

## PD-1 抗体对肥胖相关代谢紊乱的影响

吴玉呈<sup>1</sup>, 张青青<sup>2</sup>泰州市人民医院心内科<sup>1</sup>、内分泌科<sup>2</sup>, 江苏 泰州 225300

**【摘要】** 目的 探讨程序性死亡受体 1 (PD-1) 抗体对肥胖相关代谢紊乱的影响, 为 PD-1 抗体治疗肥胖相关代谢紊乱提供理论依据和实验基础。方法 将 20 只肥胖 C57BL/6 小鼠随机分为肥胖组及肥胖+PD-1 组, 每组 10 只, 再选取 10 只普通小鼠作为对照组。分别予以对照组普通饮食、肥胖组高脂饮食、肥胖+PD-1 组高脂饮食及 PD-1 抗体治疗。4 周后分别测定三组小鼠空腹血糖(FPG)、胰岛素水平(Fins)、血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)水平和肝脏甘油三酯含量。采用 mRNA 实时荧光定量 PCR 检测小鼠脂肪组织的巨噬细胞浸润情况。采用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析。结果 4 周后, 三组小鼠的空腹血糖水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 肥胖组和肥胖+PD-1 组小鼠的血浆胰岛素、HOMA-IR、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 肥胖组小鼠的尿酸水平、肝脏甘油三酯含量显著高于对照组, 干预后肥胖+PD-1 组的尿酸水平、肝脏甘油三酯含量显著低于肥胖组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 肥胖+PD-1 组小鼠的 Itgax 和 Adgre1 mRNA 水平显著低于肥胖组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 PD-1 抗体能够改善肥胖小鼠的内脏脂肪沉积和尿酸水平升高, 抑制巨噬细胞在脂肪组织的浸润, 有望成为预防和治疗肥胖相关代谢紊乱的新方向。

**【关键词】** 小鼠; 肥胖; 程序性死亡受体 1 抗体; 代谢紊乱; 内脏脂肪沉积; 尿酸

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)04-0414-04

**Effect of PD-1 antibody on obesity related metabolic disorder.** WU Yu-cheng<sup>1</sup>, ZHANG Qing-qing<sup>2</sup>. Cardiology Department<sup>1</sup>, Department of Endocrinology<sup>2</sup>, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of programmed death receptor 1 (PD-1) antibody on obesity related metabolic disorders, and to provide theoretical and experimental basis for PD-1 antibody in the treatment of obesity related metabolic disorders. **Methods** Twenty obese C57BL/6 mice were divided randomly into obesity group and obesity+PD-1 group, with 10 mice in each group. Ten ordinary mice were selected as the control group. The mice were treated with normal diet in the control group, high-fat diet in the obesity group, high-fat diet and PD-1 antibody in the obesity+PD-1 group. After 4 weeks, fasting blood glucose (FPG), insulin level (Fins), plasma triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (CRE), urea nitrogen (BUN), uric acid (UA) and liver triglyceride content were measured. Macrophage infiltration in mouse adipose tissue was detected by mRNA real-time fluorescence quantitative PCR. Graphpad prism software was used for statistical analysis. **Results** After 4 weeks, there was no significant difference in fasting blood glucose levels among the three groups ( $P>0.05$ ). The levels of plasma insulin, HOMA-IR, triglyceride, total cholesterol, HDL-C, and LDL-C in obesity group and obesity+PD-1 group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The uric acid level and hepatic triglyceride content in obese group were significantly higher than those in control group. After intervention, the uric acid level and hepatic triglyceride content in obese+PD-1 group were significantly lower than those in obese group ( $P<0.05$ ). The mRNA levels of Itgax and Adgre1 in obesity+PD-1 group were significantly lower than those in obesity group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PD-1 antibody can improve visceral fat deposition and high uric acid level in obese mice, inhibit macrophage infiltration in adipose tissue, and is expected to become a new direction for the prevention and treatment of obesity related metabolic disorders.

**【Key words】** Mice; Obesity; Programmed death receptor 1 antibody; Metabolic disorder; Visceral fat deposition; Uric acid

近年来,肥胖的发病率在全球范围内迅速增加,它与糖尿病、心脑血管疾病以及感染和肿瘤的发生都有着密切的关联,给人类社会造成了巨大的经济、心理负担。目前研究已经证实肥胖所致的代谢紊乱及胰岛素抵抗是上述并发症产生和发展的中心环节,而肥胖状态下内脏脂肪组织中的代谢紊乱及慢性炎症

基金项目:江苏省泰州市人民医院院级科研项目(编号:ZL201903、ZL202010)

通讯作者:张青青, E-mail: 18061986120@189.cn

反应则被认为是其导致胰素抵抗的重要病理生理机制<sup>[1]</sup>。目前有研究认为,肥胖患者体内脂肪组织的M1型巨噬细胞极化促进脂肪组织慢性炎症,从而导致胰岛素抵抗及糖代谢紊乱<sup>[2]</sup>。此外,通过特异性敲除脂肪细胞的MHC-II分子来增加脂肪组织中Treg细胞,可以在不影响小鼠体质量的情况下减轻肥胖引起的脂肪组织炎症和代谢紊乱<sup>[3-4]</sup>。程序性死亡受体-1(PD-1)及其配体(PDL)具有负性调节的协同刺激信号,PD-1/PD-L1信号通路在调节代谢方面具有重要作用<sup>[5]</sup>。本研究组前期研究显示肥胖患者的相关代谢指标水平显著高于正常对照组,外周血PD-1/PD-L1水平高于正常对照组。因此推测PD1/PDL1对肥胖患者的代谢有一定的调节作用。本研究旨在探讨PD-1对肥胖相关代谢紊乱的影响,为PD-1/PD-L1通路治疗肥胖相关代谢紊乱提供理论依据和实验基础。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 30只6周龄C57BL/6小鼠购自扬州大学比较医学中心,其中10只为正常小鼠(20~25 g,普通饲料),20只为肥胖小鼠(大于30 g,高脂饲料)。全部小鼠饲养于南京医科大学附属南京医院实验动物中心,环境温度为(20±2)℃;空气湿度50%~60%,小鼠自由饮水取食,12 h昼夜节律,及时清扫鼠笼及更换垫料。所有动物实验方法均经南京医科大学附属南京医院机构伦理委员会批准(1905292号)。

1.2 实验方法 将20只肥胖小鼠随机分为肥胖组和肥胖+PD-1组,每组10只,再取10只普通小鼠作为对照组。对照组予以普通饮食及安慰剂注射,肥胖组予以高脂饮食及安慰剂注射,肥胖+PD-1组采用高脂饮食及PD-1抗体腹腔注射,200 μg/只,间隔7 d给予一次,共行4次治疗。

1.3 观察指标与检测方法 4周后采用全自动生化分析仪测定三组小鼠的空腹血糖(FPG)、胰岛素水平(Fins)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶

(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)和尿酸(UA)水平。肝脏甘油三酯含量检测采用南京建成生物科技有限公司的甘油三酯测定试剂盒(酶标仪比色法)进行检测。采用mRNA实时荧光定量PCR检测小鼠脂肪组织的巨噬细胞浸润情况。

1.4 统计学方法 采用GraphPad Prism软件进行统计学分析。所有计量数据以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示,三组间计量数据比较采用单因素方差分析,若差异有统计学意义,再采用Tukey's post hoc分析进行两两比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组小鼠的血糖、胰岛素水平比较 干预4周后,三组小鼠的FPG水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );肥胖组和肥胖+PD-1组小鼠的血浆Fins和HOMA-IR水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而肥胖组小鼠的血浆胰岛素和HOMA-IR水平分别与肥胖+PD-1组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 三组小鼠的血糖及胰岛素水平比较( $\bar{x}±s$ )

组别	只数	FPG (mmol/L)	Fins (ng/mL)	HOMA-IR
对照组	10	5.45±0.23	1.74±0.18	14.34±2.25
肥胖组	10	5.23±1.12	10.18±1.17 <sup>a</sup>	80.25±12.60 <sup>a</sup>
肥胖+PD-1组	10	5.34±0.62	9.71±1.01 <sup>a</sup>	76.19±9.85 <sup>a</sup>
F值		0.123	5.321	4.443
P值		0.808	0.001	0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.001$ 。

2.2 三组小鼠的肝肾功能及血脂比较 肥胖组小鼠的尿酸水平明显高于对照组,肥胖+PD-1组小鼠的尿酸水平明显低于肥胖组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。肥胖组和肥胖+PD-1组小鼠的甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但肥胖+PD-1组与肥胖组小鼠的上述指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。三组小鼠的ALT、AST、肌酐、尿素氮水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 三组小鼠的肝肾功能及血脂比较( $\bar{x}±s$ )

组别	只数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	尿酸 (mmol/L)
对照组	10	70.45±3.43	92.30±7.32	59.54±3.32	13.23±1.12	66.65±15.43	110.51±17.46	16.25±1.31	41.29±3.24	104.78±25.42
肥胖组	10	202.45±12.22 <sup>a</sup>	288.30±24.36 <sup>a</sup>	74.34±5.12 <sup>a</sup>	62.44±5.32 <sup>a</sup>	71.49±11.40	114.87±17.39	16.42±2.25	37.09±5.24	143.56±29.29 <sup>b</sup>
肥胖+PD-1组	10	204.32±11.55 <sup>a</sup>	274.59±25.38 <sup>a</sup>	72.43±4.12 <sup>a</sup>	62.39±4.24 <sup>a</sup>	59.32±21.22	108.13±10.27	15.44±1.25	40.49±6.59	111.01±28.26 <sup>c</sup>
F值		7.212	6.332	4.321	4.323	0.832	0.435	0.082	0.898	3.434
P值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.27	0.617	0.93	0.122	0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.001$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与肥胖组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ 。

2.3 三组小鼠的肝脏重量及内脏脂肪含量比较 肥胖组小鼠肝脏重量及肝脏重量/体质量比值明显高于对照组,肥胖+PD-1组小鼠肝脏重量及肝

脏重量/体质量比值明显低于肥胖组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。同时,肥胖组小鼠的肝脏甘油三酯含量明显高于对照组,肥胖+PD-1组小鼠肝脏

甘油三酯含量明显低于肥胖组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。肥胖组小鼠附睾白色脂肪组织(eWAT)重量及 eWAT 重量/体质量比值明显高于对

照组,肥胖+PD-1 组小鼠 eWAT 重量及 eWAT 重量/体质量比值明显高于肥胖组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 三组小鼠的肝脏重量及 eWAT 重量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	只数	肝脏重量(mg)	肝脏重量/体质量(mg/g)	肝脏甘油三酯含量(mmol/gprot)	eWAT 重量(mg)	eWAT 重量/体质量(mg/g)
对照组	10	911.23±79.43	38.33±2.23	3.21±0.56	196.20±15.10	8.23±0.45
肥胖组	10	1082.34±133.28 <sup>a</sup>	43.45±5.56c	6.23±1.23 <sup>b</sup>	744.20±113.61 <sup>a</sup>	30.23±4.23 <sup>a</sup>
肥胖+PD-1 组	10	904.34±60.23 <sup>d</sup>	39.73±2.32e	4.32±0.65 <sup>d</sup>	264.02±24.26 <sup>cd</sup>	11.21±1.21 <sup>bd</sup>
F 值		4.211	2.287	3.127	5.323	4.665
P 值		0.001	0.027	0.003	0.001	0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与肥胖组比较,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与肥胖组比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ 。

2.4 三组小鼠脂肪组织的巨噬细胞浸润情况比较 肥胖组小鼠 M1 巨噬细胞标记物(Itgax)和 F4/80 (Adgre1) mRNA 水平明显高于对照组,肥胖+PD-1 组小鼠 Itgax 和 Adgre1 mRNA 水平明显低于肥胖组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );肥胖+PD-1 组小鼠的 M2 巨噬细胞标记物(Mrc1) mRNA 水平明显高于肥胖组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 三组小鼠脂肪组织的巨噬细胞标记物 mRNA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	只数	Itgax	Adgre1	Mrc1
对照组	10	1.07±0.13	1.03±0.11	1.02±0.12
肥胖组	10	1.57±0.23 <sup>a</sup>	1.37±0.13 <sup>b</sup>	0.89±0.14
肥胖+PD-1 组	10	0.87±0.15 <sup>c</sup>	0.81±0.12 <sup>c</sup>	1.27±0.11 <sup>d</sup>
F 值		5.231	2.317	5.563
P 值		0.001	0.027	0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与肥胖组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与肥胖组比较,<sup>d</sup> $P<0.01$ 。

### 3 讨论

肥胖会导致糖耐量异常、血脂水平升高、内脏脂肪含量显著增加以及胰岛素抵抗,本研究结果提示三组空腹血糖差异无统计学意义,但肥胖小鼠的空腹胰岛素水平明显高于对照组,考虑与肥胖引起显著胰岛素抵抗有关,这与既往研究结果相似<sup>[6-7]</sup>。此外,本研究还发现,尽管肥胖对肝功能、肌酐水平无明显影响,但能显著增加尿酸水平。目前肥胖引起尿酸水平增加的机制不明,可能与糖皮质激素过量引起的高胰岛素血症有关,因为高胰岛素血症减少了尿酸在肾脏近端肾小管的排泄,导致血尿酸水平升高<sup>[8-9]</sup>。既往研究显示糖皮质激素引起的肥胖与食欲增加有关,一项慢性应激的动物模型,发现糖皮质激素能够通过一系列相互关联的杏仁核-边缘系统-下丘脑事件导致对脂肪和碳水化合物的渴望增加<sup>[10]</sup>。

在本研究中,PD-1 抗体能够改善肥胖引起的内脏脂肪沉积。研究发现,PD-1 抗体可通过激活 M2 型巨噬细胞,增加白色脂肪组织中脂肪的利用和褐色变<sup>[11]</sup>。目前 PD-1 抗体对脂代谢的作用观点不统一,有些学者认为 PD-1 抗体可减少血浆甘油三酯,增加 HDL-C<sup>[12]</sup>,但有些研究显示 PD-1 抗体对甘油三酯

和 HDL-C 没有显著影响<sup>[13]</sup>,这可能与上述研究所采用的不同动物模型有一定相关性。高脂小鼠模型的研究得到阳性结果的可能性要高于非高脂模型。此外,上述研究采用的 PD-1 剂量及干预时间也有所差异,这可能也是结论不一的原因之一。本研究显示 PD-1 抗体并不能改善肥胖引起的高脂血症,与上述阴性结果研究存在一些相同点,如动物模型都不是直接的高脂模型,且干预时间较短。

据研究报道,脂肪组织浸润的巨噬细胞可能是促炎性细胞因子的主要来源<sup>[14-15]</sup>。本研究发现肥胖小鼠脂肪组织也存在巨噬细胞浸润,特别是 M1 巨噬细胞,这可能是肥胖相关代谢紊乱的原因之一。本研究还发现 PD-1 抗体能改善肥胖小鼠脂肪组织中巨噬细胞浸润,并促进 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞,提示 PD-1 抗体可以改善肥胖相关的脂肪组织慢性炎症。

综上所述,PD-1 抗体能够改善肥胖小鼠的内脏脂肪沉积和尿酸水平升高,抑制巨噬细胞在脂肪组织的浸润,有望成为预防和治疗肥胖相关代谢紊乱的新方向。

### 参考文献

- [1] JOHNSON AM, LOFTUS EV. Impact of obesity on the management of inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2020, 16(7): 350-359.
- [2] SARDI C, MARTINI E, MELLO T, et al. Effect of acetylsalicylic acid on inflamed adipose tissue. Insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of diet-induced obesity [J]. Life Sci, 2021, 264 (11): 861-863.
- [3] FANG W, DENG Z, BENADJAOUD F, et al. Regulatory T cells promote adipocyte beiging in subcutaneous adipose tissue [J]. FASEB J, 2020, 34(7): 9755-9770.
- [4] SELL H, HABICH C, ECKEL J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(12): 709-716.
- [5] WANG X, WU M, CAO Y, et al. Exploring the role of programmed cell death protein 1 and its ligand 1 in eye diseases [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2019, 56(1): 18-32.
- [6] WONG N, FAM BC, CEMPAKO GR, et al. Deficiency in interferon-gamma results in reduced body weight and better glucose tolerance in mice [J]. Endocrinology, 2011, 152(10): 3690-3699.

## 血清 miR-208 在慢性心力衰竭中的表达及临床意义

李岗峰, 刘璐, 李刘文

榆林市第二人民医院急诊科, 陕西 榆林 719000

**【摘要】** 目的 探讨血清 miR-208 在慢性心力衰竭中的表达及其临床意义。方法 选取 2018 年 6 月至 2021 年 1 月期间榆林市第二人民医院急诊科收治的慢性心力衰竭(CHF)患者 150 例, 根据美国纽约心脏病协会心功能(NYHA)分级分为 A 组(NYHA I~II 级) 46 例, B 组(NYHA III 级) 55 例和 C 组(NYHA IV 级) 49 例, 同时选择同期体检的无 CHF 患者 46 例为对照组, Real-time PCR 检测血清 miR-208 水平, 收集患者 N 端前脑钠素(NT-proBNP), 左心室射血分数(LVEF), 左心房(LA)直径和心胸比率等临床病理资料。使用 Pearson 检验评价患者临床病理参数与血清 miR-208 表达之间的相关性。**结果** 四组受检者的年龄, 性别, 血压, 高血压病史或糖尿病病史, BMI 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 四组受检者的血清空腹血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和肌酐(Cr)水平比较差异亦均无统计学意义( $P>0.05$ ); A、B、C 组患者 miR-208 相对表达均较对照组明显提高, 且 miR-208 表达水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 四组受检者的 NT-proBNP、LVEF、LA 直径和心胸比率比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 其中三组患者的 NT-proBNP 水平较对照组升高, LVEF 水平降低, LA 直径升高以及心胸比率增加, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 此外, 患者 NT-proBNP 水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, LVEF 随心功能 NYHA 分级升高而降低, LA 直径随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 血清 miR-208 相对表达与患者 NT-proBNP、LA 直径正相关( $r=0.784, 0.524, P<0.05$ ), 与 LVEF 负相关( $r=-0.375, P<0.05$ )。结论 CHF 患者的血清 miR-208 水平可作为评估其严重程度潜在生物标志物。

**【关键词】** 内源性小非编码 RNA-208; 心力衰竭; N 端前脑钠素; 左心室射血分数; 左心房直径; 心胸比率

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)04-0417-04

**Expression and clinical significance of serum miR-208 in chronic heart failure.** Li Gang-feng, Liu Lu, Li Liu-wen. Department of Emergency, Yulin No.2 Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum miR-208 in chronic heart failure. **Methods** A total of 150 patients with chronic heart failure (CHF) treated in Department of Emergency, Yulin No.2 Hospital from June 2018 to January 2021 were selected. According to the New York Heart Association Heart function (NYHA) classification, they were divided into group A (NYHA I - II,  $n=46$ ), group B (NYHA III,  $n=55$ ), and group C (NYHA IV,  $n=49$ ). At the same time, 46 patients without CHF in the same period of physical examination were selected as the control group. The serum miR-208 level was detected by Real-time PCR. The clinicopathological data of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrium (LA) diameter, and cardiothoracic ratios were collected. Pearson test were undertaken to evaluate the correlation between clinicopathological parameters and serum miR-208 expression in patients. **Results** There were no significant differences in

基金项目:陕西省科技厅科技攻关项目(编号:2018KS-14-03)

通讯作者:李刘文, E-mail: Liyi0912A@163.com

\*\*\*\*\*

- [7] FEUERER M, HERRERO L, CIPOLLETTA D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters [J]. Nat Med, 2009, 15(8): 930-939.
- [8] ZHANG C, RONG HM, LI T, et al. PD-1 deficiency promotes macrophage activation and T-helper cell type 1/T-helper cell type 17 response in *Pneumocystis pneumonia* [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(6): 767-782.
- [9] DONG L, ZHANG Y, YANG L, et al. Effects of a high-fat diet on adipose tissue CD8<sup>+</sup> T cells in young vs adult mice[J]. Inflammation, 2017, 40(6): 1944-1958.
- [10] NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity [J]. Nat Med, 2009, 15(8): 914-920.
- [11] HSU CL, HOU YH, WANG CS, et al. Antiobesity and uric acid-lowering effect of lactobacillus plantarum GKM3 in high-fat-diet-induced obese rats [J]. J Am Coll Nutr, 2019, 38(7): 623-632.
- [12] BAEK KW, LEE DI, KANG SA. Differences in macrophage polarization in the adipose tissue of obese mice under various levels of exercise intensity [J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(1): 159-168.
- [13] FRANCISCO LM, SALINAS VH, BROWN KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. J Exp Med, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [14] DYCK L, WILK MM, RAVERDEAU M, et al. Anti-PD-1 inhibits Foxp3(+) Treg cell conversion and unleashes intratumoural effector T cells thereby enhancing the efficacy of a cancer vaccine in a mouse model [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(12): 1491-1498.
- [15] ZHANG Y, MA L, HU X, et al. The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy [J]. Hum Reprod, 2019, 34(1): 25-36.

(收稿日期:2021-07-01)