

· 临床流行病学 ·

2 型糖尿病发生蛋白尿的危险因素 配对病例对照研究

侯旭宏 王建华 冯凭 刘新民

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(DM)患者发生蛋白尿的危险因素。方法 回顾性分析了按年龄、性别、种族、居住地匹配的两组 2 型 DM 患者,其中一组为非蛋白尿组(尿蛋白 < 300 mg/24 h, $n = 106$),另一组为蛋白尿组(尿蛋白 ≥ 500 mg/24 h, $n = 106$)。资料处理使用条件 logistic 回归分析。结果 职业、DM 病程、血糖控制情况、高血压史、高血压病程、患 DM 后蔬菜摄入量均分别与蛋白尿的发生有统计学关联。相应的比值比及 95% 的可信区间分别为 2.429 (1.299~4.542)、1.078(1.029~1.131)、2.316(1.341~3.998)、1.810(1.059~3.092)、1.043(1.012~1.074) 和 0.551 (0.334~0.907)。但未发现 DM 家族史、高血压家族史、吸烟、其他饮食习惯与 2 型 DM 发生蛋白尿有统计学联系。拟合多变量 logistic 回归模型,应变量为发生蛋白尿,自变量包括 DM 病程、血糖控制情况和高血压史。结论 对于 2 型 DM 患者,体力劳动者发生蛋白尿的危险性较脑力劳动者大;糖尿病病程长,血糖控制差,有高血压史均可独立增加其发生蛋白尿的危险性;而患 DM 后,日蔬菜摄入量多则可减少发生蛋白尿的危险性。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 蛋白尿; 危险因素; 病例对照研究

A case control study on the risk factors of proteinuria in patients with type 2 diabetes HOU Xu-hong*, WANG Jian-hua, FENG Ping, LIU Xin-min. *Department of Epidemiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

【Abstract】 **Objective** To assess factors predisposing to proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Methods** A case-control study was conducted on two groups of patients with type 2 diabetes without proteinuria (urine protein < 300 mg/24 h, $n = 106$) and with proteinuria (urine protein ≥ 500 mg/24 h, $n = 106$). The two groups were matched by age (± 3 years), sex, race and place of residence. Information on these subjects including demography, history of disease, family history of diseases, lifestyle and behavioral variables, were obtained through questionnaire. Variables including blood pressure, fasting blood glucose (FBG), quantity of protein in 24-h urine were measured. Cox's proportional hazards regression analysis was then performed. **Results** Factors that were independently associated with the development of proteinuria, would include occupation, diabetic duration, glycemic control, hypertension, duration of hypertension and daily intake of vegetable after diagnosis of DM. Their corresponding odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were 2.429 (1.299-4.542), 1.078 (1.029-1.131), 2.316 (1.341-3.998), 1.810 (1.059-3.092), 1.043 (1.012-1.074) and 0.551 (0.334-0.907), respectively, while the presence of proteinuria was not associated with family history of DM, family history of hypertension, certain dietary habits and smoking habit. Multivariate logistic regression model was then fitted with three variables, including diabetic duration, glycemic control and hypertension. **Conclusion** The prevalence of proteinuria in labor workers was higher than that in intellectuals. Longer history of diabetic duration, poor glycemic control, hypertension and longer duration of hypertension all independently contributed to the development of proteinuria. The risk of proteinuria decreased with increasing daily intake of vegetables after the patients being diagnosed as having DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Proteinuria; Risk factor; Case-control study

糖尿病(DM)患病率正在增长,而 2 型 DM 患

者占全部 DM 患者的 90% 以上。世界范围内,DM 发生终晚期肾功能衰竭的患者数量也在增加^[1,2]。与所有其他病因相比,DM 导致的终晚期肾功能衰竭的发病率以更高的速率增长^[1,3-5]。因此,预防 2

基金项目:天津市教委基金资助项目(96407)

作者单位:300070 天津医科大学公共卫生学院流行病学教研室

(侯旭宏、王建华、刘新民);天津医科大学总医院内分泌科(冯凭)

型 DM 患者发生糖尿病肾病(DN)对于减少 DM 终末期肾衰的发病率有着重要的意义^[1,3,6,7]。本研究旨在探讨 2 型 DM 患者发生蛋白尿(肾病的一个重要临床指标)的危险因素。

对象与方法

1. 研究对象:1996 年 11 月至 1998 年 1 月天津医科大学总医院内分泌科的门诊及住院患者 212 例,全部患者均经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及胰岛素释放试验,按 1985 年 WHO 的 DM 诊断标准,确诊分型为 2 型 DM,均无与 DM 相关的其他内分泌疾病,并除外有肝脏疾病者。病例组为调查期内连续两次以上尿蛋白定量均 ≥ 500 mg/24 h 的 2 型 DM 患者(除外由其他原因引起的肾及泌尿系疾患的患者)。对照组为无 DN 史及其他肾脏疾患且在调查期内连续两次尿蛋白定量均 < 300 mg/24 h,将病例与对照按同性别、同民族、同一居住地、年龄相差($\leq \pm 3$)岁进行配对,共得到 106 对研究对象。

2. 调查内容与方法:

(1)流行病学询问:①人口学资料,包括姓名、性别、年龄、居住地、职业等。其中职业分为脑力劳动和体力劳动。脑力劳动包括技术员、教师、干部、会计、律师、医生等;体力劳动包括工人、农民、服务业职工等。②DM 现病史,包括确诊年龄、诊断时既往平均空腹血糖值(FBG)、病程、血糖控制情况等。用 FBG 评估血糖控制情况,将 FBG > 140 mg/dl 或 7.8 mmol/L 判为血糖控制差,将 FBG 120~140 mg/dl 或 6.7~7.8 mmol/L 判为血糖控制良好,将 FBG ≤ 120 mg/dl 或 6.7 mmol/L 判为血糖控制好。③DN 现病史,包括确诊年龄、病程等。④既往史,包括高血压史(确诊年龄、病程),以及其他疾病史等。⑤家族史只考察患者一级亲属的 DM 及高血压的患病情况。⑥对 DM 患者患 DM 后的碳水化合物、水果、油脂、蛋白质、蔬菜的饮食习惯进行回顾调查,以上变量均按有序分类变量进行资料收集,按等级顺序从低到高依次赋值 0、1、2……等。其中患 DM 后平均每天蔬菜摄入量被分为三级:Ⅰ级(< 0.25 kg/d);Ⅱ级(0.25~0.5 kg/d)和Ⅲ级(≥ 0.5 kg/d)。吸烟者指每日吸烟 1 支及以上并持续一年以上者。

(2)体格检查:血压测量采用台式水银柱血压计,在受试者安静状态下,取坐位测其右上臂血压。高血压史指被调查者既往就诊或健康体检时被明确诊断为高血压,或收缩压 ≥ 160 mm Hg(1 mm Hg =

0.133 kPa),或舒张压 ≥ 95 mm Hg。

(3)实验室检查:所有受检对象均接受清晨空腹静脉采血,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖。所有受检患者于检测前一日上午 7 时至次日上午 7 时留取 24 h 全部尿液,采用双缩尿法测定 24 h 尿中总蛋白含量。

(4)统计学方法:使用 SPSS 10.00 统计软件,采用分层 Cox 模型的拟合语句来拟合配对 logistic 模型^[8]。以尿蛋白为应变量。虚拟的生存时间:发生尿蛋白组为 1,未发生蛋白尿组为 2。虚拟生存状态变量:病例取值为 1,对照取值为 0。分层变量即配对的子号。分别以职业(0,脑力劳动;1,体力劳动)、DM 确诊时的 FBG(有序分类变量)、DM 病程(数值变量)、血糖控制情况(0,血糖控制好;1,血糖控制良好;2,血糖控制差)、高血压史(0,无高血压;1,患有高血压)、高血压病程(数值变量)、DM 家族史(0,无 DM 家族史;1,有 DM 家族史)、高血压家族史(0,无高血压家族史;1,有高血压家族史)、吸烟(0,不吸烟;1,吸烟)及饮食习惯(有序分类资料)分别为自变量,进行 Cox 比例风险回归分析(单因素分析)。使用危险比来估计 OR 值及其 95% CI。然后使用比例风险模型对一些混杂因素进行评估(多因素分析)。最后使用向前逐步引入(变量淘汰采用似然比方法)法将有统计学显著性的变量引入多变量回归模型。

结 果

病例组和对照组特征的描述见表 1。

表1 病例组和对照组患者特征

变量	病例组	对照组
男/女(n/n)	44/62	44/62
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.5 ± 9.4 (31~76)*	58.2 ± 9.4 (32~74)*
职业(脑力劳动/体力劳动, n/n)	40/66	43/63
DM 确诊时的 FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	13.25 ± 4.09	12.42 ± 4.90
DM 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	9.34 ± 7.20	6.30 ± 6.23
血糖控制(好/良好/差, n/n)	1/18/87	10/28/68
DM 家族史(无/有, n/n)	60/46	67/39
高血压(无/有, n/n)	54/52	75/31
高血压病程(年, $\bar{x} \pm s$)	7.96 ± 11.06	3.72 ± 8.43
高血压家族史(无/有, n/n)	63/43	71/35
日均蔬菜摄入量(I/II/III, n/n)	6/52/48	2/41/63
吸烟习惯(无/有, n/n)	63/43	71/35
24 h 尿蛋白定量(mg, $\bar{x} \pm s$)*	1152.62 ± 1397.95	145.06 ± 68.37

注: n 为频数; * 括号内数据为极差; # P(单侧) < 0.05

1. 单因素分析:职业、确诊时的 FBG、DM 病程、

血糖控制情况、高血压史、高血压病程、患 DM 后蔬菜摄入量与蛋白尿有统计学关联见表 2;未发现 DM 家族史、高血压家族史、吸烟及其他饮食习惯与 2 型 DM 蛋白尿的发生有统计学联系。

表2 与蛋白尿发生有关的各因素的 OR 值及其 95% CI

变 量	OR 值 ($\bar{x} \pm s$)	P 值	OR 值的 95% CI
职业	2.429 ± 0.771	0.005	1.299~4.542
DM 确诊时的 FBG(mmol/L)*	1.341 ± 0.167	0.019	1.049~1.716
DM 确诊时的 FBG(mmol/L)#	1.038 ± 0.030	0.209	0.979~1.101
血糖控制	2.316 ± 0.279	0.003	1.341~3.998
DM 病程	1.078 ± 0.024	0.002	1.029~1.131
高血压	1.810 ± 0.492	0.030	1.059~3.092
高血压病程	1.043 ± 0.015	0.006	1.012~1.074
DM 家族史	1.292 ± 0.272	0.347	0.758~2.201
高血压家族史	1.348 ± 0.275	0.278	0.786~2.311
日均蔬菜摄入量	0.551 ± 0.255	0.019	0.334~0.907
吸烟习惯	1.533 ± 0.332	0.198	0.800~2.939

* 单因素分析结果; # 以血糖控制作为混杂因素调整后的结果

2. 多因素分析:使用可能的混杂因素,对各因素与蛋白尿之间的关系进行调整,当使用血糖控制情况对 DM 确诊时的 FBG 与发生蛋白尿之间的关系进行调整,DM 确诊时的 FBG 与发生蛋白尿之间的统计学关联消失。但其他因素与发生蛋白尿之间的关系经多因素调整后仍存在(表 2)。

3. 建立多变量回归模型:结合专业知识,采用分层 Cox 模型的拟合语句来拟合配对 logistic 模型。使用向前逐步引入法(变量淘汰采用似然比方法),将有统计学意义的变量 X_1 (DM 病程)、 X_2 (血糖控制情况)、 X_3 (高血压史)、 X_4 (患 DM 后每天蔬菜摄入量)引入多变量回归模型,主要的分析结果见表

3、4。

最后,由自变量 X_1 、 X_2 、 X_3 构成的配对 logistic 回归方程为:

$$\hat{y} = 0.050X_1 + 0.703X_2 + 0.752X_3$$

说明对于 2 型 DM 患者来说,DM 病程长、血糖控制差,有高血压史均可独立增加其发生蛋白尿的危险。

讨 论

研究表明,促使 2 型 DM 患者 DN 发生、发展的最重要的危险因素是遗传素质(一级亲属的 DM 病史、高血压史和心血管病史)、高血压、血糖控制情况和吸烟^[9]。本次 1:1 配对病例对照研究旨在广泛评估影响我国 2 型 DM 患者发生蛋白尿的危险因素及其特点。

本研究中发现与蛋白尿发生有统计学关联的因素有 7 个。

1. 职业:本研究发现体力劳动者发生蛋白尿的危险是脑力劳动者的 2.429(1.299~4.542)倍。有关职业与合并 DN 关系的研究在我国少见报道。中国是一个发展中国家,体力劳动者和脑力劳动者在教育、经济状况和生活方式上有一些明显的差别。与体力劳动者相比,这些差别会使脑力劳动者更早地去发现自己是否患有 DM,同时可能会更自觉地去控制其合并症的危险因素。Rachmani 等^[10]的随机分组的前瞻性研究表明:有较多医学信息和更自主的患者,更容易达到并维持 DM 合并症的一些主要危险因素的目标值;而严格控制 DM 合并症的危险因素可阻滞患者大、小血管合并症的发生。

表3 模型系数的多项检验

步骤	负 2 倍对数似然比值 (-2LL)	全局卡方检验			前后步的 -2LL、自由度、显著性水平的改变			前后块的 -2LL、自由度、显著性水平的改变		
		χ^2 值	df	α	χ^2 值	df	α	χ^2 值	df	α
1	135.286	10.932	1	0.001	11.661	1	0.001	11.661	1	0.001
2	129.344	16.063	2	0.000	5.942	1	0.015	17.603	2	0.000
3	123.783	20.905	3	0.000	5.561	1	0.018	23.164	3	0.000

注:df 为自由度; α 为显著性水平;block number 0 模型中不引进任何协变量时的负 2 倍对数似然比值:146.947; block number 1,即表 3 模型中引进协变量的方法为向前逐步引入(变量淘汰采用似然比方法):第一步引入的变量: X_1 (DM 病程);第二步引入的变量: X_3 (高血压史);第三步引入的变量: X_2 (血糖控制)

表4 引入回归方程的变量

步骤	进入变量	β	s_{β}	Wald χ^2 值	df	α	Exp(β)	Exp(β) 95% CI
3	X_1	0.050	0.026	3.629	1	0.057	1.051	0.999~1.106
	X_2	0.703	0.318	4.908	1	0.027	2.021	1.084~3.765
	X_3	0.752	0.307	6.023	1	0.014	2.122	1.164~3.869

注:变量引入方程的标准:0.05,变量剔除出方程的标准:0.10; β :回归系数估计值; s_{β} :系数估计值的标准误;Wald χ^2 值:(β/s_{β})²; Exp(β) = e ^{β} (OR 估计值)

2. 血糖控制和 DM 病程: 前瞻性研究指出^[11,12], 2 型 DM 患者的 FBG 与早期 DN 的发生、发展有关联, 且持续蛋白尿的发生与 DM 病程有关^[11,13]。强化血糖控制策略的观察和临床试验分析(UKPDS 35)表明^[14], 在整个 DM 病程中, 任何时候对血糖控制的改善, 都可能会减少 DM 合并症发生的危险, 在血糖和发生 DM 合并症的危险性之间有一个直接联系。

本研究匹配了年龄混杂因素后, 单因素分析表明随 DM 病程的延长, 2 型 DM 患者发生蛋白尿的危险性增大; 当用血糖控制情况等可能的混杂因素进行调整后, 这种关联依然存在。另外, 对血糖控制与蛋白尿的单因素及可能的混杂因素调整分析; 结果均表明: 血糖控制差可增加蛋白尿发生的危险。本研究中血糖控制、DM 病程与蛋白尿发生之间关系与上述研究结论相一致。需要说明的是在分析 DM 病程与发生蛋白尿的关系时, 其病程是按等级变量资料进行分析^[15]; 在本文中 DM 病程是按数值变量资料进行分析的, 故两文中的数值有差别。

3. 高血压史和高血压病程: 研究表明, 高血压是 DM 性微血管病变的一个重要因素。一些研究得出高血压和 2 型 DM 肾脏损害之间有联系^[16-18]。UKPDS 研究结果发现^[19], 用血管紧张素转换酶抑制剂或阻断剂治疗高血压, 使患者的血压基本维持在 150/80 mm Hg 以下, 能减少 DM 的死亡和合并症的发生。

本研究发现: 高血压、高血压病程较长, 均增加蛋白尿发生的危险。相应的 OR 值及其 95% CI 分别为 1.810 (1.059~3.092) 和 1.043 (1.012~1.074)。用可能的混杂因素分别对高血压史、高血压病程与 2 型 DM 发生蛋白尿的关系进行调整, 结果表明: 有高血压史、高血压病程长均可增加 2 型 DM 发生蛋白尿的危险。需要说明的是, 分析高血压病程与发生蛋白尿的关系时, 文献^[20]是对高血压病程按等级变量资料进行分析, 而本文是按数值变量资料进行分析的, 故两文中的数值不同。此外, 本研究未收集有关血压控制情况的资料, 所以不能排除血压控制情况对高血压病程与蛋白尿之间联系的影响。

4. 患 DM 后蔬菜日平均摄入量: 本次研究, 对 DM 确诊后饮食情况进行了半定量回顾性调查。结果发现, 患 DM 后蔬菜日平均摄入量与 2 型 DM 发生蛋白尿有关联: 蛋白尿发生的危险随着每天蔬菜

摄入量的增加而减少。可能的原因为蔬菜对 2 型 DM 患者血糖及血压的积极作用^[21]。

本研究未发现与蛋白尿的发生有统计学联系的因素。

5. DM 和高血压家族史: 近来研究表明, 遗传素质(一级亲属的 DM 病史、高血压史和心血管病史)是促使 2 型 DM 患者 DN 发生、发展的重要的危险因素^[9,17-20,22,23]。高血压是与环境和遗传有关的多基因遗传病。Krolewski 等研究显示, 双亲均有高血压的 DM 患者发生肾病的可能性比双亲均无高血压的 DM 患者大 4 倍^[23]。近年来, “原发性高血压的遗传标志”作为 NIDDM 患者易合并 DN 的遗传标志受到较多关注^[24-26]。相关研究结果却不尽一致。其可能的影响因素有样本量的大小、种族、性别和生活方式, 以及性别与种族间的相互影响^[27]。

研究发现, DM 家族史可增加个体患 2 型 DM 的危险^[28], 并提早发病年龄。关于这一现象的遗传和环境作用的机理有待进一步阐明。而发病年龄的提前, 可增加慢性合并症发生的危险。

本研究未发现 DM 和高血压家族史与蛋白尿的发生有统计学联系。二者之间的关系需进一步探讨。

6. 吸烟: 部分研究发现吸烟增加蛋白尿发生的危险^[29-32]。本研究未发现吸烟与蛋白尿发生有关, 可能的原因是样本量少或存在种族差异。

7. 其他饮食情况: 本次研究, 对 DM 确诊后饮食情况进行半定量回顾性调查。结果发现, 患 DM 后的碳水化合物、水果、油脂、蛋白质、饮茶习惯均与 NIDDM 合并 DN 无统计学关联^[21]。

本研究的优点和局限性: 优点之一是用年龄、性别匹配的配对病例对照研究。另一优点是对研究对象进行两次尿蛋白定量, 从而减少了暂时蛋白尿的可能性, 提高了诊断标准的特异性。局限性包括对血糖控制情况及饮食习惯不能准确估计; 有些危险因素的作用在回顾性病例对照研究中未能被探讨, 如血脂和 BMI; 由于样本量少, 有些危险因素的作用未得到肯定的结论。

总之, 本研究显示: 体力劳动者发生蛋白尿的危险高于脑力劳动者, 这可能与病例对照研究难以避免的选择性偏倚有一定关系; 血糖控制差、DM 病程长、有高血压史和高血压病程长均可独立增加蛋白尿发生的危险性; 患 DM 后, 日蔬菜摄入量多则可减少合并 DN 的危险性。

参 考 文 献

- 1 Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients: risk analysis. *Diabetes Care*, 1998, 21:1080-1085.
- 2 D' Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*, 1995, 25:113-118.
- 3 Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, et al. NIDDM is the major cause of diabetic endstage renal disease: more evidence from a triethnic community. *Diabetes*, 1995, 44:1375-1380.
- 4 Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, et al. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1989, 3:788-796.
- 5 Eggers PW. Health care policies/economics of the geriatric renal population. *Am J Kidney Dis*, 1990, 16:384-391.
- 6 Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1996, 335:1682-1683.
- 7 Davis TM, Cull CA, Holman RR. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care*, 2001, 24:1167-1174.
- 8 Nagy J, Wittmann I. Nephropathy in non-insulin-dependent (type-2) diabetes mellitus. *Orv Hetil*, 2000, 141:609-614.
- 9 张文彤, 主编. SPSS 11 统计分析教程. 第 1 版. 北京: 北京希望电子出版社, 2002. 313.
- 10 Rachmani R, Levi Z, Slavachevski I, et al. Teaching patients to monitor their risk factors retards the progression of vascular complications in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus—a randomized prospective study. *Diabet Med*, 2002, 19:385-392.
- 11 Sasaki A, Horiuchi N, Hasagawa K, et al. Persistent albuminuria as an index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka, Japan—incidence, risk factors, prognosis and causes of death. *Diabetes Res Clin Pract*, 1989, 7:299-306.
- 12 Kawazu S, Tomono S, Shimizu M, et al. The relationship between early diabetic nephropathy and control of plasma glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. the effect of glycemic control on the development and progression of diabetic nephropathy in an 8-year follow-up study. *J Diabetes Complications*, 1994, 8:13-17.
- 13 Liu DP, Molyneaux L, Chua E, et al. Retinopathy in a Chinese population with type 2 diabetes: factors affecting the presence of this complication at diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56:125-131.
- 14 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321:405-412.
- 15 侯旭宏, 王建华, 冯凭. II 型糖尿病血糖控制情况与合并肾病关系的研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21:264-266.
- 16 Viswanathan VV, Snehalatha C, Ramachandran A, et al. Proteinuria in NIDDM in South India: analysis of predictive factors. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28:41-46.
- 17 Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1998, 21:116-120.
- 18 Walker WG, Hermant J, Murphy RP, et al. Prospective study of the impact of hypertension upon kidney function in diabetes mellitus. *Nephron*, 1990, 55 suppl 1:21-26.
- 19 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317:703-713. erratum in: *BMJ*, 1999, 318:29.
- 20 侯旭宏, 王建华, 冯凭. 高血压与非胰岛素依赖型糖尿病合并肾病关系研究. *中国医学科学院学报*, 2001, 23:23-26.
- 21 侯旭宏, 王建华, 冯凭. 饮食习惯与 2 型糖尿病合并肾病关系. *天津医科大学学报*, 2001, 7:204-206.
- 22 戴自英, 主编. 实用内科学. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 1170.
- 23 Eggertsen R, Kalm H, Blohme G. The value of screening for retinopathy and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes in primary health care. *Scand J Primary Health Care*, 1993, 11: 135-140.
- 24 Huang XH, Rantalaiho V, Wirta O, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic albuminuria in patients with NIDDM followed up for 9 years. *Nephron*, 1998, 80:17-24.
- 25 Freire MB, Ji L, Onuma T, et al. Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. *Hypertension*, 1998, 31:896-899.
- 26 赵晓娟, 刘国良, 张玉霞, 等. 2 型糖尿病患者高血压家族史与红细胞钠-钾逆转运活力的关系. *中国医科大学学报*, 1999, 28:350-352.
- 27 Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1999, 55:1-28.
- 28 Molyneaux L, Constantino M, Yue D. Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6:187-194.
- 29 Klein R, Klein BE, Moss SE. Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective. *Diabetes*, 1993, 42:381-389.
- 30 Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, et al. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 1997, 36:57-61.
- 31 Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *Am J kidney Dis*, 1995, 25:836-844.
- 32 John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Prevalence of diabetic nephropathy in non-insulin dependent diabetics. *Indian J Med Res*, 1991, 94:24-29.

(收稿日期:2004-04-15)

(本文编辑:张林东)