

综述

替利组单抗治疗 1 型糖尿病的研究进展[▲]

吕 炎¹ 王艳华²

(1 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,湖北省宜昌市 443002;

2 三峡大学基础医学院形态学部,湖北省宜昌市 443002)

【提要】 传统的外源性胰岛素治疗 1 型糖尿病的临床效果并不理想。替利组单抗是近年来研发的一种可用于治疗 1 型糖尿病的新型药物,它是一种以 CD3 为靶抗原的重组人源化单克隆抗体,可通过调节 T 淋巴细胞的种类、数量、基因表达过程和免疫功能,从而保护胰岛 β 细胞,以及维持胰岛 β 细胞正常分泌胰岛素的功能,进而延缓 1 型糖尿病的发生和发展。本文对替利组单抗的药理作用机制及其应用于 T1DM 治疗的研究进展进行综述,以期为该药的临床应用提供参考。

【关键词】 1 型糖尿病;替利组单抗;抗 CD3 单克隆抗体;T 淋巴细胞;作用机制;胰岛 β 细胞;治疗;综述

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2022)24-2917-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2022.24.17

1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种自身免疫性疾病,患者自身免疫障碍导致胰岛 β 细胞受到破坏,使胰岛素分泌减少从而出现相关不良症状^[1-2]。研究表明,T1DM 的发病机制与遗传和环境等因素密切相关^[3]。近 20 年来,中国 T1DM 的发病率逐年上升,患者大多是儿童和青少年^[4-6]。目前的治疗手段主要为注射外源性胰岛素,但这只是一种针对血糖升高的补救措施,并不能从病因上阻断 T1DM 的发展,其相关并发症极大地缩短了 T1DM 患者的预期寿命^[7]。随着自身免疫治疗相关研究的深入,T1DM 的自身免疫治疗研究发展迅速,成为 T1DM 治疗新的研究方向^[8]。替利组单抗是一种靶向 CD3 抗原的单抗药物,研究发现,替利组单抗参与机体的免疫过程,可以减弱自身免疫对胰岛 β 细胞的伤害,维持胰岛 β 细胞正常功能,进而预防和延迟 T1DM 的发展^[9-11]。2019 年 9 月美国食品药品监督管理局已经批准替利组单抗为治疗 T1DM 的新型免疫调节药物,且多项临床试验显示其效果显著^[12]。本文对替利组单抗在 1 型糖尿病中的作用机制、细胞保护作用、临床应用及安全性做一综述,为其更好地应用于临床提供参考。

1 替利组单抗在 T1DM 中的作用机制

CD3 是存在于 T 淋巴细胞表面的一种重要白细胞分化抗原,参与 T 淋巴细胞信号传导等过程。替利组单抗是一种新型抗 CD3 单克隆抗体,能与 T 淋巴细胞表面的 CD3 特异性结合,从而调节 T 淋巴细胞功能。CD3 可能是替利组单抗治疗 T1DM 的特异性靶点,替利组单抗可通过调节自身免疫过程来保护胰岛 β 细胞和维持其分泌功能^[8,13-15]。有学者发现,给予 T1DM 患者静脉注射替利组单抗后,患者 T 淋巴细胞计数有下降趋势^[16]。有研究发现,在 T1DM 患者的外周血中存在糖尿病抗原特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞,这些 CD8⁺ T 淋巴细胞的细胞类型与衰竭状态的 T 淋巴细胞相似,能表达高水平的转录因子脱中胚蛋白、效应分子和多个抑制性受体,包括具有免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域的 T 淋巴细胞免疫受体蛋白和杀伤细胞凝集素样受体 G1,这些因子均参与了 T1DM 的发展进程^[17]。有研究报告,替利组单抗能特异性识别 CD8⁺ T 淋巴细胞,促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的衰竭,有效延缓 T1DM 的发展^[18-19]。以上研究提示,替利组单抗可以通过调节 T 淋巴细胞的衰竭途径,在 T1DM 的免疫干预中发挥

▲基金项目:国家自然科学基金(81602559);肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放课题(2022KZL2-01)

作者简介:吕炎(2002 年~),男,在读本科生,研究方向:肿瘤微环境、分子医学和糖尿病治疗。

通信作者:王艳华(1980 年~),女,博士,副教授,研究方向:肿瘤微环境、分子医学和糖尿病治疗。



重要作用。同时,CD8⁺ Treg 能抑制 T 淋巴细胞增殖和功能,Ablamunits 等^[20]发现替利组单抗能提高肿瘤坏死因子的水平,诱导 CD8⁺ Treg 的表达,从而参与免疫调节过程。有学者发现,接受替利组单抗治疗的 T1DM 患者,在治疗初始阶段,循环 CD8⁺ 中央记忆 T 淋巴细胞和循环 CD4⁺ 效应记忆 T 淋巴细胞的数量减少,但随着治疗时间的延长,循环 CD8⁺ 中央记忆 T 淋巴细胞的数量逐渐上升;CD8⁺ 中央记忆 T 淋巴细胞由非中央记忆 T 淋巴细胞增殖分化而来,在新生成的循环 CD8⁺ 中央记忆 T 淋巴细胞中,与免疫激活相关的基因表达减少,与 T 淋巴细胞分化调节相关的基因表达增加^[21-22]。这说明替利组单抗也可能通过调节循环 CD8⁺ 中央记忆 T 细胞基因的表达过程,进而达到治疗 T1DM 的目的。另外,当人体自身免疫系统紊乱时,辅助性 T 淋巴细胞 1 可分泌干扰素、白细胞介素 2 等,Th2 分泌白细胞介素 4 和白细胞介素 10 从而破坏细胞因子的平衡,导致胰岛 β 细胞被自身免疫系统损伤,引起 T1DM^[23]。Bisikirska 等^[24]研究发现,替利组单抗能刺激抗 CD3 的单克隆抗体,使外周血 CD8⁺/CD4⁺ 比值升高,CD8⁺ T 淋巴细胞群得以扩增,促进 CD8⁺ CD25⁺ Treg 细胞增殖。同时,替利组单抗可以抑制 Th1 分泌干扰素,促进 Th2 分泌白细胞介素 4 和白细胞介素 10,通过维持自身免疫系统的稳定性来保护胰岛 β 细胞,进而有效减轻 T1DM 的相关症状。由此可见,替利组单抗通过调节相应 T 淋巴细胞分泌的细胞因子,维持多种细胞因子之间的平衡,起到治疗 T1DM 的作用。

2 替利组单抗对胰岛 β 细胞的保护作用

胰岛 β 细胞的分泌功能主要通过胰岛素含量来体现,而机体胰岛素水平较难检测。研究者们发现,胰岛 β 细胞在分泌胰岛素的同时,也能分泌一定量的 C 肽,两者等比例且稳定地存在于血液中,C 肽含量相对容易检测,因此,临床上主要通过直接检测 C 肽水平以评估胰岛 β 细胞的分泌功能^[25-27]。此外,利用年龄、性别、体重指数、HbA1c 和胰岛素剂量等因素构建的临床模型也能预测新发 T1DM 患者的 C 肽水平^[28-29]。T1DM 患者体内 C 肽含量会随着时间的推移而不断减少,且儿童和青少年 T1DM 患者 C 肽水平下降速度最快^[30-31]。有研究发现,T1DM 患者在接受替利组单抗治疗后,外源性胰岛素需求量降

低,刺激 C 肽水平升高,胰岛 β 细胞功能趋于正常^[14,32],尤其是在治疗的初期,替利组单抗可以明显降低胰岛 β 细胞的死亡率,并维持其正常功能^[33]。还有学者发现,与安慰剂组相比,采用替利组单抗治疗的 T1DM 患者 C 肽应答率明显增高^[34]。而将替利组单抗与现阶段常用于治疗 T1DM 的药物(如利妥昔、阿巴西普、阿法西普、抗胸腺细胞球蛋白)相比,采用替利组单抗治疗的 T1DM 患者 2 年内 C 肽应答率最大^[35]。以上研究说明替利组单抗能保护胰岛 β 细胞,维持胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能,有效延缓 T1DM 的发展。

3 替利组单抗在 T1DM 治疗中的应用

3.1 替利组单抗的单一治疗 临床研究表明,T1DM 患者在出现明显的高血糖症状之前会经历一段无症状期,该阶段虽然血糖水平没有明显上升,但机体的一些细胞和免疫代谢特征已经发生改变^[36]。早期识别相应细胞及免疫代谢特征,可以发现 T1DM 的高危群体。有学者发现,替利组单抗可以预防和干预 T1DM 的发生和发展,降低高危群体中 T1DM 的发生率^[37-38]。在一项随机双盲试验中,研究者选择了 76 名 T1DM 患者的亲属作为研究对象,这些研究对象都携带了至少 2 种与 T1DM 相关的抗体,该抗体能破坏胰岛 β 细胞,使得研究对象具有极高的 T1DM 发病风险;研究者分别采用安慰剂和替利组单抗对研究对象进行干预并随访(随访中位时间 >45 d),发现替利组单抗组的 T1DM 发病中位时间是安慰剂组的 2 倍,同时替利组单抗组和安慰剂组的年化 T1DM 诊断率分别为每年 14.9% 和每年 35.9%,患病率分别为 43% 和 72%,给予替利组单抗干预后 T1DM 患病风险降低了 59% [$HR = 0.41(95\% CI: 0.22, 0.78), P = 0.006$]^[39]。Sims 等^[40]对非糖尿病亲属但存在 T1DM 高危发病因素的研究对象进行替利组单抗干预并随访,发现在随访期间(随访的中位时间为 923d),替利组单抗组和安慰剂组被诊断 T1DM 的中位时间分别为 59.6 个月和 27.1 个月,且截至随访结束,替利组单抗组和安慰剂组分别有 50% 和 22% 的研究对象未检查出 T1DM。这说明替利组单抗在临床预防 T1DM 发生和发展方面具有较好的效果,其可能通过调节免疫过程来降低 T1DM 的发生率和抑制 T1DM 的发展。但替利组单抗在预防和干预 T1DM 的研究数据较少,相关研究结果还有待大量的临床研究以证实^[41-42]。

替利组单抗除了可以降低 T1DM 的发生率,对减缓 T1DM 疾病的进展也有积极的作用^[43]。Sherry 等^[31]选取 516 例年龄在 8~35 岁的 T1DM 确诊患者,分别给予替利组单抗和安慰剂干预,发现在接受替利组单抗治疗的 T1DM 患者中有 5% 可在 1 年内不使用外源性胰岛素,而安慰剂组则全部需要外源性胰岛素维持治疗,且替利组单抗组的 HbA1c 水平低于安慰剂组。Masharani 等^[44]进行了一项荟萃分析,结果显示替利组单抗可以阻止新发 T1DM 患者体内胰岛 β 细胞功能的丧失,并提高内源性胰岛素的分泌水平,降低外源性胰岛素的需要量。研究显示,内源性胰岛素分泌量上升可显著降低 T1DM 相关心血管并发症的发生风险^[45]。这些研究提示,替利组单抗能降低 T1DM 的发生率,延缓 T1DM 的发展,阻止 T1DM 病情进一步恶化,为 T1DM 的治疗奠定了坚实的基础。

3.2 替利组单抗的联合治疗 临床研究表明,接受替利组单抗治疗的 T1DM 患者的疗效存在差异性,部分患者在治疗后可不依赖于胰岛素治疗,但部分患者替利组单抗治疗后的血糖水平控制不佳^[13]。可见,单一替利组单抗治疗具有一定局限性。有学者发现,包括替利组单抗在内的多种抗 CD3 抗体在治疗 T1DM 中具有相互协同的作用,这为药物联合治疗 T1DM 提出了新的思路^[46]。利妥昔单抗具有使 T1DM 患者体内胰岛素、C 肽水平趋于平稳的作用,而其与替利组单抗联合治疗 T1DM 的临床效果更加显著^[47]。Vudattu 等^[48]研究发现,替利组单抗与抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 单抗联合治疗时,可以缓解 T1DM 所致的消瘦症状,且替利组单抗能抑制 T 淋巴细胞的增殖和活化、 γ -干扰素和肿瘤坏死因子的释放、巨噬细胞浸润及由抗 CTLA-4 单抗诱导的 γ -干扰素诱导蛋白 10 的释放。

随着对替利组单抗联合用药研究的深入,研究者们开始探索一种既能增强替利组单抗免疫效应,又能维持和提高胰岛 β 细胞功能的治疗策略。例如,针对葡萄糖可以刺激胰岛 β 细胞产生白细胞介素 1 β 的特点,有学者在非肥胖型 T1DM 小鼠内注入替利组单抗和白细胞介素 1 β 拮抗剂(如白细胞介素 1 受体拮抗剂和抗白细胞介素 1 β 单克隆抗体),发现干预后非肥胖型 T1DM 小鼠的 T1DM 症状得到缓解,同时致病性 T 淋巴细胞也得到消除^[49]。更有趣的是,有研究发现,采用低剂量替利组单抗联合分泌白细胞介

素 10 的乳酸乳球菌治疗非肥胖型 T1DM 小鼠,可以稳定地逆转疾病进程^[50]。

以上研究表明,在治疗 T1DM 方面,替利组单抗联合用药可以发挥更好的疗效。值得注意的是,目前替利组单抗联合用药的疗效研究主要来自动物实验,缺乏临床试验证实。此外,T1DM 的发展进程大致分为 3 个阶段^[36],由于各个阶段的作用靶点不同,因此药物的治疗方案应具有个体性^[51]。

4 替利组单抗治疗的安全性

一般而言,高剂量的抗 CD3 抗体会产生一系列与细胞因子释放有关的不良反应,但是在接受高剂量替利组单抗治疗的患者中,有 90% 以上的患者并未发现与替利组单抗相关的不良反应^[14,31],提示替利组单抗具有良好的安全性。而出现不良反应的患者中,皮疹是最常见的症状^[39],也有部分患者出现了暂时性细胞因子释放综合征、暂时性淋巴细胞数量减少、上呼吸道感染、头疼和恶心等不良反应^[11,21]。通常情况下,长时间的免疫药物治疗可导致机体出现耐药性,但目前有关替利组单抗耐药性的临床研究报告较少^[32],因此其耐药性情况尚不明确。值得注意的是,T1DM 患者多以儿童和青少年为主,对药物更为敏感,且对药物不良反应的耐受能力较弱,若替利组单抗治疗后出现不良反应,可能会对患者产生严重影响^[52]。因其不良反应的机制尚不明确,所以替利组单抗在临床中的应用还需要进一步的研究和探索。

5 总结与展望

以 CD3 为靶点的单抗药物替利组单抗能有效保护胰岛 β 细胞,维持细胞正常功能,调节胰岛素分泌量,从而降低外源性胰岛素需求,阻止病情进一步恶化,其在防治 T1DM 中效果显著。但由于 T1DM 具有异质性、胰岛细胞抗原的多样性、自身免疫的复杂性等特点,替利组单抗的有效性、安全性还需要更加深入的研究。结合目前有关替利组单抗的研究进展,未来可在以下几个方面开展进一步研究:(1)探索替利组单抗与 T 淋巴细胞表面 CD 分子特异性结合的具体途径,及其调节细胞因子的具体机制;(2)探讨替利组单抗治疗 T1DM 过程中,其抑制 T 淋巴细胞杀伤胰岛 β 细胞的作用机制;(3)探索替利组单抗在临床治疗中引起不良反应的原因及降低其发生率的措施。相信随着研究的深入,替利组单抗将有更广阔的临床应用和推广前景。

参 考 文 献

- [1] Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes[J]. *Am J Med*, 1981, 70(1): 105 - 115.
- [2] Schranz DB, Lernmark A. Immunology in diabetes: an update[J]. *Diabetes Metab Rev*, 1998, 14(1): 3 - 29.
- [3] Herold KC, Vignali DAA, Cooke A, et al. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 243 - 256.
- [4] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2425 - 2426.
- [5] 施芳红, 张在丽, 李浩. 国内外糖尿病临床研究注册和用药情况及中国现状分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(4): 277 - 280.
- [6] 郭立新. 关注1型糖尿病, 改善治疗结局[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 577 - 579.
- [7] Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 477 - 486.
- [8] Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 889 - 906.
- [9] von Herrath M, Peakman M, Roep B. Progress in immune-based therapies for type 1 diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(2): 186 - 202.
- [10] Woodle ES, Thistlethwaite JR, Ghobrial IA, et al. OKT3 F(ab')₂ fragments--retention of the immunosuppressive properties of whole antibody with marked reduction in T cell activation and lymphokine release[J]. *Transplantation*, 1991, 52(2): 354 - 360.
- [11] Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3766 - 3774.
- [12] Abbasi J. Teplizumab improves beta cell function, delays type 1 diabetes[J]. *JAMA*, 2021, 325(14): 1385.
- [13] Kaufman A, Herold KC. Anti-CD3 mAbs for treatment of type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(4): 302 - 306.
- [14] Daifotis AG, Koenig S, Chatenoud L, et al. Anti-CD3 clinical trials in type 1 diabetes mellitus [J]. *Clin Immunol*, 2013, 149(3): 268 - 278.
- [15] Chatenoud L. A future for CD3 antibodies in immunotherapy of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(4): 578 - 581.
- [16] Waldron-Lynch F, Henegariu O, Deng SY, et al. Teplizumab induces human gut-tropic regulatory cells in humanized mice and patients[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(118): 118ra12.
- [17] Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, et al. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes[J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(5): eaai7793.
- [18] Linsley PS, Long SA. Enforcing the checkpoints: harnessing T-cell exhaustion for therapy of T1D[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(4): 213 - 218.
- [19] Cernea S, Herold KC. Monitoring of antigen-specific CD8 T cells in patients with type 1 diabetes treated with anti-CD3 monoclonal antibodies [J]. *Clin Immunol*, 2010, 134(2): 121 - 129.
- [20] Ablamunits V, Bisikirska B, Herold KC. Acquisition of regulatory function by human CD8⁺ T cells treated with anti-CD3 antibody requires TNF[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(10): 2891 - 2901.
- [21] Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, et al. Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years[J]. *Clin Immunol*, 2009, 132(2): 166 - 173.
- [22] Tooley JE, Vudattu N, Choi J, et al. Changes in T-cell subsets identify responders to FcR-nonbinding anti-CD3 mAb (teplizumab) in patients with type 1 diabetes[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 230 - 241.
- [23] 张茜, 肖新华. 1型糖尿病免疫治疗研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(9): 10 - 12.
- [24] Bisikirska B, Colgan J, Luban J, et al. TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8⁺ T cell population and induces CD8⁺ CD25⁺ Tregs [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2904 - 2913.
- [25] Tatovic D, Luzio S, Dunseath G, et al. Stimulated urine C-peptide creatinine ratio vs serum C-peptide level for monitoring of β -cell function in the first year after diagnosis of type 1 diabetes [J]. *Diabetic Medicine*, 2016, 33(11): 1564 - 1568.
- [26] Komulainen J, Knip M, Lounamaa R, et al. Poor beta-cell function after the clinical manifestation of type 1 diabetes in children initially positive for islet cell specific autoantibodies. The childhood diabetes in Finland study group [J]. *Diabet Med*, 1997, 14(7): 532 - 537.
- [27] Kjems LL, Christiansen E, Vølund A, et al. Validation of methods for measurement of insulin secretion in humans *in vivo* [J]. *Diabetes*, 2000, 49(4): 580 - 588.

- [28] He BB, Wei L, Gu YJ, et al. Factors associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 157940.
- [29] Buchanan K, Mehdi AM, Hughes I, et al. An improved clinical model to predict stimulated C-peptide in children with recent-onset type 1 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(2): 166 – 171.
- [30] Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function; report of an ADA workshop, 21-22 October 2001 [J]. *Diabetes*, 2004, 53(1): 250 – 264.
- [31] 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.
- [32] Hagopian W, Ferry RJJ, Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes; two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3901 – 3908.
- [33] Lebastchi J, Deng SY, Lebastchi AH, et al. Immune therapy and β -cell death in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(5): 1676 – 1680.
- [34] 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.
- [35] Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN, et al. Comparing beta cell preservation across clinical trials in recent-onset type 1 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(12): 948 – 953.
- [36] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes; a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1964 – 1974.
- [37] Dayan CM, Korah M, Tatovic D, et al. Changing the landscape for type 1 diabetes; the first step to prevention [J]. *Lancet*, 2019, 394(10205): 1286 – 1296.
- [38] Mital S, Nguyen HV. Cost effectiveness of teplizumab for prevention of type 1 diabetes among different target patient groups [J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(12): 1359 – 1372.
- [39] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 603 – 613.
- [40] Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(583): eabc8980.
- [41] Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes [J]. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-827.
- [42] Rosen CJ, Ingelfinger JR. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 666 – 667.
- [43] Roep BO, Wheeler DCS, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes; the era of precision medicine [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 65 – 74.
- [44] Masharani UB, Becker J. Teplizumab therapy for type 1 diabetes [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(3): 459 – 465.
- [45] Sugahara M, Tanaka T, Nangaku MSI. Modulating the immune system to delay the clinical onset of type 1 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 248 – 250.
- [46] Dean Y, Dépis F, Kosco-Vilbois M. Combination therapies in the context of anti-CD3 antibodies for the treatment of autoimmune diseases [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13711.
- [47] Linsley PS, Greenbaum CJ, Rosasco M, et al. Elevated T cell levels in peripheral blood predict poor clinical response following rituximab treatment in new-onset type 1 diabetes [J]. *Genes Immun*, 2019, 20(4): 293 – 307.
- [48] Vudattu NK, Waldron-Lynch F, Truman LA, et al. Humanized mice as a model for aberrant responses in human T cell immunotherapy [J]. *J Immunol*, 2014, 193(2): 587 – 596.
- [49] Ablamunits V, Henegariu O, Hansen JB, et al. Synergistic reversal of type 1 diabetes in NOD mice with anti-CD3 and interleukin-1 blockade: evidence of improved immune regulation [J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 145 – 154.
- [50] Takiishi T, Korf H, Van Belle TL, et al. Reversal of autoimmune diabetes by restoration of antigen-specific tolerance using genetically modified *Lactococcus lactis* in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(5): 1717 – 1725.
- [51] Felton JL. Timing of immunotherapy in type 1 diabetes; the earlier, the better? [J]. *Immunohorizons*, 2021, 5(7): 535 – 542.
- [52] DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors [J]. *J Pharm Pract*, 2016, 29(2): 144 – 159.

(收稿日期:2022-09-13 修回日期:2022-11-23)