

# 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南

中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会

通信作者:张路霞,北京大学健康医疗大数据国家研究院,北京 100191, Email: zhanglx@bjmu.edu.cn; 赵明辉,北京大学第一医院肾脏内科 北京大学肾脏病研究所,北京 100034, Email: mhzhao@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 慢性肾脏病(CKD)已成为全球危害人类健康的重要公共卫生问题。我国成人CKD患病率为10.8%,但人群知晓率和诊断率普遍较低。我国尚未建立规范的CKD筛查体系与标准诊疗路径。因此,加强CKD防控,推进疾病管理已迫在眉睫。本指南由中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会发起,采用牛津证据分级系统对相关证据质量和推荐强度进行分级,制订了38条推荐意见,旨在规范CKD的早期筛查、管理与诊疗,推动我国肾脏疾病的医防融合研究与实践。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 指南; 评价; 管理; 预防

## Guidelines for the early evaluation and management of chronic kidney disease in China

Chinese Preventive Medicine Association for Kidney Disease

Corresponding authors: Zhang Luxia, National Institute of Health Data Science at Peking University, Beijing 100191, China, Email: zhanglx@bjmu.edu.cn; Zhao Minghui, Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital, Peking University Institute of Nephrology, Beijing 100034, China, Email: mhzhao@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Chronic kidney disease (CKD) has become a serious public health concern that endangers human health on a global scale. In China, the prevalence of CKD in adults is 10.8%; however, public awareness and the diagnostic rates of CKD in the Chinese population are relatively low. Moreover, China has not yet established a national CKD screening system or developed standardized diagnostic protocols and treatment pathways. Therefore, there is an urgent need to strengthen the prevention and control of CKD and promote the management of this disease. These guidelines were initiated by the Chinese Preventive Medicine Association for Kidney Disease. The quality of evidence and guideline recommendation were determined by applying the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) System. These new guidelines describe 38 recommendations that aim to standardize the early screening, management, diagnosis and treatment of CKD, thus promoting the integrated prevention and control of kidney disease in China.

**【Key words】** Chronic kidney disease; Guidelines; Evaluation; Management; Prevention

慢性肾脏病(CKD)因其高患病率、高致残率、高医疗花费和低知晓率——“三高一低”的特征,已成为全球范围内危害人类健康的重要公共卫生问题<sup>[1]</sup>。全球疾病负担研究显示,2017年全球CKD患病率为9.1%,CKD 1~2期为5.0%,3期为3.9%,4期

为0.16%,5期为0.07%;据估计有6.98亿CKD患者,其中1/3在我国和印度<sup>[1]</sup>,我国CKD患者有1.32亿。与发达国家不同,我国CKD早期阶段(即CKD 1~2期)的患者比例高达84.3%,而CKD 3期患者仅占14.8%<sup>[2]</sup>。此外,我国CKD的知晓率和诊断

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221013-00755

收稿日期 2022-10-13 本文编辑 胡朝晖

引用本文:中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会.中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J].中华内科杂志,2023,62(8):902-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221013-00755.



率普遍较低,与其高患病率形成鲜明对比<sup>[2]</sup>。

CKD 发病过程隐匿,患者通常在肾脏专科以外的科室就诊时发现,且发现时已是中晚期。CKD 患者一旦进入终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD),需进行肾脏替代治疗(包括血液透析、腹膜透析或肾移植)以维持生命,不仅严重影响患者生活质量,且是致贫的重要原因之一<sup>[3]</sup>。然而,CKD 在很大程度上是可防可治的。制订合理可行的人群防治策略,加强对人群的健康教育和机会性筛查,并进行早期干预,能够稳定或降低我国 CKD 和 ESKD 发病率和病死率,减少疾病负担及其对医疗卫生体系造成的影响。

随着国内外 CKD 研究的进展,关于 CKD 评价和管理的循证医学证据快速涌现。自 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布 CKD 评价及管理临床实践指南以来<sup>[4]</sup>,我国仅在 2014 年对该指南进行中文翻译,但一直缺乏适合我国国情的、指导 CKD 早期评价的高质量中文指南。此外,基于我国庞大的肾脏病患者基数,对 CKD 的早期筛查、早期识别的需要更为迫切。为此,中华预防医学会肾脏病预防与控制专委会组织专家,遵循临床实践指南的方法学,在专家充分共识的基础上,形成了本指南,旨在为临床工作者、基层医疗卫生和公共卫生人员,以及相关卫生政策制订者提供参考,用以提升 CKD 的认知、完善早期 CKD 的评价、促进早期 CKD 的合理诊疗及规范化管理,最终改善 CKD 患者的健康结局。

### 一、指南制订方法

1. 指南发起机构:由中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会发起,兰州大学健康数据科学研究院、北京大学健康医疗大数据国家研究院、浙江省北大信息技术高等研究院等单位共同完成。启动时间为 2021 年 9 月,定稿时间为 2022 年 9 月。

2. 指南工作组建立:本指南成立了多学科工作组,由肾脏病学、公共卫生与预防医学、循证医学和中医学等领域专家组成。指南工作组包括指导委员会、专家共识组、证据评价组、指南秘书组和指南外审组。证据的检索和分级由兰州大学健康数据科学研究院完成。所有工作组成员均填写了利益冲突声明表,经指导委员会判定后,未见与本指南相关的经济和非经济利益冲突。

3. 指南注册与计划书撰写:本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE)进行注

册,注册号为 IPGRP-2022CN094。本指南的制订参考了世界卫生组织 2014 年发布的世界卫生组织指南制订手册<sup>[5]</sup>和 2022 年中华医学会发布的中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则<sup>[6]</sup>,并撰写了相应的计划书。

4. 指南使用者与应用目标人群:本指南供肾脏病诊疗管理的临床医学工作者(包括肾脏专科医生、全科医生、护理工作者、临床药师等)、基层医疗卫生和公共卫生人员,以及卫生政策制订者使用。指南推荐意见的应用目标人群为成年 CKD 患者。

5. 证据检索:证据评价小组对 CKD 相关文献进行系统检索和评价。检索数据库和平台包括 MEDLINE、Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网数据库,并补充检索了 UpToDate、DynaMed、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰校际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、美国心脏病学和肾脏病学学会官方网站、欧洲心脏病学和肾脏病学学会官方网站、谷歌学术以及百度学术。纳入文献类型包括指南、专家共识、系统评价/Meta 分析、随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列研究、横断面研究等。检索时间截至 2022 年 3 月,为保证证据时效性,证据评价小组于 2022 年 8 月对部分内容再次进行补充检索。

6. 证据分级:本指南使用牛津证据分级系统<sup>[7]</sup>对证据质量和推荐强度进行分级。证据等级及推荐强度见表 1。

7. 推荐意见形成:证据评价小组基于当前国内外的 CKD 研究现状,综合考虑患者偏好价值观、干预措施的成本和利弊等因素,形成证据总结和初拟的推荐意见。为使本指南及其推荐意见更加科学且符合临床实践,指南工作组分别于 2022 年 3 月和 7 月通过邮件邀请专家组成员进行意见反馈,共收集 49 条反馈意见;并于 2022 年 5 月至 7 月举办了两次线上指南讨论会。指南秘书组针对修改意见进行回复和修改,并形成最终推荐意见。

8. 指南更新:本指南将在发表后,每年对新发表的证据进行动态追踪与评价,计划在 3~5 年内对推荐意见进行更新,更新方法参考国际指南更新的方法学<sup>[8]</sup>。

### 二、CKD 的诊断与分型

1. CKD 的诊断:CKD 是指肾损伤和/或肾功能

表 1 2009 版牛津证据分级系统

推荐强度	证据水平	定义(以治疗/预防为例)
A	1a	纳入一致性较高的随机对照试验的系统评价
	1b	置信区间较窄的单个随机对照试验
	1c	“全或无”证据(有治疗前,所有患者均死亡;有治疗后,有患者能存活。或有治疗前,部分患者死亡;有治疗后,无患者死亡)
B	2a	纳入一致性较高的队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(或低质量随机对照试验)
	2c	生态学研究
	3a	纳入一致性较高的病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列(或低质量队列研究或病例对照研究)
D	5	专家意见

下降持续超过 3 个月<sup>[4]</sup>。CKD 的诊断标准包括蛋白尿[尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g]、尿沉渣异常、肾小管功能异常引起的电解质及其他异常、肾组织学异常、肾影像学异常或肾移植病史中任何一项肾损伤指标,和/或肾功能降低[肾小球滤过率(GFR)<60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup>]持续时间超过 3 个月。如果肾损伤或肾功能异常持续时间不清楚,应临床评估以区分 CKD、急性肾损伤(AKI)(即肾功能改变在 2~7 d 内发生)、急性肾脏病(即肾损伤或肾功能下降持续≤3 个月)。

2. CKD 的分期和危险分层:基于 KDIGO 制订的指南,建议 CKD 患者基于 GFR、UACR 及 CKD 病因进行分期和诊断(表 2)<sup>[4]</sup>。CKD 根据 GFR 分期和尿白蛋白分级进行危险分层,分为低危、中危、高危和极高危,见表 3。GFR 越低、尿白蛋白水平越高,CKD 患者发生心血管事件、肾衰竭和死亡的风险越高<sup>[4]</sup>。

老年 CKD 群体是肾功能快速进展和死亡的高危人群。随着年龄增长,GFR 有生理性下降。因

表 2 慢性肾脏病分期

分期	肾小球滤过率 (ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	肾功能
G1 期	≥90	正常或升高
G2 期	60~89	轻度减退
G3a 期	45~59	轻度~中度减退
G3b 期	30~44	中度~重度减退
G4 期	15~29	重度减退
G5 期	<15	肾衰竭

此,如遵循与青年人相同的诊断标准,可能导致老年 CKD 过度诊断。目前,对老年人群是否采用和非老年人群统一的 CKD 分期和危险分层标准一直存在争议。2018 年中华医学会老年医学分会肾病学组制订的老年人慢性肾脏病诊治中国专家共识(2018)<sup>[9]</sup>,建议使用 2012 年 KDIGO 制订的 CKD 定义和分期系统,对老年群体的 CKD 进行诊断;对基于肌酐的 CKD 流行病学合作研究(CKD-EPIcr)公式计算的估算 GFR (eGFR) 为 45~59 ml·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup>,且缺乏其他肾损伤证据的老年人群,建议进一步采用基于肌酐和胱抑素 C 联合(CKD-EPIcr-cyst)公式计算 eGFR,明确是否为 CKD,以减少 CKD3a 期的过度诊断。

一项加拿大的队列研究<sup>[10]</sup>(观察组为 127 132 例,对照组为 81 209 例)旨在比较固定 eGFR 值与适应年龄的 eGFR 值对 CKD 诊断率的差异,结果显示,与适应年龄组比,使用单一的、固定的 eGFR 值,使 CKD 诊断率增加 60%。虽然与非 CKD 组比,CKD 组年龄小于 75 岁人群发生肾衰竭和死亡的相对风险增加,但其死亡的可能性远远大于发生肾衰竭的可能性。提示,对老年患者 eGFR 应根据年龄进行适应性调整,尤其需要考虑使用与年龄相适应的 eGFR 值来定义 CKD。综上,本指南建议使用 2012 年 KDIGO 制订的 CKD 定义和分期,对老年 CKD 患者进行诊断,此外需关注肾小管功能评估。

表 3 慢性肾脏病危险分层

CKD 分期	尿白蛋白/肌酐比值		
	A1(<30 mg/g, 正常~轻度增加)	A2(30~300 mg/g, 中度增加)	A3(>300 mg/g, 显著增加)
G1(GFR≥90 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	低危	中危	高危
G2(GFR 60~89 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	低危	中危	高危
G3a(GFR 45~59 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	中危	高危	极高危
G3b(GFR 30~44 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	高危	极高危	极高危
G4(GFR 15~29 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	极高危	极高危	极高危
G5(GFR<15 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	极高危	极高危	极高危

注:GFR 为肾小球滤过率;A 为尿白蛋白分级

### 三、CKD 的筛查

#### 1. CKD 筛查人群:

**推荐意见:**推荐对糖尿病(1a, A)、高血压(1a, A)、心血管疾病(2c, B)、老年群体(2b, B)进行 CKD 的定期筛查

**推荐意见:**建议对 CKD 高危人群的筛查每年至少一次,筛查内容包括尿白蛋白、基于血肌酐计算的 eGFR;如无尿蛋白定量检测条件,可考虑尿常规进行初步筛查,如有异常再行尿白蛋白(或蛋白)检测(5, D)

2021 年 KDIGO 发布的 CKD 早期识别和干预争议会议共识<sup>[11]</sup>建议,糖尿病和高血压患者应筛查 CKD,且针对高危人群的筛查具有成本效益。一项纳入 9 项研究、针对 CKD 筛查成本效益比的 Meta 分析显示<sup>[12]</sup>,糖尿病或高血压患者定期筛查 CKD,是一项具有成本效益的干预措施。我国一项成都市纳入 7 384 例 CKD 高危人群的流行病学研究发现<sup>[13]</sup>,CKD 检出率为 10.8%,以 G2 期为主,占 52.5%;危险分层以低危为主,占 51.1%;糖尿病( $OR=1.818$ ,  $95\%CI$  1.396~2.369)和高血压( $OR=2.375$ ,  $95\%CI$  1.780~3.168)患者中 CKD 的检出风险较高,应重点筛查和监测。心血管疾病亦是 CKD 的重点筛查人群。一项上海市纳入 1 265 例心血管内科住院患者的横断面调查显示<sup>[14]</sup>,心血管内科住院患者的 CKD 患病率为 42.1%,显著高于普通人群。一项美国全国性横断面研究显示<sup>[15]</sup>,61 675 例有糖尿病、高血压,或有肾病、糖尿病、高血压家族史的调查对象中,16 689 例(27.1%)筛查后确认为 CKD。老年、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压和心血管疾病与 CKD 的发生显著相关( $P<0.05$ )。老年人群合并疾病多,是 CKD 发生、肾功能恶化的高危人群。一项加拿大的队列研究(30 801 例 CKD 患者)显示<sup>[16]</sup>,CKD G4 期的年发病率随年龄增长急剧增加,每 10 万人中 65 岁以下人群中新增病例约 20 例,65 至 74 岁人群中新增 250 例,75 岁至 84 岁人群中新增 750 例,85 岁以上人群中新增病超过 1 500 例。综上,糖尿病、高血压、心血管疾病及老年人群罹患 CKD 的风险较高,存在较大的疾病负担。因此,对其进行 CKD 的早期筛查具有较高的成本效益。

除上述因素外,CKD 危险因素亦包括社会学因素(如遗传,性别,种族)、合并疾病(如肥胖、非酒精性脂肪肝、血脂异常、高尿酸血症)、AKI 史或肾脏病家族史<sup>[17-18]</sup>、长期服用肾毒性药物(如解热

镇痛药、含马兜铃酸类中草药<sup>[19]</sup>、环孢素 A 或他克莫司等免疫抑制剂<sup>[20]</sup>、锂剂、免疫检查点抑制剂等新型靶向抗肿瘤药物<sup>[21]</sup>),以及环境因素(如大气颗粒物及气态污染物暴露、环境温度)<sup>[22-24]</sup>等,上述人群亦属 CKD 高危群体,临床中需重视对其肾脏损伤指标进行监测和评估,以提高 CKD 的诊断率,利于早期干预。

2021 年 KDIGO 制订的 CKD 早期识别和干预争议会议共识<sup>[11]</sup>建议,CKD 筛查内容包括 eGFR 和 UACR。本指南亦建议,对 CKD 高危人群优先使用 UACR 和基于血肌酐计算的 eGFR 进行筛查。由于 UACR 或其他尿蛋白定量检测技术尚未在我国普及,可考虑将尿常规检测作为 CKD 初筛的手段之一。筛查场所可以是村卫生室、乡镇卫生院、社区卫生服务中心等。筛查人员应为具备 CKD 筛查相关知识和技能的临床医师或公共卫生医师。筛查指标的确定需要考虑不同医疗机构的筛查条件,如基层医疗机构仅可检测尿常规,因此在 CKD 初筛中可使用标准尿试纸试验进行初检,若显示尿常规异常,可重复检测进行验证,并在有条件的情况下同时结合基于血肌酐计算的 eGFR 进行评估。

目前缺乏针对 CKD 筛查频率的研究,相关推荐多基于专家意见。2007 年 KDIGO 发布的立场声明推荐,应根据目标群体设定相应的筛查频率,在无特殊情况下,筛查次数每年不超过一次<sup>[25]</sup>。美国糖尿病协会制订的基层糖尿病防治指南<sup>[26]</sup>推荐,糖尿病患者每年应进行不少于一次的肾脏疾病筛查。2021 年中国糖尿病肾脏病防治指南<sup>[27]</sup>亦推荐,病程 5 年以上的 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者,每年应至少筛查 1 次糖尿病肾病。本指南推荐,对 CKD 高危人群的筛查每年应不少于一次。对有定期体检和其他就诊的人群,医护人员应及时提醒就诊人员留意体检中尿常规指标,如有异常及时至社区卫生服务中心等基层机构进行检查。

#### 2. CKD 高危人群危险因素的管理:

**推荐意见:**建议在管理 CKD 危险因素时,重点关注高血糖和高血压(2a, B)

**推荐意见:**推荐钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂用于糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者的 CKD 一级预防(1b, A)

早期识别和管理 CKD 高危人群,并通过采取针对性措施消除和控制 CKD 的危险因素是预防新发 CKD 的有效措施。数据显示,成人 2 型糖尿病患者合并 CKD 比例达 25%~40%,高血压患者合并

CKD 比例达 28%<sup>[28]</sup>。因此,一级预防需重点关注 CKD 的两大危险因素,即高血糖和高血压。包括糖尿病控制和并发症试验研究(DCCT 研究)等多项 RCT 研究显示,强化降糖治疗可显著降低白蛋白尿发生、发展及肾功能恶化风险;改善血压亦是 CKD 一级预防的重要措施。韩国一项 1 050 万人的队列研究<sup>[29]</sup>显示,收缩压与 CKD 的发生相关,与基线人群的收缩压 120~129 mmHg (1 mmHg=0.133kPa) 比,收缩压 130~139 mmHg 的人群发生 CKD G3 期~G5 期的  $HR=1.11$ ,  $95\%CI$  1.09~1.12,收缩压 $\geq$ 140 mmHg 的人群发生 CKD G3 期~G5 期的  $HR=1.30$ ,  $95\%CI$  1.28~1.31;且收缩压每升高 10 mmHg,CKD G3 期~G5 期发生风险增加 35%。降血压药物对糖尿病患者 CKD 的预防可能有一定作用。英国临床糖尿病学家协会和英国肾脏协会制订的成人糖尿病肾病患者高血压和阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统的管理指南<sup>[30]</sup>指出,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂可有效预防或延缓 CKD 进展,并推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)作为 2 型糖尿病患者一线降压药物,若 ACEI 治疗有禁忌或不能耐受,应考虑血管紧张素受体拮抗剂(ARB)。一项评估降压药物对糖尿病患者益处和风险的系统评价<sup>[31]</sup>,纳入 26 项 RCT,61 264 例基线无肾脏疾病、合并或不合并高血压的糖尿病患者,结果显示,与安慰剂比,ACEI 可降低新发微量白蛋白尿或大量白蛋白尿的风险( $RR=0.71$ ,  $95\%CI$  0.56~0.89),且在合并或不合并高血压的患者中有相似的益处( $P=0.74$ );与安慰剂比,ARB 在预防糖尿病肾病方面缺乏证据,亦需要更多的研究阐明 ARB 及其他降压药物在预防糖尿病肾病中的作用。

有研究显示,新型药物如 SGLT2 抑制剂可能预防糖尿病患者发生 CKD 的风险。一项关于 SGLT2 抑制剂预防 2 型糖尿病患者心肾事件的 Meta 分析<sup>[32]</sup>(纳入 4 项 RCT 和 9 项队列研究,564 771 例 2 型糖尿病患者)显示,SGLT2 抑制剂显著降低三组糖尿病患者(分别为不合并心血管疾病,合并心力衰竭,合并肾脏疾病)的复合肾脏终点风险(即主要不良心血管事件、心血管死亡或心力衰竭入院,及 CKD 进展), $HR$  分别为 0.60( $95\%CI$  0.50~0.73)、0.60( $95\%CI$  0.54~0.67)、0.62( $95\%CI$  0.51~0.75),提示 SGLT2 抑制剂可能在 2 型糖尿病患者的 CKD 一级预防中具有应用前景。亦有研究提示,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,

GLP-1)受体激动剂(GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)对 2 型糖尿病患者的 CKD 预防可能具有影响。一项关于 GLP-1RA 对 2 型糖尿病患者心血管事件益处和风险的系统评价和 Meta 分析<sup>[33]</sup>(纳入 8 项 RCT,60 080 例 2 型糖尿病患者)显示,GLP-1RA 能降低 14% ( $HR=0.86$ ,  $95\%CI$  0.80~0.93,  $P<0.0001$ ) 的 2 型糖尿病患者的主要不良心血管事件,同时可减少 21% ( $HR=0.79$ ,  $95\%CI$  0.73~0.87,  $P<0.0001$ ) 的复合肾脏结局风险(包括大量尿蛋白、血清肌酐加倍或 eGFR 下降至少 40%,肾脏替代治疗或肾脏疾病导致的死亡)。需要指出的是,上述研究纳入的人群主要是合并心血管疾病的群体,这两种降糖药物在 CKD(包括糖尿病肾病)高危人群中的一级预防证据仍缺乏,需要后续更多的高质量临床研究进行验证。

CKD 高危人群亦应积极管理心血管疾病,对血脂异常、高尿酸血症等代谢性疾病积极治疗,同时注重调整生活方式,包括规律作息、健康饮食、适当运动、控制体重和戒烟戒酒等,并注意药物的肾毒性作用。一项关于可改变的生活方式因素对 CKD 一级预防影响的 Meta 分析<sup>[34]</sup>(纳入 104 项观察性研究,2 755 719 例非 CKD 患者)显示,较高的膳食钾和蔬菜摄入量,及身体活动与 CKD 发生风险降低相关,而较高的盐摄入量、久坐、吸烟等与 CKD 发生风险显著增加相关。

3. CKD 发生风险预测:风险预测模型可对未来发生 CKD 的风险程度进行预测,为高危人群设定筛查频率提供重要参考。CKD 发生风险预测模型主要基于年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病、血肌酐、血尿素氮、血尿酸等危险因素建立。目前,我国已有针对高危人群的 CKD 预测模型研究<sup>[35-39]</sup>,但存在样本量较小,缺乏高质量的外部验证等局限性;尚无针对我国一般人群的 CKD 风险预测模型。

一些国外 CKD 预测模型可用于一般人群,包括 Chien 临床模型<sup>[40]</sup>、O'Seaghdha 方程<sup>[41]</sup>、Nelson 等<sup>[42]</sup>开发的 5 年 CKD 风险预测公式。Chien 临床模型在我国心血管队列人群验证后鉴别度降低,而 O'Seaghdha 方程未在我国人群中进行外部验证。一项 34 个国家(包含我国)的队列研究,使用 500 多万个个体数据建立了糖尿病患者与非糖尿病患者的模型,用于预测 5 年 CKD 发生风险。该模型在不同人群中显示了高度的鉴别度(糖尿病患者模型 C 指数=0.85,非糖尿病患者模型 C 指数=0.80),并经过多样化人群的外部变量校准<sup>[42]</sup>,此预测模型亦被

KDIGO 制订的 CKD 早期识别和干预争议会议共识所推荐<sup>[11]</sup>。

需注意的是,CKD 预测模型存在变异性,如疾病病理生理过程中的生物学变异、临床治疗与伴发疾病的差异,以及与行为环境的交互作用。同时,遗传、种族等因素亦与 CKD 进展密切相关。因此,应限定模型应用在与开发公式人群特点类似的人群中,如未经外部验证,则不推荐将基于西方人群建立的 CKD 预测模型直接用于我国人群。未来期待我国高质量的队列研究,建立真正适用于我国人群的 CKD 预测模型。

#### 四、CKD 的管理

##### (一)CKD 治疗主要目标

**推荐意见:CKD 治疗的主要目标应为延缓 CKD 进展,减少心血管事件发生及降低死亡风险。推荐将 eGFR (2a, B) 和尿白蛋白 (1a, A) 作为反映主要目标的临床观察指标**

eGFR 是反映肾功能的重要指标<sup>[43]</sup>,定期监测 CKD 患者 eGFR 的下降速度,有助于了解 CKD 进展,从而调整治疗和管理措施。我国健康人群 eGFR 每年下降  $0.5\sim 0.75\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ , 年均 eGFR 下降加速与全因死亡和心血管疾病风险增加密切相关<sup>[44-46]</sup>。一项关于既往 eGFR 斜率和当前 eGFR 水平与 ESKD 风险的 Meta 分析<sup>[47]</sup>(纳入 22 项队列研究,232 250 例 CKD 患者和 847 973 例非 CKD 患者)显示,若 CKD 患者既往 3 年的年均 eGFR 下降速度  $>3\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ , ESKD 风险增加 1.73 倍,非 CKD 患者中亦发现类似趋势。我国一项关于肾功能与心血管疾病病死率关联的回顾性队列研究<sup>[48]</sup>(64 732 名 65 岁以上老年人)显示,65 岁以上老年人群中,肾功能快速下降(每年 eGFR 下降速度  $>5\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ )的男性和女性,其心血管死亡风险分别增加 2.24 倍和 1.83 倍。因此,临床医生需关注 eGFR 的变化。一些具有肾脏保护作用的药物(如 RAAS 抑制剂或 SGLT2 抑制剂),可影响肾小球内血流动力学,使患者 eGFR 短期内下降,但长期使用可减缓 eGFR 下降速度,因此,在初始使用或调整药物剂量期间,需监测 eGFR 变化,并避免其他影响血流动力学的因素。

尿白蛋白是衡量肾小球毛细血管壁对大分子的渗透性指标,许多肾脏疾病尿蛋白增加早于 GFR 下降<sup>[49]</sup>。多项关于 UACR 与心肾事件的队列研究证实,UACR 与不良临床结局相关,如进展至 ESKD,发生心血管疾病和死亡等<sup>[50-53]</sup>。一项关于

尿白蛋白变化作为肾脏疾病进展的替代终点的 Meta 分析<sup>[54]</sup>(纳入 41 项 RCT,29 979 例 CKD 患者)显示,积极控制 UACR 可显著改善 CKD 患者临床终点事件,当患者基线 UACR  $>30\text{ mg/g}$  时,其干预效果更强( $R^2=0.72$ ,  $95\%CI\ 0.05\sim 0.99$ )。尽管降低尿蛋白水平与延缓肾病进展相关,但采取何种干预措施更为重要。一项来自 36 个国家 853 个医疗中心的评估阿利吉仑能否降低心血管和肾脏不良事件风险的 RCT<sup>[55]</sup>(8 561 例 2 型糖尿病患者)显示,阿利吉仑能降低 2 型糖尿病患者的 UACR,但未证实其对肾脏具有保护作用( $HR=1.03$ ,  $95\%CI\ 0.87\sim 1.23$ )。另一项来自 40 个国家评估雷米普利、替米沙坦及其联合用药对糖尿病患者影响的多中心 RCT<sup>[56]</sup>(25 620 例 55 岁以上动脉硬化性血管病患者或伴有器官损伤的糖尿病患者)显示,相较于单用替米沙坦或雷米普利,替米沙坦和雷米普利联用可降低 55 岁以上的动脉硬化性血管病患者或伴有器官损伤的糖尿病患者尿白蛋白水平,但却增加主要肾脏终点(开始透析、血肌酐翻倍及死亡)的风险( $HR=1.09$ ,  $95\%CI\ 1.01\sim 1.18$ )。因此,不推荐 ACEI 和 ARB 类药物联合使用,亦不建议与肾素抑制剂合用<sup>[57]</sup>。

##### (二)CKD 重要危险因素控制目标

###### 1. 控制血压:

**推荐意见:建议非透析 CKD 患者血压控制在  $<130/80\text{ mmHg}$  (2a, B),如能耐受,可进一步将收缩压控制在  $120\text{ mmHg}$  以下;建议老年 CKD 患者血压控制在  $<140/80\text{ mmHg}$  以内 (2b, B)**

根据 2017 年美国心脏病学学会/美国心脏协会制订的高血压指南<sup>[58]</sup>中血压  $\geq 130/80\text{ mmHg}$ ,我国非透析 CKD 患者中高血压的患病率达 79.8%<sup>[59]</sup>。高血压是 CKD 发生和进展的主要危险因素之一<sup>[60]</sup>。血压水平与心血管疾病发病风险间亦存在密切的因果关系<sup>[61]</sup>。一项关于高血压患者收缩压降低目标的 Meta 分析(纳入 42 项 RCT,144 220 例高血压患者)显示,平均收缩压与心血管疾病风险、死亡风险存在线性关系,当收缩压为  $120\sim 124\text{ mmHg}$  时风险最低<sup>[62]</sup>。因此,合理的降压治疗对 CKD 患者有双重获益,既可延缓肾功能进展,又能降低心血管疾病风险。

多年来 CKD 患者血压控制目标一直存在争议,国内外高血压防治和管理指南针对 CKD 患者推荐的血压控制目标亦有不同(表 4),主要在  $<140/90\text{ mmHg}$ 、 $<130/80\text{ mmHg}$  或收缩压  $<120\text{ mmHg}$



表 4 国内外高血压防治和管理指南推荐 CKD 合并高血压患者的血压控制目标

指南	血压目标值推荐意见	推荐意见等级
2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会制订的高血压管理指南 <sup>[58]</sup>	患有高血压和 CKD 的成年人, 应将血压控制在 130/80 mmHg 以下	收缩压: I <sup>a</sup> , B-R <sup>b</sup> ; 舒张压: I, C-EO <sup>c</sup>
	肾移植后, 高血压的患者血压控制在 130/80 mmHg 以下	收缩压: II a <sup>d</sup> , B-NR <sup>e</sup> 舒张压: II a, C-EO
2017 年中国台湾心脏病学会/中国台湾高血压学会制订的高血压管理指南 <sup>[63]</sup>	对 eGFR 为 20~60 ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> 的 CKD 患者, 收缩压的自动化诊室血压测量目标是 <120 mmHg	I A <sup>f</sup>
	对无尿白蛋白的 2~4 期 CKD 患者, 血压目标为 <140/90 mmHg	I A
	对有尿白蛋白的 2~4 期 CKD 患者, 血压目标为 <130/80 mmHg	II b <sup>d</sup> C
2018 年中国高血压防治指南 <sup>[64]</sup>	无尿白蛋白的 CKD 患者, 降血压目标为 <140/90 mmHg	I A
	有尿白蛋白的 CKD 患者, 降血压目标为 <130/80 mmHg	II a B
2018 年欧洲心脏病学会/欧洲高血压学会制订的高血压指南 <sup>[66]</sup>	对糖尿病或非糖尿病 CKD 患者, 推荐将血压降至 130~139 mmHg	I A
2020 年加拿大高血压协会制订的高血压指南 <sup>[67]</sup>	非糖尿病 CKD 患者的收缩压控制目标: 年龄 >50 岁, 心血管风险增加且收缩压为 130~180 mmHg 的患者, 收缩压 <120 mmHg (全自动血压计测量诊室收缩压) 成人多囊肾病患者, 收缩压 <110 mmHg (家庭血压监测) 其他非糖尿病 CKD 患者, 收缩压 <140 mmHg (诊室收缩压)	不适用
2021 年改善全球肾脏病预后组织制订的血压管理指南 <sup>[68]</sup>	当耐受时, CKD 高血压成人患者的目标诊室收缩压 <120 mmHg (该建议不适用于肾脏移植或接受透析的患者)	2 <sup>b</sup> B
2021 年英国国家卫生与临床优化研究所制订的 CKD 评估与管理指南 <sup>[65]</sup>	尿白蛋白/肌酐比值 <70 mg/mmol 的 CKD 成人患者, 血压控制目标是使门诊收缩压低于 140 mmHg (目标范围 120~139 mmHg), 门诊舒张压低于 90 mmHg	不适用
	尿白蛋白/肌酐比值 ≥70 mg/mmol 的 CKD 成人患者, 血压控制目标是使门诊收缩压低于 130 mmHg (目标范围 120~129 mmHg), 门诊舒张压低于 80 mmHg	不适用
	尿白蛋白/肌酐比值 ≥70 mg/mol 的儿童和青少年 CKD 患者, 血压控制目标是门诊收缩压低于身高的第 50 百分位数	不适用

注: CKD 为慢性肾脏病; <sup>a</sup> I~III 分别表示推荐强度由强至弱; <sup>b</sup> 中等质量证据 (源于 ≥1 个随机对照试验), 中等质量随机对照试验的 Meta 分析; <sup>c</sup> 基于临床经验的专家意见; <sup>d</sup> II a 表示有关的证据/观点倾向于有用和/或有效, 应用这些操作或治疗是合理的, II b 表示有关的证据/观点尚不能被充分证明有用和/或有效, 应用这些操作或治疗可能是合理的; <sup>e</sup> 中等质量证据 (源于 ≥1 个设计良好、执行良好的非随机研究、观察性研究或注册研究), 或纳入这些研究的 Meta 分析; <sup>f</sup> A~D 分别表示证据等级由高至低; <sup>1-2</sup> 表示推荐类别分别为强和弱; 1 mmHg=0.133 kPa

之间。不同指南针对不同人群的血压控制目标亦不一致, 如 2017 年中国台湾心脏病学会和中国台湾高血压学会制订的高血压管理指南<sup>[63]</sup>、2018 年中国高血压防治指南<sup>[64]</sup>均建议, 根据尿白蛋白水平确定降血压目标, 当尿白蛋白 <30 mg/d 时, 降血压治疗的靶目标为 <140/90 mmHg, 当尿白蛋白 ≥30~300 mg/d 时, 降血压治疗的靶目标为 <130/80 mmHg, 60 岁以上的 CKD 患者可适当放宽降血压目标。2021 年英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 发布的 CKD 评估与管理指南<sup>[65]</sup>则根据 UACR 确定血压控制目标。

目前评估 CKD 患者最佳血压控制目标的 RCT 证据有限。美国一项高血压患者收缩压干预试验 (RCT, 9 361 例高血压患者)<sup>[69]</sup>显示, 无糖尿病的 CKD 和高血压患者, 强化降压较标准降压能降低主要心血管事件 ( $HR=0.75, 95\%CI 0.64\sim0.89, P<0.001$ ) 和全因死亡的风险 ( $HR=0.73, 95\%CI 0.6\sim0.9, P=0.003$ ), 但对主要肾脏结局无显著影响 ( $HR=$

$0.89, 95\%CI 0.42\sim1.87, P=0.76$ )。一项强化降压与 CKD 患者全因病死率的 Meta 分析 (纳入 18 项 RCT, 15 924 例 CKD 3~5 期患者)<sup>[70]</sup>显示, 强化降压 (收缩压 <132 mmHg) 较标准降压 (收缩压 <140 mmHg) 能降低 CKD 3~5 期患者 14% 的全因病死率 ( $OR=0.86, 95\%CI 0.76\sim0.97, P=0.01$ )。另一项关于非糖尿病 CKD 患者强化血压控制与肾脏疾病进展的 Meta 分析 (纳入 9 项 RCT, 8 127 例非糖尿病 CKD 患者)<sup>[71]</sup>显示, 与标准降压 (血压 <140/90 mmHg) 比, 强化降压 (血压 <130/80 mmHg) 并未显著改善 CKD 不合并糖尿病患者的复合肾脏结局 (即血肌酐水平加倍, GFR 下降 50% 或 ESKD) ( $RR=0.99, 95\%CI 0.81\sim1.21$ ) 或全因病死率 ( $RR=0.81, 95\%CI 0.64\sim1.02$ ), 但非黑人 (白人、亚洲人)、尿白蛋白水平较高 (>1 g/d) 的患者, 在强化降压治疗后表现出肾脏疾病进展风险降低的趋势。Tsuchida-Nishiwaki 等<sup>[72]</sup>通过分析日本肾脏结局改良前沿 (frontier of renal outcome modifications in Japan, FROM-J) 整群

随机对照研究中年龄 40~74 岁的 CKD 患者的数据 (2 100 例),旨在评价基线及 1 年后不同高血压范围的肾脏结局风险,结果显示,肾脏结局风险在基线收缩压为 120~129 mmHg 组最低,在基线收缩压  $\geq 130$  mmHg 组显著增加 ( $P < 0.05$ ),基线舒张压水平与肾脏结局的相关性弱于收缩压,仅舒张压  $\geq 90$  mmHg 组较舒张压 70~79 mmHg 组肾脏结局风险显著增加 ( $P < 0.05$ );基线有尿白蛋白的患者,基线血压  $< 130/80$  mmHg 组显著降低了肾脏结局风险,无尿白蛋白的患者亦有降低趋势;与基线收缩压  $< 130$  mmHg 且 1 年后收缩压  $< 130$  mmHg 者比,基线收缩压  $\geq 130$  mmHg 且 1 年后收缩压  $\geq 130$  mmHg 者肾脏结局风险增加了 3.1 倍,基线收缩压  $< 130$  mmHg 且 1 年后收缩压  $\geq 130$  mmHg 者中增加超过 80%,基线收缩压  $\geq 130$  mmHg 且 1 年后收缩压  $< 130$  mmHg 者中亦有增加,但与基线及 1 年后收缩压均  $\geq 130$  mmHg 者比,基线收缩压  $\geq 130$  mmHg 且 1 年后收缩压  $< 130$  mmHg 者肾脏结局风险降低了 42%;舒张压变化对肾脏结局风险无显著影响。该研究提示,将 CKD 患者的目标血压设定为  $< 130/80$  mmHg 对预防 CKD 进展更为可取。

英国一项针对老年 CKD 患者的大型回顾性队列研究 (165 324 例 CKD 3~4 期老年患者)<sup>[73]</sup> 分析 CKD 3~4 期老年患者 (无糖尿病或白蛋白尿) 的 10 年病死率和心血管结局,结果显示,60~69 岁患者收缩压  $< 120$  mmHg 和收缩压  $> 150$  mmHg 与死亡风险增加有关,70 岁以上患者收缩压为 140~169 mmHg 者较收缩压 130~140 mmHg 者未显著增加死亡和心血管事件风险,但收缩压 120~129 mmHg 和  $< 120$  mmHg 与预后更差相关。提示,老年 CKD 患者的血压管理不同于一般人群,需要在具有代表性的老年患者中开展进一步的前瞻性研究,以确定老年 CKD 患者的最佳血压目标值。

因此,本指南推荐未接受透析的 CKD 患者将血压控制在 130/80 mmHg 以内。对老年 CKD 患者,建议放宽至  $< 140/80$  mmHg。但在临床实践中,仍需结合患者的实际状况 (如年龄、合并的危险因素、并发症等) 和患者意愿,确定个体化的治疗目标。

## 2. 控制糖化血红蛋白:

**推荐意见:** 推荐未接受透析 CKD 合并糖尿病患者,糖化血红蛋白目标值应个体化。如健康情况良好、无低血糖病史者,糖化血红蛋白  $< 6.5\%$ ; 如有严重低血糖事件史、预期寿命较短、合并严重大血管或微血管并发症者,糖化血红蛋白  $< 8.0\%$  (1b, A)

糖化血红蛋白是血红蛋白发生非酶糖化的产物,其中珠蛋白  $\beta$  链 N 端缬氨酸残基与葡萄糖发生非酶糖化形成的 Amadori 产物称为糖化血红蛋白,是糖尿病患者血糖评估的金标准,对糖尿病病情评定和预后评估具有重要意义。针对糖尿病合并 CKD 患者,控制糖化血红蛋白水平具有重大意义。2020 年 KDIGO 制订的 CKD 患者糖尿病管理临床实践指南<sup>[74]</sup> 和 2021 年 CKD 3~5 期非透析中西医结合诊疗专家共识<sup>[75]</sup> 均建议,未接受透析的 CKD 合并糖尿病患者,糖化血红蛋白目标值应个体化,如健康情况良好、无低血糖病史者,糖化血红蛋白  $< 6.5\%$ ; 如有严重低血糖事件史、预期寿命较短、合并严重大血管或微血管并发症者,糖化血红蛋白  $< 8.0\%$ 。

一项系统评价<sup>[76]</sup> (纳入 11 项 RCT, 29 141 例糖尿病患者) 评估强化血糖控制和标准血糖控制对预防肾脏疾病的作用,结果显示,相较于标准血糖控制,强化血糖控制 (糖化血红蛋白  $< 7.0\%$ ) 降低了非致死性心肌梗死 ( $RR=0.82, 95\%CI 0.67\sim 0.99$ ) 和微量白蛋白尿进展 ( $RR=0.59, 95\%CI 0.38\sim 0.93$ ) 的风险。美国和加拿大联合开展的 RCT<sup>[77]</sup> 分析了 10 251 例 2 型糖尿病患者的糖尿病视网膜病变进展率,结果显示,相较于标准血糖控制 (糖化血红蛋白目标值 7.0%~7.9%),强化血糖控制 (糖化血红蛋白目标值  $< 6.0\%$ ) 患者糖尿病视网膜病变进展率为 7.3%,而标准血糖控制为 10.4% ( $OR=0.67; 95\%CI 0.51\sim 0.87; P=0.003$ )。英国一项 RCT<sup>[78]</sup> 分析了 3 867 例 2 型糖尿病患者强化血糖控制 (糖化血红蛋白为 7.0%) 和常规血糖控制 (糖化血红蛋白为 7.9%),结果显示,与常规血糖控制组比,强化血糖控制组的糖尿病相关终点 (包括猝死、高血糖或低血糖死亡、心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、卒中、肾衰竭、截肢、视网膜病变、失明等) 降低了 12% ( $95\%CI 1\%\sim 21\%, P=0.029$ ),任何糖尿病相关死亡降低 10% ( $95\%CI -11\%\sim 27\%, P=0.34$ ),全因病死率降低 6% ( $95\%CI -10\%\sim 20\%, P=0.44$ )。

## 3. 控制血脂:

**推荐意见:** 建议未接受透析的 CKD 合并高脂血症患者血脂控制目标为: 高危人群低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)  $< 1.8$  mmol/L, 极高危人群 LDL-C  $< 1.4$  mmol/L (2b, B)

脂代谢异常在 CKD 患者中较为常见,可诱发和加剧肾损伤,促进肾小球硬化<sup>[79]</sup>。CKD 患者合并高脂血症增加了 CKD 进展和心血管疾病发生的风险。

险。2019年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化协会制订的血脂异常管理指南<sup>[80]</sup>和2021年欧洲心脏病学会制订的心血管预防指南<sup>[81]</sup>,对CKD患者血脂控制目标均推荐,高危人群LDL-C<1.8 mmol/L,极高危人群LDL-C<1.4 mmol/L。

LDL-C持续降低与动脉粥样硬化性冠状动脉疾病风险降低相关。2017年欧洲动脉粥样硬化学会制订的低密度脂蛋白导致动脉粥样硬化性心血管疾病共识声明<sup>[82]</sup>,通过评估大量证据发现,高LDL-C可以导致动脉粥样硬化性心血管疾病。一项Meta分析<sup>[83]</sup>(纳入26项RCT,170 000名参与者)评估了他汀类药物强化控制LDL-C的有效性和安全性,结果显示,LDL-C每降低1 mmol/L,主要心血管事件降低22%(RR=0.78, 95%CI 0.76~0.80, P<0.000 1),全因病死率降低10%(RR=0.90, 95%CI 0.87~0.93, P<0.000 1)。韩国一项针对LDL-C与CKD患者心血管不良结局风险的队列研究(1 886例CKD患者)显示<sup>[84]</sup>,相较于LDL-C<1.8 mmol/L组,LDL-C 1.8~2.6 mmol/L组、LDL-C 2.6~3.3 mmol/L组、LDL-C≥3.3 mmol/L组的心血管不良结局风险均显著升高[HR值分别为2.06(95%CI 1.14~3.73)、2.79(95%CI 1.18~6.58)、4.10(95%CI 1.17~14.3)]。LDL-C<1.8 mmol/L组心血管不良结局风险最低。

### (三)CKD的治疗

改变生活方式是控制CKD进展的基石,应贯穿于疾病管理的始终。针对CKD早期患者,明确病因对判断预后和选择治疗方案至关重要。同时,CKD综合管理应强调延缓疾病进展和降低心血管事件风险,包括采用循证证据充分的药物进行干预,如早期酌情使用ACEI/ARB和SGLT2抑制剂等。在此基础上,应积极防治CKD相关合并症,特别是高血压、糖尿病和心血管疾病等,并及时监测相关指标的变化,同时亦需关注CKD并发症如肾性贫血、CKD矿物质和骨异常、电解质紊乱和代谢性酸中毒等的预防与处理。

对CKD G1期~G3期患者,重点在于早诊断、早治疗,特别是针对病因及影响疾病进展的危险因素进行

积极干预和管理;对CKD G4期~G5期患者,由于其肾功能损伤严重,应积极控制并发症,并在综合管理的基础上,对未来启动肾脏替代治疗的方式和时机进行合理化的评估。CKD患者应避免使用肾毒性药物,如氨基糖苷类抗生素、两性霉素B、非甾体抗炎药和造影剂等<sup>[85]</sup>。若因疾病需要无法停用的相关药物,需合理权衡风险获益,必要时行多学科讨论,选择合理的用药方案,使患者获益最大化。CKD患者的治疗路径见图1。

### (四)CKD患者生活方式的改变

#### 1.运动建议:

**推荐意见:推荐CKD患者进行合理、适度、规律的运动,以改善预后及延缓CKD进展(1a, A)**

随着肾功能下降,CKD患者的心肺功能减低及肌肉萎缩等逐渐严重,对患者预后及其生活质量产生了较大影响<sup>[86]</sup>。规律运动可改善CKD患者的机体功能、肌肉强度和与健康相关的生活质量,减轻机体炎症状态,延缓肾功能进展<sup>[87]</sup>。2019年我国成人慢性肾脏病患者运动康复的专家共识<sup>[88]</sup>指出,CKD患者是心血管疾病的高危人群,在进行中、高强度运动(最大摄氧量≥50%)前,应在专业医护人

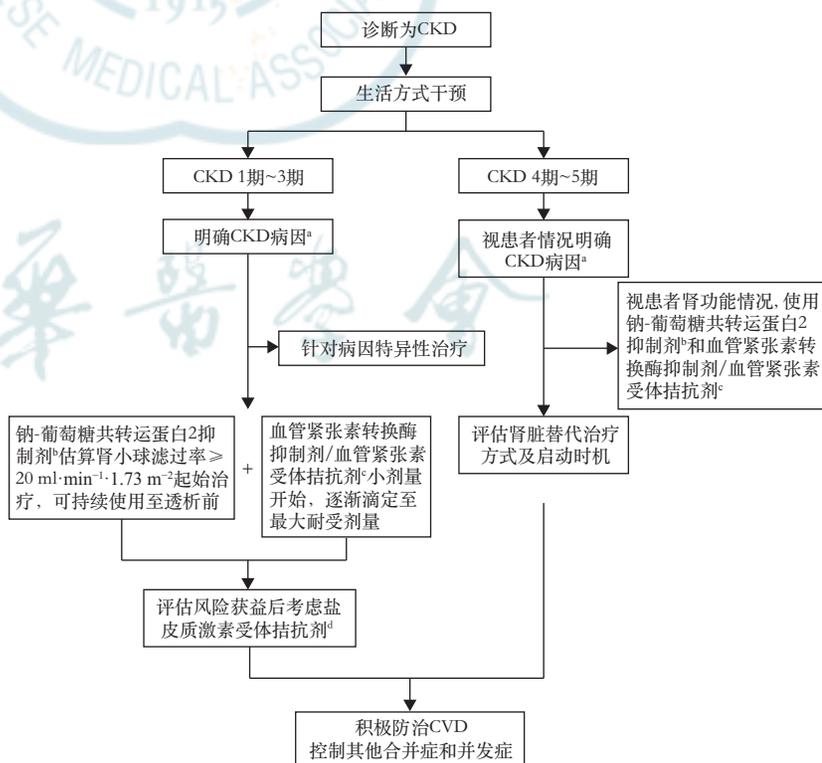


图1 非透析的慢性肾脏病(CKD)控制策略和治疗路径(\*需要肾科专业医师进行诊断; <sup>b</sup>适用人群及证据等级见“钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂”内容; <sup>c</sup>适用人群及证据等级见“血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂”内容; <sup>d</sup>适用人群及证据等级见盐皮质激素受体拮抗剂”内容)

员的监督下进行运动负荷试验,以制定个体化有氧运动方案。在此基础上,CKD 患者可对运动类型、时间、强度和频率进行调整。

一项系统评价<sup>[87]</sup>(纳入 16 项 RCT 和 22 项观察性研究)评估了运动对 CKD 患者身体功能、心血管结局和生活质量的影响,结果显示,与无运动组比,运动训练(有氧训练、抗阻训练和呼吸训练)组对 CKD 和 ESKD 患者的身体功能、肌肉萎缩、抑郁及生活质量等方面均有积极的影响。一项系统评价<sup>[89]</sup>(纳入 45 项 RCT, 1 863 例 CKD 患者)评估了定期运动对 CKD 患者和肾移植患者的影响,结果显示,与无监督的运动训练比,有监督的运动干预降低了静息时的舒张压(MD=2.32 mmHg, 95%CI 0.59 mmHg~4.05 mmHg;  $P=0.000 2$ )和收缩压(MD=6.08 mmHg, 95%CI 2.15 mmHg~10.12 mmHg;  $P=0.002$ )。一项系统评价与 Meta 分析<sup>[90]</sup>(纳入 24 项 RCT, 997 例血液透析患者)评估了运动对血液透析患者疗效的影响,结果显示,与无运动组比,运动组显著提高患者尿素清除指数(SMD=0.27, 95%CI 0.01~0.53)、峰值耗氧量(SMD=0.53, 95%CI 0.30~0.76)和身体活动能力(包括 6 分钟步行距离和 60 秒坐站测试)(SMD=0.30, 95%CI 0.04~0.55)。

#### 2. 低钠饮食:

**推荐意见:限制 CKD 患者的钠摄入量(1a, A), 并应低于 2.3 g/d(5, D)**

钠离子是影响机体容量平衡的重要因素。CKD 患者可能因钠摄入过多和/或排泄不足,影响机体 RAAS 功能,导致容量失衡。2020 年 KDOQI 制订的 CKD 营养临床实践指南<sup>[91]</sup>建议,推荐各期 CKD 患者钠摄入量应低于 2.3 g/d, 针对 CKD 3~5 期患者或肾移植后患者,钠摄入量应限制在 < 100 mmol/d (<2.3 g/d), 以降低血压和改善容量负荷; 针对 CKD 3~5 期患者,限制钠摄入的同时,可协同药物干预减少尿蛋白。

一项系统评价和 Meta 分析<sup>[92]</sup>(纳入 33 项研究, 101 077 例 CKD 患者)评估了低盐饮食对 CKD 结局的影响,结果显示,低盐饮食使肾脏复合结局事件减少了 28%(RR=0.72, 95%CI 0.58~0.89),但在降低尿蛋白(SMD=-0.71, 95%CI -1.66~0.24)、eGFR(MD=1.16, 95%CI -2.02~4.33)、全因病死亡率(RR=0.92, 95%CI 0.58~1.46)、减少心血管事件(RR=1.01, 95%CI 0.46~2.22)方面无显著变化。一项 Cochrane 系统评价<sup>[93]</sup>(纳入 21 项 RCT, 1 197 例 CKD 患者)评估了改变膳食盐摄入对 CKD 患者的益处

与危害,结果显示,平均减盐 4.2 g/d, 收缩压/舒张压降低 6.91/3.91 mmHg (95%CI -8.82 mmHg~-4.99 mmHg; 95%CI -4.80 mmHg~-3.02 mmHg), 蛋白尿减少 36%(95%CI 26%~44%); 低盐摄入减少 CKD 早期细胞外液 -0.87 L (95%CI -1.17 L~-0.58 L)。

#### 3. 蛋白质摄入:

**推荐意见:推荐不论是否合并糖尿病, CKD 1~2 期患者均应避免高蛋白饮食, 蛋白质摄入量 0.8~1.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>; CKD 3~5 期代谢稳定的非透析患者, 限制饮食中蛋白质摄入, 以降低发生 ESKD 和死亡风险; 适量增加植物蛋白摄入比例(1a, A)**

蛋白质是一种含氮物质,食物中的蛋白质经人体消化、吸收、代谢后产生氮质代谢产物,经肾脏排泄。蛋白质摄入越多,随尿排出的氮越多,肾脏的负担越重。对肾脏受损的 CKD 患者,蛋白质摄入过多会增加肾脏负担,减少蛋白质摄入是减轻肾脏负担的重要措施。2021 年 KDIGO 制订的未接受透析的 CKD 患者血压管理指南<sup>[94]</sup>和 2020 年 KDOQI 制订的 CKD 营养临床实践指南<sup>[91]</sup>均建议,CKD 患者限制饮食中蛋白质摄入,以降低 ESKD 和死亡风险,改善患者生活质量。

一项系统评价和 Meta 分析<sup>[95]</sup>(纳入 19 项 RCT, 2 492 例 CKD 患者)评估了限制蛋白质摄入对 CKD 的影响,结果显示,低蛋白饮食可降低肾衰竭(OR=0.59, 95%CI 0.41~0.85)、ESKD(OR=0.64, 95%CI 0.43~0.96)的风险。低蛋白饮食亦降低血清磷浓度(MD=-0.37 mmol/L, 95%CI -0.5 mmol/L~-0.24 mmol/L)和体重指数(MD=-0.61 kg/m<sup>2</sup>, 95%CI -1.05 kg/m<sup>2</sup>~-0.17 kg/m<sup>2</sup>)。一项系统评价<sup>[96]</sup>(纳入 16 项 RCT)评估了通过低蛋白饮食对 CKD 患者进行保守管理是否安全有效,结果显示,与高蛋白饮食组(每天>0.8 g/kg)比,低蛋白饮食组(每天<0.8 g/kg)进展为 ESKD 的风险降低了 4%(RD=-0.04, 95%CI -0.07~-0.02),全因死亡风险降低 1%(RD=-0.01, 95%CI -0.04~0.02)。

#### 4. 戒烟管理:

**推荐意见:建议 CKD 患者戒烟,以减少蛋白尿并延缓进展至 ESKD(2a, B)**

吸烟与一系列临床肾脏疾病有关,可以使内皮细胞功能障碍、促炎症、氧化应激、肾小球硬化和肾小管萎缩<sup>[97-98]</sup>。长期吸烟者通常出现蛋白尿和肾功能不全。因此针对 CKD 患者,戒烟治疗应纳入肾内科的常规治疗。一项 Meta 分析<sup>[34]</sup>(纳入 104 项

队列研究,2 755 719 例非 CKD 参与者)评估了可改变的生活方式因素与 CKD 发病率的关联,结果显示,相较于从不吸烟者,吸烟者的白蛋白尿( $OR=1.67, 95\%CI 1.23\sim 2.26$ )和需要肾脏替代治疗( $OR=1.59, 95\%CI 1.30\sim 1.94$ )的风险更高。一项系统评价和 Meta 分析<sup>[99]</sup>(纳入 15 篇队列研究,65 064 例新发 CKD 患者)评估了吸烟对一般人群中新发 CKD 的影响,结果显示,相较于不吸烟者,吸烟者发生 CKD 的风险增高( $SRR=1.27, 95\%CI 1.19\sim 1.35$ );分层分析显示,男性( $SRR=1.28, 95\%CI 1.13\sim 1.44$ )和女性( $SRR=1.35, 95\%CI 1.16\sim 1.58$ )中吸烟与 CKD 相关,吸烟是 CKD 的独立危险因素。

#### (五)CKD 的药物治疗

##### 1. ACEI/ARB:

**推荐意见:**对未接受透析的 CKD 合并严重蛋白尿(G1 期~G4 期, A3)患者,无论是否合并高血压或糖尿病,推荐使用 ACEI 或 ARB(1c, A)

**推荐意见:**对未接受透析的 CKD 合并中度蛋白尿(G1 期~G4 期, A2)患者,合并糖尿病时,无论是否有高血压,推荐使用 ACEI 或 ARB(1c, A)

**推荐意见:**对未接受透析的 CKD 合并中度蛋白尿(G1 期~G4 期, A2)患者,合并高血压时,推荐考虑使用 ACEI 或 ARB(1b, A)

**推荐意见:**对无蛋白尿的 CKD 合并高血压患者,建议考虑使用 ACEI 或 ARB(1b, A)

**推荐意见:**不推荐 ACEI 和 ARB 联合治疗 CKD(1b, A)

ACEI 可阻断血管紧张素 I 向血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)转化,从而减少系统和

肾脏局部产生 Ang II。ARB 可直接阻断 Ang II 1 型受体。两者均通过阻断 Ang II 形成,发挥降压和靶器官保护的作用。目前认为,ACEI/ARB 对 CKD 的肾脏保护机制包括,降低系统血压、扩张出球小动脉、改善肾小球滤过膜通透性、拮抗炎症效应等。2021 年 KDIGO 制订的 CKD 血压管理临床实践指南<sup>[68]</sup>推荐,高血压、CKD 合并严重蛋白尿(G1 期~G4 期, A3)或中度蛋白尿(G1 期~G4 期, A2)但无糖尿病的患者,使用 ACEI 或 ARB。2015 年欧洲糖尿病合并 CKD 3b 期及以上( $eGFR < 45 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ )患者的临床实践指南<sup>[100]</sup>提出,无足够证据支持 ARB 在 CKD 3b 期以上( $eGFR < 45 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 或透析)及有心血管方面适应证(心力衰竭、缺血性心脏病)的糖尿病且对 ACEI 不耐受的患者使用,同时亦不推荐联用 ACEI 和 ARB 治疗 CKD。常用 ACEI/ARB 类药物的剂量见表 5。

针对 ACEI 或 ARB 治疗有 A3 水平白蛋白尿且未接受透析的 CKD 患者(无论是否合并高血压或糖尿病),一项 Meta 分析<sup>[101]</sup>(纳入 11 项 RCT, 1 860 例非糖尿病 CKD 患者)比较了抗高血压方案联合或不联合 ACEI 在非糖尿病肾病患者中的疗效,结果显示,在调整血压和降尿蛋白后,ACEI 仍然有益( $RR=0.67, 95\%CI 0.53\sim 0.84$ )。一项 Meta 分析<sup>[102]</sup>(纳入 11 项 RCT, 1 860 例非糖尿病肾病患者)探究了 ACEI 治疗非糖尿病肾病的效果,结果显示,与对照组比,ACEI 组 ESKD 发生风险(7.4% 比 11.6%,  $P=0.002$ )、基线血肌酐翻倍或 ESKD 复合终点(13.2% 比 20.5%,  $P=0.001$ )及 ESKD 与死亡的复

表 5 常用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物剂量推荐

类别	药物名称	日治疗剂量 (起始剂量~足量)	日服药次数	主要不良反应
血管紧张素转化酶抑制剂	雷米普利	1.5~20 mg/d	1	咳嗽,血钾升高,血管神经性水肿
	依那普利	2.5~40 mg/d	2	
	福辛普利	10~40 mg/d	1	
	卡托普利	25~300 mg/d	2~3	
	贝那普利	5~40 mg/d	1~2	
	赖诺普利片	2.5~40 mg/d	1	
	培哌普利	2.5~10 mg/d	1	
	血管紧张素受体拮抗剂	坎地沙坦	4~32 mg/d	
厄贝沙坦		150~300 mg/d	1	
氯沙坦		25~100 mg/d	1	
奥美沙坦		20~40 mg/d	1	
缬沙坦		80~160 mg/d	1	
替米沙坦		20~80 mg/d	1	

合终点方面均显著降低。两项全球多中心 RCT 研究<sup>[103-104]</sup>探究了 ARB 对合并糖尿病的肾病患者的预后,结果显示,与安慰剂或钙通道阻滞剂(CCB)比,ARB 可降低糖尿病合并严重蛋白尿患者发生肾脏事件的风险( $ARR=0.81, 95\%CI 0.67\sim 0.99, P=0.03$ )。多项 ACEI 治疗 CKD 的 RCT 研究<sup>[105-107]</sup>显示,CKD 合并严重蛋白尿且不合并糖尿病的患者,ACEI 或 ARB 可降低肾衰竭和心血管事件风险,无论是否合并高血压。

针对 ACEI 或 ARB 治疗 CKD 有 A2 水平蛋白尿合并糖尿病的患者(无论是否合并高血压)方面,一项全球多中心评估雷米普利治疗 2 型糖尿病的疗效的 RCT<sup>[108]</sup>(3 577 例糖尿病患者)显示,相较于安慰剂组,雷米普利组可使糖尿病合并中度白蛋白尿患者获得心血管获益( $RR=0.69, 95\%CI 0.51\sim 0.94$ )。然而,针对 CKD 有 A2 水平蛋白尿合并高血压、无糖尿病、且未接受透析的患者,ACEI 或 ARB 相关研究证据有限,缺乏高质量证据评估其肾脏结局。基于两项 RCT 的亚组分析(评估雷米普利是否可以降低糖尿病患者心血管和肾脏不良事件风险,3 577 例糖尿病患者)显示<sup>[109]</sup>,在白蛋白尿中度升高和基线 eGFR 降低的亚组中,对心血管的益处雷米普利优于安慰剂( $RR=0.25, 95\%CI 0.12\sim 0.36, P=0.000 4$ ),且与血压无关;研究期间很少有患者出现肾衰竭。一项美国和加拿大的评估 ACEI 对心肾不良结局的 RCT<sup>[110]</sup>(8 290 例稳定的冠状动脉疾病患者)亦显示,ACEI 组中 CKD 患者心血管事件减少( $HR=0.73, 95\%CI 0.54\sim 1.00, P=0.05$ )。

针对无蛋白尿的 CKD 合并高血压患者,虽然目前尚无证据显示 ACEI 或 ARB 对延缓此类患者的 CKD 进展有明确作用,但从心血管保护角度出发,仍有一定的临床价值<sup>[68]</sup>。一项基于两项 RCT 评估 ACEI 是否可以降低心血管不良事件风险的亚组分析显示<sup>[109]</sup>,与安慰剂比,3 394 例 CKD 无蛋白尿或白蛋白尿轻度增加(约 1/3 患有糖尿病)的患者,口服 ACEI 显著降低 20% 全因死亡风险( $HR=0.80, 95\%CI 0.67\sim 0.96$ ),26% 心肌梗死风险( $HR=0.74, 95\%CI 0.61\sim 0.91$ ),31% 卒中发生率( $HR=0.69, 95\%CI 0.49\sim 0.90$ )。

尽管 ACEI 与 ARB 联合使用能在短期内降低尿蛋白和血压,但会增加高钾血症和 AKI 的发生风险。美国一项评估 ACEI 与 ARB 联合使用对肾功能进展疗效和安全性的 RCT(1 448 例糖尿病肾病患者)显示<sup>[111]</sup>,替米沙坦联合赖诺普利与单用替米

沙坦的主要终点事件发生率,差异无统计学意义( $HR=0.88, 95\%CI 0.70\sim 1.12, P=0.30$ ),但联合用药组高钾血症(每 100 人年 6.3 比每 100 人年 2.6,  $P<0.001$ )和 AKI 的发生(每 100 人年 12.2 比每 100 人年 6.7,  $P<0.001$ )风险增加。一项全球多中心 RCT<sup>[56]</sup>(25 620 例患有动脉粥样硬化性心血管疾病或糖尿病合并终末器官损伤的患者)对比了单用雷米普利、替米沙坦和两药联用对肾脏结局的影响,结果显示,替米沙坦和雷米普利的复合主要结局事件(包括透析、血肌酐翻倍和死亡)数量相似( $HR=1.00, 95\%CI 0.92\sim 1.09$ ),但在联合治疗中有所增加( $HR=1.09, 95\%CI 1.01\sim 1.18, P=0.037$ );对是否需要透析或血肌酐翻倍的次要结局,替米沙坦和雷米普利( $HR=1.09, 95\%CI 0.89\sim 1.34$ )差异无统计学意义,但在联合治疗时更常见( $HR=1.24, 95\%CI 1.01\sim 1.51, P=0.038$ )。联合用药可能增加低血压、晕厥、高钾血症和肾脏相关不良反应。综上,基于现有证据,不推荐在 CKD 患者中联合使用 ACEI 和 ARB。

## 2. SGLT2 抑制剂:

**推荐意见:推荐 CKD 合并或不合并糖尿病患者使用 SGLT2 抑制剂治疗(1a, A)**

**推荐意见:推荐 CKD 合并慢性症状性心力衰竭患者(不考虑射血分数)使用 SGLT2 抑制剂治疗(1a, A)**

**推荐意见:建议 SGLT2 抑制剂用于延缓肾损害进展或降低心力衰竭风险时,可持续应用至患者进入透析或接受肾移植前(4, C)**

SGLT2 抑制剂是一类新型降糖药物,通过阻断肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿液排出多余的葡萄糖。目前认为,SGLT2 抑制剂对 CKD 的肾脏保护机制主要包括,修复“管球反馈”降低肾小球内压,降低血压,恢复内皮糖萼完整性,减少肾小管负荷,改善局部缺氧及细胞自噬增加等多个方面<sup>[112]</sup>。近年来大量研究证实,SGLT2 抑制剂可有效延缓 CKD 进展并降低患者心血管风险,促使这类药物成为该领域的一个新的选择。

SGLT2 抑制剂治疗 CKD 合并糖尿病,一项系统评价和 Meta 分析<sup>[113]</sup>(纳入 4 项 RCT, 38 723 例 2 型糖尿病患者)评估了 SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者主要肾脏结局的影响,结果显示,SGLT2 抑制剂能显著降低透析、肾移植或肾病所致死亡的风险( $RR=0.67, 95\%CI 0.52\sim 0.86, P=0.001 9$ );SGLT2 抑制剂亦可降低 ESKD( $RR=0.65, 95\%CI$



0.53~0.81,  $P<0.0001$ ) 和 AKI ( $RR=0.75$ ,  $95\%CI$  0.66~0.85,  $P<0.0001$ ) 的发生风险。

达格列净预防 CKD 不良后果(DAPA-CKD 研究, 21 个国家 386 个中心的 RCT, 4 304 例 CKD 患者的研究<sup>[114]</sup>, 是首个在合并或未合并 2 型糖尿病的 CKD 患者的 RCT, 结果显示, 达格列净可降低主要终点(包括 eGFR 下降 $\geq 50\%$ , 进展至 ESKD, 肾性或心血管死亡)风险 39%、肾脏特异性复合终点(包括 eGFR 下降 $\geq 50\%$ , 进展至 ESKD, 肾性死亡)风险 44%, 降低心血管死亡或因心力衰竭入院复合终点风险 29%, 显著降低全因死亡风险 31%。

SGLT2 抑制剂治疗 CKD 不合并糖尿病, 一项 SGLT2 抑制剂治疗不合并糖尿病的 CKD 患者疗效的 Meta 分析<sup>[115]</sup>(纳入 8 项 RCT, 5 233 例非糖尿病患者)显示, 与未接受治疗的非糖尿病患者相比, 接受 SGLT2 抑制剂治疗的非糖尿病患者, 心力衰竭患者的心血管死亡和心力衰竭住院的相对风险降低 20% ( $RR=0.78$ ,  $P<0.001$ ); 同时, 使用 SGLT2 抑制剂治疗可改善多种代谢指标, 与未使用 SGLT2 抑制剂的患者比, 使用 SGLT2 抑制剂的患者体重下降 1.21 kg ( $P<0.001$ ), 体重指数下降  $0.47\text{ kg/m}^2$  ( $P<0.001$ ), 收缩压下降 1.90 mmHg ( $P=0.04$ ), 空腹血糖下降  $0.38\text{ mmol/L}$  ( $P=0.05$ )。

SGLT2 抑制剂治疗 CKD 合并慢性症状性心力衰竭, 一项 SGLT2 抑制剂治疗 CKD 合并慢性症状性心力衰竭疗效的 Meta 分析<sup>[116]</sup>(纳入 10 项 RCT, 71 553 例糖尿病或非糖尿病患者)显示, 无论是否合并糖尿病, 与安慰剂比, SGLT2 抑制剂可降低心力衰竭住院或心血管死亡的复合结局 ( $RR=0.76$ ,  $95\%CI$  0.73~0.81,  $P<0.01$ ) 及肾脏结局风险 ( $RR=0.68$ ,  $95\%CI$  0.60~0.77,  $P<0.01$ ), SGLT2 抑制剂能降低主要不良心血管事件发生率、心力衰竭住院率、心血管病死率、全因病死率、心肌梗死等严重不良事件 ( $P<0.05$ )。一项 Meta 分析<sup>[117]</sup>(纳入 3 项 RCT, 5 871 例非糖尿病患者)探究了 SGLT2 抑制剂在不合并糖尿病的心力衰竭或 CKD 患者的疗效, 结果显示, 与安慰剂比, SGLT2 抑制剂显著减少心力衰竭住院风险 ( $RR=0.70$ ,  $95\%CI$  0.59~0.83) 和肾脏特异性复合结局(包括 eGFR 下降 $\geq 50\%$ , 进展至 ESKD, 肾性死亡)风险 ( $RR=0.55$ ,  $95\%CI$  0.40~0.75), 且未增加骨折、截肢、心血管死亡等的风险。

SGLT2 抑制剂治疗 CKD 的用法用量, 恩格列净治疗 CKD (EMPA-KIDNEY 研究) 研究显示, eGFR $\geq 20\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$  时启动 SGLT2 抑制剂治

疗安全且有益<sup>[114, 118-119]</sup>。但在起始使用 SGLT2 抑制剂时, 应先评估 eGFR, 若 eGFR $\geq 20\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ , 可直接使用, 不建议起始应用于 eGFR $< 20\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$  患者, 但如果患者在使用 SGLT2 抑制剂期间 eGFR 下降至  $20\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$  以下, 且可以耐受, 则可以继续使用至透析前或肾移植前。CKD 患者应用 SGLT2 抑制剂时, 建议患者注意个人卫生, 多喝水, 以降低感染和容量不足的风险。

### 3. 盐皮质激素受体拮抗剂(MRA):

**推荐意见:** 糖尿病合并蛋白尿的 CKD 患者, 在已使用最大耐受剂量 ACEI/ARB 和(或) SGLT2 抑制剂治疗时, 可酌情加用 MRA (1a, A), 但需充分评估高钾血症、AKI 和男性乳房发育症风险 (1c, A)

**推荐意见:** 选择 MRA 时, 建议优先考虑非甾体类 MRA 用于治疗糖尿病合并蛋白尿的 CKD 患者 (1a, B)

MRA 为结构与醛固酮相似的药物, 是醛固酮的竞争性抑制剂。目前认为, MRA 对 CKD 的肾脏保护机制是通过拮抗盐皮质激素及其受体以减少盐皮质激素受体过度激活带来的氧化应激、炎症反应及促纤维化等效应, 进而起到保护肾脏作用<sup>[120]</sup>。

在单个肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 阻断剂的基础上加用螺内酯或依普利酮, 一项 Meta 分析<sup>[121]</sup>(纳入 18 项 RCT, 1 786 例糖尿病肾病患者)评估了在 ACEI 和/或 ARB 基础上加用 MRA 治疗糖尿病肾病患者的疗效, 结果显示, 与在 ACEI/ARB 基础上加用螺内酯或依普利酮比, 单独使用 ACEI/ARB 可更好地降低尿白蛋白排泄率 ( $MD=-69.38\text{ mg/24h}$ ,  $95\%CI$   $-103.53\text{ mg/24h}$ ~ $-35.22\text{ mg/24h}$ ,  $P<0.0001$ ) 和 UACR ( $MD=-215.74\text{ mg/g}$ ,  $95\%CI$   $-409.22\text{ mg/g}$ ~ $-22.26\text{ mg/g}$ ,  $P=0.03$ ); 但加入螺内酯或依普利酮后, 高钾血症的发生风险显著增加 ( $RR=3.74$ ,  $95\%CI$  2.30~6.09,  $P<0.0001$ )。另一项 Cochrane 系统评价<sup>[122]</sup>(纳入 44 项研究, 5 745 例 CKD 患者)评估了醛固酮拮抗剂, 包括选择性(依普利酮)、非选择性(螺内酯或坎利酮)或非甾体 MRA (非奈利酮) 对成人 CKD 伴蛋白尿(肾病和非肾病)的影响, 结果显示, 在 ACEI/ARB 基础上加用 MRA, 可降低 CKD 患者尿蛋白 ( $SMD=-0.51$ ,  $95\%CI$   $-0.82$ ~ $-0.20$ ) 和收缩压 ( $MD=-4.98\text{ mmHg}$ ,  $95\%CI$   $-8.22\text{ mmHg}$ ~ $-1.75\text{ mmHg}$ ); 但对肾衰竭 ( $RR=3.00$ ,  $95\%CI$  0.33~



27.65)、主要心血管事件( $RR=0.95$ ,  $95\%CI$  0.26~3.56)和病死率( $RR=0.58$ ,  $95\%CI$  0.10~3.50)的影响尚不确定,使用醛固酮拮抗剂与 ACEI 或 ARB 联合治疗可能会增加高钾血症( $RR=2.17$ ,  $95\%CI$  1.47~3.22)、AKI( $RR=2.04$ ,  $95\%CI$  1.05~3.97)和男性乳房发育症的风险( $RR=5.14$ ,  $95\%CI$  1.14~23.23)。

第三代 MRA 非奈利酮,美国糖尿病学会 2022 年发表的慢性肾脏病风险管理:糖尿病的标准治疗<sup>[123]</sup>推荐,对心血管事件或 CKD 进展风险增加,或不能使用 SGLT2 抑制剂的 CKD 患者,建议使用非奈利酮以减少 CKD 进展和心血管事件的发生。一项个体病数据的 Meta 分析<sup>[124]</sup>,对两项非奈利酮治疗 CKD 合并 2 型糖尿病患者的有效性和安全性的 III 期、多中心、双盲 RCT 进行合并分析(13 171 例 CKD 合并 2 型糖尿病患者),结果显示,825 例(12.7%)接受非奈利酮治疗的患者和 939 例(14.4%)接受安慰剂治疗的患者,出现了复合心血管结局(即心血管死亡时间、非致命性心肌梗死、非致命性卒中或因心力衰竭住院)( $HR=0.86$ ,  $95\%CI$  0.78~0.95;  $P=0.0018$ );360 例(5.5%)接受非奈利酮治疗的患者和 465 例(7.1%)接受安慰剂治疗的患者,出现了复合肾脏结局(即首次出现肾衰竭时间、 $\geq 4$  周内 eGFR 从基线持续下降 $\geq 57\%$ ,或肾性死亡)( $HR=0.77$ ,  $95\%CI$  0.67~0.88,  $P=0.0002$ )。治疗组间的总体安全性大体相似。与安慰剂组比,非奈利酮组患者发生高钾血症导致永久性停药的频率更高。提示,在 CKD 合并 2 型糖尿病患者中,非奈利酮可降低临床心血管结局和肾脏疾病进展风险。一项卡格列净对糖尿病伴确诊肾病肾脏事件临床评估(CREDENCE)研究(4 401 例 CKD 患者)和非奈利酮在糖尿病肾病中减缓肾衰竭和疾病进展(FIDELIO-DKD)研究(4 619 例 CKD 患者)的事后分析显示<sup>[125]</sup>,在 CKD、2 型糖尿病及高白蛋白尿患者中,非奈利酮和卡格列净在降低心肾事件发生风险方面具有相似的效果。

#### 4. CKD 合并高血压的药物治疗:

**推荐意见:**推荐 ACEI/ARB 作为 CKD 合并高血压患者降压治疗的首选药物,可单独或联合其他降压药物使用(1a, A),不推荐 ACEI 与 ARB 联合应用(1a, A)。治疗期间应定期检测尿蛋白、血肌酐和血钾

近五年,多部国内外肾脏病领域的指南推荐,ACEI 或 ARB 作为 CKD 患者的首选降压药。2022 年中国高血压肾病诊疗共识<sup>[126]</sup>指出,高血压

肾病的首选降压药为 ACEI 或 ARB,但不建议 ACEI 联合 ARB 使用;同时亦指出,高血压肾病的降压药治疗须根据尿蛋白、肾功能、靶器官损害及并发症,制定个体化治疗方案,并推荐不同类型的 CKD 患者可使用不同的降压药物,如醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、CCB、 $\beta$ 受体阻滞剂等。2021 年 KDIGO 制订的血压管理指南<sup>[68]</sup>建议,对 CKD 合并高血压,严重/中度蛋白尿且伴/不伴糖尿病的患者,建议起始使用 ACEI/ARB。2020 年英国国家卫生与临床优化研究所制订的 CKD 评估与管理指南<sup>[65]</sup>提出,ACEI 和 ARB 可用于 CKD 合并高血压的治疗。2018 年欧洲心脏病学会和欧洲高血压学会制订的高血压指南<sup>[66]</sup>指出,相较于其他高血压药物,建议将 ACEI/ARB 作为首选治疗,同时亦建议,ACEI/ARB 联合 CCB 或利尿剂作为 CKD 合并高血压患者的初始治疗,但不建议联合使用 ACEI 和 ARB。2017 年美国心脏病学会和美国心脏协会制订的高血压管理指南建议<sup>[58]</sup>,对合并高血压的 CKD 患者,应首先 ACEI 治疗,其次是 ARB 治疗。

一项评估 ACEI 或 ARB 对 CKD 患者肾脏和心血管结局的网状 Meta 分析(纳入 119 项 RCT, 64 768 例 CKD 患者)显示<sup>[127]</sup>,ACEI 或 ARB 治疗 CKD 患者,均降低了肾脏不良事件(包括血肌酐翻倍, eGFR 下降 50%,或 ESKD)( $OR=0.65$ ,  $95\%CI$  0.51~0.80;  $OR=0.75$ ,  $95\%CI$  0.54~0.97)、心血管事件(包括致命性或非致命性心肌梗死,卒中,心力衰竭,心血管死亡)的发生率( $OR=0.82$ ,  $95\%CI$  0.71~0.92;  $OR=0.76$ ,  $95\%CI$  0.62~0.89);在安全性方面,ACEI 和 ARB 均增加了高钾血症的概率( $OR=2.16$ ,  $95\%CI$  1.24~3.68;  $OR=1.89$ ,  $95\%CI$  1.02~3.03),同时 ACEI 亦增加了咳嗽的概率( $OR=6.39$ ,  $95\%CI$  2.31~15.49),但并未发现上述两种药物与低血压和水肿的发生率具有显著相关性。一项 ACRI、ARB 和 CCB 对治疗 CKD 患者肾脏和心血管结局的网状 Meta 分析(纳入 44 项 RCT, 42 319 例非透析 CKD 患者)显示<sup>[128]</sup>,在降低肾脏事件发生率,ACEI 单药是最佳选择(曲线下面积为 0.933),其次是 ACEI 联合 ARB(曲线下面积为 0.696)、利尿剂(曲线下面积为 0.614)、ARB(曲线下面积为 0.563);在降低心血管事件发生率,ACEI 单药是最佳选择(曲线下面积为 0.772),其次是 CCB(曲线下面积为 0.752)、利尿剂(曲线下面积为 0.662)、 $\beta$ 受体阻滞剂(曲线下面积为 0.624)、ARB(曲线下面积为 0.477)、ACEI 和 ARB 联合治疗(曲线下面积为 0.471);在降低心

管病死率, ACEI 和  $\beta$  受体阻滞剂是较为有效的治疗方案(曲线下面积为 0.860);在全因病死率上, ACEI 是最有效(曲线下面积为 0.941)。安全性方面,相较于单独使用 ARB、ACEI 或 CCB, ACEI 和 ARB 联合治疗增加高钾血症概率 4.8~24.5 倍。与 ACEI 比, CCB 降低了咳嗽概率( $OR=0.61$ ,  $95\%CI$  0.06~0.38);相较于安慰剂, ACEI 发生低血压的风险增加( $OR=1.79$ ,  $95\%CI$  1.05~3.04),但 ACEI 导致水肿的风险显著低于 CCB( $OR=0.16$ ,  $95\%CI$  0.06~0.38)。

#### 5. CKD 合并糖尿病的药物治:

**推荐意见:**推荐二甲双胍(2a, B)和 SGLT2 抑制剂(1a, A)作为治疗 CKD 合并糖尿病的一线降糖药物,必要时联合其他降糖药物使用

**推荐意见:**建议二甲双胍用于  $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的 CKD 合并 2 型糖尿病患者(2a, B)

**推荐意见:**推荐 SGLT2 抑制剂用于  $eGFR \geq 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的 CKD 合并 2 型糖尿病患者(1a, A)

**推荐意见:**当 CKD 合并 2 型糖尿病患者使用二甲双胍和 SGLT2 抑制剂后血糖仍未达标,或不能使用上述药物时,推荐使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)(1a, A)

二甲双胍可降低肝糖原异生作用,减少小肠吸收葡萄糖,并通过增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用从而改善胰岛素的敏感性。近五年,多部国内外肾脏病领域的指南推荐,二甲双胍和 SGLT2 抑制剂作为糖尿病合并 CKD 患者的一线降糖药物。2021 年英国国家卫生与临床优化研究所制订的 CKD 评估与管理指南<sup>[65]</sup>推荐, SGLT2 抑制剂用于 2 型糖尿病合并 CKD 患者。2021 年中国糖尿病肾脏病防治指南建议<sup>[129]</sup>,二甲双胍是糖尿病肾病患者控制血糖的首选药物和基础用药,必要时可联合其他降糖药物进行治疗。2020 年 KDIGO 制订的 CKD 患者糖尿病管理临床实践指南推荐<sup>[74]</sup>, 2 型糖尿病合并 CKD 患者在生活方式干预的基础上,对  $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者可以从二甲双胍和 SGLT2 抑制剂治疗中获益;若患者不能使用上述药物或上述药物未能使患者血糖达标,推荐长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)。需注意的是,使用口服降糖药物的 2 型糖尿病患者应根据  $eGFR$  调整降糖药物的剂量。临床常用降糖药物可参考糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南<sup>[130]</sup>,该指南对包括双胍类、磺脲类、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制

剂、噻唑烷二酮类(thiazolidinediones)、二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase, DPP-4)抑制剂、GLP-1RA、SGLT2 抑制剂及胰岛素等各类药物的使用均有相应介绍。

二甲双胍治疗 CKD 合并糖尿病,一项分析二甲双胍治疗 CKD 合并糖尿病疗效的系统评价(纳入 17 项观察性研究, 259 638 例 CKD 合并糖尿病患者)显示<sup>[131]</sup>,在全因病死率,服用二甲双胍的 CKD 合并糖尿病患者在随访期间死亡的相对概率较未服用二甲双胍者低 22%( $HR=0.78$ ,  $95\%CI$  0.63~0.96);在主要心血管不良事件,与非二甲双胍类药物比,  $eGFR > 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  患者使用二甲双胍未见显著的心血管不良事件( $HR=1$ ,  $95\%CI$  0.83~1.19)。一项来自 24 个国家的评估二甲双胍对 CKD 合并糖尿病患者心血管事件的 RCT(4 038 例 CKD 合并糖尿病患者)显示<sup>[132]</sup>,相较于未使用二甲双胍者,使用二甲双胍的 CKD 合并糖尿病患者的全因病死率( $HR=0.49$ ,  $95\%CI$  0.36~0.69)、心血管复合事件(包括心力衰竭、心肌梗死、卒中或心肌缺血住院、死亡)( $HR=0.67$ ,  $95\%CI$  0.51~0.88)、肾脏复合终点(包括 ESKD 或死亡)风险( $HR=0.77$ ,  $95\%CI$  0.61~0.98)较低;服用二甲双胍的患者中,2 例(0.3%)出现乳酸性酸中毒。

SGLT2 抑制剂治疗 CKD 合并糖尿病,一项 SGLT2 抑制剂治疗 CKD 合并糖尿病疗效和安全性的系统评价(纳入 8 项 RCT, 26 106 例 CKD 合并糖尿病患者)显示<sup>[133]</sup>, SGLT2 抑制剂与心血管复合事件(包括心肌梗死、卒中和心血管死亡)( $HR=0.83$ ,  $95\%CI$  0.75~0.93)、肾脏复合终点(包括肾功能恶化、ESKD 或因肾脏或心血管原因死亡)( $HR=0.66$ ,  $95\%CI$  0.58~0.75)、全因死亡( $HR=0.86$ ,  $95\%CI$  0.77~0.96)风险降低有关;安全性, SGLT2 抑制剂与男性真菌感染( $RR=3.89$ ,  $95\%CI$  1.42~10.62)、女性真菌感染( $RR=2.50$ ,  $95\%CI$  1.32~4.72)的风险具有较高相关性。一项评估 SGLT2 抑制剂和 GLP-1RA 在不同心血管和肾脏风险的 2 型糖尿病患者中作用的网状 Meta 分析(纳入 764 项 RCT, 421 346 例 2 型糖尿病患者)显示<sup>[134]</sup>, SGLT2 抑制剂降低了全因病死率( $OR=0.85$ ,  $95\%CI$  0.79~0.92)、心血管病死率( $OR=0.84$ ,  $95\%CI$  0.76~0.92)、非致死性心肌梗死( $OR=0.87$ ,  $95\%CI$  0.79~0.97)和肾衰竭( $OR=0.71$ ,  $95\%CI$  0.57~0.89);相较于 GLP-1RA, SGLT2 抑制剂治疗更减少因心力衰竭入院的次数( $OR=0.74$ ,  $95\%CI$  0.65~0.85),但增加非致命性卒



中风险 ( $OR=1.20, 95\%CI 1.03\sim 1.41$ ); 相较于安慰剂, SGLT2 抑制剂导致生殖器感染 ( $OR=3.50, 95\%CI 3.01\sim 4.07$ ), 可能会降低体重 ( $MD=-1.92\text{ kg}, 95\%CI -2.23\text{ kg}\sim -1.62\text{ kg}$ )。一项 SGLT2 抑制剂对肾脏不良预后的系统评价 (纳入 4 项 RCT, 38 723 例 2 型糖尿病患者) 显示<sup>[113]</sup>, SGLT2 抑制剂不仅显著降低肾病导致的透析、移植或死亡风险 ( $RR=0.67, 95\%CI 0.52\sim 0.86$ ), 且减少 ESKD ( $RR=0.65, 95\%CI 0.53\sim 0.81$ ) 和 AKI 风险 ( $RR=0.75, 95\%CI 0.66\sim 0.85$ )。

GLP-1RA 治疗 CKD 合并糖尿病, 一项评估 GLP-1RA 在 2 型糖尿病患者中作用的网状 Meta 分析 (纳入 764 项 RCT, 421 346 例 2 型糖尿病患者) 显示<sup>[134]</sup>, GLP-1RA 降低了全因病死率 ( $OR=0.88, 95\%CI 0.83\sim 0.94$ )、心血管病死率 ( $OR=0.88, 95\%CI 0.80\sim 0.96$ )、非致死性心肌梗死 ( $OR=0.92, 95\%CI 0.85\sim 0.99$ ) 和肾衰竭 ( $OR=0.78, 95\%CI 0.67\sim 0.92$ )。但相较于安慰剂, GLP-1RA 可能会导致严重的胃肠道事件 (包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛等) ( $OR=2.46, 95\%CI 1.22\sim 4.97$ ), 而且可能会降低体重 ( $MD=-1.45\text{ kg}, 95\%CI -1.72\text{ kg}\sim -1.18\text{ kg}$ )。

#### 6. CKD 合并高脂血症的药物治:

**推荐意见:** 推荐非透析的 CKD 3~5 期合并高脂血症的患者使用他汀类药物或他汀类药物联合依折麦布治疗 (1a, A)

他汀类药物通过抑制肝脏内羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶及胆固醇的生物合成, 并通过增加肝脏细胞表面的低密度脂蛋白 (LDL) 受体, 以增强 LDL 的摄取和代谢, 从而使血总胆固醇及 LDL-C 水平下降<sup>[135]</sup>。国外肾脏病治疗领域的指南推荐, 可使用他汀类药物进行 CKD 患者的降脂治疗。2021 年英国国家卫生与临床优化研究所制订的 CKD 评估与管理指南建议<sup>[65]</sup>, 对 CKD 患者使用他汀类药物进行脂质修饰。2021 年欧洲心脏病学会制订的急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南<sup>[136]</sup>, 对 CKD 合并血脂异常的患者提出了管理建议, 即在可耐受的前提下, 推荐非透析 CKD 3~5 期患者使用他汀类药物或他汀类药物联合依折麦布治疗。

一项针对他汀类药物对 CKD 患者心血管事件影响的系统评价 (纳入 28 项 RCT, 183 419 例 CKD 患者) 显示<sup>[137]</sup>, 基于他汀类药物的治疗, 每降低 1 mmol/L LDL-C, 即可将首次主要血管事件的风险降低 21% ( $RR=0.79, 95\%CI 0.77\sim 0.81$ )。一项针对

他汀类药物对 CKD 患者心血管事件及死亡影响的系统评价 (纳入 11 项 RCT, 21 295 例 CKD 患者) 显示<sup>[138]</sup>, 在非透析 CKD 患者中使用他汀类药物可显著降低全因病死率 ( $RR=0.66, 95\%CI 0.55\sim 0.79$ )、因心脏原因病死率 ( $RR=0.69, 95\%CI 0.55\sim 0.68$ )、卒中事件 ( $RR=0.66, 95\%CI 0.55\sim 0.88$ ) 和心血管事件发生率 ( $RR=0.55, 95\%CI 0.40\sim 0.75$ ); 在透析 CKD 患者中, 使用他汀类药物与全因病死率 ( $RR=0.99, 95\%CI 0.88\sim 1.11$ ) 和卒中事件发生率 ( $RR=1.31, 95\%CI 0.90\sim 1.89$ ) 无显著关联, 但能显著降低因心脏原因病死率 ( $RR=0.79, 95\%CI 0.64\sim 0.98$ ) 和心血管事件发生率 ( $RR=0.81, 95\%CI 0.70\sim 0.94$ )。日本一项评估阿托伐他汀治疗血脂异常和 CKD 患者的 RCT (349 例 CKD 患者) 显示<sup>[139]</sup>, 相较于其他常规降脂药物治疗, 阿托伐他汀未降低 CKD 合并高脂血症患者的 eGFR ( $MD=0.19\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}, 95\%CI -1.85\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}\sim 2.24\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ), 但降低了血 LDL-C。目前尚未检索到有关他汀类药物在 CKD 患者中的安全性数据。

#### 7. CKD 合并心血管疾病的药物治疗:

**推荐意见:** 推荐阿司匹林用于 CKD 合并心血管疾病的二级预防, 但不推荐用于一级预防 (1a, A)

**推荐意见:** 建议将 ACEI (2b, B)、ARB (2b, B)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) (1b, A)、 $\beta$  受体阻滞剂 (2b, B)、SGLT2 抑制剂 (1b, A) 和 MRA (5, D) 用于 CKD 合并射血分数降低性心力衰竭的治疗

2021 年欧洲心脏病学会制订的急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南<sup>[136]</sup> 推荐, ACEI、ARB、ARNI、 $\beta$  受体阻滞剂、SGLT2 抑制剂和 MRA 作为治疗射血分数降低性心力衰竭合并 CKD 的治疗用药。此外, 2021 年 KDIGO 制订的 CKD 评估和管理指南<sup>[4]</sup> 建议, 除非出血风险大于心血管获益, 否则应使用抗血小板药物对有动脉粥样硬化事件风险的 CKD 成年患者进行治疗。

一项系统评价 (纳入 5 项 RCT, 7 852 例 CKD 患者) 评估了阿司匹林用于 CKD 患者一级预防的风险与益处<sup>[140]</sup>, 结果显示, 阿司匹林并未显著降低心血管事件 ( $HR=0.76, 95\%CI 0.54\sim 1.08$ )、全因病死率 ( $HR=0.94, 95\%CI 0.74\sim 1.19$ )、冠心病事件 ( $HR=0.66, 95\%CI 0.27\sim 1.63$ ) 等, 且增加了大出血风险 ( $HR=1.53, 95\%CI 1.13\sim 2.05$ ) 和轻微出血事件 ( $HR=2.64, 95\%CI 1.64\sim 4.23$ ), 因此不能将阿司匹林常规

用于CKD患者的心血管疾病一级预防。一项全球多中心RCT的事后分析18 597例CKD患者抗血小板治疗的效果<sup>[141]</sup>,患者随机分为阿司匹林组和安慰剂组,结果显示,与安慰剂比,阿司匹林将合并高血压的CKD患者心肌梗死的风险降低了69%(95%CI 15%~81%)、心血管疾病风险降低了64%(95%CI 10%~86%)、全因病死率降低了49%(95%CI 6%~73%)。需注意的是,由于该研究是一项事后亚组分析,事件数量较少,因此可能对结果的精确性产生影响。

一项美国、加拿大和比利时的RCT<sup>[142]</sup>,评估了依那普利在合并和未合并CKD收缩期心力衰竭患者中的作用,纳入了2 569例左心室射血分数 $\leq 35\%$ 、未接受ACEI治疗的非卧床慢性心力衰竭患者,其中CKD患者1 036例,随机分配至依那普利组和安慰剂组,结果显示,与安慰剂比,依那普利减少了CKD合并收缩性心力衰竭患者的心血管住院率( $HR=0.77, 95\%CI 0.66\sim 0.90$ )。一项美国队列研究<sup>[143]</sup>(1 665例收缩性心力衰竭合并CKD患者)对ACEI或ARB的治疗与患有收缩性心力衰竭和CKD患者结局的相关性进行了探索,结果显示,与未接受ACEI或ARB治疗的患者比,使用ACEI或ARB治疗的收缩性心力衰竭(左心室射血分数 $< 45\%$ )和 $eGFR < 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 老年CKD患者全因病死率较低( $HR=0.86, 95\%CI 0.74\sim 0.996$ )。意大利一项RCT<sup>[144]</sup>(322例慢性心力衰竭血液透析患者)评估了在ACEI标准治疗中,加用替米沙坦是否降低慢性心力衰竭和左心室射血分数受损的血液透析患者的全因及心血管病死率和发病率,结果显示,与安慰剂组比,替米沙坦组显著降低ESKD患者全因病死率(35.1%比54.4%, $P < 0.001$ ),减少心血管死亡(30.3%比43.7%, $P < 0.001$ ),降低因心力衰竭的住院率(33.9%比55.1%, $P < 0.001$ )。一项全球多中心RCT(8 442例心力衰竭患者)研究了LCZ696治疗慢性心力衰竭和射血分数降低患者<sup>[145]</sup>的发病率和病死率的长期影响,及是否优于依那普利,结果显示,与依那普利比,ARNI可降低 $eGFR > 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 患者因心血管疾病导致的病死率( $HR=0.80, 95\%CI 0.71\sim 0.89, P < 0.001$ )。一项观察性研究<sup>[146]</sup>(668例心力衰竭合并左心室收缩功能障碍和CKD患者)评估了 $\beta$ 受体阻滞剂治疗心力衰竭伴左心室收缩功能障碍和CKD患者的有效性,结果显示, $\beta$ 受体阻滞剂与CKD合并心力衰竭患者死亡风险( $HR=0.57, 95\%CI 0.42\sim 0.78$ )或因

心力衰竭住院风险( $HR=0.64, 95\%CI 0.51\sim 0.81$ )降低有关。一项全球多中心RCT<sup>[147]</sup>观察了达格列净在4 304例伴或不伴心力衰竭的CKD患者中的疗效,结果显示,与安慰剂比,达格列净使CKD合并心力衰竭患者 $eGFR$ 下降率 $\geq 50\%$ 的风险降低( $HR=0.49, 95\%CI 0.25\sim 0.95$ )、全因病死率风险降低( $HR=0.56, 95\%CI 0.34\sim 0.93$ )。目前第三代MRA获益仅限于合并糖尿病的CKD患者,有关MRA在CKD合并心力衰竭患者中应用的证据较为有限。

#### 8. 贫血的药物治疗:

**推荐意见:**推荐红细胞生成刺激剂(ESAs)用于治疗肾性贫血(1c, A),但使用前应尽可能纠正铁缺乏或炎症状态等加重肾性贫血的危险因素(5, D)

**推荐意见:**推荐当肾性贫血患者存在绝对铁缺乏时,无论是否使用ESAs,应给予铁剂治疗(1c, A)

**推荐意见:**对非透析和透析的CKD患者,推荐低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)治疗肾性贫血(1a, A);口服HIF-PHI可增加非透析CKD和腹膜透析患者的治疗依从性(5, D)

目前国内外肾性贫血管理指南均推荐,ESAs和铁剂用于肾性贫血的治疗。2021年中国肾性贫血诊治临床实践指南<sup>[148]</sup>推荐,肾性贫血治疗涉及ESAs、铁、营养状态、透析充分性等多方面,其中应用ESAs补充红细胞生成素(EPO),或通过HIF-PHI调控内源性EPO为肾性贫血治疗的关键,主要包括:(1)ESAs可有效治疗肾性贫血,但治疗前应尽可能纠正铁缺乏或炎症状态等加重肾性贫血的危险因素;(2)HIF-PHI可有效治疗肾性贫血,包括非透析和透析的CKD患者;口服治疗可增加非透析CKD患者和腹膜透析患者治疗的依从性。对存在绝对铁缺乏患者,无论是否接受ESAs治疗,应给予铁剂治疗。2021年英国国家卫生与临床优化研究所制订的CKD评估与管理指南<sup>[65]</sup>推荐,ESAs和补铁治疗是肾性贫血患者的主要管理方案。2021年KDIGO召开的贫血管理争议会议<sup>[149]</sup>提出,应在肾性贫血管理中使用补铁治疗、ESAs治疗及HIF-PHI这一新型疗法。

ESAs治疗肾性贫血,一项网状Meta分析<sup>[150]</sup>(纳入56项RCT,15 596例肾性贫血患者)比较了ESAs治疗肾性贫血的有效性和安全性,结果显示,ESAs治疗降低了输血的概率( $OR=0.07, 95\%CI 0.01\sim 0.84$ ),但对疲乏( $OR=0.94, 95\%CI 0.57\sim 1.55$ )



和气喘症状( $OR=0.71$ ,  $95\%CI$  0.46~1.10)的影响尚不确定;但ESAs增加了高血压的发生率( $OR=2.31$ ,  $95\%CI$  1.27~4.23)。另一项系统评价<sup>[151]</sup>(纳入27项RCT, 10 452例肾性贫血患者)总结了ESAs治疗CKD合并贫血患者对临床结局的影响,结果显示,与安慰剂、不治疗或较低ESAs剂量组比,导致较高血红蛋白水平的ESA治疗增加了卒中( $RR=1.51$ ,  $95\%CI$  1.03~2.21)、高血压( $RR=1.67$ ,  $95\%CI$  1.31~2.12)和血管通路血栓形成( $RR=1.33$ ,  $95\%CI$  1.16~1.53)的风险。需注意的是,在开始ESA治疗前应纠正贫血的病因(包括缺铁和炎症状态)<sup>[152]</sup>。

铁剂治疗肾性贫血,美国一项RCT<sup>[153]</sup>(232例非透析CKD合并缺铁性贫血患者)比较了口服柠檬酸铁和安慰剂治疗非透析CKD合并缺铁性贫血患者的安全性和有效性,结果显示,相较于安慰剂组,柠檬酸铁组患者更有可能达到血红蛋白增加 $\geq 10$  g/L这一终点目标(52.1%比19.1%,  $P<0.001$ );柠檬酸铁组和安慰剂组的严重不良事件发生率相似(12.0%比11.2%,  $P>0.05$ )。胃肠道疾病是最常见的不良事件,主要表现为腹泻和便秘。一项Meta分析<sup>[154]</sup>评估柠檬酸铁在非透析CKD患者中的安全性和有效性(382例非透析CKD患者),结果显示,相较于安慰剂组,柠檬酸铁组血红蛋白较基线增加 $\geq 10$  g/L的比更高(47.8%比18.6%,  $P<0.001$ ),且血红蛋白平均变化[(5.0 $\pm$ 0.6)g/L比(1.7 $\pm$ 0.6)g/L,  $P<0.001$ ]、转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TSAT)平均变化[(12.3 $\pm$ 0.8)g/L比(-1.6 $\pm$ 0.81)g/L,  $P<0.001$ ]、铁蛋白平均变化[(210.8 $\pm$ 8.5)g/L比(-13.3 $\pm$ 8.5)g/L,  $P<0.001$ ]差异有统计学意义。两组均报告了不良事件(柠檬酸铁治疗组75.3%,安慰剂组61.7%),其中胃肠道不良事件最常见,包括粪变色、腹泻、便秘和恶心。20例(10.5%)接受柠檬酸铁治疗的患者和21例(11.2%)接受安慰剂治疗的患者发生了严重不良反应,其中心脏疾病(3.7%比2.7%)及感染和侵袭(2.6%比3.7%)比例最高;每组有两患者死亡。

HIF-PHI治疗肾性贫血,一项Meta分析<sup>[155]</sup>(纳入9项RCT, 5 863例肾性贫血患者)评估罗沙司他治疗肾性贫血的有效性和安全性,结果显示,与安慰剂组比,罗沙司他组患者血红蛋白水平显著提高( $MD=1.87$  g/dl,  $95\%CI$  1.70 g/dl~2.05 g/dl),并显示出较安慰剂组更高的血红蛋白反应率( $MD=6.92\%$ ,  $95\%CI$  4.03%~11.89%);治疗期间罗沙司他组与安慰剂组的不良事件( $RR=1.03$ ,  $95\%CI$  0.98~1.08)和

严重不良事件( $RR=1.03$ ,  $95\%CI$  0.98~1.09)发生率并无差异。一项Meta分析<sup>[156]</sup>(30项RCT, 13 146例肾性贫血患者)评估了HIF-PHI抑制剂治疗肾性贫血的长期疗效和安全性,结果显示,与安慰剂组比, HIF-PHI抑制剂组显著增加肾性贫血患者血红蛋白水平( $WMD=1.53$  g/dl,  $95\%CI$  1.39 g/dl~1.67 g/dl);与安慰剂组或ESAs组比, HIF-PHI抑制剂组患者铁调素( $WMD=-40.47$  ng/ml,  $95\%CI$  -51.17 ng/ml~-29.78 ng/ml)、铁蛋白( $SMD=-0.92$ ,  $95\%CI$  -1.28~-0.55)和血清铁浓度( $SMD=-0.12$ ,  $95\%CI$  -0.29~0.04)降低,而总铁结合能力( $SMD=2.22$ ,  $95\%CI$  1.47~2.97)和转铁蛋白水平( $SMD=1.23$ ,  $95\%CI$  0.68~1.79)升高。HIF-PHI抑制剂与降低血总胆固醇( $SMD=-0.84$ ,  $95\%CI$  -1.13~-0.55)和LDL-C( $SMD=-0.68$ ,  $95\%CI$  -0.89~-0.46)的作用有关。安全性方面,与安慰剂组比, HIF-PHI抑制剂组发生严重不良事件的风险增加( $RR=1.07$ ,  $95\%CI$  1.01~1.13),但与ESAs组相当;与安慰剂组比, HIF-PHI抑制剂组患者更易出现腹泻( $RR=1.21$ ,  $95\%CI$  1.00~1.47)、恶心( $RR=1.46$ ,  $95\%CI$  1.09~1.97)、外周水肿( $RR=1.32$ ,  $95\%CI$  1.01~1.59)、高钾血症( $RR=1.27$ ,  $95\%CI$  1.05~1.54)和高血压( $RR=1.34$ ,  $95\%CI$  1.02~1.76)。同时, HIF-PHI抑制剂组患者相较于ESAs组更易出现呕吐( $RR=1.30$ ,  $95\%CI$  1.02~1.65)、头痛( $RR=1.27$ ,  $95\%CI$  1.05~1.53)和血栓形成事件( $RR=1.31$ ,  $95\%CI$  1.05~1.63)。一项系统评价<sup>[157]</sup>(纳入19项RCT, 2 768例CKD贫血患者)比较HIF-PHI(包括与依泊汀和达贝泊汀)在非透析CKD贫血患者中的有效性和安全性,结果显示,有效性方面,除伐度司他外,相较于安慰剂,其他药物均显著提高患者的血红蛋白水平,但差异无统计学意义;安全性方面,与安慰剂比,所有药物在全因病死率差异无统计学意义;提示HIF-PHIs治疗未透析CKD患者的贫血有效,且相对耐受。对腹膜透析和非透析CKD患者,口服HIF-PHI抑制剂可提高患者的可及性和服药依从性<sup>[157]</sup>。

#### 9. CKD矿物质和骨异常疾病的药物治疗:

**推荐意见:**对CKD合并骨质疏松和/或高骨折风险的患者,建议给予活性维生素D及其类似物(1a, A)和钙剂(5, D)治疗

CKD矿物质和骨异常是CKD所致的矿物质和骨代谢异常综合征,表现为钙、磷等矿物质紊乱,甲状旁腺激素或维生素D代谢异常,骨骼病变,血管



及软组织钙化,可导致骨质疏松、骨关节疼痛、病理性骨折、心脑血管意外等损伤,甚至可能出现生命危险<sup>[158]</sup>。目前国内外 CKD 评估和管理指南均推荐,双膦酸盐类药物、活性维生素 D 及其类似物和钙剂用于 CKD 合并骨质疏松和/或高骨折风险患者的治疗。2021 年英国国家卫生与临床优化研究所制订的 CKD 评估和管理指南推荐<sup>[65]</sup>,如果只用于预防和治疗  $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的成人骨质疏松症,可采用双膦酸盐类药物。2019 年中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南推荐<sup>[158]</sup>,对 CKD 患者,如果合并骨质疏松和/或高骨折风险,建议使用双膦酸盐类药物、活性维生素 D 及其类似物和钙剂治疗。2017 年 KDIGO 制订的 CKD 矿物质和骨异常指南推荐<sup>[159]</sup>,对 CKD 1~2 期且合并骨质疏松或骨折高危患者,以及 CKD G3a 期~G3b 期且合并骨质疏松或骨折高危患者(前提是甲状腺激素在正常参考值范围内),治疗同一般人群,即用双膦酸盐类药物、钙剂、维生素 D 及其类似物进行治疗。

维生素 D 缺乏症在 CKD 患者中非常普遍。针对维生素 D 及其类似物在 CKD 患者中的使用,一项系统评价<sup>[160]</sup>(纳入 17 项观察性研究和 5 项 RCT)评估了补充维生素 D 对非透析 CKD 患者、透析 CKD 患者和肾移植受者的益处和危害,结果显示,非透析 CKD 和透析 CKD 患者,补充维生素 D 后,25-羟基维生素 D 显著改善( $\text{MD}=24.1 \text{ ng/ml}$ ,  $95\% \text{ CI } 19.6 \text{ ng/ml} \sim 28.6 \text{ ng/ml}$ ),甲状腺激素水平显著下降( $\text{MD}=-41.7 \text{ pg/ml}$ ,  $95\% \text{ CI } -55.8 \text{ pg/ml} \sim -27.7 \text{ pg/ml}$ ); RCT 研究显示,补充维生素 D 后,25-羟基维生素 D 显著改善( $\text{MD}=14 \text{ ng/ml}$ ,  $95\% \text{ CI } 5.6 \text{ ng/ml} \sim 22.4 \text{ ng/ml}$ ),甲状腺激素水平下降( $\text{MD}=-31.5 \text{ pg/ml}$ ,  $95\% \text{ CI } -57 \text{ pg/ml} \sim -6.1 \text{ pg/ml}$ ),提示补充维生素 D 能在一定程度上改善 25-羟基维生素 D 和甲状腺激素水平,但是否具有临床意义仍待验证。目前尚未检索到钙剂在 CKD 患者中应用的研究。

#### 10. CKD 并发高钾血症的药物治疗:

**推荐意见:**推荐环硅酸锆钠用于 CKD 患者高钾血症急性发作(1b, A)和慢性高钾血症维持治疗,环硅酸锆钠维持治疗 1 年(1b, A)

**推荐意见:**推荐阳离子交换树脂用于 CKD 患者轻度至中度高钾血症的短期治疗(1b, A)

CKD 患者是血钾异常的高发人群,我国 CKD 1~4 期患者中高钾血症的发生率为 17.6%,且随着

CKD 分期而升高<sup>[161]</sup>。血钾水平升高及透析期间所致血清钾离子的快速转移,可诱发恶性心律失常、心源性猝死<sup>[162]</sup>。高钾血症与维持性血液透析患者的急症就诊率、病死率及医疗费用增加密切相关。因此,加强高钾血症患者的及时治疗至关重要。2020 年中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识<sup>[163]</sup>推荐,口服钾离子结合剂治疗高钾血症急危重症及慢性高钾血症的长期管理,口服钾离子结合剂包括传统的阳离子交换树脂(包括聚苯乙烯磺酸钠、聚苯乙烯磺酸钙)和新型晶体结构钾离子结合剂环硅酸锆钠。

环硅酸锆钠治疗 CKD 并发高钾血症,一项评估环硅酸盐相关的正常血钾恢复和维持以及不良事件的全球 56 个医学中心的单臂试验<sup>[164]</sup>(751 例高钾血症患者),及其评估环硅酸锆钠治疗轻度/中度与重度/终末期 CKD 患者高钾血症的长期安全性和有效性的事后分析<sup>[165]</sup>(751 例高钾血症患者),结果显示,在环硅酸锆钠治疗期间,82% 的 CKD 并发高钾血症患者(不论 eGFR 值)24 h 内达到血钾正常,基线  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  者 72 h 内达到 100%,基线  $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  者 72 h 内达到 95%;在环硅酸锆钠维持治疗期间,基线  $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  者,82% 和 95% 的患者分别在 24 h 和 72 h 达到血钾正常;基线  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  者,76% 和 82% 的患者分别在第 8 天和第 365 天达到血钾正常。安全性方面,治疗期间不良反应报告率为 4%,最常见的为恶心和尿路感染;在维持治疗期间,不良反应报告率为 66%,其中研究者判断与环硅酸锆钠相关的不良反应报告率为 12%。一项日本、俄罗斯、美国及英国共同开展的评估环硅酸锆钠在血液透析患者高钾血症管理中应用的 RCT<sup>[166]</sup>(196 例高钾血症患者,亚洲 66 例)显示,相较于安慰剂组,环硅酸锆钠组有更多的患者达到了有效治疗终点(41.2% 比 1.0%,  $P < 0.001$ );环硅酸锆钠组和安慰剂组的不良事件发生率相似,且差异无统计学意义(41.7% 比 46.5%,  $P > 0.05$ ),两组均以胃肠道疾病为最常见的不良反应,但症状多为轻度或中度。需注意的是,环硅酸锆钠组和安慰剂组分别有 7% 和 8% 的患者发生严重不良事件,其中环硅酸锆钠组最常见的严重不良事件为心绞痛,但研究者认为所有严重不良事件均与药物无关。一项美国、澳大利亚、南非开展的环硅酸锆钠治疗高钾血症的 RCT<sup>[167]</sup>(753 例高钾血症患者)显示,与安慰剂组比,接受较高剂量(2.5g, 5g, 10g)环



硅酸铝钠的高钾血症患者,可在 48 h 内显著有效纠正高钾血症(48 h 时均血钾水平的指数变化率分别为 0.16%, 0.21%, 0.30%), 然接受低剂量(1.25g) 环硅酸铝钠的高钾血症患者,48 h 时均血钾水平的指数变化率仅为 0.11%, 且与安慰剂组比差异无统计学意义; 环硅酸铝钠组和安慰剂组的不良事件发生率相似, 且差异无统计学意义(12.9% 比 10.8%,  $P > 0.05$ ), 均以腹泻为最常见的不良反应(初始治疗期为 1.8% 比 2.5%; 维持治疗期为 1.7% 比 2.2%)。

阳离子交换树脂(聚苯乙烯磺酸钠、聚苯乙烯磺酸钙)治疗 CKD 并发高钾血症, 加拿大一项单中心 RCT<sup>[168]</sup>(33 例 CKD 合并轻度高钾血症患者)评估了聚苯乙烯磺酸钠治疗 CKD 合并轻度高钾血症的疗效, 结果显示, 聚苯乙烯磺酸钠在降低血清钾浓度优于安慰剂(MD=-1.04 mEq/L, 95%CI -1.37 mEq/L~-0.71 mEq/L), 其中平均治疗时长为 6.9 d; 聚苯乙烯磺酸钠组和安慰剂组的胃肠道副作用发生率相似(75.5% 比 58.8%,  $P=0.47$ ); 聚苯乙烯磺酸钠组便秘(37.5% 比 25.0%,  $P=0.70$ )、恶心(25.0% 比 12.5%,  $P=0.65$ )和呕吐发生率增加(12.5% 比 6.3%,  $P > 0.99$ ), 安慰剂组腹泻发生率增加(25% 比 50%,  $P=0.27$ ), 但上述结果差异均无统计学意义。巴基斯坦一项 RCT<sup>[169]</sup>(97 例 CKD 伴高钾血症患者)比较了聚苯乙烯磺酸钠和聚苯乙烯磺酸钙在 CKD 伴高钾血症患者中的疗效和安全性, 结果显示, 聚苯乙烯磺酸钠和聚苯乙烯磺酸钙均能有效降低高钾血症患者血清钾浓度[(5.8±0.6)mmol/L 比 (4.3±0.53) mmol/L, (5.8±0.26) mmol/L 比 (4.8±0.5) mmol/L], 但两者间差异无统计学意义[(4.3±0.53) mmol/L 比 (4.8±0.5) mmol/L,  $P > 0.05$ ]; 相较于聚苯乙烯磺酸钙组, 聚苯乙烯磺酸钠组报告了更多的恶心(42.6% 比 18%,  $P=0.005$ )、厌食(34.0% 比 14%,  $P=0.013$ )等不良反应。美国一项聚苯乙烯磺酸钠单药治疗 CKD 患者疗效的单中心回顾性队列研究<sup>[170]</sup>(596 例 CKD 伴高钾血症患者)显示, 聚苯乙烯磺酸钠单药治疗导致 CKD 4 期、5 期或 ESKD 患者 24 h 内血清钾浓度显著降低[0.8 (0.4, 1.0) mmol/L,  $P < 0.001$ ]; 安全性方面, 聚苯乙烯磺酸钠治疗后未见任何患者出现低钾血症。6 例(5%)患者在聚苯乙烯磺酸钠治疗后 30 d 内发生严重胃肠道不良事件, 其中 5 例(4%)患者出现胃肠道溃疡, 1 例(0.9%)患者出现直肠出血, 其中只有 2 例患者出现胃肠道溃疡可能与聚苯乙烯磺酸钠相关, 余 4 例均未见明显关联。韩国一项关于口服聚苯乙

烯磺酸钙治疗 CKD 患者高钾血症长期疗效的观察性研究<sup>[171]</sup>显示, 聚苯乙烯磺酸钙治疗后高钾血症患者血清钾降低[(5.8±0.3) mmol/L 比 (4.9±0.7) mmol/L,  $P < 0.001$ ]。不同治疗时间的治疗反应率, 相较于聚苯乙烯磺酸钙治疗时长较短的患者, 治疗时间长的患者表现出更好的血钾降低率(79.9% 比 71.4% 比 66.7% 比 86.8%, 时长从短至长), 但差异无统计学意义; 许多患者在服用聚苯乙烯磺酸钙时抱怨味道难闻, 19 例(7.7%)患者出现便秘。然而, 未出现严重不良事件。

## 五、CKD 的教育

### (一)CKD 患者健康教育与自我管理

#### 1. CKD 患者健康教育与自我管理的重要性:

**推荐意见: 推荐对 CKD 患者进行自我管理的健康教育(1a, A)**

CKD 病程复杂多样, 并发症及合并症多, 且预后不良, 患者对自身疾病的认识和了解程度亦普遍偏低。提升 CKD 患者的疾病知识及自我管理能力是疾病管理的关键因素之一, 有助于控制相关危险因素, 改善患者的临床结局<sup>[172-173]</sup>。国内针对 CKD 患者心理状况的横断面调查显示, 11.0% 的门诊 CKD 患者心理状况不佳, 合并焦虑的比例为 20.0%~54.1%, 合并抑郁的比例为 0.1%~41.5%。相关研究亦发现, CKD 患者疾病相关的压力感知性健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)低于一般人群<sup>[174]</sup>。因此, 应针对 CKD 的严重程度、病因、相关并发症和进展风险, 为不同患者提供健康教育和自我管理计划。

一项自我管理及干预能否改善 CKD 患者健康结局的系统评价(纳入 19 项 RCT, 2 540 例 CKD 患者)显示<sup>[175]</sup>, 相较于常规护理, 开展自我管理的干预方案能改善患者结局, 主要包括较低的 24 h 尿蛋白排泄率(MD=-0.12 g, 95%CI -0.21 g~-0.02 g)、血压(收缩压: MD=-5.68 mmHg, 95%CI -9.68 mmHg~-1.67 mmHg; 舒张压: -2.64 mmHg, 95%CI -3.78 mmHg~-1.50 mmHg)、C 反应蛋白(SMD=-2.8, 95%CI -2.90~-2.70); 其干预方案主要包括生活方式改变、医疗行为改变和多因素改变, 其中以生活方式干预最为常见, 主要涵盖营养管理、体重管理或身体活动相关的干预措施; 医疗行为改变主要包括药物依从性、疾病认知和并发症控制; 多因素改变则为上述两种形式的结合。一项系统评价(纳入 12 项 RCT 和 14 项观察性研究)结果显示<sup>[176]</sup>, 开展健康教育可以提高患者的知识、自我管

理和健康结局;其干预方案主要包括生活方式相关的干预措施改变,如营养咨询、体重管理和戒烟;有关肾脏疾病病理和治疗的的教育;相关实用技能的健康教育,如自我检测(血压监测)、食物准备、营养需求和药物依从性;以及心理问题管理的教育。

2. CKD 患者健康教育与自我管理的途径:CKD 患者自我管理的目标是提高自我效能、改变行为、提高疾病控制水平,最终改善健康状况、生活质量和临床结局<sup>[177]</sup>。CKD 患者通过自我管理和教育可以获得制定计划行动能力、解决问题能力、利用资源能力、与医疗团队长期积极合作的能力、计划行动能力以及自我调整能力<sup>[178]</sup>。因此,CKD 患者一旦确诊即应接受健康教育和管理,充分认识 CKD 相关知识并掌握相应的自我管理技能。在实施相关方案时,应充分尊重患者的个人价值观、目标、需求和偏好<sup>[179]</sup>。医护工作者应尽早为 CKD 患者(及患者的家庭成员或护理人员)提供包括但不限于针对 CKD 的严重程度、病因、相关并发症、进展风险和心理疏导等尽可能全面的自我管理教育知识<sup>[180]</sup>。

### (二)多学科综合管理

**推荐意见:推荐 CKD 管理团队应由多学科专业人员、家属和患者组成,包括执业医师(普通医师和/或专科医师)、CKD 教员(教育护士)、公共卫生医师、营养师、患者及其家属(1a, A)**

科学管理是肾脏疾病患者管理的核心之一,亦是提高患者长期生活质量的关键。CKD 患者的科学管理离不开多学科团队的支持,各级医疗机构亦应根据自身的实际情况充分发挥相应的患者教育管理职能,并最大程度发挥患者自我管理的主观能动性。着眼 CKD 的疾病特点和我国当前的诊治模式,应从多维一体化角度统筹 CKD 管理,以患者为中心、开展多学科合作,实现 CKD 患者住院-门诊-居家一体化管理。最佳 CKD 管理模式是团队式管理,由多学科专业人员组成 CKD 管理单位。每个 CKD 管理团队设专职 CKD 教育者的岗位,由一名受过专门培训的 CKD 教育护士承担,以保证教育质量。此外亦有药剂师、营养师等多学科专业人员参与协作,提供各自领域的专业指导<sup>[181]</sup>。同时,以团队为基础的综合管理方法亦应建立定期随访和评估系统,对患者进行定期评估,以确保所有患者均能进行咨询,并得到及时的正确指导<sup>[182]</sup>。

一项多学科照护对 CKD 患者疗效的系统评价(纳入 8 项 RCT 和 32 项非 RCT 或观察性研究)显

示<sup>[183]</sup>,当前多学科 CKD 团队的组成或运作模式上存在异质性,一般而言,多学科团队的规模从 2 名至 7 名医护人员不等,其中,团队成员主要包括肾病专家、护士、营养师、社会工作者和药剂师,其他成员包括外科医生、健康教育者、心理学家、远程医疗保健技术员、职业治疗师、物理治疗师、内分泌科医生和其他医生。一项多学科照护对 CKD 患者不良预后的系统评价(纳入 5 项 RCT 和 16 项队列研究)显示<sup>[184]</sup>,多学科照护模式可降低 CKD 患者的全因病死率( $OR=0.67, 95\%CI 0.51\sim 0.88$ ),减少透析导管使用率( $OR=0.39, 95\%CI 0.28\sim 0.53$ ),降低住院率( $OR=0.62, 95\%CI 0.46\sim 0.84$ ),减缓 eGFR 下降( $SMD=-0.23, 95\%CI -0.34\sim -0.11$ );其中组成多学科照护团队的工作人员主要包括肾脏科医生、护士、药剂师、营养师和其他专业人员组成的团队。

### (三)各级机构联动管理

应建立 CKD 的三级管理体系,即通过“社区卫生服务中心-区属医院-市级医院”的三级联动管理,从而实现 CKD 患者的早发现、早预防及早管理<sup>[184]</sup>。社区卫生服务中心对普通 CKD 患者进行长期的监测与管理;区/市级对疑难、危重病进行诊治和管理,从而使患者更好地获得医疗资源。除此之外,各级医疗卫生服务机构应根据自身情况,举办针对 CKD 的社区教育课程,进行包括提高自我效能策略、练习解决问题技巧、促进互动支持;安排 CKD 患者定期随访,指导患者正确服药及日常生活注意事项,做好患者服药登记等工作。同时亦为患者制定个人健康档案,开展免费义诊等<sup>[185]</sup>。其中,区级和市级医院的教育团队应定期到社区开展多种形式的健康教育活动,提高居民对 CKD 的认知,树立居民和患者的主动参与意识及培养疾病的自我管理技能;省级医院应举办多学科义诊,并定期举办 CKD 患者教育讲座,讲解 CKD 疾病基础知识及一体化治疗原则、并发症/合并症的处理,肾病营养等。

### 六、指南的优势与局限性

本指南是一部遵循临床实践指南方法学制订的 CKD 早期评价与管理指南。在多学科专家充分共识、及系统检索研究证据的基础上,应用牛津证据分级系统对证据质量和推荐强度进行分级,为相关使用者提供符合我国国情的 CKD 筛查、诊断与管理指导,从而促进早期 CKD 的合理诊疗和规范化管理,对推动我国肾脏疾病的医防融合具有重要意义。但由于来自我国人群的本土证据数量较少、



高质量证据较为有限,部分推荐意见主要基于国外相关研究证据,或基于低质量证据,因此本指南在形成推荐意见的过程中,不仅对现有证据进行了归纳总结,同时充分考虑了在我国的可行性和实用性。未来需要我国肾脏病诊疗管理相关的同道们开展更多高水平、多中心的临床研究,提供更多高质量的中国证据。本指南使用者可根据实际情况,在推荐意见的基础上制订更具针对性、个体化的管理方案,以满足不同的医疗需求。另外,本指南亦具有工作组成员中基层医师的比例较小等局限性。

本指南今后将对每年新产出的证据进行动态追踪与评价,根据证据情况进行更新,以期更好地促进早期 CKD 患者的规范化诊疗与管理,最终改善我国 CKD 患者的健康结局,达到助力“健康中国”建设的目标。

## 七、展望

本指南通过对相关领域的现有文献进行系统梳理,为未来开展 CKD 相关研究提出以下几点建议:

1. 重视与关注 CKD 高危人群的筛查策略和风险评估。
2. 探索适用于我国人群的 CKD 风险预测模型的开发和应用。
3. 在我国人群中开展高质量的临床研究,探讨包括 SGLT2 抑制剂/MRA 等新型药物的安全性和疗效。
4. 除了白蛋白尿和 eGFR 外,进一步筛查和验证其他 CKD 早期生物标志物(群),用以分辨易出现并发症的高危人群及预测不良预后。
5. 探讨和优化适合我国国情的 CKD 管理模式(包括互联网医疗、人工智能等前沿新兴技术在 CKD 管理中的应用)。

**指南撰写专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):**

组长:赵明辉(北京大学第一医院肾脏内科)

成员:陈孟华(宁夏医科大学总医院肾脏内科);陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院);董建群(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心);高碧霞(北京大学第一医院肾脏内科);何代钧(北京大学第一医院肾脏内科);胡昭(山东大学齐鲁医院肾内科);焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科);林鸿波(宁波市鄞州区疾病预防控制中心);刘旭生(广东省中医院肾病内科);吕筠(北京大学公共卫生学院);史保明(国家(北京)基因检测技术应用示范中心);王俭勤(兰州大学第二医院肾病内科);王丽敏(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心)

心);王沛(郑州大学第一附属医院血液净化中心);徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科);杨超(北京大学第一医院肾脏内科);于峰(北京大学国际医院肾脏内科);查艳(贵州大学附属人民医院肾内科);张爱华(南京医科大学附属儿童医院肾脏科);张路霞(北京大学健康医疗大数据国家研究院 浙江省北大信息技术高等研究院)

**证据评价小组名单(按姓氏汉语拼音排序):**罗旭飞(兰州大学健康数据科学研究院);吕萌(重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新实验室);任梦娟(兰州大学健康数据科学研究院);申泉(重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新实验室);苏仁凤(兰州大学健康数据科学研究院);吴守媛(兰州大学健康数据科学研究院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [2] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- [3] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 3-15. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2\_1.
- [4] Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [5] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [6] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [7] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2[EB/OL]. [2022-05-09]. [2022-09-13]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
- [8] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [9] 中华医学会老年医学分会肾病学组,国家老年疾病临床医学研究中心. 老年慢性肾脏病诊治的中国专家共识(2018) [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(7): 725-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.07.001.
- [10] Liu P, Quinn RR, Lam NN, et al. Accounting for age in the

- definition of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(10):1359-1366. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4813.
- [11] Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 34-47. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
- [12] Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(5): 789-797. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012.
- [13] 罗芳,朱雪丽,刘小兰,等.慢性肾脏病高危人群筛查结果分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(8): 981-984. DOI: 10.12183/j.scjpm.2021.0981.
- [14] 孙蔚倩,王伟铭,史浩,等.心血管疾病住院患者慢性肾脏病患者率及其高危因素[J]. *上海医学*, 2014, 37(5):373-377.
- [15] Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(4 Suppl 2):S13-S20. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.016.
- [16] Ravani P, Quinn R, Fiocco M, et al. Association of age with risk of kidney failure in adults with stage IV chronic kidney disease in Canada[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9): e2017150. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17150.
- [17] Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013, 3(4): 368-371. DOI: 10.1038/kisup.2013.79.
- [18] Zhang LX, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl*, 2020, 10(2): e97-e185. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.09.001.
- [19] Zhang J, Zhang LX, Wang WK, et al. Association between aristolochic acid and CKD: a cross-sectional survey in China[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(6): 918-922. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.12.027.
- [20] Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(2): 435-446. DOI: 10.1681/ASN.2019070676.
- [21] Herrmann SM, Perazella MA. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse renal events[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(8): 1139-1148. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.018.
- [22] 杨超,李鹏飞,张路霞.大气污染及气候因素对肾脏疾病的影响及其生物学机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(1):72-77. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0072.
- [23] Mehta AJ, Zanobetti A, Bind MA, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men: the veterans administration normative aging Study[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(9): 1353-1360. DOI: 10.1289/ehp.1510269.
- [24] Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease: a cohort study [J]. *Lancet Planet Health*, 2017, 1(7): e267-e276. DOI: 10.1016/S2542-5196(17)30117-1.
- [25] Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(3): 247-259. DOI: 10.1038/sj.ki.5002343.
- [26] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 abridged for primary care providers[J]. *Clin Diabetes*, 2019, 37(1): 11-34. DOI: 10.2337/cd18-0105.
- [27] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [28] Crews DC, Plantinga LC, Miller ER 3rd, et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States[J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1102-1109. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150722.
- [29] Chang TI, Lim H, Park CH, et al. Associations of systolic blood pressure with incident CKD G3-G5: a cohort study of South Korean adults[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 224-232. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.01.013.
- [30] Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 9. DOI: 10.1186/s12882-021-02587-5.
- [31] Lv JC, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
- [32] Qiu M, Ding LL, Zhang M, et al. SGLT2 inhibitors for prevention of cardiorenal events in people with type 2 diabetes without cardiorenal disease: a meta-analysis of large randomized trials and cohort studies[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161:105175. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105175.
- [33] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2021, 9(10): 653-662. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5
- [34] Kelly JT, Su G, Zhang L, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1):239-253. DOI: 10.1681/ASN.2020030384.
- [35] Cao X, Yang B, Zhou J. Scoring model to predict risk of chronic kidney disease in Chinese health screening examinees with type 2 diabetes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(7): 1629-1639. DOI: 10.1007/s11255-021-03045-9.
- [36] Zhang Q, Zhang J, Lei L, et al. Nomogram to predict risk of incident chronic kidney disease in high-risk population of cardiovascular disease in China: community-based cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(11):e047774. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047774.
- [37] 周苗,夏同耀,孙爱玲,等.健康管理人群慢性肾脏病风险预测模型[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2017, 55(6):98-103.
- [38] 赵晓珊.社区老年人群慢性肾脏病发生的早期影响因素分析及预测模型构建研究[D].成都医学院, 2020. DOI:



- 10.27843/d.cnki.gcdyy.2020.000087.
- [39] 周锦辉,魏源,吕跃斌,等.中国8个长寿地区65岁及以上老年人慢性肾脏病的6年发生风险预测[J].中华流行病学杂志, 2020, 41(1): 42-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.009.
- [40] Chien KL, Lin HJ, Lee BC, et al. A prediction model for the risk of incident chronic kidney disease[J]. *Am J Med*, 2010, 123(9):836-846.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.010.
- [41] O'Seaghdha CM, Lyass A, Massaro JM, et al. A risk score for chronic kidney disease in the general population[J]. *Am J Med*, 2012, 125(3): 270-277. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.009.
- [42] Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of risk prediction equations for incident chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2019, 322(21): 2104-2114. DOI: 10.1001/jama.2019.17379.
- [43] 田雅茹,康春博,王月,等.慢性肾衰竭患者肠道菌群改变与肾小球滤过率的关系[J].中国微生态学杂志, 2022, 34(4): 455-458. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202204015.
- [44] Turin TC, Coresh J, Tonelli M, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 684-691. DOI: 10.1038/ki.2012.443.
- [45] Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11):1961-1969. DOI: 10.1681/ASN.2009121210.
- [46] Naimark DM, Grams ME, Matsushita K, et al. Past decline versus current eGFR and subsequent mortality risk[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8):2456-2466. DOI: 10.1681/ASN.2015060688.
- [47] Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, et al. Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2447-2455. DOI: 10.1681/ASN.2015060687.
- [48] Huang YJ, Hsu YL, Chuang YH, et al. Association between renal function and cardiovascular mortality: a retrospective cohort study of elderly from health check-up [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e049307. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049307.
- [49] Moeller MJ, Tenten V. Renal albumin filtration: alternative models to the standard physical barriers[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(5):266-277. DOI: 10.1038/nrneph.2013.58.
- [50] Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes[J]. *JAMA*, 2010, 303(5):423-429. DOI: 10.1001/jama.2010.39.
- [51] Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1418-1426. DOI: 10.2215/CJN.09741110.
- [52] Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 93-104. DOI: 10.1038/ki.2010.531.
- [53] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514-525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
- [54] Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 128-139. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30314-0.
- [55] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2204-2213. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
- [56] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 547-553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
- [57] Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, et al. Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8): 2055-2064. DOI: 10.1681/ASN.2014070688.
- [58] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- [59] Zheng Y, Tang L, Zhang W, et al. Applying the new intensive blood pressure categories to a nondialysis chronic kidney disease population: the prevalence, awareness and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in China survey[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 155-161. DOI: 10.1093/ndt/gfy301.
- [60] Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(4): 642-652. DOI: 10.2215/CJN.08530815.
- [61] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1903-1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- [62] Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(7): 775-781. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421.
- [63] Chiang CE, Wang TD, Lin TH, et al. The 2017 focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2017, 33(3): 213-225. DOI: 10.6515/acs20170421a.
- [64] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,

- 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-5410.2019.01.002.
- [65] Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(2):128-132. DOI: 10.7861/clinmed.cg.20.2.
- [66] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. Eur Heart J, 2018, 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [67] Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(5): 596-624. DOI: 10.1016/j. cjca. 2020. 02.086.
- [68] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2021, 99(3S): S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- [69] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- [70] Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(10): 1498-1505. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4377.
- [71] Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(6):792-799. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0197.
- [72] Tsuchida-Nishiwaki M, Uchida HA, Takeuchi H, et al. Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14990. DOI: 10.1038/s41598-021-94467-z.
- [73] Masoli JAH, Delgado J, Bowman K, et al. Association of blood pressure with clinical outcomes in older adults with chronic kidney disease[J]. Age Ageing, 2019, 48(3): 380-387. DOI: 10.1093/ageing/afz006.
- [74] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(4S): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [75] 《慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识》编写组. 慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 791-801. DOI: 10.7661/j.cjim.20220311.008.
- [76] Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD010137. DOI: 10.1002/14651858.CD010137.pub2.
- [77] ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3):233-244. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288.
- [78] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. Lancet, 1998, 352(9131):837-853. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- [79] 全国估计肾小球滤过率课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10):589. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.10.002.
- [80] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. Eur Heart J, 2021, 42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [81] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis, 2019, 290: 140-205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- [82] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [83] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [84] Lee C, Park JT, Chang TI, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(2): 410-419. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.037.
- [85] Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): ITC1-ITC16. DOI: 10.7326/AITC201506020.
- [86] Perl J, Karaboyas A, Morgenstern H, et al. Association between changes in quality of life and mortality in hemodialysis patients: results from the DOPPS[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(3): 521-527. DOI: 10.1093/ndt/gfw233.
- [87] Afsar B, Siriopol D, Aslan G, et al. The impact of exercise on physical function, cardiovascular outcomes and quality of life in chronic kidney disease patients: a systematic review[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(5): 885-904. DOI: 10.1007/s11255-018-1790-4.
- [88] 中国医师协会康复医师分会肾康复专业委员会. 我国成人慢性肾脏病患者运动康复的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(7): 537-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1001-7097. 2019.07.011.
- [89] Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (10): CD003236. DOI: 10.1002/14651858. CD003236.
- [90] Sheng K, Zhang P, Chen L, et al. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Nephrol, 2014, 40(5): 478-490.



- DOI: 10.1159/000368722.
- [91] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(3 Suppl 1):S1-S107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
- [92] Shi H, Su X, Li C, et al. Effect of a low-salt diet on chronic kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(1): e050843. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050843.
- [93] McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub3.
- [94] Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: Synopsis of the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(9):1270-1281. DOI: 10.7326/M21-0834.
- [95] Yan B, Su X, Xu B, et al. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206134. DOI: 10.1371/journal.pone.0206134.
- [96] Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 235-245. DOI: 10.1002/jcsm.12264.
- [97] Caimi G, Hopps E, Montana M, et al. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 56(4): 359-369. DOI: 10.3233/CH-131758.
- [98] Salvatore SP, Troxell ML, Hecox D, et al. Smoking-related glomerulopathy: expanding the morphologic spectrum[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(1):66-72. DOI: 10.1159/000371727.
- [99] Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3): 475-487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
- [100] Guideline development group. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30Suppl 2:ii-ii142. DOI: 10.1093/ndt/gfv100.
- [101] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(4): 244-252. DOI: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.
- [102] Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(2): 73-87. DOI: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00007.
- [103] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 851-860. DOI: 10.1056/NEJMoa011303.
- [104] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 861-869. DOI: 10.1056/NEJMoa011161.
- [105] Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(15):939-945. DOI: 10.1056/NEJM199604113341502.
- [106] The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy[J]. *Lancet*, 1997, 349(9069): 1857-1863. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)11445-8.
- [107] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2): 131-140. DOI: 10.1056/NEJMoa053107.
- [108] Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(5): 936-942. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.015.
- [109] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy[J]. *Lancet*, 2000, 355(9200): 253-259. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)12323-7.
- [110] Solomon SD, Rice MM, Jablonski A K, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial[J]. *Circulation*, 2006, 114(1): 26-31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592733.
- [111] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20):1892-1903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
- [112] Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 732-739. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.016.
- [113] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845-854. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
- [114] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [115] Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021,

- 10(5):e019463. DOI: 10.1161/JAHA.120.019463.
- [116] Barbarawi M, Al-Abdoh A, Barbarawi O, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(3): 951-960. DOI: 10.1007/s10741-021-10083-z.
- [117] Li LF, Ding LL, Zhan ZL, et al. Meta-analysis on the safety and cardiorenal efficacy of SGLT2 inhibitors in patients without T2DM[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:690529. DOI: 10.3389/fcvm.2021.690529.
- [118] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- [119] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [120] 王玉, 赵明辉. 再谈盐皮质激素受体拮抗剂在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(10):854-857. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201203-00130.
- [121] Sun LJ, Sun YN, Shan JP, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4): 609-618. DOI: 10.1111/jdi.12629.
- [122] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD007004. DOI: 10.1002/14651858. CD007004. pub4.
- [123] American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S175-S184. DOI:10.2337/dc22-S011.
- [124] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6):474-484. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab777.
- [125] Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(7): 1261-1269. DOI: 10.1093/ndt/gfab336.
- [126] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(4): 307-317. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2022.04.003.
- [127] Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(5): 728-741. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
- [128] Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5: a network meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Drugs*, 2020, 80(8): 797-811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3.
- [129] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [130] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [131] Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(3):191-200. DOI: 10.7326/M16-1901.
- [132] Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5): 1199-1208. DOI: 10.1111/dom.13642.
- [133] Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 47. DOI: 10.1186/s12933-022-01476-x.
- [134] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2021, 372:m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573.
- [135] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [136] Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1):4-131. DOI: 10.1002/ehf.2333.
- [137] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10):829-839. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
- [138] Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21, 295 participants[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 72: 35-44. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.03.007.
- [139] Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, et al. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(3):417-424. DOI: 10.1007/s10157-016-1304-6.
- [140] Pallikadavath S, Ashton L, Brunskill NJ, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic



- review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(17):1953-1960. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab132.
- [141] Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 956-965. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.068.
- [142] Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1): 151-156. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.056.
- [143] Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, et al. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease[J]. *Am J Med*, 2012, 125(4): 399-410. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.013.
- [144] Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, et al. Effects of telmisartan added to angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(21):1701-1708. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.105.
- [145] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [146] Chang TI, Yang J, Freeman JV, et al. Effectiveness of  $\beta$ -blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(3):176-182. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.01.006.
- [147] McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of dapagliflozin in patients with kidney disease, with and without heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(11): 807-820. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.06.017.
- [148] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00309.
- [149] Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6): 1280-1295. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.020.
- [150] Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(12): CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
- [151] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(1):23-33. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
- [152] Chapter 3: use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(4): 299-310. DOI: 10.1038/kisup.2012.35.
- [153] Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1851-1858. DOI: 10.1681/ASN.2016101053.
- [154] Chertow GM, Block GA, Neylan JF, et al. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188712. DOI: 10.1371/journal.pone.0188712.
- [155] Zhang L, Hou J, Li J, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 17914-17929. DOI: 10.18632/aging.203143.
- [156] Chen H, Cheng Q, Wang J, et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: a meta-analysis including 13, 146 patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4):999-1009. DOI: 10.1111/jcpt.13385.
- [157] Zheng Q, Yang H, Sun L, et al. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a network meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105020.
- [158] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52-57. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.012.
- [159] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, 7(1):1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- [160] Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1):50-62. DOI: 10.2215/CJN.03940510.
- [161] 王芳, 杨超, 高碧霞, 等. 中国慢性肾脏病患者血钾异常的发生率、影响因素及其对预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(42): 3459-3465. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210508-01087.
- [162] 梅长林, 陈晓农, 郝传明, 等. 慢性肾脏病高钾血症风险评估模型的建立[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(44):3498-3503. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200904-02561.
- [163] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(10): 781-792. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20200721-00139.
- [164] Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month Phase 3 study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6): 798-809. DOI: 10.2215/CJN.12651018.
- [165] Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(1): 137-150. DOI: 10.1093/ndt/gfz285.
- [166] Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(9):1723-1733. DOI: 10.1681/ASN.2019050450.
- [167] Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium



zirconium cyclosilicate in hyperkalemia[J]. N Engl J Med, 2015, 372(3):222-231. DOI: 10.1056/NEJMoa1411487.

[168] Lepage L, Dufour AC, D'Oliron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(12):2136-2142. DOI: 10.2215/CJN.03640415.

[169] Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014, 26(4): 455-458.

[170] Hunt TV, DeMott JM, Ackerbauer KA, et al. Single-dose sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in chronic kidney disease or end-stage renal disease[J]. Clin Kidney J, 2018, 12(3):408-413. DOI: 10.1093/ckj/sfy063.

[171] Yu MY, Yeo JH, Park JS, et al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173542. DOI: 10.1371/journal.pone.0173542.

[172] Kennedy A, Rogers A, Bower P. Support for self care for patients with chronic disease[J]. BMJ, 2007, 335(7627): 968-970. DOI:10.1136/bmj.39372.540903.94.

[173] Ditewig JB, Blok H, Havers J, et al. Effectiveness of self-management interventions on mortality, hospital readmissions, chronic heart failure hospitalization rate and quality of life in patients with chronic heart failure: a systematic review[J]. Patient Educ Couns, 2010, 78(3): 297-315. DOI: 10.1016/j.pec.2010.01.016.

[174] Kang E, Kim S, Rhee YE, et al. Self-management strategies and comorbidities in chronic disease patients: associations with quality of life and depression[J]. Psychol Health Med, 2021, 26(8): 1031-1043. DOI: 10.1080/13548506.2020.1838585.

[175] Peng S, He J, Huang J, et al. Self-management interventions for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 142. DOI: 10.1186/s12882-019-1309-y.

[176] Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M, et al. Educational interventions for patients with CKD: a systematic review [J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(3):353-370. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.01.022.

[177] Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases [J]. Annu Rev Public Health, 2019, 40: 127-146. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040218-044008.

[178] Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms[J]. Ann Behav Med, 2003, 26(1):1-7. DOI: 10.1207/S15324796ABM2601\_01.

[179] Lin CC, Hwang SJ. Patient-centered self-management in patients with chronic kidney disease: challenges and implications[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24):9443. DOI: 10.3390/ijerph17249443.

[180] Martinez YV, Benett I, Lewington AJP, et al. Guideline committee. chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2021, 374:n1992. DOI: 10.1136/bmj.n1992.

[181] 宋欣莞.自我管理理论及在慢性肾脏病患者中的应用研究进展[J].继续医学教育, 2019, 33(7):64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2019.07.037.

[182] Collister D, Pyne L, Cunningham J, et al. Multidisciplinary chronic kidney disease clinic practices: a scoping review [J]. Can J Kidney Health Dis, 2019, 6:2054358119882667. DOI: 10.1177/2054358119882667.

[183] Shi Y, Xiong J, Chen Y, et al. The effectiveness of multidisciplinary care models for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(2): 301-312. DOI: 10.1007/s11255-017-1679-7.

[184] 梅长林, 郭碧波.医防结合构建慢性肾脏病三级防治新体系[J].第二军医大学学报, 2018, 39(1):1-5. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.01.0001.

[185] 何婷.CKD管理模式研究现状[J].西南医科大学学报, 2020, 43(5):534-537. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2020.05.001.

·读者·作者·编者·

### “做”与“作”的推荐用法

1. 首字是 zuo 的动宾词组, 全用“做”: 做准备/做广告/做生意/做贡献/做事情/做手术/做检查/做父母/做文章/做实验/做朋友/做斗争/做游戏/做动作/做试验/做报告/做研究/做调查/做处理/做运动/做努力/做调整/做后盾/做表率/做模范/做分析/做实事/做决定/做活动/做解释/做比较/做买卖/做设计/做衣服/做保证/做交易/做演员/做服务/做表演/做好事/做报道/做医生/做顾问/做介绍/做项目/做保障/做抵押/做美容/做企业/做担保/做示范/做事业/做临时工/做市场。

2. 首字是 zuo 的双音节词, 按习惯用法: 做爱/做伴/做东/做法/做工/做功/做鬼/做活儿/做媒/做梦/做派/做亲/做人/做事/做寿/做戏/做作; 作案/作罢/作弊/作别/作成/作答/作对/作恶/作伐/作法/作废/作风/作梗/作古/作怪/作家/作假/作价/作践/作乐/作脸/作料/作乱/作美/作难/作孽/作弄/作呕/作陪/作品/作色/作势/作数/作死/作祟/作态/作痛/作为/作伪/作文/作物/作息/作兴/作业/作揖/作俑/作用/作战/作者/作准。

3. 末字是 zuo 的双音节词或三音节词, 全用“作”: 比作/变作/当作/读作/分作/改作/化作/换作/记作/叫作/看作/拼作/评作/认作/算作/听作/写作/选作/用作/装作/称作/释作/视作/分析作/化装作/解释作/理解作。

4. 成语或四字格等固定结构中, 有“做”或“作”的, 按习惯用法: 白日做梦/敢做敢当/假戏真做/小题大做/做贼心虚/好吃懒做/亲上做亲/一不做, 二不休; 逢场作戏/胡作非为/认贼作父/始作俑者/述而不作/天作之合/为非作歹/为虎作伥/为人作嫁/无恶不作/兴风作浪/一鼓作气/以身作则/装聋作哑/装模作样/装腔作势/自作聪明/自作多情/自作自受。

5. 在用“做”或“作”两可的情况下, 要做到局部一致: 用作—用做/作客—做客/作诗—做诗/作秀—做秀。

[摘编自《中国科技术语》2011,(2):60]

