

## 巨噬细胞表型极化在糖尿病心肌病发生发展和修复过程中的作用

靳丽媛, 司艺玲, 陈光辉

解放军总医院 心血管内科, 北京 100853

**摘要:** 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是导致糖尿病患者死亡的主要原因, 而巨噬细胞参与的炎症反应在 DCM 的发生及发展中起到至关重要的作用。巨噬细胞的两种主要亚型—经典活化的 M1 型和选择活化的 M2 型, 在炎症疾病中起到重要的免疫调节作用。机体炎症的程度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及分子进行极化。DCM 发生时, 处于动态平衡的巨噬细胞 M1/M2 被打破, M1/M2 比例失衡, M1 促炎巨噬细胞不断增多加重炎症疾病的进展, 因此有效干预巨噬细胞 M2 型极化使 M1/M2 处于平衡状态有利于促进炎症消退及组织修复, 可能促进炎症的心肌细胞及内皮细胞修复。针对巨噬细胞极化分子机制的新型治疗措施有利于预防 DCM 的发生发展, 阻止甚至逆转心功能恶化, 具有重要的临床意义。本文对巨噬细胞极化在糖尿病心肌病的发生发展及心肌修复中的作用进行综述, 以期寻找 DCM 治疗新的靶点。

**关键词:** 糖尿病心肌病; 炎症; 巨噬细胞极化

中图分类号: R 587.23 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)01-0068-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.01.018

网络出版时间: 2016-11-25 15:37 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161125.1537.008.html>

### Effect of macrophages polarization in the occurrence, development and repair of diabetic cardiomyopathy

JIN Liyuan, SI Yiling, CHEN Guanghui

Department of Cardiovascular medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SI Yiling. Email: ys2618columbia@163.com; CHEN Guanghui. Email: chenkevin@yahoo.com

**Abstract:** Diabetic cardiomyopathy (DCM) as the severe complication has become the main cause of death in diabetic patients. It is supposed that macrophages participate in the inflammatory response and play a key role in the initiation and progression of DCM. Two phenotypes, M1(classically activated) macrophages and M2 (alternatively activated) macrophages, cooperate in modulating immunity and inflammation. The polarization of macrophages is influenced by autoimmunity and inflammation directly. Various inflammatory modulators, signaling pathways and transcription factors are involved in regulating macrophage polarization. When DCM occurs, local and systemic microenvironment changed, and the balance between M1 and M2 macrophages is ruined which in turn aggravating inflammation. Therefore, it has great prospect of clinical application to explore effective intervention on macrophage polarization and study the interactions between signaling pathway and progression or recovery of disease. Following is a review of role of macrophage polarization in progression and repair of DCM, for seeking a new therapeutic target of DCM.

**Keywords:** diabetic cardiomyopathy; inflammation; macrophages polarization

近年, 以糖尿病为主的代谢综合征逐渐成为影响人类健康的主要慢性疾病之一<sup>[1-2]</sup>, 影响全球3亿人口, 且患病人数逐年上升, 预计到2030年将达4.5亿。长期高血糖控制不佳会引起严重的大血管、微血管并发症, 死亡率极高<sup>[3-7]</sup>。糖尿病心脏病(diabetic cardiopathy, DC)包括糖尿病导致的冠状动脉粥样硬化性心脏病(diabetic coronary artery disease, DCAD)、糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)、微血管病变和自主神经功能紊乱所致的心律失常等, 这类并发症往往难以控制、进展迅速, 最终发展为心力衰竭而导

致极高的死亡率<sup>[7-9]</sup>。统计数据显示, 70% ~ 80%的糖尿病患者死于心血管疾病, 是非糖尿病患者心脏病死亡率的2 ~ 3倍<sup>[7]</sup>。糖尿病心肌病是指糖尿病患者在无冠脉疾病、高血压及瓣膜病的条件下心肌能量代谢或结构发生异常改变的一类疾病, 是发病率及死亡率仅次于糖尿病冠脉疾病的糖尿病心脏并发症<sup>[8,10]</sup>。研究表明巨噬细胞参与的炎症反应在DCM的发生、进展及修复等多个环节起到重要的调节作用, 其两种不同亚型M1、M2的极化对DCM的炎症加重及消退有不同影响, 本文将对此进行综述。

#### 1 巨噬细胞的极化

巨噬细胞在特异微环境的信号调节下表达不同功能的过程称之为巨噬细胞的极化。巨噬细胞在免疫反应中的活化状态并不以单一表型存在, 而是受局部微环境的影响分化为不同表型, 同时向环境中分泌不同细胞因子, 表达不同表面分子, 发挥不同功能<sup>[11-12]</sup>。巨噬细胞的活化状态常分为经典活化型巨噬细胞(M1型巨噬细胞)和选择

收稿日期: 2016-05-31

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81471052)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81471052)

作者简介: 靳丽媛, 女, 在读硕士。研究方向: 糖尿病心脏病的防治。Email: 18401655607@163.com

通信作者: 司艺玲, 女, 博士, 副研究员, 硕士生导师。Email: ys2618columbia@163.com; 陈光辉, 男, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师。Email: chenkevin@yahoo.com

活化型巨噬细胞(M2型巨噬细胞)。研究表明, M1、M2型巨噬细胞可分泌不同种类的细胞因子, M1型巨噬细胞可分泌促炎性细胞因子及趋化因子, 如TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-12、MCP-1、CCL2、MMP-2、MMP-9等, 具有促进炎症发生, 损伤邻近组织同时抑制周围细胞增殖的作用<sup>[13-16]</sup>; M2型巨噬细胞可分泌抗炎类细胞因子, 如IL-10、TGF- $\beta$ 、AMAC-1、CCL18、MMP-12、TIMP-1等, 发挥抗炎作用, 促进邻近的细胞增殖修复损伤的组织<sup>[13-15,17]</sup>。巨噬细胞M1表型与M2表型之间可通过某些通路、分子的作用而相互转化, 当炎症发生时巨噬细胞聚集主要以M1型存在, 炎症进展时机体通过免疫炎症调节趋向M2型极化以修复炎症损伤, 抑制炎症的进展<sup>[17-19]</sup>。

## 2 心脏巨噬细胞的来源

近期研究表明, 心脏巨噬细胞的数量极少, 其来源主要分为两类: 一类为卵黄囊来源的驻地巨噬细胞, 另一类为骨髓造血-单核细胞来源的循环巨噬细胞<sup>[20-22]</sup>。目前运用流式细胞术等方法, 根据不同的细胞表面标记将成年大鼠的心脏巨噬细胞分为4个亚群: R1-Auto<sup>+</sup>Ly6c<sup>-</sup>MHC-II<sup>hi</sup>; R2-Auto<sup>+</sup>Ly6c<sup>-</sup>CCR2MHC-II<sup>low</sup>; R3-Auto<sup>+</sup>Ly6c<sup>+</sup>; R4-Auto<sup>-</sup>Ly6c<sup>+</sup>CCR2<sup>+</sup>。通过特异表面标记, R1亚群主要代表M1型巨噬细胞, R2亚群主要为M2型巨噬细胞群, R3亚群占心脏巨噬细胞的2%以下, R4亚群则为单核细胞群。不同巨噬细胞亚群在心肌稳态和损伤中发挥不同的作用, 高表达MHC-II的R1亚群巨噬细胞具有高效的抗原呈递作用, 具有免疫监视功能; 驻地巨噬细胞MHC-II<sup>low</sup>亚群(R2)具有吞噬死亡的心肌细胞作用, 主要维持心肌局部环境稳态; 心肌损伤炎症激活后, 成年大鼠的心脏组织修复能力极弱, 但阻断CCR2轴的外周血单核细胞, 血液来源募集分化的M1型巨噬细胞明显减少, 可改善心脏损伤<sup>[23]</sup>。

稳态时, 驻地巨噬细胞通过局部增殖维持并发挥作用, 主要为驻地M2型巨噬细胞占优势, 此时期血液循环中单核细胞几乎无作用; 心脏受损后, 血液中单核细胞和巨噬细胞募集到心脏组织, 通过不断增殖逐渐替代驻地巨噬细胞, 在心肌局部微环境中分化为M1和(或)M2型巨噬细胞, 发挥促炎损伤与抗炎修复的重要作用<sup>[23-25]</sup>。多项研究表明, 减少或阻断心脏损伤后单核-巨噬细胞募集, 增加驻地M2型巨噬细胞的扩增与更新, 可促进心肌损伤的修复<sup>[23]</sup>。当心肌处于持续慢性损伤阶段, 损伤处的巨噬细胞不再依赖血液单核细胞的募集, 而是依赖局部增殖的M1、M2型巨噬细胞而发挥作用。炎症的M1型巨噬细胞于损伤心肌过度聚集, 严重影响组织修复并促进心力衰竭的发生<sup>[24]</sup>。

## 3 巨噬细胞极化在DCM发生发展中的作用

研究表明, 心肌损伤早期驻地巨噬细胞吞噬坏死的心肌细胞及有害颗粒, 同时释放炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等, 单核细胞受炎症刺激向损伤的组织趋化募集并分化为巨噬细胞。心肌微环境中持续的高糖、氧化应激、内质网应激的影响下巨噬细胞向M1型极化, 加重炎症反应, 其主要通过激活JNK通路、抑制IKK通路活化AP1、NF- $\kappa$ B, 同时在众多炎症因子如NF- $\kappa$ B、MCP-1、

TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-6等的调控下, 刺激M0向M1型巨噬细胞极化, 进一步促进炎症细胞因子的分泌, 发挥促炎作用<sup>[5,14-15,21-22]</sup>。

值得关注的是, M1型巨噬细胞介导的炎症反应在DCM发生及发展的多个机制中发挥了关键的作用, 参与了氧化应激、胰岛素抵抗、脂毒性、细胞凋亡等多条炎症通路, 与炎症损伤的程度和进展直接相关, 对心肌细胞、内皮细胞的病理生理改变和心功能恶化具有重要的影响<sup>[5,26]</sup>。DCM患者机体处于持续的慢性炎症状态, 自身免疫炎症调节机制受损, 局部增殖更新的驻地巨噬细胞被迁移募集的循环单核细胞所取代, 持续存在的低度炎症激活使白细胞不断向损伤处迁移, 单核细胞向M1型巨噬细胞极化以吞噬坏死的心肌细胞及坏死物质, 大量分泌炎症因子<sup>[23-25,27-30]</sup>, 在无有效干预的情况下, 炎症反应长期存在, 引起心脏微血管、大血管及心肌细胞的损伤, 造成心肌细胞肥大、凋亡, 同时促进心肌间质纤维化的发生及炎症的进展<sup>[3,5,31]</sup>。

## 4 巨噬细胞极化在糖尿病心肌病心肌修复中的作用

机体处于轻度炎症损伤时, 免疫调节处于正常状态, 环境中的炎症细胞因子IL-6、TNF- $\alpha$ 等促使巨噬细胞趋向M2抗炎表型极化, 同时分泌抗炎细胞因子IL-10、TGF- $\beta$ 等, 其中IL-10可调节炎症细胞分泌因子的形式、影响TNF- $\alpha$ 诱发的心肌细胞凋亡<sup>[27]</sup>, 从而发挥抗炎作用, 同时抑制上述炎症及心肌凋亡信号通路中分子的表达, 促进心肌炎症消退及心肌凋亡的修复, 炎症的消退有利于细胞外基质的降解、心肌组织间质胶原沉积的减少, 促使组织修复及心肌纤维化的改善。

DCM患者由于自身免疫炎症调节受损, 巨噬细胞的M1/M2比例失衡, 处于促炎状态下的M1型巨噬细胞不断增多占优势, 加重炎症损伤的进展, 而M2型抗炎巨噬细胞在炎症机体中逐渐消耗, M2/M1比例明显下降, 导致机体的炎症损伤状态无法通过自身调节修复<sup>[24-27]</sup>, 同时体内的持续炎症状态使M2极化无法实现, 其分泌抗炎细胞因子(如IL-10、TGF- $\beta$ 、AMAC-1、CCL18、MMP-12、TIMP-1等)和发挥的抗炎作用、促进受损组织修复的作用消失, 免疫炎症调节失衡, 进一步加重DCM的恶化<sup>[13-15,17]</sup>。

因此, 有效干预使巨噬细胞向M2型极化, 促进其抗炎细胞因子的分泌, 发挥M2的抗炎作用, 促进邻近的细胞增殖和受损的心肌组织修复。促使M1/M2重新达到平衡状态则有利于促进炎症消退及心肌组织微环境的改善, 减轻DCM的低度炎症状态, 同时修复受损的心肌细胞、内皮细胞<sup>[24]</sup>, 减少继发的间质纤维化, 改善心功能。

## 5 巨噬细胞极化与糖尿病心肌病的治疗

目前针对DCM的治疗主要为控制血糖、改善心力衰竭症状<sup>[3,9,16]</sup>。但对DCM患者的心肌代谢及结构异常目前仍无有效的根治策略, 无法阻止或逆转心功能恶化, 而且大部分糖尿病患者治疗多年后出现药物抵抗或失效。

在DCM相互交联的发病机制中, 巨噬细胞参与的免疫炎症调节这一环节是多个机制的起因或结果, 具有举足轻重的作用。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)目

前已成为组织工程、再生医学、免疫炎症性疾病、代谢疾病等领域理想的分子治疗策略<sup>[32-34]</sup>。在2型糖尿病的试验研究中, MSCs被证实具有减轻胰岛素抵抗、促进胰岛B细胞再生及功能修复的作用, 可以明显改善DM及其并发症的进展<sup>[35-36]</sup>。Maria等发现MSCs在不同炎症状态下能够通过表达不同表型来调节巨噬细胞极化以及抗炎或促炎的动态平衡, 从而起到免疫炎症调节的作用, 维持组织稳态, 防止机体受到过度的炎症损伤<sup>[37-39]</sup>。对于DCM这一慢性炎症疾病, MSCs除了可通过多向分化的作用修复损伤的心肌、分泌细胞因子发挥营养支持作用使心肌微环境处于平衡状态, 还可能通过促进巨噬细胞向抗炎M2表型极化调节免疫炎症反应, 促进炎症的消退及组织修复, 以阻止DCM的进展甚至逆转不良心血管事件的发生发展。因此, MSCs促进巨噬细胞向M2极化对DCM的治疗具有理想的应用前景。

#### 参考文献

- 1 Israili ZH. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Ther*, 2011, 18 (2): 117-152.
- 2 Fang Q, Wang J, Wang L, et al. Attenuation of inflammatory response by a novel chalcone protects kidney and heart from hyperglycemia-induced injuries in type 1 diabetic mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288 (2): 179-191.
- 3 Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, et al. Diabetic cardiomyopathy; summary of 41 years [J]. *Korean Circ J*, 2015, 45 (4): 266-272.
- 4 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *Jama*, 2002, 287 (19): 2570-2581.
- 5 Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (4): 660-671.
- 6 Liew A, O'Brien T. The potential of cell-based therapy for diabetes and diabetes-related vascular complications [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (3): 469.
- 7 魏立民, 马博清, 叶蔚. 糖尿病心脏病的研究进展 [J]. *国外医学: 老年医学分册*, 2002, 23 (1): 18-21.
- 8 Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55 (5): 411-421.
- 9 谢中全. 糖尿病心脏病及其防治进展 [J]. *中国医药指南*, 2009, 7 (2): 15-16.
- 10 Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (4): 693-700.
- 11 张凤, 熊思东. 巨噬细胞的极化及其意义 [J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29 (1): 27-30.
- 12 Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (6): 3733-3739.
- 13 白瑞娜, 郝瑞席, 冯志博. 巨噬细胞与动脉粥样硬化——亚型及功能 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29 (5): 393-395.
- 14 沈竹夏, 段胜仲. 巨噬细胞极化在2型糖尿病和心血管疾病中的作用 [J]. *生命科学*, 2013, 25 (2): 191-197.
- 15 Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 370.
- 16 Iefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246.
- 17 Wang N, Liang HW, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 614.
- 18 Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41 (1): 14-20.
- 19 Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling [J]. *J Pathol*, 2013, 229 (2): 176-185.
- 20 Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 514.
- 21 Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (3): 1382-1392.
- 22 Lavine KJ, Epelman S, Uchida K, et al. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (45): 16029-16034.
- 23 Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and Adult-Derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation [J]. *Immunity*, 2014, 40 (1): 91-104.
- 24 Heidt T, Courties G, Dutta P, et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in Steady-State and after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (2): 284-295.
- 25 Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (6): 2151-2166.
- 26 简春燕, 吴铿. 糖尿病性心肌病发病机制和治疗的研究现状 [J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6 (1): 164-167.
- 27 Urbina P, Singla DK. BMP-7 attenuates adverse cardiac remodeling mediated through M2 macrophages in prediabetic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307 (5): H762-H772.
- 28 Jadhav A, Tiwari S, Lee P, et al. The heme oxygenase system selectively enhances the anti-inflammatory macrophage-M2 phenotype, reduces pericardial adiposity, and ameliorated cardiac injury in diabetic cardiomyopathy in Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345 (2): 239-249.
- 29 Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, et al. Cardioprotective and anti-inflammatory effects of interleukin converting enzyme inhibition in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (7): 1834-1841.
- 30 Vulesevic B, McNeill B, Giacco F, et al. Methylglyoxal-Induced endothelial cell loss and inflammation contribute to the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (6): 1699-1713.
- 31 Isfort M, Stevens SC, Schaffer S, et al. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19 (1): 35-48.
- 32 Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. MSCs: biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10 (1, SI): 93-103.
- 33 张泽宇, 苗迎春, 张威, 等. 脂肪间充质干细胞移植对大鼠心肌缺血再灌注后炎症反应及心脏功能的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37 (4): 381-385.
- 34 张泽宇, 易军, 陈光辉. 脂肪间充质干细胞对巨噬细胞清除凋亡中性粒细胞的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37 (3): 256-260.
- 35 Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13 (4): 392-402.
- 36 Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (6): 1616-1625.
- 37 N é meth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E (2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (1): 42-49.

(上接70页)

38 Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells : a double-edged sword in regulating immune responses [ J ] . Cell Death Differ, 2012, 19 ( 9 ) : 1505–1513.

39 Cho DI, Kim MR, Jeong HY, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages [ J ] . Exp Mol Med, 2014, 46 : e70.