

- [9] Silva M, de Brito Magalhes CL, de Paula Oliveira R, et al. Differential expression of Iron metabolism proteins in diabetic and diabetic iron-supplemented rat liver[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2012, 26(3): 123-129.
- [10] Jiang F, Sun ZZ, Yang YT, et al. Hcpidin expression and Iron parameters change in Type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): 43-48.
- [11] de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary intakes of Zinc and heme Iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. J Nutr, 2012, 142(3): 526-533.
- [12] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, et al. Body Iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women[J]. JAMA, 2004, 291(6): 711-717.
- [13] 查英, 刘军, 徐炯, 等. 老年 2 型糖尿病和糖耐量受损患者血清铁蛋白与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能相关[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 399-403.
- [14] MacDonald MJ, Cook JD, Epstein ML, et al. Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose[J]. FASEB J, 1994, 8(10): 777-781.
- [15] 冯婷, 杨波, 张祥迅, 等. 铁超负荷对胰导 β 细胞分泌胰岛素功能的影响[J]. 四川医学, 2008, 28(12): 1341-1343.
- [16] Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, et al. Dietary Iron restriction or Iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(6): 1236-1243.
- [17] Ashourpour M, Djalali M, Djazayeri A, et al. Relationship between serum ferritin and inflammatory biomarkers with insulin resistance in a Persian population with type 2 diabetes and healthy People[J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 61(3): 316-323.
- [18] Andrews M, Arredondo M. Hepatic and adipocyte cells respond differentially to iron overload, hypoxic and inflammatory challenge[J]. Biometals, 2012, 25(4): 749-759.
- [19] Fumeron F, Péan F, Driss F, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9): 2090-2094.
- [20] Pollak Y, Mechlovich D, Amit T, et al. Effects of novel neuroprotective and neurorestorative multifunctional drugs on Iron chelation and glucose metabolism [J]. J Neural Transm, 2013, 120(1): 37-48.
- [21] Park K, Gross M, Lee DH, et al. Oxidative stress and insulin resistance [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1302-1307.
- [22] Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, et al. The oxidative hypothesis of senescence[J]. J Postgrad Med, 2007, 53(3): 207.
- [23] Van Campenhout A, Van Campenhout C, Lagrou AR, et al. Iron-binding antioxidant capacity is impaired in diabetes mellitus[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(10): 1749-1755.
- [24] Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal Iron and its pathogenic role in neurological disease: review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1012(1): 14-26.
- [25] Saito K, Ishizaka N, Aizawa T, et al. Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced up-regulation of TGF-beta1 in the heart [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(4): 1836-1843.
- [26] Cameron NE, Cotter MA. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetic rats[J]. Diabetologia, 2001, 44(5): 621-628.

(收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-11-22)

• 综 述 •

药物治疗心力衰竭新进展

赵 凯 综述, 李永健 审核

(天津市南开医院心血管内科 300100)

关键词: 心力衰竭; 药物治疗; 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0371-04

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病发展的最后阶段,已成为世界范围内主要公共卫生问题。随着人口老龄化和对急性心肌梗死、高脂血症、高血压病二级预防水平的提高, HF 的发病率和医疗耗资日益增加。据统计,欧洲 47 个国家近 10 亿人口中, HF 患者约占 5%, 美国总人口的 2.3% 亦受到了 HF 的影响^[1]。我国 HF 患者已达 400 万, 用于 HF 诊断和治疗的医疗卫生支出高于其他疾病。治疗 HF 是对心脏疾病干预治疗的最后机会, 以往 HF 的治疗重点是强心、利尿、扩

血管, 目前 HF 的常规治疗是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、利尿剂。为了更有效地治疗 HF, 提高患者的生存率, 人们在不断探索新型药物。本文就近几年国内外最新用于治疗 HF 的药物予以综述, 以期指导临床治疗。

1 血管加压素受体拮抗剂

精氨酸加压素(AVP)的过量分泌导致血管收缩, 加重了 HF 时的液体滞留。托伐普坦是一种非肽类 AVP 2 受体拮抗剂, 可以阻断肾小管细胞的 V1a、V2 受体, 具有排水不排钠的

特点,可改善肾功能,减少袢利尿剂的用量,特别适用于 HF 合并低钠血症的患者。HF 患者血中 AVP 水平随病情严重程度而增加,Vaduganathan 等^[2]研究表明短期应用托伐普坦可改善 HF 患者血流动力学效应和低钠血症。EVEREST 研究是一项评价托伐普坦治疗 HF 住院患者长期效应的前瞻性、多中心、双盲、安慰剂对照研究^[3],共入选了 4 133 例急性失代偿性 HF 患者,观察口服托伐普坦的临床疗效和对死亡率的影响。结果表明容量负荷过重的 HF 患者服用托伐普坦后出现体质量下降、呼吸困难和水肿减轻,长期治疗未见病死率降低,心血管死亡及住院的复合终点无显著性差异,提示不必采用托伐普坦进行长期治疗。因此托伐普坦作为仅促水排泄的药物,与促水钠排泄的药物联合应用更为适合。

2 窦房结抑制剂

伊伐布雷定是第一个窦房结 If 电流选择特异性抑制剂,通过抑制窦房结舒张期去极化的作用,从而达到减低心率的作用;同时它对心脏内传导、心肌收缩或心室复极化都没有影响。SHIFT 试验旨在观察伊伐布雷定对因心力衰竭加重而再次住院的影响^[4]。该研究的患者在使用 β 受体阻滞剂之后加用伊伐布雷定,能够进一步改善心力衰竭患者的预后,降低病死率、提高患者的生活质量,同时明显减少医疗花费。最新 SHIFT 心脏重构亚组分析显示,伊伐布雷定能够逆转左室收缩功能不全的 HF 患者的心脏重构。SHIFT 生活质量亚组显示,伊伐布雷定组患者堪萨斯州心肌病生活质量评分和 NYHA 分级显著改善,心血管死亡及再住院率显著降低^[5]。这两项新的研究提示伊伐布雷定长期应用可以使 HF 患者心脏重构逆转和生活质量提高。基于此,2012 欧洲 ESC 心力衰竭指南明确指出伊伐布雷定可显著提高 HF 患者生活质量^[6],降低 HF 再住院率,亦可替代不能耐受 β 受体阻滞剂的患者。

3 新型肽类激素

松弛素是人类松弛素-2 的重组体,具有多种生物活性,可舒张血管、改善器官血流,保护脏器免受急性损伤。RELAX-AHF 研究共入选了 1 161 例急性 HF 患者^[7],在标准治疗基础上加用松弛素。结果显示与接受安慰剂治疗的患者相比,松弛素治疗的患者 HF 症状显著改善;住院期间 HF 症状恶化事件减少 45%,监护室住院时间减少近半天,总住院时间减少近 1 d;6 个月全因死亡降低 37%,心血管相关死亡显著降低,但未降低 HF 患者的再入院率。该研究提示松弛素可改善急性 HF 患者症状,值得进一步临床研究。

4 新型正性肌力药物

Omecamtiv mecarbil 是一种小分子的心脏肌球蛋白直接激活剂,使肌动蛋白和肌球蛋白之间的弱结合变成强结合,心肌收缩射血时间延长,对心肌细胞内钙浓度无影响。最近公布的一项双盲、安慰剂对照、交叉设计的 II 期临床试验结果显示,在 45 例稳定性 HF 和左室收缩功能不全的患者中,Omecamtiv mecarbil 呈剂量依赖性地提高了左室射血时间和每搏输出量,同时伴有心率的轻度下降,且具有良好的安全性^[8]。这些研究结果说明与传统的正性肌力药物相比,有效剂量的 Omecamtiv mecarbil 在不影响收缩压和心率、不增加心肌耗氧量、不诱发致命性心律失常的同时,还可明显改善心肌细胞的舒张功能。这些特点无疑将使 Omecamtiv mecarbil 成为一种临床应用前景广阔的抗 HF 药物。

5 新型利尿剂

腺苷受体拮抗剂作为一种新型利尿剂正逐渐崭露头角。腺苷是影响肾功能的重要因素,抑制腺苷能够延缓肾功能恶

化,代表药物是腺苷 α_1 受体拮抗剂 KW3902。CKI201 研究检测了该药对急性失代偿性 HF 伴有水肿和肾功能受损患者的利尿效果,结果表明:6 h 尿量呈剂量依赖性增多(60 mg 组除外),肌酐水平下降,但未达到显著性差异。CKI202 研究评价了药物对利尿剂抵抗的患者的疗效,显示该药仍然有效^[9]。Kiesman 等^[10]研究结果显示 KW3902 可明显减轻 HF 患者的水肿,保护肾功能。

6 醛固酮受体拮抗剂

依普利酮是选择性醛固酮受体拮抗药,它只作用于盐皮质激素受体,而不作用于雄激素和孕酮受体,因此其性激素样不良反应较螺内酯轻。动物实验证实依普利酮改善内皮功能,减少胶原堆积和抑制重构,对靶器官有明显保护作用^[11]。EMPHASIS 研究中依普利酮对慢性 HF 患者的有益证据扩大了其适应证,即对所有已使用 ACEI、 β 受体阻滞剂治疗后仍持续有症状且左心室射血分数小于或等于 35% 的患者均推荐使用,以降低因 HF 和过早死亡风险^[12]。依普利酮在轻度 HF 患者住院和存活的研究(EMPHASIS-HF)亚组分析显示,平均随访 21 个月后,与安慰剂相比,依普利酮治疗组新发心房颤动或心房扑动的发病率显著降低,提示 HF 时依普利酮可能通过影响心房纤维化和心房重构,从而减少增加发生房扑或房颤的风险^[13]。另有一项包括了 6 632 例心梗后 HF 患者的研究,患者被随机分配接受依普利酮或安慰剂治疗,平均随访 16 个月,结果显示依普利酮可改善急性心梗后 HF 患者生存率,并且费效关系佳^[14]。因此对于心梗后 HF 患者的治疗,依普利酮是可以增加 ACEI 和 β 受体阻滞剂益处的药物。基于此,2012 欧洲 ESC 心衰指南中明确指出^[6]:对于慢性收缩性 HF 患者,醛固酮受体拮抗药适用于(NYHA) II ~ IV 级患者。

7 肾素抑制剂

阿利吉仑(aliskiren)是第二代非肽类肾素-血管紧张素受体抑制剂,能在第一环节阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统,降低肾素活性,减少血管紧张素(Ang) II 和醛固酮的生成,起到降低血压和治疗心血管疾病的作用。在所有的 RAAS 阻滞剂中,阿利吉仑是惟一能够降低血浆肾素活性的药物。ALOFT 研究入选 302 例 HF 患者^[15],在使用 ACEI、 β 受体阻滞剂的基础上,治疗组加用阿利吉仑 150 mg/d,随访 12 周。结果显示阿利吉仑患者 BNP、醛固酮水平较对照组显著降低,但两组间射血分数变化无显著差异。最新 ASTRO-NAUT 研究入选了 1 639 例 HF 患者^[16],随机分配接受阿利吉仑或安慰剂治疗,平均随访 12 个月,结果显示阿利吉仑可降低致死或非致死性心梗的发生率,但并不降低全因病死率和再入院率。因此 2012 欧洲 ESC 心力衰竭指南并未推荐使用阿利吉仑治疗 HF,目前阿利吉仑的适应证仍然只是原发性高血压,不包括 HF。

8 肌浆网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)激动剂

Mydicar 是一种腺相关病毒载体介导的 SERCA2a 激动剂,它通过上调 SERCA2a 活性,增加肌浆网在舒张期对钙的摄取,使心肌更好地松弛,收缩期有更多的钙离子释放,达到增强心肌收缩力的效果。CUPID 研究^[17]包括 39 例顽固性 HF 患者,随机接受冠脉内输注 Mydicar 或安慰剂治疗。结果显示,与安慰剂相比,6 个月后高剂量 Mydicar 治疗组,NYHA 分级、Minnesota 心衰生活质量评分、6 min 步行试验、峰最大耗氧量、N 末端前脑钠肽(NT-proBNP)均得到显著改善。到 12 个月时,心血管事件相关住院率和平均住院时间均明显下降,且安全性良好。

9 钙增敏剂

钙离子增敏剂是一类新的具有正性肌力作用的抗 HF 药物,左西孟旦是其中代表药物,该药通过增加心肌收缩蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性来增加心肌细胞的收缩力。其机制主要为:(1)增加心肌收缩系统对 Ca^{2+} 的敏感性,主要作用分子是肌钙蛋白 C(TnC);(2)直接增强肌球蛋白和肌动蛋白之间的相互作用;(3)稳定 Ca^{2+} TnC 构象;(4)部分的磷酸二酯酶抑制作用^[18]。与其他非洋地黄类正性肌力药物相比,左西孟旦的优点是不增加心肌耗氧量、无致心律失常作用、无耐受性。2008 欧洲 ESC 心力衰竭更新指南、2009 美国 AHA 指南均将左西孟旦列为治疗急性 HF 的推荐药物。

10 利钠肽

重组人脑利钠肽有利钠、利尿和扩血管作用,增加心排出量而不增加心率和耗氧量,可明显改善血流动力学。奈西利肽是美国 FDA 批准的重组人脑利钠肽。FUSION-Ⅱ 研究初步表明奈西利肽能改善慢性失代偿性 HF 患者的症状和血流动力学状态。FUSION-Ⅱ 研究在 920 例慢性失代偿性 HF 患者中院外随机双盲应用每周 1~2 次奈西利肽的序贯疗法或安慰剂共 12 周,追踪观察 24 周,结果显示病死率或住院率在两组间无显著性差异,提示奈西利肽的序贯疗法不适合慢性 HF 的患者,目前仅用于急性失代偿性 HF^[19]。新活素是我国自主研发的重组人脑利钠肽,为国家一类新药。从目前已经完成的临床研究结果来看,新活素用于治疗急性 HF 和慢性 HF 急性发作的患者,具有改善呼吸困难、利尿等作用;同时还可以改善射血分数,降低 NT-proBNP^[20]。

此外,他汀、促红细胞生成素、内皮素受体拮抗剂、肾上腺髓质素、甲状腺激素、炎性细胞因子拮抗剂、山楂提取物等均被用来治疗 HF。但由于这些药物试验样本量小、未被证实对 HF 患者获益,因此国内外指南并未推荐使用这些药物治疗 HF。对于 HF 患者,如何正确的选择治疗药物,改善其生活质量,延长生存期,是治疗的关键。随着新药的研发及部分试验结果的相继公布,治疗 HF 的证据越来越多,可供选择的治疗措施亦不断增加,今后加强对 HF 的预防和教育必将成为主旋律。

参考文献:

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(4): e18-e209.
- [2] Vaduganathan M, Gheorghiane M, Pang PS, et al. Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(7): 415-422.
- [3] Pang PS, Gheorghiane M, Dihu J, et al. Effects of tolvaptan on physician-assessed symptoms and signs in patients hospitalized with acute heart failure syndromes; analysis from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan(Everest) trials[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(6): 1067-1072.
- [4] Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of Life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(19): 2395-2404.
- [5] Vitovec J, Spinarová L, Spinar J. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and health related quality of Life: results from the SHIFT substudies[J]. *Vnitr Lek*, 2012, 58(7/8): 612-617.
- [6] Taylor J. The 2012 ESC guidelines on heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1703-1704.
- [7] Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure(RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 29-39.
- [8] Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9792): 676-683.
- [9] Horowitz JD, Rosenson RS, McMurray JJ, et al. Clinical trials update AHA congress 2010[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(1): 69-76.
- [10] Kiesman WF, Elzein E, Zablocki J. A1 adenosine receptor antagonists, agonists, and allosteric enhancers[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(193): 25-58.
- [11] Gromotowicz A, Szemraj J, Stankiewicz A, et al. Study of the mechanisms of aldosterone prothrombotic effect in rats[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(4): 430-439.
- [12] Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(4): 265-281.
- [13] Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(18): 1598-1603.
- [14] Greco C, Castelli G, Crea F, et al. New evidences on the use of aldosterone receptor antagonists in left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure[J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(12): 809-816.
- [15] Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 530-537.
- [16] Gheorghiane M, Bhm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(11): 1125-1135.
- [17] Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease(CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in

patients with advanced heart failure [J]. *Circulation*, 2011, 124(3):304-313.

[18] Rognoni A, Lupi A, Lazzeri M, et al. Levosimendan: from basic science to clinical trials [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011, 6(1):9-15.

[19] Gaddam KK, Ventura H. Developments in heart failure

2011 [J]. *Congest Heart Fail*, 2012, 18(2):112-126.

[20] Richards AM, Troughton RW. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):62-71.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-10-23)

· 综 述 ·

低蛋白饮食治疗肾病的研究进展

赵黎君 综述, 黄颂敏[△] 审校

(四川大学华西医院肾内科, 成都 610041)

关键词: 膳食, 限制蛋白质; 糖尿病肾病; 替代治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0374-03

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为糖尿病微血管病变的常见慢性并发症,是导致终末肾衰竭(end-stage renal disease, ESRD)主要的疾病之一,已成为欧美国家慢性肾衰竭病因谱中的首位病因^[1]。DN以进行性的蛋白尿、系统性血压升高、肾功能渐进性下降为主要临床特点。肾功能不全时中枢神经系统、呼吸系统、消化系统、水及电解质的代谢紊乱等病变均与营养不良有关。因此,改善该类患者营养状况,预防感染,对减少并发症的发生,提高患者生存质量,延长生存时间有重要意义。本文对低蛋白饮食治疗1型和2型糖尿病肾病疗效和新进展做简要综述。

1 低蛋白饮食治疗理论依据

低蛋白饮食治疗已有100多年历史。低蛋白饮食(low-protein diet, LPD)不仅可减少慢性肾衰竭患者的尿蛋白排泄,而且能缓解肾脏疾病患者诸多尿毒症症状及糖类、脂类代谢紊乱。DN最常见的病理生理变化包括蛋白质代谢异常和激素水平的异常。前者主要表现为代谢产物蓄积、血清清蛋白下降、血浆和组织必需氨基酸水平下降及某些非必需氨基酸水平增高等^[2]。低蛋白质饮食通过限制蛋白质摄入,减少代谢性废物在体内的蓄积,防止有机酸类、氢离子、磷酸盐等积聚引起的代谢性酸中毒,改善氮质血症,缓解酸中毒所带来的临床症状^[3];低蛋白饮食降低糖化血红蛋白,增加糖尿病患者对胰岛素的敏感性,有益于DN的血糖管理^[4],加强糖代谢管理可避免肾小球内高滤过^[5];低蛋白饮食同时限制饮食中磷的摄入,可以有效降低尿磷的排泄同时降低血清磷水平,有利于改善DN患者的磷代谢紊乱^[6];尿素在体内的储积在氧化应激和胰岛素抵抗中直接发挥作用,而这两者都被证明是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者心血管并发症的主要机制之一,低蛋白饮食通过降低血清尿素水平,防止DN患者心血管并发症的发生^[7];限制蛋白质摄入可以阻断蛋白尿形成的核心环节,减轻肾小球的“三高”(高内压、高灌注、高滤过)现象,减轻肾脏负担,减少尿蛋白排泄量,对于心血管事件、CKD进展为慢性肾功衰均极为重要。

2 低蛋白饮食治疗的现状

2012年美国全国肾脏病基金会(National Kidney Foundation, NKF)在其K/DOQI-CKD指南中建议,对于肾小球滤过

率(glomerular filtration rate, GFR)小于30 mL/min 1.73 m²的DN患者,饮食蛋白的摄入量应该限制在0.8 g·kg⁻¹·d⁻¹;对于有CKD进展的成年患者,应避免高蛋白摄入(即1.3 g·kg⁻¹·d⁻¹)。低蛋白饮食治疗对DN的临床疗效是否与糖尿病类型有关,NKF协会未予进一步划分和提示。

2013年Trimeche等^[8]的一项临床研究纳入57例1型糖尿病肾病的患者进行低蛋白饮食干预,在研究开始的第0、90、180天分别监测了低蛋白饮食组患者的GFR、尿蛋白排泄率以及营养风险指数(nutritional risk index, NRI)。结果发现,随着时间的延长,低蛋白饮食组患者GFR逐渐升高,与之平行的是,尿蛋白排泄率明显下降,但是NRI却无明显改变。纽约大学系统评价中心对低蛋白饮食治疗胰岛素依赖的1型糖尿病患者疗效进行系统评价分析,证明有15项研究结果支持限制低蛋白摄入可以降低DN患者的夜间微量蛋白尿,延缓CKD的进展。低蛋白饮食能延缓1型糖尿病肾病进入终末期肾衰竭,也能降低全因病死亡率。而对2型糖尿病肾病的疗效仍存在争议。

有临床研究报道低蛋白饮食虽能降低糖尿病肾病患者糖化血红蛋白^[9],但不能明显降低无蛋白尿或微量蛋白尿的2型糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率及GFR值。2007年Robertson等^[10]的临床荟萃分析中,仅有1例临床研究提示低蛋白饮食治疗有益于2型糖尿病肾病患者。2012年Qiu等^[11]对复方α-酮酸制剂结合低蛋白饮食延缓2型CKD IV期的DN进展进行了临床疗效的安全性评价。结果提示,与正常蛋白饮食组相比,低蛋白饮食组24 h尿蛋白下降率明显,且随试验时间的延长这一效果越明显;低蛋白饮食组患者营养耐受状态、GFR下降率及患者依从性与正常蛋白饮食组无明显差异。2008年Yu等^[12]的Meta分析中,8项临床研究中仅有两项研究提示低蛋白饮食有利于降低DN患者的蛋白尿,但不能明显延缓2型糖尿病肾病患者GFR下降。该研究结果与Koya等^[13]研究结果吻合,即低蛋白饮食组年平均GFR下降并不明显优于正常蛋白饮食组,不仅如此,Koya的研究结果还提示,与正常蛋白饮食组比较(1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹),低蛋白饮食组(0.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)年平均肌酐清除率、血清肌酐双倍倍增时间也无明显差异。