

免疫细胞作用于代谢综合征的研究进展

陈 翀, 王爱萍*, 王玉玲

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理科室, 云南 昆明

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月6日

摘 要

代谢综合征是一种复杂的代谢紊乱, 它通常表现为肥胖, 高血压, 血脂异常, 胰岛素抵抗等, 也高风险发展为2型糖尿病、心血管疾病和癌症。此外, 由于缺乏有效治疗, 代谢疾病的发病率在全球范围内上升。与代谢功能障碍相关的因素有很多, 持续未解决的慢性低度炎症是代谢综合征的核心特征之一。这种持续慢性低度炎症与免疫细胞密切相关, 并起着关键作用, 但其具体作用机制仍未完全明确。本综述探讨了各免疫细胞作用于代谢综合征的研究进展, 期望为代谢综合征的防治寻找潜在治疗靶点。

关键词

代谢综合征, 免疫细胞, 胰岛素抵抗, 慢性低度炎症

Research Progress on the Action of Immune Cells in Metabolic Syndrome

Chong Chen, Aiping Wang*, Yuling Wang

Department of Pediatric Growth and Development, The First People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan

Received: June 2, 2026; accepted: June 26, 2026; published: July 6, 2026

Abstract

Metabolic syndrome is a complex metabolic disorder, which is usually manifested as obesity, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, etc., and is also at high risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases and cancer. In addition, due to the lack of effective treatment, the incidence of metabolic diseases is on the rise worldwide. There are many factors related to metabolic dysfunction. Persistent and unresolved chronic low-grade inflammation is one of the core characteristics of metabolic syndrome. This persistent chronic low-grade inflammation is closely related to immune cells and plays a key role, but its specific mechanism of action remains completely unclear. This

*通讯作者。

文章引用: 陈翀, 王爱萍, 王玉玲. 免疫细胞作用于代谢综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 381-388.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672537

review explores the research progress of various immune cells acting on metabolic syndrome, with the aim of identifying potential therapeutic targets for the prevention and treatment of metabolic syndrome.

Keywords

Metabolic Syndrome, Immune Cells, Insulin Resistance, Chronic Low-Grade Inflammation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢综合征作为一种复杂的慢性疾病，其发病机制涉及多种代谢免疫细胞调节紊乱[1]。巨噬细胞在代谢综合征中是变化最显著的免疫细胞，表现出显著的极化 M1 型巨噬细胞现象，引发局部和全身性炎症反应，导致胰岛素抵抗和代谢功能紊乱。而 M2 型巨噬细胞则对改善胰岛素敏感性和调节代谢有一定作用，但受限于炎症微环境而无法正常极化，T 淋巴细胞亚群在代谢综合征中也发挥了关键作用。Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 促进炎症反应，Th17 细胞通过分泌 IL-17，加剧胰岛素抵抗；加速代谢综合征的进展。而 Treg 细胞通过抑制炎症反应和维持免疫耐受，改善代谢综合征的进展，B 淋巴细胞和其他免疫细胞如 NK 细胞和树突状细胞也参与代谢综合征的发生发展，丰富了免疫细胞在代谢调节中的多样性功能。

2. 代谢性炎症启动和初始免疫细胞活化

肥胖，特别是内脏脂肪的过度积累，是代谢综合征炎症启动的核心驱动因素之一，巨噬细胞和单核细胞是代谢性炎症的早期响应细胞，巨噬细胞起源于卵黄囊中的祖细胞，进化为具有特殊功能的巨噬细胞，巨噬细胞可以从 M0 巨噬细胞极化到不同的巨噬细胞亚型，发挥多种生理功能，巨噬细胞遍布全身，分布于不同器官以维持组织稳态，如肝脏中的库普弗细胞[2]。许多证据表明，M1 巨噬细胞的过度活化在促进肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征的进程中起着关键作用。在脂肪组织中，调节胰岛素敏感性的主要为 M1 巨噬细胞与 M2 巨噬细胞。促炎 M1 巨噬细胞被细胞因子如干扰素 γ (IFN- γ) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)激活，释放如白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)，参与促炎反应。抗炎的 M2 巨噬细胞被 TH2 细胞释放的白介素-4 (IL-4) 和白介素-13 (IL-13) 等细胞因子极化，分泌白介素-10 (IL-10) 和转化生长因子 β (TGF- β) 等抗炎细胞因子，参与炎症抑制和组织修复[3]。Saberi [4] 小鼠研究证实，肥胖诱发的低度全身性炎症是由巨噬细胞中托尔样受体 4 (TLR4) 激活引发的。在肥胖个体中，脂肪组织中的脂肪细胞释放大量促炎细胞，与脂肪组织巨噬细胞中的清道夫受体 CD36 或 TLR4 相互作用，促进巨噬细胞招募和 M1 表型激活[1]。与此同时，活化巨噬细胞分泌单核细胞化学吸引蛋白 1 (MCP-1)，通过与单核细胞表面的趋化因子(C-C 基序)受体 2 结合，促进大量单核细胞被招募到人类和小鼠的肥胖相关脂肪组织中，极化为促炎 M1 巨噬细胞[4]。

3. 模式识别关键信号通路激活和炎症反应放大

脂肪组织中的巨噬细胞异常激活后，M1 巨噬细胞中 c-jun N 端激酶(JNK)和 I κ B 激酶 β (IKK- β) 信号通路被激活以诱导炎症因子表达，如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α [5]。高水平的 TNF- α 等细胞因子不仅通过抑制葡萄糖转运蛋白 4 型转移到骨骼肌细胞表面，抑制胰岛素介导的营养物质摄取，损害周围脂质介导的

脂滴形成和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)介导的糖质素合成以储存游离脂肪酸脂肪细胞, 进一步促进炎症因子释放, 还会识别脂肪细胞中的细胞因子受体, 进而激活 JNK 和 IKK β 信号通路, 抑制下游胰岛素受体底物(IRS)以及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/AKT)或丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路(MAPK/ERK)通路, 损害脂肪组织的胰岛素敏感性[5]。巨噬细胞在肝脏组织中又叫库普弗细胞(Kupffer Cells, KCs), 是定植于肝脏的巨噬细胞亚群, Lanthier [6]动物研究表明, 库普弗细胞减少可增强高脂饮食下的肝胰岛素敏感性, 并且会使 TNF、Toll 样受体 2 (TLR2)、Toll 样受体 4 (TLR4)和单核细胞分化抗原 CD14 (CD14)等促炎因子降低。此外, 高脂饮食会损害上皮屏障, 影响肥胖动物和肥胖患者的肠道微生物群, 增强肠道通透性和全身炎症[7], 使脂多糖(LPS)水平激增, 激活库普弗细胞的模式识别受体, 抑制糖原合成、脂肪生成及促进糖新生。因游离脂肪酸(Free Fatty Acids, FFA)和氧化低密度脂蛋白(Oxidized Low-Density Lipoprotein, oxLDL)的大量积累以及其他异常刺激, 库普弗细胞模式识别受体, 如 Toll 样受体(TLRs)和核苷酸结合寡聚结构域样受体模式识别受体(NOD)被激活[8]。库普弗细胞极化为 M1 表型, 分泌 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等细胞因子, 激活肝细胞中的细胞外调节蛋白激酶(ERK)、应激活化蛋白激酶(JNK)、I κ B 激酶(IKK)和 SOCS 信号通路, 抑制胰岛素信号, 抑制糖原合成、脂肪生成及促进糖新生[8]。研究发现 Th1 细胞会分泌特有细胞因子干扰素- γ (IFN- γ), 其与脂肪组织中炎症和代谢障碍的发生密切相关, 促进胰岛素抵抗及炎症的进一步加重。Rocha 等人[9]。发现缺乏 IFN- γ 的肥胖小鼠, 内脏脂肪组织的重量和促炎单核细胞化学吸引蛋白-1 (MCP-1)的表达显著降低, 且葡萄糖耐受性显著改善。此外, Zhang 等人[10]发现抗 IFN- γ 抗体能降低肥胖小鼠中 MCP-1 的表达, 预防胰岛素抵抗的发生。这些发现均表明 Th1 细胞会进一步放大炎症反应。综上, 慢性低度炎症通过多种信号通路驱动免疫细胞的激活和极化, 炎症因子之间存在复杂的相互作用, 形成一个自我强化的炎症循环, 导致炎症反应不断放大, 推动代谢综合征的进展。目前现有的数据及文献虽证明了信号通路免疫细胞的相互作用与关联, 但未直接详细阐述这些通路如何直接参与及调控, 其具体机制仍有待探索。

4. 各类免疫细胞与巨噬细胞的交互与极化

在代谢综合征患者体内, 除巨噬细胞的异常极化, 还涉及多种 T 效应细胞、B 细胞、NK 细胞等, 树突状细胞(DC 细胞), 这些细胞与巨噬细胞负责调节促炎 M1 巨噬细胞的积累和活性, 推动代谢综合征的进程。CD8 $^{+}$ T 细胞是分泌细胞毒性物质如穿孔素(perforin)和颗粒酶(granzyme)杀死靶细胞的毒性 T 淋巴细胞, 并通过 Fas/FasL 通路途径诱导细胞凋亡[11]。在 CD8 缺乏的肥胖小鼠中, 脂肪组织中的 M1 巨噬细胞和 CD8 $^{+}$ T 细胞显著减少, 葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗也相应降低。Nishimura 等人[11]发现, CD8 $^{+}$ T 细胞的积累会导致小鼠出现胰岛素抵抗和慢性炎症。慢性炎症会增加 CD8 $^{+}$ T 细胞的耗尽量。耗尽的 CD8 $^{+}$ T 细胞数量及其产生的促炎细胞因子与空腹血糖呈正相关。CD8 $^{+}$ T 细胞分泌的趋化因子能诱导巨噬细胞的激活, 并促进巨噬细胞被招募到脂肪组织中[11]。研究表明, 在小鼠体内, CD8 $^{+}$ T 细胞分泌的趋化因子侵入脂肪组织时, 能诱导巨噬细胞的激活, 并促进巨噬细胞分化为 M1 型巨噬细胞。临床研究发现, 代谢综合征患者体内的 CD8 $^{+}$ T 细胞功能可能会发生改变, 有研究发现, 饮食诱导的肥胖已被证明会削弱记忆 CD8 $^{+}$ T 细胞对流感病毒感染的反应, 导致死亡率增加、肺部病毒滴度下降以及肺部病理恶化。总体而言, CD8 $^{+}$ T 细胞在代谢疾病引起的慢性炎症和代谢紊乱中起关键作用, 其具体机制仍有待探索。黏膜相关不变 T 细胞(MAIT)是一种先天性 T 细胞, 表达一种半不变的 T 细胞受体, 仅限于非经典的 MHC 类 I 分子 MR1, 并呈现细菌配体。MAIT 通常表达不变的 TCR 链 α 链。MAIT 细胞识别主要组织相容性复合物相关分子 1 (MR1), 通过某些细菌和酵母提供抗原[12]。MAIT 细胞抗原来源于维生素 B2 合成的细菌代谢产物。MAIT 细胞在脂肪组织中以非经典 MHC-Ib 分子(MR1)依赖的方式诱导 M1 巨噬细胞极化, 在肠道中通过诱导微生物群失调和肠道完整性丧失来发挥作用[12]。小鼠实验模型表明, 肥胖会影响 MAIT 细胞

对回肠功能,反过来 MAIT 细胞促进慢性炎症和肠道菌群失调,诱导了脂质和葡萄糖代谢的失调[13]。MAIT 细胞参与多种炎症分子的表达,如转录因子(T-bet)、趋化因子/细胞因子受体(CCR6、IL-18R)和细胞因子(TNF- α 和 IL-17)。MAIT 细胞还诱导了肠道微生物群的变化。这一点通过细菌 16S-rRNA 测序、宏基因组测序以及两项评估 MAIT 细胞配体丰度的生物测定法得到了验证。B 细胞在肥胖状态和高脂肪饮食下也会发生改变,与 T 细胞共同作用,促进巨噬细胞极化,B 细胞通过诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞产生 MHC 依赖性促炎细胞因子,从而加重葡萄糖耐受性。Winer [14]研究显示,在喂养 4 周高脂饮食的小鼠中,可见大量 B 细胞在脂肪组织中积累,B 细胞的增加包括总 B 细胞、B-1a 细胞和 B2 细胞。总 T 细胞数量也增加了 4 周[14]。B 细胞还通过产生 IgG 加重代谢疾病。在高脂肪及肥胖小鼠喂养模型中发现 IgG 的增加,以及全身和局部 IgG2c 浓度升高,IgG 抗体通过其 Fc 部分可以结合巨噬细胞上的 Fc γ Rs,直接诱导巨噬细胞氧化爆发、细胞毒性和促炎细胞因子产生。在小鼠模型 IgG 会诱导炎症性细胞因子产生,并使脂肪巨噬细胞向促炎的 M1 表型转化。自然杀手(NK)细胞通过产生干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)或白介素(IL)-6,诱导 M1 在脂肪组织中积累,最终导致胰岛素抵抗[15]。NK 细胞负责监测和清除病毒感染、肿瘤发生或应激细胞,同时促进细胞因子的产生。靶向 NK 细胞可能有助于抑制胰岛素抵抗,并可能预防 2 型糖尿病的进展。此外,有研究发现,血液中 NK 细胞的 CD11B 表面表达与 VAT 中的 NK 细胞积累密切相关,通过一项包含 53 名腹部肥胖和 25 名瘦男性 9 人的研究,测量了 NK-CD11B,发现肥胖者中 NK-CD11B 较瘦人男性升高,反映机体中 NK 细胞增加。结合研究数据显示 NK-CD11B 与循环 NK 细胞中细胞内 TNF 水平密切相关[15],这些分析表明 NK 细胞的招募是促进人类脂肪组织炎症和全身性胰岛素抵抗发展的重要因素。

5. 炎症的消退与组织修复障碍

当人体组织中有炎症时,有部分免疫细胞对机体起保护作用,但在代谢综合征患者体内因部分原因导致其数量或功能下降。一项针对代谢综合征患者的最新研究发现,外周 CD4⁺T 细胞数量比健康对照组高出 2 倍,且观察到抗炎 T 细胞的水平更高[16]。CD4⁺T 细胞亚组 Treg 细胞作为免疫调节细胞,其特征是表达转录因子叉头盒蛋白 P3 (FOXP3),抑制过度的炎症反应并维持稳态,在肥胖和胰岛素抵抗中发挥关键的抗炎调控作用[17]。代谢综合征患者体内因某些因素影响,导致 Treg 细胞显著减少,阻碍机体内组织修复及炎症反应的抵抗。Eller 等人[18]发现,肥胖及胰岛素抵抗患者的内脏脂肪组织中天然 Treg 细胞显著减少,在小鼠动物实验中,使用抗 CD25 单克隆抗体耗尽 Treg 细胞,加剧了小鼠的胰岛素抵抗,通过诱导小鼠脂肪组织中 Treg 细胞增加,可减少肝脏脂肪积累,显著降低血糖水平。更加证实了 Treg 细胞与肥胖,胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的密切相关性。Treg 细胞还与其他免疫细胞相互作用,调控胰岛素抵抗的发生和发展,Schmidleithner 等人[19]发现 Treg 细胞通过特异性上调羧基前列腺素脱氢酶(HPGD)来抑制 CD4⁺T 效应细胞,预防局部炎症和胰岛素抵抗,Treg 细胞还可以减少 CD8⁺T 细胞来减少肥胖相关的炎症和代谢疾病。Palatucci 等人[20],发现肥胖拉布拉多犬的 Treg 细胞数量显著减少,而 CD8⁺T 细胞的比例则显著增加,研究[21]发现与正常小鼠相比,肥胖小鼠脂肪组织中 Treg 细胞的比例从 9.5%降至 2.3%,而 CD8⁺T 细胞的比例约增加了 2 倍,综合这些结果表明,脂肪组织中 Treg 细胞的减少可能通过减少 CD8⁺T 细胞的抑制,促进机体内脏脂肪组织的促炎倾向。Zhong 等人[22]发现,敲除共刺激分子 B7-1 片段会导致高脂肪饮食小鼠脂肪组织中 Treg 细胞数量和增殖显著减少,脂肪组织中巨噬细胞过度浸润,空腹血糖和胰岛素水平显著升高。证明 Treg 细胞减少会促进脂肪组织中巨噬细胞的浸润和经典激活。体外实验进一步表明,Treg 细胞可显著抑制 CD11c⁺CD11b⁺巨噬细胞的增殖和活化。Palatucci 等人[20]还发现脂肪 Treg 表达了独特表型的(白介素-33) IL-33 R 的 ST2 链。使用(IL-33)治疗缓解了肥胖小鼠脂肪组织中的胰岛素抵抗。有望为代谢综合征的治疗提供新思路。Th17 细胞主要分泌白介素-17 (IL-17),抑制葡

葡萄糖代谢和脂肪生成,延缓肥胖进展[23]。甘南的一项研究报告称,IL-17 缺乏会加重肥胖并改变葡萄糖稳态,促进胰岛素抵抗[23]。研究[21]发现高剂量胰岛素刺激显著增加 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞数量,并减少体外分化为 Treg 细胞的数量。这些研究表明,Th17 细胞对维持胰岛素敏感性起保护作用,并在代谢综合征患者体内明显增加。树突状细胞(DC)具有启动 T 细胞反应的独特能力,在协调适应性免疫反应中发挥关键作用[17]。不同的 DC 亚组在脂肪组织代谢调控中扮演不同角色,但 cDC1 亚组可通过促进 Treg 细胞增殖,缓解脂肪组织中的炎症。Bertola 等人[24]发现肥胖小鼠脂肪组织中大多数与胰岛素抵抗相关的 DCS 属于促炎 CD11C^高F4/80^低 DC 亚群。相比之下,正常小鼠脂肪组织中的抗炎 cDC1 亚群可能促进脂肪组织中 Treg 细胞的增殖,提供抗炎信号以防止相关炎症。Macdougall 等人[25]发现内脏脂肪组织中的 cDC1 和 cDC2 分别能激活 Wnt/ β -链蛋白通路和 Pparg 通路,从而维持脂肪组织的免疫稳定性。随后,他们进一步确认,DCS 中 β -链蛋白的激活增加了内脏脂肪组织中的 Treg 细胞数量,提高了胰岛素敏感性,并预防了肥胖小鼠 2 型糖尿病的发生[17]。综上,DC 促进 Treg 细胞的作用有助于维持脂肪组织的代谢恒定,树突状细胞(DC)的部分亚群在维持胰岛素敏感性作用方面起保护作用[17]。嗜酸性粒细胞对于代谢综合征的炎症恢复作用仍未明确,可能帮助维持胰岛素稳定,增加脂肪组织中 Treg 细胞的表达。2011 年, Wu 等人[26]发现,高脂肪进食时, Δ dblGATA (嗜酸性粒细胞缺乏)小鼠的体脂和空腹血糖增加,胰岛素敏感性显著受损。相反, Δ dblGATA 小鼠在感染寄生虫后嗜酸性粒细胞显著增加,空腹血糖下降,葡萄糖代谢得到改善。Lee 等[27]。进一步发现嗜酸性粒细胞促进脂肪细胞的分化和成熟。这标志着嗜酸性粒细胞可能有助于帮助组织炎症的修复以及维持胰岛素敏感性。

6. 潜在免疫生物标志物

代谢综合征的炎症管理是一个复杂的领域,尽管炎症通路在代谢综合征治疗中显示出巨大潜力,例如针对 NLPR3 炎性小体和 IL-1 β 通路的靶向治理,然而,一项针对代谢综合征患者补充高剂量维生素 C (1000 mg/天)的随机对照试验显示,其未能显著降低 hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 等炎症标志物的水平,这表明单一治疗可能不足以有效干预代谢综合征的慢性低度炎症[28]。炎症通路在临床转化仍面临诸多挑战,一些广谱抗炎药物可能抑制正常生理性炎症反应,增加感染风险。代谢综合征患者的炎症特征存在显著异质性,不同的患者可能由不同的炎症驱动因素主导。需要更精准的患者分层。目前许多针对炎症通路的药物仍处于临床研究阶段,其长期使用的安全性和有效性数据尚不充分。特别是对于需要长期管理的代谢综合征。需要开发更有效的生物标志物来识别哪些患者最有可能从特定的抗炎治疗中获益,免疫生物标志物有助于代谢综合征的早期检测,管理和风险分层,尽管有许多关于单个生物标志物的研究,但关于多个生物标志物异常的意义研究仍然存在空白。研究表明,IL-6 水平升高与代谢综合征相关,而升高则与更严重的代谢综合征相关。在一项针对绝经后女性的研究中,IL-6 升高还与腹部肥胖、低 HDL 和高甘油三酯有关。有研究[29]发现 IL-6 升高与胰岛素抵抗相关。IL-6 与代谢综合征及其各组成部分的密切关联表明,它是代谢综合征进展的重要因素,非常适合作为生物标志物面板的补充。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)升高是代谢综合征的常见特征。由于代谢综合征常表现为脂肪细胞失调,而这些失调的脂肪细胞往往分泌较高水平的 TNF- α 因子,因此代谢综合征中常见的中枢肥胖可能是 TNF- α 水平升高的风险因素。在一项针对代谢综合征中年人的研究中,TNF- α 及其他促炎细胞因子水平升高与胰岛素抵抗和甘油三酯血症有关。这些患者的 TNF- α 水平高于对照组,表明其与代谢综合征直接相关。然而,IL-10 与整体代谢综合征的关系意义则较为复杂。由于 IL-10 能拮抗 IL-6 和 TNF- α 的促炎作用,这两种因子都与代谢综合征及其共病相关,IL-10 似乎对这些细胞因子的增加具有保护作用。但一项针对肥胖儿童的研究发现,代谢综合征中 IL-10 水平仍然升高。Calcaterra 等人提出,这些升高的水平是由于儿童代谢综合征发展中复杂机制的第一阶段所致,Esposito 等人研究了肥胖和非肥胖女性,发现肥胖女性的 IL-10 水平

高于非肥胖女性,但有临床研究也显示,代谢综合征患者的 IL-10 水平在男女均显著下降。这表明如果 IL-10 偏低,代谢综合征的风险可能更高。在面板中使用多种生物标志物可能会提高灵敏度和特异性。一项针对老年人的横断面人群研究显示,低水平的 IL-10 与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有关。此外,研究发现 IL-10 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯、血糖和血红蛋白 A1c 水平呈负相关,且与 HDL 水平呈正相关。目前 IL-10 在代谢综合征患者体内的变化仍有待研究,还有研究发现,CD 分子(分化簇)在 MetS 中发挥作用。特定的 CD 分子在免疫细胞亚群的鉴定和功能研究中至关重要。例如[29],CD301b 单核吞噬细胞的识别模糊了 M1-M2 巨噬细胞的传统界限,但其具体机制尚未明确,提示了免疫细胞表型的复杂性,其可能成为代谢综合征的潜在免疫生物标志物。

7. 小结与展望

免疫细胞在代谢综合征的发病中起到了核心作用,代谢综合征的发生及进展与免疫细胞的异常密切相关,巨噬细胞作为主要的免疫效应细胞,在慢性炎症中发挥关键作用,其脂肪组织中的 M1 亚型通过激活 c-jun N 端激酶(JNK)和 I κ B 激酶 β (IKK- β)等信号通路以诱导炎症因子表达,抑制下游胰岛素受体底物(IRS)以及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/AKT)或丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路(MAPK/ERK)通路,损害脂肪组织的胰岛素敏感性。肥胖状态下,肝脏中的库普弗细胞模式识别受体被激活,分化为 M1 表型,加剧肝脏及脂肪代谢功能紊乱。T 细胞亚群的功能失衡同样明显,CD8⁺T 细胞的过度活化与慢性炎症及胰岛素抵抗密切相关,而 CD4⁺T 细胞亚群中 Th1 细胞会分泌特有细胞因子干扰素- γ (IFN- γ),促进胰岛素抵抗的发生。Treg 细胞及 Th17 的数量减少削弱其对免疫稳态及胰岛素敏感性的维持。树突状细胞(DC 细胞)中 β -链蛋白的激活增加了内脏脂肪组织中的 Treg 细胞数量,提高了胰岛素敏感性。嗜酸性粒细胞可能帮助维持胰岛素稳定,增加脂肪组织中 Treg 细胞的表达。粘膜相关不变 T 细胞(MAIT 细胞)促进慢性炎症和肠道菌群失调,诱导了脂质和葡萄糖代谢的失调,部分 B 细胞通过诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞产生 MHC 依赖性促炎细胞因子,从而加重葡萄糖耐受性。还通过产生 IgG 加重代谢疾病。综上,针对免疫细胞的调节可能为治疗代谢综合征提供新的靶点。例如,某些从天然植物中提取的化学物质如姜黄素脂质体,原花青素二聚体,人参苷化合物可抑制 M1 巨噬细胞的极化或增强 M2 巨噬细胞的功能,有效减轻脂肪组织及肝脏的慢性炎症状态。通过补充白介素-33 (IL-33)治疗缓解了肥胖小鼠脂肪组织中的胰岛素抵抗。有望为代谢综合征的治疗提供新思路。炎症通路在代谢综合征治疗中有着巨大潜力,但目前存在靶向特异性不足,患者个体异质性大,代偿性通路会产生等问题,需找到更多代谢综合征潜在的免疫生物标志物帮助治疗,目前证据明确支持如 IL-6 和 TNF- α 在代谢综合征患者体内会明显升高,IL-10 则存在争议,CD30 分子可能会影响单核巨噬细胞的极化,未来还需找到更多精确免疫生物标志物来治疗代谢综合征。

致 谢

致谢王爱萍教授对文章提供指导及相关修改性意见。

基金项目

昆明医科大学研究生教育创新基金 2025S340。

参考文献

- [1] Ye, Z., Li, Y., Yang, X., Li, C., Yu, R., Zheng, G., et al. (2025) Targeting Regulation of Macrophage to Treat Metabolic Disease: Role of Phytochemicals. *Cell Proliferation*, 58, e70012. <https://doi.org/10.1111/cpr.70012>
- [2] Sheng, J., Ruedl, C. and Karjalainen, K. (2015) Most Tissue-Resident Macrophages Except Microglia Are Derived from

- Fetal Hematopoietic Stem Cells. *Immunity*, **43**, 382-393. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.016>
- [3] Funes, S.C., Rios, M., Escobar-Vera, J. and Kalergis, A.M. (2018) Implications of Macrophage Polarization in Autoimmunity. *Immunology*, **154**, 186-195. <https://doi.org/10.1111/imm.12910>
 - [4] Saberi, M., Woods, N.B., de Luca, C., Schenk, S., Lu, J.C., Bandyopadhyay, G., et al. (2009) Hematopoietic Cell-Specific Deletion of Toll-Like Receptor 4 Ameliorates Hepatic and Adipose Tissue Insulin Resistance in High-Fat-Fed Mice. *Cell Metabolism*, **10**, 419-429. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.09.006>
 - [5] Altalhi, R., Pechlivani, N. and Ajjan, R.A. (2021) PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3170. <https://doi.org/10.3390/ijms22063170>
 - [6] Lanthier, N., Molendi-Coste, O., Horsmans, Y., van Rooijen, N., Cani, P.D. and Leclercq, I.A. (2010) Kupffer Cell Activation Is a Causal Factor for Hepatic Insulin Resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **298**, G107-G116. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00391.2009>
 - [7] Takikawa, A., Mahmood, A., Nawaz, A., Kado, T., Okabe, K., Yamamoto, S., et al. (2016) HIF-1 α in Myeloid Cells Promotes Adipose Tissue Remodeling toward Insulin Resistance. *Diabetes*, **65**, 3649-3659. <https://doi.org/10.2337/db16-0012>
 - [8] Wen, Y., Lambrecht, J., Ju, C. and Tacke, F. (2021) Hepatic Macrophages in Liver Homeostasis and Diseases-Diversity, Plasticity and Therapeutic Opportunities. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 45-56. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8>
 - [9] Rocha, V.Z., Folco, E.J., Sukhova, G., Shimizu, K., Gotsman, I., Vernon, A.H., et al. (2008) Interferon- γ , a Th1 Cytokine, Regulates Fat Inflammation: A Role for Adaptive Immunity in Obesity. *Circulation Research*, **103**, 467-476. <https://doi.org/10.1161/circresaha.108.177105>
 - [10] Zhang, H., Potter, B.J., Cao, J. and Zhang, C. (2011) Interferon-Gamma Induced Adipose Tissue Inflammation Is Linked to Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetic Mice. *Basic Research in Cardiology*, **106**, 1135-1145. <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0212-x>
 - [11] Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., et al. (2009) CD8⁺ Effector T Cells Contribute to Macrophage Recruitment and Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Nature Medicine*, **15**, 914-920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>
 - [12] Toubal, A., Kiaf, B., Beaudoin, L., Cagninacci, L., Rhimi, M., Fruchet, B., et al. (2020) Mucosal-Associated Invariant T Cells Promote Inflammation and Intestinal Dysbiosis Leading to Metabolic Dysfunction during Obesity. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3755. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17307-0>
 - [13] Cipolletta, D., Feuerer, M., Li, A., Kamei, N., Lee, J., Shoelson, S.E., et al. (2012) PPAR- γ Is a Major Driver of the Accumulation and Phenotype of Adipose Tissue Treg Cells. *Nature*, **486**, 549-553. <https://doi.org/10.1038/nature11132>
 - [14] Winer, D.A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P.P., Yantha, J., Paltser, G., et al. (2011) B Cells Promote Insulin Resistance through Modulation of T Cells and Production of Pathogenic IGG Antibodies. *Nature Medicine*, **17**, 610-617. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>
 - [15] Wouters, K., Kusters, Y.H.A.M., Bijnen, M., Wetzels, S., Zhang, X., Linssen, P.B.C., et al. (2020) NK Cells in Human Visceral Adipose Tissue Contribute to Obesity-Associated Insulin Resistance through Low-Grade Inflammation. *Clinical and Translational Medicine*, **10**, e192. <https://doi.org/10.1002/ctm2.192>
 - [16] Andersen, C.J., Murphy, K.E. and Fernandez, M.L. (2016) Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Advances in Nutrition*, **7**, 66-75. <https://doi.org/10.3945/an.115.010207>
 - [17] Liu, L., Hu, J., Wang, Y., Lei, H. and Xu, D. (2021) The Role and Research Progress of the Balance and Interaction between Regulatory T Cells and Other Immune Cells in Obesity with Insulin Resistance. *Adipocyte*, **10**, 66-79. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1876375>
 - [18] Eller, K., Kirsch, A., Wolf, A.M., Sopfer, S., Tagwerker, A., Stanzl, U., et al. (2011) Potential Role of Regulatory T Cells in Reversing Obesity-Linked Insulin Resistance and Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **60**, 2954-2962. <https://doi.org/10.2337/db11-0358>
 - [19] Schmidleithner, L., Thabet, Y., Schönfeld, E., et al. (2019) Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunction. *Immunity*, **50**, 1232-1248.e14.
 - [20] Palatucci, A.T., Piantedosi, D., Rubino, V., Giovazzino, A., Guccione, J., Pernice, V., et al. (2018) Circulating Regulatory T Cells (Treg), Leptin and Induction of Proinflammatory Activity in Obese Labrador Retriever Dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **202**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.07.004>
 - [21] Gilleron, J., Bouget, G., Ivanov, S., Meziat, C., Ceppo, F., Vergoni, B., et al. (2018) Rab4b Deficiency in T Cells Promotes Adipose Treg/Th17 Imbalance, Adipose Tissue Dysfunction, and Insulin Resistance. *Cell Reports*, **25**, 3329-3341.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.083>
 - [22] Zhong, J., Rao, X., Braunstein, Z., Taylor, A., Narula, V., Hazey, J., et al. (2014) T-Cell Costimulation Protects Obesity-

- Induced Adipose Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes*, **63**, 1289-1302. <https://doi.org/10.2337/db13-1094>
- [23] Yu, W., Li, C., Zhang, D., Li, Z., Xia, P., Liu, X., *et al.* (2022) Advances in T Cells Based on Inflammation in Metabolic Diseases. *Cells*, **11**, Article No. 3554. <https://doi.org/10.3390/cells11223554>
- [24] Bertola, A., Ciucci, T., Rousseau, D., Bourlier, V., Duffaut, C., Bonnafous, S., *et al.* (2012) Identification of Adipose Tissue Dendritic Cells Correlated with Obesity-Associated Insulin-Resistance and Inducing Th17 Responses in Mice and Patients. *Diabetes*, **61**, 2238-2247. <https://doi.org/10.2337/db11-1274>
- [25] Macdougall, C.E., Wood, E.G., Loschko, J., Scagliotti, V., Cassidy, F.C., Robinson, M.E., *et al.* (2018) Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. *Cell Metabolism*, **27**, 588-601.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.007>
- [26] Wu, D., Molofsky, A.B., Liang, H., Ricardo-Gonzalez, R.R., Jouihan, H.A., Bando, J.K., *et al.* (2011) Eosinophils Sustain Adipose Alternatively Activated Macrophages Associated with Glucose Homeostasis. *Science*, **332**, 243-247. <https://doi.org/10.1126/science.1201475>
- [27] Lee, E.H., Itan, M., Jang, J., Gu, H., Rozenberg, P., Mingler, M.K., *et al.* (2018) Eosinophils Support Adipocyte Maturation and Promote Glucose Tolerance in Obesity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 9894. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28371-4>
- [28] Meier, D.T., de Paula Souza, J. and Donath, M.Y. (2025) Targeting the NLRP3 Inflammasome-IL-1 β Pathway in Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetologia*, **68**, 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06306-1>
- [29] Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J.I. and Sodhi, K. (2016) Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *International Journal of Medical Sciences*, **13**, 25-38. <https://doi.org/10.7150/ijms.13800>