

运动诱导巨噬细胞训练免疫耐受改善胰岛素抵抗的研究进展

王媛媛, 罗 维*

南京体育学院运动健康学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年5月31日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年7月31日

摘 要

高脂膳食可通过诱导巨噬细胞的训练免疫(trained immunity, TI)引发胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)。通过调节先天免疫细胞对TI的耐受性, 阻断IR与TI之间的病理循环, 从而减轻由IR继发代谢异常所引起的慢性炎症问题, 是防治胰岛素抵抗新的靶向干预点。大量研究表明, 运动可以改变巨噬细胞的代谢方式, 进而改变其极化表型以达到改善机体代谢、缓解慢性炎症的目的。运动通过促进巨噬细胞氧化磷酸化和线粒体脂肪酸氧化, 使巨噬细胞发生代谢重编程, 进而产生训练免疫耐受, 促使巨噬细胞向M2抗炎表型极化。同时细胞能量代谢增强, 葡萄糖摄取量与线粒体功能提高, 活性氧的清除增强, 这些变化共同推动免疫细胞向抗炎表型转化, 并抑制促炎类型的表达, 以达到降低机体炎症改善IR的作用。然而, 运动促使巨噬细胞免疫耐受发生代谢重编程的具体信号机制尚需进一步明确, 同时需要相关实验加以验证。本文旨在探讨运动通过诱导巨噬细胞代谢重编程发生免疫耐受, 改善IR的机制及相关信号通路, 以期对代谢性疾病的防治开辟新视角。

关键词

巨噬细胞, 训练免疫, 免疫耐受, 代谢重编程, 胰岛素抵抗

Research Progress on Exercise-Induced Macrophage Trained Immune Tolerance in Improving Insulin Resistance

Yuanyuan Wang, Wei Luo*

School of Sport and Health, Nanjing Sport Institute, Nanjing Jiangsu

Received: May 31, 2026; accepted: July 23, 2026; published: July 31, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王媛媛, 罗维. 运动诱导巨噬细胞训练免疫耐受改善胰岛素抵抗的研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 829-840. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164085

Abstract

A high-fat diet can induce insulin resistance (IR) by triggering trained immunity (TI) in macrophages. By modulating the tolerance of innate immune cells to TI and blocking the pathological cycle between IR and TI, it is possible to alleviate chronic inflammation caused by metabolism abnormalities secondary to IR, providing a new targeted intervention point for preventing and treating insulin resistance. Numerous studies have shown that exercise can alter macrophage metabolism, thereby changing their polarization phenotype to improve overall metabolism and alleviate chronic inflammation. Exercise promotes metabolic reprogramming in macrophages through oxidative phosphorylation and mitochondrial fatty acid oxidation, which induces trained immunity tolerance and drives macrophages toward an anti-inflammatory M2 phenotype. At the same time, cellular energy metabolism is enhanced, glucose uptake and mitochondrial function are improved, and reactive oxygen species clearance is increased. These changes collectively promote the conversion of immune cells to an anti-inflammatory phenotype and inhibit pro-inflammatory expression, thereby reducing systemic inflammation and improving IR. However, the specific signaling mechanisms by which exercise drives metabolic reprogramming to induce immune tolerance in macrophages still need further clarification, and related experiments are required for validation. This article aims to explore the mechanisms and related signaling pathways by which exercise induces immune tolerance in macrophages through metabolic reprogramming to improve IR, with the goal of providing new perspectives for the prevention and treatment of metabolic diseases.

Keywords

Macrophages, Trained Immunity, Immune Tolerance, Metabolic Reprogramming, Insulin Resistance

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

由于生活方式的改变, 胰岛素抵抗越来越趋向年轻化, 对人们健康产生极大危害[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体对胰岛素的敏感性降低, 导致胰岛素对葡萄糖的摄取和利用效率下降[2] [3]。在 IR 状态下机体为维持血糖稳定而分泌过多胰岛素, 长此以往使机体血糖升高, 糖脂代谢紊乱诱发慢性低度炎症, 增加机体患 2 型糖尿病及心血管疾病的风险[4]。据研究, 代谢疾病的发生与免疫过程息息相关, 共同影响代谢性疾病的发生发展[1] [5]。

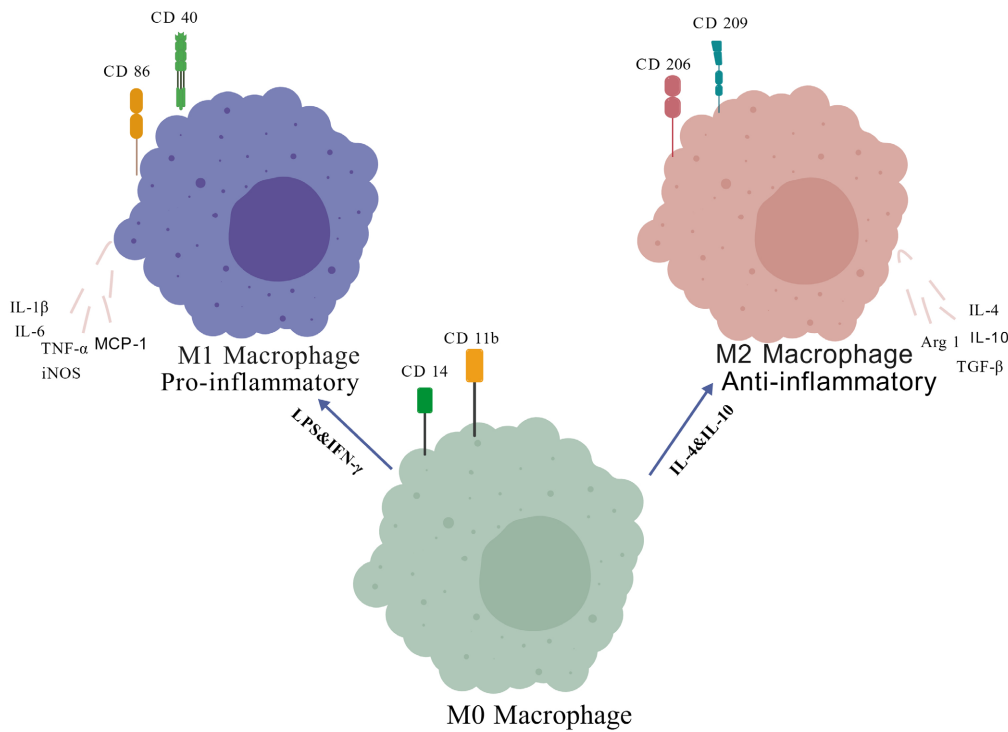
近年研究表明先天免疫和适应性免疫一样具备免疫记忆, 即训练免疫(trained immunity, TI), 机体在初次刺激后, 表现对二次刺激的增强反应, 这种反应具有非特异性、长期性和表观遗传调控等特点, 且该过程由表观遗传和代谢重编程所驱动[6]。这种长期性表现为当运动停止其免疫记忆依然存在。近年来, 研究发现高脂膳食通过诱导先天免疫细胞(特别是巨噬细胞)的训练免疫, 在相关代谢疾病的发生发展中起到关键作用[7] [8]。高脂膳食中的游离脂肪酸和代谢产物作为内源性刺激, 激活巨噬细胞产生训练免疫使其表现为促炎性化即 M1 表型, 由于炎症因子的过度分泌和胰岛素信号通路的抑制, 从而使机体产生 IR。同时由于免疫记忆的存在, 即使恢复正常饮食, 当继发 LPS 刺激时可诱发训练免疫的增强, 产生更强的炎症反应。Dong 等表明高脂膳食诱导的代谢重编程是代谢性疾病的长期风险因素[9]。因此高脂膳食

是诱导 TI 诱发 IR 的重要因素[10]。而如何打破 TI 和 IR 间的相互作用是破解 IR 的关键，诱导 TI 耐受是降低 IR 引起慢性炎症的切入点。

运动作为一种非病原体刺激，通过代谢重编程、表观遗传等机制，使机体巨噬细胞发生稳定的代谢方式的重编程，当后续再次暴露于 LPS、游离脂肪酸等促炎刺激时，其促炎因子的分泌水平显著下降，同时表现为抗炎因子分泌增强的适应性改变。这属于固有免疫记忆即先天免疫与传统“训练免疫增强”不同，后者多表现为先天免疫细胞在受刺激后反应上调，本研究聚焦反应下调，以缓解慢性炎症的持续激活。

大量研究表明，运动作为一种非药物治疗手段，已经被证明可以通过多种途径调节巨噬细胞的代谢，进而改变其功能。规律的运动促进肌肉释放抗炎因子并加强抗炎基因表达，同时增强巨噬细胞的氧化磷酸化能力，运动通过调节多种信号通路优化其能量代谢方式使其代谢发生重编程，进而促进巨噬细胞向抗炎表型极化，并发生 TI 耐受，以分泌大量抗炎因子发挥抗炎效应最终改善机体的慢性炎症状况[11][12]。尽管有研究初步表明运动可能通过诱导巨噬细胞代谢发生重编程改变其极化表型进而出现免疫耐受但其具体分子机制仍需我们深入探索。因此本综述通过阐述运动巨噬细胞代谢重编程的信号通路及机制以期给研究者提供思路。

2. 巨噬细胞免疫耐受在运动改善胰岛素抵抗中的作用



Created with BioGDP.com

注：该图像使用 Bio GPD 制作。

Figure 1. Macrophage phenotypic characteristics and secreted factors
图 1. 巨噬细胞表型特征及分泌的因子

巨噬细胞作为固有免疫的核心细胞群，其极化表型具有显著的可塑性，受微环境的调控可以极化为功能和形态迥然不同的促炎 M1 型和抗炎 M2 型(如图 1)。促炎 M1 型利用糖酵解产生能量，以分泌更多

促炎因子, 抗炎 M2 型则进行氧化磷酸化释放大能量供组织利用[13]。在 IR 的进程中巨噬细胞数量在肝脏、骨骼肌、脂肪等胰岛素敏感的靶器官中增加, 且持续向 M1 型极化, 导致 M1/M2 稳态失衡, 诱发慢性低度炎症同时使代谢特征发生变化[14]。大量研究表明, 巨噬细胞的适应性免疫可以通过训练获得, 其不同表型主要取决于不同刺激诱导的 TI 或 TI 耐受。TI 耐受是指机体在受到继发刺激时, 免疫作用受到抑制, 促炎因子的分泌减少, 从而产生抗炎效应。高糖高脂膳食可诱导 TI, 使继发性刺激增强, 进而促进炎症发展, 最终导致相关代谢性疾病的发生。Lumeng 等[15]认为免疫和代谢息息相关, 通过干预巨噬细胞 TI 耐受使其产生抗炎表型, 减轻炎症诱发的相关代谢疾病达到防治 IR 的效果。因此诱导巨噬细胞免疫耐受是防治 IR 的关键[16]。

运动诱导的巨噬细胞 TI 耐受与 M2 型巨噬细胞极化及免疫抑制之间即相互联系又有区别。M2 型巨噬细胞极化是巨噬细胞在 IL-4、IL-10 等特定信号分子诱导下的经典表型分化, 其功能依赖于持续的信号分子刺激, 而运动诱导的 TI 耐受不依赖于经典极化通路, 其功能改变由组蛋白 H3K4me 等介导, 且无需持续运动刺激即可维持[9]。但二者机制和功能有协同和交叉, 长期运动可同时促进 M2 极化和 TI 耐受, 共同发挥抗炎效应, 二者的调控通路、信号分子, 代谢重编程途径等相同, 且 TI 耐受包含 M2 特征, M2 是极化表型, TI 耐受是先天免疫记忆长期的功能状态[12]。运动使机体稳定、持续的表现对二次促炎刺激的低反应状态。因此运动协同诱导 M2 极化和 TI 耐受, 共同抑制机体慢性炎症, TI 耐受提供长期保护, M2 极化负责即时抗炎作用, 二者共同改善慢性炎症调节代谢稳态。免疫抑制通常指整体免疫功能普遍下调, 而运动诱导的 TI 耐受是巨噬细胞对特定炎症刺激的适应性调节, 其核心是降低慢性炎症, 而非削弱机体的免疫能力。

大量研究表明运动能系统地调节机体骨骼肌、肝细胞、脂肪细胞及免疫细胞等多种细胞的代谢, 可以安全、有效地改善全身及相关靶器官的胰岛素敏感性[17][18]。规律运动促进肌肉、脂肪等组织释放 IL-4、IL-10、鸢尾素(Irisin)、脂联素(adiponectin, ADP)等抗炎因子, 肌肉的收缩促进 Ca^{2+} 的释放, 运动时分泌大量生长因子, 这些因素使得运动可以有效改善 IR 的慢性炎症状况[19]。同时运动诱导的巨噬细胞 TI 耐受具有长期记忆的特点, 显著区别于一过性的功能改变。据研究, 中等强度长期运动可重塑巨噬细胞的代谢特征并使其抗炎基因表达, 这种对巨噬细胞的代谢重编程引发的功能的改变具有长期记忆稳定性[16]。研究表明运动发挥抗炎效应改善 IR, 运动诱导巨噬细胞表现为抗炎表型调节体内炎症水平促进骨骼肌重塑, 调节胰岛素水平从而改善机体 IR [20][21]。通过高脂膳食诱导巨噬细胞 TI 而后进行运动干预可以调节巨噬细胞呈现抗炎特性。由于巨噬细胞根据不同干预刺激表现为不同特质, 因此对于巨噬细胞 TI 耐受来靶向治疗 IR 具有重要研究意义。如果说巨噬细胞 TI 耐受是运动改善 IR 的中介, 那么代谢重编程则是实现 TI 的关键驱动力。代谢重编程通过调节巨噬细胞的代谢方式, 使其向抗炎 M2 型转化并发生免疫耐从而降低机体的炎症水平。

3. 代谢重编程在运动诱导巨噬细胞免疫耐受中的潜在机制

3.1. 代谢重编程在巨噬细胞训练免疫中的重要作用

代谢重编程作为细胞适应微环境的核心调控, 广泛参与代谢性疾病等关键病理进程, 即在氧供充足的条件下仍优先通过糖酵解途径分解葡萄糖, 产生大量乳酸并且伴随线粒体氧化磷酸化活性的抑制, 以维持细胞所需能量[22][23]。

大量研究证明, 代谢重编程通过调节能量代谢与代谢物的信号来执行不同免疫功能[16][24]-[26]。巨噬细胞 TI 是一种先天免疫记忆形式, 它通过表观遗传和代谢重编程信号驱动免疫细胞对继发刺激反应增强的能力, 且对特定病原体并不具有特异性, 这种免疫力依赖于先天免疫细胞功能状态的改变, 在消除初始刺激后可持续数周到数月[26]。Bertels 等人指出在骨骼免疫和代谢中, 巨噬细胞作为骨免疫的关键细胞类型,

在机体内环境的影响下, 巨噬细胞通过代谢重编程参与骨代谢的调节, 代谢方式发生从有氧糖酵解向氧化磷酸化的转化, 促进成骨细胞生成同时抑制破骨细胞的生成以平衡骨稳态达到改善骨质疏松的目的[27]。

巨噬细胞、中性粒细胞及 NK 等先天免疫成分通过代谢重编程参与免疫记忆的形成[26]。巨噬细胞因其功能具有高度可塑性, 且根据内外环境的变化能分化为形态和功能截然不同的经典 M1 型表达促炎特性或替代 M2 型表达抗炎特性, 调节 IR 等多种代谢性疾病进程[28]。在 IR 进程中, 机体处于炎症环境下, 巨噬细胞被 LPS 和 IFN- γ 激活并极化为 M1 型同时产生多种促炎因子, 如 IL-6、TNF- α 等, 进而诱发炎症状态; 在运动干预下 M2 表型极化增加, 且机体逐渐促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化, 此时巨噬细胞发挥抗炎效应分泌抗炎因子 IL-10、TGF- β 等降低机体炎症。其中 M1 型巨噬细胞主要通过有氧糖酵解的方式为细胞供能, 以达到在短时间内分泌更多促炎细胞因子来杀灭微生物的需求, 同时可以快速为细胞提供大量能量; 抗炎 M2 型则进行氧化磷酸化为组织重塑和修复持续提供能量[28][29]。大量研究表明, 巨噬细胞 TI 及 TI 耐受由代谢重编程和表观遗传驱动[29]。从代谢重编程角度研究巨噬细胞训练免疫和免疫耐受是解决代谢性疾病的新视角[30][31]。

3.2. 运动对代谢重编程的调节作用

代谢重编程是调节巨噬细胞功能的核心机制之一, 巨噬细胞在不同微环境刺激下, 通过改变其代谢途径(如糖酵解、氧化磷酸化、脂肪酸氧化等)来适应功能需求[1]。这种改变通过调节合成代谢与分解代谢之间的平衡, 赋予细胞不同功能, 细胞通过对能量和生物合成原料的获取与使用方法的改变, 对氧化磷酸化、葡萄糖糖酵解、脂肪酸氧化和氨基酸代谢等途径进行调控。在 IR 状态下巨噬细胞通过糖酵解依赖性机制驱动骨髓来源巨噬细胞(BMDM)中与炎症相关的启动因子 H3k4me3 和 H3k27ac 增加, 从而促进炎症表达, 加剧慢性炎症和 IR [9]。运动作为一种有效的干预手段, 可能通过调节巨噬细胞的代谢重编程, 促进其向抗炎型 M2 巨噬细胞转化, 从而诱导免疫耐受并改善 IR 状态。Tang 等[13]提出 M2 小胶质细胞激活可改善小鼠模型中海马空间学习的炎症分子。巨噬细胞发生 TI 时细胞进行有氧糖酵解, NAD⁺/NADH 比值下降, 其能量代谢特征为葡萄糖消耗增加、乳酸生产增加, 表现为促炎状态; 当 TI 耐受时细胞进行氧化磷酸化, NAD⁺/NADH 比值升高, TCA 和脂肪酸氧化增加, 呈抗炎表型特征[1]。巨噬细胞的 TI 由代谢重编程和表观遗传共同驱动, 但本研究聚焦于运动对巨噬细胞代谢重编程的干预作用, 通过调节代谢方式, 驱动巨噬细胞向 M2 型极化, 产生 TI 耐受, 进而发挥抗炎作用, 改善 IR 状态。

现有大量研究表明运动影响代谢, 尽管运动调节免疫细胞代谢重编程在运动干预 IR 中的作用尚不明确, 但已有研究表明运动可以诱导巨噬细胞代谢重编程改善 IR 是毋庸置疑的[32]。Odegaard 等[33]指出骨骼肌和肝脏中氧化磷酸化表达下调导致这些组织中的胰岛素敏感性降低。Freemerman 等[34]表明巨噬细胞代谢重编程是由葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)介导的葡萄糖摄取和 PPP 增强的葡萄糖代谢所驱动。Iaccarino 等[35]表明体育锻炼改善胰岛素抵抗。Zhang 等[36]研究发现术前运动疗法通过代谢重编程触发 kupffer 细胞的抗炎训练免疫。综上所述, 运动可能通过改变巨噬细胞的代谢方式, 即抑制有氧糖酵解并增强氧化磷酸化, 诱导巨噬细胞 TI 耐受, 从而改善机体相关的代谢疾病。

4. 运动诱导巨噬细胞代谢重编程的分子机制

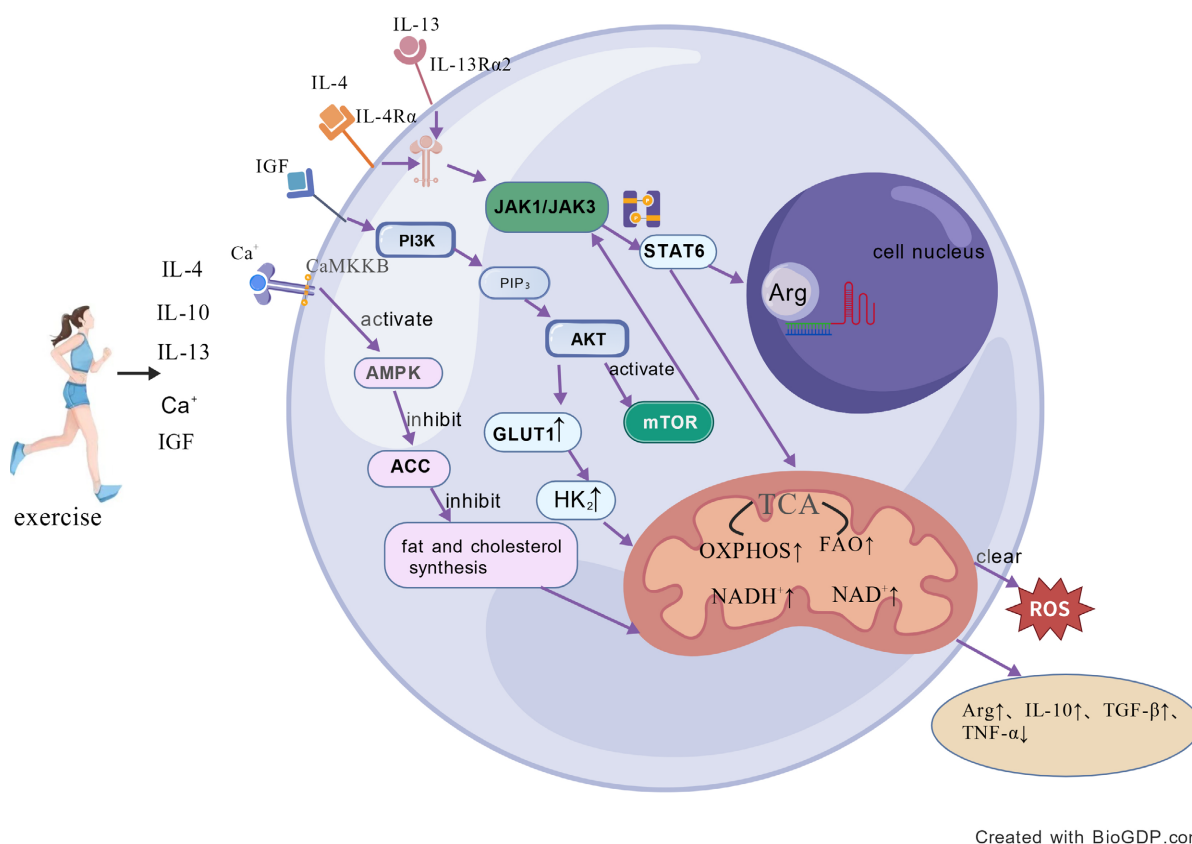
4.1. 糖酵解和 TCA 的重编程参与巨噬细胞极化

M1 型巨噬细胞的异常活化是导致 IR 相关炎症的主要来源, 由于机体长期处于慢性炎症状态, 这些炎症因子如 LPS、IFN- γ 等激活巨噬细胞向 M1 表型极化, 在糖酵解重编程驱动下 M1 表型巨噬细胞极化过程中葡萄糖摄取增加, 此过程能量供应方式为有氧糖酵解, 同时三羧酸循环受损; 运动可以促进巨噬细胞向 M2 表型极化, 此时氧化磷酸化和脂肪酸氧化能力显著增强同时保持完整的 TCA [37]。巨噬细胞

在活化过程中通过改变能量代谢方式, 改变免疫细胞极化类型以调节免疫反应[38]。作为 TCA 的核心底物, 葡萄糖在维持巨噬细胞代谢稳态中发挥着关键的调节作用。然而, 在葡萄糖获取不足的情况下, 巨噬细胞会通过调节自身的代谢方式, 展现出不同的免疫功能, 表现出促炎或抗炎特性。机体缺乏在葡萄糖的条件下, LPS 刺激 M1 型促炎性巨噬细胞的糖酵解过程受到抑制, 但 TCA 能够通过谷氨酰胺途径代偿, 同时分泌 IL-6、TNF、IL-1 β 等炎症因子维持细胞正常功能[38]。研究表明, HK 和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)水平升高会诱发促炎 M1 型巨噬细胞的表达, 同时增强有氧糖酵解活性; 而与氧化磷酸化相关的 TCA 会受阻, 且线粒体脂肪酸氧化受到抑制。运动可促进 TCA, 进而促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化, 从而降低机体炎症并改善机体代谢。

4.2. M2 型巨噬细胞代谢重编程的信号通路

运动促使 M2 巨噬细胞发生代谢重编程, 主要通过氧化磷酸化和线粒体脂肪酸氧化来提供能量。这一过程保持完整的 TCA, 并受转录因子 STAT6 的调控。AMPK 作为影响氧化磷酸化的关键因子因其促进合成代谢调节线粒体功能也可以影响 M2 巨噬细胞的极化(如图 2)。运动通过钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases β , CaMKK β) 途径间接激活 AMPK, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 使能量代谢增强葡萄糖摄取量增加, 增强线粒体功能从而提高脂肪酸氧化能力, 同时加速对 ROS 的清除达到缓解炎症改善 IR 的作用[39]。



注: 该图像使用 Bio GPD 制作。

Figure 2. M2 macrophage signaling pathway
图 2. M2 巨噬细胞信号通路

运动激活 M2 抗炎信号通路

AMPK 不仅在糖代谢中发挥重要作用, 并且通过不同信号途径调节脂肪酸氧化, 从而驱动巨噬细胞极化[40]。AMPK 通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的活性进而抑制脂质与胆固醇的合成, 同时通过增强线粒体脂肪酸氧化促进 M2 巨噬细胞的极化。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 它通过介导 mTORC1 参与能量的合成代谢调控[41]。现有研究表明, mTOR 信号传导是巨噬细胞代谢重编程的关键介质, 通过整合生长因子受体信号、葡萄糖水平及能量代谢的状态, 调控糖酵解、脂质合成与线粒体脂肪酸氧化[42]。具体而言, 在 M2 型巨噬细胞极化过程中, mTORC2 介导 M-CSF 并使其激活 I 型磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)的信号通路[43]。由于 TCA 循环功能的完整性由 STAT6 调控, 而 STAT6 信号通路由 IRF-4 与 IL-4 激活, 二者共同上调 GLUT1 的表达, 同时增强 HK2 的活性, 使得 M2 巨噬细胞的氧化磷酸化水平升高, 促进巨噬细胞向 M2 型转化[44]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 δ (peroxisome proliferator activated-receptors, PPAR γ/δ)是核激素受体, 可被脂肪酸等配体激活, 而运动促进脂肪酸的释放, 在 PPAR γ/δ 被脂肪酸激活后, 与视黄醇 X 受体(retinoid x receptor, RXR)形成异源二聚体并与 DNA 特异结合, 转录上调 M2 基因。PPAR γ/δ 有效抑制巨噬细胞中促炎因子 IL6、TNF- α 等的表达, 同时促进抗炎细胞因子 IL-10 的表达, 从而抑制巨噬细胞的炎症水平[45]。PPAR γ/δ 的活化亦可使脂肪酸氧化和线粒体生物功能的增强, 从而影响巨噬细胞的极化表型[41]。

JAK-STAT 信号通路是 M2 极化最经典、最核心的信号通路, 它可以被不同 M2 诱导因子如 IL-4、IL-13、IL-10 等通过特异性受体激活, 从而发挥抗炎效应。通过运动可以增加 IL-4 的水平, 激活 STAT, 增强氧化磷酸化的功能强化 M2 的抗炎作用。其中最经典的途径是 IL-4、IL-13-STAT6 轴, IL-4 和 IL-13 与细胞表面的 II 型受体 IL-4R α 和 IL-13R α 1 相结合, 从而引起受体二聚化, 激活与其偶联的 JAK1 和 JAK3 酪氨酸激酶使其受体内段为信号转导与 STAT 提供结合位点[46]。与此同时, STAT 磷酸化后形成二聚体, 转入细胞核内, 直接结合 M2 型巨噬细胞相关基因精氨酸酶 1 (arginase1, Arg-1)等的表达, 驱动 M2 极化。

4.3. 运动通过激活相关信号通路诱导 M2 极化

运动是一种对机体强有力的刺激, 通过激活上述信号通路, 将巨噬细胞向 M2 型转化, 改善 M1 与 M2 的失衡状态, 起到抗炎作用。(1) 规律运动不仅促进肌肉、脂肪等组织释放 IRisin 及 ADP 等运动因子, 参与代谢及心血管保护, 还促进 IL-4、IL-10 等抗炎因子的释放, 并刺激生长因子的分泌。IL-6 促进 IL-10 等抗炎因子的产生而 ADP 则激活 AMPK 通路, 长期运动增强 IL-4 和 IL-13 的分泌从而使经典通路 IL-4/IL-13-STAT 持续激活, 达到改变机体代谢调节 IR 的作用[47]。(2) 由于运动促进脂肪酸的生产, 而脂肪酸是 PPAR γ/δ 通路的天然配体, 因此驱动巨噬细胞向 M2 极化[48][49]。(3) 在上述信号通路被激活时, STAT6 等下游转录因子促使相关表观遗传修饰酶到 M2 基因的启动区, Trim24 缺陷会显著抑制 STAT6 乙酰化, 从而促进 M2 极化并削弱巨噬细胞的抗肿瘤免疫功能。机械张力引起钙内流、p53 去乙酰化, 进一步支持巨噬细胞极化为 M2 型。这些机制的长期训练使 M2 基因的表达得以累积稳定, 因此当再次遇到相关刺激便高效地促使 M2 极化的产生, TI 使巨噬细胞代谢发生重编程。运动诱导 M2 巨噬细胞极化并非单一通路实现, 而是多条信号通路协同作用, 如 JAK/STAT、PI3K/Akt、C-Jun N-terminal kinase (JNK) 等, 这些通路涉及细胞因子、代谢产物、表观遗传等多个层面, 系统地对巨噬细胞进行代谢重编程。这种调节使巨噬细胞稳定持续向 M2 表型极化, 长期有效改善机体 IR 状态。

4.4. 运动对巨噬细胞代谢重编程的调控作用

4.4.1. 运动对巨噬细胞糖脂代谢功能的调节

运动通过调控激素分泌、炎症因子的释放,改善巨噬细胞糖脂代谢以及增强线粒体功能来实现代谢表型的转换。运动激活 AMPK 信号,抑制巨噬细胞糖酵解关键酶 HK2、PFKFB3 的表达,从而减少乳酸的生成。长期有氧运动可显著降低肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞的糖酵解水平,同时增强葡萄糖转运体 GLUT4 的膜定位,促进葡萄糖氧化利用[50]。力量训练使巨噬细胞的糖酵解速率下降,并且提升氧化磷酸化水平,显著逆转巨噬细胞的功能和表型。Cui 等认为运动促进脂肪酸氧化增强并且释放 FFA 为氧化磷酸化提供能量、激活脂代谢通路;同时通过 AMPK 信号通路抑制脂质的合成进而抑制对 M1 型巨噬细胞的诱导作用[51]。据研究 6 周游泳运动降低肥胖小鼠肝脏巨噬细胞炎症因子 TNF- α 的浸润,同时可增强其脂肪酸氧化功能。以上研究表明运动诱导的脂肪酸氧化增强与巨噬细胞抗炎表型密切相关。

4.4.2. 运动对巨噬细胞线粒体功能的调节

线粒体作为巨噬细胞代谢重编程的核心细胞,运动通过改善线粒体生物燃料的合成,增强线粒体自噬,可以恢复巨噬细胞线粒体功能。运动通过激活 PGC-1 α 信号,增强相关基因的表达促进线粒体 DNA 复制的作用,从而使线粒体数量增加[52]。同时运动还可以通过激活 AMPK 通路,增加对线粒体的自噬以减少 ROS 产生,达到改善线粒体呼吸的功能,显著增强其外周血液中单核细胞的线粒体功能[53]。以上研究表明运动可以改善巨噬细胞线粒体的功能。

4.5. 运动诱导巨噬细胞免疫耐受机体代谢和炎症状况

肝脏、脂肪和骨骼肌作为胰岛素作用的核心靶器官,它们在全身代谢中扮演关键角色。运动对机体炎症的改善情况也同样出现在这些器官当中。机体在产生 IR 时脂肪组织被大量炎症因子和 M1 型巨噬细胞所浸润,并持续释放炎症因子,胰岛素信号通路因此受抑制。运动通过诱导巨噬细胞代谢重编程与免疫耐受,抑制 NF- κ B 通路,促进 GLUT4 膜定位,增强葡萄糖摄取,同时减少炎症因子释放,改善脂肪组织微环境[54]。肝脏 M1 型 Kupffer 细胞促进肝糖原异生、抑制胰岛素信号,加剧肝脏 IR 和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的形成。运动通过诱导肝脏巨噬细胞代谢重编程与免疫耐受,增强 IL-10 的分泌,激活肝细胞 STAT3 信号,促进胰岛素受体底物的表达,增强肝脏胰岛素敏感性改善肝脏糖脂代谢。骨骼肌作为胰岛素摄取葡萄糖的主要器官,运动通过旁分泌改善骨骼肌巨噬细胞的免疫耐受改善肌细胞功能,并诱导的 M2 型骨骼肌巨噬细胞分泌的 IL-10,以促进肌细胞 GLUT4 的表达,增强葡萄糖摄取[55]。以上研究证明运动通过调控巨噬细胞的代谢方式改善线粒体功能,促进抗炎因子的分泌,调节葡萄糖的转运达到改善胰岛素抵抗的效果。

5. 总结与展望

综上所述,通过运动干预诱导代谢重编程驱动巨噬细胞极化表型产生 TI 耐受,发挥抗炎效应,从而改善 IR 等相关代谢疾病。高脂膳食诱导 IR 是诱发训练免疫的重要途径,研究表明,运动通过改变免疫细胞的代谢方式使其代谢重编程进而产生 TI 耐受改变免疫细胞功能发挥抗炎效应。巨噬细胞因其具有高度可塑性可以根据微环境的不同而极化为不同表型从而产生抗炎或促炎效应。运动通过调节巨噬细胞代谢方式诱导训练免疫耐受是打破 IR 与 TI 恶性循环的关键,以此作为防治代谢性疾病的靶点,为相关免疫及代谢性疾病提供新的治疗思路。运动诱导巨噬细胞代谢重编程产生 TI 耐受是毋庸置疑的,但其内在机制尚不明确,未来仍需对以下方面深入探索: 1) 未来运动方案应基于精准的信号通路来制定;由于目前运动干预多为“一刀切”模式,因此很难通过对特定信号通路的调节达到相应的调控作用,针对不同

通路的激活特征, 开发靶向性运动方案, 例如以 AMPK 通路为靶点的低强度运动; 以 PPAR γ / δ 通路为主的高强度间歇运动, 通过明确不同运动的靶向点, 制定专项运动方案是亟待发展的治疗方向。2) 对于运动干预改善的相关分子指标应该给予量化, 例如通过建立评估运动效果的检测指标对运动效果进行量化, 为后续运动方案调整提供支撑。3) 运动与其他干预手段的协同效应的探索也是未来应关注的焦点, 例如 PPAR γ / δ 激动剂、mTOR 抑制剂、SIRT1 激动剂和运动的联合干预, 这种双重干预是否使抗炎效应加强, 从而更有效的改善胰岛素抵抗? 此类研究为开发多模式代谢性疾病干预策略提供理论支持。

致 谢

感谢所有对本文提供帮助的各位专家及老师, 同时感谢在该领域研究耕耘的各位前辈。感谢 Bio GPD 制图网站的支持。

基金项目

“Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province” 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(项目编号: KYCX25_2545), 项目负责人: 王媛媛; 国家自然科学基金项目(32200944), 项目负责人: 罗维。

参考文献

- [1] Samuel, V.T., Petersen, K.F. and Shulman, G.I. (2010) Lipid-Induced Insulin Resistance: Unravelling the Mechanism. *The Lancet*, **375**, 2267-2277. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60408-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60408-4)
- [2] Schenk, S., Saberi, M. and Olefsky, J.M. (2008) Insulin Sensitivity: Modulation by Nutrients and Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 2992-3002. <https://doi.org/10.1172/jci34260>
- [3] Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., et al. (2003) Chronic Inflammation in Fat Plays a Crucial Role in the Development of Obesity-Related Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1821-1830. <https://doi.org/10.1172/jci200319451>
- [4] Kim, A.B. and Arvanitakis, Z. (2023) Insulin Resistance, Cognition, and Alzheimer Disease. *Obesity*, **31**, 1486-1498. <https://doi.org/10.1002/oby.23761>
- [5] Hu, T., Liu, C.H., Lei, M., Zeng, Q., Li, L., Tang, H., et al. (2024) Metabolic Regulation of the Immune System in Health and Diseases: Mechanisms and Interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01954-6>
- [6] Netea, M.G., Schlitzer, A., Placek, K., Joosten, L.A.B. and Schultze, J.L. (2019) Innate and Adaptive Immune Memory: An Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host & Microbe*, **25**, 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>
- [7] Bekkering, S., Domínguez-Andrés, J., Joosten, L.A.B., Riksen, N.P. and Netea, M.G. (2021) Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*, **39**, 667-693. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073855>
- [8] Hu, Z., Lu, S.H., Lowrie, D.B. and Fan, X.Y. (2022) Trained Immunity: A Yin-Yang Balance. *MedComm*, **3**, e121. <https://doi.org/10.1002/mco2.121>
- [9] Dong, H., Sun, Y., Nie, L., Cui, A., Zhao, P., Leung, W.K., et al. (2024) Metabolic Memory: Mechanisms and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01755-x>
- [10] Kumar, A., Sundaram, K., Mu, J., Dryden, G.W., Sriwastva, M.K., Lei, C., et al. (2021) High-Fat Diet-Induced Upregulation of Exosomal Phosphatidylcholine Contributes to Insulin Resistance. *Nature Communications*, **12**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20500-w>
- [11] Romeo, M., Silvestrin, A., Senese, G., Di Nardo, F., Napolitano, C., Vaia, P., et al. (2025) From “Traditional” to “Trained” Immunity: Exploring the Novel Frontiers of Immunopathogenesis in the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Biomedicines*, **13**, Article 2004. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13082004>
- [12] Hao, D., McBride, M.A., Bohannon, J.K., Hernandez, A., Klein, B., Williams, D.L., et al. (2025) Metabolic Adaptations Driving Innate Immune Memory: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Leukocyte Biology*, **117**, qiaf037.

- <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf037>
- [13] Tang, J., Yan, M., Li, M., Hu, Z. and Zhou, K. (2025) From “Metabolic Storm” to “Immune Paralysis”: The Dynamic Evolution of Macrophages and Metabolism Reprogramming in Ards. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1738713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1738713>
 - [14] Feuerer, M., Herrero, L., Cipolletta, D., Naaz, A., Wong, J., Nayer, A., *et al.* (2009) Lean, but Not Obese, Fat Is Enriched for a Unique Population of Regulatory T Cells That Affect Metabolic Parameters. *Nature Medicine*, **15**, 930-939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
 - [15] Lumeng, C.N. and Saltiel, A.R. (2011) Inflammatory Links between Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2111-2117. <https://doi.org/10.1172/jci57132>
 - [16] Witcoski Junior, L., de Lima, J.D., Somensi, A.G., de Souza Santos, L.B., Paschoal, G.L., Uada, T.S., *et al.* (2024) Metabolic Reprogramming of Macrophages in the Context of Type 2 Diabetes. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 497. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02069-y>
 - [17] Krassovskaia, P., Jevtovic, F., Zheng, D., Noone, J., Yeo, R.X., Pino, M.F., *et al.* (2025) Effects of Habitual Endurance and Resistance Exercise on Insulin Action in Primary Human Skeletal Muscle Stem Cells. *Physiological Reports*, **13**, e70600. <https://doi.org/10.14814/phy2.70600>
 - [18] Coen, P.M., Tanner, C.J., Helbling, N.L., Dubis, G.S., Hames, K.C., Xie, H., *et al.* (2015) Clinical Trial Demonstrates Exercise Following Bariatric Surgery Improves Insulin Sensitivity. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 248-257. <https://doi.org/10.1172/jci78016>
 - [19] Cheng, W., Guo, K., Zhang, X. and Zhang, K. (2025) Postexercise Immune-Inflammatory Improvement in Type 2 Diabetes Is Associated with Baseline Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1679142. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1679142>
 - [20] Ferreira, A.V., Domínguez-Andrés, J., Merlo Pich, L.M., Joosten, L.A.B. and Netea, M.G. (2024) Metabolic Regulation in the Induction of Trained Immunity. *Seminars in Immunopathology*, **46**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01015-8>
 - [21] Daskalaki, M.G., Lapi, I., Hurst, A.E., Al-Qahtani, A., Vergadi, E. and Tsatsanis, C. (2025) Epigenetic and Metabolic Regulation of Macrophage Responsiveness and Memory. *The Journal of Immunology*, **214**, 2812-2821. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf135>
 - [22] Faubert, B., Solmonson, A. and DeBerardinis, R.J. (2020) Metabolic Reprogramming and Cancer Progression. *Science*, **368**, eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
 - [23] Lin, J., Rao, D., Zhang, M. and Gao, Q. (2024) Metabolic Reprogramming in the Tumor Microenvironment of Liver Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01527-8>
 - [24] 彭姗姗, 王梦龙, 万军. 肺动脉高压进展过程中巨噬细胞的代谢重编程[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(4): 463-465.
 - [25] Kim, H.G., Rincon, J.C., Efron, P.A. and Maile, R. (2025) DAMP-Driven Trained Immunity: Metabolic and Epigenetic Reprogramming in Critical Illness and Chronic Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1669054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1669054>
 - [26] Netea, M.G., Joosten, L.A.B., Latz, E., Mills, K.H.G., Natoli, G., Stunnenberg, H.G., *et al.* (2016) Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease. *Science*, **352**, aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
 - [27] Bertels, J.C., He, G. and Long, F. (2024) Metabolic Reprogramming in Skeletal Cell Differentiation. *Bone Research*, **12**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00374-0>
 - [28] Domblides, C., Lartigue, L. and Faustin, B. (2018) Metabolic Stress in the Immune Function of T Cells, Macrophages and Dendritic Cells. *Cells*, **7**, Article 68. <https://doi.org/10.3390/cells7070068>
 - [29] Lin, C., Chen, Y., Ge, Y., Niu, H., Zhang, X., Jiang, F., *et al.* (2024) A Bibliometric and Knowledge-Map Analysis of Macrophage Polarization in Insulin Resistance from 1999 to 2023. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e70048. <https://doi.org/10.1002/iid3.70048>
 - [30] Holvoet, P. (2023) Aging and Metabolic Reprogramming of Adipose-Derived Stem Cells Affect Molecular Mechanisms Related to Cardiovascular Diseases. *Cells*, **12**, Article 2785. <https://doi.org/10.3390/cells12242785>
 - [31] Röring, R.J., Debisarun, P.A., Botey-Bataller, J., Suen, T.K., Bulut, Ö., Kilic, G., *et al.* (2024) MMR Vaccination Induces Trained Immunity via Functional and Metabolic Reprogramming of $\gamma\delta$ T Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e170848. <https://doi.org/10.1172/jci170848>
 - [32] 罗维, 高文月, 王宇航, 等. 运动改善胰岛素抵抗的新视角: 代谢重编程诱导训练免疫耐受[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(3): 669-680.

- [33] Odegaard, J.I., Ricardo-Gonzalez, R.R., Goforth, M.H., Morel, C.R., Subramanian, V., Mukundan, L., *et al.* (2007) Macrophage-Specific PPAR γ Controls Alternative Activation and Improves Insulin Resistance. *Nature*, **447**, 1116-1120. <https://doi.org/10.1038/nature05894>
- [34] Freerman, A.J., Johnson, A.R., Sacks, G.N., Milner, J.J., Kirk, E.L., Troester, M.A., *et al.* (2014) Metabolic Reprogramming of Macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 7884-7896. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.522037>
- [35] Iaccarino, G., Franco, D., Sorriento, D., Strisciuglio, T., Barbato, E. and Morisco, C. (2021) Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **14**, 256-270. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10057-w>
- [36] Zhang, H., Chen, T., Ren, J., Xia, Y., Onuma, A., Wang, Y., *et al.* (2021) Pre-Operative Exercise Therapy Triggers Anti-Inflammatory Trained Immunity of Kupffer Cells through Metabolic Reprogramming. *Nature Metabolism*, **3**, 843-858. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00402-x>
- [37] Pomeyie, K., Abrokwha, F., Boison, D., Amoani, B., Kyei, F., Adinortey, C.A., *et al.* (2025) Macrophage Immunometabolism Dysregulation and Inflammatory Disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **188**, Article 118142. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118142>
- [38] Dionísio, F., Tomas, L. and Schulz, C. (2023) Glycolytic Side Pathways Regulating Macrophage Inflammatory Phenotypes and Functions. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **324**, C558-C564. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00276.2022>
- [39] Ma, R., Ji, T., Zhang, H., Dong, W., Chen, X., Xu, P., *et al.* (2018) A Pck1-Directed Glycogen Metabolic Program Regulates Formation and Maintenance of Memory CD8⁺ T Cells. *Nature Cell Biology*, **20**, 21-27. <https://doi.org/10.1038/s41556-017-0002-2>
- [40] Herzig, S. and Shaw, R.J. (2018) AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- [41] Toobian, D., Ghosh, P. and Katkar, G.D. (2021) Parsing the Role of PPARs in Macrophage Processes. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 783780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.783780>
- [42] Ren, J., Li, J., Feng, Y., Shu, B., Gui, Y., Wei, W., *et al.* (2017) Rictor/Mammalian Target of Rapamycin Complex 2 Promotes Macrophage Activation and Kidney Fibrosis: Rictor in Macrophage Activation and Kidney Fibrosis. *The Journal of Pathology*, **242**, 488-499. <https://doi.org/10.1002/path.4921>
- [43] Huang, S.C.C., Smith, A.M., Everts, B., *et al.* (2016) mTORC2-IRF4 Mediated Metabolic Reprogramming Is Essential for Macrophage Alternative Activation. *Immunity*, **45**, 817-830.
- [44] Oh, H., Park, S., Kang, M., Kim, Y., Lee, E., Kim, D.Y., *et al.* (2020) Asaronic Acid Inhibited Glucose-Triggered M2-Phenotype Shift through Disrupting the Formation of Coordinated Signaling of IL-4R α -Tyk2-STAT6 and GLUT1-Akt-mTOR-AMPK. *Nutrients*, **12**, Article 2006. <https://doi.org/10.3390/nu12072006>
- [45] Leopold Wager, C.M., Arnett, E. and Schlesinger, L.S. (2019) Macrophage Nuclear Receptors: Emerging Key Players in Infectious Diseases. *PLOS Pathogens*, **15**, e1007585. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007585>
- [46] Rückerl, D., Jenkins, S.J., Laqtom, N.N., Gallagher, I.J., Sutherland, T.E., Duncan, S., *et al.* (2012) Induction of IL-4R α -Dependent microRNAs Identifies PI3K/Akt Signaling as Essential for IL-4-Driven Murine Macrophage Proliferation *in Vivo*. *Blood*, **120**, 2307-2316. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408252>
- [47] Röszer, T. (2015) Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article 816460. <https://doi.org/10.1155/2015/816460>
- [48] He, L., Jhong, J., Chen, Q., Huang, K., Strittmatter, K., Kreuzer, J., *et al.* (2021) Global Characterization of Macrophage Polarization Mechanisms and Identification of M2-Type Polarization Inhibitors. *Cell Reports*, **37**, Article 109955. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109955>
- [49] 杨智, 刘昭前. PPAR γ 在脂肪细胞分化和糖脂代谢中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008(1): 14-18.
- [50] Hughes, V.A., Fiatarone, M.A., Fielding, R.A., Kahn, B.B., Ferrara, C.M., Shepherd, P., *et al.* (1993) Exercise Increases Muscle GLUT-4 Levels and Insulin Action in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **264**, E855-E862. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.6.e855>
- [51] Cui, L., Lu, D., Tan, S. and Cao, L. (2025) Comparative Effectiveness of Various Combined Interventions for Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1462104. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1462104>
- [52] Zhu, W., Zhou, Z., Sun, J. and Si, J. (2025) Effects of Exercise Training on Skeletal Muscle Mitochondrial Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, **16**, Article 1671926. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1671926>
- [53] Lan, Y., Wang, Y., Wu, R. and Lv, P. (2025) Optimizing Exercise for Type 2 Diabetes Management: Comparative

- Insights from Aerobic, Resistance, Interval and Combined Training Protocols. *Metabolites*, **15**, Article 739. <https://doi.org/10.3390/metabo15110739>
- [54] Stanley, T.L., Fourman, L.T., Wong, L.P., Sadreyev, R., Billingsley, J.M., Feldpausch, M.N., *et al.* (2021) Growth Hormone Releasing Hormone Reduces Circulating Markers of Immune Activation in Parallel with Effects on Hepatic Immune Pathways in Individuals with HIV-Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, 621-630. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab019>
- [55] Pan, Y., Wang, P., Yue, C. and Liu, C. (2025) Effect of Nine Different Exercise Interventions on Insulin Sensitivity in Diabetic Patients: A Systematic Review and Mesh Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1409474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1409474>