

- [16] 宋美铃,杨敏,牟新,等.中医辨证治疗糖尿病肾病肾功能不全的肾功能指标疗效和证候疗效评价[J].北京中医药大学学报,2006,29(6):429-432.
- [17] 于世东,赵进喜,吕仁和.中医药对糖尿病肾病肾功能不全代偿期生存质量影响的研究[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2007,14(3):1-4.
- [18] 白云静,洪申波,赵进喜,等.糖尿病肾病肾功能不全优化防治方案研究的统计分析[J].北京中医药大学学报,2006,29(9):631-634.
- [19] 刘建华,曾金雄,戴西湖.循证医学与中药新药临床研究[J].中国中医药信息杂志,2005,12(4):3-4.
- [20] 张丽芬,吕仁和,赵进喜,等.中医辨证治疗方案对糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的影响[J].中医杂志,2008,47(2):119-122.
- [21] 白云静,孟庆刚.糖尿病肾病中医现代化研究述评[J].中西医结合肾病杂志,2004,5(12):742-744.

(收稿日期:2008-04-01;修回日期:2008-05-30)

(本文编辑:潘雪飞)

糖尿病肾病的发生与防治

宋效成,岳丽,沈雅庭,袁晨综述 朱春雷 审校
(解放军第413医院,浙江舟山 316000)

[关键词] 糖尿病肾病;发生;防治

中图分类号: R587.2;R692 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)05-0361-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一,也是欧美国家导致终末期肾病(ESRD)的首要原因,随着糖尿病(DM)发生率的不断增加及人口老龄化,在我国终末期肾病中DN所占比率也将逐年升高。本文将对DN的发生与防治方面阐述如下。

1 DN的病因及发病机制

DN的发病是易感人群在长期高血糖及其所导致的血流动力学、细胞因子、生长因子等多种因素综合作用的结果。血管紧张素系统(RAS)是重要参与因素^[1]。

1.1 遗传因素 DN有家族聚集现象和种族差异。在1型糖尿病(T1DM)患者中,即使血糖控制很差也仅有35%的患者最终发展为ESRD^[2];如果先证病例并发DN,其患DM的兄弟姐妹30年后发生DN的累计危险性为71.5%;而先证病例无并发DN者其兄弟姐妹发生DN的累计危险性为25.4%^[3]。在2型糖尿病(T2DM)中,Pima印第安人25年后DN的发生率为80%,白种人大约为30%,而非洲裔美洲人则介于二者之间^[4]。糖尿病控制和并发症防治试验(DCCT)和英国T2DM前瞻性研究(UKPDS)验证了严格控制血糖可明显减少DN的发生和延缓其病程的进展,但并不能完全杜绝DN的发生与发展^[5]。提示DN具有遗传易感性。遗传易感模式有主要基因效应、平均基因效应和多基因效应或微小基因效应。其中血管紧张素原(AGT)及血管紧张素转换酶(AGE)基因可能发挥微小基因效应^[1]。而血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)基因的多态性可能在DN发病中发挥主要基因作用^[6]。

1.2 代谢及环境因素 高血糖是重要的环境因素之一。肾组织在长期的高血糖状态下可使局部激素或细胞因子的表达异常,从而导致肾小球硬化。其中RAS通过全身及局部作用调节DN早期肾脏血流动力学。研究发现DM大鼠肾组织中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平明显增高,肾组织中AT1R表达亦明显增加^[7]。Ang-Ⅱ通过分布于肾血管和系膜细胞等组织细胞上的特异性受体发挥作用^[8]:①收缩肾小球入球小动脉和出球小动脉,尤其收缩出球小动脉致前列腺素(prostaglandin, PG)C升高。PGC扩张肾入球小动脉使肾小球高滤过,加重肾小球内压。②Ang-Ⅱ促进系膜增殖、肥大及基质分泌增加,引起系膜区扩张,系膜细胞收缩,滤过膜通透性增加,促进蛋白尿发生。临床及实验证明应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)均能有效预防DN的发生与发展。实验还发现高血糖可刺激许多肾脏局部生长因子的表达,如胰岛素样生长因子、血小板源生长因子及转化生长因子(TGF-β)等。研究显示,TGF-β在DN发病的过程中可能起着关键作用^[9]。另外,一氧化氮(NO)通过强烈的扩张血管作用来促进DN的发生与发展^[10],其他如内皮素(ET)也与DN的发病有关^[11]。

高血压可以加速DN的发生与发展,DN又可以产生高血压,二者呈恶性循环。

1.3 其他 高脂血症、吸烟、生活习惯、用药不当等均可加速DN的发生与发展。

2 DN的病理改变、诊断及分期

DN的病理改变最初为肾脏肥大、接着肾小球系膜细胞增殖、系膜细胞外基质增加、肾小球基底膜增厚,最后发展为肾小球硬化^[12]。其诊断依据为:①有糖尿病病史;②除其他原因的间歇性或持续性临床蛋白尿(尿蛋白阳性),此为临

作者简介:宋效成(1980-),男,安徽蒙城人,本科,医师,从事内科临床工作。

床DN诊断的关键;③可伴有肾功能不全;④伴发视网膜病变,此为有力佐证;⑤肾活检证实,一般只有当诊断确有疑问时进行。DN在临床上分为V期:I期:肾小球滤过率增高(约150 ml/min),肾小球基底膜和系膜正常,经适当治疗可恢复。II期:即正常白蛋白尿期。肾小球滤过率正常或增高,尿白蛋白排出率正常(小于20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或30 mg/24h),运动或应激后排泄增加,祛除诱因后恢复正常。肾小球基底膜增厚、系膜基质增加;血压多正常。III期:早期糖尿病肾病。肾小球滤过率大致正常,尿白蛋白排出率持续高于正常(20~70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或70~200 mg/24h),血压轻度升高。肾小球基底膜增厚和系膜基质明显增加,已有肾小球结节型和弥漫型病变及小动脉玻璃样变,并已开始出现肾小球荒废。血压轻度升高,降低血压可部分减少尿微量白蛋白的排出。IV期:临床糖尿病肾病。尿中出现大量白蛋白,每24 h尿蛋白定量持续大于0.5 g为非选择性蛋白尿,严重者每24 h尿蛋白大于3.5 g,出现低白蛋白血症、水肿和高血压,往往伴不同程度的氮质潴留和糖尿病眼底病变。肾小球基底膜进一步增厚,系膜基质进一步增加,肾小球荒废。V期:即终末期肾功能衰竭。尿蛋白排泄量因肾小球荒废而减少,肾小球滤过率小于10 ml/min,伴高血压、低白蛋白血症、水肿,血肌酐、尿素氮升高,食欲减退,恶心呕吐和贫血,代谢性酸中毒,低血钙和高血钾,可继发尿毒症性神经病变和心脏病变。

3 DN的防治

DN在III期以前经过合理的治疗尚可逆转或延缓病情的发展,III期以后很难找到有效的治疗手段。所以DN患者应早发现并尽早给予有效的治疗。

3.1 控制高血糖 糖尿病控制和并发症防治等试验均验证了无论是T1DM还是T2DM,严格控制血糖均能明显减少DN的发生和发展。临床研究显示:用胰岛素强化治疗,使血糖长期控制在正常水平,能有效地延缓DN的发生^[13]。

3.2 控制高血压 鉴于高血压对DN的相互影响,美国高血压预防检测评价和治疗联合委员会第6次报告(JNC6)建议,糖尿病合并高血压病人,特别是伴有蛋白尿时应将血压控制在130/85 mm Hg以下,最佳血压控制在120/80 mm Hg。因为ACEI和ARB均有保护肾脏的作用^[14-15],最新资料显示ACEI与ARB联合应用具有更好的肾脏保护作用^[16],而且ACEI和ARB可以通过改善局部血流动力学异常和保护足细胞功能来达到治疗蛋白尿的目的^[17],所以临床上应以ACEI和ARB为首选药物。要注意的是ACEI有引起高血钾和肾功能损害的可能,所以在临床应用中要注意定期随访肾功能及电解质。

3.3 调整血脂 高血脂如同高血压一样,可以加速DN的发生和发展,反过来又被DN所影响,形成恶性循环,所以要严格控制血脂。他汀类降脂药为首选药物,因为其不仅能有效降低高脂血症,还能通过其抗炎和免疫调节作用,改善内皮细胞的功能,减轻心血管并发症;并通过抑制系膜细胞增生,细胞外基质产生和纤溶酶原活性抑制物的表达,减轻肾

脏病变,延缓肾小球硬化的发生^[17]。

3.4 限制蛋白质摄入 过量蛋白的摄入不仅可增加尿蛋白的排除,同时也增加肾小球血管内压力和灌注量,加重肾脏的负担,从而加快DN的发展。所以DN患者要限制蛋白质的摄入。每日摄入蛋白量大约是:尿蛋白正常者约1.0~1.2(g/kg)体重,微量蛋白尿者0.8~1.0(g/kg)体重,大量蛋白尿者约0.6~0.8(g/kg)体重,肾功能衰竭者要限制在0.6 g/kg以下。当然,限制蛋白的摄入要遵循个体化原则,III期以后的患者要严格限制,低蛋白血症的患者要酌情放宽。

3.5 其他治疗方法 阿司匹林或潘生丁对糖尿病患者并发症的预防及治疗均有一定程度的作用。也有学者提出使用免疫抑制剂如雷公藤、糖皮质激素等治疗DN。中医可能对DN的预防和治疗上有一定作用。另外在DN晚期可以考虑血液透析和肾移植等手段。

参考文献

- [1] Lee HB, Ha H, Kim SI, et al. Diabetic kidney disease research: where do we stand at the turn of the century[J]? *Kidney Int*, 2000, 58(suppl77): S1-2.
- [2] Krolewski M, Eggers P, Warram JH, et al. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35year follow-up study[J]. *Kidney Int*, 1996, 50(6): 2041-2046.
- [3] Quinn M, Angelico MC, Warram JH, et al. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM[J]. *Diabetologia*, 1996, 39(8): 940-945.
- [4] Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects[J]. *Kidney Int*, 1999, 55(4): 1582-1596.
- [5] 丁鹤林,傅祖植.接近正常的血糖对糖尿病微血管病变的影响[J]. *国外医学内科学分册*, 1995, 22(9): 373-375.
- [6] Maoczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, et al. Major susceptibility locus for nephropathy in type-1 diabetes mellitus on chromosome 3q: results of novel discordant sib-pair analysis[J]. *Diabetes*, 1998, 47(7): 1164-1169.
- [7] Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease[J]. *Kidney Int*, 1999, 52(63): S107-S110.
- [8] 王战建.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26(5): 693-696.
- [9] Border WA, Noble NA. Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(4): 1390-1391.
- [10] 郑旭,罗杰,杨文英,等.一氧化氮在糖尿病肾病中的作用[J]. *中华肾脏病杂志*, 1999, 15(2): 91-95.
- [11] 向红丁.糖尿病肾脏病变[J]. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24(2): 125-127.
- [12] 黄文辉.糖尿病肾病研究及防治进展[J]. *中国医学文摘·内科学*, 2006, 27(6): 552-554.
- [13] 刘志红,黎磊石.糖尿病肾病发病机理[J]. *中华肾脏病杂志*, 1999, 15(2): 120-123.
- [14] Deedwania PC. Hypertension and diabetes: new therapeutic options[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(11): 1585-1594.

- [15] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12):851-860.
- [16] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with typ 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12):870-878.

- [17] 刘志红. 糖尿病肾病的治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(5):322-323.

(收稿日期:2008-01-29;修回日期:2008-03-06)

(本文编辑:潘雪飞)

老年单纯收缩期高血压的治疗

孔召余, 李存军

(苏州军分区第二干休所, 江苏苏州 215003)

[关键词] 老年, 单纯收缩期高血压; 心脑血管事件; 治疗

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)05-0363-03

高血压是老年人常见的心血管疾病, 不仅患病率高, 而且常引起严重的心、脑、肾等并发症, 是脑卒中和冠心病的主要危险因素。据流行病学调查显示, 老年人单纯收缩期高血压(ISH)患病率为21.5%, 占老年高血压患病总数的53.2%。不同的研究报道老年人ISH患病率占老年高血压患病总数的47.4%~74.8%, 即在老年人群中, ISH是老年高血压的主要类型, 这是老年高血压的一个显著特征^[1]。循证医学的实践发现, 收缩压(SBP)是发生高血压并发症的主要决定因素^[2], 是心脑血管事件危险的预测因子。ISH较舒张期高血压(IDH)或收缩、舒张双期高血压(SDH)对心脑血管具有更大的危险性^[3]。Franklin等^[4]在对NHANES-Ⅲ的研究中将高血压分为ISH、IDH、SDH三种, 其中ISH所占比率最高(在调查者中占64.9%), 尤其在50岁及以上的高血压患者中。而且这个比值随着年龄而增长, 50~59岁年龄组为54%, 60~69岁年龄组为81%, 70~79岁年龄组为87%。据资料显示, 通过药物控制收缩压比控制舒张压更难^[5], 因此, 老年ISH已成为目前老龄人口所面临的一个主要的健康问题。本文重点就老年ISH治疗进展进行综述。

1 老年ISH的诊断

所谓ISH是指以收缩压增高和脉压增大为特点的一种特殊类型的高血压, 是一组降压更困难、心血管危险度更高, 尚存在诸多困惑有待深入研究的“临床综合征”。1999年和2004年中国高血压防治指南及2003年欧洲高血压指南将ISH定义为SBP(收缩压)≥140 mm Hg, DBP(舒张压) < 90 mm Hg, 在排除了主动脉瓣关闭不全、动脉导管未闭、甲亢、重度贫血后即可诊断。老年单纯性收缩期高血压则指年龄>60岁或者65岁的ISH患者。

作者简介: 孔召余(1953-), 男, 江苏东海人, 大学, 副主任医师, 从事医疗保健工作。

2 老年ISH的危险性

许多前瞻性研究表明, SBP增高与冠心病(CHD)、脑卒中及终末期肾病呈连续性独立相关, 发生危险以ISH最大, 其次是SDH, 然后才是IDH患者^[6]。王薇等^[7]采用前瞻性队列研究的方法, 对我国11省市35~64岁男女两性29 488人进行基线调查, 随访3年的结果显示, 在同一舒张压水平, 随着收缩压水平的升高, 脑卒中事件和急性冠心病事件的发病危险增加, 其变化趋势有统计学的显著意义($P < 0.001$); 在同一收缩压水平, 随着舒张压水平的升高, 脑卒中事件发病危险增加; 而冠心病则不明显。提示收缩压增高或舒张压增高均增加脑卒中的发病危险, 血压水平与脑卒中发病的关系比冠心病密切; 收缩压与冠心病发病的关系比舒张压密切。MRFIT研究指出, 在所有血压水平上, 收缩压与冠心病死亡呈线性相关。在预测肾功能衰竭发生的危险性上, 收缩压比舒张压更为重要^[8]。资料表明, 血肌酐和尿酸是中国老年ISH患者心血管病死亡率的重要预测指标^[9]。众多研究得出在青年和中年人, 收缩压及舒张压均与心脑血管危险性有关, 而老年人中ISH比IDH更能预测心脑血管事件的发生率和死亡率^[10]。

3 老年ISH的治疗进展

3.1 非药物治疗 主要指改变生活方式, 消除高血压及心血管方面的危险因素, 同时增加适当的体育活动, 调整睡眠, 若经常有睡眠障碍的人会出现一过性高血压, 必要时可作放松训练, 以消除紧张情绪。非药物治疗可观察3~6个月, 当然血压越高观察时间应相对缩短。

3.2 药物治疗 使用降压药物是治疗高血压的重要措施, 但必须遵循高血压药物治疗原则: ①从小剂量开始, 以避免不良反应。②应用长效制剂, 以保持24小时血压相对稳定。③提倡联合用药, 以增强疗效减少副反应。④用药注意个体