

慢性肾脏病患者代谢性酸中毒诊治中国专家共识(2026版)

《慢性肾脏病患者代谢性酸中毒诊治中国专家共识》编写委员会

【摘要】《慢性肾脏病患者代谢性酸中毒诊治中国专家共识》(简称本共识)基于我国慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者代谢性酸中毒(metabolic acidosis,MA)高发且管理策略亟待规范的临床现状,由中国医院协会血液净化中心分会牵头多学科专家制定。共识系统阐述了MA作为CKD进展、肌肉骨骼消耗及不良预后独立危险因素的核心机制,创新性引入“亚临床MA”概念,为早期干预提供理论依据。共识构建了以优化膳食净酸负荷为源头、以精准的血清碳酸氢根监测阶梯为路径、以“宁酸勿碱”为原则的个体化治疗策略,并强调血液净化人群中综合容量控制、营养评估及透析液缓冲液处方调整的多维管理。据此,共识提出了涵盖早期筛查、诊断评估与综合干预的系列推荐意见,旨在为临床医师构建规范、系统的管理框架,以期延缓慢病进程并改善患者远期预后。

【关键词】慢性肾脏病;代谢性酸中毒;血液透析;腹膜透析;专家共识

中图分类号:R459.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2026.07.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease (2026 edition) The working group of the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease Chinese Hospital Association Blood Purification Centers Branch

Corresponding author: WEI Tao, Email: weitao63@163.com

【Abstract】This consensus, developed by multidisciplinary experts led by the Blood Purification Center Branch of the Chinese Hospital Association, addresses the high prevalence of metabolic acidosis (MA) in Chinese patients with chronic kidney disease (CKD) and the urgent need to standardize its management. It systematically elucidates the core mechanisms by which MA acts as an independent risk factor for CKD progression, musculoskeletal wasting, and adverse outcomes, and innovatively introduces the concept of “subclinical MA”, which provides a theoretical basis for early intervention. The consensus establishes an individualized alkali therapy strategy derived from optimizing dietary net acid load, follows a precise stepwise monitoring pathway of serum bicarbonate, and adheres to the principle of “prefer mild acidosis to excessive alkalization” (i.e., favoring a mildly acidotic state over overcorrection). It further emphasizes multidimensional management for patients receiving blood purification, encompassing comprehensive volume control, nutritional assessment, and tailored adjustment of dialysate buffer prescriptions. Accordingly, the consensus puts forward a series of recommendations covering early screening, diagnostic evaluation, and integrated interventions, aiming to equip clinicians with a standardized and systematic management framework to delay disease progression and improve patients' long-term outcomes.

【Key words】Chronic kidney disease; Metabolic acidosis; Hemodialysis; Peritoneal dialysis; Expert consensus

1 共识制定的背景、适用人群及制定方法

1.1 制定背景

代谢性酸中毒(metabolic acidosis,MA)是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)最常见的并发症之一,法国NephroTest队列(NephroTest Cohort Study)数据显示,CKD G2~5非透析患者MA

总体患病率为15%,且随着估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)的下降逐渐升高,其中eGFR<20 ml/(min•1.73m²)的患者中有39%合并MA^[1]。慢性肾功能不全队列研究(chronic renal insufficiency cohort,CRIC)对3939例CKD患者进行调查^[2],发现CKD G2、G3、G4患

作者单位:中国医院协会血液净化中心分会

通信作者:韦洮 100044 北京,北京大学人民医院肾内科 Email:weitao63@163.com

者MA发生率分别为7%、13%、37%。当eGFR下降至40 ml/(min·1.73m²)以下时,发生MA的风险显著增加,CKD进展至终末期肾病时,超过50%的患者会出现MA。一项韩国慢性肾脏病患者预后队列研究(the Korean cohort study for outcomes in patients with CKD,KNOW-CKD)显示^[3],CKD G4和G5患者分别有27.6%和46.4%发生MA。MA会加速CKD进展,对肌肉和骨代谢造成不利影响,还可能导致CKD患者心血管事件风险和全因死亡风险升高。针对CKD患者进行的几项干预性研究结果表明管理MA对于保持骨骼、肌肉和肾脏健康至关重要^[4,5]。然而,目前尚缺乏关于CKD患者何时开始碱治疗、碱剂的潜在副作用及基于循证医学证据的最佳血液HCO₃⁻水平的临床指南或共识。为帮助临床医生早期认识CKD患者酸碱异常及其危害,从而进一步规范管理,由中国医院协会血液净化中心分会牵头组织我国肾脏病学、检验学及药理学专家制定《慢性肾脏病患者代谢性酸中毒诊治中国专家共识》(简称本共识),以期最大限度地指导临床医生对CKD患者酸碱异常进行规范监测及管理。

1.2 适用人群

本共识供肾脏病及血液净化领域的医务人员使用,针对CKD透析及非透析患者MA的管理。MA病因及发生机制非常复杂,分类众多,本共识仅针对CKD患者因肾功能下降引起的单纯MA,其他类型MA(如肾小管酸中毒等)的诊疗另行讨论。

1.3 制定方法

证据评价:本共识推荐意见采用建议强度和证据质量等级相结合的方法,分级标准见表1。

表1 推荐强度的分级		
推荐强度的分级	强度	用词
1级	强	“推荐… 应该”
2级	弱	“建议… 可以”

推荐意见采用专家一致性原则,通过制订推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment,development and evaluation, GRADE)决策表,并组织德尔菲法调查和多轮讨论达成对推荐意见的共识。参与投票的专家若超过2/3同意该条推荐意见,则达成共识;对于未达成共识的推荐意见,根据专家意见进行修改后再次进行专家投票,直到达成共识。达成共识的推荐意见交由外部评审专家组进行独立评审,工作组记录评审结果,并根据这些结果,修改完善推荐意见的内容。工作组在征得共识编写委员会2/3成员同

意的情况下,可对推荐意见存在的重要问题进行修订和完善。

本共识经批准、发布和发表后,将按计划传播、实施、评价和定期更新。临床医师应用时应考虑患者个体化需求,并评估这些建议的适用性。

2 MA的定义、分类及诊断

2.1 MA的定义

酸中毒是指各种原因导致的细胞外液氢离子(H⁺)浓度增加、pH值呈下降倾向的一种病理生理过程。根据病因不同,酸中毒主要分为MA和呼吸性酸中毒。MA通常由体内酸性物质产生过多、碱性物质丢失过多或肾脏排酸功能障碍引起,其特征为血液H⁺浓度增加和/或碳酸氢根(HCO₃⁻)浓度降低。根据Henderson-Hasselbalch方程,动脉血pH值取决于HCO₃⁻浓度与二氧化碳分压(PCO₂)的比值,当机体发生酸碱平衡紊乱时,肾脏和呼吸会做出相应的代偿反应,通过调控HCO₃⁻浓度和/或PCO₂来维持血pH值在正常范围(7.35~7.45)。因此,发生MA时动脉血pH值并不一定会明显降低,还有可能会正常甚至偏高。如MA患者动脉血pH值仍在正常范围,称为代偿性MA;如动脉血pH<7.35,则称为失代偿性MA。

2.2 MA的病因及分类

MA的常见发生机制包括机体酸生成增加、HCO₃⁻丢失过多、肾脏酸排泄减少,此外,快速输注大量生理盐水导致血清HCO₃⁻浓度下降,称为稀释性MA。MA的主要机制及常见病因见表2。

表2 MA的主要机制及常见病因

主要机制	常见病因
酸生成增加	乳酸酸中毒 酮症酸中毒 药物或毒物摄入(甲醇、乙二醇、水杨酸盐等)
HCO ₃ ⁻ 丢失过多	严重腹泻 II型肾小管酸中毒 碳酸酐酶抑制剂 尿流改道术
肾脏酸排泄减少	eGFR下降 I型肾小管酸中毒 IV型肾小管酸中毒
稀释性MA	快速输注大量生理盐水

注:MA,代谢性酸中毒;HCO₃⁻,碳酸氢根;eGFR,估算肾小球滤过率。

根据血清阴离子间隙(anion gap,AG)水平可将MA分为2类:AG增高型MA和AG正常型MA。AG是指血清中未测定阴离子与未测定阳离子之间的浓度差,对于MA病因的鉴别有重要意义。AG增高型MA提示体内未测定酸性阴离子的蓄积,常见于乳酸酸中毒、酮症酸中毒、终末期肾病患者的酸中毒等。AG正常型MA多由HCO₃⁻丢失引起,如腹泻、II型肾小管

酸中毒等,患者往往伴有高氯血症,又称高氯性MA。

MA根据发生及持续时间可分为急性MA和慢性代谢性酸中毒(chronic metabolic acidosis, cMA),两者的病因和由此产生的不良后果可能不同。急性MA最常见的原因是有机酸(如乳酸或酮酸)的过量产生,cMA通常反映了 HCO_3^- 消耗和/或肾脏酸化功能受损。cMA中的术语“慢性”尚无明确定义,有学者建议将持续5~7 d或更长时间的MA状态定义为cMA。CKD患者发生的MA多为cMA。

2.3 MA的诊断

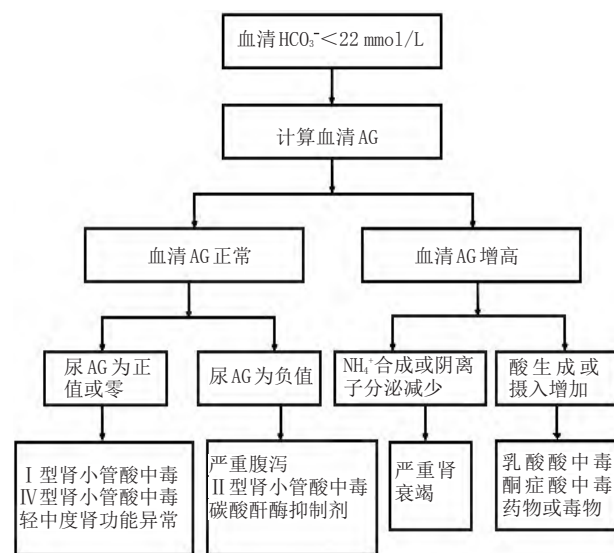
轻中度MA通常无特异性临床症状,重度MA患者可出现深大呼吸、恶心、呕吐、低血压、心律失常、乏力、嗜睡,甚至昏迷。MA的诊断主要依靠实验室检查,即血清 HCO_3^- 浓度的异常下降。目前诊断CKD患者cMA的血清 HCO_3^- 阈值是基于观察性研究的结果确定的^[6]。Raphael KL等在一项回顾性、观察性研究[美国国家健康与营养检查调查III(National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)的一部分]中纳入了1267例CKD患者,随访8.6年,结果显示血清 HCO_3^- 浓度 $<22\text{ mmol/L}$ 的患者死亡风险增加2.6倍^[7]。尽管不同临床实验室的血清 HCO_3^- 浓度的参考范围略有不同,目前多数指南及专家共识均认为:当血清 HCO_3^- 浓度 $<22\text{ mmol/L}$ 时可诊断MA^[6,8,9]。腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者最佳血清 HCO_3^- 水平目前尚无一致标准,欧洲最佳实践指南建议PD患者的 HCO_3^- 水平为 25 mmol/L ^[10],即 $\text{HCO}_3^-<24\text{ mmol/L}$ 即可诊断为cMA。但是美国国家肾脏基金会-肾脏疾病结果质量倡议(National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-KDOQI)临床实践指南中,建议无论哪种透析方式,血清 HCO_3^- 水平应 $\geq 22\text{ mmol/L}$ ^[8,9]。

严格来讲,仅测定血清 HCO_3^- 浓度不足以诊断MA,因为 HCO_3^- 浓度下降可由MA引起,也可能是原发性呼吸性碱中毒的代偿反应,测定动脉血pH值和 PCO_2 可用于鉴别诊断。但CKD患者的MA主要是由于肾脏排酸能力下降所致,一般不合并原发性呼吸性碱中毒,因此血气分析不作为CKD患者诊断MA的常规推荐,仅在一些特殊情况下需要进行动脉血气分析。

诊断MA后,还应检测血清钠(Na^+)、钾(K^+)、氯(Cl^-)等离子浓度及白蛋白水平,并计算血清AG,其计算公式为(单位均为 mmol/L): $\text{AG}=(\text{Na}^++\text{K}^+)-(\text{Cl}^-+\text{HCO}_3^-)$ 。由于血清 K^+ 水平较低且通常较稳定,上述公式也可简化为: $\text{AG}=\text{Na}^+-(\text{Cl}^-+\text{HCO}_3^-)$ 。如果患者存在低蛋白血症,需对AG进行校正,其公式为:校正AG=

$\text{AG}+0.25\times[40-\text{白蛋白}(\text{g/L})]$ 。

根据血清AG水平将患者分为AG正常型MA和AG增高型MA,AG正常型MA又可根据尿AG水平(尿 $\text{AG}=\text{Na}^++\text{K}^+-\text{Cl}^-$)进一步鉴别诊断,而AG增高型MA也可根据其发生机制(肾脏酸排泄减少或机体酸生成增加)进行进一步区分。MA的诊断流程见图1。需要指出的是,本共识仅针对CKD患者因肾功能下降导致的单纯MA。



注: HCO_3^- ,碳酸氢根;AG,阴离子间隙; NH_4^+ ,铵离子。

图1 MA的诊断流程

3 CKD患者MA的发生机制

肾脏主要通过2种机制维持体内酸碱稳态,即重吸收 HCO_3^- 和分泌 H^+ 及铵离子(NH_4^+)^[11]。CKD患者由于功能性肾单位数量减少,每个肾单位的 NH_4^+ 排泄量增加,故总的酸排泄能够得以维持。通常从CKD G3b开始,肾脏排泄 NH_4^+ 会明显减少,患者体内出现酸性物质的滞留^[12],因此测量尿 NH_4^+ 有助于评估CKD早期机体潜在肾酸负荷(potential renal acid load, PRAL)。在CKD早期,机体轻度的酸蓄积可不伴血清 HCO_3^- 浓度或pH值的变化,称为正 HCO_3^- 性MA或亚临床MA^[13]。随着eGFR的持续下降,酸蓄积逐渐加重,患者出现血清 HCO_3^- 浓度或动脉血pH值下降,表现为显性MA。考虑到CKD进展随时间的连续性,可以合理推断,在显性cMA出现之前,可能即已存在亚临床MA。由于临床中没有常规准确地评估CKD患者的隐性酸蓄积,亚临床MA的实际患病率尚不清楚,可能高于预期。

在轻、中度肾功能损害[eGFR $>15\sim20\text{ ml}/(\text{min}\cdot1.73\text{m}^2)$]的患者,肾小球的滤过功能尚足以使阴离子以钠盐或钾盐的形式排出,但远端肾小管已

出现严重的功能缺陷,导致酸排泄受损,此时可表现为AG正常型MA。当CKD进展至终末期[eGFR<15~20 ml/(min·1.73m²)]时,eGFR的显著降低会导致H⁺及多种不含氯离子的酸性物质(包括磷酸盐、硫酸盐和多种有机酸)潴留,患者出现AG增高型MA。由于机体的代偿反应,部分MA患者的血pH值可维持在正常范围。一项对1058例eGFR<60 ml/(min·1.73m²)患者的回顾性研究发现^[14],在血清HCO₃⁻浓度处于最低四分位数(HCO₃⁻≤21.5 mmol/L)的患者中,59%的患者出现失代偿性MA,38%的患者血pH值在正常范围内,3%的患者出现血pH值偏高(pH>7.42)。由此可见,约40%的低HCO₃⁻血症CKD患者(HCO₃⁻≤21.5 mmol/L)可不发生失代偿性MA。在中位3.0年的随访期间,374例患者发生需要肾脏替代治疗的肾衰竭(kidney failure requiring kidney replacement therapy, KFRT),失代偿性MA患者KFRT发生率较高,而代偿性MA的患者中,HCO₃⁻水平与KFRT之间没有显著相关性。

4 推荐意见

4.1 CKD合并cMA对机体的影响

推荐意见4.1.1 我们推荐将cMA作为CKD进展的危险因素之一。

cMA会刺激肾脏旁分泌血管紧张素II、醛固酮和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)^[15-17],这些激素可增加酸排泄,有助于缓解MA,属于机体的一种代偿反应。然而,血管紧张素II促进细胞增殖和成纤维细胞活化,加剧受损肾脏中细胞外基质的异常蓄积,导致肾脏炎症和纤维化的发展^[18]。醛固酮增多可能增加肾小球内压力,导致肾小球硬化和GFR下降。有证据表明醛固酮会增加细胞增殖,改变肾脏的结构,从而导致纤维化;醛固酮还可诱发氧化应激和炎症,进一步加剧肾纤维化^[19]。ET-1可增加肾脏纤维蛋白和胶原蛋白合成,导致肾小管间质损伤、炎症和纤维化及足细胞消失,最终引起肾小球通透性增加和GFR下降^[20]。NH₄⁺诱导的补体激活被认为是MA导致肾脏损伤的另一种机制^[21]。在肾脏次全切除大鼠的研究中发现肾间质局部氨过量可激活补体系统,活化的补体级联反应导致C3和C5b~9在肾小管中沉积,从而导致肾小管间质损伤和肾纤维化^[22]。

多项观察性研究显示低血清HCO₃⁻浓度与CKD进展速度加快相关。在CRIC研究中^[23],血清HCO₃⁻<22 mmol/L的患者CKD进展(定义为进展为终末期肾病或eGFR降低50%)风险是血清HCO₃⁻>26 mmol/L患者的3倍。血清HCO₃⁻每升高1 mmol/L,CKD进展风险降低3%(HR=0.97, 95%CI: 0.94~0.99, P=0.01)。血清

HCO₃⁻水平与蛋白尿和eGFR存在显著的交互作用,蛋白尿≤0.2 g/d的受试者亚组,HCO₃⁻水平每升高1 mmol/L,CKD进展风险降低10%(HR=0.90, 95%CI: 0.83~0.98, P=0.01),而在蛋白尿>0.2 g/d的受试者中,HCO₃⁻水平与CKD进展风险的关联不显著。在非裔美国人肾脏病和高血压研究(the African American study of kidney disease and hypertension, AASK)中也看到了类似的结果^[24]。此外,cMA还会加速终末期肾病患者残余肾功能(residual renal function, RRF)的丢失。即使患者已经进入透析,保护RRF仍然具有重要临床意义。RRF能够调节体内部分水分、电解质和酸碱平衡,能清除部分中分子毒素,有助于提高患者生活质量,改善预后^[25-27]。cMA会加速PD患者RRF的丢失。一项前瞻性观察性研究发现PD患者低血清HCO₃⁻与RRF下降之间存在显著关联。随着血清HCO₃⁻水平的提高,RRF下降的风险显著降低。与HCO₃⁻≥24 mmol/L的患者相比,HCO₃⁻<24 mmol/L患者进展至无尿的风险增加2.62倍^[28]。虽然有研究表明碱干预可能对肾功能下降有一定的益处^[29-31],但相关研究存在局限性,包括样本量小、单中心研究、低风险人群评估和随访时间短等。由于缺乏大型、高质量的研究,目前证据尚不足以明确cMA的治疗对减缓CKD进展的作用。

推荐意见4.1.2 我们推荐对于CKD患者应关注cMA对肌肉代谢的影响。

cMA通过促进蛋白质降解、影响线粒体生物能量学和损害肌纤维收缩来影响骨骼肌,导致肌肉力量和身体机能下降^[32,33]。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖性泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)的激活是cMA刺激肌肉蛋白降解的主要机制^[34],cMA通过胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt通路抑制胰岛素信号传导,从而激活caspase-3和UPS^[35]。研究发现MA时UPS的基因转录上调,肌肉蛋白降解增加^[34]。cMA通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径诱导成纤维细胞异常的基因转录,导致炎症介质表达上调^[36]。在酸性环境中,成纤维细胞会增加肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)的表达^[36],这可能会降低成肌分化因子D(myogenic differentiation factor D, MyoD)的活性,而MyoD是肌肉分化的驱动因素^[37]。此外,cMA还可活化支链酮酸脱氢酶,增加CKD患者血清和肌肉组织中支

链氨基酸的降解^[38]。在酸性环境中,巨噬细胞产生TNF- α 增加,可导致胰岛素/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)信号受损,增加骨骼肌萎缩的发生风险^[39,40]。在CKD患儿中,cMA通过抑制生长激素分泌、引起外周组织中生长激素作用受损,导致生长发育异常^[41,42]。治疗cMA可能具有减缓或逆转肌肉损失并恢复身体机能的作用。但迄今为止临床试验的结果喜忧参半。在一项针对CKD G3和G4合并轻度cMA患者(血清HCO₃⁻浓度20~24 mmol/L)的研究中,口服碳酸氢钠(NaHCO₃)以剂量依赖性的方式纠正cMA,6周后患者下肢肌肉力量明显改善^[43]。一些小型研究表明碱补充剂可以改善氮平衡和肌肉体积,增加中臂肌肉围和瘦体质量^[44]。然而英国的一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,血清HCO₃⁻<22 mmol/L的非透析依赖性老年CKD [eGFR<30 ml/(min•1.73 m²)]患者口服NaHCO₃并未改善身体机能^[45]。另一项美国的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中,NaHCO₃疗法并未改善CKD G3和G4患者的肌肉功能和骨密度^[46]。

推荐意见 4.1.3 我们推荐对于CKD患者应关注cMA对骨代谢的影响。

骨骼作为一种酸碱缓冲体系,有助于维持全身酸碱平衡稳态^[47]。骨骼中的钙盐主要以磷酸钙的形式存在,其次是碳酸钙。骨骼磷酸盐可以提供磷酸盐缓冲系统,纠正CKD全身性酸中毒或中和饮食产生的酸性物质。cMA持续存在可能导致骨骼脱矿、骨软化症和骨骼无力^[48]。cMA可以抑制成骨细胞活性,降低CKD患者钙受体的敏感性,并刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌,升高的PTH则可介导破骨细胞激活引起骨骼中钙和磷酸盐释放,导致骨密度降低^[49,50]。MA还可以增加破骨细胞活性,打破骨形成和骨吸收的平衡,导致骨转换和净骨流失增加^[51,52]。Bushinsky DA等研究发现酸中毒和PTH均能独立刺激骨骼中钙净流出(net calcium efflux, JCa⁺),抑制成骨细胞胶原蛋白合成,并刺激破骨细胞 β -葡萄糖醛酸酶的分泌,而2种因素联合的效应大于单一因素^[53]。这些发现表明酸中毒和PTH升高会对骨细胞功能产生累加效应,肾性骨病可能是由酸中毒和PTH升高共同引起的。此外,酸中毒还可通过G蛋白偶联受体1(G-protein coupled receptor 1, GPCR1)抑制成骨细胞胶原蛋白的合成,刺激前列腺素的产生,前列腺素以旁分泌方式增加成骨细胞核因子- κ B受体激活因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的合成,RANKL继而刺激破骨细胞活性和新破骨细

胞的募集,进一步促进骨吸收和缓冲H⁺负荷^[54]。

推荐意见 4.1.4 我们建议对于CKD患者应关注cMA在肾性贫血发生中的作用。

CKD动物实验表明酸中毒可能上调血清铁调素水平,干扰铁代谢,从而参与肾性贫血的发生^[55]。cMA促进肝脏铁调素表达的机制尚不完全清楚。有报道显示,在人肝癌细胞系中,酸性培养基能够通过稳定其基因转录增加铁调素的表达^[56]。酸中毒诱导肝脏铁调素合成,反过来,铁调素过表达促进胃和肾脏的酸分泌。研究显示cMA会增加维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者对红细胞生成刺激剂的需求^[57]。

推荐意见 4.1.5 我们建议对于CKD患者应关注cMA在营养不良发生中的作用。

研究发现cMA可以增加机体蛋白质分解代谢^[58]。NHANES III数据显示,低血清HCO₃⁻浓度与CKD患者低白蛋白血症显著相关^[59]。纠正MA能显著改善CKD透析及非透析患者的营养指标,降低蛋白质分解代谢率^[60-63]。但也有研究显示轻中度MA并不影响PD患者的营养状态^[64],MHD患者纠正MA后血清白蛋白水平也无明显变化^[65]。cMA对CKD患者营养状态的影响仍需更多研究证据。

推荐意见 4.1.6 我们建议将cMA作为CKD患者心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),尤其是心力衰竭的危险因素之一。

评估CKD患者血清HCO₃⁻浓度与CVD之间关联的研究比较少,且结果不一致。cMA因可导致炎症和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)的激活被认为是CKD特异性的CVD危险因素^[66]。Collister D等对51 558例CKD患者进行研究,发现cMA与主要不良CVD风险增加有关^[67]。在儿童CKD患者中也观察到cMA与较高的左心室质量指数相关^[68]。CKD G5非透析患者补充NaHCO₃可以明显降低主要心血管不良事件^[69]。然而,也有研究显示血清HCO₃⁻浓度<22 mmol/L与全因死亡风险和肿瘤死亡风险增加相关,但与心血管死亡风险无关。当血清HCO₃⁻浓度>26 mmol/L时,HCO₃⁻每升高1 mmol/L,CVD死亡率反而增加8%(HR=1.08, 95% CI: 1.01~1.15, P=0.04)^[70]。CRIC研究评估了血清HCO₃⁻与CKD患者心血管结局的关联,发现血清HCO₃⁻以24 mmol/L为节点,每增加1 mmol/L,心力衰竭的风险增加14%(HR=1.14, 95% CI: 1.03~1.26, P=0.02)^[23]。随机对照研究显示补充HCO₃⁻纠正cMA并不能改善CKD患者的血管钙化水平^[71]。而针对CKD动物模型的研究发现治疗cMA可能会加

重血管钙化^[72]。由此可见,cMA或碱血症均可能会增加CKD患者的CVD风险。CKD患者血清 HCO_3^- 水平与CVD的关系及纠正cMA后是否有心血管获益仍需要更多高质量循证医学证据进一步明确。

推荐意见4.1.7 我们建议对于CKD患者需考虑cMA对死亡风险的影响。

一项纳入51 558例CKD G3~5患者的大型队列研究显示,MA是患者全因死亡风险增加的独立危险因素^[73]。血清 HCO_3^- 浓度低于20 mmol/L的MHD患者总体死亡风险增加^[74]。此外,低血清 HCO_3^- 浓度也是PD患者死亡的独立危险因素。Chang TI等在441例PD患者中进行了一项前瞻性观察性研究,发现血清 HCO_3^- 水平与PD患者死亡风险呈负相关。与 HCO_3^- 水平为24~26 mmol/L的患者相比, HCO_3^- 水平<22 mmol/L和22~24 mmol/L的患者死亡风险分别增加了13.10倍和2.13倍^[75]。Vashistha T等也有类似发现^[76]。这证实低血清 HCO_3^- 水平与PD患者不良预后密切相关,可能的机制包括慢性炎症状态^[77]和加速RRF下降^[78,79]等。然而,Meta分析结果显示CKD合并MA患者补充 NaHCO_3 并未显著降低全因死亡风险^[80]。

4.2 CKD合并cMA的筛查与监测

推荐意见4.2.1 我们推荐在常规筛查CKD患者是否存在酸碱失衡时,应通过外周静脉穿刺采集血样,不建议动脉采血。

推荐意见4.2.2 我们推荐CKD患者如有中心静脉置管,静脉血样可以从中心静脉导管获得。

对于CKD患者cMA的筛查,不推荐动脉采血,因为穿刺动脉止血困难,局部并发症风险高,且动脉壁损伤后可能会影响未来动静脉内瘘的建立。推荐CKD患者通过采集外周静脉血样(静脉穿刺获得)或中心静脉血样(从中心静脉导管获得)进行cMA筛查。有研究显示酶法测定静脉血总二氧化碳(total carbon dioxide content, tCO_2)或动脉血气分析测定 HCO_3^- 浓度均可用来评估MHD患者酸碱状态,两者具有较好的一致性^[81]。 tCO_2 又称二氧化碳结合力,是指来自血浆中 HCO_3^- 、碳酸中的 CO_2 量(即血浆中呈化学结合状态的 CO_2 量)及物理溶解的 CO_2 量三者之和。

推荐意见4.2.3 我们推荐血液样本采集后应避免暴露于空气中,收集管应充分密封并尽可能冷藏,及时送检。

血液样本的采集、运送和检测方法均可能影响结果。血液样本采集后应尽可能减少在空气中暴露的时间,及时进行处理,延迟离心可能导致血细胞乳

酸生成增加,造成血清 HCO_3^- 浓度下降。随着样本保存时间的延长, tCO_2 会不断降低,且不同的保存条件其降低的速率也不同。 HCO_3^- 浓度为19.0~21.9 mmol/L的患者,可通过二次检测确诊。

推荐意见4.2.4 我们推荐CKD患者可以通过测定静脉血 tCO_2 或静脉血气(venous blood gas, VBG)中 HCO_3^- 水平评估是否存在cMA。

标准 HCO_3^- (standard bicarbonate, SB)指的是动脉血 PaCO_2 为40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、37℃、血红蛋白100%氧合的标准条件下,所测得的血清 HCO_3^- 的量,SB不受呼吸因素的影响,所以它是判断代谢性因素的主要指标之一。实际 HCO_3^- (actual bicarbonate, AB)是指在实际 PaCO_2 和血氧饱和度条件下测得的血清 HCO_3^- 浓度,AB受代谢及呼吸两方面因素的影响。VBG可测量静脉血氧分压(PvO_2)、静脉血二氧化碳分压(PvCO_2)、静脉血酸碱度(pH)、静脉血氧饱和度(SvO_2)、碱剩余、乳酸盐及 HCO_3^- 浓度。可以通过静脉血测量值估算相应的动脉血数值,中心静脉血pH值通常比动脉血pH值低0.03~0.05, PvCO_2 通常较动脉血高4~5 mmHg,但 HCO_3^- 水平几乎一致。外周静脉血pH值比动脉血低0.02~0.04, HCO_3^- 浓度比动脉血高1~2 mmol/L, PvCO_2 比动脉血高3~8 mmHg。

血气分析需要特定的测量装置和注射器,而静脉血清 tCO_2 可以很容易地与肌酐、尿素、电解质等一同使用生化分析仪进行测量。需要注意的是,血清 tCO_2 包括 HCO_3^- 和溶解的 CO_2 ,在大多数情况下,同一血液样本中测量的 tCO_2 比 HCO_3^- 高约1 mmol/L,两者的关系可以用公式表示^[82]: $\text{tCO}_2 = \text{HCO}_3^- + 0.03 \times \text{PCO}_2$;非透析CKD患者可以采用下列公式推算 HCO_3^- 的浓度^[83]: $\text{HCO}_3^- (\text{mmol/L}) = \text{tCO}_2 - 0.05 \times \text{白蛋白} (\text{g/L}) - 0.1 \times \text{氯化物} (\text{mmol/L}) - 0.01 \times [\text{eGFR} + \text{血糖} (\text{mg/dl})] + 15$ 。

推荐意见4.2.5 我们建议对CKD G1~3a患者均应测定或计算血清 HCO_3^- 浓度,以筛查cMA,检测频率每6~12个月应至少进行1次。

推荐意见4.2.6 我们建议对CKD G3b~5(未接受肾脏替代治疗)的患者,测定或计算血清 HCO_3^- 浓度每3~6个月应至少进行1次,必要时每1~3个月1次。

一般情况下,成人每日内源性净酸产生量约为1 mmol/kg,尿液通过排泄 H^+ (以可滴定酸和 NH_4^+ 的形式)可清除机体酸负荷^[12]。肾功能正常时,即使酸产生量轻度增加,机体也可维持酸碱平衡接近正常。随着CKD患者的功能性肾单位数量不断减少,每个

肾单位的 NH_4^+ 排泄量代偿性增加,当 $\text{eGFR} < 40 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,总 NH_4^+ 排泄量开始下降,机体发生酸潴留^[84]。然而,即使肾脏酸排泄能力明显下降、 H^+ 潴留,血清 HCO_3^- 浓度也可以正常,这是因为影响血清 HCO_3^- 水平的因素很多,包括饮食中代谢为酸性或碱性物质的摄入量、胃肠道对这些物质的吸收率、个体肾小管排泄酸或重吸收碱的能力、 PCO_2 的水平及利尿剂或磷酸盐结合剂等药物的使用(这些药物本身会改变酸碱平衡)。CKD患者cMA的发生率随着 eGFR 的降低而增加。NHANES III调查显示,5.7%的CKD G3患者血清 HCO_3^- 低于 23 mmol/L ,而在CKD G4~5患者中这一比例达到32.7%^[85]。另一项研究显示,CKD G1~5非透析患者cMA发生率分别为10.3%、5.6%、16.2%、38.9%和56.0%^[86]。因此,CKD中晚期患者cMA的监测频率需相应提高。我们建议CKD G1~3a患者每6~12个月应至少监测1次,CKD G3b~5患者每3~6个月应至少监测1次,对于尚未接受肾脏替代治疗的终末期肾病患者,或既往存在cMA的患者,可适当增加监测频率,每1~3个月监测1次。

推荐意见4.2.7 我们建议对CKD G5D患者应每1~3个月进行1次血清 HCO_3^- 浓度测定或计算,MHD患者应在透析前采血。对于有充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病或肝硬化等合并症的患者,建议检测透析前血液pH值。

MHD患者cMA的发生率也较高,但cMA在MHD患者中的临床意义尚未完全阐明,大多数研究都显示出逆流流行病学现象。早期透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS)表明,与透析前无cMA或重度cMA患者相比,透析前中度cMA似乎与更好的营养状况和更低的死亡或住院风险相关^[87]。此外,在MHD患者中是否可以单独来用透析前 HCO_3^- 水平反映其酸碱状态,目前仍存在一定争议。PD患者cMA的发生率为10.00%~16.25%^[88-92],明显低于CKD及MHD人群^[92],这可能是由于PD的治疗模式与血液透析不同,PD多为连续性透析,可持续补充缓冲碱,并清除酸性物质,因此对cMA的改善效果较好。

许多研究表明,非透析CKD患者血清 HCO_3^- 水平维持在正常范围有助于稳定蛋白质、氨基酸和骨骼代谢,改善营养状态^[51, 93, 94]。开始透析治疗后,患者的cMA通常可得到纠正。一般情况下,血清 HCO_3^- 在一次常规血液透析治疗中可上升5~7 mmol/L,每次透析结束时血清 HCO_3^- 水平通常可恢复至正常范围,血液pH值通常在正常至碱性范围内。在下次透析前的间期内,大多数患者的血清 HCO_3^- 水平会逐渐

下降至 22 mmol/L 以下,其下降程度取决于内源性酸的生成速率、有无RRF等因素。然而,患者透析前血清 HCO_3^- 浓度存在很大的个体差异,每次透析结束时血清 HCO_3^- 的水平与患者自身情况及透析处方有关。例如,如果患者的血流动力学不稳定,乳酸的产生可能会消耗大部分或全部透析液中的 HCO_3^- ,透析期间血清 HCO_3^- 水平甚至会下降。但在通常情况下,透析治疗结束时患者血清 tCO_2 的水平主要由透析液 HCO_3^- 浓度决定。此外,净酸生成量更高的透析患者(通常膳食中动物蛋白含量更高)可持续存在cMA, Soudan K等报道蛋白质摄入量每增加 $0.2 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,血清 HCO_3^- 水平降低 1 mmol/L ^[95]。建议CKD G5D患者每1~3个月进行1次血清 tCO_2 测定或 HCO_3^- 浓度计算,MHD患者应采集透析前血样,以更准确地反映患者体内酸碱状态。

心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病等合并症在MHD患者中非常普遍,其可能会导致原发性呼吸性酸碱平衡紊乱,因此使得这些MHD患者的酸碱评估更为复杂。一项针对单中心53例MHD患者的研究显示^[96],在41%的患者中发现了单纯的呼吸性酸碱平衡紊乱或混合型酸碱平衡紊乱,这些患者血清 tCO_2 的异常不仅仅是由于代谢紊乱所致。一项从25例MHD患者获取的71份样本的研究显示^[97],40%的患者酸碱平衡紊乱不能通过透析前血清 tCO_2 进行预测,其中36%的患者由于血清 tCO_2 水平低被认定为失代偿性MA,而实际上血液pH值正常或偏高。对于透析前 tCO_2 下降但不伴失代偿的患者,透析后pH值平均为7.51,因此仅依据透析前 tCO_2 降低而增加透析液 HCO_3^- 浓度可能导致患者透析后碱血症。尽管现有指南均建议MHD患者应定期检测透析前血清 tCO_2 水平,但对于存在呼吸性酸碱平衡紊乱的患者,血清 tCO_2 或 HCO_3^- 并不是评价酸碱状态的最佳标志物,而透析前的血液pH值可以更好地定义患者的酸碱状态,并为选择透析液缓冲液处方提供有用信息。理想情况下,在调整透析液 HCO_3^- 浓度或开具口服碱剂之前,应检测患者透析前血pH值,尤其是对于存在充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病或肝硬化等合并症的患者。

推荐意见4.2.8 我们建议肾移植受者(kidney transplant recipient, KTR)在手术后1年内应每3~6个月进行1次血清 HCO_3^- 浓度测定或计算。

推荐意见4.2.9 我们建议KTR在手术1年后根据 eGFR 水平参照CKD患者确定cMA的监测频率,一般不应低于每6~12月1次。

据报道,KTR中cMA的患病率从12%到58%不

等^[98]。健康的肾脏主要通过泌 H^+ 、泌 NH_4^+ 及重吸收 HCO_3^- 来维持体内酸碱平衡。当肾功能丧失并进行同种异体肾移植后,作为代偿机制,移植肾的每个肾单位 NH_4^+ 产生量增加,这会导致高氯血症性MA^[99]。KTR发生cMA的机制与非移植CKD患者相似,除此之外,还有一些移植肾特有的因素,包括供体相关、受体相关、免疫介导因素和免疫抑制药物等^[99]。免疫抑制药物,尤其是钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI),在动物模型中被证实可诱导高氯性MA,其机制包括 H^+ 和 K^+ 的分泌受损、集合管中氨转运蛋白的下调等^[99, 100]。排异反应可引起肾小管缺血和肾小管炎,影响 H^+ -ATP酶活性和阴离子交换,导致肾小管酸中毒^[101, 102]。肾移植后常见的高钾血症(通常与药物、移植肾功能延迟恢复、钾摄入过多等有关)也会导致酸中毒的发生^[103]。一项研究观察了90例KTR移植后第1年血清 HCO_3^- 水平与移植肾功能的关系,结果显示患者移植后第1年cMA患病率为63%,1年后降至28%,移植后第1年较高的血清 HCO_3^- 水平与较高的eGFR相关($P=0.029$)^[104]。针对小儿KTR的研究发现cMA在移植后第1年非常普遍,并且在随访期间与较低的eGFR相关^[105]。因此,建议KTR在手术后第1年每3~6月至少进行1次cMA的监测,1年后cMA的发生风险降低,可根据eGFR水平参照CKD患者确定cMA的监测频率,但一般不应低于每6~12月1次。

推荐意见 4.2.10 我们建议CKD患者合并cMA时,应筛查药物的影响。

CKD患者使用的某些药物也可能导致cMA,这些药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂。ACEI和ARB可减少集合管中醛固酮介导的 H^+ 分泌,从而导致酸滞留^[2]。SGLT2抑制剂除了抑制近端肾小管中的钠-葡萄糖重吸收外,还可抑制钠-氢交换蛋白3,从而阻断近端肾小管 H^+ 分泌^[106]。严重情况下,SGLT2抑制剂可引起危及生命的酮症酸中毒,而血糖水平正常

或仅轻度升高^[107]。相反,噻嗪类利尿剂和袢利尿剂可能会升高血清 HCO_3^- 浓度^[2]。有研究发现盐酸二甲双胍和盐酸加巴喷丁是外源性酸负荷的潜在来源,以剂量依赖性的方式导致血清 tCO_2 减低和阴离子间隙增加^[108]。因此,CKD患者合并cMA时,应排查药物的影响。

4.3 CKD合并cMA的治疗

推荐意见 4.3.1 我们建议在CKD G3~5患者饮食指导中,应关注食物营养来源,尤其是动物蛋白摄入对cMA的影响。

过量摄入蛋白质不能储存在体内并被分解代谢,导致蛋白质废物如尿素及其他尿毒症毒素蓄积。随着CKD的进展,这些毒素会影响器官功能。高蛋白摄入会导致肾小球内压升高和肾小球高滤过,可进一步导致肾小球硬化和肾小管间质损伤^[109]。目前多数指南推荐CKD成人患者的蛋白质摄入量维持在约 $0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并避免过量摄入蛋白质 $[>1.3\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,过量摄入蛋白质可能会加速肾功能下降^[110, 111]。

“碱性饮食”即富含蔬菜和水果的饮食,可能对CKD患者cMA有益。Scialla JJ等人发现,在不同CKD分期的患者中,富含植物蛋白的饮食会增加血液中 HCO_3^- 的浓度^[112]。Goraya N等在一项涉及71例高血压肾病[eGFR $>90\text{ ml}/(\text{min}\cdot1.73\text{m}^2)$]和白蛋白尿患者的研究中发现,与未接受碱治疗的患者相比,饮食中水果和蔬菜含量增加的患者蛋白尿并未恶化。在CKD G3患者中,血清 tCO_2 浓度在 $22\sim24\text{ mmol/L}$,接受 NaHCO_3 治疗或遵循水果和蔬菜含量增加饮食的患者,eGFR在3年内下降幅度低于未接受 NaHCO_3 或上述饮食的患者^[17, 113]。由于富含水果和蔬菜的饮食可能会导致高钾血症,因此,碱性饮食可以根据不同食物的PRAL和钾量来计划。肉类的PRAL为阳性,蔬菜或水果的PRAL为阴性。不同食物、营养素和饮食模式及对酸负荷的影响见表3^[114, 115]。除了减轻膳食酸负荷外,含有水果和蔬菜的饮食还可以通过其他方式保护肾脏^[116]。水果和蔬菜的盐含量低,有助于控制血压。它们的生物可利用磷含量也很低,可以通过与FGF-23的联系来减轻血管钙化

表3 不同食物、营养素和饮食模式以及对酸负荷的影响

膳食元素	酸负荷	
	更高	更低
食物	肉类、家禽、鱼类、谷物、乳品、蛋	水果和蔬菜、豆类
成分	蛋白、磷	钾、镁、钙
饮食模式	西式饮食;低碳水化合物/生酮	DASH/地中海饮食;植物性/纯素食/素食;新北欧肾脏饮食
饮料	含磷酸的苏打水	水果和蔬菜汁、咖啡、茶

注:DASH,终止高血压膳食疗法(得舒饮食)。

和左心室高压^[117, 118]。伴随的膳食纤维可以增加胃肠道蠕动,积极改变肠道微生物组,并减少尿毒症毒素的产生和吸收^[119]。

内源性酸净生成量(net endogenous acid production, NEAP)是评估体内产生内源性酸量的指标。根据公式计算:NEAP (mEq/d)=10.2+[54.5×蛋白质摄入量(g/d)]/[钾摄入量(mEq/d)]。蛋白质摄入量根据Maroni公式确定:蛋白质摄入量(g/d)=6.35×(尿液中的尿素氮[g/d]+0.031体质量)^[120]。

推荐意见 4.3.2 我们建议CKD G3~5的成人中,当CKD患者血清 tCO_2 水平<18 mmol/L时,开始碱治疗(当<15 mmol/L时需评估静脉输液治疗,必要时血液透析治疗),并密切监测,宁酸勿碱。

CKD患者血清 HCO_3^- 水平可能因饮食因素、容量状态、肾功能等因素而异。因此,需要考虑的一个重要问题是何时开始治疗及血清 HCO_3^- 浓度的目标值问题。UBI研究表明血清 HCO_3^- 的目标值应为24~28 mmol/L,高于过去通常使用的目标值22 mmol/L^[121]。在CRIC研究中发现血清 HCO_3^- 高于24 mmol/L,每增加1 mmol/L充血性心力衰竭的风险增加14%。此外,血清 HCO_3^- 浓度高于26 mmol/L的患者发生心力衰竭和死亡的风险增加^[122, 123]。一项纳入1240例非透析CKD退伍军人的研究发现,与血清 HCO_3^- 为26~29 mmol/L组相比,血清 HCO_3^- <22 mmol/L组的死亡风险显著增高(校正 $HR=1.43$, 95% $CI:1.10\sim1.87$)^[124]。Navaneethan SD等的观察性研究显示,与 HCO_3^- 为23~32 mmol/L相比, HCO_3^- >32 mmol/L的患者充血性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病更常见(分别为22%比9%和20%比9%)^[125]。在AASK研究的1094例CKD患者中,与 HCO_3^- >25 mmol/L组相比, HCO_3^- <20 mmol/L组的肾脏事件发生率升高3倍(肾脏事件定义为进展至终末期肾病或者eGFR相对基线值下降50%或下降25 ml/min)。校正其他因素后,发现血清 HCO_3^- 28~30 mmol/L的患者中肾脏事件风险最低。Kovesdy CP等人发现,与血清 HCO_3^- 在26~29 mmol/L的患者相比,血清 HCO_3^- 浓度<22 mmol/L可使死亡率增加43%。 HCO_3^- <22 mmol/L和 HCO_3^- >28 mmol/L均与不良事件风险增加有关^[124]。

NKF-KDOQI建议在血清 HCO_3^- 浓度为<22 mmol/L时给予基础治疗,以将血清 HCO_3^- 浓度维持在≥22 mmol/L,没有提供更具体的目标^[111]。英国肾脏协会(UK Kidney Association, UKKA)还建议基础给药以维持血清 HCO_3^- 浓度≥22 mmol/L^[126],澳大利亚肾功能不全护理(Caring for Australians with Renal Impairment, CARI)同样没有提供血清 HCO_3^- 浓度的特

定目标^[127]。2024年改善全球肾脏病预后(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)指南建议成人血清 HCO_3^- 水平应避免<18 mmol/L,但需要大型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)来确定治疗低血清 HCO_3^- 水平可改善临床结局一个精确的阈值^[110]。由于目前证据尚未证明将 HCO_3^- 校正至正常范围可降低肾衰竭的风险,因此考虑将开始治疗的阈值降低至18 mmol/L。根据对文献的评估,我们建议将血清 HCO_3^- 浓度提高到正常参考范围,理想的血清 HCO_3^- 浓度在24~26 mmol/L范围内目标设定是合理的。

推荐意见 4.3.3 我们建议在CKD G3~5的成人患者中,如需碱治疗时,可通过应用 NaHCO_3 来减少NEAP;同时进行监测使其接近理想范围。

推荐意见 4.3.4 建议对于合并碱缺失相关疾病(如大量腹泻)或产生大量酸负荷(如酮症酸中毒)的CKD cMA患者,考虑更积极的碱治疗。

NaHCO_3 为常用的碱性药物,可改善CKD cMA患者的血管内皮功能,增加CKD合并cMA患者的肌肉质量并保留肾功能^[128]。Dubey AK等进行了一项单中心随机对照前瞻性研究,以评估 NaHCO_3 对肌肉质量的影响,共有CKD G3~4且 HCO_3^- <22 mmol/L的188例患者被随机分配接受口服 NaHCO_3 治疗,将 HCO_3^- 水平维持在24~26 mmol/L,通过中臂肌肉周长和瘦体质量评估肌肉质量,结果与对照组相比, NaHCO_3 治疗组中臂肌肉周长(22.9 cm比22.6 cm, $P=0.001$)和瘦体质量(36.8 kg比36.0 kg, $P=0.002$)更高^[128]。de Brito-Ashurst I等在一项为期2年的干预研究中,评估了 NaHCO_3 治疗对CKD进展的影响,该研究纳入了eGFR为15~30 ml/(min·1.73m²)的134例血清 HCO_3^- 为16~20 mmol/L的成人CKD患者。治疗目标是使血清 HCO_3^- 浓度≥23 mmol/L, NaHCO_3 的平均剂量为1.8 g,研究结果表明,与对照组相比,接受 NaHCO_3 治疗的患者eGFR降低程度较轻[1.9 ml/(min·1.73m²·年)],在接受 NaHCO_3 治疗组中,需要透析的患者更少(4例比22例)^[29]。UBI研究在意大利10个肾脏病科招募了795例CKD G3~5 cMA患者,并随机(1:1)接受 NaHCO_3 或标准治疗,为期36个月。 NaHCO_3 组每天给药2次,随后每周增加25%的日剂量,根据需要调整 NaHCO_3 的剂量,直到达到血清 HCO_3^- 浓度为24~28 mmol/L的目标值。标准治疗组中, NaHCO_3 剂量由主治医师出于安全原因自行决定是否减量。主要排除标准是纽约心脏协会III~IV级心力衰竭和血压>150/90 mmHg的患者。研究结果表明,对于无慢性心力衰竭的CKD G3~5血清 HCO_3^- <24

mmol/L的患者,NaHCO₃对血压、总体质量或住院治疗没有显著影响,用NaHCO₃治疗cMA是安全的,可提高肾脏和患者的生存率^[121]。

虽然NaHCO₃是治疗CKD cMA的一种经济高效且易于获得的选择,但更大规模、多中心、长期的随机对照试验显示,碱疗法对CKD有益结果喜忧参半或阴性。一项应用口服NaHCO₃治疗老年CKD合并轻度酸中毒的研究中,纳入了来自英国27个中心,年龄≥60岁,eGFR<30 ml/(min·1.73m²),血清HCO₃⁻<22 mmol/L未接受透析的患者,以1:1比例随机分配到接受口服NaHCO₃(最多3 g/d)组和安慰剂组,评价口服NaHCO₃治疗是否能改善老年CKD和轻度酸中毒患者的身体机能及评估补充NaHCO₃对健康相关生活质量、CKD生化标志物、骨骼和血管健康、不良事件和医疗费用的影响。随访2年的结果表明,至少对于60岁及以上的CKD G4~5患者,每天口服1.5~3.0 g NaHCO₃并未产生任何健康益处^[45]。

枸橼酸钠在肝脏中代谢为HCO₃⁻,也可用于治疗CKD患者的代谢性酸中毒。Phisitkul S等的一项纳入了eGFR 20~60 ml/(min·1.73m²)的59例高血压肾病和cMA患者的研究,给予枸橼酸钠与安慰剂,并评估eGFR变化,研究持续30个月,口服枸橼酸钠24月治疗,结果发现高血压肾病患者口服枸橼酸钠治疗可将eGFR下降率从3.8 ml/(min·1.73m²·年)降低到1.9 ml/(min·1.73m²·年)^[129]。由于枸橼酸钠会增加胃肠道对铝的吸收。因此,慎用于肾功能明显受损的患者。此外,因为枸橼酸钠主要在肝脏中转化为HCO₃⁻,肝损伤患者不宜使用枸橼酸钠纠正cMA^[129]。

Veverimer是一种口服含非吸收性(胺)聚合物的组合药物,它可以高选择性地结合肠胃中的盐酸,并在粪便中排泄,从而减少患者体内酸的总量。一项共纳入548例患者的Meta分析表明Veverimer治疗cMA安全有效。研究表明Veverimer可有效地治疗糖尿病和CKD患者cMA,并显著改善患者的自我感觉和身体机能。然而,在CKD cMA患者中减缓CKD进展方面的一项前瞻性多中心,随机对照3期临床试验(veverimer assessment of long-term outcomes in renal disease-chronic kidney disease,VALOR-CKD)结果显示,Veverimer并未达到其主要终点,在26.7个月的中位治疗时间内,Veverimer组和安慰剂组分别有149例和148例受试者发生了DD40(GFR降低≥40%)的主要终点事件,风险比为0.99(95%CI: 0.78~1.24;P=0.898),2组之间比较没有统计学差异^[130, 131]。

推荐意见4.3.5 在CKD合并cMA开始碱治疗的同时应严格限制钠摄入量,以避免容量及血压控制不佳。

碱治疗方法:计算HCO₃⁻需求量,公式为(所需血清HCO₃⁻浓度-实际血清HCO₃⁻浓度)×50%体质量(kg)。NaHCO₃应每天服用2~3次。一般认为NaHCO₃的初始日剂量为1~2 g/d。根据治疗情况增加至2~3 g/d。使用最常用剂量(2~3 g/d)的NaHCO₃治疗cMA极少导致代谢性碱中毒。但是在有可能促进代谢性碱中毒(例如呕吐和低钾血症)的情况下,应考虑暂时停用NaHCO₃。使用高剂量NaHCO₃(>6 g/d)可能导致胃容量增加(通过释放CO₂),严重者(极少)会导致胃壁破裂。为了防止这种并发症,建议在两餐之间使用,并且首选包衣(即肠溶)制剂。为防止治疗期间过度碱化,应监测血液中HCO₃⁻的浓度。当计算出HCO₃⁻需求量时,可在3~4 d内给予,当血清HCO₃⁻浓度达到理想水平时,应逐渐调整每日碱基量以维持该目标值^[132]。

关于碱疗法引起的血压升高和钠潴留的可能性,研究表明NaHCO₃比氯化钠(NaCl)更容易排泄。由于HCO₃⁻主要以NaHCO₃,而不是碳酸氢钾的形式排泄,当膳食钠摄入量限制在200~700 mg/d时,碱疗法(NaHCO₃每日剂量16.8 g)未引起少数CKD患者的血压或体质量升高。然而,NaHCO₃和NaCl的摄入量100 mmol/d(相当8.4 g/d,5.85 g/d)仍可能会引起血压升高和体质量增加^[133]。

几项临床试验报道NaHCO₃治疗对CKD患者的血压没有影响。NaHCO₃负荷对血压和容量的影响在临床试验中可能不容易被发现。具有不同CKD分期的异质性人群、在研究方案中实施Na⁺控制饮食、抗高血压治疗方案的改变及缺乏动态血压测量,这些都降低了检测到NaHCO₃治疗导致血压升高的可能性。然而,至关重要的是,即使是血压的微小变化也可能显著增加这一已经处于危险中的人群不良心血管结局和CKD进展的风险。NaHCO₃给药稳定eGFR(the Bicarbonate Administration to Stabilize eGFR, BASE)为一项随机、双盲、安慰剂对照试验,以研究2种剂量NaHCO₃(每天0.5和0.8 mmol/kg)治疗在28周内的安全性、耐受性、依从性和药效学效应。该研究纳入194例患者,随机分配到较高剂量NaHCO₃组(n=90)、较低剂量NaHCO₃组(n=52)、安慰剂组(n=52),高剂量组平均每日NaHCO₃剂量为0.8 mmol/(kg·d),低剂量组NaHCO₃为0.5 mmol/(kg·d)。在安全性方面,2种剂量的NaHCO₃对血压、体质量、血清钾浓度或住院率都没有明显影响,需要增加利尿剂或

抗高血压治疗或胃肠道症状的比例也没有显著差异。在药效学方面,与低剂量组相比,高剂量 NaHCO_3 组的血清 HCO_3^- 水平高 1.3 mmol/L ,尿 NH_4^+ 排泄量降低25%。然而,Elinor CM等在 NaCl 和 NaHCO_3 负荷对2/3和5/6肾切除术大鼠容量潴留、血压和肾损伤影响的研究中发现, NaHCO_3 和 NaCl 都促进残余肾大鼠的高血压和容量潴留,盐敏感性随着肾脏质量的减少而增加,提示CKD患者中 NaHCO_3 钠负荷风险低于 NaCl ^[134-137]。

推荐意见4.3.6 当CKD cMA患者合并高钾血症

时,在降钾治疗时可选择环硅酸钠(sodium zirconium cyclosilicate, SZC)。

在CKD患者中高钾血症和cMA常同时发生,互为加重因素。研究发现治疗高钾血症药物SZC可能提高血液 HCO_3^- 的浓度,其机制之一可能是其在肠道中捕获了与 K^+ 直径大小相似的铵离子,此外还可通过纠正高钾血症诱导的肾氨生成减少引起,故合并高钾血症时,可考虑酌情优先选用该药物降钾同时改善cMA治疗^[138-142]。

4.4 CKD G5D血液透析患者cMA的治疗

推荐意见4.4.1 我们建议对透析前血清 HCO_3^-

异常的患者采取联合干预的方法,包括营养支持、应用 NaHCO_3 药物、增加透析剂量或个体化透析液缓冲液。

推荐意见4.4.2 我们推荐对于CKD G5D MHD患者,评估cMA时应综合评估营养状态,如果NEAP产生低,应该减少透析液中 HCO_3^- 浓度,给予个体化治疗,避免透析后碱血症。

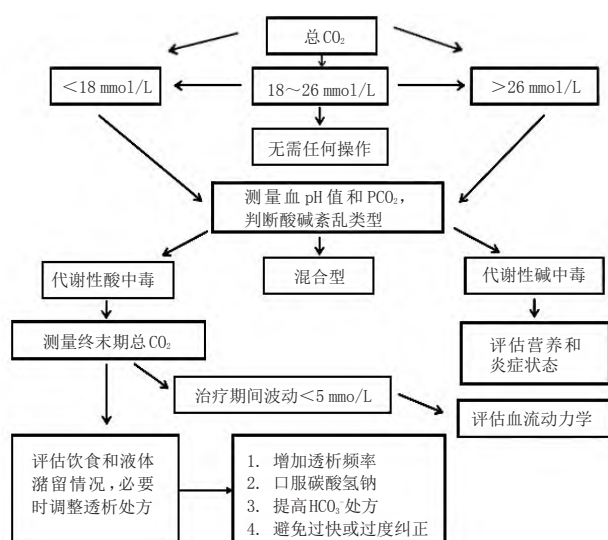
推荐意见4.4.3 对于CKD G5D的MHD患者,透析间期可通过应用碱性药物来维持透析前血 tCO_2 或 HCO_3^- 的目标水平。

目前的证据不足以定义使用高透析液缓冲液浓度或口服碱积极治疗cMA的风险和益处^[143,144]。因此,对透析前血清 HCO_3^- 超出预期范围患者的评估应侧重于接受透析的患者中伴随 HCO_3^- 水平升高或降低的可改变因素。影响透析前血清 HCO_3^- 水平的因素包括蛋白质摄入量(内源性酸产生,主要由膳食蛋白质摄入量决定)、残余肾功能、透析液缓冲液浓度、透析充分性、口服 NaHCO_3 和其他碱性药物(如碳酸钙)、透析间期体质量增加、上次透析后的时间、磷结合剂的使用和透析后血清 HCO_3^- 水平等。透析后血清 HCO_3^- 水平的主要决定因素是高透析液缓冲液、透析液中非 HCO_3^- 阴离子浓度、透析充分性、超滤率、透析期间有机阴离子的产生和透析前血清 HCO_3^- 浓度^[145-149]。一项纳入1271例MHD患者的研究显示,

444例患者存在碱中毒,持续存在者73例。与对照组患者相比,持续碱中毒患者年龄较大,但性别、种族、体质量、合并症和死亡率没有差异,透析剂量每增加7%,蛋白质分解代谢率降低11%,透析间期体质量增加降低29%(均 $P<0.001$)。持续碱中毒患者的心律失常发生率增加1倍($P=0.07$),透析中血压降低20%($P<0.001$)。该研究表明碱中毒在血液透析患者中很常见,并且可能持续存在。最佳透析液缓冲液浓度是防止下一次HD治疗开始时的酸中毒,同时避免透析后碱中毒。常规透析液中存在的醋酸盐代谢后,乙酸盐会额外贡献 $2\sim 8\text{ mmol/L}$ 的 HCO_3^- ,并可能助长透析后碱中毒的发展^[150]。目前规模最大($>50\,000$ 例患者)的研究发现透析前血清 $\text{HCO}_3^->24\text{ mmol/L}$ 患者的死亡风险急剧增加, $\text{HCO}_3^->27\text{ mmol/L}$ 的患者死亡风险增加近50%。当根据合并症、透析剂量和社会经济因素调整后,风险几乎没有变化。然而,在对营养和炎症因素进行额外调整后,透析前血清 HCO_3^- 高的风险增加消失^[151,152]。DOPPS研究表明透析液缓冲液浓度与透析前血清 HCO_3^- 水平之间的相关性较弱。虽然透析液缓冲液浓度对透析后血清 HCO_3^- 有重大影响,但其对透析前血清 HCO_3^- 水平的贡献可能会被其他因素稀释,例如蛋白质摄入量、体力活动、呼吸功能和残余肾功能。在透析患者中,在摄入最高蛋白质摄入量的个体中经常观察到较低的血清 HCO_3^- ,而在蛋白质摄入量低的个体中观察到较高的血清 HCO_3^- 值^[87,153]。

对于MHD患者在透析间期口服 NaHCO_3 还有争议^[111]。NKF KDOQI指南建议患者在透析间期口服 NaHCO_3 ,可有效增加血清 HCO_3^- 浓度,可以中和部分每日酸负荷,从而避免透析前的“酸血症”和透析后的过度“碱血症”。口服 NaHCO_3 的剂量通常为 $2\sim 4\text{ g/d}$ 。在无残余肾功能的患者中,尿液中没有有机阴离子丢失,对于无残余肾功能的MHD患者内源性产酸量(endogenous acid production, EAP)可采用公式: $\text{EAP}=0.385\times \text{nPCR}\times \text{体质量}(\text{kg})$ 计算^[154]。

对于高 HCO_3^- 水平的患者,应评估营养状况和寻找炎症来源。如果 HCO_3^- 水平持续偏高($>28\text{ mmol/L}$),则将透析液缓冲液浓度降至 $30\sim 32\text{ mmol/L}$,同时密切监测随后的血清 HCO_3^- 水平。对 HCO_3^- 水平低的患者评估应侧重于确保充分透析和限制透析间期体质量增加。用植物蛋白代替动物蛋白可能会有所帮助,增加水果和蔬菜的摄入量。对于尽管采取了这些干预措施但 HCO_3^- 水平仍然低于 19 mmol/L 的患者,可以通过提高透析液缓冲液处方或口服碱来增加碱基输送^[112,116,153,155-159]详见图2。

推荐意见 4.4.4 我们建议对CKD G5D MHD患者

注:CO₂,二氧化碳;pH,酸碱度;PCO₂,二氧化碳分压;HCO₃⁻,碳酸氢根。

图2 血液透析患者透析前血清总CO₂的评价

应至少连续监测3个月决定是否改变透析液缓冲液的浓度。

推荐意见 4.4.5 对于大多数患者,我们建议选择 ≤ 37 mmol/L的透析液缓冲液,采用标准化或个体化方法,如需增加透析液缓冲液浓度,建议将增加限制在2~3 mmol/L以内,以维持透析前血清tCO₂为19~24 mmol/L。

推荐意见 4.4.6 MHD患者如透析前血清tCO₂>24 mmol/L,则不建议透析液缓冲液浓度>30 mmol/L,透析后tCO₂目标为 ≤ 29 mmol/L。

推荐意见 4.4.7 MHD患者应避免透析过程中代谢性酸中毒的过快或过度纠正,尤其在诱导透析阶段及初始进入血液透析阶段。

MHD患者的酸碱平衡是一个复杂的过程,受多个变量的影响,所有这些都可能导致个体患者透析前血清HCO₃⁻的显著变化。在接受HD且采用统一透析液缓冲液浓度处方的患者中,每月血清HCO₃⁻测量值存在差异,干预提高或降低血清HCO₃⁻的决定不应基于单次测定的结果,如果依靠月度实验室报告来确定,则至少需要3次测量才能可靠地确定结果^[160]。

大多数终末期肾病患者每周接受3次血液透析治疗,使用含有HCO₃⁻的透析液缓冲液来补充体内的碱储备。然而,MHD患者的最佳酸碱状态仍存在争议。由于对于血液透析治疗期间碱输送的定量计算或对其的生理反应实际并不完全清楚,这种不确定性反映在透析液HCO₃⁻浓度范围很宽。透析液缓冲液浓度各国不同,从日本的低至25.5 mmol/L到美国

一些患者高达40 mmol/L。市售透析液缓冲液为25~40 mmol/L。透析液缓冲液在很大程度上是根据经验选择的,以达到透析前和透析后血液HCO₃⁻水平和pH值的可接受值^[144, 161, 162]。有2项大型队列研究都表明,透析前血清HCO₃⁻浓度非常低和非常高都会增加死亡风险。透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Studies, DOPPS)对来自11个DOPPS国家(2002—2011年)的17 031例每周接受3次透析的MHD患者探讨了透析液HCO₃⁻浓度与死亡率的关联,结果显示3913例患者(23%)在随访期间死亡。研究表明透析患者死亡率和住院率与较高的透析液HCO₃⁻水平相关,原因可能与透析后代谢性碱中毒相关^[153]。DOPPS另一项对7140例患者的分析显示透析前血清TCO₂最低四分位数(<19 mmol/L)的住院风险增加了10%和死亡风险增加近50%,该队列中死亡风险最低的患者是透析前血清tCO₂ 19~24 mmol/L^[87]。鉴于透析后血清HCO₃⁻水平接近透析液中的浓度,接受高透析液缓冲液治疗的患者更易发生透析后碱中毒,与呼吸功能和酸碱状态无关,并且可能在透析结束后的一段时间内呈碱性。可以合理地假设,在接受高透析液缓冲液治疗的患者中,较高的死亡率可能是由透析期间和/或透析之后代谢性碱中毒介导的。导致不良结局的机制可能是在透析期间,血清HCO₃⁻的快速变化将钾从细胞外驱动到细胞内,导致血清钾更快地减少,进而导致心律失常的发展。透析液缓冲液和透析后血HCO₃⁻水平与透析后心电图上QTc间期延长有关,这可能是由血清钾和离子钙快速下降介导的^[163]。透析中代谢性碱中毒还会导致神经肌肉兴奋性增加、脑血流量减少和呼吸抑制^[164]。最后,碱中毒介导的血管舒张可能导致血流动力学不稳定。透析后碱中毒可能导致软组织(包括血管壁)中磷酸钙沉淀,尤其是在血清钙水平高的情况下[例如透析液钙含量高或1,25(OH)₂D₃治疗],并且可能是导致心血管疾病的发病机制^[165]。2000年NKF-KDOQI慢性肾衰竭营养指南中提到“血液透析中较高浓度HCO₃⁻(>38 mmol/L)已被证明可以安全地增加透析前血清HCO₃⁻浓度”,这与DOPPS研究结果不一致。实际上,NKF-KDOQI的声明是基于早期的研究,这些研究没有测试高透析液HCO₃⁻的安全性,而是评估了纠正cMA对透析患者营养状态的影响。有研究分析了透析前后tCO₂分别在19~25 mmol/L和 ≤ 29 mmol/L范围内的患者,将透析液35 mmol/L的HCO₃⁻浓度减少3 mmol/L,评估了血清钠、钾、钙、磷和PTH的变化。研究发现将透析液HCO₃⁻浓度降低3 mmol/L可显著且安全地降低透析前

后 $t\text{CO}_2$,避免酸中毒过度矫正并改善继发性甲状旁腺功能亢进症^[9, 153, 166]。Amber OM等在MHD中透析液缓冲液与透析前血清 HCO_3^- 浓度关联的回顾性队列研究中,将5414例患者根据透析液缓冲液分组:个体化(根据透析前血清 HCO_3^- 浓度进行调整)或标准化(>90%的患者接受相同的透析液缓冲液浓度)。标准化类别按透析液缓冲液浓度分层为35 mmol/L、36~37 mmol/L和 ≥ 38 mmol/L 3组,结果表明所有不同透析液缓冲液组的平均透析前血清 HCO_3^- 浓度均在正常范围内。在个体化组中,91%的患者透析前血清 $\text{HCO}_3^- \geq 22$ mmol/L,而标准化组为87%。提示无论使用个体化还是标准化透析液缓冲液,患者透析前血清 HCO_3^- 浓度无显著差异,透析液缓冲液浓度 ≥ 38 mmol/L与35 mmol/L相比,仅使透析前血清 HCO_3^- 浓度增加0.9 mmol/L。根据这些结果,目前尚不清楚透析液缓冲液的调整是否是优化透析前 HCO_3^- 的有用策略,也不清楚这种调整是否对透析前 HCO_3^- 水平有很大影响。然而,特定人群,例如尽管采用了最佳饮食和透析策略,但水平异常的患者,可能会从透析液缓冲液调整中获益。相反,在某些情况下,增加透析液缓冲液可能更危险,例如与低钾透析液联合使用。通常应避免使用38 mmol/L或以上的透析液缓冲液,大多数患者的最佳透析液缓冲液可能在32~35 mmol/L^[146]。

透析过程中过快输注 HCO_3^- 或使用过高浓度的碱基透析液,可导致血浆 HCO_3^- 水平在数小时内急剧上升,引发透析后碱血症。其病理生理风险主要包括①离子钙降低与心血管事件风险:血液pH值快速升高促使白蛋白与钙离子结合增加,导致游离钙浓度骤降,可能诱发低钙抽搐、QT间期延长及心律失常^[161, 167-169];②透析失衡加重与脑水肿:酸中毒快速纠正时,脑脊液pH值变化相对滞后于血液(CO_2 易透过血脑屏障, HCO_3^- 不易透过),产生的反常性细胞内酸中毒及渗透压梯度可加重脑水肿与神经系统症状^[170-172];③呼吸抑制与组织缺氧:碱血症对呼吸中枢产生抑制作用,导致代偿性低通气及二氧化碳潴留,可能诱发或加重低氧血症^[173-175]。故在治疗过程中,应遵循宁酸勿碱原则,避免过快或过度纠正MA。

4.5 CKD G5D腹膜透析患者cMA的治疗

推荐意见4.5.1 我们推荐改善透析充分性,有助于纠正PD患者cMA。

低水平 HCO_3^- 患者中,多合并较高的白蛋白、血尿素氮和磷酸盐水平。高蛋白摄入会增加体内酸负荷^[176],血尿素氮和磷酸盐升高提示可能透析不充

分。因此,cMA和透析充分性之间可能存在相关性^[89]。 Kt/V 与血清 HCO_3^- 水平呈正相关^[26],这表明改善透析充分性会提高PD患者血清 HCO_3^- 浓度^[75]。Mujais S等^[89]发现在CAPD或APD患者中,2组间血清 $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L的患者比例相近,血清 HCO_3^- 与透析剂量呈正相关,与白蛋白水平、RRF、血磷呈负相关,这提示PD患者酸中毒与PD治疗模式可能无关,而是与透析充分性相关。

推荐意见4.5.2 我们推荐PD患者可通过口服 NaHCO_3 纠正cMA。

PD患者在透析充分的前提下,如果依然存在cMA,那么口服 NaHCO_3 是安全有效的,但需注意钠摄入过多导致的液体超负荷及心力衰竭风险^[177]。Szeto CC等^[177]在合并cMA的PD患者中开展随机对照研究,发现口服 NaHCO_3 可以显著提高PD患者血清 HCO_3^- 水平,改善营养评分,减少住院时间。同样在另一项临床研究中,接受口服 NaHCO_3 治疗使 HCO_3^- 达到26~28 mmol/L的PD患者,具有更好的营养状态和更少的住院治疗^[178]。

推荐意见4.5.3 我们建议采取综合措施保护PD患者RRF,这可能对维持酸碱平衡有帮助。

虽然PD患者的酸碱平衡主要是在透析过程中通过缓冲剂来实现,但是RRF在这一过程中起到重要的辅助作用^[89]。RRF在维持液体平衡、中分子毒素清除及电解质酸碱平衡方面发挥着重要作用,因此,保护RRF可能有助于改善PD患者cMA。PD患者保护RRF措施包括优化透析方案为渐增性腹膜透析、控制血压血糖、合理饮食方案、应用具有肾脏保护的药物(如ACEI/ARB)、避免肾毒性药物(如非甾体类抗炎药、造影剂等)的应用等。

推荐意见4.5.4 我们建议采取营养干预措施改善cMA。

营养干预在改善MA中的作用不可忽视。适当的营养摄入可以减少蛋白质-能量消耗的风险,进而减少因MA引起的负面影响。在PD患者中,适量增加优质蛋白质的摄入可以帮助改善营养状态,减少肌肉消耗。2020年KDOQI慢性肾病营养临床实践指南中建议PD患者蛋白质摄入量1.0~1.2 g/(kg·d)^[111]。2021版中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南推荐无RRF患者蛋白质摄入量1.0~1.2 g/(kg·d),有RRF患者0.8~1.0 g/(kg·d)^[179]。增加富含碱性矿物质的食物摄入(如水果和蔬菜),可以帮助提高体内的碱性水平,缓解酸中毒的症状^[176, 180]。

推荐意见4.5.5 我们建议在治疗高磷血症时

尽量减少盐酸司维拉姆应用,选择碳酸司维拉姆更有助于纠正cMA。

研究发现 CaCO_3 、司维拉姆对PD患者血清 HCO_3^- 水平存在影响。服用 CaCO_3 作为磷酸盐结合剂的PD患者血清 HCO_3^- 水平较高,而服用盐酸司维拉姆的患者血清 HCO_3^- 水平较低,且与盐酸司维拉姆剂量直接相关^[90,181]。由此可见, CaCO_3 可能是摄入碱的潜在来源^[182]。盐酸司维拉姆在胃肠道中充当阴离子交换树脂,当与磷酸盐结合时释放盐酸,从而减少血清中 HCO_3^- 浓度。碳酸司维拉姆采用碳酸根替代氯离子作为平衡离子,不会产生MA的副作用。

推荐意见4.5.6 我们建议,关于腹膜透析液的选择,无论使用何种缓冲剂的透析液,均可以有效地纠正cMA。如果应用氨基酸透析液,建议每天换液次数不超过1次,需要重点监测cMA的情况。

渗透剂作为腹膜透析液的必要成分,包括乳酸盐、 HCO_3^- 、 HCO_3^- /乳酸盐。乳酸盐作为缓冲剂的腹膜透析液是在临床治疗CKD/急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)时使用的标准透析液。乳酸盐主要通过肝脏和肌肉的丙酮酸盐脱氢酶被转化为 HCO_3^- 。当PD应用于AKI时,因为一些AKI的危重患者可能存在休克、组织灌注差、肝衰竭,继而会影响乳酸盐转化为 HCO_3^- ,可能导致cMA的发生或加重。

由于传统乳酸盐葡萄糖腹膜透析液(乳酸盐浓度35~40 mmol/L, pH 5.2左右)存在生物不相容性,长期应用不利于腹膜及RRF的保护,以 HCO_3^- 或乳酸盐/ HCO_3^- 混合为缓冲剂的透析液作为中性化(pH 6.5~8.0)、低葡萄糖降解产物(glucose degradation products, GDPs)透析液,是生物相容性更佳的透析液,能更好地保护腹膜和RRF,这可能与较低的葡萄糖降解产物有关^[183],可用于CKD/AKI的临床治疗。不同厂家生产的中性腹膜透析液,其中 HCO_3^- 的浓度也不同,需要个体化选择。

研究显示,无论使用何种缓冲剂的腹膜透析液,均可以有效纠正MA^[184,185],但在使用 HCO_3^- 缓冲剂的PD患者中,有可能发生碱中毒。如果腹腔内应用氨基酸腹膜透析液,因其可以引起MA,需要密切监测酸中毒的情况。在一项为期3年的随机对照研究中^[186],大多数患者接受了每日1次的氨基酸透析液治疗,并使用口服 NaHCO_3 治疗MA,尤其在每日使用袋数超过1次的情况下,需要同时摄入卡路里,以促进氮的合成代谢。国内近期开展的一项前瞻性研究,随访6个月,发现每天1袋氨基酸透析液有助于改善

患者血清白蛋白及前白蛋白水平,但是需密切监测MA的发生^[187]。因此,我们建议如果腹腔内应用氨基酸腹膜透析液,用量应每日1次,每次2 L,并进行密切监测,以检出并治疗任何的酸中毒和尿毒症症状加重^[188]。

5 总结与展望

cMA在CKD中患病率较高,可导致CKD进展和诸多并发症加重,包括慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常、胰岛素抵抗、认知功能障碍及心血管不良结局,和预后密切相关,在临床诊疗中不容忽视,应定期监测并及时干预。目前,对于非透析的CKD患者主要应用 NaHCO_3 治疗cMA。对于CKD G5D的MHD患者,应综合评估营养状态,给予个体化透析液处方,避免透析后代谢性碱中毒。对于CKD G5D的PD患者,还应关注残余肾功能的保护、营养干预及不同种类腹膜透析液对cMA的影响。

《慢性肾脏病患者代谢性酸中毒诊治中国专家共识》编写委员会专家组名单

组长:韦洮(北京大学人民医院)。

主要执笔专家:朱丽(北京大学人民医院);梁耀先(北京大学人民医院);赵新菊(北京大学人民医院);赵慧萍(北京大学人民医院);刘爱春(北京大学人民医院)。

专家组成员(按拼音顺序):陈靖(复旦大学附属华山医院);陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院);陈育青(北京大学第一医院);董捷(北京大学第一医院);付平(四川大学华西医院);甘良英(北京大学人民医院);蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院);姜鸿(新疆维吾尔自治区人民医院);李荣山(山西省人民医院);李文歌(中日友好医院);李雪梅(北京协和医院);梁耀先(北京大学人民医院);刘爱春(北京大学人民医院);刘虹(中南大学湘雅二医院);刘章锁(郑州大学第一附属医院);毛慧娟(江苏省人民医院);倪兆慧(上海交通大学医学院附属仁济医院);孙雪峰(解放军总医院第一医学中心);汪年松(上海交通大学附属第六人民医院);韦洮(北京大学人民医院);徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院);徐金升(河北医科大学第四医院);阳晓(中山大学附属第一医院);张萍(浙江大学医学院附属第一医院);赵慧萍(北京大学人民医院);赵新菊(北京大学人民医院);钟爱民(江西省人民医院);朱丽(北京大学人民医院);左力(北京大学人民医院)。

参考文献

- [1] Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1):164-171.
- [2] Raphael KL, Zhang Y, Ying J, et al. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease[J]. *Nephrology (Carlton, Vic)*, 2014, 19(10):648-654.
- [3] Kim HJ, Ryu H, Kang E, et al. Metabolic acidosis is an independent risk factor of renal progression in Korean chronic kidney disease patients: The KNOW-CKD study results[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:707588.
- [4] Chen W, Abramowitz MK. Treatment of metabolic acidosis in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2):311-317.
- [5] Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: Core curriculum 2019[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(2):263-275.
- [6] Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013, 3(1):91-111.
- [7] Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(5):1207-1213.
- [8] National Kidney Foundation (2003). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 Suppl 3):S1-201.
- [9] K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(6 Suppl 2):S17-S104.
- [10] Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 2):ii45-87.
- [11] Chen W, Levy DS, Abramowitz MK. Acid base balance and progression of kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(4):406-417.
- [12] Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(2):307-317.
- [13] Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2):376-382.
- [14] Kajimoto S, Sakaguchi Y, Asahina Y, et al. Modulation of the association of hypobicarbonatemia and incident kidney failure with replacement therapy by venous pH: A cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(1):35-43.
- [15] Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(11):1128-1135.
- [16] Wesson DE, Nathan T, Rose T, et al. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(3):210-217.
- [17] Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):1031-1038.
- [18] Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7):1189-1199.
- [19] Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8):459-469.
- [20] Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):896-904.
- [21] Clark EC, Nath KA, Hostetter MK, et al. Role of ammonia in tubulointerstitial injury[J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1990, 16(5):315-321.
- [22] Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3[J]. *J Clin Invest*, 1985, 76(2):667-675.
- [23] Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4):670-678.
- [24] Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(3):356-362.
- [25] Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, et al. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2):262-271.
- [26] Kjaergaard KD, Jensen JD, Peters CD, et al. Preserving residual renal function in dialysis patients: an update on evidence to assist clinical decision making [J]. *NDT plus*, 2011, 4(4):225-230.
- [27] Liu X, Dai C. Advances in understanding and management of residual renal function in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2017, 2(4):187-196.
- [28] Chang TI, Kang EW, Kim HW, et al. Low serum bicarbonate predicts residual renal function loss in peritoneal dialysis patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(31):e1276.
- [29] de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(9):2075-2084.
- [30] Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(7):617-623.
- [31] Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(6):989-1001.
- [32] Reaich D, Price SR, England BK, et al. Mechanisms causing muscle loss in chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(1):242-247.
- [33] Mak RH, Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(12):1807-1814.
- [34] Bailey JL, Wang X, England BK, et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(6):1447-1453.
- [35] Wang XH, Mitch WE. Muscle wasting from kidney failure—a model for catabolic conditions[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10):2230-2238.
- [36] Riemann A, Ihling A, Thomas J, et al. Acidic environment activates inflammatory programs in fibroblasts via a cAMP-MAPK pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*,

- 2015, 1853(2):299-307.
- [37] Langen RC, Van Der Velden JL, Schols AM, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization[J]. *Faseb J*, 2004, 18(2):227-237.
- [38] Hara Y, May RC, Kelly RA, et al. Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats[J]. *Kidney Int*, 1987, 32(6):808-814.
- [39] Shang T, Xu H, Yao X, et al. Dual role of macrophages in skeletal muscle atrophy: Mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 244:117589.
- [40] Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor- κ B activation[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(9):5086-5092.
- [41] Brown DD, Carroll M, Ng DK, et al. Longitudinal associations between low serum bicarbonate and linear growth in children with CKD[J]. *Kidney360*, 2022, 3(4):666-676.
- [42] Br  nger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(1):216-221.
- [43] Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, et al. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5):714-720.
- [44] Visser WJ, van de Braak EEM, de Mik-van Egmond AME, et al. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(6):2498-2508.
- [45] Witham MD, Band M, Chong H, et al. Sodium bicarbonate to improve physical function in patients over 60 years with advanced chronic kidney disease: the BiCARB RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24(27):1-90.
- [46] Melamed ML, Horwitz EJ, Dobre MA, et al. Effects of sodium bicarbonate in CKD stages 3 and 4: A randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(2):225-234.
- [47] Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 285(5):F811-832.
- [48] Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease[J]. *Semin Dial*, 2000, 13(4):261-266.
- [49] Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(6):978-993.
- [50] Chen W, Melamed ML, Abramowitz MK. Serum bicarbonate and bone mineral density in US adults[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2):240-248.
- [51] Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: Pathogenesis, adverse effects, and treatment effects[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10):5187.
- [52] Tabatabai LS, Cummings SR, Tylavsky FA, et al. Arterialized venous bicarbonate is associated with lower bone mineral density and an increased rate of bone loss in older men and women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1343-1349.
- [53] Bushinsky DA, Nilsson EL. Additive effects of acidosis and parathyroid hormone on mouse osteoblastic and osteoclastic function[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(6 Pt 1):C1364-1370.
- [54] Komarova SV, Pereverzev A, Shum JW, et al. Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) on the calcium/calcineurin/NFAT pathway in osteoclasts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(7):2643-2648.
- [55] Daher R, Ducrot N, Lefebvre T, et al. Crosstalk between Acidosis and Iron Metabolism: Data from In Vivo Studies[J]. *Metabolites*, 2022, 12(2):89.
- [56] Mizumoto C, Kawabata H, Uchiyama T, et al. Acidic milieu augments the expression of hepcidin, the central regulator of iron homeostasis[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(6):701-709.
- [57] Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? [J]. *Nephrology (Carlton, Vic)*, 2006, 11(5):394-399.
- [58] Ballmer PE, Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism[J]. *Nutrition*, 1995, 11(5):462-468, 470.
- [59] Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(3):1031-1040.
- [60] Szczecińska K, Wajdlich M, Nowicka M, et al. Effects of oral bicarbonate supplementation on the cardiovascular risk factors and serum nutritional markers in non-dialysed chronic kidney disease patients[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022, 58(4):518.
- [61] Jeong J, Kwon SK, Kim HY. Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(2):80-87.
- [62] Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A, et al. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure [J]. *J Ren Nutr*, 2002, 12(4):224-228.
- [63] Movilli E, Viola BF, Camerini C, et al. Correction of metabolic acidosis on serum albumin and protein catabolism in hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(2):172-177.
- [64] Kang SW, Lee SW, Lee IH, et al. Impact of metabolic acidosis on serum albumin and other nutritional parameters in long-term CAPD patients[J]. *Adv Perit Dial*, 1997, 13:249-252.
- [65] Brady JP, Hasbargen JA. Correction of metabolic acidosis and its effect on albumin in chronic hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(1):35-40.
- [66] Stancu S, Mircescu G, Mocanu A, et al. Metabolic acidosis of chronic kidney disease and cardiovascular disorders[J]. *Maedica*, 2018, 13(4):267-272.
- [67] Collister D, Ferguson TW, Funk SE, et al. Metabolic acidosis and cardiovascular disease in CKD[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(5):753-761.e1.
- [68] Brown DD, Roem J, Reidy K, et al. Metabolic acidosis and cardiovascular disease risk in children with CKD [J]. *Kidney360*, 2025, 6(10):1722-1732.
- [69] Cheng YL, Huang SC, Ho MY, et al. Effect of sodium bicarbonate on cardiovascular outcome and mortality in patients with advanced chronic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1146668.
- [70] Al-Kindi SG, Sarode A, Zullo M, et al. Serum bicarbonate concentration and cause-specific mortality: the national health and nutrition examination survey 1999-2010[J]. *Mayo Clinic proceedings*, 2020, 95(1):113-123.
- [71] Aigner C, Cejka D, Sliber C, et al. Oral sodium bicarbonate supplementation does not affect serum calcification propensity in patients with chronic kidney disease and chronic metabolic acidosis[J]. *Kidney Blood*

- Press Res, 2019, 44(2):188-199.
- [72] de Solis AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJ, et al. Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu[J]. *J Nephrol*, 2009, 22(5):647-653.
 - [73] Tangri N, Reaven NL, Funk SE, et al. Metabolic acidosis is associated with increased risk of adverse kidney outcomes and mortality in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: an observational cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):185.
 - [74] Raikou VDMP. Metabolic acidosis status and mortality in patients on the end stage of renal disease[J]. *J Transl Int Med*, 2016, 4(4):170-177.
 - [75] Chang TI, Oh HJ, Kang EW, et al. A low serum bicarbonate concentration as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82912.
 - [76] Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2):254-264.
 - [77] Pickering WP, Price SR, Bircher G, et al. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(4):1286-1292.
 - [78] Goraya N, Wesson DE. Does correction of metabolic acidosis slow chronic kidney disease progression?[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(2):193-197.
 - [79] Brenner ZZ, Kotanko P, Thijssen S, et al. Clinical benefit of preserving residual renal function in dialysis patients: an update for clinicians[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(5):453-456.
 - [80] Yang TY, Lin HM, Wang HY, et al. Sodium bicarbonate treatment and clinical outcomes in chronic kidney disease with metabolic acidosis: A meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19(8):959-969.
 - [81] Hirai K, Ookawara S, Morino J, et al. Relationship between serum total carbon dioxide concentration and bicarbonate concentration in patients undergoing hemodialysis[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(4):441-450.
 - [82] Correa CC, Figueiredo MMB, Xavier AR, et al. Effects of pre-analytical sample care and analysis methodology on measures of metabolic acidosis in hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2023, 27(2):105-111.
 - [83] Hirai K, Minato S, Kaneko S, et al. Approximation of bicarbonate concentration using serum total carbon dioxide concentration in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(3):326-335.
 - [84] Adamczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with CKD: Epidemiology, pathogenesis, and treatment [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(6):452-467.
 - [85] Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. *Nephron Clin Pract*, 2007, 105(4):c178-184.
 - [86] Kuczera P, Ciaston-Mogilska D, Oslizlo B, et al. The prevalence of metabolic acidosis in patients with different stages of chronic kidney disease: Single-centre study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(6):863-872.
 - [87] Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4):661-671.
 - [88] Dumler F, Galan M. Impact of acidosis on nutritional status in chronic peritoneal dialysis patients[J]. *Adv Perit Dial*, 1996, 12:307-310.
 - [89] Mujais S. Acid-base profile in patients on PD[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003(88):S26-36.
 - [90] Kasimatis E, Maksich D, Jassal V, et al. Predictive factors of low HCO_3^- levels in peritoneal dialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2005, 63(4):290-296.
 - [91] Kung SC, Morse SA, Bloom E, et al. Acid-base balance and nutrition in peritoneal dialysis[J]. *Adv Perit Dial*, 2001, 17:235-237.
 - [92] Goutham KTC, Harichandrakumar KT, Dhanin P, et al. Persistent metabolic acidosis on regular hemodialysis or peritoneal dialysis[J]. *Indian J Nephrol*, 2019, 29(2):84-89.
 - [93] Roderick P, Willis NS, Blakeley S, et al. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2007(1):Cd001890.
 - [94] Vincent-Johnson A, Scialla JJ. Importance of metabolic acidosis as a health risk in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2022, 29(4):329-336.
 - [95] Soudan K, Ricanati ES, Leon JB, et al. Determinants of metabolic acidosis among hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2006, 10(2):209-214.
 - [96] Marano M, Marano S, Gennari FJ. Beyond bicarbonate: complete acid-base assessment in patients receiving intermittent hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3):528-533.
 - [97] Woodell TB, Rifkin DE, Ellison DH, et al. Serum bicarbonate as a surrogate for pH in hemodialysis: A pilot study[J]. *Kidney Med*, 2020, 2(1):42-48.
 - [98] Ritter A, Mohebbi N. Causes and consequences of metabolic acidosis in patients after kidney transplantation[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(6):792-801.
 - [99] Tariq H, Dobre M. Metabolic acidosis post kidney transplantation[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:989816.
 - [100] Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(2):F499-509.
 - [101] Mookerjee B, Gault MH, Dossetor JB. Hyperchloremic acidosis in early diagnosis of renal allograft rejection [J]. *Ann Intern Med*, 1969, 71(1):47-58.
 - [102] Batlle DC, Mozes MF, Manaligod J, et al. The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with kidney transplantation[J]. *Am J Med*, 1981, 70(4):786-796.
 - [103] Harris AN, Grimm PR, Lee HW, et al. Mechanism of hyperkalemia-induced metabolic acidosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(5):1411-1425.
 - [104] Wiegand A, Graf N, Bonani M, et al. Relationship of serum bicarbonate levels with 1-year graft function in kidney transplant recipients in Switzerland[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(5):1179-1188.
 - [105] Kilduff S, Hayde N, Viswanathan S, et al. Metabolic acidosis in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(12):4165-4173.
 - [106] Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na^+/H^+ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(4):F712-F728.
 - [107] Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic ketoacidosis as a complication of SGLT2 inhibitor therapy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8):1284-1291.
 - [108] Gardner J, Tuttle K, Raphael KL. Influence of medications containing acid salts on serum bicarbonate in

- CKD[J]. *Kidney* 2020, 1(5):330-336.
- [109] Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(8):1667-1679.
- [110] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD WG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S):S117-S314.
- [111] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(3 Suppl 1):S1-S107.
- [112] 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.
- [113] Goraya N, Simoni J, Jo C, et al. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(1):86-93.
- [114] Alexy U, Kersting M, Remer T. Potential renal acid load in the diet of children and adolescents: impact of food groups, age and time trends[J]. *Public Health Nutr*, 2008, 11(3):300-306.
- [115] Cases A, Cigarran-Guldris S, Mas S, et al. Vegetable-based diets for chronic kidney disease? It is time to reconsider[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1263.
- [116] Kim H, Rebholz CM. Plant-based diets for kidney disease prevention and treatment[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2024, 33(6):593-602.
- [117] 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.
- [118] Diaz-Haaz DI, Espinoza-Perez EA, Aguilar-Alonso JA, et al. Effects of fibroblast growth factor 23 (FGF23) on the cardiovascular system: A review of literature [J]. *Cureus*, 2025, 17(11):e97147.
- [119] Wathanavasin W, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Effects of dietary fiber supplementation on modulating uremic toxins and inflammation in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Toxins (Basel)*, 2025, 17(2):57.
- [120] Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, et al. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(3):576-583.
- [121] Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(6):989-1001.
- [122] Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4):670-678.
- [123] Dobre M, Yang W, Pan Q, et al. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001599.
- [124] Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4):1232-1237.
- [125] Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10):2395-2402.
- [126] Evidence reviews for the diagnostic accuracy of eGFR calculations in adults, children, and young people from black, Asian and other minority ethnic groups with CKD: Chronic kidney disease: Evidence review A [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021 Aug.
- [127] Kanda E, Ai M, Yoshida M, et al. High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:4.
- [128] Dubey AK, Sahoo J, Vairappan B, et al. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1):121-129.
- [129] Kuhn C, Mohebbi N, Ritter A. Metabolic acidosis in chronic kidney disease: mere consequence or also culprit? [J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(4):579-592.
- [130] Liu W, Li L, Zhang X, et al. Efficacy and safety of veverimer in the treatment of metabolic acidosis caused by chronic kidney disease: A meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:643128.
- [131] Klaerner G, Shao J, Biyani K, et al. Mechanism of action of veverimer: A novel, orally administered, non-absorbed, counterion-free, hydrochloric acid binder under development for the treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 375(3):439-450.
- [132] Jiang FL, Jeong DH, Eom SH, et al. Effects of enteric-coated formulation of sodium bicarbonate on bicarbonate absorption and gastrointestinal discomfort[J]. *Nutrients*, 2024, 16(5):744.
- [133] Silver SA, Alaryni A, Alghamdi A, et al. Routine laboratory testing every 4 versus every 6 weeks for patients on maintenance hemodialysis: A quality improvement project[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(4):496-503.
- [134] Raphael KL, Isakova T, Ix JH, et al. A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE pilot trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(1):161-174.
- [135] Raphael KL, Katz R, Larive B, et al. Oral sodium bicarbonate and bone turnover in CKD: A secondary analysis of the BASE pilot trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(1):57-65.
- [136] Mannon EC, Muller PR, Sun J, et al. NaHCO₃ loading causes increased arterial pressure and kidney damage in rats with chronic kidney disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(4):189-203.
- [137] Beynon-Cobb B, Louca P, Hoorn EJ, et al. Effect of sodium bicarbonate on systolic blood pressure in CKD: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(4):435-445.
- [138] Fernandez-Prado R, Villalvazo P, Avello A, et al. Sodium zirconium cyclosilicate and metabolic acidosis: Potential mechanisms and clinical consequences[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114197.
- [139] Wesson DE. Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: a collateral acid-base benefit? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(5):756-760.
- [140] Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Sodium zirconium

- nium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(5):871-883.
- [141] Mori D, Namiki Y, Sugimachi A, et al. The effect of sodium zirconium cyclosilicate on acid-base balance in chronic kidney disease[J]. *Clin Nephrol*, 2022, 97(5):255-260.
- [142] Marmol F, Badaruddin M, Baig A, et al. Fecal ammonium in mice with CKD: gastrointestinal sequestration by sodium zirconium cyclosilicate[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(5):F464-F471.
- [143] National Kidney F. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5):884-930.
- [144] Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference?[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5):1008-1015.
- [145] Williams AJ, Dittmer ID, McArley A, et al. High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: effects on acidosis and nutritional status[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(12):2633-2637.
- [146] Molnar AO, Killin L, Bota S, et al. Association between the dialysate bicarbonate and the pre-dialysis serum bicarbonate concentration in maintenance hemodialysis: A retrospective cohort study[J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2024, 11:20543581241256774.
- [147] Agroyannis B, Fourtounas C, Tzanatos H, et al. Relationship between interdialytic weight gain and acid-base status in hemodialysis by bicarbonate[J]. *Artif Organs*, 2002, 26(4):385-387.
- [148] Rasheed ZA, Al-Hashemi BA, Ali AA. Effects of oral sodium bicarbonate supplementation on protein metabolism and inflammation in iraqi hemodialysis patients: An open - label randomized controlled trial[J]. *Int J Nephrol*, 2023, 2023:6657188.
- [149] Thet Z, Win AK, Pedagogos E, et al. Differential effects of phosphate binders on pre-dialysis serum bicarbonate in end-stage kidney disease patients on maintenance haemodialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:205.
- [150] Mudunuru SA, Navarrete J, O'Neill WC. Metabolic alkalosis in hemodialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2023, 36(1):24-28.
- [151] Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, et al. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(1):70-78.
- [152] John Gennari F. Very low and high predialysis serum bicarbonate levels are risk factors for mortality: what are the Appropriate Interventions?[J]. *Semin Dial*, 2010, 23(3):253-257.
- [153] Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4):738-746.
- [154] Uribarri J, Zia M, Mahmood J, et al. Acid production in chronic hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(1):114-120.
- [155] Lisawat P, Gennari FJ. Approach to the hemodialysis patient with an abnormal serum bicarbonate concentration [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1):151-155.
- [156] Abdulaziz HMM, Sabry A, Saleh M, et al. Oral sodium bicarbonate vs. use of higher dialysate bicarbonate in hemodialysis patients with metabolic acidosis: A randomized controlled trial[J]. *Hemodial Int*, 2025, 29(3):310-318.
- [157] Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(3):371-381.
- [158] Bi Csg. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):91.
- [159] Azizudin AM, Silver SA, Garg AX, et al. The effect of dialysate bicarbonate concentration or oral bicarbonate supplementation on outcomes in patients on maintenance dialysis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2025, 12: 205435812-51356182.
- [160] Patel R, Paredes W, Hall CB, et al. Variability in monthly serum bicarbonate measures in hemodialysis patients: a cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16:214.
- [161] Basile C, Rossi L, Lomonte C. Dialysate bicarbonate concentration: Too much of a good thing?[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(6):576-582.
- [162] McGill RL, Weiner DE. Dialysate composition for hemodialysis: Changes and changing risk[J]. *Semin Dial*, 2017, 30(2):112-120.
- [163] Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, et al. Is the balance between nitric oxide and superoxide altered in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(Suppl 1):2-5.
- [164] Schiel R, Heinrich S, Steiner T, et al. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(3):611-617.
- [165] O'Neill WC, Lomashvili KA. Recent progress in the treatment of vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12):1232-1239.
- [166] Montagud-Marrahi E, Broseta J, Rodriguez-Espinosa D, et al. Optimization of dialysate bicarbonate in patients treated with online haemodiafiltration[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(3):1004-1013.
- [167] Noh US, Yi JH, Han SW, et al. Varying dialysate bicarbonate concentrations in maintenance hemodialysis patients affect post-dialysis alkalosis but not pre-dialysis acidosis[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2007, 5(2):95-101.
- [168] Di Iorio B, Torracca S, Piscopo C, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects[J]. *J Nephrol*, 2012, 25(5):653-660.
- [169] Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):133.
- [170] Arieff AI, Guisado R, Massry SG, et al. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis[J]. *J Clin Invest*, 1976, 58(2):306-311.
- [171] Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles?[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 28(1):1-13.
- [172] Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M, et al. Dialysis disequilibrium syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure—a

- case report[J]. BMC Nephrol, 2004, 5:9.
- [173] Pokorski M, Lahiri S. Relative peripheral and central chemosensory responses to metabolic alkalosis[J]. Am J Physiol, 1983, 245(6):R873-880.
- [174] Javaheri S, Shore NS, Rose B, et al. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis[J]. Chest, 1982, 81(3):296-301.
- [175] Blank MJ, Lew SQ. Hypoventilation in a dialysis patient with severe metabolic alkalosis: treatment by hemodialysis[J]. Blood Purif, 1991, 9(2):109-113.
- [176] Shammass A, Joshi S, Shah AD. Nutrition in peritoneal dialysis[J]. Adv Kidney Dis Health, 2023, 30(6):537-545.
- [177] Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8):2119-2126.
- [178] Szeto CC, Lai KN. Metabolic acidosis and nutritional status of patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) [J]. Int J Artif Organs, 1998, 21(4):192-195.
- [179] 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疾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.
- [180] Chiu YW, Kopple JD, Mehrotra R. Correction of metabolic acidosis to ameliorate wasting in chronic kidney disease: goals and strategies[J]. Semin Nephrol, 2009, 29(1):67-74.
- [181] Hutchison AJ, Freemont AJ, Boulton HF, et al. Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia[J]. Nephrol Dial Transplant, 1992, 7(12):1219-1225.
- [182] Lin SH, Lin YF, Cheema-Dhadli S, et al. Hypercalcaemia and metabolic alkalosis with betel nut chewing: emphasis on its integrative pathophysiology[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(5):708-714.
- [183] Lambie M, Chess J, Donovan KL, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(12):2071-2080.
- [184] Schmitt CP, Nau B, Gemulla G, et al. Effect of the dialysis fluid buffer on peritoneal membrane function in children[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(1):108-115.
- [185] Fourtounas C, Savidaki E, Roumelioti M, et al. Acid-base profile and predictors of metabolic acidosis in patients undergoing peritoneal dialysis with lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions [J]. Adv Perit Dial, 2006, 22:187-191.
- [186] Li FK, Chan LY, Woo JC, et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(1):173-183.
- [187] Deng S, Xuan H, Chen L, et al. Overnight-dwelled amino acid-based peritoneal dialysis solutions for malnutrition in CAPD: a prospective real-world study[J]. Int Urol Nephrol, 2026, 58(2):661-671.
- [188] Blake PG, Bargman JM, Brimble KS, et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011[J]. Perit Dial Int, 2011, 31(2):218-239.

(收稿日期:2026-05-06)
(本文编辑:李超)