

# 胆汁酸通过法尼醇受体途径调节糖代谢的研究进展

杜文晋, 邢华冰, 白秀平

山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001

**摘要:** 2型糖尿病(T2DM)占糖尿病总患者人数的90%以上,是除肿瘤和心血管疾病外的第三大疾病。近年来研究发现,胆汁酸对机体葡萄糖稳态有着重要的作用,且主要通过法尼醇受体(FXR)发挥作用。本文重点对胆汁酸的肠肝循环、不同脏器中胆汁酸通过FXR途径调节糖代谢及胰岛素分泌的机制以及FXR与T2DM的相关性的研究现状进行综述,以期探索T2DM的发病原因及治疗提供新思路。

**关键词:** 胆汁酸; 肠肝循环; 法尼醇受体; 糖代谢; 胰岛素; 2型糖尿病

**中图分类号:** R58 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)03-0418-04

## Research progress of bile acids regulating glucose metabolism through farnesol receptor pathway

DU Wen-jin, XING Hua-bing, BAI Xiu-ping

Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: BAI Xiu-ping, E-mail: xiupingbai@sina.com

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM, accounted for more than 90% of the total number of diabetic patients) is the third most common disease after cancer and cardiovascular disease. In recent years, it has been found that bile acids play an important role in glucose homeostasis through farnesoid X receptor (FXR). This review focuses on the enterohepatic circulation of bile acid, the mechanism of bile acid regulating glucose metabolism and insulin secretion in different organs through FXR pathway and on the relationship between FXR and T2DM in order to provide new ideas for the exploration of the pathogenesis and treatment of T2DM.

**Keywords:** Bile acid; Enterohepatic circulation; Fanny alcohol receptors; Type 2 diabetes mellitus

**Fund program:** Natural Science Foundation of Shanxi Province (201901D111378); Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Scholars in Shanxi Province(2016-97)

胆汁酸(bile acids)是胆汁的重要组成部分,在脂肪代谢中起着重要的作用。但随着科学研究的进展,发现胆汁酸除具有辅助消化的功能之外,还可以作为一种代谢信号分子,参与机体糖代谢、内分泌代谢、能量平衡和免疫反应的调节等<sup>[1]</sup>,与代谢综合征、炎症、肿瘤、胆汁淤积、纤维化、肠道微生态、动脉粥样硬化等的发生密切相关<sup>[2-3]</sup>。胆汁酸参与机体的各种生理过程,通过组织或器官中的各种受体启动信号通路,从而在机体内调节代谢。胆汁酸通过胆汁酸受体发挥作用,其受体主要分为核受体和膜受体两种,其中核受体主要<sup>[4]</sup>为法尼醇X受体(FXR)、孕烷X受体(PXR)、维生素D受体(VDR)、小异二聚体伴侣(SHP)以及组成型雄甾烷受体(CAR),膜受体为G蛋白偶联受体(TGR5)。已有研究发现,胆汁酸主要通过FXR介导的信号转导通路对糖代谢平衡进行调节。本文着重对胆汁酸的肠肝循环、胆汁酸通过FXR途径调节糖代谢及胰岛素分泌的具体机制以及FXR与2型糖尿病

相关性的研究现状三个方面进行综述。

### 1 胆汁酸的肠肝循环

胆汁酸是胆固醇分解代谢的最终产物,是人体肝脏中胆固醇的主要去路<sup>[5]</sup>。二十世纪七十年代意大利物理学家Volta等<sup>[6]</sup>首次提出了肠-肝轴,被称为通过肝门静脉和肠系膜静脉连接肠道和肝脏的通道。人体中,肝脏的一些成分分泌到胆汁中,储存于胆囊内,餐后经胆总管排入十二指肠,一部分被小肠重吸收,由门静脉回流至肝脏,然后再经胆汁排到肠腔,如此反复,这种现象被称为肠肝循环<sup>[7]</sup>。胆汁酸的肠肝循环主要包括胆汁酸的合成、转运和代谢。

**1.1 胆汁酸的合成** 胆汁酸由胆固醇通过肝细胞内质网中的微粒体细胞色素P450(CYP)蛋白<sup>[8]</sup>产生。人体中胆汁酸有两种生物合成途径,分为经典途径和替代途径<sup>[9-10]</sup>。在经典合成途径中,胆固醇7 $\alpha$ 羟化酶(CYP7A1)是催化胆汁酸合成

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.028

基金项目: 山西省自然科学基金(201901D111378); 山西省留学回国人员择优资助项目(2016-97)

通信作者: 白秀平, E-mail: xiupingbai@sina.com

经典途径中的第一步和限速步骤<sup>[11]</sup>,随后在一系列酶的作用下生成胆酸(CA)或鹅去氧胆酸(CDCA),其中甾醇12 $\alpha$ -羟化酶(CYP8B1)在CA和CDCA的生产过程中起决定的作用<sup>[12]</sup>,CDCA的生成不需要甾醇CYP8B1的参与。且有研究证明,CYP8B1的活性对CA/CDCA的比值起决定性作用<sup>[12]</sup>。另一胆汁酸合成途径是替代途径,由CYP27A1催化胆固醇羟基化,随后再经由CYP7B1进一步催化羟基化<sup>[13-14]</sup>,生成的胆汁酸以CDCA为主。正常情况下,生成的胆汁酸经典途径占75%,而替代途径只占3%~8%<sup>[15]</sup>。二者不同的是,肝脏是经典途径合成胆汁酸特定且唯一的器官,而替代途径可存在身体各种不同的脏器,如肝脏、巨噬细胞、大脑和肾上腺等。随后CA和CDCA与牛磺酸和甘氨酸结合,在胆汁酸辅酶A合酶(BACS)和胆汁酸辅酶A氨基酸N-酰基转移酶(BAAT)的修饰下<sup>[16-17]</sup>,随胆汁进入肠道(图1)。

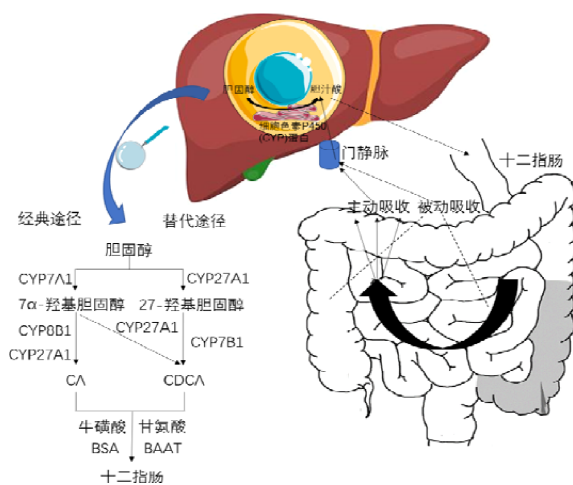


图1 肠肝循环

Fig.1 Enterohepatic circulation

**1.2 胆汁酸的转运和代谢** 肝脏的胆汁酸通过胆汁盐输出泵(BSEP)和多药耐药相关蛋白(MRPs)分泌到胆汁<sup>[18-19]</sup>。当进食触发胆囊收缩或胆汁酸积累过量时,胆汁酸通过MRP家族成员和钠非依赖性有机阴离子转运多肽2(OATP2)介导的肝脏基底外侧输出系统排出<sup>[20-21]</sup>。进入肠中,约95%胆汁酸在回肠末端通过顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)被重吸收回肝脏<sup>[22]</sup>,进入下一个循环。胆汁酸通过ASBT被重吸收后,激活肠细胞的FXR,FXR活化也刺激成纤维细胞生长因子(FGF)-19,负反馈调节胆汁酸的合成,而胆汁酸激活TGR5是增加了胰高血糖素样肽(GLP)-1的分泌。5%胆汁酸被转运到结肠,经过肠道菌群的作用后,一部分通过肠系膜上静脉返回肝脏,其余部分随粪便排出体外。研究显示,血浆中的很小部分胆汁酸不进入循环或排泄,而是与白蛋白或脂蛋白结合,进入不同的组织和或器官中发挥作用<sup>[23]</sup>。

## 2 不同脏器中胆汁酸通过FXR途径调节糖代谢的作用机制

FXR由Nr1h4基因编码,可被胆汁酸激活并影响胆汁酸代谢的转录因子,在人体中表达在肠、肝、胰腺、肾、肾上腺、心脏、血管系统、脂肪等各组织器官中,其中在心脏、血管系统、

脂肪组织中表达较少。以下将重点介绍胆汁酸在肝脏、胰腺、肠道中对糖代谢的作用机制。

**2.1 肝脏中胆汁酸影响糖代谢的作用机制** 大量研究证明,在肝脏中胆汁酸通过FXR介导的信号通路在葡萄糖稳态调节中发挥着重要的作用,主要通过两种途径:FXR/FGF19途径和FXR/SHP途径。(1)FXR/FGF19途径:FGF19是FGFs家族中的一员,与小鼠体内FGF15为同源物,在肠内合成并从肠运输到肝脏发挥作用。FGF19可激活RAS-ERK通路诱导糖原合酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )的磷酸化,促进肝糖原的合成<sup>[24]</sup>,从而起到调节血糖的作用。(2)FXR/SHP途径:胆汁酸活化FXR可通过FXR-SHP-过氧化物酶体增殖激活受体 $\gamma$ 辅助激活因子(PGC)1 $\alpha$ 途径拮抗PGC1 $\alpha$ 的作用而抑制肝脏糖异生。FXR通过SHP下调肝细胞核因子4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )和人叉头框O1(FOXO1)的表达<sup>[25]</sup>,从而下调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-pase)、果糖1,6-双磷酸酶(FBP1)等糖异生关键酶的表达,减少肝糖原异生。这一机制在小鼠实验中通过CDCA和GW4046干预下调糖异生关键酶基因的表达,结果显示血糖下调并改善了db/db糖尿病小鼠的胰岛素敏感性相一致<sup>[26]</sup>。

**2.2 肠道中胆汁酸影响糖代谢的作用机制** FXR和TGR5在小肠和结肠远端的肠细胞中高表达,TGR5主要表达在肠内分泌细胞以及胆囊和胆管上皮细胞中。在肠道中FXR受体受以下机制调节:(1)回肠FXR受体在餐后被胆汁酸激活,增加了肠道中的FGF19(啮齿动物中称FGF15)的合成,通过降低肝脏糖异生和诱导糖异生转录因子CREB的去磷酸化,增加肝糖原合成,以及提高代谢率、减轻体重和肥胖等方式改善糖代谢紊乱<sup>[27]</sup>;(2)胆汁酸激活的FXR诱导葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)的表达来增强肠道上皮细胞对葡萄糖摄取;(3)胆汁酸激活的FXR通过抑制肠上皮细胞线粒体的氧化磷酸化,从而降低能量的产生,减少葡萄糖的转运<sup>[28]</sup>;(4)胆汁酸激活的FXR减少肠刷状缘膜(BBM)中GLUT2的丰度来抑制葡萄糖的上皮运输;(5)在肠道中,胆汁酸可以抑制肠道中有害细菌的增殖,而细菌会对胆汁酸的肠肝循环产生负反馈,包括胆汁酸池的大小和组成的变化<sup>[29]</sup>。胆汁酸可以通过调节肠道菌群、胆汁酸池大小及组成比例来调节糖代谢,虽有研究表明肠道菌群、胆汁酸与2型糖尿病等代谢疾病有着密不可分的关系,但作用机制还需进一步研究证实。

在肠道中,胆汁酸激活TGR5促进肠道L细胞分泌GLP-1,GLP-1通过作用于胰腺 $\beta$ 细胞来调节胰岛素分泌。该信号的传导通过激活细胞色素C氧化酶(COX)和提高cAMP的水平,从而使ATP/ADP比率和细胞的耗氧量升高,致电门控钙通道开放和细胞膜ATP敏感的钾通道(K<sub>ATP</sub>通道)的关闭,导致GLP-1分泌和葡萄糖稳态的改善<sup>[30]</sup>。

**2.3 胰腺中胆汁酸影响糖代谢的作用机制** 胰腺是通过分泌胰岛素和胰高血糖素来调控体内葡萄糖代谢平衡的重要脏器,已有研究表明,人类胰岛B细胞中表达有FXR<sup>[31]</sup>,且胰腺中亦有胆汁酸的存在(如FXR激动剂CDCAs)。胰腺中的胆汁酸以CDCAs为主,可通过激活胰岛B细胞中的FXR,促进

葡萄糖刺激胰岛素分泌过程以增加胰岛素的分泌,从而发挥降糖作用。已有研究发现,FXR通过基因组和非基因组效应调节胰岛素的转录和分泌<sup>[31]</sup>。(1)FXR基因组效应是FXR通过Kruppel样转录因子(KLF)11的诱导,在高糖的诱导下激活胰岛素基因的表达,且有实验表明,该途径是具有葡萄糖依赖性的。最新临床研究显示KLF11变异的患者胰腺β细胞中的胰岛素表达和胰岛素分泌存在缺陷,从而进一步印证了这一观点<sup>[32]</sup>。(2)而FXR通过非基因组效应调节胰岛素分泌是FXR的激活增加了葡萄糖诱导的Akt磷酸化<sup>[31]</sup>,使GLUT2在β细胞重新定位,葡萄糖在线粒体代谢产生ATP,提高胞浆ATP/ADP比值,关闭K<sub>ATP</sub>通道,导致细胞内带正电荷的钾离子增多,细胞膜去极化,触发瞬时电位离子通道TRPA1和电压门控钙通道<sup>[33]</sup>,钙离子内流使细胞内钙离子浓度升高,诱发胰岛素囊泡的出胞。还有研究表明胰腺中存在TGR5主要表达于胰岛α细胞膜上,胰腺中的胆汁酸(如DCAs和LCAs)激活TGR5后,促进胰岛α细胞分泌GLP-1并将其释放至胰岛β细胞,以促进胰岛素分泌入血发挥降糖作用<sup>[34-35]</sup>。

### 3 FXR与2型糖尿病相关性的研究现状

胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的病因,而找到确切的发病原因一直是研究方向,可以确定是遗传因素和环境因素共同作用的结果。越来越多的研究显示胆汁酸对葡萄糖稳态的维持扮演着重要的角色。在Bellafante等<sup>[36]</sup>的一项研究中,妊娠期胆汁淤积小鼠模型血清中胆汁酸升高,会影响β细胞质量,但不足以损害葡萄糖耐量,而怀孕的Fxr<sup>-/-</sup>和TGR5<sup>-/-</sup>小鼠是葡萄糖不耐受的,并且行葡萄糖耐量试验时胰岛素分泌减少,而Fxr<sup>-/-</sup>小鼠也具有胰岛素抗性,这一研究表明,FXR与2型糖尿病的关系密不可分,有理由推测FXR表达的减少或缺失是2型糖尿病形成的病因之一。在Seok等<sup>[37]</sup>的研究中也证实,在FXR基因敲除(KO)或SHP-KO小鼠中,肝脏miR-802水平增加,进而通过依赖SHP方式激活FXR表达降低,导致小鼠胰岛素抵抗和肥胖,而用奥贝胆酸(高选择性FXR受体激动剂)处理可激活FXR、降低miR-802水平并改善胰岛素抵抗和肝脂肪变性,故认为FXR-SHP-miR-802通路可能是治疗2型糖尿病新靶点。更有Zheng等<sup>[38]</sup>的研究发现,猪胆酸(hyocholic acid)通过同时激活TGR5和抑制FXR来上调肠内分泌细胞中GLP-1的产生和分泌,这是一种在其他分泌胆汁酸物种中未发现的独特机制,且猪胆汁酸池中猪胆酸约占76%,而在人体中微乎其微,研发一种可用于人体的猪胆酸类似物治疗2型糖尿病有待探索。

### 4 结语与展望

本文重点对胆汁酸的肠肝循环和胆汁酸在不同脏器通过FXR介导调节糖代谢的具体机制以及FXR与2型糖尿病相关性研究现状进行了综述。根据2018年WHO的统计,目前全球糖尿病患者超过4亿,即每11个人中就有1例糖尿病患者,且其数量在未来的20年内仍将不断扩大,预计到2040年该患

者群将达到近6.42亿,成为世界第七大致死性疾病<sup>[39]</sup>,多层次和多角度研究糖尿病的病因及其治疗已经迫在眉睫。新近研究反映胆汁酸受体FXR与机体葡萄糖稳态密切相关,但目前关于FXR在不同机体及不同组织器官中的降糖作用尚未得到统一认识,所以需要有更多的基础和临床研究来探讨,FXR可否作为一个安全有效的作用靶点应用于临床糖尿病的治疗?胆汁酸可否作为一种新型预测因子来检测糖尿病?尚待更多的科研人员去验证。

### 参考文献

- [1] Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [2] Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [3] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931.
- [4] Shin DJ, Wang L. Bile Acid-Activated Receptors: A Review on FXR and Other Nuclear Receptors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 256: 51-72.
- [5] Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [6] Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, et al. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis[J]. *Ric Clin Lab*, 1987, 17(3): 235-242.
- [7] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile acid physiology[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16Suppl: s4-s14.
- [8] Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(2): 159-165.
- [9] Axelson M, Ellis E, Mörk B, et al. Bile acid synthesis in cultured human hepatocytes: support for an alternative biosynthetic pathway to cholic acid[J]. *Hepatology*, 2000, 31(6): 1305-1312.
- [10] Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 147-191.
- [11] Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 175-200.
- [12] Hoogerland JA, Lei Y, Wolters JC, et al. Glucose-6-phosphate regulates hepatic bile acid synthesis in mice[J]. *Hepatology*, 2019, 70(6): 2171-2184.
- [13] Watanabe M, Houten SM, Matak C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation[J]. *Nature*, 2006, 439(7075): 484-489.
- [14] Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, et al. Bile acids as regulatory molecules[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(8): 1509-1520.
- [15] Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 678-693.
- [16] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.

- [17] Vaz FM, Ferdinandusse S. Bile acid analysis in human disorders of bile acid biosynthesis[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56:10-24.
- [18] Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(2):633-671.
- [19] Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(16):2461-2483.
- [20] Meier PJ, Stieger B. Bile salt transporters[J]. *Annu Rev Physiol*, 2002, 64:635-661.
- [21] Zollner G, Marschall HU, Wagner M, et al. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations[J]. *Mol Pharm*, 2006, 3(3):231-251.
- [22] Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(12):2340-2357.
- [23] Steiner C, Holleboom AG, Karuna R, et al. Lipoprotein distribution and serum concentrations of 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one and bile acids: effects of monogenic disturbances in high-density lipoprotein metabolism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(8):385-396.
- [24] Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis[J]. *Science*, 2011, 331(6024):1621-162.
- [25] Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, et al. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(22):23158-23165.
- [26] Xie C, Jiang C, Shi J, et al. An intestinal farnesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice[J]. *Diabetes*, 2017, 66(3):613-626.
- [27] Cariou B, Bouchaert E, Abdelkarim M, et al. FXR-deficiency confers increased susceptibility to torpor[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(27):5191-5198.
- [28] Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2):159-165.
- [29] Sánchez B. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis: a role for bifidobacteria and lactobacilli? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4):205.
- [30] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3):167-177.
- [31] Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, et al. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(3):363-372.
- [32] Sun YJ, Qu JR, Wang J, et al. Clinical and functional characteristics of a novel KLF11 Cys354Phe variant involved in maturity-onset diabetes of the young[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021:7136869.
- [33] Kong X, Tu Y, Li B, et al. Roux-en-Y gastric bypass enhances insulin secretion in type 2 diabetes via FXR-mediated TRPA1 expression[J]. *Mol Metab*, 2019, 29:1-11.
- [34] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7):1679-1694.e3.
- [35] Park S, Sadanala KC, Kim EK. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(7):587-596.
- [36] Bellafante E, McIlvride S, Nikolova V, et al. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):11523.
- [37] Seok S, Sun H, Kim YC, et al. Defective FXR-SHP regulation in obesity aberrantly increases miR-802 expression, promoting insulin resistance and fatty liver[J]. *Diabetes*, 2021, 70(3):733-744.
- [38] Zheng X, Chen T, Jiang R, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4):791-803.e7.
- [39] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128:40-50.

收稿日期:2021-07-14 修回日期:2021-10-16 编辑:石嘉莹

(上接第417页)

- [27] Qin B, Yang M, Fu H, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):86.
- [28] Vidal C, Barnetche T, Morel J, et al. Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(12):2261-2269.
- [29] Jhun JY, Yoon BY, Park MK, et al. Obesity aggravates the joint inflammation in a collagen-induced arthritis model through deviation to Th17 differentiation[J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(7):424-431.
- [30] Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(8):157-167.

收稿日期:2021-07-23 修回日期:2021-10-08 编辑:石嘉莹