

高脂血症动物模型肾功能损伤机制及干预研究进展

周晓丽, 张倩, 钱智勇

(天津市疾病预防控制中心毒理科, 天津 300011)

[摘要] 高脂血症与肾功能损伤密切相关, 两者相互影响。脂质沉积于肾脏, 通过直接和间接的作用, 影响肾小球、肾小管的功能和结构, 导致肾功能损伤。而肾功能损伤进一步影响机体脂质代谢, 又加剧了高脂血症的进程。目前, 除了合成药物以外, 还有很多非合成药物在高脂血症动物模型肾功能损伤的干预治疗中取得了很好的疗效。本文概述近年来国内外利用高脂血症动物模型研究肾功能损伤机制及其相关干预治疗的最新进展。

[关键词] 高脂血症; 肾功能损伤; 动物模型

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)03-0213-07

Research Progress on Mechanism and Intervention of Renal Function Injury in Hyperlipidemia Animal Model

ZHOU Xiaoli, ZHANG Qian, QIAN Zhiyong

(Department of Toxicology, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China)

Correspondence to: QIAN Zhiyong (ORCID: 0000-0002-8161-4797), E-mail: qzyong@sohu.com

[ABSTRACT] Hyperlipidemia is closely related to renal function damage, and they influence each other. Lipid deposition in the kidney affects the function and structure of glomerulus and renal tubules directly and indirectly, resulting in renal function injury. On the contrary, renal function damage further affects lipid metabolism and aggravates the progress of hyperlipidemia. At present, besides synthetic drugs, there are many non-synthetic drugs which have been well verified in the intervention of kidney injury in hyperlipidemia animal model. In this paper, the research progress in the mechanism of renal function damage and the related intervention using hyperlipidemia animal model at home and abroad in recent years were summarized.

[Key words] Hyperlipidemia; Kidney injury; Animal model

高脂血症 (hyperlipidemia) 严重危害人类健康, 是由于长期血脂过高引发机体代谢紊乱, 进而可引起心脑血管相关疾病。开发高效低毒的调节血脂药物需要选择适合的高脂血症动物模型进行研究。建立成功的高脂血症动物模型是开发安全有效的降脂药物的关键环节。目前, 高脂血症动物模型主要有先天性、化学物质诱导和转基因高脂血症动物模型。先天性高脂血症动物模型是在自然条件下发生的, 可以很好地模拟人类疾病的发生、发展过程, 应用价值高, 缺点是来源比较少, 不能大量应用^[1], 常用于药物的筛选及验证。化学物质诱发的高脂血症动物模型主要有两种: 一种是高脂饲料或高脂乳剂作用一段时间后形成的慢

性高脂血症动物模型, 另一种是通过一次性注射化学物质形成的急性高脂血症动物模型。目前, 化学物质诱发的高脂血症动物模型在研究高脂血症时使用最多。转基因高脂血症动物模型是将外源重组基因转染并整合到动物受体细胞基因组中, 从而形成在体内表达外源基因的动物。转基因动物模型是从细胞学角度验证, 适合研究细胞转化、变异中某个致癌基因, 缺点是只能用于特定实验目的, 而且技术难度较大, 成本较高^[2]。

早在1982年, Moorhead首次正式提出“脂代谢异常肾毒性”假说, 指出高脂血症对肾脏疾病的发生、发展具有重要影响^[3]。相关研究发现, 高脂血症可以

[第一作者] 周晓丽(1987—), 女, 硕士, 主管技师, 主要研究方向: 复合维生素与高脂血症。E-mail: zxl88224@126.com

[通信作者] 钱智勇(1971—), 男, 硕士, 主任技师, 研究方向: 转基因食品安全评价。E-mail: qzyong@sohu.com。ORCID: 0000-0002-8161-4797

作为独立危险因素参与肾脏疾病的发生发展,造成肾脏结构进行性改变,进而肾功能衰退^[4]。高脂血症在诱导肾功能损伤中起着重要作用,而肾功能损伤反过来也影响脂质代谢。高脂血症对肾脏的损害是一个慢性积累过程,可能长期没有出现临床症状,即使已经发生了肾功能衰竭,从临床表现也很难与原发肾脏疾病伴高脂血症相区别;因此相关的临床试验并不多,动物实验研究却相对较多^[5]。张维忠等^[6]通过对2009—2010年成都铁路职工健康体检中有完整资料的2 578例高脂血症患者罹患慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的情况及相关危险因素进行分析,发现高脂血症患者的白蛋白尿、血尿和肾功能下降发生率分别为14.08%、2.37%和3.26%,高胆固醇和三酰甘油水平均与尿微量白蛋白/肌酐比值呈正直线相关性;该人群中CKD的患病率为17.73%,CKD患病率较普通人群高,主要症状表现为白蛋白尿。另外,血脂异常等原因导致的心血管疾病严重影响CKD患者的预后,已成为终末期肾脏疾病患者的首位死因^[7]。因此,深入探讨高脂血症导致肾功能损伤的发生机制,寻找更为有效的能够保护肾脏的脂代谢调节药物,对于减少CKD的发生和改善CKD患者的预后具有十分重要的临床意义。近年来高脂血症引起肾功能损伤的因果关系还没有得到广泛的重视,脂质异常对肾功能损伤作用的相关机制研究还不够深入和系统。本文旨在总结近年来利用高脂血症动物模型进行肾功能损伤机制及干预治疗方面的研究进展,为相关科研工作者提供一定的理论基础。

1 运用动物模型研究高脂血症与肾功能损伤的关系

高脂血症不仅在心血管疾病的发生进展中起到重要作用,与慢性肾脏病同样密切相关,并加剧肾脏疾病的发展^[8]。研究证实,高脂饮食可引发高脂血症,高脂血症使得肾小球系膜增厚,小管间质明显损伤,从而使肾小球硬化,病变损伤可累及整个肾脏^[9]。动物实验研究发现,原发脂代谢紊乱引起肾功能损伤的临床表现主要为蛋白尿,病理表现主要为局灶性节段性肾小球硬化。通过对单肾高血脂组和双肾高血脂组的尿微量白蛋白含量比较,发现单肾高血脂组的尿微量白蛋白水平更高,且有显著性差异,推测单侧肾脏受损的大鼠对尿微量白蛋白更敏感^[10]。Liang等^[11]用雄性金黄仓鼠通过腹腔注射链脲佐菌素建模,发现严重的高脂血症可加速1型糖尿病早期发展中的肾功能

损伤。樊爱英等^[12]研究发现,高脂血症组大鼠的血清胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、尿蛋白和肾脏病理积分比肾脏疾病组高,肾脏免疫组织化学也显示高脂饮食组细胞凋亡及死亡受体(death receptor, Fas)和死亡受体配体(death receptor ligand, Fas L)表达高于肾脏疾病组,由此可以判断高脂血症可加剧肾小球损伤和肾脏细胞凋亡,而且Fas和Fas L可能参与其发病过程。

2 运用高脂血症动物模型研究肾功能损伤机制

脂质引起肾功能损伤的病理机制主要包括脂质诱导血管内皮增加、低密度脂蛋白沉积和氧化加速、单核巨噬细胞浸润增加及活动病变区域内“泡沫细胞”的形成、系膜细胞增生及系膜基质增多以及肾小管间质的病变^[13]。下面将从脂蛋白沉积、肾小球损伤和炎症反应3个方面分别展开介绍。

2.1 脂蛋白沉积作用

脂代谢紊乱是肾功能损伤的重要加重因素,尤其是低密度脂蛋白和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)对肾脏的损害最大,研究也最多。Ox-LDL通过增加血栓烷A₂(thromboxane A₂, TX-A₂)和内皮素促进系膜细胞增殖和肾小球硬化。Ox-LDL还可通过刺激超氧阴离子的产生,诱导内皮细胞凋亡^[14]。脂质运载蛋白(lipocalin)家族成员载脂蛋白M(apolipoprotein M, ApoM),相对分子质量大小约为2 000,常在肾脏中表达,通过调节 β -高密度脂蛋白的形成和总胆固醇的反向转运,影响脂质和脂蛋白代谢。在高脂血症患者血清中也检测到ApoM水平普遍升高^[15]。此外,ApoM通过与巨蛋白结合阻止了巨蛋白介导的胞吞作用,导致蛋白尿肾功能损伤。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是存在于多种器官的分泌型糖蛋白,既能促进各种类型细胞粘附、趋化和信号转导,又能在肾小球肾炎、肾小管间质性等相关疾病的肾功能损伤中发挥重要作用。Pei等^[16]评估OPN对高胆固醇血症引起的肾功能不全的影响,发现载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)敲除的小鼠经高胆固醇饮食后肾小球中出现较多的脂质沉积,然而在OPN敲除的小鼠中血脂水平显著降低,且肾小球中凝集素样氧化的低密度脂蛋白受体-1表达也降低。这些结果表明,OPN可增加高胆固醇血症引起的肾功能损伤,OPN可能是高胆固醇血症引起肾功能损伤的重要因子。

2.2 肾小球损伤

2.2.1 肾小球损伤与脂质沉积

近十年来研究表明,肾脏中的脂质积聚可导致肾功能损伤^[17-18]。肾脏中脂质沉积可损伤肾皮质微血管,引起小动脉狭窄和球微循环、肾小球扩张以及肾间质肿胀,导致肾皮质缺血缺氧,最终通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统形成全身钠潴留和微循环障碍^[19]。脂质在肾脏中的沉积使得肾脏中胶原纤维和纤维连接蛋白的合成增加,导致肾小球硬化。过滤的血脂沉积在肾小球,引起肾小球膜细胞从静止型转变为增生型或者分泌型,并在此过程中获得类似肌纤维的特征,肾小管上皮细胞也可能转化为其他表型,可能导致肾纤维化,进而导致肾功能损伤。同样有研究证实,通过高脂饮食饲养诱导的高脂血症能够导致肾组织内皮细胞和微血管功能紊乱,引起炎症浸润的发生和肾纤维化进展^[20]。

2.2.2 肾小球损伤与氧化应激

在啮齿动物的相关实验中发现,与高脂血症相关的氧化应激增加可引起肾小球毛细血管内皮功能障碍,加剧脂质肾小球沉积相关的肾小球硬化发展^[21]。Gwinner等^[22]在慢性肾小球肾炎和长期高脂血症并存的大鼠模型中发现,黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)促进了氧自由基生成的增加,并加重了肾小管间质的损伤,表明XO在高脂血症相关肾功能损伤的早期阶段发挥了重要作用,其通过氧化还原反应上调单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达,介导巨噬细胞的浸润。脂质以脂滴的形式存在于肾小球细胞或者基质中,发生氧化修饰,引起肾小管上皮细胞损害和基底膜通透性增加,从而发生蛋白尿。Sastre等^[23]发现,高脂血症能够诱导炎症反应并促进氧化应激;通过高脂喂养ApoE敲除小鼠后发现该小鼠的克老素基因(Klotho)表达下调,而且其机制可能是ox-LDL通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)和核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),使得肾脏中Klotho的表达下调,推测Klotho是血脂调节和肾脏疾病中的关键蛋白。

2.2.3 肾小球足细胞损伤

肾小球中的足细胞是一种修复再生能力有限的功能细胞。Nephrin蛋白是构成足细胞裂孔隔膜的主要结构蛋白,在控制肾小球滤过屏障通透性方面起关键性

作用;足细胞损伤后,肾小球滤过屏障破坏并且无法修复,临床表现主要为蛋白尿^[24]。高脂血症引起肾小球渗透性增加,表现为蛋白尿,其机制之一可能是因为足细胞足突骨架相关蛋白即LIM结构域蛋白2(pdlim2)表达降低,导致足突融合,引起蛋白尿^[5]。褚宇东等^[25]通过细胞培养研究高脂血症诱导的足细胞内质网应激及可能机制,发现高脂血症可能通过诱导蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和真核细胞起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)的磷酸化,激活活化转录因子4(activated transcription factor 4, ATF4)转录,以及诱导CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP)高表达,引起足细胞内质网应激,而阿司匹林可能部分阻断PERK通路,进而对足细胞具有保护作用。

2.3 炎症反应

脂质代谢紊乱的另一个结局是大量炎症反应的发生,加剧了肾功能损伤^[26]。研究发现,炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)可以影响肾小球滤过膜中总胆固醇介导的低密度脂蛋白受体的调节,提示炎症因子通过影响肾小球中脂质代谢而改变肾功能^[27]。另有研究发现,高脂饮食喂养后慢性炎症小鼠的肾脏脂肪变性严重,肾小球和肾小管损伤明显,血小板糖蛋白IV(即CD36)表达增加,推测炎症应激通过激活CD36通路加重肾功能损伤,提示这种机制可能在患有慢性炎症的肥胖个体中起作用,使它们更容易发生CKD^[28]。在免疫复合物介导的肾炎期间,富三酰甘油脂蛋白(triglyceride rich lipoprotein, TGRL)状态可能比低密度脂蛋白驱动的高胆固醇血症对肾脏更有害,推测高TGRL环境使肾脏在炎症损伤后肾功能损伤加重,同时巨噬细胞积聚增加,这可能对介导损伤起关键作用^[29]。

Fang等^[30]发现,高脂血症通过激活的Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR-4)诱导非受体酪氨酸激酶(non receptor tyrosine kinase, c-Src)磷酸化,形成c-Src/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)复合物,该复合物又激活苏氨酸激酶(threonine kinase, AKT)和ERK,使得NF- κ B通路激活,进而促进有关炎症反应和氧化应激的关键基因表达上调,造成肾功能损伤。此外,TLR4主要通过

c-Src/EGFR 复合物的磷酸化来调节 EGFR 通路激活。这些结果证实, EGFR 在肥胖相关性肾脏疾病发病机制中具有不利作用, 为高脂血症/血清游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 诱导 EGFR 活化的机制提供了新的认识, 并支持 EGFR 抑制剂应用于肥胖性肾脏疾病治疗。

研究还发现, 炎症因子抑瘤素-M (inflammatory factor tumor suppressor-M, OSM) 在高脂饮食大鼠肾脏中的表达水平随着高脂饮食时间延长而呈进行性增高; 应用酶联免疫吸附实验法检测高脂饮食大鼠血清中 OSM 水平明显增高, 且变化趋势与肾组织表达趋势一致; 进一步对 OSM 表达与肾功能、血脂、24 h 尿蛋白水平进行相关性分析, 结果显示 OSM 表达与血清肌酐浓度 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、三酰甘油、总胆固醇及 24 h 尿蛋白均呈正相关, 与高密度脂蛋白和低密度脂蛋白无明显相关, 提示 OSM 可能在脂质性肾功能损伤中发挥重要作用^[31]。最近, 有报告称血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin like protein 3, ANGPTL3) 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比, 血脂水平明显降低, 提示 ANGPTL3 可能与高脂血症肾功能损伤有关^[32]。

3 运用高脂血症动物模型研究肾功能损伤的干预治疗

3.1 合成药物的干预

他汀类药物通过阻断羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxymethylglutaryl CoA reductase, HMG CoA-R) 与底物结合位点, 降低产物总胆固醇的生成, 同时代偿性促进低密度脂蛋白受体合成, 加速低密度脂蛋白降解; 而发挥降脂功能的机制主要是降低体内胆固醇水平, 从而减轻高脂血症所致直接肾功能损伤, 其不依赖于降脂作用的肾脏保护作用近年来得到了一些学者的关注^[33]。研究发现, 在高脂饮食喂养的小鼠体内应用他汀类药物的降脂作用较体外减弱, 即体内出现“他汀类抵抗”; 通过小鼠皮下注射酪蛋白使体内处于炎症反应状态时造模成功, 发现他汀类药物的降脂作用较对照组减弱, 同时肾功能损伤程度较对照组严重^[34]。通过体外实验研究发现, 在肾小球系膜细胞培养基中加入 IL-1 β , 能增加 HMG-Co A 的活性, 抑制阿托伐他汀的降脂作用。他汀类药物因其能有效降低胆固醇成为了目前临床上应用最广泛的降脂药物。随着他汀类药物的广泛应用, 其安全性也受到越来越多的关注, 有学者推测认为, 他汀类降脂药物不良反应的发生与药物相互作用之间存在重要关联^[35]。

3.2 非合成药物的干预

丹参是中国和韩国等亚洲国家最受欢迎的草药之一。在亚洲传统医学中, 丹参味苦、微寒, 对心肝经络能够发挥治疗作用。因此, 丹参及其有效成分已被用于控制与心血管疾病相关的症状。Lim 等^[36]研究了丹参甲醇提取物 (salvia miltiorrhiza methanol extract, SRme) 对高脂血症小鼠的作用及其分子靶点, 即采用高脂饮食诱导小鼠高脂血症, 然后测定血胆固醇和三酰甘油水平, 从而评价 SRme 对高脂血症小鼠的影响; 结果发现 SRme 对高脂血症小鼠增重无明显影响, 但血清中三酰甘油含量明显降低, 提示 SRme 可能通过抑制血清中三酰甘油水平升高, 改善高脂饮食喂养小鼠的高脂血症。另研究证明微小染色体维持蛋白 (mini chromosome maintenance protein, Mcm) 家族在 DNA 复制中起关键作用, 已被确定为改善高脂血症的分子靶点。Fatma 等^[37]研究丹参精油 (salvia miltiorrhiza essential oil, SEO) 和辛伐他汀对高脂血症小鼠的影响, 发现 SEO 和辛伐他汀能抑制高脂饮食小鼠体重增加, 改善高脂血症和肝肾功能紊乱, 并降低活性氧生成; 此外, 与高脂饮食小鼠相比, 总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白和胆固醇水平以及天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶和乳酸脱氢酶活性均明显降低, 而粪便脂质含量增加, 而且 SEO 的降脂效果优于辛伐他汀。这项研究结果强调了 SEO 在治疗高脂血症方面效果显著, 而且不会产生不良反应, 证明植物精油降低血脂和改善抗氧化状态比合成药物的效果更好。

核黄素又称维生素 B₂, 主要参与呼吸链能量产生, 氨基酸和脂类氧化, 嘌呤碱转化为尿酸, 芳香族化合物的羟化, 蛋白质与某些激素的合成, 铁的转运、储存及动员, 参与叶酸、吡多醛和尼克酸的代谢等, 在人体正常生理功能中发挥着重要作用。Song 等^[38]通过建立高脂大鼠模型, 测定血清尿酸 (serum uric acid, SUA)、SCr、BUN 水平, 以及血清和肝脏黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD)、腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 活性, 镜下观察肾脏组织学改变; 结果发现, 与高脂血症模型组相比, 中、高剂量叶黄素组血清尿酸水平明显降低, 肝 XOD 和 ADA 活性明显降低, 血清 BUN 水平明显降低, 推测适当剂量的叶黄素可改善高脂饮食诱导的高尿酸血症和肾功能不全。本课题组前期验证了核黄素可能通过降低 HMGR 的水平来调节肝脂水平, 从而影响脂质代谢^[39]。进一步研究发现, 适量亚硒酸钠与核黄素联合暴露可以拮抗高

脂饮食所致雄性大鼠血脂及血清肝生化指标的升高^[40]。这些证据说明,核黄素在干预高脂血症动物模型中具有一定的研究价值,其可能通过降低血脂水平,改善高脂血症对肾功能的损伤。由此,本课题组进一步推测硒在高脂血症中也具有一定的改善作用。周晓丽等^[41]探讨了富硒酵母对高脂血症大鼠脂代谢的影响及调节机制,通过高脂血症模型研究发现富硒酵母可以抑制高脂饲料引起的大鼠体质量增加,具有降血脂和抗动脉粥样硬化作用,并对高脂血症大鼠的肝脏组织具有明显的修复功能,并且其机制主要是通过下调HMG-CoA-R mRNA表达水平来调节脂代谢。Zhang等^[42]在高脂血症动物模型中发现,口服硒镁联合补充剂可抑制高脂饮食诱导的脂质、肝脏结构和肝功能指数增加,并增强抗氧化酶活性。因此,推测硒与镁联合是一种很有前途的治疗策略,具有降低血脂和抗氧化作用,能够保护肝脏免受高脂血症的影响。

白藜芦醇是多酚类化合物,主要来源于花生、葡萄(红葡萄酒)、虎杖、桑椹等植物。白藜芦醇是一种生物活性很强的天然多酚类物质,又称芪三酚。有研究证明白藜芦醇在高脂血症肾功能损伤中发挥一定的干预作用。Takeshi等^[43]发现白藜芦醇可显著抑制肾炎引起的高脂血症,其降低三酰甘油的作用比降低胆固醇的作用更为显著。有研究者认为白藜芦醇是一种有效的抗肾小球肾炎食物因子,能够同时抑制蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症。许伶等^[44]建立了高脂血症小鼠模型,不仅检测血脂、体质量和肾功能,而且采用HE染色、过碘酸雪夫染色(schiff periodate staining, PAS)和免疫组织化学法检测肾组织形态学变化,并进一步采用蛋白质印迹法和反转录-聚合酶链反应检测小鼠肾组织中氧化应激和内质网应激相关蛋白的表达;结果发现白藜芦醇能够明显降低高脂饮食小鼠的体质量、血脂和尿酸水平,改善肾小球系膜增生和肾小管纤维化,减少肾小球糖原沉积,下调纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)的表达;而且白藜芦醇能够明显上调抗氧化相关蛋白沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1)、超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPx4)的表达,下调内质网应激分子标志葡萄糖调节蛋白78(glucose regulatory protein 78, GRP78)和CHOP mRNA表达。以上研究结果提示,白藜芦醇通过抑制肾组织纤维化、氧化应激和内质网应激,可减轻高脂饮食导致的慢性肾功能损伤。

4 结语

综上所述,大量高脂血症动物模型研究肾功能损伤的实验证实了高脂血症可以影响肾功能损伤的发生发展,与机体脂质代谢密切相关。在脂质诱导肾功能损伤的分子机制方面,相关研究内容还不够深入和系统,如肾功能损伤过程中信号转导通路和相关基因表达等还需要进一步探讨。尽管越来越多的高脂血症干预靶点被学者们发现,但多数干预仅限于实验阶段,还没有进行到临床试验,距临床应用还有相当一段距离;而且靶点干预后对机体其他系统的作用和影响的相关研究还比较少。

高脂血症动物模型实验研究治疗药物的最终目标是为了能够在患者身上体现良好的效果。尽管他汀类药物仍然是干预高脂血症的主要合成药物,但随着非合成药物的研究日益广泛和深入,越来越多的学者们注意到,未来非合成药物有可能在干预高脂血症的作用中发挥独特的降脂效果,既能达到理想的降低血脂的目的,又能最大限度地降低对人体的不良影响,同时还能促进机体其他脏器的功能。因此,通过对高脂血症动物模型引起肾功能损伤机制以及干预的进一步深入研究,可能为高脂血症导致肾功能损伤在患者身上的研究和应用提供一定的理论基础和实践指导,同时也为未来高脂血症动物试验的研究提供理论支持。

[作者贡献 Author Contribution]

周晓丽提出文章写作总体方向;钱智勇对文章进行总体的审阅和修改;张倩对文章中相关内容进行文献的查阅和整理。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 赵媛媛,覃骊兰,郝二伟.高脂血症动物模型研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(18):215-221. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20181829.
ZHAO Y Y, QIN L L, HAO E W. Progress of research on animal model of hyperlipidemia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(18):215-221. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20181829.
- [2] 刁婷婷,闵清.高脂血症动物模型研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2018,32(6):541-545. DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2018.06.0541.
DIAO T T, MIN Q. Research progress of hyperlipidemia animal model[J]. J Hubei Univ Sci Technol Med Sci, 2018, 32(6):541-545. DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2018.06.0541.
- [3] MOORHEAD J F, EL-NAHAS M, CHAN M K, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease[J]. Lancet, 1982, 320(8311):1309-1311. DOI:

- 10.1016/S0140-6736(82)91513-6.
- [4] 彭兰, 范能全, 杜晓刚. 高脂血症大鼠肾脏 Angptl4 变化及辛伐他汀的保护作用[J]. 重庆师范大学学报(自然科学版), 2014, 31(3): 88-92. DOI:10.11721/cqnuj20140318.
PENG L, FAN N Q, DU X G. The changes of Angptl4 in the kidney of hyperlipidemic rats and the protective effect of simvastatin[J]. J Chongqing Norm Univ Nat Sci, 2014, 31(3):88-92. DOI:10.11721/cqnuj20140318.
- [5] 彭兰. Pdlim2 在高脂血症大鼠肾小球足细胞中的表达改变及意义[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
PENG L. Expression and significance of Pdlim2 in the glomerular podocyte of hyperlipidemic rats[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [6] 张维忠, 郭宗琳, 钱泉, 等. 2578 例高脂血症者慢性肾脏病分析[J]. 现代临床医学, 2016, 42(1):55-56, 58. DOI:10.11851/j.issn.1673-1557.2016.01.019.
ZHANG W Z, GUO Z L, QIAN Q, et al. Analysis of prevalence rate and relating risk factors of chronic kidney disease with hyperlipidemia in 2 578 cases[J]. J Mod Clin Med, 2016, 42(1): 55-56, 58. DOI:10.11851/j.issn.1673-1557.2016.01.019.
- [7] VAZIRI N D. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease[J]. J Ren Nutr, 2010, 20(5): S35-S43. DOI:10.1053/j.jrn.2010.05.010.[LinkOut]
- [8] FALKE L L, GHOLIZADEH S, GOLDSCHMEDING R, et al. Diverse origins of the myofibroblast—implications for kidney fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(4):233-244. DOI:10.1038/nrneph.2014.246.
- [9] 徐国宾, 朱立华, 夏铁安, 等. 实验性高脂血症对大鼠肾脏的损伤作用[J]. 北京医科大学学报, 1994, 26(5): 370.
XU G B, ZHU L H, XIA T A, et al. Damage of experimental hyperlipidemia on kidney in rats[J]. J Beijing Med Univ, 1994, 26(5): 370.
- [10] 姚俊成, 牟艳, 窦科. 高血脂对单肾和双肾大鼠肾功能影响分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1):4-6. DOI:10.3969/j.issn.1672-6170.2018.01.002.
YAO J C, MOU Y, DOU K. Effect of hyperglycemia on renal function in rats with single kidney or double kidneys[J]. Pract J Clin Med, 2018, 15(1):4-6. DOI:10.3969/j.issn.1672-6170.2018.01.002.
- [11] LIANG H, LILI H, XIN F, et al. Severe hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia accelerating renal injury: a novel model of type 1 diabetic hamsters induced by short-term high-fat / high-cholesterol diet and low-dose streptozotocin [J]. BMC Nephrology, 2015, 16(1).
- [12] 樊爱英, 韩子明, 张贺. 细胞凋亡及 Fas 和 FasL 在高脂肾损害中的作用[J]. 陕西医学杂志, 2004, 33(4):303-305, 311. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2004.04.005.
FAN A Y, HAN Z M, ZHANG H. Effect of cell apoptosis and Fas and FasL on rat renal injury in dietary hyperlipidemia[J]. Shaanxi Med J, 2004, 33(4): 303-305, 311. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2004.04.005.
- [13] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
WANG H. Nephrology (3rd Edition)[M]. Beijing: People Health Publishing House, 2008.
- [14] RUAN X Z, VARGHESE Z, FERNANDO R, et al. Cytokine regulation of low-density lipoprotein receptor gene transcription in human mesangial cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(6):1391-1397. DOI:10.1093/ndt/13.6.1391.
- [15] HE L G, WU P F, TAN L, et al. Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):167. DOI:10.1186/s12944-017-0556-9.
- [16] PEI Z W, OKURA T, NAGAO T, et al. Osteopontin deficiency reduces kidney damage from hypercholesterolemia in Apolipoprotein E-deficient mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28882. DOI:10.1038/srep28882.
- [17] 刘彤, 李龙. 单独应用贝特类降脂药治疗高脂血症肾损害大鼠的机制探讨[J]. 中南药学, 2015, 13(7):716-719. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2015.07.011.
LIU T, LI L. Mechanism of fibrate alone for hyperlipidemia kidney damage in rats[J]. Central South Pharm, 2015, 13(7): 716-719. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2015.07.011.
- [18] 吴晓静. 高脂喂养大鼠肾脏 NF- κ B 及炎症因子表达变化及利拉鲁肽的干预研究[D]. 承德: 承德医学院, 2017.
WU X. Expression of NF-nuclear factor kappa B and inflammatory factors in kidney of high fat diet rats and intervention of liraglutide[D]. Chengde: Chengde Medical University, 2017.
- [19] 陈荟婷, 柳洁. 高脂血症对大鼠心肌与肾皮质微细结构的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5):577-580. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2016.05.001.
CHEN H T, LIU J. Influence of hyperlipemia on microstructures of myocardium and renal cortex in rats[J]. Chin J Clin Res, 2016, 29(5): 577-580. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2016.05.001.
- [20] ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(6): 368-378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- [21] MACK M, YANAGITA M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis[J]. Kidney Int, 2015, 87(2): 297-307. DOI:10.1038/ki.2014.287.
- [22] GWINNER W, SCHEUER H, HALLER H, et al. Pivotal role of xanthine oxidase in the initiation of tubulointerstitial renal injury in rats with hyperlipidemia[J]. Kidney Int, 2006, 69(3): 481-487. DOI:10.1038/sj.ki.5000121.
- [23] SASTRE C, RUBIO-NAVARRO A, BUENDÍA I, et al. Hyperlipidemia-associated renal damage decreases Klotho expression in kidneys from ApoE knockout mice[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83713. DOI:10.1371/journal.pone.0083713.
- [24] WEN H X, KUMAR V, LAN X Q, et al. APOL1 risk variants cause podocytes injury through enhancing endoplasmic reticulum stress[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20171713. DOI: 10.1042/BSR20171713.
- [25] 褚宇东, 李荣山, 田渊, 等. 阿司匹林阻断高脂血症诱导的足细胞内质网应激的机制[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2):139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2020.02.007.
CHU Y D, LI R S, TIAN Y, et al. Aspirin intervenes in hyperlipidemia kidney damage by blocking endoplasmic reticulum stress in podocytes[J]. Chin J Nephrol, 2020, 36(2):

- 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2020.02.007.
- [26] 吴静, 罗朋立. 代谢综合征合并肾损害时血脂变化[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(34):36, 38. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.34.025.
- WU J, LUO P L. Changes of blood lipid in metabolic syndrome complicated with renal damage[J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 8(34):36, 38. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.34.025.
- [27] 张敏, 高震. 高脂血症导致慢性肾脏病机制的研究进展[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(1):61-65. DOI:10.3969/j.issn.2095-3097.2020.01.017.
- ZHANG M, GAO X. Advances in research on the mechanism of chronic kidney disease caused by hyperlipidemia[J]. Transl Med J, 2020, 9(1): 61-65. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-3097.2020.01.017.
- [28] YANG P, XIAO Y Y, LUO X, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice [J]. J Lipid Res, 2017, 58(7):1417-1427. DOI:10.1194/jlr.M076216.
- [29] SAJA M F, COOK H T, RUSEVA M M, et al. A triglyceride-rich lipoprotein environment exacerbates renal injury in the accelerated nephrotoxic nephritis model[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 192(3):337-347. DOI:10.1111/cei.13111.[LinkOut]
- [30] FANG Q L, ZOU C P, ZHONG P, et al. EGFR mediates hyperlipidemia-induced renal injury via regulating inflammation and oxidative stress: the detrimental role and mechanism of EGFR activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 24361-24373. DOI:10.18632/oncotarget.8222.
- [31] 孟梅霞, 张锦华, 朱小静, 等. 高脂饮食对大鼠肾组织抑瘤素-M 表达的影响[J]. 现代医学, 2017, 45(10):1427-1430. DOI:10.3969/j.issn.1671-7562.2017.10.009.
- MENG M X, ZHANG J H, ZHU X J, et al. Effects of high-fat diet on the expression of oncostatin-M in rat kidney[J]. Mod Med J, 2017, 45(10): 1427-1430. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-7562.2017.10.009.
- [32] LIM G B. ANGPTL3: a therapeutic target for atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(7): 381. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.91.
- [33] 石晓玲, 曹灵. 他汀类药物对慢性肾功能衰竭中脂代谢异常的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(19):2987-2990. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2016.19.038.
- SHI X L, CAO L. Research progress of statins on abnormal lipid metabolism in chronic renal failure[J]. Guangdong Med J, 2016, 37(19):2987-2990. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2016.19.038.
- [34] CHEN Y, ZHAO L, LI Q, et al. Inflammatory stress reduces the effectiveness of statins in the kidney by disrupting HMGCoA reductase feedback regulation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(10):1864-1878. DOI:10.1093/ndt/gfu203.
- [35] VINICIUS F F, CAMILA P L, GERSON A P, et al. Rapid and direct analysis of statins in human plasma by column-switching liquid chromatography with restricted-access material[J]. Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences, 2014, 947-948 (1):8-16. DOI:10.1016/j.jchromb.2013.12.002.
- [36] LIM C, LIM S, LEE B, et al. Effect of methanol extract of *Salviae miltiorrhizae Radix* in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice[J]. Chin Med, 2017, 12: 29. DOI: 10.1186/s13020-017-0150-0.
- [37] KOU BAA-GHORBEL F, CHAËBANE M, TURKI M, et al. The protective effects of *Salvia officinalis* essential oil compared to simvastatin against hyperlipidemia, liver, and kidney injuries in mice submitted to a high-fat diet[J]. J Food Biochem, 2020, 44(4): e13160. DOI:10.1111/jfbc.13160.
- [38] 宋春蕾, 王玲, 赵永芳, 等. 叶黄素对高脂膳食大鼠尿酸代谢及肾脏功能的影响[J]. 食品工业科技, 2016, 37(17):344-347. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2016.17.059.
- SONG C L, WANG L, ZHAO Y F, et al. Effects of lutein on serum uric acid and renal function in high-fat-diet induced hyperlipidemia rats[J]. Sci Technol Food Ind, 2016, 37(17):344-347. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2016.17.059.
- [39] 顾清, 周朋辉, 张静姝, 等. 核黄素对高脂血症大鼠脂质代谢的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(1):34-36. DOI:10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2015.01.022.
- GU Q, ZHOU P H, ZHANG J S, et al. The effects of riboflavin on lipid metabolism in rats with hyperlipidemia[J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2015, 23(1):34-36. DOI:10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2015.01.022.
- [40] 张大龙, 钱智勇, 张倩, 等. 亚硒酸钠与核黄素联合暴露对高脂饮食大鼠血脂及血清肝生化指标的影响[J]. 环境与健康杂志, 2017, 34(7):579-582. DOI:10.16241/j.cnki.1001-5914.2017.07.005.
- ZHANG D L, QIAN Z Y, ZHANG Q, et al. Effects of combined supplementation by sodium selenite and riboflavin on blood lipid and liver biochemical indicators in rats with high-fat diet [J]. J Environ Health, 2017, 34(7):579-582. DOI:10.16241/j.cnki.1001-5914.2017.07.005.
- [41] 周晓丽, 张倩, 张大龙, 等. 富硒酵母对高脂血症大鼠脂代谢的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(6):361-366, 封3. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.06.001.
- ZHOU X L, ZHANG Q, ZHANG D L, et al. Effects of selenium enriched yeast on lipid metabolism in rats with hyperlipidemia[J]. Int J Endocrinol Metab, 2017, 37(6):361-366, 封3. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.06.001.
- [42] ZHANG Q, QIAN Z Y, ZHOU P H, et al. Effects of oral selenium and magnesium co-supplementation on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in rats fed a high-fat diet[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1):165. DOI:10.1186/s12944-018-0815-4.
- [43] NIHEI T, MIURA Y, YAGASAKI K. Inhibitory effect of resveratrol on proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephritic rats[J]. Life Sci, 2001, 68(25):2845-2852. DOI:10.1016/S0024-3205(01)01061-X.
- [44] 许伶, 凌梦玉, 陈超, 等. 白藜芦醇减轻高脂饮食小鼠肾损伤的作用及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(10):1521-1525. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.10.005.
- XU L, LING M Y, CHEN C, et al. Effect and mechanism of resveratrol on chronic kidney injury induced by high-lipid diet in mice[J]. Acta Univ Med Anhui, 2019, 54(10):1521-1525. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.10.005.

(收稿日期: 2021-07-08 修回日期: 2021-09-17)

(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 张亚菲)