

巨噬细胞与急性胰腺炎关系的研究进展

党胜春, 张建新

党胜春, 张建新, 江苏大学附属医院普外科 江苏省镇江市 212001

国家自然科学基金资助项目, No. 30772117

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2007097

作者贡献分布: 党胜春与张建新对此文所作贡献均等; 与本综述相关课题由党胜春与张建新设计; 本文写作由党胜春完成; 文献采集归纳由党胜春完成; 修改和审校由张建新完成。

通讯作者: 张建新, 212001, 江苏省镇江市解放北路438号, 江苏大学附属医院普外科. zhangjx@ujs.edu.cn

电话: 0511-85026310 传真: 0511-85038661

收稿日期: 2007-10-13 修回日期: 2008-07-08

接受日期: 2008-07-16 在线出版日期: 2008-08-08

Advances in the relationship between macrophage and acute pancreatitis

Sheng-Chun Dang, Jian-Xin Zhang

Sheng-Chun Dang, Jian-Xin Zhang, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772117; and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2007097

Correspondence to: Jian-Xin Zhang, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. zhangjx@ujs.edu.cn

Received: 2007-10-13 Revised: 2008-07-08

Accepted: 2008-07-16 Published online: 2008-08-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) has seriously endangered the life and health of human beings, and it is often accompanied with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), serious infections, septic shock and multiple organ dysfunction syndrome, which lead to death of patients. With the deep study on the pathogenesis of AP mechanism, it is demonstrated that macrophages play an important role in antigen presentation-activated immune responses of AP patients. This paper reviews the progress in the relationship between macrophages and acute pancreatitis.

Key Words: Macrophage; Acute pancreatitis; Pancreas

Dang SC, Zhang JX. Advances in the relationship between macrophage and acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2493-2496

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)已严重危及人类的生命健康, 其后期常出现全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、严重感染、感染性休克及多器官功能障碍综合征, 导致死亡。随着对AP发病机制研究的不断深入, 巨噬细胞在急性胰腺炎时抗原递呈激活免疫反应中起重要的作用。本文就巨噬细胞与急性胰腺炎关系的研究进展作一综述。

关键词: 急性胰腺炎; 巨噬细胞; 胰腺

党胜春, 张建新. 巨噬细胞与急性胰腺炎关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2493-2496

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2493.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)已严重危及人类生命, 是当前临床治疗的难题之一, 其病死率仍高达30%^[1]。近年来细胞因子在SAP发病机制中的作用受到广泛关注和重视, 并提出阻断细胞因子的恶性循环以提高SAP治愈率的新目标, 粒细胞过度激活, 体内促炎/抗炎自稳机制的持续性失衡是导致SAP发展的中心环节^[2]。目前国内外采用的治疗手段如抑制胰酶、药物免疫治疗(如抗内毒素单抗、IL-1受体拮抗剂及TNF- α 受体拮抗剂等), 尽管能够改善临床症状, 但都不能根本逆转其已存在的结构改变^[3-4]。在SAP的治疗上, 国内外尚无重大突破。越来越多的研究表明^[5-6], 全身促炎性细胞因子的过度释放是SAP局部和全身病情恶化的主导因素。巨噬细胞的浸润与激活是SAP发展的最初事件的启动因子^[7], 同时也是产生多器官功能衰竭的一个重要病理生理步骤。针对巨噬细胞的细胞水平的治疗由此成为热点, 调整巨噬细胞的功能成为SAP治疗的新研究方向。

近年来大量的研究表明, SAP时损伤的胰腺组织作为炎症刺激物激活巨噬细胞等炎症细胞, 释放大量细胞因子, 从而触发炎症介质瀑布样

■背景资料

急性胰腺炎已严重危及人类的生命健康, 其后期常出现全身性炎症反应综合征、严重感染、感染性休克及多器官功能障碍综合征, 导致死亡。随着对AP发病机制研究的不断深入, 巨噬细胞在急性胰腺炎时抗原递呈激活免疫反应中起重要的作用。

■同行评议者

杨维良, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科; 吴健雄, 教授, 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院腹部外科

■ 研发前沿

本文总结了近年来国内外关于巨噬细胞在急性胰腺炎中的关系研究情况,提出基于巨噬细胞治疗急性胰腺炎的可能性。

级联反应,引起胰外器官的损伤。TNF- α 、IL-1 β 和血小板活化因子等细胞因子的大量产生和释放是SAP从胰腺局部病变迅速发展为全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的关键所在^[8-9]。

1 胰腺巨噬细胞与SAP

SAP是从胰腺局部病变进展而来的全身性炎症反应过程,巨噬细胞在炎症反应中发挥重要作用,其产生的多种细胞因子和炎症介质是炎症反应发生、发展、协调与消散的内在机制。这种炎症过程造成的微环境变化,使得胰腺对损伤性刺激更为敏感。抑制胰腺巨噬细胞的活化能够增强胰腺对损伤因素的抵抗力,不仅能够改善胰腺本身的病理损害并在一定程度上改善预后。SAP早期炎症反应主要与胰腺实质、胰周浸润的巨噬细胞有关,最终将导致多器官功能衰竭^[10]。SAP发病时,病变胰腺组织作为抗原或炎症刺激物激活巨噬细胞释放大量的细胞因子,从而触发炎症介质瀑布样级联反应,引起胰外器官的损伤^[11]。当机体发生AP时,浸润到胰腺的中性粒细胞和单核巨噬细胞产生促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-1等^[12],而且存在着从胰腺到外周组织由高到低浓度的梯度分布^[13]。Hughes *et al*^[14]用无菌鼠证实了AP时TNF- α 升高与内毒素无关,推断TNF- α 在AP的发病机制中起着始动作用。Van Laethem *et al*^[15]在用蛙皮素诱导的小鼠AP中发现,IL-10通过抑制活化的巨噬细胞释放TNF- α ,从而下调ICAM-1和VCAM-1的表达以及控制IL-1和IL-8的释放,进而抑制白细胞的趋化以及白细胞和内皮细胞的黏附,减轻AP早期的炎症反应。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种重要的前炎症因子,能促使巨噬细胞在炎症局部的聚集、增生、活化,增强其黏附、吞噬作用,并能促进多种致炎细胞因子的生成,抵消糖皮质激素的免疫抑制作用,是全身性炎症反应综合征中的关键介质。MIF在急性重症胰腺炎发病中起着重要的作用, Sakai *et al*^[16]的研究提示,在SAP的发生发展中,患者血清巨噬细胞移动抑制因子水平明显升高,抗-MIF抗体能降低实验性SAP大鼠的死亡率。

2 腹腔巨噬细胞与SAP

腹腔巨噬细胞(peritoneal macrophages, PM)因为其本身的功能特点和位置关系,可能在SAP所致SIRS或多器官功能衰竭的发生、发展中扮演重要角色。腹腔中(胰腺周围,大网膜,腹膜)常驻

巨噬细胞占全身单核/巨噬细胞总数的大约8%,对腹腔炎症反应和免疫防御功能有重要作用。Ma *et al*^[17]研究发现,使用白藜芦醇(resveratrol)后可以减少体外培养的PM的NF- κ B与iNOS的表达,减少培养基与血清TNF- α 、IL-1与NO的水平。活体实验也证实,干预巨噬细胞可以减轻胰腺炎的严重程度。PM可以通过分泌大量的TNF- α 和IL-1 β 等细胞因子影响SAP的严重程度^[11]。Shifrin *et al*^[17]研究表明,在SAP时,巨噬细胞分泌的促炎细胞触发胰腺局部及全身的炎症反应,使用氯膦酸二钠(clodronate)脂质体使小鼠体内的巨噬细胞衰竭后,胰腺局部及全身的炎症反应明显减轻,而对其他细胞无影响。Mikami *et al*^[18]使用该脂质体使小鼠体内的PM衰竭后,发现其可以减轻胰腺局部、腹腔以及肺部炎症反应,提示PMA对于全身炎症反应综合征的发生和发展具有重要的作用。

3 肺巨噬细胞与SAP

肺脏是SAP时胰外器官中最容易受到损害的器官,其功能变化对疾病预后的影响也最明显。SAP肺损伤及其随后发生的ARDS往往SAP多器官功能衰竭始发器官也是主要的累及器官。巨噬细胞在胰腺里是正常的常驻细胞,而在急性胰腺炎中,他们可以将局部的炎症向远处的器官播散。Gloor *et al*^[19]通过使用钆来阻断巨噬细胞活性的研究发现,胰腺炎的严重程度并未发生改变,而与胰腺炎相关的肺损伤却有所下降。Cheng *et al*^[20-22]在AP合并肺损伤的大鼠模型使用GdCl₃使肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)凋亡,明显减轻肺损伤。观察SAP大鼠AM功能变化时发现,诱导SAP后AM分泌TNF- α 和一氧化氮逐渐增加。同时,肺泡巨噬细胞TNF- α mRNA和诱导型一氧化氮合酶mRNA的表达与TNF- α 和一氧化氮的变化趋势相同,AM活化可能在SAP肺损伤中起重要作用。研究表明,除了AM外,肝巨噬细胞的激活也参与了SAP时肺损伤^[23]。调整MIF对AP相关性肺损伤有保护作用,间接表明AM在肺损伤中具有重要的作用^[24]。

4 肝巨噬细胞与SAP

肝脏是人体最大的巨噬细胞储库,在SAP全身反应中的作用是比较独特的。实验证实,枯否氏细胞(kupffer cell)产生的TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子是导致肝细胞损伤和肝脏功能障碍的直接原因^[25-26]。阻止肝巨噬细胞TNF- α 、IL-1 β 的产生可以减轻肝的损伤^[27]。目前越来越多的研究表明,

SAP发生时的肝细胞凋亡可能是导致肝功能衰竭的重要原因^[28-32]。TNF- α 等细胞因子在细胞凋亡中的作用已较明确, 但SAP发生时尚存在一些特异性的凋亡机制。Hori *et al*^[33]研究发现, SAP发生时巨噬细胞来源的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是诱导肝细胞凋亡的主要原因之。

5 结论

SAP的发病过程异常复杂, 巨噬细胞及其分泌的细胞因子在其发生、发展的进程中具有很重要的作用。针对巨噬细胞的靶向治疗研究是当今医学的前沿课题, 困扰其临床应用的一个难点是在各系统的不同病理、生理条件下, 如何对巨噬细胞的功能状态进行监测。目前对巨噬细胞的研究目前多为在一定时间内处死实验动物, 对组织进行切片等检查。而这些侵袭性的方法, 不能对巨噬细胞在同一动物体内的迁徙增殖情况进行动态的观察, 故需要非侵袭的手段来对体内的巨噬细胞进行监测。

6 参考文献

- 1 Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T, Sato A, Masamune A, Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 40-49
- 2 Hirota M, Sugita H, Maeda K, Ichibara A, Ogawa M. [Concept of SIRS and severe acute pancreatitis] *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2128-2136
- 3 Masamune A, Shimosegawa T. [Anti-cytokine therapy for severe acute pancreatitis] *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2116-2121
- 4 Folch E, Serrano A, Sabater L, Gelpi E, Roselló-Catafau J, Closa D. Soluble receptors released during acute pancreatitis interfere with the detection of tumor necrosis factor- α . *Crit Care Med* 2001; 29: 1023-1026
- 5 Folch-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells. *J Pathol* 2007; 211: 383-388
- 6 Takei M, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions. *Cytokine* 2006; 35: 295-301
- 7 Shifrin AL, Chirmule N, Zhang Y, Raper SE. Macrophage ablation attenuates adenoviral vector-induced pancreatitis. *Surgery* 2005; 137: 545-551
- 8 Birner P, Schindl M, Obermair A, Plank C, Breitenacker G, Oberhuber G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 4693-4696
- 9 邓伟, 梁力建. 血管生成素及受体和VEGF在人肝细胞癌组织中的表达及作用. *中国现代医学杂志* 2005; 15: 1297-1300
- 10 Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 271-276
- 11 马振华, 马清涌, 沙焕臣, 王连才, 张梅. 腹腔巨噬细胞在大鼠重症急性胰腺炎发病机制中的作用. *西安交通大学学报(医学版)* 2006; 27: 590-592, 601
- 12 李红光, 周总光, 雷松, 朱林, 郑雪莲, 张鸿彦, 王永, 张建成. 人急性胰腺炎早期外周血单核细胞Toll样受体4表达变化. *中国普外基础与临床杂志* 2006; 13: 197-200
- 13 Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 148-157
- 14 Hughes CB, Gaber LW, Kotb M, Mohey el-Din AB, Pabst M, Gaber AO. Induction of acute pancreatitis in germ-free rats: evidence of a primary role for tumor necrosis factor- α . *Surgery* 1995; 117: 201-205
- 15 Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Devière J. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998; 43: 408-413
- 16 Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736
- 17 Ma ZH, Ma QY, Wang LC, Sha HC, Wu SL, Zhang M. Effect of resveratrol on peritoneal macrophages in rats with severe acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2005; 54: 522-527
- 18 Mikami Y, Takeda K, Shibuya K, Qiu-Feng H, Shimamura H, Yamauchi J, Egawa S, Sunamura M, Yagi H, Endo Y, Matsuno S. Do peritoneal macrophages play an essential role in the progression of acute pancreatitis in rats? *Pancreas* 2003; 27: 253-260
- 19 Gloor B, Todd KE, Lane JS, Lewis MP, Reber HA. Hepatic Kupffer cell blockade reduces mortality of acute hemorrhagic pancreatitis in mice. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 430-435
- 20 Cheng S, Song MM, Li ZH, He SG. [The protective role of gadolinium chloride in lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis] *Zhonghua Waikao Zazhi* 2004; 42: 936-939
- 21 Cheng S, Zhao J, He SG, Song MM, Li ZH, Zhang YW. [The role of nitric oxide in lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis] *Zhonghua Waikao Zazhi* 2003; 41: 336-339
- 22 Cheng S, He S, Zhang J. [The role of alveolar macrophage activation in rats with lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis] *Zhonghua Waikao Zazhi* 2002; 40: 609-612
- 23 Closa D, Sabater L, Fernández-Cruz L, Prats N, Gelpi E, Roselló-Catafau J. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver. *Ann Surg* 1999; 229: 230-236
- 24 Matsuda N, Nishihira J, Takahashi Y, Kemmotsu O, Hattori Y. Role of macrophage migration inhibitory factor in acute lung injury in mice with acute pancreatitis complicated by endotoxemia. *Am J*

■ 相关报道

在急性胰腺炎的治疗上, 国内外尚无重大突破。越来越多的研究表明, 全身促炎性细胞因子的过度释放是SAP局部和全身病情恶化的主导因素。巨噬细胞的浸润与激活是急性胰腺炎发展的最初事件的启动因子, 同时也是产生多器官功能衰竭的一个重要病理生理步骤。

■同行评价

本文提供了近年来基础研究的新进展,为临床实践提供了一些有参考价值的研究方向。

- 25 Liu HB, Cui NQ, Li DH, Chen C. Role of Kupffer cells in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis-associated lung injury of rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 403-407
- 26 Pastor CM, Vonlaufen A, Georgi F, Hadengue A, Morel P, Frossard JL. Neutrophil depletion--but not prevention of Kupffer cell activation--decreases the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1219-1224
- 27 Yang J, Denham W, Carter G, Tracey KJ, Norman J. Macrophage pacification reduces rodent pancreatitis-induced hepatocellular injury through down-regulation of hepatic tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta. *Hepatology* 1998; 28: 1282-1288
- 28 Wang X, Zhao X, Shi C, Börjesson A, Chen Z, Axelsson J, Zhao H, Andersson R. Potential mechanisms and significance of acute pancreatitis-associated liver injury. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 604-613
- 29 Peng Y, Gallagher SF, Haines K, Baksh K, Murr MM. Nuclear factor-kappaB mediates Kupffer cell apoptosis through transcriptional activation of Fas/FasL. *J Surg Res* 2006; 130: 58-65
- 30 Peng Y, Sigua CA, Gallagher SF, Murr MM. Protein kinase C-zeta is critical in pancreatitis-induced apoptosis of Kupffer cells. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1253-1261
- 31 Gallagher SF, Peng Y, Haines K, Baksh K, Epling-Burnette PK, Yang J, Murr MM. Fas/FasL play a central role in pancreatitis-induced hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 467-474; discussion 474-475
- 32 Yang J, Gallagher SF, Haines K, Epling-Burnette PK, Bai F, Gower WR Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Kupffer cell-derived Fas ligand plays a role in liver injury and hepatocyte death. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 166-174
- 33 Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, Shinkai M, Takase K, Kuroda Y. Macrophage-derived transforming growth factor-beta1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000; 127: 641-649

编辑 潘伯荣 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第二十次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2008-11在上海市召开第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议,并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为肝病、内镜与胃癌)新技术新理论继续教育学习班。学习班招收对象:中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等。参加学习班者授予国家级1类继续教育学分;大会论文报告者另授继续教育学分6分。

1 征稿内容

消化内镜技术及其中西医结合临床应用;脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究;消化道肿瘤中西医结合诊疗;脾胃学说及其临床应用;其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等。

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编。稿件请附800字论文摘要,尽可能以电子信件的形式将稿件传送,截稿日期:2008-09-30。

3 联系方式

刘成海, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号上海中医药大学附属曙光医院肝病所, 传真: 021-51324445或51328500, shxhhy2008@yahoo.cn或czs.xiaohua@163.com