

## 脂肪组织巨噬细胞在肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗中的作用

朱翠松(综述) 杨 瑜 刘明斌 徐建青 张晓燕<sup>△</sup>(审校)  
(上海市公共卫生临床中心 上海 201508)

**【摘要】** 脂肪组织中促炎性巨噬细胞在肥胖导致的炎症和胰岛素抵抗过程中发挥关键性的作用。在正常的脂肪组织中巨噬细胞主要以抗炎性的 M2 型巨噬细胞为主,参与维持脂肪组织稳态。然而在肥胖的脂肪组织中 M1 型巨噬细胞浸润数量大大增加,其分泌的促炎性细胞因子可诱导脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的发生。因此巨噬细胞导致的炎症反应被认为是联系肥胖以及肥胖相关代谢综合征的纽带。本文就脂肪组织巨噬细胞在肥胖导致的炎症和胰岛素抵抗中的作用作一综述。

**【关键词】** 脂肪组织巨噬细胞; 肥胖; 炎症; 胰岛素抵抗

**【中图分类号】** R392.12 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.05.018

## The role of adipose tissue macrophages in obesity induced inflammation and insulin resistance

ZHU Cui-song, YANG Yu, LIU Ming-bin, XU Jian-qing, ZHANG Xiao-yan<sup>△</sup>  
(Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China)

**【Abstract】** Macrophages infiltration in adipose tissue is associated with obesity-induced inflammation and insulin resistance. In lean adipose tissue, the number of M2 macrophages is predominant and M2 macrophages play a role in adipose tissue homeostasis. During obesity, M1 macrophages are dramatically increased in number and secrete pro-inflammatory cytokines, leading to adipose tissue inflammation and insulin resistance. Thus, macrophage-induced inflammation is thought to be a link between obesity and obesity-related metabolic syndrome. This review summarizes the role of adipose tissue macrophages in the pathogenesis of obesity-induced inflammation and insulin resistance.

**【Key words】** adipose tissue macrophages; obesity; inflammation; insulin resistance

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81672018).

脂肪组织中脂质的过度累积导致肥胖的发生。近年来肥胖在全球范围内广泛流行,成为威胁人类健康的一大危险因素。肥胖诱导的慢性炎症与多种代谢性疾病密切相关,如动脉粥样硬化、心血管疾

病、胰岛素抵抗和Ⅱ型糖尿病等<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织将 BMI>30 的成年人群定义为肥胖,调查显示超过 190 万的成年人体重超重,超过 50 万人患有临床型肥胖病,同时每年至少有 280 万人死于超重或

肥胖<sup>[3]</sup>。

早期研究认为,脂肪组织的主要功能是储存能量以维持机体能量平衡,以及保持体温、缓冲外界对内脏的冲撞。越来越多的证据表明脂肪组织是活跃的内分泌器官,可分泌多种脂肪细胞因子,如瘦素、抵抗素、TNF- $\alpha$ 、IL-6等<sup>[4-5]</sup>。同时脂肪组织经酶消化离心后可分为位于离心管上层的成熟脂肪细胞和底部的血管基质(stromal vascular fraction, SVF)部分,SVF包含几乎所有免疫细胞,如巨噬细胞、T细胞、B细胞、树突状细胞、NK细胞等。SVF部分约2/3的细胞为免疫细胞,每克组织中含有(2~5)  $\times 10^7$ 个免疫细胞,其中巨噬细胞是数量占比最大的免疫细胞。肥胖发生时往往伴随免疫细胞的数量和状态的变化,并且发生固有免疫和适应性免疫应答,所以脂肪组织又被认为是免疫活跃的器官<sup>[6]</sup>。

胰岛素敏感的器官(如骨骼肌、脂肪、心脏)对胰岛素刺激反应不灵敏的状态称为胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。胰岛素促进葡萄糖的摄取同时抑制肝脏、肾脏和小肠中葡萄糖的产生,从而降低血糖。当胰岛素抵抗发生时往往伴随高血糖,进而引发糖尿病。肥胖和年龄相关的因素是导致胰岛素抵抗的主要危险因素<sup>[8]</sup>。肥胖刺激NF- $\kappa$ B、JNK等信号通路促进炎症因子表达,影响胰岛素信号通路进而导致胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>。

正常的脂肪组织中巨噬细胞占总细胞的比例仅10%,当肥胖时这一比例可高达50%<sup>[10]</sup>。其中增加的主要是促炎性的M1型巨噬细胞<sup>[11]</sup>,研究表明M1巨噬细胞是脂肪组织中炎症因子的主要来源<sup>[12]</sup>。在小鼠体内删除M1型巨噬细胞可明显改善肥胖诱导的胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。因此脂肪组织中巨噬细胞可能成为治疗肥胖的新靶点。

**脂肪组织巨噬细胞的来源和分型** 巨噬细胞作为固有免疫系统的必要成员,其基本功能是吞噬病原体、清除凋亡和坏死的细胞等以维持组织的稳态和正常功能。在不同的组织中分布着具有相似功能的巨噬细胞,如肝脏中的枯否细胞、大脑中的小胶质细胞、脂肪组织中的巨噬细胞等。脂肪组织中的巨噬细胞起源于胚胎期巨噬细胞祖细胞,成年后成为脂肪组织常驻巨噬细胞,并且由骨髓来源的单核细胞补充和更新<sup>[14]</sup>。

将巨噬细胞分为M1和M2两种亚型。M1型巨噬细胞又被称为经典激活的巨噬细胞,响应Th1型细胞因子表现为促炎的表型,同时分泌炎症因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6等)。M2型巨噬细胞又被称为条

件性激活的巨噬细胞,响应Th2型细胞因子表现为抗炎的表型,分泌IL-10等抗炎因子。根据巨噬细胞表面表达抗原的不同,可将巨噬细胞分成F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>细胞和F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>细胞<sup>[13,15]</sup>,分别对应M1型和M2型巨噬细胞,通过流式细胞技术可将两者分离。在正常的脂肪组织中常驻的巨噬细胞以M2型为主,以维持脂肪组织的正常功能。高脂饮食1周后即可检测到招募的M1型巨噬细胞在脂肪组织中的浸润<sup>[12]</sup>。

脂肪组织巨噬细胞为一群具有相似表型和功能异质性的细胞<sup>[16]</sup>,极易受微环境的影响发生极化,具有多样性和可塑性<sup>[17]</sup>。在正常和肥胖的脂肪组织中均含有M1型和M2型巨噬细胞。研究发现M1型巨噬细胞在IL-4的刺激下并不能极化形成M2型巨噬细胞,而M2型巨噬细胞可极化形成M1型巨噬细胞<sup>[18]</sup>。

**脂肪组织中巨噬细胞的浸润** 长期营养过剩状态导致三酰甘油在脂肪组织中大量累积,脂肪细胞数目增多和脂肪细胞体积增大,脂肪组织不断扩展。当脂肪组织增大到一定程度时,组织内部血管供氧能力不足、脂肪细胞死亡、趋化因子分泌增加以及脂肪酸代谢功能失调等,促进巨噬细胞的浸润。因此脂肪细胞被认为是触发巨噬细胞招募的核心因素<sup>[19]</sup>。

脂肪细胞数目的增加十分有限,当细胞内存储的三酰甘油含量达到一定的限度时,脂肪细胞功能发生紊乱,启动细胞凋亡。肥大的脂肪细胞分泌大量的脂肪因子和趋化因子(如MCP-1),招募周围和血液循环中的单核细胞。巨噬细胞、T细胞等环绕凋亡坏死的脂肪细胞形成“王冠状结构”。有研究认为脂肪组织内90%以上的巨噬细胞位于死亡的脂肪组织周围<sup>[20]</sup>。

随着脂肪细胞储存脂质功能的下降,脂肪组织内游离脂肪酸的含量增加。游离脂肪酸与巨噬细胞表面TLR4受体结合,激活下游炎症相关因子的表达<sup>[21]</sup>。同时随着脂肪组织的扩展,脂肪细胞处于缺氧状态时触发脂肪细胞分泌促炎性细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1等<sup>[22]</sup>。促炎性细胞因子招募和活化M1型巨噬细胞<sup>[1]</sup>。

**炎症反应与胰岛素抵抗** 肥胖是一种低密度炎症状态<sup>[23]</sup>。肥胖相关的炎症反应起始于脂肪组织和肝脏中巨噬细胞浸润,形成局部炎症反应<sup>[24]</sup>。大量炎症因子进入血液形成系统性炎症。胰岛素抵抗

是指胰岛素信号通路受损而不能有效感知胰岛素信号的状态<sup>[8]</sup>。脂肪细胞中,胰岛素信号通路中 IRS-1 和 GLUT 蛋白为维持胰岛素敏感性发挥重要作用。影响这两种蛋白水平的丝氨酸和苏氨酸激酶 MAPK 家族很有可能促进胰岛素抵抗的发生。研究发现 MAPK 家族成员 JNK1 与 IRS-1 结合干扰胰岛素底物 307 号位丝氨酸残基磷酸化<sup>[25]</sup>;ERK 直接磷酸化 PPAR $\gamma$ 273 号位丝氨酸残基,促进糖尿病致病基因的转录,恶化胰岛素抵抗<sup>[26]</sup>;p38MARK 降低 GLUT4 的水平,从而影响胰岛素信号通路<sup>[27]</sup>。

炎症因子通过干扰胰岛素信号通路进而导致胰岛素抵抗的发生<sup>[28]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由巨噬细胞分泌,是第一个被发现与胰岛素抵抗相关的促炎性细胞因子<sup>[29]</sup>。TNF- $\alpha$  通过 JNK1 干扰脂肪细胞中 IRS-1 磷酸化损害胰岛素信号通路,从而诱发脂肪细胞的胰岛素抵抗<sup>[30]</sup>;同时 TNF- $\alpha$  活化脂肪细胞中 NF- $\kappa$ B、JNK 炎症相关信号通路,促进炎症因子转录,进一步抑制胰岛素敏感性<sup>[31]</sup>;TNF- $\alpha$  抑制脂肪细胞中 IRS-1 和 GLUT4 蛋白表达,抑制胰岛素的作用<sup>[32]</sup>。炎症因子可以进一步诱导巨噬细胞分泌炎症因子,扩大炎症反应。炎症因子干扰脂肪细胞中胰岛素相关信号通路,从而导致脂肪细胞对胰岛素的刺激反应不敏感,最终导致胰岛素抵抗。

**M1 型巨噬细胞活化调节相关信号通路** 肥胖时受微环境的影响,巨噬细胞浸润增加。在趋化因子、炎性因子和游离脂肪酸等因素的调节下,巨噬细胞内炎性相关信号通路被激活,促使细胞向 M1 型巨噬细胞极化。M1 巨噬细胞产生活性氧 iNOS 和高表达促炎性细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等),进一步扩大炎症反应,炎症因子干扰脂肪细胞中胰岛素相关信号通路,从而导致脂肪细胞对胰岛素的刺激反应不敏感,最终导致胰岛素抵抗。所以促炎性的 M1 型巨噬细胞在胰岛素抵抗产生过程中发挥关键性作用,调节巨噬细胞向 M1 表型极化的信号通路与胰岛素敏感性密切相关。

肥胖时脂肪细胞功能失调,脂肪组织巨噬细胞暴露于饱和脂肪酸含量丰富的微环境时,或者巨噬细胞受到 LPS 刺激时,活化巨噬细胞内 TLR4 信号通路,促进巨噬细胞分泌炎症因子,诱导巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化<sup>[33-35]</sup>。高脂喂养全身性敲除 TLR4 雌鼠,发现相比于对照组,基因敲除鼠仍保持胰岛素敏感性,且脂肪组织中炎症因子含量低于对照组<sup>[21]</sup>。TRL4 为 LPS 的受体,下游的信号通路可

激活 NF- $\kappa$ B。

NF- $\kappa$ B 是多亚基转录因子复合体,p65/p50 异二聚体是其常见形式,调节巨噬细胞中炎症基因的转录<sup>[36]</sup>。当受到肥胖相关炎症因子或者 LPS 刺激时,巨噬细胞内 NF- $\kappa$ B 的激活剂 IKKs 通过磷酸化 p65 诱导信号通路活化,促进炎症因子表达,促使巨噬细胞表现为促炎性表型<sup>[12]</sup>。抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路在一定程度上改善胰岛素敏感性<sup>[37]</sup>。

肥胖导致脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的过程中,JNK 信号通路发挥重要作用。巨噬细胞中特异性敲除 JNK1 可显著改善高脂饮食导致的胰岛素抵抗和脂肪组织炎症<sup>[25,38]</sup>。巨噬细胞激活 JNK 信号通路以应对炎症刺激,JNK 下游的靶点为多个转录因子,而这些转录因子调节多种编码炎症调节子基因的表达。p38MARK 以及 ERK 信号通路均可以被激活以响应 LPS 等刺激,影响下游转录因子的活性,以调节炎症相关因子的表达<sup>[33]</sup>。NF- $\kappa$ B 和 JNK 信号通路是巨噬细胞内重要的调节炎症因子表达的信号通路,因此可能成为治疗肥胖相关疾病的药物靶点。

**巨噬细胞与抗炎治疗胰岛素抵抗** 二甲双胍仍是治疗单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的 II 型糖尿病(特别是肥胖导致)的一线药物。虽然其不良反应较小,但还是会产生呕吐、乳酸中毒以及干扰维生素 B12 吸收等不良反应。既然巨噬细胞参与胰岛素抵抗的过程,那么其很有可能是理想的治疗代谢性疾病的靶点。以巨噬细胞为靶点治疗胰岛素抵抗的策略是通过调节巨噬细胞内炎症相关信号通路,抑制其向 M1 极化,减少巨噬细胞产生炎症因子。一些小干扰 RNA、小分子药物等通过抑制巨噬细胞内 NF- $\kappa$ B、JNK 等信号通路,抑制 M1 型巨噬细胞的活性,减少其在脂肪组织中的浸润,进而提高机体对胰岛素的敏感性<sup>[39-40]</sup>。但大多数研究采用的模型为小鼠,并没有真正进入临床试验。目前临床研究较多的是通过炎症因子抑制剂来降低巨噬细胞分泌的炎症因子水平,以达到治疗胰岛素抵抗的目的。

TNF- $\alpha$  是第一个被发现与胰岛素抵抗相关的促炎性细胞因子,并在小鼠模型中证实 TNF- $\alpha$  参与胰岛素抵抗的过程,但是有数据表明 TNF- $\alpha$  参与人体葡萄糖调节作用十分有限。早期研究表明短期服用 TNF- $\alpha$  单一拮抗剂并不能调节血糖的平衡<sup>[41-42]</sup>。但是,50 位患有肥胖相关代谢性疾病的患者长期服用 TNF- $\alpha$  抑制剂依那西普 6 个月,可显

著改善空腹血糖,提高血液中脂联素的含量<sup>[43]</sup>。TNF- $\alpha$ 抑制剂改善血糖的机制仍需要进一步研究。

IL-1 $\beta$ 通过其受体激活下游的 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进炎症相关因子的表达和 M1 型巨噬细胞的活化。临床前试验和人体试验表明 IL-1 $\beta$ 参与 II 型糖尿病的发生过程。在一项为期 13 周的人体实验中,70 位患有 II 型糖尿病的患者服用 IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂阿那白滞素,可显著改善胰岛  $\beta$  细胞的分泌功能和血糖水平<sup>[44]</sup>。炎症因子的来源和去路多样,个体免疫系统反应差异较大,所以单纯通过控制炎症反应来治疗糖尿病还需进一步研究。

CCR2 与其配体 MCP-1 相互作用影响单核细胞迁移至组织的过程,并且调节单核细胞向巨噬细胞分化,进而产生促炎性细胞因子和扩大脂肪组织炎症<sup>[45]</sup>。多个小鼠试验证明 CCR2 选择性抑制剂或者 CCR2/5 抑制剂可显著改善 II 型糖尿病<sup>[46-47]</sup>。二甲双胍联合 CCR2 抑制剂治疗糖尿病可从降低血糖和抑制炎症两个方面入手,旨在高效治疗糖尿病及其并发症。多个通过安全性评价的 CCR2 抑制剂已进入 II 期临床试验。一项 332 位糖尿病肾病患者参与的临床试验表明,在标准化治疗的基础上,服用 CCR2 选择性抑制剂 CCX140-B 能够进一步降低尿蛋白,具有保护肾脏的作用,与安慰剂组相比,抑制剂组虽然 HbA<sub>1c</sub> 变化不大,但空腹血糖水平显著降低<sup>[48]</sup>。一项进入临床 II 期的 CCR2/5 双抑制剂-Cenicriviroc 的试验,旨在研究在糖尿病前期或 II 型糖尿病患者和疑似非酒精性脂肪肝的患者中对胰岛素敏感性的影响。招募的 45 位患者前期均接受二甲双胍或者磺脲类药物 90 天以上,同时服用 Cenicriviroc 150 mg 24 周,检测脂肪组织中巨噬细胞的浸润情况以及外周血和脂肪组织中胰岛素敏感性。这项试验在 2017 年 9 月完成,但是最终的数据还没有公布。影响巨噬细胞招募和分化的 CCL2/CCR2 并不是唯一通路,趋化因子调节网络十分复杂,如 CCR1-CCL3/4/5, CX3CR1-CX3CL1, CXCR3-CXCL10 也参与了巨噬细胞分化<sup>[49]</sup>,所以利用 CCR2 抑制剂调控巨噬细胞进而改善胰岛素抵抗,需要更多临床试验数据的支持。

**结语** 肥胖时脂肪组织中促炎性巨噬细胞浸润增加,分泌大量炎症因子,导致脂肪组织炎症。炎症反应抑制脂肪细胞胰岛素信号通路,导致胰岛素抵抗。脂肪组织巨噬细胞在由肥胖向肥胖诱导的胰岛素抵抗过程中发挥重要作用,该过程涉及脂肪细胞

和巨噬细胞通过旁分泌相互作用,各自细胞内一系列胰岛素相关和炎症因子相关信号通路的调节。基于在胰岛素抵抗中的重要作用,脂肪巨噬细胞成为近年来的研究热点。巨噬细胞的活性调节过程涉及细胞、分子、基因等层面,是一个错综复杂的过程,其中还有很多问题仍未解决。随着更深层次的研究,有望在巨噬细胞中找到治疗肥胖的靶点。

## 参 考 文 献

- [1] FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ A, MADRIGAL-SANTILLÁN E, BAUTISTA M, *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (5): 3117 - 3132.
- [2] YAO F, ZHANG M, CHEN L. Adipose tissue-specialized immunologic features might be the potential therapeutic target of prospective medicines for obesity[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 4504612.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight, 2017. viewed 08 May 2018, <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/???>
- [4] KERSHAW EE, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2548 - 2556.
- [5] KERNPA, RANGANATHAN S, LI C, *et al.* Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280: E745 - E751.
- [6] GRANY RW, DIXITVD. Adipose tissue as an immunological organ[J]. *Obesity*, 2015, 23(3): 512 - 518.
- [7] CASTOLDIA, NAFFAH DE SOUZA C, CÂMARA NO, *et al.* The macrophage switch in obesity development[J]. *Front Immunol*, 2016, 6: 637.
- [8] YE J. Mechanisms of insulin resistance in obesity[J]. *Front Med*, 2013, 7(1): 14 - 24.
- [9] RAY I, MAHATA SK, DE RK. Obesity: an immunometabolic perspective[J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 157.
- [10] WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796 - 1808.
- [11] LUMENG CN, BODZIN JL, SALTIEL AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 175 - 184.
- [12] HILL AA, REID BOLUS W, HASTY AH. Decade of progress in adipose tissue macrophage biology [J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 134 - 152.
- [13] PATSOURIS D, LI PP, THAPAR D, *et al.* Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 301 - 309.
- [14] GINHOUX F, GUILLIAMS M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis [J]. *Immunity*, 2016, 44: 439 - 449.
- [15] NGUYEN MT, FAVELYUKIS S, NGUYEN AK, *et al.*

- A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 35279 - 35292.
- [16] DAVIES LC, TAYLOR PR. Tissue-resident macrophages: then and now[J]. *Immunology*, 2016, 144(4): 541 - 548.
- [17] WANG N, LIANG H, ZEN K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 614.
- [18] VAN DEN BOSSCHE J, BAARDMAN J, OTTO NA, *et al.* Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(3): 684 - 696.
- [19] SUN K, KUSMINSKI CM, SCHERER PE. Adipose tissue remodeling and obesity[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2094 - 2101.
- [20] CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G, *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans[J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(11): 2347 - 2355.
- [21] SHI H, KOKOEVA MV, INOUE K, *et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015 - 3025.
- [22] MAURIZI G, DELLA GUARDIA L, MAURIZI A, *et al.* Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 88 - 97.
- [23] THOMAS D, APOVIAN C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue[J]. *Metabolism*, 2017, 72: 120 - 143.
- [24] JOHNSON AM, OLEFSKY JM. The origins and drivers of insulin resistance[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 673 - 684.
- [25] HAN MS, JUNG DY, MOREL C, *et al.* JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 218 - 222.
- [26] BANKS AS, MCALLISTER FE, CAMPOREZ JP, *et al.* An ERK/Cdk5 axis controls the diabetogenic actions of PPAR $\gamma$ [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 391 - 395.
- [27] CARLSON CJ, KOTERSKI S, SCIOTTI RJ, *et al.* Enhanced basal activation of mitogen-activated protein kinases in adipocytes from type 2 diabetes: potential role of p38 in the downregulation of GLUT4 expression[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 634 - 641.
- [28] HOTAMISLIGIL GS, SHARGILL NS, SPIEGELMAN BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87 - 91.
- [29] UYSAL KT, WIESBROCK SM, MARINO MW, *et al.* Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function[J]. *Nature*, 1997, 389(6651): 610 - 614.
- [30] NIETO-VAZQUEZ I, FERNÁNDEZ-VELEDO S, KRÄMER DK, *et al.* Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$ [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(3): 183 - 94.
- [31] SAMUEL VT, SHULMAN GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. *Cell*, 2012, 148(5): 852 - 871.
- [32] TESZ GJ, GUILHERME A, GUNTUR KV, *et al.* Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) stimulates Map4k4 expression through TNF $\alpha$  receptor 1 signaling to c-Jun and activating transcription factor 2[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19302 - 19312.
- [33] GUHA M, MACKMAN N. LPS induction of gene expression in human monocytes[J]. *Cell Signal*, 2001, 13(2): 85 - 94.
- [34] LEE JY, YE J, GAO Z, *et al.* Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(39): 37041 - 37051.
- [35] HWANG D. Modulation of the expression of cyclooxygenase-2 by fatty acids mediated through tolllike receptor 4-derived signaling pathways[J]. *FASEB J*, 2001, 15(14): 2556 - 2564.
- [36] CAI D, YUAN M, FRANTZ DF, *et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B[J]. *Nat Med*, 2005, 11(2): 183 - 190.
- [37] YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J, *et al.* Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$ [J]. *Science*, 2001, 293(5535): 1673 - 1677.
- [38] VALLERIE SN, FURUHASHI M, FUCHO R, *et al.* A predominant role for parenchymal c-Jun amino terminal kinase (JNK) in the regulation of systemic insulin sensitivity[J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3151.
- [39] ZHANG C, QIAN D, ZHAO H, *et al.* MiR17 improves insulin sensitivity through inhibiting expression of ASK1 and anti-inflammation of macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 448 - 454.
- [40] YE L, LIANG S, GUO C, *et al.* Inhibition of M1 macrophage activation in adipose tissue by berberine improves insulin resistance[J]. *Life Sci*, 2016, 166: 82 - 91.
- [41] OFEI F, HUREL S, NEWKIRK J, *et al.* Effects of an engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM[J]. *Diabetes*, 1996, 45(7): 881 - 885.
- [42] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1316 - 1319.
- [43] STANLEY TL, ZANNI MV, JOHNSEN S, *et al.* TNF- $\alpha$  antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E146 - E150.
- [44] LARSEN CM, FAULENBACH M, VAAG A, *et al.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1517 - 1526.
- [45] ENGIN AB. Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity



- [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 327–343.
- [46] SULLIVAN TJ, MIAO Z, ZHAO BN, *et al.* Experimental evidence for the use of CCR2 antagonists in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (11): 1623–1632.
- [47] SULLIVAN T, MIAO Z, DAIRAGHI DJ, *et al.* CCR2 antagonist CCX140-B provides renal and glycemic benefits in diabetic transgenic human CCR2 knock in mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(9): F1288–F1297.
- [48] DE ZEEUW D, BEKKER P, HENKEL E, *et al.* The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(9): 687–696.
- [49] TACKE F. Cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(3): 301–311.

(收稿日期: 2018-11-08; 编辑: 王蔚)

#### (上接第 675 页)

- [24] TEJADA S, NICOLAU MC, GAMUNDI A, *et al.* Effects of the muscarinic agonist pilocarpine on vigilance states and locomotor activity in ring doves [J]. *Physiol Behav*, 2012, 105(4): 1007–1013.
- [25] SHANNON HE, PETERS S C. A comparison of the effects of cholinergic and dopaminergic agents on scopolamine-induced hyperactivity in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, 255(2): 549–553.
- [26] FRANCISCO EDS, GUEDES RCA. Sub-convulsing dose administration of pilocarpine reduces glycemia, increases anxiety-like behavior and decelerates cortical spreading depression in rats suckled on various litter sizes [J]. *Front Neurosci-switz*, 2018, 12: 897.
- [27] PAOLONE G, FALCICCHIA C, LOVISARI F, *et al.* Long-term, targeted delivery of GDNF from encapsulated cells is neuroprotective and reduces seizures in the pilocarpine model of epilepsy [J]. *Neuroscience*, 2019, 39 (11): 2144–2156.
- [28] DE ESCH C, VAN DER LINDE H, SLIEKER R, *et al.* Locomotor activity assay in zebrafish larvae: Influence of age, strain and ethanol [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2012, 34 (4): 425–433.
- [29] MACPHAIL RC, BROOKS J, HUNTER DL, *et al.* Locomotion in larval zebrafish: Influence of time of day, lighting and ethanol [J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30 (1): 52–58.
- [30] LIU X, LIN J, ZHANG Y, *et al.* Effects of diphenylhydantoin on locomotion and thigmotaxis of larval zebrafish [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2016, 53: 41–47.
- [31] YANG X, LIN J, PENG X, *et al.* Effects of picrotoxin on zebrafish larvae behaviors: A comparison study with PTZ [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt A): 224–231.

(收稿日期: 2018-12-20; 编辑: 沈玲)

#### (上接第 680 页)

- [34] CHEN C, WANG B, SUN J, *et al.* DAC can restore expression of NALP1 to suppress tumor growth in colon cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1602.
- [35] ZAKI MH, VOGEL P, MALIREDDI RK, *et al.* The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20 (5): 649–660.
- [36] ALLEN IC, WILSON JE, SCHNEIDER M, *et al.* NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF-kappaB signaling [J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 742–754.
- [37] FRANCHI L, KAMADA N, NAKAMURA Y, *et al.* NLRC4-driven production of IL-1beta discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (5): 449–456.
- [38] HU B, ELINAV E, HUBER S, *et al.* Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (50): 21635–21640.
- [39] COLL RC, ROBERTSON AA, CHAE JJ, *et al.* A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3): 248–255.
- [40] JIANG H, HE H, CHEN Y, *et al.* Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3219–3238.
- [41] PERERA AP, FERNANDO R, SHINDE T, *et al.* MCC950, a specific small molecule inhibitor of NLRP3 inflammasome attenuates colonic inflammation in spontaneous colitis mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8618.
- [42] PELLEGRINI C, FORNAI M, COLUCCI R, *et al.* A comparative study on the efficacy of NLRP3 inflammasome signaling inhibitors in a pre-clinical model of bowel inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1405.
- [43] GUO W, SUN Y, LIU W, *et al.* Small molecule-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer [J]. *Autophagy*, 2014, 10(6): 972–985.
- [44] ZHAO Y, GUO Q, ZHAO K, *et al.* Small molecule GL-V9 protects against colitis-associated colorectal cancer by limiting NLRP3 inflammasome through autophagy [J]. *Oncimmunology*, 2017, 7(1): e1375640.

(收稿日期: 2019-01-18; 编辑: 张秀峰)