

低蛋白饮食或合并酮酸制剂在慢性肾脏病中的应用及其研究进展

龙 泉(综述) 陈 靖 顾 勇[△](审校)
(复旦大学附属华山医院肾内科 上海 200040)

【摘要】 低蛋白饮食是临床上常用的延缓慢性肾脏病进展的营养治疗方法,当蛋白摄入量进一步减少时常合并酮酸制剂以保证患者稳定的营养状态。低蛋白饮食或合并酮酸制剂能使患者推迟进入终末期肾衰竭的时间,显著改善进入肾脏替代治疗后的生存预后。近来众多临床试验证实该疗法还能显著降低慢性肾脏病患者的蛋白尿和血压、改善钙磷代谢和肾性骨病、代谢性酸中毒、氨基酸代谢紊乱、胰岛素抵抗和血脂异常。基础研究也证实低蛋白饮食或合并酮酸治疗既能通过改善高灌注高滤过的异常血流动力学来延缓肾功能恶化的进展,还能通过降低肾素表达、改善氧化应激、减少转化生长因子(TGF- β_1)表达和减轻系膜细胞分泌细胞外基质等非血流动力学效应发挥肾脏保护作用。为提高临床医生对这方面的认识,本文综述了低蛋白饮食或合并酮酸制剂在慢性肾脏病中的应用及研究进展。

【关键词】 低蛋白饮食; 酮酸; 慢性肾脏病

【中图分类号】 R 692 **【文献标志码】** B

Progress in application of low protein diet combined with keto-acids in patients with chronic kidney disease

LONG Quan, CHEN Jing, GU Yong[△]
(Department of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Low protein diet was often used as nutritional therapy for slowing the progressing of chronic kidney disease. Keto-acids was usually added when protein intake was further reduced to guarantee the stable nutritional status. Both delaying to the end-stage renal disease and improving survival prognosis of renal replacement therapy could be achieved by low protein diet (and) keto-acids. Masses of clinical trials had demonstrated the clinical benefits of this regimen, including decreasing proteinuria and blood pressure, improving a series of metabolic disturbances, such as renal osteodystrophy, metabolic acidosis, amino acid metabolic disturbances, insulin resistance, lipid disorder and so on. Foundation research also suggested that low protein diet (and) keto-acids produced renal protective effects not only through the hemodynamic effect of extenuation of high infusion and high pressure in glomeruli, but also through the non-hemodynamic effects, such as reducing the expression of renin and TGF- β_1 , ameliorating of oxidative stress and lessening the excretion of cellular matrix of mesangial cell. We reviewed the progress in application of low protein diet combined with keto-acids in patients with chronic kidney disease.

【Key words】 low protein diet; keto-acids; chronic kidney disease

低蛋白饮食(low protein diet, LPD)是已被许多临床试验证实有效延缓慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展的方法之一。极低蛋白饮食(very low protein diet, VLPD) + α -酮酸治疗在调整肾脏病饮食的临床实验

(modification of diet in renal disease)最初的报告结果中虽未达到所预想的疗效,但在正视了该试验的缺陷并将患者顺应性以及实际蛋白饮食量等因素全面考虑后的再评价报告中,还是向我们展示出了VLPD加酮酸制剂应用的意义。在随

[△]Corresponding author E-mail:yonggu@vip.163.com

后的许多荟萃分析中也同样显示出 VLPD 合并应用酮酸制剂对延缓 CKD 进展的有利影响。但目前还是有相当多临床医生对该营养疗法的重视程度不够或存在误区,过度担心营养不良的发生,致使该疗法在临床应用中受阻。因此本文就低蛋白饮食或合并酮酸制剂在 CKD 中的应用及其研究进展做一综述。

低蛋白饮食合并酮酸疗法在 CKD 治疗中的安全性及有效性

延缓 CKD 进展,推迟进入终末期肾衰竭的时间 在 MDRD 试验的再分析中入选了肾小球滤过率(Glomerular Filtrate Rate, GFR)在 13~25 mL/min CKD4~5 期的患者,一组为 LPD($0.58 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),另两组为 VLPD($0.28 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)分别加一般必需氨基酸和 α -酮酸(即开同)。结果只有加 α -酮酸组可明显延缓 CKD 进展,而加用一般必需氨基酸组无此作用。该结果提示可能在相当低蛋白摄入的前提下使用 α -酮酸才能见效。可能因为只有在相当低的蛋白摄入前提下,机体才能将整个代谢情况加以改变,此时才可能有效地利用体内积聚的氮类合成新的蛋白质,使尿素氮下降^[1]。Walser 等^[2]入选了 76 名接受保守治疗的 CKD5 期患者,给予 VLPD($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)合并酮酸治疗并严密随访。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示肾脏中位生存时间为 353 天,最终平均 GFR 为(5.6 ± 1.9) mL/min,年死亡率为 2.5%,年住院率为 0.2%,因此在依从性好的 CKD5 期患者通过饮食治疗和严密随访可以推迟进入透析约一年左右时间。

对 CKD 患者进入肾脏替代治疗后生存预后的影响 Aparicio 等^[3]在 1985—1998 年选择了 239 例晚期肾衰患者[年龄(50.2 ± 15.2)岁, GFR(13.1 ± 4.8) mL/min],给予 VLPD($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 能量 $35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 无机磷 $5 \sim 7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,同时补充开同、铁以及多种维生素,历时(29.6 ± 25.1)个月。在 VLPD 期间,患者的蛋白摄入量明显减少而体重指数、血清白蛋白浓度保持不变。观察期间共 14 例死亡,但死因均与营养无关。165 例进行 VLPD 的患者在(29.8 ± 23.1)个月月开始血透,透析开始时 93 例患者的 GFR 为(5.8 ± 1.5) mL $\cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,远远低于透析生存质量指南(Dialysis Outcomes Quality Initiative, DOQI)的标准。透析的平均随访时间为 54 个月,其中 1 年、5 年、10 年的死亡率分别为 2.4%、25%、50%,低于全体透析患者的死亡率。

CKD 时使用低蛋白饮食或合并酮酸治疗的益处

降低蛋白尿,延缓 CKD 进展 现已公认蛋白尿不仅是 CKD 常见的临床表现,也是促使 CKD 加重进展的因素,而血管紧张素系统阻断药物(ACEI/ARB)已是临床一线治疗蛋白尿的方法。但近年来研究结果显示:ACEI/ARB 与 LPD 联合应用时其降蛋白尿效果被进一步加强。Peters 等^[4]的研究显示:在实验性肾炎大鼠,给予单纯 LPD、ACEI 和 ARB 较正常蛋白饮食大鼠减少蛋白尿分别为 54%、51%、58%,而 LPD 与 ACEI 或 ARB 联合应用则进一步明显降低蛋白尿。不仅 LPD 可降低蛋白尿,酮酸本身也可能通过多种途径起到减少蛋白尿的作用:(1)不同于其他氨基酸注射后使 GFR 和肾血浆流量增加,酮酸主要补充的成分为支链

氨基酸,不引发肾脏高滤过,直接减少蛋白尿。(2)酮酸使 CKD 患者的蛋白质降解和支链氨基酸氧化增加而合成降低。在保证充分热量条件下给予 LPD 合并酮酸,机体将会适应性增加蛋白合成而减少氨基酸氧化及蛋白降解,调整蛋白质代谢,间接治疗蛋白尿。(3)酮酸可改善肾小管转运功能,使肾小管对支链氨基酸的重吸收功能增强,从而降低尿中支链氨基酸的排泄量,减少蛋白尿^[5]。

改善 CKD 患者的钙磷代谢和肾性骨病 LPD 加酮酸治疗对延缓 CKD 进展的另一重要作用是对继发性甲状旁腺功能亢进(second hyperparathyroidism, SHPT)的影响。高甲状旁腺素造成钙磷乘积上升,进而导致组织钙化;钙代谢障碍还能导致胰岛素合成释放障碍;高甲状旁腺素还会抑制诸多脂蛋白脂酶活力。这些都参与了慢性肾衰竭时严重脂肪胰岛素代谢异常,又是造成这些患者心血管并发症高发的重要原因。19 例患者治疗前后骨活检报告证明:LPD 加酮酸治疗不仅能降低治疗后血中 PTH 水平,还能改善肾性骨病的病理。Lafage 等^[6]对 17 例 GFR $<20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 终末期肾衰竭患者进行为期一年的 LPD 加酮酸饮食治疗,骨病理检查示患者的成骨细胞及破骨细胞活动明显抑制,纤维性骨炎明显缓解或消失。Lindenau 等^[7]对慢性肾衰竭伴肾性骨病患者的对比研究显示,在保持 VitD、钙及能量摄入不变的情况下,酮酸治疗一年后,与非酮酸治疗组相比,酮酸治疗组患者的类骨质容量及面积下降,成骨细胞及破骨细胞活动明显抑制,骨吸收正常,骨质钙化显著增加。酮酸(开同)本身含钙盐,补充开同有可能提高血钙水平,进而抑制 SHPT;但近年研究已表明 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 缺乏,血磷过高, VitD 受体下调,钙感受器下调以及全身横纹肌组织对甲状旁腺素耐受等多种因素也是 SHPT 的重要原因。开同是否能通过改善蛋白代谢,是否能通过影响除血钙降低以外其它导致 SHPT 的因素来纠正 SHPT,值得我们进一步探讨。

纠正 CKD 患者的代谢性酸中毒 近几年无论从蛋白合成率,支链必需氨基酸降解率以及相关的基因表达等方面的研究均证实代谢性酸中毒和蛋白质分解代谢密切相关。在肾上腺皮质激素兴奋时,这些异常更为加剧,而酸中毒本身又可兴奋下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,因此形成恶性循环。探明 LPD 加酮酸治疗对代谢性酸中毒的作用,以及对蛋白质代谢的细胞分子生物学机制,将为营养疗法的研究打开一个崭新的领域。此外代谢性酸中毒还可以启动许多细胞因子参与到 CKD 进展的病理生理过程中;机体代偿酸中毒时会合成较多的氨,这一过程启动了肾素-血管紧张素系统(RAS)。氨在残留肾组织中过于集中地排泄,又进一步促进小管间质的损害。另外在酸中毒的细胞内外代偿过程中,过多 K^+ 从细胞内转移到细胞外,使细胞内经常处于低钾状态,容易促进肾小管上皮细胞的空泡样变性,也可进一步促进肾脏病的进展。最后,为补充消耗更多的碱基,在肾小管内的枸橼酸被迫大量重吸收,从而大大降低了小管液中钙离子的溶解度,形成肾内小结石,又是促进 CKD 进展的一个因素。LPD 可以明显纠正代谢性酸中毒,加用酮酸后则更容易控制酸中毒。但是上述情况在使用酮酸后是否有所改善,值得我们重视和研究。

改善 CKD 患者的代谢紊乱

改善 CKD 时氨基酸代谢紊乱 慢性肾功能衰竭时普遍存在氨基酸代谢异常,表现为必需氨基酸(多为支链氨基酸 branch chain amino acids, BCAA)减少,必需氨基酸/非必需氨基酸比例降低。血浆 BCAA 浓度的变化会损害血脑屏障氨基酸的交换和神经递质的合成,而脑组织的氨基酸代谢异常也参与了尿毒症脑病的发生^[8]。相反补充 BCAA 可以改善脑组织功能。在血透患者补充 BCAA 可恢复正常的快动眼睡眠,可以刺激营养不良患者的食欲^[9]。

改善 CKD 时糖代谢紊乱(胰岛素抵抗) 很早人们就认识到慢性肾衰竭时会出现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), Fliser 等^[10]发现即使当 GFR 尚处于正常范围时,也不管是哪种原发肾脏疾病,IR 和高胰岛素血症在疾病早期就已经存在,而且 IR 情况同肾功能损害情况相平行。肾脏疾病时发生 IR 的原因涉及 PTH 水平升高、代谢性酸中毒、肉毒碱不足、RAS 系统活跃、肌肉蛋白丢失、应用糖皮质激素等多方面。而 LPD 可以改善透析前 CKD 患者的 IR,提高胰岛素对内源性葡萄糖产生的敏感性^[11]。

改善 CKD 时脂代谢紊乱 脂代谢异常与糖代谢异常相似,既可引发糖尿病患者的肾脏损害,也会被肾脏损害进一步加重,形成恶性循环。多项在糖尿病或非糖尿病肾病患者中进行的研究证实,LPD 合并酮酸饮食显著降低患者低密度脂蛋白和三酰甘油水平,同时升高高密度脂蛋白;升高载脂蛋白 A1(apoA1),降低载脂蛋白 B(apoB);降低脂蛋白 Lp(a)浓度;还可降低引起脂代谢异常的非传统危险因素,如高同型半胱氨酸血症、C 反应蛋白(CRP)、PTH 和氧化型 LDL(ox-LDL)。LPD 合并酮酸疗法通过纠正 CKD 患者的脂代谢紊乱,打破了脂代谢与肾脏损害间相互促进的恶性循环,延缓了 CKD 进展,降低了 CKD 患者心血管死亡率。

改善 CKD 时其它代谢紊乱 除了改善三大营养物质代谢外,酮酸还能改善许多代谢障碍,包括对抗反应性氧代谢产物的产生和作用;提高红细胞钠泵活力等等。反应性氧代谢产物过多,可致脂质大量氧化,后者特别是 ox-LDL 被认为与动脉粥样硬化形成密切相关。钠泵活力改善除了影响细胞的渗透浓度,还影响细胞内正常酸碱度,而这些改变近期已认识到和细胞周期变化有关。应用酮酸后对钠泵作用的影响,除了可能改善全身代谢外,是否也可能改善了这些细胞异常周期使其正常化,值得我们探讨。

有利于控制慢性肾脏病患者高血压 CKD 患者的高血压往往很难控制而且是导致病程进展的重要因素。意大利 Bellizzi 等^[12]比较了 VLPD 联合酮酸($0.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), LPD($0.60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和自由饮食(free diet, FD)对 CKD4~5 期患者血压的影响。研究人员对连续收诊的 110 名患者给予 LPD;在适应后,30 名受试者开始接受 VLPD,57 名决定继续接受 LPD;23 名拒绝任何一种 LPD 而归入 FD 组。6 个月后结果发现,仅有 VLPD 组血压从(143 ± 19)/(84 ± 10)下降至(17.024 ± 2.128)/(10.374 ± 0.931) kPa ($P < 0.0001$),而且即使是在减少降压药(从 2.6 ± 1.1 下降到 1.8 ± 1.2 ; $P < 0.001$)的情况下也出现下降。尿尿素的排泄直接与尿钠的排泄有关,其在 VLPD 组也出现下降[从(181 ± 32)降到(131 ± 36) mEq/d; $P < 0.001$]。在多元

回归分析中($r^2 = 0.270$, $P < 0.0001$),血压结果仅与尿钠的排泄($P = 0.023$)和接受 VLPD($P = 0.003$)有关,而与蛋白摄入量无关。因此对于中重度 CKD 患者,VLPD 的降压作用可能是因为钠摄入减少,摄入蛋白种类不同及补充酮酸,而与实际蛋白摄入量无关。

低蛋白饮食或合并酮酸治疗 CKD 的基础研究概况 传统观点认为低蛋白饮食通过降低肾小球的高灌注及高滤过影响肾脏血流动力学来延缓肾功能恶化的进展^[13],随着研究深入发现低蛋白饮食还可以降低肾小球滤过的蛋白负荷、改善氧化应激、纠正代谢性酸中毒、改善蛋白代谢、减少生长因子表达(TGF- β 等)、降低系统激素的水平(PTH 等)、减轻钙/磷超负荷、减轻肾小管的高代谢、减轻肾脏肥大增生等^[14~17]。动物实验已证实肾大部切除慢性肾衰竭模型大鼠中存在肾脏局部肾素高表达^[18],而高蛋白饮食可进一步激活局部肾素的高表达,而 LPD 则可减少局部肾素的表达水平^[19]。氨基酸摄入增加可促进系膜细胞增生肥大和 TGF- β 产生,而给予实验性肾炎大鼠 LPD(6%蛋白质)后,尿蛋白水平、肾小球基质积分、TGF- β 及蛋白聚糖的表达均较对照正常蛋白饮食(22%蛋白质)大鼠有所降低^[20]。还有研究显示高蛋白饮食由高级糖基化终末产物(advanced glycosylation end product, AGE)导致了前炎症因子和前氧化应激因子产生,继而引起 CKD 时肾脏功能和结构的异常,而 LPD 则可以减少 AGE 的产生继而减轻肾脏损害^[21]。有研究显示,高浓度氨基酸具有独立于血流动力学之外而类似高糖的直接肾毒性作用^[22],在与高糖环境同时存在时,高浓度氨基酸促细胞增殖作用更明显。细胞增生是糖尿病肾病的病变特点之一,因此在高蛋白饮食作用下,原已增生的细胞生物学现象将会加剧。因此临床上早期在糖尿病肾病患者中给予 LPD 具有更好的肾脏保护价值。总的来说,目前关于 LPD 或合并酮酸治疗多为临床研究,其肾功能保护作用机制的基础研究比较少,而且酮酸是否具有独特的生物化学效应尚未得到证实,有待于今后进一步研究。

结 语

总之,虽然 LPD 或合并酮酸治疗在临床上已应用多年,但仍有许多未被认识的机制有待深入探讨。我们应该在临床中观察其疗效,更细致研究其疗效机制。只有通过这种思考和实践,才能使 CKD 的营养治疗提高到一个新的层次,使广大临床医生更正确地应用营养疗法而又避免出现营养不良,对 LPD 或合并酮酸制剂在 CKD 治疗中的作用和意义了解得更确切。

参 考 文 献

- [1] Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 2426-2439.
- [2] Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet[J]? *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 110-116.
- [3] Aparicio M, Chauveau P, De Precigout 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: 708 - 716.
- [4] Peters H, Border WA, Noble NA. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2000, 57: 1 493 - 1 501.
- [5] Teplan V, Schuck O, Horackova M, *et al.* Effect of a keto acid-amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain acids in patients with chronic renal insufficiency on a low protein diet [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2000, 112(20): 876 - 881.
- [6] Lafage MH, Combe C, Fournine A, *et al.* Keto, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy [J]. *Kidney Int*, 1992, 42: 1 217 - 1 225.
- [7] Lindenau K, Abendroth K, Kokot F, *et al.* Therapeutic effect of keto acid on renal Osteodystrophy [J]. *Nephrol*, 1990, 55 (2): 133 - 135.
- [8] Tizianello A, Deferrari G, Gabribotto G, *et al.* Is amino acid imbalance harmful to patients in chronic renal failure? [J]. *Kidney Int Suppl*, 1985, 17: S79 - S83.
- [9] Hiroshige K, Sonta T, Suda T, *et al.* Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16: 1 856 - 1 862.
- [10] Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease [J]. *Kidney Int*, 1998, 53: 1 343 - 1 347.
- [11] Rigalleau V, Blanchetier V, Combe C, *et al.* A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1 512 - 1 516.
- [12] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, *et al.* Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2007, 71: 245 - 251.
- [13] Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307: 652 - 660.
- [14] Ricardo SD, Bertram JF, Ryan GB. Reactive oxygen species in puromycin aminonucleoside nephrosis: *in vitro* studies [J]. *Kidney Int*, 1994, 45: 1 057 - 1 069.
- [15] Chobanian MC, Julin CM, Molteni KH, *et al.* Growth hormone regulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubule segments [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262: 878 - 884.
- [16] Jarusiripat C, Shapiro JI, Chan L, *et al.* Reduction of remnant nephron hypermetabolism by protein restriction [J]. *Am J Kidney Dis*, 1991, 18: 367 - 374.
- [17] Heidland A, Sebekova K, Ling H. Effect of low-protein diets on renal disease: are non-haemodynamic factors involved? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 1 512 - 1 514.
- [18] Correa • Rotter R, Hostetter TH, Manivel JC, *et al.* Renin expression in renal ablation [J]. *Hypertension*, 1992, 20 (4): 483 - 490.
- [19] Correa • Rotter R, Hostetter TH, Rosenberg ME. Effect of dietary protein on renin and angiotensinogen gene expression after renal ablation [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262: 631 - 638.
- [20] Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, *et al.* Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor β 1 expression in experimental glomerulonephritis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1991, 88: 9 765 - 9 769.
- [21] Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006(1): 1 293 - 1 299.
- [22] Meek RL, Cooney SK, Flynn SD, *et al.* Amino acids induce indicators of response to injury in glomerular mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 285: 79 - 86.

(收稿日期: 2008 - 08 - 26; 编辑: 张秀峰)