

骨髓移植与 1 型糖尿病

蒋晶晶 刘超

【摘要】 自体 and 同种异体骨髓移植治疗难治性自身免疫性疾病是近年来研究的热点。1 型糖尿病是最常见的器官特异性自身免疫性疾病之一, 自体骨髓移植能够缓解自身免疫性胰岛炎, 重建相对正常的免疫系统; 而同种异体骨髓移植则不仅能纠正自身免疫状态, 而且能对供者的胰岛产生特异性免疫耐受。因此, 骨髓移植对 1 型糖尿病的防治以及胰岛移植等都具有重要的价值。

【关键词】 造血干细胞; 1 型糖尿病; 移植; 免疫耐受

Bone marrow transplantation and type 1 diabetes JIANG Jing-jing, LIU Chao Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for intractable autoimmune diseases have become a hotspot recently. Type 1 diabetes mellitus is one of the most common organ-specific autoimmune diseases. Autologous bone marrow transplantation can ameliorate autoimmune insulinitis by reestablishing a relatively stable immune system, while allogeneic bone marrow transplantation can not only attenuate the autoimmune state, but also induce specific immune tolerance to the donor islets. Thus bone marrow transplantation is of great value for preventing and treating type 1 diabetes, as well as for islet transplantation.

【Key words】 Hematopoietic stem cell; Type 1 diabetes mellitus; Transplantation; Immune tolerance

(Intern J Endocrinol Metab, 2007, 27: 403-405)

自体 and 同种异体骨髓移植治疗自身免疫性疾病是近年来研究的热点^[1]。1 型糖尿病 (T1DM) 是最常见的器官特异性自身免疫性疾病之一, 骨髓移植对 T1DM 的潜在治疗作用倍受关注^[2]。

1 骨髓移植与免疫耐受

胸腺的阴性选择是机体对自身和同种异体抗原产生免疫耐受的主要机制, 如自身阴性选择存在异常, 不能清除对自身抗原反应的 T 细胞, 则导致自身免疫性疾病如 T1DM 的发生。

自体 and 同种异体骨髓移植都能诱导免疫耐受, 从而控制自身免疫性疾病, 但其原理不尽相同。采用自体骨髓移植时, 大剂量的预处理可清除几乎所有的自身反应性细胞; 之后, T 细胞重新发育, 有望对自身抗原重新产生耐受, 重建相对正常的免疫系统^[3]。而同种异体骨髓移植是用异体正常的造血干细胞来代替“有病的”自身反应性细胞, 理论上可以彻底治愈自身免疫性疾病, 不但能够重建自身免疫耐受, 而且能够诱导产生供者特异性的免疫耐受^[4], 但其风险较大。

2 骨髓移植对 T1DM 的影响

2.1 骨髓移植诱导 T1DM 造血干细胞向淋巴系分化产生免疫系统, 其自身异常可能影响免疫状态,

引发 T1DM。将非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠的骨髓移植给非糖尿病鼠会导致自身免疫的转移, 受者也会发生糖尿病; 进一步从 NOD 小鼠的骨髓中分离纯化出造血干细胞进行移植, 仍能使受者发生糖尿病。由此可见, T1DM 的自身免疫异常可能与造血干细胞自身缺陷有关, 并且, 这种缺陷可以通过骨髓移植而转移。事实上, 临床实践中已有数例因肿瘤移植 T1DM 患者骨髓后进展为 T1DM 的报道, 但目前对此观点尚存争议^[5]。

2.2 自体骨髓移植治疗 T1DM 自体骨髓移植用于治疗难治性自身免疫性疾病至今已有 10 年的历史^[6], 然而, 将其用于治疗 T1DM 的临床研究并不多。Voltairelli 等^[7]治疗了 15 例初诊 T1DM 患者: 采用环磷酰胺抑制淋巴细胞同时联合集落刺激因子动员骨髓后, 自外周血采集自体造血干细胞, 再予大剂量环磷酰胺联合抗淋巴细胞球蛋白预处理, 最后将采集的自体造血干细胞静脉回输。术后一直随访, 截至 2007 年 4 月, 共有 14 例患者停用胰岛素, 最长已达 35 个月。其中, 仅 1 例在治疗 1 年后再次需要胰岛素治疗, 其余 13 名患者术后胰岛素、C 肽水平均明显改善, 谷氨酸脱羧酶抗体滴度明显降低, 糖化血红蛋白 A1c 水平均在 7% 以下。

自体造血干细胞移植具有安全性好、无排斥, 不受供体来源限制、方便、成本低等诸多优点, 但是

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院内分泌科

理论上讲,多数情况下自体骨髓移植只能使自身免疫性疾病达到缓解而非治愈,无法克服疾病的复发问题。即使如此,一旦其疗效经更多临床研究证实,自体移植仍有望成为治疗 T1DM 的重要手段之一。另外,将 NOD 小鼠的造血干细胞分离纯化后进行体外基因修饰,使其过表达自身抗原基因(如胰岛素原基因),并将这种修饰过的造血干细胞移植给未发病的 NOD 小鼠(相当于自体移植),可建立稳定的免疫耐受,避免小鼠发病,但其效果尚有待临床验证^[8]。

2.3 同种异体骨髓移植治疗 T1DM 利用同种异体骨髓移植治疗 T1DM 具有相当的潜力:对于具有 T1DM 倾向或明确处于 T1DM 前期的患者,移植可以预防 T1DM 的发生;对已发展成显性糖尿病或病程较长的患者,联合胰岛移植或胰岛再生治疗,也为彻底治愈 T1DM 带来了一线曙光。

2.3.1 联合胰岛移植 Edmonton 方案选用了低毒性的免疫抑制方案,改善了胰岛移植的效果,使其有望成为治疗 T1DM 的主要手段之一。但移植胰岛的存活仍需长期使用非特异性免疫抑制剂,排斥反应仍是移植后胰岛破坏的主要原因。另外,T1DM 的直接病因是自身免疫导致的胰岛破坏,移植后的胰岛仍面临着自身免疫性破坏,而现有的非特异性免疫抑制方案无法解决这一根本问题。对年轻的 T1DM 患者而言,终生使用免疫抑制剂显然弊大于利。

动物实验已证实,骨髓移植能诱导受体对移植的胰岛产生免疫耐受。给予已发病的 NOD 小鼠大剂量(6Gy)射线照射清髓后移植 C57BL/6J 小鼠的骨髓,移植成功的 NOD 小鼠接受来自 NOD/SCD 小鼠(反映自身免疫状态)或 C57BL/6J 小鼠(反映移植免疫状态)的胰岛移植后都达到了长期血糖正常的目标^[9],但采用大剂量照射的清髓预处理方案毒性太大,小鼠死亡率高。Nikolic 等^[10]摒弃了清髓的预处理方案,将 NOD 小鼠低剂量(4Gy)全身照射并联合用多种单克隆抗体预处理后,移植 C57BL/6J 小鼠的骨髓,大大增加了小鼠的存活率。将来自 NOD/SCD 小鼠和 C57BL/6J 小鼠的胰岛同时分别移植到同一只 NOD 小鼠的左右肾包膜下,能使血糖长期维持于正常状态,并且在切除任一侧肾脏后,血糖仍正常。

由此可见,同种异体骨髓移植可以诱导受者对移植的胰岛产生供者特异性的免疫耐受,也能够阻断自身免疫性胰岛破坏,重建自身免疫耐受。然而,异基因骨髓移植的预处理相关毒性及发生移植物抗

宿主病等并发症的潜在风险仍然严重制约着其临床应用。

2.3.2 单纯骨髓移植 单纯骨髓移植具有两方面的意义:一是预防性治疗,二是促进胰岛再生。

2.3.2.1 预防性治疗 进行性的自身免疫性胰岛破坏最终导致了 T1DM 发病,因此,理论上说,在发病之前阻断自身免疫就能避免发病。Beilhack 等^[11]发现,发病前的 NOD 小鼠经大剂量照射清髓后,移植健康供体的骨髓或分离纯化过的造血干细胞,均能逆转胰岛炎并阻止 NOD 小鼠进展为糖尿病。给予非清髓预处理后移植造血干细胞也能阻止 NOD 小鼠进展为糖尿病,阻断糖尿病的自身免疫性破坏进程并不需要彻底清除 NOD 小鼠的造血系统^[12]。

对于已发病的 T1DM 患者,理论上最适合的移植时机是“蜜月期”,此时阻断自身免疫就可能使“蜜月期”长期维持。Nelson 等^[13]曾报道 3 例处于“蜜月期”的 T1DM 患者因恶性肿瘤接受骨髓移植,术后随访 7 年糖尿病未复发。

2.3.2.2 促进胰岛再生 胰岛本身具有再生潜能,一些物质也能促进胰岛再生^[14]。有学者认为,T1DM 是自身免疫性胰岛破坏和胰岛再生失衡的结果,一旦终止自身免疫性破坏,就有可能通过胰岛自身的再生潜能,以及一些促进胰岛再生的物质,逆转 T1DM^[15-16]。

Zorina 等^[17]将 C57BL/6J 小鼠的骨髓移植给已发病的非清髓预处理的 NOD 小鼠,再将供者的胰岛移植到 NOD 小鼠肾包膜下使血糖恢复正常,14 周后切除移植胰岛的肾脏,发现小鼠血糖仍能维持在正常水平。另外,骨髓移植后用胰岛素每日注射控制血糖而不行胰岛移植的小鼠,16 周后停用胰岛素,血糖也能维持正常,免疫组化证实了胰岛再生现象。而骨髓移植后未行胰岛移植或每日注射胰岛素控制血糖的 NOD 小鼠血糖则不能自行恢复正常^[17-18]。由此可见,在自身免疫破坏终止后,使血糖在一段时间内维持正常,胰岛细胞就有可能通过再生而逆转糖尿病。

3 问题与展望

自体骨髓移植风险小、无排斥、限制少,已逐步用于治疗包括 T1DM 在内的各种难治性自身免疫性疾病,并取得了不错的效果,在不久的将来有望获得更广泛的认可。

同种异体骨髓移植风险较大,目前还不主张用于临床治疗包括 T1DM 在内的非肿瘤性疾病,且配型限制进一步制约了其临床应用。然而,同种异体

骨髓移植能彻底纠正自身免疫并诱导产生供者特异性的免疫耐受,在 T1DM 和胰岛移植中的潜在价值不言而喻。如能有效降低风险,结合胰岛移植和再生治疗的发展,同种异体骨髓移植仍有望在 T1DM 的预防和治疗方面发挥重要作用。

参 考 文 献

- 1 Burt RK, Verda L, Statkute L, et al Stem cell transplantation for autoimmune diseases Clin Adv Hematol Oncol, 2004, 2: 313-319.
- 2 Burt RK, Oyama Y, Traynor A, et al Hematopoietic stem cell therapy for type 1 diabetes: induction of tolerance and islet cell neogenesis Autoimmun Rev, 2002, 1: 133-138.
- 3 Tyndall A, Daikeler T Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases Acta Haematol, 2005, 114: 239-247.
- 4 Mamont AM. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: great expectations but controversial evidence Bone Marrow Transplant, 2006, 38: 1-4
- 5 Beard ME, Willis JA, Scott RS, et al Is type 1 diabetes transmissible by bone marrow allograft? Diabetes Care, 2002, 25: 799-800
- 6 Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I studies, prospective randomized trials and future directions Clin Exp Immunol, 2005, 141: 1-9
- 7 Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus JAMA, 2007, 297: 1568-1576
- 8 Chan J, Clements W, Field J, et al Transplantation of bone marrow genetically engineered to express proinsulin protects against autoimmune insulinitis in NOD mice J Gene Med, 2006, 8: 1281-1290
- 9 Seung E, Iwakoshi N, Woda BA, et al Allogeneic hematopoietic chimer-

ism in mice treated with sublethal myeloablation and anti-CD154 antibody: absence of graft-versus-host disease, induction of skin allograft tolerance, and prevention of recurrent autoimmunity in islet-allografted NOD mice Blood, 2000, 95: 2175-2182

- 10 Nikolic B, Takeuchi Y, Leykin I, et al Mixed hematopoietic chimerism allows cure of autoimmune diabetes through allogeneic tolerance and reversal of autoimmunity Diabetes, 2004, 53: 376-383
- 11 Beilhack GF, Scheffold YC, Weissman L, et al Purified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation blocks diabetes pathogenesis in NOD mice Diabetes, 2003, 52: 59-68
- 12 Beilhack GF, Landa RR, Masek MA, et al Prevention of type 1 diabetes with major histocompatibility complex-compatible and nonmajor ablative hematopoietic stem cell transplants Diabetes, 2005, 54: 1770-1779
- 13 Nelson JL, Torrez R, Louie FM, et al Pre-existing autoimmune disease in patients with long term survival after allogeneic bone marrow transplantation J Rheumatol, 1997, 48 (Suppl): 23-29
- 14 Trucco M. Regeneration of the pancreatic beta cell J Clin Invest, 2005, 115: 5-12
- 15 Ogawa N, List JF, Habener JF, et al Cure of overt diabetes in NOD mice by transient treatment with anti-lymphocyte serum and exendin-4 Diabetes, 2004, 53: 1700-1705.
- 16 Couri CE, Foss MC, Voltarelli JC. Secondary prevention of type 1 diabetes mellitus: stopping immune destruction and promoting beta-cell regeneration Braz J Med Biol Res, 2006, 39: 1271-1280
- 17 Zorina ID, Subbotin VM, Bertera S, et al Recovery of the endogenous cell function in the NOD model of autoimmune diabetes Stem Cells, 2003, 21: 377-388
- 18 Kang EM, Zickler PP, Bums S, et al Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cell regeneration once disease is established Exp Hematol, 2005, 33: 699-705

(收稿日期: 2006-10-24)

· 临床诊治指南 ·

2007年 ESC/EASD 指南对糖尿病伴冠心病患者推荐的血压、血脂和血糖治疗目标

	治疗项目	控制目标
血压 (mm Hg)	收缩压/舒张压	< 130/80
	伴肾损伤或尿蛋白 > 1 g/24 h者	< 125/75
血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 A1c	6.5%
	空腹血糖	< 6.0
	餐后血糖峰值 (1型糖尿病)	7.5~9.0
	餐后血糖峰值 (2型糖尿病)	< 7.5
血脂 (mmol/L)	TC	< 4.5
	LDL-C	1.8
	HDL-C	男性 > 1.0, 女性 > 1.2
	TG	< 1.7
	TC/HDL-C	< 3
生活方式干预	戒烟	强制性
	锻炼	> 30~40 min/d
	控制体重使体重指数	< 25 kg/m ²
	如超重, 应使体重减少	10%
	饮食控制	-

注: TC:总胆固醇; LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇; TG:甘油三酯; 该指南参考 EASD 网站: www.easd.org/UpApplications/UpArea/escandeasguidelines.pdf