

炎症介导的肥胖与2型糖尿病关系及对应的膳食干预治疗研究进展

蒲昕怡, 张林铃, 包斌

Advance on Inflammation-mediated Relationship between Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus and Developments in Corresponding Treatment of Dietary Intervention

PU Xinyi, ZHANG Linling, and BAO Bin

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022040111>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

人参皂苷CK对2型糖尿病大鼠肝损伤的保护机制

Protective Mechanism of Ginsenoside CK on Liver Injury in Type 2 Diabetic Rats

食品工业科技. 2021, 42(2): 310-315 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020050104>

菊粉复配灵芝多糖对2型糖尿病大鼠的降血糖作用

Hypoglycemic Effect of Inulin Combined with *Ganoderma lucidum* Polysaccharides on Type 2 Diabetes Mellitus Rats

食品工业科技. 2019, 40(20): 310-315,324 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.20.050>

黄芪对2型糖尿病大鼠碱性磷酸酶与炎症反应的影响

Effect of *Astragalus* on Intestinal Alkaline Phosphatase and Inflammatory Response in Type 2 Diabetic Rats

食品工业科技. 2021, 42(13): 351-357 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020080311>

芹菜素防治2型糖尿病的研究进展

Research progress on prevention and treatment of T2DM with apigenin

食品工业科技. 2017(09): 386-390 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.09.066>

黄秋葵水提物对2型糖尿病大鼠血尿酸及肾功能的影响

Effects of okra extract on serum uric acid and renal function in type 2 diabetes mellitus rats

食品工业科技. 2017(11): 344-347 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.11.058>

美味牛肝菌多糖对2型糖尿病大鼠肝损伤的改善作用

The improvement effect of *Boletus edulis* polysaccharides on the liver injury in type 2 diabetic rats

食品工业科技. 2018, 39(11): 297-300,313 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2018.11.051>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

蒲昕怡, 张林铃, 包斌. 炎症介导的肥胖与 2 型糖尿病关系及对应的膳食干预治疗研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(4): 472-479. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022040111

PU Xinyi, ZHANG Linling, BAO Bin. Advance on Inflammation-mediated Relationship between Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus and Developments in Corresponding Treatment of Dietary Intervention[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(4): 472-479. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022040111

· 专题综述 ·

炎症介导的肥胖与 2 型糖尿病关系及对应的 膳食干预治疗研究进展

蒲昕怡¹, 张林铃^{1,*}, 包斌^{2,3,*}

(1. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306;

2. 上海水产品加工与贮藏工程技术研究中心, 上海 201306;

3. 上海海洋大学海洋科学研究院, 上海 201306)

摘要: 肥胖引起的 2 型糖尿病是我们目前面临的最严重的非传染性疾病之一, 脂肪组织中的慢性炎症是导致肥胖人群患 2 型糖尿病的关键。本文首先从细胞水平和分子水平综述了由炎症介导的肥胖与 2 型糖尿病关系的研究进展, 聚焦免疫细胞和信号通路, 其次总结了以免疫细胞与信号通路为靶点的膳食干预治疗研究成果, 包括调整巨噬细胞极化状态、T 细胞功能以及信号通路活性, 以期寻求安全、健康、高效的降血糖膳食原料和有关的特殊医学用途配方食品原料, 从而为 2 型糖尿病的膳食干预疗法提供思路和方案。

关键词: 2 型糖尿病, 肥胖, 炎症, 免疫细胞, 膳食干预

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)04-0472-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022040111



本文网刊:

Advance on Inflammation-mediated Relationship between Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus and Developments in Corresponding Treatment of Dietary Intervention

PU Xinyi¹, ZHANG Linling^{1,*}, BAO Bin^{2,3,*}

(1. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China;

2. Shanghai Engineering Research Center of Aquatic Product Processing and Preservation, Shanghai 201306, China;

3. Institute of Marine Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus arising from obesity is one of the most serious noncommunicable diseases which currently have serious impacts on human health. Chronic inflammation in adipose tissue is the key to developing type 2 diabetes mellitus in obese people. This paper firstly reviews the progress in the relationship between obesity mediated by inflammation and type 2 diabetes mellitus from the cellular and molecular levels, focusing on immune cells and signaling pathways. Secondly, it summarizes the results of dietary intervention in targeting immunocytes and signaling pathways, which can adjust the polarization of macrophages, the function of T cells and the activities of various signaling pathways in order to seek the special medical purposes with safe, healthy and efficient lowering blood glucose, so as to provide ideas and programs for the dietary intervention of type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus; obesity; inflammation; immunocytes; dietary intervention

收稿日期: 2022-04-12 +并列第一作者

基金项目: 国家自然科学基金(82173731); 上海市自然科学基金(21ZR1427300); 国家自然科学基金外国青年学者研究基金(81750110548)。

作者简介: 蒲昕怡(1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: pxy990129@163.com。

张林铃(1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 生物与医药, E-mail: ZL129734784@163.com。

* 通信作者: 包斌(1967-), 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 功能性食品, E-mail: bbao@shou.edu.cn。

肥胖是指机体总脂肪或局部脂肪含量过多。肥胖与血糖、血脂、血压异常以及胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)等有关,这些指标异常被称为“代谢综合征”。从 20 世纪末到 21 世纪初期,由于生活方式和饮食习惯的改变,这一时期肥胖率快速上升。据世界卫生组织的相关报道,相较于 1975 年的世界肥胖人口数量,现阶段大约增长了三倍;根据 2017 年全球疾病负担统计,每年有 400 万以上人口死于超重或肥胖^[1]。糖尿病属于患病率极高的非传染性疾病,根据第九版的世界糖尿病地图,2019 年全球糖尿病患者数量约 4.63 亿^[2]。糖尿病分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、妊娠期糖尿病和其他特殊类型糖尿病, T2DM 患者数量占 90% 以上^[3],主要特征之一就是会出现 IR。

肥胖与 T2DM 之间存在密切联系。早在 1956 年 Vague 等^[4]就发现了肥胖会引起代谢紊乱并与糖尿病有关;1982 年 Kissebah 等^[5]发现腹型肥胖妇女的腹部脂肪细胞大小与餐后血糖及胰岛素水平呈现出显著的相关性。2002 年 Ross 等^[6]对腹型肥胖的绝经前妇女的脂肪组织与胰岛素敏感性之间的关系进行研究,发现腹部肥胖可以作为引起 IR 的独立因素。随着人们对糖尿病与肥胖关系的研究不断深入,发现糖尿病发病率随成人平均体质指数(Body mass index, BMI)的升高而升高^[7],由此推测肥胖是引起糖尿病的关键因素,并且肥胖引起糖尿病的机制也逐渐得到认识。Nemes 等^[8]通过对雄性 C57Bl/6 J 小鼠进行高脂饮食饲喂,发现 6 周后小鼠体重显著增加并伴随促炎性细胞因子的表达升高及 IR,由此证明炎症在肥胖及 IR 的过程中起到关键性作用。随着科学家对肥胖、炎症和 T2DM 三者之间关系研究的深入, T2DM 治疗的新靶点也得以揭示。本文主要从细胞和分子水平介绍肥胖引起 T2DM 的机制,并在此基础上以调节脂肪组织免疫细胞和胰岛素的信号通路为靶点,总结食品或药食同源原料中具有降血糖活性成分的研究成果,以期能为 2 型糖尿病的膳食干预治疗提供方案。

1 炎症介导的肥胖与 T2DM 的关系

1.1 细胞水平的变化

肥胖在炎症的刺激下引发 T2DM 的过程,在细胞水平上主要体现为免疫细胞发生的变化。肥胖会对脂肪的免疫系统产生重大影响,加速肥胖和相关代谢性疾病的发展。脂肪细胞不仅会分泌特异性细胞因子,还会分泌作用于免疫反应中的促炎或抗炎性细胞因子^[9]。肥胖时脂肪组织中肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C-C 基序趋化因子配体 2、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等促炎因子水平升高,通过形成脂肪组织的炎性环境来应对营养过剩的问题,形成的炎性环境会吸引更多的免疫细胞浸润,多以巨噬细胞和 T 淋巴细胞的浸润为主,会进一步加剧炎症

反应并抑制细胞代谢功能^[10]。健康人群与 T2DM 患者的免疫细胞差异如图 1 所示。

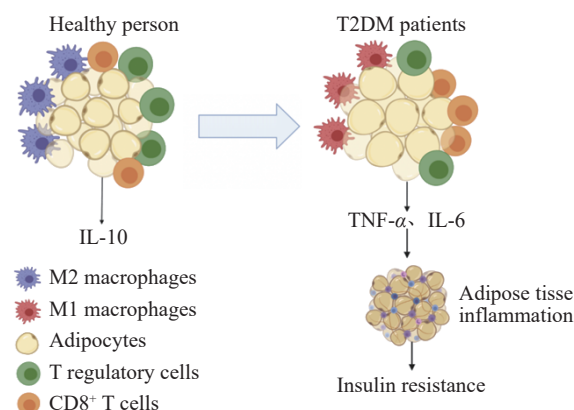


图 1 健康人群与 T2DM 患者的免疫细胞差异

Fig.1 Immune cell differences between healthy people and patients with T2DM

脂肪组织巨噬细胞(Adipose tissue macrophages, ATMs)是肥胖引起炎症过程中必不可少的细胞,它的浸润会促进脂肪组织产生炎症。巨噬细胞具有两种表型即 M1 型与 M2 型, M2 表型稳定存在于健康人群的脂肪组织中。肥胖刚开始时巨噬细胞的初始浸润是一种保护作用,脂肪免疫细胞通过吞噬破裂细胞产生的游离脂肪酸来保护组织免受毒性^[11]。随着肥胖的继续发展,促炎信号的增加, M2 型巨噬细胞会转变为 M1 型的促炎表型。C-C 基序趋化因子受体 2 呈阳性的单核细胞的持续聚集以及 IV 型补体受体呈阳性的 ATMs 的积累都会促使 M1 型巨噬细胞压倒 M2 型巨噬细胞的保护作用^[12],诱导脂肪细胞分泌 TNF- α 等促炎细胞因子,促进炎症反应和 IR。

T 淋巴细胞根据表面不同的白细胞分化抗原(Cluster of differentiation, CD)可分为两个亚群,即 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。CD4⁺T 细胞促进 B 淋巴细胞分泌抗体,并能够促进抗体类型的转变,提高与抗原结合的能力,改善机体的特异性免疫功能^[13]; CD8⁺T 淋巴细胞在健康人群的脂肪组织中占比很小,但在肥胖状态下,它们会在脂肪组织中大量浸润并且和 BMI 呈正相关,同时肥胖状态下的大规模浸润会刺激 M1 型 ATMs 的极化及炎症^[14]。研究发现对 CD8⁺T 细胞缺陷的小鼠饲喂高脂饲料,促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的水平没有升高;将 CD8⁺T 细胞转移给 CD8⁺T 细胞缺陷小鼠则加重了脂肪组织的炎症^[15],说明 CD8⁺T 淋巴细胞浸润是肥胖引起炎症的关键。正常情况下, CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞之间互相拮抗,使机体达到平衡状态,共同参与调节免疫反应;一旦二者数量出现明显的变化,就会引起免疫功能的衰退或者紊乱。由于 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞具有共同的细胞表面受体分子即 CD3,因此, CD3⁺T 细胞代表全部成熟的 T 淋巴细胞,其数量能够直接反映机体免疫功能的状态^[16]。在糖尿病患者中往往会出现 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞数量显著减

少,以及 CD8⁺T 细胞数量不变或增多的情况^[17]。

调节性 T 细胞(Regulatory cells, T_{reg})主要通过分泌抗炎细胞因子如 IL-10 抑制自身免疫^[18]。在肥胖过程中,脂肪组织中巨噬细胞的炎性浸润以及促炎性细胞因子的水平提高,会导致环境的变化,不利于 T_{reg} 细胞的进入、扩增和存活,使其数量减少,进而导致炎症并产生 IR。此外,肥胖患者会由于机体出现的 IR,激活 T_{reg} 细胞中的蛋白激酶 B(Protein kinase B, PKB/Akt),再进一步刺激 Akt 下游底物的磷酸化,减少 IL-10 的分泌^[19],从而影响到 T_{reg} 细胞在自身免疫过程中对机体的保护作用,及其缓解炎症的功能。

1.2 分子水平的变化

由肥胖引起的炎症不仅会使免疫细胞的正常代谢功能受到影响,产生的促炎因子还会通过细胞内的信号通路如核转录因子 κ B(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal Kinase, JNK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)一系列经典信号通路引发 IR(如图 2 所示),并与炎症相互作用加速 T2DM 进程。

生理状态下, NF- κ B 与核因子 κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B Inhibitor protein α , I κ B α)在髓样细胞和胰岛素靶向细胞的细胞质中发生结合^[20]。当细胞受到生长因子、细胞因子、外来病原体等刺激时, NF- κ B 抑制蛋白激酶(Inhibitory of kappa B kinase, IKK)诱导 I κ B α 的 32 和 36 位点丝氨酸(Serine, Ser)的磷酸化,随后 NF- κ B 与 I κ B α 发生解离,暴露 NF- κ B 核定位序列,向细胞核发生移位,于其中开启促炎因子的转录^[21]。NF- κ B 信号通路的激活提高了促炎因子、内皮粘附分子和化学介质的表达水平,引起单核巨噬细胞向促炎表型 M1 型巨噬细胞的分化及其在脂肪组织中的炎性浸润^[22],导致局部和全身的促炎状态,并在胰岛素靶细胞中形成 IR。NF- κ B 的激活在导致 IR 的同时,还会诱导 NF- κ B 靶基因的表达增

加,这些靶基因表达的产物例如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和抵抗素,会通过正反馈机制进一步激活 NF- κ B,不断发生恶性循环,最终的结果是胰岛素敏感性的不断降低,导致 IR 的加剧^[23]。

JNK 属于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族,具有进化保守性。受到促炎因子等刺激后,c-Jun 氨基末端发生磷酸化,参与细胞的免疫反应、IR 等过程。JNK 途径是目前 IR 模型中研究最多的信号转导途径。JNK 信号通路被激活后,会启动促炎基因的转录,促进胰岛素受体底物 1(Insulin receptor substrate 1, IRS1)的磷酸化,使胰岛素信号传导受阻并引发 IR^[24]。研究表明肥胖小鼠的 JNK 活性是高于正常小鼠的,并且用 JNK1 缺陷的小鼠进行高脂饲料喂养后,这些小鼠没有出现 IR^[25-26]。所以,JNK 在肥胖导致 IR 的过程中是不可缺少的酶。糖尿病患者胰腺中的 p-JNK 大量升高,会导致胰岛 β 细胞凋亡及 IR^[27]。

PI3K 属于脂质激酶,根据其序列同源性和底物差异分为 I 型、II 型和 III 型^[28]。细胞受到促炎因子等刺激时,首先激活受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTKs)和 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs),接着通过激活三磷酸鸟苷结合蛋白;或招募 I 型 PI3Ks 到质膜;或直接使 GPCRs 与 PI3K 相互作用等方式来激活 PI3K^[29]。激活的 PI3K 会在质膜上形成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸,招募具有同源结构域的 Akt 转移至细胞膜上^[28],在激酶的作用下使 Akt 蛋白 Thr308 位和 Ser 473 位点磷酸化,激活 Akt^[30]。PI3K/Akt 信号通路能够促进脂肪组织内脂质合成并增强胰岛敏感性,促进脂肪和葡萄糖代谢,但肥胖患者升高的促炎因子和肥大的脂肪细胞会通过阻断 PI3K/Akt 信号通路,使患者机体内发生糖、脂代谢紊乱,进一步引起 IR^[30]。

AMPK 是激活的一磷酸腺苷(Adenosine monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶,是高度保守的 Ser/苏氨酸(Threonine, Thr)激酶,它包含催化亚基 α_1 和 α_2 ^[31]。AMPK 可以通过促进 α 亚基上 Thr 172

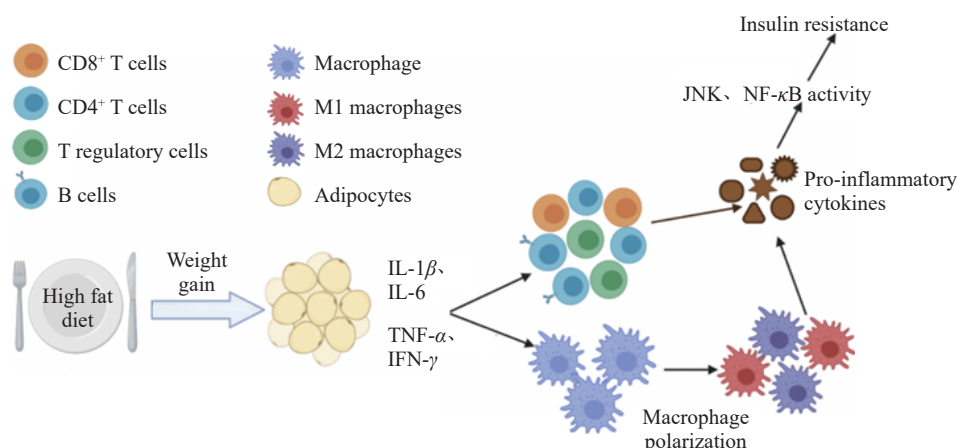


图2 在炎症介导下肥胖引起的炎症及 IR

Fig.2 Inflammation and IR caused by obesity mediated by inflammation

位点的磷酸化,或提升 AMP 与三磷酸腺苷的比值来激活 AMPK 信号通路,从而提高机体的葡萄糖利用率,防止脂质的异常沉积,改善 T2DM 引起的糖、脂代谢紊乱^[32]。对于肥胖患者而言,肝细胞内会分泌胎球蛋白 B(Fetuin B),并由促炎因子激活 NF- κ B 使脂肪组织特异性分泌抵抗素,抵抗素和 Fetuin B 会通过降低 AMPK 活性,抑制 AMPK 信号通路从而形成 IR^[33-34]。

2 对 2 型糖尿病的膳食干预治疗

针对糖尿病的治疗药物如双胍类、磺脲类等虽然疗效较好,但对人体肝肾功能有损伤;若直接注射胰岛素及其类似物,不仅成本高,也存在容易感染的问题^[35]。因此找到既有良好的降糖效果,又能减轻对患者损伤的治疗方案是学者们关注的研究方向。根据在肥胖、炎症和 T2DM 之间关系的研究中所发现的靶点——免疫细胞和信号通路,许多学者也在探究食物和药食同源的原料中是否存在降血糖的有效成分,寻求安全、健康、高效的降血糖膳食干预疗法和膳食原料及特殊医学用途配方食品(Food for special medical purpose, FSMP)。

2.1 基于免疫功能的膳食干预治疗

T2DM 患者的显著特征之一就是免疫力低下,并且高血糖与免疫功能之间的联系一直备受关注。有学者认为,淋巴细胞的分裂会受到高血糖的影响^[36],T2DM 会引起免疫功能的下降。对于 T2DM 患者,需要进行针对增强免疫功能的治疗。

山楂、枸杞、银杏叶提取物及芝麻酚都能以巨噬细胞为靶点改善 T2DM 患者非特异性免疫功能低下的问题。以山楂枸杞为原料制作的保健酸奶可以显著提高腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数,改善 T2DM 患者巨噬细胞的功能^[37];银杏叶提取物与芝麻酚可以减少 T2DM 小鼠 ATMs 浸润,调控巨噬细胞由 M2 型向 M1 促炎表型分化的失衡状态,从而减轻脂肪组织炎症、IR 以及脂质代谢紊乱的情况^[38-39]。

枸杞、鸡内金、绿茶、红茶以及功能性酸乳均能以 T 淋巴细胞为靶点改善 T2DM。枸杞多糖能提高脂肪组织内 CD4⁺T 细胞数量,并显著降低 CD8⁺T 细胞的表达水平,提高 CD4⁺/CD8⁺的比例,刺激淋巴细胞成熟及抗体分泌,进而强化机体的免疫功能^[40];鸡内金多糖可提高脾脏及胸腺指数,促进淋巴细胞的成熟分化^[41],改善 T2DM 患者的特异性免疫功能;绿茶中表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate, >EGCG)和红茶中的茶黄素是具有抗炎、降血糖、降血脂等功效的活性成分,能够增强 Treg 细胞的功能,减轻自身免疫损伤并缓解 T2DM^[42-43];乳酸菌不仅具有调节肠道菌群、氧化的能力,同时还具有调节机体特异性和非特异性免疫的功能,其中乳杆菌和双歧杆菌能够提高 T 淋巴细胞活性并产生抗炎因子^[44],缓解 T2DM 引起的免疫功能衰退和炎症。

除了上述用作药食同源的膳食材料外,以肠内

营养制剂(enteral nutrition, EN)形式存在的糖尿病特医食品,在广泛的临床环境中发挥积极作用,可以作为膳食替代品,为糖尿病的预防和治疗做出贡献。糖尿病 EN 制剂也具有能够明显改善糖尿病患者体内免疫功能衰退的情况。牡蛎肽具有强化免疫功能的特点,采用以牡蛎肽作为蛋白源,以麦芽糊精为主要碳水化合物来源,并添加螺旋藻等成分制成的牡蛎肽 EN 制剂,可以提高巨噬细胞的吞噬指数,增强巨噬颗粒异物的能力,从而增强非特异性免疫功能^[45]。膳食纤维通过降低促炎因子水平达到抗炎作用,并且可以保护肠粘膜上皮细胞,起到提高免疫的作用,含有大豆多糖等多种膳食纤维的康全力以及添加可溶性膳食纤维的 EN 制剂,可以提高糖尿病患者 CD4⁺T 细胞表达和 CD4⁺/CD8⁺的比例^[46],从而促进抗体分泌,改善免疫功能。精氨酸具有刺激淋巴细胞增殖分化和成熟的功能,添加精氨酸的 EN 制剂可以提高 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺的比例,促进淋巴细胞的成熟以及抗体的分泌,强化糖尿病患者的免疫功能^[47]。

2.2 基于信号通路的膳食干预治疗

肥胖患者的脂肪组织会分泌大量的促炎因子,它们会通过炎症信号通路使机体产生炎症反应和 IR,加速 T2DM 进程。随着网络药理学研究领域的逐渐成熟,寻找以信号通路作为靶点的膳食干预疗法已经受到重视^[48]。

荞麦、金钗石斛、薏苡仁、桑叶、绿茶、亚麻籽、嘉宝果以及米糠都可以通过抑制 NF- κ B 通路改善 T2DM。荞麦中富含的荞麦花叶黄酮和金钗石斛都可以下调 T2DM 大鼠的 NF- κ B 及其磷酸化水平,促进胰岛素受体底物 2(Insulin receptor substrate-2, IRS2)的表达,通过干预 NF- κ B/IRS2 信号通路,减少肝脏组织中炎性细胞浸润、细胞肿胀坏死^[49-50]。薏苡仁和桑叶提取物中的黄酮、多糖、生物碱等物质可以下调 I κ B 激酶 β (Inhibitory of kappa B kinase β , IKK β)、I κ B α 、NF- κ B P65 等基因的 mRNA 和蛋白水平,抑制 NF- κ B 活性达到缓解 IR 和炎症的目的^[51-52]。绿茶中的 EGCG 对 T 淋巴细胞的调节作用也是通过干预 NF- κ B 信号通路实现的^[42]。亚麻籽中含有丰富的木脂素,木脂素会被代谢生成肠内素,调节促炎因子水平并干扰 I κ B 的降解,影响 NF- κ B 的激活,从而导致脂多糖刺激的 TNF- α 分泌减少^[53]。嘉宝果是一种来自巴西的水果,富含花青素、矿物质、纤维等成分,嘉宝果中的提取物能和来自米糠中的 δ -生育三烯酚能够降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平,并抑制 NF- κ B 的活性,减少由于 T2DM 引起的组织和细胞中脂质的异常沉积并减轻炎症^[54-55]。

苦瓜、柠檬、菊花、金银花、紫苏、桑叶以及米糠均可通过调节 JNK 通路改善 T2DM。苦瓜中含有的苦瓜皂苷和柠檬中的苷类活性物质如橙皮苷可

以降低 Caspase-6 抗体、JNK、p-JNK 的 mRNA 和蛋白质表达量,并且随着剂量的增多,对 JNK 信号通路的调节作用更明显;同时苦瓜皂苷和橙皮苷都具有能够降低甘油三酯和胆固醇水平的能力,可以改善由于 T2DM 引起的脂代谢紊乱^[56-57]。来自菊花、金银花、紫苏中的木犀草素属于黄酮类化合物,可以降低胰腺中 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)和 JNK 的表达水平,通过调节 TLR4/JNK 信号通路起到抗炎、降血糖和改善 IR 的效果^[58]。桑叶和米糠除了可以通过阻止 NF- κ B 信号通路被过度激活导致的 IR 以外,还可通过下调 JNK 和 IRS1 及其磷酸化,抑制 JNK 通路,改善由肥胖引起的炎症并延缓 T2DM 进程^[55,59]。

铁皮石斛、黄芪、芦荟和海参都能以调节 PI3K/Akt 通路为靶点,改善糖尿病患者的病理情况。铁皮石斛多糖是具有降血糖、降血脂、保护肝等功能的重要活性成分,可以改善肝脏组织中由于 T2DM 引起的脂代谢紊乱,并改善肝脏组织功能;同时还能够提高细胞中 p-IRS2、p-PI3K、p-Akt 的表达水平,通过促进 PI3K/Akt 信号通路的激活,使脂代谢和 T2DM 得到改善^[60]。黄芪甲苷是黄芪的主要有效成分,与芦荟中的大黄素都具有提高 PI3K、Akt 表达水平的能力,促进肝功能恢复,改善 T2DM^[61-62]。海参可以显著提高肝脏和骨骼肌组织中 p-Akt 及磷酸化的糖原合成酶激酶-3(Glycogen Synthase Kinase 3 β , GSK-3)的水平,通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 通路,促进糖原合成,在达到降血糖效果的同时还能够改善由于肥胖引起的 IR 与慢性炎症^[63]。

人参、姜黄、桑叶、葛根和燕麦可以通过上调 AMPK 通路中个各节点的磷酸化强度,加速肝细胞摄取利用葡萄糖,延缓 T2DM 进程。人参皂苷(Compound K, CK)能提高 p-AMPK 水平以及 p-AMPK/总 AMPK 比值,激活 AMPK 活性^[64]。姜黄素可以促进细胞摄取葡萄糖,并且用 AMPK 或 p38MAPK 抑制剂均可阻断姜黄素诱导的葡萄糖摄取过程,表明姜黄素诱导葡萄糖摄取与 AMPK 和 p38MAPK 通路有关^[65]。桑叶黄酮可以促进 T2DM 肝脏细胞中 AMPK 磷酸化,提高 AMPK 表达水平;桑叶水提物能明显提高 IR 状态下人肝癌细胞(Human hepatocellular carcinomas, HepG2)的 AMPK 磷酸化水平,通过激活 AMPK 途径促进肝细胞对葡萄糖的吸收^[66],改善 IR。葛根素通过降低 Fetuin B、乙酰辅酶 A 羧化酶的 mRNA 及其蛋白的表达水平,激活 AMPK 信号通路^[34],改善糖、脂代谢并缓解 IR。燕麦因其含有大量的 β -葡聚糖,可以激活肝脏和脂肪组织中 AMPK 通路,防止脂质在肝脏及脂肪组织中的异常沉积,能够改善糖尿病患者的脂代谢异常并缓解 T2DM 进程^[67]。

3 总结与展望

全球肥胖症的流行导致代谢紊乱的发病率越来

越高,从而产生代谢性疾病的风险也越来越高。随着对 T2DM 发病机制研究的深入,人们对肥胖与 T2DM 之间的关系逐渐有所认识,其中由炎症介导肥胖引起 IR 和 T2DM 是其中之一。肥胖过程中会使免疫细胞的数量及其活性发生变化而导致细胞的结构和功能紊乱,局部活化的免疫细胞对应激环境的反应会产生促炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和抵抗素等,通过各种信号通路,逐渐演变成慢性炎症和 IR;二者又会反作用于细胞,影响到细胞水平的变化。因此,糖尿病患者细胞水平与分子水平上发生的变化不是独立存在,而是会相互影响的。这就导致由细胞水平变化引起的炎症与分子水平上信号通路变化引起的 IR 相伴相生,共同导致 T2DM 的加剧。

肥胖患者的免疫细胞和信号通路为其相关代谢并发症的治疗策略开辟了新的前景。近年来人们已经发现来自于食物、药食同源原料及特医食品中的某些营养成分对于糖尿病患者的干预不是简单地针对某一个靶点进行干预治疗,可能是通过对多种信号通路进行调节并以各个信号通路之间的相互影响以及信号通路与细胞之间的关系作为靶点进行干预。膳食治疗已经被证明在改善肥胖诱导的 IR 方面是有效的,并且相较于药物其副作用小。因此,更好地了解脂肪组织的常驻免疫群体、肥胖期间免疫系统的失衡、各个信号通路之间及其与细胞的相互影响,将有助于我们找到治疗脂肪组织炎症和 IR 的新靶点,并最终找到通过合理地调整膳食以及运用特医食品改善 T2DM 的方案。

参考文献

- [1] LANCET T. Obesity and diabetes in 2017: A new year [J]. The Lancet, 2017, 389(10064).
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 157: 107843.
- [3] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695. [Guidelines for T2DM in China (2020 Edition) (Volume 1) [J]. *The Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2021, 41(8): 668-695]
- [4] VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1956, 4(1): 20-34.
- [5] KISSEBAH A H, VYDELINGUM N, MURRAY R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1982, 54(2): 254-260.
- [6] ROSS R, FREEMAN J, HUDSON R, et al. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,

2002, 87(11): 5044–5051.

[7] 王超. 中国成人超重和肥胖及主要危险因素对糖尿病发病的影响[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014. [WANG C. Effect of overweight and obesity and major risk factors on the onset of diabetes in Chinese adults[D]. Beijing: Peking Xiehe Medical College, 2014.]

[8] NEMES, HOMOKI, KISS, et al. Effect of anthocyanin-rich tart cherry extract on inflammatory mediators and adipokines involved in type 2 diabetes in a high fat diet induced obesity mouse model[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 1966.

[9] 尤玉青, 王妍之, 李伟. 2 型糖尿病的代谢免疫[J]. 现代免疫学, 2021, 41(2): 157–160. [YOU Y Q, WANG Y Z, LI W. Metabolic immunity in T2DM[J]. *Modern Immunology*, 2021, 41(2): 157–160.]

[10] WANG T, HE C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2018, 44: 38–50.

[11] RUSSO L, LUMENG C N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity[J]. *Immunology*, 2018, 155(4): 407–417.

[12] PAN Y, HUI X, HOO R L C, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(2): 834–849.

[13] RUTERBUSCH M, PRUNER K B, SHEHATA L, et al. *In vivo* CD4⁺ T cell differentiation and function: Revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 705–725.

[14] WANG L, SUN P, WU Y, et al. Metabolic tissue-resident CD8⁺T cells: A key player in obesity-related diseases[J]. *Obesity Reviews*, 2021, 22(3): e13133.

[15] NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. *Nature Medicine*, 2009, 15(8): 914–920.

[16] BO X U, FAN C, WANG A, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China[J]. *Journal of Infection*, 2020, 81(1): e51–e60.

[17] CHIU Y L, TSAI W C, HUNG R W, et al. Emergence of T cell immunosenescence in diabetic chronic kidney disease[J]. *Immunity & Ageing*, 2020, 17(1): 1–10.

[18] DOMINGUEZ-VILLAR M, HAFLER D A. Regulatory T cells in autoimmune disease[J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(7): 665–673.

[19] WEN J, LIU Q, LIU M, et al. Increasing imbalance of Treg/Th17 indicates more severe glucose metabolism dysfunction in overweight/obese patients[J]. *Archives of Medical Research*, 2021, 52(3): 339–347.

[20] MCLAUGHLIN T, ACKERMAN S E, SHEN L, et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(1): 5–13.

[21] ZATTERALE F, LONGO M, NADERI J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and

type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 10: 1607.

[22] LI Y, FENG L, LI G, et al. Resveratrol prevents ISO-induced myocardial remodeling associated with regulating polarization of macrophages through VEGF-B/AMPK/NF- κ B pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 84: 106508.

[23] PANAHI G, PASALAR P, ZARE M, et al. High glucose induces inflammatory responses in HepG2 cells via the oxidative stress-mediated activation of NF- κ B, and MAPK pathways in HepG2 cells[J]. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2018, 124(5): 468–474.

[24] YUNG J H M, GIACCA A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 706.

[25] 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.

[26] SABIO G, DAS M, MORA A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance[J]. *Science*, 2008, 322(5907): 1539–1543.

[27] LIU J, LI X, WANG X, et al. Angiotensin (1–7) improves islet function in diabetes through reducing JNK/caspase-3 signaling[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2022, 54(4): 250–258.

[28] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2018, 14(11): 1483.

[29] VERY N, VERCOUTTER-EDOUART A S, LEFEBVRE T, et al. Cross-dysregulation of O-GlcNAcylation and PI3K/Akt/mTOR axis in human chronic diseases[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 602.

[30] GAO J R, QIN X J, FANG Z H, et al. To explore the pathogenesis of vascular lesion of type 2 diabetes mellitus based on the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2019: 2019.

[31] WU S, ZOU M-H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 4987.

[32] CHEN M, HUANG N, LIU J, et al. AMPK: A bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 400: 113043.

[33] 罗招凡, 李芳萍, 程桦. 抵抗素介导 AMPK 信号通路对 HepG2 细胞脂质代谢的影响[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(11): 1743–1747. [LUO Z F, LI F P, CHENG H. Effect of resistin-mediated AMPK signaling on lipid metabolism in HepG2 cells[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(11): 1743–1747.]

[34] GAO J, LIU M, GUO Z, et al. Puerarin alleviates insulin resistance in type 2 diabetic mice by modulating fetuin B-AMPK/ACC signaling pathway in the liver[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, 41(6): 839–846.

[35] 李锋, 刘中国. 降糖药不良反应 425 例分析报告[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(14): 1715–1717. [LI F, LIU Z G. Analysis report of 425 cases of adverse reactions of hypoglycemic drugs[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2018, 47(14): 1715–1717.]

[36] 张峰, 高永峰, 张继国. 四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(2): 184–186.

- [ZHANG F, GAO Y F, ZHANG J G. Effects of four-leaf ginseng polysaccharide on blood glucose and immune function in diabetic rats[J]. *Chinese Journal of Experimental Formulology*, 2012, 18(2): 184-186.]
- [37] 梁金水. 山楂枸杞保健酸奶的功能性研究[J]. *食品科学*, 2006(4): 233-236. [LUAN J S. Functional study of hawthorn wolfberry health yogurt[J]. *Food Science*, 2006(4): 233-236.]
- [38] PAN L, LU Y, LI Z, et al. Ginkgo biloba extract EGb761 attenuates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis in mice by regulating the balance of M1/M2 macrophages and nuclear factor kappa B (NF- κ B)-mediated cellular apoptosis[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2020, 26: e922634.
- [39] 孔祥, 华强, 姚新明, 等. 芝麻酚调控巨噬细胞极化改善肥胖小鼠脂肪组织炎症及胰岛素抵抗[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(7): 728-733. [KONG X, HUA Q, YAO X M, et al. Sesame phenol regulates macrophage polarization to improve adipose tissue inflammation and insulin resistance in obese mice[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics in China*, 2020, 25(7): 728-733.]
- [40] 曾丽容. 枸杞多糖对老年2型糖尿病免疫功能及抗氧化功能的影响[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(3): 72-74. [ZWNG L R. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on immune and antioxidant function of aged type 2 diabetes[J]. *Chinese Folk Therapy*, 2022, 30(3): 72-74.]
- [41] 蒋长兴, 蒋顶云, 熊清平, 等. 鸡内金多糖对糖尿病高脂血症大鼠血脂、血糖及细胞免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20): 255-258. [JIANG C X, JIANG D Y, XIONG Q P, et al. Effects of chicken gpolysaccharide on blood lipid, glucose and cellular immune function in diabetic hyperlipidemia rats[J]. *Chinese Journal of Experimental Formulology*, 2012, 18(20): 255-258.]
- [42] YUN J-M, JIALAL I, DEVARAJ S. Effects of epigallocatechin gallate on regulatory T cell number and function in obese v. lean volunteers[J]. *British Journal of Nutrition*, 2010, 103(12): 1771-1777.
- [43] MAHMOUD F, HAINES D, AL-OZAIRI E, et al. Effect of black tea consumption on intracellular cytokines, regulatory T cells and metabolic biomarkers in type 2 diabetes patients[J]. *Phytotherapy Research*, 2016, 30(3): 454-462.
- [44] 刘恋, 罗育才, 肖莲荣. 降血糖酸乳的研究进展[J]. *食品科技*, 2020, 45(10): 71-75. [LIU L, LUO Y C, XIAO L R. Progress in hypoglycemic milk[J]. *Food Technology*, 2020, 45(10): 71-75.]
- [45] 蔡冰娜, 吴国涛, 孙恢礼. 牡蛎肽肠内营养制剂对小鼠免疫功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(11): 2816-2818. [CAI B N, WU Y T, SUN H L. Effect of enteral nutrition preparations of oyster peptide on immune function in mice[J]. *Shizhen National Chinese Medicine*, 2010, 21(11): 2816-2818.]
- [46] 李知翰, 王勇. 添加可溶性膳食纤维的肠内营养制剂对炎症性肠病患者肠道免疫平衡和肠道菌群的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(1): 106-108. [LI Z H, WANG Y. Effect of enteral nutrition preparations supplemented with soluble dietary fiber on the intestinal immune balance and intestinal microflora in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Heilongjiang Traditional Chinese Medicine*, 2021, 50(1): 106-108.]
- [47] 曾兢. 谷氨酰胺和精氨酸强化的肠内营养对大鼠重型颅脑损伤后免疫功能及蛋白代谢影响的实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2006. [ZENG J. Experimental study on the effects of glutamine and arginine-fortified enteral nutrition on immune function and protein metabolism after severe rat brain injury [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2006.]
- [48] NOOR F, REHMAN A, ASHFAQ U A, et al. Integrating network pharmacology and molecular docking approaches to decipher the multi-target pharmacological mechanism of *Abrus precatorius* L. acting on diabetes[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 414.
- [49] 高媛, 林琳, 满玉洁. 荞麦花叶黄酮干预自发肥胖型2型糖尿病大鼠 NF- κ B/IRS2 信号通路的实验研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(1): 30-34. [GAO Y, LIN L, MAN Y J. Study of buckwheat leaf flavonoids intervention in NF- κ B/IRS2 signaling in spontaneously obese T2DM rats[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 19(1): 30-34.]
- [50] 刘庆春. 金钗石斛对糖尿病大鼠肝组织 NF- κ B 表达的影响[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(11): 23-24. [LIU Q C. Effect of *Dendrobium* stem on NF- κ B expression in liver tissues of diabetic rats[J]. *Clinical Research of TCM*, 2017, 9(11): 23-24.]
- [51] HU Y, ZHOU Q, LIU T, et al. Coixol suppresses NF- κ B, MAPK pathways and NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells[J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 894.
- [52] 常化静. 桑叶提取物通过 NF- κ B 信号通路改善 KKAy 小鼠胰岛素抵抗的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015. [CHANG H J. Mechanism of mulberry leaf extracts to improve insulin resistance in KKAy mice by NF- κ B signal pathway [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2015.]
- [53] LI D, LUO F, GUO T, et al. Targeting NF- κ B pathway by dietary lignans in inflammation: Expanding roles of gut microbiota and metabolites[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022: 1-17.
- [54] HSU J D, WU C C, HUNG C N, et al. *Myrciaria cauliflora* extract improves diabetic nephropathy via suppression of oxidative stress and inflammation in streptozotocin-nicotinamide mice[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2016, 24(4): 730-737.
- [55] SHEN J, YANG T, XU Y, et al. δ -Tocotrienol, isolated from rice bran, exerts an anti-inflammatory effect via MAPKs and PPARs signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated macrophages[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10): 3022.
- [56] 马春宇, 王慧娇, 于洪宇, 等. 苦瓜总皂苷对2型糖尿病大鼠胰岛素信号转导通路的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(3): 289-294. [MA C Y, WANG H J, YU H Y, et al. Effect of total saponin on insulin signaling transduction pathway in T2DM rats[J]. *New Medicine and Clinical pharmacology of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 26(3): 289-294.]
- [57] 殷章红, 罗鹏程, 王才英. 橙皮苷抑制 JNK 信号通路辅助治疗2型糖尿病大鼠[J]. *长春中医药大学学报*, 2015, 31(3):

- 460–462. [YIN H Z, LUO P C, WANG C Y. Hesperidine inhibition of JNK signaling in the adjuvant treatment of T2DM[J]. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 31(3): 460–462.]
- [58] SATO S, MUKAI Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2020, 13: 421.
- [59] 罗明琨. 桑叶有效部位降血糖作用与 JNK 信号通路的关系[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013. [LUO M L. Relationship between hypoglycemic effect and JNK signaling pathway in effective sites of mulberry leaves [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2013.]
- [60] WANG K, WANG H, LIU Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates T2DM via the regulation of PI3K/Akt-mediated glycogen synthesis and glucose metabolism[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 40: 261–271.
- [61] 季天娇. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt 通路来改善 2 型糖尿病大鼠肝糖代谢异常的分子机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020. [JI T J. The PI3K / Akt pathway to improve the molecular mechanism of abnormal hepatic glucose metabolism in type 2 diabetic rats [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2020.]
- [62] XIAN M, CAI J, ZHENG K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/Akt/mTOR and NF- κ B pathway[J]. *Food & Function*, 2021, 12(17): 8056–8067.
- [63] WANG T, ZHENG L, ZHAO T, et al. Anti-diabetic effects of sea cucumber (*Holothuria nobilis*) hydrolysates in streptozotocin and high-fat-diet induced diabetic rats via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 75: 104224.
- [64] BAI L, GAO J, WEI F, et al. Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 423.
- [65] KIM J H, PARK J M, KIM E K, et al. Curcumin stimulates glucose uptake through AMPK - p38 MAPK pathways in L6 myotube cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 223(3): 771–778.
- [66] MENG Q, QI X, FU Y, et al. Flavonoids extracted from mulberry (*Morus alba* L.) leaf improve skeletal muscle mitochondrial function by activating AMPK in T2DM[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 248: 112326.
- [67] LIU B, YANG T, LUO Y, et al. Oat β -glucan inhibits adipogenesis and hepatic steatosis in high fat diet-induced hyperlipidemic mice via AMPK signaling[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 41: 72–82.