

## 肥胖相关性肾病病理机制及研究进展

杜娟 朱安峰 宋东明

**【摘要】** 近年来,肥胖相关性肾病引起越来越多的关注。本文将概述肥胖相关性肾病的临床特点,总结其病理生理机制包括肾脏血流动力学异常、蛋白尿、血脂异常、高血压、高胰岛素血症及微炎症状态的作用机制,并归纳其病理学改变以及展望肥胖相关性肾病的研究方向。

**【关键词】** 病理学; 肥胖相关性肾病

**Progress of research on obesity related glomerulopathy** Du Juan\*, Zhu Anfeng, Song Dongming.

\*Department of Nephrology, Changchun Central Hospital, Changchun 130051, China

Correspondence author: Du Juan, Email: dujuan0512@126.com

**【Abstract】** The obesity related glomerulopathy (ORG) was researched on focus these years. The clinical features and pathophysiology of ORG were reviewed in the paper. The mechanism of ORG included renal hemodynamic abnormality, microalbuminuria, dyslipidemia, hypertension, hyperinsulinemia and micro inflammation. The researches on pathological changing of ORG were summarized up and prospected.

**【Key words】** Pathology; Obesity related glomerulopathy

早在1923年Preble等<sup>[1]</sup>就观察到,约40%的肥胖患者出现蛋白尿。1974年Weisinger等首次报道严重肥胖患者出现大量蛋白尿并命名为肥胖相关性肾病(obesity related glomerulopathy, ORG)。我们在流行病学调查中发现,肥胖和超重与微量白蛋白尿显著相关<sup>[2-4]</sup>。有报道波士顿大学弗明翰研究认为BMI和肾脏病危险因素相关,BMI增加使未来20年患肾脏病风险增加20%<sup>[5]</sup>。去年,美国肾脏早期评估计划(KEEP)指出,肥胖是多种途径导致慢性肾脏病的疾病状态<sup>[6]</sup>,因此ORG引起越来越多的关注。10年前我们开始对ORG感兴趣并进行研究,本文将结合我们自己的研究成果,对ORG的发病机制及研究进展做归纳总结。

### 一、ORG概述

ORG主要见于中老年,以男性多见<sup>[6]</sup>,动物实验也提示雄性肥胖大鼠肾脏改变更明显<sup>[7]</sup>。患者的肾脏损害与肥胖程度相关,ORG的比例随肥胖发病率的增高而逐渐增加<sup>[8]</sup>,我国报道肾活检的ORG比例为0.89%,并且在研究观察的5年间由0.62%

上升至1.0%<sup>[9]</sup>。

ORG通常起病隐匿,以微量白蛋白尿或临床显性蛋白尿为首要表现<sup>[3-4]</sup>。Valensi等<sup>[10]</sup>对非糖尿病的肥胖患者进行调查时发现,有12%出现微量白蛋白尿。Praga等<sup>[11]</sup>报道了单侧肾切除术后肥胖患者蛋白尿和肾功能不全的发生率,结果经变量分析证实肾切除时的BMI是唯一显著的危险因子。

ORG可逐渐进展至慢性肾衰竭。治疗以减体重为基础,配合降压、降脂、改善胰岛素抵抗、减少尿蛋白及保护肾脏功能等综合治疗。病程进展缓慢,预后不一致,认为与血肌酐、尿蛋白定量相关,而与BMI及肾小球直径无关<sup>[10]</sup>,肥胖者行肾移植术的预后明显不如非肥胖者<sup>[12]</sup>,还有动物实验认为寿命减少一半<sup>[7]</sup>。

### 二、ORG病理生理机制

ORG的病理生理机制包括多因素作用于多个发病阶段(图1),目前仍未完全阐明,分析与以下因素有关。

1. 肥胖导致肾脏血流动力学改变:肥胖患者在血压正常时,肾脏的血流量即增加,血流动力学改变<sup>[13]</sup>。有报道<sup>[14]</sup>显示,肥胖患者肾小球滤过率、肾脏血流量及肾小球滤过分数都升高,分别比对照组增加61%、28%及29%,同时肾脏的高滤过导致肾小管重吸收增加。肥胖患者肾脏重量明显高于非肥

胖者,肾活检病理表现为肾小球肥大,说明肾小球高滤过在发病机制中起重要作用。

我们在动物实验中发现,肥胖组大鼠腹部脂肪较多,肾脏的大体标本可见肾周包围较多脂肪组织<sup>[15]</sup>,包裹肾脏的脂肪构成了对肾脏的机械压力。同时受压迫的肾髓质也发生了相应的改变,间质细胞浸润增多、细胞外基质增多,进一步加重了对肾组织的压力,从而导致间质血管受压及间质流体静压增高。肾髓质血流量减少和肾小管内流速减慢,直接造成钠重吸收的增加、细胞外液的扩张和血压升高。

肾小球长期的高灌注、高滤过及高压一方面导致肾小球毛细血管壁张力的增高,引起内皮细胞、上皮细胞及系膜细胞的损伤,导致肾小球硬化、纤维化。另一方面激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),进一步加重肾脏的损害。

2. 肥胖导致蛋白尿加重了肾脏损害:英国流行病学数据表明,BMI>30 kg/m<sup>2</sup>的人群有27.2%合并蛋白尿<sup>[16]</sup>。我们在临床工作及动物实验中都观察到,肥胖常伴随微量白蛋白尿甚至大量蛋白尿的产生<sup>[2-4,17]</sup>,蛋白尿对肾小球系膜细胞和足细胞有明显的毒性作用,同时可损害肾小管间质。而足细胞脱落,进一步导致蛋白尿排出增加,加重肾小球硬化,故持续的蛋白尿是慢性肾脏病进展的独立因素之一。

有Meta分析认为,减轻体重可明显改善蛋白尿,而且与肾小球滤过率无关<sup>[18]</sup>。我国学者也观察到,减轻体重改善蛋白尿的作用,是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)药物所无法比拟的<sup>[19]</sup>。故认为肥胖导致的蛋白尿是加重肾脏损害的一个独立因素。

3. 血脂异常导致的肾脏损害:肥胖,尤其是中心性肥胖,与代谢综合征中各组分独立相关,故肥胖导致的血脂异常是靶器官损害的上游事件。而脂肪组织作为人体内的最大内分泌器官,分泌各种细胞因子,肾脏作为这些生物活性物质的清除场所,也是这些细胞因子作用的靶器官,受到直接影响。

我们在动物实验中发现,肥胖大鼠的高密度脂蛋白降低,个别大鼠有乳糜血<sup>[15]</sup>,临床观察发现肥胖患者通常伴有脂肪肝<sup>[20]</sup>。动物实验证实,血脂异常对肾小球系膜细胞和足细胞有直接毒性作用,并通过释放多种细胞因子,促进系膜增生,导致局灶节段性肾小球硬化(FSGS)样病变的形成<sup>[21]</sup>。

血脂异常导致血管内皮功能障碍和血管张力改变,从而影响了血管通透性和肾小球滤过率;还影响肾脏局部前列腺素和血栓素、凝血和纤溶系统动态平衡,在肾脏容易形成微血栓;同时,脂质过氧化物的增加容易造成氧化应激,进一步损害肾脏。

脂肪组织可以分泌多种细胞因子,直接参与肾脏损伤<sup>[22]</sup>,报道较多的有:(1)脂联素:是由脂肪组织分泌的脂肪因子,可以提高胰岛素敏感性,而肥胖患者血浆脂联素水平明显降低<sup>[18,23]</sup>。Sharma<sup>[24]</sup>对脂联素基因敲除小鼠研究发现,脂联素通过减少尿蛋白,对足细胞有保护作用。进一步的研究证实,足细胞上存在脂联素受体,脂联素的减少可直接导致足细胞损伤和蛋白尿的产生,造成终末靶器官的损害,其机制目前认为是激活AMPK信号通路所介导<sup>[23,25]</sup>。(2)瘦素:是脂肪细胞分泌的另一种脂肪因子,其主要功能是调节体内脂肪含量和能量代谢平衡,肥胖患者体内血清瘦素水平明显升高。肾脏是表达高亲和力瘦素受体(Ob-Ra型)的器官,动物实验证明瘦素促进肾小球内皮细胞增生,转化生长因子β1(TGF-β1)mRNA表达增强,并通过旁分泌机制作用于邻近肾小球系膜细胞;同时瘦素使肾小球系膜细胞TGF-β1 II型受体上调,产生放大效应<sup>[26]</sup>。瘦素还能不依赖于TGF-β刺激系膜细胞合成I型胶原,促使系膜细胞摄取葡萄糖以促进肾脏纤维化<sup>[27]</sup>。由于肾脏是清除瘦素的主要器官,肾小球硬化带来的肾单位减少必然加重高瘦素血症对肾脏的损害,形成恶性循环。(3)抵抗素:在啮齿类动物由脂肪组织分泌,在人则由单核巨噬细胞分泌。与瘦素相似,肥胖导致抵抗素水平升高,而后者能加重肾脏功能损害<sup>[5]</sup>,但其具体机制不十分清楚。

4. 高血压导致肾脏损害:哥本哈根的一项大样本调查显示,BMI每增加10%,收缩压增加2~6 mmHg,而舒张压增加1~3 mmHg<sup>[5]</sup>。高热量饮食的摄入能提高外周组织去甲肾上腺素(NA)的周转率,提高血浆NA的基础水平和血浆NA对刺激的反应性,降低胆碱能神经的兴奋,故肥胖者交感神经的兴奋性升高。

肥胖患者RAAS活性增加,血管紧张素原与BMI及瘦素水平呈正相关。Massiera等<sup>[28]</sup>研究了血管紧张素原基因敲除小鼠模型,结果证实血管紧张素原转换后可以在血液循环中发挥升压作用。此

外,大量的动物实验和临床观察均发现,ACEI和ARB能明显减轻肥胖相关性蛋白尿,这些结果证实了RAS在ORG中的重要作用<sup>[29]</sup>。

肥胖可以引起肾小球滤过率和肾血浆流量升高,为保持球管平衡,肾小管重吸收增加,此时血压升高与水钠潴留有关。心钠素(ANP)在肥胖相关的水钠潴留机制中具有重要作用,ANP的受体分为有活性的A型和无活性的C型。肥胖者和肥胖大鼠过度表达非活性的C型心钠素受体,该受体与循环中的ANP结合,降低其在肾脏中发挥生物学活性。这与肥胖患者体重降低的早期或禁食后出现明显的利尿利钠和血循环中ANP增加的现象相符。

肥胖伴有高血压患者还通常导致内皮素与一氧化氮平衡被破坏<sup>[30]</sup>,一氧化氮也称内皮源性舒张因子,具有强烈的扩血管作用,肥胖和超重患者的一氧化氮合成减少,引起血管收缩,血压升高,而肾小球作为一团特殊的小动脉,受到直接影响。

挪威的一项研究结果认为,肥胖患者高血压前期即对肾脏产生影响,而非肥胖的患者则没有此影响<sup>[31]</sup>。有学者提出,肥胖和胰岛素抵抗可能比高血压本身发挥更大的作用,这一观点为ORG提出了佐证。

5. 高胰岛素血症对肾脏的损害:肥胖常伴有高胰岛素血症和(或)胰岛素抵抗,其原因是胰岛细胞密度增加<sup>[7]</sup>。我们观察到,肥胖大鼠的血浆胰岛素最高达44.42 IU/ml<sup>[15]</sup>,肥胖大鼠高胰岛素血症可直接导致足细胞损伤和蛋白尿,而不依赖血压的升高<sup>[32]</sup>。有学者观察了胰岛素抵抗在肥胖伴部分肾切除大鼠中的作用,发现胰岛素增敏剂能明显降低血浆胰岛素水平,显著减少蛋白尿。其机制与胰岛素诱导血管扩张,损伤了入球动脉肌原性的自身调节功能,导致肾小球跨膜压的增高和高滤过的形成有关。

高胰岛素血症在导致血管内皮损伤的同时,刺激内皮细胞纤溶酶原活化抑制剂(PAI-1)的产生,导致血液高凝状态,加重血管病变。胰岛素还能刺激胰岛素样生长因子的合成,促进肾小球肥大,上调TGF- $\beta$ 、I型、IV型胶原及纤维连接蛋白的表达,促进肾小球硬化。

此外,胰淀素是胰岛 $\beta$ 细胞分泌的一种神经肽样分子,与胰岛素共同存在于胰岛细胞分泌囊泡中,生理状态下胰淀素与胰岛素拮抗来维持人体的正常功能。动物实验证实,外源性给予胰淀素,可

以减少摄食,减轻体重<sup>[33]</sup>。胰淀素能激活RAS系统、活化糖基化终末产物受体,刺激炎症反应发生,造成血管损伤。研究表明,胰淀素可沉积在肾脏<sup>[34]</sup>,有促进ORG病情恶化的作用<sup>[35-36]</sup>。

6. 微炎症状态对肾脏的损害:生理条件下,细胞内胆固醇含量增高,多种细胞可以通过自身调节改变摄取脂质的受体表达,来维持细胞内胆固醇的稳态。但有学者研究提出,白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等可以打破这种细胞内胆固醇介导的负反馈调节,使肾小球系膜细胞在高胆固醇的状态下也表达大量的低密度脂蛋白(LDL)受体,最终成为泡沫细胞。国内也有研究证明炎症因子诱导系膜细胞表达清道夫受体摄取毒性更大的氧化型LDL(OX-LDL)。还有动物实验证明,与肥胖相关的脂肪组织通过降低环氧合酶-1(COX-1),引起微炎症和脂肪因子紊乱<sup>[37]</sup>,导致肾脏损伤。近来的报道认为肥胖患者脂肪组织分泌TNF- $\alpha$ 及其受体、IL-6,干扰素- $\gamma$ <sup>[38-39]</sup>和IL- $1\beta$ 等多种炎症因子,通过诱发胰岛素抵抗、促进细胞游离脂肪酸摄取及促进动脉粥样硬化形成等间接影响肾脏结构及功能。

肥大细胞也参与了肥胖个体脂肪组织炎症反应,ORG患者肾组织肥大细胞与巨噬细胞在肾实质中的分布有一定的一致性,肥大细胞浸润数量显著升高,与间质炎细胞浸润程度呈正相关<sup>[40]</sup>。因此肥胖者处于全身微炎症状态,持续存在的炎症因子和炎症对胆固醇稳态的影响是加速脂质介导的肾脏损害的中心环节。

以往一直认为肥胖引起的肾脏损害是由非免疫机制介导的,但上述有关微炎症的研究向传统理论提出了质疑。基因水平的研究发现,肥胖患者肾小球基因谱发生了显著变化,除了与脂质代谢、胰岛素抵抗相关的基因外,一些炎症因子的基因表达亦明显增高,揭示其在ORG发病中的作用<sup>[41]</sup>。

### 三、ORG肾脏病理学改变

1. 光镜下肾脏结构的变化:有报道<sup>[7]</sup>显示,肥胖大鼠5个月时即出现足细胞损伤,足细胞数目减少和肾小球硬化。Henegar等<sup>[42]</sup>观察发现肥胖早期的肾脏改变为肾小球的肥大,包括肾小囊的扩张、系膜基质的增加、肾小球和肾小管基膜增厚,与形态学改变相对应的是肾血浆流量增加、高滤过、高胰岛素血症、血浆肾素活性增加。我们在既往工作中也观察到肥胖大鼠和肥胖患者肾小球肥大,肾小

囊狭窄, 节段性毛细血管闭塞, 球囊粘连<sup>[15]</sup> (图 2~5)。

光镜下 ORG 不具有特征性改变, 可表现为局灶节段性肾小球硬化伴肾小球体积增大 (O-FSGS) 或仅表现为肾小球体积增大 (O-GM), 部分患者可以出现节段糖尿病肾病样改变<sup>[43]</sup>。

O-FSGS 表现为肾小球体积普遍增大, 平均 25% 出现球性硬化, 12% 出现节段性硬化, 即由于基质增多导致肾小球毛细血管祥节段闭塞或固缩而形成瘢痕, 通常伴有膜内透明变性、毛细血管内泡沫细胞及肾小囊粘连。

从节段病变的分布来看, 大多数患者表现为混合性节段硬化病变。系膜区增宽和系膜细胞增生, 但均呈节段性分布。肾小球毛细血管祥轻微扩张, 同时伴有节段基膜增厚。有报道肥胖大鼠肾小管间质纤维化和局部硬化<sup>[7]</sup>, 有炎细胞浸润, 多呈灶性, 病变程度和小球病变平行。髓质纤维化程度明显重于皮质, 部分患者可出现间质泡沫细胞和髓旁器增生。肾血管可见轻至中度小动脉硬化, 常伴有透明变性。

O-GM 表现为肾小球体积弥漫性增大, 没有球性或节段性肾小球硬化。小管间质病变较轻, 小动脉正常或呈轻中度玻璃样变。

部分 ORG 患者和实验动物出现糖尿病肾病样改变, 表现为轻度局灶系膜硬化或轻度局灶肾小球基膜增厚, 基质增生及纤维帽形成及肾小管基膜增厚<sup>[7]</sup>。和典型的糖尿病肾病肾脏病理相比, 肾小球增生性病变表现并不突出, 系膜区增宽和系膜基质增加均呈节段性分布, 还有部分患者仅表现为基膜和小管基膜增厚而不伴有系膜区的节段病变。

2. 免疫荧光检测的改变: 肾小球硬化区域伴有节段的 IgM、C3 沉积, 非硬化区域可表现为局灶节段或弥漫 IgM、C3 沿毛细血管祥沉积, 系膜区 IgM 沉积常见。还可见 IgG, 白蛋白线样沉积于肾小球基膜, 少部分患者可见基膜 IgG 沉积。O-FSGS 肾组织免疫荧光的特点表现为非特异性的 IgM 沉积。在我们的临床观察中, 仅发现肥胖患者的肾脏活检标本免疫荧光染色的纤维蛋白多于对照组, 其他免疫球蛋白及补体未见明显差异<sup>[20]</sup>。

有学者用荧光染色检测 ORG 患者的足细胞表面标志物 WT1, 发现足细胞相对密度下降和绝对数目减少, 肾小球体积增加导致足细胞相对密度下降, 这种改变经积极的治疗有一定的可逆性。脂代

谢异常进一步加重足细胞损伤, 导致足细胞相对数目减少, 更趋向形成 FSGS, 提示肾脏损伤向不可逆方向发展<sup>[44]</sup>。

3. 免疫组织化学染色结果的变化: 我们在临床和实验中都观察到, 肥胖者肾小球足细胞 Podocin 蛋白的表达比正常对照组减少<sup>[15,45]</sup>。有报道用免疫组化检测 nephrin、desmin、WT1 在 O-GM 组肾脏表达量降低, 与对照组比较无统计学意义; 而在 O-FSGS 组的表达较正常组织少, 差异有统计学意义。ORG 患者早期即出现肾小球足细胞中 nephrin、desmin、WT1 的表达和分布减少, 随着病变的加重, 这种变化愈发明显<sup>[46-47]</sup>。

足细胞是终末分化细胞, 有支撑毛细血管祥、合成肾小球基底膜成分以及调节肾小球滤过功能<sup>[10]</sup>。足细胞对机械压力的易感性高于机体其他系统的血管床, 肾小球的高灌注状态, 肾小球内毛细血管区扩大, 可直接造成足细胞的机械损伤。由于足细胞表达细胞周期蛋白酶抑制剂 (CKIs), 阻止细胞进入有丝分裂周期, 局部细胞的脱落引起细胞密度的减低及邻近细胞的肥大, 受损的足细胞不能重新覆盖裸露的基底膜, 肾小球基底膜的裸露将导致肾小球组织形态学一系列的变化, 最终促使肾小球硬化的发生。因此, ORG 早期就出现的足细胞病变有可能是其病变快速进展的因素之一。

还有实验采用免疫组化的方法观察血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 在肥胖者肾脏的表达, 发现 VEGF 存在异常的分布, 血管 VEGF 是已知最强的血管通透因子。血液和肾脏局部的增加可引起肾小球基底膜的通透性增加, 引起蛋白尿<sup>[48]</sup>。

4. 肾脏超微结构改变: 我们在透射电镜下观察到, 肥胖大鼠肾脏肾小球内皮细胞呈固缩状细胞核, 核内染色质趋边凝聚; 基底膜轻度增厚, 偶见双轨征; 足细胞呈粗大状, 核呈不规则形, 胞质内线粒体肿胀, 可见次级溶酶体, 还可见均质状圆形小体, 足突轻度微绒毛化; 系膜区基质增生, 系膜细胞数量增多, 细胞核呈不规则形, 核内异染色质趋边凝聚<sup>[15]</sup> (图 6)。

有报道电镜下发现, 部分患者中可见轻度足突细胞肥大及胞浆内蛋白吸收滴。免疫荧光下 IgM 系膜区沉积者, 电镜下可见系膜区及系膜旁区极少量电子致密物沉积, 部分患者可出现轻度节段性基膜增厚以及不同程度的节段足突细胞融合。

Dwyer 等<sup>[49]</sup>电镜下观察到, 肥胖患者部分乳头

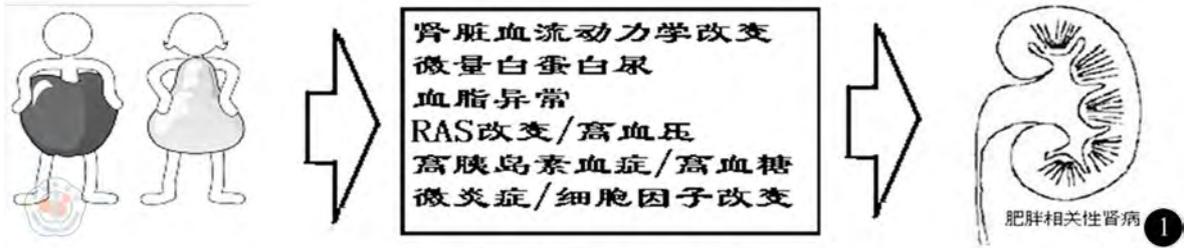


图1 肥胖导致肾脏损害的病理生理机制

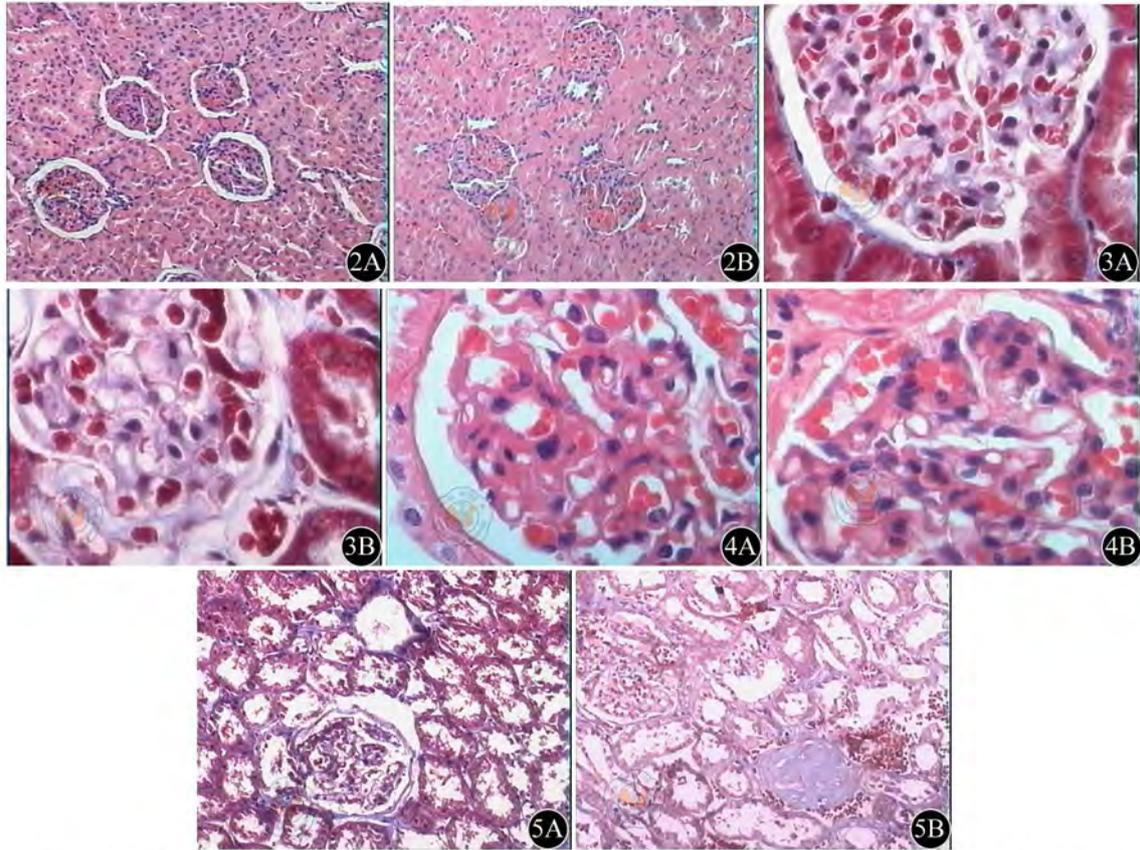


图2 大鼠肾小球HE染色( $\times 100$ )。2A: 正常对照; 2B: 肥胖大鼠 图3 大鼠肾小球Masson染色( $\times 400$ )。3A: 正常对照; 3B: 肥胖大鼠 图4 人肾小球HE染色( $\times 400$ )。4A: 正常对照; 4B: 肥胖患者 图5 人肾小球Masson染色( $\times 100$ )。5A: 正常对照; 5B: 肥胖患者

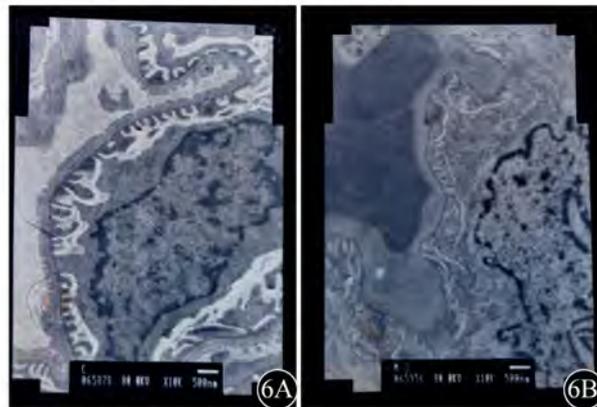


图6 大鼠足细胞( $\times 10\ 000$ )。6A: 正常对照; 6B: 肥胖大鼠

管堵塞,而未堵塞的乳头管膨胀,集合管扩张,肾间质流体静压升高,易使肾实质脱垂,进一步加重了肾乳头管和集合管的膨胀。

#### 四、ORG 研究展望与思考

随着基础医学的研究进展,一些新近发现的脂肪因子,如 FGF-21、vaspin、visfatin、TLQP-21、Fetuin-A 等,是否参与 ORG 的病理过程,还需要进一步深入探讨,尤其是基因水平、分子水平以及信号转导机制等需要更多的实验数据。

在临床工作中我们的观察结果和相关报道都发现肥胖患者 BMI 减少,能改善尿微量白蛋白排泄率<sup>[50-51]</sup>,但其机制复杂,干扰因素较多。特别是目前缺乏 ORG 临床前期筛查、早期诊断以及病情监测的生物学标志物,我们在既往研究中曾经观察肾小球机械屏障标志物 Podocin<sup>[15]</sup>以及电荷屏障标志物 Podocalyxin 的变化,若将实验室中 ORG 的损伤标志物推向临床应用,还需要进一步明确其特异性、敏感性、安全性、实时性以及经济性等多种因素,这方面尚需大量临床数据支持,才能实现从实验室向临床的转化和过渡。

治疗上,各种胰岛素增敏剂,降脂降压药物,以及近年来方兴未艾的减重手术对 ORG 的影响,还缺乏大规模的循证医学证据,这将是以后的研究方向之一。

#### 参 考 文 献

- Preble WE. Obesity: Observations on one thousand cases[J]. Boston Med Surg J, 1923, 188: 617.
- 杜娟, 张素华, 吴豪杰, 等. 重庆市主城区人群肥胖与微量白蛋白尿的相关性调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(2): 64.
- 杜娟, 张素华, 吴豪杰, 等. 重庆市重庆大学社区中心性肥胖的患病率及其与微量白蛋白尿的相关性调查[J]. 中国实验诊断学杂志, 2011, 15(9): 1482-1484.
- 杜娟, 张素华, 吴豪杰, 等. 重庆市主城区人群肥胖与微量白蛋白尿的相关性调查[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(7): 705-707.
- D'Elia JA, Roshan B, Maski M, et al. Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2009, 2: 39-49.
- Babayev R, Whaley-Connell A, Kshirsagar A, et al. Association of race and body mass index with ESRD and mortality in CKD stages 3-4: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(3): 404-412.
- Harishankar N, Kumar PU, Sesikeran B, et al. Obesity associated pathophysiological & histological changes in WNIN obese mutant rats [J]. Indian J Med Res, 2011, 134(3): 330-340.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic[J]. Kidney Int, 2001, 59(4): 1498-1509.
- 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.
- Valensi P, Assayag M, Busby M, et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996, 20(6): 574-579.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy[J]. Kidney Int, 2000, 58(5): 2111-2118.
- Pischo T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(1): 14-17.
- Frohlich ED, Susic D. Mechanisms underlying obesity associated with systemic and renal hemodynamics in essential hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2008, 10(2): 151-155.
- Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(12): 3946-3952.
- 杜娟, 朱安峰, 宋东明, 等. 肥胖大鼠肾脏Podocin 的表达及意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2013, 7(2): 144-149.
- Kawar B, Bello AK, El Nahas AM. High prevalence of microalbuminuria in the overweight and obese population: data from a UK population screening programme[J]. Nephron Clin Pract, 2009, 112(3): c205-212.
- 杜娟, 魏丽晶. 肥胖大鼠尿蛋白排泄增加及意义[J]. 中国实验诊断学杂志, 2012, 16(6): 968-971.
- Navaneethan SD, Yehnert 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.
- Shen WW, Chen HM, Chen H, et al. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(8): 1401-1409.
- 杜娟, 马俐儒, 罗萍, 等. 肥胖患者肾脏病理改变及临床特点分析[J]. 中国实验诊断学杂志, 2007, 11(8): 1109-1111.
- Joles JA, Kunter U, Janssen U, et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(4): 669-683.
- Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, et al. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(12): F1629-1636.
- Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5): 1619-1622.
- Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction[J]. Kidney Int, 2009, 76(2): 145-148.
- Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 406-412.
- Golf G, Haman A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- $\beta$  expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 1999, 56(3): 860-872.
- Wolf G, Chen S, Han DC, et al. Leptin and renal disease[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(1): 1-11.
- Massiera F, Bloch-faure M, Ceiler D, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation[J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2727-2729.
- 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.

- [30] Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(5): 392-400.
- [31] Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, et al. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4): 638-646.
- [32] Whaley-Connell A, DeMarco VG, Lastra G, et al. Insulin resistance, oxidative stress, and podocyte injury: role of rosuvastatin modulation of filtration barrier injury[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(1): 67-75.
- [33] Roth JD, Trevaskis JL, Wilson J, et al. Antiobesity effects of the beta-cell hormone amylin in combination with phentermine or sibutramine in diet-induced obese rats[J]. *Int J Obes*, 2008, 32(8): 1201-1210.
- [34] Chen HM, Chen Y, Zhang YD, et al. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(4): 309-315.
- [35] 刘声茂, 崔英春, 田向辉, 等. 胰淀素在肥胖相关性肾病进展中的作用[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(9): 1433-1436.
- [36] 滕春燕, 卢延军, 崔英春, 等. 胰淀素对肥胖相关性肾病大鼠的致病作用[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(6): 2029-2031.
- [37] Saraswathi V, Ramnandan CJ, Wilks AW, et al. Impact of hematopoietic cyclooxygenase-1 deficiency on obesity-linked adipose tissue inflammation and metabolic disorders in mice[J]. *Metabolism*, 2013, 62(11): 1673-1685.
- [38] 马文玲, 赵湘, 沈晓刚, 等. 血脂康对肥胖相关性肾病大鼠脂联素、炎症因子及尿蛋白的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 23(9): 691-694.
- [39] Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(1): 44-50.
- [40] 王旭方, 张明超, 郑春霞, 等. 肥大细胞在肥胖相关性肾病肾组织损伤中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 20(4): 325-331.
- [41] 陈惠萍, 刘志红. 肥胖相关性肾病伴糖尿病样病变[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(3): 289-292.
- [42] Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(6): 1211-1217.
- [43] Praga M, Hernandez E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Nephrol Dia Transplant*, 2001, 16(9): 1790-1798.
- [44] 陈慧梅, 刘志红, 苏健, 等. 肥胖相关性肾病患者的足细胞损伤[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14(4): 306-312.
- [45] 杜娟, 朱安峰, 宋东明, 等. 肥胖患者肾小球 Podocin 的表达减少及临床意义[J]. *中国实验诊断学杂志*, 2012, 16(8): 1407-1410.
- [46] 谭会斌, 傅淑霞, 杨林, 等. 足细胞损伤在预测肥胖相关性肾病发生中的价值[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(8): 562-565.
- [47] 谭会斌, 傅淑霞, 杨林, 等. 肥胖相关性肾病肾组织中 nephrin desmin、WT1 的表达[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(1): 65-67.
- [48] 仓艳琴, 彭艾. 肥胖相关性肾病发病机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(15): 3006-3009.
- [49] Dwyer TM, Bigler SA, Moore NA, et al. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2000, 24(2): 251-257.
- [50] 杜娟, 肖茹月. 肥胖患者体重指数减少改善微量白蛋白尿 1 例[J]. *中国社区医师杂志*, 2012, 14(36): 243.
- [51] 沈雯雯, 刘志红, 陈慧梅, 等. 肥胖相关性肾病: 体重指数与蛋白尿的关系[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2009, 18(6): 504-512.

(收稿日期: 2014-04-15)

(本文编辑: 张志巍)

杜娟, 朱安峰, 宋东明. 肥胖相关性肾病病理机制及研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8 (13): 2511-2517.