DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.01.026

巨噬细胞及其细胞因子TNF、IL-1在胆囊结石形成中的作用

——临床研究与动物实验

别 平 黄志强 王救川 韩本立 杨可祯 (第三军医大学西南医院肝胆中心) 630038

响，应用 结石，成石率

在胆囊胆固醇结石形成过程中，肝脏脂类代谢紊乱，生成胆固醇过饱和的胆汁是胆固醇结石形成的先决条件，但不是唯一条件。胆囊上皮细胞合成分泌粘蛋白(MP)功能亢进，是胆固醇结石形成必不可少的环节。MP是重要的促核形成因子，MP可加速胆汁过饱和胆固醇单水结晶析出，构成结石的基质；同时由于其分子量大、粘度高，胆汁内MP浓度升高可形成凝胶，甚至凝块，影响胆囊的排空功能，致使胆汁淤滞，易于结石形成。目前已证实，在胆囊结石形成过程中，胆囊上皮细胞合成分泌MP功能亢进与胆囊组织前列腺素(PG_s)合成增加，通过升高细胞第二信使环一磷酸腺苷(cAMP)的介导有关。本文从细胞代谢调节角度研究巨噬细胞(Mφ)及其部分细胞因子即肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)与胆囊上皮细胞合成分泌MP功能的关系。

临床研究：收集人体胆囊63份，其中16份为正常胆囊(非结石组)，47份为胆囊胆固醇结石病人的胆囊(结石组)。测定胆囊组织内Mφ数量、胆囊粘膜内主要由Mφ释放的细胞因子TNF、IL-1的含量，观测胆囊粘膜内氧自由基的活动情况，磷脂酶A_2(PLA_2)活性、以及由花生四烯酸(AA)转化而成的衍生物前列环素(PGI_2)和白三烯C_4(LTC_4)的含量。结果显示：与非结石组相比，结石组胆囊组织内Mφ数量明显增加，胆囊粘膜内TNF、IL-1含量升高，氧自由基活跃、过氧化脂质(LPO)增多，超氧化物歧化酶(SOD)活性代偿性增加。同时，胆囊粘膜内PLA_2活性显著升高，PGI_2和LTC_4含量亦明显增高。

动物模型：为证实脂类代谢紊乱，"成石性胆汁"能否激活肝脏、胆囊组织内Mφ、促进释放细胞因子TNF、IL-1参与胆囊结石的形成，应用高胆固醇饲料诱致兔胆囊结石模型，将82只兔随机分为普通饲料(对照)组、1.2%胆固醇饲料1、2、4周组、强的松1、4周组(饲喂1.2%高胆固醇饲料，同时口服强的松1 mg/kg/d)。饲以高胆固醇饲料的兔于第2周开始大量出现胆固醇结晶、6/15例出现结石，第4周则有11/14例形成结石。在胆囊胆汁内出现大量胆固醇结晶，形成胆囊结石之前，高胆固醇饲料兔从第1周开始，肝脏胆囊组织内Mφ的数量即显著增多，吞噬功能活跃；主要由Mφ释放的细胞因子TNF、IL-1含量明显高于对照组水平；同时氧自由基活跃，LTC_4含量明显上升，而且胆囊上皮细胞分泌至胆囊胆汁内的MP浓度升高。服用类固醇抗炎药物的兔，除胆囊胆汁内胆固醇结晶无明显变化外，肝脏胆囊组织内Mφ数量显著减少，吞噬功能减弱，主要由其释放的TNF、IL-1水平下降，胆囊组织AA的衍生物LTC_4含量降低，随之胆囊上皮细胞合成分泌MP功能受抑，强的松4周组仅4/15例胆囊内出现结石，成石率明显降低。

组织培养实验：为更进一步了解由高胆固醇饲料活化的Mφ及细胞因子TNF、IL-1对胆囊上皮细胞合成分泌MP的影响，应用豚鼠胆囊组织培养，^{3}H-氨基葡萄糖掺入方法进行研究。实验结果显示：①喂养1.2%胆固醇饲料1周的豚鼠胆囊组织培养4、8、16 h，胆囊组织释放的前列腺素E(PGE)、PGI_2明显高于对照(饲喂普通饲料)水平，同时分泌MP的功能比普通饲料豚鼠胆囊组织明显活跃。②在普通饲料豚鼠胆囊组织培养液中加入喂高胆固醇饲料1周的豚鼠腹腔Mφ("高Mφ")，培养16 h，当"高Mφ"为10^4、10^6 cell/ml时，胆囊组织分泌至培养液中的^{3}H-MP含量显著高于加普通饲料豚鼠腹腔Mφ("普Mφ")的水平。而且，胆囊组织(含Mφ)释放的PGE、PGI_2水平在同时相相应明显升高。③在普通饲料豚鼠胆囊组织培养液中分别加入外源性的TNFα和IL-1α(2、20、200 u/ml)和同时加入TNFα、IL-1α(各100 u/ml)培养16 h，TNFα、IL-1α除在2 u/ml时对豚鼠胆囊组织合成分泌MP无影响外，均有非常明显地促进胆囊组织释放PGE、PGI_2和合成分泌MP的作用。④糖皮质激素氢化考的松对高胆固醇饲料、"高Mφ"、外源性TNFα和IL-1α(各100u/ml)促进胆囊组织(含Mφ)释放PGE、PGI_2以及合成分泌MP的效应具有明显的抑制作用。

临床研究结果提示胆囊组织内Mφ的活化及释放的细胞因子TNF、IL-1可能与胆囊结石的形成有内在联系。动物模型和胆囊组织培养实验结果证实，脂类代谢失衡、"成石性胆汁"确实能使Mφ活化，释放细胞因子TNF、IL-1，并且是胆囊结石形成过程中很早期出现的重要变化。本实验结果显示活化的Mφ和细胞因子TNF、IL-1主要通过引起胆囊组织氧自由基活跃，增强胆囊组织AA转化为PG_s、LT_s，由后者间接地或由TNF、IL-1直接地增强胆囊上皮细胞合成分泌MP的功能，从而参与促进胆囊结石的形成。

关键词 巨噬细胞；肿瘤坏死因子；白细胞介素-1；粘蛋白类；胆结石

中图法分类号 R575.62

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net