

· 基础研究 ·

炎症小体 AIM2 在小鼠肥胖发生过程中的作用和机制研究

刘 雪¹, 马春梅¹, 王冰微², 杨 硕^{1*}

¹南京医科大学免疫学系, 江苏 南京 211166; ²南京中医药大学药理学系, 江苏 南京 210023

[摘 要] 目的:明确黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)在小鼠肥胖发生过程中的作用,探索其中发挥作用的细胞及其调控肥胖发生的作用机制。方法:分别对 AIM2 敲除小鼠和 AIM2^{fl/fl}Cx3cr1-Cre 小鼠进行 60%高脂饲料喂养建造肥胖模型,每周称重小鼠监测其体重变化,HE 染色分析脂肪组织结构。葡萄糖耐受和胰岛素敏感性实验分析 AIM2 是否影响胰岛素抵抗。流式细胞分析巨噬细胞分型变化,荧光定量 PCR 法检测促炎细胞因子和抑炎细胞因子的表达变化。结果:在高脂诱导的肥胖小鼠中,AIM2 表达显著下调,AIM2 基因敲除小鼠体重增加,脂肪细胞显著大于野生型小鼠,并且 AIM2 基因敲除小鼠对胰岛素的敏感性更差。特异性地在巨噬细胞中敲除小鼠 AIM2 基因的 AIM2^{fl/fl}Cx3cr1-Cre 小鼠与上述 AIM2 基因敲除小鼠的结果一致。在体外对骨髓来源的巨噬细胞给予特异性的分型刺激,结果证实 AIM2 促进巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化。结论:AIM2 在小鼠肥胖发生过程中起保护作用,AIM2 主要通过调控巨噬细胞极化来调节肥胖的发生。

[关键词] AIM2;肥胖;巨噬细胞极化

[中图分类号] R391.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)03-317-07

doi:10.7655/NYDXBNS20210302

The role and mechanism of AIM2 in the development of obesity in mice

LIU Xue^{1,2}, MA Chunmei¹, WANG Bingwei², YANG Shuo^{1*}

¹Department of Immunology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Department of Pharmacology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to identify the role of AIM2 (absent in melanoma 2) in the development of obesity in mice, explore the functioning cells and the regulation mechanism of obesity. **Methods:** AIM2 knockout mice and AIM2^{fl/fl} Cx3cr1-Cre mice were given 60% high-fat food to induce obesity. The body weight changes of mice was monitored every week. HE staining was used to analyze the adipose tissue structure. Glucose tolerance and insulin sensitivity test was used to analyze the role of AIM2 in insulin resistance. Flow cytometry analysis was used to detect the changes of macrophage typing, and fluorescence quantitative PCR method was used to detect the expression of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines. **Results:** In high-fat-induced obese mice, AIM2 was significantly down-regulated. The body weight of AIM2 knockout mice exhibit much higher than WT mice, and AIM2 knockout mice were less sensitive to insulin. What is more, the results of specific AIM2 knockout mice in macrophages AIM2^{fl/fl} Cx3cr1-Cre were consistent with the full AIM2 knockout mice. In addition, bone marrow derived macrophages stimulated results *in vitro* confirmed that AIM2 promoted the polarization of macrophages into M1 type macrophages. **Conclusion:** AIM2 plays a protective role in the development of obesity in mice. It mainly regulates the occurrence of obesity by regulating the polarization of macrophages.

[Key words] AIM2; obesity; macrophage polarization

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(03):317-323]

肥胖目前已成为全球关注的重大健康问题,研究报道全球超过 30% 的人口有肥胖问题。肥胖会

诱发心血管疾病、高血压、糖尿病和肿瘤等多种疾病。多项研究表明肠道菌群异常、炎症及代谢异常会诱发肥胖及肥胖相关疾病,但是其具体发病机制仍有待进一步阐明^[1-3]。并且,目前尚无有效抑制肥胖发生的手段,因此对于肥胖发生机制及治疗方法

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(NMUB2019007)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shuoyang_1@163.com

的探究成为全球科学家需要解决的问题。

巨噬细胞是连接固有免疫和适应性免疫的重要免疫细胞,广泛分布于多种组织和器官,已有多项研究表明巨噬细胞参与代谢类疾病、心血管疾病及肿瘤等多种疾病的调控反应^[4]。异质性和可塑性是巨噬细胞的重要特征,在外界不同环境因素刺激下,巨噬细胞表现出不同的分型。主要包括经典活化型(促炎型)M1型和替代活化型(抑炎型)M2型,M1型主要受脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和干扰素(interferon, IFN)- γ 激活,分泌促炎细胞因子白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等,主要发挥促炎、杀菌及抗原递呈等功能,M2型主要受IL-4和IL-13刺激激活,高表达精氨酸酶1(arginase-1, ARG1)、发现于炎症区域1(found in inflammatory zone 1, FIZZ1)蛋白、甘露糖受体C1样蛋白1(mannose receptor C type 1 like protein 1, MRC1),主要起抑炎、组织修复等功能^[5]。近年来,多项研究证实脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM)在调控代谢炎症过程中发挥重要作用^[6],已有研究表明,内质网应激琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUNCRI1)可以通过调控脂肪相关巨噬细胞极化来调控肥胖的发生^[7]。近期一系列研究提示巨噬细胞极化在调控脂肪发生过程中发挥重要作用。

近年来研究表明,肥胖及肥胖相关疾病与炎症小体的功能异常有关。炎症小体是机体先天免疫系统细胞内多分子复合体识别受体,可以识别多种体内外信号^[8]。炎症小体主要由核心蛋白NLR(NOD-like receptor)或PYHIN(pyrin and HIN domain-containing)分子、接头蛋白ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)以及蛋白酶Caspase-1和Caspase-11组成。炎症小体核心分子感受病原和体内危险信号刺激后,可招募接头蛋白和蛋白酶组装成多分子蛋白复合体,进而诱导蛋白酶激活剪切炎症因子IL-1 β 和IL-18前体形成成熟形式,成熟形式的IL-1 β 和IL-18分子随后释放到细胞外激活炎症反应。研究报道抑制性炎症小体NOD样受体家族(NOD-like receptor, NLR)的NLRP12可以通过调控肠道菌群稳态抑制高脂诱导的小鼠肥胖的产生^[9]。另外,研究证实炎症小体NLRP1和NLRP3也参与抑制高脂诱导的小鼠肥胖及胰岛素抵抗^[10]。炎症小体黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)属于干扰素诱导的含有HIN-20结构

域蛋白家族的一员。近年来,多项研究证实炎症小体AIM2在调控病毒感染、肿瘤发生及动脉粥样硬化产生过程中发挥重要作用^[11-13],但是其在代谢及肥胖相关疾病中的调控作用尚不明确。

本研究利用高脂诱导肥胖小鼠模型,着重探究炎症小体AIM2在调控肥胖发生过程中的角色和功能,为临床肥胖患者的诊治提供一定理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

AIM2全敲小鼠(Jackson公司,美国),AIM2条件敲除小鼠(北京百奥赛图生物公司);高脂饲料(北京欣晨夕生物公司);葡萄糖(生工生物公司,美国);胰岛素(Invitrogen公司,美国);苏木素和伊红(Sigma公司,美国);血糖试纸(罗氏生物公司,美国);APC-F4/80、FITC-CD-11b、PE-CY7-CD-86流式抗体、PE-CD-206流式抗体,胶原酶II(Thermo公司,美国);DMEM高糖培养基和血清(Gibco公司,美国),TRIzol试剂盒(Life公司,美国),逆转录试剂盒和SYBR Green(诺唯赞生物试剂公司,美国),引物由上海生工生物有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 肥胖小鼠模型

所有小鼠(每笼饲养4只)置于正常光照条件下喂养,分为正常饮食组(普通饲料)和高脂饮食组(60%高脂饲料),高脂饮食组小鼠7周龄时开始喂高脂饲料,连续15周,期间每周称小鼠体重。本研究经南京医科大学实验动物福利伦理委员会批准。

1.2.2 小鼠葡萄糖耐受和胰岛素敏感性实验

小鼠饥饿16 h后,开始进行葡萄糖耐受实验,腹腔注射葡萄糖(1.5 g葡萄糖/kg小鼠体重),尾尖取血,用罗氏血糖仪测小鼠血糖。血糖测定时间依次为0、15、30、60、90 min,小鼠饥饿6 h后进行胰岛素耐受实验,腹腔注射胰岛素(0.75 U/kg小鼠体重),尾尖取血,用罗氏血糖仪测小鼠血糖。

1.2.3 骨髓来源的巨噬细胞分离与培养

取8~12周龄的小鼠,处死后,分离小鼠大腿骨置于无菌PBS的培养皿中,清除关节连接处的其他组织,并沿关节处分开。将干净的骨头转移到新的带有PBS的皿中,剪开骨头的末端。用含有培养基的5 mL注射器针头插入骨头的开口处,将骨髓吹入一个新的培养皿中。1 000 r/min离心5 min,弃上清,加入1 mL RPMI1640培养基重悬,再加入20 mL 10%的L929培养基,接种到细胞培养瓶中。放置于

37℃、5% CO₂培养箱中培养7 d,每2天更换1次新鲜的培养基。

1.2.4 巨噬细胞的刺激和极化

取出小鼠骨髓,将分化成熟的巨噬细胞按3×10⁵个/孔接种到12孔板,用含有10% L929培养基的DMEM培养基培养,12 h后,将培养基换为正常DMEM培养基,分别用LPS(诱导巨噬细胞向M1样巨噬细胞极化,浓度为200 ng/mL)和IL-4(诱导巨噬细胞向M2样巨噬细胞极化,浓度为20 ng/mL)刺激细胞,24 h后收集细胞,分别用流式抗体F4/80和CD86标记M1型巨噬细胞,用流式抗体F4/80和CD206标记M2型巨噬细胞,进行流式检测。并对M1型巨噬细胞分泌的促炎细胞因子IL-6、TNF-α和iNOS,对M2型巨噬细胞分泌的促炎细胞因子Arg1、Ym1、Mrc1进行基因表达分析。

1.2.5 流式细胞分析

将极化的巨噬细胞用消化酶37℃消化10 min后,加入培养基终止消化,收集细胞后,1 500 r/min离心5 min,去上清。加入PBS,5 000 r/min离心5 min,然后每个样品加入100 μL含有流式抗体的染色液重悬,常温避光染色30 min。5 000 r/min离心3 min,弃上清,加上染色液重悬,上机检测。

1.2.6 HE染色

组织甲醛固定48 h,石蜡包埋,切片,二甲苯脱蜡,再使用逐级降浓度酒精水化,无水酒精1~2 min,95%酒精1~2 min,80%酒精1~2 min,自来水洗。苏木素液染5~10 min,自来水洗,1%盐酸酒精分化0.5~1.0 min,流水冲洗15 min,酒精脱水,95%酒精1~2 min,无水酒精1~2 min,二甲苯透明,盖玻片封片,等树胶干燥后,显微镜下采集图像,Image J软件计算细胞面积。

1.2.7 RNA提取与定量PCR分析

小鼠处死,收集小鼠附睾周围脂肪组织并匀浆,经过离心后,总RNA由TRIzol试剂盒提取后反转录合成cDNA。使用SYBR Green Supermix (Vazyme公司,美国)进行qRT-PCR。通过标准曲线方法计算基因的表达,并以Hprt为内参基因将其标准化。具体引物基因序列如下:AIM2上游引物5'-CTGAAACTGCTCTGCTGCCT-3',下游引物5'-TGC-CACCATCTGTTTCTTCTGA-3';FABP4上游引物5'-GGGGCCAGGCTTCTATTCC-3',下游引物5'-GGAGCTGGGTTAGGTATGGG-3';PPARγ上游引物5'-TCGCTGATGCACTGCCTATG-3',下游引物5'-GAGAGGTCCACAGAG-CTGATT-3';Hprt上游引物

5'-GTCCCAGCGTCGTGATTAGC-3',下游引物5'-TGGCCTCCCATCTCCTTCA-3';IL-6上游引物5'-CTTGGGACTGATGCTGGTGAC-3',下游引物5'-GC-CATTGCACAACCTCTTTTCTC-3';TNF-α上游引物5'-TTCCCAAATGGCCTCCCT-3',下游引物5'-TGGGC-TACAGGCTTGTCCTC-3';iNOS上游引物5'-AGGGAATCTTGGAGCGAGTTG-3',下游引物5'-TGAGGGCTTGGCTGAGTGAG-3';Arg1上游引物5'-CACAGTCTGGCAGTTGGAAGC-3',下游引物5'-TG-GTTGTCAGGGGAGTGTG-3';Ym1上游引物5'-CATTGGAGGATGGAAGTTTGG-3',下游引物5'-GG-TACTGCCAGTCCAGGTTGA-3';Mrc1上游引物5'-CTCAACCCAAGGGCTCTTCTAA-3',下游引物5'-AAGGTGGCCTCTTGAGGTATGT-3'。

1.3 统计学方法

数据采用GraphPad Prism 7.0软件进行统计学分析,并以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIM2在高脂诱导的小鼠肥胖模型中的表达

为了探究AIM2在肥胖发生中的作用,分别给予野生型(WT)小鼠正常饮食和60%高脂饮食15周后,取小鼠性腺周围脂肪组织,基因水平分析AIM2的表达情况,结果显示,在高脂诱导的肥胖小鼠中,AIM2表达显著下调(图1)。该结果提示AIM2对肥胖发生有重要的调节作用。

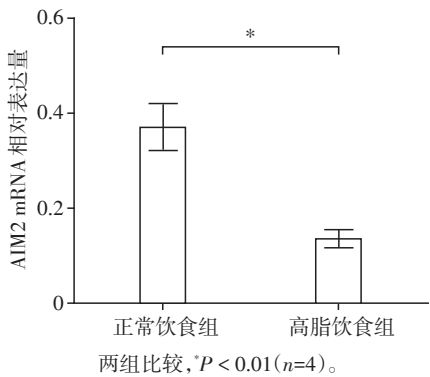


图1 AIM2在高脂诱导的小鼠肥胖模型中的表达分析
Figure 1 AIM2 expression level analysis in obesity mouse induced by high-fat food

2.2 AIM2在小鼠肥胖发生过程中发挥保护作用

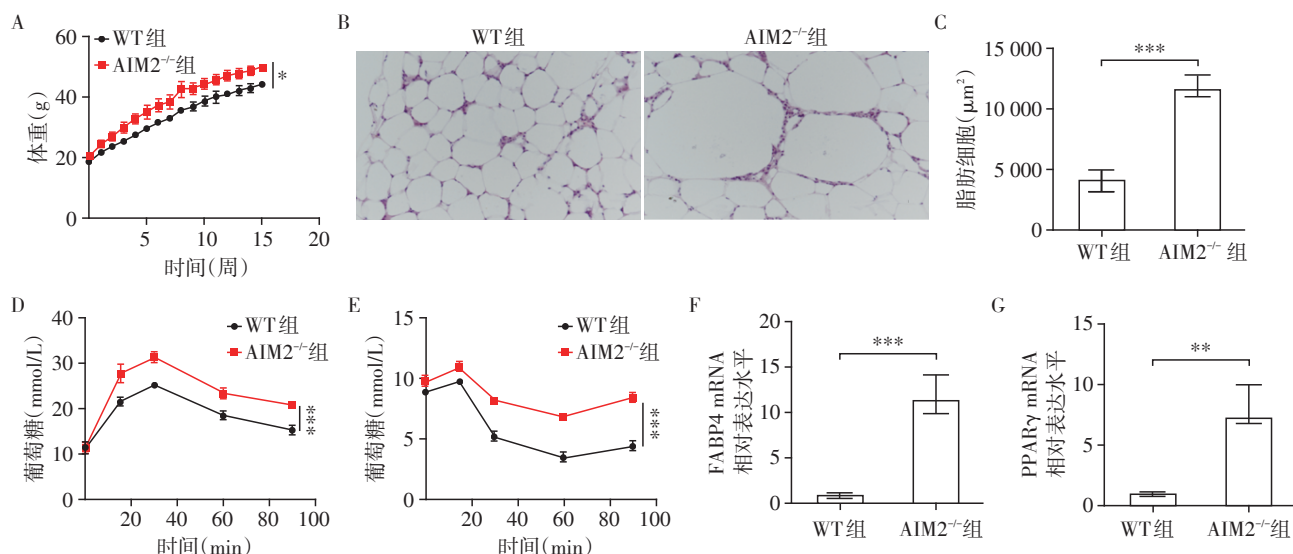
为了明确AIM2在肥胖发生中的具体功能,对AIM2敲除小鼠进行高脂饮食造模,对其体重、脂肪结构、葡萄糖耐受及胰岛素耐受情况进行分析。造

模结果显示,AIM2基因敲除小鼠体重增加水平显著高于WT小鼠(图2A)。小鼠性腺周脂肪组织HE染色结果表明,相比于WT小鼠,AIM2基因敲除小鼠的脂肪细胞明显增大,脂肪细胞间炎性细胞浸润显著增多(图2B、C)。并且AIM2基因敲除小鼠的葡萄糖抵抗能力以及胰岛素敏感性都被破坏,小鼠出现了葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗(图2D、E)。由于脂肪生成受多种脂肪生成相关蛋白的调控,我们分析了脂肪生成相关分子的基因表达变化,结果显示

AIM2缺失后,可以显著诱导脂肪合成相关分子脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)的上调表达(图2F、G)。以上结果表明,AIM2在高脂诱导的小鼠肥胖发生过程中发挥保护作用,抑制小鼠肥胖的产生。

2.3 脂肪组织巨噬细胞中的AIM2调控高脂诱导的肥胖发生

前期研究显示 AIM2 在巨噬细胞中高表达,并



A: 给予小鼠60%高脂饲料喂养15周,每周对小鼠称重,分析体重变化;B: HE染色结果分析脂肪组织中脂肪细胞生长差异($\times 200$);C: Image J 软件统计脂肪细胞面积;D: 葡萄糖耐受检测;E: 胰岛素敏感性检测,分析小鼠胰岛素抵抗情况;F、G: Q-PCR 检测脂肪组织中脂肪生成相关分子 FABP4(F)和 PPAR γ (G)的基因表达变化。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=4$)。

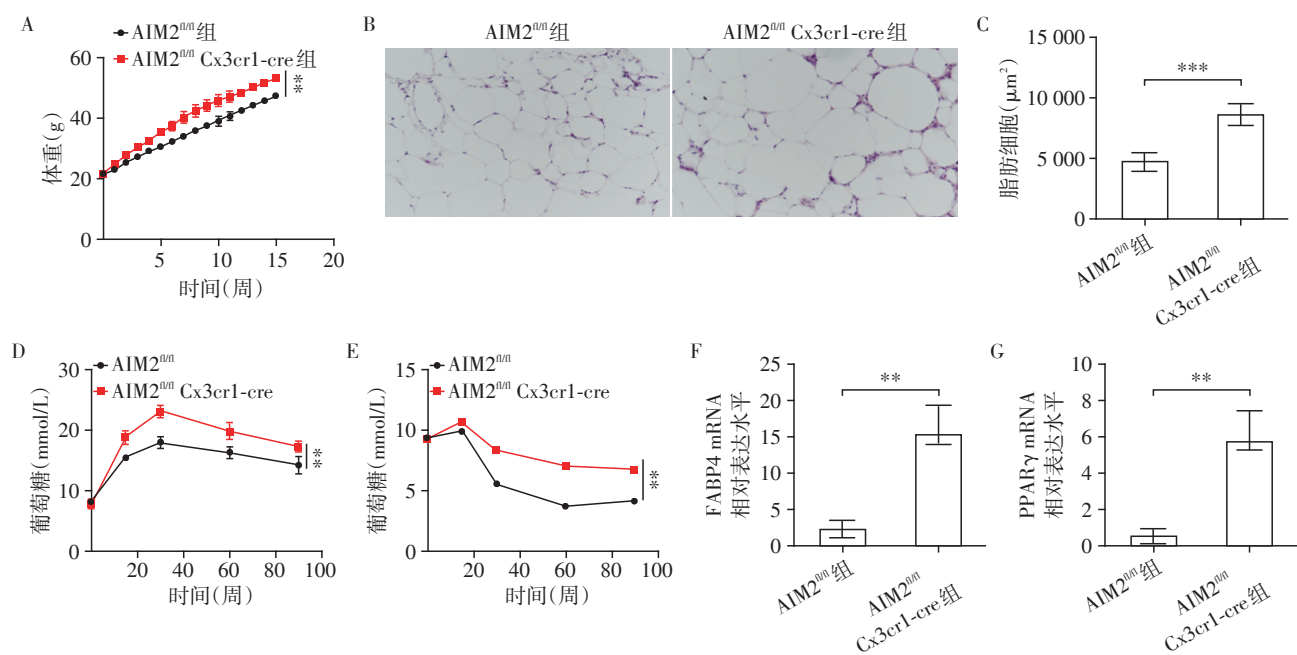
图2 AIM2抑制小鼠肥胖的发生

Figure 2 AIM2 inhibits the occurrence of obesity in mice

且发现高脂造模后脂肪组织中巨噬细胞浸润明显增多,为了进一步探究 AIM2 调控脂肪发生的作用机制,构建了巨噬细胞(Cx3cr1-cre)AIM2 条件性敲除小鼠来明确巨噬细胞中的 AIM2 对高脂诱导的肥胖发生的影响。对同窝 FLOX 小鼠和条件敲除小鼠进行高脂饮食造模,与 AIM2^{fl/fl} 小鼠相比,AIM2^{fl/fl} Cx3cr1-Cre 小鼠体重增加更多(图3A),与此相一致,病理结果显示,AIM2 基因敲除小鼠脂肪细胞更大,冠状结构更少(图3B、C)。并且 AIM2^{fl/fl} Cx3cr1-Cre 小鼠对葡萄糖的耐受能力和对胰岛素的抵抗能力显著下降(图3D、E)。另外,在巨噬细胞中特异性缺失 AIM2 后,同样可以显著促进 FABP4 和 PPAR γ 的表达上调(图3F、G)。上述结果揭示 AIM2 调控小鼠肥胖的发生可能是通过对巨噬细胞的免疫调节来发挥作用的。

2.4 AIM2 通过调节巨噬细胞极化来调控脂肪组织形成

为了进一步明确 AIM2 对巨噬细胞的调节作用,首先取出 WT 和 AIM2 基因敲除小鼠高脂造模后的性腺周脂肪组织,发现相比 WT 小鼠,AIM2 基因敲除小鼠 M1 型巨噬细胞促炎细胞因子 IL-6、TNF、iNOS 显著上调表达,但是 M2 型巨噬细胞产生的抑炎细胞因子 Arg1、Ym1、Mrc1 没有显著变化(图4A、B)。同时,分离 WT 小鼠和 AIM2 基因敲除小鼠的骨髓来源巨噬细胞,分别用 M1 型巨噬细胞促炎极化因子 LPS 和 M2 型巨噬细胞抑炎极化因子 IL-4 刺激细胞。流式分析结果显示 AIM2 缺失后,促炎巨噬细胞(M1 样巨噬细胞)比例显著增加,但是不影响抑炎巨噬细胞(M2 样巨噬细胞)比例的改变(图4C、D)。与此相一致,基因表达分析结果表明 AIM2



A:小鼠体重变化;B:脂肪组织HE染色分析(×200);C:Image J 软件统计脂肪细胞面积;D:葡萄糖耐受检测;E:胰岛素敏感性检测,分析小鼠胰岛素抵抗情况;F、G:qRT-PCR 检测脂肪组织中脂肪生成相关分子FABP4(F)和PPAR γ (G)的基因表达变化。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=4$)。

图3 巨噬细胞中的AIM2抑制小鼠肥胖的发生
Figure 3 AIM2 in macrophages inhibits the occurrence of obesity in mice

缺失后,M1型巨噬细胞标志分子IL-6,iNOS显著上调表达,M2型巨噬细胞标志分子Arg1、Ym1没有显著变化(图4E~H)。以上结果表明,AIM2缺失促进脂肪组织巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,提高促炎细胞因子表达水平,加重脂肪组织炎症程度,进而产生葡萄糖代谢异常,促进脂肪生长。

3 讨论

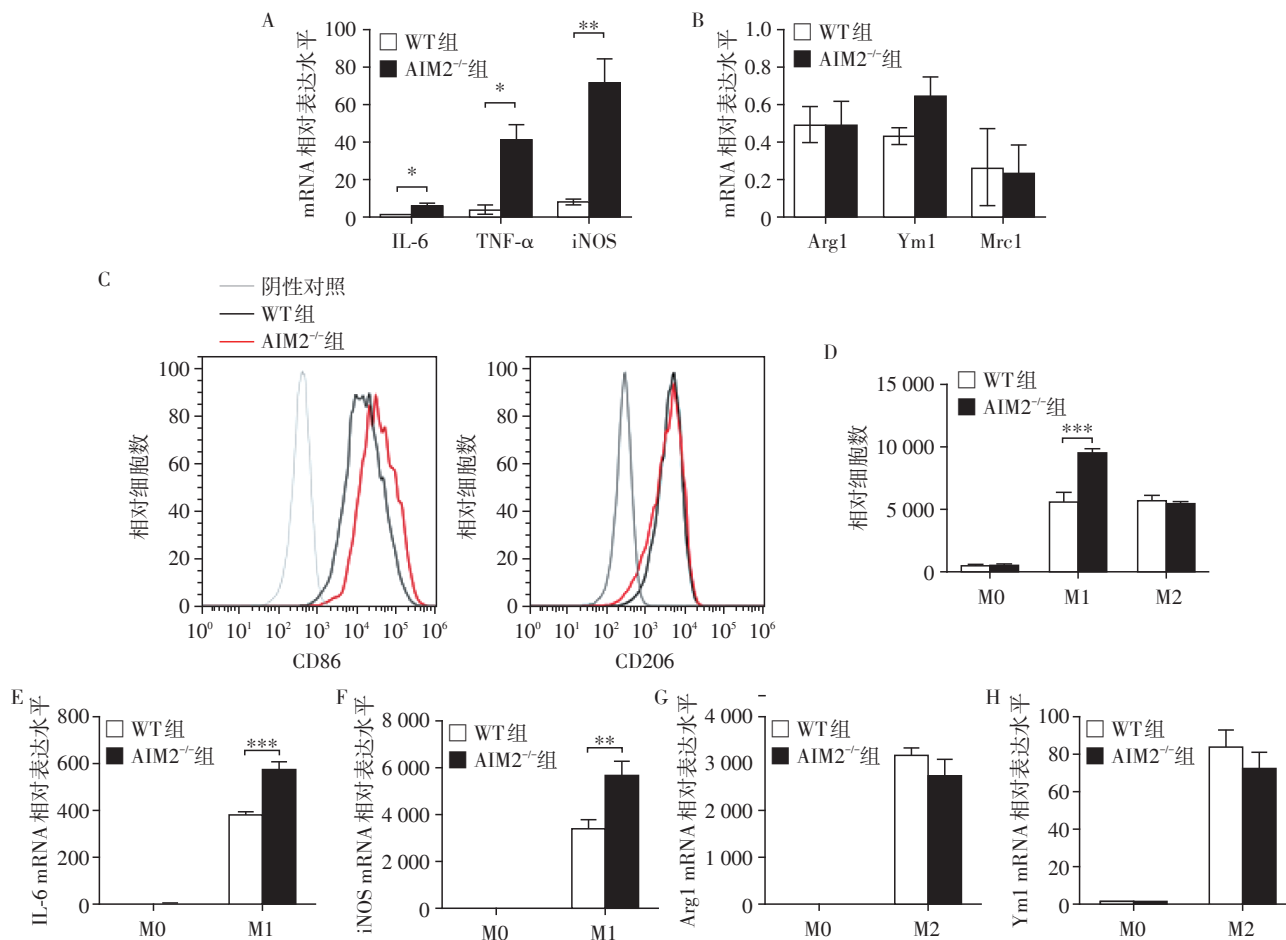
慢性炎症和免疫细胞在脂肪组织累积与肥胖密切相关,巨噬细胞是脂肪组织中最主要的炎性细胞。大量研究表明,当肥胖发生时,脂肪组织巨噬细胞大量浸润,介导肥胖患者产生胰岛素抵抗^[14-15]。巨噬细胞有不同的表型,目前已有多项研究报道,在脂肪发生过程中,脂肪巨噬细胞经历从抗炎M2型向促炎M1型转换^[16]。

炎症小体AIM2作为胞质中DNA识别感受器,在抵御细菌和病毒感染过程中发挥重要作用。有文献报道AIM2在银屑病的病灶皮肤中表达明显升高,并且也有研究表明AIM2能调节皮肤干细胞的功能^[17]。近期研究表明AIM2在肠道干细胞中可以通过调控AKT信号通路抑制肠道肿瘤的发生,并且不依赖于其炎症小体的功能^[18]。但是关于AIM2在肥胖及相关疾病的报道非常少,其调控机制尚不明确。

本课题组在其他研究过程中发现AIM2敲除小鼠比野生型小鼠易发胖,因此开展了本研究。本研究发现AIM2在肥胖小鼠中显著下调表达,因此分别对WT小鼠和AIM2敲除小鼠进行高脂造模,结果显示AIM2敲除小鼠的体重增加水平显著高于WT小鼠,并且小鼠的脂肪含量更多、脂肪细胞更大。这些结果表明AIM2在脂肪发生过程中也发挥重要作用。接下来对小鼠进行了葡萄糖耐受实验和胰岛素抵抗实验,结果显示AIM2敲除小鼠的葡萄糖耐受能力显著低于WT小鼠,并且AIM2敲除小鼠产生了很强的胰岛素抵抗。

多项研究已经证实脂肪组织巨噬细胞在调控胰岛素抵抗介导的脂肪发生过程中发挥重要作用,本研究分别对AIM2^{fl/fl} Cx3cr1-Cre和AIM2^{fl/fl}小鼠进行高脂造模,发现与AIM2敲除小鼠一致,在巨噬细胞中特异性地敲除AIM2后,小鼠体重增加值显著高于对照小鼠,脂肪细胞更大,并且葡萄糖耐受能力也显著低于对照小鼠,胰岛素抵抗能力明显减弱。这些结果表明AIM2主要在巨噬细胞中发挥调控脂肪发生的作用。

大量研究表明,炎症小体激活产生的IL-1 β 和IL-18具有广泛的生物学功能,在免疫炎症中起着重要作用。IL-1 β 可以促进中性粒细胞和巨噬细胞迁



A: 分离肥胖小鼠性腺周脂肪组织, qRT-PCR 检测促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 、iNOS 基因表达变化; B: qRT-PCR 检测抑炎细胞因子 Arg1、Ym1、Mrc1 的基因表达变化; C: 体外分离骨髓来源的巨噬细胞, 体外极化刺激, 流式分析 CD86、CD206 的表达情况以判断对 M1、M2 分型的影响; D: 巨噬细胞分型的定量分析结果。E~H: 体外极化刺激骨髓来源的巨噬细胞, qRT-PCR 检测 M1 型巨噬细胞标记分子 IL-6(E)、iNOS(F) 和 M2 型巨噬细胞标记分子 Arg1(G)、Ym1(H) 的基因表达变化。两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。每个实验重复 3 次。

图4 AIM2通过调节巨噬细胞极化调控脂肪组织形成

Figure 4 AIM2 regulates adipose tissue formation by regulating macrophage polarization

移至感染和损伤部位, 并且 IL-1 β 也可促进树突细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的活化^[19]。另外, 多项研究证实脂肪巨噬细胞极化在调控脂肪的发生过程中发挥重要作用。体内外炎症因子检测结果证实 AIM2 敲除小鼠明显促进 M1 型促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 、iNOS 上调, 但是不会显著影响 M2 型抑炎因子 Arg1、Ym1、Mrc1 的变化。以上结果提示 AIM2 可能通过调控脂肪组织巨噬细胞向 M1 型极化来介导胰岛素抵抗和脂肪形成。

综上所述, 本研究揭示了炎症小体 AIM2 在肥胖发生过程中的重要角色, 明确了 AIM2 主要在脂肪组织的巨噬细胞中发挥调控作用, 并且是通过抑制巨噬细胞向 M1 极化来抑制机体炎症, 进而抑制胰岛素抵抗以及脂肪形成。这将为肥胖的治疗及其作用机制研究提供一定的理论基础。

[参考文献]

- [1] LADHANI M, CRAIG J C, IRVING M, et al. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3): 439-449
- [2] SAAD M J, SANTOS A, PRADA P O, et al. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2016, 31(4): 283-293
- [3] 尹立平, 王 龙, 吕 珊, 等. 11 β -HSD1 抑制剂 BVT.2733 对肥胖小鼠多器官组织代谢与炎症相关基因表达的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(12): 1716-1722
- [4] 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):6425-6440
- [5] ZHOU D, HUANG C, LIN Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192-197
- [6] ODEGAARD J I, CHAWLA A. The immune system as a sensor of the metabolic state [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 644-654
- [7] KEIRAN N, CEPERUELO-MALLAFRE V, CALVO E, et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 581-592
- [8] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420
- [9] TRUAX A D, CHEN L, TAM J W, et al. The inhibitory innate immune sensor NLRP12 maintains a threshold against obesity by regulating gut microbiota homeostasis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(3): 364-378
- [10] MURPHY A J, KRAAKMAN M J, KAMMOUN H L, et al. IL-18 production from the NLRP1 inflammasome prevents obesity and metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 155-164
- [11] CATANO Y G, CANIZALES E E, URESTI RIVERA R E, et al. Increased levels of AIM2 and circulating mitochondrial DNA in type 2 diabetes [J]. *Iran J Immunol*, 2018, 15(2): 142-155
- [12] CHEN J, SHU S, CHEN Y, et al. AIM2 deletion promotes neuroplasticity and spatial memory of mice [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 152(1): 85-94
- [13] DANG E V, MCDONALD J G, RUSSELL D W, et al. Oxysterol restraint of cholesterol synthesis prevents AIM2 inflammasome activation [J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1057-1071.e11
- [14] GHORPADE D S, OZCAN L, ZHENG Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance [J]. *Nature*, 2018, 555(7698): 673
- [15] HILL D A, LIM H W, KIM Y H, et al. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(22): E5096-E5105
- [16] RUSSO L, LUMENG C N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity [J]. *Immunology*, 2018, 155(4): 407-417
- [17] NAIK S, LARSEN S B, GOMEZ N C, et al. Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage [J]. *Nature*, 2017, 550(7677): 475-480
- [18] WILSON J E, PETRUCELLI A S, CHEN L, et al. Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 906-913
- [19] ROBBLEE M M, KIM C C, PORTER A J, et al. Saturated fatty acids engage an IRE1 α -dependent pathway to activate the NLRP3 inflammasome in myeloid cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(11): 2611-2623
- [收稿日期] 2020-04-21