



·综述·

肥胖与慢性肾脏疾病:脂肪组织与肾脏炎症及纤维化的关系

刘建强 贾冶 许钟镐 远航

肥胖症(obesity)指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常、体重增加,是遗传因素、环境因素等多种因素相互作用所引起的慢性代谢性疾病。当今,肥胖在全球的流行是缩短人类预期寿命、危及健康的主要因素。肥胖的流行通常和高能量摄入以及缺乏锻炼有关,当能量摄入超过了白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的储存能力,异位器官的异常脂质积累就会被激发,导致以胰岛素抵抗为特征的代谢紊乱以及对糖和脂肪代谢能力的改变,并促进高血糖、血脂异常、高血压、胰岛素抵抗、糖耐量异常和动脉粥样硬化的发生。更重要的是,中心型肥胖是糖尿病和高血压主要的危险因素,而糖尿病和高血压是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要病因^[1]。有研究结果显示,WAT不仅仅是一个简单的脂肪储存器官,目前被视为可生成促进肥胖相关性肾病(obesity-related nephropathy, ORG)进展的生物活性物质的一种内分泌器官,其可产生众多的脂肪因子,如瘦素、脂肪细胞因子;还可产生炎性介质,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor - alpha, TNF - α)、单核细胞趋化因子1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)以及与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展密切相关的转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, ANG Ⅱ)^[2]。多数研究者们认为,脂肪因子间的平衡是脂肪组织调控食欲、食物摄取以及葡萄糖清除和能量消耗的重要基石,肥胖状态下这种平衡被破坏,产生促炎症环境,导致胰岛素抵抗发生。肥胖相关性肾病表现为肾脏血流动力学异常、内皮细胞以及足突细胞功能紊乱、肾小球基底膜增厚和系膜基质增生,并伴有不同程度的肾小管萎缩、间质纤维化以及肾功能进行性减退,最终导致ESRD^[3]。假设肥胖状态下过多的脂肪组织和肾脏相关性疾病之间存在着共同的致病因子,其可能是什么?本文旨在探讨肥胖状态下脂肪组织和肾组织之间的潜在相关性。

一、胰岛素抵抗及高胰岛素血症与肾损伤

胰岛素抵抗是促进CKD进展的危险因素之一。研究

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.12.015

基金项目:国家自然科学基金(81370830、81000300)

作者单位:130021 长春,吉林大学白求恩第一医院肾病内科

通信作者:远航,Email:hangyuan75@foxmail.com

表明,胰岛素抵抗、高胰岛素血症与CKD密切相关,并且在糖尿病发病之前就已经存在^[4]。已有研究证明,胰岛素本身会刺激胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和TGF- β 1的表达,进而促进系膜细胞增殖和细胞外基质产生;高胰岛素血症还可以增加醛固酮及加压反射对ANG Ⅱ的敏感性,使机体血压升高,进而导致肾脏损伤。而胰岛素对ANG I mRNA表达的刺激作用在肾系膜细胞也有发现,推测胰岛素还可能通过刺激ANG I受体的表达而加强对肾脏的损伤作用^[5-6]。此外,在胰岛素抵抗状态下,胰岛素干扰一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素1(endothelin-1, ET-1)的产生,从而影响肾血管的舒张收缩功能^[7]。胰岛素抵抗、高胰岛素血症还与氧化应激以及纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor1, PAI-1)有关,研究发现,胰岛素抵抗动物模型存在氧化应激,自由基通过干扰胰岛素信号通路影响胰岛素分泌;同时,胰岛素抵抗及高胰岛素血症还会引起PAI-1水平升高,促进肾脏纤维化,从而导致肾脏损伤^[8-9]。上述相关研究表明,胰岛素抵抗及高胰岛素血症可以通过多种途径促进肾损伤。在肾脏中,胰岛素通过两种胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1和2激活细胞信号通路,促进糖的摄取、细胞的生长和NO的产生^[10]。肥胖状态下,TNF- α 、ANG Ⅱ、ET-1、游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)和氨基酸的异常表达诱导胰岛素抵抗,导致丝氨酸/苏氨酸激酶的激活,这些激酶作用在特定位点诱导IRS1的磷酸化,对IRS1的功能进行负调控^[11]。最近,Welsh等^[12]研究发现,足突细胞中无胰岛素受体的转基因小鼠在3周时表现为正常的肾小球组织学特征,从第5周开始出现足突细胞结构丧失、蛋白尿以及肾小球基质显著增加等改变,表明胰岛素信号在维持足细胞功能正常中起关键性作用。然而,在慢性肾脏病的发展中各种相关因素之间的因果关系仍难以确定。在肥胖相关性器官功能失调中,很多机制原理是共存的。例如胰岛素抵抗和ANG Ⅱ以及FFAs水平的增加相关,而在肥胖状态下,肾脏损伤的进展也和ANG Ⅱ以及FFAs水平的增加存在相关性^[13-14]。

ANG Ⅱ通过血流动力学和非血流动力学作用参与肾小球高滤过和肾小球硬化的病理过程^[15-16]。经典途径形成的ANG Ⅱ或者局部肾组织形成的ANG Ⅱ,可通过作用于ANG I受体而导致肾小球内压力增大,从而出现蛋白





尿、肾组织硬化及纤维化。此外,ANGⅡ的其他非血流动力学作用也可能参与了发病机制,如ANGⅠ受体可增加许多促炎性介质和促纤维化介质如TGF-β的表达和释放,从而加速肾脏病变进展^[17]。胰岛素可以降低ANGⅡ对血管系统的作用,但在胰岛素抵抗和(或)高胰岛素血症状态下,ANGⅡ及醛固酮的作用会明显加强,从而使血压升高,并导致肾脏损伤^[18]。胰岛素通过磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B[phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt), PI3K-Akt]信号通道促进NO的产生,舒张血管,而ANGⅡ具有收缩血管作用,其可刺激产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),参与ANGⅡ介导的高血压、心力衰竭、内皮功能障碍以及胰岛素抵抗的发生和进展。ANGⅡ介导产生的ROS会降低NO的生物效能,抑制血管舒张。因此,ANGⅡ对胰岛素的抑制作用可能会受ROS所介导和调控^[19]。另外,ROS可以诱导产生MCP-1、TNF-α等可干扰胰岛素及PI3K-Akt信号通路的炎性介质,导致胰岛素抵抗^[20]。

FFAs也可促进胰岛素抵抗的发生。越来越多的FFAs从脂肪组织向非脂肪器官流动,会导致在异位器官的脂质积聚如:肝脏、肌肉或者肾脏中,进而损害这些器官的糖代谢和胰岛素敏感性。研究表明,人类足细胞中不断增多的FFA-棕榈酸酯可抑制胰岛素摄取葡萄糖的作用,并致胰岛素受体的失调、细胞表面葡萄糖转运蛋白4功能受损^[21]。另外,在高脂肪热量摄取后,肾组织中脂质的积累导致与胰岛素抵抗相关的小管细胞结构损伤、炎性反应及纤维化。在这一系列研究中发现,中央能量传感器、腺嘌呤核苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)可能发挥着有益的作用^[22]。

综上所述,胰岛素抵抗作为驱动因素,在肾脏疾病的发生过程中扮演着重要角色。然而,胰岛素抵抗是否是肾病进展的关键仍有争论,还需要更多的研究加以验证。

二、脂肪组织的异常分泌作用与肾损伤

脂肪组织并不是一个被动的能量储存器,其可产生多种脂肪因子,包括瘦素、脂肪细胞因子、脂联素等;还可以产生TNF-α、MCP-1、TGF-β及ANGⅡ等与炎性反应相关的因子^[23],脂肪相关炎性介质与胰岛素抵抗以及肾脏组织损伤的发生发展密切相关。

脂肪因子之间的平衡是脂肪组织调控食欲、食物摄取、葡萄糖清除和能量消耗的重要基石,而肥胖本身会破坏这种平衡。在肥胖的啮齿类动物和人类中,脂肪组织被视为一种促炎性反应因素,能够促进胰岛素抵抗的进展。在各种促炎性反应的脂肪因子中,TNF-α在脂肪组织炎性反应发生和胰岛素抵抗进展中的作用非常关键。研究表明,敲除小鼠TNF-α基因能够预防肥胖引起的胰岛素抵抗^[23],而患者体内TNF-α水平和胰岛素抵抗之间的相关性也已经明确^[24]。另外,TNF-α还可促进MCP-1的产生,一种由脂肪细胞和巨噬细胞产生的趋化因子。MCP-1会

促进脂肪组织内的巨噬细胞浸润,诱导胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性;而体内MCP-1或其受体的缺乏会导致脂肪组织中巨噬细胞浸润下降,并且会有效改善肥胖实验动物的胰岛素抵抗^[25]。

脂联素(又称为Acrp-30)也是由脂肪细胞产生的一种脂肪因子,具有抗炎作用,在肥胖状态时表达下调^[26]。肥胖患者的血浆脂联素水平与胰岛素抵抗呈负相关^[27],但现有的研究结果并未证实脂联素缺乏与胰岛素抵抗之间具有相关性。尽管如此,研究者通过观察脂联素转基因小鼠,或应用外源性Acrp-30刺激后发现,后者在改善胰岛素抵抗和糖耐量方面有积极的治疗作用^[28]。脂联素是糖和脂类代谢途径中重要的调节剂,并且是TNF-α、MCP-1参与诱导胰岛素抵抗过程中的关键环节。动物研究结果显示,输注TNF-α的老鼠出现脂肪细胞内基因表达的快速改变,并伴随促炎性因子和炎性细胞的大量产生以及脂联素水平的下降。这些改变和脂类分解增加相关,导致血浆FFAs上升,并诱导胰岛素抵抗^[29]。同时有学者还发现,肥胖患者的脂肪细胞内MCP-1水平的提高往往伴随着脂联素的减少^[30]。而在TNF-α、MCP-1参与引起脂联素表达下调以及胰岛素抵抗进展的过程中,AMPK扮演着重要作用^[26]。

过量的脂肪沉积会诱导脂质在异位器官积累,并对器官功能产生影响。在肾脏也存在脂质沉积,表明脂质堆积在CKD的发展中具有一定作用^[22]。研究发现,ESRD患者脂肪组织内存在更多的TNF-α和MCP-1,并伴随着巨噬细胞的组织浸润^[31]。众所周知,肾脏病患者更容易出现胰岛素抵抗,而在肥胖人群中出现的胰岛素抵抗、肾脏疾病和脂肪组织功能异常三者之间联系紧密,可能与脂联素水平的下降进而导致肾脏中促炎过程的进展有关^[32-33]。研究显示,肥胖的非裔美国人微量蛋白尿与血液中脂联素水平降低有关。同时,脂联素基因敲除可促进非肥胖老鼠微量蛋白尿的发展。进一步研究发现,脂联素能够通过激活AMPK,对肾小球足突细胞产生保护作用^[26]。另外,高脂饮食动物模型早期的AMPK活性下降,与血浆脂联素水平下降、肾脏炎症进展、MCP-1水平上调和血浆胰岛素水平上升呈相关性^[35]。

MCP-1和其受体C-C趋化因子受体(C-C chemokine receptor 2, CCR2)在CKD中所扮演的角色已受到学者们的高度关注^[36]。在对高脂饮食动物模型肾组织和尿液中的基因检测中发现,高脂饮食1周后即可出现肾脏MCP-1表达的增加。研究发现,MCP-1通过与人足细胞中的CCR2结合调节nephrin的表达,进而影响蛋白尿的发生;MCP-1基因敲除小鼠诱导糖尿病模型发生蛋白尿的作用显著低于对照组^[37]。利用棕榈酸(palmitic acid, PA)刺激系膜细胞会导致MCP-1分泌增加,说明了血液中增加的FFAs,可诱导高脂肪饮食和肥胖状态下MCP-1的产生,后者能够促进大量巨噬细胞聚集,加强促炎性介质(如TNF-α)的作用,是导致肾脏炎性反应发生发展的重要因子,并伴随着



肾小球系膜细胞增生、系膜基质进行性积聚以及肾小球纤维化的发展过程^[38]。

三、AMPK与炎性介质的表达调控

AMPK是一种机体普遍存在的异源三聚体酶,为真核细胞主要的能量感受器,其活性和细胞内腺嘌呤核苷酸(adenosine 5'-monophosphate, AMP)与腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)比值密切相关。AMP/ATP比值增加可激活AMPK途径,相反则抑制AMPK活性。因此,AMPK能够改变细胞内能量的利用,包括刺激能量生成并减少细胞对能量的需求以恢复能量平衡。肥胖状态下,TNF-α可通过肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)抑制AMPK活性,从而抑制FFA氧化,并且促进骨骼肌内胰岛素抵抗产生,但具体的作用机制尚不明确。其中,TNF-α可能通过上调蛋白磷酸酶2C(protein phosphatase 2C, PP2C),进而抑制AMPK的活性^[39]。而在另一项动物实验中研究者们发现,应用AMPK激活剂(5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-D-ribofuranoside, AICAR)激活AMPK的同时还可抑制TNF-α的活性,且能正向调节胰岛素信号转导,从而抑制TNF-α诱导胰岛素抵抗的作用^[40]。同样,在人类脂肪组织中发现AMPK可以降低TNF-α的水平,并可提升脂联素水平和胰岛素敏感性^[41]。另外,AMPK与MCP-1之间的相关性也被发现。人类脂肪细胞MCP-1水平的提高往往伴随着脂联素水平的减少和AMPK活性的下降,而通过AICAR治疗,可以阻止这种情况的发生^[39]。

肾脏细胞中AMPK抑制MCP-1的机制尚不明确,可能与抑制细胞核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)活性密切相关。AMPK可通过抑制内皮细胞的κB蛋白水解而调节NF-κB活性^[42]。AMPK还参与了调节巨噬细胞组织浸润和活化过程。例如,高脂饮食引起巨噬细胞在肾脏的浸润,由于AMPK途径的活化而趋于正常^[22]。而二甲双胍作为一种AMPK途径激活剂,在高脂饮食诱导的肥胖性肾病及2型糖尿病小鼠模型中表现出类似的治疗效果^[43]。研究者们还发现,二甲双胍通过激活AMPK促进尿钠的排泄,并可抑制ANGⅡ诱导的血压升高^[44];相反,由于AMPK活性的抑制而导致脂联素水平是肥胖时高血压发生的主要原因之一^[45]。综上所述,我们认为AMPK途径是调节肾脏组织脂质储存关键的管理者。

四、肾脏和脂肪组织基质的累积

在高脂饮食和肥胖状态下,肾脏组织很容易发生纤维化。肾脏纤维化的特点是渐进性组织瘢痕,导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[46]。TGF-β是基质合成的主要驱动力,能抑制基质的退化、激活成肌纤维细胞的活性,被视为CKD肾脏纤维化过程中最重要的活性介质。研究表明,诱导肥胖动物肾脏中TGF-β表达与细胞外基质分子(extracellular matrix, ECM)的上调(包括纤连蛋白和胶原

蛋白)密切相关^[35]。抑制TGF-β可减少糖尿病基质积累、高尿酸性肾病、单侧输尿管阻塞、抗肾小球基底膜疾病和高血压肾病的发生^[47]。

导致脂肪组织纤维化的确切机制目前仍不清楚。低氧诱导分子1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)在脂肪组织纤维化过程中扮演着重要角色。在肥胖早期,低氧环境可诱导HIF-1α表达水平增加;同时,HIF-1α作为赖氨酰氧化酶的转录促进因子,可诱导后者表达增加,并与胶原蛋白I和III交联形成胶原纤维,导致脂肪组织发生纤维化,并伴随局部炎性反应的发生^[48]。此外,TGF-β在肾脏以外的器官(包括脂肪组织)的纤维化过程中也有类似的作用,尤其是肥胖状态下。研究发现,肥胖状态下啮齿类动物和人类的白色脂肪组织中ECM显著增加^[49]。有研究发现,敲除ob/ob肥胖小鼠模型胶原蛋白VI基因后,小鼠高血糖和胰岛素敏感状态显著改善,并且脂肪组织中关键的促纤维化基因的表达水平也有明显改变;而伴随着胶原蛋白VI敲除,脂肪组织内的TGF-β水平以及TGF-β信号途径的Smad2和Smad3蛋白活性均明显降低;抑制TGF-β促纤维作用的核心蛋白聚糖基因水平反而增加,这些改变往往伴随着脂肪组织炎性介质水平的降低^[50]。上述实验结果证实了TGF-β及其下游信号通路的活化在肥胖状态下的脂肪组织纤维化过程中的潜在作用。

五、结论

综上,我们可以得出以下结论:在脂肪组织和肾脏之间存在潜在联系,尤其是在肥胖相关性肾脏疾病中。类似的潜在联系也可能与2型糖尿病或高血压肾病的发生密切相关。其中,肥胖状态下脂肪组织分泌的炎性介质如ANGⅡ、TNF-α以及MCP-1,可促进胰岛素抵抗以及肾组织炎症损伤。相反,相关脂肪因子如脂联素则具有抗炎作用,在抑制胰岛素抵抗及肾脏炎症损伤方面扮演重要角色。另外,肥胖状态下HIF-1α、TGF-β以及ECM如胶原蛋白VI等相关因子水平的增加在促进肾脏和脂肪组织纤维化方面具有重要作用。而AMPK作为细胞主要的能量感受器,通过相关途径参与上述炎性反应相关因子的表达调控,在肥胖相关性器官功能损伤的恢复以及器官保护方面起到了积极作用,系统性AMPK的活化可能对脂肪组织产生深远的影响,对减轻肾脏炎性反应和纤维化、延缓慢性肾脏病进展具有一定临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(1 Suppl 1): A8, e1-e526. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007.
- [2] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T47-T59. DOI: 10.1530/JOE-13-0339.

- [3] Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 278(5): F817-F822.
- [4] Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion[J]. Diabetes, 2006, 55(5): 1456-1462.
- [5] Miyatake N, Shikata K, Wada J, et al. Differential distribution of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in experimental diabetic rat kidney[J]. Nephron, 1999, 81(3): 317-323. DOI: 10.1159/000045299.
- [6] Anderson PW, Zhang XY, Tian J, et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells[J]. Kidney Int, 1996, 50(3): 745-753.
- [7] Irving RJ, Noon JP, Watt GC, et al. Activation of the endothelin system in insulin resistance[J]. QJM, 2001, 94(6): 321-326.
- [8] Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2004, 65(3): 1009-1016. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x.
- [9] Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study[J]. JAMA, 2000, 283(2): 221-228.
- [10] Manrique C, Lastra G, Sowers JR. New insights into insulin action and resistance in the vasculature[J]. Ann NY Acad Sci, 2014, 1311: 138-150. DOI: 10.1111/nyas.12395.
- [11] Gual P, Le MY, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation[J]. Biochimie, 2005, 87(1): 99-109. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.10.019.
- [12] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function[J]. Cell Metab, 2010, 12(4): 329-340. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.08.015.
- [13] Xu ZG, Lanting L, Vaziri ND, et al. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade[J]. Circulation, 2005, 111(15): 1962-1969. DOI: 10.1161/01.CIR.0000161831.07637.63.
- [14] Xu HZ, Cheng YL, Wang WN, et al. 12-Lipoxygenase inhibition on microalbuminuria in type - 1 and type - 2 diabetes is associated with changes of glomerular angiotensin II type 1 receptor related to insulin resistance[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): pii: E684. DOI: 10.3390/ijms17050684.
- [15] Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome[J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14(2): 160-169. DOI: 10.1007/s11906-012-0245-z.
- [16] Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, et al. Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(5): E1280-E1287. DOI: 10.1152/ajpendo.00277.2006.
- [17] Simões ESAC, Flynn JT. The renin - angiotensin - aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(10): 1835-1845. DOI: 10.1007/s00467-011-2002-y.
- [18] El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2816-2827. DOI: 10.1097/01.ASN.0000133698.80390.37.
- [19] Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, et al. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin - stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(2): E201 - E208. DOI: 10.1152/ajpendo.00497.2011.
- [20] Taniyama Y, Hitomi H, Shah A, et al. Mechanisms of reactive oxygen species - dependent downregulation of insulin receptor substrate-1 by angiotensin II[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(6): 1142 - 1147. DOI: 10.1161/01.ATV.0000164313.17167.df.
- [21] Lennon R, Pons D, Sabin MA, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11): 3288 - 3296. DOI: 10.1093/ndt/gfp302.
- [22] Declèves AE, Zolklipli Z, Satriano J, et al. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet - induced kidney injury[J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 611 - 623. DOI: 10.1038/ki.2013.462.
- [23] Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity[J]. Endocrinology, 1998, 139(12): 4832-4838. DOI: 10.1210/endo.139.12.6337.
- [24] Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor - alpha with insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8): 3165-3172. DOI: 10.1210/jc.2008-0425.
- [25] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP - 1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity[J]. J Clin Invest, 2006, 116(6): 1494-1505. DOI: 10.1172/JCI26498.
- [26] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5): 1645-1656. DOI: 10.1172/JCI32691.
- [27] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose - specific protein, adiponectin, in obesity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 257(1): 79-83.
- [28] Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte - secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. Nat Med, 2001, 7(8): 947-953. DOI: 10.1038/90992.
- [29] Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor - alpha: implications for insulin resistance[J].

- Diabetes, 2002, 51(11): 3176-3188.
- [30] Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckardt K, et al. Cytokine secretion by human adipocytes is differentially regulated by adiponectin, AICAR, and troglitazone[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(3): 700-706. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.03.010.
- [31] Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J, et al. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease[J]. Nutrition, 2009, 25(7-8): 762-768. DOI: 10.1016/j.nut.2008.12.012.
- [32] Siew ED, Ikizler TA. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease[J]. Semin Dial, 2010, 23(4): 378-382. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00763.x.
- [33] Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(1): 2 - 13. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.008.
- [34] Stemmer K, Perez-Tilve D, Ananthakrishnan G, et al. High-fat-diet - induced obesity causes an inflammatory and tumor-promoting microenvironment in the rat kidney[J]. Dis Model Mech, 2012, 5(5): 627-635. DOI: 10.1242/dmm.009407.
- [35] Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, et al. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1846 - 1855. DOI: 10.1681/ASN.2011010026.
- [36] Furuchi K, Kaneko S, Wada T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(1): 9-14. DOI: 10.1007/s10157-008-0119-5.
- [37] Tarabba E, Giunti S, Barutta F, et al. Effect of the monocyte chemoattractant protein - 1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozotocin - treated mice and human cultured podocytes[J]. Diabetes, 2009, 58(9): 2109-2118. DOI: 10.2337/db08-0895.
- [38] Yuan H, Reddy MA, Deshpande S, et al. Epigenetic histone modifications involved in profibrotic gene regulation by 12/15-lipoxygenase and its oxidized lipid products in diabetic nephropathy[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(7): 361 - 375. DOI: 10.1089/ars.2015.6372.
- [39] Steinberg GR, Michell BJ, van Denderen BJ, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling[J]. Cell Metab, 2006, 4(6): 465-474. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.11.005.
- [40] Shibata T, Takaguri A, Ichihara K, et al. Inhibition of the TNF- α - induced serine phosphorylation of IRS - 1 at 636/639 by AICAR[J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(2): 93-102.
- [41] Lihn AS, Jessen N, Pedersen SB, et al. AICAR stimulates adiponectin and inhibits cytokines in adipose tissue[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 316(3): 853-858. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.02.139.
- [42] Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPK alpha2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes[J]. Circ Res, 2010, 106(6): 1117-1128. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.212530.
- [43] Kim D, Lee JE, Jung YJ, et al. Metformin decreases high-fat diet-induced renal injury by regulating the expression of adipokines and the renal AMP - activated protein kinase/acetyl - CoA carboxylase pathway in mice[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(6): 1293-1302. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1508.
- [44] Deji N, Kume S, Araki S, et al. Role of angiotensin II-mediated AMPK inactivation on obesity-related salt-sensitive hypertension [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 418(3): 559 - 564. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.070.
- [45] Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension[J]. Hypertension, 2006, 47(6): 1108 - 1116. DOI: 10.1161/01.HYP.0000222368.43759.a1.
- [46] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. Kidney Int, 2006, 69(2): 213-217. DOI: 10.1038/sj.ki.5000054.
- [47] Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(14): 8015-8020. DOI: 10.1073/pnas.120055097.
- [48] Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(16): 4467-4483. DOI: 10.1128/MCB.00192-09.
- [49] Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity[J]. Genome Biol, 2008, 9 (1): R14. DOI: 10.1186/gb-2008-9-1-r14.
- [50] Khan T, Muise ES, Iyengar P, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(6): 1575-1591. DOI: 10.1128/MCB.01300-08.

(收稿日期:2017-09-06)

(本文编辑:孙玉玲)