

非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病关系的研究进展

孙晓威 综述, 姜晓艳[△] 审校(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150000)

【关键词】 非酒精性脂肪肝; 慢性肾脏病; 代谢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.01.058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)01-0128-03

非酒精性脂肪肝是西方国家和许多亚洲国家慢性肝脏疾病最常见的原因之一^[1]。非酒精性脂肪肝的临床变化包括:单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化等一系列改变。目前,许多研究认为非酒精性脂肪肝是代谢综合征在肝脏的表现,因此,非酒精性脂肪肝与心血管疾病的发病率和病死率密切相关^[2]。慢性肾脏病被定义为肾脏结构或功能异常,主要是肾小球滤过率降低和(或)尿蛋白排泄率增加,已成为全球性的健康问题^[3]。慢性肾脏病是心血管疾病的重要危险因素,大多数慢性肾脏病患者在开始肾脏替代治疗之前已死于心血管疾病^[4]。非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病共享一些心血管疾病重要危险因素的病理生理机制,且均与增加心血管事件的发生风险相关^[5]。同时,越来越多的实验和流行病学证据表明,非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病有共同的致病机制且相互作用^[6]。因此,非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病之间的关系越来越受到研究者的关注。

1 代谢综合征

1.1 肥胖 流行病学调查研究发现:肥胖是部分慢性肾脏病的发病原因,也是慢性肾脏病发展为肾衰竭的危险因素^[7]。严重肥胖患者在不合并糖尿病和高血压时,肾脏病理学表现为:足突细胞和肾小球肥大,系膜扩张,局灶节段性肾小球硬化^[8]。肥胖与非酒精性脂肪肝亦密切相关。非酒精性脂肪肝患者中,约 75% 的患者为肥胖患者,16% 为非肥胖患者^[9]。研究发现,肥胖患者中联系两种疾病的是脂联素和胎球蛋白。

1.1.1 胎球蛋白 A 胎球蛋白 A 是肝脏分泌的非胶原蛋白。在一般人群中,高水平的胎球蛋白 A 与肥胖和胰岛素抵抗^[10]、慢性肾脏病和终末期肾病发病风险相关^[11]。短期饮食控制和运动治疗,可降低血清中胎球蛋白 A 水平,进而减轻肝脏病变和肥胖状态。高水平的胎球蛋白 A 与非酒精性脂肪肝密切相关^[12]。血清中高水平的胎球蛋白 A 与低脂联素水平都可以引起高体质量指数和高三酰甘油血症^[13]。肥胖状态下,胎球蛋白 A 是通过调节脂联素水平,进而影响非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病的关系。

1.1.2 脂联素 脂联素是脂肪组织特异性分泌的胶原样细胞因子,通过与受体结合而发挥作用。脂联素通过与 AdipoR1 结合激活 5'-AMP 激活的蛋白激酶(AMPK),抑制还原型辅酶 II 氧化酶(Nox4),激活肾小球足突细胞 AMPK 的磷酸化,进而氧化、维持细胞的正常结构和功能。Adachi 和 Brenner^[14] 研究发现 AMPK 活化脂联素对肝星状细胞的主要影响是促进肝纤维化。Nox4 可刺激肝细胞转化生长因子-β,由此推测 Nox4 可能参与肝脂肪变性发展为脂肪性肝炎及脂肪性肝硬化的过程^[15]。AMPK 是足细胞和肝细胞代偿和潜在损伤途径的关键,导致炎症和纤维化,引起肝脏和肾脏的损伤^[6]。脂联素通过 AMPK 依赖的途径,降低氧化应激反应,维持足突细胞的结

构功能及抑制非酒精性脂肪肝的发生。非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病患者均有脂联素水平降低的情况,增加了氧化应激反应、炎性因子的分泌及高凝状态^[16]。

1.2 胰岛素抵抗 非酒精性脂肪肝发病机制中,较流行的“二次打击”学说中认为胰岛素抵抗是非酒精性脂肪肝的主要发病因素之一,存在于约 95% 的非酒精性脂肪肝患者中^[16]。胰岛素抵抗和糖代谢紊乱是非酒精性脂肪肝发生的重要因素和始动因素。Mahmoud 等^[17] 发现,胰岛素抵抗是肝脏纤维化变性阶段的一个重要的独立预测因子。胰岛素抵抗可通过增加肾小球滤过率而造成肾脏损伤,加重基础肾脏病变和肾功能下降。有研究证实,慢性肾脏病的发生、发展过程中,胰岛素抵抗均起重要作用,胰岛素抵抗与肾脏功能的降低有关^[18]。同时,胰岛素对肾小管的保钠作用较强,高胰岛素血症时,血压的盐敏感性增强,增加肾小球内压,导致微量清蛋白尿。

1.3 高脂血症 非酒精性脂肪肝的主要原因是脂代谢紊乱导致肝脏细胞脂质的沉积,因此,高脂血症与非酒精性脂肪肝密切相关。最新研究发现,高三酰甘油血症是非酒精性脂肪肝的标志及重要预测因子^[19]。血浆中高游离脂肪酸和三酰甘油水平,可导致肾小球细胞结合/摄取富含三酰甘油的极低密度脂蛋白增多,肾小球积累三酰甘油增多。肾脏脂肪酸的沉积,对肾足细胞的损伤更为严重,引起细胞凋亡,导致肾小球硬化,成为慢性肾脏病的病理基础^[20]。在 Lee^[21] 的相关研究中发现在台湾人群中高脂血症是慢性肾脏病的独立危险因素。

2 肾素-血管紧张素系统的激活

非酒精性脂肪肝造成肝脏慢性损伤最终导致肝纤维化,肾素-血管紧张素系统在这一过程中起重要作用。肝损伤激活在促进肝脏炎症和肝细胞外基质沉积中发挥作用的肾素-血管紧张素系统中的血管紧张素转换酶 AT1 受体和血管紧张素 II 的 1 型受体^[22]。肾素-血管紧张素系统也可能参与胰岛素抵抗的发展过程,促进了肝脏的纤维化^[23-24]。其中,AT1 受体广泛分布于血管、肾小球、肾小管。AT1 受体的作用包括:肾小球滤过、钠的重吸收和肾素的释放,还可调节肾的血流动力学^[25]。肾脏局部肾素-血管紧张素系统活化使 AT1 激活,引起肾小球硬化及系膜细胞肥大;同时表达于肾间质的成纤维细胞,刺激间质细胞产生胶原 III,导致慢性肾脏病的病理改变。最近的研究发现,抑制肾素-血管紧张素系统的药物在治疗慢性肾脏病的患者时,对合并非酒精性脂肪肝患者改善肝脏脂肪变性及纤维化有明显疗效^[26]。

3 氧化应激

氧化应激是引起有限的抗氧化防御和反应物质如活性氧、活性氮的失衡。活性氧主要来源于线粒体、内皮细胞、炎症细胞等,是氧化应激的产物。非酒精性脂肪肝时,增加肝游离脂肪酸的吸收刺激线粒体脂肪酸的氧化,来抵消肝脏贮存的过量

脂肪。过量脂肪酸的氧化产生过多的活性氧,导致线粒体膜和 DNA 的氧化损伤,以损伤线粒体的代谢功能。这会造成脂质过氧化,产生大量细胞毒性和反应活性的中间产物,导致肝细胞坏死,通过损伤的细胞使炎症细胞浸润肝实质,引起脂肪性肝炎^[27]。活性氧的增加也可以导致肾小球的损伤^[28]。最新研究发现,氧化应激导致内皮功能障碍引起足细胞凋亡时,线粒体对活性氧针对性地清除,可以减少足细胞的损伤、蛋白尿和肾功能下降^[29]。超氧自由基、Nox4 等参与的氧化应激过程也是慢性肾脏病的发病机制^[28]。

4 炎症因子

4.1 C 反应蛋白 循环中高水平的 C 反应蛋白,可引起各器官的炎症反应,在肾脏可与受损的肾组织结合,并在肾小管间质、肾小球沉积。C 反应蛋白有活化、损伤肾固有细胞的作用,引起慢性肾脏病。超敏 C 反应蛋白可能是肝脏脂肪变性的标志,作为非酒精性脂肪肝非侵入性的预测因子^[30]。Mikolasevic 等^[31]发现,脂肪肝变性的严重程度与血清肌酐及 C 反应蛋白正相关。

4.2 转化生长因子-β1 转化生长因子-β1 是转化生长因子最丰富的亚型,可由肾脏所有类型的上皮细胞合成。转化生长因子-β1 在肾小管上皮细胞及成纤维细胞的表达,可引起肾小管的损伤,细胞凋亡和炎症细胞的聚集。在小鼠模型中转化生长因子-β1 的过表达导致肾脏间质的纤维化,引起慢性肾脏病^[32]。转化生长因子-β1 也可由活化的肝 Kupffer 细胞分泌,介导静止的肝星状细胞转化为成纤维细胞和细胞外基质蛋白,增加型胶原 I 的产生,进而参与非酒精性脂肪性肝炎的肝纤维化。转化生长因子-β1 与非酒精性脂肪肝的肝脂肪变性程度显著正相关,并可作为预测肝纤维化程度的独立因子^[17]。

非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病均增加各种炎症因子的释放,如活性氧的增加,肿瘤坏死因子-α,转化生长因子-β,C 反应蛋白和白细胞介素-6 等炎症因子可能是联系非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病的因子^[16]。

非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病之间存在着许多共同的发病机制和影响因素,两者之间相互影响。同时,研究发现,经活检诊断的非酒精性脂肪肝患者中,肾小球滤过率降低出现微量蛋白尿的比例增加,且肝脂肪变性越重,肾小球滤过率越低。可见,肝脂肪变性的程度与肾脏功能负相关^[31]。经超声诊断的非酒精性脂肪肝患者中,慢性肾脏病的患病率较无脂肪肝患者明显升高^[33]。日本研究者发现,在日本的非酒精性脂肪肝患者中,每年约 1.2% 发展为慢性肾脏病^[34]。非酒精性脂肪肝是慢性肾脏病发生、发展的重要危险因素^[16]。研究发现,非酒精性脂肪肝患者较健康对照组患慢性肾脏病的可能性大,校正相关因素后,两者之间有显著相关性^[35]。

非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病之间可能存在代谢综合征、肾素-血管紧张素系统的激活、氧化应激、炎症因子等共同发病机制,两者在发生及疾病进展过程中相互影响。这就提示在诊治非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病时,不能只关注一种疾病的治疗,要注意疾病之间的相互影响。非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病之间关系仍需要进一步探讨。现已有研究者从两者的共同机制入手,寻找可从发病机制上同时治疗非酒精性脂肪肝和慢性肾脏病的药物,为临床治疗提供新的思路和方法。

参考文献

[1] Fan JC, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-

210.
 [2] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. Nutrients, 2013, 5(5): 1544-1560.
 [3] Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2010, 17(4): 293-301.
 [4] Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2011, 80(6): 572-586.
 [5] Ahn AL, Choi JK, Kim MN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in Koreans aged 50 years or older[J]. Korean J Fam Med, 2013, 34(3): 199-205.
 [6] 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(4): 406-412.
 [7] Mathew AV, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease[J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(1): 41-49.
 [8] Serra A, Romero R, Lopez D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function[J]. Kidney Int, 2008, 73(8): 947-955.
 [9] Yoon HJ, Cha BS. Pathogenesis and therapeutic approaches for non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2014, 6(11): 800-811.
 [10] Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans[J]. Diabetes Care, 2006, 29(2): 853-857.
 [11] Axelsson J, Wang X, Ketteler M, et al. Is fetuin-A/alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein associated with the metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease? [J]Am J Nephrol, 2008, 28(7): 669-676.
 [12] Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, et al. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure[J]. Metabolism, 2006, 55(1): 113-118.
 [13] Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the rancho bernardo study[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(2): 164-174.
 [14] Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. Hepatology, 2008, 47(8): 677-685.
 [15] Carmona-Cuenca I, Roncero C, Sancho P, et al. Upregulation of the NADPH oxidase Nox4 by TGF-beta in hepato-cytes is required for its pro-apoptotic activity[J]. J Hepatol, 2008, 49(7): 965-976.
 [16] Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, et al. Chronic kidney dis-

ease and nonalcoholic fatty liver disease; is there a link [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 20(14):847-849.

[17] Mahmoud AA, Bakir AS, Shabana SS. Serum TGF- β , serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2012, 18(5):327-333.

[18] Caravaca F, Cerezo I, Macias R, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognosis significance [J]. *Nefrologia*, 2010, 30(6):661-668.

[19] Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(5):633-636.

[20] Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(12):1599-1610.

[21] Lee PH, Chang HY, Tung CW, et al. Hypertriglyceridemia: a independent risk of chronic kidney disease in Taiwanese adults [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(3):185-189.

[22] Grace JA, Herath CB, Mak KY, et al. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(4):225-239.

[23] Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD; could they be a fist-class option? [J]. *Adv Ther*, 2008, 25(11):1141-1174.

[24] Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease; association with liver fibrosis [J]. *Metabolism*, 2010, 59(9):1327-1330.

[25] Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(6):541-550.

[26] Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease [J]. *Wien Klin Wchenschr*, 2015, 127(9/10):355-362.

[27] Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *CMAJ*, 2005, 172(7):899-905.

[28] Putri AY, Thaha M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression [J]. *Acta Med Indones*, 2014, 46(3):244-252.

[29] Daehn I, Casalena G, Zhang T, et al. Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental glomerulosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4):1608-1621.

[30] Yeniova AO, Kucukazman M, Ata N, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(130):422-425.

[31] Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, et al. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4/5):305-310.

[32] Lawson J, Elliott J, Wheeler-Jones C, et al. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury [J]. *Vet J*, 2015, 203(1):18-26.

[33] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(9):1341-1348.

[34] Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Intern Med*, 2011, 50(10):1081-1087.

[35] Li Y, Zhu S, Li B, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease in population with prediabetes or diabetes [J]. *Int Vrol Nephrol*, 2014, 46(9):1785-1791.

(收稿日期:2015-03-01 修回日期:2015-08-04)

• 综 述 •

动态血压监测与靶器官损害相关性研究进展

罗容容 综述, 白文伟 Δ 审校(昆明医科大学第二附属医院心血管内科一区, 昆明 650101)

【关键词】 高血压; 动态血压监测; 靶器官损害

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.01.059 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)01-0130-03

高血压病是引起心、脑、肾等重要脏器损害的主要危险因素之一, 据统计我国的心脑血管疾病致死人数不少于整体死亡人数的 40%, 其中最重要的危险因素是高血压。有研究显示高血压患者收缩压及舒张压的测量值与心、脑血管事件的风险呈明显正相关^[1]。因此, 准确的血压测量及评价对诊治高血压举足轻重^[2]。曾有 1 项模型研究报道, 对诊室血压监测、家庭

血压监测和动态血压监测 (ABPM) 这 3 种目前比较常用的高血压诊断方法的成本效益进行了评价, 结果表明 ABPM 是性价比最高的高血压诊断方法^[3]。ABPM 不但可以切实、客观地反映患者的血压值情况, 也可评估血压变异性 (BPV) 和昼夜节律, 甚至可以准确的评估心、脑、肾等器官的损害。本文就近几年 ABPM 与靶器官损害 (TOD) 的相关性研究进行了概述。

Δ 通讯作者, E-mail: bwwzhanghui@126.com。