

# 糖尿病肾病蛋白尿的治疗研究进展

李欢<sup>1,2\*</sup>, 唐钰书<sup>1,2</sup>, 庞洁玉<sup>1,2</sup>, 谢席胜<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>川北医学院第二临床学院(南充市中心医院)肾内科, 四川 南充

<sup>2</sup>慢性肾脏病基础与临床研究南充市重点实验室, 四川 南充

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

## 摘要

糖尿病肾脏疾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是由糖尿病引起的慢性肾脏病, 以进展性的蛋白尿和(或)肾小球滤过率下降为主要临床特征。蛋白尿有效的控制与DKD患者的预后关系密切。本文就该病的流行病学、危害、相关药物研究进展等方面进行了综述。

## 关键词

糖尿病肾病, 蛋白尿, 药物研究

# Research Progress in Treatment of Diabetic Proteinuria

Huan Li<sup>1,2\*</sup>, Yushu Tang<sup>1,2</sup>, Jieyu Pang<sup>1,2</sup>, Xisheng Xie<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

<sup>2</sup>Nanchong Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

Received: Jan. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jan. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Diabetic Kidney Disease is chronic kidney disease caused by diabetes, with progressive proteinuria and decreased glomerular filtration rate as the main clinical features. Effective control of proteinuria is closely related to the prognosis of patients with DKD. In this paper, the epidemiology, hazard and research progress of related drugs were reviewed.

\*第一作者。

#通讯作者。

## Keywords

Diabetic Kidney Disease, Proteinuria, Drug Research

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人口老龄化和生活方式的改变,全球2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)的患病率正在不断上升,糖尿病肾脏疾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是由糖尿病引起的慢性肾脏病,发病率也在不断上升[1]。蛋白尿是DKD的重要临床特征,大量蛋白尿也是T2DM患者发生心血管和肾脏事件的独立危险因素。DKD患者蛋白尿有效的控制与该病预后关系密切,基于此重要性,2021年中华医学会肾脏病专业委员会制定《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》就DKD蛋白尿控制撰写了专门章节[2]。本文就蛋白尿对肾脏病进展相关发病机制,流行病学、控制DKD蛋白尿的意义,控制蛋白尿药物相关研究等内容进行了综述。

## 2. 糖尿病肾病相关流行病学

2019年IDF统计,中国糖尿病患病率位居全球首位[3],相关数据显示,我国住院患者中糖尿病相关慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)发病趋势逐年上升,从2011年起,糖尿病相关的CKD已超过肾小球肾炎,成为中国CKD患者住院的首要原因[4]。DKD是导致糖尿病患者死亡的主要原因[5],也是导致全球终末期肾病(End-stage Renal Disease, ESRD)发病率大幅增加的主要原因[6]。

DKD是DM患者常见的微血管并发症,以进展性的蛋白尿和(或)肾小球滤过率下降为主要临床特征[7]。其主要临床指征为肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>和(或)UACR > 30 mg/g持续超过3个月[8]。文献报道,我国DKD患病率为12%,蛋白尿发生率为25.2% [9]。一项来自超过20,000例1型糖尿病患者的临床数据显示,诊断糖尿病后数年,蛋白尿发生率为19.5% [10]。蛋白尿在DKD中的高发病率,值得临床医生重视,需要加强该指标的管理。

## 3. 糖尿病肾病蛋白尿的危害及机制和控制获益

研究表明,蛋白尿是T2DM患者肾纤维化的早期标志,在T2DM患者和基线时保留GFR的DKD患者中,蛋白尿的增加反映了早期结构病变的进展,而早期GFR的下降不能准确反映这些病变[11]。蛋白尿是诊断早期或轻度肾脏损害的敏感指标[12]。

蛋白尿阳性患者,肾病进展和发生ESRD的风险显著增加。尿蛋白增高可加速肾功能恶化及增加心血管事件风险,尿蛋白增高与终末期肾病及心血管风险有明显相关性:与尿蛋白/肌酐(UACR) 5 mg/g相比,随着UACR增高,ESRD、心血管死亡及心衰风险均直线上升[13]。ADVANCE研究纳入了10,640例糖尿病患者,该研究中,基线时UACR > 300 mg/g或eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>的患者发生心血管事件风险升高3.2倍,肾脏事件风险升高22.2倍。大量蛋白尿和低eGFR是T2DM患者发生心血管和肾脏事件的独立危险因素[14]。意大利一项纳入15,773名T2DM患者的研究显示,随着蛋白尿增加和eGFR下降,T2DM患者的死亡风险显著升高,并随着蛋白尿增加呈线性上升[15]。最近一项纳入2536名糖尿病患者的研究显示,患者蛋白尿与1.75倍高的心血管事件风险独立相关[16]。临床研究数据分析表明,治

疗过程中,随着蛋白尿下降,发生 ESRD 的风险降低。一项纳入了 21 项随机对照临床研究的荟萃分析,包括 78,342 例患者,4,183 次 ESRD 事件,结果显示,蛋白尿每降低 30%,ESRD 风险降低 23.7% [17]。基线蛋白尿水平与 DKD 患者预后相关,蛋白尿的有效控制与其预后也关系密切。积极控制尿蛋白对延缓肾脏疾病进展、降低心血管疾病风险至关重要,因此,尽可能降低 DKD 患者尿蛋白水平是治疗的关键目标,关乎患者预后,意义重大。

## 4. 控制蛋白尿相关药物研究进展

### 4.1. 肾素血管紧张素醛固酮系统阻滞剂

肾脏高滤过是 DKD 发展的危险因素。肾素血管紧张素醛固酮系统阻滞剂(Renin angiotensin aldosterone system blocker, RAAS)阻滞剂在减少蛋白尿方面的贡献,已有诸多循证医学证据。RAAS 阻滞剂保护肾脏的主要机制,是该类药物能降低全身血压、舒张肾小球出球小动脉、降低肾小球内压,改善肾脏高灌注[18]。RAAS 阻滞剂还能改善肾小球血流动力学,降低血管紧张素 II 和醛固酮非血流动力学作用,如纤维化和血管内皮功能不全,进而减少蛋白尿,延缓 CKD 进展[19]。

RENAAL 研究共纳入 1513 名 DKD 患者,比较了 RAAS 阻滞剂氯沙坦(50~100 mg, qd)与安慰剂治疗 DKD 患者的效果,观察时间约 3.4 年。该研究发现,与安慰剂相比,氯沙坦组血肌酐加倍的风险降低 25%,蛋白尿水平下降 35%,ESRD 进展风险降低 28% [20]。Coleman 等一项纳入 17 项随机对照试验的荟萃分析显示了类似的结果,RAAS 阻滞剂治疗使患者进展至 ESRD 的风险降低 21%,蛋白尿水平进展的概率降低 51%。RAAS 阻滞剂能降低糖尿病患者进展为 ESRD 的风险,并延缓蛋白尿的进展[21]。正因为如此,对于出现蛋白尿的糖尿病患者,为延缓 CKD 进展,ACEI/ARB 为首选方案。2020 年 KDIGO 指南指出:有糖尿病、高血压和蛋白尿的患者建议使用 RAAS 阻滞剂,并调整至可耐受的最高剂量(1B) [22],2021 年相关指南再次对此进行了推荐[23]。

### 4.2. 优化 RAAS 阻滞剂控制 DKD 蛋白尿

#### 4.2.1. RAAS 阻滞剂联合限盐

研究证实,饮食中的钠限制可以降低血压和蛋白尿,并增强 RAAS 阻滞剂的治疗效果[24]。一项纳入 45 名蛋白尿患者的随机对照研究,联合使用低钠或常规钠饮食。结果显示,使用 RAAS 阻滞剂治疗期间,中度饮食钠限制显著降低了残余蛋白尿[24]。指南也对低钠饮食进行了推荐,建议 DKD 患者摄入钠应少于 5.0 g/d [2],因此,临床应鼓励 CKD 合并蛋白尿患者适度饮食忌盐,以更好发挥 RAAS 阻滞剂的作用。

#### 4.2.2. RAAS 阻滞剂联合利尿剂

利尿剂对 DKD 水肿患者,有改善临床症状,减轻水钠负荷的作用,近年研究认为 RAAS 阻滞剂联合利尿剂可更有效降低 DKD 患者蛋白尿。一项纳入 102 例有高血压和蛋白尿的 CKD 患者的多中心研究,随机分配接受氯沙坦单用或与氢氯噻嗪联合用药,治疗 12 个月后,联合治疗组的 ACR 的下降幅度明显大于单一治疗组,氯沙坦联合氢氯噻嗪能更好地降低蛋白尿[25]。另一项纳入 24 项研究的荟萃分析显示,ARB 联合利尿剂治疗 1 年后,CKD 患者蛋白尿显著减少,且治疗后 eGFR 和肌酐水平无明显恶化[18]。对于正在接受 RAAS 阻滞剂治疗的 CKD 患者,添加利尿剂是一种有效治疗方法,因此,临床对于水钠负荷重的患者,可以尝试该联合治疗。

#### 4.2.3. RAAS 阻滞剂联合盐皮质激素拮抗剂

##### 1) 与螺内酯的联合

文献报道,使用 ACEI 抑制 RAAS 时可出现逃逸现象,加用盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)可进一步

抑制 RAAS, 加强其降尿蛋白的效果, 同时保护心功能[26]。目前我国常用的 MRA 主要为螺内酯, 可以降低肾小球内高压及抑制肾脏纤维化, 以保护肾功能。一项临床研究纳入 52 例 DKD 患者, 在 RAAS 阻滞剂方案中加入螺内酯, 8 周时蛋白尿较基线值减少 33%, 与对照组相比, 血压明显控制, 延缓 eGFR 降低[27]。而一项研究纳入 209 例正常蛋白尿的 2 型糖尿病患者, 结果显示, 螺内酯组有 13% 出现高钾血症[28]。螺内酯可能通过减轻肾脏内盐和水潴留以及降低血清醛固酮水平发挥作用, 降低 CKD 患者的蛋白尿, 延缓肾脏进展, 但由于其引发血钾水平升高等副作用, 临床应用时需要密切监测相关指标。

#### 2) RAAS 阻滞剂与非奈利酮联合

非奈利酮是一种新型 MRA, 通过高选择性阻断盐皮质激素受体发挥抑制肾脏炎症反应及抗纤维化的肾保护作用, 与螺内酯相比, 具有更高的受体选择性。Mavranakas 等研究显示, 在 DKD 患者中, RAAS 阻滞剂和非奈利酮联合治疗能有效降低蛋白尿, 但会增加高钾血症风险[29]。art-DN 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验, 纳入 1,501 名 T2DM 合并蛋白尿患者, 在 RAAS 阻滞剂治疗方案中加入非奈利酮, 结果显示, 非奈利酮 7.5、10、15 和 20 mg/d 组患者蛋白尿水平显著降低, 同时, 该组人群的心血管和肾脏结局改善, 在 10 mg 和 20 mg/d 组中, 第 90 天时分别有 46% 和 62.5% 的患者的 ACR 下降  $\geq 30\%$ , 在副作用方面, 非奈利酮 7.5、15 和 20 mg/d 组高钾血症的发生率分别为 2.1%、3.2% 和 1.7% [30]。FIDELIO-DKD 研究也显示了类似结果, 该研究纳入 5000 多例糖尿病合并蛋白尿的患者, 结果显示, 使用非奈利酮的患者, 原发肾脏不良结局的风险降低 20% [31]。近期一项纳入 5734 例 CKD 和 T2DM 患者接受非奈利酮或安慰剂治疗的随机双盲对照研究显示, 非奈利酮组 17.8% 的患者和安慰剂组 21.1% 的患者发生肾脏疾病进展, 非奈利酮可显著降低 T2DM 患者 CKD 进展的风险[32]。我国指南明确指出, 非奈利酮可与 ACEI/ARB 联合应用降低 DKD 患者的尿蛋白水平(B) [2]。

#### 4.2.4. ACEI 与 ARB 联合

ACEI 和 ARB 联合使用双重 RAAS 阻断有明显优势, 单用替米沙坦及与雷米普利联合使用的全球终点试验中, 双重 RAAS 阻断使蛋白尿减少 7% [33]。然而, 一项纳入 1448 名 T2DM 患者的研究显示, 在氯沙坦中加入赖诺普利, 由于联合治疗组中高钾血症和急性肾损伤增加, 研究提前停止[34]。ACEI 与 ARB 联合治疗会增加严重副作用的发生风险, 主要是高钾血症和急性肾损伤, 因此该联合方案目前不推荐用于 DKD 患者, 这在新指南中进行了明确界定[2] [22]。

#### 4.2.5. 沙库巴曲缬沙坦(ARNI)

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI), 是沙库巴曲和缬沙坦两种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的一种新型单一共晶体。沙库巴曲是脑啡肽酶抑制剂, 可以使内源性利钠肽长久发挥利钠利水, 心肾等靶器官保护, 而其中的缬沙坦, 除了 ARB 本身的功效, 可拮抗沙库巴曲引起的 RAAS 系统的激活, 以最大限度发挥利钠肽效应和器官保护作用[35] [36]。更重要的是, ARNI 可平衡有效滤过压、改善 eGFR, 降低蛋白尿[37] [38]。UK HARP-III 研究纳入 414 例 eGFR 范围在 20~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的 CKD 患者, 结果表明, ARNI 治疗 6 个月, 较厄贝沙坦进一步降低 ACR 15%, 但仅第 6 个月降低 ACR 明显, 其他时间及整个研究平均 ACR, 与厄贝沙坦无差异[39], 该药在 DKD 中的应用, 有待更多循证医学证据的出现。

#### 4.3. SGLT-2 抑制剂

SGLT2 抑制剂可减少近端小管钠和葡萄糖的重吸收, 使管球反馈信号正常化并减轻高滤过现象, 改善高血压、降尿酸及减重, 延缓 CKD 进展, 对 DKD 患者具有肾脏保护作用[40]。

EMPA-REG OUTCOME 是一项关于使用 SGLT-2i 对 T2DM 患者心血管结局影响的研究, 该研究发

现恩格列净可降低主要心血管终点事件,并可大量蛋白尿的相对风险降低 38% [41]。CANVAS 研究也是以心血管死亡、非致死性心梗和卒中作为主要复合终点。结果显示,卡格列净组的心血管病总体风险降低 14%,该研究同时纳入大量 eGFR 30~60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 的患者,卡格列净治疗 6 年期间,发现该药可持续降低患者的蛋白尿,使蛋白尿进展风险降低 27% [42]。此外,DECLARE-TIMI 58 试验发现,达格列净显著降低了心血管以及肾脏复合风险[43]。随之,卡格列净做了 CREDESCENCE 研究,这是一项纳入 4401 名 eGFR 为 30~90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 并伴有大量蛋白尿(UACR 为 300~5000 mg/g)的 T2DM 患者的研究,使用卡格列净的同时联合 RAAS 阻滞剂治疗,结果显示,卡格列净可使进展为 ESRD、血肌酐增加或心肾相关死亡风险降低 30% [44],该结果为里程碑研究,为 SGLT-2i 在 DKD 领域使用奠定了良好基础。近期发表的 DAPA-CKD 进一步验证了上述 SGLT-2i 对肾脏硬终点保护的作用。该研究分配了 4304 名 CKD 患者接受达格列净或安慰剂治疗,结果显示,达格列净组的 eGFR 持续下降至少降低 50%,进展为 ESRD 或因肾脏事件死亡的风险显著降低[45]。正因为 SGLT-2i 强有力的循证医学证据,各大指南均推荐糖尿病合并 CKD 患者优先选择该类药物,2020 年 KDIGO 指南将 SGLT2i 与 RAAS 阻滞剂列为同等推荐地位 [22]。我国最近的指南也指出 SGLT2i 在 DKD 患者中具有减少蛋白尿的作用(A) [2]。

#### 4.4. GLP-1RA

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)是一种基于肠促胰素机制的新型降糖药,能够改善糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能,增加胰岛素分泌,降低血糖,改善 DKD 患者的肾脏预后。一项涉及 T2DM 和蛋白尿患者的随机研究显示, GLP-1RA 可通过降低炎症反应和氧化应激水平,从而改善 DKD 蛋白尿,延缓肾脏病进展[46]。

Mann 等一项由 9340 名 DKD 患者参与的研究,将 GLP-1RA 利拉鲁肽与安慰剂进行比较,结果发现利拉鲁肽能显著减少患者蛋白尿水平,降低肾脏事件风险达 22%,同时降低死亡风险[47]。此外,一项纳入 9901 名 T2DM 患者参与的随机对照试验显示了类似结果,与安慰剂相比, GLP-1RA 度拉糖肽能使复合肾脏终点风险降低 15%,其中大量蛋白尿、eGFR 持续下降的发生风险均显著下降[48],能显著降低肾脏结局。故 GLP-1RA 的应用,给 DKD 患者的治疗提供了另一个新的手段。

#### 4.5. 活性维生素 D

维生素 D 及其类似物作为一种类固醇激素,能调节钙平衡和骨代谢,具有协调神经肌肉、调节免疫功能及细胞增殖和分化等多种生物学作用,在 CKD 患者中应用广泛。研究发现,活性维生素 D 及其类似物能减少蛋白尿、延缓肾功能进展和降低 ESRD 患者的死亡率[49]。活性维生素 D 能通过负性调节 RAAS 系统、抑制肾小管间质纤维化、保护足细胞、抗系膜细胞增生、抑制肾素基因表达,从而降低蛋白尿,最终降低 DKD 患者进展为尿毒症的风险[50]。

一项纳入六项 RCT,共 688 例 CKD 患者的数据汇总发现,在标准治疗(ACEI 或 ARB 治疗)基础上加用维生素 D 复合物治疗 6 个月,蛋白尿减少 16%,而仅接受标准治疗的患者蛋白尿仅减少 6% [51]。维生素 D 类似物帕立骨化醇降低蛋白尿的作用也有研究进行了观察,一项纳入 45 名蛋白尿患者的随机对照研究中,患者使用 RAAS 阻滞剂,并接受帕立骨化醇或安慰剂治疗,结果显示,帕立骨化醇可进一步减少蛋白尿[24]。然而, VITAL-DKD 研究结果不支持在 T2DM 患者中使用维生素 D 来保护肾功能,该研究包括 1312 例 T2DM 患者,随访 5 年,得出较为明确的结论:维生素 D 水平的纵向变化与 eGFR 的变化之间没有关联,对于 T2DM 患者,常规补充维生素 D 并不能降低 CKD 的发病率或减慢 eGFR 的下降[52]。但此项研究的患者维生素 D 基线水平几乎是正常的,补充维生素 D 可能对血液中维生素 D 浓度较低或已存在肾脏受损的患者有益处。该类药物对 DKD 患者蛋白尿的作用值得进一步研究。

## 4.6. 中药治疗蛋白尿

中药能够通过改善肾脏血流动力学,清除氧自由基、控制炎症等[53]控制 DKD 患者的蛋白尿。我国一项纳入 90 例 CKD 蛋白尿患者,分为西药组和中药组。在控制代谢性因素的基础治疗上,西药组使用氯沙坦,中药组使用中医辨证治疗,结果显示,中药组蛋白尿水平明显低于西药组[54]。

雷公藤及其提取物治疗 DKD 患者蛋白尿已有较长历史,雷公藤通过其抗炎、抗氧化、抗纤维化和抗肾小球硬化的作用,平衡 T 淋巴细胞,调节巨噬细胞浸润,调节细胞内信号通路,进而治疗 DKD [55]。一项纳入 103 项 RCT 的荟萃分析显示,雷公藤可明显降低 DKD 患者的蛋白尿,使疾病进展的相对风险降低 31% [56]。Lengnan 等一项前瞻性 RCT 纳入了 70 名 DKD 患者,并以 1:1 的比例将其随机分为两组:接受 ARB 或联合雷公藤治疗,结果显示,ARB 联合雷公藤对降低 DKD 的蛋白尿水平更有效[57]。因此,雷公藤治疗及其提取物对 DKD 患者减少蛋白排泄和延缓 CKD 进展的作用,需要进一步关注,并获取更多循证医学证据。

对 DKD 患者,通过病证结合,虚实辨证,分期论治,辨症状、辨指标来选择不同的治疗方案,可加用黄芪、丹参、冬虫夏草等单味中药,以及黄葵胶囊、益肾化湿颗粒等中成药,国内指南对此做出了明确的推荐[58]。

## 5. 对于新药相关指南推荐

针对糖尿病合并 CKD 患者,中国专家共识推荐 RAAS 阻滞剂是一线治疗药物,尤其是同时合并 UACR  $\geq 300$  mg/g 的糖尿病患者,但不推荐 RAAS 系统多重阻断[59]。同样,2020 年 KDIGO 指南建议,对于糖尿病合并 CKD 患者,RAAS 阻滞剂是首选的肾脏保护药物,能够延缓 CKD 进展。该指南也指出:在使用 RAAS 阻滞剂 2~4 周内监测血压、肌酐和血钾。减药/停药的要为:肌酐增加 30%,无法控制的高钾或  $eGFR < 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,避免 ACEI 与 ARB 联合使用[22]。

为了延缓 CKD 进展以及减少心血管事件,指南推荐糖尿病合并 CKD 患者使用 SGLT-2i,同时 SGLT-2i 的应用与 RAAS 阻滞剂是同等推荐[21]。中国专家共识指出,对于 DKD 患者,不论 HbA1c 是否达标,只要无禁忌证都应加用 SGLT-2i,若不能使用 SGLT-2i,建议选择联合具有肾脏获益证据的 GLP-1RA [60]。

## 6. 小结

DKD 患者存在蛋白尿,尤其大量蛋白尿是严重的健康问题,影响 DKD 预后,值得高度重视。虽然目前有多种治疗方法,但仍存在治疗困难、难以控制的困惑。传统的 RAAS 阻滞剂只能部分改善 DKD 的进展,低盐饮食、良好的血压血糖控制亦有重要作用。目前,SGLT-2i、GLP-1RA 和非奈利酮等新药的应用,显示出显著的降蛋白尿作用,已逐渐应用于临床。WNT 通路抑制剂、RAGE 阻滞剂、蛋白激酶 C 抑制剂、MRA 和 JAK 抑制剂等药物已经或正在进行临床前和临床试验[61],期待这些新药给患者带来获益,从而延缓 DKD 患者疾病进展,延长患者生命。

## 基金项目

四川省卫计委科研专项基金(19PJ060);南充市科技局科研专项基金(20YFZJ0129);四川省中医管理局科研专项基金(2020JC0079)。

## 参考文献

- [1] IDF Diabetes Atlas, Ninth Edition 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en>
- [2] 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

- [3] Sinclair, A., Saeedi, P., Kaundal, A., *et al.* (2020) Diabetes and Global Ageing among 65-99 Year-Old Adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **162**, Article ID: 108078. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108078>
- [4] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., *et al.* (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469>
- [5] (2019) Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, **42**, S1-S2.
- [6] Zhang, X.X., Kong, J. and Yun, K. (2020) Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 2315607. <https://doi.org/10.1155/2020/2315607>
- [7] 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019(1): 15-28.
- [8] 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.
- [9] Guo, K., Zhang, L., Zhao, F., *et al.* (2016) Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Factors in Chinese Individuals with Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **30**, 803-810. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.020>
- [10] Pacilli, A., Viazzi, F., Fioretto, P., *et al.* (2017) Epidemiology of Diabetic Kidney Disease in Adult Patients with Type 1 Diabetes in Italy: The AMD-Annals Initiative. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **33**, e2873. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2873>
- [11] Looker, H.C., Mauer, M., Saulnier, P.J., *et al.* (2018) Changes in Albuminuria But Not GFR Are Associated with Early Changes in Kidney Structure in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **30**, 1049-1059. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018111166>
- [12] Fox, C.S., Matsushita, K., Woodward, M., *et al.* (2012) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of Kidney Disease Measures with Mortality and End-Stage Renal Disease in Individuals with and without Diabetes: A Meta-Analysis. *The Lancet*, **380**, 1662-1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
- [13] Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y., *et al.* (2015) CKD Prognosis Consortium. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Prediction of Cardiovascular Outcomes: A Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **3**, 514-525. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
- [14] Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B.E., *et al.* (2009) Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>
- [15] Penno, G., Solini, A., Bonora, E., *et al.* (2018) Defining the Contribution of Chronic Kidney Disease to All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetologica*, **55**, 603-612. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1133-z>
- [16] Soejima, H., Ogawa, H., Morimoto, T., *et al.* (2020) Proteinuria Is Independently Associated with the Incidence of Primary Cardiovascular Events in Diabetic Patients. *Journal of Cardiology*, **75**, 387-393. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.08.021>
- [17] Heerspink, H.J., Kröpelin, T.F., Hoekman, J., *et al.* (2015) Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2055-2064. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070688>
- [18] Burnier, M., Lin, S., Ruilope, L., *et al.* (2019) Effect of Angiotensin Receptor Blockers on Blood Pressure and Renal Function in Patients with Concomitant Hypertension and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Pressure*, **28**, 358-374. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1644155>
- [19] Viazzi, F., Bonino, B., Cappadona, F., *et al.* (2016) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease: Current Strategies and a Look Ahead. *Internal and Emergency Medicine*, **11**, 627-635. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1435-5>
- [20] Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., *et al.* (2001) Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 861-869. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- [21] Coleman, C.I., Weeda, E.R., Kharat, A., *et al.* (2020) Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers on Renal and Mortality Outcomes in People with Type 2 Diabetes and Proteinuria. *Diabetic Medicine*, **37**, 44-52. <https://doi.org/10.1111/dme.14107>
- [22] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group (2020) KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **98**, S1-S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>

- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **99**, S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- [24] Keyzer, C.A., van Breda, G.F., Vervloet, M.G., *et al.* (2017) Effects of Vitamin D Receptor Activation and Dietary Sodium Restriction on Residual Albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1296-1305. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040407>
- [25] Fujisaki, K., Tsuruya, K., Nakano, T., *et al.* (2014) Impact of Combined Losartan/Hydrochlorothiazide on Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Hypertension Research*, **37**, 993-998. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.110>
- [26] Shavit, L., Lifschitz, M.D. and Epstein, M. (2012) Aldosterone Blockade and the Mineralocorticoid Receptor in the Management of Chronic Kidney Disease: Current Concepts and Emerging Treatment Paradigms. *Kidney International*, **81**, 955-968. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.505>
- [27] Kato, S., Maruyama, S., Makino, H., *et al.* (2015) Anti-Albuminuric Effects of Spironolactone in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clinical and Experimental Nephrology*, **19**, 1098-1106. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1106-2>
- [28] Tofte, N., Lindhardt, M., Adamova, K., *et al.* (2020) Early Detection of Diabetic Kidney Disease by Urinary Proteomics and Subsequent Intervention with Spironolactone to Delay Progression (Priority): A Prospective Observational Study and Embedded Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 301-312. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7)
- [29] Mavrakanas, T.A., Gariani, K. and Martin, P.Y. (2014) Mineralocorticoid Receptor Blockade in Addition to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin II Receptor Blocker Treatment: An Emerging Paradigm in Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. *European Journal of Internal Medicine*, **25**, 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.007>
- [30] Bakris, G.L., Agarwal, R., Chan, J.C., *et al.* (2015) Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **314**, 884-894. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- [31] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., *et al.* (2019) Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *American Journal of Nephrology*, **50**, 333-344. <https://doi.org/10.1159/000503713>
- [32] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., *et al.* (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- [33] Ann, J.F., Schmieder, R.E., McQueen, M., *et al.* (2008) Renal Outcomes with Telmisartan, Ramipril, or both, in People at High Vascular Risk (The ONTARGET Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *The Lancet*, **372**, 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
- [34] Clase, C.M. and Mann, J.F. (2014) Adding Lisinopril to Losartan Increased Hyperkalemia and Acute Kidney Injury in Type 2 Diabetes and Proteinuria. *Annals of Internal Medicine*, **160**, JC3. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02003>
- [35] Nathisuwan, S. and Talbert, R.L. (2002) A Review of Vasopeptidase Inhibitors: A New Modality in the Treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Pharmacotherapy*, **22**, 27-42. <https://doi.org/10.1592/phco.22.1.27.33502>
- [36] Feng, L., *et al.* (2012) LCZ696: A Dual-Acting Sodium Supramolecular Complex. *Tetrahedron Letters*, **53**, 275-276. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.029>
- [37] Tersalvi, G., Dauw, J., Martens, P. and Mullens, W. (2020) Impact of Sacubitril-Valsartan on Markers of Glomerular Function. *Current Heart Failure Reports*, **17**, 145-152. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00463-1>
- [38] Mc Causland, F.R., Lefkowitz, M.P., Claggett, B., *et al.* (2020) Angiotensin-Nepilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **142**, 1236-1245. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643>
- [39] Haynes, R., Judge, P.K., Staplin, N., *et al.* (2018) Effects of Sacubitril/Valsartan versus Irbesartan in Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation*, **138**, 1505-1514. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818>
- [40] Kalra, S., Singh, V. and Nagrale, D. (2016) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Advances in Therapy*, **33**, 1502-1518. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0379-5>
- [41] Wanner, C., Inzucchi, S.E., Lachin, J.M., *et al.* (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 323-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- [42] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- [43] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The*



- New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- [44] Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., *et al.* (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- [45] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- [46] Von Scholten, B.J., Persson, F., Rosenlund, S., *et al.* (2017) Effects of Liraglutide on Cardiovascular Risk Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes and Albuminuria: A Sub-Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 901-905. <https://doi.org/10.1111/dom.12884>
- [47] Mann, J.F.E., Ørsted, D.D., Brown-Frandsen, K., *et al.* (2017) Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 839-848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
- [48] Gerstein, H.C., Colhoun, H.M., Dagenais, G.R., *et al.* (2019) Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (Rewind): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **394**, 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- [49] 维生素 D 及其类似物在慢性肾脏病患者中应用的中国实践方案(2019 版) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(2): 104-116.
- [50] Deng, X., Cheng, J. and Shen, M. (2016) Vitamin D Improves Diabetic Nephropathy in Rats by Inhibiting Renin and Relieving Oxidative Stress. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 657-666. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0414-4>
- [51] Palmer, S.C. and Strippoli, G.F. (2013) Proteinuria: Does Vitamin D Treatment Improve Outcomes in CKD? *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 638-640. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.209>
- [52] de Boer, I.H., Zelnick, L.R., Ruzinski, J., *et al.* (2019) Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **322**, 1899-1909. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17380>
- [53] 孙玄静, 盛梅笑. 中医药治疗糖尿病肾病的机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(12): 1117-1119.
- [54] 徐慧, 刘万年, 徐启春. 中医辨证治疗慢性肾脏病蛋白尿的多中心前瞻性临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(13):169.
- [55] Huang, W.J., Liu, W.J., Xiao, Y.H., *et al.* (2020) Tripterygium and Its Extracts for Diabetic Nephropathy: Efficacy and Pharmacological Mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109599. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109599>
- [56] Wang, D., Zhao, X.H., Cui, Y., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of *Tripterygium wilfordii* Hook F for CKD in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytotherapy Research*, **32**, 436-451. <https://doi.org/10.1002/ptr.5987>
- [57] Xu, L.N., *et al.* (2020) *Tripterygium wilfordii* Hook F Treatment for Stage IV Diabetic Nephropathy: Protocol for a Prospective, Randomized Controlled Trial. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9181037. <https://doi.org/10.1155/2020/9181037>
- [58] 余江毅, 倪青, 刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.
- [59] 北京大学医学系糖尿病肾病专家共识协作组. 糖尿病肾病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260.
- [60] 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369-381.
- [61] Danta, C.C., Boa, A.N., Bhandari, S., *et al.* (2021) Recent Advances in Drug Discovery for Diabetic Kidney Disease. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **16**, 447-461. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1832077>