

营养性肥胖之免疫机制研究进展

司原成, 王晓芳, 汪弋力, 苗维纳, 丁维俊*
(成都中医药大学基础医学院, 成都 610072)

[摘要] 肥胖已成为全球性重大社会健康问题之一。单纯性肥胖较公认的成因是能量吸收大于消耗, 导致脂肪大量堆积, 形成肥胖。单纯性肥胖的形成机制十分复杂, 主要包括肠道菌群失调、能量代谢紊乱、长期低水平炎症反应、免疫功能相对低下等。笔者重点从免疫角度, 综述国内外营养性肥胖患者免疫功能异常的研究进展, 及其与内分泌、代谢等系统的复杂交互作用机制。发现肥胖在一定程度上与机体的免疫状态密切相关。后续将继续验证该理论, 并且基于肠黏膜免疫寻找治疗肥胖新的靶点和方法, 为肥胖等相关代谢性疾病的治疗提供新思路。

[关键词] 营养性肥胖; 免疫; 炎症; 微环境

[中图分类号] R285.5; S941.7; R723.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090230

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160314.1610.018.html>

[网络出版时间] 2016-03-14 16:10

Advance of Immune Dysfunction of Nutritional Obesity

SI Yuan-cheng, WANG Xiao-fang, WANG Yi-li, MIAO Wei-na, DING Wei-jun*

(Basic Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** Obesity has become one of the crucial social health problems. Yet there are many controversies, it is extensively accepted that simple obesity is based on energy absorption greater than consumption, leading to a lot of fat accumulation. Reasons for obesity formation are quite complex, intestinal flora imbalance, energy metabolic disorders, low level of inflammatory and immune dysfunction are the main causes. The present work reviews current advances on exploration of relationships of immune dysfunction with nutritional obesity, and cross interaction among immune, endocrine and metabolism. We conclude that obesity is closely related to body's immune status. Our group will continue to verify feasibility of this theory in the next experiment, in order to find new targets and methods for obesity treatment based on intestinal mucosal immune, it can provide novel thought for treatment of obesity and related metabolic diseases.

[Key words] nutritional obesity; immunity; inflammation; microenvironment

肥胖的基本特点是在较长时间内能量的吸收大于消耗, 过多能量以甘油三酯等形式被储存在脂肪细胞内。肥胖与代谢紊乱及许多健康问题密切相关, 是导致糖尿病、心血管疾病及部分癌症表型的主要危险因素^[1-2]。

研究表明肥胖患者普遍存在固有免疫和获得性免疫的紊乱现象, 但不同研究结果之间存在明显差异^[3]。例如 Tanaka 等^[4]发现与非肥胖大鼠相比, 肥

胖大鼠外周血、脾脏及胸腺的 T 淋巴细胞含量, 皆出现明显低于非肥胖对照组; 而 Wu 等^[5]利用流式细胞术研究表明肥胖脂肪组织中 T 淋巴细胞和巨噬细胞含量增加, 进而引起一系列肥胖相关性疾病。本文结合国内外最新研究进展, 从免疫角度探讨高脂饮食诱导肥胖的成因。

1 免疫分子与肥胖

慢性炎症反应常基于长期对抗感染而建立。

[收稿日期] 20150726(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273899)

[第一作者] 司原成, 在读博士, 从事中医防治代谢性疾病基础与应用研究, Tel:18502864834, E-mail:siyuancheng777@126.com

[通讯作者] *丁维俊, 博士, 教授, 从事中医防治代谢性疾病基础与应用研究, Tel:028-61800158, E-mail:dingwj123@163.com

Kumar 等^[6]发现营养性肥胖可诱导、触发部分炎症信号通路。其中免疫因子起到重要作用,免疫因子通过病原体相关分子模式(PRRs)识别、判断其是自身成分还是外来抗原。高等动物已经进化出 PRRs 系统来识别病原体的保守与标志性分子。大量 PRRs 研究证明^[7]在肥胖发展过程中,炎症起到重要作用。这些 PRRs 主要包括 Toll 样受体, NOD (nucleotide binding oligomerization domain) 样受体, C 型凝集素受体 3 类。

1.1 Toll 样受体 Toll 样受体(TLRs)是一种重要 PRRs,在人类具有 10 种不同表型^[8]。TLRs 能够激活核因子 κ B (NK- κ B),有丝分裂蛋白激酶(MAP)及干扰素反应因素(IRF)等信号通路^[9]。游离脂肪酸也可激活 TLRs,促进与 NK- κ B 信号转导通路相关的神经酰胺大量分泌^[10]。TLR4 是目前 TLRs 家族中研究较为深入的肥胖相关 TLRs。

TLR4 主要感应革兰氏阴性菌产生的内毒素。大量临床和实验研究证明肥胖患者体内 TLR4 含量变化与肥胖程度呈正相关^[11]。短时间内进食大量高脂饮食,使得血液中循环脂多糖含量升高,将激活单核巨噬细胞和内皮细胞功能,并与肠道微生物代谢相关基因的表达密切相关^[12]。还有研究表明 TLR4 基因敲除小鼠在高脂饮食饲养下不会出现胰岛素抵抗现象^[13]。Frisard 等^[14]发现在骨骼肌纤维及造血细胞的糖代谢途径中,TLR4 表达异常升高,并通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖途径提高肝细胞及脂肪细胞的胰岛素敏感性。此外,啮齿类肥胖动物模型中,发现严重胰岛素抵抗的易感肥胖小鼠体内,TLR4 扰乱 MyD88 依赖的下游通路,是导致肥胖的主要原因之一^[15]。此外,Vijay-Kumar 等^[16]研究 TLR5 缺乏小鼠肠道菌群,TLRs 及肥胖之间的密切关系,证实食欲过剩、肥胖及胰岛素抵抗都与肠道微生物有关。

1.2 NOD 样受体 NOD 样受体(NLRs)是另一类重要 PRRs,参与集合众多 PRRs 信号。肥胖脂肪组织中的 NLRs 信号通路通常处于激活状态^[17],诱导产生胰岛素抵抗。目前,大量研究都聚焦 NLRP3。NLRP3 以炎性体的形式,促进内源性和外源性危险信号转化为促炎症因子白细胞介素-1 及白细胞介素-18,尤其对激活肠道中的巨噬细胞作用明显^[18]。NLRP3 基因敲除的小鼠,属于肥胖易感鼠,且易产生胰岛素抵抗,诱导肥胖组织出现炎症反应。该基因敲除小鼠内脏脂肪组织中的经典活化的 M1 型巨噬细胞减少,但替代性活化的 M2 型巨噬细胞增加^[19]。系列研究表明肥胖鼠脂肪细胞炎症代谢作

用显著增强。

1.3 C 型凝集素受体 C 型凝集素受体(CLRs)是一类在抗原递呈细胞中高表达的受体。CLR 与 TLRs 信号通路相结合,调节抗原糖基化,促进抗原转化,诱导 T 细胞活化^[20]。目前已发现 CLR 家族成员 >1 000 种,成员之间相互作用,参与启动免疫及抑制炎症反应等过程。许多 CLR 被用来研究肥胖及相关代谢疾病。在内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞等之中,发现 CLR 家族成员——低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)起着多方面调控作用^[21]。LOX-1 过度表达可激活巨噬细胞及内皮细胞的 NF- κ B 信号通路,诱导动脉粥样硬化,肥胖脂肪组织病变及广泛的血管炎症。循环 LOX-1 含量可作为判断肥胖动物模型中肥胖鼠标准。脂肪组织中 LOX-1 的含量与身体质量指数(BMI)及胰岛素抵抗有关。

尽管已明确 TLRs, NLRs 和 CLR 参与了炎症诱导的肥胖形成过程,但其具体机制及相关炎症信号通路变化模式目前还不完全清楚。可以确定的是,炎症反应在肥胖形成过程中确实起着重要作用,可能与能量代谢失调及相关识别受体功能障碍有关。

2 免疫细胞与肥胖

2.1 巨噬细胞 单核巨噬细胞的作用体现在免疫监视与调节炎症等方面,但不同组织中巨噬细胞的功能差别悬殊^[22]。相关研究表明肥胖使得小鼠体内循环单核细胞数量增加^[23]。在肥胖人群中,CD16⁺单核细胞数量增加,而在手术减肥患者体内则会相对减少。许多肥胖患者单核细胞含量的升高,可能源于单核细胞从骨髓和脾脏中大量释放入血。Obstfeld 等^[24]研究发现趋化因子受体 2(CCR2)基因敲除小鼠,其体内单核细胞处于较低水平。Kang 等^[25]利用 CCR2 拮抗剂阻断单核细胞升高,治疗肥胖相关疾病取得一定效果。基因组学研究表明肥胖和代谢疾病关键在于单核巨噬细胞的活化^[26];通过巨噬细胞基因表达谱的变化,可得出患者出现肥胖或者代谢综合征的概率。巨噬细胞通过降低脂肪组织含量,提高机体对瘦素和胰岛素的敏感性。然而,巨噬细胞对代谢的调节存在截然相反的调控模式。Morris 等^[27]基于 M1 和 M2 巨噬细胞亚型,发现肥胖脂肪组织中巨噬细胞具有多样性,表现为肥胖脂肪组织中 M1 基因表达增加和 M2 基因表达降低。这 2 种巨噬细胞表型之间可以相互转换。Lex 等^[28]研究表明饮食诱导肥胖小鼠脂肪组织中巨噬细胞从 M2 型转变为 M1 型。巨噬细胞通过旁分泌方式作用于前脂肪细胞,抑制前脂肪细胞分化为脂肪细胞,使前脂肪细胞具有类似巨噬细胞

功能,激活其 NF- κ B 信号通路,引起胰岛素抵抗。

2.2 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞来源于骨髓中淋巴样前祖细胞,在胸腺中发育成熟。与效应 T 细胞类似,初始 T 细胞也可分泌 γ -干扰素 (IFN- γ) 和颗粒酶 B。高脂饮食诱导肥胖鼠内脏脂肪组织中初始 T 细胞减少,记忆 T 细胞增多。然而,相对于脾脏内的 T 细胞,肥胖小鼠脂肪组织中 T 细胞受体的多样性受到明显限制,处理抗原种类显著减少^[29]。研究发现高脂饮食诱导肥胖小鼠的群集分化 8 (CD8⁺) T 细胞富集在附睾脂肪组织中,然而 CD4⁺ T_H 细胞和 Treg 细胞数量下降^[30]。CD8⁺ T 细胞促进巨噬细胞聚集,增强巨噬细胞活性;敲除 CD8⁺ T 细胞基因后,巨噬细胞浸润明显减少,附睾脂肪组织炎症消退,全身胰岛素抵抗情况得到改善。相反,将 CD8⁺ T 细胞输注至 CD8⁺ T 细胞缺乏肥胖小鼠体内后,巨噬细胞富集明显增多,附睾脂肪组织中的炎症和全身胰岛素抵抗加重。体外培养 CD8⁺ T 细胞与巨噬细胞,发现二者之间可发生复杂的相互作用^[31]。因此,CD8⁺ T 细胞在脂肪组织炎症及胰岛素抵抗中,可能发挥重要作用。

2.3 自然杀伤细胞 (NK 细胞) NK 细胞发育依赖于骨髓和胸腺微环境。Duffaut 等^[32] 研究表明内脏脂肪组织中 NK 细胞多于皮下脂肪;肥胖组织中白细胞调节 NK 细胞的数量与时间呈正相关。O'Rourke 等^[33] 发现腹腔脂肪增加,脂肪中 NK 细胞会产生炎症因子。高脂饮食诱导肥胖小鼠体内瘦素功能异常,引起酪氨酸蛋白激酶 2-信号传导与转录激活因子 3 (JAK2-STAT3) 信号系统障碍,导致 NK 细胞功能受损。而将正常小鼠体内提取的 NK 细胞导入肥胖小鼠体内,有助于 NK 细胞功能的恢复^[34]。

2.4 肥大细胞 肥大细胞中含有大量蛋白激酶等物质,可快速响应炎症反应。肥大细胞积极参与诸多慢性疾病发病进程^[35]。Altintas 等^[36] 发现肥胖患者体内肥大细胞增多促进肥胖症发展进程。尽管脂肪组织中肥大细胞的来源目前还不清楚,但 Poglio 等^[37] 却通过实验证实脂肪组织中含有大量肥大祖细胞,有利于进一步研究肥胖症的发病机制。

2.5 中性粒细胞 中性粒细胞来源于骨髓,含有大量中性颗粒。其多是溶酶体,内含髓过氧化物酶、溶菌酶、碱性磷酸酶和酸性水解酶等,与细胞吞噬和消化功能有关。Mantovani 等^[38] 认为固有免疫涉及早期中性粒细胞向炎症组织渗透的过程。中性粒细胞整合先天性及适应性免疫,在生理和病理方面与巨噬细胞的功能密切相关。虽然,中性粒细胞在营养性

肥胖鼠中的具体作用还不完全清楚,但是中性粒细胞与肥胖之间却存在明显联系。早在 2006 年,Herishanu 等^[39] 研究发现成人和儿童体内循环中性粒细胞含量与 BMI,腰围及总脂肪含量密切相关。一般情况下,脂肪组织中中性粒细胞含量并不高;但在高脂饮食诱导下,中性粒细胞可以迅速大量地向脂肪组织转移。脂肪细胞和中性粒细胞之间通过 CD11 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 完成黏附作用。肥胖患者嗜中性粒细胞增加,但减肥手术后显著下降,表明中性粒细胞会促进肥胖症的形成^[40]。

3 免疫微环境与肥胖

脂肪组织免疫微环境是指在脂肪组织中,免疫细胞及其间质细胞所分泌的免疫分子构成的局部内环境。免疫微环境及其代谢失调会导致相关激素分泌或调节障碍,进而出现瘦素及胰岛素抵抗,引起脂肪组织的炎症反应。这一病理过程中,免疫细胞起到重要作用^[41]。前述巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞及 T 细胞等均参与调节肥胖的炎症反应过程。例如,在肥胖脂肪组织中,T 细胞介导的免疫应答起到重要作用。CD3 分子表达于所有成熟的 T 细胞表面,代表总的 T 淋巴细胞。根据其表面 CD 分子的不同,可将成熟 T 细胞分为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。CD4⁺ T 细胞主要指辅助性 T 细胞,辅助和诱导其他效应细胞活化,在调节肥胖慢性炎症过程中起重要作用。CD8⁺ T 细胞又称为细胞毒性 T 淋巴细胞,在脂肪组织炎症及胰岛素抵抗中发挥重要作用。另外,瘦素是由白色脂肪组织等分泌的激素,促进脂肪组织分解。相关研究表明^[42],脂肪组织分泌的瘦素,整合神经、内分泌与免疫系统,调整多个信号通路活性,调控免疫与炎症反应。TLRs, NLRs 及 CLRs 等通过 NF- κ B 途径及 MyD88 等重要的下游调控因子,干预肥胖组织的炎症反应。

4 肥胖多气虚阳虚,中医药肥胖治疗涉及免疫调节

祖国医学认为“肥人多痰”、“肥人多湿”、“肥人多气虚”。现代学者还认为肥人气虚阳虚为本、痰湿血瘀为标。而气虚、阳虚者大多存在免疫功能失调或低下现象。这与西医所确认的肥胖患者多有免疫功能异常相一致。如潘宇政等^[43] 发现阳虚证、气虚证病人 CD8 亚群明显降低,其程度阳虚证大于气虚证,阴虚证没有明显变化。杨仕权等^[44] 运用血府逐瘀汤合二陈汤治疗营养型肥胖,发现治疗组肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量明显升高。韩海荣等^[45] 运用针灸配合石连饮治疗单纯性肥胖,显著降低肥胖大鼠血清及下丘脑内的神经肽 Y 的含量,明显增加下丘脑内瘦素受体的表达,改善瘦素抵抗,调节异

常内分泌代谢机制。刘婷婷等^[46]研究肥胖 SD 幼鼠内脏脂肪组织中血红素加氧酶(HO)-1 表达的变化及其与脂肪组织巨噬细胞浸润、极化间的关系,运用定量聚合酶链式反应(PCR)法检测 HO-1,白细胞介素(IL)-6,单核细胞趋化蛋白(MCP-1)基因表达变化,发现实验组较之对照组,HO-1,IL-6 和 MCP-1 均显著升高,表明肥胖早期内脏脂肪组织就已经出现炎症反应,且为后续巨噬细胞极化作用产生重大影响。中医治疗肥胖疗效较为确切,但其免疫调控机制仍需进一步研究。

5 小结

肥胖免疫功能失调对于研究肥胖机制,寻找肥胖治疗方法,彻底解决肥胖带来的生活困扰,是一个新的契机。肥胖组织呈现出低水平的慢性炎症,局部免疫微环境之中单核巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞等免疫细胞分泌的 IL-2,IL-6,IL-10 及 TNF- α 等免疫分子与免疫细胞含量与活性发生了不同程度改变。但是,肥胖组织炎症反应引起的免疫应答与肥胖的能量代谢失调的关系,肥胖进程与神经、内分泌、免疫系统的复杂交互作用模式,仍然存在很多没有解决的问题。

国内外研究表明,肥胖患者肥胖程度与免疫功能呈负相关,这为课题组从免疫角度着手研究肥胖免疫应答机制提供了可行的理论依据。肠黏膜是目前公认的最大的免疫器官,其肠壁内含有大量淋巴细胞,包括 B 细胞,T 细胞,浆细胞,巨噬细胞及肥大细胞等,以及富含 B 细胞及 T 细胞的派氏小体等,这些细胞均在肠道的体液免疫及细胞免疫中起到重要作用。营养性肥胖是机体吸收总能量大于消耗量而形成的单纯性肥胖,而能量吸收又与肠道菌群的关系密切,肠道菌群功能正常与否直接影响到能量吸收。肠黏膜是保护肠道细菌侵袭机体的重要屏障,也是调节肠道菌群的重要因素。接下来本课题组将以肠黏膜为研究重点,探讨肥胖的肠黏膜免疫应答机制,可望建立基于免疫调节的肥胖治疗新方法。

[参考文献]

[1] 仝小林,毕桂芝,李敏. 肥胖及相关疾病中西医诊疗[M]. 北京:人民军医出版社,2010:65.
[2] Zhang Y J, Li S, Gan R Y, et al. Impacts of gut bacteria on human health and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4):7493-7519.
[3] Gregor M F, Hotamisligil G S. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29:415-445.
[4] Tanaka S, Isoda F, Yamakawa T, et al. T lymphopenia in genetically obese rats[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 86(2):219-225.

[5] Wu H Z, Ghosh S, Perrard X D, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity[J]. *Circulation*, 2007, 115(8):1029-1036.
[6] Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system[J]. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(1):16-34.
[7] 闫美玲,夏丽莎. 代谢炎症与肥胖相关研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6):634-638.
[8] 卓铄,乐颖影. Toll 样受体与代谢及代谢相关疾病[J]. *生命科学*, 2013, 25(2):158-168.
[9] Shi H, Kokoeva M V, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11):3015-3025.
[10] Fessler M B, Rudel L L, Brown J M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(5):379-385.
[11] Basu S, Haghiaci M, Surace P, et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation[J]. *Obesity*, 2011, 19(3):476-482.
[12] Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6):2126-2132.
[13] Kim J Y, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9):2621-2637.
[14] Frisard M I, McMillan R P, Marchand J, et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(5):E988-E998.
[15] Coenen K R, Gruen M L, Lee-Young R S, et al. Impact of macrophage toll-like receptor 4 deficiency on macrophage infiltration into adipose tissue and the artery wall in mice[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2):318-328.
[16] Vijay-Kumar M, Aitken J D, Carvalho F A, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. *Science*, 2010, 328(5975):228-231.
[17] Lamkanfi M, Mueller J L, Vitari A C, et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome[J]. *J Cell Biol*, 2009, 187(1):61-70.
[18] Stienstra R, Joosten L A, Koenen T, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(6):593-605.
[19] Osorio F, Reise S C. Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense[J]. *Immunity*, 2011, 34(5):651-664.

- [20] Takanabe-Mori R, Ono K, Sowa N, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 is required for the adipose tissue expression of proinflammatory cytokines in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398 (3): 576-580.
- [21] Zeyda M, Gollinger K, Kriehuber E, et al. Newly identified adipose tissue macrophage populations in obesity with distinct chemokine and chemokine receptor expression [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34 (12): 1684-1694.
- [22] Robbins C S, Swirski F K. The multiple roles of monocyte subsets in steady state and inflammation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(16): 2685-2693.
- [23] Tsou C L, Peters W, Si Y, et al. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4): 902-909.
- [24] Obstfeld A E, Sogut E, Thearle M, et al. C-C chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis [J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 916-925.
- [25] Kang K, Reilly S M, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization and insulin sensitivity [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 485-495.
- [26] Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease [J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 423-428.
- [27] Morris D L, Singer K, Lumeng C N. Adipose tissue macrophages: phenotypic plasticity and diversity in lean and obese states [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(4): 341-346.
- [28] Lex R E, Ajay C. In obesity and weight loss, all roads lead to the mighty macrophage [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10): 3347-3440.
- [29] Byung-Cheol L, Jongsoo L. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 446-462.
- [30] Lumeng C N. Innate immune activation in obesity [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1): 12-29.
- [31] Stemmer K, Kotzbeck P, Zani F, et al. Thermoneutral housing is a critical factor for immune function and diet-induced obesity in C57BL/6 nude mice [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(5): 791-797.
- [32] Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, et al. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(4): 482-485.
- [33] O'Rourke R W, White A E, Metcalf M D, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells [J]. *Diab Tologia*, 2011, 54(6): 1480-1490.
- [34] Hasiyeti M, Heather N, Qi Z, et al. CD47 deficiency protects mice from diet-induced obesity and improves whole body glucose tolerance and insulin sensitivity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(3): 8846-8853.
- [35] Levick S P, Melendez G C, Plante E, et al. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(1): 12-19.
- [36] Altintas M M, Azad A, Nayer B, et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 480-488.
- [37] Poglio S, De Toni-Costes F, Arnaud E, et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors [J]. *Stem Cells*, 2010, 8(11): 2065-2072.
- [38] Mantovani A, Cassatella M A, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531.
- [39] Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, et al. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76(6): 516-520.
- [40] Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, et al. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(9): 1894-1903.
- [41] Silvana A V, Richard L K, Corinne A L, et al. Adipocytes as immune regulatory cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(2): 224-231.
- [42] Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, et al. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 819-826.
- [43] 潘宇政, 陈业强, 陈永斌, 等. 阴虚、阳虚、气虚证病人免疫功能的变化 [J]. *广西医科大学学报*, 1999, 16(2): 128-130.
- [44] 杨仕权, 陈贵海, 邓巍, 等. 血府逐瘀合二陈汤对肥胖大鼠内脏脂肪素等脂肪因子含量的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(2): 104-110.
- [45] 韩海荣, 刘德全. 针药并用对单纯性肥胖大鼠血清瘦素及下丘脑 NPY 基因表达的影响 [J]. *针灸临床杂志*, 2012, 28(5): 71-73.
- [46] 刘婷婷, 刘戈力, 赵菁, 等. 肥胖 SD 幼鼠脂肪组织血红素加氧酶-1 表达与炎症状态和抗炎机制的探讨 [J]. *天津医药*, 2015, 43(4): 367-370.

[责任编辑 刘德文]