

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.041

巨噬细胞对 2 型糖尿病免疫炎症性反应作用的研究进展*

吴红综述,梁尚栋[△]审校

(南昌大学医学院生理学教研室,南昌 330006)

[关键词] 糖尿病,2 型;巨噬细胞;免疫炎症性反应;细胞因子;嘌呤受体

[中图分类号] R587.1;R589

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3861-03

巨噬细胞在机体先天性免疫及适应性免疫过程中均发挥着重要作用,它会对不同微环境下的信号做出反应,分化或激活成明显具有组织特异性的亚型,其两种激活方式分别为经典活化型(classically activated, M1 型)和替代活化型(alternatively activated, M2 型),与此相平行适应的是适应性免疫细胞 Th1 和 Th2 的分化^[1-2]。正常状态下,组织中既有 M1 型巨噬细胞,也有 M2 型巨噬细胞,两者保持动态平衡。2 型糖尿病(T2DM)患者可诱导巨噬细胞产生炎症因子激活补体,同时诱导内皮细胞产生黏附因子,使内皮功能受损,加速炎症反应过程^[3]。因此,免疫炎症性反应影响 T2DM 的病理变化,巨噬细胞分泌的细胞因子及抗原提呈等作用可影响 T2DM 的发病及进展。本文拟从免疫炎症性反应在 T2DM 发病中的作用、巨噬细胞在影响 T2DM 病程中所涉及的细胞因子及嘌呤受体介导的机制方面进行综述。

1 免疫炎症性反应在 T2DM 发病中的作用

胰腺 β 细胞功能障碍是机体对胰岛素抵抗失代偿的关键,构成了糖尿病发生发展的核心。炎症可通过多环节直接损伤 β 细胞功能甚至促进 β 细胞死亡。炎症和趋化因子对胰腺 β 细胞功能的慢性损伤是 T2DM 患者渐进性 β 细胞衰竭的关键。过度表达的 INF-γ、TNF-α、IL-1β 等均可激活胰腺 β 细胞中的核因子-κB(NF-κB),促进炎症介导的细胞凋亡^[4]。炎症还可损伤线粒体、葡萄糖激酶以及葡萄糖转运因子(GLUT2)的功能、触发氧化应激反应、促发内质网应激等,最终导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌障碍,甚至 β 细胞凋亡。炎症、趋化因子募集免疫细胞的间接破坏作用也是 T2DM 胰腺自身免疫反应性 β 细胞杀伤作用的基础。促炎症的 Th1 与抗炎症的 Th2 之间的比例功能平衡是维持免疫稳态、避免自身免疫性及慢性炎症性疾病的基础,而纠正 Th1/Th2 细胞比例的平衡即可有效逆转肥胖相关的慢性炎症以及胰岛素抵抗状态^[5]。

2 巨噬细胞诱导细胞因子及胰腺 β 细胞功能障碍导致 T2DM 的发生

2.1 巨噬细胞与胰腺 β 细胞功能障碍在 T2DM 的发病机制中具有重要作用 有学者认为 T2DM 的发病机制是由凋亡相关分子 Fas 和 Fas 配体不能有效地抑制调节性 T 细胞(Tregs)从而在 Th1/Th2 的免疫反应上发生偏差或导致胰腺 β 细胞的耐受出现抑制^[6]。T2DM 患者除胰腺 β 细胞功能存在缺陷外,其体内还存在多种细胞功能障碍,包括脂肪细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞等,造成瘦素、脂联素、抵抗素、TNF、IL 等多种激素和细胞因子的分泌异常。研

究证明脂肪细胞分泌功能障碍可引起慢性低度炎症,导致全身代谢紊乱及功能障碍^[7]。同时,T2DM 患者胰腺 β 细胞、骨骼肌细胞、单核巨噬细胞等组织细胞普遍存在高血糖、炎症反应、缺氧、缺血等应激因素的作用,导致内质网应激反应明显,影响蛋白质的合成及空间折叠,进而损害细胞功能或诱导炎症细胞因子分泌增加^[8-10]。

2.2 巨噬细胞在 T2DM 中所涉及的炎症细胞因子 在巨噬细胞激活为 M1 型或 M2 型的同时,可产生不同性质的炎症细胞因子。其中,M1 型以促炎症细胞因子为主(如 TNF-α),而 M2 型则产生抗炎症细胞因子(如 IL-10)。越来越多的证据表明低度炎症状态与肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 及代谢综合征共存,并与它们的发展有关联^[11]。研究发现 TNF-α 在调节机体组织糖、脂肪代谢中起重要作用。TNF-α 可直接抑制脂肪、肌肉细胞膜上的葡萄糖转运蛋白,使其表达减少、功能减退。肥胖者的脂肪组织及其他细胞中 TNF-α 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著高于健康者,说明 TNF-α 通过促进脂肪分解引起血浆游离脂肪酸水平升高,并抑制胰岛素受体,降低胰岛素作用,从而导致胰岛素抵抗^[12]。IL-10 是与肥胖及 T2DM 相关的主要抗炎症细胞因子,可抑制 T2DM 高血糖及其他炎症因子的水平,如 IL-10 可以保护脂肪细胞免受 TNF-α 的损伤,这可能对 T2DM 的发病具有一定的保护作用^[13]。研究发现人、小鼠和猪的部分免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞)均能在病原体被消灭后合成 IL-10 蛋白。IL-10 蛋白可抑制其所在免疫细胞的部分基因表达,使其不能继续指导合成攻击病原体的蛋白^[14]。

2.3 炎症反应和自身免疫反应的双重作用导致胰腺 β 细胞凋亡 炎症因子广泛参与了糖尿病所致血管损伤的系列病理过程,如黏附分子表达增加、趋化因子的释放、单核细胞募集、白细胞黏附及迁移、巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白、巨噬细胞活化、泡沫细胞形成、活化的单核细胞释放一系列细胞因子、平滑肌细胞迁移和增殖等,最终形成血管粥样斑块^[15]。T2DM 作为自身免疫性疾病,由肥胖相关的慢性脂肪组织炎症和由高糖高脂诱导的 β 细胞应激状态均可引发机体发生病理改变,提供激活先天性免疫和适应性免疫的危险信号从而引起免疫炎症性反应^[16]。高血糖症将提高胰腺 β 细胞抗原(如 GAD)的表达,于是 β 细胞容易受到自身抗体(如抗-GAD)的攻击,而抗-GAD 抗体是 T2DM 中最常见的抗体之一^[17]。在胰腺 β 细胞表面,CD⁸⁺ T 细胞可通过与主要组织相容性复合物 I (MHC-I)分子结合而产生细胞毒素。T 细胞和巨噬细胞通

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171184,31060139,30860086);第二批江西省“赣鄱英才 555 工程”领军人才项目;江西省教育厅科技项目(GJJ13155)。作者简介:吴红(1975—),在读博士,副主任技师,主要从事血液生理学及病理生理学。△ 通讯作者,E-mail:liangsd88@163.com。

过自分泌作用和旁分泌作用释放炎症细胞因子将胰腺炎症反应进一步扩大。在炎症反应和自身免疫反应的双重作用下导致胰腺 β 细胞凋亡^[18],进一步减少了胰岛素的分泌,加重高血糖症。

3 巨噬细胞在 T2DM 的调控作用及其嘌呤信号转导机制

3.1 嘌呤受体兴奋引起巨噬细胞的活化从而激活不同的信号通路 广泛存在于细胞外的 ATP 可影响一系列生理病理反应,诸如趋化因子信号的产生、不同免疫细胞的激活、炎症细胞的迁移增殖分化及释放不同炎症介质等^[19]。炎症状态下,ATP 可从应激细胞或死亡细胞中释放到细胞外,通过与细胞膜上的不同嘌呤受体(如 $P2X_7$ 受体)结合发挥不同的生理或病理作用^[20]。细胞外的 ATP 可激活巨噬细胞上的 $P2X_7$ 受体,介导细胞内的 K^+ 外流,诱导 NF- κ B 介导的 caspase-1 活化。在 caspase-1 的酶切作用下 IL-1 β 前体蛋白转变为成熟体,分泌溶酶体内的 IL-1 β 释放到细胞质中^[21]。此外, $P2X_7$ 离子通道受体的开放,引起 Ca^{2+} 大量内流,胞内 Ca^{2+} 浓度升高可使钙调素依赖性蛋白激酶 II 和 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶 A2 激活,诱发分泌性溶酶体内的 IL-1 β 成熟体蛋白释放至细胞质。 $P2X_7$ 受体参与炎症体形成和 caspase 激活过程。敲除 $P2X_7$ 受体后的小鼠腹腔巨噬细胞,ATP 刺激不能释放 IL-1 β ; $P2X_7$ 基因敲除小鼠体内产生细胞因子的信号途径同样受损。这些结果表明 $P2X_7$ 受体激活所提供的信号可影响 IL-1 β 成熟释放和细胞因子的激活^[22]。巨噬细胞产生并分泌的 IL-1 β 是 IL-1 家族中最重要的细胞因子,它可在机体感染、损伤及免疫应答中起重要作用,同时也是急、慢性炎症反应的主要介导因子^[21]。因此,在免疫炎症反应过程中,释放到细胞外的 ATP 与嘌呤受体的结合能够引起巨噬细胞的活化,活化的巨噬细胞激活不同的信号通路促进或抑制免疫炎症反应。

3.2 巨噬细胞来源的 ATP/腺苷可通过调节巨噬细胞的激活方式维持组织的稳态 虽然体内存在不同的巨噬细胞亚型,但由炎症 M1 型巨噬细胞转向调控性 M2 型巨噬细胞的潜在机制尚未明了,有学者认为巨噬细胞的这种转变取决于其激活状态时所处的程序^[23]。组织中的巨噬细胞在细胞代谢中主要依赖于糖酵解,因此糖酵解在巨噬细胞炎症反应中扮演着关键角色。细胞内糖酵解产生 ATP,TLR 激活巨噬细胞导致糖酵解来源的 ATP 通过巨噬细胞泛连接蛋白-1(pannexin-1)通路释放到细胞外。胞外 ATP 是损伤相关分子,它通过作用于巨噬细胞 $P2X_7$ 受体使其释放促炎症反应介质,产生 NLRP3,导致炎症细胞因子激活^[24]。在数小时的刺激下,巨噬细胞可通过 CD39 快速水解胞外 ATP 并将其完全转化为腺苷。低浓度的胞外 ATP 可将巨噬细胞的极化状态由炎症转向调控激活状态,在此期间释放及水解 ATP。TLR 激活的巨噬细胞同时经历转录程序,发展为调控激活状态。来源于胞外 ATP 降解的腺苷可明显抑制 TNF- α 和 IL-12 的合成,并提高 IL-10 的表达,这也是低浓度的胞外 ATP 调控型巨噬细胞激活的显著特点。更为重要的是 ATP 降解产生腺苷类嘌呤物质可上调一系列免疫调控因子,包括亲肝素性上皮生长因子(heparin binding epidermal growth factor, HB-EGF)、鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinase 1, Sphk1)、IL-33。但 ATP 降解产生腺苷不能上调 Fizz1(found in inflammatory zone)和甘露醇受体^[25]。这些结果表明 ATP/腺苷是有选择地调控巨噬细胞的激活。

3.3 巨噬细胞调控 T2DM 的发生及发展进程 研究发现 T2DM 的病理进程常伴随着局部组织炎症,其显著特征就是巨噬细胞浸润。多种 T2DM 动物模型均可出现不同程度的胰腺

炎症,浸润的巨噬细胞会随着其胰腺中 IL-1 β 表达量增加而增多。在病原相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP)的作用下,ATP 可从应激状态下的胰腺 β 细胞中释放,ATP 通过一系列“寻找自我(find me)”信号(细胞趋化作用)招募巨噬细胞到应激的胰腺 β 细胞周围^[21]。ATP 与巨噬细胞的嘌呤受体结合产生一系列级联反应,释放促炎症细胞因子(如 IL-1 β),而随着 IL-1 β 的升高又进一步诱使巨噬细胞聚集,将胰腺的炎症反应进一步扩大。同时 IL-1 β 上调细胞 Fas 的表达,激活 T 细胞通过死亡域信号诱导胰腺 β 细胞凋亡^[18],导致胰腺功能受损。如果巨噬细胞通过 CD39 快速水解胞外 ATP,使胞外 ATP 完全转化为腺苷,腺苷可明显抑制 TNF- α 和 IL-12 的合成,提高抗炎症细胞因子 IL-10 的表达。低浓度的胞外 ATP 迅速降解为腺苷后可将巨噬细胞的极化状态由炎症转向调控激活状态,促进胰腺功能的修复。

4 结论与展望

综上所述,巨噬细胞作为先天性免疫和适应性免疫的重要参与者,可通过分泌细胞因子及抗原提呈等作用影响并调控免疫炎症反应的进程,特别是巨噬细胞不同激活方式形成的 M1 型或 M2 型将直接决定炎症反应的最终结果。虽然 T2DM 发病的具体机制尚未完全明确,但由巨噬细胞在免疫炎症反应中的调控作用及 ATP/腺苷介导的嘌呤信号转导机制可在一定程度上影响其病情的进程。调节炎症反应过程中的巨噬细胞功能或影响 ATP/腺苷介导的嘌呤信号转导通路是否可改善 T2DM 患者的临床症状,由此途径将对 T2DM 的临床免疫炎症治疗开辟新的思路。

参考文献

- [1] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets; cancer as a paradigm [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 889-896.
- [2] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages; mechanism and functions [J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604.
- [3] 刘红, 林小红. 亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者高敏 C 反应蛋白水平与大血管病变的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 511-513.
- [4] Donath MY, Bni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, et al. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2009, 24(6): 325-331.
- [5] Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 921-929.
- [6] Eller K, Kirsch A, Wolf AM, et al. Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2954-2962.
- [7] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85-97.
- [8] Jing G, Wang JJ, Zhang SX. ER stress and apoptosis: a new mechanism for retinal cell death [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012(1): 589589.
- [9] Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes; mecha-

- nism of activation[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11):3090-3098.
- [10] Tabet F, Lambert G, Cuesta Torres LF, et al. Lipid-free apolipoprotein A-I and discoidal reconstituted high-density lipoproteins differentially inhibit glucose-induced oxidative stress in human macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5):1192-1200.
- [11] Ding EL, Smit LA, Hu FB. The metabolic syndrome as a cluster of risk factors; is the whole greater than the sum of its parts; comment on "the metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis" [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(5):484-485.
- [12] Sobti RC, Kler R, Sharma YP, et al. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360(1/2):1-7.
- [13] Kahraman S, Yilmaz R, Arici M, et al. IL-10 genotype predicts serum levels of adhesion molecules, inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2006, 19(1):50-56.
- [14] Lee CH, Hsu P, Nanan B, et al. Novel de novo mutations of the interleukin-10 receptor gene Lead to infantile onset inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11):1551-1556.
- [15] 何文凤, 倪海燕, 吕湛. 2 型糖尿病患者血糖波动致动脉粥样硬化发病机制研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(4):1700-1702.
- [16] Ishigame H, Zenewicz LA, Sanjabi S, et al. Excessive Th1 responses due to the absence of TGF- β signaling cause autoimmune diabetes and dysregulated Treg cell homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(17):6961-6966.
- [17] Mohammed IM, Nanette S. Adult-Onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5):908-913.
- [18] Bianca K, Thomas M. Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Gerontology*, 2014, 60:189-196.
- [19] Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, et al. The grateful dead; damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220(1):60-81.
- [20] Castrichini M, Lazerini PE, Gamberucci A, et al. The purinergic P2 \times 7 receptor is expressed on monocytes in Behet's disease and is modulated by TNF- α [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1):227-238.
- [21] Jacob F, Pérez Novo C, Bachert C, et al. Purinergic signaling in inflammatory cells; P2 receptor expression, functional effects, and modulation of inflammatory responses [J]. *Purinergic Signal*, 2013, 9(3):285-306.
- [22] Amarjit M. New insights of P2X₇ receptor signaling pathway in alveolar functions mishra[J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20:26.
- [23] Trial J, Cieslik KA, Haudek SB, et al. Th1/M1 conversion to th2/m2 responses in models of inflammation lacking cell death stimulates maturation of monocyte precursors to fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2013, 4(9):287.
- [24] Cohen HB, Mosser DM. Extrinsic and intrinsic control of macrophage inflammatory responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(5):913-919.
- [25] Jiang HR, Milovanovi M, Allan D, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- γ production and inducing alternatively activated macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7):1804-1814.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-06-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.042

细胞因子在子痫前期发病中的作用研究进展*

李银锋¹, 顾焱¹, 韩磊^{1,2}综述, 李力^{1△}审校

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042; 2. 解放军 306 医院妇产科, 北京 100101)

[关键词] 子痫前期; 细胞因子; 发病机制

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3863-03

1 子痫前期(PE)的病理基础

PE 的发生有 2 个阶段^[1], 第 1 阶段, 即胎盘阶段, 是母体子宫螺旋动脉重铸不足致胎盘血液供应减少, 进而导致胎盘的缺血及缺氧。第 2 阶段, 即外周血阶段, 为广泛的内皮功能障碍。

胎儿的血液供应来自于母体子宫螺旋动脉流入的胎盘血液, 螺旋动脉是子宫蜕膜的终末分支。在正常情况下, 胎盘滋

养层细胞侵入子宫螺旋动脉, 引起动脉内皮及血管重铸, 血管扩张, 以增加胎盘和胎儿的血液供应。然而, 在 PE 时, 滋养层细胞侵袭不足, 血管腔扩张减少, 无法输送足够的血到胎盘, 在中期妊娠时缺血会越来越严重。同时滋养层细胞侵袭不足, 子宫螺旋动脉的重铸也可引起急性动脉粥样硬化, 引起内皮的破坏, 纤维素样坏死和白细胞浸润, 动脉部分或完全堵塞, 导致胎盘缺氧^[2]。胎盘的缺血、缺氧会引起内皮细胞的损伤、激活, 导

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31470886); 青年科学基金资助项目(81401224)。 作者简介: 李银锋(1990—), 硕士, 主要从事妇产科学研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: cqlili@tmmu.edu.cn。