

# 1 型糖尿病免疫干预的药物及方法学研究进展

汤 静<sup>1</sup>, 刘皋林<sup>1</sup>, 向 明<sup>2</sup>

(1. 上海交通大学附属第一人民医院药剂科, 200080; 2. 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

**[摘 要]** 1 型糖尿病的预防性免疫治疗近年来引起研究者广泛重视, 尤其是从天然药物及动植物中提取的有效免疫调节药物更是当今研究热点。通过归纳近几年 1 型糖尿病的各种免疫干预的药物及方法学, 展望今后免疫治疗的方法及策略。

**关键词]** 糖尿病, 1 型; 免疫干预; 方法学研究

**[中图分类号]** R977.15

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)10-1184-02

1 型糖尿病是由 T 淋巴细胞介导, 以遗传性为基础, 在某些环境因素(微生物、化学物质、食物成分)的作用下, 诱发以胰岛 β 细胞自身免疫性反应, 损伤的胰岛 β 细胞丧失了合成和分泌胰岛素的功能, 引起糖代谢紊乱。近年来, 人们尝试在 1 型糖尿病发病前期, 应用免疫干预方法, 以阻止胰岛的自身免疫过程, 达到预防或减轻 1 型糖尿病的目的, 这已成为当今研究的一大热点。

## 1 免疫调节剂

针对 1 型糖尿病的发病机制与由细胞因子介导的自身免疫平衡发生变化, Th<sub>1</sub> 细胞亚群占优势有关, 那么用某种手段(免疫调节剂)使 Th<sub>2</sub> 细胞占优势或者恢复免疫平衡状态就可能阻断这种自身免疫反应, 预防 1 型糖尿病。综合各种研究报告, 根据作用机制的不同, 可将免疫调节剂分为 3 类: ①促进 T 细胞分化, 使免疫反应以 Th<sub>2</sub> 为主, 包括 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup> 调节性 T 细胞、胰岛素样生长因子-1、抗白细胞介素(IL)-12 抗体、磷酸二酯酶抑制药等; ②主要抑制 T 细胞对抗原的识别及其引发的免疫失衡, 包括抗 CD<sub>3</sub> 抗体、抗 CD<sub>4</sub> 抗体等 T 细胞单克隆抗体以及一些黏附分子、趋化因子抑制药等; ③主要抑制胰岛细胞凋亡, 包括尼克酰胺、FasL、低剂量 γ 射线辐照等。

**1.1 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup> 调节性 T 细胞** TANG 等<sup>[1]</sup>认为, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup> 调节性 T 细胞具有免疫抑制以及诱导免疫耐受的生理作用, 当其高表达时, 体内免疫亢进得到缓解, 逐渐调节到正常水平, 因此, 可应用于自身免疫性疾病的预防和治疗中。BILLIARD 等<sup>[2]</sup>研究发现, 调节性 T 细胞与效应 T 细胞水平能初步决定体内免疫平衡, 从而在调节免疫紊乱疾病中具有研究意义。FILIPPI 等<sup>[3]</sup>通过抗原特异性诱导 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup> 调节性 T 细胞表达, 以干预 1 型糖尿病的发病。由此可见, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup> 调节性 T 细胞在 1 型糖尿病发病过程中具有重要价值, 是较有意义的研究靶点。

**1.2 抑制 T 细胞对抗原的识别及其引发的免疫失衡的免疫调节剂** 包括抗 CD<sub>3</sub> 抗体和抗 CD<sub>4</sub> 抗体等 T 细胞单克隆抗体, 以及参与自身免疫反应的相关黏附分子、趋化因子等。WEBER

等<sup>[4]</sup>研究发现, 胰岛特异性抗 CD<sub>4</sub> 抗体 YTS177 能有效抑制 CD<sub>4</sub>-Th<sub>1</sub> 细胞活性, 减少 IFN-γ 分泌和 mRNA 表达, 阻断巨噬细胞等对胰岛细胞的直接损害, 同时降低 IFN-γ 水平可以下调胰腺腺组织 MHC-II 的表达, 延缓糖尿病的发生。BAI 等<sup>[5]</sup>认为, 由单核细胞和淋巴细胞诱生的 MCP-1 蛋白参与 1 型糖尿病的自身免疫损伤, 因此阻断 MCP-1 蛋白的表达, 可有效阻止 1 型糖尿病的自身免疫损伤。

**1.3 抑制胰岛细胞凋亡的免疫调节剂** 包括尼克酰胺(NA)、FasL、低剂量 γ 射线辐照等。OBRIEN 等<sup>[6]</sup>发现, 凋亡在胰岛 β 细胞损伤坏死的过程中起着重要作用, 是各种免疫细胞、损伤因子作用于 β 细胞的共同转归。大剂量 NA 可以防止胰岛 β 细胞的凋亡。其机制可能是通过抑制多聚二磷酸腺苷核酸合成酶(PADPRS)的活性, 防止烟酰胺腺嘌呤(NAD)的缺失, 从而阻断凋亡, 抑制和延缓糖尿病的发生。TAKAHASHI 等<sup>[7]</sup>研究发现, 给予 NOD 小鼠低剂量 γ 射线辐照干预, 可以提高超氧化物歧化酶(SOD)活性, 抑制细胞凋亡, 从而抑制 NOD 小鼠糖尿病的进展。

## 2 免疫抑制药

大量研究已证实通过抑制 T 细胞、巨噬细胞及抗原呈递细胞(APC)的功能可阻止 1 型糖尿病的发生。PITTOCK 等<sup>[8]</sup>给雌性 NOD 鼠注射抗谷氨酸脱羧酶(GAD, 胰岛 β 细胞的一种自身抗原)单克隆抗体干扰 T 细胞对 GAD 的识别, 可预防糖尿病的发生。这种特异性抑制避免了对整个免疫系统的抑制。另外根据 TCR 和其同源肽-MHC 发生高度特异性结合的特点, 可开发出可溶性的肽-MHC 复合物, 这种复合物可以识别抗原特异性的 T 细胞并且与其反应。有关实验暗示这类复合物表现出的免疫调节能力在治疗包括 1 型糖尿病在内的自身免疫病中有发展潜力<sup>[9]</sup>。一般而言, 用可溶性的肽-MHC 多聚物治疗疾病的作用方式相似于抗 TCR-CD<sub>3</sub> 单抗, 在缺乏协同刺激信号的情况下 TCR 可以产生免疫无反应信号。但是, 与抗 TCR 单抗治疗不同之处为, 抗 TCR 单抗只会影响所有介导免疫反应的 T 细胞, 而肽-MHC 治疗只会和自身反应性 T 细胞发生特异结合, 而且, 单抗肽链半衰期较短, 限制自身作用的效应, 而 MHC-肽多聚物的分子量很大, 体内半衰期较长, 可以提高作用的效应<sup>[10]</sup>。这种特异性免疫治疗方法的提出为 1 型糖尿病的

**[收稿日期]** 2006-12-05

**[作者简介]** 汤 静(1979-), 女, 湖北武汉人, 药师, 硕士, 从事医院临床药学及中药临床药理学研究。电话: (0)15921172066, E-mail: angel\_tj99@126.com。

治疗指出了新的方向<sup>[11]</sup>。

### 3 诱导免疫耐受

运用自身抗原全蛋白及其免疫原性肽诱导免疫反应从 Th<sub>1</sub> 型向 Th<sub>2</sub> 型转换,对 1 型糖尿病的发生有防治作用。

**3.1 胰岛细胞** 胰岛细胞包含着与 1 型糖尿病有关的全部自身抗原。SHAPIRO 等<sup>[12]</sup>研究表明,胰岛细胞移植可较好改善高血糖症状,缓解 1 型糖尿病并发症,目前已经由动物实验到 1 型糖尿病患者,并取得良好疗效。

**3.2 胰岛素** 胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的一种小分子蛋白质。完整的胰岛素分子,胰岛素 β 链及其上肽段 B9~23 经适宜途径均可有效预防 NOD 鼠、BB 鼠发病,如单用胰岛素 A 链及其肽段则无效。最近的一项研究表明,对患有 1 型糖尿病的幼儿,使用胰岛素泵,进行皮下持续输注胰岛素,可安全有效治疗幼儿 1 型糖尿病,长期跟踪研究发现,这种治疗对患儿未来的身心健康均有益<sup>[13]</sup>。

**3.3 过继转移诱导抗原特异性耐受** CHEN 等<sup>[14]</sup>通过输注异种淋巴细胞过继转移诱导抗原特异性耐受,以干预 1 型糖尿病进展,获得特异性免疫调节效应,为开拓过继淋巴细胞诱导免疫耐受提供思路。

### 4 基因免疫干预

PAUZA 等<sup>[15]</sup>构建了一种转基因鼠模型,其 T 淋巴细胞可以持续表达 IL-4 特异性转录因子 c-maf。转基因鼠和糖尿病鼠的杂交后代,其糖尿病和胰岛炎的发生率明显降低。大量研究发现,异基因、同基因和自体 HSCT 可以减轻或逆转 NOD 小鼠的胰岛炎症。IKEHARA 等对 NOD 小鼠进行异基因骨髓移植,发现受体鼠胰岛炎症显著减轻,发病率明显下降。进一步研究显示所有异常 T 细胞功能全部恢复正常,且同时耐受供鼠和受鼠的主要组织相容性抗原(MHC)决定簇,受鼠移植后存活超过 3 个月。骨髓移植为彻底治愈 1 型糖尿病提供新思路。

### 5 中药免疫干预

近年来,植物降血糖成分的研究进展较快。目前发现的降血糖成分有多糖和糖苷类、生物碱、黄酮及其苷、皂苷和萜类等多种化学结构类型。其中多糖类有 24 种结构的 85 种化合物,是所有降糖成分中比重最大的一类。KUO 等<sup>[16]</sup>报道,人工虫草具有抑制活性氧自由基等免疫调节作用,因此推测早期应用人工虫草,可以预防 1 型糖尿病的自身免疫损伤,改善糖尿病症状,从而预防或延缓 1 型糖尿病动物发病。向明等<sup>[17]</sup>对人工虫草的免疫调节作用及降糖作用的研究发现,人工虫草能预防胰岛淋巴细胞浸润,抑制体外 T 淋巴增殖及 IL-2 分泌,并能干预 1 型糖尿病的发病,是具有良好前景的免疫调节剂。

#### 【参考文献】

- [1] TANG Q, BLUESTONE J A. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2006, 212:217-237.
- [2] BILLIARD F, LITVINOVA E, SAADOUN D, et al. Regulatory and effector T cell activation levels are prime determinants of *in vivo*

- immune regulation[J]. *J Immunol*, 2006, 177(4):2167-2174.
- [3] FILIPPI C, BRESSON D, VON HERRATH M, et al. Antigen-specific induction of regulatory T cells for type 1 diabetes therapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2005, 24(5-6):341-360.
- [4] WEBER S E, HARBERTSON J, GODEBU E, et al. Adaptive islet-specific regulatory CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-T cells control autoimmune diabetes and mediate the disappearance of pathogenic Th1 cells in vivo[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8):4730-4739.
- [5] BAI Y, ROBINSON E, CHAI R, et al. Immunohistochemical study of monocyte chemoattractant protein-1 in the pancreas of NOD mice following cyclophosphamide administration and during spontaneous diabetes[J]. *J Mol Histol*, 2006, 37(3-4):101-113.
- [6] OBRIEN B A, HARRISON D J, YAN W, et al. Nicotinamide prevents the development of diabetes in the cyclophosphamide-induced NOD mouse model by reducing beta-cell apoptosis[J]. *J Pathol*, 2000, 191:86.
- [7] TAKAHASHI M, KOJIMA S. Prevention of type 1 diabetes by low-dose Gamma irradiation in NOD mice[J]. *Radiation Res*, 2000, 154:680.
- [8] PITTOCK S J, YOSHIKAWA H, AHLKOG J E, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(9):1207-1214.
- [9] HEMIN S M, SLANSKY J E, TANG Q, et al. Antigen specific blockade of T cells in vivo using dimertic MHC peptide[J]. *J Immunol*, 2001, 14:195-200.
- [10] CASURES S, BONA C A, BRUMEANU T D. Enzymatically mediated engineering of multivalent MHC class II-peptide chimeras[J]. *Protein Eng*, 2001, 14:195-200.
- [11] EMMA L M, JEFFREY A B. Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14:652-659.
- [12] SHAPIRO A M, RICORDI C, HERING B J, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(13):1318-1330.
- [13] EUGSTER E A, FRANCIS G. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4):1244-1249.
- [14] CHEN W, BLUESTONE J A, HEROLD K C. Achieving antigen-specific tolerance in diabetes: regulating specifically[J]. *Int Rev Immunol*, 2005, 24(5-6):287-305.
- [15] PAUZA M E, NGUYEN A. Variable effects of transgenic c-maf on autoimmune diabetes[J]. *Diabetes*, 2001, 50:39.
- [16] KUO Y C, WENG S C, CHOU C J, et al. Activation and proliferation signals in primary human T lymphocytes inhibited by ergosterol peroxide isolated from *Cordyceps cicadae*[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(5):895-906.
- [17] 向明,汤静,储潼,等.蝙蝠蛾拟青霉人工发酵菌丝提取物对 STZ 诱导小鼠 1 型糖尿病的作用及机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(5):556-559.