

瘦素与慢性肾功能衰竭

综述

付莉¹ 叶本兰² (厦门大学医学院 1 2004级; 2 生理学教研室 福建 厦门 361005)

【摘要】 瘦素是一种由肥胖基因 (Ob gene) 编码的分子量为 16.7 kDa 的多肽类激素, 具有降低食欲、增加能量消耗等重要作用。瘦素与肾脏的关系密切, 肾脏是瘦素的主要清除器官, 同时瘦素又对肾脏功能产生直接作用, 影响慢性肾功能衰竭患者的疾病进程。因此, 研究者希望通过调节血清中瘦素水平, 达到缓解慢性肾功能衰竭进程的目的。

【关键词】 瘦素 肾脏 慢性肾功能衰竭

Leptin and Chronic Renal Failure FU Li¹, YE Ben-lan². 1 Grad of 2004; 2 Department of Physiology, Medical College of Xiamen University, Xiamen Fujian 361005 China.

【Abstract】 Leptin is a kind of polypeptide hormone coded by Ob-gene. It performs important functions in regulating energy balance, such as depressing appetite, enhancing caloric consumption, et al. Leptin has a close relationship with kidney, for it is metabolized and eliminated via kidney. On the other hand, leptin effects on kidney functions directly, influencing the process of chronic renal failure. Therefore, it is expectable to slow down the process of chronic renal failure by control leptin level in serum. In this paper, we summarized the researches on the relationship between leptin and kidney function.

【Key words】 Leptin, Kidney, Chronic renal failure

瘦素 (leptin) 最初作为一种对机体能量平衡和脂肪贮存起调节作用的激素而被发现。随着肾脏在瘦素清除过程中的作用以及肾脏中瘦素受体的研究, 人们逐渐意识到瘦素与肾脏疾病之间可能存在着某种联系, 并对其进行了一系列的研究, 瘦素与慢性肾功能衰竭关系的研究是其中的一个方面。

1 瘦素的研究概况

瘦素是一种由肥胖基因 (Ob 基因) 编码、含有 167 个氨基酸分子量为 16.7 kDa 的多肽类激素, 主要由脂肪组织分泌^[1], 人体全身皮下脂肪、网膜脂肪、腹膜后脂肪和肠系膜脂肪组织均有表达, 其中以皮下脂肪的表达最多。瘦素可通过血脑屏障, 并与中枢神经系统的瘦素受体 (OB-R) 直接结合, 抑制神经肽 Y (NPY) 的表达^[2] (NPY 的减少可减少食欲, 增加能量消耗, 最终造成体重减轻), 完成其调节体内能量平衡与脂肪贮存的生理功能。近期的研究表明, 脑组织也参与合成释放瘦素^[3]。

瘦素作用的具体调节机制尚未明确, 目前认为血浆瘦素水平主要与体脂含量有关, 他与体质指数 (BMI) 和体脂含量呈正相关, 也与血清胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白呈正相关。一些激素 (如胰岛素、糖皮质激素)、细胞因子 (白细胞介素-1, 肿瘤坏死因子) 以及内毒素等均可刺激瘦素合成。禁食、寒冷、 β 受体阻滞剂、睾酮等则抑制其分泌。此外, 女性血浆瘦素多高于男性^[3, 4]。

瘦素主要由经肾脏清除, 大鼠双侧肾切除可导致血浆瘦素水平迅速增高^[5]。Shama 等^[6]研究表明, 对肾功能正常者, 瘦素在肾静脉血浆中的水平明显低于主动脉血浆中的水平, 且尿中原型瘦素含量极微, 主要是瘦素代谢产物。持续静脉内尿液回输不增高血浆瘦素水平。而肾功能不全患者肾静脉中瘦素水平较动脉血中的水平无明显下降。由此推测瘦素是以原型形式从肾小球滤过, 肾小管将其从原尿中摄取并进行降解, 降解产物随尿排出。各种肾脏疾病造成的肾小球滤过功能或肾小管功能损伤势必影响瘦素从体内的清除, 从而导致瘦素在体内聚积, 血浆中瘦素水平升高。

2 慢性肾功能衰竭引起的血清瘦素水平变化

慢性肾功能衰竭患者瘦素水平升高, 且与其肾小球滤过功能呈负相关^[7, 8]。李必等^[4]对 150 例不同程度肾功能损伤患者的血清瘦素水平、肾小球滤过率、瘦素基因表达水平进行分析, 结果

显示: ①肾功能衰竭患者的血清瘦素水平与体质指数之间呈显著正相关 ($r = 0.47, P < 0.001$); ②血清瘦素水平与肾小球滤过率 (GFR) 呈负相关 ($r = -0.26, P < 0.001$)。③男、女性别的血清瘦素含量在数值上有差异, 女性高于男性。89 例男性肾脏病患者, 平均 GFR 为 $(36 \pm 3) \text{ ml/min}$ ($2 \sim 122 \text{ ml/min}$), 平均瘦素水平为 $(13.5 \pm 1.2) \mu\text{g/L}$, 明显高于 17 例 BMI 相匹配的健康男性的 $(4.7 \pm 0.4) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.001$)。而 61 例女性肾损伤患者中, 平均 GFR 为 $(44 \pm 4) \text{ ml/min}$ ($4 \sim 118 \text{ ml/min}$), 平均血清瘦素浓度为 $(31.6 \pm 4.0) \mu\text{g/L}$, 该数值明显高于体质指数相匹配的 13 例健康女性的 $(12.6 \pm 1.4) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$)。④终末期肾功能衰竭 (ESRD) 患者中瘦素基因表达与血清瘦素水平呈负相关 ($r = -0.55, P < 0.05$)。对 15 例 ESRD 患者通过逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 测定瘦素 mRNA 相对表达水平, 其结果为 0.347 ± 0.136 , 显著低于 15 例健康对照组的 0.489 ± 0.102 ($P < 0.01$)。这一系列的研究结果综合表明: 肾功能衰竭患者血清瘦素水平的升高并不是由于瘦素的高表达, 而是与肾脏的滤过、清除降低有关。最近的一些新的研究资料也支持这一观点^[8]。

3 瘦素在慢性肾功能衰竭进程中的作用

3.1 瘦素促进慢性肾功能衰竭患者营养不良 营养不良是慢性肾功能衰竭的重要并发症, 可加重免疫功能低下、贫血等, 对维持性血液透析的肾功能衰竭患者的生存率有显著影响。瘦素具有抑制食欲、增加蛋白质降解及抑制脂肪合成等作用, 影响机体许多生理系统和代谢通路, 从而促进肾功能衰竭患者营养不良^[9]。血清瘦素水平与肾功能衰竭患者的机体脂肪含量关系密切^[10]。研究显示, 血清瘦素水平与血清白蛋白呈负相关, 而与 SGA 积分 [主观全面营养评估法, 根据患者病史、身高、体质量、BMI 进行判断、上臂中点周径和肱三头肌皮肤褶折厚度、上臂中点肌肉周径全面判断] 呈正相关, 提示慢性肾功能衰竭时血清瘦素水平升高可能与营养不良有关, 且用 SGA 评估与用血清白蛋白水平评估营养状况其结果一致^[11]。此外, 瘦素还能通过激活交感神经系统增加能量消耗^[12]。

3.2 瘦素参与肾小球硬化的发生与发展 肾脏的髓质集合管细胞及血管内皮细胞内均有瘦素受体表达, 是瘦素作用的主要外周组织之一。瘦素与这些受体结合后能刺激肾小球内皮细胞与系膜细胞增殖, 促进 I 型胶原和 IV 型胶原表达增加及细胞外基质沉

积。这些作用与以下几个方面有关:①通过诱导内皮细胞的氧化应激,增加肾组织局部氧自由基^[13];②刺激内皮细胞高表达转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)^[14];③促进系膜细胞TGF- β II型受体表达上调^[15]。TGF- β_1 是最强的诱发纤维细胞产生胶原、纤维连接蛋白和糖蛋白的因子之一,当他与TGF- β II型受体结合后此作用开始启动,引起肾小球细胞外基质的增生,促进肾小球硬化的发生、发展。另外,④瘦素通过其利钠作用可使血容量减少,进而激活肾素-血管紧张素系统,进一步加剧了肾小球的硬化,抗瘦素抗体可完全阻断这一效应^[13]。

3.3 瘦素与慢性肾功能衰竭的其他并发症 瘦素可增高交感神经兴奋性,并可能由此参与慢性肾功能衰竭病人的血压异常增高^[12],而且,肾功能衰竭患者因为无法有效清除瘦素而加重血压难控制性。瘦素的脂解作用还可能增加高脂血症的发生,促进慢性肾功能衰竭病人心血管并发症的发生^[16]。对于糖尿病引起的慢性肾功能衰竭病人,高瘦素血症还可通过促进血管的病变加重肾功能损害^[8]。此外,瘦素还可激活一系列炎症因子而参与炎症反应等并发症^[17]。

4 肾替代治疗对血清瘦素水平的影响

认识到瘦素在慢性肾功能衰竭进程中可能起到的重要作用,研究者希望通过调节血中瘦素水平,达到控制慢性肾功能衰竭进展的目的。其中,肾替代治疗的研究开展得较为广泛。

4.1 血液透析 研究资料表明,对未透析组、普通血液透析组和高通量血液透析组的慢性肾功能衰竭患者的血清瘦素水平进行分析,发现:普通血液透析对降低患者的瘦素水平无效,而高通量血液透析能有效减轻慢性肾功能衰竭患者的高瘦素血症^[18]。这是由于瘦素的分子量较大,普通透析器采用的滤过膜不能透过,而高通量透析采用的高通量聚砜膜能透过分子量小于30 kDa的物质,瘦素分子可经其滤过。

4.2 腹膜透析 腹膜孔径较大,许多大分子物质都可以通过,因此,可以推测瘦素能通过腹膜透析而得到清除,从而引起血中瘦素水平下降。但却有不少文章报道肾功能衰竭患者进行腹透后瘦素水平反而上升^[19],其具体机制尚不清楚。

4.3 肾移植 对肾移植病人的血清瘦素水平的检测发现,在成功接受肾移植的早期,患者的血浆瘦素水平明显下降。而且,这些病人在临床上也确实表现出食欲改善^[20]。尽管肾移植术后接受糖皮质激素进行的免疫抑制治疗理论上能促进瘦素的合成,但这并不影响病人血清瘦素水平的下降。然而对这些患者的随访发现,在术后2.5年,即使患者移植肾的功能维持正常,仍不可避免地出现高瘦素血症^[21]。Souza等^[7]报道32例肾功能衰竭患者在接受肾移植的头3个月,血清瘦素水平由肾移植前平均11.9 ng/ml下降到7.1 ng/ml,但肾移植后第6个月又回升到10.6 ng/ml,9个月、12个月分别为9.0 ng/ml和9.3 ng/ml。从瘦素在肾脏中的代谢机制推测,这一现象可能与移植肾的肾小管损伤进而影响了瘦素的降解有关。

5 展望

尽管瘦素的研究让我们看到了对慢性肾功能衰竭治疗的新曙光,但很多方面还须进一步探讨,例如,调节血清瘦素水平能在多大程度上使患者重获食欲、改善营养不良尚不确定;用什么方法能有效可行的降低血清瘦素,尚待深入研究。而更为重要的是明确瘦素在肾脏疾病进程中是否起着决定性的作用。总之,瘦素与慢性肾功能衰竭的关系仍有待进一步的探索。

参考文献

[1] Halaas JL, Gajjala KSM affe JM, et al Weight-reducing effects of the

plasma protein encoded by the obese gene [J]. *Science*, 1995; 269 (5223): 543-546

- [2] Stephens TW, Basinski JM, Bristow PK, et al The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product [J]. *Nature* 1995, 377(6549): 530-552
- [3] Ekelis N, Wiesner G, Lambert G, et al Brain leptin resistance in human obesity revisited [J]. *Regulatory Peptides*, 2007; 139(1-3): 45-51
- [4] 李宓,杜艺,陈铃,等.慢性肾功能衰竭患者低瘦素基因表达与高瘦素血症的相关病因研究 [J]. *中国综合临床*, 2006; 28(11): 982-985
- [5] Cum in F, Baum HP, de Gasparo M, et al Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21(6): 495-504
- [6] Shama K, Considine RV, Michael B, et al Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int* 1997; 51(6): 1980-1985
- [7] Souza GC, Costa CA, Goncalves LF, et al Leptin Serum Levels in the First Year Post-Renal Transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007; 39(2): 439-440
- [8] Risch L, Saely C, Hoefle G, et al Relationship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, resistin and leptin in coronary patients with predominantly normal or mildly impaired renal function [J]. *Clin Chim Acta* 2007; 376(1-2): 108-113
- [9] Norton PA. Affect of serum leptin on nutritional status in renal disease [J]. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(8): 1119-1125
- [10] ElHaggan W, Chauveau P, Barthe N, et al Serum leptin, body fat and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation [J]. *Metabolism*, 2004; 53(5): 614-619
- [11] 李振江,徐月清,陈威.慢性肾功能衰竭患者血清瘦素水平与营养不良的关系 [J]. *第四军医大学学报*, 2003; 24(23): 2165-2167
- [12] Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J Obesity hypertensive: role of leptin and sympathetic nervous system [J]. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 Pt 2): 103S-115S
- [13] Wolf G. Free radical production and angiotensin [J]. *Curr Hypertens Rep* 2002; 2: 167-173
- [14] Wolf G, Hamann A, Han DC, et al Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int* 1999; 56(3): 860-872
- [15] Han DC, Ison M, Chen S, et al Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF- β type II receptor expression [J]. *Kidney Int* 2001; 59(4): 1315-1323
- [16] Beltowski J. Leptin and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 47-60
- [17] Steiner AA, Romanovsky AA. Leptin: At the crossroads of energy balance and systemic inflammation [J]. *Progress in Lipid Research*, 2007; 46(2): 89-107
- [18] 黄颜颜.血液透析对慢性肾功能衰竭患者血清瘦素的影响 [J]. *中国基层医药*, 2005; 12(12): 1758-1759
- [19] Arkouche W, Juillard L, Delavari E, et al Peritoneal clearance of leptin in continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5): 839-844
- [20] Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, et al Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients [J]. *Nephrol* 1999; 19(1): 28-33
- [21] Kokot F, Wiecek A, Adamczak M, et al Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension and in pregnant women with pre-eclampsia [J]. *Organs* 1999; 23(1): 70-74

(收稿日期: 2007-10-28)