

低蛋白饮食改善糖尿病肾病作用机制研究进展

郭宗承 王灏 马路遥 张明轩 何恩鹏*

(新疆师范大学体育学院运动人体科学重点实验室, 乌鲁木齐 830054)

摘要 近年来, 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病较为常见的并发症之一, 同时也是造成终末期肾病(ESKD)的重要因素之一。DKD发病的主要机制为机体持续的高血糖造成的肾脏代谢功能与血流动力学的紊乱; 而低蛋白饮食作为一种非药物干预手段, 对DKD和慢性肾脏疾病(CKD)以及其他肾脏类疾病干预具有重要意义。因此, 该文将从胰岛 β 细胞、肾小球滤过率、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路、氧化应激、肠道菌群五个维度对低蛋白饮食干预DKD的作用机制进行综述。

关键词 低蛋白饮食; 糖尿病; 糖尿病肾病

Research Progress on the Mechanism of Low Protein Diet to Improve Diabetic Kidney Disease

GUO Zongcheng, WANG Hao, MA Luyao, ZHANG Mingxuan, HE Enpeng*

(Key Laboratory of Human Exercise Science College of Life Sciences,

School of Physical Education Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, China)

Abstract In recent years, DKD (diabetic kidney disease) is one of the most common complications of diabetes and one of the important factors leading to ESKD (end-stage renal kidney disease). The main mechanism of DKD is the dysfunction of renal metabolism and hemodynamics caused by continuous hyperglycemia. As a non-drug treatment, low protein diet is of great significance for the intervention of DKD, CKD (chronic kidney disease) and other renal diseases. Therefore, this article will review the mechanism of action of low-protein diet intervention in DKD from five dimensions: islet β cells, glomerular filtration rate, mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway, oxidative stress and intestinal flora.

Keywords low protein diet; type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease

当前全球约4.63亿人罹患糖尿病, 20%~50%的糖尿病患者可发展为糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)。同时, 在未来几年内DKD患者在相关并发症上花费将达1.48亿。如果不加以干预, DKD将并发慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)进而发展为终末期肾病(end-stage renal kidney disease, ESKD), 此外DKD患者的心血管疾病发病率和早发死亡率是普通糖尿病患者的40倍^[1-2]。因此, 寻求有

效、安全的干预方式刻不容缓。研究表明低蛋白饮食是国内外非药物干预DKD病程有效且安全的措施; 且低蛋白饮食可以通过改善胰岛 β 细胞功能、改善肾小球滤过功能、降低肾脏氧化应激水平、调节肠道菌群及调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的途径延缓DKD的疾病进程(图1)。

故全方位了解低蛋白饮食改善DKD, 进一步阐

收稿日期: 2023-03-30

接受日期: 2023-05-04

新疆维吾尔自治区自然科学基金(批准号: 2021D01A120)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com

Received: March 30, 2023

Accepted: May 4, 2023

This work was supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Grant No.2021D01A120)

*Corresponding author. Tel: +86-18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com

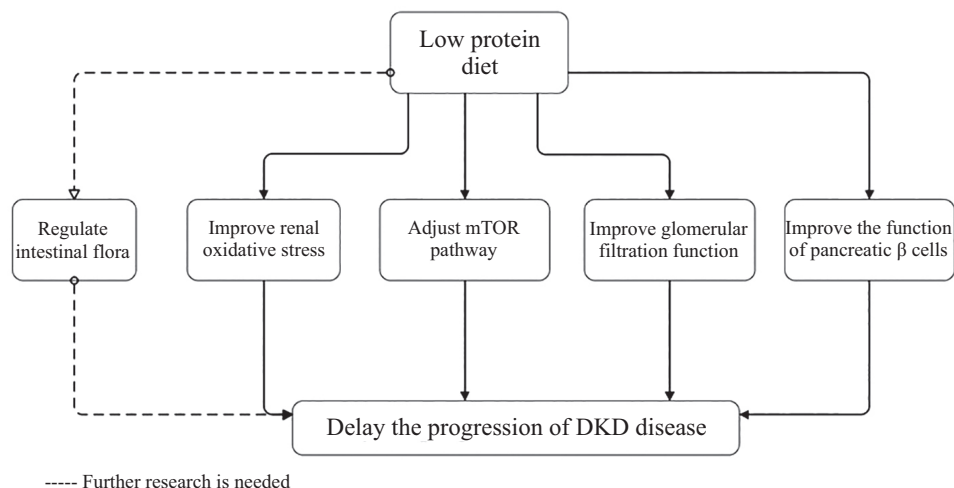


图1 低蛋白饮食改善DKD作用机制

Fig.1 Low protein diet improves the mechanism of DKD

述其作用机制,对DKD的临床干预及联合药物治疗具有重要的现实意义。

1 低蛋白饮食定义与应用

低蛋白饮食指在24 h中满足机体其他营养物质摄入情况下,机体蛋白摄入量在总营养摄入量中占比较低即限制蛋白摄入的一种膳食方式,其目的是减少体内代谢废物,减轻肝、肾等器官代谢负荷^[3]。根据现有标准^[1],在DKD或CKD早期,推荐低蛋白饮食的摄入量一般为0.8 g/(kg·d);而在DKD或CKD中晚期,在推荐低蛋白饮食0.6 g/(kg·d)的情况下,还需要联合α酮酸一同使用。

LI等^[4]在收集506名DKD与CKD患者4.5个~60个月随访的荟萃分析中指出,进行0.8 g/(kg·d)蛋白摄入可以使患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降减少、尿蛋白减少,而限制蛋白摄入<0.8 g/(kg·d)则可显著改善DKD患者肾脏的GFR以及使其尿蛋白进一步减少;对于CKD1~3期患者来说,蛋白摄入<0.8 g/(kg·d),不仅可使患者尿蛋白显著减少,还可使患者血糖与血脂水平显著降低。同时GIORDANO等^[5]也证实低蛋白饮食后2型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)患者蛋白尿、白介素-6水平均降低。因此,低蛋白饮食对蛋白尿的减少以及炎性成分的降低是有益的。

在实际应用中,相当部分患者的症状并不和标准分期相对应,且许多肾病患者并不知道如何去计算自己合适的蛋白摄入量,同时研究指出对于CKD3期的患者蛋白摄入量过高或过低都会加速肾功能的

恶化^[6]。因此,在实际应用中,应该具体案例具体分析,以便制定更合理的低蛋白饮食。

2 低蛋白饮食改善DKD作用机制

2.1 低蛋白饮食与胰岛β细胞

2.1.1 T2DM与胰岛β细胞 胰岛素是体内重要的血糖调节激素,由胰腺内的胰岛β细胞分泌而来,其在介导肌肉、脂肪、肝脏等组织中葡萄糖摄取的同时可以抑制肝脏葡萄糖生成;而胰岛作为调控机体血糖稳态的主要器官,在负责生产或释放β细胞时,若出现β细胞合成、储存、释放胰岛素功能障碍,则会打破体内血糖稳态,导致T2DM的发生^[7-8]。杨坡等^[9]指出胰岛β细胞数量由胰岛β细胞再生、胰岛β细胞大小、胰岛β细胞新生、胰岛β细胞凋亡四个独立机制调控,且生物体内胰岛β细胞数量的维持亦需要依赖胰岛β细胞再生。

2.1.2 低蛋白饮食改善胰岛β细胞功能 HOFFER等^[10]在较早的研究中得出,连续7天的低蛋白饮食,可以让T2DM患者空腹血糖降低2 mmol/L;同时摄入蛋白的生理变化并不会影响机体基础蛋白周转率。此外WEI等^[11]研究也显示出低蛋白饮食可以显著降低糖尿病小鼠血糖水平且改善外周组织胰岛素抵抗,但是小鼠肝脏中的甘油三酯(TG)水平、血液中的丙氨酸转氨酶与天冬氨酸转氨酶水平升高;同时该研究者提出了间歇性限制蛋白饮食,这样的饮食方式不仅可以增加血液中的成纤维细胞生长因子21(fibrblast growth factor 21, FGF21)蛋白含量,降低糖尿病小鼠血糖浓度,还可以促进胰岛β细胞的再

生。同时HILL等^[12]指出*FGF21*基因敲除的老年鼠和该基因未被敲除的老年鼠相比,进行蛋白限制饮食后,在维持血糖稳态和预防与年龄相关的功能下降方面,后者要强于前者。故低蛋白饮食可能是通过增加血液中*FGF21*蛋白含量,改善胰岛β细胞功能的。此外WANG等^[13]证实DNA结合蛋白CCCTC结合因子(CCCTC-binding factor, CTCF)在肥胖、糖尿病小鼠中表达水平下降;而在小鼠进行高脂饮食时,进行饮食干预可以让CTCF去介导胰岛β细胞中染色质重塑;同时CTCF还可以选择性地去调控胰岛β细胞的糖代谢和应激反应相关基因的转录。

综上所述,低蛋白饮食可以通过增加血液中*FGF21*的蛋白含量改善胰岛β细胞功能(图2),同时进行低蛋白饮食似乎也可以通过介导CTCF的表达,改善胰岛β细胞功能。此外,低蛋白饮食对肝脏是否有不利的影响,还有待进一步研究。

2.2 低蛋白饮食与肾小球滤过功能

2.2.1 DKD与肾小球滤过功能 肾单位是构成肾脏结构和功能的基本单位,由肾小体和与其相连的肾小管组成;作为组成肾小体的肾小球(团状毛细血管球)和肾小囊,又是肾小球滤过过程中十分重要的结构单位;此外,当肾小球3层滤过膜内皮细胞层、基底膜层、足细胞层出现功能障碍时,也会影

响血浆的滤过以及原尿的形成^[14-15]。研究证实肾小球持续高滤过率会导致肾小球高压、肾小球硬化、蛋白尿^[16]。同时在机体持续的高糖状态下,肾小球的高滤过率又可以刺激系膜细胞,使转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)释放量增加,进而导致肾脏纤维化加重;此外肾小球的高滤过率也与DKD的病程发展紧密联系^[17]。

2.2.2 低蛋白饮食改善肾小球滤过功能 SALL-STROM等^[18]观察到用高蛋白喂养的大鼠入球小动脉扩张增加、远端小管处氯化钠浓度降低、GFR水平增加;同时调控TGF的腺苷A1受体(*A1AR*)基因敲除与未敲除的大鼠肾小球的滤过率无明显变化,这提示高蛋白饮食对GFR的改变与TGF无关;同时大量存在于入球小动脉中的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, *ENOS*)的基因敲除与该基因未被敲除的大鼠,在高蛋白饮食下,GFR也无显著差异,这提示高蛋白饮食对于GFR的改变与*ENOS*无关。因此,低蛋白饮食是通过直接降低入球小动脉压进而改善肾小球GFR的。此外不论是高蛋白饮食还是低蛋白饮食,对管-球反馈均不会有太大影响,但这两种饮食会影响管-球反馈的信号,如近端小管对钠、氯离子的重吸收率^[19]。在较早的研究中WEN等^[20]使用8%的蛋白饮食,显著改善了糖尿病小鼠入

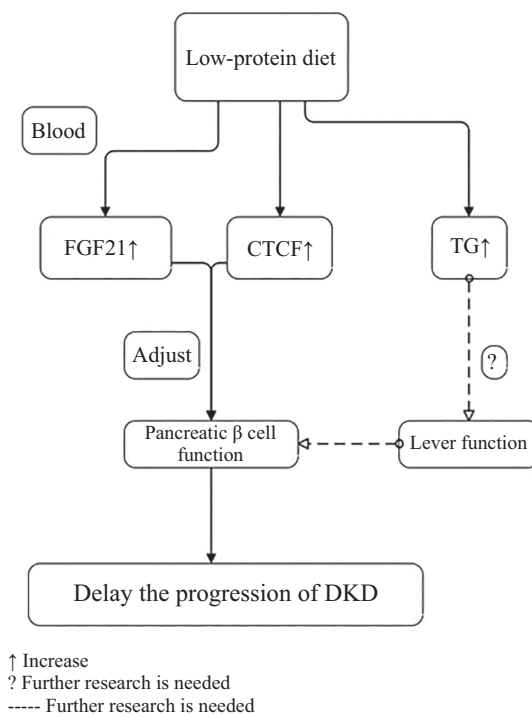


图2 低蛋白饮食改善胰岛β细胞功能作用机制

Fig.2 Mechanism of low protein diet improving pancreatic β cell function

球小动脉压与GFR,同时也抑制了系膜细胞的增殖、系膜基质的扩张;但在低蛋白饮食的同时添加无机磷酸盐则会导致肾髓质的钙化及间质肾炎。

综上所述,低蛋白饮食是通过降低入球小动脉压改善肾小球GFR的(图3),同时在GFR水平降低后也可使系膜细胞释放的TGF- β 因子减少,DKD疾病进程得到延缓。此外,饮食中蛋白含量对管-球反馈系统的影响具体作用机制,还需进一步研究。

2.3 低蛋白饮食与mTOR通路

2.3.1 DKD与mTOR通路 mTOR作为哺乳动物的细胞生长的关键调控因子,其对mTOR复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)、mTORC2两种不同结构和功能的复合体形成至关重要;在机体内mTOR能将上游信号与下游效应器联系,通过细胞的转录与翻译广泛地参与机体内的代谢、增殖、凋亡等^[21]。ZHENG等^[22]指出在mTORC1激活的过程中氨基酸,尤其是亮氨酸、谷氨酰胺、精氨酸起到了重要的作用;同时作为蛋白合成的中心调节因子mTORC1,其要通过整合多种细胞内外信号如能量状态、营养物、激素等,才能更好地调节蛋白质的转录和翻译以及细胞的自噬。在糖尿病状态或者营养过剩情况下自噬会被抑制^[23],而机体营养、自噬相关调节通路又包括了mTOR通路、AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路、沉默信息调节因子2相关酶1(silence

information regulator 2 homolog 1, Sirt1)通路等;在DKD情况下,mTOR的过度激活可以引起肾小球的内皮细胞肥大以及足细胞的损伤,进而导致肾小球的GFR改变,而在使用mTORC1抑制剂后,上述情况将会得到缓解^[24]。当机体能量较低或葡萄糖缺乏时,体内自噬的激活则是通过AMP/ATP值升高、AMPK的磷酸化增加,抑制mTORC1通路来实现的^[25]。同时CANTO等^[26]证明AMPK可以通过增加C2C12细胞中NAD⁺含量来提高Sirt1的活性,而GHOSH等^[27]则认为活化的Sirt1可以和结节性硬化复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)相互作用负向调节mTORC1通路。此外WISHART等^[28]指出在糖尿病小鼠中,骨骼肌和肝组织的mTORC1的活性强于正常小鼠,同时其还指出mTORC1的过度激活会导致胰岛 β 细胞的凋亡。因此,在机体高糖状态下,mTOR是过度激活状态,而AMPK、Sirt1则是被抑制状态。

2.3.2 低蛋白饮食调控mTOR通路 KITADA等^[29]证明低蛋白饮食可以降低糖尿病肥胖大鼠的糖化血红蛋白(HbA1C)、总胆固醇水平,提高血浆中TGF β 1蛋白浓度,同时将糖尿病肥胖大鼠的普通饮食转变为低蛋白饮食2周后,mTORC1下游分子p-S6核糖体(phospho-S6 ribosomal protein, p-S6RP)水平显著下降;此外,低蛋白饮食还可以诱导糖尿病肥胖大鼠肾皮质的自噬增加;而在KITADA等^[30]的最近的研究中指出在低蛋白饮食中添加蛋氨酸则会导致糖尿病

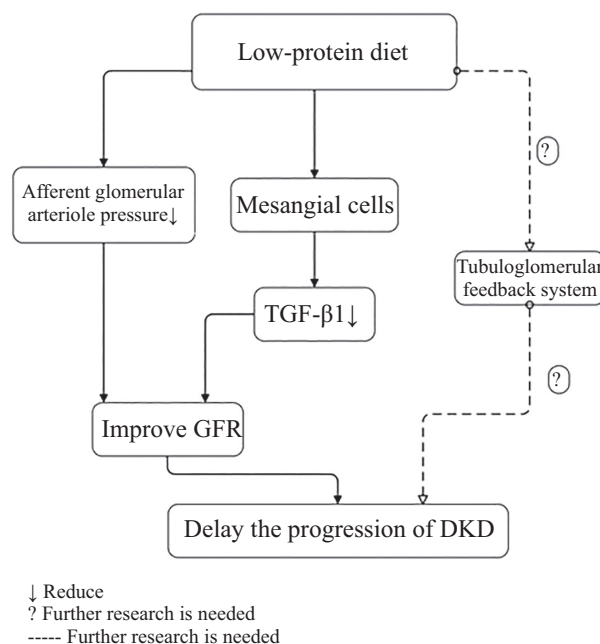


图3 低蛋白饮食改善肾小球滤过功能作用机制

Fig.3 Mechanism of low protein diet improving glomerular filtration function

大鼠p-S6RP的水平增加,与此同时,糖尿病大鼠的肾脏纤维化、肾小管内皮细胞的损伤、肾脏氧化应激与炎症都在向更不利的趋势发展。因此,饮食中添加蛋氨酸可能会加重DKD的病程。在OHKAWA等^[31]实验中,对普通大鼠进行5/6肾脏切除后行普通饲料喂养,研究者观察到mTOR下游分子p70S6K磷酸化水平增加且伴随肾小球肥大、系膜扩张、蛋白尿量增加;而当普通饲料喂养换成低蛋白饲料后,p70S6K磷酸化水平下降,肾脏病理变化得到改善。

综上所述,低蛋白饮食可以降低HbA1C、TG水平,提高血浆TGF21蛋白浓度(图4),同时低蛋白饮食可以通过抑制mTOR通路和降低其下游因子p-S6RP、p70S6K水平改善DKD;此外低蛋白饮食也可以使DKD肾脏自噬启动,而低蛋白饮食与调节自噬相关通路AMPK、Sirt1之间关系还需进一步讨论。

2.4 低蛋白饮食与肾脏氧化应激与炎症

2.4.1 DKD与肾脏氧化应激与炎症 已有研究证明,线粒体不仅在能量与活性氧物种(reactive oxygen species, ROS)的产生、自我增殖、分化等过程中起关键作用,而且还能参与调节其他细胞的增殖、分化、凋亡;在机体持续高血糖及ROS持续聚集的情况下,葡萄糖可经过多元醇途径中的2个代谢反应生成山梨醇、果糖、还原型辅酶1(NADH),而不断增加的NADH又可使线粒体呼吸链中的电子传输链产生更多的ROS^[32-33]。XIAO等^[34]在使用线粒体靶向抗氧化剂后,DKD小鼠肾小管上皮细胞中核因子E2

相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)表达量增加,线粒体的有丝分裂异常会部分恢复,同时PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced kinase 1, PINK1)、帕金蛋白(parkin protein)的表达量也将增加。虽然肾小球内皮细胞(glomerular endothelial cells, GECs)、系膜细胞、足细胞的相互作用促进了DKD的发展,但是由一氧化氮合酶(NOS)合成的低水平的一氧化氮(NO)在GECs中诱导抗氧化基因的表达可以避免GECs与系膜细胞纤维化与凋亡^[35]。

当机体血糖水平一直处于高位时,肾脏中的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)就会不断积累,蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路也会被激活;而AGEs又与其受体蛋白(receptor for advanced glycation end products, RAGEs)结合介导氧化应激与炎症反应,而氧化应激与炎症反应的加剧又可以进一步促进AGEs的形成^[36-37]。此外,有研究指出AGEs与RAGE结合的同时还可激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、PI3K/Akt/mTOR通路,降低抗氧化酶和谷胱甘肽水平^[38]。对于活化的PKC途径来说,它可抑制NOS表达,激活NF- κ B。在YUNG等^[39]的研究中,注射STZ小鼠的肾间质中除了PKC- α mRNA成分增加外,其他成分诸如TGF- β 1,纤维连接蛋白,I型、III型、IV型胶原蛋白的mRNA也增加。

综上所述,DKD引起的氧化应激与炎症的原因是多方面、多维度的,其主要原因为肾脏中线粒体障碍、AGEs聚集、多元醇、PKC途径的激活与肾

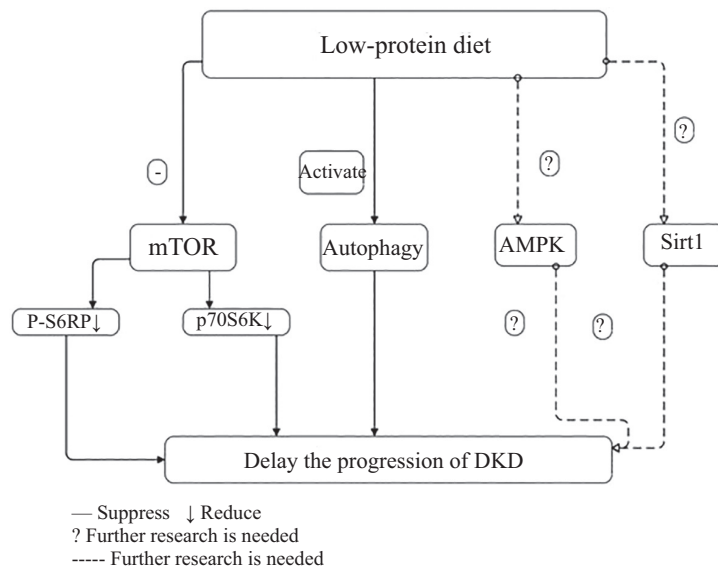


图4 低蛋白饮食调节mTOR通路

Fig.4 Low protein diets regulate the mTOR pathway

内皮功能的障碍,而这几个方面又相互作用、相互联系,在使肾脏其他细胞与结构凋亡或功能丧失的同时也推动DKD的病程发展。

2.4.2 低蛋白饮食改善DKD肾脏氧化应激与炎症与前文所证一致,在LIU等^[40]的研究中,进行低蛋白饮食喂养的糖尿病小鼠肾系膜细胞数量减少约36%,肾小球基底膜厚度降低,足细胞足突脱落程度改善;此外,与用普通饲料喂养的糖尿病小鼠相比,低蛋白喂养的糖尿病小鼠肾脏丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平降低、硝基酪氨酸表达降低,但超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平无显著变化。徐元华等^[41]对53名糖尿病肾病患者进行低蛋白饮食干预后,患者血清MDA水平降低的同时其血清SOD水平上升;此外,患者足细胞的脱落标志蛋白[42]对5/6双肾脏切除的小鼠行低蛋白饮食,观察到肾脏MDA水平比普通饮食的小鼠低,但是高于低蛋白饮食联合酮酸干预的小组,而对于硝基酪氨酸的表达,低蛋白饮食联合酮酸抑制其表达的效果依然是优于单纯的低蛋白饮食的干预。另陈淞等^[43]推测低蛋白饮食可以通过调控Nrf2降低NF- κ B的水平,从而改善CKD患者肾脏的氧化应激与炎症。

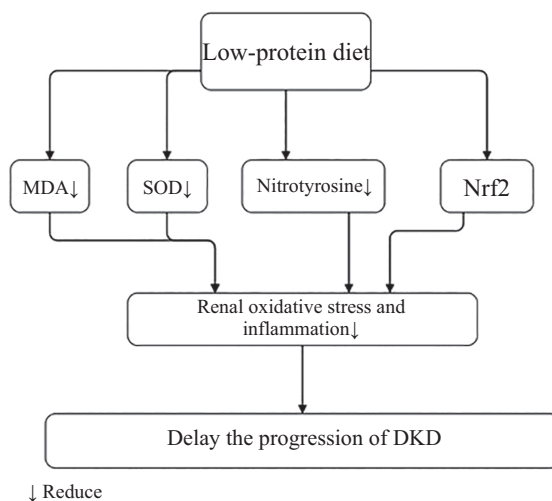
综上所述,低蛋白饮食可以使DKD肾脏的MDA、SOD、硝基酪氨酸水平降低,从而改善DKD的病程进展(图5);此外低蛋白饮食与酮酸联合可以更进一步改善DKD肾脏的氧化应激与炎症;虽低蛋

白饮食可以通过Nrf2通路改善CKD肾脏的氧化应激与炎症,但是关于低蛋白饮食与DKD和Nrf2通路的关系以及DKD肾脏氧化应激与炎症的其他相关通路的研究还有待进一步完善。

2.5 低蛋白饮食与肠道菌群

2.5.1 DKD与肠道菌群 肠道菌群被称为“第二人类基因组”,它由依赖食物残渣供能寄生在人体胃肠道中的微生物与其寄生的内环境构成;人体胃肠道内约有1 000多种细菌,占人体微生物总数的80%,而在肠道菌群中重要的菌群为拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门;在正常生理状态下肠道菌群各个菌门间维持着动态平衡,当菌门间的平衡被打破时,机体相关的疾病将会出现^[44-45]。ZHANG等^[46]证实正常人群中丁酸菌的数量和丰富度均要高于T2DM,而T2DM人群中拟杆菌数量与丰富度只有正常人群的一半。胡颖俊等^[44]指出肠道菌群代谢物与DKD的联系主要集中在短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸(BAs)与硫化氢(H_2S)上;在DKD情况下补充SCFAs,可以通过抑制核信号转导及转录激活蛋白3信号缓解肾脏炎症,而使用SCFAs激动剂也可抑制肾小球系膜细胞ROS的产生^[47];对于BAs^[48]来说,更多的是与法尼酯X激活受体结合调控糖代谢,从而缓解DKD的病程进展;作为 H_2S 则是通过ATP敏感性钙通道促进或抑制胰岛 β 细胞的凋亡来调控血糖的,而外源性的 H_2S 则是通过TGF- β 1通路激活自噬改善DKD肾脏的纤维化的^[49]。

2.5.2 低蛋白饮食对肠道菌群的影响 MASUOKA等^[50]用3%蛋白含量的饲料喂养正常小鼠后检测



↓ Reduce

图5 低蛋白饮食减轻DKD肾脏氧化应激与炎症

Fig.5 Low protein diet alleviates oxidative stress and inflammation in DKD kidney

到小鼠会产生更多种类的尿素酶细菌,同时在喂养期间小鼠会表现出蛋白缺乏的迹象且饮水量会增加,而在用12%蛋白含量的饲料喂养正常小鼠后则检测到小鼠的链球菌和梭状芽孢杆菌家族丰富度增加。故极低蛋白饮食可能会对机体产生负面影响。而钟浩等^[51]指出高脂饮食不仅会引起肠道菌群的紊乱,同时也会引起肠道菌群代谢物胆汁酸的代谢紊乱,基于此,机体将会产生胰岛素抵抗。

综上所述,DKD更多的是与肠道菌群代谢物SCFAs、Bas、H₂S联系,而其与肠道菌群之间的关系还有待进一步讨论,同时高脂饮食和极低蛋白饮食对肠道菌群均有负面影响;目前低蛋白饮食与DKD以及肠道菌群之间的关系国内外研究还不足,需进一步深入研究。

3 展望

DKD发病机制主要是机体持续的高血糖造成的肾脏代谢功能与血流动力学的紊乱,虽然低蛋白饮食可以改善胰岛β细胞功能、改善肾小球滤过功能、降低肾脏氧化应激水平、调节肠道菌群及调控mTOR通路后延缓DKD的疾病进程,但低蛋白饮食对上述途径是否有更深入或其他负面的影响,还有待进一步研究;同时我们还应更多地去开展、收集低蛋白饮食对DKD患者具体影响的样本量,以此来更好地进行相关研究以及更好地配合临床治疗。此外,在DKD患者实际进行低蛋白饮食时,也可能出现不了解或不习惯如何正确、合理地进行低蛋白饮食的情况;故在医务工作者加强临床宣传教育的同时相关从业者也应开发更多种类的低蛋白食品来满足DKD患者的需求。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志(CHINESE SOCIETY OF NEPHROLOGY EXPERT GROUP. Chinese Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Nephrology), 2021, 37(3): 50.
- [2] RICCIARDI C A, GNUDI L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies [J]. Metabolism, 2021, 124: 154890.
- [3] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. A low-protein diet for diabetic kidney disease: its effect and molecular mechanism, an approach from animal studies [J]. Nutrients, 2018, 10(5): 544.
- [4] LI Q, WEN F, WANG Y, et al. Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet: updated systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Ther, 2021, 12(1): 21-36.
- [5] GIORDANO M, LUCIDI P, CIARAMBINO T, et al. Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis in macroalbuminuric type 2 diabetic patients [J]. Diabetologia, 2008, 51(1): 21-8.
- [6] 王小琪, 代文迪, 刁宗礼, 等. 不同蛋白质摄入对慢性肾脏病3期患者肾功能的影响[J]. 首都医科大学学报(WANG X Q, DAI W D, DIAO Z L, et al. Effects of different protein intakes on renal function in patients with chronic kidney disease stage 3 [J]. Journal of Capital Medical University), 2015, 36: 953-7.
- [7] PARK Y J, WOO M. Pancreatic β cells: gatekeepers of type 2 diabetes [J]. J Cell Biol, 2019, 218(4): 1094-5.
- [8] RUTTER G A, PULLEN T J, HODSON D J, et al. Pancreatic β-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion [J]. Biochem J, 2015, 466(2): 203-18.
- [9] 杨坡, 张跃耀, 阿力木·热合曼, 等. 运动改善胰岛β细胞功能障碍的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报(YANG P, ZHANG Y Y, REHEMAN·Alimu, et al. The research progress of exercise improving islet β-cell dysfunction [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 2021, 43: 2402-8.
- [10] HOFFER L J, TAVEROFF A, HAMADEH M J. Dietary protein restriction alters glucose but not protein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Metabolism, 1998, 47(9): 1145-51.
- [11] WEI S, LI C, LUO X, et al. Intermittent protein restriction protects islet β cells and improves glucose homeostasis in diabetic mice [J]. Sci Bull, 2022, 67(7): 733-47.
- [12] HILL C M, ALBARADO D C, COCO L G, et al. FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1897.
- [13] WANG R R, QIU X, PAN R, et al. Dietary intervention preserves β cell function in mice through CTCF-mediated transcriptional reprogramming [J]. J Exp Med, 2022, 219(7): e20211779.
- [14] FISSELL W H, MINER J H. What is the glomerular ultrafiltration barrier [J]? J Am Soc Nephrol, 2018, 29(9): 2262-4.
- [15] BENZING T, SALANT D. Insights into glomerular filtration and albuminuria [J]. N Engl J Med, 2021, 384(15): 1437-46.
- [16] MAGEE G M, BILOUS R W, CARDWELL C R, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis [J]. Diabetologia, 2009, 52(4): 691-7.
- [17] CIRILLO M, LOMBARDI C, CHIRICONE D, et al. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data [J]. Nephro Dial Transplant, 2014, 29(9): 1733-40.
- [18] SÄLLSTRÖM J, CARLSTRÖM M, OLERUD J, et al. High-protein-induced glomerular hyperfiltration is independent of the tubuloglomerular feedback mechanism and nitric oxide synthases [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 299(5): R1263-8.
- [19] SENEY F D Jr, PERSSON E G, WRIGHT F S. Modification of tubuloglomerular feedback signal by dietary protein [J]. Am J Physiol, 1987, 252(1 Pt 2): F83-90.
- [20] WEN S F, HUANG T P, MOORTHY A V. Effects of low-protein diet on experimental diabetic nephropathy in the rat [J]. J Lab Clin Med, 1985, 106(5): 589-97.

- [21] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-71.
- [22] ZHENG L, ZHANG W, ZHOU Y, et al. Recent advances in understanding amino acid sensing mechanisms that regulate mTORC1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1636.
- [23] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(7): 53.
- [24] INOKI K, MORI H, WANG J, et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2181-96.
- [25] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-41.
- [26] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-60.
- [27] GHOSH H S, MCBURNEY M, ROBBINS P D. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9199.
- [28] WISHART D S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1819-75.
- [29] KITADA M, OGURA Y, SUZUKI T, et al. A very-low-protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction by suppression of the mTORC1 pathway in Wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1307-17.
- [30] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Methionine abrogates the renoprotective effect of a low-protein diet against diabetic kidney disease in obese rats with type 2 diabetes [J]. *Aging*, 2020, 12(5): 4489-505.
- [31] OHKAWA S, YANAGIDA M, UCHIKAWA T, et al. Attenuation of the activated mammalian target of rapamycin pathway might be associated with renal function reserve by a low-protein diet in the rat remnant kidney model [J]. *Nutr Res*, 2013, 33(9): 761-71.
- [32] TANG C, CAI J, YIN X M, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 299-318.
- [33] YAN L J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway [J]. *Animal Mod Exp Med*, 2018, 1(1): 7-13.
- [34] XIAO L, XU X, ZHANG F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1 [J]. *Redox Biology*, 2017, 11: 297-311.
- [35] 陈碧霞, 张利, 吴玲玲, 等. 糖尿病肾病内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. *解放军医学杂志*(CHEN B X, ZHANG L, WU L L, et al. Research progress of endothelial cell injury mechanism in diabetic nephropathy [J]. *PLA Medical Journal*), 2020, 45: 876-83.
- [36] PERRONE A, GIOVINO A, BENNY J, et al. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3818196.
- [37] YAN L J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 137919.
- [38] SANAJOU D, GHORBANI HAGHJO A, ARGANI H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 158-64.
- [39] YUNG S, CHAU M K, ZHANG Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54501.
- [40] LIU D, WU M, LI L, et al. Low-protein diet supplemented with ketoacids delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress in the KKAY mice model [J]. *Br J Nutr*, 2018, 119(1): 22-9.
- [41] 徐元华, 王梅. 糖尿病肾病患者接受酮酸联合低蛋白饮食后氧化应激损伤程度、RAS活性、足细胞脱落情况的评估[J]. *海南医学院学报*(XU Y H, WANG M. Evaluation of oxidative stress damage, RAS activity and podocytic cell shedding in diabetic nephropathy patients receiving ketoacid combined with low protein diet [J]. *Journal of Hainan Medical College*), 2016, 22(6): 551-4.
- [42] GAO X, WU J, DONG Z, et al. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(4): 608-16.
- [43] 陈淞, 于时良, 刘亚东, 等. 低蛋白饮食调控非透析CKD患者Nrf2通路的研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*(CHEN S, YU S L, LIU Y D, et al. Research progress of low-protein diet regulating Nrf2 pathway in non-dialysis CKD patients [J]. *Journal of Modern Urology*), 2020, 25: 554-8.
- [44] 胡颖俊, 陈思敏, 闫文睿, 等. 肠道微生物群在糖尿病肾病防治中的研究进展[J]. *微生物学通报*(HU Y J, CHEN S M, YAN W R, et al. Research progress of intestinal microbiota in the prevention and treatment of diabetic nephropathy [J]. *Bulletin of Microbiology*, 2023, doi: 10.13344/j.microbiol.china.221106.
- [45] XIE D, ZHAO X, CHEN M. Prevention and treatment strategies for type 2 diabetes based on regulating intestinal flora [J]. *Bioscience Trends*, 2021, 15(5): 313-20.
- [46] ZHANG X, SHEN D, FANG Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71108.
- [47] HUANG W, MAN Y, GAO C, et al. Short-chain fatty acids ameliorate diabetic nephropathy via GPR43-mediated inhibition of oxidative stress and NF- κ B signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4074832.
- [48] CHÁVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-94.e3.
- [49] LIU Y, LIU J, LI X, et al. Exogenous H₂S prevents high glucose-induced damage to osteoblasts through regulation of KATP channels [J]. *Biochimie*, 2017, 137: 151-7.
- [50] MASUOKA H, SUDA W, TOMITSUKA E, et al. The influences of low protein diet on the intestinal microbiota of mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17077.
- [51] 钟浩, 王俭, 冯凤琴, 等. 高脂膳食、肠道菌群和胆汁酸代谢与胰岛素抵抗之间关系的研究进展[J]. *中国食品学报*(ZHONG H, WANG J, FENG F Q, et al. Research progress on the relationship between high fat diet, intestinal flora, bile acid metabolism and insulin resistance [J]. *Chinese Journal of Food Science*), 2023, 23(3): 347-64.