

免疫细胞：调控脂肪组织产热与代谢紊乱的关键

王克凡，路丽明

(上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所，上海 200025)

摘要：肥胖是能量摄入与消耗失衡引起的脂肪过度堆积，已成为全球性的健康问题。脂肪组织代谢稳态在肥胖进展中起关键作用，并对全身生理产生许多影响。研究发现，多种免疫细胞与细胞因子参与维持和调控脂肪组织代谢稳态，提示免疫细胞在改善肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)方面的重大潜力。本文从固有和适应性免疫的角度出发，综述免疫细胞参与脂肪组织产热与代谢功能的新进展，进一步探讨免疫系统在肥胖及相关代谢紊乱疾病中的治疗潜力。

关键词：脂肪组织；固有免疫细胞；适应性免疫细胞；产热；肥胖

中图分类号：R392.12

文献标志码：A

文章编号：1001-2478(2025)05-0493-09

肥胖是全球最大的慢性疾病，也是中国人群健康的重大挑战。全球有近 20 亿人超重，其中中国人占比达 30%^[1]。肥胖常导致代谢性和炎症性疾病的发展，其特征为代谢稳态受损、炎症加重、免疫功能受损、氧化应激和多细胞器功能障碍^[2-3]，具体疾病包括：2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)^[4]、心血管疾病^[5]、非酒精性脂肪性肝病^[6]和非酒精性脂肪性肝炎^[7]等。脂肪是许多肥胖相关疾病发生的组织基础，在慢性热量过剩的情况下异位脂质沉积会导致代谢性疾病，已成为人们非常关注的领域，然而其具体机制尚未明确。

脂肪组织中富含大量的免疫细胞和细胞因子，包括巨噬细胞、固有淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞、IL-4 和 IL-10 等，对于维持组织稳态和能量代谢具有重要意义。在生理状态下，脂肪组织中二型免疫细胞及细胞因子维持抗炎微环境，使生物体能够适应营养和外部环境的动态变化，以维持代谢健康。然而，在肥胖状态下，脂肪组织扩张并表现为促炎微环境，促炎免疫细胞与促炎因子共同诱发慢性炎症，最终导致肥胖相关代谢性疾病^[2]。因此，了解不同免疫细胞在应对脂肪组织代谢紊乱时数量和功能的变化，有利于进一步理解脂肪组织的

免疫代谢，并为肥胖以及其他代谢疾病的新干预策略提供启示。本文整理了近年来固有和适应性免疫细胞在调控脂肪组织免疫代谢功能中的研究进展，探讨免疫细胞作为脂肪相关代谢性疾病治疗靶点的潜力，以期为临床应用提供理论基础。

1 脂肪组织中存在免疫结构

传统意义上，脂肪组织和免疫系统被认为是相互独立的，脂肪组织在代谢稳态中发挥重要作用，而免疫系统在宿主防御中发挥重要作用。十九世纪中叶，首次有研究报告眼部脂肪组织中存在免疫结构^[8]。然而直到一个世纪后，脂肪组织的复杂生理学及其与神经和内分泌系统的关联才逐渐被大众接受^[9]，学者们开始将新陈代谢和炎症调节联系起来^[10]。肥胖引起的脂肪组织免疫功能的变化会造成局部和全身炎症^[11-12]，与组织内的稳态、神经支配和产热息息相关，并影响糖尿病等相关代谢疾病的进展^[3,13-14]。

根据脂肪组织的结构性质，可将其分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、米色脂肪组织和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)，WAT 包括皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)。事实上，脂肪组织中除了脂肪细胞，还存在大量的基质细胞。每克脂肪组织的组织基质血管成分(stromal/vascular fraction, SVF)中约含有 $4 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ 个细胞，包括抗炎型巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、2 型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2)、 $\gamma\delta$ T 细胞、恒定自然杀伤 T 细胞(invariant natural killer T cell, iNKT)、DC、

收稿日期：2024-11-08

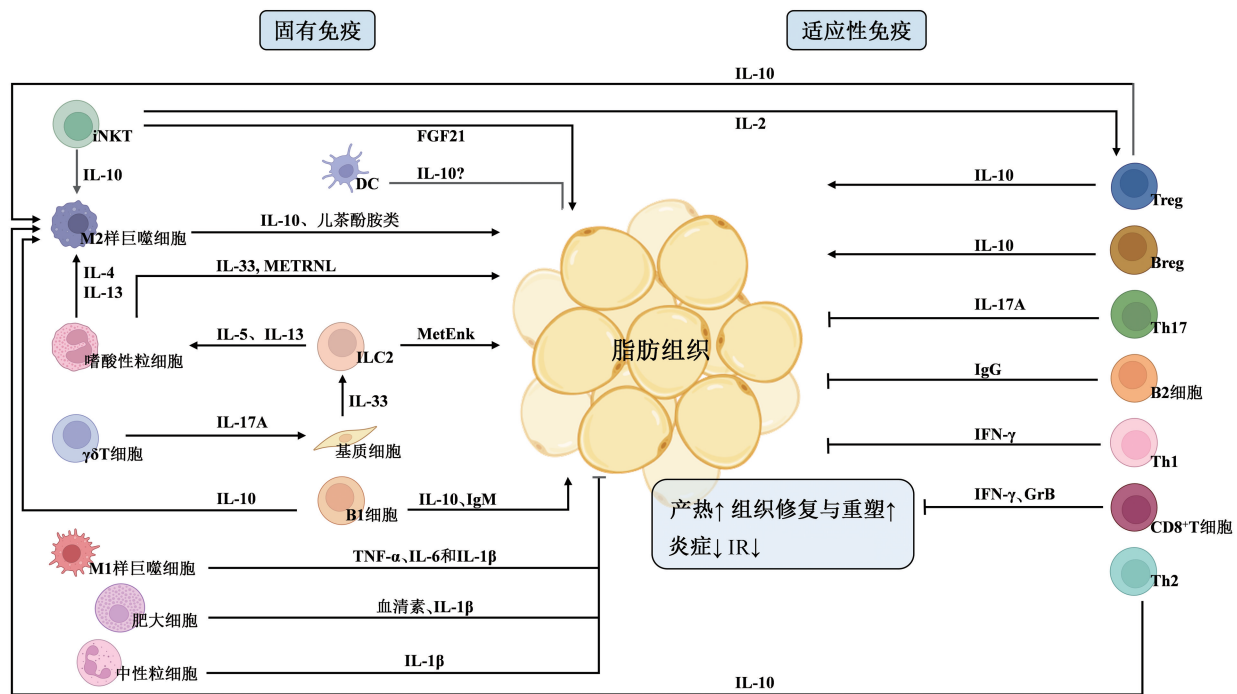
基金项目：国家自然科学基金项目(82071856；81671579)；上海市科委“科技创新行动计划”港澳台科技合作项目(22490760400)；中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设项目”(2060302)；国家重点研发计划(2024YFA1107301)

作者简介：王克凡(1997-)，女，博士生，主要从事免疫调节相关研究

通信作者：路丽明(E-mail: youlanda2009@sjtu.edu.cn)

Treg、Th2、Th17、B1 细胞和调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg), 在正常生理个体中主要呈现抗炎特征。在肥胖个体中, 这种免疫特征转换为促炎状态, 其特征是炎症型巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、B2 细胞和 Th1 的募集和增殖, 同时嗜酸性粒细胞、iNKT、ILC2 和 Treg 的比例降低^[15-16]。因此, 脂肪组织免疫系统对于维持机体局部和全身炎症以及代谢稳态至关重要。此外, 脂肪组织内免疫系统与脂肪细胞棕色化相关, 从而调节脂肪组织产热。脂肪组织作为肥胖的治疗靶点, 米

色/棕色脂肪细胞不仅可以 将甘油三酯的化学能转化为热量, 这些细胞中富含的线粒体的呼吸还导致非颤抖性产热, 这些反应主要由脂肪组织的交感神经激活驱动。图 1 及表 1 从固有免疫和适应性免疫两个方面, 概括了脂肪组织产热与代谢相关的免疫细胞类型以及它们的作用机制; 图 2 总结了健康与肥胖状态下脂肪组织中免疫细胞及细胞因子的变化。下文将详细介绍固有免疫细胞和适应性免疫细胞在脂肪组织产热与代谢中发挥的作用与机制。



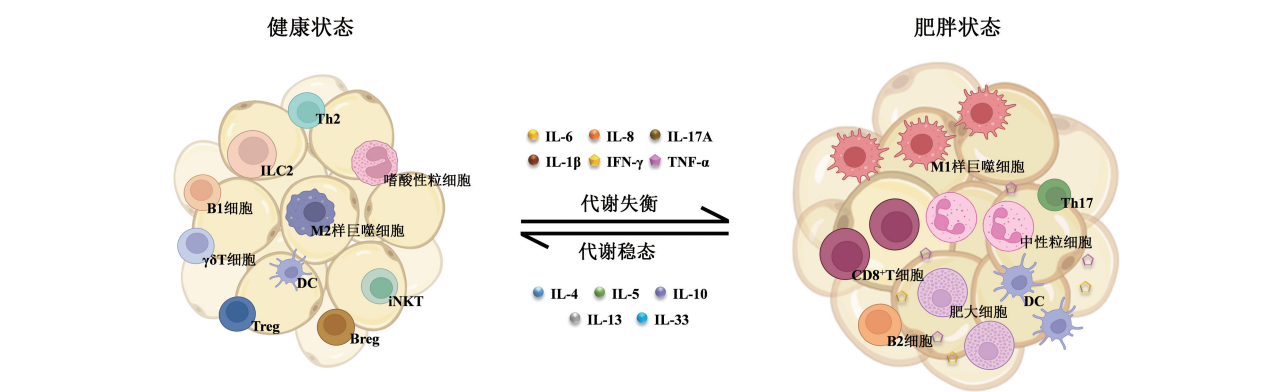
注: 从固有免疫和适应性免疫两个方面, 概括了脂肪组织产热与代谢相关的免疫细胞类型以及机制。固有免疫细胞包括巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、ILC2、 $\gamma\delta$ T、iNKT、DC、肥大细胞、B1 细胞; 适应性免疫细胞包括 Th1、Th2、Th17、Treg、CD8⁺ T 细胞、B2 细胞、Breg。这些细胞相互协调, 保持抗炎微环境和促进产热, 维持能量平衡和代谢健康。MERTNL 为镍纹样蛋白(meteorin-like protein); MetEnk 为甲硫氨酸-脑啡肽(Met-enkephalin); FGF21 为成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21); GrB 为颗粒酶 B(granzyme B); IR 为胰岛素抵抗(insulin resistance)。

图 1 脂肪组织产热与代谢相关的免疫细胞分类及其作用机制

表 1 脂肪组织产热与代谢相关的免疫细胞和细胞因子分类

脂肪组织内免疫细胞	具体细胞类型	细胞亚群	分泌细胞因子	参考文献
固有免疫细胞	巨噬细胞	M1 样巨噬细胞	TNF- α 、IL-6、IL-1 β	[17]
		M2 样巨噬细胞	IL-10、儿茶酚胺类	[18]
	嗜酸性粒细胞		IL-4、IL-13、IL-33、METRNL	[18-19]
	中性粒细胞		IL-1 β	[20]
	ILC2		IL-5、IL-13、MetEnk	[21]
	$\gamma\delta$ T 细胞		IL-17A	[22]
	iNKT		IL-2、IL-10、FGF21	[23]

续表 1				
脂肪组织内免疫细胞	具体细胞类型	细胞亚群	分泌细胞因子	参考文献
适应性免疫细胞	CD4 ⁺ T 细胞	DC	IL-10	[24]
		肥大细胞	血清素、IL-1 β	[25]
		B1 细胞	IL-10、IgM	[26]
	CD8 ⁺ T 细胞	Th1	IFN- γ	[27]
		Th2	IL-10	[28]
		Th17	IL-17A	[29]
		Treg	IL-10	[30-31]
	B 细胞	B2 细胞	IgG	[33]
		Breg	IL-10	[34]



注：健康状态中，脂肪组织富含 M2 样巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、ILC2、 $\gamma\delta$ T 细胞、iNKT、DC、Th2、Th17、Treg、B1 细胞和 Breg 以及 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 和 IL-33；肥胖状态中，脂肪组织富含 M1 样巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、Th1、CD8⁺ T 细胞、DC 和 B2 细胞以及 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17A、TNF- α 和 IFN- γ 。

图 2 健康与肥胖状态下脂肪组织中免疫细胞及细胞因子的变化

2 脂肪组织产热与代谢相关的固有免疫细胞

近年来，固有免疫细胞在脂肪组织代谢调控和炎症反应的研究越来越多。除巨噬细胞外，嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、ILC2、DC 和肥大细胞等也发挥重要作用。下面将对脂肪组织内固有免疫细胞的功能进行详述。

2.1 巨噬细胞 脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM)在脂肪组织代谢稳态调节中起重要作用。大多数研究表明，ATM 积累与炎症和 IR 相关。在处于正常生理状态下的人体中，ATM 约占 SVF 的 4%，而在肥胖个体中会增加到10%~15%^[35]，肥胖小鼠模型中 ATM 积累更多，可达到 50%^[36]。ATM 的积累与其对环境变化的适应性反

应密切相关，例如清除死亡脂肪细胞的细胞碎片^[36]。ATM 根据激活途径可以分为两种类型：经典激活的巨噬细胞(classical activation of macrophages, CAMs)和替代激活的巨噬细胞(alternative activation of macrophages, AAMs)，也称为 M1 和 M2 样巨噬细胞^[37]。M1 样巨噬细胞可被饱和游离脂肪酸或 IFN- γ 等 I 型细胞因子诱导产生促炎因子，如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β ，这些细胞因子通过旁分泌或内分泌作用进一步恶化代谢组织的 IR。而 M2 样巨噬细胞在 IL-4、IL-13 等 II 型细胞因子的诱导下分泌 IL-10 等抗炎细胞因子^[17]。鉴于 ATM 对脂肪组织代谢功能变化如此敏感，ATM 的极化充分体现了脂肪组织和全身代谢免疫系统之间的紧密联系。

ATM 与脂肪组织产热息息相关，尤其是 M2

样巨噬细胞可以激活棕色和米色脂肪适应性产热。有研究发现 M2 样巨噬细胞可以通过在脂肪组织中产生儿茶酚胺来协调冷暴露后的适应性产热作用^[38],分泌的儿茶酚胺主要是去甲肾上腺素,直接刺激棕色脂肪细胞的适应性产热和白色脂肪细胞的脂肪分解。随后,研究者发现脂肪来源于细胞的外泌体诱导巨噬细胞选择性激活,从而增加酪氨酸羟化酶表达和儿茶酚胺释放^[39]。此外,M2 样巨噬细胞分泌 Slit3 蛋白,结合交感神经上的受体 Robo1,激活 Ca^{2+} /CaMK II 通路促进去甲肾上腺素分泌,从而增加脂肪细胞的分解代谢和产热,提高小鼠的冷耐受能力^[40]。有趣的是,有研究发现人和小鼠体内存在的交感神经相关巨噬细胞(sympathetic neuron-associated macrophages, SAMs)与神经和气道相关巨噬细胞(nerve- and airway-associated macrophages, NAMs)可以在肥胖或衰老状态下分别摄取和分解儿茶酚胺来调节产热和脂肪分解^[41-42]。SAMs 通过参与降解交感神经元释放的去甲肾上腺素减少脂肪细胞产热^[41]。从神经免疫角度出发,在 M1/M2 巨噬细胞亚群激活时,调节交感神经分泌的儿茶酚胺类物质,这为产热或脂肪分解提供了另一个调节轴。因此,ATM 在肥胖和代谢性疾病的免疫代谢调节方面发挥了重要作用,深入研究 ATM 及其亚群的病理生理可为肥胖的免疫治疗提供有效的新靶点。

2.2 嗜酸性粒细胞 嗜酸性粒细胞是脂肪组织中 IL-4 和 IL-13 的重要来源,IL-4 和 IL-13 通过诱导 UCP1 和米色脂肪细胞祖细胞激活与增殖促进脂肪组织产热^[18-19]。脂肪组织嗜酸性粒细胞通过脂肪细胞来源的 CCL11 到达组织,并可被 ILC2 来源的 IL-5 和 IL-13 激活^[43-44]。研究发现冷暴露招募嗜酸性粒细胞到脂肪组织分泌 IL-4,IL-4 激活 M2 产生儿茶酚胺,从而形成米色脂肪^[18]。脂肪细胞和嗜酸性粒细胞都产生具有产热潜能的 METRNL^[45-46]。研究表明小鼠冷暴露后,脂肪组织和血浆中 METRNL 的表达增加,并可能通过诱导嗜酸性粒细胞 IL-4/IL-13 的产生来驱动脂肪细胞产热^[47],但这一结果在人体中是相反的^[45]。值得注意的是,有研究发现将肥胖小鼠的嗜酸性粒细胞数量升高至生理正常水平并不能改善肥胖小鼠的代谢紊乱^[48]。

2.3 中性粒细胞 中性粒细胞是一群半衰期较短、对细菌感染和损伤的初始反应最多和最关键的细胞^[49-50],它们通过促进巨噬细胞、DC 和 T 细胞的

募集参与免疫反应;也可以随脂肪代谢状态的变化而变化,主要通过 CD11b 和 ICAM-1 与脂肪细胞相互作用。中性粒细胞在正常饮食饲养小鼠的脂肪组织中只占免疫细胞总体的很小部分($< 1\%$),但在肥胖小鼠脂肪组织中可以达到 2%。但有研究表明,肥胖小鼠脂肪中性粒细胞是暂时增加随后减少的^[49],也有研究提供了它们是慢性增加的证据^[20]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是最近被发现的一种中性粒细胞防御的网状结构,有研究发现肥胖患者和小鼠中 NETs 产生的增加与脂肪中的重要炎症标志物有关^[51]。

2.4 ILC2 ILC2 是参与固有免疫的一类重要细胞,同时还存在于人类和小鼠的脂肪组织,维持嗜酸性粒细胞和选择性激活的巨噬细胞以促进血糖稳态平衡。ILC2 受 IL-33 调控^[21],是 IL-5 和 IL-13 的主要来源^[52],冷暴露引起的 IL-33 水平升高激活 ILC2,增加其分泌 IL-4 和 IL-13,从而激活 IL-4Ra⁺PDGFR α ⁺米色脂肪细胞祖细胞^[43]。此外,ILC2 还可以产生 MetEnk 驱动脂肪细胞产热和 UCP1 的表达,促进白色脂肪棕色化^[53]。有趣的是,来自大脑的交感神经元可以通过肾上腺素刺激脂肪组织中的间充质干细胞分泌胶质细胞源性神经营养因子,从而促进 ILC2 分泌 IL-5、IL-13 以及 MetEnk,最终促进脂肪产热^[54]。

2.5 $\gamma\delta$ T 细胞 $\gamma\delta$ T 细胞在黏膜免疫中的作用已经得到了较多的阐明,但脂肪组织中 $\gamma\delta$ T 细胞在维持免疫稳态与组织产热也发挥着重要的作用。有研究表明,生酮饮食(0.1%的热量来自碳水化合物,89.5%的热量来自脂肪^[22])小鼠脂肪组织中 $\gamma\delta$ T 细胞急剧增加,而肥胖小鼠脂肪组织中 $\gamma\delta$ T 细胞的数量减少,加重脂肪组织代谢紊乱和炎症^[55]。此外, $\gamma\delta$ T 细胞在促进交感神经支配方面发挥关键作用^[56],部分是通过 IL-17 受体 C 驱动 TGF- β 1 在脂肪细胞中表达来完成的。

2.6 iNKT iNKT 是一种独特的免疫细胞亚型,因其影响炎症反应而被人们所熟知。在人外周血中,iNKT 约占循环 T 细胞的 1%,而在人脂肪组织中,可多至 10%~25%^[57]。iNKT 在脂肪组织中表现出独特的转录特征,即表达 *E4bp4* 但缺乏 *Zbtb16*^[58],且是 IL-2、IL-4 和 IL-10 的重要来源^[23]。iNKT 也是免疫系统的脂质传感器,通过 CD1d 分子识别脂肪细胞高度表达的内源性脂质^[59]。*CD1d1* 敲除小鼠缺乏 iNKT 会出现肥胖加

重、葡萄糖不耐受和炎症反应,再次给予 iNKT 会减小脂肪细胞体积、减轻肥胖和增加胰岛素敏感性^[60]。此外, iNKT 可以通过促进脂肪细胞产生 FGF21,独立启动脂肪的分解和 UCP1 的表达,导致脂肪减少、体温升高和脂质氧化增强^[61]。iNKT 产生的 IL-4 和 IL-10 可能会促进 IL-4Ra⁺ PDGFR α ⁺ 米色脂肪细胞祖细胞增殖^[43]。

2.7 DC DC 在抗原提呈中发挥重要作用,但在脂肪组织中的作用尚不清楚。脂肪组织中的 DC 通过产生 IL-10、招募 Treg 和上调 PPAR γ 信号限制 NF- κ B 等促炎信号通路参与调节小鼠脂肪组织炎症和代谢稳态^[24]。有研究表明 DC 可以调节脂肪细胞周期^[62],且通过促进脂肪细胞中的脂肪分解、脂质清除调节脂肪细胞功能^[63]。然而,另有研究发现高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中 DC 数量增多,DC 缺失的小鼠高脂饲养后更不易肥胖,且脂肪组织中巨噬细胞数量下降,这提示脂肪组织 DC 可能通过调节巨噬细胞而发挥促炎作用^[64]。还有研究提示 DC 可能作用于 Treg^[65-66]。然而,人体中尚无以上发现。

2.8 肥大细胞 肥大细胞分泌的多种分子能够参与组织重塑、血管生成和伤口愈合^[67]。在肥大细胞缺陷的肥胖小鼠中,脂肪组织血管生成、细胞凋亡和半胱氨酸蛋白酶与组织蛋白酶表达均减少^[68]。体外实验还表明,肥大细胞可以通过产生肥大细胞蛋白酶 6 来调节组织纤维化,从而诱导肥胖脂肪组织中的胶原蛋白 V 表达^[69]。色氨酸羟化酶 1 (tryptophan hydroxylase 1, Tph1) 是血清素合成的限速酶,研究发现,肥大细胞 *Tph1* 特异性敲除的小鼠脂肪组织的 *Ucp1* 基因和 UCP1 蛋白表达上调,白色脂肪组织发生棕色化从而缓解肥胖;机制上,肥大细胞分泌的血清素能够抑制 PDGFR α ⁺ 米色脂肪祖细胞的增殖和棕色化,从而抑制全身能量消耗^[25]。因此,肥大细胞来源的血清素可以作为脂肪组织产热的抑制因子。

2.9 B1 细胞 人类和小鼠的 B1 细胞占 B 细胞 5%~10%,在个体发育的胚胎期即可产生,具有自我更新能力^[70]。B1 细胞富集于健康脂肪组织,通过产生分泌型 IgM 和 IL-10 抑制 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的产生^[26]。

3 脂肪组织产热与代谢相关的适应性免疫细胞

除固有免疫细胞外,适应性免疫系统也与脂肪

组织代谢产热、肥胖及相关代谢疾病的发生、发展相关。下面将对脂肪组织内适应性免疫细胞的功能进行详述。

3.1 CD4⁺T 细胞 与肥胖对大多数固有免疫细胞的影响相似,肥胖增加了脂肪组织中的总 T 细胞^[71],但减少了与抑制脂肪组织炎症有关的 T 细胞亚群。除巨噬细胞外,CD3⁺T 细胞是脂肪组织中最丰富的免疫细胞,并且随着脂肪的增加而增加,肥胖小鼠脂肪组织中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞均增加^[71-73]。不同的效应 T 细胞亚群与脂肪组织炎症有关,而 Treg 亚群则参与正常脂肪组织的稳态^[74]。与传统的 Th1 亚群的增加相比,CD4⁺ Treg 作为维持自我耐受和抑制 Th1 和 Th17 反应的关键细胞显著减少,与其在脂肪组织炎症中发挥主要调节作用相一致的是,在肥胖诱导的炎症发展过程中,它们的减少先于巨噬细胞的积累^[75]。脂肪组织中 T 细胞的特征是 T 细胞受体库有限^[17,72],研究发现肥胖小鼠 VAT 中 T 细胞的 T 细胞受体 V α 库偏移,提示抗原特异性扩增。鉴于 T 细胞的异质性,本文将在本节讨论与脂肪组织产热与代谢相关的 T 细胞亚群的功能,包括 Th1、Th2、Th17 和 Treg 亚群, Th9 亚群在脂肪组织中的作用尚未有研究报道。

3.1.1 Th1 在脂肪组织中鉴定的第一个 Th 亚群是 Th1,最初在人 VAT 中发现 CD4⁺T 细胞浸润,并显示出与体重指数呈显著正相关^[76]。同样,在肥胖小鼠的 VAT 中也发现了以 Th1 为主的 CD4⁺T 细胞^[27]。而且, Th1 和 IFN- γ 可以直接中断胰岛素信号传导,从而导致个体 IR。肥胖小鼠中脂肪细胞或巨噬细胞特异性 MHC II 水平降低会减少 CD4⁺T 细胞数量(尤其是效应/记忆 CD4⁺T 细胞)和 VAT 中 IFN- γ 的产生,并提高胰岛素敏感性,表明脂肪细胞或巨噬细胞中的 MHC II 对脂肪组织 Th1 极化起关键作用,有助于肥胖诱导的脂肪组织炎症和 IR^[27,77]。

3.1.2 Th2 Th2 亚群产生 II 型细胞因子,包括 IL-4、IL-5 和 IL-13,它们在巨噬细胞极化为 M2 表型中起重要作用,但脂肪组织中 Th2 亚群的研究较少。一项研究表明,人体脂肪组织中 Th2 亚群的比例与全身炎症、IR 呈负相关,表明 Th2 亚群在炎症和代谢功能障碍中具有保护作用^[28]。

3.1.3 Th17 早期研究报道了肥胖与 IL-17 或 Th17 亚群的关联^[78-79],证实了肥胖患者脂肪组织

中 Th17 亚群比例的升高^[80]。最近一项研究表明, ATP 通过人 VAT 中的 P17X2 受体驱动 Th17 反应, 指出脂肪组织生态位可能有助于 Th17 亚群的分化^[29]。除了 Th17 亚群, $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17 的另一个重要来源, 因此需要更多的研究来验证脂肪组织中 Th17 亚群的特征及其对脂肪组织炎症和 IR 的直接贡献。

3.1.4 Treg 脂肪组织中 Treg 是维持健康脂肪组织抗炎免疫特性的重要参与者。转录因子 PPAR γ 是脂肪酸储存和葡萄糖代谢的调节剂, 对于协调 VAT 中 Treg 积累、表型和功能至关重要^[81]。在小鼠中, VAT 中 Treg 的 PPAR γ 表达能够促进噻唑烷二酮药物恢复对胰岛素的敏感性^[82], Treg 表达 ST2 受体并由基质来源的 IL-33 调节从而产生大量的 IL-10, 促进脂肪细胞产热^[70-71], 也可以独立于 IL-33 通过激活脂肪细胞腺苷信号促进脂肪细胞产热。人和小鼠 Treg 表达的 CD39 和 CD73 以游离 ATP 为底物催化腺苷产生, 释放的腺苷随后与脂肪核细胞腺苷受体相互作用, 促进脂肪细胞中的 UCP1 上调^[83-85]。同时, 胰岛素信号可以促进 Treg 亚群富集以及代谢产物腺苷的积累, 从而改善机体胰岛素敏感性并激活米色脂肪产生^[86]。值得注意的是, iNKT 细胞也可能在 Treg 诱导的发热中发挥重要作用, iNKT 细胞产生 IL-2 已被证明可以调节脂肪组织 Treg 稳态^[58]。因此, Treg 可以通过多种机制促进脂肪组织产热。

3.2 CD8⁺ T 细胞 CD8⁺ T 细胞的主要功能是通过释放穿孔素、GrB 和分泌炎症因子来杀伤感染细胞或外来细胞。在 mice 中, 肥胖增加 VAT 中 CD8⁺ T 细胞的比例, 诱导 IFN- γ 和 GrB 的表达, 特异性清除 CD8⁺ T 细胞可有效降低 M1 样巨噬细胞浸润、脂肪组织炎症和全身性 IR^[32]。在肥胖人群中, 虽然 CD8⁺ T 细胞在 VAT 中常见, 但 VAT 和 SAT 中的 CD8⁺ T 细胞数量与肥胖的相关性并未证实^[28,35]。

3.3 B 细胞

3.3.1 B2 细胞 脂肪组织中 B 细胞与 T 细胞相比在脂肪组织中细胞数量和占比要小得多, 但 B2 细胞在肥胖小鼠的脂肪组织中积累^[87], 而且从糖尿病小鼠转移的 IgG 会导致健康小鼠 IR, 这表明某个 B 细胞亚群产生的抗体在 T2D 的发展中是致病的。近期有研究表明, T-bet⁺ B 细胞在肥胖的人类和小鼠脂肪组织中积累, iNKT 细胞导致其比例的

增加^[33]。将来自于高脂饮食喂养小鼠的血清或纯化的 IgG 转移给 B 细胞缺失 T-bet 的小鼠, 可引发代谢性疾病, 这表明肥胖期间来自于 T-bet⁺ B 细胞的 IgG 是炎症发生的关键调控因子。这些发现为 B2 细胞在 T2D 和其他炎症疾病的免疫治疗提供思路。

3.3.2 Breg Breg 占人类和小鼠 B 细胞总数的 0.5%, 也是脂肪组织 IL-10 的重要来源。特异性清除 Breg 中的 IL-10 会增加脂肪组织中 CD8⁺ T 细胞和 M1 样巨噬细胞, 从而诱导小鼠的 IR 和代谢异常^[34]。

4 结语

综上所述, 固有和适应性免疫细胞在脂肪组织中的作用多样且复杂, 脂肪组织内代谢系统和免疫系统之间存在动态的相互依赖关系, 共同调节机体能量平衡。在健康状态下, 脂肪组织免疫环境由抗炎性免疫细胞(包括 M2 样巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、ILC2、iNKT、Th2 和 Treg 等)主导, 具有维持代谢稳态并限制肥胖发展的作用。其中, ILC2/嗜酸性粒细胞/ATM 这条通路脂肪组织产热代谢最为相关。然而, 肥胖改变免疫细胞格局, 抗炎性免疫细胞的减少或失调同时伴随着各种粒细胞、单核细胞和淋巴细胞向脂肪组织募集, 产生 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-1 β 等炎症因子, 从而增强 CD4⁺ T 细胞向 Th1 表型极化。反之, Th1 产生的 TNF- α 和 IFN- γ 可建立一个正反馈回路, 进一步加重脂肪组织功能异常, 最终导致炎症和血糖稳态失调。虽然在啮齿类动物模型中有大量研究表明, 脂肪组织免疫学和系统代谢之间存在直接的机制联系, 但在人体中的研究仍需继续探索与验证。通过了解脂肪组织免疫系统, 明确脂肪组织在健康状态和疾病状态中的重要性, 有助于发现免疫治疗脂肪代谢疾病的潜在途径以及探索临床可转化性。

参考文献

- [1] World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023.[R].
- [2] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 415-445.
- [3] Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(11): 633-643.
- [4] Blériot C, Dalmas É, Ginhoux F, *et al.* Inflammatory and immune etiology of type 2 diabetes[J]. Trends Immunol, 2023, 44(2): 101-109.

- [5] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 875-880.
- [6] Hardy T, Oakley F, Anstee QM, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 451-496.
- [7] Suzuki A, Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 85-98.
- [8] v Recklinghausen F. Ueber eiter- und bindegewebskörperchen[J]. *Arch Für Pathol Anat Und Physiol Und Für Klin Med*, 1863, 28(1): 157-197.
- [9] Achtman M. Clonal spread of serogroup A meningococci: a paradigm for the analysis of microevolution in bacteria[J]. *Mol Microbiol*, 1994, 11(1): 15-22.
- [10] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91.
- [11] Cox AR, Chernis N, Masschelin PM, *et al.* Immune cells gate white adipose tissue expansion [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(7): 1645-1658.
- [12] Exley MA, Hand L, O'Shea D, *et al.* Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity[J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(2): R41-R48.
- [13] Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, *et al.* Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(1): 103-118.
- [14] Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, *et al.* Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages[J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 806-815.
- [15] Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 169.
- [16] Kane H, Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(9): 857-872.
- [17] Chawla A, Nguyen KD, Sharon Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 738-749.
- [18] Qiu YF, Nguyen KD, Odegaard JI, *et al.* Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1292-1308.
- [19] Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, *et al.* Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(3): 434-446.
- [20] Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, *et al.* Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1407-1412.
- [21] Mahlakoiv T, Flamar AL, Johnston LK, *et al.* Stromal cells maintain immune cell homeostasis in adipose tissue *via* production of interleukin-33[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35): eaax0416.
- [22] Grey NJ, Karl I, Kipnis DM. Physiologic mechanisms in the development of starvation ketosis in man[J]. *Diabetes*, 1975, 24(1): 10-16.
- [23] Lynch L. Adipose invariant natural killer T cells[J]. *Immunology*, 2014, 142(3): 337-346.
- [24] MacDougall CE, Wood EG, Loschko J, *et al.* Visceral adipose tissue immune homeostasis is regulated by the crosstalk between adipocytes and dendritic cell subsets[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 588-601.e4.
- [25] Zhang X, Wang X, Yin H, *et al.* Functional inactivation of mast cells enhances subcutaneous adipose tissue browning in mice[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 792-803.e4.
- [26] Shen L, Chng MHY, Alonso MN, *et al.* B-1a lymphocytes attenuate insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 593-603.
- [27] Cho KW, Morris DL, DelProposto JL, *et al.* An MHC II-dependent activation loop between adipose tissue macrophages and CD4⁺ T cells controls obesity-induced inflammation[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(2): 605-617.
- [28] McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, *et al.* T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2637-2643.
- [29] Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, *et al.* ATP-induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity[J]. *J Immunol*, 2016, 196(8): 3287-3296.
- [30] Kolodin D, van Panhuys N, Li CR, *et al.* Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4): 543-557.
- [31] Vasanthakumar A, Moro K, Xin AN, *et al.* The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3): 276-285.
- [32] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, *et al.* CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 914-920.
- [33] Hägglöf T, Vanz C, Kumagai A, *et al.* T-bet⁺ B cells accumulate in adipose tissue and exacerbate metabolic disorder during obesity[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1121-1136.e6.
- [34] Nishimura S, Manabe I, Takaki S, *et al.* Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 759-766.
- [35] Travers RL, Motta AC, Betts JA, *et al.* The impact of adiposity on adipose tissue-resident lymphocyte activation in humans[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(5): 762-769.
- [36] Weisberg SP, McCann D, Desai M, *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [37] Gordon S. Alternative activation of macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 23-35.
- [38] Nguyen KD, Qiu YF, Cui XJ, *et al.* Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis[J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 104-108.
- [39] Zhao H, Shang QW, Pan ZZ, *et al.* Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adi-

- pose tissue[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
- [40] Wang YN, Tang Y, He ZH, *et al.* Slit3 secreted from M2-like macrophages increases sympathetic activity and thermogenesis in adipose tissue[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(11): 1536-1551.
- [41] Pirzgalska RM, Seixas E, Seidman JS, *et al.* Sympathetic neuron-associated macrophages contribute to obesity by importing and metabolizing norepinephrine[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1309-1318.
- [42] Camell CD, Sander J, Spadaro O, *et al.* Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing[J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 119-123.
- [43] Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, *et al.* Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 74-87.
- [44] Villarroja F, Cereijo R, Villarroja J, *et al.* Toward an understanding of how immune cells control brown and beige adipobiology[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 954-961.
- [45] Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, *et al.* METRN1 decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(1): 112-119.
- [46] Knights AJ, Vohralik EJ, Houweling PJ, *et al.* Eosinophil function in adipose tissue is regulated by Krüppel-like factor 3 (KLF3)[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2922.
- [47] Rao RR, Long JZ, White JP, *et al.* Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [48] Reid Bolus W, Peterson KR, Hubler MJ, *et al.* Elevating adipose eosinophils in obese mice to physiologically normal levels does not rescue metabolic impairments[J]. *Mol Metab*, 2018, 8: 86-95.
- [49] Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, *et al.* Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(9): 1894-1903.
- [50] Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(11): 1035-1044.
- [51] Freitas DF, Colón DF, Silva RL, *et al.* Neutrophil extracellular traps (NETs) modulate inflammatory profile in obese humans and mice: adipose tissue role on NETs levels[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 3225-3236.
- [52] Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, *et al.* Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3): 535-549.
- [53] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
- [54] Cardoso F, Klein Wolterink RGJ, Godinho-Silva C, *et al.* Neuro-mesenchymal units control ILC2 and obesity via a brain-adipose circuit[J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 410-414.
- [55] Goldberg EL, Shchukina I, Asher JL, *et al.* Ketogenesis activates metabolically protective $\gamma\delta$ T cells in visceral adipose tissue[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(1): 50-61.
- [56] Hu B, Jin CC, Zeng X, *et al.* $\gamma\delta$ T cells and adipocyte IL-17RC control fat innervation and thermogenesis[J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 610-614.
- [57] Wolf BJ, Choi JE, Exley MA. Novel approaches to exploiting invariant NKT cells in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 384.
- [58] Lynch L, Michelet X, Zhang S, *et al.* Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1): 85-95.
- [59] Huh JY, Kim JI, Park YJ, *et al.* A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2): 328-339.
- [60] Lynch L, Nowak M, Varghese B, *et al.* Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production[J]. *Immunity*, 2012, 37(3): 574-587.
- [61] Lynch L, Hogan AE, Duquette D, *et al.* iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(3): 510-519.
- [62] Pamir N, Liu NC, Irwin A, *et al.* Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-dependent dendritic cells restrain lean adipose tissue expansion[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(23): 14656-14667.
- [63] Ibrahim J, Nguyen AH, Rehman A, *et al.* Dendritic cell populations with different concentrations of lipid regulate tolerance and immunity in mouse and human liver[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 1061-1072.
- [64] Stefanovic-Racic M, Yang X, Turner MS, *et al.* Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c⁺ cells in adipose tissue and liver[J]. *Diabetes*, 2012, 61(9): 2330-2339.
- [65] Onodera T, Fukuhara A, Jang MH, *et al.* Adipose tissue macrophages induce PPAR γ -high FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16801.
- [66] Li CR, Wang G, Sivasami P, *et al.* Interferon- α -producing plasmacytoid dendritic cells drive the loss of adipose tissue regulatory T cells during obesity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1610-1623.e5.
- [67] Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Christian M. Crosstalk between mast cells and adipocytes in physiologic and pathologic conditions[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 388-400.
- [68] Liu J, Divoux A, Sun JS, *et al.* Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 940-945.
- [69] Hirai S, Ohyan C, Kim YI, *et al.* Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(3): E247-E255.
- [70] Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions[J]. *Nat Rev Immunol*,

- 2011, 11(1): 34-46.
- [71] Wu HZ, Ghosh S, Perrard XD, *et al.* T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity[J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 1029-1038.
- [72] Winer S, Chan Y, Paltser G, *et al.* Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 921-929.
- [73] Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, *et al.* Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(3): 451-463.
- [74] Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, *et al.* Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 930-939.
- [75] Morris DL, Cho KW, Delproposto JL, *et al.* Adipose tissue macrophages function as antigen-presenting cells and regulate adipose tissue CD4⁺ T cells in mice[J]. *Diabetes*, 2013, 62(8): 2762-2772.
- [76] Kintscher U, Hartge M, Hess K, *et al.* T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1304-1310.
- [77] Deng T, Liu J, Deng YR, *et al.* Adipocyte adaptive immunity mediates diet-induced adipose inflammation and insulin resistance by decreasing adipose Treg cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15725.
- [78] Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, *et al.* Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients[J]. *Diabetes*, 2012, 61(9): 2238-2247.
- [79] Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 in obesity and adipogenesis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 449-453.
- [80] Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, *et al.* Association between specific adipose tissue CD4⁺ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 366-374.e1-3.
- [81] Jones JR, Barrick C, Kim KA, *et al.* Deletion of PPAR γ in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(17): 6207-6212.
- [82] Cipolletta D, Feuerer M, Li A, *et al.* PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells[J]. *Nature*, 2012, 486(7404): 549-553.
- [83] Schuler PJ, Saze Z, Hong CS, *et al.* Human CD4⁺ CD39⁺ regulatory T cells produce adenosine upon co-expression of surface CD73 or contact with CD73⁺ exosomes or CD73⁺ cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(2): 531-543.
- [84] Gnad T, Scheibler S, von K  gelgen I, *et al.* Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes *via* A2A receptors[J]. *Nature*, 2014, 516(7531): 395-399.
- [85] Figueir   F, de Oliveira CP, Bergamin LS, *et al.* Methotrexate up-regulates ecto-5'-nucleotidase/CD73 and reduces the frequency of T lymphocytes in the glioblastoma microenvironment[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(2): 303-312.
- [86] Li YY, Lu Y, Lin SH, *et al.* Insulin signaling establishes a developmental trajectory of adipose regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9): 1175-1185.
- [87] Winer DA, Winer S, Shen L, *et al.* B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies[J]. *Nat Med*, 2011, 17(5): 610-617.

Immune cells: key to thermogenesis and metabolic disorder regulation in adipose tissue

WANG Kefan, LU Liming (*Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200025, China*)

Abstract: Obesity is the excessive accumulation of fat caused by the imbalance between energy intake and expenditure, which has become a global health issue. The metabolic homeostasis of adipose tissue plays a crucial role in the progression of obesity and has numerous impacts on systemic physiology. Studies have found that various immune cells and cytokines are involved in maintaining and regulating the metabolic homeostasis of adipose tissue, suggesting the significant potential of immune cells in alleviating obesity and insulin resistance (IR). From the perspectives of innate and adaptive immunity, this review discusses the progress on the role of immune cells in thermogenesis and metabolic functions of adipose tissue and further explores the therapeutic potential of the immune system in obesity and related metabolic disorders.

Key words: adipose tissue; innate immune cells; adaptive immune cells; thermogenesis; obesity