

影响慢性肾脏病进展的因素与临床对策

华中科技大学同济医学院附属同济医院 孙世澜*, 武汉 430030

关键词 慢性肾病; 蛋白尿; 低蛋白饮食

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200401

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发病率以校正后肾小球过滤(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为标准,其约占CKD的比率为1.7% (95% CI 1.5% ~ 1.9%),如以出现蛋白尿为标准,其占比率为9.4% (8.9% ~ 10.0%); CKD的总患病率为10.8% (10.2% ~ 11.3%),北部和西南地区的CKD患病率较高,分别为16.9% (15.1% ~ 18.7%)和18.3% (16.4% ~ 20.4%)^[1, 2]。

值得注意的是,越来越多的证据显示CKD是增加其他慢性疾病发生率、全因死亡率和心血管死亡率的重要危险因素^[3]。不仅如此,CKD患者死亡的风险是其发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的5~10倍^[4]。

以上数据表明CKD已成为影响人们健康的公共卫生问题,预防CKD的发生并延缓其慢性化的进展已成为重要的临床问题。

CKD发生后一般而言不可逆转,根据病因和病理的不同或迟或早,或快或慢地不断恶化。据文献资料和笔者的临床实践认为:纠正影响CKD进展的病理生理因素和对CKD患者开展低蛋白饮食加 α 酮酸疗法,能延缓CKD向ESRD进展。

影响CKD进展的病理生理因素

下列因素异常变化如:①肾内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)被激活;②高血压;③蛋白尿;④贫血;⑤代谢性酸中毒;⑥钙磷代谢紊乱。从方方面面影响着CKD/相关器官的恶化,导致住院率/住院天数乃至死亡率增加。因此对上述因素进行治疗,是能延缓CKD进展的。

抑制肾内过度激活的RAS系统 传统的观点认为RAS系统是一种在循环系统中发挥作用的神经内分泌系统。随后的进展认为是:机体多处组织、

细胞内存在自分泌、旁分泌的RAS系统。人体内90%的血管紧张素转换酶存在于组织中(如组织血管内皮、心、脑、肾、肾上腺的实质中),参与局部血管紧张素II的合成。

循环系统中RAS被激活,可能由于 α 肾上腺素能张力清晨高于夜间,清晨神经体液因素(交感神经系统和RAS)增加了交感神经活性(α 肾上腺素能组分);产生血压升高,而影响晨峰高血压的另一个因素可能是肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活^[5]。

组织中的RAS可被多途径激活(神经递质因素、压力、炎症状态、免疫等因素),循环系统中RAS亦会对局部RAS的激活产生作用。

被激活的RAS可从血液动力学和非血液动力学两方面作用于肾脏。血液动力学方面,主要是使肾内压升高所致的肾小球内“三高”,而影响和加重肾小球硬化。非血液动力学方面,血管紧张素II可导致肾固有细胞(肾小球系膜、肾小管上皮、间质纤维母细胞)分泌生长因子:转化生长因子(transforming growth factor, TGF β)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF),细胞因子:白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF α),和化学增殖素:MCP-1、RANTES、OPN等,另包括其他的PAI、金属蛋白酶作用于炎性细胞,导致产生蛋白尿,细胞外基质堆积,炎症和细胞增殖。影响肾脏的结构和功能,导致肾脏功能恶化^[6, 7]。

局部RAS系统主要通过激活多条信号通路诱导炎症反应和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成,影响细胞增殖、分化与凋亡,从而导致肾损伤乃至发展成肾衰竭。

因此,选用ARB/ACEI抑制肾内的RAS系统,对防治肾脏病的进展有积极的作用,一方面可降低肾内高压,另一方面可抑制细胞因子的产生。尽管ARB(或ACEI)类药有高钾血症和一过性血肌酐升高等不良反应,但从临床来看,如适应证掌握得当,

* 通信作者:孙世澜, E-mail: sunshilan@126.com

观察缜密,是可以避免此类药的副作用,从治疗中获得益处。

降低升高的血压 高血压是CKD患者常见而重要的并发症;我国高血压已成为肾衰竭第三位因素(约占10.5%)。

高血压既是CKD的独立危险因素,亦是影响CKD进展的重要因素。Young等^[8]曾报道的系统血压在老年患者疾病进展中的作用。在5年的随访中用肌酐升高 $>0.4\text{ mg/dL}$ 定义为肾功能恶化,对2181例入选者分析后的结论是:血压正常偏高者(135/85 mmHg)肾功能恶化的发生高2倍,高血压Ⅲ级(180/110)者约高出12倍^[8]。

非裔美国人肾脏疾病和高血压的研究(AASK)^[9]对1094例18~70岁高血压肾病患者随机研究,给予美托洛尔、雷米普利、氨氯地平治疗,随访3~6.4年。结果表明,控制患者血压达标,可以更显著改善尿蛋白,延缓CKD进展。

积极降低血压不仅能减少肾功能恶化的发生,亦能显著改善尿蛋白,在延缓CKD进展方面有一定的作用。

减少蛋白尿 为什么将蛋白尿作为定义和干预预后的靶点?其一,蛋白尿无疑影响肾功能的恶化;其二,蛋白尿增加了心血管事件的发生和死亡。

在挪威北特伦德拉格的一项健康研究(HUNT 2)报告^[10]中,将蛋白尿和肾功能二者联合检测,共纳入65589例成人受试者,随访10.3年,最后有124例患者进展为ESRD。采用多因素生存分析发现,eGFR和白蛋白尿均是进展为ESRD的独立的、强预测因子。在不同的eGFR分期中,随着白蛋白尿水平的增加,ESRD的发生风险均显著增加。在相同的eGFR分期中,蛋白尿越重,发生ESRD的可能亦越大,该研究观察的病例量大,观察时间长,且是对eGFR和白蛋白尿进行联合检测,对于更准确判断进展为ESRD的风险较为可靠。

MDRD试验亦指出:蛋白尿排泄的量越大,eGFR下降速率越快,蛋白尿在分别为 $<1.0\text{ g}$ 、 $1\sim 3\text{ g}$ 、 $>3.0\text{ g}$ 的情况下,eGFR下降速率每年分别为 1.7 ± 0.3 、 4.9 ± 0.5 、 $8.3\pm 0.7[\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)]$ 。

蛋白尿会加重肾功能损害,减少尿蛋白的排泄会延缓CKD的进展,何时给予干预?尿蛋白降到何种程度对CKD患者更有利? Gansevoort等^[11]指出,对于正常白蛋白尿的患者,随着年龄增长,eGFR会有一定程度的生理性的下降,一旦合并白蛋白尿,则

eGFR下降的速度将急速增加,如果对白蛋白尿进行早期干预的话,可显著延缓eGFR的下降速度,如果干预较晚,则延缓eGFR下降的作用非常有限。因此,应早期干预白蛋白尿,以便更有效延缓eGFR的下降。

PRVEND试验在1997~1998年对荷兰Groningen地区85421例年龄在28~75岁人群进行问卷调查,以收集有关心血管疾病危险因素和死亡率相关信息。共获得85421例受试者中40856例受试者信息。中位随访961d(最长随访1139d),共发生516例记录原因的死亡事件。结果显示当尿白蛋白浓度在 $20\sim 200\text{ mg/L}$ 时,心血管疾病死亡风险及非心血管疾病死亡风险均与其呈显著的正相关^[12]。因此,降低蛋白尿水平不仅对改善CKD预后至关重要,且对改善CKD患者心血管疾病死亡和非心血管疾病死亡方面都有积极作用^[13]。

有资料显示:对IgA肾炎而言,如 $\text{Scr}\geq 264\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时,激素降蛋白尿效果欠佳。笔者认为:不宜选择激素治疗的患者,可考虑选择细胞毒药物。

蛋白尿降到何种程度,即可认为是达标的或对肾功能恶化影响较小?钱桐荪教授对NS患者经过长达40年的观察认为,尿蛋白降到每天 0.3 g 以下是安全的。此观察与Cortinovis等^[14]的报道相似,见表1。

表1 蛋白尿达标的定义

| 肾功能指标 | 进展 | 缓解 | 逆转 |
|--------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 蛋白尿 | $\geq 1.0\text{ g}/24\text{h}$ | $< 1.0\text{ g}/24\text{h}$ | $< 0.3\text{ g}/24\text{h}$ |
| GFR | 下降 | 稳定 | 升高 |
| 肾组织学改变 | 恶化(加重) | 稳定 | 改善 |

纠正贫血 由于肾功能损害引起的贫血称为肾性贫血。贫血是慢性肾衰竭主要的临床表现之一,一般在肾功能不全失代偿期即出现,随着肾功能恶化,贫血的程度也会加重。

据复旦大学附属中山医院肾内科统计,CKD1-2期患者贫血的发生率为22.00%~40.58%,然而对5期患者竟高达98.86%。反之,CKD患者血红蛋白越高,住院日相应的越短。透析前CKD患者贫血对预测住院率亦是有价值的指标。

Akizawa等^[15]报道,Hb升高与住院率、死亡率降低有一定关系。如 $\text{Hb}<80\text{ g/L}$ 相对死亡率1.26,相对住院率1.55,随着Hb增加,前者降为0.92,后者为1.01。另一个涉及美、欧、日等12国的多中心联合研究发现,患者住院率、死亡率与Hb含量成负相关,Hb每下降 10 g/L ,患者住院率和死亡率都

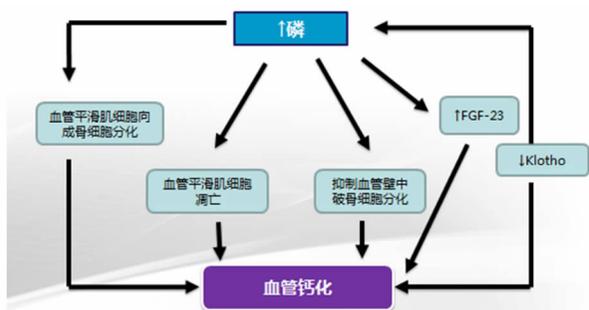
增加5%~6%。

贫血是CKD重要的预测指标。在CKD治疗中,纠正贫血是重要与不可忽视的,不仅有利于肾脏病的延缓,亦可减少CKD患者左心室肥大等心血管合并症发生。

在一组246例随访1年的纵向研究中,CKD患者Hb每下降5.0 g/L,收缩压增加5 mmHg、左心室质量指数减少10 g/m²。对透析前的CKD患者而言,贫血亦是预测住院率的重要指标,血球容积每增加1%,住院治疗相对危险0.92,住院天数为0.87倍。

纠正钙磷代谢紊乱 随着CKD的进展,钙磷代谢异常即高磷低钙血症是必然的。在CKD早期,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 23的升高促使升高的血磷水平下降,同时降低1,25-羟维生素D水平,进而导致甲状旁腺(hyperparathyroidism, PTH)水平升高^[16]。

磷代谢异常和血管钙化是心血管事件的重要诱因^[17],见图1。高血磷时血管平滑肌细胞(SMCs)对磷的摄取依赖于细胞膜上的钠磷协同转运蛋白(sodium-dependent phosphate, pit-1),在血管钙化的发生过程中起关键作用:①刺激细胞内潜在的矿化成份分子的分泌,如基质小泡、碱性磷酸酶、钙结合蛋白和富含胶原的细胞外基质;②诱导血管SMCs向成骨样细胞分化。



注:血磷升高可介导SMCs转录因子Runx2的表达,从而使SMCs向成骨细胞分化;血磷升高导致SMCs凋亡或坏死后产生的基质囊泡是血管钙化的起始点,如通过对游离钙的浓缩和结晶诱导钙化;血磷升高同时抑制血管壁中SMCs向破骨细胞的分化,使得血管钙化无法逆转;血磷升高诱发骨细胞对FGF23的过度表达,从而导致血管钙化。

图1 磷作为始动因素诱导血管钙化

纠正代谢性酸中毒 CKD发生酸中毒时,因H⁺的潴留,细胞内和间质中的pH下降,导致下列病理生理的变化:①血管紧张素II和醛固酮分泌增加;②促炎症细胞和趋化因子分泌增加;③内皮素增加;④NH₃⁻增加及补体活化。最后导致间质纤维化。

综上所述,CKD治疗中其相应的临床参数应达到或接近下列目标值:①控制血压<130/80 mmHg;②蛋白尿阴性或“+”(定量<0.3 g/24h);③纠正贫血;Hb>120 g/L;④纠正酸中毒;HCO₃⁻>22 mmol/L;⑤纠正钙磷代谢紊乱,血Na⁺7.8~9.5 mg(经白蛋白校正后值);血磷<1.41 mmol/L。

低蛋白饮食加α酮酸疗法延缓CKD的作用

CKD的饮食治疗日渐引起重视,Watanabe等^[18]认为大多数患者给予0.3 g/(kg·d)蛋白质,就可以维持氮平衡。即低蛋白饮食(low protein diet, LPD)可维持肾功能(氮平衡)的相对稳定。

但单纯的低蛋白饮食从营养学的角度来讲是不可取的。经过多年的观察,低蛋白饮食必需配合α酮酸并保证足够的热量,补充除维生素A以外的多种维生素,是CKD饮食疗法延缓病情进展的三要素。

优质蛋白以及优质低蛋白饮食 所谓优质蛋白:是指蛋白质中所含的必需氨基酸种类齐全、数量充足、比例适当,能被机体充分吸收利用的蛋白质,如各类动物蛋白和大豆蛋白。

所谓优质低蛋白饮食:在限制蛋白质总量的前提下保证50%以上来自优质蛋白的饮食。

低谷蛋白的问世 如将蛋白质限制在0.4/(kg·d)的饮食称极低蛋白饮食(very low protein diet, VLPD),无疑可减缓CKD向ESRD进展速度。遗憾的事,以往的饮食很难达到VLPD的要求。一直以来,CKD患者低蛋白饮食治疗几乎是无法实现的。

现在培育的一种低蛋白粳米是一种新型水稻,有望帮助中国和东南亚的许多CKD患者。LPD低于0.5 g/(kg·d)是一种非常健康的饮食,低蛋白大米(其蛋白含量为普通大米蛋白质含量的1/10~1/25)对人体有益,控制蛋白质的消耗,同时减少钾、磷的摄入,见表2^[19]。

α酮酸联合低蛋白饮食能有效推迟透析时间,见表3^[20]。

表2 低蛋白大米与普通大米所含成分

| | 热量(kcal) | 蛋白质(g) | 脂肪(g) | 碳水化合物(g) | 钠(mg) | 钾(mg) | 磷(mg) |
|------------|-------------|--------|-------|----------|-------|-------|-------|
| 低蛋白大米/100g | 358(1499kJ) | 0.3 | 1.1 | 86.5 | 1.6 | 0 | 30 |
| 普通米/100g | 347(1451kJ) | 8.0 | 0.6 | 77.7 | 0.9 | 78 | 99 |

表3 限蛋白饮食延缓开展透析的时间情况 (%)

| | 普通蛋白 | 低蛋白 | 低蛋白 + α 酮酸 |
|------|------|-----|-------------------|
| 5个月 | 73 | | |
| 11个月 | | 73 | 96 |
| 18个月 | 30 | | 81 |
| 24个月 | | 30 | 80 |

注:每组数值为需要透析患者所占的百分比

表4 依从性影响LPD的疗效

| 组别 | 例 | eGFR (mL/min) | | 血肌酐 (mg/dL) | |
|--------------|-----|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 依从性好的糖尿病患者 | 83 | 38.7 ± 13.2 | 51.1 ± 17.0 | 1.91 ± 0.61 | 1.63 ± 0.72 |
| 依从性不好的糖尿病患者 | 106 | 44.2 ± 18.5 | 38.2 ± 15.8 | 1.90 ± 0.70 | 2.03 ± 0.71 |
| 依从性好的非糖尿病患者 | 75 | 44.2 ± 18.5 | 46.8 ± 21.4 | 1.90 ± 0.70 | 1.82 ± 0.82 |
| 依从性不好的非糖尿病患者 | 75 | 35.1 ± 16.8 | 33.7 ± 16.9 | 2.20 ± 0.84 | 2.42 ± 1.04 |

当前对疾病的认识到治疗的措施都有了很大的提高,最难能可贵的是有了一批专科医师的队伍,不仅有义务,更为重要的是有责任做好延缓CKD进展的工作。如能适当推迟透析开展的时间,亦可以说功在当下,利在千秋:既有利病患者家庭,也利于国家减少医疗费用的开支。

参考文献

- Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
- Luxia Zhang, Fang Wang, Li Wang, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional study [J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
- Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10):2504-2511.
- US Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
- Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019, 21(2):324-334.
- Crowley SD, Rudemiller NP. Immunologic effects of the renin-angiotensin system [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5):1350-1361.
- Saldanha da Silva, AA Rodrigues Prestes TR, Lauer AO, et al. Simoes renin angiotensin system and cytokines in chronic kidney disease: clinical and experimental evidence [J]. Protein Pept Lett, 2017, 24(9):799-808.
- Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the systolic hypertension in the elderly

患者的依从性影响LPD的疗效 Rizzetto等^[21] 回顾性分析了321例接受非透析治疗的CKD患者,无论是糖尿病患者或非糖尿病患者,依从性好的患者,LPD饮食治疗后eGFR会上升而血肌酐下降;依从性不好的患者,治疗后eGFR非但未上升而下降,见表4。非糖尿病患者的结果也亦然,表明治疗过程中的卫生宣教亦占有重要地位。

- program (SHEP) [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(11):2776-2782.
- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 285(21):2719-2728.
- Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5):1069-1077.
- Gansevoort RT, De Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3):465-468.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population [J]. Circulation, 2002, 106(14):1777-1782.
- Konta TK, Kudo H, Sato K, et al. Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population: the Takahata study [J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(6):805-810.
- Cortinovis M, Ruggenenti P, Remuzzi G. Progression remission and regression of chronic renal diseases [J]. Nephron, 2016, 134(1):20-24.
- Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(11):3643-3653.
- Bouma-de Krijger A, Vervloet MG. Fibroblast growth factor 23: are we ready to use it in clinical practice [J]? J Nephrol, 2020, 33(3):509-527.
- Kendrick J, Chonchol M. Share The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(5):826-834.
- Watanabe S. Low-protein diet for the prevention of renal failure [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(1):1-9.
- 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所. 中国食物成分表(第2版) [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2009.
- 吴静静, 杨. 限蛋白饮食治疗慢性肾脏病药物经济学评价 [J]. 中国医疗保险杂志, 2015, 2(1):57-59.
- Rizzetto F, Leal VO, Bastos LS, et al. Chronic kidney disease progression: a retrospective analysis of 3-year adherence to a low protein diet [J]. Ren Fail, 2017, 39(1):357-362.

(2020-06-13 收稿)