

中国中西医结合学会  
中华中医药学会 发布  
中华医学学会

---

# 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南

Guidelines for Diagnosis and Management of Diabetic Kidney Disease with  
Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

---

## 目次

前 言 .....	3
引 言 .....	6
正 文 .....	9
1. 范围 .....	9
2. 规范性引用文件 .....	9
3. 术语和定义 .....	9
4. 诊断 .....	10
5. 中西医结合预防与治疗 .....	27
6. 综合管理 .....	29
7. 诊疗流程图 .....	85
附录 .....	86
附录 A. 编制方法 .....	86
附录 B. 证据综合报告 .....	88
附件 C. 引用相关标准 .....	106
附件 D. 缩略词对照表 .....	109
参考文献 .....	112

## 前 言

### 1. 起草规则

本指南参照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》、GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》、《世界卫生组织指南制定手册》、《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》（2022版）、《中西医结合诊疗方案体例格式》有关规则起草。

### 2. 制定小组

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口，由北京中医药大学循证医学中心、国家中医药管理局重点脑病中医证治研究室提供方法学支持。

本指南根据临床实践指南工作组的构建方式，设置指南负责人、执笔人、主审人、讨论专家、证据评价组。

**指南负责人：**陈香美（中国人民解放军总医院）

**执笔人（按姓氏笔画排序）：**王 荣（山东省立医院），邓跃毅（上海中医药大学附属龙华医院），冯 哲（中国人民解放军总医院），许钟镐（吉林大学白求恩第一医院），孙 伟（江苏省中医院），孙 林（中南大学湘雅二医院），杨洪涛（天津中医药大学第一附属医院），何娅妮（陆军特色医学中心（大坪医院）），汪年松（上海交通大学附属上海市第六人民医院），陈 仆（中国人民解放军总医院），林洪丽（大连医科大学附属第一医院），倪兆慧（上海交通大学医学院附属仁济医院），董哲毅（中国人民解放军总医院），朱晗玉（中国人民解放军总医院），蔡广研（中国人民解放军总医院）

**主审人：**陈以平（上海中医药大学附属龙华医院），田金洲（北京中医药大学东直门医院），高 颖（北京中医药大学东直门医院），陈 薇（北京中医药大学循证医学中心），孙雪峰（中国人民解放军总医院），张 利（中国人民解放军总医院）

**讨论专家（按姓氏笔画排序）：**丁小强（复旦大学附属中山医院），于茜（中国人民解放军总医院），马 路（北京军区北戴河疗养院），王 丹（黑龙江中医药大学附属二院），王 松（杭州中美华东制药有限公司），王小龙（中国人民解放军总医院），王小琴（湖北省中医院），王亿平（安徽中医药大学第一附属医院），王伟铭（上海交通大学医学院附属瑞金医院），王会玲（海

军特色医学中心），王利华（山西医科大学第二医院），王铁民（青岛静康中医肾脏病医院），王倩（中国人民解放军总医院），王彩丽（包头医学院第一附院），方敬爱（山西医科大学第一医院），尹友生（桂林医学院附属医院），占永立（中国中医科学院广安门医院），叶朝阳（上海中医药大学附属曙光医院），史伟（广西中医学院第一附属医院），邢昌赢（南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）），吉勤（云南中医学院第一附属医院），吕静（辽宁中医药大学附属医院），庄永泽（中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院），刘虹（湖南湘雅二院），刘文虎（北京友谊医院），刘书馨（大连市中心医院），刘玉宁（北京中医药大学东直门医院），刘加林（贵州省人民医院），刘华锋（广东医学院附属医院），刘旭生（广东省中医院），汤力（中国人民解放军总医院），许艳芳（福建医科大学附属第一医院），那宇（战略支援部队总医院），孙世仁（空军军医大学第一附属（西京）医院），阳晓（中山大学附属第一医院），李平（中日友好医院），李伟（山东中医药大学附属医院），李英（河北医科大学第三医院），李锋（空军军医大学第一附属（西京）医院），李贇（江西省人民医院），李月红（天津市南开医院），李保华（新疆维吾尔自治区中医医院），李惠保（天津同仁堂集团股份有限公司），杨楠（吉林省中医药科学院），杨定平（武汉大学人民医院），吴杰（中国人民解放军总医院），何立群（上海中医药大学附属曙光医院），何泽云（湖南中医药大学一附院），余仁欢（中国中医科学院西苑医院），宋立群（黑龙江中医药大学附属第一医院），张铎（内蒙古中医院），张庆涛（中国人民解放军总医院），张志勇（中国人民解放军总医院），张佩青（黑龙江省中医研究院），张欣洲（深圳市人民医院），张勉之（天津市公安医院），张琳琪（河南中医学院第一附属医院），陈明（成都中医药大学附属医院），陈凤锷（中国人民解放军总医院），陈志强（河北省中医院），陈洪宇（杭州市中医院），邵凤民（河南省人民医院），陈泽君（成都市中西医结合医院），苗里宁（吉林大学第二医院），林珊（天津医大总医院），罗健华（上海中医药大学附属龙华医院），和鹏飞（中国人民解放军总医院），周伟（中国人民解放军总医院），郑红光（北部战区总医院），赵宗江（北京中医药大学基础医学院），赵文（深圳市福田区第二人民医院），胡昭（山东大学齐鲁医院），胡文博（青海省人民医院），姜宏卫（河南科技大学一附院），

袁发焕（陆军军医大学新桥医院），聂飒飒（中国人民解放军总医院），聂莉芳（中国中医科学院西苑医院），高继宁（山西省中西医结合医院），郭志勇（海军军医大学附属长海医院），席悦（中国人民解放军总医院），涂卫平（南昌大学第二附属医院），谈平（海南省中医院），曹雪莹（中国人民解放军总医院），梁萌（厦门大学附属成功医院），彭文（上海中医药大学附属普陀医院），程小红（陕西省中医医院），鲁盈（浙江省立同德医院），童安荣（宁夏回族自治区中医医院），谢院生（中国人民解放军总医院），简桂花（上海市第六人民医院），詹继红（贵州省中医医院），廖蕴华（广西医科大学第一附属医院），熊飞（武汉市中西医结合医院），樊均明（四川医科大学），戴恩来（甘肃中医药大学），魏连波（南方医科大学珠江医院肾内科）

**证据评价组：**周学锋（中国人民解放军总医院），董哲毅（中国人民解放军总医院），田紫煜（中国人民解放军总医院），牛越（中国人民解放军总医院）

## 引言

### 1. 背景信息

糖尿病（diabetes mellitus, DM）是世界范围内严重的公共卫生问题，也是危害人类健康和影响国计民生的重大慢性疾病。2021年国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation, IDF）数据显示，全世界有5.37亿DM患者，2045年将增加到7亿，其中90%为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）。2018年我国成人DM患病率为12.4%。糖尿病肾脏疾病（diabetic kidney disease, DKD）是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一，为本虚标实之证，临床表现为持续性尿白蛋白水平增加，和/或肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）进行性下降，归属于中医消渴病继发的“水肿”“尿浊”“关格”等范畴。全球约30%~50%的终末期肾病（end stage kidney disease, ESKD）由DKD导致。我国血液净化病例信息登记系统（Chinese National Renal Data System, CNRDS）数据显示，DKD呈快速增长趋势，新增的DKD透析患者已由2011年的18%增加到2020年的28.9%，成为尿毒症透析的第二位病因，即将超过作为第一位病因的原发性肾小球疾病（30.8%）。DKD也显著增加了糖尿病患者心血管疾病的发生风险，成为早发死亡的重要危险因素。

近年来改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）、美国糖尿病学会（American Diabetes Association, ADA）、亚太肾脏病学会（Asian Pacific Society of Nephrology, APSN）、国家中医药管理局、中华中医药学会、中华医学会肾脏病学分会及中国医师协会中西医结合医师分会等先后发布了DKD相关的诊疗指南或方案，为肾脏病及糖尿病相关学科中西医医师提供了重要的指导意见。随着DKD防治认识的提高，诊疗理念的改变，特别是新型药物和中医药循证医学证据的增加，拓展了DKD临床诊疗的新策略。并且中医对DKD的精细化管理正致力于多层面的规范化发展，逐步建立了DKD的中医诊疗模式。如何提高DKD中西医结合诊疗的规范性和科学性，最大化考虑受众获益，同时符合临床应用实际，落地我国国情，使诊疗方案更具公信力并获得国际认可，是迫切需要解决的关键问题。

因此，中国中西医结合学会肾脏病专业委员会充分发挥中西医特色，

挖掘整理中西医结合治疗经验和优势疗法，首次编写了《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》。对提升 DKD 中西医结合诊治的规范化，促进 DKD 中西医结合临床研究及学术交流具有十分重要的价值和意义。

## 2. 确定并构建临床问题

本指南拟通过以下几种方法收集遴选并确定临床问题：（1）回顾现有的 DKD 诊疗指南/专家共识，分析所关注的临床问题及其推荐意见，提出临床问题清单；（2）名义组法：以面对面会议形式，征集每位专家针对临床问题的意见或者建议，采用名义组法遴选临床问题，根据 PICO 原则对最终纳入的临床问题进行逻辑构建，形成临床问题清单。向制定小组专家收集意见，选出 20-30 个临床问题，通过组织会议审核讨论，确定本指南拟解决的临床问题共 25 个。

最终确立的临床问题如下：

临床问题 1：DKD 早期如何筛查？

临床问题 2：DKD 临床诊断标准与临床分期？

临床问题 3：如何从临床表型预测评估 DKD 进展？

临床问题 4：DKD 患者肾活检的指征？

临床问题 5：糖尿病肾病病理特点与病理分级？

临床问题 6：DKD 的中医辨证分型？

临床问题 7：DKD 中医辨证分型与西医临床分期的关系？

临床问题 8：DKD 的病证结合治疗原则？

临床问题 9：中西医结合对 DKD 患者生活方式管理要点是什么？

临床问题 10：中西医结合对 DKD 患者饮食指导和营养管理的建议有哪些？

临床问题 11：DKD 患者如何进行血糖监测与评估？

临床问题 12：DKD 患者的血糖控制靶目标？

临床问题 13：DKD 患者中西医结合降糖药物选择？

临床问题 14：DKD 患者的血压控制靶目标？

临床问题 15：DKD 不同阶段合并高血压的降压药物的选择和注意事项？

临床问题 16：中西医结合如何治疗 DKD 患者高血压？

临床问题 17：中西医结合如何控制 DKD 患者蛋白尿？

临床问题 18：DKD 患者高脂血症的控制靶目标和监测频率？

临床问题 19: 中西医结合治疗 DKD 合并高脂血症的药物选择与注意事项?

临床问题 20: DKD 患者高尿酸血症降尿酸治疗靶目标?

临床问题 21: DKD 患者高尿酸血症的中西医结合治疗选择?

临床问题 22: DKD-ESKD 患者透析治疗时机与透析模式?

临床问题 23: DKD 血液透析过程中低血糖如何预防和处理?

临床问题 24: DKD 患者透析并发症的中西医结合治疗?

临床问题 25: 如何进行 DKD 多学科病情管理?

### **3. 利益声明和基金资助**

指南制订成员填写《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》利益冲突声明表。若不存在利益冲突,则允许全程参与,若存在利益冲突,则需根据情节判定参与程度。

本指南获得国家中医药管理局中西医结合与少数民族医药司项目(ZYZB-2022-798)的资助。资助用于指南制订的全部过程(包括指南的传播与实施),推荐意见的形成未受到资助方的影响。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。



# 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南

## 1. 范围

本指南规定了糖尿病肾脏疾病的中西医结合预防、诊断、治疗和多学科管理。

本指南的适用范围：中医、西医、中西医结合、肾脏病、内分泌以及相关科室的临床医疗人员进行糖尿病肾脏疾病的中西医结合防治。

## 2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本指南。不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版）适用于本指南。

GB/T 16751.1-1997 中医临床诊疗术语 疾病部分

GB/T 16751.3-1997 中医临床诊疗术语 治法部分

GB/T 7714-2015 信息与文献 参考文献著录规则

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 15657-2021 中医病证分类与代码

GB/T 16751.2-2021 中医临床诊疗术语 第2部分：证候

## 3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

### 3.1

**糖尿病肾脏疾病** diabetic kidney disease

是指由糖尿病引起的慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD），临床表现为蛋白尿和/或肾功能减退，并结合病史、临床表现、相关实验室检查，特别是血清免疫学以及影像学检查等排除非糖尿病肾脏疾病（non-diabetic kidney disease, NDKD）。由1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus, T1DM）引起的DKD为T1DKD（type 1 diabetic kidney disease, T1DKD），由T2DM引起的DKD为T2DKD（type 2 diabetic kidney disease, T2DKD）。

## 3.2

### 糖尿病肾病 **diabetic nephropathy**

是指由糖尿病引起的肾脏特异性组织病理学变化（经活检证实的糖尿病肾病）。

## 3.3

### 水肿 **edema**

中医“水肿”是指眼睑、头面、四肢、腹背或全身浮肿的症状。一般按照疾病的新久缓急和邪正虚实而有阳水、阴水之分。外邪侵袭，或者劳倦内伤，或饮食失调，使气化不利而水液潴留，泛滥肌肤则发为水肿。其常见疾病为风水、皮水、石水、正水等。凡是以水肿为主要表现的疾病，可以归纳为水肿类病。DKD 出现上述症状时可以归入本病范畴。

## 3.4

### 关格 **obstruction and rejection**

脾肾阴阳衰惫，气化不利，湿浊毒邪上攻犯胃，或化热动风，甚或上蒙清空所致。临床以小便不通与呕吐不止并见，伴见皮肤瘙痒，口中臭秽，或有尿味，甚或手足搐搦，昏睡，神识不清等为特征的肾系病重症。DKD 晚期，出现上述症状时可以归入本病范畴。

## 3.5

### 尿浊 **turbid urine**

临床以小便混浊，白如泔浆，排尿时多无疼痛等为特征的症状。多因湿热下注、脾肾亏虚等所致。常见于丝虫病、肾痹、精浊、肾系癌瘤，小儿外感或内伤病，胸腹部创伤或手术等。DKD 出现上述症状时可以归入本病范畴。

## 4.诊断

### 4.1 西医诊断

#### 4.1.1 筛查与诊断

临床问题1：DKD 早期如何筛查？

早期筛查对 DKD 早防早治具有非常重要的价值。

**推荐意见 1：建议 T1DM 患者诊断后 5 年、T2DM 确诊时即进行肾脏病筛查，每年至少 1 次。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 2：推荐使用尿白蛋白/肌酐比值（urinary albumin/creatinine ratio, UACR）检测 DM 与 DKD 患者尿白蛋白水平。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 3：建议采用含有肌酐-胱抑素 C 的慢性肾脏疾病流行病学协作（chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI）方法估算患者肾小球滤过率。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 1 证据描述：**关于 DKD 早期筛查频率与方法，国内外相关指南或共识基本一致，KDOQI、ADA、加拿大糖尿病协会（Canadian Diabetes Association, CDA）及中华医学内分泌病学会等均建议 T1DM 患者诊断后 5 年、T2DM 患者一经诊断立即进行肾脏病筛查。研究表明，T1DM 患者蛋白尿发生常常在确诊后 5 年，而 T2DM 发病时间难确定，部分患者在确诊时就出现蛋白尿。另外，如果未发现微量白蛋白尿，则应每年对 T1DM 和 T2DM 患者筛查。

**推荐意见 2 证据描述：**尿白蛋白和估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）检测对 DKD 筛查具有十分重要的意义。国内相关指南、2020 APSN 及 KDOQI 均建议将随机的 UACR 检测作为 DKD 早期筛查的方法。但需注意的是 UACR 有时波动较大，必要时对 DKD 筛查也可检测 24 小时尿白蛋白排泄量。

**推荐意见 3 证据描述：**eGFR 是反映患者肾功能状态的关键指标。以往通常采用检测血肌酐，并运用肾脏疾病饮食调整（modification of diet in renal disease study, MDRD）公式评估患者肾功能，近年来国内外推荐使用 CKD-EPI 公式计算患者 eGFR。2012 年 KDIGO 指南指出应使用基于血清肌酐和胱抑素 C 的 eGFR 计算公式（如 CKD-EPI 胱抑素 C 公式、CKD-EPI 肌酐-胱抑素 C 公式等计算 eGFR）检测患者肾功能。国外研究显示，与 MDRD 方法比较，CKD-EPI 在正常白蛋白尿和高滤过患者中对 eGFR 评估更加敏感可靠。另外，胱抑素 C 可自由从肾小球滤过，被肾小管上皮细胞重吸收且在细胞内降解，同时它不受年龄、身高、饮食、恶性肿瘤等影响，敏感性和特异性优于血清肌酐。研究证

实 CKD-EPI 方法对 GFR 在 60~90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 之间的轻度肾功能降低更为敏感。与其它评估 GFR 的方法，如 Cockcroft-Gault、及单独基于血肌酐的 CKD-EPI 公式相比，含有肌酐-胱抑素 C 的 CKD-EPI 方法可更准确评估患者肾功能，可鉴别 T2DM 患者是否肾功能受损，并特别适合中国人群，是一个敏感、精准的评估肾功能的方法。2021 年糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南推荐采用含有肌酐-胱抑素 C 的 CKD-EPI 方法估算患者肾小球滤过率。

## 临床问题 2：DKD 临床诊断标准与临床分期？

**DKD 临床诊断标准：** DKD 精准诊断对合理用药、延缓 DKD 进展，防治并发

**推荐意见 4：T2DM 患者在诊断 DKD 前，建议结合病史、临床表现、相关实验室检查，特别是血清免疫学以及影像学检查等排除 NDKD。（证据级别：B 级，强推荐）**

**推荐意见 5：DKD 临床诊断标准：DM 患者在 3~6 个月内 3 次重复检查测定中至少 2 次 UACR 增高 (>30 mg/g) 和/或 eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 即可诊断 DKD（但注意排除 24 小时内剧烈运动、感染、发热、充血性心力衰竭等因素）。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 6：正常白蛋白尿 DKD 临床诊断标准：DM 患者 3~6 个月内 3 次重复检测中至少 2 次 UACR < 30mg/g 或尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rates, UAER）<30mg/24 小时，但 eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>（排除急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）及其他因素）。（证据级别：B 级，强推荐）**

症等具有重要意义。本指南有关 DKD 临床诊断建议如下：

**推荐意见 4 证据描述：**2022 年 ADA 指南、2020 年 KDIGO 指南、2020 年 APSN 指南均提出 DKD 是指 DM 患者出现蛋白尿和/或肾功能减退，并排除其他原因导致的肾脏损害。实际上临床诊断为 DKD 患者中，部分常合并 NDKD，如 DM 或 DKD 合并 IgA 肾病、膜性肾病，狼疮肾炎、乙肝相关性肾炎，血管炎肾损伤甚至肾脏淀粉样变等。一篇 Meta 分析共纳入 48 项研究，涉及 4876 例 DKD 患者肾活检结果，NDKD 的发生率约为 36.9%，DN 合并 NDKD 的发生率约为 19.7%。<sup>[1]</sup>。故本指南建议 T2DM 患者在诊断 DKD 前，应结合病史、临床

表现、相关实验室检查，特别是血清免疫学以及影像学检查等尽量排除 NDKD 后，方可诊断 DKD。

**推荐意见 5 证据描述：**国内外如 2022 年 ADA、2007 年 KDOQI 指南、2021 年糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南及中国糖尿病肾脏病防治指南（2021 年版）等均将 3~6 个月内重复测定 3 次中 2 次以上 UACR 增高（ $>30\text{ mg/g}$ ）和/或  $\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$  作为临床诊断 DKD 标准。但需注意的是 24 小时内剧烈运动、感染、发热、充血性心力衰竭等因素均可引起一过性蛋白尿。结合国内外指南意见，推荐在排除上述因素所导致的一过性蛋白尿后，如 3~6 个月内重复测定 3 次中 2 次以上 UACR 增高（ $>30\text{ mg/g}$ ）和/或  $\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$  即可诊断 DKD。

**推荐意见 6 证据描述：**临床上部分 DKD 患者尿检未达 DKD 诊断标准，但  $\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$ ，对此国内文献均有不同的命名。2021 年糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南、中国糖尿病肾脏病防治指南（2021 年版）及 2022 年 ADA 指南建议在排除感染、梗阻性肾病、药物、恶性高血压等因素引起的急性肾损伤后，DM 患者 3~6 个月内重复检查测定 3 次中 2 次以上尿检正常，但  $\text{eGFR}<60\text{ mL/min/1.73m}^2$ ，诊断为正常白蛋白尿糖尿病肾脏疾病（normoalbuminuric diabetic kidney disease, NADKD）。2021 年。一项 Meta 分析共纳入 31 项研究（18 项横断面研究、11 项队列研究和 2 项病例对照研究），结果显示在 T2DM 合并 CKD 患者中，NADKD 的总体患病率为 45.6%，在 DKD 患者中，NADKD 的患病率为 24.7%。同时一组长期随访大型研究发现 DM 患者 CKD3 期以后无论有无蛋白尿，10 年后均可发生不同程度的肾功能进一步降低。

## DKD 临床分期

**推荐意见 7：推荐采用 Mogensen 分期法对 T1DKD 进行临床分期。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 8：建议结合 eGFR 和 UACR 水平对 T2DKD 进行临床分期。（证据级别：B 级，强推荐）**

**推荐意见 7 证据描述：**1983 年丹麦学者 Mogensen 提出的 T1DKD 临床分期法<sup>[2]</sup>，具体如下：I 期 肾小球高滤过期；II 期 正常白蛋白尿期；III 期 早期

DKD 期，尿白蛋白排泄持续升高至 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ；IV 期 临床 DKD 期，尿白蛋白排泄 $>200\mu\text{g}/\text{min}$ ，或蛋白尿 $> 500 \text{ mg}/\text{d}$ ，GFR 持续下降；V 期 终末期肾功能衰竭期，GFR $<10 \text{ mL}/\text{min}$ 。T1DKD 患者自然病史较为清楚，目前国内外均推荐采用此方法对 T1DKD 患者进行临床分期。

**推荐意见 8 证据描述：**T2DKD 临床分期目前尚无统一认识。虽有观点提出 Mogensen 分期也适用于 T2DKD，但 T2DKD 患者病情更加隐匿，早期容易漏诊，且部分患者在确诊 DKD 时已出现蛋白尿或其它并发症，或进入了 Mogensen III 期。同时与 T1DKD 相比，T2DKD 患者发病年龄较大，肾脏病变异质性强，尿白蛋白排泄率的变化过程更加多样，故 Mogensen 分期法不太适用于 T2DKD 临床分期。有学者提出可将 T2DKD 分为早期（隐性或微量白蛋白尿期）、中期（持续性蛋白尿期）和晚期（肾功能衰竭期）。此分期虽然对 DKD 管理有所帮助，但未能反应肾功能水平。2012 年 KDIGO 糖尿病与 CKD 临床实践指南，中华医学会内分泌病学分会专家共识及 2021 年中华医学会肾脏病分会制定的糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南均推荐采用 eGFR 与 UACR 联合评估的 G/A 分期方法对 DKD 进行临床分期，其中 G 代表 eGFR 水平，分为 G1~5 [G1: eGFR  $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; G2: eGFR  $60\sim 89 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; G3: eGFR  $30\sim 59 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; G4: eGFR  $15\sim 29 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; G5: eGFR  $< 15 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ]; A 代表白蛋白尿水平，分为 A1~3 (A1: UACR  $< 30 \text{ mg}/\text{g}$ ; A2: UACR  $30\sim 300 \text{ mg}/\text{g}$ ; A3: UACR  $> 300 \text{ mg}/\text{g}$ )。如临床诊断 DKD G3A3 期，代表该患者为 CKD 为 3 期，蛋白尿 $> 300 \text{ mg}/\text{g}$ 。目前国内外肾脏病、内分泌专科认为 G/A 分期较传统的 Mogensen 分期更为精准实用，不仅可帮助我们对 DKD 病情进行功能与损伤程度的评估，同时可帮助预测患者进展至终末期肾病的风险，并有助于临床上制定有效的 DKD 疾病管理和防治措施。但值得注意的是 G/A 分期法中蛋白尿定量范围较小 (UACR  $< 30 \text{ mg}/\text{g}\sim 300 \text{ mg}/\text{g}$ )，肾内科医师所见的 DKD 患者尿蛋白 $>3000\text{mg}/\text{g}$  较多。因此我们认为 DKD 早、中期患者采用 G/A 分期比较适宜，对大量蛋白尿患者如何结合肾功能进行分期有待进一步探讨。

#### 4.1.2 预后评估

**临床问题 3：如何从临床表型预测评估 DKD 进展？**

## 1. DKD 临床预后评估

DKD 已成为全球 ESKD 的首要病因，也是造成心血管死亡的重要原因。有效进行预后评估对延缓 DKD 进展具有重要意义。影响 DKD 预后因素较多，从临床表型上来说有高血压、高血糖、蛋白尿、肾小球滤过率受损、血脂异常以及肥胖等，它们不仅是 DKD 进展的重要危险因素，也是 DKD 预后评估的关键指标。

**推荐意见 9：推荐高血压、高血糖、蛋白尿、肾功能减退作为 DKD 预后评估的关键指标。（证据级别：A 级，强推荐）**

**推荐意见 10：建议 T2DM 患者定期检查血脂、血红蛋白、尿酸等水平，监测体重等，对 DKD 进行预后评估。（证据等级：B 级，弱推荐）**

**推荐意见 11：建议酌情检测血浆 TNFR1、TNFR2 和 KIM-1 等生物标记物，评估 DKD 预后。（证据等级：C 级，弱推荐）**

**推荐意见 9 证据描述：**2020 年 KDIGO 指南和 2021 年糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南均推荐控制血压、血糖、蛋白尿，延缓肾功能减退，作为 DKD 治疗的基石，以改善 DKD 预后。两项预测 DKD 患者肾脏结局的 Meta 分析均表明收缩压、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c, HbA1c）、白蛋白尿、eGFR 可作为 DKD 进展评估的关键指标。

1) 高血压：高血压既是 DM 肾脏损伤的结果，又是加重肾脏损伤的常见病因。RENAAL 研究（Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan）表明，在有蛋白尿的 T2DM 患者中，与 < 130mmHg 的人相比，基线收缩压范围在 140-159mmHg 时，ESKD 或死亡的风险增加 38%，收缩压控制在 130mmHg 以下可减缓 DKD 的进展并推迟透析的时间。另外，有研究发现血压升高与尿白蛋白的排泄率呈正相关，同时也加重肾脏损伤，尤其在 DM 患者血糖控制不佳状态下更为严重。进一步研究发现严格控制 DM 患者的血压可能比严格控制血糖更能减缓肾病的进展。

2) 血糖：血糖控制效果与 DKD 患者预后密切相关。研究表明在正常蛋白尿的 T1DM 和 T2DM 患者中，血糖控制不佳是进展为蛋白尿和/或 ESKD 的独

立预测因子<sup>[3]</sup>。早期强化血糖控制对 DKD 发展控制具有长期有利影响。一项纳入 4 项随机对照研究（27049 例 DM 患者）的 Meta 分析显示，与相对较弱的血糖控制相比，强化血糖控制干预可将肾脏复合终点事件（终末期肾脏病、肾脏死亡、eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 或大量白蛋白尿）的发生风险降低 20%（HR=0.80, 95% CI 0.72-0.88; P<0.0001）。纳入 1441 名 T1DM 患者的糖尿病控制和并发症研究（the Diabetes Control and Complications Trial, DCCT 研究）证实，与标准治疗相比，强化血糖控制干预（糖化血红蛋白（HbA1c）≤7%）可将 9 年内发生微量白蛋白尿和大量白蛋白尿的风险分别降低 34% 和 56%。对这些患者进行中位随访时间为 22 年的研究发现，强化治疗组患者，其 CKD 进展至 3 期的风险降低了 50%。另外，新诊断的 T2DM 患者强化血糖控制也可减少患者 10 年内发生微血管并发症，如 DKD 发生的风险，此外也降低尿蛋白和血清肌酐水平的进展风险。提示血糖水平不仅是 DKD 进展的重要危险因素，也是评估 DKD 进展的关键指标。

3) 蛋白尿：2022 年 ADA 指南和 2021 年糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南<sup>[4]</sup>均建议根据 UACR 和 eGFR 对 DKD 患者进行临床分期和预后风险分层。2022 年糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识推荐 UACR 升高作为 DKD 患者 ESKD、脑血管疾病（cerebrovascular disease, CVD）和全因死亡风险增加的危险因素，同时推荐低 eGFR 基线值和 eGFR 快速下降为 DKD 疾病进展的危险因素。一项包括多达 693,816 名 CKD 患者（80%患有 DM）的 Meta 分析证明白蛋白尿减少与 ESKD 风险降低有关，基线观察期 2 年内 ACR 下降 30%，ESKD 的调整风险比（HR）为 0.83 (95% CI 0.74 - 0.94)<sup>[5]</sup>。另一项纳入 29 979 名 CKD 患者（71%患有 DM）的 Meta 分析同样证实，与对照组相比，治疗组平均白蛋白尿每降低 30%，临床终点事件发生风险平均降低 27%（95% BCI 5-45%）<sup>[6]</sup>。另外一项对 3957 名 CKD3 期以下患者（29%为 DM）多队列前瞻性研究表明蛋白尿是 ESKD 的独立预测因素，且其预测作用在 DM 患者中比非 DM 患者更强。提示尿蛋白是 DKD 预后评估的重要因素。

4) 肾功能：肾功能受损可有力预测 DKD 患者进展至 ESKD、全因死亡、心血管疾病死亡。美国第三次全国健康和营养检查调查（Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III）研究数据显示肾小球滤过率下降的 DKD 患者死亡率明显升高，如同时合并白蛋白尿其死亡率更高。此外，慢性



肾脏病预后协会分析了全球 43 个队列中 1024977 例患者的数据发现无论是否 DM，其 eGFR 下降均会导致全因死亡率或 ESKD 风险增加，但 DM 患者绝对风险更高。目前已开发的以白蛋白尿，eGFR 为主要参数的 CKD 进展风险预测模型可预测评估 CKD（包括 DKD）进展。

**推荐意见 10 证据描述：**本指南建议对 T2DM 患者定期检查血脂、血红蛋白（hemoglobin, Hb）、尿酸等水平，并监测体重以协助评估 DKD 预后。①血脂异常与 DKD 预后有关，在 DKD 的发生和进展中起关键作用。一项纳入 20 个队列，共计 41,271 名 T2DM 患者的 Meta 分析表明高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）（RR 0.78, 95% CI 0.61–0.99; P < 0.001）和甘油三酯（triglyceride, TG）（RR 1.42, 95% CI 1.16–1.74; P < 0.001）为 DKD 进展风险预测模型的独立预测因子。英国一项大型前瞻性 DM 研究发现甘油三酯（HR=1.17; 95%CI, 1.02–1.33）和低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C）（HR=1.15; 95%CI, 1.09–1.21）是大量蛋白尿的独立危险因素；最近我国一项包含 791 名患者的观察性研究表明甘油三酯是 DKD 进展的危险因素。高密度脂蛋白胆固醇与蛋白尿的进展相关。②Hb 水平与 DKD 发生发展显著独立相关。日本一项全国性的队列研究证实经肾活检确诊的 DKD 患者 Hb 水平与肾脏病理损伤程度，特别是间质纤维化呈负相关，将 Hb 作为新参数加入预测 DKD 进展模型可提高其预测能力。T2DM 患者合并严重肾小球病变时如存在轻度或中度/重度贫血，进展为 ESKD 风险显著增高。③尿酸水平：T1DM 患者的两项前瞻性研究表明，基线尿酸（uric acid, UA）水平可预测评估微/大量蛋白尿的发生风险，预测 eGFR 下降速率。我国一项前瞻性研究对 3123 名 T2DM 患者进行 5 年的观察随访发现血清尿酸水平每升高 100 $\mu\text{mol/L}$ ，eGFR 下降的风险增加 21%；进一步的 Meta 分析证实 UA 水平高的患者较 UA 水平低的患者 eGFR 降低风险显著增加（RR=2.33, 95%CI 1.66-3.25）。Pilemann-Lyberg 等人队列研究发现 UA 水平是 T1DM 患者 eGFR 下降  $\geq 30\%$ ，心血管事件和死亡的独立预测因子。表明 UA 可能是 DKD 进展的评估指标。④体重：一项来自美国的 DM 队列研究表明，随着体重的增加，ESKD 风险逐渐增加。与 BMI 18.5-24.9  $\text{kg/m}^2$  相比，超重者（BMI 25.0-29.9  $\text{kg/m}^2$ ）患者 ESKD 相对风险为 1.87（95% CI, 1.64-2.14），其中 I 级肥胖（BMI 30.0-34.9  $\text{kg/m}^2$ ）为 3.57（95% CI, 3.05-4.18），II 级肥胖者（BMI 35.0-39.9  $\text{kg/m}^2$ ）为

6.12 (95% CI, 4.97-7.54), 极端肥胖 (BMI $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>) 者为 7.07 (95% CI, 5.37-9.31), 提示肥胖也是评估 ESKD 进展的独立预测因素。一项包含 5145 名 45-76 岁超重或肥胖的 T2DM 患者随机临床试验发现通过限制热量和体育活动减肥可防止或延缓 CKD 进展。DM 肥胖患者通过减重手术或药物治疗, 可减轻体重可使蛋白尿发生率降低, 改善肾脏结局。

**推荐意见 11 证据描述:** 预测 DKD 进展的生物学标志物研究是近年来肾脏病研究的重要方向。2022 年糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识推荐 T1DM 和 T2DM 患者中, 血浆 TNFR-1、TNFR-2 升高可以作为 eGFR 下降、进展为 ESKD 和全因死亡率增加的危险因素。国外研究表明血浆 TNFR1、TNFR2 和 KIM-1 水平可评估预测 T2DM 患者进展的 ESKD 风险。不管是在早期 DKD 队列 (ACCORD) 还是晚期 DKD 队列 (VA NEPHRON-D), TNFR1、TNFR2 和 KIM-1 水平均与 DKD 患者肾功能下降相关, 并为独立危险因素, 可帮助提高 DKD 预后评估模型的预测能力。其它一些新型的标志物, 如 suPAR 和 YKL-40 等与 DKD 的进展也相关性。但目前临床上生物标记物评估与预测 DKD 进展尚处于探索阶段, 有待今后更有力的循证医学支持。

### 4.1.3 肾活检

**推荐意见12: DKD是临床推定诊断, 肾活检不是DKD的必备诊断条件。(证据级别: C级, 弱推荐)**

**推荐意见13: 对于糖尿病合并CKD的患者, 如果有证据表明可能存在NDKD, 如无禁忌则应考虑进行肾活检。(证据级别: A级, 强推荐)**

#### 临床问题 4. DKD 患者肾活检的指征?

**推荐意见 12 证据描述:** 2007NKF/KDOQI《糖尿病合并 CKD 临床实践指南和推荐》首先提出 DKD 的概念, 随后被 2014 年 ADA 和 2015 年 KDIGO 撰写的相关指南及讨论共识采纳。截止 2022 年 9 月, 国内外指南中 DKD 诊断通常是根据糖尿病患者 UACR 升高和 (或) eGFR 下降、同时排除其他原因引起的 CKD 而做出的临床诊断, 并未将肾活检纳入 DKD 的必备诊断条件。

**推荐意见 13 证据描述:** 国内外指南均指出 DKD 的临床诊断标准存在极大

的局限性。糖尿病合并 CKD 的病理诊断可能出现三种情况：DN、NDKD 和 DN 合并 NDKD。DN 诊断目前缺乏无创性特异性生物标志物，肾活检仍是确诊 DN 的重要依据。首先，糖尿病合并 CKD 患者中 NDKD 的比例并不低。国内一项 773 例 2 型糖尿病合并肾损害的患者肾活检回顾性研究显示，59.8% 为 NDKD，8% 为 DN 合并 NDKD。国内青少年人群中最常见的 NDKD 是 IgA 肾病，60 岁以上老年人群中最常见的 NDKD 是膜性肾病。其次，蛋白尿和肾功能指标在判断 DKD 患者肾脏预后及指导治疗方面存在明显的不一致。DN 的临床表型除了典型的大量蛋白尿伴或不伴肾功能减退类型以外，还有一些特殊类型，比如微量白蛋白尿乃至尿蛋白降至正常时，肾功能持续进展的快速进展型以及 NADKD。另外，截止 2022 年 9 月，国内外 200 项将蛋白尿纳入终点指标的糖尿病患者临床干预性研究中 (<https://clinicaltrials.gov/>)，均未将肾活检确诊 DN 作为纳入标准之一。DN、NDKD 和 DN 合并 NDKD 的治疗和预后存在巨大差异，因此缺乏肾活检病理诊断将影响新型治疗药物和诊疗技术的有效性和安全性的准确评估，或需要查明 DN 病理损伤程度。DN 临床表现的异质性需要病理指标在阐明疾病的发病机制、肾脏病诊断及预后、评估新药疗效机制方面发挥指导作用，因而 DKD 患者肾活检具有越来越重要的积极意义。

糖尿病合并 CKD 且伴有以下任一情况时，需考虑 NDKD 的可能性，应当积极进行肾活检以明确诊断<sup>[7]</sup>：

1. 1 型糖尿病发生蛋白尿的病程较短 (<5 年) 或未合并糖尿病视网膜病变。
2. eGFR 迅速下降。
3. 尿白蛋白迅速增加或出现肾病综合征。
4. 出现活动性尿沉渣 (红细胞、白细胞或细胞管型等)。
5. 合并其他系统性疾病的症状或体征。

**临床问题 5: DN 病理特点与病理分级?**

**推荐意见 14: DN 典型的肾小球病理改变包括肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 增厚、系膜基质增宽及肾小球结节样硬化 (证据级别: A 级, 强推荐)。**

**推荐意见 15: DN 病理分级推荐采用 2010 年美国肾脏病理协会提出的 RPS 分级标准 (证据级别: B 级, 弱推荐)。**

**推荐意见 14 证据描述：** DN 的病理诊断与鉴别诊断必须包括光镜、免疫荧光和电镜，缺一不可。

### 光镜：

#### 1、肾小球病理改变

肾小球病变是 DN 最具特征性的病理改变，包括肾小球体积增大、弥漫性 GBM 增厚、系膜增生、K-W 结节形成（周围常见系膜溶解、微血管瘤）、足细胞密度和（或）数量减少及渗出性病变（球囊滴和纤维蛋白帽）等。形态学计量方法显示早期 GBM 增厚与 DN 患者尿白蛋白排泄率增加具有更好的相关性，而系膜增生程度则与后期肾小球滤过率下降密切相关。K-W 结节通常情况下是一种晚期病变，出现在系膜弥漫性中至重度增生的患者中，但其产生并非单纯由系膜增生加重而来。一项对合并 DN 并接受胰腺移植的 1 型糖尿病患者进行重复肾活检的研究显示，结节样病变在胰腺移植 10 年后完全消失，说明在长期控制血糖正常情况下结节样病变是可以逆转的。

#### 2、肾小管与间质病变

肾小管萎缩与间质纤维化(interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA)在 DN 进展中起着非常重要的作用。间质纤维化程度与蛋白尿和高血压的水平直接相关，并与肾小球滤过率呈负相关。对 1 型糖尿病患者而言，肾小管间质病变通常与肾小球病变的严重程度平行，仅在晚期 DN 患者，才会出现更加严重的肾小管间质纤维化。在肾脏高滤过至肾小球滤过率约  $45 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$  之间时，1 型 DN 患者尿白蛋白排泄率与肾小球滤过率主要与肾小球病变有关。但对于 2 型糖尿病患者，仅有 30%微量白蛋白尿期和 50%大量蛋白尿期的 DN 患者出现类似 1 型糖尿病患者的肾脏病理改变，其余大部分患者肾小管间质病变和血管病变与肾小球病变并不平行，体现了 T2DKD 发病机制的多样性。

在 DN 肾小球病变的各个阶段均存在不同程度的间质炎症反应。炎症细胞及其分泌的多种炎症介质、细胞因子、趋化因子及其受体、黏附分子等构成复杂的分子网络，参与 DN 的病理生理过程。研究显示间质炎细胞浸润与肾脏预后相关，但并非独立危险因素。

#### 3、肾血管病变

出球、入球小动脉透明变性是 DN 较为特征性的病理改变。以往研究表明，入球小动脉透明变性的严重程度与球性废弃的比例显著相关。此外，除微血管

病变外，DN 通常伴随不同程度的大血管病变。临床上这部分患者可能不表现出经典的 DN 自然病程，在白蛋白尿正常或仅微量白蛋白时即出现肾功能减退。超声提示肾内血管阻力指数通常高于正常健康人群，考虑这种现象可能与肾脏血管病变有关。但由于肾活检标本取材的局限性，难以对肾内血管病变进行全面、立体的评估。

#### **免疫荧光：**

部分 DN 可见到 IgG 及白蛋白（Alb）沿肾小球基底膜和鲍曼囊壁及肾小管基底膜线状沉积。

#### **电镜检查：**

电镜检查在早期 DN 诊断中具有决定性作用，在观察 GBM 和足细胞的病变中具有重要价值。电镜下可见系膜基质增多，基底膜均质性增厚，上皮细胞足突早期节段融合，随病变进展，可见弥漫融合。Stefan 等认为 GBM 的增厚和肾脏的存活显著相关。GBM 均质性增厚满足以下标准可诊断 DN：9 岁以上时 GBM 厚度男性 >430 nm，女性 >395 nm。对 GBM 厚度的测量推荐采用 Hass 修正的直接测量法，但需注意石蜡组织改做电镜样本会出现 GBM 的厚度比实际要薄的情况。

值得注意的是，特征性系膜 K-W 结节并非只出现在糖尿病肾小球病变中，在肾淀粉样变性、膜增生性肾小球肾炎、单克隆免疫球蛋白沉积病、纤维连接蛋白肾小球病、免疫触须样肾小球病、III型胶原肾小球病以及特发性系膜结节状肾小球硬化等疾病中也可出现，需根据相应的免疫荧光及电镜特点进行鉴别。

**推荐意见 15 证据描述：**由于 1 型糖尿病病程较为明确，早期对典型 DKD 病理改变的研究多来自 1 型糖尿病患者。此后数个小样本研究试图在与 1 型糖尿病相比较的基础上，对 T2DKD 病理改变进行分类。Gambara 等<sup>[8]</sup>提出将 T2DKD 病理改变分为 3 类：1 类为典型 DN 肾小球病变，2 类为慢性和非特异性肾小球及小管间质病变，3 类为 DN 合并其他肾小球疾病。Mazzucco 等<sup>[9]</sup>也根据肾脏病变特点将 T2DKD 病理改变分为 3 类：1 类为糖尿病肾小球硬化，2 类以血管病变和缺血性病变为主，3 类又分为 3a 和 3b 类：3a 类指糖尿病肾小球硬化合并其他肾小球疾病，3b 类指其他肾小球疾病，无典型糖尿病肾小球硬化改变。但上述分型标准主观性较大，不能区分病变严重程度，对肾脏预后缺乏指导意义，因而仅局限于病理研究，并未适用于临床。

2010年国际肾脏病理学会（the Renal Pathology Society, RPS）提出的DN分级标准致力于建立一个统一的、简便易行的国际化标准，促进临床医生与病理医生之间的交流。该标准主要基于一组国际专家的共识，根据肾小球病变程度将DN肾脏病变分为四级，并对肾小管间质病变和血管病变单独成立评分系统（见表1和附件3）。

RPS分型选取GBM增厚、系膜增生、K-W结节及球性硬化这四种典型病理改变将DN肾小球病变分为四级。多项研究结果显示此分级系统中的肾小球病变与肾脏密切预后相关。尽管结节样病变、微血管瘤、无肾小管的肾小球、节段硬化、透明滴和纤维蛋白帽、纤维素样渗出等均为提示肾脏预后不良的指标，但在纳入肾小球病变分级进行校正后，仅肾小球病变分级指标仍是影响肾脏预后的独立危险因素。

RPS提出的病理分级标准对建立一个临床实用的DN病理标准而言，迈出了突破性的第一步，但围绕该标准也存在一定的争议。首先，该标准的产生主要基于专家共识，未经临床病理的推导与充分验证。其次，该标准将1型糖尿病和2型糖尿病肾脏损害纳入同一个病理分型标准。尽管二者的肾脏损害均表现为蛋白尿、高血压和肾功能损害，但其在发病机制、临床进程和对治疗的反应上均存在较大差异，反映在肾脏病理表现上后者具有更大的异质性，因此同一病理改变对二者预后的意义可能并不完全相同。再次，该标准并未囊括渗出性病变、足细胞病变等病理改变。部分没有经典的DN肾小球病变而出现蛋白尿的患者，足细胞结构的改变可能是导致蛋白尿增加的主要原因。这些问题都有赖于进一步的研究进行解答。

**表1 2010 RPS推荐的DN病理分型**

分型	描述	标准
I型	轻度或非特异性光镜改变，电镜显示GBM增厚	GBM>395 nm(女性) GBM>430 nm(男性) (无系膜增生和K-W结节，肾小球性硬化<50%)
IIa型	轻度系膜增生	系膜增生>25%，系膜增生面积<毛细血管袢腔面积 (无K-W结节，肾小球球性硬化<50%)
IIb型	重度系膜增生	系膜增生>25%，系膜增生面积>毛细血管袢腔面积 (无KW结节，肾小球球性硬化<50%)
III型	结节性硬化 (K-W结节)	至少有一个确定的K-W结节 (肾小球球性硬化<50%)

IV 型	晚期糖尿病肾小球硬化	I 型~ III 型病变，合并肾小球球性硬化 > 50%
------	------------	------------------------------

## 4.2 中医辨证分型

### 临床问题 6: DKD 的中医辨证分型?

DKD 的基本特点为本虚标实之证，阴阳、气血、五脏亏虚属本虚，瘀血、水湿、痰饮、浊毒等属标实。临床上通过四诊合参进行中医辨证分型，一般按照气虚或阴虚，气阴两虚，阴阳两虚的规律动态发展，并兼夹瘀血、水湿、痰浊等标证，所及脏腑以肾、肝、脾、心为主，病程较长，其兼证及变证不尽相同。参照《中药新药临床研究指导原则》，并基于国家中医药管理局中医药标准化专题项目颁布的中华中医药学会《糖尿病肾病中医防治指南》、国家中医药管理局医政司发布的《22 个专业 95 个病种中医临床路径》、《中医基础理论》及《中医证素学》的基础上，主要将 DKD 分为以下 6 大主证、5 大兼证及相关变证<sup>[10-14]</sup>。

#### 1. 主证

##### (1) 气阴两虚证

辨证要点：泡沫尿，神疲乏力，口燥咽干。

其他症状：气短懒言，手足心热，烦躁，自汗盗汗，潮热，消瘦，头晕耳鸣，大便干结，尿少色黄。

舌脉：舌红或胖大边有齿痕，苔少苔干，脉沉细或细数无力。

病位证素：肺、脾、肾。

病性证素：气虚、阴虚。

##### (2) 肺肾气虚证

辨证要点：泡沫尿，腰膝酸软，神疲体倦，易感冒。

其他症状：语声低怯，气短懒言，自汗畏风，颜面浮肿，小便短少或清长。

舌脉：舌淡苔白，脉细无力。

病位证素：肺、肾。

病性证素：气虚。

##### (3) 肝肾阴虚证

辨证要点：泡沫尿，腰膝酸软，手足心热，眩晕耳鸣。

其他症状：两目干涩，失眠多梦，小便短少，大便干结。男子遗精，女子月经

量少或闭经。

舌脉：舌红，苔少，脉细数。

病位证素：肝、肾。

病性证素：阴虚。

#### **(4) 脾肾气(阳)虚证**

辨证要点：泡沫尿，腰酸腰痛，神疲畏寒，大便溏薄。

其他症状：面色㿔白，肢体浮肿、下肢尤甚，食少腹胀，口淡不渴，小便清长或短少，夜尿增多。

舌脉：舌质淡红，边有齿痕，苔白，脉细。

病位证素：脾、肾

病性证素：气虚、阳虚

#### **(5) 阴阳两虚证**

辨证要点：泡沫尿，神疲畏寒，口干咽燥，手足心热。

其他症状：面色㿔白或黧黑，腰膝酸软或酸痛，眩晕耳鸣，视物模糊，肢体浮肿，小便清长或短少，夜尿频多，大便溏薄或五更泄泻。男子阳痿或遗精，女子月经量少或闭经。

舌脉：舌淡或有齿痕，苔滑，脉沉细无力。

病位证素：肺、脾、肝、肾

病性证素：阴虚、阳虚

## **2. 兼证**

### **(1) 水湿证**

辨证要点：眼睑、颜面、足踝、肢体甚至全身浮肿，少尿，或伴胸水、腹水。

舌脉：舌苔滑腻，脉沉。

病性证素：水湿

### **(2) 血瘀证**

辨证要点：肌肤甲错，或口唇紫暗。

舌脉：舌色暗，舌下静脉迂曲，瘀点瘀斑，脉沉弦涩。

病性证素：瘀血

### **(3) 湿热证**

辨证要点：头重如裹，肢体沉重，脘腹痞闷，口中黏腻，小便黄赤涩痛，大便



粘滞不爽。

舌脉：舌苔黄腻，脉滑数。

病性证素：湿热

#### **(4) 肝阳上亢证**

辨证要点：头晕头胀头痛，口苦，目眩，耳鸣，面红目赤，性急易怒。

舌脉：舌质红，脉弦有力。

病位证素：肝

病性证素：阳亢

#### **(5) 湿浊（浊毒）证**

辨证要点：头目昏沉，头痛，腹胀脘闷，食少纳呆，恶心呕吐，口中尿臭。

舌脉：舌淡红，苔白腻，脉沉弦或沉滑。

病性证素：浊毒

### **3. 变证**

#### **(1) 浊毒犯胃证**

辨证要点：恶心呕吐频发，头晕目眩，周身水肿，或小便不行。

舌脉：舌质淡暗，苔白腻，脉沉弦或沉滑。

病位证素：胃

病性证素：胃，浊毒

#### **(2) 水气凌心证**

辨证要点：气喘不能平卧，畏寒肢凉，大汗淋漓，心悸怔忡，肢体浮肿，下肢尤甚，咳吐稀白痰。

舌脉：舌淡胖，苔白滑，脉疾数无力或细小短促无根或结代。

病位证素：心

病性证素：水气（水停）

#### **(3) 溺毒入脑证**

辨证要点：神志恍惚，目光呆滞，甚则昏迷，或突发抽搐，鼻衄齿衄。

舌脉：舌质淡紫有齿痕，苔白厚腻腐，脉沉弦滑数。

病位证素：脑（髓海）

病性证素：毒

### 临床问题 7: DKD 中医辨证分型与西医临床分期的关系?

为加强中医临床医生对 DKD 分期的充分认识, 西医对 DKD 中医辨证分型的理解, 提高中西医结合对 DKD 整体防治水平, 参与本指南制定的中西医专家通过系统的文献复习, 结合各自的临床经验, 经多次讨论达成以下共识, 并就 DKD 分期与分型提出了相关推荐意见, 供临床参考。

**推荐意见 16:** 建议了解 DKD 中医辨证分型与西医临床肾功能、白蛋白尿分级 (GA 分期) 的关系 (见表 2)。(证据级别: C 级, 弱推荐)

**推荐意见 17:** 推荐中医血瘀证作为 DKD 基本证型。(证据级别: C 级, 弱推荐)

**表 2: DKD 中医辨证分型与西医临床分期与 GA 分期的关系**

临床分期	CKD 分期 根据 eGFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		白蛋白尿分期 根据 UACR		
			A1	A2	A3
			<30mg/g	30~299 mg/g	≥300mg/g
早	G1-G2	≥60	气阴两虚证; 肺肾气虚证; 湿热证		
中	G3	30~59	脾肾气虚证;	脾肾阳虚证; 水湿证	
	G4	15~29	脾肾阳虚证; 肝肾阴虚证; 阴阳两虚证; 湿浊证		
晚	G5	<15	脾肾阳虚证; 阴阳两虚证; 浊毒证; 肝阳上亢证		

注: 1) 血瘀证贯穿 DKD 各期, 可作为各期的基本证型。

2) 本表 GA 分期参考 2012 年 KDIGO 糖尿病与慢性肾脏病临床实践指南 [15]。

**推荐意见 16 证据描述:** DKD 中医辨证分型与西医临床分期的关系, 白蛋白尿分级与中医辨证分型的关系目前中西医学界尚无统一认识。DKD 前期或早期, 肾脏病症状不明显, 以糖尿病表现为主, 患者 eGFR 一般 ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 患者 UA 排泄多正常, 个别可增加。中医认为此期主要的病机特点为阴虚燥热, 随着蛋白尿水平升高及肾功能损害加剧, 临床症状随之增多, 至中期,

阴虚燥热及气阴两虚证相继出现并逐渐减少，阳虚症状逐渐增多，同时向阴阳两虚证发展。T2DKD 早期、中期（临床期）、晚（ESKD）的疾病演变规律与中医证型的阴虚燥热-气阴两虚-阴阳两虚-阳衰瘀阻的演变规律有较强的一致性。DKD 分期与中医证型的“一一对应”关系，为了便于中医、西医对同一个疾病从不同视角的理解，特别是内在联系，本指南制定专家通过充分讨论制定了此表，介绍了 DKD 中医辨证分型与西医临床分期与 GA 分期的关系，以便提高中西医对 DKD 分期与分型的认识，同时，希望今后进一步加强内在联系的研究，以提升证据级别，增加推荐强度。

**推荐意见 17 证据描述：**DKD 属本虚标实之证，所兼夹的瘀、热、湿、浊等标实证因病程阶段不同和个体差异而表现各异，但血瘀证贯穿疾病始终<sup>[6]</sup>。DKD 普遍存在着肾络瘀阻现象，随着病程延长、病情加重，肾络瘀阻的严重程度也相应增高。现代医学研究发现 DKD 持续高血糖可引起肾脏血流动力学异常，造成肾小球“高灌注、高压、高滤过”状态。后者可损伤内皮及上皮细胞，破坏滤过屏障；引起血小板聚集、活化，肾小球内凝血增强、微血栓形成，残余肾单位进行性减少。同时促使细胞外基质分泌增多、系膜基质增宽、基底膜增厚。最终肾小球硬化、肾间质纤维化，肾功能衰竭。传统的血瘀证多以疼痛、肿块、出血、面色或唇舌紫黯、脉涩等为主要表现。虽然 DKD 早期多无临床症状，结合肾脏微观病变过程，属于中医血瘀证范畴。DKD 中后期出现的肾小球基底膜增厚、细胞外基质沉积、肾小球硬化、肾间质纤维化等均可视作血瘀证的微观表现。提示无论从中医微观病变与宏观辨证，血瘀证始终存在于 DKD 全过程，故本指南建议血瘀证作为 DKD 中医辨证分型的基本证型。

## 5. 中西医结合预防与治疗

基于“治未病”的中医理论和“防治结合，寓防于治，分期辨证，综合治疗”的防治思路，结合西医的三级预防原则，以提高 DKD 临床疗效，降低 ESKD 发生率，改善 DKD 患者生存质量为目标，通过中西医结合全程防治 DKD，以降低早期 DKD 发展到中期 DKD，最终进展到 ESKD 的风险。

### 临床问题 8：DKD 的病证结合治疗原则？

病证结合即西医辨病与中医辨证相结合，“西医辨病”指运用多种检验检测技术从病因、病理、功能等方面评估病情，进而做出现代医学疾病诊断，可全

面把握疾病的发展、转归、预后等普遍性规律。“中医辨证”是针对疾病不同分期的阶段性表现，以证候为研究对象，运用中医辨证方法，分析其病因、病位、病性及虚实变化，得出当前阶段性病变特征。将西医辨病与中医辨证理论有机结合，从疾病和证候两个层面综合把握疾病特点，制定治疗原则及方案，可发挥中西医各自优势，提高临床疗效。

推荐依据 DKD 患者尿蛋白与肾功能损伤程度、心血管并发症、中医证候等情况分层管理及综合治疗。具体推荐意见如下：

**DKD (G1-G2/A1-A2) 期治疗原则：**控制血糖、血压达标，逆转微量白蛋白尿，保护心肾功能。

**推荐意见：**对 T1DKD 患者采用胰岛素降糖治疗，T2DKD 患者优先选择具有心肾获益的降糖药物（如钠葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂、二甲双胍等）；如合并高血压，同时给予 RAS 抑制剂。存在心血管危险因素，建议给予他汀类药物降血脂、抗血小板、降尿酸等综合治疗，保护心肾功能，预防心血管并发症。本期中医治疗以改善临床症状、体征，控制蛋白尿为主。常见证型为气阴两虚证、肺肾气虚证、湿热证。常用治法为益气养阴、补肺益肾、清利湿热等。常用中成药详见下文“控制蛋白尿”部分。

**DKD G3-G4 /A2-3 期治疗原则：**控制蛋白尿，保护肾功能，延缓 DKD 进展，防治心脑血管等并发症。

**推荐意见：**合理选用降糖药，RAS 抑制剂或/和醛固酮抑制剂，根据肾功能损害程度调整降糖与降压药物剂量。干预心血管危险因素，治疗贫血、营养不良、电解质酸碱紊乱、慢性肾病-矿物质和骨代谢紊乱（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD）等 DKD 并发症。本期中医治疗以改善临床症状、体征，控制蛋白尿、延缓 DKD 进展为主。常见证型为脾肾气虚证、脾肾阳虚证、阴阳两虚证、肝肾阴虚证、水湿证、湿浊证。常用治法为健脾益肾、温补脾肾、滋阴补阳、滋补肝肾、化湿利水、利湿泻浊等。

**DKD G5 期治疗原则：**准备或启动肾脏替代治疗（Renal Replacement Therapy, RRT），积极防治 RRT 相关并发症。

**推荐意见：**根据尿毒症临床症状及并发症情况，准备或启动 RRT 治疗。干预透析相关并发症，降低心血管及全因死亡风险。本期中医治疗以改善临床症状、体征为主。常见证型为阴阳两虚证、肝阳上亢证、浊毒证。常用治法为滋

阴补阳、平肝潜阳、通腑泻浊等。

DKD 各阶段无论是否出现宏观层面的瘀血相关症状表现，均存在血瘀证，因此可认为血瘀证是 DKD 各期的共性证候，在治疗时可“辨病论治”，在传统辨证论治的基础上，重视活血化瘀法的使用。尤其是在 DKD 早期“无证可辨”时，酌情选用活血化瘀类药物，以降低蛋白尿、改善临床症状、延缓疾病进展。

## 6. 综合管理

### 6.1 生活方式管理

生活方式管理对 DKD 患者的生存率和生活质量影响较大，所有 DKD 患者均应开展生活方式管理及宣教。

**临床问题 9：中西医结合对 DKD 患者生活方式管理要点是什么？**

**推荐意见 18：建议 DKD 患者控制体重，推荐最佳体重指数（body mass index, BMI）在 18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>（推荐级别：C 级，弱推荐）**

**推荐意见 19：建议 DKD 患者戒烟。饮酒量男性每天应小于 2 个酒精单位，女性小于 1 个酒精单位（1 酒精单位约合 14g 纯酒精，相当于酒精浓度 12%红酒 145ml，酒精浓度 3.5%啤酒 497ml 或酒精浓度 40%的白酒 43ml）。**  
**（推荐级别：B 级，强推荐）。**

**推荐意见 20：建议 DKD 患者减少久坐，每周至少保证 150min 的适度、规律的有氧运动（推荐级别：B 级，强推荐）。**

**推荐意见 21：DKD 患者推荐适当练习中医传统功法（如太极拳、八段锦）作为生活管理方式之一（推荐级别：B 级，弱推荐）。**

**推荐意见 18 证据描述：**2020KDIGO 指南鼓励合并肥胖，特别是 eGFR  $\geq$  30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的 DKD 患者适当减重。2020APSN 指南建议 DKD 患者保持正常的 BMI18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>，并指出减肥应该从改变生活方式开始，包括饮食热量限制（在营养师的建议下）和避免久坐。一项 Meta 分析纳入 18 项研究，涉及 19,755 入组人群，结果显示超重和肥胖的人(用 BMI 分类)比低于/正常体重的人更容易患 DKD [OR=1.40, 95% CI(1.27-1.61), I<sup>2</sup> = 0%]。Look AHEAD 研究，共纳入 5145 例年龄 45-75 岁(平均年龄 59 岁)、BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>(胰岛素治疗者  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>)的 2 型糖尿病患者发现，发现对于超重的 T2DM 患者，体重减轻  $\geq$  10%，可使死亡风险降低 21%。

**推荐意见 19 证据描述：**2020 年 KDIGO 指南推荐 DKD 患者，戒烟、避免尼古丁类产品以及二手烟的暴露。2020APSN 指南建议 DKD 患者接收戒烟干预。吸烟不但使 CKD 患者罹患心血管疾病的风险增加，还会加速 ESKD 进展风险。Ohkuma 等研究结果表明 DM 患者吸烟量越大，DKD 患病率越高，而戒烟可降低 T2DM 患者的 eGFR 和尿白蛋白水平。酒精摄入与糖尿病患者肾脏受累之间的关系尚存在争议。ONTARGET 亚组观察性研究发现,2 型糖尿病患者酒精摄入量与其 CKD 的发生呈“J 型”关系，与不摄入酒精的患者相比，适度摄入酒精的患者发生 CKD 进展（OR0.75）和疾病死亡（OR0.69）的风险降低。

**推荐意见 20 证据描述：**美国糖尿病协会和美国运动医学会推荐，糖尿病患者每周至少进行 150 分钟的中等强度有氧运动（达到最大摄氧量 VO<sub>2</sub>max 的 40%-60%）。2020 年 KDIGO 指南推荐，DKD 患者应避免久坐不动，每周进行至少 150 分钟中等强度的运动（每周至少 5 次，每次至少 30 分钟），或者进行其心血管及身体耐受水平的运动。美国运动医学会（American College of Sports Medicine, ACSM）亦将减少久坐行为作为推荐写进 2022 年版指南。因此，无论是否需要减重，建议 DKD 患者减少久坐，应在一周内至少有 5 天进行有氧运动，不推荐运动间隔时间 2 天以上。但在进行中、高强度运动前，应该在专业医护人员的监督下进行运动负荷试验，评估患者对递增强度运动训练的承受能力，制定个性化有氧处方。运动类型包括有氧运动、抗阻运动以及灵活性训练，常见的有氧运动项目有步行、慢跑、骑自行车、游泳、跳韵律操等。常见的抗阻运动项目则包括仰卧起坐、俯卧撑、抬举哑铃、拉伸拉力器等。灵活性训练包括太极拳、广场舞、八段锦等，多在运动训练的准备阶段和结束阶段进行，与有氧运动训练相结合。

**推荐意见21证据描述：**DKD病证结合诊疗指南推荐DKD患者适当练习中医传统功法（如太极拳、八段锦）作为生活管理方式之一<sup>[17]</sup>。中医传统功法是中国流传多年的养生运动，具有通调气血，畅达气机，健运脾胃，行气活血，改善情绪等功效，从而起到平衡气血阴阳，调节五脏六腑生理机能的作用，对病体康复有一定辅助作用。一项中医传统功法对2型糖尿病患者疗效的Meta分析中，共纳入19篇文献，1331名受试者，结果证实中医传统功法能改善型糖尿病患者的血糖[MD =-0.42，95% CI（-0.65， -0.18）， P<0.001]、糖化血红蛋白[MD =-0.41，95% CI（-0.67， -0.14）， P<0.05]、体重指数[MD =-1.93，95% CI（-

2.61, -1.25) ]和甘油三酯[MD =-0.38, 95% CI (-0.58, -0.19) ]的水平<sup>[18]</sup>。

## 6.2 营养治疗

临床问题 10: 中西医结合对 DKD 患者饮食指导和营养管理的建议有哪

**推荐意见 22:** 制定个性化膳食计划, 适度减少升糖指数较高食物的摄入, 推荐的每日膳食纤维摄入量为 14g/1000kcal。(证据级别: D 级, 弱推荐)

**推荐意见 23:** 对于 DKD G1-2 患者, 建议每日膳食蛋白质摄入量为 0.8 g/kg。(证据级别: A 级, 强推荐)。对于 DKD G3-5 非透析患者, 建议每日膳食蛋白质摄入量为 0.6 g/kg, 同时推荐补充 $\alpha$ -酮酸治疗。(证据级别: B 级, 强推荐)。对于 DKD 维持性腹膜透析患者, 建议每日膳食蛋白质摄入量 1.2-1.3g/kg; 建议维持性血液透析患者每日蛋白质摄入量 1.0-1.2g/kg。(证据级别: B 级, 强推荐)

**推荐意见 24:** 根据血清钾水平确定个体化膳食钾摄入量; 推荐氯化钠的摄入少于 5 g/d, 但不应低于 3 g/d。(证据级别: B 级, 强推荐)

**推荐意见 25:** 建议适度补充叶酸、维生素 D、维生素 C。(证据级别: B 级, 强推荐)

**推荐意见 26:** 建议每日膳食脂肪摄入量为 1.3~1.7 g/kg, 调整脂肪构成比例, 减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入, 适当提高 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的摄入。(证据级别: B 级, 弱推荐)

**推荐意见 27:** 糖尿病肾病患者推荐合理选择中医药膳组方进行中医食疗。(证据级别: C 级, 弱推荐)

些?

**推荐意见 22 证据描述:** 美国农业部和美国卫生与公共服务部的 2020-2025 年更新版美国居民膳食指南 (US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services) 推荐: 一般人群推荐每日膳食纤维摄入量为 14g/1000kcal, 男性每日最多摄入 34g, 女性最多 28g。一项关于美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III) 数据的分析表明, 总纤维摄入量每增加 10g/d, CKD 患者和非肾脏病患者的血清 C 反应蛋白水平增加的可能性分别下降 38%和 11%。一项纳入 14 项临床试

验，涉及 143 名参与者的 Meta 分析结果显示，添加膳食纤维可显著降低 CKD 患者血清尿素[MD=-1.76 mmol/l, 95% CI(-3.00, -0.51)]和肌酐水平[MD=-22.83 mmol/l, 95% CI(-42.63, -3.02)]<sup>[19]</sup>。另有一项纳入 10 项随机对照试验，涉及 292 名 CKD 患者的 Meta 分析结果显示，膳食纤维补充剂可显著降低硫酸吡啶酚[SMD = -0.55, 95% CI(-1.04, -0.07)]、对甲酚硫酸盐[SMD = -0.47, 95%CI (-0.82, -0.13)]、血尿素氮[SMD=-0.31, 95%CI(-0.58, -0.03)]和尿酸[SMD=-0.60, 95%CI(-1.02, -0.18)]。

**推荐意见 23 证据描述：**2020 年 KDIGO 指南建议未透析的 CKD 合并糖尿病患者蛋白质摄入量低于 0.8 g/kg/d。KDOQI 2020《临床实践指南：慢性肾脏病患者营养》建议在代谢稳定的 CKD 3-5 期成年患者中采用限制蛋白质饮食以降低终末期肾病/死亡的风险，并提高生活质量。2020APSN《糖尿病肾病临床实践指南》建议 DKD 患者每天摄入 0.8g/kg 的蛋白质。一项纳入 19 项随机对照试验的 Meta 分析，涉及 2492 名受试者，结果显示低蛋白饮食可降低肾功能衰竭[OR = 0.59, 95% CI(0.41 to 0.85)]和终末期肾病[OR = 0.64, 95% CI(0.43 to 0.96)]的风险。研究发现，在低蛋白饮食基础上添加必需氨基酸或者不含氮的蛋白质前体物质如 $\alpha$ -酮酸，可维持或改善 DKD 患者的营养状况，延缓肾脏疾病进展。一项纳入 10 项 RCT 和两项非 RCT 的系统评价和 Meta 分析，共 951 名入组患者，结果发现在限制性蛋白质饮食基础上补充酮类似物可显著延缓 CKD 进展，对于 eGFR >18 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的 CKD 患者效果更为显著。对于维持性透析患者，营养不良是其主要问题，应考虑较高水平的膳食蛋白质摄入量，建议在全面评估患者营养状态后给予个体化方案。KDIGO 2020 年指南建议透析患者每日膳食蛋白质摄入量 1.0-1.2 g/kg 以抵消分解代谢和负氮平衡<sup>[20]</sup>，K/DOQI 临床实践指南推荐维持性血液透析（hemodialysis, HD）患者蛋白质每日摄入量为 1.2 g/kg，腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）患者摄入蛋白质为 1.2-1.3 g/kg。

**推荐意见 24 证据描述：**2020KDIGO 指南推荐 DM 合并 CKD 患者钠的每日摄入量小于 2g（或者小于 90mmol）或者每日氯化钠摄入量小于 5g。我国 2022 年居民膳食指南亦推荐成年人每日摄入食盐不超过 5g。一项纳入 11 项随机对照研究的 Meta 分析，涉及 738 例 CKD 患者(1-4 期)，显示限盐可显著降低



CKD 患者的血压和蛋白尿/白蛋白尿。对于饮食中钾摄入，2020 年 KDOQI 指南建议对于 CKD 3-5 期患者，合理调整膳食钾摄入量以保持血清钾在正常范围内；对于 CKD 3-5 期伴高钾血症或低钾血症的患者，建议膳食或补充钾摄入量应基于患者的个人需求和临床医生的判断。需注意市售低钠盐大多为钾盐，应在临床医生的指导下合理摄入。

**推荐意见25证据描述：**保持微量营养素的充足摄入，对于维持机体正常新陈代谢极为重要，但对于DKD患者仍缺乏可供参考的推荐值。叶酸参与丝氨酸、甘氨酸等多种氨基酸的合成，可以通过膳食来源和非处方营养补充剂获得。目前对于叶酸是否需要常规补充，仍存在争议。2020年KDOQI指南建议对于CKD 3-5期或移植后伴有与肾脏疾病相关的高同型半胱氨酸血症的患者，不建议常规补充叶酸。对于叶酸缺乏的CKD 1-5期或移植后患者，建议根据临床体征和症状，给与叶酸、维生素B12和/或B族维生素复合制剂，以纠正叶酸或维生素B12缺乏/不足。维生素是维持机体正常生命活动不可缺少的营养物质，DKD 患者应根据个体病情适当补充维生素，尤其是水溶性维生素。2020年KDOQI指南建议对于CKD1-5期或移植后患者，建议补充维生素D。一项纳入20项随机对照研究的荟萃分析显示，补充维生素D对DKD患者24小时尿蛋白和炎症指标具有有益作用，但对血清肌酐、肾小球滤过率和血糖控制没有影响。另有随机对照多中心试验显示，血液透析患者补充维生素D可使机体25(OH)VD水平上升，但血钙、磷酸盐或甲状旁腺激素水平没有显著变化。2020年KDOQI指南建议对于CKD1-5期或移植后有维生素C缺乏风险的患者，可以补充维生素C，推荐摄入量为男性90mg/d、女性75mg/d。因此，对于DKD患者，我们建议根据其个体情况适度补充叶酸、维生素D及维生素C等微量营养元素。此外，CKD患者常伴肠道微生态显著改变。研究发现，益生菌治疗可减少尿毒症溶质对甲酚的形成，而该物质与CKD中的氧化应激和全身性炎症有关。且一项纳入数项随机试验、共178例透析患者的Meta分析显示，益生菌治疗可降低CRP水平，但TNF- $\alpha$ 和白蛋白水平无显著改变。但目前尚缺乏DKD患者补充益生菌的有效证据，我们建议根据患者情况进行个性化补充。

**推荐意见 26 证据描述：**2017 年国家卫生健康委员会发布的《CKD 患者膳食指导》提出，CKD 患者每日脂肪供能比为 25%-35%，并建议调整脂肪构成比

例，减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸，适当提高 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸（ $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA）和单不饱和脂肪酸的摄入量。2020年KDOQI指南建议CKD3-5期患者可补充 $\omega$ -3PUFA。 $\omega$ -3脂肪酸具有抗炎作用，研究显示 $\omega$ -3脂肪酸膳食摄入量较高与炎症减轻相关。然而，2018年的一篇Meta分析纳入了12项安慰剂对照试验、共487例CKD患者，得出的结论是补充 $\omega$ -3脂肪酸并不会降低炎症标志物C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、IL-6或TNF- $\alpha$ 的水平。提示DKD患者可适当提高 $\omega$ -3PUFA摄入，但其是否有益于纠正慢性炎症仍有待进一步研究。

**推荐意见 27 证据描述：**中医药膳是以药物和食物为原料，经过烹饪加工制成的一种具有食疗作用的膳食，将药物作为食物，赋食物以药用，药借食力，食助药威，既有营养价值又有医用治疗价值。糖尿病肾病中医防治指南推荐，针对患者病情给予中医药膳，以平衡阴阳，调理脏腑，扶正祛邪。如肾阳虚者宜常食韭菜、狗肉、羊骨、虾、肉桂等食物；肾阴虚者宜食枸杞子、桑椹子、龟肉、木耳、银耳等食物；脾虚者宜食白扁豆、薏苡仁、山药、莲子等；膀胱湿热者宜食马齿苋、鱼腥草、绿豆、赤小豆等。此外，亦可针对患者病情选用食疗方剂，如脾肾两虚可选用黄芪山药粥（黄芪、山药）；水肿可选用薏苡仁粥（薏苡仁、粳米）或黄芪冬瓜汤（黄芪、冬瓜）。一项中医食疗干预对2型糖尿病患者的血糖的系统评价<sup>[21]</sup>中，纳入12个RCT，包括1178例患者，其中中医食疗干预组593例，常规治疗组585例。Meta分析结果显示益气养阴法食疗法可降低2型糖尿病患者的空腹血糖[MD=-0.99, 95% CI (-1.35, -0.63),  $P < 0.00001$ ]、2h餐后血糖[MD=-0.73, 95% CI (-1.07, -0.39),  $P < 0.0001$ ]、糖化血红蛋白[MD=-0.45, 95% CI (-0.63, -0.26),  $P < 0.0001$ ]水平。

### 6.3 控制血糖

有效降糖是糖尿病综合治疗的基石，对DKD预后至关重要。规范监测血糖水平是指导合理治疗控制血糖达标的重要措施。依据DKD患者肾功能和心血管风险合理选择降糖药物，结合中医症候辨证，制定个体化分层治疗方案，提高DKD患者生存率和生存质量。

**推荐意见 28：**采用糖化血红蛋白评估 DKD 患者血糖控制情况（证据等级：A 级，强推荐）

**推荐意见 29：**G4-G5 期 DKD 患者以及使用发生低血糖高风险降糖药物的患者，采用 HbA1c 结合自我血糖监测（self-monitoring of blood glucose, SMBG）或连续性血糖监测（continuous glucose monitoring, CGM）评估血糖控制情况（证据等级：B 级，弱推荐）

#### 临床问题 11：DKD 患者如何进行血糖监测与评估？

**推荐意见28证据描述：**糖化血红蛋白可有效地反映糖尿病患者过去1-2个月内血糖控制情况。2022年ADA指南，2020年KDIGO和ASPEN指南及中国糖尿病防治指南等均推荐采用HbA1c作为评价DKD患者血糖控制水平的指标。eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>的糖尿病患者，HbA1c 与直接血糖检测（空腹和餐后）具有良好一致性，可以较准确反映血糖控制水平。使用降糖药物控制 HbA1c 达标被证明可以降低糖尿病微血管并发症（肾脏疾病、视网膜病变、神经病变）风险，还可以降低大血管糖尿病并发症（即心血管事件）的风险。目前国际和中国糖尿病指南均建议达到治疗目标且血糖控制稳定的DKD患者，每年至少进行两次HbA1c监测；对治疗方案近期有改变和/或血糖未达标的患者，至少每季度评估一次HbA1c。

**推荐意见 29 证据描述：** eGFR  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>的 DKD 患者（尤其 ESKD 透析患者），由于贫血、铁缺乏，酸中毒、接受促红细胞生成药物等因素均可导致红细胞寿命缩短，造成 HbA1c 水平向较低水平偏移，使 HbA1c 反映血糖控制情况的准确性降低。研究发现，eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>时，HbA1c 测定值较实际水平低 0.5%至 1.0%）。2020 年 KDIGO 及 2020ADA 指南均建议，对于 HbA1c 与直接测量血糖结果不一致的 DKD 患者，采用 HbA1c 结合 CGM 或 SMBG 作为评价血糖控制水平的方法。此外，CGM 或 SMBG 有助于指导合理用药降低低血糖风险，帮助患者安全地实现较低 HbA1c 目标（例如， $< 6.5\%$  或  $< 7.0\%$ ）。自我血糖监测点为空腹、三餐后两小时。2020 年中国 T2DKD 防治指南建议，服降糖药患者每周监测 2~4 次空腹或餐后 2h 血糖；建议采用基础胰岛素治疗患者监测空腹血糖；建议预混胰岛素治疗患者监测空腹

和晚餐前血糖。CGM 以两周完整的动态血糖数据反映 DKD 血糖控制情况。目前国际上采用 CGM 指数指标葡萄糖目标范围内时间（Time in range, TIR），即血糖在目标范围内的时间百分比作为评价指标。2022 年 ADA 和 2020KDIGO 指南建议，葡萄糖管理指标（glucose management indicators, GMI）可作为 HbA1c 的替代指标评估 DKD 血糖控制水平，对糖尿病患者尤其是透析患者进行精细的血糖管理。DKD 患者葡萄糖目标范围内时间 TIR 靶目标值有待开展临床研究加以明确。

### 临床问题 12：DKD 患者的血糖控制靶目标？

**推荐意见 30：根据患者 DKD 分期、年龄、并发症、预期寿命以及低血糖风险等情况制定个体化血糖控制目标。非透析 DKD 患者血糖控制靶目标 HbA1c 6.5%~8.0%。（证据等级：C 级，强推荐）**

**推荐意见 30 证据描述：**控制血糖达到目标水平的目的是防止糖尿病各种并发症、保护肾脏及心脑血管或得最大获益同时，避免低血糖发生风险。Cochrane 系统纳入 11 项研究（n=29,141）DM 患者分析 HbA1c  $\geq 7.0\%$  与 HbA1c  $< 7.0\%$  与心肾并发症和死亡风险关系，发现 HbA1c  $\leq 7.0\%$  降低非致命性心肌梗塞风险（RR 0.82, 95% CI 0.67 to 0.99）以及白蛋白尿的发生和增加（RR 0.62, 95% CI 0.34 to 1.12），但是对其他结局，如全因死亡率（RR 0.99, 95% CI 0.86 to 1.13），心血管疾病死亡（RR 1.19, 95% CI 0.73 to 1.92）和 ESKD（RR 0.62, 95% CI 0.34 to 1.12）几乎没有影响。5 项研究（n=27,159）评估了 HbA1c  $< 6.0\%$ （强化降糖）与 HbA1c 7.0%-7.9% 对 T2DM 临床结果的影响，发现强化血糖控制减少了微量和大量白蛋白尿的发生，但并未降低主要或次要临床结果的发生率，而是增加严重低血糖 2.5 倍。一项纳入 71,092 例年龄  $\geq 60$  岁 T2DM 患者回顾性研究发现，与 HbA1c  $< 6.0\%$  的风险相比，HbA1c 在 6.0 ~ 9.0% 的患者死亡风险较低（HbA1c 7.0-7.9% 的死亡风险为 0.83 [0.76-0.90]），而 HbA1c  $\geq 11.0\%$  的患者死亡风险更高（1.31 [1.09- 1.57]）。在 HbA1c  $\geq 8.0\%$  时，任何终点事件（并发症或死亡）的风险均显著升高，即使在不同年龄组（60-69、70-79 和  $\geq 80$  岁）依然如此，提示 HbA1c 无论是低于 6% 还是高于

9%都会增加死亡风险。2022年ADA指南推荐，非妊娠成人HbA1c目标为 $\leq 7\%$ ；支持特定患者给予较高目标水平（HbA1c $<8\%$ ），例如预期寿命较短、有严重低血糖病史、多种合并症和晚期并发症（包括CKD）的患者。2020年KDIGO指南建议，对DKD患者HbA1c目标值行分层管理，给予个体化治疗。非透析DKD患者控制血糖在靶目标HbA1c 6.5%~8.0%水平范围。DKD早期患者，如无心脑血管并发症或损害轻微且低血糖风险较低，为获得更好心肾预后，建议HbA1c控制在 $\leq 7\%$ ；对有低血糖风险患者不推荐HbA1c $<7.0\%$ ；对DKD终末期（CKD5期）患者，有严重大血管并发症、合并疾病多、预期寿命较短且存在合并症和低血糖风险者，HbA1c靶目标宜适当放宽但不超过8%。对低血糖高危的人群或执行治疗方案较困难的情况，如高龄、独居、视力障碍、精神或智力障碍等，血糖控制目标HbA1c不超过9%。对于DKD透析患者，由于HbA1c不能准确反映血糖控制的真实水平，缺乏该指标与透析患者预后关系的临床研究，目前对此尚无指南推荐意见。2022ADA指南和2020KDIGO指南建议采用CGM的TIR值作为DKD尤其是（G4-G5期）患者血糖靶目标的替代参数；ADA及KDIGO指南建议，7-14天CGM获得的TIR值每天血糖水平在3.9~10.0 mmol/L范围内应大于70%；高于此范围的血糖水平数据（高血糖） $<5\%$ ；低于此范围的血糖水平数据（低血糖） $<4\%$ ，可视为血糖控制在理想水平。

### 临床问题 13: DKD 患者中西医结合降糖药物选择?

**推荐意见 31:** 根据 DKD 肾脏及心血管风险分层制定个体化降糖治疗方案, 优先选择具有心血管获益的降糖药物, 并在西医常规治疗基础上辨证联合中药协同控糖, 改善临床症状 (证据等级: A 级, 强推荐)。

**推荐意见32:** T2DKD患者优先选择钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2i) (eGFR $\geq$ 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)、二甲双胍 (eGFR $\geq$ 30ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 单用或联用作为初始降糖治疗, 可以改善肾脏预后、减少心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)及心衰风险 (证据等级: A级, 强推荐)。

**推荐意见33:** 二甲双胍联合SGLT2i治疗血糖未达标, 或/和存在心血管事件和低血糖高风险, 推荐联用胰高糖素样肽-1受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)。部分GLP-1RA在eGFR降低时需要调整剂量。SGLT2i、二甲双胍不能耐受或存在禁忌证, 可采用GLP-1RA治疗直至肾脏替代为止。(证据等级: B级, 强推荐)

**推荐意见 34:** 经足量口服降糖药联合治疗, 血糖仍不能控制达标或存在口服降糖药禁忌, 可启用或联合胰岛素治疗。(证据等级: B 级, 强推荐)

**推荐意见 35:** DKD 早期伴湿热证患者推荐在西医常规治疗基础上使用小檗碱 (黄连素) 稳定血糖。(证据等级: C 级, 弱推荐)

**推荐意见 36:** DKD 肝肾阴虚患者推荐在西医常规治疗基础上使用六味地黄汤制剂 (无糖型) 稳定血糖。(证据等级: D 级, 弱推荐)

**推荐意见37:** DKD肾阳气虚患者推荐在西医常规治疗基础上使用金匱肾气丸稳定血糖。(证据等级: D级, 弱推荐)

**推荐意见38:** DKD早期气阴两虚患者推荐在西医常规治疗基础上使用参芪地黄汤稳定血糖。(证据等级: D级, 弱推荐)

**推荐意见39:** DKD肾气亏虚伴血瘀证患者推荐在西医常规治疗基础上使用补肾活血汤稳定血糖。(证据等级: D级, 弱推荐)

**推荐意见40:** DKD气阴两虚证患者推荐使用消渴丸控制血糖。(肾功能不全者不宜使用) (证据等级: D级, 弱推荐)

图 1

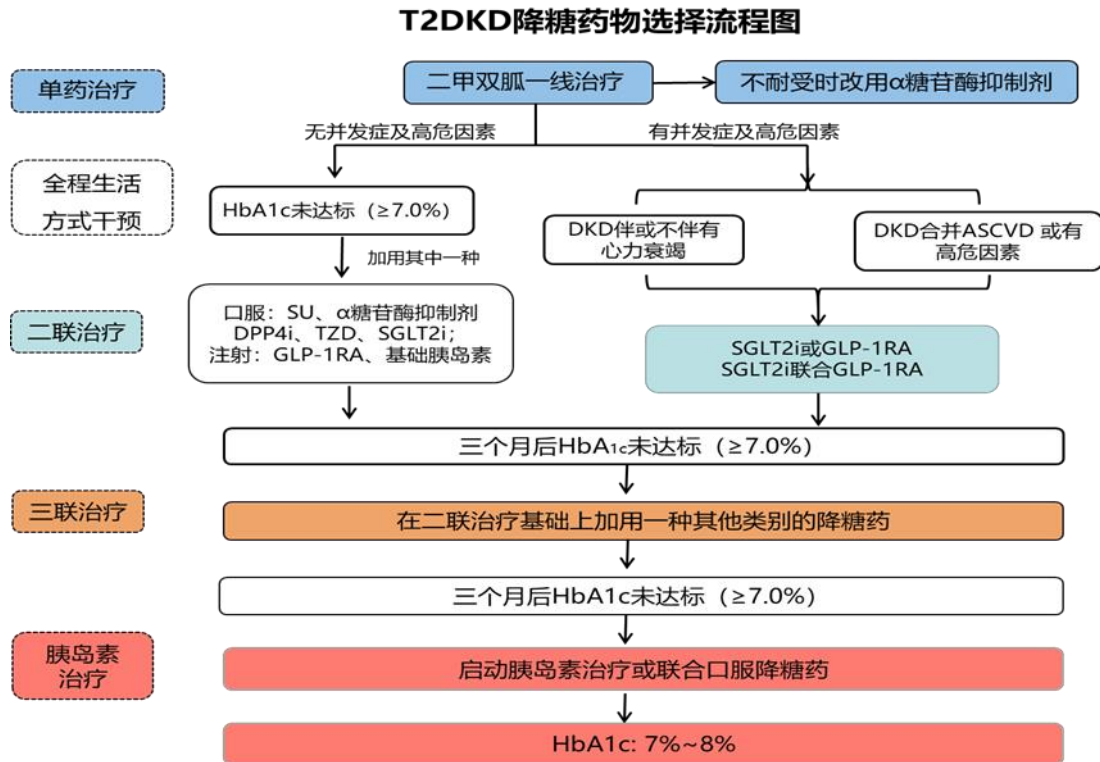


表 3 T2DM 降糖西药降糖作用及心肾获益的比较

降糖药 (常见药物)	HbA1c 降幅	低血糖 风险	体重	ASCVD	HF	CKD
双胍类 (二甲双胍)	1.0-1.5	无	潜在降低	潜在获益	中性	中性
α-糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖)	0.5-0.8	无	中性	未知	未知	未知
SGLT2i (达格列净)	0.5-1.0	无	明显降低	获益	获益	获益
GLP-1RA (利拉鲁肽)	0.9-1.5	无	明显降低	获益	中性	获益
DPP-4i (沙格列汀)	0.4-0.9	无	中性	中性	潜在风险	中性
噻唑烷二酮类 (吡格列酮)	0.7-1.0	无	增加	潜在获益	潜在风险	中性
格列奈类 (瑞格列奈)	0.5-1.5	有	增加	中性	未知	未知
磺胺类 (格列美脲)	1.0-1.5	有	增加	中性	中性	中性
胰岛素	/	有	增加	中性	中性	中性

表 4 T2DKD 基于肾功能的降糖西药选择

降糖药	DKD分期 (eGFR值)				
	1-2期 ≥60	3a期 45-59	3b期 30-44	4期 15-29	5期 < 15
二甲双胍	适用	适用	减量	禁用	禁用
阿卡波糖	适用	适用	适用	禁用	禁用
格列美脲	适用	禁用	禁用	禁用	禁用
格列齐特	适用	减量	禁用	禁用	禁用
瑞格列奈	适用	适用	适用	适用	适用
吡格列酮	适用	适用	适用	适用	适用
利格列汀	适用	适用	适用	适用	适用
沙格列汀	适用	适用	减量	减量	减量
利拉鲁肽	适用	适用	无证据	禁用	禁用
艾塞那肽	适用	适用	无证据	禁用	禁用
达格列净	适用	减量	禁用	禁用	禁用
胰岛素	适用	适用	适用	适用	适用

**推荐意见 31 证据描述：**CKD 及心血管合并症是 T2DM 患者致死致残的主要原因。DKD 降糖治疗目的是控制血糖的同时保护肾脏及心脑血管改善预后。降低血糖与 DKD 患者心血管事件风险之间呈 U 型关系。有荟萃分析表明长期强化血糖控制可以轻度减少大血管并发症的发生。另有荟萃分析显示，强化降糖不能降低心血管事件风险，反而增加低血糖事件发生率，后者与不良心血管事件的发生与死亡密切相关。鉴于现有研究结果不一致，2022 年 ADA 指南及 2022 年欧洲糖尿病指南（ESAD）指出，降糖治疗应将降低心血管事件风险作为治疗的主要目标，摒弃将血糖达标作为主要追求的传统血糖管理策略。2020 年 KDIGO 指南提出选择降糖药物需关注患者年龄、病程、肾脏功能、心脑血管并发症、低血糖风险影响等因素，制定更多获益的个体化降糖治疗方案。降糖药物包括双胍类、磺脲类、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂以及胰岛素。对于 DKD 患者降糖治疗应优先选择具有潜在心肾获益且低血糖风险较小的药物。促胰岛素分泌剂噻唑烷二酮类降糖药物（罗格列酮和吡格列酮）存在体重增加、钠水潴留及心衰风险，尤其在与胰岛素联合使用时表现更加明显，DKD 合并心衰患者慎用。双胍类、磺脲类等主要经肾脏排泄的降糖药物，2012



年 KDIGO 指南建议， $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 时应避免使用。严重肾功能受损时， $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、非磺脲类促泌剂、DPP-4 抑制剂、某些胰岛素增敏剂虽仍有一定的适用范围，但其安全性尚需大规模临床验证。糖尿病合并 CKD G3b~5 患者使用复方降糖药物、三药联合降糖可增加低血糖风险，故应高度警惕。糖尿病在中医学中属于“消渴”范畴，中医药治疗“消渴病”历史悠久。现代医学研究对部分中医药降糖治疗的机制进行了深入研究，开展了系列临床研究对其疗效和安全性进行了验证。《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》指出，积极支持和鼓励中医药融入糖尿病综合防治体系，发挥整体观、辨证论治优势，结合体质辨识等，以中医药协同控糖、改善临床症状和患者健康水平。

**推荐意见32证据描述：**2020年KDIGO、APSN指南、2022ADA指南及2022版《中国2型糖尿病指南》如果生活方式干预不能使血糖控制达标，应开始药物治疗。可将 $HbA1c \geq 7\%$ 作为2型糖尿病启动临床治疗或需要调整治疗方案的重要标准。上述指南均推荐 $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ，首选以二甲双胍为基础的降糖药，但 $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 时，应减少药物剂量； $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 患者，应禁用二甲双胍以避免乳酸性酸中毒。系统评价对二甲双胍对心血管事件和死亡率的影响进行了评估，大多数研究表明，二甲双胍治疗对糖尿病心血管事件和死亡率具有保护作用。检索Cochranes肾脏和肾移植注册登记系统，尚无以肾脏保护为主要结局的二甲双胍在T2DM合并CKD患者的RCT研究。SGLT2 抑制剂以DKD为主体人群的代表性研究包括CRENDENCE，DAPA，DAPA-CKD 以及EMPA-KIDNEY，一致性结果表明，SGLT2i除降糖作用外，对肾脏和心血管有额外保护作用。一项（Lancet,2019）纳入了3项34322例RCT临床试验的数据，Meta分析显示与安慰剂对照，SGLT2i 将主要不良心血管事件减少了 11%（HR 0.89 [95% CI 0.83–0.96]， $p=0.0014$ ），在动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）患者中可见益处（0.86 [0.80–0.93]）；SGLT2i 将肾脏疾病进展的风险降低了 45%（0.55 [0.48-0.64]， $p<0.0001$ ），无论伴有或不伴ASCVD的患者中具有相似的益处。一项纳入8项77 242例患者RCT Meta分析显示，GLP1-RA（HR，0.82；95% CI，0.75-0.89； $P<0.001$ ）和 SGLT2i（HR，0.62；95% CI，0.58-0.67； $P<0.001$ ）均降低了包括大量白蛋白尿在内的肾脏疾病进展风险，但只有 SGLT2i 降低了 $eGFR$ 恶化、终末期肾病或肾死亡的风险（HR，0.55；95% CI，0.48-0.64； $P<0.001$ ）。

尽管SGLT2i的降糖作用伴随肾功能减退而下降，但在 $eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者应用安全有效。ADA、KDIGO以及APSN等指南一致推荐，DKD患者尤其是合并心衰的患者，首选SGLT2i或与二甲双胍联合降糖作为初始治疗方案，以减少肾脏和主要心血管终点事件。在安全性方面，对82,017例接受二甲双胍DM患者研究显示， $eGFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的人群使用二甲双胍与乳酸性酸中毒的住院治疗无关。当 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ，接受二甲双胍治疗的人发生酮症酸中毒风险增高（校正后的HR 2.07；95%CI 1.33-3.22）。SGLT2i在不良反应方面，与霉菌性生殖道感染相关，但并不增加尿路感染的发生。

**推荐意见 33 证据描述：**胰高糖素样肽-1 受体激动剂通过激活胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）受体，以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌，抑制胰高糖素分泌，并能够延缓胃排空，通过中枢性的食欲抑制减少进食量，从而达到降低血糖作用。Meta 分析 GLP-1RA 的 7 项试验（ $n=56,004$ ），评估 GLP-1RA 与安慰剂对普通糖尿病人群（也包括合并 CKD 的患者）心血管并发症和肾脏结局。结果显示与安慰剂比较，GLP-1 RA 减少心血管死亡（HR: 0.88; 95%CI: 0.81-0.96），中风（HR: 0.84; 95%CI: 0.76-0.93），心肌梗塞（HR: 0.91; 95%CI: 0.84-1.00），全因死亡率（HR: 0.88; 95%CI: 0.83-0.95）和因心力衰竭住院（HR: 0.91; 95%CI: 0.83-0.99）。最近一项 Meta 分析纳入 7 项（ $n=48101$ ）RCT 研究，结果显示与安慰剂相比，GLP-1RA 将新发持续性大量白蛋白尿的风险降低了 25%（RR 0.75 [95% CI 0.69-0.81];  $P < 0.00001$ ）；与安慰剂或甘精胰岛素（AWARD -7）2 治疗相比，对  $eGFR$  降低（RR 0.92 [95% CI 0.83-1.01];  $P = 0.09$ ），血肌酐翻倍（RR 0.97 [95% CI 0.78-1.21];  $P = 0.79$ ）或终末期肾病（RR 0.81 [95% CI 0.62-1.06];  $P = 0.12$ ）无显著获益。一项 Meta 分析纳入 7 项（ $n=1913$ ）成人 2 型糖尿病 RCT 研究，评估 GLP-1RA 和 SGLT2i 联合（作为起始联合疗法或互为附加疗法）与安慰剂或活性药物比较疗效，结果显示与 GLP-1RA 相比，GLP-1RA/SGLT2i 联合治疗 HbA1c 水平有更大降低（加权平均差-0.61%，95% CI -1.09%~ -0.14%），但并未增加严重低血糖的发生率。Cochrane 评价显示，GLP-1 RA 类药物临床研究中 CKD 参与以及设定肾脏复合结局的数据较少，较少证据支持 GLP-1 RA 对肾脏结局硬终点有好处，因此 CKD3a-G5 受试者的获益尚不清楚。在安全性方面，

艾塞那肽、利司那肽可用于 CKD G1~3 期，利拉鲁肽、度拉糖肽在 DKD G1~4 患者可安全使用，但在急性肾损伤时以及 ESKD 和透析患者不推荐使用。2022 年 ADA 以及 2020 年 KDIGO 指南指出，二甲双胍和 SGLT-2i 治疗若血糖仍控制不佳或无法耐受，则可选用长效 GLP-1RA。2022 年 ESAD 指南建议，在心衰、CKD、已确诊 CVD 或伴有 CVD 多种危险因素的人群中，无论是否使用二甲双胍，SGLT2i 和 GLP-1RA 都能带来对心肾预后的有利影响。此外，使用 GLP-1RA 以及磺酰脲类药物或胰岛素时，可能出现低血糖，需定期自我血糖监测。目前指南不推荐 GLP-RA 与二肽基肽酶 4 抑制剂（DPP-4i）联用。

**推荐意见34证据描述：**没有确凿的证据表明胰岛素治疗能延缓肾脏疾病的进展。因此，胰岛素的治疗目标为改善血糖水平，提高生活质量，降低低血糖发生风险。2020年ADA指南以及2020年中国糖尿病防治指南均建议，持续有代谢症状（体重减轻）的患者，如果存在高血糖症状，或HbA1c>10%

（86mmol/mol）或血糖水平 $\geq 300\text{mg/dL}$ （16.7mmol/L），应考虑早期开始胰岛素治疗。对于T2DKD患者规范使用1-2种口服降糖药3个月以上血糖未达标，可以联合胰岛素治疗。目前国内外指南仍无胰岛素联合口服降糖药治疗DKD的具体使用建议，但临床实践中根据患者肾功能情况及个体化确定胰岛素与口服降糖药类型、剂量和给药频率，以有效安全控制血糖水平。观察性研究显示，对血糖控制不佳的T2DM患者，在格列美脲和二甲双胍治疗基础上，联用胰岛素，比单用胰岛素更安全有效控制血糖。DECLARE-TIMI试验纳入17160例T2DM（DKD）患者（41.6%患者基线时使用胰岛素）中研究达格列净的临床疗效，其中265例患者基线eGFR $< 60\text{ ml/min/1.73m}^2$ ，3648例基线UACR30~300mg/g，1002例基线UACR $> 300\text{ mg/g}$ ，结果显示胰岛素和达格列净联合治疗可延缓患者肾脏病的进展风险（HR：0.53（0.43-0.66； $p<0.0001$ ），终末期肾病或肾死亡风险降低（11 [0.1%] vs 27 [0.3%]；HR 0.41 [95% CI 0.20 -0.82]； $p=0.012$ ）。对于G4-G5期DKD患者，超过一半患者需要使用胰岛素或胰岛素联合口服降糖药控制血糖。肾功能不全的T2DM患者，特别是DKD G3~5期非透析患者，由于各种代谢毒素对胰岛素敏感性、肾脏对胰岛素的清除减少使其药代动力学改变，因此应根据肾功能损害程度选择胰岛素类型并调整剂量，降低治疗相关血糖事件风险。血透清除尿毒症毒素可以改善胰岛素抵抗，故终末期DKD患者开始HD

治疗，应调整胰岛素治疗方案。总之，应根据DKD患者肾功能不全的具体情况，制定个体化胰岛素治疗方案（包括治疗方式和剂量调整）。

**推荐意见 35 证据描述：**黄连素（成分：黄连根茎提取物小檗碱），具有清热燥湿、泻火解毒、厚肠胃之功效。临床常应用于 DKD 伴湿热证患者。一项 20 个中心，409 例 T2DM RCT 研究发现，小檗碱单用或与益生菌联用降糖作用优于安慰剂。另一项安慰剂对照的 RCT 研究，纳入 136 例肥胖 T2DM 及代谢综合征患者，结果发现，与安慰剂比较小檗碱联合水飞蓟素可以显著改善肥胖 T2DM 胰岛素抵抗状态。一项关于黄连素(小檗碱)治疗 DKD 疗效和安全性的系统评价中，纳入 7 个临床随机对照试验研究，共包括研究对象 437 例，结果表明黄连素能降低 DKD 患者的空腹血糖（MD = -0.23，95% CI (-0.38, -0.09)，P < 0.001），且以患者病程长短(10 年)为依据分为两个亚组，亚组分析显示在病程小于 10 年的患者中，黄连素对 DKD 患者的空腹血糖有疗效，而在病程大于 10 年的患者中，无显著疗效，故对指导临床在 DKD 早期尽早用药提供依据。另一项黄连素(小檗碱)治疗早期 DKD 有效性和安全性系统回顾及 Meta 分析中，纳入 6 项 RCT 结局指标含有空腹血糖，试验组 215 例，西医常规治疗对照组 213 例，Meta 分析结果显示（MD = -1.19，95% CI (-1.78, -0.61)，P < 0.0001），差异有统计学意义，说明试验组降低血糖的疗效高于对照组<sup>[22]</sup>。

**推荐意见36证据描述：**六味地黄汤制剂（无糖型）（成分：熟地黄、山萸肉、干山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓），六药合用，以补为主，补中寓泻，使滋补而不留邪，标本兼顾，具有滋补肝肾之功效，临床常应用于DKD肝肾阴虚证患者。一项六味地黄汤制剂治疗DKD系统评价中，5个研究报道了空腹血糖，共纳入406例患者，其中六味地黄丸组208例，西医常规治疗对照组198例，结果表明，六味地黄丸组疗效优于对照组（WMD = 0.41，95% CI (0.25, 0.58)，P < 0.00001），差异有统计学意义<sup>[23]</sup>。另一项六味地黄丸(汤)及其加减方治疗糖尿病肾脏病的系统评价中，14个研究报道了血糖，试验组457例，对照组382例，结果表明，六味地黄丸组疗效优于对照组（WMD = -0.48，95% CI (-0.80, -0.16)，P = 0.00），差异有统计学意义。

**推荐意见37证据描述：**金匱肾气丸（成分：山药、山萸肉、茯苓、丹皮、泽泻、熟地、桂枝、附子、牛膝和车前子），诸药合奏起到温补肾阳，益精填

髓之效，临床常应用于DKD肾阳气虚患者。一项金匱肾气丸治疗DKD疗效Meta分析中，共纳入文献10篇，累计患者716例，结果显示金匱肾气丸治疗DKD，与西医常规治疗对照组（常规对症或降糖或ACEI或ARB治疗）相比，可控制餐前血糖水平（MD = -0.50，95% CI (-0.85, 0.14)，P = 0.006）。

**推荐意见38证据描述：**参芪地黄汤（成分：人参、黄芪、茯苓、熟地、山药、丹皮、山萸、生姜、大枣），诸药合奏起到益气养阴，滋肾健脾之效，临床常应用于早期DKD气阴两虚患者。一项参芪地黄汤治疗早期DKD随机对照试验的Meta分析中，5项研究用于比较FPG的变化，结果显示，参芪地黄汤组疗效优于西医常规治疗对照组（降糖药或ACEI或ARB）（MD=-1.01，95% CI (-1.69, -0.33)，P=0.003），差异有统计学意义。4项研究用于比较2hPG的变化，结果显示，参芪地黄汤组疗效优于对照组（MD =-1.49，95% CI(-1.91, -1.06)，P<0.00001），差异有统计学意义。

**推荐意见39证据描述：**补肾活血汤（成分：熟地、补骨脂、菟丝子、杜仲、枸杞、归尾、山萸肉、苁蓉、没药、独活、红花），其具有补肾壮筋、活血止痛之功效，临床常应用于DKD肾气亏虚伴血瘀证患者。一项补肾活血汤治疗DKD的临床评价的Meta分析中，共纳入10项研究，试验组与对照组比较，2组空腹血糖水平具有统计学差异（SMD=-0.72，95% CI (-1.03, -0.41)，P<0.00001），即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低空腹血糖水平。分析餐后2h血糖指标，共纳入8项研究，试验组与对照组比较，2组餐后2h血糖水平具有统计学差异（SMD=-0.65，95% CI (-0.96, -0.34)，P<0.0001），即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低餐后2h血糖。分析糖化血红蛋白指标，共纳入7项研究，试验组与对照组比较，2组糖化血红蛋白水平具有统计学差异（SMD=-1.21，95% CI (-2.03, -0.39)，P=0.004），即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低糖化血红蛋白水平。

**推荐意见40证据描述：**消渴丸（成分：黄芪、天花粉、生地黄、葛根、五味子、山药、玉米须等和格列美脲（每丸含0.25 mg）），诸药合奏起到滋肾养阴，益气生津之效，消渴丸集中西药之长，互补不足，临床上常用于气阴两虚所致的消渴病。但由于消渴丸成分中含有格列美脲，禁用人群参考药物说明书（肝、肾功能不全者，1型糖尿病、糖尿病昏迷，酮症酸中毒患者，磺胺类药物过敏者，白细胞减少者禁用）。一项消渴丸对比格列本脲治疗2型糖尿病疗效与

安全性的系统评价中，共纳入15项RCT，合计3319例患者，Meta分析结果显示，试验组患者糖化血红蛋白水平（MD = -0.39，95% CI（-0.75， -0.02）， P = 0.04）、空腹血糖水平（MD = -0.70，95% CI（-1.27， -0.12）， P = 0.02）、餐后2h血糖水平（MD = -0.87，95% CI（-1.55， -0.20）， P = 0.01）差异均有统计学意义<sup>[24]</sup>。

## 6.4 控制血压

### 临床问题14：DKD患者的血压控制靶目标？

**推荐意见 41：DKD 非透析患者血压控制目标为<130/80 mmHg（常规诊室血压），或收缩压<120mmHg（标准化诊室血压），并根据并发症及可耐受情况设定个体化的血压目标（证据等级：B 级；弱推荐）**

**推荐意见 42：建议 DKD 血液透析患者血压控制目标为透析前血压<160/90mmHg（常规诊室血压）（证据等级：B 级；强推荐）**

**推荐意见 43：建议 DKD 腹膜透析患者血压控制目标为<140/90mmHg（常规诊室血压），年龄>60 岁的患者血压控制目标可放宽至<150/90mmHg（证据等级：B 级；弱推荐）**

**推荐意见 41 证据描述：**目前，国内外不同指南针对 DKD 非透析患者血压管理的靶目标不完全一致。《中国肾性高血压管理指南（2016）》建议合并糖尿病的 CKD 非透析患者血压控制在<140/90mmHg，如耐受，患者血压目标可以再适当降低为<130/80mmHg；《中国糖尿病肾脏病防治指南（2021 年版）》中推荐 DKD（特别是伴有白蛋白尿）血压控制目标为<130/80mmHg；2021 年《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》推荐 DKD 患者血压控制靶目标：65 岁及以上<140/90mmHg，65 岁以下<130/80mmHg；24h 尿白蛋白≥30mg 时血压控制在≤130/80mmHg；《2021 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》对于心血管疾病风险较低的糖尿病合并高血压患者，其血压在≤140/90 mmHg；对于心血管疾病高危风险的糖尿病合并高血压患者，建议将血压控制在 130/80 mmHg 以下；2021 年 KDIGO 指南建议对于高血压合并 CKD 的非透析患者，无论是否合并糖尿病，如耐受，以收缩压<120 mmHg 为血压控制靶目标（标准化诊室血压）。标准化诊室血压测量是指使用符合标准的血压测量设备，严格按照标准的准备工作步骤和测量技术要求进行血压测量，电子血压计或汞柱血压

计均可应用。2021年KDIGO指南建议成年CKD患者血压管理时，采用标准化诊室血压测量，而非常规诊室血压测量。综合以上，我们建议DKD非透析患者血压控制目标为<130/80 mmHg（常规诊室血压），或收缩压<120mmHg（标准化诊室血压），并根据并发症及可耐受情况设定个体化的血压目标。

**推荐意见 42 证据描述：**目前缺少高质量的循证医学证据制定DKD血液透析患者血压控制的靶目标。本指南沿用《中国肾性高血压管理指南（2016）》、《血液净化标准操作规程（2020）》<sup>[25]</sup>，建议DKD血液透析患者血压控制目标为诊室透析前血压<160/90mmHg（常规诊室血压）。

**推荐意见 43 证据描述：**尽管目前尚无设计良好的随机对照试验研究DKD腹膜透析患者不同血压目标值与临床预后的关系，基于现有指南、普通人群和CKD患者研究数据，本指南建议DKD腹膜透析患者血压控制目标为<140/90mmHg（常规诊室血压），年龄>60岁的患者血压控制目标可放宽至<150/90mmHg。

**临床问题 15：DKD不同阶段合并高血压的降压药物的选择和注意事项？**

## 一、非透析患者降压药物选择

**推荐意见 44:** 推荐 DKD 非透析患者合并高血压时首选血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)类药物。在初始使用或增加剂量后应密切监测血压、肾功能、血钾水平(证据级别: B 级; 强推荐)

**推荐意见 45:** 不推荐使用 ACEI 与 ARB 的联合治疗(证据级别: B 级; 强推荐)

**推荐意见 46:** 联用盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)可用于治疗 DKD 患者难治性高血压, 但需要注意高钾血症、肾功能进展风险(证据级别: B 级; 弱推荐)

**推荐意见 47:** 二氢吡啶类钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)治疗 DKD 合并高血压没有绝对禁忌症, 可作为 DKD 合并高血压的联合用药(证据级别: D 级; 弱推荐)

**推荐意见 48:** 利尿剂适用于合并容量负荷过多的患者, 可作为 DKD 合并高血压的联合用药。其中, 噻嗪类利尿剂适用于 CKD1-3 期患者, CKD4-5 期患者建议使用袢利尿剂。保钾利尿剂可用于 CKD1-3 期患者, 在 CKD4-5 期患者中使用需谨慎(证据级别: D 级; 弱推荐)

**推荐意见 49:**  $\beta$ 受体阻滞剂适用于伴快速性心律失常、交感神经活性增高、冠心病、心功能不全的 DKD 高血压患者, 通常不用于单药治疗(证据级别: D 级; 弱推荐)

**推荐意见 50:**  $\alpha$ 受体阻滞剂适用于夜间使用控制清晨高血压、老年男性合并前列腺增生患者, 通常不作为首选降压药物, 多用于难治性高血压的联合治疗(证据级别: D 级; 弱推荐)

**推荐意见 44 证据描述:** 目前, 国内外多数指南均将 ACEI/ARB 类药物作为 DKD 合并高血压患者的首选降压药物。使用 ACEI/ARB 类药物时应注意以下几点: 应在患者能够耐受的范围内使用最大剂量的 ACEI/ARB 类药物。在初始使用或增加剂量后 2-4 周内应监测血压、肾功能、血钾水平。出现 ACEI/ARB 类药物相关的高钾血症时, 可给予降钾处理, 而非立即减量或停用 ACEI/ARB 类药物。如在初始使用或增加剂量 4 周内血肌酐升高幅度  $\leq 30\%$ , 可继续使用



ACEI/ARB 类药物。当存在有症状的低血压、无法纠正的高钾血症时，可以减量或停用 ACEI/ARB 类药物。

**推荐意见 45 证据描述：**根据 KDIGO 指南推荐意见，ACEI 联合 ARB 或联合直接肾素抑制剂并不优于 ACEI 单药治疗，且产生更多副作用。

**推荐意见 46 证据描述：**目前常用的盐皮质激素受体拮抗剂包括螺内酯（第一代）和依普利酮（第二代）。第三代 MRA 非奈利酮已在国内获批上市。国内外指南推荐，在肾素-血管紧张素-醛固酮系统（Renin-angiotensin-aldosterone System, RAAS）抑制剂基础上加用 MRA 可有效控制血压并降低白蛋白尿，但需要注意高钾血症、AKI、男性乳房发育发育的风险。

**推荐意见 47 证据描述：**根据《中国肾性高血压管理指南》，CCB 类药物分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类，前者临床常用。二氢吡啶类 CCB 降压效果强，治疗高血压没有绝对禁忌症，尤其适用于有明显肾功能异常、单纯收缩期高血压、低肾素活性或低交感活性的高血压以及合并动脉粥样硬化的高血压患者。Meta 分析表明，单药使用 CCB 对 DKD 患者的 CVD 及肾脏病相关事件（尿白蛋白减少、肌酐倍增）无影响。

**推荐意见 48 证据描述：**根据《中国肾性高血压管理指南》，利尿剂特别适用于合并容量负荷过多的高血压患者。噻嗪类利尿剂和袢利尿剂与 ACEI/ARB 类药物联用可以降低高钾血症的风险，可作为联合用药 DKD 合并高血压的联合用药。其中，噻嗪类利尿剂适用于 CKD1-3 期患者，袢利尿剂适用于 CKD4-5 期患者。保钾利尿剂可用于 CKD1-3 期患者，在 CKD4-5 期患者中使用需谨慎。

**推荐意见 49 证据描述：**根据《中国肾性高血压管理指南》， $\beta$ 受体阻滞剂一般不用于单药起始治疗肾性高血压，在临床上尤其适用于伴快速性心律失常、交感神经活性增高、冠心病、心功能不全的 DKD 高血压患者。长期使用 $\beta$ 受体阻滞剂如撤药应遵循递减剂量原则，尤其合并冠心病患者突然停药可导致高血压反跳、心律失常或心绞痛加剧，甚至心肌梗塞。

**推荐意见 50 证据描述：**根据《中国肾性高血压管理指南》，在难治性高血压（使用 $\geq 3$ 种包括利尿剂在内的降压药时血压仍无法达标）患者中也可使用 $\alpha$ 受体阻滞剂，但需警惕体位性低血压风险。 $\alpha$ 受体阻滞剂尤其适用于夜间使用控制清晨高血压、老年男性合并前列腺增生患者，通常不作为首选降压药物。

## 二、透析患者降压药物选择

**推荐意见 51：** DKD 血液透析患者合并高血压时降压药物选择应依据血液透析患者高血压的临床类型和血液透析对药物清除的特点选择降压治疗方案（证据级别：C 级；弱推荐）

**推荐意见 52：** DKD 腹膜透析患者在充分透析达到目标干体重后血压控制仍不佳时，或无法达到干体重的情况下应启动降压药物治疗，首选 ACEI 或 ARB 类药物（证据级别：C 级；弱推荐）

**推荐意见 53：** 对于有残肾功能的患者，可以选择联合使用袢利尿剂（证据级别：D 级；弱推荐）

**推荐意见 54：** CCB、 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha$ 受体阻滞剂的使用原则与 DKD 非透析患者相同（证据级别：D 级；弱推荐）

**推荐意见 51 证据描述：** 目前尚无设计良好的随机对照试验探索 DKD 血液透析患者降压药物的选择。《中国肾性高血压管理指南（2016）》和《血压净化标准操作规程（2020 版）》<sup>[25]</sup>均指出，通过检测血液透析前、透析中、透析后、透析间期血压，明确血液透析患者高血压的临床类型，并根据血液透析对药物清除的特点，个体化选择降压治疗方案。

**推荐意见 52 证据描述：** 国内外指南均指出，腹膜透析患者高血压与容量负荷过多密切相关，故应在评估和调整容量状态之后再启动降压药物。ACEI/ARB 类药物能够改善左心室肥厚、改善心力衰竭、延缓残肾功能丢失、改善预后。

**推荐意见 53 证据描述：** 根据《终末期糖尿病肾脏病肾替代治疗的中国指南》，对于有残肾功能的透析患者，袢利尿剂有助于促进肾脏水、钠排泄，常用方案为呋塞米 100mg-200mg/d。对于残肾功能丢失的患者，不宜使用利尿剂作为联合降压药物。

**推荐意见 54 证据描述：** CCB、 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha$ 受体阻滞剂的使用原则与 DKD 非透析患者相同，但应注意透析对药物清除的特点，个体化选择降压治疗方案。

## 临床问题 16：中西医结合如何治疗DKD患者高血压？

**推荐意见55：DKD肝阳上亢证患者推荐使用天麻钩藤饮加减联合ACEI稳定血压（证据等级：C级，弱推荐）。**

**推荐意见56：DKD伴肝阳上亢患者推荐在西医常规治疗的基础上使用松龄血脉康胶囊稳定血压（证据等级：C级，弱推荐）。**

**推荐意见57：DKD痰湿壅盛证患者推荐在西医常规治疗的基础上使用半夏白术天麻汤加减稳定血压（证据等级：C级，弱推荐）。**

**推荐意见55证据描述：**天麻钩藤饮（成分：天麻、钩藤、石决明、山栀、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、夜交藤、朱茯神），具有平肝熄风，清热活血，补益肝肾的功效，临床上常应用于DKD见头昏胀痛，两侧为重，属肝阳上亢者。一项天麻钩藤饮联用血管紧张素转化酶抑制剂治疗原发性高血压的Meta分析<sup>[26]</sup>中，分析治疗后收缩压及舒张压时，共纳入12篇RCT文献，治疗后收缩压的合并效应量[WMD=-4.78，95% CI（-8.35，-1.21），P=0.009]，治疗后舒张压的合并效应量[WMD=-4.32，95% CI（-6.34，-2.30），P<0.0001]，治疗后收缩压与舒张压均有统计学意义。对比单纯使用西药，天麻钩藤饮联合ACEI治疗高血压病有更好的临床疗效，能降低患者的收缩压和舒张压，没有增加不良反应，适合临床的推广使用，但由于纳入的文献质量不高，需要进一步开展高质量的大样本双盲随机对照试验。

**推荐意见56证据描述：**松龄血脉康胶囊（成分：鲜松叶，葛根，珍珠层粉），具有平肝潜阳，镇心安神之效。临床上常用于高血压病及原发性高脂血症见肝阳上亢所致的头痛、眩晕、急躁易怒、心悸、失眠者。近期一项有关松龄血脉康胶囊治疗高血压的RCT研究表明，在轻度高血压患者中，松龄血脉康胶囊具有良好的耐受性，并且在降低血压方面不劣于氯沙坦，松龄血脉康胶囊可能是轻度高血压的替代药物。一项松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压随机对照试验的系统评价中，总共纳入17个RCT，共1778例患者，Meta分析显示松龄血脉康胶囊联合高血压药物组在降低收缩压[MD=-6.17，95% CI（-7.86，-4.49），P<0.00001]和舒张压方面[MD=-7.24，95% CI（-8.62，-5.85），P<0.00001]比单纯高血压药物组更有效。

**推荐意见57证据描述：**半夏白术天麻汤（成分：半夏、天麻、茯苓、橘红、白术、甘草），具有化痰熄风，健脾祛湿之效，临床上常应用于DKD见风痰上扰，头重昏蒙，胸膈痞闷，恶心呕吐，属痰湿壅盛者。一项半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型原发性高血压随机对照试验系统评价<sup>[27]</sup>中，结果显示与西医常规治疗相比加用半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型原发性高血压的降压总有效率合并效应量[RR=1.17，95% CI（1.09，1.24），P<0.00001]，在证候改善方面合并效应量[RR=1.38，95% CI（1.18，1.62），P<0.0001]，结果均优于西医常规治疗，具有统计学意义。

## 6.5控制蛋白尿

### 临床问题17：中西医结合如何控制糖尿病肾脏疾病患者的蛋白尿？

根据DKD患者的蛋白尿程度，分为微量白蛋白尿（UACR 30-299 mg/g）和大量白蛋白尿（UACR ≥300 mg/g）。任何eGFR水平的糖尿病患者，蛋白尿均与心血管疾病、CKD进展和死亡的风险相关。因此，应遵循中西医结合、辨证施治的治疗原则，对于大量白蛋白尿的糖尿病患者，将尿白蛋白降低≥30%，以延缓CKD的进展；对于微量白蛋白尿的糖尿病患者，降低进展为大量白蛋白尿的风险。

**推荐意见58：**首选ACEI/ARB类药物治疗DKD患者微量白蛋白尿和大量白蛋白尿。（证据级别：A级，强推荐）

**推荐意见59：**推荐大量白蛋白尿的T2DKD患者加用SGLT2 i控制蛋白尿延缓CKD进展。（证据级别：A级，强推荐）

**推荐意见60：**ACEI/ARB基础上联用非奈利酮能够降低T2DKD患者的尿蛋白。（证据级别：A级，强推荐）

**推荐意见61：**DKD早期气阴两虚兼水湿证患者推荐在西医常规治疗基础上使用肾炎康复片治疗蛋白尿（证据等级：B级，强推荐），气阴两虚伴有血瘀证患者推荐在西医常规治疗基础上使用渴络欣胶囊治疗蛋白尿（证据等级：C级，强推荐）。

**推荐意见62：**DKD早期脾虚湿盛证患者推荐在西医常规治疗基础上使用益肾化湿颗粒治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐）。

**推荐意见63:** DKD早期脾肾气虚证患者推荐在西医常规治疗基础上使用黄芪颗粒治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐），肾阳气虚为主者推荐在西医常规治疗基础上使用金匱肾气丸治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐）。

**推荐意见64:** DKD早中期湿热内蕴证患者推荐在西医常规治疗基础上使用黄葵胶囊治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐）。

**推荐意见65:** DKD中期肝肾阴虚证患者推荐在西医常规治疗基础上使用六味地黄汤制剂（无糖型）治疗蛋白尿。（证据等级：C级，弱推荐）。

**推荐意见66:** DKD肺肾两虚证患者推荐在西医常规治疗基础上联合使用虫草制剂治疗蛋白尿，如金水宝胶囊（证据等级：C级，弱推荐），百令胶囊（证据等级：D级，弱推荐）。

**推荐意见 67:** DKD血瘀证患者推荐在西医常规治疗基础上使用活血化瘀类中成药制剂治疗蛋白尿，如血府逐瘀汤制剂（证据等级：B级，强推荐），通心络胶囊（证据等级：C级，弱推荐），复方丹参滴丸（证据等级：D级，弱推荐）。

**推荐意见68:** DKD湿浊证患者推荐在西医常规治疗基础上使用尿毒清颗粒治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐），DKD脾虚浊瘀证患者推荐在西医常规治疗基础上使用肾衰宁颗粒/胶囊治疗蛋白尿（证据等级：C级，弱推荐），DKD浊毒证患者推荐在西医常规治疗基础上使用海昆肾喜胶囊治疗蛋白尿（证据等级：D级，弱推荐）。

**推荐意见58证据描述:** 2022年ADA指南和2020年KDIGO指南均建议，对于糖尿病合并高血压的微量白蛋白尿患者和大量白蛋白尿患者应使用ACEI/ARB治疗。需定期监测血清肌酐及血钾水平。2022年ADA指南和2012年KDIGO指南均不推荐血压和尿蛋白正常的糖尿病患者使用ACEI/ARB作为糖尿病肾脏疾病的一级预防。对于糖尿病合并蛋白尿但血压正常的患者，可考虑使用ACEI/ARB治疗，但该人群中尚无临床研究证实其能够改善肾脏结局。在糖尿病、高血压、eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>合并大量白蛋白尿的患者中，ACEI/ARB是首选的高血压治疗药物，已证实对预防CKD进展有益。对于微量白蛋白尿的T2DKD患者，应用最大耐受剂量的ACEI/ARB治疗可降低进展为大

量白蛋白尿的风险，减缓CKD进展，减少心血管事件，但不能减少进展为ESKD的风险。2020年KDIGO指南建议糖尿病合并高血压和蛋白尿的患者开始使用ACEI/ARB治疗，并滴定到可耐受的最高批准剂量。ADA、KDIGO和APSN指南均不建议ACEI和ARB联用，也不建议ACEI/ARB与肾素抑制剂如阿利吉仑联用以控制大量白蛋白尿，以上联合应用会增加高钾、AKI等不良反应风险。

**推荐意见59证据描述：**2022年ADA指南和2020年KDIGO建议大量白蛋白尿的2型糖尿病CKD患者使用SGLT2i延缓CKD进展和降低心血管事件风险，ADA指南将可耐受的肾功能放宽至 $eGFR \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。2021年糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南建议SGLT2i在微量白蛋白尿T2DKD的治疗中具有减少尿蛋白的作用。一项Meta分析共纳入15项RCT研究，涉及17540例2型糖尿病患者合并微量及显性蛋白尿的患者，使用SGLT2抑制剂至少12周，与安慰剂对照相比，SGLT2i能够显著降低微量白蛋白尿和大量白蛋白尿 [WMD= -25.39%，95% CI (-34.17, -16.62)]。其中，微量白蛋白尿患者尿蛋白降低程度[WMD=-40.78%，95% CI (-63.21, -18.34)]较大量白蛋白患者[WMD=-36.40%，95% CI (-51.53, -21.26)]更显著。其中13项RCT研究同时评估了eGFR,涉及9984例2型糖尿病患者，治疗组和对照组间无差异[WMD=-0.26 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 95% CI (-1.75, 1.23), I<sup>2</sup>=86%, P<0.00001]<sup>[28]</sup>。

**推荐意见60证据描述：**2021年糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南建议非奈利酮可与ACEI/ARB联用降低T2DKD患者的尿蛋白水平。2022年ADA指南建议，对于心血管事件风险或CKD进展风险增加但无法使用SGLT2抑制剂的糖尿病患者，使用非奈利酮减少CKD进展和心血管事件。对4项非奈利酮的RCT研究进行Meta分析，在降低蛋白尿方面，涉及12926例2型糖尿病合并微量蛋白尿和大量蛋白尿的患者，结果显示：与安慰剂相比，ACEI/ARB基础上联用非奈利酮能够有效降低患者的蛋白尿[MD=0.69, 95%CI (0.67,0.70), I<sup>2</sup>=0%]；安全性方面涉及13483例患者，高钾等总体不良反应的发生率在非奈利酮组和安慰剂组无差异[RR=1, 95%CI (0.99,1.00), I<sup>2</sup>=0%]。4项RCT研究中，ARTS-DN研究共纳入823例微量和大量白蛋白尿的T2DKD患者，在RAAS抑制剂的基础上联合使用不同剂量的非奈利酮或安慰剂，干预时间为90天，以UACR为主要结局；基线时大量白蛋白尿患者占36.7%，约57%的患者接受了最高耐受剂量的RAS抑制剂，结果显示与安慰剂比，非奈利酮具有剂量依赖性降低尿蛋白的作用，非奈利酮

7.5mg/天组和20mg/天组UACR较基线下降了21%和38%，高钾血症发生风险与安慰剂组无明显差异，也不增加AKI的风险。FIDELIO-DKD研究纳入48个国家5734例2型糖尿病合并微量和大量蛋白尿的患者，eGFR 20~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的患者给与非奈利酮10mg/日，eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的患者给与非奈利酮20mg/日，平均随访2.6年，治疗4个月UACR较基线的变化作为次要疗效指标，结果显示与安慰剂相比，在最大耐受剂量的ACEI/ARB基础上加用非奈利酮，能够降蛋白尿31%。

**推荐意见61证据描述：**肾炎康复片（成分：西洋参、人参、地黄、杜仲（炒）、山药、白花蛇舌草、黑豆、土茯苓、益母草、丹参、泽泻、白茅根、桔梗），具有益气养阴，补肾健脾，利尿除湿之功效。在DKD的患者中，往往有高糖、高脂、微炎症状态等，此属中医水湿、湿浊等，因此在临床治疗DKD时强调扶正与祛邪相结合，以达到标本兼治，促进病情的康复。肾炎康复片中西洋参、人参、生地益气养阴；杜仲、山药、黑豆健脾补肾；土茯苓、白花蛇舌草清热解毒；丹参、益母草、白茅根、桔梗活血化瘀、利尿消肿；全方补而不燥不腻，清利而不伤阴，标本兼顾、扶正祛邪兼施。一项肾炎康复片治疗DKD的Meta分析及系统评价，证实肾炎康复片联合西药治疗糖尿病肾脏疾病疗效显著。其中38篇研究报道了尿蛋白的数据，试验组1268例患者，给予肾炎康复片和基础西药治疗，对照组1251例患者，给予基础西药治疗，Meta分析结果显示，肾炎康复片联合治疗组的治疗效果优于对照组，且差异有统计学意义（WMD = -0.49，95% CI = (-0.56, -0.43)，P < 0.05）。肾炎康复片联合西药治疗，对DKD有效降低蛋白尿、改善肾功能等方面疗效优于单纯西药治疗，尚需更多大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验进一步证实。

渴络欣胶囊（成分：黄芪、女贞子、水蛭、大黄、太子参、枸杞子），具有益气养阴、活血化瘀之功效。一项纳入5项随机对照研究（296例DKD患者）的Meta分析显示，与单独西医常规治疗（单用ARB类药物）相比较，渴络欣联合ARB类药物治疗DKD患者能显著减少患者的尿蛋白排泄量，即对于早期DKD患者，试验组在减少24h尿蛋白定量（urine total protein, UTP）方面优于对照组，差异有统计学意义（MD = -51.20，95% CI = -70.35 ~ -32.05，p < 0.001）。另一项纳入7项随机对照试验（596例DKD患者）的Meta分析<sup>[29]</sup>，其中对照组采用常规西

药治疗，试验组采用渴络欣胶囊联合西药治疗。Meta分析结果也显示：2项研究报道了患者尿β2微球蛋白（β2-microglobulin, β2-MG）情况，共纳入患者166例，其中试验组81例，对照组85例，异质性检验 $I^2=0\%$ ，试验组降低β2-MG显著优于对照组，差异有统计学意义[WMD=-0.05, 95%CI (-0.07, -0.03),  $p<0.0001$ ]。

**推荐意见62证据描述：**益肾化湿颗粒（成分：人参、黄芪、白术、半夏、茯苓、泽泻、防风、柴胡、羌活、独活、白芍、陈皮、炙甘草、黄连），具有益肾化湿、利水消肿之功效。它应用于DKD，特别是早期DKD能协助改善患者的症状，降低血肌酐、尿素氮、尿蛋白，抑制炎症反应，改善肾功能<sup>[30]</sup>，并起到补脾益肾、利水消肿之功。可与血管紧张素转换酶抑制剂（如ACEI或ARB）、限制蛋白摄入以及改善微循环药物等多种药物联用，肾脏保护作用较单用西药疗效更优，且可降低不良反应发生率。一项益肾化湿颗粒联合常规西药治疗DKD的Meta分析<sup>[31]</sup>，共纳入9篇文献，共832例患者，其中治疗组424例，对照组408例。Meta分析结果显示，与西医常规治疗相比，益肾化湿颗粒能提高DKD疗效的总有效率。益肾化湿颗粒治疗组降低UAER优于对照组（MD=24.37, 95%CI (16.00~32.75),  $p<0.0001$ ），两组间差异有统计学意义。

**推荐意见63证据描述：**黄芪颗粒（成分：多种氨基酸，主要为黄芪多糖、黄芪皂苷以及黄酮类化合物），功效益气养阴、补肾益气，应用于糖尿病肾脏疾病临床疗效明显。一项黄芪颗粒联合西医常规治疗糖尿病肾脏疾病的Meta分析显示，黄芪颗粒联合西医常规治疗组临床疗效明显。其中3项研究报告了24小时尿微量白蛋白，发现治疗组明显低于对照组（MD=-30.21, 95%CI (-34.82~-25.59),  $P<0.00001$ ），差异有统计学意义。

金匱肾气丸（成分：山药、山萸肉、茯苓、丹皮、泽泻、熟地、桂枝、附子、牛膝和车前子），功效：温补肾阳，化气行水。一项金匱肾气丸治疗糖尿病肾脏疾病的荟萃分析中，有6项随机对照研究报告了24hUTP，Meta分析结果显示，在西医常规治疗基础上，应用金匱肾气丸治疗DKD24h UTP显著低于对照组患者（MD=-0.29, 95%CI (-0.48, -0.11),  $P=0.002$ ），差异有统计学意义。

**推荐意见64证据描述：**黄葵胶囊（成分：单味中药黄蜀葵花提取物），具有清热利湿，解毒消肿的功效，应用于DKD早中期，可以减少糖尿病肾脏疾病患者尿蛋白排泄，一项黄葵胶囊与ACEI或ARB药物联用治疗DKD的Meta分析显



示，使用黄葵胶囊与ACEI或ARB药物联用治疗DKD的UAER优于对照组，其中9项随机对照研究比较了试验组与对照组对UAER的影响，试验组397例，对照组398例。结果显示（MD=-47.99，95%CI=(-72.23,-23.24)，P<0.01），差异有统计学意义，表明黄葵胶囊与ACEI或ARB类药物联用治疗效果优于单独ACEI或ARB类治疗。另一项黄葵胶囊联合ACEI或ARB药物治疗DKD的荟萃分析也显示，黄葵胶囊与ACEI或ARB药物联用，能够很好地改善DKD患者的UAER，差异有统计学意义（MD=-19.9，95%CI=(-22.62,-17.18)，P<0.00001）。其中41项研究观察了黄葵胶囊对24hUTP的影响，发现试验组明显优于对照组，差异有统计学意义（MD=-0.39，95%CI=(-0.46,-0.33)，P<0.00001）。然而，由于方法学质量普遍较低、显著的异质性和发表偏倚，需要高质量的随机对照试验进一步验证。

**推荐意见65证据描述：**六味地黄汤制剂（成分：熟地、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮、茯苓），具有滋补肝肾之功效，应用于DKD中期肝肾阴虚证患者，可以有效改善临床症状。一项六味地黄汤制剂联合基础治疗治疗糖尿病肾脏疾病的Meta分析<sup>[32]</sup>显示，六味地黄汤制剂能够有效治疗DKD。其中，7项随机对照研究比较了试验组和对照组对尿微量白蛋白排泄率的影响，结果显示六味地黄汤制剂联合治疗组（即试验组）疗效优于对照组（SMD=0.87, 95%CI (0.41-1.32), P<0.0002），差异有统计学意义。9项研究关注了24hUTP的情况，结果显示试验组疗效优于对照组，差异有统计学意义（MD=0.12, 95%CI (0.06-0.17), P<0.0001）。另一项六味地黄汤制剂联合基础治疗治疗糖尿病肾脏疾病的荟萃分析中，有4项随机对照研究报告了24小时尿蛋白定量，纳入了325例患者，其中治疗组165例，对照组160例，结果显示六味地黄丸联合治疗组在24小时尿蛋白定量较治疗前明显降低，结果有统计学意义（SMD=-0.66, 95%CI (-0.89, -0.44)，P<0.00001）。

**推荐意见66证据描述：**金水宝胶囊（成分：人工发酵冬虫夏草菌丝Cs-4菌株），具有补益肺肾的功效，其主要活性成分对肝肾有保护作用，对呼吸、免疫等功能有调节作用。一项金水宝胶囊联合ACEI类药物治疗DKD的系统评价，证实金水宝胶囊联合ACEI治疗DKD疗效较好，安全性高。金水宝胶囊能够改善24hUTP，11篇文献报告了24hUTP，Meta分析结果显示，观察组24h尿蛋白定量低于对照组，差异有统计学意义（MD=-0.19，95%CI[-0.24，-0.13]，P<

0.000 01)。金水宝胶囊能够改善尿微量白蛋白排泄率，9篇文献报告了尿微量白蛋白排泄率，Meta分析结果显示，观察组尿微量白蛋白排泄率低于对照组，差异有统计学意义（MD=-83.10，95%CI=（-110.5，-55.71），P<0.000 01）。另一项关于金水宝胶囊联合ACEI/ARB类药物治疗DKD的荟萃分析中，有20项研究涉及1636例患者，观察了金水宝胶囊对24hUTP的临床疗效，结果显示，与对照组相比较，金水宝联合用药组显著减少了24hUTP，差异有统计学意义（MD=-0.16，95%CI=（-0.19~-0.13），I<sup>2</sup>=97%）。有25项研究还观察了金水宝胶囊对UAER的临床疗效，结果分析显示，金水宝联合用药组较对照组更能降低UAER，差异有统计学意义（MD=-28.20；95% CI（-36.30~-20.11）；I<sup>2</sup>=99%）。金水宝联合ACEI/ARB药物治疗DKD疗效优于单纯西药治疗，然而在未来，仍然需要更严格地设计具有大样本和多中心的随机对照试验来验证。

百令胶囊（成分：人工虫草菌丝体），具有补益肺肾功效。百令胶囊单独或与常规药物联合治疗DKD临床疗效显著，有保护肾脏、减少蛋白尿的作用。一项关于百令胶囊单辅助治疗DKD的Meta分析<sup>[33]</sup>，有9篇随机对照试验，涉及769例患者，其中治疗组使用百令胶囊单独或联合西医常规治疗，有391例患者，对照组使用常规的基础治疗，有378例患者。Meta分析结果显示，治疗组尿蛋白排泄率优于对照组（SMD=-1.95，95%CI=（-2.74，-1.17），P<0.000 01），差异有统计学意义，表明百令胶囊能有效降低DKD患者尿白蛋白排泄率。另一项百令胶囊联合缬沙坦治疗DKD的Meta分析显示，与单独使用缬沙坦比较，百令胶囊联合缬沙坦治疗可显著降低DKD患者24 h尿蛋白量（SMD = -1.71，95% CI（-2.30，-.12），P<0.000 01）。对于2型糖尿病患者，在常规治疗中使用百令胶囊显示出更高的临床疗效，能够改善肾功能。然而，需要高质量的随机对照试验来进一步探索百令胶囊的安全性。

**推荐意见67证据描述：**血府逐瘀汤制剂（成分：生地、桃仁、当归、赤芍、川芎、红花、柴胡、枳壳、甘草、桔梗、牛膝），有活血化瘀、行气止痛之功效。血瘀证始终存在DKD病情进展过程中，活血化瘀旨在使血脉通畅，肾络血行通畅则有助于改善肾脏微循环，从而保护肾功能。一项血府逐瘀汤制剂联合西药治疗DKD的Meta分析，证实了血府逐瘀汤联合西药治疗DKD能明显改善肾脏功能、减少尿蛋白，提高临床总有效率。12项随机对照研究报道了24hUTP，涉及968例患者，试验组给予血府逐瘀汤制剂和西药联合治疗，对照组给予常规

西药治疗，Meta分析结果显示，血府逐瘀汤联合西药治疗能更好地降低24hUTP，差异具有统计学意义（SMD=-0.85, 95%CI=(- 1.04, - 0.65)，P < 0.01）。另一项评价：评价血府逐瘀汤制剂治疗DKD的临床疗效的Meta分析<sup>[34]</sup>，其中有7项研究涉及480例患者，观察了血府逐瘀汤制剂对UAER的影响，结果显示试验组在降低UAER方面优于对照组，差异具有统计学意义（MD=-36.38, 95%CI (-45.29, -27.46)，P < 0.00001）。9项研究观察了24hUTP的变化情况，结果显示试验组效果明显优于对照组，差异有统计学意义（MD=-0.33, 95%CI= (-0.55, -0.11)，（P =0.003））。血府逐瘀制剂在治疗DKD血瘀证时，具有很好的疗效，但是仍需要高质量、多中心、大样本的试验进行验证。

通心络胶囊（成分：人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香（制）、酸枣仁（炒）、冰片），具有益气活血，通络止痛的功效，可以作为DKD血瘀证患者的辅助治疗药物。一项通心络胶囊治疗DKD的系统评价显示，通心络胶囊治疗DKD有一定疗效且相对安全。8项随机对照研究评价了UAER，涉及559例患者，治疗组316例，给予通心络胶囊联合常规治疗；对照组243例，给予常规治疗。Meta分析结果显示：与对照组比较，通心络胶囊能显著减少DKD患者的UAER，差异性比较有统计学意义（WMD=-38.88, 95%CI=(- 60.24, - 17.54)，P =0.0004）。5项随机对照研究评价了24hUTP，涉及427例患者，其中试验组244例，给予通心络胶囊和常规治疗，对照组183例，给予常规治疗。Meta分析结果显示：与对照组比较，通心络胶囊能显著减少DKD患者的24hUTP，差异有统计学意义（WMD=-0.21, 95%CI=(- 0.37, - 0.06)，P=0.007）。另一项通心络胶囊治疗DKD的Meta分析，有5项研究关注了UAER的情况，涉及400例患者，其中试验组202例，对照组198例，结果显示组间对比具有统计学差异（MD=-26.51, 95%CI (-32.30 ~ -20.73)，P<0.00001）。说明通心络胶囊能有效降低临床患者UAER。有4项研究关注了24hUTP的情况，结果显示，组间对比具有统计学差异（MD=-0.14, 95%CI (-0.19 ~ -0.08)，P<0.00001）。说明通心络胶囊能有效降低临床患者24hUTP。但是通心络胶囊辅助治疗DKD的证据强度不高，期待更多高质量的随机双盲对照试验提供高质量的证据。

复方丹参滴丸（成分：丹参、三七、冰片），具有活血化瘀的功效。一项复方丹参滴丸辅助治疗DKD疗效的Meta分析，证实复方丹参滴丸可以作为

DKD患者的辅助治疗药物。其中，9篇文献对两组患者的UAER进行研究，共687例病例，其中试验组341例，对照组346例，Meta分析结果显示：与对照组比较，复方丹参滴丸能显著减少DKD患者的UAER，差异性比较有统计学意义(MD = -15.95, 95%CI=(-21.69, -10.20), P < 0.01)。9篇文献对两组患者24hUTP进行研究，共655例病例，其中试验组329例，对照组326例。Meta分析显示：与对照组比较，复方丹参滴丸能显著减少DKD患者的24hUTP，差异性比较有统计学意义(MD = -0.06, 95%CI = (-0.08, -0.03), P < 0.01)。复方丹参滴丸可以作为DKD患者的辅助治疗药物，但是其证据强度不高，临床有效性仍需深入研究。另一项复方丹参滴丸联合西药治疗DKD的Meta分析中，有7项研究涉及531例患者关注了UAER的情况，结果显示，UAER的试验组患者水平降低程度显著优于对照组，差异有统计学意义(WMD = -18.54, 95%CI (-23.67, -13.40), P < 0.001)。现有证据初步表明，复方丹参滴丸联合西药治疗能够改善DKD的尿蛋白排泄率，但该结论尚需要大样本量、多中心、长期随访、合理使用盲法、设计严谨的RCT来进一步证实。

**推荐意见68证据描述：**尿毒清颗粒（成分：黄芪、白术、茯苓、制何首乌、丹参、菊花、姜半夏、甘草等16味中药组成），具有通腑降浊、健脾利湿之功效。方中党参及黄芪既能补脾益气治本，又能利水消肿治标，为气虚水肿之要药。制何首乌补肾益精，生大黄通腑泄浊、活血化瘀，荡涤肠腑。白术补气健脾除湿，茯苓味甘而淡，药性平和，利水而不伤正气，与车前草同用，增强了利水渗湿作用。川芎辛香行散，温通血脉，丹参祛瘀而不伤正，活血行血，内达脏腑而化瘀滞。一项尿毒清颗粒联合血管紧张素系统阻滞剂治疗DKD的Meta分析，证实了尿毒清颗粒联合RAAS系统阻滞剂可能与单独使用RAAS系统阻滞剂一样安全，在提高总有效率、降低24hUTP及UAER方面具有优势。其中8项研究分析了24hUTP，共纳入529例患者，联合组269例，ACEI/ARB组260例。Meta分析结果显示，尿毒清颗粒联合ACEI/ARB组的疗效明显优于对照组(MD = 0.71, 95%CI=(0.28-1.14), P=0.001)。有5项研究分析了UAER，共纳入297例患者，联合观察组149例，对照组148例。Meta分析结果显示，尿毒清颗粒联合ACEI/ARB组的疗效优于对照组(MD = 41.13, 95%CI = (26.66, 55.59), P < 0.00001)。尿毒清颗粒治疗DKD的证据推荐，未来需要更多多中心、大样本、研究设计更严谨的随机双盲实验做进一步验证。

肾衰宁颗粒/胶囊（成分：太子参、黄连、半夏（制）、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草），具有益气健脾、活血化瘀、通腑泄浊的功效。相关药理学研究发现，肾衰宁颗粒/胶囊能改善血流量，促进毒素排出体外，减轻肾脏的高代谢状态，对肾功能具有保护作用。一项肾衰宁颗粒联合西医疗法治疗糖尿病肾脏病的Meta分析，纳入了9篇研究，涉及892例患者，分为试验组和对照组，试验组给予肾衰宁颗粒和常规西医治疗，对照组给予常规西医治疗。其中，有5项研究报道了UAER的情况，共纳入352例患者，试验组176例，对照组176例，Meta分析结果显示，肾衰宁颗粒联合常规治疗组降低UAER方面优于对照组（SMD=-4.21, 95% CI= (-6.23, -2.19)，P < 0.0001），提示患者的尿蛋白排泄率通过联用肾衰宁颗粒得到改善。但由于纳入文献质量和数量的限制，亟待更多高质量临床试验进行证明。

海昆肾喜胶囊（成分：褐藻多糖硫酸酯），具有化浊排毒功效。相关研究发现，海昆肾喜胶囊能够明显改善肾组织的炎症和纤维化状态，促进肾功能修复。海昆肾喜胶囊具有强大的吸附能力和抗氧化能力，能充分吸附血液中大小毒素物质、清除体内过量的自由基，达到改善肾血流量、保护肾脏及促进细胞修复的功能。一项纳入13项研究的Meta分析中有5项研究观察了24小时尿蛋白定量情况，涉及442例患者，试验组采用海昆肾喜胶囊联合常规治疗，对照组采用常规治疗，Meta分析结果显示，试验组较对照组24hUTP下降更加显著（MD=23.82，95%CI=(15.79~31.85), P < 0.01），提示海昆肾喜胶囊能显著改善DKD患者的临床症状。但由于纳入文献质量和数量的限制，期待有更多高质量、多中心、大量本的研究对海昆肾喜胶囊的临床疗效及安全性进行评估。

## 6.6调节血脂

### 临床问题 18：DKD 合并高脂血症的控制靶目标和监测频率？

DKD 患者常合并血脂异常，尤其当血糖控制不佳时，血脂紊乱更为明显。DM 和 CKD 都是 ASCVD 的等危症。DKD 合并血脂异常时，动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病风险以及致残率和死亡率显著增加。除此以外，血脂异常还可以加重蛋白尿、肾小球硬化和肾小管间质纤维化的进展，严重危

害 DKD 患者健康。因此，纠正脂代谢异常对于改善 DKD 患者预后至关重要。

**推荐意见 69：**建议以低密度脂蛋白胆固醇为 DKD 合并高脂血症血脂管理的靶目标（证据级别：A 级，强推荐）。DKD 合并微量白蛋白尿或 eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或已患 ASCVD 时应按照 ASCVD 极高危组的标准目标将 LDL-C 控制在 1.8mmol/L 以下（证据级别：B 级，强推荐）。建议所有 DKD 患者首次就诊时进行基线空腹血脂全套检测，包括胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇（证据级别：A 级，强推荐）。在调整血脂期间每 6-8 周监测 1 次血脂，达标后每 12 个月复查 1 次或根据临床情况复查（证据级别：A 级，强推荐）。

**推荐意见 69 证据描述：**流行病学研究一致表明，TC 和 LDL-C 水平与 ASCVD 风险密切相关。同时，非 HDL-C（TC 减去 HDL-C）或 TC/HDL-C 比值也能很好地预测 ASCVD 风险。因此，基线血脂检查应包括 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C（1a）。进食后 TG 升高约 0.3mmol/L，并且目前大规模临床研究设定血脂目标值时多以空腹为条件，因此，最好在空腹条件下进行基线血脂检测。

各种血脂管理指南的一致目标是降低 ASCVD 风险。多数指南以 LDL-C 水平为靶目标。一项纳入 27 项 RCT 总计 17 万多例患者的系统综述显示，无论是男性还是女性，LDL-C 的降低幅度越大，心血管风险减少越显著（1a）。不同版本的国内外指南在监测靶目标、控制目标、风险等级等方面有所差异。DM 合并微量白蛋白尿或 eGFR 小于 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或既往已有 ASCVD，出现 ASCVD 风险极高。2019 年 ESC/EAS 血脂指南中建议 ASCVD 极高危人群（包括一级和二级预防）LDL-C 靶目标值为<1.4mmol/L，并 LDL-C 至少较基线水平降低 50%。但也有研究表明过低的 LDL-C 水平会影响认知，增加出血性卒中、糖尿病的风险（2b）。一项针对我国普通人群队列（n=20954，年龄 35~64 岁）长达 20 年的随访结果显示 LDL-C 水平与 ASCVD 风险正相关，LDL-C<1.8mmol/L 可以预防大多数 ASCVD 的发生。但对于血压控制不佳的人群，LDL-C<1.8mmol/L 时出血性脑卒中发生率增加。我国另一项随访 9 年共纳入 96043 名受试者（平均年龄 51.3 岁）的前瞻性队列结果显示 LDL-C 低于 1.8 mmol/L 时 LDL-C 水平与颅内出血风险增加呈负相关。因此，本指南将 DKD 符

合 ASCVD 极高危者的血脂控制目标设定为 LDL-C<1.8mmol/L，但其适合的下限值目前尚不确定，并且对于不同分期的 DKD 患者，适合的血脂控制目标仍需更多临床研究确定。

#### 临床问题 19：中西医结合治疗 DKD 合并高脂血症的药物选择与注意事项？

**推荐意见 70：** DKD 患者进行血脂管理时，生活方式干预是药物治疗的基础，他汀类药物是首选的调脂药物（证据级别：A 级，强推荐）。eGFR≥60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的 DKD 患者参照非肾病人群剂量使用降脂药物。eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 时或高强度他汀治疗后 LDL-C 仍不达标者可在他汀类药物基础上联合应用依折麦布，不推荐单独应用依折麦布降脂治疗。（证据级别：A 级，强推荐）eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 时应依据肾功能水平选择降脂药物及调整剂量。DKD G5 透析患者，既往未开始调脂治疗的，不建议新加调脂药物，透析前已开始调脂者继续谨慎使用。（证据级别：B 级，弱推荐）

**推荐意见 71：** DKD 血瘀证患者推荐使用蒲参胶囊（证据等级：C 级，弱推荐）。

**推荐意见 72：** DKD 痰阻血瘀证、脾虚阻滞患者推荐使用红曲制剂，如血脂康胶囊（证据等级：C 级，弱推荐），脂必妥片/胶囊（证据等级：B 级，弱推荐）。

**推荐意见 70 证据描述：** 他汀类药物是调脂药物中明确的一线治疗药物，其他降脂药则用于加强他汀类对 LDL-C 的作用，或不可使用他汀类时的替代，或用于治疗单纯高甘油三酯血症。多项大规模临床试验结果一致显示，他汀类药物在 ASCVD 一级和二级预防中均能显著降低心血管事件（包括心肌梗死、冠心病死亡和缺血性卒中等）危险（1a）。阿托伐他汀 DM 协作研究（CARDS 研究）是一项多中心 RCT 随机研究，结果显示与安慰剂（n=1410）相比，阿托伐他汀（10mg/天，n=1428）可安全有效地降低 2 型 DM 患者首次心血管疾病事件（包括中风）的风险及死亡率，且未发现过多的不良事件（1b）。

大规模研究广泛证实，他汀类药物获益基于其降低 LDL-C 的程度，与他汀类药物的种类无关。欧美国家指南均不同程度的推荐高剂量他汀类药物。由于遗传学背景的差异，多数中国血脂异常患者更适合中等强度降脂，不仅能有效

控制血脂，且安全性更高。因此，我国指南多推荐中等剂量甚至低剂量他汀类药物即可达到控制目标。治疗新靶点（Treating to New Targets, TNT）研究应用随机双盲对照方法分析了阿托伐他汀强化降脂对 10001 例患有和未患有慢性肾脏病患者（CKD 定义为  $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）发生重大心血管事件的影响。结果表明，与阿托伐他汀 10 mg/天相比，阿托伐他汀 80mg/天强化降脂可在 CKD 患者中降低 32% 的主要心血管事件的相对风险<sup>[35]</sup>。但一项随机双盲对照试验（A-Z 研究）结果显示在急性冠脉综合征(ACS)患者中，与对照组（接受安慰剂治疗 4 个月后服用 20mg/d 辛伐他汀，n=2232）相比，高剂量辛伐他汀组（接受 40 mg/d 治疗 1 个月后加至 80 mg/d, n = 2265）心血管事件风险降低，但降低幅度不大，总体未获益。另一项 RCT（CHILLAS 研究）同样显示增加他汀类药物剂量并未使急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者得到更多获益。

依折麦布属于胆固醇吸收抑制剂，作用于肠刷状缘，抑制膳食和胆汁中的胆固醇吸收。多项临床研究均支持他汀类药物应联合依折麦布治疗。一项纳入 9438 名 CKD 受试者的 RCT（SHARP 研究，平均年龄为 61 岁，2/3 男性，1/5 患有 DM，1/6 患有血管疾病）结果显示，与安慰剂组相比，辛伐他汀 20mg 联合依折麦布 10mg 组的主要动脉粥样硬化性事件发生率降低。另一项纳入 18144 名近期发生 ACS 的受试者的 RCT（IMPROVE-IT 研究）显示，与辛伐他汀（40 mg）联合安慰剂组相比，辛伐他汀（40mg）联合依折麦布（10mg）可进一步降低心血管事件发生率。因此，本指南推荐未接受长期透析治疗的成年 DKD 患者接受他汀类药物联合依折麦布治疗。推荐病情较重者（CKD3-5 期， $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）尤其是合并冠心病、缺血性卒中等心脑血管并发症的患者应联合应用他汀类药物与依折麦布治疗，不推荐单独应用依折麦布降脂治疗。

应用降脂药物的注意事项:患者应依据肾功能水平选择药物种类和调整药物剂量。长期透析治疗的患者，不应启动他汀或他汀联合依折麦布治疗，但透析前已经接受上述药物治疗者开始透析后仍可继续用药。

在接受血液透析的患者中，开始使用瑞舒伐他汀 10mg/天治疗 3 个月可使 LDL-C 水平降低 43%，但对心血管原因死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中的复合主要终点没有显著影响。20mg/d 的阿托伐他汀治疗 4 周后，接受阿托伐他汀治疗的患者中低密度脂蛋白胆固醇水平降低了 42%，接受安慰剂治疗的



患者降低了 1.3%。但阿托伐他汀对接受血液透析的糖尿病患者心血管死亡、非致死性心肌梗死和卒中的复合主要终点无显著影响。因此，CKD G5 透析 DKD 患者，既往未开始调脂治疗的，不建议新加调脂药物。

启动他汀类药物治疗前，应为所有患者检测肝功能，若无肝损害与肌病的临床证据，无需常规检测肌酸激酶水平。若出现他汀类药物相关不良反应（如肝酶增高、肌肉痉挛、外周神经病变），可降低剂量或给药频次，或加用非他汀类药物，或换用另一种他汀类药物。

**推荐意见 71 证据描述：**蒲参胶囊（成分：何首乌、蒲参、丹参、川芎、赤芍、山楂、泽泻、党参），具有活血祛瘀、滋阴化浊的功效，用于高血脂症的血瘀证。一项蒲参胶囊治疗高脂血症有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析共纳入 24 项 RCT，共计 2634 例患者。试验组为蒲参胶囊或蒲参胶囊联合常规治疗或蒲参胶囊联合中成药治疗，对照组为常规治疗或中成药治疗。Meta 分析结果显示，蒲参胶囊单独或联合其他治疗在改善 TC、TG、HDL-C、LDL-C 方面，总有效率均优于对照组(P<0.05)。14 项研究报告了不良反应情况，其中 7 项研究报告了具体结果，不良反应以胃脘部不适为多，但差异无统计学意义。另一项评价蒲参胶囊用于治疗高脂血症的疗效和安全性，共收集到 5 篇 RCT 文献，纳入 957 例患者，试验组给予蒲参胶囊，4 项纳入研究的对照组药物都为脂必妥，1 项对照组药物为瑞舒伐他汀钙。分析结果显示试验组与对照组之间在改善总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇浓度方面差异无统计学意义，MD（95%CI）分别为 -0.22（-0.33，0.29）、-0.08（-0.43，0.26）、-0.00（-0.07，0.07）；但在显效率[RR=1.43，95%CI（1.22，1.68）]和改善甘油三酯浓度[MD=-0.36，95%CI；（-0.60，-0.13）]方面差异有统计学意义。由此可见，蒲参胶囊治疗高脂血症疗效不亚于脂必妥，且在降低甘油三酯浓度方面更显优势。

**推荐意见 72 证据描述：**血脂康胶囊，其调脂机制与他汀类似，由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成，主要成份为 13 种天然复合他汀，具有化浊降脂、活血化瘀、健脾消食的作用，用于痰阻血瘀所致的高脂血症。一篇血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的临床疗效的系统评价，共纳入 11 篇符合标准的 RCT 文献,总病例数为 1559 例,研究组（服用血脂康胶囊联合他汀类药物）782 例,对照组（单独服用他汀类药物）777 例;其中 6 篇文献提及不良反应。Meta 分

析结果显示,研究组患者的总有效率明显高于对照组,TC、TG 和 LDL-C 等指标水平明显低于对照组,HDL-C 水平明显高于对照组,不良反应发生率明显低于对照组,上述差异均有统计学意义。另一项纳入 25 项随机对照试验、7875 例患者的血脂康胶囊治疗血脂异常的 Meta 分析,结果显示:与空白对照组比较,血脂康明显降低 TC(WMD=-1.05, 95%CI: -1.40, -0.70, P<0.01)和 LDL-C(WMD=-0.76, 95%CI: -0.94, -0.58, P<0.01)水平,升高 HDL-C 水平(WMD=0.17, 95%CI: 0.08, 0.27, P<0.01)。与他汀对照组比较,血脂康能升高 HDL-C 水平(WMD=0.17, 95%CI: 0.04, 0.30, P<0.05),虽然也降低 Tc 和 LDL-C 水平,但差异无统计学意义(P>0.05)。与对照组比较,血脂康不良反应/主要心脑血管事件发生率明显降低(WMD=0.55, 95%CI: 0.47, 0.64, P<0.00001)。

脂必妥片/胶囊(成份:红曲),具有健脾消食,除湿祛痰,活血化瘀的功效,用于脾瘀阻滞所致的高血脂症。一项脂必妥与辛伐他汀治疗高脂血症的 Meta 分析共纳入 16 个研究,1 个研究质量为 B,其余为 C,纳入 1646 例患者,其中脂必妥组 809 例,辛伐他汀组 837 例,分析结果显示两组之间 TC、TG 及 HDL-C 差异有统计学意义,LDL-C 差异没有统计学意义,MD(95%CI)分别为 0.23(0.09~0.38)、0.16(0.00~0.32)、-0.09 (-0.17~0.00)、0.14 (-0.05~0.33),辛伐他汀治疗高脂血症疗效优于脂必妥;两组主要不良反应为胃肠道反应、肝功能影响,其中两组胃肠道反应发生率相似;但辛伐他汀组发生谷丙转氨酶、谷草转氨酶轻度升高 20 例(2.39%),脂必妥无 1 例发生,另辛伐他汀还有 1 例患者感觉乏力,结果显示脂必妥的安全性更高。

## 6.7 控制尿酸

高尿酸血症（Hyperuricemia）是指在正常嘌呤饮食状态下，非同日 2 次空腹血尿酸男性和绝经后女性  $> 420\mu\text{mol/L}$  ( $7\text{mg/dl}$ )，非绝经期女性  $> 360\mu\text{mol/L}$  ( $6\text{mg/dl}$ )。研究发现，DKD 的患者合并高尿酸血症的患病率超过 65%，同时，高尿酸血症是 DKD 患者肾损害的危险因素，可加速 T2DKD 患者肾功能进展，积极控制高尿酸血症能够延缓 CKD 的进展及心血管并发症的发生。

### 临床问题 20：DKD 患者高尿酸血症降尿酸治疗靶目标？

**推荐意见 73：**非透析无痛风 DKD 患者建议血尿酸控制在年龄、性别所对应的正常范围，一般建议血尿酸  $< 420\mu\text{mol/L}$ ；痛风患者血尿酸  $< 360\mu\text{mol/L}$ 、严重痛风患者（痛风石、慢性关节病变、痛风反复发作  $\geq 2$  次/年）血尿酸  $< 300\mu\text{mol/L}$ （证据级别：C 级，弱推荐）

**推荐意见 74：**DKD 透析（血液/腹膜）高尿酸血症患者，血尿酸水平应该控制在相对应的性别和年龄人群的正常范围（证据级别：C 级，弱推荐）

**推荐意见 73 证据描述：**目前尚缺乏 DKD 患者高尿酸血症治疗时机及目标值研究。对于无症状高尿酸血症患者的药物治疗，各国指南观点不一，亚洲国家中国、日本较积极干预。一项纳入 8 项队列研究的 Meta 分析，涉及 25,741 名 T2DM 患者，研究显示，血尿酸（serum uric acid, SUA）水平最高与最低类别相比，总风险比为 2.04（95%CI 1.43-2.92， $P < 0.001$ ）。线性剂量反应分析显示，SUA 每增加 1 mg/dl，DKD 的风险就会增加 24%。非线性剂量反应分析还显示 SUA 与 2 型糖尿病患者 DKD 风险之间存在显著相关性（ $P < 0.001$ ）。因此，本推荐意见参考《中国肾脏疾病高尿酸血症诊疗实践指南（2017 版）》和《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》建议。

**推荐意见 74 证据描述：**目前维持性血液透析患者尿酸与预后关系的研究结论存在较大差异，且缺乏 DKD 血液透析患者相关的研究证据。血液透析患者的血尿酸水平存在周期性变化，单次透后下降超过 60%，对于合并糖尿病的血透患者（尤其是同时合并心血管并发症），透前血尿酸水平应控制在相应性别和年龄人群的正常范围。两项 Meta 分析结果显示，高血清尿酸水平与腹膜透析患者全因死亡风险增加有关，且尿酸每升高 1mg/dl，全因死亡风险增加 16%，因此针

对透析 DKD 高尿酸血症患者，治疗时机推荐意见参考《中国肾脏疾病高尿酸血症诊疗实践指南（2017 版）》。

#### 临床问题 21：DKD 患者高尿酸血症的中西医结合治疗选择？

**推荐意见 75：DKD 患者控制血尿酸水平，首选饮食控制和运动；限制红肉、海鲜、果糖和酒精摄入，鼓励奶制品和新鲜蔬菜的摄入及适量饮水。**

**（证据级别：B 级，强推荐）**

**推荐意见 76：建议 DKD 患者首选有降尿酸作用的降糖药物，如 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase-4, DPP4）抑制剂、SGLT-2 抑制剂；合理选择、避免使用升高尿酸类的降压药、降脂药、利尿剂等。（证据级别：C 级，弱推荐）**

**推荐意见 77：DKD 患者通过饮食控制、运动等非药物治疗，血尿酸不能降到靶目标值，需要降尿酸药物治疗，降尿酸药物的选择应该根据药物适应症、禁忌症推荐选择抑制尿酸生成的药物—非布司他或别嘌醇，两者作用效果相当，但对于 HLA-B\*5801 阳性患者禁用别嘌醇；根据 eGFR 谨慎选择促进尿酸排泄的药物—苯溴马隆；单药足量、足疗程治疗血尿酸仍未达标者，可考虑联合作用机制不同的两种药物治疗。（证据级别：B 级，强推荐）**

**推荐意见 78：DKD 患者痛风急性发作推荐使用秋水仙碱，小剂量开始，连续用药至症状完全缓解；用药过程需监测肾功能变化，根据 eGFR 调整剂量；透析患者，推荐剂量减半。不建议首选非甾体类消炎药（non-steroidanti-inflammatory drugs, NSAIDs）治疗 DKD 痛风急性发作，轻度肾功能不全患者可根据 eGFR 谨慎决定用药选择和剂量，中重度肾功能不全患者，避免使用 NSAIDs；不建议优先使用糖皮质激素。建议联合中药外敷和（或）针灸疗法作为痛风急性发作的辅助治疗方法。（证据级别：C 级，弱推荐）**

**推荐意见 79：部分具有益气养阴，清利湿热的中药方药可降低 DKD 患者血尿酸水平，可作为降尿酸辅助治疗方案。（证据级别：D 级，弱推荐）**

**推荐意见 75 证据描述：**一项 Meta 分析列入 19 项研究，结果显示，高尿酸血症和痛风的风险与红肉、海产品、酒精或果糖的摄入呈正相关，与豆制品和

乳制品摄入呈负相关，咖啡摄入量与痛风风险呈负相关，但与高尿酸血症的风险则存在性别差异，高嘌呤蔬菜与高尿酸血症呈负相关，但与痛风呈正相关。一项，涉及 125299 名参与者和 1533 例偶发痛风患者的 Meta 分析显示，富含果糖的饮料和水果明显增加血尿酸水平，与痛风发病风险呈正相关(RR = 1.62, 95%CI 1.28-2.03, P<0.0001)。一项前瞻性观察性队列研究中纳入 28990 例男性患者，观察周期 7.74 年，结果显示，痛风风险与 BMI 增加相关，每日跑步锻炼人群痛风风险降低 50-65%。

**推荐意见 76 证据描述:** 目前具有循证医学证据的降尿酸作用的降糖药物主要有阿卡波糖、伏格列波糖、吡格列酮、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂等,胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂不影响血尿酸水平，磺酰胺类和双胍类降糖药能够导致尿酸升高。一项匹配队列研究（46 名 T2DM 受试者）表明，胰岛素治疗能导致 SUA 水平增高 1.25 mg/dl (0.07 mmol/l) (p=0.029)，归因于胰岛素通过 URAT-1 或近端小管中的钠依赖性阴离子协同转运蛋白诱导的尿酸盐肾脏重吸收增加有关。一项纳入 62 项研究 34, 941 名患者的 Meta 分析显示，与对照组相比，任何一种 SGLT2i ( empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin or ipragliflozin ) 均显著降低 SUA 水平 ([WMD]-37.73 $\mu$ mol/L, 95%CI[-40.51, -34.95])。亚组分析显示，在早期 DKD 中可以观察到尿酸更大幅度的降低，CKD3 期 (eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 以上患者 SUA 降低作用无显著差异。因此，专家组建议 DKD 病人降糖药物优先选择兼有降尿酸作用的药物，其次选择对血尿酸水平无影响的降糖药物。

DKD 患者常合并高血压、血脂紊乱。合并用药时应避免使用可升高血尿酸的降压药和降脂药，以及噻嗪类和袢利尿剂。一项包含 751 例 DKD 患者的队列研究显示，利尿剂 (RR=2.163 95%CI: 1.262–3.752, P=0.005)、 $\beta$ 受体阻滞剂 (RR=2.138 95%CI: 1.222–3.740, P=0.008) 可增高血尿酸水平，并降低肾小球滤过率；而钙通道阻滞剂、ACEI 和 ARB 类药物，包括氯沙坦，不增加 SUA 水平。因此，专家组建议降压药首选氯沙坦和 (或) 钙通道阻滞剂，不推荐噻嗪类利尿剂单独降压。对于降脂药物的选择，一项纳入 6 篇 RCT 研究，199 例患者的 Meta 分析显示,与对照组相比，非诺贝特有降低尿酸的作用 (WMD:-1.68 mg/dL, 95% CI: -2.58, -0.78, p < 0.001)。对于降胆固醇治疗方面，通过对 GREek 阿托伐他汀和冠心病评估 (GREACE) 研究的亚组分析<sup>[36]</sup>显示，

代谢综合征合并冠心病患者接受他汀类药物治疗明显降低血尿酸水平。因此，专家组建议，对于合并脂质代谢紊乱的 DKD 患者，降低甘油三酯可选用非诺贝特，降低胆固醇可选用阿托伐他汀。

**推荐意见 77 证据描述:** 别嘌醇和非布司他属于抑制尿酸生成类药物。别嘌醇推荐从小剂量开始，根据 eGFR 调整剂量，用药期间应监测药物蓄积导致的不良反应（严重过敏等），必要时建议用药前检测 HLA-B5801，阳性者避免用药；非布司他：推荐小剂量开始，根据血尿酸水平调整剂量，eGFR > 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 时不需减量，尤其适用于重度肾功能不全、别嘌醇过敏及治疗无效患者。苯溴马隆属于促进尿酸排泄的药物，使用促进尿酸排泄类药物治疗过程中，应充分饮水和碱化尿液，推荐小剂量开始，根据 eGFR 变化调整剂量，20 < eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 时推荐剂量减半，eGFR < 20ml/min/1.73m<sup>2</sup> 慎用，肾结石及急性尿酸性肾病患者禁用。

一项荟萃分析结果提示，别嘌醇可有效降低 DKD 患者尿酸水平。另一项 RCT 中纳入 160 例患者，观察周期 6 个月，结果提示，别嘌醇治疗组（100mg/d）24hUTP、尿蛋白排泄率及尿酸水平均明显低于安慰剂对照组。两项类似设计的 RCT 中分别纳入 80 和 93 例伴有高尿酸血症的 DKD 患者，随访周期为 24 周，结果均显示，与安慰剂对照组比较，非布司他组（80、40mg/d）尿酸下降显著，且 eGFR 稳定。一项回顾性研究中纳入 35 例 CKD3-5 期病例，给予苯溴马隆（25-50mg/d）治疗，结果显示，患者尿酸水平明显下降，肾功能稳定。一项纳入 13 个 RCT 研究的网络荟萃分析（network meta-analysis, NMA）显示，在短期和长期随访中，苯溴马隆和别嘌醇在降低血清尿酸水平方面效果最好（MD=-3.05；95%CI, -5.19--0.91 vs MD=-3.17；95%CI-5.19--1.15）；在短期和长期随访中，使用别嘌醇的患者的 eGFR 显著高于使用安慰剂的患者（MD=3.07；95%CI 为 0.18-5.95，MD=4.10；95%CI:2.66-5.54）。

观察别嘌醇和非布司他的安全性是临床决策的重要组成部分。评估降尿酸药物安全性的三个结果是治疗相关不良事件、肝损伤和主要心血管不良事件（major adverse cardiovascular events, MACE）。一项纳入了 32 项试验的网络荟萃分析，共纳入 23868 人。在与治疗相关的不良事件方面：与安慰剂相比，别嘌醇（RR: 1.08；95%CL:0.91, 1.29），非布司他（RR:1.05；95%CI:0.89, 1.25）药物不良事件无统计学差异；关于 MACE，两种降尿酸药物与安慰剂之

间没有统计学上的显著差异：别嘌醇（RR:0.63；95%CrI:0.36，1.34）、非布司他（RR:0.99；95%CrI:0.38，1.66）。需要注意的是，亚洲人群别嘌醇的超敏反应比欧美国家要高，中国台湾地区报道别嘌醇超敏反应发生率为 2.7%，非布司他超敏反应的发生率 0.2%，一旦发生超敏反应，致死率高达 30%，已证实与 HLA-B5108 基因存在相关性。因此，HLA-B5108 基因阳性患者，避免应用别嘌醇治疗。

别嘌醇和非布司他均能够有效降低透析患者的尿酸水平，治疗效果相当。一项 RCT 中纳入 80 例腹膜透析高尿酸血症患者，结果显示，试验组（别嘌醇 100mg/d）能够显著降低血尿酸水平，同时肾脏残余功能更优；一项观察性队列研究中纳入 10 例接受别嘌醇治疗（100-350mg/次）的维持性血液透析患者，结果显示，300mg 的剂量与尿酸水平的最显著下降相关。一项 RCT 中纳入 80 例维持性血液透析伴高尿酸血症患者，试验组给予非布司他治疗（20-40mg/隔日，非透析日服用，周期 1 年），结果显示，试验组血尿酸水平明显低于安慰剂对照组。一项双盲量效 RCT 中纳入 90 例接受非布司他治疗的腹膜透析合并高尿酸血症患者，按照剂量分组（20、40、80mg/d），结果显示，小剂量（20、40mg/d）组患者血清尿酸下降显著，且治疗安全性较高。按照《中国肾脏疾病高尿酸血症诊疗实践指南（2017 版）》建议，血液透析患者禁用苯溴马隆。对于单独用药不能使 DKD 患者血尿酸达标时，建议给予别嘌醇和苯溴马隆，或非布司他和苯溴马隆联合用药。

**推荐意见 78 证据描述：**DKD 患者痛风急性发作首先推荐应用秋水仙碱治疗，小剂量开始，连续用药至症状完全缓解；用药过程需监测肾功能变化，根据 eGFR 调整剂量；透析患者，推荐剂量减半。一项 RCT 中纳入 42 例维持性血液透析患者，试验组给予秋水仙碱治疗（0.5-1mg/d），平均用药周期 8.9±8.2 年，结果显示，与对照组比较，在耐受秋水仙碱治疗的血液透析患者中未发现亚临床毒性证据。

目前尚缺乏 CKD 人群 NSAIDs 安全剂量指南建议，同时无 DKD 人群研究证据，因此参考《中国肾脏病高尿酸血症指南》用药建议。一项新加坡 3896 例糖尿病患者应用 NSAIDs 药物安全性评价研究显示，13.5% 的糖尿病患者和 15.8% 的糖尿病慢性肾病患者应用 NSAIDs 类药物后（口服非甾体抗炎药 >14 天和 30 天）出现 AKI 和/或高钾血症，当 NSAID 与 RAAS 阻滞剂（OR：4.17，

95%CI 1.74-9.98,  $p=0.001$ ) 或利尿剂 (OR: 3.31, 95%CI 1.09-10.08,  $p=0.04$ ) 合用时, 与非糖尿病 CKD 患者相比较, AKI 和/或高钾血症的几率显著增加。经过专家组讨论一直认为, 不建议首选 NSAIDs 治疗 DKD 痛风急性发作, 轻度肾功能不全患者可根据 eGFR 谨慎决定用药选择和剂量, 中重度肾功能不全患者, 避免使用 NSAIDs。同时考虑到糖皮质激素明显的升高血糖作用, 不推荐 DKD 痛风患者首选使用二者。

中药外敷和 (或) 针灸疗法对缓解痛风急性发作有良好的辅助效果, 一项 Meta 分析中纳入 15 项 RCT 评价中药外敷治疗急性痛风性关节炎的临床疗效和安全性, 结果提示, 中药外敷可能具有更高的总体疗效和更少的药物不良反应, 但由于方法学质量低和纳入试验数量少, 证据薄弱; 另外一项 Meta 分析中纳入 23 项 RCT 比较不同针灸疗法与西药治疗急性痛风性关节炎的临床疗效, 结果提示, 电针、温灸针和火针疗法治疗急性痛风总有效率高于单用西药, 同时电针及针刺疗法降尿酸治疗效果优于单用西药。

**推荐意见 79 证据描述:** 对于临床药物干预仍不能获得满意疗效的部分 DKD 高尿酸血症患者, 可结合舌苔、脉象, 辨证论治, 采用中药方药作为辅助治疗手段, 标本兼顾, 达到降低尿酸水平, 改善水肿、疼痛等临床不适症状的目标。一项 84 例糖尿病合并高尿酸血症的随机对照研究发现, 具有益气养阴、清热生津的参芪中药复方治疗 12 周后较别嘌醇组能显著降低血尿酸水平, 改善肾功能和主要临床症状, 延缓肾功能恶化。一项 60 例 DKD 伴高尿酸血症临床随机对照研究显示, 具有健脾补肾、清热燥湿的中药制剂降低血尿酸水平较别嘌醇片组有改善。一项纳入 80 例 DKD 且合并高尿酸血症患者的随机对照研究, 对照组给予指南对症治疗, 观察组加用具有健脾益肾、化痰祛浊的中药配方颗粒治疗, 结果显示观察组能有效改善患者血尿酸水平, 延缓 DKD 病情进展。四项 RCT 中以 DKD 高尿酸血症患者为纳入对象, 试验组在常规治疗基础上分别联合尿毒清颗粒/肾康注射液、百令胶囊及肾衰宁胶囊治疗, 结果提示, 试验组血尿酸下降显著, 肾功能改善明显。由于中医方药改善 DKD 患者血尿酸水平的临床研究以单中心、小样本、短疗程观察为主, 循证级别较低, 对临床疗效和安全性尚缺乏可信、长时间的观察, 故推荐级别为弱。

## 6.8 肾脏替代治疗

### 6.8.1 临床问题 22: DKD-ESKD 患者透析治疗时机与透析模式?



透析时机和透析模式是影响尿毒症患者生存预后的关键因素之一，适宜的透析时机及透析模式可提高患者生存质量，降低死亡率及医疗花费。目前临床上关于 DKD-ESKD 患者透析时机和透析模式尚缺乏统一标准，一般认为糖尿病患者更倾向于较早的开始透析治疗。没有证据表明血液透析或腹膜透析对于 DKD-ESKD 患者哪种透析模式更有益，然而研究发现老年糖尿病患者血液透析治疗生存率优于腹膜透析治疗。

**推荐意见80：DKD-ESKD患者透析时机应参考非DKD患者。DKD-ESKD患者当eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>可进入透析准备，当出现难以纠正的尿毒症症状和/或体征时开始透析；对于没有临床表现的患者可推迟透析，直到eGFR<6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>时开始透析。（证据级别：A级，强推荐）**

**推荐意见81：新的客观量化的透析时机方程相对于eGFR准确度高，有利于DKD-ESKD患者透析时机的制定。（证据级别：C级，弱推荐）**

**推荐意见82：DKD-ESKD患者腹膜透析时机标准参照血液透析时机。（证据级别：C级，强推荐）**

**推荐意见83：根据DKD-ESKD患者病情和意愿选择个体化透析模式；拟行血液透析的DKD-ESKD患者，高通量透析优于低通量透析。（证据级别：A级，弱推荐）**

**推荐意见84：拟行血液透析治疗的DKD-ESKD患者，血液透析液可使用无糖透析液。（证据级别：C级，弱推荐）**

**推荐意见85：拟行腹膜透析DKD-ESKD患者，在条件允许的情况下，首选APD治疗模式。（证据级别：B级，弱推荐）**

**推荐意见86：行腹膜透析治疗的DKD-ESKD患者，有条件时首选艾考糊精透析液。（证据级别：B级，弱推荐）**

**推荐意见80证据描述：**2015年欧洲肾脏最佳实践指南（European Renal Best Practice, ERBP）推荐糖尿病患者按照与非糖尿病患者相同的标准开始透析。一项纳入2项RCT和9项队列研究的Meta分析显示，基于eGFR评估的透析时机对透析患者死亡率的影响与是否合并糖尿病无关（糖尿病HR≤5mL/min = 0.89，95% CI, 0.88–0.90 vs 非糖尿病HR≤5mL/min = 0.88，95% CI, 0.87–0.89；糖尿病HR>15mL/min = 1.43，95% CI, 1.41–1.45 vs 非糖尿病HR>15mL/min = 1.45，

95% CI, 1.44–1.47)。2021版中国《血液净化标准操作规程》提出eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>且出现难以纠正的尿毒症症状或体征时；合并糖尿病患者应适当提早开始透析治疗；无论临床症状如何，当患者GFR < 6ml/min/1.73m<sup>2</sup>应开始透析治疗。2014年来自加拿大透析时机临床实践指南，推荐eGFR < 15 mL/min / 1.73m<sup>2</sup>的患者由肾科医生密切监测，当出现临床指征或eGFR < 6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>时开始透析。2019年KDIGO建议对于没有临床表现的老年患者可推迟透析，直到eGFR < 6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。IDEAL研究是目前唯一一项关于透析时机的前瞻RCT研究，入组828名患者，其中糖尿病患者占42.8%，平均随访3.59年，研究表明无论是否合并糖尿病，早透析（eGFR 10-14 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）与晚透析（eGFR 5-7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）患者死亡率无显著差异（HR 1.04，95% CI, 0.83 - 1.30, P = 0.75）。

**推荐意见81证据描述：**多项临床指南指出血液透析时机的选择不能仅依赖于eGFR值，应注重患者临床症状与并发症的综合考虑进行判断。2019年KDIGO指出风险预测方程有助于预测可能需要开始透析的时间。一项利用中国大陆25个血液净化中心1785例尿毒症患者建立的透析时机数据库，在现有的eGFR公式基础上，通过大数据及模糊数学方法，客观量化患者的心功能状态、糖尿病史、血肌酐、白蛋白、血红蛋白、血磷等9个影响血液透析患者生存预后重要因素，建立了用于评价血液透析开始时机的数学方程（Dialysis Initiation based on Fuzzy mathematics Equation, DIFE），验证队列结果显示DIFE方程作为透析时机的评价方法具有良好的准确性，明显优于目前正在使用的eGFR评估方程，为临床医生提供了一种量化的制定透析时机决策的工具。一项来自美国肾脏数据系统(United States Renal Data System, USRDS)和美国医保数据的回顾性观察性研究<sup>[37]</sup>，纳入年龄大于67岁的69,441例ESKD患者，通过logistic回归分析建立预测透析开始3个月和6个月的全因死亡风险模型，将患者年龄、低蛋白血症、日常生活需要帮助、居家照护、癌症、心衰、住院情况进行赋分，研究显示，评分为3分预测ESKD老年患者透析后3个月和6个月死亡风险为12%和20%，当评分≥8分预测ESKD老年患者透析后3个月和6个月死亡风险分别增加至39%和55%，根据此风险预测模型有利于为老年患者制定透析时机决策。

**推荐意见82证据描述：**目前为止，尚缺乏针对DKD-ESKD患者腹膜透析时机指南，因此，建议参照血液透析时机指南。2015年日本透析治疗协会建议，

即使没有任何症状表现，当GFR水平约为6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>可考虑腹膜透析治疗。一般认为糖尿病患者更倾向于较早的开始腹膜透析治疗且预后较好。IDEAL研究中腹膜透亚组分析显示，早透析（eGFR 10-14 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）与晚透析（eGFR 5-7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）患者之间全因死亡（HR 1.04，95% CI，0.79 – 1.37）、复合心血管事件（HR 1.21，95% CI，0.89-1.65）、复合感染事件（HR 0.82，95% CI，0.61 – 1.08）等方面没有显著差异。前瞻性队列研究显示，与eGFR 5-10ml/min/1.73m<sup>2</sup>组比较，eGFR < 5ml/min/1.73m<sup>2</sup>开始腹膜透析患者全因死亡风险较高(HR 4.13, 95% CI, 1.55 – 11.03, P= 0.005)。一项我国单中心回顾性队列研究，共纳入2133例腹透患者，糖尿病占25.3%，对于老年患者早期开始腹透治疗（eGFR > 7.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）增加老年患者全因死亡（HR 1.54，95% CI，1.06-2.25）和心血管死亡风险（HR 2.07，95% CI，1.24-3.48）。

**推荐意见 83 证据描述：**2015年 ERBP 提出，提倡根据糖尿病患者的一般状况和意愿个体化选择透析模式；拟行 HD 的患者，在条件允许的情况下，高通量透析优于低通量透析。研究表明高通量透析对糖尿病患者生存可能更有利，MPO 研究是一项入选 738 名血液透析患者的 RCT 研究，随访 3-7.5 年，糖尿病患者亚组分析表明，高通量透析组患者死亡率为 11.3%，低通量透析组患者死亡率为 18.9% (P = 0.037)，在 Cox 比例风险模型中，根据年龄、性别、合并症和血管通路进行调整，高通量透析患者死亡风险降低 38%。小样本观察性研究发现血液透析滤过（Hemodiafiltration, HDF）有利于糖尿病透析患者血糖的控制和炎症因子的清除。但 HDF 和血液灌流（Hemoperfusion, HP）对 DKD 患者的生存受益及卫生经济学效益仍缺少高质量研究。

**推荐意见 84 证据描述：**与非糖尿病患者相比，糖尿病患者在血液透析过程中血糖波动较大。研究发现使用无糖透析液可显著降低糖尿病患者透析期间的血糖和胰岛素水平，而增加透析液中葡萄糖含量对预防急性低血糖和高血糖有重要作用，研究建议使用较高浓度葡萄糖的透析液。一项纳入 49 例血液透析治疗的糖尿病患者的观察性研究显示，使用葡萄糖浓度为 5.5 mmol/L 透析液可有效预防透析过程中急性高血糖及低血糖的发生。

**推荐意见 85 证据描述：**研究表明腹膜在长期慢性葡萄糖暴露下会引起腹膜功能转换为快速腹膜转运，导致超滤衰竭和技术失败，尤其是无尿的透析患者。一项哥伦比亚的回顾性研究也发现，DKD 腹膜透析患者是发生技术失败的高危

人群。一项前瞻性队列研究，通过倾向评分对 15 个不同的协变量进行匹配，共纳入 2890 例患者。与自动化腹膜透析（Automated peritoneal dialysis, APD）相比，连续性可动式腹膜透析（Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD）患者的死亡率较高(SHR1.44, 95%CI, 1.21-1.71)。一项台湾的回顾性研究发现，在长达 11 年的观察研究中，DKD 腹膜透析患者，行 APD 治疗的技术失败率明显低于行 CAPD 治疗的患者(校正后 HR = 0.51, 95% CI = 0.33–0.79)，死亡风险显著低于 CAPD 治疗患者(校正后 HR = 0.51, 95% CI = 0.29–0.90)。DKD 患者行腹膜透析治疗容易出现容量超负荷，因此，为避免患者出现容量超负荷，从而引起技术失败，或者因容量超负荷引起一系列心脑血管疾患导致死亡，推荐应用 APD 治疗。

**推荐意见 86 证据描述：**一项入选 41 例 DKD-ESKD 患者的 RCT 研究，随机分为葡萄糖组和艾考糊精组(ICO)，在 24 月的随访治疗观察时间内，ICO 组的超滤量显著高于葡萄糖腹膜透析液治疗组（800ml vs. 300 ml,  $p < 0.05$ ），同时艾考糊精组的技术成功率显著高于葡萄糖腹透液治疗组（71.4% vs. 45.0%,  $p < 0.05$ ）。研究也表明，艾考糊精透析液可以减轻腹膜损伤，同时可以有效控制血糖和体内代谢状态。

### 6.8.2. 临床问题 23：DKD 血液透析过程中低血糖如何预防和处理？

透析中低血糖是 DKD 维持性透析患者常见的并发症，一般与进食不规律、降糖药物使用不规范及使用无糖透析液等因素有关，严重影响患者生活质量，增加患者死亡风险。

**推荐意见87：DKD患者透析过程中发生低血糖，轻症可进食含糖食物，不能进食或症状严重者静注50%葡萄糖注射液，并密切监测血糖和观察病情变化。昏迷者要保持呼吸道通畅，吸氧、心电监护，必要时终止HD。（证据级别：C级，弱推荐）**

**推荐意见 87 证据描述：**透析中低血糖属于中医学“消渴”范畴，病机阴虚为本，燥热为标，脾虚胃热与中气亏虚两个核心中医证型，脾虚胃热型核心药物选用黄连 20-30g、黄芩 10-15g、生姜 10g、知母 20-25g，中气亏虚型选用核心药物为黄芪 30-40g、枳实 10-20g、白术 20-25g、黄连 20-30g，不寐者，加炒枣仁；气虚日久，元气不足者，加红参、五味子、麦冬；损及阴阳，加肉桂、山茱萸，进行辨证治疗。日本透析治疗协会对于透析前后低血糖处理方案如下：

透析开始时血糖 $<60\text{mg/dl}$ ，或虽然血糖 $\geq 60\text{mg/dl}$ 但出现明确低血糖症状时，应紧急处理；可以进食的患者，给予5~10g葡萄糖口服；不能进食的患者，给予50%葡萄糖注射液20ml经静脉管路1min左右快速注射；30min或1h后再次测定血糖，如果血糖 $<60\text{mg/dl}$ ，重复处理；透析结束后仍存在上述低血糖时，给予同样处理。中医辨证多为气阴两虚逐渐发展为阴阳两虚，在西医治疗基础上酌情加强阴阳双补、滋补肝肾治法，并依照其兼夹证治以活血化瘀、祛湿泄浊等辨证论治。

### 6.8.3 临床问题 24：DKD 患者透析并发症的中西医结合治疗？

透析中低血压（Intra-dialytic hypotension, IDH）、皮肤瘙痒、不宁腿综合征是维持性透析患者常见的并发症，一般与容量失衡、心力衰竭、血管钙化、糖尿病、尿毒症毒素蓄积及透析不充分等因素有关。可使病人产生抑郁等负性情绪，严重影响病人的睡眠质量和生活质量，增加死亡风险。

**推荐意见88：**DKD患者血液透析中低血压可调整患者体位、停止超滤、立即输注液体（50%葡萄糖溶液40ml-100ml；生理盐水或高渗氯化钠溶液、4%或5%碳酸氢钠100ml-200ml），输注晶体液无效的患者可以考虑输注胶体液，必要时终止HD（证据级别：C级，弱推荐）；参附注射液、生脉注射液可用于IHD的治疗（证据级别：B级，弱推荐）

**推荐意见89：**DKD腹膜透析相关性低血压气阴两虚证患者推荐使用参麦注射液（证据等级：B级，强推荐）；阳气暴脱的厥脱证、脾肾气虚、脾肾阳虚证患者推荐使用参附注射液（证据等级：B级，强推荐）

**推荐意见 90：**DKD 患者皮肤瘙痒患者可应用血液灌流治疗；应用抗组胺药物、外用含镇痛剂的皮肤润滑油等。（证据级别：C级，弱推荐）；可以应用加巴喷丁、普瑞巴林等药物治疗透析患者皮肤瘙痒。（证据级别：B级，弱推荐）

**推荐意见 91: DKD 尿毒症皮肤瘙痒 (uremic pruritus, UP) 脾肾气虚挟湿证或血瘀证患者推荐尿毒清颗粒 (证据等级: B 级, 弱推荐); 中医外治法如中药药浴、耳穴压丸可以改善皮肤瘙痒症状, 中药药浴需对患者身体状况进行评估。 (证据等级: B 级, 弱推荐)**

**推荐意见 92: 可以应用加巴喷丁、运动联合多巴胺激动剂、维生素 C 治疗 DKD 透析患者不安腿综合征 (Resslesslegs Syndrome, RLS)。 (证据级别: B 级, 弱推荐)**

**推荐意见 93: 不安腿综合征气血不通、筋脉失养证 DKD 患者推荐含芍药的复方或单方制剂 (证据等级: C 级, 弱推荐); 中医外治法如针灸疗法、运动疗法、按摩疗法可以改善不安腿症状, 且无明显不良反应。 (证据等级: C 级, 弱推荐)**

**推荐意见 88 证据描述:** 透析中低血压没有统一的定义, 一般指血液透析中患者血压下降一定的数值或比值、并出现需要进行医学干预的临床症状或体征。糖尿病患者 IDH 发生率高于非糖尿病患者。糖尿病患者 IHD 发生处理参照非糖尿病患者。2021 版中国《血液净化标准操作规程》提出 IDH 治疗包括调整患者体位 (头低足高位)、停止超滤、立即输注液体 (50%葡萄糖溶液 40ml-100ml; 生理盐水或高渗氯化钠溶液、4%或 5%碳酸氢钠 100ml-200ml); 输注晶体液无效的患者可以考虑输注胶体液; 在足够的液体输注后, 仍存在严重低血压者, 建议视情况使用升压药 (例如多巴胺注射液 20~40mg, 缓慢静脉注射), 以保证重要器官的灌注, 必要时终止透析治疗。2022 年《血液透析中低血压防治专家共识》推荐发生 IDH 后每隔 5 分钟复测血压, 给予心电监测及吸氧, 适当改善组织、器官的缺氧状态, 并实时判定和防治可能发生的心血管事件。IDH 属于中医学“厥脱证”范畴, 多表现为脾肾气虚或气阴两虚。一项 Meta 分析共纳入 8 项 RCT 研究, 涉及 348 名维持性血液透析患者 7974 次透析治疗, 其中 2 项研究评价了参附注射液治疗 IDH 的临床有效性, 其异质性( $\chi^2=0.16; P=0.69; I^2=0\%$ ), 与对照组相比, 参附注射液 (20ml 或 40ml/次) 治疗的 IDH 患者的临床有效率显著提高( $OR=1.29, 95\% CI, 1.19-1.40, P<0.00001$ )<sup>[38]</sup>。一项纳入 10 项 RCT 研究 437 名透析患者的 Meta 分析, 其中 7 项研究评价了生脉注射液治疗 IDH 的临床有效性, 其同质性( $\chi^2=3.70, P=0.72, I^2=0\%$ )。与对照组相比,

生脉注射液（40-60ml/次）治疗的 IDH 患者的临床有效率显著提高(OR = 3.74, 95% CI, 2.59–5.39,  $P < 0.00001$ )。

**推荐意见 89 证据描述：**生脉散是我国著名的传统中药方剂，已有几千年历史，广泛用于心血管疾病的预防与治疗，主要由人参、麦冬、五味子三味中药组成，生脉注射液是在生脉散基础上发展起来的，由红参、麦冬和五味子经提取后制成的灭菌水溶液，以红参补气，麦门冬苦寒泻热补水之源，五味子之酸清肃燥金。具有益气固脱、养阴生津的功效，适用于气阴两虚的患者。现代药理研究生脉散能够增强心脏泵血功能、双相调节动脉血压、降低心肌耗氧量、改善血管顺应性。《生脉类注射剂临床应用中国专家共识》推荐该药可用于低血压的治疗。透析相关性低血压是维持性透析患者临床常见的并发症之一，发生率较高。常常发生在透析的中期以及晚期，使透析不能正常进行，影响透析患者超滤量及透析充分性，并可导致低血压休克、心脑血管意外等。一项生脉注射液治疗透析中低血压的 Meta 分析及系统评价，纳入 10 项随机对照临床研究，共 437 名受试者，对照组予常规基础治疗，治疗组在对照组的基础上联合生脉注射液，研究证实了生脉注射液联合西药治疗透析中低血压，能够提高临床有效率（OR 3.74, 95% CI, 2.59-5.39;  $Z=7.05$ ,  $P < 0.00001$ ）、降低低血压的发生率(OR 0.21, 95% CI, 0.10-0.47,  $P=0.0002$ )、减少护理干预频次(WMD -3.01, 95% CI, -3.33--2.69,  $Z=18.34$ ,  $P < 0.00001$ )，提高舒张压(WMD 2.84, 95% CI, 1.42-4.27,  $Z=3.91$ ,  $P < 0.0001$ )。由于纳入研究的方法学质量普遍较弱，获得的证据尚不足以推荐将生脉注射液作为透析中低血压的常规辅助治疗，尚需要大样本、高质量、方法学先进的临床研究进一步验证。参附注射液由红参、附片两味中药组成，红参可大补元气，益气固脱；附子可补火助阳，回阳救逆，上通心阳，下补肾阴。主要用于透析低血压阳气暴脱的厥脱证，脾肾气虚证、脾肾阳虚证。一项纳入 8 项 RCT，共 348 例透析患者，7974 透析人次的 Meta 分析结果显示，与单用常规治疗方法相比，参附注射液在升高收缩压（MD=22.97, 95%CI, 18.70-27.24,  $P < 0.0001$ ），增加治疗低血压的有效率（OR=1.29, 95%CI, 1.19-1.40,  $P < 0.00001$ ），减少低血压的发生率（预防组：OR=0.46, 95%CI, 0.36-0.58,  $P < 0.00001$ ）；治疗组：OR=0.72, 95%CI, 0.58-0.91,  $P < 0.005$ ）方面差异具有统计学意义，且无明显不良反应发生。另有一项对参附注射液对低血压血流动力学影响的荟萃分析共纳入 16 项 RCT，

其结果显示参附注射液可以有效提高低血压患者血压水平（OR=3.59，95%CI，2.56-5.05，Z=7.39，P<0.00001），包括收缩压（MD=14.94，95%CI，7.21-22.27，Z=3.84，P<0.0001）和舒张压（MD=9.45，95%CI，6.32-12.57，Z=5.93，P<0.00001），以及平均动脉压（P<0.0001）、中心静脉压 P<0.0001，提高患者左室射血分数(P<0.0001)，增加患者尿量(P<0.0001)。在血管活性药物使用方面，参附注射液可以减少其用量，且结果优于西药(P<0.0001)。两个 Meta 分析均纳入研究数量少，方法学质量低，尚需要多中心、大样本、高质量的 RCT 进一步提供循证医学的证据。

**推荐意见 90 证据描述：**尿毒症皮肤瘙痒是透析患者常见的并发症，主要表现为全身或局部瘙痒、干燥、脱屑、伴或不伴有皮疹。除了全身瘙痒外，UP 还会引起睡眠障碍、抑郁、生活质量差和死亡风险增加。UP 的西医病理生理尚不完全清楚，可能是多种因素导致的结果，如皮肤或神经炎症，慢性全身性炎症与肾衰竭相关的亚临床或显性尿毒症神经病变，或肾衰竭引起的 $\mu$ -阿片受体活性增加都与之相关。尿症患者皮肤瘙痒可能与尿毒症本身毒素蓄积、透析治疗及钙磷代谢紊乱等有关。其中透析过程中发生的皮肤瘙痒需要考虑与透析器反应等变态反应有关。一些药物或肝病也可诱发皮肤瘙痒。2021 版中国《血液净化标准操作规程》提出在保证充分透析基础上可采取适当的对症处理措施，包括应用抗组胺药物、外用含镇痛剂的皮肤润滑油等，也可联用血液灌流治疗。针对可能的原因采取相应的预防手段。包括控制患者血清钙、磷和全段甲状旁腺激素（iPTH）于适当水平，避免应用一些可能会引起瘙痒的药物，使用生物相容性好的透析器和管路，避免应用对皮肤刺激大的清洁剂，应用一些保湿护肤品以保持皮肤湿度，衣服尽量选用全棉制品等。加巴喷丁作为一种抗惊厥药，可控制神经源性瘙痒。一项 Meta 分析纳入 7 项 RCT 研究 315 名透析患者，与安慰剂相比，加巴喷丁治疗降低了尿毒症瘙痒的严重程度(RR= 0.18，95%CI (0.09, 0.33)， $I^2 = 4\%$ ， $p = < 0.00001$ )。加巴喷丁治疗与较高的药物不良事件（头晕、嗜睡等）发生率相关，但无统计学差异(RR= 1.3，95%CI (0.81, 2.11)， $P = 0.28$ ， $I^2 = 37\%$ )。因此，本研究表明加巴喷丁对改善透析患者的尿毒症瘙痒是有效和安全的。一项 Meta 分析纳入 15 项研究 1180 名患者，研究显示加巴喷丁、普瑞巴林和抗组胺剂对瘙痒症的控制效果相对，其中加巴喷丁效果最明显，（MD=5.19，95%CI，3.77-6.61， $I^2=0\%$ ）；抗组胺药（MD=4.65，



95%CI, 2.22-7.07) 和普瑞巴林 (MD=4.62, 95%CI, 2.71-6.62) 效果相似。

**推荐意见 91 证据描述:** 中医认为 UP 以脾肾衰败为本, 邪毒雍塞三焦为标, 主要致病因素是“湿、毒、瘀、虚”四个方面。尿毒清颗粒由黄芪、白术、茯苓、制何首乌、丹参、菊花、姜半夏、甘草等 16 味中药组成, 具有健脾益肾、通腑泄独、活血化瘀的功效, 临床常用于治疗肾脏病脾肾气虚挟湿证或血瘀证。一项纳入 11 个 RCT 研究, 包括 894 名受试者, 结果显示接受尿毒清颗粒治疗的患者视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分显著降低(MD=-2.02, 95%CI, -2.17 -1.88)。除了中药内治法外, 中药外治法如针灸、药浴、耳穴压丸等也可以改善 UP。中药药浴是一种传统的外部疗法, 广泛用于治疗 UP。中药药浴可以加速血液循环, 促进新陈代谢, 药浴的热刺激可以扩张局部血管, 促进局部和末梢的血液循环和淋巴循环, 促进浴液中有效成分通过血液循环在全身发挥作用, 且中药药浴可以促进出汗, 消除代谢毒素。一项 Meta 分析共纳入 17 篇文章包括 970 例透析患者, 中药药浴平均治疗时间为 4.7 周, 结果显示与基础治疗相比, 中药药浴+基础治疗降低了 VAS 评分(MD =-2.38, 95%CI, -3.02 -1.74, P < 0.00001)和症状评分(MD =-8.42, 95%CI, -12.47 -4.36, P < 0.00001), 且治疗有效率更高 (RR=1.46, 95%CI, 1.31-1.63, P < 0.00001)。研究显示中药药浴不适于极度虚弱的病人, 因为热水浴会使体液和一些营养物质进一步消耗, 因此需在药浴前对患者身体状况进行评估。耳穴压丸是将药用压丸贴在耳穴上, 给予适当的揉、捏、压, 产生热、麻、胀、痛等刺激反应, 达到治疗效果。疾病发生时, 耳部相应部位常出现阳性反应点, 如压痛、变形、变色、水疱、结节、丘疹等。这些反应点就是防治疾病的刺激点, 又称耳穴。耳穴压丸具有成本低、无创、易被患者接受的优点。一项共纳入 12 项随机对照试验, 共 805 例维持性透析患者的系统评价显示, 与常规护理组相比, 耳穴压丸组可以改善患者皮肤瘙痒症状(MD =-1.55, 95% CI, -2.01 -1.08, p < 0.0001), 和患者睡眠障碍(MD =-1.97, 95% CI, -2.62 -1.32, p < .0001) [39]。因纳入研究方法学质量较低, 尚需严格设计的、多中心、前瞻性随机对照试验需要进一步证实中药外治法治疗 UP 的有效性和安全性。

**推荐意见 92 证据描述:** 不安腿综合征又称不宁腿综合征, 透析患者 RLS 发生率高, 常表现为夜间睡眠时出现的双下肢极度不适感、蚁走感、胀麻感、蠕动感和刺痛感等导致睡眠剥夺, 显著降低患者生活质量。该病神经系统检查

无异常发现，临床诊断以自觉症状为主。尿毒症性 RLS 的发病机制尚不明确。其中多巴胺能系统功能紊乱、脑内铁代谢缺、脑内阿片系统活性减弱、氧化应激、微炎症状态等均可能参与了其发病过程。一项 Meta 分析纳入 12 项 RCT 研究 498 例血液透析患者，与安慰剂组相比，所有干预措施均显著改善了 RLS 的严重程度，且无严重副作用。加巴喷丁对 RLS 严重程度的降低最明显（SMD = 1.95，95% CI，0.81-3.09），然而其不良事件较高（SMD = 0.18，95% CI，0.02-1.50）。运动联合多巴胺激动剂治疗的疗效（SMD = 1.60，95% CI，0.08-3.12）优于维生素 C 联合维生素 E 治疗的疗效（SMD = 1.50，95% CI，0.47 ~ 2.54）。一项 Meta 分析纳入 9 项 RCT 研究 377 例血液透析患者。与安慰剂比较，维生素 C 可显著降低 RLS 评分（SMD = -1.47，95% CI，-2.89，-0.05），且没有出现严重的不良反应。因此，维生素 C 可能是改善透析患者 RLS 症状理想的药物。

**推荐意见 93 证据描述：**中医学认为病机为气血不畅、筋失所养，病机为本虚标实。芍药传统上被用于治疗下肢不适，如小腿抽筋和下肢疼痛，因此，芍药广泛用于治疗 RLS，并被很多文献所记载。一项纳入 12 个研究共 639 例患者的 Meta 分析显示，含芍药的复方或单方组能显著提高 RLS 患者的总有效率、RLS 症状评定量表及匹兹堡睡眠质量指数。芍药苷是芍药的主要活性成分，研究发现其可激活腺苷 A1 受体（A1R）。A1R 是 G 蛋白偶联受体腺苷受体群的一员，以腺苷为内源性配体，在突触中发挥作用，减少突触囊泡的释放，减缓大脑中的代谢活动，从而缓解 RLS 症状。

一些临床研究显示针刺治疗 RLS 有较好疗效，可能是由于针刺可改善微循环、缓解患肢肿痛、抑制交感神经功能，从而促进局部组织代谢，使受损神经得以修复。一项针刺治疗 RLS 疗效的 Meta 分析显示针刺组的有效率优于西药组（OR=13.87，95%CI，8.03-23.96），差异具有统计学意义。另有一项针刺治疗 RLS 的累积 Meta 分析共纳入 7 篇文献，累积样本量 419 例，针刺治疗 RLS 的总有效率优于单纯西药治疗组，且随时间或样本量的增长，累积效应值趋于稳定，精确度逐渐提高。Cheng Huang 等纳入了 18 项 RCT 研究，其中 640 例 RLS 患者采用单独针刺或联合其他疗法治疗(针刺组)，447 例 RLS 患者采用非针刺疗法治疗(对照组)，结果显示针刺组治愈率、显效率、有效率分别为 47.8%（95%CI，38.3%-57.3%），27.4%（95%CI，20.3%-34.8%），24.2%（95%CI，

16.9% -31.5%)，非针刺组 21.7% (95% CI, 20.7% -22.7%)、28.0% (95% CI: 20.0%-32.9%)和 22.3% (95% CI, 17.0% -27.6%)。针灸治疗后 IRLSRS 评分明显改善(95% CI (-18.42- -0.49)，P=0.04)。上述研究表明针灸是 RLS 的一种有效治疗选择。但尚需要精心设计的随机对照试验进一步验证。

持续的抗阻力运动可以延缓 RLS 病人的肌肉萎缩，从而改善患者症状。一项运动疗法治疗血液透析患者 RLS 的有效性和安全性系统综述共纳入 6 篇文献，216 例患者，其中运动组 94 人，非运动组 122 例，结果显示运动疗法（包括伸展运动，自行车运动）可以改善血液透析患者 RLS 的严重程度(WMD =-8.58, 95%CI, -13.91 --3.25, P=0.002)。另有 Meta 分析纳入 4 个 RCT 研究，得出相同的结论即运动可有效改善患者量表积分，和对照组相比有统计学意义(WMD =-7.29, 95% CI, -10.33--4.24), P<0.000 01);负荷运动可有效改善病人抑郁量表积分(WMD =-6.27, 95% CI, -9.53--3.00), P= 0.000 2)和病人嗜睡量表评积分, (WMD =-1.32, 95% CI, -2.50--0.14, P = 0.03)。上述研究显示在病人身体耐受的情况下，规律的负荷运动，相较于口服药物和无负荷的运动，更能使血液透析 RLS 病人获益。相关 Meta 分析结果表明，在透析中进行运动干预，应坚持每周 3 次，每次 30 分钟，并持续 6 个月以上。

按摩疗法可能刺激神经系统，并通过加速多巴胺的分泌将感觉刺激转移到大脑，从而缓解 RLS 症状，一项 Meta 分析纳入 5 项 RCT 研究 369 例血液透析患者，经 3-4 周的治疗，与常规护理组比较，按摩治疗后 RLS 评分明显降低 (MD = -12.01, 95%CI, -14.91--9.11)，亚组分析显示，薰衣草精油按摩也显著降低 RLS 评分 (MD = -14.22, 95% CI, -17.81--10.63)。因此，按摩可有效地减轻 RLS 症状，缓解 RLS 的严重程度，并且不增加不良事件的风险。

## 6.9 多学科管理

### 临床问题 25：如何进行 DKD 多学科病情管理？

患者有良好的自我管理意识并得到多学科的健康宣教，可以极大程度促进疾病的早期发现和预防。定期有效的对 DKD 患者的病情做系统性评估可以延缓早期 DKD 的发展和疾病的进程。

**推荐意见 94：DKD 患者需要肾内科、内分泌科、心血管内科、神经内科、营养科、眼科、血管外科、介入科、中医科及护理团队多科室协作，开展患者自我管理和健康教育。（证据级别：C 级，弱推荐）建议建立 DKD 多学科专病诊疗单元，以肾内科为主，由多学科专家，对 DKD 患者每 3-6 个月进行一次系统评估。（证据级别：C 级，弱推荐）**

**推荐意见 94 证据描述：**建立中西医结合 DKD 联合门诊及专病诊疗单元，成立以肾病科为主，由内分泌科、心内科、神经内科、眼科和中医科等学科专家组成多学科诊疗协作组，每 3 个月内进行 1 次联合门诊随访，通过尿常规、尿微量白蛋白 / 肌酐比值、24h 尿蛋白定量、肾功能（eGFR）、血浆白蛋白、心电图、超声心动图、血管多普勒超声、外周神经病变等检查，并进行多学科诊治，全面评估 DKD 患者是否罹患心脑血管并发症、周围神经病变及视网膜病变等。DKD 患者每 6 个月在肾病诊疗单元进行 1 次系统检查、评估和治疗方案制订调整。在治疗肾病和控制血糖、血压、血脂的基础上，制订规范临床用药方案，有效防治糖尿病心、脑血管疾病、周围神经病变、视网膜病变等并发症，并强调中医在延缓 DKD 进展方面的作用。对四时养生健康宣教，根据 24 节气变化和患者体质选用合适的食物进行调养季节变化，从而达到阴平阳秘，养生保健之功效，“七情”与疾病发生、发展之间的关系尤为密切。在日常生活当中要对情绪进行调节，避免大悲、大喜、大怒等剧烈情绪，保持喜怒有度。DKD 的多学科诊治和管理流程，见图 2。

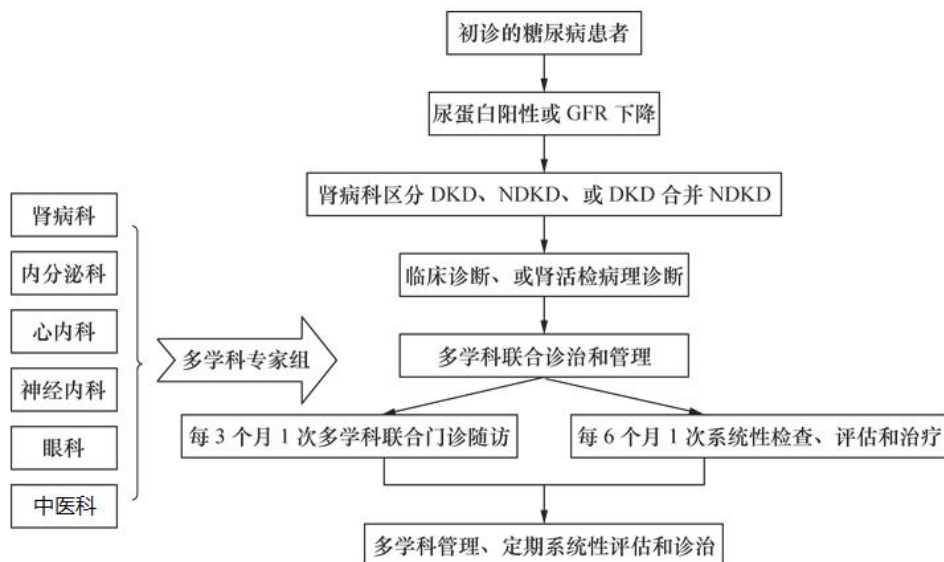


图 2 DKD 多学科诊治和管理流程

## 7.诊疗流程图

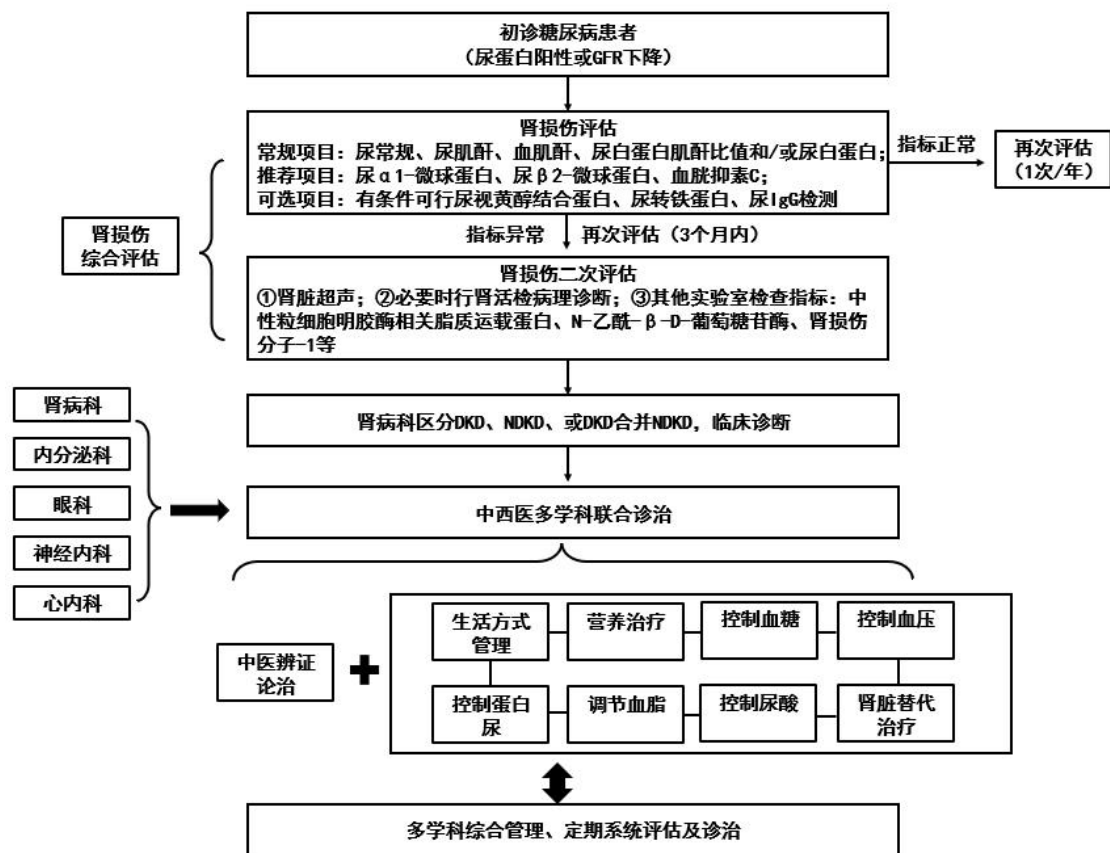


图 3 诊疗流程图

# 附录

(资料性)

## 附录 A. 编制方法

### 1. 编制方法流程图

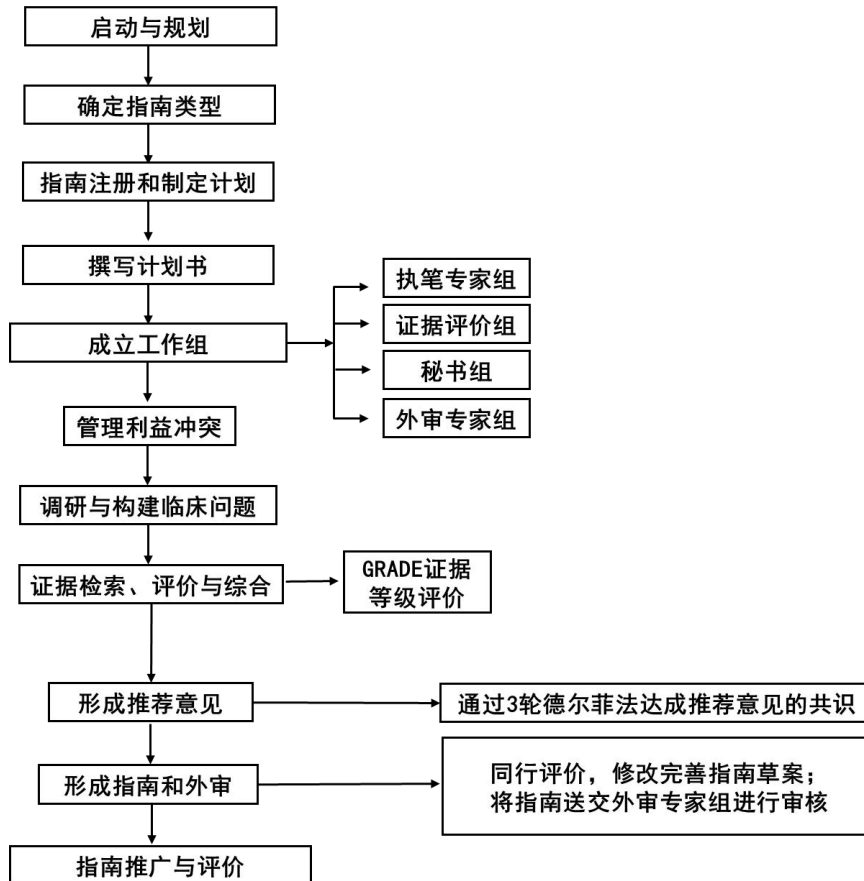


图 4 编制方法流程图

### 2. 编制说明:

(1) 撰写计划书, 成立工作组: 招募并建立相关工作组, 由中医、西医、肾脏病科等学科专家组成糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南工作组 (具体人员名单见“指南参与人员名单”)。

(2) 证据检索: 通过系统检索糖尿病肾脏疾病领域已发表的指南和系统评价, 收集并筛选临床问题, 针对最终纳入的临床问题与结局指标, 按照 PICO(人群、干预、对照和结局)原则, 检索 Pubmed、Medline、Embase、Cochrane Library、知网、万方、sinomed、维普等数据库, 纳入原始研究 (包括随机对照试验、队

列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等)、系统评价、Meta 分析等。

(3) 证据评价与综合：对于目前已发表的证据，高质量的研究纳入；低质量证据查找相关原始研究进行质量评价，形成证据体。使用 GRADEpro GDT 对纳入的系统评价、Meta 分析、进行证据等级评价。

(4) 形成推荐意见：经过面对面专家小组会，对推荐意见达成共识。

(5) 形成指南：根据《GB/T 1.1 标准化工作导则第 1 部分：标准的结构和编写》的规定，起草指南。修改完善指南草案形成同行评价稿进行同行评价。

(6) 指南的外审及定稿：将指南送交专家进行审核，依据外审建议对指南初稿进行修改与完善，最终形成本指南。

(7) 指南推广与评价。

## 附录 B. 证据综合报告

### 1. 证据检索与综合

#### (1) 数据库:

中文数据库: 中国生物医学文献数据库 (Sinomed) web 版、中国知网 (CNKI)、维普期刊资源整合服务平台 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang) 等。

英文数据库: Pubmed、Medline、Embase、Cochrane Library 等。

检索时间: 检索建库至 2022 年 10 月份的文献。

(2) 证据筛选: 研究的纳入标准: ①文献中明确提及为“糖尿病肾脏疾病”、“糖尿病肾病”、“糖肾”。②干预措施: 中医药单用或合并西医常规治疗。③对照措施: 不做限定。④结局指标: 不做限定。⑤研究设计类型: 优先考虑随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。通过 Endnote 文献管理软件进行题录和文献全文管理。

(3) 证据综合: 两位证据评价组成员对纳入的 RCT 进行质量评价, 如有分歧则通过协商或请第三方进行裁决。纳入的数据导入 Review Manager 5.3 软件。二分类变量用风险比 (risk ratio, RR) 的 95% 置信区间 (confidence intervals, CI) 表示, 连续变量则用均值差 (mean difference, MD) 或标准均值差 (standard mean difference, SMD) 的 95% CI 表示。

(4) 证据分级和推荐标准: 本指南采用 GRADE 证据分级标准。根据不同结局按照升降级因素对证据进行质量分级, 然后对证据总体进行评级。通过 GRADEpro GDT 工具对评价结果形成证据概要表。然后通过“共识形成会议法”形成共识推荐意见。专家共识意见的形成需要主要考虑的六个方面的因素: 证据质量、经济性、疗效、不良反应、病人可接受性以及其他。



## 2. 证据概要表

Q1: 肾炎康复片联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿气阴两虚夹水湿证患者。

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

蛋白尿

38	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	1268	1251	-	WMD -0.49 (-0.56 到 -0.43)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	---------------------------------	------------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Explanations

a. 异质性较高

Q1: 渴络欣胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 早期蛋白尿气阴两虚夹血瘀证患者。

Meta 01

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

24hUTP

5	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	151	145	-	MD- 51.2 (-70.35 到 -32.05)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	----------------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Explanations

a. 异质性较高

b. 样本量不足

Meta 02

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
----------------------	--	--	--	--	--	--	----------------------	--	----	--	-----------	-----

N <sub>o</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
----------------------	------	------	------	-----	-----	--------------	------	------	-------------	-------------	--	--

尿β2 微球蛋白蛋白

2	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	81	85	-	WMD -0.05 (-0.07 到 -0.03)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----------------	-----	-----	-----------------	---	----	----	---	---------------------------------	-----------	----

Q2: 益肾化湿颗粒联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 早期蛋白尿脾虚湿盛证患者

Certainty assessment							N <sub>o</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>o</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

UAER

9	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>b</sup>	不严重	不严重	无	424	408	-	MD 24.37 (16 到 32.75)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----------------	-----------------	-----	-----	---	-----	-----	---	-----------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- a. 纳入研究随机方法错误
- b. 异质性较高

Q 3: 黄葵胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 早中期蛋白尿湿热内蕴证患者。

Meta 01

Certainty assessment							N <sub>o</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>o</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

UAER

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	397	398	-	MD - 47.99 (- 72.73 到 - 23.24)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

### Meta 02

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		

### 24hUTP

41	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>b</sup>	不严重	不严重	无	1777	1687	-	MD - 0.39 (-0.46 到 - 0.33)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----------------	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	----------------------------	-----------	----

### UAER

42	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>b</sup>	不严重	不严重	无	1797	1747	-	MD - 19.9 (- 22.62 到 - 17.18)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----------------	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	-------------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Explanations

- a. 存在数据缺失
- b. 异质性较高

Q4: 六味地黄汤制剂联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 中期蛋白尿肝肾阴虚证患者。

Meta01

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

UAER

7	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	200	199	-	SMD 0.87 SD (0.41 到 1.32)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	------------------------------	-----------	----

24hUTP

9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	315	307	-	MD 0.12 (0.06 到 0.17)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	--------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

Meta02

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

24hUTP

16	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	165	160	-	SMD -0.66 SD (-0.89 到 -0.44)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----------------	-----	-----	-----------------	---	-----	-----	---	---------------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

## Explanations

- a. 纳入研究随机方法错误
- b. 样本量不足

Q 5: 黄芪颗粒联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 早期蛋白尿脾肾气虚证患者。

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

24h 尿微量白蛋白尿

3	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	140	137	-	MD - 30.21 (- 34.28 到 - 25.59)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----------------	-----	-----	-----------------	---	-----	-----	---	--------------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Explanations

- a. 纳入研究的随机方法错误
- b. 样本量不足

Q 5: 金匱肾气丸联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 早期蛋白尿肾阳气虚证患者。

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

24hUTP

6	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	215	216	-	MD - 0.29 (- 0.48 到 - 0.11)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	-----------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

Q 6: 金水宝胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿肺肾两虚证患者。

### Meta 01

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

### 24hUTP

11	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>b</sup>	442	435	-	MD - 0.19 (-0.24 到 -0.13)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	-------------------------	-----	-----	---	---------------------------	-----------	----

### 尿微量白蛋白排泄率

9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>c</sup>	无	329	271	-	MD - 83.1 (-110.5 到 -55.71)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	-----------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Explanations

- a. 异质性较高
- b. 倒漏斗图未完全对称，提示可能存在发表偏倚
- c. 样本量不足

### Meta 02

Certainty assessment							N <sub>0</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>0</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

### 24hUTP

20	随	不	严	不	不	无	818	818	-	MD -	⊕⊕⊕○	重要
----	---	---	---	---	---	---	-----	-----	---	------	------	----

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
	机试验	严重	严重 <sup>a</sup>	严重	严重					0.16 (-0.19 到 -0.13)	Moderate	

#### UAER

25	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	965	962	-	MD -28.2 (-36.3 到 -20.11)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	---	-----	-----	---	---------------------------	---------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

a. 异质性较高

Q 6: 百令胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿肺肾两虚证患者。

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### UAER

9	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>b</sup>	不严重	严重 <sup>c</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>d</sup>	391	378	-	SMD -1.95 SD (-2.74 到 -1.17)	⊕○○○ Very low	重要
---	------	-----------------	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	------------------------------	---------------	----

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

#### Explanations

a. 纳入研究随机方法错误

b. 异质性较高

c. 样本量不够

d. 漏斗图左右虽有一定对称度，但尚未完全均匀分布，提示可能存在一定的发表偏倚

## Meta02

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
10	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	395	387	-	SMD -1.71 SD (-2.3 到 - 1.12)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

Q 7: 血府逐瘀汤制剂联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿血瘀证患者。

## Meta 01

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
12	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>a</sup>	520	448	-	SMD -0.85 SD (-1.04 到 - 0.65)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

### Explanations

- a. 漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚

## Meta 02

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
----------------------	--	--	--	--	--	--	----------------------	--	----	--	-----------	-----



N <sub>o</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
----------------------	------	------	------	-----	-----	--------------	------	------	-------------	-------------	--	--

#### UAER

7	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>c</sup>	251	229	-	MD -36.38 (-45.29 到 -27.46)	⊕○○○ Very low	
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	-----------------------------	------------------	--

#### 24hUTP

9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>c</sup>	303	271	-	MD -0.33 (-0.55 到 -0.11 更低)	⊕○○○ Very low	
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	-----------------------------	------------------	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足
- c. 漏斗图不对称，证明有可能存在发表偏倚

Q 7: 通心络胶囊 compared to 西医常规治疗 for DKD 血瘀证患者。

#### Meta01

Certainty assessment							N <sub>o</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>o</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### 24hUTP

5	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	244	183	-	WMD -0.21 (-0.37 到 -0.06)	⊕⊕○○ 低	
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	---------------------------	-----------	--

#### UAER

8	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	316	243	-	WMD -38.88 (-60.24	⊕⊕○○ 低	
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	--------------------	-----------	--

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
										到 - 17.52)		

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

#### Meta02

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		

#### UAER

5	随机试验	不严重	不严重	不严重	严重 <sup>a</sup>		202	198	-	MD - 26.51 (-32.3 到 - 20.73)	-	重要
---	------	-----	-----	-----	-----------------	--	-----	-----	---	------------------------------	---	----

#### 24hUTP

4	随机试验	不严重	严重 <sup>b</sup>	不严重	严重 <sup>a</sup>		197	197	-	MD - 0.14 (-0.19 到 - 0.08)	-	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	--	-----	-----	---	----------------------------	---	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 样本量不足
- b. 异质性较高

Q 7: 复方丹参滴丸联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿血瘀证患者。

#### Meta 01

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
----------------------	--	--	--	--	--	--	--------	--	----	--	-----------	-----

N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
----------------------	------	------	------	-----	-----	--------------	------	------	-------------	-------------	--	--

#### UAER

9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>c</sup>	341	346	-	MD -15.95 (-21.69 到 -10.2)	⊕○○○ Very low	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	----------------------------	------------------	----

#### 24hUTP

9	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>c</sup>	329	326	-	MD -0.06 (-0.08 到 -0.03)	⊕○○○ Very low	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	--------------------------	------------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足
- c. 漏斗图不对称，提示可能存在发表偏倚

#### Meta 02

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### UAER

7	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>b</sup>	265	266	-	WMD -18.54 (-23.67 到 -13.4)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----	-------------------------	-----	-----	---	-----------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval

#### Explanations

- a. 异质性较大
- b. 倒漏斗图不对称

Q 8:尿毒清颗粒联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿湿浊证患者。

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

24hUTP

8	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	269	260	-	MD 0.71 (0.28 到 1.14)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	-----------------------	-----------	----

UAER

5	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	149	148	-	MD 41.13 (26.66 到 55.59)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	--------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- a. 异质性较高
- b. 样本量不足

Q8: 肾衰宁颗粒或胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿脾虚浊瘀证患者。

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

UAER

5	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	176	176	-	SMD -4.21 SD (-6.23 到 -2.19)	⊕⊕○○ 低	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----------------	---	-----	-----	---	------------------------------	-----------	----

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. 异质性较高

b. 样本量不足

Q8: 海昆肾喜胶囊联合西医常规治疗 compared to 西医常规治疗 for DKD 蛋白尿浊毒证患者。

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		

24hUTP

5	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>b</sup>	不严重	严重 <sup>c</sup>	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>d</sup>	460	458	-	MD 23.82 (15.79 到 31.85)	⊕○○○ Very low	重要
---	------	-----------------	-----------------	-----	-----------------	-------------------------	-----	-----	---	--------------------------	------------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- a. 纳入研究随机方法错误
- b. 异质性较高
- c. 样本量不足
- d. 漏斗图不对称, 强烈怀疑存在发表偏倚

调节血脂部分—证据概要表

Q1: 蒲参胶囊 compared to 安慰剂 for DKD 血瘀证患者

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		

总甘油三酯

5	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	严重 <sup>b</sup>	无	475	274	-	MD -0.36 (-0.6 到 -0.13)	⊕⊕○○ 低	
---	------	-----------------	-----	-----	-----------------	---	-----	-----	---	-------------------------	-----------	--

高密度脂蛋白胆固醇

5	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	严重 <sup>b,c</sup>	无	166	147	-	MD 0 (-0.07 到 0.07)	⊕⊕○○ 低	
---	------	-----------------	-----	-----	-------------------	---	-----	-----	---	---------------------	-----------	--

总胆固醇

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
5	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>d</sup>	不严重	严重 <sup>b,c</sup>	无	414	228	-	MD - 0.02 (-0.33 到 0.29)	⊕○○○ Very low	

#### 低密度脂蛋白胆固醇

5	随机试验	严重 <sup>a</sup>	严重 <sup>d</sup>	不严重	严重 <sup>b,c</sup>	无	258	157	-	MD - 0.08 (-0.43 到 0.26)	⊕○○○ Very low	
---	------	-----------------	-----------------	-----	-------------------	---	-----	-----	---	--------------------------	------------------	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 有退出/失访人员
- b. 样本量不足
- c. 置信区间跨越无效线
- d. 异质性较高

Q2: 血脂康胶囊联合他汀类药物 compared to 他汀类药物 for DKD 痰阻血瘀证、脾虚阻滞患者

#### Meta01

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		

#### TC

11	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	无	670	665	-	MD - 0.58 (-0.66 到 -0.5)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
----	------	-----	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	--------------------------	--------------	----

#### TG

10	随	不	不	不	不	无	540	538	-	MD -	⊕⊕⊕⊕	重要
----	---	---	---	---	---	---	-----	-----	---	------	------	----

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
	机试验	严重	严重	严重	严重					0.24 (0.28 到 -0.2)	High	

#### LDL-C

10	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	无	478	473	-	MD -0.4 (-0.45 到 -0.35)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
----	------	-----	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	-------------------------	-----------	----

#### HDL-C

11	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	无	647	642	-	MD 0.23 (0.2 到 0.26)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
----	------	-----	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	----------------------	-----------	----

#### 不良反应

6	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	无	9/213 (4.2%)	21/213 (9.9%)	比值比 0.41 (0.19 到 0.91)		⊕⊕⊕⊕ High	重要
---	------	-----	-----	-----	-----	---	--------------	---------------	------------------------	--	-----------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

#### Meta02

Q2:血脂康胶囊 compared to 空白治疗组 for DKD 痰阻血瘀证、脾虚阻滞患者

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### LDL-C

7	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	2702	2699	-	MD -0.76 (-0.94	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	-----------------	---------------	----

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
										到 - 0.58)		

#### HDL-C

8	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	2730	2731	-	MD 0.17 (0.08 到 0.27)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	-----------------------	------------------	----

#### TC

8	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	2730	2731	-	MD - 1.05 (1.04 到 - 0.7)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
---	------	-----	-----------------	-----	-----	---	------	------	---	--------------------------	------------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

a. 异质性较高

Q2: 血脂康胶囊 compared to 他汀类药物 for DKD 痰阻血瘀证、脾虚阻滞患者

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		
16	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>b</sup>	1167	1071	-	MD - 0.04 (- 0.42 到 - 0.34)	⊕⊕○○ 低	重要

#### TC

16	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>b</sup>	1165	1071	-	MD - 0.21 (- 0.37 到 - 0.13)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	-------------------------	------	------	---	-----------------------------	-----------	----

#### LDL-C

16	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 <sup>b</sup>	1165	1071	-	MD - 0.21 (- 0.37 到 - 0.13)	⊕⊕○○ 低	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	-------------------------	------	------	---	-----------------------------	-----------	----



Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### HDL-C

14	随机试验	不严重	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	无	1001	931	-	MD 0.17 (0.04 到 0.3)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----	-----------------	-----	-----	---	------	-----	---	----------------------	------------------	----

#### 不良反应

14	随机试验	不严重	不严重	不严重	不严重	无	205/3382 (6.1%)	372/3313 (11.2%)	危险比 0.55 (0.47 到 0.64)		⊕⊕⊕⊕ High	重要
----	------	-----	-----	-----	-----	---	-----------------	------------------	------------------------	--	--------------	----

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. 异质性较高
- b. 置信区间跨越无效线

#### Q3: 脂必妥片/胶囊 compared to 辛伐他汀 for DKD 痰阻血瘀证、脾虚阻滞患者

Certainty assessment							N <sub>2</sub> ; 患者的		效果		Certainty	重要性
N <sub>2</sub> ; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### TC

16	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	不严重	无	809	837	-	MD 0.39 (0.09 到 0.38)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----------------	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	-----------------------	------------------	----

#### TG

16	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	不严重	无	809	837	-	MD 0.16 (0 到 0.32)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----------------	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	--------------------	------------------	----

Certainty assessment							№; 患者的		效果		Certainty	重要性
№; 研究的	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他考虑因素【注意事项】	[干预]	[对照]	相对 (95% CI)	绝对 (95% CI)		

#### HDL-C

16	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	不严重	无	809	837	-	MD - 0.09 (-0.17到0)	⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----------------	-----	-----	-----	---	-----	-----	---	---------------------	------------------	----

#### 不良反应

16	随机试验	严重 <sup>a</sup>	不严重	不严重	不严重	无	26/809 (3.2%)	49/837 (5.9%)	不可估计的		⊕⊕⊕○ Moderate	重要
----	------	-----------------	-----	-----	-----	---	---------------	---------------	-------	--	------------------	----

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

a. 随机方法及分配隐藏报道不详细

## 附件 C. 引用相关标准

### 1. GA 分期法

(1) G 代表 eGFR 水平，分为 G1-G5:

G1: eGFR  $\geq 90 \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{m}^2)^{-1}$

G2: eGFR 60~89  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{m}^2)^{-1}$

G3: eGFR 30~59  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{m}^2)^{-1}$

G4: eGFR 15~29  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{m}^2)^{-1}$

G5: eGFR < 15 ml·min<sup>-1</sup>(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>

(2) A 代表白蛋白水平, 分为 A1-A3:

A1: UACR < 30mg/g;

A2: UACR 30~300mg/g;

A3: UACR > 300mg/g;

## 2. 2010 年 RPS 推荐 DN 肾小管间质及血管评分标准

病灶	诊断标准	评分
小管间质病变		
IFTA	无	0
	<25%	1
	25%~50%	2
	>50%	3
间质炎症	无	0
	与 IFTA 相关的炎性浸润	1
	无 IFTA 区域也有炎性浸润	2
血管病变		
动脉透明变性	无	0
	1 个部位动脉透明变性	1
	超过 1 个部位动脉透明变性	2
动脉硬化	无内膜增厚	0
	内膜增厚未超过中膜厚度	1
	内膜增厚超过中膜厚度	2

## 3. 本指南采用《中国肾性高血压管理指南（2016）》对高血压的定义。

高血压定义: 要在未使用降压药物的情况下非同日测量血压 3 次, 18 岁以上的成年人收缩压  $\geq 140$ mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$ mmHg 诊断为高血压。收缩压  $\geq 140$ mmHg 且舒张压  $< 90$ mmHg 为单纯收缩期高血压。既往有高血压史且正在使用降压药物者, 血压虽然低于 140/90mmHg 也诊断为高血压。根据血压升高水平, 又进一步分为 1-3 级高血压。

## 高血压分级标准

分类/分级	血压
正常血压	SBP<120 mmHg 和 DBP<80 mmHg
正常高值血压	SBP120-139mmHg 和（或）DBP80-89mmHg
高血压	SBP≥140mmHg 和（或）DBP≥90mmHg
1 级高血压（轻度）	SBP140-159mmHg 和（或）DBP90-99mmHg
2 级高血压（中度）	SBP160-179mmHg 和（或）DBP100-109mmHg
3 级高血压（重度）	SBP≥180mmHg 和（或）DBP≥110mmHg
单纯收缩期高血压	SBP≥140mmHg 和 DBP<90mmHg

注：SBP:收缩压；DBP:舒张压；1mmHg=0.133kPa;当收缩压和舒张压分属于不同级别时，以较高的分级为准

#### 4. 2022 年版美国心衰指南对心力衰竭的阶段划分进行了更新，涵盖了从仅具有心力衰竭 危险因素阶段至终末期心力衰竭阶段的整个事件链。

**A 阶段（心力衰竭风险增高）：**存在高血压、动脉粥样硬化性心血管病、糖尿病、代谢综合征和肥胖、暴露于心脏毒性药物或心肌病家族史等心力衰竭危险因素，但尚未发生相关临床症状、结构性心脏病、心脏受牵张或损伤的标志物异常。

**B 阶段（前心力衰竭阶段）：**无心力衰竭症状或体征，但具备结构性心脏病（左心室或右心室收缩功能降低、心室肥厚、心腔扩大、室壁运动异常、心脏瓣膜病）或充盈压增高的证据，或存在 B 型利钠肽或肌钙蛋白增高，但除外急性冠脉综合征、慢性肾脏病、肺栓塞等其他原因所致。

**C 阶段（症状性心力衰竭）：**曾有或现有心力衰竭症状的结构性心脏病。

**D 阶段（晚期心力衰竭）：**日常生活中存在明显的心力衰竭症状、经过最佳药物治疗后病情可能短期稳定但仍需反复住院。

#### 附件 D. 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
2hPG	2 h postprandial blood glucose	餐后 2 h 血糖
ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	血管紧张素转换酶抑制剂
ACR	albumin creatine ratio	尿白蛋白/肌酐比值
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会

AKI	Acute Kidney Injury	急性肾损伤
APD	Automated peritoneal dialysis	自动化腹膜透析
ARB	Angiotensin Receptor Blockers	血管紧张素受体拮抗剂
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	动脉粥样硬化性心血管疾病
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素氮
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	连续性可动式腹膜透析
CCB	Calcium Calcium Entry Blockers	钙通道阻滞剂
CDA	Canadian Diabetes Association	加拿大糖尿病协会
CGM	continuous glucose monitoring	连续性血糖监测
CKD	chronic kidney disease	慢性肾脏疾病
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration	慢性肾脏疾病流行病学协作
CNRDS	Chinese National Renal Data System	中国血液净化病例信息登记系统
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
Cys C	Cystatin C	胱抑素 C
DKD-CKD	Diabetic kidney disease-chronic kidney disease	糖尿病肾病合并慢性肾脏疾病
DKD-ESKD	Diabetic kidney disease-	糖尿病肾病合并终末期肾病
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DN	Diabetic nephropathy	糖尿病肾病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	估算肾小球滤过率
EPO	Erythropoietin	促红细胞生成素
ESKD	end-stage kidney disease	终末期肾病
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
GLP1	glucagon-like peptide-1	胰高血糖素样肽-1

GLP-1A	glucagon-like peptide-1 receptor agonist	胰高糖素样肽-1 受体激动剂
Hb	Hemoglobin	血红蛋白
bA1c	hemoglobin A1c	糖化血红蛋白
HD	Hemodialysis	血液透析
HDF	hemodiafiltration	血液透析滤过
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
HP	hemoperfusion	血液灌流
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
IDH	intra-dialytic hypotension	透析低血压
IgAN	Immunoglobulin A nephropathy	IgA 肾病
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	肾脏病预后质量倡议
LDL	Low Density Lipoprotein	低密度脂蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
MN	membranous nephropathy	膜性肾病
MRA	mineralcorticoid recept antagonist	盐皮质激素受体拮抗剂
NADKD	normoalbuminuric diabetic kidney disease	正常白蛋白尿糖尿病肾脏疾病
NDKD	non-diabetic Kidney disease	非糖尿病肾脏疾病
NDN	non diabetic nephropathy	非糖尿病性肾病
NSAID	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs	非甾体抗炎药
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone System	肾素-血管紧张素-醛固酮系统
Scr	serum creatinine	血肌酐
SGLT2	sodium-dependent glucose transporters 2	钠-葡萄糖协同转运蛋白 2
SGLT2i	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	钠葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂

SMBG	self-monitoring of blood glucose	自我血糖监测
T1DKD	type 1 diabetic kidney disease	1 型糖尿病肾脏疾病
T1DM	type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DKD	type 2 diabetic kidney disease	2 型糖尿病肾脏疾病
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglyceride	甘油三酯
UA	Uric Acid	尿酸
UACR	urine albumin creatine ratio	尿白蛋白/肌酐比值
UAER	urinary albumin excretion rates	尿白蛋白排泄率
UPCR	Urine Protein to Creatinine Ratio	尿蛋白与肌酐比值
UTP	urine total protein	尿蛋白定量
VLDL-C	Very Low-density Lipoprotein Cholesterol	极低密度脂蛋白胆固醇

## 参考文献

- [1] FIORENTINO M, BOLIGNANO D, TESAR V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1): 97-110.
- [2] MOGENSEN C E, CHRISTENSEN C K, VITTINGHUS E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 1983, 32 Suppl 2: 64-78.
- [3] DONG Z, WANG Q, KE Y, et al. Prediction of 3-year risk of diabetic kidney disease using machine learning based on electronic medical records [J]. *Journal of translational medicine*, 2022, 20(1): 143.
- [4] 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.
- [5] CORESH J, HEERSPINK H J L, 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): 115-27.
- [6] HEERSPINK H J L, GREENE T, TIGHIOUART H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 128-39.
- [7] DONG Z, WANG Y, QIU Q, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes research and clinical practice*, 2016, 121: 112-8.
- [8] GAMBARA V, MECCA G, REMUZZI G, et al. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1993, 3(8): 1458-66.
- [9] MAZZUCCO G, BERTANI T, FORTUNATO M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(4): 713-20.
- [10] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(04): 151-3.
- [11] 国家中医药管理局医政司. 22个专业 95个病种中医临床路径 [M]. 2011.
- [12] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 2002.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床中国新药临床研究指导原则 [M]. 2002.
- [14] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 2008.
- [15] NATIONAL KIDNEY F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 850-86.
- [16] 武曦嵩, 倪青, 李平. 213例糖尿病肾病的中医证候分布调查 [J]. *北京中医药*, 2009, 28(01): 13-5.
- [17] HU X, XU Q, WAN H, et al. PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 pathway mediated lung fibroblast aerobic glycolysis and collagen synthesis in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis [J]. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 2020, 100(6): 801-11.
- [18] LESLIE J, MACIA M G, LULI S, et al. c-Rel orchestrates energy-dependent epithelial and macrophage reprogramming in fibrosis [J]. *Nature metabolism*, 2020, 2(11): 1350-67.
- [19] CHIAVAROLI L, MIRRAHIMI A, SIEVENPIPER J L, et al. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(7): 761-8.
- [20] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES DIABETES WORK G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney international*, 2020, 98(4S): S1-S115.
- [21] 戴燕铃, 刘蔚楠, 庞书勤, et al. 中医食疗对 2 型糖尿病患者血糖和生存质量影响的系统评价 [J]. *广西中医药大学学报*, 2019, 22(01): 140-6.
- [22] 娄文娇, 郭敬, 张帆, et al. 黄连素(小檗碱)治疗早期糖尿病肾病有效性和安

- 全性系统回顾及 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(06): 510-3.
- [23] 张蕾, 刘旭生, 刘壮竹, et al. 六味地黄制剂治疗糖尿病肾病系统评价 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(09): 2273-7.
- [24] 汪永忠, 李颖, 李翔, et al. 消渴丸对比格列本脲治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2015, 26(36): 5110-3.
- [25] 陈香美. 血液净化标准操作规程[2020 版] [M]. 2020.
- [26] 周倩仪, 马楷奇, 郭意欣, et al. 天麻钩藤饮联用血管紧张素转化酶抑制剂治疗原发性高血压的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(04): 206-12.
- [27] 朱梅, 鞠建庆, 李运伦. 半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型原发性高血压随机对照试验系统评价 [J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(02): 105-8.
- [28] PIPERIDOU A, SARAFIDIS P, BOUTOU A, et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Hypertens, 2019, 37(7): 1334-43.
- [29] 柏力萄, 李俊, 赵静, et al. 渴络欣胶囊辅助治疗糖尿病肾病的荟萃分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(01): 65-73.
- [30] ZHANG P, MENG J, DUAN M, et al. Efficacy of Yishen Huashi Granules Combined with Linagliptin Tablets on Blood Glucose and Renal Function in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy [J]. Computational intelligence and neuroscience, 2022, 2022: 4272520.
- [31] 李翠萍, 王倩, 顾叶文, et al. 益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(05): 682-8.
- [32] GAO X, SHANG J, LIU H, et al. A Meta-Analysis of the Clinical Efficacy of TCM Decoctions Made from Formulas in the Liuwei Dihuang Wan Categorized Formulas in Treating Diabetic Nephropathy Proteinuria [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2018, 2018: 2427301.
- [33] 高岩, 宋宗良, 段玉红, et al. 百令胶囊辅助治疗糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(01): 161-9.
- [34] 沈子涵, 郜贺, 杨宇峰, et al. 血府逐瘀汤治疗糖尿病肾病疗效 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(01): 136-41.
- [35] LAROSA J C, GRUNDY S M, WATERS D D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352(14): 1425-35.
- [36] ATHYROS V G, MIKHAILIDIS D P, LIBEROPOULOS E N, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(1): 118-27.
- [37] THAMER M, KAUFMAN J S, ZHANG Y, et al. Predicting Early Death Among Elderly Dialysis Patients: Development and Validation of a Risk Score to Assist Shared Decision Making for Dialysis Initiation [J]. Am J Kidney Dis,

- 2015, 66(6): 1024-32.
- [38] MO Y, LIU X, QIN X, et al. Shenfu injection for intradialytic hypotension: a systematic review and meta-analysis [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2014, 2014: 279853.
- [39] YANG T, WANG S, ZHANG X, et al. Efficacy of auricular acupressure in maintenance haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Nurs, 2022, 31(5-6): 508-19.