

数采用电凝切除,无需缝合,断端与腹膜后有形成瘘管可能,则宫腔与腹膜后直接相通,胚胎可游走至腹膜后形成腹膜后异位妊娠<sup>[7]</sup>。(5)先天性腹膜缺损可能使受精卵游走至腹膜后<sup>[7]</sup>。本例患者输卵管及卵巢未见明显异常,子宫未见异常发育,考虑受精卵落入腹膜缺损处植入后腹膜妊娠。但本病发病机制尚不明确,还需进一步探讨。

**2.3 腹膜后妊娠的诊断**主要依据病史、血 HCG 检测、超声及 MRI 检查。对于血 HCG 值明显升高,子宫或盆腔无明显妊娠囊的患者,应考虑腹膜后妊娠的可能性,可扩大范围进一步检查,大多数为术中诊断<sup>[4]</sup>。本例患者术前诊断为异位妊娠,行腹腔镜探查术中,输卵管及卵巢、腹腔内未见病灶,很容易造成漏诊误诊。经仔细探查,术中腹腔镜下联合阴道彩超确定腹膜后异位妊娠病灶位置,明确诊断。腹膜后妊娠为临床罕见病例,至今仍没有明确的治疗标准。综合文献表明,手术是较为有效的治疗方法<sup>[8-9]</sup>,但也有保守治疗成功的病例<sup>[10]</sup>。本例患者予腹腔镜下病灶切除,术后予以口服米非司酮降低残留滋养细胞活性,防止持续性异位妊娠,术后监测血 HCG 值,术后 29 d 血 HCG 值降至正常,患者痊愈。

参考文献

[1] Juneau C, Bates GW. Reproductive outcomes after medical and sur-

gical management of ectopic pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(2):455-460.

[2] 李亚里. 异位妊娠的临床诊治要略及进展[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(5):395-399.

[3] Jiang W, Lv S, Sun L, et al. Diagnosis and treatment of retroperitoneal ectopic pregnancy: review of the literature[J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 77(4):205-210.

[4] 蒋建发, 于科楠, 薛敏. 腹腔镜治疗腹膜后妊娠 1 例报告并文献复习[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(10):942-944.

[5] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:79.

[6] 邹杰, 鲁梦寒, 关铮, 等. 163 例特殊部位异位妊娠的诊治分析[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(5):404-408.

[7] 张宏涛, 刘运芬, 罗琼, 等. 腹膜后闭孔妊娠 1 例报道[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(7):560.

[8] 黄伟容, 赵仁峰, 吴玉英, 等. 腹腔镜下两种不同术式治疗宫外孕的临床疗效分析[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(11):1055-1058.

[9] 薛莲, 薛素清, 李苑红. 改良腹腔镜保守手术联合米非司酮治疗输卵管妊娠的效果观察[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(3):195-197.

[10] 李理, 张彩, 李婕, 等. 后腹膜异位妊娠 1 例并文献复习[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(4):316.

[收稿日期 2020-03-15][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

余娟, 李娜, 张锦平. 带环腹膜后妊娠一例[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(8):820-822.

新进展综述

# TLRs 在 1 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞损伤中作用的研究进展

陈换换, 宋超杰, 唐聪(综述), 张小莉(审校)

基金项目: 河南省科技攻关项目(编号:212102311081); 河南省高等学校重点科研指导计划项目(编号:20B310005)

作者单位: 450046 郑州, 河南中医药大学

作者简介: 陈换换(1997-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 病原生物学。E-mail: chh13461351947@163.com

通信作者: 张小莉(1963-), 女, 医学博士, 教授, 研究方向: 中医药与免疫性疾病。E-mail: zxl7666@163.com

**[摘要]** Toll 样受体(TLRs)能够识别多种类型的病原相关分子模式,其介导的信号转导在炎症反应中起到重要作用。1 型糖尿病(T1DM)由胰岛  $\beta$  细胞的自身免疫破坏引起,越来越多的研究观察到 T1DM 中 TLRs 的变化,异常的 TLRs 信号转导途径改变免疫稳态及胰腺病理损伤,导致自身免疫反应。该文就 TLRs 的结构、信号转导途径及其与 T1DM 的关系作一综述。

**[关键词]** Toll 样受体; 1 型糖尿病; 胰岛  $\beta$  细胞损伤

**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)08-0822-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.08.21

**Research progress of the role of TLRs in islet  $\beta$  cell injury in type 1 diabetes mellitus** CHEN Huan-huan, SONG Chao-jie, TANG Cong, et al. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

**[Abstract]** Toll-like receptors (TLRs) can recognize many types of pathogen-related molecular patterns, and their mediated signal transductions play an important role in inflammatory response. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is caused by the autoimmune destruction of islet  $\beta$  cells. More and more studies have been observed that the changes of TLRs in T1DM. Abnormal TLRs signal transduction pathways change immune homeostasis and cause pathological damage of the pancreas, leading to autoimmune response. In this paper, the structure and signal transduction pathways of TLRs and their relationships with T1DM are reviewed.

**[Key words]** Toll-like receptors (TLRs); Type 1 diabetes mellitus (T1DM); Islet  $\beta$  cell injury

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种慢性自身免疫性疾病,由自身抗原导致产生胰岛素的  $\beta$  细胞严重损伤。T1DM 是儿童糖尿病的主要类型,根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 最新统计<sup>[1]</sup>,2019 年全球约有 110 万 20 岁以下青少年和儿童患有 T1DM。T1DM 有许多并发症,如糖尿病酮症酸中毒、视网膜病变、糖尿病肾病等。其具体发病机制尚未完全了解,可能的解释是遗传易感性与环境因素的结合引发自身免疫反应,最终导致 T1DM 功能性  $\beta$  细胞量减少和高血糖症。先天性免疫和适应性免疫都参与了 T1DM 的发生发展,Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是先天性免疫的重要参与者,TLRs 的主要功能是诱导炎症反应并建立适应性免疫,能参与自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>。T1DM 的典型病理变化是胰岛炎,目前 TLRs 在 T1DM 自身免疫诱导的胰岛  $\beta$  细胞损伤的作用已经引起了广泛的关注和研究,本文就 TLRs 介导的信号转导过程与 T1DM 发生发展过程中胰岛  $\beta$  细胞损伤进行综述,旨在为 T1DM 的防治提供理论依据。

## 1 T1DM 炎症反应与胰岛 $\beta$ 细胞损伤

T1DM 的病理特征是胰岛炎症,身体的免疫系统攻击胰岛  $\beta$  细胞,在胰岛周围和胰岛实质内观察到炎症细胞,导致胰岛  $\beta$  细胞的破坏。有研究<sup>[3]</sup>表明,T1DM 中首先由  $\beta$  细胞触发的反应是抗病毒反应、模式识别受体激活、蛋白修饰和主要组织相容性复合体 I 类抗原提呈。在胰腺炎的晚期阶段,T 细胞的募集和激活以及  $\beta$  细胞试图通过激活抗炎通路 (即 IL-10、IL-4/13) 和免疫检查点蛋白来保护自身占主导地位。Bulek 等<sup>[4]</sup>研究表明 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过自身反应的 T 细胞受体 1E6 识别人类白细胞抗原 HLA-A \* 0201 限制性葡萄糖敏感胰岛素原多肽,刚性的“锁和钥匙”结合支撑了 1E6-HLA-A \* 0201-肽的相互作用,从而杀死 T1DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞。细胞因子是免疫和炎症过程的重要调节剂,胰腺内免疫细胞释放的特定细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  通

过直接引起  $\beta$  细胞损伤而促进 T1DM<sup>[5]</sup>。而且在最近发作的 T1DM 中,TNF- $\alpha$  水平与残余胰岛  $\beta$  细胞功能相关,并可作为疾病缓解和进展的预后生物标志物<sup>[6]</sup>。TLRs 相关的先天免疫反应可调节 T 细胞及相关炎症因子,加剧 T1DM 的胰岛  $\beta$  细胞损伤。例如,TLR9 激活可通过增加 IFN- $\alpha$  的水平,促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞激活从而促进非肥胖型糖尿病 (non-obese diabetic, NOD) 小鼠胰岛炎,有助于 NOD 小鼠糖尿病的自发发作<sup>[7]</sup>。

## 2 TLRs

**2.1 TLRs 信号转导** TLRs 是一种模式识别受体,在启动对微生物的固有免疫反应以抵抗感染和维持体内平衡方面起着至关重要的作用。目前,已在小鼠中鉴定出 12 种 TLR (TLR1-TLR9 和 TLR11-TLR13),在人类中鉴定出 10 种 TLR (TLR1-TLR10)。其中 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10 位于细胞表面,而 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 位于细胞内体中。TLRs 信号转导途径的激活将导致一系列下游信号事件,从而导致转录因子的激活,最终释放各种促炎性细胞因子,趋化因子和干扰素并激活适应性免疫系统。TLRs 家族的信号转导方式主要有两种:一种是髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖型 TLRs 信号转导通路;另一种是诱导干扰素  $\beta$  的含 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter inducing IFN- $\beta$ , TRIF) 依赖型信号转导通路。除 TLR3 外,所有 TLRs 均可激活 MyD88 依赖型途径。TLR2 和 TLR4 募集一个类似 MyD88 的衔接分子 Mal,核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 二聚体通过非共价键的形式与其抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 结合而分散在细胞质内,通过 I $\kappa$ B 激酶复合体激活 NF- $\kappa$ B。然后,NF- $\kappa$ B 易位至细胞核,转录、产生和释放炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)。TLR3 通过 TRIF 激活干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)。IRF3 发生二聚化并转移到细胞核中,并与干扰素刺激应答元件 (interferon-stimulated response

element, ISRE) 基序结合, 促进 IFN- $\alpha/\beta$  的表达。TLR4 还可以利用 TRIF 相关接头分子 (TRIF-related adaptor molecule, TRAM) 激活 NF- $\kappa$ B 和 IRF3。另一方面, TLR9 也可以激活 IRF3 相关分子, 如 IRF7, 从而导致 IFN- $\alpha/\beta$  的表达。

**2.2 TLRs 与炎症反应** TLRs 的主要功能是诱导炎症反应, TLRs 激活组织驻留的巨噬细胞以产生促炎性细胞因子, 可协调局部和全身性炎症反应。通过细胞因子激活周围的细胞以产生趋化因子或黏附分子, 从而将数个炎症细胞募集到炎症部位。招募的巨噬细胞或中性粒细胞被激活, 并通过内化模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 摄入入侵的病原体。之后, 这些细胞通过产生一氧化氮、活性氧或防御素来杀死病原体<sup>[8-9]</sup>。

### 3 TLRs 与 T1DM

TLRs 信号转导在 T1DM 的发展中起关键作用, T1DM 动物模型和人体研究表明, 胰岛细胞 (包括分泌胰岛素的  $\beta$  细胞) 能表达所有的 TLRs, 并且它们与病原体衍生的配体的结合显著增强了促炎性趋化因子的产生。近年来, TLR2-4 和 TLR9 与 T1DM 的关系研究较多, 引起国内外学者的关注, 为 T1DM 的治疗寻找新的突破点。

**3.1 TLR2 与 T1DM** TLR2 可以识别多种微生物来源的成分和某些内源性配体。TLR2 的配体包括细菌的脂蛋白、脂多肽、脂壁酸、阿拉伯甘聚糖及酵母多糖等。有研究<sup>[10]</sup>表明, TLR2 信号转导在自身免疫性疾病中起重要作用, 与对照组相比, T1DM 患者 TLR2 在单核细胞亚群中表达异质性及其在经典单核细胞中明显上调, 且与 T1DM 的持续时间呈正相关。链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠随着自身病程的进展, 免疫功能状态发生改变<sup>[11]</sup>, 与野生型 (wild type, WT) 小鼠相比, 链脲佐菌素诱导的 T1DM 小鼠中巨噬细胞 TLR2 表达和 MyD88 依赖性信号转导增加, 增强炎症反应<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>表明, 凋亡的  $\beta$  细胞通过 TLR2 依赖性抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 的激活以及炎性细胞因子和趋化因子的产生, 从而引发自身反应性 T 细胞, 促进 T1DM 发生发展。在 TLR2 缺陷的 NOD 小鼠中, 致糖尿病性 T 细胞的启动和自身免疫性糖尿病的发展受到显著抑制, 这表明 TLR2 对于调节 T 细胞反应和疾病的发展起重要作用<sup>[14]</sup>。这些研究表明,  $\beta$  细胞损伤及其通过 TLR2 的转导可能是刺激 APC 和自身免疫级联反应导致糖尿病临床发作的重要事件。

**3.2 TLR3 与 T1DM** TLR3 基因编码识别双链核糖

核酸 (double-stranded RNA, dsRNA) 的 PRR 家族的内质受体, 在病毒感染触发的先天免疫应答中起重要作用。与其他 TLR 配体不同, TLR3 信号转导通过不依赖 MyD88 的途径发生。研究<sup>[15]</sup>表明, TLR3 在病毒诱导的 T1DM 中可能发挥作用。TLR3 对雌性 NOD 小鼠中柯萨奇病毒 B4 (Coxsackievirus B4, CVB4) 诱导的 T 细胞介导的胰岛炎至关重要, 在 CVB4 感染的 WT NOD 小鼠胰岛中 T 细胞丰富,  $\beta$  细胞损伤严重, 加速病毒诱导的 T1DM 进程。TLR3 是已知的识别病毒成分并诱导 1 型干扰素用于抗病毒防御的基因, 暴发型 T1DM 发病后不久胰腺中表达多种 TLR, 尤其是 TLR3 和肠道病毒 RNA 的表达明显上调<sup>[16]</sup>。胞内和胞外 dsRNA 均可与 TLR3 结合, 触发促炎细胞因子和趋化因子的产生, 通过激活 NF- $\kappa$ B 和 IRF-3 导致  $\beta$  细胞凋亡<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>表明由肠病毒感染触发的暴发型 T1DM 中, 渗透到胰岛的单核细胞中 TLR3 的表达增加,  $\beta$  细胞中的维甲酸诱导型基因 I (retinoic acid-induced gene I, RIG-I) 样受体和黑素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 表达强烈上调, 胰岛 Treg 细胞表达缺失, IFN- $\gamma$  诱导因子 IL-18 广泛表达, 先天免疫力与适应性免疫力一起加速了暴发性 T1DM 患者的  $\beta$  细胞死亡。以上研究表明, TLR3 在病毒感染触发的 T1DM 中起重要作用。

**3.3 TLR4 与 T1DM** TLR4 多在单核细胞中广泛表达, 可以结合革兰阴性细菌细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), LPS 是革兰阴性细菌外膜的重要结构成分, 并且已成为细菌研究最多的刺激成分之一。LPS 与 TLR4 结合, 通过 MyD88 依赖性和 TRIF 依赖性途径启动免疫应答的级联反应, 以诱导 1 型干扰素和促炎性细胞因子 (如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ) 的产生。TLR4 参与了自身免疫性疾病, 例如小鼠关节炎模型和实验性变态反应性脑脊髓炎。最近, TLR4 也被证实参与 T1DM 的发展过程中参与了促炎状态和胰岛内  $\beta$  细胞的自身免疫破坏。越来越多的证据表明, 在 T1DM 患者和动物中发现了 TLR 信号失调。临床研究<sup>[19]</sup>发现, 与健康个体比, T1DM 患者 TLR4 基因表达水平显著上调。TLR4 的转导增强 NF- $\kappa$ B 信号的活性并增加促炎细胞因子的分泌。Devaraj 等<sup>[20]</sup>研究发现与对照组相比, T1DM 单核细胞 TLR4 表面表达及 mRNA 均显著增加, 并且 TLR4 的下游靶标 MyD88、NF- $\kappa$ B 的表达显著上调, 炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的释放增加且与 TLR4 的表达相关。现有研究<sup>[21]</sup>显示, TLR4 是  $\beta$  细胞的主要受体, 在自身免

疫性糖尿病的发展过程中,通过 TLR4 信号通路选择性地损伤  $\beta$  细胞而不是  $\alpha$  细胞。以上研究表明,TLR4 信号转导与 T1DM 胰岛  $\beta$  细胞的损伤有关。

**3.4 TLR9 与 T1DM** TLR9 能识别微生物核酸,特别是 CpG 基序,激活 B 淋巴细胞和 APC 的免疫刺激特性,并且信号通过 MyD88 途径发生,进而激活适应性免疫系统。TLR9 表达于不同的免疫细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、B 细胞和 T 细胞,但高度免疫表达于浆细胞样 DC(plasmacytoid dendritic cells, pDC)。目前,越来越多的证据表明 TLR9 在 T1DM 的发生发展中起作用。郑超等<sup>[22]</sup>发现人工合成的病毒模拟物未甲基化寡聚脱氧核苷酸 CpG-ODN 可通过激活天然免疫的 TLR9/MyD88 通路引起系统性或局部炎症,继而影响到获得性免疫中 Th1/Th2 的平衡,破坏胰岛细胞,最终诱导 T1DM 发病。TLR9 激活 pDC 并增加 IFN- $\alpha$  的分泌,进一步损伤胰腺  $\beta$  细胞,导致 NOD 小鼠糖尿病早期发生发展<sup>[23]</sup>。目前研究证明 TLR9<sup>-/-</sup> NOD 小鼠受到显著保护,免受 T1DM 的侵害。CD73 在糖尿病保护中起着重要作用,在 TLR9 缺失的情况下, NY8.3 NOD 雄性小鼠的糖耐量显著高于 WT 小鼠,显著增强外周淋巴组织中 CD73<sup>+</sup> T 细胞的免疫抑制功能, NOD 小鼠的  $\beta$  细胞功能得到了改善<sup>[24]</sup>。仅次于 pDC, TLR9 在 B 细胞中也高度表达。TLR9 信号转导介导的 B 细胞稳态的改变有助于 T1DM 的发病机理<sup>[25]</sup>。糖尿病患者 B 细胞中 TLR 功能的改变可通过两种机制增加炎症:促炎性 IL-8 升高和抗炎性 IL-10 产生不足<sup>[26]</sup>。TLR9 缺陷型 B 细胞对先天免疫和适应性免疫刺激均反应低下, Sha 等<sup>[27]</sup>研究发现 B 细胞中的 TLR9 通过改变产生 IL-10 的 B 细胞的频率和功能,导致 NOD 小鼠免受 T1DM 的攻击。因此, TLR9 可能成为人类 T1DM 免疫治疗干预的重要有效靶点。作为先天免疫的重要组成部分, TLRs 是连接先天免疫和适应性免疫的重要纽带。胰岛细胞能表达 TLR2、4、TLR9, 被认为与包括 T1DM 在内的自身免疫疾病的发病机理有关, NOD 小鼠和大鼠模型研究以及 T1DM 患者中 TLRs 表达研究的结果均支持该观点,但其具体机制仍有待进一步研究。

#### 4 T1DM 发生过程中的肠道菌群参与 TLRs 信号转导

肠道微生物除了能维持胃肠道的完整性和功能外,其结构和数目的改变还可刺激 TLRs, 促发其下游通路,发挥促炎作用,促进各种炎症的发生。越来越多的研究表明,肠道菌群参与 T1DM 的发生发展

过程, T1DM 中存在益生菌丰度下降、有害菌丰度上升的现象。Henschel 等<sup>[28]</sup>通过调节胃肠道微生物区系,例如增加厚壁菌/拟杆菌的比例,增加乳酸菌和丁酸产生菌的相对丰度,使与自身免疫性糖尿病易感性相关的 TLR4 活性水平、细胞因子水平、促炎性胰岛转录组和  $\beta$  细胞趋化因子表达正常化,降低 T1DM 发病率。TRIF 是 TLR3 和 TLR4 信号下游的重要衔接子蛋白,有研究数据表明, TRIF 缺乏可通过改变肠道菌群(变形杆菌的相对丰度显著降低)和降低免疫细胞的促炎表型和功能来保护 NOD 小鼠免于发展为糖尿病<sup>[29]</sup>。肠道菌群 DNA 通过 TLR9 参与肠道动态平衡, Hall 等<sup>[30]</sup>研究表明 TLR9<sup>-/-</sup> 小鼠显示肠道效应位点内 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的频率增加,而产生 IL-17 和 IFN- $\gamma$  的效应 T (Teff) 细胞减少,肠道菌群 DNA 在体外限制了固有层 DC 诱导的 Treg 细胞转化。上述研究表明 T1DM 发生发展过程中改变肠道菌群可通过 TLRs 信号转导影响疾病的发展进程,为干预肠道菌群预防或逆转 T1DM 提供有前途的治疗策略。

#### 5 TLRs 治疗 T1DM 的相关进展

TLRs 信号转导过程为 T1DM 免疫治疗提供了多个潜在的治疗靶点。寡聚脱氧核苷酸和氯喹是 TLR9 的拮抗剂,在 NOD 小鼠模型中使用 TLR9 拮抗剂寡聚脱氧核苷酸或氯喹抑制了骨髓衍生的 DC 激活和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的激活,延迟 NOD 小鼠自身免疫性糖尿病<sup>[7]</sup>。同时氯喹阻断 TLR9 可改善雄性和雌性 NOD 小鼠的  $\beta$  细胞功能,并显著减轻其胰岛素炎症<sup>[24]</sup>。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group-B1, HMGB1) 是一种核内蛋白,与组蛋白结合,在炎症期间帮助“打开”核小体,使基因启动子与促炎转录因子如 INF- $\beta$  和 RNA 聚合酶 II 结合,启动转录。此外, HMGB1 在组织间隙和血浆中释放可通过与 TLRs 结合起到促炎细胞因子的作用。Dandona 等<sup>[31]</sup>通过抑制 HMGB1 可抑制促炎转录因子的作用和促炎基因的转录,同时抑制 HMGB1 的血浆浓度可通过 TLR2 和 TLR4 抑制其促炎细胞因子作用。a1-抗胰蛋白酶(a1-antitrypsin, AAT)是一种蛋白酶抑制剂,通常由肝细胞和单核吞噬细胞产生,能抑制感染和炎症。研究<sup>[32]</sup>表明 AAT 可抑制 TLR2 和 TLR4 的表面表达,下调单核细胞和髓系树突状细胞中 TLRs 诱导的促炎反应,降低血清 IL-1 $\beta$  水平,改善部分近期发作 T1DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞功能。

#### 6 结语

目前 T1DM 的发病机制尚未完全明确,但随着发

生率越来越高,有效的预防以及寻找治疗靶点已经成为当下研究的热点。临床上通常给予胰岛素来调节血糖,但是外源提供的胰岛素不能像内源性胰岛素一样精确地调节血糖。目前胰岛移植已被认为是一种有前途的替代治疗方法,但需要持续免疫抑制,加上大多数患者由于自身免疫/同种异体免疫排斥,代谢应激和免疫抑制的细胞毒性作用而导致胰岛移植功能逐渐丧失。TLRs 家族是一类古老的受体家族,在固有免疫中发挥重要作用,同时与适应性免疫和某些自身免疫性疾病的致病机制密切相关。本文综述了 TLRs 在 T1DM 胰岛  $\beta$  细胞损伤中的作用机制,并指出 TLRs 的表达也可能受肠道微生物的影响,进而促进 T1DM 的发生发展。目前随着 TLRs 在 T1DM 中的不断挖掘,极有可能成为 T1DM 发生机制的一个突破口,为研发防治 T1DM 的新药物提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018,138:271–281.
- [2] 武加标. Toll 样受体的研究进展及其与自身免疫性疾病的关系 [J]. *中国临床新医学*, 2010,3(10): 1018–1022.
- [3] Colli ML, Szymczak F, Eizirik DL. Molecular footprints of the immune assault on pancreatic beta cells in type 1 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:568446.
- [4] Bulek AM, Cole DK, Skowera A, et al. Structural basis for the killing of human beta cells by CD8<sup>+</sup> T cells in type 1 diabetes [J]. *Nat Immunol*, 2012,13(3):283–289.
- [5] Berchtold LA, Prause M, Størling J, et al. Cytokines and pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis [J]. *Adv Clin Chem*, 2016,75:99–158.
- [6] Overgaard AJ, Madsen JOB, Pociot F, et al. Systemic TNF $\alpha$  correlates with residual  $\beta$ -cell function in children and adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes [J]. *BMC Pediatr*, 2020,20(1): 446.
- [7] Zhang Y, Lee AS, Shameli A, et al. TLR9 blockade inhibits activation of diabetogenic CD8<sup>+</sup> T cells and delays autoimmune diabetes [J]. *J Immunol*, 2010,184(10):5645–5653.
- [8] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response [J]. *Nature*, 2007,449(7164):819–826.
- [9] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity*, 2011,34(5):637–650.
- [10] Zahran AM, Nafady-Hego H, Askar E, et al. Analysis of Toll-like receptor-2 and 4 expressions in peripheral monocyte subsets in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Immunol Invest*, 2021,50(2–3):113–124.
- [11] 高永亮, 卢觅佳, 杨红忠, 等. 使用链脲佐菌素造模对 1 型糖尿病大鼠调节性 T 细胞的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(8): 40–43.
- [12] Devaraj S, Tobias P, Kasinath BS, et al. Knockout of Toll-like receptor-2 attenuates both the proinflammatory state of diabetes and incipient diabetic nephropathy [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011,31(8):1796–1804.
- [13] Lee MS, Kim DH, Lee JC, et al. Role of TLR2 in the pathogenesis of autoimmune diabetes and its therapeutic implication [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011,27(8):797–801.
- [14] Kim DH, Lee JC, Kim S, et al. Inhibition of autoimmune diabetes by TLR2 tolerance [J]. *J Immunol*, 2011,187(10):5211–5220.
- [15] McCall KD, Thuma JR, Courreges MC, et al. Toll-like receptor 3 is critical for Cocksackievirus B4-induced type 1 diabetes in female NOD mice [J]. *Endocrinology*, 2015,156(2):453–461.
- [16] Shibasaki S, Imagawa A, Tauriainen S, et al. Expression of Toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes [J]. *Endocr J*, 2010,57(3):211–219.
- [17] Dogusan Z, García M, Flamez D, et al. Double-stranded RNA induces pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis by activation of the Toll-like receptor 3 and interferon regulatory factor 3 pathways [J]. *Diabetes*, 2008,57(5):1236–1245.
- [18] Aida K, Nishida Y, Tanaka S, et al. RIG-I- and MDA5-initiated innate immunity linked with adaptive immunity accelerates  $\beta$ -cell death in fulminant type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011,60(3): 884–849.
- [19] Demirci M, Bahar Tokman H, Taner Z, et al. Bacteroidetes and Firmicutes levels in gut microbiota and effects of hosts TLR2/TLR4 gene expression levels in adult type 1 diabetes patients in Istanbul, Turkey [J]. *J Diabetes Complications*, 2020,34(2):107449.
- [20] Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al. Increased Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(2):578–583.
- [21] Li M, Song L, Gao X, et al. Toll-like receptor 4 on islet  $\beta$  cells senses expression changes in high-mobility group box 1 and contributes to the initiation of type 1 diabetes [J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(4):260–267.
- [22] 郑超, 陈婧, 吴笑英, 等. 未甲基化寡聚脱氧核苷酸对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠 Toll 样受体 9 和核转录因子 B 的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2014,94(42): 3334–3337.
- [23] Kayserova J, Vcelakova J, Stechova K, et al. Decreased dendritic cell numbers but increased TLR9-mediated interferon-alpha production in first degree relatives of type 1 diabetes patients [J]. *Clin Immunol*, 2014,153(1):49–55.
- [24] Tai N, Wong FS, Wen L. TLR9 deficiency promotes CD73 expression in T cells and diabetes protection in nonobese diabetic mice [J]. *J Immunol*, 2013,191(6):2926–2937.
- [25] Giancchetti E, Crinò A, Giorda E, et al. Altered B cell homeostasis and Toll-like receptor 9-driven response in type 1 diabetes carriers of the C1858T PTPN22 allelic variant: implications in the disease pathogenesis [J]. *PLoS One*, 2014,9(10):e110755.
- [26] Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, et al. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010,53(7):1461–1471.

[27] Sha S, Pearson JA, Peng J, et al. TLR9 deficiency in B cells promotes immune tolerance via interleukin-10 in a type 1 diabetes mouse model[J]. Diabetes, 2021,70(2):504–515.

[28] Henschel AM, Cabrera SM, Kaldunski ML, et al. Modulation of the diet and gastrointestinal microbiota normalizes systemic inflammation and  $\beta$ -cell chemokine expression associated with autoimmune diabetes susceptibility[J]. PLoS One, 2018,13(1):e0190351.

[29] Glden E, Chao C, Tai N, et al. TRIF deficiency protects non-obese diabetic mice from type 1 diabetes by modulating the gut microbiota and dendritic cells[J]. J Autoimmun, 2018,93:57–65.

[30] Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses[J]. Immunity, 2008,29(4):637–649.

[31] Dandona P, Ghanim H, Green K, et al. Insulin infusion suppresses while glucose infusion induces Toll-like receptors and high-mobility group-B1 protein expression in mononuclear cells of type 1 diabetes patients[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013,304(8):E810–E818.

[32] Gottlieb PA, Alkanani AK, Michels AW, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin therapy downregulates Toll-like receptor-induced IL-1 $\beta$  responses in monocytes and myeloid dendritic cells and may improve islet function in recently diagnosed patients with type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(8):E1418–E1426.

[ 收稿日期 2020–12–29 ][ 本文编辑 韦 颖 韦所苏 ]

本文引用格式

陈换换,宋超杰,唐 聪,等. TLRs 在 1 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞损伤中作用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(8):822–827.

新进展综述

非结核分枝杆菌肺病的研究进展

金 丛(综述), 王镇山(审校)

作者单位: 116027 辽宁,大连医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科

作者简介: 金 丛(1988–),女,医学硕士,主治医师,研究方向:呼吸道相关感染性疾病及慢性气道疾病的诊治。E-mail:1605113564@qq.com

通信作者: 王镇山(1962–),男,医学博士,主任医师,研究方向:支气管介入技术诊治呼吸系统疾病。E-mail:wzsdl@yahoo.com

[摘要] 近年来,全球非结核分枝杆菌肺病的患病率呈上升趋势,已成为常见病,且对人类健康造成了威胁。非结核分枝杆菌(NTM)主要累及肺脏,NTM 肺病缺乏特异性临床表现和体征,与其他疾病鉴别困难。很多临床医师常忽略 NTM 肺病的存在,常出现误诊或者漏诊。该文从 NTM 肺病的定义、流行病学特征及危险因素、发病机制及病理变化、诊治及预防等方面作一综述。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 非结核分枝杆菌肺病; 诊治

[中图分类号] R 378 [文献标识码] A [文章编号] 1674–3806(2021)08–0827–05

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2021.08.22

**Research progress of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease** JIN Cong, WANG Zhen-shan. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116027, China

[Abstract] In recent years, the global prevalence of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease has shown an upward trend. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease has become a common disease and poses a threat to human health. Non-tuberculous mycobacteria(NTM) mainly involves the lung, and non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease lacks specific clinical symptoms and signs, and it is difficult to distinguish it from other diseases. Many clinicians often neglect the existence of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, which often leads to misdiagnosis or missed diagnosis. This paper reviews the definition, epidemiology and risk factors, pathogenesis and pathological changes, diagnosis, treatment and prevention of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease.

[Key words] Non-tuberculous mycobacteria(NTM); Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease; Diagnosis and treatment