

肥胖与慢性炎症的研究进展

詹莉莉 杨志秋 傅正伟*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州310000)

摘要 肥胖常伴随着一系列代谢综合征的发生, 肥胖引起的慢性炎症因为与各种代谢综合征的密切联系而成为目前的研究热点。慢性炎症的发生很复杂, 涉及多个组织、器官和系统, 并且炎症的发生会反过来影响组织的功能。目前针对慢性炎症发生机制的研究结果显示脂肪因子和免疫系统、内质网应激、细胞自噬作用以及内毒素的作用等形成的信号网络参与了慢性炎症的触发和发展。本文就慢性炎症与肥胖关联的几种可能发生机制的最新研究进展作一简要综述。

关键词 肥胖; 慢性炎症; 脂肪因子; 内质网应激; 自噬

近年来, 肥胖的发病率越来越高, 肥胖及由它引起的各种代谢疾病已成为21世纪威胁人类健康的重要原因之一, 因而肥胖及相关的代谢综合征已成为当前研究的热点。据2010年7月在瑞典召开的第11届国际肥胖症大会(International Congress on Obesity)报告的数据, 当前全世界体重超重的人口将近10亿, 肥胖症患者则达4亿7千多万人, 且每年至少有260万人因此而死亡。特别需要引起注意的是儿童肥胖正成为人们日益关注的问题。虽然根据报告, 在过去10年中儿童肥胖的增长速率趋于稳定, 在有些国家甚至有所降低, 但儿童肥胖症存在贫富差距, 低社会经济人群的肥胖症比率仍在上升, 因此对儿童肥胖的控制不容忽视。肥胖常伴随着一系列的健康问题, 包括胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂肪肝、动脉粥样硬化及退行性疾病(如痴呆)、呼吸道疾病、多种癌症等等, 而这些疾病的发生大多是由慢性炎症引起的。

本文主要就组织慢性炎症与肥胖关联的几种可能机制的最新研究进展作一简要综述。

1 脂肪组织中的慢性炎症

1.1 肥胖与脂肪组织慢性炎症

肥胖者脂肪组织的炎症现象是最近关于肥胖及相关代谢疾病研究的重点。脂肪组织是最先被发现炎症与肥胖症有关的部位。Hotamisligil等^[1]发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在肥胖小鼠脂肪组织内过表达, 为肥胖、糖尿病和慢性炎症提供了最先的联系纽带。脂肪组织慢性炎症的特点是脂肪细胞因子(adipokine)合成异常, 急性期

反应物增多, 炎症信号网络激活, 在肥胖脂肪组织内有过度表达的促炎性和炎性介质, 如白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF- α 、细胞间粘附分子1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等, 且有巨噬细胞浸润脂肪组织。为区别于传统的炎症, 脂肪组织的这种症状称为“慢性炎症(chronic inflammation)”或“低度炎症(low-grade inflammation)”。传统炎症是一种机体的自我保护机制, 是短期的适应性反应, 而慢性炎症的长期低度炎症状态通常是有害的。这种低度炎症状态主要是由营养和能量过剩触发一系列与传统炎症相似的分子和信号通路引起的。

从进化角度看^[2], 代谢与免疫系统存在一个内在的联系。首先, 高等动物中控制关键代谢和免疫作用的功能单位都是从祖先相同的结构进化而来的。其中的一个结构就是果蝇的脂肪体, 它进化成的同系器官有肝、免疫系统和造血系统, 并且这个部位也等同于哺乳动物的脂肪组织, 有着相似的发育和作用途径。果蝇脂肪体在感受营养和能量的获得、调节代谢平衡等方面起着关键作用。而在高等动物中, 脂肪组织、肝脏和造血系统已经特化成具特定功能的单位或器官, 但它们之间还是存在着密切的联系。因此可以推测可能在代谢和免疫功能之间存在一个共有的跨区域的调控途径, 它可以通过

收稿日期: 2010-09-03 接受日期: 2010-10-13

国家自然科学基金(No.30970364)资助项目

*通讯作者。Tel/Fax: 0571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

共同的关键调节分子和信号系统实现精确调控。

目前更多的是将脂肪组织看作是一种内分泌器官,它能分泌多种激素和细胞因子,如瘦素、脂联素、抵抗素、血浆内脂素、视黄醇结合蛋白-4等等,还有如TNF- α 、IL-6、MCP-1等能具炎症反应和细胞转移功能的细胞因子(表1),并且还有新的脂肪因子不断地被发现^[3]。因此脂肪组织不仅具有储存能量的功能,还具有调节能量平衡的功能。脂肪组织的炎症成为目前研究的热点是因为研究者们发现脂肪组织的慢性炎症与糖尿病、心血管疾病、癌症等的发生有直接的联系。

1.2 脂肪组织慢性炎症的发生机制

脂肪组织中炎症的发生机制还在不断地研究发现中,本文主要从“脂肪因子和免疫系统引发机制”及“内质网应激机制”两方面作一简单的阐述。

脂肪组织能通过分泌不同的脂肪因子调节免疫系统。目前对脂肪组织的新的认识是,脂肪组织不仅作为能量调节器,将过剩的能量以甘油三酯的形式储存起来,或在需要时分解甘油三酯以提供能量;它还作为一种内分泌器官参与营养与免疫的调节^[4]。脂肪细胞能分泌各种具有特异生物功能的脂肪因子(表1),包括激素、细胞因子和其他蛋白等,它们都对脂肪组织及免疫系统起着不可忽视的作用。肥胖发生时,这些脂肪因子都有不同程度的分泌异常现象。Thomas等^[5]对分离自不同肥胖程度的人脂肪细胞进行研究发现,脂肪细胞因子的产生和分泌与脂肪细胞的大小是密切相关的,随着脂肪细胞的增大,细胞会发生促炎性因子和抗炎性因子的差异性表达,从而导致促炎性因子如IL-6、IL-8、MCP-1等占主导地位。从表1也可以看出,脂肪因子具有直

表1 脂肪因子与肥胖症
Table 1 Adipokines and obesity

脂肪因子 Adipokines	肥胖时的表达情况 Expression under obesity	功能 Functions	参考文献 References
Adiponectine	↓	Enhances insulin sensitivity, ameliorates the effect of TNF- α , decreases influx of nonesterified fatty acid, increases fatty acid oxidation.	[3]
Apelin	↑	Increases cardiac contractility and lower blood pressure, enhances glucose utilization.	[3,11]
Angiotensinogen (AGT)	↑	Contributes to increased fat mass, insulin resistance and hypertension.	[11]
Chemerin	↑	Participates in recruitment and activation of inflammatory cells.	[3]
Leptin	↑	A metabolic signal for energy sufficiency, has actions in the brain for controlling glucose homeostasis and food intake.	[3,11]
Lipocalin- 2	↑	An inflammatory marker closely associated with obesity and insulin resistance, mediates an innate immune response to bacterial infection.	[3]
Interleukin-6 (IL-6)	↑	A pro-inflammatory cytokine, promotes insulin resistance.	[3,11]
Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)	↑	Promotes macrophage infiltration, inflammation, leads to atherothrombosis.	[8,11]
Omentin	↓	Lowers blood pressure, promotes vasodilation, enhances insulin-stimulated glucose uptake.	[12]
Plasminogen activator inhibitor -1 (Pai-1)	↑	Contributes directly to the complications of obesity, including atherothrombosis, insulin resistance and type 2 diabetes.	[11]
Retinol-binding protein- 4 (RBP- 4)	↑	Decreases insulin sensitivity, alters glucose homeostasis.	[3,11]
Resistin	?	Induces glucose intolerance and insulin resistance in mice, but its role in humans is controversial.	[3]
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	↑	A pro-inflammatory cytokine, reduces insulin action.	[1,9]
Vaspin	↑	Ameliorates glucose intolerance and insulin sensitivity.	[13]
Visfatin	↑	Participates in glucose homeostasis due to its glucose-lowering effect, lowers blood pressure, regulates inflammation response and lipid metabolism.	[3,13]

接或间接的促炎症(TNF- α 、IL-6等)、抗炎症(脂联素)效果, 肥胖时脂肪因子的表达发生变化, 促炎症因子上调而抗炎症因子下调, 机体的平衡被打破, 炎症因子占主导进而触发炎症。可能在肥胖发生过程中, 也就是随着脂质积累(特别是腹部脂肪)至某一点将打开某个开关, 使得脂肪因子的表达发生变化^[5]。而这个“点”也成为众多研究者的研究对象。

免疫细胞也会反作用于脂肪组织。关于 I 型糖尿病的研究发现调节 T 细胞和效应 T 细胞的平衡程度决定疾病的风险、发病时间及病程^[6]。肥胖脂肪组织中有大量巨噬细胞浸润的现象, Nishimura 等^[7]发现 CD8⁺ T 细胞是脂肪组织炎症起始和发展所必需的。在肥胖脂肪细胞中, CD8⁺ 效应 T 细胞的浸润先于巨噬细胞积累, 并且能通过和肥胖脂肪组织相互作用促进巨噬细胞的聚集。同时 CD4⁺ 辅助 T 细胞和调节 T 细胞的量明显减少甚至消失。CD8 敲除能够显著抑制或逆转炎症症状, 并能改善由于肥胖引起的胰岛素抵抗, 提高糖耐量。当人们关注于巨噬细胞的炎性效果时, Kurokawa 等^[8]发现巨噬细胞源的 AIM (activation inducer molecule, 又称 Sp α 、Api6、CD5L) 通过内吞作用进入肥胖脂肪细胞, 在细胞质内与脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)结合, 通过抑制 FAS 活性促进甘油和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的流出, 从而降低了肥胖小鼠的脂质组成, 达到抑制肥胖的效果。研究结果虽然对巨噬细胞在旁分泌上的功能有了进一步的了解, 但该研究并没有检测 AIM 作用下肥胖小鼠体内的相关促炎性或炎性细胞因子的水平。因而, 巨噬细胞是如何调节在机体内的促炎性效果和抑制肥胖效果之间的平衡的, 又或者是在肥胖发生、发展到一定阶段下才会表现出一定的生物学效应, 这些都还需要进一步的研究加以阐明。

巨噬细胞与脂肪细胞的关系非常微妙。肥大脂肪细胞和巨噬细胞之间建立的旁分泌环形成了一个恶性循环, 恶化脂肪组织的炎症。肥大脂肪细胞释放过量饱和脂肪酸, 通过 TLR4 (Toll-like receptor 4) 信号通路激活巨噬细胞。巨噬细胞分泌促炎性细胞因子 TNF- α , 反作用于肥大脂肪细胞上的肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1), 通过激活核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路诱导炎症反应并促进游离脂肪酸的进一步释放。而这个旁分泌环作用在肥胖时会进一步放大,

因为肥胖个体脂肪细胞会对 TNF- α 产生过度反应, 且 NF- κ B 通路也被过度激活^[9]。也有学者提出游离脂肪酸可能以一种自分泌的方式作用于脂肪细胞, 从而开启炎症反应和脂肪因子的过表达, 至少部分通过 TLR4 途径实现, 但这还有待证实^[10]。

最近, 内质网应激机制作为炎症引发的可能机制已受到广泛关注。肥胖发生时, 合成代谢增加, 能量代谢改变, 炎症通路被激活, 这些都会对内质网产生压力, 为此可以推测肥胖可能会导致代谢活跃的组织(如脂肪、肝脏和胰脏)产生内质网应激。实际上, 在长期高脂饮食小鼠或瘦素敲除的 ob/ob 小鼠的脂肪和肝脏组织中都发现 PERK (PKR-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase) 和 IRE1 α (inositol requiring enzyme 1 α) 的磷酸化水平、JNK (c-Jun N-terminal kinases) 活性显著上升, 这些都是内质网应激发生时的典型现象^[14]。大量的实验模型都将内质网应激与肥胖和糖尿病的代谢途径关联起来。内质网应激及其相关的信号通路成为炎症和代谢疾病相互作用的潜在作用点。

内质网是细胞内蛋白质折叠和转移的重要场所, 对细胞功能的调节起到重要的作用。当内质网功能受到威胁, 特别是内质网腔中新合成蛋白的未折叠蛋白增加时, 这个细胞器就会产生一个复杂的适应性反应, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。标准的 UPR 由三个分支组成, 分别由内质网膜上的三种跨膜蛋白 PERK、IRE1 (inositol requiring enzyme 1) 和 ATF6 (activating transcription factor-6) 介导^[15](图 1)。由这三者介导的通路与一系列的炎症和压力信号系统交叉作用, 包括 NF- κ B-I κ B (nuclear factor- κ B-inhibitor κ B) 和 JNK-AP1 (c-Jun N-terminal kinases-activator protein 1) 途径, 以及氧化压力激活的信号网络, 它们都会影响代谢活动。实际上内质网应激与炎症在有些方面是相通的, 例如两者都是维持生物体功能和生命所必需的短期的适应性反应; 慢性激活时, 两者都是有害的。正常功能且没有压力的内质网上, 三个跨膜蛋白分别与分子伴侣 BiP/GRP78 结合, 结合位点在内质网膜内腔的氨基末端结构域, 此时它们都是没有活性的。非正确折叠蛋白和蛋白载体在内质网中的积累导致 BiP 解离, 两个激酶发生聚合形成二聚体并活化, 进而激活一系列复杂的下游信号通路^[16]。

UPR 的三个分支通过减少蛋白质的合成, 促进

蛋白质的降解, 增加帮助内质网腔中蛋白折叠的分子伴侣的产生来缓解压力的。当然, UPR并不都能成功缓解内质网应激, 在严重或长期的压力信号下, UPR能诱导凋亡信号通路, 最后导致细胞死亡。研究证实持续内质网应激会引起 β 细胞凋亡^[16], 并影响胰岛素的合成和分泌^[17], 而 β 细胞功能失调是导致糖尿病的重要因素。不同的UPR支路是否对特定的条件和不同细胞环境的反应具有专一性, 是否特定的支路激活就能诱导细胞凋亡等都还需进一步研究加以证实。

内质网参与胰岛素功能的调节, 特别是在营养过剩条件下。虽然内质网的主要功能是处理蛋白质, 在很多其它条件下也能触发UPR, 比如内质网钙水平的不平衡、葡萄糖和能量的缺失、低氧、病原体或病原体相关复合物、特定的脂质和毒素等。特别是在代谢和炎症刺激下内质网的功能变化, 对理解代谢综合征具有重要意义。在肥胖条件下, 炎症介导因子和脂质能激活一个信号级联反应, 激活炎症激酶比如JNK、IKK (I κ B kinase)以及蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)、S6K (ribosomal protein S6 kinase)、mTOR (mammalian target of rapamycin)、

ERK (extracellular signal-regulated kinase)等。JNK和IKK的活性能抑制胰岛素的功能, 部分是通过胰岛素受体底物1 (insulin receptor substrates 1, IRS1)和IRS2的丝氨酸磷酸化实现的(图1)。能量和营养过剩能激发内质网应激, 从而直接活化炎症信号通路, 阻断胰岛素功能并调节炎症因子的翻译表达。在细胞器压力和线粒体功能障碍下产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)会促进这个循环的发生。结果是内质网应激上升, 炎症症状增强, 胰岛素功能受到抑制。在最严重情况下, 很可能还会引发瘦素抵抗^[16,18,19]。

从UPR通路中我们看到, 它们与主要的炎症和压力信号网络有许多交叉点, 包括JNK-AP1和NF- κ B-IKK通路的激活, 以及ROS和一氧化氮的产生。而这些机制也在肥胖诱导的炎症和代谢异常中起重要作用。比如IRE1和PERK支路都能激活NF- κ B-IKK通路^[16], 而这个通路也能诱导多种炎症介导因子 (TNF- α 、IL-6、MCP-1), 并参与引发胰岛素抵抗^[19]。此外, 内质网应激和炎症的关系并不是单方向的。炎症因子和细胞压力通路的激活如JNK和IKK通路, 也能反过来对内质网功能产生负面影响, 但这种相

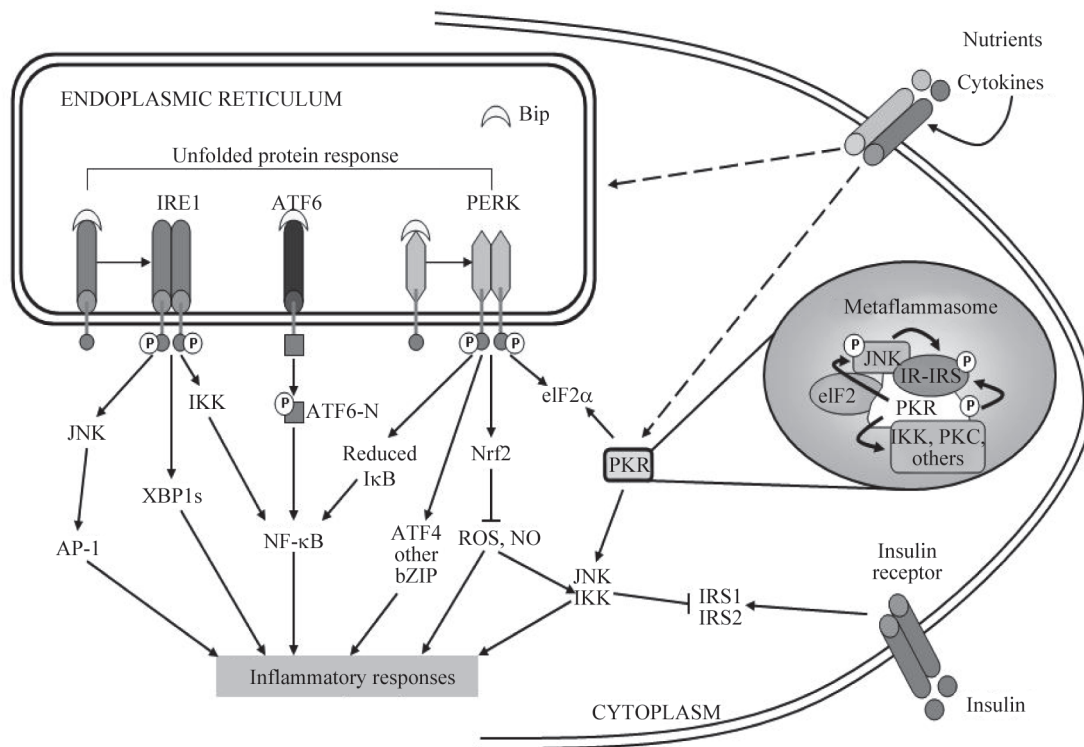


图1 肥胖与慢性炎症关联的可能机制^[16]

Fig.1 Possible mechanisms linking obesity and chronic inflammation^[16]

互作用可能还取决于不同的细胞类型。最近Nakamura等^[20]发现了双链RNA依赖性蛋白激酶(dsRNA-dependent protein kinase, PKR)在联系营养和内质网应激与炎症和代谢调节之间的关系中具有特殊的作用(图1)。PKR能对营养信号和内质网压产生应答,并与其它重要的炎症激酶如JNK相协调,调节胰岛素功能和代谢。同时PKR也直接靶向并修饰IRS,从而整合营养信号和胰岛素功能。食源性和遗传性肥胖都表现出了脂肪和肝组织中PKR的显著活化。而敲除PKR能缓解由于营养或能量过剩引起的代谢恶化。因此,PKR能调集特定的炎症复合物——称为metaflammasome,整合胰岛素功能、病原体反应等代谢免疫通路与翻译控制、营养感受、内质网应激的信号。由营养和内质网应激引起的炎症复合物的形成和活化也许能解释多种信号通路在调节代谢中的交叉作用。如果有某一小分子能在体内调节PKR的活性,或许就能实现对相关代谢疾病的治疗。慢性内质网应激和UPR的激活会导致氧化压力的产生,从而引起ROS在细胞中的毒性积累,这为内质网应激和炎症的关联提供另一种可能^[21]。

此外,内质网应激在其他组织也发挥代谢调节作用。肝脏中肝细胞自噬缺陷会促进内质网应激的产生,引起胰岛素抵抗^[16,22]。最新研究发现,在肌肉中脂联素和脂联素受体1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)能够通过Ca²⁺浓度和AMPK(AMP-activated protein kinase)/SIRT1(sirtuin 1)调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 协同刺激因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)和线粒体功能。抑制脂联素受体1能够降低PGC-1 α 的表达和去乙酰化,从而减少线粒体含量,产生胰岛素抵抗并降低运动耐力^[23]。而内质网作为细胞内钙浓度的调节器可能在肌肉中也参与了相关的代谢通路调节,目前还没有相关的研究结果。

内质网与炎症的种种交叉作用使得它成为治疗代谢综合征的新的靶点。首先要解决的问题是那些在动物体上的实验结果是否也适用于人,已经有很多研究都支持内质网应激在人类代谢疾病中的重要作用^[24-26],且已经有一些药物如苯基丁酸和牛磺熊去氧胆酸已被证明能有助于释放化学药物引起的肝脏压力以及肥胖引起的脂肪肝等,至少在实验模型中,这种方法具有显著疗效^[27]。因此能适当释放

内质网压力或者靶向UPR途径中的关键分子的药物都可能达到一定的效果。但是在考虑这种治疗方法中还存在一个矛盾,就是减少内质网压力的同时可能会增强胰岛素抵抗。胰岛素是一个主要的合成代谢激素,因此可能通过胰岛素抵抗暂时关闭合成途径能帮助内质网释放压力。如果是这样的话,一个治疗方法若提高了胰岛素敏感性而未能适当释放内质网压力或其他炎症压力,从长期看来这种方法可能效果不稳定甚至对患者不利,因为它会增加内质网应激。也许我们需要对传统模式的治疗肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化等代谢综合征的方法进行新的考虑。

2 肝脏组织中的慢性炎症

2.1 肥胖与肝脏组织慢性炎症

肥胖引起的慢性炎症不只发生在脂肪组织中,肝组织也有类似的症状,且肥胖会促进各种肝疾病的发生。基因芯片分析高脂饮食下肝组织基因表达情况发现,与正常组相比,高脂饮食组小鼠炎症反应相关基因显著上调^[28]。在2型糖尿病病人体内,肝中脂肪的积累与炎症成正相关^[28]。SIRT1、MCP-1、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)家族等都在肝炎症发生过程中起重要作用,在高脂饮食下PPAR α 敲除小鼠肝脏中会积累更多的脂肪;SIRT1敲除会改变脂肪酸代谢,导致肝脂肪变性和炎症的发生^[29,30]。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)也是一类代谢综合征,它包括单纯性脂肪肝及肝硬化等多种肝脏疾病。肝细胞中甘油三酯的过量积累是NAFLD的标志。肥胖发生时,脂肪细胞中过量的脂肪酸被释放出来,肝脏就成为它们的主要储存部位。不论是食源性肥胖还是遗传性肥胖都能通过上调IL-6和TNF的表达促进肝炎症和肿瘤的形成^[31]。肥胖对肝脏的影响,特别是肝炎症的发生机制成为众多研究者探讨的热点。

2.2 肝脏组织慢性炎症的发生机制

肝脏组织炎症的发生也是由促炎性和炎性因子介导的。Park^[31]的研究充分证明了IL-6和TNF在肝炎症和肿瘤形成中的重要作用。高脂饮食诱导肥胖的小鼠肝组织JNK活性和ERK (extracellular signal-regulated kinases)磷酸化水平,以及循环IL-6、

TNF和IL-1 β 的表达量都显著上升。与炎症因子上调对应,肥胖小鼠肝组织中有更多的巨噬细胞和它的白细胞。而IL-6^{-/-}或TNFR1^{-/-}小鼠在高脂饮食下JNK和ERK活性与正常饮食组相比几乎无差异,敲除后小鼠都表现IL-6和TNF的显著降低,且肝组织中巨噬细胞和嗜中性粒细胞积累也减少了。因此IL-6和TNFR1介导的TNF对肥胖引起肝炎症很重要,而肝炎症会显著提高肝细胞癌变的风险。

如前所述的内质网应激和UPR通路炎症通路的交叉作用在肝脏组织中也是成立的。肥胖发生时,脂肪细胞释放游离脂肪酸,肝脏就要增强糖异生和脂肪合成过程;同时脂肪细胞也会分泌脂肪因子来调节肝中脂质代谢。肝脏中蛋白合成、脂肪合成、脂质转移和糖异生的增多都会影响肝细胞内质网的功能,产生内质网应激。在体外实验中,诱导UPR能引起促炎性细胞因子的表达上调,如IL-8、IL-6、MCP-1和TNF- α 等^[32,33]。位于内质网上的与ATF6同一家族的转录因子环腺苷酸反应元件结合蛋白H(cAMP responsive element binding protein H, CREBH)可能也是急性期炎症反应的调节因子,它只在肝中表达,促炎性细胞因子和脂多糖能活化UPR和诱导CREBH的表达上调,且在受到内质网应激时会促进CREBH的剪切,释放出的N端CREBH进入细胞核调节SAP (serum amyloid P-component)和CRP (C-reactive protein)的表达^[34]。但是对于内质网应激能在多大程度上解释炎症的形成机制目前还不确定。

细胞自噬作用可能也是引发肝脏炎症的原因之一。哺乳动物细胞在受到内质网应激时会激活自噬作用,并有多个UPR途径参与^[35]。自噬现象是一个连续渐进的过程,自噬基因ATG (*AuTophagy*)及其相对应的蛋白质Atg在这个过程中发挥了重要的作用。现已有29个基因被识别,依次以数字编号命名。对于内质网应激诱导细胞自噬有多个推测理由,主要可以解释为细胞自噬是一种涉及细胞质成分大量降解的体内平衡过程,损伤的细胞器或蛋白等都能通过自噬作用降解重新利用。因此,内质网应激诱导细胞自噬可能是分解未折叠蛋白,缓解压力,分解损伤内质网的方法之一。肝细胞自噬缺陷会反过来促进内质网应激的形成并引起胰岛素抵抗^[22]。

细胞自噬在很多方面影响宿主的代谢过程和

免疫反应。P62是自噬有效性的重要蛋白,缺失会导致胰岛素抵抗和代谢异常,且有实验证明自噬选择性参与脂滴转移到溶酶体降解的过程^[36,37]。雷帕霉素靶点(target of rapamycin, TOR)蛋白激酶作为细胞中氨基酸、ATP和激素的感受器,是调控细胞生长的关键因子之一,参与自噬反应的调节^[38]。最近发现一种不常规的mTOR依赖性自噬形式,进一步补充了几个通路的相互作用^[39]。自噬作用在脂质代谢中起着非同寻常的作用,禁食条件下抑制自噬作用会增加肝中脂质的积累^[37],而Atg7敲除小鼠表现肝脂滴形成受抑制^[40]。因此,不同程度的自噬缺陷对靶标组织的影响可能是不同的。内质网应激通过激活SREBP (sterol response element binding proteins),参与调节胆固醇代谢(SREBP1, SREBP2)和脂质合成(SREBP1c)^[21,41],自噬缺陷引起的内质网应激可能会进一步加速肝中脂质的积累。在肥胖小鼠肝组织中,自噬蛋白Atg7显著下调,自噬小体明显减少,且有显著的内质网应激现象;体外和体内自噬缺陷模型试验结果都显示自噬对维持胰岛素功能有效性很关键,肝组织自噬缺陷表现严重的胰岛素抵抗,这些结果显示自噬机制是2型糖尿病发生的两个主要诱因,即胰岛素分泌不足和胰岛素敏感性下降的可能原因^[22]。且该研究还证明了在瘦鼠体内,自噬缺陷会促进内质网应激的产生,而维持自噬作用能缓解肥胖引起的肝内质网应激。在免疫方面,自噬对细胞清除外源病原体非常重要,并直接影响B细胞和T细胞的平衡,是Th1/Th2 T细胞反应的效应子。在应答脂多糖时,缺失Atg16L1或Atg7的巨噬细胞表现促炎性细胞因子如IL-1、IL-6的表达增强^[42]。在肿瘤演进方面,自噬与NF- κ B信号通路也有交叉作用^[43],参与了肿瘤的发生与发展。因此,细胞自噬作用在调节细胞功能,维持代谢平衡,提高胰岛素敏感性等方面起着重要的作用。

3 肠道微生物(内毒素)机制

炎症的引发机制是多方面的。最近研究显示,内毒素(lipopolysaccharide, LPS)能通过激活脂肪细胞和巨噬细胞的TLR4信号通路,从而引起胰岛素抵抗和低度炎症等^[44-46],因此被作为又一个引发慢性炎症的可能机制广受关注。LPS主要来自肠道微生物中的革兰氏阴性菌,由肠道吸收进入人体^[47]。高

脂饮食小鼠肠道微生物含LPS的细菌增多,且血清LPS(代谢内毒素)水平也上升;对小鼠进行灌输或注射LPS能显著增加体重和脂肪组织的重量,提高脂肪组织炎症因子表达水平,并产生胰岛素抵抗^[9,45,46]。抗生素处理降低LPS浓度的同时也缓解了相关的代谢异常和炎症症状^[45]。最近对中国肥胖人群研究显示^[48],内毒素结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)水平可用于代谢综合征和2型糖尿病的患病风险预测。LBP是内毒素通路上的关键分子之一,其半衰期相对较长,检测方法稳定,可以作为反映血液内毒素水平的替代指标。研究结果显示LBP水平在超重/肥胖个体中显著高于正常体重个体,排除其它因素,研究对象罹患代谢综合征、胰岛素抵抗和2型糖尿病的危险性随着血浆LBP水平的升高而显著增加,而LBP水平与胰岛素抵抗和2型糖尿病的相关关系却不能完全用炎症因子解释,说明其它机制亦有介入的可能。以上结果都说明,肠道微生物不仅参与能量平衡的调节,且以其产物内毒素作为一种外源性的诱导物参与慢性炎症通路的激活。因此有学者提出以肠道微生物为靶标,通过特异性改变肠道微生物的组成或许能实现对肥胖相关代谢疾病的缓减或治疗^[46,47]。

4 小结与展望

慢性炎症是引起各种代谢综合征的主要原因。目前清楚的是慢性营养过剩能引起代谢功能障碍的同时也能触发炎症反应,而炎症反应会进一步破坏代谢功能,导致更多的压力和炎症,如此恶性循环。慢性炎症的触发是由多方面的因素引起的,肥胖引起脂肪细胞的脂肪因子分泌失调,营养和代谢压力触发内质网应激,肥胖状态下肝细胞自噬缺陷也会促进内质网应激和胰岛素抵抗,肥胖引起肠道微生物组成的改变通过内毒素调节炎症的发生。关于慢性炎症的研究也是为了能寻找一个有效的治疗方案。目前已有一些针对JNK或IKK等炎症通路的药物,通过抑制炎症信号达到了提高糖代谢、糖耐量和胰岛素敏感性的效果。以内质网为靶标的“细胞器治疗”方法也为代谢综合征的治疗提供了新的思路,但还有许多矛盾和问题有待解决。

在寻找新的有效的方法过程中,可能我们更需要以一种系统性的视角去探讨,不论是细胞还是机

体都是一个相互合作、协调的、平衡的整体,而要获得一个新的动态平衡就不可能只针对一个靶标。

参考文献(References)

- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860-7.
- Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008; 39(8): 715-28.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1023-33.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010; 464(7293): 1293-300.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Oh-sugi M, *et al.* CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009; 15(8): 914-20.
- Kurokawa J, Arai S, Nakashima K, Nagano H, Nishijima A, Miyata K, *et al.* Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. *Cell Metab* 2010; 11(6): 479-92.
- Maury E, Noel L, Detry R, Brichard SM. *In vitro* hyper-responsiveness to TNF- α contributes to adipokine dysregulation in omental adipocytes of obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1393-400.
- Jiao P, Chen Q, Shah S, Du J, Tao B, Tzamelis I, *et al.* Obesity-related upregulation of monocyte chemotactic factors in adipocytes: involvement of NF- κ B and JNK pathways. *Diabetes* 2009; 58(1): 104-15.
- Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314(1): 1-16.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, *et al.* Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(6): E1253-61.
- El-Mesallamy HO, Kassem DH, Ebtehal Demerdash, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 60(1): 63-70.
- Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and

- type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695): 457-61.
- 15 Sundar Rajan S, Srinivasan V, Balasubramanyam M, Tatu U. Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes. *Indian J Med Res* 2007; 125(3): 411-24.
- 16 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-17.
- 17 Lipson KL, Ghosh R, Urano F. The role of IRE1alpha in the degradation of insulin mRNA in pancreatic beta-cells. *PLoS One* 2008; 3(2): e1648.
- 18 Yamazaki H, Hiratsuma N, Hayakawa K, Tagawa Y, Okamura M, Ogata R, *et al.* Activation of the Akt-NF-kappaB pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response. *J Immunol* 2009; 183(2): 1480-7.
- 19 Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1alpha-mediated NF-kappaB activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006; 26(8): 3071-84.
- 20 Nakamura T, Furuhashi M, Li P, Cao H, Tuncman G, Sonenberg N, *et al.* Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell* 2010; 140(3): 338-48.
- 21 Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(3): 317-32.
- 22 Yang L, Li P, Fu S, Calay ES, Hotamisligil GS. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 11(6): 467-78.
- 23 Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, *et al.* Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* 2010; 464(7293): 1313-9.
- 24 Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA, *et al.* Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4532-41.
- 25 Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, *et al.* Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes* 2008; 57(9): 2438-44.
- 26 Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes* 2009; 58(3): 693-700.
- 27 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, *et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313(5790): 1137-40.
- 28 Kim S, Sohn I, Ahn JI, Lee KH, Lee YS. Hepatic gene expression profiles in a long-term high-fat diet-induced obesity mouse model. *Gene* 2004; 340(1): 99-109.
- 29 Stienstra R, Mandart S, Patsouris D, Maass C, Kersten S, Muller M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against obesity-induced hepatic inflammation. *Endocrinology* 2007; 148(6): 2753-63.
- 30 Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapureddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab* 2009; 9(4): 327-38.
- 31 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, *et al.* Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140(2): 197-208.
- 32 Li Y, Schwabe RF, DeVries-Seimon T, Yao PM, Gerbod-Gianone MC, Tall AR, *et al.* Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6: model of NF-kappaB- and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J Biol Chem* 2005; 280(23): 21763-72.
- 33 Gargalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, Pagnon J, Yang WP, He A, *et al.* The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(11): 2490-6.
- 34 Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, *et al.* Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 2006; 124(3): 587-99.
- 35 Ogata M, Hino S, Saito A, Morikawa K, Kondo S, Kanemoto S, *et al.* Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol* 2006; 26(24): 9220-31.
- 36 Rodriguez A, Duran A, Selloum M, Champy MF, Diez-Guerra FJ, Flores JM, *et al.* Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62. *Cell Metab* 2006; 3(3): 211-22.
- 37 Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, *et al.* Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458(7242): 1131-5.
- 38 Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol* 2007; 9(10): 1102-9.
- 39 Nishida Y, Arakawa S, Fujitani K, Yamaguchi H, Mizuta T, Kanaseki T, *et al.* Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 2009; 461(7264): 654-8.
- 40 Shibata M, Yoshimura K, Furuya N, Koike M, Ueno T, Komatsu M, *et al.* The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(2): 419-23.
- 41 Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, *et al.* GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(5): 1201-15.

- 42 Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature* 2008; 456(7219): 264-8.
- 43 Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, Besancon F, Bauvy C, Souquere S, *et al.* NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy. *J Biol Chem* 2006; 281(41): 30373-82.
- 44 Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(11): 3015-25.
- 45 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761-72.
- 46 Leuwer M, Welters I, Marx G, Rushton A, Bao H, Hunter L, *et al.* Endotoxaemia leads to major increases in inflammatory adipokine gene expression in white adipose tissue of mice. *Pflugers Arch* 2009; 457(4): 731-41.
- 47 Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56(5): 305-9.
- 48 Sun L, Yu Z, Ye X, Zou S, Li H, Yu D, *et al.* A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1925-32.

Recent Progress in Obesity and Chronic Inflammation

Li-Li Zhan, Zhi-Qiu Yang, Zheng-Wei Fu*

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310000, China)

Abstract Obesity has always associated with an array of metabolic syndromes. Obesity-induced chronic inflammation has become one of the hottest research fields because it is closely related to the incidence of the metabolic syndromes. The occurrence of the chronic inflammation involving several tissues and systems is extremely complicated. Recent researches referring to the chronic inflammation indicated that adipokines, immune system, endoplasmic reticulum stress, autophagy, lipopolysaccharide and so on consist a signal-net which may participate in the initiation and progress of the chronic inflammation. Here we briefly review the latest research about the mechanism underlying the relationship between the chronic inflammation and the obesity.

Key words obesity; chronic inflammation; adipokine; endoplasmic reticulum stress; autophagy

Received: September 3, 2010 Accepted: October 13, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30970364)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn