

代谢炎症与肥胖相关研究进展

闫美玲^{1,2}, 夏丽莎¹ 综述, 胡长平¹ 审校

(1. 中南大学药学院药理学系, 湖南省长沙市 410078; 2. 天津市第一中心医院药学部, 天津市 300192)

[关键词] 代谢炎症; 肥胖; 炎症细胞因子

[摘要] 肥胖是能量代谢失衡所导致的体脂过度积聚, 可引起动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和血脂异常等多种代谢综合征的发生。肥胖本身是一种发生在脂肪组织的慢性炎症疾病, 伴随着脂肪组织细胞内炎症信号通路的激活、炎症细胞因子的释放和免疫细胞的浸润等病理改变。脂肪组织释放的炎症介质也可进入循环系统而影响其他组织器官功能, 引起相关代谢综合征的发生。因此, 代谢炎症在肥胖中的发生机制是研究肥胖及其相关疾病的基础, 针对肥胖代谢炎症的治疗方法和新靶点的开发也将为肥胖及其相关代谢疾病的治疗带来新的思路。

[中图分类号] R364.5

[文献标识码] A

Advance in Research on Metaflammation and Obesity

YAN Mei-Ling^{1,2}, XIA Li-Sha¹, and HU Chang-Ping¹

(1. Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China; 2. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

[KEY WORDS] Metaflammation; Obesity; Inflammatory Cytokines

[ABSTRACT] Obesity is a common disease defined as a state of excess body fat accumulation which stems from energy imbalance. Obesity is closely associated with varied metabolism syndromes, such as atherosclerosis, insulin resistance and dyslipidemia. Obesity per se is a chronic inflammatory disease in adipose tissue, accompanied with activation of cellular inflammatory signals, release of inflammatory cytokines and infiltration of immune cells. The inflammatory mediators from adipose tissue may affect other tissues or organs via circulation system, thus induce the genesis of related metabolism syndrome. Therefore the understanding of metaflammation and its mechanisms contributes to research on obesity and the related diseases. The new therapies and targets aiming at metaflammation in obesity are the new prospects to treat obesity and related metabolic diseases.

现代社会肥胖及与肥胖密切相关的胰岛素抵抗和2型糖尿病发病率的快速增长, 已引起研究者广泛关注这些疾病及其发生机制。肥胖不仅会增加胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生, 还可增加其它慢性疾病的风险, 比如动脉粥样硬化、高血压和卒中、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、关节炎、哮喘和某些类型的肿瘤^[1]。肥胖引起这些代谢综合征的发生发展过程中, 炎症扮演着重要的角色。最近研究发现肥胖本身就是一种慢性炎症疾病, 是发生在脂肪组织的炎症状态^[2], 被称之为代谢炎症(metaflammation)。因此, 本文将综述肥胖中炎症的发生机制, 以及代谢炎症在肥胖及肥胖引起相关代

谢综合征中的作用及机制, 为肥胖和肥胖相关并发症的研究提供新思路。

1 肥胖

肥胖是一种常见病, 由于能量的摄入大于消耗导致过量体脂沉积, 从而造成体重增加^[3,4]。美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)推荐用体质指数(body mass index, BMI) [体重(kg)与身高(m)平方的比值]来更准确地定义肥胖并作为成人总体体脂量的替代指标。据此, BMI < 18.5 kg/m² 为体重过轻, 18.5 ~ 24.9 kg/m² 为体重正常,

[收稿日期] 2014-05-12

[修回日期] 2014-09-19

[作者简介] 闫美玲, 博士, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 yanmeiling2003@163.com。夏丽莎, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 lisa199068@live.cn。通讯作者胡长平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 huchangping@yahoo.com。

25 ~ 29.9 kg/m² 为体重超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖。目前, 全球肥胖和 2 型糖尿病的发病人数都在快速增长, 特别是儿童, 肥胖已成为 21 世纪危害公众健康的最大挑战之一。据世界卫生组织预测 2015 年全球将有超过 7 亿的肥胖患者^[5]。

肥胖源于体内能量的代谢失衡, 在细胞水平上以脂肪细胞过度肥大和增殖为特征。当机体能量摄入大于消耗时, 就会合成过量的甘油三酯储存于脂肪细胞中, 即脂肪生成增加。甘油三酯的不断累积, 使脂肪细胞体积发生扩张。脂肪生成增加会引起脂肪组织过度扩增以及脂肪细胞内分泌功能紊乱, 从而导致肥胖和胰岛素抵抗的发生^[6]。脂肪组织是能量储存器官, 在维持机体能量稳态方面发挥重要的作用。很多因素都可影响机体的这种能量稳态, 如基因、环境、饮食习惯、运动和社会经济地位等^[3]。最近研究表明, 肥胖有 40% ~ 70% 的遗传性。目前, 已鉴定出 20 个以上肥胖易感基因, 其中包括通过作用于中枢神经系统调节饮食摄入及调节脂肪细胞功能的基因^[4]。超过 250 个基因及染色体区域与肥胖相关, 而且很可能编码一些蛋白来影响体内能量稳态^[3]。肥胖根据其病因学, 可分为 3 类: 单基因肥胖、综合症状的肥胖和多基因肥胖^[4]。多基因肥胖更为复杂, 最可能与环境因素或其他因素共同发挥作用, 成为人类健康的危险因素。

肥胖本身也是一种慢性炎症状态, 研究发现患者血浆中的炎症细胞因子浓度升高, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)^[7]。脂肪组织不仅是能量储存器官, 同时也是重要的内分泌组织, 可分泌多种脂肪细胞因子来调节机体的能量平衡, 并在肥胖相关的炎症和代谢紊乱方面发挥重要作用^[8]。这些脂肪细胞因子由脂肪细胞或脂肪组织巨噬细胞所产生, 包括瘦素、脂联素、抵抗素和内脂素, 同时也包括促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子, 如 TNF-α、IL-6、IL-1β 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等^[9,10]。

2 代谢炎症

哈佛大学 Gregor 教授通过总结代谢组织炎症状态的特点, 将这种发生在代谢组织中的炎症定义为“metaflammation”, 即“代谢炎症”, 用来定义过剩的营养和能量引起代谢组织细胞应答反应而造成

低级别的慢性炎症。代谢炎症与传统炎症不同。传统炎症主要以发红、肿胀、发热和疼痛为特点, 而且这些特点都与基础代谢率增加相关, 代表免疫系统对损伤或干扰的一个快速而集中的应答; 通常, 这些损伤都可以被消除或中和, 炎症最终可以得到解决。但是, 代谢炎症却有不同特点: (1) 通常由代谢因素引起, 而且是代谢细胞特异性的; (2) 通常代谢组织伴随免疫细胞的浸润; (3) 慢性过程, 代谢炎症发生时炎症细胞因子的表达、免疫细胞的浸润都是逐步发生的, 而且持续一定的时间, 炎症反应不容易消除^[11]。

3 代谢炎症在肥胖中的发生机制

肥胖是发生在脂肪组织中的炎症状态, 其代谢炎症的特点和发生机制主要是: (1) 肥胖中炎症的启动者是代谢因素, 由过剩的营养物质引起慢性低级别的炎症反应, 体重减轻可以缓解炎症^[12]。这些炎症不仅由代谢因素产生, 而且特异性地发生在代谢细胞, 如脂肪细胞。代谢细胞产生的代谢信号启动炎症效应、破坏代谢稳态。在肥胖中第一个发现的炎症信号, 就是脂肪组织炎症细胞因子 TNF-α 水平的增加^[11]。(2) 炎症细胞因子的表达增加, 如 TNF-α、IL-1β、CC 趋化因子配体 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2; 也称之为 MCP-1] 介导温和、低水平的炎症反应。研究炎症细胞因子的上游信号通路发现, c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、κ 激酶抑制因子 (inhibitor of κ kinase, IKK) 和蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR) 都是细胞内代谢炎症产生的主要贡献者^[13,14]。(3) 免疫细胞浸润到代谢组织中。例如高脂饮食诱导肥胖小鼠模型中巨噬细胞浸润增加^[15]。其中肥大细胞 (mast cell) 和自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 在肥胖的脂肪组织中也增加, 这些都与促炎性状态、启动代谢病理变化相关^[16,17]。最近发现肥胖脂肪组织中 T 细胞也增加^[18,19]。(4) 肥胖炎症状态是一个持续的慢性过程。炎症细胞因子的表达、免疫细胞的浸润都是逐步发生的, 而且持续一定的时间。研究代谢炎症信号发生的时间顺序, 可以确定在肥胖的早期和晚期都有炎症信号的发生, 一开始营养物质过载时引发小的信号改变, 再经过一段时间后引发主要的改变, 如免疫细胞激活和浸润^[15]。综合代谢炎症的特点和发生过程, 我们绘制了示意图 (图 1)。

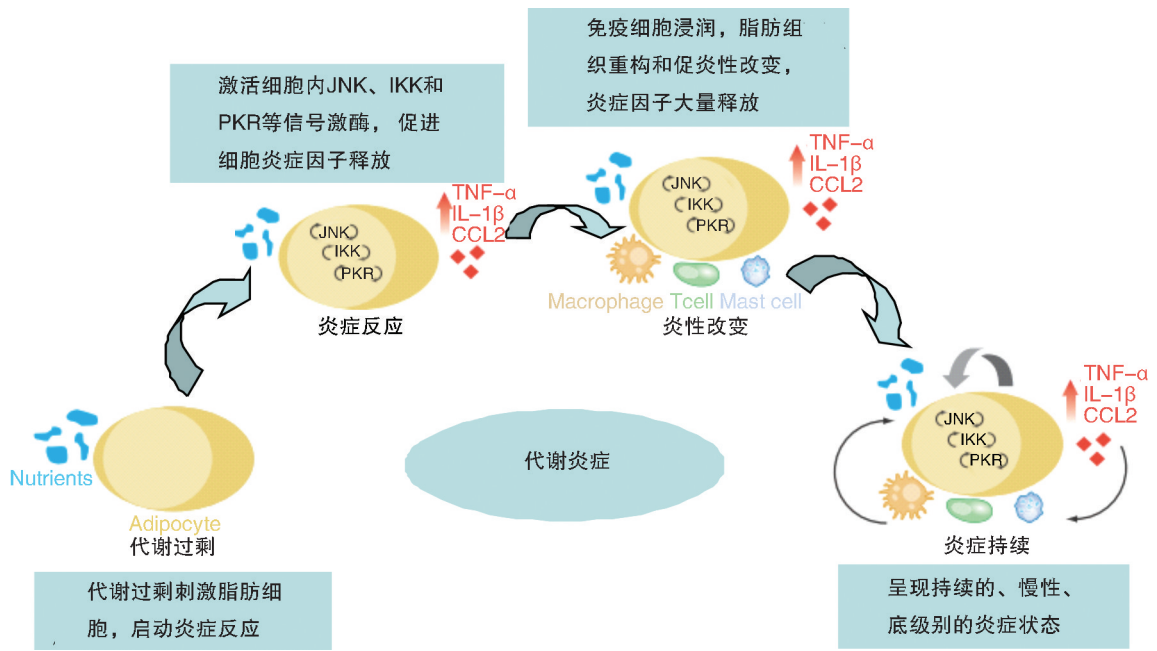


图 1. 肥胖代谢炎症的特点和发生过程 代谢炎症是由过剩的营养物质等代谢因素刺激脂肪细胞而启动的, 激活脂肪细胞内 JNK、IKK 和 PKR 等激酶, 引起细胞内炎症反应, 导致炎症因子释放, 进而招募免疫细胞, 引起脂肪组织的炎性改变和组织重构, 炎症因子大量释放, 最后在脂肪组织呈现慢性持续的炎症状态。

Figure 1. Characteristics and process of metaflammation in obesity

4 肥胖引起的代谢炎症效应

已知肥胖可引起多种代谢综合征的发生发展, 而肥胖代谢炎症在这个过程中扮演着重要的角色, 其中的主要机制和发生过程可概述如下: (1) 脂肪组织作为代谢炎症启动和发生的主要场所, 它分泌的炎性细胞因子可直接引发脂肪细胞的胰岛素抵抗, 如 TNF- α 处理脂肪细胞表现出胰岛素信号和糖摄取降低。TNF- $\alpha^{-/-}$ 小鼠高脂饮食诱导肥胖后与对照组相比, 血糖和胰岛素水平明显降低, 葡萄糖和胰岛素敏感性得到改善。而且这一效应与 JNK 和/或 IKK 信号通路激活有关。这些炎症激酶不仅抑制胰岛素信号, 也调控下游转录因子程序, 通过转录因子活化蛋白 1 (transcription factor activator protein-1, AP-1)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、干扰素调控因子 (interferon regulatory factor, IRF), 导致促炎性细胞因子释放^[20]。IL-6 也可以通过抑制胰岛素信号诱导脂肪组织细胞胰岛素抵抗的发生^[21]。到目前为止, 大量研究证明了脂肪组织炎症和肥胖诱导胰岛素抵抗之间的因果关系, 其中 NF- κ B 信号通路的激活对炎症诱导胰岛素抵抗至关重要。脂肪组织的炎症效应并不限于胰岛素信号。体外采用 TNF- α 处理脂肪细胞表现出脂解作用增加, 这本身就是肥胖脂肪组织的病理表现^[22]。此

外, 脂肪细胞炎症信号通路也能下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 的活性, 而 PPAR- γ 对脂肪生成和维持脂肪细胞功能非常重要^[20]。(2) 脂肪组织的代谢炎症不仅影响脂肪组织, 也可以通过细胞因子的释放进入循环系统, 进而影响其他组织脏器的功能, 如肝脏、肌肉组织、胰脏等。TNF- α 或 IL-6 能诱导肝脏的脂肪生成, 增加肝脏甘油三酯生成, 导致肝脏分泌甘油三酯和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 增加, 引发高血脂、脂肪肝等并发症的发生^[11]。另有报道指出, 来源于脂肪组织的炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 CCL2 也能够作用于肌肉组织, 诱导肌肉细胞发生胰岛素抵抗, 降低肌肉组织的糖摄取和糖原生成^[23,24]。炎症细胞因子在胰脏可以活化 NF- κ B 信号通路, 增加巨噬细胞浸润, 诱导糖耐受的发生, 也可影响胰岛 β 细胞的存活和胰岛素的产生^[25]。

5 代谢炎症对肥胖及相关代谢疾病临床治疗的提示

肥胖中代谢炎症可引发多种代谢疾病的发生发展, 那么有没有针对代谢炎症的治疗措施以预防或治疗肥胖及相关代谢疾病呢? 针对这个问题, 我

们综合、分析了几种干预方法。

首先,针对代谢炎症中产生的炎性细胞因子的干预方法目前研究较少。如针对 2 型糖尿病的一项小样本试验, TNF- α 拮抗剂 Etanercept 阻断 TNF- α 后可以降低血浆中炎症因子水平,但并未改变胰岛素敏感性^[26]。但是对于胰岛素抵抗的风湿性关节炎患者给予 TNF- α 抗体后能够改善胰岛素抵抗^[27]。最近一项研究表明,给予肥胖的 2 型糖尿病患者 Etanercept 后,可以降低血糖,增加脂联素水平^[28]。另一项重要研究发现,重组 IL-1 受体拮抗剂能够增加胰岛 β 细胞胰岛素分泌,降低血糖^[29]。然而,特异地针对单一炎症因子能否干预肥胖和 2 型糖尿病仍需进一步研究。

其次,针对导致代谢炎症发生的信号转导通路中各激酶的研究已初见效果。给予肥胖小鼠合成的 JNK 抑制剂、多肽类抑制剂或干扰 RNA,可以增加葡萄糖耐受,恢复胰岛素敏感性^[30];但是未在人体进行试验。也有研究发现水杨酸盐类药物,如双水杨酯和阿司匹林,可能通过抑制 IKK 活性,降低血糖和血脂,增加循环中脂联素水平^[31,32]。

第三,靶向肥胖代谢炎症起始信号的研究也初见端倪。例如,改善内质网应激,能够切断炎症信号,改善胰岛素敏感性。给予肥胖小鼠 2 种不同的内质网应激抑制剂,均表现出葡萄糖耐受和胰岛素敏感性增加以及 JNK 活性降低^[33]。

此外,亦有关于饮食中有抗炎作用的营养物质的研究。如 ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 polyunsaturated fatty acid, ω -3 PUFA) 能够通过其 2 个代谢物二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 发挥抗炎作用,改善炎症疾病如心血管疾病 (如动脉粥样硬化) 和肠道炎症疾病^[34]。

最后,还有利用其他抗炎靶点来干预肥胖等代谢疾病。如 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是调控细胞内和全身能量平衡的关键因子,是肥胖和胰岛素抵抗等代谢疾病的治疗靶点。众多文献报道 AMPK 在不同的组织和细胞发挥重要抗炎作用,包括在脂肪细胞、内皮细胞和巨噬细胞^[35]。AMPK 可以抑制巨噬细胞促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的合成^[36,37],抑制脂肪细胞 IL-6 和 IL-8 的合成^[38]。AMPK 的这种抗炎作用与抑制 JNK 激酶和激活 Sirtuin-1 (SIRT-1) 基因有关^[39]。

6 展 望

近年来,随着肥胖和相关代谢疾病发病率逐年上升,肥胖的发生机制、脂肪组织的功能、代谢炎症,以及脂肪细胞生长、发育、分化及凋亡的分子调控机制,已成为目前国际上研究肥胖及其相关疾病的热点方向。其中代谢炎症不只在肥胖的发病中起关键作用,在其他疾病或病理生理过程中也是重要因素,如动脉粥样硬化和胰岛素抵抗等。因此对于代谢炎症的研究,以及针对代谢炎症特异性的治疗方法的开发都亟待加强。相信随着对代谢炎症的不断探索,基于代谢炎症的治疗方法和新的治疗靶点的开发如取得新的突破,将会为肥胖等相关代谢疾病的治疗提供新的手段。

[参考文献]

- [1] Ohashi K, Shibata R, Murohara T, et al. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(7): 348-355.
- [2] Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(4): 407-416.
- [3] Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: a global challenge [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011, 25(1): 1-9.
- [4] Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity [J]. *Curr Diab Rep*, 2010, 10(6): 498-505.
- [5] Gregory RS, Handelsman Y, Pezalla EJ, et al. Practical perspectives on the management of overweight and obesity [J]. *Am J Manag Care*, 2014, 20(3 Suppl): s64-s75.
- [6] Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissue as endocrine target organs [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 545-558.
- [7] Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21(2-3): 95-101.
- [8] Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014, 28(2): 169-176.
- [9] Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 104-112.
- [10] Spoto B, Di Betta E, Mattace-Raso F, et al. Pro-and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(10): 1137-1143.
- [11] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29(1): 415-445.
- [12] Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, et al. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis

- sis[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2014, 65(2): 139-148.
- [13] Solinas G, Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction[J]. *FASEB J*, 2010, 24(8): 2596-611.
- [14] Nakamura T, Furuhashi M, Li P, et al. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis[J]. *Cell*, 2010, 140(3): 338-348.
- [15] Nteeba J, Ortinau LC, Perfield JW, et al. Diet-induced obesity alters immune cell infiltration and expression of inflammatory cytokine genes in mouse ovarian and peri-ovarian adipose depot tissues[J]. *Mol Reprod Dev*, 2013, 80(11): 948-958.
- [16] Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 940-945.
- [17] Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, et al. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 193-199.
- [18] Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 930-939.
- [19] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 914-920.
- [20] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 367-377.
- [21] Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF alpha, leptin and IL-6 levels in obese women[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(8): 993-997.
- [22] Lu JC, Chang YT, Wang CT, et al. Trichostatin A modulates thiazolidinedione-mediated suppression of tumor necrosis factor α -induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71517.
- [23] Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(5): 2458-467.
- [24] Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation[J]. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2939-945.
- [25] Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(9): 2356-370.
- [26] Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes[J]. *J Vasc Res*, 2005, 42(6): 517-525.
- [27] Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(1): 83-86.
- [28] Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF- α 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.
- [29] 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): 1517-526.
- [30] Siddiqui MA, Reddy PA. Small molecule JNK (c-Jun N-terminal kinase) inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(8): 3005-012.
- [31] Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, et al. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 289-294.
- [32] Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 346-357.
- [33] Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1137-140.
- [34] Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids[J]. *Nutr Rev*, 2010, 68(5): 280-289.
- [35] Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2012, 21(8): 1155-167.
- [36] Galic S, Fullerton MD, Schertzer JD, et al. Hematopoietic AMPK β 1 reduces mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12): 4903-915.
- [37] Yang Z, Kahn BB, Shi H, et al. Macrophage alpha AMP-activated protein kinase (alpha AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19051-059.
- [38] Lihn AS, Pedersen SB, Lund S, et al. The anti-diabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 292(1-2): 36-41.
- [39] Bijland S, Mancini S, Asht IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(8): 491-507.

(此文编辑 曾学清)