建议使用	
米格列醇	无需调整剂量	不建议使用	

注:eGFR 估算的肾小球滤过率; SGLT2i 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; GLP-1 RA 胰高糖素样肽-1受体激动剂; DPP-4i 二肽基肽酶4抑制剂;^aSGLT2i降糖效力随着肾功能下降而降低, 但有心身获益的证据;^b度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽在大型心血管临床结局试验中已证明其心血管获益;^c达格列净(10 mg, 1次/d)被批准应用于eGFR为25~<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的情况;^d不推荐eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时作为降糖药物, 心力衰竭并eGFR<20 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时不推荐使用

图4 肾功能eGFR<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时降糖药物剂量的调整建议^[48]

南^[31]和《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[73], DKD患者每年至少应检查1次血脂[包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。降低非HDL-C尤其是LDL-C是血脂管理的主要目标, 因其可显著降低患者大血管病变和死亡风险。根据ASCVD的风险等级, 推荐LDL-C的降脂目标以及他汀类药物强度的选择。若胆固醇仍不能达标, 则联合其他降脂药物(如依折麦布)。LDL-C达标后, 甘油三酯水平仍高, 可在他汀类药物基础上选用贝特类药物。如果空腹

甘油三酯≥5.7 mmol/L, 为预防急性胰腺炎, 首先使用降低甘油三酯的药物。接受降脂治疗4~12周后检查患者的依从性和生活方式、血脂改变的情况, 通过复查血脂了解患者对降脂药的反应, 及早发现药物的不良反应, 根据需要每3~12个月重复1次。

超重和肥胖是DKD患者疾病进展的重要危险因素, 且进一步增加心血管疾病发生风险。体重管理是DKD治疗的重要环节, 不仅可以改善血糖控制情况、减少降糖药物的使用, 并对DKD患者的代谢相关指标如血压、血脂等, 同样具有改善作

用。超重和肥胖糖尿病患者的短期减重目标为 3~6 个月减轻体重的 5%~10%^[73],对于已经实现短期目标的患者,应进一步制定长期(例如 1 年)综合减重计划。体重管理主要通过改善生活方式干预、使用具有减重作用的降糖药、代谢手术等综合手段实现。

七、转诊建议

在基层就诊的 DKD 患者符合以下情况时推荐转诊至肾脏病专科。

(一)鉴于糖尿病患者存在并发非糖尿病导致肾脏病的可能性,对于首次发现尿检异常或者肾功能下降的疑诊 DKD 患者,建议转诊至肾脏病专科进行病因鉴别以明确 DKD 诊断。明确诊断为 DKD 且处于 G1~G3 期且病情稳定者,可携带肾脏病专科医生制定的诊疗方案在基层医疗机构定期随访综合管理。

(二)DKD 患者随访过程中发生肾脏疾病急性性进展,有以下情况的需要考虑合并其他原因导致的肾损伤,应当转诊至肾脏病专科进一步诊治:

1. 突发或快速进展至大量白蛋白尿(尿蛋白定量 >3.5 g/24 h)。

2. 短期内肾功能下降符合急性肾损伤: 7 d 内血清肌酐水平上升 $>50\%$ 或 48 h 时内上升 >26.5 $\mu\text{mol/L}$ 或少尿。

3. 急性肾脏病: 3 个月内 eGFR 下降 $\geq 35\%$ 或血清肌酐水平上升 $>50\%$ 。

(三)DKD 患者出现明显的镜下血尿(尿红细胞 ≥ 20 个/高倍镜或尿红细胞 ≥ 80 个/ μl 或尿潜血 $\geq 2+$),需要转至肾脏病专科评估血尿原因。

(四)具有进展至终末期肾脏病(尿毒症)高风险的患者,转至肾脏病专科进行诊治。

(五)进展至慢性肾脏病 G4~G5 期的患者,转诊至肾脏病专科评估肾脏替代治疗的时机。

(六)出现贫血、矿物质骨代谢紊乱[慢性肾脏病矿物质及骨代谢异常(chronic kidney disease mineral and bone disorder, CKD-MBD)]:低钙血症、高磷血症、甲状旁腺素水平升高、低白蛋白血症、难治性高血压、不可控的电解质紊乱、容量负荷所致心力衰竭的患者,转诊至肾脏病专科进一步诊治。

八、患者管理模式

全科医生是社区居民健康的“守门人”,不仅承担着基层糖尿病及其并发症管理的重任,同时也为糖尿病专科与肾脏病专科、其他慢性病专科之间的交流沟通搭建了桥梁。基层医疗卫生机构

依托分级诊疗政策,联合专科医护团队交叉管理,整合信息化管理模式,共同提高 DKD 患者整体预后。为了提高社区基层医生肾脏疾病诊治的能力,建议有条件的基层医疗卫生机构开展基于互联网、人工智能技术及大数据的临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS)管理模式的研究。

糖尿病患者的自我管理教育和支持(diabetes self-management education and support, DSMES)^[74-75]应贯穿整个病程,以利于改善医疗效果,提升患者心理健康、自我满意度,获得幸福感。我国 DSMES 在规范性和可操作性方面仍存在一定的不足,患者被动学习的现象较为普遍。随着《中国 2 型糖尿病自我管理处方专家共识》^[75]的出台以及信息化和互联网技术的发展,借助电子病历记录(electric health record, EHR)平台,DSMES 可带来临床、社会心理和行为、医疗成本等多方面获益,也需要探索适合我国国情的 DSMES 体系并普及至基层医疗卫生机构及居民家庭中,使之成为常态化的糖尿病患者自我管理模式。

《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组

组长:杨莉 迟春花

副组长:吕继成 王留义

肾脏内科专家组成员(按姓氏拼音排序):陈崴(中山大学附属第一医院);郝传明(复旦大学附属华山医院);焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院);刘必成(东南大学附属中大医院);吕继成(北京大学第一医院);王莉(四川省人民医院);王荣(山东省立医院);杨莉(北京大学第一医院)

内分泌专家组成员(按姓氏拼音排序):郭立新(北京医院 国家老年医学中心);肖新华(北京协和医院);张俊清(北京大学第一医院)

全科医学专家组成员(按姓氏拼音排序):迟春花(北京大学第一医院);丁静(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);段英伟(北京市什刹海社区卫生服务中心);江华(上海市东方医院同济大学附属东方医院);任菁菁(浙江大学医学院附属第一医院);王留义(河南省人民医院);吴浩(首都医科大学全科医学与继续教育学院);尹朝霞(深圳大学第三附属医院 深圳市罗湖医院集团);占伊扬[南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)];朱兰(上海市徐汇区斜土街道社区卫生服务中心);朱树宏(北京市西城区卫生健康委员会)

执笔专家:吕继成 杨莉 迟春花 刘必成 丁静

学术秘书:惠淼(北京大学第一医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [2] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1331-1340. DOI: 10.1038/ki.2010.550.
- [3] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514-525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4S): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [6] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabetes.2021.109119.
- [7] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross-sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [8] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [9] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014 [J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610. DOI: 10.1001/jama.2016.10924.
- [10] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2315607. DOI: 10.1155/2020/2315607.
- [11] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 Annual Data Report [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2020, 10(2): e97-e185. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.09.001.
- [12] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(1): 225-232. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
- [13] Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 34-47. DOI: 10.1016/J. KINT. 2020.10.012.
- [14] Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 115-127. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
- [15] 徐菱忆, 惠森, 朱树宏, 等. 社区慢性肾脏病的筛查与管理现状 [J]. *北京大学学报:医学版*, 2022, 54(5): 1056-1062. Xu LY, Hui M, Zhu SH, et al. Chronic kidney disease in community: current state for screening and management [J]. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2022, 54(5): 1056-1062.
- [16] 林果为, 王吉耀, 葛均波, 等. 实用内科学(下册)[M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 11. Lin GW, Wang JY, Ge JB, eds. *The practice of internal medicine (thd last of two volumes)* [M]. 15 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 11.
- [17] Quinn GZ, Abedini A, Liu H, et al. Renal histologic analysis provides complementary information to kidney function measurement for patients with early diabetic or hypertensive disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(11): 2863-2876. DOI: 10.1681/ASN.2021010044.
- [18] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067. Expert Group on Kidney Clinical Quality Control Center in Shanghai. Guidelines for early screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease (2022 Edition) [J]. *Chin J Nephrol*, 2022, 38(5): 453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067.
- [19] Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass [J]. *Kidney Inte*, 1986, 30(4): 509-517. DOI: 10.1038/ki.1986.215.
- [20] Izkizler TA, Burrowes 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.
- [21] Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension [J]. *Diabetes Care*, 1993, 16(2): 483-492. DOI: 10.2337/diacare.16.2.483.
- [22] Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 220-228. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x.
- [23] Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(2): 494-501. DOI: 10.3945/ajcn.113.060889.
- [24] Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: part 1, lifestyle and behavioral factors [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(10): 1043-1044. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2604.
- [25] Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause

- mortality in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(5): 822-830. DOI: 10.1681/ASN.2012070702.
- [26] Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III) [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(12): 1901-1906. DOI: 10.2215/CJN.01970309.
- [27] Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2013, 185(11): 949-957. DOI: 10.1503/cmaj.121468.
- [28] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [29] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Intensive blood pressure lowering—authors' reply [J]. *Lancet*, 2016, 387(10035): 2291. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30366-X.
- [30] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- [31] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 Suppl 1: S125-S150. DOI: 10.2337/dc21-S010.
- [32] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(6): 982-1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- [33] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
- [34] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
- Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease*, 2019, 19(1): 1-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
- [35] Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1499-1507. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x.
- [36] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa011161.
- [37] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
- [38] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
- [39] Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 683-690. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.038.
- [40] Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, et al. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Hypertension*, 2018, 72(6): 1337-1344. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11944.
- [41] Ku E, Ix JH, Jamerson K, et al. Acute declines in renal function during intensive BP lowering and long-term risk of death [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(9): 2401-2408. DOI: 10.1681/ASN.2018040365.
- [42] Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study [J]. *BMJ*, 2017, 356:j791. DOI: 10.1136/bmj.j791.
- [43] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 547-553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
- [44] Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 2094-2102. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283638b1a.
- [45] Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2059-2068. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- [46] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD007004. DOI: 10.1002/14651858.CD007004.
- [47] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.
- [48] de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5): 974-989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
- [49] Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 231-244. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.017.
- [50] Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2 [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(10): 2059-2068. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001434.
- [51] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2



- inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479-487. DOI: 10.1111/dom.13126.
- [52] Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging [J]. *Circulation*, 2019, 140(4): 303-315. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
- [53] Wanner C. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and the visualization of kidney hemodynamics [J]. *Circulation*, 2019, 140(4): 316-318. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040326.
- [54] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.
- [55] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [56] Sarafidis PA, Tsapas A. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1092. DOI: 10.1056/NEJMc1600827.
- [57] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
- [58] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- [59] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [60] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845-854. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
- [61] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [62] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [63] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [64] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 819-829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- [65] Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. Erratum: the potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study [J]. *Clin Kidney J*, 2019, 13(4): 722. DOI: 10.1093/ckj/sfz009.
- [66] Thornton SN, Regnault V, Lacolley P. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2196-2197. DOI: 10.1056/NEJMc1713042.
- [67] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [68] Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 890-891. DOI: 10.1056/NEJMc1615712.
- [69] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [70] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 131-138. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
- [71] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 605-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
- [72] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- [73] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [74] Fisher L, Hessler D, Glasgow RE, et al. REDEEM: a pragmatic trial to reduce diabetes distress [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2551-2558. DOI: 10.2337/dc12-2493.
- [75] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组. 中国 2 型糖尿病自我管理处方专家共识 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(12): 740-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.12.004. Diabetes Education and Management Group, diabetes Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on type 2 diabetes self-management prescription (2017 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2017, 9(12): 740-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.12.004.