

论著·基础研究

宫内营养过剩对子代单核细胞及 NK 细胞免疫反应的影响

林 慧*, 陈 茜*, 刘欣梅, 黄荷凤

上海交通大学 医学院附属中国福利会国际和平妇幼保健院, 上海 200030

[摘要] **目的**·探讨宫内营养过剩对子代单核细胞及自然杀伤 (nature killer, NK) 细胞炎症因子表达的影响。**方法**·收集巨大儿 ($n=10$) 及正常体重质量新生儿 ($n=18$) 的脐血, 通过磁珠分选获得单核细胞及 NK 细胞。在单核细胞中加入 PBS (对照) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理, NK 细胞中加入 PBS (对照) 或佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA) + 离子霉素 (ionomycin, ION) 处理。Real-time PCR 及 ELISA 检测对应炎症因子表达水平。**结果**·PBS 对照组中, 巨大儿与正常体重质量新生儿脐血中单核细胞炎症因子表达水平差异无统计学意义。LPS 刺激后, 巨大儿组 $IL-1\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-10$ 、 $CCL5$ 的 mRNA 及蛋白表达水平显著低于正常组。在 PBS 阴性对照及 PMA+ION 刺激后, 巨大儿组 NK 细胞中 $TNF-\alpha$ 的 mRNA 及蛋白表达水平均显著高于正常组, 而 $IFN-\gamma$ 的表达水平差异无统计学意义。**结论**·宫内营养过剩可导致子代脐血中单核细胞对 LPS 的免疫应答功能受损, 而 NK 细胞产生 $TNF-\alpha$ 的能力增强。

[关键词] 巨大儿; 脐血; 单核细胞; NK 细胞; 炎症因子

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.07.006 **[中图分类号]** R714.256 **[文献标志码]** A

Intrauterine high-nutrition induced immunoreaction abnormality in monocytes and nature killer cells in offspring

LIN Hui*, CHEN Xi*, LIU Xin-mei, HUANG He-feng

International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To explore the effect of intrauterine high-nutrition on cytokine expression in umbilical cord blood-derived monocytes and nature killer (NK) cells. **Methods**·Samples of umbilical cord blood were collected from macrosomia ($n=10$) and infants with normal birthweight ($n=18$). Monocytes and NK cells were obtained by magnetic sorting. Purified monocytes were stimulated by lipopolysaccharide (LPS), while purified NK cells were stimulated by phorbol myristate acetate (PMA) and ionomycin (ION). The expression of cytokines was detected by real-time PCR and ELISA. **Results**·There was no significant difference in cytokine expression in the monocytes treated with PBS between macrosomia and infants with normal birthweight. However, dampened responses following LPS stimulation were observed in macrosomia group, including the mRNA and protein expression of $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-10$ and $CCL5$. Moreover, mRNA and protein expression of $TNF-\alpha$ were significantly higher in NK cells from macrosomia group, while no significant difference in $IFN-\gamma$ was found. **Conclusion**·Intrauterine high-nutrition might result in dampened response in monocytes following LPS stimulation and exaggerated expression of $TNF-\alpha$ in NK cells.

[Key words] macrosomia; umbilical cord blood; monocyte; nature killer cell; cytokine

目前,随着全球经济的发展以及生活方式的改变,宫内营养过剩导致的胎儿过度生长的发生率呈迅速增长之势。巨大儿指任何孕周胎儿体质量超出 4 000 g,为宫内营养过剩的主要表现^[1]。中国巨大儿发生率从 1980 年至 2006 年,由 3%~4% 上升至 6.5%,且 2011 年多中心调查显示已高达 7.3%^[2]。近年来,宫内不良环境对胎儿远期健康的影响逐渐受到关注。越来越多的研究证实巨大儿远

期肥胖及 2 型糖尿病风险^[3-4]和哮喘风险^[5-6]增加。这提示宫内营养过剩对胎儿远期代谢及免疫性疾病的发生发展起到重要作用。动物研究证实,宫内高脂环境可以导致子代 IgE 产生能力增强^[7],自身免疫反应增强,而对抗外源性抗原的免疫反应减弱^[8]。而宫内营养过剩对子代免疫细胞功能的影响还有待进一步研究。单核细胞 (monocytes) 是机体固有免疫中的重要细胞,参与抗原提呈、病原微生物

[基金项目] 中国博士后科学基金面上资助项目 (2016M601616); 上海市青年科技英才扬帆计划项目 (17YF1420700) (China Postdoctoral Science Fund, 2016M601616; Shanghai Sailing Program, 17YF1420700)。

[作者简介] 林 慧 (1993—), 女, 博士生; 电子信箱: lnhui_angela@126.com。陈 茜 (1988—), 女, 博士后, 博士; 电子信箱: xichen06@hotmail.com。* 为共同第一作者。

[通信作者] 黄荷凤, 电子信箱: huanghefg@hotmail.com。



的吞噬、T 细胞功能调节等重要过程^[9]。自然杀伤 (nature killer, NK) 细胞是机体重要的淋巴细胞, 主要与抗肿瘤、抗病毒感染有关。近年研究^[10-11]发现 NK 细胞在肥胖人群中高表达, 并在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生发展中起到重要作用。因此, 本研究以巨大儿远期代谢及免疫疾病易感为切入点, 探究巨大儿单核细胞及 NK 细胞炎症因子分泌能力的改变, 揭示其可能的发病机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选择 2016 年 7 月至 12 月在中国福利会国际和平妇幼保健院单胎剖宫分娩的 28 例新生儿, 采集脐血, 其中正常体质量新生儿 18 例, 巨大儿 10 例。巨大儿组纳入标准: 任何孕周胎儿出生体质量超出 4 000 g。正常体质量新生儿组纳入标准: 胎儿出生体质量在 2 500 g 至 4 000 g 之间。巨大儿组及正常体质量新生儿组排除标准: ①合并妊娠期并发症。②合并早产或过期产。③合并多胎妊娠或胎儿畸形。④孕前期身体质量指数 (body mass index, BMI) >24.9 kg/m²。所有实验程序经中国福利会国际和平妇幼保健院人体实验委员会批准, 在脐血收集前告知所有受试新生儿母亲本研究的目的及性质, 并获得知情同意书。

1.2 试剂和仪器

淋巴细胞分离液购自 Biolegend, 抗人 CD14 磁珠 (CD14 MicroBeads, human)、抗人 CD56 磁珠 (CD56 MicroBeads, human)、MS/LS 分离柱购自 Miltenyi, 佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA)、离子霉素 (ionomycin, ION)、TRIzol、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 购自 Sigma Aldrich, qRT-PCR 试剂购自 Qiagen, RNA 反转录 cDNA 试剂盒购自 TaKaRa, ELISA 试剂盒购自 Ebiolegend, 实时荧光定量系统购自 Life Technologies, 酶标仪购自 Tecan。

1.3 实验方法

1.3.1 脐血单个核细胞、单核细胞及 NK 细胞的分离 取肝素钠抗凝的脐血 30 ~ 50 mL, 用淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离单个核细胞。采用免疫磁珠分选 (magnetic cell sorting, MACS) 技术对 CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞进行阳性分选。根据试剂说明书, 分别取 10⁸ 个单个核细胞, 分别加入 20 μ L 抗人 CD14⁺ 或 CD56⁺ 抗体磁珠及 80 μ L 缓冲液, 4 $^{\circ}$ C 孵育 15 min, 洗涤 1 次。将细胞悬液加入 LS/MS 分离柱, 待液体流尽后用缓冲液

洗涤 3 次, 用注射装置迅速将滞留在分离柱中的细胞打入离心管, 得到纯化的细胞悬液。经过流式细胞术鉴定细胞纯度。

1.3.2 单核细胞及 NK 细胞的体外刺激 分离得到的 CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞分别加入含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基, 接种到 24 孔塑料培养板中。分组处理: ①干预组: 在 CD14⁺ 单核细胞培养体系中加入 100 ng/mL LPS, 在 CD56⁺ NK 细胞培养体系中加入 50 ng/mL PMA 及 1 μ g/mL ION, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养条件下分别培养 3、12 及 24 h^[12-14]。②对照组: 在 CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞培养体系中加入等体积 PBS, 同一环境下分别培养 3、12 及 24 h。

1.3.3 Real-time PCR 检测炎症因子 mRNA 的表达水平 体外刺激 3 h 及 12 h 后收集单核细胞及 NK 细胞。用 TRIzol 从细胞中提取总 RNA, 每份标本用寡核苷酸引物反转录到 cDNA, 以荧光定量 PCR 技术扩增目的基因。采用的引物由上海生工生物工程技术服务有限公司设计及合成。引物序列: *IL-1 α* , 5'-AGATGCCTGAGATACCCAAACC-3' (上游), 5'-CCAAGCACACCCAGTAGTCT-3' (下游); *IL-1 β* , 5'-AGCTACGAATCTCCGACCAC-3' (上游), 5'-CGTTATCCCATGTGTCGAAGAA-3' (下游); *TNF- α* , 5'-CAGCCTCTTCTCCTTCCTGAT-3' (上游), 5'-GCCAGAGGGCTGATTAGAGA-3' (下游); *IL-10*, 5'-TTCCAGTGTCTCGGAGGGAT-3' (上游), 5'-GCTGGCCACAGCTTTCAAGA-3' (下游); *CCL5*, 5'-ATCAGCCTCCCCATATGCC-3' (上游), 5'-CGCACCCATTTCTTCTCTGG-3' (下游); *IFN- γ* , 5'-TCGGTAACTGACTTGAATGTCCA-3' (上游), 5'-TCGCTTCCCTGTTTTAGCTGC-3' (下游); β -actin, 5'-CCAACCGCGAGAAGATGA-3' (上游), 5'-CCAGAGGCGTACAGGGATAG-3' (下游)。PCR 循环参数: 预变性, 95 $^{\circ}$ C、30 s, 1 个循环; PCR 反应, 95 $^{\circ}$ C、5 s, 60 $^{\circ}$ C、34 s, 40 个循环。熔解曲线分析: 95 $^{\circ}$ C、15 s, 60 $^{\circ}$ C、30 s, 95 $^{\circ}$ C、15 s。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 对 mRNA 进行相对定量。

1.3.4 ELISA 检测细胞培养上清炎症因子表达水平 体外刺激 24 h 后收集单核细胞及 NK 细胞培养上清, 按照 ELISA 试剂盒说明书要求检测上清液中的 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 、CCL5、IFN- γ 蛋白水平。

1.4 统计学方法

所有实验数据分析使用 SPSS 22.0 统计学软件。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验; 分类变量采用

n (%) 表示, 组间比较用 Pearson χ^2 分析或 Fisher 确切检验。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 母亲孕前及孕期基本信息及新生儿各项指标的比较

巨大儿组的母亲与正常体质量新生儿组的母亲相比, 孕前体质量、BMI 差异均无统计学意义, 而孕期体质量增长显

著增高 (*P* = 0.004), 产前 BMI 显著增高 (*P* = 0.035)。2 组母亲的年龄、学历、身高及孕产次差异均无统计学意义。巨大儿组新生儿出生体质量 (*P* = 0.000) 及出生身长 (*P* = 0.007) 明显大于正常体质量新生儿组, 胎龄差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞分离纯度鉴定

经过流式细胞术鉴定, CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞分离纯度均高达 90% 以上 (图 1)。

表 1 母亲孕前及孕期基本信息及新生儿各项指标的比较
Tab 1 Comparison of maternal and neonatal variables

指标	正常体质量 新生儿组 (N=18)	巨大儿组 (N=10)	<i>P</i> 值	指标	正常体质量 新生儿组 (N=18)	巨大儿组 (N=10)	<i>P</i> 值
母亲				1	8 (44.44)	6 (60.00)	
年龄 / 岁	30.61 ± 2.52	31.80 ± 4.96	0.493	2	5 (27.78)	1 (10.00)	
学历 / <i>n</i> (%)			0.827	≥ 3	5 (27.78)	3 (30.00)	
高中及以下	2 (11.11)	1 (10.00)		产次 / <i>n</i> (%)			1.000
本科	13 (72.22)	6 (60.00)		1	13 (72.22)	7 (70.00)	
研究生	3 (16.67)	3 (30.00)		2	5 (27.78)	3 (30.00)	
身高 / cm	160.78 ± 4.39	161.70 ± 4.92	0.614	新生儿			
孕前体质量 / kg	55.44 ± 8.96	58.20 ± 4.89	0.379	胎龄 / 周	38.98 ± 0.72	39.46 ± 0.46	0.070
孕前 BMI / (kg/m ²)	21.37 ± 2.73	22.24 ± 1.35	0.353	出生体质量 / g	3 318.89 ± 339.11	4 211.00 ± 243.10	0.000
孕期体质量增长 / kg	12.87 ± 3.45	16.94 ± 2.73	0.004	出生身长 / cm	49.94 ± 0.80	51.80 ± 1.69	0.007
产前 BMI / (kg/m ²)	26.36 ± 2.94	28.71 ± 2.10	0.035	性别 / <i>n</i> (%)			0.698
孕次 / <i>n</i> (%)			0.525	男	11 (61.11)	5 (50.00)	
				女	7 (38.89)	5 (50.00)	

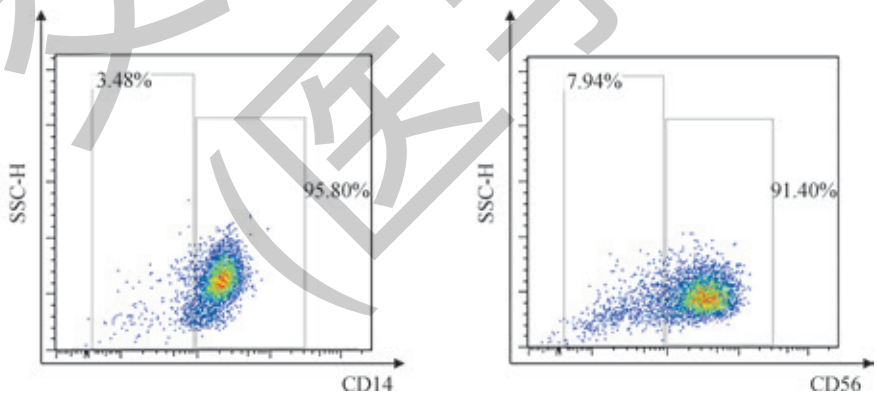
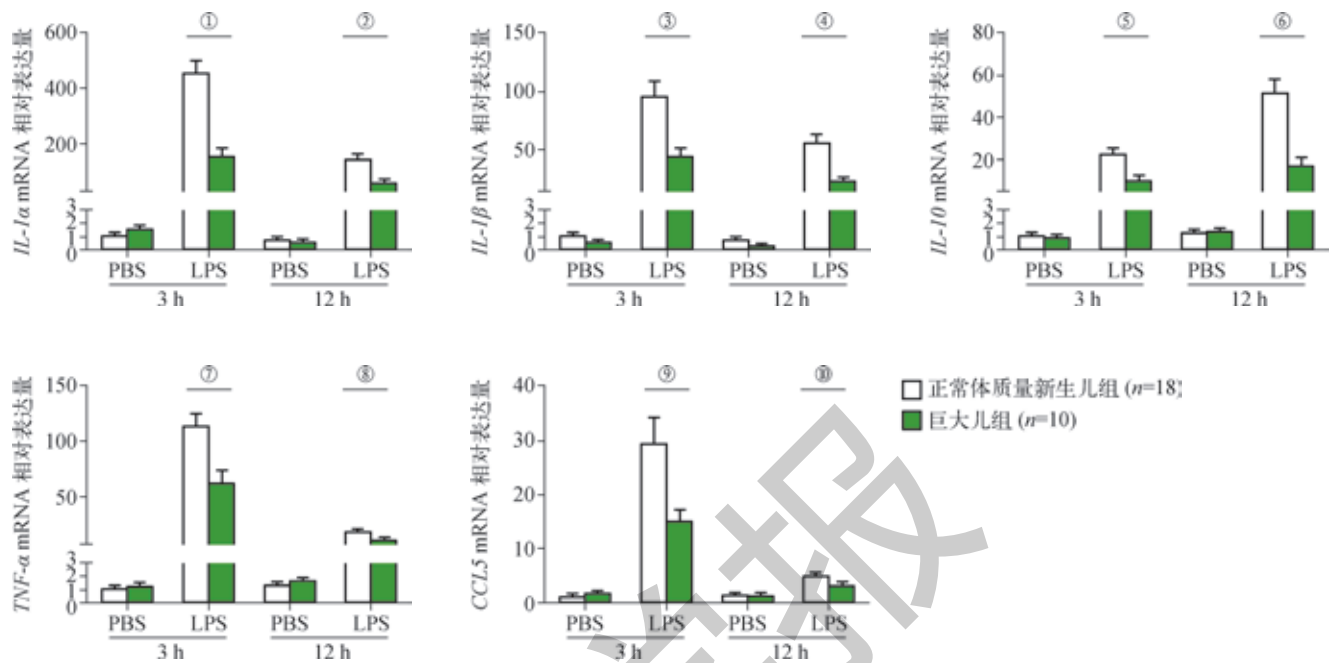


图 1 CD14⁺ 单核细胞及 CD56⁺ NK 细胞纯度鉴定
Fig 1 Purity identification of CD14⁺ monocytes and CD56⁺ NK cells

2.3 巨大儿组与正常体质量新生儿组脐血中单核细胞产生炎症因子能力的比较

PBS 对照组中, 巨大儿组与正常体质量新生儿组脐血中单核细胞炎症因子 *IL-1 α* 、*IL-1 β* 、*IL-10*、*TNF- α* 、*CCL5* 的 mRNA 表达水平无显著差异 (均 *P* > 0.05)。在 LPS 刺激 3 h 后, 巨大儿组 *IL-1 α* 、*IL-1 β* 、*IL-10*、*TNF- α* 、*CCL5* 的 mRNA

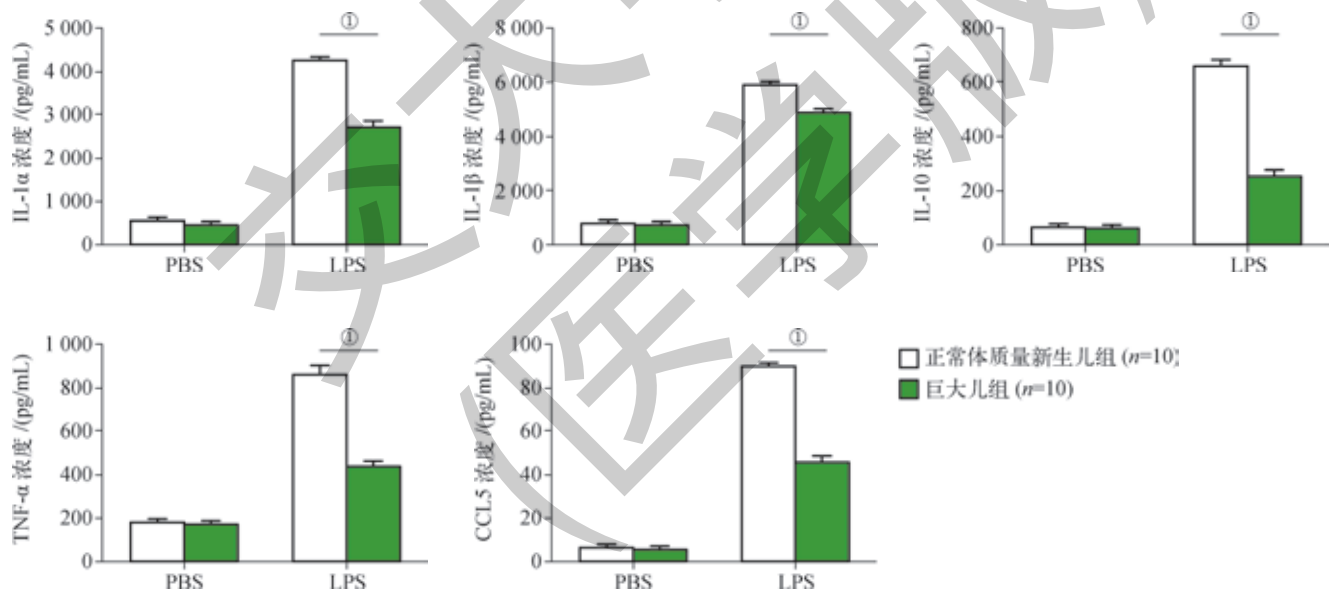
表达水平显著低于正常组 (均 *P* < 0.05)。在 LPS 刺激 12 h 后, 巨大儿组 *IL-1 α* 、*IL-1 β* 、*IL-10*、*TNF- α* 、*CCL5* 的 mRNA 表达水平仍然显著低于正常组 (均 *P* < 0.05) (图 2)。细胞培养上清炎症因子蛋白检测结果与 mRNA 检测结果一致。在 LPS 刺激 24 h 后, 巨大儿组 *IL-1 α* 、*IL-1 β* 、*IL-10*、*TNF- α* 、*CCL5* 的蛋白表达量明显低于正常组 (均 *P* < 0.05) (图 3)。



注: ① $P=0.000$, ② $P=0.004$, ③ $P=0.012$, ④ $P=0.009$, ⑤ $P=0.005$, ⑥ $P=0.003$, ⑦ $P=0.046$, ⑧ $P=0.013$, ⑨ $P=0.045$, ⑩ $P=0.034$ 。

图2 单核细胞在PBS或LPS刺激后炎症因子的mRNA相对表达量

Fig 2 Relative expression of the cytokine mRNA in monocytes treated with PBS or LPS



注: ① $P=0.000$ 。

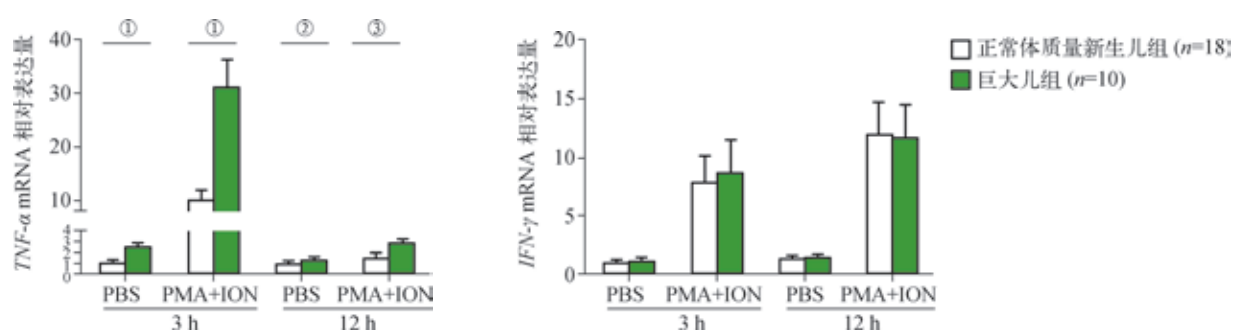
图3 单核细胞在PBS或LPS刺激24h后上清中炎症因子的蛋白表达量

Fig 3 Expression of the cytokines in supernatant of monocytes treated with PBS or LPS for 24 h

2.4 巨大儿组与正常体质量新生儿组脐血中NK细胞产生炎症因子能力的比较

PBS 对照组中, 作用 3 h 或 12 h 后巨大儿组脐血中 NK 细胞炎症因子 $TNF-\alpha$ 的 mRNA 表达水平显著高于正常体质量新生儿组 (均 $P<0.05$), 而 $IFN-\gamma$ 的 mRNA 表达水平差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。在 PMA+ION 刺激

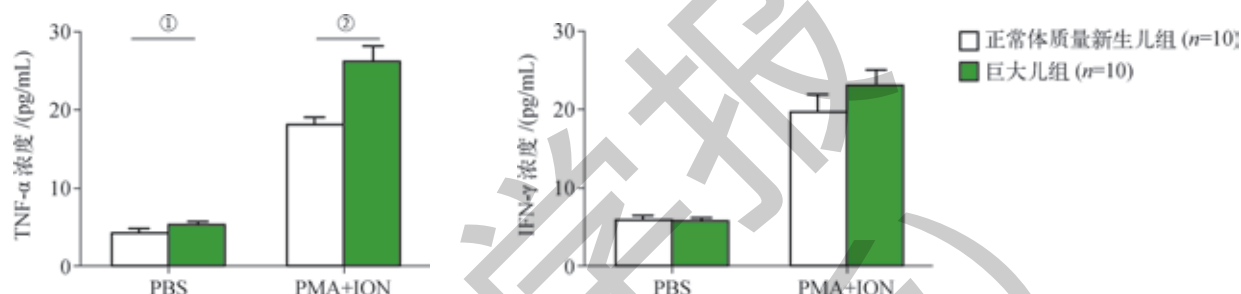
3 h 或 12 h 后, 巨大儿组 $TNF-\alpha$ 的 mRNA 表达水平仍然显著高于正常体质量新生儿组 (均 $P<0.05$), 而 $IFN-\gamma$ 的 mRNA 表达水平在对照组和刺激组中的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图 4)。细胞培养上清炎症因子蛋白检测结果与 mRNA 一致 (图 5)。



注: ^① $P=0.000$, ^② $P=0.029$, ^③ $P=0.013$ 。

图 4 NK 细胞在 PBS 或 PMA+ION 刺激后炎症因子的 mRNA 表达水平

Fig 4 Expression of the cytokine mRNA in NK cells treated with PBS or PMA+ION



注: ^① $P=0.030$, ^② $P=0.002$ 。

图 5 NK 细胞在 PBS 或 PMA+ION 刺激后炎症因子的蛋白表达水平

Fig 5 Expression of the cytokines in NK cells treated with PBS or PMA+ION

3 讨论

宫内不良环境暴露可以影响细胞的发育过程及子代的近远期健康。1980 年代后期, 流行病学家 Barker 提出胎儿编程假说, 经过研究者和临床医生的不断完善, 成为逐渐被接受的健康和疾病的发育起源 (developmental origins of health and diseases, DOHaD) 理论^[15-16]。母体营养作为早期生命发育的重要环境因素, 可以对胎儿代谢和免疫等系统功能产生重要影响^[17-18]。流行病学研究^[5, 19]显示, 巨大儿远期胰岛素抵抗、2 型糖尿病及哮喘等疾病风险增加, 而其具体机制的研究还处于探索阶段。近年来免疫细胞在胚胎源性疾病中的作用逐渐受到关注。动物研究证实, 宫内营养环境因素可以通过表观遗传学等改变影响子代免疫细胞功能^[20], 而免疫细胞功能的改变与肥胖、代谢免疫疾病的发生发展有着紧密的联系^[21]。研究^[10, 22]证实单核细胞和 NK 细胞在肥胖导致的代谢障碍中有着重要的作用。

本研究发现巨大儿组新生儿脐血中的单核细胞在 LPS 刺激后产生炎症因子的能力较正常体质量新生儿组弱, 其中促炎因子 *IL-1α*、*IL-1β*, 抑炎因子 *IL-10* 及趋化因子 *CCL5* 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显下降。有动物研究^[23]证实, 孕期高脂喂养产生的小鼠子代, 其脾脏

细胞在 LPS 刺激下, *IL-6* 及 *TNF-α* 产生能力较正常小鼠弱, 与本研究结果一致。LPS 可与 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 结合, 启动下游信号通路, 诱导炎症因子产生。TLR 信号通路的异常可以导致坏死性小肠结肠炎等新生儿疾病的发生^[24]。而孕期营养过剩的胎儿感染性疾病发病率明显增高, 如坏死性小肠结肠炎、败血症等^[25]。这提示单核细胞免疫应答减弱可能是其疾病发生的重要机制。同时, 有研究^[8]证实母代孕前肥胖可导致子代单核细胞应答能力减弱, 而本研究巨大儿组的母亲孕前体质量正常, 孕期体质量增长明显高于正常体质量新生儿组。这提示孕期为胎儿生长发育的关键窗口期, 即使孕前期无肥胖, 单纯孕期营养过剩导致的巨大儿, 其单核细胞免疫应答功能也显著受损。因此, 孕期饮食指导及巨大儿近远期疾病的防控具有重要意义。

本研究同时发现巨大儿组脐血中的 NK 细胞炎症因子 *TNF-α* 的 mRNA 及蛋白表达水平升高, 而 *IFN-γ* 的 mRNA 及蛋白表达水平无明显改变。有临床研究发现肥胖及 2 型糖尿病患者循环中 NK 细胞数目增多, 功能增强^[10-11]; 同时动物实验证实肥胖小鼠脂肪中 NK 细胞数目增多^[26], *TNF-α* 分泌增加, 从而导致胰岛素抵抗^[27-28]。本研究在脐血中分离出 NK 细胞, 首次在人体研究中证实了巨大儿

TNF- α 的表达水平升高。近年来研究发现 NK 细胞在肥胖导致的胰岛素抵抗中起到重要作用。动物研究^[29]证实使用特异性 NK 细胞表面抗体去除 NK 细胞后,可以改善高脂饮食所导致的胰岛素抵抗;同时,有研究^[27]使用 *E4bp4*^{-/-} 和 *Nfil3*^{-/-} 双敲除的小鼠,即小鼠仅剩 50% NK 细胞,在高脂饮食下同样表现为胰岛素抵抗的改善。这提示宫内营

养过剩通过 NK 细胞分泌大量 TNF- α 介导的一系列反应,可能是其子代胰岛素抵抗的重要机制。

综上所述,本研究证实了巨大儿脐血中的单核细胞对 LPS 的免疫应答功能受损,同时 NK 细胞产生 TNF- α 的能力增强。研究结果为孕期饮食指导和巨大儿近远期疾病的防控提供了理论依据。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Barth WH Jr. Practice bulletin No. 173: fetal macrosomia[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(5): e195-e209.
- [2] Wang D, Hong Y, Zhu L, et al. Risk factors and outcomes of macrosomia in China: a multicentric survey based on birth data[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(5): 623-627.
- [3] Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(5): 735-740.
- [4] Burke JP, Forsgren J, Palumbo PJ, et al. Association of birth weight and type 2 diabetes in Rochester, Minnesota[J]. Diabetes Care, 2004, 27(10): 2512-2513.
- [5] Sevelsted A, Bisgaard H. Neonatal size in term children is associated with asthma at age 7, but not with atopic dermatitis or allergic sensitization[J]. Allergy, 2012, 67(5): 670-675.
- [6] Sin DD, Spier S, Svenson LW, et al. The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158(1): 60-64.
- [7] Odaka Y, Nakano M, Tanaka T, et al. The influence of a high-fat dietary environment in the fetal period on postnatal metabolic and immune function[J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(9): 1688-1694.
- [8] Sureshchandra S, Wilson RM, Rais M, et al. Maternal pregravid obesity remodels the DNA methylation landscape of cord blood monocytes disrupting their inflammatory program[J]. J Immunol, 2017, 199(8): 2729-2744.
- [9] Bonamichi B, Lee J. Unusual suspects in the development of obesity-induced inflammation and insulin resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs[J]. Diabetes Metab J, 2017, 41(4): 229-250.
- [10] O'Rourke RW, Gaston GD, Meyer KA, et al. Adipose tissue NK cells manifest an activated phenotype in human obesity[J]. Metabolism, 2013, 62(11): 1557-1561.
- [11] Simar D, Versteyhe S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human[J]. Metabolism, 2014, 63(9): 1188-1197.
- [12] Abdul-Sater AA, Edilova MI, Clouthier DL, et al. The signaling adaptor TRAF1 negatively regulates Toll-like receptor signaling and this underlies its role in rheumatic disease[J]. Nat Immunol, 2017, 18(1): 26-35.
- [13] Aksoy E, Albarani V, Nguyen M, et al. Interferon regulatory factor 3-dependent responses to lipopolysaccharide are selectively blunted in cord blood cells[J]. Blood, 2007, 109(7): 2887-2893.
- [14] Krampera M, Tavecchia L, Benedetti F, et al. Intracellular cytokine profile of cord blood T-, and NK- cells and monocytes[J]. Haematologica, 2000, 85(7): 675-679.
- [15] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease[J]. BMJ, 1990, 301(6761): 1111.
- [16] Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease[J]. Acta Paediatr Suppl, 1997, 422: 78-82.
- [17] Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease[J]. Pediatr Res, 2007, 61(5 Pt 2): 5R-10R.
- [18] Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, et al. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(31): 12796-12800.
- [19] Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2003, 40(2): 101-104.
- [20] Thorburn AN, McKenzie CL, Shen S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7320.
- [21] Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression[J]. Cell Metab, 2013, 17(6): 873-882.
- [22] Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(4): 251-260.
- [23] Myles IA, Fontecilla NM, Janelins BM, et al. Parental dietary fat intake alters offspring microbiome and immunity[J]. J Immunol, 2013, 191(6): 3200-3209.
- [24] Jilling T, Simon D, Lu J, et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis[J]. J Immunol, 2006, 177(5): 3273-3282.
- [25] Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(1): 50-55.
- [26] O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN- γ in inflammation in human adipose tissue[J]. Int J Obes (Lond), 2009, 33(9): 978-990.
- [27] Lee BC, Kim MS, Pae M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity[J]. Cell Metab, 2016, 23(4): 685-698.
- [28] Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance[J]. Nat Immunol, 2015, 16(4): 376-385.
- [29] O'Rourke RW, Meyer KA, Neeley CK, et al. Systemic NK cell ablation attenuates intra-abdominal adipose tissue macrophage infiltration in murine obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(10): 2109-2114.

[收稿日期] 2018-02-26

[本文编辑] 邵碧云