

· 论 著 ·

## 巨噬细胞表型转换在 NAFLD 发生过程中的可能作用\*

邵小娟<sup>1</sup>, 王晓敏<sup>2</sup>, 王斌<sup>1</sup>, 熊吉<sup>1</sup>, 李青<sup>1</sup>, 陈东风<sup>1△</sup>

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院干部保健中心, 新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者网膜脂肪、皮下脂肪中巨噬细胞数量及不同表型, 以及其与 NAFLD 严重程度的关系及意义。方法 选择 2012 年 4~12 月于第三军医大学大坪医院野战外科研究所住院的 NAFLD 伴单纯性胆囊结石患者 27 例(NAFLD 组), 以及同期单纯性胆囊结石但排除 NAFLD 及其他一切肝病的肝功能正常的单纯性胆囊结石患者 28 例(非 NAFLD 组)。对两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、腹围、血糖、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素、游离脂肪酸(FFA)进行比较。使用 CD68 标记巨噬细胞、CD11C 标记 M<sub>1</sub> 亚群巨噬细胞, CD206 标记 M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞, 免疫组织化学染色检测其网膜脂肪组织、皮下脂肪组织的巨噬细胞及 M<sub>1</sub> 亚群, M<sub>2</sub> 亚群数量。结果 NAFLD 组和非 NAFLD 组的年龄、性别、腹围、血糖、ALT、AST、总胆红素(TB)、FFA 比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而 BMI、胰岛素、HOMA 指数、TG 在 NAFLD 组明显高于非 NAFLD 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在 NAFLD 组中, 网膜脂肪 M<sub>1</sub> 亚群、皮下的脂肪 M<sub>1</sub> 亚群及 M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞数量明显增高, 与非 NAFLD 组比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 三者与 NAFLD 活动度积分(NAS)评分呈正相关( $r=0.465, r=0.657, r=0.496, P<0.05$ )。其中网膜及皮下均以 M<sub>1</sub> 亚群巨噬细胞增高明显( $P<0.01$ )。网膜及皮下脂肪组织的 M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub> 在 NAFLD 组中较非 NAFLD 组明显增高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 但与 NAS 评分相关不显著( $r=0.168, r=0.242, P>0.05$ )。结论 NAFLD 患者存在胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱, 网膜脂肪及皮下脂肪中的巨噬细胞数量及其表型转换可能参与了 NAFLD 的疾病进展。

**关键词:**巨噬细胞; 表型转换; 非酒精性脂肪性肝病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)15-1681-04

## Possible role of macrophage phenotype transition in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease\*

Shao Xiaojuan<sup>1</sup>, Wang Xiaomin<sup>2</sup>, Wang Bin<sup>1</sup>, Xiong Ji<sup>1</sup>, Li Qing<sup>1</sup>, Chen Dongfeng<sup>1△</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Cadres Health Care Center, Xinjiang Uigur Autonomous Region People's Hospital, Urumchi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To research the number of macrophage and macrophage phenotype transition in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and their relation with the severity of NAFLD and significance. **Methods** 27 cases of NAFLD complicated with simple cholelithiasis admitted to the Daping Hospital affiliated to Third Military Medical University from April to December 2012 were selected as the NAFLD group. Contemporaneous 28 cases of simple cholelithiasis excluding NAFLD and other liver disease with normal liver function were used as the non-NAFLD group. Age, sex, BMI, abdominal circumference, glucose, ALT, AST, TG, HOMA-IR, and FFA were compared between the two groups. CD68 was adopted as the macrophage marker, CD11c as the M<sub>1</sub> marker and CD206 as the M<sub>2</sub> marker. The number of macrophages, M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub> subgroups in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue was detected by immunohistochemical staining. **Results** There were no statistical differences in age, sex, abdominal circumference, glucose, ALT, AST and FFA between the NAFLD group and the non-NAFLD group ( $P>0.05$ ). But, BMI, insulin, HOMA-IR and TG in the NAFLD group were obviously higher than those in the non-NAFLD group with statistical difference ( $P<0.05$ ). The number of M<sub>1</sub> subgroup in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue in the NAFLD group was increased ( $P<0.01$ ) and the number of M<sub>2</sub> in subcutaneous adipose tissue was also increased, difference showing statistical significance compared with the non-NAFLD group ( $P<0.01$ ). A significant positive correlation was found between NAS and M<sub>1</sub> in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue and M<sub>2</sub> in epiploic adipose tissue ( $r=0.496, r=0.465, r=0.657, P<0.01$ ). The number of M<sub>1</sub> in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue were remarkably increased ( $P<0.01$ ). And M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub> ratio in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue was also increased in NAFLD group ( $P<0.01$ ). But there was no correlation between M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub> ratio and NAS ( $r=0.168, r=0.242, P>0.05$ ). **Conclusion**

Insulin resistance and lipid metabolism disorder exist in the patients with NAFLD. The number of macrophages and macrophage phenotype transition in epiploic adipose tissue and subcutaneous adipose tissue may participate in the development of NAFLD.

**Key words:** macrophages; phynotype transition; non-alcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其病理学改变与酒精性肝病 (ALD) 相似, 但患者无过量饮酒史, 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 及其相关肝硬化和肝细胞癌。NAFLD 是 21 世纪全球重要的公共健康问题之一, 亦是 中国 愈来愈重视的慢性肝病。有学者近年来研究认为, NAFLD 患者存在全身低度炎症状态, 在 NAFLD 中的 NASH 及此后进展阶段更为明显, 与疾病演进关系密切<sup>[1]</sup>。巨噬细胞是炎症过程中的关键细胞。学者们既往重视它与肝脏炎症及肿瘤发生中的作用, 关于其在 NAFLD 的形成及进展中的相关研究较少。

巨噬细胞参与了体内的固有免疫和获得性免疫<sup>[2]</sup>。激活的巨噬细胞将会释放细胞因子及炎症趋化因子来抵御感染及修复组织<sup>[3]</sup>。有研究表明, 脂肪组织的巨噬细胞在与肥胖相关的慢性疾病 (如 2 型糖尿病和心血管疾病) 中起到了至关重要的作用<sup>[4]</sup>。脂肪组织的巨噬细胞存在不同的表型, 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 通过产生白细胞介素 (IL)-2、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子, 诱导巨噬细胞表型转换为 M<sub>1</sub> 亚群巨噬细胞, 引起细胞免疫和炎症; 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 细胞通过产生 IL-4、IL-13, 诱导 M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞, 减轻炎症的发生<sup>[5]</sup>。本文对巨噬细胞及其功能转换在 NAFLD 疾病发生、发展中的作用和意义进行研究, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2012 年 4~10 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所诊断的 NAFLD 伴单纯性胆囊结石、非 NAFLD 伴单纯性胆囊结石, 且年龄为 18~60 岁的患者纳入分析。NAFLD 的诊断标准符合 2010 年中华医学会制定的 NAFLD 诊疗指南中的标准<sup>[6]</sup>: (1) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于 140 g/周 (女性, <70 g/周); (2) 除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病; (3) 肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准; (4) 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释; (5) 有代谢综合征相关组分的患者出现不明原因的血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和 (或) 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶 (GGT) 持续增高 6 个月以上。减肥和改善 IR 后, 异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者。明确为 NAFLD 的患者 27 例 (NAFLD 组), 男 10 例, 女 17 例; 排除 NAFLD 及其他一切肝病, 且肝功能正常的单纯性胆囊结石患者 28 例 (非 NAFLD 组), 男 5 例, 女 23 例。所有纳入研究患者均签署知情同意书, 伦理中心备案。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 登记患者姓名、住院号、年龄、性别、BMI、腹围。肝组织标本、网膜脂肪及皮下脂肪在获得患者知情同意后通过腹腔镜手术获得, 网膜脂肪从邻近胆囊的大网膜获得, 皮下脂肪从上腹部的腹壁脂肪获得。

**1.2.2 实验室检测** 所有研究对象均于禁食饮水 12 h 后, 于入院次日清晨抽取肘静脉血。采用全自动生化分析仪测定如下血液学指标: 血糖、ALT、AST、总胆红素 (TB)、胰岛素、三酰甘油 (TG)、游离脂肪酸 (FFA), 并计算胰岛素抵抗指数 (HO-

MA-IR, 即空腹血糖  $\times$  空腹胰岛素 / 22.5)。

**1.2.3 免疫组织化学检测** 将皮下脂肪及网膜脂肪分别在甲醛中嵌块包埋, 切成 5  $\mu$ m 厚的薄切片, 脱蜡后抗原的修复在乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid buffer, EDTA) (pH 9.0) 中进行, 用微波炉加热 8 min, 然后初级抗体反应 CD11c (1 : 100, clone EP1347Y, Abcam, Cambridge, Massachusetts), CD206 (1 : 1 500, clone 5C11, Abnova, Taipei, Taiwan), 和 CD68 (1 : 100, clone KP-1, Dako, Glostrup, Denmark), 在 4  $^{\circ}$ C 冰箱中孵育过夜, 接着通过二次抗体 (PV2000, 中杉金桥) 在 37  $^{\circ}$ C 培育。定位的二次抗体通过有苏木素的抗复染色剂观察, 巨噬细胞的计数在  $\times 200$  的视野下取任意 3 个视野计数。抗 CD68 免疫组织化学标记巨噬细胞, 抗 CD11c 和抗 CD206 分别标记 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞<sup>[7]</sup>。

**1.2.4 NAFLD 活动度积分 (NAFLD activity score, NAS) 评分** 评估 NAFLD 的严重程度, 本研究采用病理诊断及 NAS。标准采用美国国立卫生研究院 NASH 临床研究网病理工作组指南中的标准, NAS 积分范围为 0~8 分, (1) 肝细胞脂肪变: 0 分 (<5%); 1 分 (5%~33%); 2 分 (>33%~66%); 3 分 (>66%); (2) 小叶内炎症 (20 倍镜计数坏死灶): 0 分 (无); 1 分 (<2 个); 2 分 (2~4 个); 3 分 (>4 个); (3) 肝细胞气球样变: 0 分 (无); 1 分 (少见); 2 分 (多见)。肝纤维化评估则采用定性诊断, 0 分: 无肝纤维化; 1 分: 存在肝纤维化。NAS < 3 分可排除 NASH, NAS > 4 分则可诊断 NASH, 介于二者之间为 NASH 可能。规定不伴有小叶内炎症、气球样变和纤维化但肝脂肪变大于 33% 者为 NAFL, 脂肪变达不到此程度者仅称为肝细胞脂肪变<sup>[8]</sup>。

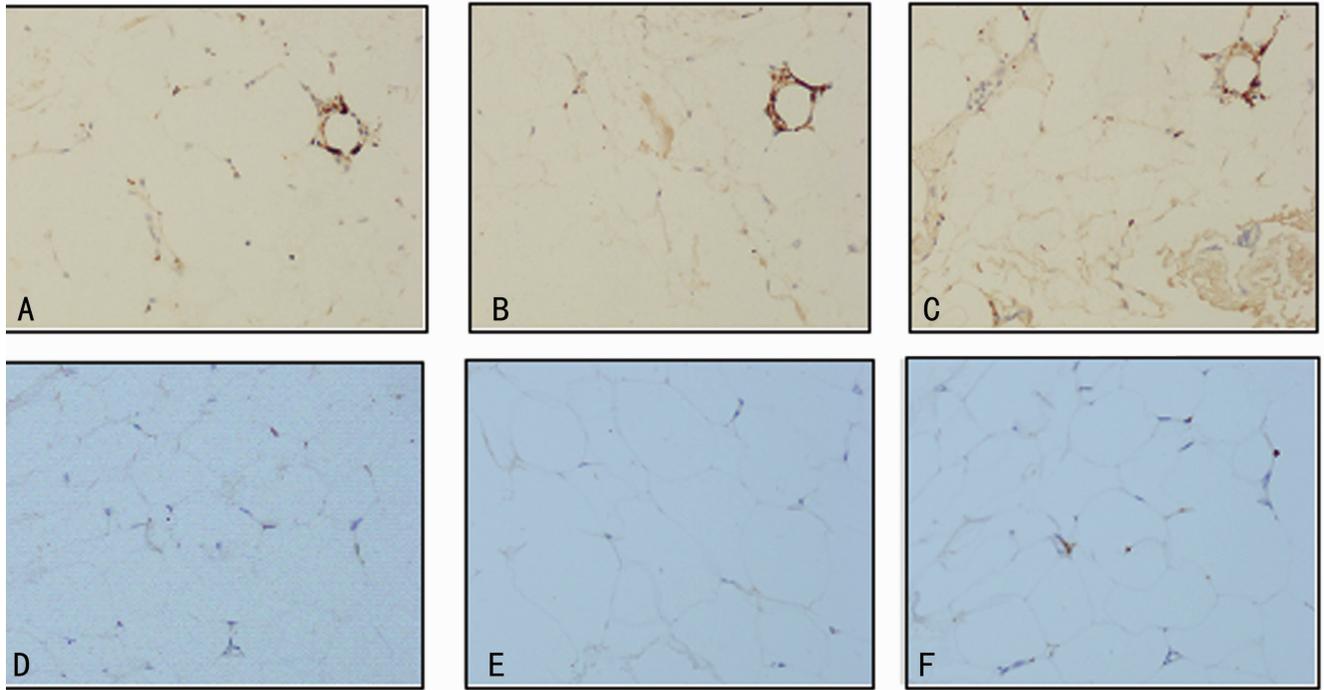
**1.3 统计学处理** 所有数据均采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (25%, 75% 分位数) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用百分比, 组间比较用  $\chi^2$  检验, 相关分析用线性相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本特征比较** NAFLD 组与非 NAFLD 患者比较, 在年龄、腹围、血糖、ALT、AST、TB、FFA, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), NAFLD 组与非 NAFLD 组 FFA 为 0.97 (0.05, 2.28) mmol/L vs. 0.94 (0.73, 2.16) mmol/L ( $P = 0.556$ ); 而 BMI、胰岛素、TG、HOMA-IR 较非 NAFLD 组患者升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

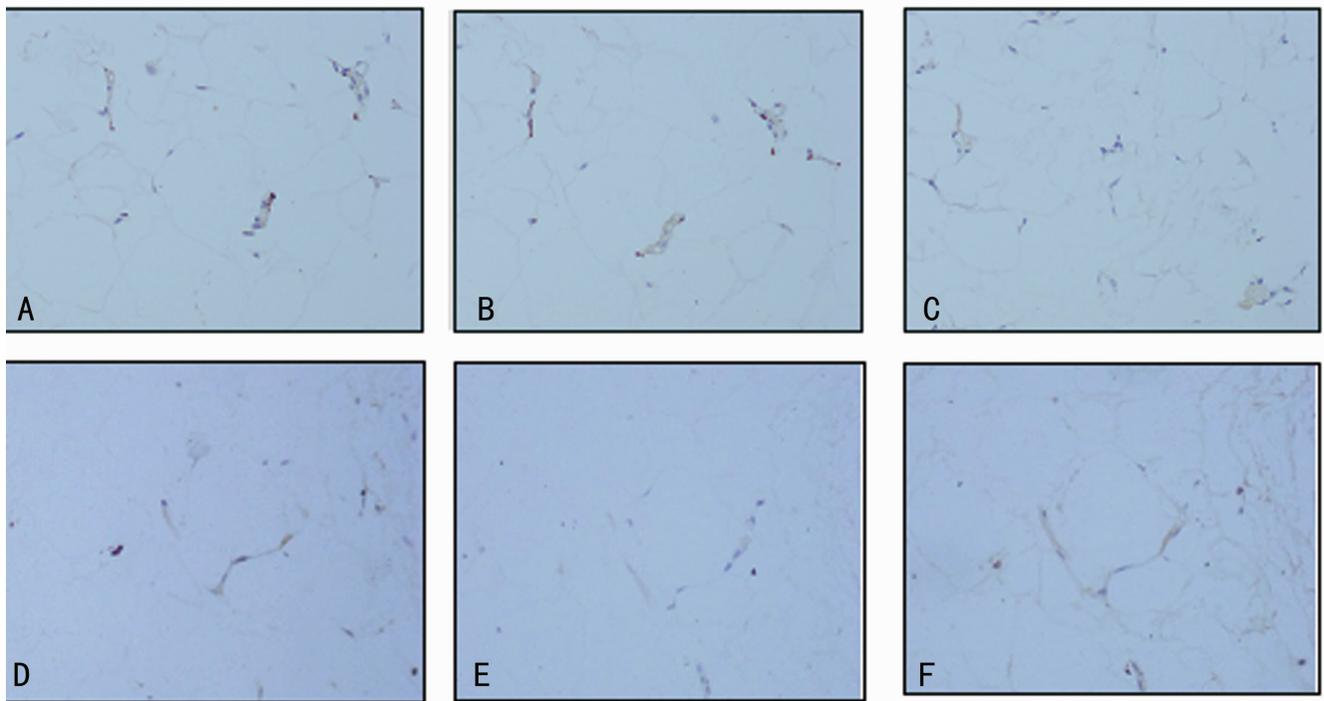
表 1 两组患者基本特征比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	NAFLD 组 (n=27)	非 NAFLD 组 (n=28)	P
年龄 (岁)	46.89 $\pm$ 9.91	47.11 $\pm$ 8.67	0.931
BMI	24.49 $\pm$ 3.07	22.53 $\pm$ 2.67	0.049
腹围 (cm)	82.37 $\pm$ 6.34	82.32 $\pm$ 5.13	0.975
血糖 (mmol/L)	5.64 $\pm$ 1.44	5.43 $\pm$ 1.23	0.575
ALT (U/L)	36.77 $\pm$ 26.97	27.85 $\pm$ 18.18	0.155
AST (U/L)	29.86 $\pm$ 13.99	23.68 $\pm$ 9.64	0.061
TB (mol/L)	14.38 $\pm$ 4.32	13.88 $\pm$ 4.69	0.683
TG (mol/L)	2.39 $\pm$ 0.75	1.65 $\pm$ 0.47	0.000
胰岛素 (U/mL)	84.10 $\pm$ 38.47	51.15 $\pm$ 32.12	0.010
HOMA-IR	22.61 $\pm$ 16.75	12.43 $\pm$ 10.66	0.050



A:网膜 CD68;B:网膜 CD11C;C:网膜 CD206;D:皮下 CD68;E:皮下 CD11C;F:皮下 CD206。

图 1 巨噬细胞在 NAFLD 组患者网膜脂肪及皮下脂肪的免疫组织化学染色(×200)



A:网膜 CD68;B:网膜 CD11C;C:网膜 CD206;D:皮下 CD68;E:皮下 CD11C;F:皮下 CD206。

图 2 巨噬细胞在非 NAFLD 组患者网膜脂肪及皮下脂肪的免疫组织化学染色(×200)

**2.2 网膜及皮下脂肪巨噬细胞免疫组织化学染色** NAFLD 组免疫组织化学染色可见皮下的 CD68 阳性染色细胞少于网膜,皮下的 CD11C 及 CD206 阳性染色细胞均较网膜少(图 1)。非 NAFLD 组也可见同样的趋势(图 2)。与非 NAFLD 组比较,NAFLD 组的 CD68、CD11C 及 CD206 阳性染色数量均较非 NAFLD 组增加。

**2.3 两组患者网膜、皮下脂肪巨噬细胞及 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 亚群细胞巨噬细胞数量比较** NAFLD 组网膜、皮下脂肪的巨噬细胞多

于非 NAFLD 组,NAFLD 组网膜脂肪巨噬细胞数量的均值为(41.50±10.47)个,皮下脂肪巨噬细胞数量的均值为(26.55±10.74)个;非 NAFLD 组网膜脂肪巨噬细胞数量的均值为(29.93±11.49)个,皮下脂肪巨噬细胞数量的均值为(15.57±5.67)个,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。在 NAFLD 组中,皮下、网膜脂肪及 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞的数量都同时增加,以 M<sub>1</sub> 亚群巨噬细胞增加更为明显( $P<0.05$ )。

**2.4 在 NAFLD 组中 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 亚群巨噬细胞的数量与 NAS 评**

表 2 两组患者皮下及网膜脂肪巨噬细胞比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	皮下 CD68	网膜 CD68	皮下 CD206	网膜 CD206	皮下 CD11C	网膜 CD11C	皮下 CD11C/CD206	网膜 CD11C/CD206
非 NAFLD 组	28	15.57±5.67	29.93±11.49	9.6±3.55	19.86±8.47	4.18±1.98	8.17±4.39	0.45±0.16	0.42±0.20
NAFLD 组	27	26.55±10.74	41.50±10.47	15.22±6.74	21.15±11.25	9.93±4.51	14.52±3.62	0.66±0.23	0.59±0.27
P		0.000	0.000	0.000	0.634	0.000	0.000	0.000	0.007

表 3 NAFCD 组患者 NAS 评分与网膜及皮下脂肪中巨噬细胞的相关性

相关系数	网膜脂肪			皮下脂肪			网膜 CD11C/CD206	皮下 CD11C/CD206
	CD68	CD11C	CD206	CD68	CD11C	CD206		
r	0.426	0.465	0.320	0.589	0.657	0.496	0.168	0.242
P	0.027	0.001	0.103	0.001	0.000	0.009	0.462	0.223

分的相关性 对 NAFLD 患者的肝脏损害进行 NAS 评分,27 例 NAFLD 患者中,7 分的 1 例,6 分 4 例,5 分 7 例,4 分 3 例,3 分 7 例,2 分 4 例,1 分 1 例。NAFLD 患者网膜及皮下脂肪中巨噬细胞与 NAS 评分的相关性见表 3。

**2.5 肝细胞脂肪变、炎症、气球样变及纤维化的相关性** 分析结果提示网膜脂肪的  $M_1$  与脂肪变密切相关( $r=0.459, P<0.05$ ),皮下脂肪的  $M_1$  与脂肪变、炎症、气球样变及纤维化密切相关( $r=0.447, r=0.412, r=0.504, r=0.470, P<0.05$ ),皮下脂肪的巨噬细胞数量与肝脏的脂肪变、气球样变及纤维化密切相关( $r=0.408, r=0.403, r=0.434, P<0.05$ )。

### 3 讨 论

NAFLD 发病机制以“二次打击”学说被广泛接受,IR 是“一次打击”的核心,肝细胞脂肪代谢异常,肝脏内脂肪沉积,尤其是 TG 沉积是第一次打击的直接后果。本研究对人群资料分析发现,NAFLD 组患者 BMI、胰岛素、TG、HOMA-IR 升高,说明了 NAFLD 患者往往合并了 IR 及血脂紊乱,这些结果符合 NAFLD 发生的“一次打击”学说<sup>[9]</sup>。

本研究发现在 NAFLD 患者中,肝组织标本出现不同程度的肝细胞肿胀、炎症和纤维化,部分表现出 NASH 的特征,出现 NAFLD 的“二次打击”<sup>[10]</sup>。既往并未重视巨噬细胞在此过程中的变化和作用,本研究主要关注了巨噬细胞及巨噬细胞亚群数量的变化与 NAFLD 患者肝脏炎症的关系。本研究发现在 NAFLD 患者中,巨噬细胞、 $M_1$  亚型巨噬细胞、 $M_2$  亚型巨噬细胞及  $M_1/M_2$  在皮下脂肪组织及网膜脂肪组织中均明显升高。对 NAFLD 患者的数据相关分析发现,皮下脂肪的 CD68、CD11C 及 CD206 阳性细胞都与 NAS 评分呈正相关,同时网膜脂肪的 CD68、CD11C 阳性细胞也与 NAS 评分呈正相关,提示巨噬细胞及其亚型与 NAFLD 的严重程度有密切关系。从另一方面提示 NAFLD 是一种全身慢性炎症疾病,而脂肪组织的炎症是全身炎症反应中易被忽略的炎症形式,在炎症过程中的巨噬细胞发挥着重要的作用。

本文结果表明,无论是网膜脂肪还是皮下脂肪的  $M_1$  亚群巨噬细胞的数量都与肝组织炎症及脂肪变有一定关系,提示  $M_1$  亚群巨噬细胞参与了 NAFLD 脂肪变的发生,可能与  $M_1$  亚群巨噬细胞分泌脂代谢相关细胞因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等, TNF- $\alpha$  介导氧化应激和脂质过氧化损伤,对肝细胞的毒性增强,诱发线粒体代谢障碍,从而进一步加剧肝细胞发生脂肪变性、炎症反应、坏死甚至纤维化。IL-6 可刺激脂肪动员,促进

FFA 释放,使血液循环中的 TG 异常增多,从而脂质在肝脏堆积,导致脂肪变。由此可见巨噬细胞的表型转换参与了 NAFLD 的多个环节。

在 NAFLD 患者中,人们往往重视内脏脂肪的作用而忽视了皮下脂肪的作用,本研究发现在 NAFLD 患者中,皮下脂肪与内脏脂肪同样与肝细胞脂肪变、肝脏炎症及 NAFLD 的严重程度密切相关。有学者们研究表明,在冠心病患者的心外膜脂肪的巨噬细胞数量增加,而皮下脂肪的巨噬细胞无明显增加,并且在冠心病患者中, $M_1/M_2$  比值与冠心病严重程度呈正比<sup>[8]</sup>,该研究与本研究结果类似,但冠心病患者皮下脂肪的巨噬细胞无明显变化,说明了冠心病患者的全身炎症不重,而本组资料中发现 NAFLD 患者皮下脂肪中的巨噬细胞、 $M_1$  亚型巨噬细胞及  $M_2$  亚型巨噬细胞数量明显增加,可能是因为 NAFLD 患者的全身低度炎症反应所导致。在动物实验的研究中,发现在 NAFLD 中 Th1 免疫反应起主要作用,促进了 kupffer 细胞的  $M_1$  激活<sup>[11]</sup>。大鼠中 Kupffer 细胞的  $M_1$  激活对肝脏的脂肪变有促进作用<sup>[12]</sup>。最新研究表明,在 NASH 大鼠中,脂肪组织巨噬细胞存在表型转换<sup>[13]</sup>, $M_1/M_2$  与 NASH 的严重程度相关<sup>[14]</sup>,此结果在本研究中得到了进一步证实。因此,临床上是否可以将皮下脂肪的巨噬细胞数量作为预测 NAFLD 严重程度指标值得进一步研究。

综上所述,本研究发现在 NAFLD 患者网膜及皮下脂肪组织中巨噬细胞及其表型转换参与了 NAFLD 的发生及发展过程,皮下脂肪活检检测巨噬细胞可否作为 NAFLD 的严重程度的判断指标需进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] 张学力, 郝光霞, 赵媛媛, 等. 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(1): 59-61.
- [2] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling [J]. J Pathol, 2013, 229(2): 176-185.
- [3] 况晓东, 周晓燕, 艾有生. 巨噬细胞极化与代谢性疾病的研究进展[J]. 实用临床医学, 2012, 13(4): 123-125, 129.
- [4] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. Gastroenterology, 2007, 132(6): 2169-2180.

## 参考文献:

- [1] Ledoux J, Werner ME, Brayden JE, et al. Calcium-activated Potassium channels and the regulation of vascular tone [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21(1):69-78.
- [2] Ko EA, Han J, Jung ID, et al. Physiological roles of  $K^+$  channels in vascular smooth muscle cells [J]. *J Smooth Muscle Res*, 2008, 44(2):65-81.
- [3] Li P, Zeng X, Yang Y, et al. Role of Calcium mobilization in the regulation of spontaneous transient outward currents in porcine coronary artery myocytes [J]. *Sci China C Life Sci*, 2007, 50(5):660-668.
- [4] Eichhorn B, Dobrev D. Vascular large conductance calcium-activated Potassium channels; functional role and therapeutic potential [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2007, 376(3):145-155.
- [5] Latorre R, Brauchi S. Large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  (BK) Channel; activation by  $Ca^{2+}$  and voltage [J]. *Biol Res*, 2006, 39(3):385-401.
- [6] Wu SN. Large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels: physiological role and pharmacology [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(8):649-661.
- [7] Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, et al. Calcium Sparks in smooth muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(2):C235-256.
- [8] Wray S, Burdyga T, Noble K. Calcium signalling in smooth muscle [J]. *Cell Calcium*, 2005, 38(3/4):397-407.
- [9] Karaki H, Ozaki H, Hori M, et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle [J]. *Pharmacol Rev*, 1997, 49(2):157-230.
- [10] Tan X, Yang Y, Cheng J, et al. Unique action of Sodium tanshinone II-A sulfonate (DS-201) on the  $Ca^{2+}$  dependent BK (Ca) activation in mouse cerebral arterial smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 656(1/2/3):27-32.
- [11] Yang Y, Cai F, Li PY, et al. Activation of high conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels by Sodium tanshinone II-A sulfonate (DS-201) in porcine coronary artery smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 598(1/2/3):9-15.
- [12] Wu SN, Chen CC, Li HF, et al. Stimulation of the BK (Ca) Channel in cultured smooth muscle cells of human trachea by magnolol [J]. *Thorax*, 2002, 57(1):67-74.
- [13] Liu XR, Tan XQ, Yang Y, et al. Propofol increases the  $Ca^{2+}$  sensitivity of  $BK_{Ca}$  in the cerebral arterial smooth muscle cells of mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(1):19-26.
- [14] Plüger S, Faulhaber J, Fürstenau M, et al. Mice with disrupted BK Channel beta1 subunit gene feature abnormal  $Ca^{2+}$  spark/STOC coupling and elevated blood pressure [J]. *Circ Res*, 2000, 87(11):E53-60.
- [15] Brenner R, Peréz GJ, Bonev AD, et al. Vasoregulation by the beta1 subunit of the calcium-activated Potassium Channel [J]. *Nature*, 2000, 407(6806):870-876.
- [16] Yang Y, Li PY, Cheng J, et al. Function of  $BK_{Ca}$  channels is reduced in human vascular smooth muscle cells from Han Chinese patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 61(2):519-525.
- (收稿日期:2012-11-26 修回日期:2013-02-10)
- (上接第 1684 页)
- [5] 杨洋. 巨噬细胞在子宫内膜异位症中的作用研究进展 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(15):1532-1534.
- [6] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *中华肝病杂志*, 2006, 14(3):161-163.
- [7] Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(3):248-255.
- [8] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 41(6):1313-1321.
- [9] 李娟, 叶菲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2011, 38(5):341-344.
- [10] 王万东, 陈东风. 内质网应激线粒体功能紊乱与非酒精性脂肪性肝病 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(4):423-424.
- [11] Neyrinck AM, Cani PD, Dewulf EM, et al. Critical role of Kupffer cells in the management of diet-induced diabetes and obesity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(3):351-356.
- [12] Rivera CA, Adegboyega PA, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(4):571-579.
- [13] Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, et al. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice [J]. *Diabetes*, 2012, 61(2):346-354.
- [14] Maina V, Sutti S, Locatelli I, et al. Bias in macrophage activation pattern influences non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice [J]. *Clin Sci*, 2012, 122(11):545-553.
- (收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-02-22)