

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0005-06

糖尿病肾病的研究进展与控制方法

【作者】 刘喜明

中国中医科学院广安门医院 (北京 100053)

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 B

目前全世界有糖尿病患者约 1.94 亿, 到 2025 年将突破 3 亿。就我国而言, 目前我国糖尿病患者已达 4000 万^[1]。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见、最严重的微血管并发症之一, 糖尿病患者并发 DN 的病死率是未并发 DN 者的 30 倍。我国 1 型糖尿病 (T1DM) 患者 DN 的患病率为 30%~40%, 2 型糖尿病 (T2DM) 为 15%~20%。在西方国家, DN 已经成为慢性肾衰竭进行血液透析与肾移植的首因, 美国由于 DN 导致终末期肾病 (ESRD) 的病人约占全部 ESRD 病例的 40%, 1997 年糖尿病肾病 ESRD 病人的治疗费已超过 156 亿美元, 我国也有类似趋势。由于 DN 早期的症状不多, 少量蛋白尿时不易被重视或发现, 相当多的 DN 患者总是在有明显蛋白尿或合并明显浮肿时才被察觉。遗憾的是, 一旦发生 DN 临床缺乏有效方法制止其发展, 大多数病人数年后转入慢性肾功能衰竭。因此, 提高对 DN 早期病变的认识并尽早采取有效措施, 防止出现肾脏严重并发症至关重要。2003 年世界糖尿病日的主题是“糖尿病与肾脏”, 提醒人们高度重视 DN 的防治。本文就 DN 的形成、诊断、筛查方法、治疗措施进行论述。

1 DN 的自然过程

DN 的临床前期一般不容易被发现, 技术手段要求高, 多用肾穿刺或核素扫描检查, 患者不宜接受。DN 的最早临床证据是尿白蛋白浓度轻度升高 ($\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ 或 $20\mu\text{g}/\text{min}$), 被称为微量白蛋白尿, 微量白蛋白尿即被认为已患早期肾病。约 80% 具有持续微量白蛋白尿的 T1DM, 尿白蛋白排泄以每年 10%~20% 的速率增长, 经过 10~15 年时间, 最终发

展为显性肾病, 即临床白蛋白尿期 ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ 或 $200\mu\text{g}/\text{min}$), 或临床期肾病。与此同时, 血压相应升高。一旦进入临床肾病, 肾小球滤过率即会逐渐下降, 下降速率因人而异, T1DM 临床肾病病人在 10 年内约 50%、20 年内约 75% 将发展成 ESRD。

T2DM 在确诊糖尿病后不久即能发现微量白蛋白尿和显性肾病, 有的因 DN 在医院检查而确诊为糖尿病, 这是因为糖尿病在确诊前可能已存在多年, 症状隐匿, 而且尿微量白蛋白对 DN 并不特异。如果不予特殊干涉, 约有 20%~40% 的微量白蛋白尿 T2DM 病人可能发展成显性肾病, 但在出现显性肾病 20 年后, 仅约 20% 的病人会进展到 ESRD。病人肾小球滤过率下降的速率因人而异, 不过, 总体看来 T1DM 与 T2DM 间下降速率并无显著性差别。因年龄较大的 T2DM 病人多合并冠心病、高血压等, 主要死因是并发冠状动脉疾病, 病人过早死亡使得许多早期糖尿病肾病未能进展到 ESRD。

2 DN 的分期

根据 DN 的病程和病理生理演变过程, 丹麦学者 Mogensen^[2]曾建议把 DN 分为以下 5 期: I 期: 肾小球高滤过和肾脏肥大期。肾小球滤过率 (GFR) 高于正常的 25%~40%, 肾脏体积增大约 20%, 此期与高血糖水平一致, 没有病理组织学损伤, 血糖控制后可以得到部分缓解。II 期: 正常白蛋白尿期。肾小球滤过率 (GFR) 高出正常水平, 肾小球病理改变表现为肾小球基底膜 (GBM) 增厚, 系膜基质增多。运动后尿白蛋白排泄率 (UAER) 升高 ($>20\mu\text{g}/\text{min}$), 休息后恢复正常 ($<5\mu\text{g}/\text{min}$)。III 期: 早期 DN 期, 又称“持续微量白蛋白尿期”。尿蛋白排出率

(UAER) 持续升高 $20\sim 200\mu\text{g}/\text{min}$ (相当于 24h 尿蛋白 $30\sim 300\text{mg}$, 或尿白蛋白:肌酐 $30\sim 300\mu\text{g}/\text{mg}$), 这被称为“微量白蛋白尿”, GFR 开始下降到正常, 出现肾小球结节样病变和小动脉玻璃样病变。本期患者血压升高。降压治疗以及血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物应用, 可以减少尿白蛋白的排出, 明显延缓肾病的进展。IV 期: 临床 DN 期。特点为持续性大量白蛋白尿 ($>200\mu\text{g}/\text{min}$) 或蛋白尿 ($>500\text{mg}/24\text{h}$), 约 30% 患者可出现肾病综合征。GFR 持续明显下降, 病理上出现典型的 K-W (Kimmelstiel-Wilson) 结节。患者一旦进入 IV 期, 病情往往进行性发展。V 期: 终末期肾功能衰竭。不积极加以控制, GFR 将平均每月下降 $1\text{mL}/\text{min}$, $\text{GFR}<10\text{mL}/\text{min}$ 。尿蛋白量因肾小球硬化而减少, 尿毒症症状明显, 最后需透析治疗。

上述分期标准主要针对 T1DM, 尽管 T2DM 病程不易确定, 但分期标准与 T1DM 肾病的分期标准相似。

3 发病机理

3.1 糖代谢异常

糖尿病状态下增加的糖负荷造成肾组织细胞内高糖, 引起胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管紧张素 II (Ang II) 等介质和细胞黏附因子表达增加, 从而损伤肾脏。高血糖在 DN 早期发病中具有举足轻重的作用^[3,4]。

3.2 糖基化终末产物 (AGEs) 堆积

高糖生成 AGEs 的增多, 组织中 AGEs 积聚可促进肾小球系膜增殖和肾小球基底膜 (GBM) 增厚。

3.3 多元醇代谢通路激活

长期高血糖激活醛糖还原酶, 使葡萄糖转换为山梨醇和果糖, 二者的积聚可导致细胞内渗透压增加, 细胞肿胀和受损, 血流动力学障碍, 直接影响肾小球和肾小管功能^[3,4]。

3.4 蛋白激酶 C (PKC) 的激活

PKC 是细胞内一组重要的蛋白激酶, 为众多生物活性物质和细胞因子的同传导途径, 能调节细胞收缩和细胞分裂。DM 中能激活 PKC 的最主要的物

质是高血糖和血管紧张素 II (Ang II), 并可在不同时期介导多种物质引起 DN。

3.5 肾脏血流动力学异常

肾脏血流动力学异常是 DN 早期的重要特点, 表现为高灌注, 造成的后果有: ①蛋白尿生成; ②肾小球毛细血管切应力改变, 形成病变; ③局部 RAS 兴奋; ④PKC、血管内皮生长因子 (VEGF) 等激活^[3,4]。

3.6 遗传因素

DN 的发病有相当高的家族聚居性, 而且不同种族间也存在很大差异。

3.7 免疫损伤

DN 的发生发展可能和一些细胞因子、生长因子及黏附分子有关。肾小球入球小动脉处内皮细胞的 NO 合成增加在肾小球硬化方面也发挥着重要作用。

3.8 足细胞病变

在 DN 的早期就能观察到足细胞病变, 目前认为代谢和血流动力学因素是 DN 足细胞损伤的始动因素。足细胞受损导致大量蛋白尿, 蛋白尿的出现又进一步加重足细胞损伤^[5]。

4 DN 的筛查方法与诊断

4.1 尿微量白蛋白

4.1.1 尿微量白蛋白筛查意义 目前, 尿微量白蛋白是判定早期肾病的“金标准”, 除早期肾病外, 还是心血管疾病发病率和死亡率将明显增加的标志。

4.1.2 检测尿白蛋白排出率注意事项 由于昼夜节律变化, 健康人尿白蛋白排出率 (UAER) 白天变动较大, 排出率也较高 ($<20\mu\text{g}/\text{min}$), 夜间变动较小, 排出率较低 ($<10\mu\text{g}/\text{min}$), 一般 24h 混合尿 $<15\mu\text{g}/\text{min}$ 。运动、情绪激动及妊娠等可使尿白蛋白排出量增多。由于尿白蛋白排泄的可变性, 在考虑病人超过这些诊断阈值之前, 3~6 个月内 3 次采集样本中应该有 2 次异常。24h 内锻炼、发热、感染、心力衰竭、运动、高血压、血糖控制不好等都可以使 UAER 增加超过正常范围。采集尿方式中留取 24h 尿液标本测定尿白蛋白 (AER) 被认为

是最准确的方式。但留取 24h 尿液在临床上有诸多不便。夜间定时尿（如 12h）标本计算白蛋白的排出量被认为是较准确的方式，但临床使用仍有不便；晨尿（晨第一次尿）及随意尿白蛋白浓度亦常用于微量白蛋白尿的过筛。为了纠正尿量变化对尿液白蛋白浓度的影响，大多用晨尿标本以尿液白蛋白/肌酐，或尿液白蛋白/相对密度（比重）比值表示^[5-7]。

4.1.3 微量白蛋白尿检测的时限 鉴于微量白蛋白尿是 DN 早期诊断和防治的重要指标，目前美国糖尿病协会(ADA)建议，对于发病时间确定的 T1DM 患者，起病 5 年后就要进行尿微量白蛋白的筛查；而对于 T2DM 病人准确判断发病日期很难，在诊断糖尿病后即应开始微量白蛋白尿检查，如果病人从前并无微量白蛋白尿，初次筛查后还应每年再做微量白蛋白尿检查。由于每天排出的尿白蛋白量不同，而且发热等一些因素均可使尿白蛋白排出暂时增加，因此仅 1 次检查阳性，还不能确诊为持续微量白蛋白尿。需要在 3~6 个月内重复检查，如果 3 次检查中 2 次阳性，则可确诊；如果结果为阴性，则每年检查 1 次^[5-7]。

4.1.4 微量白蛋白尿的筛查方法 微量白蛋白尿的筛查有 3 种方法：①留取任何时间点的尿液，测定白蛋白和肌酐比值（尿白蛋白:肌酐）；②留取 24h 尿液，测定 24h 尿白蛋白量；③留取一段时间内的尿液（4h 或过夜），测定尿白蛋白排泄率（见表 1）。目前最敏感和通用的为放射免疫测定法，其他有比浊法和发光法等。-20℃冷冻储存，冻融后测定值低于实际值的 20%~50%^[5-7]。

4.2 筛查步骤（见图 1）

5 DN 的控制建议

2004 年美国糖尿病学会(ADA)根据循证医学的证据提出了糖尿病肾病的防治建议，并每年进行修改。ADA 的临床建议分为 A、B、C 级，分级标准基于循证医学证据的水平。另外，除 ABC 三级建议外还有专家共识（E）。A 级证据为明确性证据，源于设计良好的随机对照临床研究；B 级证据为支持性证据，源于良好设计的队列研究；C 级证

表 1 尿白蛋白排泄异常的定义

种类	随机样本 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	24h 样本 ($\text{mg}/24\text{h}$)	定时样本 ($\mu\text{g}/\text{min}$)
正常	<30	<30	<20
微量白蛋白尿	30~299	30~299	20~199
临床白蛋白尿	≥ 300	≥ 300	≥ 200

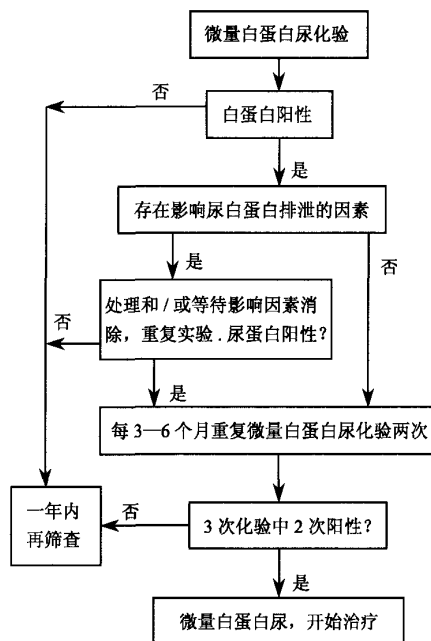


图 1 微量白蛋白尿的筛查流程^[7]

据也为支持性证据，但源于对照不良或非对照临床研究。在很多情况下得到 A 级证据很困难，甚至不可能，不过，应用这些证据的建议（特别是 C 和 E 级）有时可能难获预期效果^[7]。

5.1 基本建议

理想血糖控制，以降低危险因素和（或）延缓肾病进展（A）。理想血压控制，以降低危险因素和（或）延缓肾病进展（A）。

5.2 治疗（A 级证据）^[7]

对于微量白蛋白尿/肾病病人可按以下建议使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体拮抗剂（ARB）类药物。

对于伴有高血压并具有不同程度白蛋白尿的 T1DM 病人，ACEI 能延缓病人肾病进展（A）。

对于伴有高血压及微量白蛋白尿的 T2DM 病人，ACEI 和 ARB 均能延缓病人进展至大量白蛋白

尿 (A)。

对于存在高血压、大量白蛋白尿及肾功能不全 (血肌酐大于 1.5mg/dL) 的 T2DM 病人, 已经证实 ARB 可延缓病人肾病的进展 (A)。

6 DN 的控制方法

6.1 控制血糖

控制血糖以达到纠正异常代谢自然是 DN 治疗的最根本手段。糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 和英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 均证明, 严格控制血糖可明显减少微量白蛋白尿出现或进展为明显肾病。有报告显示, 1 型糖尿病 DN 伴严重肾小球硬化者胰岛移植 8~10 年后肾脏病变几近完全恢复。DN 进展到肾功能明显减退时, 常有低血糖发生, 因此, 在控制血糖时应予注意。肾功能减退者 (肌酐 $>1.3\text{mg/dL}$) 不宜使用二甲双胍类降糖药^[8,9]。

6.2 控制血压

降压是防止 DN 发生及延缓进展的关键。美国 DCCT 的实践证明, 胰岛素强化治疗可减少 T1DM 病人的尿蛋白, 高血压在 DN 中不仅常见, 同时是导致 DN 发生发展的重要因素, 还是 DN 并发心血管系统疾病的重要原因。DN 患者血压宜尽量控制在 $130/80\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$) 以下, 部分学者甚至推荐更低 ($120/70\text{mmHg}$)。在临床 DN 患者的治疗中, 达到靶目标血压时, 大多需要多种药物综合应用, 常用的有 ACEI、ARB、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂以及利尿剂等, 与其他类降压药物相比, ACEI 或 ARB 对减少蛋白尿, 延缓肾脏病进展及终末期肾衰竭的发生有较好的作用, 可能除降压作用外, 还有一些非降压依赖性机制在起作用, 包括对 RAS 的更全面的阻断作用。

6.2.1 ACEI 类 ACEI 不仅具有良好的治疗高血压作用, 且能使 DN 患者尿蛋白排泄减少, 保护肾功能, 为目前首选的降压药物。1993 年北美 30 个糖尿病中心组成的协作组宣布了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心、大样本、长期随访的研究报告, 证实长期应用卡托普利可明显延缓临床期糖尿病肾病病人肾功能恶化, 降低透析、肾移植和死亡

率^[8], 据此 FDA 批准卡托普利用于临床期糖尿病肾病的治疗, 开创了 ACEI 类药物治疗 DN 的先河。ACEI 类主要作用: ①降低跨肾小球毛细血管压, 纠正高滤过状态, 使蛋白尿减少及蛋白尿所导致的影响。②可以阻止系膜细胞对一些大分子颗粒的吞噬作用, 因此减轻了因蛋白尿导致的系膜增生。③减慢细胞外基质形成, 促进细胞外基质的降解, 使已损伤的肾脏组织得到某种程度的恢复。④改善肾小管间质的病变。ACEI 的作用原理: ①阻断肾素-血管紧张素系统, 减少 AT II 的形成。②舒张肾小球出球小动脉, 降低肾小球毛细血管内压, 减轻肾小球高滤过。③减轻肾小球系膜细胞的增殖及肾小管间质纤维化, 保持 GBM 的完整性。④促进基质金属蛋白酶降解为基质, 从而抑制纤维组织形成。⑤改善 GBM 屏障功能, 降低 UAER^[8-10]。

ACEI 由于降低滤过压, 可使尿量减少及血肌酐水平增高, 血钾增高, 在低肾素、低醛固酮或肾小管酸中毒病人中更易发生。建议当 $\text{Scr} \geq 3\text{mg/dL}$ 时应慎用。ACEI 对缓激肽的激活可引起咳嗽, 也使其应用受到了限制。ACEI 的副作用主要有高钾血症、肾功能减退和干咳等, 只要不出现高血钾, 血清肌酐水平增高在用药前水平的 35% 以内尚可被接受, 不要盲目撤药, 当血清肌酐升高超过 50% 时应停药观察, 并寻找有关诱因或危险因素。

6.2.2 ARB 类 ARB 是选择性的血管紧张素 II-1 (AT_1) 受体拮抗剂, 和 ACEI 具有相似的降压作用, 但 ARB 的耐受性更好、不良反应少。与 ACEI 相比, ARB 有如下优点: ①无论 Ang II 是由 Ang I 经 ACE 作用转化而来, 还是经旁路生成, 均在 AT_1 水平上起拮抗作用, 保证更完全有效的阻断 Ang II。②只阻断 AT_1 受体, 保留了 AT_2 受体激活而产生的血管舒张、抗细胞增生, 利尿钠, 产生血管扩张因子等有益的功能。③不引起前列腺素的合成或阻断缓激肽的代谢, 不会因缓激肽在局部堆积引起干咳和血管神经性水肿。ARB 不引起 GFR 下降, 在肾病晚期也可以应用, 且比 ACEI 有更好的肾脏保护作用, 可更有效延缓 DN 的发展。ARB 无干咳的副

作用,对肾小球滤过率的影响也较小,氯沙坦减少2型糖尿病肾病肾脏终点事件的研究(RENAAL)及较早的厄贝沙坦糖尿病肾病试验(IDNT)也证实了该类药物减少蛋白尿、延缓肾脏病变进展和不良终点事件的功能^[8]。

6.2.3 钙通道阻滞剂(CCB) CCB独立于降低系统血压之外的肾脏保护作用尚无一致结论。多数人对二氢吡啶类(尤其是短效制剂)的肾脏保护作用持否定意见,而非二氢吡啶类和一些长效二氢吡啶类可产生与ACEI相似的肾脏保护作用。至于其他CCB的作用还待更多的研究证实。与ACEI相比,钙通道阻滞剂在DN患者中的肾脏保护功能还不明确,但地尔硫草类的作用似乎优于二氢吡啶类,后者不推荐用于DN患者。有报道小剂量ACEI与钙通道阻滞剂联用可提高疗效并减少不良反应的发生。

6.2.4 利尿剂 以往观点认为利尿剂对血糖、血脂有影响,且降低胰岛素的敏感性,不作为一线降压药。根据目前研究建议,小剂量利尿剂和ACEI联用,不仅有效降压且能减少药物副作用。

6.2.5 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂可能影响胰岛素分泌,对糖代谢和脂代谢有影响,且能掩盖低血糖症状,故糖尿病患者应慎用。

6.2.6 α 受体阻滞剂 α 受体阻滞剂不影响糖、脂代谢,DN患者血压较顽固时可以使用,但应注意初次应用时可引起体位性低血压,特别是已合并有植物神经功能紊乱的DN患者。因此首次服药时最好暂停其他降压药,并在睡前服用。

目前,降压治疗的原则仍然推崇小剂量、联合、长期的方案。美国ADA主张成人T2DM应控制在130/85mmHg水平;法国学者认为未发生DN的DM病人血压应控制在140/90mmHg。一旦发现微量白蛋白尿更应严格控制血压(<140/80mmHg水平)。我国学者大多赞同适度控制血压,既安全又不导致脑、心、肾灌注不足等症状的出现。

6.3 饮食管理

6.3.1 蛋白质 对尿微量白蛋白阳性,GFR尚正常的DN患者,蛋白摄入应限制在0.8~1.0g/(kg·d),

对尿微量白蛋白阳性的DN患者,且GFR下降,或尿蛋白0.5g/d以上,或伴有肾病综合征的DN患者,蛋白摄入应限制在0.6g/(kg·d)以内,采用优质蛋白,少吃植物蛋白。不提倡静脉输入白蛋白来纠正低蛋白血症^[11]。

由于中晚期慢性肾功能衰竭患者可配合 α -酮酸, α -酮酸是氨基酸前体,通过转氨基或氨基化的作用,在体内可转变为相应的氨基酸,且有以下优点:①尿素氮生成率及血尿素氮下降更为显著,蛋白质合成与分解的比率增高。②可降低血磷、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶水平。③在动物实验中, α -酮酸无导致肾小球滤过率升高或白蛋白排泄增加的现象。④延缓慢性肾衰竭进展。

6.3.2 低钠 高钠饮食 不仅增加血容量,升高血压,增加心脏负荷,而且由于钠离子激活血管内膜可增高血管平滑肌对升压物质的敏感性,对血压的控制造成困难。还可直接导致肾小球肥大及系膜损害,加速DN的进展。多数学者主张日摄钠量应 \leq 5g,最好为3g/d。

6.4 其他疗法

胰激肽原酶(怡开)是激肽系统的成分之一,对调节血管活性和纤维蛋白溶解酶系统具有一定的作用。其他有羟苯磺酸钙以及抗氧化剂等。

6.5 中医药治疗

中医认为糖尿病病位在肾,进而可影响到心、肝、脾等脏腑,气虚血瘀贯穿始末。DN的病机为肾精损耗,水火失调,气化失常,三焦壅滞,湿浊停留所致,其病机特点是早期阴虚痰阻,中期为脾气虚不能敛精或肾虚不能固摄精微,病变后期阴损及阳,脾肾阳虚,基本病机为肾虚痰阻,而血瘀贯穿始终。DN的治疗有辨证论治、基础方加减治疗、单味药治疗等3个方面,常在辨证的基础上加入丹参、红花、益母草、水蛭、泽兰等活血化瘀之品,以提高临床疗效,亦有用黄芪注射液、葛根素等治疗DN的报道^[12,13]。

6.6 替代疗法

当DN病人肾功能严重损害,CCr \leq 15mL/min,

或 $GFR \leq 15 \text{ mL/min}$, 或 $Scr \geq 8 \text{ mg/dL}$, 或内生肌酐清除率降至 0.3 mL/s 左右, 或 $Scr \geq 6 \text{ mg/dL}$ 伴有少尿、大量浆膜腔积液、心衰难以用药物纠正; 或 Scr 虽 $\leq 6 \text{ mg/dL}$, 但少尿或无尿, 均应果断采用替代疗法 (CAPD)。

CAPD 的选择应视情况而定。目前推崇以腹透为首选, 认为安全、简便、经济, 尚可外出旅游和参加工作等众多优点。DN 病人腹透尚有未解决的问题: ①腹腔感染率仍高, 尽管应用“双联”和改良方法, 腹膜炎发生率仍居高不下。②含糖腹透液灌入后引起腹膜基质蛋白合成增加, 腹膜纤维化。③老年人居多, 腹膜老化率高, 影响毒素清除或水的超滤障碍。④糖及水的灌入, 影响食欲、影响消化。⑤营养不良发生率高^[14,15]。

血液透析适合于无法自行操作者, 腹膜透析技术失败者, 有不能纠正的严重低蛋白血症者。糖尿病肾病肾衰竭患者透析 5 年的存活率为 28.1%。采用每日 2~3h, 或 12~14h/周, 保持 $KT/V \geq 2.2$ 。

DN 肾移植长期存活率已有了很大提高, 尤其是肾-胰联合移植者, 生活质量有显著改善。但 DN 肾移植后约 36% 的病人移植肾也会发生 DN。所以, DN 的肾移植问题尚需进一步深入研究, 才能获突破性进展。

【参考文献】

- [1] 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病分会. 中国糖尿病防治指南, 北京: 北京大学出版社, 2004: 3-4
- [2] Mogensen CE, et al. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am*, 1988, 72 (6): 1465-1492
- [3] 王战建, 刘珊. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26 (5): 693-696
- [4] 林善钺. 糖尿病肾病. *中华内科杂志*, 2005, 44 (3): 229-231
- [5] 刘志红. 糖尿病肾病: 深入研究, 全面认识, 推进临床. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22: 519-520
- [6] 潘静, 魏明竟. 尿液微量白蛋白的研究近况. *临床检验杂志*, 2003, 21 (5): 316-317
- [7] 杨金奎, 谌贻璞. 美国糖尿病协会对糖尿病肾病的临床建议. *基础医学与临床*, 2003, 23 (4): 353-358
- [8] 王保法, 李红. 糖尿病肾病治疗进展. *国外医学: 内科学分册*, 2006, 33 (9): 393-396
- [9] Mogensen CE, Poulsen PL. Microalbuminuria, glycemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int*, 2004, 92 (Suppl): S40-S41
- [10] Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, et al. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (6): 1775-1780
- [11] McMurray S, Johnson G, Davis S, et al. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40 (3): 566-575
- [12] 褚芹. 糖尿病肾病的中医研究进展. *中医药学刊*, 2006, 24: 96-97
- [13] 周栋, 孙伟. 糖尿病肾病的中医药临床研究进展. *河南中医*, 2005, 25: 81-82
- [14] 王金泉, 刘志红. 终末期糖尿病肾病肾替代治疗. *医学研究生学报*, 2006, 19 (7): 664-667
- [15] 俞雨生, 季大玺. 终末期糖尿病肾病与透析治疗. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15 (4): 376-379
- [16] Mengwei Zang, Adriana Z, Xiuyun H, et al. AMP-activated Protein Kinase Is Required for the Lipid-lowering Effect of Metformin in Insulin-resistant Human HepG2 Cells*. *J Bio Chem*, 2004, 279, 46: 47898-47905
- [17] Gaochao Z, Robert M, Ying Li, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest*, 2001, 108: 1167-1174
- [18] James M.L, Steven A.K, Mark A.P, et al. Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism alterations of two distinct molecular pathways. *Biochemical Pharmacology*, 1997, 54: 801-808
- [19] Flechtner-Mors M, Ditschuneit H. H, Jenkinson C. P, et al. Metformin inhibits catecholamine-stimulated lipolysis in obese, hyperinsulinemic, hypertensive subjects in subcutaneous adipose tissue: an in site microdialysis study. *Diabetic Medicine*, 1999, 16: 1000-1006
- [20] Ren T, He J, Jiang H, et al. Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *J Mol Endocrinol*, 2006, 37 (1): 175-183
- [21] Wu Yin, James Mu, Morris J. Birnbaum. Role of AMP-activated Protein Kinase in Cyclic AMP-dependent Lipolysis In 3T3-L1 Adipocytes. *J Bio Chem*, 2003, 278, 44: 43074-43080

(上接第 13 页)

metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1863-1869

- [15] Mengwei Zang, Adriana Z, Xiuyun H, et al. AMP-activated Protein Kinase Is Required for the Lipid-lowering Effect of Metformin in Insulin-resistant Human HepG2 Cells*. *J Bio Chem*, 2004, 279, 46: 47898-47905
- [16] Gaochao Z, Robert M, Ying Li, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest*, 2001, 108: 1167-1174
- [17] James M.L, Steven A.K, Mark A.P, et al. Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism alterations of