

doi:10.3969/j.issn.2095-1736.2012.02.088

肥胖与慢性炎症

孙波,李辉,王宁

(东北农业大学 动物科学技术学院,哈尔滨 150030)

摘要: 肥胖及其相关的代谢类疾病严重影响人类的健康,而肥胖诱导的慢性炎症是胰岛素抵抗和代谢综合症发病的关键因素。脂肪组织慢性炎症发生的机制及其与代谢综合症的关系已经成为全球瞩目的研究热点。慢性炎症的特征主要包括脂肪组织中促炎细胞因子表达量增加,抗炎细胞因子表达量降低以及大量巨噬细胞浸润。鉴于肥胖及其相关代谢综合症对人类健康的巨大危害,现对慢性炎症的发生机制,肥胖和慢性炎症之间的关系,脂肪组织炎症中巨噬细胞浸润以及和信号传导通路进行综述。

关键词: 肥胖;慢性炎症;脂肪组织;巨噬细胞浸润;炎症通路

中图分类号: R589.2

文献标识码: A

文章编号: 2095-1736(2012)02-0088-03

Obesity and chronic inflammation

SUN Bo, LI Hui, WANG Ning

(Animal Science and Technology Institute, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Obesity and its related metabolic diseases have a serious impact on human health, the obesity-induced chronic inflammation is a key factor for the development of insulin resistance and metabolic syndrome. So the mechanisms of chronic inflammation in adipose tissue and the relationship between chronic inflammation and metabolic syndrome have become a worldwide research hotspot. Chronic inflammation is mainly characterized by an increased expression of pro-inflammatory cytokines, a reduced expression of anti-inflammatory cytokines and the infiltration of abundant macrophages in adipose tissue. Obesity and its related metabolic syndrome are greatly harmful to human health. In this study, we summarized the mechanism of chronic inflammation, the relationship between obesity and adipose chronic inflammation, the macrophage infiltration in adipose inflammation, and signaling pathways.

Keyword: obesity; chronic inflammation; adipose tissue; macrophage infiltration; inflammatory pathway

肥胖是人体过剩能量转化为多余脂肪并积聚在体内的一种状态。世界卫生组织(WHO)定义:体重指数(BMI) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 即为肥胖。随着人们生活节奏的加快和饮食结构的改变,肥胖的发病率显著增长。肥胖已经成为世界范围内的流行性疾病,严重危害人类健康和生命,而肥胖诱导的慢性炎症进一步促使代谢并发症的发生。本文简要概述了肥胖脂肪中慢性炎症的发生机理,以及慢性炎症的信号传导途径。

脂肪组织不仅能贮存能量和沉积脂肪,同时,脂肪也是一个内分泌器官,它能分泌许多脂肪细胞因子,如瘦素、脂联素、TNF- α 、IL-6等,参与机体的多种生理、病

理过程^[1]。脂肪也具有其独特的异质性,除了含有大量的脂肪细胞之外,它还包括巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞等^[2]。

1 肥胖与慢性炎症

Hotamisligil等首次提出,肥胖是由不同炎症因子诱导产生的一种全身性的慢性低度炎症状态。实验证明,脂肪组织的慢性炎症是联系肥胖和代谢类疾病(如胰岛素抵抗和二型糖尿病)的关键所在^[3]。

机体为了缓解肥胖的发生,下丘脑-垂体-肾上腺轴和自主神经系统被激活,引起了机体糖皮质激素水平升高,类固醇激素诱导前脂肪细胞分化,导致白色脂

收稿日期: 2011-04-18; 修回日期: 2011-05-20

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助(编号: 2009CB941604); 现代农业产业技术体系专项资金资助(CARS-42); 黑龙江省高等学校科技创新团队建设项目

作者简介: 孙波(1985-),女,硕士研究生,专业方向: 动物遗传育种与繁殖, E-mail: bobo1961928@126.com;

通讯作者: 王宁(1964-),男,博士生导师,专业方向: 动物遗传育种与繁殖, E-mail: ningwang2001@yahoo.com。

肪组织进一步生长,从而加剧肥胖的发生。在这一恶性循环中,白色脂肪组织的不断扩增导致促炎细胞因子分泌量升高,如 TNF- α 和 IL-6,最终诱发慢性炎症^[4]。

肥胖诱导的慢性炎症具有两方面的表型特征,首先是肥胖者血液中一些炎症标志物的浓度呈现不同的变化,其中促炎因子 IL-6、TNF- α 的浓度明显上升,而抗炎因子脂联素的浓度却显著下降。其次是脂肪组织中巨噬细胞能够浸润并吞噬死亡的脂肪细胞^[5]。

2 脂肪组织的巨噬细胞

巨噬细胞属于单核吞噬细胞,它的主要功能是抵抗外来有机体以及清除细胞碎片。随着肥胖的发生,血液中的单核细胞迁入到脂肪组织中,并分化成驻留型巨噬细胞,进而吞噬坏死的脂肪细胞。脂肪组织脉管间充质细胞的流式细胞计数结果显示,3%~10%的细胞是驻留型巨噬细胞^[6]。驻留在脂肪组织中的巨噬细胞存在两种表型:M1型巨噬细胞(classically activated,促炎)和M2型巨噬细胞(alternatively activated,抗炎)。有证据表明,在肥胖者的脂肪组织中,巨噬细胞表现出从M2到M1表型的转变,从而加速了脂肪组织慢性炎症的发生^[1]。

3 慢性炎症的发生机制

近年来,随着对肥胖诱导的慢性炎症的深入研究,其可能的发生机制正在逐渐被阐明。脂肪组织慢性炎症的发生涉及脂肪细胞肥大、巨噬细胞浸润、组织局部缺氧和内质网应激等^[1]。脂质的过量蓄积导致了脂肪细胞肥大,这一肥大的过程改变了细胞内的信号,触发脂肪细胞内的应激反应(如内质网应激反应),并激活炎症信号通路。这一系列相互关联的复杂过程最终导致脂肪组织慢性炎症的发生。

3.1 脂肪细胞肥大 在脂肪细胞分化过程中,脂质沉积导致了脂肪细胞体积变大。肥大的脂肪细胞分泌的趋化因子(如 MCP-1)能够促使单核/巨噬细胞进入脂肪组织。脂肪细胞肥大到一定程度,它们就会出现死亡,巨噬细胞以特有的冠状结构聚集在坏死的脂肪细胞周围并吞噬它们,最终引起慢性炎症反应。此外,肥大的脂肪细胞所分泌的炎症因子也会引起脂肪组织慢性炎症的发生。微阵列分析结果指出,与非肥胖的个体相比,肥胖者皮下脂肪细胞中炎症相关基因的表达量较高^[7]。再者,肥大的脂肪细胞还会改变细胞内信号传导,使促炎细胞因子的表达量增加。

3.2 组织局部缺氧 脂肪组织局部缺氧也是慢性炎症发生的机制之一,而这种局部缺氧是由于脂肪组织快速增长导致血流量供应不足而引起的^[8]。随着脂肪组织的不断增长,血液循环系统不足以维持组织各处

正常的用氧量,这使得脂肪细胞的含氧量相对较低,发生脂肪组织局部缺氧。脂肪组织发生局部缺氧与脂肪细胞因子的表达量有一定的因果联系。在培养的脂肪细胞中,缺氧能使得脂联素表达量降低,促炎因子表达量增加(PAI-1、TNF- α 、IL-6等),以及缺氧诱导因子-1(HIF-1 α)表达量增加^[9]。这些脂肪细胞因子直接促成机体内的慢性炎症反应,因此,脂肪组织局部缺氧是慢性炎症发生的基础。

3.3 巨噬细胞浸润 脂肪组织巨噬细胞浸润由多种因素造成。首先,脂肪细胞产生一系列的细胞黏附分子(细胞间粘附分子 ICAM、血管细胞粘附分子 VCAM-1)和炎症趋化因子(单核细胞趋化因子 MCP-1),从而吸引单核/巨噬细胞迁移到脂肪组织中。其次,脂肪组织局部缺氧也是巨噬细胞向脂肪组织迁移和募集的诱导因素。研究发现,在肥胖个体的脂肪组织中,局部缺氧刺激产生的趋化因子的表达量增高^[10],进一步募集巨噬细胞浸润脂肪组织。

3.4 内质网应激 内质网是细胞质中连续的内膜系统,在蛋白质加工和脂类代谢方面具有重要的功能。为了对抗应激因子对细胞的损伤,一种保护机制由内质网应激反应所触发,这种反应又称作未折叠蛋白质反应(UPR)。UPR的信号介导主要是通过内质网中的3种跨膜蛋白实现的,包括:蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)、肌醇需求激酶 1(IRE-1)和转录激活因子 6(ATF-6)。

内质网应激是脂肪细胞内关键的应激反应。肥胖脂肪组织中,胞内的脂质过量蓄积和能量代谢障碍等因素均可诱发内质网应激反应。据报道,在 ob/ob 基因型肥胖小鼠脂肪组织中,PERK 磷酸化水平明显高于野生型小鼠^[11]。这说明肥胖诱导脂肪细胞中的内质网发生应激反应。内质网应激能够诱导炎症信号,从而影响脂肪细胞因子的表达和分泌。PERK 可以直接降解 NF- κ B 的抑制因子 I κ B 蛋白,导致 NF- κ B 炎症通路激活,该通路的活化能诱导炎症基因的转录,随之导致脂肪组织慢性炎症的发生^[12]。总之,内质网应激是肥胖相关慢性炎症发生的重要原因之一。

4 慢性炎症的信号传导途径

肥胖导致的脂肪组织慢性炎症涉及 I κ B 激酶 β (IKK β)/核因子 κ B(NF- κ B)通路和氨基末端激酶 JNK 通路^[13]。这两个通路的激活导致促炎细胞因子、炎症趋化因子和细胞粘附分子的表达,以及单核细胞和巨噬细胞的募集和细胞浸润。

4.1 IKK β /NF- κ B 炎症通路 核转录因子 NF- κ B 广泛存在于多种细胞内,它能够调节细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达,影响机体内的炎症反应^[14]。在正

常状态下,位于细胞质中的核因子 NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B 结合而失活。TNF- α 、IL-6 等炎症因子和缺氧应激反应均可激活 I κ B 激酶 (IKK)。IKK 是由三个亚基 (IKK α 、IKK β 、IKK γ) 组成的复合体,其中 IKK β 是 NF- κ B 通路活化所必需的催化亚基,各种促炎因素激活 NF- κ B 通路都是通过 IKK β 的活化而实现的。一旦 IKK β 具有活性,那么 I κ B 将会发生磷酸化而失活。没有 I κ B 的抑制作用,核转录因子 NF- κ B 则恢复活性,NF- κ B 炎症通路激活,继而引起炎症因子的大量表达,最终导致脂肪组织慢性炎症反应的发生^[15]。总之,IKK β /NF- κ B 信号通路的激活是脂肪组织慢性炎症的重要调节因素。

4.2 JNK 炎症通路 JNK 炎症通路在细胞分化和凋亡、应激反应以及多种人类疾病的发生与发展中起着至关重要的作用。JNK 炎症通路可被多种化学和物理因素激活,如 LPS、TNF- α 和紫外线等,从而调节细胞的炎症反应^[16]。c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 是有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族成员之一。经典的 MAPK 信号传导通路包括 3 个连续的酶促反应,即 MAPKKKs-MAPKKs-MAPKs,而 JNK 的直接上游激酶是 MAPKKs,包括 MKK4 和 MKK7。JNK 由 3 个基因编码,即 JNK1、JNK2、JNK3,其中 JNK1 是 JNK 炎症通路活化的主要调节蛋白。在肥胖小鼠的脂肪组织中,TNF- α 和游离脂肪酸的表达量增加,从而激活 JNK 通路^[17]。这说明,肥胖的发生必然引起炎症通路的激活,从而诱发慢性炎症反应。实验发现,JNK1 基因缺失小鼠脂肪组织量减少,血浆葡萄糖浓度降低,肥胖和胰岛素敏感性有所缓解,且体内 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 等炎症因子的表达量也显著降低^[18]。

5 展望

众所周知,肥胖能够诱导慢性炎症的发生,而慢性炎症又会进一步诱发 II 型糖尿病和心血管疾病等。肥胖脂肪组织分泌的促炎和抗炎细胞因子是慢性炎症发生的基础,随之脂肪组织巨噬细胞浸润加剧了这种慢性低度炎症状态。在肥胖诱导的慢性炎症中,炎症信号传导通路被激活,通过对通路触发因子的研究,能有效抑制炎症通路,这对肥胖及其并发症的治疗具有重要的临床意义。本文仅简要概述了几种慢性炎症的发生机制和涉及的两条炎症信号传导通路,更多诱发慢性炎症的机理还需进一步被发现,其他的炎症通路以及通路之间的互作也有待于深入研究。因此,从根本上阐明慢性炎症成为了我们未来研究工作的重点。

参考文献:

[1] Maury E, Brichard S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue in-

- flammation and metabolic syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1): 1-16.
- [2] Balistreri C R, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, doi: 10.1155/2010/802078.
- [3] Hotamisligil G S. Inflammatory pathways and insulin action [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3): 53-55.
- [4] Karalis K P, Giannogonas P, Kodela E, et al. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress [J]. *FEBS J*, 2009, 276(20): 5747-5754.
- [5] Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(4): 332-341.
- [6] Zeyda M, Stulnig T M. Adipose tissue macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2007, 112(2): 61-67.
- [7] Lee Y H, Nair S, Rousseau E, et al. Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs non-obese Pima Indians: increased expression of inflammation-related genes [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9): 1776-1783.
- [8] Pasarica M, Sereda O R, Redman L M, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response [J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 718-725.
- [9] Ye J, Gao Z, Yin J, et al. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(4): E1118-E1128.
- [10] Skurk T, Mack I, Kempf K, et al. Expression and secretion of RANTES (CCL5) in human adipocytes in response to immunological stimuli and hypoxia [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(3): 183-189.
- [11] Hotamisligil G S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 900-917.
- [12] Gregor M F, Hotamisligil G S. Thematic review series: adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(9): 1905-1914.
- [13] Herrero L, Shapiro H, Nayer A, et al. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1): 240-245.
- [14] Baker R G, Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 11-22.
- [15] Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2007, 27(1): 84-91.
- [16] Johnson G L, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1341-1348.
- [17] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance [J]. *Nature*, 2002, 420(6913): 333-336.
- [18] Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(28): 10741-10746.