



## ·综述·

## 维持性血液透析患者高磷血症饮食治疗的研究进展

董欣雨 张家瑛 陈靖

高磷血症是维持性血液透析(血透)患者的主要并发症之一。高磷血症增加心血管钙化、加速衰老,是心血管事件、死亡的独立危险因素。传统的降磷治疗包括血液透析、磷结合剂和饮食治疗。饮食治疗由于有营养不良的风险,没有得到足够的重视。然而,近年的研究表明,选择磷生物利用度低的食物、改善烹调方法及选择低磷蛋白比的食物等,可在不影响营养状态的情况下,治疗高磷血症。本文将围绕血透患者高磷血症饮食治疗的研究进展作一综述。

### 一、血液透析与高磷血症

高磷血症是血透患者的主要并发症之一。最新透析预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice pattern study, DOPPS)(IV)显示西方国家维持性血透患者高磷血症(血磷>1.78 mmol/L)发病率为20.0%~40.0%<sup>[1]</sup>,大多数发展中国家是血透患者高磷血症控制更不理想。根据上海市透析登记报告,近5年来上海地区血液透析患者高血磷的患病率逐年增加,从2006年的44.0%上升至2012年的58.7%,高磷血症可产生一系列的危害,如导致继发性甲状旁腺亢进、促进异位钙化、心脏肥大、代谢性骨病和认知障碍。多个国家的研究发现,高磷血症增加维持性血透患者的死亡及心血管事件<sup>[2]</sup>。故高磷血症是当今全球肾脏病医生所面临的严峻挑战<sup>[3]</sup>。

### 二、高磷血症的治疗

血透患者的血磷水平取决于磷的产生和排出,前者包括饮食磷摄入和从骨骼中转移入血的磷,后者包括药物降磷、残肾排磷和血透排磷<sup>[4]</sup>。药物降磷主要依靠磷结合剂<sup>[5]</sup>,及新型药物如肠道钠-磷转运子抑制剂等<sup>[6]</sup>。强化透析如夜间透析、增加血透时间和频率<sup>[7]</sup>,及改变血透种类如血液滤过可增加磷的清除<sup>[8]</sup>。

高磷血症的饮食治疗与营养状况的维持看似不可调和。限制饮食中磷的摄入是控制高血磷的重要途径,然

而由于饮食磷的含量与蛋白质摄入正相关,因此严格限制饮食磷摄入可能导致蛋白质等营养成分摄入不足,增加蛋白质能量消耗(protein energy wasting, PEW)的风险<sup>[9]</sup>,进而增加心血管事件和全因死亡风险<sup>[10]</sup>。因此,K/DOQI指南推荐血透患者蛋白质摄入应达到 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[11]</sup>。然而,为达到 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的蛋白质摄入量,维持性血透患者每日磷摄入将达到 $778 \sim 1444 \text{ mg}$ <sup>[12]</sup>。本课题组前期研究显示传统低通量透析每次清除 $600 \sim 900 \text{ mg}$ 的磷,个体差异较大<sup>[13]</sup>,即便加上磷结合剂的使用,假设肠道60%的磷吸收率,每日摄入 $0.9 \text{ g/kg}$ 的蛋白质即可导致高磷血症<sup>[4]</sup>。此外,由于饮食习惯、理念、文化水平等因素的差异,血透患者对限磷饮食的依从性较差,加大了饮食治疗的难度<sup>[14]</sup>。

### 三、高磷血症饮食治疗进展

饮食治疗果真毫无出路吗?虽然有研究显示严格限制饮食磷的摄入并不改善维持性血透患者的生存率<sup>[15]</sup>,但此项研究中严格限磷组基线即存在营养不良,因此难以说明究竟是限制磷的摄入还是营养不良影响了维持性血透患者的生存率。一项维持3年的观察性研究发现,血磷降低且蛋白质摄入升高的患者生存率上升,而血磷下降且蛋白质摄入下降、血磷上升且蛋白质摄入上升或下降的患者生存率皆下降<sup>[16]</sup>,提示保证蛋白质等营养物质摄入的情况下降低血磷,可增加患者获益。

2016年KDIGO CKD-MBD更新指南在原有指南对于CKD 3~5期患者建议“通过限制磷的饮食摄入或同时联用其他治疗来治疗高磷血症”的基础上拟增加“考虑饮食磷的来源(如动物、植物或添加剂)”<sup>[17]</sup>。近年研究发现,选择磷生物利用度低的食物、改善烹调方法、选择磷/蛋白比低的食物,可在保证蛋白质摄入的情况下,治疗高磷血症。

1. 磷的生物利用度:生物利用度指摄入物质的吸收率,金标准为(磷摄入-磷粪便排泄)/磷摄入 $\times 100\%$ <sup>[18]</sup>,食物中的磷主要来源于添加剂(无机磷)、动物、植物(有机磷),其生物利用度为添加剂>动物>植物。食品添加剂中的磷以磷酸盐的形式存在,易溶于水,吸收率接近100%。动物来源的磷结合于蛋白质、磷脂、核酸等可消化的有机分子,吸收率较高<sup>[19]</sup>。植物来源的磷以植酸形

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.03.015

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院肾病科 复旦大学肾脏病研究所(董欣雨、陈靖);营养科(张家瑛)

通信作者:陈靖,Email:chenjing1998@fudan.edu.cn





式存在,因哺乳动物缺乏植酸酶,吸收率较低,其降解有赖于肠道菌群<sup>[20]</sup>。(1)无机磷:自20世纪60年代以来,含磷添加剂越来越多地应用于食品加工过程中<sup>[21]</sup>,如防腐剂、胶凝剂、增稠剂等。有学者对肉类和家禽类等常见食物研究发现,含磷添加剂可使食物磷含量增加2~3倍<sup>[22-23]</sup>。1977年一项临床研究发现,保持蛋白质摄入不变的情况下,含磷添加剂可增加0.5~1 g/d的磷摄入,导致正常人群血磷升高<sup>[24]</sup>。Sullivan等<sup>[25]</sup>的随机对照试验(randomized controlled test, RCT)发现避免含磷添加剂的食品,在保证营养的情况下,可降低维持性血透患者的血磷水平。另一项RCT研究教导患者用不含磷的添加剂的食物代替含磷添加剂的食物,取得了同样的效果<sup>[26]</sup>。以上证据表明,维持性血透患者应避免选用含有磷添加剂的食品。此外,部分保健品、非处方类药物也含有无机磷,应注意其使用<sup>[27]</sup>。(2)有机磷:动物来源的磷生物利用度约40%~60%,植物20%~50%<sup>[27]</sup>,适当更改饮食结构,可有效减少磷的摄入<sup>[28]</sup>。磷代谢平衡时,尿磷排泄反应磷的吸收<sup>[19]</sup>。Karp等<sup>[29]</sup>发现正常人饮食增加肉类后尿磷排泄增加。Moe等<sup>[30]</sup>在动物实验中发现,相比酪蛋白饲料喂养的大鼠,谷物饲料组磷的生物利用度较低。该课题组进一步研究了肉食和素食对CKD 3~4期患者血磷和营养的影响,发现素食组血磷明显下降,而两组血白蛋白的水平的差异无统计学意义<sup>[31]</sup>。CKD患者的横断面研究同样发现,饮食中植物来源的蛋白质百分比与降磷激素FGF23水平呈负相关<sup>[32]</sup>,提示植物的生物利用度较低。由此可见,血透患者选择食物时,应适当增加生物利用度较低的食品,如蔬菜、豆类、坚果等,适当减少肉类、乳制品的食用。

2. 烹饪方式对磷的影响:改变食品加工方式也能降低饮食磷的含量。热加工法可增加矿物质的溶解度、破坏食品结构,从而影响生物利用度。Vrdoljak等<sup>[33]</sup>评估不同热加工方法对植物、动物蛋白质含磷量的影响,发现水煮、浓汤(stew)明显降低磷含量,不影响蛋白质含量,加工前冷水浸泡肉类1 h进一步降低磷含量。Ando等<sup>[34]</sup>对比牛肉的不同处理方法对磷和蛋白质的影响发现,软水煮、切片、高压锅煮30 min最大程度降低磷含量,保证蛋白质含量。除此以外,水煮还能降低食品钠、钾的含量<sup>[36]</sup>。

3. 磷与蛋白的关联:以往研究发现,食品中的磷含量与蛋白质呈线性相关<sup>[37-38]</sup>,因此,一般认为限磷饮食必然会引起蛋白质等营养成分的摄入不足。然而,不同食物的磷/蛋白比差异较大,如鸡蛋白<5 mg/g,而牛奶>30 mg/g,因此医师应指导患者选用磷/蛋白比较低的食物,如鸡蛋白、海参、麦淀粉等。

近年的研究表明,替代饮食(高蛋白、低磷)也能有效

地不影响营养水平。Guida等<sup>[39]</sup>用低磷的乳清蛋白短期部分替代饮食蛋白后观察到血磷、PTH明显下降,而白蛋白等营养相关指标无明显变化。本课题组以往研究发现,短期使用不含磷的α-酮酸部分替代饮食蛋白,在不改变营养状况的情况下,可降低血磷、钙磷乘积<sup>[40]</sup>。值得注意的是,替代饮食可能造成其他营养成分的摄入不足如维生素B<sub>12</sub>等,应谨慎应用<sup>[41]</sup>。另外,适当降低维持性血透患者饮食蛋白质摄入量也是避免高磷血症的方法之一。维持性血透患者很少达到1.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>的蛋白质摄入<sup>[42]</sup>,本课题组横断面研究及前瞻性队列研究发现,1.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>蛋白质摄入与1.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>的患者营养情况一致,而1.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>蛋白摄入组血磷明显低于1.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组<sup>[43]</sup>,与相关研究结果一致<sup>[44]</sup>。适当降低蛋白质摄入可改善高磷血症,但其安全性以及对终点事件的影响还需进一步研究。

#### 四、社会经济状况对饮食治疗的影响

虽然饮食限磷可以分别通过以上方法做到,但是每种方法的应用都有一定的难度。很少有食品标明含磷添加剂的含量<sup>[22]</sup>。维持性血透患者常有视力障碍<sup>[45]</sup>,增加阅读食品成分的难度。虽然不含磷的食物如加工大米、麦淀粉等食物已逐渐上市,但价格偏高,对血透患者的经济状况有一定的要求。维持性血透患者透析后普遍感到疲惫,自己购买、烹调食物有一定的难度<sup>[41]</sup>。食物的选择、磷/蛋白比和磷生物利用度的理解更受到患者认知能力的限制<sup>[44]</sup>。因此,维持性血透患者的饮食治疗不仅需要自身的学习,家人的理解和支持,更需要营养师的细致指导。

#### 五、小结

选择磷生物利用度低的食物、改善烹调方法及选择低磷/蛋白比的食物、重视社会经济状况对饮食治疗的影响可逆转饮食治疗的困境,在保证营养摄入的情况下治疗高磷血症。然而,维持性血透患者单次透析清磷量不一、磷结合剂的使用情况不一,导致允许的磷摄入存在个体的差异,故使用统一的标准限制患者的磷摄入显然是不合理的。个体化的治疗方案可避免过度控制饮食,在保证营养摄入的情况下降低血磷,保证生活质量,但其效果还有待前瞻性临床试验证实。

#### 参考文献

- [1] Perl J, Karaboyas A, Morgenstern H, et al. Association between changes in quality of life and mortality in hemodialysis patients:

- results from the DOPPS[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016 Jun 7. pii: gfw233. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ndt/gfw233. DOI: 10.1093/ndt/gfw233.
- [2] Fernández-Martín JL, Martínez-Camblor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9): 1542-1551. DOI: 10.1093/ndt/gfv099.
- [3] 陈靖, 王梦婧. 肾脏病磷代谢紊乱的机制和防治[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, (3): 137-142. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2014.03.005.
- [4] Chen J. Nutrition, phosphorus, and keto - analogues in hemodialysis patients: a Chinese perspective[J]. *J Ren Nutr*, 2013, 23(3): 214-217. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.020.
- [5] 陈楠, 史浩. 慢性肾脏病高磷血症治疗——新型磷结合剂碳酸镧研究进展[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9): 742-744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.09.030.
- [6] Lenglet A, Liabeuf S, El EN, et al. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016 : DOI: 10.1093/ndt/gfw042.
- [7] Copland M, Komenda P, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(S51): S24-S32. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.024.
- [8] 彭艾. 血液透析技术治疗高磷血症的体会[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2015, 24(3): 259-260.
- [9] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 391-398. DOI: 10.1038/sj.ki.5002585.
- [10] Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *J Ren Nutr*, 2010, 20(4): 224-234. DOI: 10.1053/j.jrn.2009.10.002.
- [11] Kopple JD. The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1): S68-73.
- [12] Rufino M, de Bonis E, Martín M, et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 Suppl 3: 65-67.
- [13] Wang M, Li H, Liao H, et al. Phosphate removal model: an observational study of low - flux dialyzers in conventional hemodialysis therapy[J]. *Hemodial Int*, 2012, 16(3): 363-376. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00678.x.
- [14] Elliott JO, Ortman C, Almaani S, et al. Understanding the associations between modifying factors, individual health beliefs, and hemodialysis patients' adherence to a low-phosphorus diet[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(2): 111-120. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.08.006.
- [15] Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3): 620-629. DOI: 10.2215/CJN.04620510.
- [16] Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease?[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(6): 1511-1518. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26665.
- [17] KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD - MBD)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, (113): S1-130. DOI: 10.1038/ki.2009.188.
- [18] Heaney RP. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model[J]. *J Nutr*, 2001, 131 (4 Suppl): 1344S-8S.
- [19] St-Jules DE, Jagannathan R, Gutekunst L, et al. Examining the Proportion of Dietary Phosphorus From Plants, Animals, and Food Additives Excreted in Urine[J]. *J Ren Nutr*, 2016 : DOI: 10.1053/j.jrn.2016.09.003.
- [20] Schlemmer U, Jany KD, Berk A, et al. Degradation of phytate in the gut of pigs--pathway of gastro-intestinal inositol phosphate hydrolysis and enzymes involved[J]. *Arch Tierernahr*, 2001, 55 (4): 255-280.
- [21] Fouque D, Cruz CM, Lindley E, et al. Dietary trends and management of hyperphosphatemia among patients with chronic kidney disease: an international survey of renal care professionals[J]. *J Ren Nutr*, 2014, 24(2): 110-115. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.11.003.
- [22] Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(8): 1370-1373. DOI: 10.2215/CJN.02830409.
- [23] Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(4): 303-308. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.06.021.
- [24] Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives[J]. *J Nutr*, 1977, 107(1): 42-50.
- [25] Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end - stage renal disease: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(6): 629-635. DOI: 10.1001/jama.2009.96.
- [26] de Fornasari ML, Dos SSY. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces

- Phosphatemia in End - Stage Renal Disease Patients: A Randomized Clinical Trial[J]. *J Ren Nutr*, 2016 : DOI: 10.1053/j.jrn.2016.08.009.
- [27] Ramirez JA, Emmett M, White MG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 1986, 30(5): 753-759.
- [28] Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake[J]. *Semin Dial*, 2007, 20(4): 295-301. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00309.x.
- [29] Karp HJ, Vaihia KP, Kärkkäinen MU, et al. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole - foods approach[J]. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80(4): 251-258. DOI: 10.1007/s00223-007-9011-7.
- [30] Moe SM, Chen NX, Seifert MF, et al. A rat model of chronic kidney disease - mineral bone disorder[J]. *Kidney Int*, 2009, 75 (2): 176-184. DOI: 10.1038/ki.2008.456.
- [31] Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(2): 257-264. DOI: 10.2215/CJN.05040610.
- [32] Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study[J]. *J Ren Nutr*, 2012, 22(4): 379-388.e1. DOI: 10.1053/j.jrn.2012.01.026.
- [33] Vrdoljak I, Panjkota KI, Bituh M, et al. Analysis of different thermal processing methods of foodstuffs to optimize protein, calcium, and phosphorus content for dialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(3): 308-315. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.11.002.
- [34] Ando S, Sakuma M, Morimoto Y, et al. The Effect of Various Boiling Conditions on Reduction of Phosphorus and Protein in Meat[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(6): 504-509. DOI: 10.1053/j.jrn.2015.05.005.
- [35] Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(1): 36-40. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.10.005.
- [36] Bethke PC, Jansky SH. The effects of boiling and leaching on the content of potassium and other minerals in potatoes[J]. *J Food Sci*, 2008, 73(5): H80 - 85. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2008.00782.x.
- [37] Kalantar - Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3): 519-530. DOI: 10.2215/CJN.06080809.
- [38] Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4): 683-692. DOI: 10.2215/CJN.08601209.
- [39] Guida B, Piccoli A, Trio R, et al. Dietary phosphate restriction in dialysis patients: a new approach for the treatment of hyperphosphataemia[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21 (11): 879-884. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.02.021.
- [40] Li H, Long Q, Shao C, et al. Effect of short - term low - protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2011, 31(1 - 3): 33-40. DOI: 10.1159/000321376.
- [41] St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, et al. Exploring Problems in Following the Hemodialysis Diet and Their Relation to Energy and Nutrient Intakes: The BalanceWise Study[J]. *J Ren Nutr*, 2016, 26(2): 118-124. DOI: 10.1053/j.jrn.2015.10.002.
- [42] Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(4): 329-338. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.11.001.
- [43] 张瑜凌, 王梦婧, 俞萍, 等. 维持性血液透析患者饮食蛋白摄入与营养状况的相关研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32 (3): 161-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.03.001.
- [44] Lorenzo V, de Bonis E, Rufino M, et al. Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(10): 1885-1889.
- [45] Hong YA, Kim SY, Kim SH, et al. The Association of Visual Impairment With Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3591. DOI: 10.1097/MD.0000000000003591.

(收稿日期:2016-11-10)

(本文编辑:孙玉玲)