

## • 综 述 •

## Treg 在 1 型糖尿病肾病中的作用\*

杨智雄<sup>1</sup>综述,张 危<sup>1</sup>,惠 丹<sup>1</sup>,董 艳<sup>1</sup>,陈卫文<sup>2△</sup>审校(1. 昆明医科大学附属曲靖医院内分泌代谢科,云南 曲靖 655000;2. 曲靖市第二人民医院  
内分泌代谢科,云南 曲靖 655000)

**[摘要]** 糖尿病肾病(DN)是由糖尿病(DM)所致的慢性肾脏病,是常见的 DM 微血管病变,常出现高血压、水肿、大量蛋白尿等症状,常合并有 DM 视网膜病变。近年来,许多研究证据表明,免疫细胞介导的慢性炎症反应在 DN 的发生发展过程中起重要作用。其中 T 淋巴细胞与 DN 的病理损伤过程密切相关。调节性 T 细胞(Treg)是 T 淋巴细胞一类亚群,是维持机体免疫耐受的关键介质,可能为 DN 的免疫损伤提供保护。Treg 可能成为该疾病新的治疗靶点。

**[关键词]** 1 型糖尿病; 糖尿病肾病; Treg 细胞

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.021 **中图法分类号:**R587.1;R587.2

**文章编号:**1009-5519(2023)18-3157-05 **文献标识码:**A

## Role of Treg in type 1 diabetic nephropathy\*

YANG Zhixiong<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1</sup>, HUI Dan<sup>1</sup>, DONG Yan<sup>1</sup>, CHEN Weirwen<sup>2△</sup>

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Qujing Hospital of Kunming Medical University, Qujing, Yunnan 655500, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Qujing Second People's Hospital, Qujing, Yunnan 655500, China)

**[Abstract]** Diabetic nephropathy is a chronic kidney disease caused by diabetes mellitus (DM). It is a common diabetic microangiopathy with symptoms such as hypertension, edema, and massive proteinuria, and is often accompanied by diabetic retinopathy. In recent years, many studies have shown that immune cell-mediated chronic inflammatory response plays an important role in the occurrence and development of diabetic nephropathy. T lymphocytes are closely related to the pathological injury process of DN. Regulatory T cells (Treg), a subgroup of T lymphocytes, play a key role in maintaining immune tolerance of the body and may provide protection against immune damage in diabetic nephropathy. Treg may become a new therapeutic target for this disease.

**[Key words]** Type 1 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Regulatory T cells

1 型糖尿病(T1DM)是一种自身免疫性疾病,是由于某些外界因素(如病毒感染、化学毒物和饮食等)作用于有遗传易感性的个体,激活 T 淋巴细胞介导的一系列自身免疫反应、免疫细胞选择性攻击和破坏胰岛 β 细胞,从而导致胰岛素绝对缺乏,胰岛功能衰竭,出现糖代谢紊乱及一系列并发症。T1DM 是儿童最常见的慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>。在 3~5 岁的患者中,“三多一少”的症状就开始出现。多数患者的血液中可检测出抗胰岛细胞抗体 GAD65 及相关抗体<sup>[2]</sup>作为诊断依据。在过去的几年,全球青少年的 T1DM 发病率平均升高约 3%~5%<sup>[3]</sup>。过去 10 年间,我国 15 岁以下

儿童发病率增加近 4 倍,新发的成人病例也不可小觑<sup>[4]</sup>。数据显示,2021 年我国 T1DM 新发人数中,0~14 岁为 0.49 万,0~19 岁为 0.61 万;我国 T1DM 患病人数,0~14 岁为 2.96 万,0~19 岁为 5.60 万<sup>[5]</sup>。其中近 15%~25%的 T1DM 患者因微血管病变最终发展到糖尿病肾病(DN)<sup>[6]</sup>。DN 是糖尿病所引发的一种慢性肾脏病,是常见的糖尿病微血管病变。主要表现为尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g 和(或)估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),且持续超过 3 个月。糖尿病肾病还是终末期肾脏疾病(ESRD)的首位病因和心血管

\* 基金项目:云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划项目(H-2019032)。

△ 通信作者, E-mail: qjcw309@163.com。

疾病的独立危险因素。近年来, DN 的发病率正在迅速增长, ESRD 的发病率也水涨船高, 给家庭和社会带来巨大的经济负担。越来越多的证据表明, 免疫炎症反应在 DN 的发病过程中起着至关重要的作用。研究发现, 在患者的胰岛中存在  $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞异常浸润, 说明这 2 种 T 细胞参与了胰岛  $\beta$  细胞破坏<sup>[7]</sup>。Treg 细胞具有免疫调节和抗炎功能, 可抑制  $CD8^+$  T 细胞在胰岛和肾脏的异常浸润, 进而可延缓 DN 的发展。T1DM 的病因治疗有以下 3 方面: (1) 早期预防易感个体胰岛  $\beta$  细胞丢失; (2) 缓解期促进胰岛  $\beta$  细胞再生; (3) 疾病慢性期胰岛移植术。这 3 点均可能通过 Treg 移植治疗来实现<sup>[8]</sup>。这提示 Treg 细胞的免疫抑制作用可能是 T1DM 和 DN 的新兴治疗手段。本文就 Treg 细胞防治 DN 的相关性研究进展进行综述。

## 1 DN 概述

DN 的病理特征是肾脏毛细血管损伤、肾小球膜细胞扩张、细胞外基质的积累、肾小球基底膜的增厚及足细胞和肾小球的损伤, 导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化<sup>[9-10]</sup>。目前, 对 DN 患者提倡综合管理, 将降低心血管风险与减缓肾脏疾病进展的因素相结合, 即控制血糖和血压、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、适当运动及戒烟等。其中使用心肾血管获益的降糖药物是目前治疗 DN 的主要手段<sup>[11]</sup>。治疗 DN 最好的药物是肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2) 抑制剂<sup>[12-13]</sup>。然而, 这些药物并不能完全阻止 DN 发展为终末期肾脏疾病。因此, 临床医生迫切需要新的治疗手段。DN 的发生和发展是高血糖环境下多种因素相互作用的结果<sup>[14-15]</sup>。以往认为, 糖脂代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激等因素是 DN 的主要病因, 但是目前研究表明免疫炎症反应在 DN 的进展中起关键作用<sup>[16]</sup>。T 淋巴细胞是机体重要的一类免疫细胞, 主导了 DN 的发生及发展过程, T 细胞在肾脏异常浸润可能是 DN 的发病机制。

## 2 T 淋巴细胞与 DN

免疫系统失调是 DN 炎症反应的重要决定因素。目前, 研究证明 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞是炎症的关键驱动因素。T 淋巴细胞在肾间质内的活化和异常浸润是 DN 的发病基础。其中涉及炎症信号通路上调, 细胞因子和趋化因子的释放及免疫细胞的异常浸润<sup>[17]</sup>。目前, 已知 DN 发病过程涉及白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  的相互作用。IL-1 促进前列腺素 E 的分泌和磷脂酶 A2 的释放, 加重肾小球内血流动力学的

异常。IL-6 促进中性粒细胞在肾小管间质的浸润, 导致肾脏肥大, 肾小球基底膜增厚, 足细胞肥大, 与白蛋白尿生成有关。IL-18 刺激  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ ) 和其他细胞因子的释放, 增加黏附分子的表达, 诱导内皮细胞凋亡。在重度蛋白尿患者血清中发现 IL-18 水平明显升高, 提示其参与了肾脏微血管的病变过程。TNF- $\alpha$  可以诱导炎症细胞的分化, 激活肾脏细胞的凋亡, 改变肾小球血流动力学, 增加血管内皮通透性和氧化应激反应。单核细胞和巨噬细胞是单核吞噬细胞系统的关键成员。活化的 T 细胞可以直接通过细胞毒作用引起肾脏损伤, 也可以间接通过募集和激活巨噬细胞引起肾脏损伤; T 淋巴细胞分泌的促炎细胞因子可直接激活邻近的巨噬细胞募集到肾组织或间接刺激系膜细胞产生集落刺激因子-1(CSF-1) 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 引起炎症反应。巨噬细胞被激活后, 会释放一氧化氮、活性氧、IL-1、TNF- $\alpha$ 、补体因子和金属蛋白酶等物质加重炎症浸润<sup>[18-19]</sup>。随后, 活化的巨噬细胞进一步释放更多的细胞因子, 形成正反馈调节和炎症信号扩增<sup>[20-21]</sup> 加重肾脏损伤。B 淋巴细胞可以促进糖尿病患者的辅助性 T 细胞 17(Th17) 的增殖和促炎细胞因子的产生。在糖尿病小鼠模型中, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞均渗入肾小球, 然而, B 淋巴细胞和 NK 细胞参与 DN 的证据较 T 淋巴细胞有限<sup>[22]</sup>。

## 3 Treg 细胞与 T1DM

Treg 细胞是一种特定的  $CD4^+$  T 细胞谱系, 可维持机体免疫稳态和限制过度免疫反应。目前, 发现的 Treg 细胞根据 CD 分子标志物和功能可分为 7 种, 分别在自身免疫耐受和抑制免疫应答中发挥不同的作用。研究显示 T1DM 发展是  $CD4^+$  效应细胞(Teff) 和 Treg 比例失衡引起的。Teff 可以促进胰岛  $\beta$  细胞死亡和免疫球蛋白产生。Treg 细胞通过产生抗炎细胞因子: IL-10 和转化生长因子 1(TGF- $\beta$ 1) 来抑制初始 T 细胞活化并抑制效应 T 细胞的功能<sup>[23]</sup>。Treg 细胞分为诱导型 Treg 细胞(iTreg) 和天然型 Treg 细胞(nTreg)<sup>[24-25]</sup>。研究发现, iTreg 是依靠细胞因子发挥免疫作用, nTreg 细胞是通过直接接触细胞, 进而抑制宿主细胞活性, 这 2 种细胞均与 T1DM 有密切关联<sup>[26]</sup>。ZHOU 等<sup>[27]</sup> 对糖尿病小鼠注射体外培养的 iTregs 发现, iTregs 可改善小鼠的病情, 可以降低血糖水平, 减少胰岛损伤和改善胰岛  $\beta$  细胞功能和形态, 从而延缓小鼠 T1DM 进展。ZHANG 等<sup>[28]</sup> 通过研究动物模型发现, T1DM 组的小鼠淋巴结中  $CD4^+$  Foxp3+Treg 的比例较正常对照组显著增加, 但脾脏中  $CD4^+$  Foxp3+Treg 的比例保持不变。这提示随着

自身免疫的发生,机体免疫系统随即启动了负反馈调控,淋巴结为抗炎所需产生了更多的  $CD4^+ Foxp3^+$  Treg,从而维持内环境的稳态。进一步揭示了机体 Treg 细胞减少会加速 T1DM 的进展,并展现了 Treg 在 T1DM 中的预防和治疗作用。

#### 4 Treg 细胞与 DN

Treg 细胞是维持机体免疫耐受的关键介质,可能为 DN 的免疫损伤提供保护<sup>[29]</sup>。来自动物模型的研究结果表明, DN 小鼠的血液和肾脏中存在 Th17 细胞和 Treg 细胞的失衡,表现为 Th17 细胞显著增加,而 Treg 细胞明显减少。更早的研究表明,血清/糖皮质激素调节激酶 1(SGK1)可通过影响细胞盐度来调节 Th17/Treg 细胞平衡<sup>[30]</sup>。Th17/Treg 细胞失衡通过诱导炎症反应加速了 DN 的发展。这提示 DN 的发生与 Treg 活性降低有关。WANG 等<sup>[31]</sup>在小鼠实验中使用达格列净治疗 DN 小鼠,经治疗后 DN 小鼠肾脏中 SGK1 蛋白表达下降,血液中 IL-17 水平下降,IL-10 水平升高,明显延缓了 DN 小鼠的病情进展。证实了达格列净可通过抑制 DN 小鼠的 SGK1 来重建 Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡,从而延缓 DN 的进程。上述结果证实,Treg 细胞可以通过限制促炎环境进而对肾脏提供保护。巨噬细胞分为经典激活的 M1 和激活的 M2 激活状态<sup>[32]</sup>。M1 巨噬细胞通过分泌促炎因子和活性氧促进炎症,而 M2 巨噬细胞通过释放生长因子消除炎症并诱导受损组织重塑。 $CD4^+ CD25^+$  Treg 细胞具有诱导单核细胞向 M2 巨噬细胞分化的能力。有研究认为, DN 进展可能是由于  $CD4^+ CD25^+$  Treg 细胞减少,导致 M2 巨噬细胞生成减少,对 M1 巨噬细胞或单核细胞的抑制作用降低,导致 M1/M2 细胞比例失调,加重炎症反应导致肾损伤<sup>[33]</sup>。BAYRY 等<sup>[34]</sup>采用 Treg 免疫疗法成功治疗了 1 例成年 T1DM 患者,临床症状明显缓解,且无不良反应。在另外一项试验中,试验者将 12 例 T1DM 患者分为 3 组,分别注射不同剂量的体外扩增自体 Treg 细胞( $10 \times 10^6$ 、 $20 \times 10^6$ 、 $30 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ ),结果显示在治疗时间内患者无不良反应且临床症状缓解。在为期 1 年的随访中,患者血清 C 肽水平升高,外源性胰岛素需求下降<sup>[35-37]</sup>,胰岛功能逐渐好转。这提示 Treg 细胞有可能成为 T1DM 的治疗靶点。虽然具体作用机制需要更深入探究,但以上研究均提示,Treg 细胞的免疫抑制作用在 DN 的发病过程中起保护作用。因此,提高体外培养的 Treg 细胞活性和数量可能是 DN 潜在的治疗方法。

#### 5 小 结

DN 是糖尿病的常见且严重的并发症,也与心血

管事件密切相关,并增加患者心血管病死率及全因死亡率,给临床医疗带来巨大挑战。目前, DN 的新兴疗法侧重于调节控制肾脏功能和结构异常的炎症通路,针对某些趋化因子及其受体、炎症细胞及其细胞因子进行靶向治疗。大量动物模型、观察性研究均指出 DN 的发病是因为 T 淋巴细胞在肾脏的异常聚集,并分泌各类促炎细胞因子、黏附分子、趋化因子及相关炎症产物,活化或激活其他炎症细胞共同参与免疫损伤。DN 发展的标志是 T 淋巴细胞的招募和聚集。各类免疫炎症细胞和炎性细胞因子促进了 DN 的进展。在 T 淋巴细胞和巨噬细胞的共同作用下,各种前炎性细胞因子、氧化产物、金属蛋白酶及生长因子等大量合成,进一步放大了炎症反应,造成肾脏细胞自身免疫损伤。Th17/Treg 细胞失衡可诱导炎症反应进一步加重 DN 的病情。Treg 细胞是一类具有自身免疫抑制功能的 T 淋巴细胞亚群,在炎症性和自身免疫性疾病中的地位越来越受到重视。但在 DN 中的具体作用机制仍不清楚,相关技术问题仍存在争议:Treg 体外培养扩增技术;回输治疗的相关风险及预后;Treg 归巢及靶器官定植等问题。在前期研究中发现,使用牙龈间充质干细胞治疗 T1DM 小鼠后,小鼠血清中  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 细胞表达的 IL-17 和 IFN- $\gamma$  水平下调,体内 Treg 细胞数量出现扩增,细胞活性得到恢复,血糖及胰岛炎症程度降低<sup>[38]</sup>。我们设想利用 Treg 免疫调节机制作为 DN 的潜在治疗手段,通过增加机体 Treg 细胞数量及恢复细胞免疫活性来改善或延缓 DN 进展。结合国内外相关文献及前期成果,作者拟进行体外培养及扩增 Treg 细胞,通过回输治疗 DN 小鼠,对比观察治疗效果和病情变化,分析并逐一解决上述难题;通过检测血生化指标及对比分析肾脏病理变化,探究 Treg 细胞在 DN 中的作用机制及相关分子机制,以进一步明确 Treg 细胞与 DN 之间的关系。目前,Treg 细胞在 DN 中的抗炎机制及治疗靶点仍存在诸多难点及疑点,但相信随着相关研究的深入,免疫细胞疗法会愈发成熟,Treg 回输治疗技术也会更加稳定和普及,从而为 DN 的发病前预防、早期诊断及合理治疗提供更多的依据和手段。

#### 参考文献

- [1] SKYLER JAY S. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? [J]. Diabetologia, 2018, 61 (3):509-516.
- [2] ZIOBROWSKABECH A, WINTHERLARSSEN A, KREMKE B, et al. Reference limits for GAD65 and IA-2 autoantibodies by chemilumi-



- nescence immunoassay in Northern European adults and children[J]. *Scandinav J Clin Labo-rat Invest*, 2019, 79(1/2): 123-125.
- [3] KLAPRAT N, MACINTOSH A, MCGAVOCK J M. Gaps in knowledge and the need for pa-tient-partners in research related to physical ac-tivity and type 1 diabetes: A narrative review [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 42.
- [4] WENG J, ZHOU Z, GUO L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360(4): 332-341.
- [5] MAGLIANO D J, BOYKO E J, IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. IDF diabetes atlas[M]. 10th ed. Brussels: Interna-tional Diabetes Federation, 2021: 232-239.
- [6] CUMMINGS L A M, CLARKE A, SOCHETT E, et al. Social determinants of health are asso-ciated with markers of renal injury in adoles-cents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr*, 2018, 198: 247-253.
- [7] RODRIGUEZ-CALVO T, EK WALL O, AMI-RI AN N, et al. Erratum. increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: A possible contribution to the pathogenesis of type 1 dia-betes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 303.
- [8] YAMAUCHI T, TAKASAWA K, KAMIYA T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation re-covers insulin deficiency in type 1 diabetes mel-litus associated with IPEX syndrome[J]. *Pedi-atr Diabet*, 2019, 20(7): 1035-1040.
- [9] ANDERS H J, HUBER T B, ISERMANN B, et al. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease ver-sus nondiabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(6): 361-377.
- [10] THOMAS M C, BROWNLEE M, SUSZTAK K, et al. Diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 30(1): 15-18.
- [11] DOSHI S M, FRIEDMAN A N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1366-1373.
- [12] ZOU H, ZHOU B, XU G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in dia-betic kidney disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 65.
- [13] FENG Y, HUANG R, KAVANAGH J, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the re-nin-angiotensin-aldosterone system in diabetic kidney disease: A meta-analysis[J]. *Am J Card-iovasc Drugs*, 2019, 19(3): 259-286.
- [14] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropa-thy: An overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067: 3-7.
- [15] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J. et al. Diabetic kidney disease [J]. *Prim Care*, 2020, 47(4): 645-659.
- [16] PÉREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, et al. Inflammation in di-abetic kidney disease [J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [17] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [18] NICHOLAS S B. Novel Anti-inflammatory and anti-fibrotic agents for diabetic kidney disease—from bench to bedside [J]. *Advances Chron Kidney Dis*, 2021, 28(4): 378-390.
- [19] JIA Y, XU H, YU Q. et al. Identification and verification of vascular cell adhesion protein 1 as an immune-related hub gene associated with the tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6655-6673.
- [20] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍ GUEZ R. et al. The metabolic signature of macrophage responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [21] PICHLER R, AFKARIAN M, DIETER B P, et al. Immunity and inflammation in diabetic kid-ney disease: Translating mechanisms to bio-markers and treatment targets [J]. *Am J Physi-ol Renal Physiol*, 2017, 312(4): 716-731.
- [22] SANTAMARIA J C, BORELLI A, IRLA M. Regulatory T cell heterogeneity in the thymus: Impact on their functional activities [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643153.
- [23] ZHANG H, KONG H, ZENG X, et al. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy [J]. *J Translat Med*, 2014, 12(1): 1-11.
- [24] VERMA N D, HALL B M, PLAIN K M, et al.

- Interleukin-12 (IL-12p70) promotes induction of highly potent Th1-like CD4(+)CD25(+) T regulatory cells that inhibit allograft rejection in unmodified recipients[J]. *Front Immunol*, 2014, 9(5):190.
- [25] OKEKE E B, OKWOR I, UZONNA J E. Regulatory T cells restrain CD4<sup>+</sup> T cells from causing unregulated immune activation and hypersensitivity to lipopolysaccharide challenge[J]. *J Immunol*, 2014, 193(2):655-662.
- [26] ELLIS J S, WAN X, BRALEY-MULLEN H. Transient depletion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells results in multiple autoimmune diseases in wild-type and B-cell-deficient NOD mice[J]. *Immunol*, 2013, 139(2):179-186.
- [27] ZHOU L, HE X M, CAI P H, et al. Induced regulatory T cells suppress Tc1 cells through TGF- $\beta$  signaling to ameliorate STZ-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3):698-710.
- [28] 张妍, 宋翔, 时立新. 1 型糖尿病小鼠体内树突状细胞亚群变化的初步研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(6):420-426.
- [29] ALLYSON S, JOANNA KLEMENTOWICZ E, JEFFREY BLUESTONE A, et al. Targeting Treg signaling for the treatment of autoimmune diseases [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 37:11-20.
- [30] KLEINWIETFIELD M, MANZEL A, TITZE J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells[J]. *Nature*, 2013, 496:744-746.
- [31] WANG D, ZHANG Z K, SI Z, et al. Dapagliflozin reverses the imbalance of T helper 17 and T regulatory cells by inhibiting SGK1 in a mouse model of diabetic kidney disease[J]. *Febs Open Bio*, 2021, 11(5):1395-1405.
- [32] LANDIS A, ROBERT B, CLIVE S, et al. "M1/M2 macrophages in diabetic nephropathy: Nrf2/HO-1 as therapeutic targets." [J]. *Current pharmaceutical design*, 2018, 24(20):2241-2249.
- [33] ZHANG C, XIAO C, WANG P, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy[J]. *Human Immunol*, 2014, 75(4):289-296.
- [34] BAYRY J, GAUTIER J F. Regulatory T cell immunotherapy for type 1 diabetes: A step closer to success? [J]. *Cell Metabol*, 2016, 23(2):231-233.
- [35] MAREK-TRZONKOWSKA C, MYSLIWIEC N, DOBYSZUK M, et al. Administration of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup>CD127-regulatory T cells preserves  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes in children[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35:1817-1820.
- [36] MAREK-TRZONKOWSKA C, JAROSZ-CHOBOT S, DOBYSZUK M, et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup>CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets-results of one year follow-up[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1):23-30.
- [37] MAREK-TRZONKOWSKA N, MYŚLIWIEC M, IWASZKIEWICZ-GRZEŚ D, et al. Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes [J]. *Transl Med*, 2016, 14(1):332.
- [38] ZHANG W, ZHOU L, DANG J, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorate streptozotocin-induced T1DM in mice via suppression of T effector cells and up-regulating Treg subsets [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15249.

(收稿日期:2022-12-09 修回日期:2023-04-23)