

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.030>

慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展

魏伊秋 综述 李满, 余佳 审校

(武汉大学人民医院肝胆外科, 武汉 430060)

[摘要] 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生是一个慢性炎症过程, IR的机制与炎症密切相关。炎症因子能参与胰岛素信号通路干扰其信号转导, 也可与氧化应激(oxidative stress, OS)过程相互作用加重IR, 且炎症是连接肥胖与IR的桥梁, 脂肪组织产生的炎症因子和脂肪细胞因子可通过调节炎症反应影响胰岛素作用过程, 一些研究也表明抗炎治疗能改善IR。阐明慢性炎症与IR机制关系, 有助于对研究IR及与其密切相关的2型糖尿病、代谢综合征等开拓新思路, 为新药研发提供更多理论和实践依据。

[关键词] 胰岛素抵抗; 慢性炎症; 2型糖尿病

Research progress in the relationship between chronic inflammation and insulin resistance

WEI Yiqiu, LI Man, YU Jia

(Department of Hepatobiliary Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract Insulin resistance (IR) is a chronic inflammatory process, and the mechanism of IR is closely related to inflammation. Inflammatory factors can participate in the insulin signaling pathway to interfere with its signal transduction, and can also interact with the oxidative stress process to aggravate IR. Inflammation is also a bridge that connecting obesity and IR. Adipose tissue inflammatory cytokines and adipocytokines may affect the process of insulin action by regulating the inflammatory response, and some studies have shown that anti-inflammatory treatment can improve IR. Elucidating the relationship between chronic inflammation and the mechanism of IR is help to develop new ideas for studying IR and its closely related diseases like type 2 diabetes and metabolic syndrome, and provide more theoretical and practical basis for new drug research and development.

Keywords insulin resistance; chronic inflammation; type 2 diabetes mellitus

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-03

通信作者 (Corresponding author): 余佳, Email: hbpennhmp116@163.com

基金项目 (Foundation item): 中国留学基金委员会 [留金发 (2017)3059 号]; 武汉市医学中青年骨干人才项目 [(2016)S9]。This work was supported by the China Scholarship Council [CSC (2017) No. 3059] and Wuhan Young and Middle-aged Medical Backbone Talent Training Project [(2016)S9], China.

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指外周组织(主要是骨骼肌、脂肪和肝等)对胰岛素的敏感性降低,主要表现为对葡萄糖的摄取和利用障碍。IR初期,机体会代偿性产生更多胰岛素,以维持血糖水平,然而高水平胰岛素会损害胰岛 β 细胞,随着 β 细胞功能减退,不能产生足够多胰岛素以增强胰岛素敏感性时,会出现糖耐量降低,导致2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。目前IR被认为是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的重要的发病机制之一^[1]。IR的机制十分复杂,大量的基础研究、临床试验均证实IR与炎症、氧化应激(oxidative stress, OS)、细胞内自身信号途径异常相关,而这三者之间又有紧密联系^[2]。研究IR机制,有助于寻找治疗IR的作用靶点,从而促进对T2DM, MS等疾病治疗的研究。本文将根据新近研究结果,从4个方面对慢性炎症与IR机制关系研究进展作一综述。

1 炎症因子参与胰岛素信号通路干扰其信号转导

自炎症因子表达与IR的关系于1993年首次被提出后,许多学者参与了相关研究并证实炎症因子是IR的始动因素,与之密切相关^[2]。胰岛素与其受体结合后,会刺激受体酪氨酸自磷酸化,激活激酶,进而使胰岛素受体底物(Insulin receptor substrate, IRS)等底物接头蛋白磷酸化。IRS可激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)和丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 1, PDK1),转导信号至蛋白激酶B(protein kinase B, PKB; 又称Akt)和葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT), GLUT-4囊泡转运向质膜,开启葡萄糖转运。该经典的胰岛素信号通路上任何位点受到干扰均会影响胰岛素发挥作用,导致IR发生^[3]。炎症转导通路与胰岛素信号通路之间有着复杂的交叉关系,炎症因子作用于胰岛素信号通路的一些位点上,能使IRS的信号转导受到干扰。在炎症状态下,来自循环或由组织常驻免疫细胞局部产生的细胞因子的增加会通过影响不同的中间体来抑制胰岛素信号从而产生IR,其中涉及多个信号通路。

1.1 IKK- β /NF- κ B 通路

I κ B激酶 β (I kappa B kinase β , IKK- β)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路是炎症反应中最关键的信号转导途径,在IR中起中心作用。IKK

是一种丝氨酸激酶,能直接影响具有多个丝氨酸磷酸化位点的IRS-1。在正常生理条件下, NF- κ B与IKK抑制剂I κ Bs形成复合物,并以这种非活性状态存在于胞质溶胶中。当IKK- β 磷酸化I κ Bs时,胞质中的复合物会释放NF- κ B, NF- κ B随即转移到细胞核中,激活大量涉及促炎细胞因子的基因,使其发生转录产生炎症因子,而炎症因子又可激活IKK,形成恶性循环。炎症因子通过促进IRS-1丝氨酸磷酸化,抑制其正常的酪氨酸磷酸化,减少胰岛素受体与IRS的结合,致IR持续发展^[4]。

1.2 JNK 通路

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated-protein kinase, MAPK)家族的成员,它可以由TNF- α , IL-1 β 等激活物激活,从而使AP-1转录因子的c-Jun磷酸化,以致IRS上的第307位丝氨酸磷酸化,抑制PI3K/AKT信号通路,从而阻碍正常的酪氨酸磷酸化,导致IR^[5]。

1.3 SOCS 通路

细胞因子信号转导抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCS)是一个蛋白质家族,在免疫细胞和代谢器官的炎症反应中发挥重要作用。在SOCS家族中,主要有SOCS-1, SOCS-3, SOCS-6通过SOCS通路参与炎症细胞因子介导的IR。炎症细胞因子能增加SOCS蛋白的表达,而SOCS蛋白能负反馈作用于细胞因子信号途径,通过竞争性抑制IRS(IRS-1, IRS-2)的酪氨酸磷酸化^[6]以及通过泛素介导的靶向IRS(IRS-1, IRS-2)的降解参与IR^[7]。

1.4 PKc 信号通路

蛋白激酶C(protein kinase C, PKc)通路作为G蛋白偶联受体系统中相当重要的一部分,同样参与胰岛素信号的转导。PKc属于多功能丝、苏氨酸激酶,在非活性状态下游离存在于胞质溶胶中,激活后成为膜结合的酶。PKc的激活需要膜脂DAG,主要来源于脂肪酸分解,炎症因子能促进这个过程,并使DAG升高,激活PKc,活化的PKc能通过磷酸化IRS-1负调节胰岛素信号^[8]。

1.5 iNOs/NO 信号通路

促炎细胞因子可诱导诱导型一氧化氮合酶(iNOs)的激活,继而产生NO。这种酶在先天免疫系统中发挥重要作用,但iNOS过度表达产生的高

浓度NO可以负调节胰岛素信号。iNOS还可以通过胰岛素信号通路蛋白的亚硝基化和/或通过OS与内质网应激诱导IR^[9]。

1.6 其他

前文仅列举了近年来国内外研究较多的相关通路,除上述主要通路外,炎症因子还可通过其他途径干扰胰岛素信号的转导,如TNF- α 可激活蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(protein-tyrosine phosphatase 1B, PTP-1B),过度活化导致胰岛素受体和IRSs去磷酸化,诱导IR^[10]。

炎症因子通过干扰上述信号通路,影响胰岛素发挥其正常作用,然而实际上可能存在更多目前未知的途径参与了这个过程,这就需要研究者们继续进行研究。明确相关的信号通路,通过针对其上某些重要位点进行调控来达到改变IR状态实验研究,有助于有关疾病状态检查与鉴别、药物治疗位点研究、疗效监测等的发展。

2 炎症与 OS 相互作用导致 IR 加重

人在有氧呼吸过程中使用氧气氧化食物底物(富含碳和氢),以获得生命所必需的热能和化学物质。当我们用氧气氧化分子时,氧分子本身就会被还原并形成中间体,产生大量自由基,其中氧自由基约占95%,统称为活性氧(reactive oxygen species, ROS)。在生理状态下,真核细胞可以通过抗氧化防御机制抵消ROS,使其维持在一个较低的水平,不会引起氧化损伤^[11]。此状态下ROS能发挥抗感染、调节血管舒缩等重要生理功能。当机体受到外界刺激或在某些病理状态下,ROS大量产生超过机体抗氧化能力或抗氧化防御机制受损,ROS发生蓄积,会损伤生物膜、蛋白质、DNA,产生氧化损伤,这被称为OS^[12]。

目前研究^[13]认为:OS反应是炎症反应的一个组成部分,它能激活内皮细胞内的炎症信号级联反应,促进炎症的发生,而炎症又能激活多种免疫细胞产生自由基,加剧OS反应。它们的相互作用形成了恶性循环,加重了IR的发生。OS的增加是导致IR, β 细胞功能障碍、糖耐量受损并最终导致T2DM的重要有害因素之一^[14]。其导致IR机制主要有2个方面:1)OS的细胞毒性作用。ROS能攻击生物膜磷脂双分子层的不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化产生4-羟基壬烯醛(4-HNE)、丙二醛(MDA)等终末毒性产物^[15],降低PI3K, Akt等的活性,参与IR的过程^[16]。OS还能引起DNA碱基

修饰或断裂。脂肪细胞DNA损伤可触发p53依赖信号,参与脂肪代谢和分泌功能的改变,可以增加脂肪组织中趋化因子的表达,促进促炎巨噬细胞、中性粒细胞的浸润,导致脂肪组织炎症、脂肪细胞功能障碍和IR的发生^[17]。2)OS影响胰岛素信号通路。OS过程中的ROS作为一种炎症因子,可以参与胰岛素信号通路,活化多重丝氨酸/苏氨酸激酶(如JNK, IKK- β 等),这些活化的激酶可以使IRS(IRS-1, IRS-2)丝氨酸磷酸化,进而通过抑制IRS酪氨酸磷酸化而影响胰岛素信号通路。OS还能抑制PI3-Kp85亚基向质膜的转运与激活,阻止GLUT-4囊泡转运向质膜及下调GLUT-4的表达,从而抑制葡萄糖摄取,引起IR^[18]。因此,抑制过度的OS以治疗IR也成为了近年来研究的热点。

3 炎症因子和脂肪细胞因子可通过调节炎症反应参与 IR

脂肪组织是一种重要的内分泌器官,能分泌各种激素,如脂联素、瘦素、抵抗素,以及一些经典细胞因子,如TNF- α 和IL-6,参与自身与其他细胞的生理性调节^[19-20]。而脂肪组织也是重要的免疫组织,其中含有各种类型的免疫细胞。肥胖状态下,体内发生代谢紊乱,血液中的代谢产物如游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和内毒素(LPS)等能极化脂肪组织中的巨噬细胞,使M1/M2比值升高,其中M1样CD11c阳性巨噬细胞具有促炎症作用,能分泌一系列的细胞因子^[21],极化的巨噬细胞同辅助性T淋巴细胞诱导机体产生慢性低度炎症,也称代谢性炎症(metabolic inflammation或metflammation)。华山医院研究团队将动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、T2DM、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及肥胖比作“一根藤(慢性低度炎症)上的4个瓜”,并通过一系列证据证明了慢性低度炎症与AS, NAFLD, T2DM及肥胖均有丰富的内在联系^[22]。后两者是本文关注的重点。许多研究^[22-23]证明肥胖的慢性低度炎症状态与IR有密切联系。其中脂肪组织产生的炎症因子和脂肪细胞因子发挥了重要作用。

研究^[2]表明:炎症因子TNF- α 和IL-6也是一种脂肪因子,除通过影响胰岛素信号通路导致IR外, TNF- α 还可促进脂解作用,使外周FFA增加;调控脂肪细胞基因表达,引起血浆FFA水平上升以及三酰甘油(TG)和超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)增加;作用于其他细胞因子,如刺激IL-6, MCP-1产生,抑制脂联素产

生, 导致IR。IL-6还可使胰岛 β 细胞受损, 刺激干细胞过度产生C反应蛋白, 干扰脂代谢, 产生更多FFA, 参与IR。

瘦素(Leptin)是一种由脂肪组织产生的蛋白质类激素。作为第1个被发现的脂肪组织特异表达的抗炎性细胞因子, 瘦素与IR密切相关^[24-25]。它能作为过饱信号抑制食欲, 抵抗肥胖, 还有促炎和促血小板聚集功能。但一些研究^[26]结果显示血清瘦素水平与BMI呈显著正相关, 而非负相关, 表明中国人肥胖者多存在瘦素抵抗。一般情况下胰岛素主要是促进脂肪合成并抑制脂肪分解, 而瘦素能促进脂肪的分解, 从而直接或间接抑制胰岛素的分泌, 造成IR。脂联素(adiponectin, ADPN)是脂肪细胞产生的一种内源性生物活性多肽或蛋白质, 能促进脂肪细胞分化, 也可增加胰岛素敏感性, 还能够刺激机体释放抗炎细胞因子, 抑制前炎症因子产生, 发挥抗炎作用, 从而抑制IR^[27]。与瘦素相反, 脂联素血浆水平随体重增加而下降, 瘦素与脂联素呈负相关^[28]。

抵抗素(Resistin)因具有直接拮抗胰岛素的作用而得名。研究^[29]发现: 抵抗素具有显著的促炎作用, 它本身也受炎症因子负调控。一方面, 抵抗素通过干预胰岛素信号转导、调节糖代谢过程中的关键酶活性及磷酸化途径引起IR; 另一方面, 抵抗素通过作用于炎症信号通路引起胰岛素信号转导异常^[30]。

内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂(VaspinL9J)是最新发现的脂肪因子之一, 属于丝氨酸蛋白酶抑制因子。目前认为Vaspin可以增加胰岛素敏感性, 并且具有抗炎作用^[19-22,24-31]。然而Vaspin与IR有关的机制仍知之甚少, 初步的研究^[32]结果表明: 血清Vaspin水平的升高, 以及脂肪组织中Vaspin mRNA表达的增加, 可能是对肥胖和IR状态中增加的未知的蛋白酶上调的补偿性对抗作用。刘萍等^[33]通过对地塞米松诱导的IR的3T3-L1脂肪细胞的实验, 证实Vaspin通过影响IR的脂肪细胞中的PAKT/AKT胰岛素信号通路, 增加葡萄糖的利用, 改善IR。这为治疗IR新药的研发提供了可能。

4 抗炎治疗与 IR

近年来有关IR机制与炎症关系的研究已较为深入, 许多学者开始关注抗炎治疗是否能有效改善IR, 并取得了初步成果。目前已经有多种治疗策略被用于治疗IR^[2]。

一些学者着重研究拮抗相应炎症因子的作用。IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra)是IL-1家族的天然抗炎细胞因子。它与IL-1RI竞争性结合, 防止其与IL-1 β 结合并对抗它的影响。研究^[34]证明使用人类重组IL-1Ra治疗能改善血糖水平, 有助于提高脂肪和周围组织的胰岛素敏感性。TNF- α 是最重要的促炎症介质之一, 它负责诱导脂肪细胞和周围组织中的IR。作为一种抗TNF- α 药物, 英夫利昔单抗近年来已被证实能部分逆转果糖诱导的小鼠食源性变化, 特别是高胰岛素血症和IR。依那西普也能作为一种抗炎脂肪因子, 提高胰岛素敏感性^[35]。另外一些学者则关注于干预胰岛素信号转导途径上的位点。作为一类重要的非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 水杨酸盐不仅可以抑制NF- κ B改善胰岛素敏感性和葡萄糖耐量, 还能逆转PMA和TNF- α 诱导IRS-1丝氨酸307位点磷酸化和IR。还有研究^[36]发现阿司匹林可逆转IR导致的血糖和脂质的失衡, 增加肝糖原的浓度, 并降低脂肪组织的脂质过氧化作用, 表明其具有抗糖尿病作用。然而, 糖尿病患者患冠状动脉疾病的风险增加, 而NSAIDs似乎与这种风险的增加有关。此外, 这些患者经常表现出肾灌注功能受损, 而NSAIDs倾向于恶化这一点。这些影响限制了人们对NSAIDs在预防/治疗T2DM中的应用。然而, 新的研究^[36]可能揭示与这些药物相关的其他治疗靶点, 以及针对相应靶点进行药理干预可能有助于减少危害。

尽管目前有许多针对炎症介质如TNF- α 和IL-1 β 改善患者胰岛素敏感性的研究, 但取得的成果有限^[37]。有研究者发现将肥胖小鼠由高脂饮食更换到正常饮食后, 脂肪组织中CD 11c阳性巨噬细胞所表达的半乳糖苷凝集素3(Galectin3, Gal3)水平大幅降低。Gal3对免疫细胞有趋化作用, 表明Gal3可能是炎症和胰岛素敏感性之间的一个可靶向的联系。研究者通过Gal3丧失和获得功能的实验证明了Gal3损害葡萄糖耐受性并增加IR, 发现接受高脂饮食的Gal3基因敲除小鼠IR降低, 且通过采用Gal3的小分子抑制剂Cpd47直接作用于肝细胞, 可取消Gal3对葡萄糖转运的抑制作用, 证实Gal3可被药物抑制, 有望成为新的治疗IR的作用靶点^[3]。

抗炎治疗能有效改善IR已得到比较广泛的认可, 反之, 治疗IR是否能缓解机体微炎症状态呢? 有研究者^[38]使用利拉鲁肽(一种人胰高糖素样肽-1类似物)与二甲双胍对初发T2DM伴肥胖患者进行治疗, 控制其血糖水平, 观察其对患者体质

情况、代谢和微炎症状态的影响, 结果显示: 使用药物治疗之后, 微炎症水平相关的TLR4-NF- κ B信号通路及DAG/PKC信号通路下游分子的蛋白表达量均较低, 说明控制血糖、治疗IR状态确实能缓解机体的微炎症状态, 进一步说明了IR与炎症的密切关系。

5 结语

慢性炎症与IR机制关系十分密切, 炎症可以通过多个方面影响IR, 一些研究也表明抗炎治疗能改善IR。因此, 炎症因子的调控是研究IR的核心环节, 阐明IR机制与炎症关系, 能为今后研究与治疗IR及与其密切相关的T2DM, MS等提供方向和思路, 为新药的研发提供更多理论基础。

参考文献

1. 王仁山, 王晔华. 炎症与代谢综合征[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(2): 67-69.
WANG Renshan, WANG Yehua. Inflammation and metabolic syndrome[J]. Journal of Practical Diabetes, 2018, 14(2): 67-69.
2. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 87.
3. 侯少聪, 李平平. 半乳糖苷凝集素Galectin3直接诱发胰岛素抵抗[J]. 中国细胞生物学学报, 2017(5): 537-541.
HOU Shaocong, LI Pingping. Direct induction of insulin resistance by Galectin3[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2017(5): 537-541.
4. Luo C, Yang H, Tang C, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF-kappaB signal in type 2 diabetic rats[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 744-750.
5. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. Mol Metab, 2016, 6(2): 174-184.
6. Galic S, Sachithanandan N, Kay TW, et al. Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity[J]. Biochem J, 2014, 461(2): 177-188.
7. Lu L, Ye X, Yao Q, et al. Egr2 enhances insulin resistance via JAK2/STAT3/SOCS-1 pathway in HepG2 cells treated with palmitate[J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 260: 25-31.
8. Lu H, Bogdanovic E, Yu Z, et al. Combined hyperglycemia- and hyperinsulinemia-induced insulin resistance in adipocytes is associated with dual signaling defects mediated by PKC-zeta[J]. Endocrinology, 2018, 159(4): 1658-1677.
9. Zanotto T M, Quaresma P, Guadagnini D, et al. Blocking iNOS and endoplasmic reticulum stress synergistically improves insulin resistance in mice[J]. Mol Metab, 2016, 6(2): 206-218.
10. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, et al. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction[J]. Transl Res, 2016, 167(1): 228-256.
11. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(3): 456-480.
12. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(1): 70-78.
13. Odegaard A O, Jacobs DJ, Sanchez OA, et al. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 51.
14. Das P, Biswas S, Mukherjee S, et al. Association of oxidative stress and obesity with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(1): 148-152.
15. Yadav UCS. Oxidative stress-induced lipid peroxidation: role in inflammation[M]. India: Springer, 2015.
16. 贺强. 脂肪组织氧化应激与运动干预[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(5): 486-493.
HE Qiang. Adipose tissue oxidative stress and exercise intervention[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2018, 34(5): 486-493.
17. Vergoni B, Cornejo PJ, Gilleron J, et al. DNA damage and the activation of the p53 pathway mediate alterations in metabolic and secretory functions of adipocytes[J]. Diabetes, 2016, 65(10): 3062-3074.
18. Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance[J]. Biomed J, 2017, 40(5): 257-262.
19. 牟晓华, 王家琳. 肥胖型2型糖尿病胰岛素抵抗机制及治疗研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1063-1066.
MOU Xiaohua, WANG Jialin. Insulin resistance mechanism and treatment of obese type 2 diabetes mellitus[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 27(8): 1063-1066.
20. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease[J]. Can J Diabetes, 2018, 42(4): 446-456.e1.
21. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance[J]. Cell Immunol, 2017, 315: 18-26.
22. 胡仁明. 代谢性炎症综合征的概念及临床意义[J]. 临床荟萃, 2016, 31(9): 960-963.
HU Renming. Concept and clinical significance of metabolic inflammatory syndrome[J]. Clinical Focus, 2016, 31(9): 960-963.
23. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized?[J]. Diabetes Care, 2011, 34(6): 1424-1430.

24. 吴亚柳, 常晓彤. 炎症-内质网应激-肠道菌群在胰岛素抵抗发病中的作用[J]. 生理科学进展, 2017, 48(3): 221-226.
WU Yaliu, CHANG Xiaotong. Inflammation-endoplasmic reticulum stress-the role of intestinal flora in the pathogenesis of insulin resistance[J]. Progress in Physiological Sciences, 2017, 48(3): 221-226.
25. Osegebe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women[J]. Ann Afr Med, 2016, 15(1): 14-19.
26. Zhu HJ, Li SJ, Pan H, et al. The changes of serum leptin and kisspeptin levels in Chinese children and adolescents in different pubertal stages[J]. Int J Endocrinol, 2016, 2016: 6790794.
27. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond[J]. J Biomed Sci, 2008, 15(5): 565-576.
28. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, et al. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(1): 155-162.
29. Benomar Y, Amine H, Crepin D, et al. Central Resistin/TLR4 Impairs Adiponectin Signaling, Contributing to Insulin and FGF21 Resistance[J]. Diabetes, 2016, 65(4): 913-926.
30. 任毅, 左之才, 万涛梅. 抵抗素在胰岛素抵抗中的作用机制及其受体信号通路研究进展[J]. 生理学报, 2016, 68(1): 65-74.
REN Yi, ZUO Zhicai, WAN Taomei. Resistin: It's role in insulin resistance and mechanism of action[J]. Acta Physiologica Sinica, 2016, 68(1): 65-74.
31. 那瑛, 兰丽珍. 炎症因子与代谢综合征相关性研究的进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(7): 1200-1203.
NA Ying, LAN Lizhen. Progress in the study of the relationship between inflammatory factors and metabolic syndrome[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition, 2017, 11(7): 1200-1203.
32. Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, et al. Response: association of vaspin with metabolic syndrome: the pivotal role of insulin resistance (Diabetes Metab J 2014;38:143-9)[J]. Diabetes Metab J, 2014, 38(3): 242-243.
33. 刘萍, 农晰婷, 刘晓霞, 等. Vaspin通过胰岛素信号通路改善地塞米松诱导的3T3-L1脂肪细胞的胰岛素抵抗[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 366-370.
LIU Ping, NONG Xiting, LIU Xiaoxia, et al. Vaspin improves dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes via insulin signaling pathway[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University. Medical Sciences, 2018, 39(3): 366-370.
34. Akash MS, Rehman K, Sun H, et al. Interleukin-1 receptor antagonist improves normoglycemia and insulin sensitivity in diabetic Goto-Kakizaki-rats[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 701(1/3): 87-95.
35. Abdelrahman AM, Al SY, Ashique M, et al. Effect of infliximab and tocilizumab on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 182-186.
36. Bellucci PN, Gonzalez BM, Di Girolamo G, et al. Potential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharm Pract, 2017, 30(5): 549-556.
37. Siwicki M, Engblom C, Pittet MJ. Gal3 links inflammation and insulin resistance[J]. Cell Metab, 2016, 24(5): 655-656.
38. 韩秀平, 孙涛, 汪丽丽, 等. 利拉鲁肽与二甲双胍对初发2型糖尿病伴肥胖患者体质情况、代谢和微炎症状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1792-1795.
HAN Xiuping, SUN Tao, WANG Lili, et al. Effect of liraglutide and metformin on the constitution, metabolism and micro-inflammatory state in newly diagnosed type 2 diabetic mellitus patients with obesity[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(16): 1792-1795.

本文引用: 魏伊秋, 李满, 余佳. 慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 640-645. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.030

Cite this article as: WEI Yiqiu, LI Man, YU Jia. Research progress in the relationship between chronic inflammation and insulin resistance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 640-645. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.030