

· 综述 ·

脂肪固有免疫细胞与胰岛素抵抗

徐传肿 尚文斌

【摘要】 胰岛素抵抗是指外周组织对胰岛素敏感性及反应性降低,肥胖是胰岛素抵抗的主要原因。近年来研究显示,脂肪组织内的炎症反应状态与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病等代谢疾病之间存在密切关系,而脂肪组织中的巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞以及自然杀伤 T 细胞等多种固有免疫细胞通过活化和释放炎症反应介质,参与炎症反应,从而促进机体胰岛素抵抗的形成。进一步深入阐明固有免疫细胞在脂肪组织炎症反应和胰岛素抵抗方面的作用,可以为糖尿病基础研究和治疗提供新的方向和思路。

【关键词】 胰岛素抵抗;固有免疫细胞;脂肪组织;炎症

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473391)

Innate immune cells in adipose tissue and insulin resistance Xu Chuanchong, Shang Wenbin. Key Laboratory for Metabolic Diseases in Chinese Medicine, First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Shang Wenbin, Email: wbshang@njucm.edu.cn

【Abstract】 Insulin resistance (IR) refers to the reduced sensitivity and reactivity of insulin in peripheral tissue, while obesity is a major cause of it. In recent years, researches have shown that there is a close relationship between adipose tissue inflammation and metabolic diseases, such as IR and type 2 diabetes. A variety of innate immune cells in adipose tissue involve in the inflammatory response through activation and release of inflammatory mediators, such as macrophage, mast cell, neutrophil, dendritic cell, eosinophil, natural killer T cell, thus inducing IR. Further clarification of the role of innate immune cells in adipose tissue inflammation and IR will provide a new direction for basic research and treatment of diabetes.

【Key words】 Insulin resistance; Innate immune cells; Adipose tissue; Inflammation

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81473391)

胰岛素抵抗(IR)是指外周组织对胰岛素敏感性及反应性降低,而肥胖是IR的主要原因。肥胖以慢性低度炎症反应状态为特征,这种状态发生于不同的组织中。其中,肥胖状态下脂肪组织炎症反应与IR以及2型糖尿病之间存在密切关系^[1]。近年来有学者认为,脂肪组织本身就是一个活化的免疫器官,其间存在着目前已知的几乎所有类型的免疫细胞^[2]。肥胖影响着免疫细胞的数量及亚型,且这些细胞都参与肥胖相关的脂肪组织炎症反应与IR^[3]。本文将主要分析脂肪组织间的固有免疫细胞与脂肪组织炎症反应及IR的关系,为糖尿病基础研究和治疗提供新的方向和思路。

1 巨噬细胞

脂肪组织巨噬细胞(ATM)是白色脂肪组织(WAT)中的主要免疫细胞,其浸润及分化是肥胖的脂肪组织慢性低度炎症反应的主要环节^[4]。根据激活方式和免疫功能的不同,ATM分为经典活化型(M1型)和替代活化型(M2型)2类。M1型ATM以表达CD11c为特征,由辅助性T细胞(Th)1型细胞因子如干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及细菌产物脂多糖等激活,分泌大量的促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-12、IL-23、TNF- α 、IL-1、IL-6和趋化因子,高表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及活性氧簇,促进一氧化氮等活性氧合成,参与炎症反应及病菌清除,M1型ATM分泌的大量炎症因子可诱导IR的发生;M2型ATM以表达CD206和半乳糖/N-乙酰半乳糖胺特定外源性凝集素1为特征,由Th2细胞因子激活,且可进一步化分为3种亚型:由IL-4和IL-13激活

的M2a亚型,由免疫复合物联合IL-1 β 或脂多糖激活的M2b亚型和由IL-10、TGF- β 或糖皮质激素诱导的M2c亚型。M2型ATM高表达炎症反应抑制因子IL-10、TGF- β 、Arg1、清道夫受体、甘露糖受体及半乳糖受体,低表达促炎因子IL-12等,抑制炎症反应,促进组织损伤修复,从而减轻IR^[5]。另外,肥胖的WAT中存在混合的M1/M2表型,这类细胞也被认为可促进脂肪组织炎症反应^[4]。实验证明,利用表达白喉毒素受体的小鼠选择性耗尽CD11c⁺巨噬细胞,导致巨噬细胞数目减少,并且改善了食源性肥胖模型的胰岛素敏感性^[6]。

1.1 巨噬细胞募集 肥胖导致脂肪细胞体积增大,从而分泌更多的细胞因子如单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、TNF- α 、IL-18、巨噬细胞炎症蛋白-1 β 和瘦素等,均可引起ATM的募集及浸润^[7]。其中,研究较多的是MCP-1。研究发现,高脂喂养的MCP-1及其受体趋化因子受体2基因敲除小鼠较野生型高脂喂养小鼠的ATM募集浸润减少,脂肪组织炎症反应以及全身IR得到改善^[8]。饮食诱导的肥胖大鼠模型研究也发现,血浆MCP-1水平明显升高,WAT中浸润的巨噬细胞数量增加,胰岛素敏感性降低。此外,肥胖过程中瘦素通过核因子- κ B通路、转录因子激活蛋白-1通路,上调内皮细胞表达趋化因子和黏附分子,趋化外周循环中单核细胞渗入WAT进而转变为巨噬细胞^[9]。 α_4 整合素促进单核细胞向WAT的浸润,在 α_4 整合素功能干扰的突变小鼠中,ATM数量下降,食源性肥胖导致的IR也得以避免^[10]。三磷酸肌醇依赖蛋白激酶1(Pdk1)/叉头蛋白转录因子1(Foxo1)通路调节了巨噬细胞在WAT中的聚集,然而Foxo1上调CCR2表达,这一效应被Pdk1所抑制^[11]。总之,巨噬细胞浸润明确地影响着脂肪组织炎症反应和IR。

1.2 巨噬细胞极化 动物实验表明,高脂喂养小鼠在肥胖过程中脂肪组织中浸润一群F4/80⁺CD11c⁺,高表达TNF- α 、IL-6、iNOS的M1型ATM。肥胖状态下,ATM会由M2型向M1型转化,大量分泌促炎因子,使机体处于低度炎症反应状态,加重IR^[12]。目前ATM分型转化的机制不十分明确,主要认为与过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) γ 、核因子- κ B以及一些体液因子相关。巨噬细胞表达PPAR γ 和PPAR δ ,可以负调控一系列炎症反应通路的基因,能够调节向M2型细胞的替代激活。在正常

饮食大鼠中敲除巨噬细胞PPAR γ 基因,则M2型ATM功能受损、数目减少,炎症反应信号通路的活化增强,进而导致糖耐量受损及IR的发生^[13]。核因子- κ B可通过上调c-Jun,诱导巨噬细胞从M1型向M2型极化^[14]。巨噬细胞的极化与体液因子的调节有关,如C反应蛋白等可以阻断M2表型的表达,而脂联素等可以促进M2表型的表达^[15-16]。其中研究最多的是IL-4,其被认为是最有效的M2型ATM表达的驱动因素。脂肪组织中IL-4的主要来源是嗜酸性粒细胞,嗜酸性粒细胞缺乏时M2型的表达会大大减弱^[17]。

2 肥大细胞

肥大细胞广泛分布于皮肤及内脏黏膜下的微血管周围,分泌多种细胞因子,参与早期白细胞募集,以及通过激活抗原呈递树突状细胞参与适应性免疫,是组织间炎症反应的调节器,指导局部免疫反应向不同方向发展。根据丝氨酸蛋白酶表达式的不同,肥大细胞分为MCT和MCTC两种类型。MCT只表达类胰蛋白酶,而MCTC表达胃促胰酶和类胰蛋白酶。MCTC存在于脂肪组织中,并且在肥胖的内脏组织中积聚。近年来研究表明,肥大细胞能够调节脂肪细胞糖、脂代谢,细胞外基质重塑及血管生成,并能参与肥胖中ATM介导的脂肪组织炎症反应^[18]。

2.1 肥大细胞募集及炎症介质释放 肥大细胞可能参与调节肥胖的脂肪组织炎症反应。激活的肥大细胞分泌多种炎症反应介质,调节炎症反应,如组胺、5-羟色胺、肝素、脂质介质、蛋白酶、丝氨酸蛋白酶,还有促炎及抗炎因子^[19]。研究显示,肥胖的小鼠和人类脂肪组织中肥大细胞数量明显增多,血清中肥大细胞衍生的胰蛋白酶也有所增加。这些研究提示,肥大细胞浸润到肥胖小鼠的脂肪组织,参与调控肥胖。此外,缺乏肥大细胞的小鼠可以避免饮食介导的肥胖,炎症反应减轻,IR改善。高脂喂养经过基因敲除或使用稳定剂的小鼠,发现其几乎没有ATM的浸润,胰岛素敏感性改善,体重下降。与野生型肥大细胞相比,IL-6和干扰素- γ 基因敲除的肥大细胞对胰岛素敏感性没有影响。因此认为,肥大细胞衍生的IL-6和干扰素- γ 在饮食诱导的肥胖和IR的发生、发展中起重要作用。另外,在高脂喂养过程中,肝脏和脂肪组织中的肥大细胞数量增加,与脂肪含量、ATM数量的增加及IR的程度成正比^[18]。

2.2 肥大细胞促进脂肪组织重构 血管生成在脂

肪组织扩张和重构中起重要作用,一方面为脂肪组织的扩张提供了充足的营养,另一方面为炎性细胞的浸润提供了更多的途径,从而促进 IR 的产生。肥大细胞基因敲除和药物稳定处理后,小鼠 WAT 中血管内皮细胞标记蛋白 CD31 的阳性面积明显降低,血管化相关的组织蛋白酶活性、细胞凋亡和组织炎性也有所改变^[18]。肥大细胞合成和储存多种介质。其中,促血管生成因子(如肝素)可以刺激内皮细胞的增殖与迁移,蛋白酶(如基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 和丝氨酸蛋白酶)能够促进细胞外基质胶原和纤连蛋白的降解,而成纤维细胞生长因子-2、血管内皮生长因子、转化生长因子- β 等生长因子则可以参与正常组织和肿瘤组织的血管生成。因此,肥大细胞可能通过产生和释放这些活性介质,参与 WAT 中的血管化进程,为脂肪组织重构提供必需的营养物质和炎性介质^[20]。体外实验显示,肥大细胞可以通过脂肪细胞调节蛋白酶的表达,以依赖 IL-6 和干扰素- γ 的方式促进微血管生成^[18]。因此,肥大细胞与脂肪组织血管生成以及脂肪组织扩张有关,进而影响脂肪组织炎性反应与 IR。

3 中性粒细胞

中性粒细胞是急性炎性反应中第一个到达炎性部位的白细胞亚种群,能够产生大量的细胞因子和趋化因子,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、趋化因子配体 3,诱导募集和激活第二波的免疫细胞,尤其是巨噬细胞、树突状细胞(DCs)和淋巴细胞。中性粒细胞在肥胖中的作用目前研究较少。但是有报道指出,肥胖者的中性粒细胞衍生蛋白明显增高,如髓过氧化物酶和钙网蛋白,以及中性粒细胞活性标记物 CD66b^[21]。小鼠高脂饮食 3 d 后,脂肪组织中性粒细胞数量增加 20 倍之多。但中性粒细胞的浸润是短暂的,高脂喂养 7 d 后,脂肪组织中就检测不到中性粒细胞。故而,认为中性粒细胞参与调节肥胖脂肪组织的早期炎性反应。与其浸润总数相一致的是,脂肪组织中中性粒细胞特异性弹性蛋白酶的活性也有所升高,基因敲除或药物抑制后,脂肪组织炎性反应也被抑制(主要是 M1 型 ATM 数量减少),肥胖相关的 IR 也有所改善。中性粒细胞弹性蛋白能使胰岛素受体低糖 1 降解,减少脂肪细胞中胰岛素介导的蛋白激酶 B 磷酸化,激活 Toll 样受体 4 通路,从而促进脂肪组织炎性反应。在腹膜巨噬细胞中,弹性蛋白酶可以通过 Toll 样受体 4 依赖的方式增加促炎性

反应基因的表达。缺乏弹性蛋白的 WAT 显示促炎标志物表达下降,抗炎标志物表达增加,且 M1 型 ATM 数量减少^[22]。因此,中性粒细胞蛋白酶有双重作用机制,包括干预胰岛素信号,激活 Toll 样受体 4 依赖性的脂肪组织炎性反应,解释了其在促进 IR 方面的作用。但是这些结果都有待于在人体中的确认及进一步研究。

4 DCs

DCs 是髓系起源的专职抗原提呈白细胞,在固有免疫和适应性免疫中均起作用,参与巨噬细胞在炎性反应部位的积聚及活化。DCs 可能是目前脂肪组织免疫细胞中研究最少的,部分是由于其在适应性免疫中扮演核心角色的原因,而脂肪组织炎性反应主要是固有免疫反应。DCs 在脂肪组织中的识别是复杂的,CD11c 是其主要抗原。肥胖及 2 型糖尿病患者血液循环中骨髓来源的 DCs 数量增加,此外,肥胖小鼠模型,如 DIO、ob/ob 和 db/db 小鼠脂肪组织中,DCs 表达的 F4/80^{-/-}CD11c⁺ 数量增加。F4/80^{-/-}CD11c⁺ 是小鼠巨噬细胞 M1 族群的标记物,并能诱导 Th17 的分化。体外试验中,肥胖受试者的 DCs 能够诱导 Th17 的分化,而对调节性 T 细胞的分化十分重要的 CD103C DCs 的数量减少。抗炎的 Treg 和促炎 Th17 之间的平衡打破,导致 Th1 转变表型和 ATM 的 M1 型极化。DCs 缺乏的小鼠能够免于肥胖、脂肪肝变性和 IR 的发生,均与脂肪组织中巨噬细胞的积聚减少有关^[23]。研究表明,脂肪组织中的 CD11c⁺CD1c⁺ DCs 的数量还与体重指数呈正相关^[24]。鉴于 DCs 是各种淋巴细胞的调节器,需要进一步研究来探讨 DCs 肥胖的脂肪组织炎性反应中的作用。

5 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞是固有白细胞,在寄生虫感染和过敏反应中发挥重要作用^[25]。与中性粒细胞参与 Th1 反应不同,嗜酸性粒细胞是 Th2 免疫的重要介质,可生产大量的 Th2 型细胞因子(如 IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β),这些细胞因子参与抗炎免疫反应、巨噬细胞 M2 型极化以及 Th2 分化。细胞因子 IL-4 和 IL-13 有助于 WAT 中巨噬细胞向 M2 型分化,并且 IL-4/信号转导与转录激活因子 6 信号轴可以减弱 WAT 的炎性反应,从而改善胰岛素敏感性^[26]。而嗜酸性粒细胞是脂肪组织 IL-4 和 IL-13 的主要来源。脂肪组织间嗜酸性粒细胞数量与 M2 型 ATM 呈正相关,

M2型极化则依赖于嗜酸性粒细胞产生的IL-4和IL-13。肥胖可减少脂肪组织嗜酸性粒细胞数量,进而使胰岛素敏感性下降^[27]。骨髓嗜酸性粒细胞的生产及其向WAT的募集很大程度上依赖于IL-5。IL-5过表达引起嗜酸性粒细胞增加或是寄生虫感染引起的嗜酸性粒细胞增加都可以改善肥胖相关的IR^[28]。由于所有研究中的小鼠模型都存在体重减少,所以目前还不清楚嗜酸性粒细胞介导调节肥胖相关的IR和脂肪组织炎症反应是由嗜酸性粒细胞直接影响,还是由于其引起的体重和肥胖变化的继发效应。

6 自然杀伤 T 细胞(NKT 细胞)

NKT 细胞属于固有类淋巴细胞,是一类天然存在,能够表达自然杀伤细胞表面分子的 T 细胞亚群。根据 T 细胞受体的不同,NKT细胞可分为两种:I型或不变的NKT细胞(iNKT细胞)和II型或变体NKT细胞。iNKT细胞表达不变的 T 细胞受体,与适应性 T 细胞不同,iNKT细胞识别的是CD1d抗原递呈的脂质。目前研究最多的脂类抗原是 α -GC^[29]。CD1d递呈的 α -GC一旦激活iNKT细胞,能使其迅速分泌许多不同的细胞因子包括促炎的TNF- α 和干扰素- γ 以及抗炎的IL-4和IL-13,参与Th1、Th2反应,有很大的潜在免疫作用^[30]。在瘦的个体中,脂肪组织中iNKT细胞数量比外周循环中多。在肥胖的条件下,脂肪组织、外周循环和肝脏中iNKT细胞数量减少^[31]。高脂喂养的J α 18基因敲除和CD1d基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,其IR加剧,体重、脂肪、脂肪组织炎症反应增加。向肥胖小鼠体内过继转移iNKT细胞,可以使体重下降,糖耐量改善,脂肪组织炎症反应减轻^[32]。此外,脂肪iNKT细胞表达抗炎性反应细胞因子如IL-10,促进M2型ATM活化,抑制WAT炎症反应。iNKT细胞生产的IL-10,促进M2型ATM极化,而后者进一步产生IL-10,表明iNKT细胞可以直接和间接地增强脂肪细胞新陈代谢的能力^[33]。然而,iNKT细胞在肥胖相关炎症反应和IR中的确切作用仍不清楚。对iNKT细胞敲除小鼠进行研究发现,高脂饮食后,小鼠脂肪组织炎症反应和IR方面产生了改善、无效和恶化等不同结果^[11, 31]。

7 问题与展望

炎症反应在 IR 发展过程中的重要作用已得到广泛认可,固有免疫细胞在肥胖及代谢综合征中的作用也逐渐得到关注。但是固有免疫细胞间的交互作用对肥胖脂肪组织炎症反应的影响尚缺乏研究,

而且目前研究主要局限于体外和动物模型,在人类中的相关研究较少,需进一步深入和扩展。此外,固有免疫与适应性免疫存在密切的相互作用关系,虽然已有对脂肪组织中 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞对胰岛素敏感性影响的研究,但是对于脂肪组织内两类免疫反应的始动因素和相互关系并不十分清楚。逐步推进对各种固有免疫细胞与IR关系的研究,可为肥胖以及相关疾病的防治提供新的研究思路,也可为新药的研发提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (10): E1610-E1619. DOI: 10.1210/jc.2013-2038.
- [2] Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ [J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(3): 512-518. DOI: 10.1002/oby.21003.
- [3] Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A, et al. Immune cell crosstalk in obesity: a key role for costimulation [J]. Diabetes, 2014, 63(12): 3982-3991. DOI: 10.2337/db14-0272.
- [4] Eguchi J, Kong X, Tenta M, et al. Interferon regulatory factor 4 regulates obesity-induced inflammation through regulation of adipose tissue macrophage polarization [J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3394-3403. DOI: 10.2337/db12-1327.
- [5] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
- [6] Patsouris D, Li PP, 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.015.
- [7] Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(37): 15324-15329. DOI: 10.1073/pnas.1100255108.
- [8] Xu L, Kitade H, Ni Y, et al. Roles of chemokines and chemokine receptors in obesity-associated insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Biomolecules, 2015, 5(3): 1563-1579. DOI: 10.3390/biom5031563.
- [9] Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance [J]. Diabetes Metab, 2009, 35(4): 251-260. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.05.001.
- [10] F  ral CC, Neels JG, Kummer C, et al. Blockade of alpha4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity [J]. Diabetes, 2008, 57(7): 1842-1851. DOI: 10.2337/db07-1751.

- [11] Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, et al. Loss of Pdk1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (8): 1935-1948. DOI: 10.2337/db11-0770.
- [12] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1): 175-184.
- [13] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2008, 7 (6): 496-507. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.003.
- [14] Yang Y, Qin J, Lan L, et al. M-CSF cooperating with NFkB induces macrophage transformation from M1 to M2 by upregulating c-Jun [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15 (1): 99-107. DOI: 10.4161/cbt.26718.
- [15] Spence S, Fitzsimons A, Boyd CR, et al. Suppressors of cytokine signaling 2 and 3 diametrically control macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2013, 39 (1): 196-197. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.09.013.
- [16] Mandal P, Pratt BT, Barnes M, et al. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (15): 13460-13469. DOI: 10.1074/jbc.M110.204644.
- [17] Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis [J]. *Science*, 2011, 332 (6026): 243-247. DOI: 10.1126/science.1201475.
- [18] Liu J, Divoux A, Sun J, 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. DOI: 10.1038/nm.1994.
- [19] Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (6): 440-452. DOI: 10.1038/nri2782.
- [20] Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, et al. Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (11): 1368-1377. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.173682.
- [21] Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17 (11): 2014-2018. DOI: 10.1038/oby.2009.113.
- [22] Talukdar S, Oh da Y, 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.
- [23] 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. DOI: 10.2337/db11-1523.
- [24] 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. DOI: 10.2337/db11-1274.
- [25] Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (1): 9-22. DOI: 10.1038/nri3341.
- [26] Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (52): 22617-22622. DOI: 10.1073/pnas.1009152108.
- [27] Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis [J]. *Science*, 2011, 332 (6026): 243-247. DOI: 10.1126/science.1201475.
- [28] 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. DOI: 10.1084/jem.20121964.
- [29] Ji Y, Sun S, Xia S, et al. Short term high fat diet challenge promotes alternative macrophage polarization in adipose tissue via natural killer T cells and interleukin-4 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (29): 24378-24386. DOI: 10.1074/jbc.M112.371807.
- [30] Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842 (3): 446-462. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.017.
- [31] 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. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.06.016.
- [32] 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. DOI: 10.1128/MCB.00552-12.
- [33] 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. DOI: 10.1038/ni.3047.

(收稿日期: 2015-10-15)