

网络出版时间: 2021-4-6 10:17 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20210402.1339.005.html>

Ghrelin 受体拮抗剂(D-Lys³)-GHRP-6 减轻肥胖小鼠的脂肪炎症和氧化应激

孟栋栋 魏凯迪 侯静文 吴丽娜 马晓君

摘要 目的 探讨 Ghrelin 受体拮抗剂(D-Lys³)-GHRP-6 对高脂饮食(HFD) 诱导的肥胖小鼠的脂肪炎症和氧化应激的改善作用及机制。方法 4 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为常规饮食(RD)、高脂饮食(HFD) 和 HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组。饲养 16 周后分析各组小鼠的体质量、体脂率和体脂成分, 收集各组小鼠的血液和脂肪组织。酶联免疫吸附法检测小鼠单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α) 和 IL-10。HE 染色评估脂肪细胞直径及脂滴水平。免疫荧光染色及流式细胞术分析脂肪组织血管基质成分(SVF) 巨噬细胞的数量及表型。检测各组血清中总超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)、黄嘌呤氧化酶(XO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、黄嘌呤脱氢酶(XDH) 的活性。结果 HFD 组小鼠体质量、体脂率、附睾白色脂肪组织(eWAT)、皮下白色脂肪组织(sWAT)、肩胛间脂肪组织(iBAT) 及脂肪细胞直径、iBAT 脂滴水平均较 RD 组显著升高($P < 0.05$); 但在 HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组上述指标较 HFD 组均有明显下降($P < 0.05$)。与 HFD 组相比, HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组血清

IL-6、TNF-α、MCP-1 及 MDA、XO 和 XDH 活性均明显下降, 而 IL-10 及 SOD、CAT 和 GPx 活性均升高($P < 0.05$); 并且 eWAT 组织冠状结构(CLS) 数、SVF 中巨噬细胞总数、巨噬细胞 M1 表型下降而 M2 表型升高($P < 0.05$)。结论 (D-Lys³)-GHRP-6 可能通过抑制促炎性巨噬细胞募集并加速其 M1 表型向 M2 表型转换和维持氧化应激平衡来缓解 HFD 诱导的肥胖和脂肪炎症。

关键词 高脂饮食; Ghrelin; (D-Lys³)-GHRP-6; 脂肪炎症; 氧化应激; 巨噬细胞极化

中图分类号 R 364.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)05-0687-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.05.004

肥胖症是一种以营养过剩导致的过度脂肪沉积为特征的慢性代谢炎症性疾病, 其能引起胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、非酒精性肝病、心血管疾病和 2 型糖尿病等多种并发症^[1-2]。饥饿激素(Ghrelin) 是一种能促进生长、食欲和调节能量的生长激素释放肽, 也是肥胖的关键调节因子之一^[3-4]。虽然, 肥胖症的发病因素众多, 但过度膳食高脂肪食物是大部分肥胖症的直接原因^[5]。因此, 该研究采用高脂饮食(high fat diet, HFD) 诱导的肥胖小鼠模型, 观察 Ghrelin 受体拮抗剂(D-Lys³)-生长激素释放肽

2021-01-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81400800)

作者单位: 郑州大学第一附属医院内分泌及代谢病科, 郑州 450052

作者简介: 孟栋栋, 女, 副主任医师;

马晓君, 女, 副主任医师, 责任作者, E-mail: 7359398@qq.com

HOTAIR and to verify the expression of HOTAIR. **Methods** PCR was used to amplify the full length sequence of HOTAIR gene and clone it into LV5 vector. LV5-HOTAIR vector was constructed. The recombinant plasmid was identified by double enzyme digestion and verified by sequencing. The constructed overexpressed HOTAIR lentivirus vector was infected with HTR-8/SVneo cells, and the cell lines with stable expression of HOTAIR were screened by purinomycin, and the level of GFP expression was observed by fluorescence microscope. qRT-PCR verified the expression of HOTAIR. **Results** The bands obtained by recombinant plasmid digestion were consistent with the expectation, and the sequences of overexpressed HOTAIR lentivirus vectors were consistent with the target sequences. Under fluorescence microscope, the cells in the overexpressed HOTAIR group showed green fluorescence expression. qRT-PCR results showed that the HOTAIR expression in HTR-8/Svneo stable cell lines with overexpression of HOTAIR was 206.3 times higher than that in the Control group ($P < 0.05$) and 232.8 times higher than that in the NC group ($P < 0.05$). **Conclusion** The stable HOTAIR-overexpressed HTR-8/SVneo cells were successfully established, and the expression level of HOTAIR mRNA significantly increased in the stable HOTAIR-overexpressed HTR-8/SVneo cell lines.

Key words HOTAIR; lentiviral vector; HTR-8/Svneo; preeclampsia

6 [(D-Lys³)-growth hormone-releasing peptide 6, (D-Lys³)-GHRP-6]对肥胖的影响,并分析其中涉及的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 24只SPF级3~4周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠,体质量(12 ± 0.5)g,购自武汉大学动物实验中心,饲养于郑州大学动物实验中心的SPF级动物房,小鼠适应饲养1周后,进行后续实验。

1.1.2 主要试剂与仪器 (D-Lys³)-GHRP-6试剂(纯度>98%,南京莱昂生物科技有限公司);小鼠单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) ELISA试剂盒(#RK00381)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 ELISA试剂盒(#RK00008)、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α ELISA试剂盒(#RK00027)和IL-10 ELISA试剂盒(#RK00016)(武汉爱博泰克生物科技有限公司);抗F4/80抗体(ab6640)和抗perilipin抗体(ab61682)(美国Abcam公司);抗CD11c抗体(#MCA1369)和抗CD206抗体(#MCA2235)(美国AbD Serotec公司);总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性测定试剂盒(#A001-3-2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)活性测定试剂盒(#A003-1-2)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性测定试剂盒(#A007-1-1)和黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性测定试剂盒(#A002-1-1)(南京建成生物工程研究所);谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)活性试剂盒(#CGP1)(美国Sigma公司);黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)活性试剂盒(#Hz031012)(上海沪震生物科技有限公司)。Echo MRI-100型全身成分分析仪(美国Echo Medical Systems公司);DP72显微镜数码成像系统和FV500型激光共聚焦显微镜(日本Olympus公司);BD LSR-Fortessa型流式细胞分析仪(美国BD Biosciences公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠分组与处理 24只小鼠随机分为常规饮食(regular diet, RD)、高脂饮食(HFD)和HFD+(D-Lys³)-GHRP-6组,每组8只。RD组小鼠采用普通小鼠颗粒饲料(含16%脂肪、60%碳水化合物和24%蛋白质)饲养16周;HFD+(D-Lys³)-GHRP-6组小鼠采用高脂饲料(含42%脂肪、42.7%碳水化

合物和15.3%蛋白质)饲养16周,且从第9周起,每天通过腹腔注射50 mg/kg (D-Lys³)-GHRP-6;HFD组小鼠采用高脂饲料饲养16周,从第9周起,每天通过腹腔注射与HFD+(D-Lys³)-GHRP-6组等体积的生理盐水。所有小鼠在饲养期间,每周称量1次体质量。小鼠禁食8 h,用电子分析天平称重,每只小鼠分别称2次,记录平均值。在第16周饲养方案结束时,进行后续研究。

1.2.2 小鼠体脂分析 用50 mg/kg的3%戊巴比妥钠麻醉各组小鼠,在麻醉状态下,用Echo MRI-100全身成分分析仪评估小鼠的体脂率和脂肪成分。

1.2.3 组织和血清样本的收集 用50 mg/kg的3%戊巴比妥钠麻醉各组小鼠后,摘取眼球取血,并分离血清。处死小鼠,在仔细解剖后取附睾白色脂肪组织(epididymal WAT, eWAT)、皮下白色脂肪组织(subcutaneous WAT, sWAT)和肩胛间棕色脂肪组织(interscapular BAT, iBAT)样品。

1.2.4 ELISA检测 取各组小鼠的血清样品,按照说明书步骤,用ELISA法检测MCP-1、IL-6、IL-10和TNF- α 水平。

1.2.5 氧化应激水平检测 取各组小鼠的血清样品,按照说明书步骤检测SOD、CAT、GPx、MDA、XO以及XDH的活性。

1.2.6 HE染色 按照常规法用石蜡包埋eWAT、sWAT和iBAT脂肪组织,并切为5 μ m厚度的切片。石蜡切片经脱蜡和水化后进行HE染色。用DP72显微镜数码成像系统获取HE染色图像。每只小鼠任选5个切片,每个切片任选3个视野图像,用Image J 1.47i软件测量eWAT和sWAT组织的脂肪细胞直径和评估iBAT组织的脂滴水平。

1.2.7 免疫荧光染色 取各组eWAT组织石蜡切片(5 μ m厚),经脱蜡和水化后,室温避光孵育F4/80和perilipin抗体(均1:1 000稀释)2 h, PBS洗涤后,室温分别孵育Alexa Fluor 488和Alexa 647标记的二抗(均1:200稀释)1 h, PBS再次洗涤后,在激光共聚焦显微镜下观察并获取图像。F4/80用于评估脂肪组织的冠状结构(crown-like structure, CLS), perilipin用于显示脂肪细胞。每只小鼠任选5个切片,每个切片任选3个视野图像,用Image J 1.47i软件统计CLS结构数。

1.2.8 流式细胞术分析 按照文献^[6]描述的方法,分别从各组eWAT组织中分离出血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)。用PBS洗涤细胞后,分别室温避光孵育F4/80-PE、CD206-Alexa Fluor

647 和 CD11c-FITC 抗体(均 1:500 稀释) 30 min。染色后用 2% (W/V) 多聚甲醛固定细胞 10 min,然后用流式细胞仪分析巨噬细胞(F4/80+细胞)中 M1 表型(CD11c⁺ CD206⁻细胞)和 M2 表型(CD206⁺ CD11c⁻细胞)的比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件进行分析,实验数据均以表示,小鼠体质量动态变化采用重复测量的双因素方差分析,其余数据比较采用单因素方差分析,均数间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠平均体质量、体脂率及脂肪成分的比较 从第 4 周起,HFD 组小鼠平均体质量高于 RD 组;从第 11 周起,HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组小鼠平均体质量低于 HFD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1A。在第 16 周,HFD 组小鼠体脂率高于 RD 组,而 HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组小鼠体脂率低于 HFD 组,差异均有统计学意义($F =$

24.356, $P < 0.05$),见图 1B。对脂肪成分进行分析,HFD 组小鼠 eWAT、sWAT 和 iBAT 高于 RD 组小鼠 eWAT、sWAT 和 iBAT,而 HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组小鼠 eWAT、sWAT 和 iBAT 低于 HFD 组,差异均有统计学意义($F_{\text{eWAT}} = 17.168$ 、 $F_{\text{sWAT}} = 28.794$ 、 $F_{\text{iBAT}} = 6.431$, $P < 0.05$),见图 1C。对脂肪组织进行 HE 染色,结果显示,HFD 组小鼠 eWAT 的脂肪细胞直径、sWAT 的脂肪细胞直径和 iBAT 的脂肪滴水平平均高于 RD 组,而 HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组小鼠 eWAT 的脂肪细胞直径、sWAT 的脂肪细胞直径和 iBAT 的脂肪滴水平平均低于 HFD 组,差异均有统计学意义($F_{\text{eWAT}} = 23.245$ 、 $F_{\text{sWAT}} = 36.543$ 、 $F_{\text{iBAT}} = 68.721$, $P < 0.05$),见图 1D ~ F。

2.2 各组小鼠血清炎症因子及脂肪组织巨噬细胞数目与极化的比较 ELISA 结果显示,与 RD 组比较,HFD 组小鼠血清中促炎因子(IL-6 和 TNF- α)和巨噬细胞募集因子 MCP-1 的水平增加,抑炎因子 IL-10 的水平降低;与 HFD 组比较,HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组小鼠血清中 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的水平降

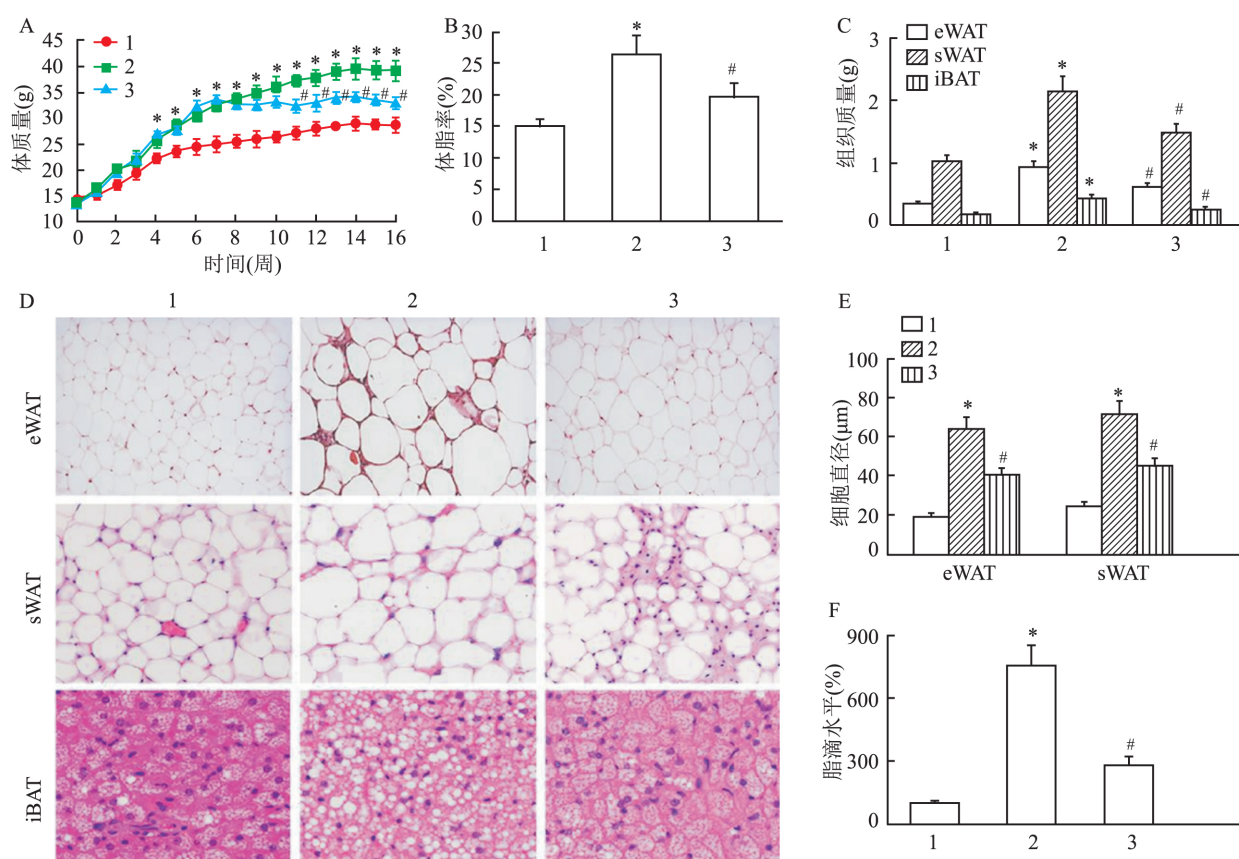


图1 (D-Lys³)-GHRP-6 治疗可改善 HFD 诱导的小鼠肥胖症

A: 各组小鼠体质量动态变化; B: 第 16 周时, 各组小鼠的体脂率; C: 第 16 周时, 各组小鼠的 eWAT、sWAT 和 iBAT 组织的质量; D: 各组小鼠的 eWAT、sWAT 和 iBAT 组织的 HE 染色图 $\times 200$; E: 各组小鼠的 eWAT 和 sWAT 组织脂肪细胞的平均直径; F: 各组小鼠的 iBAT 组织的脂肪滴水平; 1: RD 组; 2: HFD 组; 3: HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组; 与 RD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HFD 组比较: # $P < 0.05$

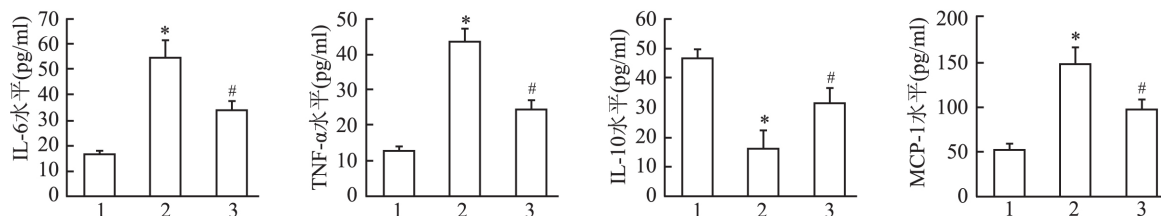


图2 各组小鼠血清中IL-6、TNF-α、IL-10和MCP-1的水平

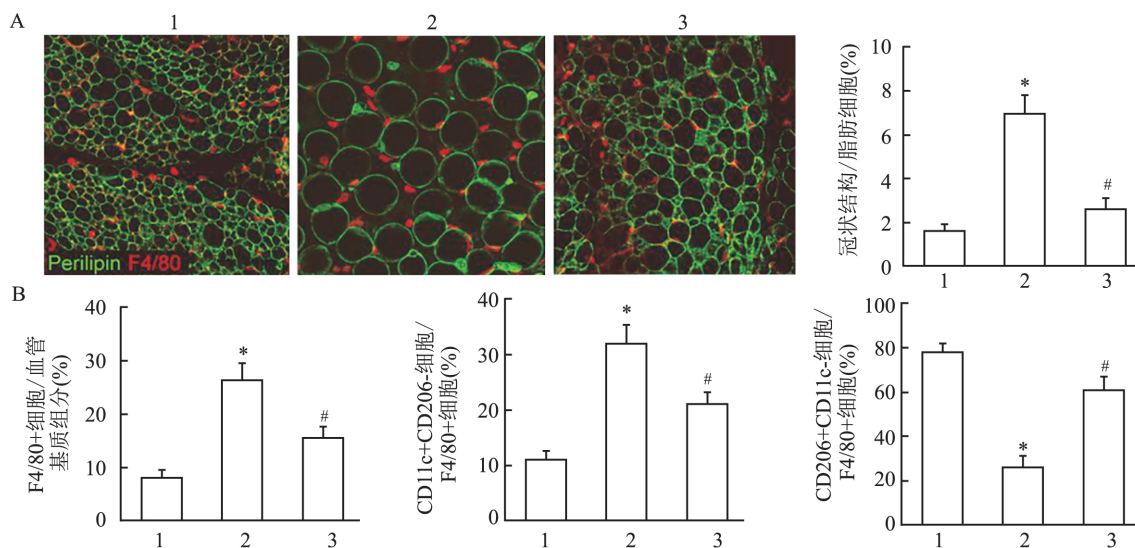
1: RD组; 2: HFD组; 3: HFD + (D-Lys³)-GHRP-6组; 与RD组比较: * $P < 0.05$; 与HFD组比较: # $P < 0.05$ 

图3 (D-Lys³)-GHRP-6治疗对HFD诱导的巨噬细胞极化的影响

A: 免疫荧光法评估各组小鼠eWAT组织中CLS数 $\times 200$; B: 流式细胞术检测各组小鼠eWAT组织的SVF中巨噬细胞总数以及巨噬细胞中M1表型和M2表型比例; 1: RD组; 2: HFD组; 3: HFD + (D-Lys³)-GHRP-6组; 与RD组比较: * $P < 0.05$; 与HFD组比较: # $P < 0.05$

低, IL-10的水平有所回升; 差异均有统计学意义 ($F_{IL-6} = 28.426$, $F_{TNF-\alpha} = 45.628$, $F_{IL-10} = 15.214$, $F_{MCP-1} = 17.379$, $P < 0.05$), 见图2。免疫荧光结果显示, HFD组小鼠eWAT组织中CLS数高于RD组; 而HFD + (D-Lys³)-GHRP-6组小鼠eWAT组织中CLS数低于HFD组, 差异均有统计学意义 ($F = 56.625$, $P < 0.05$), 见图3A。流式细胞术结果显示, 与RD组比较, HFD组小鼠eWAT组织的SVF中巨噬细胞总数和巨噬细胞中M1表型比例均增加, M2表型比例降低; 与HFD组比较, HFD + (D-Lys³)-GHRP-6组小鼠eWAT组织的SVF中巨噬细胞总数和巨噬细胞中M1表型比例均降低, M2表型比例增加; 差异均有统计学意义 ($F_{F4/80+} = 38.765$, $F_{CD11c+CD206+} = 30.524$, $F_{CD206+CD11c+} = 45.642$, $P < 0.05$), 见图3B。

2.3 各组小鼠血清氧化应激水平的比较 为评估(D-Lys³)-GHRP-6对HFD诱导的肥胖小鼠血清中氧化应激水平的影响, 本研究检测了SOD、CAT、

GPx、MDA、XO和XDH活性。结果显示, 与RD组比较, HFD组小鼠血清中抗氧化剂SOD、CAT和GPx活性降低, 氧化剂MDA、XO和XDH活性升高; 与HFD组比较, HFD + (D-Lys³)-GHRP-6组小鼠血清中SOD、CAT和GPx活性升高, MDA、XO和XDH活性降低; 差异均有统计学意义 ($F_{SOD} = 12.162$, $F_{CAT} = 15.384$, $F_{GPx} = 8.179$, $F_{MDA} = 22.361$, $F_{XO} = 35.716$, $F_{XDH} = 24.653$, $P < 0.05$), 见图4、5。

3 讨论

近年来研究^[4 7-8]表明, Ghrelin能促进食欲、加剧IR和促进肥胖。Ghrelin受体拮抗剂(D-Lys³)-GHRP-6则被发现具有抑制食欲、增加胰岛素敏感性和加快能量消耗的作用^[9-10], 提示其可能具有抵抗肥胖的潜力。本研究通过HFD构建肥胖小鼠模型, 观察(D-Lys³)-GHRP-6对HFD诱导的肥胖的影响, 结果显示, (D-Lys³)-GHRP-6能抵抗HFD诱导的脂肪蓄积和增重, 提示其是潜在的减肥剂。

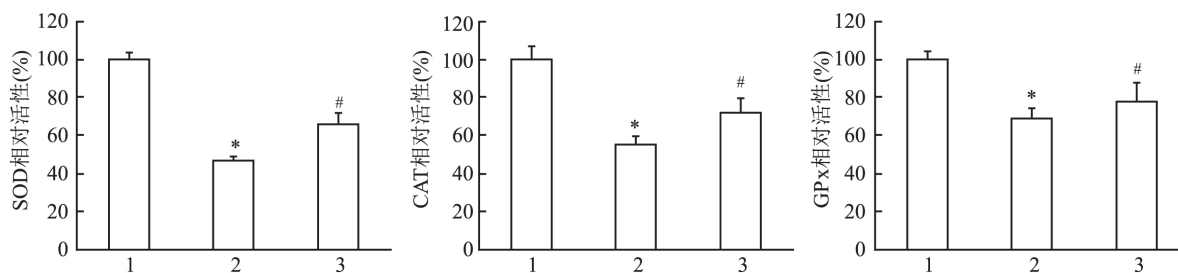


图4 各组小鼠血清中抗氧化剂 SOD、CAT 和 GPx 的活性

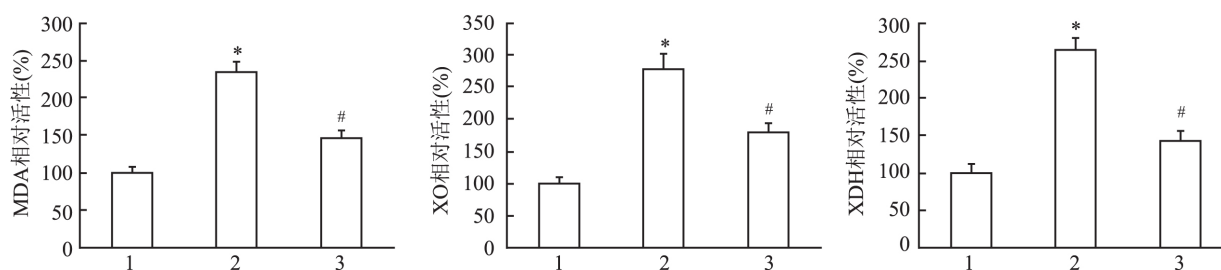
1: RD 组; 2: HFD 组; 3: HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组; 与 RD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HFD 组比较: # $P < 0.05$ 

图5 各组小鼠血清中氧化剂 MDA、XO 和 XDH 的活性

1: RD 组; 2: HFD 组; 3: HFD + (D-Lys³)-GHRP-6 组; 与 RD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HFD 组比较: # $P < 0.05$

由脂肪过度蓄积导致的脂肪细胞肥大和增生是肥胖症中慢性脂肪炎症的必经过程,其能增加促炎因子和急性期蛋白的分泌,并减少抑炎性因子的分泌^[11]。本研究结果显示,(D-Lys³)-GHRP-6 能降低肥胖小鼠 eWAT 和 sWAT 组织的脂肪细胞直径和脂肪炎症。脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)是介导脂肪炎症的主要效应细胞,其在协调代谢炎症中起着关键作用^[6, 12-13]。在肥胖状态下,ATMs 主要围绕在病变和/或死亡的脂肪细胞周围形成的 CLS 结构上,表现为促炎 M1 表型,能促进促炎因子分泌^[6];而在精瘦状态下,ATMs 呈分散均匀分布,主要表现为抗炎 M2 表型,其能提高 BAT 活性和促进 WAT 褐变,从而调节机体适应性产热和能量消耗^[13]。促进 ATMs 由 M1 表型向 M2 表型转换能改善 HFD 导致的脂肪炎症和肥胖症^[14]。本研究结果也显示,(D-Lys³)-GHRP-6 不仅能抑制 HFD 导致的促炎性巨噬细胞向脂肪组织的募集,还能加速其由 M1 表型向 M2 表型转换,进而减轻肥胖导致的脂肪炎症。

氧化应激在维持脂肪的储存能量和代谢稳态的功能中起着重要作用^[15-17]。肥胖代谢产物能加剧机体内氧化应激反应,且氧化应激异常又能进一步导致 IR、脂肪炎症、血脂代谢异常和肥胖;而维持氧化应激平衡能改善肥胖导致的 IR、血脂代谢异常和

脂肪炎症。本研究显示,(D-Lys³)-GHRP-6 能修复 HFD 导致的氧化应激失衡。

综上所述,(D-Lys³)-GHRP-6 可能通过抑制促炎性巨噬细胞募集并加速其 M1 表型向 M2 表型转换和维持氧化应激平衡来缓解 HFD 诱导的肥胖和脂肪炎症。

参考文献

- [1] Apovian C M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden[J]. Am J Manag Care, 2016, 22(7 Suppl): s176-85.
- [2] 徐雁秋,王佑民.代谢正常肥胖人群血清 sfrp5 和 Wnt5a 变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(8): 1266-70.
- [3] Churm R, Davies J S, Stephens J W, et al. Ghrelin function in human obesity and type 2 diabetes: a concise review[J]. Obes Rev, 2017, 18(2): 140-8.
- [4] Cappellari G G, Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism[J]. Eat Weight Disord, 2019, 24(6): 997-1013.
- [5] Lecube A, López-Cano C. Obesity, a diet-induced inflammatory disease[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2284.
- [6] Pan Y, Hui X, Hoo R L C, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(2): 834-49.
- [7] Zigman J M, Bouret S G, Andrews Z B. Obesity impairs the action of the neuroendocrine Ghrelin system[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(1): 54-63.
- [8] Wu C S, Bongmba O Y N, Yue J, et al. Suppression of GHS-R in

- AgRP neurons mitigates diet-induced obesity by activating thermogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 832.
- [9] Dailey M J, Moran T H, Holland P C, et al. The antagonism of ghrelin alters the appetitive response to learned cues associated with food[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 303: 191–200.
- [10] Sun X, Yi Y, Liang B, et al. Incretin dysfunction and hyperglycemia in cystic fibrosis: role of acyl-ghrelin[J]. *J Cyst Fibros*, 2019, 18(4): 557–65.
- [11] Wu D, Molofsky A B, Liang H E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis[J]. *Science*, 2011, 332(6026): 243–7.
- [12] 李应配, 罗时猛, 冷银芝, 等. 双酚 A 诱导肥胖小鼠中脂肪组织巨噬细胞聚集[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(10): 1464–7.
- [13] Yuan F, Ma J, Xiang X X, et al. Improvement of adipose macrophage polarization in high fat diet-induced obese GHSR knockout mice[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4924325.
- [14] Zhao H, Shang Q W, Pan Z Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and Beiging in white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235–47.
- [15] 韦雯雯, 郭 灿, 丁俊丽, 等. 高脂饮食对兔睾丸组织损害机制及光甘草定保护作用研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(6): 899–904.
- [16] Karam B S, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120.
- [17] Huang Y, Zhu X, Chen K, et al. Resveratrol prevents sarcopenic obesity by reversing mitochondrial dysfunction and oxidative stress via the PKA/LKB1/AMPK pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(8): 2217–40.

Ghrelin receptor antagonist (D-Lys³) -GHRP-6 alleviates adipose inflammation and oxidative stress in obese mice

Meng Dongdong, Wei Kaidi, Hou Jingwen, et al

(Dept of Endocrinology and Metabolic Diseases, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract Objective To investigate the effect and mechanism of Ghrelin receptor antagonist (D-Lys³) -GHRP-6 on adipose inflammation and oxidative stress in high fat diet (HFD) -induced obese mice. **Methods** 4-week old male C57BL/6J mice were randomly divided into the normal diet (RD), high-fat diet (HFD) and HFD + (D-Lys³) -GHRP-6 groups. After 16 weeks of feeding, the body weight, body fat rate and body fat composition of mice in each group were analyzed, and the blood and adipose tissue of mice in each group were collected. Mouse monocyte chemokine 1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-10 were detected by ELISA. HE staining was used to assess adipocyte diameter and lipid droplet level. Immunofluorescence staining and flow cytometry were used to analyze the number and phenotype of SVF macrophages in adipose tissue. The activities of total superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), xanthine oxidase (XO), glutathione peroxidase (GPx) and XDH in serum of each group were detected. **Results** Compared with RD group, mice body weight, body fat rate, epididymal white adipose tissue (eWAT), subcutaneous white adipose tissue (sWAT), interscapular brown adipose tissue (iBAT), diameter of fat cells and the fat droplet of iBAT all significantly increased in HFD group. However, the above indexes in HFD + (D-Lys³) -GHRP-6 group were significantly lower than those in HFD group ($P < 0.05$). Compared with HFD group, serum IL-6, TNF- α , MCP-1, MDA, XO and XDH significantly reduced, while the activity of IL-10, SOD, CAT and GPx increased in HFD + (D-Lys³) -GHRP-6 group ($P < 0.05$). In addition, the number of coronary structure (CLS) of eWAT tissue, the total number of macrophages in SVF and the M1 phenotype of macrophages markedly decreased while the M2 phenotype increased in the HFD + (D-Lys³) -GHRP-6 group ($P < 0.05$). **Conclusion** (D-Lys³) -GHRP-6 may alleviate HFD-induced obesity and adipose inflammation by inhibiting the recruitment of pro-inflammatory macrophages, accelerating their M1-to-M2-phenotype conversion and maintaining the balance of oxidative stress.

Key words high fat diet; Ghrelin; (D-Lys³) -GHRP-6; adipose inflammation; oxidative stress; macrophage polarization