

· 综述 ·

恒定自然杀伤细胞与肥胖

许瀚元 朱惠娟 龚凤英

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 卫健委内分泌重点实验室,
协和转化医学中心 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com

【摘要】 恒定自然杀伤细胞(iNKT 细胞)是广泛分布于肝脏、脾脏、骨髓等组织中的一类特殊的 T 淋巴细胞亚群。2009 年, Lynch 等首次报道在人网膜脂肪组织中存在 iNKT 细胞, 并发现其表达的表
面标志与其他外周组织内 iNKT 细胞不相同。当脂肪组织中的 iNKT 细胞被激活后, 能发挥调节脂肪
组织免疫微环境的作用。研究表明, 在肥胖患者及高脂饮食诱导肥胖小鼠中, 脂肪组织内 iNKT 细胞
的数量明显下降, 体重减轻后, 细胞数量回升。缺乏 iNKT 细胞的小鼠体重呈增加的趋势, 同时其脂
肪组织内促炎型巨噬细胞及炎症细胞因子的水平升高, 并出现糖耐量受损等代谢异常; 而激活 iNKT
细胞, 则能够通过促进白色脂肪棕色化, 增加产热, 使小鼠体重减轻。因此, 由于 iNKT 细胞与肥胖及
脂肪组织炎症反应的密切关系, 其有望在未来成为改善肥胖及相关代谢异常的新靶点。

【关键词】 恒定自然杀伤细胞; 肥胖; 脂肪组织; 炎症; 巨噬细胞

基金项目: 国家自然科学基金(30540036, 30771026, 81370898); 北京市自然科学基金(7082079,
7182130); 人社部留学人员科技活动项目择优资助经费(启动类); 国家临床重点专科建设项目单位
(WBYZ2011-873); 协和中青年基金项目(2013-020)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.010

Invariant natural killer T cells and obesity Xu Hanyuan, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Key Laboratory
of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical Col-
lege Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

【Abstract】 Invariant natural killer T cells (iNKT cells) are special kinds of T lymphocyte subset
which widely distributed in liver, spleen, bone marrow and other tissues. In 2009, Lynch et al first reported
the presence of iNKT cells in human omental adipose tissue, and its surface markers were quite different
from that of the iNKT cells dwelled in other peripheral tissues. Once activated, iNKT cells are capable of
regulating the immunological microenvironment within adipose tissue. It is reported that numbers of iNKT
cells in adipose tissue were significantly decreased in obese patients and high fat diet-induced obese mice.
However, the amount of iNKT cells can be restored after weight loss. Studies showed that the mice models
lacking iNKT cells were more likely to gain weight. The levels of pro-inflammatory macrophages and cyto-
kines in adipose tissue were increased and metabolic abnormalities such as impaired glucose tolerance were
observed. The activation of iNKT cells in mice was found to be able to promote browning of white adipose tis-
sue, which then increased heat production and subsequently led to weight loss. Therefore, due to the close
relationship among iNKT cells, adipose tissue inflammation and obesity, it is expected that iNKT cells can
be utilized as a promising target in the treatment of obesity and related metabolic abnormalities in the future.

【Key words】 Invariant natural killer T cells; Obesity; Adipose tissue; Inflammation; Macrophages

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30540036, 30771026, 81370898);
Natural Science Foundation of Beijing (7082079, 7182130); Scientific Research Foundation for the Selected
Returned Overseas Chinese Scholars, The Ministry of Human Resources and Social Security of China; The
Program of National Key Clinical Specialty Construction(WBYZ2011-873); PUMCH Foundation (2013-020)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.010

随着我国居民生活水平的提高,肥胖发病率也在迅速增长,以体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为标准,中国大陆成人肥胖率已由 1991 年的 3.75% 上升至 2014 年的 11.3%,居世界首位^[1]。肥胖是多种代谢性疾病的危险因素,研究表明,其机制可能与脂肪过度堆积诱导的脂肪组织慢性炎性反应密切相关^[2]。在生理状态下,脂肪组织内存在一类特殊的免疫细胞集群,其能够通过分泌多种抗炎细胞因子抑制局部组织炎性反应,维持免疫代谢环境的稳态^[3]。其中,最新报道的恒定自然杀伤细胞(invariant natural killer T cell, iNKT 细胞)能够通过多种代谢和免疫途径调控免疫反应,参与维持脂肪组织内免疫微环境稳态,因而成为研究热点^[4]。本文将对脂肪组织内 iNKT 细胞与肥胖及肥胖诱导脂肪组织炎性反应的关系进行综述。

1 iNKT 细胞概述

iNKT 细胞是一类特殊 T 淋巴细胞亚群,它既表达自然杀伤细胞的表面标志 CD161 (在小鼠中为 NK1.1),又表达 T 细胞受体,其中,其 T 细胞受体恒定部分在小鼠中由 V α 14-J α 18/V β 8 基因编码,在人类则由 V24-J28 α /V11 基因编码^[5]。研究表明,在生理状态下,iNKT 细胞来源于胸腺前体细胞,经阳性选择后,迁移至不同外周组织中进一步分化成熟^[6]。多种抗原提呈细胞,如树突状细胞表面表达的 CD1d 分子能够提呈脂质抗原,激活外周组织中的 iNKT 细胞^[7]。其中, α -半乳糖神经酰胺(α -galactosylceramide, α -Galcer)是激活 iNKT 细胞的经典抗原^[8]。活化后的 iNKT 细胞能够分泌多种细胞因子,包括白细胞介素(IL)-4、干扰素- γ 、IL-13、IL-17 等^[9]。这些细胞因子一方面能够直接作用于细胞,发挥细胞毒性作用^[10],另一方面能够反式激活其他免疫细胞,如自然杀伤细胞、B 细胞等,发挥免疫调节作用^[11]。

既往研究报道,iNKT 细胞主要分布于肝脏、脾脏及骨髓中^[12]。2009 年,Lynch 等^[13]首次在人网膜脂肪组织中发现了 iNKT 细胞。2010 年,Ohmura 等^[14]发现,小鼠脂肪组织中也存在丰富的 iNKT 细胞。研究表明,与其他外周组织内 iNKT 细胞相比,大部分脂肪组织内 iNKT 细胞表面不表达 NK1.1 分子,且激活后二者所产生的细胞因子种类也有所不同。脾脏、肝脏中的 iNKT 细胞主要分泌干扰素- γ 及 IL-2 等细胞因子,而脂肪组织内 iNKT 细胞则主要分泌 IL-4、IL-10^[15]。2013 年,Huh 等^[16]首次发现,脂

肪细胞表面也能够表达 CD1d 分子,这使得脂肪细胞能够直接作为一种非专职抗原提呈细胞,通过向 iNKT 细胞提呈脂质抗原使其活化。也就是说,生理状态下,脂肪细胞能够激活 iNKT 细胞,使后者通过促进 IL-4 等细胞因子分泌,影响 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞的增殖、活化,从而调节脂肪组织内免疫稳态,间接发挥免疫调节作用。

2 肥胖状态及减重后脂肪组织内 iNKT 细胞的变化与作用

2009 年,Lynch 等^[13]发现,与正常人群相比,肥胖患者脂肪组织内 iNKT 细胞数量下降。在进一步动物实验中,高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型也表现出了类似的结果^[17]。研究发现,小鼠脂肪组织内 iNKT 细胞数量及抗炎性细胞因子水平在高脂饮食喂养 1 周后即下降,并随着饲养时长增加而逐渐降低,提示 iNKT 细胞可能与肥胖的发生、发展密切相关。众所周知,脂肪组织慢性炎性反应是肥胖相关代谢异常发生、发展的病理基础,而巨噬细胞浸润与激活在慢性炎性反应的形成过程中扮演着重要角色^[16]。Lynch 等^[13]研究发现,高脂饮食喂养 1 周后,与小鼠脂肪组织内逐渐下降的 iNKT 细胞数量相反,其促炎细胞因子的水平及促炎型(M1 型)巨噬细胞的数量均逐渐升高,即在高脂饮食诱导肥胖状态下,iNKT 细胞数量与 M1 型巨噬细胞及促炎细胞因子水平呈负相关,提示脂肪组织内 iNKT 细胞可能与 M1 型巨噬细胞的分化与激活有关。已知初始巨噬细胞向促炎型(M1 型)与抑炎型(M2 型)巨噬细胞的分化依赖于不同细胞因子刺激。促炎型细胞因子,如干扰素- γ 等,能够促进巨噬细胞向 M1 型分化,进一步通过分泌多种细胞因子招募免疫细胞浸润,加剧炎性反应;而抑炎型细胞因子,如 IL-10 等,则能够促进巨噬细胞向 M2 型分化,通过下调炎性反应因子表达,减轻炎性反应^[18]。肥胖状态下,脂肪组织内 iNKT 细胞数量下降,其分泌的 IL-10 水平相应下降,从而抑制巨噬细胞向 M2 型分化,间接使 M1 型巨噬细胞数量增多,加重脂肪组织炎性反应。也就是说,在肥胖状态下,iNKT 细胞数量的减少不仅直接导致抑炎型细胞因子表达下降,削弱了抗炎作用;而且还间接促进巨噬细胞向 M1 型分化,共同加剧脂肪组织炎性反应,参与肥胖诱导的代谢紊乱发生、发展的进程。

Lynch 等^[17]研究还发现,在接受 Roux-en-Y 胃旁路减重手术的肥胖患者中,伴随着术后体重的下

降,患者外周血中 iNKT 细胞数量逐渐上升;同时,在通过饮食控制与生活方式改善减重的患者中也出现了类似结果^[19]。同样地,在动物实验中发现,高脂饮食喂养 6 周后,小鼠出现体重增加,脂肪组织内 iNKT 细胞数量下降;此后改换为正常饲料再喂养 6 周后,小鼠出现体重下降,同时脂肪组织内 iNKT 细胞数量显著上升^[17]。这些研究结果表明,脂肪组织内 iNKT 细胞数量随肥胖的发生、发展而下降,且在肥胖程度减轻后回升,进一步提示其可能在肥胖及相关脂肪组织炎症反应进程中发挥保护作用。

3 脂肪组织内 iNKT 细胞对肥胖相关代谢异常的影响

3.1 脂肪组织内 iNKT 细胞缺乏,加剧肥胖诱导的炎症反应与代谢异常 2012 年, Lynch 等^[17]利用基因敲除技术,构建了缺乏 iNKT 细胞的 CD1d^{-/-}小鼠,发现与野生型小鼠相比, CD1d^{-/-}小鼠在高脂饮食喂养下体重增加更显著,进一步采用免疫组化技术发现,其脂肪细胞体积较野生型小鼠更大,同时,还出现空腹血糖升高,葡萄糖耐受受损,葡萄糖输注率下降等现象。采用缺乏 iNKT 细胞的另一种 J α 18^{-/-}小鼠模型进行实验,也观察到了类似的结果。此外,研究人员还发现,与对照组小鼠相比, CD1d^{-/-}及 J α 18^{-/-}小鼠在普通饲料喂养下同样出现了明显的体重增加趋势及空腹血糖升高等糖耐量受损表现。有趣的是,在检测缺乏 iNKT 细胞小鼠模型的脂肪组织内免疫细胞数量后发现,其脂肪组织内巨噬细胞数量显著增加,且 M1 型巨噬细胞数量显著多于 M2 型巨噬细胞。上述结果提示,缺乏 iNKT 细胞可能导致 M1 型巨噬细胞的增殖与活化,因此加剧脂肪组织炎症反应,进而促进肥胖诱导的代谢异常进程。2012 年, Schipper 等^[15]利用高脂与正常饮食饲养的相同动物模型,也得到了类似的结果。此外,他们进一步利用识别 iNKT 细胞表面标志的特异性抗体对小鼠进行注射,使小鼠脂肪组织内 iNKT 细胞数量显著下降,发现处理后的小鼠同样出现了体重增加与糖耐量受损的表现,同时其脂肪组织内 IL-4、IL-13 等抑炎型细胞因子水平显著下降。既往研究表明, IL-4 能够通过激活信号转导与转录激活因子 6 (STAT6) 抑制过氧化物酶体增殖物活化受体- α (PPAR- α), 改善机体糖代谢及脂肪组织炎症反应^[20]。提示 iNKT 细胞的缺失可能导致抑炎型细胞因子分泌减少, 阻断 IL-4-STAT6-PPAR γ 轴, 从而使炎症反应程度进一步加剧, 出现相应的代谢

异常。

3.2 激活脂肪组织内 iNKT 细胞干预肥胖的效应与机制 Lynch 等^[17]研究发现,在对高脂饮食喂养 8 周的 J α 18^{-/-}小鼠体内输注 iNKT 细胞后,与对照组相比, iNKT 细胞输注组表现出明显的体重下降及脂肪细胞体积缩小,而输注去除 iNKT 细胞的 T 细胞群组小鼠则无明显变化。进一步检测其脂肪组织内免疫细胞数量及炎症反应因子水平,发现 IL-10 水平显著上升, 3 组间巨噬细胞数量虽并无显著差异, 但 M1 型巨噬细胞表面标志 CD11c 的表达水平明显下降,提示 iNKT 细胞可能通过分泌 IL-10 促进 M2 型并抑制 M1 型巨噬细胞分化,以减轻脂肪组织炎症反应,从而对机体发挥保护作用。此外,研究人员还发现,输注 iNKT 细胞后,小鼠血清脂肪因子水平也发生了改变。与其他两组相比, iNKT 细胞输注组小鼠血清瘦素水平明显下降,同时脂联素水平显著上升。研究表明,瘦素可激活核因子- κ B,使单核细胞趋化蛋白-1 表达增加,参与炎症反应过程^[21]。而脂联素可通过抑制巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α 、IL-6 等促炎性细胞因子并促进巨噬细胞吞噬凋亡小体等途径,减轻炎症反应^[22]。也就是说, iNKT 细胞还能够通过调节脂肪细胞分泌功能,抑制瘦素并促进脂联素的表达,从而抑制炎症反应,改善代谢异常。

除直接输注外,还有学者利用 iNKT 细胞的经典抗原 α -Galcer 激活 iNKT 细胞,观察其对肥胖及相关代谢异常的影响。2016 年, Lynch 等^[23]以 α -Galcer 对高脂饮食诱导肥胖小鼠进行处理,结果发现,脂肪组织内 iNKT 细胞在注射后增殖活跃,且其活化后的标志性分子 CD69 表达增加,说明脂肪组织内 iNKT 细胞在 α -Galcer 注射后得到活化。进一步在注射后持续以高脂饮食喂养小鼠 8 周后发现,与对照组相比,注射后的小鼠出现显著的体重下降。为了明确 iNKT 细胞激活后诱导体重减轻的机制,研究人员进一步采用实验动物能量代谢检测系统 (comprehensive lab animal monitoring system, CLAMS) 测定小鼠能量代谢指标。结果发现,小鼠摄食情况在注射前、后并无变化,但体温出现显著升高,同时,小鼠呼吸交换率出现明显下降,证明供给机体生热作用的能量来源是脂肪组织,而不是碳水化合物化合物的分解。此外,研究人员还发现,白色脂肪组织内解耦联蛋白-1 表达增加,由于解耦联蛋白-1 与棕色脂肪组织介导的产热作用密切相关,提示 iNKT

细胞激活后白色脂肪组织内活跃的生热作用可能与白色脂肪棕色化相关^[24]。有研究报道,成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 是白色脂肪棕色化的关键因子,能够通过促进生热作用使体重减轻^[25]。因此,研究人员利用 α -Galcer对高脂饮食诱导肥胖小鼠进行注射,并在随后的不同时段中收取小鼠脂肪组织,检测其内 FGF21 水平。结果发现, α -Galcer 注射 3 h 后,小鼠腹股沟脂肪内 FGF21 转录水平即升高,且该升高效应在注射后 24 h 内持续存在。而缺乏 iNKT 细胞的 CD1d^{-/-} 小鼠经上述处理后,其脂肪组织内 FGF21 转录水平并无明显变化,提示 FGF21 的高表达与 iNKT 细胞密切相关。而在研究人员构建的 FGF21 缺乏的 FGF21^{-/-} 小鼠中发现,与对照组小鼠相比,此类小鼠在经 α -Galcer 注射后,体重并无明显改变,进一步证明了 FGF21 及其诱导的生热作用是 α -Galcer 激活脂肪组织内 iNKT 细胞后体重减轻机制中的关键一环。此外,由于肝脏是 iNKT 细胞分布的另一个重要器官,研究人员进一步检测了小鼠肝脏内 FGF21 水平,发现肝脏内 FGF21 水平较 α -Galcer 注射前无明显变化,提示 α -Galcer 对 iNKT 细胞的激活作用具有组织特异性,而脂肪组织是调控 FGF21 表达的特异位点。也就是说, α -Galcer 能够通过特异性激活脂肪组织内 iNKT 细胞,促进 FGF21 表达和白色脂肪棕色化,从而增加产热,使能量消耗增加,最终使小鼠体重减轻。

与上述研究结果不同,2017 年, Ren 等^[26] 以 CRISPR/Cas9 技术构建了一种新型 iNKT 细胞缺乏的 Traj18^{-/-} 模型小鼠。他们发现,在此类小鼠中,以 α -Galcer 激活 iNKT 细胞不仅未表现出对肥胖诱导的炎症反应及代谢异常的改善作用,反而使脂肪组织内炎症反应因子水平上升,脂肪组织炎症反应加重,进而使小鼠胰岛素敏感性下降。导致这一结果差异的原因可能与所使用的实验动物和所采用的实验方法不同有关。

综上,iNKT 细胞作为一种新报道的脂肪组织内的免疫细胞,在生理状态下能够被多种专职及非专职抗原提呈细胞如树突状细胞、脂肪细胞等提呈的脂质抗原激活,分泌多种细胞因子,一方面直接抑制炎症反应,另一方面激活自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫细胞,间接调控脂肪组织免疫微环境,发挥抑制肥胖诱导脂肪组织炎症反应的作用。iNKT 细胞数量在肥胖状态下下降,且缺乏 iNKT 细胞会造成小鼠体重增加,脂肪组织内抑炎型细胞因子分泌减少,

从而抑制 IL-4-STAT6-PPAR γ 轴,加剧肥胖相关代谢异常进程。而通过直接输注与特异性抗原 α -Galcer 激活两种途径激活 iNKT 细胞后,能够使小鼠体重下降,其机制可能与特异性激活脂肪组织内 iNKT 细胞后促进 FGF21 表达,通过促进白色脂肪棕色化,促进产热,增加能量消耗有关。目前,以 iNKT 细胞为靶点的免疫疗法已在抗肿瘤领域得到应用^[27]。而鉴于 iNKT 细胞与肥胖及其所诱导的慢性炎症反应的密切关系,其非常有希望成为未来减肥和治疗代谢疾病的靶点。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 · 2 million participants [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10026) : 1377-1396. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (16) 30054-X.
- [2] Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation [J]. *J Endocrinol*, 2014, 222 (3) : R113-R127. DOI: 10. 1530/JOE-14-0283.
- [3] Huh JY, Park YJ, Ham M, et al. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity [J]. *Mol Cells*, 2014, 37 (5) : 365-371. DOI: 10. 14348/molcells. 2014. 0074.
- [4] Lynch L. Adipose invariant natural killer T cells [J]. *Immunology*, 2014, 142 (3) : 337-346. DOI: 10. 1111/imm. 12269.
- [5] Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides [J]. *Science*, 1997, 278 (5343) : 1626-1629.
- [6] Gapin L. Development of invariant natural killer T cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39 : 68-74. DOI: 10. 1016/j. coi. 2016. 01. 001.
- [7] Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, et al. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12 (12) : 845-857. DOI: 10. 1038/nri3328.
- [8] Carnaud C, Lee D, Donnars O, et al. Cutting edge: cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells [J]. *J Immunol*, 1999, 163 (9) : 4647-4650.
- [9] Matsuda JL, Mallevaey T, Scott-Browne J, et al. CD1d-restricted iNKT cells, the 'Swiss-Army knife' of the immune system [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20 (3) : 358-368. DOI: 10. 1016/j. coi. 2008. 03. 018.
- [10] Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated Valpha14 NKT cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95 (10) : 5690-5693.
- [11] Crosby CM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells: front line fighters in the war against pathogenic microbes [J]. *Immunogenetics*, 2016, 68 (8) : 639-648. DOI: 10. 1007/s00251-016-0933-y.

- [12] Lee YJ, Wang H, Starrett GJ, et al. Tissue-specific distribution of iNKT cells impacts their cytokine response [J]. *Immunity*, 2015, 43 (3) :566-578. DOI:10.1016/j.immuni.2015.06.025.
- [13] Lynch L, O'Shea D, Winter DC, et al. Invariant NKT cells and CD1d(+) cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39 (7) :1893-1901. DOI:10.1002/eji.200939349.
- [14] 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. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.198614.
- [15] Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, et al. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (9) :3343-3354. DOI:10.1172/JCI62739.
- [16] Huh JY, Kim JI, Park YJ, et al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33 (2) :328-339. DOI:10.1128/MCB.00552-12.
- [17] 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. DOI:10.1016/j.immuni.2012.06.016.
- [18] Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (49) :19446-19451. DOI:10.1073/pnas.0706832104.
- [19] Ballesteros-Pomar MD, Calleja S, Díez-Rodríguez R, et al. Inflammatory status is different in relationship to insulin resistance in severely obese people and changes after bariatric surgery or diet-induced weight loss [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122 (10) :592-596. DOI:10.1055/s-0034-1382035.
- [20] Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (52) :22617-22622. DOI:10.1073/pnas.1009152108.
- [21] Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, et al. Effects of physical exercise on adiponectin, leptin, and inflammatory markers in childhood obesity: systematic review and meta-analysis [J]. *Child Obes*, 2018, 14 (4) :207-217. DOI:10.1089/chi.2017.0269.
- [22] Ren J, Lin Y, Tang J, et al. Allograft inflammatory factor-1 mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in adipocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47 (1) :403-413. DOI:10.1159/000489952.
- [23] Lynch L, Hogan AE, Duquette D, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (3) :510-519. DOI:10.1016/j.cmet.2016.08.003.
- [24] Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance [J]. *J Comp Physiol B*, 2015, 185 (6) :587-606. DOI:10.1007/s00360-015-0907-7.
- [25] Kharitonov A, Adams AC. Inventing new medicines: the FGF21 story [J]. *Mol Metab*, 2013, 3 (3) :221-229. DOI:10.1016/j.molmet.2013.12.003.
- [26] Ren Y, Sekine-Kondo E, Shibata R, et al. A novel mouse model of iNKT cell-deficiency generated by CRISPR/Cas9 reveals a pathogenic role of iNKT cells in metabolic disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) :12765. DOI:10.1038/s41598-017-12475-4.
- [27] Richter J, Neparidze N, Zhang L, et al. Clinical regressions and broad immune activation following combination therapy targeting human NKT cells in myeloma [J]. *Blood*, 2013, 121 (3) :423-430. DOI:10.1182/blood-2012-06-435503.

(收稿日期:2018-06-23)

(本文编辑:饶颖)

· 消息 ·

2019 年第 2 期部分文题介绍

1. 胰岛素无针注射的研究进展 2. USP8 核受体与库欣病 3. 细胞因子与糖尿病足血管发生的相关性研究 4. 红花黄色素改善肝功能和糖脂代谢作用的研究进展 5. 线粒体自噬与白色脂肪棕色化的关系 6. 亚临床库欣综合征与代谢异常和结局 7. 甲基乙二醛:肥胖及糖尿病人群的治疗新靶点 8. 丙型肝炎与自身免疫性甲状腺疾病及甲状腺癌 9. 睡眠与糖脂代谢关系的研究进展 10. 3'-碘甲状腺原氨酸:保护心脏和调节代谢的新武器 11. 虚拟现实技术在肥胖认知行为治疗中的研究进展 12. 低血糖与糖尿病心血管并发症 13. CTRP 家族与糖尿病及其并发症 14. 限时进食改善肥胖及代谢性疾病 15. 环状 RNA 与糖尿病的研究进展 16. 嗜异性抗体干扰 ACTH 检测结果的 4 例临床病例分析并文献复习 17. Klinefelter 综合征合并糖尿病 2 例临床特征及文献复习

本刊编辑部