

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200725.1409.006.html\(2020-07-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200725.1409.006.html(2020-07-26))

## Th17 细胞与脂肪胰岛素抵抗关系研究\*

金燊懿 综述, 陆 灏<sup>△</sup> 审校

(上海中医药大学附属曙光医院内分泌科/糖尿病研究所 200120)

**[摘要]** 脂肪胰岛素抵抗(AIR)是多种代谢相关疾病发生的核心病因。而脂肪组织的炎症是形成 AIR 的主要原因之一。辅助性 T 细胞 17(Th17 细胞)是近年新发现的 Th 亚群,其分泌的白细胞介素(IL)-17、IL-22 等是重要的促炎细胞因子。越来越多的证据表明,Th17 细胞在 AIR 的形成中发挥关键作用,因此,本文就二者关系进行综述,探讨其潜在的治疗靶点。

**[关键词]** Th17 细胞;白细胞介素 17;脂肪胰岛素抵抗;肥胖症;代谢疾病

**[中图分类号]** R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3664-04

## Study on relationship between Th17 cells and adipose insulin resistance\*

JIN Shenyi, LU Hao<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine/ Diabetes Research Institute, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Adipose insulin resistance (AIR) is the core cause of various metabolic related diseases occurrence. The inflammation of fat tissue is one of the main reasons for the formation of AIR. Helper T cells 17 (Th17 cells) are the newly discovered subgroup of T helper cells in recent years. Interleukin 17 (IL-17) and interleukin 22 (IL-22) secreted by Th17 cells are the important proinflammatory cytokines. More and more evidences show that Th17 cells play a key role in the formation of AIR. Therefore, this article reviews the relationship between the them and discusses their potential therapeutic targets.

**[Key words]** Th17 cells; interleukin-17; adipose insulin resistance; obesity; metabolic diseases

胰岛素抵抗(IR)是指多种原因造成的胰岛素促进组织对葡萄糖的摄取率和利用率均下降,机体代偿性的分泌过多胰岛素,以维持血糖的稳定,IR 是 2 型糖尿病(T2DM)、非酒精性脂肪肝等多种代谢疾病的主要致病因素<sup>[1-2]</sup>。脂肪 IR(AIR)是 IR 的重要组成部分,主要是由于长期过量摄入营养物质引起的持续低级别慢性炎症所致<sup>[3]</sup>。脂肪组织的炎症是肥胖与 IR 之间的因果关系,内脏脂肪组织(VAT)中的炎症细胞蓄积在 IR 的发生及其向 T2DM 的发展中起着重要作用<sup>[4]</sup>。在营养物过剩情况下,VAT 中的免疫细胞通过产生促炎性细胞因子,增加活化的巨噬细胞,以及改变反馈炎性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞群来刺激炎性反应的发生<sup>[5]</sup>。

辅助性 T 细胞(Th),可增殖活化为效应性 T 细胞(effector Th cell)和记忆性 T 细胞(memory Th cell),在肥胖相关的白色脂肪组织炎症中发挥积极作用<sup>[6]</sup>。机体中的各种 T 细胞亚群调节机体的细胞因子平衡并分泌炎症因子,提示在 IR 发病机制中,脂肪组织 T 细胞亚群的调节与之间存在联系<sup>[7]</sup>。Th17 细

胞是新发现的 Th 亚群,主要作用是刺激炎症过程,通过分泌白细胞介素(IL)-17A/F、IL-22、IL-21、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等与炎症相关的细胞因子,来增强针对体内细菌、真菌和病毒的适应性细胞免疫应答,且分泌的炎症细胞因子也与许多疾病的发生和发展有关<sup>[8-10]</sup>。Th17 细胞是高度促炎细胞,表达特征性转录因子视黄酸受体相关的孤儿受体(ROR) $\gamma$ t 及信号转导和转录活化蛋白 3(STAT3)<sup>[11]</sup>。Th17 细胞与机体炎症密切相关,但与 AIR 的关系仍不清楚。本文将从 4 个方面论述 Th17 细胞在 AIR 形成中的作用。

### 1 脂肪组织中 Th17 细胞增加与形成 AIR 的关系

脂肪组织包含大量免疫细胞包括 Th17 细胞、树突细胞(DC)、单核巨噬细胞和嗜酸性粒细胞等,可调节免疫稳态和炎症,继而影响全身脂肪等组织的代谢<sup>[12]</sup>。肥胖个体内的脂肪干细胞(ob-ASC)和脂肪细胞(AD)可通过激活 Th17 细胞和单核细胞介导的炎症作用,导致 ob-ASC 脂肪变性和 AD 对胰岛素的反应受损<sup>[13]</sup>。肥胖 IR 患者的 DC 可能会驱动 Th17 细胞的分化,从而产生大量的 IL-17,表明 Th17 细胞可

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81503552,81874434);上海市科委科研项目(17401970100,14401930600);中医糖尿病专科联盟建设项目[Zy(2018-2020)-FWTX-4011];上海市中医临床重点实验室项目(14DZ2273200);上海市临床重点专科项目(shslczdk05401)。作者简介:金燊懿(1993—),博士,主要从事中医内分泌疾病临床与研究。<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:luhao403@163.com。

能直接参与肥胖人群的脂肪组织炎症和 IR<sup>[14]</sup>。

肝脂肪酶(HL)是脂质代谢中的关键酶,可水解脂蛋白中的甘油三酸酯和磷脂,从而促进其清除和代谢<sup>[15]</sup>。饲喂高脂高胆固醇饲料后,相比野生型小鼠,缺乏 HL 的小鼠体内可激活 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)信号通路,进而增加 Th17 细胞等促炎细胞百分比和提高单核细胞趋化因子 1(MCP1)水平,形成 IR<sup>[16]</sup>。骨桥蛋白(OPN)是一种唾液蛋白,与多种不同的免疫和代谢途径相关<sup>[17]</sup>。OPN 可通过增强 Th1 和抑制 Th2 相关细胞因子的表达,对 Th 细胞极化为 Th1 或 Th2 表型产生影响<sup>[18]</sup>。OPN 还具有激活 DC 并诱导 Th17 细胞介导的组织损伤能力,导致脂肪组织炎症,增加血液中促炎性细胞因子的释放,从而促进 IR 发展<sup>[19]</sup>。有研究发现,AIR 个体脂肪组织中的 Th17 细胞比例一般较正常个体高<sup>[13]</sup>,提示脂肪组织中 Th17 细胞增多与 AIR 的形成有关,且其比例增高是多种病理状态下的结果,提示 Th17 细胞可能是多种病理情况下共同影响的细胞,可通过调节 Th17 细胞增殖分化达到治疗 AIR 的目的。

## 2 IL-17/IL-17 受体(IL-17R)轴是 Th17 细胞介导形成 AIR 的关键靶点

在稳态条件下,肠上皮表面的 IL-17 的固有产生主要由  $\gamma\delta$ T 细胞( $\gamma\delta$ T17)驱动,而 IL-17 的适应性产生主要由肠固有层(ILP)中的 Th17 细胞介导产生<sup>[20-21]</sup>。Th17 细胞在肠黏膜中的分化取决于 IL-6 等多种细胞因子,可驱动 Th17 细胞分化<sup>[22]</sup>。在 IR 个体中,尽管 IL-6 可由不同类型的细胞产生和释放,但脂肪组织的巨噬细胞是导致 IL-6 释放至外周血的主要原因,IL-6 可与转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )结合,从而诱导 Th17 细胞生成<sup>[23]</sup>。

研究表明,缺乏 IL-17RA 的 IL-17RA<sup>-/-</sup> 小鼠饲喂高脂饮食(HFD)体重反而减轻,可能是由于机体 IL-17/IL-17RA 轴的缺乏,导致肠道不能充分吸收饮食中的脂质;同时 IL-17R 缺乏还会产生 IR 等代谢综合征,可能是由于 IL-17R 缺乏导致肠道有害的革兰阴性细菌的增殖,引起肠道菌群失调,并增加小鼠血中脂多糖向 VAT 的转运导致脂肪组织炎症;同时也可致使胰岛素信号传导相关激酶如磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)通路和蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化失活,从而导致 IR 等代谢综合征发生<sup>[24]</sup>。

由于 IL-17R 在单核细胞和巨噬细胞等细胞普遍表达,因此,IL-17 可通过激活促炎细胞而引起强力的促炎反应<sup>[25]</sup>。已知 IL-17A 会引起炎症反应,不仅参与自身免疫性疾病的发病,而且还参与多种代谢性疾病和传染性疾病的发病<sup>[26]</sup>。研究发现,从脂肪组织 Th17 细胞中产生的 IL-17A 可以与巨噬细胞源性的 TNF- $\alpha$  协同作用,以增强脂肪细胞产生招募 Th17 细胞的 CC 趋化因子配体 20(CCL20)的作用,从而加剧慢性炎症,进一步增强 Th17 细胞的浸润性,同时发现 IL-17A 在 3T3-L1 脂肪细胞中协同扩增巨噬细胞源性 TNF- $\alpha$  诱导 IL-6 的分泌和 IL-17RA 表达上调,在

IR 小鼠附睾脂肪组织中,IL-17R 和 ROR $\gamma$ t mRNA 水平明显升高,血清 CCL20 水平也被上调,表明在脂肪组织中,IL-17A 与 TNF- $\alpha$  协同作用增强 IL-6 的产生并促进 Th17 细胞的浸润有助于加剧 IR<sup>[27]</sup>。总之,IL-17 是 Th17 细胞发挥促炎作用的主要效应因子,也是形成脂肪组织炎症的关键分子,靶向 IL-17/IL-17R 轴可能是纠正 AIR 的有效手段。同时,IL-17R 也与肠道菌群和胰岛素信号通路有关,在 IR 形成过程中具有两面性,体内缺乏或过度表达均会导致糖脂代谢异常,形成 AIR,但现在仍缺乏对其相关机制的研究,对于 IL-17R 在 AIR 过程中扮演的角色尚不清楚。

## 3 Th17 细胞/调节性 T 细胞(Treg 细胞)比例失调是形成 AIR 的重要条件

改变 Th17 细胞/Treg 细胞平衡会导致炎症性疾病的发生和发展,如 IR<sup>[28]</sup>。有研究发现,IL-6 和 Th17 细胞/Treg 细胞平衡在胰岛素敏感性中的作用及其潜在机制,向 IR 大鼠注射抗小鼠 IL-6R 单克隆抗体(MR16-1)以阻断 IL-6,分析脂肪组织和血液中的细胞因子、Th17 细胞和 Treg 细胞标记及胰岛素参数,在 IR 组中,IL-6、ROR $\gamma$ t 和 IL-17 的表达水平升高,而 IL-10、叉头状转录因子 3(Foxp3)和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞的表达水平降低。胰岛素敏感性降低,而葡萄糖、总血清胆固醇、甘油三酸酯和游离脂肪酸水平明显提高,但在 IR 的抵抗 IL-6 阻断组中检测到完全相反的参数结果,证明 IR 会导致炎症和 Th17 细胞/Treg 细胞失衡,而 IL-6 可以恢复这种失衡,并在 IR 的发生和发展中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。研究发现,父母暴露于 PM2.5 能够诱导后代形成 IR,同时暴露于 PM2.5 的小鼠脾脏中 Th17 细胞的百分比逐渐增加,但是 Treg 细胞的百分比却降低,这些数据表明,PM2.5 诱导的 IR,与父母中 Th17 细胞/Treg 细胞失衡形成的免疫炎症有关<sup>[29]</sup>。

有研究证实,IL-6 参与调节 T1D 患者外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡<sup>[30]</sup>。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型(PTPN2)是控制 T 细胞极化的关键调控者,在全身各处均广泛表达,尤其在淋巴细胞中(包括 T 细胞)高表达<sup>[31]</sup>。缺乏 PTPN2 的 T 细胞,增强了向 Th1 和 Th17 细胞的诱导,而降低了向 Treg 细胞的诱导,在载脂蛋白 E(ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠的 VAT 中过表达的 PTPN2 可以明显降低 P-STAT3/STAT3 比例,调节 T 细胞的极化,降低 Th17 细胞/Treg 细胞比例,使得促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  表达降低,从而减轻糖尿病小鼠脂肪炎症<sup>[32]</sup>。

内吞作用(endocytosis)主要通过微环境依赖的方式控制蛋白质复合物的亚细胞定位,从而使细胞适应外部信号(包括代谢信号)及组织内不同细胞类型之间的串扰<sup>[33]</sup>。Rab 鸟苷三磷酸酶(Rab-GTPase)家族是通过膜束缚、融合和运动控制细胞内吞运输的中心枢纽,包括 Rab4 家族在内的 Rabs 控制胰岛素诱导的葡萄糖转运蛋白(GLUT4)易位至脂肪细胞的质膜<sup>[34]</sup>。有研究发现,肥胖和 IR 小鼠及肥胖的患者白色脂肪组织(WAT)中的 Rab4b 表达降低,而且脂肪

组织的 T 细胞中 Rab4b 的表达也降低,使用 T 细胞中 Rab4b 特异性失效的小鼠发现 T 细胞中的 Rab4b 失效后,可导致脂肪细胞、脂肪 DC 和 ob-ASC 发生变化,这些变化可以更有效地触发 WAT 常驻 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 Th17 细胞分化;缺乏 Rab4b 的 T 细胞小鼠的 IL-6 水平增高,促进 T 细胞向 Th17 细胞分化。这些改变可促使 Th0 细胞分化为 Th17 细胞,使得脂肪 Th17 细胞早期增加和 Treg 细胞的比例降低,进而引起 WAT 炎症的产生和体积的病理性膨胀,导致肝脏和骨骼肌异位脂肪沉积,形成 IR<sup>[35]</sup>。

CD4<sup>+</sup> T 细胞活化需要在抗原提呈细胞(APC)上呈递主要组织相容性复合体(MHC)-II 依赖性抗原,以及共刺激分子的存在,当 T 细胞受体(TCR)与 MHC-II 分子结合后,共刺激分子诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 APC 启动免疫反应<sup>[36]</sup>。OX40 是一种重要的共刺激分子,对于促进 T 细胞(尤其是 CD4<sup>+</sup> T 细胞)的克隆扩增、分化及生成记忆细胞至关重要<sup>[37]</sup>。OX40 对 IR 的形成主要与脂肪组织中 T 细胞活化的促进,Th1 细胞分化和增殖及 Treg 细胞活性的减弱和促炎性细胞因子产生的增强机制相关<sup>[38]</sup>。在 HFD 诱导的肥胖小鼠脂肪组织内观察到 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 OX40 表达水平增高,OX40 缺乏抑制瘦素诱导的 Th1 分化,并维持 Treg 细胞活性和脂肪组织稳态,通过流式细胞术确定脂肪组织中的 T 细胞发现,OX40 耗竭也会部分降低产生 IL-17 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞比例,这表明 OX40 也可能参与 Th17 细胞分化,从而重新平衡了脂肪组织中的 Th17 细胞/Treg 比例<sup>[38]</sup>。

Th17 细胞和 Treg 细胞在代谢相关疾病中是属于相互克制的关系,在 AIR 形成过程中,二者之间的失衡是脂肪组织炎症发生的重要条件。在 AIR 个体中提高脂肪组织中 Treg 细胞的比例可以有效减轻 Th17 细胞的促炎作用,使脂肪组织环境恢复正常。

#### 4 饮食是导致脂肪组织 Th17 细胞升高形成 AIR 的重要因素

饮食是组织 Th17 细胞相关反应改变的主要驱动力,研究发现,HFD 在多种代谢组织中驱动不同的 Th17 细胞免疫反应,HFD 喂养后,小鼠 WAT 和肠道中 Th17 细胞相关的细胞因子明显降低,而肝脏中 Th17 细胞相关的细胞因子明显增加,引起肥胖的饮食扰乱了肠道免疫力和微生物群组之间的平衡,肠道 Th17 细胞免疫应答的降低导致更宽松的肠道免疫环境,促使细菌从肠道黏膜屏障逃逸,这种产生的代谢性内毒素血症会影响远处的组织,例如脂肪和肝脏,从而加剧局部炎症和全身 IR<sup>[39]</sup>。高盐饮食诱导的 Th17 细胞极化和 IL-17A 产生增加可能会增加自身免疫或炎症性疾病的风险,来自中国北方农村社区的 45 名健康受试者随机入组,所有参与者均保持低盐(3 g/d)饮食 7 d,高盐(18 g/d)饮食 7 d,然后高钾饮食(氯化钾 4.5 g/d)再处理 7 d。根据稳态模型评估指数(HOMA)确定 IR,在高盐饮食干预下,参与者表现出血浆胰岛素水平的升高及 HOMA-IR 的进展,而补充钾后则相关参数下降,且在干预期间,HOMA-IR 的

变化与血浆 IL-17A 水平变化差异有统计学意义(低盐至高盐: $r=0.642, P<0.01$ ;高盐至钾的补充: $r=0.703, P<0.01$ ),基于多元回归分析显示,血浆 IL-17A 为 IR 的独立预测因子<sup>[40]</sup>。

由于人类进化过程中形成的基因记忆,对于高脂高盐饮食的喜好是人类的天性,但是随着人类获取营养物质的方式变得简便,这些饮食习惯也是危害身体健康的头号杀手。AIR 是代谢相关疾病发病的重要原因,而这些饮食习惯导致 Th17 细胞增加,是诱发 AIR 形成的重要因素之一,再次证明,健康饮食对于预防代谢相关疾病的重要性。

综上所述,Th17 细胞在 AIR 形成中,主要是参与了脂肪组织炎症的产生,其发病机制是多方面作用的结果。现今针对 AIR 仍缺乏有效的干预手段和治疗药物,鉴于 Th17 细胞在脂肪炎症发生发展中的作用,表明其具有作为有效治疗靶点的潜力。但根据 IL-17R 在 AIR 中的两面性,说明 Th17 细胞的作用也可能是多角度的,仍需要更多的研究来揭示。希望通过本综述可以为改善 IR 提供新的研究方向。

#### 参考文献

- [1] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. *Cell*, 2012, 148(5): 852-871.
- [2] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 509-520.
- [3] MARTINEZ-SANCHEZ M E, HIRIART M, AL VAREZ-BUYLLA E R. The CD4<sup>+</sup> T cell regulatory network mediates inflammatory responses during acute hyperinsulinemia: a simulation study[J]. *BMC Syst Biol*, 2017, 11(1): 64-76.
- [4] KIM J Y, BACHA F, TFAYLI H, et al. Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 265-272.
- [5] SHIRAKAWA K, YAN X, SHINMURA K, et al. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4626-4639.
- [6] HAN S J, GLATMAN ZARETSKY A, AND RADE-OLIVEIRA V, et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection[J]. *Immunity*, 2017, 47(6): 1154-1168.
- [7] ASGHAR A, SHEIKH N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and

- insulin resistance[J]. *Cell Immunol*, 2017, 315(5):18-26.
- [8] PATEL D D, KUCHROO V K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions [J]. *Immunity*, 2015, 43(6):1040-1051.
- [9] MAZZONI A, MAGGI L, LIOTTA F, et al. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity [J]. *Immunology*, 2019, 158(4): 287-295.
- [10] UCHIYAMA R, YONEHARA S, TANIGUCHI S, et al. Inflammasome and Fas-Mediated IL-1 $\beta$  Contributes to Th17/Th1 Cell Induction in Pathogenic Bacterial Infection In Vivo [J]. *J Immunol*, 2017, 199(3):1122-1130.
- [11] VELU V, MYLVAGANAM G, IBEGBU C, et al. Tfh1 cells in germinal centers during chronic HIV/SIV infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1272):1272-1281.
- [12] LEE B C, LEE J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3):446-462.
- [13] PESTEL J, CHEHIMI M, BONHOMME M, et al. IL-17A contributes to propagation of inflammation but does not impair adipogenesis and/or insulin response, in adipose tissue of obese individuals [J]. *Cytokine*, 2019, 126(5):154865-154874.
- [14] WANG Q, WU H. T cells in adipose tissue: critical players in immunometabolism [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(6):2509.
- [15] KOBAYASHI J, MIYASHITA K, NAKAJIMA K, et al. Hepatic lipase: a comprehensive view of its role on plasma lipid and lipoprotein metabolism [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(10):1001-1011.
- [16] ANDRES-BLASCO I, HERRERO-CERVE RA A, VINUE A, et al. Hepatic lipase deficiency produces glucose intolerance, inflammation and hepatic steatosis [J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(3):179-191.
- [17] ICER M A, GEZMEN-KARADAG M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. *Clin Biochem*, 2018, 59(4):17-24.
- [18] MORIMOTO Y, HIRAHARA K, KIUCHI M, et al. Amphiregulin-Producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis [J]. *Immunity*, 2018, 49(1):134-150.
- [19] BARCHETTA I, ALESSANDRI C, BERTOCCINI L, et al. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2):187-192.
- [20] CUA D J, TATO C M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7):479-489.
- [21] SHAW M H, KAMADA N, KIM Y G, et al. Microbiota-induced IL-1 $\beta$ , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(2):251-258.
- [22] KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, et al. IL-17 and Th17 Cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(12):485-517.
- [23] GONG Y, LIU H, TAO L. Cytokine A regulates the ratio of Th17/Treg via inhibition of expression of IL-6 and TGF- $\beta$  in insulin-resistant HepG2 cells [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12):20181716.
- [24] PÉREZ M M, MARTINS L M S, DIAS M S, et al. IL-17/IL-17R axis elicits intestinal neutrophil migration, restrains gut dysbiosis and LPS translocation in high-fat diet-induced metabolic syndrome model [J]. *Immunology*, 2018, 156(4):339-355.
- [25] MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL-17 family of cytokines in health and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):892-906.
- [26] SUGIMURA N, OTANI K, WATANABE T, et al. High-fat diet-mediated dysbiosis exacerbates NSAID-induced small intestinal damage through the induction of interleukin-17A [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16796-16822.
- [27] SHINJO T, IWASHITA M, YAMASHITA A, et al. IL-17A synergistically enhances TNF $\alpha$ -induced IL-6 and CCL20 production in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(2):241-246.
- [28] TAO L, LIU H, GONG Y. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2):183-188.
- [29] ZHANG J, ZENG X, DU X, et al. Parental PM2.5 exposure-promoted development of metabolic syndrome in offspring is associated with the changes of immune microenvironment [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170(2):415-426.
- [30] CIESLAK M, WOJTCZAK A, CIESLAK M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment [J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(1):15-21.

ucose regulation in patients with acute stroke across China: prevalence and baseline patient characteristics[J]. *Stroke*, 2012, 43(3):650-657.

- [14] 中华医学会神经病学分会中华医学会神经病学分会脑血管病学组,王拥军,刘鸣,等.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):258-273.
- [15] 贾伟平,陆菊明.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)编写说明[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):2-3.
- [16] GERSTEIN H C, MILLER M E, BYINGTON R P, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [17] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3):e46-110.
- [18] WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):11-19.
- [19] JOHNSTON S C, EASTON J D, FARRANT

M, et al. Clopidogrel and Aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3):215-225.

- [20] TANTRY U S, GURBEL P A. Secondary prevention of ischaemic stroke: more evidence to block two pathways affecting platelet activation [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(4):275-278.
- [21] MULLER C, ROIZMAN M, WONG A. Secondary prevention of ischaemic stroke[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(10):1221-1228.
- [22] YANG Y, CHEN W, MENG X, et al. Impact of smoking on platelet function of ticagrelor versus clopidogrel in minor stroke or transient ischaemic attack[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(5):833-840.
- [23] PRZESPOLEWSKI E R, WESTPHAL E S, RAI N K A M, et al. Evaluating the effect of six proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6):1582-1589.
- [24] 徐磊,喻明.缺血性脑卒中二级预防服药依从性研究[J]. *心脑血管病防治*, 2018, 18(6):492-494.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-07-22)

(上接第 3667 页)

- [31] WIEDE F, DUDAKOV J A, LU K H, et al. PTPN2 regulates T cell lineage commitment and alphabeta versus gammadelta specification [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9):2733-2758.
- [32] LI Y, ZHOU H, WANG F, et al. Overexpression of PTPN2 in Visceral Adipose Tissue Ameliorated Atherosclerosis via T Cells Polarization Shift in Diabetic Apoe<sup>-/-</sup> Mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1):118-132.
- [33] DOHERTY G J, MCMAHON H T. Mechanisms of endocytosis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78(11):857-902.
- [34] WOO J R, KIM S J, KIM K Y, et al. The carboxy-terminal region of the TBC1D4 (AS160) RabGAP mediates protein homodimerization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 103(9):965-971.
- [35] GILLERON J, BOUGET G, IVANOV S, et al. Rab4b deficiency in T cells Promotes adipose Treg/Th17 imbalance, adipose tissue dysfunction, and insulin resistance [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(12):3329-3341.
- [36] SAWADA R, ARAI Y, SAGAWA Y, et al. High blood levels of soluble OX40 (CD134), an immune

costimulatory molecule, indicate reduced survival in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(5):2057-2064.

- [37] WU J, CUI Y, ZHU W, et al. Critical role of OX40/OX40L in ILC2-mediated activation of CD4(+) T cells during respiratory syncytial virus infection in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76(7):105784.
- [38] LIU B, YU H, SUN G, et al. OX40 promotes obesity-induced adipose inflammation and insulin resistance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(20):3827-3840.
- [39] CAVALLARI J F, DENOU E, FOLEY K P, et al. Different Th17 immunity in gut, liver, and adipose tissues during obesity: the role of diet, genetics, and microbes [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(1):82-89.
- [40] WEN W, WAN Z, ZHOU D, et al. The amelioration of insulin resistance in salt loading subjects by potassium supplementation is associated with a reduction in plasma IL-17A levels [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(8):571-576.

(收稿日期:2020-01-22 修回日期:2020-07-18)