



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

肥胖相关肾小球病发病机制和临床治疗的研究进展

黄彦豪 余鑫 蔡香然

暨南大学附属第一医院, 广州 510630

通信作者: 蔡香然, Email: caixran@jnu.edu.cn

【摘要】 肥胖已成为世界性的流行病, 肥胖人群的比例于近十年来不断升高。肥胖作为多种疾病的危险因素, 影响全身多个器官, 其中包括肾脏。一种与肥胖相关的肾病, 肥胖相关肾小球病 (obesity-related glomerulopathy, ORG) 逐渐开始被人们认识并重视。肥胖、高体重指数是诱发慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的最强危险因素之一。在肥胖的个体中, 肾脏会发生代偿性超滤, 以满足体重增加后的高代谢需求。肾小球内压力升高会加重肾脏损害, 并增加发展为 ORG 及 CKD 的风险。既往对 ORG 的发病机制的研究结果尚不全面, 已知的主要机制包括肾小球血流动力学异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、脂代谢紊乱、脂肪细胞因子紊乱、胰岛素抵抗、微炎症作用等。ORG 的临床表现不典型, 虽然大多数患者临床上只单纯表现为稳定或缓慢进展的蛋白尿, 但多达三分之一的患者会发展为进行性肾衰竭和终末期肾病。故早发现早治疗, 可显著提高患者的预后及生活质量。ORG 的治疗方式目前包括: 生活方式干预、药物治疗、减肥手术; 减轻体重是治疗的核心, 减轻体重的不同治疗方式可能会带来不可预知的后果。针对脂质代谢的新疗法、增强机体对胰岛素敏感性的药物, 及特定靶向治疗方案, 都是未来研究的热点和治疗方式的新希望。本文将主要介绍论述肥胖及 ORG 的流行病学、ORG 的病理学改变、现已发现的主要发病机制及目前和未来可创新突破的治疗方法。

【关键词】 肥胖; 肥胖相关性肾小球病; 肾小球; 尿蛋白; 足细胞

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.05.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.05.014)

The pathogenesis, clinical treatment and research progress of obesity-related glomerulopathy disease

Huang Yan-hao, Yu Xin, Cai Xiang-ran.

The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Cai Xiang-ran, Email: caixran@jnu.edu.cn

【Abstract】 Obesity has become a worldwide epidemic, and the proportion of obese people has been increasing in the last decade. Obesity is a risk factor for many diseases. It affects multiple organs throughout the body, including kidney. Obesity-related glomerulopathy (ORG) a type of obesity-related kidney disease, has been gradually recognized and valued. Obesity and high body mass index are one of the strongest risk factors for chronic kidney diseases (CKD). In obese individuals, kidneys undergo compensatory ultrafiltration to meet the high metabolic demands of weight gain. Increased pressure in the glomerulus will exacerbate kidney damage. It increases the risk of developing ORG and CKD. Previous studies on the pathogenesis of ORG have not been comprehensive, and the main known mechanisms include abnormal glomerular hemodynamics, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), lipid metabolism disorders, adipocytokine disorders, insulin resistance, microinflammation, etc. The clinical presentation of ORG is atypical. Although most patients only present with stable or slowly progressive proteinuria clinically, up to one-third of patients develop progressive renal failure and end-stage renal disease. Therefore, early detection and early treatment can significantly improve the prognosis and quality of life of ORG patients. Treatment options currently include lifestyle interventions, medications, and bariatric surgery. Weight loss is central to treatment, and different treatments for weight loss can have unpredictable

consequences. New therapies for lipid metabolism, drugs to enhance the body's sensitivity to insulin, and specific targeted therapies are all hot spots for future research and new hopes for therapeutic approaches. This review introduces the epidemiology of obesity and ORG, the pathological changes of ORG, the main pathogenesis discovered, and the current and future innovative treatment methods.

【Key words】 Obesity; Obesity-related glomerulopathy; Kidney glomerulus; Proteinuria; Podocytes

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.05.014

一、肥胖相关肾小球病(obesity-related glomerulopathy, ORG)的流行病学

最新的数据显示,全球约有 6 亿肥胖患者^[1]。目前,无论是发达国家还是发展中国家,肥胖的患病率正以惊人的速度增长^[2]。2016 年《柳叶刀》发文称,中国虽然不是肥胖人口比例最高的国家,但由于人口基数大,肥胖人数已超越美国,成为全球肥胖人口最多的国家^[3]。

在超重或肥胖的患者中,一种与肥胖相关的特殊类型肾病——ORG 逐渐开始被人们所认识。1974 年, Kanasaki 等^[2]在 4 例患者中首次描述了重度肥胖与肾病综合征之间的联系。他们认为肾小球肥大和局灶性节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)的发展通常与重度肥胖有关,由此提出了 ORG 的概念^[4]。ORG 的发病率与肥胖的患病率相关,并且随着肥胖患病率的逐年升高而上升^[5]。最近的一份报告分析了中国郑州大学的 34 630 例本地肾活检病例,结果显示该地区的 ORG 年发病率从 2009 年的 0.86% 上升到 2018 年的 1.65%^[6]。

自 1974 年报道第一例 ORG 以来,越来越多的研究表明,肥胖已成为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发展的独立危险因素^[7]。CKD 是由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,它是一种严重的肾脏疾病^[8]。有研究显示肥胖似乎能加速 CKD 的发生和进展,其导致发病率和病死率增加的风险超过了传统的心血管危险因素^[9]。

二、ORG 的临床特征

ORG 的患者首先表现为肥胖,肾病起病相对隐匿。一般来说,ORG 临床表现为孤立性蛋白尿(无血尿),伴或不伴肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降。其临床病程的特点是稳定或缓慢进展的蛋白尿,很少伴有血清白蛋白浓度的明显下降,很少出现全身性水肿或完全性肾病综合征,这一临床特征有助于区分 ORG 患者与其他类型的肾小球病变^[10]。在临床上,ORG 应与肾小球肾炎、FSGS 以及糖尿病肾脏疾病相鉴别。ORG 与肾小球肾炎的鉴别可以通过临床症状及肾活检来明确诊断。肾小球肾炎大部分患者会出现水肿、蛋白尿、高血压、贫血等症状,而 ORG 较少出现上述较重的临床表现。FSGS 表现为典型的肾病综合征,伴大量蛋白尿,低蛋白血症比较明显,常伴有肾小管损伤。通过肾活检,可以发现 FSGS 有肾小球节段性硬化。而 ORG 病变部位主要在肾小球血管极,在肾活检中发现肾小球肥大、系膜增生、足突消失等病理改变,虽然 ORG 会有 FSGS 的病理表现,但一般不伴有低蛋白血症。糖尿病肾脏疾病是糖尿病常见的并发症,其病理表现与

ORG 相似,通常患者出现糖尿病肾脏疾病时会合并肥胖,所以二者鉴别相对困难。但糖尿病肾脏疾病本身患有糖尿病,而 ORG 并没有糖尿病,两者的鉴别要点在于能否达到糖尿病诊断标准。ORG 可出现与早期糖尿病肾脏疾病相似的临床和病理改变,如肾脏增大,GFR 增高,微量白蛋白尿等。肾活检可表现为肾小球肥大,系膜基质增生以及肾小球基底膜增厚等。但 ORG 的肾小球增生性病表现并不突出,系膜基质增生均成节段性分布,而非弥漫性分布^[11]。

三、肥胖相关的基因

芝加哥大学研究人员的一项研究显示,一系列的基因变异会影响大脑和脂肪组织中与肥胖相关的基因的表达^[12]。他们的研究表明,一个共同单倍型上的多个变体修饰了针对 *IRX3* 和 *IRX5* 的几个增强子的调控特性。这些增强子影响多种组织中的基因表达,包括脂肪和大脑,并在有限的时间窗口内发挥调节作用。这些基因是否与 ORG 相关还有待进一步研究^[13]。

四、ORG 的病理改变

ORG 在病理上的定义为在体重指数(body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m² 的患者中出现的肾小球肥大和 FSGS,即 ORG 被描述为在肥胖患者中出现不完全性肾病综合征性的蛋白尿,伴或不伴随血清白蛋白浓度下降,并在肾活检中发现肾小球肥大、系膜增生、足突消失和 FSGS 等病理改变的继发性肾小球肾炎性疾病^[5]。

1. 肾小球肥大、系膜增生、基质扩张 根据哥伦比亚大学医学中心的研究数据显示,ORG 患者肾活检样本的平均肾小球直径为 226 μ m,正常对照样本的平均肾小球直径为 169 μ m。在所有年龄组中,ORG 患者的肾小球直径平均是非肥胖正常对照组的 1.34 倍^[11]。通过光学显微镜、电子显微镜可见 ORG 患者肾小球系膜细胞增生、基质扩张。

2. 足细胞足突消失 当体重增加时,肾小球直径增大,足细胞必须扩大其突起以覆盖扩大的区域。这种扩张可导致足细胞脱离,进而导致蛋白质选择性的流失以及剥脱区形成,从而形成恶性循环引发基质沉积和更多的足细胞损伤^[14]。

3. 较少的 FSGS 与典型的特发性 FSGS 相比,ORG 的特点是 FSGS 的病变较少^[14]。

以上这些与肥胖相关的肾脏结构和功能改变可导致肾功能不全^[11]。ORG 临床上表现为蛋白尿和进行性肾功能障碍,有些患者最终可能出现终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[15]。

五、肾活检指征

肾活检的临床指征包括:肾病综合征、肾炎综合征、急性肾炎综合征、急进性肾小球肾炎、无症状性尿异常、急性肾损伤和 CKD。肾病综合征是所有年龄组和性别中肾活检最常见的指征。肾病性蛋白尿(24 h 蛋白定量 ≥ 3.5 g)是行肾活检的适应证。非肾病性蛋白尿(24 h 蛋白定量 < 2 g)如出现有弥漫性肾脏损害的相关临床表现,也应行肾活检明确诊断;也有一些患者可能为特发性 FSGS 或特发性膜性肾病,通过肾活检确定诊断后可选择不同的治疗方案。ORG 常表现轻到中度的蛋白尿,很少伴有低蛋白血症。故在临床诊断为肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)的患者中,出现非肾病性蛋白尿或肾病性蛋白尿,即可作为 ORG 的肾活检指征^[5]。

六、ORG 的发病机制

ORG 目前已知的主要发病机制有:肾小球肥大、过度滤过、血流动力学异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、脂代谢紊乱、脂肪细胞因子紊乱、胰岛素抵抗、微炎症作用等。

1. 肾小球肥大、过度滤过及血流动力学异常 在实验动物模型和人类研究中,已证实肥胖和 GFR 的增加有关。肥胖个体代谢需求的增加会导致肾小球过度滤过,和肾小球的代偿性肥大^[11]。临床研究也显示 ORG 有血流动力学异常,如 GFR 和肾血流增加^[11]。有报道称肥胖组比空白对照组 GFR 高 61%,肾血浆流量高 28%,过滤分数高 29%^[11]。

2. RAAS 与其他蛋白尿肾病类似,RAAS 亢进会促使 ORG 发生^[17]。血管紧张素 II 和醛固酮能收缩肾小球小动脉,并且对出球小动脉的影响更大,增加毛细血管血压差和 GFR^[18]。其次,血管紧张素 II 通过刺激管腔 Na-H 交换器和基底侧 Na-K-ATP 酶,直接增加钠的重吸收,并通过激活上皮 Na 通道,增加钠的重吸收。RAAS 过度激活可能导致出球小动脉收缩、钠过度重吸收,并引起高血压和过度滤过^[11]。另外,醛固酮激活盐皮质激素受体,导致内皮细胞功能失调、炎症加重和组织纤维化。因此,在 ORG 中阻断 RAAS 可以对肾脏起到保护性作用^[19]。研究表明,在大多数 ORG 患者中,适当使用 RAAS 阻断剂和利尿剂可控制血压和减少蛋白尿^[19]。

3. 血脂异常 临床上,血脂异常和脂毒性可能与 ORG 的发病机制有关,并可能成为一个治疗靶点^[16]。中心性肥胖较周围性肥胖的危险更大,过多脂肪堆积在内脏易诱发各种代谢性疾病和心血管疾病^[20-21]。

4. 脂肪因子紊乱及相关受体作用 脂肪细胞可分泌多种脂肪因子,包括瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)6 和 10、单核细胞趋化蛋白-1 和炎症脂质介质以及 CD36 等等。这些脂肪因子通过代谢影响肾脏结构,导致与肥胖相关的功能和结构改变。

5. 瘦素 瘦素主要由白色脂肪组织产生,作用于下丘脑的瘦素受体参与调节能量平衡、脂肪分布。瘦素作为有害因素会增加肥胖者的循环压力,可能在肥胖个体的高血

压发生中起致病作用^[22]。

6. 脂联素 肥胖人群的脂联素含量低于非肥胖人群,且其血浆水平与肥胖程度呈负相关,说明脂联素在 ORG 中是保护因素,它具有抗炎和胰岛素增敏作用^[23]。研究表明,体外培养的足细胞,在加入脂联素后 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活性增加,这可减少白蛋白渗漏和改善足细胞功能^[24]。另外一项研究表明,脂联素通过抑制 ROS/NF- κ B/NLRP3 通路,分别改善了棕榈酸诱导的体外足细胞损伤和高脂饮食诱导的小鼠体内肾损伤^[25]。这些数据提示了脂联素在预防和治疗 ORG 方面的潜在价值。

7. CD36 脂肪酸转运酶蛋白 CD36,是一种跨膜糖蛋白,主要介导长链脂肪酸转运,可促进多种细胞摄取脂肪酸^[26]。研究认为 CD36 可能起着连接 ORG 的发病机制和脂质代谢异常的核心作用,并可能成为未来 ORG 治疗的重要靶点之一^[15]。

七、胰岛素抵抗

外周胰岛素抵抗导致机体代偿性分泌过多胰岛素,产生高胰岛素血症。这种高胰岛素血症可能会对其他各种组织过度刺激,如对肾脏产生有害的后果。最近的研究表明,胰岛素作用于足细胞,对肾小球功能、形态、细胞骨架重塑和存活至关重要^[27]。

高胰岛素血症可刺激肝脏脂蛋白合成增加,出现高脂血症;直接增加肾小管对尿酸重吸收,出现高尿酸血症,加重肾脏损伤;刺激多种细胞因子,如胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子 2 等,继而导致肾小球肥大;损伤血管内皮细胞,刺激内皮细胞纤溶酶原活化抑制剂 1 导致肾脏血管受损。一项研究表明,胰岛素抵抗指数与 ORG 患病率显著相关,与蛋白尿呈正相关^[28],将其作为检测 ORG 的辅助指标,具有简单、廉价、非侵入性等优良特点^[29]。

八、微炎症的作用

与 ORG 相关的微炎症作用涉及多种细胞,如单核细胞、巨噬细胞、脂肪细胞、肥大细胞等,它们共同构成 ORG 的微炎症状态。巨噬细胞被归类为具有促炎 M1 和抗炎 M2 两类表型^[30]。M1 巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-1 β 、活性氧和一氧化氮,促进炎症的发生。而 M2 巨噬细胞产生消炎因子 IL-10,加速炎症消解和组织愈合、修复^[29]。然而,巨噬细胞 M1 和 M2 可能出现失衡。在肥胖患者脂肪组织中, M1 促炎巨噬细胞增加, M2 巨噬细胞减少,导致慢性促炎状态,脂肪细胞因子失衡(瘦素、TNF- α 、IL-6、IL-1 生成增加和抗炎性质的 IL-10、脂联素生成减少)。ORG 患者肾组织肥大细胞浸润数量高于健康人,且集中在肾间质纤维化处和肾小球囊周围,其数量与 FSGS 和间质纤维化过程呈正相关,对肾脏结构和功能造成直接损害^[31]。

九、氧化应激和 AMPK

肾脏损伤的氧化应激相关机制似乎与 AMPK 的活性有关,AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,通过调节 NADPH 氧化酶系统发挥主要作用。AMPK 激活能够减少系膜基质

的增生和 TGF- β 1 的分泌,并可以抑制细胞肥大、足细胞形态改变、基质分子积累和系膜扩张^[9]。

1. 影像学评估 目前有关 ORG 的影像学研究报告还相对较少,未来有望进一步拓展补充。Hueper 等^[32]发现糖尿病大鼠模型的肾脏出现诸如肾小球硬化、间质纤维化及肾小管损伤的病理改变。Mazzali 等^[33]发现,炎症反应、细胞增殖是高尿酸血症合并肾损伤的其中一些病理生理机制,此外,该病还能导致肾血管平滑肌细胞增殖、肾血流量增加^[34]。以上这些组织病理学改变会减少细胞内或(和)细胞外的空间,从而限制肾实质中水分子的弥散运动,进而在磁共振 IVIM-DWI 成像上出现阳性改变^[35]。在此基础上,我们的团队已经使用了磁共振 BOLD、DTI 和 IVIM-DWI 成像来评估早期糖尿病肾脏疾病以及高尿酸血症合并的肾损伤。研究表明,这些非侵入性磁共振功能成像技术对发现各种不同肾脏疾病的病理生理学机制具有广阔前景。而肾小球硬化、炎症反应、肾血流量增加也是 ORG 可能会出现的病理改变及发病机制。因此我们认为运用多种磁共振功能成像技术,或许可能揭示 ORG 肾皮质和髓质水分子的弥散运动和灌注异常的变化^[36]。

减轻体重和阻断 RAAS 都可以显著减少 ORG 患者的尿蛋白排泄(80%~85%)。目前尚不清楚这种体重减轻干预是否能治愈 ORG 中的 FSGS^[2]。即使是轻微的体重减轻也有助于控制高血压和糖尿病。治疗肥胖和肾脏损害的最终目标是降低 GFR 的下降速度,延缓 ESRD,同时降低与 CKD 相关的心血管发病率和病死率。

十、生活方式干预

包括饮食限制和体育锻炼。研究数据显示,饮食限制减肥使蛋白尿量显著下降,GFR 没有显著变化,但尚未有数据表明,GFR 会随着时间的推移而下降^[37]。在减肥手术后 GFR 的降低程度远高于饮食限制的减肥,从而减少超滤^[29]。

十一、药物治疗

RAAS 阻断剂的保护作用,如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI),血管紧张素 II 受体阻滞剂,或抗醛固酮化合物都能在短期内降低蛋白尿,但其对 GFR 下降率的长期效应仍是一个有争议的问题^[27]。

十二、RAAS 阻断剂应用

在合并高血压和存在肾损伤的情况下,ACEI 和血管紧张素 II 型 1 型受体阻滞剂是首选药物。在肥胖患者中,卡托普利显著降低了蛋白尿。此外,在各种肾脏疾病中,ACEI 或血管紧张素 II 型 1 型阻滞剂延缓了肾衰竭的进展^[17]。它们还能增强胰岛素敏感性,并预防 2 型糖尿病的发生风险。Kambham 等^[38]报道 ORG 患者在使用 ACEI 治疗后,其 24 h 尿蛋白排泄率明显下降。一项短期研究观察发现,对 ORG 患者加以盐皮质受体拮抗剂——螺内酯与 ACEI 联用后,血压达标率更高,尿蛋白下降程度更乐观。此外,必须考虑使用低剂量阿司匹林进行抗血栓治疗^[16]。

1. 改善胰岛素抵抗 增强机体对胰岛素的敏感性是治疗 ORG 的关键环节^[39]。肥胖动物模型证实钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可改善胰岛素抵抗、高血压和血脂异常,从而改善肾损伤^[40]。胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种由 L 细胞分泌的肠肽激素。人群研究表明,GLP-1 可减少糖尿病肾脏疾病患者的蛋白尿,促进体重减轻,降低血压,但对血糖水平没有显著影响^[41-42]。有研究表明 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽可调节脂质代谢通路以抑制肾脏脂质积累,可作为 ORG 的潜在治疗方法^[14]。Jeppe Skov 等^[43]的研究表明 GLP-1 使循环中血管紧张素 II 浓度显著降低 19%,但血浆肾素和醛固酮均无明显变化。前文已提到 ORG 患者在使用 ACEI 治疗后,其 24 h 尿蛋白排泄量明显下降,这与 GLP-1 降低血管紧张素 II 浓度的最终疗效结果相仿。基于 GLP-1 的治疗在 ORG 预防及治疗中的作用仍有待确定,但其在啮齿类动物的研究看起来非常有前景。目前仍需要大量基于 GLP-1 治疗对 ORG 患者肾功能影响的临床研究。

2. 调脂药物 他汀类的药物,包括洛伐他汀、辛伐他汀等,除起到降脂作用外还能改善内皮细胞功能,抑制炎症反应,抑制系膜细胞增生和细胞外基质分泌,从而改善 ORG 的病理状态。线粒体是细胞脂质代谢的重要场所。有研究表明肾线粒体保护药 SS-31 可通过抑制足细胞 Wnt/ β -联蛋白通路,克服肾脏细胞脂毒性,为肾脏提供保护^[44]。

3. 减肥药物 奥利司他是一个可逆性胃胰脂酶抑制剂,在耐药型肥胖和存在临床并发症患者中,需要使用奥利司他和西布曲明等抗肥胖药物^[23]。另一种有效的药物是利莫那班,它能有效改善脂联素的缺乏^[23]。

4. 其他选择 有研究指出用亚麻酸对 ORG 进行饮食干预可能是一种可行的治疗选择。饮食来源的亚麻酸可能具有肾脏保护作用,因为它们可以减少炎症、细胞因子的产生和巨噬细胞的浸润^[21]。

十三、减肥手术

减肥手术是肥胖患者在减肥、健康风险和改善生活质量方面最有效的治疗方法。但是减肥手术也可能伴随严重的肾脏并发症,如肾结石、草酸盐肾病和急性肾损伤^[45]。大多数关于 ORG 患者减肥手术的文献指出,肾结石形成的风险增加主要是由于尿量减少,尿柠檬酸盐减少,尿中草酸和草酸钙过饱和。

减肥手术包括限制性及吸收不良性两类,限制性手术有腹腔镜套式胃切除术和腹腔镜可调胃束带术,吸收不良性手术:Roux-en-Y 胃分流术。然而,与吸收不良手术相比,限制性手术更能降低肾结石的风险。Kaneko 等^[11]对 18 例接受限制性减肥手术的患者进行了随访,并将他们与正常对照组、结石形成的患者和接受吸收不良性手术 Roux-en-Y 胃分流术的患者进行了比较。与结石患者和正常对照组相比,接受限制性减肥手术的患者发生肾结石的风险没有增加,尿中草酸排泄量低于 Roux-en-Y 组的患者^[11]。

Bilha 等^[46]对已报道的任何技术的减肥手术对血清/肌酐肌酐、肌酐清除率、GFR、蛋白尿、肾结石和需要肾替代治疗的影响的观察性研究进行了系统回顾和 Meta 分析。结果显示,与治疗前的肾功能相比,减肥手术显著降低了全组的血肌酐和蛋白尿水平。高滤过组和 CKD 组在行减肥手术 6 个月后,GFR 均得到显著改善;肾移植患者的肾功能在行减肥手术后也有改善的趋势。Guan 等^[47]关于减肥手术对肥胖患者肾功能影响的系统回顾和 Meta 分析结果也显示,减肥手术后,eGFR 的增加差异有统计学意义;白蛋白与肌酐比值和 24 h 蛋白尿定量的下降差异也有统计学意义。因此研究认为,减肥手术有助于改善伴 ORG 的肥胖患者的肾功能预后^[48]。

十四、ORG 患者的肾脏结局及预后指标

目前只有少数研究肾活检证实了 ORG 患者的长期预后^[49-50]。在 ORG 的长期结局中,有 10%~33% 的患者进展为 ESRD。在多变量分析中,较大的年龄、肾功能不全、大量的蛋白尿等,被确定为导致肾脏预后差的预测因素。值得注意的是,在诊断为 ORG 的患者中,BMI 并不是肾脏预后的预测因子^[4,10]。

十五、结论

随着肥胖日益普遍,ORG 的患病率也在全球范围内同步增加。ORG 临床表现为肥胖患者出现不同程度的蛋白尿,部分患者可恶化进展至 CKD 甚至 ESRD。ORG 的发病机制尚不明确,现今已知的有肾小球肥大、过度滤过、血流动力学异常、RAAS 激活、脂代谢紊乱、脂肪细胞因子紊乱、胰岛素抵抗、微炎症作用等。目前 ORG 的治疗仍以传统的生活干预减轻体重,通过药物降压、调节代谢,以及减重手术为主,治疗方式的效果各有优劣。靶向治疗,通过信号转导通路,改善肾脏代谢的方式,或许可作为未来研发更加优异治疗方案的创新点。肥胖应尽早干预治疗,避免肾功能进一步损害,最终导致不可逆病变。通过深入对肥胖 ORG 的行为、遗传背景、病理生理因素以及代谢和足细胞损伤的复杂病理机制的研究,希望能寻找出对肥胖及其相关并发症更有效的治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wells JCK. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(10): 1740-1750. DOI: 10.1007/s00125-019-4944-8.
- [2] Kanasaki K, Kitada M, Kanasaki M, et al. The biological consequence of obesity on the kidney[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(Suppl 4): iv1-iv7. DOI: 10.1093/ndt/gft098.
- [3] Pan XF, Wang LM, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00045-0.
- [4] Tsuboi N, Koike K, Hirano K, et al. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(3): 379-385. DOI: 10.1007/s10157-012-0719-y.
- [5] D'Agati VD, Chagnac A, de Vries APJ, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(8): 453-471. DOI: 10.1038/nrneph.2016.75.
- [6] Hu RM, Quan SX, Wang YZ, 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. DOI: 10.1038/s41598-020-67910-w.
- [7] Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(8): 1859-1876. DOI: 10.1093/cvr/cvaa336.
- [8] Jones BA, Wang XX, Myakala K, et al. Nuclear receptors and transcription factors in obesity-related kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(4): 318-330. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.004.
- [9] Redon J, Lurbe E. The kidney in obesity[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(6): 555. DOI: 10.1007/s11906-015-0555-z.
- [10] Tsuboi N, Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(4): 296-306. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.002.
- [11] Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, et al. Impact of obesity on childhood kidney[J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3(4): e27. DOI: 10.4081/pr.2011.e27.
- [12] Sobreira DR, Joslin AC, Zhang Q, et al. Extensive pleiotropism and allelic heterogeneity mediate metabolic effects of *IRX3* and *IRX5*[J]. *Science*, 2021, 372(6546): 1085-1091. DOI: 10.1126/science.abf1008.
- [13] Wei LF, Li Y, Yu Y, et al. Obesity-related glomerulopathy: from mechanism to therapeutic target[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4371-4380. DOI: 10.2147/DMSO.S334199.
- [14] Corpeleijn E, Bakker SJL, Stolk RP. Obesity and impaired renal function: potential for lifestyle intervention?[J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(6): 275-280. DOI: 10.1007/s10654-009-9345-8.
- [15] Zhao J, Rui HL, Yang M, et al. CD36-mediated lipid accumulation and activation of NLRP3 inflammasome lead to podocyte injury in obesity-related glomerulopathy[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3172647. DOI: 10.1155/2019/3172647.
- [16] Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, et al. Renal disease in obesity: the need for greater attention[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(3): 216-223. DOI: 10.1053/j.jrn.2006.04.017.
- [17] Herman-Edelstein M, Weinstein T, Chagnac A. Obesity-related glomerulopathy: clinical management[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(4): 358-370. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.007.
- [18] Felizardo RJF, da Silva MB, Aguiar CF, et al. Obesity in kidney disease: a heavyweight opponent[J]. *World J Nephrol*, 2014, 3(3): 50-63. DOI: 10.5527/wjn.v3.i3.50.
- [19] Naljayam M, Reisin E. Mast cell infiltration and obesity-related glomerulopathy: an under-recognized disease process and new ways to approach treatment[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(10): 480. DOI: 10.1007/s11906-014-0480-6.
- [20] Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 197636. DOI: 10.1155/2011/197636.
- [21] Chen H, Liu Z, Li S, et al. The relationship between body fat distribution and renal damage in Chinese with obesity[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116(2): 99-103. DOI: 10.1055/s-2007-992117.

- [22] 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. DOI: [10.1016/j.semnephrol.2012.12.005](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.005).
- [23] Abou-Mrad RM, Abu-Alfa AK, Ziyadeh FN. Effects of weight reduction regimens and bariatric surgery on chronic kidney disease in obese patients[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(5): F613-F617. DOI: [10.1152/ajprenal.00173.2013](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00173.2013).
- [24] Bomback AS, Muskala P, Bald E, et al. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 72(6): 449-456. DOI: [10.5414/cnp72449](https://doi.org/10.5414/cnp72449).
- [25] Xu XH, Huang XL, Zhang LX, et al. Adiponectin protects obesity-related glomerulopathy by inhibiting ROS/NF- κ B/NLRP3 inflammation pathway[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 218. DOI: [10.1186/s12882-021-02391-1](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02391-1).
- [26] Su T, Huang CH, Yang CF, et al. Apigenin inhibits STAT3/CD36 signaling axis and reduces visceral obesity[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104586. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104586](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104586).
- [27] De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 29-36. DOI: [10.1093/ndt/gfs290](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs290).
- [28] Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(5): 1870-1876. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x).
- [29] Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(6): 1695-1702. DOI: [10.1681/ASN.2005060638](https://doi.org/10.1681/ASN.2005060638).
- [30] Nolan E, O'Meara YM, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(Suppl 4): iv22-iv29. DOI: [10.1093/ndt/gft392](https://doi.org/10.1093/ndt/gft392).
- [31] Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases[J]. *Circ J*, 2011, 75(12): 2739-2748. DOI: [10.1253/circj.cj-11-1184](https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1184).
- [32] Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(7): 430-437. DOI: [10.1097/RLI.0b013e31824f272d](https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31824f272d).
- [33] Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(6): F991-F997. DOI: [10.1152/ajprenal.00283.2001](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001).
- [34] Feng YZ, Dong XN, Lin QT, et al. Multiparametric MRI analysis for the evaluation of renal function in patients with hyperuricemia: a preliminary study[J]. *BMC Med Imaging*, 2021, 21(1): 139. DOI: [10.1186/s12880-021-00675-4](https://doi.org/10.1186/s12880-021-00675-4).
- [35] Feng YZ, Chen XQ, Cheng ZY, et al. Non-invasive investigation of early kidney damage in streptozotocin-induced diabetic rats by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted (IVIM) MRI[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 321. DOI: [10.1186/s12882-021-02530-8](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02530-8).
- [36] Cheng ZY, Lin QT, Chen PK, et al. Combined application of DTI and BOLD-MRI in the assessment of renal injury with hyperuricemia[J]. *Abdom Radiol*, 2021, 46(4): 1694-1702. DOI: [10.1007/s00261-020-02804-z](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02804-z).
- [37] Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1173-1183. DOI: [10.1093/ndt/gfp640](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp640).
- [38] Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(4): 1498-1509. DOI: [10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x).
- [39] Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(10): 1565-1574. DOI: [10.2215/cjn.02250409](https://doi.org/10.2215/cjn.02250409).
- [40] Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 3027-3037. DOI: [10.1681/ASN.2004110919](https://doi.org/10.1681/ASN.2004110919).
- [41] Guo HL, Wang B, Li HM, 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. DOI: [10.1152/ajprenal.00302.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2017).
- [42] 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. DOI: [10.1111/obr.13450](https://doi.org/10.1111/obr.13450).
- [43] Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): E664-E671. DOI: [10.1210/jc.2012-3855](https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855).
- [44] Nistala R, Habibi J, Aroor A, et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(10): 2172-2179. DOI: [10.1002/oby.20833](https://doi.org/10.1002/oby.20833).
- [45] Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom?[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(Suppl 2): S269-S277. DOI: [10.2337/dc08-s265](https://doi.org/10.2337/dc08-s265).
- [46] Bilha SC, Nistor I, Nedelcu A, et al. The effects of bariatric surgery on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(12): 3815-3833. DOI: [10.1007/s11695-018-3416-4](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3416-4).
- [47] Guan BS, Chen YY, Yang JG, et al. Effect of bariatric surgery on thyroid function in obese patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2017, 27(12): 3292-3305. DOI: [10.1007/s11695-017-2965-2](https://doi.org/10.1007/s11695-017-2965-2).
- [48] 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): 188-199. DOI: [10.1159/000431027](https://doi.org/10.1159/000431027).
- [49] Praga M, Hernández E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1790-1798. DOI: [10.1093/ndt/16.9.1790](https://doi.org/10.1093/ndt/16.9.1790).
- [50] 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. DOI: [10.1053/j.ajkd.2008.02.303](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.303).