

杨婵, 杨婵妃, 谢子妍, 等. 免疫细胞在糖尿病大血管病变中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 98-102.
Yang C, Yang QF, Xie ZY, et al. Role of immune cells in diabetic macroangiopathy [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 98-102.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.017

免疫细胞在糖尿病大血管病变中的作用

杨婵¹, 杨婵妃², 谢子妍¹, 鄢然¹, 蔡雪琴¹, 谢春光^{3*}

(1. 成都中医药大学临床医学院/附属医院, 成都 610075; 2. 简阳市人民医院, 四川 简阳 641400;
3. 成都中医药大学附属医院/四川省中医院, 成都 610075)

【摘要】 糖尿病大血管病变呈低度炎症状态, 免疫炎症反应引发的持续性血管损伤是其病理基础。免疫细胞失衡导致大血管区域免疫炎症微环境紊乱是免疫炎症性中心反应, 但其确切病理机制尚未明确, 故笔者通过综述以巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞等免疫细胞与糖尿病大血管病变的相关性, 简要分析免疫细胞在糖尿病大血管病变发生发展中可能的机制。

【关键词】 糖尿病大血管病变; 免疫细胞; 综述; 免疫炎症反应; 大血管区域免疫炎症; 微环境紊乱
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0098-05

Role of immune cells in diabetic macroangiopathy

YANG Chan¹, YANG Qiangfei², XIE Ziyan¹, YAN Ran¹, CAI Xueqin¹, XIE Chunguang^{3*}
(1. Clinical Medical College/Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China. 2. Jianyang People's Hospital, Jianyang 641400. 3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

【Abstract】 Diabetic macrovascular disease is a low-grade inflammatory state, and its pathological basis is sustained vascular injury caused by immune inflammatory reaction. An imbalance of immune cells leading to immune inflammatory microenvironmental disorder in the large blood vessels is the central immune inflammatory reaction in this condition, but its exact pathological mechanism is unclear. Therefore, this paper presents a review of the presence and role of macrophages, lymphocytes, dendritic cells, and mast cells, among others, in this condition. The immune cell development pathway is briefly analyzed here with respect to the possible mechanisms of involvement of immune cells in the development of diabetic macroangiopathy.

【Keywords】 diabetic macroangiopathy; immune cell; review; immune inflammatory response; macrovascular regional immune inflammation; microenvironmental disorder

糖尿病已成为继肿瘤、心血管疾病之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。糖尿病大血管病变是其重要并发症之一, 流行病学显示, 约 80% 糖尿病患者死于大血管病变^[1]。糖尿病及糖尿病大血管病变是一种低度炎症状态, 即慢性免疫炎症反应^[2]。免疫细胞及免疫细胞因子的紊乱可通过多

种途径诱发加重血管区域免疫炎症反应, 引发糖尿病大血管病变。本文主要从巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、肥大细胞等免疫细胞入手, 简要分析免疫细胞在糖尿病大血管病变发生发展中的可能作用机制, 旨在为未来临床防治和进一步研究提供一定的参考。

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81774302); 国家中医药管理局(JDZX2015212); 四川省中医药管理局(2016Z003)。

【作者简介】 杨婵(1990—), 女, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: 1240449963@qq.com

【通信作者】 谢春光(1964—), 男, 教授, 博士生导师。E-mail: xcg718@163.com

1 巨噬细胞与糖尿病大血管病变

动脉粥样硬化是大血管病变的病理基础。巨噬细胞通过表达和分泌促炎因子参与血管内膜下炎症反应,并通过参与脂质聚集及逆向转运,形成泡沫细胞(动脉粥样硬化特征性表现之一)在血管壁聚集,参与动脉粥样硬化的发展^[3],促进大血管病变发生发展。

巨噬细胞在血管壁炎症反应中起重要作用。一方面,在糖尿病高糖高脂下,巨噬细胞大量增殖,引发动脉内膜下的炎症反应,促进动脉硬化形成^[4]。另一方面,巨噬细胞可表达和分泌促炎因子,引发动脉内膜下的炎症反应,促进动脉硬化形成^[5]。巨噬细胞存在促炎型 M1 细胞、抗炎型 M2 细胞两种极化方式,生理状态下 M1/M2 保持平衡^[6]。M1 型可分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、IL-12、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、趋化因子(CCL)2、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 等促炎因子及趋化因子,可促进巨噬细胞粘附和聚集,引发加重炎症反应,损伤邻近组织,参与动脉硬化过程。M2 型可分泌 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、巨噬细胞替代激活相关化学因子 1(AMAC-1)、CCL18、MMP-12、基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1 等抗炎因子,发挥抗炎、促进邻近细胞增殖、修复损伤组织的作用^[7-8]。研究显示^[9],2 型糖尿病存在巨噬细胞 M1/M2 型极化失衡(M1 增多,M2 减少),从而导致炎症因子持续存在,诱发动脉内膜下的炎症反应,持续损伤大血管,最终引发糖尿病大血管病变。

巨噬细胞脂代谢状态异常参与动脉硬化形成。巨噬细胞通过摄取修饰的低密度脂蛋白(LDL)形成泡沫细胞^[10]。生理状态下,巨噬细胞脂代谢中修饰型 LDL 流入与流出保持平衡。一方面,巨噬细胞表面具有包括巨噬细胞清道夫受体(SR)-A I、SR-A II、CD36、SR-B I、分化抗原簇 68(CD68)和凝集素类氧化 LDL 受体-1(LOX-1)等不同结构的清道夫受体,可吞噬大量的修饰型 LDL,促进泡沫细胞形成^[11]。另一方面,巨噬细胞膜上 ABC 转运体(包括 ABCA1、ABCA5、ABCG1 及 ABCG4)及细胞核中的 PPAR- α 、PPAR- γ 、LXRs 等受体可促进修饰型 LDL 及胆固醇流出,影响泡沫细胞形成^[12]。而研究显示,糖尿病患者中 SR-A、CD36、SR-B I、分 CD68 及 LOX-1 受体均增加,ABCA1、ABCA5、ABCG1 转运体及 PPAR- α 、PPAR- γ 、LXRs 等受体均降低,促使巨噬细胞摄取大量修饰型 LDL,促进泡沫细胞形成,诱

发动脉硬化^[3],最终引发糖尿病大血管病变。研究表明,易损斑块形成是动脉硬化的关键步骤,而巨噬细胞凋亡可促进易损斑块形成,进而促进动脉硬化形成^[13]。巨噬细胞内质网应激与大血管动脉粥样硬化发生发展密切相关^[14]。研究显示,糖尿病环境下,胰岛素抵抗,糖脂代谢异常可通过 P14 K/Akt, NF-KB, EK/ERK/CREBP/SERCA 等信号通路诱导巨噬细胞凋亡^[15],促进斑块形成,亦可促进巨噬细胞内质网应激,从而促进动脉粥样硬化,最终诱发加重糖尿病大血管病变。

综上,巨噬细胞在糖尿病大血管病变的发生发展中起着举足轻重的作用,通过深入研究其机制可一定程度上防治糖尿病大血管病变发生发展。

2 树突状细胞与糖尿病大血管病变

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内功能最强大的专职抗原提呈细胞(APC),也是目前唯一能激活初始型 T 淋巴细胞的 APC,在动脉粥样硬化斑块形成中具有重要作用。糖尿病患者体内糖基化终产物可通过促进 DCs 分化成熟,加重动脉粥样硬化炎症免疫反应^[16],从而促进糖尿病大血管病变的发生发展。

1995 年 Bobrychew 和 Lord 首先在正常动脉壁中发现了 DCs^[17],这种血管 DCs(VDC)主要存在于内膜下,与内皮细胞和平滑肌细胞直接接触。研究显示,早期动脉粥样硬化疾病中,病变血管内外膜即有 VDC 聚集,起激活 T 细胞和递呈脂质抗原作用^[18]。DCs 在动脉粥样硬化炎症反应过程中处于中心环节。DCs 的免疫调节功能与其成熟状态相关,炎症状态下,未成熟 DCs 可在粘附分子及趋化因子介导下,由血循环迁移至外周组织,捕获、处理抗原,并于成熟后产生抗原递呈给淋巴细胞,启动局部炎症反应^[19]。正常动脉内膜的内皮下层和外膜层散在分布着一些由免疫活性细胞和 DCs 构成的细胞群,组成血管相关性淋巴样组织(VALT),检测其所在微环境,发现潜在有害抗原^[20]。糖尿病状态下,一方面,有害抗原作用于 VALT,诱导未成熟 DCs 由血循环迁移至血管周围,于成熟后产生抗原递呈给淋巴细胞,启动血管区域炎症免疫反应,促进动脉粥样硬化形成,诱发大血管病变。另一方面,高糖通过增强 DCs 内 ROS 生成及 p38 MAPK 活性促进 DCs 成熟,增加 T 细胞激活能力^[21];氧化应激通过 NF- κ B 通路诱导 DCs 表型和功能的成熟;糖基化终产物通过上调 DCs 表面清道夫受体、激活 MAPK 信号通路,促进 DCs 成熟并诱导 T 淋巴细胞

反应增强;DCs 参与介导 ox-LDL 所致的细胞免疫反应等^[22],从而扩大血管内膜下炎症免疫反应,促进动脉粥样硬化形成,进一步诱发加重糖尿病大血管病变。研究发现^[23],无论是糖尿病合并血管病变患者,亦是糖尿病动脉粥样硬化小鼠,均可见 DCs 含量显著增加,抗原递呈能力增加,DCs 成熟度与刺激 T 淋巴细胞增殖能力增强,进一步说明 DCs 参与的免疫炎症反应在糖尿病大血管病变中的重要作用。

3 淋巴细胞与糖尿病大血管病变

淋巴细胞分为 T 淋巴细胞(T 细胞)、B 淋巴细胞(B 细胞)和自然杀伤(NK)细胞。T、B 细胞是抗原特异性淋巴细胞,NK 细胞不依赖抗原刺激而自发地发挥细胞毒效应,杀伤靶细胞。三者均在糖尿病大血管病变中起重要作用。

3.1 T 细胞与糖尿病大血管病变

T 细胞可分为 CD4⁺和 CD8⁺两个亚群。CD4⁺T 细胞又可分为 T 辅助细胞 1(Th1)、T 辅助细胞 2(Th2)、T 辅助细胞 17(Th17)以及调节性 T 细胞(Treg)。各亚群间相互调节共同维持平衡,一旦失衡将致免疫紊乱引发疾病。

生理状况下,CD4⁺和 CD8⁺T 细胞数量和适当的比例是免疫调节的中枢,二者相互调节制约,共同维持微环境平衡。CD4⁺T 亚群促炎性 Th1、Th17 亚群细胞比例上调或功能亢进,抗炎性 Th2、Treg 细胞亚群比例下降或功能受损是促发慢性炎症反应的直接扳机点^[24]。研究显示,2 型糖尿病患者外周血清 CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T 细胞比值增高,Th1、Th17 比例上调,Th2、Treg 比例下调^[25]。CD4⁺T 可分泌 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 等细胞因子,激活 TNF- α 及 NF-KB 信号通路^[26],促使糖尿病慢性炎症反应,损伤大血管内皮细胞,并伴随长期高糖状态糖基化终末产物等,可诱发糖尿病大血管病变。活化的 CD8⁺T 细胞具有细胞杀伤功能,不仅可分泌大量炎症因子,激活巨噬细胞,再释放多种细胞因子,扩大免疫级联效应,促进免疫炎症反应,亦可激活 Notch 信号通路^[27],降低 CD8⁺T 细胞的细胞杀伤和非细胞杀伤功能,从而引起免疫细胞在大血管区域浸润,诱发血管区域免疫炎症反应,持续损伤血管内皮细胞,最终导致糖尿病大血管病变发生发展。

调节性 T 细胞(Treg)调节机体自身免疫 T 细胞亚群,与慢性炎症和糖尿病大血管病变密切相关。Treg 细胞通过分泌不同细胞因子打破免疫平衡,促使糖尿病慢性炎症反应发生^[28]。研究表明,在合并

糖基化终产物及 LDL 等作用下,激活 CD4⁺CD28⁻Treg 使机体免疫反应明显增强^[29],诱发糖尿病大血管病变。CD4⁺CD28⁻Treg 能产生穿孔素及颗粒酶,特异性杀伤靶细胞及溶解内皮细胞;CD4⁺CD28⁻Treg 产生干扰素 γ 刺激巨噬细胞分泌炎症细胞因子损伤血管壁,从而引发血管区域炎症反应^[29],损伤内皮细胞,参与糖尿病大血管病变发生发展。CD4⁺CD25⁺Treg 是一类免疫保护性 Treg 细胞,CD4⁺CD25⁺Treg 活化可诱导 Th1 及 Foxp3⁺Treg (CD4⁺CD25⁺Treg 发育及功能的关键调节剂)产生,增加 TGF、IL-10 分泌,减少干扰素及 IL-7 分泌,控制免疫炎症反应,可通过抑制 CD4⁺/CD8⁺Treg 的 IL-2 基因转录和表达,抑制 T 细胞的活化与增殖^[30];其数量或质量降低可致免疫功能下降,致内皮功能障碍、脂质代谢异常及免疫复合物沉积,导致血管壁破坏,相关炎症因子在血管内皮黏附,诱发糖尿病大血管病变。故而,高激活 CD4⁺CD28⁻Treg 及低水平 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 可能是导致糖尿病大血管病变发生发展的原因之一。

3.2 B 细胞与糖尿病大血管病变

目前越来越多研究显示 B 细胞在炎症免疫领域的重要性^[31]。一方面,B 细胞可产生抗体,有抗原加工递呈及共刺激作用,可分泌如 TNF- α 、淋巴毒素及 IL 等炎症因子,增强免疫反应。另外,B 细胞分泌的 IL-10 能够激活 DCs,通过反馈环刺激 B 细胞功能,加重并延长慢性炎症反应^[32]。研究显示,B 细胞缺失型小鼠 IR 和血糖水平均低于野生型小鼠,提示 B 细胞缺失可抑制炎症反应和糖尿病发生^[33]。可见,糖尿病患者 B 细胞数量的增加,增强血管区域免疫炎症反应,可能是糖尿病大血管病变发生发展的原因之一。

1997 年,Mizoguchi 等正式提出了“调节性 B 细胞(Breg)”这一新名词^[34]。Breg 细胞可调节 CD4⁺T 细胞的分化,影响 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞分化^[33],负向调控免疫炎症反应,参与糖尿病大血管病变发生发展。在糖尿病患者体内发现 Breg 数量减少^[35]。研究显示^[36-38];Breg 可分泌 IL-10、IL-35、TGF- β 等抑炎因子,抑制炎症反应;Breg 可产生 IgG、IgM 等抗体参与炎症免疫;Breg 可分泌 TNF- α ,抑制 CD8⁺T 细胞毒性;Breg 可上调 Treg 中 Foxp3 和 CTLA-4 (Treg 抑制性功能标志)的表达,诱导 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞产生,促进 Treg 自身稳态。由此可见,Breg 数量减少,负向调控血管区域免疫炎症反应,可能是诱发糖尿病大血管病变另一原因之一。

3.3 NK 细胞与糖尿病大血管病变

NK 细胞是天然免疫最主要细胞,主要生物学效应有细胞毒性和分泌细胞因子。只有活化的 NK 细胞才能扩散浸润至感染源发挥作用。NK 细胞的活化受其表面表达的活化受体和抑制受体调控^[39]。

研究显示,活化的 NK 细胞可通过直接或间接方式杀伤感染靶细胞减轻炎症反应^[40]。一方面 NK 细胞表面低亲和力的 FcγR III-CD16 分子与感染靶细胞 IgG 抗体复合物结合后,通过 P13-K/Akt 信号通路释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性物质,诱导靶细胞凋亡,直接杀伤感染靶细胞(既抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC))。亦可通过天然细胞毒性直接杀伤感染靶细胞。另一方面 NK 细胞通过释放炎症因子如 IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、CCL3 和 CCL4 等,抑制 B 细胞增殖,抑制反应性 T 细胞,间接发挥细胞毒作用^[41]。同时活化的 NK 细胞表达 FasL 和 TNF-α,与靶细胞表面相应受体 Fas(CD95)、TN-FR-1 结合,形成 Fas 三聚体和 TNF-R 三聚体,启动靶细胞凋亡系统,杀伤靶细胞^[42]。在炎症反应中机体可产生多种趋化因子,NK 细胞表面能表达某些趋化因子受体如 CX3CR1、CCR2 等,招募其至血管组织发挥治疗效应^[43]。研究显示,糖尿病大血管患者 NK 细胞数目减少^[44],可见,NK 细胞数目减少,活性降低,效应细胞增殖、分化和成熟亦受抑制,不能及时杀伤感染靶细胞,致免疫细胞浸润血管区域,引发血管区域免疫炎症反应,继而诱发糖尿病大血管病变。

4 肥大细胞与糖尿病大血管病变

肥大细胞通过多种受体活化脱颗粒,释放炎症活性介质如组胺、前列腺素 D2(PGD2)、白三烯 B4(LTB4)、白三烯 C4(LTC4)和白三烯 D4(LTD4)、TNF 等而发挥作用。研究显示^[45],糖尿病大血管病变患者存在肥大细胞数量增多。

Th2 分泌 IL-4、IL-10 和 IL-13,能有效激活 B 细胞产生 IgE 抗体与肥大细胞结合,致其脱颗粒释放类胰蛋白酶、糜蛋白酶、组胺、细胞因子等介质,参与炎症免疫反应^[46]。干细胞因子(SCF)是肥大细胞最主要趋化因子。SCF 与其表面表达的 c-kit 受体结合,通过 SCF/C-kit 信号通路促进肥大细胞募集、增殖和活化,释放大量炎症因子,参与炎症免疫反应。同时 SCF 能上调肥大细胞 MCP-1 的表达,促进其合成,引发免疫炎症反应^[47]。且肥大细胞一旦激活,可大量分泌包括 ILs(IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-13)、TGF-β、血管内皮生长因子(VEGF)和碱

性成纤维细胞生长因子(bFGF)、TNF-α 等血管活性及促炎性介质,促进血管扩张与收缩,致新生血管生成,引起细胞凋亡,同时使白细胞趋化至血管组织浸润,促进免疫炎症反应^[48]。故而,肥大细胞增多,释放大量炎症因子,驱使免疫细胞致大血管区域浸润,诱发血管区域免疫炎症反应,持续损伤血管,最终诱发糖尿病大血管病变。

5 小结

综上,巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、肥大细胞等免疫细胞失衡,可通过释放大量 TNF-α、IL-4、IL-10 等炎症因子,调控 JAK-STAT1/STAT3、TNF-α、NF-KB、Notch 等信号通路等多种途径引起大血管区域免疫炎症微环境紊乱,扩大免疫炎症反应,引起血管持续损伤,诱发糖尿病大血管病变。治疗上,调控免疫细胞的失衡,可调控大血管区域免疫炎症微环境紊乱,从而防止糖尿病大血管病变,可为未来临床及进一步研究提供一定的参考。

参考文献:

- [1] Prescott A, Bailey JE, Kelly KJ, et al. The effectiveness and cost of single and multi-factorial cardiovascular risk factor modification to guideline targets in type 2 diabetes[J]. Prim Care Diab, 2012, 6(1):67-73.
- [2] Schaeffler A. Is diabetes an inflammatory disease and should be treated like that? [C]// European Congress of Rheumatology, 2017;39. 1-39.
- [3] 章辰琛,陈凤玲.巨噬细胞与糖尿病大血管病变[J].国际内分泌代谢杂志,2010,(6):405-407
- [4] 吴红,梁尚栋.巨噬细胞对 2 型糖尿病免疫炎症性反应作用的研究进展[J].重庆医学,2015(27):3861-3863.
- [5] 胡旭堂,胡海英,王志禄.巨噬细胞及其亚型在动脉粥样硬化中的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2014,(7):747-751.
- [6] Murray PJ. Macrophage activation and polarization [J]. Sem Immunol, 2015, 27(4):235-236.
- [7] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. J Pathol, 2013, 229(2):176-185.
- [8] Mills CD, Ley K. M1 and M2 macrophages: The Chicken and the egg of immunity[J]. J Innate Immunity, 2014, 6(6):716.
- [9] 苏月.2 型糖尿病患者单核巨噬细胞系统 M1/M2 型极化失衡的临床研究[D].天津医科大学,2016.
- [10] Lam MC, Tan KC, Lam KS. Glycoxidized low-density lipoprotein regulates the expression of scavenger receptors in THP-1 macrophages[J]. Atherosclerosis, 2004, 177(2):313-320.
- [11] Graessler J, Pietzsch J, Westendorf T, et al. Glycoxidised LDL isolated from subjects with impaired glucose tolerance increases CD36 and peroxisome proliferator-activator receptor γ gene expression in macrophages [J]. Diabetologia, 2007, 50(5):

- 1080–1088.
- [12] Westendorf T, Graessler J, Kopprasch S. Hypochlorite-oxidized low-density lipoprotein upregulates CD36 and PPAR γ mRNA expression and modulates SR-BI gene expression in murine macrophages[J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 277(1–2):143–152.
- [13] 严士敏. 糖尿病动脉粥样硬化中巨噬细胞凋亡的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, (13):2315–2317.
- [14] 胡小磊, 陈凤玲. 巨噬细胞内质网应激与糖尿病大血管病变[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, (4):269–272.
- [15] 孟庆冬, 陶红. 巨噬细胞凋亡与糖尿病动脉粥样硬化[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, (5):340–343.
- [16] 姚康. 树突状细胞介导的炎症免疫反应在糖尿病动脉粥样硬化中的作用[D]. 复旦大学, 2007.
- [17] Bobryshev YV, Lord RS. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions.[J]. *Cardiovasc Res*, 1995, 29(5):689–696.
- [18] Millonig G, Schwentner C, Mueller P, et al. The vascular-associated lymphoid tissue: a new site of local immunity [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(5):547–550.
- [19] Zerneck A. Dendritic cells in atherosclerosis: Evidence in mice and humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4):763–707.
- [20] Wick G, Romen M, Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity and vascular-associated lymphoid tissue (VALT) [J]. *FASEB J*, 1997, 11:1119–1207.
- [21] Ge J, Jia Q, Liang C, et al. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells.[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10):2157–2163.
- [22] Zerneck A. Dendritic cells in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 36(1):1–10.
- [23] Zerneck A. Dendritic cells in atherosclerosis: Evidence in mice and humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4):763–70.
- [24] Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. [J]. *Circulation*, 2002, 105(5):570–575.
- [25] 李艳玲. 糖尿病患者外周血 Th1/Th2/Th17/Treg 相关细胞因子表达水平的研究[D]. 南方医科大学, 2014.
- [26] Zanello G, Goethel A, Forster K, et al. Nod2 Activates NF- κ B in CD4 $^{+}$ T cells but its expression is dispensable for T cell-induced colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82623.
- [27] Okamoto M, Takeda K, Joetham A, et al. Essential role of Notch signaling in effector memory CD8 $^{+}$ T cell-mediated airway hyperresponsiveness and inflammation [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(5):1087.
- [28] 陆志峰, 朱妍, 张真稳. 糖尿病大血管病变与调节性 T 细胞研究进展[J]. *医学综述*, 2017, (14):2833–2838
- [29] van Leeuwen EM, Remmerswaal EB, Vossen MT, et al. Emergence of a CD4 $^{+}$ CD28 $^{-}$ granzyme B $^{+}$, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection.[J]. *J Immunol*, 2004, 173(3):1834–1841.
- [30] Zhong Y, Tang H, Wang X, et al. Intranasal immunization with heat shock protein 60 induces CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ GARP $^{+}$ and type 1 regulatory T cells and inhibits early atherosclerosis [J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2016, 183(3):452–468.
- [31] 杜建芳, 王嘉玺, 徐东刚. B 细胞激活因子在免疫调节中的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14(3):222–225.
- [32] 杨慧, 刘煜. B 淋巴细胞与自身免疫型 1 型糖尿病 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, (3):263–266.
- [33] Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies.[J]. *Nat Med*, 2011, 17(5):610.
- [34] 杨红振, 李轶, 刘含智, 等. 调节性 B 细胞的发现和研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2009, 40(4):297–302.
- [35] 孔璐璐, 张梅. 调节性 B 细胞与自身免疫性糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, (4):258–260.
- [36] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [J]. *Nature*, 2014, 507(7492):366–370.
- [37] 王悦舒, 张梅. 调节性 B 细胞与 1 型糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, (3):195–198.
- [38] 贾实磊, 李成荣, 杨军, 等. 1 型糖尿病患儿调节性 B 细胞变化初探 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, (7):584–586.
- [39] Popko K, Górska E. The role of natural killer cells in pathogenesis of autoimmune diseases. [J]. *Cent-Eur J Immunol*, 2016, 40(4):470–475.
- [40] 赖艳丽, 曹祥山, 吴强, 等. 活化性杀伤细胞免疫球蛋白样受体阳性的 NK 细胞对靶细胞的杀伤作用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30(6):366–370.
- [41] Moretta L, Montaldo E, Vacca P, et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 164(4):253–64.
- [42] 郭天舒, 徐玲, 刘云鹏. 泛素连接酶 cbl 家族蛋白调控死亡受体信号通路的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, (21):3523–3527.
- [43] 梁艳, 邓安梅, 仲人前. NK 细胞识别和杀伤机制研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2007, (3):284–287.
- [44] 尹萍, 金文敏. 2 型糖尿病患者 NK 细胞活性降低及其临床意义 [J]. *广东医学*, 2008(01):105–106.
- [45] 朱建华, 唐春玲, 张艳秋, 刘继光. 糖尿病大鼠颌下腺肥大细胞数量及转化生长因子 β 1 的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(24):4457–4464.
- [46] Reber LL, Frossard N. Targeting mast cells in inflammatory diseases. [J]. *Pharmacol Therap*, 2014, 142(3):416–435.
- [47] Rivellese F, Nerviani A, Rossi FW, et al. Mast cells in rheumatoid arthritis: friends or foes? [J]. *Autoim Rev*, 2017, 16(6):557–563.
- [48] Ammendola M, Sacco R, Sammarco G, et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy [J]. *Transfus Med Hemother*, 2016, 43(2):109–113.