

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.050

肥胖微环境促进脂肪纤维化的发病机制研究进展*

毛婷婷 何进勇 李征征 卫晓慧 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选重点实验室 江苏 南京 210009)

摘要:现代研究发现脂肪组织的功能不仅仅只是储存以及释放脂类,还作为人体的内分泌腺,在维持机体代谢平衡方面具有重要的作用。而肥胖状态时脂肪组织的分泌功能紊乱,炎症因子与脂肪因子分泌失衡,打破了机体的代谢平衡。更糟糕的是,脂肪组织形成慢性低度炎症以及缺氧微环境,引起胶原的异常沉积,脂肪组织纤维化,从而破坏脂肪组织正常功能,可能进一步导致糖尿病以及肿瘤的产生。因此,本文主要概述肥胖引起的慢性炎症和缺氧微环境通过分泌炎症因子、上调缺氧诱导因子的表达,进而改变脂肪细胞外基质的组成,最终促进脂肪纤维化的发生的机制。

关键词:纤维化;炎症;缺氧诱导因子;胶原

中图分类号:R589.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3798-03

Pathogenesis Progress of Obesity Environment in Promoting Adipose Tissue Fibrosis*

MAO Ting-ting, HE Jin-yong, LI Zheng-zheng, WEI Xiao-hui, YUAN Sheng-tao[△]

(Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Modern studies reveal that the adipose tissue not only storages and releases lipids but also plays a pivotal role in maintaining the body's metabolic balance, as an endocrine gland. However, the secretion function of adipose tissue is disturbed in obesity. Obesity breaks the balance between inflammatory factor and adipocytokines. As a result, the balance of overall metabolism is broken. What's worse, the imbalance results in chronic inflammation and hypoxia, which promote collagen deposition, adipose tissue fibrosis and dysfunction. Furthermore, fibrosis may initiates diabetes and cancer. Therefore, this review summarizes the mechanism of adipose tissue fibrosis by obesity-induced chronic inflammation and hypoxia microenvironment, mainly through changing the extracellular matrix by secretion of inflammatory factor and inducement of hypoxia-inducible factor.

Key words: Fibrosis; Inflammation; Hypoxia inducible factor; Collagen

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code :** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3798-03

前言

正常的脂肪组织除了由脂肪细胞组成之外,还包括各种基质细胞以及免疫细胞。它们分泌的肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、IL-8 肥大细胞蛋白酶-1 (Mast cell proteinases 1, MCP-1)、脂联素以及瘦素等炎症和脂肪因子能够影响机体代谢平衡。纤维化一般被定义为细胞外基质成分过度聚集,纤维化是脂肪组织代谢异常的标志。许多研究表明,肥胖是导致脂肪功能障碍的主要因素,肥胖导致炎症和脂肪因子的分泌紊乱,形成慢性低度炎症以及缺氧微环境,最终导致脂肪纤维化的产生^[1,2]。脂肪纤维化破坏了脂肪组织的正常功能,引起糖尿病以及脂肪性肝病。除此之外,近年的研究发现脂肪纤维化还能够促进肿瘤的发生和转移^[3,4]。因此,研究肥胖相关脂肪纤维化的发病机制有助于了解脂肪纤维化在相关疾病发生发展过程中所扮演的角色。

脂肪纤维化主要是慢性炎症和缺氧微环境导致的结果,但具体作用机制尚未阐明。因此,本文旨在综合阐述肥胖引起的慢性低度炎症以及缺氧微环境促进脂肪纤维化的机制,初步阐明炎症因子和缺氧诱导因子在脂肪纤维化过程中的作用,从而为脂肪纤维化相关疾病的药物开发和临床治疗提供必要的理论依据。

2 肥胖与脂肪纤维化

随着生活水平的提高,人们的饮食结构呈现高脂、高蛋白和高糖的“三高”现象,导致肥胖的发病率呈直线上升^[5]。现代研究证实肥胖可以引起胰岛素分泌紊乱、胰岛素抵抗、炎症、缺氧和脂肪因子分泌紊乱等病理生理现象。脂肪过度的堆积促使脂肪组织形成慢性低度炎症及缺氧微环境,影响了脂肪组织正常功能,最终细胞外基质的生成与降解失衡,形成脂肪纤维化^[6]。

2.1 慢性低度炎症与脂肪纤维化

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81302794, 81573456);国家高技术研究发展计划(863)(2014AA022208)

作者简介:毛婷婷(1991-),硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学,电话:15850678355, E-mail: 15850678355@163.com

[△] 通讯作者:袁胜涛,博士,研究员,研究方向:肿瘤药理学, E-mail: cpuyuanst@163.com

(收稿日期:2017-01-16 接受日期:2017-02-13)

肥胖可以打破脂肪组织正常的分泌功能,增加炎症因子、脂肪因子以及化学趋化因子的生成,同时招募巨噬细胞和肥大细胞等免疫细胞进入脂肪组织;巨噬细胞通过影响 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路或者分泌大量的 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、血栓素 A2 (TXA2) 以及 C 型凝集素等促使脂肪组织形成一个慢性低度的炎症微环境。微环境中的脂肪因子以及炎症因子通过与脂肪细胞的相互作用,引起细胞外基质过度的沉积而导致脂肪纤维化,最终引起代谢功能障碍以及促进癌症的发生发展^[7,8]。

2.1.1 TNF- α 与脂肪纤维化 TNF- α 是介导肥胖与脂肪纤维化的主要炎症因子,Matsui 等^[9]研究发现,过表达 TNF- α 转化酶 (TACE) 的转基因小鼠给予高脂饮食后,与正常饮食的野生型小鼠相比,TACE 转基因小鼠血清中 TNF- α 含量明显增加,脂肪组织中王冠样脂肪细胞 (crown-like adipocyte, CLA) 显著增加,并且在 CLA 中观察到纤维化的发生,表明高脂饮食引起的肥胖能够增加 TACE 的表达,引起脂肪细胞的纤维化。另有研究发现当敲除小鼠的肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂 (TWEAK) 后,给予高脂饮食,与野生型小鼠相比,TWEAK 敲除后胰岛素信号通路增强,粗胶原纤维减少,脂肪细胞外基质成分被改变,人基膜聚糖和弹性蛋白的表达增加,基质金属蛋白酶 -3 (MMP-3) 和 MMP-13 的生成减少,从而改善肥胖相关炎症诱导的脂肪纤维化^[10]。从以上相关研究中可以得出,肥胖状态时脂肪组织分泌的 TNF- α 增加,通过直接或者间接的作用影响脂肪组织的纤维化。因此,靶向抑制脂肪细胞 TNF- α 的分泌,可能可以改善脂肪组织纤维化。

2.1.2 巨噬细胞与脂肪纤维化 巨噬细胞是介导肥胖与脂肪纤维化的主要炎症细胞,其通过影响多条信号通路促进炎症的发生,进而促使纤维化的产生。TXA2 是花生四烯酸来源的类十二烷酸,由血栓素合酶 (TBXAS) 生成。激活的巨噬细胞能够产生大量的 TXA2,具有明显的促炎作用。有研究发现在转基因的肥胖和糖尿病小鼠模型中,TBXAS 和 TXA2 受体的表达明显上调。而敲除小鼠 TBXAS 基因,能够提高高脂饮食小鼠的胰岛素敏感性以及抑制纤维化。同时,降低其循环系统中 IL-6 的水平,而不影响脂肪组织中的巨噬细胞^[11]。Tanaka 等^[12]研究发现巨噬细胞诱导产生的 C 型凝集素能够上调纤维化相关基因的表达,诱发肥胖相关的脂肪纤维化,导致肝脏脂肪性病变和胰岛素抵抗。

还有研究发现给予 C3H 小鼠高脂饮食后能够激活巨噬细胞,引起脂肪细胞凋亡和代谢障碍进而导致脂肪纤维化;当清除巨噬细胞后,Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路介导的脂肪纤维化受到抑制。TLR4 配体和脂多糖 (LPS) 持续性低剂量喂食小鼠,能够促进巨噬细胞清除小鼠的脂肪纤维化,而 LPS 诱导的脂肪纤维化能够被 TGF- β 1 单抗所阻止^[13]。综合以上研究,我们认为巨噬细胞在脂肪组织纤维化过程中发挥重要作用,抑制巨噬细胞的激活可以从多方面减弱纤维化,这些研究的提出为脂肪组织纤维化的治疗提供了重要依据和思路。

因此,肥胖引起的慢性炎症主要通过影响 TNF- α 以及巨噬细胞来促进脂肪纤维化。抑制炎症因子的分泌以及巨噬细胞相关信号通路的激活,能够改善肥胖引起的脂肪炎症从而降低脂肪纤维化的发生。

2.2 缺氧与脂肪纤维化

脂肪细胞过度堆积导致局部血液供应不足,形成脂肪组织局部缺氧微环境,而缺氧能够增加脂肪组织中缺氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 的表达、激活 TGF- β 相关信号通路以及促进免疫细胞的浸润,引起脂肪纤维化。此外,缺氧激活的 HIF-1 α 能够影响胶原合成与修饰,促进胶原的合成,增加脂肪组织细胞外基质的硬度,引起脂肪纤维化,导致脂肪功能障碍^[14,15]。改善脂肪组织缺氧状态,可以明显减缓纤维化的发生。

2.2.1 缺氧激活 TGF- β 相关信号通路 Michailidou 等^[16]研究发现敲除小鼠脂肪组织中 11 β 羟类固醇脱氢酶 1 (11 β HSD1),能够抑制缺氧以及 HIF-1 α 激活 TGF- β /Smad3/ α -SMA 信号通路,促进血管内皮生长因子 (VEGF) 和血管生成素样蛋白 4 的分泌而促进血管的生成,减少脂肪纤维化;表明脂肪组织血管正常化有可能是治疗脂肪纤维化的潜在靶点。而选择性抑制小鼠体内 HIF-1 α 的表达,能够抑制高脂饮食诱导小鼠体重的增长、脂肪的纤维化和免疫细胞的浸润,表明选择性抑制 HIF-1 α 能够有效改善脂肪组织的代谢功能,抑制脂肪的纤维化的发生^[17]。

2.2.2 缺氧促进胶原合成 胶原合成与修饰主要包括胞内修饰和胞外修饰两个阶段,有三种重要的酶参与其中,分别是细胞内脯氨酰羟化酶 (P4H)、细胞内赖氨酰羟化酶 (PLOD) 以及细胞外赖氨酰氧化酶 (LOX)^[18]。HIF-1 α 可以促进这三种酶的表达,导致胶原合成紊乱,引起脂肪组织细胞外基质大量沉积,导致脂肪纤维化。

Spencer 等^[19]通过研究细胞外基质与脂肪组织血管生成的关系,发现肥胖个体的脂肪组织中,毛细血管数量明显减少,加剧了脂肪组织缺氧情况,促进细胞外基质的沉积。免疫组织化学检测发现肥胖个体脂肪组织中弹性蛋白减少,V 型胶原的合成增加,促进了脂肪纤维化。当脂肪组织血管正常化后,在改善脂肪组织缺氧情况的同时抑制了纤维化的进程。此外,VI 型胶原也是引起脂肪纤维化的主要成分,由 α 1、 α 2 和 α 3 三条不同的 α 链组成,而 COL6 α 3 链的裂解产物被称为 endotrophin,有研究发现 endotrophin 在脂肪组织中的表达能够促进 "不健康" 脂肪微环境的产生,引起脂肪纤维化和脂肪炎症,导致胰岛素抵抗;当给予其 α 3 链裂解产物的中和抗体时,高脂饮食诱导的代谢功能障碍明显得到改善^[20]。Guglielmi^[21]等研究发现,纤维化的网膜脂肪组织中 VI 型胶原的 mRNA 水平与 HIF-1 α 、TGF- β 1、CD 68、MCP-1 和 CD 86 的转录水平呈正相关,表明它们都参与脂肪纤维化的发生。Khan 等^[22]研究发现,VI 型胶原在肥胖小鼠的脂肪组织中的表达相比于其他胶原成分明显上调,当敲除 ob/ob 肥胖小鼠的 VI 型胶原相关基因后,肥胖小鼠体重的增长受到抑制,脂肪纤维化受到抑制,脂肪细胞的体积增加,肥胖小鼠的代谢功能得到改善。以上研究可以发现,脂肪组织缺氧和胶原沉积有直接的因果关系,且 HIF-1 α 在脂肪组织纤维化过程中发挥了多重作用,可以将其作为治疗纤维化相关疾病的潜在靶点。

2.2.3 缺氧促进胶原修饰 Kim 等^[23]研究发现脯氨酰羟化酶 3 (PHD3) 的启动子 17- β 雌二醇 / 雌激素受体 α (E2/ER α) 能够抑制 HIF-1 α 的活性,其通过介导 PHD3 的转录而促进 HIF-1 α 的泛素化,从而减少脂肪的纤维化。HIF-1 α 过表达的转基因小

鼠模型可以增加脂肪组织中纤维胶原蛋白的合成,促进脂肪纤维化。机制研究表明,LOX 是 HIF-1 α 的转录靶点,其通过促进胶原 I 和胶原 III 交联,形成纤维状胶原纤维,促进脂肪纤维化;当给予特异性 LOX 不可逆抑制剂 β -氨基丙腈后,各项代谢参数以及脂肪的纤维化得到明显改善^[24]。还有研究发现在肥胖个体的脂肪组织中 LOX 的表达上调;而给予雌性 Wistar 大鼠高脂饮食后,脂肪组织中 LOX 的表达增加,当给予 β -氨基丙腈后,可以减少脂肪组织中胶原的合成,抑制脂肪纤维化^[25]。由此,肥胖脂肪组织造成缺氧微环境诱导 HIF-1 α 表达,HIF-1 α 在胶原的合成和修饰两个层面促进胶原沉积,打破组织间质中胶原生成和降解之间的平衡,最终导致脂肪组织纤维化。

肥胖脂肪组织造成缺氧微环境主要是通过增加 HIF-1 α 表达,激活 TGF- β 相关信号通路及影响胶原合成与修饰来诱导纤维化。靶向脂肪组织的缺氧状态及 HIF-1 α 可以明显改善纤维化的形成。

3 总结与展望

肥胖俨然已经成为全球重大公共健康问题,肥胖不仅应该视为疾病危险因素,而且应该视为一种疾病状态。炎症与缺氧微环境在肥胖脂肪组织中普遍存在,两者相互作用,促进纤维化的进展。炎症以及缺氧微环境能够导致脂肪因子的分泌失衡、招募免疫细胞、诱导 HIF-1 α 的表达,影响胶原的合成修饰。最终导致脂肪组织的胶原沉积、细胞外基质过度增殖,形成纤维化。抑制 TNF- α 的分泌,巨噬细胞的激活,改善组织缺氧状态等手段均可能减轻脂肪组织纤维化,这为脂肪组织纤维化的治疗提供了新的可能性。脂肪组织纤维化的病理生理过程对于机体代谢的改变与肝、心、肾纤维化对机体的影响一样重要,值得深入研究。目前认为脂肪纤维化是脂肪功能异常的重要标志,而脂肪功能异常可以导致胰岛素抵抗^[19]、2 型糖尿病以及肿瘤。因此,研究肥胖微环境如何促进脂肪纤维化,有助于我们寻找逆转脂肪纤维化的方法并为脂肪纤维化引起的相关疾病的治疗提供新思路。例如,在治疗胰岛素抵抗的肥胖患者的同时治疗脂肪纤维化,可能可以达到协同效果。脂肪组织纤维化与肥胖相关并发症的研究才逐渐展开,两者的因果关系还很难阐述清楚,但是我们相信,随着基础研究不断深入,将会给相关疾病的临床治疗提供越来越多的治疗靶点及思路。

现代研究表明高脂饮食引起的肥胖是导致各种疾病的主要因素,除了代谢性疾病之外,肥胖引起的脂肪纤维化以及脂肪因子失调是导致某些癌症的主要原因,其中关系最为密切的是乳腺癌。近年来有研究发现脂肪组织中表达的 VI 型胶原通过增强 TGF- β 信号通路来介导脂肪的纤维化,从而促进乳腺癌的增殖和转移^[26]。而脂肪组织分泌的脂联素还能够促进乳腺癌小鼠血管的生成从而促进肿瘤的增殖^[27]。当抑制外周脂肪组织的瘦素受体后,乳腺癌的增殖和转移受到抑制^[28]。因此脂肪纤维化与肿瘤发生发展的关系是今后研究的一大热点。

目前脂肪纤维化的机制研究尚处于基础阶段,还有很多机制尚不明确。而寻找脂肪纤维化的有效治疗方法是目前急需解决的问题,但是纤维化是一个不可逆的过程,目前很多治疗方法只能干预或者延缓纤维化进程,例如:运动及减肥手术^[29]、TGF- β 拮抗剂治疗、维生素 E^[30]以及中医中药治疗^[31]等。因此脂

肪纤维化重在预防,通过改变个人的生活习惯,调整饮食方式以及多运动等均能有效的预防脂肪纤维化的发生。

参考文献 (References)

- [1] Sun K, Tordjman J, Clement K, et al. Fibrosis and adipose tissue dysfunction[J]. Cell Metab, 2013, 18(4): 470-477
- [2] Muir L A, Neeley C K, Meyer K A, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: Correlations with diabetes in human obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(3): 597-605
- [3] Cox T R, Bird D, Baker A M, et al. LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis [J]. Cancer Res, 2013, 73(6): 1721-1732
- [4] Bochet L, Lehuède C, Dauvillier S, et al. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5657-5668
- [5] Finkelstein E A. How big of a problem is obesity?[J]. Surg Obes Relat Dis, 2014, 10(4): 569-570
- [6] Sperrin M, Marshall A D, Higgins V, et al. Slowing down of adult body mass index trend increases in England: a latent class analysis of cross-sectional surveys (1992-2010)[J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(6): 818-824
- [7] Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867
- [8] Nieman K M, Romero I L, Van Houten B, et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10): 1533-1541
- [9] Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, et al. Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(3): 354-358
- [10] Bennett G, Strissel K J, Defuria J, et al. Deletion of TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) protects mice from adipose and systemic impacts of severe obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(6): 1485-1494
- [11] Lei X, Li Q, Rodriguez S, et al. Thromboxane synthase deficiency improves insulin action and attenuates adipose tissue fibrosis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 308(9): E792-804
- [12] Tanaka M, Ikeda K, Suganami T, et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4982
- [13] Vila I K, Badin P M, Marques M A, et al. Immune cell Toll-like receptor 4 mediates the development of obesity- and endotoxemia-associated adipose tissue fibrosis[J]. Cell Rep, 2014, 7(4): 1116-1129
- [14] Shizuka H, Chie O, Teruo K, et al. Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 306(3): 247-255
- [15] Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity[J]. Physiol Rev, 2013, 93: 1-21
- [16] Michailidou Z, Turban S, Miller E, et al. Increased angiogenesis protects against adipose hypoxia and fibrosis in metabolic disease-resistant 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD1)-deficient mice[J]. J Biol Chem, 2012, 287(6): 4188-4197
- [17] Kai S, Nils H, Mahmood K, et al. Selective Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor 1 α Ameliorates Adipose Tissue Dysfunction [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33: 904-917

(下转第 3733 页)

- scores in predicting severity of acute pancreatitis [J]. Korean J Gastroenterol, 2011, 58(1): 31-37
- [10] Liu X, Shen Y, Li Z, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: a prospective observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1): 46
- [11] 杨立新,杜丽川,刘欣,等.四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用[J].中华内科杂志, 2016, 55(9): 695-699
Yang Li-xin, Du Li-chuan, Liu Xin, et al. The role of four criteria in assessment of the severity and prognosis of hyperlipidemic acute pancreatitis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2016, 55 (9): 695-699
- [12] Bejarano González N, Romaguera Monzonís A, García Borobia FJ, et al. Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence. Consequences of lack of resources [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(3): 117-122
- [13] Munghate A, Kumar A, Mittal S, et al. Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II Score and its Correlation with Three Surgical Strategies for Management of Ileal Perforations [J]. J Surg Tech Case Rep, 2015, 7(2): 32-36
- [14] Kasimu H, Jakai T, Qilong C, et al. A brief evaluation for preestimating the severity of gallstone pancreatitis[J]. JOP, 2009, 10(2): 147-151
- [15] Yang Y, Xie J, Guo F, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 51
- [16] Giardino A, Spolverato G, Regi P, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(8): 1482-1492
- [17] Ben Amar J, Zaibi H, Bouzid K, et al. Role of procalcitonin and c-reactive protein levels: a diagnostic tool in lower respiratory tract infections[J]. Tunis Med, 2016, 94(3): 176-180
- [18] Pradhan S, Ghimire A, Bhattarai B, et al. The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal[J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(7): 417-420
- [19] Haruki K, Shiba H, Shirai Y, et al. The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection [J]. World J Surg, 2016, 40 (9): 2254-2260
- [20] Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5): 1139-1144
- [21] Choe EA, Shin TG, Jo JJ, et al. The Prevalence and Clinical Significance of Low Procalcitonin Levels Among Patients With Severe Sepsis or Septic Shock in the Emergency Department[J]. Shock, 2016, 46 (1): 37-43
- [22] 李毅,朱维铭,龚剑峰,等.术后 C 反应蛋白水平对克罗恩病术后腹腔感染性并发症的预测诊断价值 [J]. 中华外科杂志, 2016, 54(8): 620-623
Li Yi, Zhu Wei-ming, Gong Jian-feng, et al. The value of postoperative C-reactive protein in predictive diagnosis of postoperative intra-abdominal septic complications for patients with Crohn disease[J]. Chinese Journal of Surgery, 2016, 54(8): 620-623

(上接第 3800 页)

- [18] Semenza G L. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863 (3): 382-391
- [19] Spencer M, Unal R, Zhu B, et al. Adipose tissue extracellular matrix and vascular abnormalities in obesity and insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): E1990-1998
- [20] Sun K, Park J, Gupta O T, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3485
- [21] Guglielmi V, Cardellini M, Cinta F, et al. Omental adipose tissue fibrosis and insulin resistance in severe obesity[J]. Nutr Diabetes, 2015, 5: e175
- [22] Khan T, Muise E S, Iyengar P, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29 (6): 1575-1591
- [23] Kim M, Neinast M D, Frank A P, et al. ERalpha upregulates Phd3 to ameliorate HIF-1 induced fibrosis and inflammation in adipose tissue [J]. Mol Metab, 2014, 3(6): 642-651
- [24] Halberg N, Khan T, Trujillo M E, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(16): 4467-4483
- [25] Miana M, Galan M, Martinez-Martinez E, et al. The lysyl oxidase inhibitor beta-aminopropionitrile reduces body weight gain and improves the metabolic profile in diet-induced obesity in rats [J]. Dis Model Mech, 2015, 8(6): 543-551
- [26] Park J, Scherer P E. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression[J]. J Clin Invest, 2012, 122(11): 4243-4256
- [27] Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise E S, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(10): 3265-3276
- [28] Park J, Kusminski C M, Chua S C, et al. Leptin receptor signaling supports cancer cell metabolism through suppression of mitochondrial respiration in vivo[J]. Am J Pathol, 2010, 177(6): 3133-3144
- [29] Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, et al. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 440(4): 774-779
- [30] Alcalá M, Sánchez-Vera I, Sevillano J, et al. Vitamin E reduces adipose tissue fibrosis, inflammation, and oxidative stress and improves metabolic profile in obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(8): 1598-1606