

脂肪组织来源的树突状细胞调节肥胖炎症的研究进展

邹思沫¹, 王超群², 丁政平³

(1. 海军军医大学 基础医学院, 上海 200433; 2. 海军军医大学 附属长海医院, 上海 200000;

3. 新疆阿克苏市人民医院, 新疆维吾尔自治区 阿克苏 843000)

[摘要] 肥胖是一种常见的代谢性疾病, 会引起脂肪组织炎症, 及相关代谢并发症如胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心血管疾病等。树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为重要的抗原呈递细胞, 在肥胖相关脂肪组织炎症中起到关键的调节作用。肥胖状态下, 脂肪组织来源的树突状细胞(adipose tissue-derived dendritic cells, ATDCs)各亚群数量会发生不同程度增加, 其数量增加可上调多种促炎因子的表达水平以加剧脂肪组织炎症。此外, ATDCs 还可与巨噬细胞、T 细胞和非免疫代谢物质等相互作用, 共同调节脂肪组织炎症。本文作者对 ATDCs 在肥胖炎症及相关代谢并发症中作用机制的研究进展进行综述, 旨在为肥胖相关疾病治疗提供新的靶点和思路。

[关键词] 树突状细胞; 脂肪组织; 炎症; 肥胖; 综述

[中图分类号] R589.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-6264(2025)01-0159-07

doi:10.3969/j.issn.1671-6264.2025.01.026

随着全球生活方式及饮食结构的改变, 肥胖率攀升成为重要问题。研究表明, 肥胖既是一种代谢性疾病, 也是一种慢性低度炎症状态。脂肪组织中包含有一个受机体肥胖状态动态调控的免疫细胞网络, 该网络可参与肥胖诱导的炎症反应^[1]。

脂肪组织中存在多种免疫细胞类型, 包括巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、T 细胞和 B 细胞, 这些免疫细胞在正常生理状态下维持脂肪组织的抗炎平衡。然而, 在肥胖疾病状态下, 脂肪组织中促炎细胞如巨噬细胞、CD8⁺ T 细胞、T 辅助细胞 1 型(T helper type 1, Th1)、DCs 和肥大细胞的数量增加, 抗炎细胞如 T 辅助细胞 2 型(T helper type 2, Th2)、T 调节细胞(Tregs)和嗜酸粒细胞的数量减少, 处于炎症状态。脂肪组织免疫细胞引起的脂肪组织炎症已被证明与胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高脂血症、脂肪肝等疾病密切相关。此外, 脂肪组织也是人体最大的内分泌器

官, 脂肪细胞及免疫细胞均可通过分泌多种细胞因子, 如瘦素、脂联素、抵抗素、脂肪因子和各种炎症因子等^[2-3], 在肥胖相关炎症和代谢紊乱中发挥重要作用^[4]。

DCs 是机体功能最强的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)^[5], 是免疫细胞群中固有免疫和适应性免疫的桥梁, 主要发挥抗原呈递作用。树突状细胞(adipose tissue-derived dendritic cells, ATDCs)在脂肪组织炎症和胰岛素抵抗中起到重要作用^[6-9], 具体机制也有很多研究, 但对脂肪组织炎症及胰岛素抵抗的治疗仍无定论。本文作者就脂肪组织来源的 ATDCs 的特征和亚群、ATDCs 在肥胖相关炎症中的作用及其调节脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的可能机制进行综述。

[收稿日期] 2024-10-14 **[修回日期]** 2024-11-16

[基金项目] 校级青年启动基金(2022QN058); 校级延续资助基金(2023YX005)

[作者简介] 邹思沫(2001-), 女, 山东烟台人, 在读 2020 级临床医学八年制本科生。E-mail: 2030430656@qq.com

[通信作者] 丁政平 E-mail: 591294701@qq.com

[引文格式] 邹思沫, 王超群, 丁政平. 脂肪组织来源的树突状细胞调节肥胖炎症的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2025, 44(1): 159-165.

1 ATDCs 概况

1.1 ATDCs 的特征和亚群

DCs 通常分为经典型树突状细胞 (conventional dendritic cells, cDCs) 和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs)。cDCs 的特征是高表达 CD11c 和主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex class II, MHC-II), 可以进一步分为 I 型经典树突状细胞 (type 1 conventional dendritic cells, cDC1) 与 II 型经典树突状细胞 (type 2 conventional dendritic cells, cDC2)^[10] 2 个亚群。

ATDCs 由骨髓衍生, 位于脂肪组织, 具有特异性抗原呈递功能。2012 年, Bertola 等证实^[11] 在小鼠和人类的脂肪组织中存在特异性 DCs, 包括 CD11c⁺ F4/80^{neg} 和 CD11c⁺ F4/80^{low} 2 个亚群, 可能是调节脂肪组织炎症的重要免疫细胞群体; 同年, Stefanovic 等^[12] 通过 Flt3l^{-/-} 模型小鼠研究证实了脂肪组织 CD11c⁺ 细胞中有相当一部分是 DCs, 并揭示了 DCs 可能在调节机体代谢和脂肪组织炎症等方面发挥关键作用。2014 年, Chen 等^[13] 证实脂肪组织中存在促炎性的 CD11c⁺ DC。

与 cDCs 相似, ATDCs 也可通过 CD11c 和 MHC-II 的高表达来区分亚群。在小鼠中 80% ~ 90% 的 ATDCs 表达 CD11b, 表明 cDC2 是 ATDCs 的主要亚群。ATDCs 也表达共刺激分子如 CD40、CD80 和 CD86 等, 但仅用这些表面抗原来区分 ATDCs 亚群存在局限, 因为脂肪相关巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATM) 作为含量最高的髓系细胞, 也会根据炎症状态不同程度地表达这些标志物^[11,14-16]。此前, Cho 等^[6,17] 通过标记 ATMs 特异性表达的 CD64 和 MerTK 实现了 ATDCs 与 ATMs 的分离。将表达 CD11c⁺ CD64⁻ 的细胞设定为 ATDCs 以消除 ATMs 的干扰, 这一发现使得在脂肪组织中区分 ATDCs 与 ATMs 成为可能。此外, 转录因子 ZBTB46 对区分 cDCs 亚群具有特异性, 但不适用于 pDCs、巨噬细胞或单核细胞衍生的细胞^[18]。同理, 基因表达芯片数据显示, 无论在瘦或肥胖的脂肪组织中, ZBTB46 均专一地在 ATDCs 中表达^[6]。这些研究有助于分离和确认 ATDCs 并进行后续研究。

1.2 肥胖状态下 ATDCs 的数量变化与亚群

ATDCs 是脂肪组织中免疫浸润细胞的重要组成部分^[19]。Hildreth 等^[20] 在队列研究中发现, 肥胖人群的白色脂肪组织中 cDC1、cDC2B、cDC2A 数量会增加, 且与肥胖患者 BMI 的增长呈正相关。白色脂肪组织中 ATDCs 的数量在饮食诱导肥胖 (diet-induced obesi-

ty, DIO) 后有所增加, 高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 8 周后比正常饮食 (normal diet, ND) 增长约 1.6 倍^[6,21]。

流式细胞术分析显示, 肥胖人群中 DIO 后增加的 ATDCs 主要为 CD11b⁺ 亚群或 cDC2^[6]。同时, 与 cDCs 有相同标志物的单核细胞来源的树突状细胞 (monocyte-derived dendritic cells, moDCs) 的募集也显著增加^[22-23]。此外, 动物实验中通过扫描电镜发现肥胖增加了内脏脂肪组织中 pDCs (CD11c⁺ PDCA-1⁺ 细胞) 的含量^[12]。总体而言, 尽管 ATDCs 亚群之间存在差异, 但肥胖人群的内脏脂肪组织中 ATDCs 所有亚群相比于瘦型人群均有所增加^[6,12]。除此之外, 单细胞分析揭示了肥胖状态内脏脂肪组织中存在 3 种不同的 ATDCs 群体, 即主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex class I, MHC-I) 类分子呈递的树突状细胞、MHC-II 类分子呈递的树突状细胞和 moDCs, 它们的比例会因肥胖而改变^[24]。单细胞多组学分析或将有助于更全面地理解肥胖状态下 ATDCs 的数量变化与亚群。

2 ATDCs 在肥胖诱导的炎症中发挥作用

Stefanovic-Racic 等^[12] 通过体外制备并注射到脂肪中的骨髓来源树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 证明树突状细胞可以在内脏脂肪组织中特异性增加并加剧脂肪组织炎症。注射 BMDCs 的小鼠在内脏脂肪组织和肝脏中展示出大量的巨噬细胞、DC 和 T 细胞的增加^[25]; 缺乏 cDCs 的 Flt3l^{-/-} 小鼠在脂肪组织和肝脏中 DCs 和巨噬细胞数量显著减少, 且难以出现 DIO 和胰岛素抵抗。通过 Flt3 配体注射重新引入 DCs 到 Flt3l^{-/-} 小鼠中可逆转这一效应^[25]。

ATDCs 可通过使某些促炎因子表达失调, 加剧炎症反应, 进而导致脂肪细胞功能障碍和胰岛素抵抗。Fan 等^[26] 的研究说明在肥胖情况下, ATDCs 可能通过上调 CD26 形成促炎环境。脂肪组织中的髓样细胞 (包括 DC 和巨噬细胞) 表达二肽基肽酶-4 (DPP-4, 或 CD26)。DPP-4 抑制剂已被证实可改善 2 型糖尿病和心血管疾病^[26-27]。而肥胖状态下 CD26 表达水平上调, 使脂肪组织形成炎症环境, 加剧胰岛素抵抗。在体外实验中, 人类和小鼠的 DCs 敲除 CD26 可逆转这种效应^[27]。

脂肪组织中 DCs 的含量与特定脂肪因子切梅林 (chemerin) 表达的失调相关联^[28-29]。切梅林在炎症过程中通过结合对应受体, 如化学趋化因子受体 23 (che-

mokine receptor 23, ChemR23), 参与先天和适应性免疫反应, 促进免疫细胞的募集和激活, 从而加剧炎症反应^[30]。

Pamir 等^[31-32]在粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 敲除的小鼠 (CSF2^{-/-}小鼠) 中发现, GM-CSF 缺乏会导致体内脂肪含量显著增加, 体内非淋巴型树突状细胞成熟必需依赖 GM-CSF, GM-CSF 增加能够使 ATDCs 含量增加, 并抑制脂肪组织的生成与扩张。同时, 与巨噬细胞条件培养基相比, 依赖 GM-CSF 的 DCs (DCs-GM-CSF) 条件培养基预处理过的小鼠脂肪细胞被抑制分化, 证明依赖 GM-CSF 的 ATDCs 在限制脂肪组织的稳态和发育方面发挥着关键作用。另外该研究组还发现 DCs 分泌的纤维粘连蛋白和基质金属蛋白酶 12 (MMP12) 可能是其抑制脂肪细胞分化的关键, 这个结果通过前脂肪细胞标志物 Pref-1 水平的上调^[33]和脂肪细胞标志物包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)、CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer-binding protein α , C/EBP α)、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 水平的下调得到证实^[31]。

Hildreth 等^[9]对人类和小鼠白色脂肪组织的 scRNA-seq 数据集进行了比较分析, 确定了活化 cDC1s 是肥胖状态下白细胞介素 (interleukin, IL)-12 的主要细胞来源。先前的研究^[34-35]已明确 IL-12 是肥胖状态下白色脂肪组织炎症和代谢功能障碍的关键上游调控因子, 故可知 ATDCs 也可通过提高 IL-12 的含量来促进脂肪组织炎症, 具体机制为白色脂肪组织中 cDC1s 通过吞噬含有自身 DNA 的凋亡小体, 促进干扰素基因刺激因子 (STING) 依赖性 IL-12 的产生。

然而, 既往部分研究使用全身敲除的转基因小鼠模型 (atf3^{-/-}、Flt3l^{-/-}、Csf2^{-/-}、CD11cDTR) 来进行 DCs 相关实验, 得出了 DCs 可能促进也可能抑制脂肪组织相关代谢功能的略显矛盾的结果^[8, 12, 31, 36-37]。这可能是因为此类模型的构建使用了非特异性遗传方法, 影响了多种 DC 亚群及其它细胞谱系的功能, 例如 Csf2^{-/-}小鼠在粒细胞和单核细胞的发育上存在缺陷^[38], 而 Flt3l^{-/-}小鼠的 B 细胞、调节性 T 细胞和 NK 细胞数量会减少等^[39-40]。而在 Xcr1DTR 小鼠模型中, 通过白喉毒素诱导性耗竭小鼠 Xcr1⁺cDC1s, 可以只消除内脏白色脂肪组织中的 cDC1s 而对 cDC2 无影响, 这种处理持续时间最长可达 4 周^[41]。在该模型的相关研究中发现 cDC1s 通过调节白色脂肪组织中干扰

素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 的产生, 使促炎的巨噬细胞积累, 最终造成肥胖相关炎症反应。此结论或许更具说服力和准确性。

3 ATDCs 与 T 细胞、ATM 及非免疫代谢物质间相互作用

3.1 T 细胞调节脂肪组织炎症

CD3⁺T 细胞是仅次于 ATM 的最大脂肪组织免疫细胞群, 其丰度在 HFD 肥胖小鼠中有所增加^[42-43]。T 细胞可根据其表面标志物分为 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞两种亚型^[44]。CD4⁺T 细胞又可分为促炎性 Th1、Th17, 抗炎性 Th2、Tregs (CD3⁺CD4⁺FOXP3⁺)。肥胖症患者脂肪组织处于炎症状态, 会刺激 IFN- γ 分泌, 促进 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的分化^[45], 同时使 CD3⁺CD4⁺Th1 细胞数量增加, CD3⁺CD4⁺Th2 细胞数量减少^[42, 46]。

Th2 和 Tregs 是 CD4⁺T 淋巴细胞中的 2 个小亚群, 通常在瘦型体质下存在, 并具有抗炎特性^[47], 如 CD11c⁻ATM 的激活^[48-49]。Schwartz 等^[41]利用细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 条件性敲除小鼠进行研究发现, 非疾病状态下小鼠和人类的 ATDCs 表达大量的 PD-L1, 可限制体重增加; 体外共培养条件下, ATDCs 通过 PD-L1/细胞程序性死亡-受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 轴与 T 细胞和 II 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 相互作用, 可抑制 Th1 增殖并促进 Th2 和 Tregs 的激活^[50-52]。而在肥胖患者中, 随着脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的发展, Th2 和 Tregs 的比例也随之减少^[53]。

已知 PPAR- γ 在磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 信号通路中可以促进 PI3K 基因表达, 增强胰岛素敏感性, 还可促进葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GluT4) 基因表达, 促进对葡萄糖的摄取。ATDCs 分化 Tregs 的能力较低^[11, 13], Tregs 比例减少会进一步导致 PPAR- γ 的失活^[54]。最新研究^[55]发现, NKT 细胞也可通过与 DCs 相互作用促进肥胖发生。缺乏 cDC1 的 Batf3 基因敲除小鼠在衰老过程中表现出体重增加和脂肪堆积, 而衰老过程恰由 cDC-iNKT 通路介导^[8, 55]; 相比之下, 不受 cDC-iNKT 通路控制的 CD11c⁺细胞耗竭小鼠在 HFD 喂养期间未能诱导肥胖、胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性^[12, 36]。同时, Satoh 等^[56]利用 CD11cCre-Cd1d1f/f 小鼠模型研究发现, 通过抑制 iNKT 细胞与 DC 相互作用, 肥胖组小鼠的胰岛素敏感性与对照组相比有所改善。

总体而言,ATDCs 通过调控 CD4⁺T 细胞各亚型的含量影响脂肪组织炎症,而 NKT 细胞也可与 cDCs 相互作用加剧脂肪组织炎症。

3.2 ATM 调节脂肪组织炎症

体内环境中,ATM 中有 2 种不同的极化状态,即 M1 促炎型巨噬细胞和 M2 抑炎型巨噬细胞^[57-58]。正常状态下,机体主要以抑炎型细胞和细胞因子为主,细胞包括 M2 型巨噬细胞、嗜酸粒细胞和 ILC2 等,细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-33 等^[59]。炎症状态下,ATM 分泌促炎因子如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β 等^[60]加剧脂肪组织炎症,同时,胰岛素受体及其下游信号传导分子的磷酸化过程也受到促炎因子的抑制,胞内胰岛素信号传导受阻。研究^[61]发现,通过阻断 ATM 的炎症通路,可以有效避免由肥胖引起的胰岛素抵抗和葡萄糖耐受障碍,主要的通路包括 B 细胞中核因子 κ-轻链增强子(nuclear factor kappa-B, NF-κB)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)。

尽管 ATDCs 和 ATM 具有相同的抗原呈递标志物,但两者转录谱不同,表明它们仍是独立的两种细胞。ATM 和 ATDCs 之间的相互作用对肥胖诱导的炎症至关重要^[6,12,38]。研究^[12,62]发现,缺乏 DCs 的 Flt3l^{-/-}小鼠 ATM 数量较少,并且在 DIO 中改善了胰岛素敏感性,而 DCs 或 Flt3L 补充可增加 ATM 数量并逆转这一现象。此外,缺乏 DCs 的 CCR7^{-/-}小鼠在胖或瘦的情况下均出现了 ATM 的缺乏,证明在肥胖状态下 ATM 无法累积^[6]。这些发现表明 ATDCs 可能参与调节 ATM 的功能和数量,尤其是在肥胖状态下。然而,目前尚不清楚 ATDCs 和 ATM 是直接还是间接通过细胞因子释放相互作用,以及激活的 ATDCs 是否能激活 ATM,反之亦然,相关问题仍有待研究。

3.3 非免疫代谢调节脂肪组织炎症

近年来,非免疫代谢已成为 DCs 免疫调节的一个重要机制。在脂肪组织环境中,高浓度的脂质代谢物如游离脂肪酸和胆固醇会介导脂肪细胞与 ATDCs 之间的相互作用,从而调节脂肪组织炎症。经典 DCs 能够摄取脂肪细胞释放的脂肪酸,并通过氧化磷酸化生成 ATP,或者将其整合到细胞膜中。而 ATDCs 则会摄取游离脂肪酸并形成脂滴(lipid droplet, LD),LD 具有重要的免疫原性。高水平的 LD 促进 DCs 激活和抗原交叉呈递^[63],含有高水平 LD 的 DCs(high-DCs)表现出免疫原性效应,而 low-DCs 则表现出耐受效应。通过增加 low-DCs/high-DCs 值可以实现炎症耐受^[64]。ATDCs 和 ATM 中 LD 的作用以及肥胖诱导的炎症调

节仍须进一步阐明。

ATDCs 与前脂肪细胞之间的相互作用是脂肪组织稳态的另一重要因素,尤其体现在脂肪细胞肥大和增殖中^[31,65-66]。基于 Csf2^{-/-}小鼠模型的实验显示,缺乏 ATDCs 会导致脂肪生成、脂肪含量增加和脂肪细胞增大。此外,富含 MMP12 和纤连蛋白的 DC 条件培养基可以防止前脂肪细胞向脂肪细胞分化。

总之,ATDCs 与非免疫细胞如脂肪细胞和前脂肪细胞之间的相互作用可能是炎症发生的潜在机制之一。

4 总结与展望

ATDCs 不仅可以通过增加自身数量直接调节肥胖炎症,还可通过与脂肪组织中不同类型的细胞及促炎因子相互作用,启动并调节肥胖炎症及胰岛素抵抗(图 1)。因此,进一步阐明 ATDCs 与肥胖相关疾病的机制并探索相关临床治疗方案非常必要。目前关于 ATDCs 调节肥胖相关脂肪组织炎症的机制已有较深入的研究,但仍存在一些研究空白:(1)如何在肥胖状态的脂肪组织环境中精确区分 ATDCs 各亚群表型并排除其它因素干扰,进而探究各亚群功能。(2)肥胖状态下 ATDCs 与脂肪组织中其他免疫细胞相互作用的确切机制仍未阐明。(3)ATDCs 虽为治疗肥胖相关疾病的潜在靶点,但仍须探索如何在不干扰其他关键免疫功能的情况下干预 ATDCs 进行治疗。针对性地调节相关信号通路(如阻断 IL-33/ST2 轴)或抑制相关促炎反应(如选择性针对 CD11c⁺ ATDCs 治疗)是应对肥胖引起的脂肪组织炎症及相关代谢并发症的可能策略。

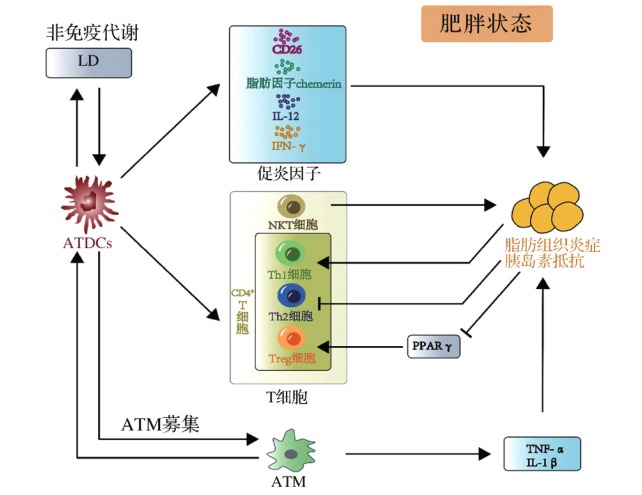


图 1 ATDCs 调节脂肪组织炎症模型

[参考文献]

- [1] CHOE S S, HUH J Y, HWANG I J, et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7:30.
- [2] SPOTO B, DI BETTA E, MATTACE-RASO F, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(10):1137-1143.
- [3] ALEXOPOULOS N, KATRITSIS D, RAGGI P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1):104-112.
- [4] IANTORNO M, CAMPIA U, DI DANIELE N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014, 28(2):169-176.
- [5] 张亚娟, 范璟, 叶伟, 等. 两种人外周血单核细胞来源树突状细胞表型及功能比较 [J]. *现代医学*, 2017, 45(2):169-174.
- [6] CHO K W, ZAMARRON B F, MUIR L A, et al. Adipose tissue dendritic cells are independent contributors to obesity-Induced inflammation and insulin resistance [J]. *J Immunol*, 2016, 197(9):3650-3661.
- [7] MILLER J C, BROWN B D, SHAY T, et al. Deciphering the transcriptional network of the dendritic cell lineage [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9):888-899.
- [8] HERNÁNDEZ-GARCÍA E, CUETO F J, COOK E C L, et al. Conventional type 1 dendritic cells protect against age-related adipose tissue dysfunction and obesity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2):260-275.
- [9] HILDRETH A D, PADILLA E T, GUPTA M, et al. Adipose cDC1s contribute to obesity-associated inflammation through STING-dependent IL-12 production [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12):2237-2252.
- [10] NOUBADE R, MAJRI-MORRISON S, TARBELL K V. Beyond cDC1: emerging roles of DC crosstalk in cancer immunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1014.
- [11] 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.
- [12] STEFANOVIC-RACIC M, YANG X, TURNER M S, 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.
- [13] CHEN Y, TIAN J, TIAN X, et al. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92450.
- [14] LUMENG C N, BODZIN J L, SALTIEL A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1):175-184.
- [15] RUSSO L, LUMENG C N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity [J]. *Immunology*, 2018, 155(4):407-417.
- [16] MUIR L A, CHO K W, GELETKA L M, et al. Human CD206+ macrophages associate with diabetes and adipose tissue lymphoid clusters [J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7(3):e146563. doi:10.1172/jci.insight.146563.
- [17] IVANOV S, SCALLAN J P, KIM K W, et al. CCR7 and IRF4-dependent dendritic cells regulate lymphatic collecting vessel permeability [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1581-1591.
- [18] SATPATHY A T, KC W, ALBRING J C, et al. Zbtb46 expression distinguishes classical dendritic cells and their committed progenitors from other immune lineages [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6):1135-1152.
- [19] SUNDARA RAJAN S, LONGHI M P. Dendritic cells and adipose tissue [J]. *Immunology*, 2016, 149(4):353-361.
- [20] HILDRETH A D, MA F, WONG Y Y, et al. Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5):639-653.
- [21] HATA M, ANDRIESSEN E, HATA M, et al. Past history of obesity triggers persistent epigenetic changes in innate immunity and exacerbates neuroinflammation [J]. *Science*, 2023, 379(6627):45-62.
- [22] SILVA H M, BÁFICA A, RODRIGUES-LUIZ G F, et al. Vasculature-associated fat macrophages readily adapt to inflammatory and metabolic challenges [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(4):786-806.
- [23] FERRANTE A W Jr. The immune cells in adipose tissue [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 Suppl 3(3):34-38.
- [24] WEINSTOCK A, BROWN E J, GARABEDIAN M L, et al. Single-cell RNA sequencing of visceral adipose tissue leukocytes reveals that caloric restriction following obesity promotes the accumulation of a distinct macrophage population with features of phagocytic cells [J/OL]. *Immunometabolism*, 2019, 1:e190008. doi:10.20900/immunometab20190008.
- [25] MAJDOUBI A, KISHTA O A, THIBODEAU J. Role of antigen presentation in the production of pro-inflammatory cytokines in obese adipose tissue [J]. *Cytokine*, 2016, 82:112-121.
- [26] FAN H, MENG W, KILIAN C, et al. Domain-specific N-glycosylation of the membrane glycoprotein dipeptidylpeptidase IV (CD26) influences its subcellular trafficking, biological stability, enzyme activity and protein folding [J]. *Eur J Biochem*,

- 1997,246(1):243-251.
- [27] ZHONG J, RAO X, DEIULIIS J, et al. A potential role for dendritic cell/macrophage- expressing DPP4 in obesity- induced visceral inflammation[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1):149-157.
- [28] GHOSH A R, BHATTACHARYA R, BHATTACHARYA S, et al. Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation[J]. *Diabetes*, 2016, 65(11):3440-3452.
- [29] LU J, ZHAO J, MENG H, et al. Adipose tissue- resident immune cells in obesity and type 2 diabetes[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1173.
- [30] LIU B, QIN Z, CAI Z, et al. Evaluating the causal association between inflammatory bowel disease and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: univariable and multivariable mendelian randomization study [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9):2543.
- [31] PAMIR N, LIU N C, 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.
- [32] KINGSTON D, SCHMID M A, ONAI N, et al. The concerted action of GM-CSF and Flt3-ligand on *in vivo* dendritic cell homeostasis[J]. *Blood*, 2009, 114(4):835-843.
- [33] HUDAK C S, SUL H S. Pref-1, a gatekeeper of adipogenesis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4:79.
- [34] O'SULLIVAN T E, RAPP M, FAN X, et al. Adipose- resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance[J]. *Immunity*, 2016, 45(2):428-441.
- [35] WANG H, SHEN L, SUN X, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3254.
- [36] PATSOURIS D, LI P P, THAPAR D, et al. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4):301-309.
- [37] HAMADE H, STAMPS J T, STAMPS D T, et al. BATF3 protects against metabolic syndrome and maintains intestinal epithelial homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:841065.
- [38] KIM D H, SANDOVAL D, REED J A, et al. The role of GM-CSF in adipose tissue inflammation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(5):E1038-E1046.
- [39] DARRASSE- JèZE G, DEROUBAIX S, MOUQUET H, et al. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells *in vivo* [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(9):1853-1862.
- [40] MCKENNA H J, STOCKING K L, MILLER R E, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells[J]. *Blood*, 2000, 95(11):3489-3497.
- [41] SCHWARTZ C, SCHMIDT V, DEINZER A, et al. Innate PD-L1 limits T cell- mediated adipose tissue inflammation and ameliorates diet- induced obesity[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(635):eabj6879.
- [42] LEE Y S, WOLLAM J, OLEFSKY J M. An integrated view of immunometabolism[J]. *Cell*, 2018, 172(1-2):22-40.
- [43] JACKS R D, LUMENG C N. Macrophage and T cell networks in adipose tissue [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(1):50-61.
- [44] PENNOCK N D, WHITE J T, CROSS E W, et al. T cell responses: naive to memory and everything in between[J]. *Adv Physiol Educ*, 2013, 37(4):273-283.
- [45] SHOKOPLES B G, PARADIS P, SCHIFFRIN E L. Immunological insights into hypertension: unraveling triggers and potential therapeutic avenues [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(8):2115-2125.
- [46] WINER S, CHAN Y, PALTSER G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8):921-929.
- [47] VASANTHAKUMAR A, CHISANGA D, BLUME J, et al. Sex-specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells[J]. *Nature*, 2020, 579(7800):581-585.
- [48] MOLOFSKY A B, NUSSBAUM J C, LIANG H E, 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.
- [49] 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):243-247.
- [50] SCHWARTZ C, KHAN A R, FLOUDAS A, et al. ILC2s regulate adaptive Th2 cell functions via PD-L1 checkpoint control [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9):2507-2521.
- [51] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13):3015-3029.
- [52] MCALEES J W, LAJOIE S, DIENGER K, et al. Differential control of CD4(+) T-cell subsets by the PD-1/PD-L1 axis in a mouse model of allergic asthma [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4):1019-1029.
- [53] MCLAUGHLIN T, LIU L F, 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.
- [54] MACDOUGALL C E, WOOD E G, 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.

[55] SATOH M, IWABUCHI K. Contribution of NKT cells and CD1d-expressing cells in obesity-associated adipose tissue inflammation[J]. Front Immunol,2024,15:1365843.

[56] SATOH M, IIZUKA M, MAJIMA M, et al. Adipose invariant NKT cells interact with CD1d-expressing macrophages to regulate obesity-related inflammation [J]. Immunology, 2022, 165 (4):414-427.

[57] YU L, LI Y, DU C, et al. Pattern recognition receptor-mediated chronic inflammation in the development and progression of obesity-related metabolic diseases [J]. Mediators Inflamm, 2019,2019:5271295.

[58] CHAVAKIS T, ALEXAKI V I, FERRANTE A W Jr. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation[J]. Nat Immunol,2023,24(5):757-766.

[59] MICHAILIDOU Z, GOMEZ-SALAZAR M, ALEXAKI V I. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease[J]. J Innate Immun,2022,14(1):4-30.

[60] HAN J M, LEVINGS M K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation [J]. J Immunol, 2013, 191 (2): 527-532.

[61] LACKEY D E, OLEFSKY J M. Regulation of metabolism by the innate immune system[J]. Nat Rev Endocrinol,2016,12(1):15-28.

[62] CHUNG K J, NATI M, CHAVAKIS T, et al. Innate immune cells in the adipose tissue [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2018,19(4):283-292.

[63] DEN BROK M H, RAAIJMAKERS T K, COLLADO-CAMPS E, et al. Lipid droplets as immune modulators in myeloid cells [J]. Trends Immunol,2018,39(5):380-392.

[64] IBRAHIM J, NGUYEN A H, 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.

[65] TRAN K V, GEALEKMAN O, FRONTINI A, et al. The vascular endothelium of the adipose tissue gives rise to both white and brown fat cells[J]. Cell Metab,2012,15(2):222-229.

[66] HONG K Y, BAE H, PARK I, et al. Perilipin + embryonic preadipocytes actively proliferate along growing vasculatures for adipose expansion [J]. Development, 2015, 142 (15): 2623-2632.