



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.003

· 综述与讲座 ·

# 肥胖相关性肾病现状

杨林

**[摘要]** 肥胖相关性肾病(ORG)以无症状蛋白尿为主要临床表现,其突出的病理改变为肾小球明显肥大,其发病机制尚未完全明确,主要以血液动力学改变、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、胰岛素耐受、脂肪因子分泌异常、脂代谢紊乱及脂毒性等为主。诊断需排除其他肾脏疾病。目前缺乏特效疗法,以综合疗法为主。主要的治疗方法包括减肥手术、RAAS 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2 抑制剂和胰高血糖素样肽(GLP)-1 受体激动剂,同时治疗各种共病,如糖尿病、高血压病、高血脂症、高尿酸血症等。

**[关键词]** 肥胖; 慢性肾脏病; 蛋白尿; 肾小球肥大

**[中图分类号]** R692 **[文献标识码]** A

肥胖是一种日益严重的全球流行病,也是世界上

的一个主要健康问题。由于生活方式的迅速改变,肥胖症和肥胖相关并发症在过去的二十年里急剧上升。目前已证明肥胖是慢性肾脏病(CKD)发展及进展至终末期肾病(ESRD)的关键危险因素。1923 年 Preble

作者单位:610213 成都,四川泰康医院肾脏内科  
通讯作者:杨林,E-mail:chenyang88@hotmail.com

## 参 考 文 献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225):709-733.
- [2] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (12): 2032-2045.
- [3] Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4S):S1-S115.
- [5] Vander Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (12): 1341-1352.
- [6] Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (12): 727-749.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S):S1-S87.
- [8] 李光伟. 关于 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗的思考 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1):1-2.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304.
- [10] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (11): 845-854.
- [11] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (10): 776-785.
- [12] Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity [J]. *Hypertension*, 2018, 71 (4): 599-608.
- [13] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with Finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (6): 474-484.
- [14] Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2014, 86 (5): 896-904.
- [15] Rainà R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. The Role of Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(1):22-34.
- [16] Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10184): 1937-1947.
- [17] Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (26): 2504-2513.
- [18] Chertow GM, Pergola PE, Chen F, et al. Effects of Selonsertib in Patients with Diabetic Kidney Disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (10): 1980-1990.
- [19] Tuttle KR, Brosius FC, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33 (11): 1950-1959.
- [20] Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (8): 2236.
- [21] Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (1): 453.
- [22] Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(2): 76-77.
- [23] Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (2): 69-70.
- [24] Garrett WS. Immune recognition of microbial metabolites [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 91-92.
- [25] O'Donnell MP, Fox BW, Chao PH, et al. A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour [J]. *Nature*, 2020, 583 (7816): 415-420.
- [26] Stengel B, Muenz D, Tu C, et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 6(2): 437-448.

(收稿日期:2023-05-10)

(本文编辑:余晓曼)

首次观察到 1 000 例的肥胖症患者中有 40% 出现蛋白尿; Weisinger 等在 1974 年的研究明确了肥胖与肾小球病变具有特定的相关性; Kambham 等于 2001 年将肥胖伴蛋白尿为特征的疾病正式命名为肥胖相关性肾病(ORG)<sup>[1-3]</sup>。

## 一、ORG 的发病机制

迄今为止 ORG 的发病机制不甚明了, 主要包括以下几个方面:

1. 血流动力学改变: 目前认为这是 ORG 最关键的发病机制。研究发现, 肥胖症初期血流动力学即发生了变化<sup>[4]</sup>。肥胖患者肾小球滤过率增加会导致较高的滤过率和肾小管超负荷, 这将引起近端小管水和钠的重吸收, 随后通过管-球反馈进一步增加肾小球滤过。肾脏入球小动脉扩张, 肾小球毛细血管的压力升高, 管壁张力显著增加, 毛细血管扩充, 致足细胞的分布密度相对减少, 导致蛋白尿的产生。且一旦出现肾脏受累, ORG 即随蛋白尿的程度而进展。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活: 肥胖患者 RAAS 过度激活在 ORG 的发病机制和持续存在中起着重要作用, 可能的发生机制包括: (1) 内脏脂肪压迫肾门和实质导致机械性血流动力学变化; (2) 腹腔内压升高; (3) 通过内脏脂肪和交感系统诱导的神经激素刺激直接合成 RAAS 的不同成分<sup>[5]</sup>。血管紧张素原可由肾脏及脂肪组织生成, 通过活化 RAAS, 促进血管紧张素 II 和醛固酮的分泌, 使得出球小动脉的收缩力比入球小动脉更强, 进而增高了肾小球毛细血管的压力及肾小球的滤过率。血管紧张素 II 可激发肾小管管腔内  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  离子的交换通道和基底膜的  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶, 促使钠离子在近端小管及远端小管的重吸收增加; 且盐皮质激素受体也可被直接活化, 增加钠的重吸收。因此, RAAS 过度激活可造成肾小球高灌注、高血压、高滤过<sup>[6]</sup>。持续三高可增加肾小球毛细血管壁张力, 损伤内皮细胞、系膜细胞和足细胞, 最终导致肾小球发生硬化、纤维化等。此外, 血管紧张素 II 也可通过上调转化生长因子  $\beta$ , 诱导肾脏纤维化及足细胞凋亡。

3. 胰岛素抵抗: 肥胖症患者通常出现胰岛素抵抗, 引发机体代偿性地释放过量的胰岛素, 从而增加肝脏脂蛋白的生成。高脂血症促使尿酸在肾小管的重吸收增加, 由此形成的高尿酸血症加剧了对肾脏的损害。而且, 多种细胞因子, 如胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 和 IGF-2 等, 均可造成肾小球肥大。血管内皮细胞受损可使内皮细胞纤溶酶原活化抑制剂 1(PAI-1) 水平升高而损伤肾脏血管。此外, 胰岛素抵抗亦可诱发代

谢综合征、炎症性脂肪因子失调和轻度系统性炎症<sup>[7]</sup>。有研究证实在血脂、血糖及胰岛素等代谢参数中, 胰岛素抵抗指数和 ORG 患病率的相关性显著, 与蛋白尿具有正相关性, 具有简便、廉价、非侵入及可重现的特点, 因此可当作辅助监测 ORG 的指标。

4. 脂肪因子与炎症: 肥胖患者异常肥大的脂肪细胞与炎症性脂肪因子的分泌异常有关, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL-6、IL-10、纤溶酶原激活物抑制物 1、C 反应蛋白、血清瘦素、抵抗素和内脂素等增加, 脂联素减少, 诱导慢性低强度炎症的发生。血清瘦素刺激 IV 型胶原的表达, 促进细胞外基质的沉积及肾脏纤维化, 并通过转化生长因子  $\beta$  促使肾小管纤维化的发展<sup>[8-9]</sup>。血清瘦素还可促进脂肪酸氧化, 增强氧化应激反应和释放促炎细胞因子, 如单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)。肥胖患者存在较低水平的脂联素, 这与胰岛素抵抗及葡萄糖和脂肪酸代谢障碍密切相关。在脂联素敲除小鼠中, 足细胞的足突丧失已被证明可增加蛋白尿; 反之, 应用外源性脂联素处理可部分挽救蛋白尿的形成。脂联素通过减少系膜中高糖引发的活性氧自由基的积累, 加速内皮一氧化氮合酶的合成, 从而对系膜细胞起保护作用。此外, 在培养的足细胞中, 脂联素激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)减少了对白蛋白的渗透性及氧化应激反应。ORG 患者体内检测出较高水平的抵抗素, 后者刺激内皮素-1 合成, 内皮素在激活的内皮细胞中造成内皮功能失常<sup>[10]</sup>, 在 ORG 的发生及发展过程中发挥一定的功能。

5. 脂代谢紊乱与脂毒性: Moorhead 等<sup>[11]</sup>首次解释了脂质水平异常可能导致肾脏疾病进展的可能机制, 提出了脂质肾毒性假说。在肾脏中某些类型细胞对脂质积聚特别敏感, 如肾近端小管上皮细胞(RPTEC)、足细胞和系膜细胞<sup>[12]</sup>。这些细胞没有足够的处理能力处理脂质过载, 因此, 脂质在这些细胞中的积聚导致活性氧(ROS)产生、RAAS 功能异常、促炎和促纤维化因子分泌及胰岛素抵抗, 造成肾脏的结构及功能的进行性损害。有学者认为, 线粒体功能障碍是高脂食物诱发肾脏病变的重要原因<sup>[13]</sup>。一项动物研究结果表明, 缺乏编码胆红素还原酶 A(BVRA)的小鼠出现近端肾小管细胞毒性及脂质积聚, 或许与线粒体呼吸和氧化损伤相关。肾小管全基因组分析结果显示, 在小鼠和人类肾间质纤维化模型中, 许多重要的线粒体酶和脂肪酸氧化调节因子, 如过氧化物酶体增殖激活受体  $\alpha/g$ (PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$ )的水平下降, 导致脂质在细胞中的沉积增加。近端小管细胞所消耗的能量更多, 且能量消耗唯有线粒体的氧化磷酸化来供给。因此, 脂质诱导的线粒体损伤尤其对近端小管细胞来说是灾难性

的<sup>[12]</sup>。

6. 其他:最近有研究观察到肠道和肾脏之间的相互作用,其中摄入钠后分泌的胃泌素在肾脏中起作用,并通过 NHE3 和  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶抑制增加近端肾小管细胞中的钠排泄。在肥胖患者中,富含脂肪的不适当饮食通常伴随钠摄入的增加,这可能会干扰所描述的胃肠轴<sup>[14]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征通过活化肾交感神经系统,促进钠潴留而引起高血压,加重 ORG。肥胖患者往往伴代谢综合征,由此发生的糖尿病、高血压病、高胆固醇血症、高尿酸血症等,加剧了肾脏的负荷,导致 ORG 的损伤进一步恶化。不论是先天性还是获得性肾小球密度的减少,都被认为是 ORG 的一个潜在危险因素。肾组织病理检测表明肥胖患者通常具有较低的肾小球密度,故此更易发生肾小球滤过率升高<sup>[3]</sup>。

## 二、ORG 的病理与临床表现

ORG 发病具有隐匿性,通常以微量白蛋白尿或显性蛋白尿为首表现,合并或不合并肾损伤。国内研究发现 2009 ~ 2018 年,确诊为 ORG 的患者占肾活检总人数的比例从 0.62% 上升至 2.25%<sup>[15]</sup>。另一研究回顾经肾活检诊断为 ORG 的 108 例患者的病理和临床特征,发现以青年男性为主,占 71.3%。平均 BMI 为  $(31.3 \pm 2.9) \text{ kg/m}^2$ 。24 小时蛋白尿中位数为  $1.4(0.9 \sim 2.0) \text{ g/24 h}$ 。伴肾功能受损患者 7.4%,肾小管功能异常 47.2%。病理表现均有肾小球肥大,合并局灶节段性肾小球硬化(FSGS)患者 51.9%。伴高血压病患者 75.0%,伴糖代谢异常患者 45.4%,合并血脂异常患者 100.0%,高尿酸血症患者 60.2%,肾结晶或肾结石患者 15.7%<sup>[16]</sup>。国外报道肥胖患者中有 4% ~ 10%,可见微量蛋白尿或蛋白尿<sup>[2]</sup>。虽然大多数 ORG 患者出现亚肾病性蛋白尿,但却很少表现为典型的肾病综合征。此外,ORG 患者通常无肉眼血尿发作,部分患者可有镜下血尿,某些患者可伴有肾小管功能异常,多与患者合并高血压病、动脉粥样硬化症等致肾脏缺血有关。出现肾功能不全者肾功能损害进展相对缓慢<sup>[1-3]</sup>。

在光学显微镜下,ORG 最显著的特征是肾小球极度肿大,称为肾小球肥大。即使没有明显的肾脏疾病,肥胖者的肾小球也比非肥胖者大。综合多个研究结果,肥胖者肾小球直径比对照者大 1.35 ~ 2.15 倍,体积大 1.58 ~ 2.63 倍<sup>[3]</sup>。ORG 患者肾小球的另一个重要组织病理学特征是局灶节段性肾小球硬化(FSGS)。现在人们普遍认为 FSGS 是足细胞极度受损或分离部位的肾小球瘢痕形成的一种模式,ORG 患者中 FSGS

亚型通常是门周型<sup>[3]</sup>。

## 三、诊断和鉴别诊断

1. 诊断:迄今对 ORG 的诊断标准尚未统一。主要包含:(1)肾脏病变前存在明确肥胖,我国肥胖的定义为  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$  和(或)男性腰围  $> 90 \text{ cm}$  或女性腰围  $> 85 \text{ cm}$ <sup>[17]</sup>,排除内分泌性、药物性肥胖及糖尿病;(2)合并其他代谢紊乱,如胰岛素抵抗、空腹血糖升高或糖耐量受损、高脂血症及高尿酸血症;(3)肾脏损害的临床表现:亚肾病性蛋白尿或不伴镜下血尿、肾功能不全;(4)肾脏病理表现为单纯肾小球肥大和(或)局灶节段性肾小球硬化改变,免疫荧光染色为寡免疫复合物沉积,可伴有免疫球蛋白(Ig)M、C3 非特异性或节段性沉积;(5)排除肥胖患者合并有其他原发性和继发性肾小球疾病,如 IgA 肾脏疾病、糖尿病肾脏疾病、高血压肾损害等<sup>[18]</sup>。

2. 鉴别诊断:ORG 患者常同时患高血压病和糖尿病。高血压肾动脉硬化好发于中老年,常有高血压病家族史,肾小管功能损害在先,肾小球功能损害在后,一般有 5 年以上的持续性高血压后才出现蛋白尿。蛋白尿多为轻中度,24 小时尿蛋白定量一般不超过  $1.5 \sim 2.0 \text{ g}$ ,尿沉渣镜检有形成成分少,有心、脑、眼底等其他靶器官损害表现。一些肥胖高血压病患者的活检标本显示中度至重度血管病变,并伴有弥漫性肾小球塌陷。具有这种组织学特征的患者被诊断为高血压性肾硬化症,而不是 ORG。在患有 2 型糖尿病(T2DM)的肥胖患者中,通常很难确定糖尿病或肥胖是否在蛋白尿的发展中起主要作用。此病往往有糖尿病病史,常伴有糖尿病其他并发症如眼底、心脏等病变。糖尿病肾脏疾病主要病理形态学改变为肾小球肥大、肾小球基底膜增厚、系膜区增宽、基质增多 K-W 结节,通常可有肾小球微动脉瘤的形成。在典型的 ORG 患者中,肾小球基底膜厚度增加并不是排除标准,因为肥胖患者在无糖尿病的情况下可表现出肾小球基底膜厚度增加<sup>[3]</sup>。

ORG 患者很少表现出明显的症状,如全身水肿。这种临床特征有助于区分这些患者与其他类型的肾小球疾病患者,特别是特发性 FSGS,后者常表现为白蛋白明显减少的完全性肾病综合征、肾病范围蛋白尿和全身水肿。即使在尿蛋白排泄量相对较高的情况下,血清蛋白也没有明显下降,这是 ORG 的一个特征,但其潜在机制尚未清楚。

## 四、治疗

目前对 ORG 无特效疗法,通常选用综合治疗措

施,针对 ORG 的致病机理如肾脏血流动力学改变、RAAS 过度激活、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍、炎症及异常的脂质代谢等进行治疗。肥胖为肾损伤的关键危险因素,因此降低 BMI 是治疗的核心目标。

1. 减轻体重:这是治疗 ORG 的合乎逻辑的方法。研究证明,体重减轻可显著减少 ORG 患者尿蛋白,减重越多,蛋白尿下降越大<sup>[19]</sup>。低热量饮食患者几天或几周后尿蛋白就有明显下降。低热量饮食除抗蛋白尿作用外,还能显著改善血压、脂质异常、空腹血糖水平和胰岛素抵抗。

(1) 改变生活方式:如低热量饮食、低脂饮食、增加运动。

(2) 减肥药物:已有 4 种用于长期 (>12 周) 减肥治疗的药物获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准,包括奥利司他、纳曲酮缓释 (ER)/安非他酮缓释、苯妥明/托吡酯控释 (CR) 和利拉鲁肽。对亚洲人群,WHO 建议 BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 的患者即可使用。利拉鲁肽是胰高血糖素样肽 (GLP)-1 受体激动剂,最初被批准用于治疗 T2DM,其通过降低食欲、延迟胃排空及平衡胰岛素和胰高血糖素的分泌时间来发挥作用。在每天 3 mg 的最高剂量下,利拉鲁肽对肥胖患者显示受益,糖尿病前期肥胖患者体重减轻了 5% ~ 10%,糖尿病发病时间延缓。利拉鲁肽在血糖控制、血压和脂质水平方面也显示受益。主要不良反应表现在胃肠道,如恶心、呕吐、便秘及腹泻。剂量的缓慢增加可能有助于减少不良反应。纳曲酮/安非他酮在没有精神疾病和风险的患者中使用可能会出现情绪低落或心理障碍。美国 FDA 报告了服用安非他酮的年轻患者可能有自杀意念。纳曲酮/安非他酮联合用药可增加癫痫发作的风险。纳曲酮/安非他酮不能用于 ESRD 患者。苯妥明 (拟交感神经胺、抗肥胖药物) 和托吡酯 (用于治疗癫痫发作和偏头痛) 通过增加饱腹感和能量消耗、减少热量摄入和味觉异常来实现减肥,体重减轻约 5% ~ 10%。最近发表的一项 Meta 分析结果显示,在目前可用的抗肥胖药物中,苯妥明/托吡酯具有最大的减肥效果<sup>[20]</sup>。由于托吡酯会导致出生缺陷,因此在开始使用苯妥明/托吡酯前须进行妊娠测试。其还可能导致抑郁、焦虑、睡眠障碍、自杀意念和注意力难以集中。托吡酯与抑制碳酸酐酶活性有关,因此可能导致代谢性酸中毒、低钾血症、肾结石、闭角型青光眼等不良反应。CKD 患者应避免使用<sup>[14]</sup>。

(3) 减肥手术:减肥手术在缓解蛋白尿和早期 CKD 方面似乎优于最佳药物治疗<sup>[8,21]</sup>。研究结果表明,高 GFR 患者减肥手术后 GFR 降低,而在 GFR 降低的患者中术后 GFR 升高<sup>[8]</sup>。这些发现也在少数使用

测量手段而非使用估算的 GFR (eGFR) 的研究中得到了证实。减肥手术包括 Roux-en-Y 胃旁路、可调节的胃束带和套管胃切除术等<sup>[8]</sup>。有研究分析了 8 例重度肥胖患者在减肥手术前和术后 1 年后的血流动力学变化,发现他们的平均 BMI 由 48 kg/m<sup>2</sup> 减少至 32 kg/m<sup>2</sup>,血压达标,而 GFR、肾血浆流量 (RPF) 和过滤分数分别平均下降 24%、13% 和 11%。这项研究表明肥胖相关的肾小球高滤过通过减肥可以逆转<sup>[22]</sup>。然而,减肥手术可能伴有严重的肾并发症,如肾结石、草酸肾病和急性肾损伤。肾结石的发生与手术方式有关。AKI 发生的危险因素是高体重、合并严重的其他疾病及使用肾毒性药物等。此外,手术时间过长导致的横纹肌溶解症也为导致 AKI 的机制之一<sup>[8]</sup>。

2. RAAS 阻断:鉴于 RAAS 在 ORG 病理生理学中起着重要作用,采取血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 阻断 RAAS,可通过减少高滤过和蛋白尿而保护肾脏,并延缓 CKD 的进展。有研究表明,RAAS 阻断剂在肥胖但没有糖尿病的人群中的抗蛋白尿和肾脏保护作用可能更大。对雷米普利肾病疗效试验 (REIN) 的事后分析结果表明,雷米普利在肥胖患者中的作用高于非肥胖患者,对肥胖患者的抗蛋白尿作用最大,ESRD 风险显著降低<sup>[23]</sup>。此外,在接受 ACEI 或 ARB 治疗的肥胖和蛋白尿患者中,添加盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 螺内酯可能会对肾脏产生额外获益。选择性 MRA 非奈利酮最近也被证明可预防 T2DM 和 CKD 患者的 CKD 进展并减少心血管事件<sup>[24]</sup>。

3. 肥胖共病的治疗:ORG 患者常同时伴有糖耐量受损、糖尿病、高血压病、高脂血症、高尿酸血症及高凝状态,更易发生肾小球疾病<sup>[20]</sup>。因此需要同时有针对性地进行治疗或纠正上述异常。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 作为新的抗糖尿病药物,能减少 T2DM 和肥胖患者的肾脏事件 (肾脏疾病进展、蛋白尿和肾脏原因死亡)。在 CKD 患者中,SGLT2i 能够减缓已服用 RAAS 抑制剂的糖尿病患者进展到 ESRD,降低了因肾脏疾病而需要透析、移植或死亡的风险,特别是降低了不同水平 CKD 的肾脏风险,即使是基线 eGFR 较低的患者。尽管一些报道称使用这些药物可适度减轻体重,但没有 SGLT2i 被专门批准用于 CKD 的肥胖治疗<sup>[9]</sup>。对于非糖尿病患者,达格列净对 CKD 患者的心血管和肾脏相关死亡率具有重要的保护作用。在 DAPA-CKD 试验中,服用达格列净的非糖尿病受试者平均 BMI 为 29.4  $\pm$  6.0 kg/m<sup>2</sup><sup>[25]</sup>,表明 SGLT2i 可能在阻断肾脏疾病进展方面发挥作用,即使在患有肥胖和 CKD 的非糖尿病

患者中也是如此。

降脂药非诺贝特有降低肾小球硬化、肾小管间质纤维化及减轻蛋白尿的功能,他汀类有降低蛋白尿的作用<sup>[12]</sup>。

4. 新型小分子治疗药物:异常的脂肪酸和胆固醇代谢在肥胖患者的脂质累积、炎症调节、氧化压力和纤维化等方面起重要作用。研究中影响脂肪酸和胆固醇代谢的药物有固醇调节元件结合蛋白(SREBP)拮抗剂和多个针对胆汁酸受体、PPAR $\alpha$ /g、G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(TGR5)、CD36、烯醇酶等的药物,在动物实验中显示出降低炎症反应、稳定血压进而发挥肾脏保护作用<sup>[12]</sup>。其有望对 ORG 的治疗和预防起作用。

肾脏中的高脂质负荷和脂毒性调节多种 miRNA 表达,其肾脏表达与脂毒性细胞损伤、炎症、氧化应激及肾脏结构和功能损伤显著相关。直接靶向 miRNA 以抑制或重建其活性/功能可能是有前景的治疗策略。相关研究表明,miR-155 海绵治疗对肾脏 miR-155 的抑制有效减轻了高脂饮食(HFD)诱导的小鼠肾脏炎症、脂毒性、巨噬细胞浸润及肥胖诱导的肾结构及功能损害<sup>[26]</sup>。使用 RNA 模拟技术恢复几种 miRNA 如 miR-146、miR-155、miR-451、miR-10a、miR-18a-5p 的表达,在不同的肾脏疾病体外和体内模型中均显著改善了肾损伤和功能障碍<sup>[26]</sup>。

5. 中药及其衍生物:众多研究表明,姜黄素、大黄素、蒺藜皂甙、黄连、大黄酸、番茄红素、百里酚、曲克芦丁、丹参素等通过不同靶点和通路起到一定程度的肾脏保护作用<sup>[10,12,27]</sup>。

## 五、总结

随着社会经济的纵深发展,人们的生活水平逐步提升,肥胖的发生率越来越高,肥胖相关性疾病也日益增加。ORG 也较多的呈现到临床中,其发病机理尚不完全清楚,以无症状蛋白尿为主要表现。目前尚无特效的治疗方法,主要有减肥手术、RAAS 抑制剂、SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂。

## 参 考 文 献

[1] Chen HM, Li SJ, Chen HP, et al. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(1): 58-65.  
 [2] D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(8): 453-471.  
 [3] Tsuboi N, Okabayashi Y. The Renal Pathology of Obesity: Structure-Function Correlations[J]. Semin Nephrol, 2021, 41(4): 296-306.  
 [4] 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.

[5] Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(1): 44-53.  
 [6] Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, et al. Angiotensin II- and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(6): 997-1007.  
 [7] 许杨, 焦军东. 肥胖相关性肾病的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(5): 936-940.  
 [8] Moriconi D, Nannipieri M, Dadson P, et al. The Beneficial Effects of Bariatric-Surgery-Induced Weight Loss on Renal Function[J]. Metabolites, 2022, 12(10): 967.  
 [9] Sandino J, Martín-Taboada M, Medina-Gómez G, et al. Novel Insights in the Physiopathology and Management of Obesity-Related Kidney Disease[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 3937.  
 [10] 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.  
 [11] Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease[J]. Lancet, 1982, 2(8311): 1309-1311.  
 [12] Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 722.  
 [13] Szeto HH, Liu S, Soong Y, et al. Protection of mitochondria prevents high fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury[J]. Kidney Int, 2016, 90(5): 997-1011.  
 [14] García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, et al. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 655871.  
 [15] Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10994.  
 [16] 宗慧敏, 王霞, 刘春蓓, 等. 肥胖相关性肾病代谢指标的特点[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(5): 401-406.  
 [17] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9): 711-717.  
 [18] 陈慧梅, 刘志红, 李世军, 等. 肥胖相关性肾病患者流行病学资料及临床病理特征分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(1): 30-37.  
 [19] Serra A, Esteve A, Navarro-Díaz M, et al. Long-Term Normal Renal Function after Drastic Weight Reduction in Patients with Obesity-Related Glomerulopathy[J]. Obes Facts, 2015, 8(3): 188-189.  
 [20] Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 315(22): 2424-2434.  
 [21] Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, et al. Effect of Gastric Bypass vs Best Medical Treatment on Early-Stage Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Surg, 2020, 155(8): e200420.  
 [22] Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(6): 1480-1486.  
 [23] Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1122-1128.  
 [24] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes with Finerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The FIDELITY Pooled Analysis[J]. Eur Heart J, 2022, 43(6): 474-484.  
 [25] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.  
 [26] Caus M, Eritja À, Bozic M. Role of microRNAs in Obesity-Related Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11416.  
 [27] 杨阳, 杨宗璐, 柯亭羽. 肥胖相关性肾病的治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1283-1287.

(收稿日期: 2023-05-08)

(本文编辑: 余晓曼)