

肥胖与脂肪组织慢性炎症反应

李耀辉 侯沃霖 刘芳

【摘要】 肥胖已成为世界范围内流行性疾病,可导致糖尿病、非酒精性脂肪性肝病及冠心病等相关疾病发生率大大提高。肥胖状态下,脂肪细胞肥大、缺氧状态、内质网应激及脂毒性等会导致脂肪细胞因子功能失调,血管通透性增加,促进免疫细胞浸润到脂肪组织中,释放更多的炎症因子,形成炎症反应的恶性循环,导致慢性炎症状态的持续存在。

【关键词】 脂肪组织;慢性炎症;肥胖

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270397);上海市科委医学和农业领域科技支撑项目(西医重点,15411953100)

Obesity and chronic inflammation in adipose tissue Li Yaohui, Hou Wolin, Liu Fang. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center of Diabetes, Shanghai Institute for Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Liu Fang, Email: f-liu@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Obesity is becoming a prevalent disease in the world, leading to a dramatic increase of its related disorders including diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease as well as cardiovascular disease. The adipocyte hypertrophy, hypoxia, endoplasmic reticulum stress and lipotoxicity are involved in the dysregulation of adipocytokines and increase of vessel permeability. These factors further facilitate immune cells infiltration to adipose tissues and inflammatory cytokines release. All pathophysiological changes above establish a vicious circle of chronic inflammation in fat tissue, leading to persistent chronic inflammatory state.

【Key words】 Adipose tissue; Chronic inflammation; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81270397); Shanghai Science & Technology Pillar Program in the Field of Medicine and Agriculture (15411953100)

WHO 肥胖和超重实况报道(第 311 号)指出,每年至少有 340 万名成人死于超重或肥胖相关的并发症^[1]。据估计,截止到 2013 年,全世界范围内,成年男女的肥胖患病率分别已达 36.9% (95% CI: 36.3% ~ 37.4%) 及 38.0% (95% CI: 37.5% ~ 38.5%)^[2]。可见肥胖已经成为世界范围内的流行性疾病,肥胖同时伴随着糖尿病、心血管疾病等并发症,严重危害人类的身体健康。

20 世纪 90 年代以前,人们普遍认为脂肪主要

的作用是能量调节。但是在 1993 年 Hotamisligil 等^[3]发现肥胖小鼠脂肪组织可以分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。这是人类首次发现肥胖与炎症反应之间存在分子水平上的关联。随着研究的深入,有更多的细胞因子及化学因子如白细胞介素(IL)-6、抵抗素(resistin)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等被发现,于是提出了“脂肪组织慢性炎症反应”的观点。脂肪组织慢性炎症反应虽然也有 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 等炎症因子及介质的参与和免疫细胞的浸润,但是其表现为“慢性的”或者是“低度的”炎症反应,也被称为“代谢炎症反应”。而这种长期的、低度的、慢性的炎症反应,往往是不利的^[4]。

1 脂肪细胞及炎症相关分子功能失调

TNF- α 、瘦素、抵抗素等脂肪细胞因子作为炎症相关因子参与了脂肪组织慢性炎症反应的过程。它

们的功能失调会激活后续炎症反应通路,是炎症反应启动的重要因素。综合近些年的研究结果,导致脂肪细胞及炎症相关分子功能失调的原因可能有以下几种。

1.1 脂肪细胞肥大 脂肪细胞的大小与脂肪细胞因子合成与分泌的失调息息相关,肥大的脂肪细胞内的免疫调节将趋向于产生更多的炎症分子。这些分泌失调的脂肪细胞因子将会导致巨噬细胞的浸润,这一过程被认为是炎症反应启动的“钥匙”^[5]。与此同时,脂肪细胞的肥大也会影响到细胞内的信号转导,比如核因子- κ B 活性的提高,核因子- κ B 可以启动炎症相关因子基因的表达而在炎症反应与代谢疾病中扮演重要角色^[6]。通常情况下,核因子- κ B 在细胞质内通过与核因子- κ B 抑制蛋白(I κ B) α 结合而掩盖自身核定位序列,从而保持在无活性状态。在肥胖的机体中,由于细胞因子、脂多糖、游离脂肪酸(FFA)的刺激,核因子- κ B 抑制蛋白激酶(IKK)复合体被激活,其亚基IKK β 使I κ B α 32位和36位的丝氨酸残基磷酸化而失活,导致核因子- κ B 的核定位序列暴露并使核因子- κ B 易位至核内,启动炎症相关基因的表达,参与炎症反应的发生、发展^[7]。需要特别指出的是,核因子- κ B 通路的超活化将会导致脂肪细胞对TNF- α 等炎症因子的高反应性,而这也导致促炎因子的过度释放^[8]。小鼠实验表明,通过饮食干预等手段减轻机体脂肪质量可以降低炎症相关基因的表达及分子水平^[9]。人体试验也表明,通过饮食控制降低腹部及肌肉组织内脂肪组织含量,可以提升胰岛素敏感性并改善糖代谢^[10-11]。因而在临床上,减重是减少脂肪组织慢性炎症反应及其相关病理生理改变的有效手段。

1.2 内质网应激 肥胖状态下,脂肪细胞对内质网合成能力的需求提高,并且过多的脂肪会限制内质网的扩大,进而对内质网的功能产生不利影响,并诱导内质网应激的发生。在这种情况下,内质网会启动未折叠蛋白反应来保护其功能的完整性。参与未折叠蛋白反应3个重要分支调节的分子有:肌醇需求酶1、PKR样内质网激酶、转录激活因子6。c-Jun氨基末端激酶(JNK)-激活蛋白-1及IKK-核因子- κ B这两条重要的炎症反应通路与肌醇需求酶1、PKR样内质网激酶的激活有关,IKK-核因子- κ B通路已如前文所述。而JNK参与机体细胞增殖、凋亡、DNA修复等多种活动。它可以被包括TNF- α 、脂多糖、FFA在内的多种理化因素所激活,激活的JNK可以磷酸化c-Jun的63和73位丝氨酸残基的氨基末端,促进炎症反应的发生、发展^[12]。在JNK1、JNK2基因缺

失的LysM-Cre大鼠的实验中,表现出炎症反应的抑制,即脂肪组织浸润的巨噬细胞数量下降和炎症反应相关基因表达的下调^[13]。除此之外,内质网应激是活性氧簇的重要来源,后者也是炎症反应的重要参与者^[14]。值得注意的是,内质网应激与炎症反应应答并非简单的单向联系,炎症反应应答通路的激活将反过来作为应激因素,对内质网产生负面的影响,并导致系统性的应激反应。故内质网应激在肥胖介导的慢性炎症反应中扮演重要角色,有研究发现,应用抗氧化剂胆红素可以通过抑制内质网应激而改善饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素敏感性,胆红素或一些可以提高胆红素的药物可能具有治疗肥胖患者2型糖尿病的临床潜能^[15]。

1.3 缺氧 研究表明,脂肪组织的缺氧是局部的而非源于全身的缺氧^[16]。一个可能的原因是由于脂肪迅速增长而导致的血流相对灌注不足。而相对灌注不足更可能是由于血管中白细胞、血小板聚集和内皮细胞激活导致的血流量减少,而非单纯的脂肪细胞肥大所引起^[10]。脂肪细胞体外实验中发现,缺氧可以导致抑炎物质脂联素的mRNA表达水平减低,同时也可以使一些促炎基因IL-1、TNF- α 等表达水平提高,从而促进炎症反应的发生^[10]。

1.4 代谢性内毒素血症 Toll样受体(TLR)属于模式识别受体家族,对固有免疫应答具有重要意义,它们与病原体相关分子模式相互结合并识别是启动固有免疫应答的关键。其中,TLR4是最具特点的TLR,它不仅可以与脂肪酸结合,也可以与革兰阴性菌内毒素主要成分脂多糖结合而被激活。在肥胖患者中,血浆FFA的浓度增加。FFA可以与TLR4结合,进而上调细胞内的炎症通路的活性。与此同时,高脂饮食会导致肠道脂多糖菌群的增加,这些死亡的革兰阴性菌释放的脂多糖会被吸收进入小肠的毛细血管,随后通过肝-肠轴被转运至全身,导致血浆内毒素浓度的缓慢提高,此即为代谢性内毒素血症,被吸收入血的脂多糖也可以通过TLR4途径来上调炎症通路的活性^[17]。对小鼠进行脂多糖注射可以显著增加脂肪组织的重量及体重,同时也促进了胰岛素抵抗的发生并上调脂肪组织慢性炎症反应分子基因的表达^[18]。将来自肥胖成年女性肠道内的菌群经一定培养后喂食无菌小鼠,可导致小鼠肥胖的发生及代谢的改变,而喂食了来自体重正常成年女性肠道菌群的小鼠则不发生肥胖,这为肥胖及其并发症的治疗提供了新思路^[19]。

2 脂肪组织血管功能改变与脂肪组织慢性炎症反应 炎症反应中的免疫细胞浸润依赖于血管功能的

改变,脂肪组织血管在慢性炎症过程中的变化对慢性炎症反应的发生、发展具有重要意义。

2.1 内皮细胞激活 血管通透性的增加是炎症渗出与炎性细胞浸润的重要环节,其主要是由血管内皮激活所引起。肥胖患者体内存在高瘦素血症及低脂联素血症,瘦素可能对内皮激活有促进作用,而脂联素则反之,某些炎症反应因子如 IL-6、IL-1、TNF- α 则是强大的内皮激活因子^[14]。内皮细胞的激活会激活细胞内的一些转导通路,释放趋化因子、黏附因子、胞外酶等,介导血细胞的渗出与趋附。

2.2 新生血管形成 众所周知,慢性炎症反应往往伴随着血管、纤维结缔组织等的增生。在脂肪组织慢性炎症反应中,缺氧是导致血管增生的一个重要原因:缺氧时脂肪细胞会释放更多促血管生成因子;巨噬细胞释放的生长因子、趋化因子、细胞因子等也可以作为促血管生成因子来促进血管的新生;此外,脂肪组织的生长本身也伴随着新生血管的形成^[5]。新生血管构成更多的毛细血管网,有助于增加白细胞与血管内皮的作用面积,促进白细胞的浸润。

3 免疫细胞与脂肪组织慢性炎症反应

免疫细胞的浸润是炎症反应的重要表现之一,其中巨噬细胞是首先被确认的,也是慢性炎症反应中主要的炎性细胞,在慢性炎症反应中扮演了至关重要的角色。

3.1 巨噬细胞浸润 肥大的脂肪细胞分泌的某些脂肪因子如单核细胞趋化蛋白-1 会介导巨噬细胞的浸润。浸润的巨噬细胞形成“冠状结构”,环绕并吞噬死亡脂肪细胞的碎片^[6]。在脂肪组织中,脂肪细胞与浸润的巨噬细胞之间存在着旁分泌途径,形成了一种恶性循环,将会导致炎症反应应答的持续演进与恶化。参与旁分泌途径的主要有 TNF- α 及 FFAs。肥大的脂肪细胞释放过量的脂肪酸,通过 TLR-4 途径来使巨噬细胞分泌促炎因子——TNF- α , 后者与 TNF 受体-1 结合后激活后续炎症通路,并且导致更多的脂肪酸释放。

3.2 巨噬细胞表型改变 巨噬细胞的浸润同时伴随着巨噬细胞表型的转变,参与其中的主要有 2 种类型的巨噬细胞:招募的巨噬细胞 M1 或称为“经典活化巨噬细胞”可以产生诱导型一氧化氮合酶及大量的促炎因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等;原位的巨噬细胞 M2 或称为“选择性活化巨噬细胞”可以产生抗炎因子 IL-10 等。饮食诱导的动物肥胖导致巨噬细胞的表型从 M2 向 M1 转变,这一转变与单核细胞从循环中迁移至浸润的巨噬细胞周围有关,并促进 M1 巨噬细胞浸润至脂肪组织^[20]。M1 巨噬细胞浸润到

脂肪组织后,会分泌 TNF- α 等促炎因子,这些促炎因子会诱导更多的巨噬细胞浸润,导致一个恶性循环,放大炎症反应,并与糖尿病等代谢综合征及胰岛素抵抗相关。Akash 等^[21] 在小鼠及人体中使用 IL-1 受体拮抗剂及 IL-1 β 抗体,均取得了良好的效果,该研究的试验组人群每日 1 次皮下应用 IL-1 受体拮抗剂 anakinra,对照组则应用安慰剂,用药 13 周后,试验组人群的糖化血红蛋白低于对照组人群 0.46%,C 肽分泌则明显提高,同时试验组人群的胰岛素原/胰岛素比值、IL-6、C 反应蛋白等均较对照组低。

本文以一般炎症反应的特征为线索,介绍了脂肪组织慢性炎症反应的发生与发展:肥胖所致的脂肪细胞肥大、脂肪组织缺氧、FFA 增加、内质网应激等可作为促炎因素并持续存在,导致脂肪细胞因子合成分泌失调,诱导血管内皮细胞的激活和免疫细胞尤其是巨噬细胞的浸润,浸润的免疫细胞反过来也会通过上调促炎因子表达分泌、激活血管内皮等途径促进炎症反应的发生、发展,形成炎症反应的恶性循环。

对脂肪组织慢性炎症反应发生、发展机制的研究,有望为包括肥胖、糖尿病、高脂血症等在内的代谢综合征提供新的治疗方案。现在,诸如 IKK β 抑制剂水杨酸钠、JNK 基因敲除、IL-1 β 抗体治疗等均已在动物实验或者临床上开展,并取得了可喜的结果^[13, 21]。随着研究的深入,相信在不久的将来,会开发出越来越多的基于慢性炎症反应调控的肥胖治疗方案,从而造福人类。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet N°311 [EB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/2015.3.7>.
- [2] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2014, 384 (9945): 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- [3] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. Science, 1993, 259 (5091): 87-91.
- [4] Wang Y, Huang F. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation in obesity: local effect and systemic benefit [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 581469. DOI: 10.1155/2015/581469.
- [5] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease [J]. J Endocrinol, 2014, 220 (2): T47-T59. DOI: 10.1530/JOE-13-0339.
- [6] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease [J]. Cell Metab, 2011, 13 (1): 11-22. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.12.008.
- [7] Wang XA, Zhang R, She ZG, et al. Interferon regulatory factor 3 constrains IKK β /NF- κ B signaling to alleviate hepatic steatosis and insulin resistance [J]. Hepatology, 2014, 59 (3): 870-885.

- DOI: 10.1002/hep.26751.
- [8] Maury E, Noël L, Detry R, et al. *In vitro* hyperresponsiveness to tumor necrosis factor- α contributes to adipokine dysregulation in omental adipocytes of obese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1393-1400. DOI: 10.1210/jc.2008-2196.
 - [9] Pendyala S, Neff LM, Suárez-Fariñas M, et al. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(2):234-242. DOI: 10.3945/ajcn.110.002683.
 - [10] Trussardi Fayh AP, Lopes AL, Fernandes PR, et al. Impact of weight loss with or without exercise on abdominal fat and insulin resistance in obese individuals: a randomised clinical trial[J]. Br J Nutr, 2013, 110(3):486-492. DOI: 10.1017/S0007114512005442.
 - [11] Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes[J]. J Nutr, 2015, 145(1):177S-183S. DOI: 10.3945/jn.114.195065.
 - [12] Johnson GL, 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.
 - [13] Han MS, Jung DY, Morel C, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation[J]. Science, 2013, 339(6116):218-222. DOI: 10.1126/science.1227568.
 - [14] Khan S, Wang CH. ER stress in adipocytes and insulin resistance: mechanisms and significance (Review) [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5):2234-2240. DOI: 10.3892/mmr.2014.2532.
 - [15] Dong H, Huang H, Yun X, et al. Bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation[J]. Endocrinology, 2014, 155(3):818-828. DOI: 10.1210/en.2013-1667.
 - [16] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. *In vivo* imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2):710-721. DOI: 10.1172/JCI33328.
 - [17] Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling [J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(1):78-85. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835b4431.
 - [18] Leuwer M, Welters I, Marx G, et al. Endotoxaemia leads to major increases in inflammatory adipokine gene expression in white adipose tissue of mice[J]. Pflugers Arch, 2009, 457(4):731-741. DOI: 10.1007/s00424-008-0564-8.
 - [19] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. Science, 2013, 341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214.
 - [20] Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways [J]. J Biol Chem, 2007, 282(48):35279-35292.
 - [21] Akash MS, Shen Q, Rehman K, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharm Sci, 2012, 101(5):1647-1658. DOI: 10.1002/jps.23057.

(收稿日期:2015-07-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。
4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。