

临床医学最新进展

主 编 王永钧

浙江大学出版社

95
R4-53
4
2

临床医学最新进展

主编 王永钧

XAP69/02



3 0131 8327 6

浙江大学出版社



C

101077

(浙)新登字 10 号

副主编 金培圣 历学诚 朱 军 陈永银
常务编委 严力行 帅国华 李雪英 蔡兆斌 王照品
汪升高 郑哲岚 钱文斌 成 羿 韩根勇

编写作者名单

(按笔划排列)

王永钧	王照品	历学诚	帅国华	朱 军	李雪英	成 羿
严力行	汪升高	沈国林	陈永银	陈国生	陈光华	陈朝华
金培圣	郑哲岚	徐 琳	袁高辉	张永欣	张正荣	张史昭
蔡兆斌	蔡建庭	钱文斌	韩根勇			

临床医学最新进展

主 编 王永钧

责任编辑 夏 海

*

浙江大学出版社出版发行
浙江大学出版社计算机中心电脑排版
杭州富阳何云印刷厂印刷

*

850×1168 32 开 10.25 印张 260 千字
1994 年 6 月第 1 版 1994 年 6 月第 1 次印刷
印数 0001—3000

ISBN 7-308-01499-1/R·053 定价:6.80 元

序

随着现代医学的迅速进展,临床上诊断治疗的理论、观点以及技术手段亦日新月异,在改革开放的新形势下,社会经济基础的上升,人民生活水平的提高,都促使临床诊疗水平的进步。为了加快知识更新,使新知识、新观点、新技术能进一步普及提高。我们组织编辑了“临床医学最新进展”一书,试图对普通医护人员,基层医护工作者,有所交流,有所帮助。故请著名的临床专家教授,以及具有长期临床工作经验的医生,特别是请了部份在工作中很有作为的中青年临床主任、研究生来参加编写。本着党的实事求是,百花齐放的方针,提出各个专题中当前国内外的新观点,以及本人的经验,介绍给社会,今后我们将继续定期出版各个专题,为医疗事业作出绵薄的贡献。

郑觉风

目 录

糖尿病性肾病·····	(1)
扩张型心肌病:心肌结构与功能的紊乱·····	(16)
心肺复苏·····	(29)
现代输血新进展及其临床应用·····	(45)
左室舒张功能不全的病理生理与诊断治疗进展·····	(62)
系统性红斑狼疮的临床进展·····	(78)
IL—2/LAK 细胞疗法的基础和临床应用·····	(95)
流行性出血热近展·····	(115)
无 Q 波急性心肌梗塞——心肌梗塞的现代观点·····	(130)
慢性肾功能衰竭非透析疗法及进展·····	(140)
直背综合征的近展·····	(160)
十二指肠憩室的最新认识·····	(167)
Meckel 憩室·····	(173)
肺结核病的化学疗法及其进展·····	(178)
乙型病毒性肝炎防治新进展·····	(202)
结肠癌,直肠癌和肛管癌·····	(223)
脊柱肿瘤的诊疗近展·····	(249)
传统医药展新姿·····	(269)
於术简介·····	(317)

糖尿病性肾病

糖尿病性肾病(DN),主要指糖尿病性肾小球硬化症。其他与糖尿病(DM)有关的细动脉性肾硬化,感染性肾盂肾炎及肾乳头坏死,虽与DM有关,但均非DM所特有,只是其发生率比非DM人高,而且严重而已,所以不属于本章讨论范畴。

DM是一种常见的内分泌代谢疾病,其发病率呈逐年增高趋势,为此,世界卫生组织(WHO)已将其列为全球性卫生保健问题。1989年世界健康会议通过了“DM预防和控制决议”,WHO为在全世界贯彻这一决议,于1991的与国际糖尿病学会联合会(IDF)共同倡议以6月27日为世界糖尿病日,并于1992年11月15日到20日在日内瓦召开DM预防研究组会,开展声势浩大的宣传活动以提醒社会对DM的重视。

10年前我国14个省市对DM患病率的调查为0.67%,但上海市一项统计DM患病率以每年平均1%的速度增加,即10年增加近1倍。据北京中日友好医院与大庆第一医院协作按WHO方案对来自全国各地在大庆工作和生活的10万名25—74岁的人群调查,患病率为1.2%,1990年对上述人群5万人复查,DM每年发病率为1.3%,推算全国每年约有67.6万人新发生DM,估计我国1992年DM人数约1000万,占全世界目前估计的6000万DM的17%。根据国外及大庆的调查,糖耐量减低(IGT)人数与DM相近。随着我国人民生活水平提高及人口增长推算,2000年时,我国DM和IGT人数分别超过1500万^{〔1〕}。

自胰岛素应用以来,DM的急性合并症如酮症酸中毒的死亡率已显著下降,但随着DM病人寿命延长,其慢性合并症特别是血

管合并症,已成为突出的问题,其中DN的发生率,国外报导在DM I型为35%,II型为15—60%,病程在10~20年的DM病人,无论年龄大小,约有50%发生临床肾脏病。据北京、天津DM协作组的调查,男女DM病人尿蛋白的阳性率分别达54.2%和55.2%,比西方国家还高。一旦DN出现持续性蛋白尿,病情即进行性发展,平均7年即可导致终末期肾功能衰竭,至少目前尚无任何措施阻止其发生和进展。据统计DM患者死于DN肾功能衰竭者为非DM患者的17倍。Viberti等报道,美国终末期肾功能衰竭者中,1/3来自DN。因此,在临床DN出现前即行早期诊治,是近10年来被广泛研究的重要课题。

一、发病机理

1.1 糖代谢紊乱:是DM全身性微血管病变的一部分,是内环境异常,糖代谢紊乱的结果。DN的发生与DM病程密切相关,控制血糖可以明显降低蛋白尿和DN的发生率。在动物实验中,将DM大鼠肾脏移植给B细胞正常的大鼠,或将正常的B细胞移植给DM大鼠,均可使DN的系膜病变逆转。人类也有同样现象,正常肾脏移植给DM病人后,移植肾会发生典型的DN,这些现实均证实DN的发生与高血糖存在密切关系。

1.2 非酶促蛋白糖化作用:所谓非酶促蛋白糖化,就是葡萄糖可以和体内很多蛋白质中的氨基呈无需酶消化的,不可逆的,以共价键结合的过程。其反应速度主要取决于血糖的浓度及血糖与蛋白质接触的时间。所以,这种被葡萄糖糖化的蛋白主要存在于DM或其他高血糖患者中。糖化过程持续缓慢地进行,一旦形成,不再离解。同样,肾小球基膜与系膜基质也可发生糖化。糖化的产物经过复杂的化学重排生成糖化终末产物,它是DM肾小球受到进一步损伤的基础。在DM肾小球上有特异性的白蛋白与IgG免疫荧光,正是糖化胶原与循环蛋白结合的结果,其远期后果可能与

肾小球基膜与系膜基质的增多有关。Mcverry 等给小鼠长期注射糖化血浆蛋白可引起肾小球基膜增厚。体外实验,也证实糖化白蛋白比白蛋白更易通过肾小球基底膜。

1.3 血小板聚集与 DM 微血管病变:前列环素(PGI_2)与血栓素 A_2 (TXA_2)是体内调节血小板功能的主要因子。 PGI_2 具有抑制血小板聚集和扩张血管的作用。 TXA_2 能促进血小板的聚集和血管收缩。正常情况下二者处于平衡状态。经研究发现,DM 有微血管病变者, TXB_2 和 6-酮- PGF_1 (为 TXA_2 和 PGI_2 的终末期代谢产物)的比值明显高于无微血管病变的患者,提示 TXA_2 与 PGI_2 比例失调可能是 DN 发生的一个重要环节。实验性糖尿病鼠中尿血栓素(UTX)、尿白蛋白量(UA1b)伴随病程增加,若予对应治疗 2 个月,可明显减少 UTX、UA1b 以及肾小球 TX 产量,使肾小球和系膜容量缩小,但不能防止 GBM 的增厚。

1.4 肾脏增大与肾脏高灌注:肾小球基膜与系膜基质的积聚是 DN 在组织结构变化上的标志,临床上表现为双侧肾脏普遍性肿大,导致肾脏增大的原因,除 DM 时血生长激素水平提高外,与蛋白质的合成增加,降解减少亦有关,DN 除肾脏增大外,还伴有肾血浆流量(RPF)和肾小球滤过率(GFR)增加。在 DM 大鼠整个肾脏与单个肾单位的 GFR 比正常增加 40%,这在 DN 的疾病进展中起重要作用。肾小球高灌注后,跨毛细血管的压力增加,使系膜细胞及基质的生成增加,最后导致系膜的弥漫性结节样病变。DM 时引起血流动力学改变的因素,主要是高血糖症,此外还与心房利钠因子、前列腺素、生长激素的增多,以及 DM 时蛋白质摄入过多等有关,长期高灌注是导致 GFR 进行性减退的重要原因。

二、病理改变

2.1 糖尿病性肾小球硬化症:主要的病理改变为肾小球基底膜增厚和系膜内基膜样物增生。有结节型肾小球硬化和弥漫型肾

小球硬化两型,但以结节型肾小球硬化为 DM 病人所特有。

2.1.1 结节型糖尿病性肾小球硬化:约见于 48%的 DN 病人,1936 年首先由 Kimmelstiel 与 Wilson 氏描述,在肾小球小叶中央有特殊的玻璃样物质沉积,当时称之为“毛细血管间肾小球硬化症”。1953 年 Bell 根据其异常的玻璃样物质形成结节的特征,称“结节型肾小球硬化”,以和弥漫型肾小球硬化相区别。典型的结节型病变出现在肾小球周边部的毛细血管襻,在血管襻的系膜区出现椭圆形或圆形的玻璃样物质沉积。H、E 染色呈浅粉色,PAS 或镀银染色可见结节的分层结构,小的结节常可见一个扩张的毛细血管围绕,当结节增大时,毛细血管腔常常闭锁,残留一层或多层细胞核嵌在结节的周围。电镜观察早期可见此种玻璃样物质,首先出现在系膜细胞的胞浆,呈纤细的网状结构,以后逐渐变粗和互相融合。早期大部分肾小球基底膜呈不规则局限性增厚,后期呈弥漫性增厚,最终导致毛细血管腔完全闭锁和肾小球破坏。1974 年 Osterby 研究认为:肾小球基膜增厚和系膜内基膜样物质的增加呈并行发生,且与 DM 病程并行发展。因为这种结节型肾小球硬化的病理损害,只见于 DM 病人,因而对 DN 的诊断具特异性。

2.1.2 弥漫型糖尿病性肾小球硬化症:约见于 75%DN 病人,首先由 Fahr 在 1942 年描述其病理损害,主要表现在肾小球毛细血管壁和系膜内,PAS 染色阳性的异常物质增多,受累肾小球的毛细血管基膜普遍增厚,系膜内基膜样物质大量增加,随着弥漫型损害进展,使毛细血管腔逐渐狭窄乃至最后完全闭锁。本型损害虽然是 DM 最多见的病理改变,但却非 DM 所特有,在膜性肾炎与无 DM 的细动脉性肾硬化病人,也有相似的病理改变,晚期很难鉴别。

在 DM 早期弥漫型损害可单独出现,但见不到单独的结节型损害。结节型损害往往和弥漫型损害同时存在。

2.1.3 肾小球的渗出性损害:较少见,且无特异性,相似的改

变也可见于肾动脉硬化,系统性红斑狼疮和各型肾小球肾炎。典型所见为在肾小球毛细血管襻的周缘部,毛细血管内浆细胞和基膜之间有嗜酸性物质沉积,形成“纤维素冠”、或称“纤维蛋白样新月体”。此种损害具有无定形、无结构的特点,不含有细胞核或细胞残体。渗出性损害一般只见于严重的结节型和弥漫型损害的 DM 病人,是 DN 的晚期表现。

2.2 血管损害:主要是动脉硬化,侵犯所有的血管。特殊的是 DM 病人的入球和出球小动脉壁均有玻璃样变性,而高血压病人,只是入球小动脉壁有玻璃样变性和增厚,但是一般动脉硬化合并有 DM 时,可能和非 DM 病人没有区别。肾动脉及其主要分枝的粥样硬化,在 DM 病人要比同年龄的非 DM 病人更多见。伴随脂肪沉积在血管内膜,常有扩张性动脉瘤形成。

2.3 肾小管一间质损害:在肾小管上皮细胞可见颗粒样和空泡样改变,有的空泡含糖原,有的含脂质。严重的病例可能有小管萎缩。DM 的肾间质损害,包括纤维化、水肿和小圆形细胞和多形核细胞浸润,但不一定伴随有感染。

三、临床表现

DN 的发展是决定 DM 患者预后的重要因素之一。一般临床上将 DM 分为二型:胰岛素依赖型(I 型)与胰岛素非依赖型(II 型)。根据报道 I 型病人中有 50% 最终因慢性肾功能衰竭而死亡;II 型病人有 5~10% 死于慢性肾功能衰竭,但在我国由于 I 型病人的发病率远高于 II 型,因此, I 型所致的 DN 仍然是我国继发性肾小球疾病中一个非常多见的问题,也是导致终末期肾功能衰竭的重要原因。

I 型和 II 型 DN 各有其不同的发病特点。

I 型 DN 的发生率随着 DM 的病程延长而逐渐增加。在起病的前 10 年内,发生 DN 的不到 4%,在起病后 20~25 年约为

21%，达高峰，以后随着病程的进一步延长，其发生率反而下降，病史在40年以上的反降至10%，所以有人认为如果Ⅰ型患者30年内不发生DN，则以后再发的机会很少；Ⅰ型DN的发生还与DM的发病年龄有关，青春期前发病者，其肾脏受累的发生率明显高于青春期后发病的患者，11~20岁发病的患者，DN发生率高达44%，而20岁以后发病者，肾脏受累的发生率约为35%，Ⅰ型DN的男女之比约为1.7:1。

Ⅰ型患者发生DN者比Ⅱ型低。与Ⅱ型不同的是：Ⅰ型患者随着病程的延长，DN的发生率不断增加，其病史少于5年者DN发生率为7~10%，病程在2~25年者，发生率增加至20~35%，且亦以男性居多。

DN的主要临床表现，有早期的肾小球滤过率增高及肾体积增大、蛋白尿、水肿与肾病综合征、高血压和肾功能衰竭。

3.1 肾小球滤过率增高与肾体积增大；Ⅰ型DN不论成人还是儿童在早期都伴有肾小球高滤过状态，GFR可较正常高40%，同时往往伴有肾血浆流量的增加和肾体积的增大；Ⅱ型DM患者GFR往往正常或略偏高，其肾脏体积与正常人相比也没有明显的变化。Ⅰ型患者与Ⅱ型患者在GFR改变与肾脏体积增大的差别为何有此不同，其原因还不十分清楚。但国内陈氏等(1993年)观察34例Ⅰ型DN病人，出现67.6%的患者双侧B型超声波检查提示肾脏体积增大，无1例肾脏体积缩小者。

DN早期GFR增高与肾体积增大与高血糖密切相关，动物实验亦证实加强胰岛素治疗后，可使DM早期GFR增高与肾体积增大恢复正常，这提示早期DN患者的肾脏形态与功能改变是可逆的。

3.2 蛋白尿：DN在临床前期的主要信号是微量白蛋白尿。其特点是用常规方法检测不出的尿中微量白蛋白排出增加。常需应用更为敏感的放射免疫法或酶联法检测。正常人尿白蛋白排出

量 $<20\mu\text{g}/\text{min}$ 。DM 患者出现微量白蛋白尿时,其尿白蛋白排出高于正常,但低于用常规方法可检测的水平($20\sim 200\mu\text{g}/\text{ml}$),临床减少微量白蛋白尿可延缓 DN 的发生和发展。I 型 DM 在发病的最初 5 年内一般不会出现微量白蛋白尿,而 II 型糖尿病微量白蛋白尿的出现较 I 型为早。值得重视的是:正常人和 DN 病人白天尿蛋白的排出量比晚上高 25%,每天之间的排出量差异约达 40%,而尿白蛋白/肌酐比值也存在相同的差异。在 I 型患者中,若用 24 小时尿液进行检测,白蛋白尿的发生率为 25%,若用晨尿检测,其发生率只有 13~15%。因此,微量白蛋白尿的诊断,亦即 DN 临床前期的诊断,必须观察 6 个月,至少连续 3 次尿白蛋白排出量无增加才能否定。微量白蛋白尿起初可以是间歇性或只在运动后出现,逐年演变为持续性白蛋白尿。目前认为影响微量白蛋白尿产生的因素有:①血糖控制不理想;②高血压;③脂质代谢紊乱;④DN 家族史或心血管疾病家族史。因此,早期积极控制血糖,使尿微量白蛋白维持在正常水平,控制与稳定血压,调整脂质代谢对防止 DN 有积极作用。

DN 进入临床期的重要标志是出现持续性蛋白尿($>500\text{mg}/24\text{h}$)和临床白蛋白尿($>200\mu\text{g}/\text{ml}$)。DN 患者尿白蛋白定量一般都 $<3\text{克}/24\text{h}$ 。但约有 26% 的病人表现为肾病综合征,这部分病人的预后都较差。

3.3 水肿与肾病综合征:当出现大量蛋白尿($>3.0\text{克}/24\text{h}$)引起水肿和肾病综合征。DN 的肾病综合征发生率各家报告不一,但从这些病人的临床表现与肾脏病理改变的对比分析,表明水肿和肾病综合征的发生率,随弥漫型损害的严重程度而增加,而与无结节性损害的严重性无关。水肿和肾病综合征多见于 DN 的后期,伴有显著的 GFR 下降。一般认为 DN 出现肾病综合征者预后不良,很少存活 5 年以上。DN 的水肿多较严重,对利尿药效应差,其原因除血浆蛋白外,可能与 DN 对水盐的潴留超过一般的肾病综

合征有关。

3.4 高血压:蛋白尿、水肿、高血压称 DN 三联症,约见于 30% 的 DN 病人。国内报导 I 型 DN 的高血压发生率为 67.6%,并以收缩压为显著。在 DN 的临床前期尿白蛋白排出增加时,血压仅于运动后增高,在 DN 临床期,有持续性蛋白尿,血压多升高。Porring 等(1983)观察 I 型 DM 病人的血压与 DN 之间的关系,发现 51% 持续蛋白尿病人的舒张压 $\geq 95\text{mmHg}$ 。Fabre 等(1982)指出 I 型 DM 病人血压增高者 2 倍于其他病人。据观察 DN 发生高血压,可能与 DM 肾脏阻力血管的结构和功能改变有密切的关系。如肾脏的入球和出球小动脉都有改变等,另据观察,有高血压和肾脏病的 DM 病人,其血浆肾素活性降低,交感神经活性不高,因此认为血容量的增加和钠潴留对血压增高可能起作用,尤其在尿蛋白丢失严重的病人如此。鉴于高血压能加速 DM 肾损害的进程,促使肾功能恶化,所以有效的控制血压能延缓 DM 病人肾损害以及肾功能不全的速度。

3.5 肾功能改变:DM 早期 GFR 可增高。电镜观察 DM 病人一般在病后 1.5~2.5 年出现肾小球基膜增厚,3.5~5 年后才明显。国内资料表明 I 型 DM 出现肾脏肥大平均 3.8 年,出现蛋白尿平均 6.3 年,出现肾功能不全平均 8.6 年。因此出现尿蛋白已是 DM 病人肾功能损害的重要标志。有持续性蛋白尿的病人菊糖清除率已降至 60~100ml/min(正常 114~131ml/min),并每月平均以 1ml/min 的速度进行性下降,最终导致氮质血症和肾功能衰竭。临床观察, DN 时可有肾小管及间质损害,国内资料 I 型 DN 88.2% 的患者发生低渗尿,61.8% 出现低分子蛋白尿,60% 出现肾小管性酸中毒。

3.6 DM 性视网膜病变:DM 病人的视网膜病变往往和肾脏损害相平行,无论是结节型还是弥漫型肾小球病变,两者都可合并眼底损害。国内观察 I 型 DN 病人约有 67.6% 发生眼底病变,以黄

斑部出血、渗出及微血管瘤最常见,29.4%患者同时并发白内障。DN有肾病综合征时,几乎都合并有视网膜病变,但也有报告DN肾功能衰竭而无眼底病变者,但应指出有些眼底微血管瘤只有用荧光造影才能发现。

四、诊断及预后

DN没有特殊的临床及实验室表现,蛋白尿是临床诊断DN的主要线索。而肾活检则能早期发现DN。用敏感的放射免疫法,测定运动后尿白蛋白排出增加,多能在常规方法检出尿蛋白之前,早期发现肾脏损害。但是,尿白蛋白排出的增加也不是特异性的,因此临床诊断DN必须仔细排除其他疾病可能引起的白蛋白尿。如功能性的(运动、发热等)、原发性高血压、泌尿系感染、心功能不全等。尤以鉴别蛋白尿来自DN或非DM性肾脏疾病为最重要。以往DM患者出现蛋白尿及肾功能改变时,均以为是并发DN。近年来,由于肾活检的普遍开展,DM患者伴发的非DM性肾脏改变已开始受到重视,Yum等回顾18例DM患者的病理改变,其中8例(44%)为DN合并原发肾小球疾病,包括急性感染后肾小球肾炎、新月体性肾炎、膜性肾小球肾炎等。Kasinhath等分析122例DM患者的肾活检标本,发现10例为非DM性肾脏改变,包括狼疮性肾炎,膜增殖性肾炎I型、局灶增殖性肾炎、膜性肾炎等。各种免疫异常及感染均可导致免疫复合物性肾小球肾炎,DM患者肾小球功能和结构已有改变,更易发生免疫损伤,据报告系膜增殖性肾炎。膜性肾病与DM并存约占20%。过去由于没有开展肾活检以除外同时并存的肾小球疾病,所以多单纯以DM患者出现DN来解释。国内朱氏报告25例无肾病表现,但肾穿刺病理结果均证实有不同程度的弥漫性DM肾小球硬化,伴有渗出及结节性病变,说明DN时肾脏病理改变可先于尿蛋白的出现,值得重视。DN通常没有血尿,仅少数病人可出现镜下血尿,此时应警惕合并非DM

性肾脏疾病。有人观察, DN 患者若出现镜下血尿者, 约 69% 系非 DM 肾脏疾病所致。因此有人认为, 当 DM 患者出现下述情况者, 应注意是否合并有其他肾小球疾病: ① I 型病人在病程的早期(6 年之内)就出现蛋白尿; ②出现持续性蛋白尿, 但无视网膜病变; ③肾功能急剧恶化者; ④镜下血尿伴红细胞管型者。虽然在一般情况下肾活检不作为非 DM 患者的常规检查, 但出现下列情况时应考虑做肾活检, 以鉴别是否合并原发或继发性肾小球疾病: ①DM 患者蛋白尿的出现早于一般规律; ②出现肉眼血尿或持续镜下血尿, 经形态学检查提示为肾小球性血尿或伴红细胞管型; ③于感染后蛋白尿、血尿加重, 或迅速出现肾功能减退者; ④DM 合并肾病综合征或肾功能不全而无视网膜病变者。当 DM 患者合并非 DM 性肾小球疾病时, 对 DM 的自然病程、治疗和预后均有影响, 故应早期诊断及治疗。

应予指出, 对 DM 病人作某些诊断性检查, 如静脉肾盂造影, 血管造影时, 特别容易引起肾脏损伤和急性肾功能衰竭, 尤其对年龄大于 50 岁以上者、DM 病程大于 10 年者、以往已有肾功能不全和 DM 合并症, 如眼底改变、神经病变、心血管合并症和脱水者, 应特别慎重, 肾功能衰竭一般发生在检查后 48~72 小时内。

DN 的肾脏病变为慢性进行性损害, 当出现临床症状时, 其肾损害往往已相当广泛和严重, 有人观察从出现蛋白尿到死于尿毒症大致间隔 4~12 年, 尿蛋白量超出 3 克/24 小时者, 多数于 6 年内死亡。间歇性蛋白尿或轻度蛋白尿者可存活 10 年以上, 无蛋白尿者不发生肾功能衰竭, 高血压则能加重其进展。DN 的预后还与其肾脏病理改变的性质有关, 结节型损害引起尿毒症者罕见, 绝大部分为弥漫型肾小球硬化。

五、治疗

Mogensen 将 DN 的病变演进分 5 期: I 期以肾小球的高滤过

和肥大特征；Ⅰ期有肾小球系膜扩张和基质增厚；Ⅲ期检出微量白蛋白尿($20\sim 200\mu\text{g}/\text{min}$)伴血压从基础水平升高；Ⅳ期出现临床蛋白尿(尿蛋白 $>200\mu\text{g}/\text{min}$)和高血压；Ⅴ期为终末期肾病。其防治主要涉及早期，即非临床期(Ⅰ—Ⅲ期)，治疗探索则针对临床期(Ⅳ—Ⅴ期)患者。近10年来由于重视肾功能不全危险因素，如高血压、糖代谢及脂质代谢紊乱，肾血流动力学改变等的防治，已经使DN的治疗获得不少改观，现就其危险因素的防治进行讨论。

5.1 内科治疗

5.1.1 糖代谢的调节：糖代谢紊乱使肾小球基底膜中胶原蛋白非酶糖化后降解延迟，以致肾小球基底膜增厚，基膜样物质在系膜区堆积，小球毛细血管床受压，血流量减少，肾小球硬化、闭锁。早期DN时基底膜增厚尚可逆转，超过9个月后就难以逆转了。文献报导5年内用连续胰岛素灌注严格控制血糖，仅2/9有微量白蛋白尿的糖尿病动物出现显性DN，有显性DN者肾功能减退速度也减慢。而用常规胰岛素治疗者，所有前驱DN出现显性DN。所以应强调早期严格控制代谢，除空腹血糖外，应使糖代谢的慢性指标：糖化血红蛋白(GHbA_1)、果糖胺(FSH)维持在正常范围内。体重保持在标准体重的 $\pm 10\%$ 内。文献报导大剂量维生素C(1g/次，每日3次)3个月后，虽空腹血糖变化不大，但 GHbA_1 较治前明显下降，可能是维生素C与氨基酸、蛋白质上的氨基形成可逆性希夫氏碱所致。外源性葡萄糖胺聚糖(如肝素)长程治疗，在实验动物中可防止GBM的增厚、减少肾小球毛细血管壁阴电荷的丢失，抑制系膜细胞增殖等作用，其临床价值尚待研究。

5.1.2 调节肾脏血流动力学：RPF及GFR增高是DN发病和发展的主要原因之一。Palmisana等发现40%新发病Ⅰ型DM患者其GFR增加。并提出GFR升高越明显，越易发展成显性DN。因此改变肾小球内高压、高灌注，就十分必要。如应用 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(CCB)降压后均可降低尿蛋白。开博通对DN的

前瞻性研究,发现用药后肾功能减退速度是 $2.4\text{ml}/\text{min} \cdot \text{Y}$, 大约是治疗前的 $1/4$, 美多芭心安的 $1/3$, 长期应用转换酶抑制(ACEI)如开博通后,肾功能减退速度可降至接近于正常人与年龄相关的下降速度 $0.4\text{ml}/\text{min} \cdot \text{Y}$ 。CCB 和 ACEI 类药物对无高血压的 DN 患者也有降低尿蛋白和保护肾功能的作用。I 型 DN 应用 ACEI 后,特别是与速尿联合应用时可出现暂时性血清 BuN、Cr 的升高,但继续应用 6~12 个月肾功能可重恢复。开博通剂量 $<150\text{mg}/\text{d}$ 时其肾毒性较小,依那普利无巯基,肾毒性更小。CCB 类药物可能通过抗凝及抑制慢性缺氧所致的系膜区增生反应而保护肾功能。近年来,在动物研究中发现醛糖还原酶抑制剂 80rbiniil 等可改善 DM 的肾小球高滤过状态,其实用价值尚待进一步研究。

5.1.3 防治高血压: I 型 DM 时高血压发生率不比正常人高, I 型患者中高血压较多,有肾病综合征者,血压增高几占 $3/4$ 以上,体循环高血压,可传递到肾小球,使球内压力进一步增高,造成小球功能,解剖上的损害,因而降压药能减轻蛋白尿,保护肾功能,且血压的下降与尿蛋白量间有线性关系。高血压的基础治疗是强调低盐饮食,在此基础上选用不影响 GFR 及糖代谢的降压药。常用的有:

α -受体阻滞剂类: 哌唑嗪 0.5mg , $1\sim3$ 次/日, 或高特灵 (Tarazosin) 2mg , $1\sim3$ 次/日。

CCB 类: 心痛定 10mg , 3 次/日, 或尼莫地平 20mg , 3 次/日。

ACEI 类: 开博通 $12.5\sim25\text{mg}$, 1 次/8h, 或依那普利 5mg , $2\sim3$ 次/日。

β -受体阻滞剂类: 美多芭心安 50mg , $1\sim3$ 次/日, 或柳氨苄心安 50mg , $1\sim3$ 次/日。

各类降压药均有各自的副反应,应予注意。 β -受体阻滞剂对糖代谢及 GFR 有轻度影响,且能减慢心率,抑制心肌收缩力。凡使用降压药,一般均不宜降得太快、过低。