

脂肪组织驻留免疫细胞在肥胖发生发展中的作用

甄兰^{1,2,3}, 黄庆^{1,2,3}, 赵桂霖^{1,2,3}, 赵汝舟³, 魏从文³, 吴飞翔^{1,2}

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 肝胆外科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021; 3. 军事医学科学院 前沿生物技术实验室, 北京 100850)

摘要: 肥胖人群数量日益增多, 已成为人类社会面临的重要公共卫生问题。肥胖的发生发展机制复杂, 免疫代谢网络在肥胖发生发展过程中发挥重要作用且成为目前肥胖研究的热门领域。脂肪组织驻留有多种免疫细胞, 发挥特定的免疫功能及代谢调控作用, 对脂肪组织正常功能的发挥至关重要。深入认识脂肪组织驻留免疫细胞在肥胖发生发展中的作用, 可为肥胖的防治研究提供新的思路和潜在干预靶点。

关键词: 肥胖; 免疫细胞; 脂肪细胞; 免疫代谢

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)03-0324-04

随着经济水平的提高, 超重和肥胖已经成为人类社会面临的日益艰巨的健康挑战。据 WHO 发布^[1], 截至 2022 年, 全球超过 40% 的男性和女性 (约 25 亿人) 处于超重或肥胖状态, 肥胖已经成为影响人类健康的一个重大公共卫生负担。并且, 肥胖已经成为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、免疫系统疾病、非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 以及多种癌症的强烈危险因素^[2]。目前研究认为, 肥胖不能简单地被认为是能量摄入和消耗失衡的结果, 其发生发展机制复杂且无定论, 深入认识肥胖发生发展的分子途径和分子基础, 可为肥胖的预防和治疗提供新的潜在生物靶点。

目前认为脂肪组织表型改变是肥胖发生的重要病理过程。在正常人体内, 胰岛素介导的组织葡萄糖摄取量的 5% 由脂肪组织负责, 肥胖人体这一比例约 20%, 脂肪组织对胰岛素敏感性有重要调控作用^[3]。研究表明, 肥胖机体脂肪组织炎症失调与脂肪细胞表型改变密切相关^[4]。作为一个复杂的内分泌器官, 脂肪组织由不同的细胞类型组成, 包括脂

肪细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及各种免疫细胞。脂肪组织驻留的免疫细胞主要被分为固有免疫细胞和适应性免疫细胞。其中, 固有免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞, 而适应性免疫细胞则包括各种亚型的 T 细胞和 B 细胞。这些免疫细胞弥散分布于脂肪细胞间, 构成了脂肪组织独特的免疫微环境, 它们通过对脂肪细胞代谢和免疫调节的影响, 影响整个机体的代谢状态。脂肪组织免疫微环境介导的免疫代谢串扰, 对脂肪细胞功能发挥有重要调控作用, 也成为近年来肥胖领域的研究热点。本文就脂肪组织驻留的免疫细胞对脂肪细胞的调节作用以及对肥胖的影响展开综述。

1 脂肪驻留的巨噬细胞

巨噬细胞通过从组织中获取信息并将其转化为诱导反应而起到换能器 (sensor/transducer) 的作用。这些反应通常与该细胞的日常生理功能有关。例如, 在怀孕母体内, 巨噬细胞会感受来自激素的信号并转导信号, 以建立一个免疫耐受微环境, 使胚胎免受免疫排斥; 心肌组织中巨噬细胞与心肌细胞相互作用, 感知心肌细胞并加速其复极, 从而维持心脏电信号传导, 巨噬细胞耗竭易导致房室传导阻滞^[5]。脂肪组织 (驻留的) 巨噬细胞 (adipose tissue macrophage, ATM) 是脂肪组织中的主要免疫细胞, 因其介导的炎症反应在肥胖症中明显增加而受到特别关注。

巨噬细胞仅占健康人体脂肪组织所有细胞类型

收稿日期: 2023-10-16

基金项目: 国家自然科学基金地区基金 (82360537); 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 (广西医科大学)/广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室 (GKE-ZZ202309)

作者简介: 甄兰 (1997—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤治疗新靶标发现相关研究

通信作者: 吴飞翔 (E-mail: wufeix2018@163.com)

的 5%~10%, 而在肥胖机体的脂肪组织中, 巨噬细胞可占有所有细胞类型的 50%^[6]。根据功能及细胞因子分泌的不同可将巨噬细胞分为 M1 型巨噬细胞及 M2 型巨噬细胞。在人类脂肪组织中, 巨噬细胞的分型并不明确, 大多数 ATM 均表达常见的 M1 和 M2 标志物^[7]。然而, 肥胖机体体内 ATM 的表型会发生改变。ATM 表型改变伴随细胞因子释放的不同可对脂肪组织的功能产生重要影响。有研究发现, 在肥胖人体的白色脂肪组织中, M1 型巨噬细胞被大量募集并释放促炎细胞因子 TNF- α 、iNOS 等, 而正常人体白色脂肪组织中以 M2 型巨噬细胞为主, 分泌抗炎细胞因子 TGF- β 、IL-10 等^[8]。IL-25 可通过诱导巨噬细胞 M2 型极化增加皮下白色脂肪组织交感神经的生长, 减少脂肪组织堆积^[9]。CXCL5 是皮下白色脂肪组织中 M1 型巨噬细胞分泌的脂肪因子, 参与介导白色脂肪组织的棕色化, 促进脂肪的分解利用^[10]。除通过分泌的炎症介质发挥作用外, 最近有研究发现, ATM 的某些亚群可以合成或降解儿茶酚胺, 通过调控产热脂肪组织内的局部去甲肾上腺素水平影响脂肪的分解利用^[11]。Slit 同源物 3 (Slit homolog 3, Slit3) 为 M2 型巨噬细胞释放的一种外分泌蛋白, 可与脂肪组织交感神经元迂回引导受体 1 (roundabout guidance receptor 1, ROBO1) 结合, 促进去甲肾上腺素的产生, 在适应性产热过程中介导白色脂肪组织的棕色化, 有助于减轻肥胖^[12]。因此, 肥胖机体 ATM 表型改变通过分泌的炎症介质或细胞因子可直接或间接对脂肪组织代谢稳态及功能发挥产生影响。

除上述提到的已证实的细胞因子, 巨噬细胞分泌的许多其他炎性因子及分泌型蛋白仍有可能调控脂肪组织的功能进而影响肥胖进程, 深入探讨可为肥胖及其并发症提供新的潜在的干预治疗手段。

2 脂肪驻留的 DC

DC 主要作为 APC 识别 PAMP, 将抗原提呈给未成熟 T 细胞。脂肪驻留 DC 通过高效的促 T 细胞激活和增殖并表达 MHC II 类分子, 诱导脾脏组织促炎因子的分泌, 如 IL-6、TNF- α 和 IL-2 等以增强局部组织免疫激发能力^[13]。脂肪组织驻留的 DC 作为重要的免疫调节细胞, 可通过调控其他免疫细胞功能, 影响脂肪组织免疫微环境, 被认为是肥胖机体脂肪组织炎症水平的关键调控因子, 抑制其抗原提呈功能可抑制肥胖诱导的 CD4⁺ T 细胞数量增

加^[14]。近期有研究发现, 外源性补充免疫耐受性 DC 通过调控巨噬细胞、T 细胞等的募集和激活状态, 改善肥胖和糖尿病进程^[15]。此外, Sutti 等^[16]在小鼠模型中发现, 脂肪驻留的 DC 在肝脏组织中会通过上调 CX3CR1 及 CX3CL1 表达促进脂肪肝炎的发生。

因此, 脂肪组织驻留的 DC 作为固有免疫和适应性免疫的调节器, 通过其抗原提呈功能, 对其他免疫细胞发挥重要的调控作用, 进而影响脂肪组织的功能。

3 脂肪驻留的淋巴细胞

脂肪组织驻留的淋巴细胞包括固有淋巴细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及其各种分型, 近年来关于淋巴细胞对脂肪组织的影响得到了越来越多的关注。在生理状态下, 2 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cell, ILC2) 通过产生 IL-5 和 IL-13 促进 Th2 型炎症反应, 保护脂肪组织免受炎症的有害影响^[17-18]。此外, ILC2 可通过释放甲硫氨酸脑啡肽促进能量消耗抵抗肥胖。在肥胖症中, 白色脂肪组织中的 ILC2 数量明显减少, 免疫微环境逐渐向 Th1 型炎症反应转变, 导致脂肪组织炎症和代谢表型改变^[18-19]。发表在 *Nature* 上的一项研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17 通过脂肪组织 TGF- β 1 信号通路促进脂肪组织神经支配及产热功能发挥, 改善肥胖^[20]。此外, 多类研究表明, B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞可促进内脏脂肪组织局部炎症从而导致胰岛素抵抗, 脂肪驻留的淋巴细胞可能为治疗胰岛素抵抗及肥胖的新靶点^[21-22]。Manuela 等^[23]发现脂肪驻留的淋巴细胞在肥胖中发生异常激活导致的慢性炎症可对肿瘤免疫监视产生影响。这也表明了脂肪驻留淋巴细胞所介导的功能障碍与癌症之间存在直接联系。

脂肪组织驻留的淋巴细胞种类繁多, 功能复杂, 不同亚型的细胞对脂肪组织能量代谢及免疫功能均可能有重要的调控作用, 聚焦脂肪组织不同亚型淋巴细胞影响肥胖等代谢性疾病以及癌症的研究值得进一步开展。

4 脂肪驻留的中性粒细胞

中性粒细胞是人体血液中含有最丰富的白细胞, 是急性炎症的主要效应细胞^[24]。作为浸润脂肪组织的主要免疫细胞, 中性粒细胞能产生大量的细

胞因子和趋化因子,并且能招募巨噬细胞、B细胞、T细胞和NK细胞等免疫细胞^[25]。在向心性肥胖人群中,脂肪驻留的中性粒细胞会增加动脉粥样硬化的发生,并且会招募更多的免疫细胞,促进氧化应激反应和LDL修饰^[26]。研究发现,肥胖机体脂肪组织驻留的中性粒细胞表型发生改变,表现为NF- κ B信号通路激活、ROS生成增加以及促炎细胞因子释放增多;BMI越高的人群,脂肪组织中性粒细胞的数量越多,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及IL-8等炎症因子的水平越高^[27]。McDowell等^[28]还发现敲除脂肪驻留的中性粒细胞髓过氧化物酶MPO能减轻饮食引起的体质量增加和胰岛素抵抗。此外,Bottermann等^[29]发现心肌细胞的p38-MAPK α 信号分子能抑制心肌脂肪驻留中性粒细胞所产生的浸润作用和炎症反应,延缓心力衰竭,改善愈后。脂肪驻留的中性粒细胞在癌症的转移中也起到了重要作用。肥胖机体脂肪驻留的中性粒细胞产生的ROS增加,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)结构增加,促进了肿瘤细胞的转移。

作为急性炎症的主要反应细胞,中性粒细胞对抵御病原体入侵有关键作用。脂肪组织驻留的中性粒细胞介导的免疫调控作用通过脂肪组织对肥胖等代谢性疾病的影响值得我们探究。

5 脂肪驻留的肥大细胞

组织常驻的肥大细胞是起源于CD34⁺CD13⁺CD117⁺多能造血干细胞的免疫细胞。脂肪组织作为肥大细胞的储存库,在肥胖个体中的数量明显增加,其间接影响免疫细胞的招募和激活,产生促炎细胞因子及趋化因子与脂肪组织中的促炎状态密切相关。在局部来源的脂肪因子(如瘦素)的影响下,脂肪驻留的肥大细胞被激活并释放包括TNF- α 在内的促炎细胞因子,恶化炎症状态。肥大细胞通过释放酶和诱导前脂肪细胞分化支持脂肪血管生成,并通过15d-PGJ2/PPAR γ 相互作用支持脂肪细胞的增殖。此外,它们有助于脂肪细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑,并在白细胞的募集和激活中发挥作用。肥大细胞脱颗粒与棕色脂肪细胞激活有关,研究表明肥大细胞与白色脂肪组织中米色脂肪细胞的出现有重要联系^[30]。肥胖机体血清肥大细胞蛋白酶水平明显高于正常机体,动物研究也证实降低肥大细胞活性后肥胖小鼠体质量明显减轻,使用肥大细胞稳定剂色甘酸钠(cromolyn sodium)

可阻止肥大细胞脱颗粒及胰蛋白酶的释放,改善炎症,减轻体质量^[31]。

肥大细胞一方面可作为多种脂肪因子的靶细胞,另一方面可分泌大量的炎症介质,对脂肪细胞功能有重要调控作用,针对脂肪组织肥大细胞改善肥胖等代谢性疾病的基础研究及药物研发有重要意义。

6 结语

肥胖发生发展的机制复杂,与代谢异常、氧化应激和线粒体功能障碍等多个病理机制密切相关,且涉及免疫细胞、内皮细胞和神经细胞等多种细胞。脂肪组织驻留的巨噬细胞、DC、淋巴细胞、粒细胞和肥大细胞等各种免疫细胞作为适应性免疫与固有免疫系统的主要组成部分,对肥胖机体脂肪组织免疫微环境发挥了重要调控作用。基于本综述,从免疫-代谢网络出发探寻脂肪组织驻留免疫细胞与脂肪细胞之间的更多联系,深入探寻肥胖发生发展的新分子机制,可为肥胖的预防和治疗提供新的潜在的生物靶点。

参考文献

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight[OL]. [2024-03-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#Facts>.
- [2] Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375-C391.
- [3] Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue[J]. *Metabolism*, 2017, 72: 120-143.
- [4] Gökhan SH. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders[J]. *Nature*, 2017, 542(7640): 177-185.
- [5] Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 579-587.
- [6] Jacks RD, Lumeng CN. Macrophage and T cell networks in adipose tissue[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(1): 50-61.
- [7] Alecia MB, Anahita J, Willa AH. Adipocytes, innate immunity and obesity: a mini-review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 650768.
- [8] Yao JF, Wu DM, Qiu YF. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 977485.
- [9] Li LY, Ma L, Zhao ZW, *et al.* IL-25-induced shifts in macrophage polarization promote development of beige fat and improve metabolic homeostasis in mice[J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(8): e3001348.
- [10] Lee DB, Kim DW, Yoon S, *et al.* CXCL5 secreted from macrophages during cold exposure mediates white adipose tissue

- browning[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100117.
- [11] Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, *et al*. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 88-97.
- [12] 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.
- [13] Méndez-Sánchez N, Córdova-Gallardo J, Barranco-Fragoso B, *et al*. Hepatic dendritic cells in the development and progression of metabolic steatohepatitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641240.
- [14] Noubade R, Majri-Morrison S, Tarbell KV. Beyond cDC1: emerging roles of DC crosstalk in cancer immunity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1014.
- [15] Kinney SM, Ortaleza K, Won SY, *et al*. Immunomodulation by subcutaneously injected methacrylic acid-based hydrogels and tolerogenic dendritic cells in a mouse model of autoimmune diabetes[J]. *Biomaterials*, 2023, 301: 122265.
- [16] Sutti S, Bruzzi S, Heymann F, *et al*. CX3CR1 mediates the development of monocyte-derived dendritic cells during hepatic inflammation[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1099.
- [17] Cardoso F. The brain-fat connection[J]. *Science*, 2022, 378(6619): 485.
- [18] Chen H, Sun LJ, Feng L, *et al*. Role of innate lymphoid cells in obesity and insulin resistance[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 855197.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Karl M, Hasselwander S, Zhou YW, *et al*. Dual roles of B lymphocytes in mouse models of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 1135-1149.
- [22] Srikakulapu P, McNamara CA. B lymphocytes and adipose tissue inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1110-1122.
- [23] Manuela DC, Lucia C, Sandra G. Innate lymphocytes in adipose tissue homeostasis and their alterations in obesity and colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2556.
- [24] Fine N, Tasevski N, McCulloch CA, *et al*. The neutrophil: constant defender and first responder[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 571085.
- [25] Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2): 177-191.
- [26] Bagyura Z, Kiss L, Lux Á, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent risk factor for coronary artery disease in central obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7397.
- [27] Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications[J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1883.
- [28] McDowell SAC, Luo RBE, Arabzadeh A, *et al*. Neutrophil oxidative stress mediates obesity-associated vascular dysfunction and metastatic transmigration[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(5): 545-562.
- [29] Bottermann K, Kalfhues L, Nederlof R, *et al*. Cardiomyocyte p38 MAPK α suppresses a heart-adipose tissue-neutrophil crosstalk in heart failure development[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1): 48.
- [30] 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.
- [31] Liu G, Haw TJ, Starkey MR, *et al*. TLR7 promotes smoke-induced experimental lung damage through the activity of mast cell tryptase[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7349.

The role of adipose tissue-resident immune cells on the pathogenesis of obesity

ZHEN Lan^{1,2,3}, HUANG Qing^{1,2,3}, ZHAO Guilin^{1,2,3}, ZHAO Ruzhou³, WEI Congwen³, WU Feixiang^{1,2}
(1. *Department of Hepatobiliary Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China*; 2. *Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*; 3. *Laboratory of Advanced Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract: The population of obese people is increasing, and obesity has become an important public health problem for human society. The mechanism of obesity development is complicated, and the immune-metabolic network plays a vital role in the process of obesity pathogenesis, which has become a focus of obesity research. A variety of immune cells reside in the adipose tissue and exert specific immune and metabolic modulations, which are essential for the routine function of adipose tissue. In-depth understanding of the role of adipose tissue-resident immune cells in the development of obesity can provide new research directions and potential efficient targets for the prevention and treatment of obesity.

Key words: obesity; immune cell; adipocyte; immunometabolism