基于多因素Cox回归模型的糖尿病肾病进展的危险因素分析

王冰如[1]，李子依[1]，高万梅[1]，朱蓉蓉[1]，周小春[1,2,3]，王俭勤[1,2,3]

1 兰州大学 第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；2 兰州大学第二医院 a 肾内科，b 肾病重点实验室，甘肃 兰州 730030；3 甘肃省肾病临床医学研究中心，甘肃 兰州 730030

摘要：目的 本研究基于多因素Cox模型，探讨糖尿病肾病患者肾功能衰竭的危险因素。**方法** 收集2013年1月—2024年10月多次就诊于兰州大学第二医院的糖尿病肾病患者临床资料，通过时间分段方法，利用多因素Cox回归模型，分析糖尿病肾病患者肾功能衰竭的危险因素。**结果** 第1年、第2~4年、第4~11年肾衰竭发生率分别为0、20%、42.95%，多因素COX分析表明血糖控制不佳（*HR*=13.15，95% *CI*:[3.03,57.02]，*P*<0.001）、高血压（*HR*=12.01，95% *CI*:[2.83,51.01]，*P*<0.001）、老龄（*HR*=3.22，95% *CI*:[1.35,7.66]，*P*=0.008）、较长的糖尿病病程（*HR*=1.08，95% *CI*:[1.00,1.17]，*P*=0.046）、较高的尿白蛋白与肌酐比值（*HR*=1.03，95% *CI*:[1.01,1.06]，*P*=0.019）、较高的收缩压（*HR*=1.02，95% *CI*:[1.00,1.03]，*P*=0.024）为糖尿病肾病进展的危险因素；较高的血红蛋白质量浓度（*HR*=0.99，95% *CI*:[0.98,1.00]，*P*=0.021）、较高的估算肾小球滤过率（*HR*=0.96，95% *CI*:[0.94,0.97]，*P*<0.001）、较高的白蛋白质量浓度（*HR*=0.95，95% *CI*:[0.92,0.99]，*P*=0.008）、糖尿病诊断年龄高（*HR*=0.94，95% *CI*:[0.91,0.96]，*P*<0.001）、早期胰岛素治疗（*HR*=0.91，95% *CI*:[0.86,0.97]，*P*=0.001）为糖尿病肾病进展的保护因素。**结论** 通过多因素Cox回归模型，明确了糖尿病肾病进展的危险因素及保护因素，提示临床中应采取“早期发现、全面评估、积极干预、多靶点管理”的综合策略。

关键词：糖尿病肾病；肾功能衰竭；危险因素；保护因素；多因素Cox模型

中图分类号：R587 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20250425

Analysis of risk factors for progression of diabetic kidney disease based on multivariate Cox regression model

WANG Bingru[1], LI Ziyi[1], GAO Wanmei[1], ZHU Rongrong[1],
ZHOU Xiaochun[1,2,3], WANG Jianqin[1,2,3]

1 The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030,China; 2 a Department of Nephrology, b Key Laboratory of Nephropathy, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3 Gansu Clinical Medical Research Center of Nephropathy, Lanzhou 730030, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of renal failure in diabetic kidney disease patients by using the multivariate Cox model. **Methods** Clinical data of diabetic kidney disease patients were collected from the Second Hospital of Lanzhou University from January 2013 to October 2024. The risk factors of renal failure in diabetic kidney disease patients were analyzed by the time-segmented method and multivariate Cox regression model. **Results** The rates of renal failure in the first year, the second to fourth year and the fourth to eleventh year were 0%, 20% and 42.95%, respectively. Multivariate Cox analysis showed poor glycemic

收稿日期：2025-03-07 **修回日期：**2025-06-03 **接受日期：**2025-07-11

基金项目：甘肃省科技计划（创新基地和人才计划）项目（21JR7RA436）；甘肃省高等学校创新基金项目（2022B-050）；兰州市人才创新创业项目（2021-RC-94）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目（CY2021-QN-B01）

作者简介：王俭勤，男，主任医师，博士，研究方向为肾病学，e-mail：ery_wangjqery@lzu.edu.cn，通信作者

control (*HR* = 13.15, 95% *CI*: [3.03, 57.02], *P* < 0.001), hypertension (*HR* = 12.01, 95% *CI*: [2.83, 51.01], *P* < 0.001), advanced age (*HR* = 3.22, 95% *CI*: [1.35, 7.66], *P* = 0.008), longer duration of diabetes (*HR* = 1.08, 95% -*0.05*0.019), and higher systolic blood pressure (*HR* = 1.02, 95% *CI*: [1.00, 1.03], *P* = 0.024) were risk factors for renal function progression. On the other hand, a higher hemoglobin concentration (*HR* = 0.99, 95% *CI*: [0.98, 1.00], *P* = 0.021), higher estimated glomerular filtration rate (*HR* = 0.96, 95% *CI*: [0.94, 0.97], *P* < 0.001), higher albumin (*HR* = 0.95, 95% *CI*: [0.92, 0.99], *P* = 0.008), older age of diabetic diagnosis (*HR* = 0.94, 95% *CI:* [0.91,0.96], *P* < 0.001), and early insulin therapy (*HR* = 0.91, 95% *CI*: [0.86, 0.97], *P* = 0.001) were protective factors against renal function progression. **Conclusion** Multivariate Cox regression analysis identified the risk and protective factors, highlighting that a comprehensive strategy of "early detection, comprehensive assessment, proactive intervention, and multi-target management" should be implemented in clinical practice to delay the progression of diabetic kidney disease.

Keywords: diabetic kidney disease; renal failure; risk factors; protective factors; multifactor Cox model

糖尿病肾病已经成为全球终末期肾病的主要原因[1]。据估计，糖尿病将成为发展中国家未来20年的主要疾病，约25%～40%的2型糖尿病患者出现慢性肾病。糖尿病进展至糖尿病肾病后，患者不仅面临终末期肾病的威胁，心血管疾病发病风险和死亡风险也明显增加。目前，糖尿病肾病的发病机制仍未完全明确，对糖尿病患者血糖、血脂、血压等综合管理未能减缓糖尿病肾病的病程进展，降低新发糖尿病相关终末期肾病的发生率。因此，精准识别糖尿病肾病进展的危险因素，构建风险分层模型对临床精准防治具有重要意义。

1　资料与方法

1.1　数据来源

1.1.1　研究对象

回顾性纳入2013年1月—2024年10月多次就诊于兰州大学第二医院且信息完整的糖尿病肾病患者临床资料，共149例研究对象，418次就诊记录，12 540条观测记录。其中，32例就诊2次，114例就诊3次，3例就诊4次。根据就诊间隔时间分为3个时间段：第1年（149次）；第2～4年（120次）；第4~11年（149次）。基线分期情况：G1期56例（37.58%），G2期50例（33.56%），G3期43例（28.86%）。

1.1.2　纳入、排除标准

纳入标准：（1）既往或初次就诊时符合《中国糖尿病肾脏病防治指南（2021年版）》[2]糖尿病肾病诊断标准；（2）就诊次数≥2次，随访间隔≥1年。

排除标准：（1）采用《中国糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识》[3]的GA分期法进行慢性肾脏病分期，初次就诊已达到G4-G5期；（2）基线临床资料不全；（3）临床资料不完整；（2）随访失访。

1.1.3　病历资料

（1）就诊时间、性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压等一般信息；（2）糖尿病家族史、高血压病史、吸烟史、糖尿病诊断年龄、糖尿病病程、肾素–血管紧张素–醛固酮系统抑制剂治疗史、早期胰岛素治疗史、慢性肾病分期等临床资料；（3）血红蛋白质量浓度、血小板计数、血糖控制情况（糖化血红蛋白或空腹血糖）、碱性磷酸酶活性、白蛋白质量浓度、尿素氮浓度、肌酐浓度、尿素氮与肌酐比值、尿酸浓度、估算肾小球滤过率、总胆固醇浓度、甘油三酯浓度、高密度脂蛋白胆固醇浓度、低密度脂蛋白胆固醇浓度、24 h尿蛋白定量、尿白蛋白与肌酐比值、游离三碘甲状腺原氨酸浓度、游离甲状腺素浓度、促甲状腺激素浓度等指标。根据世界卫生组织的数据定义实际年龄≥60岁为老龄[4]。新诊断患者糖化血红蛋白≥9.0%或空腹血糖浓度＞11.0 mmol·L^{-1}，无论伴或不伴明显高血糖症状，口服药治疗3个月后血糖未达标（糖化血红蛋白≥7.0%）时启动胰岛素治疗为早期胰岛素治疗[5]。血糖控制情况未达到控制目标[3]的为血糖控制不佳。估算肾小球滤过率使用慢性肾病流行病学合作研究公式[6]计算。肌酐浓度采用国际单位制μmol·L^{-1}表示，尿白蛋白与肌酐比值依据改善全球肾脏病预后组织

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)临床指南推荐，采用mg/g为单位。

1.2 研究方法

1.2.1 数据的处理与分段方法

本研究将第一次明确诊断为糖尿病肾病设置为起点事件，估算肾小球滤过率<30 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$设置为终点事件，生存时间为起点事件到终点事件发生所经过的时间（以年为单位），若未发生终点事件，生存时间记录为起点事件到最后一次随访所经过的时间。

本研究数据集为纵向数据，在建模时需要特别考虑随时间变化的参数。传统的Cox回归模型假设风险比（hazard ratio, *HR*）是恒定的，但在纵向数据中，某些变量可能随着时间的推移发生变化，存在时间依赖性，本研究使用时间分段法来考虑这些时间效应[7]。

每个时间段内，Cox回归模型假设所有随时间变化的变量对事件的影响是恒定的（即每段内的*HR*不变）。以此加入时间效应提高模型的拟合度，并使得分析结果更加符合实际数据的动态变化。

1.2.2 相关性分析

通过单因素Cox回归初步评估每个变量与生存结局的粗关联。在纳入多因素模型前，检测变量间的强相关性以避免共线性干扰。验证连续变量与对数*HR*的线性假设，避免误判风险趋势。

1.2.3 模型构建与检验

在本研究中，基于单因素分析、共线性检查结果及逐步回归法筛选有影响力的变量，对于具有重要临床意义的变量，即使单因素*P*值>0.05，也考虑纳入多因素模型进行进一步筛选，随后进行多因素Cox回归分析得到最终模型并绘制森林图对数据集进行可视化。

检验多因素Cox回归模型中各变量是否满足比例风险假设，确认最终模型中无隐蔽共线性，确保系数稳定性。

1.3 统计学方法

本研究采用R 4.4.2软件的suivival version 3.7.0和survminer version 0.5.0进行统计分析。首先，通过单因素Cox回归模型分析各变量与肾衰竭的关联。连续性变量间计算Pearson相关系数，分类变量间计算Cramér's V，连续性变量与分类变量间计算Eta²检验变量间的相关性（$|r|>0.7$者剔除）。连续性变量的非线性关系通过LOESS回归绘制散点图和回归曲线验证。通过逐步回归法筛选变量构建多因素Cox回归模型，估计*HR*和95% *CI*，最后通过Schoenfeld残差检验比例风险假设，采用方差膨胀因子进行共线性诊断；检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 基本情况

本研究纳入149例研究对象，共12 540条观测记录。对数据集进行整理后对基线资料进行统计，研究对象的年龄为20~89岁，平均年龄为（59.95±11.35)岁，男性104例(68.8%)，女性45例(30.2%)。基本资料见表1。第1年分期情况：G1期56例(37.58%)，G2期50例（33.56%)，G3期43例(28.86%)。第2~4年分期情况：G1期26例(21.67%)，G2期32例（26.67%)，G3期38例(31.67%)，G4期11例（9.17%)，G5期13例(10.83%)，共计24例（20%）肾功能衰竭。第4~11年分期情况：G1期26例（17.45%)，G2期31例(20.81%)，G3期28例（18.79%)，G4期19例(12.75%)，G5期45例（30.20%)，共计64例(42.95%）肾功能衰竭。

2.2 相关性分析

单因素Cox回归分析显示，血糖控制不佳、糖尿病病程长、尿白蛋白与肌酐比值高、收缩压高是肾功能衰竭发生的危险因素，早期胰岛素治疗、高游离三碘甲状腺原氨酸浓度、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗、较高的白蛋白质量浓度、较大的年龄、较大的糖尿病诊断年龄、较高的血红蛋白质量浓度、较高的估算肾小球滤过率是其保护因素，见表2。

通过计算相关系数，发现年龄与糖尿病诊断年龄呈强正相关（$r=0.8$，$P<0.001$)；肌酐浓度与估算肾小球滤过率呈负相关（$r=-0.85$，$P<0.001$)；总胆固醇浓度与低密度脂蛋白胆固醇浓度呈强正相关（$r=0.92$，$P<0.001$)。

通过LOESS回归绘制散点图和回归曲线，未发现显著的非线性关系。

表1　患者临床资料

变量	n	$\bar{x}\pm s$或构成比
年龄/岁	149	59.95±11.35
糖尿病诊断年龄/岁	149	49.68±11.05
体重指数/(kg·m^{-2})	149	24.30±3.16
收缩压/mmHg	149	143.86±24.68
舒张压/mmHg	149	82.79±14.00
糖尿病病程/年	149	10.23±7.18
血红蛋白质量浓度/(g·L^{-1})	149	141.48±18.91
血小板计数/(×10^{9}/L)	149	179.77±62.75
空腹血糖浓度/(mmol·L^{-1})	149	12.01±5.71
碱性磷酸酶活性浓度/(U·L^{-1})	149	88.07±30.78
白蛋白质量浓度/(g·L^{-1})	149	40.85±7.45
尿素氮浓度/(mmol·L^{-1})	149	7.15±2.33
肌酐浓度/(μmol·L^{-1})	149	93.52±33.5
估算肾小球滤过率/[mL·min^{-1}·(1.73 m^{2})$^{-1}$]	149	78.61±27.05
尿素氮与肌酐比值	149	0.07±0.03
尿酸浓度/(μmol·L^{-1})	149	374.86±121.48
总胆固醇浓度(mmol·L^{-1})	149	4.40±1.53
甘油三酯浓度/(mmol·L^{-1})	149	2.04±1.39
高密度脂蛋白胆固醇浓度/(mmol·L^{-1})	149	1.13±0.39
低密度脂蛋白胆固醇浓度/(mmol·L^{-1})	149	2.81±1.22
24 h尿蛋白定量/g	149	3.69±4.10
尿白蛋白与肌酐比值(mg·g^{-1})	149	166.74±179.05
游离三碘甲状腺原氨酸浓度/(pmol·L^{-1})	149	4.36±0.98
游离甲状腺素浓度/(mmol·L^{-1})	149	14.54±3.12
促甲状腺激素浓度/(μIU·mL^{-1})	149	5.49±13.20
性别(男/女)	104/45	69.8/32.2
老龄	81	54.73%
糖尿病家族史	29	19.46%
高血压史	98	65.77%
吸烟史	15	10.07%
肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗	44	29.53%
早期胰岛素治疗	79	53.02%
血糖控制不佳	78	52.35%

1 mmHg≈0.133 kPa.

2.3　多因素Cox回归分析及其森林图

多因素Cox回归分析结果提示，血糖控制不佳、高血压、老龄、糖尿病病程、尿白蛋白与肌酐比值、收缩压、血红蛋白质量浓度、估算肾小球滤过率、白蛋白质量浓度、糖尿病诊断年龄、早期胰岛素治疗对肾功能衰竭发生的影响有统计学意义（$P<0.05$）。研究对象中血糖控制不佳、高血压、老龄、较长的糖尿病病程、较高的尿白蛋白与肌酐比值、较高的收缩压是糖尿病肾病进展的危险因素；较高的血红蛋白质量浓度、较高的估算肾小球滤过率、较高的白蛋白质量浓度、较高的糖尿病诊断年龄、早期胰岛素治疗是糖尿病肾病进展的保护因素，见图1。

2.4　模型检验

Schoenfeld残差检验显示，分段后多因素Cox回归模型满足比例风险假设（$P>0.05$），表明分段方法有效消除了时间依赖性偏倚，多因素Cox回归模型经方差膨胀因子复检未见共线性（均<3），见表3。

表2 单因素Cox回归分析

变量	*HR*	95% *CI*	*P*值
早期胰岛素治疗	0.08	[0.03,0.23]	<0.001
游离三碘甲状腺原氨酸浓度	0.52	[0.38,0.73]	<0.001
肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗	0.55	[0.34,0.92]	0.022
吸烟史	0.78	[0.47,1.30]	0.347
糖尿病家族史	0.80	[0.39,1.62]	0.532
白蛋白质量浓度	0.91	[0.88,0.95]	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇浓度	0.91	[0.70,1.20]	0.513
高密度脂蛋白胆固醇浓度	0.92	[0.53,1.59]	0.765
年龄	0.97	[0.96,1.00]	0.009
糖尿病诊断年龄	0.97	[0.95,0.99]	<0.001
血红蛋白质量浓度	0.97	[0.96,0.98]	<0.001
空腹血糖浓度	0.97	[0.93,1.02]	0.241
总胆固醇浓度	0.97	[0.79,1.19]	0.754
高血压病程	0.98	[0.95,1.01]	0.218
24 h尿蛋白定量	0.98	[0.91,1.07]	0.691
估算肾小球滤过率	0.98	[0.98,0.99]	0.001
促甲状腺激素浓度	0.99	[0.96,1.02]	0.569
血小板计数	1.00	[1.00,1.00]	0.775
碱性磷酸酶活性	1.00	[0.99,1.00]	0.467
肌酐浓度	1.00	[1.00,1.00]	<0.001
尿酸浓度	1.00	[1.00,1.00]	0.404
尿素氮与肌酐比值	1.00	[1.00,1.00]	<0.001
舒张压	1.00	[1.00,1.00]	<0.001
收缩压	1.02	[1.01,1.03]	0.001
尿白蛋白与肌酐比值	1.02	[1.01,1.04]	0.047
游离甲状腺素浓度	1.03	[0.99,1.07]	0.194
体重指数	1.05	[0.98,1.12]	0.158
甘油三酯浓度	1.05	[0.88,1.24]	0.608
糖尿病病程	1.06	[1.00,1.11]	0.044
男性	1.09	[0.63,1.87]	0.767
老龄	1.95	[1.12,4.12]	0.082
高血压	2.27	[2.11,6.28]	0.113
血糖控制不佳	20.48	[4.99,84.12]	<0.001

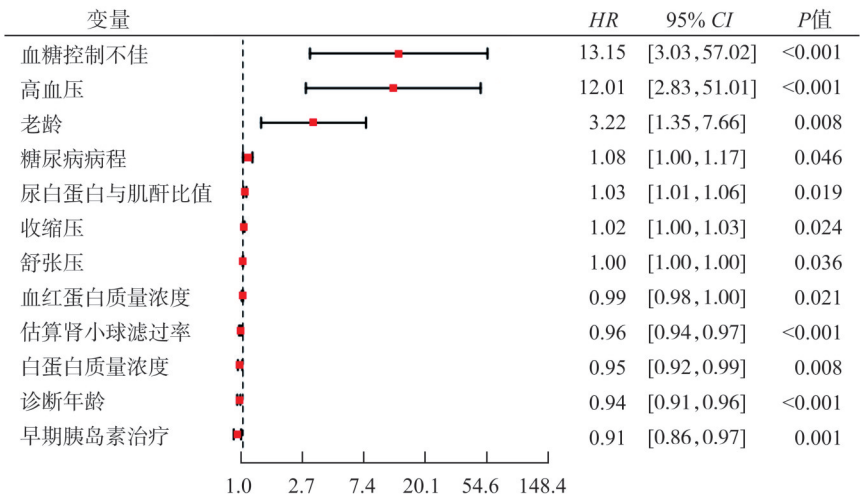


图1 多因素Cox回归分析森林图

表3　Schoenfeld残差检验和共线性诊断

变量	Schoenfeld残差检验			方差膨胀因子
	χ^2	*df*	*P*值	
血糖控制不佳	0.36	1	0.55	1.07
高血压史	0.04	1	0.84	1.81
老龄	0.05	1	0.82	1.19
糖尿病病程	2.61	1	0.11	1.36
尿白蛋白与肌酐比值	1.20	1	0.27	2.18
收缩压	0.01	1	0.94	1.71
舒张压	0.14	1	0.70	1.26
血红蛋白质量浓度	0.86	1	0.35	1.39
基线估算肾小球滤过率	0.93	1	0.33	2.03
白蛋白质量浓度	1.44	1	0.23	1.39
糖尿病诊断年龄	0.37	1	0.54	2.04
早期胰岛素治疗	1.44	1	0.23	1.48
整体检验	14.36	12	0.28	

3　讨论

目前，国内外已进行大量糖尿病肾病进展危险因素的分析，这些方法多未考虑纵向指标动态变化带来的影响。本研究整合研究对象多个纵向变量数据和糖尿病肾病肾衰竭的结局数据，通过时间分段法考虑时间效应后，利用多因素Cox回归模型分析糖尿病肾病患者肾功能衰竭的危险因素，为糖尿病肾病患者肾功能衰竭的有效防控提供科学依据。

本研究通过多因素Cox回归分析，结果显示血糖控制不佳、高血压、老龄、较长的糖尿病病程、较高的尿白蛋白与肌酐比值、较高的收缩压为危险因素；较高的血红蛋白质量浓度、较高的估算肾小球滤过率、较高的白蛋白质量浓度、较大的糖尿病诊断年龄、早期胰岛素治疗为保护因素。

控制血糖是延缓糖尿病肾病发生发展的关键。高葡萄糖及其副产物通过多种机制诱导肾内皮功能障碍，最终导致肾损伤和疾病进展[8]。近年研究[9]揭示，高葡萄糖环境通过诱导代谢记忆引发表观遗传重编程，即使后续血糖达标，仍可通过组蛋白修饰（如H3K4甲基化）持续激活促纤维化基因（如*TGF*-β1）表达。与本研究结果类似，血糖控制不佳是糖尿病进展为蛋白尿和/或终末期肾病的独立预测因子[10]。既往多项研究[11-14]表明早期和强化胰岛素治疗是一种最有可能实现2型糖尿病患者最佳血糖控制并有助于预防相关并发症的方法，可以降低糖尿病患者蛋白尿及终末期肾病的风险。然而目前强化血糖控制（糖化血红蛋白≤6.5%）能否延缓糖尿病肾病患者肾功能进展仍存在争议。研究[15]提示强化血糖控制显著降低了终末期肾病风险（*HR*=0.35，*P*=0.02），并且在肾功能保留者（基线慢性肾病早期阶段）获益更显著（*HR*=0.19，*P*=0.01）。但有研究[13]表明强化血糖控制可延缓糖尿病患者微量白蛋白尿数年，但可能不会减轻肾小球功能的进行性恶化。研究[16]显示强化血糖控制（糖化血红蛋白≤6.4%）虽减少蛋白尿（微量白蛋白尿风险降低12.5% vs 15.3%），但肌酐浓度翻倍或估算肾小球滤过率下降发生率反而更高（53.6% vs 52.2%）。强化血糖控制通过改善代谢紊乱显著延缓糖尿病患者微量白蛋白尿的进展，但对肾小球功能的长期保护作用有限，可能与早期不可逆血流动力学损伤和纤维化通路激活有关。临床需结合肾功能指标（如估算肾小球滤过率斜率）和多靶点药物干预，以实现更全面的肾保护。

高血压是心血管疾病、肾脏疾病、中风和微血管并发症的重要危险因素。高血压通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和肾小球高滤过状态，加速肾小球硬化和蛋白尿进展。胰岛素抵抗、高胰岛素血症也会升高血压。本研究中合并高血压的糖尿病肾病患者肾功能衰竭的风险是无高血压患者的12.01倍，且收缩压每升高1 mmHg，肾功能衰竭风险增加2%。美国糖尿病协会指南，推荐糖尿病患者的血压目标为<140/90 mmHg；若存在心血管高危因素或已确诊慢性肾病，目标可进一步严格至<130/80 mmHg，优先使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（如雷米普利、氯沙坦）[17]。研究[18-19]显示，强化降压可降低尿蛋白排泄率，减缓估算肾小球滤过率下降速度，降低终末期肾病风险，且未显著增加急性肾损伤风险。

鉴于全球和糖尿病患者的年龄分布发生变化，以及糖尿病死亡人数的增加，更好地了解年龄、糖尿病诊断年龄和糖尿病病程对血管并发症和死亡的影响非常重要。随着年龄增长，机体出现动脉硬化、内皮功能障碍、慢性炎症，从而加速肾病进展。本研究提示老龄是发生肾衰竭的危险因素，糖尿病诊断年龄更轻、糖尿病病程更长的糖

尿病肾病患者风险更大。早发糖尿病（早于中年）与更长的病程叠加，导致慢性高血糖暴露时间延长，加速肾小球硬化和间质纤维化。基于本研究为单中心研究，样本量较小，未能对年龄、诊断年龄、糖尿病病程进行分层分析，但既往研究[20]表明：不同年龄段患者诊断年龄提前和病程延长均会增加肾病风险，且病程对肾病风险的影响在年轻患者中更显著[21]。在代谢记忆效应下，青年发病者更易出现持续氧化应激和炎症，导致肾小球滤过屏障不可逆损伤。老年患者因合并症多、干预耐受性低总体预后更差。临床需针对老年患者制定个体化管理策略，强化早期筛查及综合干预。对于年轻患者，应尽早进行强化血糖控制，以最大限度地降低微血管并发症的风险，延缓疾病进展。

糖尿病肾病最明显的临床表现为持续的蛋白尿，白蛋白丢失过多导致机体出现低蛋白血症。Zhu等[22]及Michelis等[23]的结果发现白蛋白水平可以反映炎症、氧化应激程度，并与蛋白尿和肾病变呈负相关关系[24]。炎症因子可以抑制白蛋白合成、促进白蛋白分解，增加血管通透性使白蛋白漏入组织间隙，导致白蛋白浓度降低。同时低蛋白血症是营养不良的重要标志，营养不良时免疫功能下降，引发炎症反应，增加能量消耗，进一步加剧营养不良，从而形成恶性循环。本研究中白蛋白质量浓度每增加1个单位，风险降低5%，低白蛋白质量浓度的患者更易进展至肾功能衰竭。KDIGO指南[25]、《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南（2022年版）》[26]均强调低白蛋白血症与慢性肾病进展至终末期肾病的关联，建议将其纳入风险评估模型，并推荐通过营养干预及抗炎治疗改善预后。

糖尿病肾病早期即存在肾组织缺氧，血红蛋白质量浓度反映机体携氧能力、全身营养状态与慢性炎症水平。持续性微炎症状态与营养不良可导致贫血，并加速肾功能恶化。本研究中发现血红蛋白质量浓度每升高1个单位，风险降低1%，与既往研究[27-28]高度一致。但关于是否积极纠正贫血以改善糖尿病肾病预后，需审慎考量——现有证据表明完全纠正贫血至正常化并未显示明确的肾获益，且促红细胞生成素治疗存在心血管风险[29]。因此，当前共识倾向于避免血红蛋白质量浓度过高或完全正常化[25]。

本研究中尿白蛋白与肌酐比值与肾功能进展呈正相关，基线估算肾小球滤过率呈负相关。估算肾小球滤过率的高水平与早期诊断糖尿病肾病密切相关，对延缓疾病进展有着重要意义。糖尿病肾病起病多隐匿，尿白蛋白与肌酐比值升高是糖尿病肾病的早期标志，且与心血管事件及终末期肾病风险显著相关[30]。Babazono等[31]报道，基线尿白蛋白与肌酐比值增加预示着估算肾小球滤过率下降得更快。二者联合评估可优化风险分层和治疗决策。强化监测及早期干预能显著延缓估算肾小球滤过率下降，降低终末期肾病风险。

综上所述，血糖控制不佳、高血压、老龄、糖尿病病程、收缩压、血红蛋白质量浓度、尿白蛋白与肌酐比值、估算肾小球滤过率、白蛋白质量浓度、糖尿病诊断年龄、早期胰岛素治疗情况等是糖尿病肾病患者肾衰竭的显著预测因素，临床工作中应对上述因素加以关注，采取“早期发现、全民评估、积极干预、多靶点管理”的综合策略，从而降低糖尿病肾病患者肾衰竭的发生风险，延长病人生存周期和生活质量。

此外，本研究存在以下局限性：（1）研究为回顾性研究，随访时间长短不一，糖尿病肾病发展至肾衰竭期是长期动态化发展的结果，可能导致结果出现偏差；（2）本研究中个别变量尽管*HR*和*P*值均符合常规的显著性阈值，但95% *CI*触及1.00提示该关联性较弱或处于临界状态，可能受样本量或事件数的影响。本研究来自单中心研究，样本量有限，且患者的临床背景复杂，可能导致部分变量未能得到充分的分析；（3）研究仅验证了已知危险因素，未进行临床实践关键问题（如分析新型药物疗效差异、干预时机等）的探讨，未来基于大样本、多中心的临床队列研究时，建立动态指标预警模型并制定分层精准治疗方案意义深远。

伦理声明 本研究获得兰州大学第二医院医学伦理委员会批准（批件文号：2021A-377）。

利益冲突声明 本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明　王冰如：设计论文框架，数据收集、整理与分析，论文撰写与修订；李子依：参与研究设计与实施；高万梅：协助数据整理与分析；朱蓉蓉：参与论文修订；周小春：协助设计论文框架，提出临床专业建议与指导；王俭勤：指导研究设计与框架构建，监督研究过程，指导论文写作与修改。

参 考 文 献

[1] ZHAO M M, CAO Y T, MA L. New insights in the treatment of DKD: recent advances and future prospects[J]. BMC nephrology, 2025, 26(1): 72.

[2] 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.

[3] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 中国糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(6): 455-461.

[4] TAVASSOLI N, DE SOUTO BARRETO P, BERBON C, et al. Implementation of the WHO integrated care for older people (ICOPE) programme in clinical practice: a prospective study[J]. The lancet healthy longevity, 2022, 3(6): e394-e404.

[5] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 721-728.

[6] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Annals of internal medicine, 2009, 150(9): 604-612.

[7] ZHANG Z H, REINIKAINEN J, ADELEKE K A, et al. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models[J]. Annals of translational medicine, 2018, 6(7): 121.

[8] CHENG H F, HARRIS R. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy[J]. Cardiovascular & hematological disorders-drug targets, 2014, 14(1): 22-33.

[9] LIU Z, LIU J H, WANG W N, et al. Epigenetic modification in diabetic kidney disease[J]. Frontiers in endocrinology, 2023, 14: 1133970.

[10] CARAMORI M L, PARKS A, MAUER M. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. Journal of the American society of nephrology, 2013, 24(7): 1175-1181.

[11] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. The new England journal of medicine, 1993, 329(14): 977-986.

[12] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2159-2167.

[13] STRATTON I M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. Bmj, 2000, 321(7258): 405-412.

[14] 《2型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会. 2型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(1): 21-31.

[15] PERKOVIC V, HEERSPINK H L, CHALMERS J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. Kidney international, 2013, 83(3): 517-523.

[16] ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI M A, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial[J]. The lancet, 2010, 376(9739): 419-430.

[17] ASSOCIATION A D. 9. cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes: 2018[J]. Diabetes care, 2018, 41(Suppl): S86-S104.

[18] KANAOKA T, TAMURA K, MORIYA T, et al. Effects of multiple factorial intervention on ambulatory BP profile and renal function in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy-a pilot study[J]. Clinical and experimental hypertension, 2011, 33(4): 255-263.

[19] XIE X F, ATKINS E, LV J C, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. The lancet, 2016, 387(10017): 435-443.

[20] WANG B, LIU K S N, MAK I L, et al. Impact of onset age of type 2 diabetes mellitus on risk of renal complications compared to age-matched non-diabetic patients: two cohort studies in the United Kingdom and Hong Kong[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2025, 27(11): 6577-6593.

[21] ZOUNGAS S, WOODWARD M, LI Q, et al. Impact of

age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2014, 57(12):2465-2474.

[22] ZHU Y, CAI X L, LIU Y, et al. Serum albumin, but not bilirubin, is associated with diabetic chronic vascular complications in a Chinese type 2 diabetic population[J]. Scientific reports, 2019, 9:12086.

[23] MICHELIS R, KRISTAL B, ZEITUN T, et al. Albumin oxidation leads to neutrophil activation in vitro and inaccurate measurement of serum albumin in patients with diabetic nephropathy[J]. Free radical biology and medicine, 2013, 60:49-55.

[24] 罗辰骅,翁文浩,孟小琴,等. C反应蛋白/血清白蛋白对糖尿病肾病患者肾功能不全预测的研究[J]. 临床血液学杂志,2022,35(8):569-573.

[25] AUTHORS N. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidneys, 2024, 13(2):140-171.

[26] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志,2022,38(5):453-464.

[27] CHEN X J, XIE J T, ZHANG Y F, et al. Prognostic value of hemoglobin concentration on renal outcomes with diabetic kidney disease: a retrospective cohort study[J]. Diabetes, metabolic syndrome and obesity, 2024, 17:1367-1381.

[28] 夏薇青,宋菊香,杨二梅,等. 血红蛋白、基质金属蛋白酶-7水平与老年糖尿病肾病患者肾间质纤维化以及预后的关系分析[J]. 中国实验诊断学,2024(4):434-438.

[29] BESARAB A, BOLTON W K, BROWNE J K, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin[J]. New England journal of medicine, 1998, 339(9):584-590.

[30] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2025 e[J]. Diabetes Care, 2025, 48(Suppl 1):S239-S251.

[31] BABAZONO T, NYUMURA I, TOYA K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients[J]. Diabetes care, 2009, 32(8):1518-1520.

(责任编辑:李晓炜)

(上接第48页)

[13] 贾莉,赵华才,杨兴萍,等. 胆总管结石合并胆道感染患者胆汁病原菌分布及其耐药性分析[J]. 肝脏,2024,29(7):848-851.

[14] 郝素平,顾蓓青,郝建宏. 急性胆管炎患者的致病微生物和相关临床特征分析[J]. 中国现代医生,2024,62(13):25-28.

[15] 李晨,陈丽华,李艳明,等. 湖南省细菌耐药监测网2012—2021年胆汁分离细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2024,23(8):963-974.

[16] 郝嘉宁,王宇宏,孔哲,等. 不同胆道系统疾病的胆汁细菌谱与耐药性分析[J]. 华西医学,2023,38(11):1687-1692.

[17] 张航,綦鹏,谢丛,等. 胆总管结石合并胆道感染患者胆汁细菌谱和耐药性变异分析[J]. 中华消化杂志,2023,43(1):24-30.

[18] 叶晓莉,黄长武,蒋洪彦,等. 胆道疾病患者胆汁培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代医药卫生,2022,38(9):1554-1557.

[19] 张耿,王军华,苏树英,等. 经ERCP途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国普通外科杂志,2022,31(3):376-385.

[20] 卢忠友,吴小微,王计,等. 内镜逆行胰胆管造影术后胆道感染患者胆汁需氧菌及其药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(3):439-442.

[21] 胡桂花,胡先福. 胆道疾病患者胆汁样本病原菌分布和耐药特征[J]. 检验医学,2022,37(10):952-954.

[22] 陈杰,石秀全,黄敬宇,等. 80例胆道感染患者结石成分及感染菌群临床研究[J]. 安徽医专学报,2022,21(3):95-97.

[23] 刘洪涛,郝小康,李卫斌,等. CCK-AR表达与藏族胆囊结石患者胆囊排空功能及胆固醇类结石形成的关系研究[J]. 西藏医药,2023,44(2):28-30.

(责任编辑:张 朗)