

# 微生物疫苗在1型糖尿病中的应用

贺冬梅, 尤琪, 吴洁\*

(中国药科大学生命科学与技术学院酶工程实验室, 南京 210009)

**摘要** 1型糖尿病(T1DM)是由抗原特异性T淋巴细胞对 $\beta$ 细胞靶向破坏,引起胰岛素绝对缺乏而导致的自身免疫性疾病,患者需终身进行胰岛素治疗,其发病机制尚不完全清楚,但多项数据显示感染性疾病发病率的下降伴随着过敏和自身免疫疾病发病率的上升,因而推测环境因素在T1DM的发生中起到重要作用。现已有多种细菌、寄生虫、病毒及其成分在动物模型中被证明可以预防T1DM,因此,通过微生物疫苗进行早期免疫刺激,进而诱导自身免疫耐受,有望成为预防T1DM安全有效的新方法。本文对临床和动物研究中的1型糖尿病微生物疫苗进行综述,主要从微生物的灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、核酸疫苗和载体疫苗进行概述,并讨论了各类疫苗可能的作用机制。

**关键词** 1型糖尿病; 微生物疫苗; 免疫耐受; 进展

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2018)02-0158-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180204

引用本文 贺冬梅, 尤琪, 吴洁. 微生物疫苗在1型糖尿病中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(2):158–164.

Cite this article as: HE Dongmei, YOU Qi, WU Jie. Application of microbial vaccines in type 1 diabetes mellitus [J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(2):158–164.

## Application of microbial vaccines in type 1 diabetes mellitus

HE Dongmei, YOU Qi, WU Jie\*

Laboratory of Enzyme Engineering, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Type 1 diabetes mellitus(T1DM) is an autoimmune disease characterized by the destruction of  $\beta$  cells and insulin absolute deficiency upon antigen-specific T lymphocyte attack. The patients with T1DM need insulin therapy for the whole life. Although the mechanism of T1DM is still unclear now, environmental factors play a critical role in the T1DM development because the incidence of infectious diseases is opposite to that of allergies and autoimmune diseases. So far, a variety of bacteria, parasites, viruses and their composition have been proved functional in the prevention of T1DM in animal models. Therefore, microbial vaccine, if administrated early, can induce immune tolerance and prevent the destruction of pancreatic islet  $\beta$  cells, which is expected to be safe and effective novel approach in treating T1DM. This paper summarizes several types of T1DM microbial vaccine and their potential mechanisms including inactivated vaccine, attenuated vaccine, subunit vaccine, DNA vaccine and living-vector vaccine.

**Key words** type 1 diabetes mellitus; microbial vaccines; immune tolerance; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673340 and No. 81172973) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种常见的青少年儿童自身免疫性疾病,由于机体异常导致胰岛 $\beta$ 细胞受到自身反应性T细胞介导

的免疫攻击,使其丧失合成和分泌胰岛素的功能,引发代谢失控和血糖水平升高<sup>[1]</sup>。T1DM患者表现为高血糖、多尿、多饮、多食,体重减轻等症状,

相关抗体检测阳性率高,如胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)等<sup>[2]</sup>。血糖若长期失控,会引发心脑血管、肾、眼、神经等部位的病变<sup>[3]</sup>。截至目前为止,还没有根治该疾病的方法,故一旦发病,患者需终生注射胰岛素进行控制,给患者带来极大的不便和痛苦。

非特异性免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤和环孢菌素A等)可以在一定程度上抑制免疫系统,控制胰岛炎症,减少 $\beta$ 细胞的免疫破坏及凋亡,从而延缓T1DM的发展。然而长时间、大剂量的治疗产生的不良反应过大,限制了其在临床的应用<sup>[4]</sup>。抗原特异性免疫治疗即通过识别胰岛特异性抗原,诱导机体对胰岛抗原产生免疫耐受且不会造成全身性免疫失调。抗原特异性治疗可有效延缓动物模型胰岛 $\beta$ 细胞的进一步损伤,保护残存的胰岛功能,但临床治疗效果并不显著。除此之外,当这些抗原被自身抗体识别后,可能会加速T细胞对胰岛 $\beta$ 细胞的破坏<sup>[5]</sup>。

非肥胖性糖尿病小鼠(non-obese diabetic,NOD)是一种被广泛应用的自身免疫性糖尿病模型,在无特定病原体和无菌环境中都可自发形成糖尿病,但在无菌环境中T1DM的发病时间显著加快<sup>[6]</sup>。多项研究表明,新生儿的外部环境如分娩方式、喂养成分、宠物接触<sup>[7]</sup>以及抗生素的使用<sup>[8]</sup>都会影响T1DM,而且通过改变饮食、调整肠道菌群<sup>[9]</sup>以及增加微生物的接触<sup>[10]</sup>都能够预防和延缓T1DM的发病。还有研究发现,BBdp大鼠、NOD小鼠以及T1DM患者的肠道菌群多样性显著降低,且易引发炎症的细菌数量增加<sup>[11]</sup>。除此之外,寄生虫和共生微生物与人类的免疫系统共同进化,这些微生物对促进正常的免疫发育至关重要<sup>[12]</sup>。卫生学假说也支持微生物是推动机体免疫系统建立的重要因素的说法,认为发达国家T1DM和过敏症等青少年自身免疫性疾病的发病率居高不下,与幼年时期机体免疫系统缺少与环境微生物的接触有关<sup>[13]</sup>。因此,利用微生物及其有效成分来诱导免疫系统耐受的建立,减少免疫系统的敏感性,有望在早期延缓或阻断自身免疫反应,减少胰岛 $\beta$ 细胞的损伤。

随着对T1DM发病机制的不断深入研究,微生物与宿主免疫调节之间的相互关系受到越来越多的关注,亦为T1DM的预防和治疗带来了新的思路

和突破。已有多篇文献报道微生物疫苗的科学性和安全性,如微生物提取物OM-85广泛应用于儿童呼吸道感染多年。除此之外,T1DM微生物疫苗在动物模型上取得了较好的结果,甚至有一些疫苗已经进入临床试验,如卡介苗(BCG)。本文对国内外相关1型糖尿病微生物疫苗的研究进行综述,对不同疫苗可能的作用机制进行讨论,以期为预防和治疗T1MD的临床研究提供参考。

## 1 微生物灭活疫苗

弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant,CFA)主要包含灭活的结核分枝杆菌,能够有效地诱导机体产生高滴度的抗体。佐剂活性来自于油滴中免疫原的持续释放,能长期刺激局部免疫反应。研究表明,NOD小鼠在注射CFA后,发病率显著下降,胰岛 $\beta$ 细胞的损伤和胰岛炎症明显减轻<sup>[14]</sup>。有报道证明,CFA是通过干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )来调节CD4 $^+$ CD25 $^+$ Treg细胞和致病性T细胞之间的平衡,从而维持自身免疫平衡,阻止1型糖尿病的发生<sup>[15]</sup>。而早期发现,CFA免疫可减少针对胰岛 $\beta$ 细胞的特异性自身反应性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的产生,同时使FasL/Fas凋亡通路受限,减少 $\beta$ 细胞的凋亡。除此之外,CFA还抑制CD8 $^+$ T细胞在胰岛局部的聚集,从而对胰岛局部 $\beta$ 细胞起到免疫保护作用,但自然杀伤T淋巴细胞(NKT)却有所增加<sup>[16]</sup>。因此,完全揭示CFA预防T1DM的作用机制仍需要更深入的研究。虽然CFA是一种高效的刺激剂,但会引起机体产生过度的免疫应答导致皮肤坏死等,因而限制了CFA的临床使用。

Q热补体结合抗原(QFA)来源于灭活的贝氏柯克斯体,QFA疫苗可引起长期的免疫应答来应对Q热病原体,并对其他传染性病原体产生有效的非特异性抑制作用,包括疟原虫和细菌病毒。这种非特异性的作用有可能与肿瘤坏死因子(TNF)、IFN- $\gamma$ 以及一氧化氮(NO)暂时性升高有关,而这些因素都参与细胞介导的免疫应答<sup>[17]</sup>。研究证明,9~10周的雌性NOD幼鼠腹腔注射QFA,可有效减轻胰岛损伤,保护胰岛 $\beta$ 细胞,阻止NOD小鼠糖尿病的发展。但QFA疫苗对IFN- $\gamma$ 缺失的NOD小鼠无效,说明QFA是通过诱导IFN- $\gamma$ 产生,起到预防T1DM发生的作用<sup>[18]</sup>。同时,IFN- $\gamma$ 是诱导

NO 产生的重要物质,且 NO 可阻止自身免疫性疾病如自身免疫性脑脊髓炎的发生<sup>[19]</sup>。因此,QFA 疫苗的保护效应可能是通过 NO 调节机制来实现的。

## 2 微生物减毒活疫苗

BCG 的主要成分是结核分枝杆菌的减毒株,作为一种预防儿童肺结核的疫苗,BCG 早在 1921 年就应用于人类<sup>[20]</sup>。目前,BCG 作为 1 型糖尿病疫苗已经进入临床 2 期试验,1 期临床结果表示,长期 1 型糖尿病患者经多次注射 BCG 疫苗,胰岛素分泌功能出现轻微、暂时性的恢复(NCT00607230)。BCG 疫苗可暂时性地升高 TNF,且可以选择性地消除攻击胰岛的 T 细胞,促进胰岛细胞再生。其作用机制目前尚不清楚,有推测是与 CFA 和 QFA 疫苗机制一致,这些外来抗原接种后,激活了体内的 Treg,这种调节性 T 细胞具有抑制自身反应性 T 细胞的功能,转移至胰岛内部后,释放抑制性细胞因子如白介素 4(IL-4)和 IL-10 等引出对自身抗原的耐受信号,促使 T 细胞向 Th2 细胞分化,并抑制 Th1 细胞及其细胞因子包括 IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF 的产生从而阻止了细胞毒性 T 细胞对胰岛  $\beta$  细胞的破坏和糖尿病的发生<sup>[21]</sup>。

寄生虫感染 NOD 小鼠后能下调小鼠自身免疫性 T 细胞的产生,稳定 Th1/Th2 细胞之间的平衡,增加抗炎因子中转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和 IL-10 的表达,保护胰岛  $\beta$  细胞不受 Th1 细胞介导的自身免疫性损伤,从而阻止 T1DM 的发生<sup>[22]</sup>。寄生虫感染还能使胰腺内的 CD4 $^+$  T 细胞水平升高,CD8 $^+$  T 细胞和 NK 细胞的水平下降<sup>[23]</sup>。链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠模型在感染肥头绦虫后,能调节血糖,缓解模型小鼠高血糖症状。但研究发现绦虫感染没有上调 Treg 细胞的产生,而是增加了巨噬细胞表面细胞程序性死亡受体配体 1(PDL-1)的表达<sup>[24]</sup>。除此之外,寄生虫治疗已在多种自身免疫性疾病治疗中展开临床试验,结果表明无明显不良反应,这为寄生虫疫苗在 T1DM 的研究中打下坚实的基础<sup>[25]</sup>。

此外,病毒也可以预防糖尿病的发生。众多研究表明,人类肠道病毒如柯萨奇病毒(CVB)感染与 T1D 的发生密切相关。幼年雌性 NOD 小鼠注射低剂量柯萨奇病毒 B3 减毒株(CVB3)后,形成

糖尿病抵抗模型,这些模型可延缓 T1DM 的发生,改善胰岛损伤,并降低其发病率<sup>[26]</sup>。Filippi 等<sup>[27]</sup>认为,病毒感染延迟 T1DM 发病的可能机制是暂时性上调淋巴细胞的 PDL-1 表达而引起的免疫抑制,因为活化的 T 细胞和 NK 细胞等表达的细胞程序性死亡受体 1(PD-1)与 PDL-1 结合后作为共刺激信号对 T 细胞免疫起到负调节作用。而病毒感染可减少 T1DM 的发病率则可能是通过增加 Treg 细胞来调节免疫平衡。但人类肠道病毒 B 组病毒却可以加速胰岛炎和  $\beta$  细胞凋亡<sup>[28]</sup>,说明病毒株的类型和剂量的选择是病毒疫苗应用的关键。

## 3 微生物亚单位疫苗

尽管多项数据表明,失活和减毒的微生物疫苗在动物实验中能有效阻止 1 型糖尿病的发展,但其仍然存在未知的不良反应,所以发现并分离微生物的有效成分将成为一个更安全的途径。

大肠埃希菌热不稳定肠毒素(LT)是一种黏膜免疫原和黏膜免疫佐剂,LT 由 A 和 B 亚单位两个部分组成。A 亚单位具有 ADP 核糖基转移酶活性,B 亚单位(LTB)是 LT 的受体结合亚单位。LTB 可以通过促进 Treg 细胞的增殖发挥免疫抑制效应,同时上调细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的表达,而 CTLA-4 则可通过与共刺激分子 B7 协调作用,使 T 细胞的活化受到限制。除此之外,LTB 还可以通过某种机制促进不成熟 DC 细胞(iDC)的大量产生,抑制 T 细胞的活化来诱导免疫耐受,改善自身免疫性疾病的免疫攻击<sup>[29]</sup>。早期研究发现 LTB 可以缓解治疗组 NOD 小鼠的胰岛炎症,增加 IL-10 的分泌,同时还可减少巨噬细胞、CD4 $^+$  T 细胞、B 细胞以及组织相容性复合体 2(MHC-II)在胰腺的聚集。这些结果显示 LTB 的早期干预可有效阻止 NOD 小鼠糖尿病的发展,但 NOD 小鼠年龄大于 10 周后,LTB 免疫治疗无法达到预防效果<sup>[30]</sup>。

OM-85 是由革兰阴性菌和革兰阳性菌的提取物组成,广泛用于治疗儿童反复性上呼吸道感染,具有较高的安全性<sup>[31]</sup>。Alyanakian 等<sup>[32]</sup>证实,口服 OM-85 可以延迟 NOD 小鼠的发病时间,而腹腔注射 OM-85 则可以阻止小鼠 T1DM 的发生。重要的是,NOD 小鼠在 3~6 周龄开始接受 OM-85 治疗,效果最佳。由于口服胰岛素的生物利用度较低,所以很难发挥其疗效,但有实验将大肠埃希菌

提取蛋白 OM-89 与胰岛素共同灌胃后,显著降低了 NOD 小鼠的发病率,且降低胰岛部位的 IL-4 以及 NO 合成酶(iNOS)的分泌<sup>[33]</sup>,但微生物提取物 OM-85 和 OM-89 成分复杂,还需要进行更多试验和评估。

脂多糖(LPS)是革兰阴性菌细胞壁中的一种成分,是激活巨噬细胞、中性粒细胞等的重要因素。多篇文献报道,NOD 小鼠于早期尾静脉和腹腔注射 LPS 可以延缓糖尿病的发生以及减少发病率<sup>[34]</sup>。Caramalho 等<sup>[35]</sup>也发现,4 周龄、6~8 周龄以及 12 周龄的 NOD 小鼠在连续多次腹腔注射 LPS 后,显著性的降低了小鼠 T1DM 的发生。即使在小鼠胰岛发生单核细胞浸润后进行给药,同样可以阻止糖尿病的发展。而 LPS 的保护机制被证明与增加 Treg 细胞的产生,减少 Th1 炎性细胞因子的合成,诱导免疫耐受有关。但最主要的是多次注射 LPS 疫苗能引发 DC 细胞的亚基低表达 Toll 样受体 4 (TLR4),以及下调 TLR4 及其下游的 MyD88x 信号通路,减少炎性细胞因子的释放<sup>[36]</sup>。这些数据说明,早期进行 LPS 干预能有效预防糖尿病的发生。

链球菌制剂 OK-432 作为免疫刺激剂,可激活巨噬细胞和杀伤性 T 细胞。已有实验证明,腹腔注射 OK-432 可保护胰岛细胞,有效阻止 NOD 小鼠和 BBdp 大鼠自发形成 T1DM<sup>[37]</sup>。低剂量的环磷酰胺具有免疫增强作用,会加速自身免疫介导的胰岛 B 细胞的破坏,从而促进 NOD 小鼠自发性糖尿病的过程,但 OK-432 治疗后的小鼠却不受环磷酰胺的影响<sup>[38]</sup>。

#### 4 微生物核酸疫苗

TLR 家族成员在免疫细胞表面表达,能识别保守的微生物结构,如 LPS、病毒 DNA 和 RNA 等,并且能够激活下游信号通路,引起机体的免疫应答,在微生物诱导免疫耐受的过程中扮演重要的角色<sup>[39]</sup>。将含有 CpG 基序的无蛋白编码的 DNA 质粒注射到 NOD 小鼠体内时,可以减轻小鼠胰岛炎症,减少 T 细胞的增殖,阻止针对胰岛抗原的免疫反应以及糖尿病的发展。体外实验中,CpG 寡核苷酸可以诱导 NOD 小鼠脾细胞产生 IFN-γ 和 IL-10<sup>[40]</sup>。但 Lee 等<sup>[41]</sup>却表示,接种含有细菌 CpG 序列的 DNA 疫苗对小鼠的糖尿病没有起到预防作

用,所以细菌 DNA 疫苗在改善糖尿病过程中的试验方案和作用机制还有待明确。

#### 5 微生物活载体疫苗

减毒活沙门氏菌联合前胰岛素原和 TGF-β 的疫苗在 NOD 小鼠 8 周龄时,持续给药 3 周,可以安全有效地减轻 NOD 小鼠的胰岛炎症,保护胰岛素分泌细胞并阻止糖尿病的发展。结果显示,联合疫苗免疫后可以提高 NOD 小鼠 IL-10 和 IL-2 的水平,但对促炎因子 IL-6,IL-12 和 IFN-γ 等没有影响<sup>[42]</sup>。

Duan 等<sup>[43]</sup>将益生菌酸奶中发现的加氏乳杆菌与能产生胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的人类基因组合成重组菌进行口服灌胃。与对照组相比,STZ 诱导的 T1DM 小鼠在口服重组菌 90 d 后,小肠和胰腺中的总胰岛素水平提高 60%,血糖水平降 30%。且该重组菌能诱导肠道细胞变成胰岛素分泌细胞,从而达到治疗效果<sup>[43]</sup>。

乳酸菌作为一种降血糖的生物效应调节剂,几乎无不良反应,且作用温和、性质稳定、效果明显而持久,对有效防治糖尿病具有十分重要的现实意义,已经成为近年来的研究热点。将 T1DM 的自身抗原 GAD65 与抗炎因子 IL-10 和 anti-CD3 共同导入乳酸菌重新组成新型疫苗,这种疫苗能有效缓解新发 T1DM 小鼠的胰岛炎症,保护剩余胰岛 β 细胞,并恢复其机体血糖水平。与此同时,乳酸菌重组疫苗还能通过增加 Treg 细胞的表达来调节免疫平衡,减少胰岛的自身免疫性攻击<sup>[44]</sup>。

#### 6 微生物疫苗预防 T1DM 的可能作用机制

微生物疫苗阻止 T1DM 发展的具体机制尚不清楚,但很多发现可以解释这种预防作用(如图 1 所示)。微生物疫苗在接种后,激活了体内的 Treg 细胞,释放抑制性细胞因子如 IL-4,IL-10 等引出对自身抗原的耐受信号。除此之外,微生物成分还能促使宿主的 T 细胞向 Th2 细胞分化,抑制 Th1 细胞的分化,从而阻止了 Th1 细胞对胰岛 β 细胞的破坏,最终改善了胰岛炎及 T1DM。由于胰岛 β 细胞的异常凋亡和清理,导致大量自身抗原的暴露,最终导致胰岛损伤。而小鼠注射 CFA 后,可减少针对胰岛 β 细胞的特异性自身反应性 CTL 的产生,使 FasL/Fas 凋亡通路受限,从而减少 β 细胞的凋亡<sup>[45~46]</sup>。DC 细胞是体内最主要的专职抗原呈递

细胞,成熟的DC细胞能将信号传递给效应T细胞从而介导免疫反应。而LT疫苗却能诱导机体产生大量的不成熟DC细胞,从而使T细胞无法正常激活。LT疫苗使T细胞无应答的机制还包括上调CTLA-4的表达<sup>[47]</sup>。微生物疫苗的抑制机制还可能与下调巨噬细胞表面的免疫受体有关,如TLR。有研究表明,T1DM患者和小鼠模型体内都存在TLR4信号通路异常情况<sup>[48]</sup>,然而LPS多次注射后

会导致小鼠体内的巨噬细胞低表达TLR4,导致TLR4及其下游通路表达的炎性因子TNF- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 等降低。正常情况下,PD-1通过与其配体PDL-1发挥免疫调控作用,而PDL-1基因敲除以及PD-1/PDL-1途径被抑制时,NOD小鼠出现更强烈的T细胞免疫应答<sup>[49]</sup>。而病毒感染能上调APC细胞的PDL-1表达,从而对T细胞免疫进行负调节,从而保护胰岛细胞。

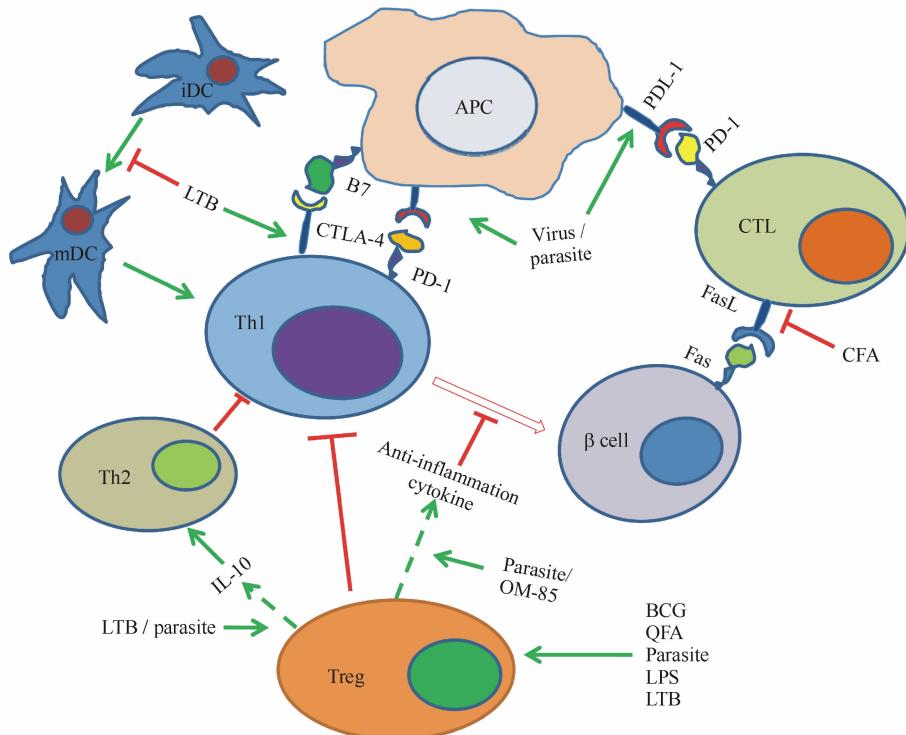


图1 微生物疫苗预防T1DM的可能作用机制(→表示促进;—T表示抑制;→表示分泌;↔表示损伤)

## 7 展望

胰岛 $\beta$ 细胞损伤至T1DM的发生是一个不可逆的过程,因此在胰岛炎症发生早期阻止机体免疫系统对 $\beta$ 细胞的损伤成为T1DM预防研究的重点。虽然多种免疫抑制剂取得了较好的临床效果,却无法避免随之而来的药物毒性和对免疫系统的破坏。本文介绍了几种具有较大开发潜能的微生物疫苗种类,这些疫苗通过对机体进行早期免疫刺激,进而诱导自身免疫耐受,阻止效应T细胞对胰岛 $\beta$ 细胞的攻击,为微生物疫苗在T1DM预防的临床应用中提供了新的思路和理论基础。但目前这些微生物疫苗离获得临床实质性应用仍然存在一定距离,今后还需要进一步了解各种微生物疫苗

主要的作用成分及其具体作用机制,改善微生物有效成分分离纯化的方法和效率以及探究这些疫苗的临床使用标准。同时,如何区分保护性微生物刺激也是疫苗研究中值得探讨的问题。

## 参考文献

- [1] Mejía-León ME, Barca AM. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution [J]. *Nutrients*, 2015, 7(11): 9171–9184.
- [2] Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulitis and  $\beta$ -cell mass in the natural history of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 719–731.
- [3] Lu SP, Jin L, Wu J. Clinical development of type 1 diabetes vaccine [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2014, 45(6): 625–631.

- [4] Cilião HL, Ribeiro DL, Camargo-Godoy RB, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of high concentrations of the immunosuppressive drugs cyclosporine and tacrolimus in MRC-5 cells [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2015, **67**(2): 179–187.
- [5] Larsson HE, Lernmark Å. Vaccination against type 1 diabetes [J]. *J Intern Med*, 2011, **269**(6): 626–635.
- [6] Brown K, Godovannyi A, Ma C, et al. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice [J]. *Isme Journal*, 2016, **10**(2): 321–332.
- [7] Tun HM, Konya T, Takaro TK, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios [J]. *Microbiome*, 2017, **5**(1): 40.
- [8] Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice [J]. *Nat Microbiol*, 2016, **1**(11): 16140.
- [9] Knip M, Honkanen J. Modulation of type 1 diabetes risk by the intestinal microbiome [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, **17**(11): 105.
- [10] Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus—why the β cells [J]? *Nat Rev Endocrinol*, 2016, **12**(5): 263–273.
- [11] Kostic, Aleksandar, Gevers, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes [J]. *Cell Host Microb*, 2015, **17**(2): 260–273.
- [12] Johnson AT. The hygiene hypothesis [J]. *IEEE Pulse*, 2016, **7**(1): 50–51.
- [13] Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, **18**(2): 105–120.
- [14] Dénes B, Fodor I, Langridge WH. Persistent suppression of type 1 diabetes by a multicomponent vaccine containing a cholera toxin B subunit-autoantigen fusion protein and complete Freund's adjuvant [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, **2013**(12): 578786.
- [15] Mori Y, Kodaka T, Kato T, et al. Critical role of IFN-γ in CFA-mediated protection of NOD mice from diabetes development [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, **21**(11): 1291–1299.
- [16] Lee IF, Qin H, Trudeau J, et al. Regulation of autoimmune diabetes by complete Freund's adjuvant is mediated by NK cells [J]. *J Immunol*, 2004, **172**(2): 937–942.
- [17] Petrovsky N. Immunomodulation with microbial vaccines to prevent type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, **6**(3): 131–138.
- [18] Silva DG, Charlton B, Cowden W, et al. Prevention of autoimmune diabetes through immunostimulation with Q fever complement-fixing antigen [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, **1005**(1): 423–430.
- [19] White M, Webster G, Leonard F, et al. Innate IFN-γ ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and promotes myeloid expansion and PDL-1 expression [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 259.
- [20] Luca S, Mihaescu T. History of BCG vaccine [J]. *Maedica*, 2013, **8**(1): 53.
- [21] Iqbal NT, Hussain R. Non-specific immunity of BCG vaccine: a perspective of BCG immunotherapy [J]. *Trials Vaccinol*, 2014, **3**(C): 143–149.
- [22] Surendar J, Indulekha K, Hoerauf A, et al. Immunomodulation by helminths: similar impact on type 1 and type 2 diabetes [J]? *Parasite Immunol*, 2017, **39**(5): e12401.
- [23] Finlay CM, Stefanska AM, Walsh KP, et al. Helminth products protect against autoimmunity via innate type 2 cytokines IL-5 and IL-33, which promote eosinophilia [J]. *J Immunol*, 2016, **196**(2): 703–714.
- [24] Hernandez JL, Leung G, McKay DM. Cestode regulation of inflammation and inflammatory diseases [J]. *Int J Parasitol*, 2013, **43**(3/4): 233–243.
- [25] Fleming JO, Weinstock JV. Clinical trials of helminth therapy in autoimmune diseases: rationale and findings [J]. *Parasite Immunol*, 2015, **37**(6): 277–292.
- [26] Tracy S, Drescher KM, Chapman NM, et al. Toward testing the hypothesis that group B coxsackieviruses (CVB) trigger insulin-dependent diabetes: inoculating nonobese diabetic mice with CVB markedly lowers diabetes incidence [J]. *J Virol*, 2002, **76**(23): 12097–12111.
- [27] Filippi CM, Estes EA, Oldham JE, et al. Immunoregulatory mechanisms triggered by viral infections protect from type 1 diabetes in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, **119**(6): 1515–1523.
- [28] McCall KD, Thuma JR, Courreges MC, et al. Toll-like receptor 3 is critical for coxsackievirus B4-induced type 1 diabetes in female NOD mice [J]. *Endocrinology*, 2015, **156**(2): 453–461.
- [29] Bignon A, Watt AP, Linterman MA. *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B limits T cells activation by promoting immature dendritic cells and enhancing regulatory T cell function [J]. *Front Immunol*, 2017, **8**: 560.
- [30] Ola TO, Williams NA. Protection of non-obese diabetic mice from autoimmune diabetes by *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B subunit [J]. *Immunology*, 2006, **117**(2): 262–270.
- [31] Xuan J, Wang L, Yin H, et al. The cost-effectiveness of OM-85 in managing respiratory tract infections in China [J]. *J Med Econ*, 2015, **18**(3): 167–172.
- [32] Alyanakian MA, Grela F, Aumeunier A, et al. Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, **55**(1): 179–185.
- [33] Hartmann B, Bellmann K, Ghiea I, et al. Oral insulin for diabetes prevention in NOD mice: potentiation by enhancing Th2 cytokine expression in the gut through bacterial adjuvant [J]. *Diabetologia*, 1997, **40**(8): 902–909.
- [34] Aude A, Françoise G, Abdulraouf R, et al. Systemic Toll-like receptor stimulation suppresses experimental allergic asthma and autoimmune diabetes in NOD mice [J]. *Plos One*, 2010, **5**

- (7):e11484.
- [35] Caramalho I, Rodrigues-Duarte L, Perez A, et al. Regulatory T cells contribute to diabetes protection in lipopolysaccharide-treated non-obese diabetic mice [J]. *Scand J Immunol*, 2011, **74**(6):585–595.
- [36] Wang J, Cao H, Wang H, et al. Multiple mechanisms involved in diabetes protection by lipopolysaccharide in non-obese diabetic mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, **285**(3):149–158.
- [37] Gianechetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota [J]. *Immunol Res*, 2017, **65**(1):242–256.
- [38] Shintani S, Satoh J, Seino H, et al. Mechanism of action of a streptococcal preparation (OK-432) in prevention of autoimmune diabetes in NOD mice. Suppression of generation of effector cells for pancreatic B cell destruction [J]. *J Immunol*, 1990, **144**(1):136–141.
- [39] Burrows MP, Volchkov P, Kobayashi KS, et al. Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112**(32):9973–9977.
- [40] Quintana FJ, Rotem A, Carmi P, et al. Vaccination with empty plasmid DNA or CpG oligonucleotide inhibits diabetes in nonobese diabetic mice: modulation of spontaneous 60-kDa heat shock protein autoimmunity [J]. *J Immunol*, 2000, **165**(11):6148–6155.
- [41] Lee BJ, Kim SK, Kim MK, et al. Limited effect of CpG ODN in preventing type 1 diabetes in NOD mice [J]. *Yonsei Med J*, 2005, **46**(3):341–346.
- [42] Husseiny MI, Rawson J, Kaye A, et al. An oral vaccine for type 1 diabetes based on live attenuated *Salmonella* [J]. *Vaccine*, 2014, **32**(20):2300–2307.
- [43] Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, **64**(5):1794–1803.
- [44] Robert S, Gysemans C, Takiishi T, et al. Oral delivery of glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by *Lactococcus lactis* reverses diabetes in recent-onset NOD mice [J]. *Diabetes*, 2014, **63**(8):2876–2887.
- [45] Saxena A, Yagita H, Donner TW, et al. Expansion of FasL-expressing CD5<sup>+</sup> B cells in type 1 diabetes patients [J]. *Front Immunol*, 2017, **8**(3):402.
- [46] Osińska I, Popko K, Demkow U. Perforin: an important player in immune response [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2014, **39**(1):109–115.
- [47] Klocke K, Sakaguchi S, Holmdahl R, et al. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, **113**(17):E2383–E2392.
- [48] Bednar KJ, Tsukamoto H, Kachapati K, et al. Reversal of new-onset type 1 diabetes with an agonistic TLR4/MD-2 monoclonal antibody [J]. *Diabetes*, 2015, **64**(10):3614–3626.
- [49] Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, **38**(9):e137.

## · 本刊讯 ·

### 本刊2016年度核心被引半衰期位居 全国药学核心期刊第一位

日前,从国内期刊权威统计分析机构——中国科学技术信息研究所发布的《2017年版中国科技期刊引证报告(核心板)》中获悉,《中国药科大学学报》2016年度核心被引半衰期为9.1,在47种药学核心期刊中排名第一。47种药学核心期刊的平均核心被引半衰期为5.3。

被引半衰期是指期刊在统计当年被引用的全部次数中,较新一半被引论文发表的时间跨度。某种期刊的被引半衰期长,说明该期刊生命周期长、被读者利用的时间长。

《中国药科大学学报》2016年度核心被引半衰期为9.1,意味着《中国药科大学学报》近十年发表的文章都在被其他药学核心期刊广泛引用,进一步说明本刊发表的文章具有前瞻性、权威性、创新性、实用性。

核心被引半衰期排名第一是对本刊突出创新成果、前导预测、科研追踪、权威评述理念的充分肯定,也是对本刊学术水平和学术影响力的高度认可。

(本刊编辑部)