

肥大细胞和木犀草素参与饮食诱导肥胖及相关并发症的研究进展

张磊, 鲍斌, 刘健*

(合肥工业大学生物与食品工程学院, 合肥 230009)

摘要: 在高脂饮食诱导肥胖过程中, 大量促炎性细胞浸润到脂肪组织, 分泌促炎性因子引起慢性炎症, 导致胰岛素抵抗, 最终引起2型糖尿病和心血管疾病等慢性疾病的发生。肥大细胞作为一种重要固有免疫细胞, 参与调控了饮食诱导肥胖及上述相关疾病的发生, 而通过遗传缺失或药物稳定肥大细胞, 可以改善小鼠中高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗。因此, 肥大细胞是潜在的治疗肥胖及相关代谢疾病的重要靶点。天然黄酮类化合物木犀草素, 是一种高效的肥大细胞稳定剂, 通过饮食添加木犀草素可以抑制高脂饮食诱导小鼠体重的增加和胰岛素抵抗的形成。本文综述了肥胖相关的免疫调控、肥大细胞在饮食诱导肥胖中的作用和木犀草素等天然肥大细胞稳定剂改善肥胖及其相关代谢疾病等方面的研究进展。

关键词: 肥胖; 肥大细胞; 血管化; 免疫细胞; 炎症; 木犀草素

Research progress of mast cell and luteolin in diet-induced obesity and related complication

ZHANG Lei, BAO Bin, LIU Jian*

(School of Biotechnology and Food Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

ABSTRACT: Diet-induced obesity is associated with a chronic state of low-grade inflammation with progressive pro-inflammatory immune cells recruitment into adipose tissue. Immune cell-and adipose cell-derived adipokines augment adipose tissue inflammation and consequentially induce insulin resistance and obesity-related metabolic complications. As an innate cell, mast cell has been involved in the development of obesity and its associated diseases. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells protect mice from diet-induced obesity and diabetes. Therefore, mast cell may be an important target for the treatment of obesity. Luteolin, a natural flavonoid, is an efficient mast cell stabilizer. Diet supplement of luteolin ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. This review focuses on the role of mast cell and other immune cells in obesity and associated metabolic diseases and suggests utilizing natural mast cell stabilizer luteolin and quercetin as a new therapeutic and interventional approach for these diseases.

KEY WORDS: obesity; mast cell; vascularization; immune cell; inflammation; luteolin

基金项目: 国家自然科学基金项目(31171315, 31471320)、安徽省自然科学基金项目(1408085QC48)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (31171315, 31471320) and Anhui Provincial Natural Science Foundation (1408085QC48)

*通讯作者: 刘健, 教授, 博士, 主要研究方向为肥胖分子机理及减肥功能食品。E-mail: liujian509@hfut.edu.cn

*Corresponding author: LIU Jian, Professor, School of Biotechnology and Food Engineering, Hefei University of Technology, No.193, Tunxi Road, Hefei 230009, China. E-mail: liujian509@hfut.edu.cn

1 引言

随着全球经济快速发展,人们的物质生活得以极大丰富。但在过去 50 年中,全球范围内肥胖的发生率也大幅上升。据世界卫生组织报告,2008 年全球大约 35% 的成年人超重(BMI 25),12% 的成年人患有肥胖(BMI 30),预计这些数字在未来不干预的情况下将进一步上升^[1]。肥胖不仅在高收入国家流行,在发展中国家也以惊人的速度增加^[2],在全世界 10~20 亿肥胖人口中,有 1/5 是中国人^[3]。肥胖的快速流行与发展,主要是由于高脂肪、高能量食物摄入过多和运动缺乏引起脂肪在体内大量储存。过度的脂肪储存常会引起胰岛素抵抗、2 型糖尿病、脂肪肝、心血管疾病、呼吸道疾病和某些癌症等一系列相关疾病^[4]。因此肥胖严重影响人们的生活与精神健康,并成为巨大的经济负担^[5]。肥胖是一种慢性低度的炎性疾病^[6]。肥大细胞作为一个重要的免疫细胞也参与了肥胖的进程。研究表明通过稳定肥大细胞可以明显改善高脂饮食诱导肥胖及胰岛素抵抗^[7]。肥大细胞可能成为预防和治疗肥胖及其相关代谢疾病的靶点。

2 饮食诱导的肥胖与脂肪组织免疫调控

脂肪组织通过储存和释放脂质可以迅速动态地响应营养缺乏或过剩,在整个身体能量平衡中扮演主要角色。过度摄入高脂肪食物是产生饮食诱导肥胖的主要原因,脂肪组织的扩张是肥胖最明显的表现形式,包括了脂肪细胞增大和增殖。脂肪组织的扩张伴随着一系列组织重构,如血管生成、细胞外基质降解与重构、炎性细胞浸润等。而慢性低度炎性是脂肪组织过度扩张的一个重要特征。炎症反应与炎症因子的增多密切相关,肿瘤坏死因子(TNF α)是最早发现在肥胖个体的脂肪组织和脂肪细胞中表达明显上调的炎症因子^[8,9]。事实上,在肥胖诱发慢性炎症概念出现之前,TNF α 就已经被发现参与调控胰岛素信号。TNF α 通过抑制胰岛素受体底物(IRS)磷酸化来阻断胰岛素信号通路^[10],阻断 TNF α 可以改善胰岛素的敏感性。同时在小鼠体内模型中也清楚地证明,抑制 TNF α 的功能可以改善肥胖诱导的炎症^[11]。此外,白介素 6(IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)和趋化因子 CCL2 等一系列炎症因子也参与了肥胖脂肪组织炎性的发生^[12]。

脂肪组织中,除了脂肪细胞、前脂肪细胞、成纤维细胞和内皮细胞外,还存在目前已知的几乎所有类型的免疫细胞。固有免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞)和获得性免疫细胞(Th2、调节性 T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞)都被发现参与了肥胖相关的脂肪组织炎症与代谢紊乱。在正常个体的脂肪组织,抗炎性免疫细胞(如 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞、嗜酸性粒细胞)处于优势,维持了胰岛素的敏感性。然而,在肥胖发生过程中,各种促

炎性免疫细胞(如 M1 型巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、肥大细胞、中性粒细胞、树突细胞)数量增加,通过分泌促炎性介质导致局部和系统的胰岛素抵抗^[13]。因此,高脂饮食诱导脂肪组织免疫细胞的失衡,已被认为是导致脂肪组织炎症、局部和系统胰岛素抵抗以及肥胖相关代谢紊乱的重要原因。

3 肥大细胞在饮食诱导肥胖中的作用

肥大细胞广泛分布于皮肤及内脏粘膜下的微血管周围。分泌多种细胞因子,参与了早期白细胞募集,以及在适应性免疫中激活抗原递呈树突状细胞^[14,15]。与血液中嗜碱粒细胞相似,肥大细胞具有强嗜碱性颗粒,皆含有肝素、组织胺及 5-羟色胺等。由于肥大细胞分布于皮肤及内脏粘膜下的微血管周围,接近外界环境病原体,所以对细菌和病原体入侵时最先做出反应,并且具有快速脱颗粒能力。肥大细胞受到过敏原的刺激会发生脱颗粒释放过敏介质。肥大细胞以不同的数目、表型和活化的状态分布于几乎所有的组织中,控制了局部免疫反应过程朝向不同方向发展。同样,肥大细胞也参与了肥胖的进程。

3.1 肥大细胞聚集在肥胖个体的白色脂肪中

早在 1963 年, Hellman 等^[16]就已经报道在肥胖的小鼠附睾脂肪组织中的肥大细胞数目多于较瘦的小鼠,但对其在肥胖脂肪组织中的作用是不清楚。2009 年, Liu^[7]和 Altintas^[17]报道,肥大细胞在肥胖人的脂肪组织和瘦素基因缺失诱导肥胖小鼠的附睾脂肪组织中的数目也明显增多。其后的研究显示,肥大细胞在不同的脂肪组织中分布的密度与在肥胖进程中变化趋势是不同的。在“瘦”小鼠的皮下脂肪组织中,肥大细胞密度大于内脏脂肪组织^[17,18]。在肥胖的进程中,皮下脂肪组织中肥大细胞数目基本不变或略有下降,而内脏脂肪组织尤其是附睾脂肪组织中肥大细胞数目增加极其显著^[7,17,18]。进一步研究显示,在肥胖进程中,甚至在附睾脂肪组织的不同位置,肥大细胞的分布变化也不一致。其中,在肥胖小鼠附睾脂肪组织的尖端,肥大细胞的生长最为迅速^[19]。另外, Altintas 等^[7,18]报道的高脂饮食 20 周小鼠附睾脂肪组织中的肥大细胞数目,远远高于 Liu 等^[7,18]报道的高脂饮食 12 周小鼠的相应数目。而在高脂喂养 12~20 周阶段,小鼠附睾脂肪组织可能经历从扩张到萎缩的转变,并因此而导致脂肪肝的形成^[20],提示了肥大细胞可能也参与了脂肪组织重构和脂肪肝的形成。

3.2 肥大细胞的遗传缺失和药物稳定可以改善饮食诱导的肥胖和相关代谢疾病

肥大细胞浸润到肥胖小鼠的脂肪组织,参与肥胖的调控。肥大细胞缺失的 *Kit^{W-sh/W-sh}* 和 *Kit^{W/Wv}* 小鼠相比于野生型对照小鼠可以减少高脂饮食诱导的体重增加,并且维

持胰岛素的敏感^[7]。广泛使用的肥大细胞缺失模型小鼠 $Kit^{W-sh/W-sh}$ 和 Kit^{W/W^v} 除了缺失肥大细胞外, 可能也严重改变了整个免疫系统的状态^[21,22], 因此 $Kit^{W-sh/W-sh}$ 和 Kit^{W/W^v} 抵抗高脂饮食诱导肥胖的产生可能不仅仅归因于肥大细胞的缺失。但是, 临床用于治疗过敏和哮喘的肥大细胞稳定剂色甘酸钠和酮替芬的腹腔注射, 也能使野生型小鼠抑制高脂饮食诱导肥胖和胰岛素抵抗, 并可以改善已经形成肥胖的小鼠的体重和胰岛素抵抗^[7]。而在 $Kit^{W-sh/W-sh}$ 小鼠中, 肥大细胞的体内回复, 可以部分逆转上述肥大细胞缺失所导致的体重降低和糖尿病的改善^[7]。这些结果, 明确了肥大细胞在饮食诱导的肥胖和糖尿病中的重要作用。此外, 与野生型肥大细胞相比, 回复 $Il-6$ 、 $Ifn-\gamma$ 缺失的肥大细胞, 不能逆转 $Kit^{W-sh/W-sh}$ 小鼠对高脂饮食诱导的肥胖和糖尿病的抵抗作用, 而 $TNF-\alpha$ 缺失的肥大细胞具有与野生型肥大细胞相同的作用^[7]。这些结果说明, 肥大细胞衍生的 $IL-6$ 和 $INF-\gamma$, 可能在饮食诱导的肥胖和糖尿病的发展中起重要的作用。

像胰岛素抵抗和糖尿病一样, 粥样动脉硬化和脂肪肝也是饮食诱导肥胖相关的重要代谢疾病。肥大细胞的缺失, 可以改善载脂蛋白 E 缺失小鼠的粥样动脉硬化和脂肪肝的进程^[23]。而肥大细胞稳定剂色甘酸钠可以减少低密度脂蛋白受体缺失小鼠粥样动脉硬化的形成, 肥大细胞激活剂 C48/80 加速这些小鼠粥样动脉硬化的形成^[24]。因此, 肥大细胞不仅调控了饮食诱导肥胖的进程, 也参与了肥胖相关的代谢疾病如粥样动脉硬化和脂肪肝的并发。

3.3 肥大细胞参与饮食诱导肥胖和相关并发症的生理机制

3.3.1 血管化

血管的生成在脂肪组织扩张中起很重要的作用, 一方面新血管的生成为脂肪组织的扩张提供了充足的营养, 另一方面为炎性细胞的浸润提供了更多的途径。脂肪组织的扩张伴随着相应的组织血管化的提升。在肥胖个体的白色脂肪组织中, 肥大细胞常广泛分布于血管周围^[7]。而肥大细胞缺失和药物稳定, 能够明显降低小鼠白色脂肪组织中血管内皮细胞标记蛋白 CD31 的阳性面积, 并能改变血管化相关的组织蛋白酶活性、细胞凋亡和组织炎性^[7]。肥大细胞能够合成和储存上百种介质。其中, 促血管生成因子(如肝素)可以刺激内皮细胞的增殖与迁移, 蛋白酶(如金属蛋白酶 2、金属蛋白酶 9 和丝氨酸蛋白酶)能够促进细胞外基质胶原和纤连蛋白的降解, 而 FGF-2、VEGF、TGF- β 等生长因子则可以参与正常组织和肿瘤组织的血管生成。因此, 肥大细胞可能通过产生和释放这些活性介质, 参与白色脂肪组织中的血管化进程, 为脂肪组织重构提供必需的营养物质和炎性介质。

3.3.2 能量代谢

在饮食诱导的肥胖小鼠中, 肥大细胞不仅调控了脂

肪组织中血管的生成, 可能也参与对其能量代谢的调控。肥大细胞缺失的 $Kit^{W-sh/W-sh}$ 小鼠和肥大细胞稳定剂色甘酸钠处理的野生型小鼠, 相比于对照组小鼠, 具有显著增加的棕色脂肪组织解偶联蛋白-1(UCP1)表达, 并有增加的氧气消耗量和二氧化碳排出量, 提示着其能量消耗水平明显提升^[7]。

3.3.3 脂肪沉积和纤维化

脂肪细胞的脂肪沉积是脂肪组织重构的根本原因。Tanaka 等^[25]发现, 肥大细胞在高浓度葡萄糖刺激条件下分泌 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2(15d-PGJ₂)增加, 其作为 PPAR γ 内源性配体激动剂, 可以促进脂肪细胞的分化。但是 Bell-Parikh 等^[26]发现, 15d-PGJ₂ 在体内的浓度较低, 不足以激活脂肪细胞的分化。最近有研究显示^[27], 在肥胖小鼠脂肪组织中肥大细胞分泌的肥大细胞蛋白酶 6 可以诱导脂肪组织中胶原 V 的表达, 促进脂肪组织纤维化, 并且胶原 V 可以抑制前脂肪细胞的分化, 可能加重小鼠的胰岛素抵抗。因此, 对于肥大细胞能否直接导致和如何导致脂肪组织脂肪沉积的改变, 仍需要进一步研究明确。

4 天然黄酮类肥大细胞稳定剂在改善饮食诱导肥胖和糖尿病中的作用

4.1 合成类肥大细胞稳定剂的应用与不足

肥大细胞稳定剂主要分为色酮类、黄酮类、酶抑制剂、H₁ 受体拮抗剂和蛋白聚糖等^[28]。以肥大细胞为治疗靶标, 通过抗组胺药、糜蛋白酶或类胰蛋白酶抑制剂、肥大细胞稳定剂来稳定肥大细胞, 治疗过敏和相关疾病已经有很长的应用历史。合成类肥大细胞稳定剂如色甘酸钠(色甘酸钠胶囊剂)、酮替芬、曲尼司特(利喘平)可能是在血管疾病和代谢紊乱中研究最深入的抗过敏药物^[29]。其中, 色甘酸钠和酮替芬在临床上主要应用于儿童过敏性疾病, 曲尼司特被用于支气管哮喘、特应性皮炎、变应性结膜炎的治疗^[29]。

尽管肥大细胞稳定剂种类较多, 但目前为止在临床应用上仍没有一种高效的稳定剂^[28]。色甘酸钠能显著抑制啮齿动物肥大细胞组胺的分泌, 但对于人的肥大细胞却是一个弱抑制剂^[30,31]; 组胺-1 受体拮抗剂氯雷他定、西替利嗪、氮卓斯汀只能部分抑制人的肥大细胞介质的释放^[32,33]; 抗组胺剂酮替芬也只能部分抑制肥大细胞^[34]。

我们之前已经发现每天腹腔注射临床应用人工合成的肥大细胞稳定剂色甘酸钠和酮替芬抵抗小鼠高脂饮食诱导肥胖、脂肪组织炎性和胰岛素抵抗的产生, 并可以降低已经形成肥胖的小鼠体重和改善胰岛素抵抗^[32,33]。这一结果提示细胞稳定剂色甘酸钠和酮替芬有潜力成为预防和治疗饮食诱导肥胖和糖尿病的药物。然而, 这两个合成的肥大细胞稳定剂在相关临床应用中仍有一些不可避免的缺点^[35]。首先, 在此研究中, 以色甘酸钠 25 mg/(kg bw·d)或酮替芬 10 mg/(kg bw·d)高剂量给药。尽管胃肠和胰腺的组织

学分析没有发现与对照组小鼠之间有明显的表型差异^[7],但高剂量可能会带来一些不良反应,包括嗜睡、呼吸困难、心动过缓或心动过速等。同时,每日腹腔注射也很不方便。

4.2 天然肥大细胞稳定剂的作用及其机制

天然的黄酮类化合物木犀草素是一种高效的肥大细胞稳定剂^[28],存在于多种食用植物和药用植物中,包括胡萝卜、辣椒、芹菜、橄榄油、薄荷、牛至、生菜、香菜、菠菜、绿茶、白萝卜、黄瓜、柠檬、甜菜、卷心菜、花菜、韭菜、茴香等多种植物源食品中^[36]。木犀草素具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化/促氧化、抗过敏、抗微生物、抗糖尿病、癌症化学治疗剂、抗动情/促动情、诱导凋亡等。通过饮食添加木犀草素,可以明显降低脂肪组织中肥大细胞数目、血管生成、组织蛋白酶的表达、促炎性细胞的浸润与促炎性细胞因子的表达,并抵抗高脂饮食诱导小鼠体重的增加和胰岛素抵抗的形成^[35]。机制研究显示^[35],木犀草素可能部分通过 PKC 依赖的途径,稳定了肥大细胞中 IL-6 的合成。与木犀草素结构相似的槲皮素是另一种在植物源食品中广泛存在的黄酮类肥大细胞稳定剂。我们的研究显示,槲皮素的饮食补充,不仅可以降低高脂饮食喂养小鼠白色脂肪组织的肥大细胞和巨噬细胞的数目,而且能通过 AMPK α /SIRT1 途径调控巨噬细胞的极化,以抵抗这些小鼠中高脂饮食所导致的脂肪组织炎性,并降低体重的增加与胰岛素的抵抗^[37]。

5 展望

白色脂肪组织主要包括皮下脂肪组织和内脏脂肪组织,其结构、功能和细胞的组成是不同的^[18]。虽然皮下脂肪可能对胰岛素敏感性是有益的^[38],但是内脏脂肪组织堆积增加了胰岛素抵抗和心血管疾病发生的风险。脂肪组织是一内分泌器官,可以分泌许多脂肪因子、细胞因子、趋化因子释放到循环系统中。脂肪组织中的细胞除了前脂肪细胞、脂肪细胞、成纤维细胞和内皮细胞外,还有目前已知的几乎所有类型免疫细胞。这些免疫细胞与脂肪组织炎性和胰岛素抵抗密切相关。在正常情况下,这些细胞发挥重要作用,如维持正常的脂肪细胞,清除凋亡细胞,维持非肥胖小鼠和人的整个脂肪组织的稳态^[39]。然而在肥胖状态下促炎性细胞进入脂肪组织,破坏免疫细胞平衡产生慢性炎症,导致胰岛素抵抗,最终引起二型糖尿病的发生。因此,了解在肥胖和非肥胖状态下白色脂肪组织免疫细胞的组成和功能,对治疗肥胖的研究是极其重要的。

肥胖脂肪组织中浸润大量促炎性细胞如 M1 型巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、肥大细胞、中性粒细胞、树突细胞。但研究发现缺失或阻断 M1 型巨噬细胞、CD8T 细胞、B 细胞只能改善脂肪组织炎性和胰岛素敏感,不能减轻小鼠的体重^[40]。而缺失或阻断促炎性细胞肥大细胞、中性粒细胞和树突细胞不仅可以改善脂肪组织炎性和胰岛素

敏感,也能减轻小鼠的体重^[40]。胰岛素的抵抗可能是机体抵御肥胖的自我调节机制,仅仅通过抗炎的角度来治疗 2 型糖尿病可能会有导致肥胖加重的风险^[41]。因此,研究和治疗肥胖和肥胖相关的代谢疾病,更应该关注肥大细胞、中性粒细胞和树突细胞在这些疾病中的作用机制。

尽管肥大细胞参与调控饮食诱导肥胖的形成,基因缺失和药物稳定肥大细胞可以抵抗高脂饮食诱导小鼠肥胖和胰岛素抵抗的形成。但其在调控饮食诱导肥胖形成的具体作用机制仍存在争议。在肥胖脂肪组织中诱导肥大细胞募集的机制、肥大细胞中的 IL-6 和 IFN- γ 如何参与肥胖的形成、肥大细胞调控脂肪组织中血管生成的具体物质与作用机制等等仍需进一步研究确定。与目前临床上应用的肥大细胞稳定剂色甘酸钠、酮替芬等相比,木犀草素为富含于多种食源性植物中的天然黄酮类化合物,除作为肥大细胞稳定剂外,还具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抑制脂质的生成、抗微生物、抗癌等多种生物活性。鉴于其在改善高脂饮食诱导肥胖及胰岛素抵抗中的显著作用,木犀草素更有潜力开发为功能性食品或药物应用于预防和治疗肥胖及其相关代谢疾病。

参考文献

- [1] WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- [2] Hossain P, Kowar B, Elnahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge [J]. *New Eng J Med*, 2007, 356(3): 213–215.
- [3] Wu Y. Overweight and obesity in China [J]. *BMJ*, 2006, 333(7564): 362–363.
- [4] Navab M, Gharavi N, Watson AD. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Curr Opin Clin Nutr Met Care*, 2008, 11(4): 459–464.
- [5] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. *Natu*, 2001, 414(6865): 782–787.
- [6] Harford KA, Reynolds CM, Mcgillicuddy FC, *et al*. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue [J]. *Proceed Nutr Soc*, 2011, 70(4): 408–417.
- [7] 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]. *Natu Med*, 2009, 15(8): 940–945.
- [8] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, *et al*. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5): 2409–2415.
- [9] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. *Sci*, 1993, 259(5091): 87–91.
- [10] Rui L, Aguirre V, Kim JK, *et al*. Insulin/IGF-1 and TNF- α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(2): 181–189.
- [11] Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage [J]. *Trend Molecul Med*, 2013, 19(8): 487–500.
- [12] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance [J]. *Journal Clin Invest*, 2006, 116(7): 1793–1801.

- [13] Huh JY, Park YJ, Ham M, *et al.* Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity [J]. *Molecul Cell*, 2014, 37(5): 365–371.
- [14] Gri G, Frossi B, D'Inca F, *et al.* Mast cell: an emerging partner in immune interaction [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 120.
- [15] Otsuka A, Kubo M, Honda T, *et al.* Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25538.
- [16] Hellman B, Larsson S, Westman S. Mast cell content and fatty acid metabolism in the epididymal fat pad of obese mice [J]. *Acta Physiol Scand*, 1963, 58: 255–262.
- [17] Altintas MM, Nayer B, Walford EC, *et al.* Leptin deficiency-induced obesity affects the density of mast cells in abdominal fat depots and lymph nodes in mice [J]. *Lipid Health Dis*, 2012, 11: 21.
- [18] Altintas MM, Azad A, Nayer B, *et al.* Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 480–488.
- [19] Altintas MM, Rossetti MA, Nayer B, *et al.* Apoptosis, mastocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice [J]. *Lipid Health Dis*, 2011, 10: 198.
- [20] Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, *et al.* Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications [J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 2910–2918.
- [21] Rodewald HR, Feyerabend TB. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? [J]. *Immun*, 2012, 37(1): 13–24.
- [22] Feyerabend TB, Weiser A, Tietz A, *et al.* Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity [J]. *Immun*, 2011, 35(5): 832–844.
- [23] Smith DD, Tan X, Raveendran VV, *et al.* Mast cell deficiency attenuates progression of atherosclerosis and hepatic steatosis in apolipoprotein E-null mice [J]. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2012, 302(12): H2612–2621.
- [24] Wang J, Sjoberg S, Tia V, *et al.* Pharmaceutical stabilization of mast cells attenuates experimental atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Atheroscler*, 2013, 229(2): 304–309.
- [25] Tanaka A, Nomura Y, Matsuda A, *et al.* Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(6): C1360–1367.
- [26] Bell-parikh LC, Ide T, Lawson JA, *et al.* Biosynthesis of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and the ligation of PPARgamma [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 945–955.
- [27] Hirai S, Ohyane C, Kim YI, *et al.* Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*, 2014, 306(3): E247–255.
- [28] Sismanopoulos N, Delivanis DA, Alysandratos KD, *et al.* Mast cells in allergic and inflammatory diseases [J]. *Curr Pharm Design*, 2012, 18(16): 2261–2277.
- [29] Xu JM, Shi GP. Emerging role of mast cells and macrophages in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(1): 71–108.
- [30] Okayama Y, Benyon RC, Rees PH, *et al.* Inhibition profiles of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on mediator release from mast cells of human skin, lung, tonsil, adenoid and intestine [J]. *Clin Experim Allergy: J British Soc Allergy Clin Immunol*, 1992, 22(3): 401–409.
- [31] Theoharides TC, Patra P, Boucher W, *et al.* Chondroitin sulphate inhibits connective tissue mast cells [J]. *British J Pharm*, 2000, 131(6): 1039–1049.
- [32] Kempuraj D, Huang M, Kandere-grzybowska K, *et al.* Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells [J]. *Int Archiv Allergy Immunol*, 2003, 132(3): 231–239.
- [33] Criado PR, Criado RF, Maruta CW, *et al.* Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts [J]. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2010, 85(2): 195–210.
- [34] Klooker TK, Braak B, Koopman KE, *et al.* The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2010, 59(9): 1213–1221.
- [35] Xu N, Zhang L, Dong J, *et al.* Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Molecul Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1258–1268.
- [36] Lopez-lazaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(1): 31–59.
- [37] Dong J, Zhang X, Zhang L, *et al.* Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPKalpha1/SIRT1 [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 363–374.
- [38] Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, *et al.* Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism [J]. *Cell Metabol*, 2008, 7(5): 410–420.
- [39] Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation [J]. *Europ J Immunol*, 2007, 37(8): 2337–2348.
- [40] Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance [J]. *Biochim Et Bioph Acta*, 2014, 1842(3): 446–462.
- [41] Sattiel AR. Insulin resistance in the defense against obesity [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 798–804

(责任编辑: 杨翠娜)

作者简介



张 磊, 博士研究生, 主要研究方向为肥大细胞参与肥胖的机制。

E-mail: 2008.zhanglei@163.com



刘 健, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为肥胖分子机制及减肥功能食品。

E-mail: liujian509@hfut.edu.cn