

肾脏病营养治疗学

SHENZANGBING YINGYANGZHILIAOXUE

主 编

袁伟杰 叶志斌 金惠敏

中国医药科技出版社

肾脏病营养治疗学

主编 袁伟杰 叶志斌 金惠敏

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是国内第一部系统介绍与肾脏疾病营养治疗有关的著作，全书共分 34 章，系统阐述了常见肾脏疾病和急慢性肾功能衰竭时的碳水化合物、蛋白质、脂肪、肉毒碱、维生素、电解质和微量元素代谢状况，详细介绍了原发性肾病综合征、糖尿病肾病、慢性肾功能不全氮质血症期、慢性腹膜透析、维持性血液透析、急性肾功能衰竭、同种异体肾移植等各种常见肾脏病以及与肾脏病密切相关的原发性高血压、痛风、高脂血症等疾病的营养治疗原理、原则和方法，反映了各有关方面的主要研究过程和最新研究进展，理论价值高，实用性强，适合患者、肾脏病医师、营养科医师、有关研究人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

肾脏病营养治疗学/袁伟杰，叶志斌，金惠敏主编. —北京：
中国医药科技出版社，2000. 9

ISBN 7-5067-2349-2

I. 肾… II. ①袁…②叶…③金 III. 肾疾病-临床营养
IV. R692. 05

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 45586 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 36¹/₄

字数 740 千字 印数 1—4000

2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 次印刷

定价：73.00 元

编写人员名单

主 编	袁伟杰	叶志斌	金惠敏
副 主 编	郭志勇	付 鹏	梅小斌
主 审	崔若兰	孟垂祥	
编辑助理	张小瑛	孙莉静	湛冯岚

编 者 (按姓氏笔画排列)

王海兵	付 鹏	叶志斌	叶朝阳	刘 或
曲 伸	许 静	孙莉静	朱延缨	吴开胤
余志远	忻 菁	张军力	张金元	杨 黄
赵东宝	赵学智	林善锁	金惠敏	陆 石
姚 强	俞国庆	高从容	钱家麒	徐洪实
徐琴君	唐知还	袁伟杰	顾 勇	郭志勇
郭黎莉	曹 翔	黄 勤	崔若兰	梅小彬
曾 欣	韩国铎	韩星海	蒋更如	湛冯岚
蔡 青				

序 言

肾脏病的治疗经常涉及营养问题。一般肾脏病医务工作者较重视药物治疗，其实，药物和营养并重治疗疾病方能奏效。急性肾炎或肾病伴水肿患者需要限制摄盐量，慢性肾功能不全患者需要限制蛋白质的摄入，肾病综合征时伴发低蛋白、高脂血症应该如何掌握饮食摄入，在进行维持性透析的患者以及肾移植手术的患者应该怎样进食都涉及很具体的营养治疗。

伴有代谢异常的疾病易致肾脏损害，如糖尿病、痛风可引起糖尿病肾病和痛风肾病，而在这些疾病中发生糖、蛋白质、脂肪、嘌呤尿酸的代谢异常，除药物治疗外，必须严格控制饮食内容。营养缺乏本身却又对肾功能、肾小球滤过率、肾血浆流量、肌酐、尿素清除率、浓缩稀释功能、酸碱平衡、水电解质处理都有不良影响。发育期儿童营养不良更对肾形态及发育有影响。

国内目前已有多部肾脏病学著作，但迄今尚无关于肾脏病营养学方面的专著。《肾脏病营养治疗学》的出版填补了这方面的空白。

上海第二军医大学长海医院肾脏科主任袁伟杰教授从事肾脏病临床、教学、科研工作已有15年，他勤奋努力好学，年轻有为。共发表了论著40余篇，主编专著2部，参编专著12部，有较深的学术造诣。由他领头主编的这方面专著甚是称职。该书内容有对患者营养状况评价，营养不良对肾功能的影响，饮食不当对肾功能恶化的影响及肾病综合征、高血压病、糖尿病肾病、高尿酸血症、高脂血症的营养治疗，肾功能衰竭时的蛋白质、糖、脂质代谢变化，低蛋白饮食对慢性肾衰的治疗作用，药物和营养的相互作用等。该书的内容广泛，涉及面广，既有理论，又很实用。加上国内十家医院有肾脏专业的医务工作者共同参与编写，内容新，质量高，科学性强，极有参考价值，对从事肾脏病专业、普内、营养等广大医务工作者在处理肾脏病问题时会有很大帮助。

袁德长

亚洲太平洋地区肾脏病学会理事

第三届中华肾脏病学会主任委员

“Nephrology”杂志名誉编委

上海第二医科大学教授

上海瑞金医院肾脏科学科导师、终身教授

前 言

肾脏疾病是临床常见、多发病，严重危害着人民的身体健康。近年来，随着国内、外对肾脏疾病研究的不断深入，与肾脏疾病相关的营养问题已成为人们日益关注的焦点。人们认识到与营养相关的高血糖、高血脂、高尿酸及蛋白饮食等在肾脏疾病发生发展中起重要作用，营养治疗与肾脏病的疗效、残余肾功能的保护、患者的生存质量、生存期限以及并发症的防治等有密切关系。临床实践中发现，药物治疗配合营养治疗能更有效地缓解症状，提高疗效，延缓肾脏疾病进展及减轻患者经济负担。因此，肾脏疾病的营养治疗有着广泛的应用前景，其临床地位更是显而易见。

虽然有关肾脏疾病诊断和治疗的著作已不少见，然而，迄今为止尚无一本肾脏疾病相关的营养代谢基础理论、临床应用及营养研究进展并重的专著问世。一些著作虽也涉及部分营养内容，但也仅仅是一带而过，并无系统的介绍。多年来肾脏病科临床医师、研究人员一直希望有一本系统阐述与肾脏疾病相关的营养治疗理论与实践并重的医学专著。为此，在老一辈肾脏病学家鼓励和指导下，在第二军医大学附属长海医院领导的支持和关心下，我们以第二军医大学长海医院肾内科的业务骨干为主体，并邀请了上海华山医院、仁济医院、长征医院、新华医院、第一人民医院、岳阳医院、上海空军医院、解放军八五医院、北京协和医院等10家单位的肾脏病科、营养科及风湿免疫科的专家、学者共同编写了这本《肾脏病营养治疗学》。特别感谢亚太地区肾脏病学会理事董德长教授、中华肾脏病学会主任委员林善钺教授对出版本书的支持和关怀。

本书共有34个章节，全面而系统地阐述了与肾脏疾病有关的营养治疗全貌，并着重介绍了近年来国内外营养治疗研究的学术新观点、新理论、新进展。希望本书的问世既能为肾脏病科医师的临床工作提供指导和帮助，又能使科研人员的学术研究有所启迪，同时也能为肾脏疾病患者提供正确的饮食指导及增加自我保健意识。

本书的编写者均为肾脏病科及有关专业的业务骨干，有多年的临床经验及良好的理论基础，写作态度严谨认真，一丝不苟，全部稿件都经过多次反复修改，并经老专家、教授的逐一审稿。每一章节均检索了国内、外近5年文献，并且采用了文献直接标注，所有章节均附有较充足的参考文献，使本书更具科学性和参考性。由于执笔撰稿的作者较多，且分散在10家医院，故各章、节行文风格不尽相同，加上编者水平所限，谬误遗漏之处切望批评、指正。

袁伟杰 叶志斌 金惠敏

2000年5月5日

目录

第一章 肾功能衰竭时的糖代谢	(1)
第一节 外周胰岛素抵抗	(2)
第二节 胰岛分泌功能和胰岛素代谢改变	(4)
第三节 胰岛素的清除	(8)
第四节 胰岛素抵抗的临床意义	(9)
第二章 肾脏疾病与肾功能衰竭患者蛋白质与氨基酸代谢	(13)
第一节 蛋白质转换的评估	(15)
第二节 肾功能衰竭时的氮代谢	(16)
第三节 急性肾功能衰竭时的蛋白质代谢	(17)
第四节 肾病综合征时的蛋白质代谢	(20)
第五节 慢性肾功能衰竭时的蛋白质代谢	(22)
第六节 糖尿病时的蛋白质代谢	(26)
第三章 肾脏疾病和肾功能衰竭时的脂质代谢	(31)
第一节 脂蛋白与载脂蛋白	(31)
第二节 肾脏疾病和肾功能衰竭时的脂质代谢紊乱	(32)
第三节 肾脏病患者脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化中的作用	(34)
第四节 脂质代谢紊乱与进行性肾小球损害的关系	(36)
第五节 肾脏疾病和肾功能衰竭时脂质代谢紊乱的治疗	(38)
第四章 慢性肾功能衰竭时的内分泌紊乱	(45)
第一节 慢性肾功能衰竭时的常见内分泌紊乱	(45)
第二节 慢性肾功能衰竭所致的代谢失调	(51)
第三节 营养治疗对内分泌与代谢的作用	(53)
第五章 肉毒碱在肾功能衰竭中的应用	(57)
第一节 正常人体的肉毒碱代谢	(57)
第二节 L-肉毒碱的生理作用	(60)

第三节	肉毒碱与急性肾功能衰竭	(62)
第四节	肉毒碱与慢性肾功能衰竭	(62)
第六章	肾脏疾病及肾功能衰竭时水及电解质异常的营养治疗	(74)
第一节	水的代谢调节及营养治疗	(74)
第二节	钠的代谢调节及营养治疗	(78)
第三节	钾的代谢调节与营养治疗	(87)
第四节	镁的代谢与营养治疗	(92)
第七章	肾脏疾病与肾功能衰竭患者的维生素代谢异常和治疗	(96)
第一节	维生素 A	(97)
第二节	维生素 E	(100)
第三节	维生素 K	(102)
第四节	维生素 B ₁	(105)
第五节	核黄素	(107)
第六节	维生素 B ₆	(108)
第七节	维生素 C	(113)
第八节	叶酸	(116)
第九节	维生素 B ₁₂	(118)
第十节	烟酸	(120)
第十一节	生物素	(121)
第十二节	泛酸	(123)
第十三节	急性肾功能衰竭时的维生素代谢	(124)
第八章	肾脏疾病和慢性肾功能衰竭时的钙、磷和维生素 D 代谢	(129)
第一节	正常钙、磷和维生素 D 代谢	(129)
第二节	肾功能衰竭时矿物质代谢紊乱及其防治	(132)
第三节	肾性骨病	(136)
第四节	其他肾脏病时的钙、磷代谢	(138)
第九章	肾病及肾功能衰竭时的微量元素代谢	(141)
第一节	概述	(141)
第二节	尿毒症与微量元素	(146)
第十章	尿毒症毒素	(157)
第一节	概论	(157)
第二节	无机物尿毒素	(162)
第三节	小分子有机化合物	(165)
第四节	中分子尿毒素	(177)

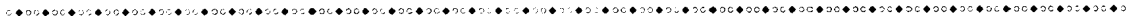
第五节	大分子肽和蛋白质	(185)
第十一章	营养状况的评价	(192)
第一节	膳食调查	(192)
第二节	体格检查	(199)
第三节	实验室检查	(202)
第四节	营养调查综合评价及进展	(206)
第十二章	慢性肾功能衰竭患者营养状况的评估	(210)
第一节	营养不良的危险因素	(210)
第二节	营养不良的评估方法	(212)
第十三章	蛋白质摄入改变和营养不良对肾功能的影响	(224)
第一节	蛋白质摄入改变对肾功能的影响	(224)
第二节	大豆蛋白和肾功能	(227)
第三节	禁食对肾功能的影响	(228)
第四节	营养不良对肾功能的影响	(231)
第十四章	非透析慢性肾功能衰竭营养治疗	(239)
第一节	ESRD 患者机体营养状态改变	(239)
第二节	影响 ESRD 患者营养状况的因素	(240)
第三节	营养治疗指导和监督	(242)
第四节	慢性肾功能衰竭非透析患者的营养治疗	(246)
第十五章	影响慢性肾功能衰竭恶化的实验研究	(270)
第一节	动物实验与人类疾病的相关性	(270)
第二节	肾损害模型	(271)
第三节	肾脏组织学改变	(273)
第四节	实验性肾损伤致功能恶化的机制	(275)
第五节	对肾功能恶化的干预措施	(278)
第十六章	低蛋白饮食合并 α -酮酸（开同）对慢性肾功能衰竭的治疗作用 及其机制	(296)
第一节	慢性肾功能衰竭进展及蛋白质饮食对其影响	(296)
第二节	低蛋白饮食对 CRF 治疗的营养状况影响	(298)
第三节	低蛋白饮食加开同对慢性肾病影响	(299)
第四节	低蛋白饮食加 α -酮酸对肾病进展改善的机制	(301)
第十七章	饮食对慢性肾功能不全恶化的影响	(306)
第一节	评价饮食对肾功能影响时应注意的问题	(306)
第二节	低蛋白饮食延缓肾功能恶化的研究	(308)

第三节	饮食蛋白质限制和肾功能不全发展	(311)
第四节	大豆蛋白对肾功能的影响	(312)
第五节	极低动物蛋白饮食对肾功能不全进展的影响	(315)
第十八章	营养不良对维持性透析患者发病率和病死率的影响	(320)
第一节	终末期肾功能衰竭透析患者的蛋白质-能量营养不良状况 ...	(321)
第二节	营养不良对透析患者的发病率和病死率的影响	(325)
第三节	白蛋白与营养	(329)
第十九章	慢性肾功能衰竭患者营养不良的病因、临床表现和评价 ...	(333)
第一节	慢性肾功能衰竭和持续性透析患者营养不良的病因	(333)
第二节	肾功能衰竭患者营养不良综合征	(338)
第三节	慢性肾功能衰竭和维持性血液透析患者营养不良的评价 ...	(339)
第二十章	维持性血液透析患者的营养	(347)
第一节	影响维持性血液透析患者营养需求的因素	(347)
第二节	维持性血液透析患者饮食治疗的特殊考虑	(349)
第三节	营养状态的评价	(358)
第二十一章	血透中的胃肠外营养	(362)
第一节	历史回顾	(362)
第二节	IDPN 的实施和监护	(365)
第二十二章	慢性腹膜透析患者的营养治疗	(369)
第一节	腹膜透析患者蛋白质营养不良	(370)
第二节	腹膜透析患者蛋白质营养不良的发病率	(371)
第三节	腹膜透析患者营养不良与临床结果	(372)
第四节	腹膜透析患者的蛋白质分解因素	(375)
第五节	腹膜透析对营养状态的作用	(379)
第六节	腹膜透析患者营养不良的预防和治疗	(379)
第二十三章	儿童肾功能不全的营养治疗	(388)
第一节	营养状况评估	(388)
第二节	营养推荐	(393)
第二十四章	肾移植营养治疗	(403)
第一节	移植前营养估价	(403)
第二节	肾移植术后早期营养治疗	(403)
第三节	肾移植后期营养治疗	(405)
第二十五章	急性肾功能衰竭的营养疗法	(416)
第一节	营养支持与急性肾功能衰竭的预后	(416)

第二节 急性肾功能患者的代谢特点	(418)
第三节 急性肾功能衰竭患者的营养需要量	(421)
第四节 营养治疗方案	(423)
第二十六章 肾病综合征的营养治疗	(431)
第一节 肾病综合征营养代谢异常及其机制	(432)
第二节 肾病综合征营养治疗	(437)
第二十七章 原发性高血压的膳食治疗	(442)
第一节 营养素与高血压	(442)
第二节 治疗	(449)
第二十八章 糖尿病肾病营养治疗研究进展	(456)
第一节 糖尿病肾病的危险因素	(456)
第二节 糖尿病肾病的分子生物学基础	(459)
第三节 营养素对人类瘦素的调节	(462)
第四节 低蛋白饮食对糖尿病肾病的影响	(466)
第五节 大豆食物对糖尿病肾病的影响	(467)
第六节 生长激素受体拮抗剂减轻糖尿病肾病肾脏的实验研究	(468)
第二十九章 高脂血症的营养治疗	(473)
第一节 有关降血脂治疗的几个临床试验	(473)
第二节 高脂血症对机体的影响	(475)
第三节 血脂的影响因素	(477)
第四节 特殊类型的脂蛋白与 CAD 的关系	(480)
第五节 脂质与肾脏的关系	(483)
第六节 饮食对血脂的调节作用	(488)
第七节 重组载脂蛋白治疗高脂血症、CAD 的实验研究	(502)
第三十章 痛风的饮食治疗	(511)
第一节 痛风的发病机制	(512)
第二节 痛风与饮食的关系	(514)
第三节 饮食治疗的机制	(517)
第四节 饮食治疗的临床应用	(519)
第三十一章 生长因子在肾脏疾病治疗中的应用	(526)
第一节 生长激素和胰岛素样生长因子-1 的生理调节	(526)
第二节 CRF 时 GH、IGF-1 的代谢和生物活性	(530)
第三节 慢性肾功能衰竭患者的生长干预治疗	(531)
第四节 rhGH 和 rhIGF-1 对肾功能的影响	(531)

第五节 生长因子治疗肾功能衰竭的最新进展	(534)
第三十二章 α 酮酸在肾脏疾病中的应用	(538)
第一节 α 酮酸应用的背景	(538)
第二节 α 酮酸在 CRF 非透析患者中的应用	(539)
第三十三章 重组人类促红细胞生成素在肾脏疾病营养与代谢中的作用	(549)
第三十四章 药物和营养的相互作用	(555)
第一节 药物的吸收、生物转化和排泄	(555)
第二节 进食对药物吸收的影响	(557)
第三节 营养对药物代谢的影响	(558)
第四节 辅食与药物的相互作用	(560)
第五节 药物导致营养缺乏	(561)
第六节 营养与环孢素 A 的相互作用	(563)
第七节 鼻饲营养和口服用药	(564)

第一章



肾功能衰竭时的糖代谢

慢性肾功能衰竭（CRF）患者碳水化合物代谢有许多异常，见表 1-1。这些紊乱可引起患者糖耐量减低，后者的主要原因为外周胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍^[1-4]。尽管胰岛素分泌障碍，口服或静脉给予葡萄糖刺激后血浆胰岛素的升高水平可以降低、正常或升高。葡萄糖刺激后血浆胰岛素水平的高低主要是由胰岛素分泌障碍的程度和（或）胰岛素代谢清除率决定的。

表 1-1 尿毒症患者糖和胰岛素代谢的特征

空腹血糖水平正常
自发性低血糖
空腹血胰岛素水平升高或正常
高糖刺激后血浆胰岛素增高水平正常、升高或降低
血浆胰岛素原及 C 肽水平升高
血浆胰高糖素水平升高
胰岛分泌胰岛素功能障碍
胰岛代谢和功能紊乱
糖酵解异常
基础及葡萄糖刺激后胰岛细胞 ATP 含量减少
胰岛细胞胞浆 $[Ca^{+}]_i$ 基础水平升高
Ca^{+} -ATP 酶及 Na^{+} ， K^{+} -ATP 酶最大反应率下降
胰岛细胞产生钙信号能力下降及对糖和钾反应性降低
肝脏产糖能力正常
胰岛素对肝脏产糖能力的抑制作用正常
外周胰岛素抵抗
糖耐量减低
糖尿病肾病和尿毒症患者对胰岛素需要量减少

第一节 外周胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是机体的病理生理状态,本意指需要超过正常量的胰岛素始能在胰岛素的效应器官产生正常的生理效应。但现在胰岛素抵抗的概念则泛指胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用减低。随着机体胰岛素敏感性的降低,功能正常的胰岛 β 细胞会代偿性地增加胰岛素的分泌以克服组织的胰岛素抵抗,因此,尽管胰岛素作用严重受损,但在一段时间内糖耐量仍可维持正常,结果发生代偿性高胰岛素血症而血糖水平正常或仅轻度升高。随着时间的推移,不能长期维持胰岛素的高分泌率。在严重胰岛素抵抗的情况下,胰岛素的分泌减少会造成严重的高血糖。检测胰岛素抵抗的方法很多,如葡萄糖耐量试验加胰岛素释放试验、胰岛素耐量及抑制试验、正常血糖钳夹技术、稳态模型评价、Bergman 最小模型法计算等。这里仅对葡萄糖钳夹技术略加介绍。

钳夹技术于 70 年代由 DeFronzo 等首创^[5],分为高血糖、正常血糖钳夹技术两种。正常血糖高胰岛素钳夹技术用来评价外周组织对胰岛素的敏感性,它是利用负反馈原理调节血糖:在空腹状态下,由于血糖水平稳定,葡萄糖的产生(主要是肝脏输出葡萄糖)率(R_a)与葡萄糖的利用率(R_d)相同。予外源性胰岛素后, R_d 通常增大, R_a 下降,结果 R_d 大于 R_a ,致血糖水平下降。为了使血糖维持恒定,应输注外源性葡萄糖,其数量等于增大的 R_d 和下降的 R_a 总量。在实验中血浆胰岛素浓度达 $100\mu\text{U/ml}$ 能完全抑制内源性葡萄糖产生,当血糖达正常稳态时,葡萄糖输入的速率即等于机体周围组织对葡萄糖的摄取率。输入的葡萄糖愈多,表明组织对胰岛素愈敏感;反之胰岛素抵抗愈严重。这一技术至今仍是国际公认的定量准确、重复性好的测量胰岛素抵抗的金标准。高血糖钳夹技术用以定量评价胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性及其早期、晚期反应相,即 β 细胞分泌功能,该法也可测胰岛素敏感性。外源性输注葡萄糖使血糖快速升高到一个高于空腹水平浓度,并维持这个浓度 2 小时,使内源性葡萄糖完全抑制,但不输注胰岛素。此时外源性葡萄糖率等于外周组织葡萄糖利用率。同时也能观察胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的反应性。因此钳夹技术具有两重作用,即同时定量测定胰岛素的分泌功能和胰岛素的作用,后者即胰岛素的敏感性或胰岛素抵抗情况。

早在 1962 年,Westervelt 等即报道 CRF 患者前臂肌肉摄取葡萄糖减少,表明存在外周胰岛素抵抗^[6]。以后通过使用正常血糖高胰岛素钳夹技术证实了该观点。胰岛素抵抗从胰岛素作用的靶器官可分为肝脏和外周组织(主要是肌肉和脂肪组织)胰岛素抵抗。脂肪组织和肝脏摄取葡萄糖是很少的,且 CRF 患者肝脏摄取葡萄糖、产糖能力及胰岛素抑制肝糖输出的作用与正常人相似。因此,

CRF 患者胰岛素抵抗主要是骨骼肌摄取葡萄糖减少所致。

胰岛素抵抗从胰岛素作用环节上可分为受体前、受体水平及受体后三种。受体前异常主要指胰岛素一级结构异常或产生胰岛素抗体引起。受体水平抵抗主要由于受体的数目、胰岛素与受体的亲和力下降及酪氨酸激酶活性下降所致。CRF 患者胰岛素受体数目、与激素的亲和力及胰岛素受体激酶的活性是正常的。因此,其胰岛素抵抗主要是受体后异常所致。受体后缺陷系指胰岛素与受体结合后信号向细胞内传递所引起的一系列代谢过程,包括信号传递、放大、蛋白质-蛋白质交联反应,磷酸化与脱磷酸化等诸多效应器异常。目前研究比较多的是葡萄糖转运子 (Glut) 和葡萄糖在细胞内代谢中的关键酶的异常^[7]。葡萄糖进入组织细胞内进一步代谢要通过管道弥散和位于细胞膜上的特异性 Glut 的作用。Glut 有多种,分别位于不同的组织细胞。肌肉和脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取主要通过对胰岛素敏感的 Glut4 进行。在基础状态下,细胞表面 Glut4 很少,而在胰岛素刺激下胰岛素受体酪氨酸磷酸化信号的内传使胰岛素受体底物 1-磷酸化,从而活化磷脂酰肌醇-3OH (PI-3) 激酶,触发富含 Glut4 的小泡以胞吐形式由内核体向细胞表面转位,因而细胞表面 Glut4 增多,组织对葡萄糖摄取增加,当其含量、向细胞膜转位及本身活性减少时能引起骨骼肌及脂肪组织摄取葡萄糖障碍,形成外周胰岛素抵抗。CRF 患者 Glut4 含量是正常的,胰岛素抵抗可能与膜转位及本身活性减少有关。

外周胰岛素抵抗在 CRF 的早期即可存在,它可先于尿毒症症状和体征之前出现,晚期肾衰和血透治疗的患者则绝大多数均有胰岛素抵抗。血透或持续非卧床腹透 10 周后,胰岛素抵抗能达到明显改善^[8];用低蛋白饮食加酮酸和氨基酸治疗尿毒症患者 6 个月,亦使其外周胰岛素抵抗状况显著好转。以上研究提示 CRF 患者外周胰岛素抵抗部分是由于可透析的物质或蛋白分解产物所致。研究表明,CRF 患者的血清中存在一种分子量约 1 000~2 000 道尔顿的物质,该物质可作用于胰岛素受体,尤其是抑制细胞内胰岛素第二信使的产生,抑制胰岛素对糖代谢的调节作用,从而导致胰岛素抵抗^[10]。在体外该物质能抑制正常大鼠脂肪细胞的糖代谢。这种物质可能为尿毒症患者所特有,因为伴有胰岛素抵抗的非尿毒症患者的血中并没有此物质,有学者认为这种物质可能是马尿酸盐,因为马尿酸盐能抑制正常大鼠膈肌、脑、肾皮质和红细胞对糖的利用。小分子尿毒素如甲基胍也可抑制胰岛素与其受体的结合,从而抑制胰岛素对糖代谢的调节作用。

人们早已证实代谢性酸中毒可导致胰岛糖代谢下降,血液透析尤其是碳酸氢盐透析可有效纠正代谢性酸中毒。CRF 患者合并严重代谢性酸中毒时,其胰岛素敏感性指数显著下降,当酸中毒纠正后,机体胰岛素敏感性显著提高。其

机制可能是代谢性酸中毒不仅抑制胰岛素分泌,而且抑制胰岛素与受体的结合及胰岛素受体后作用,导致胰岛素抵抗和糖耐量的发生。代谢性酸中毒还影响维生素D的代谢,维生素D是影响尿毒症患者胰岛素分泌和胰岛素抵抗的重要因素。研究表明,当代谢性酸中毒纠正后,血中 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度升高,机体胰岛素敏感性提高,但血甲状旁腺激素(PTH)无明显变化。此外,CRF患者运动量少也是引起胰岛素抵抗的一个原因。当运动量增加后,机体的胰岛素抵抗有所改善。其作用机制比较复杂,但比较肯定的直接证据是运动(无论急、慢性)能明显增加Glut4从细胞内池向肌质膜及横小管的转位,因而增加胰岛素介导和非胰岛素介导(肌收缩)的葡萄糖的摄取。此外,运动还激活胰岛素信号传导途经中的关键效应器PI3激酶的活性,增加胰岛素受体酪氨酸磷酸化及提高糖原合成酶活性,促进细胞内糖代谢^[12]。运动还可使骨骼肌结构发生变化,主要表现为毛细血管密度以及Ⅰ型(胰岛素敏感型)和Ⅱ型(非胰岛素敏感型)骨骼肌纤维比的增加。

第二节 胰岛分泌功能和胰岛素代谢改变

一、胰岛素分泌

血浆胰岛素水平取决于胰岛素分泌和其代谢清除率。由于CRF患者胰岛素代谢清除率是下降的,故高糖刺激后血浆胰岛素水平并不能反映真正的胰岛分泌功能。许多学者用高血糖钳夹方法观察到CRF患者或动物有一个正常的早期反应相和增强的晚期反应相,或增强的早期和晚期反应相,或降低的早期和晚期反应相,而骨骼肌对葡萄糖的利用低于正常。这表明CRF患者胰岛素分泌与胰岛素抵抗是不相称的。Nakamura等人提供了CRF大鼠胰岛早期反应相和晚期反应相降低的直接依据^[13]。

L-亮氨酸和钾均可刺激胰岛分泌胰岛素。在CRF患者,二者刺激胰岛分泌胰岛素的能力明显减弱。这些研究提示,CRF患者胰岛素分泌减少是多因素作用的结果。

(一) PTH的作用

CRF患者或动物的胰岛素分泌功能障碍与继发性甲状旁腺功能亢进有关。CRF狗的胰岛素分泌功能是降低的,而切除了甲状旁腺的血钙正常的CRF动物的胰岛素分泌功能是正常的^[14];行甲状旁腺切除术后或用 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 治疗使血PTH水平恢复正常,可使接受透析治疗的尿毒症患儿的胰岛素分泌功能恢复正常。在体外,用葡萄糖刺激CRF大鼠胰岛,可见其胰岛素分泌功能下降;而肾衰程度和病程均相似、甲状旁腺切除后血钙正常的大鼠的胰岛的胰岛

素分泌功能正常。此外,肾功能正常的大鼠予 PTH 治疗 6 周后,其胰岛素分泌功能也降低;L-亮氨酸或钾诱导的胰岛素分泌能力的降低也与高 PTH 血症有关^[15]。以上实验表明,血中过量的 PTH 是导致肾功能衰竭患者或动物胰岛分泌胰岛素减少的原因所在,肾功能状态本身与胰岛素分泌能力似无直接关系。CRF 患者的糖耐量异常有很大的变异性,原因之一是继发性甲状旁腺功能亢进的程度不同。当 PTH 中等升高时,高血糖刺激后能分泌足够的胰岛素,因而其糖耐量甚至能维持正常。当患者继发性甲状旁腺功能亢进进一步加重时,即可引起胰岛素分泌功能明显减少和糖耐量减低。

(二) PTH 影响胰岛素分泌的机制

一些学者发现 CRF 时过量的 PTH 与机体胰岛 β 细胞中基础游离 $[Ca^{2+}]_i$ 水平升高有关^[16],无 CRF 时过量的 PTH 也能引起胰岛细胞中基础 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,导致这一现象产生的机制可能有下列两个方面:①细胞膜上离子泵和离子通道功能改变。细胞膜上离子泵可直接(Ca^{2+} -ATP 酶, Na^+ - Ca^{2+} 交换)或间接(Na^+ , K^+ -ATP 酶)将 Ca^{2+} 从胞浆转移到细胞外。另一方面,细胞外 Ca^{2+} 可通过膜上钙通道进入细胞内。正常细胞通过这些机制使 $[Ca^{2+}]_i$ 维持在稳定的水平。一般认为,高 PTH 能抑制 Ca^{2+} -ATP 酶和 Na^+ , K^+ -ATP 酶的活性,使细胞内 Ca^{2+} 向外释放减少,造成细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,这些酶的异常还可影响线粒体氧化,使 ATP 产生减少。高浓度的 PTH 可激活 L 型钙离子通道,使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内的量增加,而钙离子通道阻滞剂可抑制 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加。L 型钙离子通道的激活与腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 途径有关。②磷脂肌醇通路异常。三磷酸肌醇(IP₃)是磷脂酰肌醇通路中一个重要的第二信使,其主要作用是使细胞内某些亚细胞结构(也称钙池,主要是内质网)中储存的 Ca^{2+} 释放到细胞浆中,使 $[Ca^{2+}]_i$ 升高。研究发现,高浓度的 PTH 能激活蛋白激酶 C,产生 IP₃,使 Ca^{2+} 从钙池中释放。蛋白激酶 C 本身的激活也可引起细胞内 Ca^{2+} 升高,具体机制尚不明确。

胰岛细胞中基础 $[Ca^{2+}]_i$ 水平升高是葡萄糖、L-亮氨酸和钾刺激胰岛分泌胰岛素障碍的主要因素。预先切除甲状旁腺或使用 Ca^{2+} 拮抗剂异博定,能防止 CRF 大鼠发生胰岛素分泌障碍,同时也能降低胰岛细胞基础 $[Ca^{2+}]_i$ 水平^[17]。此外,磷酸盐缺乏、肾功能正常的低磷血症大鼠的胰岛细胞内基础 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,葡萄糖或 L-亮氨酸刺激后胰岛素分泌功能亦存在障碍。因此,CRF 时胰岛分泌胰岛素障碍主要与胰岛细胞基础 $[Ca^{2+}]_i$ 升高有关,与血中 PTH 水平及肾功能则无明显相关。