【基础研究】

健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗作用机制研究：基于多层次分子分析

黄 慧[1]，许嘉慧[2]，蔡梦洁[1]，陆 灏[1]，龚 凡[1*]

（1. 上海中医药大学附属曙光医院内分泌科，上海 201203；2. 武汉大学人民医院中医科，湖北武汉 430060）

摘要：目的 采用网络药理学和分子对接技术探讨健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台对健脾清化方主要活性成分及相关作用靶点进行筛选；利用在线人类孟德尔遗传和 GeneCards 数据库筛选与肥胖相关的儿茶酚胺抵抗靶点；借助 Cytoscape3.7.1 软件构建“健脾清化方 - 有效活性成分 - 靶点”网络拓扑结构图及蛋白质互作网络图，从而识别关键靶点；将交集靶点导入 DAVID 数据库进行生物信息学分析；采用 AutoDock Vina 进行分子对接，初步筛选并进一步验证本复方核心化学成分。**结果** 筛选出复方中活性成分 79 种，成分靶点 661 种；筛选出肥胖状态下儿茶酚胺抵抗相关靶点 1 337 个，交集靶点共 262 个，主要关键靶点为信号转导及转录激活蛋白 3、胱天蛋白酶 3、B 淋巴细胞瘤 2 及丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 1（serine-threonine kinase 1，AKT1）等；京都基因与基因组百科全书分析结果示，健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗与神经活动配体 - 受体相互作用、磷脂酰肌醇 -3- 激酶 /AKT1 信号通路及环磷酸腺苷信号通路等有关。**结论** 健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗潜在作用机制的核心成分可能是 4',5- 二羟基黄酮、黄芩素及华良姜素。

关键词：健脾清化方；肥胖；儿茶酚胺抵抗；网络药理学；分子对接

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）12-1235-010

引用：黄慧, 许嘉慧, 蔡梦洁, 等. 健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗作用机制研究：基于多层次分子分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45（12）: 1235-1244. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.004

The mechanism of Jianpi Qinghua formula in improving catecholamine resistance under obesity: a study based on multilevel molecular analysis

HUANG Hui[1], XU Jiahui[2], CAI Mengjie[1], LU Hao[1], GONG Fan[1*]

（*1. Department of Endocrinology, Shuguang Hospital, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the mechanism of Jianpi Qinghua formula in improving catecholamine resistance in obesity by network pharmacology and molecular docking techniques. ***Methods*** The main active components and related targets of Jianpi Qinghua formula were screened by the database of traditional Chinese medicine system pharmacology and analysis platform. Catecholamine resistance targets associated with obesity were screened by the online human Mendelian genetics and GeneCards databases. The network topology diagram of "Jianpi Qinghua formula-active ingredient-target" and the protein-protein interaction network diagram were constructed by Cytoscape3.7.1 software to identify key targets. The intersection targets were imported into DAVID database for bioinformatics analysis. AutoDock Vina was used for

收稿日期：2024-10-28

作者简介：黄慧，博士研究生，研究方向：糖尿病、甲状腺疾病中医药临床及试验。

通信作者：龚凡，博士，副主任医师，研究方向：中医药防治内分泌疾病。

基金项目：国家自然科学基金（82104786、82074381）；上海市中医临床重点实验室（20DZ2272200）；上海市卫生健康委员会中医药科研项目（2022QN092）。

molecular docking to screen and further verify the core chemical components of the formula. ***Results*** A total of 79 active ingredients and 661 targets were screened in the formula. A total of 1 337 catecholamine resistance targets and 262 intersection targets were identified in obesity. The key targets were signal transducer and activator of transcription 3, caspase 3, B-cell lymphoma-2 and serine-threonine kinase 1（AKT1）. The results of the analysis of the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome showed that the improvement of catecholamine resistance by Jianpi Qinghua formula in obesity was related to the neuroactive ligand-receptor interaction, phosphatidylinositol-3-kinase/AKT1 signaling pathway and cyclic adenosine monophosphate signaling pathway. ***Conclusion*** The core components of Jianpi Qinghua formula of the potential mechanism may be 4',5-dihydroxyflavone, baicalein and jaranol in improving catecholamine resistance in obesity.

Key words: Jianpi Qinghua formula; obesity; catecholamine resistance; network pharmacology; molecular docking

全球超重、肥胖患病率上升迅速，持续、大规模肥胖现象已成为现代社会最严重的公共卫生挑战之一[1]。近年来，越来越多的研究证实，肥胖与儿茶酚胺抵抗间存在复杂的相互作用[2—6]。儿茶酚胺抵抗常表现为脂肪组织对儿茶酚胺反应性降低，导致其脂肪分解能力下降，从而促进脂肪积累，并加剧肥胖形成[7]；肥胖加重又会进一步加剧儿茶酚胺抵抗，形成恶性循环。故而，深入探讨肥胖状态下儿茶酚胺抵抗机制，寻找有效干预措施，对遏制肥胖及其相关代谢性疾病进展具有重要临床意义。

健脾清化方基于“从脾论治”理论，对于肥胖、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）等代谢性疾病疗效显著[8—11]。健脾清化方具有抗氧化、抗炎及调节代谢等作用，亦为其在肥胖及其相关代谢性疾病中的应用提供有力的科学依据[12]，但具体机制尚未明确。因此，现拟以网络药理学和分子对接技术探讨健脾清化方在改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗中的潜在作用机制，旨在通过识别复方主要活性成分及其靶点，揭示关键分子机制，为健脾清化方治疗肥胖提供科学依据，为临床治疗提出新思路。

1 材料与方法

1.1 药物活性成分及相关作用靶点筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP），以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥ 30% 和类药性（drug-like，DL）≥ 0.18 作为药物活性成分筛选标准，确定健脾清化方中 8 味中药主要活性成分及相关作用靶点。此外，不考虑复方中直接进入血液成分的 OB 值，以 DL ≥ 0.18 作为筛选标准进行补充纳入。结合相关文献[13—19]筛选直接进入血液的成分，并将其补充至复方主要活性成分筛选结果中，合并并删除重复项。运用蛋白质数据库（https://www.uniprot.org/）对相关作用靶点进行标准化处理。

1.2 肥胖状态下儿茶酚胺抵抗相关靶点收集

以“obesity and catecholamine resistance”作为检索词，使用在线人类孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）（https://www.omim.org）及 GeneCards（https://www.genecards.org/）数据库进行靶点收集，并合并去重。

1.3 健脾清化方与肥胖状态下儿茶酚胺抵抗交集靶点筛选

利用 Venny2.1（http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny）得到健脾清化方与肥胖状态下儿茶酚胺抵抗交集靶点。

1.4 健脾清化方 - 有效活性成分 - 靶点网络拓扑结构图构建

利用 Cytoscape3.7.1 软件构建“健脾清化方 - 有效活性成分 - 靶点”的网络拓扑结构图。

1.5 蛋白质 - 蛋白质互作（protein-protein interaction，PPI）网络图构建

使用 String（https://string-db.org）构建 PPI 网络

图。将数据导入 Cytoscape3.7.1 软件，进行 PPI 网络图的图像调整，并使用最大中心团算法（maximum clique centrality，MCC）筛选前 10 的核心靶点蛋白。

1.6 生物信息学分析

生物信息学分析包括基因本体（gene ontology，GO）分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路分析，旨在通过生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）及关键信号通路揭示潜在机制。富集分析可视化使用 R 语言的 DOSE、ClusterProfile、ColorSpace、Stringi、enrichplot 及 ggplot2 等软件包完成。

1.7 分子对接验证

从 PubChem 数据库获取单体化合物结构，使用 AutoDockTools（版本 1.5.6）构建用于分子对接的分子库。从 RCSB（https://www.rcsb.org/）数据库下载受体结构，并使用 AutoDockTools（版本 1.5.6）对受体进行预处理。利用 Vina 软件进行对接，并根据对接结果选择理想组合进行模拟展示。

2 结果

2.1 健脾清化方主要活性成分及相关靶点蛋白采集

共得到健脾清化方中 79 种活性成分和 661 个相关靶点蛋白。

2.2 肥胖状态下儿茶酚胺抵抗相关靶点蛋白及其与药物作用靶点蛋白交集分析

通过 GeneCards 数据库获取 1 153 个靶点蛋白，通过 OMIM 数据库获取 220 个靶点蛋白，去重后共得到 1 337 个与肥胖状态下儿茶酚胺抵抗相关的靶点蛋白。将其与中药活性成分的作用靶点蛋白取交集，共得到 262 个交集靶点蛋白，见图 1。

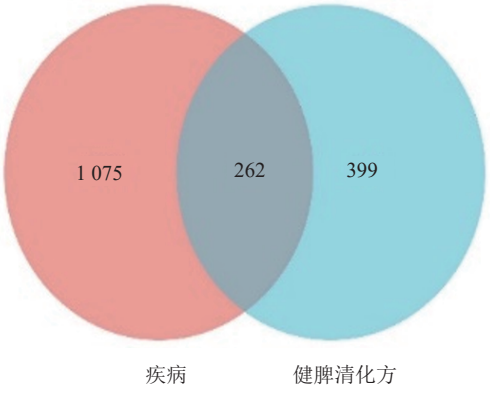


图 1 健脾清化方与肥胖状态下儿茶酚胺抵抗交集靶点蛋白韦恩图

Figure 1 Venn diagram of intersection target protein of Jianpi Qinghua formula and catecholamine resistance in obesity

2.3 健脾清化方 - 有效活性成分 - 靶点蛋白网络拓扑结构图构建

共得到 349 个节点和 2 439 条作用关系，见图 2。根据 Degree 值进行排序，前 3 位分别是 4',5- 二羟基黄酮（D 值＝ 60）、黄芩素（D 值＝ 59）和华良姜素（D 值＝ 58）。

2.4 PPI 网络图构建

PPI 网络图共包含 210 个节点和 681 条边，见图 3。根据 MCC 算法筛选出前 10 位核心靶点蛋白，包括信号转导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）、胱天蛋白酶 3（caspase 3，CASP3）、B 淋巴细胞瘤 2（B-cell lymphoma-2，BCL2）及丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 1（serine-threonine kinase 1，AKT1），见图 4。

2.5 生物学信息分析

GO 富集分析共得到 3 200 个条目，包括 BP 2 770 个、CC 152 个及 MF 281 个。根据 *P* 值选取前 7 位，以交集靶点蛋白数量与该信号通路中总靶点蛋白数量比值作为横坐标，功能注释名称作为纵坐标，绘制气泡图，见图 5（气泡颜色代表 *P* 值大小，气泡大小表示交集靶点蛋白与该信号通路中靶点蛋白重叠的数量多少）。涉及生物学过程包括对外源性刺激的反应、MAPK 级联反应的正调控及细胞对肽的反应等；涉及细胞组分包括神经元胞体、膜筏及膜微区等；涉及分子功能包括 AKT 活性、G 蛋

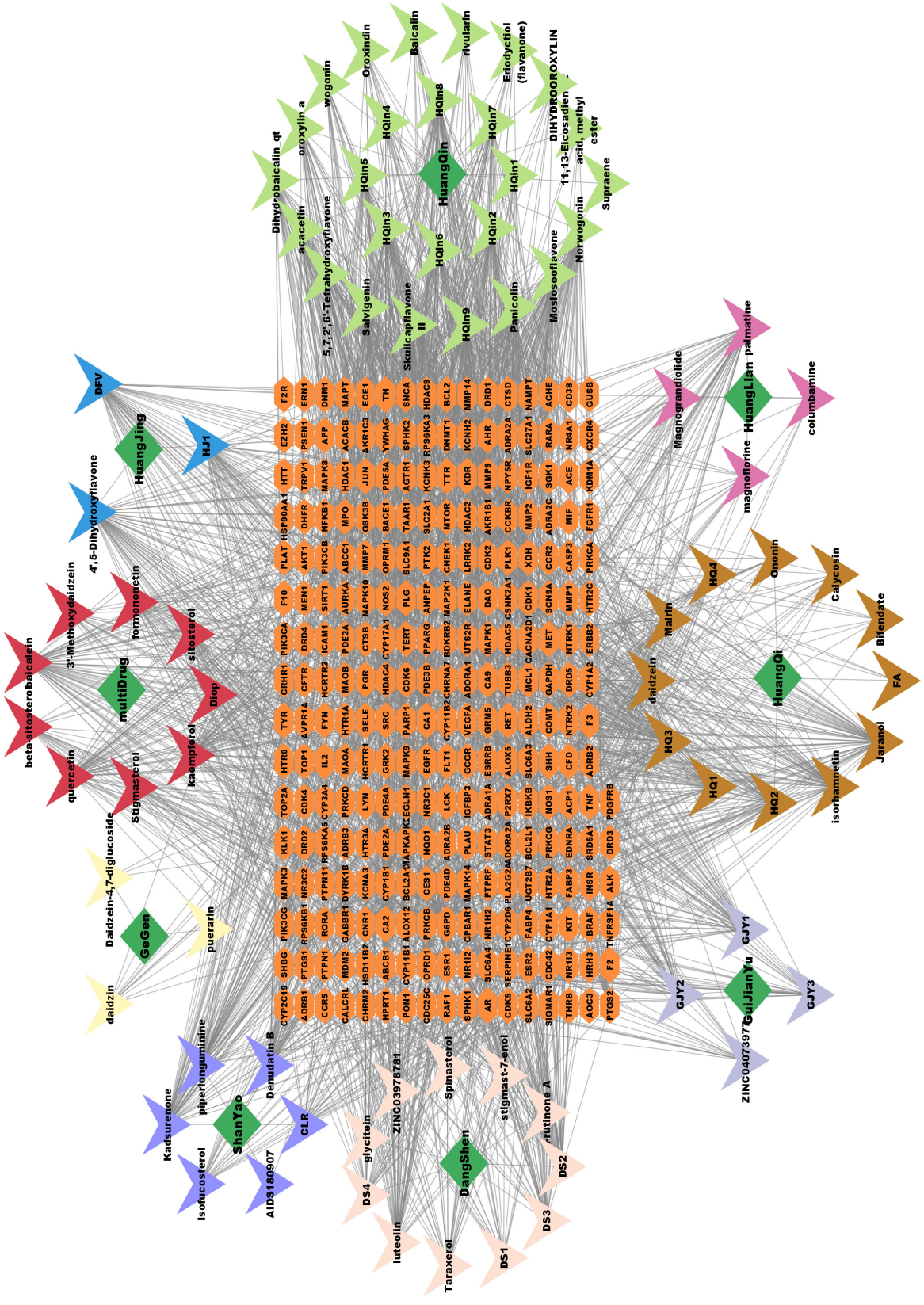


图 2 健脾清化方 - 有效活性成分 - 靶点蛋白网络拓扑结构图

Figure 2 Network topology of Jianpi Qinghua formula active ingredients-targets

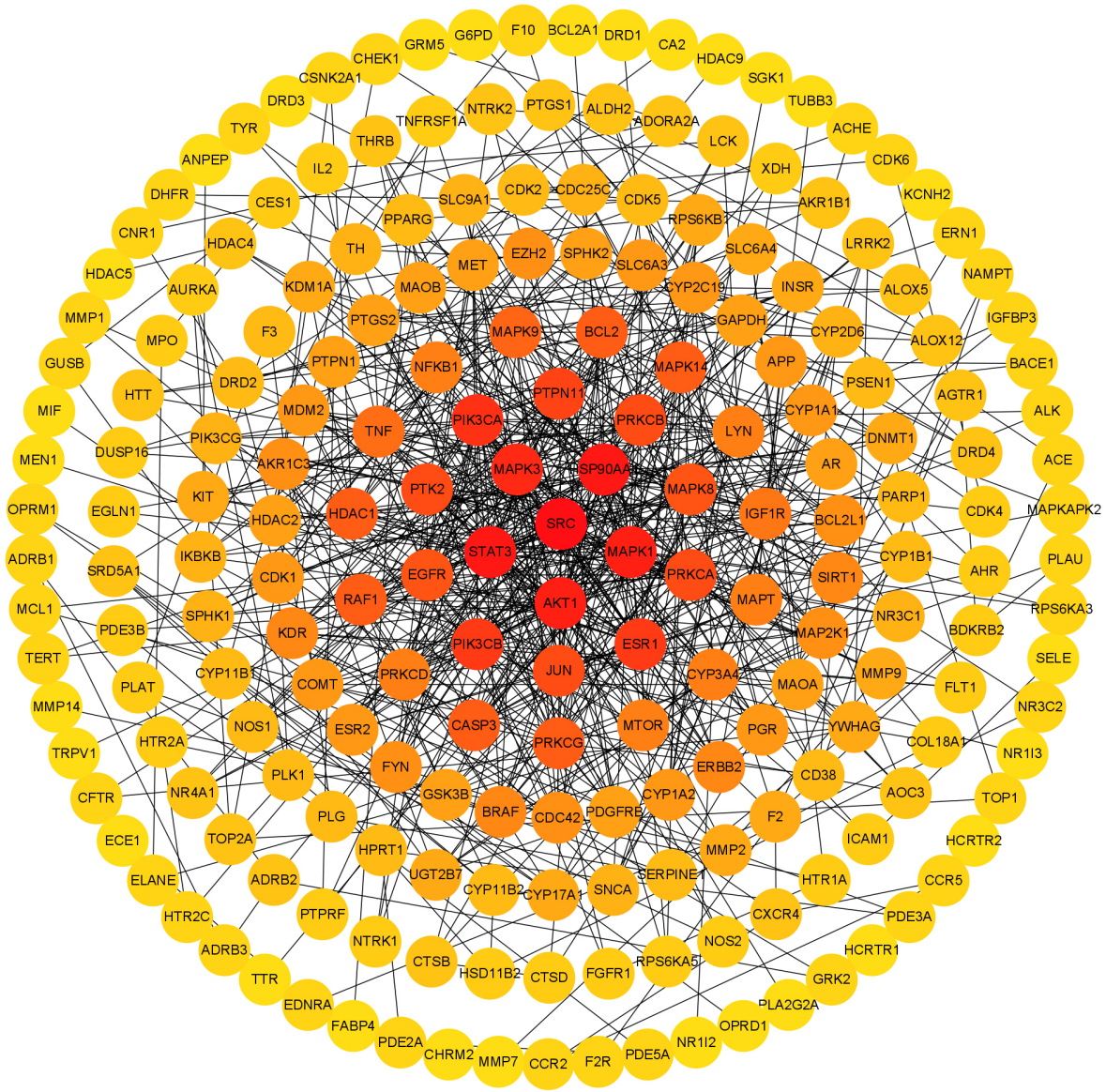


图 3　健脾清化方 - 肥胖状态下儿茶酚胺抵抗靶点蛋白 PPI 网络图

Figure 3　PPI network of Jianpi Qinghua formula-target proteins related to catecholamine resistance in obesity

白偶联胺受体活性及儿茶酚胺结合等。

KEGG 富集分析共得到 182 条信号通路，根据 *P* 值选取前 20 条信号通路，以交集靶点蛋白数量与该信号通路中总靶点蛋白数量比值作为横坐标，通路名称为纵坐标绘制气泡图。结果显示，包括神经活动配体 - 受体相互作用、磷脂酰肌醇 -3- 激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/AKT 及环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）信号通路在内的 20 条信号通路，见图 6。

2.6　分子对接

将 4',5- 二羟基黄酮、黄芩素及华良姜素与前 10 核心靶点蛋白进行对接，结果见表 1。结合能越低，受体与配体间亲和力越高，构象越稳定。其中，结合能＜ −5.0 kcal/mol 表明具有良好结合活性；结

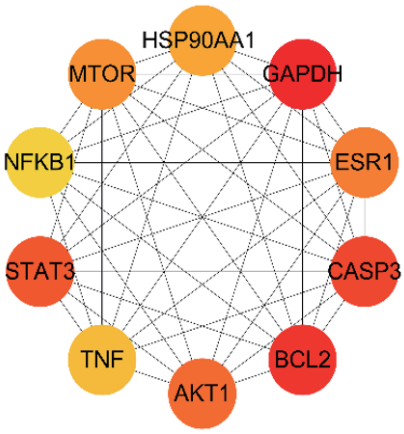


图 4 前 10 核心靶点蛋白

Figure 4 Top 10 core target proteins

合能＜ −7.0 kcal/mol 表明具有较强结合活性。根据分子对接结果（相关结合能及稳定性），选择理想对接组合进行模拟展示，见图 7。

3 讨论

近年来，中医药在肥胖治疗中展现出显著效果，并逐渐形成系统的中医诊疗模式[20]。中医认为，肥胖基本病机在于“胃强脾弱”，进而导致痰湿内生。《脾胃论》明确指出脾胃功能在肥胖发病中关键作用，健脾清化方基于“从脾论治”，方中党参、黄芪甘温补中，山药、黄精益气养阴，黄连、黄芩清热燥湿，葛根生津，鬼箭羽活血通络。全方共奏健脾和胃、气血同调之功，与肥胖的中医病机契合。

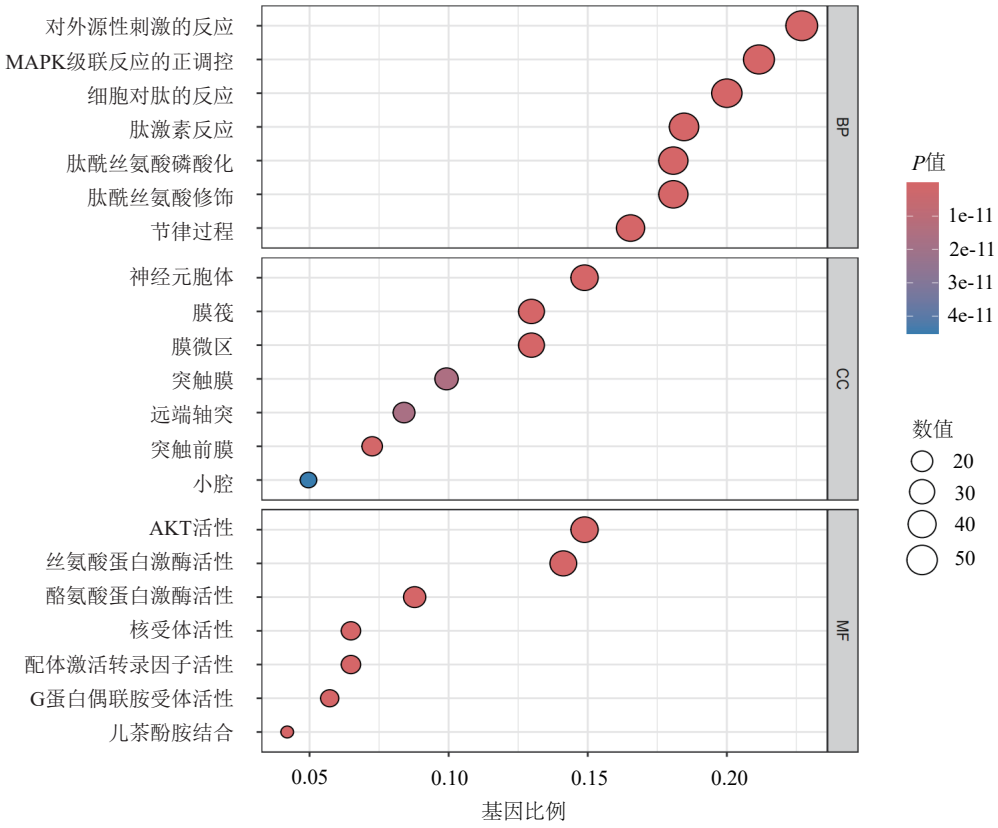


图 5 GO 富集分析结果部分展示

Figure 5 Partial display of GO enrichment results

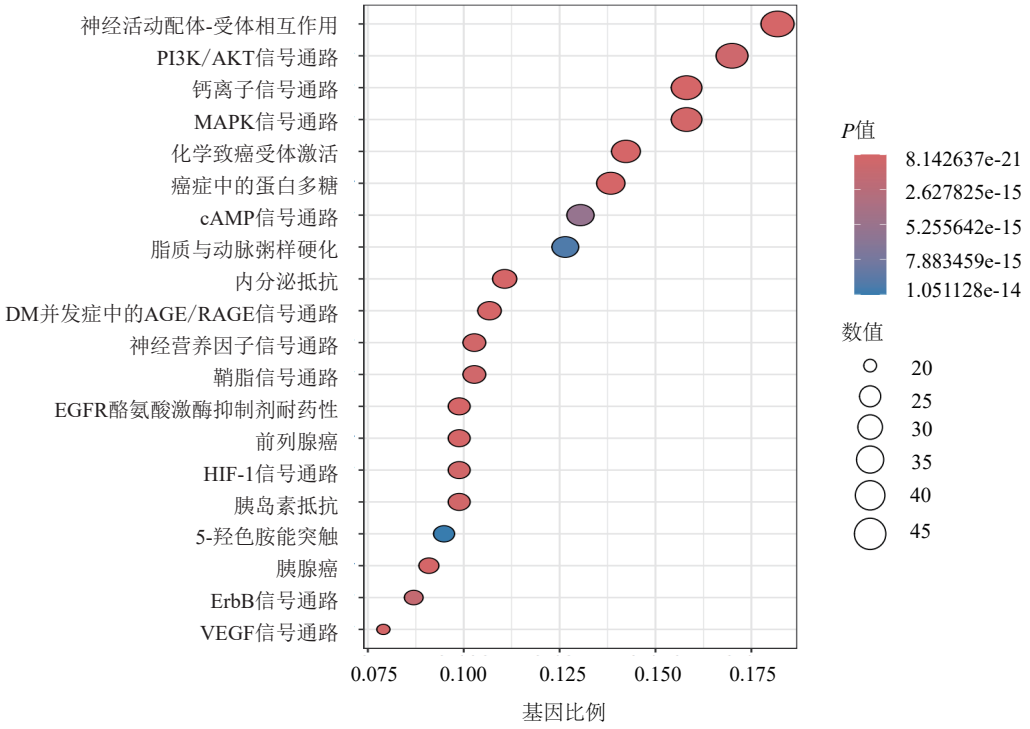


图 6　KEGG 富集前 20

Figure 6　Top 20 of KEGG enrichment

表 1　主要活性成分与核心靶点分子对接结果（单位：kcal/mol）

Table 1　Molecular docking results of key active compounds with core targets (unit: kcal/mol)

活性成分	GAPDH	BCL2	CASP3	STAT3	AKT1	ESR1	MTOR	HSP90AA1	TNF	NFKB1
4',5-dihydroxyflavone	−8.5	−7.5	−7.1	−6.7	−9.7	−10.0	−9.5	−9.3	−6.6	−7.4
baicalein	−7.8	−6.9	−6.9	−6.4	−9.0	−8.2	−8.3	−8.0	−5.9	−6.5
jaranol	−7.5	−6.5	−6.6	−6.3	−9.2	−7.2	−7.7	−7.9	−5.9	−6.2

笔者通过网络药理学数据整合分析，确定健脾清化方改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗的前 3 种主要活性成分为 4',5- 二羟基黄酮、黄芩素及华良姜素。这些天然黄酮类化合物广泛存在于黄芩、葛根、黄精及黄连等中药材中，具有抗氧化、抗炎及抗菌等生物活性。因在肥胖状态下，体内慢性低度炎症发生率显著升高是导致儿茶酚胺抵抗的重要驱动因素之一[21]，故以上活性成分可能通过对抗慢性低度炎症，在改善儿茶酚胺抵抗方面发挥关键作用，亦为健脾清化方的疗效提供重要的理论支持。

笔者使用 MCC 算法筛选出 STAT3、CASP3、BCL2 及 AKT1 等 10 个核心靶点蛋白，揭示其在肥胖状态下儿茶酚胺抵抗中的潜在作用。其中 STAT3、CASP3、BCL2 和 AKT1 与脂肪分解、炎症反应及代谢平衡密切相关，是深入讨论儿茶酚胺抵抗机制的重点。在正常生理条件下，儿茶酚胺通过与脂肪组织中的肾上腺素能受体结合，激活刺激型 G 蛋白，进一步激活腺苷酸环化酶，从而升高细胞内 cAMP 水平。

cAMP 可激活蛋白激酶 A(protein kinase A，

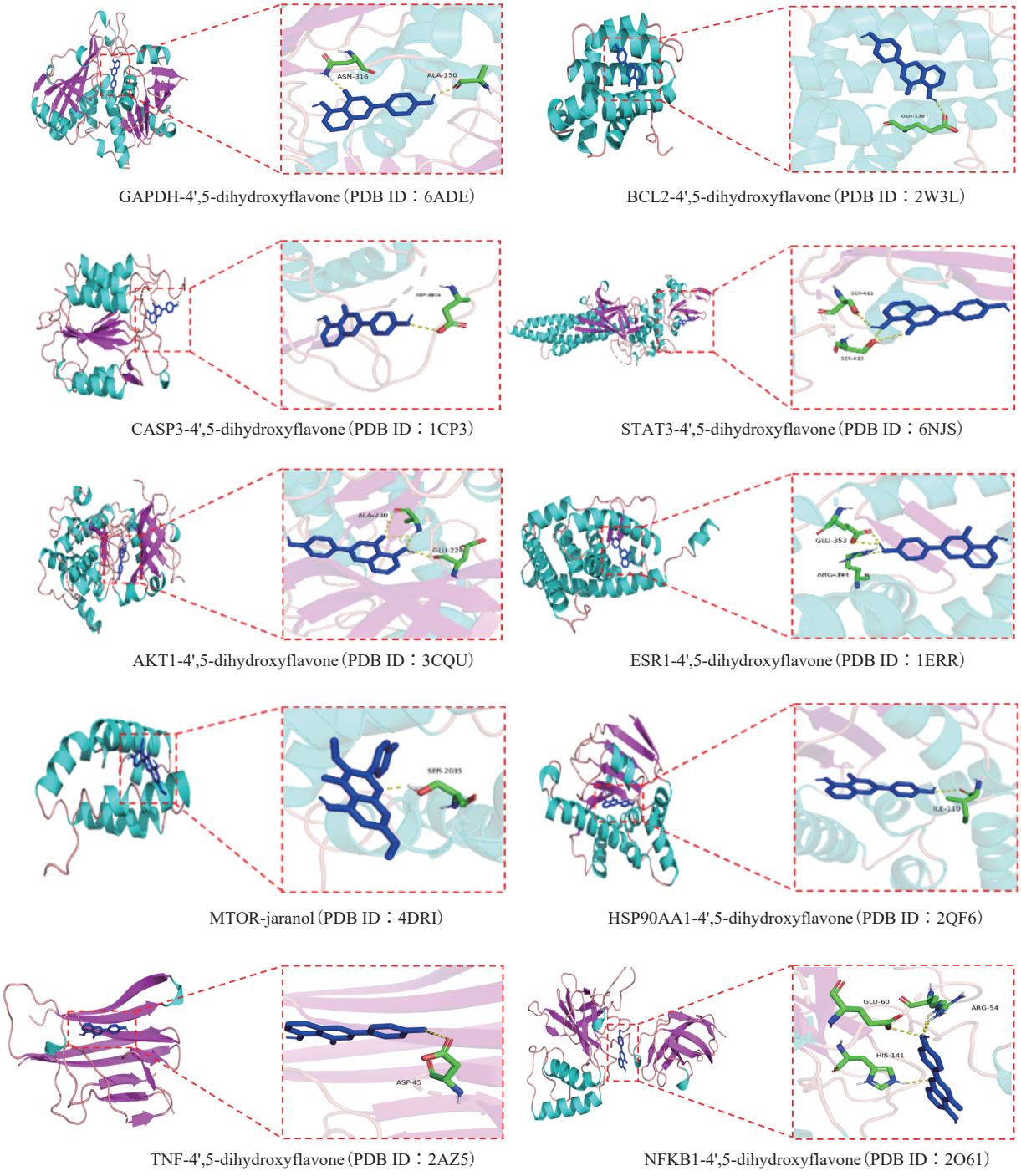


图 7　理想对接组合模拟展示

Figure 7　Ideal docking combination simulation display

PKA），促进脂肪分解并释放游离脂肪酸供能，同时激活解偶联蛋白 1，促进产热 [22—23]。STAT3 作为重要的信号转导和转录激活因子，参与多种细胞过程 [24]。肥胖引发的慢性低度炎症可通过 Janus 激酶 /STAT3 通路激活 STAT3[25]，而 STAT3 与核因子 -κB 的相互作用则可能放大炎症反应 [26]，进一步加剧炎症状态。此类炎症反应可能通过激活 IκB 激酶 ε 和 Tank 结合激酶 1，加速磷酸二酯酶 3B 对 cAMP 的降解，抑制脂肪分解过程，导致儿茶酚胺抵抗发生 [27—28]。BCL2 通过抑制凋亡因子活化保护细胞免受凋亡；当 BCL2 抑制作用减弱时，CASP3 活性增加，引发细胞凋亡 [29]。肥胖诱导的脂肪组织慢性炎症和细胞凋亡不仅减少功能性脂肪细胞数量，还可通过释放更多炎症因子，进一步加剧局部炎症，导致儿茶酚胺抵抗发生。这一推测仍需进一步研究验证。此外，胰岛素和儿茶酚胺信号通路在脂肪细胞中相互交织，共同维持代谢平衡，其中 AKT1 是胰岛素信号通路中的关键节点 [30]。胰岛素通过激活 AKT1，抑制 cAMP 产生并降低 PKA 活性，从而有效抑制脂肪分解 [31]。相反，儿茶酚胺则通过增加 cAMP 水平，激活 PKA，促进脂肪分解。当胰岛素信号传导异常时，AKT1 功能受损，脂肪细胞对儿茶酚胺信号的响应减弱，进而引发儿茶酚胺抵抗。

基于 KEGG 分析结果，笔者推测健脾清化方可能通过调节神经活动配体 - 受体相互作用、PI3K/AKT 信号通路和 cAMP 信号通路，改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗。健脾清化方中活性成分可能通过恢复或增强神经活动配体 - 受体相互作用，促进儿茶酚胺与脂肪细胞受体结合，改善脂肪分解功能；通过调节 PI3K/AKT 信号通路，可能恢复胰岛素对脂肪分解的抑制作用，维持代谢平衡。此外，健脾清化方可能通过调节 cAMP 信号通路，增加 cAMP 水平或增强其下游效应，促进脂肪分解过程，从而有效改善儿茶酚胺抵抗。分子对接结果进一步验证前述结果，4',5- 二羟基黄酮在 3 个关键活性成分中，表现出与多个核心靶点蛋白（如 STAT3、CASP3、BCL2 及 AKT1 等）的最佳结合稳定性，表明 4',5- 二羟基黄酮可能是健脾清化方改善儿茶酚胺抵抗的最重要活性成分，其可能通过高效结合这些靶点，调节 PI3K/AKT、cAMP 等信号通路，在改善儿茶酚胺抵抗中发挥关键作用。

4 结论与展望

笔者利用网络药理学和分子对接技术，探讨健脾清化方在改善肥胖状态下儿茶酚胺抵抗中的作用机制，最终确定 4',5- 二羟基黄酮、黄芩素及华良姜素为关键活性成分，这些靶点可能通过调节神经活动配体 - 受体相互作用、PI3K/AKT 信号通路及 cAMP 信号通路来发挥重要作用。这些发现为健脾清化方临床应用提供科学依据，亦为全面解析其多层次作用机制提供新视角。未来可进一步验证健脾清化方对以上信号通路和靶点具体调控机制，开展临床试验以评估其在不同肥胖人群中的疗效和安全性，探索其在不同肥胖类型中的个性化治疗潜力，利用多组学技术深入分析其系统性作用。

参考文献：

[1] Sari E, Moilanen M, Bambra C, *et al*. Association between neighborhood health behaviors and body mass index in Northern Norway: evidence from the Tromsø study[J]. Scand J Public Health, 2023, 51(7): 976-985.

[2] Bougneres P, Stunff CL, Pecqueur C, *et al*. *In vivo* resistance of lipolysis to epinephrine. A new feature of childhood onset obesity[J]. J Clin Invest, 1997, 99(11): 2568-2573.

[3] Arner P, Andersson DP, Backdahl J, *et al*. Weight gain and impaired glucose metabolism in women are predicted by inefficient subcutaneous fat cell lipolysis[J]. Cell Metab, 2018, 28(1): 45-54.

[4] Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity[J]. Ann Med, 2001, 33(8): 542-546.

[5] Koppo K, Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, *et al*. Catecholamine and insulin control of lipolysis in

subcutaneous adipose tissue during long-term diet-induced weight loss in obese women[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(2): E226-E232.

[6] Rasmussen M, Belza A, Almdal T, *et al*. Change in β1-adrenergic receptor protein concentration in adipose tissue correlates with diet-induced weight loss[J]. Clin Sci(Lond), 2005, 108(4): 323-329.

[7] Tangseefa P, Jin H, Zhang H, *et al*. Human ACVR1C missense variants that correlate with altered body fat distribution produce metabolic alterations of graded severity in knock-in mutant mice[J]. Mol Metab, 2024, 81: 101890.

[8] 张晟, 张顺宵, 王华, 等. 健脾清化方联合二甲双胍治疗脾虚胃热型超重肥胖型2型糖尿病的研究[J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 820-824.

[9] 陆立群, 金燊懿, 闫子惠, 等. 健脾清化方对气阴两虚型初发2型糖尿病患者TIR及四肢骨骼肌的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(3): 19-24.

[10] 闫子惠, 徐舒雨, 刘亚华, 等. 健脾清化方改善气阴两虚型2型糖尿病患者肠促胰岛素效应的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7059-7063.

[11] 龚凡, 陈清光, 韩煦, 等. 健脾清化方对2型糖尿病气阴两虚型患者糖脂代谢指标和体质量的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 55-56.

[12] 许嘉慧, 陈清光, 韩煦, 等. 基于网络药理学探讨健脾清化方改善2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制和分子靶点[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 5-9.

[13] 许京, 叶迎, 王瑞海, 等. 甘肃红芪和黄芪血清移行成分对比研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 228-232.

[14] 刘傲雪, 王晶娟, 张贵君, 等. 基于大鼠体内多成分代谢的黄芪质控成分遴选[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 216-222.

[15] 张建锋, 刘文, 侯晓杰, 等. 黄连超高液相色谱-质谱联用血清药物化学研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 284-285.

[16] 刘洋, 隗丽, 李雪莲, 等. 离体法及在体法对黄连水煎液中肠吸收多成分的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1551-1556.

[17] 王霜, 赵兴冉, 章雷, 等. 葛根黄连有效成分降糖作用对比及其血清化学研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 165-168.

[18] 金慧, 王彦, 阎超. 葛根芩连汤入血成分的归属[J]. 中国中药杂志, 2008, 22: 2687-2691.

[19] 李淑娇, 王宇卿. 基于HPLC-Q-TOF/MS法的黄芩血清药物化学分析[J]. 中成药, 2019, 41(3): 595-600.

[20] 中华中医药学会《中医体重管理临床指南》专家组, 广东省针灸学会肥胖专病联盟. 肥胖症中医诊疗方案专家共识[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(8): 786-794.

[21] Della Guardia L, Shin AC. Obesity-induced tissue alterations resist weight loss: a mechanistic review[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(8): 3045-3057.

[22] Reverte-Salisa L, Sanyal A, Pfeifer A. Role of cAMP and cGMP signaling in brown fat[J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 251: 161-182.

[23] Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, *et al*. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 1022-1036.

[24] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(11): 798-809.

[25] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, *et al*. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(5): 878-888.

[26] Lee H, Herrmann A, Deng JH, *et al*. Persistently activated STAT3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors[J]. Cancer Cell, 2009, 15(4): 283-293.

[27] Mowers J, Uhm M, Reilly SM, *et al*. Inflammation produces catecholamine resistance in obesity via activation of PDE3B by the protein kinases IKKε and TBK1[J]. Elife, 2013, 2: e01119.

[28] Reilly SM, Chiang SH, Decker SJ, *et al*. An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice[J]. Nat Med, 2013, 19(3): 313-321.

[29] Portt L, Norman G, Clapp C, *et al*. Anti-apoptosis and cell survival: a review[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(1): 238-259.

[30] Whiteman EL, Cho H, Birnbaum MJ. Role of Akt/protein kinase B in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13(10): 444-451.

[31] Guilherme A, Rowland LA, Wang H, *et al*. The adipocyte supersystem of insulin and cAMP signaling[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(4): 340-354.

（编辑：虞　瑛）