

· 综 述 ·

衰老相关的慢性炎症与胰岛素抵抗的研究进展

杨 伟, 华 琦*

(首都医科大学宣武医院老年医学科, 北京 100053)

【摘 要】 慢性炎症是衰老和衰老相关疾病的一个主要发病风险因素, 而胰岛素抵抗也在衰老过程中发挥作用。慢性炎症通过损害正常的脂质分布、脂肪组织功能、线粒体功能以及内质网应激引起胰岛素抵抗。脂肪组织的异常分布又可引起慢性炎症, 慢性炎症进一步加剧胰岛素抵抗, 慢性炎症和胰岛素抵抗相互作用可加速衰老过程。然而, 一些研究表明, 胰岛素抵抗本身也增加慢性炎症的作用。其中胰岛素依赖 Akt 信号传导通路的活性特别重要, 因为它在胰岛素敏感器官如肝脏和肌肉中分布减少, 并在非代谢器官如肾和主动脉中分布增加, 原因可能是胰岛素抵抗和高胰岛素血症。

【关键词】 炎症; 胰岛素抵抗; 衰老; 脂肪组织

【中图分类号】 R589.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.016

Research progress of age-related inflammation and insulin resistance

YANG Wei, HUA Qi*

(Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Chronic inflammation is a major risk factor for aging and senescence-related diseases, and insulin resistance also plays a role in the process of aging. Chronic inflammation impairs lipid accumulation, adipose tissue function, mitochondrial function, and causes endoplasmic reticulum (ER) stress, and all of these lead to insulin resistance. However, evidence shows that abnormal distribution of adipose tissue also causes chronic inflammation, while chronic inflammation further aggravates insulin resistance. Their interactions accelerates the aging process. However, some studies indicate that insulin resistance itself amplifies chronic inflammation. The activity of the insulin-dependent Akt signaling pathway is of importance due to its decrease in insulin-sensitive organs, like the liver and muscle, and its increase in non-metabolic organs, such as the kidneys and aorta, which may underlie insulin resistance and hyperinsulinemia.

【Key words】 inflammation; insulin resistance; aging; adipose tissue

Corresponding author: HUA Qi, E-mail: huaqi5371@medmail.com.cn

众所周知, 慢性低度系统性炎症是衰老和许多慢性疾病的重要危险因素之一。炎症作为先天免疫防御系统中的一个关键部分, 是人体重要保护机制, 可防御入侵病原体、外源性有害物质和某些受严密调控的内源性物质。许多年龄相关疾病如癌症、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心血管疾病、关节炎、骨质疏松症和阿尔茨海默病与慢性炎症有关^[1]。肥胖相关疾病和炎症也存在关系, 即内脏脂肪过多会导致循环中促炎症细胞因子的水平升高, 从而干扰衰老过程中胰岛素的产生信号^[2]。炎症巨噬细胞是细胞因子的主要来源, 肥胖者体内脂肪组织中的炎症巨噬细胞水平较高。促炎症细胞因子可通过外周组织和巨噬细胞自分泌或旁分泌的方

式诱导胰岛素抵抗^[3]。本文对衰老过程中慢性炎症和胰岛素抵抗之间的相互作用进行了综述。

1 胰岛素抵抗和 PI3K/Akt 信号通路

虽然获得了各种各样的研究数据, 但迄今为止, 研究人员对于胰岛素抵抗的发生机制并没有统一的共识^[4]。Youm 等^[5]的研究结果显示, 胰岛素抵抗的分子水平机理是胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)/磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B/Akt) 信号通路发生功能障碍, 导致肝细胞和脂肪细胞摄取葡萄糖受损。葡萄糖的摄取需要胰岛素参与, 胰岛素结合胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 后

产生一系列连锁事件。胰岛素受体是一个异四聚体,由两个 α 亚基和两个 β 亚基组成,中间连接二硫键,胰岛素结合IR的一个亚基,激活 β 亚基酪氨酸激酶,从而引发信号产生。一旦IR的酪氨酸激酶被激活,它将促进 β 亚基酪氨酸自动磷酸化,酪氨酸残基磷酸化和构象变化可扩增激酶活性。再激活IRS-1和IRS-2,并开始补充和活化PI-3K激酶。被激活的PI-3K激酶产生3-磷酸肌醇、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3),产物磷酸化Akt使其活化,活化的Akt可激活葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter-4, GLUT4),从而把葡萄糖转运到细胞中。

2 衰老过程中的慢性炎症

2.1 脂质过度堆积与慢性炎症

脂质有各种各样的生物学作用,这些作用由其化学和物理性质决定。然而,衰老过程中过度的脂质堆积会导致胰岛素抵抗。最近的研究表明,炎症反应可破坏正常脂质堆积,如促炎症细胞因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过WNT信号可损害脂质堆积^[6]。事实上,炎症也可通过破坏脂质代谢而导致脂质过度堆积。例如固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)是一个转录因子,其基本结构是螺旋-环-螺旋,可控制胆固醇、脂肪酸、甘油三酯和磷脂合成所需基因的表达。基因芯片研究表明,衰老过程上调了某些炎症因子的表达。被上调的基因包括核因子- κ B1a(nuclear factor- κ B1a, NF- κ B1a)和90 kDa的核糖体蛋白S6激酶(ribosomal S6 kinase, RSK),它们与老年鼠中的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)相关^[7]。同时衰老基因转录过程中,与免疫反应和炎症过程相关的基因也会随着年龄增长而增加表达,这些基因与细胞因子-细胞因子受体之间存在相互作用。某些下调的基因如过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)与脂质代谢相关,在衰老过程中也被观察到^[8]。炎症同样参与ATP结合盒转运子A1(ATP-binding membrane cassette transporter A1, ABCA1)介导的胆固醇转出过程,通过PPARs破坏低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体介导的血管平滑肌和系膜细胞的负反馈调节,从而加速泡沫细胞形成^[9]。这些结果进一步支持慢性炎症

与代谢紊乱有关的脂质堆积在分子水平密切相关。

2.2 脂肪组织与慢性炎症

白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)不仅在体内参与能量储存,也分泌多种生物活性分子,包括脂联素、白细胞介素-1 β (interleukin-1, IL-1 β)、IL-6和TNF,使得脂肪组织与其他组织进行联系,如与肝脏、骨骼肌和中枢神经系统^[10]。通过与其他组织相互作用,WAT参与和调节重要的生理过程,如食物摄入、能量平衡和胰岛素抵抗。研究表明,脂肪组织参与代谢、炎症、衰老和年龄相关疾病,肥胖和衰老均受脂肪细胞体积和数量增加的影响^[11]。脂肪细胞分化会产生许多新的细胞,可产生较多的脂联素,从而减少促炎症细胞因子的分泌。与此相反,脂肪细胞分化可促进巨噬细胞浸润,巨噬细胞进入脂肪组织是肥胖诱导炎症和胰岛素抵抗的最初阶段。一般情况下,营养过剩和衰老可导致脂肪细胞分泌趋化因子,如促炎症单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和某些其他因子,提供一个趋化梯度以吸引单核细胞向脂肪组织转移,成为脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)^[12]。一旦促炎症ATM迁移到脂肪组织,它们也分泌自己的趋化因子,用来吸引其他的巨噬细胞,从而形成正向反馈。因此,ATM可维持炎症过程,诱导局部和全身性炎症因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-1 β 、IL-6和TNF产生,同时降低其他脂肪细胞因子的分泌如脂联素^[13]。

脂肪细胞肥大直径可达150~200 μ m,超过了氧气可以扩散的最大距离(100~200 μ m),从而导致局部缺氧。肥大脂肪组织的缺氧特点已经被许多研究人员发现,缺氧条件下脂肪细胞可分泌一个关键的调节因子,即缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)。HIF-1是脂肪细胞应对缺氧中而不断产生的转录因子,可促进多种基因表达,刺激红细胞生成、血管生成和糖酵解,因此它在胰岛素抵抗过程中起链接作用^[14]。内脏脂肪主要指位于腹腔内、器官和血管等组织间起填充和衬垫作用的脂肪组织,它的组织代谢特点不同于皮下脂肪,内脏脂肪具有更高的代谢活性,富含游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)^[15]。游离脂肪酸的增加可促进胰岛素抵抗,并增加肝脏极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的产生。对于体型消瘦或肥胖者内脏脂肪的研究表明,肥胖者体内巨噬细胞特定趋化因子以及它们受体的水平明显升高,内脏肥胖同时伴随慢性低度炎症^[16]。

2.3 线粒体功能障碍

线粒体中的氧化磷酸化和充足的氧气对细胞功能很重要,氧化磷酸化是指物质在体内氧化时释放的能量供二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与无机磷合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。线粒体功能障碍与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及胰岛素抵抗有关,T2DM 患者经常合并线粒体功能障碍,例如胰岛素可使 ATP 产生减少、呼吸链亚基蛋白合成降低、线粒体脱氧核糖核酸(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)减少、线粒体体积变小和密度减低等^[17]。此外,一些研究表明,与健康个体相比,T2DM 患者肌肉活检样品中线粒体氧化磷酸化能力明显受损^[18]。研究表明,线粒体中关于氧化磷酸化的基因表达与胰岛素抵抗有关,线粒体功能障碍导致脂肪酸代谢产物如二酰基甘油(diacyl glycerol, DAG)和长链脂酰辅酶 A 堆积,从而导致脂肪酸氧化减少^[19]。DAG 在细胞内堆积激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),PKC 反过来激活 NF- κ B 抑制物激酶(inhibitor κ B kinase, IKK)和 Jun 氨基末端激酶(Jun N terminal kinase, JNK),增加 IRS 丝氨酸的磷酸化,从而导致胰岛素信号衰减。事实上,随着年龄增长,mtDNA 易发生突变和缺失,从而导致呼吸链功能受损和活性氧含量增加,线粒体功能障碍可能是老年性慢性炎症产生的主要原因。

2.4 内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞重要的细胞器,是由生物膜构成的互相通连的片层隙状或小管状系统,这种细胞内的膜性管状系统一方面构成细胞内物质运输的通路,另一方面为细胞内各种各样的酶反应提供反应面积。滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER)称为肌质网,没有核糖体附着,所占比例较少,但功能复杂,它与脂类、糖类代谢有关,可贮存 Ca^{2+} 引起肌肉收缩^[20]。粗面内质网上附着有核糖体,其排列较滑面内质网规则,功能主要与蛋白质的合成有关。低氧时,内质网中蛋白质的正常折叠发生障碍,导致未折叠蛋白质和异常折叠蛋白质堆积,发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)是内质网应激时适应性代偿的重要信号通路之一,对正常细胞内稳态和有机体的发展非常重要,可能在许多疾病的发病过程中发挥关键作用。

研究表明,超负荷的脂肪酸可以快速诱导胰岛 B 细胞和肝细胞 ER 应激,造成胰岛素分泌受损和

葡萄糖吸收障碍^[21]。ER 应激会导致肝细胞和脂肪细胞胰岛素抵抗,部分机制是需肌醇跨膜激酶/核酸内切酶 1 (inositol-requiring transmembrane kinase/endonuclease 1, IRE1)/JNK 信号通路介导抑制 IRS-1 的酪氨酸磷酸化,并促进丝氨酸磷酸化^[22]。几个伴侣蛋白和折叠酶,如葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein, GRP78)、蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)、钙联接蛋白和钙网蛋白在 ER 中参与蛋白质折叠,这些伴侣蛋白和折叠酶随着年龄增长而减少。ER 应激已经证明可以通过增加 IRE1,从而触发激活 JNK 及 IKK,并诱导 NF- κ B 激活。JNK 和 NF- κ B 信号激活增加会诱发促炎症细胞因子表达。ER 应激也是活性氧(ROS)生成的主要来源,主要依靠 Ca^{2+} 释放^[23]。 Ca^{2+} 释放增加胞质 Ca^{2+} 浓度,随后刺激线粒体代谢产生更多的活性氧。因此 ER 就像体内的一个“站点”,能感知营养过剩,并将其转换成有关代谢的和年龄相关的炎症反应,ER 应激在肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 发生中发挥重要的作用。

3 衰老过程中慢性炎症与胰岛素抵抗

大多数研究已经表明炎症反应对胰岛素抵抗有影响,胰岛素抵抗对炎症反应的影响研究不多。当机体摄入过量营养物质时,与新陈代谢有关的组织如肝脏、脂肪组织和骨骼肌,它们胰岛素传导信号也会受到损害,促炎症细胞因子水平会升高^[24]。

胰岛素抵抗引起 T2DM 是加速衰老的原因之一。胰岛素抵抗发生时,血清胰岛素水平升高导致高胰岛素血症,可激活 Akt/IKK 信号通路,继而激活 NF- κ B^[25]。肥胖和胰岛素抵抗可增强 Akt 活性,从而增加肾脏疾病的发生率^[26]。很多研究表明慢性胰岛素抵抗患者伴有高胰岛素血症,促炎症细胞因子水平提高,从而导致一些疾病如动脉粥样硬化^[27]。促炎症细胞因子可激活 JNK 和 IKK/NF- κ B 信号通路,从而导致慢性炎症介质增多,增多的炎性介质又促进 JNK 和 IKK/NF- κ B 信号通路激活,两者相互影响,使得慢性炎症和肥胖的相互作用持续,从而加速衰老^[28]。因此,我们可以研制抑制胰岛素抵抗的药物,如 AMPK 活化剂或 PPAR α/β 双受体激动剂来改善老年患者的胰岛素抵抗,通过改善胰岛素抵抗的作用来达到抗衰老效果。文献报道,二甲双胍作为 AMPK 活化剂,可延长小鼠的寿命^[29]。叉头状转录因子 O1 (forkhead transcription factor O1, FoxO1) 可促进 IL-1 β 表达,从而抑制胰岛素的信号通路,FoxO1 抑制剂有潜力发展成为抗衰老剂^[30]。

目前,胰岛素抵抗和炎症哪个最先发生还不清楚,但研究已经表明衰老过程中胰岛素抵抗和炎症间的恶性循环一直存在,并加速衰老^[31]。营养过剩可启动胰岛素抵抗和慢性炎症过程,肥胖诱导脂肪组织异常分布(如肝脏和肌肉脂质积累)引起慢性炎症,慢性炎症进一步加剧胰岛素抵抗,两者持续相互作用加速衰老过程。

【参考文献】

- [1] Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, *et al.* Inflammation and its role in age-related macular degeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(9): 1765–1786. DOI: 10.1007/s00018-016-2147-8.
- [2] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29(4): 415–445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- [3] Sepe A, Tchekonia T, Thomou T, *et al.* Aging and regional differences in fat cell progenitors — a mini-review[J]. *Gerontology*, 2011, 57(1): 66–75. DOI: 10.1159/000279755.
- [4] Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(6): 304–311. DOI: 10.1016/j.tips.2012.02.004.
- [5] Youm YH, Grant RW, McCabe LR, *et al.* Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic lowgrade inflammation to functional decline in aging[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 519–532. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010.
- [6] Park D, Lee EK, Jang EJ, *et al.* Identification of the dichotomous role of age-related LCK in calorie restriction revealed by integrative analysis of cDNA microarray and interactome[J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(4): 1045–1060. DOI: 10.1007/s11357-012-9426-6.
- [7] Park MH, Kim DH, Lee EK, *et al.* Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(12): 1507–1514. DOI: 10.1007/s12272-014-0474-6.
- [8] Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, *et al.* Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function[J]. *Biochimie*, 2013, 95(11): 1971–1979. DOI: 10.1016/j.bioci.2013.07.017.
- [9] Hsu WH, Chen TH, Lee BH. Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPAR α agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64(22): 94–103. DOI: 10.1016/j.fct.2013.11.015.
- [10] Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, *et al.* The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(2): 95–112. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003.
- [11] Hong SE, Heo HS, Kim DH, *et al.* Revealing system-level correlations between aging and calorie restriction using a mouse transcriptome[J]. *Age (Dordr)*, 2010, 32(1): 15–30. DOI: 10.1007/s11357-009-9106-3.
- [12] Grahame Hardie D. Regulation of AMP-activated protein kinase by natural and synthetic activators[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(1): 1–19. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.06.002.
- [13] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Ann Rev Physiol*, 2010, 72(10): 219–246. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.010.
- [14] Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(9): 2992–3002. DOI: 10.1172/JCI34260.
- [15] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251–262. DOI: 10.1038/nrm3311.
- [16] Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, *et al.* Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle *via* AMPK activation[J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 360–369. DOI: 10.2337/dh14-0508.
- [17] Hwang H, Bowen BP, Lefort N, *et al.* Proteomics analysis of human skeletal muscle reveals novel abnormalities in obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 33–42. DOI: 10.2337/dh09-0214.
- [18] Russo GT, Minutoli L, Bitto A, *et al.* Methotrexate increases skeletal muscle GLUT4 expression and improves metabolic control in experimental diabetes[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 132056. DOI: 10.1155/2012/132056.
- [19] Boushel R, Gnaiger E, Schjerling P, *et al.* Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 790–796. DOI: 10.1007/s00125-007-0594-3.
- [20] Van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(2): 112–124. DOI: 10.1038/nrm2330.
- [21] Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1): 42–61. DOI: 10.1210/er.2007-0015.
- [22] Nuss JE, Choksi KB, Deford JH, *et al.* Decreased enzyme activities of chaperones PDI and BiP in aged mouse livers[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365(2): 355–361. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.10.194.
- [23] Ge YQ, Xu XF, Yang B, *et al.* Saponins from *Rubusparvifolius* L. induce apoptosis in human chronic myeloid leukemia cells through AMPK activation and STAT3 inhibition[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5455–5461.
- [24] Lele RD. Causation, prevention and reversal of vascular endothelial dysfunction[J]. *J Assoc Physicians India*, 2007, 55(9): 643–651.
- [25] Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, *et al.* Metformin improves healthspan and lifespan in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(13): 2192. DOI: 10.1038/ncomms3192.
- [26] Cabreiro F, Au C, Leung KY, *et al.* Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism[J]. *Cell*, 2013, 153(1): 228–239. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.035.
- [27] Tan WQ, Chen G, Jia B, *et al.* Artemisinin inhibits neuroblastoma proliferation through activation of AHP-activated protein kinase (AMPK) signaling[J]. *Pharmazie*, 2014, 69(6): 468–472.
- [28] Son MJ, Minakawa M, Miura Y, *et al.* Aspalathin improves hyperglycemia and glucose intolerance in obese diabetic ob/ob mice[J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(6): 1607–1619. DOI: 10.1007/s00394-012-0466-6.
- [29] Kawaguchi T, Hayakawa M, Koga H, *et al.* Effects of fucoidan on proliferation, AMP-activated protein kinase, and downstream metabolism and cell cycle-associated molecules in poorly differentiated human hepatoma HLF cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 2216–2222. DOI: 10.3892/ijo.2015.2928.
- [30] Su D, Coudriet GM, Hyun Kim D, *et al.* FoxO1 links insulin resistance to proinflammatory cytokine IL-1 β production in macrophages[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2624–2633. DOI: 10.2337/dh09-0232.
- [31] Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, *et al.* The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States[J]. *JAMA*, 2001, 286(10): 1195–1200.