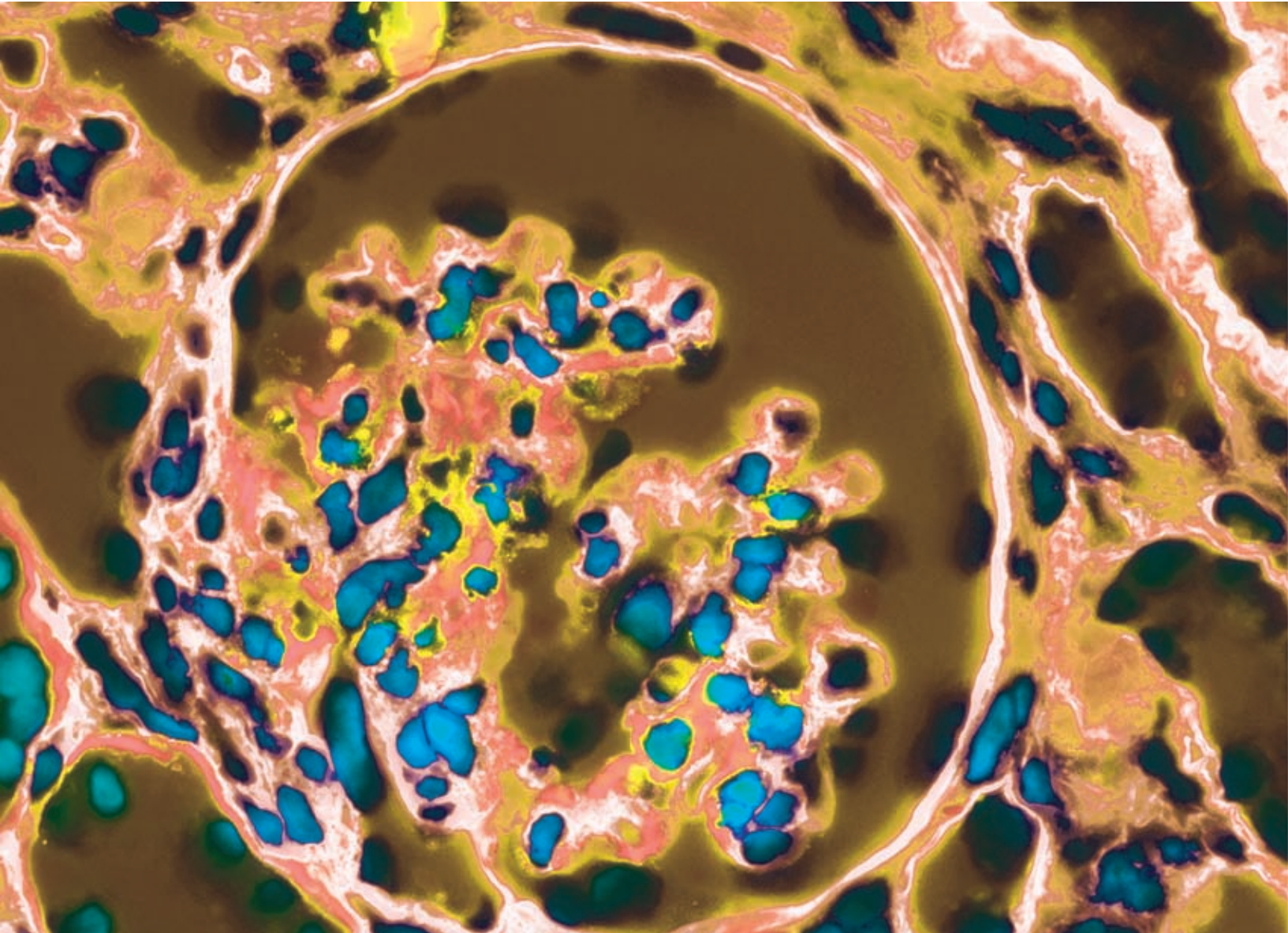


nature REVIEWS

Mar. 2015 volume 3 no. 1
www.nature.com/reviews

中文版

NEPHROLOGY



中文版 主 编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

责任编辑 赵明辉 (北京大学第一医院)

副 主 编 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

编 辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵明辉 (北京大学第一医院) 梅长林 (上海长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

An official publication of



Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrnep@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of
Medicine, USA

Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada

Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt

Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia

Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada

David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA

Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA

John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK

Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany

Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA

Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France

Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Japan

Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education
and Research, India

Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA

Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong

Moshe Levi ISN member
Renal Research Institute, USA

Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada

Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA

Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China

Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA

Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine,
Japan

Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA

Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School,
South Africa

Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research, Italy

Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil

Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany

Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela

Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy

Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France

Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and
Adolescent Medicine, Germany

Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge,
Sweden

Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA

Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium

Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for
Human Integrative Physiology, Switzerland

Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR
Jenna Johnston

MANAGING PRODUCTION EDITOR
Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER
Kelly Hopkins

ART EDITOR
Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine
Issue editor : Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital
Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital
Editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University
Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University
Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Weiming Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

经自然学科亚太分会授权重印
ISSN 2187—5820
著期登字：2013—08882/R
世界图书出版上海有限公司

COPYRIGHT © 2015 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759–5061 [print]; 1759–507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* vol, xxx – xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 尿钠和尿钾排泄：与血压和临床转归的关联
Urinary sodium and potassium excretion: association with blood pressure and clinical outcomes
- 2 帕立骨化醇治疗对慢性肾脏病患者的心血管益处
Cardiovascular benefits of paricalcitol in chronic kidney disease
- 2 新型筛选技术可预测FSGS复发
New screen predicts FSGS recurrence
- 3 小剂量阿司匹林用于治疗先兆子痫
Low-Dose Aspirin for Pre-Eclampsia
- 3 揭示与血液透析相关的心血管风险
Haemodialysis-associated cardiovascular risks revealed
- 4 老年患者动静脉造瘘的最佳时机
Optimal timing of arteriovenous fistula placement in elderly patients

NEWS & VIEWS

- 5 是时候重新审议血压指南了吗？
Is it time to reconsider blood pressure guidelines?
- 7 液体超负荷和透析后高血压
Fluid overload and post-dialysis hypertension
- 9 将腹膜透析与血液透析进行比较现实吗？
Is it realistic to compare peritoneal dialysis and haemodialysis?
- 11 验证KDIGO的定义和分期——一步一个脚印
Validating the KDIGO definition and staging—one step at a time
- 13 使用他汀类药物治疗微血管并发症——除了肾脏疾病
Statins for microvascular complications — all but the kidney
- 15 先兆子痫、尿足细胞以及壁层上皮细胞的作用
Pre-eclampsia, podocyturia and the role of parietal epithelial cells

PERSPECTIVES

- 17 慢性肾脏疾病和过早老化
Chronic kidney disease and premature ageing

REVIEWS

- 30 CKD患者高钾血症的管理
Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease
- 40 饮食干预对慢性肾脏病发病率和进展的影响
Effects of dietary interventions on incidence and progression of CKD

nature
REVIEWS



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences. Eight new clinical titles complement the existing seven titles in the life sciences.

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

**For more information visit:
www.nature.com/reviews**

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

nature publishing group 

高血压

尿钠和尿钾排泄：与血压和临床转归的关联

Urinary sodium and potassium excretion: association with blood pressure and clinical outcomes

Nature Reviews Nephrology 10, 541 (2014); 在线发表于2014年8月26日; doi:10.1038/nrneph.2014.157

高血压是导致肾病和心血管疾病的重要且可改变的危险因素，与高水平的钠摄入有关。发表在《新英格兰杂志》上的新研究为盐的摄入、血压、死亡率和心血管事件之间的关系提供了深入的见解。这些研究均显示了盐摄入和血压之间存在正向但并不完全一致的关联，盐的摄入和心血管事件、死亡之间存在J型关联，即尿钠水平过高或过低的患者发生这些不良转归的风险升高。

既往的研究已经提示高钠摄入和高血压之间相关，然而，不同的研究观察到的这种关联并不一致，在特征不同的人群和群组之间有所不同。为了更好地理解钠摄入和血压之间的关系，来自大型前瞻性城市农村流行病学 (PURE) 研究的调查者们调查了尿钠和尿钾排泄 (作为钠和钾摄入的代替指标) 与血压之间的关系，共有来自18个国家的102,216名受试者被纳入分析。

对协变量进行校正后，调查者发现估算的尿钠排泄量和收缩压及舒张压之间均存在明显的正相关，钠排泄量每增加1 g，收缩压升高2.11 mmHg，舒张压升高0.78 mmHg。尿钠排泄和血压之间的关联在所有地域中均很明显。值得注意的是，

尿钠排泄量和收缩压之间的关系是非线性的，钠摄入越高，曲线斜率越高 (每天尿钠排泄量>5 g时，尿钠排泄每增加1克，收缩压升高2.58 mmHg；每天钠排泄量为3-5 g时，尿钠排泄每增加1克，收缩压增高1.74 mmHg；每天钠排泄量<3 g时，尿钠排泄每增加1克，收缩压增高0.74 mmHg；相互作用的 p 值<0.001)。研究者还观察到估算的尿钾排泄量和收缩压之间存在负相关，估算的尿钾排泄量每增加1克，收缩压降低1.08 mmHg。研究中估算尿钠排泄量最高且估算尿钾排泄量最低个体的血压最高。研究者认为，“这些发现提示，钠对血压的影响依赖于背景饮食。”

为了解患者特征如何影响尿钠排泄与血压之间的关联，Andrew Mente等进行了许多亚组分析。他们发现，估算的尿钠排泄量和血压之间的关联在高血压患者中比在非高血压者中更明显 (尿钠排泄每增加1克，收缩压分别增高2.49 mmHg和1.30 mmHg；相互作用的 p 值<0.001)。他们还发现年龄也有明显影响，年龄>55岁人群的曲线斜率 (尿钠排泄每增加1克，收缩压升高2.97 mmHg) 比年龄45-55岁的人群 (尿钠排泄每增加1克，收缩压升高2.43 mmHg) 或年龄<45岁的人群 (尿钠排

泄每增加1克，收缩压升高1.96 mmHg) 的斜率更为陡峭。

在第2项研究中，PURE研究者在101,945名个体中评估了尿钠排泄量与死亡或心血管事件的关联。在平均3.7年的随访期内，研究者发现，将估算尿钠排泄量 (每天4.00-5.99 g) 作为参照的话，更高的尿钠排泄量 (每天 \geq 7 g) 与以全因死亡和主要心血管事件死亡为首要复合终点事件的风险升高有关 (OR 1.15, 95% CI 1.02-1.30)。更低的尿钠排泄量 (每天小于3 g) 也与主要复合终点事件风险升高相关 (OR 1.27, 95% CI 1.12-1.44)。“值得注意的是，与高盐摄入 (每天大于6 g) 相关的心血管风险过高多见于高血压人群”，Mente解释道。“此外，与中等程度钠摄入个体相比，低盐摄入者 (每天小于3 g) 尽管血压更低，但与更低的心血管风险无关。”

Susan J. Allison

原文: Mente, A. et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1311989 | O'Donnell, M. et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1311889

临床试验

帕立骨化醇治疗对慢性肾脏病患者的心血管益处

Cardiovascular benefits of paricalcitol in chronic kidney disease

Nature Reviews Nephrology **10**, 675 (2014); 在线发表于2014年10月28日; doi:10.1038/nrneph.2014.200

维生素D类似物对慢性肾脏疾病 (CKD) 人群心血管转归是否有益尚不明确。在为此进行的第一项随机对照试验中, 研究人员已证明一种活性维生素D类似物可为CKD患者的心血管系统带来正面作用。

慢性肾脏病患者帕立骨化醇和内皮功能 (PENNY) 试验纳入88名CKD3-4期且甲状旁腺水平>65 ng/l的患者, 分析了帕立骨化醇对血流介导的血管扩张功能 (FMD) 的影响。

Zoccali及其同事证实, 与安慰剂组相比, 给予12周帕立骨化醇治疗能够改善内皮依赖的血管扩张反应。这种改善相当于内皮依赖性FMD应答提升61%, 而在治疗停止2周后又返回基线水平。

研究人员评论道, 帕立骨化醇治疗产生的功能效应是“真实且可逆的”, 并且大部分患者能够“良好耐受”。此外, 在研究中观察到的帕立骨化醇所产生的效应具有特异性, 非内皮依赖的血管扩张无明显改变。另外, 研究中只发现肾小

球滤过率有微小且可逆的降低, 并且与血压无关。

尽管此项单中心研究中仅纳入了少量受试者, 但是研究人员认为这些数据提供了新证据, 即帕立骨化醇治疗可能缓解内皮功能失调, 因此, 可能会降低CKD3-4期患者发生心血管事件的风险。

Jessica K. Edwards

原文: Zoccali, C. *et al.* Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension* **64**, 1005–1011 (2014)

肾小球疾病

新型筛选技术可预测FSGS复发

New screen predicts FSGS recurrence

Nature Reviews Nephrology **10**, 675 (2014); 在线发表于2014年10月21日; doi:10.1038/nrneph.2014.195

研究者已经开发出了一种新型抗体筛选技术, 可在进行肾脏移植之前用来估计局灶节段肾小球硬化症 (FSGS) ——导致移植肾快速失功的主要原因——复发的风险。作者Minnie Sarwal解释道: “无法预测FSGS复发令临床医师感到沮丧, 并且加重了器官短缺的问题。”

为了发现可能促发FSGS肾脏损伤的针对肾小球蛋白的特异性自身抗体, Sarwal及其同事将20名原发性FSGS患者移植前的血清与9,000种人类蛋白进行了组合分析。Sarwal说道: “对复发性FSGS中高度整合

的自身抗体谱进行的分析将引领我们发现致病蛋白或靶抗原。”

研究人员发现了一组7个抗体, 在他们的受试者队列中预测移植后FSGS复发的准确率为92%; 单独使用CD40抗体进行预测的准确度为78%。他们提出, 使用这组抗体进行简单的血液检测能够帮助对等待肾移植的原发性FSGS患者进行风险分层。

进一步的工作表明CD40抗原扰乱在复发性FSGS的发病过程中起一定作用。“抗CD40抗体是令人兴奋的靶标; 它可能会终止FSGS的损伤, 也可在器官移植过程中作

为诱导免疫抑制剂使用。” Sarwal说道。

研究人员正在计划在FSGS患者中进行应用抗CD40抗体治疗的研究。他们希望此项研究能够为FSGS患者提供个体化治疗, 降低发病率, 提升移植安全性, 并最大程度地延长移植器官寿命。

Jessica K. Edwards

原文: Delville, M. *et al.* A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci. Transl. Med.* **6**, 256ra136 (2014)

先兆子痫

小剂量阿司匹林用于治疗先兆子痫

Low-Dose Aspirin for Pre-Eclampsia

Nature Reviews Nephrology **10**, 613 (2014); 在线发表于2014年9月30日; doi:10.1038/nrneph.2014.183

根据最新证据,美国预防医学工作小组(USPSTF)已修订其关于在怀孕期间使用阿司匹林的推荐,推荐先兆子痫高危妇女使用低剂量阿司匹林。

虽然一些女性发生先兆子痫这种并发症的风险较其他人明显升高,但是先兆子痫的发病机制尚不明确。“虽然在既往妊娠中发生过先兆子痫是最强的危险因素,但是一些慢性疾病也会带来较高的先兆子痫风险,其中包括高血压、糖尿病和自身免疫性疾病,”主要作者Michael LeFevre代表USPSTF解释道。

1996年版的USPSTF推荐认为,低剂量的阿司匹林可以降低先兆子痫妇女发生

早产的风险,但因为当时的证据不充分而不提倡常规使用。此外,尽管有证据表明在怀孕期间使用阿司匹林可能导致胎盘早剥,但这种并发症在先兆子痫高危患者中的危险尚不明确。

对从随机对照试验和其它相关研究中得到的新证据进行荟萃分析后发现,低剂量的阿司匹林可以使先兆子痫高危妇女的早产风险降低14%,先兆子痫风险降低24%。在汇总分析中未发现妊娠期服用小剂量阿司匹林有显著的短期或长期不良反应。推荐认为,尽管没有对发育有害的报道,但是有关宫内阿司匹林暴露的长期转归的证据非常有限。

“对于高危妇女,我们认为小剂量(每日81毫克)阿司匹林有助于预防先兆子痫,受益大于危害的风险,”LeFevre总结道。他补充道:“妇女也应该跟她们的医生或护士进行交流,讨论在怀孕前可以采取哪些措施来改善她们的健康,包括实现和保持健康的体重、戒烟以及治疗慢性疾病,如高血压和糖尿病。”

Peter Sidaway

原文: LeFevre, M. L. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* doi:10.7326/M14-1884

透析

揭示与血液透析相关的心血管风险

Haemodialysis-associated cardiovascular risks revealed

Nature Reviews Nephrology **10**, 542 (2014); 在线发表于2014年8月19日;doi:10.1038/nrneph.2014.152

血液透析可以改善心血管健康的一些方面,但是居家式(每周5-6次)或中心式(每周3次)血液透析,哪种方法在这方面更有效尚不清楚。接受居家式($n=3,480$)或中心式($n=17,400$)血液

透析患者的全因住院和死亡风险相似。居家血液透析组具有显著较低的因心血管疾病住院风险,但感染风险明显更高,这表明在居家血液透析患者中需要更好的预防感染。

原文: Weinhandl, E. D. et al. Hospitalization in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.015

透析

老年患者动静脉造瘘的最佳时机

Optimal timing of arteriovenous fistula placement in elderly patients

Nature Reviews Nephrology **10**, 613 (2014); 在线发表于2014年9月16日; doi:10.1038/nrneph.2014.171

当为预期的血液透析（HD）计划建立血管通路时，尽早进行动静脉（AVF）造瘘术一般被认为是最好的策略。然而，最新数据表明，在老年患者中进行过早的AVF造瘘并无益处。

根据与Medicare理赔数据关联的美国肾脏数据系统中的数据，Tammy Hod及其同事共找出17,511名年龄≥67岁、在HD开始之前进行AVF造瘘的患者。只有54.9%的患者使用AVF开始进行HD；而45.1%的患者则采用中心静脉导管或人工血管动静脉内瘘进行HD。

研究者报告称，随着从AVF造瘘到开始进行HD之间的时间间隔从1–3个月、3–6个月，以及6–9个月增加，使用AVF开始进行HD的比值比（OR）逐渐增加，OR值分别为0.49，0.93和0.99，但随后趋于稳定。此外，每名患者接受的对内瘘的介入干预次数从HD开始前1-3个月内造瘘的0.64增加到透析开始前>12个月就已经造瘘的0.72。研究人员得出的结论是，在老年患者中，HD开始前>6-9个月进行AVFs造瘘并没有好处。

“这项研究向造瘘应宁早勿晚这一观

念提出了挑战”Hod说道。“随着人们逐渐意识到过早造瘘的不利后果——比如需要进行干预来保持通畅——可能会减少在HD开始前一年或更长时间就进行造瘘但却无需使用或虽进行了AVFs造瘘却从未进行HD的患者的数量。”

Ellen F. Carney

原文：Hod, T. *et al.* Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2013070740

高血压

是时候重新审议血压指南了吗？

Is it time to reconsider blood pressure guidelines?

Anna Burgner 和 Julia B. Lewis

KDIGO指南关于慢性肾脏病和蛋白尿患者血压管理部分基于效力不足的亚组分析和事后分析。然而，新的观察性研究数据表明较低的血压靶标对这组患者可能有害。

Burgner, A. & Lewis, J. B. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 620–621 (2014); 在线发表于2014年9月23日; doi:10.1038/nrneph.2014.174

高血压不仅是慢性肾脏疾病 (CKD) 的常见病因，也常使CKD的治疗变得复杂。高血压也与卒中和心脏病风险升高有关。关于普通人群和CKD患者的最佳目标收缩压尚存诸多争论。KDIGO指南目前推荐无蛋白尿CKD患者的血压目标 $\leq 140/90$ mmHg，有白蛋白尿的CKD患者血压目标 $\leq 130/90$ mmHg¹。然而，在美国有或无蛋白尿的退伍军人队列中进行的一项新的大型观察性研究的结果并不完全支持这些指南建议，较低的目标收缩压与所有CKD患者的全因死亡率升高有关²。

KDIGO指南向CKD和蛋白尿患者推荐了更低的目标血压，此推荐部分基于肾脏疾病患者饮食改善 (MDRD) 研究中效力不足的亚组分析。此分析显示，158名24小时基线蛋白尿 > 1 g的患者随机分配到更低目标血压组可见到益处，但如果将本试验的840名参与者作为一个整体分析则未观察到整体收益³。KDIGO指南也部分基于MDRD和非洲裔美国人肾脏病和高血压试验 (AASK) 的随访研究。大约在试验终止7年后，可以在这些研究中最初被分配到更低的平均动脉压组 (≤ 92 mmHg) 的参与者中观察到益处^{4,5}。重要的是，无论是AASK还是MDRD研究，都未在研究期间、统计效力良好的意向性分析中观察到较低血压对CKD患者的益处^{3,6}。值得关注的是，目前日益增多的证据表明更低的目标血压与CKD患者的不良转归，包括卒中风险升高有关。

Kovesdy等²开展的研究为进一步证明

更低目标血压可能增加伤害提供了额外证据。研究人员研究了77,765名罹患CKD并伴有未控制的高血压的美国退伍军人历史队列，CKD定义为至少两次估算肾小球滤过率 < 60 ml/min/1.73 m²，或者至少一次随机尿的微量白蛋白-肌酐比率至少为30 mg/g。在随访期接受更多降压药物的参与者根据在至少50%的随访中达到的收缩压数值 (120 – 139 mmHg或 < 120 mmHg) 进行分组。在中位随访6年后，按总体队列和倾向匹配队列进行了分析。分析表明在总体队列和倾向匹配队列中，更低血压组的死亡风险呈现统计学意义上的显著升高。

本研究由于样本量大和随访期长而具有明显的优势，超越了大部分临床研究。同时，它也使用了无可争辩的具有临床意义的死亡转归作为研究终点。此外，本研究未排除任何水平的蛋白尿患者，包括24小时尿蛋白 > 1 g的患者。虽然研究人群中主要由大量白人男性组成，但之前的研究，例如在白人男性退伍军人观察目标血压的VA降压剂联合研究，其结果后来在跨种族、性别和年龄的人群中也得到了确认⁷。作者可能过于强调了观察性研究与随机对照临床试验结果的关联性。本研究凭借其样本量、随访期长度和倾向匹配分析的使用增加了有关联的可能性。然而，既往文献包括了许多这样的例子，即观察性研究的结果未能得到大型、设计良好的随机临床研究的证实，例如低蛋白饮食的益处或增加促红细胞生成素剂量以达到更高血红蛋白水平的益处。

Kovesdy等人开展的研究也有局限性。参与者可以因为一个随机尿白蛋白-肌酐比率升高而入选研究。因此，一些无CKD、只有一过性微量白蛋白尿 (如发烧和充血性心力衰竭[CHF]时) 的患者也可能入组。低血压组更多的受试者在基线时罹患心血管疾病、糖尿病和CHF。尽管倾向匹配分析对基线差异进行了控制，但是并没有对在观察期发生这些疾病进行控制。例如，发生CHF可能导致参与者由于CHF接受额外降压治疗而使血压更低。死亡风险升高因此可能与CHF有关，而非与低血压有关。临床实践中血压测量技术很少和临床试验中测定血压的要求一致，因此将本研究中达到的血压与临床试验数据进行关联较为困难⁸。在研究结束时，两组参与者接受的药物数量相同。这可能由多个个体自身的内在因素、药物剂量、或混杂诊断如心脏或肝脏衰竭所导致。最后，很不幸的是，没有进一步基于参与者是否有蛋白尿来尝试评估更低血压组是否仍死亡风险显著升高。

当然可以争论的是，此项适当开展、良好分析、统计学严密的观察性研究，提供了比现行指南所依据证据力度更强的证据。现行指南基于临床研究的亚组分析，但如将意向治疗群体作为整体分析并未见到低血压的益处，而对研究群体的事后分析也仅在研究结束数年后可见到低血压的益处。正在进行的收缩压干预 (SPRINT) 试验应可以为这个领域提供进一步的数据⁹。目前的问题是，来自此项开展良好的大型观察性研究的结果是否胜过

此前提到的制定指南所依据的临床研究结果？随着对低目标血压值危害的逐渐认识以及缺乏证明更低目标血压有益的过硬证据，至少在获得进一步证据之前，应该对CKD患者的目标血压进行重新审议。

竞争性利益

A.B. 和J.B.L.都获得了来自NIH/NHLBI收缩压干预试验(SPRINT)的研究资助，HHSN268200900046C。

Division of Nephrology and Hypertension, Vanderbilt University Medical Center, 1161 21st Avenue South, S-3223 Medical Center North, Nashville, TN 37232, USA (A.B., J.B.L.).

Correspondence to: J.B.L. julia.b.lewis@vanderbilt.edu

参考文献

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 337–414 (2012).
2. Kovesdy, C. P. *et al.* Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern. Med.* <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3279>.
3. Klahr, S. *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* **330**, 877–884 (1994).
4. Sarnak, M. J. *et al.* The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann. Intern. Med.* **142**, 342–351 (2005).
5. Appel, L. J. *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **363**, 918–929 (2010).
6. Wright, J. T. Jr *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* **288**, 2421–2431 (2002).
7. [No authors listed] Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* **202**, 1028–1034 (1967).
8. Umanath, K., Burgner, A., Lewis, J. B. & Dwyer, J. P. Guidelines and straitjackets: blood pressure targets in the era of the eighth Joint National Committee. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 895–899 (2014).
9. Ambrosius, W. T. *et al.* The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin. Trials* <http://dx.doi.org/10.1177/1740774514537404>.

高血压

液体超负荷和透析后高血压

Fluid overload and post-dialysis hypertension

Francesca Mallamaci 和 Giovanni Tripepi

尽管透析过程中的高血压与全因死亡率有关，但是对于导致此现象的机制并不清楚。现在，Nongnuch等人报告透析后高血压与细胞外液超负荷有关，并认为存在此问题的患者可能会从增加透析时长或频率中受益。

Mallamaci, F. & Tripepi, G. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 623–624 (2014); 在线发表于2014年9月23日; doi:10.1038/nrneph.2014.175

Nongnuch及其同事的新研究¹报告了透析后高血压（定义为透析过程中收缩压较基线值升高 >10 mmHg²）与细胞外液超负荷有关。很少有研究人员对在血液透析结束时出现的高血压或在透析结束后一直持续的高血压状态进行过研究。此现象被认为由多种因素导致，最重要的包括较高的血管紧张素II水平、交感神经过度兴奋、较高的盐摄入量、透析时对特定降压药物的清除增加以及细胞外液增加³。但是，在所有导致透析人群高血压的因素中，体液增加被认为是最重要的因素。

“...透析后血压升高患者的ECW与ICW比值更高”

除了众所周知的20世纪70年代法国塔辛的临床经验⁴，许多观察性研究也都证实矫正过量体液不仅能降低血压以及与血压相关的并发症（例如左心室肥大），也能改善生存状况。在Agarwal等人利用24小时动态血压监测进行的一项短期随机试验中，通过提升超滤率以矫正高血容量可以快速改善血压，而且这种干预方法通常耐受性良好⁵。但是，在所有这些发现血容量减少对血压控制和临床转归有益的研究中，都没有尝试进行血容量状态的评估。

Nongnuch及其同事开展的此项研究的创新之处在于，他们前瞻性地对531名血液透析患者中采用多频生物电阻抗技术在周中透析时测定了血容量状态¹。透析前后的平均体重分别为73.2 kg和71.7 kg，

收缩压分别为140.53 mmHg和130.3 mmHg。根据患者在血液透析后的血压改变将其分为三组：收缩压下降 ≥ 20 mmHg组（32%），升高 ≥ 10 mmHg组（18%）或血压稳定组（50%）。各组在人口统计学资料、透析处方、透析前体重、体内总液量（TBW）、细胞外液量（ECW）和细胞内液量（ICW）等方面均具有可比性。然而，高血压组在透析过程中体重降低幅度（1.01 kg）明显少于血压稳定组（1.65 kg）和低血压组（1.7 kg）。透析后血压升高组的ECW水分过多（定义为ECW和ICW的比率）明显高于其他两组。所以，最重要的结果是透析后血压升高组的ECW和ICW的比值最高，而这些生物标志物的绝对值在高血压组、血压稳定组和低血压组中没有区别。此外，ECW和ICW的比值在识别患者在透析后出现高血压的风险方面比ECW和TBW的比值更为灵敏。

研究者由此得出结论道，应当密切监测透析后血压升高患者的干体重，并应考虑增加其透析时间或频率。但是，由于已经证明应用高超滤速度可增加住院率（大部分因为动静脉瘘并发症）和心血管事件⁶，因此应谨慎看待这些建议。对透析患者进行容量控制的安全方法不仅包括更长时间和/或更为频繁的透析，还包括努力提高患者对低盐饮食的依从性。

在临床实践中，正常细胞外液量被定义为干体重（即低于此体重患者就会发生明显的低血压、痛性痉挛和其它低循环容量的症状）。透析后持续高血压或新

发高血压的患者，其高血压可能与透析方式、超滤率和降压治疗方案有关。在这种情况下，评估细胞外液量就显得至关重要。尽管侵入性血液动力学监测仍是评估心脏内压力的金标准，但是一些无创性的评估方法，例如胸部X线照相、超声心动图、测定胸腔内阻抗、利尿钠肽和脉压变异率等指标也已得到开发利用。令人沮丧的是，这些方法中很多都有局限性，或不易在临床实践中应用。多频生物电阻抗光谱法是检测体液量的一种新型可接受的无创性方法，而且一些生物电阻抗设备也已经在以使透析患者体液超负荷最低和血压控制的临床试验中得到了充分验证⁷。然而，尚无通过使用生物电阻抗指导“干体重”可以增加生存率或减少与体液过负荷相关的住院率的证据。因此，在另一方面，也急需开发能够提示体液状态的无创性标志物。肺部超声作为一种评估肺部充血的新型定量方法被认为可以作为评估体液状态的一种新技术⁸。此技术的主要优势在于在许多急症治疗情况下随时可用，操作简单，可在床边快速应用且具有无创性的特点。使用超声技术评估的肺充血状态是血液透析患者死亡和发生心血管事件的强有力预测因子⁸。另一方面，导致透析过程中高血压的相对少见原因是脱水过多，这有时可能会导致高血压而非低血压。

由于高血压是一个可相对改善的危险因素，确认如何和何时在临床实践中采取干预措施至关重要。尽管透析中的高血压被看作是潜在液体超负荷的指征，但在

小部分血液透析治疗患者中即便清除了过量容量后仍有高血压。这些难治性高血压的病因可能是由于患病肾脏传入信号导致的交感神经过度兴奋^{9,10}。目前关于透析中高血压的理想的治疗策略尚未确立。有趣的是,降低目标干体重只在部分而非全部患者中可以成功。由于透析中高血压与全因死亡率有关²,而且高血压是可相对改善的危险因素,Nongnuch等人的研究在尝试阐明血液透析患者中高心血管风险的病理生理学机制方面确实值得关注。

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit

(F.M.), CNR-IFC/IBIM Research Unit (G.T.), c/o Euroline di Barillà Francesca, Via Vallone Petrarra 55 - 57, Reggio Calabria 89100, Italy.

Correspondence to: F.M. francesca.mallamaci@libero.it

参考文献

1. Nongnuch, A. *et al.* Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.276>.
2. Inrig, J.K. *et al.* Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int.* **71**, 454–461 (2007).
3. Agarwal, R. Hypertension in chronic kidney disease and dialysis: pathophysiology and management. *Cardiol. Clin.* **23**, 237–248 (2005).
4. Charra, B. *et al.* Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int.* **41**, 1286–1291 (1992).
5. Agarwal, R., Alborzi, P., Satyan, S. & Light, R.P. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* **53**, 500–507 (2009).
6. Curatola, G. *et al.* Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *J. Nephrol.* **24**, 465–473 (2011).
7. Moissl, U. *et al.* Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1575–1582 (2013).
8. Mallamaci, F. *et al.* Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc. Imaging* **6**, 586–594 (2010).
9. Converse, R.L. Jr *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1912–1918 (1992).
10. Schlaich, M.P. *et al.* Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int. J. Cardiol.* **168**, 2214–2220 (2013).

透析

将腹膜透析与血液透析进行比较现实吗？

Is it realistic to compare peritoneal dialysis and haemodialysis?

Frederic O. Finkelstein 和 Nathan W. Levin

一项新的研究表明，与血液透析相比，腹膜透析在治疗前2年内可以获得更好的死亡转归。然而，在终末期肾病患者中基于注册数据对两种肾脏替代治疗方法进行死亡转归比较，经常会遇到各种问题。

Finkelstein, F. O. & Levin N. W. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 618–619 (2014); 在线发表于2014年9月30日; doi:10.1038/nrneph.2014.176

对于肾脏科医生来说，对终末期肾病（ESRD）患者进行不同透析治疗方法的宣教是一个重要的挑战。患者经常问到的一个问题是腹膜透析与血液透析相比，相对死亡率，包括短期和长期死亡率如何。过去的二十年已经证明，对肾脏科医生来讲，可靠地收集和阐释这些数据是有困难并且有疑问的。Kumar等人¹开展的一项新的研究对我们提供给患者的信息提出了质疑。重要的是，已发现接受腹膜透析和血液透析治疗的患者死亡率有明显差异，在随访的前两年内腹膜透析患者的死亡率明显低于血液透析。采用实际治疗和意向治疗以及累积危害比率模型进行分析时，这些差异仍具有统计学意义。在随访第二年后，观察到的死亡率差异消失。

Kumar等人¹开展的研究采用倾向匹配设计来监测在一特定地理区域（加利福尼亚州南部）接受血液透析或腹膜透析的特定患者队列。由整合健康维护机构组织的医疗系统对所有患者进行治疗，此机构为大约350万名会员提供服务。与单个供应商提交给国家注册机构的数据不同的是，通过这种方法可以直接获得患者的完整信息。尽管所有患者在透析前的治疗方案可能不尽相同，但是与来自各种治疗体系的患者相比，来自同一治疗体系的患者同质性更高。此外，所有通过中央静脉插管开始血液透析的患者均被排除——在很大程度上解决了Quinn和Perl在其对2011年度加拿大透析数据进行的综述中提出的问题^{2,3}。

如何阐释Kumar等人¹的研究结果，目前还有许多问题有待解决。为何本研究结果得出的结论与不同国家注册研究的数据，尤其是2011年度的加拿大研究^{2,3}得出的结论非常不同，目前仍不清楚。在治疗前2年内，腹膜透析是否真能够在实际上获得更低的死亡率（至少在某些群体中）？为什么腹膜透析的相对优势在治疗2年后消失？

Bloembergen等人⁴开展了一项很有影响力的研究，此研究调查了美国肾脏病数据库系统(USRDS)的数据库，对腹膜透析患者的转归提出了担忧。与血液透析患者相比，ESRD患者接受腹膜透析后的总体死亡率高19%。随后的研究提示精确阐释这些数据非常复杂，适当的风险分层是让这些比较具有临床意义的必要步骤；在某些群体中，例如年轻的非糖尿病患者，血液透析的校正死亡率明显高于腹膜透析⁵。来自一些国家登记注册系统的数据在恰当校正了影响透析患者死亡率的多种因素后进行了分析。腹膜透析患者在治疗前2年内有明显的生存优势，而接受血液透析的患者则具有明显的长期生存优势^{6,7}。腹膜透析患者生存优势降低的原因并不清楚。残余肾功能丢失、全身性代谢紊乱或腹膜功能改变可能是起因或促发因素。对2010年发表的注册数据的分析表明，腹膜透析患者的死亡率比血液透析患者更快速地下降⁸。此外，来自同时期患者队列的数据显示，腹膜透析患者治疗2年后的生存劣势消失了⁹。

那么我们如何解释腹膜透析患者的初始生存优势？加拿大注册数据分析已经表

明，腹膜透析相比血液透析的初始生存优势，与使用中央静脉导管进行血液透析中导致的更高死亡率，或者这些患者未接受适当的透析前治疗有关^{2,3}。鉴于这些重新评估，肾脏科医生的主要共识是向患者告知腹膜透析和血液透析在长期和短期死亡转归方面相似。2013年报告的最新USRDS数据库的分析结果也支持这个共识⁸。

需要进一步研究的问题包括患者的生理和心理差异效应、每位患者接受透析的质量和数量、倾向匹配的问题、以及残留肾功能差异的重要性。残留肾功能对患者转归可能非常重要，但是Kumar等人¹却没有对其进行评估。腹膜透析患者通常比血液透析患者更好的保留残留肾功能。Liem等人¹⁰已经证明在比较腹膜透析与血液透析的模型中加入效应改变变量后，匹配得分方法的区分价值减小。Kumar等人¹也没有明确地关注其它潜在的重要的倾向因素，包括体型（对血液透析转归的影响大于腹膜透析）、透析剂量、体液控制程度。为什么某些患者在家透析而其他患者在医疗中心透析的问题也没有谈及；患者选择过程中无形（可能无法检测）的差异也可能影响死亡率转归。不可避免的是，腹膜透析培训所需的身体和精神因素无疑与在医疗中心接受血液透析的要求不同。许多ESRD患者在心脏疾病晚期、体液超负荷和低血压时才开始接受透析，当超滤过快时，可能会发生心肌顿挫，进而增加死亡率。此问题的影响程度很难根据倾向匹配进行定义。

在ESRD患者中确凿明确血液透析和腹膜透析的相对死亡风险，需要开展一项随机对照试验——而这可能永远不会发生。这一欠缺将使争论持续存在。那么，我们需要如何告知患者呢？

竞争性利益

F.O.F.为Aethlon Medical Stock, Fibrogen和Fresenius Medical Care公司提供咨询服务。N.W.L.从Baxter公司获得过酬金，并且是肾脏研究所顾问委员会成员，这个研究所是Fresenius Medical Care公司的下属机构和股东。

Yale University, Nephrology, Renal Research Institute, 136 Sherman Avenue, New Haven, CT 06511, USA (F.O.F.). Renal Research Institute, Research, 4th Floor, 315 East 62nd Street, New York, NY 10065, USA (N.W.L.).

Correspondence to: F.O.F. fof@comcast.net

参考文献

1. Kumar, V. A., Sidell, M. A., Jones, J. P. & Vonesh, E. F. Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.224>.
2. Quinn, R. R. *et al.* Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1534–1542 (2011).
3. Perl, J. *et al.* Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1113–1121 (2011).
4. Bloembergen, W. E., Port, F. K., Mauger, E. A. & Wolfe, R. A. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 177–183 (1995).
5. Vonesh, E. F., Snyder, J. J., Foley, R. N. & Collins, A. J. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* **66**, 2389–2401 (2004).
6. Heaf, J. G., Løkkegaard, H. & Madsen, M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 112–117 (2002).
7. McDonald, S. P., Marshall, M. R., Johnson, D. W. & Polkinghorne, K. R. Relationship between dialysis modality and mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 155–163 (2009).
8. U.S. Renal Data System. *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Ch. 6, 300–310 (National Institutes of Health, 2010). The data reported here have been supplied by the United States Renal Data System. The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the author(s) and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the U.S. government.
9. Yeates, K. *et al.* Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 3568–3575 (2012).
10. Liem, V. S., Wong, J. B., Hunink, M. M., de Charro, F. T. & Winkelmayr, W. C. Propensity scores in the presence of effect modification: a case study using the comparison of mortality on hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Emerg. Themes Epidemiol.* **7**, Art. No.: 1 <http://dx.doi.org/10.1186/1742-7622-7-1>.

急性肾损伤

验证KDIGO的定义和分期——一步一个脚印

Validating the KDIGO definition and staging—one step at a time

VivekanandJha 和 Vivek Kumar

尽管KDIGO指南中有很多不确定性，但最新的研究表明，在死亡风险较高的危重病患者中可以使用KDIGO指南准确识别急性肾损伤。未来对AKI的定义改进将需要在前瞻性研究中进行生物标记物的评估。

Jha, V. & Kumar, V. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 550–551 (2014); 在线发表于2014年9月2日; doi:10.1038/nrneph.2014.160

虽然从十九世纪起便已发现了肾功能急性下降综合征，但对急性肾损伤（AKI）进行定义和分类的尝试还不到十年的历史。最新发表的Luo等人的研究¹比较了三套确立的AKI诊断标准——RIFLE标准²（风险、损伤和衰竭；肾功能损失，以及终末期肾脏疾病），急性肾损伤网络（AKIN）标准³和肾脏疾病：改善全球预后（KDIGO）标准⁴——并且在一项纳入3,107名重症监护病房（ICU）中危重成年患者的前瞻性多中心观察性研究中，检验了这些标准对住院死亡率的预测情况。与其它仅使用血清肌酐的大多数研究不同的是，这项研究使用了血清肌酐和尿量的变化来进行诊断和分类。随着依据任一分类方法判断的AKI严重程度的增加，患者死亡风险明显升级。

Luo等人的研究¹证实了KDIGO标准具有更好的预测价值。根据KDIGO，而非RIFLE或AKIN标准被诊断为AKI的ICUs患者比根据KDIGO标准判断没有AKI的患者具有更高的住院死亡率（与RIFLE标准相比：23% vs. 5.6%， $P < 0.001$ ；与AKIN标准相比：12.8% vs. 5.6%， $P < 0.01$ ）。即使在年龄、性别、有无糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病、心脏衰竭和非肾脏序贯性器官衰竭评估分数进行校正后，死亡率升高的风险仍存在，表明这并非分类错误导致的结果（根据KDIGO而非RIFLE标准被诊断为AKI的患者死亡率的比值比[OR]为4.5，95% CI为3.73–5.43， $P < 0.001$ ；根据KDIGO而非AKIN标准被

诊断为AKI的患者死亡率的OR值为1.97，95% CI为1.14–2.9， $P < 0.01$ ）。没有根据KDIGO标准未被诊断为AKI的患者根据RIFLE或AKIN标准被诊断为AKI患者。正如预期的那样，在诊断AKI方面，KDIGO标准比RIFLE和AKIN标准的敏感性更高（与RIFLE相比为51%比46.9% [$P < 0.01$]，与AKIN相比为51%比38.4% [$P < 0.001$]）。即使对已知基线血清肌酐水平的亚组患者数据进行分析，仍可观察到敏感性增加。

2004年，为了对已知的“急性肾衰竭”进行分类而进行的首次努力导致了RIFLE分类系统的制定²。根据这些标准确定的急性肾功能不全的严重程度随后被证明与不良生存率呈等级相关⁵。稍后的一项研究表明，即使在年龄、性别和合并症因素进行校正之后，低于RIFLE定义阈值的血清肌酐水平急性变化仍与死亡率升高相关⁶。这些结果导致AKIN在2007年对标准进行了修订³。在AKIN的AKI分类中添加了在48小时内血清肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ 。随后的研究表明，根据RIFLE或AKIN分类标准被诊断为AKI的患者比没有AKI的患者短期死亡率增加，从而提示两种标准联合使用能够更准确的识别不良转归风险增加的患者⁴。KDIGO AKI指南工作组将RIFLE和AKIN最好的部分进行整合后提出了一种新的定义和分类方法⁴。值得注意的是，在KDIGO指南中有关AKI的定义和分类的13条描述里，有12条未评级，彰显出这些推荐意见缺乏临床证据⁴。

“...AKI的定义和分类工作仍在进行中”

美国肾脏病预后质量倡议（KDOQI）、加拿大肾脏病学会（CSN）和欧洲最佳实践指南组（EBPG）已表示对目前KDIGO指南某些方面在临床实践中的适用性持保留态度⁷。尽管有这些保留意见，KDIGO指南还是被推荐用于流行病学研究和临床试验中的AKI分类。CSN、KDOQI和EBPG还强调需要在不同的临床环境中验证KDIGO指南。改进的意见包括针对死亡风险和对心血管和肾功能长期影响的风险，确定定义对AKI患者接受肾脏替代治疗和康复的预测价值⁷。

在前瞻性和回顾性队列研究中已显示出KDIGO标准与RIFLE或AKIN标准相比具有更高的敏感性以及更好的（或等同的）预测死亡的能力（表1）。根据KDIGO标准被诊断为AKI，而被其他标准漏诊的大部分患者都属于早期（风险期或I期）阶段。KDOQI表示担心，血清肌酐水平增加 $26.5 \mu\text{mol/l}$ 可能是一个不相关的变化，并将患者误诊为AKI⁷。然而，Luo等人¹进行的研究已经系统地表明，这些患者的死亡风险确实增加。已知基线肌酐水平的患者预后与整个研究人群相似，这表明了EBPG在估算肌酐值方面有所保留⁷。另一项在急性心肌梗死患者的前瞻性队列研究中也发现了类似的结果⁸。事实上，他们甚至发现与此人群1年死亡率也有显著关联，这使得这些研究结果可能具有重要的临床意义⁸。

由于支持KDIGO AKI定义和分类标准

表1 比较AKI分类方案的部分研究

研究	类型 (n)	人群 (年龄)	肾功能评价	死亡率预测	评论
Luo等 (2014) ¹	前瞻性 (3,107)	ICU患者 (>18岁)	血清肌酐、尿量	KDIGO优于RIFLE, 与AKIN相当	KDIGO对AKI的诊断比RIFLE或AKIN更敏感; 在已知基线血清肌酐水平的患者亚组中结果相似 根据KDIGO标准诊断但被RIFLE或AKIN漏诊的AKI患者比根据KDIGO标准诊断为没有AKI的患者死亡率更高
Fujii等 (2014) ⁹	回顾性 (49,518)	住院患者 (≥15岁)	血清肌酐	KDIGO优于AKIN, 与RIFLE相当	在已知基线血清肌酐水平的患者亚组中对死亡率的预测结果相似
Rodrigues等 (2013) ⁸	前瞻性 (1,050)	急性心肌梗死患者 (≥18岁)	血清肌酐	未比较	KDIGO标准比RIFLE标准确诊的患者人数多20.8% 根据KDIGO标准确诊的AKI患者比根据KDIGO标准确定为没有AKI的患者的30天和1年死亡率更高
Nisula等 (2013) ¹⁰	前瞻性 (2,901)	ICU患者 (≥18岁)	血清肌酐、尿量	KDIGO与AKIN相似	KDIGO标准对AKI患者的分类与AKIN完全一致

缩略词: AKI, 急性肾损伤; AKIN, 急性肾损伤网络; ICU, 重症监护病房; KDIGO, 肾脏疾病: 改善全球预后; RIFLE, 风险、损伤和衰竭; 肾功能损失; 以及终末期肾脏疾病

的证据越来越多, 对患者进行的肾功能监测可以越来越细致, 即使是在重症监护病房之外。对肾功能进行更好的监测可以在住院病人中尽早确诊AKI。今后的工作重点需要转向在这些高危患者中减少短期和长期死亡率和致残率风险。

尽管在AKI诊断标准上有了这些提高和修正, 关于AKI定义和分类的工作仍在进行中。随着科学的不断进步, 那些在肾功能明显改变之前已经表达或者可以用来区分引起AKI不同原因的肾脏损伤的生物标志物, 有望为AKI的诊断范式增加一个新的维度。不同于目前使用的功能标准, 肾功能和损伤标志物的组合通过反映潜在的发病机制, 可能会塑造AKI定义和分类的未来。然而, 在考虑进行临床应用前, 必须解决有关临床样本中生物标志物测定各种方法学的标准化问题。现在需要在不同地区开展针对住院患者 (ICUs内的患者和ICU外的患者) 的大型前瞻性队列研究, 对尿量标准进行更好的特征描述, 进

行生物标志物评价和长期随访监测, 以准确定义AKI的流行病学和临床意义。

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

George Institute for Global Health, Jasola, New Delhi 110025, India (V.J.). Department of Nephrology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Sector 12, PGIMER, Chandigarh 160012, India (V.K.).

Correspondence to: V.J. vjha@pginephro.org

参考文献

- Luo, X. *et al.* A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit. Care* **18**, R144 (2014).
- Bellomo, R. *et al.* Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* **8**, R204–R212 (2004).
- Mehta, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* **11**, R31 (2007).
- Kidney Disease: Improving Global Out-

comes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 1–138 (2012).

- Ricci, Z., Cruz, D. & Ronco, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* **73**, 538–546 (2008).
- Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V. & Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3365–3370 (2005).
- Levey, A. S., Levin, A. & Kellum, J. A. Definition and Classification of Kidney Diseases. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 686–688 (2013).
- Rodrigues, F. B. *et al.* Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One* **8**, e69998 (2013).
- Fujii, T., Uchino, S., Takinami, M. & Bellomo, R. Validation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 848–854 (2014).
- Nisula, S. *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* **39**, 420–428 (2013).

糖尿病

使用他汀类药物治疗微血管并发症——除了肾脏疾病

Statins for microvascular complications — all but the kidney

Kumar Sharma 和 Loki Natarajan

一项最新研究表明，在糖尿病诊断之前使用他汀类药物与微血管疾病风险增加并不相关，甚至可能对视网膜病变和神经病变有益。这些数据表明，他汀类药物在特定并发症中具有潜在的保护作用，并应在随机对照试验中对此进行进一步研究。

Sharma, K. & Natarajan, L. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 680–681 (2014); 在线发表于2014年11月4日; doi:10.1038/nrneph.2014.203

他汀类药物治疗可以有效减少冠状动脉疾病、糖尿病和/或慢性肾脏疾病（CKD）患者的心血管并发症¹。然而，关键的问题仍未解决，即他汀类药物治疗是否可以预防糖尿病微血管并发症，包括肾脏疾病的发生或减缓其进展。最近Nielsen和Nordestgaard在一项基于人群的丹麦糖尿病患者中探索了这一问题²。

丹麦，与许多其他有严密组织的国家卫生保健服务的国家类似，有全面的住院和门诊记录的国家登记系统，使用统一的数据录入和疾病分类方法³。使用该数据库，Nielsen和Nordestgaard共识别出202,016例年龄 ≥ 40岁，于1996年1月1日至2009年12月31日之间被新诊断为糖尿病患者，且在诊断时没有微血管并发症证据的患者（每年进行视网膜检查、神经系统体征和症状，以及尿白蛋白/肌酐比值[ACRs]的记录）²。他们随机选择了15,679例在诊断为糖尿病时服用他汀类药物的患者，并选择了47,037例未服用他汀类药物的患者与之进行匹配。匹配标准为性别、诊断为糖尿病时的年龄、诊断为糖尿病的时间以及既往心血管疾病的病史。该队列一直随访到2009年末以观察微血管并发症的发生情况。患者每年进行眼科检查、评估神经病变和外周动脉疾病，并进行尿液测试以评估ACR。

在这项表征良好的纵向队列研究中，糖尿病诊断之前接受他汀类药物的患者比没有接受他汀类药物的患者具有

显著降低的视网膜病变（风险比[HR]=0.60）、神经病变（HR=0.66）以及足坏疽（HR=0.88）的累积发病率。在对常规临床变量，如糖尿病病程、血压和血糖控制水平进行校正之后，这些结果仍具有临床和统计学意义。令人惊讶的是，他汀类药物的使用并不能预防糖尿病肾病的进展（HR=0.97），定义为尿中白蛋白浓度增加至微量蛋白尿或大量蛋白尿水平。然而，作者指出，在对降压药物（包括血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂）使用情况校正之后，糖尿病诊断之前他汀类药物的使用与糖尿病肾病的发生率降低有关。在整体人群和亚组分析中，均未观察到使用他汀类药物对发生蛋白尿有不利影响。

大样本量和严格的统计方法是本研究的优点。作者提供了来自于Cox模型的未经校正以及经协变量校正的累积发生率曲线图。此外，他们进行了一系列的敏感性分析以检验潜在偏倚。首先，他们通过Fine和Grey模型估计亚风险比值比检验了死亡竞争风险的影响⁴。其次，他们使用倾向得分匹配他汀类药物的使用者和非使用者在医疗情况和药物使用之间的差异。第三，他们通过进一步匹配在诊断为糖尿病之前2年内的就诊次数来评估前置时间偏倚和确认偏倚。第四，他们进行了事后分析来校正既往使用降压药或不规则使用他汀类药物的影响。所有这些敏感性分析都得到了类似的结果。

尽管敏感性分析和分层分析中获得的一致数据是一种积极的结果，但分析方法方面还是有些问题。嵌套研究设计对患者的年龄和性别已经进行了匹配，作者为什么在模型中还对这些变量进行校正并不清楚——这种方法可能会导致过度校正。诊断糖尿病后应用他汀类药物是否会影响到时间依赖性的协变量进行建模可以解决这个问题。最重要的是，未测协变量的残余混杂效应是所有的观察性研究中普遍存在的局限性，包括该项研究。然而，大样本量和细致的统计分析提供的证据表明，此项研究的结果是很有力的，并且不太可能只归因于偶然因素。

该研究的结果在一些方面是令人鼓舞的。重要的是，未见关于新发糖尿病患者使用他汀类药物会增加糖尿病并发症发病风险的报道。从肾脏病理的角度，在这项研究中确定他汀使用者和非使用者之间是否存在估算肾小球滤过率（eGFR）变化的差异将非常有用；然而，其他近期研究已经为该问题提供了一些见解。例如，阿托伐他汀糖尿病协作研究显示，在2型糖尿病患者中，阿托伐他汀有助于延缓eGFR下降，但对发生蛋白尿无益⁵。心肾保护研究报告，在多种病因、包括糖尿病导致的CKD3-4期患者中，联合使用辛伐他汀和依折麦布对CKD进展或蛋白尿加重没有有益的影响⁶。此外，慢性肾功能不全纵向队列研究没有发现血脂水平对CKD进展的影

响⁷。这些结果，连同现有的临床数据，表明在CKD患者中使用他汀类药物治疗不可获得明显的肾脏保护作用。

由Nielsen和Nordestgaard领导的这项大型人群研究的一个优点是，他们的研究结果适用于一般人群；临床研究的纳入/排除标准往往限制了其适用于更广的人群范围，但是在本研究中不存在这个问题。类似的人群研究对于在美国及其它有不同种族的国家中确定他汀类药物治疗是否有类似的益处非常重要。

虽然不能从观察性研究和回归分析中推断因果关系，但可以形成有趣的假设以供未来检验。新的研究结果提示，值得在刚诊断糖尿病时或在可能的高危患者中使用他汀类药物，进行预防糖尿病视网膜病变、神经病变和外周血管疾病的随机试验。一个重要的观察结果是，在早期阶段，在2型糖尿病患者发病之前进行他汀类药物，可能对于获得最大益处是必要的。虽然使用他汀类药物对于减缓肾

脏疾病的进展可能没有附加价值，但至少在上述研究的时间框架中，这些药物有助于减少心血管事件。在糖尿病发病前开始使用他汀类药物还可以减少视网膜病变和神经病变的发生。

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

Center for Renal Translational Medicine, University of California, San Diego and Veterans Affairs San Diego Healthcare System, Veterans Medical Research Foundation, San Diego, CA 92161 (K.S.) Division of Biostatistics and Bioinformatics, Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, CA 92093, USA (L.N.).

Correspondence to: K.S. kusharma@ucsd.edu

参考文献

1. Palmer, S.C. *et al.* HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5. Art.No.: CD007784. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007784.pub2>.
2. Nielsen, S.F. & Nordestgaard, B.G. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70173-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70173-1).
3. Andersen, T.F., Madsen, M., Jorgensen, J., Mellemkjoer, L. & Olsen, J.H. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan. Med. Bull.* **46**, 263–268 (1999).
4. Fine, J.P. & Gray, R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. Am. Stat. Assoc.* **94**, 496–509 (1999).
5. Colhoun, H.M. *et al.* Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 810–819 (2009).
6. Baigent, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–2192 (2011).
7. Rahman, M. *et al.* Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1190–1198 (2014).

肾小球疾病

先兆子痫、尿足细胞以及壁层上皮细胞的作用

Pre-eclampsia, podocyturia and the role of parietal epithelial cells

Turgay Saritas 和 Marcus J. Moeller

先兆子痫患者尿中有足细胞已被广泛证实，但其病理基础仍未知。一项在荷兰已故先兆子痫患者队列中进行的新的研究阐述了肾小球的组织学改变。尽管尚有争议，其结果提示壁层上皮细胞发挥了重要作用。

Saritas, T. & Moeller, M. J. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 615–616 (2014); 在线发表于2014年9月9日; doi:10.1038/nrneph.2014.163

多个研究小组已经独立报道过在先兆子痫患者的尿中有足细胞脱落的现象¹。然而，先兆子痫患者足细胞损伤的潜在机制尚不清楚。在这样的背景下，Penning及其同事²进行了一项及时且有趣的研究，使用的是荷兰1990年后死于先兆子痫的一组11名女性的尸检组织。研究包括了三个相关对照组，即在妊娠期间血压正常死于其他原因的女性 ($n=25$) 以及有 ($n=14$) 或没有 ($n=13$) 慢性高血压的非妊娠对照组。

先兆子痫是一种系统性疾病，主要影响毛细血管微循环，典型表现包括内皮增生、高血压和血小板减少。在重度先兆子痫患者中，最常见的终末器官损害发生在肝脏和肾脏，蛋白尿或急性肾损伤很常见。在Penning等人的研究中²，对肾小球病变、足细胞数量、细胞增殖和壁层上皮细胞 (PECs) 的活化进行了组织学评估。正如预期，55%先兆子痫患者表现出严重的内皮增生，伴有内皮细胞肿胀以及毛细血管腔狭窄或闭塞。有趣的是，15%的非妊娠高血压女性以及12%的血压正常的妊娠对照者中也检测出轻度内皮增生。研究人员还分别在36%和18%的先兆子痫患者中检测出了肾小球基底膜撕裂 (双轨征) 和足细胞肿胀。在所有对照组中均未检测到这些更为特异性的组织学表现。

最令人惊讶的是，作者观察到在所有组之间每个肾小球的足细胞数量无显著差异²。对增殖标志物抗原Ki-67以及激活标志物CD44进行免疫荧光染色以分析肾小球细胞增殖以及肾小球袢中PECs激活的频

率。在先兆子痫患者中，这两个标志物的表达均有所增加²。由于肾小球足细胞的数量没有改变，作者提出，激活的PECs迁移并取代了丢失的足细胞 (图1A, B)。此外，他们假设当这种补充机制出现缺陷时，就会发生形式为局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 的慢性肾损伤。

足细胞数量评价是一种可用于诊断目的并可以探讨肾小球疾病发病机制的新方法。Penning等人²通过对每位患者 > 30个随机肾小球截面进行Wt-1阳性细胞计数来测定足细胞数量。这是一种可行，但相对来说并不准确的方法，它的敏感性可能不足以检测不同组之间足细胞数量的细微差别。虽然三分之一的样本显示出了FSGS证据，但在慢性高血压对照组中并没有检测到足细胞数量减少，支持了这一看法。因此，在Penning等人的研究中并不能排除足细胞数量在先兆子痫患者中下降这一情况²。

“...足细胞损伤可能会启动‘肾小球疾病的最后共同通路...’”

作者认为，激活的PECs可以使损失的足细胞再生，但他们也承认，PECs在补充足细胞过程中的作用仍有争议。事实上，支持这一结论的数据也支持另一种不同的解释。作者描述了CD44/Wt-1阳性的“足细胞”同时表达Ki-67，意味着细胞在进行增殖。然而，CD44只是PECs激活的标志物，至少根据我们的经验并不在足细胞中表达^{3,4}。此外，在生理条件下PECs并不表

达CD44，已经证明在新生小鼠肾脏发育晚期可发生肾小囊对足细胞的招募 (见下文)⁵。Wt-1并不完全是足细胞特异的；它在PECs中也有较低水平的表达⁶。最后，我们认为，在这项新研究中表明Wt-1/CD44共染色的免疫组化示例图像在Wt-1检测方面不是特别有说服力²。

PECs在正常生理条件和病理条件下的功能作用尚有争议³。最初的假设关于PECs可能作为肾脏祖细胞进行足细胞再生获得了很多关注。然而，根据其它研究，可以优化我们对实验结果的阐释。首先，未成年小鼠和人类出生后，可从鲍曼氏囊招募额外的足细胞^{5,7}。在这种特定情况下，检测不到激活的细胞 (即，检测不到CD44抗体的表达)，提示出生后不需要PEC的激活来产生更多的足细胞。实验证据表明，这些额外的细胞实际上是足细胞谱系 (一种“足细胞储备”) ⁸。这些细胞表达足细胞标志物 (例如，突触蛋白)，并直接由表达增强型绿色荧光蛋白或β半乳糖苷酶的足细胞特异性转基因小鼠进行直接遗传标记，由一个相关的启动子片段驱动。在成年小鼠老化过程中或进行肾切除之后没有额外的足细胞从PECs中被招募^{5,7}。

在实验结果的基础上，还应考虑对Penning等人²研究数据的另一种解释 (图1c, d)。先兆子痫患者中会发生足细胞损伤，由足细胞肿胀以及足细胞尿可以证明，这一点我们同意Penning等人²。然而，足细胞损伤可能启动了“肾小球疾病的最后共同通路”³，也就是继发性FSGS的早

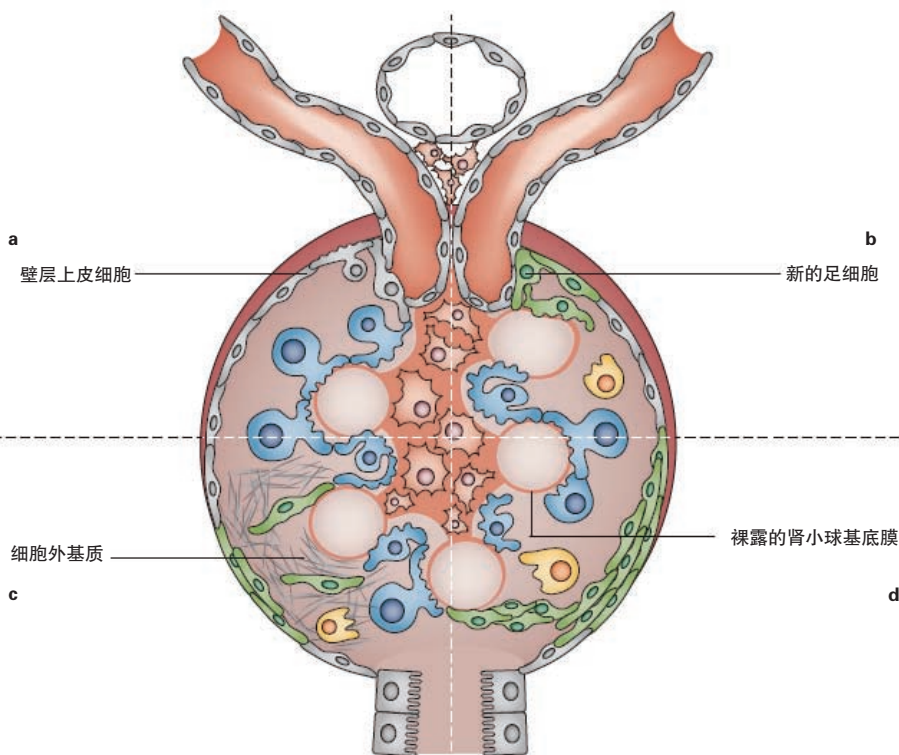


图1 足细胞置换的可能机制。a 肾小囊的壁层和脏层分别由PECs (灰色)和足细胞 (蓝色)组成,包绕着GBM和毛细血管。b 普遍认为,肾小球损伤会导致足细胞损伤和脱离(黄色),从而激活PECs (绿色);Penning 等人²提出活化的PECs作为先驱迁移到毛细血管袢并转化成新的足细胞。c 我们以前提出活化的PECs通过粘连侵入肾小球并沉积在ECM中³。d 另外,活化的PECs可能侵入毛细血管丛的裸露部分来封住缺陷⁵。缩略词:ECM,细胞外基质;GBM,肾小球基底膜;PEC,壁层上皮细胞。

期阶段。如上所示,激活的(CD44抗原阳性)PECs通过细胞粘附或粘连侵入肾小球的部分节段。这些入侵的PECs可能就是Penning等人描述的“在足细胞处的CD44阳性细胞”²。在肾小球毛细血管袢,激活的PECs分泌自己的细胞外基质并进行原位增殖,可通过抗原Ki-67的免疫组化检测出来²。激活的PECs是否会促进FSGS的发展或者激活的PECs是否能够“治疗”或“密封”肾小球毛细血管袢的裸露区仍有待解决(图1)⁹。临床研究也表明,先兆子痫患者可持续有足细胞脱落进入尿中,未来

发展为继发性FSGS的风险也增高¹⁰,这进一步支持了FSGS在先兆子痫患者队列中开始的这一提示。

总而言之, Penning等人²可能观察到了继发性FSGS病变形成的早期阶段;还未发展为经典的节段性硬化。组织形态学和体外数据表明,PECs可能是足细胞合理的祖细胞候选者,但在成年哺乳动物中进行的体内细胞跟踪研究反对这一观点。因此,对Penning等人²有趣而独特的发现另一种解释也可能适用,即激活的PECs是先兆子痫患者继发性FSGS的早期征兆。这一

结论进一步强调需要努力研究通过药理学方法灭活PECs并更特异的先兆子痫患者的进展性肾功能不全。

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

Department of Nephrology and Clinical Immunology, RWTH Aachen University Hospital, Pauwelsstrasse 30, D-52074 Aachen, Germany (T.S., M.J.M.).

Correspondence to: M.J.M. mmoeller@ukaachen.de

参考文献

1. Garovic, V. D. The role of the podocyte in preeclampsia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1337–1340 (2014).
2. Penning, M. E. *et al.* Association of preeclampsia with podocyte turnover. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1377–1385 (2014).
3. Shankland, S. J., Smeets, B., Pippin, J. W. & Moeller, M. J. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 158–173 (2014).
4. Smeets, B. *et al.* Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1262–1274 (2011).
5. Berger, K. *et al.* The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 693–705 (2014).
6. Kabgani, N. *et al.* Primary cultures of glomerular parietal epithelial cells or podocytes with proven origin. *PLoS One* **7**, e34907 (2012).
7. Wanner, N. *et al.* Unraveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 707–716 (2014).
8. Berger, K. & Moeller, M. J. Podocytopenia, parietal epithelial cells and glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 948–950 (2014).
9. Hakrout, S. *et al.* Extensive podocyte loss triggers a rapid parietal epithelial cell response. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 927–938 (2014).
10. Vikse, B. E., Hallan, S., Bostad, L., Leivestad, T. & Iversen, B. M. Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 3289–3296 (2010).

慢性肾脏疾病和过早老化

Chronic kidney disease and premature ageing

Jeroen P. Kooman, Peter Kotanko, Annemie M. W. J. Schols, Paul G. Shiels 和 Peter Stenvinkel

摘要：慢性肾脏疾病（CKD）与其他慢性疾病，包括心力衰竭、慢性阻塞性肺病、HIV感染和类风湿关节炎有着多种相似的表型。最明显的相似特征是过早老化，包括血管疾病加速和肌肉萎缩。我们提出，除了久坐的生活方式以及社会心理和社会经济因素之外，CKD患者过早老化有四种主要的疾病诱导机制：非稳态超负荷增加、“应激抵抗反应”的激活、促老化机制的激活和抗老化通路的损伤。目前调节过早老化有效的干预措施（治疗潜在疾病、提供最佳营养、改善内部环境以及运动训练），可以减少全身性炎症和氧化应激，并诱导肌肉合成代谢。对过早老化现象以及CKD早期诊断进行更深层次的机制观察，可能会改善这些干预措施的应用及效果，并为治疗慢性疾病导致的肌肉萎缩和血管损伤提供新的线索。

Kooman, J. P. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 732–742 (2014); 在线发表于2014年10月7日; doi:10.1038/nrneph.2014.185

前言

对慢性肾脏疾病（CKD）的全身并发症通常是在肾小球滤过率降低的背景下进行讨论的。然而，CKD和其他慢性疾病，包括慢性阻塞性肺病（COPD）、慢性心力衰竭（CHF）、HIV感染、类风湿关节炎（RA）等，都有着反映过早老化的重要的表型相似性，如血管疾病、肌肉萎缩、骨质疏松和虚弱¹⁻⁸。可塑性和/或适应内部环境变化的顺应性的丧失都会促进这些疾病患者的老化过程，并导致时序年龄和生理年龄之间的脱节。我们提出，在这些慢性疾病患者过早老化的发病机制中有四个主要的概念性机制起了重要作用（图1，框1）：由氧化应激、炎症、以及交感-迷走神经和昼夜节律失衡导致的非稳态负荷持续性增加⁹；应激抵抗反应激活，这会抑制合成代谢通路、促进蛋白质分解代谢和组织萎缩^{10,11}；疾病相关的可以直接促进老化过程的变化；以及抗老化机制缺陷。

我们在本文中讨论了目前对这些潜在病理生理机制的认识，重点讨论了CKD患者尿毒症环境的影响，以及相关的有关特定器官疾病和老年医学文献中（表1）的平行研究结果。我们的主要关注点是血管疾病和肌肉萎缩。

过早老化的生物标志物

生物学老化的特征包括DNA损伤和基因组的不稳定，以及从全身到细胞和细胞器水平的相应表型特征^{2,12}。老化的特征包括身体机能减退以及肌肉体积和力量的降低，通常伴有骨质疏松、内脏脂肪增加和心血管功能降低⁵。早发的心血管疾病（CVD）

的特征是加速的动脉粥样硬化，伴有血管钙化的血管硬化以及内皮功能障碍^{4,13,14}。在细胞水平，过早老化的特征通常为端粒加速缩短和生长停滞细胞的聚积，后者表达细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A（CDKN2A，也被称为p16^{INK4a}）。这些变化合起来提供了一种生物钟里程的读数。端粒耗损是CKD、COPD、RA或HIV感染患者的共同特点^{1,3,7,15,16}，而CDKN2A表达细胞的聚积也是这些疾病的一个特点¹⁷⁻¹⁹。

研究已经证实，通过评估老化生物标志物（比如端粒长度）从亚细胞到生物体水平准确报告生物学年龄较为困难。1988年，Baker和Spratt将“老化的生物标记物”定义为“生物体的一种生物学

框1 尿毒症老化的病因

非稳态超负荷增加

- 持续性炎症
- 氧化应激
- 蛋白质的羰基化和糖基化增加
- 交感-迷走神经失调

促老化的因素

- 高磷酸盐血症
- 血管紧张素II激活
- 钠积聚

抗老化机制缺陷

- Klotho缺乏
 - 维生素D缺乏症
 - 性腺机能减退
 - 核纤层缺陷
- 药物使用，如类固醇

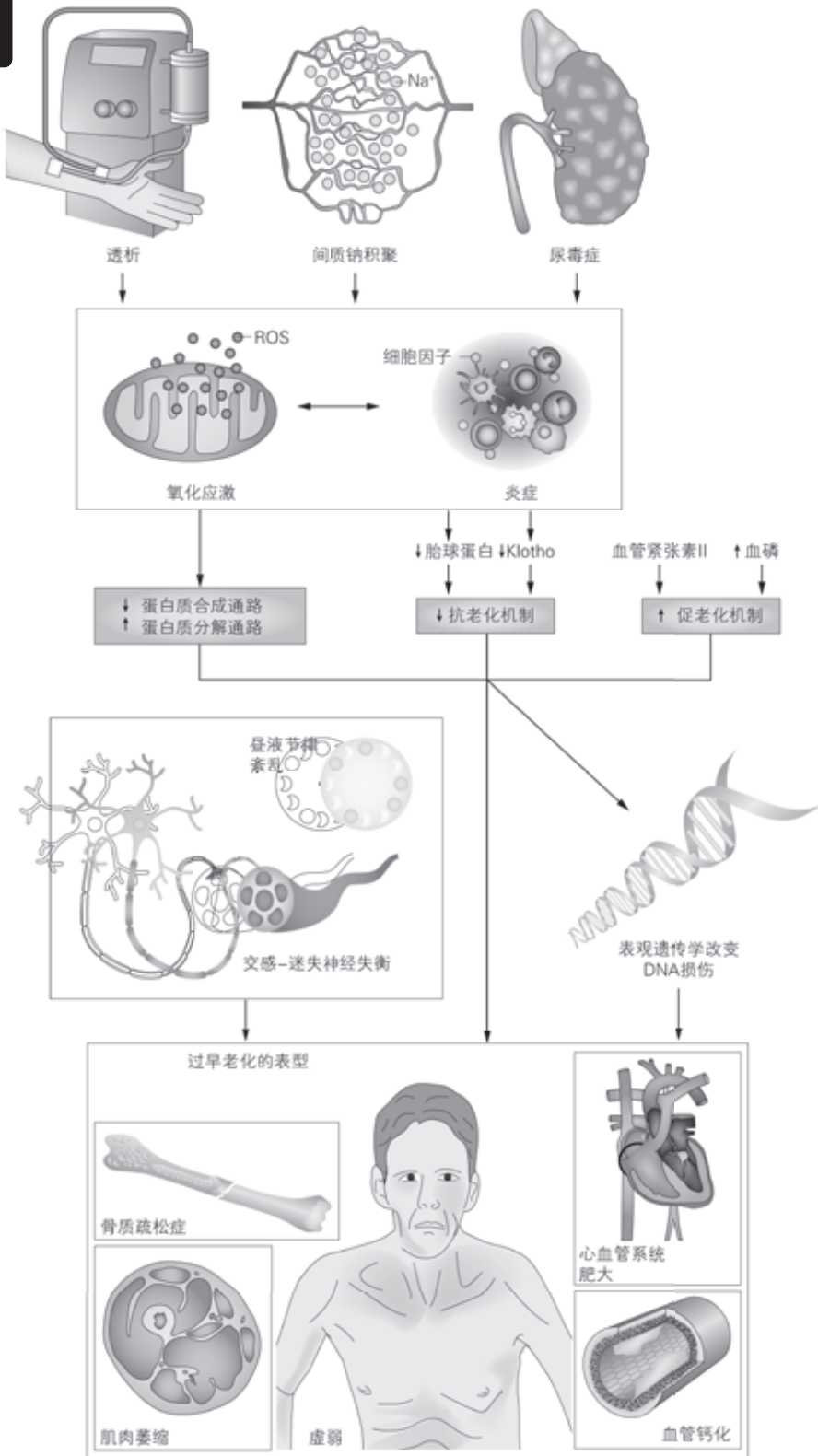


图1 在CKD患者中与过早老化相关的潜在病理生理机制和表型改变。氧化应激、炎症和交感-迷走神经失衡和昼夜节律紊乱引起非稳态超负荷的持续增加，激活应激抵抗反应可抑制蛋白质合成通路、增加蛋白质分解代谢和组织萎缩。这些因素，结合直接促进老化进程的疾病相关性改变以及有缺陷的抗老化机制，可能是CKD患者发生过早老化的基础。缩略词：CKD，慢性肾脏疾病；ROS，活性氧。

参数，在单个使用或多元组合时，可以在没有疾病的情况下，相比实际年龄更好地预测晚年的功能状况²⁰”。当在慢性疾病时使用生物标志物来阐述过早老化的概念时，该定义非常挑剔-与特定病变有关的表征必须与正常年龄老化相关的变化进行区分。

值得注意的是，端粒长度似乎是老化的一种复合指标，而CDKN2A表达则可以满足Baker和Sprott的标准，似乎是更好的生物标志物^{18,21}。CDKN2A表达分析已经被用于在慢性疾病患者中研究老化过程。例如，在HIV感染者中，端粒长度和CDKN2A表达与生物学年龄增加和身体虚弱表型频率相关⁷。

值得注意的是，遗传毒性应激可能激活p53-p21信号传导通路，作为DNA损伤反应的一部分，导致 γ -H2AX病灶数量增加²²，这提示了在受损细胞中相关的染色质改变。这个过程显然是一种细胞老化的通路，体外和体内老化细胞细胞核中存在 γ -H2AX聚积。这种聚积也已在Hutchinson-Gilford过早老化综合征（HPGS）患者的细胞中观察到²³，与严重的早发性血管老化表型有关。尚未证明在某一器官中 γ -H2AX病灶与符合Baker和Sprott标准的年龄相关性功能下降有关，但这种可能性是存在的。

非稳态超负荷

非稳态超负荷的假设是基于生物体不得不适应不利条件，需要重新适应调定点⁹的概念建立的。如果非稳态反应机制不堪重负，或保持慢性长期活化，全身并发症会随之发生。在慢性疾病中导致非稳态超负荷的重要因素包括全身氧化应激增加，先天免疫系统激活和持续的低水平炎症²⁴⁻²⁷。交感-迷走神经失衡也是慢性疾病的一个突出特点，而恢复身体机能所需的正常昼夜节律在慢性疾病时也常常受到干扰。

氧化应激

线粒体呼吸过程中电子传输链泄漏导致的活性氧（ROS）形成在依赖氧代谢的生物体中是不可避免的²⁸。全身性氧化应激在CKD和其他慢性衰弱性疾病中非常普遍，且已被作为老化进程以及肌肉萎缩和CVD发病过程中的一个中心机制^{6,22-26,29}。氧化应激导致蛋白质、碳水化合物和脂质的翻译后修饰，继而引起组织和器官损伤³⁰。有趣的是，裸鼯鼠（图2）不会随着年龄增加发生动脉硬化³¹，并且能

表1 CKD患者发生过早老化的证据

老化过程	总结	CKD患者发生过早老化过程的证据
DNA损伤和端粒缩短	DNA损伤和端粒缩短导致细胞复制障碍	CKD患者的端粒长度缩短；端粒缩短与患者死亡相关 ^{1,3}
炎症老化	老化与导致组织损伤的全身性炎症反应相关	全身性炎症（其特征在于IL-1、IL-6和TNF水平增加）常见于CKD患者，且与肌肉萎缩、虚弱、细胞老化、钙化、CVD和患者死亡相关 ^{3,55,59,99,100} 。CKD患者的幼稚T细胞水平降低，促炎症CD4+CD28-记忆T细胞水平增加，这提示免疫系统发生过早老化 ²⁴
自由基	氧化应激水平增加导致细胞和组织损伤	CKD患者的氧化应激水平增加，且与CVD相关 ²⁴
拮抗性多效	生命早期增加繁殖潜力的特质对生命后期产生有害影响（例如通过增加疾病的风险）	CKD与炎症反应上调和应激抵抗反应激活相关 ^{3,55,59,100,101,109}
蛋白质交联	AGEs和交联蛋白质的积聚导致细胞和组织损伤	CKD与AGEs水平增加相关（使用皮肤自发荧光测定） ¹⁶⁴

缩略词：AGE，晚期糖化终产物；CKD，慢性肾脏疾病；CVD，心血管疾病；TNF，肿瘤坏死因子。

够耐受氧化应激和缺氧。在这些寿命极长的啮齿动物中，羰基化增加和氧化应激似乎不会影响蛋白质结构³²。维持蛋白质平衡有助于可存活超过500年的软体动物心脏功能的维持，这一发现突出了保留蛋白质结构以防止过早老化的重要性³³。

导致CKD患者氧化应激增加的最重要的潜在机制包括：与透析相关的因素（如透析膜或透析液的生物不相容性）、静脉铁剂治疗、肾素-血管紧张素系统（RAS）激活、以及抗氧化因子耗竭^{24,34}。线粒体内在功能障碍导致的电子透过线粒体膜泄漏也参与氧化应激的发生²⁸。在人近端肾小管上皮细胞中，与蛋白结合的尿毒症毒素（如p-甲苯基硫酸盐和吡啶-3-乙酸）可以通过减少线粒体琥珀酸脱氢酶活性抑制线粒体呼吸³⁵。其它过早老化疾病中发生氧化应激的原因可能与CKD有部分差异。在COPD中，肺或缺氧肌肉内激活的炎症细胞产生的ROS倾入到血液循环中，可能参与全身性氧化应激^{36,37}。CHF时氧化应激的发病机制涉及RAS激活和线粒体呼吸紊乱，而在HIV感染患者中应用逆转录酶抑制剂治疗则可能由于直接的线粒体毒性引起全身性氧化应激^{7,38}。

针对氧化应激的干预治疗在改善一般人群的整体或心血管转归方面都没有获得成功³⁹。然而，有两项干预试验显示出抗氧化剂疗法对透析患者心血管事件存在有益作用⁴⁰。核因子红细胞2相关因子2（Nrf2）转录系统因为可以调节参与抗氧化应激和蛋白毒性应激的抗氧化基因和细胞保护反应的基因，所以是制定抗衰老治疗策略的极具吸引力的靶点。在果蝇中，Nrf2敲除或长时间过度表达可以通过影响Nrf2相关的蛋白内稳态通路减少寿命⁴¹。在裸鼯鼠的成纤维细胞中已经观察到Nrf2水平增加，这强调了密切调节蛋白内稳态的必要性⁴²。Nrf2-Kelch

样ECH相关蛋白1（KEAP）系统在CKD和其它慢性过早老化疾病时是受到抑制的^{43,44}。因此，尽管在2型糖尿病（T2DM）和CKD 4期患者中进行的甲基巴多索隆试验（Nrf2系统活化剂）因为不良反应而提前终止⁴⁵，但未来可能会在CKD患者中评价通过不同手段应用Nrf2激动剂的潜在作用⁴⁶。

氧化应激在（过早）老化过程中的作用尚有争论。对果蝇进行的体内观察表明线粒体中的过氧化氢（H₂O₂）和ROS会随年龄增加而增加⁴⁷。但是，那些会影响寿命的干预措施，如饮食限制，对这种增加并无影响，这表明氧化应激可能并不是导致这种现象的原因。进一步的研究应确定哺乳动物中是否存在这种现象。

先天免疫和炎症

先天免疫是防御外部应激源的第一线，有助于生物体在急性应激时保持健全。然而，在慢性刺激的情况下，比如高龄和慢性器官疾病时，先天免疫系统可能会促进非稳态超负荷而导致广泛的细胞和组织损伤。已有假设提出人类动脉粥样硬化就是由



图2 裸鼯鼠。这些长寿的啮齿动物可被用作生物模型，来研究长寿和潜在的抗衰老策略。本图由FransLanting / FransLanting工作室/ Alamy提供。

免疫系统亢进导致的⁴⁸。

尿毒症和慢性衰弱性疾病是先天免疫激活的典型，其特征是单核细胞活化以及炎性因子（IL-6，肿瘤坏死因子[TNF]和IL-1）和趋化因子合成增加^{6,24-26,49,50}。在小鼠中，选择性敲除核因子 κ B p105亚基导致的慢性炎症可以通过ROS介导的端粒失能和细胞老化加重而导致过早老化⁵¹。雪上加霜的是，作为老化相关分泌表型的一部分，老化细胞可以上调并分泌促炎细胞因子，从而进一步将过早老化和炎症联系在一起⁵²。但是，对流行病学队列进行评估时，只有<10%的循环中IL-6表达的变异性可以用细胞老化（即端粒长度变异）进行解读⁵³。在CKD患者中存在过早免疫系统老化的进一步的证据包括幼稚T细胞数量和功能的降低，记忆T细胞，特别是促炎性CD4⁺CD28⁻T细胞群的扩增⁵⁴。

全身性炎症的后果包括由于蛋白分解通路激活或肌肉再生功能损伤而导致的肌肉萎缩⁵⁵。除了是进行性动脉粥样硬化的危险因素，全身性炎症也是血管壁中层钙化加速的独立危险因素⁵⁶。血管钙化普遍存在于尿毒症患者中，在其他慢性炎症疾病患者中也较为常见^{57,58}。血管钙化和炎症的交互影响将在下面进行讨论。

老化及慢性疾病中先天免疫系统激活的发病机制包括多种因素^{48,59}。与生活方式相关的因素有吸烟、内脏性肥胖、轻度感染等。在慢性疾病中很常见的社会和心理压力，也和白细胞内炎症基因表达升高和老化加快有关⁶⁰。在尿毒症患者中，与透析相关的并发症、液体超负荷或肠道内毒素泄漏导致的生态失调可能会进一步加重这个过程⁵⁹。氧化应激可通过刺激NF- κ B来激活先天免疫⁶¹。此外，最近的报告发现肠道微生物（可通过饮食进行调节）可调节炎症反应⁶²。在秀丽隐杆线虫中，二甲双胍治疗可以改变微生物代谢，延长寿命⁶³。

植物神经紊乱

在进化过程中，生物体已经适应了不断变化的环境要求⁶⁴。他们通过可被外部因素影响的固有生物钟机制调控的昼夜节律来对环境，如是否有日光发生反应。昼夜节律有助于使机体活动与外在需要相匹配，帮助机体在需要时为活动或休息做好准备⁶⁵。在休息阶段，交感神经兴奋性降低，副交感神经活动增加，并伴有血压和心率的变化。在慢性疾病时，经常

会见到睡眠/觉醒周期（与褪黑激素代谢异常相关）异常^{66,67}。交感神经过度兴奋和副交感神经系统的损害可见于CKD、COPD、CHF、RA或HIV感染以及老年患者⁶⁸⁻⁷³。血压昼夜节律减弱，伴有夜间血压降低幅度减小或消失，在与过早老化相关的疾病中也非常常见⁷⁴⁻⁷⁸。这些变化的后果包括左心室肥大和动脉硬化的患病率增加⁷⁸。交感-迷走神经功能失衡还会影响静息能量消耗，因此还可能间接促进肌肉萎缩⁷⁹。

自主神经系统和睡眠/觉醒周期异常的病理生理学作用也可能基于两种相对未经探索过的机制。首先，副交感神经系统可能通过所谓的“迷走神经炎性反射”调节炎症⁸⁰。在对RA患者进行的研究中已经显示炎症和自主神经功能障碍有关⁸¹。其次，休息对机体的生长、修复和维持非常重要。昼夜节律和动物模型中合成代谢和应激抵抗通路各自激活之间的时序关系之前也已经进行了综述⁸²。合成代谢通路在睡眠开始后早期受到刺激，而应激抵抗通路则在夜间后期占优势。因为睡眠有利于大脑代谢产物的清除⁸³，所以中年人长期睡眠不佳就会导致认知功能下降以及发生神经退变性疾病的风险增加。

迷走神经刺激也可能可以用于治疗炎症性疾病，如RA、CKD和CHF⁸⁴。动物研究已经表明，加兰他敏，一种可用于治疗阿尔茨海默病的有中枢作用的乙酰胆碱酯酶抑制剂和胆碱能药物，可以减轻炎症⁸⁵。此外，TNF抑制剂英夫利昔单抗治疗也可以减轻全身性炎症⁸⁶，且能够降低RA患者的交感神经活性和血压⁸⁷。应该调查迷走神经刺激在减轻尿毒症患者慢性炎症性疾病中的潜力。昼夜节律异常的治疗应充分利用与夜间使用降压药相关的益处，尽量恢复睡眠/觉醒节律⁸⁸。尽管随机对照试验没有证明透析患者长期给予褪黑素治疗有益处⁶⁷，但其它治疗策略，如频繁透析，可能可以提高睡眠质量⁸⁹。

应激抵抗通路

真核细胞有调节合成代谢和分解代谢反应的相关而又相互拮抗的通路^{6,82,90-92}。第一条通路包括胰岛素样生长因子I（IGF-I）和雷帕霉素哺乳动物靶蛋白（mTOR）等介质，可以在能量过剩时刺激细胞生长和蛋白质合成。第二条通路包括转录因子叉头框蛋白O3（FOXO3），在能量剥夺条件下能够诱导应激抵抗机制，而能量剥夺则是通过代谢主开关AMP活化蛋白激酶（AMPK；图3）所感知的。该通路的激

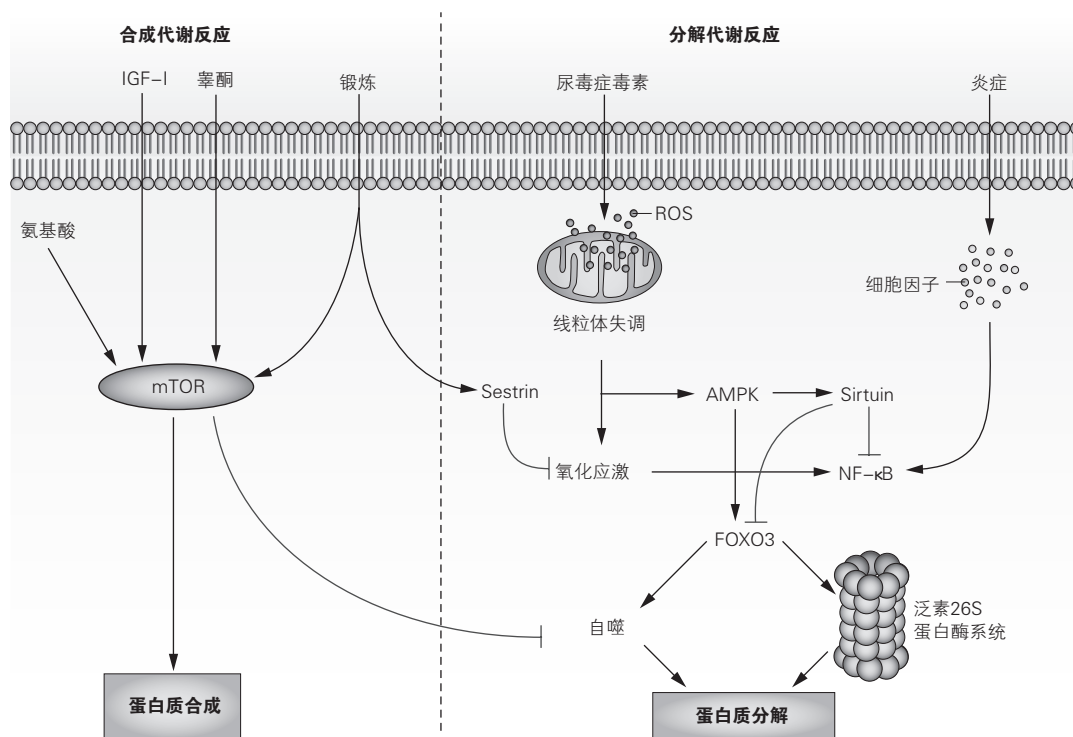


图3 参与细胞应激反应的合成和分解代谢机制。合成代谢反应，由IGF-1和mTOR介导，促进蛋白质合成并抑制能量过剩条件下的自噬。与此相反，分解代谢反应通过AMPK感知能量剥夺而被激活，并诱导自噬和蛋白质水解导致细胞代谢和生长抑制的减慢。缩略词：AMPK，AMP活化的蛋白激酶；FOXO3，叉头框蛋白O3；IGF-1，胰岛素样生长因子I；mTOR，哺乳动物雷帕霉素靶；NF-κB，核因子κB；ROS，活性氧。

活可以使细胞代谢减慢并抑制生长⁸²。AMPK还可以通过多个蛋白水解系统，包括泛素-蛋白酶体通路和自噬溶酶体通路参与蛋白降解⁹³⁻⁹⁵。

在作为老化研究模型（例如果蝇和线虫）的生物体中，AMPK和/或FOXO的活化与寿命延长相关，而IGF-I-mTOR信号通路的激活则与快速生长相关，但却可以表现出加速老化表型和生存期缩短。应激抵抗反应是热量限制和寿命延长之间相关的可能机制之一⁹¹，并可以通过抑制NF-κB和调节氧化还原平衡来减少炎症和氧化应激¹¹。

有趣的是，应激反应可能具有表观遗传隔代影响，会导致不同批后代出现不良健康转归^{96,97}。一个显著的例子见于第二次世界大战中在饥饿冬季出生的荷兰人；那些母体妊娠前三个月内经历过饥荒的人群中，成年期肥胖、T2DM和CHF的发生率比一般人群更高⁹⁶。这一结果表明，与子宫内营养不良有关的胰岛素抵抗增加是一种代偿反应，以备胎儿适应类似的不利的产后条件。然而，在现代致肥胖的环境中，这些代偿变化可能增加晚期生活中罹患代谢性和心血管疾病的危险⁹⁶。尽管这些影响的分子基础仍有待明确，但是它们可能在受累个体的甲基

化和微分泌蛋白组中有所反映。值得注意的是，炎症对甲基化的维持会产生不利影响，CKD和炎症患者会表现出全面高甲基化^{98,99}。表观基因组的改变与CKD患者的后代是否相关，还需要进一步的研究。

大量证据表明，合成代谢受损和分解代谢通路活化在过早老化方面起到重要作用，特别见于全身性炎症、氧化应激和久坐的生活方式等方面^{5,6,100}。这些证据大多数都涉及IGF信号传导通路抑制以及由泛素-蛋白酶体通路调节的蛋白质分解增加。在尿毒症时，酸中毒会促进这个进程¹⁰⁰。目前有关慢性疾病中其它应激抵抗通路的作用和重要性的数据极少。但是，在急性尿毒症时，亮氨酸诱导的mTOR刺激受到抑制¹⁰¹。就我们所知，FOXO通路活化的影响还没有在尿毒症中进行过研究，但在COPD和肌肉萎缩患者中都已观察到肌肉组织内FOXO的上调¹⁰²。此外，抑制FOXO可防止小鼠在恶液质期间发生肌肉萎缩¹⁰³。

有关自噬在慢性器官疾病全身性并发症中的作用的证据较为有限。最近的数据表明，自噬失衡（过度）可能会导致肌肉萎缩，而平衡的自噬实际上可能通过回收利用必需营养素和防止蛋白质积聚而防止肌肉萎缩¹⁰⁴。但是在COPD中，骨骼肌内自噬

的程度与肌肉萎缩的严重程度有关¹⁰⁵。

虽然大多数关于上述通路在过早老化中的作用证据都与肌肉萎缩相关，但是IGF介导的通路可能通过刺激心肌生长和收缩而对心血管系统产生重要作用¹⁰⁶。另一方面，应激抵抗反应的激活可能参与了血管老化的过程。FOXO通路已经显示可诱导内皮细胞静息并抑制血管生长，从而应对氧化应激反应¹¹。FOXO是否会对慢性疾病中的血管老化产生影响还需要进一步研究。

适应或过度代偿？

应激抵抗反应与单细胞和多细胞生物的生存优势相关^{10,11,90,91}，但可能对慢性衰弱性疾病患者器官系统的结构和功能产生不良反应。因此，从治疗角度来说，主要的问题是应激抵抗通路的激活到底是机体内环境受到严重扰乱时的基本适应性反应，还是代表着一种对非稳态超负荷的过度代偿反应。实验证据表明，轻度应激可能会通过抑制mTOR而延缓老化（通过毒物兴奋效应）^{82,90,91}。但是，非稳态超负荷条件下应激抵抗和分解代谢通路的过度激活可能会导致病情加重和衰弱的表型¹⁰⁷。

如果应激抵抗反应在非稳态超负荷的情况下至少部分是适应性改变，那么对这些进化过程中高度保守的通路（通过IGF-I或合成代谢类固醇治疗）进行干预从理论上讲可能具有不利影响，因为相关的生长反应可能会压垮在能量剥夺情况下细胞的潜能，并导致氧化应激增加⁹⁰。睾酮通过mTOR信号传导通路起作用，与动物模型中的老化过程相关^{6,90}。然而，无论是合成代谢类固醇类固醇类固醇，还是抗阻力训练都可以增加透析患者的肌肉力量，而只有在类固醇治疗后瘦体重会增加¹⁰⁸。在慢性疾病患者中应用生长激素或IGF-1治疗肌肉萎缩的研究获得了模棱两可的结果^{109,110}。

热量限制可抑制mTOR，并被推测可拮抗动物模型中的老化加速³，但是在有肌肉萎缩时可能会损害细胞生长和疾病修复。因此，CKD晚期不建议限制热量摄入。雷帕霉素和二甲双胍对mTOR具有抑制作用^{3,111,112}，但他们对CKD患者过早老化过程的潜在影响尚未研究。肌肉萎缩的治疗建议突出了足够的蛋白质和能量摄入的重要性¹¹³。在没有明确证据的情况下，给予最佳营养之外的最好方法可能就是身体锻炼，因为这种方法似乎对肌肉力量、氧化应

激和炎症具有有益的效果¹¹⁴。锻炼也会刺激sestrin基因，接着sestrin基因会刺激AMPK依赖性通路和抗氧化通路¹¹⁵。有/无炎症的慢性疾病虚弱患者的最优运动训练类型和强度应该是未来研究的重点¹¹⁶。

促老化的因素

高磷血症

一些促进老化的因素具有疾病特异性。在肾功能降低的情况下，由高磷血症引起的早发性血管老化伴钙化就是一个例子。在不同生物体，包括人类，血清磷酸盐水平和长寿之间存在反向关系¹¹⁷。在正常条件下，磷酸盐代谢是由肾脏、骨骼和肠道之间相互作用，通过以甲状旁腺激素、维生素D、成纤维细胞生长因子23（FGF 23）和Klotho作为主要介质的复杂的内分泌网络进行内部调节完成的。即使在早期CKD中，这种微妙的平衡也会受到干扰，钙磷水平异常、炎症、细胞凋亡增加和钙化抑制剂耗尽的相互作用刺激了主动钙化过程。高磷血症可引起血管平滑肌细胞的DNA损伤，导致老化，进一步促进过早老化过程^{56,118}。参与血管钙化和细胞老化的因素之间存在关系的证据来自一项研究，其结果表明低水平的循环中的血管钙化抑制剂-胎球蛋白A与白细胞内的端粒短缩相关¹。

刺激自噬可以通过抑制血管平滑肌细胞中含碱性磷酸酶和膜联蛋白2的促钙化基质囊泡的释放来防止高磷酸盐诱导的血管钙化¹¹⁹。这一发现表明，凋亡和自噬具有不同的作用；凋亡细胞是血管钙化的发源地，而自噬则似乎有一定的保护作用。

既往认为磷酸盐代谢异常仅在尿毒症患者中有临床意义。然而，最近的证据表明，磷酸盐在一般人群中也可以促进早发性血管老化¹²⁰。有趣的是，HPGS患者血清磷酸盐水平会出现升高¹²¹。HPGS是一种核纤层病变，由编码核纤层蛋白的基因突变引起。这种突变可导致截短型A型核纤层蛋白前体（也被称为过早老化蛋白），而非生理核纤层蛋白在细胞核内的积聚。在血管平滑肌细胞中，A型核纤层蛋白前体积聚与染色质组织干扰和DNA修复机制破坏引起的DNA损伤相关¹²²。目前尚不清楚血清磷酸盐水平增加是否参与了HPGS相关异常的发病过程。然而，一项研究发现，HPGS患者中存在着由于血管平滑肌细胞内早老素表达而导致的细胞外焦磷酸盐代谢缺陷¹²²。细胞外焦磷酸盐可阻碍钙磷在血管壁的沉积¹²³。在尿毒症大鼠中，焦磷酸盐和磷酸盐比例降低可能参与了血管老化和钙

化^{124,125}。需要进一步的研究来评估尿毒症中早发性血管老化和衰老是否与核纤层缺陷、A型核纤层蛋白前体积聚和焦磷酸盐代谢异常三者的联合作用相关⁵⁶。

其它综述已经对CKD患者磷酸盐代谢异常的治疗进行了详细讨论¹²⁶。鉴于磷酸盐对心血管结构和功能的潜在不利影响，现在已经提倡限制磷酸盐添加剂在加工食品中的使用¹²⁰。

血管紧张素II

血管紧张素II也是一种促进老化的因子。CKD和CHF患者中都存在RAS的激活，并且RAS激活也会发生在COPD、RA和HIV感染患者中¹²⁷⁻¹²⁹。在CHF的实验研究中，已经显示血管紧张素II可能通过抑制Akt通路和激活FOXO和泛素-蛋白酶体通路来减少蛋白质合成，参与肌肉萎缩的发病⁶。血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂对肌肉力量的有益作用已在动物模型和CHF患者中得到了证明^{15,130}。

间质钠积聚

非尿毒症老化或未控制的高血压以及透析患者中钠池增加¹³¹。间质钠水平增加可以刺激单核细胞，通过活化T细胞5（NFAT5）的张力反应增强子结合蛋白核因子诱导VEGF分泌^{132,133}。VEGF反过来可以诱导毛细淋巴管的增殖，其有利于从非渗透存储中除去钠并将其返回到全身血液循环，并通过肾脏从循环中清除。在尿毒症时，这个过程可能会失效，从而导致钠在肌肉和皮肤内的积聚。这样的积聚可以导致p38有丝分裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路激活，并诱导产生IL-17的CD4⁺T辅助细胞。这个过程还涉及了NFAT5，并且会导致慢性全身性炎症¹³⁴。间质钠积聚是否会促进持续炎症和/或在CKD患者的过早老化的发病机制发挥作用，目前尚不明确。

抗老化通路缺陷

FGF 23辅因子Klotho主要在肾脏的远曲小管合成，能够介导一条重要的抗老化通路。已经发现组织Klotho的表达和肾功能之间存在反向关系¹¹⁸，而且Klotho敲除的小鼠可以出现多器官加速老化的表型^{118,135}。肾脏在这种抗老化通路中的重要性被一项研究进一步突出，此研究表明肾脏特异性Klotho缺失小鼠和全身Klotho敲除小鼠呈现出相同的老化表型¹³⁶。

鉴于Klotho代谢异常与磷酸盐代谢强烈相关，因

此认为它们参与了CKD患者的血管老化过程^{137,138}。血清磷水平增加可引发FGF-23合成，与Klotho一起促进尿磷排出。Klotho缺乏可能会加剧尿毒症患者的高磷血症，导致FGF-23水平进一步升高并对血管钙化产生潜在不利影响^{137,138}。在尿毒症时，Klotho的表达可能会减少；与蛋白结合的尿毒症毒素可通过DNA高甲基化抑制Klotho表达，而TNF也能抑制Klotho的表达¹³⁹。由于脱水对Klotho表达有强大的抑制作用¹⁴⁰，CKD早期增加水摄入从理论上讲可能对老化过程有益。因此，在Klotho表达、炎症、尿毒症毒素、体液和钠平衡异常以及表观遗传机制之间存在关联^{3,139-141}。Klotho还可以抑制IGF信号传导；这是细胞代谢和老化过程存在复杂和相互关联的通路的又一例证¹⁴²。

虽然肾脏似乎是表达Klotho的主要器官¹³⁶，Klotho信号通路异常却并非CKD患者独有^{143,144}。非CKD人群的这些异常是否与亚临床性肾功能降低相关仍有待确定。在HIV感染患者中¹⁴³，低Klotho水平与动脉粥样硬化风险增加相关，而在RA患者中，低Klotho水平则与免疫系统的老化相关¹⁴⁴。在一项基于人群的研究中，高水平的循环Klotho与CVD风险低相关，而在基于老年人群的社区研究中，血浆Klotho水平低与握力降低相关^{145,146}。刺激Klotho表达的治疗方法包括补充维生素D、血管紧张素II抑制剂、甲状腺素和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPAR γ ）激动剂³。有关Klotho在老化过程中作用的研究正在迅速增加，并有可能提供新的见解⁶。维生素D缺乏症是CKD及其他慢性疾病的共同特征，并且与炎症、端粒短缩、血管钙化和氧化应激相关，这提示了其在过早老化中的作用¹⁴⁷⁻¹⁵⁰。

去乙酰化酶

去乙酰化酶（酵母NAD依赖性组蛋白去乙酰化酶SIR2的哺乳动物直系同源物）是作用于细胞应激反应和代谢调节过程的保守型蛋白家族¹⁵¹。因为提高细胞内NAD水平可以恢复老化细胞中的线粒体功能，该策略为治疗干预老化相关的组织退变提供了潜在的机会^{151,152}。来自实验动物研究的大量证据表明了白藜芦醇具有有益的修复作用，它是一种非类黄酮多酚和去乙酰化酶-1的激动剂，存在于葡萄、浆果和红酒中，但有关临床效果的证据仍较为有限^{153,154}。但是，去乙酰化酶-1是限制热量摄入作用的一个重要介质，其在实验研究与长寿相关（框2）¹⁵⁵。尽管

框2 CKD患者抗老化的干预措施

- 限制热量摄入*
 - 运动
 - 迷走神经刺激
 - 抗炎药物
 - 抗氧化药物
 - 磷酸盐结合药物
 - 血管紧张素转换酶抑制剂
 - 血管紧张素受体阻断剂
 - 睾酮疗法
 - 补充维生素D
 - mTOR抑制剂（雷帕霉素、甲福明*）
 - 去乙酰化酶（白藜芦醇）
 - 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂
 - 补充甲状腺素
 - 肾移植
 - 每日透析
- * 只适用于早期CKD患者。缩略词：CKD，慢性肾脏疾病；mTOR，哺乳动物雷帕霉素靶。非稳态超负荷增加

这些药物的效果尚未在这一人群中评价，白藜芦醇或去乙酰化酶激动剂可能对尿毒症患者有益¹⁵³。热量限制对早期CKD患者可能有益¹⁵⁵，但有肌肉萎缩和炎症的患者可能需要充足的蛋白质和热量摄入，这需要进行一定的权衡。

肾移植的作用

虽然肾移植大大提高了终末期肾病患者存活率（相较于等待名单上的患者），但是肾移植受者的存活率仍低于一般人群¹⁵⁶。因此，肾移植能够在多大程度上扭转尿毒症导致的过早老化表型应进行调查。鉴于肾功能变化及各种免疫抑制剂公认的促老化和抗老化作用，我们可以预料将会遇到复杂的临床和代谢场景。

肾移植似乎能够终止，但不能逆转血管钙化¹⁵⁷。移植后血管硬度可能会有所改善，但移植受者的血管硬度仍普遍高于一般人群¹⁵⁸。与健康对照组相比，肾移植受者的运动能力和肌肉力量都较低，但在经过康复训练后会获得显著改善，表明这是一个重要的可逆的组成部分^{159,160}。关于过早老化的潜在机制，尽管免疫抑制剂如钙调磷酸酶可以促进氧化应激，肾移植后氧化应激是普遍得到改善甚至恢复正常的^{161,162}。与老化相关的高级糖基化终末产物水平¹⁶³在肾移植后水平

也降低¹⁶⁴。但是，一项横断面研究报告，在>50%的稳定肾移植受者中炎症细胞因子水平是增加的¹⁶⁵，而且免疫系统的过早老化可能不容易被移植所逆转⁵⁴。有趣的是，关于抗老化因子，一项研究报告肾移植受者甲状腺内的Klotho水平与肾功能有关¹⁶⁶。

免疫抑制治疗可能会影响肾移植后的老化过程。在肾移植受者中，接受雷帕霉素治疗的患者比接受钙调磷酸酶抑制剂治疗者具有更低血清磷酸盐水平和更高的胰岛素抵抗¹⁶⁷。雷帕霉素也会增加永生的近端肾小管上皮细胞系中的Klotho表达，这与此药物具有抗老化特性的假设一致^{167,112}。事实上，雷帕霉素已被建议作为一种抗老化方法用于治疗早老综合征¹¹²。免疫抑制剂具有复杂作用的又一例证是与使用硫唑嘌呤相关的端粒酶活性降低¹⁶⁸。移植后给予皮质类固醇治疗可能会加速老化的进程¹⁶⁹。肾移植后药物和内部尿毒症环境的复杂变化对老化过程的影响还需要进一步研究。

相互关联的通路

越来越多的证据表明，参与过早老化的各种通路并不是孤立的，而是互相关联的。例如，在人主动脉平滑肌细胞中，尿毒症毒素氧氮基质硫酸盐会增加A型核纤层蛋白前体的表达，这是一种细胞老化（p53和p21）和氧化应激的标志物¹⁷⁰。炎症和氧化应激也可通过抑制金属蛋白酶CAAX异戊二烯基蛋白酶1同源物（也被称为ZMPSTE24），导致核纤层蛋白前体的积聚和细胞老化，ZMPSTE24通常可以将A型核纤层蛋白前体转化成为成熟的核纤层蛋白¹⁷¹。

系统方法学可以为各个通路，如血管钙化、高磷血症、炎症、Klotho表达降低和自噬之间的联系带来新的见解^{3,118,119,141}。这同样也适用于血管老化、氧化应激、炎症、血管紧张素II水平增加和抗老化酶sirtuins下调之间的联系¹⁷²。与器官稳态和非细胞自主老化相关的囊泡介导的旁分泌作用仍有待研究，为治疗性干预提供新途径¹⁷³。

对肾脏活检标本进行的基因组网络分析显示，CKD患者的炎症和代谢网络簇是通过编码Nrf-2介导的应激反应的集线器相连的¹⁷⁴。这些例证指出有错综复杂的相互关联的通路参与CKD的过早老化过程。系统生物学的进展有望阐明导致慢性疾病过早老化的累及通路和机制之间的异同。这些进展可能使不同的慢性疾病可分享共同的治疗策略¹⁷⁵。

有证据表明，老化的很多临床表现都是表现的¹⁷⁶。此外，不同组织的老化速度可能不尽相同，这表明不同器官可能具有不同的生物年龄¹⁷⁶。尿毒症毒素对不同器官的老化速度是否会产生不同的效果尚无充分的研究；然而，尿毒症患者的血管似乎特别容易快速老化。对表观遗传变化在慢性疾病过早老化表型中的作用的研究仍处于起步阶段。因为在不同的动物种类中老化进程的速度极不相同，并且一些物种（如龟、阿留申平鲷、裸鼯鼠和软体动物）似乎可以受到保护免于老化而非常长寿，所以比较生理学（也就是仿生学）的进一步研究应该受到鼓励⁶⁴。

框架的局限性

讨论在复杂的尿毒症环境中的老化过程似乎是一种生物学的困扰，而这篇文章中概述的过早老化的框架也还远远没有完成。讨论的大部分证据来自于临床前研究，并作为产生假设的材料。此外，各种通路的相对重要性因疾病的不同而有所不同，且需要进一步的量化（例如，加权连接性矩阵），而已发表的数据也不完全一致。由于加速生物学老化的进程也会对慢性疾病病程造成不良影响，所以过早老化综合征中的因果关系难以区分¹⁷⁷。因此，对不同年龄组的不同慢性疾病的患者进行仔细地表型区分，对确定与过早老化过程相关的通用和疾病特异性的集群是必需的。

结论

CKD与氧化应激和全身性炎症反应、自主神经系统功能障碍和昼夜节律紊乱引起的非稳态超负荷有关。对非稳态超负荷和尿毒症环境进行响应时，就会有应激抵抗通路的代偿激活。促老化（如磷酸盐、钠和血管紧张素II）因子浓度增加与有缺陷的抗老化机制（如Klotho表达降低）一起作用，CKD患者发生了实际年龄和生物年龄之间的显著脱节。其中许多潜在机制与其他慢性疾病时和正常老化过程相同。对尿毒症患者进行的临床观察表明，他们的动脉老化过程比其他器官更加快速。对共同通路和长寿动物模型的进一步研究可能会产生针对过早老化和慢性疾病的新治疗方法。过早老化的广泛的表型改变和潜在机制，使得通过一粒“银弹”的策略来进行治疗和预防不大可能，而应该是多层面的策略。此外，考虑到CKD患者在临床试验中对各种治疗策略的负性，甚至有时是矛盾的反应⁴⁵，新型抗

老化策略应在该人群中进行彻底的测试。

年轻小鼠输血给老年小鼠的研究数据表明，年轻血液中的因子，如生长/分化因子11，对神经元和肌肉细胞具有复原作用^{178,179}。这些治疗的效果也应该在尿毒症环境（其特征是促老化因子的积聚和抗老化因子的丧失）下进行调查。此外，研究已显示睾酮可以增加肾脏Klotho表达¹⁸⁰，性激素在尿毒症过早老化过程中的作用也需要进一步考虑。目前，恰当治疗潜在疾病及其全身并发症，如炎症、氧化应激、钠潴留和高磷血症，以及最佳的营养和体育锻炼仍是临床治疗CKD患者过早老化的基石。

Department of Internal Medicine, Division of Nephrology (J.P.K.), Department of Respiratory Medicine, NUTRIM School for Nutrition, Toxicology and Metabolism (A.M.W.J.S.), Maastricht University Medical Center, PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht, Netherlands. Renal Research Institute, 315 East 62nd Street, 4th floor, NY 10065, New York, USA (P.K.). Institute of Cancer Sciences, Wolfson Wohl Translational Research Centre, University of Glasgow, Garscube Estate, Switchback Road, Bearsden, Glasgow G61 1QH, UK (P.G.S.). Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska University Hospital, Huddinge, Karolinska Institutet, SE-14157 Stockholm, Sweden (P.S.).

Correspondence to: J.P.K. jeroen.kooman@mumc.nl

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Carrero, J.J. *et al.* Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients. *J. Intern. Med.* **263**, 302–312 (2008).
2. Kooman, J.P. *et al.* Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 48–54 (2013).
3. Stenvinkel, P. & Larsson, T. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am. J. Kidney. Dis.* **62**, 339–351 (2013).
4. Amann, K. & Ritz, E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia—only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol. Dial. Transplant.* **13** (Suppl. 7), 6–11 (1998).
5. Langen, R.C. *et al.* Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2245–2256 (2013).
6. von Haehling, S. *et al.* Muscle wasting in heart failure: an overview. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2257–2265 (2013).
7. Pathai, S. *et al.* Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. *AIDS* **27**, 2375–2378 (2013).
8. Crowson, C.S. *et al.* Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* **62**, 378–382 (2010).

9. Karatsoreos, I.N. & McEwen, B.S. Resilience and vulnerability: a neurobiological perspective. *F1000Prime Rep.* **5**, 13 (2013).
10. Parrella, E. & Longo, V.D. Insulin/IGF-I and related signaling pathways regulate aging in nondividing cells: from yeast to the mammalian brain. *Scientific World Journal* **10**, 161–177 (2010).
11. Eijkelenboom, A. & Burgering, B.M. FOXOs: signaling integrators for homeostasis maintenance. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **14**, 83–97 (2013).
12. Kirkwood, T.B. Understanding ageing from an evolutionary perspective. *J. Intern. Med.* **263**, 117–127 (2008).
13. Briet, M. *et al.* Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* **82**, 388–400 (2012).
14. Carracedo, J. *et al.* Cellular senescence determines endothelial cell damage induced by uremia. *Exp. Gerontol.* **48**, 766–773 (2013).
15. Ito, K. *et al.* Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **7**, 641–652 (2012).
16. Geogin-Lavialle, S. *et al.* The telomere/telomerase system in autoimmune and systemic immune-mediated diseases. *Autoimmun. Rev.* **9**, 646–651 (2010).
17. Shiels, P.G. Improving precision in investigating aging: why telomeres can cause problems. *J. Gerontol.* **65**, 789–791 (2010).
18. Gingell-Littlejohn, M. *et al.* Pre-transplant CDKN2A expression in kidney biopsies predicts renal function and is a future component of donor scoring criteria. *PLoS ONE* **8**, e68133 (2013).
19. Acquah-Mensah, G.K. *et al.* Suppressed expression of T-box transcription factors is involved in senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002597 (2012).
20. Baker, G.T. 3rd & Sprott, R.L. Biomarkers of aging. *Exp. Gerontol.* **23**, 223–239 (1988).
21. Der, G. *et al.* Is telomere length a biomarker for aging: cross-sectional evidence from the west of Scotland? *PLoS ONE* **7**, e45166 (2012).
22. Gabai, V.L. *et al.* HSP72 depletion suppresses γ H2AX activation by genotoxic stresses via p53/p21 signaling. *Oncogene* **29**, 1952–1962 (2010).
23. Goldman, R.D. *et al.* Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 8963–8968 (2004).
24. Himmelfarb, J. *et al.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* **62**, 1524–1538 (2002).
25. Ghoorah, K. *et al.* Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol. Rev.* **21**, 196–202 (2013).
26. Lewis, W. Atherosclerosis in AIDS: potential pathogenic roles of antiretroviral therapy and HIV. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **32**, 2115–2129 (2000).
27. van Breukelen-van der Stoep, D.F. *et al.* Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis* **231**, 163–172 (2013).
28. Gómez, L.A. & Hagen, T.M. Age-related decline in mitochondrial bioenergetics: does supercomplex destabilization determine lower oxidative capacity and higher superoxide production? *Semin. Cell Dev. Biol.* **23**, 758–767 (2012).
29. Sukhanov, S. *et al.* Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am. J. Med. Sci.* **342**, 143–147 (2011).
30. Hybertson, B.M. *et al.* Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol. Aspects Med.* **32**, 234–246 (2011).
31. Grimes, K.M. *et al.* And the beat goes on: maintained cardiovascular function during aging in the longest-lived rodent, the naked mole-rat. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **307**, H289–H291 (2014).
32. De Waal, E.M. *et al.* Elevated protein carbonylation and oxidative stress do not affect protein structure and function in the long-living naked-mole rat: a proteomic approach. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **434**, 815–819 (2013).
33. Sosnowska, D. *et al.* A heart that beats for 500 years: age-related changes in cardiac proteasome activity, oxidative protein damage and expression of heat shock proteins, inflammatory factors, and mitochondrial complexes in *Arctica islandica*, the longest-living noncolonial animal. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glt201>.
34. Stevenson, K.S. *et al.* Breath ethane peaks during a single haemodialysis session and is associated with time on dialysis. *J. Breath. Res.* **2**, 02600 (2008).
35. Mutsaers, H.A. *et al.* Uremic toxins inhibit renal metabolic capacity through interference with glucuronidation and mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta.* **1832**, 142–150 (2013).
36. Barnes, P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **12**, 543–559 (2013).
37. Couillard, A. & Prefaut, C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur. Resp. J.* **26**, 703–719 (2005).
38. Rubattu, S. *et al.* Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 23011–23032 (2013).
39. Ye, Y. *et al.* Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* **8**, e56803 (2013).
40. Coombes, J.S. & Fassett, R.G. Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int.* **81**, 233–246 (2012).
41. Tsakiri, E.N. *et al.* Proteasome dysfunction in *Drosophila* signals to an Nrf2-dependent regulatory circuit aiming to restore proteostasis and prevent premature aging. *Aging Cell* **12**, 802–813 (2013).
42. Kim, E.B. *et al.* Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* **479**, 223–227 (2011).
43. Kim, H.J. & Vaziri, N.D. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **298**, F662–F671 (2010).
44. Zhang, H.S. *et al.* Nrf2 is involved in inhibiting Tat-induced HIV-1 long terminal repeat transactivation. *Free Radic. Biol. Med.* **47**, 261–268 (2009).
45. de Zeeuw, D. *et al.* Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2492–2503 (2013).
46. Aminzadeh, M.A. *et al.* Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 2038–2045 (2013).
47. Cochemé, H.M. *et al.* Measurement of H₂O₂ within living *Drosophila* during aging using a ratiometric mass spectrometry probe targeted to the mitochondrial matrix. *Cell. Metab.* **13**, 340–350 (2011).
48. Licastro, F. *et al.* Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun. Ageing* **2**, 8 (2005).
49. Kato, S. *et al.* Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 1526–1533 (2008).
50. von Haehling, S. *et al.* Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail. Clin.* **5**, 549–560 (2009).
51. Jurk, D. *et al.* Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat. Commun.* **2**, 4172 (2014).

52. Campisi, J. *et al.* Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **8**, 729–740 (2007).
53. Shiels, P.G. *et al.* Accelerated telomere attrition is associated with relative household income, diet and inflammation in the pSoBid cohort. *PLoS ONE* **6**, e22521 (2011).
54. Betjes, M.G. *et al.* Loss of renal function causes premature aging of the immune system. *Blood Purif.* **36**, 173–178 (2013).
55. Meuwese, C.L. *et al.* Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. *Contrib. Nephrol.* **171**, 120–126 (2011).
56. Shanahan, C.M. Mechanisms of vascular calcification in CKD—evidence for premature ageing? *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 661–670 (2013).
57. Matsuoka, S. *et al.* The relationship between small pulmonary vascular alteration and aortic atherosclerosis in chronic obstructive pulmonary disease: quantitative CT analysis. *Acad. Radiol.* **18**, 40–46 (2011).
58. Paccou, J. *et al.* Vascular calcification in rheumatoid arthritis: prevalence, pathophysiological aspects and potential targets. *Atherosclerosis* **224**, 283–290 (2012).
59. Carrero, J.J. & Stenvinkel, P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin. Dial.* **23**, 498–509 (2010).
60. McGuinness, D. *et al.* Socio-economic status is associated with epigenetic differences in the pSoBid cohort. *Int. J. Epidemiol.* **41**, 151–160 (2012).
61. Salminen, A. *et al.* Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res. Rev.* **7**, 83–105 (2008).
62. Mendelsohn, A.R. & Larrick, J.W. Dietary modification of the microbiome affects risk for cardiovascular disease. *Rejuvenation Res.* **16**, 241–244 (2013).
63. Cabreiro, F. *et al.* Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* **153**, 228–239 (2013).
64. Stenvinkel, P. & Johnson, R.J. Kidney biomimicry—a rediscovered scientific field that could provide hope to patients with kidney disease. *Arch. Med. Res.* **44**, 584–590 (2013).
65. Kooman, J.P. *et al.* ‘Time and time again’: oscillatory and longitudinal time patterns in dialysis patients. *Kidney Blood Press. Res.* **35**, 534–548 (2012).
66. Russcher, M., *et al.* Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in hemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 668–679 (2013).
67. Parish, J.M. Sleep-related problems in common medical conditions. *Chest* **135**, 563–572 (2009).
68. Vink, E.E. *et al.* Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathophysiology and (new) treatment options. *Curr. Hypertens. Rep.* **15**, 95–101 (2013).
69. van Gestel, A.J. *et al.* Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Discov. Med.* **14**, 359–368 (2012).
70. Lymperopoulos, A. *et al.* Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* **113**, 739–753 (2013).
71. van Gurp, P.J. *et al.* Sympathetic nervous system function in HIV-associated adipose redistribution syndrome. *AIDS* **20**, 773–775 (2006).
72. Evrengül, H. *et al.* Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **24**, 198–202 (2004).
73. Seals, D.R. *et al.* The aging cardiovascular system: changes in autonomic function at rest and in response to exercise. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* **11**, S189–S195 (2011).
74. Kooman, J.P. *et al.* Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol. Dial. Transplant.* **7**, 917–923 (1992).
75. Schillaci, G. *et al.* Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study. *J. Hypertens.* **31**, 560–567 (2013).
76. Kario, K. *et al.* Sleep-predominant lowering of ambulatory blood pressure by bedtime inhalation of a novel muscarinic M3 receptor antagonist: a new “broncho-antihypertensive” strategy targeting the lung in hypertension with chronic obstructive pulmonary disease. *Hypertens. Res.* **31**, 817–821 (2008).
77. de la Sierra, A. *et al.* Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* **53**, 466–472 (2009).
78. Toprak, A. *et al.* Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J. Hum. Hypertens.* **17**, 239–244 (2003).
79. Bacurau, A.V. *et al.* Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J. Appl. Physiol.* (1985) **106**, 1631–1640 (2009).
80. Pavlov, V.A. & Tracey, K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 743–754 (2012).
81. Bruchfeld, A. *et al.* Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists *ex vivo* and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. *J. Intern. Med.* **268**, 94–101 (2010).
82. Rollo, C.D. Aging and the mammalian regulatory trimvirate. *Ageing Dis.* **1**, 105–138 (2010).
83. Mendelsohn, A.R. & Larrick, J.W. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res.* **16**, 518–523 (2013).
84. Bonaz, B. *et al.* Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol. Motil.* **25**, 208–221 (2013).
85. Satapathy, S.K. *et al.* Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in high-fat diet-fed mice. *Mol. Med.* **17**, 599–606 (2011).
86. Yuasa, S., *et al.* Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J. Med. Invest.* **60**, 77–90 (2013).
87. Yoshida, S. *et al.* Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J. Hum. Hypertens.* **28**, 165–169 (2014).
88. Zhao, P. *et al.* Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD004184.
89. Perl, J. *et al.* Sleep disorders in end-stage renal disease: ‘markers of inadequate dialysis?’ *Kidney Int.* **70**, 1687–1693 (2006).
90. Salminen, A. & Kaarniranta, K. Insulin/IGF-1 paradox of aging: regulation via AKT/IKK/NF- κ B signaling. *Cell Signal.* **22**, 573–577 (2010).
91. Lapierre, L.R. & Hansen, M. Lessons from *C. elegans*: signaling pathways for longevity. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**, 637–644 (2012).
92. Schiaffino, S. *et al.* Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* **280**, 4294–4314 (2013).
93. Doria, A. *et al.* Autophagy in human health and disease. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1845 (2013).
94. Salminen, A. & Kaarniranta, K. Regulation of the aging process by autophagy. *Trends Mol. Med.* **15**, 217–224 (2009).
95. Salminen, A. *et al.* Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Ageing (Albany NY)* **4**, 166–175 (2012).

96. Roseboom, T. *et al.* The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum. Dev.* **82**, 485–491 (2006).
97. Katti, G. *et al.* Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur. J. Hum. Genet.* **10**, 682–688 (2002).
98. Thaler, R. *et al.* Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli1, and epigenetic DNA methylation. *J. Biol. Chem.* **286**, 5578–5588 (2010).
99. Stenvinkel, P. *et al.* Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation—a novel risk factor for cardiovascular disease? *J. Intern. Med.* **261**, 488–499 (2007).
100. Wang, X. H. & Mitch, W. E. Muscle wasting from kidney failure—a model for catabolic conditions. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2230–2238 (2013).
101. McIntire, K. L. *et al.* Acute uremia suppresses leucine-induced signal transduction in skeletal muscle. *Kidney Int.* **85**, 374–382 (2014).
102. Sandri, M. *et al.* Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle. The role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology* **14**, 303–323 (2013).
103. Reed, S. A. *et al.* Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. *FASEB J.* **26**, 987–1000 (2012).
104. Hussain, S. N. & Sandri, M. Role of autophagy in COPD skeletal muscle dysfunction. *J. Appl. Physiol. (1985)* **114**, 1273–1281 (2013).
105. Guo, Y. *et al.* Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **118**, 1313–1320 (2013).
106. Castellano, G. *et al.* The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Curr. Cardiol. Rev.* **5**, 203–215 (2009).
107. Stark, M. The sandpile model: optimal stress and hormesis. *Dose Response* **10**, 66–74 (2012).
108. Johansen, K. L. *et al.* Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2307–2314 (2006).
109. Fouque, D. *et al.* Recombinant human insulin-like growth factor-1 induces an anabolic response in malnourished CAPD patients. *Kidney Int.* **57**, 646–654 (2000).
110. Kotzmann, H. *et al.* Differential effects of growth hormone therapy in malnourished hemodialysis patients. *Kidney Int.* **60**, 1578–1585 (2001).
111. Blagosklonny, M. V. Calorie restriction. Decelerating mTOR-driven aging from cells to organisms (including humans). *Cell Cycle* **9**, 683–688 (2010).
112. Mendelsohn, A. R. & Larrick, J. W. Rapamycin as an antiaging therapeutic? Targeting mammalian target of rapamycin to treat Hutchinson-Gilford progeria and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res.* **14**, 437–441 (2011).
113. Ikizler, T. A. *et al.* Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* **84**, 1096–1107 (2013).
114. Charansonney, O. L. Physical activity and aging: a life-long story. *Discov. Med.* **12**, 177–185 (2011).
115. Sanchis-Gomar, F. Sestrins: novel antioxidant and AMPK-modulating functions regulated by exercise? *J. Cell. Physiol.* **228**, 1647–1650 (2013).
116. Ribeiro, F. *et al.* Should all patients with COPD be exercise trained? *J. Appl. Physiol. (1985)* **114**, 1300–1308 (2013).
117. Kuro-o, M. A potential link between phosphate and aging—lessons from Klotho-deficient mice. *Mech. Ageing Dev.* **131**, 270–275 (2010).
118. Hu, M. C. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* **75**, 503–533 (2013).
119. Dai, X. Y. *et al.* Phosphate-induced autophagy counteracts vascular calcification by reducing matrix vesicle release. *Kidney Int.* **83**, 1042–1051 (2013).
120. Ketteler, M. *et al.* Phosphate: a novel cardiovascular risk factor. *Eur. Heart J.* **34**, 1099–1010 (2013).
121. Merideth, M. A. *et al.* Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N. Engl. J. Med.* **358**, 592–604 (2008).
122. Warren, D. T. & Shanahan, C. M. Defective DNA-damage repair induced by nuclear lamina dysfunction is a key mediator of smooth muscle cell aging. *Bioch. Soc. Trans.* **39**, 1780–1785 (2011).
123. Villa-Bellasto, R. *et al.* Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation* **127**, 2442–2451 (2013).
124. Persy, V. P. & McKee, M. D. Prevention of vascular calcification: is pyrophosphate therapy a solution? *Kidney Int.* **79**, 490–493 (2011).
125. O'Neill, W. C. *et al.* Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int.* **79**, 512–517 (2011).
126. Bhan, I. Phosphate management in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **23**, 174–179 (2014).
127. Shrikrishna, D. *et al.* Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond.)* **123**, 487–498 (2012).
128. Flammer, A. J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* **117**, 2262–2269 (2008).
129. Boccardo, F. *et al.* HIV protease inhibitors activate the adipocyte renin angiotensin system. *Antivir. Ther.* **15**, 363–375 (2010).
130. Yoshida, T. *et al.* Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2322–2332 (2013).
131. Titze, J. *et al.* Spooky sodium balance. *Kidney Int.* **85**, 759–767 (2014).
132. Wiig, H. *et al.* Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J. Clin. Invest.* **123**, 2803–2815 (2013).
133. Machnik, A. *et al.* Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat. Med.* **15**, 545–552 (2009).
134. Kleinewietfeld, M. *et al.* Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* **496**, 518–522 (2013).
135. Drüeke, T. B. & Massy, Z. A. Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. *Kidney Int.* **83**, 13–15 (2013).
136. Lindberg, K. *et al.* The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013111209>.
137. Razzaque, M. S. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **5**, 611–619 (2009).
138. Desjardins, L. *et al.* European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos. Int.* **23**, 2017–2025 (2012).

139. Sun, C. Y. *et al.* Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* **81**, 640–650 (2012).
140. Tang, C. *et al.* Downregulation of Klotho expression by dehydration. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **301**, F745–F750 (2011).
141. Zhou, X., Chen, K., Lei, H. & Sun, Z. Klotho gene deficiency causes salt-sensitive hypertension via monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine receptor 2-mediated inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013101033>.
142. Balasubramanian, P. & Longo, V. D. Linking Klotho, Nrf2, MAP kinases and aging. *Aging (Albany NY)* **2**, 632–633 (2010).
143. Jeong, S. J. *et al.* Plasma klotho levels were inversely associated with subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients receiving combined antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **29**, 1575–1581 (2013).
144. Witkowski, J. M. *et al.* Klotho—a common link in physiological and rheumatoid arthritis-related aging of human CD4+ lymphocytes. *J. Immunol.* **178**, 771–777 (2007).
145. Semba, R. D. *et al.* Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 1596–1601 (2011).
146. Semba, R. D. *et al.* Relationship of low plasma klotho with poor grip strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI study. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**, 1215–1220 (2012).
147. Dobnig, H. *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1340–1349 (2008).
148. Richards, J. B. *et al.* Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **86**, 1420–1425 (2007).
149. Lee, S. Y. *et al.* 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* **3**, 349–354 (2012).
150. Argacha, J. F. *et al.* Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **58**, 65–71 (2011).
151. McGuinness, D. *et al.* Sirtuins, bioageing, and cancer. *J. Aging Res.* **2011**, 235754 (2011).
152. Gomes, A. P. *et al.* Declining NAD+ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* **155**, 1624–1638 (2013).
153. Saldanha, J. F. *et al.* Resveratrol: why is it a promising therapy for chronic kidney disease patients? *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013**, 963217 (2013).
154. Momchilova, A. *et al.* Resveratrol alters the lipid composition, metabolism and peroxide level in senescent rat hepatocytes. *Chem. Biol. Interact.* **207**, 74–80 (2014).
155. Kramer, H. Dietary patterns, calories and kidney disease. *Adv. Chr. Kidney Dis.* **20**, 135–140 (2013).
156. Wolfe, R. A. *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1725–1730 (1999).
157. Ciancolo, G. *et al.* Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am. J. Nephrol.* **39**, 418–426 (2014).
158. Bahous, S. A. *et al.* Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int.* **66**, 1486–1492 (2004).
159. van den Ham, E. C. *et al.* Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am. J. Transplant.* **5**, 1957–1965 (2005).
160. van den Ham, E. C. *et al.* The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation* **83**, 1059–1068 (2007).
161. Vostálová, J. *et al.* Stabilization of oxidative stress 1 year after kidney transplantation: effect of calcineurin immunosuppressives. *Ren. Fail.* **34**, 952–959 (2012).
162. Nafar, M. Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. *Iran. J. Kidney Dis.* **5**, 357–372 (2011).
163. Kunlin, J. Modern biological theories of aging. *Aging Dis.* **1**, 72–74 (2010).
164. Crowley, L. E. *et al.* Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation. *Nephron Clin. Pract.* **124**, 54–59 (2013).
165. Mansell, H. *et al.* Evidence of enhanced systemic inflammation in stable kidney transplant recipients with low Framingham risk scores. *Clin. Transplant.* **27**, E391–E399 (2013).
166. Krajsnik, T. *et al.* Parathyroid klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int.* **78**, 1024–1032 (2010).
167. Tataranni, T. *et al.* Rapamycin-induced hypophosphatemia and insulin resistance are associated with mTORC2 activation and klotho expression. *Am. J. Transpl.* **11**, 1656–1664 (2011).
168. Getliffe, K. M. *et al.* Lymphocyte telomere dynamics and telomerase activity in inflammatory bowel disease: effect of drugs and smoking. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **21**, 121–131 (2005).
169. Bauer, M. E. *et al.* The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann. NY Acad. Sci.* **1153**, 139–152 (2009).
170. Muteliefu, G. *et al.* Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **303**, C126–C134 (2012).
171. Ragnauth, C. D. *et al.* Prelamin-A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* **121**, 2200–2210 (2010).
172. El Assar, M. *et al.* Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, 380–401 (2013).
173. Anthony, D. F. & Shiels, P. G. Exploiting paracrine mechanisms of tissue regeneration to repair damaged organs. *Transpl. Proc.* **2**, 10 (2013).
174. Martini, S. *et al.* Integrative biology identifies shared transcriptional networks in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013080906>.
175. Bousquet, J. *et al.* Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med.* **3**, 43 (2011).
176. Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* **14**, R115 (2013).
177. Finkel, T. Radical medicine: treating ageing to cure disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **6**, 971–976 (2005).
178. Katsimpardi, L. *et al.* Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* **344**, 630–634 (2014).
179. Sinha, M. *et al.* Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* **344**, 649–652 (2014).
180. Hsu, S. C. *et al.* Testosterone increases renal anti-aging klotho gene expression via the androgen receptor-mediated pathway. *Biochem. J.* <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20140739>.

CKD患者高钾血症的管理

Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease

Csaba P. Kovesdy

摘要：高钾血症在慢性肾病（CKD）患者中十分常见，部分原因由于肾脏维持钾平衡的功能有损伤，还有部分原因则由于CKD患者中常伴有多种合并症（及其相关治疗）。由于高钾血症对电生理的影响，严重的高钾血症被认为一种临床急症，通常需要立即进行干预，而在高危患者中则需要采取旨在获得长期钾平衡的措施，以预防有害的高钾血症的发生。能够有效且安全的恢复长期钾平衡的干预措施非常少，对高钾血症的长期管理也主要局限于纠正一些可纠正的高钾血症加剧因素。这种情况导致对CKD患者的治疗需要非常困难的权衡，因为对这些患者有益的药物（例如肾素-血管紧张素-醛固酮-系统拮抗剂）常常也是导致高钾血症最为显著的原因。可行的方法是维持使用这些有益的药物，同时采取各种策略以控制钾平衡；但治疗中断率仍然很高。专门针对高钾血症进行治疗的新药物的出现可能会导致治疗模式的改变，更加强调预防性管理，而不是偶然发现血清钾水平上升后再进行随时治疗。

Kovesdy, C. P. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 53–66(2014); 在线发表于2014年9月16日; doi:10.1038/nrneph.2014.168

前言

因为可造成严重的电生理紊乱，如心律失常，所以高钾血症是临床上最重要的电解质异常之一。高钾血症的定义为血清钾水平高于正常范围，而不同的主观界定的临界值，如 >5.0 、 >5.5 或 >6.0 mmol/l等则被用于表示不同的严重程度。高钾血症与慢性肾病（CKD）患者及血液透析治疗患者的死亡率增加有关¹⁻⁴，突显了将血清钾水平维持在正常生理学范围内的重要性。导致高钾血症的机制通常为多种因素的联合作用，例如饮食中钾摄入量增加、细胞内和细胞外间隙之间钾分布紊乱以及钾排泄异常。在临床实践中，CKD是高钾血症最为常见的诱发条件，而如果CKD与一种或多种加剧因素（将在下文中进行讨论）联合作用，则会导致反复出现血清钾水平异常升高。

高钾血症尤常见于CKD患者接受某些种类药物

进行治疗时中，如血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、血管紧张素受体阻断剂（ARBs）或其它肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制剂。这些治疗药物对CKD患者是有益的，并且也是CKD一些常见合并症，例如充血性心力衰竭（CHF）的标准治疗方法。尽管在CKD患者中使用RAAS抑制剂进行治疗是需要的，但由于高钾血症的发生，通常很难或无法长时间坚持。目前还没有可靠、有效且安全的维持治疗能够与RAAS抑制剂联合使用，以抵消由这些有益治疗药物带来的高钾血症。因此，对接受RAAS抑制剂治疗而反复发作高钾血症的CKD患者安全的处理方法就是逐渐减少或停止使用此类药物治疗。

本综述总结了高钾血症的机制、流行病学以及临床后果，重点集中于CKD和终末期肾病（ESRD）患者。同时还针对现有的治疗方案进行了讨论，着重指出了尚不确定的方面，并描述了新兴的治疗方法，这些新兴治疗方法也许能够使得人们可以在多种高钾血症高危患者人群中更为自由地使用RAAS抑制剂。

CKD患者中高钾血症的发生机制

肾脏维持体内钾平衡的主要机制是将钾分泌至远曲小管和近端集合管。随着肾小球滤过率（GFR）的降低，肾脏将血清钾水平维持在正常生理学范围内的能力也越来越弱⁵⁻⁹。实验研究表明，通过增加幸存肾单位的钾分泌，肾脏能够进行自我调整以适应肾单位数量减少，从而在稳态条件下仍然

关键点

- 高钾血症在慢性肾病（CKD）患者中很常见，尤其是伴有加重因素时
- 高钾血症与CKD患者不良转归有关，并可能会限制有益药物，例如肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制剂的使用
- 目前高钾血症的治疗模式着重于间断性的急性干预以及消除加剧因素（包括RAAS抑制剂）
- 防止发生高钾血症的积极治疗策略使得RAAS抑制剂可以更加自由的使用，从而可能对患者有益
- 新型钾结合剂的出现可能会让高钾血症预防策略更为广泛的实施

能够维持血钾正常。但是，它们对于钾负荷急剧增加的反应能力受损，从而可致高钾血症的发生¹⁰。

除了GFR降低和肾小管间质损伤阻碍肾脏上调钾排泄以外，CKD患者常常还存在其它情况加剧高钾血症（图1）。通常，在一名患者中可常常同时存在着多个促进因素，这也解释了为什么在临床实践中高钾血症最常见于CKD患者中。对CKD患者的饮食干预常常强调低钠饮食，因而有些患者会转而选择盐替代品，而没有意识到这些产品中可能含有钾盐。此外，“有益心脏”的饮食一般都富含钾-这在大多数人中是有益的（通过改善血压控制以及其它机制），但也可能使易感患者发生高钾血症的风险增加。其它与CKD相关可致高钾血症的情况还包括代谢性酸中毒，它会造成钾从细胞内向细胞外隙转移¹¹（其结果更多的取决于酸中毒的病因，而非实际的pH值）¹²⁻¹⁵；需要输血的贫血，可造成很高的急性钾负荷（通常发生于大量输血以及使用过期血液时）¹⁶；以及肾移植，肾移植可通过多种机制导致高钾血症（例如发生肾小管酸中毒或钙调神经磷酸酶抑制剂的作用）¹⁷⁻¹⁹。

此外，有些诱发高钾血症的合并症并非由CKD本身造成，但常常发生于CKD患者中，因此对这些患者高钾血症发生率高也有一定的促进作用。急性肾损伤会导致GFR和肾小管液流速快速降低，并常常伴有高分解代谢状态、组织损伤以及急性钾负荷高（例如继发于胃肠道出血）。这些情况都会促使高钾血症的发生，其严重程度可能足以威胁生命并且是紧急透析最常见的指征之一。糖尿病和心血管疾病是CKD患者中最为常见的两种合并症，它们通过不同的机制与高钾血症的发生相关。糖尿病患者中由高血糖所导致的胰岛素缺乏及高张性会导致无法将较高的急性钾负荷分散至细胞内²⁰。此外，糖尿病还与低肾素性低醛固酮血症以及由其所导致的肾小管分泌钾能力上调丧失相关^{21,22}。

心血管疾病和其它相关疾病，例如急性心肌缺血、左心室肥大以及CHF，需要进行多种药物治疗，而这些治疗方法也可能与高钾血症有关（图1）。由于这些药物中的一些很难或无法在CKD患者中使用，以至于CKD患者无法受益于这些药物已被证实的心血管益处，该事实使得人们更加认识

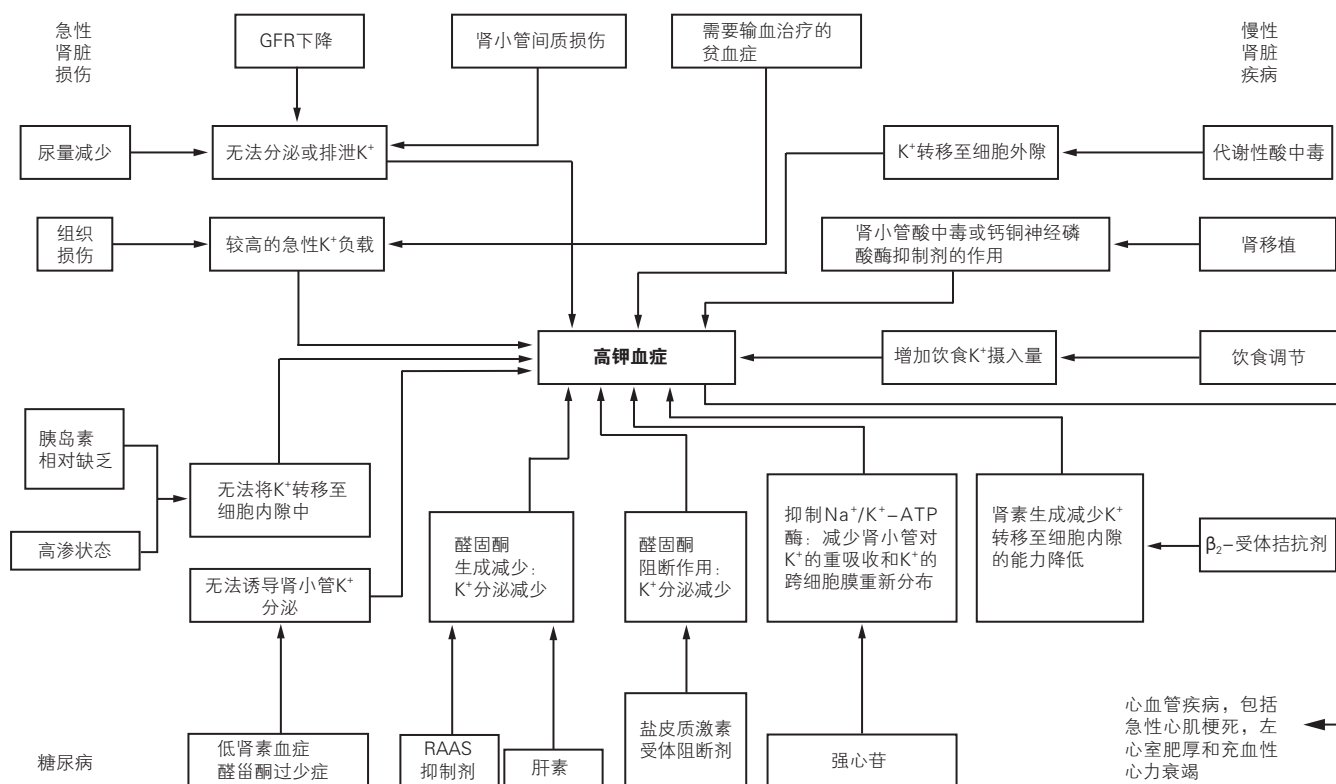


图1 在CKD及相关合并症患者中高钾血症发生的机制。缩略词：GFR，肾小球滤过率；RAAS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统

到这些药物治疗作为CKD患者高钾血症病因的重要性。举例来说, β_2 -肾上腺素能受体阻断剂会抑制肾素的产生并降低钾重新分布至细胞内隙的能力, 从而促发高钾血症²³。肝素治疗也会通过减少醛固酮的生成而与发生高钾血症相关²⁴。强心苷, 例如地高辛会通过抑制 Na^+/K^+ -ATP酶而促发高钾血症, 其中 Na^+/K^+ -ATP酶是钾分泌至集合管以及钾跨细胞膜重新分布的必需酶²⁵。不过, 除非有其它诱发因素存在, 否则这些药物对血清钾水平的影响较为有限(增加幅度约为0.2-0.5 mmol/l)^{26,27}。

在临床实践中, 与高钾血症最为相关的药物是RAAS抑制剂(ACE抑制剂、ARBs、直接肾素抑制剂以及盐皮质激素受体阻断剂)。在没有罹患CKD的人群中, 与RAAS抑制剂单药治疗有关的高钾血症发病率<2%。而在接受双重RAAS抑制剂治疗的患者中, 高钾血症的发病率升高至5%, 而在接受双重RAAS抑制剂治疗的CKD患者中, 这一数字则为5-10%(表1)^{28,29}。高钾血症可能是相当多的CKD患者不耐受RAAS抑制剂治疗的最重要的原因。在对ACE抑制剂进行的临床试验中, 高钾血症导致1.2-1.6%的患者中断了研究药物²⁸, 但在日常临床实践中的中断率可能还要更高, 因为在日常临床实践中接受这些药物的患者群体是未经筛选的。RAAS抑制剂在CKD患者中的耐受性较差这一实际情况十分重要, 因为这些药物的治疗与死亡率下降有关^{30,31}, 而且可能更为重要的是, 它们是为数不多的在临床

实践中可用并且已被证实具有肾脏保护效果的治疗干预措施。

CKD中高钾血症的流行病学

频率

高钾血症在一般人群中的发病率和患病率较低(2-3%)³²⁻³⁴。但在对CKD患者进行的研究中发现, 高钾血症的发生频率显著较高——常常高达40-50%——尤其在糖尿病患者、CKD晚期患者^{3,33,35}、肾移植受者¹⁷以及接受RAAS抑制剂治疗的患者中^{36,37}。在CKD患者中对相关药物进行的临床试验结果, 进一步突显了RAAS抑制剂治疗与高钾血症之间的强相关关系。早期临床试验未报告高钾血症的发病率, 并且与该并发症有关的治疗中断率也非常低(通常<1-2%)³⁸⁻⁴²。然而, 在随后的试验中发现, 高钾血症的发生率从1.9%至38.4%不等; 高钾血症在晚期CKD患者中最为常见, 并且其发生率随着所接受的RAAS抑制剂数量增加而增加(表1)³⁸⁻⁴⁸。不同临床试验报告的高钾血症发生率差异可能与高钾血症定义不同、患者群体不同、或是因为有些试验需要通过重复测定来确认高钾血症有关。与早期临床试验一样, 在近期研究中因高钾血症而导致治疗中断的发生率也非常低。但是, 临床试验包含了严格的人选标准以及对患者的密切随访, 这意味着所报告的高钾血症发生率和由高钾血症导致的治疗中断比例可能大大低于日常临床实践中这些事件的实际发生率^{49,50}。临床试

表1 在部分针对CKD患者进行的临床试验中与RAAS抑制剂使用有关的高钾血症

研究(主要结果发表年份)	接受RAAS抑制剂的患者	高钾血症的定义	发病率	由于高钾血症而导致的治疗中断
RENAAL ⁴⁵ (2001)	675名糖尿病性肾病和sCr为115-265 $\mu\text{mol/l}$ 的患者	≥ 5.0 mmol/l 以及 ≥ 5.5 mmol/l	38.4% (≥ 5.0 mmol/l) 10.8% (≥ 5.5 mmol/l)	未报告
IDNT ⁴⁷ (2001)	579名糖尿病性肾病和sCr为88.40-265.00 $\mu\text{mol/l}$ 的患者	>6 mmol/l	18.6%	2.1% (厄贝沙坦) 0.4% (安慰剂)
J-LIGHT ⁴⁴ (2004)	58名sCr为 180.34 ± 42.43 $\mu\text{mol/l}$ 的日本患者	>5.1 mmol/l	5.2%	未报告
贝那普利在晚期CKD中的应用 ⁴⁸ (2006)	226名晚期CKD的中国患者 组1: eGFR 37.10 ± 6.30 ml/min/1.73 m ² * 组2: eGFR 26.30 ± 5.30 ml/min/1.73 m ² *	≥ 6.0 mmol/l	1.9% (组1) 5.3% (组2)	1.3% (来自组2的3名患者) [†]
AASK ⁴³ (2009)	417名eGFR为 46.30 ± 13.50 ml/min/1.73 m ² 的美国黑人患者	>5.5 mmol/l	7.2%	未报告
NEPHRON-D ⁴⁶ (2013)	1,448名患有糖尿病性肾病且eGFR为30-90 ml/min/1.73 m ² 的美国退伍军人(99%为男性)	>6.0 mmol/l, 或需要急诊就诊、住院或透析	4.4% (氯沙坦+安慰剂) 9.9% (氯沙坦+赖诺普利)	未报告

*数值为 ± 1 标准差。[†]不清楚在哪一治疗组中。缩略词: AASK, 美国黑人肾病及高血压研究; CKD, 慢性肾脏疾病; eGFR, 估算肾小球滤过率; IDNT, 厄贝沙坦糖尿病性肾病试验; J-LIGHT, 旨在进行高血压患者全球肾脏保护的日本氯沙坦治疗; NEPHRON-D, 退伍军人事务部糖尿病性肾病; RAAS, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; RENAL, 使用血管紧张素II受体拮抗剂氯沙坦的非胰岛素依赖性糖尿病中的终点减少; sCr, 血清肌酐

验显示的RAAS抑制剂成功改善临床转归且没有明显出现高钾血症这一重要问题的结果，导致了这些药物在某些患者中更多的被使用，而这些患者原本会因为处于更晚期的CKD或基线血清钾水平较高而被排除在这些试验以外。这一情况可能导致了随着一些有影响的RAAS抑制剂试验发表后，日常实践中高钾血症发生率，以及与之相关的并发症和死亡率的明显升高⁵¹。有意思的是，在一项研究中发现，即便是在接受维持性透析的患者中，高钾血症的发生率在开始使用RAAS抑制剂后似乎也上升了，尽管这些患者缺少有功能的肾脏，而这一情况理应使得他们免受由RAAS抑制剂所致高钾血症的影响。这些观察结果可能归因于这些药物对有残余肾功能患者胃肠道和肾小管排钾的抑制作用⁵²。此外，过去5年间少量已发表的⁵³⁻⁵⁸以及正在进行的⁵⁹临床试验结果表明，盐皮质激素受体阻断剂例如安体舒通或依普利酮在透析患者中具有有益作用。因此，对这些药物的使用可能会增加，导致透析患者高钾血症的发生率升高。

转归

在肾功能正常以及存在不同严重程度CKD的患者中，高钾血症都与死亡率增加有关。高钾血症的影响通过复杂的细胞膜电生理学改变所介导^{60,61}，其详细描述并不在本综述所涉及的范围内。对非透析依赖的CKD患者进行的研究证实，高钾血症与长期全因死亡率升高显著相关^{3,62}。在慢性血液透析患者中，也有报道发现高钾血症与死亡率之间存在相似的关联^{1,2,4}，但这一人群使用了低钾透析液，而低钾透析液本身就是导致猝死的一个危险因素，这个情况是评估由高钾血症引起的死亡率升高的一个混杂因素^{63,64}。

在接受腹膜透析的患者中，高钾血症和血清钾水平的变异率与测量到一次异常血钾水平后一年内的死亡率上升有关，但之后则无关⁶⁵。高钾血症与死亡率之间短期和长期关联性存在差异的原因可能可以用高钾血症的电生理学影响来解释，高钾血症因为会造成心律失常，主要引起急性危险⁶⁶⁻⁶⁸。事实上，在一个较短时间窗内对血清钾水平与死亡率关系进行的研究也证实了短期死亡风险的存在³³。

高钾血症的治疗

高钾血症的紧急处理

目前尚不清楚什么程度的高钾血症意味着会给

某一个体立即带来危险。在一项大型回顾性研究中发现，血清钾水平 >6 mmol/L与1天内死亡风险增加超过30倍有关³³，但高钾血症的长期不良反应则与血清钾水平 >5 mmol/L相关⁴⁵。必须要强调的是，除了血钾绝对水平以外，在某一特定个体中还有很多其它因素决定了高钾血症何时会变得有害，例如血清钾水平的变化速度、同时存在的低钙和低镁（利尿剂和/或质子泵抑制剂的使用往往会加剧这一情况）或异常血清pH值。这些并存的异常情况会在何种程度上加重高钾血症的电生理学影响目前仍不清楚，还需要进一步的研究。严重的高钾血症（通常定义为血清水平 >6 mmol/l）通常代表了一种临床紧急情况，需要立即给予包括心脏监护、紧急药物干预以及有时需进行急诊透析的紧急处理。

诊断性心电图检查

在高钾血症的急性处理中，心电图（ECG）常被用于评估其对于心脏功能影响的严重程度。然而，血清钾水平与通常和高钾血症有关的心电图改变，例如高尖T波，PR间期和QRS波群延长等的灵敏度具有明显的个体差异。尽管血清钾水平 >9 mmol/l患者的个别报告显示，高钾血症与显著心电图改变存在一定的关联⁶⁹⁻⁷¹，但心电图对于中等严重程度高钾血症的预测能力被认为是欠佳的，因为只有一半血清钾水平 >6.5 mmol/l的患者会显示出典型的心电图改变⁷²。在一项针对90名高钾血症患者（其中 $>80\%$ 的患者血清钾水平 >7.2 mmol/l）的回顾性研究中，与高钾血症有关的典型心电图改变在预测患者实际血清钾水平时的灵敏度与特异性欠佳⁷³，这个结果导致作者建议这些心电图的改变不应该被用于指导高钾血症的治疗。在另一项针对145名ESRD患者的研究中发现，与T波隆起相比，T波与R波幅度的比值对预测血清钾水平 >6 mmol/l的特异性更高，但两者的灵敏度都较差（分别为33%和24%）⁷⁴。有意思的是，在此项研究中T:R波幅度比异常的患者长期猝死风险有所升高，这表明心电图改变或许可以帮助确定出哪些患者对高钾血症电生理影响特别敏感⁷⁴。在这一研究发表后，其他研究人员评论到⁷⁵，对有高钾血症相关心电图改变的高钾血症患者可以通过静脉注射钙剂作为一种测试，来确定这些改变是高钾血症伴随现象还是由高钾血症所造成的，以及治疗高钾血症是否有希望逆转这些改变⁷⁵。

表2 治疗急性或慢性高钾血症所用的干预措施

治疗	给药方式	起效时间, 效果持续时间	机制	评论
6.8 mmol钙, 对应于10ml CaCl (10%) * 或30 ml葡萄糖酸钙 (10%) 溶液	静脉注射 (急性)	1-3分钟 30-60分钟	稳定膜电位	不影响血清钾水平。通过心电图是否恢复正常来判断效果。如果无效可重复给药。在使用地高辛的患者中使用需谨慎
50-250 ml 高渗生理盐水 (3-5%) [†] 76,77	静脉注射 (急性)	5-10分钟 ~2小时	稳定膜电位	只在低钠血症患者中有疗效
50-100 mmol碳酸氢钠	静脉注射 (急性) 或口服 (慢性)	5-10分钟 ~2小时	重新分布	对于透析患者急性治疗的疗效存有疑问
10单位普通胰岛素	静脉注射 (急性)	30分钟 4-6小时	重新分布	与50 g葡萄糖一起静脉注射以防止低血糖
β_2 -受体激动剂: 10-20 mg气溶胶 (喷雾) 或0.5 mg溶于100 ml 5%的葡萄糖溶液中 (静脉注射)	静脉注射或喷雾吸入 (均为急性)	30分钟 2-4小时	重新分布	效果不依赖于胰岛素和醛固酮。在已知患有冠状动脉疾病患者中需谨慎使用
40 mg呋塞米或等同剂量的其它髓袢利尿剂。在晚期CKD患者中可能需要更高剂量	静脉注射 (急性) 或口服 (慢性)	有所不同 直至出现多尿或更久	排泄	髓袢利尿剂用于急性干预 髓袢利尿剂或噻嗪类利尿剂用于慢性管理
醋酸氟氢可的松 \geq 0.1 mg (最高至 0.4-1.0 mg每天)	口服 (慢性)	不适用	排泄	在醛固酮缺乏的患者中, 可能需要大剂量以有效的降低钾水平, 可能发生钠潴留、水肿以及高血压
阳离子交换树脂25-50 g	口服或直肠给药 (急性或慢性), 联合或不联合山梨醇使用	1-2小时 \geq 4-6小时 [‡]	排泄	在大多数国家聚苯乙烯磺酸钠是唯一获批的药物, 聚苯乙烯磺酸钙在一些国家已获批, 新药正在研发中
透析	血液透析 (急性或慢性); 腹膜透析 (慢性)	数分钟内 至透析结束或更久 [‡]	清除	透析对于血清钠、碳酸氢盐、钙和/或镁水平的影响可能会影响结果

* CaCl具有腐蚀性并可能损害外周静脉。[†]来自临床研究的现有数据有限。[‡]效果可持续时间长度不确定, 取决于不间断的钾摄入或细胞内重新分布。缩写词: CKD, 慢性肾脏疾病; NA, 不适用

干预措施

用于治疗高钾血症的干预措施包括静脉注射钙盐或高渗生理盐水 (在同时有低钠血症的患者中有效)^{76,77}。这些药物可以通过各种机制恢复细胞膜的电生理学特性⁷⁸⁻⁸³, 但不会 (或仅仅最低限度地) 影响血清钾水平。其它能够诱导钾运输至细胞内的药物还包括胰岛素^{84,85}、 β_2 -受体激动剂⁸⁴以及碳酸氢盐⁸⁶ (表2)。然而, 在透析患者中静脉注射碳酸氢盐在这方面的疗效还存有疑问^{87,88}。这些改变钾分布的干预措施通常可以在很短的时间内产生作用 (<1小时), 但它们并不会影响全身钾水平。

在净正钾平衡患者中对高钾血症进行根本性的治疗需要从体内清除钾。这可以通过增强肾排泄来实现钾清除 (例如使用髓袢利尿剂来强制利尿), 但这一方法在GFR受损的患者, 例如晚期CKD和ESRD患者中可能没有效果。通过给予钾结合树脂 (聚苯乙烯磺酸钠或聚苯乙烯磺酸钙) 来增加胃肠道钾排泄的方法已经被广泛用于控制急性高钾血症, 不仅在ESRD和CKD患者中使用, 也包括在肾功能正常的患者中使用⁷²。FDA批准聚苯乙烯磺酸钠治疗高钾血症是基于1961年

发表的一项临床试验, 其中32名严重氮质血症的高钾血症患者在使用这一药物后的最初24小时内, 血清钾降低了0.9 mmol/l⁸⁹。随后, 有研究提出向聚苯乙烯磺酸钠中添加山梨醇以减轻或使用此药有关的便秘⁹⁰。在2014年, 对来自154名高钾血症住院患者 (平均血清钾水平5.9 mmol/l) 数据的回顾性分析显示, 使用聚苯乙烯磺酸钠可导致剂量依赖性的血钾下降0.7-1.1 mmol/l⁷²。在单独使用聚苯乙烯磺酸钠的患者中, 最高剂量与最佳治疗反应相关联。但是, 尽管只有很少的患者接受联合治疗, 那些同时使用其它降钾治疗的患者与仅单独使用聚苯乙烯磺酸钠的患者相比, 血清钾水平下降更多⁷²。

值得注意的是, 在最初引入聚苯乙烯磺酸钠治疗的时候还没有出现透析治疗, 并且几乎没有其它替代疗法能够提供给高钾血症患者, 这可能促成了这一治疗方法在临床实践中的广泛应用。然而, 聚苯乙烯磺酸钠治疗高钾血症的实用性和安全性如今正受到质疑。血清钾水平通常在口服聚苯乙烯磺酸钠数小时之后才会降低⁹¹, 这使得这一药物不适合作为紧急干预措施, 并可能延误开始根本性治疗的时间。此外, 有些研究人员还对聚苯乙烯磺酸钠在降

低血清钾水平方面的有效性提出了质疑⁹²⁻⁹⁴，有些人表示，服药后观察到的降钾效果实际上大部分可能是与聚苯乙烯磺酸钠混合在一起的泻药例如山梨醇的作用所致⁹³。在血钾正常的个体服用聚苯乙烯磺酸钠连同泻药或安慰剂后，对排泄物中的钾分泌量进行仔细测量表明，树脂并没有导致胃肠道钾分泌量明显增多⁹⁵。缺乏效果的原因可能在于血钾正常患者中钾浓度梯度较低，也可能在于聚苯乙烯磺酸钠交换钾和钠的能力约为33%，从而导致剂量为30克的药物只能够结合并排泄约40 mmol的钾⁹⁶。对于钾结合树脂安全性的担忧使其有效性相关问题变得更加复杂，有一些病例报告服用药物后会出现严重的上、下胃肠道损伤⁹⁷⁻¹⁰⁰。一篇文献综述发现了30篇相关报道，描述了58名患者在服用聚苯乙烯磺酸钠之后发生胃肠道损伤。大部分是结肠的损伤（其中62%涉及透壁性坏死），而患者死亡率为33%¹⁰¹。尽管病例报告能够提供重要的安全预警，但只有很少的研究尝试去系统地评估与聚苯乙烯磺酸钠有关的并发症发生率。在一项包括了752名使用聚苯乙烯磺酸钠和山梨醇的住院患者的回顾性研究中，结肠坏死的总体发病率为0.3%，而所有发生这种并发症的病例都见于在手术后1周内接受这种药物治疗的患者中（117名患者中的2名，1.8%）。相比之下，在接受血液透析或器官移植但未使用聚苯乙烯磺酸钠的862名对照患者中，没有发现结肠坏死的问题¹⁰²。不过，在随后的一项回顾性队列研究中，共包括了123,391名住院患者，其中2,194名使用了聚苯乙烯磺酸钠和山梨醇，该研究发现在使用聚苯乙烯磺酸钠的患者中有0.14%发生了结肠坏死，而在未使用该药物的患者中则为0.07%¹⁰³。迄今为止仍不清楚胃肠道毒性是由聚苯乙烯磺酸盐单独造成的还是有其它加重因素的存在。实验研究表明，向聚苯乙烯磺酸钠中添加的山梨醇是导致结肠坏死的主要加剧因素¹⁰⁴。然而一些病例报告表明，使用不含山梨醇的聚苯乙烯磺酸盐衍生物也可能导致胃肠道毒性^{99,100}。鉴于这些安全性方面的考虑，FDA在2009年发布了一项黑框警告，建议不要将聚苯乙烯磺酸钠与70%的山梨醇混合使用¹⁰⁵。尽管如此，这种药物（含有以及不含有浓度为33%的山梨醇）仍然被广泛地用于高钾血症的紧急治疗中⁷²。

总之，高钾血症的急性处理涉及多种干预措施，包括静脉注射钙盐或能够影响钾在细胞中分布

的药物，以及能够将钾从体内清除的根本性措施。血液透析是一种有效的紧急治疗方法，但其为有创性并且需要专业的设备和人员。在有足够肾功能的患者中，强制利尿可以是一种选择，但还缺少其疗效以及安全性的数据。在肾功能受损的患者中以及无法进行紧急透析时¹⁰⁶，钾结合树脂仍然是唯一的治疗选择。聚苯乙烯磺酸钠（在大多数国家中是目前唯一得到批准的用于降低血清钾水平的钾结合树脂，尽管在有些地方也使用聚苯乙烯磺酸钙）仍然被认为是急性高钾血症的一种有效治疗措施⁷²。但是对其安全性仍存有疑问。

高钾血症的慢性管理

相比于急性高钾血症的治疗，高钾血症的慢性管理意味着根本不同的挑战。与急性降钾干预措施的目的是快速恢复细胞膜正常电生理环境以避免心律失常失常不同的是，高钾血症慢性管理的目的是通过纠正体内钾平衡的潜在缺陷，从而防止高钾血症的发生。

高钾血症的慢性管理通常从确定并消除可纠正的原因开始，例如高钾摄入、能够诱发高钾血症的药物或代谢性酸中毒。有效干预措施包括饮食教育以及审查处方药、非处方药和中草药。此外，可以使用排钾利尿剂和碳酸氢钠（表2）¹⁷。在有醛固酮缺乏的患者中给予醛固酮（以口服醋酸氟氢可的松的形式）是有效的¹⁰⁷，但可能需要较高的剂量，这可能会诱发钠潴留、水肿以及高血压。

不幸的是，最强诱发高钾血症的药物中有一些是RAAS抑制剂，正如上文所讨论的，由于其对临床转归的有益效果，这些药物被用于患CKD及其它合并症的患者。然而在许多患者中，反复的和/或严重的高钾血症会导致这些药物无法使用，从而使这些患者无法获益。尽管在CKD患者中，停止RAAS抑制剂治疗往往就可以解决高钾血症，人们还是希望通过采用一些替代措施从而使这些药物能够继续使用。饮食改变、添加利尿剂（还可能有改善血压的额外好处）以及纠正代谢性酸中毒可能有益，并且偶尔还能使患者继续使用RAAS抑制剂。

另一种潜在的解决方案可能是使用新型非类固醇盐皮质激素受体拮抗剂。在慢性心力衰竭患者中针对其中一个药物（finerenone）进行的2期临床试验表明，高钾血症的发病率相比于安体舒通有所降

低¹⁰⁸。一项类似的针对finerenone (vs. 依普利酮) 的2期临床试验目前正在心力衰竭以及糖尿病或中晚期CKD患者中进行¹⁰⁹。还有待3期临床试验来证实这些早期有希望地发现。

钾结合剂

如果以上干预措施无法解决高钾血症, 那么可能需要添加钾结合树脂。但是, 少数评估了聚苯乙烯磺酸钠对于高钾血症治疗效果的研究都是在急性高钾血症患者中进行的^{89,90}, 关于这一药物对于高钾血症慢性管理的疗效及安全性, 现有的信息还非常有限。在一项回顾性研究中, 14名RAAS抑制剂相关高钾血症患者每天使用无山梨醇的聚苯乙烯磺酸钠进行治疗, 其血清钾水平得到了充分控制并且没有患者发生结肠坏死¹¹⁰。不过考虑到这一并发症的发生率较低, 还需要更大型的研究来评估在这种情况下使用聚苯乙烯磺酸钠的疗效, 特别是安全性。

很快将会有除聚苯乙烯磺酸钠以外的钾结合药物可用于治疗高钾血症。这些新药在被批准用于临床之前, 将会接受严格的临床试验。因此, 与聚苯乙烯磺酸钠相比, 在预期效果及风险方面临床医生将可能获得更加确定的信息。针对高钾血症的慢性管理, 目前有两种新药正处于临床研发的晚期。Patiromer是一种口服、不吸收、高容量的钾结合剂。在一项有120名由于高钾血症而停止使用RAAS抑制剂的心力衰竭患者参加的安慰剂-对照试验中, 使用一种醛固酮拮抗剂进行治疗, 使用patiromer的患者与使用安慰剂的患者相比, 血清钾水平要低0.45 mmol/l。相比于安慰剂组, patiromer组中高钾血症的发病率也更低(分别为24.5%和7.3%), 而且与安慰剂组相比, 活性药物组中有更多的患者能够耐受每天50 mg安体舒通的治疗^{111,112}。

另一种新药是ZS-9, 这是一种具有高度选择性的口服吸附剂, 可以通过胃肠道专门捕获钾离子。体外研究显示, ZS-9的钾结合能力为 ≤ 3.5 mmol/g, 超过现有聚合物树脂的钾结合能力¹¹³。ZS-9包括一种无机晶体硅酸铝, 而非有机高分子树脂, 这可能是导致其效果与非选择性离子结合剂不同的一个重要因素。这一药物的临床开发包括评估其在不论何种潜在病因导致的急性和慢性高钾血症治疗中的作用。评估ZS-9疗效及安全性的临床试验结果尚未发表。

使用钾结合剂治疗慢性高钾血症患者或许是一种现实的可行方法, 但还需要专门的研究来证明其效果优于现行方法。

血液透析

最后, 在ESRD患者尤其是无残余肾功能的患者中, 慢性维持性透析仍然是控制钾平衡的主要方法。然而, 目前接受常规血液透析患者的现有治疗模式对于有高钾血症倾向的患者而言可能是有害的。在钾摄入正常或较高的患者中, 为了避免发生钾积聚, 必须使用低钾透析液。这一方法能够实现实际净钾平衡, 但会导致血清钾水平的显著波动: 钾水平逐渐升高至较高的透析前水平, 只在透析期间和透析后短时间内下降至低得多的水平。这些细胞外钾浓度非常快速的改变可能会导致心律失常。尽快缺乏正式的临床试验, 但已有的观察性研究提示, 透析前的高钾血症与死亡率升高存在关联⁴, 而低钾透析液的使用与心源性猝死的风险升高有关⁶³。

这一问题可能的解决方案包括延长透析持续时间, 这样就可以使用钾浓度较高的透析液, 以及增加透析的频率或针对慢性透析患者给予钾结合剂(如上文讨论)。除了能够带来更符合生理学的钾平衡, 替代透析策略还可能带来额外的好处, 但是经济和其它方面的考虑阻碍了它们的广泛应用, 例如对患者而言不方便、没有足够的力量进行大规模的每日住院透析或是许多患者无法在家进行透析。

在透析患者中高钾血症慢性管理的另一个障碍在于很少监测血清钾水平, 通常一个月只测量一次。由于饮食改变或其它因素(例如间歇性腹泻), 血清钾可能每天都会发生波动, 这就需要调整透析液钾浓度。目前对于血清钾的波动还尚未进行检测, 因此很多慢性血液透析的患者可能都正在使用不适当的高或低钾浓度透析液进行透析治疗。由于还没有已发表的研究专门评估过门诊慢性血液透析个体中血清钾水平波动的频率和幅度, 这一问题的程度及临床重要性还不清楚。在一项大型观察性研究中, 使用不恰当的透析液钾浓度(相对于血清钾浓度)与死亡率增加有关⁴。然而, 这一研究只要求对参与者的血清钾水平进行每月一次的评估, 而且研究目的并不在于对这一问题提供深入信息。

结论

高钾血症在CKD患者中很常见，部分原因在于其肾功能受损，部分原因则在于治疗CKD所用的药物以及这一群体中可能发生的各种合并症的多种促进作用。由于高钾血症可能会导致严重的心律失常，因此高钾血症的急性和慢性管理都很重要。最令人烦恼的临床问题是在接受RAAS抑制剂的患者中对高钾血症进行管理，由于已知这些药物对于肾功能以及心血管疾病都具有有益作用，因此不希望停止使用这些药物。但是，在CKD患者中这些药物的治疗中断率仍然非常高³⁰。在聚苯乙烯磺酸钠获批超过50年后，新型降钾药物的开发可能会有助于改善对高钾血症的管理。治疗模式从对偶然发现的急性高钾血症间断性的管理转为对高钾血症进行预防，使得体内钾平衡恢复正常，从而防止血清钾水平的大幅波动，这一转变可能有益，既避免了高钾血症的发生，又使得有益（但可能会诱发高钾血症）的药物能够继续使用。

University of Tennessee Health Science Center, University of Tennessee, 956 Court Avenue, Memphis, TN 38163, USA.

Correspondence to: csaba.kovesdy@va.gov

竞争性利益:

作者声明没有竞争性利益。

综述标准

通过检索PubMed数据库确定了1955年至2014年3月期间以英文撰写并发表的全文论文。使用以下检索关键词：“钾”、“CKD”、“高钾血症”、“转归”、“死亡率”和“治疗”。

参考文献

- Lowrie, E. G. & Lew, N. L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am. J. Kidney Dis.* **15**, 458–482 (1990).
- Iseki, K. *et al.* Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* **28**, 541–548 (1996).
- Hayes, J. *et al.* Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin. Pract.* **120**, c8–c16 (2012).
- Kovesdy, C. P. *et al.* Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 999–1007 (2007).
- Gonick, H. C., Kleeman, C. R., Rubini, M. E. & Maxwell, M. H. Functional impairment in chronic renal disease. III. Studies of potassium excretion. *Am. J. Med. Sci.* **261**, 281–290 (1971).
- Hayes, C. P. Jr & Robinson, R. R. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **11**, 242–246 (1965).
- Hayes, C. P. Jr, McLeod, M. E. & Robinson, R. R. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **80**, 207–216 (1967).
- Kopple, J. D. & Coburn, J. W. Metabolic studies of low protein diets in uremia. I. Nitrogen and potassium. *Medicine (Baltimore)* **52**, 583–595 (1973).
- Schrier, R. W. & Regal, E. M. Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int.* **1**, 156–168 (1972).
- Bourgoignie, J. J., Kaplan, M., Pincus, J., Gavellas, G. & Rab- inovitch, A. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* **20**, 482–490 (1981).
- Simmons, D. H. & Avedon, M. Acid-base alterations and plasma potassium concentration. *Am. J. Physiol.* **197**, 319–326 (1959).
- Adrogué, H. J. & Madias, N. E. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am. J. Med.* **71**, 456–467 (1981).
- Graber, M. A model of the hyperkalemia produced by metabolic acidosis. *Am. J. Kidney Dis.* **22**, 436–444 (1993).
- Magner, P. O., Robinson, L., Halperin, R. M., Zettle, R. & Halperin, M. L. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am. J. Kidney Dis.* **11**, 220–224 (1988).
- Oster, J. R., Perez, G. O. & Vaamonde, C. A. Relationship between blood pH and potassium and phosphorus during acute metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.* **235**, F345–F351 (1978).
- Michael, J. M., Dorner, I., Bruns, D., Ladenson, J. H. & Sherman, L. A. Potassium load in CPD-preserved whole blood and two types of packed red blood cells. *Transfusion* **15**, 144–149 (1975).
- Palmer, B. F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N. Engl. J. Med.* **351**, 585–592 (2004).
- Heering, P. J. *et al.* Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression. *Clin. Transplant.* **18**, 186–192 (2004).
- Laine, J. & Holmberg, C. Renal and adrenal mechanisms in cyclosporine-induced hyperkalaemia after renal transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.* **25**, 670–676 (1995).
- DeFronzo, R. A., Sherwin, R. S., Felig, P. & Bia, M. Nonuremic diabetic hyperkalemia. Possible role of insulin deficiency. *Arch. Intern. Med.* **137**, 842–843 (1977).
- Glasscock, R. J., Goldstein, D. A., Goldstone, R. & Hsueh, W. A. Diabetes mellitus, moderate renal insufficiency and hyperkalemia. *Am. J. Nephrol.* **3**, 233–240 (1983).
- Tuck, M. L., Sambhi, M. P. & Levin, L. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous system's control of renin release. *Diabetes* **28**, 237–241 (1979).
- Arrizabalaga, P. *et al.* Increase in serum potassium caused by β -2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* **20**, 572–576 (1983).
- Edes, T. E. & Sunderrajan, E. V. Heparin-induced hyperkalemia. *Arch. Intern. Med.* **145**, 1070–1072 (1985).
- Bismuth, C., Gaultier, M., Conso, F. & Efthymiou, M. L. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin. Toxicol.* **6**, 153–162 (1973).
- Bühler, F. R. *et al.* Antihypertensive β blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* **36**, 653–669 (1975).
- Pedersen, E. B. & Kornerup, H. J. Relationship between plasma aldosterone concentration and plasma potassium in patients with essential hypertension during alprenolol treatment. *Acta Med. Scand.* **200**, 263–267 (1976).

28. Bakris, G. L. *et al.* ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* **58**, 2084–2092 (2000).
29. Weir, M. R. & Rolfe, M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 531–548 (2010).
30. Molnar, M. Z. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker use and mortality in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 650–658 (2014).
31. Pun, P. H., Lehrich, R. W., Smith, S. R. & Middleton, J. P. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 491–500 (2007).
32. Fleet, J. L. *et al.* Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* **2**, e002011 (2012).
33. Einhorn, L. M. *et al.* The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch. Intern. Med.* **169**, 1156–1162 (2009).
34. Drawz, P. E., Babineau, D. C. & Rahman, M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 310–315 (2012).
35. Sarafidis, P. A. *et al.* Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 1234–1241 (2012).
36. Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A. & Messerli, F. H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* **346**, f360 (2013).
37. Susantitaphong, P. *et al.* Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* **26**, 424–441 (2013).
38. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. & Rohde, R. D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1456–1462 (1993).
39. Maschio, G. *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* **334**, 939–945 (1996).
40. [No authors listed] Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* **349**, 1857–1863 (1997).
41. Ruggenenti, P. *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **365**, 939–946 (2005).
42. Mann, J. F., Gerstein, H. C., Pogue, J., Bosch, J. & Yusuf, S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **134**, 629–636 (2001).
43. Weinberg, J. M. *et al.* Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch. Intern. Med.* **169**, 1587–1594 (2009).
44. Iino, Y. *et al.* Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens. Res.* **27**, 21–30 (2004).
45. Miao, Y. *et al.* Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* **54**, 44–50 (2011).
46. Fried, L. F. *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1892–1903 (2013).
47. Sanofi Aventis US. Avapro® package insert [online], <http://products.sanofi.us/Avapro/Avapro.pdf> (2014).
48. Hou, F. F. *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* **354**, 131–140 (2006).
49. Bozkurt, B., Agoston, I. & Knowlton, A. A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 211–214 (2003).
50. Shah, K. B., Rao, K., Sawyer, R. & Gottlieb, S. S. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 845–849 (2005).
51. Juurlink, D. N. *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.* **351**, 543–551 (2004).
52. Knoll, G. A. *et al.* Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Med.* **112**, 110–114 (2002).
53. Ito, Y. *et al.* Long-Term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 1094–1102 (2014).
54. Vazquez-Rangel, A. *et al.* Spironolactone to prevent peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 1072–1074 (2014).
55. Matsumoto, Y. *et al.* Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 528–536 (2014).
56. Flevari, P. *et al.* Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients. *J. Hypertens.* **31**, 1239–1244 (2013).
57. Shavit, L., Neykin, D., Lifschitz, M. & Slotki, I. Effect of eplerenone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric chronic hemodialysis patients—a pilot study. *Clin. Nephrol.* **76**, 388–395 (2011).
58. Vukusich, A. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1380–1387 (2010).
59. Hammer, F. *et al.* Rationale and design of the Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiRENda). *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 400–405 (2014).
60. Dittrich, K. L. & Walls, R. M. Hyperkalemia: ECG manifestations and clinical considerations. *J. Emerg. Med.* **4**, 449–455 (1986).
61. Parham, W. A., Mehdirad, A. A., Biermann, K. M. & Fredman, C. S. Hyperkalemia revisited. *Tex. Heart Inst. J.* **33**, 40–47 (2006).
62. Korgaonkar, S. *et al.* Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 762–769 (2010).
63. Pun, P. H., Lehrich, R. W., Honeycutt, E. F., Herzog, C. A. & Middleton, J. P. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* **79**, 218–227 (2011).
64. Jadoul, M. *et al.* Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 765–774 (2012).
65. Xu, Q. *et al.* Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS ONE* **9**, e86750 (2014).
66. Epstein, F. H. Signs and symptoms of electrolyte disorders. In *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (eds Maxwell, M. H. & Kleeman, C. R.) 499–516 (McGraw-Hill, 1980).
67. Fisch, C. Electrolytes and the heart. In *The Heart* (ed. Hurst, J. W.) 1466–1479 (McGraw-Hill, 1986).
68. Kleeman, K. & Singh, B. N. Serum electrolytes and the heart. In *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (eds Maxwell, M. H. & Kleeman, C. R.) 145–180 (McGraw-Hill, 1980).
69. Marques, J. S. & Diogo, A. N. Dead man walking: an extreme case of sinusoidal wave pattern in severe hyperkalemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 2118 (2012).
70. Petrov, D. B. Images in clinical medicine. An electrocardiographic sine wave in hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1824 (2012).

71. Siniorakis, E. *et al.* Hyperkalaemia, pseudohyperkalaemia and electrocardiographic correlates. *Int. J. Cardiol.* **148**, 242–243 (2011).
72. Fordjour, K. N., Walton, T. & Doran, J. J. Management of hyperkalaemia in hospitalized patients. *Am. J. Med. Sci.* **347**, 93–100 (2014).
73. Montague, B. T., Ouellette, J. R. & Buller, G. K. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalaemia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 324–330 (2008).
74. Green, D., Green, H. D., New, D. I. & Kalra, P. A. The clinical significance of hyperkalaemia-associated repolarization abnormalities in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 99–105 (2013).
75. Welch, A., Maroz, N. & Wingo, C. S. Hyperkalaemia: getting to the heart of the matter. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 15–16 (2013).
76. Garcia-Palmieri, M. R. Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *Am. Heart J.* **64**, 483–488 (1962).
77. Weisberg, L. S. Management of severe hyperkalaemia. *Crit. Care Med.* **36**, 3246–3251 (2008).
78. Beeler, G. W. Jr & Reuter, H. Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres. *J. Physiol.* **207**, 191–209 (1970).
79. Chen, C. M., Gettes, L. S. & Katzung, B. G. Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of $(dV/dt)_{max}$ in guinea pig ventricular myocardium. *Circ. Res.* **37**, 20–29 (1975).
80. Winkler, A. W., Hoff, H. E. & Smith, P. K. Factors affecting the toxicity of potassium. *Am. J. Physiol.* **127**, 430–436 (1939).
81. Eliakim, M., Rosenberg, S. Z. & Braun, K. Electrocardiographic changes following the administration of hypertonic saline to dogs. *Am. Heart J.* **58**, 97–101 (1959).
82. Kaplan, J. L. *et al.* Hypertonic saline treatment of severe hyperkalaemia in nonnephrectomized dogs. *Acad. Emerg. Med.* **7**, 965–973 (2000).
83. Ballantyne, F. 3rd, Davis, L. D. & Reynolds, E. W. Jr. Cellular basis for reversal of hyperkalemic electrocardiographic changes by sodium. *Am. J. Physiol.* **229**, 935–940 (1975).
84. Lens, X. M., Montoliu, J., Cases, A., Campistol, J. M. & Revert, L. Treatment of hyperkalaemia in renal failure: salbutamol v. insulin. *Nephrol. Dial. Transplant.* **4**, 228–232 (1989).
85. Alvestrand, A., Wahren, J., Smith, D. & DeFronzo, R. A. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am. J. Physiol.* **246**, E174–E180 (1984).
86. Schwarz, K. C., Cohen, B. D., Lubash, G. D. & Rubin, A. L. Severe acidosis and hyperpotassemia treated with sodium bicarbonate infusion. *Circulation* **19**, 215–220 (1959).
87. Allon, M. & Shanklin, N. Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am. J. Kidney Dis.* **28**, 508–514 (1996).
88. Mahoney, B. A. *et al.* Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD003235. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003235.pub2>.
89. Scherr, L., Ogden, D. A., Mead, A. W., Spritz, N. & Rubin, A. L. Management of hyperkalaemia with a cation-exchange resin. *N. Engl. J. Med.* **264**, 115–119 (1961).
90. Flinn, R. B., Merrill, J. P. & Welzant, W. R. Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N. Engl. J. Med.* **264**, 111–115 (1961).
91. Emmett, M. *et al.* Effect of three laxatives and a cation exchange resin on fecal sodium and potassium excretion. *Gastroenterology* **108**, 752–760 (1995).
92. Kamel, K. S. & Wei, C. Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 2215–2218 (2003).
93. Kamel, K. S. & Schreiber, M. Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalaemia? *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 4294–4297 (2012).
94. Sterns, R. H., Rojas, M., Bernstein, P. & Chennupati, S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalaemia: are they safe and effective? *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 733–735 (2010).
95. Gruy-Kapral, C. *et al.* Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1924–1930 (1998).
96. Kayexalate® (sodium polystyrene sulfonate, USP cation-exchange resin) FDA Drug Label [online], http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011287s0211bl.pdf (2009).
97. Chelcun, J. L., Sable, R. A. & Friedman, K. Colonic ulceration in a patient with renal disease and hyperkalaemia. *JAAPA* **25**, 34, 37–38 (2012).
98. Gorospe, E. C., Lewis, J. T. & Bruining, D. H. Kayexalate-induced esophageal ulcer in a patient with gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, A28 (2012).
99. Joo, M., Bae, W. K., Kim, N. H. & Han, S. R. Colonic mucosal necrosis following administration of calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) in a uremic patient. *J. Korean Med. Sci.* **24**, 1207–1211 (2009).
100. Takeuchi, N. *et al.* Development of colonic perforation during calcium polystyrene sulfonate administration: a case report. *Case Rep. Med.* **2013**, 102614 (2013).
101. Harel, Z. *et al.* Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am. J. Med.* **126**, 264.e9–264.e24 (2013).
102. Gerstman, B. B., Kirkman, R. & Platt, R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am. J. Kidney Dis.* **20**, 159–161 (1992).
103. Watson, M. A. *et al.* Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 409–416 (2012).
104. Lillemo, K. D. *et al.* Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* **101**, 267–272 (1987).
105. US Food and Drug Administration. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) powder. Safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [online], <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186845.htm> (2009).
106. Watson, M., Abbott, K. C. & Yuan, C. M. Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalaemia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1723–1726 (2010).
107. DeFronzo, R. A. Hyperkalaemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int.* **17**, 118–134 (1980).
108. Pitt, B. *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94–8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur. Heart J.* **34**, 2453–2463 (2013).
109. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01807221> (2014).
110. Chernin, G. *et al.* Secondary prevention of hyperkalaemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin. Cardiol.* **35**, 32–36 (2012).
111. Pitt, B. *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur. Heart J.* **32**, 820–828 (2011).
112. Buysse, J. M., Huang, I. Z. & Pitt, B. PEARL-HF: prevention of hyperkalaemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future Cardiol.* **8**, 17–28 (2012).
113. Yang, A., Leon, A., Nuttall, M., Low, J. J., Rasmussen, H. S. *In vitro* ion exchange capacity and selectivity of ZS-9, a novel, selective cation trap for the treatment of hyperkalaemia. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, B115 (2014).

饮食干预对慢性肾脏病发病率和进展的影响

Effects of dietary interventions on incidence and progression of CKD

Nishank Jain 和 Robert F. Reilly

摘要：慢性肾病（CKD）患者的传统治疗策略并没有显著改变全球不断增加的CKD患病率。传统观点认为，健康饮食有可能会减轻肾脏疾病，这种观点在21世纪仍然广泛接受。限制每天钠摄入 <2.3 g，饮食中富含水果和蔬菜，同时增加饮水（维持尿量在每天3~4 L）有可能延缓早期CKD、多囊肾或复发性肾结石的进展。当前的证据显示，减少饮食中的净酸负荷对CKD患者有益，但某种特定饮食的优势尚未得到确立。在能确定基于循证证据的饮食推荐方案之前，必须进行更多饮食干预临床试验，尤其是针对糖尿病肾病患者。同时，肾脏科医生应该与患者讨论健康饮食习惯，提供个性化方案以最大程度的提高饮食干预的效果，降低CKD的发病率，延缓CKD进展为终末期肾病。由于目前尚缺少饮食干预对硬终点转归影响的证据，饮食推荐需考虑到人们的依从性，根据不同的文化习俗、种族特点和地理区域进行量身定制。

Jain, N. & Reilly, R. F. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 712–724 (2014); 在线发表于2014年10月21日; doi:10.1038/nrneph.2014.192

前言

慢性肾脏病（CKD）患者会发生肾功能恶化、进展为终末期肾病（ESRD）以及需要接受肾脏替代治疗，这些都与CKD患者死亡率增加有关^{1,2}。肾脏病医生通常会采用抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的不同成分、降低蛋白尿和控制血压等传统治疗策略，来降低CKD患者的死亡率³。此外，旨在延缓CKD进展和降低疾病特异性死亡率的饮食干预，在CKD的治疗中也具有重要作用。早在19世纪初人们就已经意识到适当的饮食在CKD患者治疗中的重要性，当时的研究者发现，限制蛋白质的摄入能改善尿毒症的症状和体征⁴。两个世纪后，不断的研究探索也证实，对饮食结构特定的调节与肾脏病转归之间确实存在某种相关性。

本综述对CKD患者饮食干预的关键性研究进行了总结，这些研究指导了目前对非透析依赖的CKD患者进行以延缓CKD进展及改善疾病特异性死亡的饮食干预主要方面的循证实践。因为其他综述已经对饮食蛋白限制问题进行了详细介绍，本文对饮食蛋白限制对CKD患者的作用仅做了简要介绍（表1）⁵。

限制饮食钠的摄入

CKD患者常常患有盐敏感性高血压，后者可导致肾功能下降⁶，而肾功能的下降又会反过来导致高血压加重⁴。限制饮食中钠的摄入不仅能降血压^{7,8}，还能减少蛋白尿⁹，同时还可以增强血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂¹⁰和非二氢吡啶类钙拮抗剂¹¹的降蛋白尿作用¹¹。因此，限制钠的摄入是CKD患者高血压治疗的基石（框1）^{12,13}。

当前有关饮食中钠摄入的指南

KDOQI指南推荐，饮食中的钠摄入应该限制在每日 ≤ 2.4 g（相当于每日盐摄入 ≤ 6 g或每日尿钠 ≤ 100 mmol）¹⁴。与此类似，KDIGO指南也推荐，除非存在禁忌证（证据等级为1C），每日钠摄入需

表1 饮食中的蛋白质含量对CKD进展影响的相关研究⁵

参数	动物研究数据	人类研究数据
数量	5/6肾切除大鼠喂食高干酪素饲料，出现由血管紧张素II介导的CKD进展，而降低饮食蛋白或使用血管紧张素II抑制剂则能够预防CKD进展	观察性研究显示，高蛋白饮食能促进CKD进展，而限制饮食蛋白则能够延缓CKD进展 目前最大样本量的随机对照临床试验显示，限制蛋白无助于预防或延缓CKD进展
来源	基于产酸干酪素的饮食能增加大鼠CKD的进展，而给予基于产碱大豆蛋白的饮食则能够缓解CKD	初步研究显示，含有产碱蛋白的饮食能够预防CKD进展
潜在危害	高蛋白饮食能够诱导肾小球硬化和肾小管间质纤维化	对于存在肾衰导致的蛋白质分解代谢风险增加的CKD患者，限制蛋白摄入可导致营养不良加重

缩略词：CKD：慢性肾病

关键点

- 在慢性肾脏病（CKD）患者中限制饮食中钠的摄入能减少蛋白尿并能降低血压，但对临床硬终点的影响有待进一步确认
- CKD患者每日饮食中钠的摄入不一定限制在 <2.3 g
- 可以考虑使用富含水果和蔬菜的饮食，来改善CKD患者的代谢异常并延缓CKD的进展
- 尚未证实中等程度饮酒（每天 ≤ 2 瓶酒水饮料或 <20 g）对CKD患者有益或有害
- 推荐CKD患者每日的液体摄入量需能够产生每日 >3 L的尿量，尤其是对多囊肾或复发性肾结石的患者
- 有必要进行随机对照临床试验确定CKD患者的最佳饮食推荐方案

<2 g¹⁵。2010年，美国饮食指南咨询委员会推荐了更为严格的钠摄入量标准，对于CKD患者或有罹患CKD高风险的人群（非洲裔美国人、老年人[≥55岁]、糖尿病患者和高血压患者），每日钠摄入量需<1.5 g（盐每日3.8 g）¹⁶。在普通人群中，推荐每日钠摄入量<2.3 g（盐每日<5.8 g）¹⁶。

2013年，美国医学研究所对有关限制饮食钠摄入改善硬性临床转归（包括死亡、进展为ESRD和心血管事件）的证据进行了复习¹⁷，认为饮食中过度钠摄入对机体有害，但未对“过度”进行定义。此外，医学研究所还报告，每日钠摄入量<2.3 g并未见到健康益处，并且由于每日饮食钠摄入量在1.5~2.3 g可能对机体有害，建议应谨慎。最后，他们还发现，尚未有证据支持对研究中某个特定亚组采用不同的饮食钠限制策略¹⁷。然而，该综述¹⁷也遭到了批评，因为他们认为血压下降只是一个替代转归，因此，那些单独分析限制饮食钠摄入对血压下降影响的研究并未入选。

观察性研究

对雷米普利治疗肾病疗效研究（REIN）中¹⁸ CKD3-5期非糖尿病患者的事后分析结果显示，尿钠/肌酐比率每增加100 mmol/g，进展为ESRD的风险将增加1.61倍（校正后的危险比为1.61，95% CI为1.15–2.24）。在同一研究中，高钠饮食（每天>14 g）减弱了雷米普利（ACE抑制剂）的降蛋白尿作用，增加了ESRD发病风险，并认为与蛋白尿变化有关，而与血压控制水平无关（表2）¹⁸。在一项对芬兰1型糖尿病患者进行的队列研究中，12%的患者患有CKD，15%的患者存在微量蛋白尿，基线时的尿钠和10年随访期内全因死亡率之间的关系呈U型，而非线性相关¹⁹。在基线时存在大量蛋白尿的患者中，基线时尿钠最低的患者进展为ESRD的比例最高（表2）¹⁹。正在进行的替米沙坦单独以及联合雷米普利全面终点临床试验（ONTARGET）显示，在无微量蛋白尿的2型糖尿病患者中，中等程度的钠摄入（每天3.5–6.4 g）与CKD无关²⁰。在第三项研究中，对日本无CKD的高血压门诊患者随访了平均10.5年²¹，结果显示，与每日尿钠≥161 mmol的患者相比，每日尿钠<161 mmol的患者肾功能下降减慢（-0.4 vs -0.8 ml/min/1.73 m²/年）（表2）²¹。

两项大型队列研究的结果对限制饮食钠摄入

框1 CKD患者进行饮食干预对代谢的益处

在限制钠摄入

- 降低钙结石患者的钙尿
- 对于推荐每日钠摄入量<1.5 g的患者，能够降低热量的摄入

富含水果和蔬菜的饮食

- 降低NEAP和改善ptCO₂，从而缓解与CKD相关的代谢性酸中毒
- 降低饮食中的磷酸盐摄入并降低血清磷的浓度
- 增加尿枸橼酸的分泌，对于复发性结石患者有可能降低未来的结石形成
- 降低尿和血清尿酸水平，降低血压，改善尿中净酸分泌而对血清钾浓度无影响

饮酒

- 未见饮酒对CKD患者代谢有利的报道

液体摄入增加

- 降低尿渗透压和抑制精氨酸血管加压素，后者是多囊性肾病患者囊生长的一种强效刺激物

限制蛋白摄入

- 极低蛋白饮食（每日0.35 g/kg，其中每日66%的蛋白摄入来自于植物来源的蛋白）能降低4~5期CKD患者的血压
- 有可能改善肥胖患者的血清甘油三酯，降低促炎细胞因子和脂肪生成细胞因子水平，在主要食用植物来源的蛋白质时更为明显
- 动物来源蛋白质饮食能改善代谢性酸中毒和血清磷浓度

缩略词：CKD：慢性肾病；NEAP：净内源性酸生成；ptCO₂：血浆总二氧化碳浓度（mmol/l）

的临床疗效产生了质疑。在1976年至1980年进行的国家健康与营养调查II中，对7,154名美国社区居民进行了平均13.7年的随访，每日饮食钠摄入量限制在<2.3 g导致心血管死亡率增加37%（校正后的危险比为1.37，95% CI为1.03–1.81），全因死亡率增加28%（校正后的危险比为1.28，95% CI为1.1–1.5）²²。此外，ONTARGET和在ACE抑制剂不耐受的心血管疾病患者中使用替米沙坦治疗的随机评价研究（TRANSCEND）研究显示，钠摄入与心血管事件之间呈现U型关系²³。在中位随访4.7年的随访期内，根据24 h尿钠估算的每日钠摄入量<2.00 g和2.00–2.99 g分别与心血管死亡风险增加10.6%（校正后的危险比为1.37，95% CI为1.09–1.73）和8.6%（校正后的危险比为1.19，95% CI为1.02–1.39）有关。一些研究者指出，每日钠摄入量<100 mmol有可能会增加血浆肾素活性²⁴和醛固酮浓度，活化交感神经系统，或者导致胰岛素抵抗，这些都会增加不良心血管转归的风险²⁵。然而，这些相关性并不意味着因果关系，因为在抗高血压和降脂治疗预防心脏病发

表2 CKD患者中限制钠摄入的研究

研究	参与者	设计	每日平均尿钠 (mmol ± SD)	结论
Vegter等 (2012) ¹⁸	来自于REIN-1试验和REIN-2试验的500名无糖尿病的3~5期CKD患者	队列研究	HSD组243 ± 83 MSD组185 ± 62 LSD组122 ± 60	HSD (每日>14 g)能减弱雷米普利的抗蛋白尿作用, 增加进展为ESRD的风险, 这些作用与血压控制无关
Thomas等 (2011) ¹⁹	2,807名1型糖尿病的芬兰患者 (12%的患者eGFR<60 ml/min/1.73m ² , 15%的患者有微量蛋白尿)	队列研究	150 ± 20	在基线时患有微量蛋白尿的患者中, 基线尿钠最低的患者ESRD发生率最高
Dunkler等 (2013) ²⁰	来自于ONTARGET试验的6,213名无微量蛋白尿的2型糖尿病患者	队列研究	212*	钠摄入与CKD风险无关
Ohta等 (2013) ²¹	日本的133名无CKD的高血压门诊患者	队列研究	161 (截止值)	高盐摄入可导致肾功能快速下降
Bellizzi等 (2007) ³³	110名患有CKD的意大利门诊患者 [‡]	准实验研究	NR	所采用的饮食 (补充酮类似物和必须氨基酸的VLPD) 是血压下降的独立预测因子
De BristoAshurst ³⁰	56名来自三级肾脏病中心的患有3~5期CKD的孟加拉裔英国患者	非盲法RCT	从260下降至103	烹饪时将盐减少50%有可能降低尿钠和血压
Yu等 (2012) ³¹	43名中国非糖尿病CKD门诊患者	准实验研究	常规饮食组149 ± 66; LSD组96 ± 7	即使是少量限制钠摄入也能降低血压和蛋白尿
Slagman等 (2011) ³²	52名非糖尿病肾病和CrCl ₂ ≥30 ml/min的荷兰门诊患者	多中心交叉RCT	LSD组106 ± 5; 常规饮食组184 ± 6	与采用两种RAAS阻断剂相比, 将饮食钠摄入限制在指南推荐的水平, 能更有效的降低蛋白尿和收缩压
McMahon等 (2013) ³³	20名澳大利亚3~4期CKD的高血压门诊患者	双盲、交叉、安慰剂-对照RCT	LSD组75; HSD组168	与每日盐摄入180~200 mmol相比, 将盐限制在每日60~80 mmol有可能降低心血管事件和进展为ESRD的风险

* 根据空腹早晨某个时间点的尿液样本估算。[‡]其中30名患者接受拟研究的饮食。

缩略词: CKD: 慢性肾病; CrCl₂: 肌酐清除率; eGFR: 估算的肾小球滤过率, 通过修订版肾脏疾病患者饮食方程计算; ESRD: 终末期肾病; HSD: 高盐饮食; LSD: 低盐饮食; MSD: 中盐饮食; NR: 未记录; ONTARGET: 正在进行的替米沙坦单独以及联合雷米普利全面终点临床试验; RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; RCT: 随机对照临床试验; REIN: 雷米普利治疗肾病的有效性研究; VLPD: 极低蛋白饮食 (每日0.35 g/kg)。

作 (ALLHAT) 研究中²⁶, 利尿剂和ACE抑制剂 (二者对RAAS具有相反的作用) 导致的6年内心血管事件发生率相似 (11.5%和11.4%)。此外, 对低钠饮食的依从性本身也具有一定的挑战性。这些饮食一般热量也低 (尤其在美国), 因此, 体重下降可能会混淆限制钠摄入带来有益临床转归的效果。低钠饮食的味道也并不好, 因此依从性通常较差²⁷。

这些不同研究获得的截然相反的研究结果反映出观察性研究固有的内在问题, 使其结果的解读和推广受到限制¹⁸⁻²¹。首先, 钠的摄入在不同的研究采用了不同的方法进行评价 (如: 收集24 h尿、收集某个时间点的尿或者饮食问卷调查)²⁸。第二, 很难保证在长时间的随访中对低钠饮食的持续依从性²⁸。第三, 反向因果关系尚不能排除, 尤其是CKD患者常常摄入更少的热量, 而热量摄入下降与钠摄入下降相关²⁸。最后, 2010年美国饮食推荐严格限制钠摄入, 可能与保证充足的钾和其他营养物质摄入不符²⁹。为了克服这些限制, 需要进行干预性研究, 以确认

能对CKD患者产生肾脏保护作用并能降低死亡率的最佳饮食钠摄入量。此外, 公共卫生政策的制定, 需要与食品厂商协作, 减少加工食物和速食产品中的钠含量。

随机临床试验

到目前为止, 在CKD患者中共进行了4项干预性研究 (表2), 这也为未来大型的随机对照临床试验 (RCTs) 奠定了基础。在一项来自三级肾脏病中心的罹患3~5期CKD的孟加拉裔英国患者进行的非盲法RCT中, 研究人员对旨在通过宣教干预在6个月内将钠摄入降低50%的有效性进行了评价³⁰。结果显示, 与对照组相比, 对应于24 h尿钠从260 mmol下降至103 mmol, 限制钠摄入组的24 h动态收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 分别下降了8 mmHg和2 mmHg, 具有统计学显著性³⁰。这些结果与一项中国的队列研究类似, 后者发现钠摄入的轻微改变可导致血压下降和蛋白尿减少³¹。一项多中心、交叉RCT对荷兰不

合并糖尿病、采用ACE抑制剂治疗的CKD（肌酐清除率 ≥ 30 ml/min）患者进行了研究。研究比较了额外增加限制饮食钠摄入（每日尿钠 106 ± 5 mmol）与加用血管紧张素受体阻断剂（ARB）而不限钠摄入（每日尿钠 184 ± 6 mmol）对蛋白尿和血压的影响³²。结果显示，与加用ARB治疗相比，限制饮食钠摄入组的蛋白尿减少和SBP下降幅度更为显著（分别为51% vs 21%和7% vs 2%）³²。该研究结果还提示，与使用两种RAAS阻断剂相比，每日钠摄入限制在约2.3 g，联合ACE抑制剂治疗，能更好的降低非糖尿病肾患者的蛋白尿和血压³²。最后，一项双盲、安慰剂-对照、交叉RCT对澳大利亚患有高血压的CKD3或4期患者进行了研究。患者接受低钠（每日60~80 mmol）或高钠（每日180~200 mmol）饮食共6周³³。在限钠组，SBP和DBP分别下降10 mmHg和4 mmHg，同时伴随蛋白尿和细胞外液量减少。这些研究确立了在CKD患者中限制饮食钠摄入的可行性。但是，由于这些研究的样本量较小、参与者选择性强、随访期较短以及缺乏对硬性临床转归的评价，因此单独基于这些研究很难做出临床决策。

低蛋白和素食

另一种能同时减少钠摄入和降低血压的方法就是采用补充酮酸类似物和必需氨基酸的极低蛋白饮食（VLPD）。VLPD含有每日0.35 g/kg的蛋白质，其中66%来自于植物蛋白，因此每日钠的摄入在22 mmol/l³⁴。一项非盲法观察性研究观察了在主要为非糖尿病肾病的4~5期CKD患者中补充必需氨基酸和酮酸类似物的VLPD（每日热量摄入为30 kcal/kg）的作用³⁴。研究结果显示，VLPD和限制钠摄入是血压下降的独立预测因子（ $P=0.023$ 和 $P=0.003$ ）。其它变量（年龄、肌酐清除率、性别和抗高血压治疗）与血压改变无独立相关性（表2）。10年前在意大利进行的一项研究也获得了类似的结果，在该研究中，患者从传统的低蛋白饮食转为素食（氮和磷的摄入量都很低）³⁵。

影响依从性的障碍

必须考虑一些因素会影响患者对低钠饮食的依从性^{27,29,36-39}。首先，饮食钠的主要来源在不同国家之间存在很大差异。例如，在美国，78%的饮食钠来自于加工食物，而在中国乡村，76%的饮食钠来自于

烹饪时加的盐³⁹。其次，加工食物中的钠含量在不同国家之间也有差异。以2010年的一个例子来说，在一家全球性快餐连锁企业提供的鸡块中，每100 g鸡块的含盐量在美国（1.6 g）、英国（0.6 g）、澳大利亚（1.1 g）和法国（1.2 g）之间不尽相同³⁶。这个例子说明，旨在降低加工食物中盐含量的政府性和非政府性措施获得成功在不同国家之间存在显著差异⁴⁰，在英国，过去10年里加工食物中的盐含量已经下降，而在美国却没有显著变化⁴¹。最后，对低钠食物的种类、好处、费用，以及味道与适口性的暂时改变意识不足也是影响患者选择健康食物的因素²⁷。

总之，CKD患者短期限制钠摄入以降低蛋白尿和血压的可行性已经得到很好的证实。未来需要进行大样本、长时间的RCT，来确定可降低该人群硬性临床转归的限制钠摄入的安全性、疗效和最佳水平。在这些患者的治疗过程中，需注意影响患者限制钠摄入和依从性的因素。我们的建议是，在获得更多的证据之前，对于CKD患者，饮食中钠摄入不应该限制在每日 < 2.3 g。临床医生还应该与患者讨论，关于使用补充相关营养物的VLPD或低氮低磷的素食，作为辅助措施减少钠的摄入。

产碱性饮食干预措施

20世纪80年代进行的一项研究显示，高蛋白饮食可导致CKD大鼠的肾小球硬化和肾小管间质损伤⁴²，而限制蛋白质的摄入则可改善这种损伤（表1）⁴³。类似的结果随后也在肾病综合征患者^{44,45}、早期糖尿病肾病患者⁴⁶和非蛋白尿糖尿病患者⁴⁷中观察到。此外，与采用标准蛋白饮食的 $Lepr^{fa/fa}$ 大鼠相比，肥胖Zucker ($Lepr^{fa/fa}$)大鼠采用高蛋白饮食后，其血清甘油三酯水平更高、肾脏表达脂肪生成因子和促炎症细胞因子水平升高⁴⁸。因此，传统上认为蛋白质摄入是CKD患者发生高脂血症、蛋白尿、肾小球滤过率（GFR）下降和肾脏损伤的关键性饮食决定因素⁵。长期以来，素食被认为能改善CKD患者的代谢失调和肾脏损伤（框1）⁴。然而，随后的研究改变了我们有关高蛋白饮食介导肾脏损伤（如：肾小球硬化和肾小管间质损伤）的了解。焦点已经转移到净内源性酸生成（NEAP），指饮食中含硫氨基酸产生的酸与有机酸的钾盐产生的碱之间的平衡⁴⁹。从概念上讲，饮食中的硫来源于每日动物蛋白的摄入。蛋氨酸和半胱氨酸的代谢可产生硫酸，而有机

酸钾盐的代谢可产生碳酸氢盐⁴⁹。因此，基于动物蛋白的饮食能够产酸，且能增加NEAP，而富含水果和蔬菜的饮食能够产碳酸氢盐，且能降低NEAP⁴⁹。此外，富含水果和蔬菜的饮食也能降低肾脏净酸分泌。之前的研究曾采用肾脏净酸分泌值作为稳定状态下NEAP的一个替代指标，因为两者之间存在密切相关性 ($r = 0.94$)⁵⁰。来自于采用20种不同饮食的141名个体的回归方程显示，饮食中蛋白与钾的比例即使在能量摄入量进行校正后也能预测肾脏净酸分泌 ($r=0.84$)⁵¹。

这些发现提出了一些问题，如为什么NEAP对于CKD的治疗可能非常重要。20年前，研究者就在5/6肾脏切除大鼠模型中发现，口服补碱治疗能延缓CKD进展⁵²。在老龄大鼠中，高蛋白饮食导致的NEAP增加可造成肾小球硬化和内皮素介导的肾小管间质损伤^{53,54}。此外，饮食酸负荷增加能增加内皮素介导的远端肾小管酸化⁵⁵，而饮食中碳酸氢盐负荷增加能降低酸化⁵⁶。在无慢性代谢性酸中毒的CKD大鼠模型中，GFR的进行性下降呈NEAP依赖性，给予产碳酸氢盐的饮食或内皮素和醛固酮受体拮抗剂则可以缓解GFR的进行性下降⁵⁷⁻⁵⁹。有意思的是，产碳酸氢盐的饮食延缓GFR下降速度的效果优于内皮素和醛固酮受体拮抗剂⁵⁷⁻⁵⁹。综上所述，NEAP是老龄大鼠和CKD大鼠（有或无代谢性酸中毒）肾脏损伤的重要决定因素。

来自CKD高危患者研究的数据

对CKD高危患者进行的5项观察性研究^{20,60-63}（其中2项为回顾性队列研究、1项为巢式病例-对照研究、2项为横断面研究）和1项RCT⁶⁴提供了间接证据，支持富含水果和蔬菜的饮食能通过增加饮食中碱负荷、降低NEAP来降低CKD的发生风险。

动脉粥样硬化多种族研究（MESA）入选了无心血管疾病、糖尿病和大量蛋白尿的受试者（表3），该研究的横断面分析对受试者的饮食根据饮食中总谷物、水果、蔬菜和低脂乳制品的摄入量进行了评分。饮食评分处于最高20%（对应于这些食物消耗最大的部分）的患者，其尿白蛋白与肌酐比（UACR）比评分处于最低20%的患者低20%⁶¹。类似的巢式病例-对照研究⁶²对来自护士健康研究中平均年龄为67岁的白人老年女性进行了分析，使用食物频率问卷，根据食物与抗高血压饮食（DASH）

和西式食物（加工过的红肉、饱和脂肪和糖摄入量较高）的类似性，对参与者的饮食进行了评分。与DASH评分位于最低20%的女性相比，DASH评分处于最高20%的女性（与DASH饮食最相似），估算GFR（eGFR）快速下降的风险降低了45%（校正后的OR为0.55，95% CI为0.38~0.80），而DASH评分与UACR则无明显相关性⁶²。与之相反的是，西式饮食评分最高20%的女性（与评分最低20%的女性相比）发生UACR ≥ 30 mg/g（校正后的OR为2.17，95% CI为1.18~3.66）和eGFR每年下降 ≥ 3 ml/min/1.73 m²的风险增加（校正后的OR为1.77，95% CI为1.03~3.03）⁶²。对来自于ONTARGET研究的2型糖尿病患者进行的回顾性队列研究显示，每周水果食用量处于前1/3（与后1/3的患者相比）的患者，发生微量蛋白尿，发生大量蛋白尿，或每年GFR下降 $\geq 5\%$ 的风险下降9%（校正后的OR为0.91，95% CI为0.84~0.99），而死亡率下降18%（校正后的OR为0.82，95% CI为0.72~0.94）²⁰。与此类似，蔬菜食用量处于前1/3（相当于每周食用超过5份蔬菜）与食用量处于后1/3的患者相比，其发生微量蛋白尿、大量蛋白尿和每年GFR下降 $\geq 5\%$ 风险下降10%（校正后的OR为0.90，95% CI为0.82~0.98），死亡率下降20%（校正后的OR为0.80，95% CI为0.69~0.91）²⁰。这些发现得到了年轻成人冠状动脉事件风险研究（CARDIA）结果的支持。CARDIA研究入选了基线状态下无CKD的受试者，随访超过15年⁶¹。与食用最健康饮食的前20%受试者相比，食用最不健康饮食的前20%受试者发生微量蛋白尿的风险为前者的两倍（校正后的OR为2.0，95% CI为1.1~3.4）（表3）⁶⁰。最后，在一项对西班牙社区糖尿病患者和心血管病高危患者进行的RCT中，比较了两种地中海饮食（含有鱼、水果和蔬菜，白肉而非红肉、红酒，避免动物脂肪和使用自制的含番茄、洋葱和大蒜的酱汁，添加橄榄油或混合坚果）和一种低脂饮食对肾功能的影响⁶⁴。结果显示，三种饮食带来类似的、与基线相比短期的肾功能改善⁶⁴。

来自CKD患者临床试验的数据

要证实NEAP在CKD进展中的作用，需要将来自动物研究的直接证据和来自CKD高危患者观察性研究的间接证据拓展至CKD患者。针对非洲裔美国人肾脏疾病和高血压研究（AASK）队列中患有高

表3 研究水果和蔬菜摄入对CKD影响的试验

研究	参与者	设计	干预	结论
Scialla等 (2011) ⁶³	462名患有CKD的高血压非洲裔美国人	横断面研究	无	高蛋白与低水果和蔬菜摄入能增加NEAP。应该在CKD非洲裔美国人患者中推荐能降低NEAP、富含水果和蔬菜的饮食。
Nettleton等 (2008) ⁶¹	来自于MESA研究的5,042名年龄为45~84岁、无CVD、糖尿病且UACR ≥250 mg/g的患者	横断面研究	无	水果和蔬菜较多摄入与低UACR相关
Lin等 (2011) ⁶²	3,071名来自于护士健康研究的女性 (主要为白人, 平均年龄为67岁)	内嵌式病例-对照研究	无	西方饮食 (富含加工过的红肉、饱和脂肪和糖) 可增加罹患肾脏疾病的风险, 而DASH饮食 (富含水果、蔬菜和谷物) 则能预防肾脏疾病。
Dunkler等 (2011) ²⁰	来自于ONTARGET研究的6,213名无大量蛋白尿的2型糖尿病患者	回顾性队列研究	无	在平均5.5年的随访期内, 每周>3份水果或每周>5份蔬菜的患者, 罹患CKD (定义为出现微量蛋白尿、大量蛋白尿或每年eGFR下降≥5%) 的风险下降。
Chang等 (2013) ⁶⁰	来自于CARDIA研究、年龄为28~40岁、基线时无CKD的2,354名患者	回顾性队列研究	无	使用不健康饮食导致微量蛋白尿发生率增加。
Barsotti等 (1996) ³⁴	62名意大利患者, 22名患有早期CKD (CrCl为20~40 ml/min)、40名患有晚期CKD (CrCl<20 ml/min)	干预研究	由传统的低蛋白饮食转换为主要含有谷物和豆类的素食	素食能降低尿和血清尿酸水平, 降低血压和改善UNAE, 不会导致血清钾浓度的明显变化。
Diaz-Lopez等 (2012) ⁶⁴	665名西班牙社区患者, 年龄为55~80岁, 患有糖尿病或存在CVD风险	RCT	含有橄榄油的地中海饮食、含有坚果的地中海饮食及低脂饮食	有CVD风险的老年人使用地中海饮食和低脂饮食能改善短期的肾功能。
Goraya等 (2012) ⁶⁷	199名患有1或2期CKD、大量蛋白尿和ptCO ₂ >23.5 mmol/L的非糖尿病患者	含有三个平行组的非随机可行性研究	1组: 口服NaHCO ₃ ; 2组: 饮食富含水果和蔬菜, 旨在将饮食酸降低50%; 3组: 无干预	30天的水果和蔬菜或NaHCO ₃ 治疗能降低肾脏损伤的标志物; 此外, 富含水果和蔬菜的饮食能降低SBP和体重, 因而有可能疗效优于口服NaHCO ₃ 。
Goraya等 (2013) ⁶⁸	71名4期CKD、ptCO ₂ <22 mmol/L、接受ACE抑制剂治疗、SBP<130 mmHg的高血压门诊患者	随机非劣性临床试验	口服NaHCO ₃ 与富含水果和蔬菜的饮食 (旨在将潜在的肾脏酸负荷降低50%)	高血压得到控制的4期CKD患者, 采用1年的富含水果和蔬菜的饮食, 在治疗代谢性酸中毒上与口服NaHCO ₃ 治疗相似; 该饮食也有可能改善SBP和降低体重, 后者未在口服碱治疗中观察到。

缩略词: AASK: 非洲裔美国人肾脏疾病与高血压研究; ACE: 血管紧张素转换酶; CARDIA: 年轻成人冠状动脉时间风险研究; CKD: 慢性肾病; CrCl: 肌酐清除率; CVD: 心血管疾病; DASH: 抗高血压的饮食疗法; eGFR: 估算的肾小球滤过率, 通过修改版的肾脏疾病饮食方程计算; MESA: 动脉粥样硬化多种族研究; NaHCO₃: 碳酸氢钠; NEAP: 净内源性酸产生; ONTARGET: 正在进行的替米沙坦单独以及联合雷米普利全面终点临床试验; ptCO₂: 血浆总二氧化碳浓度 (mmol/l); RCT: 随机对照临床试验; SBP: 收缩压; UACR: 尿白蛋白与肌酐比值; UNAE: 尿净酸分泌

血压的CKD亚组进行的横断面分析为上述关联性提供了证据⁶³。在这些患者中, 与NEAP最低的25%患者相比, NEAP最高的25%患者血浆总二氧化碳浓度 (ptCO₂) 下降1.27 mmol/l⁶³。CKD的严重程度与NEAP之间存在明显的相互作用, 患有最严重CKD和最高NEAP的患者具有最低的ptCO₂⁶³。之前的研究显示, 高血清阴离子间隙和血清ptCO₂下降与一般人群的死亡率增加相关, 并且与CKD患者的eGFR下降相关⁶⁵。

需要指出的是, 口服碱性药物能延缓人类CKD的进展⁶⁶。两项干预研究 (一项研究对象为无代谢性酸中毒的早期CKD患者, 另一项研究对象为出现代谢性酸中毒的晚期CKD患者) 显示⁶⁸, 富含水果和蔬菜的饮食也能延缓CKD的进展 (表3)。在有大量

蛋白尿且ptCO₂>23.5 mmol/l的非糖尿病性CKD1和2期患者中进行了一项为期30天的非随机干预研究, 以无饮食干预为对照组, 分析比较了口服碱性药物 (碳酸氢钠) 和富含水果和蔬菜饮食 (足以使NEAP降低50%) 的作用⁶⁷。与对照组相比, 8 h尿净酸分泌在两个干预组中均显著下降⁶⁷。在CKD2期患者中, 饮食干预组患者的体重、SBP、尿白蛋白分泌和尿N-乙酰β-d-葡萄糖苷酶 (近端小管细胞坏死的标志物) 较口服碱性药物组和对照组显著下降⁶⁷。与对照组相比, 两个干预组尿醛固酮、内皮素和尿转化生长因子-β (TGF-β) 均有相似的下降⁶⁷。该研究为采用富含水果和蔬菜的饮食改善CKD患者肾功能的短期可行性、安全性和疗效提供了证据。

第二项研究针对CKD4期、ptCO₂<22 mmol/l,

接受ACE抑制剂治疗高血压（目标SBP为<130 mmHg）的门诊患者⁶⁸。这项随机、非劣性临床研究结果显示，在为期1年的随访期内，饮食干预（足以将NEAP降低50%的富含水果和蔬菜的饮食）在保护eGFR方面至少与口服碱性药物的疗效相当⁶⁸。值得注意的是，饮食干预组患者的SBP和体重下降均较口服碱性药物组更为明显⁶⁸。尽管样本量很小，这两项研究显示，富含水果和蔬菜的饮食对非糖尿病性CKD患者的代谢有益，且较为安全^{67,68}。虽然单独基于这些试验并不能获得最终结论，但是富含水果和蔬菜的饮食，在降低SBP和体重方面有可能优于口服碱性药物。

总之，基于现有的数据，每周食用超过3份的水果和超过5份的蔬菜，对于接受RAAS抑制剂治疗的糖尿病肾病患者是安全的，可改善他们的代谢，并可能延缓CKD的进展。富含水果和蔬菜的饮食可用于缓解CKD患者的代谢异常，也有可能延缓CKD进展。与其他饮食相比，特殊类型的饮食（如DASH、地中海饮食或低脂饮食）是否能更好的降低CKD发病率、延缓CKD进展，目前尚不清楚。但是，已完成的研究还存在一些不足之处（样本量小、缺少针对合并糖尿病的CKD患者的试验数据以及缺少对降低硬性临床转归影响的证据），在形成高质量的、基于循证的推荐之前，必须克服上述不足之处。

饮酒

中等程度的饮酒（每日<3瓶标准酒精性饮料或<12 g）被认为能降低心血管疾病的发病风险，包括缺血性卒中和冠状动脉疾病⁶⁹。然而，美国心脏协会并不推荐通过饮酒来预防心血管疾病：“是否需要中等程度的饮酒（每日不超过2瓶），最好咨询家庭医生”⁷⁰。KDIGO指南也显示“对于男性患者，限制酒精摄入量应不超过每天2瓶标准饮料；对于女性患者，应不超过每天1瓶标准饮料”（证据等级为2D）¹⁵。然而，指南也承认，在这方面尚缺乏在CKD患者中进行的临床试验。

为了确定饮酒是否会导致肾功能异常，大约20年前在美国4个州的ESRD患者和社区对照人群中进行了第一项病例-对照研究⁷¹。自我主诉的饮酒与ESRD风险之间存在J型相关，虽然在协变量进行校正后统计学显著性消失。然而，ESRD患者主诉每日饮酒超过2瓶的可能性，是生活在同一地区

的普通人群的4倍（校正后的OR为4.1，95% CI为1.2~13.0）。随后，至少10项观察性研究（3项横断面研究⁷²⁻⁷⁴、2项回顾性研究^{75,76}、5项前瞻性队列研究^{20,77-80}）在普通人群中对该问题进行了研究（表4）。

在对美国比弗丹研究队列基线数据进行的横断面分析中，每天饮用≥据瓶酒精饮料（与≤酒瓶酒精饮料相比）的受试者和主诉的大量饮酒者（与从不饮酒者相比），罹患CKD的风险更高（校正后OR为1.64，95% CI为1.01~2.67；校正后的OR为1.77，95% CI为1.09~2.85）⁷⁴。有趣的是，与不饮酒者相比，目前中等程度饮酒与CKD风险显著增加无关。目前吸烟者和大量饮酒者罹患CKD的风险高于非吸烟者和非饮酒者（校正后OR为4.93，95% CI为2.45~9.94）。经过为期5年的随访，未观察到基线时饮酒与发生CKD（定义为eGFR<60 ml/min/1.73 m²[采用修订后的肾脏疾病饮食治疗(MDRD)方程计算]）相关⁷⁴。矛盾的是，在日本人⁷⁰和中国台湾⁷¹进行的类似研究却显示，中等程度饮酒与CKD风险成逆相关（表4）。与非饮酒者相比，每周饮酒1~2瓶、每周饮酒3~4瓶、每周饮酒5~6瓶和每天饮酒的日本男性，罹患CKD（定义为eGFR<60 ml/min/1.73 m²）的风险下降（校正后的OR为0.76，95% CI为0.60~0.95；校正后的OR为0.74，95% CI为0.59~0.93；校正后的OR为0.79，95% CI为0.64~0.97；校正后的OR为0.60，95% CI为0.51~0.71）⁷²。饮酒频率的增加与CKD风险成逆相关（趋势P=0.001）。随后在中国台湾的研究也获得了类似的结果⁷³。

然而，两项回顾性研究却报告了相反的结果。来自护士健康研究队列的一个亚组的分析显示，在为期11年的随访期内，每日中等程度或大量饮酒与eGFR（采用MDRD方程计算）下降≥降≥算无关（表4）⁷⁵。对来自AusDiab研究的澳大利亚女性进行的研究显示，与轻度饮酒相比，中等程度饮酒和大量饮酒都能增加罹患微量蛋白尿的风险（校正后的OR为2.38，95% CI为1.37~4.14；和校正后的OR为1.87，95% CI为0.99~3.52）⁷⁶。但是，仅在男性受试者中观察到，与轻度饮酒者相比，中等程度至大量饮酒者出现eGFR<60 ml/min/1.73 m²的风险下降（校正后的OR为0.34，95% CI为0.22~0.59）。此外，每日饮酒>30 g（与每日<10 g相比），能增加微量蛋白尿的风险（校正后的OR为1.59，95% CI

为1.07~2.36) 和降低eGFR <60 ml/min/1.73 m²的风险(校正后的OR为0.59, 95% CI为0.37~0.95)⁷⁶。这种同一研究样本中饮酒与微量蛋白尿和eGFR <60 ml/min/1.73 m²之间呈现相互矛盾的相反的相关性, 削弱了这些观察结果的可靠性。

5项前瞻性研究的结果提供了迄今为止的最佳证据。在为期14年的随访期内, 每周饮酒2~4瓶、5~6瓶和≥7瓶的健康白人男性医生与每周饮酒≤1瓶者相比, 发生肾功能异常的风险并未增加(表4)⁷⁹。相反, 中等程度饮酒与肾功能异常成逆相关($P<0.01$)。该研究的一个主要不足是在整个队列中, 发生的事件数量因肾功能异常定义的不同而呈现显著变化: 4.3%的受试者血清肌酐浓度升高(>133 μmol/l), 而11.8%的受试者肌酐清除率下降(≤55 ml/min, 根据Cockcroft-Gault方程估算)⁷⁹。然而, 这些结果并未在对日本成人进行的研究中复制出来(表4)⁷⁸。对来自ONTARGET队列的无大量蛋白尿的2型糖尿病患者进行的研究显

示, 经过为期5.5年的随访, 中等程度饮酒与CKD风险(校正后的OR为0.75, 95% CI为0.65~0.87)和死亡率下降相关(校正后的OR为0.69, 95% CI为0.53~0.89)²⁰。剩下的2项在中国⁸⁰和日本⁷⁷中进行的前瞻性队列研究显示, 每日饮酒<20g对ESRD和CKD具有保护性。总体来说, 5项队列研究中的2项显示饮酒与肾功能异常无关^{78,79}, 其他3项显示饮酒对肾功能具有保护作用^{20,77,80}。

据此, 我们可以得出结论, 中等程度饮酒(每日≤2瓶或每日<20 g)并不会对CKD的发病风险产生不良影响, 也不会加速CKD进展。然而, 我们不推荐将每天饮酒作为肾功能的一种保护治疗措施, 因为目前有关饮酒与CKD/ESRD相关性的研究尚不能得出最后的定论。首先, 在3项研究中饮酒均呈现左偏态, 即大部分的受试者饮酒都非常少, 因此饮酒量大的结果仅基于非常少的受试者而获得, 影响了统计学结果的准确性。这一点在阐述研究结果时非常重要, 因为统计学上的显著相关性有可能是随

表4 有关饮酒对CKD发病率和进展影响的研究

研究	参与者	设计	结论	对肾功能的影响
Perneger等(1999) ⁷¹	716名ESRD患者和361名对照者	病例-对照研究	每天饮酒>2瓶对人群相关ESRD发生风险贡献9%	有害的
Shankar等(2006) ⁷⁴	4,898名美国比弗丹眼研究队列中的参与者, 主要为白人和社区居民, 基线状态下7%受试者患有CKD	横断面和队列研究	与从不饮酒者相比, 当前大量饮酒者更有可能发生CKD; 然而, 肾功能与当前饮酒和从不饮酒无相关性 5年随访期内, 基线时饮酒和eGFR无相关性	数据矛盾
Funakoshi等(2012) ⁷²	9,196名在医疗机构就诊的日本男性	横断面研究	肾功能异常的严重程度与饮酒频率成逆相关关系(趋势 $P=0.001$)	有害的
Hsu等(2013) ⁷³	参与全民保险资助的医院体检的27,253名台湾成人	横断面研究	男性饮酒与eGFR<60 ml/min/1.73 m ² 成逆相关关系	有害的
Knight等(2003) ⁷⁵	1,658名来自护士健康研究的女性	回顾性队列	饮酒与GFR下降无关	不清楚
White等(2009) ⁷⁶	来自于AusDiab研究的6,259名年龄25~65岁的澳大利亚成人, 基线GFR>60 ml/min/1.73 m ² 和UACR<30 mg/g	回顾性队列	与轻度饮酒相比, 自我主诉的中等程度饮酒与大量饮酒的作用相反: 增加微量蛋白尿的风险, 但降低GFR<60 ml/min的风险	数据矛盾
Schaeffner等(2005) ⁷⁹	11,023名医生, 大部分为健康白人男性	回顾性队列	自我主诉的饮酒与肾功能异常无关	不清楚
Wakasugi等(2013) ⁷⁸	7,565名年龄为40~79岁的日本成人, 参与特定的健康体检	前瞻性队列	1年随访期内, 饮酒(每日≥20 g vs <20 g)与试纸检测的蛋白尿(1~2+)无关	不清楚
Dunkler等(2011) ²⁰	来自于ONTARGET研究的6,213名无大量蛋白尿的2型糖尿病患者	前瞻性队列	中等程度饮酒与CKD风险和死亡率下降有关	保护性
Reynolds(2008) ⁸⁰	来自于CHEFS队列的6,601名中国男性, 年龄≥40岁	前瞻性队列	饮酒与ESRD风险下降相关	保护性
Yamagata等(2007) ⁷⁷	123,764名日本社区成人, 年龄≥40岁, 在医疗系统中接受每年健康体检	前瞻性队列	在超过10年的随访期内, 每日饮酒<20 g能降低CKD风险	保护性

缩略词: CHEFS: 中国国家高血压调查的流行病学随访研究; CKD: 慢性肾病; eGFR: 估算的肾小球滤过率; ESRD: 终末期肾病; GFR: 肾小球滤过率; ONTARGET: 正在进行的替米沙坦单独以及联合雷米普利全面终点临床试验; UACR尿蛋白与肌酐比值

机误差所导致，尤其是同一研究中获得相反的结果时（如：AusDiab研究）⁷⁴。第二，长期饮酒可能会降低肌肉质量，因此会虚假改善肌酐清除率和eGFR指标^{81,82}。第三，3项观察性研究的结果因暴露变量分类、具体转归指标的选择和确定的不同而不尽相同。最后，没有很好的、生物学上可能的机制来直接解释饮酒是怎样改善肾功能的。在动物实验中报道饮酒对肾功能有害（如：慢性饮用威士忌大鼠的肾脏损伤增加⁸³）的研究者，引用了间接的病理生理学机制，如对HDL胆固醇、肥胖和高血压的影响进行解释。

增加液体摄入

增加液体摄入是一个潜在的重要治疗措施，尤其与其它传统的CKD治疗措施相比，其费用更少。这种治疗理念可以追溯到早期的肾脏生理学研究。研究发现，5/6肾脏切除的大鼠，增加水摄入量能减少蛋白质分泌、降低血压以及延缓CKD的进展⁸⁴，并可以减少肾小管间质损伤⁸⁵。大鼠模型的结果被扩展至人类，研究发现，在健康成人志愿者中，饮水增加可减弱蛋白质诱导的超滤作用^{86,87}。血管加压素介导的肾小球硬化和肾小管间质损伤被认为是CKD最终共同的病理生理学机制，这也能解释液体摄入增加如何通过降低精氨酸加压素水平，从而延缓CKD的进展⁸⁸。

数项观察性研究显示，肾结石患者⁸⁹、CKD患者^{90,91}和常染色体显性多囊肾（ADPKD）患者⁹²排尿量增加（每日2.5~4.0 L）对疾病有益。最早的研究分析了液体摄入增加对预防肾结石复发的影响⁸⁹。对199名特发性钙结石患者和101名无结石对照者进行的5年前瞻性随访研究中，低排尿量是预测未来结石复发的最重要的危险因素⁸⁹。另外5项观察性研究⁹³⁻⁹⁷也证实，排尿量每日2~3 L能降低肾结石复发的风险。其余4项对普通人群进行的观察性研究⁹⁸⁻¹⁰¹对这些结果进行了拓展。这4项研究分析了液体摄入增加在肾结石一级预防中的作用。所有4项研究均发现，与每日基础尿量<1.3~1.4 L的受试者相比，每日基础尿量>2.5~2.8 L的受试者罹患肾结石的风险下降29~42%。由于肾结石患者的CKD风险增加¹⁰²，因此通过增加水摄入量对肾结石进行一级和二级预防被广泛采用以降低CKD的发病风险。

两项观察性研究显示，排尿增加能预防CKD患

者肾功能下降。在一项横断面研究中，对年龄>50岁的澳大利亚成人进行了有关食物频率的问卷调查⁹¹。约25%的受试者存在CKD。与液体摄入量最低的20%（中位数：每日1.8L）受试者相比，自我主诉液体摄入量最高的20%（中位数：每日3.2L）受试者肌酐清除率下降（<50 ml/min）的风险更低（校正后的OR为0.50，95% CI为0.32~0.77）⁹¹。一项针对2148名基线水平eGFR <60 ml/min/1.73 m²的加拿大患者进行的前瞻性队列研究发现，基线时的24 h尿量和每年eGFR下降成负相关关系⁹⁰。在随访过程中（中位随访期：5.6年），校正了年龄、性别、基线水平eGFR、蛋白尿、抗高血压药物、糖尿病和心血管疾病后，每日尿量≥日尿量L的受试者每年eGFR下降1.0~4.9%和≥5%的风险更低（与每日尿量1.0~1.9 L的受试者相比，校正后的OR为0.66，95% CI为0.46~0.94；和校正后的OR为0.46，95% CI为0.23~0.92）⁹⁰。相反，在一项开放标记的RCT中⁶²，患有CKD的澳大利亚肾移植成人患者随机接受每天4 L和每天2L的液体治疗¹⁰³。结果显示，在不同时间间隔内，24 h尿量和尿渗透压呈中等相关性（ $r=-0.29$ 至 -0.49 ）¹⁰³。而1年时的eGFR下降两组间无显著差异¹⁰³。这些研究已经在一项很好的综述中进行了总结¹⁰⁴。虽然这些研究并未提供足够强的证据来指导CKD患者的治疗，但增加饮水是一项非常廉价的干预措施。一些肾脏病医生认为，要患者长期依从保证每日排尿量≥量L的排水量很难。此外，因为CKD患者排出自由水的能力受损，较高的水摄入量有可能会引起CKD患者出现低钠血症。一项小型、双盲交叉试验在11名CKD（肌酐清除率<30 ml/min）患者中研究了大量饮水的安全性和可行性¹⁰³。参与者接受每天2L的无电解质水或补充碳酸盐（47.5 mmol/l）的水¹⁰⁵。结果显示，两个方案都能被很好的耐受，并不会导致低钠血症和体重变化¹⁰³。因此，迫切需要前瞻性的研究来评估增加水摄入量在延缓CKD进展方面的安全性和有效性。

一些令人鼓舞的数据显示，由于液体摄入增加导致的尿排出量增加，能延缓ADPKD患者的囊扩大。一项对MDRD研究的139名ADPKD患者进行的回顾性分析显示，对数转换后的24h尿量与随访2.3年时的eGFR下降成正相关关系⁹²。增加水摄入可以降低ADPKD患者中的血管加压素水平并可以延缓CKD

进展的间接证据，来自于对血管加压素受体2 (V2) 拮抗剂进行的研究。动物研究显示，采用选择性V2受体拮抗剂（托伐普坦）能延缓囊的生长¹⁰⁶，随后一项针对63名ADPKD患者进行的为期3年的初步研究（多中心RCT：ADPKD患者托伐普坦3期疗效和安全性研究[TEMPO 3:4]）¹⁰⁷，明确了托伐普坦在延缓ADPKD进展中的疗效¹⁰⁸。此项双盲、安慰剂-对照临床试验将1445名eGFR未受损的ADPKD患者进行随机分组。主要转归为3年内每年的总肾脏体积（采用核磁共振评价）变化。与安慰剂相比，托伐普坦能延缓每年肾脏体积的增加（5.5% vs 2.8%）并延缓每年肾功能下降（采用血清肌酐倒数进行评价）（-3.81 mg/ml vs -2.61 mg/ml）。TEMPO 3:4研究还发现，对于采用血管加压素-2受体拮抗剂托伐普坦治疗的患者，每日尿量3~4 L和尿渗透压<300 mOsm/kg能延缓囊的生长¹⁰⁸。随后的试验研究了单独增加水的摄入是否能获得类似的结果¹⁰⁴。结果显示，ADPKD患者通过个性化的饮水方案能够获得每日3~4 L的尿量、尿渗透压<300 mOsm/kg（表示尿量增加50%、尿渗透压下降35%），而对体重和血清钠浓度无不良影响¹⁰⁹。这些结果在后来的研究中也得到了证实¹¹⁰。因此，增加水的摄入对于ADPKD患者是一个很好的治疗措施，但其对硬性临床转归，包括进展为ESRD的影响还有待证实。

总之，增加液体摄入以获得每日尿量>3 L是低廉且绝大部分CKD患者都能耐受的一项措施，但对于CKD4~5期患者，其安全性和耐受性尚不清楚。我们的观点是，应和早期CKD患者讨论每日的饮水量以尝试延缓CKD进展，医生需要跟患者清楚的说明支持增加饮水治疗作用的证据仅限于肾结石患者和ADPKD患者。对于采用噻嗪类利尿剂治疗的患者需要谨慎，因为他们发生低钠血症的风险增加，对那些肾脏自由水清除能力下降，如晚期CKD或肌肉量较低的患者（eGFR可能并不能准确反映他们的肾功能）也需谨慎。

研究设计的挑战

RCT主要将受试者随机分为治疗组或安慰剂组。然而，饮食干预临床试验在进行RCT时流程复杂，在计划、执行和分析上存在一定挑战，而且费用也很高¹¹¹。饮食习惯的形成与社会-人口因素¹¹²、对食物的支付能力¹¹²、新鲜产品的可获取性¹¹³、文化

和种族背景以及宗教信仰等因素相关。因此，饮食干预研究存在很大程度的差异、异质性并且缺乏可重复性¹¹¹。为了避免这些不足，研究者正在探索新的方法进行更为有效的饮食干预，改善受试者对饮食干预的依从性，易化数据的分析和解读。例如，在一些饮食干预的RCT中，研究者通过营养师对受试者分组就健康食物的选择进行宣教。受试者的饮食形式采用自我汇报的食物频率问卷进行监测，并经常通过电话提醒以鼓励受试者的依从性^{114,115}。尽管采用了这些个性化的手段，这些临床试验常常受到较高比例的退出率和缺乏依从性的影响。新的方法（如关于如何获取新鲜食物的集中营养宣教¹¹³、基于e-mail的营养干预¹¹⁶、基于家庭的干预措施¹¹⁷和集群RCT¹¹⁸）有望为研究者提供更多研究手段，以回答饮食干预是否有助于降低CKD发病率或延缓CKD进展。

结论

我们应该鼓励CKD患者采用健康的饮食，临床医生在对这些患者进行管理时，需了解导致患者对饮食干预依从性差的原因（如文化、地理区域和种族）。CKD患者饮食钠摄入没有必要限制在每日<2.3 g。可以考虑将补充营养物的VLPDs和氮、磷含量低的素食作为一种降低钠摄入的辅助手段。虽然数据主要来源于小样本研究，基于植物的饮食和富含水果和蔬菜的饮食对非糖尿病性CKD患者的代谢有益，而且似乎是安全的。此外，应建议接受RAAS抑制剂治疗的糖尿病肾病患者每周食用超过3份的水果和超过5份的蔬菜，以改善其代谢，并有可能延缓CKD进展，但需注意这些饮食的代谢安全性。DASH饮食、地中海饮食和低脂饮食可降低CKD发病率。

有关每日饮酒是否能够推荐作为一种肾脏保护措施，目前尚缺乏令人信服的证据。然而，中等程度的饮酒（每日≤2瓶酒精饮料或<20 g）并不会对CKD的发病率和进展产生不良影响，而且可能有肾脏以外的益处。对于晚期CKD（4~5期）患者，增加液体摄入使每日尿量>3 L是一项廉价且耐受性较好的措施，但是有关其安全性和耐受性尚无定论。增加饮水延缓CKD进展的证据主要来自于对肾结石和ADPKD患者进行的研究。未来有必要进行更多的研究，明确单独饮食干预或联合其它治疗方法在改善硬性临床转归（如：死亡和ESRD）方面的作用。

Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390-8856, USA (N.J.). Division of Nephrology, Medical Service, Veterans Affairs North Texas Health Care System, Nephrology Section, MC 111G1, 4500 South Lancaster Road, Dallas, TX 75216-7167, USA (R.F.R.).

Correspondence to: R.F.R. robert.reilly2@va.gov

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

综述标准

检索MEDLINE和PubMed中有关慢性肾病的原创性论文，无时间限制。检索主题词包括“酒精”、“饮酒”、“水果”、“蔬菜”、“素食”、“液体摄入”、“水摄入”、“水处理”、“盐摄入”、“钠摄入”、“慢性肾病”、“CKD”、“肾衰”和“健康饮食”。所有入选的论文均为英文全文。同时对入选论文的参考文献进行检索，以发现更多的文献。

参考文献

- Menon, V. *et al.* Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* **73**, 1310–1315 (2008).
- Alves, T. P. *et al.* Rate of ESRD exceeds mortality among African Americans with hypertensive nephrosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1361–1369 (2010).
- Kasike, B. L. *et al.* KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* **77**, 299–311 (2010).
- Curhan, G. C. & Mitch, W. E. in *Brenner and Rector's The Kidney* 8th edn Ch. 53 (eds Taal, M. W. *et al.*) 1817–1847 (Elsevier, 2006).
- Goraya, N. & Wesson, D. E. Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **21**, 635–640 (2012).
- Peterson, J. C. *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* **123**, 754–762 (1995).
- Obarzanek, E. *et al.* Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension* **42**, 459–467 (2003).
- Sacks, F. M. *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* **344**, 3–10 (2001).
- Bakris, G. L. & Weir, M. R. Salt intake and reductions in arterial pressure and proteinuria. Is there a direct link? *Am. J. Hypertens.* **9**, 2005–2065 (1996).
- Heeg, J. E., de Jong, P. E., van der Hem, G. K. & de Zeeuw, D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int.* **36**, 272–279 (1989).
- Weir, M. R. The influence of dietary salt on the antiproteinuric effect of calcium channel blockers. *Am. J. Kidney Dis.* **29**, 800–805 (1997).
- Wheeler, D. C. & Becker, G. J. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int.* **83**, 377–383 (2013).
- Taler, S. J. *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 201–213 (2013).
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* **43**, S1–S290 (2004).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 337–414 (2012).
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans* [online], <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-DGACReport.htm> (2010).
- Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations (Eds) *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence* (The National Academies Press, 2013).
- Vegter, S. *et al.* Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 165–173 (2012).
- Thomas, M. C. *et al.* The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **34**, 861–866 (2011).
- Dunkler, D. *et al.* Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern. Med.* **173**, 1682–1692 (2013).
- Ohta, Y., Tsuchihashi, T., Kiyohara, K. & Oniki, H. High salt intake promotes a decline in renal function in hypertensive patients: a 10-year observational study. *Hypertens. Res.* **36**, 172–176 (2013).
- Cohen, H. W., Hailpern, S. M., Fang, J. & Alderman, M. H. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am. J. Med.* **119**, 275.e7–275.e14 (2006).
- O'Donnell, M. J. *et al.* Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* **306**, 2229–2238 (2011).
- Brunner, H. R. *et al.* Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.* **286**, 441–449 (1972).
- Sever, P. S. *et al.* Is plasma renin activity a biomarker for the prediction of renal and cardiovascular outcomes in treated hypertensive patients? Observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Eur. Heart J.* **33**, 2970–2979 (2012).
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* **288**, 2981–2997 (2002).
- Welch, J. L., Bennett, S. J., Delp, R. L. & Agarwal, R. Benefits of and barriers to dietary sodium adherence. *West. J. Nurs. Res.* **28**, 162–180 (2006).
- Pivert, K. The IOM on salt—is too little same as the too much? *ASN Kidney News* [online], http://www.asn-online.org/publications/kidneynews/archives/2013/KN_2013_08_aug.pdf (2013).
- Maillot, M., Monsivais, P. & Drewnowski, A. Food pattern modeling shows that the 2010 dietary guidelines for sodium and potassium cannot be met simultaneously. *Nutr. Res.* **33**, 188–194 (2013).
- de Brito-Ashurst, I. *et al.* The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart* **99**, 1256–1260 (2013).
- Yu, W., Luying, S., Haiyan, W. & Xiaomei, L. Importance and benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease patients: experience from a single Chinese center. *Int. Urol. Nephrol.* **44**, 549–556 (2012).
- Slagman, M. C. *et al.* Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* **343**, d4366 (2011).

33. McMahon, E. J. *et al.* A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 2096–2103 (2013).
34. Bellizzi, V. *et al.* Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **71**, 245–251 (2007).
35. Barsotti, G. *et al.* A low-nitrogen low-phosphorus vegan diet for patients with chronic renal failure. *Nephron* **74**, 390–394 (1996).
36. Dunford, E. *et al.* The variability of reported salt levels in fast foods across six countries: opportunities for salt reduction. *CMAJ* **184**, 1023–1028 (2012).
37. Alderman, M. H. Reducing dietary sodium: the case for caution. *JAMA* **303**, 448–449 (2010).
38. Gutierrez, O. M. Sodium- and phosphorus-based food additives: persistent but surmountable hurdles in the management of nutrition in chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **20**, 150–156 (2013).
39. Anderson, C. A. *et al.* Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**, 736–745 (2010).
40. McMahon, E. J., Campbell, K. L., Mudge, D. W. & Bauer, J. D. Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol.* **2012**, 720429 (2012).
41. Jacobson, M. F., Havas, S. & McCarter, R. Changes in sodium levels in processed and restaurant foods, 2005 to 2011. *JAMA Intern. Med.* **173**, 1285–1291 (2013).
42. Hostetter, T. H., Meyer, T. W., Rennke, H. G. & Brenner, B. M. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* **30**, 509–517 (1986).
43. Tucker, S. M., Mason, R. L. & Beauchene, R. E. Influence of diet and feed restriction on kidney function of aging male rats. *J. Geront.* **31**, 264–270 (1976).
44. D'Amico, G. & Gentile, M. G. Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities and urinary protein loss in nephrotic patients. *Miner. Electrolyte. Metab.* **18**, 203–206 (1992).
45. D'Amico, G. *et al.* Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* **339**, 1131–1134 (1992).
46. Jibani, M. M., Bloodworth, L. L., Foden, E., Griffiths, K. D. & Galpin, O. P. Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: effects on albumin excretion rate and nutritional status. *Diabet. Med.* **8**, 949–953 (1991).
47. Kontessis, P. A. *et al.* Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care* **18**, 1233 (1995).
48. Tovar-Palacio, C. *et al.* Proinflammatory gene expression and renal lipogenesis are modulated by dietary protein content in obese Zucker *fa/fa* rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **300**, F263–F271 (2011).
49. Remer, T. Influence of diet on acid-base balance. *Semin. Dial.* **13**, 221–226 (2000).
50. Lennon, E. J., Lemann, J. Jr & Litzow, J. R. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J. Clin. Invest.* **45**, 1601–1607 (1966).
51. Frassetto, L. A., Todd, K. M., Morris, R. C. Jr & Sebastian, A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am. J. Clin. Nutr.* **68**, 576–583 (1998).
52. Nath, K. A., Hostetter, M. K. & Hostetter, T. H. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J. Clin. Invest.* **76**, 667–675 (1985).
53. Wesson, D. E., Simoni, J. & Prabhakar, S. Endothelin-induced increased nitric oxide mediates augmented distal nephron acidification as a result of dietary protein. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 406–413 (2006).
54. Khanna, A., Simoni, J., Hacker, C., Duran, M. J. & Wesson, D. E. Increased endothelin activity mediates augmented distal nephron acidification induced by dietary protein. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 2266–2275 (2004).
55. Wesson, D. E. Endogenous endothelins mediate increased distal tubule acidification induced by dietary acid in rats. *J. Clin. Invest.* **99**, 2203–2211 (1997).
56. Wesson, D. E. Dietary bicarbonate reduces rat distal nephron acidification evaluated *in situ*. *Am. J. Physiol.* **258**, F870–F876 (1990).
57. Wesson, D. E. & Simoni, J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int.* **78**, 1128–1135 (2010).
58. Phisitkul, S. *et al.* Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* **77**, 617–623 (2010).
59. Mahajan, A. *et al.* Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* **78**, 303–309 (2010).
60. Chang, A. *et al.* Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 267–275 (2013).
61. Nettleton, J. A., Steffen, L. M., Palmas, W., Burke, G. L. & Jacobs, D. R. Jr. Associations between microalbuminuria and animal foods, plant foods, and dietary patterns in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 1825–1836 (2008).
62. Lin, J., Fung, T. T., Hu, F. B. & Curhan, G. C. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *Am. J. Kidney Dis.* **57**, 245–254 (2011).
63. Scialla, J. J. *et al.* Estimated net endogenous acid production and serum bicarbonate in African Americans with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1526–1532 (2011).
64. Diaz-Lopez, A. *et al.* Effects of Mediterranean diets on kidney function: a report from the PREDIMED trial. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 380–389 (2012).
65. Jain, N. & Reilly, R. F. Risk factors: filling in the gap. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 562–563 (2012).
66. de Brito-Ashurst, I., Varaganam, M., Raftery, M. J. & Yaqoob, M. M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2075–2084 (2009).
67. Goraya, N., Simoni, J., Jo, C. & Wesson, D. E. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* **81**, 86–93 (2012).
68. Goraya, N., Simoni, J., Jo, C. H. & Wesson, D. E. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 371–381 (2013).
69. Pearson, T. A. Alcohol and heart disease. *Circulation* **94**, 3023–3025 (1996).
70. Krauss, R. M. *et al.* Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* **94**, 1795–1800 (1996).
71. Perneger, T. V., Whelton, P. K., Puddey, I. B. & Klag, M. J. Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am. J. Epidemiol.* **150**, 1275–1281 (1999).
72. Funakoshi, Y. *et al.* Association between frequency of drinking alcohol and chronic kidney disease in men. *Environ. Health Prev. Med.* **17**, 199–204 (2012).
73. Hsu, Y. H., Pai, H. C., Chang, Y. M., Liu, W. H. & Hsu, C. C. Alcohol consumption is inversely associated with stage 3 chronic kidney disease in middle-aged Taiwanese men. *BMC Nephrol.* **14**, 254 (2013).
74. Shankar, A., Klein, R. & Klein, B. E. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 263–271 (2006).
75. Knight, E. L., Stampfer, M. J., Rimm, E. B., Hankinson, S. E. & Curhan, G. C. Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 1549–1554 (2003).

76. White, S. L. *et al.* Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 2464–2472 (2009).
77. Yamagata, K. *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* **71**, 159–166 (2007).
78. Wakasugi, M., Kazama, J. J., Yamamoto, S., Kawamura, K. & Narita, I. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertens. Res.* **36**, 328–333 (2013).
79. Schaeffner, E. S. *et al.* Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1048–1053 (2005).
80. Reynolds, K. *et al.* Alcohol consumption and the risk of end-stage renal disease among Chinese men. *Kidney Int.* **73**, 870–876 (2008).
81. Nishank, J. & Susan Hedayati, S. Rise or fall of glomerular filtration rate: does it matter? *Kidney Int.* **83**, 550–553 (2013).
82. Chung, F. M. *et al.* Effect of alcohol consumption on estimated glomerular filtration rate and creatinine clearance rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 1610–1616 (2005).
83. Amore, A. *et al.* Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab. Invest.* **70**, 68–77 (1994).
84. Bouby, N., Bachmann, S., Bichet, D. & Bankir, L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am. J. Physiol.* **258**, F973–F979 (1990).
85. Sugiura, T. *et al.* High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF- β . *Kidney Int.* **55**, 1800–1810 (1999).
86. Anastasio, P. *et al.* Level of hydration and renal function in healthy humans. *Kidney Int.* **60**, 748–756 (2001).
87. Hadj-Aissa, A. *et al.* Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal. *Kidney Int.* **42**, 1207–1216 (1992).
88. Nagao, S. *et al.* Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2220–2227 (2006).
89. Borghi, L. *et al.* Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J. Urol.* **155**, 839–843 (1996).
90. Clark, W. F. *et al.* Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2634–2641 (2011).
91. Strippoli, G. F. *et al.* Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* **16**, 326–334 (2011).
92. Hebert, L. A., Greene, T., Levey, A., Falkenhain, M. E. & Klahr, S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 962–971 (2003).
93. Daudon, M., Hennequin, C., Boujelben, G., Lacour, B. & Jungers, P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int.* **67**, 1934–1943 (2005).
94. Embon, O. M., Rose, G. A. & Rosenbaum, T. Chronic dehydration stone disease. *Br. J. Urol.* **66**, 357–362 (1990).
95. Hosking, D. H., Erickson, S. B., Van den Berg, C. J., Wilson, D. M. & Smith, L. H. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J. Urol.* **130**, 1115–1118 (1983).
96. Strauss, A. L., Coe, F. L., Deutsch, L. & Parks, J. H. Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: a prospective study. *Am. J. Med.* **72**, 17–24 (1982).
97. Sarica, K., Inal, Y., Erturhan, S. & Yagci, F. The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. *Urol. Res.* **34**, 184–189 (2006).
98. Curhan, G. C., Willett, W. C., Knight, E. L. & Stampfer, M. J. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.* **164**, 885–891 (2004).
99. Curhan, G. C., Willett, W. C., Rimm, E. B. & Stampfer, M. J. Family history and risk of kidney stones. *J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1568–1573 (1997).
100. Curhan, G. C., Willett, W. C., Speizer, F. E., Spiegelman, D. & Stampfer, M. J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann. Intern. Med.* **126**, 497–504 (1997).
101. Taylor, E. N., Stampfer, M. J. & Curhan, G. C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 3225–3232 (2004).
102. Rule, A. D. *et al.* Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 804–811 (2009).
103. Maggantay, L., Ziai, F., Oberbauer, R. & Haas, M. The effect of fluid intake on chronic kidney transplant failure: a pilot study. *J. Renal Nutr.* **21**, 499–505 (2011).
104. Wang, C. J., Grantham, J. J. & Wetmore, J. B. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* **84**, 45–53 (2013).
105. Passfall, J., Pai, J., Spies, K. P., Haller, H. & Luft, F. C. Effect of water and bicarbonate loading in patients with chronic renal failure. *Clin. Nephrol.* **47**, 92–98 (1997).
106. Reif, G. A. *et al.* Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl⁻ secretion, and *in vitro* cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **301**, F1005–F1013 (2011).
107. Higashihara, E. *et al.* Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2499–2507 (2011).
108. Torres, V. E. *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2407–2418 (2012).
109. Wang, C. J., Creed, C., Winklhofer, F. T. & Grantham, J. J. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 192–197 (2011).
110. Barash, I., Ponda, M. P., Goldfarb, D. S. & Skolnik, E. Y. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 693–697 (2010).
111. Campbell, M. *et al.* Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* **321**, 694–696 (2000).
112. Bihan, H. *et al.* Sociodemographic factors and attitudes toward food affordability and health are associated with fruit and vegetable consumption in a low-income French population. *J. Nutr.* **140**, 823–830 (2010).
113. Weinstein, E., Galindo, R. J., Fried, M., Rucker, L. & Davis, N. J. Impact of a focused nutrition educational intervention coupled with improved access to fresh produce on purchasing behavior and consumption of fruits and vegetables in overweight patients with diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* **40**, 100–106 (2014).
114. Appel, L. J. *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* **336**, 1117–1124 (1997).
115. Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P. & Schaefer, E. J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* **293**, 43–53 (2005).
116. Kothe, E. J. & Mullan, B. A. Acceptability of a theory of planned behaviour e-mail-based nutrition intervention. *Health Promot. Int.* **29**, 81–90 (2014).
117. Ruffin, M. T. 4th *et al.* Effect of preventive messages tailored to family history on health behaviors: the Family Healthcare Impact Trial. *Ann. Fam. Med.* **9**, 3–11 (2011).
118. Edwards, S. J., Braunholtz, D. A., Lilford, R. J. & Stevens, A. J. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials. *BMJ* **318**, 1407–1409 (1999).

Baxter

GAMBRO.

Revaclear 高通量透析器

行于效 惠于质



Revaclear, 品质源于您的关注……

进口医疗器械注册证号码：国食药监械(进)字2013第3452015号

生产企业名称：Gambro Dialysatoren GmbH

沪医械广审(文)第2015030189号

医疗器械名称：血液透析滤过器

注意事项见说明书





www.baxter.com

Baxter 是百特国际有限公司在中国的注册商标

$\alpha\beta$ 双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代 β 受体阻滞剂

-  有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果好
-  减少肾脏血管阻力，保护肾功能
-  主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性
-  有效保护心肾，坚持使用对糖脂代谢无明显影响

禁忌：严重心动过缓、严重房室传导阻滞(II、III度)、等病人禁用，其它请详见说明书。

不良反应：详见说明书。

注意事项：详见说明书。

进口药品注册证号：H20090777

批准文号：国药准字J20110018

生产企业名称：Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

分包装厂：住友制药(苏州)有限公司

苏药广审(文)第2013010028号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

适应症：原发性高血压 心绞痛 心动过速性心律失常 原发性震颤



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA

住友制药

北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼1701室

上海市黄浦区淮海中路300号香港新世界大厦57F

电话：(010) 57322000

电话：(021) 53866565

传真：(010) 57322199

传真：(021) 63916866

邮编：100007

邮编：200021

雅施达® 培哌普利片 8mg

非一般的ACEI*

ACEI



雅施达® 24小时持久平稳抗压

雅施达® 具有独特的心血管保护作用

雅施达® 是被美国和欧洲同时批准稳定性冠心病适应症的ACEI



冠心病研究



高危高血压研究



卒中研究



2型糖尿病研究



老年慢性心力衰竭研究



老年高血压研究



急性心肌梗死后研究

*血管紧张素转化酶抑制剂

简短处方

雅施达 是长效血管紧张素转换酶抑制剂。通用名称：培哌普利片。适应症：高血压与充血性心力衰竭。
用量用法：高血压：每日服用4mg，餐前服用，可于3至4周内逐渐增至8mg/天，一次服用。充血性心力衰竭：由每天早餐2mg开始治疗，同时监测血压，必要时增加至每天4mg，一次服用。特殊人群用法用量、禁忌症、不良反应、注意事项等详见药品说明书。

【4mg规格】成份：每片含4毫克培哌普利叔丁胺盐。资料包装：10片，30片/盒。国药准字H20034053（4mg）

【8mg规格】成份：每片含8毫克培哌普利叔丁胺盐。包装：15片/盒。国药准字H20100382（8mg）

详细处方资料请参阅药品说明书。



津药广审（文）第2013100178号
施维雅(天津)制药有限公司

地址：北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西楼6层 电话：(010) 65610341 传真：(010) 65610348 邮编：100020 网址：www.servier.com.cn
详细资料备案

登录施维雅公司国际网站www.servier.com, "Healthcare Professionals"栏目下"SERVIER Medical Art"免费下载心血管病、糖尿病、耳鼻喉科、神经科学、骨质疏松、静脉疾病领域多种精美图片，将您以更生动的形式参与学术交流。

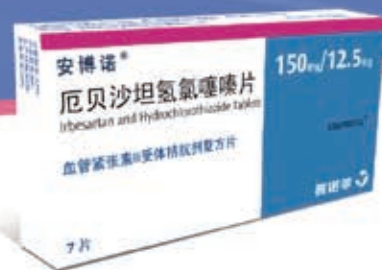
2013广审

安博诺 厄贝沙坦氢氯噻嗪片

方便有效 持续降压

✓ 安博诺 降压作用方便有效

✓ 安博诺 每日1次，持续24小时



[通用名] 厄贝沙坦氢氯噻嗪片

[规格] 150mg/12.5mg每片含厄贝沙坦150mg，氢氯噻嗪12.5mg。

[包装] 铝塑包装，7片/盒。

[适应症] 用于治疗原发性高血压。该固定剂量复方用于治疗单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者。

[用法用量] 本品每日1次，空腹或进餐时使用，用于治疗单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者。推荐患者可对单一成份(即厄贝沙坦或氢氯噻嗪)进行调整。下列情况下可以考虑由单一成份直接转为固定复方治疗：本品150mg/12.5mg复方可以用于单独使用氢氯噻嗪或厄贝沙坦150mg不能有效控制血压的患者。不推荐使用每日一次剂量大于厄贝沙坦300mg/氢氯噻嗪25mg。必要时本品可以合用其它降压药物。

[不良反应] 不良事件发生与剂量(在推荐的剂量范围内)、性别、年龄、种族或治疗期无关。常见($\geq 1\%$)的不良反应有头晕、疲劳、恶心/呕吐、排尿异常，尿素氮、肌酐和肌酸激酶增加(很少有临床意义)。过敏反应罕见。对其他不常见的、罕见和极其罕见的副作用，请查看完整产品说明书。

[禁忌] 怀孕的第4至第9个月，哺乳期。已知对本品活性成份或其中的任何赋形剂成份过敏或其它磺胺衍生物过敏者(氢氯噻嗪是一种磺胺衍生物)。下列禁忌症和氢氯噻嗪有关：严重肾功能损害(肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$)；顽固性低钾血症、高钙血症；严重肝功能损害，胆汁性肝硬化和胆汁淤积。

本广告仅供医学药学专业人士阅读



赛诺菲

赛诺菲(杭州)制药有限公司

上海办事处地址：上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼
电话：021-22266666

分装地址：杭州市滨江区江陵路325号 产品咨询电话：800(400)-820-8884
进口药品注册证号：H20130007 进口药品分装批准文号：国药准字J20130041
浙药广审(文)第2015030039号

CNJR15.01.03