

黄酮类化合物调节肥胖相关炎症的研究进展

温馨¹, 王兴亚², 孙崇德¹, 李鲜^{1*}

1. 浙江大学, 浙江省园艺植物整合生物学研究与应用重点实验室, 浙江 杭州 310058

2. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

摘要: 随着人们生活水平的提高, 肥胖人口数量急剧增加。肥胖可诱导巨噬细胞浸润到脂肪组织, 产生一系列生理变化, 进而引发慢性炎症, 并可进一步发展成代谢综合征、心血管疾病等多种慢性疾病。黄酮类化合物广泛存在于植物中, 大量研究表明, 黄酮类化合物可通过抑制巨噬细胞的浸润、调节信号转导及抗氧化等途径抑制肥胖相关炎症, 并降低与其相关慢性疾病的发生风险。从肥胖诱导炎症相关的发病机制出发, 概述近年来黄酮类物质抑制肥胖所诱导的慢性炎症的作用机制研究进展。黄酮类化合物在调控代谢炎症及其相关疾病方面有广阔应用前景, 筛选更多有效的黄酮类化合物并研究其作用机制, 具有重要的理论与临床应用价值。

关键词: 肥胖; 炎症; 黄酮类化合物; 代谢疾病; 巨噬细胞; 抗氧化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-2972-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.028

Regulation of obesity-induced inflammation by flavonoids

WEN Xin¹, WANG Xing-ya², SUN Chong-de¹, LI Xian¹

1. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Horticultural Plant Integrative Biology, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: With the improvement of living standards, the population of obese people increased dramatically. Obesity can induce macrophage infiltration into adipose tissue, which can cause a series of physiological changes, resulting in chronic inflammation which would further develop into a variety of chronic diseases such as metabolic syndrome, cardiovascular disease, cancer, etc. Flavonoids are a class of natural compounds widely found in plants. Flavonoids can prevent metabolic inflammation and corresponding chronic diseases through inhibiting macrophage infiltration, regulating signal transduction and anti-oxidation, etc. In this review, recent findings about the pathogenesis of obesity-induced inflammation and the effects of flavonoids on treatment of such chronic inflammation are summarized and discussed. Flavonoids have great application potentials in regulation of metabolic inflammation, thus screen more potential active flavonoids and elucidating their mechanism would have both theoretical and clinical significance.

Key words: obesity; inflammation; flavonoids; metabolic disease; macrophage; anti-oxidation activity

现代社会肥胖人群数量快速增长, 已引起广泛关注。当机体能量摄入大于消耗时, 形成过量的三酰甘油存储于脂肪细胞中, 导致脂肪生成和脂肪细胞肥大, 从而导致肥胖。肥胖也是脂肪细胞内分泌功能紊乱的一种状态, 可诱导脂肪组织产生代谢性炎症, 并逐步演变为全身性的慢性低度炎症, 促使胰岛素抵抗和代谢综合征等生理失调状况的发生^[1]。大量临床试验及动物实验结果表明, 肥胖及其所诱导的炎症是 2 型糖尿病、高血压、高血脂、心血管

疾病、癌症等疾病发生发展的重要危险因素之一。

炎症可以分为急性炎症和慢性炎症两大类。急性炎症以红肿、发热、疼痛为特点, 是免疫细胞侵入受伤区域, 消除刺激物, 修复组织的过程, 是一个可促进愈合的短期响应, 通常损伤可以被修复, 炎症得以消退^[2]。相对而言, 慢性炎症并非由外部感染或损伤诱发, 而是由长期的适应不良或生理失调导致的。在慢性炎症过程中, 低剂量的促炎物质长期在体内释放, 可攻击健康细胞、组织和血管等,

收稿日期: 2017-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473397); 浙江省自然科学基金杰出青年项目 (LR16C200001)

作者简介: 温馨 (1990—), 女, 硕士在读, 研究方向为果实次生代谢物质与健康。E-mail: 21416039@zju.edu.cn

*通信作者 李鲜, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事果实次生代谢物质研究。Tel: (0571)88982630 E-mail: xianli@zju.edu.cn

破坏机体平衡,最终导致慢性代谢疾病^[3]。肥胖所诱导的炎症属于后者,是代谢细胞特异性的慢性炎症,伴随着免疫细胞的浸润及游离脂肪酸的释放,是目前肥胖治疗与预防研究领域的热点之一^[4]。

目前,用于治疗慢性炎症的药物主要是非甾体类药,包括阿司匹林、双水杨酸酯、舒林酸等。非甾体类抗炎药物主要通过抑制环氧合酶(COX)及其产生的前列腺素来抑制炎症,但长期服用会损害肾脏和胃肠道,引发血液系统和中枢神经等不良反应,会增加心血管疾病发病风险,不宜用于长期治疗慢性炎症^[5-6]。大量体外和体内实验研究表明,天然产物如黄酮类化合物的摄入可通过不同机制抑制慢性炎症反应且避免非甾体类抗炎药物的副作用,从而起到预防或辅助治疗慢性疾病的作用^[7-9]。

1 肥胖诱导炎症发生机制

1.1 巨噬细胞的浸润及炎症因子的释放

肥胖诱导的炎症主要是脂肪组织和巨噬细胞相互作用的结果。脂肪组织不仅是能量储存器官,还是一个内分泌器官,可分泌多种脂肪细胞因子,调节机体平衡^[10]。脂肪细胞的增大可以增加游离脂肪酸和炎症介质的释放,在肥胖的人或小鼠中,由脂肪组织产生的促炎脂肪细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等显著增加。另外,脂肪组织中巨噬细胞随着肥胖的发生会显著增加,其数量与体质指数、脂肪组织大小以及身体脂肪总量相关^[11]。脂肪细胞释放的 MCP-1 等趋化因子可促进巨噬细胞浸润到脂肪组织,并分化成驻留型巨噬细胞,进而吞噬坏死的脂肪细胞,并进一步释放促炎脂肪细胞因子^[12]。这些促炎脂肪细胞因子可进入血液中,使血浆中细胞因子水平较正常人或小鼠显著偏高,诱发全身性慢性炎症^[13]。

1.2 炎症相关信号通路

在肥胖诱导炎症过程中,多种细胞信号通路被活化。磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是调控细胞和机体能量平衡的关键因子,它表达于各种代谢相关器官中。利用 AMPK 缺失小鼠来明确 AMPK 在炎症发生方面的作用,相比正常小鼠,高脂饮食喂养 AMPK $\alpha 1^{-/-}$ 小鼠脂肪组织中巨噬细胞浸润和促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 水平显著提高^[14]。另外,脂肪细胞所释放的炎症因子可以通过磷酸化作用调控多种信号通路,包括有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)如 c-Jun 氨基末端激酶

(JNK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 p38 MAPK 等^[15-17]。脂代谢炎症也涉及不同转录因子的调控。在肥胖个体中,游离脂肪酸可以抑制脂肪细胞中氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)表达。PPAR- γ 转录活性降低会增加脂肪细胞分泌 MCP-1,进一步促进巨噬细胞浸润^[18]。核转录因子- κ B(NF- κ B)在炎症启动及调节中发挥着重要的作用,可通过介导合成 NO 及促进 TNF- α 和 IL-6 的产生而加重炎症反应,使炎症反应持续扩大^[19]。此外,一些蛋白质如巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4(TLR4)可与饱和脂肪酸形成复合物,诱导巨噬细胞中 NF- κ B 的活化,促进细胞因子 TNF- α 的产生^[20-21]。

1.3 氧化应激

活性氧(ROS)是机体氧化反应或由外因刺激产生的生理过程产物,包括超氧化物、过氧化物、羟基自由基、NO 和过氧亚硝基等。高浓度的 ROS 可损害 DNA、蛋白质、碳水化合物和脂质,进而影响细胞功能^[22-23]。饮食诱导的肥胖小鼠脂肪细胞产生的 ROS 增加^[24-25]。Van 等^[26]分别测定肥胖患者和正常人的氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和氧化极低密度脂蛋白(ox-VLDL),结果表明肥胖患者中 ox-LDL 和 ox-VLDL 比正常人显著偏高。肥胖不仅诱导氧化脂蛋白水平升高,同时也显著降低血液中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的活性^[27],从而促进 ROS 的产生。ROS 可以激活 TNF、NF- κ B 和 JNK 等信号途径诱导细胞凋亡和炎症反应^[28-29]。

2 黄酮类化合物防治肥胖相关炎症的研究

黄酮类化合物是植物次生代谢产物,具有 C₆-C₃-C₆ 碳骨架结构。根据取代基的不同,黄酮类化合物可分为黄烷醇、黄酮、黄酮醇、黄烷酮、花青素和异黄酮六大类。植物源食品如水果、蔬菜、茶叶和红酒等富含黄酮类化合物,研究表明它们具有抗氧化、调脂、抑菌、抗炎等活性,是相对安全且具有广泛药用价值的天然产物(表 1)。

2.1 黄酮类化合物对肥胖相关炎症的作用

黄酮类化合物具有调脂抗炎活性,可以抑制肌肉、脂肪、肝脏等组织的脂质积累、炎症和氧化应激,抑制胰岛素抵抗,延缓脂质代谢异常和慢性炎症相关疾病的发生与发展^[30-32]。流行病学研究表明,摄入黄酮类化合物可降低肥胖诱发的炎症。381 名糖尿病患者在食用富含黄酮类化合物的水果和蔬菜

表 1 主要黄酮类抗炎化合物及食物来源

Table 1 Main anti-inflammatory flavonoids and their food source

种类	食物黄酮	食物来源
黄烷醇	儿茶素、表儿茶素、表儿茶素没食子酸酯	葡萄、红酒等
黄酮	木犀草素	绿叶香料类植物
黄酮醇	山柰酚、槲皮素	大多数植物
黄烷酮	柚皮苷、橙皮苷	柑橘
花青苷	矢车菊素-3-O-葡萄糖苷	红色、紫色、蓝色水果
异黄酮	金雀异黄素、大豆苷元	豆类食物

后,可缓解代谢炎症^[33]。17 名肥胖患者进行双盲、随机、平行试验,每日进食 900 mg 富含黄酮类的果蔬提取物,持续 12 周,可抑制脂质过氧化、减轻氧化应激,减少血清中的 C-反应蛋白(CRPs),减缓炎症的发生^[34]。35 名志愿者(正常人或肥胖患者)每日饮用富含黄酮类化合物的红橙汁,可以减少血浆中的 CRPs,降低血压,改善胰岛素抵抗^[35]。79 名 20~55 岁的高血压患者每日输液(425.8±13.9) mg 儿茶素,可显著降低血浆中的胆固醇和 CRPs,降低血压,缓解炎症和肥胖的发生^[36]。16 名肥胖的男性每天进食花青素(118.5 mg)和酚酸(259.2 mg)持续 4 周,可显著降低体质量、血压、LDL、总胆固醇和 CRPs^[37]。黄烷醇可改善肥胖患者的氧化应激和炎症状态,但是 20 个成年人每日进食含黄烷醇 30~900 mg 的可可饮料 5 d,并未出现改善代谢的状况,证明黄酮类化合物对肥胖诱导炎症的作用是一个长期的过程^[38]。

肥胖是代谢炎症的诱发因素,因此黄酮类化合物对肥胖的抑制作用可以从源头抑制代谢炎症反应。利用高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠模型,饲喂杨梅苷(0.12%) 12 周可显著减轻体质量,减少脂肪组织的量,显著抑制炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6 的释放^[39]。饲喂槲皮素(0.1%)或大豆苷元(0.1%) 12 周可减轻小鼠体质量,减少肥大细胞数量,降低炎症细胞因子水平^[40-41]。饲喂川陈皮素(100 mg/kg) 8 周,在进食量没有显著差异的情况下可以减轻体质量,降低血浆内三酰甘油水平,改善血浆中脂联素水平^[42]。饲喂木犀草素(10 mg/kg) 4 周,可显著抑制小鼠体质量增加、食物摄取量和血浆中细胞因子的增加^[43]。饲喂木犀草素(0.002%、0.01%) 12 周可抑制小鼠体质量增加和白色脂肪组织中血

管再生,减少脂肪组织产生的炎症介质^[44]。

2.2 黄酮类化合物的作用机制

关于黄酮类化合物抑制炎症发生的机制和表型有较多的深入研究,主要集中于黄酮醇中的槲皮素、黄酮中的木犀草素、花青苷中的矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(C3G)等。研究表明,槲皮素可以调节 NF- κ B、PPAR- γ 和 JNK 等细胞信号通路,提高抗氧化酶活性,抑制促炎酶活性,降低促炎细胞因子的水平。木犀草素可以减轻体质量,抑制巨噬细胞浸润,调节 AMPK、NF- κ B 和 PPAR- γ 等途径,抑制体内的促炎细胞因子。C3G 可调节 NF- κ B 和 JNK 等途径,减少 ROS 产生,抑制促炎细胞因子生成。通过大量的体内外实验,发现黄酮类化合物对肥胖相关炎症的抑制作用主要归为以下 3 个方面:1)抑制黏附因子及免疫细胞浸润;2)调节信号传导及转录因子表达;3)抑制炎症诱导的氧化应激。

2.2.1 抑制免疫细胞的浸润及黏附因子

由于巨噬细胞浸润到脂肪组织后与脂肪细胞互作而建立恶性循环,因此抑制巨噬细胞浸润到脂肪组织可以缓解炎症。细胞黏附分子如 ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 等通过促进免疫细胞浸润加剧炎症^[45]。黄酮类化合物可以减少黏附因子,抑制免疫细胞的浸润。利用高脂饮食诱导的雄性 SD 大鼠模型,饲喂表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG, 3.2 g/kg) 16 周,可显著抑制巨噬细胞的浸润和 TNF- α 的产生^[46]。利用高胆固醇饮食诱导的肥胖雄性新西兰白兔,饲喂山柰酚(150 mg/kg)可显著抑制主动脉中 E 选择素(E-SEL)、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 等的基因和蛋白表达,减少动脉中促炎细胞因子水平^[47]。利用高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠模型,饲喂柚皮素(100 mg/kg)可抑制巨噬细胞浸润到脂肪组织^[48];饲喂槲皮素(0.05%) 9 周,可抑制巨噬细胞在骨骼肌中的积累,减少促炎细胞因子^[49];饲喂槲皮素(0.1%) 12 周可显著抑制巨噬细胞在脂肪组织中的浸润和积累,减少巨噬细胞 M1/M2 比例,降低促炎细胞因子水平^[40]。利用同一小鼠模型,饲喂木犀草素(0.002%、0.01%) 12 周可抑制免疫细胞浸润到附睾脂肪组织,减少脂肪组织产生的炎症介质^[44]。在体外实验中,利用 3T3-L1 脂肪细胞和 RAW264.7 巨噬细胞系模型,富含花青素的黑莓和蓝莓饮料可以抑制巨噬细胞的分化和脂肪的积累,减少脂肪细胞因子的产生^[50]。

2.2.2 调节信号传导及转录因子表达

大量体内外

实验结果表明,黄酮类天然物质具有调节信号传导及转录因子表达的作用,从而抑制肥胖所诱导的炎症因子表达及减缓炎症反应。利用高脂饮食诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠模型,饲喂柚皮苷 (0.2 g/kg) 可以活化 AMPK 调节脂质代谢,进而调节脂肪细胞因子,缓解炎症^[51]。利用高脂饮食诱导的肥胖雄性 SD 大鼠模型,饲喂 EGCG 可显著抑制 TLR4 介导的炎症反应,减少血浆中促炎细胞因子水平^[52]。利用高脂饮食诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠模型,饲喂川陈皮素 (100 mg/kg) 8 周可促进白色脂肪组织中 PPAR- γ 基因和蛋白表达,促进脂联素等抗炎细胞因子,抑制 TNF- α 和 MCP-1 等促炎细胞因子 mRNA 表达水平^[42]。从 C57BL/6 小鼠获得的骨髓源性肥大细胞中,木犀草素通过调节 PPAR- γ /PKC 途径下调 TNF- α 和 IL-6 表达^[44]。利用动脉粥样硬化的 ApoE 小鼠模型,饲喂富含表儿茶素 (1%) 的饮食,可以通过抑制 NF- κ B 活化抑制血浆中血清淀粉样蛋白 A (SAA) 和 CRPs 的升高,缓解由高胆固醇饮食诱导的小鼠动脉粥样硬化炎症^[53]。利用高脂饮食诱导的雄性 C57BL/6J 小鼠模型,饲喂 C3G (0.2%) 12 周,可通过调节脂肪组织的 JNK/FoxO1 途径抑制促炎细胞因子水平^[54]。

体外研究表明,EGCG、槲皮素和木犀草素可通过活化 AMPK/SIRT-1 途径抑制巨噬细胞浸润到脂肪组织,缓解炎症^[40,55]。研究还发现金雀异黄素可解除 RAW264.7 巨噬细胞中由脂多糖 (LPS) 抑制的 AMPK 磷酸化,并通过激活 AMPK 抑制 NF- κ B 活化,从而减少促炎细胞因子的产生^[56]。表儿茶素、儿茶素和槲皮素处理 3T3-L1 脂肪细胞,可抑制 TNF- α 诱导的 PPAR- γ 下调,从而抑制 NF- κ B、MAPKs 和 AP-1 活化,减少炎症细胞因子水平,增加脂联素等抗炎细胞因子水平^[57-58]。黄芩苷可抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞模型中 TLR4 的表达和 NF- κ B 的活化,并通过 TLR4/NF- κ B 途径减少 ICAM-1、MCP-1、COX-2、TNF- α 和 IL-6 等炎症介质^[59]。利用相同的模型,原花青素 C1 可通过 TLR4 抑制 MAPK 和 NF- κ B 途径,减少 NO 和促炎细胞因子产生^[60]。Bao 等^[61]发现 EGCG 可通过下调 TLR4 途径减少 LPS 诱导的 3T3-L1 脂肪细胞模型中细胞促炎细胞因子的释放。利用 3T3-L1 脂肪细胞和 RAW264.7 巨噬细胞共培养模型分析,发现柚皮素可通过活化 PPAR- γ 和抑制 NF- κ B/JNK 途径,抑制 TNF α 诱导的 TLR2 的基因表达,改善肥胖相关

炎症^[62]。C3G、木犀草素、金雀异黄素和槲皮素预处理细胞,可通过抑制 IKK- β /NF- κ B 途径减少促炎介质的表达^[63-66]。大豆苷元和木犀草素处理可显著增强 3T3-L1 脂肪细胞中 PPAR- γ 的转录活性,增加脂肪细胞因子如脂联素的量,降低促炎症基因表达^[41,67]。槲皮素处理分化的人淋巴瘤单核细胞 U937 可抑制 JNK 和 c-Jun 的磷酸化^[68]。槲皮素也可通过 PI3K/Akt 通路参与抗细胞凋亡作用,抑制氧化应激和炎症级联反应^[43]。柚皮苷处理血管平滑肌细胞 (VSMC) 可抑制 NF- κ B 和 AP-1 活化,减少 TNF- α 诱导的细胞因子的产生^[69]。

2.2.3 抑制炎症诱导的氧化应激 肥胖诱导的脂肪细胞因子可通过不同方式刺激 ROS 的产生,一是由脂肪酸的线粒体和过氧化物酶体氧化反应产生;二是由于肥胖患者过量消耗氧气,使得线粒体呼吸链产生自由基。此外,富含脂质的饮食也会通过改变氧代谢促进活性氧的产生,这些产生 ROS 的氧化过程即为氧化应激^[70]。减少 ROS 可抑制 TNF、JNK 和 IKK 等炎症通路。黄酮类化合物已经被证实具有清除自由基等抗氧化活性^[71]。在人体内,黄酮类化合物可通过抗氧化作用降低血浆中的 CRP 水平^[72]。在体内实验中,利用高胆固醇诱导的雌性新西兰白兔,饲喂槲皮素 (25 mg/kg) 90 d 可显著抑制 COX、脂氧合酶 (LOX) 和血清中一氧化氮合酶 (NOS) 活性,减少血清中 CRPs 水平,防治脂代谢炎症诱发的动脉粥样硬化^[73]。利用 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型,饲喂槲皮苷 (30 mg/kg) 30 d 可减少胰腺、肝脏、肾脏中脂质过氧化物、抑制脂肪浸润并缓解炎症,增加抗氧化酶和非酶物质,维持这些组织的正常状态和功能^[74]。利用炎症大鼠气囊模型,饲喂柚皮苷或橙皮苷可显著减少脂质过氧化,提高抗氧化酶如 SOD、CAT 等活性,抑制 TNF- α 等促炎细胞因子产生^[75]。体外实验表明,C3G 处理 3T3-L1 脂肪细胞和人脐静脉内皮细胞 (HUVEC),可修复由炎症因子 TNF- α 引起的细胞损伤,减少 ROS 产生^[76-77]。研究发现 SD 大鼠血浆中提取的代谢物橙皮素具有较强的体外抗氧化活性,可通过抑制 RAW264.7 细胞中 LPS 诱导的 NF- κ B 活化和降解来抑制 iNOS 和 COX-2 的表达,从而显著抑制 NO 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平,减少 ROS 产生^[78]。

3 展望

本文从植物黄酮类化合物抗炎角度入手,对肥胖相关炎症防治的相关研究进行综述,总结了黄酮

类化合物可通过调节巨噬细胞浸润和炎症通路,以及抗氧化活性发挥抵抗肥胖及炎症的作用。本文证实了黄酮类化合物可从多方面、多层次、多靶点对炎症起到调节作用,并且相比于目前主要抗炎药物,黄酮类化合物具有天然、低毒、副作用小等特点。为利用黄酮类化合物来预防和减轻代谢炎症相关疾病提供了可行性,并为开发保健品或其他相关药物提供依据。然而,黄酮类化合物种类繁多,其调节肥胖相关炎症的机制复杂、多样,不同化合物体内代谢的生物有效性、量效、构效以及协同作用机制等诸多问题还有待深入研究。此外,目前虽然有部分黄酮类化合物调节肥胖相关炎症的临床试验数据,但是普遍具有周期短、机制不清、样本容量小等缺点,生物体个体差异和天然产物互作的效果差异也是要考虑的因素,更广泛的临床应用亟待深入研究。

参考文献

- [1] Bastard J P, Maachi M, Lagathu C, *et al.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2006, 17(1): 4-12.
- [2] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [3] Lucas C. Inflammation [J]. *Alter Med*, 2013, 8: 24.
- [4] Hotamisligil G S, Gokhan S. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [5] 施文,王永铭,程能能,等. 非甾体类抗炎药的不良反应研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 19(1): 57-62.
- [6] Bhala N, Emberson J, Merhi A, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials [J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779.
- [7] Gautam R, Jachak S M. Recent developments in antiinflammatory natural products [J]. *Med Res Rev*, 2009, 29(5): 767-820.
- [8] Gomes A, Fernandes E, Lima J L F C, *et al.* Molecular mechanisms of anti-inflammatory activity mediated by flavonoids [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(16): 1586-1605.
- [9] Gonzalez R, Ballester I, Lopez-Posadas R, *et al.* Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation [J]. *Crit Rev Food Sci*, 2011, 51(4): 331-362.
- [10] Fortuño A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ: Role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases [J]. *J Physiol Biochem*, 2003, 59(1): 51-60.
- [11] Weisberg S P, McCann D, Desai M, *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796.
- [12] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, *et al.* MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1494.
- [13] Shoelson S E, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2169-2180.
- [14] Zhang W, Zhang X, Wang H, *et al.* AMP-activated protein kinase $\alpha 1$ protects against diet-induced insulin resistance and obesity [J]. *Diabetes*, 2012, 62(3): 998.
- [15] Johnson G L, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases [J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1911-1912.
- [16] Bost F, Aouadi M, Caron L, *et al.* The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity [J]. *Biochimie*, 2005, 87(1): 51-56.
- [17] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance [J]. *Nature*, 2002, 420(6913): 333-336.
- [18] Ricote M, Li A C, Willson T M, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. *Nature*, 1998, 391(6662): 79-82.
- [19] Osborn O, Olefsky J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 363-374.
- [20] Lee J Y, Sohn K H, Rhee S H, *et al.* Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 16683-16689.
- [21] Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, *et al.* Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 84-91.
- [22] Yu B P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species [J]. *Physiol Rev*, 1994, 74(1): 139-162.
- [23] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950.
- [24] Talior I, Yarkoni M, Bashan N, *et al.* Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- δ activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice [J]. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2003, 285(2): E295-E302.
- [25] Chen L, Liu L, Li C, *et al.* Apple pomace polysaccharides improves mitochondrial function and reduces oxidative stress in the liver of high-fat diet-induced obese mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, doi: 10.1002/mnfr.201600433.
- [26] Van Gaal L F, Vertommen J, De Leeuw I H. The *in vitro* oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 137: S39-S44.
- [27] Ozata M, Mergen M, Oktenli C, *et al.* Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity [J]. *Clin*

- Biochem*, 2002, 35(8): 627-631.
- [28] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
 - [29] Blaser H, Dostert C, Mak T W, *et al.* TNF and ROS Crosstalk in inflammation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(4): 249-261.
 - [30] 马洁桃, 张 岭, 王 茵. 黄酮类化合物的降脂活性及其作用机制的研究进展 [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(4): 370-372.
 - [31] Babu P V A, Liu D, Gilbert E R. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(11): 1777-1789.
 - [32] Assini J M, Mulvihill E E, Huff M W. Citrus and lipid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(1): 34-40.
 - [33] Mahoney S E, Loprinzi P D. Influence of flavonoid-rich fruit and vegetable intake on diabetic retinopathy and diabetes-related biomarkers [J]. *J Diab Compl*, 2014, 28(6): 767-771.
 - [34] Cases J, Romain C, Dallas C, *et al.* Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2015, 66(1): 120-125.
 - [35] Silveira J Q, Dourado G K Z S, Cesar T B. Red-fleshed sweet orange juice improves the risk factors for metabolic syndrome [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2015, 66(7): 830-836.
 - [36] Romero-Prado J, María M, Curiel-Beltrán J A, *et al.* Dietary flavonoids added to pharmacological-antihypertensive therapy are effective in improving blood pressure [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 117(1): 57-64.
 - [37] Wright O R L, Netzel G A, Sakzewski A R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of dried purple carrot on body mass, lipids, blood pressure, body composition, and inflammatory markers in overweight and obese adults: The quench trial 1 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(6): 480-488.
 - [38] Stote K S, Clevidence B A, Novotny J A, *et al.* Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(10): 1153-1159.
 - [39] Choi H N, Kang M J, Lee S J, *et al.* Ameliorative effect of myricetin on insulin resistance in mice fed a high-fat, high-sucrose diet [J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8(5): 544-549.
 - [40] Dong J, Zhang X, Zhang L, *et al.* Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: A mechanism including AMPK α 1/SIRT1 [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 363-374.
 - [41] Sakamoto Y, Naka A, Ohara N, *et al.* Daidzein regulates proinflammatory adipokines thereby improving obesity-related inflammation through PPAR γ [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(4): 718-726.
 - [42] Lee Y S, Cha B Y, Choi S S, *et al.* Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1): 156-162.
 - [43] Liu H, Guo X, Chu Y, *et al.* Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats [J]. *Gene*, 2014, 545(1): 149-155.
 - [44] Xu N, Zhang L, Dong J, *et al.* Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1258-1268.
 - [45] Springer T A. Adhesion receptors of the immune system [J]. *Nature*, 1990, 346(6283): 425-434.
 - [46] Cao Y, Bao S, Yang W, *et al.* Epigallocatechin gallate prevents inflammation by reducing macrophage infiltration and inhibiting tumor necrosis factor- α signaling in the pancreas of rats on a high-fat diet [J]. *Nutr Res*, 2014, 34(12): 1066-1074.
 - [47] Kong L, Luo C, Li X, *et al.* The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12(1): 112-115.
 - [48] Yoshida H, Watanabe H, Ishida A, *et al.* Naringenin suppresses macrophage infiltration into adipose tissue in an early phase of high-fat diet-induced obesity [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2014, 454(1): 95-101.
 - [49] Le N H, Kim C S, Park T, *et al.* Quercetin protects against obesity-induced skeletal muscle inflammation and atrophy [J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014: 834294.
 - [50] Garcia-Diaz D F, Johnson M H, de Mejia E G. Anthocyanins from fermented berry beverages inhibit inflammation-related adiposity response *in vitro* [J]. *J Med Food*, 2015, 18(4): 489-496.
 - [51] Peng P, Gao D M, Mohamed S, *et al.* Naringin ameliorates metabolic syndrome by activating AMP-activated protein kinase in mice fed a high-fat diet [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 518(1): 61-70.
 - [52] Bao S, Cao Y, Fan C, *et al.* Epigallocatechingallate improves insulin signaling by decreasing toll-like receptor 4 (TLR4) activity in adipose tissues of high-fat diet rats [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(4): 677-686.
 - [53] Morrison M, van der Heijden R, Heeringa P, *et al.* Epicatechin attenuates atherosclerosis and exerts anti-inflammatory effects on diet-induced human-CRP and NF- κ B *in vivo* [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 149-156.
 - [54] Guo H, Xia M, Zou T, *et al.* Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1 [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(4): 349-360.
 - [55] Xiao N, Mei F, Sun Y, *et al.* Quercetin, Luteolin, and epigallocatechingallate promote glucose disposal in

- adipocytes with regulation of AMP-activated kinase and/or sirtuin 1 activity [J]. *Planta Med*, 2014, 80(12): 993-1000.
- [56] Ji G, Zhang Y, Yang Q, *et al*. Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF- κ B following AMP kinase activation in RAW 264. 7 macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 7(12): e53101.
- [57] Vazquez-Prieto M A, Bettaieb A, Haj F G, *et al*. (-)-Epicatechin prevents TNF α -induced activation of signaling cascades involved in inflammation and insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 527(2): 113-118.
- [58] Vazquez Prieto M A, Bettaieb A, Rodriguez Lanzi C, *et al*. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(4): 622-633.
- [59] Cui L, Feng L, Zhang Z H, *et al*. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 294-303.
- [60] Byun E B, Sung N Y, Byun E H, *et al*. The procyanidin trimer C1 inhibits LPS-induced MAPK and NF- κ B signaling through TLR4 in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(2): 450-456.
- [61] Bao S, Cao Y, Zhou H, *et al*. Epigallocatechingallate (EGCG) suppresses lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 (TLR4) activity via 67 kD alaminin receptor (67LR) in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(10): 2811-2819.
- [62] Yoshida H, Watanabe W, Oomagari H, *et al*. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(7): 1276-1284.
- [63] Zhang Y, Lian F, Zhu Y, *et al*. Cyanidin-3-*O*- β -glucoside inhibits LPS-induced expression of inflammatory mediators through decreasing I κ B α phosphorylation in THP-1 cells [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(9): 723-730.
- [64] Gao X, Liu K, Huang F, *et al*. Positive and negative regulation of insulin action by genistein in the endothelium [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1): 222-230.
- [65] Guo X D, Zhang D Y, Gao X J, *et al*. Quercetin and quercetin-3-*O*-glucuronide are equally effective in ameliorating endothelial insulin resistance through inhibition of reactive oxygen species-associated inflammation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(6): 1037-1045.
- [66] Kim H J, Lee W, Yun J M. Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1383-1391.
- [67] Ding L, Jin D, Chen X. Luteolin enhances insulin sensitivity via activation of PPAR γ transcriptional activity in adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(10): 941-947.
- [68] Overman A, Chuang C C, McIntosh M. Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage-conditioned media [J]. *Int J Obesity*, 2011, 35(9): 1165-1172.
- [69] Lee E J, Kim D I, Kim W J, *et al*. Naringin inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and AKT phosphorylation in tumor necrosis factor- α induced vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(12): 1582-1591.
- [70] Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, *et al*. Inflammation, oxidative stress, and obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(5): 3117-3132.
- [71] Borges Bubols G, da Rocha Vianna D, Medina-Remon A, *et al*. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2013, 13(3): 318-334.
- [72] Floegel A, Chung S J, Von Ruesten A, *et al*. Antioxidant intake from diet and supplements and elevated serum C-reactive protein and plasma homocysteine concentrations in US adults: A cross-sectional study [J]. *Public Health Nutr*, 2011, 14(11): 2055-2064.
- [73] Bhaskar S, Kumar K S, Krishnan K, *et al*. Quercetin alleviates hypercholesterolemic diet induced inflammation during progression and regression of atherosclerosis in rabbits [J]. *Nutrition*, 2013, 29(1): 219-229.
- [74] Babujanathanam R, Kavitha P, Rao U S M, *et al*. Quercitrin a bioflavonoid improves the antioxidant status in streptozotocin: induced diabetic rat tissues [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2): 121-129.
- [75] Jain M, Parmar H S. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(5): 483-491.
- [76] Guo H, Ling W, Wang Q, *et al*. Cyanidin 3-glucoside protects 3T3-L1 adipocytes against H₂O₂-or TNF- α -induced insulin resistance by inhibiting c-Jun NH 2-terminal kinase activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(6): 1393-1401.
- [77] Speciale A, Canali R, Chirafisi J, *et al*. Cyanidin-3-*O*-glucoside protection against TNF- α -induced endothelial dysfunction: involvement of nuclear factor- κ B signaling [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(22): 12048-12054.
- [78] Yang H L, Chen S C, Senthil Kumar K J, *et al*. Antioxidant and anti-inflammatory potential of hesperetin metabolites obtained from hesperetin-administered rat serum: An *ex vivo* approach [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 60(1): 522-532.