

新型低蛋白肠内营养制剂对慢性肾脏疾病患者效果研究

郭鉴葵¹, 周子琪², 柳园², 陈懿³, 黄月阳³, 胡雯^{1,2}

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院营养与食品卫生学系, 四川 成都 610041;

2. 四川大学华西医院临床营养科, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西医院肾内科

摘要: **目的** 探索个性化饮食指导下, 新型低蛋白肠内营养制剂对慢性肾脏病 3~4 期患者营养状况的影响。 **方法** 选取四川大学华西医院随访门诊患者 60 例, 随机分为试验组与对照组, 两组在个性化饮食指导的基础上使用新型低蛋白肠内营养制剂或特殊医学用途全营养型配方食品, 在干预第 0、45 和 90 d 各随访一次。根据意向性分析原则, 采用广义估计方程分析不同营养制剂干预患者的组间差异、时间变化趋势及其交互作用, 并采用符合方案数据分析原则进一步验证试验结果的稳定性。 **结果** 试验组与对照组在营养充足性、临床有效性及人体测量指标上均不存在组间差异 ($P > 0.05$)。干预期间, 两组患者在能量摄入稳定情况下蛋白质 ($\chi^2=17.680, P < 0.001$)、钠盐 ($\chi^2=21.427, P < 0.001$) 摄入量显著降低, 而总蛋白 ($\chi^2=18.075, P < 0.001$)、钙 ($\chi^2=9.438, P=0.009$)、磷 ($\chi^2=13.866, P=0.001$)、尿酸 ($\chi^2=9.005, P=0.011$) 在正常范围内波动。符合方案数据分析结果与意向性分析结果基本一致, 仅有上臂肌围的时间变化趋势 ($\chi^2=6.435, P=0.040$) 及能量比率的组间比较 ($\chi^2=4.478, P=0.034$) 存在显著性差异。 **结论** 该新型低蛋白肠内营养制剂在改善患者营养状况, 延缓疾病进展方面不劣于特殊医学用途全营养型配方食品。饮食指导下使用肠内营养制剂有利于慢性肾脏疾病患者的临床营养管理。

关键词: 慢性肾脏病; 饮食指导; 低蛋白饮食; 肠内营养制剂; 特殊医学用途配方食品

中图分类号: R459.3; R151.41; R692.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-8507(2024)03-564-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202306139

Study on the effect of new low-protein enteral nutritional preparation on patients with chronic kidney disease

GUO Jian-kui*, ZHOU Zi-qi, LIU Yuan, CHEN Yi, HUANG Yue-yang, HU Wen

*Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health, Sichuan University/West China Fourth Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of a new type of low-protein enteral nutrition on the nutritional status of patients with chronic kidney disease in stage 3-4 under the guidance of individualized diet. **Methods** Sixty follow-up outpatients in West China Hospital of Sichuan University were randomly divided into the experimental group and the control group. The two groups were followed up on intervention day 0, day 45, and day 90. According to the principle of intentional analysis, the generalized estimation equation was used to analyze the between-group differences, time change trend, and interaction effect, and the principle of data analysis in accordance with the scheme was used to further verify the stability of results. **Results** There was no significant difference in nutritional adequacy, clinical effectiveness, and anthropometric indexes between the test group and the control group ($P > 0.05$). During the intervention period, when the energy intake was stable, the intake of protein ($\chi^2=17.680, P < 0.001$) and sodium salt ($\chi^2=21.427, P < 0.001$) decreased significantly, while the total protein ($\chi^2=18.075, P < 0.001$), calcium ($\chi^2=9.438, P=0.009$), phosphorus ($\chi^2=13.866, P=0.001$), and uric acid ($\chi^2=9.005, P=0.011$) fluctuated within the normal range. The results of data analysis in accordance with the scheme were basically consistent with those of intentionality analysis. Only the time change trend of upper arm muscle circumference ($\chi^2=6.435, P=0.040$) and the comparison of energy ratio between groups ($\chi^2=4.478, P=0.034$) were significantly different. **Conclusion** The new low-protein enteral nutrition preparation is not inferior to the total nutritional formula food for special medical use in improving the nutritional status of patients and delaying the progression of the disease. The use of enteral nutrition under dietary guidance is beneficial to the clinical nutrition management of patients with chronic kidney disease.

基金项目: 2017 年食品安全国家标准制定、修订项目 (spaq-2017-015); 广东省重点领域研发计划 (2019B020213002)

作者简介: 郭鉴葵 (1997-), 男, 硕士在读, 研究方向: 营养与健康

通信作者: 胡雯, E-mail: wendy_nutrition@163.com

Keywords: Renal insufficiency; Chronic; Nutritional status; Dietary guidance; Low-protein diet; Compliance; Enteral nutrition preparation; Formula food for special medical purposes

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是指病程超过三个月,由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍^[1]。研究显示,CKD 全球患病率约 13.4%,中国约 10.8%,且患病率呈逐年上升趋势,已成为重大公共卫生问题^[2-3]。营养状况是 CKD 患者预后的关键因素之一,随着病情发展,患者肾功能逐步下降,其营养不良发生率也不断上升,而营养不良会加速 CKD 患者肾功能下降,增加心脑血管并发症及住院风险,影响患者生活质量,形成恶性循环^[4-6]。营养干预是 CKD 患者的基本治疗,科学合理的营养支持是改善 CKD 患者营养状况的关键,有助于改善患者的生活质量,降低死亡率^[7-8]。尽管已证明低蛋白饮食可保护肾脏功能,延缓疾病进展,但低蛋白饮食的依从性较差,CKD 患者中普遍存在蛋白质能量消耗(protein energy wasting, PEW) 营养不良,患病率约为 11%~54%,且随着 CKD 进展而增加^[9-13]。现行临床实践指南推荐经口摄入无法满足膳食需求的患者通过口服营养补充剂改善饮食情况,采用肠内营养制剂帮助患者在提高能量摄入的同时降低蛋白质摄入,对维持或改善患者营养状况,延缓疾病进展具有重要作用^[14-15]。

为了规范肠内营养制剂的管理,国家相关部门提出了特殊医学用途配方食品(food for special medical purposes, FSMP),即为了满足进食受限、消化吸收障碍、代谢紊乱或特定疾病状态人群对营养素或膳食的特殊需要,专门加工配制而成的配方食品,是患者营养治疗的必要工具^[16-17]。但 FSMP 在我国大众知晓度并不高,市场普及率低,截至 2023 年 2 月,通过食品药品总局注册的特殊医学用途配方食品及组件有 101 种,无 1 种是 CKD 特定全营养配方食品,且临床常见的肾病营养食品不足 20 种,CKD 患者的选择极少,不利于患者的营养管理^[18-19]。开发新型低蛋白营养制剂,提高患者营养治疗效果,延缓 CKD 病程发展,减少疾病带来的寿命损失及经济负担是当前迫切需要关注的问题^[20-21]。因此,本研究针对 CKD 3~4 期患者,采用项目前期研发的新型低蛋白肠内营养制剂干预,观察在个体化饮食指导下使用肠内营养制剂对于维持或改善 CKD 3~4 期患者营养状况的有效性,以促进肾病专用型 FSMP 的发展。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为四川省某三甲医院 CKD 随访管理门诊的随访患者。纳入年龄 18~70 岁,经口进食且胃肠道功能良好且明确诊断 CKD 3~4 期的患者。排除标准为:(1)肾病综合征、合并糖尿

病、接受透析治疗、肾脏移植患者;(2)管饲、胃肠造瘘或接受肠外营养;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)其他研究者认为患者不适合参加本研究的情况。本研究经四川大学华西医院伦理委员会审核批准(2021 年审(1194)号),临床注册号 ChiCTR2300070604,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究内容

1.2.1 研究设计 本研究为单中心随机对照研究。研究目的为探究在个体化饮食指导下新型低蛋白肠内营养制剂与全营养型 FSMP 对 CKD 3~4 期患者营养状况及疾病进展的影响。分别在干预第 0、45 及 90 d 进行随访,评估患者饮食、营养状况变化及疾病进展。

1.2.2 干预 采用随机数字表法将患者分为试验组及对照组。试验组在个体化饮食指导基础上采用新型低蛋白肠内营养制剂进行干预,对照组在个体化饮食指导基础上采用全营养型 FSMP 干预。每次随访,营养师针对患者情况,制定个体化食谱,食谱能量摄入范围为 30~35 kcal/(kg·d),蛋白摄入范围为 0.6~0.8 g/(kg·d),其中两组患者均通过营养制剂摄入 400 kcal 能量^[14-15]。试验组每日摄入 95 g 新型低蛋白肠内营养制剂(提供约 10 g 蛋白质),对照组每日摄入 90 g 全营养型 FSMP(提供约 15 g 蛋白质),见表 1。本研究所用的新型低蛋白肠内营养制剂是根据 CKD 患者低蛋白、低钠饮食要求,由广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所等合作团队研发生产。

表 1 新型低蛋白肠内营养制剂与特殊医学用途全营养型配方食品营养成分

Table 1 Nutritional composition of new low-protein nutritional preparation and food for special medical purposes of total nutrition type formula

营养成分	新型低蛋白肠内营养制剂(100 g)	特殊医学用途全营养型配方食品(100 g)
能量(kJ)	1 812	1 913
蛋白质(g)	10.0	18.5
脂肪(g)	15.0	17.5
碳水化合物(g)	61.2	53.2
Na(mg)	330	460
K(mg)	500	685
P(mg)	220	220
Ca(mg)	310	430

1.2.3 临床检验 随访当天采集患者空腹静脉血样检测相关指标。检验指标包括营养充足性指标,血红蛋白(hemoglobin, Hb, g/L)、总蛋白(total protein, TP,

g/L)、白蛋白(serum albumin, ALB, g/L)、前白蛋白(pre-albumin, PAB, mg/L);临床有效性指标,葡萄糖(glucose, GLU, mmol/L)、甘油三酯(triglyceride, TG, mmol/L)、总胆固醇 (total cholesterol, TC, mmol/L)、尿素(urea, mmol/L)、肌酐(creatinine, CREA, $\mu\text{mol/L}$)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR, $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$)、尿酸(uric acid, UA, $\mu\text{mol/L}$)、钠(sodium, Na, mmol/L)、钾 (potassium, K, mmol/L)、钙 (calcium, Ca, mmol/L)、磷(phosphorus, P, mmol/L)。

1.2.4 体格检测 采用便携式握力计测量受试者右手握力(grip strength, kg),测量时要求患者双手自然下垂,每次随访测量两次,记录最大值。采用软卷尺测量患者上臂围(arm circumference, AC, cm),双手自然下垂,取右上臂中点进行测量。利用皮褶厚度计测量患者三头肌皮褶厚度 (triceps skinfold thickness, TSF, mm),受试者双手自然下垂,充分暴露右上臂,取右上臂背侧肩峰于尺骨鹰嘴连线中点上方 2 cm 处测量。通过上臂围和三头肌皮褶厚度,计算上臂肌围(arm muscle circumference, AMC, cm), $\text{AMC}=\text{AC}-0.314 \times \text{TSF}$ 。利用体重计及身高仪测量受试者体重及身高,并计算体质指数 (body mass index, BMI, kg/m^2), $\text{BMI}=\text{体重} / \text{身高}^2$ 。

1.2.5 膳食调查 采用 24 h 回顾法进行膳食调查,记录研究对象的食物摄入情况。患者每日能量及蛋白质摄入情况采用每日能量摄入[daily energy intake, DEI, $\text{kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]及每日蛋白摄入[daily protein intake, DPI, $\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]表示。能量及蛋白质摄入的充足性采用能量比率(energy ratio, ER)及蛋白质比率(protein ratio, PR) 反映,ER 或 PR 为实际摄入量除以推荐摄入量,比值 ≥ 1.00 ,提示受试者能量或蛋白质摄入充足 / 过量,若比值 < 1.00 ,提示受试者能量摄入或蛋白质摄入不足。计算患者每次随访的蛋白质供能比,记录钠盐摄入量。

1.3 统计方法 根据意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT)行统计分析。定量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,分类资料报告为例数(构成比)。定量资料采用独立 student *t* 检验分析组间差异,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析组间差异。采用广义估计方程(generalized estimated equation, GEE) 分析患者不同营养制剂干预的组间差距、时间变化趋势及其交互作用。GEE 分析中,计量资料采用线性模型,分类资料采用二元 logistic 模型,工作相关性矩阵均为不确定型相关。同时,为进一步验证试验结果的稳定性,采用符合方案数据分析(per-protocol population, PP)原则进行重复分析。

统计分析均采用 IBM SPSS Statistics for Windows,

版本 26.0 (IBM Corp, Armonk, N.Y., USA),所有统计软件均为双侧检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况 研究纳入 60 名患者,失访 8 名,最终共 52 人完成全程研究,失访率 13.33%,见图 1。52 名患者平均年龄(46.44 ± 9.486)岁,男性 21 人,占 40.38%,CKD 3 期患者 42 人,占 80.77%。两组患者在年龄、性别及疾病分期上没有显著性差异,见表 2。

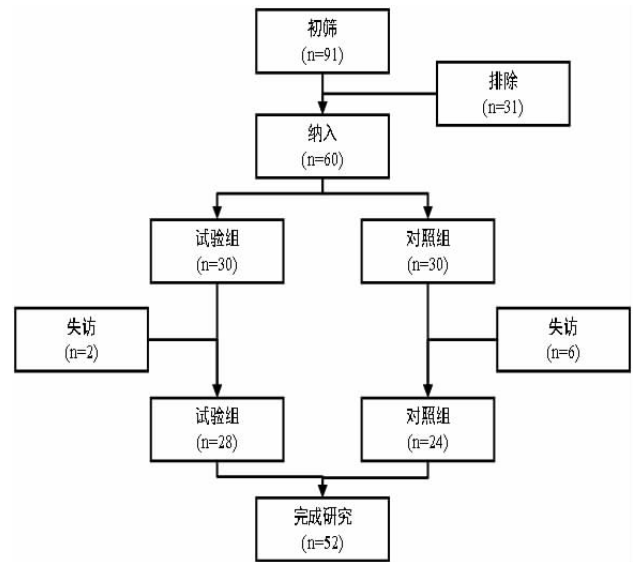


图 1 患者纳排流程图

Figure 1 Flowchart of patient inclusion and exclusion

表 2 两组患者基本情况 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Basic information of patients in both groups

项目	试验组	对照组	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	46.11 ± 9.66	46.83 ± 9.48	-0.273	0.786
性别			0.154	0.695
男	12(42.86)	9(37.50)		
女	16(57.14)	15(62.50)		
疾病分期				
3 期	23(82.14)	19(79.17)	—*	1.000
4 期	5(17.86)	5(20.33)		

注:* 采用 Fisher 确切概率法。

2.2 肠内营养制剂安全性与耐受性情况 研究过程中,两组患者均未出现严重不良反应,试验组未有患者报告腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹泻、便秘,对照组有两例患者报告腹痛,一例为干预后期阑尾炎急性感染,一例经调整肠内营养制剂使用方法后好转。可以认为两种肠内营养制剂安全性及耐受性均较好。

2.3 营养状况 Hb、TP、ALB、PAB 在两组间均不存在统计学差异 ($P>0.05$)。但两组的 TP ($\chi^2=18.075, P<0.001$)随时间存在下降趋势。见表 3。

表 3 两组患者营养状况($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Nutrition status of patients in both groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组			对照组			Wald χ^2 组间	P 组间值	Wald χ^2 时间	P 时间值	Wald χ^2 交互	P 交互值
	0 d	45 d	90 d	0 d	45 d	90 d						
Hb(g/L)	133.07 ± 17.38	134.10 ± 18.79	134.70 ± 19.70	128.40 ± 22.09	128.23 ± 20.20	127.93 ± 19.83	1.407	0.236	0.310	0.856	0.823	0.663
TP(g/L)	73.64 ± 3.60	71.91 ± 3.77	73.15 ± 4.23	72.24 ± 3.47	70.67 ± 4.72	71.03 ± 5.05	2.871	0.090	18.075	<0.001	1.617	0.445
ALB(g/L)	45.83 ± 2.85	45.17 ± 3.42	45.91 ± 3.19	45.80 ± 2.63	45.15 ± 3.03	45.14 ± 3.52	0.152	0.696	5.288	0.071	1.500	0.472
PAB(mg/L)	319.50 ± 44.88	320.27 ± 53.81	331.00 ± 51.58	335.20 ± 64.81	336.63 ± 64.05	341.07 ± 67.66	0.991	0.319	5.861	0.053	0.806	0.668

2.4 临床状况 两组 GLU、TG、TC、CREA、Urea、UA、eGFR、Na、K、Ca、P 均不存在统计学差异 ($P > 0.05$), 但两组 CREA ($\chi^2=24.530, P < 0.001$)、UA ($\chi^2=9.005, P=0.011$)、Ca ($\chi^2=9.438, P=0.009$)、P ($\chi^2=13.866, P=0.001$) 均随时间存在上升趋势, eGFR ($\chi^2=24.407, P < 0.001$) 随时间存在下降趋势。见表 4。

2.5 人体测量情况 两组患者在体重、BMI、TSF、AC、AMC 及握力上均不存在组间差异, 也未表现出随时间变化的趋势 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 饮食摄入情况 试验组与对照组在能量、蛋白质、盐摄入方面没有组间统计学差异 ($P > 0.05$), 但随干预进行, 两组患者的蛋白质 ($\chi^2=17.680, P < 0.001$)、盐 ($\chi^2=21.427, P < 0.001$) 摄入量均显著降低。见表 6。

2.7 稳定性检验 PP 分析结果提示, 随着干预进行, TP ($\chi^2=15.066, P=0.00$)、eGFR ($\chi^2=21.416, P < 0.001$)、AMC ($\chi^2=6.435, P=0.040$) 降低, 蛋白质 ($\chi^2=17.699, P < 0.001$) 及钠盐 ($\chi^2=21.235, P < 0.001$) 摄入减少, CREA ($\chi^2=18.803, P < 0.001$)、UA ($\chi^2=9.212, P=0.010$)、Ca ($\chi^2=12.022, P=0.002$)、P ($\chi^2=12.793, P=0.002$) 增加, 而试验组 ER 低于对照组 ($\chi^2=4.478, P=0.034$), 其余指标不存在显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 1~4。PP 原则分析结果与 ITT 原则分析结果基本一致, 仅有 AMC 随时间变化趋势 ($\chi^2=6.435, P=0.040$) 及 ER 的组间比较 ($\chi^2=4.478, P=0.034$) 存在显著性差异, 试验结果稳定, 结论具有可靠性。

表 4 两组患者临床状况($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Clinical information of patients in both groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组			对照组			Wald χ^2 组间	P 组间值	Wald χ^2 时间	P 时间值	Wald χ^2 交互	P 交互值
	0 d	45 d	90 d	0 d	45 d	90 d						
GLU (mmol/L)	5.06 ± 0.38	4.91 ± 0.39	4.93 ± 0.38	5.12 ± 0.59	5.08 ± 0.52	4.98 ± 0.55	0.805	0.370	5.188	0.075	2.662	0.264
TG(mmol/L)	1.47 ± 0.76	1.58 ± 0.83	1.60 ± 0.65	1.24 ± 0.63	1.28 ± 0.43	1.28 ± 0.44	3.690	0.055	2.503	0.286	0.570	0.752
TC(mmol/L)	4.60 ± 1.11	4.44 ± 0.86	4.57 ± 0.70	4.45 ± 0.89	4.36 ± 0.97	4.31 ± 0.97	0.577	0.447	3.029	0.220	1.486	0.476
CREA (μ mol/L)	155.17 ± 45.77	158.70 ± 51.24	168.40 ± 54.12	183.37 ± 93.75	190.10 ± 108.49	197.60 ± 114.99	2.008	0.157	24.530	<0.001	0.645	0.724
Urea (mmol/L)	8.84 ± 3.67	8.60 ± 3.33	9.02 ± 3.43	9.69 ± 4.71	9.89 ± 4.63	10.07 ± 4.65	1.103	0.294	2.690	0.261	0.761	0.683
UA (μ mol/L)	355.67 ± 82.03	357.53 ± 79.91	382.63 ± 82.45	334.27 ± 63.15	328.27 ± 70.49	362.50 ± 73.47	2.737	0.098	9.005	0.011	0.173	0.917
eGFR (ml/min · 1.73m ²)	42.99 ± 13.97	42.38 ± 14.58	39.52 ± 14.21	38.46 ± 15.27	38.44 ± 16.17	36.95 ± 15.75	0.962	0.327	24.407	<0.001	3.164	0.206
Na(mmol/L)	140.36 ± 1.86	140.39 ± 2.29	140.69 ± 2.08	140.78 ± 1.84	141.19 ± 1.70	140.96 ± 2.05	1.328	0.249	1.386	0.500	1.627	0.443
K(mmol/L)	4.45 ± 0.39	4.50 ± 0.33	4.57 ± 0.45	4.47 ± 0.45	4.60 ± 0.52	4.47 ± 0.43	0.001	0.977	2.938	0.230	3.108	0.211
Ca(mmol/L)	2.36 ± 0.09	2.37 ± 0.10	2.39 ± 0.12	2.34 ± 0.08	2.36 ± 0.08	2.38 ± 0.11	0.129	0.719	9.438	0.009	0.240	0.887
P(mmol/L)	1.11 ± 0.19	1.20 ± 0.29	1.23 ± 0.28	1.12 ± 0.19	1.17 ± 0.21	1.17 ± 0.22	0.278	0.598	13.866	0.001	2.643	0.267

表 5 两组患者人体测量结果($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Anthropometric results of patients in both groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组			对照组			Wald $\chi^2_{\text{组间}}$	$P_{\text{组间}}$ 值	Wald $\chi^2_{\text{时间}}$	$P_{\text{时间}}$ 值	Wald $\chi^2_{\text{交互}}$	$P_{\text{交互}}$ 值
	0 d	45 d	90 d	0 d	45 d	90 d						
体重(kg)	60.03 ± 13.95	59.65 ± 14.19	59.62 ± 13.93	56.52 ± 10.09	56.71 ± 10.05	56.49 ± 10.16	1.065	0.302	1.253	0.534	4.665	0.097
BMI(kg/m ²)	22.40 ± 3.61	22.26 ± 3.62	22.24 ± 3.53	21.21 ± 2.43	21.30 ± 2.32	21.21 ± 2.30	1.926	0.165	1.141	0.565	4.347	0.114
TSF(mm)	11.44 ± 3.24	11.33 ± 3.06	11.42 ± 3.06	10.01 ± 3.45	10.21 ± 3.79	10.11 ± 3.33	2.365	0.124	0.299	0.861	2.194	0.334
AC(cm)	28.62 ± 3.19	28.45 ± 3.13	28.43 ± 3.06	27.63 ± 2.54	27.63 ± 2.42	27.56 ± 2.39	1.585	0.208	2.454	0.293	2.003	0.367
AMC(cm)	25.02 ± 2.69	24.89 ± 2.74	24.84 ± 2.68	24.48 ± 2.51	24.42 ± 2.42	24.39 ± 2.38	0.565	0.452	3.893	0.143	0.388	0.824
握力(kg)	32.94 ± 12.42	33.42 ± 12.13	33.99 ± 12.19	31.90 ± 9.95	31.84 ± 9.64	32.36 ± 10.09	0.260	0.610	2.461	0.292	0.523	0.770

表 6 两组患者能量、蛋白质及钠盐摄入情况($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Energy, protein, and sodium intake of patients in both groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组			对照组			Wald $\chi^2_{\text{组间}}$	$P_{\text{组间}}$ 值	Wald $\chi^2_{\text{时间}}$	$P_{\text{时间}}$ 值	Wald $\chi^2_{\text{交互}}$	$P_{\text{交互}}$ 值
	0 d	45 d	90 d	0 d	45 d	90 d						
能量摄入(kcal)	1 467.23 ± 354.41	1 582.65 ± 243.23	1 532.71 ± 254.54	1 556.83 ± 356.35	1 579.70 ± 366.44	1 548.85 ± 315.46	0.253	0.615	5.064	0.080	1.380	0.501
DEI[kcal/(kg·d)]	25.58 ± 6.10	27.51 ± 3.41	26.64 ± 3.64	27.40 ± 6.35	27.61 ± 5.38	27.15 ± 5.20	0.577	0.447	4.530	0.104	1.647	0.439
ER(%)	0.81 ± 0.21	0.86 ± 0.12	0.83 ± 0.10	0.89 ± 0.24	0.89 ± 0.18	0.87 ± 0.17	1.792	0.181	3.985	0.136	1.769	0.413
蛋白摄入量(g)	48.46 ± 16.94	40.40 ± 9.67	40.20 ± 11.02	47.12 ± 11.50	42.47 ± 10.58	41.64 ± 8.73	0.090	0.764	17.680	<0.001	0.983	0.612
DPI[g/(kg·d)]	0.85 ± 0.30	0.71 ± 0.16	0.69 ± 0.15	0.83 ± 0.23	0.74 ± 0.16	0.73 ± 0.14	0.184	0.668	19.057	<0.001	0.731	0.694
PR(%)	1.37 ± 0.46	1.14 ± 0.26	1.13 ± 0.22	1.27 ± 0.40	1.13 ± 0.29	1.10 ± 0.24	0.550	0.458	18.978	<0.001	0.775	0.679
蛋白质供能比(%)	0.13 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.052	0.820	43.121	<0.001	5.909	0.052
钠盐摄入量(g)	7.90 ± 2.30	7.30 ± 1.39	6.93 ± 1.34	7.80 ± 1.86	7.40 ± 1.67	6.82 ± 1.00	0.011	0.916	21.427	<0.001	0.908	0.635

3 讨论

营养状况是影响 CKD 患者病情发展的重要因素, 及时评估和改善患者的营养状况对延缓疾病进展、提高生存质量、降低死亡率具有重要意义^[7]。本研究比较了两种肠内营养制剂在 CKD 3~4 期患者中的应用效果, 发现新型低蛋白肠内营养制剂在安全性和耐受性、改善营养状况、维持临床状态方面均不劣于全营养型 FSMP。同时, 本研究提示了饮食指导在 CKD 患者临床管理中的重要作用。

3.1 肠内营养制剂的安全性与肠道耐受性 FSMP 受国家市场监督管理总局监管, 其商业价值和营养价值

都建立在对于人体没有损害的情况下^[22-24]。临床实践中, CKD 患者可能由于激素、免疫抑制剂等药物出现食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等副作用, 导致蛋白质、能量摄入不足, 进而引起营养不良, 影响患者治疗效果^[25-26]。故应用胃肠道耐受性好的肠内营养制剂可以有效帮助患者保证营养摄入, 减缓不适, 改善患者临床预后。本研究中, 干预组未出现不良反应, 对照组虽然报告了两例腹痛, 但一例为干预后期出现的急性阑尾炎, 一例经调整服用频次后腹痛好转, 考虑可能是个体化差异对于高营养食物不耐受。

3.2 新型低蛋白肠内营养制剂与特殊医学用途全营

养型配方食品的作用效果。慢性肾功能衰竭会导致尿素、肌酐等代谢物质蓄积,并发电解质紊乱、酸碱失衡、内分泌激素水平紊乱等,从而引起厌食、微炎症等状态,机体分解代谢增强,造成患者蛋白质能量摄入不足,导致营养不良^[1,27]。本研究新型低蛋白肠内营养制剂与全营养型 FSMP 两组间的营养充足性指标及临床有效性指标在各个时间点上均不存在统计学差异,提示两种肠内营养制剂在改善 CKD 3~4 期患者营养状况,维持患者肾功能方面不存在显著差异,而人体测量各指标在组间及时间维度上均不存在统计学差异,可能是随访时间较短,短期内指标变化幅度较小,且本研究纳入患者均为门诊随访患者,营养状况较好,加上个体化的饮食指导、营养师的高频次随访,使患者在饮食方案执行过程中依从性及正确性均较高,最终能够维持良好的营养状况^[28-29]。

随着干预的进行,部分指标在时间维度上发生显著性变化。在营养指标方面,PAB 反应短期营养状况,尽管没有统计学差异,但两组患者 PAB 均有随干预时间上升的趋势,说明两组营养制剂干预可能都能够改善患者营养状况。在临床进展方面,虽然 TP、Ca、P 随时间有所变化,但都是在正常参考值范围内波动。CREA 随时间升高,UA 在正常范围内有所波动,eGFR 随时间降低,但在两组间不存在显著性差异,时间与干预也不存在交互作用,提示两种肠内营养制剂在维持患者肾功能上无显著性差异。FSMP 与肠内营养制剂均属于食品,不是药品,其作用是通过补充营养素摄入,提高营养状况,减少营养不良发生,进而帮助患者延缓疾病进展,减少因营养不良而导致不良临床结局^[17]。

3.3 营养管理对慢性肾脏疾病管理的重要意义 既往研究证实,个体化饮食指导可以有效帮助 CKD 患者改正不良饮食习惯,降低营养不良风险^[28-31]。在本研究中,尽管试验组与对照组在饮食情况上不存在组间差异,随着干预的进行,患者蛋白质及钠盐摄入量均显著降低。干预过程中,患者在保证能量摄入的情况下,DPI 及蛋白质供能比降低,DPI 从高于指南推荐落入指南推荐范围,钠盐尽管依旧高于推荐摄入量,但较干预前明显降低,这些饮食改变都有利于在维持患者营养状况的基础上减轻肾脏负担,延缓疾病进展^[31-32]。

但在实践过程中,患者的个体化营养管理还存在重重障碍。首先,临床医师在诊疗过程中往往忽略患者的营养管理,或对营养管理重视不足,只有当患者住院或已经存在营养不良及营养不良高风险时才会请营养科会诊,未能早期开展营养管理;其次,营养专

业人才不足,临床营养师占比较低;再次,患者营养管理意识薄弱,对 CKD 饮食存在一些误解;最后,由于我国以米面为主的饮食习惯,长期食用藕粉、粉丝等淀粉类食物容易导致患者产生抵触心理,而低蛋白大米口味较为单一,相较普通大米口感较粗糙,长期食用依从性差,不利于患者坚持低蛋白饮食^[33-35]。相较低蛋白大米,肠内营养制剂有口味丰富、携带简便、使用方便、营养全面、个体性强的优点,可作为代餐参与到 CKD 患者的个体化营养管理中,特别是在经口摄入不足,处于营养不良高风险或已经患有营养不良的患者中有较高的应用价值。

本研究仍有不足之处。首先,作为一个上市前探索研究,本研究的样本量较小,未能观察到营养制剂对患者的长期影响。其次,受新冠疫情影响,第三轮随访失访患者较多,可能存在偏倚。最后,受疫情等现实条件所限,患者招募困难,缺乏空白对照组,不能全面分析肠内营养制剂与饮食指导对患者的独立影响。未来应在住院患者或者有营养不良风险的 CKD 患者中进行大样本、多中心的前瞻性随访研究,进一步探索低蛋白肠内营养制剂对患者的营养改善作用,填补 FSMP 在肾病应用上的空白。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [2] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1165: 3-15.
- [3] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [4] Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2020, 22(9): 1607-1618.
- [5] Graterol torres F, Molina M, Soler-Majoral J, et al. Evolving concepts on inflammatory biomarkers and malnutrition in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4297.
- [6] Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease: is there any relationship? [J]. *Current Cardiology Reviews*, 2019, 15(1): 55-63.
- [7] Naber T, Purohit S. Chronic kidney disease: role of Diet for a reduction in the severity of the disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3277.
- [8] Anderson CAM, Nguyen HA. Nutrition education in the care of patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Seminars in Dialysis*, 2018, 31(2): 115-121.
- [9] Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global prevalence of Protein-Energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary

- observational studies from the international society of renal nutrition and metabolism[J]. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 2018, 28(6): 380–392.
- [10] Lodebo BT, Shah A, Kopple JD. Is it Important to Prevent and Treat Protein–Energy Wasting in Chronic Kidney Disease and Chronic Dialysis Patients? [J]. *Journal of Renal Nutrition*, 2018, 28 (6): 369–379.
- [11] Koppe L, Fouque D, Kalantar–Zadeh K. Kidney cachexia or protein–energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019, 10(3): 479–484.
- [12] Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, et al. Nutrition in chronic kidney Disease–The role of proteins and specific diets [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 956.
- [13] Ko GJ, Kalantar–Zadeh K. How important is dietary management in chronic kidney disease progression? A role for low protein diets[J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2021, 36(4): 795–806.
- [14] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham–Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020, 76(3 Suppl 1): S1–S107.
- [15] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会营养治疗指南专家协作组. 中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南 (2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101 (8): 539–559.
- Chinese Nephrologists Association, Expert Collaborative Group on Nutritional Therapy Guidelines of Professional Committee of Kidney Diseases of Chinese Association of Integrative Medicine. Clinical practice guidelines on nutritional therapy for chronic kidney disease in China (2021 edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(8): 539–559.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GB 29922–2013 食品安全国家标准 特殊医学用途配方食品通则[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. GB 29922–2013 National standards for food safety General principles of food for special medical purpose[S]. Beijing: Standards Press of China, 2013.
- [17] 国家食品药品监督管理总局. 特殊医学用途配方食品注册管理办法 [EB/OL]. [2023–12–25]. https://www.samr.gov.cn/cms_files/filemanager/samr/www/samrnew/samrgkml/nsjg/tssps/201903/W020211115339613526771.pdf.
- China National Food and Drug Administration. Registration management regulations of food for special medical purpose [EB/OL]. [2023–12–25]. https://www.samr.gov.cn/cms_files/filemanager/samr/www/samrnew/samrgkml/nsjg/tssps/201903/W020211115339613526771.pdf.
- [18] 于冬梅. 基于特殊医学用途配方食品注册情况的思考[J]. *食品与药品*, 2023, 25(1): 92–95.
- Yu DM. Investigation and reflection on registration approval of food for special medical purpose in China[J]. *Food and Drug*, 2023, 25(1): 92–95.
- [19] 张立实, 李晓蒙. 我国特殊医学用途配方食品的发展及其监管 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2023, 35(2): 151–155.
- Zhang LS, Li XM. Development and supervision of food for special medical purpose (FSMP) in China [J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2023, 35(2): 151–155.
- [20] Evans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: current challenges and future perspectives[J]. *Advances in Therapy*, 2022, 39(1): 33–43.
- [21] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10225): 709–733.
- [22] 索思卓, 胡豪, 王一涛. 特殊医学用途配方食品在中国的发展概况[J]. *中国食品卫生杂志*, 2016, 28(2): 182–186.
- Suo SZ, Hu H, Wang YT. Development of foods for special medical purposes in China: from the perspective of sectoral innovation system [J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2016, 28(2): 182–186.
- [23] 石磊, 楚辞, 饶志勇, 等. 特殊医学用途配方食品临床规范化管理的探索与思考[J]. *重庆医学*, 2021, 50(7): 1238–1240.
- Shi L, Chu C, Rao ZY, et al. Exploration and thinking on clinical standardized management of food for special medical purpose [J]. *Chongqing Medicine*, 2021, 50(7): 1238–1240.
- [24] 李湖中, 孙大发, 屈鹏峰, 等. 国内外特殊医学用途配方食品法规标准与安全管理对比分析 [J]. *中国食物与营养*, 2020, 26 (5): 24–29, 56.
- Li HZ, Sun DF, Qu PF, et al. Comparative analysis on domestic and international regulations standards and safety management of food for special medical purposes (FSMP)[J]. *Food and Nutrition in China*, 2020, 26(5): 24–29, 56.
- [25] 魏若君, 蔡雨孜, 黄为钧, 等. 雷公藤多苷片联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(12): 1100–1104.
- Wei RJ, Cai YZ, Huang WJ, et al. Meta-analysis of the treatment for refractory nephrotic syndrome by tripterygium glycosides combined with glucocorticoids[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2022, 23(12): 1100–1104.
- [26] 王梦莹, 马坤岭. 糖皮质激素治疗原发性肾小球疾病的研究进展[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2022, 41(5): 739–745.
- Wang MY, Ma KL. Advances in the treatment of primary glomerular disease with glucocorticoids[J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2022, 41(5): 739–745.
- [27] Tinti F, Lai S, Noce A, et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment[J]. *LIFE–BASEL*, 2021, 11(5): 419.
- [28] Paes–Barreto JG, Silva MIB, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low–protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? [J]. *Journal of Renal Nutrition: the Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 2013, 23(3): 164–171.
- [29] Hamdianshirazi M, Shafiee M, Ekramzadeh M, et al. Diet therapy along with nutrition education can improve renal function in People with stages 3–4 chronic kidney disease who do not have diabetes: a randomised controlled trial[J]. *British Journal of Nutrition*, 2023, 129 (11): 1877–1887.
- [30] Beetham KS, Krishnasamy R, Stanton T, et al. Effect of a 3–Year lifestyle intervention in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial[J]. *Journal of the American Society of Nephrol–*

- ogy, 2022, 33(2): 431-441.
- [31] Rozga M, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. Effects of Sodium-Specific medical nutrition therapy from a registered dietitian nutritionist in individuals with chronic kidney disease: an evidence analysis center systematic review and Meta-Analysis [J]. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2022, 122(2): 445-460.e19.
- [32] Shima H, Okamoto T, Tashiro M, et al. Reducing the Sodium intake of patients with chronic kidney disease through education and estimating salt excretion: a propensity score matching analysis [J]. Cureus, 2023, 15(8): e43510.
- [33] 农永丽, 杨龙玉, 黄美玉, 等. 慢性肾脏病饮食营养管理存在问题及对策[J]. 中国医药科学, 2022, 12(10): 43-46.
Nong YL, Yang LY, Huang MY, et al. Problems and countermeasures of dietary and nutrition management in patients with chronic kidney disease[J]. China Medicine and Pharmacy, 2022, 12(10): 43-46.
- [34] 李龙倜, 余可斐, 邵亚, 等. 慢性肾脏病患者饮食管理体验的质性研究[J]. 护理学杂志, 2018, 33(23): 87-89.
Li LT, Yu KF, Shao Y, et al. Diet management experience among patients with chronic kidney disease: a qualitative study [J]. Journal of Nursing Science, 2018, 33(23): 87-89.
- [35] 齐玉梅, 陈伟, 李增宁, 等. 我国 24 省市部分三级医疗机构营养科建设现状[J]. 营养学报, 2021, 43(4): 358-361, 369.
Qi YM, Chen W, Li ZN, et al. Current status of nutrition departments in tertiary hospitals from 24 provinces of China [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2021, 43(4): 358-361, 369.

收稿日期: 2023-06-09

(上接第 556 页)

- satisfaction in China a Cross-Sectional study of 16 public tertiary hospitals [J]. Patient Preference and Adherence, 2021, 15: 1243-1258.
- [14] 管文博, 梁笛, 黄霞燕. 宁夏回族自治区县级公立医院住院患者满意度及影像因素 [J]. 中国卫生资源, 2021, 24(3): 284-287.
Guan WB, Liang D, Huang JY. Satisfaction and imaging factors of inpatients in county-level public hospitals in Ningxia Hui Autonomous Region [J]. Chinese Health Resources, 2021, 24(3): 284-287.
- [15] 肖邦榕, 张果. 门诊患者满意度影响因素研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(4): 174-175.
Xiao BR, Zhang G. The review of outpatients satisfaction influencing factors [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2015, 12(4): 174-175.
- [16] Clark PA, Leddy K, Drain M, et al. State nursing shortages and patient satisfaction: more RNs--better patient experiences [J]. Journal of Nursing Care Quality, 2007, 22(2): 119-127; quiz 128-9.
- [17] 腾志香, 张爱莲, 兰迎春. 个人因素对门诊患者满意度影像及影响途径的探讨[J]. 中国卫生统计, 2011, 28(3): 283-285.
Teng ZX, Zhang AL, Lan YC. Exploring the impact of personal factors on outpatient patient satisfaction and its influencing pathways [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2011, 28(3): 283-285.
- [18] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(2): 81-111.
He J, Li N, Chen WQ, et al. China guideline for the screening and early detection of lung cancer (2021, Beijing) [J]. China Cancer, 2021, 30(2): 81-111.
- [19] 李冬霞, 卫文婷, 韩桂玲, 等. 北京市某三甲医院体检人群肺结节检出情况及其影响因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(12): 23-28.
Li DX, Wei WT, Han GL, et al. Detection and influencing factors of pulmonary nodules in physical examination population of a tertiary A hospital in Beijing [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(12): 23-28.
- [20] Li LH, Zhao Y, Li H. Assessment of anxiety and depression in patients with incidental pulmonary nodules and analysis of its related impact factors [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(6): 1433-1442.
- [21] 娄月妍, 吴学玲, 范碧君. 肺结节患者心理健康状况及影响因素分析[J]. 中国肺部疾病杂志, 2021, 14(6): 729-733.
Lou YY, Wu XL, Fan BJ. Investigation on psychological and health status and influencing factors of patients with pulmonary nodules [J]. Chin J Lung Dis, 2021, 14(6): 729-733.
- [22] 邹玉琳. 400 例肺结节体检检出者近 5 年内随访复查依从性分析[J]. 安徽医学, 2021, 20(6): 17-19.
Wu YL. Compliance analysis of 400 patients with pulmonary nodules in recent 5 years [J]. Journal of Anhui Medical College, 2021, 20(6): 17-19.
- [23] 江淀淀, 崔妙玲, 黄维, 等. 肺癌患者就医延迟风险预测模型的构建及验证[J]. 中华护理杂志, 2023, 58(6): 682-688.
Jiang DD, Cui ML, Huang W, et al. Construction and validation of a risk predictive model for treatment delay of patients with lung cancer [J]. Chinese Journal of Nursing, 2023, 58(6): 682-688.
- [24] 李为民. 从 "小切口" 入手守护人民群众的 "大健康" [J]. 健康中国观察, 2023, (3): 32-33.
Li WM. Starting from "small incisions" to safeguard the "great health" of the People [J]. Healthy China Observation, 2023, (3): 32-33.

收稿日期: 2023-06-19