

• 综述 •

肥胖慢性炎症中医药治疗的潜在靶点：
巨噬细胞极化李纪新¹, 邱林杰¹, 任燕¹, 王文茹¹, 杨振宇², 李美洁¹, 张晋^{1*}

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 肥胖被认定为一种全身的慢性低度炎症状态,是糖尿病、高血压病及恶性肿瘤发生的关键危险因素,已成为亟待解决的全球性健康负担。脂肪组织巨噬细胞是脂肪免疫稳态及炎症反应的主要参与者,在不同状态下可极化为促炎 M1 表型及抑炎 M2 表型,肥胖个体脂肪组织存在巨噬细胞的异常极化,导致 M1/M2 表型动态平衡紊乱,产生病理性炎症反应。因此,恢复 M1/M2 巨噬细胞极化的平衡是治疗肥胖慢性炎症的重要潜在靶点。研究证实,中医药可通过调控巨噬细胞极化,对肥胖产生积极的疗效。基于现有证据,该文从巨噬细胞极化角度切入,系统综述中医药改善肥胖慢性炎症的潜在机制,以期肥胖慢性炎症的中医药临床诊治提供证据,为相关科研设计及中药新药研发提供新思路。

[关键词] 肥胖; 炎症; 巨噬细胞极化; 中医药; 作用机制

Potential targets for traditional Chinese medicine treatment of chronic
inflammation in obesity: macrophage polarizationLI Ji-xin¹, QIU Lin-jie¹, REN Yan¹, WANG Wen-ru¹, YANG Zhen-yu², LI Mei-jie¹, ZHANG Jin^{1*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Obesity has been identified as a chronic low-grade systemic inflammation and a key risk factor for diseases such as diabetes, hypertension, and malignancies, and has become an urgent global health burden. Adipose tissue macrophages play a significant role in adipose immune homeostasis and inflammatory responses. Under different conditions, they can be polarized into pro-inflammatory M1 phenotype or anti-inflammatory M2 phenotype. In obese individuals, there is abnormal polarization of macrophages in adipose tissue, leading to an imbalance in the M1/M2 phenotype dynamic equilibrium and the development of pathological inflammation. Therefore, restoring the balance of M1/M2 macrophage polarization is an important potential target for the treatment of chronic inflammation in obesity. Studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) can positively modulate macrophage polarization and produce beneficial effects on obesity. Based on existing evidence, this paper systematically reviewed the potential mechanisms of TCM in improving chronic inflammation in obesity from the perspective of macrophage polarization, in order to provide evidence for the clinical diagnosis and treatment of chronic inflammation in obesity with TCM and offer new insights for related research design and the development of new TCM.

[Key words] obesity; inflammation; macrophage polarization; traditional Chinese medicine; mechanism

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230619.602

[收稿日期] 2023-04-24

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(C12021A03005);国家重点研发计划项目(2018YFC2000600)

[通信作者] *张晋,主任医师,博士生导师,主要从事中医药治未病研究,E-mail:jn_zhang2000@hotmail.com

[作者简介] 李纪新,硕士研究生,E-mail:lijixin11111@163.com

1975 年至今,全球肥胖的患病率已翻 2 倍并以指数级形式增长,患者总计超 7 亿人次^[1],世界肥胖联合会及美国加拿大医学会^[2]声明肥胖不仅仅是一种疾病,而是多种疾病源头因素,已成为亟待解决的全球性健康负担。肥胖通常被认定为一种全身的慢性低度炎症状态,在肥胖个体脂肪组织中白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子表达增加^[3],该种慢性炎症状态是胰岛素抵抗、高血压病、动脉粥样硬化及恶性肿瘤等多种疾病发生发展的核心危险因素^[4]。因此,控制肥胖慢性炎症状态是防治肥胖及其相关疾病的关键。

有关肥胖炎症的论述于 1993 年首次提出,科研人员发现肥胖个体脂肪组织中 TNF- α 的表达显著增加^[5]。WEISBERG S P 等^[6]进一步证实了脂肪组织的 TNF- α 由巨噬细胞分泌产生。根据功能不同,巨噬细胞可极化为 M1 及 M2 2 种表型,其分别与促炎和抑炎细胞因子的分泌密切相关,相比于健康个体,肥胖个体中 M1 型巨噬细胞数量显著升高^[7],因此,巨噬细胞 M1/M2 表型的极化可能成为改善肥胖慢性炎症的关键靶点。

中医药治疗肥胖记载始于《黄帝内经》“肥贵人,高粱之疾也”。中医药讲究天人合一的整体观念,顺应四时五运六气^[8],在治疗疾病时具有自身的优势。巨噬细胞极化是一种复杂且连续的过程,是 M1/M2 表型的动态转换,涉及庞大的通路网络,现代医学尚难将其完全梳理,需对其整体微环境给予干预,这与中医整体观念的治疗模式相契合^[9]。因此,本文针对巨噬细胞极化与肥胖的关联性以及中医药调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症的潜在机制进行综述,为防治肥胖炎症并发症及科研实验设计提供思路。

表 1 巨噬细胞极化表型及特征

Table 1 Macrophage polarization phenotypes and characteristics

	分型	诱导因子	表面标志物	分泌因子	功能特点
	M1	LPS、IFN- γ 、TNF- α	CD16、CD14、CD80、CD86	TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、IL-23、NO、iNOS、活性氧	吞噬病原体,促进炎症反应,保护宿主,过量时造成组织损害
M2	M2a	IL-4、IL-13	CD206、IL-1R、CCL17、CCL18	TGF- β 、IL-10、Arg-1	消除慢性炎症,促进伤口愈合
	M2b	TLR 激动剂、免疫复合物	IL-10、CCL1、TNFSF14、CD86	IL-6、IL-10、TNF- α	调节促炎/抑炎状态,降低免疫反应,降低心肌缺血再灌注损伤
	M2c	IL-10、糖皮质激素	ICD206、IL-10、TGF- β	IL-10、TGF- β 、Arg-1	免疫抑制,吞噬凋亡细胞
	M2d	TLR 配体、A2a 腺苷受体激动剂	IL-17、TGH- β 、VEGF	IL-10、IL-18、VEGF、TNF- α	促进血管生成,促进肿瘤生长
其他类型	M4	CXCL4	MMP7、S100A8	TNF- α 、CCL18	促进炎症,低度吞噬作用
巨噬细胞	MOX	Nrf2	HO-1	IL-1 β 、COX-2	促进炎症,低度吞噬作用
	M(Hb)	血红蛋白	CD163、CD206	IL-10、IL-1 受体拮抗剂	抑制炎症,抗胆固醇

1.2 M1 型巨噬细胞

M1 型巨噬细胞又名经典活化型巨噬细胞,其主要由脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN-5114

1 巨噬细胞及其极化

1.1 巨噬细胞来源及功能

1892 年,埃利·梅奇尼科夫及其团队发现并命名了巨噬细胞^[10],巨噬细胞是机体先天免疫系统的核心成员,巨噬细胞的极化与免疫防御、炎症反应、组织重塑等方面密切相关^[11]。正常状态下巨噬细胞存在于机体各组织内^[12],它们驻留于组织而形成自我维持的群体,并可由单核细胞进行循环补充^[13],单核细胞可作为前体释放到循环系统中,其从循环系统迁移并渗出内皮细胞时可分化为巨噬细胞。巨噬细胞根据来源差异可分为 2 组:胚胎期来源于卵黄囊的巨噬细胞和源自骨髓前体的巨噬细胞。目前尚无研究证明两者之间存在显著差异^[14]。多数巨噬细胞是由骨髓单核细胞分化而来^[15],单核细胞寿命约 6 d,而其迁移组织并分化为巨噬细胞,寿命可延长至数月,产生持续作用^[16]。驻留于组织内的巨噬细胞是在机体产生特殊生理、病理变化时调节组织稳态的核心要素,且骨髓及脾脏中的单核细胞可以迅速极化形成不同表型的巨噬细胞,以维持巨噬细胞的动态平衡^[17]。研究证明^[18],单核细胞分化的巨噬细胞与驻留于组织中的巨噬细胞常共存于炎症微环境,并协同起效。虽巨噬细胞主要功能均为病原体清除和抗原呈递,但因不同微环境和生态位的差别,驻留于组织内的巨噬细胞存在高度异质性^[19],如中枢神经系统小胶质细胞、骨组织中具有骨重塑作用的破骨细胞、具有吞噬外来尘粒及病原体作用的肺泡巨噬细胞、清除血循环中异物颗粒的肝脏库普弗细胞等^[16]。巨噬细胞在不同组织微环境中受到不同的细胞因子的诱导,可瞬态可逆的极化为 M1/M2 表型,发挥抗炎/抑制的作用。巨噬细胞极化表型及功能特征,见表 1。

γ)、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等激活^[16,20-21],以 CD16、CD64、CD80、CD86、一氧化氮合酶(inducible nitric

oxide synthase, iNOS)等标志物高表达为主要特征^[16,20-21],可大量分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CCL2、CCL3、CCL4 等促炎因子^[16,20-21],并趋化一氧化氮(nitric oxide, NO)、iNOS 和活性氧的产生^[22],并可通过正反馈调节而进一步驱动 M1 极化^[23],其在功能上可以呈递抗原并促进 Th1 免疫反应,吞噬细菌、病毒及恶性肿瘤细胞失活并吞噬^[20-21,24],然而过量的免疫应答亦会造成组织损害而对机体产生消极影响^[16]。

1.3 M2 型巨噬细胞

M2 型巨噬细胞又名替代活化的巨噬细胞,其主要由 IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂等信号刺激下激活 JAK/STAT、NF- κ B 等信号通路^[25-27],以 CD10、CD86、CD163、CD206 和精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)、几丁质 3 样蛋白 3(chitinase 3 like protein 3, CHI3L3)等蛋白标志物高表达为主要特征^[27],可大量分泌 IL-4、IL-10、IL-13、Arg-1、TGF- β 以抑制炎症反应并诱导伤口愈合^[22,27],同时也可释放 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子^[27-28],在调节免疫平衡方面发挥着重要作用。根据激活分子和基因表达谱的差异,M2 巨噬细胞可进一步分为 M2a、M2b、M2c、M2d 4 种亚型。M2a 巨噬细胞又名伤口愈合巨噬细胞,由 IL-4 及 IL-13 诱导下分化,其特征为 CD206、IL-1R、CCL17、CCL18 等高表达,并分泌 TGF- β 、IL-10、Arg-1 等炎性因子促进消除慢性炎症及伤口愈合^[27];M2b 巨噬细胞又名调节性巨噬细胞,其表面拥有 IL-10、CCL1、肿瘤坏死因子配体超家族成员 14(tumor necrosis factor superfamily member 14, TNFSF14)和 CD86 等标志物^[29-31],可分泌 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子促进炎症,此外,M2b 巨噬细胞可在 TLR 激动剂与免疫复合物联合诱导下,分泌 IL-10 等抗炎细胞因子^[29],从而减弱免疫炎症反应,降低心肌缺血再灌注损伤^[27];M2c 巨噬细胞又名获得性失活巨噬细胞,其由 IL-10、糖皮质激素诱导产生,以 CD206、IL-10、TGF- β 为其表面标志物,通过释放 IL-10、TGF- β 、Arg-1 等细胞因子发挥免疫抑制及吞噬凋亡细胞的作用^[31-32];M2d 巨噬细胞又名肿瘤相关巨噬细胞,可通过 TLR 配体与 A2a 腺苷受体激动剂联合刺激或由 IL-6 诱导产生,以 IL-17、TGF- β 、VEGF 高表达为特征,分泌 IL-10、IL-18、VEGF、TNF- α 等细胞因子构成肿瘤组织中的主要炎症成分^[33],从而促进血管生成并助于肿瘤生长^[33-35]。

1.4 其他类型巨噬细胞

巨噬细胞除常见 M1/M2 亚型外,ERBEL C 等^[36]于 2015 年发现并命名由 CXCL4 独特诱导的 M4 巨噬细胞,并以 MMP7 与 S100A8 共表达为其特异性的标记组合,MMP7 可降解细胞外基质,从而降解动脉粥样硬化纤维帽中的胶原纤维,易导致斑块破裂及动脉阻塞^[37]。此外,M4 巨噬细胞亦可分泌 TNF- α 、CCL18 等炎性因子来调控 M1/M2 巨噬细胞的极化^[38]。KADL A 等^[39]在动脉粥样硬化小鼠模型中发现

高水平氧化磷脂微环境下存在一种新型的巨噬细胞——MOX 巨噬细胞,其主要由 Nr2 以及各类脂质介质诱导激活,以血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)作为其特定标记物,并可分泌 IL-1 β 、COX-2 等炎性细胞因子,促进低度炎症的产生。有研究发现,在动脉粥样硬化个体中,血红蛋白可诱导巨噬细胞新表型 M(Hb)的产生,M(Hb)巨噬细胞以 CD163、CD206 高表达为特征,可分泌 IL-10 以及 IL-1 受体拮抗剂,对于抗炎、抗胆固醇具有一定作用。

总体而言,多数巨噬细胞处于 M1 与 M2 表型的动态转化过程中^[40],在炎症早期阶段,由 M1 巨噬细胞生成 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子,刺激先天免疫细胞保护宿主;在炎症消退阶段巨噬细胞则从 M1 表型逐渐向 M2 表型过渡,促炎细胞因子表达下调,抗炎细胞因子表达增加,吞噬和清除凋亡细胞,诱导细胞增生及血管生成,从而促进受损组织重塑^[14,33]。此外,其他少数类型的巨噬细胞亦可免疫炎症的发生发展起到一定的调节作用。

2 肥胖与巨噬细胞极化

2.1 脂肪组织驻留巨噬细胞

慢性低度炎症是代谢细胞响应过量营养和能量而产生的炎症状态^[41],其在肥胖相关代谢功能障碍的发病中有至关重要的作用^[42]。除能量存储外,脂肪组织还是巨大的代谢和免疫活性器官^[43],驻留脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)便存在于脂肪细胞与血管结构之间,ATM 在健康体质质量人群中约占脂肪细胞的 2%,而在肥胖疾病发展过程中,ATM 数量显著增加,甚时可达脂肪细胞的 50%^[44]。ATM 数量的增加伴随着表型的改变,肥胖的脂肪组织促进 iNOS 和诸多趋化因子的分泌,从而诱导单核细胞及巨噬细胞极化为促炎 M1 巨噬细胞,同时 M1 巨噬细胞数量的增加,将升高 IL-1 β 、IL-6 水平,降低脂联素和瘦素的胰岛素增敏作用,从而诱导胰岛素抵抗^[14,45]。与之相反,M2 巨噬细胞则可参与维持脂肪组织稳态,预防组织炎症并促进胰岛素敏感性^[46]。在健康体质状态下,抗炎 M2 巨噬细胞被激活,其极化数量显著增加。研究表明^[47],蠕虫感染可以显著促进 Th2 反应和 M2 巨噬细胞极化,将蠕虫处理产生的 M2 巨噬细胞转移至小鼠体内,可显著改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖的慢性炎症状态。因此 M1/M2 巨噬细胞的动态平衡将可能成为治疗肥胖慢性炎症的关键靶点。

2.2 肥胖诱发巨噬细胞极化机制

2.2.1 组织缺氧 为适应更多脂滴储存,肥胖个体脂肪细胞体积明显增大^[48],因此,与健康脂肪细胞相比,其氧气扩散至线粒体所需距离及时间相对增加,进而产生脂肪组织局部微缺氧区域^[49]。脂肪组织缺氧状态下可诱导巨噬细胞缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,其可促进 M1 巨噬细胞基因谱的转录^[50]。HIF-1 α 是巨噬细胞能量代谢从氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)转换至有氧糖酵解的重要信号分子之一,M1 巨噬细胞

胞多由有氧糖酵解提供能量,而 M2 巨噬细胞的代谢则更依赖于 OXPHOS^[51]。研究表明^[52],单核细胞及巨噬细胞中 HIF-1 α 的缺失,可显著降低肥胖小鼠脂肪组织的炎症并改善胰岛素抵抗。由此可见,脂质积累促进缺氧微环境的产生诱导 HIF-1 α 对于 M1 巨噬细胞的极化提供了一定支持。

2.2.2 循环代谢底物积累 肥胖常并发高血糖、高血脂等代谢问题^[53],其对于巨噬细胞的表型转换存在一定的影响。脂肪组织中巨噬细胞对细胞外葡萄糖水平较为敏感,高糖可促进长链酰基辅酶 A 合成酶-1 (acyl-CoA synthetase-1, ACSL-1) 的表达,ACSL-1 可诱导巨噬细胞中 M1 表型的极化,并促进脂质积累^[54]。此外,葡萄糖可促进有氧糖酵解的发生,从而促进 M1 巨噬细胞的能量代谢^[55]。高糖状态下也可加速晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 的生成,有研究证明,AGEs 可通过激活 RAGE/NF- κ B 信号通路及诱导干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8) 表达而促进巨噬细胞向 M1 表型极化^[56-57]。此外,AGEs 在增强 M1 型巨噬细胞促炎功能表达的同时抑制 M2 表型的极化及其功能^[58],如糖尿病患者存在更高的细菌感染可能,且其伤口愈合功能受损,这可能与具有抗炎、促组织修复的 M2 巨噬细胞极化受阻有关^[59]。循环脂质的增加亦会影响巨噬细胞的极化及功能并促进脂毒性,低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的过量,可促进内质网应激及线粒体功能障碍的促炎泡沫细胞形成^[60]。游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 的积累可促进 TLR1 的表达,从而诱导巨噬细胞 M1 表型的极化^[61]。由此可见,肥胖并发的血糖及血脂异常,会打破巨噬细胞促炎与抗炎表型间的平衡,促进 M1 巨噬细胞极化。

2.2.3 脂肪因子诱导 脂肪因子是从脂肪组织释放到循环系统的细胞因子和激素,包含瘦素、脂联素及各类炎症因子等^[60],可调控诸多生物过程。其中瘦素多以白色脂肪组织产生,其分泌与脂肪组织及脂肪细胞体积成正相关^[62]。研究表明,瘦素可通过诱导下丘脑中的 Janus 激酶的产生,促进 STAT 通路的激活,从而增加饱腹感减少食物摄取^[63]。此外,瘦素的分泌可诱导 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的表达,增加巨噬细胞 M1 表型的极化^[64]。与之相反,脂联素是一种可通过下调 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-6 等巨噬细胞 M1 标志物来抑制炎症激活的脂肪因子^[65],且脂联素可诱导 Arg-1、IL-10 等 M2 巨噬细胞标志物的表达,促进 M2 表型的极化^[63]。另有研究指出一种新的机制,在肥胖个体中,脂联素可促进皮下脂肪组织中冷诱导的脂肪褐变效应,促进棕色脂肪的产生及 M2 巨噬细胞的积累^[66]。

3 中医药干预巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症

3.1 阴阳学说与肥胖巨噬细胞极化

肥胖的中医药防治历史悠久,《素问·奇病论》记载“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也”,言肥胖患者多喜

食肥甘厚味,而另有《望诊遵经》言“作息无度者易致脂肥停积而成肥人”。各医家对肥胖的论述有些许差异,总结而言,肥胖是一种阴阳失调、虚实夹杂的疾病,多以饮食不节、劳逸失度、情志不畅的等因素致使脾胃功能受损,而酿生痰浊血瘀阻滞气机为主^[67],多包含脾肾阳虚、脾虚湿阻、肝郁气滞、胃肠湿热 4 种证型^[68]。巨噬细胞极化常被认为是肥胖炎症反应的核心,M1/M2 2 种表型的促炎与抗炎作用相互拮抗,即与中医阴阳对立制约密切相关^[69]。《道德经》有言“万物负阴而抱阳,冲气以为和”。人体及自然万物均应维持在“阴平阳秘”的和谐状态^[70]。阳主动,阳之生发生长与巨噬细胞 M1 表型之促炎相对应;阴主静,阴之收敛静谧与巨噬细胞 M2 表型之抑炎、促愈合相对应^[69]。阴阳的消长平衡恰如 M1 表型与 M2 表型的相互转化与对立制约,二者在一定阈值范围内此消彼长、此长彼消,维持动态平衡。当肥胖发生时,阴阳失调,巨噬细胞 M1 表型的极化增加,M2 表型的占比相对减少,打破原有的动态平衡,诱导促炎因子的大量产生,形成肥胖慢性炎症状态。

3.2 中药单体及活性成分调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症

在中医理论体系的指导下,科研人员已证明多种中药及其核心活性成分可通过调节巨噬细胞的极化状态来改善肥胖慢性炎症^[71]。黄连为毛茛科草本植物,具有清热燥湿、泻火解毒之功效,常用于各类炎症性疾病及代谢性疾病的治疗^[71]。其核心有效成分为小檗碱,又名黄连素。现代药理学研究证实,小檗碱具有抗炎、抗氧化、改善血脂紊乱和抗肿瘤的作用^[72-73]。KWON O J 等^[71]通过动物实验发现,黄连单药应用,可显著降低小鼠体质量、肝脏及附睾脂肪组织的质量和体积,抑制成熟小鼠巨噬细胞标志物 (F4/80) 的表达,降低趋化因子 CCL2、CCL4 和 CCL5 的表达,从而减轻巨噬细胞浸润,并诱导 M2 表型的极化。SIFAKI K 等^[74]则通过小檗碱的干预,针对 M1 巨噬细胞标志物 CD86 和 M2 巨噬细胞标志物 CD163、CD206、Arg-1 进行了检测,得出与 KWON O J 较为一致的结论。此外,人参皂苷 Rb₁^[75]、芦丁^[76]、罗汉果甜苷^[77]、木犀草素^[78]、芝麻酚^[79]和雷公藤红素^[80]对于肥胖个体 M1/M2 巨噬细胞表型的极化调节及炎症细胞因子的分泌均具有不同程度的作用,从而改善肥胖慢性低度炎症状态,除人参皂苷 Rb₁ 和芦丁外,其他各中药活性成分已被证明对于肥胖个体体质量均有明显的降低作用,此外,芦丁^[76]具有全面改善血脂,降低总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和 LDL-C,并升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平,见表 2。因此,各类中药单体及其活性成分的应用可为治疗肥胖症并改善炎症状态提供新思路。

3.3 中药复方调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症

中医药治疗肥胖症多依据患者体质状态而辨证施治,若因脾阳虚弱,水饮运化无力,酿生痰湿,阻滞中焦时,以苓桂

表2 中药单体及活性成分调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症

Table 2 Traditional Chinese medicine monomers and active ingredients modulate macrophage polarization to improve chronic inflammation in obesity

中药单体/ 成分/药材	中药	实验模型	效应指标及通路	作用效果
黄连 ^[71]	黄连	C57BL/6 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	TNF- α $\downarrow$ 、CCL2 $\downarrow$ 、CCL4 $\downarrow$ 、CCL5 $\downarrow$ 、 F4/80 $\downarrow$	体质量 $\downarrow$ 、肝脏脂肪质量及体积 $\downarrow$ 、附睾脂肪质量及体积 $\downarrow$ 、胰岛素 水平 $\downarrow$ 、TC $\downarrow$ 、巨噬细胞浸润 $\downarrow$ 、M1 巨噬细胞 $\downarrow$ 、M2 巨噬细胞 $\uparrow$
小檗碱 ^[74]	黄连	C57BL/6 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	CD86 $\downarrow$ 、IL-4 $\uparrow$ 、CD206 $\uparrow$ 、Arg-1 $\uparrow$ 、 CD163 $\uparrow$	体质量 $\downarrow$ 、胰岛素敏感性 $\uparrow$ 、巨噬 细胞浸润 $\downarrow$ 、M1 巨噬细胞 $\downarrow$ 、M2 巨 噬细胞 $\uparrow$
人参皂苷 Rb ₁ ^[75]	人参	C57BL/6J 小鼠附睾 脂肪细胞, 棕榈油诱导 脂肪细胞肥大	IL-1 β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$ 、PPAR γ 信 号通路激活 $\uparrow$ 、NF- κ B 信号通路激活 $\downarrow$	M1 巨噬细胞 $\downarrow$ 、M2 巨噬细胞 $\uparrow$
芦丁 ^[76]	芸香、大枣、橙皮	C57BL/6J 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	IL-1 β $\downarrow$ 、MCP-1 $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$ 、 TNF- α $\downarrow$ 、NOS2 $\downarrow$ 、Arg-1 $\uparrow$ 、NF- κ B 信 号通路激活 $\downarrow$	TC $\downarrow$ 、TG $\downarrow$ 、LDL-C $\downarrow$ 、HDL-C $\uparrow$ 、 皮下白色脂肪质量及体积 $\downarrow$ 、M1 型 极化 $\downarrow$ 、M2 型极化 $\uparrow$
罗汉果甜苷 ^[77]	罗汉果	C57BL/6J 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	MCP-1 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、F4/80 $\downarrow$ 、Itgax $\downarrow$	体质量 $\downarrow$ 、附睾脂肪质量 $\downarrow$ 、肾周 脂肪质量 $\downarrow$ 、TC $\downarrow$ 、TG $\downarrow$ 、胰岛素敏 感性 $\uparrow$ 、M1 巨噬细胞 $\downarrow$
木犀草素 ^[78]	金银花、菊花、 紫苏叶	C57BL/6 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	CD11c $\downarrow$ 、NOS2 $\downarrow$	体质量 $\downarrow$ 、巨噬细胞浸润 $\downarrow$ 、M1 型 极化 $\downarrow$
芝麻酚 ^[79]	芝麻	C57BL/6J 小鼠, 高脂 饲料诱导肥胖	IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、CD11c $\downarrow$ 、iNOS $\downarrow$ 、 F4/80 $\downarrow$ 、Chi3i3 $\uparrow$ 、Arg-1 $\uparrow$ 、JNK 信号通 路激活 $\downarrow$	体质量 $\downarrow$ 、TC $\downarrow$ 、TG $\downarrow$ 、胰岛素敏 感性 $\uparrow$
雷公藤红素 ^[80]	雷公藤	C57BL/6N 小鼠, 高 脂饲料诱导肥胖	IL-6 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、iNOS $\downarrow$ 、 COX-2 $\downarrow$ 、CCL2 $\downarrow$ 、CXCL-10 $\downarrow$ 、Arg-1 $\uparrow$ 、 IL-10 $\uparrow$ 、Nrf1/HO-1 信号通路激活 $\uparrow$	体质量 $\downarrow$ 、胰岛素敏感性 $\uparrow$ 、M1 巨 噬细胞 $\downarrow$ 、M2 巨噬细胞 $\uparrow$

注: $\uparrow$. 升高; $\downarrow$. 降低(表3同)。

术甘汤加减施治^[81]。前期本研究团队,运用数据挖掘技术分析中医药治疗肥胖用药规律^[8],发现以药对“白术-黄芪”和“茵陈-大黄”应用最多,分别可对应脾虚湿盛、湿热蕴结证型,但现代研究对于中药药对及复方调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症的实验验证尚少,本团队基于目前已有研究结果进行总结,见表3。二陈汤源于《太平惠民和剂局方》,为治疗痰湿不运之经典方,毛珍^[82]通过倍用白茯苓拟成加味二陈汤,于临床干预肥胖症中疗效显著,并通过动物实验发现,加味二陈汤可显著降低高脂饲料诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠体质量及体脂率,改善血清 TC、TG、LDL-C 水平,抑制促炎因子(TNF- α 、IL-6)的分泌,抑制 CD86 并促进 CD206 的表达,证明了加味二陈汤可抑制巨噬细胞 M1 型极化,并促进 M2 型极化,从而改善肥胖慢性炎症。此外,另有贞术调脂胶囊^[83]、防风通圣散^[84]、平堂五号方^[85]和定心方Ⅲ号^[86]均从 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的分泌, F4/80、CD11c 等巨噬细胞标志物的表达水平,证明了对于巨噬细胞极化不同程度的调控,为中医药干预肥胖慢性炎症提供了证据支持。

4 总结与展望

目前全球肥胖的流行已成为不争的事实^[87],是2型糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝病及各类癌症的强危险因素,与寿命缩短及医疗成本增加密切相关^[88]。因此,肥胖显然不仅是单纯的能量摄入与消耗间的不平衡状态。中医认为肥胖“数食甘美而多肥也”,肥甘厚味的摄入易伤及脾胃之气,导致脾之运化功能受阻,而痰湿膏脂堆积,酿生肥胖。其肥甘厚味即与现代高糖高脂饮食相类似。现代研究证实,过剩的营养将激活脂肪组织免疫应答^[89],产生全身慢性低度炎症状态并诱发多种疾病。目前研究发现,巨噬细胞极化是肥胖个体脂肪组织炎症反应的重要靶点,基于此机制,已有部分中医药改善肥胖慢性炎症的研究获得证据支持,但巨噬细胞极化涵盖效应量极多,涉及通路复杂,尚无全面研究产生。因此基于现有证据,本文从巨噬细胞极化角度切入,对中医药改善肥胖慢性炎症的机制进行系统综述。

巨噬细胞是脂肪组织极为丰富的细胞群,其不仅拥有吞噬功能,还可分泌多种细胞因子发生免疫反应,在不同微环境的刺激下,形成促炎 M1 表型及抑炎 M2 表型,其不同的极

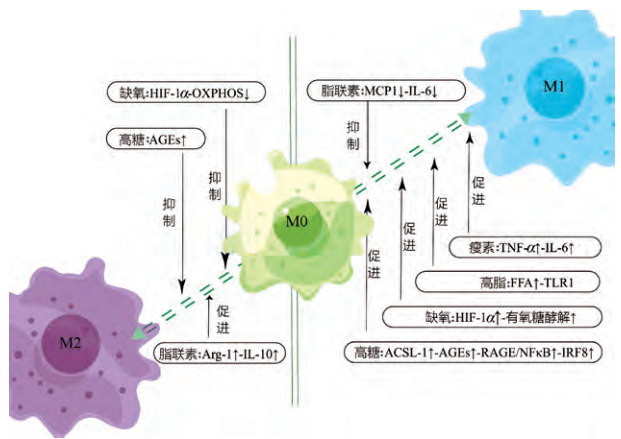
表 3 中药复方调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症

Table 3 Traditional Chinese medicine compounds regulate macrophage polarization to improve chronic inflammation in obesity

中药复方	组成	实验模型	效应指标及通路	作用效果
加味二陈汤 ^[82]	半夏、橘红、甘草、白茯苓、 芩、生姜、乌梅	C57BL/6J 小鼠, 高脂饲料诱导肥胖	CD86 ↓、CD206 ↑、TNF-α ↓、 IL-6 ↓、SFRP5 ↑、SIRT1 ↑、NF-κB ↓、NF-κB p65 ↓、NF-κB 与 IκBα 结合 ↑	体质量 ↓、体脂率 ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、M1 巨噬细胞 ↓、M2 巨噬细胞 ↑
贞术调脂囊 ^[83]	女贞子、佛手、杜仲、白术、三七、丹参、黄连	C57BL/6 小鼠, 高脂饲料诱导肥胖	TNF-α ↓、IL-6 ↓、HIF-1α ↓	体质量 ↓、体脂质量 ↓、附睾脂肪细胞体积 ↓、炎症细胞浸润 ↓、M1 巨噬细胞 ↓
防风通圣散 ^[84]	防风、大黄、芒硝、荆芥、麻黄、栀子、芍药、连翘、甘草、桔梗、川芎、当归、石膏、滑石、薄荷、黄芩、白术	ICR 小鼠, 高脂饲料诱导肥胖	TNF-α ↓、IL-6 ↓、F4/80 ↓	体质量 ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、胰岛素敏感性 ↑、巨噬细胞浸润 ↓
平堂五号方 ^[85]	白术、泽泻、大黄、山楂	C57BL/6 小鼠, 高脂饲料诱导肥胖	F4/80 ↓、TNF-α ↓、CD11c ↓、MCP1 ↓、PPARγ 信号通路激活 ↑	胰岛素敏感性 ↑、机体代谢 ↑、腹股沟皮下脂肪 ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、FFA ↓、附睾及皮下脂肪细胞体积 ↓、巨噬细胞浸润 ↓、M2 巨噬细胞 ↑
定心方Ⅲ号 ^[86]	栀子、黄连、虎杖、决明子、丹参、三七、瓜蒌、白芍	ApoE 基因敲除小鼠, 西方饮食饲料诱导肥胖	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、MCP-1 ↓、iNOS ↓、Arg-1 ↑、JAK2/STAT3 信号通路激活 ↓	体质量 ↓、内脏脂肪指数 ↓、附睾脂肪细胞体积 ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、HDL-C ↑、M1 型极化 ↓、M2 型极化 ↑

化状态是脂肪组织炎症发展及消退的关键因素。多数研究证实,在肥胖个体脂肪组织中,巨噬细胞存在异常极化,其与脂肪细胞缺氧、糖脂循环底物积累以及脂肪因子的分泌密切相关,见图 1。巨噬细胞极化是连续而复杂的过程,M1/M2 2 种巨噬细胞间可相互制约、相互转化,二者与中医阴阳学说之消长平衡不谋而合,丰富了中医药治疗肥胖慢性炎症的科学内涵。部分中医药改善肥胖慢性炎症状态,已从巨噬细胞极化中获得证据支持,如中药复方加味二陈汤^[82]、贞术调脂胶囊^[83]、防风通圣散^[84]、平堂五号方^[85]、定心方Ⅲ号^[86]以及中药活性成分人参皂苷 Rb₁^[75]、芦丁^[76]、罗汉果甜苷^[77]、木犀草素^[78]、芝麻酚^[79]、雷公藤红素^[80]均可不同程度地调控巨噬细胞极化,在降低慢性炎症的同时对于肥胖状态及其理化指标均有不同程度改善,但改善巨噬细胞极化与理化指标间的关系尚无定论产生,可能与中医药多靶点多通路的治疗模式有关,其通过改善肥胖状态,从而改善组织缺氧及循环底物积累状态,并调控脂肪因子的分泌,从而促进巨噬细胞向 M2 表型极化,减轻肥胖慢性炎症状态。

据目前研究成果来看,巨噬细胞极化将成为中医药改善肥胖慢性炎症的重要靶点,但该领域尚存在部分局限性及挑战:①中医药改善肥胖慢性炎症对巨噬细胞极化的探索多以单体成分研究为主,中药复方的调控机制研究尚少;②研究类型多局限于细胞及动物水平,临床研究缺乏,应在符合伦理的情况下更多开展高质量多中心、大样本的临床试验;③该类研究多局限于巨噬细胞 M1/M2 表面标志物及其分泌炎症因子的单一检测,对其作用机制及相关通路的完整途径链的整合不足,缺乏中医药改善巨噬细胞极化的系统认识。



运用 Figdraw 平台原创绘制 (ID: TSTWP45b75)。
图 1 肥胖诱发巨噬细胞极化的发生机制
Fig. 1 Mechanism of the occurrence of obesity-induced macrophage polarization

④目前中医药调控巨噬细胞极化改善肥胖慢性炎症的研究已不鲜见,但巨噬细胞极化-肥胖慢性炎症-BMI/血清/血脂等临床指标三者间的关系及其因果关系尚待进一步研究。因此今后应进一步加强相关研究的深度及广度,丰富中医药改善肥胖慢性炎症的科学内涵,为临床肥胖症及其相关并发症的防治提供证据支持和思路参考。

[参考文献]
[1] NCD-RISC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of

- 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10113):2627.
- [2] BLUHER M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5):288.
- [3] TAYLOR E B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(6):731.
- [4] KHANNA D, KHANNA S, KHANNA P, et al. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers[J]. *Cureus*, 2022, 14(2):e22711.
- [5] HOTAMISLIGIL G S, SHARGILL N S, SPIEGELMAN B M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091):87.
- [6] WEISBERG S P, MCCANN D, DESAI M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12):1796.
- [7] YING W, FU W, LEE Y S, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and beta-cell abnormalities[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2):81.
- [8] 李纪新, 王文茹, 任燕, 等. 国家专利复方干预肥胖症的配伍规律与新方探索[J]. *浙江中医药大学学报*, 2023, 47(2):118.
- [9] 赵益, 徐国良, 刘红宁, 等. 中药复方调节巨噬细胞极化的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1):297.
- [10] GENTEK R, MOLAWI K, SIEWEKE M H. Tissue macrophage identity and self-renewal[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1):56.
- [11] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3):787.
- [12] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:123.
- [13] WCULEK S K, DUNPHY G, HERAS-MURILLO I, et al. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(3):384.
- [14] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. Macrophage polarity and disease control[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):144.
- [15] SICA A, ERRENI M, ALLAVENA P, et al. Macrophage polarization in pathology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(21):4111.
- [16] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425.
- [17] GEISSMANN F, MANZ M G, JUNG S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells[J]. *Science*, 2010, 327(5966):656.
- [18] HASHIMOTO D, CHOW A, NOIZAT C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes[J]. *Immunity*, 2013, 38(4):792.
- [19] NOBS S P, KOPF M. Tissue-resident macrophages: guardians of organ homeostasis[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(6):495.
- [20] MANTOVANI A, BISWAS S K, GALDIERO M R, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2):176.
- [21] YUNNA C, MENGURU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [22] BASHIR S, SHARMA Y, ELAHI A, et al. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(1):1.
- [23] KANG S, KUMANOGOH A. The spectrum of macrophage activation by immunometabolism[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(7):467.
- [24] QIU P, LIU Y, ZHANG J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):6.
- [25] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1):14.
- [26] COLIN S, CHINETTI-GBAGUIDI G, STAEELS B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1):153.
- [27] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2):345.
- [28] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2):186.
- [29] YUE Y, YANG X, FENG K, et al. M2b macrophages reduce early reperfusion injury after myocardial ischemia in mice: a predominant role of inhibiting apoptosis via A20[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245:228.
- [30] LEFEVRE L, LUGO-VILLARINO G, MEUNIER E, et al. The C-type lectin receptors dectin-1, MR, and SIGNR3 contribute both positively and negatively to the macrophage response to *Leishmania infantum*[J]. *Immunity*, 2013, 38(5):1038.
- [31] MATSUI H, SOPKO N A, HANNAN J L, et al. M1 macrophages are predominantly recruited to the major pelvic ganglion of the rat following cavernous nerve injury[J]. *J Sex Med*, 2017, 14(2):187.
- [32] ZIZZO G, HILLIARD B A, MONESTIER M, et al. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction[J]. *J Immunol*, 2012, 189(7):3508.
- [33] YANG Z, LIN S, FENG W, et al. A potential therapeutic target in traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: macrophage polarization[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:999179.
- [34] ATRI C, GUERFALI F Z, LAOUINI D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1801.
- [35] WANG Q, NI H, LAN L, et al. Fra-1 protooncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages[J]. *Cell Res*, 2010, 20(6):701.
- [36] ERBEL C, TYKA M, HELMES C M, et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7⁺S100A8⁺ *in vitro* and *in vivo*[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(3):255.
- [37] NEWBY A C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12):2108.
- [38] GLEISSNER C A, SHAKED I, LITTLE K M, et al. CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9):4810.
- [39] KADL A, MEHER A K, SHARMA P R, et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nr2[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6):737.
- [40] CHAZAUD B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(3):172.
- [41] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders[J]. *Nature*, 2017, 542(7640):177.
- [42] OUCHI N, PARKER J L, LUGUS J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2):85.
- [43] DUAN Y, ZENG L, ZHENG C, et al. Inflammatory links between high fat diets and diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2649.
- [44] BORA P, MAJUMDAR A S. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):145.
- [45] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:219.
- [46] CASTOLDI A, NAFFAH D S C, CAMARA N O, et al. The macrophage switch in obesity development[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:637.
- [47] SU C W, CHEN C Y, LI Y, et al. Helminth infection protects against high fat diet-induced obesity via induction of alternatively activated macrophages[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4607.
- [48] PATRA D, ROY S, ARORA L, et al. miR-210-3p Promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by targeting SOCS1-mediated NF-kappaB pathway[J]. *Diabetes*, 2023, 72(3):375.
- [49] GUERREIRO V A, CARVALHO D, FREITAS P. Obesity, adipose tissue, and inflammation answered in questions[J]. *J Obes*, 2022, 2022:2252516.
- [50] BOUTENS L, HOOIVELD G J, DHINGRA S, et al. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4):942.
- [51] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. *Immunity*, 2015, 42(3):419.
- [52] TAKIKAWA A, MAHMOOD A, NAWAZ A, et al. HIF-1alpha in myeloid cells promotes adipose tissue remodeling toward insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2016, 65(12):3649.
- [53] PERDOMO C M, COHEN R V, SUMITHRAN P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults[J]. *Lancet*, 2023, 401(10382):1116.
- [54] KANTER J E, KRAMER F, BARNHART S, et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(12):E715.
- [55] WATANABE R, HILHORST M, ZHANG H, et al. Glucose metabolism controls disease-specific signatures of macrophage effector functions[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(20):e123047.
- [56] GUO Y, LIN C, XU P, et al. AGEs induced autophagy impairs cutaneous wound healing via stimulating macrophage polarization to M1 in diabetes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36416.
- [57] JIN X, YAO T, ZHOU Z, et al. Advanced glycation end products enhance macrophages polarization into M1 phenotype through activating RAGE/NF-kappaB pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:732450.
- [58] 韩熙琼. 晚期糖基化终产物诱导巨噬细胞向 M1 型极化的作用及其机制研究[D]. 南京:东南大学, 2019.
- [59] PAVLOU S, LINDSAY J, INGRAM R, et al. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1):24.
- [60] MOUTON A J, LI X, HALL M E, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(6):789.
- [61] MCARDLE M A, FINUCANE O M, CONNAUGHTON R M, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4:52.
- [62] MUNZBERG H, MORRISON C D. Structure, production and signaling of leptin[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1):13.
- [63] KIM J E, KIM J S, JO M J, et al. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome[J]. *Molecules*, 2022, 27(2):334.
- [64] ACEDO S C, GAMBERO S, CUNHA F G, et al. Participation of leptin in the determination of the macrophage phenotype: an additional role in adipocyte and macrophage crosstalk[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2013, 49(6):473.
- [65] LUO Y, LIU M. Adiponectin: a versatile player of innate

- immunity[J]. J Mol Cell Biol,2016,8(2):120.
- [66] HUI X, GU P, ZHANG J, et al. Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue via promoting M2 macrophage proliferation[J]. Cell Metab,2015,22(2):279.
- [67] 田真,马晶鑫,曹金艳,等. 基于“线粒体能量代谢:肠道菌群”中医药防治肥胖的研究进展[J]. 中药药理与临床,2023, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20230420.002.
- [68] 专家组中华中医药学会中医体重管理临床指南. 肥胖症中医诊疗方案专家共识[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(8):786.
- [69] 黄璇,秦威城,尚奇,等. 基于中医阴阳理论探讨巨噬细胞极化在骨质疏松症中的作用[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2023:1.
- [70] 杨梦,李琳,梁昊,等. 基于阴阳学说探讨巨噬细胞极化在心力衰竭炎症中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):219.
- [71] KWON O J, NOH J W, LEE B C. Mechanisms and effect of Coptidis Rhizoma on obesity-induced inflammation: *in silico* and *in vivo* approaches[J]. Int J Mol Sci,2021,22(15):8075.
- [72] ABD E A, GHAREEB D A, SARHAN E E, et al. *In vitro* biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects[J]. BMC Complement Altern Med,2013,13:218.
- [73] 李骋,何金枝,周学东,等. 黄连素调控胰岛素抵抗相关2型糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2254.
- [74] SIFAKI K, GUMEROVA N I, GIESTER G, et al. Synthesis and characterization of the Anderson-Evans tungstoantimonate [J]. Acta Crystallogr C Struct Chem,2021,77(Pt 7):420.
- [75] DING H, DONG J, WANG Y, et al. Ginsenoside Rb₁ interfered with macrophage activation by activating PPARgamma to inhibit insulin resistance in obesity[J]. Molecules,2023,28(7):3083.
- [76] 颜绪. 芦丁通过调节肠道菌群改善肥胖的机制研究[D]. 保定:河北大学,2022.
- [77] 宋晓婉. 罗汉果甜苷对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的预防机制[D]. 天津:天津商业大学,2019.
- [78] 张磊,鲍斌,刘健. 木犀草素通过蛋白激酶C途径抑制肥胖相关的巨噬细胞极化[J]. 食品科学,2014,35(13):186.
- [79] 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.
- [80] LUO D, GUO Y, CHENG Y, et al. Natural product celastrol suppressed macrophage M1 polarization against inflammation in diet-induced obese mice via regulating Nrf2/HO-1, MAP kinase and NF-kappaB pathways [J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(10):2069.
- [81] 刘姝伶,王庆国,程发峰,等. 王庆国运用苓桂术甘汤之经验采撷[J]. 中华中医药杂志,2020,35(9):4445.
- [82] 毛珍. SIRT1在单纯性肥胖症患者中的表达意义及加味二陈汤干预的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2022.
- [83] 牛盼迪,郑皎碧,张盛昔,等. 贞术调脂胶囊对脂肪组织纤维化小鼠的改善作用[J]. 中药材,2022,45(10):2487.
- [84] CHEN Y Y, YAN Y, ZHAO Z, et al. Bofutsushosan ameliorates obesity in mice through modulating PGC-1alpha expression in brown adipose tissues and inhibiting inflammation in white adipose tissues[J]. Chin J Nat Med,2016,14(6):449.
- [85] 黄文芳. 平堂五号方对肥甘厚味饮食所致小鼠脂质堆积的作用和机制探讨[D]. 福州:福建中医药大学,2018.
- [86] 张丽芳,胡芳,程赛博,等. 定心方Ⅲ号方调控 JAK2/STAT3 通路对肥胖小鼠脂肪炎症的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2022,42(8):979.
- [87] AFSHIN A, FOROUZANFAR M H, REITSMA M B, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. N Engl J Med,2017,377(1):13.
- [88] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. Am J Physiol Cell Physiol,2021,320(3):C375.
- [89] PARARASA C, BAILEY C J, GRIFFITHS H R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation[J]. Biogerontology, 2015,16(2):235.

[责任编辑 丁广治]