

糖尿病肾病临床诊疗进展

陈思凝^{1,2}, 刘璠娜^{1,2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院(华侨医院)肾内科, 广东 广州

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

摘要

糖尿病是一种发病率逐年升高并且造成我国沉重公共卫生财政负担的慢性疾病, 糖尿病肾病是其常见的微血管并发症之一, 随着糖尿病患者数量的增加, 在全球范围内, 糖尿病导致的慢性肾脏病患者比例明显增加。目前暂无糖尿病肾病特效治疗的药物, 大多是通过控制血糖以延缓疾病的发生发展。而由于DKD早期症状不明显或患者缺乏对于糖尿病肾病的认识, 患者未能及时就医, 或者忽略筛查及定期随访的重要性等, 最终导致终末期肾病甚至死亡。因此加强糖尿病患者对于糖尿病肾病的了解和科普宣教是很有必要的。本文综述了糖尿病肾病临床诊疗相关研究进展, 为糖尿病肾病的防治提供依据。

关键词

糖尿病, 糖尿病肾病, 临床诊疗

Advances in Clinical Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease

Sining Chen^{1,2}, Fanna Liu^{1,2*}

¹The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Nephrology Department, The First Affiliated Hospital of Jinan University (Overseas Chinese Hospital), Guangzhou Guangdong

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 16th, 2023

Abstract

Diabetes, causing heavy public health financial burden, is one of chronic diseases. Diabetic kidney disease (DKD) is prevalent chronic micro-vascular complications of diabetes. As the number of pa-

*通讯作者。

文章引用: 陈思凝, 刘璠娜. 糖尿病肾病临床诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9426-9432.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361319

tients with diabetes increases, the proportion of patients with chronic kidney disease due to diabetes increases significantly in the world. Currently, the treatment of DKD is limited and there is no unified treatment plan for DKD patients. Due to the lack of awareness of DKD, lots of patients with DKD could not be diagnosed and treated in time and eventually caused renal failure. So, it is necessary to strengthen the understanding about DKD for diabetic patients. This article reviews the clinical diagnosis and treatment of DKD, which provides reference for the prevention and treatment of DKD.

Keywords

Diabetes, Diabetic Kidney Disease, Clinical Diagnosis and Treatment

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

2021年,全球糖尿病患病率(20~79岁)估计为5.366亿人,并且据预测,糖尿病患病率将继续上升,到2045年将达到7.832亿,中国已经成为世界上糖尿病患者人数最多的国家,约1.4亿[1]。糖尿病令人恐惧的并不是疾病本身,而是长期慢性高血糖所引起的各种并发症。糖尿病并发症,尤其是血管并发症,是糖尿病患者死亡率增加的主要原因,并且给糖尿病患者带来沉重的医疗经济负担[2]。而糖尿病肾病(DKD)是常见的慢性微血管并发症之一[3]。在糖尿病患者中DKD发生率约为30%~40% [4]。随着糖尿病患者数量的增加,在全球范围内,糖尿病导致的慢性肾脏病患者比例明显增加。自2011年以来已超过肾小球肾炎,成为我国慢性肾脏病病因首位[5]。据统计,在美国糖尿病肾病患者约占慢性肾脏病患者的44%,在澳大利亚为38% [6]。由于DKD早期症状不明显,患者未能及时就医,或者忽略筛查及定期随访的重要性等,最终导致终末期肾病甚至死亡[7] [8]。因此加强糖尿病患者对于糖尿病肾病的了解和科普宣教是很有必要的。本综述总结了糖尿病肾病临床诊疗相关研究进展,为糖尿病肾病的防治提供依据。

2. 临床特点

2.1. 临床表现及诊断

DKD是指由糖尿病所致的慢性肾脏病,通常早期症状轻微难以察觉,常以尿泡沫增多为首发症状,渐进性尿蛋白增多和肾功能下降是其主要临床特点[9]。当然2型糖尿病肾病异质性较强,非白蛋白尿性慢性肾脏病也很常见($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 且 $UACR \leq 300 \text{ mg/g}$) [10]。根据2021年中国糖尿病肾脏病防治指南:在明确糖尿病病史并排除其他原因引起慢性肾脏病的情况下,具备下列任一项者可诊断为DKD 1) 尿白蛋白肌酐比 $\geq 30 \text{ mg/g}$ 或尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg/24 h}$,且复查 ≥ 2 次均超过 30 mg (3~6个月内)。2) 估算肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 超过3个月以上。3) 肾活检符合DKD的病理改变 [11]。

随着对糖尿病肾病机制认识的深入和生物信息学的发展,一些新的炎症、纤维化、肾小管损伤等相关的生物标志物逐渐被发现。如肿瘤坏死因子 α 受体-1(TNFR1) [12]、肿瘤坏死因子 α 受体-2(TNFR2) [13]、内皮抑素(endostatin) [14]、肾损伤分子-1(KIM-1) [15]等。但是基于糖尿病为病因复杂的多样,生物标志物临床有效性评价不一,目前蛋白尿和eGFR仍是临床上诊断/预测预后的最常用生物标志物。

2.2. 临床分期

目前临床上最常用的分期为 Mogensen 分期[16] (表 1)。I 期, II 期临床表现较轻微, 患者往往未能察觉, 因此, 临床上强调糖尿病患者定期筛查, 可在 eGFR 发生变化前通过 UACR 上升筛查早期肾损伤, 及时控制与治疗。

Table 1. Stage of diabetic kidney disease

表 1. 糖尿病肾病临床分期

分期	临床表现
I 期	血流动力学改变, 而无临床表现, 肾小球滤过率升高, 肾脏体积增大, 小球和小管肥大, 一过性微量蛋白尿(特别是在运动、应急、血糖控制不良等情况下出现)
II 期	出现持续性微量白蛋白尿, 肾小球滤过率正常或升高, 临床无明显症状。肾脏病理已出现肾小球以及肾小管基底膜增厚、系膜区增宽等
III 期	已有明显的临床表现, 尿白蛋白排泄率 > 200 mg/24 h, 蛋白尿 > 500 mg/24 h, 部分患者可有轻度血压升高, GFR 开始下降, 但肌酐尚在正常范围。肾脏病理出现局灶/弥漫性硬化, 出现 K-W 结节、入/出球小动脉透明样变等
IV 期	出现大量蛋白尿, 达肾病综合征程度
V 期	终末期肾衰竭

3. 糖尿病肾病病理

尽管病理活检并非诊断糖尿病肾病的首选诊断方法[17], 但依旧是糖尿病肾病诊断的金标准。由于糖尿病肾病与非糖尿病肾病的治疗完全不同, 因此当出现以下情况时: 1) T1DM 病程较短(<10 年)或未合并 DR。2) 估算肾小球滤过率(eGFR)迅速下降。3) 尿白蛋白迅速增加或出现肾病综合征。4) 活动性尿常规异常(红细胞、白细胞或细胞管型等), 仍建议进行肾穿刺活检。糖尿病肾病病理表现详见表 2 [18]。

Table 2. Pathological features of diabetic kidney disease

表 2. 糖尿病肾病病理

	早期	晚期
光镜	肾小球肥大、基底膜轻度增厚	肾小球出现局灶/弥漫性硬化, 出现 K-W 结节, 肾小管萎缩, 肾乳头坏死及间质炎性细胞浸润,
电镜	基底膜不规则增大, 系膜区扩大, 基质增多	结节状硬化
免疫荧光	通常无免疫复合物沉积, 但可出现 IgG 沿肾小球毛细血管祥, 和肾小管基底膜弥漫线状沉积	

4. 治疗

2023 年版《糖尿病医学诊疗标准》建议, 需用全面、综合的管理方式降低糖尿病并发症风险, 以生活方式干预(非药物治疗)是糖尿病患者治疗的基石[19]。糖尿病肾病的治疗仍控制血糖为主, 通过药物治疗与非药物治疗以延缓疾病的发展。

4.1. 非药物治疗

根据 KDIGO 2022 慢性肾脏病糖尿病管理临床实践指南[20]建议: 1) DKD 患者应多吃富含膳食纤维的谷物、蔬菜、水果, 富含优质植物蛋白的豆类和富含不饱和脂肪的坚果; 而精制碳水化合物、甜味饮

料和加工肉类尽量避免摄入。2) 0.8 g/kg/d 的蛋白质摄入量, 对未接受透析治疗的 DKD 患者是最为合适的, 低于 0.8 g/kg/d 会导致生活质量下降, 甚至营养不良, 或者发生低血糖风险增加, 而高蛋白质饮食会引起肾小球内压升高和肾小球滤过增加, 进而导致肾小球硬化和肾小管间质损伤[21], 并且在肾脏功能不好的情况下, 容易诱发代谢性酸中毒。3) 建议 DKD 患者的钠摄入量应 < 2 g/d (氯化钠 < 5 g/d), 降低膳食 Na 的摄入有助于减少尿白蛋白排泄并降低血压[22]。

4.2. 药物治疗

随着科学家们对糖尿病肾病机制的深入研究, 新型药物不断涌现, 被证实对肾脏具有保护作用, 能延缓糖尿病肾病病程的进展, 如 ARB/ACEI 类药物、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂类药物、MRA 类药物等, 同时中医药在 DKD 预防和治疗方面也具有相当大的潜力。

4.2.1. 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物(ARB/ACEI)

肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度激活一直被认为是 DKD 的原因之一。既往研究表明, 在血糖升高时, 循环 RAS 正常或降低, 而肾脏中 RAS 高度激活, 肾组织对血管紧张素 II (Ang II) 敏感, 导致肾血管收缩、肾小球传出动脉阻力增加、钠和水重吸收增加, 均导致肾小球高滤过与高灌注[23]。血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物是治疗糖尿病肾病的经典药物。一项 210 个临床中心进行的前瞻性临床试验证实, 与氨氯地平组或安慰剂组相比, 血管紧张素-II 受体阻滞剂厄贝沙坦组发生终末期肾病的相对风险明显降低, 可有效延缓 2 型糖尿病引起的肾病进展, 并且这种保护作用远不止是控制血压的原因[24]。

4.2.2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂类药物

血流动力学异常、炎症、氧化应激、代谢异常已被证明是导致 DKD 的关键因素[25] [26]。SGLT2 表达上调会促进葡萄糖摄取, 从而影响肾小管-肾小球反馈机制, 表现为肾小球高灌注和高滤过, 肾血流量和肾小球滤过率升高, 导致肾小球高血压。SGLT2 抑制剂阻断近端小管中的 SGLT2, 产生利钠作用, 诱导肾小管-肾小球反馈, 导致传入小动脉血管收缩, 减少肾小球高滤过率[27]。SGLT2 抑制剂能抑制 CYP4A 诱导的 20-HETE 产生并减弱 2 型糖尿病模型小鼠肾脏中的氧化应激[28]。SGLT2 抑制剂通过促进酮体生成从而抑制 mTORC1, 延缓糖尿病肾病进展[29] 一项在 21 个国家进行的随机对照实验表明, SGLT2 抑制剂可减轻性肾脏病患者蛋白尿, 并且 DKD 病患者的尿白蛋白减少幅度更大[30]。对于 DKD 患者, 若 eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m²、UACR ≥ 200 mg/g, 建议可起始使用 SGLT2i 来延缓慢性肾脏疾病进展和减少心血管事件[19]。

4.2.3. 盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)

盐皮质激素受体(Mineralocorticoid Receptor, MR)过度激活, 一方面会导致肾脏炎症和纤维化途径的激活, 并对足细胞和系膜细胞产生有害影响, 引发肾小球肥大、肾脏纤维化、肾小球硬化等一系列反应, 导致 DKD 患者发生不良肾脏事件(肾衰竭、或肾病死亡); 另一方面, MR 过度活化可引起心脏损害, 导致心肌梗死、心律失常、心力衰竭等不良心血管结局[31]。因此, 阻断 MR 过度激活是防治 T2DM 相关 CKD 患者不良肾脏和心血管结局的重要治疗靶点。

非奈利酮(finerenone)是全球首个获批应用于治疗 DKD 的新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂(Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA)类药物[32]。一项为期 2.6 年的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验表明, 非奈利酮(17.8%)不良肾脏事件风险(肾衰竭, eGFR 从基线持续下降至少 40%, 或肾病死亡)低于安慰剂组(21.1%) (HR: 0.82, 95% CI, 0.73~0.93, P = 0.001) [33]。一项 7352 名 DKD 患者的对照试验证明: 非奈利酮组新发心衰的发生率(1.9%)显著低于安慰剂(2.8%) (HR: 0.68, 95% CI, 0.50~0.93,

P = 0.0162) [34]。基于其明确的临床研究证据, 非奈利酮作为新型非甾体类 MRA, 能够直接高效阻断 DKD 患者存在的 MR 过度激活的病理状态, 从而抑制肾脏炎症反应, 延缓 DKD 进展的观点已被广泛接受。2023 年版《糖尿病医学诊疗标准》对非奈利酮使用推荐程度较 2022 年更为升高, 建议其无需在其他药物治疗无效时作为才作为替代治疗使用, 且不必受限于发生心血管事件[19]。

4.2.4. 中医药

中医认为糖尿病向 DKD 转归的根本病机为“肾阴虚”, 其典型症状为: 多饮, 多食, 多尿, 腰膝酸痛, 五心烦躁, 眩晕耳鸣, 倦怠乏力等, 同时兼具气虚或肝阴虚[35]。基于中医辨证论治, 早期“肾阴虚”型 DKD 的治疗当以“补肾”为主。

据《藏本草》《本草从新》等历代医家典籍记载冬虫夏草, 可补益肺肾, 益精气, 补虚损, 用于肾虚精亏, 腰膝酸痛, 阳痿遗精等症候[36], 因而“补肾”中药冬虫夏草常常用于糖尿病肾病患者的临床治疗。一项纳入 6 个研究的 Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 冬虫夏草能显著减少 DKD 患者尿蛋白, 降低血清肌酐值、尿素氮和膀胱抑素 C ($P < 0.05$), 改善 DKD 患者肾功能[37]。在动物实验中, 冬虫夏草能够显著降低 DKD 动物的血肌酐、血尿素氮、尿蛋白, 通过抑制 P2X7R 的表达和 NLRP3 炎症小体的活化减轻足细胞损伤、足突增宽、肾小球增大和系膜基质增多等一系列病理改变[38], 还能通过调节肾小管上皮细胞中自噬相关的 AMPK/mTOR 信号通路, 抑制肾小管损伤和肾小管上皮细胞脱落死亡[39]。据动物研究结果, 正常组小鼠(维生素 A: $0.072 \pm 0.010 \mu\text{g/g tissue}$; 维生素 C: $2.33 \pm 0.04 \mu\text{g/g tissue}$)对比糖尿病组小鼠(维生素 A: $0.026 \pm 0.003 \mu\text{g/g tissue}$; 维生素 C: $1.97 \pm 0.03 \mu\text{g/g tissue}$)的肾脏维生素 A 和维生素 C 含量显著降低, 这表明糖尿病小鼠通过消耗抗氧化剂来减轻肾脏中自由基的积累, 而冬虫夏草子实体组(维生素 A: $0.079 \pm 0.004 \mu\text{g/g tissue}$; 维生素 C: $2.34 \pm 0.07 \mu\text{g/g tissue}$)肾脏中维生素 A 和 C 的消耗显著减少, 因此冬虫夏草可以减轻糖尿病引起肾小管上皮细胞磷脂过氧化氧化应激状态[40]。基于临床及动物实验证据, 中国医师协会中西医结合医师分会于 2022 年发表《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》将具“阴阳同补”传统功效的冬虫夏草以强推荐用药等级(1a 级), 用于临床防治早期 DKD [41]。

5. 总结与展望

本文综述了糖尿病肾病的临床表现、诊断标准, 病理特点及治疗措施相关研究进展。近年来, 包括 ARB/ACEI 类药物、钠-葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)在内的新疗法为 DKD 患者提供了新的治疗选择。中医药在 DKD 预防和治疗方面也具有相当大的潜力。期待随着对糖尿病肾病机制认识的深入, 未来开发更有效的药物和治疗方案的个体化, 能进一步延缓或预防糖尿病肾病的进展。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E.J. and Magliano, D.J. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Forbes, J.M. and Fotheringham, A.K. (2017) Vascular Complications in Diabetes: Old Messages, New Thoughts. *Diabetologia*, **60**, 2129-2138. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4360-x>
- [3] Forbes, J.M. and Cooper, M.E. (2013) Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*, **93**, 137-188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- [4] Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>

- [5] Yang, C., Wang, H., Zhao, X., Matsushita, K., Coresh, J., Zhang, L. and Zhao, M.H. (2020) CKD in China: Evolving Spectrum and Public Health Implications. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **76**, 258-264. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.032>
- [6] Koye, D.N., Shaw, J.E., Reid, C.M., Atkins, R.C., Reutens, A.T. and Magliano, D.J. (2017) Incidence of Chronic Kidney Disease among People with Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, **34**, 887-901. <https://doi.org/10.1111/dme.13324>
- [7] Rodriguez, F., Lee, D.J., Gad, S.S., Santos, M.P., Beutel, R.J., Vasey, J., Bailey, R.A., Patel, A., Blais, J., Weir, M.R. and Dash, R. (2021) Real-World Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Advances in Therapy*, **38**, 4425-4441. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01777-9>
- [8] McGrath, K. and Edi, R. (2019) Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *American Family Physician*, **99**, 751-759.
- [9] Afkarian, M., Zelnick, L.R., Hall, Y.N., Heagerty, P.J., Tuttle, K., Weiss, N.S. and de Boer, I.H. (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *JAMA*, **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- [10] Yamanouchi, M., Furuichi, K., Hoshino, J., Ubara, Y. and Wada, T. (2020) Nonproteinuric Diabetic Kidney Disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, **24**, 573-581. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01881-0>
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- [12] Barr, E.L.M., Barzi, F., Hughes, J.T., Jerums, G., Hoy, W.E., O'Dea, K., Jones, G.R.D., Lawton, P.D., Brown, A.D.H., Thomas, M., Ekinci, E.I., Sinha, A., Cass, A., MacIsaac, R.J. and Maple-Brown, L.J. (2018) High Baseline Levels of Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Are Associated with Progression of Kidney Disease in Indigenous Australians with Diabetes: The eGFR Follow-up Study. *Diabetes Care*, **41**, 739-747. <https://doi.org/10.2337/dc17-1919>
- [13] Pavkov, M.E., Weil, E.J., Fufaa, G.D., Nelson, R.G., Lemley, K.V., Knowler, W.C., Niewczas, M.A. and Krolewski, A.S. (2016) Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 Are Associated with Early Glomerular Lesions in Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **89**, 226-234. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.278>
- [14] Chauhan, K., Verghese, D.A., Rao, V., Chan, L., Parikh, C.R., Coca, S.G. and Nadkarni, G.N. (2019) Plasma Endostatin Predicts Kidney Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **95**, 439-446. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.09.019>
- [15] Mori, Y., Ajay, A.K., Chang, J.H., Mou, S., Zhao, H., Kishi, S., Li, J., Brooks, C.R., Xiao, S., Woo, H.M., Sabbiseti, V.S., Palmer, S.C., Galichon, P., Li, L., Henderson, J.M., Kuchroo, V.K., Hawkins, J., Ichimura, T. and Bonventre, J.V. (2021) KIM-1 Mediates Fatty Acid Uptake by Renal Tubular Cells to Promote Progressive Diabetic Kidney Disease. *Cell Metabolism*, **33**, 1042-1061.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.004>
- [16] Mogensen, C.E., Christensen, C.K. and Vittinghus, E. (1983) The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **32**, 64-78. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
- [17] Biesenbach, G., Bodlaj, G., Pieringer, H. and Sedlak, M. (2011) Clinical versus Histological Diagnosis of Diabetic Nephropathy—Is Renal Biopsy Required in Type 2 Diabetic Patients with Renal Disease? *QJM: An International Journal of Medicine*, **104**, 771-774. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr059>
- [18] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 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.
- [19] ElSayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R., Bannuru, R.R., Brown, F.M., Brummer, D., Collins, B.S., Cusi, K., Das, S.R., Gibbons, C.H., Giurini, J.M., Hilliard, M.E., Isaacs, D., Johnson, E.L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, S.K., Lyons, L., Murdock, M.L., Perry, P., Prahalad, R.E., Pratley, J.J., Seley, R.C., Stanton, J.K., Sun, C.C., Woodward, J., Young-Hyman, D., Gabbay, R.A. and on Behalf of the American Diabetes Association. (2023) Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, **46**, S1-S4. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
- [20] Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- [21] Hostetter, T.H., Meyer, T.W., Rennke, H.G. and Brenner, B.M. (1986) Chronic Effects of Dietary Protein in the Rat with Intact and Reduced Renal Mass. *Kidney International*, **30**, 509-517. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.215>
- [22] Chen, Y., Wang, X., Jia, Y., Zou, M., Zhen, Z. and Xue, Y. (2022) Effect of a Sodium Restriction Diet on Albuminuria and Blood Pressure in Diabetic Kidney Disease Patients: A Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **54**, 1249-1260. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03035-x>
- [23] Giacchetti, G., Sechi, L.A., Rilli, S. and Carey, R.M. (2005) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **16**, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.02.003>

- [24] Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Clarke, W.R., Berl, T., Pohl, M.A., Lewis, J.B., Ritz, E., Atkins, R.C., Rohde, R. and Raz, I. (2001) Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy due to Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 851-860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
- [25] Donate-Correa, J., Luis-Rodríguez, D., Martín-Núñez, E., Tagua, V.G., Hernández-Carballo, C., Ferri, C., Rodríguez-Rodríguez, A.E., Mora-Fernández, C. and Navarro-González, J.F. (2020) Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 458. <https://doi.org/10.3390/jcm9020458>
- [26] Thallas-Bonke, V., Thorpe, S.R., Coughlan, M.T., Fukami, K., Yap, F.Y., Sourris, K.C., Penfold, S.A., Bach, L.A., Cooper, M.E. and Forbes, J.M. (2008) Inhibition of NADPH Oxidase Prevents Advanced Glycation End Product—Mediated Damage in Diabetic Nephropathy through a Protein Kinase C- α -Dependent Pathway. *Diabetes*, **57**, 460-469. <https://doi.org/10.2337/db07-1119>
- [27] Fioretto, P., Zambon, A., Rossato, M., Busetto, L. and Vettor, R. (2016) SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*, **39**, S165-S171. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3006>
- [28] Dia, B., Alkhansa, S., Njeim, R., Al Moussawi, S., Farhat, T., Haddad, A., Riachi, M.E., Nawfal, R., Azar, W.S. and Eid, A.A. (2023) SGLT2 Inhibitor—Dapagliflozin Attenuates Diabetes-Induced Renal Injury by Regulating Inflammation through a CYP4A/20-HETE Signaling Mechanism. *Pharmaceutics*, **15**, Article 965. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030965>
- [29] Tomita, I., Kume, S., Sugahara, S., Osawa, N., Yamahara, K., Yasuda-Yamahara, M., Takeda, N., Chin-Kanasaki, M., Kaneko, T., Mayoux, E., Mark, M., Yanagita, M., Ogita, H., Araki, S.I. and Maegawa, H. (2020) SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metabolism*, **32**, 404-419.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.020>
- [30] Jongs, N., Greene, T., Chertow, G.M., McMurray, J.J.V., Langkilde, A.M., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C.D., Stefansson, B.V., Toto, R.D., Wheeler, D.C. and Heerspink, H.J.L. (2021) Effect of Dapagliflozin on Urinary Albumin Excretion in Patients with Chronic Kidney Disease with and without Type 2 Diabetes: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 755-766. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6)
- [31] Barrera-Chimal, J., Lima-Posada, I., Bakris, G.L. and Jaisser, F. (2022) Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease—Mechanistic and Therapeutic Effects. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 56-70. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00490-8>
- [32] Frampton, J.E. (2021) Finerenone: First Approval. *Drugs*, **81**, 1787-1794. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01599-7>
- [33] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., Kolkhof, P., Nowack, C., Schloemer, P., Joseph, A. and Filippatos, G. (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>
- [34] Filippatos, G., Anker, S.D., Agarwal, R., Ruilope, L.M., Rossing, P., Bakris, G.L., Tasto, C., Joseph, A., Kolkhof, P., Lage, A. and Pitt, B. (2022) Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*, **145**, 437-447. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
- [35] 李金菊, 刘旺华, 李花, 李甜, 夏琳, 何翔. 糖尿病肾病不同证型舌象的客观化研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(4): 161-165.
- [36] 郑依玲, 梅全喜, 李文佳, 唐志芳, 钱正明, 陶盛昌, 董鹏鹏. 冬虫夏草的药用历史及现代服用方法探讨[J]. 中药材, 2017, 40(11): 2722-2725.
- [37] 陈仁慈, 项洁琼, 陈洪宇. 冬虫夏草治疗糖尿病肾病疗效的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(4): 340-344.
- [38] Wang, C., Hou, X.X., Rui, H.L., Li, L.J., Zhao, J., Yang, M., Sun, L.J., Dong, H.R., Cheng, H. and Chen, Y.P. (2018) Artificially Cultivated *Ophiocordyceps sinensis* Alleviates Diabetic Nephropathy and Its Podocyte Injury via Inhibiting P2X7R Expression and NLRP3 Inflammatory Activation. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 1390418. <https://doi.org/10.1155/2018/1390418>
- [39] 徐喆, 赵凯, 李志军. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾小管细胞中 AMPK/mTOR 信号传导途径的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 1-5.
- [40] Wu, W.T., Hsu, T.H., Lee, C.H. and Lo, H.C. (2020) Fruiting Bodies of Chinese Caterpillar Mushroom, *Ophiocordyceps sinensis* (Ascomycetes) Alleviate Diabetes-Associated Oxidative Stress. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, **22**, 15-29. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2019033275>
- [41] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.