

第一版 | 获中华中医药学会学术著作奖 一等奖

Clinical Practice and Basic Research
of DN With Integrated Medicine

糖尿病肾病

中西医结合诊疗与研究

李 平 谢院生 主编

中国医药科技出版社

糖尿病肾病中西医结合

诊疗与研究

李 平 谢院生 主编

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书分为上、中、下三篇：上篇（基础篇）介绍了糖尿病肾病发病机制、糖尿病肾病遗传学特点；中篇（临床篇）介绍了糖尿病肾病流行病学与循证方法学研究、糖尿病肾病的诊断与鉴别诊断、糖尿病肾病的西医治疗、糖尿病肾病的中医治疗、糖尿病肾病的营养治疗与生活调理、糖尿病肾病名医经验；下篇（展望篇）介绍了糖尿病肾病基础研究进展、糖尿病肾病的治疗进展。本书力求在中医方面继承和发扬辨证论治的精髓，在西医方面与国际先进水平接轨，力求“源于中医，高于中医，源于西医，高于西医”，吸取中西医双方的精髓，更好地造福于广大DN患者。

图书在版编目（CIP）数据

糖尿病肾病中西医结合诊疗与研究 / 李平, 谢院生主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2018.4

ISBN 978-7-5214-0023-6

I. ①糖… II. ①李… ②谢… III. ①糖尿病肾病—中西医结合疗法 IV. ①R587.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 050299 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 南博文化

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm $1/_{16}$

印张 26 $1/_{2}$

字数 464 千字

版次 2018 年 4 月第 1 版

印次 2018 年 4 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5214-0023-6

定价 85.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话：010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

顾 问 陈香美 陈以平 仝小林 赵进喜

主 编 李 平 谢院生

副主编 赵婷婷 文玉敏 倪 青 马 亮

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁昕宇 王义明 王 华 王 艳

石 劭 冯建春 冯晨秋 刘沫言

刘 倩 刘 鹏 刘建平 孙斯凡

严美花 杨 鑫 李 江 李 靖

肖 诚 沙 洪 张 斌 张浩军

陈洪宇 武义华 罗国安 周建辉

赵 芳 赵进喜 赵海玲 姜永玮

费宇彤 徐 远 梁琼麟 彭 亮

董哲毅 疏欣杨 雷作熹 戴红芳

前言

随着人们生活水平的提高和社会生活习惯的改变,中国已经成为全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 第一大国。目前,我国糖尿病患病率高达 11.6%,其中 30% 左右的糖尿病患者可发生糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)。在美国、欧洲、日本等发达国家和我国发达地区,糖尿病肾病已经成为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的首位原因。然而,糖尿病肾病的发生发展机制仍然不很清楚,因此,治疗上还存在着许多难点和疑惑。

为了帮助临床医生和科研工作者更好地开展本病的基础与临床研究,以及普及和提高预防诊治知识,我们在 2009 年上海科学技术出版社出版、发行的《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》基础上,进行了修订再版。本书分为上、中、下三篇:上篇 (基础篇) 补充了糖尿病胰岛素抵抗分子机制、糖尿病肾病表观遗传学和发育异常对糖尿病肾病的影响三部分内容;中篇 (临床篇) 增加了糖尿病肾病早期诊断和病情评估的生物标志物、糖尿病肾病的营养治疗与生活调理、名医治疗糖尿病肾病医案选介等内容,更新了糖尿病肾病发病机制、临床诊断以及中西医结合治疗方案;下篇 (展望篇) 纳入了糖尿病肾病临床代谢组学、动物模型研究和新药研究的最新进展。本书力求在中医方面继承和发扬辨证论治的精髓,在西医方面与国际先进水平接轨,力求“源于中医,高于中医,源于西医,高于西医”,吸取中西医双方的精髓,更好地造福于广大糖尿病肾病患者。

“十二五”期间以来,我们获得科技部国际合作项目“基于系统定位方法的糖尿病肾病创新中药研究” (2011DFA31860)、国家自然科学基金重点项目“基于整体观的中药复方 (糖肾方) ‘系统-系统’的现代基础研究” (81130066)、国家自然科学基金重点国际 (地区) 合作研究项目“从糖脂代谢紊乱造成肝肾损伤的机制阐释糖肾方‘肝肾同治’的科学内涵” (81620108031) 等资助,开展了糖尿病肾病中西医结合基础与临床系列研究工作,丰富了中西医结合治疗糖尿病肾病的科学内涵,相关工作获得 2016 年国家科技进步二等奖,其中主要研究成果,如益气活血通络法治疗糖尿病肾病已在本书中体现,



与读者共绘。

本书将具有中国特色的中医诊疗、与国际接轨的西医研究、团队原创的研究成果、符合国人体质的营养治疗与生活调理融为一体，既有前沿的科学研究进展，又有贴近临床的诊断与治疗，涵盖面广，可操作性强，是一部迄今为止糖尿病肾病中西医结合研究与临床诊疗较为新颖、全面、科学、实用的学术专著，可供肾脏病和内分泌代谢专科医生、非专科医务人员、糖尿病和糖尿病肾病患者及其高危人群阅读、参考。

编者

2017年11月

目 录

基础篇

第一章 糖尿病肾病发病机制	2
第一节 糖尿病胰岛素抵抗分子机制	2
一、胰岛素抵抗的定义	2
二、胰岛素信号通路	2
三、胰岛素抵抗的分子机制	3
四、胰岛素抵抗涉及的关键分子	4
五、导致胰岛素抵抗的重要因素及相关机制	5
六、结束语	8
第二节 糖尿病肾脏细胞损伤机制	9
一、糖尿病肾病肾小球内皮细胞的研究	10
二、糖尿病肾病足细胞的研究	15
三、糖尿病肾病肾小球系膜细胞的研究	18
四、肾小管间质细胞	21
第三节 糖尿病肾病分子机制	25
一、糖尿病肾病血流动力学途径	26
二、糖尿病肾病氧化应激分子机制	28
三、糖尿病肾病的炎症机制	30
四、糖尿病肾病纤维化信号通路	36
第二章 糖尿病肾病遗传学特点	43
第一节 糖尿病肾病易感基因	43
一、DN 候选基因的研究现状	43



二、总结	58
第二节 糖尿病肾病的表观遗传机制	60
一、DN 表观遗传机制	61
二、表观遗传学和代谢记忆	68
三、表观遗传学研究的潜在临床意义	70
四、结论	72
第三节 发育异常对糖尿病肾病的影响	74
一、胰腺和肾脏的正常发育	74
二、发育异常对糖尿病的影响	75
三、发育异常对肾病的影响	75
四、发育异常对糖尿病肾病的影响	76

临床篇

第三章 糖尿病肾病流行病学与循证方法学研究	80
第一节 糖尿病肾病的流行病学	80
一、糖尿病的流行病学	80
二、糖尿病肾病的流行病学	81
三、糖尿病肾病的危害及经济负担	81
第二节 糖尿病肾病中西医结合临床研究的现状及方法学问题	83
一、糖尿病肾病中西医结合临床研究的现状	84
二、糖尿病肾病中西医结合临床研究的方法学问题	85
第三节 糖尿病肾病中西医结合治疗的循证医学系统评价	96
一、循证医学的起源和发展	96
二、临床研究证据等级	98
三、系统评价的概念和范畴	102
四、系统评价的方法	103
五、系统评价的报告标准和质量评价标准	105
六、现有糖尿病肾病中西医结合治疗的循证医学系统评价介绍	107

第四节 糖尿病肾病的临床疗效评价方法研究	109
一、随机对照试验的设计、实施和报告	109
二、队列研究的设计、实施和报告	123
第四章 糖尿病肾病的诊断与鉴别诊断	130
第一节 糖尿病肾病的临床诊断	130
一、糖尿病肾病的临床表现	130
二、糖尿病肾病的临床诊断和临床分期	132
三、临床诊断糖尿病肾病时需排除非糖尿病肾脏疾病	133
第二节 糖尿病肾病的病理诊断	134
第三节 糖尿病肾病的鉴别诊断	137
一、高血压良性肾小动脉硬化症	138
二、肾淀粉样变	139
三、多发性骨髓瘤肾损害	139
四、肥胖相关性肾小球疾病	139
五、泌尿系感染	140
六、肾乳头坏死	140
第四节 糖尿病肾病早期诊断和病情评估生物标志物	141
一、一般检查	142
二、其他新型标志物	148
第五章 糖尿病肾病的西医治疗	156
第一节 合理控制血糖	156
一、血糖控制目标	156
二、控糖策略及治疗路径	160
三、控糖药物治疗	161
四、血糖监测及低血糖	165
第二节 调节脂代谢紊乱	168
一、血脂分层管理及干预靶点	169



二、危险分层和血脂干预策略	169
三、糖尿病患者调脂治疗建议	171
四、药物治疗	171
第三节 个体化调整血压	178
一、高血压分级、危险分层	179
二、降压治疗的时机	179
三、降压治疗的目标	180
四、药物治疗	181
第四节 减少尿蛋白排泄	189
第五节 肾脏替代治疗	190
一、肾脏替代治疗的时机	190
二、替代治疗方式的选择	190
三、血液透析与腹膜透析生存率的比较	191
四、透析患者血糖控制	192
五、透析患者血压控制	195
第六章 糖尿病肾病的中医治疗	197
第一节 病因病机	197
一、糖尿病肾病中医病因	197
二、糖尿病肾病中医病机及演变规律	199
第二节 辨证分型与证候学	205
一、糖尿病肾病辨证分型	205
二、中医证候学	210
第三节 中医方药治疗	213
一、分期辨证治疗	214
二、分病辨证治疗	218
三、单方、验方治疗	222
四、中成药	222
第四节 中医外治法	225
一、中药外敷	225

二、中药药浴	226
三、针灸	227
四、穴位埋线	228
五、推拿疗法	229
六、中药保留灌肠	230
七、直肠滴注	231
第七章 糖尿病肾病的营养治疗与生活调理	234
第一节 糖尿病肾病营养治疗方案	234
一、糖尿病肾病营养代谢异常及其发生机制	234
二、糖尿病肾病营养治疗的目的	237
三、糖尿病肾病营养治疗方案	238
四、糖尿病肾病食谱制定	240
五、糖尿病肾病食谱举例	256
六、糖尿病肾病患者的常用饮食搭配举例	257
第二节 糖尿病肾病食疗验方	259
一、气阴两虚	259
二、阳虚水肿	260
三、阴虚肝郁	260
四、阴虚阳亢	260
五、阳虚便秘	260
六、肾气亏虚	261
第三节 糖尿病肾病患者的生活调理	261
一、糖尿病肾病的防治	261
二、糖尿病肾病患者的生活调理	263
第八章 糖尿病肾病名医经验	280
第一节 时振声治验	280
一、病因认识	280



二、病机认识	281
三、辨证分型	284
四、治疗	285
五、治则研究	287
第二节 吕仁和治验	289
一、糖尿病肾病的病因病机	289
二、糖尿病肾病诊治思路与经验	290
第三节 王永钧教授治验	296
一、2型糖尿病肾损害的病因及病机演变	297
二、糖尿病肾病治疗时机的最佳选择	298
三、糖尿病肾病的辨证分型	298
四、治疗方案	299
第四节 罗仁治验	302
一、常用治法	303
二、辨证论治	304
三、专方应用	307
四、药食结合	307
五、综合治疗	308
第五节 仝小林治验	309
一、辨型审因	310
二、分期论治	310
三、症证病合参	311
四、把握三关	312
五、随症施量	312
六、守法守方	313
第六节 王耀献治验	314
一、三位一体辨治	314
二、分期治疗	316
第七节 刘宝厚治验	319
一、糖尿病肾病病机	319

二、糖尿病肾病的治疗	319
三、临证经验	321
第八节 名医治疗糖尿病肾病医案选介	323
一、吕仁和治疗糖尿病肾病蛋白尿验案	323
二、张琪治疗糖尿病肾病重度水肿验案	324
三、陈以平治疗糖尿病肾病水肿验案	325
四、黄文政治疗糖尿病肾病水肿验案	326
五、孙郁芝治疗糖尿病肾病水肿验案	326
六、聂莉芳治疗糖尿病肾病水肿验案	327
七、王永钧治疗糖尿病肾病蛋白尿验案	328
八、刘宝厚治疗糖尿病肾病肾功能不全验案	330
九、叶景华治疗糖尿病肾病肾功能不全验案	331
十、于家菊治疗糖尿病肾病肾功能不全验案	332
十一、杜雨茂治疗糖尿病肾病肾功能不全验案	333
十二、黄春林治疗糖尿病肾病蛋白尿验案	334
十三、赵进喜治疗糖尿病肾病肾功能不全验案	335
十四、孙伟治疗糖尿病肾病蛋白尿验案	336

展望篇

第九章 糖尿病肾病基础研究进展	340
第一节 糖尿病肾病临床代谢组学研究	340
一、糖尿病肾病代谢指纹谱的分析	345
二、糖尿病肾病靶标代谢组学定量分析	351
三、糖尿病肾病代谢组学数据的整合研究	357
四、代谢组学数据与临床数据的整合研究	359
五、中药糖肾方治疗糖尿病肾病疗效评价的代谢组学研究	362
六、本节小结	366
第二节 糖尿病肾病动物模型研究进展	367
一、诱发性 DN 动物模型	368



二、自发性 DN 动物模型	369
三、转基因技术产生的 DN 动物模型	371
四、结语	373
第十章 糖尿病肾病的治疗进展	375
第一节 最新药物进展	375
一、葡萄糖胺聚糖：舒洛地特	375
二、抗纤维化药物：吡非尼酮、多西环素、阿利吉仑	376
三、抗氧化炎症调节剂：Bardoxolone methyl、普罗布考、己酮可可碱 ...	377
四、维生素 D 及衍生物	378
五、AGE 抑制剂：维生素 B 及衍生物	378
六、内皮素受体拮抗剂：阿伏生坦、阿曲生坦	379
七、蛋白激酶 C 抑制剂：Ruboxistaurin	379
八、钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂：恩格列净	380
第二节 中药治疗进展	382
一、治疗糖尿病肾病药物专利申请	382
二、治疗糖尿病肾病新药的机制研究	387
三、治疗糖尿病肾病新药的临床试验研究	393
四、小结	395
附 录 缩略语表	397

基础篇



基础篇

第一节 糖尿病胰岛素抵抗分子机制

一、胰岛素抵抗的定义

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指胰岛素的靶组织 (肝脏、肌肉和脂肪组织等) 对胰岛素作用的敏感性下降, 即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种病理生理状态。IR 在 2 型糖尿病的发病过程中起决定性的作用, 伴随着 2 型糖尿病发生、发展的全过程^[1]。在 2 型糖尿病早期, 即代偿期, 就存在不同程度的 IR, 此时患者 β 细胞分泌胰岛素超过生理量, 血浆中胰岛素呈高水平。随着病程发展 β 细胞长时间超负荷工作, 其功能逐渐趋向严重不足, 甚至衰竭, 即进入失代偿期, 血浆中胰岛素呈低水平, 而 IR 日趋严重^[2]。

IR 在组织器官水平主要表现为: ①肝脏 IR, 表现为肝糖原分解及糖异生增多, 造成空腹高血糖症, 同时肝糖产生及输出增多也是餐后血糖升高的原因之一; ②骨骼肌 IR, 导致胰岛素刺激的葡萄糖摄取、利用减少, 肌糖原生成减少, 血糖升高; ③脂肪组织 IR, 导致胰岛素的抑制脂肪分解作用减弱, 血液游离脂肪酸增加, 游离脂肪酸增高可同时促进肝糖产生和抑制肌细胞胰岛素介导的葡萄糖转运及肌糖原的合成。IR 会导致血糖的显著升高, 最终发展为 2 型糖尿病。

二、胰岛素信号通路

胰岛素通过与靶细胞膜上胰岛素受体 (insulin receptor, InsR) 结合触发胰岛素信号转导。InsR 为 $\alpha_2\beta_2$ 构成的异四聚体。胰岛素与 α 亚基特异结合并激活 β 亚基的酪氨酸激酶, 进而使 β 亚基的三个酪氨酸残基 (Tyr1158, Tyr1162, Tyr1163) 磷酸化, 活化的 InsR 可以招募不同的底物接头蛋白如胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate,



IRS) 家族蛋白、Src 同源区 2 结构域蛋白 c (src homology domain 2 containing protein, Shc) 等下游蛋白。IRS 上酪氨酸被磷酸化后激活 3 条主要信号通路, 从而实现胰岛素的生物学功能。①PI3K-AKT 途径主要参与胰岛素控制的三大物质代谢: 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 在胰岛素功能中起主要的作用, 大部分是通过活化丝苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine kinase, AKT) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 级联反应来完成的。活化的 AKT 通过抑制糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3) 诱导糖原的合成, 通过雷帕霉素受体蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和下游元件影响蛋白合成, 通过激活固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c), 上游刺激因子 (upstream stimulatory factor, USF1) 和肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 来促进脂肪酸的合成。②MAPK 途径主要介导有丝分裂、生长和细胞增殖: 主要通过抑制几个促凋亡分子 (bad、Forkhead 家族转录因子、GSK-3 等) 促进细胞的存活。③CAP/Cbl/Tc10 途径控制葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter type 4, GLUT4) 膜转运功能: 胰岛素促进肌肉和脂肪细胞对葡萄糖的吸收, 这是因为它能促使含有 GLUT4 的囊泡转移到细胞膜上。GLUT4 的易位需要 PI3K / AKT 通路的参与和 InsR 介导的 Cbl 相关蛋白 (cbl-associated protein, CAP) 的磷酸化和形成 CAP / Cbl / CrkII 复合体。

三、胰岛素抵抗的分子机制

绝大多数 IR 是胰岛素和 InsR 结合后信号转导过程发生障碍的结果, 主要缺陷包括胰岛素受体的酪氨酸激酶活性下降、胰岛素信号转导异常、葡萄糖转运减少、葡萄糖磷酸化和糖原合成酶活性减弱等。胰岛素信号转导发生抑制或者阻断的方式大致包括以下四种: ①胰岛素作用通路中任何蛋白表达减少或者代谢增加, 都可以减少其下游通路的转导。某些情况下, 通路中某一蛋白的表达增多或活化也可以负反馈抑制胰岛素作用通路的转导。②作用通路中某些蛋白的翻译后修饰可以影响所在通路的转导。脂肪代谢产物及中间体、促炎症细胞因子、氧化应激、内质网应激等众多应激因子可以激活 c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-jun n-terminal kinase, JNK1)、IKB 激酶 β (IKB kinase β , IKK β)、PKC 等应激活化蛋白激酶, 后三者可以磷酸化 IRS, 进一步抑制胰岛素作用通路的传导。③抑制性蛋白的失活, 细胞因子信号传导抑制蛋白 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 是一类可被炎症反应激活的抑制性蛋白, 其中 SOCS-3 可以抑制 IRS 胰岛素作用通路^[3]。④某些磷酸酶的活性升高, 可以导致一些中间蛋白的去磷酸化, 从而影响胰岛素的作用通路。如酪氨酸磷酸酯酶、PIP3 磷酸酶可以阻断胰