DOI:10.16016/j.1000-5404.202007048

低谷蛋白大米(W0868)对小鼠营养状况及肾功能的影响

王梨名[1*],刘金凤[2*],陈 佳[1],罗 佳[1],汪晓月[1],何娅妮[1],蔡明玉[1] 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院肾内科[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院消化内科[2]

[摘要] **目的** 研究低谷蛋白大米(W0868)饮食对小鼠营养状况及肾功能的影响。**方法** 雄性6~8周龄C57/BL6雄性小鼠30只,采用随机数字表法分为常规饲料组、正常大米组和低谷蛋白大米组(n=30)。常规饲料组给予常规鼠粮,普通大米组给予普通大米与常规饲料1∶1混合的普通米饲料,低谷蛋白大米组给予低谷蛋白大米与常规饲料1∶1混合的低谷蛋白米饲料喂养。每只小鼠单独给予自由摄食,每日定时监测摄食量。分别于饮食干预后每间隔1周监测体质量,于第4、8、12周时留取24 h尿,于12周时留取血清和肾组织标本。采用评估营养状况的指标包括体质量、血清学指标(总蛋白、白蛋白、前白蛋白、球蛋白、钙、磷等),肾功能指标包括血肌酐、尿素氮,尿液检测指标包括尿肌酐、尿微量白蛋白/尿肌酐(ACR)、β-N-乙酰氨基葡糖苷(NAG),24 h尿蛋白总量。肾组织病理损伤程度采用PAS染色。**结果** 同一时间点各组每只小鼠的平均摄食量和各组小鼠体质量在饮食干预期间未见明显差异。各组小鼠血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、钙、磷等营养状况指标及肾功能指标于饮食干预12周后未见明显差异。低谷蛋白米组小鼠尿蛋白总量于12周时低于饲料组和普通大米组,尿ACR、NAG水平在4、8、12周时均低于饲料组和普通大米组。各组小鼠肾组织病理学改变未见明显差异。**结论** 低谷蛋白大米(W0868)饮食可以明显降低小鼠尿蛋白水平而保护肾功能,并且对小鼠营养状况无影响。

[关键词] 低谷蛋白大米;尿蛋白;营养状况;肾功能

[中图法分类号] R151.2; R151.41; R334.1 [文献标志码] A

Effects of low-gluten rice (W0868) feeding on nutritional status and renal function in mice

WANG Liming[1], LIU Jinfeng[2], CHEN Jia[1], LUO Jia[1], WANG Xiaoyue[1], HE Yani[1], CAI Mingyu[1] [1]Department of Nephrology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042; [2]Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the effects of low-gluten rice feeding on nutrient metabolism and renal function in mice. **Methods** Thirty male C57/BL6 mice aged 6-8 weeks were randomly divided into 3 equal groups for dietary intervention with normal chow (control group), common rice mixed at 1∶1 ratio with normal chow (normal rice group), or low-gluten rice mixed at 1∶1 with normal chow (low-gluten rice group). Each mouse was given free access to food separately, and their food intake was monitored on a daily basis. Body weight of the mice was measured once a week during dietary intervention. Urine samples were collected at 4, 8, and 12 weeks during the feeding, and serum and renal tissue samples were obtained at 12 weeks to assess the parameters related with the nutritional status (total protein, albumin, prealbumin, globulin, calcium, and phosphorus levels), renal function (blood creatinine and urea nitrogen), and the urine markers [urine creatinine, urine albumin/urinary creatinine ratio (ACR), β-N-acetylglucosaminide (NAG), and

[基金项目] 重庆市技术创新与应用示范项目(CSTC2018jscx-msybX0093);国家自然科学基金青年科学基金(81800646)

* 同等贡献者

[通信作者] 蔡明玉,E-mail:66597853@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

urine protein]. PAS staining was used for pathological examination of the renal tissues of the mice in the 3 groups. **Results** The average food intake or body weight of the mice did not differ significantly among the 3 groups during the dietary intervention. The nutritional status and the renal function at 12 weeks were similar among the 3 groups. The mice in low-gluten rice group showed a significantly lower level of total urine protein at 12 weeks and lower urine ACR and NAG levels at 4, 8 and 12 weeks than those in the other two groups. None of the mice in the 3 groups showed obvious histopathological changes in the kidneys. **Conclusion** Low-gluten rice (W0868) diet can significantly reduce urine protein levels to protect the renal function in mice without causing adverse effect on the nutritional status.

[**Key words**] low-gluten rice; urine protein; nutritional status; renal function

Supported by the Project of Technology Innovation and Application Demostration of Chongqing (CSTC2018jscx-msybX0093) and the National Natural Science Foundation for Young Scholar of China (81800646). WANG Liming and LIU Jinfeng contributed equally to the article. Corresponding author: CAI Mingyu, E-mail: 66597853@qq.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)已成为威胁人类健康的重大慢性疾病,是全球关注的重大公共卫生问题。中国流行病学调查结果显示我国成人慢性肾脏病患病率高达10.8%,据此估计总数高达1.2亿人,即平均每10人就有1名慢性肾脏病患者[1]。大量研究已证明尿蛋白水平是预测CKD进展为尿毒症的重要危险因素,即尿蛋白程度越重,肾功能恶化风险越大,越易导致尿毒症[2]。因此,如何积极有效防控CKD患者尿蛋白水平无疑是延缓肾功能进展的关键措施。已证实低蛋白饮食(low protein diet, LPD)是除药物治疗外能有效控制尿蛋白水平的重要方法,可延缓肾功能进展,降低CKD患者死亡率[2-4];而一些前瞻性队列研究表明高蛋白饮食可使尿蛋白水平增加,加速肾功能恶化[5],表明限制蛋白摄入可有效保护肾功能。

稻米作为人类主要主食,据统计全球有超过50%的人口以大米为主食。稻米中总蛋白含量高达8%~10%,其中储藏蛋白主要由谷蛋白(含量最高,约占大米总蛋白的80%左右)和醇溶蛋白(5%~10%)构成,它们分别储藏于蛋白体(protein body, PB)PB-Ⅰ与PB-Ⅱ两种不同的蛋白体中。含醇溶蛋白的PB-Ⅰ不能被人体胃蛋白酶消化,而富含谷蛋白的PB-Ⅱ则易被消化[6-7]。普通品种稻米易消化吸收的蛋白质含量超过4%,已超过改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes,KDIGO)指南中关于肾脏病患者蛋白摄入量的要求,因而长期食用稻米可加重肾脏负担[8]。目前认为CKD患者不宜食用可溶性蛋白超过4%的大米[2-4]。CKD患者为了延缓疾病进展,不得不食用加工的低蛋白食品,但这些替代食品价格高、口感差,不但增加了患者的经济负担,而且严重影响其生活质量。因此,为了满足CKD患者对低含量蛋白食品的需求,选用低蛋白米(可吸收蛋白含量在4%以下)已成为CKD患者主食选择的潮流[9]。前期有日本学者发现低谷蛋白大米饮食可降低CKD患者血肌酐水平,但在研究期间并未详细监测患者营养状况[10]。最近有研究发现,谷蛋白平均含量仅为2.63%的低谷蛋白大米(W0868)可以延缓Beagle犬餐后血糖生成指数,平缓餐后血糖波动,但亦未评估对肾功能和营养状况的影响[11]。为了探究长期食用低谷蛋白米对营养状况和肾功能的影响,本研究拟采用低谷蛋白大米在无慢性肾病基础的健康小鼠中饲养,观察长期食用低谷蛋白米对营养状况的影响,是否可降低尿蛋白水平,以及是否能够保护肾功能,旨在为低谷蛋白大米在健康人群甚至是特殊疾病人群如CKD患者中的应用提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 低谷蛋白大米(W0868)

W0868低谷蛋白稻米属于中熟中粳型稻,是万建民院士团队通过分子标记辅助选择育种手段从近10万水稻品种中筛选、培育而成的特殊功能非转基因水稻新品种。首先以W3660为母本,与镇稻88杂交,选育出产量与镇稻88相当的低水溶性蛋白含量的新品系W1721。鉴于W1721产量偏低,且稻瘟病抗性差的缺点,以超级粳稻品种宁粳4号为母本、以W1721为父本进行杂交,在南京选育出农艺性状好、产量更高的新低谷蛋白含量的新品种W0868。

本研究采用的低谷蛋白大米(W0868)购自福州东泽健康食品有限公司,其营养成分详见表1。谷蛋白作为最容易被消化吸收的蛋白质,是稻米中最主要的储藏蛋白,占大米质量(干)总蛋白的80%左右,此外尚有不易消化吸收的醇溶蛋白等。本研究选择了脂肪、碳水化合物等物质含量与低谷蛋白米相当的粳米(购自安徽丰原食品股份有限公司),明确大米中可吸收的不同谷蛋白水平对蛋白质代谢与肾功能的影响。

表 1 低谷蛋白大米(W0868)与普通大米、常规饲料营养成分含量比较

饲料/大米	能量 /KJ·g^{-1}	蛋白质 /g·g^{-1}	脂肪 /g·g^{-1}	碳水化合物 /g·g^{-1}	钾 /mg·g^{-1}	钙 /mg·g^{-1}	磷 /mg·g^{-1}	谷蛋白 /g·g^{-1}
常规饲料	15.16	0.18	0.04	0.59	5.00	12.00	6.00	-
普通大米	14.81	0.08	0	0.80	1.10	0.11	1.40	0.05
低谷蛋白大米	14.18	0.06	0	0.77	0.83	0.13	0.53	0.03

1.2 制备饲料

常规饲料采用^{60}Co 辐照实验颗粒鼠粮,购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司,该品符合 GB 14924.3《实验动物——配合饲料营养成分》标准,营养成分含量详见表 1。鉴于常规饲料中蛋白质、脂肪等物质含量与两种大米具有明显差异,故本研究除了以常规饲料喂养小鼠外,同时给予除蛋白质以外其他营养物质含量差异不大的普通大米喂养小鼠作为低谷蛋白大米的对照。为了避免两种大米饲养小鼠过程中的口感、性状等与普通饲料的差异性,本研究将普通大米和低谷蛋白大米打磨成粉状,分别与已打磨成粉状的常规饲料按 1∶1质量混合均匀,再用饲料压粒机冲压成形。由表 1 可见,低谷蛋白米复合饲料可吸收的谷蛋白水平仍明显低于普通大米,约为其 50%。

1.3 动物模型

30 只清洁级 C57/BL6 雄性小鼠,6~8 周龄,购买自陆军特色医学中心动物实验中心。小鼠适应性饲养 1 周后采用随机数字表法分为 3 组:常规饲料组 10 只,给予常规饲料喂养;普通大米组 10 只,给予普通大米和常规饲料按照 1∶1质量制作而成的特殊饲料喂养;低谷蛋白大米组 10 只,给予低谷蛋白大米和常规饲料按照 1∶1质量制作而成的特殊饲料喂养。每只小鼠单独给予自由摄食,每日定时监测摄食量(摄食量=投放食物量-剩余食物量)。饮食干预后每周定时监测小鼠体质量,于第 4、8、12 周时留取各组小鼠 24 h 尿液标本,于第 12 周时留取各小鼠血清和肾组织标本。

1.4 血清营养指标与检测方法

将收集到的血清标本 3 500 r/min 离心 10 min,送检于陆军特色医学中心检验科,采用全自动生化分析仪(Beckman Coulter Unicel DXC 800)检测总蛋白、白蛋白、前白蛋白、球蛋白、钙、磷。

1.5 肾功能及肾组织病理组织学观察

将收集到的血清标本 3 500 r/min 离心 10 min,送检于陆军特色医学中心检验科,采用全自动生化分析仪(Beckman Coulter Unicel DXC 800)检测血肌酐和尿素氮。

将肾组织取出后撕去包膜,生理盐水冲洗干净,沿冠状面将肾脏切开,切面包含肾髓质和皮质部分,浸泡在 4%多聚甲醛中固定 24 h,乙醇梯度脱水,制备石蜡切片,用于 PAS 染色。

1.6 尿液检测指标与方法

饮食干预第 4、8、12 周时,各组分别用代谢笼留取 24 h 尿液,期间禁食不禁水。将收集好的尿液用离心机 3 000 r/min 离心 5 min,滤去尿沉渣后送于陆军特色医学中心检验科,采用比浊法测定尿蛋白及微量白蛋白,采用全自动生化分析仪(Beckman Coulter Unicel DXC 800)检测尿肌酐。为了排除肾小管的浓缩与稀释功能对尿微量白蛋白的影响,采用尿微量白蛋白尿肌酐比(albumin creatin ratio,ACR)予以矫正。采用酶-底物直接显色法和分光光度计利用尿 β-N-乙酰氨基葡糖苷酶(N-acetyl-D-glucosaminidase,NAG)测定试剂盒(艾杰生物,苏州)检测尿液中 NAG 酶水平。

1.7 PAS 染色

石蜡切片的厚度为 3 μm,60 ℃烤箱烤片 20 min 后,常规脱蜡复水。PAS 染色:室温浸染高碘酸氧化 10 min,然后在 37 ℃烤箱中浸染雪夫试剂 35 min,苏木精染细胞核 5 min,二甲苯透明与中性树脂封片,用光学显微镜观察肾小管结构。

1.8 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。两组之间的比较采用独立样本 t 检验分析。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 各组小鼠摄食量和体质量的变化

分别采用低谷蛋白大米、正常大米及常规饲料喂养小鼠后,每日记录每只小鼠摄食量,汇总分析后可见同一时间点各组每只小鼠的平均摄入量差异无统计学意义(图 1),表明采用低谷蛋白大米或正常大米复合饲料的口感、性状并未影响小鼠正常进食和摄入。通过监测各组小鼠体质量发现,随着喂养时间的延长,各组小鼠均能正常生产发育,体质量有所增加;同一时间段各组小鼠采用不同的喂养方式体质量相比未见明显差异(表 2)。

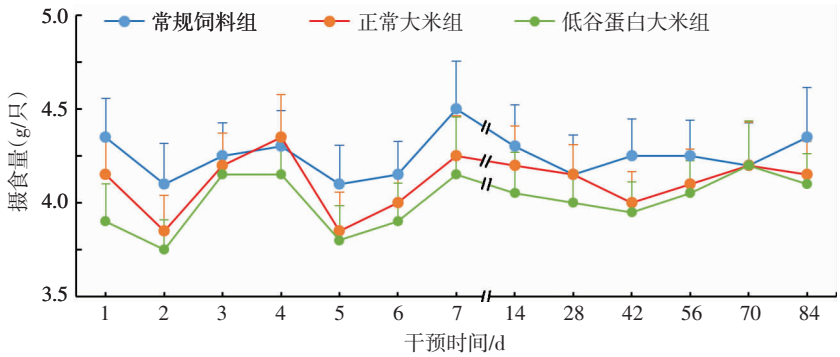
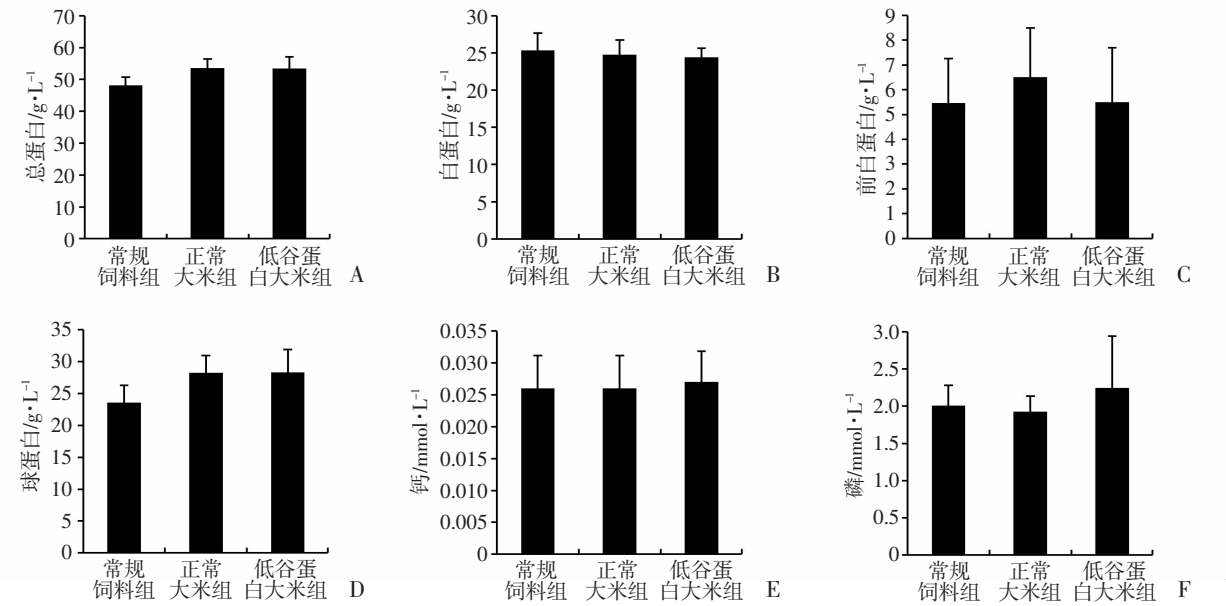


图 1　各组小鼠饮食干预后摄食量的变化趋势（$n=10$）

表 2　各组小鼠饮食干预后体质量的变化（g/只，$n=10$，$\bar{x}\pm s$）

组别	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
常规饲料组	23.44±1.12	26.21±1.61	27.10±1.74	28.34±1.84	28.54±1.87	29.34±2.16	29.81±2.07
正常大米组	23.31±1.33	25.74±0.88	27.33±0.82	27.48±1.86	27.26±2.84	27.74±2.86	27.30±2.31
低谷蛋白大米组	23.49±1.26	25.74±1.03	26.41±0.92	27.94±1.29	29.07±1.22	29.52±1.60	29.52±1.60



A:血清总蛋白;B:血清白蛋白;C:前白蛋白;D:球蛋白;E:血钙;F:血磷

图 2　不同饮食干预 12 周对各组小鼠血清营养指标的影响　（$n=10$）

2.2　饮食干预对各组小鼠血清营养指标的影响

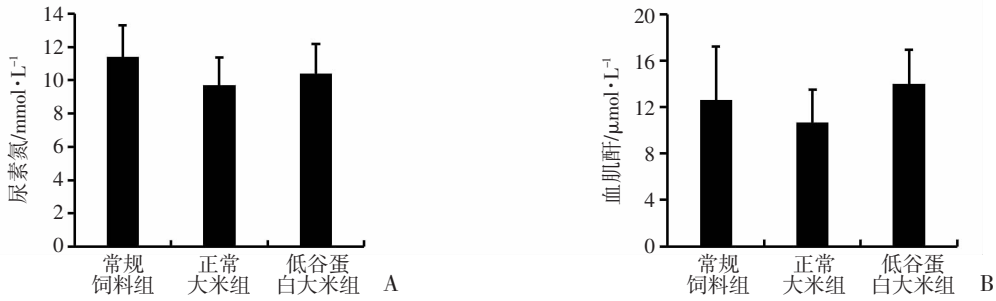
采用不同蛋白水平的大米及常规饲料喂养小鼠 12 周发现,低谷蛋白大米组同正常大米组、常规饲料组相比,血清总蛋白、白蛋白、前白蛋白、球蛋白以及血钙、磷指标差异无统计学意义(图 2)。结果表明采用低谷蛋白大米喂养小鼠并未造成低蛋白血症等营养不良的表现。

2.3　饮食干预对各组小鼠肾功能的影响

采用不同蛋白水平的大米及常规饲料喂养小鼠 12 周后,低谷蛋白米组血肌酐、尿素氮在低谷蛋白大米组与正常大米组、常规饲料组差异无统计学意义(图 3)。结果表明采用低谷蛋白大米喂养小鼠对肾功能并无不良影响。

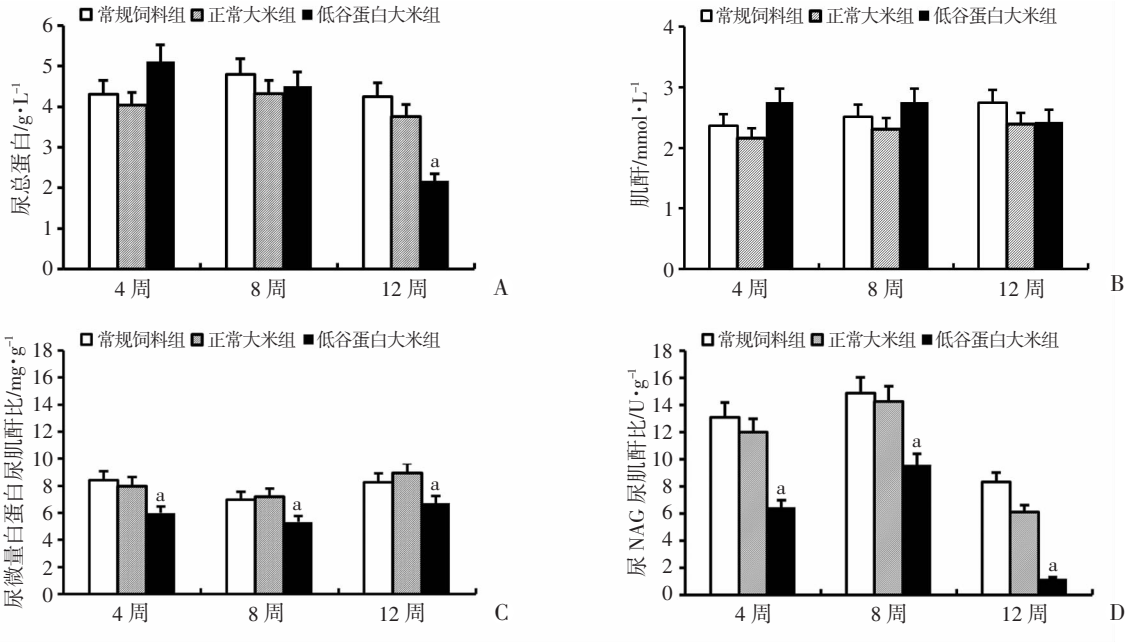
2.4　饮食干预对各组小鼠尿蛋白及尿 NAG 酶的影响

采用不同蛋白水平的大米及常规饲料喂养小鼠 12 周后,低谷蛋白大米组小鼠 24 h 尿蛋白总量较常规饲料组和正常大米组明显降低,而 8 周以前未见明显差异。尿肌酐水平在各组各个时间点未见明显差异。采用低谷蛋白大米喂养小鼠的第 4、8、12 周尿 ACR 和 NAG 水平均较常规饲料组和正常大米组明显降低($P<0.05$,图 4)。结果表明饮食干预早期可降低小鼠 24 h 尿蛋白尿 ACR、NAG,对肾脏具有一定的保护作用。



A:尿素氮;B:血肌酐

图 3 不同饮食干预 12 周对各组小鼠肾功能指标的影响 ($n=10$)



a:$P<0.05$,与其他两组比较

A:尿总蛋白;B:尿肌酐;C:尿微量白蛋白尿肌酐比;D:尿 NAG 尿肌酐比

图 4 不同饮食干预对各组小鼠尿蛋白及尿 NAG 的影响 ($n=10$)

2.5 各组小鼠肾脏 PAS 染色观察

分别采用低谷蛋白大米、正常大米及常规饲料喂养小鼠后,在 12 周取材的肾组织病理染色显示:各组小鼠肾小球、肾小管、血管均未见明显病理学改变(图 5)。结果表明低谷蛋白米喂养小鼠不会导致肾组织有明显病理组织学改变,具有较好的安全性。

3 讨论

肾脏疾病已成为严重危害人类健康的常见疾病之一,而控制尿蛋白水平已成为延缓肾脏疾病进展的主要措施[2]。除了药物治疗以外,低蛋白饮食疗法越来越受到国内外关注,通过有效限制蛋白摄入量以减轻肾脏的负担[12-15]。然而,1 项荟萃分析表明:低蛋白饮食疗法虽然可能会降低 CKD 人群肾功能下降和肾功能衰竭的风险,但对全因死亡事件并未产生有益影响,并且不同患者的最佳蛋白质摄入量尚不清楚,应特别重视患者营养状况[12]。目前临床上采用低蛋白饮食干预的患者存在两大突出问题,一是营养不良发生率高,二是患者依从性较差,这也是低蛋白饮食推广受阻的重要原因[16]。既往有日本科学家研发出低谷蛋白大米(LGC-1),目的在于降低大米中可吸收的谷蛋白含量,结果发现 LGC-1 可一定程度降低患者血肌酐水平,这一结果让世界医学界震惊[10]。然而,低谷蛋白大米是否降低了患者尿蛋白水平以及是否会导致患者营养不良,目前尚不确切,致使低谷蛋白大米在日本乃至全球并未广泛应用。近年由我国万建民院士团队采用分子标记辅助选择育种手段自主研发的低谷蛋白大米(W0868),总蛋白质含量为 6.4 g/100 g,其中可吸

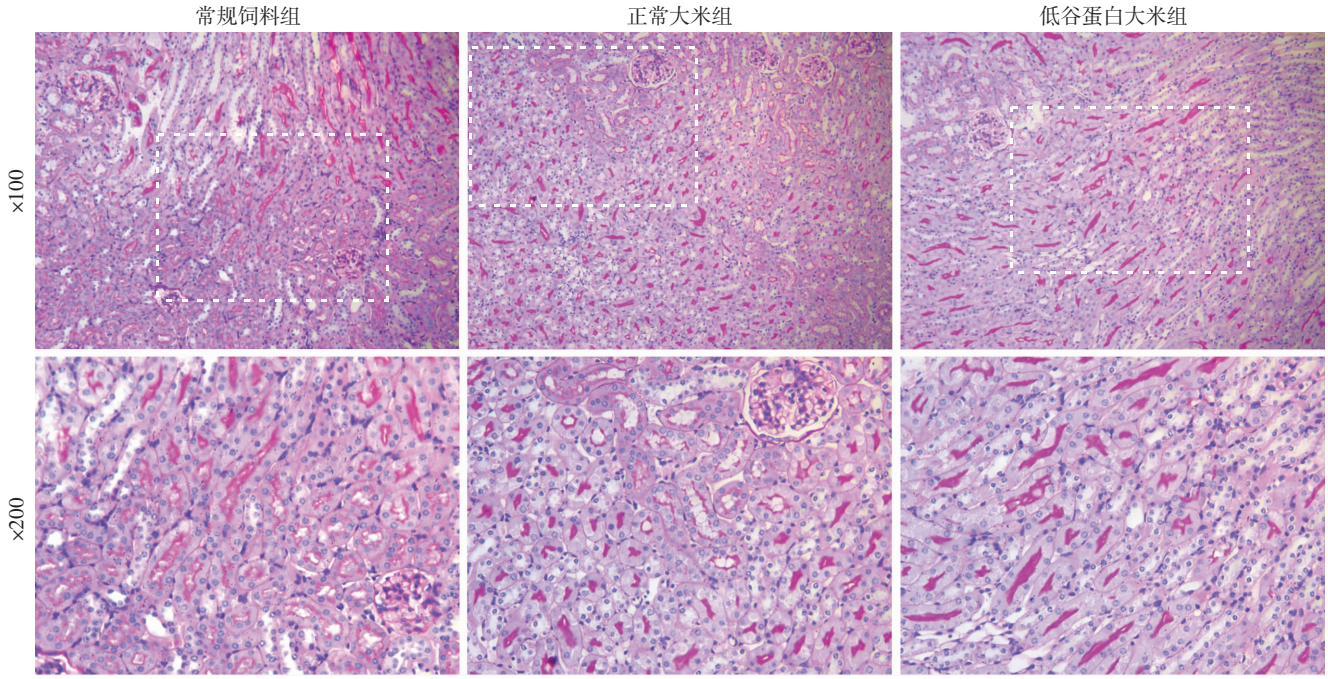


图 5 PAS 染色观察不同饮食干预后各组小鼠肾组织病理学改变

收谷蛋白含量约为 2.63 g/100 g,与普通大米相比,平均含量下降约 50%[17]。据日本研究学者的观点,可吸收蛋白含量在 4%以下的稻米称为低蛋白米,W0868 则属于低蛋白米。既往有研究发现低谷蛋白大米(W0868)可以延缓 Beagle 犬餐后血糖生成指数[11],但对营养状况和肾功能的影响目前尚不清楚。本研究通过监测该低谷蛋白大米喂养对小鼠体质量、血清营养指标、肾功能、尿蛋白等相关指标的变化,旨在明确低谷蛋白大米喂养对小鼠营养状况及肾功能的影响。

为了明确低蛋白饮食对健康小鼠营养状况的影响,本研究采用低谷蛋白大米喂养小鼠的同时,给予了正常大米和普通饲料作为对照。虽然低谷蛋白大米中谷蛋白水平明显低于正常大米,但是脂肪、碳水化合物等其他营养物质含量与正常大米基本一致。通过检测各个时间点的小鼠体质量发现,不论采用低谷蛋白大米还是正常大米喂养小鼠,同常规饲料相比,均未见明显差异。本研究中分析了临床常用的营养指标,结果发现不同喂养方式的小鼠血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、血钙、磷等指标均未见差异。本研究还分析了氮质代谢产物如肌酐和尿素氮,亦发现各组间差异无统计学意义。以上结果表明采用低谷蛋白大米喂养小鼠不会导致生长发育迟缓、营养不良和蛋白质代谢异常。

限制蛋白摄入的目的在于控制尿蛋白水平,以减轻肾脏负担[13, 18]。本研究采用可吸收蛋白(谷蛋白)含量较低的低谷蛋白大米喂养小鼠的第 4、8、12 周后,24 h 尿 ACR 水平较正常大米组和常规饲料组明显降低,且随着喂养时间的延长,尿 ACR 逐渐减低;喂养 12 周后,尿蛋白总量亦明显下降,上述结果表明低谷蛋白大米饮食可有效降低尿蛋白水平。既往研究已证明尿蛋白可激活肾小管上皮细胞胞吞受体,促使肾小管细胞重吸收尿蛋白进而导致肾小管损伤;并可诱导肾小管细胞释放炎症因子加速肾小管损伤;还可诱导肾小管细胞凋亡、自噬等。表明尿蛋白是引发肾小管细胞损伤的重要原因之一,也是导致肾脏功能减退的独立危险因素[19-21]。尿 NAG 作为反映肾小管损伤的早期生物标志物,可动态监测肾小管损伤情况,具有较好的敏感性和特异性[22]。本研究发现当低谷蛋白大米喂养小鼠后,尿 NAG 水平较正常大米组和常规饲料组下降,可能是因为低谷蛋白大米喂养使尿中微量白蛋白及总蛋白水平下降,进而一定程度抑制尿蛋白负荷所致的肾小管细胞损伤。进一步检测反映肾小球功能指标血肌酐、尿素氮以及行肾组织病理染色,并未发现低谷蛋白大米饲养后有明显差异,说明低蛋白饮食具有较好的安全性。

综上所述,本研究探讨了低谷蛋白大米喂养对健康小鼠营养状况、肾功能和尿蛋白等指标的影响,发现低谷蛋白大米可有效降低 24 h 尿蛋白总量、ACR、NAG 水平,并且不会导致营养不良,表明低谷蛋白大米具有较好的有效性和安全性,具有良好的应用前景。本研究仍存在一定局限性,首先是未构建慢性肾衰动物模型进行研究,其次是未在慢性肾脏病患者中进行观察、随访研究。后续将进一步在慢性肾脏疾病动物

模型和患者中展开研究,以明确低谷蛋白大米的食用价值及潜在的作用机制,旨在为其用于健康人群甚至是肾脏疾病患者提供实验依据。

参考文献:

[1] ZHANG L X, WANG F, WANG L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

[2] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, *et al*. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.

[3] BARAGETTI I, DE SIMONE I, BIAZZI C, *et al*. The low-protein diet for chronic kidney disease: 8 years of clinical experience in a nephrology ward[J]. Clin Kidney J, 2019,13(2): 253-260. DOI: 10.1093/ckj/sfz141.

[4] WATANABE S. Low-protein diet for the prevention of renal failure[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(1): 1-9. DOI: 10.2183/pjab.93.001.

[5] KO G J, RHEE C M, 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. DOI: 10.1681/ASN.2020010028.

[6] 陈能, 罗玉坤, 谢黎虹, 等. 我国水稻品种的蛋白质含量及与米质的相关性研究[J]. 作物学报, 2006, 32(8): 1193-1196.
CHEN N, LUO Y K, XIE L H, *et al*. Protein content and its correlation with other quality parameters of rice in China[J]. Acta Agron Sin, 2006, 32(8): 1193-1196.

[7] 焦爱霞, 杨昌仁, 曹桂兰, 等. 水稻蛋白质含量的遗传研究进展[J]. 中国农业科学, 2008, 41(1): 1-8.
JIAO A X, YANG C R, CAO G L, *et al*. Progress in genetic research on protein content of rice[J]. Sci Agric Sin, 2008, 41(1): 1-8.

[8] LEVEY A S, ECKARDT K U, DORMAN N M, *et al*. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference[J]. Kidney Int, 2020, 97(6): 1117-1129. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.010.

[9] ROSTAMI K, BOLD J, PARR A, *et al*. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges[J]. Nutrients, 2017, 9(8): E846. DOI: 10.3390/nu9080846.

[10] MOCHIZUKI T, HARA S. Usefulness of the low protein rice on the diet therapy in patients with chronic renal failure[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2000, 42(1): 24-29.

[11] 陈旭, 陈选, 杨炯, 等. 低谷蛋白大米对 Beagle 犬血糖生成指数的影响[J]. 食品科学, 2020,41(17):126-132. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190719-258.
CHEN X, CHEN X, YANG J, *et al*. Effects of low valley protein rice on glycemic index of beagle dogs[J]. Food Sci, 2020,41(17): 126-132. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20190719-258.

[12] YAN B J, SU X L, XU B Y, *et al*. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2018, 13(11): e0206134. DOI: 10.1371/journal.pone.0206134.

[13] GLUBA-BRZOZKA A, FRANCZYK B, RYSZ J. Vegetarian diet in chronic kidney disease: a friend or foe[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 374. DOI: 10.3390/nu9040374.

[14] SHAH B V, PATEL Z M. Role of low protein diet in management of different stages of chronic kidney disease: practical aspects[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 156. DOI: 10.1186/s12882-016-0360-1.

[15] RYSZ J, FRANCZYK B, CIAŁKOWSKA-RYSZ A, *et al*. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease[J]. Nutrients, 2017, 9(5): E495. DOI: 10.3390/nu9050495.

[16] 张容君, 林茜. 低蛋白饮食与慢性肾脏病的研究进展[J]. 实用预防医学, 2020, 27(3): 383-384, F0003. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.03.036.
ZHANG R J, LIN Q. Research progress on low protein diet and chronic kidney disease[J]. Pract Prev Med, 2020, 27(3): 383-384, F0003. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.03.036.

[17] 陈达刚, 刘传光, 周新桥, 等. 低谷蛋白水稻 N198 的选育与高产栽培技术[J]. 农业科学, 2017, 7(8): 539-543. DOI: 10.12677/hjas.2017.78070.
CHEN D G, LIU C G, ZHOU X Q, *et al*. Breeding and high-yielding cultivation techniques of rice N198 with low glutelin content[J]. J Agricul Sci, 2017, 7(8): 539-543. DOI: 10.12677/hjas.2017.78070.

[18] LEVEY A S, CORESH J. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2012, 379(9811): 165-180. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.

[19] LIU B C, TANG T T, LV L L. How tubular epithelial cell injury contributes to renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 233-252. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_11.

[20] LIU B C, TANG T T, LV L L, *et al*. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2018, 93(3): 568-579. DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.033.

[21] XU D, CHEN P P, WANG B, *et al*. NIX-mediated mitophagy protects against proteinuria-induced tubular cell apoptosis and renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316(2): F382-F395. DOI: 10.1152/ajprenal.00360.2018.

[22] ZHOU L T, LV L L, PAN M M, *et al*. Are urinary tubular injury markers useful in chronic kidney disease? A systematic review and meta analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0167334. DOI: 10.1371/journal.pone.0167334.

(**收稿**:2020-07-07;**修回**:2020-08-28)

(编辑 吴培红)