·综 述·

脂代谢异常与糖尿病肾脏疾病关系与机制研究进展

张晓苹[1]，曾 屏[2]，李春娣[2]，张颖玮[2*]

（1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院全科医学科，山东济南 250031；2. 深圳市龙华区中心医院肾内科，广东深圳 518110）

摘要：糖尿病肾脏疾病（diabetic kidney disease，DKD）是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）及终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）最常见的原因，而 CKD 与血脂异常（dyslipidemia）和脂质异位沉积（ectopic lipid deposition，ELD）关系密切。既往研究显示，高脂血症（hyperlipemia）可导致 CKD 的发生发展，对于 DKD 亦是如此。调脂类药物可改善 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者肾脏预后。高血糖（hyperglycemia）、高三酰甘油血症（hypertriglyceridemia）和低高密度脂蛋白胆固醇血症（low high density lipoprotein-cholesterol）等因素可能在 DKD 发生发展中起着重要作用。故现对脂代谢异常与 DKD 的关系进行探讨，并分析 DKD 脂质性肾损伤的潜在机制，旨在为临床诊治提供一定参考。

关键词：脂代谢异常；糖尿病肾病；高密度脂蛋白胆固醇；三酰甘油

中图分类号：R587.1；R589.2；R692.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0927-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.07.020

Research progress on relationship and mechanism between abnormal lipid metabolism and diabetic kidney disease

ZHANG Xiaoping[1], ZENG Ping[2], LI Chundi[2], ZHANG Yingwei[2*]

（1. Department of General Practice, the 960th Hospital of People's Liberation Army Joint Logistics Support Force of China, Jinan 250031, Shandong Province, China; 2. Department of Nephrology, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong Province, China）

Abstract: Diabetic kidney disease（DKD）is the most common cause of chronic kidney disease（CKD）and end-stage renal disease（ESRD）, and CKD is closely related to dyslipidemia and ectopic lipid deposition（ELD）. Previous studies have shown that hyperlipidemia can lead to the occurrence and progression of CKD, as well as DKD. Lipid regulating drugs can improve the renal prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus（T2DM）. Hyperglycemia, hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein-cholesterol may play important roles in the development of DKD. Therefore, the relationship between abnormal lipid metabolism and DKD was discussed, and the potential mechanism of DKD lipid induced renal damage was analyzed to provide some reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: abnormal lipid metabolism; diabetic kidney disease; high density lipoprotein cholesterol; triacylglycerol

截至 2019 年，全球总计有 4.63 亿例糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者，至 2045 年将会上升至 7 亿例[1]。DM 肾脏疾病（diabetic kidney disease，DKD）是 DM 最常见的并发症之一，亦是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要原因[2]。目前，全球有 30% ～ 50% 的 DKD 患者进展为 ESRD，DKD 已成为中老年人群发生 ESRD 的核心原因[3]。肾功能异常的 DKD 患者临床常表现为肾小球和肾小管基底膜增厚、系膜扩张、足细胞消失和丢失、肾小管间质纤维化及小动脉透明质病等病理改变，早期尿常规、肾功能正常，随着病情

收稿日期：2022-06-01

作者简介：张晓苹，主治医师，研究方向：慢性肾功能衰竭、肾病综合征、急慢性肾炎等诊治。

通信作者：张颖玮，主任医师，研究方向：慢性肾功能衰竭、肾病综合征、急慢性肾炎等诊治。

基金项目：深圳市科技创新委基础研究项目（JCYJ20180306172459580）

进展，逐渐出现微量甚至大量蛋白尿和肾功能损伤（renal injury），并最终进展为终末期肾功能衰竭（renal failure，RF），而脂代谢异常参与上述一系列病理过程，在DKD发生发展过程中发挥着重要作用[4-5]。

研究表明，血糖仅是导致肾功能损伤原因之一，而包括高血压（hypertension）和血脂异常（dyslipidemia）在内的一系列因素亦与DKD发生发展关系密切[6]。目前，大部分学者认为血脂异常是导致各类心血管病变、2型DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）及DKD的重要危险因素[7]。高脂血症（hyperlipemia）如何影响肾脏功能及降脂治疗在T2DM患者肾脏中的保护作用等仍存争议。现通过介绍血脂异常在T2DM患者肾功能损伤中的作用及降脂药物对肾脏的保护作用，探讨血脂异常在DKD发生发展中可能的作用机制。

1 脂代谢异常对DKD肾损伤的影响

已有研究证实，脂代谢异常［血脂异常、脂质异位沉积（ectopic lipid deposition，ELD）］参与DKD的发生发展，与DKD关系密切。血脂异常被视为是T2DM合并DKD的独立危险因素，同样是DKD进展成ESRD的重要因素[8]。流行病学研究进一步表明，在1型DM和T2DM患者中，高三酰甘油（triacylglycerol，TG）和（或）低高密度脂蛋白胆固醇血症（low high density lipoprotein-cholesterol）是影响DKD病变的独立危险因素[9-10]。DKD被认为是由全身和局部损伤引起，临床上表现为肾功能损伤、蛋白尿等。

研究显示，血浆高TG和低高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）水平不仅与血肌酐水平升高相关，且与DKD发生发展均存在独立关联；其中，对DM患者，血浆高TG与蛋白尿、肾脏结局均独立相关，而HDL-C可充当DKD重要预测因子；高总胆固醇（total cholesterol，TC）水平仅与肾脏结局独立相关，而HDL-C与蛋白尿显著独立相关，但与血肌酐值升高未发现关联[11-12]。Russo等[13]进行的一项包括15 000例T2DM患者的研究显示，低肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）及蛋白尿发生风险随着TG水平升高而升高，或随HDL-C水平降低而降低，呈线性上升趋势，且DM相关动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）性血脂异常会促进DKD发生发展，但部分学者认为这可能与性别、遗传因素等相关，需进一步探索。另有研究显示，ELD会导致更加严重的肾功能损伤，进而导致心血管病变，极大影响DKD患者预后[14]。

2 调血脂药物在DKD中的作用

当前，DKD的预防和治疗策略主要集中针对血糖、血压的控制，但这些治疗方案仅可适度延迟疾病进展至RF。近年来，学者开始逐步探索调血脂药物对肾脏可能的保护作用，以减缓或阻止DKD发生发展。

2.1 贝特类药物

贝特类药物可降低TG、TC及低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）水平，有助于提升HDL-C水平，具有改善心血管预后、抗炎、抗氧化及改善微血管病变等生物多效性。基于安全性和有效性，临床应用且研究较多的贝特类药物为非诺贝特（fenofibrate）。非诺贝特的调脂、抗炎作用对治疗DKD有较大价值，一方面可保护肾功能，另一方面还可改善DM产生的特异性肾脏病理改变[15]。新的证据表明，非诺贝特发挥肾保护作用可能是通过炎症和纤维化通路实现[16-18]。对存在肾功能损伤的DKD患者，在接受非诺贝特治疗时应保持肌酐值的适度增加[19]。非诺贝特致使血肌酐水平升高部分原因是其可通过过氧化物酶体增殖物受体参与疾病进展，该受体产生前列腺素扩张血管，导致肾脏血液过滤增加，从而增加血肌酐并降低GFR[20]。然而，对ESRD及病情严重需透析的患者而言，该药物效果并不显著[21-22]。一项meta分析显示，贝特类药物有助减少DKD患者心血管事件发生，亦可大幅度减少心血管死亡相关风险[23]。

2.2 他汀类药物

他汀类药物可较高效地减少尿蛋白，降低相关

氧化应激现象，大幅度优化内皮功能，有助降低转化生长因子 -β_1 水平，减少各类炎症因子的影响 [24]。对于 DKD 患者，早期进行匹伐他汀（pitavastatin）和普伐他汀（pravastatin）干预，可降低其尿蛋白水平。匹伐他汀较普伐他汀更有效；瑞舒伐他汀（rosuvastatin）可降低 DKD 患者尿蛋白、氧化应激和血清胱抑素 C 水平，且此效应不依赖于血压、血脂水平；高或低剂量的阿托伐他汀（atorvastatin）均可改善肾功能 [25]。然而，他汀类药物是否能预防 ESRD 及降低 ESRD 发生率目前尚不完全明确 [26]。他汀类药物可降低包括 DKD 在内的慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者心血管疾病的发生风险 [27]。改善全球肾脏病预后组织在临床实践指南 [28] 中，亦建议对 DKD 患者进行他汀类药物治疗。

3 DKD 脂质性肾功能损伤发病机制

DKD 可显著增加 AS 发生风险，且二者互相影响而加重，DKD 脂质性肾功能损伤发病机制尚未完全明确 [29]。即使在肾功能不全的早期阶段，CKD 患者亦会出现血脂异常，且血脂异常往往伴随肾功能恶化，如 LDL-C 水平升高，HDL-C 水平降低，以及 TG 和载脂蛋白（apolipoprotein，Apo）B48 水平升高等，可能是和尿液中某些与脂质代谢相关的蛋白质丢失及与内皮功能不全有关 [30]。ApoC3 对 TG 代谢影响较大，故应高度重视。ApoC3 是一种阻止富含 TG 的脂蛋白及其残余物清除的 Apo，抑制 ApoC3 可阻止含 ApoC3 的脂蛋白颗粒的动脉积聚、泡沫细胞的形成及 AS 的发生。高 TG 水平可能与 CKD 患者较高的血清 ApoC3 水平有关，在 CKD 动物模型中可观察到反向调节 ApoC3 水平的过氧化物酶体增殖物激活受体的基因表达的减少 [31]。

高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）是一种有益的脂蛋白，可抑制氧化型低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）诱导的单核细胞与内皮细胞、平滑肌细胞的相互作用及单核细胞与内皮细胞的黏附，具有抗炎、抗氧化及抗 AS 等保护作用 [32]。DKD 患者存在功能失调的 HDL 颗粒分布，低 HDL-C 水平参与 DKD 发生，可能与 HDL 抗血栓、抗炎和抗凋亡活性等有关 [33]。DM 状态下的 HDL 含量改变，低 HDL-C 水平可能引发肾小球及肾间质硬化 [34]。在患有 DKD 的小鼠中，肾脏皮质有胆固醇积聚，HDL 代谢中关键蛋白在系膜和肾小管细胞中的表达降低，表明 HDL 介导的细胞胆固醇流出受损，在 DKD 的发展中起到一定作用 [35]。利用伴大量蛋白尿 DM 患者的血清刺激培养足细胞，可显著降低三磷酸腺苷结合盒转运体 A1（adenosine triphosphate binding cassette transporter A1，*ABCA1*）的表达 [36]。此外，*ABCA1* 缺陷可能损害足细胞线粒体脂质组成和功能，证明其可能参与了 DKD 的进展 [37]。

高 TG 血症（hypertriglyceridemia）是肾小球硬化和肾小管损伤的另一重要原因，其可在肾实质等多种组织中引起非酯化脂肪酸（non-esterified fatty acid，NEFA）蓄积和脂毒性作用 [38]。循环 NEFA 与高 TG 血症有着密切关系，脂毒性可引发 TG 分泌现象，后续可能会造成脂肪代谢障碍的问题。NEFA 在血浆中停留时间越长，其他组织中 ELD 越多 [39]。脂质一旦在肾脏中积累，可通过增加氧化应激释放多种炎性细胞因子和生长因子，从而引起多种有害因素，进而导致肾小球硬化和肾小管间质损伤 [40-43]。

值得注意的是，高血糖水平可能会加剧肾脏中脂质积聚和肾实质损害，而高脂肪饮食可加重 DM 小鼠蛋白尿和肾小球病变，表明脂质和葡萄糖水平在肾实质上的损害有协同作用 [44]。高糖水平还可通过改变负责脂质摄取或外排的分子的表达，诱导脂质的沉积，进而导致肾脏细胞外基质积聚和纤维化 [37]。研究表明，高糖水平可能改变 DM 动物模型足细胞的 LDL 受体，从而导致足细胞功能丧失和 DKD 进展 [45]。DM 与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）相关，而 IR 可能在 DKD 发展中起重要作用，其机制包括导致肾小球高滤过和血管通透性增加、亚临床炎症和（或）足细胞异常 [46]。

4 结语

对于 DKD 患者，高血糖水平可能会加剧肾脏中

脂质积聚和肾实质损害，而高脂血症亦会加重肾功能损伤，两者在肾实质上的损害具有协同作用。血清高 TG 水平及低 HDL-C 水平，是导致 DKD 进展的独立危险因素。调脂药物可降低 DM 患者尿蛋白水平，但对是否可阻止 DKD 进展及改善预后仍存争议，需更多、更大规模的研究进一步证实。

参考文献：

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.

[2] Górriz JI, Soler MJ, Navarro-González JF, *et al*. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 947.

[3] Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, *et al*. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. Kidney Dis(Basel), 2018, 4(1): 10-19.

[4] Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2007, 27(2): 195-207.

[5] Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, *et al*. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2502-2509.

[6] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2560-2572.

[7] Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2): 206-209.

[8] Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients[J]. Rev Diabet Stud, 2013, 10(2): 88-100.

[9] Thomas MC, Rosengård-Bärlund M, Mills V, *et al*. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(2): 317-322.

[10] Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, *et al*. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(1): 19-25.

[11] Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, *et al*. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global casercontrol study in 13 countries[J]. Circulation, 2014, 129(9): 999-1008.

[12] Russo G, Piscitelli P, Giandalia A, *et al*. Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy[J]. J Nephrol, 2020, 33(5): 1001-1008.

[13] Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: the AMD annals initiative[J]. Diabetes Care, 2016, 39(12): 2278-2287.

[14] Li Z, Woollard JR, WANG S, *et al*. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adi-posity and microvascular proliferation[J]. Am J Physiol, 2011, 301(5): F1078-F1087.

[15] Kitada M, Kanasaki K, Koya D. Clinical therapeutic strategies for early stage of diabetic kidney disease[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3): 342-356.

[16] Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, *et al*. The potential for renoprotection with incretin-based drugs[J]. Kidney Int, 2014, 86(4): 701-711.

[17] Park CW, Zhang Y, Zhang X, *et al*. PPARα agonist fenofifibrate improves diabetic nephropathy in db/db mic[J]. Kidney Int, 2006, 69(9): 1511-1517.

[18] Chung HW, Chung HW, Kim MY, *et al*. High-fat diet-induced renal cell apoptosis and oxidative stress in spontaneously hypertensive rat are ameliorated by fenofibrate through the PPARα-FoxO3a-PGC-1α pathway[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(6): 2213-2225.

[19] Hadjivasilis A, Kouis P, Kousios A, *et al*. The effect of fibrates on kidney function and chronic kidney disease progression: a systematic review and meta-analysis of randomised studies[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 768.

[20] Sun L, Halaihel N, Zhang W, *et al*. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus[J]. J Biol Chem, 2002, 277(21): 18919-18927.

[21] Davis TM, Ting R, Best JD, *et al*. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes(FIELD) study[J]. Diabetologia, 2011, 54(2): 280-290.

[22] Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, *et al*. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants[J]. Diabetes Care,

2012, 35(5): 1008-1014.

[23] Jun M, Zhu B, Tonelli M, *et al*. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(20): 2061-2071.

[24] Koya D, Campese VM. Statin use in patients with diabetes and kidney disease: the Japanese experience[J]. J Atheroscl Thromb, 2013, 20(5): 407-424.

[25] de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, *et al*. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease(PLANET Ⅰ): a randomised clinical trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(3): 181-190.

[26] Su X, Zhang L, Lv J, *et al*. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(6): 881-892.

[27] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, *et al*. HMG CoA reductase inhibitors(statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 31(5): CD007784.

[28] Wanner C, Tonelli M. Kidney disease: improving global outcomes lipid guideline development work group M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient[J]. Kidney Int, 2014, 85(6): 1303-1319.

[29] Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(9): 771-782.

[30] Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 29-40.

[31] Kanter JE, Shao B, Kramer F, *et al*. Increased apolipoprotein C3 drives cardiovascular risk in type Ⅰ diabetes[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4165-4179.

[32] Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease[J]. J Lipid Res, 2013, 54(12): 3227-3243.

[33] Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs[J]. J Lipid Res, 2014, 55(2): 168-179.

[34] Chang YH, Chang DM, Lin KC, *et al*. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(8): 751-757.

[35] Tsun JG, Yung S, Chau MK, *et al*. Cellular cholesterol transport proteins in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e105787.

[36] Yin QH, Zhang R, Li L, *et al*. Exendin-4 ameliorates lipotoxicity-induced glomerular endo-thelial cell injury by improving ABC transporter A1-mediated cholesterol efflux in diabetic apoe knockout mice[J]. J Biol Chem, 2016, 291(51): 26487-26501.

[37] Ducasa GM, Mitrofanova A, Fornoni A. Crosstalk between lipids and mitochondria in diabetic kidney disease[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(12): 144.

[38] Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gmez G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease[J]. J Neph, 2016, 29(5): 603-610.

[39] Khan S, Cabral PD, Schilling WP, *et al*. Kidney proximal tubule lipoapoptosis is regulated by fatty acid transporter-2(FATP2) [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(1): 81-91.

[40] Wang Z, Jiang T, Li J, *et al*. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2005, 54(8): 2328-2335.

[41] Gröne HJ, Hohbach J, Gröne EF. Modulation of glomerular sclerosis and interstitial fbrosis by native and modifed lipoproteins[J]. Kidney Int Suppl, 1996, 54: S18-S22.

[42] 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.

[43] Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, *et al*. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy[J]. Kidney Int Suppl, 1999, 71: S31-S36.

[44] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, *et al*. Macrophage mediated glucolipotoxicity via myeloid-related protein 8/toll like receptor 4 signaling in diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(4): 584-592.

[45] Zhang Y, Ma KL, Liu J, *et al*. Dysregulation of low-density lipoprotein receptor contributes to podocyte injuries in diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Endocrinol Meta, 2015, 308(12): E1140-E1148.

[46] 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.

(编辑：虞 瑛)