

• 综述 •

1 型糖尿病的 DiaPep277 免疫治疗

李亚兰 项洁 卜瑞芳

【摘要】 1 型糖尿病(T1DM)的病理基础是胰岛 β 细胞的自身免疫性破坏,因此阻止该免疫进程对预防或治疗 T1DM 尤为重要。DiaPep277 是一种由 24 个氨基酸组成的肽段,衍生于热休克蛋白 60(HSP60)的 C-末端区域。研究证明,它对糖尿病动物模型的自身免疫性 T 细胞具有免疫调节作用。临床研究表明,DiaPep277 对初发 T1DM 患者的胰岛 β 细胞有保护作用,并具有安全性。

【关键词】 DiaPep277;免疫调节;1 型糖尿病

Immunotherapy with DiaPep277 peptide in type 1 diabetes Li Yalan, Xiang Jie, Bu Ruifang.
Department of Endocrinology, Wuxi City People's Hospital, Wuxi 214023, China
Corresponding author: Bu Ruifang, Email: brfang2003@yahoo.com.cn

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by the autoimmune destruction of islet β cells. Blocking the immune process is important for prevention and treatment of T1DM. DiaPep277 is composed of 24 amino acids derived from the C-terminal region of heat shock proteins 60 (HSP60) and manufactured as a synthetic peptide. DiaPep277 has an immune modulatory effect on T cells in animal models of diabetes. The results of the clinical trials indicate that DiaPep277 is safe and can preserve β cell function in patients with newly diagnosed T1DM.

【Key words】 DiaPep277; Immunomodulation; Type 1 diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 169-171)

40%的 1 型糖尿病(T1DM)患者发病年龄小于 20 岁,因而糖尿病成为儿童时期最常见的慢性疾病。研究显示,T1DM 的患病率约为 10%^[1]。目前 T1DM 的免疫治疗包括细胞因子治疗、免疫细胞干预、特异性抗原治疗等,虽然已取得部分成功,但研究结果尚有争议。Sumpter 等^[2]研究表明,白细胞介素(IL)-1 受体拮抗剂治疗后可有效降低初发 T1DM 儿童胰岛素需求量。但 Moran 等^[3]研究显示,IL-1 受体拮抗剂治疗后无论是对成人还是儿童均无胰岛功能保护作用。Teplizumab 治疗作为一种有效的免疫细胞干预疗法,可有效治疗初发的 T1DM 患者,可以显著减少胰岛 β 细胞凋亡,对胰岛功能有保护作用,尤其是年龄小、HbA1c 低于 6.5%的患者,但因其不良反应严重,限制了广泛应用^[4-6]。DiaPep277 可阻止 β 细胞破坏的进程,对胰岛 β 细胞具有保护作用,本文将重点叙述 DiaPep277 治疗 T1DM 的免疫调节机制以及最新研究成果。

1 DiaPep277 与热休克蛋白 60(HSP60)

DiaPep277 是一种由 24 个氨基酸组成的肽链,来源于 HSP60 的 437~460 位氨基酸,HSP60 广泛存在于真核细胞线粒体中,在机体发生应激反应时,可作为伴侣蛋白,参与细胞蛋白折叠和亚细胞转运。HSP60 在生物体内一般稳定表达,当受到刺激损伤时,HSP60 表达增加,并进入循环系统,激活多种天然免疫细胞释放细胞因子和促进相关细胞增殖。HSP60 可以通过 Toll 样受体(TLR)4 信号转导途径调节致炎因子,影响致炎过程,也可以通过 TLR2 信号转导途径增强 T 细胞活性,增强抗炎反应,而 DiaPep277 仅通过 TLR2 信号转导途径激活抗炎反应,调节免疫过程^[7]。

2 DiaPep277 的免疫调节功能

DiaPep277 是一种人工合成的 p277 肽段,衍生于 Hsp60,原序列的 6 位和 11 位的半胱氨酸被缬氨酸替代后其免疫特性不变,稳定性更强。研究表明,HSP60 及 DiaPep277 均具有免疫调节功能^[8]。Raz 等^[9]发现经 DiaPep277 治疗后,T 细胞针对 HSP60 产生的 IL-13 和 IL-10 较多,而干扰素- γ 较少,说明应用 DiaPep277 治疗时 HSP60 主要激活 Th2 型免疫反应,增强抗炎反应,且 DiaPep277 治疗可以有效阻止糖尿病小鼠的 β 细胞破坏进程,保护胰岛 β 细胞功能。除此以外,

DiaPep277 还被认为可能是 T1DM 患者的一个自身抗原,众所周知,HSP60 是 T1DM 患者的一种自身抗原。在初发 T1DM 患者的外周血中可检测到针对 HSP60 的抗体,但没有实质性的证据表明抗 HSP60 抗体为 T1DM 的标志性抗体,88%的 T1DM 患者对 DiaPep277 具有免疫应答反应,针对 DiaPep277 的抗体较正常人高两倍^[10]。因此,DiaPep277 不仅具有调节先天性免疫应答的作用,而且还通过调节 T 细胞和 B 细胞的免疫应答来保护 T1DM 患者的胰岛 β 细胞功能,但其作用机制还有待进一步阐明。

3 DiaPep277 治疗 T1DM 的 II 期临床试验

DiaPep277 治疗成人 T1DM 已取得一定的成功,2001 年 Raz 等首次报道 DiaPep277 治疗 35 例初发 T1DM (<6 个月)的成年患者(16~65 岁),10 个月后,血清 C 肽水平较安慰剂治疗组高 2 倍^[10]。继续随访 18 个月后,安慰剂治疗组 C 肽水平较前明显下降,而 DiaPep277 治疗组 C 肽水平并无明显改变,胰岛素需求量较安慰剂组减少,两组间平均 HbA1c 差异无统计学意义^[9]。进一步研究发现,DiaPep277 治疗组和后来予 DiaPep277 治疗的安慰剂组 T1DM 患者均表现出具有保护胰岛 β 细胞功能的作用。另一项对比利时成人 T1DM 患者的研究中,研究对象为 18~45 岁、诊断 T1DM 不超过 42 个月、基础 C 肽水平 > 0.1 nmol/L 和胰岛自身抗体(谷氨酸脱羧酶 65 抗体和蛋白酪氨酸磷酸酶-2 抗体)阳性的患者,DiaPep277 治疗组又分为单次注射剂量分别为 0.2、1.0 和 2.5 mg 的 3 个亚组,第 1 次注射 DiaPep277 后的第 1、6、12 个月分别再次注射(共 4 次),共随访 18 个月,分别于第 1 次 DiaPep277 注射治疗后的第 1、2、6、7、10、12、13、15、18 个月时行 C 肽水平检测,研究发现,随着治疗时间的延长,12 个月时,安慰剂组 C 肽水平较前明显下降,各治疗组稍有下降,尤其在 2.5 mg 治疗组下降不明显,但各组间差异无统计学意义。治疗 12 个月后,3 个剂量的治疗组 C 肽水平均高于安慰剂组。该研究表明 DiaPep277 具有改善胰岛 β 细胞功能的作用,并可延缓胰岛功能衰退^[11]。而一项荟萃分析表明,DiaPep277 仅对低或中度风险人白细胞抗原(HLA)基因型的成人 T1DM 患者胰岛细胞有保护作用,应用 DiaPep277 治疗 12 个月后,仅低度风险 HLA 基因型的 T1DM 患者血清 C 肽较治疗前升高^[12]。因此,DiaPep277 治疗对基础 C 肽水平 > 0.1 nmol/L 的成人 T1DM 患者的胰岛功能具有一定的保护作用,尤其是低或中度风险 HLA 基因型的患者,DiaPep277 治疗后能维持胰岛功能至少达 12 个月,且无明显剂量差异及严重

不良反应发生。因此 DiaPep277 治疗成人 T1DM 具有一定的应用前景。

儿童 T1DM 的早期免疫治疗很重要,DiaPep277 的临床试验已在儿童患者中开展。一项临床研究选择 30 例 7~14 岁的初发 T1DM 患者为研究对象,这些患者均被诊断 T1DM 不超过 4 个月,基础 C 肽水平 > 0.1 nmol/L,随机分为单次注射剂量为 1 mg DiaPep277 治疗组和安慰剂对照组,治疗 12 个月后发现两组 C 肽水平均有下降,差异无统计学意义,两组患者胰岛素需求量和 HbA1c 水平无明显差别。该研究表明,剂量为 1 mg 的 DiaPep277 治疗初发 T1DM 儿童患者 1 年后无明显的胰岛功能保护作用^[13]。另一项临床研究的对象为 49 例 4~14 岁的初发 T1DM 患者,基础 C 肽水平平均 > 0.2 nmol/L,随机分为 0.2 mg、1 mg DiaPep277 治疗组和安慰剂对照组,治疗 12 个月发现 1 mg DiaPep277 治疗组中、低度风险 HLA 基因型的 T1DM 患者 C 肽水平相对稳定^[14]。

以上的 II 期临床研究表明,基础 C 肽水平相似的初发 T1DM 的成人和儿童,儿童胰岛 β 细胞的破坏较成人明显^[12,14]。发病年龄越小其胰岛 β 细胞功能破坏越快,因此早期治疗时需要加入 DiaPep277 等免疫调节剂共同延缓胰岛 β 细胞功能的进一步破坏,且 DiaPep277 治疗剂量的确定也需考虑 HLA 基因型。低、中度风险 HLA 基因型的 T1DM 患者较高风险者 DiaPep277 治疗剂量小,表明 DiaPep277 治疗的效果与 HLA 基因型密切相关。

4 DiaPep277 治疗 T1DM 的 III 期临床试验

DiaPep277 治疗的 II 期临床研究表明,DiaPep277 治疗 1 年后仍有一定的胰岛保护功能,但长期的 DiaPep277 治疗效果还有待进一步研究。一项 DiaPep277 的 III 期临床试验在 3 个国家 49 个临床试验中心开展,共有 457 例年龄 16~45 岁的初发 T1DM 患者被随机分为 DiaPep277 治疗组和安慰剂组,共治疗 2 年,DiaPep277 治疗剂量为 1 mg,每隔 3 个月皮下注射 1 次,结果表明 DiaPep277 的安全性高,成人组和儿童组的不良事件发生率均与对照组相近,注射 DiaPep277 后仅有轻微的局部反应^[15]。

5 总结和展望

从自身免疫性糖尿病的自然病程来看,虽然 β 细胞的自身免疫性破坏在高血糖症状出现前就已经启动,但胰岛功能的损伤是逐渐进展的,这正是临床常见蜜月期的原因。因此,阻止/延缓自身免疫损伤和胰岛功能衰竭,甚至恢复胰岛功能才是 T1DM 的治疗目标。青春期及成人初发 T1DM 患者其残余的胰

岛 β 细胞功能明显高于青春期前 T1DM 患者^[16]。发病年龄越小的 T1DM 患者胰岛 β 细胞破坏越迅速, 胰岛功能衰退越快, 而 DiaPep277 具有保护初发 T1DM 患者残存胰岛功能的作用。

综上所述, DiaPep277 是一种新的治疗 T1DM 的免疫方法, 对低度风险 HLA 基因型的成人 T1DM 患者具有明显的胰岛功能保护作用, 其安全性好, 无严重的不良反应, 然而 DiaPep277 不能降低 T1DM 患者 HbA1c 水平, 也不能减少 T1DM 患者胰岛素使用量, 对发病年龄小的 T1DM 患者的疗效尚不明显, 其原因还有待进一步研究。随着 T1DM 的发生机制逐渐被阐明, 免疫治疗方法不断的改进, 相信在不久的将来, 可以找到治疗 T1DM 的有效手段。

参 考 文 献

- [1] Hawa MI, Kolb H, Schloot NC, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7[J]. Diabetes Care, 2013, 36(4):908-913.
- [2] Sumpter KM, Adhikari S, Grishman EK, et al. Preliminary studies related to anti-interleukin-1 β therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes [J]. Pediatr Diabetes, 2011, 12(7): 656-667.
- [3] Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials[J]. Lancet, 2013, 381(9881): 1905-1915.
- [4] Herold KC, Gitelman SE, Willi SM, et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial[J]. Diabetologia, 2013, 56(2): 391-400.
- [5] Lebastchi J, Deng S, Lebastchi AH, et al. Immune therapy and β -cell death in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1676-1680.
- [6] Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2011, 378(9790): 487-497.
- [7] Zanin-Zhorov A, Tal G, Shviti S, et al. Heat shock protein 60 activates cytokine-associated negative regulator suppressor of cytokine signaling 3 in T cells: effects on signaling, chemotaxis, and inflammation[J]. J Immunol, 2005, 175(1): 276-285.
- [8] Quintana FJ, Cohen IR. The HSP60 immune system network[J]. Trends Immunol, 2011, 32(2): 89-95.
- [9] Raz I, Avron A, Tamir M, et al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(4): 292-298.
- [10] Abulafia-Lapid R, Elias D, Raz I, et al. T cell proliferative responses of type 1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides[J]. J Autoimmun, 1999, 12(2): 121-129.
- [11] Raz I, Elias D, Avron A, et al. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial [J]. Lancet, 2001, 358(9295): 1749-1753.
- [12] Huurman VA, van der Meide PE, Duinkerken G, et al. Immunological efficacy of heat shock protein 60 peptide DiaPep277 therapy in clinical type I diabetes[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 152(3): 488-497.
- [13] Buzzetti R, Cernea S, Petrone A, et al. C-peptide response and HLA genotypes in subjects with recent-onset type 1 diabetes after immunotherapy with DiaPep277: an exploratory study[J]. Diabetes, 2011, 60(11): 3067-3072.
- [14] Lazar L, Ofan R, Weintrob N, et al. Heat-shock protein peptide DiaPep277 treatment in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised, double-blind phase II study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(4): 286-291.
- [15] Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on β -cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(4): 276-285.
- [16] Tuccinardi D, Fioriti E, Manfrini S, et al. DiaPep277 peptide therapy in the context of other immune intervention trials in type 1 diabetes[J]. Expert Opin Biol Ther, 2011, 11(9): 1233-1240.
- [17] Pozzilli P, Visalli N, Buzzetti R, et al. Metabolic and immune parameters at clinical onset of insulin-dependent diabetes: a population-based study. IMDIAB Study Group. Immunotherapy Diabetes[J]. Metabolism, 1998; 47(10): 1205-1210.

(收稿日期: 2013-12-06)

• 消息 •

2014 年第 4 期部分文题介绍

1. 应用预混胰岛素血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗的临床策略分析 2. α -硫辛酸联合依帕司他和甲钴胺治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究 3. 小檗碱对脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症因子的影响 4. TRAIL 对 2 型糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响 5. 运动对后肢缺血糖尿病大鼠骨骼肌血管新生及 Amot 表达的影响 6. 血糖波动对 2 型糖尿病大鼠肾组织病理改变及 IGF-1、MMP-2 表达的影响 7. 连续 6 天睡眠剥夺对大鼠甲状腺功能及抗甲状腺抗体影响的研究 8. 糖皮质激素对肾上腺次全切大鼠维生素 D 代谢的影响 9. IgG4 相关桥本甲状腺炎的研究进展 10. 药物对甲状腺功能及检测的影响 11. 妊娠合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性状态的研究进展 12. 碳酸锂对甲状腺功能和形态影响 13. 促甲状腺激素与肥胖 14. 胰高血糖素样肽-1 及其受体激动剂与炎症反应及氧化应激

本刊编辑部