

固有淋巴细胞在脂质代谢中的研究进展

何安芳¹ 徐薇² 吴梦梦¹ 蒋培城³ 杨冬琴^{1*}

(¹复旦大学附属华山医院消化科, 上海 200040; ²复旦大学基础医学院免疫学系, 上海 200030;

³复旦大学附属金山医院消化内科, 上海 200540)

摘要 由于世界范围内营养条件和生活方式的变化, 肥胖及其相关的代谢性疾病已成为当前威胁人类健康的重要因素之一。在能量摄取和消耗以及体内脂肪储存、分解和脂肪组织重塑的研究中, 人们逐渐认识到脂质过量及异位堆积将导致代谢组织处于慢性炎症状态, 这开启了肥胖相关组织炎症研究的新方向。固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)作为一大类代谢组织驻留的免疫细胞群, 参与组织内能量代谢稳态的维持和肥胖状态下的慢性炎症发展, 成为脂质代谢调节过程研究中备受关注的“新星”。该文讨论了肥胖状态下脂肪组织慢性炎症的研究进展, 强调了ILCs在能量代谢过程中的作用及调控的分子机制, 为ILCs在治疗肥胖等代谢性疾病中的转化提供了科学支持。

关键词 肥胖; 代谢性疾病; ILCs; 脂质代谢; 能量代谢

Research Advances on Innate Lymphoid Cells in Lipid Metabolism

HE Anfang¹, XU Wei², WU Mengmeng¹, JIANG Peicheng³, YANG Dongqin^{1*}

(¹Department of Digestive Diseases of Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

²Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200030, China;

³Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China)

Abstract Obesity and obesity-associated metabolic diseases have become worldwide health problems as a result of changes in nutritional conditions and lifestyles. A series of studies on energy storage and consumption have demonstrated that excess and ectopic accumulation of lipids promote chronic inflammation and remodeling of metabolic tissues, which leads to a new direction of metabolic diseases and immunity. ILCs (innate lymphoid cells) are newly discovered tissue-resident immune cells. ILCs have been reported to play a role in the maintenance of steady-state energy metabolism and the development of chronic inflammation in obese tissues, which makes them the rising star in the field of lipid metabolism. This review will discuss the research advances in chronic inflammation of adipose tissue under obesity highlighting the role of ILCs in energy metabolism and the molecular mechanism of regulation, thus providing scientific support for the transformation of ILCs in the treatment of metabolic diseases.

Keywords obesity; metabolic diseases; ILCs; lipid metabolism; energy metabolism

随着在全球范围内广泛呈现的迅速增长趋势, 以及与2型糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝病、呼吸道疾病、神经变性和某些癌症等疾病的增加密

切相关^[1], 肥胖已成为现阶段威胁人类健康的重要因素之一, 肥胖及其相关疾病的医疗护理需求给世界各国卫生保健系统带来了巨大负担。世界卫生组织

收稿日期: 2020-07-17 接受日期: 2020-10-13

国家自然科学基金(批准号: 81770579)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-52888234, E-mail: kobesakura@fudan.edu.cn

Received: July 17, 2020 Accepted: October 13, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81770579)

*Corresponding author. Tel: +86-21-52888234, E-mail: kobesakura@fudan.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5424>

织(World Health Organization, WHO)将肥胖定义为可损害健康的异常或过量脂肪累积。由于能量摄取和消耗之间的失衡,造成体内脂肪组织堆积过多或分布异常,这是对肥胖的最基本认识。然而,早在上个世纪90年代,ZHANG等^[2]和FRIEDMAN等^[3]发现了第一个脂肪细胞衍生的细胞因子瘦素(leptin),其对营养状态变化的反应表明了脂肪组织可作为内分泌器官参与调节能量平衡。而通过对至少人和啮齿类动物的全身脂肪组织的研究,发现其可分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)两种主要脂肪组织以及白色脂肪组织米色化(beiging)重塑的米色脂肪,这些脂肪组织通过脂质氧化介导的热量生成在体温调节中起着重要作用^[4]。以上发现表明,脂肪组织的作用不仅是以脂质的形式储存多余的营养物质和过剩的能量,而且它还是调节全身能量稳态的中心代谢器官。

早在1876年,EBSTEIN^[5]通过应用非甾体抗炎类药物改善了2型糖尿病患者的尿糖症状,提示了炎症在代谢紊乱疾病的发展中有着不容忽视的作用。然而,直到上个世纪90年代,人们发现,脓毒血症患者中普遍存在静息状态下高能量消耗、高血糖及胰岛素抵抗的现象^[6],才真正开启了探索炎症和代谢之间的研究历程。在这个过程中,研究者逐渐发现,脂肪组织在机体肥胖状态下分泌炎症性细胞因子,促进炎症免疫细胞向包括肝脏、脂肪和肌肉等在内的代谢组织浸润,使得后者处于炎性状态^[7]。这些研究结果为后续的肥胖炎症机制研究奠定了基础。

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是一类具有淋巴细胞形态,但缺乏抗原特定受体重排,不具有T、B细胞抗原受体或其他免疫细胞表面标志分子的免疫细胞^[8]。ILCs广泛分布在黏膜表面组织中,除此之外,在肠、肺、皮肤、脂肪以及淋巴组织中也有分布,在某些生理或病理生理状态下参与调节组织稳态、炎症以及黏膜和非黏膜部位的修复等^[9],其主要通过从组织微环境中接收上游信号分子,分泌细胞因子或与基质细胞及免疫细胞直接接触来发挥效应。ILCs与肥胖状态下的代谢组织炎症密切相关,在肥胖等代谢性疾病中也发挥着重要的功能^[9]。

ILCs是一个包含了多个亚类的细胞群总称,

2013年人们提出的ILCs命名法将这些细胞分为三组亚类,每组又包含一个或多个子集^[9]。在这种分类方式中,每组亚类中的子集分泌相同的细胞因子,且发育和功能取决于相同的转录因子。第一组固有淋巴细胞包含ILC1和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK),它们的发育情况和功能效应的发挥依赖于T-box转录因子T-bet,并通过分泌1型细胞因子[干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]作用于其他细胞^[8];第二组固有淋巴细胞只有ILC2单个子集,其发育过程重要的转录因子包括GATA3^[10]、维甲酸相关孤儿核受体 α (retinoic acid receptor-related orphan receptor α , ROR α)^[11]等,并在白细胞介素-25(interleukin-25, IL-25)或者IL-33的刺激下能够产生2型细胞因子如IL-4、IL-5、IL-13等^[12];第三组固有淋巴细胞包括表达或不表达天然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)的ILC3,即NCR-ILC3和NCR⁺ILC3,以及淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue-inducer, LTI)细胞,这些细胞都依赖于转录因子ROR γ t,并能产生IL-17和/或IL-22^[13]。随着探索和认识的加深,对于ILCs的分组也出现了新的提议,例如将ILCs分为NK细胞、ILC1、ILC2、ILC3和LTI细胞五个亚类^[9],但是组成ILCs总体的细胞群大体是不变的。

1 肥胖与脂肪组织炎症

脂肪组织由脂肪细胞、能够分化成为新脂肪细胞的脂肪前体细胞以及其他类型的细胞(如内皮细胞、神经细胞和免疫细胞等)共同组成。当机体能量摄入与消耗失衡时,脂肪组织从健康时的胰岛素敏感型转变为肥胖状态下的胰岛素抵抗型的过程中涉及脂肪组织体积的扩张和细胞外基质成分的重塑。以往人们认为,成年期个体的脂肪细胞数量大致不会再增加^[14],在肥胖情况下,白色脂肪组织主要以脂肪细胞肥大的方式扩张^[15];后来新的证据表明,在过度脂肪累积期间,成年个体脂肪组织内同时存在脂肪细胞增生和肥大两种扩张方式^[16]。肥胖背景下,细胞内脂质大量堆积的脂肪细胞本身出现功能异常,胰岛素信号受损及释放炎症信号,如炎症反应相关基因的表达水平上调和促炎型细胞因子的分泌增加,引起促炎型免疫细胞在脂肪组织的局部聚集和激活促进组织炎症。此外,由于血管系统的相对缺乏、脂肪细胞肥大使得脂肪组织缺氧,触发

应激反应。促炎型细胞因子将刺激肥大脂肪细胞,使脂肪细胞脂解作用升高,增加了游离脂肪酸的渗漏。从肥胖个体的脂肪组织释放的大量游离脂肪酸被其他组织,如肝脏和肌肉摄取,这可能导致异位脂质堆积和脂毒性作用。因此,肥胖可以通过脂肪组织的局部功能障碍和炎症反应造成全身的能量代谢紊乱和胰岛素抵抗。而脂肪组织的增生性扩张是通过脂肪组织血管-基质成分(stromal-vascular fraction, SVF)内的脂肪前体细胞分化成新脂肪细胞实现的。研究显示,短期的高能量摄入能有效刺激脂肪细胞数量增加^[15]。与脂肪细胞肥大改变具有加重代谢功能障碍效应不同的是,目前认为,新形成的脂肪细胞可能是有益的:一方面,新的小脂肪细胞生成有利于改善脂肪细胞的肥大,减轻后续的组织炎症反应^[17];另一方面,它们的存在增加了白色脂肪组织储存多余脂肪的能力^[18],从而减少脂质的异位沉积引起代谢性疾病^[19]。进一步的研究发现,个体在皮下脂肪组织中招募和分化成新的脂肪细胞的能力存在着很大的个体差异,可根据这种差异将脂肪的扩张分为肥大型肥胖和增生型肥胖^[20],肥大型肥胖者的前体脂肪细胞发育成脂肪细胞和合成脂肪的能力被削弱。

免疫细胞浸润是肥胖引起的代谢组织炎症性反应的标志之一。脂肪组织是一个包含了多种细胞类型的内分泌代谢器官,组织中驻留的免疫细胞及成分与其炎症环境是息息相关的。这些免疫细胞大致分为促炎型和抗炎型,在肥胖引起的脂肪组织功能障碍的环境中,促炎型免疫细胞,如M1型脂肪组织巨噬细胞、CD8⁺ T细胞、辅助性T1(helper T1, Th1)细胞和中性粒细胞等被广泛募集和增殖^[21],分泌大量的促炎性细胞因子,包括TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等;与之相反的是,抗炎型免疫细胞,如M2型脂肪组织巨噬细胞、恒定自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞、嗜酸性粒细胞、调节性T(regulatory T, Treg)细胞、Th2细胞和固有淋巴细胞ILC2等,它们的数量和功能都受到了抑制。

巨噬细胞是脂肪组织中最主要的免疫细胞群,在高脂饮食(high fat diet, HFD)喂养诱导肥胖的小鼠模型中,脂肪组织内巨噬细胞数量迅速增加,可约占所有非脂肪细胞的50%^[22]。作为一群有着显著

可塑性的免疫细胞,巨噬细胞的表型和功能随着环境信号和刺激朝着不同方向进行极化^[23]。根据这些巨噬细胞表面标记物的表达、特定因子的产生和生物活性等的不同,可以将脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)分为M1型和M2型等不同表型。在健康“瘦(lean)”表型状态下的常驻ATMs表达“替代性活化(alternatively activated)”(即M2型极化)巨噬细胞的抗炎性标志物,如精氨酸酶1(arginase 1)、细胞表面分化抗原301(cluster of differentiation 301, CD301)和CD206等;而在肥胖状态下,脂肪细胞之间浸润的ATMs以典型的“经典激活(classically activated)”(即M1型极化)巨噬细胞为主,表达CD11c、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等标志物,分泌促炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等^[24]。ATMs中的M1/M2稳态在肥胖状态下脂肪组织慢性炎症反应发展中发挥关键作用^[25]。研究结果显示, M1型ATM是引起肥胖症中脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的最主要因素。有研究显示,耗尽小鼠骨髓中CD11c阳性巨噬细胞,即M1型巨噬细胞,可以使得小鼠在饮食诱导肥胖(diet-induced obesity, DIO)期间的脂肪组织炎症和胰岛素抵抗减轻^[26]。而MCP-1是在肥胖时能吸引巨噬细胞从外周进入脂肪组织的趋化因子, MCP-1缺陷小鼠和MCP-1受体CCR2缺陷的小鼠可以有效抑制脂肪组织中的巨噬细胞聚集和炎症反应,并能明显改善DIO诱发的胰岛素抵抗^[27-28]。同样, IFN- γ 或脂多糖均可诱导巨噬细胞M1极化^[29]。Ifn- γ 基因敲除小鼠在高脂饮食喂养下,与野生型小鼠相比,脂肪组织炎症和葡萄糖耐量都得到了改善。而在脂肪组织中, IFN- γ 主要由T细胞表达,尤其是Th1细胞和CD8⁺ T细胞。肥胖状态下,脂肪组织中Th1细胞和CD8⁺ T细胞数量会出现增高。耗尽小鼠中CD8⁺ T细胞减少了脂肪组织中M1型巨噬细胞的聚集和TNF- α 的表达,从而提高了胰岛素敏感性^[21]。

如上所述,伴随着脂肪细胞体积和数量的扩张、免疫细胞成分组成的变化,肥胖过程中脂肪组织发生了重塑,改变了脂肪组织的功能^[15]。值得一提的是,作为脂肪组织免疫环境中的一部分, ILCs在脂肪组织炎症中的调控作用越来越受关注。

近年来研究显示,在高脂饮食诱导肥胖的小鼠中,脂肪组织中的IL-12含量增加,引起第一组固有淋巴细胞,包括NK细胞和ILC1在内数量和活性的

迅速上升^[30]。ILC1分泌IFN- γ 和TNF- α , ILC1产生的IFN- γ 驱动脂肪组织中ATMs向M1型巨噬细胞极化,脂肪组织慢性炎症状态持续被激活^[30]。不仅如此,NK细胞和ILC1对ATMs具有细胞毒性作用,可直接通过杀伤ATMs来改变M1/M2的稳态。有意思的是,NK细胞和ILC1优先杀伤的是M2型巨噬细胞,而肥胖状态下会削弱NK细胞和ILC1的细胞毒性作用^[31],无论是对M1型还是M2型巨噬细胞的杀伤力都减弱,这可能是肥胖患者中M2型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞的数量也出现增加的原因。除此之外,ILC1可产生巨噬细胞趋化因子CCL2,增加的ATMs又可分泌NK细胞趋化因子,如CCL3、CCL4和CXCL10,加重了脂肪组织的炎症微环境^[32]。总而言之,NK细胞和ILC1可以通过调节ATMs的M1/M2型表型转化和数量来发挥其在肥胖状态脂肪组织炎症发展和相关的胰岛素抵抗中的效应。

2 ILCs的脂质代谢调控作用

2.1 ILCs对前体脂肪细胞分化的影响

在人类和小鼠中有两种主要的脂肪组织,即白色脂肪组织和棕色脂肪组织。白色脂肪组织主要生理功能是储存能量和隔热保护,并在肥胖时与代谢并发症密切相关;棕色脂肪组织,归因于其细胞内高线粒体密度,是一种通过脂质氧化参与非颤抖性产热的特殊脂肪组织^[4]。然而,近些年来研究发现,冷暴露可诱导白色脂肪组织向棕色脂肪组织表型进行米色化重塑^[33]。到目前为止,米色脂肪细胞的分化存在两种假说:一是米色脂肪细胞是由成熟白色脂肪细胞转分化而来;二是米色脂肪细胞是由特定的前体细胞,即双向潜能的血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)阳性的前体脂肪细胞分化而来的^[34-35]。在白色脂肪组织的米色化过程中,ILC2及其参与的2型免疫反应起到了关键性作用。

ILC2组成性地存在于人和小鼠的内脏脂肪组织和皮下脂肪组织中^[36],IL-33是组织中维持和激活ILC2的关键细胞因子^[37]。在IL-33刺激下,活化的ILC2能够分泌2型细胞因子IL-5、IL-13等。给予小鼠外源性IL-33,可以观察到小鼠皮下脂肪组织形态学上呈现明显的米色化特征,同时,小鼠脂肪组织中ILC2数量倍增,PDGFR α 前体脂肪细胞明显增殖,米色脂肪细胞标志物TMEM26和CD137的表达

上调,脂肪细胞中的解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)表达及产热明显增加^[38]。而对比适应性淋巴细胞缺失的*Rag2*^{-/-}小鼠和同时缺失适应性淋巴细胞和ILCs的*Rag2*^{-/-}*Il2rg*^{-/-}小鼠,发现同样注射IL-33,*Rag2*^{-/-}*Il2rg*^{-/-}小鼠中未出现*Rag2*^{-/-}小鼠中前体脂肪细胞增殖及米色脂肪细胞标志物TMEM26和CD137上调的现象^[38],表明活化的ILC2是促进白色脂肪米色化的关键调控因素。

ILC2参与白色脂肪米色化过程主要通过两种不同的机制(图1)。一方面,ILC2在IL-33的刺激下可以分泌甲硫氨酸脑啡肽(methionine-enkephalin, Met-Enk)^[37],上调脂肪细胞内UCP1的表达和活性,增加小鼠的耗氧量和产热量,直接促进脂肪米色化;另一方面,ILC2通过分泌2型细胞因子IL-5和IL-13以调动2型免疫反应来调节脂肪细胞的米色化^[38]。ILC2产生的IL-5激活嗜酸性粒细胞,使后者分泌IL-4。IL-4与ILC2来源的IL-13两者都可以作用于IL-4R α 前体脂肪细胞,激活下游STAT6信号通路,促使前体脂肪细胞分化为米色脂肪细胞。除此之外,IL-13和嗜酸性粒细胞产生的IL-4还可作用于选择激活M2型巨噬细胞,激活M2型巨噬细胞产生儿茶酚胺类物质,促进脂肪组织米色化^[39-40]。

ILC1和NK细胞对脂肪组织巨噬细胞的作用已有较为清晰的验证。以往的研究也证明,冷刺激下产生儿茶酚胺的选择激活的巨噬细胞参与了脂肪组织米色化的过程,然而ILC1和NK细胞是否对米色脂肪细胞生成有明显调节效应仍需进一步的实验验证猜想。

2.2 ILCs对脂质摄取的影响

ILCs不仅在脂肪组织稳态维持和脂肪组织重塑中发挥了重要作用,而且有研究证实,其还是肠道脂质吸收转运过程中的一个调节因素。ILCs介导膳食脂肪吸收的功能以肠道ILC3最具代表性。ILC3广泛存在于肠道固有层,分布在隐窝结节或孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)等第三级淋巴组织簇中。在肠道特殊复杂的环境内,ILC3通过分泌细胞因子参与对胞外菌的先天免疫应答,维持肠道共生菌的平衡^[41],促进肠道的组织修复,并且超越了简单的屏障维持作用,延伸到了代谢调控的过程。

单核吞噬细胞等接收了肠道微生物来源的刺激后产生的IL-23、IL-1 β 和TL1A等细胞因子,可

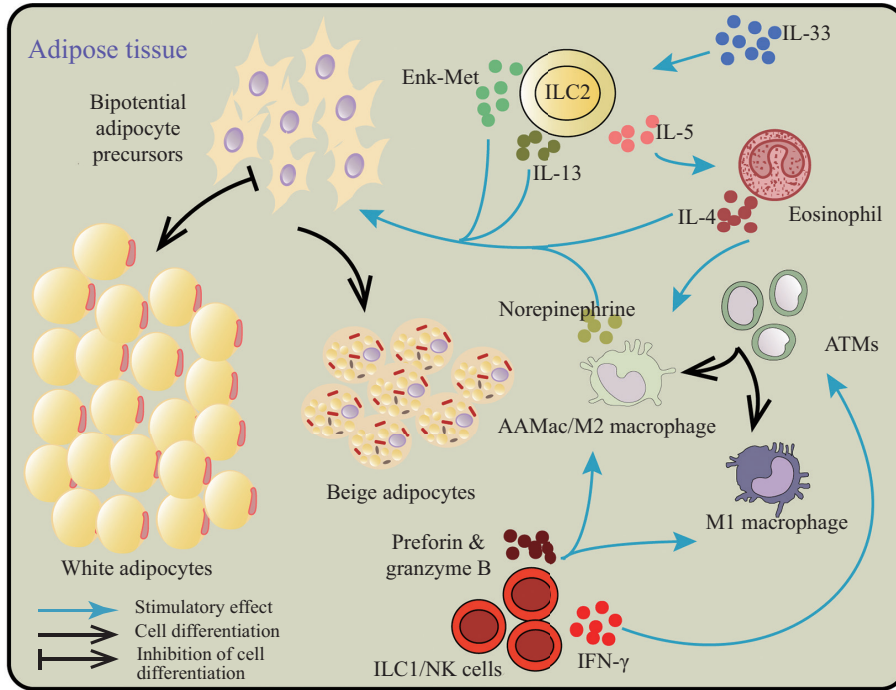


图1 ILCs调控脂肪前体细胞的分化

Fig.1 The role of ILCs in regulating the differentiation of adipocyte precursors

激活ILC3分泌以IL-22为主的细胞因子。IL-22可作用于肠上皮细胞,使其脂质结合蛋白和转运蛋白表达下调,降低肠道对食物的脂质吸收率^[42]。近日发表的一项研究结果还显示,摄食行为可以通过血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)能神经元ILC3/IL-22负性调控回路,上调肠道的脂质吸收率^[43]。这是由于肠道固有层ILC3细胞上选择性表达2型血管活性肽受体(VIP receptor type 2, VIPR2),并且其周围分布有VIP能神经元,摄食后固有层的VIP能神经元迅速激活,结合ILC3上的VIPR2,使CCR6⁺ILC3产生IL-22的功能受到抑制,进一步上调了肠上皮细胞上脂质结合蛋白和转运蛋白的表达,增加了脂质吸收率。总而言之,活化的ILC3/IL-22在肠道脂质吸收中发挥了负性调节的作用,降低膳食脂质的吸收率。

2.3 ILCs对脂肪分解、脂肪酸氧化的调节

在发现ILCs与肠道脂质吸收存在密切关系的同时,研究也表明,ILCs能够影响脂肪分解和后续脂肪酸氧化。脂肪组织的脂质分解过程是甘油三酯在多种脂肪酶的有序作用下分解成二酰甘油、单酰甘油,以及最终产物甘油和脂肪酸。脂肪酸通过 β 氧化来产生能量代谢的底物ATP,为多种细胞过程,如细胞信号、分化和生长等提供能量。当机体对于能量

的摄取储存长期高于其消耗水平,即导致肥胖形成时,机体循环中的脂肪酸含量升高,脂质在超出脂肪组织存储能力后将游离出来,随后积聚在肝脏、骨骼肌、心血管等脏器中,导致肝脏脂肪变性、心血管疾病等代谢性疾病的发病风险增加;不仅如此,这些多余的脂肪酸在肝细胞中可转化为极低密度脂蛋白,分泌入血后引起血脂紊乱。ILC3分泌的IL-22可以直接激活脂肪细胞中的STAT3信号通路,并促进了脂肪细胞甘油三酯脂解和脂肪酸氧化相关基因的表达。与Rag2^{-/-}小鼠相比,缺乏ILC3的Rorc(*yt*)^{sfp/sfp}Rag2^{-/-}小鼠的血清甘油三酯和游离脂肪酸水平更高,上调野生型小鼠体内IL-22表达水平,小鼠的血清脂质浓度降低^[42],说明ILC3及IL-22具有缓解血脂紊乱、治疗代谢综合征的潜力。

2.4 ILCs与葡萄糖敏感性和胰岛素抵抗

在慢性营养/能量过剩状态下,脂肪组织中脂质存储受损,脂肪组织的脂解作用增强,脂肪合成障碍,导致细胞因子和脂肪分解产物释放,循环中游离脂质水平过高,将引起全身胰岛素抵抗。已有多项研究验证,ILC3分泌的IL-22可以有效地抑制胰岛 β 细胞相关的炎性信号通路的活性,改善氧化应激状态,保护胰岛 β 细胞功能,提高受损的胰岛素敏感性^[44-46]。

在注射抗NK1.1单克隆抗体消耗ILC1和NK细胞的*Rag2^{-/-}*小鼠中,与对照组*Rag2^{-/-}*小鼠相比,同样的高脂饮食喂养下,葡萄糖耐量测试显示,其对葡萄糖敏感性增加,胰岛素耐量测试结果显示,其胰岛素抵抗程度较轻^[30]。这说明肥胖状态下,ILC1和NK细胞对于维持代谢稳态是不利的,加重了糖耐量的异常与胰岛素抵抗。

而对于高脂饮食喂养的*I133^{-/-}*小鼠,伴随着脂肪组织中ILC2数量和活化的抑制,出现了糖代谢的异常,表现为空腹高胰岛素血症、胰岛素抵抗的稳态模型评估(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)指数升高、葡萄糖和胰岛素耐量受损^[38],说明ILC2在维持细胞葡萄糖敏感性和减轻全身胰岛素抵抗中发挥了正向获益的作用。而在胰腺中,受IL-33刺激的ILC2可以分泌IL-13和CSF2作用于树突状细胞,使其产生维甲酸,维甲酸促进胰岛β细胞分泌胰岛素^[47],进而调节血糖。

3 总结与展望

综上所述,ILCs在能量代谢稳态的维持和肥胖相关代谢性疾病的进展中有着不容忽视的作用。调控ILCs发挥效应有望成为治疗当前威胁人类健康的代谢性疾病的潜在新靶点。在体内模型中,通过外源性给予ILCs上游信号因子处理,或替代性补充ILCs分泌的细胞因子,都取得过令人欣喜的效果。例如注射IL-33的小鼠体内ILC2的募集增加和激活,促进脂肪组织的米色化,在同样的高脂饮食下肥胖程度相对较轻^[37];通过补充外源性IL-22治疗肥胖小鼠,可抑制内脏脂肪组织TNF-α的产生并改善胰岛素抵抗^[46]。然而,我们还没有完全清楚ILCs在代谢稳态维持和疾病发展中的作用机制以及更加具体的功能效应。作为新兴的研究领域,脂质代谢中的ILCs还有很多悬而未决的问题,也许是今后我们还需要努力探索的方向。

从脂质来源的角度看,体内脂质一部分来源于肠道脂质营养的直接摄取进入血液和淋巴中,另一部分则来自于从头合成途径(*de novo lipogenesis*, DNL),即由于糖类物质的过量摄入,糖原储备满载后肝脏中的DNL上调,将糖原转化为脂肪加以储存。从上文中我们已知肠道ILC3分泌的IL-22可作用于肠上皮细胞,使其脂质结合蛋白和转运蛋白表达下调,降低肠道对食物中脂质的吸收率;而对小

鼠进行ILC2功能增益或去除处理后,同样高脂饮食喂养下,小鼠的脂肪组织重量和体积出现明显的改变,关于这些改变的内在机制目前仍在探究中。而ILCs是否有调节DNL途径的功能呢?也许是受限于目前肥胖模型动物多使用的是高脂饮食喂养的小鼠,ILCs在DNL上的研究少之又少。肝脏中DNL的增加有利于提高糖耐量和胰岛素敏感性;相反,在肥胖背景下,脂肪组织的脂解增强和肝细胞DNL障碍导致细胞因子和脂质代谢产物的释放,最终促进胰岛素抵抗。不同的ILCs亚群对于糖耐量和胰岛素抵抗的调节效应是不同的,已知的参与调节的机制也相差甚远,例如ILC3是通过IL-22抑制胰岛β细胞相关的炎性信号通路的活性,从而保护胰岛β细胞功能;而ILC1和NK细胞损伤葡萄糖和胰岛素敏感性、ILC2保护细胞葡萄糖敏感性和减轻全身胰岛素抵抗的机制还待进一步研究。这些仍然是目前未被了解的问题。

ILCs在代谢领域的另一个关键问题,是不同营养状态下ILCs的可塑性问题。ILCs在不同营养状态时处于动态变化之中,其可塑性包括组织内ILCs的数量含量变化、ILCs功能的激活和抑制、ILCs效应的转变等。就组织内ILCs的数量含量变化而言,相比于“瘦”表型群体,人类肥胖症患者脂肪组织中的NK细胞、ILC1和ILC2在所有淋巴细胞中占比较低,每单位体重脂肪组织中的固有淋巴细胞绝对数也较少;长时间高脂饮食饲养小鼠诱导肥胖后,小鼠脂肪组织中的NK细胞、ILC1和ILC2水平降低。在功能效应层面,目前比较明确的有ILC1和NK细胞在肥胖状态下出现其对脂肪组织巨噬细胞的靶向杀伤作用被削弱的现象等。然而,对于ILCs各细胞亚群在肥胖等能量代谢紊乱状态下的这些数量和功能变化背后的调控机制,目前还处在研究初始阶段。我们还有很多疑惑未被解开。例如,肥胖状态下,脂肪组织中ILCs水平的降低,是由于其从循环中招募而来的过程受到抑制,或是ILCs前体细胞增殖与分化障碍,甚至是ILCs在应激条件下可能存在促凋亡等原因。这些仍需进一步研究来阐明。

总而言之,现有的ILCs在能量代谢领域中的研究成果提示了其具有治疗肥胖等代谢性疾病的潜质,但是目前仍然处于研究的初始阶段,还有很多尚未明确解决的问题,距临床转化仍有很长的路要走。

参考文献 (References)

- [1] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-7.
- [2] ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-32.
- [3] FRIEDMAN J M, HALAAS J L. Leptin and the regulation of body weight in mammals [J]. *Nature*, 1998, 395(6704): 763-70.
- [4] GESTA S, TSENG Y H, KAHN C R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source [J]. *Cell*, 2007, 131(2): 242-56.
- [5] EBSTEIN W. Zur therapie des diabetes mellitus, insbesondere über die an-wendung des salicylsauren natron bei demsellben [J]. *Berlin Klin Wochenschr*, 1876, 13: 337-40.
- [6] CROMPHAUT S J V, VANHOREBEEK I, BERGHE G V. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis [J]. *Curr Pharm Design*, 2008, 14(19): 1887-99.
- [7] HOTAMISLIGIL G S, SHARGILL N S, SPIEGELMAN B M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91.
- [8] DIEFENBACH A, COLONNA M, KOYASU S. Development, differentiation and diversity of innate lymphoid cells [J]. *Immunity*, 2014, 41(3): 354-65.
- [9] VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-66.
- [10] FURUSAWA J, MORO K, MOTOMURA Y, et al. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function [J]. *J Immunol*, 2013, 191(4): 1818-26.
- [11] WONG S H, WALKER J A, JOLIN H E, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development [J]. *Nat immunol*, 2012, 13(3): 229-36.
- [12] FORT M M, CHEUNG J, YEN D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo* [J]. *Immunity*, 2001, 15(6): 985-95.
- [13] SANOS S L, BUI V L, MORTHA A, et al. ROR γ and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells [J]. *Nat immunol*, 2009, 10(1): 83-91.
- [14] SPALDING K L, ARNER E, WESTERMARK P O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans [J]. *Nature*, 2008, 453(7196): 783-7.
- [15] 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*, 2016, 7: 30.
- [16] JEFFERY E, CHURCH C D, HOLTRUP B, et al. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 376-85.
- [17] TIZIANA C, VAN DU T, NASIM B, et al. Anti-adipogenic signals at the onset of obesity-related inflammation in white adipose tissue [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, doi: 10.1007/s00018-020-03485-z.
- [18] ROSEN E D, SPIEGELMAN B M. What we talk about when we talk about fat [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 20-44.
- [19] MCLAUGHLIN T, SHERMAN A, TSAO P, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(8): 1707-15.
- [20] ISAKSON P, HAMMARSTEDT A, GUSTAFSON B, et al. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor-alpha, and inflammation [J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1550-7.
- [21] NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity [J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 914-20.
- [22] XU H, BARNES G T, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821-30.
- [23] SICA, A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-95.
- [24] LUMENG C N, DELPROPOSTO J B, WESTCOTT D J, et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(12): 3239-46.
- [25] LUMENG C N, SALTIEL A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2111-7.
- [26] 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): 301-9.
- [27] KANDA H, TATEYA S, TAMORI Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1494-505.
- [28] WEISBERG S P, HUNTER D, HUBER R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 115-24.
- [29] ROCHA V Z, FOLCO E J, SUKHOVA G, et al. Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation [J]. *Circ Res*, 2008, 103(5): 467-76.
- [30] 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): 428-41.
- [31] BOULENOUAR S, MICHELET X, DUQUETTE D, et al. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity [J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 273-86.
- [32] LEE B C, KIM M S, PAE M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 685-98.
- [33] LEE Y H, PETKOVA A P, MOTTILLO E P, et al. *In vivo* identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 480-91.
- [34] ROSENWALD M, PERDIKARI A, RULICKE T, et al. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 659-67.
- [35] WANG Q A, TAO C, GUPTA R K, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1338-44.
- [36] 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): 535-49.

- [37] BRESTOFF J R, KIM B S, SAENZ S A, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity [J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-6.
- [38] LEE M W, ODEGAARD J I, MUKUNDAN L, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 74-87.
- [39] NGUYEN K D, QIU Y, CUI X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis [J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 104-8.
- [40] QIU Y, NGUYEN K D, ODEGAARD, J I, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat [J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1292-308.
- [41] CELLA M, FUCHS A, VERMI W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity [J]. *Nature*, 2009, 457(7230): 722-5.
- [42] MAO K, BAPTISTA A P, TAMOUTOUNOUR S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 255-9.
- [43] TALBOT J, HAHN P, KROEHLING L, et al. Feeding-dependent VIP neuron-ILC3 circuit regulates the intestinal barrier [J]. *Nature*, 2020, 579(7800): 575-80.
- [44] HASNAIN S Z, BORG D J, HARCOURT B E, et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1417-26.
- [45] LIANG S C, TAN X Y, LUXENBERG D P, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2271-9.
- [46] WANG X, OTA N, MANZANILLO P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 237-41.
- [47] DALMAS E, LEHMANN F M, DROR E, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production [J]. *Immunity*, 2017, 47(5): 928-42.e7.