

# 运动诱导脂肪组织巨噬细胞表型变化对胰岛素抵抗的影响

谢超

安徽师范大学, 安徽 芜湖 243000

**[摘要]** 糖尿病 (DM) 是以糖脂代谢紊乱为主要特征的代谢障碍性疾病, 2 型糖尿病 (T2DM) 占 90% 以上, 其主要表征为胰岛素抵抗 (IR)。肥胖状态下, 脂肪细胞会分泌趋化因子 (MCP-1), 吸引单核细胞进入脂肪组织和肝脏, 极化为促炎巨噬细胞 M1, M1 巨噬细胞上调促炎介质的表达, 如 IL-6、TNF- $\alpha$  等, 通过 MAPK-JNK 通路作用于脂肪细胞诱导 IR。运动作为一种预防和治疗 T2DM 的非药物干预手段, 可通过调节巨噬细胞表型, 降低促炎介质 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平, 抑制脂肪组织 MAPK-JNK 通路活性改善胰岛素抵抗, 从而延缓 T2DM 病理进程。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 巨噬细胞; 促炎介质; TNF- $\alpha$ ; IL-6; 胰岛素抵抗

DOI: 10.33142/jscs.v3i5.10173

中图分类号: R34

文献标识码: A

## Effect of Exercise-induced Phenotypic Changes of Macrophages in Adipose Tissue on Insulin Resistance

XIE Chao

Anhui Normal University, Wuhu, Anhui, 243000, China

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by disorder of glucose and lipid metabolism. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) accounts for more than 90%, and its main feature is insulin resistance (IR). In obesity, adipocytes secrete chemokines (MCP-1), which attract monocytes into adipose tissue and liver, and polarize into pro-inflammatory macrophages M1, which up-regulate the expression of pro-inflammatory mediators, such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , and act on adipocytes to induce IR through MAPK-JNK pathway. As a non-drug intervention method to prevent and treat T2DM, exercise can improve insulin resistance by regulating the phenotype of macrophages, reducing the expression levels of TNF- $\alpha$  and IL-6, and inhibiting the activity of MAPK-JNK pathway in adipose tissue, which delaying the pathological process of T2DM.

**Keywords:** type 2 diabetes; macrophage; pro-inflammatory mediators; TNF- $\alpha$ ; IL-6; insulin resistance

### 引言

糖尿病是如今发展最快的健康问题, 根据国际糖尿病联盟 (IDF) 官网报告发布, 在 2019 年全球有 4.63 亿成人患糖尿病, 并且糖尿病患者群体在不断扩大, 不能仅仅在成人人群, 更发展到了儿童青少年时期, 预计到 2030 年, 每十人中约有一个糖尿病患者<sup>[1]</sup>。营养过剩导致能量失衡和肥胖, 大部分 T2DM 患者是由肥胖或超重引起的。因此, 肥胖是 T2DM 的前兆。肥胖在脂肪组织、肝脏和肌肉中诱导胰岛素抵抗状态, 是发展为 2 型糖尿病的一个强大的危险因素<sup>[2]</sup>。脂肪组织是炎症反应的重要部位, 其中含有的各种细胞类型在炎症反应中起重要作用。在肥胖机体中, 脂肪组织中巨噬细胞的积累促进慢性低级别炎症的发生<sup>[3]</sup>。这些脂肪巨噬细胞是促炎细胞因子和趋化因子的主要来源, 一旦被激活, 可以传播炎症状态并干扰胰岛素靶细胞的胰岛素敏感性<sup>[4]</sup>。炎症反应可以破坏细胞代谢, 损害代谢活跃组织中的胰岛素信号传导。

骨髓中的造血祖细胞在受到环境以及各种细胞因子的刺激后可分化为单核细胞, 这些细胞将通过血液转移到内脏脂肪组织形成脂肪组织巨噬细胞, 从而产生相应的炎症介质并促进造血祖细胞分化<sup>[5]</sup>。从脂肪组织分离的巨噬

细胞和非巨噬细胞群的表达分析表明, 脂肪组织巨噬细胞几乎促进所有脂肪组织促炎介质的释放<sup>[6]</sup>。TNF- $\alpha$  也直接抑制脂肪细胞产生脂联素<sup>[7]</sup>, 促炎信号通路上调导致了胰岛素抵抗的产生<sup>[8]</sup>。运动可增强胰岛素敏感性, 调节血脂, 降低体重, 预防和改善糖尿病并发症, 降低机体炎症反应等<sup>[9]</sup>。运动能通过改善糖脂代谢紊乱, 降低促炎介质的表达, 缓解慢性炎症反应<sup>[10]</sup>。本文对运动诱导脂肪组织巨噬细胞表型变化对胰岛素抵抗的影响进行综述。

### 1 脂肪组织炎症与胰岛素抵抗

肥胖会使脂肪组织扩张并伴随着免疫细胞的积累, 从而引发轻度慢性炎症和代谢失调。研究发现, 肥胖引发的脂肪组织扩张会产生炎症因子, 通过炎症通路从而导致胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。脂肪组织中的低级别慢性炎症激活对胰岛素抵抗的发展至关重要。在肥胖机体中, 脂肪细胞和内皮细胞分泌趋化因子, 如巨噬细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和白三烯 B4 (LTB4), 它们吸引单核细胞进入脂肪组织和肝脏, 在那里它们分化为巨噬细胞<sup>[12]</sup>。巨噬细胞可分泌炎症因子, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等。TNF- $\alpha$  能刺激包括 IKK<sup>[13]</sup>、JNK<sup>[14]</sup>、S6 激酶 (S6K)<sup>[15]</sup> 和双链 RNA 依赖蛋白激酶 (PKR) 在内的丝氨酸残基磷酸化 IRS1, 减弱下游胰岛素信号, 进而

加重胰岛素抵抗。脂肪组织中 IL-6 水平与胰岛素敏感性呈负相关<sup>[16]</sup>。研究表明, 阻断巨噬细胞中 JNK 的表达可通过减少巨噬细胞对胰岛的浸润和阻断巨噬细胞向炎症表型的极化来保护肥胖小鼠的 IR<sup>[17]</sup>。有研究发现, 促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  可以抑制体外脂肪细胞中脂联素的表达<sup>[18]</sup>。脂联素是一种脂肪因子, 它被确定为一种胰岛素敏化激素, 可以控制一系列不同组织的代谢过程<sup>[19]</sup>。脂联素浓度的下降会降低胰岛素敏感性, 从而进一步引发胰岛素抵抗。由此可知, 肥胖时脂肪组织通过 MCP-1 与 LTB4 产生促炎巨噬细胞, 进而产生促炎介质通过 JNK 等通路引发胰岛素抵抗。

在肥胖影响下, 单核细胞浸润到脂肪组织从而极化为促炎巨噬细胞, 导致许多炎症因子上调, 引发脂肪组织炎症。炎症反应抑制脂肪细胞胰岛素信号传导, 导致胰岛素抵抗。脂肪组织巨噬细胞通过脂肪细胞和巨噬细胞之间的旁分泌相互作用调节一系列胰岛素相关和炎症因子相关的信号通路, 是肥胖诱导的胰岛素抵抗的关键因素<sup>[20]</sup>。

## 2 脂肪组织炎症

肥胖是导致胰岛素抵抗的重要因素之一。肥胖所带来的慢性低度组织炎症和全身炎症已被确认为促进肥胖胰岛素抵抗的主要机制。因此, 脂肪组织成为了炎症和新陈代谢之间的联系中介。而脂肪组织所带来的炎症是以免疫细胞浸润为特征, 肥胖引发的脂肪细胞死亡、缺氧和机械应激可介导脂肪组织, 从而产生炎症反应<sup>[21]</sup>。

### 2.1 脂肪组织巨噬细胞的浸润

肥胖相关的炎症会影响许多器官, 包括脂肪、骨骼肌、肝脏等。脂肪组织包含多种细胞, 包括免疫细胞(巨噬细胞和淋巴细胞)、脂肪细胞、前脂肪细胞等<sup>[22]</sup>。有研究表明, 肥胖啮齿动物和人类的总脂肪组织细胞含量的 40% 以上可以由巨噬细胞组成, 相比之下, 瘦弱的同类只有 10%<sup>[23]</sup>。

脂肪细胞是动态内分泌细胞, 产生和分泌各种生物活性分子(称为脂肪因子或脂肪细胞因子), 其中一些影响其他组织的胰岛素敏感性, 包括肝脏、骨骼肌、胰岛( $\beta$  细胞)和中枢神经系统, 如 MCP-1、脂联素等<sup>[24]</sup>。在脂肪组织中, 受肥胖环境影响, 会上调脂肪细胞中 MCP-1 的表达, 从而吸引周边单核细胞在脂肪组织的募集并极化为巨噬细胞, 而募集的巨噬细胞可分泌多种促炎介质, 促进局部炎症反应, 从而导致全身性 IR<sup>[25]</sup>。在观察大多数增生的脂肪组织巨噬细胞中发现, MCP-1 受体趋化因子(C-C motif)受体 2(CCR2)已被证明主要在巨噬细胞中冠状病毒结构中表达<sup>[26]</sup>。因此, 脂肪组织中 MCP-1 的表达吸引携带趋化因子受体 CCR2 的单核细胞, 并有助于饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗动物的巨噬细胞浸润<sup>[25]</sup>。此外, 在单核细胞和巨噬细胞诱导的脂肪组织炎症过程中, 脂肪细胞主动分泌炎症性细胞因子和趋化因子, 导致免疫细胞进一步浸润<sup>[27]</sup>。有研究发现, 肥胖时脂肪组织巨噬细胞数量增加, 巨噬细

胞特异性基因的转录水平随着脂肪细胞质量和脂肪的增加而上调<sup>[28]</sup>。激活的巨噬细胞会促进趋化因子的释放, 用以募集的巨噬细胞, 进一步增加脂肪组织巨噬细胞数量和加重慢性炎症状态<sup>[29]</sup>。肥胖所带来的脂肪组织炎症已成为代谢紊乱发病机制中的重要因素之一, 而且肥胖介导的胰岛素抵抗的主要影响因素归结于巨噬细胞的浸润, 并极化为促炎巨噬细胞增强炎症反应。

### 2.2 巨噬细胞分型

巨噬细胞是一种吞噬细胞和抗原提呈细胞, 可以分泌营养因子、免疫介质和效应物、吞噬病原体或细胞碎片, 也可以在细胞表面加工抗原和呈递抗原<sup>[30]</sup>。巨噬细胞分布在各个组织, 在几乎所有组织中都是必要的宿主, 为细胞衰老和损伤提供支持 and 修复, 它们在组织中的位置也使它们能够对感染做出快速和关键的反应<sup>[31]</sup>。

巨噬细胞作为慢性炎症浸润组织的主要免疫细胞, 不同微环境可极化为功能差异很大的促炎 M1 型或抑炎 M2 型调节体内炎症代谢过程<sup>[32]</sup>。循环中的单核细胞因感染或损伤而从血液中渗出到组织中, 极化不同表型巨噬细胞。M1 巨噬细胞可被 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF 和脂多糖(LPS)诱导<sup>[33]</sup>, 而 M2 巨噬细胞可被 IL-4 或 IL-13 刺激<sup>[34]</sup>。M1 巨噬细胞参与促进 Th1 反应, 具有较强的杀微生物和杀肿瘤活性, 主要通过分泌抑制邻近组织增殖和损伤的细胞因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL6、IL-12 等<sup>[35]</sup>。M2 巨噬细胞释放精氨酸酶-1、IL-10 等, 促进 Th2 反应、增殖、组织修复、免疫耐受和肿瘤进展<sup>[36]</sup>。肥胖状态下, 脂肪组织巨噬细胞极化为促炎巨噬细胞 M1, 并且促炎介质会使 M2 朝 M1 转变<sup>[37]</sup>。M1 产生大量炎症因子, 如 IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 PAI-1(纤溶酶原激活物抑制物-1)等, 在脂肪组织增加脂肪组织巨噬细胞含量并维持 M1 表型诱导 IR。炎症因子激活胰岛素受体细胞的炎症通路, 导致异位脂质沉积和炎症介质表达增加导致胰岛素信号转导受损, 并加剧全身 IR<sup>[38]</sup>。巨噬细胞易受多种环境影响从而改变表型, 其抗炎功能与促炎功能平衡被打破, 引发糖脂代谢紊乱。

#### 2.2.1 M1 巨噬细胞与促炎介质

随着脂肪组织中巨噬细胞数量的增加, 促炎基因的转录水平随着脂肪细胞质量和脂肪的增加而上调<sup>[39]</sup>。在脂多糖(LPS)或干扰素 $\gamma$ (IFN $\gamma$ )刺激下, M1 巨噬细胞产生促炎细胞因子, 如 IL-1 $\beta$ , IL-6 或肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等<sup>[40]</sup>。相比之下, M2 巨噬细胞, 其特征是 CD206 的表达和 IL-10 等抗炎细胞因子的产生<sup>[41]</sup>。

TNF- $\alpha$  最初以其重要的促炎特性而闻名, 但它也对葡萄糖和脂质代谢产生影响。Hotamisligil 等首次证明了脂肪组织产生的炎症因子 TNF- $\alpha$  可损害胰岛素信号转导, 阻断 TNF- $\alpha$  活性可改善胰岛素抵抗<sup>[42]</sup>。据研究, TNF- $\alpha$  以及可能的其他细胞因子和促炎巨噬细胞 M1 分泌因子共同发挥作用, 激活胰岛素靶细胞内的炎症通路<sup>[43]</sup>。

TNF- $\alpha$  激活诱导的胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的丝氨酸磷酸化, 可作为胰岛素受体的抑制剂<sup>[44]</sup>。并且 TNF- $\alpha$  会抑制脂肪酸氧化, 导致脂肪细胞释放脂肪酸增加, 游离脂肪酸水平增加, 从而破坏胰岛素信号通路。此外, TNF- $\alpha$  会降低葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达, 抑制葡萄糖的转运<sup>[45]</sup>。IL-6 可促进免疫球蛋白 (IgG) 的产生, IL-6 被证实有助于调节和促进免疫反应, 也能刺激急性相关反应物产生<sup>[46]</sup>。实验发现, 在生理浓度的胰岛素培养实验环境中, IL-6 的抑制作用会对胰岛素依赖的胰岛素受体底物 (IRS) 酪氨酸磷酸化以及下游信号通路的激活、关键位点的结合产生影响<sup>[47]</sup>。IL-6 通过诱导 SOCS-3 (一种潜在的胰岛素信号传导抑制剂) 的表达, 破坏胰岛素受体和胰岛素受体底物-1 的磷酸化, 从而引起胰岛素抵抗<sup>[48]</sup>。同时, 细胞因子信号的抑制因子 (SOCS) 在炎症状态下会被 IL-6 激活, 并诱导 IRS 蛋白的降解<sup>[49]</sup>。此外有研究发现, 高水平的 IL-6 会增加游离脂肪酸 (FFA) 的产生, 并导致胰岛素信号通路的堵塞, 使组织对胰岛素作用的反应减弱, 并且, IL-6 在调节脂质代谢方面具有多种作用, 包括抑制脂蛋白脂肪酶 (LPL) 活性和甘油三酯沉积<sup>[50]</sup>。所以, 抑制 IL-6 的表达可延缓胰岛素抵抗的病理进程。

c-Jun 氨基末端激酶 (c-JNK) 信号转导通路在细胞增殖、分化、转化、凋亡等多种生理和病理过程中起重要作用<sup>[51]</sup>。JNK 信号通路可受多种环境因素影响, 如可被紫外线、活性氧、炎症因子上调等多种因素激活调节下游因子<sup>[52]</sup>。有研究发现, JNK 在细胞应激反应中起着重要作用, 不同细胞类型的 JNK 活性与肥胖诱导的胰岛素抵抗有关<sup>[53]</sup>。MAPK 是一组能被各种细胞外刺激 (如细胞因子、神经递质、细胞应激) 及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, JNK 信号通路作为 MAPK 的其中一个分支, 主要通过经典促分裂原活化蛋白激酶信号通路的三联酶促反应来调节细胞增殖、凋亡、分化<sup>[51]</sup>。MAP3K1 是 JNK 上游正性调控因子, 炎症反应刺激 MAP3K1 表达通过细胞因子途径促进 JNK 磷酸化, 进而诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[54]</sup>。肥胖诱导代谢失调期间刺激包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎介质的升高通过 JNK 通路或 IKK  $\beta$  通路激活促进 IRS-1 丝氨酸位点的磷酸化, 该丝氨酸位点通过胰岛素受体/IRS-1 轴负调控正常信号传递<sup>[55]</sup>。因此, 肥胖引起的促炎介质的表达上调了 JNK 信号通路的活性, 从而引发胰岛素抵抗。

### 2.2.2 M2 巨噬细胞与抗炎介质

巨噬细胞极化的一个关键方面是细胞表面标记物表达的改变。M1 巨噬细胞过表达 CD80、CD86 和 CD16/32, 并能够分泌促炎细胞因子。相反, M2 巨噬细胞使精氨酸酶-1 (Arg-1)、抗炎因子 (IL-10) 和趋化因子 CCL17 和 CCL22 的表达升高<sup>[56]</sup>。它们在组织修复、血管生成和代谢中起着重要作用。在炎症消退过程中, M1 表型巨噬细胞向 M2 表型极化, 并伴有 M2 表型巨噬细胞的募集。

白细胞介素-10 (IL-10) 是一种具有抗炎特性的细胞因子, 通过限制对病原体的免疫反应, 从而阻止其对宿主的损伤, 在感染中可在炎症反应中中介 M1 巨噬细胞转化为 M2 巨噬细胞, 从而降低炎症反应<sup>[57]</sup>。它被适应性免疫系统的许多细胞表达, 包括 Th1、Th2 和 Th17 细胞亚群, TReg 细胞, CD8+T 细胞和 B 细胞, 也由先天性免疫系统的细胞表达, 包括树突状细胞 (dc)、巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞 (NK)、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞<sup>[58]</sup>。IL-10 发挥的抗炎作用是通过增加蛋白激酶 B (AKT) 的磷酸化, 从而将胰岛素敏感性和葡萄糖耐量恢复到正常水平<sup>[59]</sup>。并且有研究发现, 肌肉特异性过表达 IL-10 的转基因小鼠在骨骼肌中免受饮食诱导的胰岛素抵抗, 即在正常小鼠中使用 IL-10 治疗可防止骨骼肌中脂质诱导的胰岛素抵抗<sup>[60]</sup>。因此, 可以看出 IL-10 是胰岛素敏感性的正向调节因子。

## 3 运动调节巨噬细胞表型变化改善 IR

### 3.1 运动对 IR 的影响

运动干预对比药物干预相比较而言, 较为经济的改善糖尿病患者糖脂代谢紊乱的干预方法<sup>[61-62]</sup>。有氧-抗阻运动指导中, 有氧运动能够提高患者肌肉对胰岛素的敏感度, 增加骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用, 减弱机体胰岛素抵抗, 抗阻运动不但可以改善胰岛素抵抗, 增强胰岛素对葡萄糖的转运能力, 而且还可以改善脂质代谢, 从而改善 T2DM 患者机体代谢紊乱<sup>[63]</sup>。

在对高脂饮食诱导的 IR 小鼠运动干预后发现, 有助于改善小鼠 IR, 其可能机制为运动产生的转移相关肺腺癌转录本 1 (MALAT1) 表达减少可能通过同步抑制抵抗素增加微小 RNA-382-3p (miR-382-3p) 表达来减少 T2DM 中的 IR<sup>[64]</sup>。在对 IR 小鼠进行 8 周有氧运动干预发现, 可有效抑制肝脏糖异生并改善 IR, 可能是运动介导 III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 (FNDC5) /Irisin 促进肝脏组织中 Akt 蛋白激活, 进而促进底物转录因子叉头盒 O1 (FoxO1) 磷酸化使其蛋白失活, 抑制糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase 表达并改善肝脏功能有关<sup>[65]</sup>。Li nan 等对高脂饮食 (HFD) 喂养 12 周小鼠进行 8 周的有氧运动减弱了 HFD 引起的体重增加和葡萄糖耐受不良, 并改善了胰岛素抵抗<sup>[66]</sup>。此外, 运动通过抑制骨骼肌内 NF- $\kappa$ B 通路的激活来缓解 HFD 诱导的炎症。Gopalan 等研究发现, 12 周的有氧运动训练也能有效改善 HFD 背景下大鼠代谢健康、胰岛素抵抗和炎症<sup>[67]</sup>。研究发现, 对糖尿病大鼠进行 8 周抗阻运动能有效调控糖尿病大鼠血糖, 改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗<sup>[68]</sup>。用 8 周不同运动干预对 HFD 诱导 IR 大鼠模型进行对比时发现, 两者均可显著降低 IR 大鼠肝脏 FFA 含量, 其机制可能与运动显著上调 IR 大鼠肝脏 AMPK、CPT1 酶含量, 增强脂肪氧化反应, 然而有氧与抗阻两者结合运动相较于单一运动干预增加脂肪氧化的效果更为显著<sup>[69]</sup>。在对肥胖成人进行 6 周的低氧运动训练后发现胰岛素敏感性提高<sup>[70]</sup>。在对 HFD



诱导 IR 小鼠进行为期 8 周的游泳运动训练干预发现，可改善受损胰岛素敏感性，其可能机制为运动激活 AMPK/PGC1  $\alpha$  途径促进 HFD 阻断的保护性自噬<sup>[71]</sup>。不同运动方式在改善 T2DM 生物学机制上有所不同，但目前哪种运动方式最佳尚无定论。

### 3.2 运动对巨噬细胞的影响

研究发现，脂肪组织中巨噬细胞表型 (M1/M2) 的转变与肥胖患者的慢性低级别炎症有关。肥胖状态下脂肪组织被巨噬细胞大量浸润，主要为促炎巨噬细胞 M1。一项实验发现，运动训练后脂肪组织中促炎巨噬细胞 M1 标志物 CD11c mRNA 表达减少，抗炎巨噬细胞 M2 标志物 CD163 mRNA 表达增加，长期运动训练可能诱导高脂饮食小鼠脂肪组织中 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞表型转换，并抑制 M1 巨噬细胞向脂肪组织的浸润<sup>[72]</sup>。研究表明，中等强度的离心运动和饮食限制明显降低了 M1 极化以及促炎细胞因子 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  的分泌，同时促进了局部脂肪组织中巨噬细胞的 M2 极化，并改善了 IR<sup>[73]</sup>。有研究发现，对 HFD 背景下小鼠进行 12 周运动训练可有效抑制 M1 巨噬细胞的浸润来减轻脂肪组织炎症，可能是通过降低 MCP-1 的表达来降低巨噬细胞的浸润<sup>[74]</sup>。同时，研究发现，高强度间歇训练 (HIIT) 训练 8 周可改善 2 型糖尿病小鼠肝脏炎症和脂质代谢紊乱，巨噬细胞 M1/M2 极化平衡<sup>[75]</sup>。

M1 巨噬细胞也可向 M2 巨噬细胞极化，从而改善炎症反应。在对 HFD 诱导小鼠进行有氧间歇训练时发现，可部分通过减少脂肪细胞大小、增加毛细血管密度和将巨噬细胞从 M1 转换为 M2 来逆转 HFD 诱导的皮下脂肪组织功能障碍，最终降低胰岛素抵抗<sup>[76]</sup>。有学者对 HFD 诱导 T2DM 小鼠进行急性运动，观察到可以改善白色脂肪组织 (WAT) 部分的胰岛素信号，以及肥胖大鼠的 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的表型转换，从而增强抗炎因子 IL-10 的表达<sup>[77]</sup>。并且，高强度间歇训练可减少 HFD 诱导的 M1 巨噬细胞，增加了 M2 巨噬细胞表型，其可能机制为运动通过 Notch-NF  $\kappa$  B 信号通路抑制 M1 巨噬细胞极化，通过上调组蛋白去甲基化酶—含 Jumonji 结构域蛋白 3 (JMJD3) 增强 M2 巨噬细胞极化<sup>[78]</sup>。在对 HFD 诱导 T2DM 小鼠进行 8 周的平板运动发现，血管外周脂肪组织中有更高数量的 M2 巨噬细胞，抗炎细胞因子 IL-10 和脂联素的表达上调，促炎细胞因子 (TNF- $\alpha$  和 IL-4) 水平下调，从而减轻了血管外周脂肪组织的炎症状态<sup>[79]</sup>。

运动通过调整脂肪组织巨噬细胞的浸润来改善 IR。但运动如何影响脂肪组织巨噬细胞表型变化分子机制需要更多的实验例证，运动改善脂肪组织巨噬细胞表型变化可以纳入改善 T2DM 病理的新策略。

### 3.3 运动对促炎介质的影响

肥胖所引起的脂肪组织炎症启动，脂肪组织被促炎巨噬细胞 M1 浸润，过量表达 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎

介质，从而引发胰岛素抵抗。运动可有效预防和改善 2 型糖尿病，诱导血浆促炎细胞因子下调和抗炎细胞因子上调。朱光辉等 Meta 分析结果显示，规律性有氧运动可改善慢性低级别炎症患者的促炎介质表达水平<sup>[80]</sup>。长期运动导致 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等适应性降低。一种可能性是运动训练通过下调 Toll 样受体 4 (TLR4) 来调节的，Song 等观察到肥胖小鼠脂肪组织中 TLR4 mRNA 水平升高，游离脂肪酸激活 TLR4 可刺激 NF- $\kappa$  B 信号的表达以及脂肪细胞 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达<sup>[81]</sup>。贺强等研究发现一次急性耐力运动，可有效改善高脂饮食诱导小鼠脂肪组织炎症，炎症因子基因 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、iNOS mRNA 表达均显著降低<sup>[82]</sup>。并且，有研究发现，在常氧环境中进行大强度运动干预后，血清促炎因子水平上升，然而对进行低氧环境干预后发现，血清炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等水平显著降低，提示适当的低氧浓度刺激及低氧暴露时间可以降低机体炎症反应<sup>[83]</sup>。

白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  可能与胰腺  $\beta$  细胞损伤有关，而运动引起的 IL-6 和 IL-10 的中度急性升高通过抑制 TNF- $\alpha$  和刺激 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 发挥直接的抗炎作用，从而限制 IL-1 $\beta$  的信号传导<sup>[84]</sup>。运动对慢性炎症相关疾病的保护作用可能在某种程度上归因于定期运动的抗炎作用，这可能是由每次运动的急性抗炎作用介导的，也可能是通过运动诱导的身体组成、身体能力、共病和心血管危险因素的改变而介导的长期抗炎作用。

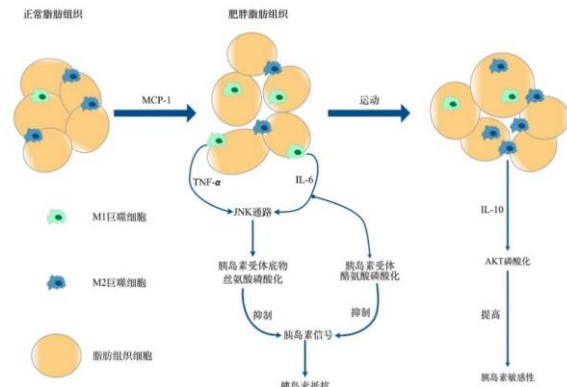


图 1 脂肪组织巨噬细胞干预极化过程

## 4 结语

肥胖所引起脂肪组织炎症在 T2DM 病理过程中有着重要作用，脂肪组织巨噬细胞表型极化 (M1 与 M2) 与炎症因子可通过 JNK 信号通路影响胰岛素抵抗，从而引发 T2DM。此外，运动可通过调整巨噬细胞的浸润、表型变化，从而影响促炎介质的表达，进而改善胰岛素抵抗。然而，运动调节脂肪组织炎症反应改善胰岛素抵抗的研究尚不完善，运动是否可以通过巨噬细胞极化改善全身炎症等相关分子机制的研究仍需要更多的补充，为 T2DM 的预防和治疗提供更多的干预手段和理论基础。

**[参考文献]**

- [1]徐兰婷. 异补骨脂色烯查尔酮改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗作用机制研究[C]. 郑州: 河南大学, 2020.
- [2]Gasmi A, Noor S, Menzel A, et al. Obesity and insulin resistance: associations with chronic inflammation, genetic and epigenetic factors[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28(4): 800-826.
- [3]Qatanani M, Lazar M A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu[J]. *Genes & development*, 2007, 21(12): 1443-1455.
- [4]Olefsky J M, Glass C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Annual review of physiology*, 2010(72): 219-246.
- [5]Nagareddy P R, Kraakman M, Masters S L, et al. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity[J]. *Cell metabolism*, 2014, 19(5): 821-835.
- [6]Weisberg S P, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [7]Swarbrick M M, Havel P J. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans[J]. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2008, 6(2): 87-102.
- [8]Abate N, S Sallam H, Rizzo M, et al. Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Current pharmaceutical design*, 2014, 20(31): 4961-4969.
- [9]Kirwan J P, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes[J]. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2017, 84(7): 15.
- [10]俞莹莹, 赵彦, 谭朝文, 等. 运动结合药物对糖尿病小鼠骨骼肌炎症的影响[J]. *糖尿病新世界*, 2021(11): 15-18.
- [11]Burhans M S, Hagman D K, Kuzma J N, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus[J]. *Comprehensive Physiology*, 2018, 9(1): 1.
- [12]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]. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116(6): 1494-1505.
- [13]Gao Z, Hwang D, Bataille F, et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor  $\kappa$  B kinase complex[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(50): 48115-48121.
- [14]Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance[J]. *Nature*, 2002, 420(6913): 333-336.
- [15]Ozes O N, Akca H, Mayo L D, et al. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(8): 4640-4645.
- [16]Bastard J P, Maachi M, Van Nhieu J T, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87(5): 2084-2089.
- [17]Han M S, Jung D Y, Morel C, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 218-222.
- [18]Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR  $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein[J]. *Diabetes*, 2001, 50(9): 2094-2099.
- [19]Ruan H, Dong L Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues[J]. *Journal of molecular cell biology*, 2016, 8(2): 101-109.
- [20]Liang W, Qi Y, Yi H, et al. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022(13): 908749.
- [21]Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Frontiers in physiology*, 2020: 1607.
- [22]窦爱霞; 陆伦根. 脂肪性肝病形成中的免疫因素[J]. *内科理论与实践*, 2006(1): 63-67.
- [23]Weisberg S P, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116(1): 115-124.
- [24]Kershaw E E, Flier J S. Adipose tissue as an

endocrine organ[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(6):2548-2556.

[25]徐兰婷. 异补骨脂色烯查尔酮改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗作用机制研究[C]. 郑州:河南大学,2020.

[26]Lumeng C N, Bodzin J L, Saltiel A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117(1):175-184.

[27]Liu R, Nikolajczyk B S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond[J]. *Frontiers in immunology*, 2019(10):1587.

[28]Weisberg S P, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 112(12):1796-1808.

[29]刘云. NAFLD 中医组方规律分析和中医证候特征调查及葱白提取物治疗 NAFLD 大鼠的机制研究[C]. 武汉:湖北中医药大学,2021.

[30]Gentek R, Molawi K, Sieweke M H. Tissue macrophage identity and self - renewal[J]. *Immunological reviews*, 2014, 262(1):56-73.

[31]Mills C. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease[J]. *Critical Reviews™ in Immunology*, 2012, 32(6).

[32]Julian V, Thivel D, Miguet M, et al. Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity[J]. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2019, 29(1):4-15.

[33]Liu G, Yang H. Modulation of macrophage activation and programming in immunity[J]. *Journal of cellular physiology*, 2013, 228(3):502-512.

[34]Shaul ME, Bennett G, Strissel K J, et al. Dynamic, M2-like remodeling phenotypes of CD11c+ adipose tissue macrophages during high-fat diet - induced obesity in mice[J]. *Diabetes*, 2010, 59(5):1171-1181.

[35]Gordon S, Taylor P R. Monocyte and macrophage heterogeneity[J]. *Nature reviews immunology*, 2005, 5(12):953-964.

[36]Thorp E, Subramanian M, Tabas I. The role of macrophages and dendritic cells in the clearance of apoptotic cells in advanced atherosclerosis[J]. *European journal of immunology*, 2011, 41(9):2515-2518.

[37]Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in

obesity and insulin resistance[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012, 8(12):709-716.

[38]Lumeng C N, Saltiel A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2011, 121(6):2111-2117.

[39]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]. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 112(12):1821-1830.

[40]Püschel G P, Klauder J, Henkel J. Macrophages, low-grade inflammation, insulin resistance and hyperinsulinemia: A mutual ambiguous relationship in the development of metabolic diseases[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(15):4358.

[41]Chen J, Sun Z, Jin M, et al. Inhibition of AGEs/RAGE/Rho/ROCK pathway suppresses non-specific neuroinflammation by regulating BV2 microglial M1/M2 polarization through the NF-κB pathway[J]. *Journal of neuroimmunology*, 2017(305):108-114.

[42]Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite S S, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance[J]. *Endocrinology*, 1994, 134(1):264-270.

[43]Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance[J]. *Nature*, 2002, 420(6913):333-336.

[44]Akash M S H, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor - alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of cellular biochemistry*, 2018, 119(1):105-110.

[45]Olson A L. Regulation of GLUT4 and insulin-dependent glucose flux[J]. *International Scholarly Research Notices*, 2012(2012).

[46]Stouthard J M, Romijn J A, Van der Poll T, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1995, 268(5):813-819.

[47]Senn J J, Klover P J, Nowak I A, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes[J]. *Journal of Biological*

Chemistry, 2003, 278(16): 13740-13746.

- [48] Rehman K, Akash M S H, Liaqat A, et al. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 2017, 27(3).
- [49] Zeyda M, Stulnig T M. Obesity, inflammation, and insulin resistance - a mini-review[J]. *Gerontology*, 2009, 55(4): 379-386.
- [50] Greenberg A S, McDaniel M L. Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *European journal of clinical investigation*, 2002(32): 24-34.
- [51] 翁惊凡; 郭航远; 池菊芳. JNK 信号通路在糖尿病心脏病中的作用研究进展[J]. *浙江医学*, 2020(15): 1664-1668.
- [52] Hu S, Ma S, Li X, et al. Relationships of SLC2A4, RBP4, PCK1, and PI3K gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population[J]. *BioMed Research International*, 2019(2019).
- [53] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Molecular metabolism*, 2017, 6(2): 174-184.
- [54] Torkamandi S, Bastami M, Ghaedi H, et al. MAP3K1 may be a promising susceptibility gene for type 2 diabetes mellitus in an Iranian population[J]. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2016, 5(3): 134.
- [55] Shoelson S E, Lee J, Goldfine A B. Inflammation and insulin resistance[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116(7): 1793-1801.
- [56] Van Dyken S J, Locksley R M. Interleukin-4-and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease[J]. *Annual review of immunology*, 2013(31): 317-343.
- [57] 吕甜甜. 白细胞介素-10 与系统性红斑狼疮相关性的分子流行病学研究[C]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [58] Saraiva M, O'garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells[J]. *Nature reviews immunology*, 2010, 10(3): 170-181.
- [59] Dhingra S, Bagchi A K, Ludke A L, et al. Akt regulates IL-10 mediated suppression of TNF  $\alpha$ -induced cardiomyocyte apoptosis by upregulating Stat3 phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): 25009.
- [60] Hong E G, Ko H J, Cho Y R, et al. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2525-2535.
- [61] 李敏, 袁晓丹, 戴霞, 等. 不同运动方式对糖尿病前期患者 2 型糖尿病风险的影响: 一项为期 2 年的前瞻性随机对照研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(10): 895-904.
- [62] 常凤, 杜可新, 李国平. 不同运动方案对中年 2 型糖尿病患者健康体适能促进效果的临床疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2018(5): 559-564.
- [63] 刘倩, 李冬静, 李艳丽, 等. 有氧运动联合抗阻运动在 2 型糖尿病病人中的应用[J]. *护理研究*, 2021, 35(9): 1670-1672.
- [64] Liu S X, Zheng F, Xie K L, et al. Exercise Reduces Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus via Mediating the lncRNA MALAT1/MicroRNA-382-3p/Resistin Axis[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2019(18): 34-44.
- [65] 牟川, 陈庆果. 有氧运动抑制胰岛素抵抗小鼠肝脏糖异生及 FNDC5/Irisin 调控研究[J]. *西安体育学院学报*, 2022, 39(3): 345-354.
- [66] Li N, Shi H, Guo Q, et al. Aerobic Exercise Prevents Chronic Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of High-Fat Diet Mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3730.
- [67] Gopalan V, Yaligar J, Michael N, et al. A 12-week aerobic exercise intervention results in improved metabolic function and lower adipose tissue and ectopic fat in high-fat diet fed rats[J]. *Bioscience Reports*, 2021, 41(1).
- [68] 税晓平, 曹艳霞, 李顺昌, 等. 不同运动对糖尿病大鼠周围神经结构功能的影响及机制[J]. *中国运动医学杂志*, 2018(10): 857-864.
- [69] 高晋晋, 徐晓阳, 王欢, 等. 不同运动对胰岛素抵抗大鼠肝脏脂肪酸代谢的影响及机制探讨[J]. *山东体育科技*, 2023, 45(1): 52-56.
- [70] Mai K, Klug L, Rakova N, et al. Hypoxia and exercise interactions on skeletal muscle insulin sensitivity in obese subjects with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial[J]. *International Journal of Obesity*, 2020, 44(5): 1119-1128.



- [71]Cheng F, Dun Y, Cheng J, et al. Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2022(601):45-51.
- [72]Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice[J].Exercise immunology review,2010(16).
- [73]Luo W, Ai L, Wang B, et al. Eccentric exercise and dietary restriction inhibits M1 macrophage polarization activated by high-fat diet-induced obesity[J].Life sciences,2020(243):117246.
- [74]Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, et al. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice[J].Med Sci Sports Exerc,2013,45(9):1684-93.
- [75]Wang Y, Guo Y, Xu Y, et al. HIIT Ameliorates Inflammation and Lipid Metabolism by Regulating Macrophage Polarization and Mitochondrial Dynamics in the Liver of Type 2 Diabetes Mellitus Mice[J].Metabolites,2022,13(1):14.
- [76]Kolahdouzi S, Talebi-Garakani E, Hamidian G, et al. Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization[J].Life sciences,2019(220):32-43.
- [77]Oliveira A G, Araujo T G, Carvalho B M, et al. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet - induced obese rats[J]. Obesity,2013,21(12):2545-2556.
- [78]Shanaki M, Khosravi M, Khoshdooni-Farahani A, et al. High-intensity interval training reversed high-fat diet - induced M1-macrophage polarization in rat adipose tissue via inhibition of NOTCH signaling[J].Journal of Inflammation Research,2020:165-174.
- [79]Wang J, Polaki V, Chen S, et al. Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice[J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2020(2020).
- [80]朱光辉,李常青,李欣.规律性有氧运动对成年人血浆白介素-6水平影响的Meta分析[J].体育科学,2015(10):90-97.
- [81]Song M J, Kim K H, Yoon J M, et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes[J].Biochemical and biophysical research communications,2006,346(3):739-745.
- [82]贺强,季浏.一次急性耐力游泳运动对DIO小鼠脂肪组织巨噬细胞介导的慢性炎症的影响[J].北京体育大学学报,2016(2):61-68.
- [83]王海涛,李海洲,李立卓,等.大强度运动后低氧对大鼠炎症反应和十二指肠铁吸收蛋白的影响[J].中国运动医学杂志,2013(4):32.
- [84]Pedersen B K. Anti - inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease[J].European journal of clinical investigation,2017,47(8):600-611.

作者简介:谢超(1999—),男,汉族,安徽淮北人,硕士在读,安徽师范大学,研究方向:运动人体科学。