

糖尿病性胃轻瘫调节胃生理功能的相关组织细胞研究

房芳,赵丽英,刘迎春

(河北省三河市燕郊人民医院内科,河北 三河 065201)

摘要:糖尿病性胃轻瘫存在调节胃正常生理状态的几种关键组织细胞异常,包括胃自主神经支配异常,Cajal 间质细胞受损和胃体肌壁巨噬细胞的变化等方面。巨噬细胞可能是引起其他类型细胞潜在损伤的关键细胞类型。本文对糖尿病性胃轻瘫调节胃生理状态的异常组织细胞予以分析,旨在指导临床治疗。

关键词:糖尿病性胃轻瘫;神经递质;Cajal 间质细胞;巨噬细胞

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.01.014

文章编号:1006-1959(2019)01-0041-03

Histopathological Study on the Regulation of Gastric Physiology by Diabetic Gastroparesis

FANG Fang,ZHAO Li-ying,LIU Ying-chun

(Department of Internal Medicine,Yanjiao People's Hospital,Sanhe 065201,Hebei,China)

Abstract:Diabetic gastroparesis has several key histiocytic abnormalities that regulate the normal physiological state of the stomach, including abnormal gastric autonomic innervation, damage to interstitial cells of Cajal, and changes in macrophage of the muscle wall of the corpus. Macrophages may be a key cell type that causes potential damage to other types of cells. In this paper, the abnormal tissue cells that regulate gastric physiology in diabetic gastroparesis are analyzed to guide clinical treatment.

Key words:Diabetic gastroparesis;Neurotransmitter;Cajal interstitial cells;Macrophage

糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis)是糖尿病胃无机械性梗阻时出现排空延迟的临床综合征。发病机制与糖尿病自主神经病变、高血糖、胃肠功能紊乱、胃肠激素分泌异常、应激状态等方面有密切关系^[1]。有研究认为糖尿病性胃轻瘫发病涉及胃外来神经支配和内在神经系统异常,胃肠 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)受损及肌壁巨噬细胞异常等方面^[2]。本文对糖尿病性胃轻瘫调节胃正常生理状态的组织细胞异常进行综述。

1 糖尿病性胃轻瘫的外来神经支配异常

支配胃肠的自主神经被称为外来神经,包括交感神经和副交感神经。Stevens JE 等^[3]认为,外来神经支配异常是糖尿病性胃轻瘫的主要病因。交感和副交感神经功能出现异常时,增加了胃及其他消化器官迷走神经支配缺陷。在正常食物消化的头期,刺激迷走神经使胰多肽释放增加。Panda H 等^[4]在假饲试验中,利用迷走神经对胰腺的神经支配作用,发现胃迷走神经功能存在异常。由于糖尿病性胃轻瘫患者胰多肽释放反应迟钝,对假饲引起的胃液分泌明显减少。胃迷走神经支配异常导致胃动力障碍,包括幽门不能正常松弛等。此外,Singla R 等^[5]对 16 例糖尿病患者胃组织的病理研究发现,5 例胃轻瘫患者未出现任何神经组织学方面的缺陷。这可能与研究纳入病例较少及当时可使用的神经染色技术受限有关。随后 Thazhath SS 等^[6]对人类和模型动物的研究进一步证实,糖尿病性胃轻瘫外来神经支配的改变。包括在自发性糖尿病大鼠模型(BB)迷走神经的有髓和无髓神经纤维在神经组织水平出现异常;

糖尿病性胃轻瘫患者的椎前交感神经节轴突和树突的交感神经传递出现异常变化等。

2 胃肠内在神经系统异常

糖尿病性胃轻瘫除了外来神经支配异常外,内在神经系统也受到影响。神经病变可使全部胃肠道的运动功能发生异常变化。Leila N 等^[7]利用非胰岛素依赖性自发性糖尿病大鼠,研究胃平滑肌膜电位去极化改变。结果发现,非胆碱能抑制性神经传递出现衰减,肾上腺素能受体对去甲肾上腺素的反应性减少。自发性糖尿病 Worcester 大鼠(BB/W)胃肌间神经丛一氧化氮合酶(NOS)含量明显减少及活性降低,提示硝基能神经缺陷。Yarandi SS 等^[8]在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型,发现异常的 nNOS 二聚化。雌性大鼠的 nNOS 活性二聚体形式明显减少,而雄性大鼠的 nNOS 活性则无明显改变。nNOS 二聚化的恢复逆转了糖尿病大鼠胃排空的延迟,补充 nNOS 二聚化必需辅因子 BH4 也被证实可明显改善糖尿病大鼠的胃排空。值得注意的是,胃松弛与 nNOS 二聚化形式而不是绝对水平及总量呈相关性,表明 nNOS 的翻译后修饰非常重要。

人类研究也强调了 nNOS 在糖尿病胃肠病的作用。糖尿病性胃轻瘫患者存在肠肌间神经细胞体减少,胃体组织 nNOS 阳性神经元明显升高,肠神经细胞凋亡增加及外周蛋白、nNOS、NPY、ChAT 神经元受损和氧化应激增加。与正常对照组比较,糖尿病性胃轻瘫患者胃体组织 PGP9.5 (神经元标记物)或 nNOS 表达总体比较,差异无统计学意义^[9]。Fausson MS 等^[10]研究表明,在实验选取肠神经元相对有限的条件下,观察到的肠神经元异常改变以及 nNOS 表达减少可能是可逆的,应进一步去了解 nNOS 和其他关键蛋白表达的作用靶点及调控方式。

基金项目:2017 年河北省廊坊市科学技术研究与发展计划(编号:2017013036)

作者简介:房芳(1981.12-),女,河北唐山人,本科,主治医师,主要从事消化科疾病的临床研究

3 ICC 的异常改变

ICC 是一类存在于胃肠道的特殊细胞, 分布于消化道自主神经末梢和平滑肌细胞之间, 具有产生并传播慢波、介导神经传导的作用。ICCs 在胃肠道细胞中仅有 5% 左右, 但其对胃肠道运动有着直接的影响, 如果其数量、功能、结构等发生改变, 则可能诱发胃肠道动力性疾病^[11]。Van VJ 等^[12]研究发现, 正常胃肠道蠕动需要一个完整的 ICC 网络的支持, ICC 受损与包括慢性假性肠梗阻和慢性便秘等疾病相关联。ICC 能够产生一个被称为慢波的电活动, 诱发出平滑肌膜电位, 从而调节胃肠收缩性, 其也参与了肠神经支配平滑肌和 ICC 的胆碱能和硝基能神经传递和信号转导。ICC 受损是糖尿病性胃轻瘫最常见的异常, 直接影响胃肠功能。Farrugia G 等^[13]对 2 型糖尿病男性患者研究发现, 糖尿病患者胃窦 Cajal 间质细胞、一氧化氮合酶和 SP 减少。用电子显微镜观察肠神经末梢发现有空的分泌囊泡提示神经传递发生改变。

Lies B 等^[14]对胃组织超微结构研究发现, 即使 ICC 的数量没有明显减少, 95% 的糖尿病患者的胃组织活检也显示 ICC 异常。从平滑肌细胞和神经组织分离的 ICC 基质增厚, 表明 ICC 和周围基质出现显著变化。ICC 电活动的一个关键蛋白是 Ano-1, 属于钙激活的氯离子通道。ICCs 改变与多因素有关, 包括干细胞因子、胰岛素及其他因素等。在糖尿病性胃轻瘫 Ano-1 表达出现异常改变, 有糖尿病胃轻瘫与无胃轻瘫的糖尿病患者相比, Ano-1 出现不同程度的变异。Ano-1 变异与离子通道电活动的改变有关, 表明糖尿病性胃轻瘫即使 ICC 结构正常, 也可能出现 ICC 功能受损。另外, 糖尿病性胃轻瘫的 ICC 损伤与产生胃电节律紊乱的慢波电产生和传播的中断相关联。慢波电频率下降称为胃动过缓, 反之称为电活动亢进。这些变化经常是暂时的, 多在糖尿病性胃轻瘫患者进餐时出现^[15]。糖尿病患者胃活检显示 ICC 显著减少, 甚至缺失。ICC 起搏功能和调控肌细胞的运动中介功能存在明显下降, 使胃肠神经系统对肌细胞调节减弱, 胃肠道运动及吸收功能下降, 引起相应的胃肠道症状。由此可见, ICC 的改变在糖尿病胃轻瘫的发病中有着至关重要的作用。ICC 和肠神经元之间的连接破坏, ICC 缝隙连接数目明显减少, 造成胃肠神经传递的减弱, 胃容受性舒张功能及胃窦收缩功能减弱, 甚至远端的慢波消失, 最终导致胃排空延迟。因此, ICC 网络破坏在糖尿病胃轻瘫的发病机制中起关键作用^[16]。

4 免疫细胞及巨噬细胞的改变

Olausson EA 等^[17]对 14 例糖尿病性胃轻瘫胃窦组织活检发现, 有 6 例患者胃窦肌丛存在轻度淋巴细

胞浸润。但在随后比较糖尿病和糖尿病性胃轻瘫患者的胃体组织研究中未得以证实。此外, 该实验利用 CD45、CD206、iNOS 抗体和推定的人巨噬细胞标记物 HAM56、CD68 和 EMR1 研究环肌层的免疫细胞, 发现 2 组间 CD45 阳性细胞总体无明显差异, 但 ICC 数量与 CD206 阳性细胞数有某种关联。研究表明, 细胞浸润类型与免疫细胞增加有明确的相关性^[18]。

Muller PA 等^[19]研究发现, 胃体肌壁巨噬细胞密集并参与神经元介导的收缩性调整。胃肠道巨噬细胞包括 2 种细胞类型: 粘膜巨噬细胞和肌层固有巨噬细胞。粘膜巨噬细胞位于固有层、Peyer 氏斑块和肠系膜淋巴结中, 并与上皮内生的免疫防御外源性病原体有关。肌层固有巨噬细胞存在于肌壁上, 在肌间神经丛区域尤为常见, 但在整个圆形和纵向肌层中也有发现。作为应对各种刺激的反应, 巨噬细胞分化为经典活化的炎症 M1 巨噬细胞或抗炎活化的 M2 巨噬细胞 (CD206 阳性)。巨噬细胞在胃排空延迟的发展中起重要的作用。

糖尿病胃轻瘫发展与 CD206 阳性 M2 型巨噬细胞的巨噬细胞血红素加氧酶 1 (HO-1) 的表达上调相关。当发生胃排空延迟时, 巨噬细胞的数量并没有发生显著改变, 但出现 CD206 阳性/ HO-1 阳性 M2 巨噬细胞选择性损失和 M1 型巨噬细胞增加^[20]。Muller PA 等^[19]使用氯化血红素或 IL-10 上调 HO-1 治疗糖尿病小鼠的胃排空延迟, 可造成胃壁 M2 巨噬细胞增殖及胃排空恢复正常。HO-1 阳性 M2 巨噬细胞有预防糖尿病引起胃排空的作用, M1 型巨噬细胞与胃排空延迟的发展相关。另外, HO-1 可以分解血红素为铁、胆绿素和一氧化碳。Almogbel A^[21]研究发现, 糖尿病 NOD 小鼠给予低水平一氧化碳 (100 ppm) 吸入后, 可以明显减少胃排空延迟, 恢复 Kit (ICC 标记物) 表达并使胃排空延迟正常化, 表明一氧化碳的调节作用, 至少部分受 HO-1 效应的影响。这对于减少糖尿病存在的氧化应激损伤具有积极意义。

另外, 在 GpCRC 研究中, 对非糖尿病对照组、糖尿病对照组以及糖尿病性胃轻瘫患者三组的胃体全层进行组织活检后发现, CD206 阳性细胞数与 ICC 相互关联, 提示在人类及糖尿病大鼠中, CD206 阳性巨噬细胞可能在糖尿病胃轻瘫病理改变中发挥细胞保护作用^[17]。胃巨噬细胞可能是导致胃轻瘫各种细胞损伤发展的中心环节, CD206 阳性巨噬细胞持续 HO-1 表达可以防止 M1 巨噬细胞释放介质的损伤作用。由于每个糖尿病个体发生胃轻瘫的差异很大, 除了包括遗传学和表观遗传学等因素外, 巨噬细胞活化和 HO-1 表达增加发挥重要作用。Bernard CE 等^[22]研究探索使用 IL-10 或具有“保护性”的细

胞因子如 IL-4, 将巨噬细胞重新活化为 M2 细胞保护表型, 以阻止 M1 巨噬细胞释放有害物质。也可以通过直接诱导 HO-1, 以达到预防胃排空延迟及逆转小鼠胃排空延迟的进一步发展。作为在糖尿病性胃轻瘫对其他细胞类型造成基础伤害的主要细胞类型, 巨噬细胞可能影响目前糖尿病性胃轻瘫的管理, 改进糖尿病性胃轻瘫的治疗策略。

综上所述, 胃正常生理状态的调节需要几种关键组织细胞参与, 在糖尿病性胃轻瘫的发病过程中, 可能存在相关组织细胞功能异常。包括胃外来神经支配异常, Cajal 间质细胞受损和胃体肌壁巨噬细胞改变等方面。巨噬细胞可能是引起其他类型细胞潜在损伤的关键细胞类型, 可能影响目前糖尿病性胃轻瘫管理, 需要进一步研究明确。

参考文献:

- [1] Koch KL. Diabetic gastroparesis [J]. *Gastroenterol Clin NA*, 2015, 44(1): 39-57.
- [2] Rok SC, Richard L, Cathy S, 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.
- [3] Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, et al. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(9): 1171-1186.
- [4] Panda H, Mitchell P, Curley M, et al. Prospective evaluation of gastric neurostimulation for diabetic gastroparesis in Canada [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 29(4): 198-202.
- [5] Singla R, Homko C, Schey R, et al. Diabetes-related autoantibodies in diabetic gastroparesis [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1733-1737.
- [6] Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, et al. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(2): 127-139.
- [7] Leila N, Simon J, Gianrico F. Macrophages in diabetic gastroparesis - the missing link? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(1): 7-18.
- [8] Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(6): 611-624.
- [9] Horvath VJ, Izbeki F, Lengyel C, et al. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(9): 527.
- [10] Fausone MS, Grover M, Pasricha PJ, et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(2): 1573-1581.
- [11] 杜政庭. 胃 Cajal 间质细胞在糖尿病胃轻瘫中的作用 [J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(58): 11681-11682.
- [12] Van VJ, Hain SJ, Grasso S, et al. Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Diabetic Gastroparesis [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2015, 115(7): 452-458.
- [13] Farrugia G. Histologic changes in diabetic gastroparesis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015, 44(1): 31-38.
- [14] Lies B, Groneberg D, Friebe A. Toward a better understanding of gastrointestinal nitrergic neuromuscular transmission [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(5): 901-912.
- [15] 高彩霞, 徐志强, 祝捷, 等. Cajal 间质细胞与肠神经系统在糖尿病胃轻瘫发病中的作用 [J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(6): 87-90.
- [16] Kurahashi M, Mutafova -Yambolieva V, Koh SD, et al. Platelet-derived growth factor receptor- α -positive cells and not smooth muscle cells mediate purinergic hyperpolarization in murine colonic muscles [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(6): C561-C570.
- [17] Olausson EA, Grundin H, Isaksson M, et al. Postprandial Plasma Glucose Response and Gastrointestinal Symptom Severity in Patients With Diabetic Gastroparesis [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2014, 8(4): 881-888.
- [18] Sally W, Geoff H, Simon R. Psychological controversies in gastroparesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1298-1309.
- [19] Muller PA, Kosco B, Rajani GM, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility [J]. *Cell*, 2014, 158(6): 300-313.
- [20] Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis [J]. *Gut*, 2013, 62(8): 1214-1222.
- [21] Almogbel A. Prevalence and risk factors of gastroparesis-related symptoms among patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Health Sci(Qassim)*, 2016, 10(3): 397-404.
- [22] 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.

收稿日期: 2018-10-8; 修回日期: 2018-10-26

编辑/肖婷婷