

开同对维持性血液透析患者营养及脂质代谢的影响

李 远¹ 董晓辉² 邹作君^{1△}

(1 青岛大学医学院附属青岛市立医院血液净化中心 山东 青岛 266001 2 胶州市人民医院肾内科 山东 青岛 266001)

摘要 目的:研究复方 α -酮酸对维持性血液透析(MHD)患者营养及脂质代谢的影响。**方法:**将40例MHD患者随机分为两组:(1)实验组($n=20$),予常规蛋白饮食,并服用复方 α -酮酸12片/d;(2)对照组($n=20$),予常规蛋白饮食,不服用复方 α -酮酸。分别于治疗前、治疗后3个月后测定各项血生化指标及人体测量学指标。**结果:**经3个月治疗后,实验组血白蛋白、前白蛋白较前明显升高($P<0.01$),总胆固醇和甘油三酯明显下降($P<0.01$),血红蛋白无明显变化($P>0.05$)。对照组血红蛋白、血白蛋白、前白蛋白及血脂无明显变化。实验组及对照组治疗前后体重指数、肱三头肌皮褶厚度、上臂肌围无明显变化($P>0.05$)。**结论:**复方 α -酮酸可有效改善维持性血液透析患者营养状况以及脂质代谢,但长期使用该疗法的疗效和安全性有待于进一步的研究。

关键词: 复方 α -酮酸 血液透析 营养状况 脂质代谢

中图分类号: R459.3, R459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2011) 13-2528-04

Effect Of Nutrition and Lipid Metabolism in Maintenance Hemodialysis Patients Treated With α -keto Acids

LI Yuan¹, DONG Xiao-hui², ZOU Zuo-jun^{1△}

(1 Medical College of Qingdao University Affiliated Qingdao Municipal Hospital Blood Purification Center;

2 Jiaozhou People Hospital Nephrology, Qingdao 266001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of nutrition status and lipid metabolism in maintenance hemodialysis patients treated with compound α -keto acids. **Methods:** 40 hemodialysis patients were divided into two groups: (1) experimental group ($n=20$), were treated with common protein diet and α -keto acids 12/d α -keto acids; (2) control group ($n=20$), were treated with common protein diet and without α -keto acids. Measure the biochemical parameters and anthropometry measurements before and after the three months' treatment. **Results:** After three months' treatment, the concentrations of albumin, pro-albumin were higher in experimental group ($P<0.01$) and cholesterol, triglyceride decreased ($P<0.01$) significantly, there was no significant changes of hemoglobin. Meanwhile there was no significant changes of hemoglobin, albumin, pro-albumin, cholesterol and triglyceride in control group. No significant difference existed in body mass index, triceps skinfold, middle arm muscle circumference of the two groups before and after the treatment. **Conclusion:** The nutritional status and lipid metabolism of maintenance hemodialysis patients could be improved after treated with α -keto acids, but the further study is expected to testify the efficacy and safety of long-term treatment.

Key words: α -keto acids; Hemodialysis; Nutritional status; Lipid metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R459.3, R459.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 13-2528-04

前言

血液透析是治疗慢性肾功能衰竭患者主要的替代方式之一,有效的延长了患者的生存时间,但是患者的病死率仍然很高。营养状况是影响维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者预后的重要因素,有资料显示, MHD 患者营养不良发生率约为 23%~73%^[1]。近年来研究提示,血脂水平较高的 MHD 患者营养状况较好,血脂水平也被认为是评价营养状况的指标之一^[2]。有研究证明,低蛋白饮食配伍复方 α -酮酸可改善慢性肾功能衰竭非透析患者的代谢紊乱,降低尿毒症毒素水

平,并使患者保持良好的营养状况^[3]。为此,本研究探讨了在低蛋白饮食的基础上联合复方 α -酮酸治疗对 MHD 患者营养状况及脂质代谢的影响,有着积极的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在青岛市市立医院血液净化中心行维持性血液透析治疗超过3个月的患者共40例,其中男性29例,女性11例,平均年龄(52.32 ± 11.16)岁,平均透析时间(31.6 ± 15.7)月。原发病为高血压肾病(hypertensive nephropathy, HTN)14例,慢性肾小球肾炎(chronic glomerulo-nephritis, CGN)12例,糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)8例,多囊肾(polycystic kidney, PKD)3例,痛风性肾病(gouty nephropathy, GN)1例,梗阻性肾病(obstructive nephropathy, ON)1例,右肾切除1例。所有MHD患者常规血液透析每周2~3次,每次4h,每次超滤量1~3L,全部采用碳酸氢盐透析液,血流量250~280ml/min,透

作者简介 李远(1983),女,硕士研究生,主要研究方向:慢性肾功能衰竭营养治疗,电话:15165246275, E-mail: lartery5@163.com
 $\triangle$ 通讯作者 邹作君,硕士生导师,教授,电话:0532-82789691, E-mail: zzej@medmail.com.cn
(收稿日期:2011-03-06 接受日期:2011-03-30)

析液流量 500ml/min。所有患者近 1 个月内均无急性感染、严重心肺疾病、活动性肝病、恶性肿瘤以及创伤、手术史,均未服用降脂药物及糖皮质激素。将 40 例患者随机分成两组,即实验组和对照组各 20 例,两组患者治疗前的性别、年龄、透析时间和原发病构成差异均无显著性 ($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 实验组予常规蛋白饮食,并服用复方 α -酮酸(北京费森尤斯卡比公司,0.6g/片,总氮量 36mg,总钙量 50mg) 12 片/d 对照组予常规蛋白饮食,不服用复方 α -酮酸。共观察 3 个月,治疗前对患者进行合理的饮食指导,保证热量摄入 30~35kcal/kg/d,治疗期间常规服用降压药物、维生素、重组人促红细胞生成素等。所有患者均未从肠道外补充蛋白质及氨基酸。

1.2.2 检测指标及方法 所有受试者禁食 8 小时后于清晨空腹采取上肢静脉血,血红蛋白(Hb)用全血细胞分析仪测定,血白蛋白(Alb)、甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)采用全自动生化仪检测,血清前白蛋白(PA)采用免疫散射比浊法检测。人体测量学

方法是测量患者的身高,称取净体重,用卡尺和卷尺分别测量上臂中点的周长(MAC)、同侧肱三头肌皮褶厚度(TSF,测量点是肩峰至尺骨鹰嘴处中点上约 2cm),根据公式计算上臂肌围(MAMC=MAC-3.14×TSF)和体重指数[BMI=体重(kg)/身高²(m²)]。

1.3 统计学方法

计量资料以均数±标准差表示,采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理,组间差异比较采用配对 t 检验和方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后 BMI、TSF、MAMC 无明显变化 ($P>0.05$),见表 1。

2.2 治疗 3 个月后,实验组血 Alb、PA 显升高,血 TG、TC 明显下降,与治疗前相比,差异有显著性 ($P<0.01$),而血 Hb 无明显变化 而对照组各项血生化指标均未见明显改善 ($P>0.05$),见表 2、3。

表 1 各组治疗前后人体测量学指标结果

Table 1 Anthropometry measurements before and after the treatment

	Experimental group (n=20)		Control group (n=20)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BMI	22.65± 3.17	22.60± 3.05	22.40± 4.09	22.29± 4.01
TSF(mm)	12.53± 1.7	12.32± 1.37	12.13± 1.3	12.48± 1.73
MAMC(cm)	22.84± 1.67	23.77± 2.05	23.86± 2.0	22.82± 1.65

Note: BMI, body mass index, 体重指数; TSF, triceps skinfold, 肱三头肌皮褶厚度;MAMC, middle arm muscle circumference, 上臂肌围

表 2 各组治疗前后血生化检测结果

Table 2 Comparision of biochemical parameters before and after the treatment

	Experimental group (n=20)		Control group (n=20)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Hb(g/L)	101.3± 11.31	104.15± 13.73	100.90± 11.44	103.95± 11.46
Alb(g/L)	35.97± 3.22	38.00± 2.75 [▲]	35.7± 3.15	36.04± 2.65
PA(mg/L)	319.8± 25.93	335.75± 24.89 [★]	321.25± 22.7	324.1± 20.99
TG(mmol/L)	1.63± 0.38	1.48± 0.33 ^{▲▲}	1.61± 0.56	1.58± 0.56
TC(mmol/L)	4.61± 1.06	4.46± 1.03 ^{★★}	4.59± 1.12	4.64± 1.07

Note: Hb, hemoglobin, 血红蛋白;Alb, albumin, 血白蛋白;PA, pro-albumin,前白蛋白;TG, triglyceride, 总甘油三酯;TC, total cholesteral, 总胆固醇

与实验组治疗前相比, [▲] $P<0.01$, [★] $P<0.01$, ^{▲▲} $P<0.01$, ^{★★} $P<0.01$

Compared with expermental group before the treatment, [▲] $P<0.01$, [★] $P<0.01$, ^{▲▲} $P<0.01$, ^{★★} $P<0.01$

3 讨论

营养不良是影响维持性血液透析(MHD)患者预后不良的重要因素,也是影响心血管疾病(cardiac vascular disease, CVD)死亡率的强烈预测因子^[4]之一。传统的 CVD 危险因素如高龄、高血压、糖尿病、脂质代谢紊乱,以及非传统因素如炎症反应、氧化应激和营养不良在 CRF 患者中 CVD 高发病率的影响,也是关注的主要方面^[5]。Stenvinkel 等^[6]提出营养不良 - 炎症 - 动

脉硬化综合征 (malnutrition-inflammation and atherosclerosis, MIA),慢性微炎症状态激活了炎性细胞因子,细胞因子又可促进营养不良及动脉粥样硬化的发生和发展,后者又继续相互作用影响了慢性微炎症状态的存在。长期维持性血液透析发生脂质代谢紊乱的患者,其促进和对抗动脉粥样硬化的平衡被打破,可能是导致 CVD 高发病率的原因之一。

在普通人群中,超重和死亡率增高有关。但是,最近的大型系列研究显示超重状态可能预示着 MHD 患者有更长的生存

时间^[4]。本研究结果显示,消瘦的患者占 10%,超重的占 17.5%,肥胖的占 7.5%,提示 MHD 患者中仍有不同程度的营养不良。为保证 MHD 患者蛋白质的正常代谢,传统推荐蛋白质摄入量是 1.2g/kg/d,但是更为深入的研究却显示摄入过多的蛋白质可加速其分解,并且加重代谢性酸中毒,使尿毒症毒素蓄积增多,最终影响蛋白质及氨基酸的合成和吸收^[7]。而单纯的低蛋白饮食则可引起蛋白质-能量营养不良(protein energy malnutrition, PEM),因此,联合应用复方 α -酮酸可以作为低蛋白饮食的辅助添加剂,并维持 MHD 患者良好的营养状况。

本研究结果显示,MHD 患者血 Alb、PA 明显降低,提示血液透析患者普遍存在着不同程度的营养不良。营养不良常与慢性微炎症状态同时发生,是影响患者生存率和死亡率危险因素,与患者的疾病转归密切相关^[8]。Alb 不仅是反映营养状态的指标,更是急性期反应蛋白的敏感指标,低蛋白血症与慢性炎症状态常共存。PA 也是反映营养状态的指标之一,其半衰期较 Alb 短,能更准确的提示 MHD 患者的营养状况。Avram 等^[9]发现血清 PA 低于 300mg/L 者的病死率为 42.5%,高于此值者的病死率为 18.5%,为评价营养状况的敏感指标。营养不良发生的原因是多方面的,包括蛋白质和能量摄入不足、透析过程中丢失蛋白质和氨基酸、慢性微炎症状态、氧化应激和内皮细胞功能障碍、代谢性酸中毒、内分泌代谢紊乱以及容量负荷过多等方面。营养不良可导致患者免疫功能降低,心脑血管疾病,贫血、感染加重,并且容易继发各种脏器的并发症,严重地影响了患者的生存质量和远期生存率。因此,合理的个体化营养治疗对于患者的长期预后至关重要。

本研究对 MHD 患者进行了营养干预,结果显示实验组经过 3 个月的治疗后,血 Alb、PA 明显升高($P<0.01$),而对照组未见明显改善,提示在补足正常的热量摄入后,低蛋白饮食联合复方 α -酮酸治疗不仅不会导致营养不良,而且可以有效阻止机体蛋白质过度分解引起的 PEM,补充透析过程中丢失的蛋白质和氨基酸,明显改善患者的营养状况。

复方 α -酮酸为复方制剂,含有 4 种酮代氨基酸钙、1 种羟代氨基酸钙和 5 种氨基酸,其酮基或羟基本身不含有氨基,可利用 α -酮酸作为氨基的受体,将体内非必需氨基酸的氨基转移给酮酸而生成新的支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA),因此不仅可以减少尿素的合成,而且可补充部分氨基酸,供机体合成新的蛋白质,并进一步抑制尿素的产生,减轻尿毒症症状,纠正代谢性酸中毒。目前已有随机双盲、对照的试验证明使用支链氨基酸能够改善营养不良透析患者的食欲,提高能量与蛋白质的摄入,改善低蛋白血症,从而改善营养不良^[10],支持本研究的结果。由于复方 α -酮酸含有钙盐,不仅可改善营养状况,而且可以改善矿物质代谢,减轻继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良^[11]。

本组资料显示,实验组患者血 TG、TC 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。本组资料还显示,血液透析本身不能清除尿毒症患者的高脂血症。透析患者中脂质代谢紊乱很普遍,血液透析患者血脂异常特征性表现为 TG 升高,HDL-C 减低,TC 和 LDL-C 正常或轻度升高^[12,13],而 TG 升高直接促进动脉粥样硬化的发生,引起心血管事件,是血液透析患者死亡的首位原因。CVD 的发生以慢性微炎症状态为基础,伴随内皮细胞受损、脂质浸润、粘附分子的表达、趋化因子生成和单核细

胞的迁移,最终导致心血管事件的发生^[14]。MHD 患者脂质代谢紊乱的主要原因有以下几个方面:①营养不良,主要表现为血 Alb 浓度降低,肝脏反应性合成功能亢进,导致血浆脂蛋白合成增多,从而出现高脂蛋白血症;②MHD 患者长期应用肝素抗凝,降低了脂蛋白脂酶和肝脂酶的活性,甚至造成脂酶枯竭,导致血透患者继发脂质代谢紊乱^[15],所以血透患者要定期监测血脂水平;③透析膜的生物不相容性,促使炎症介质产生增多,增加脂蛋白合成,抑制了脂蛋白脂酶活性;④MHD 患者存在胰岛素抵抗,造成代谢紊乱,进一步加重高脂血症;⑤血脂异常也与患者的年龄、高血压、糖尿病等传统的心血管疾病危险因素有关。长期高脂血症导致血管内皮功能进一步受损,加重低蛋白血症,导致血液粘滞度升高,抗凝因子缺乏,易发生血栓栓塞并发病。根据美国心脏病协会(AHA)推荐的饮食指南,为了减少心血管疾病风险,每天脂肪的能量供给 $\leq 30\%$,饱和脂肪酸 $\leq 10\%$,10%来自多不饱和脂肪酸,其余 15%来自单不饱和脂肪酸,胆固醇摄入量为 300mg^[16]。复方 α -酮酸可减轻胰岛素抵抗,提高脂蛋白脂酶和肝脂酶活性,降低血中甘油三酯水平,增加高密度脂蛋白胆固醇水平,从而改善脂质代谢。另外,使用生物相容性好的高通量透析膜,可减轻炎症反应,减少炎症介质的释放,减少脂蛋白的合成,或减轻脂蛋白降解抑制^[17],可改善 MHD 患者脂质代谢。

本研究初步提示了通过低蛋白饮食联合复方 α -酮酸治疗能够改善 MHD 患者的营养状况及脂质代谢,但由于条件限制,本研究尚未测定患者血清氨基酸谱。因此,对 MHD 患者进行定期的营养状况及血脂水平评估,并及时采取相应的营养干预措施,能及时发现和防治 MHD 患者的营养不良,提高远期生存率。

参考文献(References)

- [1] 龚德华,季大玺.血液透析患者营养不良的发生及干预[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2006,15(5):469-473
Gong De-hua, Ji Da-xi. Occurrence and intervention of malnutrition in Hemodialysis patients[J]. Nephrol Dialy Transplant, 2006,15(5):469-473(In Chinese)
- [2] 李康慧,尹友生.维持性血液透析患者脂质代谢特征及其与前清蛋白关系的研究[J].中国全科医学,2011,14(3):229-231
LI Kang-hui, YIN You-sheng. The clinical research of the characteristics of lipid metabolism and its relationship with prealbumin in maintenance hemodialysis patients[J]. Chinese General Practice, 2011,14(3):229-231
- [3] Teplan V, Schuck O, Knotek A, et al. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study[J]. Ann Transplant, 2001,6:47-53
- [4] Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients [J]. Kidney Int, 2003,63:793-808
- [5] Himmelfarb J. Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease[J]. Cardiol Clin, 2005,23(3):319-330
- [6] Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure[J]. Kidney Int, 1999,55(5):1899-1911
- [7] Lim Vs, Flanigan MJ. Protein intake in patients with renal failure: Comments on the current NKF-DOQI guideline for nutrition in chronic renal failure[J]. Semin Dial, 2001,14:150-152

- [8] Kalantar ZK, Stenvinkel P, Bross R, et al. Kidney insufficiency and nutrient based modulation of inflammation [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005,8(4):388-396
- [9] Avram MM, Goldwasser P, Erroa M. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers [J]. Am J Kidney Dis, 1994,23(1):92
- [10] Noe J. M. Cano, Denis Fouque,y and Xavier M. Leverve. Application of Branched-Chain Amino Acids in Human Pathological States: Renal Failure[J]. Nutr,2006,136: 299S-307S
- [11] Jaworska M, Szulinska Z, Wilk M. Development of a capillary electrophoretic method for the analysis of amino acids containing tablets [J]. J Chromatogr A, 2003, 993(1~2) : 1651
- [12] Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001,10:195-201
- [13] Cofan F, Vela E, Cleris M. Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia [J]. Atherosclerosis, 2006,184: 94-102
- [14] Menon V, Wang X, Greene T, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003,42(1):44-52
- [15] 余毅, 袁伟杰. 维持性血液透析患者脂质代谢紊乱及相关因素[J]. 福建医科大学学报, 2004, 38 (1) 64-66
Yu Yi, Yuan Wei-jie. Lipid metabolism disorders and related factors in Maintenance hemodialysis patients [J]. Fujian Medical University, 2004, 38 (1) 64-66(In Chinese)
- [16] Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association[J]. Circulation, 2000,102:2296-2311
- [17] Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance[J]. Kidney Int, 2006,69,69:596-604

(上接第 2527 页)

- [6] 刘慧玲,汪桂兰,张丽君. 抗心磷脂抗体与妊高征及胎儿宫内生长迟缓的关系[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(12):1547-1547
Liu Hui-ling, Wang Gui-lan, Zhang Li-jun. Strengthening PE anticardiolipin antibodies in pregnancy induced hypertension and the relationship between intrauterine growth retardation [J]. China Maternal and Child Health, 2005,20 (12) :1547-1547
- [7] 肖世金,赵爱民. 趋化因子及其受体在妊娠免疫耐受中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009,29(9):239-242
Xiao Shi-jin, Zhao Ai-min. Effects of chemokines and their receptors in pregnancy immune tolerance [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2009,29(9):239-242
- [8] Sara Trifari, Charles DK, Elise HT. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells [J]. Nature Immunology, 2009, 10: 864 - 871
- [9] Zaretsky AG, Taylor JJ, King IL, et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens [J]. JEM, 2009, 206 (5): 991-999
- [10] Irah LK, Markus M. IL-4 producing CD4+ T cells in reactive lymph nodes during helminth infection are T follicular helper cells [J]. JEM, 2009, 206(5):1001-1007