

DOI: 10.13376/j.cblls/2021003

文章编号: 1004-0374(2021)01-0015-11

代谢性炎症在代谢综合征中的作用

张小雨, 高源, 齐云*

(中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

摘要: 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是由代谢紊乱引发的一系列病理状况, 如肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化和非酒精性脂肪性肝病等。研究表明, 代谢性炎症与胰岛素抵抗有着密切而复杂的联系, 在MS的发生与发展中起到重要的作用。针对代谢性炎症信号通路进行研究, 可为代谢性疾病的防治提供新思路。该文综述了代谢性炎症在MS中发挥的作用及控制炎症在治疗代谢性疾病方面的效果。

关键词: 代谢性炎症; 代谢综合征; 胰岛素抵抗

中图分类号: Q591.4; Q946.5 文献标志码: A

The role of metaflammation in metabolic syndrome

ZHANG Xiao-Yu, GAO Yuan, QI Yun*

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

Abstract: Metabolic syndrome contains a series of diseases associated with metabolic dysfunction, such as obesity, type 2 diabetes, atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease, etc. Previous studies showed that metaflammation was inseparably associated with insulin resistance and played an important role in the pathological process of MS. The mechanism on the metaflammation signaling may provide novel strategies for the prevention and treatment of MS. The present article reviewed the role of metaflammation in metabolic syndrome and summarized the effect of controlling the inflammation on the treatment of metabolic diseases.

Key words: metaflammation; metabolic syndrome; insulin resistance

近年来, 随着居民生活水平的提高, 全球范围内代谢性疾病的发生概率骤然增高, 如肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等。临床上, 将这种代谢紊乱引发的一系列病理状况统称为代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 这些病症通常同存并发。MS的病因尚未明确, 是由遗传因素和环境因素共同作用导致的。目前认为, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是MS共有的病理基础。近年来的研究发现, MS与炎症有着密切的关系, 在MS发生与发展的过程中, 有大量的炎性分子参与。2006年, Hotamisligil^[1]首次提出了“代谢性炎症”的概念, 认为其在MS中起到重要作用。

1 代谢性炎症

代谢性炎症(metaflammation)是由于营养和能量过剩引起代谢紊乱诱导的慢性低烈度炎症。与经典炎症具有“红、肿、热、痛”的特点不同, 代谢性炎症是由代谢性因素介导的炎症, 长期维持在亚急性水平, 也因此被称作“冷炎症”。代谢性炎症涉及的信号转导通路和经典炎症类似, 炎症部位也可观察到免疫细胞浸润、多种炎性分子的表达或活

收稿日期: 2020-07-30; 修回日期: 2020-10-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873066); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-015)

*通信作者: E-mail: yqi@implad.ac.cn; Tel: 010-57833225

性增强。传统的免疫反应是效果强烈且短暂的，病原体被消除后立刻终止反应。而代谢性因素诱导的这种低烈度炎症长时间存在，会对相应组织的生理功能造成严重损伤，从而引发多种疾病发生^[1]。

1.1 代谢性炎症的形成原因

在长期进化过程中，物种生存最关键的因素是抵御饥饿的能力和对病原体产生有效免疫反应的能力。前者是为了储存更多的能量，机体在能够获得食物时会最大限度地对营养物质进行响应。而后者是由于需要抵御广泛流行的传染病，偏向于产生强烈的免疫反应。因此，机体进化出一种适合生存的生物系统：可以高度储存能量，并具有强大的免疫功能。然而，现代工业文明发展带来的食物充足极易导致能量摄入过量，曾经有利的生存模式反而因能量过剩而干扰了代谢与免疫之间复杂而重叠的信号通路。

长期能量过剩会使甘油三酯沉积在脂肪细胞内部，导致脂肪细胞体积增大。肥胖会带来两方面影响：一方面，为了应对肥胖，脂肪细胞可能分泌一些能够限制脂肪组织过度膨胀的因子，如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)被报道可以降低脂肪细胞中的甘油三酯含量，但这是以诱导炎症反应和胰岛素抵抗为代价的^[2-3]。另一方面，肥胖会使脂肪细胞体积增大，组织扩张，导致脂肪组织缺氧。有报道显示，肥胖患者上臂皮下脂肪组织的血氧分压比健康者低，毛细血管密度也降低^[4]。在肥胖小鼠模型中，肥胖小鼠脂肪组织中的血氧分压是正常组的三分之一^[5]。这些实验证明肥胖者的脂肪组织中存在缺氧，这是炎症起始和细胞功能障碍发生的基础。低氧状态引起的氧化应激和内质网应激可导致脂肪细胞坏死或者功能障碍^[6-7]。坏死介导损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)释放，如双链DNA和热休克蛋白等，促使巨噬细胞产生促炎细胞因子^[8]。有报道称脂肪组织中可以观察到大量巨噬细胞围绕在坏死的脂肪细胞周围，清除坏死脂肪细胞的脂滴，形成多核巨细胞，这是慢性炎症的标志^[9]。

巨噬细胞参与清除坏死脂肪细胞碎片与脂质泄漏，在脂肪组织重塑中起到很重要的作用。作为一种功能异质性很强的细胞群，巨噬细胞的特性由局部微环境决定，可分为两种表型：“经典激活”的巨噬细胞(M1型)和“替代激活”的巨噬细胞(M2型)。两种表型的巨噬细胞通常处于动态平衡状

态，但一些情况下可能受到外界因素的调控进行极化^[10]。M1型巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子和趋化因子，参与正向免疫应答，发挥免疫监视的功能；M2型巨噬细胞分泌抗炎性细胞因子下调免疫应答，发挥抗炎作用^[11]。Luo等^[12]利用免疫荧光法观察到高脂饲养12周的小鼠脂肪组织中募集大量炎性细胞，且巨噬细胞明显向M1极化。

事实上，除了巨噬细胞，肥胖者的脂肪组织中还存在多种免疫细胞，包括淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、肥大细胞和树突状细胞等^[13-14]。肥大细胞可能对组织内的先天免疫反应尤为重要^[15]。在肥胖受试者的脂肪组织中，NK细胞和T细胞以及巨噬细胞的浸润明显增加^[16]。随着肥胖持续，脂肪细胞应激驱动CD8⁺T细胞和NK细胞的激活，导致局部产生IFN- γ 。IFN- γ 连同来自外周的DAMPs可促使巨噬细胞极化成M1状态，响应一系列刺激物，产生炎性细胞因子和趋化因子，如TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1等，并招募更多的免疫细胞，包括T细胞和B细胞等，进入脂肪组织。局部的积累并不足以活化免疫系统，但这种循环效应放大了免疫反应^[17-19]。

1.2 代谢性炎症的分子基础

1.2.1 炎性激酶

脂质可以通过激活细胞表面的受体，进一步激活细胞内的炎性激酶。最常见的识别受体为以Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和Nod样受体(NOD-like receptors, NLRs)为代表的模式识别受体。研究表明，饱和脂肪酸(saturated fat acid, SFA)能够激活巨噬细胞细胞膜上的TLR2/4，通过活化c-Jun氨基端激酶/激活蛋白-1 (JNK/AP-1)或I κ B激酶 β /核因子 κ B (IKK- β /NF- κ B)信号通路诱导炎症反应发生^[20]。脂毒性介导的炎症通路中通常可以观察到JNK、IKK- β 和蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)等蛋白的活化，它们都是炎症反应中重要的激酶^[21]。其中，JNK是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族的成员之一，在TLRs、TNF- α 受体、白介素(interleukin, IL)-1 β 受体介导的信号通路中都能被活化，磷酸化后能激活转录因子AP-1；而IKK- β 是代谢性炎症中另一个起关键作用的炎性激酶，活化的IKK- β 磷酸化I κ B α ，使之降解，从而释放出NF- κ B亚单位。NF- κ B易位入核，作为炎症转录因子启动转录，促使多种炎性基因表达^[22]。研究表明，在高脂饲料喂养的小鼠肝脏中，NF- κ B被激活^[23]，且血浆中IL-6和TNF- α 水平显著高

于对照组^[24]。而这些炎症信号通路活化后产生的炎症细胞因子又能作用于其特异性受体, 启动炎症反应, 此过程形成了一个正反馈循环, 放大了炎症反应^[25-26]。

1.2.2 内质网应激

内质网是真核细胞中负责蛋白质和脂质合成和加工的主要场所之一, 在脂质代谢中起着重要的作用。细胞为应对细胞内稳态改变(如缺氧、高血糖、化学毒物等)会发生内质网应激, 激活未折叠蛋白反应、caspase-12介导的凋亡通路等信号途径^[27]。在长期营养过剩情况下, 内质网脂质合成失调, 内质网膜磷脂成分发生改变, 诱发内质网应激^[28]。报道显示, 在肥胖或动脉粥样硬化等代谢性疾病中存在内质网应激, 包括SFA和胆固醇在内的脂类负荷过多增加了内质网压力^[29]。内质网应激会活化许多炎症激酶, 如JNK、IKK- β 和PKR等, 激活炎症介质和炎症小体, 还会产生活性氧和一氧化氮, 与炎症信号通路存在交叉^[30]。

1.2.3 其他

脂毒性还可以通过中间产物作用于细胞内一些炎症信号通路来影响代谢作用。有研究者发现, 棕榈酸通过脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)进入细胞, 会促进二酰甘油(diacyl glycerol, DAG)的合成, 进而激活PKC。PKC参与肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病的发生与发展, 可能与活化T细胞、促进炎症因子生成、干扰胰岛素信号转导通路有关^[20,31-32]。棕榈酸的积累还促进神经酰胺的生物合成, 而神经酰胺可以激活炎症途径。同时, 神经酰胺还可以通过破坏线粒体电子传递链来抑制PKB介导的胰岛素信号转导^[33-34]。除此之外, TLR激活还可以导致神经酰胺生物合成酶表达增加, 表明该途径在介导代谢性炎症和胰岛素抵抗信号通路之间的高度整合中起到重要的桥梁作用^[35]。

另外, Nod样受体蛋白3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体可被代谢因素衍生的分子激活, 比如肥胖患者体内过量的ATP、葡萄糖、神经酰胺和活性氧等。NLRP3是多种蛋白组装的复合物, 活化时可以激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (cysteinyl aspartate specific proteinase 1, caspase-1), caspase-1能够诱导IL-1 β 和IL-18的前体成熟和分泌, 同时也能活化JNK, 诱导炎症反应^[36]。

2 代谢性炎症与胰岛素抵抗

2.1 胰岛素代谢通路

胰岛素受体为酪氨酸蛋白激酶型受体, 胰岛素

与受体 α 亚基结合后迅速导致其构象发生改变, 从而激活 β 亚基酪氨酸激酶结构域。磷酸化的 β 亚基激活胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS), 进而与磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)等结合, 从而激活下游信号转导通路。PI3K通路主要与胰岛素促进骨骼肌和脂肪细胞葡萄糖摄取、糖原合成和抑制肝脏糖异生等有关^[37]。

2.2 代谢性炎症与胰岛素抵抗之间的相互作用

最早将炎症和代谢联系到一起的是Hotamisligil等^[38], 他们提出脂肪组织分泌的TNF- α 能够引起胰岛素抵抗。越来越多的研究者对此领域展开了广泛的研究, 认为炎症信号从分子和细胞水平上影响胰岛素在脂肪、骨骼肌和肝脏等组织中的代谢作用(图1), 若胰岛素对机体葡萄糖的稳态调节被打破, 以胰岛素抵抗为基础的代谢性疾病就会接踵而至。

炎症信号对胰岛素信号通路的直接影响主要由炎症激酶、细胞因子和趋化因子介导。活化的丝氨酸激酶, 如JNK和IKK- β , 可以减弱下游的胰岛素信号。已有大量研究者对JNK在胰岛素信号通路中的作用展开了研究。Aguirre等^[39]发现JNK能够磷酸化IRS1中的丝氨酸307位点, 抑制IRS1与胰岛素受体的相互作用。与JNK类似, IKK- β 介导的IRS1丝氨酸312位点磷酸化阻断了胰岛素信号通路。而PKC除了作为JNK和IKK- β 上游激酶, 也能够独立地磷酸化IRS1的苏氨酸位点^[39]。促炎细胞因子(例如IL-1 β 、TNF- α 和IL-6)的受体活化导致下游蛋白激酶的激活, 增加了其他炎症介质的释放, 加重炎症, 并可能导致胰岛素抵抗。NF- κ B还能调控细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS), 该因子被认为能够通过磷酸化IRS的酪氨酸位点干扰胰岛素信号转导通路^[37]。

炎症信号还可通过调节各种代谢途径来间接影响胰岛素的作用。例如, TNF- α 刺激脂肪细胞脂解, 导致血清游离脂肪酸(free fat acid, FFA)浓度升高, 从而降低胰岛素敏感性^[40]。炎症反应中产生的神经酰胺合酶能够促进神经酰胺的生成, 其水平与胰岛素抵抗密切相关^[35-36]。而用神经酰胺合酶抑制剂多球壳菌素干预高脂饮食饲养的小鼠可以明显改善糖耐量降低的状况, 提高胰岛素敏感性^[41]。

近年来, 一些研究表明脂肪组织中胰岛素抵抗也能够反过来导致炎症的发生。有研究者发现, 高脂饲料喂养的小鼠体内胰岛素抵抗的发生先于脂肪组织中巨噬细胞募集和炎症反应的发生。研究者将

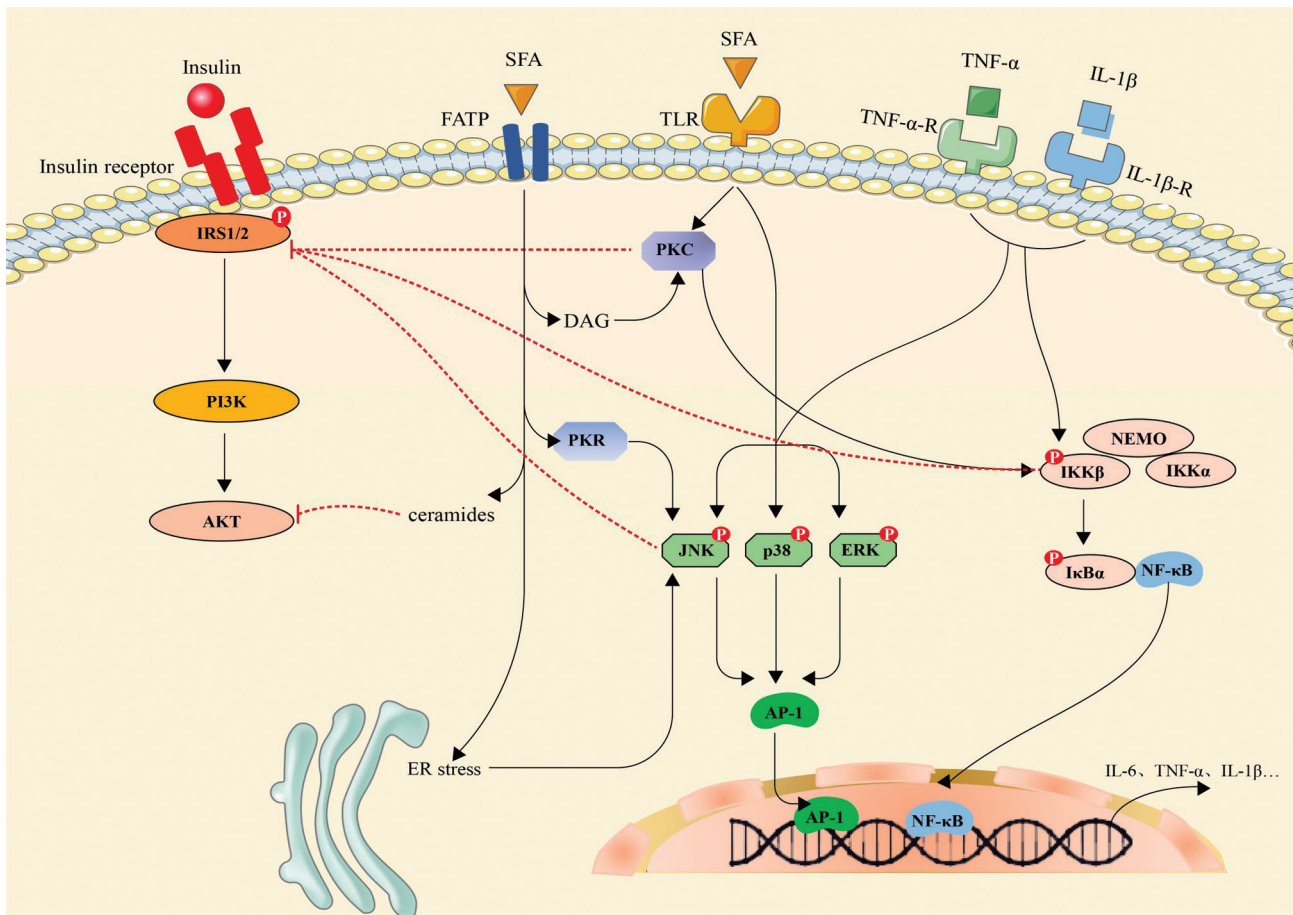


图1 代谢性炎症在胰岛素抵抗中的作用

小鼠哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C2 (mammalian target of rapamycin C2, mTORC2)敲除, 高脂饲养这种基因敲除导致的胰岛素抵抗的小鼠。结果发现, 与对照组相比, 基因敲除的胰岛素抵抗小鼠体内的炎症程度更为严重, 可以检测到小鼠白色脂肪组织中MCP-1水平明显升高, 且小鼠白色脂肪组织中M1巨噬细胞大量聚集^[42]。Shearin等^[43]发现特异性地敲除胰岛素信号中关键激酶PKB的小鼠可表现出胰岛素抵抗和巨噬细胞增多。另外, 研究表明, 胰岛素信号通路中的负调节因子PIK3R1缺失可导致脂肪组织中胰岛素敏感性增强和巨噬细胞数量减少^[44]。

在肥胖患者的脂肪组织中, 总是伴随着大规模的炎症(产生大量炎症因子、炎性细胞浸润等)和胰岛素抵抗的发生。但是, 正如同“鸡-蛋”问题一样, 二者谁先发生尚未有定论。这并非是急于研究清楚的关键问题, 因为无论哪方先存在, 一定会引起另一方的发生。一旦这样的循环建立, 炎症和胰岛素抵抗同时存在, 病情就会迁延不愈。今后研究的重点应该是如何打破二者之间的循环, 改善机体代谢功能紊乱。

3 不同组织的代谢性炎症

3.1 脂肪组织的代谢性炎症

脂肪细胞不仅是储存能量的场所, 还充当内分泌或旁分泌信号的传递者。能量过剩介导脂肪组织内发生代谢性炎症, 产生的炎症因子和脂肪因子作用于自身或其他组织, 使脂肪组织能够和其他组织进行信号交流。

Hotamisligil^[1]首次提出脂肪组织中存在炎症反应, 过剩的能量触发了脂肪组织内的炎症从而使其分泌炎症因子。在小鼠和人类中, TNF- α 是第一个从脂肪组织释放的促炎细胞因子, 主要由浸润在脂肪组织的单核细胞和巨噬细胞表达, 能引起胰岛素抵抗, 使用其中和抗体可提高胰岛素敏感性^[38]。MCP-1是脂肪细胞表达的一种关键趋化因子, 能够招募巨噬细胞, 引发炎症反应和胰岛素抵抗^[45]。除此之外, IL-6和IL-18也是由脂肪组织产生的炎性细胞因子, 与肥胖水平呈正相关, 在诱导胰岛素抵抗中也起到了重要的作用^[46]。

白色脂肪细胞合成和分泌多种脂肪因子, 如瘦

素、脂联素、抵抗素等。瘦素可以通过调控中枢神经系统抑制食欲, 减少摄食。缺乏瘦素的小鼠会出现食欲过剩、肥胖和胰岛素抵抗等症状, 而在给予瘦素治疗后逆转^[47]。循环中瘦素水平与脂肪组织质量呈正相关, 但是肥胖患者没有表现出瘦素过多而导致的厌食现象, 可能存在瘦素抵抗^[48]。抵抗素是另一种主要的脂肪因子, 循环中它的水平也与脂肪组织质量呈正相关, 并能促进单核细胞中TNF- α 和IL-6的分泌, 介导胰岛素抵抗^[49]; 而具有抗炎作用的脂联素通过作用于脂联素受体1/2激活AMPK信号通路或过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators-activated receptor- α , PPAR- α)来发挥胰岛素增敏、降血糖作用, 还能诱导巨噬细胞产生抗炎细胞因子IL-10等。而肥胖患者脂肪组织分泌的脂联素减少限制了其抗炎作用的发挥^[50-51]。2020年, Rodriguez-Ayala等^[52]研究发现, 脂联素/瘦素比值与代谢性炎症、高胰岛素血症的发生呈负相关的关系, 强调了脂肪组织功能障碍在代谢紊乱发病机制中的作用, 提示脂联素/瘦素比值可能会成为预测或评估代谢性疾病的指标之一。

3.2 肝脏的代谢性炎症

NAFLD被认为是肝脏中代谢紊乱的表现, 其特征是在没有酗酒或病毒感染的情况下, 肝细胞内TG过度积聚, 还表现出肝脏损伤和炎症。根据流行病学研究, 与正常受试者相比, 肥胖受试者发生NAFLD的概率显著升高^[53]。目前NAFLD的发病机制被认为与肝脏多种病理状态有关: 肝脏脂肪堆积、肝脏胰岛素抵抗和肝脏内大量炎症因子导致肝脏炎症性坏死或纤维化等。

肝脏是内源性葡萄糖的主要来源, 在正常状态下, 内源性葡萄糖的产生受到餐后胰岛素的抑制。当肝脏发生胰岛素抵抗时, 这种抑制作用受到限制, 而胰岛素刺激脂肪生成的作用不变, 导致高血糖和肝脏脂肪化的发生。肝脏胰岛素抵抗主要与肝脏中的代谢性炎症有关。一方面, 与脂肪组织情况类似, 脂肪酸等诱导肝脏巨噬细胞活化^[54], 炎症信号通路活化, 局部产生炎症细胞因子和趋化因子^[55]。肝脏巨噬细胞由定居的库普弗细胞(kupffer cells, KCs)和从循环中招募而来的单核细胞分化成的巨噬细胞两个部分组成。肝脏巨噬细胞缺失可以保护小鼠免受高脂饮食介导的胰岛素抵抗, 证明了其在肝脏代谢功能障碍中的作用^[56]。正如试验研究中提到的, 特异性激活小鼠肝脏中IKK- β 导致新生肝脏脂肪形成, 且降低胰岛素敏感性和葡萄糖耐

量^[57]。而炎症产生的TNF- α 或IL-1 β 能使小鼠乙酰辅酶A羧化酶的活性增强, 促进脂质合成, 导致肝脏脂肪变性和血脂水平升高^[58]; 另一方面, 肝脏中胰岛素抵抗被认为与肝脏内DAG水平升高有关, DAG通过激活PKC而抑制胰岛素信号通路^[59]。然而, 究竟是脂肪生成还是炎症反应在NAFLD的发生中起主导作用, 一直以来都是争论颇多的话题。有研究者对肝硬化症模型小鼠的炎症进展和脂肪生成的时间进行分析, 认为炎症可能先于脂质堆积发生^[60]。

肝脏损伤和肝脏脂肪组织分泌的脂肪因子之间也存在明显联系。脂联素水平与肝脏脂肪含量呈负相关, 有研究表明NAFLD患者体内肝脏脂肪过多, 脂联素基因表达明显下调^[61]。而脂联素可以与其受体结合激活PPAR- γ , 起到胰岛素增敏作用。肝脏内低水平脂联素限制了胰岛素增敏作用, 降低了胰岛素敏感性, 可能介导了胰岛素抵抗的发生^[62]。

3.3 骨骼肌的代谢性炎症

骨骼肌是机体内摄取葡萄糖的主要部位之一, 葡萄糖合成为肌糖原储存于骨骼肌中。长期高脂饮食导致骨骼肌局部胰岛素敏感性降低而致胰岛素抵抗, 如此降低骨骼肌的糖摄取和糖原生成能力, 引起血糖升高, 但骨骼肌内发生胰岛素抵抗的病因尚存争议。

2型糖尿病患者骨骼肌中p38 MAPK的基础活性明显高于正常水平, 异常的p38 MAPK信号通路可能导致胰岛素抵抗的发生^[63]。在动物实验中, 与正常组相比, 高脂饮食的小鼠骨骼肌中检测到JNK活性增强^[64]。且有研究表明, 高脂饮食饲养4~6周的大鼠骨骼肌中I κ B含量减少, 并检测到炎症因子基因表达, 说明有炎症通路的活化^[65]。但是, Weisberg等^[14]发现高脂饮食的动物骨骼肌中巨噬细胞数量没有明显增加, 而骨骼肌附近的脂肪组织中巨噬细胞显著增加。因此, 有研究者认为, 骨骼肌中的胰岛素抵抗是由于脂肪等其他组织中的巨噬细胞产生的炎症因子以内分泌或旁分泌的方式作用于骨骼肌, 并活化IKK- β 和JNK等炎症激酶, 诱导局部胰岛素抵抗^[66]。导致骨骼肌胰岛素抵抗的原因是骨骼肌中脂肪酸的作用还是其他组织中脂质介导的炎症作用还需更进一步的研究。

3.4 心血管的代谢性炎症

动脉粥样硬化是一种常见的慢性炎症性心血管疾病, 与血管壁脂质堆积和斑块形成有关, 肥胖导致高脂血症和系统性炎症, 促进动脉粥样硬化的发

生与发展。在动脉粥样硬化初期阶段,循环中的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)颗粒被内皮下细胞滞留,并被氧化。被修饰的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL)通过巨噬细胞膜上的清道夫受体摄入,导致细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞。泡沫细胞堆积进一步形成脂质条纹乃至脂质斑块,引发动脉粥样硬化^[67]。

在高脂饮食诱导的肥胖小鼠血管脂肪组织中可以观察到一些病理变化,如L-精氨酸缺乏、内皮型一氧化氮合成酶解耦联,且主动脉对乙酰胆碱的血管扩张反应性显著下降。有趣的是,研究者发现高脂饮食介导的小鼠血管功能障碍只在含有血管脂肪组织的主动脉中明显,而在不含血管脂肪组织的主动脉中未观察到^[68]。这些发现进一步提示,能量过剩引起的血管功能障碍极大程度上是由血管附近的脂肪组织引发的。另外,一项研究表明,不同的血管周围的脂肪组织存在选择性,冠状动脉周围的脂肪组织与胸廓内动脉(一种抗动脉粥样硬化的血管)周围的脂肪组织存在明显差异。与冠状动脉不同,胸廓内动脉周围的脂肪组织能够抑制代谢性炎症的发生和连续的脂肪组织重塑,这可能是胸廓内动脉粥样硬化斑块负荷减少的主要原因之一^[69]。

代谢因素触发血管脂肪组织中的炎症级联反应,生成大量的炎性细胞因子、趋化因子等作用于血管壁,在动脉粥样硬化的不同阶段起着关键作用。研究表明,在动脉粥样硬化模型ApoE^{-/-}小鼠血管周围脂肪组织中,炎症细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-18水平明显升高,并与疾病严重程度相关^[70]。研究发现,在动脉粥样硬化体内模型中,主动脉JNK2活性升高,而抑制JNK2的活性可减少ApoE^{-/-}小鼠斑块形成。敲低JNK2的巨噬细胞可通过减少摄取和降解Ox-LDL而抑制泡沫细胞的形成,抑制动脉粥样硬化的发生^[71]。血管脂肪组织释放出的趋化因子,如趋化因子(chemotactic protein, CCL) 1、CCL3和CCL5,能够诱导免疫细胞(单核细胞、树突状细胞和T细胞等)进入损伤部位^[72-74]。单核细胞分化为巨噬细胞,最终因血管中Ox-LDL的积累而转化为泡沫细胞。中性粒细胞和肥大细胞也能够被招募到内皮损伤部位,产生促进病变发生和疾病进展的促动脉粥样硬化介质^[75]。另外,在斑块形成过程中,聚集在动脉外膜的肥大细胞也能促进巨噬细胞凋亡和微血管渗漏^[76]。

3.5 胰岛的代谢性炎症

代谢紊乱是胰岛功能障碍的主要原因之一,脂

质的长期积累会导致胰岛 β 细胞衰竭,并伴随炎症的产生^[77]。除了影响细胞的功能和生存,细胞因子可能会招募巨噬细胞进入胰岛,从而增加炎症。研究发现,2型糖尿病患者的胰岛中有明显的巨噬细胞浸润和IL-1 β 、IL-6等炎性细胞因子表达增加,并认为2型糖尿病患者的 β 细胞衰竭可能是由脂毒性引起的炎性物质介导的^[78-79]。在一项动物研究中,小鼠被注射棕榈酸乙酯后,循环中棕榈酸水平升高,葡萄糖刺激胰岛分泌胰岛素的能力被削弱;同时可以观察到,棕榈酸升高会导致胰岛内巨噬细胞浸润。研究证明了棕榈酸酯通过激活胰岛内的炎症途径(TLR4/MyD88介导的)诱发了胰岛细胞的功能障碍^[80]。胆固醇的过度积累也会导致胰岛IL-1 β 表达增加和巨噬细胞募集,以及葡萄糖刺激的胰岛素分泌缺陷。因此,胆固醇积累在驱动胰岛炎症和 β 细胞功能障碍中起到了重要作用^[81]。这些观察结果为2型糖尿病患者脂毒性引起的胰岛炎症反应进而破坏了 β 细胞功能这种假说奠定了基础。

除此之外,胰岛 β 细胞富含内质网,脂毒性介导的内质网应激反应过度可能导致胰岛 β 细胞功能受损或凋亡,是导致糖尿病发生的另一重要机制,内质网应激与炎症通路中炎性激酶激活协同作用,加重代谢紊乱^[82]。

3.6 下丘脑的代谢性炎症

下丘脑暴露于过多的脂质中也会产生内质网应激和慢性炎症。在高脂饲养的大鼠和小鼠模型中,下丘脑中出现肥胖诱导的炎性变化,且早于外周组织出现炎症的时间。同时,下丘脑弓状核中有明显的反应性胶质增生和神经元损伤的标志^[83]。研究发现,TLR4在下丘脑作为SFA的主要分子靶点,触发炎症信号通路;在饮食诱导的肥胖动物模型中,下丘脑炎症反应的激活会产生对厌食激素(胰岛素和瘦素)的功能性抵抗^[84]。相反,增加下丘脑神经元的脂肪酸氧化可促进代谢重塑,通过减少棕榈酸引起的局部炎症和细胞应激反应,减少摄食量和体重,改善全身新陈代谢^[85]。代谢紊乱导致下丘脑产生的慢性炎症,可能会对中枢神经系统产生损伤,进而对全身代谢产生影响。因此,还需要更多的研究来了解代谢介导的炎症影响中枢神经系统的机制。

图2简单概括了脂肪组织、肝脏、骨骼肌、心血管、胰岛、下丘脑等组织发生代谢性炎症的情况。

4 抑制代谢性炎症在代谢综合征中的作用

现代社会中人类饮食和生活习惯不良,能量过

剩引发的代谢性疾病屡见不鲜, 成为临床上治疗的难题。在代谢性疾病的发生与发展过程中, 代谢性炎症扮演着重要的角色。抑制炎症可能会为临床上治疗代谢性疾病提供潜在的方案。根据代谢性炎症在MS中的作用, 可针对炎症的起始信号、炎症激酶和炎症因子方面进行干预。

4.1 针对代谢性炎症的起始信号进行干预

靶向代谢性炎症的起始因素可以从源头阻断代谢性炎症, 代谢性炎症产生的主要因素有肥胖患者体内过剩的营养物质激活PRRs、内质网应激等, 可以通过阻断这些途径来抑制炎症产生。例如, TLR4已被确认为SFA和多不饱和脂肪酸的受体^[86], 而TLR4功能丧失的小鼠可以免受高脂饮食的影响。与对照组相比, TLR4功能丧失的小鼠脂肪组织中MCP-1水平明显降低, 巨噬细胞浸润减少, 高胰岛素反应显示阴性^[87]。缺乏锻炼的小鼠脂肪含量增加, 骨骼肌中发生胰岛素抵抗, 但敲掉骨骼肌中TLRs的接头分子MyD88可使小鼠免受这种影响^[88]。改善内质网应激状况也能够减弱炎症信号, 改善胰岛素敏感性。研究表明, 给予肥胖小鼠内质网应激抑制剂, 可观察到血糖降低、脂肪组织和肝脏中的胰岛素敏感性增强等现象^[89]。

4.2 针对代谢性炎症信号通路中的炎症激酶进行干预

代谢性炎症信号通路中活化的炎症激酶可以直接抑制胰岛素受体与IRS的作用, 干扰胰岛素信号通路, 目前关于JNK和IKK-β在代谢性疾病方面的研究比较广泛。病理性的JNK活化是肥胖介导的代谢紊乱中一个重要的标志物, 抑制JNK活性能够改善糖代谢的紊乱已经在许多研究中得到了令人信服结论^[90]。缺乏JNK1的肥胖小鼠体重下降, 胰岛素敏感性得到显著改善, 胰岛素受体密度增加^[64]。这些代谢结果反映了抑制JNK活性在治疗代谢性疾病中的积极作用。然而, 在以IKK-β为靶点治疗的问题上出现较大争议: 大量证据表明在多种组织中病理性IKK-β的激活对代谢不利, 抑制IKK-β能够改善血糖情况和胰岛素敏感性。Arkan等^[57]的实验验证了这种预期: 在用高脂饲料喂养时, 肝脏细胞特异性缺失IKK-β的小鼠肝脏对胰岛素的反应性明显优于对照组。而骨髓细胞缺失IKK-β的小鼠可改善全身组织的胰岛素敏感性, 保护小鼠免受高脂饮食介导的胰岛素抵抗; 但是也有一些与之矛盾的结果: 例如, 阻断小鼠脂肪组织中的IKK-β活性会导致脂肪组织的炎症恶化, 这可能由于IKK-β也参与

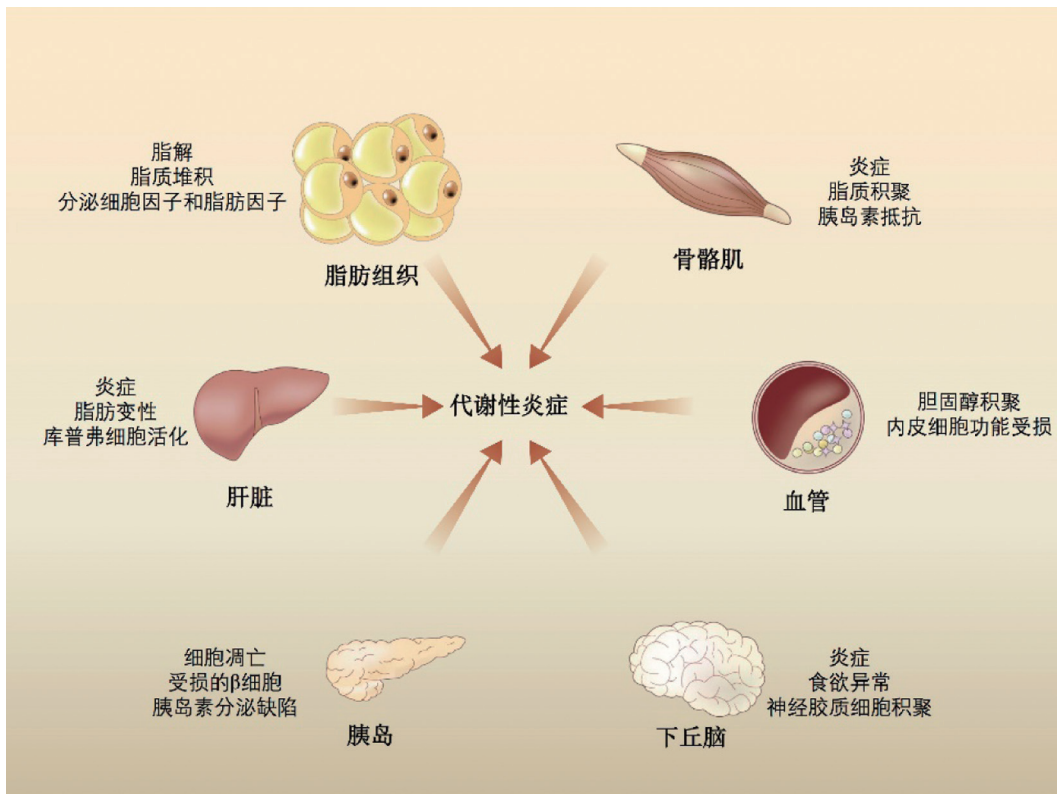


图2 不同组织的代谢性炎症

抗炎因子IL-13的生成,与炎症消退过程有关^[91]。

4.3 针对代谢性炎症中的炎症因子进行干预

代谢性炎症产生的炎症因子作用于其受体,激活下游的炎症激酶会阻碍胰岛素信号通路,同时,炎症因子又可以进一步促进炎症的发展。炎症因子在胰岛素抵抗与炎症中扮演了重要的角色,因此考虑可利用其中和抗体或相应受体拮抗剂干扰其发挥作用。

TNF- α 是肥胖引起的代谢性炎症中发现的第一个促炎细胞因子,促进胰岛素抵抗的发生,在代谢性疾病发展中的作用不容小觑。在动物试验中,中和TNF- α 可以提高大鼠骨骼肌对胰岛素的敏感性^[92]。但是,抗TNF- α 在临床上治疗代谢性疾病的有效性一直存在争议。在一项随机、对照临床试验中,口服TNF- α 拮抗剂依那西普三个月能够降低MS患者血中炎症标志物,同时能降低空腹血糖,增加高分子量脂联素含量,改善患者对胰岛素的敏感性^[93]。但是有研究显示相反的结论,2型糖尿病患者单次静脉注射TNF- α 受体拮抗剂后胰岛素抵抗情况并未得到显著改善^[94]。这可能与试验周期短、样本量少的局限性有关,因此还需要进一步更大规模的长期研究来考察。

在一项双盲、随机、对照的II期临床试验中^[95],2型糖尿病患者皮下接受IL-1 β 中和抗体LY2189102 12周之后,空腹血糖水平和糖化血红蛋白水平都显著降低,且在停止治疗后,积极效果仍可持续数周。

靶向IL-6在治疗胰岛素抵抗方面也存在争议。一方面,Klover等^[96]强调IL-6损伤了胰岛素信号通路,加速了胰岛素抵抗的恶化。另一项研究表明,重组人源化IL-6受体单克隆抗体托珠单抗可以降低糖化血红蛋白水平,提升胰岛素敏感性^[97]。但是另一方面,又有学者认为IL-6可能在维持血糖动态平衡、促进胰岛素分泌方面有着重要作用。在高脂饮食诱导肥胖小鼠模型中,IL-6缺乏会加重胰岛素抵抗^[98]。这可能与IL-6的双重信号通路在不同组织(肝脏、骨骼肌等)中发挥不同的作用有关^[99]。

还有一些其他方式也受到研究者的关注,比如合理饮食、体育锻炼、肠道菌群等方面,目前证明它们在抗炎领域也有一定作用^[100-101],可能会对MS患者有积极治疗作用,但其有效性和安全性还需进一步研究。

5 总结

近年来,营养过剩引起的代谢性疾病发病率逐

年增高,代谢性疾病的机制和治疗方案已经成为了代谢领域研究的热点方向。肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化、NAFLD等疾病共同的代谢特点就是胰岛素抵抗和慢性亚急性炎症。代谢性炎症影响着胰岛素在脂肪、肝脏、骨骼肌和血管等组织中的代谢作用,介导胰岛素抵抗的发生。二者互为因果,相互影响,形成恶性循环,引发多种代谢性疾病。以代谢性炎症为靶点,通过药理方法直接或间接地干预炎症的发生与发展,可能会对营养过剩引起的代谢性疾病的临床治疗提供一定的潜在方案。尽管一些抗炎途径在动物模型中取得了一些积极结果,但仍因存在大量限制因素尚未进入临床阶段。另外,值得注意的一点是,免疫反应对于机体的健康是不可缺失的,完整的炎症途径对于维持组织的功能是重要的,这是研究者需要注意的问题。因此,在今后的研究中,要构建与临床实际更相符合的试验模型,并在此基础上开展药物研究。不但要考察抑制炎症反应对治疗代谢性疾病的作用,还要关注对其他生理功能的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [2] Gerhardt CC, Romero IA, Canello R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 175: 81-92
- [3] Xu H, Hotamisligil GS. Signaling pathways utilized by tumor necrosis factor receptor 1 in adipocytes to suppress differentiation. *FEBS Lett*, 2001, 506: 97-102
- [4] Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*, 2009, 58: 718-25
- [5] 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. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1118-28
- [6] Koumenis C, Naczki C, Koritzinsky M, et al. Regulation of protein synthesis by hypoxia via activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2? *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 7405-16
- [7] Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*, 2007, 56: 901-11
- [8] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, 17: 179-88
- [9] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death

- defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*, 2005, 46: 2347-55
- [10] Treuter E, Fan R, Huang ZQ, et al. Transcriptional repression in macrophages-basic mechanisms and alterations in metabolic inflammatory diseases. *FEBS Lett*, 2017, 591: 2959-77
- [11] Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011, 332: 243-7
- [12] Luo W, Ai L, Wang B, et al. Eccentric exercise and dietary restriction inhibits M1 macrophage polarization activated by high-fat diet-induced obesity. *Life Sci*, 2020, 243: 117246
- [13] Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*, 2005, 54: 2277-86
- [14] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1796-808
- [15] Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*, 2009, 15: 940-5
- [16] Rausch ME, Weisberg SP, Vardhana P, et al. Obesity in C57BL/6J mice is characterised by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obesity*, 2008, 32: 451-63
- [17] Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1304-10
- [18] Zeyda M, Huber J, Prager G, et al. Inflammation correlates with markers of T-cells subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19: 743-8
- [19] Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, et al. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high fat feeding. *J Lipid Res*, 2008, 49: 1894-903
- [20] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*, 2012, 15: 635-45
- [21] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 2017, 542: 177-85
- [22] Prattichizzo F, Nigris VD, Spiga R, et al. Inflammation and metaflammation: the yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev*, 2018, 41: 1-17
- [23] Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*, 2005, 11: 183-90
- [24] Sánchez MA, Zepeda-Morales ASM, Carrera-Quintanar L, et al. Alliin, an *Allium sativum* nutraceutical, reduces metaflammation markers in DIO mice. *Nutrients*, 2020, 12: 624
- [25] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-46
- [26] Zhu JJ, Bing C, Wilding JPH, et al. Vitamin D receptor ligands attenuate the inflammatory profile of IL-1 β -stimulated human white preadipocytes via modulating the NF- κ B and unfolded protein response pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 1049-56
- [27] Luciani DS, Gwiazda KS, Yang TL, et al. Roles of IP3R and Ry R Ca²⁺ channels in endoplasmic reticulum stress and β cell death. *Diabetes*, 2009, 58: 422-32
- [28] Fu S, Yang L, Li P, et al. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*, 2011, 473: 528-31
- [29] Pineau L, Colas J, Dupont S, et al. Lipid-induced ER stress: synergistic effects of sterols and saturated fatty acids. *Traffic*, 2009, 10: 673-90
- [30] Riaz TA, Junjappa RP, Handigund M, et al. Role of endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 α in cellular physiology, calcium, ROS signaling, and metaflammation. *Cells*, 2020, 9: 1160
- [31] Coudronniere N, Villalba M, Englund N, et al. NF- κ B activation induced by T cell receptor/CD28 costimulation is mediated by protein kinase C- δ . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 3394-9
- [32] Aksoy E, Amraoui Z, Goriely S, et al. Critical role of protein kinase C δ for lipopolysaccharide-induced IL-12 synthesis in monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol*, 2002, 32: 3040-9
- [33] Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*, 2006, 45: 42-72
- [34] Stratford S, Hoehn KL, Liu F, et al. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. *J Biol Chem*, 2004, 279: 36608-15
- [35] Holland WL, Bikman BT, Wang LP, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121: 1858-70
- [36] Barra NG, Henriksbo BD, Anhê FF, et al. The NLRP3 inflammasome regulates adipose tissue metabolism. *Biochem J*, 2020, 477: 1089-107
- [37] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D, et al. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 31-44
- [38] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259: 87-91
- [39] Aguirre V, Uchida T, Yenush L, et al. The c-Jun NH₂-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*, 2000, 275: 9047-54
- [40] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18: 139-43
- [41] Ussher JR, Koves TR, Cadete VJJ, et al. Inhibition of de

- novo* ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption. *Diabetes*, 2010, 59: 2453-64
- [42] Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2018, 128: 1538-50
- [43] Shearin AL, Monks BR, Seale P, et al. Lack of AKT in adipocytes causes severe lipodystrophy. *Mol Metab*, 2016, 5: 472-9
- [44] McCurdy CE, Schenk S, Holliday MJ, et al. Attenuated *Pik3r1* expression prevents insulin resistance and adipose tissue macrophage accumulation in diet-induced obese mice. *Diabetes*, 2012, 61: 2495-505
- [45] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1494-505
- [46] Caputo T, Gilardi F, Desvergne BA, et al. From chronic overnutrition to metaflammation and insulin resistance: adipose tissue and liver contributions. *FEBS Lett*, 2017, 591: 3061-88
- [47] Alvarez JS, Goberna R, Margalet VS, et al. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*, 1999, 194: 6-11
- [48] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998, 395: 763-70
- [49] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005, 174: 5789-95
- [50] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257: 79-83
- [51] Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323: 630-5
- [52] Rodriguez-Ayala E, Gallegos-Cabrales EC, Gonzalez-Lopez L, et al. Towards precision medicine: defining and characterizing adipose tissue dysfunction to identify early immunometabolic risk in symptom-free adults from the GEMM family study. *Adipocyte*, 2020, 9: 153-69
- [53] López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*, 2014, 13: 166-78
- [54] Johnson AMF, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*, 2013, 152: 673-84
- [55] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*, 2012, 18: 363-74
- [56] Lanthier N, Molendi-Coste O, Cani PD, et al. Kupffer cell depletion prevents but has no therapeutic effect on metabolic and inflammatory changes induced by a high-fat diet. *FASEB J*, 2011, 25: 4301-11
- [57] Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*, 2005, 11: 191-8
- [58] Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*, 1992, 41(Suppl 2): 97-101
- [59] Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metab*, 2012, 15: 574-84
- [60] Ioannou GN, Haigh WG, Thorning D, et al. Hepatic cholesterol crystals and crown-like structures distinguish NASH from simple steatosis. *J Lipid Res*, 2013, 54: 1326-34
- [61] Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1321
- [62] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 367-77
- [63] Koistinen HA, Chibalin AV, Zierath JR. Aberrant p38 mitogen-activated protein kinase signalling in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2003, 46: 1324-8
- [64] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002, 420: 333-6
- [65] Bhatt BA, Dube JJ, Dedousis N, et al. Diet-induced obesity and acute hyperlipidemia reduce I κ B levels in rat skeletal muscle in a fiber - type dependent manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290: R233-40
- [66] Xu HY, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1821-30
- [67] Charles-Messance H, Sheedy FJ. Train to lose: innate immune memory in metaflammation. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 11: e1900480
- [68] Xia N, Horke S, Habermeier A, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 78-85
- [69] Numaguchi R, Furuhashi M, Matsumoto M, et al. Differential phenotypes in perivascular adipose tissue surrounding the internal thoracic artery and diseased coronary artery. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8: e011147
- [70] Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol*, 2017, 174: 4055-69
- [71] Ricci R, Sumara G, Sumara L, et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Science*, 2004, 306: 1558-61
- [72] Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, et al. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 1723-30
- [73] Moos MPW, John N, Gräbner R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2386-91

- [74] Sakamoto S, Tsuruda T, Hatakeyama K, et al. Impact of age-dependent adventitia inflammation on structural alteration of abdominal aorta in hyperlipidemic mice. *PLoS One*, 2014, 9: e105739
- [75] Nahrendorf M, Swirski FK. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science*, 2015, 349: 237-8
- [76] Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest*, 2015, 125: 1189-202
- [77] Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, et al. Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)*, 2009, 24: 325-31
- [78] Imai Y, Dobrian AD, Morris MA, et al. Islet inflammation: a unifying target for diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24: 351-60
- [79] Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007, 56: 2356-70
- [80] Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab*, 2012, 15: 518-33
- [81] Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, et al. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 2008, 118: 403-8
- [82] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Novartis Found Symp*, 2007, 286: 86-94
- [83] Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, 2012, 122: 153-62
- [84] Milanski MG, Degasperi A, Coope J, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*, 2009, 29: 359-70
- [85] McFadden JW, Aja S, Li Q, et al. Increasing fatty acid oxidation remodels the hypothalamic neurometabolome to mitigate stress and inflammation. *PLoS One*, 2014, 9: e115642
- [86] Jin CC, Mejia JH, Flavell RA, et al. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell Metab*, 2013, 17: 873-82
- [87] Davis JE, Gabler NK, Daniels JW, et al. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16: 1248-55
- [88] Mahmassani ZS, Reidy PT, McKenzie AL, et al. Absence of MyD88 from skeletal muscle protects female mice from inactivity-induced adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28: 772-82
- [89] Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*, 2006, 313: 1137-40
- [90] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Mol Metab*, 2016, 6: 174-84
- [91] Kwon H, Laurent S, Tang Y, et al. Adipocyte-specific IKK β signaling suppresses adipose tissue inflammation through an IL-13-dependent paracrine feedback pathway. *Cell Rep*, 2014, 9: 1574-83
- [92] Borst SE, Bagby GJ. Neutralization of tumor necrosis factor reverses age-induced impairment of insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats. *Metabolism*, 2002, 51: 1061-4
- [93] Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: E146-50
- [94] Paquot N, Castillo MJ, Lefèbvre PJ, et al. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1316-9
- [95] Lancaster JS, Raddad EA, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36: 2239-46
- [96] Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*, 2003, 52: 2784-9
- [97] Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 1164-5
- [98] Matthews VB, Allen TL, Risis S, et al. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia*, 2010, 53: 2431-41
- [99] Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, 2018, 26: 685-98
- [100] Arriaga-Rodríguez M, Fernández-Real JM. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome-related cognitive dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20: 473-80
- [101] Kuryłowicz A, Koźniewski K. Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. *Molecules*, 2020, 25: 2224