

肥胖相关性肾病的研究进展

宗慧敏, 王霞, 刘春蓓*

【摘要】 随着肥胖的全球流行,肥胖相关性肾病(ORG)发生率明显增高。ORG临床表现为不同程度的蛋白尿,少数患者进展至慢性肾功能不全甚至终末期肾病。ORG的发生与血流动力学异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、脂肪细胞因子紊乱、微炎症作用等有关。其治疗方案多样,包括减轻体重、降压、调节代谢等。本文对ORG的发病机制及治疗新进展,包括靶向治疗做一综述。

【关键词】 肥胖相关性肾病;发病机制;肾素-血管紧张素系统;胰岛素抵抗;脂代谢紊乱;炎症;治疗;进展

【中图分类号】 R 692 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.011

宗慧敏, 王霞, 刘春蓓. 肥胖相关性肾病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2030-2035. [www.chinagp.net]

ZONG H M, WANG X, LIU C B. Research progress of obesity-related glomerulopathy [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(17): 2030-2035.

Research Progress of Obesity-related Glomerulopathy ZONG Huimin, WANG Xia, LIU Chunbei*

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210016, China

*Corresponding author: LIU Chunbei, Attending physician; E-mail: liuchunbei@nju.edu.cn

【Abstract】 The increase of obesity-related glomerulopathy (ORG) parallels to the global epidemic of obesity. And the clinical feature of ORG shows different degrees of proteinuria, with some patients reaching end-stage renal failure. However, the pathogenesis, including hemodynamic abnormalities, renin-angiotensin-aldosterone system activation, insulin resistance, lipid metabolism disorder, adipose factor disorder, inflammation, is not clear. Its treatments include weight loss, blood pressure reduction, metabolic regulation and others. In this article, we reviewed the new progress in pathogenesis and therapies of ORG, including the targeted therapy.

【Key words】 Obesity-related glomerulopathy; Pathogenesis; Renin-angiotensin system; Insulin resistance; Lipid metabolism disorder; Inflammation; Therapy; Progress

随着现代人生活方式及饮食结构改变,肥胖人群迅速扩增,在1978—2013年,全球超重和肥胖的成年人比例男性从28.8%上升到36.9%,女性从29.8%上升到38.0%^[1]。我国1989—2009年超重、肥胖人数分别增加到5.29亿、1.28亿,年均增长率分别为10.8%、38.1%。肥胖及并发症,已经成为现代社会面临的严重公共健康问题^[2]。随着肥胖的流行,肥胖相关性肾病(obesity-related glomerulopathy, ORG)发生率增加^[3],ORG通常起病隐匿,以微量清蛋白尿或临床显性蛋白尿为首要表现,伴或不伴肾功能受损,少数合并镜下血尿或肾病综合征。ORG

进展相对缓慢,在无治疗干预情况下表现为持续或者缓慢进展蛋白尿,少数患者可发生肾功能不全,甚至终末期肾病(ESRD)。肥胖作为一种独立的危险因素参与慢性肾脏病(CKD)的发生、发展,因此ORG越来越引起广泛关注。本文就ORG发病机制及治疗等做一综述。

1 发病机制

多因素作用导致ORG的发生,发病机制尚不十分明确,目前主要发病机制如下:血流动力学异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、脂肪细胞因子紊乱、微炎症作用等。

1.1 肾脏血流动力学异常 肥胖会导致肾脏血流量、肾小球滤过率和滤过分数均增加,与血压无关(见图1)^[4]。肾小球滤过率的增加主要由于入球小动脉舒张和出球小动脉收缩所致跨膜压力升高,钠的重吸

基金项目:江苏省临床医学研究中心项目(YXZZA2016003)

210016 江苏省南京市,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)肾脏科 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所

*通信作者:刘春蓓,主治医师;

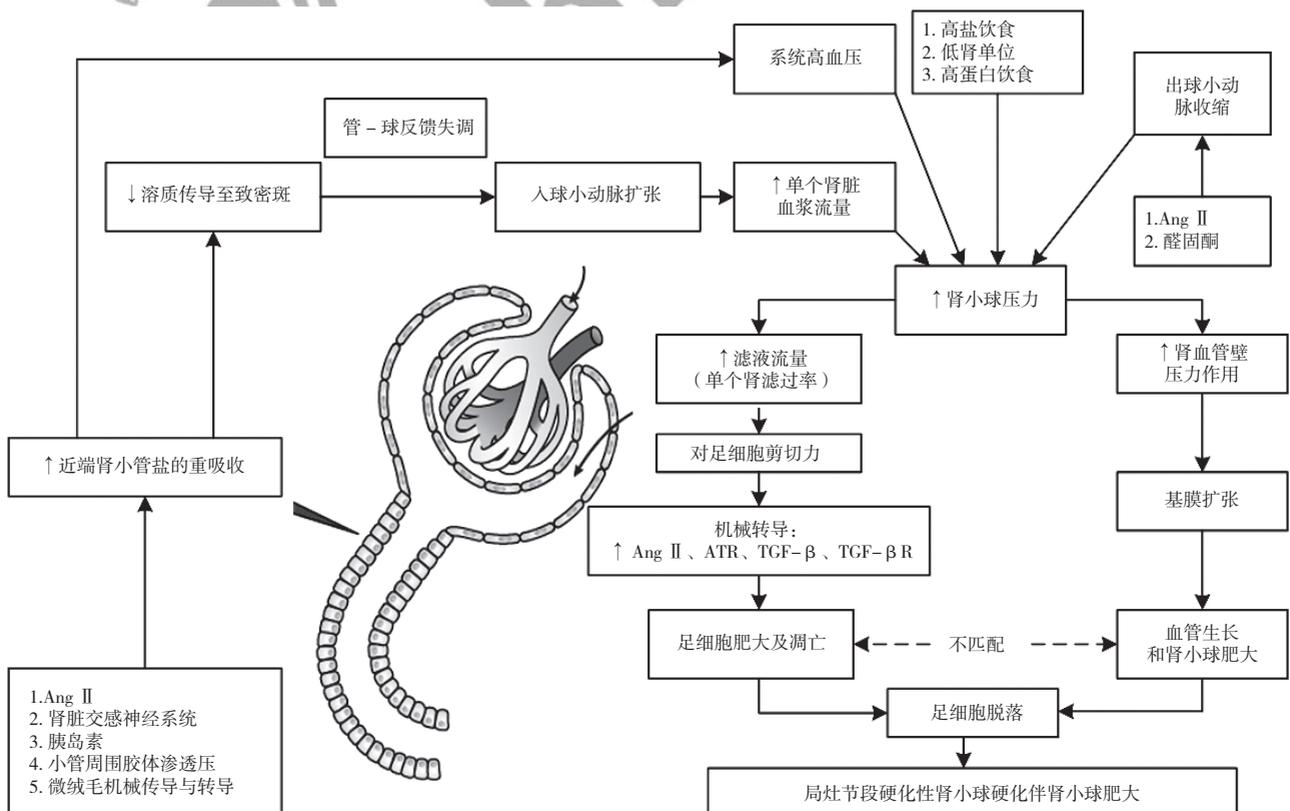
E-mail: liuchunbei@nju.edu.cn

收增加所致。血管紧张素Ⅱ、交感神经兴奋、胰岛素、小管周围胶体渗透压改变等可激活钠转运蛋白，增加近端肾小管钠的重吸收，从而降低溶质传递给致密斑，导致管球反馈失活，入球小动脉的扩张^[4]。此外，高盐饮食、高蛋白饮食^[5]、肾单位数量低也可导致肾小球滤过率增加。长期的高灌注、高滤过及高压使肾小球毛细血管壁张力增加，内皮细胞、上皮细胞及系膜细胞损伤，进一步导致蛋白尿、肾小球肥大及硬化、间质纤维化。超滤对足细胞具有高液体剪切力，激活多种递质，如血管紧张素Ⅱ，血管紧张素受体(ATR)、转化生长因子β(TGF-β)、TGF-β受体和磷脂酶D等，诱导足细胞肥大、凋亡、黏附减少和脱离^[6]。由于足细胞数量有限和肾小球体积增大，足细胞出现肥大，甚至脱落，造成蛋白漏出、基膜裸露，最终可形成节段性肾小球硬化伴肾小球肥大。

1.2 RAAS激活 RAAS在肥胖人群中被过度激活，并且脂肪细胞也可产生血管紧张素^[7]。血管紧张素Ⅱ和醛固酮均具有收缩血管的作用，对出球小动脉的作用大于入球小动脉，增加肾小球滤过率。血管紧张素Ⅱ增加，促进管腔Na⁺-H⁺交换和基底外侧Na⁺-K⁺

ATP酶作用，激活上皮的钠通道(ENaC)，增加钠重吸收^[8]。醛固酮激活盐皮质激素受体，导致钠的重吸收增加、内皮细胞功能失调、炎症加重和组织纤维化。

1.3 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗时，机体代偿性分泌过多胰岛素。高胰岛素血症可刺激肝脏脂蛋白合成增加，出现高脂血症；直接增加肾小管对尿酸重吸收，出现高尿酸血症，加重肾脏损伤；刺激多种细胞因子，如胰岛素样生长因子1(IGF-1)和胰岛素样生长因子2(IGF-2)等，可导致肾小球肥大；损伤血管内皮细胞，刺激内皮细胞纤溶酶原活化抑制剂1(PAI-1)导致肾脏血管受损。胰岛素与足细胞胰岛素受体结合，调节餐后毛细血管压力和肾小球滤过率的变化^[9]。mTOR通路过度激活证实与糖尿病肾病有关，而这一机制也可能与ORG的发病有关：胰岛素活化mTORC1，促进脂质合成，血管生成，蛋白质合成，细胞生长；营养素和生长因子活化mTORC2导致肌动蛋白重塑，激活肾小管上皮细胞钠通道促进钠的重吸收，并导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是肾滤过与CKD的独立相关因子。一项国内研究表明，在血脂、血糖、胰岛素水平等代谢指标中，胰岛素抵抗



注: Ang II = 血管紧张素Ⅱ, ATR= 血管紧张素受体, TGF-β = 转化生长因子 β, TGF-β R= 转化生长因子 β 受体

图1 肾脏血流动力学异常

Figure 1 Abnormal renal hemodynamics

指数与 ORG 患病率显著相关,与蛋白尿呈正相关^[10],将其作为检测 ORG 的辅助指标,具有简单、廉价、非侵入性、良好再现的特点。

1.4 脂代谢紊乱 中心性肥胖或腹型肥胖较周围性肥胖危险更大,过多脂肪堆积在内脏易诱发各种代谢性疾病和心血管疾病。与体质指数(BMI)相比,腰臀比是2型糖尿病和心血管疾病风险更优的指标,也可能是用于评估CKD较优的指标^[11]。血脂代谢异常会导致血管周围脂肪沉积、细胞内脂质负荷和线粒体内脂质沉积。肾髓质的血管周围脂肪沉积改变血管内血液流动,导致肾髓质血流量减少和肾小管内血液流速缓慢,造成钠重吸收、滤过率增加^[12]。细胞内脂质负荷和线粒体内脂质沉积会影响肾小球系膜细胞收缩功能^[13]和促使足细胞凋亡^[14],导致肾小球结构损伤和功能障碍。

1.5 脂肪细胞因子紊乱 脂肪组织不仅具有存储提供能量的作用,还可作为内分泌器官广泛影响和调节机体的能量代谢及各种功能。其分泌多种脂肪因子,包括瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素、I型纤溶酶原激活物抑制因子、血管生长因子、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、酰化刺激蛋白等。脂肪组织通过脂肪因子参与心血管、肝脏、胰腺等器官组织的代谢和功能,同时也可对肾脏产生特异性影响。有研究指出瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪细胞因子影响肾小球细胞肥大、细胞外基质和肾纤维化,而血管生长因子和血管内皮生长因子等与维持血管内皮-周细胞完整性相关^[15]。此处重点介绍脂肪因子中备受关注的瘦素和脂联素。

1.5.1 瘦素 主要由白色脂肪组织产生,作用于下丘脑的瘦素受体,参与调节能量平衡、脂肪分布。肥胖患者处于高瘦素和瘦素抵抗的状态。瘦素与中枢下丘脑瘦素功能性受体(OBRb)结合后,通过JAK/STAT通路和活化黑皮素-4受体(MC4),激活PI-3K和ERK通路,导致交感神经系统激活,从而导致血压升高,间接影响肾脏^[16]。瘦素直接作用于肾小球瘦素受体上调TGF- β ,导致细胞外基质增加,I、IV型胶原合成,促进纤维化^[17]。

1.5.2 脂联素 是一种具有保护性质的脂肪因子,具有抗炎和胰岛素增敏的作用。脂联素对肾脏的保护作用亦与足细胞密切相关。体外培养足细胞,加入脂联素后,AMPK活性增加,减少清蛋白渗漏和改善足细胞功能^[18]。其肾脏保护作用可能与抑制NF- κ B信号通路相关。使用南蛇藤素(具有NF- κ B抑制作用)

治疗肥胖小鼠,小鼠血清中脂联素含量增加,体质量减轻,肌酐和尿蛋白排泄改善,并且减少系膜增生、IV型胶原合成和TGF- β 1的表达^[19]。

1.6 微炎症的作用 多种细胞,如单核细胞、巨噬细胞、脂肪细胞、肥大细胞等均与TNF- α 、IL-6和IL-1等炎症因子形成相关,构成ORG的微炎症状态。肥胖患者循环中单核细胞促炎亚型的增加,可能诱导脂肪组织中M1型巨噬细胞增加,打破单核细胞亚群的平衡,导致脂肪组织慢性炎症,脂肪细胞因子失衡,包括瘦素、TNF- α 、IL-6和IL-1生成增加和抗炎性质的IL-10、脂联素生成减少^[20]。ORG患者肾组织肥大细胞浸润数量高于正常人,且集中在肾间质纤维化处和肾小球囊周围,其数量与肾小球球性硬化、节段硬化和间质纤维化过程呈正相关,对肾脏结构和功能造成直接损害。

2 治疗

ORG确切的发病机制尚不十分明确,治疗以减轻体质量为基础,辅以降压、改善胰岛素抵抗、降脂等措施,从而减少尿蛋白(控制在1g/d以内)、延缓肾损害进展。

2.1 控制体质量 改变生活方式是减轻体质量最有效的手段。目前认为,降低体质量有利于降低体循环和肾小球囊内压力,减轻肾单位高滤过,改善肾小球基底膜(GBM)结构和功能,此外还可提高胰岛素敏感性,降低血浆肾素和醛固酮水平。SHEN等^[21]报道63例经肾活检诊断ORG的患者经饮食控制、运动干预减轻体质量后,尿蛋白排泄率下降51.33%。此外,对于过度肥胖者通过手术干预控制体质量,患者尿蛋白排泄率及肾功能亦有明显改善^[22]。

2.2 治疗睡眠呼吸暂停综合征(SA) 临床发现ORG患者常伴有SA。CHAN等^[23]对141例中国CKD患者[平均BMI(26.05 \pm 4.22)kg/m²]进行研究发现,SA与BMI、蛋白尿的调整后OR值分别为1.18和1.57,提出在CKD患者中SA与BMI、蛋白尿高度相关,但是与肾功能无明显相关性。有研究发现SA患者在睡眠时会出现蛋白尿,而对照组睡眠时尿蛋白含量降低,并指出通过持续正压通气(CPAP)治疗SA的同时能降低尿蛋白,其作用在非勺型血压患者中更加明显^[24]。

2.3 RAAS阻断剂应用 目前关于RAAS阻断剂对ORG的疗效认识并不一致。KAMBHAM等^[25]报道ORG患者使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗后24h尿蛋白排泄率明显降低。而PRAGA等^[26]

报道肥胖相关性局灶节段性肾小球硬化(O-FSGS)患者使用ACEI治疗3个月后尿蛋白下降,6个月达到最大效应,但12个月后尿蛋白再次恢复至基线水平,该研究认为蛋白尿的增多可能与患者体质量增加有关。一项短期研究观察发现盐皮质激素受体拮抗剂—螺内酯与ACEI联用后血压达标率高,尿蛋白下降程度更好^[27]。亦有研究表明随RAAS阻断剂的剂量增加,其降蛋白尿作用更强^[28]。

2.4 改善胰岛素抵抗 增强机体对胰岛素的敏感性是治疗ORG的关键环节。噻唑烷二酮类药物通过激活过氧化物增殖物激活受体 γ 起作用,改善胰岛素抵抗,改善脂代谢和血管内皮功能。最近一项动物实验表明,降糖药二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂在改善糖代谢的同时,也改善肾球内皮细胞基质细胞衍生因子(SDF)-1 α ,降低氧化还原敏感的生长激酶mTOR和NADPH氧化酶、ROS、3-硝基酪氨酸(3-NT)含量,靶向抑制DPP-4,改善滤过屏障损伤的氧化应激,减少内皮损伤、脂质氧化、足细胞受损和系膜炎症,从而达到肾脏保护作用^[29]。肥胖动物模型证实钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂可改善胰岛素抵抗、高血压和血脂异常,同时增加尿葡萄糖排泄、降低尿微量白蛋白排泄、减少肾脏氧化应激,从而改善肾损伤^[30]。近期研究表明利拉鲁肽[胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂]可调节脂质代谢通路以抑制肾脏脂质积累,是ORG的潜在治疗方法^[31]。

2.5 调脂药物 他汀类药物除降脂外,还能改善内皮细胞功能,抑制炎症反应,抑制系膜细胞增生和细胞外基质分泌,从而改善ORG。线粒体是细胞脂质代谢的重要场所。近期研究表明肾线粒体保护药SS-31在对全身代谢指标无明显影响下,通过抑制足细胞Wnt/ β -联蛋白通路克服肾脏细胞脂毒性,提供肾脏保护^[14],提示肾脏细胞线粒体作为减轻ORG异位脂质作用的新靶向目标。

2.6 靶向治疗 靶向治疗是ORG治疗的新方向。研究者在使用降糖药、降脂药治疗ORG的过程中发现,上述药物可能通过作用于各种代谢、炎症通路或者靶细胞器对肾脏产生特异性保护,如上述提到的DPP-4抑制剂增强SDF-1 α 达到肾脏抗炎抗氧化作用,肾线粒体保护药抑制足细胞Wnt/ β -联蛋白通路克服肾脏细胞脂毒性等。越来越多的药物研究将方向调整为通过调节p38 MAPK通路、Wnt/ β -联蛋白通路、G蛋白偶联胆汁酸(TGR5)受体、线粒体、

足细胞等达到靶向肾脏保护作用,预示ORG的靶向治疗可能成为药物研究的新热点。

肥胖人群中普遍缺锌,研究表明锌剂可通过抑制p38 MAPK通路改善炎症因子产生、抑制肾小球面积扩大、系膜基质增生、肾小管损伤等,补充锌剂对儿童ORG治疗有效^[32]。但长期补锌可能导致锌蓄积,因此必须对合理的治疗剂量和治疗时间窗进行更深入研究。动物实验显示姜黄素能减轻体质量,并且通过抑制足细胞Wnt/ β -联蛋白通路改善结合细胞黏附、活性、分化和存活,减少足细胞损伤和蛋白尿产生,达到肾脏保护作用^[33]。查尔酮类化合物(L2H17)是MAPK/NF- κ B依赖的炎症通路抑制剂,可抑制炎症性细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子、细胞凋亡调节因子的产生,影响应激相关基因,降低肥胖小鼠肾脏炎症因子水平,减少巨噬细胞浸润和黏附分子表达,改善肾脏病变,其作用呈剂量依赖性^[34]。TGR5受体参与糖代谢和脂代谢。动物实验证明,其激动剂INT-777可通过促进肾小球和肾小管细胞线粒体的生物合成,抑制脂质积累和肾脏氧化应激治疗ORG^[35]。GLP-1通过降低足细胞自噬水平恢复ORG动物的胰岛素敏感性和改善肾损伤^[36]。

全球ORG发病率呈上升趋势,临床症状无特异性,发病机制尚不十分清楚,缺乏早期诊断标志物,治疗手段有限。临床上主要针对患者的危险因素而采取相应的治疗措施,以期延缓肾功能恶化。目前ORG的治疗已经逐渐从传统的减轻体质量、降压、调节代谢,向靶向治疗转变(改善肾脏代谢、抑制炎症通路),迫切需要大规模循证医学研究来评估确切疗效。

本文文献检索策略:

以“obesity”“obesity-related glomerulopathy”为关键词检索PubMed,检索时限为建库至2018年。

作者贡献:宗慧敏进行文献/资料收集、整理,撰写论文;宗慧敏、王霞、刘春蓓进行论文的修订,对文章整体负责,监督管理;王霞、刘春蓓负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GBD 2013 Risk Factors Collaborators, FOROUZANFAR M H, ALEXANDER L, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10010): 2287–2323. DOI:

- 10.1016/S0140-6736 (15) 00128-2.
- [2] KANASAKI K, KOYA D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity [J] . *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 197636. DOI: 10.1155/2011/197636.
- [3] GUEBRE-EGZIABHER F, ALIX P M, KOPPE L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function [J] . *Biochimie*, 2013, 95 (11) : 1971-1979. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.017.
- [4] CHAGNAC A, HERMAN M, ZINGERMAN B, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (12) : 3946-3952. DOI: 10.1093/ndt/gfn379.
- [5] OGNA A, FORNI OGNA V, BOCHUD M, et al. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes [J] . *Eur J Nutr*, 2016, 55 (3) : 1089-1097. DOI: 10.1007/s00394-015-0923-0.
- [6] KRIZ W, LEMLEY K V. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD [J] . *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (2) : 258-269. DOI: 10.1681/ASN.2014030278.
- [7] ACHARD V, BOULLU-CIOCCA S, DESBRIERE R, et al. Renin receptor expression in human adipose tissue [J] . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292 (1) : R274-282. DOI: 10.1152/ajpregu.00439.2005.
- [8] KAWARAZAKI W, NAGASE M, YOSHIDA S, et al. Angiotensin II - and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation [J] . *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23 (6) : 997-1007. DOI: 10.1681/ASN.2011070734.
- [9] CANAUD G, BIENAIMÉ F, VIAU A, et al. AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease [J] . *Nat Med*, 2013, 19 (10) : 1288-1296. DOI: 10.1038/nm.3313.
- [10] CHEN H M, CHEN Y, ZHANG Y D, et al. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy [J] . *J Ren Nutr*, 2011, 21 (4) : 309-315. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.06.019.
- [11] ELSAYED E F, SARNAK M J, TIGHIOUART H, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death [J] . *Am J Kidney Dis*, 2008, 52 (1) : 29-38. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.02.363.
- [12] WAGNER R, MACHANN J, LEHMANN R, et al. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes [J] . *Diabetologia*, 2012, 55 (7) : 2054-2058. DOI: 10.1007/s00125-012-2551-z.
- [13] CHUNG J J, HUBER T B, GÖDEL M, et al. Albumin-associated free fatty acids induce macropinocytosis in podocytes [J] . *J Clin Invest*, 2015, 125 (6) : 2307-2316. DOI: 10.1172/JCI79641.
- [14] SZETO H H, LIU S, SOONG Y, et al. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury [J] . *Kidney Int*, 2016, 90 (5) : 997-1011. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.013.
- [15] GONZÁLEZ-PÉRIZ A, CLÀRIA J. Resolution of adipose tissue inflammation [J] . *Scientific World Journal*, 2010, 10: 832-856. DOI: 10.1100/tsw.2010.77.
- [16] NASRALLAH M P, ZIYADEH F N. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney [J] . *Semin Nephrol*, 2013, 33 (1) : 54-65. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.005.
- [17] TANG J, YAN H, ZHUANG S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy [J] . *Int J Nephrol*, 2012, 2012: 608397. DOI: 10.1155/2012/608397.
- [18] 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.
- [19] KIM J E, LEE M H, NAM D H, et al. Celastrol, an NF- κ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice [J] . *PLoS One*, 2013, 8 (4) : e62068. DOI: 10.1371/journal.pone.0062068.
- [20] MANABE I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases [J] . *Circ J*, 2011, 75 (12) : 2739-2748. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1184.
- [21] SHEN W W, CHEN H M, CHEN H, et al. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria [J] . *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 (8) : 1401-1409. DOI: 10.2215/CJN.01370210.
- [22] SERRA A, ESTEVE A, NAVARRO-DÍAZ M, et al. Long-term normal renal function after drastic weight reduction in patients with obesity-related glomerulopathy [J] . *Obes Facts*, 2015, 8 (3) : 188-199. DOI: 10.1159/000431027.
- [23] CHAN G C, LAM B, YAP D Y, et al. Proteinuria is associated with sleep apnea in chronic kidney disease [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (5) : 772-779. DOI: 10.1093/ndt/gfv306.
- [24] DASKALOPOULOU E G, LIAVVAS C, NAKAS C T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome promotes reversal albuminuria during sleep [J] . *Sleep Breath*, 2011, 15 (3) : 589-597. DOI: 10.1007/s11325-010-0408-6.
- [25] KAMBHAM N, MARKOWITZ G S, VALERI A M, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic [J] . *Kidney Int*, 2001, 59 (4) : 1498-1509. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x.
- [26] PRAGA M, HERNÁNDEZ E, MORALES E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16 (9) : 1790-1798.
- [27] BOMBACK A S, MUSKALA P, BALD E, et al. Low-dose

- spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage [J]. Clin Nephrol, 2009, 72 (6): 449-456. DOI: 10.5414/CNP72449.
- [28] HOU F F, XIE D, ZHANG X, et al. Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18 (6): 1889-1898. DOI: 10.1681/ASN.2006121372.
- [29] NISTALA R, HABIBI J, AROOR A, et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat [J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22 (10): 2172-2179. DOI: 10.1002/oby.20833.
- [30] JAIKUMKAO K, PONGCHAIDECHA A, CHUEAKULA N, et al. Renal outcomes with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, dapagliflozin, in obese insulin-resistant model [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864 (6 Pt A): 2021-2033. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.03.017.
- [31] WANG C, LI L, LIU S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis [J]. PLoS One, 2018, 13 (3): e0193473. DOI: 10.1371/journal.pone.0193473.
- [32] LUO M, LUO P, ZHANG Z, et al. Zinc delays the progression of obesity-related glomerulopathy in mice via down-regulating P38 MAPK-mediated inflammation [J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24 (6): 1244-1256. DOI: 10.1002/oby.21463.
- [33] LIU B L, CHEN Y P, CHENG H, et al. The protective effects of curcumin on obesity-related glomerulopathy are associated with inhibition of Wnt/ β -catenin signaling activation in podocytes [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 827472. DOI: 10.1155/2015/827472.
- [34] FANG Q, DENG L, WANG L, et al. Inhibition of mitogen-activated protein kinases/nuclear factor κ B-dependent inflammation by a novel chalcone protects the kidney from high fat diet-induced injuries in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 355 (2): 235-246. DOI: 10.1124/jpet.115.226860.
- [35] WANG X X, EDELSTEIN M H, GAFTER U, et al. G Protein-coupled bile acid receptor TGR5 activation inhibits kidney disease in obesity and diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27 (5): 1362-1378. DOI: 10.1681/ASN.2014121271.
- [36] GUO H, WANG B, LI H, et al. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting excessive autophagy in podocytes [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314 (2): F181-189. DOI: 10.1152/ajprenal.00302.2017.

(收稿日期: 2018-09-04; 修回日期: 2018-12-25)

(本文编辑: 贾萌萌)

· 名刊推荐 ·

Family Medicine and Community Health · BMJ 论文摘要汇编 ——努力实现以人为本的综合性卫生服务: 对澳大利亚经验的反思

【摘要】 全世界的卫生系统正面临着改革的压力。卫生系统的改革包括内容和过程, 内容涉及卫生系统结构的变化, 过程则指制订变革的策略。本文反思了澳大利亚医疗保健系统的发展, 并从其结构和发展的原则中吸取教训。回顾了包含澳大利亚卫生系统的一系列“计划”的历史发展和绩效功能。以世界卫生组织 2016 年“以人为本的综合性卫生服务框架”作为评估不同计划绩效的标准。使用以增量变化, 机会窗口和政策一致性为特征的卫生系统发展模型将澳大利亚有关改革战略的经验教训框架化。回顾的一些计划可以证明其对综合的和以人为本的服务做出了积极贡献。但是, 其绩效也存在严重缺陷。其成功和缺陷反映了其历史和当代背景。本次回顾中出现的结构性原则包括单一付款人支付时的政策杠杆, 以及私有化和市场化的分裂效应。与改革战略相关的经验包括在可能出现变革机会的所有地点和层级进行“改革的准备”, 同时通过对全系统如何发展的共同愿景来培养系统一致性。

本研究价值: 本文是一篇尖锐的全科医学政策类评论。对澳大利亚的基层保健体系发展中的经验教训进行了整体回顾, 并将问题指向了新自由主义经济政策所带来的私有化与市场化的分裂效应为基层保健体系带来的管理连续性与信息连续性危机——使澳大利亚的初级保健系统在进行社区卫生预防服务, 特别是对影响健康的社会风险因素采取行动上面临着艰巨的挑战。本文的学术价值主要在于对澳大利亚全科医学体系建设进行了整体的宏观思考和反思, 以及对其未来的改革策略做出了探索。因此, 较适合被涉及国际比较的公共卫生学、卫生经济学以及全科医学体系建设类的论文参考和借鉴。

引用条: LEGGE D G. Striving towards integrated people-centred health services: reflections on the Australian experience [J]. Family Medicine and Community Health, 2019, 7 (1): e000056. DOI: 10.1136/fmch-2018-000056.

更多精彩文章, 请查阅 FMCH 官网: <https://fmch.bmj.com>。



本文二维码
(本刊编辑部整理)