

# The Research of Type 2 Diabetes Multiorgan Autoimmune Reaction Mechanism

Kun Zhang<sup>1</sup>, Weizhen Shou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai

<sup>2</sup>Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai

Email: zhangkuns1991@126.com, shouweizhen@sina.com

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2016; accepted: Feb. 28<sup>th</sup>, 2016; published: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

In patients with diabetes, the number of the onset of type 2 diabetes accounts for more than 90% of the total number of diabetes. The medical profession unified a view that immune-mediated islet function damage is the pathogenesis of type 1 diabetes. The function of insulin receptor defects and post receptor signal transduction disorder is the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. But the immune mechanism in the process of the occurrence and development of type 2 diabetes also plays an important role. Though there is not much research on this subject, the immune mechanism of type 2 diabetes important role will become a new research hotspot.

## Keywords

Type 2 Diabetes, Autoimmunity, Reaction Mechanism

---

# 2型糖尿病多器官自身免疫反应机制研究进展

张 琨<sup>1</sup>, 寿伟臻<sup>2</sup>

<sup>1</sup>上海中医药大学, 上海

<sup>2</sup>上海中医药大学附属龙华医院, 上海

Email: zhangkuns1991@126.com, shouweizhen@sina.com

收稿日期: 2016年2月11日; 录用日期: 2016年2月28日; 发布日期: 2016年3月3日

## 摘要

在糖尿病患者中, 2型糖尿病的发病人数占糖尿病总数的90%以上。医学界较统一的观点认为免疫介导的胰岛功能损伤是1型糖尿病的发病机制, 胰岛素受体功能缺陷以及受体后信号转导障碍是2型糖尿病的发病机制。但是免疫机制在2型糖尿病的发生以及发展过程中也起着很重要的作用, 虽然目前关于这方面的研究还不是很多, 但是免疫机制对2型糖尿病重要作用必将成为新的研究热点。

## 关键词

2型糖尿病, 自身免疫, 反应机制

## 1. 引言

糖尿病现已成为危害我们人类健康的一种常见病, 据相关资料统计, 2010年全球糖尿病患者已高达2.85亿, 2030年这个数字还将增加到4.39亿, 在这其中2型糖尿病(T2DM)患者占糖尿病患者总数的90% [1], 其发病机制主要是胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗。长久以来认为免疫介导的胰岛功能损伤是1型糖尿病的发病机制, 在对2型糖尿病发病机制的研究中, 有关胰岛素受体功能缺陷以及受体后信号转导障碍方面的研究较多, 但是不容忽视的是2型糖尿病的发生、发展中自身免疫也起着很重要的作用[2], 2型糖尿病并发症的发生与自身免疫有密切关系。现就T2DM多器官病变的自身免疫反应机制研究综述如下:

## 2. 胰岛自身免疫机制

### 2.1. 促炎细胞因子与 T2DM

细胞因子包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子两种, 两者与机体相互协调从而产生适当的免疫应答, 从而使机体受到免疫攻击时产生快速反应。在T2DM中, 促炎细胞因子的分泌量要远远大于抗炎细胞因子, 从而促使T2DM并发症的形成及恶化[3]。最近相关研究发现, 许多促炎因子如IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 可破坏胰岛素分泌信号, 从而引起胰岛素抵抗, 在T1DM中, 浸润胰岛的免疫细胞产生的IL-1 $\beta$ 、IL-6和干扰素IFN- $\gamma$ 等细胞因子可直接诱导 $\beta$ 细胞凋亡。在T2DM中, 循环中的IL-1 $\beta$ 、IL-6同样与 $\beta$ 细胞凋亡相关。采用IL-1受体阻断剂(IL-1ra)阻断IL-1 $\beta$ 可改善 $\beta$ 细胞功能和控制糖尿病的病情[4]。总之, 促炎细胞因子为胰岛自身免疫反应提供了必要的发病环境, 加快T2DM的发展。

### 2.2. 胰岛自身抗体与 T2DM

胰岛自身抗体是胰岛 $\beta$ 细胞自身免疫反应的一个可检测信号。不仅T1DM患者中存在, T2DM患者中同样也可以检测到, 只是胰岛自身抗体的类型有所差异, T2DM患者谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb)和胰岛细胞抗体(ICA)较胰岛素自身抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶胰岛抗原2抗体(IA-2)、锌转运蛋白8抗体(ZnT8)等自身抗体更为常见, T2DM自身免疫反应的特点主要是ICA或GADAb的单阳性[5]。ICA可与胰岛素中所有内分泌细胞发生反应,  $\beta$ 细胞释放针对ICA的所有抗原后再导致更严重的自身免疫过程。2型糖尿病患者中ICA持续阳性的胰岛功能随病程逐渐下降, 提示ICA与 $\beta$ 细胞缓慢损伤有关[6]。动物实验表明GAD单克隆抗体能使大鼠胰岛素分泌下降60%~70%。已有研究显示在2型糖尿病患者中胰岛素缺乏者的GAD阳性率高远远大于非缺乏者, 反之, GAD阳性与阴性患者比较, C肽值明显缺乏[7]。

### 2.3. 胰岛反应性 T 细胞与 T2DM

在 1 型糖尿病患者中普遍存在自身抗体阳性以及 T 细胞对胰岛细胞中各种蛋白的反应性, 在 2 型糖尿病患者中同样也存在 T 细胞对胰岛蛋白的增殖性反应。Goel 等[8]研究结果显示, 一些自身抗体阴性的 2 型糖尿病患者 T 细胞具有对胰岛蛋白的增殖性反应, 这些患者的胰岛细胞存在自身免疫反应, 并且存在严重的 B 细胞功能障碍。

## 3. 肾脏自身免疫机制

### 3.1. 免疫荧光物质在 DN 中的作用

糖尿病肾脏病变是 T2DM 最常见的并发症, 病理改变也非常复杂, 其预后也最差。邱明才等[9]为了了解皮肤黑斑与内脏器官病变之间的关系时, 除皮肤活检外, 他们还给那些糖尿病肾病患者做了肾脏活检, 结果显示, 部分患者有典型的糖尿病肾病病理改变, 如 K-W 结节, 并且沿肾小球内、肾小管、肾间质和毛细血管壁有免疫荧光物质 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C1q 和纤维蛋白相关抗原(FRA)沉积, 这样的结果提示, 皮肤和肾脏这两个器官受到了相同的免疫损伤。沿肾小球基底膜和肾小管上皮细胞也有免疫荧光沉积。如果肾小球的荧光沉积可以勉强用传统的“漏出”观点来解释的话, 那么肾小管上沉积的荧光就难以用传统理论解释了。多年来, 高血糖一直被认为是导致糖尿病肾病的直接病因, 然而, 临床经验告诉我们, 糖尿病肾病的发病与否与糖尿病肾病病史长短和高血糖的严重程度不一定成正比。有些患者即使血糖控制良好也同样可以发生糖尿病肾病因此我们有理由认为, 这部分糖尿病肾病患者的肾脏病变不是传统意义的糖尿病肾病, 称为非糖尿病肾病[10] [11]。临床实践中, 通过控制血糖、控制血压、减少蛋白质摄入和保护肾脏 4 项措施并不能阻止糖尿病肾病的发展, 所以在临床上积极开展肾活检有针对性的采取科学的疗法或者中医药早期干预, 要比根据蛋白排出量进行诊断和治疗效果更好。

### 3.2. NO 在 DN 中的作用

NO 是一种脂溶性、具有高反应活性的自由基气体和生物信使分子, 具有广泛的生物活性, NO 在许多病理生理情况下都伴演着“双刃刀”的角色, 在糖尿病肾病的发病过程中也是如此。NO 在 DN 中的有利作用有维持周身血压, 避免高血压加重肾脏损害, 抑制血小板聚集, 增加毛细血管血流, 拮抗血管紧张素 II (AT II)的作用等, 但 NO 介导肾小球高滤过的发生以及通过形成过氧化亚硝基阴离子(ONOO-)和氢氧根自由基可以诱导组织损伤, 并且糖尿病氧化应激反应增加直接参与肾脏损伤的过程, 研究发现[12]糖尿病肾脏组织氧化损伤的标记物脂过氧化物和 8-羟基脱鸟苷增加, 氧化应激反应增加肾小球 TGF- $\beta$ 1 和纤维连接蛋白 mRNA 表达, 抑制氧化应激反应可以减轻糖尿病肾脏改变。故了解 NO 在 DN 中作用的两面性对于 DN 预防和治疗研究具有重要意义。

## 4. 血管自身免疫机制

近年来研究显示, 2 型糖尿病是一种慢性炎症疾病, 存在免疫功能紊乱和炎症介质增加, 机体免疫系统激活产生的各种炎症因子不但直接参与胰岛素抵抗, 而且与糖尿病大血管并发症的发生密切相关, 在 2 型糖尿病及大血管病变的发生发展进程中起着重要作用。T 淋巴细胞亚群在体内进行免疫应答时相互协同, 又相互拮抗, 以维持免疫应答的相对平衡, 平衡失调会导致免疫功能紊乱, 影响机体的免疫保护机制。近年来, 大量研究发现 T 淋巴细胞介导的免疫病理作用在糖尿病及大血管病变的发生发展中起相当大的作用。T 细胞的活化需要两个信号的参与, CD28 是 T 细胞表面重要的共刺激分子, 为 T 细胞活化提供第二信号, 是启动 T 细胞活化的关键因素。根据近年研究, 在某些免疫性疾病患者中高比例存在 CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 细胞, 通过高分分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子及细胞毒性 T 细胞作用而发挥效应

功能。这类细胞亚群缺乏 CD28 分子仍表现出异常的免疫功能, 具有其特殊的生物学特征。张蕊等[13]应用流式细胞仪检测糖尿病及糖尿病并大血管病变患者外周血 CD4+CD28-T 淋巴细胞, 结果发现单纯糖尿病组和合并大血管病变患者 CD4+CD28-细胞数量明显增加, 而正常人群外周血 CD4+CD28-细胞亚群只占 2% 以下。由此可见, 在糖尿病及血管并发症中, CD4+CD28-T 细胞起到一定作用。邱明才等[14]所做的动物实验发现, 单侧肾脏切除后按 50 mg/kg 体重给予链脲佐菌素造成的糖尿病模型大鼠饲养 8 周后, 肾小球内和肾脏微小动脉、中等动脉和大动脉周围有大量淋巴细胞浸润, 同时还发现了浆细胞。这有力地说明, 细胞免疫与糖尿病微血管病变有密切关系。

## 5. 总结

总之, 至今已有许多证据表明, 部分 T2MD 的发病机理涉及到免疫损伤问题, 且可有多个器官受累, 而胰岛  $\beta$  细胞受损导致的高血糖可能仅是冰山一角, 其“并发症”可遍及全身多个器官, 不同的患者有可能出现各种不同的组合, 所以, 我们应该加强对 T2DM 及其并发症免疫病理损伤的研究以及各器官损伤内在联系的研究, 从而有可能在 T2MD 发病机理和治疗两方面取得较大的进展。

## 参考文献 (References)

- [1] Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**, 4-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- [2] Pietropaolo, M., Barinas-Mitchell, E., Pietropaolo, S.L., et al. (2000) Evidence of Islet Cell Autoimmunity in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **49**, 32-38. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.49.1.32>
- [3] Guest, C.B., Park, M.J., Johnson, D.R., et al. (2008) The Implication of Proinflammatory Cytokines in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Bioscience*, **13**, 5187-5194.
- [4] Akash, M.S., Shen, Q., Rehman, K., et al. (2012) Interleukin-1 Receptor Antagonist: A New Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **101**, 1647-1658. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.23057>
- [5] Mayer, A., Fabien, N., Gutowski, M.C., et al. (2007) Contrasting Cellular and Humoral Autoimmunity Associated with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *European Journal of Endocrinology*, **157**, 53-61. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0060>
- [6] 蔡晓凌, 祝方, 周祥海, 等. 胰腺自身免疫抗体对 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 临床荟萃, 2006, 21(8): 543-546.
- [7] 杨琳. LADA 胰岛的 B 细胞功能[J]. 国外医学内分泌学分册, 2001, 21(3): 143-146.
- [8] Goel, A., Brooks-Worrell, B. and Palmer, J. (2005) T Cell Proliferative and Cytokine Responses to Islet Proteins in Autoantibody Negative Type 2 Patients. *Diabetes*, **54**, A310.
- [9] 邱明才, 林珊, 高志红, 等. 有胫前黑斑的 2 型糖尿病患者皮肤黑斑和肾活检[J]. 天津医药, 2004, 32(5): 257-259.
- [10] 杜勇, 杨念生, 李幼姬, 等. 2 型糖尿病患者合并非糖尿病肾损害的临床病理分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(6): 409-412.
- [11] 刘刚, 王梅, 刘玉春, 等. 2 型糖尿病患者合并非糖尿病性肾损害的临床病例分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 17(4): 226-230.
- [12] Ha, H. and Kim, K.H. (1999) Pathogenesis of Diabetic Nephropathy: The Role of Oxidative Stress and Protein Kinase C. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **45**, 147-151. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00044-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00044-3)
- [13] 张蕊, 施毕旻. 2 型糖尿病及大血管病变患者 CD4+CD28-T 细胞、CD4+CD25+T 细胞亚群的变化及意义[J]. CJCM 中医临床研究, 2013, 5(18): 110-112.
- [14] 高桦, 邱明才. 应加强对部分 2 型糖尿病患者多器官免疫损伤的研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(12): 793-795.