

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.033

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.033

## 巨噬细胞在糖尿病胃轻瘫中的研究进展

李雅清<sup>1</sup>, 李慧<sup>1,2</sup>, 安振涛<sup>1</sup> 综述 田耀洲<sup>1,2</sup> 审校

(1. 南京中医药大学第三临床医学院, 南京 210028; 2. 江苏省中西医结合医院消化内科, 南京 210028)

**[摘要]** 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的组织学改变包括Cajal间质细胞(Cajal interstitial cells, ICC)的神经元、平滑肌细胞以及间质细胞的损伤等。DGP病程发展过程中胃部组织学的改变日益受到重视, 而巨噬细胞是DGP发病机制中的关键因素, 巨噬细胞的不同表型及其表型之间的动态平衡与DGP中胃轻瘫的进展关系密切, 是决定DGP发展进程的重要因素。

**[关键词]** 糖尿病胃轻瘫; 巨噬细胞分型; 动态平衡

## Research progress of macrophages in diabetic gastroparesis

LI Yaqing<sup>1</sup>, LI Hui<sup>1,2</sup>, AN Zhentao<sup>1</sup>, TIAN Yaozhou<sup>1,2</sup>

(1. The Third Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028; 2. Department of Gastroenterology, Jiangsu Integrative Medicine Hospital, Nanjing 210028, China)

**Abstract** Histological changes in diabetic gastroparesis (DGP) include damage to neurons, smooth muscle cells and mesenchymal cells in Cajal mesenchymal cells (ICC). The changes in gastric histology during the development of DGP have been paid more and more attention, and macrophages are the key factors in the pathogenesis of DGP. The dynamic balance between different phenotypes and phenotypes of macrophages is closely related to the progress of gastroparesis in DGP, which is an important factor determining the development of gastroparesis in DGP.

**Keywords** diabetic gastroparesis; macrophage typing; dynamic homeostasis

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者常见的消化道慢性并发症, 临床上以在无机械性梗阻的情况下出现胃排空延迟, 并伴有胃脘胀满、餐后腹胀、上腹痛、厌食、嗝气等为主要表现<sup>[1]</sup>。Choi等<sup>[2]</sup>研究表明: DGP的发病与自主神经病变、高血糖、胃肠激素异常、Cajal间质细胞病变、微血管和胃肠平滑肌病变及幽门螺

杆菌感染均有一定相关性。机体对于胃排空的控制是一个复杂的过程, 需要多种因素相互协同作用<sup>[3-4]</sup>。糖尿病患者体内的高氧化应激水平使得组织炎性反应加重, 巨噬细胞受到刺激表现型之间的动态平衡受到破坏, 组织细胞正常功能发生障碍而延缓胃排空<sup>[5]</sup>。胃内巨噬细胞在DGP病程发展中的作用越来越引起重视<sup>[6]</sup>。本文拟对巨噬细胞在

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-28

通信作者 (Corresponding author): 田耀洲, Email: 584249042@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81603586); 江苏省自然科学基金 (BK20151046)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81603586) and the Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20151046), China.

DGP时在胃肠道组织病变中的作用做一综述。

## 1 胃巨噬细胞的来源和作用

DGP致使糖尿病患者的生活质量严重下降, 而巨噬细胞参与的炎症反应在DGP的发生发展中起至关重要的作用。巨噬细胞是机体内部重要的发挥吞噬和抗原呈递功能的细胞, 在机体处理外源性病原微生物及机体内部产生的不良信号等方面发挥重要作用<sup>[7]</sup>。巨噬细胞主要由骨髓干细胞发育而来, 在多集落刺激因子(multi-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等刺激下, 骨髓干细胞发育成为单核母细胞后, 后者进一步分化成为前单核细胞并进入血液, 在血液中分化成为成熟的单核细胞。单核细胞可以穿过血管内皮细胞从而迁移到不同的组织, 分化成组织特异性的巨噬细胞。巨噬细胞是单核吞噬细胞系统的终末细胞, 起源于骨髓造血干细胞, 来源于外周血单核细胞, 然后迁移至周围组织成熟为巨噬细胞<sup>[7]</sup>。由于巨噬细胞是一种具有异性质的细胞群体, 不同的组织中或者同一组织中的巨噬细胞在表型和功能方面存在较大差异<sup>[8]</sup>。胃固有的巨噬细胞定居在肌肉层<sup>[9]</sup>, 在神经介导肌肉收缩时起重要作用<sup>[10]</sup>。Bain等<sup>[11-12]</sup>的动物实验研究结果表明: 位于胃肠道的巨噬细胞与其他组织细胞情况不同, 成年大鼠黏膜层的巨噬细胞被来源于血液的单核细胞替换, 黏膜层和固有层的巨噬细胞位于与外界相通的管腔环境之中具有免疫监视和维护组织内稳态的功能, 需要面对多种外来因素的刺激, 这些外来的刺激因素随时变化, 因此黏膜层的巨噬细胞也需要相应作出改变来维持胃肠道内环境的稳定。Cipriani等<sup>[13]</sup>通过建立缺乏巨噬细胞集落的动物模型进行实验, 结果表明: 体内缺乏巨噬细胞的大鼠在糖尿病发展的过程中不会伴随胃排空延迟的症状, 而具有巨噬细胞的大鼠则会发生胃部细胞损伤和排空延迟, 巨噬细胞的存在是DGP病程发展中的重要因素, 以巨噬细胞为靶点可能是治疗和预防DGP时细胞损伤和排空延迟的有效治疗方法。

## 2 巨噬细胞的分型及功能

胃部肌肉层的固有巨噬细胞对微环境的改变做出反应, 机体炎症的程度以及自身免疫炎症反应直接影响巨噬细胞的极化, 并通过特定的信号通路以及分子进行极化, 而巨噬细胞的不同分

型在DGP的发病进程中发挥不同的作用。根据其活化状态和发挥功能的不同主要分为经典活化的M1型和选择活化的M2型, 其中以分泌促炎因子为主、发挥促炎功能的巨噬细胞称为M1型巨噬细胞, 其在IFN- $\gamma$ 、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和TNF- $\alpha$ 等因子的作用之下, 可发挥宿主的防御功能, 分泌活性氧(re-active oxygen species, ROS), 活性氮族(reactive nitrogen species, RNS), IL-1, IL-12, IL-23等趋化因子, 主要发挥对微生物的炎症反应以及对宿主的免疫功能, 也容易导致机体正常组织的炎症损伤<sup>[14]</sup>。而M2型巨噬细胞则在抑制炎症反应和组织细胞修复中起作用<sup>[15]</sup>, 巨噬细胞在IL-4, IL-10, IL-13和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等作用下向M2型转化, 分泌TGF- $\beta$ , 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), EGF等因子, 可在炎症反应后发挥抗炎作用并促进创伤组织的修复<sup>[16]</sup>。M2型巨噬细胞按照激活的途径和功能不同又分为3个子类型, 即M2a, M2b和M2c。M2a型巨噬细胞表达凝血因子XIII和胰岛素样生长因子1(insulinlikegrowthfactor1, IGF-1), 促进组织修复、再生和伤口愈合, 巨噬细胞在免疫复合物和TLR激动剂(LPS)激活下形成M2b型巨噬细胞, 这些细胞不同于M1型巨噬细胞, 表达高水平的IL-10和低水平的IL-12诱发II型超敏反应。M2型巨噬细胞的另一个亚型为M2c型巨噬细胞, 其可以通过下调MHCII和巨噬细胞表面分子来降低巨噬细胞的抗原递呈能力, 同时还可以调高TGF- $\beta$ 的表达<sup>[17]</sup>, TGF- $\beta$ 则通过调节细胞因子分泌、趋化性和巨噬细胞激活来发挥抗炎作用, 同时还可促进细胞分化、生长和分裂, 在伤口愈合、组织再生和修复中发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>。

## 3 巨噬细胞对 DGP 的作用

### 3.1 M1, M2 型巨噬细胞在 DGP 中的作用

M1巨噬细胞是可以产生促炎细胞因子的巨噬细胞, 被称为经典型巨噬细胞, 具有很强的杀死微生物特性, 但是这些特异也容易引起组织破坏。M1巨噬细胞上调细胞内细胞因子信号传导抑制剂3(suppressors of cytokine signaling-3, SOCS3)的表达, 激活诱导型一氧化氮合酶(NOS2或iNOS)产生NO, 在DGP患者体内高血糖条件下, IFN- $\gamma$ /STAT1依赖性通路的活性氧中间体的产生和凋亡增加, M1巨噬细胞加剧了对健康有害的炎症过程<sup>[20]</sup>。同时DGP患者体内具有的高血

糖环境诱发的氧化应激被认为是导致糖尿病多种并发症的主要因素,而氧化应激反应水平的上升使得ROS产生过多,超出机体的清除能力,导致体内氧化作用和抗氧化作用失衡而引发损伤,常伴有ROS产生增加和抗氧化防御系统功能损伤,是造成细胞炎症反应加重和细胞损伤的主要原因<sup>[21]</sup>。当DGP发生时,M2型巨噬细胞可相应调节其血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)的表达水平,HO是血红素氧化代谢过程中的限速酶,当消化道发生疾病时主要表达为HO-1型,其可以通过抗氧化反应以降低细胞炎症反应加重造成的损伤<sup>[21]</sup>。而Priour等<sup>[22]</sup>的实验证明:DGP患者胃肠道固有层中M2型巨噬细胞具有调节HO-1表达水平的功能。Choi等<sup>[2]</sup>的实验则表明:在造模大鼠发生糖尿病的早期,胃内M2巨噬细胞的HO-1水平均保持上调的趋势以抵抗胃部细胞炎症反应和细胞损伤所造成的排空延迟的发生,而相比之下当病情进一步进展而发生胃排空延迟(即胃轻瘫)时,M2型巨噬细胞上调HO-1表达的机制出现紊乱。同时研究<sup>[23]</sup>发现固有层细胞炎症反应程度和M2型巨噬细胞的数量有明显的相关性。Muller等<sup>[9]</sup>的实验研究则发现:巨噬细胞的不同表型在神经介导肌肉收缩时起不同的作用,M2型巨噬细胞含量较高的治疗组其胃肠道蠕动频率及幅度较模型组均明显好转。可见巨噬细胞M2对HO-1的调控作用是改善DGP患者消化道细胞损伤的关键因素,M2型巨噬细胞在维持正常蠕动和抵抗炎症反应造成的细胞损伤的过程中起重要作用,其数量的增减对DGP的发展进程有重要影响。

### 3.2 巨噬细胞的 M1/M2 动态平衡在 DGP 中的作用

美国卫生署糖尿病与消化系和肾脏疾病研究中心(NIDDK)胃轻瘫临床研究联合会<sup>[24]</sup>通过对临床患者的胃组织进行试验,结果表明:固有巨噬细胞的总量是固定的,当DGP发生时只有M2型转变为M1型后胃排空延迟才会进行性加重,M1型促炎性巨噬细胞的增多以及相应的炎症反应造成的细胞损伤被认为是造成胃肠道细胞损伤的主要原因。同时Bernard等<sup>[18]</sup>通过动物实验发现:当M2型巨噬细胞数量减少时予外界刺激使M1型巨噬细胞也相应缺乏,糖尿病鼠并不会出现组织细胞的损坏而发生胃排空延迟的病症,由此可见M1, M2之间相对数量的变化是对组织产生不同影响的关键。Choi等<sup>[25]</sup>研究表明:在造模大鼠发生糖尿病的早期,胃内M2巨噬细胞数量相对正常以抵抗胃部细胞炎症反应和细胞损伤所造成的

排空延迟的发生,而当病情进一步进展并发生胃排空延迟(即胃轻瘫)时,部分M2型巨噬细胞转化为M1型,M2型巨噬细胞的数量相对减少,随着DGP病程的发展,组织内M1/M2型比例相应增大,M1型巨噬细胞的相对上升造成炎症反应加重而造成细胞损伤,胃部细胞正常功能受到阻碍而DGP胃排空延迟症状进行性加重。Cipriani等<sup>[13]</sup>的实验结果也表明:胃排空延迟的发生时组织间炎症反应加重,但不会伴随巨噬细胞总量的改变,却伴随着M2型巨噬细胞数量相对减少,M1巨噬细胞数量相对增加。处于动态平衡下的巨噬细胞M1/M2被打破,M1/M2比例失调是造成DGP病程进一步加重的重要影响因素。据此可以推断,巨噬细胞M1/M2之间的动态平衡走向可以影响胃轻瘫的发展进程。

## 4 结语

巨噬细胞的M1, M2型的相对数量与DGP的病程发展有重要关系,M1/M2型之间的动态平衡变化可以相应改善胃组织中微环境的中的氧化应激及炎症反应水平,降低组织细胞损伤程度从而抑制胃排空延迟病程的发展。通过调节巨噬细胞表型之间的动态平衡可能是治疗DGP疾病的一个新方法,但临床治疗效果与体外细胞学实验和动物模型实验的结果是否完全一致还有待进一步的研究。以巨噬细胞为治疗靶点在人体内胃肠道的相关试验还并未得到广泛的开展,巨噬细胞在黏膜层、肌肉层对胃部运动所产生的不同作用尚未得出明确而结论,以期在众多实验研究的基础上通过后续研究为临床治疗提供更精确的治疗途径或用药指导。

## 参考文献

1. Choung RS, Rd LG, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(1): 82-88.
2. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 2055-2064, 2064. e1-2.
3. Nusrat S, Bielefeldt K. Gastroparesis on the rise: incidence vs awareness?[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(1): 16-22.
4. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, et al. Gastroparesis and

- functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(2): 113-133.
5. Janssen P, Harris MS, Jones M, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1382-1391.
  6. Lelic D, Brock C, Simrén M, et al. The brain networks encoding visceral sensation in patients with gastrointestinal symptoms due to diabetic neuropathy[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(1): 46-58.
  7. Santhanam P, Marashdeh W, Solnes L. Functional imaging of evaluation of diabetic gastroparesis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(3): 222-226.
  8. Pasricha PJ, Mehta KR, May KP, et al. Characterization of the inflammatory response in idiopathic gastroparesis reveals a role for macrophage derived factors[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): S709.
  9. Muller PA, Rajani GM, Stevanovic K, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility[J]. *Cell*, 2014, 158(2): 300-313.
  10. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes[J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 792.
  11. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10): 929-937.
  12. Bain CC, Scott CL, Uronenhansson H, et al. Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors[J]. *Mucosal Immunology*, 2013, 6(3): 498-510.
  13. Cipriani G, Gibbons SJ, Verhulst PJ, et al. Diabetic Csf1 op/op, mice lacking macrophages are protected against the development of delayed gastric emptying[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(1): 40-47.
  14. Up Noh S, Lee WY, Kim WS, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in footpad skin lesions with diabetic neuropathy[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918775482.
  15. Murray PJ. Macrophage activation and polarization[J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(4): 235-236.
  16. 高炎, 卢刚, 王雅媛, 等. 针刺治疗糖尿病胃轻瘫机制研究进展和思考[J]. *Acupuncture Research*, 2017, 42(4): 367-371.  
GAO Yan, LU Gang, WANG Yayuan, et al. Prospects and progress on the mechanisms of acupuncture underlying improvement in diabetic gastroparesis[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2017, 42(4): 367-371.
  17. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604.
  18. Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, et al. Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(9): 1275-1284.
  19. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 36-48.
  20. Jin QH, Shen HX, Hui W, et al. Curcumin improves expression of SCF/c-kit through attenuating oxidative stress and NF- $\kappa$ B activation in gastric tissues of diabetic gastroparesis rats[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 12.
  21. Xu L, Li Z, Guo F. Curcumin improves expression of ghrelin through attenuating oxidative stress in gastric tissues of streptozotocin-induced diabetic gastroparesis rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 718(1/3): 219-225.
  22. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 797-809.
  23. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1575-1585. e8.
  24. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular changes in human diabetic and idiopathic gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1575-1585.
  25. Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, et al. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2399-2409.

本文引用: 李雅清, 李慧, 安振涛, 田耀洲. 巨噬细胞在糖尿病胃轻瘫中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 2026-2029. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.033

**Cite this article as:** LI Yaqing, LI Hui, AN Zhentao, TIAN Yaozhou. Research progress of macrophages in diabetic gastroparesis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 2026-2029. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.033