



基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识 (2021年版)

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学部, 江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟

随着人们生活方式的改变和社会人口老龄化的加剧, 糖尿病正成为一个全球范围内的慢性流行性疾病。据国际糖尿病联盟估计, 到2030年全球范围内2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的人数将会达到5.92亿^[1], 其中我国约有1.164亿糖尿病患者, 居世界第一, 糖尿病防治任务艰巨。糖尿病管理不仅要实现理想的血糖控制, 更需要强调多重代谢危险因素的全面控制, 以达到预防慢性并发症、提高患者生活质量和延长寿命的目的。

基层糖尿病防治工作被公认为是有效且应长期贯穿于糖尿病预防和治疗体系的重要工作, 基层医疗卫生机构在糖尿病及其并发症防控中担任重要角色。我国人口众多, 87%的糖尿病患者就诊于县级及以下医疗机构, 加强基层糖尿病防治管理尤显重要。近年来, 针对糖尿病微血管病变发生原因的研究及预防、控制、治疗措施在不断发展和进步。为提高基层医生对糖尿病微血管病变的诊疗水平, 改善糖尿病患者预后, 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学部、江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟组织专家, 在《基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识》^[2]的基础上, 结合最新进展进行更新、修订, 形成本共识, 旨在促进基层医疗卫生机构真正有效地预防和控制糖尿病微血管病变的发生、发展, 改善患者生存质量, 减轻患者家庭和社会卫生经济负担。

1 我国糖尿病微血管病变的流行病学现状和卫生经济负担

在糖尿病慢性并发症中, 视网膜、肾脏和外周

神经的微血管病变是各类型糖尿病的病理基础和特异性表现^[3], 是影响糖尿病预后的关键因素, 也是糖尿病患者致死、致残的重要原因, 严重影响患者生活质量^[4], 加重患者家庭和社会的经济负担。近年来, 随着医学的进步、糖尿病教育和综合管理水平的提高, 糖尿病并发症发病率有所下降, 但相对于糖尿病患者绝对数量的上升, 糖尿病相关的经济负担仍然很重。

糖尿病并发症中视网膜病变的患病人数最多, 占比为21.7%^[5]。欧洲一项研究发现, 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的患病率分别为25.7%和3.7%^[6]; 法国一项前瞻性、观察性研究发现, T2DM患者从轻度发展至需要治疗的DR的4年和10年累积发病率分别为28.21%和41.93%^[7]。我国DR的患病率为24.7%~37.5%^[8]。北京一项基于社区的流行病学调查显示, 40岁及以上T2DM患者DR患病率为35.7%, 其中轻、中、重度非增生型和增生型DR患病率分别为68.3%、12.3%、5.0%和14.3%^[9]。

我国尚缺乏糖尿病肾病全面的流行病学调查资料。2009—2013年的一些资料提示我国社区T2DM患者合并肾脏疾病的患病率已高达40%左右, 终末期肾病患者中有16.4%由糖尿病肾病所致^[10]。糖尿病诊断后3年、10年、15年、20年、25年的糖尿病肾病累积患病率分别为3%、6%、10%、28%和56%^[11]。

糖尿病神经病变包括弥漫性神经病变、单神经病变、神经根或神经丛病变。而弥漫性神经病变又分为远端对称性多发性神经病变 (distal symmetric

polyneuropathy, DSPN)和自主神经病变,自主神经病变包括心脏自主神经病变、胃肠道自主神经病变和泌尿生殖道自主神经病变等。DSPN是糖尿病神经病变最常见的类型,也被一些学者称为糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)^[12]。一项多中心研究发现,平均病程8.1年的T2DM患者神经病变的患病率为15.2%^[13]。我国T2DM患者的DPN患病率为8.4%~61.8%^[14-16],其差异主要源自研究人群、筛查和检测方法以及诊断标准的不同。

数据显示,我国糖尿病患者年医疗卫生费用是全国平均水平的2.5倍。伴微血管病变的糖尿病患者,其年直接医疗费用是无并发症患者的3.18倍^[17]。近10年我国因糖尿病导致的经济损失高达3.8万亿元,其中80%用于慢性并发症治疗^[18]。一项江苏的调查发现,糖尿病患者的人均直接经济负担为3566元/年,其中药品费用占比达到64.7%,间接经济负担为737元/年,无形经济负担为3783元/年,总疾病经济负担为8086元/年。江苏省糖尿病患者的年总疾病经济负担为271.0亿元。患2种及以上并发症的糖尿病患者每年直接经济负担、间接经济负担和无形经济负担分别较无并发症的糖尿病患者高出5303元、1593元和801元^[4]。因此,微血管并发症的防治是T2DM管理中非常重要的环节。

2 基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变管理现状

针对糖尿病的管理,目前基层医疗卫生机构普遍存在“三低一高”的问题,即知晓率低、治疗率低、达标率低、并发症发生率高。南京市136家基层医疗卫生机构的糖尿病管理现状调查显示,仅18.2%的全科医生接受过糖尿病专科培训,糖尿病并发症筛查率分别为:尿微量白蛋白为64.7%,糖尿病足为51.5%,颈动脉B超为44.9%,眼底检查为32.4%,踝肱指数仅为17.6%^[19]。多数基层医疗卫生机构尚缺乏完整和规范的糖尿病微血管病变筛查、防治和管理流程。以DR为例,许多基层医院眼科医生诊治技术不高、检查仪器和设备不足,50%以上就诊于基层医疗卫生机构的糖尿病患者未被告知应定期接受眼底检查,近70%的糖尿病患者未接受规范的眼科治疗,90%具有激光治疗指征的DR患者未接受激光治疗^[20]。因此,应充分重视基

层医疗卫生机构中糖尿病微血管病变的筛查与诊断工作,糖尿病微血管病变的防治亦应成为基层慢病管理工作的重点之一。

3 基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变的筛查、诊断、随访教育及分级诊疗建议

3.1 基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变筛查基本配置建议

基层医疗卫生机构建设标准化的糖尿病微血管病变筛查工作站,有助于标准化的临床检验和同质化的糖尿病防治,同时可提高糖尿病微血管病变筛查率。本共识建议基层医疗卫生机构利用免散瞳眼底照相机及远程会诊系统筛查DR;将尿常规、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿白蛋白与肌酐比值(albumin to creatinine ratio, ACR)作为糖尿病肾病筛查的首选方法;将踝反射、针刺痛觉、128 Hz音叉检查振动觉、10 g尼龙丝检查触压觉和温度觉检查作为DSPN筛查的基本方法。为此,建议基层医疗卫生机构配备相关的检查设备(附录1)。

3.2 筛查与随访 筛查项目与随访频率推荐见表1。

3.3 分级诊疗服务目标与转诊机制

3.3.1 国家分级诊疗制度中关于不同等级医院的分工

基层医疗卫生机构应能有效地开展糖尿病全流程健康管理和并发症筛查服务。二级以上医院着力于接收基层医疗卫生机构不能诊治的糖尿病及其慢性并发症患者,并及时将诊断明确、病情稳定的患者转诊至基层医疗卫生机构。

3.3.2 基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变分级诊疗和双向转诊建议

(1) 转往上一级医院:①基层医疗卫生机构不具备糖尿病微血管病变筛查能力;②糖尿病微血管病变复杂,患者需要更加全面的评估或调整治疗方案;③出现严重微血管病变或病情进一步恶化,基层医疗卫生机构缺乏有效的治疗手段或超出基层医疗卫生机构治疗能力。

(2) 转往基层医疗卫生机构:①患者在上一级医院完成糖尿病微血管病变的诊断,且无需进一步专科治疗;②患者治疗方案和疗效评估良好,可由基层医疗卫生机构进行后续治疗;③患者经治疗后病情平稳,症状和体征得到控制或改善。

糖尿病微血管病变筛查与防治双向转诊流程见

表1 糖尿病微血管病变的筛查频率与筛查项目推荐

类型	筛查频率（证据等级）	筛查项目
DR	<ul style="list-style-type: none"> 初次筛查：成人1型糖尿病患者患病5年内、2型糖尿病患者确诊时，应进行眼底检查（B） 复查：每1~2年进行1次眼底检查；如已出现DR，至少每年进行1次眼底检查；DR进展或威胁视力，需增加检查频次（B） 计划妊娠或已妊娠的糖尿病女性，应在妊娠前3个月或妊娠期进行眼底检查，根据视网膜病变程度，每3个月和产后1年进行监测（B） 	检眼镜，免散瞳眼底照相
DN	<ul style="list-style-type: none"> 每年1次：病程≥5年的1型糖尿病患者和所有2型糖尿病患者（B） 每年2次：尿ACR > 30 mg/g和/或eGFR < 60 ml/（min•1.73m²）的患者（C） 	尿常规，尿ACR，血肌酐，eGFR
DSPN	<ul style="list-style-type: none"> 每年1次：病程≥5年的1型糖尿病患者和所有2型糖尿病患者（B） 每6个月1次：有周围神经病变病史患者（B） 每3~6个月1次：有周围神经病变合并周围血管病变和/或足畸形（B） 每1~3个月1次：有周围神经病变及足溃疡病史或截肢病史（B） 	针刺痛觉，温度觉，踝反射，10 g尼龙丝触压觉，128 Hz音叉检查振动觉
DF	<ul style="list-style-type: none"> 至少每年进行1次全面的足部危险因素评估（B） 有足部危险因素的患者应在每次就诊时检查足部（B） 吸烟或既往有足部病变的患者需进行持续的预防性护理和终身监测（C） 	足背动脉搏动，有条件者行踝臂指数测定；皮肤状况（温度、颜色）
DMED	<ul style="list-style-type: none"> 每年1次：病程≥5年的1型糖尿病患者和所有2型糖尿病患者（C） 有勃起功能障碍的糖尿病患者随时筛查（C） 	IIEF-5评分

注：本共识对证据等级的定义表述如下，A，证据基于多项随机临床试验或荟萃分析；B，证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究；C，仅为专家共识意见和/或基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。DR为糖尿病视网膜病变；DN为糖尿病肾病；ACR为白蛋白与肌酐比值；eGFR为估算肾小球滤过率；DSPN为远端对称性多发性神经病变；DF为糖尿病足；DMED为糖尿病勃起功能障碍；IIEF-5为国际勃起功能问卷5。

图1,具体并发症筛查与防治双向转诊流程图2~图4。

3.4 糖尿病微血管病变的诊断 DR的诊断参考2017年《中国糖尿病视网膜病变防治指南（基层版）》^[21]，依据散瞳后眼底镜检查或眼底照相结果进行诊断与分级。糖尿病肾病的诊断标准参考《中

国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[10]。DSPN的诊断标准参考《2017美国糖尿病学会：糖尿病神经病变立场声明》^[22]。糖尿病勃起功能障碍（diabetes mellitus induced erectile dysfunction, DMED）的诊断应依据出现勃起功能障碍（erectile

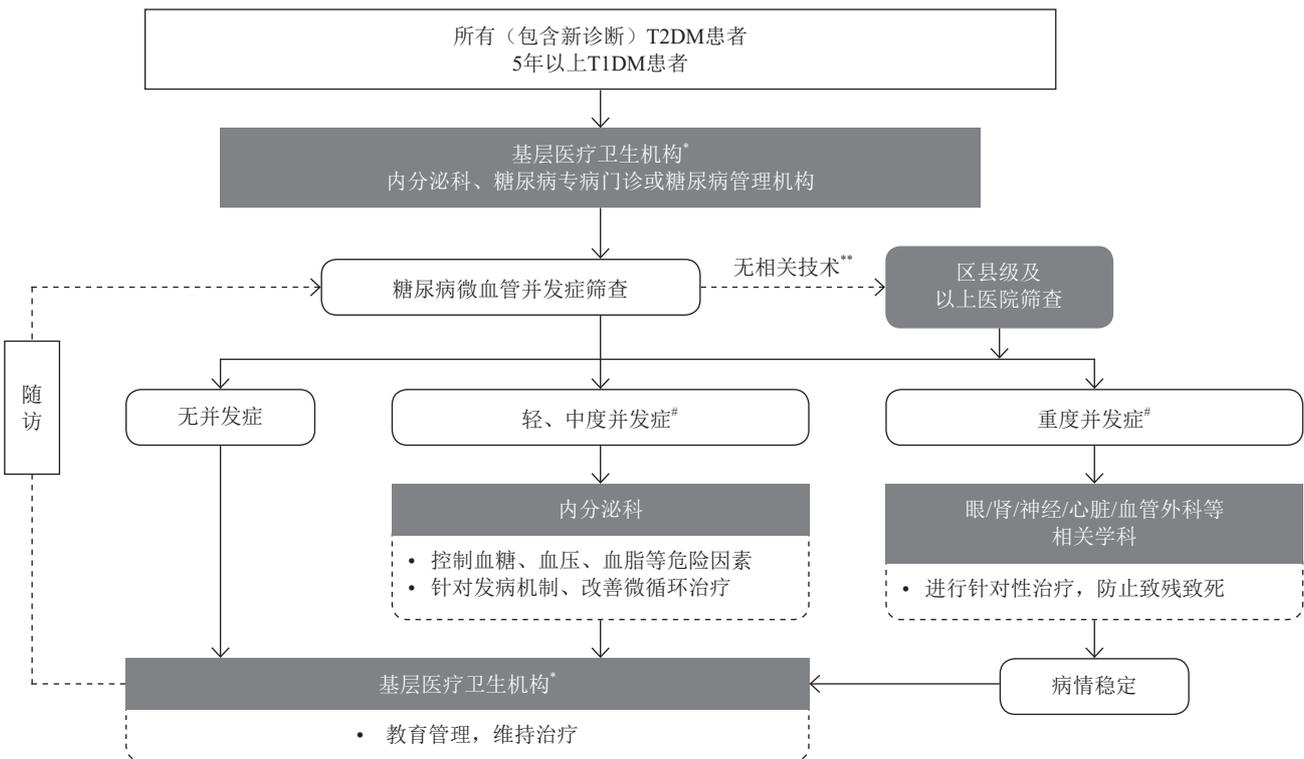


图1 糖尿病微血管病变筛查与防治双向转诊流程图

注：T2DM为2型糖尿病；T1DM为1型糖尿病；*基层医疗卫生机构包括乡镇卫生院、村卫生室及城市社区卫生服务中心（站）；**基层医疗卫生机构若无条件（无相关设备或技术）进行筛查，转往有条件的上一级医疗卫生机构处理；#根据靶器官受损程度分为轻度、中度、重度并发症。

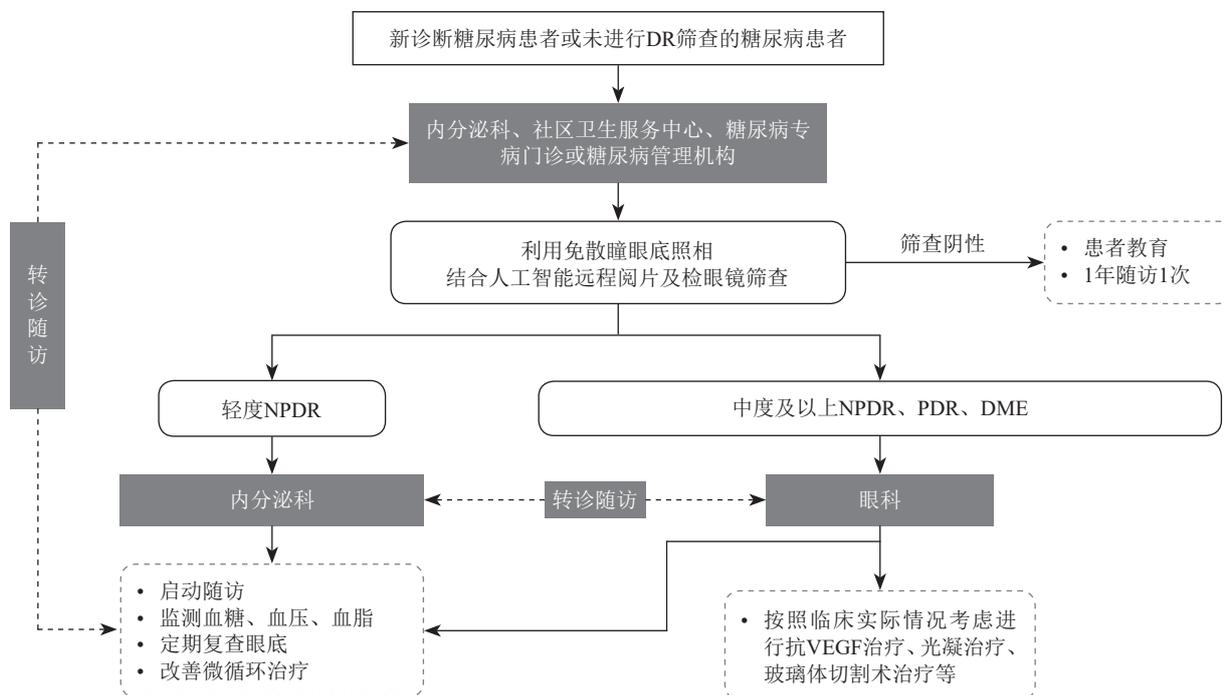


图2 DR筛查与防治双向转诊流程图

注：DR为糖尿病视网膜病变；NPDR为非增生型糖尿病视网膜病变；PDR为增生型糖尿病视网膜病变；DME为糖尿病性黄斑水肿；VEGF为血管内皮生长因子。

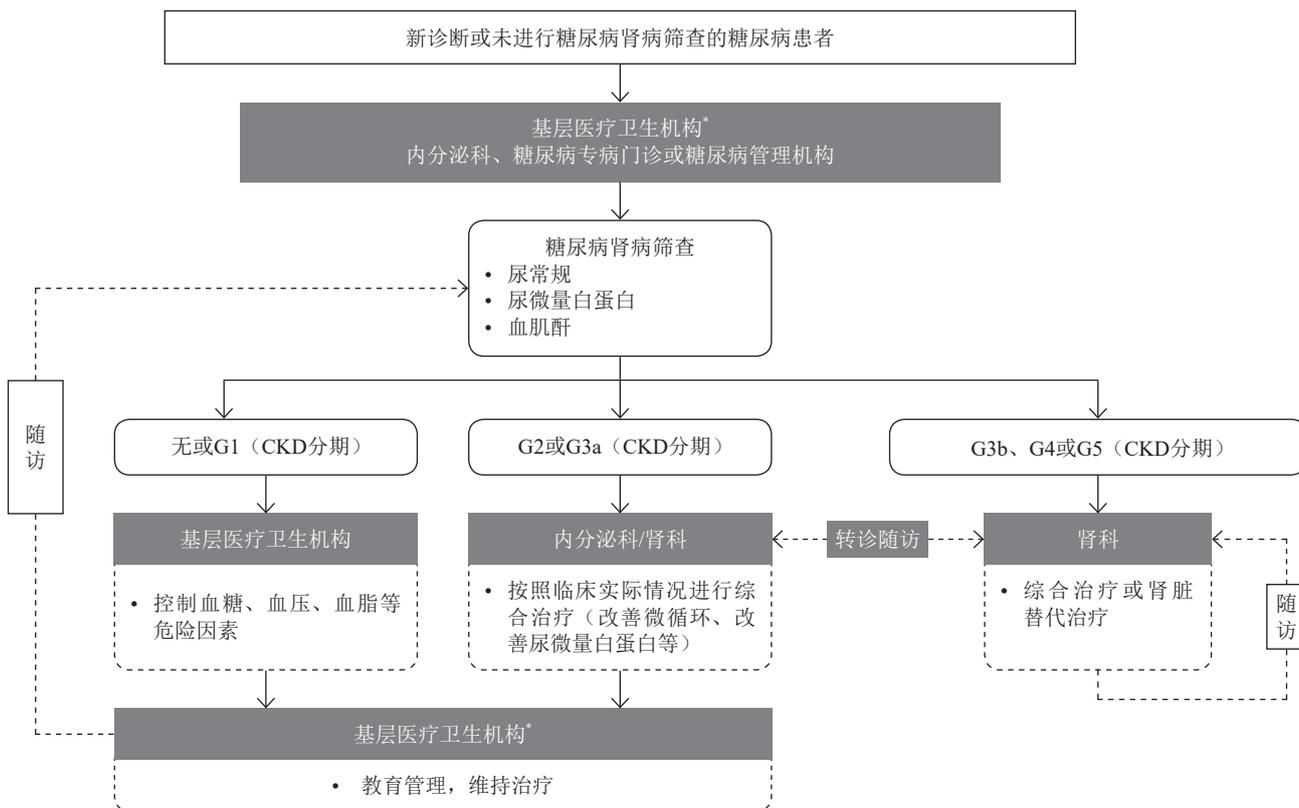


图3 糖尿病肾病筛查与防治双向转诊流程图

注：*基层医疗卫生机构包括乡镇卫生院、村卫生室和城市社区卫生服务中心（站）；CKD的肾功能分期，根据肾损伤和eGFR评估CKD严重程度；G1，肾损伤伴eGFR正常或增加[eGFR ≥ 90 ml/(min \cdot 1.73m 2)]；G2，肾损伤伴eGFR轻度下降[eGFR 60~89 ml/(min \cdot 1.73m 2)]；G3a，eGFR轻中度下降[eGFR 45~59 ml/(min \cdot 1.73m 2)]；G3b，eGFR中重度下降[eGFR 30~44 ml/(min \cdot 1.73m 2)]；G4，eGFR重度下降[eGFR 15~29 ml/(min \cdot 1.73m 2)]；G5，肾衰竭[eGFR < 15 ml/(min \cdot 1.73m 2)或透析]；CKD为慢性肾脏病；eGFR为估算肾小球滤过率。

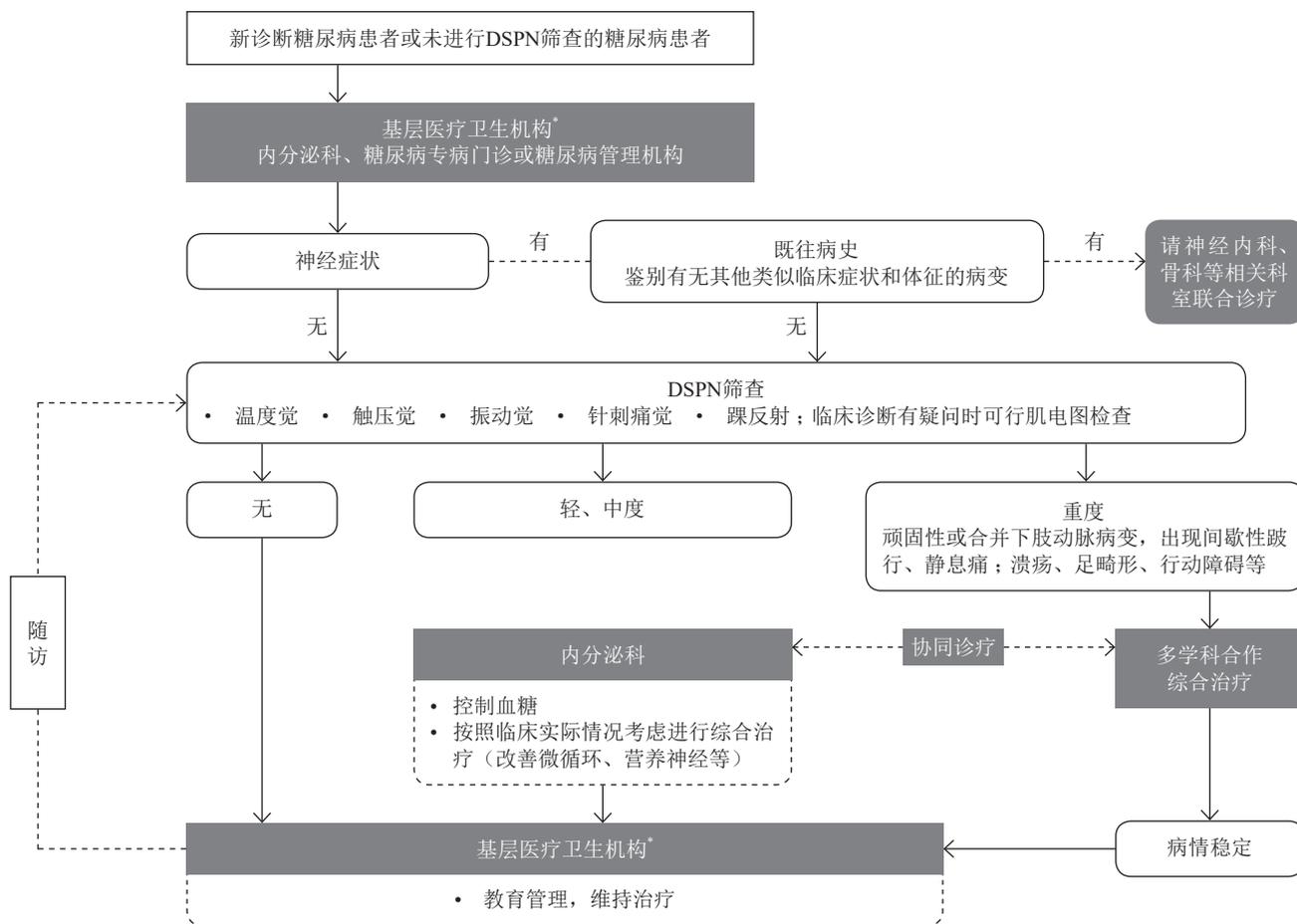


图4 DSPN筛查与防治双向转诊流程图

注：*基层医疗卫生机构包括乡镇卫生院、村卫生室及城市社区卫生服务中心（站）；DSPN远端对称性多发性神经病变。

dysfunction, ED) 症状的糖尿病患者的问诊、体格检查和实验室检查进行综合评估^[23] (附录2)。

4 基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变的预防和治疗

4.1 危险因素综合管理 不良的生活方式（吸烟、饮酒等）、高血糖、高血压、高血脂等危险因素与糖尿病微血管病变的发生相关。危险因素的综合管理原则包括纠正不良的生活方式，高血糖、高血压及血脂异常的管理^[24]。近年来发现，高尿酸、高血浆纤维蛋白原、高同型半胱氨酸等也是糖尿病微血管病变的潜在危险因素，值得关注。

4.1.1 生活方式改善 良好的生活方式是高血糖等危险因素管理的基石。应遵循合理膳食、控制体重、适量运动、限盐、控烟、限酒、心理平衡的健康生活方式。

4.1.2 血糖控制 最新的美国糖尿病学会（American Diabetes Association, ADA）/欧洲糖尿病研究协会

（European Association for the Study of Diabetes, EASD）立场声明指出，降糖功效和耐受性、安全性应是选择降糖药物的首要因素，而患者的喜好、降糖目标、合并症、联合用药、不良反应和花费是其次需要考虑的重要因素。目前常用的降糖药物主要有双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类衍生物、格列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA）、二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase 4, DPP-4）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2（sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2）抑制剂、胰岛素及其类似物等9大类的多个品种。本共识主要推荐此9大类降糖药物在糖尿病微血管病变的相关作用。

（1）二甲双胍：二甲双胍是T2DM患者的基础用药，该类药物主要通过抑制肝脏葡萄糖的输出、改善外周组织胰岛素抵抗、抑制或延缓肠道吸收葡萄糖而降低血糖。在我国T2DM患者中开展的临床

研究显示,二甲双胍可使糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})下降0.7%~1.0%^[24,25]。双胍类药物可餐前即刻服用,若有胃肠道不适可在餐中或餐后服用,其主要不良反应为胃肠道反应。

UKPDS10研究表明,二甲双胍强化治疗可以降低25%的微血管病变(玻璃体积血、需要光凝治疗的视网膜病变、肾衰竭)风险^[26]。新近研究证实长期应用二甲双胍者终末期肾病的进展风险降低33%($HR = 0.67$, 95% $CI: 0.58 \sim 0.77$)^[27]。双胍类药物禁用于肾功能不全[血肌酐水平男性 $> 132.6 \mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl)、女性 $> 123.8 \mu\text{mol/L}$ (1.4 mg/dl)或 $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。造影检查如使用碘化对比剂时,应暂时停用二甲双胍。

(2) 磺酰脲类:磺酰脲类药物属于胰岛素促泌剂,主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增加体内的胰岛素水平而降低血糖。这类药物可使HbA_{1c}降低1.0%~1.5%^[28]。磺酰脲类药物在餐前服用,其主要不良反应为低血糖。

UKPDS、ADVANCE、ORIGIN研究结果显示,通过磺酰脲类药物强化血糖控制可显著降低微血管病变的发生风险^[26,29,30]。目前经国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市的磺酰脲类药物主要为第二代药物(格列本脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮)和第三代药物(格列美脲)。其中格列齐特能降低血小板聚集和黏附力,降低血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平,对糖尿病微血管病变有防治作用^[31-33]。格列喹酮具有良好的降糖效果,安全性高,低血糖发生率低,大部分代谢产物经胆道系统从粪便排泄,平均仅有5%在尿液中以代谢产物存在,故对肾脏影响较小,适合糖尿病肾病伴轻、中度肾功能不全患者。另外,格列喹酮可减少尿蛋白排泄,从而降低尿蛋白水平^[34]。迄今为止的证据表明,降低血糖有益于减少微血管事件,并无证据表明磺酰脲类药物优于其他药物,但考虑其价格优势,在基层仍被广泛应用。

(3) 噻唑烷二酮类衍生物:噻唑烷二酮类衍生物被称为胰岛素增敏剂。主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,从而促进脂肪组织储存游离

脂肪酸(free fatty acids, FFA),降低血浆FFA浓度,减少肝脏内FFA蓄积,增强骨骼肌和肝脏的胰岛素敏感性^[35]。这类药物可使HbA_{1c}下降0.7%~1.0%^[36-38],其主要不良反应为体重增加和水肿。

目前经NMPA批准上市的噻唑烷二酮类衍生物主要有吡格列酮和罗格列酮。有研究发现噻唑烷二酮类药物对肾脏有保护作用,可应用于糖尿病肾病患者,无需调整剂量^[39]。例如,吡格列酮可降低糖尿病患者血肌酐水平和尿白蛋白排泄率^[40],从而延缓糖尿病肾病的进展。在 $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 时,需密切注意水钠潴留情况^[41]。PROactive研究表明动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者使用吡格列酮可有效降低心血管疾病发生风险。然而,吡格列酮应用于心力衰竭或心力衰竭高危患者时应谨慎^[42,43]。

(4) 格列奈类:格列奈类药物为非磺酰脲类胰岛素促泌剂,此类药物主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,可将HbA_{1c}降低0.5%~1.5%^[44]。此类药物需在餐前即刻服用,可单独使用或与其他降糖药物联合应用(不推荐与磺酰脲类药物联合应用)。格列奈类药物的常见不良反应为低血糖和体重增加,但低血糖的风险和程度较磺酰脲类药物轻。

目前经NMPA批准上市的格列奈类药物有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。格列奈类药物可以在肾功能不全患者中使用^[45]。一项多中心研究提示,使用瑞格列奈替换原有降糖治疗,不同程度肾功能不全亚组患者(正常、轻、中、重、极重肾功能损伤)低血糖发生率均低于2%,且瑞格列奈治疗期间低血糖发生率与肾功能损害程度无关。因此,瑞格列奈应用于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3、4期或肾移植、透析患者,均无需调整剂量。有观点认为那格列奈应用于肾功能不全的糖尿病患者时无需调整剂量,但ADA仍建议CKD 4期患者应从每次餐前60 mg开始服用^[46]。

(5) α -葡萄糖苷酶抑制剂: α -葡萄糖苷酶抑制剂是以控制餐后高血糖为主的常用降糖药物。主要药理作用是通过竞争性地抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,延缓食物中淀粉类多糖分解为单糖的过程,继而延缓或减少葡萄糖的吸收,最终降低餐后血糖的

峰值,达到控制糖尿病高血糖的目的。这类药物可使HbA_{1c}下降0.5%~1.0%^[47]。其主要不良反应为胃肠道反应。

经NMPA批准上市的 α -葡萄糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇等。长期口服阿卡波糖对糖尿病肾病未见明显影响。米格列醇还能降低糖尿病患者的尿微量白蛋白排泄率,对早期糖尿病肾病患者具有一定的保护作用^[48]。但阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇均不适用于严重肾功能损害患者。

(6) GLP-1 RA: GLP-1 RA属于肠促胰素类药物,其以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,并能延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制来减少进食量^[49-51]。该类药可使HbA_{1c}下降0.5%~1.5%。主要不良反应为胃肠道反应。

目前国内上市的GLP-1 RA有艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、贝那鲁肽、洛塞那肽和度拉糖肽^[52-56],均需皮下注射。对于合并糖尿病肾病的T2DM患者,当eGFR ≥ 30 ml/(min \cdot 1.73m²),尿ACR > 30 mg/g(尤其是 > 300 mg/g)时,对心血管事件发生风险增加的患者,使用GLP-1 RA可延缓肾脏病的进展和/或降低心血管事件发生风险^[57]。最新公布的REWIND研究结果显示,与安慰剂组相比,度拉糖肽组患者微血管复合终点发生风险下降13%,亚组分析肾脏复合终点(新发大量蛋白尿、eGFR持续降低 $\geq 30\%$ 、慢性肾脏替代治疗)发生风险下降15%,其中新发大量蛋白尿发生风险降低23%^[58]。ELIXA研究证实利司那肽可减少合并大量白蛋白尿T2DM患者的蛋白尿,并使新发蛋白尿的风险降低19%($P = 0.040$)^[59]。LEADER研究显示利拉鲁肽可使肾脏终点事件发生风险下降22%,对蛋白尿改善明显,尤其对于eGFR $30 \sim 59$ ml/(min \cdot 1.73m²)的患者肾脏获益明显^[60]。SUSTAIN-6研究提示司美格鲁肽使肾脏复合终点事件发生风险下降36%^[61]。

(7) DPP-4抑制剂: DPP-4抑制剂主要通过抑制DPP-4的活性,提高体内活性胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽浓度,发挥葡萄糖依赖的促胰岛素分泌和抑制胰高血糖素作用。该类药可使HbA_{1c}下降0.4%~0.9%。常见不良反应有咽炎、头痛、上

呼吸道感染等,但其低血糖的发生率较磺酰脲类药物低。

目前经NMPA批准上市的DPP-4抑制剂有西格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀和维格列汀,均为口服制剂。临床研究显示,西格列汀可以减少糖尿病患者尿白蛋白的排泄^[62];沙格列汀可以降低尿微量白蛋白^[63];阿格列汀可降低尿ACR^[64]。深入研究发现,无论葡萄糖浓度如何,DPP-4抑制剂均可以改善肾脏炎性标志物和减少蛋白尿的排泄^[65,66]。DPP-4抑制剂可通过GLP-1依赖和非依赖两种途径发挥肾脏保护作用,减轻肾损伤^[66,67]。

临床研究发现DPP-4抑制剂可以改善T2DM患者慢性足部溃疡的创面愈合,减少瘢痕形成^[68,69],还可增加GLP-1水平以促进血管再生和伤口愈合^[70]。此外,与磺酰脲类药物相比,维格列汀治疗组患者视网膜病变发生率低^[71]。

(8) SGLT-2抑制剂: SGLT-2主要分布在肾小管上皮细胞管腔侧,负责肾小管中90%的葡萄糖重吸收。SGLT-2抑制剂抑制了葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿葡萄糖排泄,从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的目的^[72,73],这类药可使HbA_{1c}降低0.5%~1.0%。SGLT-2抑制剂的常见不良反应为泌尿生殖道感染、糖尿病酮症酸中毒等。

近年来,SGLT-2抑制剂进行了肾脏结局研究和/或心血管结局研究以验证其肾脏及心血管安全性和临床获益。CREDESCENCE研究结果显示,对T2DM合并具有蛋白尿的CKD[eGFR $30 \sim 90$ ml/(min \cdot 1.73m²)]患者,卡格列净使肾脏主要终点事件发生风险降低30%($P = 0.000 01$),有效降低尿白蛋白达32%^[74]。此外,在EMPA-REG OUTCOMES^[43,75]、CANVAS Program^[44]、DECLARE-TIMI 58^[76]等CVOT研究中,即便在给予完善的标准治疗(包括但不限于肾素-血管紧张素系统抑制剂)的基础上,SGLT-2抑制剂仍对T2DM患者具有极其显著的肾脏保护作用。

(9) 胰岛素及其类似物: 胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段。根据来源和结构的不同,胰岛素可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。根据作用特点的差异,胰岛素又可分为超短效胰岛素类似物、常规(短效)胰岛素、中效胰岛素、长效

胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素和预混胰岛素类似物。胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似,但胰岛素类似物在低血糖发生风险方面优于人胰岛素。当肾功能下降,口服降糖药使用受限,并且血糖控制不佳时,建议尽早开始胰岛素治疗。基础胰岛素起始剂量为 $0.1 \sim 0.3 \text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,超重/肥胖患者可从 $0.3 \text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 起始。Beyond VII研究首次在超重/肥胖(体质指数 $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$)的T2DM患者中证实,与标准剂量相比,甘精胰岛素直接足量($0.3 \text{ U}/\text{kg}$)起始方案不会增加低血糖发生风险,而且可缩短血糖达标时间、减少剂量调整次数,有利于血糖尽早达标^[77]。

有研究显示,及时开始胰岛素治疗可以延缓糖尿病患者DR的进展^[78]。ORIGIN研究亦显示,甘精胰岛素可延缓糖尿病患者糖尿病肾病和微量白蛋白尿的进展^[79]。基层医疗卫生机构在使用胰岛素时可优先考虑使用方便、低血糖风险小的胰岛素产品,如甘精胰岛素和德谷胰岛素等。

4.1.3 血压控制 高血压与糖尿病常相伴而行,糖尿病患者高血压的患病率(40%~80%)为非糖尿病人群的2倍。多项研究表明,降压治疗可有效降低糖尿病患者心血管事件、心力衰竭和微血管病变的发生风险^[80,81]。

(1) 血压监测: T2DM患者每次随访时均应测量血压,强调家庭自测血压和24 h动态血压监测的重要性,通过监测排除白大衣高血压、发现隐蔽性高血压、单纯夜间高血压,评估治疗效果,指导降压方案的调整,提高患者治疗依从性。

(2) 降压目标值: 糖尿病合并高血压的患者血压控制目标值尚存争议。一般糖尿病合并高血压者降压目标应 $< 130/80 \text{ mmHg}$;老年或伴严重冠心病的糖尿病患者,血压控制目标为 $< 140/90 \text{ mmHg}$ ^[24]。

(3) 启动降压药物治疗的时机: 当收缩压在 $130 \sim 139 \text{ mmHg}$ 或舒张压在 $80 \sim 89 \text{ mmHg}$ 水平时,推荐非药物治疗至少3个月以上,如果血压仍不能达标,应开始药物治疗;伴微量白蛋白尿的患者应立即开始药物治疗。收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 的患者,应在非药物治疗基础上立即开始药物治疗。

(4) 降压治疗: 包括生活方式干预和药物治疗。

戒烟、限酒(每日酒精摄入量男性不应超过 25 g ,女性不应超过 15 g)、减重(体质指数 $< 24 \text{ kg}/\text{m}^2$;腰围: 男性 $< 90 \text{ cm}$,女性 $< 85 \text{ cm}$)、限盐(氯化钠 $\leq 6 \text{ g}/\text{d}$)、优化饮食结构、多吃蔬菜、减少脂类食物摄入、加强体力活动(每周4~7次,每次持续 $30 \sim 60 \text{ min}$)、缓解心理压力。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、利尿剂和 β 受体阻滞剂均可作为初始和维持用药(药物使用说明见附录4)。ONTARGET、IDNT、IRMA-2、RENNAL、Lozano和DETAIL研究均证实ACEI/ARB可降低糖尿病或肾病患者的蛋白尿和微量白蛋白尿水平,因此,糖尿病合并高血压,尤其是合并肾病、代谢综合征、微量白蛋白尿或蛋白尿时首选ACEI或ARB,并推荐使用最大耐受剂量。降压药物选择时应综合考虑疗效、心肾保护作用、安全性和依从性以及代谢的影响等因素,对于特殊情况应选择针对性的个体化药物治疗。

降压治疗的获益主要与血压控制本身相关,对诊室收缩压 $\geq 160 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 100 \text{ mmHg}$ 、高于目标血压 $20/10 \text{ mmHg}$ 和/或伴有多种危险因素、靶器官损害或临床疾病的高危人群应初始2种降压药物联合治疗,包括自由联合或单片固定复方制剂,联合用药推荐以ACEI或ARB联合噻嗪类利尿剂或CCB(附录4)。与随机组方的降压联合治疗相比,固定复方制剂的优点是使用方便,可改善治疗的依从性及疗效,是联合治疗的新趋势。需要注意的是,不推荐ACEI与ARB同时使用。可安全用于妊娠女性的有效降压药物包括甲基多巴、拉贝洛尔及长效硝苯地平。

4.1.4 血脂控制 我国T2DM具有血脂异常比例高、治疗率低、达标率低的特点,这一现状进一步增加了大血管与微血管病变风险,临床应加强对T2DM患者的血脂管理。

(1) 血脂检测: 建议在确诊T2DM的同时检测空腹血脂谱,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、

LDL-C、载脂蛋白A (apolipoprotein A, ApoA) 和载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白a [lipoprotein a, Lp(a)]。对于血脂谱在正常范围内的患者, 若无其他心血管危险因素 (男性 ≥ 40 岁或绝经后女性、吸烟、肥胖和早发缺血性心血管疾病家族史等), 在T2DM治疗过程中每年至少进行1次血脂谱检测; 如果伴有多重心血管危险因素, 则在诊断T2DM后每3个月检测1次血脂谱。对于合并血脂谱异常的T2DM患者, 则在起始生活方式干预和药物治疗, 以及药物剂量调整期间每1~3个月检测1次血脂谱, 此后建议每3~12个月检测1次血脂谱^[82]。

(2) 血脂管理目标值: T2DM合并ASCVD高危患者调脂的主要目标为LDL-C < 2.6 mmol/L, 次要目标为非HDL-C < 3.4 mmol/L, 其他目标为TG < 1.7 mmol/L; 极高危人群调脂的主要目标为LDL-C < 1.8 mmol/L, 次要目标为非HDL-C < 2.6 mmol/L, 其他目标为TG < 1.7 mmol/L。2019年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) /欧洲动脉粥样硬化学会 (European Atherosclerosis Society, EAS) 血脂管理指南强调, 在整个LDL-C水平范围内“越低越好”且无更低的阈值, 至少降低至1.0 mmol/L (40 mg/dl)。对于高TG、糖尿病、肥胖或代谢综合征患者、或低LDL-C水平的人群, ApoB可替代LDL-C作为筛查、诊断和管理的主要指标, 且优于非HDL-C^[83]。

(3) T2DM患者的血脂治疗策略: 包括生活方式干预和调脂药物治疗。

T2DM患者血脂管理均应以生活方式干预为基础, 并贯穿T2DM治疗全程。调脂药物联合应用可能是血脂异常干预措施的趋势, 优势在于提高血脂控制达标率, 同时降低药物不良反应发生率。由于他汀类药物作用确切、不良反应少、可降低总死亡率, 联合调脂方案多由他汀类药物与另一种作用机制不同的调脂药组成。T2DM合并血脂异常患者的调脂治疗在血脂达标后, 仍需长期维持治疗。已有证据表明, 长期调脂治疗可为患者带来更大的获益。

他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石^[84]。有文献表明, 他汀类药物对微血管病变如糖尿病肾病、DR等有较好的保护作用, 且不完全依赖于其降脂机制^[85,86], 但具体内容尚待进一步研究。对于

绝大多数T2DM患者, 中等强度他汀类药物 (使LDL-C水平降低30%~50%) 治疗即可使LDL-C达标。若出现他汀类药物不耐受可换用另一种他汀类药物、减少剂量或给药频次或加用非他汀类的降LDL-C药物。经他汀类药物单药治疗后LDL-C仍不能达标时, 也应联合非他汀类调脂药物。非他汀类调脂药物包括胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂、贝特类药物及高纯度鱼油制剂等。除了改善胰岛素抵抗、调节血脂异常外, 非诺贝特还可延缓糖尿病慢性并发症的进展。FIELD研究显示, 尽管非诺贝特起初可逆性升高患者的血肌酐水平, 但其可减少蛋白尿并延缓肾功能丢失, 而且还能减少视网膜病变激光治疗的需求^[87]。ACCORD研究的脂质亚组亦提示使用非诺贝特可延缓DR进展^[88]。

但在老年患者、严重肝肾疾病、甲状腺功能减退等特殊情况下, 应慎用他汀类药物联合贝特类药物, 并严密监测和随访, 一旦出现异常及时停药。常用调脂药物使用说明见附录5。

4.1.5 其他 研究表明, 随着血尿酸 (serum uric acid, SUA) 水平的升高, 糖尿病微血管病变发生率升高, 病情更严重^[89,90]。SUA水平与DPN、糖尿病肾病病情严重程度呈正相关, 是DPN和糖尿病肾病的独立危险因素, 并可作为预测DPN的重要指标^[91]。血浆纤维蛋白原水平与糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病肾病发展至终末期肾病独立相关, 是糖尿病微血管并发症的危险因素^[92-95]。血同型半胱氨酸水平升高是糖尿病患者发生微血管病变的重要危险因素, 可作为预测微血管并发症的参考指标^[96,97], 同时也是糖尿病神经病变的独立危险因素^[98]。对于这些影响因素, 更多的研究仍在进行中, 但临床上仍应引起注意。

4.2 糖尿病微血管病变治疗 (危险因素之外) 对于已合并DR、糖尿病肾病或DPN的糖尿病患者, 延缓并发症进展、及时给予针对性治疗可最大限度地保护靶器官, 减少失明、终末期肾病、糖尿病足等事件的发生。积极控制血糖、血压、血脂仍是糖尿病治疗的基础^[99]。改善微循环治疗是针对糖尿病微血管病变重要的临床治疗方法, 用药应遵循“早

期、个体化、合理联合、重视安全”的原则^[100]。

4.2.1 DR和DME DR的治疗是综合性治疗,包括全身治疗和眼局部治疗。全身治疗指控制血糖、血压等,是治疗DR的基础;眼局部治疗主要采用全视网膜激光光凝、黄斑激光光凝、玻璃体腔注药及玻璃体切割术。

根据DR分级不同和是否合并黄斑水肿,采用不同的治疗方式或联合治疗^[101]。

正常、轻度非增生型糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者应每年复查1次眼底,中度NPDR患者建议转诊至眼科并应每6~12个月复查1次。重度NPDR和增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者应考虑行全视网膜激光光凝治疗,出现并发症者可使用药物治疗,如出现眼底出血可用止血药、出现玻璃体混浊可使用普罗碘铵等。激光治疗的目的是降低视力进一步下降的危险。在一些严重的玻璃体积血或视网膜前出血、牵拉性黄斑脱离(尤其是新发生的)、合并牵拉性和/或孔源性视网膜脱离难以实施全视网膜光凝的患者,需要进行玻璃体切割术。

DR的任何阶段均有可能合并黄斑水肿,黄斑水肿患者需转诊到眼科进行诊治。未累及黄斑中心凹的DME可考虑黄斑激光光凝治疗。研究显示,累及黄斑中心凹的DME采用玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗在视力提升方面明显优于激光治疗,抗VEGF药物治疗是累及黄斑中心凹伴有视力下降的DME的一线治疗方案^[102,103]。目前临床上抗VEGF药物包括融合蛋白类(康柏西普、阿柏西普)和单克隆抗体类(雷珠单抗)。DME患者应早期强化抗VEGF治疗,后续治疗应该根据视力和光学相干断层成像结果制订个体化方案。对于基线视力差的患者,选择融合蛋白类抗VEGF药物治疗,可有效改善患者1年后视力和视网膜厚度。

此外,改善微循环治疗可延缓DR进展。①羟苯磺酸钙:可抗氧化应激和炎症,维护视网膜屏障完整性,减轻或阻止视网膜微血管的渗漏,抑制新生血管生成^[104]。临床证据显示其可改善早期DR,如微血管瘤、出血、硬性渗出,对中重度DR的效

果等待进一步证实。②胰激肽原酶:可增加毛细血管血流量,激活纤溶酶,降低血液黏度,改善血流变学,但需要高质量的随机对照研究进一步证实。

研究显示芪明颗粒、复方丹参滴丸、银杏叶片和复方血栓通胶囊等中药对DR有辅助治疗作用^[105]。但中成药的选用必须符合该药物的中医证型,应该规范使用。芪明颗粒、银杏叶片可有效延缓DR发生、进展^[106,107]。一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验显示,复方丹参滴丸治疗NPDR,高剂量组、中剂量组“显著有效”和“有效”患者比例均显著高于安慰剂组^[108]。复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙片治疗早期DR患者的临床总有效率、视力、黄斑厚度、血管瘤体积和数量、出血斑点面积均显著优于对照组,且无不良反应^[109,110]。

4.2.2 糖尿病肾病 糖尿病肾病患者需优质低蛋白饮食,对非透析依赖的糖尿病肾病患者,饮食管理建议每日蛋白质摄入量为0.8 g/kg^[40]。戒烟,严格控制血压、血糖、血脂、尿酸及纤维蛋白原水平。

肾功能不全患者可优先选择经肾脏排泄较少的降糖药物,如格列喹酮、利格列汀、瑞格列奈等,其受肾功能影响较小。糖尿病肾病1~5期患者使用格列喹酮、利格列汀无需调整剂量,低血糖风险较低,因此安全性更高。

严重肾功能不全患者建议采用胰岛素治疗^[111],使用过程中应加强血糖监测,及时调整胰岛素用量。存在重症或急性肾损伤时,服用二甲双胍会导致乳酸酸中毒。

GLP-1 RA、SGLT-2抑制剂在糖尿病患者的临床试验中显示出有延缓蛋白尿进展、降低进入终末期肾病风险的作用^[61,63,112]。新近2项以肾脏结局为主要终点事件的临床研究进一步证实了SGLT-2抑制剂的肾脏获益。DAPA-CKD研究结果显示,在ACEI/ARB等标准治疗的基础上,添加达格列净的糖尿病或非糖尿病患者肾脏复合终点事件(eGFR持续下降 $\geq 50\%$ 、终末期肾病、肾病死亡)较安慰剂组下降44%^[113];CREDESCENCE研究是首个降糖药物的肾脏结局研究,与DAPA-CKD研究不同的是,该研究仅纳入T2DM合并CKD患者,结果提示卡格列净100 mg干预组较安慰剂组肾脏复合硬终点发生风险下降30%^[74]。证据显示eGFR ≥ 30 ml/(min \cdot 1.73m²)

的CKD患者均可从SGLT-2抑制剂治疗中获益,但目前的药品说明书不推荐 $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者使用SGLT-2抑制剂。有蛋白尿的患者降压药物首选ACEI/ARB^[24,114],在降低血压的同时可有效减少蛋白尿。

此外,改善微循环药物亦可能延缓糖尿病肾病进展,如胰激肽原酶、前列地尔、贝前列素钠和己酮可可碱等。

对于 $eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的糖尿病肾病患者应请肾脏专科医生治疗;若 $eGFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,需考虑肾脏替代治疗,如血液透析等。

同时也有文献表明银杏叶提取物^[115]、丹参提取物^[116]、黄芪制剂^[117]、虫草制剂等中药制剂均可发挥一定的肾脏保护作用。荟萃分析提示银杏达莫注射液治疗糖尿病肾病有较好的疗效^[118]。研究显示,银杏叶提取物可显著减少糖尿病肾病患者尿微量白蛋白,但对肾功能无显著改善。丹参提取物丹参酮II A磺酸钠和渴络欣胶囊可通过抑制糖尿病肾病患者氧化应激反应,进而改善患者24 h尿蛋白、尿蛋白排泄率、 β_2 微球蛋白、肌酐和血尿素氮等^[119-122],同时可调节糖、脂代谢。系统评价显示,渴络欣胶囊联合ARB治疗糖尿病肾病在减少尿蛋白、保护肾功能方面均优于单用ARB^[123]。亦有研究显示,对于糖尿病肾病患者,虫草制剂联合血管紧张素受体阻滞剂在降低肌酐水平方面优于单独用药,并可延缓肾功能进展^[124]。但总体上仍缺乏高质量和大型研究数据支持。

4.2.3 DSPN 代谢控制是DSPN治疗的基础,针对病因的治疗应包括控制血糖、血压,调节血脂,戒烟,运动^[125]。

高脂肪食物可导致糖尿病神经病变,改善高脂肪饮食可减少神经病变的发生^[126-128]。1型糖尿病和神经病变患者补充 ω -3多不饱和脂肪酸12个月后,患者的角膜神经纤维长度增加了29%^[129]。

某些膳食补充剂也可能改善DSPN。例如,硫辛酸可以作为具有抗氧化特性的膳食补充剂^[130]。SYDNEY研究显示,硫辛酸膳食补充剂最佳剂量为600 mg/d^[130]。

在生活方式干预上,运动是不可忽视的。研

究表明,强化运动的生活方式干预4个月后,患者远端小腿表皮神经纤维密度的30 d再生率显著增加^[131]。一项为期4年的意大利跑步机研究表明,运动可以显著提高糖尿病患者的运动能力和神经传导速度,运动组患者出现神经病变的可能性大大低于对照组^[132]。犹他大学的一项研究发现,经过1年的阻力运动和有氧运动干预,运动组DM患者远端腿的表皮神经纤维密度显著增加^[133]。堪萨斯大学的一项研究表明,仅10周的有氧运动和阻力运动干预,T2DM神经病变患者的HbA_{1c}水平、神经病性症状(密歇根州神经病症状量表和疼痛水平)和皮肤活检的表皮神经纤维分支数均显著改善^[134]。

建议糖尿病患者定期进行体育锻炼。但是,肾病患者应避免可能导致高血压的运动。另外,由于潜在的糖尿病性足溃疡风险,对于已诊断糖尿病神经病变和足部较敏感的患者,应谨慎进行负重运动。同时,应注意药物的某些不良反应(如疲劳、失衡或胃肠道不适)可能会导致患者参与体育锻炼的能力降低。

在基础血糖控制方面,需要注意的是,在应用一线降糖药物二甲双胍之前,需明确患者有无维生素B₁₂缺乏症,已有较多证据表明二甲双胍可能导致维生素B₁₂缺乏和神经病^[135-139]。而西格列汀除可控制血糖之外,还可用于治疗周围神经病变^[140-143]。

此外,通过抗氧化应激、改善微循环以及营养神经等方式,可以在一定程度上改善神经病变的症状。

(1) α -硫辛酸可以通过抑制脂质过氧化,增加神经营养血管的血流量,提高神经Na⁺-K⁺-ATP酶活性,保护血管内皮功能。

(2) 前列地尔、贝前列素钠可以通过扩张血管,改善血液高凝状态和微循环,提高神经细胞的血氧供应,从而有效改善糖尿病神经病变患者的临床症状,类似药物还有己酮可可碱、胰激肽原酶、巴曲酶、CCB及活血化瘀类中药等。

(3) 依帕司他作为醛糖还原酶抑制剂,可以抑制葡萄糖向山梨醇的转化,进而改善神经病变症状。

(4) 甲钴胺作为维生素B₁₂的活性制剂,可以修复并营养神经,明显改善DPN的临床症状、体征和神经传导速度。

(5) 盐酸乙酰左卡尼汀可通过纠正多种代谢异常、修复受损神经、减轻痛觉过敏等多种机制治疗DPN。

疼痛是DSPN的主要症状,镇痛是DSPN治疗的重要环节。目前推荐用于DSPN镇痛的有抗抑郁药(阿米替林、度洛西汀)、抗惊厥药物(普瑞巴林、加巴喷丁)、阿片类镇痛药(曲马多)。

临床研究显示木丹颗粒可改善DSPN患者麻木、针刺感、灼热、感觉减退等临床症状和神经传导速度^[144]。一项荟萃分析结果显示,与单纯应用西药治疗相比,西药联合木丹颗粒能够提高DSPN患者的临床有效率,且可改善神经传导速度^[145]。

4.2.4 糖尿病足 糖尿病足的病理生理机制通常包括DPN、周围血管病变及合并感染。糖尿病病程长、吸烟、视力障碍、糖脂代谢紊乱、DPN、周围动脉病变、足部畸形、足溃疡病史、截肢史等均是发生糖尿病足的主要危险因素。微血管内皮的炎性反应、基底膜增厚和透明样变、小动脉基底膜增厚以及毛细血管壁弹性降低等导致糖尿病足患者严重的微循环障碍。

通过早期筛查和干预糖尿病足的危险因素,治疗周围血管病变和神经病变能有效降低糖尿病足的患病率和复发率。治疗糖尿病周围血管病变的药物包括:舒张血管药物,如前列腺素类药物、西洛他唑、沙格雷酯、己酮可可碱等;抗血小板/抗凝药物,如阿司匹林、氯吡格雷等。针对DPN的治疗药物包括使用甲钴胺、神经生长因子、肌醇、神经节苷脂和亚麻酸等修复神经,硫辛酸抗氧化应激,贝前列素钠等改善微循环等。具体推荐治疗方法请参阅《糖尿病足基层筛查与防治专家共识》^[146]。

4.2.5 DMED DMED主要由糖尿病引起的高糖毒性及其相关血管、神经及内分泌病变,加之社会和心理等因素共同作用起病,同时肥胖、高血压、血脂异常、吸烟、饮酒等因素也参与了DMED的发生、发展。DMED是严重影响糖尿病患者身体健康和生活质量的常见并发症,也是心血管并发症的预测因子。目前,DMED的治疗主要包括以下几个方面。

(1) 基础治疗:在控制血糖的基础上采取综合

治疗措施,包括改善生活方式,控制心血管疾病危险因素;积极治疗糖尿病并发症和伴发疾病。对有心理因素者,应进行心理分析、心理治疗、性行为训练、性教育等。

(2) 改善微循环:胰激肽原酶、前列地尔、己酮可可碱及活血化瘀类中药等可用于改善海绵体微循环和勃起功能;前列地尔联合胰激肽原酶治疗有利于扩张血管和改善微循环,增加阴茎的充血和神经敏感性,缓解ED^[147]。

(3) 一线治疗:磷酸二酯酶5抑制剂是DMED治疗的一线药物,通过增加阴茎海绵体平滑肌内环磷酸鸟苷浓度,松弛平滑肌,增加动脉扩张,改善阴茎勃起障碍。包括西地那非、他达拉非、伐地那非、阿伐那非。

(4) 二线治疗:尿道内应用前列地尔,但长期治疗的依从性较差(30%)。海绵体内注射前列地尔5~40 μg,有效率约为70%,并发症包括阴茎疼痛、勃起持续时间延长(5%)及海绵体纤维化(2%)。前列地尔、罂粟碱、酚妥拉明联合注射可增加疗效至90%,罂粟碱(与剂量有关)使用后阴茎海绵体纤维化的发生更为常见(5%~10%)。真空勃起装置治疗的有效率高达90%,患者满意率为27%~94%。低能量体外冲击波疗法可改善轻度ED患者的国际勃起功能问卷5(international index of erectile function 5, IIEF-5)评分。

(5) 三线治疗:阴茎假体植入可用于药物治疗无效的患者,满意率达92%~100%,性伴侣满意率为91%~95%。其并发症是机械故障和感染。

糖尿病微血管病变治疗的推荐意见见表2。

5 总结与展望

基层医疗卫生机构是糖尿病防治的重要力量。但是目前基层糖尿病防治还存在一些挑战,特别是对于糖尿病微血管病变的防治,还存在基层医生认识不足、基层医疗卫生机构设备不全、与上级医院联动不够等情况。希望本共识的发布能够更好地指导我国基层医疗卫生机构糖尿病微血管病变防治相关的临床实践,做到微血管病变的早预防、早治疗、早达标,推动我国基层糖尿病防控的发展。

表2 糖尿病微血管病变治疗的推荐意见

类型	推荐意见	推荐级别	证据级别
DR	良好的血糖控制延缓DR进展	I	A
	良好的血压控制延缓DR进展	I	A
	良好的血脂控制延缓DR进展	I	A
	有任何程度黄斑水肿、严重NPDR或任何PDR的患者，应该转诊至眼科	I	A
	羟苯磺酸钙可能延缓DR进展	I	A
	高危PDR和部分严重NPDR患者，激光光凝治疗可以降低失明的风险	I	A
DME	抗VEGF药物治疗是累及黄斑中心凹DME的一线治疗方案	I	A
	早期的强化抗VEGF药物治疗对视力获益非常重要	I	A
DN	良好的血糖控制延缓DN进展	I	A
	良好的血压控制延缓DN进展	I	A
	合并高血压的非妊娠患者，推荐ACEI或ARB治疗	I	A
	使用ACEI、ARB或利尿剂时，需注意检测血肌酐、eGFR、血钾水平	II b	C
	eGFR < 30 ml/(min·1.73m ²)的患者需考虑肾脏替代治疗	I	A
	改善微循环（羟苯磺酸钙、前列地尔、贝前列素钠、巴曲酶）及中药制剂（银杏叶提取物、丹参提取物等）治疗可能延缓DN进展	I	B
DSPN	1型糖尿病患者强化血糖控制可以显著降低DSPN的发生率，推荐用于1型糖尿病患者DSPN的预防	I	A
	对于疾病晚期、有多种危险因素及合并症的2型糖尿病患者，单一强化血糖控制对预防DSPN适度有效	I	B
	建议采用生活方式干预以预防糖尿病前期、代谢综合征和2型糖尿病患者的DSPN的发生	I	B
	糖尿病神经病变性疼痛的初始治疗建议使用普瑞巴林或度洛西汀	I	A
	考虑到患者的社会经济情况、共患病和潜在的药物相互作用，加巴喷丁也可作为一种有效的初始治疗药物	I	B
	前列地尔、贝前列素钠治疗可能改善和延缓DSPN进展	II b	A
DF	α-硫辛酸、甲钴胺和依帕司他可用于改善DSPN症状	I	A
	治疗周围血管病变和神经病变能有效降低糖尿病足的患病率和复发率	I	A
DMED	积极基础治疗可改善DMED	I	A
	改善微循环可缓解DMED	II b	A
	磷酸二酯酶5抑制剂是DMED治疗的一线药物	I	A

注：DR为糖尿病视网膜病变；NPDR为非增生型糖尿病视网膜病变；PDR为增生型糖尿病视网膜病变；DME为糖尿病性黄斑水肿；VEGF为血管内皮生长因子；DN为糖尿病肾病；ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂；ARB为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；eGFR为估算肾小球滤过率；DSPN为远端对称性多发性神经病变；DF为糖尿病足；DMED为糖尿病勃起功能障碍。

附录1 糖尿病微血管病变筛查指标及设备配置建议

	项目	设备
一般资料	糖尿病病程	
	妊娠	
	用药情况	
	身高	高度计
	体重	体重秤
	腰围	皮尺
	体质指数	
	血压	血压计
	空腹血糖	微量血糖仪
	餐后血糖	微量血糖仪
	糖化血红蛋白	糖化血红蛋白仪
血脂	生化仪/血脂仪	
视网膜病变	眼病史	
	视力	视力表
	眼压	眼压计
	眼底	检眼镜/（免散瞳）眼底照相机
肾脏病变	肾脏疾病病史	
	尿常规	尿液分析仪
	尿白蛋白与肌酐比值/尿白蛋白排泄率	尿微量蛋白检测（尿肌酐检测）仪
	血肌酐	生化仪
远端对称性多发性神经病变	音叉振动觉	神经病变筛查工具箱
	尼龙单丝触觉	
	温度觉	
	痛觉	
	踝反射	
	振动觉阈值定量测定	振动觉阈值测定仪

附录2 糖尿病微血管病变诊断标准

(1) DR的诊断：DR依据散瞳后检眼镜检查或眼底照相结果进行诊断与分级。

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
糖尿病视网膜病变临床分级标准	
无明显视网膜病变	无异常
非增生型糖尿病视网膜病变	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤，存在轻于重度非增生型糖尿病视网膜病变表现
重度	出现下列任何一种改变，但无增生型糖尿病视网膜病变表现
	1. 任意1个象限中有多于20处视网膜内出血
	2. 在2个以上象限有静脉串珠样改变
	3. 在1个以上象限有显著的视网膜内微血管异常
增生型糖尿病视网膜病变	出现以下1种或多种改变：新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血
糖尿病性黄斑水肿分级标准	
无明显黄斑水肿	后极部无明显视网膜增厚或硬性渗出 [#]
有明显黄斑水肿	后极部有明显视网膜增厚或硬性渗出
轻度	远离黄斑中心凹的后极部存在视网膜增厚或硬性渗出
中度	视网膜增厚和硬性渗出接近黄斑中心凹但未累及黄斑中心凹
重度	视网膜增厚和硬性渗出累及黄斑中心凹

注：[#]硬性渗出是当前或既往有黄斑水肿的体征。糖尿病性黄斑水肿定义为视网膜增厚；糖尿病性黄斑水肿的检查最好在散瞳后应用裂隙灯前置镜和/或眼底立体照相技术进行三维观察评价。

(2) 糖尿病肾病的诊断

美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议 (NKF-K/DOQI) 指南标准	在大部分糖尿病患者中，出现下列任意1项者考虑其肾脏损伤是由糖尿病引起的： ①大量蛋白尿 ②DR伴微量白蛋白尿 ③10年以上糖尿病病程的1型糖尿病患者出现微量白蛋白尿
中华医学会内分泌学分会《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》标准	根据肾脏损伤和eGFR评估CKD严重程度： ①1期（G1期）：肾脏损伤伴eGFR正常或增加，eGFR ≥ 90 ml/（min·1.73m ² ） ②2期（G2期）：肾脏损伤伴eGFR轻度下降，eGFR 60 ~ 89 ml/（min·1.73m ² ） ③3a期（G3a期）：eGFR轻中度下降，eGFR 45 ~ 59 ml/（min·1.73m ² ） ④3b期（G3b期）：eGFR中重度下降，eGFR 30 ~ 44 ml/（min·1.73m ² ） ⑤4期（G4期）：eGFR重度下降，eGFR 15 ~ 29 ml/（min·1.73m ² ） ⑥5期（G5期）：肾衰竭，eGFR < 15 ml/（min·1.73m ² ）或透析

注：DR为糖尿病视网膜病变；CKD为慢性肾脏病；eGFR为估算肾小球滤过率。

(3) DSPN的诊断：DSPN是指在排除其他原因的情况下，糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状或体征。DSPN诊断标准如下：

DSPN的诊断标准（ADA 2017版）
①明确的糖尿病病史
②诊断糖尿病病史或之后出现的神经病变
③临床症状和体征与糖尿病神经病变的表现相符
④有临床症状（疼痛、麻木、感觉异常等）者，5项检查（踝反射、针刺痛觉、振动觉、触压觉、温度觉）中任意1项异常，临床诊断为DSPN
⑤无临床症状者，5项检查中任意2项异常，临床诊断为DSPN

注：DSPN为远端对称性多发性神经病变；ADA为美国糖尿病学会。

(4) DMED的诊断：出现ED症状的糖尿病患者应通过问诊、体格检查和实验室检查进行综合评估来诊断DMED。推荐采用IIEF-5初步筛选，并进行ED的严重程度和治疗效果评估。

国际勃起功能问卷5 (IIEF-5)

请根据过去6个月内的情况评估

评估项目	0分	1分	2分	3分	4分	5分	得分(分)
您对获得勃起和维持勃起的自信程度如何?		很低	低	中等	高	很高	
您受到性刺激而有阴茎勃起时, 有多少次能够插入?	无性活动	几乎没有或完全没有	少数几次(远少于一半时候)	有时(约一半时候)	大多数时候(远多于一半时候)	几乎总是或总是	
您性交时, 阴茎插入后, 有多少次能够维持勃起状态?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	少数几次(远少于一半时候)	有时(约一半时候)	大多数时候(远多于一半时候)	几乎总是或总是	
您性交时, 维持阴茎勃起直至性交完成, 有多大困难?	没有尝试性交	困难极大	困难很大	困难	有点困难	不困难	
您性交时, 有多少次感到满足?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	少数几次(远少于一半时候)	有时(约一半时候)	大多数时候(远多于一半时候)	几乎总是或总是	

注: 以上问题仅适用于近6个月性生活积极且试图性交的男性填写, 性生活不积极的男性可回答过去性生活活跃时的情况(6个月或更长)。每个问题有6个答案, 在空格中填入最适合患者答案的得分, 每个问题只选一个。将每题的得分相加计算积分(最高总分25分), 得分22分以上为无勃起功能障碍, 12~21分为轻度勃起功能障碍, 8~11分为中度勃起功能障碍, 7分以下为重度勃起功能障碍。若总分<21分, 建议进一步检查, 以确认是否患勃起功能障碍。

附录3 血糖控制常用药物特点

常用药物	用法用量	体重	心血管安全性	肝脏安全性	肾脏安全性	主要不良反应		
磺酰脲类								
格列本脲	1.25~2.5 mg, 餐前, 1~3次/d, 最大剂量: 15 mg/d	增加	存在心血管高危风险因素或既往有心肌梗死病史者, 不建议使用	肝功能受损患者应慎用, 重度肝功能异常者禁用	eGFR ≥ 60 ml/(min•1.73m ²) 可以使用; eGFR < 60 ml/(min•1.73m ²) 禁用	低血糖风险高, 其中格列本脲代谢产物仍有降糖活性		
格列齐特	40~80 mg, 餐前, 1~2次/d, 最大剂量: 320 mg/d				eGFR ≥ 60 ml/(min•1.73m ²) 无需减量; 45 ml/(min•1.73m ²) ≤ eGFR < 59 ml/(min•1.73m ²) 需减量使用; eGFR 30~44 ml/(min•1.73m ²) 证据有限, 谨慎使用; eGFR < 30 ml/(min•1.73m ²) 禁用			
格列吡嗪	2.5~5 mg, 餐前, 3次/d, 最大剂量: 30 mg/d				eGFR ≥ 60 ml/(min•1.73m ²) 无需减量; 30 ml/(min•1.73m ²) ≤ eGFR < 60 ml/(min•1.73m ²) 需减量使用; eGFR < 30 ml/(min•1.73m ²) 禁用			
格列喹酮	15~30 mg, 餐前, 3次/d, 最大剂量: 180 mg/d				eGFR ≥ 60 ml/(min•1.73m ²) 无需减量; 证据有限, ERBP指南推荐无需减量			
格列美脲	1~2 mg, 1次/d, 最大剂量 6~8 mg/d				eGFR ≥ 60 ml/(min•1.73m ²) 无需减量; 45 ml/(min•1.73m ²) ≤ eGFR < 59 ml/(min•1.73m ²) 需减量使用; eGFR < 45 ml/(min•1.73m ²) 禁用			
噻唑烷二酮类衍生物								
罗格列酮	4 mg, 每日睡前, 最大剂量: 8 mg/d	增加	NYHA心功能分级Ⅲ级和Ⅳ级患者禁用	活动性肝病或ALT > 2.5倍正常上限的患者禁用	无需调整剂量	体重增加和水肿。绝经后女性服用该类药物增加骨折和骨质疏松症发生风险		
吡格列酮	15~30 mg, 每日睡前, 最大剂量: 45 mg/d						ALT > 3倍正常上限或患者出现黄疸时禁用	
格列奈类								
瑞格列奈	0.5~4 mg, 餐前, 最大剂量: 16 mg/d	体重增加	缺血性心脏病患者慎用	肝功能损伤的患者应慎用, 重度肝功能异常患者禁用	CKD 1~5期患者无需调整剂量	有低血糖风险, 但低于磺酰脲类药物		
那格列奈	90~120 mg, 餐前, 最大剂量: 360 mg/d						轻度至中度肝病者药物剂量无需调整; 严重肝病者应慎用	CKD 1~3a期患者无需调整剂量, 3b~4期患者减量, 5期患者禁用
米格列奈	5~10 mg, 餐前, 最大剂量: 30 mg/d						肝功能损伤患者慎用, 重度肝功能异常患者禁用	肾功能不全患者慎用

续表

常用药物	用法用量	体重	心血管安全性	肝脏安全性	肾脏安全性	主要不良反应
α-葡萄糖苷酶抑制剂						
阿卡波糖	起始25 mg, 每日2~3次, 6~8周后加量至50 mg, 每日3次。最大剂量: 300 mg/d	中性	安全	有肝功能损伤风险、重度肝功能异常不推荐使用	GFR ≥ 25 ml/min无需减量, GFR < 25 ml/min禁用	胃肠道反应
伏格列波糖	起始0.2 mg, 每日3次, 最大剂量: 0.9 mg/d	中性		有肝功能损伤风险、重度肝功能异常不推荐使用	GFR ≥ 25 ml/min无需减量, GFR < 25 ml/min禁用	
米格列醇	起始剂量25 mg, 每日3次, 4~8周后可增量至每次50 mg, 每日3次, 服用3个月。最大剂量: 300 mg/d	减重可能		无需调整剂量	轻中度肾功能不全无需调整剂量, 严重肾功能不全患者不推荐使用, GFR < 25 ml/min禁用	
GLP-1RA						
艾塞那肽	起始5 μg, 常规10 μg, 每日2次, 餐前60 min皮下注射	减重	安全	未知	适用于轻、中度肾功能不全	胃肠道反应
利拉鲁肽	起始0.6 mg, 常规1.2~1.8 mg, 皮下注射, 1次/d		保护作用, 在有新序贯疾病患者中优先使用	重度肝功能不全患者禁用	轻、中、重度肾功能不全[eGFR ≥ 15 ml/(min·1.73m ²)]患者不需调整剂量	
利司那肽	起始10 μg, 常规20 μg, 1次/d, 餐前60 min皮下注射		安全	肝损伤患者无需调整剂量	适用于轻、中度肾功能不全患者	
艾塞那肽周制剂	常规2 mg, 每周1次注射, 可在一天中任何时间使用		安全	未知	中度肾功能不全患者慎用, 重度肾功能不全患者禁用	
度拉糖肽	常规1.5 mg, 每周1次注射, 可在一天中任何时间使用		安全	肝损伤患者无需调整剂量	轻、中、重度肾功能不全[eGFR ≥ 15 ml/(min·1.73m ²)]患者无需调整剂量	
DPP-4抑制剂						
沙格列汀	口服, 推荐剂量5 mg, 1次/d, 服药时间不受进餐影响	中性	沙格列汀或可增加心力衰竭相对风险	轻、中度肝功能不全患者无需调整剂量; 重度肝功能不全患者不推荐使用	轻度肾功能不全患者无需调整剂量; 中、重度肾功能不全临床研究经验有限, 不推荐本品用于此类患者	胃肠道反应
利格列汀	口服5 mg, 1次/d。本品可在一天的任意时间服用, 餐时或非餐时均可		无显著影响	无需调整剂量	无需调整剂量	
西格列汀	单药治疗的推荐剂量为100 mg, 1次/d, 可与或不与食物同服		无显著影响	轻度肝功能不全患者无需调整剂量; 重度肝功能不全缺乏临床用药经验	轻度肾功能不全患者无需调整剂量; 中度肾功能不全患者1/2剂量; 重度肾功能不全患者1/4剂量	
维格列汀	口服, 推荐剂量50 mg, 2次/d, 服药时间不受进餐影响		无显著影响	不推荐使用	轻度肾功能不全患者无需调整剂量; 中度肾功能不全患者1/2剂量; 重度肾功能不全患者1/2剂量	
阿格列汀	口服, 25 mg, 1次/d		无显著影响	轻、中度肝功能不全患者无需调整剂量	轻度肾功能不全患者无需调整剂量; 中度肾功能不全患者1/2剂量; 重度肾功能不全患者1/4剂量	
SGLT-2抑制剂						
卡格列净	100 mg, 1次/d, 每天第一餐前服用; 如果患者对100 mg耐受良好, 且eGFR ≥ 60 ml/(min·1.73m ²) 或需要进一步控制血糖, 则可将剂量增加至300 mg, 1次/d	减重	降低心血管疾病总体风险	轻至重度肝损伤患者无需调整剂量; 不推荐用于重症肝损伤患者	若患者eGFR > 60 ml/(min·1.73m ²), 则无需调整剂量; 若eGFR 30~60 ml/(min·1.73m ²), 则不得用于起始治疗; 重症肾损伤[eGFR < 30 ml/(min·1.73m ²)]、ESRD透析患者禁用	低血压、泌尿生殖器真菌感染风险
达格列净	5 mg, 1次/d, 每天早晨服用, 无需考虑是否进食; 如果患者对5 mg耐受良好且需要进一步控制血糖, 则可将剂量增加至10 mg, 1次/d		降低心力衰竭住院和心血管死亡的复合风险	轻至重度肝损伤患者无需调整剂量; 不推荐用于重症肝损伤患者	若患者eGFR > 60 ml/(min·1.73m ²), 则无需调整剂量; 若eGFR < 60 ml/(min·1.73m ²), 则不得用于起始治疗; 重症肾损伤[eGFR < 30 ml/(min·1.73m ²)]、ESRD透析患者禁用	

续表

常用药物	用法用量	体重	心血管安全性	肝脏安全性	肾脏安全性	主要不良反应
恩格列净	10 mg, 1次/d, 每天早晨服用, 无需考虑是否进食; 如果患者对10 mg耐受良好且需要进一步控制血糖, 则可将剂量增加至25 mg, 1次/d	减重	可减少心血管主要终点事件	能用于肝损伤患者	若患者eGFR \geq 45ml/(min \cdot 1.73m ²), 则无需调整剂量; 若eGFR < 45 ml/(min \cdot 1.73m ²), 则不得用于起始治疗; 重症肾损伤[eGFR < 30 ml/(min \cdot 1.73m ²)]、ESRD透析患者禁用	低血压、泌尿生殖器真菌感染风险

注: eGFR为估算肾小球滤过率; ERBP指南为欧洲肾脏最佳临床实践指南; NYHA为纽约心脏病协会; ALT为谷丙转氨酶; CDK为慢性肾脏病; GFR为肾小球滤过率; GLP-1 RA为胰高血糖素样肽1受体激动剂; DPP-4为二肽基肽酶-4; SGLT-2为钠-葡萄糖协同转运蛋白2; ESRD为终末期肾病。

附录4 常用降压药物列表

常用药物	用法用量	主要不良反应
二氢吡啶类CCB		
硝苯地平	10 ~ 30 mg, 每日3次, 口服	头晕、头痛、面部潮红、心悸、外周水肿和齿龈增生
硝苯地平缓释片	20 ~ 40 mg, 每日2次, 口服	
硝苯地平控释片	30 ~ 60 mg, 每日1次, 口服	
苯磺酸氨氯地平片	2.5 ~ 10 mg, 每日1次, 口服	
苯磺酸左氨氯地平片	1.25 ~ 5 mg, 每日1次, 口服	
非洛地平缓释片	2.5 ~ 10 mg, 每日1次, 口服	
拉西地平	4 ~ 8 mg, 每日1次, 口服	
贝尼地平	4 ~ 8 mg, 每日1次, 口服	
乐卡地平	10 ~ 20 mg, 每日1次, 口服	
噻嗪类利尿剂		
氢氯噻嗪	6.25 ~ 25 mg, 每日1次, 口服	血钾、血钠降低, 尿酸升高
氯噻酮	12.5 ~ 25 mg, 每日1次, 口服	
吲达帕胺	0.625 ~ 2.5 mg, 每日1次, 口服	
吲达帕胺缓释片	1.5 mg, 每日1次, 口服	
保钾利尿剂		
阿米洛利	5 ~ 10 mg, 每日1 ~ 2次, 口服	血钾升高
氨苯蝶啶	25 ~ 100 mg, 每日1 ~ 2次, 口服	
醛固酮拮抗剂		
螺内酯	20 ~ 60 mg, 每日1 ~ 3次, 口服	血钾升高, 男性乳房发育
依普利酮	50 ~ 100 mg, 每日1 ~ 2次, 口服	
β受体阻滞剂		
比索洛尔	2.5 ~ 10 mg, 每日1次, 口服	幻觉、失眠、疲乏、眩晕等中枢神经系统不良反应; 心动过缓、支气管痉挛、性功能减退
美托洛尔平片	50 ~ 100 mg, 每日2次, 口服	
美托洛尔缓释片	47.5 ~ 190 mg, 每日1次, 口服	
阿替洛尔	12.5 ~ 50 mg, 每日1 ~ 2次, 口服	
ACEI		
卡托普利	25 ~ 300 mg, 每日2 ~ 3次, 口服	头痛、眩晕、乏力、嗜睡、咳嗽, 血钾升高, 体位性低血压, 血管神经性水肿。与化学结构有关, 卡托普利出现的味觉丧失、斑丘疹和白细胞减少
依那普利	2.5 ~ 40 mg, 每日2次, 口服	
贝那普利	5 ~ 40 mg, 每日1 ~ 2次, 口服	
福辛普利	10 ~ 40 mg, 每日1次, 口服	
西拉普利	1.25 ~ 5 mg, 每日1次, 口服	
培哚普利	4 ~ 8 mg, 每日1次, 口服	
咪达普利	2.5 ~ 10 mg, 每日1次, 口服	
ARB		
氯沙坦	25 ~ 100 mg, 每日1次, 口服	血钾升高, 血管性神经水肿(罕见)
缬沙坦	80 ~ 160 mg, 每日1次, 口服	
厄贝沙坦	150 ~ 300 mg, 每日1次, 口服	
替米沙坦	20 ~ 80 mg, 每日1次, 口服	
坎地沙坦酯	4 ~ 32 mg, 每日1次, 口服	
奥美沙坦酯	20 ~ 40 mg, 每日1次, 口服	
阿利沙坦酯	240 mg, 每日1次, 口服	头痛、头晕、血脂升高、转氨酶升高

续表

常用药物	用法用量	主要不良反应
固定复方制剂		
ARB/氢氯噻嗪		
氯沙坦钾氢氯噻嗪片 (1) 氯沙坦片50 mg/氢氯噻嗪12.5 mg (2) 氯沙坦片100 mg/氢氯噻嗪12.5 mg	1片, 每日1次, 口服	头痛、眩晕、心悸, 偶见血管神经性水肿, 血钾异常
缬沙坦(80 mg)氢氯噻嗪(12.5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	
厄贝沙坦氢氯噻嗪片 (1) 厄贝沙坦150 mg/氢氯噻嗪12.5 mg (2) 厄贝沙坦300 mg/氢氯噻嗪12.5 mg	1片, 每日1次, 口服	
替米沙坦氢氯噻嗪片 (1) 替米沙坦40 mg/氢氯噻嗪12.5 mg (2) 替米沙坦80 mg/氢氯噻嗪12.5 mg	1片, 每日1次, 口服	
奥美沙坦(20 mg)氢氯噻嗪(12.5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	
ACEI/氢氯噻嗪		
赖诺普利(10 mg)氢氯噻嗪(12.5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	咳嗽, 偶见血管神经性水肿, 血钾异常
依那普利(10 mg)氢氯噻嗪(6.25 mg)片	1片, 每日1次, 口服	
贝那普利(10 mg)氢氯噻嗪(12.5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	
ACEI/吲达帕胺		
培哚普利(4 mg)吲达帕胺(1.25 mg)片	1片, 每日1次, 口服	干咳、高钾血症、胃肠道不适, 偶见血管神经性水肿
CCB/ARB		
缬沙坦(80 mg)氨氯地平(5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	头晕、外周水肿
奥美沙坦酯(20 mg)氨氯地平(5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	
CCB/ACEI		
氨氯地平(5 mg)贝那普利(10 mg)片	1片, 每日1次, 口服	干咳、头痛、踝部水肿, 偶见血管神经性水肿
培哚普利(10 mg)氨氯地平(5 mg)片	1片, 每日1次, 口服	

注: CCB为钙通道阻滞剂; ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB为血管紧张素II受体拮抗剂。

附录5 常用调脂药物列表

常用药物	用法用量	主要不良反应	
他汀类药物	阿托伐他汀	10~40 mg, 每日1次, 建议晚上服用。最大剂量: 80 mg/d	肝功能异常、肌痛、横纹肌溶解, 以及升高血糖、新发糖尿病风险
	瑞舒伐他汀	5~20 mg, 每日1次, 建议晚上服用。最大剂量: 20 mg/d	
	匹伐他汀	2~4 mg, 每日1次, 建议晚上服用。最大剂量: 4 mg/d	
	辛伐他汀	20~40 mg, 每日1次, 晚餐后口服。最大剂量: 40 mg/d	
	氟伐他汀	20~80 mg, 每日1次, 晚餐后口服。最大剂量: 80 mg/d	
	普伐他汀	10~20 mg, 每日1次, 晚餐后口服。最大剂量: 40 mg/d	
	洛伐他汀	10~20 mg, 每日1次, 晚餐后口服。最大剂量: 80 mg/d	
	血脂康	0.6 g, 每日2次, 早、晚餐后口服	
胆固醇吸收抑制剂	依折麦布	5~10 mg, 每日1次, 建议早餐后口服	常见轻微头痛、腹痛、腹泻, 一般不需要处理, 不影响继续治疗。禁用于活动性肝病、不明原因肝酶升高者。肾功能不全者无需调整剂量。不推荐妊娠期、哺乳期女性使用
PCSK9抑制剂	依洛尤单抗注射液	140 mg, 每2周1次, 或420 mg, 每4周1次, 皮下注射	局部注射部位反应, 包括红斑/发红、瘙痒、肿胀和疼痛, 多数为一过性。罕见严重的过敏反应 该药为一次性预充式自动注射笔, 在腹部、大腿或上臂非柔嫩、淤青、红肿或变硬的部位皮下注射。建议轮换注射部位
	阿利西尤单抗注射液	75 mg, 每2周1次, 或150 mg, 每2周1次, 皮下注射	
贝特类	苯扎贝特	0.2 g, 每日3次, 缓释片400 mg, 每日1次, 可在餐后或与餐同服	胃肠道反应、头痛、乏力、皮疹等, 肌病、肌痛。严重肝功能不全者、轻至中度肾功能不全者慎用
	吉非罗齐	0.6 g, 每日2次, 早、晚餐前半小时口服	
	微粒化非诺贝特	0.2 g, 每日1次, 晚餐时口服	
烟酸类	烟酸(维生素B ₃)缓释片	1~2 g, 每日1次。建议从小剂量开始; 4周后逐渐加量至最大常用剂量, 睡前服用	最常见的不良反应为颜面部潮红, 其他有肝损伤
高纯度鱼油制剂	ω-3脂肪酸	0.5~1 g, 每日3次, 口服	主要不良反应为消化道症状

注: PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9。

共识牵头专家

孙子林 东南大学附属中大医院

共识专家组(以姓氏拼音为序)

陈青云 广西医科大学第一附属医院

陈树春 河北省人民医院

管庆波 山东省立医院

郭海健 江苏省疾病预防控制中心

李红 昆明医科大学第一附属医院

李凯利 新疆医科大学附属中医医院

刘芳 上海交通大学附属第六人民医院

刘静 甘肃省人民医院

刘堃 上海市第一人民医院

任利群 东南大学附属中大医院

孙子林 东南大学附属中大医院

涂萍 南昌市第三医院

王清 吉林大学中日联谊医院

王凤华 首都医科大学附属北京同仁医院

王新玲 新疆维吾尔自治区人民医院

吴静 中南大学湘雅医院

徐伟 徐州市中心医院

薛耀明 南方医科大学南方医院

严孙杰 福建医科大学附属第一医院

杨兵全 东南大学附属中大医院

袁扬 东南大学附属中大医院

张力辉 河北医科大学第二医院

张雅萍 江苏省南京市江宁区秣陵街道百家湖社区卫生服务中心

秘书

徐伟 徐州市中心医院

袁扬 东南大学附属中大医院

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019)[OL]. [2021-03-10]. <https://diabetesatlas.org/en/resources>.
- [2] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(2): 17-25.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3): 26-89.
- [4] HAYES A, ARIMA H, WOODWARD M, et al. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes:

- Results from the ADVANCE Study[J]. Value Health, 2016, 19(1):36-41.
- [5] 王萱萱, 胡丹, 朱亚, 等. 江苏省糖尿病患者疾病经济负担实证研究[J]. 中国初级卫生保健, 2020, 34(2): 5-9.
- [6] LI J Q, WELCHOWSKI T, SCHMID M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2020, 35(1):11-23.
- [7] CHAMARD C, DAIEN V, ERGINAY A, et al. Ten-year incidence and assessment of safe screening intervals for diabetic retinopathy: the OPHDIAT study[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(3):432-439.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [9] 王红星, 赵芳, 傅强, 等. 北京市朝阳区南部医联体2型糖尿病患者DR患病率及相关因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(1): 142-147.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-386.
- [11] 陆菊明, 潘长玉. 糖尿病肾病的流行病学和诊断标准[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(3): 163-165.
- [12] TESFAYE S, WU J. Diabetic Neuropathy[M]//VEVES A, GIURINI J M, GUZMAN R J. The Diabetic Foot: Medical and Surgical Management. Cham: Springer International Publishing, 2018:31-46.
- [13] JI L, HU D, PAN C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10):925.e11-22.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991~2000年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5): 447-451.
- [15] LIU F, BAO Y, HU R, et al. Screening and prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic outpatients: a randomized multicentre survey in 12 city hospitals of China[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(6):481-489.
- [16] LI L, CHEN J, WANG J, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China[J]. Prim Care Diabetes, 2015, 9(3):191-195.
- [17] 陈兴宝, 唐玲, 陈慧云, 等. 2型糖尿病并发症对患者治疗费用的影响评估[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 238-241.
- [18] 郑宏庭, 隆敏, 徐勇, 等. 糖尿病并发症发生机制及诊治关键技术研究[J]. 中国科技成果, 2020, 21(19): 68-69.
- [19] 李阔, 孙祥华, 梅德贤, 等. 南京市基层医疗卫生机构2型糖尿病管理现状的调查[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 889-892.
- [20] 国家卫生计生委办公厅. 糖尿病视网膜病变分级诊疗服务技术方案[OL]. (2017-04-01) [2021-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/201704/3524f29f1599419aa04bbe4e068c962a.shtml>.
- [21] 全国防盲技术指导组. 中国糖尿病视网膜病变防治指南(基层版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 5-6.
- [22] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al.

- Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1):136-154.
- [23] BURNETT A L, NEHRA A, BREAU R H, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline[J]. *J Urol*, 2018, 200(3):633-641.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [25] JI L, HAN P, WANG X, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5):727-736.
- [26] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1577-1589.
- [27] JI L, LI L, KUANG J, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5):754-758.
- [28] KWON S, KIM Y C, PARK J Y, et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5):948-955.
- [29] HIRST J A, FARMER A J, DYAR A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(5):973-984.
- [30] ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2560-2572.
- [31] HANEFELD M, MONNIER L, SCHNELL O, et al. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(2):187-201.
- [32] MIZUNO A, YANO M, ISOBE J, et al. Inhibitory action of gliclazide on platelet functions[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1989, 7(2):141-147.
- [33] 杨文英, 李光伟, 潘孝仁, 等. 格列齐特对糖尿病微血管病变的影响--多中心3年前瞻性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(3):144-147.
- [34] 秦小杰, 马鑫, 尤文军, 等. 格列齐特联合二甲双胍对老年2型糖尿病血液流变学、血管内皮功能和血脂的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22):5434-5437.
- [35] KE J T, LI M, XU S Q, et al. Gliquidone decreases urinary protein by promoting tubular reabsorption in diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2):129-141.
- [36] 陈莉明. 噻唑烷二酮类药物治疗2型糖尿病的临床认识[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(10):947-951.
- [37] ZHU X X, PAN C Y, LI G W, et al. Addition of rosiglitazone to existing sulfonylurea treatment in Chinese patients with type 2 diabetes and exposure to hepatitis B or C[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2003, 5(1):33-42.
- [38] 吕朝晖, 潘长玉, 高妍, 等. 随机、双盲、安慰剂对照评价盐酸吡格列酮并用磺酰脲类药物治疗2型糖尿病的有效性和安全性[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(10):826-830.
- [39] PHATAK H M, YIN D D. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA(1c): a meta-analysis of published randomized clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(11):2267-2278.
- [40] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4):247-260.
- [41] 王少清, 周萍, 毛楠, 等. 吡格列酮治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察及其对尿微量白蛋白的影响[J]. *四川医学*, 2017, 38(7):757-760.
- [42] WINOCOUR P, BAIN S C, CHOWDHURY T A, et al. Managing hyperglycaemia in patients with diabetes and diabetic nephropathy-chronic kidney disease Summary of recommendations 2018[J]. *Br J Diabetes*, 2018, 18(2):78-89.
- [43] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [44] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [45] WANG W, BU R, SU Q, et al. Randomized study of repaglinide alone and in combination with metformin in Chinese subjects with type 2 diabetes naive to oral antidiabetes therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(18):2791-2799.
- [46] LANDGRAF R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs Aging*, 2000, 17(5):411-425.
- [47] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11):792-801.
- [48] YANG W, LIU J, SHAN Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1):46-55.
- [49] JOHNSTON P S, FEIG P U, CONIFF R F, et al. Long-term titrated-dose alpha-glucosidase inhibition in non-insulin-requiring Hispanic NIDDM patients[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(3):409-415.
- [50] DRUCKER D J, NAUCK M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548):1696-1705.
- [51] DEFRONZO R A, RATNER R E, HAN J, et al. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5):1092-1100.
- [52] KENDALL D M, RIDDLE M C, ROSENSTOCK J, et al. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5):1083-1091.
- [53] GAO Y, YOON K H, CHUANG L M, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1):69-76.
- [54] YANG W, CHEN L, JI Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):81-88.
- [55] YU PAN C, HAN P, LIU X, et al. Lixisenatide treatment

- improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8):726-735.
- [56] YANG W, MIN K, ZHOU Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2):335-343.
- [57] American Diabetes Association. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S111-S134[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8):1977-1978.
- [58] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):131-138.
- [59] MUSKIET M H A, TONNEIJCK L, HUANG Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11):859-869.
- [60] MANN J F E, FONSECA V A, POULTER N R, et al. Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(4):465-473.
- [61] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [62] KAWASAKI I, HIURA Y, TAMAI A, et al. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate[J]. *J Diabetes*, 2015, 7(1):41-46.
- [63] MOSENZON O, LEIBOWITZ G, BHATT D L, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1):69-76.
- [64] COOPER M E, ROSENSTOCK J, KADOWAKI T, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: A prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA[®] trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(7):1062-1073.
- [65] NICOTERA R, CASARELLA A, LONGHITANO E, et al. Antiproteinuric effect of DPP-IV inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:105019.
- [66] WANG D, ZHANG G, CHEN X, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF-beta1/Smad signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5):2784-2792.
- [67] 庞萍, 臧丽, 吕朝晖. 胰高血糖素样肽-1的肾脏保护作用及机制[J]. *药品评价*, 2017, 14(13):13-17, 24.
- [68] MARFELLA R, SASSO F C, RIZZO M R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012:892706.
- [69] LONG M, CAI L, LI W, et al. DPP-4 Inhibitors Improve Diabetic Wound Healing via Direct and Indirect Promotion of Epithelial-Mesenchymal Transition and Reduction of Scarring[J]. *Diabetes*, 2018, 67(3):518-531.
- [70] SCHURMANN C, LINKE A, ENGELMANN-PILGER K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates inflammation and accelerates epithelialization in wounds of diabetic ob/ob mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(1):71-80.
- [71] KOLACZYNSKI W M, HANKINS M, ONG S H, et al. Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study Using German Electronic Medical Records[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(3):483-496.
- [72] GALLO L A, WRIGHT E M, VALLON V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):78-89.
- [73] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋2(SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10):865-870.
- [74] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [75] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):323-334.
- [76] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [77] JI L, WAN H, WEN B, et al. Higher versus standard starting dose of insulin glargine 100 U/mL in overweight or obese Chinese patients with type 2 diabetes: Results of a multicentre, open-label, randomized controlled trial (BEYOND VII)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(5):838-846.
- [78] ESCHWEGE E, GUYOT-ARGENTON C, AUBRY J P, et al. Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 1976, 25(5):463-469.
- [79] ORIGIN trial investigators, GILBERT R E, MANN J F, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(7):1325-1331.
- [80] BANGALORE S, KUMAR S, LOBACH I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials[J]. *Circulation*, 2011, 123(24):2799-2810.
- [81] EMDIN C A, RAHIMI K, NEAL B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(6):603-615.
- [82] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017年修订版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(11):925-936.
- [83] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [84] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management

- of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2):129-169.
- [85] NAKAMURA T, SUGAYA T, KAWAGOE Y, et al. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11):2728-2732.
- [86] MARAQA A D. Effect of atorvastatin on interleukins and prostaglandin E2 in the kidney of type 1 diabetic rats[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2016, 27(4):97-101.
- [87] KEECH A, SIMES R J, BARTER P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500):1849-1861.
- [88] ELAM M, LOVATO L, GINSBERG H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Lipidol*, 2011, 6(1):9-20.
- [89] HOU L, SHI Y, WANG S, et al. Associations of serum uric acid level with diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(12):300060520963980.
- [90] LIANG C C, LIN P C, LEE M Y, et al. Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):1248.
- [91] LIN X, XU L, ZHAO D, et al. Correlation between serum uric acid and diabetic peripheral neuropathy in T2DM patients[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385:78-82.
- [92] LE D S, MILES R, SAVAGE P J, et al. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(3):317-323.
- [93] SUN J, LIU C. Correlation of vascular endothelial function and coagulation factors with renal function and inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5):4167-4171.
- [94] ZHANG J, WANG Y, ZHANG R, et al. Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 141:1-9.
- [95] ZOU Y, ZHU Z, ZHOU J, et al. Fibrinogen/Albumin ratio: A more powerful prognostic index for patients with end-stage renal disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020:e13266.
- [96] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(3): 283-288.
- [97] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247.
- [98] JIANBO L, YUCHE C, MING S, et al. Association of homocysteine with peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(1):38-42.
- [99] American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1): S88-S98.
- [100] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(2): 34-41.
- [101] WONG T Y, SUN J, KAWASAKI R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(10):1608-1622.
- [102] CHEUNG G C, YOON Y H, CHEN L J, et al. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(1):75-86.
- [103] SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, BANDELLO F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4):185-222.
- [104] ZHANG X, LIU W, WU S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(1):101-107.
- [105] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病视网膜病变中医诊疗标准[J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(7): 632-637.
- [106] 牟琳, 曹兴伟, 吴榆可. 苜明颗粒联合全视网膜激光光凝术对糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子及新生血管的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 515-518.
- [107] 刘皋林. 银杏制剂的药理作用与临床应用[J]. *上海医药*, 2016, 37(3): 8-22.
- [108] LIAN F, WU L, TIAN J, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164:71-77.
- [109] 叶晓峰, 徐格致. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜氧化应激损伤保护作用的观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26(2): 176-178.
- [110] 程娟娟, 袁丽宜, 曾媛媛, 等. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙片治疗早期糖尿病视网膜病变疗效的Meta分析及试验序贯分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(5): 75-83.
- [111] American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S73-S85.
- [112] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSENSEN K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [113] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1436-1446.
- [114] American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S105-S118.
- [115] 北京脑血管病防治协会银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019)[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11): 1198-1204.
- [116] 胡波, 范红伟, 王燕午, 等. 丹参对糖尿病肾病大鼠肾脏水通道蛋白-2表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(5): 1103-1105.
- [117] 杨蓉, 倪兆慧, 钱家麒, 等. 人类转化生长因子β诱导基因-克隆3在糖尿病大鼠肾脏组织中的表达以及洛沙坦和黄芪对其影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(5): 347-350.
- [118] 何芳, 张霄, 陈赫军, 等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和肾功能影响的系统评价[J]. *中国实验方*

- 剂学杂志, 2016, 22(3): 214-218.
- [119] 许强, 文豪, 李修身, 等. 丹参酮IIA磺酸钠治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 113-119.
- [120] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 丹参多酚酸盐在糖尿病肾病治疗中的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 83-85, 90.
- [121] 魏军平, 柏力葡, 李俊, 等. 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(1): 65-73.
- [122] 中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 渴络欣胶囊治疗糖尿病肾脏疾病临床应用专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 48(8): 979-984.
- [123] 赵豫梅, 吴于滨, 宋滇平. 渴络欣胶囊联合ARB类药物治疗糖尿病肾病有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7): 610-613.
- [124] 汤力, 冯哲, 陈香美. 虫草制剂联合血管紧张素受体阻滞剂治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 解放军医学院学报, 2013, 32(7): 732-736.
- [125] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(IV)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(5): 316-327.
- [126] COOPER M A, MENTA B W, PEREZ-SANCHEZ C, et al. A ketogenic diet reduces metabolic syndrome-induced allodynia and promotes peripheral nerve growth in mice[J]. *Exp Neurol*, 2018, 306:149-157.
- [127] COPPEY L, DAVIDSON E, SHEVALYE H, et al. Effect of dietary oils on peripheral neuropathy-related endpoints in dietary obese rats[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11:117-127.
- [128] HINDER L M, O'BRIEN P D, HAYES J M, et al. Dietary reversal of neuropathy in a murine model of prediabetes and metabolic syndrome[J]. *Dis Model Mech*, 2017, 10(6):717-725.
- [129] LEWIS E J H, PERKINS B A, LOVBLOM L E, et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial[J]. *Neurology*, 2017, 88(24):2294-2301.
- [130] ZIEGLER D, AMETOV A, BARINOV A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11):2365-2370.
- [131] SINGLETON J R, MARCUS R L, LESSARD M K, et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1): 146-153.
- [132] BALDUCCI S, IACOBELLIS G, PARISI L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(4):216-223.
- [133] SINGLETON J R, MARCUS R L, JACKSON J E, et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(10): 844-849.
- [134] KLUDING P M, PASNOOR M, SINGH R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(5):424-429.
- [135] DE JAGER J, KOOY A, LEHERT P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2010, 340:c2181.
- [136] ARODA V R, EDELSTEIN S L, GOLDBERG R B, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4):1754-1761.
- [137] REINSTATLER L, QI Y P, WILLIAMSON R S, et al. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2):327-333.
- [138] CHAPMAN L E, DARLING A L, BROWN J E. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5):316-327.
- [139] KANG D, YUN J S, KO S H, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109878.
- [140] BARROS J I, FECHINE F V, MONTENEGRO JÚNIOR R M, et al. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(4):369-376.
- [141] SHARMA A K, SHARMA A, KUMARI R, et al. Sitagliptin, sitagliptin and metformin, or sitagliptin and amitriptyline attenuate streptozotocin-nicotinamide induced diabetic neuropathy in rats[J]. *J Biomed Res*, 2012, 26(3):200-210.
- [142] KELANY M E, HAKAMI T M, OMAR A H, et al. Combination of Sitagliptin and Insulin against Type 2 Diabetes Mellitus with Neuropathy in Rats: Neuroprotection and Role of Oxidative and Inflammation Stress[J]. *Pharmacology*, 2016, 98(5-6):242-250.
- [143] TRIPATHI C D, MEHTA A K, YADAV A M. Drug combinations in diabetic neuropathic pain: an experimental validation[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(6):617-624.
- [144] 徐洁淼, 王镁, 于世家. 木丹颗粒(糖末宁)治疗糖尿病及多种并发症的实验和临床研究证据[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 384-387.
- [145] 方志辉, 陈晓庆, 陈一鸣, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效的Meta分析[J]. 新中医, 2017, 49(8): 154-158.
- [146] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中国研究型医院学会创面防治与损伤组织修复专业委员会. 糖尿病足基层筛查与防治专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6): 401-407.
- [147] 中国胰激肽原酶临床应用专家共识编写组, 中华医学会男科学分会. 胰激肽原酶在男性不育中的临床应用专家共识(2018版)[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(3): 59-63.

收稿日期: 2021-02-25

本文编辑: 张瑜