

本文引文格式:黄新亮,伍云云,董博翰.单纯性肥胖者DC负载结核Th优势表位肽后的免疫功能改变探究[J].右江民族医学院学报,2022,44(3):404-407,422.

【论著与临床报道】

单纯性肥胖者DC负载结核Th优势表位肽后的免疫功能改变探究

黄新亮,伍云云,董博翰

(皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探究单纯性肥胖者DC负载结核杆菌Th优势表位肽后的免疫功能改变机制。方法 设肥胖组、健康组、空白组各13例、7例、6例。分离外周静脉血得单核细胞,以细胞因子IL-4和GM-CSF刺激获得DC,对肥胖组和健康组以DC负载结核杆菌的Th优势表位肽制备疫苗,对空白组以DC对照,培养8d后流式仪鉴定DC的成熟度(表达CD11c、CD83、CD86的DC百分率)。各组DC和自身淋巴细胞按照1:20比例混合4d后流式仪鉴定表达活化标志分子ICOS的淋巴细胞、效应CD4+T及CD8+T。并以酶联免疫吸附法检测Th产生的细胞因子IFN- γ 、LDH法检测CTL的细胞毒效应。结果 与健康组及空白组比较,肥胖组表达CD11c、CD83、CD86的DC细胞百分率,活化分子ICOS淋巴细胞、CD4+T、CD8+T百分率及Th产生的细胞因子IFN- γ 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而肥胖组CTL的细胞毒效应比健康组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 单纯性肥胖者DC负载结核杆菌的Th优势表位肽后,DC成熟度及提呈抗原功能增强。且诱导的活化的自身淋巴细胞及分化的效应CD4+T和CD8+T增多。其诱导Th产生的IFN- γ 水平上升而CTL的细胞毒效应下降。

关键词:单纯性肥胖;树突状细胞;表位肽;免疫

中图分类号:R392 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)03-0404-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.017

Changes of immune function in patients with simple obesity after DC loaded with Th dominant epitope peptide of tuberculosis

Huang Xinliang, Wu Yunyun, Dong Bohan

(School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of immune function changes in patients with simple obesity after their DC is loaded with Th dominant epitope peptide of tuberculosis. **Methods** There were 13 cases in the obese group, 7 cases in the healthy group and 6 cases in the blank group. Monocytes were isolated from their peripheral venous blood and these monocytes were stimulated with cytokine IL-4 and GM-CSF to obtain DC. For the obese group and the healthy group, the vaccine was prepared with the DC loaded with Th dominant epitope peptide of mycobacterium tuberculosis. For the blank group, DC was used as the control, and the maturity of DC (percentages of DC expressing CD11c, CD83 and CD86) was determined by the flow cytometry after 8 days of culture. After 4 days of mixture of DC and autolymphocytes at a ratio of 1:20 in each group, the lymphocytes, effector CD4+T and CD8+T which expressed the activated molecule ICOS, were identified by the flow cytometry. The enzyme-linked immunosorbent assay was adopted to detect the cytokine IFN- γ produced by Th and the cytotoxic effect of CTL was detected by LDH method. **Results** Compared with the healthy group and the blank group, the obese group had significantly increased percentages of DC cells express-

基金项目:安徽高校省级自然科学研究重点项目(KJ2019A0415,KJ2021A0829)

第一作者简介:黄新亮(1974-),男,讲师,研究方向:免疫分子与应用,E-mail:1076222023@qq.com

通讯作者简介:董博翰(1980-),男,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤生化与免疫,E-mail:240151563@qq.com

ing CD11c, CD83 and CD86, as well as percentages of lymphocytes, CD4+T, CD8+T of the activated ICOS and increased IFN- γ produced by Th, showing significant differences ($P < 0.05$). The cytotoxic effect of CTL in the obesity group decreased more obviously than that in the healthy group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The maturity and antigen presenting function of DC in patients with only obesity are enhanced after DC is loaded with Th dominant epitope peptide of tuberculosis. And there is an increase in the DC-induced activated autolymphocytes and differentiated effectors CD4+T and CD8+T. DC induces an increase in the level of IFN- γ produced by Th, while an decrease in the cytotoxic effect of CTL.

Key words: simple obesity; dendritic cells; epitope peptide; immune

目前采用体质指数(BMI)即体重(千克)除以身高(米)的平方定义是否肥胖,在中国 BMI 分组方法:正常体重为 $18.5 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$, 超重为 $24 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$, 肥胖定义为 $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 。单纯性肥胖症是指无器质性疾病或无引起肥胖的特殊病因的肥胖症。近年肥胖症在全球的发病率呈现逐年上升趋势,我国是世界上肥胖者最多的国家^[1-2]。已知巨噬细胞在人体免疫的第一道防线中起重要作用。有研究者阐释这些来源于巨噬细胞的炎症过程是导致脂肪组织改变的原因,是肥胖、心血管疾病、脂肪肝和 2 型糖尿病相关的代谢综合征的根源。而且控制组织功能的炎症性巨噬细胞(M2)能转化成促炎性巨噬细胞(M1),于是 M2/M1 巨噬细胞数量之间的平衡对于肥胖的产生至关重要^[3]。再者,外泌体是细胞分泌的一种囊泡样小体,有研究发现外泌体中特定的 miRNAs 通过调控经典棕色脂肪组织的功能及白色脂肪组织褐变的形成,以及参与脂肪组织中巨噬细胞的活化和分化,在肥胖症的病理形成过程中产生了关键作用。因而根据减肥手术后外泌体 miRNA 谱的细微变化,分离并纯化肥胖症患者的自身外泌体,或可成为治疗肥胖的新方法^[4]。

已有研究显示,肥胖者不仅可伴随有高血压、高胆固醇及某些肿瘤外,还可影响机体的非特异性免疫及特异性免疫功能,使体液免疫和细胞免疫功能发生改变,从而使病原菌感染的机会增多。且发现降低体重常常能逆转肥胖症患者的免疫功能。目前认为瘦素可能是一重要的影响内分泌系统及其与免疫系统之间的相互作用的关键因素^[5]。在肥胖小鼠脂肪组织中发现某些 NKT 细胞亚群功能改变与 M1 型极化的增强可能存在密切关系、可能参与了肥胖小鼠脂肪组织慢性炎症的进展^[6]。

综上,巨噬细胞在肥胖症的调节中也起着关键作用,但其它免疫细胞与巨噬细胞如何相互作用尚不明确。再者肥胖者对抗原的免疫应答过程是否存在异常仍不清楚。基于此,本研究拟探究单纯性肥胖症的特异性免疫功能是否下降、是否存在病理性免疫应答所致炎症反应。以结核杆菌 Th 优势表位肽为例刺激

DC 并诱导免疫反应[结核杆菌抗原 Rv0934(350-364)的表位肽 DQVHFQPLPPAVVKL,能激发更强大的 Th 免疫效应,成为 Th 优势表位肽^[7]],设置肥胖组、健康组、空白组。对肥胖组和健康组以 DC 负载结核杆菌的 Th 优势表位肽后制备 DC 疫苗,而空白组以 DC 对照,以流式仪鉴定 DC 的成熟度;各组 DC 和自身淋巴细胞混合后流式仪鉴定表达活化分子 ICOS 的淋巴细胞、效应 CD4+T 及 CD8+T;并以酶联免疫吸附法检测 Th 产生的效应细胞因子 IFN- γ 、LDH 法检测 CTL 的细胞毒效应。

1 对象与方法

1.1 对象 健康组为志愿者 7 例,经健康体检符合正常体重 $18.5 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$ 。空白组和肥胖组分别为 6 例和 13 例,无其他发病史,符合我国肥胖定义的 $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 。三组年龄及性别差异均无统计学意义。

1.2 试剂 外周静脉血,巨噬细胞、无血清 AIM-V 培养液,DC 表面标志分子 CD83、CD11c 及 CD86 的荧光素 PE 标记抗、IL-2、TNF- α 、IL-4、IL-1b、IL-6、GM-CSF、FITC 荧光素标记抗人 CD3 单克隆抗体和 PE 标记的抗人 CD8、CD4、ICOS 单克隆抗体(Biolegend 公司),检测 INF- γ 的 ELISA 试剂盒、优势表位肽 DQVHFQPLPPAVVKL(武汉强耀生物科技有限公司合成)。

1.3 方法

1.3.1 制备 DC 疫苗 肥胖组和健康组分离人外周血单个核细胞并置于 4 孔板中,在 37°C 、含 5% CO_2 的培养箱中培养 3 h;6 孔板中贴壁的为 DC(收集未贴壁的细胞并且冻存,以便后期和 DC 混合培养)。向 6 孔板中加入 100 ng/mL GM-CSF、100 ng/mL IL-4,加 3 毫升/孔无血清 AIM-V 培养液。第 3 天 DC 中加入 Th 优势表位肽(10 $\mu\text{g/mL}$)并加入:TNF- α 10 ng/mL、IL-1b 10 ng/mL、IL-6 1000 U/mL。观察 DC 形态变化,收集第 8 天的 DC 并采用流式细胞仪检测各组 DC 表面标志分子 CD83、CD11c 及 CD86。空白组以 DC 为对照。

1.3.2 T 细胞的活化与鉴定 各组 DC 计数,以 $1 \times$

10⁶/mL 作为刺激细胞,按 DC:T 细胞=1:20 的比例,和复苏冻存的初始 T 细胞混合,37℃ 置于 5% CO₂ 的培养箱中培养,4 d 后收集活化的 T 细胞。流式细胞仪检测各组表达活化分子 ICOS 的 T 细胞百分率。

1.3.3 T 细胞的分化与鉴定 检测各组 CD4+T 和 CD8+T 细胞百分率:在每孔 100 μL PBMC 细胞悬液中,加入 5 μL PE 标记的抗人 CD3 克隆抗体、5 μL FITC 标记抗人 CD4 或 CD8 单克隆抗体,4℃ 避光染色 30 min,以流式细胞仪 C6 检测。

1.3.4 Th 效应的细胞因子 INF-γ 的检测 按照 ELISA 检测试剂盒说明,于波长 450 nm 的酶标仪上读取各孔的 A 值,采用吸光度 A 值为纵坐标(Y)、标准品浓度为横坐标(X),得到相应的曲线,样品的 INF-γ 水平可依据 A 值由标准曲线换算成相应的浓度。

1.3.5 特异性 CTL 细胞毒效应检测 以乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)法检测各组细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)的杀伤活性,靶细胞为巨噬细胞,效靶比为 1:20。CTL 杀伤活性=(效靶混合细胞释放 A 值-自然释放 A 值)/(最大释放 A 值-自然释放 A 值)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组表达 CD11c、CD83、CD86 的 DC 百分率 肥胖组表达 CD11c、CD83、CD86 的 DC 百分率均明显高于空白组和健康组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 1 和表 1。

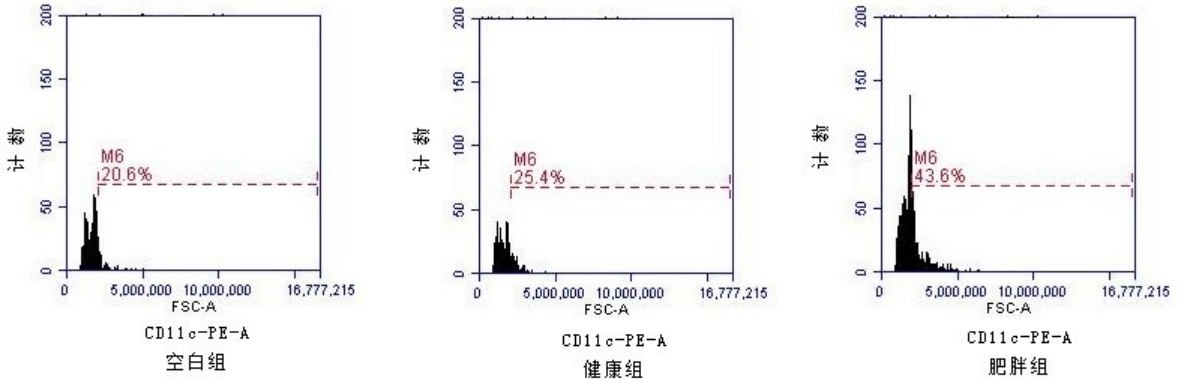


图 1 流式细胞仪检测各组表达 CD11c、CD83、CD86 的 DC 百分率

表 1 各组表达 CD11c、CD83、CD86 的 DC 百分率 单位:%

组别	<i>n</i>	CD11c	CD83	CD86
空白组	6	17.93±1.50	18.10±1.50	19.32±1.13
健康组	7	26.25±1.01 ^a	29.73±1.87 ^a	38.50±2.03 ^a
肥胖组	13	44.99±1.50 ^{ab}	47.64±1.18 ^{ab}	51.16±1.97 ^{ab}
<i>F</i>		916.681	927.891	622.758
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与空白组比较,a:*P* < 0.05;与健康组比较,b:*P* < 0.05。

表 2 各组表达 ICOS 活化分子的 T 细胞百分率 单位:%

组别	<i>n</i>	ICOS
空白组	6	12.93±0.79
健康组	7	20.63±0.82 ^a
肥胖组	13	42.41±1.22 ^{ab}
<i>F</i>		1999.375
<i>P</i>		<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与空白组比较,a:*P* < 0.05;与健康组比较,b:*P* < 0.05。

2.2 各组表达 ICOS 活化分子的 T 细胞百分率 肥胖组表达 ICOS 活化标志分子的 T 细胞百分率均明显高于空白组和健康组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 各组 T 细胞分化的效应 CD4+T 和 CD8+T 的比率 肥胖组表达 CD4+T 和 CD8+T 的比率均明显高于空白组和健康组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 各组表达 CD4+T 和 CD8+T 的比率 单位:%

组别	<i>n</i>	CD4+T	CD8+T
空白组	6	10.66±0.94	12.39±1.44
健康组	7	18.90±0.65 ^a	21.04±0.67 ^a
肥胖组	13	43.34±1.53 ^{ab}	44.73±1.36 ^{ab}
<i>F</i>		1777.886	1704.818
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与空白组比较,a:*P* < 0.05;与健康组比较,b:*P* < 0.05。

2.4 各组 Th 产生 INF- γ 的水平比较 肥胖组 Th 产生的 INF- γ 水平均明显高于空白组和健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组 Th 产生 INF- γ 的水平比较 单位: $\mu\text{g/L}$

组别	<i>n</i>	INF- γ
空白组	6	3.05 \pm 0.21
健康组	7	5.54 \pm 0.51 ^a
肥胖组	13	9.53 \pm 0.44 ^{ab}
<i>F</i>		535.496
<i>P</i>		<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与空白组比较,a: $P < 0.05$;与健康组比较,b: $P < 0.05$ 。

2.5 各组 CTL 的细胞毒效应 肥胖组 CTL 杀伤活性的百分率明显低于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组 CTL 的细胞毒效应 单位:%

组别	<i>n</i>	CTL 杀伤率
空白组	6	9.42 \pm 0.89
健康组	7	37.60 \pm 1.20 ^a
肥胖组	13	18.15 \pm 0.83 ^{ab}
<i>F</i>		1559.145
<i>P</i>		<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与空白组比较,a: $P < 0.05$;与健康组比较,b: $P < 0.05$ 。

3 讨论

单纯性肥胖症患者 Th 与巨噬细胞之间或存在反馈性调节,致使免疫性炎症发生。一方面,M1 细胞产生的细胞因子如对肥胖症患者的 Th 免疫功能产生正调节。如当巨噬细胞受到炎症刺激时,它们会分泌细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 和肿瘤坏死因子(TNF)。加上由活化的淋巴细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生也可产生这些细胞因子,使肥胖症者的 Th 功能加强。另一方面,Th 产生的 IFN- γ 对 M1 细胞起到激活作用。本研究亦发现肥胖组 Th 产生 IFN- γ 的水平分别比空白组和健康组显著升高。当肥胖症者在后天生活中不断接触多样性抗原亦会使 M1 细胞功能持续性升高。已知巨噬细胞还会释放趋化因子、白三烯和前列腺素等促炎细胞因子,这会促使血管通透性增加和炎症细胞的募集,除了局部效应外这些炎症介质还产生全身效应,如诱导急性炎症反应蛋白的产生和发热反应。

有研究者发现^[8],脾脏巨噬细胞与树突状细胞存在相互作用。巨噬细胞可以分子黏附或分泌外泌体的方式传递自身包含的抗原至 DC,后再由 DC 递呈抗原给其特异性 T 细胞,诱导免疫应答。其中组织定居性

巨噬细胞能够吞噬颗粒、病原菌、死亡的细胞及外泌体等抗原,通过细胞因子与趋化因子的产生启动免疫应答。这些组织定居性巨噬细胞若在受到损伤、感染和炎症时,可由骨髓产生的单核细胞来补充。此外,也有研究者^[9]已证实小鼠脾脏 DC 与巨噬细胞共培养时,各自的抗原提呈能力都比单独培养时增强。例如脾脏巨噬细胞吞噬死细胞相关抗原之后,以神经酰胺依赖的方式释放包含抗原的外泌体。而 DC 吞噬此类外泌体后把抗原提呈给特异性 CD4+T 细胞。两类细胞可能借助外泌体进行抗原的交换致使各自的免疫应答能力增强。肥胖症者免疫功能低下与短寿、感染关系密切,如人群幽门螺杆菌感染与超重及肥胖密切相关^[10]。因生活水平的提高及伴随而来的饮食习惯的改变,全球肥胖人数在不断升高,肥胖亦是导致多种肿瘤恶化的重要因素。推测肥胖者体内积累的脂肪能增加雌激素的合成与分泌,与多种妇科恶性肿瘤发生有关^[11]。也有研究表明在 2005—2014 年期,除结直肠癌外,超重和肥胖相关癌症的发病率在年龄 20~74 岁之间的人群显著增加^[12]。本研究也发现肥胖组 CTL 的细胞毒效应比健康组明显下降,肥胖症者是否存在自身免疫疾病仍需求证。当肥胖症者特异性免疫功能下降,体内的抗原可能逐渐堆积造成免疫忽视的打破,以死亡细胞积聚为特征的自身免疫性疾病的免疫反应机制不能忽略。例如发现自身免疫性甲状腺功能减退患者的肥胖及脂代谢明显紊乱,部分患者自身免疫损伤程度^[13]。也发现中老年糖尿病患者中胰岛细胞的自身免疫时常发生,其自身免疫反应以抗体的单阳性为主要特征^[14]。研究者发现体重指数增加可导致甲状腺功能正常者的血清促甲状腺激素浓度增高、游离甲状腺激素略降低^[15]。有研究者研究肥胖儿童发生的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS),发现 IL-10 抗炎的减弱可能是导致肥胖儿童发生 OSAHS 重要因素^[16]。

本研究发现,单纯性肥胖者 DC 负载结核杆菌的 Th 优势表位肽后,DC 成熟度及提呈抗原功能比健康组增强,且诱导的活化的自身淋巴细胞及分化的效应 CD4+T 和 CD8+T 增多,其诱导产生的细胞因子 IFN- γ 水平上升。而肥胖组 CTL 的细胞毒效应比健康组明显下降,但肥胖症者在后天生活中不断接触多样性的抗原,本研究仅以结核 Th 优势表位肽诱导免疫细胞为例探究肥胖症形成过程中的免疫功能改变的机制。再者,虽然实验中各组的年龄及性别差异均无统计学意义,但单纯性肥胖症的诱发因素具有多样性和不确定性,这些因素如何作用于肥胖症患者,需要今后深入探讨,以便为制定肥胖症的量化运动处方提供精准方案^[17]。

(下转第 422 页)

- [26] YUE N J, GOYAL S, ZHOU J H, et al. Intrafractional target motions and uncertainties of treatment setup reference systems in accelerated partial breast irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79 (5): 1549-1556.
- [27] KOST S, GUO B, XIA P, et al. Assessment of Setup Accuracy Using Anatomical Landmarks for Breast and Chest Wall Irradiation With Surface Guided Radiation Therapy [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(4): 239-247.
- [28] CRAVO SÁ A, FERMENTO A, NEVES D, et al. Radiotherapy setup displacements in breast cancer patients: 3D surface imaging experience [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(1): 61-67.
- [29] NIGLAS M, MCCANN C, KELLER B M, et al. A dosimetric study of cardiac dose sparing using the reverse semi-decubitus technique for left breast and internal mammary chain irradiation [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1): 187-193.
- [30] TESTOLIN A, CICCARELLI S, VIDANO G, et al. Deep inspiration breath-hold intensity modulated radiation therapy in a large clinical series of 239 left-sided breast cancer patients: a dosimetric analysis of organs at risk doses and clinical feasibility from a single center experience [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1101): 20190150.
- [31] NISSEN H D, APPELT A L. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 28-32.

收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-03-17

(上接第 407 页)

参考文献:

- [1] 成雅, 李晓屏, 徐则林, 等. 单纯性肥胖症的中医临床研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(7): 174-175, 185.
- [2] BURGUERA BARTOLOME, PANTALONE KEVIN M, GRIEBELER MARCIO L. Obesity medical therapy: it is time to take the bull by the horns [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2021, 96(12): 2939-2941.
- [3] ACÍN-PÉREZ R, IBORRA S, MARTÍ-MATEOS Y, et al. Fgr kinase is required for proinflammatory macrophage activation during diet-induced obesity [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(9): 974-988.
- [4] 张月月, 陈颖, 李文娜. 外泌体在肥胖症中的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(3): 178-182.
- [5] 赵飞. 肥胖对免疫功能的影响 [J]. *国外医学(儿科学分册)*, 2003(6): 316-318.
- [6] 陈冬志, 张景楠, 赵会娟, 等. 小鼠肥胖不同阶段相关免疫器官恒定自然杀伤 T 细胞 (iNKT) 的频率和亚群变化 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(1): 12-22.
- [7] 刘苏东. 结核分枝杆菌免疫优势 CTL 和 Th1 表位的筛选与鉴定 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [8] KLOC M, GHOBRIAL R M, WOSIK J, et al. Macrophage functions in wound healing [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(1): 99-109.
- [9] LINDENBERGH MFS, STOOORVOGEL W. Antigen presentation by extracellular vesicles from professional antigen-presenting cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 435-459.
- [10] 万政策, 胡柳, 胡梅, 等. 体检人群幽门螺杆菌感染与超重、肥胖的相关性研究 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2018, 12(4): 327-331.
- [11] 李婵玉, 邓洁. 肥胖与妇科肿瘤关系的研究进展 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(10): 1441-1444.
- [12] 徐斌峰, 陈刚, STEELE C B, 等. 美国 (2005—2014 年) 与超重和肥胖有关的癌症发病率的趋势带来的思考 [J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(1): 1-4.
- [13] 赖景雄. 自身免疫性甲状腺功能减退患者肥胖及脂代谢分析 [J]. *中国医学工程*, 2014, 22(4): 41, 44.
- [14] 杨帆. 中老年人群肥胖及胰岛自身免疫研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014.
- [15] 郭小勇. 肥胖与甲状腺功能的相关性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [16] 陶荣辉, 薛思忱, 陈旭, 等. 肥胖儿童发生 OSAHS 的促炎和抗炎免疫调节失衡机制探讨 [J]. *江苏医药*, 2020, 46(12): 1230-1233.
- [17] 刘江龙, 陈莹, 甘敏, 等. 肥胖症量化运动处方的制定和实施 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(3): 392-398.

收稿日期: 2022-01-11; 修回日期: 2022-02-13