

胰高血糖素样肽 1 受体激动剂对代谢相关脂肪性肝病作用机制的研究进展

李娜^{1,2}, 刘佳¹, 王广¹, 谢国敏³, 曲爱娟³, 李红梅²

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科, 北京市 100020; 2. 清华大学第一附属医院内分泌科, 北京市 100016;

3. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 重塑相关心血管疾病教育部重点实验室, 北京市 100069)

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂; 脂质代谢; 自噬; 炎症; 氧化应激

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) (现已更名为代谢相关脂肪性肝病) 是一种以肝实质内脂质过度沉积为特征, 常与中心性肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征等疾病合并存在, 被认为是代谢综合征的肝脏表现。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是一种可能导致肝硬化、肝细胞癌的进展性肝病。目前尚无批准用于治疗 NAFLD/NASH 的药物。近期研究表明胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂作为降糖药, 不仅通过肠促胰素作用改善代谢关键参数间接逆转 NAFLD 的进展, 还直接影响肝细胞脂质代谢、炎症及氧化应激。文章对 GLP-1 受体激动剂在 NAFLD/NASH 中的作用及潜在机制进行综述。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

Update on glucagon-like peptide-1 receptor agonists in metabolic associated fatty liver disease

LI Na^{1,2}, LIU Jia¹, WANG Guang¹, XIE Guomin³, QU Aijuan³, LI Hongmei²

(1. Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China; 3. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences & Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[KEY WORDS] metabolic associated fatty liver disease; GLP-1 receptor agonist; lipid metabolism; autophagy; inflammation; oxidative stress

[ABSTRACT] Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by excessive lipid deposition within the liver parenchyma, and is usually accompanied with obesity, insulin resistance, type 2 diabetes (T2DM), insulin resistance, metabolic syndrome. Recently, NAFLD has been officially renamed metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive liver disease that can lead to cirrhosis, hepatocellular carcinoma. Currently there are no approved drugs available for NAFLD/NASH treatment. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist not only reverses the progression of NAFLD indirectly through an incretin effect that improves key metabolic parameters involved in NAFLD, but also has a direct effect on lipid metabolism, inflammation and oxidative stress of hepatocytes. Herein, this study reviews the effects and potential mechanisms of GLP-1 receptor agonists on nonalcoholic fatty liver disease.

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 现已更名为代谢相关脂肪性肝病, 是一种以肝实质内脂质过度沉积为特征, 与肥胖、

胰岛素抵抗、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压、高脂血症和代谢综合征相关的一组肝脏疾病^[1]。非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic

[收稿日期] 2020-04-01

[修回日期] 2020-06-08

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81770792); 北京市自然科学基金 B 类重点项目 (KZ201810025038)

[作者简介] 李娜, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为糖尿病及甲状腺疾病, E-mail 为 linadipingxian@163.com。通信作者李红梅, 副主任医师, 研究方向为糖尿病及肥胖相关代谢性疾病, E-mail 为 lihongmei680110@126.com。

steatohepatitis, NASH) 是代谢相关脂肪性肝病的进展期,可能进展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。NAFLD 的发病机制被认为是一个多靶点的过程,包括肝脏脂质积累、胰岛素抵抗、氧化应激、凋亡通路和脂肪细胞因子的分泌等,最主要的病理机制是“二次打击”假说。目前尚无被批准直接用于治疗 NAFLD/NASH 的药物。因此,迫切需要新的治疗策略来降低或逆转 NAFLD/NASH 的发生发展。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂广泛用于 T2DM 的治疗,NAFLD 与 T2DM 患者存在共同的病理生理特征。近年来多项研究发现,GLP-1 受体激动剂已显示出对 NASH 的早期疗效,除降低体质量及胰岛素水平等肝外机制外,还具有肝内作用机制,同时具有心血管或肾脏保护作用,这提示该药有望用于代谢相关脂肪性肝病的治疗。

1 GLP-1 受体激动剂及其作用机制

GLP-1 是一种由小肠远端和结肠近端 L 细胞分泌的肠促胰岛素,由原蛋白转化酶 PCSK1 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 1) 或 PCSK3 (也称为 furin) 对胰高血糖素原进行翻译后加工产生,并以两种同样具有生物活性的形式存在,即延长的甘氨酸 GLP-1 (GLP-1 7-37) 和酰胺化的 GLP-1 (GLP-1 7-36)^[2]。GLP-1 的功能是通过激活其受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 发挥作用。GLP-1 受体激动剂已成为治疗 2 型糖尿病的一线药物,以葡萄糖依赖的方式增强胰岛 β 细胞分泌胰岛素,抑制 α 细胞分泌胰高血糖素,从而改善糖代谢而不引起明显的低血糖。研究表明,GLP-1 受体激动剂与内源性肠分泌激素 GLP-1R 结合,以增强胰岛素分泌,抑制餐后胰高血糖素的产生,这种结合减缓胃排空,减少食物摄入,从而间接抑制 T2DM 患者 NAFLD/NASH 的进展。

2 GLP-1 受体激动剂对非酒精性脂肪性肝病的保护作用机制

2.1 GLP-1 受体激动剂改善肝脏脂质代谢

多种实验动物模型的体外和体内研究表明, GLP-1 及其类似物通过调节与 NASH 发病机制有关的脂质运输、氧化和从头脂肪酸合成途径来提高肝

细胞处理过量非酯化脂肪酸和脂质生成的能力,减少肝脏脂质含量,进而减少肝脂肪变性^[3]。NAFLD 动物模型及体外实验中检测显示过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α) 及其下游靶基因脂酰辅酶 A 氧化酶 (acyl-CoA oxidase, ACOX) 和肉碱棕榈酰基转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 的表达下降^[4]。ACOX 和 CPT1A 分别参与了过氧化物酶体及线粒体脂肪酸 β 氧化。PPAR α 通过刺激肝脏中脂肪酸 β 氧化和脂蛋白代谢基因的表达调节脂质代谢。*ob/ob* 小鼠给予 GLP-1 受体激动剂处理可显著增加 PPAR α 和 ACOX 的表达,进而促进脂肪酸 β 氧化^[5]。高脂饮食喂养 ApoE 与脂联素基因双敲除小鼠,给予利拉鲁肽治疗后可增加肝脏 PPAR α 的表达^[6]。在高反式脂肪酸喂养的小鼠,利拉鲁肽处理可上调包括长链酰基 CoA 脱氢酶和 ACOX 的基因表达,增加肝脏脂肪酸氧化的能力,从头脂肪酸合成相关基因的表达显著被抑制^[7]。在原代肝细胞中, GLP-1 可抑制棕榈酸诱导的细胞内甘油三酯积累,下调参与脂肪酸合成及甘油三酯储存的基因表达^[5]。GLP-1 受体激动剂可通过增加 PPAR α 靶基因的表达,抑制从头合成相关基因的表达,进而促进肝脏中脂肪酸 β 氧化,减少脂质堆积,改善肝脏脂质代谢。

NASH、T2DM 和向心性肥胖患者存在胰岛素抵抗,血浆中脂联素水平明显降低。研究表明, T2DM 患者给予利拉鲁肽治疗 16 周后血浆脂联素水平明显增加^[8]。脂联素通过激活脂肪酸氧化,减少脂肪酸内流和二酰甘油的生成,从而减少肝脂肪变性^[9]。啮齿类动物饮食诱导的 NASH 模型给予利拉鲁肽治疗 8 周,通过升高脂联素水平和介导 JNK-1 通路的失活,降低血浆及肝脏脂质水平,改善脂肪变性评分^[10-11]。T2DM 合并 NAFLD 的患者给予 GLP-1 受体激动剂治疗 12 周后,可通过减轻 NAFLD 的炎症及胰岛素抵抗,增加肝脏胰岛素敏感性,调节脂质代谢来改善患者肝功能及 NAFLD 的进展^[12-13]。综上所述, GLP-1 受体激动剂除直接抑制肝脏脂质生成外,还可通过增加脂联素水平,减轻胰岛素抵抗,调节肝脂肪酸的氧化及脂肪酸合成,改善肝脏脂质代谢,进而改善肝脂肪变性。

2.2 GLP-1 受体激动剂减少肝细胞凋亡及增加自噬改善肝脂肪变性

研究表明, GLP-1 通过促进自噬和抑制内质网

应激,保护肝脏免受脂肪酸诱导的细胞凋亡。利拉鲁肽抑制 *db/db* 小鼠的氧化应激和内质网应激,直接抑制与细胞凋亡相关基因如 *Bcl-2*、*Caspase-8*、*Caspase-3* 和 *Cad* 的表达^[14]。GLP-1 受体激动剂通过激活内质网应激相关的凋亡通路,显著上调内质网应激蛋白 46 (ER protein 46, ERp46) 的活性,下调内质网应激标志物的表达,进而阻止 NAFLD 的发生^[15]。肝细胞凋亡增加及内质网应激是 NAFLD 发生发展的机制之一, GLP-1 受体激动剂通过抑制内质网应激,恢复内质网稳态,抑制与细胞凋亡相关基因的表达,减少肝细胞凋亡。

越来越多的研究表明,自噬可能与 NAFLD 的病理生理密切相关。GLP-1 通过激活大自噬和分子伴侣介导的自噬来减少脂肪酸的堆积。高脂高果糖饮食诱导的 NASH 小鼠模型,利拉鲁肽处理可增加自噬标志物 Beclin-1 和 LC3B-II 及大自噬相关基因的表达,促进自噬流^[16]。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路被认为是调节自噬的关键途径,是 mTOR 的上游靶点之一,负调控 mTOR,进而增加自噬流。研究显示,高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型和油酸棕榈酸诱导的脂毒性肝细胞模型给予利拉鲁肽后,通过 AMPK/mTOR 信号通路增强肝组织和 L02 细胞的自噬,进而改善肝细胞脂肪变性^[17]。利拉鲁肽通过 AMPK 信号通路诱导自噬,可显著减少高脂饮食诱导的 NASH 大鼠自噬体数量,并呈剂量依赖性^[18]。表明 GLP-1 受体激动剂通过激活 AMPK 诱导自噬来改善小鼠肝细胞脂肪变性。体外实验证实 Exendin-4 在蛋白和 mRNA 水平上都明显降低 CHOP 的表达,且可降低与分子伴侣相关自噬的标志物溶酶体膜相关蛋白 (lysosomal membrane associated protein 2, LAMP2A) 的表达^[16]。NAFLD/NASH 患者及动物模型中均证实自噬水平下降, GLP-1 受体激动剂通过 AMPK/mTOR 信号通路或 SIRT1/SIRT3-FOXO3a-LC3 途径诱导自噬,增加自噬相关基因的表达,改善肝脂肪变性,预防或逆转 NAFLD 的进展^[19]。

2.3 GLP-1 受体激动剂减轻肝脏炎症反应和氧化应激

非酒精性脂肪性肝炎最主要的病理机制是“二次打击”假说,肝脏中脂质堆积造成的胰岛素抵抗是一次打击,在此基础上多种细胞因子或炎症因子介导的脂肪酸过氧化导致的炎症和氧化应激是二次打击^[20]。NOD 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3 (NOD-

like receptor family pyrin containing 3, NLRP3) 炎症小体已被证实在 NAFLD/NASH 中发挥关键作用^[21]。研究表明,在高脂饮食和营养缺乏的 NASH 模型中,通过激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 使肝脏 *Nlrp3*、*Asc* 和 *Casp1* 的表达增加,激活炎症小体,促进白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的分泌^[22-23]。阻断肝脏内 NLRP3 的激活可改善 NASH 的病理过程,并调节其他形式的脂肪性肝炎包括肝纤维化的结局^[24]。体内及体外实验研究表明,高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型给予利拉鲁肽可显著降低肝脏组织中 *Nlrp3*、*Asc* 和 *Casp1* 的表达,且显著降低血清 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平,减轻棕榈酸刺激的线粒体肿胀,改善线粒体膜电位^[25]。利拉鲁肽通过增强线粒体自噬清除受损的线粒体,限制细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,减少脂质积累,保护线粒体功能,从而抑制棕榈酸/脂多糖诱导的 NLRP3 炎症小体的产生和细胞焦亡^[26]。利拉鲁肽显著减少饮食诱导的肥胖小鼠模型循环血及肝脏中 IL-1 β 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的水平,肝脏中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS-1) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达也明显下降,从而减轻肝脏炎症,改善肝脂肪变及胰岛素敏感性^[27]。利拉鲁肽还可下调炎症信号因子的表达,减轻炎症反应,改善肝脂肪变性。此外, GLP-1 受体激动剂对人外周血淋巴细胞也有抗炎作用,使患者的炎症和氧化应激标志物均显著降低^[28]。饮食诱导的肥胖 (diet induced obesity, DIO) 导致自然杀伤 T 细胞 (invariant natural killer T, iNKT) 数量减少, GLP-1 受体激动剂可增加循环中 iNKT 的细胞数量,并激活人 iNKT 细胞内的抗炎通路发挥抗炎作用^[29-30]。可见, GLP-1 受体激动剂不仅间接通过肠促胰素的作用改善关键的代谢参数水平,而且还通过调节先天免疫或固有免疫介导的炎症反应,发挥抗炎作用,直接减轻肝脏炎症反应和氧化应激,进而逆转代谢相关脂肪性肝病的进展。

总之,肝脏脂质堆积、胰岛素抵抗、凋亡增加、自噬水平下降、炎症及氧化应激等多种机制共同参与 NAFLD 的发生发展。GLP-1 受体激动剂不仅可降低血糖、减轻体质量、抑制食欲,还可以通过抑制肝脏脂质合成、增加胰岛素敏感性、抑制凋亡、增加自噬,减轻炎症及氧化应激,阻止或逆转 NAFLD 的进展 (图 1)。

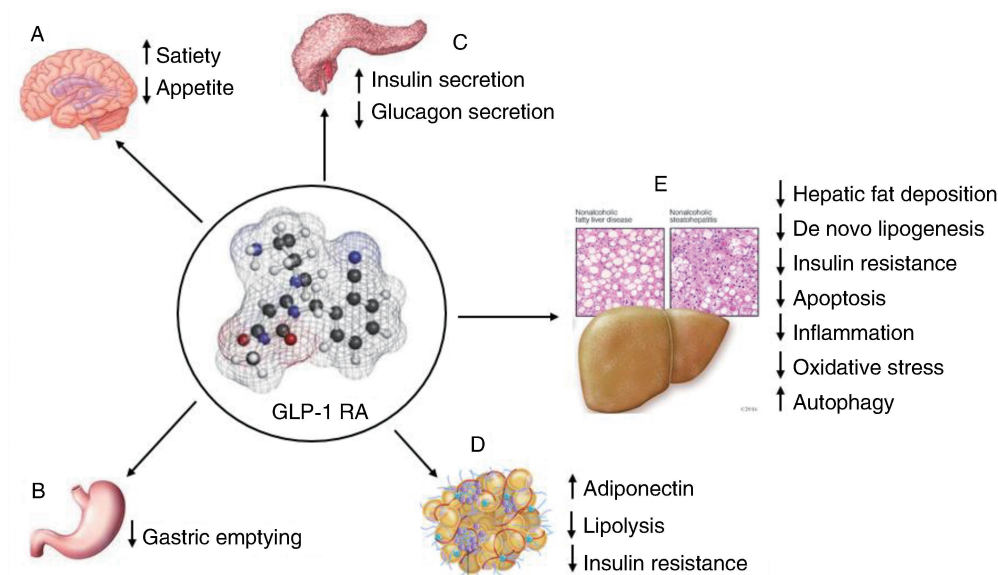


图 1. GLP-1 受体激动剂在 NAFLD 治疗中的作用机制示意图

A 为通过增加中枢饱腹感,抑制食欲,降低体重;B 为延缓胃排空;C 为促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素;D 为降低脂肪组织的脂解作用及胰岛素抵抗,增加脂联素水平;E 为降低肝脏从头脂质合成及脂质堆积,减轻胰岛素抵抗,减少凋亡,减轻炎症反应及氧化应激,诱导自噬。

Figure 1. Schematic diagram of mechanism of GLP-1 receptor agonists in the treatment of NAFLD

3 结语与展望

GLP-1 受体激动剂通过刺激胰岛素的分泌来改善糖代谢而不引起明显的低血糖。还可以降低体质量和血压,降低 T2DM 患者心血管疾病的风险,被广泛应用于 T2DM 的一线治疗。多项荟萃分析显示 GLP-1 受体激动剂对 NASH 患者的有益作用。NASH 合并 T2DM 患者建议优先使用 GLP-1 受体激动剂治疗。但目前 FDA 尚未批准任何用于治疗 NAFLD 的药物,亟需更多的临床试验来证实 GLP-1 受体激动对 NAFLD 患者的临床疗效。

[参考文献]

- [1] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014. e1.
- [2] Fontana J, Kučera O, Anděl M, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on primary cultures of rat hepatocytes isolated from lean and steatotic livers[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(4): 343-352.
- [3] Tølbøl KS, Kristiansen MN, Hansen HH, et al. Metabolic and hepatic effects of liraglutide, obeticholic acid and elafibranor in diet-induced obese mouse models of biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(2): 179-194.
- [4] Pawlak ML, Staels B. Molecular mechanism of PPAR alpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 720-733.
- [5] Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice[J]. *Hepatology*, 2006, 43(1): 173-181.
- [6] Li L, Miao Z, Liu R, et al. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism[J]. *Mol Med*, 2011, 17(11/12): 1168-1178.
- [7] Mells JE, Fu PP, Sharma S, et al. GLP-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(2): G225-G235.
- [8] Li D, Xu X, Zhang Y, et al. Liraglutide treatment causes upregulation of adiponectin and downregulation of resistin in Chinese type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(2): 224-228.
- [9] Polyzos SA, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1062-1079.
- [10] Gao H, Zeng Z, Zhang H, et al. The glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide inhibits oxidative stress and inflammatory response in the liver of rats with diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(5): 694-702.

- [11] Ipsen DH, Rolin B, Rakipovski G, et al. Liraglutide decreases hepatic inflammation and injury in advanced lean non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(6): 704-713.
- [12] Tian F, Zheng Z, Zhang D, et al. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181304.
- [13] Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 399-408.
- [14] Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, et al. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1098-1108.
- [15] Ao N, Yang J, Wang X, et al. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(4): 343-353.
- [16] Sharma S, Mells JE, Fu PP, et al. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25269.
- [17] He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 196-203.
- [18] He Y, Ao N, Yang J, et al. The preventive effect of liraglutide on the lipotoxic liver injury via increasing autophagy [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(1): 44-52.
- [19] Tong W, Ju L, Qiu M, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing mitochondrial architecture and promoting autophagy through the SIRT1/SIRT3-FOXO3a pathway [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(9): 933-943.
- [20] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [21] Cai C, Zhu X, Li P, et al. NLRP3 deletion inhibits the non-alcoholic steatohepatitis development and inflammation in kupffer cells induced by palmitic acid [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1875-1883.
- [22] Csak T, Pillai A, Ganz M, et al. Both bone marrow-derived and non-bone marrow-derived cells contribute to AIM2 and NLRP3 inflammasome activation in a MyD88-dependent manner in dietary steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2014, 34(9): 1402-1413.
- [23] Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(7): 387-400.
- [24] Mridha AR, Wree A, Robertson AA, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1037-1046.
- [25] Zhu W, Feng PP, He K, et al. Liraglutide protects non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in a mouse model induced by high-fat diet [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 523-529.
- [26] Yu X, Hao M, Liu Y, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome and pyroptosis activation via mitophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172715.
- [27] Zhou YJ, Poudel A, Welchko R, et al. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172594.
- [28] Derosa G, Franzetti IG, Querci F, et al. Variation in inflammatory markers and glycemic parameters after 12 months of exenatide plus metformin treatment compared with metformin alone: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(8): 817-826.
- [29] Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(11): 2745-2754.
- [30] Lynch L, Nowak M, Varghese B, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production [J]. *Immunity*, 2012, 37(3): 574-587.

(此文编辑 秦旭平)