

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.0853.002\(2024-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.0853.002(2024-06-17))

肾小管上皮细胞脂肪酸代谢与脂质肾毒性的研究进展*

陈寅清¹, 韩世盛², 王 怡^{2△}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘要] 脂质肾毒性假说将脂质代谢紊乱引入了肾脏病的研究领域。作为脂质的重要组分, 脂肪酸在病理状态下可异位沉积于肾脏各类细胞, 参与急性肾损伤(AKI)和慢性肾脏病(CKD)发生和进展。肾小管上皮细胞(TEC)脂肪酸异常代谢的机制及其功能改变与肾损伤紧密关联。该文通过总结 TEC 脂肪酸代谢与 AKI、CKD 的关系, 阐述了脂肪酸代谢紊乱导致 TEC 损伤的具体机制, 并探讨了基于调节脂肪酸代谢紊乱改善肾脏损伤的治疗策略。

[关键词] 肾小管; 上皮细胞; 脂肪酸; 脂质肾毒性; 综述

[中图分类号] R587 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2677-05

Research progress on fatty acid metabolism and lipid nephrotoxicity in renal tubular epithelial cells*

CHEN Yinqing¹, HAN Shisheng², WANG Yi^{2△}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Affiliated Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] The “lipid nephrotoxicity” hypothesis introduces the lipid metabolism disorders into the field of kidney disease research. Fatty acids as important components of lipids can be ectopic deposition in various cells of the kidney in pathological status, and are involved in the occurrence and progression of acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). The mechanism of abnormal fatty acid metabolism in tubular epithelial cells (TEC) and its function change are closely associated with kidney injury. This article summarized the relationship between fatty acid metabolism in TEC with AKI and CKD, elaborated the specific mechanism of fatty acid metabolism disorders leading to TEC injury, and discussed the treatment strategies based on regulating fatty acid metabolism disorders to improve kidney injury.

[Key words] renal tubules; epithelial cells; fatty acid; lipid nephrotoxicity; review

肾脏是代谢率最高的器官之一, 需要高水平腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)来维持电解质、酸碱平衡及重吸收, 这种高代谢率主要是由肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TEC)驱动。脂肪酸的线粒体β氧化(fatty acid oxidation, FAO)是肾脏 ATP 的主要来源, 尤其是近端小管中^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)病理状态下线粒体 FAO 受损、脂肪酸利用下降并蓄积是肾脏细胞损伤、纤维化的重要原因^[2-3], 因此, 促进线粒体 FAO、提高脂肪酸利用率是预防 AKI 和 CKD 发生与进展的潜在治疗策略。本

文通过总结 TEC 中 ATP 主要来源的脂肪酸代谢与 AKI 和 CKD 的关系, 阐述脂肪酸代谢紊乱导致肾小管损伤的机制, 并探讨改善 TEC 中脂肪酸代谢紊乱治疗肾脏疾病的新策略。

1 TEC 中脂肪酸代谢的生理过程

生理状态下, TEC 运输约 67% 的肾小球滤液, 需要高水平的 ATP 才能发挥其功能。TEC 具有高线粒体密度, 而在细胞能量代谢中 FAO 生成 ATP 的效率是糖酵解的 50~60 倍, 因此其几乎完全依赖线粒体中 FAO 产生能量^[4]。脂肪酸是 ATP 生成途径中的必须底物, 从循环中吸收或由过量的碳水化合物、氨

基酸在细胞内合成,细胞对脂肪酸的摄取、氧化、合成是紧密平衡的。在 TEC 中,中链、短链脂肪酸由酰基辅酶 A 合成酶将其迅速转化为酰基辅酶 A 并直接扩散进入线粒体基质,参与 FAO 过程。而长链脂肪酸被脂肪酸转运蛋白和脂肪酸相关白蛋白结合后吸收,或通过脂肪酸相关的白蛋白内吞作用从肾小球滤液中重吸收,再转化为酰基辅酶 A 并进入线粒体外膜,而后通过关键限速酶肉碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyltransferase, CPT1) 转化为酰基肉碱,经肉碱-酰基肉碱转位酶(mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier protein, CACT) 穿过线粒体内膜,被线粒体内膜上的 CPT2 重新转化为酰基辅酶 A,通过 FAO 加工生成乙酰辅酶 A 并参与三羧酸循环,其间产生黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体($FADH_2$)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)递氢体,最终参与氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 并产生大量 ATP,以维持 TEC 运输和重吸收活动^[5]。

2 TEC 中脂肪酸蓄积与线粒体损伤机制

脂质在非脂肪组织中的累积可导致细胞功能障碍和细胞死亡,这一现象被称为脂毒性。脂肪酸在一定浓度下满足了 TEC 的代谢需要,但当脂肪酸超过代谢需求时,循环中过量的脂肪酸打破了 TEC 摄取与代谢间的平衡,导致脂肪酸在组织中蓄积,使线粒体脂肪酸超载、FAO 受损,引起糖酵解代偿供能,继而诱导 TEC 凋亡和肾小管萎缩,并最终导致肾小管纤维化^[6]。

脂肪酸在 TEC 中蓄积的机制是多因素的,主要是缺乏脂肪酸转运蛋白、脂肪酸相关白蛋白、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)、法尼醇 X 受体、固醇调节元件结合蛋白等,导致脂肪酸的摄取和合成增加^[7-8]。研究发现,饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸分别对 TEC 有促炎和抗炎效应。饱和脂肪酸在线粒体中蓄积可引起缺氧、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、内质网应激、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白活性激活等,触发线粒体自噬,长时间线粒体自噬使溶酶体酸化受损和磷脂蓄积,最终促进 TEC 细胞功能障碍、炎症和凋亡,而阻断线粒体脂肪酸摄取可抵消线粒体超载^[9-11]。不饱和脂肪酸则能将饱和脂肪酸导入甘油三酯,避免细胞凋亡途径发挥抗脂毒性^[5];通过从甘油三酯中释放不饱和脂肪酸^[12],对抗饱和脂肪酸的聚集,干扰核因子 κ B 的激活,促进脂肪酸稳态^[10]。单不饱和脂肪酸被证实通过刺激 FAO 放大了 OXPHOS 代谢^[13],并通过硬脂酰辅酶 A 去饱和酶将饱和脂肪

酸转化为不饱和脂肪酸来保护足细胞,减轻脂毒性^[14],但这类机制在 TEC 内尚未验证。鉴于 TEC 线粒体能高效利用脂肪酸,笔者推测在 TEC 中有着与足细胞和其他细胞中类似的机制。

动物实验证明,FAO 的减少导致 TEC 的代谢重编程,从而导致细胞凋亡和去分化的增加^[15],PPAR α 和 PPAR γ 共激活因子 1 α 是脂肪酸摄取和氧化的关键转录调节因子,其在各类纤维化模型的表达水平降低,导致 FAO 受损和线粒体功能障碍,并参与纤维化发展^[8,16]。酰基肉碱是 FAO 受损的标志物,而酰基肉碱的形成依赖于 CPT1, CPT1 是脂肪酸在线粒体代谢的限速酶,它的缺失或抑制将降低线粒体呼吸能力,使 FAO 受损,进而诱发肾小球或肾小管疾病^[17]。因此,脂肪酸超载和 FAO 受损是 TEC 代谢受损的关键节点。

由于 FAO 受损,TEC 能量代谢发生变化,通过诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 亚基^[18]从 FAO 转变为糖酵解代偿性为 TEC 提供能量,倘若 TEC 未能重新上调 FAO 或是改变糖酵解供能途径,则会促进脂质积累和纤维化,见图 1。

3 TEC 代谢异常与肾脏疾病

3.1 AKI 的肾小管代谢与损伤

缺血再灌注损伤是导致 AKI 的主要原因,不同类型的 AKI 代谢改变相似,肾小管损伤是缺血再灌注的中心环节。缺血时,TEC 因缺氧限制了线粒体 OXPHOS,糖酵解作为主要能量来源无法满足此时的 TEC 代谢需求,ATP 生成短暂下降,导致 TEC 损伤,伴有丙酮酸消耗和 Lac 水平增加。再灌注时,TEC 启动炎症反应、细胞去分化和增殖,组织的氧合恢复,但葡萄糖的摄取、Lac 的产生和己糖激酶的活性仍在增加,表明糖酵解仍在持续。持续性糖酵解的非生理性代谢状态将导致 TEC 在损伤后细胞萎缩、无法再生和纤维化,并进展为 CKD^[19]。

在整个 AKI 期间,FAO 被抑制,磷脂酶 A2 增加,催化酯化脂肪酸水解为游离脂肪酸并在 TEC 中蓄积,肉碱和乙酰肉碱明显下降,这些代谢物变化早于血尿素氮和血肌酐的升高,并使 TEC 发生多重的 ATP 耗竭和氧化损伤^[20]。另一方面,PGC1 α 被抑制,NAD 局部缺乏,使电子传递链的复合物 I 电子泄漏,OXPHOS 减少,ROS 过度产生,刺激细胞膜甘油三酯和磷脂酰胆碱释放脂质自由基,导致脂肪毒性与细胞损伤的恶性循环。因此,FAO 和 OXPHOS 的恢复对 AKI 后的 TEC 格外重要。

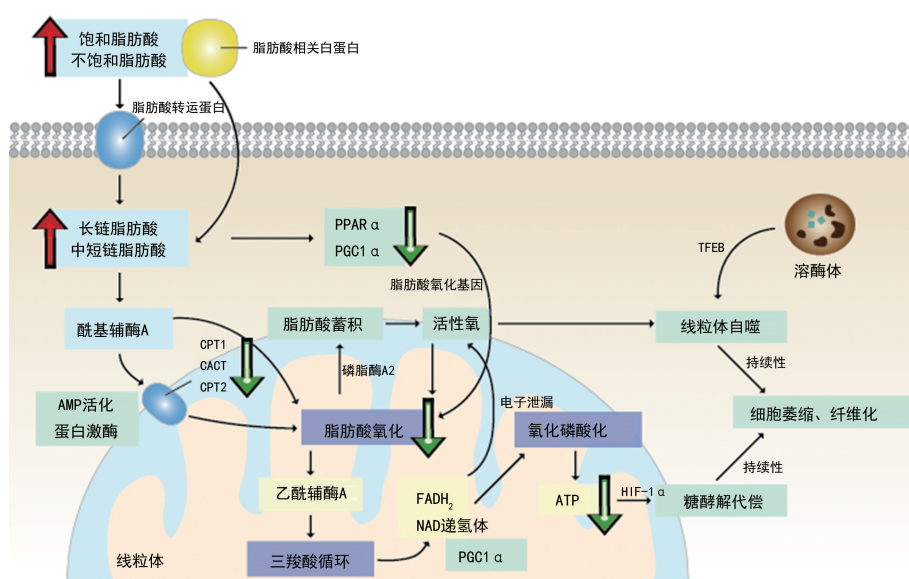
3.2 CKD 的肾小管代谢与损伤

肾小管间质纤维化是大多数类型 CKD 的共同病

理基础,在 CKD 中 TEC 从成熟表型转变为祖细胞表型并基于去分化能力以应对损伤,但因促纤维化生长因子、白细胞介素- 1β 等会引起 TEC 的异常去分化,导致 TEC 细胞损伤、修复失败^[21]。由于 TEC 代谢受损,FAO 受损,糖酵解增加,脂质发生蓄积。各类 CKD 模型研究结果表明 FAO 受损是关键因素,脂肪酸利用减少与纤维化相关性最高^[17]。TEC 线粒体发生脂质蓄积,单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶-乙酰辅酶 A 羧化酶-CPT1 轴被抑制,FAO 受损,脂质蓄积加重^[22],TEC 的特异性肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)作为该轴上的关键调节因子,与 AMP 活化蛋白激酶、PPAR α 活性降低和

FAO 相关基因的转录减少有关^[23]。

溶酶体也同时发生脂质蓄积并刺激自噬活动,长期的脂质超载导致溶酶体功能障碍和自噬通量减弱,转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)作为溶酶体主要调节因子,不仅对溶酶体产生影响,也调控了线粒体功能和脂代谢^[24]。糖尿病的高血糖状态或糖尿病合并 CKD,导致脂肪酸合成增加与甘油三酯积累,白蛋白结合脂肪酸通过肾小球让 TEC 暴露于脂肪酸中,TEC 通过顶端脂肪酸转运蛋白-2 增加对脂肪酸的摄取,抑制 CPT1、PPAR α 表达,最终抑制 FAO,加重脂质蓄积和纤维化^[25]。



PGC1 α :过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α 。

图 1 TEC 脂肪酸代谢紊乱

4 基于肾小管脂肪酸代谢紊乱的改善肾脏损伤治疗策略

针对肾小管病理过程中的 FAO 受损,防止糖酵解长时间代偿供能、恢复 FAO 和 OXPHOS、增加脂肪酸的利用是减缓肾小管纤维化的关键。贝特类药物(如非诺贝特)^[26] 和内源性激素(如褪黑素)^[27] 作为 PPAR α 激动剂,可增强 FAO 和肾脏脂肪分解,减轻肾小管损伤。肉碱类药物(如左卡尼汀)通过改善线粒体功能障碍,提高 FAO 利用,改善 AKI 预后^[28]。NAD 前体(如烟酰胺)可通过改善局部的 NAD 缺乏,进而改善线粒体功能,减轻炎症^[29]。抗氧化剂(如白藜芦醇)通过间接调控 NAD、清除 ROS、诱导自噬,改善线粒体代谢^[30]。天然膳食代谢物尿石素 A 可激活线粒体自噬,增加 NAD 水平,改善 OXPHOS^[31]。

尽管 TEC、线粒体、溶酶体功能障碍之间的联系尚未明确,但 TFEB 在溶酶体损伤和对代谢损伤的反

应中发挥了关键作用^[24],因此,TFEB 可能是改善 TEC 损伤的候选药物。

5 总结与展望

越来越多的研究证实,肾小管 FAO 受损、脂肪酸蓄积在 AKI 和 CKD 的发生和进展发挥重要作用,调节 TEC 能量代谢、减轻脂质蓄积能改善肾脏纤维化。细胞损伤、脂质蓄积、ROS 生成、细胞再次损伤这一循环是肾小管损伤的病理基础之一,且受糖酵解、脂肪酸代谢、AMP 活化蛋白激酶轴、自噬、其他细胞器等复杂因素影响。目前如非诺贝特、左卡尼汀等增加脂肪酸利用率的药物可能对延缓肾脏纤维化发挥作用。天然药物如白藜芦醇等大多通过多途径改善 TEC 代谢异常。然而,这些药物临床应用的有效性与安全性仍有待验证。因此,为防治肾小管脂肪酸代谢紊乱引起的肾小管损伤及肾脏纤维化,有待开展更广泛且深层次的临床研究。

参考文献

- [1] GEWIN L S. Sugar or fat? Renal tubular metabolism reviewed in health and disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1580.
- [2] LI Z, LU S, LI X. The role of metabolic reprogramming in tubular epithelial cells during the progression of acute kidney injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15):5731-5741.
- [3] MIGUEL V, TITUANA J, HERRERO J I, et al. Renal tubule Cpt1a overexpression protects from kidney fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5):e140695.
- [4] RIJT S, LEEMANS J C, FLORQUIN S, et al. Immunometabolic rewiring of tubular epithelial cells in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9):588-603.
- [5] NOELS H, LEHRKE M, VANHOLDER R, et al. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(8):528-542.
- [6] ZHU Z, HU J, CHEN Z, et al. Transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: role of metabolic reprogramming[J]. *Metabolism*, 2022, 131:155194.
- [7] SCHELLING J R. The contribution of lipotoxicity to diabetic kidney disease[J]. *Cells*, 2022, 11(20):3236.
- [8] XU S, JIA P, FANG Y, et al. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation [J]. *Kidney Int*, 2022, 101(5):987-1002.
- [9] YOSHIOKA K, HIRAKAWA Y, KURANO M, et al. Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(3):510-526.
- [10] CHEN L, ZHANG Q, MENG Y, et al. Saturated fatty acids increase LPI to reduce FUNDC1 dimerization and stability and mitochondrial function[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(4):e54731.
- [11] MANSURI M L, SHARMA G, PARIHAR P, et al. Increased oxidative stress and mitochondrial impairments associated with increased expression of TNF-alpha and caspase-3 in palmitic acid-induced lipotoxicity in myoblasts[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5):e22744.
- [12] WUNDERLING K, ZURKOVIC J, ZINK F, et al. Triglyceride cycling enables modification of stored fatty acids[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4):699-709.
- [13] POMPURA S L, WAGNER A, KITZ A, et al. Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 tregs from patients with multiple sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2):e138519.
- [14] ZANG N, CUI C, GUO X, et al. cGAS-STING activation contributes to podocyte injury in diabetic kidney disease[J]. *iScience*, 2022, 25(10):105145.
- [15] PIRET S E, ATTALLAH A A, GU X, et al. Loss of proximal tubular transcription factor Kruppel-like factor 15 exacerbates kidney injury through loss of fatty acid oxidation[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6):1250-1267.
- [16] LI J, YANG Y, LI Q, et al. STAT6 contributes to renal fibrosis by modulating PPARalpha-mediated tubular fatty acid oxidation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1):66.
- [17] 赵杰. TGF- β 1 信号通路负调控因子 Ski/SnoN 与肾纤维化的相关性[J]. *重庆医学*, 2023, 52(12):1882-1886.
- [18] ZHAO H, HAN Y, JIANG N, et al. Effects of HIF-1alpha on renal fibrosis in cisplatin-induced chronic kidney disease[J]. *Clin Sci*, 2021, 135(10):1273-1288.
- [19] MA H, GUO X, CUI S, et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2):315-330.
- [20] TODOROVIC Z, DURASEVIC S, STOJKOVIC M, et al. Lipidomics provides new insight into pathogenesis and therapeutic targets of the ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):2798.
- [21] LI L, FU H, LIU Y. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9):545-557.
- [22] RONG Q, HAN B, LI Y, et al. Berberine re-

- duces lipid accumulation by promoting fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells of the diabetic kidney[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:729384.
- [23] LIU C, WANG X, WANG X, et al. A new LKB1 activator, piericidin analogue S14, retards renal fibrosis through promoting autophagy and mitochondrial homeostasis in renal tubular epithelial cells[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16):7158-7179.
- [24] NAKAMURA J, YAMAMOTO T, TAKABATAKE Y, et al. TFEB-mediated lysosomal exocytosis alleviates high-fat diet-induced lipotoxicity in the kidney[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4):e162498.
- [25] MOHANDES S, DOKE T, HU H, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(4):e165654.
- [26] MARTIN W P, NAIR M, CHUAH Y H D, et al. Dietary restriction and medical therapy drives PPARalpha-regulated improvements in early diabetic kidney disease in male rats[J]. *Clin Sci*, 2022, 136(21):1485-1511.
- [27] LI N, LIU X, LEI Y, et al. Melatonin ameliorates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell damage through PPARalpha/FAO regulation[J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(9):1503-1511.
- [28] ZHENG H L, ZHANG H Y, ZHU C L, et al. L-Carnitine protects against tacrolimus-induced renal injury by attenuating programmed cell death via PI3K/Akt/PTEN signaling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1):77-87.
- [29] AHMADI A, BEGUE G, VALENCIA A P, et al. Randomized crossover clinical trial of coenzyme Q10 and nicotinamide riboside in chronic kidney disease [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(11):e167274.
- [30] GHERARDI G, CORBIOLI G, RUZZA F, et al. CoQ(10) and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions [J]. *Nutrients*, 2022, 14(20):4326.
- [31] ESSELUN C, THEYSSEN E, ECKERT G P. Effects of urolithin A on mitochondrial parameters in a cellular model of early alzheimer disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8333.

(收稿日期:2023-08-28 修回日期:2024-06-11)

(编辑:张芄捷)

(上接第 2671 页)

- [13] 孙雯雯,王秀芹,陈冬哲,等. 山东地区 448 例丙型肝炎患者 HCV 基因分型状况分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(16):2338-2339.
- [14] 李擎. 衡阳地区 HCV 基因型分布特征及抗病毒药物应用的回顾性研究[D]. 衡阳:南华大学, 2022.
- [15] 纪冬,李伯安,陈国风. 直接抗病毒药物治疗对 HCV 相关分子检测的新需求[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(3):155-159.
- [16] 奚琳琳,康艳红,丁瑞敏,等. 丙型肝炎病毒基因型分布的特征与变化[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(1):5-8.
- [17] 陈敏,马艳玲,罗红兵,等. 昆明市静脉注射吸毒人群丙型肝炎病毒基因型分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(9):994-997.
- [18] 李娜娜,张永栋. 丙型肝炎病毒基因分型的相关研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(5):7598-7603.
- [19] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12):1332-1348.
- [20] 国家医疗保障局,中华人民共和国人力资源和社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》的通知 [EB/OL]. (2021-12-03)[2023-11-22]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_104_7438.html.

(收稿日期:2023-11-23 修回日期:2024-05-29)

(编辑:唐 璞)