

α -酮酸在早期2型糖尿病肾病治疗中的作用

王 静, 阮 芸, 谭擎纓, 阮 勇, 姚乐燕

(解放军第117医院, 浙江杭州 310013)

[摘 要] 目的 观察 α -酮酸在早期2型糖尿病肾病治疗中的作用。方法 将60例微量白蛋白尿期2型糖尿病肾病患者随机分为:(1)治疗组($n=30$),予以低蛋白饮食(蛋白质 $0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,包括 α -酮酸 2.4 g , 3 d);(2)对照组($n=30$),予以常规蛋白饮食(蛋白质 $1.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,不服用 α -酮酸)。分别于治疗前、治疗24周后测定:(1)肾脏相关指标:血清尿素(BUN)、肌酐(Cr)、肾小球滤过率(GFR)、尿白蛋白(Alb)、尿转铁蛋白(TRF);(2)营养相关指标:血红蛋白(Hb)、血清白蛋白、体重指数(BMI);(3)代谢相关指标:空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血清胰岛素(FINS)、血清甘油三酯(TG)、血清胆固醇(TC)。计算胰岛素敏感指数(ISI)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 24周后治疗组尿Alb定量、尿TRF较对照组明显下降($P<0.01$),血FINS及胰岛素抵抗指数也明显降低($P<0.05$),ISI提高($P<0.05$),两组间血清Alb、Hb、FPG、PPG、HbA_{1c}及血脂等无明显差异。结论 α -酮酸联合低蛋白饮食(LPD)可显著减少2型糖尿病早期肾病患者的尿Alb,保护肾功能,提高机体对胰岛素敏感性,且未加重代谢紊乱,无营养不良的发生。

[关键词] α -酮酸; 2型糖尿病; 糖尿病肾病; 胰岛素敏感性

中图分类号: R587.24 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)06-0426-04

The effect of α -keto acid on early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus

WANG Jing, RUAN Yun, TAN Qing-ying, RUAN Yong, YAO L eyan (The 117th Hospital of PLA, Hangzhou 310013, Zhejiang, China)

[Abstract] Objective To evaluate the effect of low protein diet supplemented with α -keto acid on early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Methods Sixty patients with microalbuminuria were divided into 2 groups. Thirty were assigned to a low protein diet supplemented with α -keto acid ($0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ diet protein including α -keto acid 2.4 g , 3 d) and another thirty were assigned to routine diet ($1.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ diet protein without α -keto acid). Before and after treatment for 24 weeks, the level of urine albumin (Alb), transferrin (TRF), serum urea (BUN), serum creatinine (Cr) and glomerular filtration rate (GFR) were measured to evaluate degree of kidney damage, serum albumin, blood hemoglobin (Hb) and body mass index (BMI) were determined to evaluate nutritional status in the patients, and fast plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG), fast serum insulin (FINS), blood glycohemoglobin (HbA_{1c}), serum cholesterol (TC) and serum triglyceride (TG) were measured to evaluate the metabolic status. Insulin sensitivity index (ISI) and HOMA-IR were calculated. Results After 24 weeks of experiment, the levels of albuminuria and transferrin in test group significantly decreased ($P<0.01$). ISI increased and serum insulin and HOMA-IR decreased in experiment group compared with those in control group ($P<0.05$). The nutrition parameters and metabolic parameters had not significant difference between two groups. Conclusion Low protein diet supplemented with α -keto acid beneficially reduced albuminuria in type 2 diabetes mellitus with microalbuminuria, so as to improve ISI and delay the development of diabetic nephropathy.

[Key words] α -keto acid; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Insulin sensitivity

作者简介: 王 静(1960-),女,浙江仙居人,医学硕士,主任医师,从事临床内分泌专业。

已知 α 酮酸 (α -KA) 配伍低蛋白饮食 (LPD) 治疗可以延缓慢性肾衰进展, 改善糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 慢性肾衰患者的胰岛素敏感性^[1-2], 限制蛋白摄入是 DN 治疗的一种主要方法^[3-4], 但目前 α -KA 配伍 LPD 对早期 DN 影响的报道还不多, 故本研究拟观察 α 酮酸 (α -KA) 配伍 LPD 对早期 DN 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 将 2005 年 4 月至 2007 年 8 月在本科就诊的早期 2 型糖尿病肾病患者 60 例随机分为治疗组 ($n=30$) 和对照组 ($n=30$)。入选病例均按 1999 年美国糖尿病协会 (ADA) 标准确诊为 2 型糖尿病, 24h 尿白蛋白 30~300 mg, 属于微量白蛋白期 DN (Mogensen 分期)。有泌尿系统疾病、血糖及血压未得到有效控制者均不进入本临床试验。试验前两组患者在性别、年龄、膳食蛋白、体重指数、血压和降压药物种类及剂量 (包括血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂)、肾小球功能、营养状况、血糖代谢控制等方面均无显著差异。

1.2 方法^[2] 治疗组患者接受 α 酮酸联合 LPD 治疗, 蛋白质为 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (包括 α 酮酸 2.4 g,

3 d), 每日总热量与对照组相同。对照组接受糖尿病治疗餐, 蛋白质为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 不服用 α 酮酸。为期 24 周。24 周内两组患者用药、血糖、血压水平保持稳定。

1.3 观察指标 每例患者治疗前、治疗 24 周后测定肾脏相关指标: 血清尿素 (BUN)、血清肌酐 (Cr)、肾小球滤过率 (GFR)、24 小时尿白蛋白定量 (Alb)、尿转铁蛋白 (TRF); 营养相关指标: 血红蛋白 (Hb)、血清白蛋白 (sAlb)、体重指数 (BMI); 代谢相关指标: 空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (PPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、空腹血清胰岛素 (FINS)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC) 等, 胰岛素敏感指数 ($\text{ISI}=1/(\text{FBG} \times \text{FINS})$), 用稳态模式胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 作为胰岛素抵抗指标, $\text{HOMA-IR}=(\text{FPG} \times \text{FINS})/22.5$ 。

1.4 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 肾脏相关指标 见表 1。治疗 24 周后两组间 GFR、Cr、BUN 均无显著性差异。治疗组 24h 尿 Alb、尿 TRF 较对照组明显下降 ($P<0.01$)。

表 1 治疗 24 周后两组肾小球相关指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血 BUN (mmol/L)	血 Cr ($\mu\text{mol/L}$)	GFR (ml/min)	24h 尿 Alb (mg)	尿 TRF (mg/L)
治疗组	30	7.23 ± 1.56	87.9 ± 30.31	86.4 ± 31.24	$56.7 \pm 35.82^*$	$1.67 \pm 0.53^*$
对照组	30	7.32 ± 1.28	89.6 ± 26.42	85.6 ± 30.35	125.6 ± 45.31	6.45 ± 1.63

注: 与对照组比较, $^*P<0.01$

2.2 代谢相关指标 见表 2。同对照组相比, 治疗组 24 周后 FINS 降低, HOMA-IR 明显改善, ISI 提高。治疗

后两组间 FPG、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、血清甘油三酯、胆固醇等均无显著性差异。

表 2 治疗 24 周后两组代谢相关指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	PPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FINS (mU/L)	ISI $\times 10^3$	HOMA-IR	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
治疗组	30	8.22 ± 1.23	13.8 ± 3.21	7.86 ± 1.34	$15.75 \pm 2.24^*$	$6.33 \pm 2.21^*$	$1.49 \pm 0.42^*$	2.11 ± 1.05	5.73 ± 1.04
对照组	30	8.25 ± 1.86	13.2 ± 2.31	7.91 ± 1.25	17.87 ± 2.35	4.31 ± 2.52	2.53 ± 0.36	2.08 ± 1.14	5.68 ± 0.98

注: 与对照组比较, $^*P<0.05$

2.3 营养状况对比 营养相关指标两组间均无显著差异 (表 3)。

表 3 两组营养相关指标检测 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Hb (g/L)	sAlb (g/L)
治疗组	30	24.6 ± 5.3	130.0 ± 1.4	45.3 ± 3.8
对照组	30	24.3 ± 5.4	130.0 ± 1.5	44.6 ± 3.2

3 讨论

早期糖尿病肾病是 DN 治疗的关键时期, 若不采取干预措施, 90% 以上患者会发展成为临床肾病。在早期 DN 就实行限蛋白质饮食可明显降低尿蛋白排泄率, 这在实验性糖尿病小鼠和正常肾功能病人中都得到了肯定的结果^[5-6]。但由于长期间蛋白饮

食所面临的营养不良及代谢紊乱会给早期DN 的治疗带来犹豫。因此我们采用了 α KA 加LPD 方案,旨在观察对治疗早期糖尿病肾病的同时是否具有预防营养不良及纠正体内代谢紊乱的作用,现就以下方面进行讨论。

尿A lb、TRF 两项指标被公认为是诊断早期糖尿病肾病的敏感指标,且尿TRF 还要早于尿A lb 的升高,敏感性更高^[7-8]。本研究结果显示 α KA 加LPD 能降低尿A lb 及尿TRF 的排泄,对肾脏起保护作用。该方案的机制可能与其改善肾脏血流动力学有关。研究表明,DN 患者在早期就存在着肾小球的高滤过^[9],高蛋白摄入后使肾小球内的前列腺素 E_2 、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 、胰升糖素、一氧化氮等扩血管物质合成分泌增加,从而引起肾小球的高灌注和高滤过。而 α KA 配伍LPD 可以减少上述扩血管物质的合成,从而减轻肾小球的高灌注和高滤过;LPD 还可能通过提高肾小球基底膜的分子大小选择性及电荷选择性减少尿白蛋白的排泄^[3]。联合复方 α KA 治疗还可使磷的摄入量减少,减轻因钙磷沉积而导致的肾损害;复方 α KA 中含有较丰富的支链氨基酸,不仅减少机体的负氮平衡,还不影响肾脏血流动力学,且能直接减少尿蛋白^[10]。这与本组结果相符,治疗组的BM I、BUN 水平及sALB 水平与对照组相比无显著差别,但尿蛋白显著减少。

胰岛素抵抗不仅是2型糖尿病的发病机理之一,也是糖尿病肾病形成的一个独立危险因素,其可能的机制为^[11]:由于胰岛素抵抗状态下的高胰岛素血症,加重肾小球高滤过、高灌注状态;胰岛素增加肾小管对钠的重吸收,导致水钠潴留和高血压的形成,加重肾脏的损害;胰岛素还能通过增加肾小管对尿酸的重吸收导致高尿酸血症,加重肾脏的损害;胰岛素抵抗所致的高脂血症可增加细胞因子释放和细胞外基质(ECM)产生,导致肾小球系膜的病变;胰岛素抵抗可致血液高凝状态,加重肾血管及肾小球病变。因此,若能改善糖尿病肾病患者的代谢紊乱,纠正胰岛素抵抗状态,无疑对治疗糖尿病肾病及延缓糖尿病肾病的进程是有利的。为满足机体总热量的需要,LPD 治疗时往往通过增加糖类的摄入来补充,对糖尿病患者让人担忧的是糖类摄入的增加可能会导致糖尿病患者的平均血糖水平的上升。本研究结果显示 α KA 配伍LPD 尽管增加了饮食中糖类的摄入,但并未引起血糖的增高,同时却有ISI 的改善,提示 α KA 配伍LPD 改善早期DN 的胰岛素敏感性可能是改善机体的氨基酸代谢,提高了

血中支链氨基酸水平,从而促进肌肉及脂肪组织对葡萄糖的摄取,改善了外周组织对胰岛素的敏感性,不加重糖代谢紊乱^[12]。

LPD 一方面可以改善肾脏血流动力学^[3],提高保护早期DN 的肾功能,另一方面也可能导致蛋白质的摄入不足,从而引起营养不良。本研究发现 α KA 配伍LPD 治疗组BM I、HbA_{1c}、sALB 与对照组相比均没有统计学差异,由于观察的时间较短,仅提示 α KA 配伍LPD 至少短期内不会引起早期DN 患者的营养不良。但也有文献报道^[13]对临床期DN 患者行LPD 治疗,在9个月后发现低前白蛋白血症,1年后出现低白蛋白血症,因此对接受 α KA 配伍LPD 治疗的DN 患者仍有必要严密观察患者的营养状况及病情变化及时调整治疗方案。

综上所述, α KA 配伍LPD 对早期DN 患者有治疗作用,对延缓早期糖尿病肾病的发展是有益的,但长期应用是否会出现营养不良及代谢紊乱还有待于进一步观察。

参考文献

- [1] Barsotti G, Cupisti, Barsotti M, et al. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(supplement 8): 29-52.
- [2] 梅小斌, 袁伟杰, 郭志勇, 等. α 酮酸配伍低蛋白饮食对早期2型糖尿病肾病的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25(5): 530-533.
- [3] 陈伟, 向红丁, 于康, 等. 限蛋白摄入对2型糖尿病早期肾病的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(4): 207-210.
- [4] 谌贻璞. 糖尿病肾病的低蛋白饮食治疗[J]. *中国糖尿病杂志*, 2004, 12(5): 379-381.
- [5] Wiseman M, Boggetti E, Dodd R, et al. Changes in renal function in response to protein restricted diet in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 1987, 30(1): 154.
- [6] Masayoshi S, Yasuhide N, Mitsuo O, et al. Effect of low protein, very-low-phosphorus diet on diabetic renal insufficiency with proteinuria[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 1991, 18(1): 26.
- [7] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(2): 356-358.
- [8] Mecomick CP. Microtransferrinuria and microalbuminuria: In the diabetic human[J]. *Clin Physiol Biochem*, 1990, 8(1): 53-55.
- [9] Niskanen L, Voutilainen R, Terasvirta M, et al. A prospective study of clinical and metabolic associates of proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetic Medicine*, 1993, 10(1): 54.
- [10] Tepán V, Schuck O, Horáková M, et al. Effect of a keto

acid-amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on a low protein diet[J]. Wien Klin Wochenschr, 2000, 112(20): 876-881.

[11] 刘志红, 黄燕飞. 胰岛素抵抗和糖尿病肾病[J]. 肾脏病和透析肾移植杂志, 2002, 11(2): 164-168

[12] Nishitani S, Ijichi C, Takehana K, et al. Pharmacological activities of branched-chain amino acids specificity of tissue and

signal transduction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(2): 387-389.

[13] Mebni C, Morosetti M, Suraci C, et al. Severe dietary protein-restriction in overt diabetic nephropathy: benefit or risks[J]? J Ren Nutr, 2002, 12(2): 96-101.

(收稿日期: 2008-07-08)

(本文编辑: 潘雪飞 英文编辑: 王建东)

· 短 篇 ·

第四脑室肿瘤的显微外科治疗

崔益钊, 万 青, 宋 洋, 蔡廷江, 江小伟, 王 栋
(解放军第97医院神经外科, 江苏徐州 221004)

[关键词] 脑肿瘤; 第四脑室; 显微外科

中图分类号: R739.41 文献标识码: B 文章编号: 1672-271X(2008)06-0429-02

随着神经外科显微技术的发展, 第四脑室肿瘤的手术切除率明显提高, 手术病死率明显减低。但是, 因其接近脑干或直接发自于四脑室底, 手术切除仍非常困难, 手术危险性较大^[1-2]。我院于1996年3月~2006年12月共收治第四脑室肿瘤42例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 42例患者, 男25例, 女17例。年龄5~58岁, 平均21.3岁。病程2~37月, 平均5.8月。临床症状: 头痛、呕吐、视力减退35例, 出现行走不稳等小脑症状18例, 吞咽困难, 声音嘶哑6例, 口角歪斜3例, 眼球水平震颤14例, 头晕、耳鸣为首发症状4例, 无临床症状1例。

1.2 术前检查 本组病例均经头颅CT、MRI检查, CT检查显示四脑室内高密度或稍高密度影12例, 混杂密度影12例, 低密度影18例。侧脑室扩大39例。MRI检查, 呈长T₁、T₂信号31例, 等T₁、长T₂信号4例, 短T₁、长T₂信号5例, 混杂T₁、T₂信号2例。显示脑干受压29例, 肿瘤边界欠清6例, 肿瘤最大为6.0 cm × 4.5 cm × 4.5 cm。

1.3 手术和病理 所有患者均在全麻插管下行显微外科手术。俯卧位, 对21例有较明显脑积水患者, 术前2~3天先行脑室前角穿刺外引流, 另21例在术中先行侧脑室后角穿刺, 放出部分脑脊液。所有病例均采用后正中切口, “V”形切开硬脑膜, 打开枕大池, 切开小脑蚓部, 在显微镜下显露, 分块切除肿瘤。病理: 室管膜瘤17例, 髓母细胞瘤10例, 星形细胞瘤3例, 脉络丛乳头状瘤6例, 血管网织细胞瘤4例, 表皮样囊肿2例。

1.4 结果 根据术前MRI分析判断及术中所见, 肿瘤基底附着第四脑室底17例, 全切除13例, 大部分切除4例, 脑瘤

基底附着脉络丛、第四脑室顶和侧壁25例, 均达到全部切除。无手术死亡病例。术后接受放疗24例。

2 讨论

第四脑室肿瘤易致脑脊液循环受阻, 产生梗阻性脑积水而出现颅内压增高征象。如肿瘤源于小脑或累及小脑, 可出现小脑共济失调体征。如果肿瘤累及第四脑室底部重要结构及神经核团, 可产生相应的临床症状。第四脑室肿瘤的诊断, 有赖于神经影像学检查, 术前头颅MRI检查, 特别是MRI增强扫描能明确显示肿块形态, 对肿瘤的精确定位与定性诊断; 分析肿瘤与脑干及小脑的界面关系; 了解肿瘤边界是否光滑, 肿瘤有无浸润, 瘤周有无水肿; 观察导水管有无梗阻, 以及手术方案的拟定和判断预后都有十分重要的价值^[3-4]。

目前第四脑室肿瘤的治疗仍以手术切除为主, 手术目的是最大限度地切除肿瘤, 恢复脑脊液循环通路, 并明确肿瘤的病理性质^[5]。随着显微技术的应用, 肿瘤的全切除率已不断提高, 但肿瘤能否完全切除受肿瘤的性质、大小及肿瘤与四脑室、脑干的关系等因素的影响。为了便于肿瘤的暴露, 对手术前有明显脑积水者, 术前2~3天先行脑室前角穿刺外引流或在术中先行侧脑室后枕角穿刺, 放出脑脊液缓解颅内压。切开变薄的小脑蚓部, 有利于最大限度直视暴露肿瘤。术中见到肿瘤, 先寻找供血血管。第四脑室肿瘤的供血, 多为蚓部的小脑后下动脉和小脑前下动脉分支, 紧贴肿瘤表面电凝阻断供血血管, 行肿瘤囊内切除, 待肿瘤包膜塌陷后再寻找到肿瘤与蚓部、小脑半球、正中孔、第四脑室底的界面, 分块切除肿瘤包膜。严禁搔刮、牵拉, 以免引起脑干损伤。血供丰富的肿瘤尽量少行瘤内分块切除, 应尽量阻断肿瘤供血, 暴露肿瘤界面, 并电凝肿瘤表面使肿瘤缩小。(下转第441页)