

# 肾脏脂质紊乱的病理特征及其与 RAS 激活的关系

俄木阿沙

攀枝花学院 四川 攀枝花 617000

**【摘要】**旨在探讨肾脏脂质紊乱的病理特征，并深入分析其与肾素-血管紧张素系统（RAS）激活之间的关系。通过综合现有研究资料，阐述肾脏脂质代谢异常在肾脏疾病发生发展中的作用机制，以及 RAS 激活在其中所扮演的关键角色，为进一步理解肾脏疾病的病理生理过程提供理论依据，并为相关治疗策略的开发提供新的思路。

**【关键词】**肾脏脂质紊乱；肾素-血管紧张素系统（RAS）；病理特征

DOI:10.12417/2811-051X.26.06.022

## 1 引言

肾脏作为人体重要的代谢和排泄器官，在维持体内脂质代谢平衡方面起着关键作用。近年来，随着对肾脏疾病研究的不断深入，肾脏脂质紊乱逐渐受到广泛关注。同时，肾素-血管紧张素系统（RAS）在肾脏功能调节中的重要性也日益明确。越来越多的证据表明，肾脏脂质紊乱与 RAS 激活之间存在密切的联系，这种联系可能在多种肾脏疾病的进展中发挥着重要作用。

## 2 肾脏脂质紊乱的病理特征

### 2.1 脂质在肾脏中的正常分布与代谢

正常情况下，肾脏含有一定量的脂质，这些脂质主要参与细胞膜的构成、能量代谢以及信号转导等生理过程。肾脏中的脂质主要包括胆固醇、甘油三酯、磷脂等。胆固醇在肾脏细胞中主要用于合成细胞膜和类固醇激素等。甘油三酯则主要作为能量储备物质。磷脂是细胞膜的重要组成部分，对于维持细胞膜的流动性和稳定性至关重要。

肾脏对脂质的代谢具有独特的特点。一方面，肾脏可以通过自身合成脂质来满足局部的需求；另一方面，它也可以从血液循环中摄取脂质。例如，近端小管上皮细胞具有较强的脂质合成能力，可以合成胆固醇和磷脂等。同时，肾脏还可以通过低密度脂蛋白受体（LDLR）等途径摄取血液中的胆固醇。

### 2.2 肾脏脂质紊乱的表现

脂质沉积，肾脏脂质代谢出现紊乱时，最常见的表现之一就是脂质在肾脏组织中的异常沉积。这种沉积通常发生在肾小球和肾小管间质区域。在肾小球内，脂质可以沉积在系膜区、毛细血管壁以及足细胞等部位。例如，在一些肾病综合征患者中，由于大量蛋白质从尿液中丢失，导致肝脏代偿性合成脂蛋白增加，过多的脂蛋白经过血液循环到达肾脏后，容易在肾小球内沉积。

在肾小管间质区域，脂质沉积也较为常见。这可能是由于肾小管上皮细胞重吸收了过多的脂质，或者局部脂质代谢异常所致。脂质沉积会引起肾小管上皮细胞的损伤，导致细胞功能障碍，进而影响肾脏的正常功能。

肾脏脂质紊乱还会伴随氧化应激的增强。过多的脂质在肾脏内沉积，尤其是多不饱和脂肪酸，容易被氧化修饰。氧化后的脂质会产生大量的活性氧（ROS），如超氧阴离子、过氧化氢等。这些 ROS 会攻击肾脏细胞的生物大分子，包括 DNA、蛋白质和脂质等，导致细胞损伤和功能障碍。

例如，氧化型低密度脂蛋白（ox-LDL）是一种常见的氧化脂质，它可以诱导肾小球系膜细胞产生炎症因子，促进系膜细胞增殖和细胞外基质积聚，从而导致肾小球硬化。此外，ROS 还可以激活一些信号通路，如核因子- $\kappa$ B（NF- $\kappa$ B）通路，进一步加重肾脏的炎症反应和纤维化进程。

### 2.3 炎症反应加剧

脂质紊乱会引发肾脏的炎症反应。沉积在肾脏的脂质可以作为一种“危险信号”，激活免疫系统。例如，脂质可以通过 Toll 样受体（TLR）等模式识别受体被免疫细胞识别，从而触发炎症级联反应。

在这个过程中，单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞会被募集到肾脏组织中。这些免疫细胞会释放一系列炎症因子，如肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）和白细胞介素-6（IL-6）等。炎症因子的释放会导致肾脏组织的损伤，促进肾脏纤维化的发生发展。同时，炎症反应还会进一步加重脂质代谢紊乱，形成恶性循环。

肾脏脂质紊乱还会导致细胞外基质（ECM）的积聚。ECM 主要由胶原蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖等成分组成，它在维持肾脏组织结构和功能的完整性方面起着重要作用。然而，当脂质紊乱时，一些生长因子和细胞因子的表达会发生改变，从而促进 ECM 的合成和沉积。

例如，转化生长因子- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）是一种重要的促纤维化因子，在肾脏脂质紊乱的情况下，其表达会增加。TGF- $\beta$  可以刺激成纤维细胞增殖和分化，促进胶原蛋白等 ECM 成分的合成。同时，它还可以抑制 ECM 的降解酶活性，减少 ECM 的降解，最终导致肾脏纤维化。

肾脏 HMGCR 表达，HMGCR 是胆固醇合成的关键限速酶，单侧肾切除 10 个月后，HMGCR 在残留肾肾小管上皮细

胞中的表达明显升高(图 1)。蛋白定量分析结果显示, UNX 大鼠残留肾中 HMGCR 表达比 Sham 组升高了 2.54 倍 ( $p < 0.01$ ), 而 ACEI 组 HMGCR 蛋白的表达则比 Sham 组升高不明显, 表明单侧切肾可以使残留肾中 HMGCR 明显升高, 使用 ACEI 后可以明显缓解单侧切肾引起的 HMGCR 过表达。

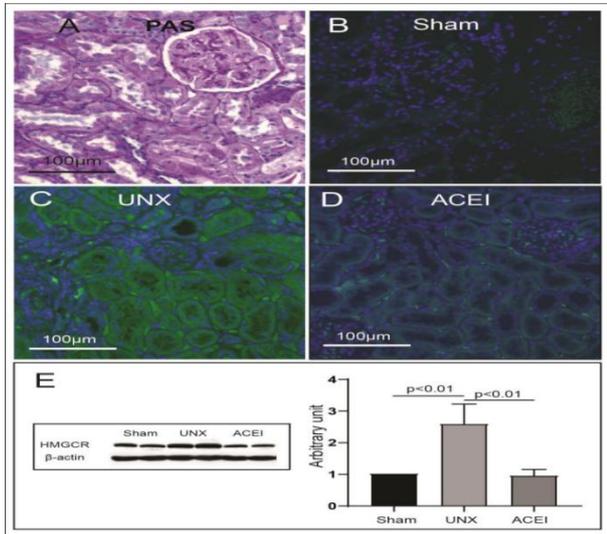


图 1 各组大鼠肾实质 HMGCR 表达

### 3 RAS 系统的概述

#### 3.1 RAS 的组成与生理功能

肾素 - 血管紧张素系统(RAS)是一个复杂的内分泌系统, 主要由肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶 (ACE)、血管紧张素 II (Ang II) 及其受体等组成。肾素由肾脏的球旁细胞分泌, 它是一种蛋白水解酶, 能够将血管紧张素原转化为血管紧张素 I (Ang I)。Ang I 在 ACE 的作用下, 生成 Ang II。

Ang II 是 RAS 系统中的主要效应分子, 它具有多种生理功能。首先, Ang II 可以收缩血管, 升高血压。它通过作用于血管平滑肌细胞上的 AT1 受体, 使血管平滑肌收缩, 从而增加外周阻力。其次, Ang II 可以促进醛固酮的分泌。醛固酮作用于肾脏远曲小管和集合管, 促进钠离子的重吸收和钾离子的排泄, 从而调节体内的水盐平衡。此外, Ang II 还可以促进细胞增殖、肥大和细胞外基质合成等, 在心血管和肾脏等组织器官的重塑过程中发挥重要作用。

#### 3.2 RAS 在肾脏中的分布与作用

在肾脏中, RAS 的各个组分广泛分布。肾素主要存在于球旁细胞, 而血管紧张素原可以在肝脏合成后通过血液循环到达肾脏, 在肾脏局部也可以合成一部分。ACE 主要分布在肺血管内皮细胞表面, 但在肾脏近端小管刷状缘也有较高的表达。Ang II 及其受体在肾小球、肾小管和肾间质等部位均有分布。

在肾脏生理功能调节方面, RAS 发挥着重要作用。它可以调节肾血流量和肾小球滤过率。通过收缩出球小动脉, Ang II 可以在一定程度上维持肾小球滤过压, 保证肾脏的正常滤过功能。同时, RAS 还可以调节肾小管的重吸收功能。例如, Ang II 可以促进近端小管对钠离子的重吸收, 从而影响体内的钠平衡。此外, RAS 还在肾脏的生长发育和修复过程中发挥作用。

### 4 肾脏脂质紊乱与 RAS 激活的关系

#### 4.1 脂质紊乱对 RAS 激活的影响

##### 4.1.1 氧化脂质与 RAS 激活

肾脏脂质紊乱产生的氧化脂质, 如 ox-LDL 等, 可以直接激活 RAS。研究表明, ox-LDL 可以通过多种途径刺激肾素的分泌。一方面, ox-LDL 可以作用于球旁细胞, 通过改变细胞内的钙离子浓度等信号通路, 促进肾素的释放。另一方面, ox-LDL 还可以诱导肾脏局部的炎症反应, 炎症细胞释放的细胞因子可以间接刺激肾素的分泌。

此外, 氧化脂质还可以上调血管紧张素原的表达。在肾脏细胞中, 氧化脂质可以通过激活一些转录因子, 如固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 等, 促进血管紧张素原基因的转录和翻译, 从而增加血管紧张素原的合成。这为 Ang II 的生成提供了更多的底物, 进一步激活 RAS。

##### 4.1.2 游离脂肪酸与 RAS 激活

在肾脏脂质紊乱的情况下, 血浆中的游离脂肪酸水平升高。这些游离脂肪酸可以进入肾脏细胞, 通过多种机制激活 RAS。例如, 游离脂肪酸可以激活蛋白激酶 C (PKC) 通路。PKC 的激活可以磷酸化一些与 RAS 相关的信号分子, 从而促进肾素的分泌和 Ang II 的生成。游离脂肪酸还可以诱导内质网应激。内质网应激会激活一些应激反应通路, 这些通路可以与 RAS 信号通路相互作用, 进一步增强 RAS 的活性。此外, 游离脂肪酸还可以影响肾脏细胞的能量代谢, 导致细胞内 ATP 水平下降, 这也可能会间接激活 RAS。

#### 4.2 RAS 激活对肾脏脂质紊乱的反馈作用

##### 4.2.1 Ang II 对脂质代谢的影响

Ang II 作为 RAS 的主要效应分子, 对肾脏脂质代谢具有重要影响。Ang II 可以通过作用于 AT1 受体, 调节肾脏细胞内脂质代谢相关酶的活性。例如, Ang II 可以抑制肉碱棕榈酰转移酶 I (CPT-I) 的活性。CPT-I 是脂肪酸  $\beta$ -氧化的关键酶, 其活性受到抑制会导致脂肪酸的氧化分解减少, 从而使脂肪酸在细胞内堆积, 加重脂质紊乱。Ang II 还可以促进脂肪细胞的分化和脂质合成。在肾脏间质中存在一些前脂肪细胞, Ang II 可以诱导这些前脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞, 并且促进脂肪细胞内脂质的合成。这会导致肾脏间质中脂质沉积增加, 进一步恶化肾脏脂质紊乱的状况。RAS 激活引起的血流

动力学改变对脂质代谢的影响如下，会引起肾脏血流动力学的改变。Ang II 收缩血管的作用会导致肾血流量减少，肾小球内高压。这种血流动力学的改变会影响肾脏的滤过和重吸收功能。在肾血流量减少的情况下，肾脏对脂质的清除能力下降。例如，由于肾血流量减少，血液中的脂蛋白在肾脏中的停留时间延长，增加了脂蛋白在肾脏内沉积的可能性。此外，肾小球内高压还会导致肾小球基底膜的通透性增加。这使得更多的脂质能够从血液进入肾小球内，加重肾小球内的脂质沉积。同时，肾小球内高压还会激活一些细胞内信号通路，这些信号通路可以促进脂质合成和炎症反应，进一步加重肾脏脂质紊乱。

表 1 具体的影响因素与作用机制

影响因素	具体作用机制	对肾脏脂质紊乱的影响
Ang II 对酶活性的调节	通过作用于 AT1 受体，抑制肉碱棕榈酰转移酶 I (CPT-1) 活性。CPT-1 是脂肪酸 $\beta$ -氧化关键酶，其活性受抑使脂肪酸氧化分解减少。	导致脂肪酸在细胞内堆积，加重脂质紊乱。
Ang II 对脂肪细胞的作用	诱导肾脏间质前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞，并促进脂肪细胞内脂质合成。	造成肾脏间质中脂质沉积增加，恶化肾脏脂质紊乱状况。
RAS 激活引起的血流动力学改变-肾血流量减少	Ang II 收缩血管致肾血流量减少，影响肾脏滤过和重吸收功能，使肾脏对脂质清除能力下降，血液中脂蛋白在肾脏停留时间延长。	增加脂蛋白在肾脏内沉积的可能性。
RAS 激活引起的血流动力学改变-肾小球内高压	肾小球内高压使肾小球基底膜通透性增加，更多脂质从血液进入肾小球；同时激活细胞内信号通路，促进脂质合成和炎症反应。	加重肾小球内的脂质沉积，进一步加重肾脏脂质紊乱。

**参考文献:**

[1] 李倾,屠佳妮,汪佳茗,杨桥.沉香叶化学成分、药理作用及其应用研究进展[J].特产研究,1-9.  
 [2] 凌伟.肾脏脂质紊乱的病理特征及其与 RAS 激活的关系[D].中南大学,2022.1]  
 [3] ATHYROS VG,DOUMAS M,IMPRIALOS KP,et al.Diabetes and lipid metabolism[J].Hormones(Athens),2018,17(1):61-67.  
 [4] DEPRINCE A,HAAS JT,STAELS B.Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease[J].Mol Metab, 2020,42:101092.

**5 临床意义与展望**

**5.1 在肾脏疾病中的应用**

肾脏脂质紊乱与 RAS 激活的关系对于多种肾脏疾病的诊断、治疗和预后评估具有重要意义。在糖尿病肾病中，高血糖状态常常伴随着肾脏脂质紊乱和 RAS 激活。通过检测患者肾脏中的脂质沉积情况和 RAS 相关指标的水平，可以帮助医生更准确地评估病情的严重程度。例如，测量尿中 ox-LDL 的含量或者血浆中肾素的活性等。

在治疗方面，针对 RAS 的药物，如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)，已经在临床上广泛应用于肾脏疾病的治疗。这些药物不仅可以降低血压，还可以通过抑制 RAS 的活性，减轻肾脏脂质紊乱的程度。它们可以减少 Ang II 的生成或阻断 Ang II 与其受体的结合，从而改善肾脏的血流动力学，减少脂质在肾脏的沉积，延缓肾脏纤维化的进程。

**5.2 未来研究方向**

未来的研究可以进一步深入探讨肾脏脂质紊乱与 RAS 激活的具体分子机制。例如，研究不同类型脂质在激活 RAS 过程中的差异以及具体的信号转导通路。同时，可以探索新的治疗靶点，除了传统的 RAS 相关靶点外，寻找与脂质代谢和 RAS 相互作用的关键节点分子。此外，还可以开展大规模的临床研究，验证基于肾脏脂质紊乱和 RAS 激活关系的新型治疗方案的有效性和安全性，为肾脏疾病的防治提供更多的理论依据和实践指导。

综上所述，肾脏脂质紊乱具有多种病理特征，包括脂质沉积、氧化应激增强、炎症反应加剧和细胞外基质积聚等。而 RAS 激活与肾脏脂质紊乱之间存在着密切的双向关系。脂质紊乱可以通过氧化脂质和游离脂肪酸等途径激活 RAS，而 RAS 激活又会通过 Ang II 的作用和血流动力学改变等方式反馈性地加重肾脏脂质紊乱。深入研究两者之间的关系对于揭示肾脏疾病的发病机制和开发有效的治疗方法具有重要的价值。