

2型糖尿病患者合并肾脏疾病的临床病理及预后

李明, 李灿明, 叶增纯, 饶嘉玲, 彭晖, 娄探奇
(中山大学附属第三医院肾内科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨2型糖尿病(T2DM)患者合并肾脏疾病的临床病理特点及预后。【方法】回顾性分析120例尿检异常和(或)Scr升高并接受肾活检的2型糖尿病患者的临床病理资料,并进行了随访。肾脏结局的定义是接受肾脏替代治疗或进入到终末期肾病(ESRD)。Kaplan-Meier分析用于比较肾存活率,Cox比例风险分析用于进行糖尿病肾病(DN)和非糖尿病肾脏疾病(NDRD)进入ESRD的风险比较。【结果】120例2型糖尿病患者中,肾穿刺确诊DN57例,占47.5%;NDRD63例,占52.5%。最常见的NDRD亚类是膜性肾病(MN),其次为IgA肾病(IgAN)。与NDRD组比较,DN组患者中糖尿病病程较长,肾功能较差,合并糖尿病视网膜病变比例更高。Kaplan-Meier分析显示DN组肾存活率较NDRD组显著降低,DN组1年,5年肾脏生存率仅为81%,41% Vs NDRD组95%,84%,进一步cox比例风险模型校正后显示,与NDRD组患者比较,DN患者进入ESRD的HR=3.81,95%CI 1.61~9.01, $P=0.002$ 。【结论】糖尿病病程长,肾功能较差,尤其是合并糖尿病视网膜病变有助于DN的临床诊断,但有误诊的风险,对糖尿病合并肾脏疾病的精确诊断需依赖肾活检。与NDRD患者相比,DN患者预后显著较差,区分糖尿病合并肾脏疾病患者的病理类型有重要临床意义。

关键词:糖尿病肾病;非糖尿病肾脏疾病;肾脏预后

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2020)05-0788-07

Clinicopathological and Prognostic Study of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Renal Disease

LI Ming, LI Can-ming, YE Zeng-chun, Rao Jia-ling, PENG Hui, LOU Tan-qi

(Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: PENG Hui; E-mail: elizapeng01@hotmail.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinicopathological characteristics and prognosis of T2DM patients with renal involvement. 【Methods】 We conducted a retrospective analysis of clinical and pathologic data from T2DM patients who received renal biopsy ($n = 120$), and these patients were followed up. Renal outcome is defined as receiving renal replacement therapy or progression to ESRD. 【Results】 Among the 120 patients with T2DM, 57 (47.5%) were diagnosed as DN, and 63 (52.5%) as non diabetic renal disease (NDRD). The most common subtype of NDRD is membranous nephropathy. Compared with the NDRD group, the DN group had longer course of diabetes, worse renal function and higher proportion of diabetic retinopathy. Kaplan-Meier analysis showed that the renal survival rate in DN group was significantly lower than that in NDRD group. The 1-year, 5-year renal survival rate of DN group was only 81%, 41% Vs NDRD group 95%, 84%. After multivariate adjustment, the risk of ESRD in DN patients was 3.81 times higher than that of NDRD patients (95%CI 1.61-9.01, $P=0.002$). 【Conclusions】 There is a risk of misdiagnosis DN by clinical manifestations, and accurate diagnosis depends on renal biopsy. The prognosis of DN patients is significantly worse than NDRD, so it is of great clinical significance to distinguish the pathological types of diabetic patients with kidney disease.

Key words: diabetic nephropathy; non-diabetic renal disease; renal prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2020, 41(5): 788-794]

收稿日期:2020-02-17

基金项目:广东省医学科研基金(A2017325);广东省自然科学基金(2017A030313714)

作者简介:李明,主治医师,研究方向:急性肾损伤及血液净化,E-mail:ming81918@163.com;彭晖,通信作者,教授,E-mail: elizapeng01@hotmail.com

糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的严重并发症,也是世界范围内终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1-2],在中国导致ESRD的病因中,糖尿病肾病占了约16.4%^[3]。临床上诊断糖尿病肾病主要根据糖尿病病程、肾脏损害的临床表现如蛋白尿以及是否合并糖尿病视网膜病变等。然而,越来越多肾脏病理资料证实,糖尿病患者合并的肾脏损害中非糖尿肾病(non diabetic renal disease, NDRD)所占比例并不低(17%~85%)^[4-17]。NDRD可以单独出现,也可以叠加在DN上。诊断糖尿病患者的NDRD非常重要,因为这些疾病的治疗和预后完全不同。本研究采用回顾性队列研究的方法,分析本中心2005-2014年行肾穿刺活检的2型糖尿病患者的临床、病理资料,并对其进行了后续的随访,观察预后的情况,旨在为临床诊断及治疗决策提供依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

纳入标准:自2005年1月至2014年12月在中山大学附属第三医院肾内科确诊为2型糖尿病及合并肾脏疾病,年龄>18岁,且接受过肾脏穿刺活检术,临床与病理资料完整的患者。肾脏疾病定义为临床上出现持续尿检异常[(24 h尿蛋白定量>0.5 g和(或)伴有血尿)]和(或)Scr升高。排除标准:排除1型糖尿病及肾脏活检时已开始接受肾脏替代治疗者。本研究最初共纳入124例患者,其中有4名患者同时合并DN和NDRD(合并IgA肾病2例,膜性肾病1例,间质性肾炎1例),因该组患者数太少在统计时未将其纳入。本研究获得中山大学附属第三医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方 法

按肾脏病理检查结果将入选的2型糖尿病合并肾脏病变的患者分为:DN组(57例);NDRD组(63例)。DN组患者肾组织病理表现为糖尿病肾小球病改变,病理组织按RPS分型方案进行评估^[18],主要依据肾小球分型:I型:肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚;II a型:轻度系膜增生;II b型:重度系膜增生;III型:结节硬化;IV型:晚期糖尿病肾小球硬化。回顾性收

集患者的基线及随诊临床或病理资料。临床指标包括:性别、年龄、体质量指数(BMI)、DM病程、血压、血肌酐(Scr)、估算肾小球滤过率(eGFR,根据EPI公式计算)、空腹静脉血浆葡萄糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清白蛋白(Alb)、血清尿酸(UA)、血清总胆固醇(TC)、血清三酰甘油(TG)、血红蛋白(Hb)、尿白蛋白肌酐比(ACR)、糖尿病视网膜病变(DR),由眼科医师使用直接或间接检眼镜行眼底检查和荧光素眼底血管造影检查确定。肾脏活检组织标本经B超引导下经皮肾穿刺活检取得,行光镜、免疫荧光、电镜等检查。

1.3 随访及观察终点

随访截止日期为2018年12月31日。观察终点为接受维持性肾脏替代治疗(包含血液透析和腹膜透析)或进入ESRD,并记录患者的全因死亡事件。随访截止时间为:达肾脏终点事件、失访,或截至2018年12月31日的最后1次随访。

1.4 统计方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。所有数据在统计分析前行正态分布检验,连续性资料符合正态分布资料采用表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用方差分析;连续性资料不符合正态分布资料采用中位数和四分位数,即 $P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间及多组间比较采用非参数检验;计数资料用构成比表示,两组及多组比较采用卡方检验。使用Kaplan-Meier曲线及Cox回归分析2型糖尿病合并肾损害患者发生ESRD的风险。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较

本研究共120例患者,男性74例(61.7%),年龄(50.9±11.2)岁,糖尿病病程(92.8±41.3)月,血肌酐(181.7±155.1) $\mu\text{mol/L}$ 。DN、NDRD组患者性别、年龄间的差异无统计学意义。与NDRD组相比, DN组患者的糖尿病病程较长($Z=-4.802, P<0.01$); DM病程>5年患者的比例也较高($\chi^2=13.324, P<0.01$);肾穿前eGFR水平较低,且合并eGFR<60 mL/min患者的比例较高($\chi^2=9.720, P<0.01$);合并贫血($\chi^2=18.982$)、糖尿病周围神经病变($\chi^2=15.447$)、

DR($\chi^2=45.551$)、PDR($\chi^2=10.545$)的比例明显高于NDRD组($P<0.01$)。两组组间Scr、血清白蛋白、尿蛋白量及合并血尿的患者比例的差异无统计学意义。按照尿蛋白量与eGFR分组后分析发现, DN组eGFR $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 且尿蛋白 $>3.5\text{ g}/24\text{ h}$ 患者的比例高于NDRD组($\chi^2=8.993$, $P<0.01$)。DN组患者收缩压水平显著高于NDRD组($t=-2.661$, $P<0.01$), 但舒张压水平两组之间没有显著差异。另外, 两组组间糖化血红蛋白、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白的差异无统计学意义(表1)。

2.2 2型糖尿病患者合并肾脏疾病的病理改变

120例患者中, DN组患者57例, 病理表现均

为糖尿病肾小球病改变, 依据2010年RPS肾小球分型, 未发现I型患者, IIa、IIb、III、IV型患者分别有9例(15.8%)、9例(15.8%)、24例(43.8%)、15例(24.6%)。NDRD组患者63例, 其肾脏病理改变最常见类型是膜性肾病(18例, 28.6%), 其次是IgA肾病(15例, 23.8%)和狼疮肾炎(8例, 12.7%), 后面依次为微小病变(4例, 6.3%), 系膜增生性肾小球肾炎(3例, 4.8%), 高血压肾病(3例, 4.8%), 局灶节段性肾小球硬化(3例, 4.8%), 膜增生性肾小球肾炎(3例, 4.8%), 间质性肾炎(3例, 4.8%), 乙肝相关性肾炎(1例, 1.6%), ANCA相关性肾炎(1例, 1.6%), 脂性肾病(1例, 1.6%)。

表1 DN组和NDRD组患者的基线临床特征

Table 1 Baseline clinical features of patients in the DN group and NDRD group

	DN group(n=57)	NDRD group(n=63)	t/Z/ χ^2	P
Age/years	51.7±9.4	50.4±12.6	-0.629	0.531
Male(%)	35(61.4)	39(61.9)	0.003	0.955
Duration of diabetes/years	6.0(3.2~10.0)	1.2(0.3~5.0)	-4.802	<0.001
Duration of diabetes >5 years (%)	30(52.6)	13(20.6)	13.324	<0.001
BMI	23.4±3.0	23.9±3.6	0.787	0.433
SBP/mmHg	159.8±32.1	146.3±23.5	-2.661	0.009
DBP/mmHg	86.5±15.0	88.8±15.6	0.810	0.419
Hypertension (%)	49(86.0)	47(74.6)	2.414	0.120
Scr/($\mu\text{mol/L}$)	202.4±159.8	162.4±149.4	-1.524	0.130
eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$	46.4±33.0	62.5±47.5	2.141	0.034
eGFR $>60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$	43(75.4)	30(47.6)	9.720	0.002
Proteinuria/(g/24 h)	3.6(1.5~5.7)	3.0(1.2~6.3)	-1.074	0.283
Proteinuria $>3.5\text{ g}/24\text{ h}$ (%)	30(52.6)	24(38.1)	2.555	0.110
Proteinuria $>3.5\text{ g}/24\text{ h}$ and eGFR $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$	23(40.4)	10(15.9)	8.993	0.003
Proteinuria $<0.15\text{ g}/24\text{ h}$ and elevation of Scr	5(8.8)	6(9.5)	0.020	0.887
Hematuria (%)	48(84.2)	49(77.8)	0.799	0.371
HbA1c/%	7.8±2.4	7.3±2.0	-1.232	0.221
FBG/(mmol/L)	7.4±4.1	7.1±3.1	-0.425	0.672
Cholesterol/(mmol/L)	5.8±1.8	6.3±3.3	1.512	0.133
LDL-C/(mmol/L)	3.7±1.4	4.3±2.8	1.549	0.124
Alb/(g/L)	31.7±7.3	31.8±8.5	0.075	0.940
Hb/(g/L)	97.1±19.0	119.9±23.3	6.061	<0.001
Anemia (%)	45(78.9)	25(39.7)	18.982	<0.001
Peripheral neuropathy	20(35.1)	4(6.3)	15.447	<0.001
Diabetic foot	3(5.3)	1(1.6)	1.255	0.263
DR (%)	46(80.7)	12(19.1)	45.551	<0.001
PDR (%)	13(22.8)	2(3.2)	10.545	0.001

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Scr: serum creatinine; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; FBG: fasting blood glucose; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; ALB: albumin; HGB: hemoglobin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; DR: diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy.

2.3 2型糖尿病患者合并糖尿病肾病的预测因素

为进一步从临床资料来鉴别糖尿病肾病和非糖尿病肾病,我们对DN和NDRD两组患者进行了多因素logistic回归分析,将有统计学意义的变量(糖尿病病程、糖尿病病程>5年、SBP、eGFR, eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹、HGB、合并糖尿病视网膜膜病变、合并糖尿病周围神经病变、合并PDR等)纳入多因素Logistic逐步回归方程,结果发现,只有合并糖尿病视网膜膜病变(OR 12.354, 95%CI 4.690~32.541, Wald $\chi^2=25.882$, $P=0.000$),及血红蛋白水平(OR 0.960, 95%CI 0.938~0.984, Wald $\chi^2=11.103$, $P=0.001$)是预测DN的独立危险因素。考虑到糖尿病视网膜膜病变在诊断糖尿病肾病中有重要的提示意义,我们继续考察了其对DN诊断的敏感度和特异度,利用四格表法计算得到DR诊断DN灵敏度为80.7%,特异度为81.0%。

2.4 随访情况

本研究随访中位时间为34.3(11.8~61.3)月。其中DN组平均随访时间为(30.3±25.9)月,NDRD

组平均随访时间为(49.7±31.4)月,两组间有统计学差异($P<0.01$)。120例患者在本院随访至少一次。至随访结束,发生肾脏终点事件48例(40.0%),其中DN组29例(50.9%),NDRD组19例(30.2%)。DN组全因死亡6例(10.5%),NDRD组全因死亡4例(6.3%),死亡原因包括慢性肾衰竭、慢性心力衰竭急性加重、肺部感染。Kaplan-Meier生存分析显示,DN组累积生存率为33.1%,NDRD组为65.6%。DN组肾脏生存中位时间为48.6个月,1年、5年肾脏生存率分别为81%、41%,而NDRD组1年、5年肾脏生存率分别为95%、84%。NDRD组的肾脏存活率显著高于DN组(Log Rank $\chi^2=17.85$, $P<0.001$;图1)。多因素COX回归分析结果显示,与2型糖尿病合并NDRD患者比较,DN患者进入ESRD的HR=3.81,95%CI 1.61~9.01, $P=0.002$ (表2)。

3 讨论

2型糖尿病合并慢性肾脏病(CKD)患者肾脏

表2 DN患者与NDRD患者进入ESRD的风险比较(Cox回归分析)

Table 2 The risk of ESRD in T2DM patients with DN compared with T2DM patients with NDRD (Cox regression analysis)

Adjustment variables	HR (95%CI)	P
Unadjusted	4.37(2.08~9.19)	<0.001
Model 1 (adjusted by gender, age)	4.21(2.00~8.87)	<0.001
Model 2 (adjusted by multivariate) ¹⁾	3.81(1.61~9.01)	0.002

1) Multivariate adjustment includes gender, age, course of diabetes, hypertension, body mass index, proteinuria in nephrotic category, baseline eGFR

病理改变有很大的异质性。合并糖尿病的肾脏病患者有可能为糖尿病肾病、非糖尿病肾脏疾病或两者并存。而糖尿病肾病依据病理的轻重,也存在着不同的分型,目前比较广泛接受的是2010年RPS分型方案。受种族和地域的影响,不同地区NDRD检出率和主要病理改变各不相同。美国哥伦比亚大学医学中心肾病实验室对620例糖尿病合并肾脏损害患者进行研究分析,结果发现局灶节段性肾小球硬化(FSGS)在NDRD中的比例最高,该研究主要研究对象为白人及美国黑人(86.5%),亚裔仅占15例(4.4%)^[19]。但印度的资料则显示以AIN为主^[6]。来自中国内地和亚洲等地的多项研究均发现NDRD中病理改变类型的首位为IgA肾

病^[7-8,15],其次为膜性肾病。但刘健等^[17]报道NDRD中局灶节段硬化性肾炎(41.7%)最多,与国内其他报道有所差别。本研究120例患者中,NDRD检出率为52.5%(63/120),其主要病理改变类型为膜性肾病,其次是IgA肾病,与徐静等报道的结果相似^[4,10-11]。由于本研究中的中老年男性患者比例较高,而膜性肾病是中老年患者原发性肾病综合征最常见的病理类型,这可能是本研究中膜性肾病在NDRD中较IgA肾病比例更高的原因之一。

关于糖尿病肾病及与NDRD临床鉴别,不少研究指出糖尿病病程、血糖控制不良,合并高血压、血尿、肾功能恶化及合并糖尿病视网膜病

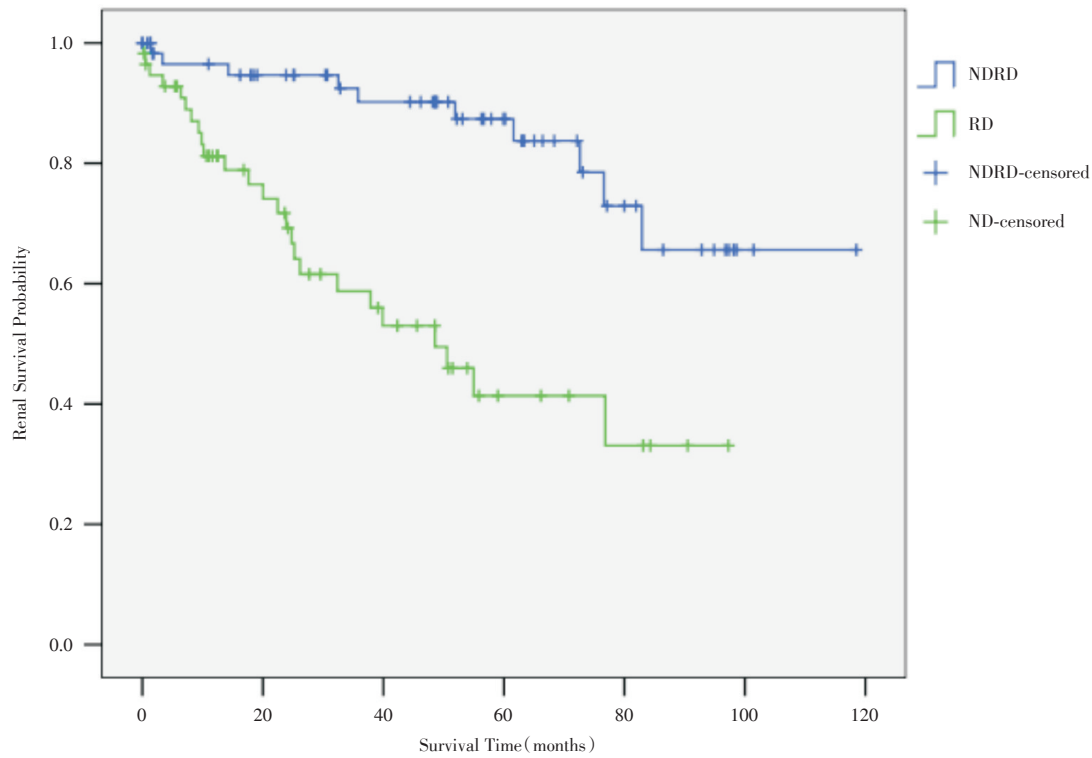


图1 DN组与NDRD组肾脏生存率比较

Fig.1 The comparison of renal survival probability in DN group and NDRD group

变等是几个重要方面。与NDRD组相比,我们发现DN组肾病综合征水平蛋白尿和 $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者比例更高,提示肾功能减退伴肾病综合征水平蛋白尿在DN患者中较NDRD患者更常见。我们也发现NDRD组患者平均24 h尿蛋白定量 $>3 \text{ g}$,且伴有白蛋白水平低下,考虑可能与NDRD组膜性肾病患者比例较高有关。我们的研究还提示非糖尿病肾性肾损害患者大多DM病程短,多数在5年以内,而糖尿病肾病患者病程多在5年以上,与国内外的报道相似^[4, 17, 20]。此外, DN患者的血红蛋白明显低于NDRD组,发生贫血的比例更高,多因素logistic回归分析显示血红蛋白水平是预测糖尿病肾病的独立危险因素。有研究结果提示,患有糖尿病的CKD患者在肾病的早期即可出现贫血。糖尿病患者内脏神经功能紊乱会导致红细胞生成素(EPO)分泌功能受损,也有学者指出EPO分泌减少与糖尿病所造成的微血管并发症相关^[21-22]。UKPDS等著名研究强调了血糖控制不良是糖尿病肾病的进展的重要因素,但本研究显示两组患者糖化血红蛋白、空腹血

糖的比较上并无差异,考虑可能与本研究所选取的HbA1c及FBG为基线值而不是长期均值有关。目前的研究证实,对血糖的严格控制仍是减少各种并发症发生发展的有效措施。

作为糖尿病的两个最主要的微血管病变,两者在病理生理和发病机制上有很多相似之处,不少研究认为DR对DN筛查与诊断以及协助判断DN向ESRD进展上具有重要的预测价值^[12-15]。当肾脏有K-W结节损害时,视网膜必有微动脉瘤出现。当发现DN时,很多患者亦出现DR的改变。有学者对1456例2型糖尿病合并肾病的患者行眼底检查或眼底照相,65%患者有视网膜病变^[23]。在2007年糖尿病及慢性肾脏病的临床实践指南(KDOQI)^[24]也凸显了糖尿病视网膜病变在诊断糖尿病肾病的重要性,指出大量蛋白尿或者微量白蛋白尿2型糖尿病患者合并糖尿病视网膜病变大多可以诊断糖尿病肾病。我们也发现DN组患者发生糖尿病视网膜病变的比例明显高于NDRD组(80.7%比19.1%, $P<0.01$),且DN组发生增殖型糖尿病视网膜病变的比例也明显高于

NDRD组($P<0.01$)。这提示在DM患者中眼底检查是鉴别DN与NDRD重要手段。但DN和DR的相关性并不完全平行,在本研究当中,尚有19.3%的DN患者无DR,而患有DR的2型糖尿病合并CKD患者中仍有11.4%肾脏病理诊断为NDRD。此外,在RIACE研究中,41.4%的2型糖尿病合并DR的患者并没有同时合并糖尿病肾病^[25]。

不少研究目前报道糖尿病患者中NDRD的肾脏预后优于DN^[11,16]。本研究也有类似发现,尽管NDRD和DN组的基线eGFR有差异,但进一步的随访显示DN进展至ESRD的风险是NDRD的4.3倍,且进入到ESRD中位的时间更短,采用COX多因素包括基线eGFR校正后仍然提示DN预后显著差于NDRD。这提示我们在临床上对于糖尿病合并肾脏疾病患者鉴别DN及NDRD的重要性。分析DN患者预后不良的原因,可能一方面与DN患者糖尿病病程较长,合并症较多,肾功能相对较

差有关系,另一方面可能与DN进展较快,且缺乏有效治疗手段也有关系;而NDRD患者一般糖尿病病程较短,且通过接受激素和(或)免疫抑制剂治疗后,临床上可以达到一定缓解,因此预后好于DN患者。

本研究尚存在不足之处,首先,本研究是单中心回顾性研究,且样本量偏小,有一定失访率,对结果可靠性有一定的影响。其次,本研究对象为接受肾活检的患者,存在一定的选择性偏倚,结论尚不能完全推广到2型糖尿病合并CKD的患者中。

综上,我们中心的数据显示NDRD在T2DM患者中很常见,DN患者预后显著差于NDRD患者,依据临床表现如糖尿病病程、肾功能状况、糖尿病视网膜病变等诊断DN容易造成误诊,对于两者的准确鉴别仍需依靠肾脏病理检查。

参考文献

- [1] Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (15): 1127-1133.
- [2] Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology [J]. *JAMA*, 2009, 301 (20): 2129-2140.
- [3] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (9): 905-906.
- [4] 徐静,胡晓帆,黄威,等. 糖尿病肾病与伴糖尿病的非糖尿病肾脏疾病患者临床病理特征分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, 5(12): 924-928.
Xu J, Hu XF, Huang W, et al. The clinicopathological characteristics of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases in diabetic patients [J]. *Chin J Intern Med*, 2017, 5 (12): 924-928.
- [5] Kritmetapak K, Anutrakulchai S, Pongchaiyakul C, et al. Clinical and pathological characteristics of non-diabetic renal disease in type 2 diabetes patients [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(3): 342-347.
- [6] Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG, et al. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nephrology*, 2006, 11 (6): 533-537.
- [7] Wong TY, Choi PC, Szeto CC, et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies [J]. *Diabetes care*, 2002, 25(5): 900-905.
- [8] Byun JM, Lee CH, Lee SR, et al. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes [J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(5): 565-572.
- [9] Liu XM, Wang Q, Dong ZY, et al. Clinicopathological features of nondiabetic renal diseases from different age groups: an observational cross-sectional study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (24): 2953-2959.
- [10] Dong Z, Wang Y, Qiu Q, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 121: 112-118.
- [11] Wang JL, Han QQ, Zhao LJ, et al. Identification of clinical predictors of diabetic nephropathy and non-diabetic renal Disease in Chinese patients with type

- 2 diabetes, with reference to disease course and outcome[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(8), 939-946.
- [12] Yang Z, Feng L, Huang Y, et al. A Differential diagnosis model for diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:1963-1972.
- [13] García Martín F, González Monte E, Hernández Martínez E, et al. When to perform renal biopsy in patients with type2 diabetes mellitus? Predictive model of non-diabetic renal disease[J]. *Nefrologia*, 2020, 40 (2): 180-189.
- [14] Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, et al. Relationship between albuminuric CKD and diabetic retinopathy in a real-world setting of type 2 diabetes: Findings from No blind study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29 (9):923-930.
- [15] 廖志波,刘迅,成彩联,等.慢性肾脏病3-4期糖尿病肾脏疾病患者进展到终末期肾病的危险因素分类树模型分析[J].*中山大学学报(医学版)*, 2019,40(5):767-773.
- Liao ZB, Liu X, Cheng CL, et al. Classification tree model analysis on risk factors of diabetic kidney disease to progressto ESRD for CKD3-4 stages patients [J]. *J SUN Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(5): 767-773.
- [16] Tayebbeh S, Gholamreza H, Mohammad A, et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(4):572-575.
- [17] 刘健,王琴,车霞静,等.2型糖尿病患者非糖尿病肾脏疾病患病率分析[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(6):460-464
- Liu J, Wang Q, Che XJ, et al. Prevalence of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010, 26 (6): 460-464.
- [18] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 556-563.
- [19] Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(10): 1718-1724.
- [20] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(1): 225-232.
- [21] Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35 (Suppl 3): 66-74.
- [22] Jiang S, Fang J, Yu T, et al. Novel model predicts diabetic nephropathy in type 2 diabetes [J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(2):130-138.
- [23] Parving HH, Mogensen CE, Thomas MC, et al. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy: insights from the RENAAL study[J]. *Q J Med*, 2005, 98 (2):119-126.
- [24] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl 2):S12-154.
- [25] Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with T2DM: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (11): 2317 -2323.

(编辑 孙慧兰)