

## · 综述 ·

## 肾脏异位脂质沉积与糖尿病肾脏病脂毒性机制的研究进展

谷巍<sup>1</sup> 宋光耀<sup>2</sup> 李晓龙<sup>1</sup><sup>1</sup>衡水市人民医院内分泌代谢科 053000; <sup>2</sup>河北省人民医院内分泌代谢科, 石家庄 050000

通信作者: 宋光耀, Email: sguangyao2@163.com

**【摘要】** 糖尿病肾脏病是常见的糖尿病微血管并发症之一。研究发现早期糖尿病肾脏病患者肾内就已发现有异位脂质沉积, 其可引起肾内细胞发生脂毒性损伤。异位脂质沉积主要与脂肪酸摄取、氧化利用失衡及脂代谢紊乱有关。本文从异位脂质沉积导致肾脏结构改变、肾内异位脂质沉积形成以及其形成后导致肾脏受损诱发糖尿病肾脏病最新机制进行了详细阐述, 同时就基于上述机制进行的治疗进行了总结, 为糖尿病肾脏病治疗提供了新的方向。

**【关键词】** 糖尿病肾脏病; 异位脂质沉积; 脂毒性

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210324-03067

**Research progress of renal ectopic lipid deposition and the mechanism of lipid toxicity in diabetic****kidney disease** Gu Wei<sup>1</sup>, Song Guangyao<sup>2</sup>, Li Xiaolong<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000

Corresponding author: Song Guangyao, Email: sguangyao2@163.com

**【Abstract】** Diabetic kidney disease is one of the common diabetic microvascular complications. In patients with early diabetic kidney disease, ectopic lipid deposition has been found in the kidney, which can cause lipotoxic damage to renal cells. It has been found that ectopic lipid deposition is mainly related to fatty acid uptake, oxidation imbalance and lipid metabolism disorder. In this paper, the latest mechanism of ectopic lipid deposition leading to changes in renal structure and function, the formation of ectopic lipid deposition in the kidney, and its formation leading to kidney damage and diabetic kidney disease are described in detail, and the treatment based on the above mechanism is also discussed. In conclusion, it provides a new direction for the treatment of diabetic kidney disease.

**【Keywords】** Diabetic kidney disease; Ectopic lipid deposition; Toxicity of fat

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210324-03067

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是常见的糖尿病微血管并发症之一, 是糖尿病患者死亡及经济支出的主要原因。DKD 发病机制研究主要是基于血流动力学, 表现为肾小球内压力增加, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS), 诱发肾脏氧化应激及纤维化等, 临床中常选择RASS阻滞剂治疗, 但研究显示只有长期应用这类药物才可阻止DKD 进展为终末期肾病及其导致的过早死亡<sup>[1]</sup>。基于DKD 的代谢机制研究发现在早期DKD 患者和高脂高糖喂养大鼠的肾脏中均存在脂质沉积, 表现为肾组织内油红-O染色阳性表达增多, 同时大鼠肾

小球内出现脂毒性导致的月牙样病变<sup>[2-3]</sup>。这种脂质沉积称为异位脂质沉积(ectopic lipid deposition, ELD), 具体定义为脂质, 特别是甘油三酯(TG)在非脂肪组织中的过度积累, 引起非脂肪细胞的脂毒性损伤, 导致一系列病理生理改变<sup>[4]</sup>。在DKD 患者中, 血脂异常也会促进异位脂质和脂质中间体在肾脏、肝脏、胰腺和心脏等肾外组织中积累<sup>[5]</sup>。肾脏内ELD 的观察一般以电镜、油红O染色、BODIPY染色及ADRP免疫染色作为评估标准<sup>[6]</sup>。因此, ELD 可能是DKD 早期预防和治疗的新靶点。

## 1 ELD 引起的 DKD 结构的改变

DKD 患者肾组织活检中可见肾小球及肾小管细胞内的脂滴形成,肾皮质中肾小球基底膜增厚,裂隙孔密度减小,肾小球肥大及硬化,细胞基质扩张,同时可见高糖干预的近端小管细胞(DTCs)中广泛空泡化,严重损伤,磷脂脂肪酸形成,异位脂质蓄积<sup>[7]</sup>。高糖诱导后人肾小管上皮细胞(HK-2)内出现脂质沉积,脂质沉积位于近端肾小管腔室内,并出现细胞间充质转化和细胞凋亡<sup>[8]</sup>。棕榈酸(PA)干预足细胞 5 h 后可见细胞内大量油脂形成,6 h 后电镜下足细胞内出现不规则肿胀,嵴松解,嵴缩小和膜破裂<sup>[9]</sup>。以上为在高糖间接作用及高脂直接作用下肾脏内细胞 ELD 的形成及损伤。

## 2 ELD 导致 DKD 的机制研究进展

2.1 肾脏内 ELD 形成的主要机制 肾脏内出现 ELD 主要是肾脏细胞内脂肪合成增多,脂解利用减少,导致脂质代谢平衡失调,而近期研究显示涉及到上述过程的关键蛋白有两个:

2.1.1 甾醇调节元件结合蛋白(SREBP) 在 DKD 患者肾活检发现 ELD,伴脂肪分化相关蛋白(ADRP)和SREBP-1的升高,且与血脂异常、血肌酐、N-乙酰- $\beta$  氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿白蛋白肌酐比值(ACR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )正相关,同时在高糖干预的 HK-2 细胞中 ADRP、SREBP-1 也升高,伴脂滴形成,通过转染 ADRP siRNA 或 SREBP-1 siRNA 后 TNF- $\alpha$  表达阻断,脂滴明显减少<sup>[7]</sup>。SREBP 下游关键酶是硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1),近期研究发现其可保护肾近端小管上皮细胞(PTECs)免受饱和脂肪酸(SFA)导致的细胞脂毒性损伤,同时,高脂饮食诱导的肥胖 2 型糖尿病小鼠肾脏内 SREBP 升高,SCD1 下降,出现脂毒性,而抑制 SREBP,可升高超氧化物歧化酶 1(SOD1),使 SFA 去饱和,脂滴减少<sup>[10]</sup>。

糖基化终末产物(AGES)引起的 DKD 也与肾内脂质积聚中SREBP相关,N-羧甲基赖氨酸(CML)是AGES家族成员之一,可通过内质网应激升高SREBP-2、肝 X 受体(LXR)及羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA),促进胆固醇合成,同时可降低腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1),减少胆固醇流出,最终导致HK-2细胞内脂质增多<sup>[11]</sup>。连接黏附类分

子蛋白(JAML)与肾脏脂质沉积和肾小球滤过率(eGFR)、24 h 尿蛋白及血肌酐密切相关,足细胞特异性缺失 JAML,改善了 2 种不同糖尿病小鼠模型的足细胞损伤和蛋白尿,体外研究发现高糖诱导足细胞中 JAML 升高,可抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、沉默信息调节蛋白 1(SIRT1)、磷酸化SREBP(p-SREBP)表达,导致脂质合成增多,阻断 JAML(包括敲除和沉默)后,上述指标好转,同时脂肪酸合酶(FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)均降低,脂质合成减少<sup>[12]</sup>。

硫氧化还原互作蛋白(TIP)与SREBP-1密切相关,通过对糖尿病小鼠 TIP 敲除或是在高糖干预下 HK-2 细胞内沉默 TIP,均可通过抑制丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)磷酸化,减少雷帕霉素靶蛋白(mTOR),降低SREBP-1,从而抑制 FAS、ACC 的脂质合成过程,减少肾组织及HK-2细胞内的脂质沉积<sup>[13]</sup>。

### 2.1.2 碳水化合物反应元件相关蛋白(ChREBP)

ChREBP也是脂代谢中重要的调节基因,可通过调节 ACC和FAS的表达,诱导糖酵解酶 L-丙酮酸激酶(L-PK),从而调节脂肪生成<sup>[14]</sup>。研究表明,糖尿病小鼠肾脏中ChREBP的表达增加,同时ChREBP在高糖处理的HK-2细胞及足细胞中也上调,敲除糖尿病小鼠ChREBP或HK-2、足细胞中沉默ChREBP,可降低mTOR活性,抑制 FAS、ACC、硫氧还原蛋白相互作用蛋白(TXNIP)的表达,同时升高过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1(CPT1)和酰基辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)表达,减少脂质沉积,最终改善 ELD 导致的肾损伤<sup>[15]</sup>。在 DKD 患者肾活检中还发现法尼样 X 受体(FXR)降低,伴ChREBP升高,糖尿病小鼠应用 FXR 激动剂后,ChREBP减低,脂质积累、脂质过氧化、细胞凋亡、肾损伤均明显改善<sup>[16]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)可升高ChREBP,db/db小鼠应用SGLT2抑制剂后ChREBP、丙酮酸激酶 L(PKL)、SCD1、二酰甘油酰基转移酶 1(DGAT1)均降低,小鼠肾脏及足细胞内脂质沉积及其带来的损伤减少<sup>[17]</sup>。

2.2 ELD 形成后导致肾脏受损诱发 DKD 的最新机制 (1)肾脏 ELD 形成后脂联素表达明显下降,影响了其改善脂代谢以达到抗炎、抗氧化的目的,导致了肾脏损伤<sup>[18]</sup>。(2)肾脏内 ELD 大量沉积可诱发

肾组织发生氧化应激及内质网应激,导致氧化和抗氧化之间失衡造成肾脏细胞的破坏和信号通路异常表达,从而促进肾脏损伤的发生,诱发肾功能紊乱及尿蛋白出现<sup>[19]</sup>。(3)肾脏内 ELD 过多还可出现脂质代谢产物的失衡,如脂质代谢产物神经酰胺可通过激活内质网应激途径促进细胞发生凋亡<sup>[20]</sup>。再如李渐鹏等<sup>[21]</sup>研究显示脂质代谢产物甘油二酯(DAG)能够抑制 DKD 大鼠的氧化应激反应,下调蛋白激酶(PKC)表达,从而保护肾脏,而 ELD 可致 DAG 明显下降。(4)在细胞自噬方面,研究显示 PA 可致 HK-2 细胞内 ELD 的形成,而 ELD 可使细胞内自噬减少及活性氧的产生,肾脏细胞更新平衡失调,促使 HK-2 细胞的凋亡,诱发肾脏组织受损,最终出现 DKD 表现<sup>[22]</sup>。因此,对于 DKD 预防和早期治疗方面,减少 ELD 的形成十分重要。

### 3 基于抑制肾脏中 ELD 形成机制进行的药物研究进展

3.1 中药及天然物质来源药物 近年来中药及天然物质来源药物治疗在减少 ELD 导致 DKD 中发挥重要作用,同时因其副作用小,越来越被重视,如鼠尾草酸可抑制 db/db 小鼠肾脏和高糖诱导肾小球细胞(mGMCs)内的 SREBPs 水平,改善小鼠血清糖脂水平,同时减少肾脏内及 mGMCs 细胞内促纤维化因子,促进抗氧化因子,抑制炎症相关因子水平,减轻 ELD 及肾脏损伤<sup>[23]</sup>。槲皮素含有类黄酮,可使 db/db 雄性小鼠肾脏内 HMG-CoA 还原酶(HMGCR)、SREBP-2、固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白(SCAP)、低密度脂蛋白受体(LDLr)减少,从而降低肾内脂质沉积,改善小鼠肾功能<sup>[24]</sup>。白藜芦醇可通过增加 db/db 小鼠和高糖诱导的人肾小球内皮细胞中脂联素受体 1(AdipoR1)和脂联素受体 2(AdipoR2)的表达,激活 AMPK/SIRT1 途径,减少肾脏内 SREBP-1 表达,抑制 ACC 作用,从而减少 ELD 导致的氧化应激和炎症反应<sup>[25]</sup>。

3.2 维生素 D Xu 等<sup>[26]</sup>研究提示,1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]可通过 SREBP/SCAP 复合物调节细胞脂代谢,使高糖诱导的肾小管上皮细胞(NRK-52E)内 SREBP-1、SREBP-2、FAS、HMGCR、SCAP 表达均降低,同时细胞内甘油三酯、胆固醇含量降低,细胞内脂质形成减少。

3.3 部分新型降糖药 GLP-1 类似物如利拉鲁肽可通过激活 AMPK,降低高脂饮食联合链脲佐菌素及单侧肾切除造模的 DKD 大鼠肾脏内和棕榈酸诱导的 HK-2 细胞内的 SREBP-1,减少 FAS,抑制脂质合成,同时增加脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)和激素敏感脂肪酶(HSL),促进脂肪分解利用,从而减少肾脏中的 ELD,减轻尿蛋白,改善肾功能<sup>[27]</sup>。SGLT2 抑制剂依格列净可降低 FLS-ob/ob 小鼠血清 TG 水平,减少肾小管内 ELD、肾脏凋亡细胞和间质纤维化,改善慢性肾脏疾病<sup>[28]</sup>。

3.4 降脂药物 非诺贝特是 PPAR- $\alpha$  激动剂。一项研究证实非诺贝特可不依赖于降糖机制,减轻高脂饮食诱导小鼠肾脏内脂毒性引起的肾小球和肾小管间质损伤,并增强肾脂肪分解,同时可抑制棕榈酸诱导的系膜细胞中促纤维化纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的表达及近端肾小管细胞中单核细胞趋化蛋白-1 和 PAI-1 的表达,增加脂解酶的表达,减少肾组织内和系膜细胞中的脂质沉积<sup>[29]</sup>。

## 4 总结

ELD 是 DKD 早期发生发展的重要因素之一,其中肾内 ELD 形成的主要机制靶点为 SREBP 和 ChREBP,而 ELD 在肾内形成后可通过激发氧化应激、内质网应激、炎症反应、增加细胞凋亡、导致细胞自噬减少等影响肾脏功能,基于 ELD 形成机制已经证实中药、维生素 D、部分新型降糖药物及降脂药物等可有效减少肾脏内脂质合成,促进脂质分解利用,从而减少肾脏内 ELD 导致的肾脏损伤,延缓 DKD 的进展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1186/s12882-017-0753-9.
- [2] Wang YC, Feng Y, Lu CQ, et al. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy[J]. Eur Radiol, 2018, 28(8): 3326-3334. DOI: 10.1007/s00330-017-5298-6.
- [3] Nunes S, Alves A, Pregoça I, et al. Crescent-Like lesions as an early signature of nephropathy in a rat model of prediabetes induced by a hypercaloric diet[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 881. DOI: 10.3390/nu12040881.

- [4] Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of Obesity-Associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2358. DOI: 10.3390/ijms20092358.
- [5] Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in kidney, heart, and skeletal muscle dysfunction [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (7): 1664. DOI: 10.3390/nu11071664.
- [6] Wahl P, Ducasa GM, Fornoni A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310 (6): F433-445. DOI: 10.1152/ajprenal.00375.2015.
- [7] Zhang Z, Ni L, Zhang L, et al. Empagliflozin regulates the AdipoR1/p-AMPK/p-ACC pathway to alleviate lipid deposition in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 227-240. DOI: 10.2147/DMSO.S289712.
- [8] Yang W, Luo Y, Yang S, et al. Ectopic lipid accumulation: potential role in tubular injury and inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132 (22): 2407-2422. DOI: 10.1042/CS20180702.
- [9] Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55 (3): 561-572. DOI: 10.1194/jlr.P040501.
- [10] Iwai T, Kume S, Chin-Kanasaki M, et al. Stearoyl-CoA Desaturase-1 Protects Cells against Lipotoxicity-Mediated Apoptosis in Proximal Tubular Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (11): 1868. DOI: 10.3390/ijms17111868.
- [11] Sun H, Yuan Y, Sun Z, et al. Update on mechanisms of renal tubule injury caused by advanced glycation end products [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5475120. DOI: 10.1155/2016/5475120.
- [12] Fu Y, Sun Y, Wang M, et al. Elevation of JAML Promotes Diabetic Kidney Disease by Modulating Podocyte Lipid Metabolism [J]. *Cell Metab*, 2020, 32 (6): 1052-1062. e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.019.
- [13] Du C, Wu M, Liu H, et al. Thioredoxin-interacting protein regulates lipid metabolism via Akt/mTOR pathway in diabetic kidney disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79: 1-13. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.08.006.
- [14] Suzuki S, Yokoyama A, Noro E, et al. Expression and pathophysiological significance of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) in the renal tubules of diabetic kidney [J]. *Endocr J*, 2020, 67 (3): 335-345. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0133.
- [15] Chen N, Mu L, Yang Z, et al. Carbohydrate response element-binding protein regulates lipid metabolism via mTOR complex1 in diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (1): 625-640. DOI: 10.1002/jcp.29890.
- [16] Gai Z, Gui T, Hiller C, et al. Farnesoid X receptor protects against kidney injury in uninephrectomized obese mice [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (5): 2397-2411. DOI: 10.1074/jbc.M115.694323.
- [17] Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy; SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (13): 5335-5348. DOI: 10.1074/jbc.M117.779520.
- [18] 陈绵雄, 林慧, 张菊云, 等. 脂联素通过抑制RIP1/RIP3表达对糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51 (9): 938-943. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.09.010.
- [19] Chen Y, He L, Yang Y, et al. The inhibition of Nrf2 accelerates renal lipid deposition through suppressing the ACSL1 expression in obesity-related nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2019, 41 (1): 821-831. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1655450.
- [20] Son JH, Yoo HH, Kin DH, et al. Activation of de novo synthetic pathway of ceramides is responsible for the initiation of hydrogen peroxide-induced apoptosis in HL-60 cells [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2007, 70 (15-16): 1310-1318. DOI: 10.1080/15287390701434364.
- [21] 李渐鹏, 杜方岭, 闫永恒, 等. 甘油二酯对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏保护机制 [J]. *营养学报*, 2016, (38)02: 147-151.
- [22] Kong Y, Zhao X, Qiu M, et al. Tubular Mas receptor mediates lipid-induced kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (1): 110. DOI: 10.1038/s41419-020-03375-z.
- [23] Xie Z, Zhong L, Wu Y, et al. Carnosic acid improves diabetic nephropathy by activating Nrf2/ARE and inhibition of NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 161-173. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.04.031.
- [24] Jiang X, Yu J, Wang X, et al. Quercetin improves lipid metabolism via SCAP-SREBP2-LDLr signaling pathway in early stage diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 827-839. DOI: 10.2147/DMSO.S195456.
- [25] Park HS, Lim JH, Kim MY, et al. Resveratrol increases AdipoR1 and AdipoR2 expression in type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Transl Med*, 2016, 14 (1): 176. DOI: 10.1186/s12967-016-0922-9.
- [26] Xu M, Jiang F, Li B, et al.  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  alleviates high glucose-induced lipid accumulation in rat renal tubular epithelial cells by inhibiting SREBPs [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (9): 15211-15221. DOI: 10.1002/jcb.28786.
- [27] Su K, Yi B, Yao BQ, et al. Liraglutide attenuates renal tubular ectopic lipid deposition in rats with diabetic nephropathy by inhibiting lipid synthesis and promoting lipolysis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104778. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104778.
- [28] Hosokawa K, Takata T, Sugihara T, et al. Ipragliflozin ameliorates endoplasmic reticulum stress and apoptosis through preventing ectopic lipid deposition in renal tubules [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21 (1): 190. DOI: 10.3390/ijms21010190.
- [29] Tanaka Y, Kume S, Araki S, et al. Fenofibrate, a PPAR $\alpha$  agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney Int*, 2011, 79 (8): 871-882. DOI: 10.1038/ki.2010.530.

(收稿日期: 2021-03-24)