

肥胖相关性肾小球疾病的研究进展

王聪秀(综述), 管保章(审校)

基金项目: 广州市科技计划项目(编号:202201020068)

作者单位: 510000 广州,暨南大学附属第一医院肾内科

作者简介: 王聪秀,医学硕士,住院医师,研究方向:慢性肾脏病的诊治。E-mail:2231409036@qq.com

通信作者: 管保章,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性肾脏病的诊治。E-mail:guanbaozhang130@163.com

[摘要] 肾脏是肥胖的靶器官之一。肥胖相关性肾小球疾病(ORG)的发病机制复杂,尚未完全了解。其主要治疗方法为减轻患者体重和应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂,以减少蛋白尿,延缓进展为终末期肾病。该文对ORG的研究进展作一综述。

[关键词] 肥胖相关性肾小球疾病; 发病机制; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 脂肪因子; 治疗

[中图分类号] R 589.2; R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0995-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.21

Research progress of obesity-related glomerulopathy WANG Cong-xiu, GUAN Bao-zhang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, China

[Abstract] Kidney is one of the target organs of obesity. The pathogenesis of obesity-related glomerulopathy(ORG) is complex and has not yet been fully understood so far. At present, the main treatment methods of ORG are weight loss and renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) inhibitors to reduce proteinuria and delay progression to end-stage renal disease in the patients. This paper reviews the research progress of ORG.

[Key words] Obesity-related glomerulopathy(ORG); Pathogenesis; Renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS); Adipokine; Therapy

随着人们生活方式发生改变,肥胖逐渐成为危害社会公众健康的因素之一。肥胖是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发生的危险因素之一^[1],并且会加快CKD进展,对疾病治疗及预后产生不良影响^[2]。在我国,肥胖相关性肾小球疾病(obesity-related glomerulopathy,ORG)是指体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 且没有其他肾脏疾病的临床表现和组织病理学证据的蛋白尿性肾脏疾病,其特征是肾小球肥大、进行性肾小球硬化和肾功能下降。本文主要介绍ORG的发病机制及治疗进展。

1 ORG的发病机制

1.1 肾脏血流动力学改变 肥胖状态下肾单位数与体重之比降低,导致血容量、肾血浆流量以及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)增加。ORG的特征表现之一即滤过分数(GFR/肾血浆流量)增加和肾小管超负荷,刺激近端肾小管对钠和水的重吸收,随后通过管球反馈进一步增加GFR^[3]。肾脏高滤过使肾小球毛细血管壁张力增加,导致毛细血管壁应激、

基膜扩张、肾小球肿大、足细胞密度降低甚至足细胞分离^[4],进一步导致蛋白尿、肾小球肥大及硬化、间质纤维化,最终肾脏滤过功能随着疾病进展而逐渐减弱。

1.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)激活 肥胖状态下内脏脂肪对肾脏压迫、腹内压升高,以及内脏脂肪和交感神经系统诱导合成的神经内分泌激素的影响,引起RAAS系统过度活跃^[5]。尤其是肥胖患者腹部脂肪组织中血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)分泌增加。Ang Ⅱ和醛固酮对血管起收缩作用,对出球小动脉的作用更大,因此会提高GFR。Ang Ⅱ刺激管腔 $\text{Na}^+ \text{-H}^+$ 交换体和基底外侧 $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATP}$ 酶,激活上皮 Na^+ 通道并增加近端和远端肾小管钠的重吸收。Ang Ⅱ直接与盐皮质激素受体结合,促进钠和水的重吸收^[3],会导致肾脏的高滤过进而引起肾脏损伤。有研究表明,高血压和肥胖患者的醛固酮水平明显升高,醛固酮增加会产生活性氧,从而损伤足细胞并导致肾功能障碍^[6]。

1.3 脂肪因子与炎症因子 内脏脂肪组织是一种活跃的内分泌器官,是脂肪因子的重要来源。脂肪因子参与脂质代谢、炎症、免疫反应、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化以及细胞迁移和增殖^[7],并诱导肾脏细胞对肾小球超滤的机械力产生适应性或适应不良反应,并在细胞外基质中积累,最终导致肾纤维化^[8]。ORG 与瘦素、脂联素和抵抗素等几种脂肪因子有关。瘦素经肾脏代谢,当肾功能受损时,体内瘦素水平明显升高,进一步损害肾功能。一方面,瘦素与肾小球中的特定受体结合,引起促纤维转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达并增加 IV 型胶原蛋白 mRNA 的产生,与肾脏纤维化和蛋白尿相关;另一方面,瘦素可通过激活交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 引起高血压,间接影响肾脏^[9]。脂联素参与葡萄糖和脂质代谢,在肥胖患者中含量降低。脂联素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 [adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 下调 ORG 中的炎症和促纤维化途径^[10],可以维持足细胞膜稳定性,具有肾脏保护作用。抵抗素上调各种炎性细胞因子,例如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和白细胞介素 12 (interleukin 12, IL-12),可增强胰岛素抵抗。胎球蛋白 A 含量在肥胖患者中增多,胎球蛋白 A 与胰岛素抵抗、炎症和肾脏纤维化有关,还抑制脂肪细胞中脂联素的转录。另外,纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 在 ORG 的发病机制中也起相关作用^[5]。

1.4 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症对血流动力学变化有重大影响,会导致肾小球高滤过、高血压和钠的过度重吸收。胰岛素抵抗会导致代谢综合征、脂肪细胞因子失调和低度炎症,与蛋白尿的发生以及非糖尿病肥胖个体的肾功能下降有关^[11]。足细胞中的胰岛素活性在肾小球功能和形态、细胞骨架重塑和存活中起着至关重要的作用,诱导胰岛素抵抗的足细胞凋亡,促使保留下的足细胞肥大,结果导致肾小球硬化^[12]。

1.5 脂代谢异常 脂代谢异常主要包括血管周围脂肪沉积、细胞内脂质沉积和线粒体脂肪沉积。血管周围脂肪可以调节动脉中的血流,其积聚与运动性蛋白尿有关。脂质过多会导致系膜细胞的结构损伤,并导致毛细血管功能障碍。脂质尤其是游离脂肪酸对线粒体伤害较大,会降低 AMPK 活性,从而导致足细胞凋亡。此外,脂质积累增加线粒体活性氧产生,从

而导致脂质进一步积聚^[13]。

1.6 肠道菌群失调 肠道菌群失调与肥胖之间存在双向关系。一方面,用高脂饮食喂养无菌啮齿类动物以诱导肥胖会导致肠道菌群发生变化,例如厚壁菌群和变形菌群增加,类杆菌群减少;另一方面,失衡的肠道菌群通过调节能量平衡,增加脂肪积累以及降低脂蛋白脂肪酶活性,从而诱导肥胖的发生^[14]。ORG 存在肠道菌群失调,患者的肠道屏障通透性增加,导致肠道内毒素入血。由于肾功能受损,毒素在循环中积聚导致持续的全身性炎症、促炎细胞因子释放以及氧化应激^[15]。所以肠道菌群失调可能在 ORG 的发病机制中起一定作用。

1.7 其他 先天性或获得性肾小球密度减低可能是 ORG 发病的危险因素之一。流行病学研究表明,极低出生体重儿患终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的风险更高^[16]。也有研究表明 ORG 患者的炎性细胞因子、脂质代谢和胰岛素抵抗相关的肾小球基因表达谱上调,和肥胖相关的遗传多态性与 CKD 密切相关^[17]。这说明 ORG 发病与遗传关系密切,但还需进一步研究,为 ORG 提供新的治疗方法。

2 ORG 的治疗

2.1 减轻体重 肥胖是 ORG 和 ESRD 的主要原因。一项生活方式干预和药物试验表明,减轻体重可以改善蛋白尿,并可能减缓 GFR 下降^[18],但该研究随访时间短,尚无法得出对肾功能长期影响的结论。减肥手术在缓解蛋白尿和预防 GFR 下降方面的效果优于传统肥胖治疗^[19],这说明 ORG 患者可以进行减肥手术治疗。尤其对于高体质量指数的 ORG 患者,如果难以改变生活方式,则应考虑进行减肥手术。此外,接受肾移植的患者也可考虑接受减肥手术,这可以增加移植成功的概率。研究表明,已有肾功能损害的患者手术后的体重减轻与炎症、高血压的缓解以及肾功能的改善有关^[20]。因此,通过减肥手术大幅减轻体重对过度肥胖的 ORG 患者来说是一种可行的治疗手段。

2.2 RAAS 抑制剂 RAAS 抑制剂包括血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻断剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、肾素抑制剂和醛固酮受体拮抗剂等。RAAS 抑制剂是通过减少高滤过和蛋白尿来发挥肾脏保护作用,可以延缓 CKD 进展为 ESRD^[21]。在回顾性研究中,使用 ACEI 或 ARB 治疗患有蛋白尿或 ORG 的肥胖患者,可明显将蛋白尿降低至基线的 30% ~ 80%。研究表明,盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯联合 ACEI 或 ARB 治疗的肥胖和蛋白尿患者带来额外的肾

脏益处^[22]。然而长期随访的研究表明,RAAS 抑制剂诱导的蛋白尿减少可能会随着时间的推移而耗尽^[16]。

2.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) SGLT-2 是钠-葡萄糖转运蛋白家族的一员,调节近端小管中葡萄糖的重吸收,它会导致管-球反馈失活和肾小球超滤,从而加重肥胖^[23]。SGLT2i 是一类能降低体重的降糖药物。它选择性可逆地抑制近端小管中的 SGLT-2 转运蛋白,阻止葡萄糖吸收,增加其尿液排泄,从而导致热量损失^[24]。此外,这些抑制剂会降低胰岛素与胰高血糖素的比值,从而增加脂肪分解的程度,导致体重减轻和脂肪量减少。SGLT2i 增加了液体和电解质向致密斑的输送,从而激活了肾小管-肾小球反馈,减轻了肾小球过度滤过,减少了肾脏的需氧量及蛋白尿^[25]。因此,SGLT2i 可能在 ORG 中发挥积极作用。

2.4 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs) 虽然 RAAS 抑制剂被认为是治疗 ORG 的有效药物,但其疗效会随着时间的推移而减弱。GLP-1 RAs 因在体重减轻和心肾保护等方面的作用而可能对肾脏有益。GLP-1 RAs 是肥胖和糖尿病药物治疗的核心,即使 GFR < 30 ml/(min × 1.73 m²),甚至开始透析的患者也可使用^[26]。利拉鲁肽作为 GLP-1 RAs 中的一种,已显示对肥胖患者有益,可减轻 5% ~ 15% 的体重,同时在血糖、血压、血脂水平控制方面也显示出益处^[27]。动物实验表明,GLP-1 RAs 降低 ORG 模型小鼠的尿白蛋白排泄,可以通过抑制足细胞过度自噬来恢复胰岛素敏感性并改善肾损伤^[28]。在心血管结局试验中,GLP-1 RAs 已显示可以降低心血管发病率和病死率,并对肾脏具有保护作用^[29-30]。

2.5 其他 褪黑素是一种由松果体合成的神经元激素。动物实验表明,褪黑素可通过减轻氧化应激、炎症和减少蛋白尿来改善肾质量,减轻大鼠的肾功能和肾结构损害,并恢复肾功能和结构^[31]。在人类的肥胖肾组织中,口服褪黑素治疗可以显著改善抗氧化防御和脂质分布,缓解肥胖状态^[32]。肥胖本身是一种慢性炎症状态,可通过炎症途径导致肾脏损伤,褪黑素可减少促炎细胞因子、脂肪因子、趋化因子和黏附分子等,从而减缓肥胖患者肾脏疾病的进展。研究发现,黄连可减轻 ORG 大鼠肾组织中肾小球肥大、系膜增生和足细胞的消失,同时降低了血浆和肾组织中促炎因子的水平,下调了 ORG 大鼠肾组织炎性体基因表达,抑制了 NF-κB 活性^[33]。这说明黄连能改善 ORG 大鼠的肾损伤,可能是治疗 ORG 的新型药物。靶向线粒体的抗氧化剂 SS-31,可保护肾小球内皮细胞和足细

胞,抑制系膜扩张、肾小球硬化、巨噬细胞浸润和炎症因子的上调以及防止线粒体发生脂毒性^[34]。高纤维饮食和粪便益生菌移植通过促进益生菌的健康生长来抑制 ORG 患者的炎症^[35]。上述药物可能是 ORG 患者的潜在治疗用药。

3 结语

肥胖会造成多个靶器官受累,肾脏正是其中之一。由于肥胖改变肾血流动力学,进而激活 RAAS 系统,同时伴高瘦素血症和脂联素缺乏、胰岛素抵抗、肾脏脂质代谢异常和肠道菌群改变等,这会促进新发或加快原有 CKD 进展,导致肾小球疾病。目前还没有针对 ORG 的特效治疗药物,其复杂的病理生理机制注定 ORG 的治疗需要多个靶点同时进行以及多个学科共同合作。

参考文献

- [1] 陈 希,王宗权,舒晨虹,等. 广州市 36762 名健康体检公务员慢性肾脏病患病情况及危险因素分析[J]. 中国临床新医学,2021,14(3):283-286.
- [2] Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C, et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic[J]. *Physiol Int*, 201,104(1): 1-14.
- [3] Yang S, Cao C, Deng T, et al. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020,45(4):510-522.
- [4] Wei L, Li Y, Yu Y, et al. Obesity-related glomerulopathy: from mechanism to therapeutic target[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021,14:4371-4380.
- [5] Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, et al. Obesity-related glomerulopathy: current approaches and future perspectives[J]. *Obes Rev*, 2022,23(7):e13450.
- [6] Zhu JJ, Chen YP, Yang M, et al. Aldosterone is involved in the pathogenesis of obesity-related glomerulopathy through activation of Wnt/β-catenin signaling in podocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2018,17(3): 4589-4598.
- [7] Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. *Molecules*, 2020,25(21):5218.
- [8] Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: prevalence, mechanism, and management[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021,64(10): 511-518.
- [9] Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney[J]. *Semin Nephrol*, 2013,33(1):54-65.
- [10] Przybyciński J, Dziedzicko V, Puchałowicz K, et al. Adiponectin in chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(24):9375.
- [11] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function[J]. *Cell Metab*, 2010,12(4):329-340.
- [12] De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, et al. Role of insulin resist-

- ance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(1):29 – 36.
- [13] Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7):2632.
- [14] Zaky A, Glastras SJ, Wong MYW, et al. The role of the gut microbiome in diabetes and obesity-related kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(17):9641.
- [15] Plata C, Cruz C, Cervantes LG, et al. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(12):2209 – 2226.
- [16] Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment[J]. *Front Med*, 2017,11(3):340 – 348.
- [17] Zhu P, Herrington WG, Haynes R, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021,32(1):127 – 137.
- [18] Chintam K, Chang AR. Strategies to treat obesity in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021,77(3):427 – 439.
- [19] Shulman A, Andersson-Assarsson JC, Sjöström CD, et al. Remission and progression of pre-existing micro- and macroalbuminuria over 15 years after bariatric surgery in Swedish Obese Subjects study[J]. *Int J Obes(Lond)*, 2021,45(3):535 – 546.
- [20] Fenske WK, Dubb S, Bueter M, et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2013,9(4):559 – 568.
- [21] Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):342.
- [22] Morales E, Gutiérrez E, Caro J, et al. Beneficial long-term effect of aldosterone antagonist added to a traditional blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system among patients with obesity and proteinuria[J]. *Nefrologia*, 2015,35(6):554 – 561.
- [23] Khoo CM, Deerochanawong C, Chan SP, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with type 2 diabetes and kidney disease: an Asian perspective and expert recommendations[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021,23(2):299 – 317.
- [24] Sheu WHH, Chan SP, Matawaran BJ, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an Asian perspective and expert recommendations[J]. *Diabetes Metab J*, 2020,44(1):11 – 32.
- [25] Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity[J]. *Drugs*, 2019,79(3):219 – 230.
- [26] Li J, Albajrami O, Zhuo M, et al. Decision algorithm for prescribing SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for diabetic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020,15(11):1678 – 1688.
- [27] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(1):11 – 22.
- [28] Guo H, Wang B, Li H, et al. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting excessive autophagy in podocytes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018,314(2):F181 – F189.
- [29] Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):891 – 892.
- [30] Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018,138(25):2908 – 2918.
- [31] Promsan S, Lungkaphin A. The roles of melatonin on kidney injury in obese and diabetic conditions[J]. *Biofactors*, 2020,46(4):531 – 549.
- [32] Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2015,59(3):292 – 307.
- [33] Ren Y, Wang D, Lu F, et al. Coptidis Rhizoma inhibits NLRP3 inflammasome activation and alleviates renal damage in early obesity-related glomerulopathy[J]. *Phytomedicine*, 2018,49:52 – 65.
- [34] Ye L, Hu X, Hu X, et al. Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced renal injury by inhibiting chronic inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,137:111418.
- [35] Udayappan SD, Hartstra AV, Dallinga-Thie GM, et al. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014,177(1):24 – 29.

[收稿日期 2022-05-30][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

王聪秀,管保章. 肥胖相关性肾小球疾病的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(10):995 – 998.