

# Research Progress of Cellular Immunity and Type 1 Diabetes Mellitus

Chang Mou, Liang Wu

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu  
Email: 1005063174@qq.com

Received: Mar. 11<sup>th</sup>, 2020; accepted: Mar. 26<sup>th</sup>, 2020; published: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2020

---

## Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a complex disease that is pathogenic, adaptive, and autoimmune, which can cause  $\beta$ -cell destruction and dysfunction. At present, T cells are generally considered to be the key mediator of  $\beta$  cell damage in most T1DM patients. In addition, B cells, macrophages, and dendritic cells also play a role that cannot be ignored.

## Keywords

Type 1 Diabetes, Cellular Immunity, Lymphocytes

---

# 细胞免疫与1型糖尿病的研究进展

牟 畅, 吴 亮

中国药科大学, 江苏 南京  
Email: 1005063174@qq.com

收稿日期: 2020年3月11日; 录用日期: 2020年3月26日; 发布日期: 2020年4月2日

---

## 摘 要

1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种具有致病性、适应性和自身免疫性的复杂疾病, 可导致 $\beta$ 细胞的破坏和功能障碍。目前, 普遍认为T细胞是大多数T1DM患者 $\beta$ 细胞损伤的关键介质, 此外, B细胞、巨噬细胞及树突状细胞等也在其发病过程中发挥着不容忽视的作用。

## 关键词

1型糖尿病, 细胞免疫, 淋巴细胞

---



## 1. 引言

1 型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种自身反应性细胞介导的慢性疾病,其特征是自身免疫系统的破坏,最终导致分泌胰岛素的胰腺  $\beta$  细胞的破坏。在健康人中,自身反应性细胞受到中枢和外周耐受机制的严格调控,阻止自身免疫的积累和激活以及自身免疫的发展。然而,在 T1DM 患者中,遗传易感等位基因和环境危险因素(如感染等)的共同作用使自身反应性细胞摆脱这些耐受性检查点,导致自身免疫的激活并促进其发展[1]。T1DM 发生阶段涉及较为复杂的免疫反应,在这一过程中免疫系统起着主要作用,尤其是免疫细胞中的 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等,它们共同参与了胰岛  $\beta$  细胞的损伤和 T1DM 的发病。本次研究主要是就各种免疫细胞与 T1DM 的关系进行综述。

## 2. T 细胞

1 型糖尿病(T1DM)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,其特征是胰岛的炎症浸润和自身反应性细胞对胰腺  $\beta$  细胞的破坏。T 细胞介导的免疫是炎症相关  $\beta$  细胞死亡的主要原因。CD4+T 细胞能够在细胞因子的刺激下分化为几个亚群: Th1、Th2、Treg (调节性 T 细胞)和 Th17。例如, IL-12 可触发 Th1 细胞的分化,并抑制 Th2 细胞的分化。Th1 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  和 IL-2 等细胞因子可刺激 CD8+T 细胞和巨噬细胞,增强对胰岛  $\beta$  细胞的促炎反应。除 CD4+和 CD8+T 细胞水平会发生改变外, T1DM 患者的 Treg 细胞数目减少, Th17 细胞百分比升高。Treg 细胞是自身免疫反应的重要抑制因子,被认为通过抑制适应性免疫来调节 T 细胞活化和促进免疫耐受。Th17 细胞是一种产生 IL-17 的 Th 细胞亚群,与 Th1 和 Th2 不同。特异性抗 IL-17 抗体和干细胞的治疗可增加 NOD 小鼠的 Treg 细胞数量,从而延缓自身免疫的进展[2]。有研究证明,饮食中补充  $\omega$ -3 PUFA 可延缓 T1DM 的进展,主要是通过抑制 Th1 和 Th17 细胞活性、促进 Th2 和 Treg 细胞的分化和激活,纠正 Th1/Th2 失衡实现的[3]。CD8+T 细胞是机体细胞免疫的主要效应细胞。具有细胞毒性的 CD8+T 淋巴细胞分泌的穿孔素、细胞因子(如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )和高表达 FasL 等,都是直接或间接杀伤  $\beta$  细胞的关键因素[4]。

## 3. B 细胞

B 细胞是自身免疫性糖尿病中的关键调节因子。首先, B 细胞产生的抗体对 T1DM 的预测、诊断以及预后判断都具有重要价值。经典的胰岛自身抗体包括胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和锌离子转运蛋白 8 抗体(ZnT8A)等[5]。尽管这些抗体的致病性尚不明确,但自身抗体的存在支持了 B 细胞在 T1DM 中的关键作用。

B 细胞不仅可以分泌自身抗体,还能够释放炎症或免疫调节细胞因子,调节组织的新生和结构。Tian J.等证实, B 细胞经 LPS 激活后能够表达 Fas 配体,分泌 TGF- $\beta$ 。将活化的 B 细胞输注于糖尿病前期的 NOD 小鼠,可抑制  $\beta$  细胞的自发 Th1 免疫和疾病的进展[6]。

此外, B 细胞是重要的抗原呈递细胞(APCs),对 T1DM 的发生发展有重要贡献[7]。程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)在包括 T1DM 在内的自身免疫性疾病中发挥重要作用。有研究表明,在体外, B 细胞过度表达 PD-L1 能够抑制 T1DM 前期 CD4+T 细胞的增殖和细胞因子的分泌;在体内,高表达 PD-L1 的 B 细胞可以保护 NOD 小鼠抵抗 T1DM,并下调糖尿病性 CD4+T 细胞[8]。

## 4. 巨噬细胞

巨噬细胞(Macrophages)除了具有吞噬功能外, 还能在独特的胰岛环境中扮演专业抗原提呈细胞的角色。巨噬细胞可根据发挥功能以及活化状态的不同, 分为 M1 型和 M2 型。其中 M1 型巨噬细胞发挥提呈抗原和免疫监视的作用; M2 型巨噬细胞则可通过分泌抑制性细胞因子 IL-10 等引起免疫应答下调。在胰腺中, M1 巨噬细胞定位于胰岛内, 而 M2 巨噬细胞主要存在于腺泡间质中。有研究表明, 泛素结合酶 E2 (Ubc 9)介导的小泛素样修饰(SUMO)可通过调节巨噬细胞功能来调节 T1DM 风险。通过细胞过继转移或靶向给药, 调节巨噬细胞紊乱的 SUMO 化过程, 有助于建立耐受的胰腺微环境, 促进早期胰岛炎的消退, 从而阻碍 T1DM 的进展[9]。

## 5. 树突状细胞

树突状细胞(Dendritic cells, DCs)是一种专职性 APC, 其 MHC/肽复合物和 CD80/86 共刺激分子的表达水平明显高于其他 APC [10]。当机体微环境发生改变, 引起 DCs 表面协同刺激因子表达异常、Th1/Th2 细胞发生免疫偏移等, 最终促使 T1DM 的发生[11]。有研究表明, NOD 小鼠 DCs 中  $\beta$ -catenin 的积累可促进 IL-12 的产生, 进而促进产生 IFN- $\gamma$  的致病性 T 细胞的发育, 推动 T1DM 进程[12]。

## 6. 小结

1 型糖尿病的发病是一个十分复杂的过程, T 细胞、B 细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等对 T1DM 的  $\beta$  细胞损伤中分别起着不同作用, 临床上对自身免疫性疾病的治疗大多采用免疫抑制的方式, 对 T1DM 发病相关的细胞免疫机制更加深入的了解和认识将对 T1DM 的预防和治疗起到积极作用, 尽管真正应用于临床仍然面临着许多难题, 但针对免疫细胞相关抗体的研发显得尤为重要。

## 参考文献

- [1] van Belle, T.L., Coppieters, K.T. and von Herrath, M.G. (2011) Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiological Reviews*, **91**, 79-118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>
- [2] L, V., et al. (2009) Mesenchymal Stem Cells: Stem Cell Therapy Perspectives for Type 1 Diabetes. *Diabetes & Metabolism*, **35**, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.10.003>
- [3] Bi, X., et al. (2017) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 1757-1771. <https://doi.org/10.1172/JCI87388>
- [4] Li, M., Song, L.J. and Qin, X.Y. (2014) Advances in the Cellular Immunological Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **18**, 749-758. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12270>
- [5] Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S. and Michels, A.W. (2014) Type 1 Diabetes. *The Lancet*, **383**, 69-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- [6] Tian, J., et al. (2001) Lipopolysaccharide-Activated B Cells Down-Regulate Th1 Immunity and Prevent Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *The Journal of Immunology*, **167**, 1081-1089. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.2.1081>
- [7] Hu, C.-y., et al. (2007) Treatment with CD20-Specific Antibody Prevents and Reverses Autoimmune Diabetes in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **117**, 3857-3867. <https://doi.org/10.1172/JCI32405>
- [8] Chen, K., et al. (2019) B Lymphocytes Expressing High Levels of PD-L1 Are Key Regulators of Diabetes Development in Non-Obese Diabetic Mice. *Molecular Immunology*, **114**, 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.07.026>
- [9] Wang, F., et al. (2019) Loss of Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2 (Ubc9) in Macrophages Exacerbates Multiple Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetes by Attenuating M2 Macrophage Polarization. *Cell Death & Disease*, **10**, 892. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2130-z>
- [10] HW, C., et al. (2007) The Cross-Regulatory Relationship between Human Dendritic and Regulatory T Cells and Its Role in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Review of Diabetic Studies*, **4**, 68-76. <https://doi.org/10.1900/RDS.2007.4.68>

- [11] 曹维, 刘煜. 树突状细胞与 1 型糖尿病的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(1): 57-60.
- [12] Zirnheld, A.L., *et al.* (2019)  $\beta$ -Catenin Stabilization in NOD Dendritic Cells Increases IL-12 Production and Subsequent Induction of IFN- $\gamma$ -Producing T Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **106**, 1349-1358.  
<https://doi.org/10.1002/JLB.3A0919-244R>