

# 基于肾缺氧 - 氧化应激机制防治慢性肾脏病的研究概况

徐亦曾 王琛

**摘要** 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是各种原因引起的一类肾脏慢性疾病的统称, 而肾脏缺氧及氧化应激是 CKD 发生、发展的重要病理途径。本文从肾缺氧 - 氧化应激机制、肾缺氧 - 氧化应激机制在不同病理条件下的表达以及缺氧性肾损伤的防治 3 个方面, 综合论述肾缺氧 - 氧化应激机制及其干预手段, 从病理机制层面对 CKD 的防治提供理论依据。

**关键词** 肾缺氧 氧化应激 慢性肾脏病

**中图分类号** R586

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.029

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是由各种因素引起的肾脏结构和 (或) 功能长期 (3 个月以上) 异常的一种全球性慢性疾病<sup>[1]</sup>。CKD 起病隐匿, 且多数患者长期无明显症状, 给疾病的早期诊断及治疗带来困难。肾组织缺氧作为肾纤维化形成的重要因素, 对 CKD 的发生、发展起到重要作用<sup>[2]</sup>。因此, 通过监测肾组织氧合水平, 及早发现并评估肾脏病的情况, 采取个体化的针对性治疗, 对于 CKD 的防治及预后至关重要。

## 一、肾缺氧 - 氧化应激机制

1. 肾脏的血氧分布特点: 肾脏血流量约占心排出量的 20% ~ 25%, 但由于伴行肾动、静脉间的血流分布关系及相应的氧气分流扩散影响, 导致肾组织中的氧分压相对较低。而 99% 的肾小球滤过液在肾小管被重吸收, 重吸收又是一耗能过程, 因此肾脏的耗氧量, 易发生缺氧。

肾脏的氧合过程由肾血流灌注量及其携氧能力决定的氧供给和肾小管重吸收作用为主的氧消耗两个方面构成<sup>[3]</sup>。在 CKD 中, 多种病理因素均可引起肾脏氧供需关系的失衡, 导致肾脏缺氧, 包括肾纤维化及血管活性物质失衡导致管周毛细血管血流减少 (血氧分流扩散减少); 肾小管细胞代谢需求增加; 氧化应激引起线粒体呼吸功能障碍; 贫血导致携氧量减

少等<sup>[4]</sup>。

2. CKD 中的肾缺氧及氧化应激: 肾脏缺氧与 CKD 的发生、发展密切相关。国内外研究者已在肾实质性、肾血管性和慢性梗阻性肾病等多种慢性肾病模型中证实, CKD 时肾脏存在较为严重的缺氧<sup>[5]</sup>。机体针对缺氧存在一种防御机制——缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 途径。在正常氧浓度条件下, HIF- $\alpha$  在多种脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase domains, PHDs) 作用下发生羟化反应后被降解<sup>[5,6]</sup>。此外, HIF 抑制因子 (factor inhibiting HIF, FIH)——天冬酰胺羟化酶, 亦可通过羟化天冬酰胺酸而抑制 HIF 的转录活性。在低氧条件下, PHDs 的活性受抑制, HIF- $\alpha$  因未被羟化而稳定表达, 激活下游靶基因转录, 促进葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 和血管内皮生长因子的产生, 从而通过增加葡萄糖摄取、促进红细胞生成和血管重塑来对抗缺氧。同时, HIF 的激活还可以抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和增强解毒作用来减少氧化应激<sup>[7]</sup>。另一方面, HIF 激活还会促进肾纤维化形成, 加重 CKD。表现为 HIF 活化刺激炎性细胞增殖浸润, 形成纤维化瘢痕<sup>[8]</sup>; HIF 与促纤维化相关下游靶基因的低氧反应元件结合, 直接激活靶基因转录, 使肾间质胶原产生增多, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解减少并逐渐取代正常肾单元结构, 导致肾脏纤维化<sup>[8,9]</sup>; 也可以通过调控上皮 - 间质细胞转化调节因子的表达, 促使肾小管上皮 - 间质细胞转化发生。同时 HIF 还与其他促纤维化信号通路存在交互作用, 进一步调控肾纤维化的进展<sup>[9]</sup>。

氧化应激是机体氧化 - 抗氧化系统失衡的一种病理状态<sup>[10]</sup>。多种病理因素均可引起肾脏氧化应激

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973770); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目 [ZY - (2018 - 2020) - FWTX - 7005]; 上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设基金资助项目 (PWZxq2017 - 07)

作者单位: 201203 上海中医药大学附属曙光医院肾病科、上海中医药大学中医肾病研究所、上海市中医临床重点实验室 (14DZ2273200)、肝肾疾病病证教育部重点实验室 (上海中医药大学)

通讯作者: 王琛, 教授, 博士生导师, 电子信箱: chenwang42@163.com

反应,包括组织缺氧、炎症、长期高血糖状态等。肾缺氧与氧化应激在CKD中广泛存在、联系紧密,影响疾病的转归及预后。肾组织缺氧时,细胞内线粒体产生大量ROS,加重氧化应激损伤。而肾脏氧化应激增强使肾脏耗氧量增加,并抑制线粒体功能,进一步加重肾缺氧。

3. 肾组织氧合水平的监测——血氧水平依赖磁共振成像技术(blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging, BOLD - MRI)的运用:超声造影技术可以监测血流流速及血管体积分数的变化,动态反映肾脏血运情况,为缺血性肾病的早期评估提供依据。由于CKD的进展是肾脏缺血、缺氧共同作用下的结果,可能在肾脏血流灌注量降低前,已存在较为严重的缺氧。因而监测肾组织氧合水平,有利于早期评估肾功能的衰减程度。BOLD - MRI技术的运用为早期、无创、实时评估肾组织氧合水平提供了可能。肾脏缺氧时,脱氧血红蛋白含量升高,BOLD - MRI利用脱氧血红蛋白所致微观磁场变化反映组织内部氧含量<sup>[11]</sup>。相关研究已证实BOLD - MRI在评估CKD肾组织氧合水平的可行性,为缺氧性肾损伤的诊疗带来广阔前景<sup>[12]</sup>。

## 二、肾缺氧 - 氧化应激机制在不同病理条件下促进CKD进展

肾缺氧 - 氧化应激机制在多种肾脏疾病的发生、发展过程中占有重要地位<sup>[13]</sup>。感染、糖尿病、高血压等病理因素均会诱发肾脏缺氧、加剧氧化应激。探究肾缺氧 - 氧化应激机制在不同病理条件下的作用途径,有助于明确CKD相关危险因素对肾缺氧及氧化应激损伤的影响,指导CKD的治疗方向及药物选择。

1. 炎性状态与氧化应激的关系:正如缺氧会引起炎性反应,机体炎性状态通常会加重缺氧,二者常并存且相互作用。缺氧导致血管通透性增加、炎性介质产生增多,从而加重炎性反应。而炎性组织又常因为细胞代谢需求增加和底物不足的共同影响,反过来加重缺氧,表现为炎性因子激活中性粒细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase, NOX),而NOX是肾脏中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源<sup>[14,15]</sup>。ROS作为氧化应激的重要产物,对杀灭微生物和自身免疫至关重要,但过多的ROS会引起组织损伤和炎性因子的释放,从而加剧炎性反应及肾纤维化形成,最终导致CKD的进展<sup>[16,17]</sup>。

2. 高血糖状态下的氧化应激:糖尿病时钠 - 葡萄

糖协同转运增多,导致近端肾小管重吸收增加,引起肾脏高灌注、高滤过状态,增加了能量消耗。而ATP的生成需要消耗氧气,故糖尿病时肾脏耗氧量增加,更易发生缺氧。

细胞长期高血糖环境下,可通过葡萄糖氧化磷酸化、多元醇通路、晚期糖基化终末产物生成等多种途径,诱导细胞发生代谢紊乱,引起肾脏内ROS过度生成,对肾小球内皮细胞、足细胞以及肾小管上皮细胞造成损伤,导致CKD的进展。因此在糖尿病肾病的发生、发展过程中,高血糖与氧化应激紧密联系,并与肾小球、肾小管的损伤密切相关<sup>[18]</sup>。高血糖状态时NOX的主要亚基NOX 4在系膜细胞胞质中分离,诱导氧化应激的发生,并促进系膜细胞肥大和纤维连接蛋白的表达,加剧肾纤维化的形成。Sedeek等<sup>[19]</sup>动物实验已证实,高血糖可诱发小鼠近端小管上皮细胞NOX 4和纤维连接蛋白的过度表达,促进ROS生成及肾纤维化的进展。

3. 高血压——肾素 - 血管紧张素系统(RAS)与肾脏缺氧:高血压时血管紧张素II(Ang II)增多,NOX活化,诱导氧化应激,直接损害内皮细胞,导致肾小管周围毛细血管减少,细胞呼吸效率降低,加重肾脏缺氧。RAS的激活可引起血管活性物质的失衡,小动脉收缩,导致毛细血管血流灌注不足,加重肾小管间质缺氧。Emans等<sup>[20]</sup>研究证实高血压大鼠在注射Ang II阻滞剂后,肾皮质氧分压明显降低,具体药理机制由Ang II 1型受体介导的肾皮质氧合调节相关,从而逆向验证了Ang II具有独立于升压作用之外的促进肾皮质缺氧的作用。

## 三、缺氧性肾损伤的药物选择

RAS活化、氧化应激、炎性细胞浸润和糖尿病肾损害等病理状态之间相互作用,并与缺氧性肾损伤的形成过程密切相关。运用药物改善肾脏缺氧、调控肾脏氧化应激,对保护肾功能、延缓CKD的进展具有重要意义。

1. RAS抑制剂:高血压与CKD的发生、发展密切相关。诸多降压药物均可通过控制血压来延缓CKD的进展。而RAS抑制剂,即血管紧张素II 1型受体阻滞剂(ARB)和血管紧张素转化酶抑制剂,存在独立于降压效果以外的肾脏保护作用。阻断Ang II可以改善肾脏的血流灌注,而且ARB具有区别于其他降压药物的降低肾脏氧化应激的特性。通过清除羟自由基并减少血红素氧合酶1(heme oxygenase - 1, HO - 1)和NOX的表达来纠正缺氧及氧化应激,并抑

制晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)形成,防止间质中异常铁沉积和减少炎性细胞浸润,产生额外的肾脏保护作用。Belambri 等<sup>[17]</sup>对 5/6 肾切除术造模的 36 只大鼠进行实验,用奥美沙坦治疗其中 16 只(余 20 只未用药),治疗前后分别利用缺氧探针监测其肾皮质缺氧情况,并于疗程结束进行病理活检,证实了 ARB 类药物具有改善肾皮质氧合水平的肾脏保护作用。

2. 肾性贫血的治疗药物:(1)促红细胞生成剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA):肾性贫血是 CKD 患者肾组织缺氧的一个重要因素,目前临床上以 ESA 作为 CKD 患者贫血治疗的常规药物。ESA 可以增加 HO-1 和其他抗氧化酶的含量发挥直接抗氧化作用,降低氧化应激,改善 CKD 患者的预后。此外,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)还可以诱导体内铁的消耗而发挥间接抗氧化作用,减少铁依赖性氧化损伤,并通过增加携带大量抗氧化酶的年轻血细胞数,提高循环抗氧化剂的含量<sup>[21]</sup>。ESA 的广泛运用也存在一些争议,相关报道表明,长期外源性 EPO 的使用会增加血栓栓塞及心血管事件的风险。(2)HIF 稳定剂:HIF 活化刺激 EPO、HO-1 和 SOD-1 等其他下游基因的表达,可以抑制 ROS 的产生并增强解毒作用,从而纠正肾性贫血、减少氧化应激。既往研究中, Nordquist 等<sup>[22]</sup>用慢性氯化钴(HIF 的传统化学稳定剂)治疗糖尿病伴肾缺氧大鼠,证明 HIF 稳定剂在降低肾脏氧化应激的重要作用。但是因为氯化钴的肝毒性,无法应用于临床。

由于 HIF 受 PHD 的调节,氧含量正常情况下 PHD 的羟化作用可促进 HIF- $\alpha$  降解,而在缺氧条件下 PHD 的羟化活性被抑制,导致 HIF 积累以对抗缺氧<sup>[7]</sup>。近年来已研究出可供临床应用的 HIF 稳定剂,其中 PHD 抑制剂已被开发出 5 种新型口服剂型(roxadustat、daprodustat、molidustat、vadadustat、enarodustat),而 roxadustat(FG-4592)已投入临床,多项临床及实验室研究均证实,roxadustat 在不使用静脉铁剂和 ESA 情况下仍具有独立的抗氧化、改善贫血的作用<sup>[23,24]</sup>。但 HIF 激活会刺激除 EPO 以外的多种下游基因,这意味着 PHD 抑制剂可能具有不可预测的全身作用。故尚需进一步研究及临床观察,才能在临床上更好地替代 ESA,作为肾性贫血的新疗法。

3. 糖尿病治疗相关药物:相关研究表明,多种糖尿病治疗药物存在肾脏保护作用,可以减弱糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)中的氧化应激。这

些药物包括二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1RAs)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂。Matsui 等<sup>[25]</sup>研究表明,通过阻断 AGE 受体轴诱导的氧化应激,可改善 DPP-4 缺乏症糖尿病大鼠的肾脏损伤。而 Kamel 等<sup>[26]</sup>的动物试验也证实,沙格列汀(DPP-4 抑制剂)可以通过抗炎、抗氧化、促进血管新生等途径,改善肾脏缺氧造成的一系列肾损害。Li 等<sup>[27]</sup>的动物试验发现,利拉鲁肽(GLP-1 类似物)具有不依赖其降糖作用的肾脏保护作用,可以通过减少 ECM 的分泌和沉积来改善缺氧性肾损伤。此外,有研究表明 GLP-1 激动剂可以抑制超氧化物阴离子来改善缺氧性肾损伤。而相关实验的质谱分析证实,SGLT-2 抑制剂可以改善 DKD 小鼠肾皮质中氧化型谷胱甘肽的水平从而抑制 DKD 中的氧化应激。临床用药卡格列净(SGLT-2 抑制剂)的随机临床试验也证明其在降低血糖及控制 DKD 相关危险因素中均有积极作用。

#### 四、展 望

综上所述,肾缺氧及氧化应激贯穿于 CKD 的病变过程始终,决定疾病的转归及预后。不同病理条件均可引起肾组织缺氧,加重氧化应激,导致内环境稳态的失衡,最终走向 ESRD。探究肾缺氧-氧化应激机制与 CKD 的相关性,了解不同抗氧化药物的作用途径,有助于针对性防治缺氧性肾损伤。研究表明多种具有肾脏保护作用的药物是通过改善肾脏缺氧、抑制氧化应激而实现的。因而越来越多干预氧化应激机制的新药正研发或投入临床试验。但 CKD 中存在多种病理因素交织错杂的微环境状态,也影响着全身多个系统的生理功能。因此,新兴药物在发挥抗氧化作用的同时,要兼顾疾病发展过程中的其他病理因素影响,并注意药物安全,预防药源性并发症的发生。目前,改善 CKD 肾脏缺氧和干预氧化应激的治疗药物仍在持续探究。随着后续研究对药物作用途径及安全性的探索,将在未来为 CKD 的防治提供新的思路。

#### 参考文献

- 1 Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252
- 2 Li ZL, Liu BC. Hypoxia and renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 467-485
- 3 张山, 许建荣, 吴广宇. BOLD-MRI 在评估肾脏氧合水平中的应用[J]. 临床放射学杂志(Chin), 2018, 37(9): 1592-1595
- 4 Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hy-

- poxia in end-stage renal disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(11): 667-678
- 5 Honda T, Hirakawa Y, Nangaku M. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 414-426
  - 6 Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 207
  - 7 Li HS, Zhou YN, Li L, et al. HIF-1 $\alpha$  protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101109
  - 8 Louis K, Hertig A. How tubular epithelial cells dictate the rate of renal fibrogenesis? [J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(3): 367-373
  - 9 Liu M, Ning X, Li R, et al. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1248-1259
  - 10 Farias JG, Herrera EA, Carrasco-Pozo C, et al. Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 1-23
  - 11 Cao W, Cui S, Yang L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for assessing renal perfusion impairment and predicting acute kidney injury to chronic kidney disease progression [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(17): 1397-1411
  - 12 徐亦曾,王琛. 血氧水平依赖磁共振成像技术评估慢性肾脏病肾组织氧合水平的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 10: 1166-1169
  - 13 Evans RG. Introduction: renal hypoxia in kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(6): 517-519
  - 14 Yamaguchi J, Tanaka T, Eto N, et al. Inflammation and hypoxia linked to renal injury by CCAAT/enhancer-binding protein delta [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 262-275
  - 15 Meng XM, Ren GL, Gao L, et al. NADPH oxidase 4 promotes cisplatin-induced acute kidney injury via ROS-mediated programmed cell death and inflammation[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 63-78
  - 16 Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 774-785
  - 17 Belabri SA, Rolas L, Raad H, et al. NADPH oxidase activation in neutrophils: role of the phosphorylation of its subunits[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(Suppl 2): e12951
  - 18 Wang J, Ye S. Up-regulation of hypoxia inducible Factor-1 $\alpha$  in patients with diabetic nephropathy[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(6): 750-753
  - 19 Sedeek M, Callera G, Montezano A, et al. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(6): F1348-F1358
  - 20 Emans TW, Janssen BJ, Pinkham MI, et al. Exogenous and endogenous angiotensin-II decrease renal cortical oxygen tension in conscious rats by limiting renal blood flow[J]. *J Physiol*, 2016, 594(21): 6287-6300
  - 21 Honda T, Hirakawa Y, Nangaku M. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 414-426
  - 22 Nordquist L, Friederich-Persson M, Fasching A, et al. Activation of hypoxia-inducible factors prevents diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 328-338
  - 23 Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4): 253-266
  - 24 Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022
  - 25 Matsui T, Nakashima S, Nishino Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency protects against experimental diabetic nephropathy partly by blocking the advanced glycation end products-receptor axis[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(5): 525-533
  - 26 Kamel NM, Abd EFM, El-Abhar HS, et al. Novel repair mechanisms in a renal ischaemia/reperfusion model: Subsequent saxagliptin treatment modulates the pro-angiogenic GLP-1/cAMP/VEGF, ANP/eNOS/NO, SDF-1 $\alpha$ /CXCR4, and Kim-1/STAT3/HIF-1 $\alpha$ /VEGF/eNOS pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172620
  - 27 Li YK, Ma DX, Wang ZM, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 102-111

(收稿日期: 2020-09-29)

(修回日期: 2020-10-21)

## 欢迎订阅 2021 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于1972年创刊,是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术期刊。本杂志为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。

本杂志信息量大,装帧精美。每册定价10元,全年120元(含邮费)。国内外公开发行人。邮发代号:2-590。编辑部电话:010-52328691,010-52328692,010-52328694。投稿网址: <http://www.yxyjzz.cn>。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路3号(邮编:100020)。