

## 23 例 1 型糖尿病初发患儿免疫学改变与胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系

乔凌燕 陈志红 田 飞 刘 栋 李 堂<sup>△</sup>

(青岛大学医学院附属医院儿内科 山东 青岛 266003)

**摘要** 目的 观察 1 型糖尿病 (T<sub>1</sub>DM) 初发患儿细胞免疫与胰岛  $\beta$  细胞功能之间的关系。方法 T<sub>1</sub>DM 组 23 例初发患儿均测定淋巴细胞亚群 (T 细胞、B 细胞及 NK 细胞)、HbA<sub>1c</sub>、INS、C-P, 正常对照组 20 例, 测定淋巴细胞亚群。结果 T<sub>1</sub>DM 组 CD4、CD4/CD8 较正常对照组升高 ( $P<0.05$ ) CD8、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 较对照组降低 ( $P<0.05$ ) CD4/CD8 比值与 HbA<sub>1c</sub> 呈正相关 ( $r=0.9451, P<0.01$ ), 而与 INS 呈负相关 ( $r=-0.1020, P<0.01$ ), 与 C-P 呈负相关 ( $r=-0.6174, P<0.01$ ) CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 与 HbA<sub>1c</sub> 呈正相关 ( $r=0.1320, P<0.01$ ), 而与 INS 呈正相关 ( $r=-0.0846, P<0.01$ ), 与 C-P 呈负相关 ( $r=-0.3224, P<0.01$ )。结论 T<sub>1</sub>DM 初发患者 CD4、CD4/CD8 明显增高, CD8、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 明显降低, 提示细胞免疫功能改变与胰岛  $\beta$  细胞功能损伤密切相关。

**关键词** 糖尿病, 1 型 淋巴细胞亚群 糖化血红蛋白 胰岛素 C 肽

**中图分类号** R725.8 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)05-922-04

## Relationship between Immunological Change and Function of Islet Beta Cell in 23 Children with Type 1 Diabetes Newly Diagnosed

QIAO Ling-yan, CHEN Zhi-hong, TIAN Fei, LIU Dong, LI Tang<sup>△</sup>

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao, 266003, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between cellular immunity and function of islet beta cell in children with type 1 diabetes Newly Diagnosed. **Methods:** Lymphocyte subsets (T cells, B cells, NK cells), HbA<sub>1c</sub>, INS and C-P were detected in diabetes group (23 children) with type 1 diabetes newly diagnosed. Lymphocyte subsets were measured in normal control group (20 children). **Results:** The CD4 and the CD4/CD8 ratio in diabetes group was higher than that in normal control group ( $P<0.05$ ). The percentage of CD8 and CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> decreased compared with that of controls ( $P<0.05$ ). Both the CD4/CD8 ratio and CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> were positively correlated with HbA<sub>1c</sub>. The CD4/CD8 ratio was negatively correlated with INS or C-P. CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> was positively correlated with INS, but which was negatively correlated with C-P. **Conclusions:** The percentage of CD4 and the CD4/CD8 ratio in children with type 1 diabetes Newly Diagnosed increased significantly, while the percentage of CD8 and CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> decreased significantly, which suggested that the change of cellular immunity was closely related with functional damages of islet beta cell.

**Key words:** Diabetes, type 1; Lymphocyte subsets; Glycated hemoglobin; Insulin; C peptide

**Chinese Library Classification:** R725.8 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273 (2011) 05-922-04

### 前言

1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T<sub>1</sub>DM) 是在遗传和环境因素共同作用下, 主要由 T 淋巴细胞介导胰岛  $\beta$  细胞进行性损伤的器官特异性自身免疫疾病, 临床以高血糖为共同标志, 远期可引起多系统损害, 尚无治愈方法。一般认为,  $\beta$  细胞破坏过程涉及 T 细胞亚群、细胞因子、自由基等多个环节, Th1 细胞因子启动了胰岛的免疫 / 炎症过程的级联反应, 导致  $\beta$  细胞损伤<sup>[1]</sup>。Th1 细胞因子一方面对  $\beta$  细胞有直接的毒害作用, 一方面活化 CD8<sup>+</sup>T 和巨噬细胞, 通过 Fas/FasL 相互作用、释放穿孔素 / 颗粒酶和产生大量炎症介质及氧、氮自由基等多种途径杀伤细胞,

促进  $\beta$  细胞凋亡<sup>[2]</sup>。目前已普遍接受 T 淋巴细胞亚群的变化在 T1DM 发病过程中的重要作用, 而 B 细胞、NK 细胞在其发病机制中的作用亦不容忽视, 国内相关报道较少。本研究通过系统观察 23 例 T<sub>1</sub>DM 初发患儿淋巴细胞亚群 (T 细胞、B 细胞及 NK 细胞) 的变化, 并分析该变化与 HbA<sub>1c</sub>、INS、C-P 之间的关系, 进一步了解患儿免疫功能的改变及淋巴细胞亚群与胰岛  $\beta$  细胞损害之间的关系。

### 1 材料与方

#### 1.1 对象

初诊 T<sub>1</sub>DM 组患儿 23 例, 其中男 13 例, 女 10 例, 年龄 1~12 岁, 平均年龄 ( $5.5 \pm 3.4$ ) 岁, 病程 0.2~0.5 月, 均为 2007 年 8 月至 2010 年 8 月于我院儿科门诊就诊或以酮症酸中毒起病住院患者, 无原发性心、肝、肾等疾病或其他自身免疫性疾病, 未使用胰岛素治疗。全部病例符合 WHO (1999 年) 糖尿病最新诊断标准: 糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$  (200mg/dl) 或空腹血浆葡萄糖 (FPG)  $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$  (126mg/dl) 或 OGTT 2hPG  $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$  (200mg/dl), 需再测一

**作者简介** 乔凌燕 (1984), 女, 硕士研究生, 研究方向为小儿内分泌与遗传病, E-mail: qiao.ling.yan@163.com

**△通讯作者** 李堂, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为小儿内分泌与遗传病

E-mail: litang@qd-public.sd.cninfo.net 电话: 13506481556

(收稿日期 2010-11-23 接受日期 2010-12-18)

次,予以证实。确诊 T1DM 后立即抽血备检,伴酮症酸中毒者于酸中毒纠正后抽血。正常对照组 20 例,性别、年龄与 T<sub>1</sub>DM 组匹配。

1.2 方法

T1DM 组测定淋巴细胞亚群 (CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素 (INS)、C 肽 (C-P) 及三种自身抗体 (GAD-Ab、ICA、INS-Ab),正常对照组测定淋巴细胞亚群。淋巴细胞亚群采用 COULTER 公司 EPICS XL 流式细胞仪检测,INS、C-P 及 HbA1c 及三种抗体采用罗氏电化学发光仪 Elecsys2010 检测。

1.3 统计学处理

计量资料采用均值± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组均数比较采用 *t* 检验,指标间相互关系采用直线相关分析。

2 结果

2.1 T1DM 组患者临床资料

23 例初发患儿中具有“多饮、多尿、多食、体重减轻”症状

者 19 例 (占 82.6%),以酮症酸中毒为首发症状者 4 例 (占 17.4%),其中 2 例合并感染(占 8.7%),均为呼吸道感染(其中 1 例胸片示肺炎)。酮症酸中毒患儿空腹血糖 22.3~32 mmol/L, 尿糖 ++~++++,酮体 +++~++++,pH7.25~7.29,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>6.60~13.00 mmol/L, 血钾 3.0~4.2 mmol/L, 血钠 131.31~143.00 mmol/L。无酮症酸中毒患儿血糖 11.6~26.3 mmol/L, 尿糖 ++~++++,酮体 ++~+++。GAD-Ab 阳性者 2 例,ICA 阳性者 1 例,三种抗体均阴性者 20 例。HbA1c (12.71± 2.58%) 较正常参考值 (3.6-6.0%) 明显升高,INS (1.89± 1.69 uIU/ml) 及 C-P (0.39± 0.25 ng/m) 较正常参考值 (2.6-24.9 uIU/m)、(1.1-4.4 ng/m) 分别明显减低。

2.2 淋巴细胞亚群

T<sub>1</sub>DM 组 CD4、CD4/CD8 较正常对照组升高,差别有统计学意义 (*P*<0.05);CD8、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 较对照组降低,差别有统计学意义 (*P*<0.05);CD19 较对照组升高,差别无统计学意义 (*P*>0.05) (见表 1)。

表 1 T1DM 组与对照组淋巴细胞亚群比较

Table 1 Comparison of lymphocyte subsets between diabete group and control group

| Group         | n  | CD4(%)       | CD8(%)       | CD4/CD8     | CD19                     | CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> |
|---------------|----|--------------|--------------|-------------|--------------------------|------------------------------------|
| diabete group | 23 | 37.51± 6.05* | 24.91± 6.14* | 1.61± 0.51* | 22.31± 8.86 <sup>△</sup> | 8.28± 5.54*                        |
| control group | 20 | 29.21± 5.80  | 29.21± 5.80  | 1.08± 0.30  | 20.37± 5.80              | 14.05± 10.89                       |

Note : compared with control group,\**P*<0.05,statistically significant difference;△*P*>0.05,no significant difference.

2.3 T1DM 组淋巴细胞亚群与胰岛功能的相关性

CD4/CD8 比值与 HbA1c 呈正相关 (*r*=0.9451,*P*<0.01),而与 INS 呈负相关 (*r*=-0.1020,*P*<0.01),与 C-P 呈负相关 (*r*=-0.6174,*P*<0.01);CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 与 HbA1c 呈正相关 (*r*=0.1320,*P*<0.01),而与 INS 呈正相关 (*r*=-0.0846,*P*<0.01),与 C-P 呈负相关 (*r*=-0.3224,*P*<0.01)。

3 讨论

T<sub>1</sub>DM 是 T 淋巴细胞介导的胰岛 β 细胞特异性损伤和胰岛素分泌不足的自身免疫性疾病,许多免疫细胞参与其发生发展过程。T 细胞对胰岛的浸润和破坏是 T<sub>1</sub>DM 发病的中心环节。正常情况 T 细胞经过克隆排除,仅小部分自身反应性 T 细胞克隆存在体内但受抑制不能活化,形成自身免疫耐受。因此,体内存在针对胰岛 β 细胞抗原 (即自身抗原) 的特异性 T 细胞,这些细胞受到免疫调节机制的限制,当免疫调节机制失控时,自身反应性 T 细胞被激活并增殖,引起胰岛内一系列免疫炎症反应过程,胰岛 β 细胞选择性破坏,使 T<sub>1</sub>DM 发生<sup>[1]</sup>。

胰岛炎早期浸润细胞主要是巨噬细胞 (MΦ) 和树突状细胞 (DC),继之为 T 细胞、自然杀伤细胞 (NK) 和 B 细胞。CD19、CD56 分别是用于检测人 B 细胞、NK 细胞的表面标志。本研究观察了 23 例 T<sub>1</sub>DM 初发患儿外周淋巴细胞亚群的变化,发现 T<sub>1</sub>DM 组患儿外周血 CD4 及 CD4/CD8 明显增加 (*P*<0.05),CD8、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 明显减少 (*P*<0.05),CD19 较对照组升高,差别无统计学意义 (*P*>0.05)。说明 T<sub>1</sub>DM 患儿体内存在明显 T 淋

巴细胞亚群失衡和免疫功能的紊乱。

T 细胞亚群可通过细胞因子、Fas/FasL 两种主要途径造成胰岛 β 细胞损伤。Fas/FasL 的相互作用、NO 合成和细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载是细胞因子致 T<sub>1</sub>DM 胰岛 β 细胞损伤的主要途径<sup>[2]</sup>。T 细胞具有高度异质性,可分为两种明显不同功能亚群 (CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)。其中 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞在其发病中起中心作用<sup>[3]</sup>,是胰岛 β 细胞早期主要的浸润细胞。CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞分为 Th1 和 Th2 两个细胞亚群。Th1 细胞分泌白细胞介素(interleutin,IL)-1、IL-2、IL-12、干扰素 γ (IFN-γ) 和肿瘤坏死因子 β (TNF-β);Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等细胞因子。Th1 细胞主要介导细胞免疫,通过其细胞因子破坏 β 细胞,促进胰岛炎和 T<sub>1</sub>DM 的发病,而 Th2 细胞介导体液免疫,通过细胞因子对胰岛细胞起保护性作用。正常生理情况下,Th1/Th2 型细胞因子处于相对平衡状态,但在 T<sub>1</sub>DM 的个体中,内源性的 Th1 型细胞因子占主导地位<sup>[4]</sup>。从而导致大量自身反应性 T 淋巴细胞浸润胰岛,Th1 细胞因子可直接促进胰岛 β 细胞凋亡,上调黏附分子的表达使胰岛 β 细胞遭受进一步破坏。Th2 型细胞因子目前存在争议。IL-10 基因给药可以降低 NOD 鼠 1 型糖尿病发病率及胰岛炎严重程度<sup>[5,6]</sup>,而 Mi QS 等<sup>[7]</sup>通过 IL-4、10 基因缺陷鼠研究,证实 IL-4 通过逆转录非变异性 NKT 细胞功能和数量起到 T<sub>1</sub>DM 保护,而 IL-10 无保护作用,IL-10 还可消除胰岛局部 T 细胞表面的 CTLA-4,使 T 细胞激活增强,而削弱免疫耐受致 T<sub>1</sub>DM 发生<sup>[8]</sup>。FalconeM 等<sup>[9]</sup>则发现,胰腺表达的 IL-4 可增加胰岛自身抗原提呈给巨噬细胞和树突状细胞的能力,刺激 BDC 2.5 鼠 T 细

胞的自体反应,从而引发  $T_1DM$ 。在  $T_1DM$  发病过程中,细胞毒素颗粒和 Fas/FasL 途径均起作用<sup>[10]</sup>。有报道表明,穿孔素缺陷鼠的糖尿病发病率明显降低,阻断 Fas/FasL 途径可保护胰岛  $\beta$  细胞,阻止糖尿病的发生和发展<sup>[11]</sup>。Fas/FasL 凋亡途径是  $\beta$  细胞死亡的主要方式<sup>[12]</sup>。细胞因子处理的 NOD 小鼠可迅速发病,而细胞因子处理的 NOD lpr/lpr 小鼠却未发病的结果,表明 Fas 的重要性及细胞因子对 Fas/FasL 的促进作用。包括  $CD_4^+$ T 细胞在内的某些因素通过 Fas/FasL 通路诱导了  $\beta$  细胞凋亡的起始过程,随后才是  $CD_8^+$ T 细胞诱导的由穿孔素介导的  $\beta$  细胞凋亡过程。许多学者认为, $CD_8^+$ T 淋巴细胞是杀伤胰岛  $\beta$  细胞的效应子,而且一旦缺乏则无法引起糖尿病的发生<sup>[13]</sup>。Graser RT 等<sup>[14]</sup>通过研究携带  $CD_8^+$ T 细胞的 AI4TCR 基因的 NOD 鼠 (NOD. AI4abTg) 模型表明, $CD_8^+$ T 淋巴细胞不仅在糖尿病临床前期发挥作用,而且在  $CD_4^+$ T 淋巴细胞缺乏时同样可以加速发展为临床性糖尿病,这说明  $CD_8^+$ T 淋巴细胞在胰岛  $\beta$  细胞损伤过程中发挥重要作用。本研究结果显示, $CD_8$  明显减少 ( $P<0.05$ ),表明  $CD_8^+$ T 淋巴细胞减少,其原因可能是自身免疫性胰岛病变发展过程中, $CD_8$  毒性 T 淋巴细胞因介导胰岛  $\beta$  细胞的破坏而大量消耗,或免疫功能调节不平衡所致。

Th1 细胞因子 IL-12 又名 NK 细胞刺激因子 (NKSF),已证明是  $T_1DM$  发病的关键因子,在使用环磷酸腺苷加速的 NOD 鼠  $T_1DM$  发生过程中,首先有 IL-12 在胰腺及脾的表达,而且组织学检查发现胰腺和脾由原来的 Th2 细胞浸润转为 Th1 细胞浸润为主,在不影响全身循环系统中 IL-12 的水平下,通过转基因的方式,在局部注入 IL-12 的拮抗剂,可明显降低转基因鼠  $T_1DM$  的发生<sup>[15]</sup>。Alba A 等<sup>[16]</sup>也发现,糖尿病鼠胰岛  $\beta$  细胞周围 NK 细胞显著增多,而对照组无此现象,他们还发现,体内 NK 细胞一旦缺乏可完全阻断  $T_1DM$  发展。以上研究充分证明了 IL-12 及 NK 细胞浸润在  $T_1DM$  发病中的重要作用。

有研究表明,在  $T_1DM$  发病早期,胰腺 NK 细胞浸润要早于 T 细胞,且无需 T 细胞的辅助<sup>[17]</sup>,基于实验结果,推测 NK 细胞在炎症早期发挥间接的促炎症效应,导致器官特异性自身免疫反应,但后来由于耗竭或免疫调节反应性降低。本研究中, $CD_3^+CD_56^+$  明显减少 ( $P<0.05$ ),表明 NK 细胞明显减少,考虑系大量消耗所致,支持以上推断。Rodacki M 等<sup>[18]</sup>也有类似报道,认为  $T_1DM$  患者 NK 细胞减少可能是疾病发生的结果,而非原因。

B 细胞作为 APC 及自身抗体参与  $T_1DM$  的发病<sup>[19]</sup>。B 细胞缺乏的 NOD 鼠不会自发糖尿病,说明 B 细胞作为 APC 在  $T_1DM$  发病过程中起关键作用;从糖尿病 NOD 鼠中提取 T 细胞,可将疾病过继转移给缺乏 B 细胞的受体鼠,提示在糖尿病致病性效应 T 细胞产生后,B 细胞对  $\beta$  细胞的损伤并非必须的。

总的来说,经处理的  $\beta$  细胞自身抗原与 MHC II 类分子结合,递呈给抗原呈递细胞 (APC),引起自身免疫信号释放,激活 Th1 细胞,产生 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-12 等促炎症性细胞因子,抑制 Th2 细胞及其细胞因子的释放。Th1 细胞因子激活  $CD_8^+$ T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞,通过 Fas / FasL 相互作用、释放穿孔素 / 颗粒酶、合成 NO 及诱导细胞内  $Ca^{2+}$  超载等多种

途径导致  $\beta$  细胞凋亡,使胰岛素分泌绝对减少。

HbA1c 和 C-P 均是反映胰岛  $\beta$  细胞功能的指标,其中 C-P 更准确可靠<sup>[20]</sup>。本研究结果显示  $T_1DM$  组  $CD_4/CD_8$  比值与 HbA1c 呈正相关 ( $P<0.01$ ),而与 INS、C-P 呈负相关 ( $P<0.01$ ), $CD_{19}$  与 HbA1c、INS 及 C-P 均呈负相关 ( $P<0.01$ ); $CD_3^+CD_{56}^+$  与 HbA1c、INS 呈正相关 ( $P<0.01$ ),而与 C-P 呈负相关 ( $P<0.01$ ),表明免疫抑制细胞功能不足,导致免疫效应细胞过度活化,充分说明了免疫损伤与  $T_1DM$  的发生与发展密切相关。

淋巴细胞亚群的改变介导了对胰岛  $\beta$  细胞的破坏作用,这提示如果能应用免疫治疗等方法来抑制或逆转  $T_1DM$  发生发展中的免疫反应过程,目前正在开展的通过免疫干预防治  $T_1DM$  的主要临床研究,如口服胰岛素、GAD 疫苗、Anti- $CD_3$ 、Anti- $CD_{20}$  等<sup>[21]</sup>均取得了一定成果,可能为临床上对于  $T_1DM$  的防治找到新途径。

#### 参考文献(References)

- [1] 陈志红. 1 型糖尿病免疫学发病机制与免疫干预的研究现状[J]. 儿科临床杂志, 2007, 23(20): 1523-1525  
CHEN Zhi-hong. Research on Immune Mechanism and Immune Intervention of Type 1 Diabetes Mellitus in Children[J]. Clin Pediatr, 2007, 22(20): 1523-1525
- [2] 寇敏, 刘倩琦. 细胞因子诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡的研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 3(5): 61-62  
KOU Min, LIU Qian-qi. Progress in islet beta cell apoptosis induced by cytokine[J]. Journal of Practical Diabetology[J]. 2006, 3(5): 61-62
- [3] Roland T. Insulin dependent diabetes mellitus [J]. Cell, 1996, 85: 291-297
- [4] Oarada S, Wu Y, Olshansky G, et al. Increased non obese diabetic Th1:Th2 (IFN-gamma:IL-4) ratio is  $CD_4^+$ T cell intrinsic and independent of APC genetic background[J]. J Immunol, 2002, 169(11): 6580-6587
- [5] 卢斌, 卢大儒, 邹大进. 白细胞介素 10 基因对非肥胖糖尿病鼠 1 型糖尿病发病率的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(3): 98-99  
LU Bin, LU Da-ru, ZOU Da-jin. Effects of Interleukin-10 gene on the incidence of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice[J]. J of clinical Rehabilitative, 2005, 9(3): 98-99
- [6] Xu AJ, Zhu W, Tian F, et al. Recombinant adenoviral expression of IL-10 protects beta cell from impairment induced by pro-inflammatory cytokine [J]. Mol Cell Biochem. 2010, 344 (1-2): 163-171
- [7] Mi QS, Dalam L, Peter Z, et al. Interleukin-4 but not interleukin-10 protects against spontaneous and recurrent type 1 diabetes by activated  $CD_1$  restricted invariant natural killer T-cells [J]. Diabetes, 2004, 53(5): 1303-1310
- [8] Gregg RK, Bell JJ, Lee HH, et al. IL-10 diminishes CTLA-4 expression on islet-resident T cells and sustains their activation rather than tolerance[J]. J Immunol, 2005, 174(2): 662-670
- [9] Falcone M, Yeung B, Tucker L, et al. IL-4 triggers autoimmune diabetes by increasing self-antigen presentation within the pancreatic islets[J]. Clin Immunol, 2001, 98(2): 190-199
- [10] Dudek NL, Thomas HE, Mariana L, et al. Cytotoxic T-cells from T-cell receptor transgenic NOD8.3 mice destroy beta-cells via the perforin and Fas pathways[J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2412-2418



- [11] Allison J, Thomas HE, Catterall T, et al. Transgenic expression of dominant-negative fas-associated death domain protein in B cells protects against fas ligand-induced apoptosis and reduces spontaneous diabetes in Nonbese diabetes mice [J]. J Immunol. 2005,175 (1): 293-301
- [12] Su X, Hu Q, Kristan JM, et al. Significant role for Fas in the pathogenesis of autoimmune diabetes [J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2523-2532
- [13] Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T cells in type 1 diabetes[J]. Adv Immunol,2008,100: 79-124
- [14] Graser RT, DiLorenzo TP, Wang F, et al. Identification of a CD8<sup>+</sup>T cell that can independently mediate autoimmune diabetes development in the complete absence of CD4<sup>+</sup>T cell helper functions [J].J Immunol, 2000, 164(7):3913-3918
- [15] Nitta Y, Kawanoto S, Tashiro F, et al. IL-12 plays a pathologic role at the inflammatory loci in the development of diabetes in NOD mice[J]. J Autoimmune,2001,16(2):97-104
- [16] Alba A, Planas R, Clemente X, et al. Natural killer cells are required for accelerated type 1 diabetes driven by interferon-beta[J].2008,151 (3):467-475
- [17] Brauner H, Elemans M, Lemos S, et al. Distinct phenotype and function of NK cells in the pancreas of nonobese diabetic mice [J]. J Immunol,2010,184(5):2272-2280
- [18] Rodacki M, Svoren B, Butty V, et al. Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients[J]. Diabetes, 2007, 56(1):177-185
- [19] Bour JH, Bluestone JA. B cell depletion: a novel therapy for autoimmune diabetes [J]. J Clin Invest, 2007, 117(12):3642-3645
- [20] 王卫民,张清贵,温孝刚等.谷氨酸脱羧酶抗体和血、尿 C 肽在糖尿病中的临床应用[J].中国医药导报. 2008, 5(5) 61-62  
WANG Wei-min, ZHANG Qing-gui, WEN Xiao-gang, et al. Clinical Application of Glutamic acid decarboxylase antibody and C peptide in the blood or urine[J].China Medical Herald[J].2008,5(5):61-62
- [21] 周智广.1 型糖尿病发病机制与预防研究的新进展[J].中国糖尿病杂志.2009,17(9) 641-642  
ZHOU Zhi-guang. New Developments about Pathogenesis and Prevention Research in Type 1 Diabetes [J].Chin J Diabetes,2009,17 (9):641-642

#### (上接第 917 页)

- [11] Victor J,Witcher DR.Becker GW, et al. Decoy receptor3 (DcR3) is proteolytically processed to a metabolic fragment having differential activities against Fas ligand and LIGHT [J]. Biochem Pharmacol. 2003,65:657-667
- [12] Wang Luping,Sunghee Kim,Jinguo Chen,et al.Decoy TR6 protects tumors cells from apoptosis [J].Proc Annu Meet Am Assoc.Cancer Res,2003,44:149
- [13] Bai J,Sui J,Demirjian A,et al.Predominant Bcl-XL knockdown disables antiapoptotic mechanisms:tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-based triple chemotherapy overcomes chemoresistance in pancreatic cancer cells in vitro [J].Cancer Res, 2005;65(6):2344
- [14] Shi G,Mao J,Yu G,et al.Tumor vaccine based on cell surface expression of DcR3/TR6[J].J Immunol,2005;174(8):472
- [15] 段伟宏,苏忠学,吴泰璜.DcR3 反义 RNA 与顺铂对肝癌细胞凋亡影响的比较[J].中国现代普通外科进展 2005,8(2) 90-93  
Duan Wei-hong,SU Zhong-xue,WU Tai-huan,Comparison of cellular apoptosis processed by DcR3 anti-sense RNA and cisplatin in hepatocellular carcinoma [J] Chin J Curr Adv Gen Surg.2005.8(2): 90-93(In Chinese)