



“脂质肾毒性学说”的最新研究进展

阮雄中^{1,2*}

1. 深圳大学医学部, 阿什利康-深圳大学联合肾脏病研究所(Hon.), 深圳 518060;

2. John Moorhead Laboratory, Centre for Nephrology, University College London, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK

* 联系人, E-mail: xiongzruan@gmail.com; x.ruan@ucl.ac.uk

收稿日期: 2017-10-18; 接受日期: 2017-10-27; 网络版发表日期: 2018-01-11

深圳市孔雀计划技术创新资助项目(批准号: KQTD20140630100746562)和深圳市知识创新计划基础研究项目(批准号: JCYJ20140509172719310, CXZZ20150601140615135)资助

摘要 1982年, Moorhead教授综合了高血脂症和肾脏病领域的很多不同实验结果提出“脂质肾毒性假说”,指出当最初的肾小球损伤因素消失后,持续的伴随性高血脂症和蛋白尿会引起肾脏损伤,这个过程与动脉粥样硬化类似,并提出“肾小球-动脉硬化”的概念. 自1982年以来,越来越多的证据支持该假说,即脂质异常会引起动脉粥样硬化和肾小球硬化症. 本综述将讨论脂质肾毒性假说的最新研究进展. 例如,伴随慢性肾脏病的炎症应激通过上调脂蛋白受体增加胆固醇吸收、减少细胞胆固醇外流,以及增加细胞的胆固醇合成来影响细胞内脂质稳态,最终引起胆固醇重新分布并聚集在肾脏、血管、肝脏以及其他组织中;同时细胞内胆固醇的大量聚集会引起组织损伤以及血浆胆固醇水平的相对下降(“胆固醇重新分布学说”),出现了血LDL胆固醇不高,但心肾损害却加重的临床现象. 另外,研究还发现炎症应激会引起一定程度的他汀抵抗,提示慢性肾脏病人群在血脂代谢稳态,血脂的风险评估和治疗上都有其特殊性. 这些现象改变了对脂质介导的肾脏以及血管损伤的发病机理的传统认识,挑战了传统的对肾脏和心血管疾病发病风险的临床评估方法,并促使研究者们思考针对CKD降脂治疗的新思路.

关键词 脂质, 炎症, 肾脏病, 他汀类药物

1982年, Moorhead等人^[1]“脂质肾毒性假说”的提出促进了肾脏病领域脂质代谢的研究. 这个假说把肾脏病与脂代谢紊乱联系在一起,即尿中白蛋白丢失会引起代偿性肝脏脂蛋白合成增多,导致高脂血症的发生,并加重肾小球和肾小管间质疾病. 持续的蛋白尿刺激过多的肝脏脂蛋白合成,进而维持一个脂质介导的肾脏损伤循环. 来源于巨噬细胞、血管平滑肌细胞和肾脏系膜细胞,可以摄取修饰和未修饰的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)形成泡沫细胞,这些

细胞在脂质介导的血管和肾损伤中起重要作用. 因此肾小球和肾小管间质疾病与心血管疾病(包括动脉粥样硬化、血脂异常、氧化应激以及炎症应激)相互关联,被认为享有共同的发病机制;心血管疾病被认为是肾脏病所有阶段发病和死亡的最重要原因.

目前很多临床和动物研究支持脂质肾毒性假说. 近年来, Ruan等人^[2]强调了代谢性炎症通过改变脂代谢稳态,从而造成肾脏损害. 例如,伴随慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的炎症应激通过上调脂

引用格式: 阮雄中. “脂质肾毒性学说”的最新研究进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 47–55

Ruan X Z. The lipid nephrotoxicity hypothesis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 47–55, doi: [10.1360/N052017-00224](https://doi.org/10.1360/N052017-00224)

蛋白受体增加胆固醇吸收、减少细胞胆固醇外流,以及增加细胞的胆固醇合成来影响细胞内脂质稳态,最终引起胆固醇重新分布并聚集在肾脏、血管、肝脏以及其他组织中;同时细胞内胆固醇的大量聚集会引起组织损伤以及血浆胆固醇水平的相对下降,根据这些结果,提出了“胆固醇重新分布学说”,进一步完善了脂质肾毒性假说。

本综述将介绍肾脏病血脂异常的特点,血脂异常对CKD发生、发展的影响,血脂异常导致肾脏损伤的新机制,以及CKD降脂治疗的新思考。

1 血脂异常和CKD的进展

通常CKD病人血脂紊乱表现为血循环中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、脂肪酸(fatty acids, FA)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)和乳糜微粒残留物的增高,然而总脂蛋白和LDL的水平则表现为正常或减低(尤其是在肾脏病晚期)。令人惊奇的是低血浆LDL水平与CKD病人的死亡风险升高相关。此类病人LDL胆固醇与心血管疾病的死亡率关系和健康人群不一样,呈“U”型曲线相关关系,即血浆LDL胆固醇的水平越低(<50~150 mg/dL),死亡率反而增高。这种现象被称为“逆向流行病学”(reverse epidemiology)^[3,4]。这个现象说明CKD病人由于伴随着复杂的代谢紊乱,胆固醇代谢稳态可能被修饰,然而其复杂的病理生理机制并不清楚。另外小而密LDL(small dense LDL, sdLDL)水平增加。由于sdLDL颗粒小,容易进入血管壁和肾脏组织,而且因其抗氧化能力减弱容易被氧化,而氧化修饰的LDL(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)具有很强的脂毒性,引起肾脏和血管损伤。

CKD患者血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平下降。其中HDL主要构成脂蛋白ApoA-1从蛋白尿中大量丢失是血HDL水平降低的重要原因。CKD除了引起HDL水平下降,还会引起HDL相关酶类水平的消耗(如血清对氧磷酶/芳基酯酶1、谷胱甘肽过氧化物酶1、卵磷脂-胆固醇酰基转移酶),这些因素改变了HDL的特性,使HDL从一个抗氧化和抗炎症的脂蛋白,转变成促氧化和促炎症物质,从而加速了肾脏和血管的损害^[5,6]。另外CKD患者血浆脂蛋白(a)和脂蛋白ApoA-IV的水平也升高。以上CKD患者的这种脂

质谱和在糖尿病患者身上观察到的导致动脉粥样硬化的血脂异常情况相似,甚至在肾脏病早期,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)还没有下降的原发性肾脏病患者身上就可以出现这类血脂异常。CKD患者的血脂异常既是CKD的后果;同时也是导致CKD进展和心血管疾病并发症的原因。

1.1 动物模型

很多动物品种通过饮食补充胆固醇可以导致局灶阶段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)。French发现,给豚鼠(*Cavia porcellus*)喂含1%胆固醇的食物会导致严重的肾小球疾病。两项研究证实给雄性SD大鼠(*Rattus norvegicus*)喂含3%~4%胆固醇的食物会导致高胆固醇血症伴随主动脉损伤和肾小球异常,如肾小球脂滴聚集、透明变性、肾小球硬化和间质纤维化。如果饮食诱导的高血脂症同时伴随肾单位的缺失(如部分肾切除)、或者高血压等其他因素,将大大增加肾小球损伤的严重性。经过单侧肾切除的大鼠喂含4%胆固醇的食物1个月,比具有双肾同样喂食胆固醇的大鼠出现肾小球纤维化程度要高很多。5/6肾切除大鼠诱导出的慢性肾功能衰竭会导致脂质在残肾上的明显聚集,这个现象与介导LDL以及氧化修饰的LDL摄取、激活脂肪酸生物合成、以及抑制脂肪酸氧化通路的相关受体上调有关。在嘌呤霉素构建的大鼠肾病模型上也发现高胆固醇饮食会增加蛋白尿和FSGS的严重程度。同时大鼠肾小球上的载脂蛋白ApoB-100和载脂蛋白ApoE增多。内源性高脂血症的大鼠模型,包括Imai构建的高血脂SD大鼠、Koletsky构建的自发性高血压大鼠和Kasiske构建的肥胖Zucker大鼠,同样也会出现渐进性肾小球损伤,这些研究证明了高胆固醇可以直接损害肾小球^[2]。CKD动物模型中,血和尿的脂肪酸水平也显著增加,肾小管脂肪酸转运蛋白CD36(属于B型清道夫受体)也显著增加,而CD36基因敲除或阻断可以显著地抑制肾脏的炎症反应和纤维化^[7,8]。

1.2 临床研究证据

很多临床研究证明了血脂异常与CKD进展的相关性。肾功能处于健康基线的男性,如果HDL水平低而非HDL胆固醇水平升高,发生GFR降低($\leq 55 \text{ mL min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$)的风险会增加。ARIC (atherosclerosis risk in

communities)研究发现, HDL水平升高与CKD进展风险降低相关^[9]. 另一项研究则发现, LDL水平升高与肾脏病进展相关. 另外高甘油三酯血症可以促进LDL胆固醇沉积和HDL胆固醇水平降低, 与CKD进展风险升高相关, 因此高甘油三酯血症也被认为是促使蛋白尿和CKD发生的一个独立风险因素. 肾移植受者的生存值数据显示脂质谱健康的患者, 其生存率大幅提高.

研究发现, FSGS患者的肾活检中存在泡沫细胞和脂质沉积. 遗传性卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase)缺陷患者因不能正常酯化胆固醇, HDL成熟缺陷, 这些人中肾小球的脂质沉积与进行性肾功能不全相关. 一些脂蛋白成分组成异常的肝肾综合征患者会出现进行性肾小球损伤. 另外文献报道了日本肾病综合征患者的一个特殊类型, 表现为血ApoE水平增高, 伴有系膜增殖、系膜扩张、脂蛋白的肾小球沉积以及FSGS, 被称为脂蛋白肾病. Lee研究发现, CKD患者中有8.4%的人通过电镜检测可以在非硬化肾小球上发现细胞外脂质聚集, 提示在肾小球硬化早起阶段可能存在一个脂蛋白介导的损伤. Takemura等人^[10]也发现, 脂蛋白ApoB-100和ApoE在系膜增殖类型的肾小球肾炎的系膜区域有大量沉积. 这些脂蛋白的分布和染色强度与系膜增殖和蛋白尿的程度相关, 但与血脂水平不相关, 提示在CKD人群中, 肾脏组织内脂质(而不是血脂)水平与肾脏组织损伤的程度相关. 近临床研究表明, 脂肪酸代谢相关的基因改变与肾脏纤维化关系最为密切^[11]. CKD患者尿中脂肪酸水平和脂肪酸转运蛋白CD36也显著增加^[12,13], 说明CD36在肾脏损害中起重要作用.

2 血脂异常引起肾脏损害的机制

CKD患者伴发的血脂异常可以通过脂质对肾固有细胞的直接毒性作用加速CKD进展, 下面将重点讨论损伤机制.

2.1 氧化应激

虽然参与脂质介导的肾损伤的初始原因尚不清楚, 但有研究认为氧化应激具有特别重要的作用. 目前高脂血症促进CKD患者发生全身氧化应激的作用机制尚不清楚. 然而作为一种重要的抗氧化剂, 血浆HDL水平下降是氧化应激发生的重要原因之一. 另外

高脂血症增加了单核细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)的速率, 氧自由基水平明显增加. 炎症介质, 例如, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素1 β (IL-1 β)等会刺激肾脏产生ROS, 并诱导肾小球系膜细胞产生氧自由基. 研究发现, 免疫介导的肾小球系膜损伤会增加氧自由基的产生. ROS的重要来源是肾脏NADPH氧化酶蛋白家族, 包括7名成员, 其中4个(NOX1, NOX2, NADPH氧化酶4和NADPH氧化酶5)涉及肾脏病中的氧化应激^[14]. 此外白细胞来源的髓过氧化物酶(myeloperoxidase)和黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase)可能通过产生活性氧和氯化物而损伤生物大分子, 参与CKD氧化应激通路的激活和肾脏损伤.

ROS可能通过3个方面引起肾脏组织功能障碍: 使氧化还原敏感信号通路失调; 对生物分子造成氧化损伤, 如DNA损伤、蛋白质和脂质(脂质过氧化); 激活巨噬细胞. 脂质过氧化产生大量的oxLDL, 动脉壁和肾脏上的所有细胞类型, 包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞-巨噬细胞和肾小球系膜细胞, 都可以引起LDL的氧化修饰, 产生oxLDL. 研究发现, 在肾脏FSGS病变部位发现有oxLDL大量聚集, 说明oxLDL在肾损害中起关键作用, 其机制可能与oxLDL诱导肾脏足细胞和内皮细胞的凋亡有关; 另外ox-LDL升高会降低肾脏产生可用性一氧化氮^[15], 并刺激血管紧张素II的合成, 而血管紧张素II也可以刺激转化生长因子 β 1和纤溶酶原激活物抑制剂1的表达, 从而促进肾小球纤维化.

2.2 内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激会诱导未折叠蛋白反应, 这种机制帮助ER处理错误折叠蛋白的堆积. 未折叠蛋白反应是由3个ER跨膜蛋白启动-PRKR样内质网激酶、肌醇需要蛋白1和激活转录因子6 α . 饱和脂肪酸和胆固醇在细胞内的聚集会引起ER应激, 导致细胞凋亡^[16]. 棕榈酸也可以通过增加肌醇需要蛋白1和激活JNK通路诱导ER应激^[17]. 在细胞和动物实验中, ER应激会激活JNK以及IKK β /NF κ B通路, 促使炎症反应. ER应激也会导致内源性固醇合成反馈机制失调, 并激活氧化应激通路, 进一步造成细胞损害.

2.3 炎症应激

氧化应激和ER应激会激活NF κ B通路, 这种激活

与肾小球肾炎的炎症反应和CKD的进展相关^[18]。此外脂质也可能作为炎症介质直接激活炎症反应。在体外实验中,一定浓度的LDL, VLDL和IDL会促进肾小球系膜细胞分泌炎症因子,如IL-6, PDGF-1和TGF β 1^[19]。oxLDL是一种有效地促进巨噬细胞和T淋巴细胞在肾脏局部聚集并诱导炎症的强诱导剂。oxLDL可以直接招募单核细胞或者通过诱导平滑肌细胞、系膜细胞和内皮细胞产生趋化因子和黏附因子,如MCP-1、巨噬细胞集落刺激因子1,促进单核细胞从血循环向肾脏迁移,并分化为巨噬细胞;而且oxLDL也会抑制巨噬细胞的迁移,增加其在肾组织内的聚集,从而放大炎症反应。由于HDL会抑制内皮细胞表面的MCP-1和E-选择素,并抑制NF κ B活性,所以CKD患者HDL水平降低会增加炎症反应。在ApoE基因敲除的动物模型中,用单克隆抗体阻断IL-6受体,可以阻止肾脏脂质沉积和蛋白尿的发生,并可以防止高脂血症相关的肾小球系膜细胞增殖^[20]。进一步,炎症因子也通过增强血管内膜的钙化引起血管或者肾损伤^[21,22]。这些结果有力地支持了促炎细胞因子在高脂血症引起的肾小球损伤中的作用。

2.4 其他影响

肾小球系膜细胞可以结合LDL和oxLDL。这种结合会通过多个下游效应来促进细胞增殖;同时也会刺激肾脏细胞TGF β 1表达增加,导致细胞外基质蛋白的表达(包括纤连蛋白和多种胶原蛋白)增加,促使肾小球基质的扩张,最后导致肾脏损害的发生和发展。

3 炎症修饰脂质代谢稳态

CKD常常伴有一种低丰度的慢性炎症应激,其特征是血浆C-反应蛋白水(C-reactive protein, CRP)平升高^[23]。而这种炎症应激会修饰脂质代谢稳态,从而引起组织脂质聚集和血浆脂质谱的改变。

3.1 炎症应激改变脂质组成

伴有炎症的CKD患者的HDL水平会降低;同时炎症会改变HDL的组成。CKD患者升高的血清淀粉样A蛋白会取代HDL中的ApoA-I(载脂蛋白ApoA-I通常构成HDL蛋白含量的1/2),从而使HDL失去其抗氧化的活性^[24]。另外炎症可能促使CKD中甘油三酯水平的升

高。由于VLDL颗粒中甘油三酯(triglyceride, TG)浓度增加,通过胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CEPT)和肝脏脂肪酶的激活导致VLDL与LDL之间交换TG,造成LDL组份异常,表现为LDL颗粒中富含甘油三酯,而富含甘油三酯的LDL容易被脂蛋白酯酶作用,直径变小,产生毒性大的sdLDL。Ettinger等人^[25]研究发现, TNF, IL-1 β 和IL-6会引起ApoA-I和ApoB-100的浓度以及卵磷脂-胆固醇酰基转移酶活性的降低,这些可能参与了炎症反应相关的低胆固醇血症的发生。

3.2 炎症应激引起胆固醇重新分布

肾损伤并不总是伴随高胆固醇血症,血脂正常的CKD患者经常发生肾小球硬化和动脉粥样硬化;另一方面原发性高胆固醇血症并不总是伴有肾功能障碍。例如, Watanabe遗传性高脂血症家兔并不出现肾脏病变。人遗传性高胆固醇血症通常不伴有肾功能衰竭。说明脂代谢稳态在CKD状态下变得非常复杂。甘油三酯分解代谢和产生率的动力学分析表明CKD患者甘油三酯和VLDL升高与富含甘油三酯的脂蛋白的清除率下降相关,与合成水平的改变无关。LDL是人类胆固醇的主要载体,CKD中LDL的分解代谢率显著增加,但CKD患者的胆固醇产生也发生了改变,使得CKD患者胆固醇代谢更加复杂。

有趣的是,在正常人群中,伴随着血浆LDL胆固醇水平的降低,动脉粥样硬化相关的死亡率会下降,但这种相关性在CKD人群中并没有发生。在肾脏病早期,严重的蛋白尿会伴随着高胆固醇血症的发生,但随着肾脏病的进展,接近终末期肾脏病的患者,其血浆LDL胆固醇水平会逐渐下降至正常。换言之,在CKD患者中,血浆LDL胆固醇水平与肾和血管损害的相关性已经被修饰了。本研究组多年的研究表明,在肾脏损害的基础上,由于局部或全身的炎症改变了胆固醇的代谢稳态,虽然血循环中LDL胆固醇不高,但胆固醇在肾脏、血管的沉积显著增加,引起或加重肾脏和血管损害。所以CKD患者没有一个安全的血脂浓度,血浆LDL胆固醇水平不能作为风险评估的有效指标。Liu等人^[3]研究了823例透析患者的血浆胆固醇水平与死亡率之间的关系,通过炎症标志物CRP和IL-6水平将患者分为炎症和非炎症组,研究发现非炎症透析患者的血胆固醇水平与死亡率之间存在线性关系,然而伴

随有炎症的透析患者的血胆固醇水平与死亡率之间成负相关, 即血胆固醇越低, 死亡率越高. 在体外研究发现, 炎症因子IL-1 β 通过诱导清道夫受体表达, 增加细胞(血管平滑肌细胞、肾小球系膜细胞和巨噬细胞)对oxLDL摄取; 打破LDL受体的负反馈调节, 增加LDL受体介导的LDL摄取^[26-28]; 抑制ATP结合盒式转运体1 (ATP binding cassette transporter 1, ABCA1)介导的肾小球系膜细胞胆固醇外流^[29]; 通过增加HMG-CoA还原酶活性, 增加肾小球系膜细胞胆固醇的合成^[30]. 体内实验中, 通过给ApoE基因敲除小鼠(*Mus musculus*)皮下注射10%的酪蛋白诱导慢性全身性炎症, 发现炎症反应导致血LDL和HDL水平会下降, 同时伴随肝脏、血管和肾脏的脂质堆积增加, 并且促进了非酒精性脂肪肝病、动脉粥样硬化和肾损伤. 这些研究表明, 炎症应激可能会导致胆固醇从血循环向组织内重新分布^[31]. 在单侧肾切除大鼠模型中, Zhao等人^[32]观察到脂肪组织从肾周、网膜、肠系膜和腹壁重新分布到肾脏, 说明脂质重新分布也可能发生在组织之间. 此外, Devries-Seimon等人^[33]在体外实验中发现修饰LDL可以在ER中聚集, 胆固醇重新分布到ER可能触发脂质诱导的凋亡或ER应激, 说明胆固醇重新分布也会发生在细胞内的细胞器之间.

因此, 本研究组提出胆固醇重新分布学说^[2]. CKD伴随的炎症应激通过将胆固醇从血循环转移到组织中, 从而改变胆固醇分布. 这种重新分布会导致胆固醇聚集在外周组织中, 如肾脏、血管壁和肝脏; 并会引起血循环胆固醇水平下降. 这也是为什么在CKD患者中, 血脂的水平与动脉硬化及肾小球硬化的发病率不成正相关, 存在“逆向流行病学”现象的原因之一. 由炎症引起的胆固醇重新分布和聚集可能会发生在不同水平和部位: 从血液循环到组织, 从组织到组织, 从细胞器到细胞器. 由于胆固醇重新分布的发生, CKD患者的血浆LDL胆固醇水平可能不能作为脂质介导的血管或肾损伤风险标志物, 并且在降脂药物的临床疗效评价中没有太大价值, 甚至引起误导.

4 他汀类药物对CKD的影响

他汀类药物能有效地降低血胆固醇水平, 防止动脉粥样硬化的发生, 并显著地降低一般人群冠心病事件和全因死亡率, 而且他汀类药物副作用少, 相对安

全. 目前他汀类药物也在CKD患者中广泛使用, 并列KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)指南, 但他汀类药物对肾脏功能的保护作用目前还不十分明了.

4.1 心血管疾病试验证据

大多数针对心血管疾病的他汀类药物的临床试验通常通过血清肌酐水平排除了肾脏病患者, 但这些研究往往会包含一部分血清肌酐水平正常, 但估算的肾小球滤过率(eGFRs)已经出现异常, 为分析他汀类药物对肾功能的影响提供数据. CARE (cholesterol and recurrent events trial)研究后期亚组分析发现, 普伐他汀可能缓解患有中度甚至严重肾脏病患者的肾功能丧失, 尤其伴有蛋白尿的患者^[34]. GREACE (the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation)研究了阿托伐他汀对冠心病患者肾功能的影响. 这项试验表明, 他汀类药物治疗可以潜在地改善肾功能, 有效地防止肾功能不全. 有研究表明, 接受长期(大于96周)罗素伐他汀治疗的心血管疾病患者, 他们的GFR保持不变或高于基线^[35]. 此外, 一项对3个随机、双盲、对照试验(LIPID, CARE和WOSCOPS)数据的后期亚组分析发现普伐他汀(每天40 mg)降低了中度CKD患者的34%的肾功能丧失. 这些数据说明他汀类药物对肾功能有保护作用.

4.2 CKD试验证据

一项对13个对照、前瞻性研究进行的荟萃分析发现他汀类药物能显著地延缓eGFR下降率^[36]. 随后的荟萃分析包含了27项研究涉及39704个患者, 他汀类药物可以延缓肾功能丧失和减少蛋白尿^[37]. 这两个荟萃分析和小规模前瞻性临床试验都证实他汀类药物可以降低蛋白尿并延缓肾功能衰竭. 最近的SHARP研究包含了9270CKD患者, 给予每天辛伐他汀20 mg加依替米贝10 mg或者给予安慰剂的治疗, 并随访了5年. 33%的患者(3023人)随机接受了透析治疗. 对于非透析患者, 他汀加依替米贝的治疗方法减少了17%的动脉粥样硬化事件危险的发生, 显著减低了非出血中风和冠状动脉血管重建术的发生, 但联合治疗没有明显降低透析病人(CKD晚期)的动脉粥样硬化事件的发病风险, 对肾脏的保护作用不明确, 提示CKD患者应该早期使用他汀类药物.

4.3 他汀类药物的非降脂作用

除了降血脂, 他汀类药物可能通过其他作用机制对肾脏提供保护作用. 他汀类药物阻断HMG-CoA还原酶从而抑制甲羟戊酸的合成, 它是几种非甾类化合物的前体, 如法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate)和香叶基焦磷酸(geranylgeranyl-pyrophosphate). 这些化合物涉及很多参与氧化应激损伤的膜结合蛋白(如Rho, Ras, Rac GTP酶)的亚细胞定位和胞内运输. ROS的一个重要来源是NOX1. 他汀类药物通过阻止香叶基依赖的p21-Rac1从胞浆到细胞膜的转移, 抑制p21-Rac1活化, 这一过程可以减少ROS的产生^[38,39]. 通过阻断Rho GTP酶的香叶酰香叶酰化, 他汀类药物也可以降低缩血管内皮素1水平. 他汀类药物还可以延长内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA的半衰期并上调eNOS的表达, 降低高血压引起的肾小球损伤. 他汀类药物也能抑制CD36表达(一种B类清道夫受体), 从而抑制oxLDL和脂肪酸的摄取, 并减少泡沫细胞的形成. 研究还发现, 他汀类药物可以降低MCP-1, TNF, TGF β 1, IL-6, PDGF-1和NF κ B的表达水平, 减少炎症反应对肾脏的损害.

4.4 炎症应激下的他汀类药物耐药

由于炎症因子可以增加HMGCoA还原酶活性从而增加细胞内胆固醇的合成, 而他汀类药物的作用机制是抑制HMGCoA还原酶介导的胆固醇合成, 因此炎症会减弱他汀类药物的作用效果, 造成他汀类药物的抵抗^[40,41]. 在CKD人群中, 由于伴随者炎症应激, 或许需要更高剂量的他汀类药物或辅助抗炎治疗才能克服抵抗. TNT (the treating to new targets study) 针对冠心病患者的研究发现, 阿托伐他汀对肾脏保护作用呈现剂量相关性, 每日80 mg比10 mg发挥更大肾脏保护的效果, 说明增加剂量可以提供更好的心肾保护作用^[42]. 他汀类药物抵抗现象也可以部分解释在大型随机对照临床研究中发现的常规剂量他汀类药物并不能有效地降低CKD透析患者的心血管事件.

5 总结

临床和试验证据表明, 血脂异常通过引起炎症、氧化和ER应激来促进CKD的进展. 炎症应激也可以引起胆固醇从血循环向肾脏组织分布, 造成肾脏损害;

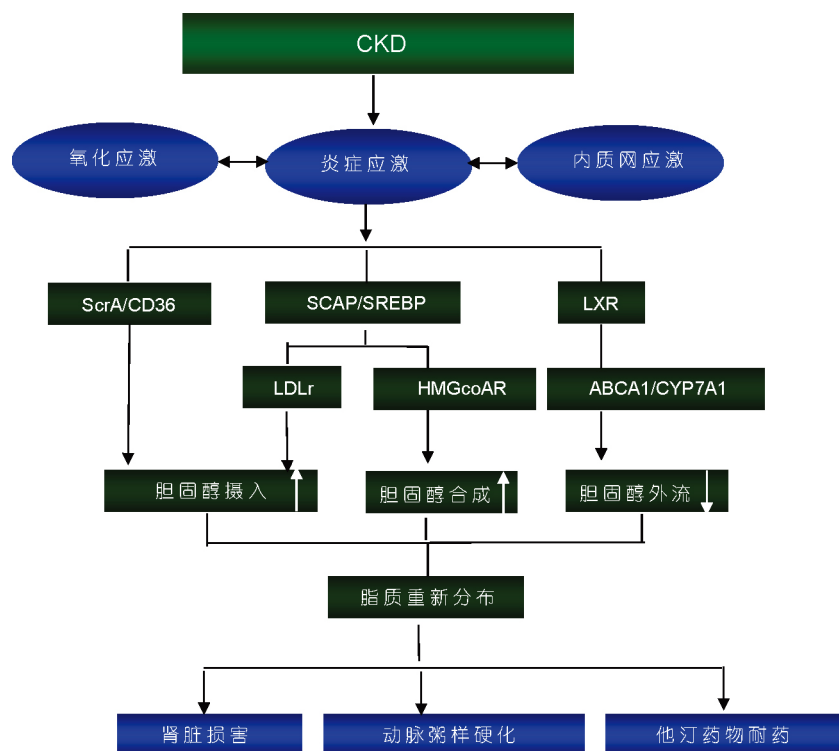


图1 炎症应激导致胆固醇重新分布和器官损伤的机制(网络版彩图)

同时由于胆固醇的重新分布, 炎症打破了血脂水平与组织损害程度的传统的相关性(图1). 因此, 在炎症存在的情况下, 血循环胆固醇水平其本身并不是一个预测心血管和肾脏风险的可靠指标. 另外, 炎症应激会

引起一定程度的他汀抵抗. 这些新发现改变了人们对脂质介导的肾脏以及血管损伤的传统认识, 挑战了对肾脏和心血管疾病进行风险评估的传统方法, 并促使研究者们思考针对CKD降脂治疗的新思路.

参考文献

- 1 Moorhead J F, El-Nahas M, Chan M K, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet*, 1982, 320: 1309–1311
- 2 Ruan X Z, Varghese Z, Moorhead J F. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5: 713–721
- 3 Liu Y, Coresh J, Eustace J A, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *JAMA*, 2004, 291: 451–459
- 4 Lowrie E G, Lew N L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*, 1990, 15: 458–482
- 5 Moradi H, Pahl M V, Elahimehr R, et al. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res*, 2009, 153: 77–85
- 6 Vaziri N D, Moradi H, Pahl M V, et al. *In vitro* stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-I mimetic peptide. *Kidney Int*, 2009, 76: 437–444
- 7 Souza A C P, Bocharov A V, Baranova I N, et al. Antagonism of scavenger receptor CD36 by 5A peptide prevents chronic kidney disease progression in mice independent of blood pressure regulation. *Kidney Int*, 2016, 89: 809–822
- 8 Okamura D M, Pennathur S, Pasichnyk K, et al. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 495–505
- 9 Astor B C, Coresh J, Heiss G, et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*, 2006, 151: 492–500
- 10 Takemura T, Yoshioka K, Aya N, et al. Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int*, 1993, 43: 918–927
- 11 Kang H M, Ahn S H, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*, 2015, 21: 37–46
- 12 Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, et al. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs*, 2005, 29: 608–614
- 13 Chmielewski M, Bragfors-Helin A C, Stenvinkel P, et al. Serum soluble CD36, assessed by a novel monoclonal antibody-based sandwich ELISA, predicts cardiovascular mortality in dialysis patients. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 2079–2082
- 14 Sedeek M, Hébert R L, Kennedy C R, et al. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hyperten*, 2009, 18: 122–127
- 15 Vasconcelos E M A, Degasperi G R, de Oliveira H C F, et al. Reactive oxygen species generation in peripheral blood monocytes and oxidized LDL are increased in hyperlipidemic patients. *Clin Biochem*, 2009, 42: 1222–1227
- 16 Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest*, 2002, 110: 905–911
- 17 Bachar E, Ariav Y, Ketzinel-Gilad M, et al. Glucose amplifies fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cells via activation of mTORC1. *PLoS ONE*, 2009, 4: e4954
- 18 Guijarro C, Egido J. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int*, 2001, 59: 415–424
- 19 Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int*, 1999, 56: S51–S53
- 20 Tomiyama-Hanayama M, Rakugi H, Kohara M, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockage on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297: F679–F684
- 21 Moe S M, Chen N X. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif*, 2005, 23: 64–71
- 22 Al-Aly Z. Vascular calcification in uremia: what is new and where are we going? *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15: 413–419
- 23 Landray M J, Wheeler D C, Lip G Y H, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 244–253
- 24 Kaysen G A, Eiserich J P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in

- patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 538–548
- 25 Ettinger W H, Varma V K, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 8–13
- 26 Ruan X Z, Varghese Z, Powis S H, et al. Human mesangial cells express inducible macrophage scavenger receptor. *Kidney Int*, 1999, 56: 440–451
- 27 Ruan X Z, Varghese Z, Powis S H, et al. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation. *Kidney Int*, 2001, 60: 1716–1725
- 28 Ruan X Z, Moorhead J F, Tao J L, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1150–1155
- 29 Ruan X Z, Moorhead J F, Fernando R, et al. PPAR agonists protect mesangial cells from interleukin 1 β -induced intracellular lipid accumulation by activating the ABCA1 cholesterol efflux pathway. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 593–600
- 30 Chen Y, Ruan X Z, Li Q, et al. Inflammatory cytokines disrupt LDL-receptor feedback regulation and cause statin resistance: a comparative study in human hepatic cells and mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293: F680–F687
- 31 Ma K L, Ruan X Z, Powis S H, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice. *Hepatology*, 2008, 48: 770–781
- 32 Zhao H L, Sui Y, Guan J, et al. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats. *Kidney Int*, 2008, 74: 467–477
- 33 Devries-Seimon T, Li Y, Yao P M, et al. Cholesterol-induced macrophage apoptosis requires ER stress pathways and engagement of the type A scavenger receptor. *J Cell Biol*, 2005, 171: 61–73
- 34 Tonelli M, Moyé L, Sacks F M, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 1605–1613
- 35 Athyros V G, Mikhailidis D P, Papageorgiou A A, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*, 2004, 57: 728–734
- 36 Fried L F, Orchard T J, Kasiske B L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int*, 2001, 59: 260–269
- 37 Sandhu S, Wiebe N, Fried L F, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2006–2016
- 38 Dusi S, Donini M, Rossi F. Mechanisms of NADPH oxidase activation in human neutrophils: p67^{phox} is required for the translocation of rac 1 but not of rac 2 from cytosol to the membranes. *Biochem J*, 1995, 308: 991–994
- 39 Habibi J, Whaley-Connell A, Qazi M A, et al. Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology*, 2007, 148: 2181–2188
- 40 Chen Y, Ku H, Zhao L, et al. Inflammatory stress induces statin resistance by disrupting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase feedback regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 365–376
- 41 Chen Y, Zhao L, Li Q, et al. Inflammatory stress reduces the effectiveness of statins in the kidney by disrupting HMGCoA reductase feedback regulation. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 1864–1878
- 42 Shepherd J, Kastelein J J P, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 1131–1139

The lipid nephrotoxicity hypothesis

RUAN XiongZhong^{1,2}

1 AstraZeneca-Shenzhen University Joint Nephrology Institute (Hon.), Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;

2 John Moorhead Laboratory, Centre for Nephrology, University College London, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK

In 1982, Moorhead introduced the “lipid nephrotoxicity hypothesis” which suggests that concomitant hyperlipidemia and proteinuria would cause self-perpetuating renal disease once the initial glomerular insult was no longer present. This process would be analogous to atherosclerosis. Since 1982, increasing evidence has supported the original hypothesis that lipid abnormalities contribute to the glomerulosclerosis. In this Review, we discuss recent developments that are relevant to the lipid nephrotoxicity hypothesis, especially the important role of inflammation accompanying chronic kidney disease on lipid homeostasis and kidney injury. In addition, inflammatory stress causes a degree of statin resistance. These phenomena alter traditional understanding of the pathogenesis of lipid-mediated renal injury and have significant clinical implications.

lipids, inflammation, kidney diseases, statin

doi: [10.1360/N052017-00224](https://doi.org/10.1360/N052017-00224)