

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

[18] Rognoni A, Lupi A, Lazzero 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<sup>△</sup> 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>;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<sup>[4]</sup>,加强糖代谢管理可避免肾小球内高滤过<sup>[5]</sup>;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<sup>[6]</sup>;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<sup>[7]</sup>;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 m<sup>2</sup>的DN患者,饮食蛋白的摄入量应该限制在0.8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;对于有CKD进展的成年患者,应避免高蛋白摄入(即1.3 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。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<sup>[8]</sup>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<sup>[9]</sup>,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<sup>[10]</sup>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<sup>[11]</sup>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<sup>[12]</sup>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<sup>[13]</sup>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<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),低蛋白饮食组(0.8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)年平均肌酐清除率、血清肌酐双倍倍增时间也无明显差异。

综上,低蛋白饮食治疗对延缓 1 型糖尿病肾病的恶化进展有益,对减轻 2 型糖尿病肾病尿蛋白排泄有显著效果,但并不能显著减慢 GFR 下降的速度。这是因为 2 型糖尿病肾病多为中老年患者,被明确诊断为糖尿病至出现糖尿病肾脏病变之间的潜伏期较 1 型糖尿病短,甚至有部分患者在明确诊断为糖尿病时已合并肾脏、视网膜损害;2 型糖尿病肾病的病情进展常与高血糖、高血压的控制良好与否密切相关。近年有研究发现低蛋白饮食治疗能改善患者情绪低落等症状<sup>[14-15]</sup>;还能减少降压药物及促红细胞生成素的使用,延缓肾脏疾病的进展,提高患者生存质量<sup>[16]</sup>。

### 3 低蛋白饮食治疗常见不良反应

“蛋白质-能力营养不良”综合征成为 CKD 患者病死率相关因素之一<sup>[17]</sup>,一直是低蛋白饮食治疗饱受争议的不良反应,需早期监测与积极有力的治疗。Aparicio 等<sup>[18]</sup>利用极低蛋白饮食( $0.39 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )配合必需氨基酸和酮酸制剂治疗慢性肾衰竭患者,依从性良好的患者尿蛋白排泄率降低,血清清蛋白浓度反而升高。Qiu 等<sup>[11]</sup>报道的临床研究中也无营养不良的发生<sup>[11]</sup>。纽约大学报道的一篇系统评价提出低蛋白饮食不会引起血清清蛋白降低,反而有益于降低 DN 患者血清胆固醇水平,患者营养指标包括体质量、前臂周长、肱三头肌皮褶厚度等,在低蛋白饮食组并无明显下降。导致 DN 患者发生营养不良的常见原因包括:糖尿病患者胃肠植物神经功能紊乱引起的厌食症状致蛋白质摄入过少;代谢性酸中毒可促使蛋白质分解增加;DN 患者的大量蛋白尿导致蛋白质丢失过多;尿毒症患者持续性微炎症状态增强肌肉蛋白的代谢,导致营养不良及低血清清蛋白血症,但营养不良又可加重炎症的进展<sup>[19]</sup>。

在临床实际应用中,患者摄入足够热量的前提下,可适量补充( $0.1 \sim 0.2$ )  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的必需氨基酸或(和)酮酸以防止营养不良的发生。利用极低蛋白饮食补充酮酸(supplemented very-low protein diet, SVLPD)联合血管紧张素酶抑制剂(ACEI)降尿蛋白效果优于传统低蛋白饮食,而且 SVLPD 治疗的安全性已得到充分证实<sup>[7]</sup>。目前,也有学者提出低蛋白饮食联合口服活性炭治疗终末期肾衰竭患者<sup>[20]</sup>。总之,正确指导 DN 患者实施低蛋白饮食并且规律监测患者应用状况,同时适当补充酮酸,营养不良的发生率会降低<sup>[21]</sup>。

### 4 展 望

低蛋白饮食的替代治疗成为近年来关注的重点,即不改变总蛋白量摄入的前提下,将鸡、鱼肉等白色肉类替代饮食中的红色肉类(牛肉等)。

低蛋白饮食的替代治疗可以降低 1 型糖尿病患者肾小球高滤过状态,长时间随访证明低蛋白饮食替代治疗可降低 2 型糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率,明显改善胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>。针对 2 型糖尿病肾病患者,有研究结果提示在总蛋白摄入量相同的情况下<sup>[23-24]</sup>,替代治疗(鸡肉蛋白饮食组)较低蛋白饮食组、正常蛋白饮食组的血清总胆固醇、尿蛋白排泄率均下降明显。可能是由于鸡肉含高比例多不饱和脂肪酸(PUFAs)及低比例饱和脂肪酸,PUFAs 不仅对内皮损伤有保护作用,还可改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗,从而降低患者尿蛋白排泄率;此外,饱和脂肪酸会引起脂毒性,而 PUFAs 对预防心血管疾病有良好作用,同时 PUFAs 可使胆固醇酯化,降低血清胆固醇和三酰甘油水平,当血清 PUFAs 不足时,可能诱发心血管疾病,影响患者长期生存率<sup>[25]</sup>;最后,改变蛋白质的种类有助于提高患者依从性,如替换红色肉类食物为鸡肉、鱼肉甚至植物蛋白,这类食物不仅能减缓 GFR 下降速度,且有益于减少 DN 患者心

血管危险事件的发生率。Esposito 等<sup>[26]</sup>的荟萃分析发现,增加鱼类等白色肉类、蔬菜、水果的摄入取代红色肉类的摄入,能延缓 2 型糖尿病患者肾脏疾病的进展。由于缺少白色肉类替代红色肉类治疗 DN 的长期大样本试验,因此这类干预措施治疗 DN 的并发症尚未明确。

综上所述,低蛋白饮食治疗对延缓 1 型糖尿病肾病患者进展为终末肾衰竭的作用显著,而 2 型糖尿病肾病患者效果有限,可能是由于 2 型糖尿病肾病情进展与高血压、高血糖的控制良好与否密切相关;有学者系统评价分析证明低蛋白饮食能降低 CKD 患者 32% 的透析事件、死亡事件或肾移植事件的发生率。使用鸡肉、鱼肉等白色肉类替代饮食中红色肉类的替代治疗不仅可能达到低蛋白饮食治疗相似的效果,也能改善患者对低蛋白饮食治疗的依从性。

### 参考文献:

- [1] 袁发焕,周剑锋.慢性肾脏疾病的现状及其防治[J].重庆医学,2007,36(5):385-388.
- [2] 郑法雷,张友康,陈香梅.肾脏病临床与进展[M].北京:人民军医出版社,2005:242-258.
- [3] Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids—a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients[J]. J Ren Nutr, 2012, 22(2 Suppl): S1-21.
- [4] Sim MK, Wong YC, Xu XG, et al. Hypoglycemic action of chicken meat extract in type-2 diabetic KKAY mice and GK rats[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73(12): 2583-2588.
- [5] 马兴杰,杨丽霞,董岸莺.糖尿病肾病蛋白尿形成机制[J].重庆医学,2011,40(20):2064-2067.
- [6] Newsome B, Ix JH, Tighiouart H, et al. Effect of Protein Restriction on Serum and Urine Phosphate in the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(6): 1045-1046.
- [7] Chauveau P, Aparicio M. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3-4[J]. J Ren Nutr, 2011, 21(1): 20-22.
- [8] Trimeche A, Selmi Y, Ben SF, et al. Effect of protein restriction on renal function and nutritional status of type 1 diabetes at the stage of renal impairment[J]. Tunis Med, 2013, 91(2): 121-126.
- [9] Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, et al. Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. Nutr Hosp, 2008, 23(2): 141-147.
- [10] Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease (Review)[J]. Cochrane Datab Syst Rev, 2007, 17(4): 1465-1858.
- [11] Qiu HY, Liu F, Zhao LJ, et al. Comparison of the effects of alpha-keto/amino acid supplemented low protein diet and diabetes diet in patients with Diabetic nephropathy[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, 43(3): 425-428.
- [12] Yu P, Li LG, Hui MJ. Low-protein diet for diabetic ne-

- phropathy; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(3):660-666.
- [13] Koya D, Haneda M, Inomata S, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy; a randomized controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10):2037-2045.
- [14] Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G, et al. Long term effects of low protein diet on depressive symptoms and quality of life in elderly Type 2 diabetic patients[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(2):122-128.
- [15] Ciarambino T, Ferrara N, Castellino P. Effects of a 6-days-a-week low protein diet regimen on depressive symptoms in young-old type 2 diabetic patients[J]. *Nutrition*, 2011, 27(1):46-49.
- [16] De Santo NG, Perna A, Cirillo M. Low protein diets are mainstay for management of chronic kidney disease[J]. *Front Biosci(Schol Ed)*, 2011, 1(3):1432-1442.
- [17] Ambühl PM. Protein intake in renal and hepatic disease [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2011, 81(2/3):162-172.
- [18] Aparicio M, Chauveau P, Précigout V, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(4):708-716.
- [19] Zhu N, Yuan W, Zhou Y, et al. High mobility group box protein-1 correlates with microinflammatory state and nutritional status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. *J Artif Organs*, 2011, 14(2):125-132.
- [20] Musso CG, Michelangelo H, Reynaldi J, et al. Combination of oral activated charcoal plus low protein diet as a new alternative for handling in the old end-stage renal disease patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21(1):102-104.
- [21] Aparicio M, Cano NJ, Cupisti A, et al. Keto-acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: consensus statements[J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(5 Suppl):S33-35.
- [22] de Mello VD, Zelmanovitz T, Azevedo MJ, et al. Long-term effect of a chicken-based diet versus enalapril on albuminuria in type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. *J Ren Nutr*, 2008, 18(5):440-447.
- [23] Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes. A randomized crossover trial[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(4):645-651.
- [24] de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, et al. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(6):1032-1038.
- [25] Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, et al. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(2):110-121.
- [26] Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, et al. Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns; a systematic review of prospective studies and meta-analysis [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010, 8(6):471-476.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-11-15)

· 综 述 ·

## 维甲酸与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路及肾纤维化的关系

杜 轩, 涂卫平<sup>△</sup>

(南昌大学第二附属医院肾内科, 南昌 330006)

**关键词:** 维甲酸; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号; 肾间质纤维化; 肾小管上皮细胞转分化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.047

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)03-0376-03

维甲酸 (retinoid acid, RA) 是维生素 A (VitA) 代谢的产物, 作为急性早幼粒白血病 (APL) 的治疗药物已广泛用于血液科临床。随着学科交叉的发展, 近年来 RA 在肾脏疾病中的前景越来越受到学者们的关注, 发现对诸多肾脏疾病动物模型都存在保护效应, 尤其是针对肾间质纤维化与肾小球硬化等领域, 但具体是通过哪些机制通路尚不明确。在诸多信号途径中, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路及肾纤维化关系极为密切。国内国外针对肿瘤、发育领域及肾脏以外很多器官研究均提示 RA 能够干预 Wnt 通路, 同时, 人体肾脏表达着许多亚型的 RA 受体类别, 推测 RA 对肾纤维化的影响可能与 Wnt 及其相关蛋白有联系。但 Wnt 信号在肾纤维化发生、发展中究竟发挥何种作用? RA 又能干预 Wnt 体系的哪些环节层面? RA 能否成为抗肾硬化的前景药物? 上述问题均值得深入探讨。

### 1 RA 及其核受体 (nuclear receptor, NR) 的基本机制

经吸收后的 RA 可转为全反式维甲酸 (All-trans-retinoic acid), 发挥生物效应主要是通过其“核受体”来介导。RA 作为脂溶性的配体穿过由脂类构成的胞膜, 之后便与“核受体”结合从而引发靶启动因子转录及其他生物效应。RA 相关核受体有两种: RA 受体 (RARs)、视黄醇 X 受体 (RXRs), 其中每一个受体又存在 3 种异构体。RARs 和 RXRs 两者往往形成异质二聚体, 与特异性“RA 反应元件”(RARE) 结合, 启动靶基因的转录。除此之外, RXR 还能够以同质二聚体或者与其他 NR 成员形成异质二聚体发挥效应。

### 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号及其在肾硬化中的作用

作为物种进化过程中一条较保守的转导通路, Wnt 体系广泛影响着诸多生理病理过程。其成员涵盖: wnt 相关蛋白,