

# 以貝他細胞為標靶的糖尿病治療新趨勢

莊峻鎧

長庚大學醫學院及長庚紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

最近的研究顯示第1型及2型糖尿病均肇因於患者胰臟貝他細胞缺陷，因此修復或補充貝他細胞是長期解決糖尿病的方法。以貝他細胞為標靶的糖尿病治療，旨在增加糖尿病患貝他細胞的質量並促進其貝他細胞分泌胰島素的功能。在第1型糖尿病病人，避免自體免疫破壞以維持貝他細胞的方法包括自體抗原療法、抗細胞激素療法、抗T淋巴細胞療法及抗B淋巴細胞療法。再生療法則包括類昇糖素胜肽-1類似物、胰島新生相關蛋白、上皮生長因子及胃泌素。至於治療第2型糖尿病的降血糖藥物，metformin、thiazolidinediones及ATP敏感鉀離子通道開啓劑在離體可抑制貝他細胞凋亡，而類昇糖素胜肽-1類似物及二肽基肽酶在離體及糖尿病鼠，則除抑制貝他細胞凋亡外尚可促進貝他細胞增生。然而這些研究結果仍需進一步在人體印証。我們預期今後降血糖藥物的發展，除了能控制糖尿病病人的血糖外，更能遏阻糖尿病的進展。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes Mellitus)  
貝他細胞 (Beta cells)  
自體免疫 (Autoimmune)  
細胞凋亡 (Apoptosis)  
再生療法 (Regeneration therapy)

## 前言

雖然過去認為第1型糖尿病是肇因於其胰臟貝他(beta)細胞無可回復的減損，而第2型糖尿病則主要是因為體內胰島素作用降低所致，現在有越來越多證據顯示這兩型糖尿病均與貝他細胞質量減少(圖一)和胰島素分泌障礙有關。第1型糖尿病患貝他細胞質量約減少98%，而第2型糖尿病患則約減少65%<sup>1,2</sup>。前者主因為自體免疫破壞貝他細胞<sup>3</sup>(圖二)，後者則包括葡萄糖毒性、脂肪毒性、氧化壓力、內質網壓力、發炎細胞激素和人胰島澱粉樣多胜肽(human islet

amyloid polypeptide)等多重因素導致貝他細胞凋亡<sup>2,4,5</sup>(圖三)。由於這兩型病患均有貝他細胞的減損，因此可藉由胰臟移植<sup>6</sup>和胰島移植<sup>7</sup>來提供新的胰島細胞，使其內源性胰島素分泌及血糖恢復正常。然而因捐贈胰臟來源不足、胰臟移植的手術風險與胰島移植需多次移植，及術後均需長期接受免疫抑制劑，使得此二項介入難以普遍應用於糖尿病的治療<sup>6,7</sup>。相對地，近年來的研究也指出成人貝他細胞亦有再生的潛能<sup>1</sup>，這引發學者將未來糖尿病治療的標靶指向貝他細胞，研發增加糖尿病患貝他細胞質量及促進其貝他細胞分泌胰島素功能的療法。

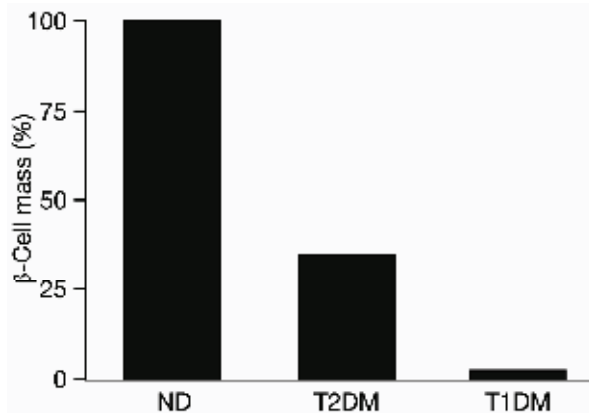
### 一、第1型糖尿病

以往認為罹患第1型糖尿病的患者，其胰臟貝他細胞因長期受自體免疫攻擊而被破壞殆盡。然而最近的研究卻發現這些病人的貝他細胞仍有再生的證據：(1)部份病人仍可測得C-peptide；(2)病人死亡後於其胰臟仍可見貝他細胞，且這些細胞仍持續進行更新；(3)貝他細胞自體抗體或T細胞仍存在於多數病人體內<sup>1,2,8</sup>。這提供我們治療第1型糖尿病新的思考方向，亦即如何抑制殘存貝他細胞的自體免疫破壞並促進貝他細胞的再生。目前已有多項臨床試驗以免疫與再生療法來預防或治療第1型糖尿病。

#### (一) 免疫療法<sup>3</sup>

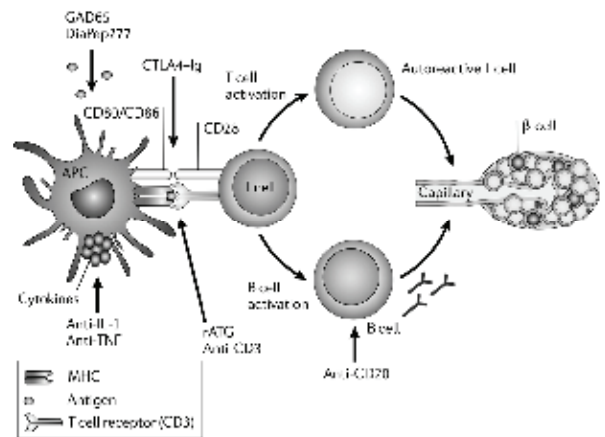
免疫療法的策略為誘導第1型糖尿病病人對其貝他細胞產生耐受性，以避免自體免疫的持續破壞，包括使用自體抗原、抑制細胞激素、抑制T淋巴細胞及抑制B淋巴細胞等策略(圖二)。

自體抗原療法：胰島素、glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65)和DiaPep277均是貝他細胞的特異抗原。之前針對自體抗體陽性的第1型糖尿病患者親屬之臨床試驗，分別經由鼻內、口服和皮下給予胰島素，結果只有在高胰島素自體抗體者給予口服胰島素可減緩疾病

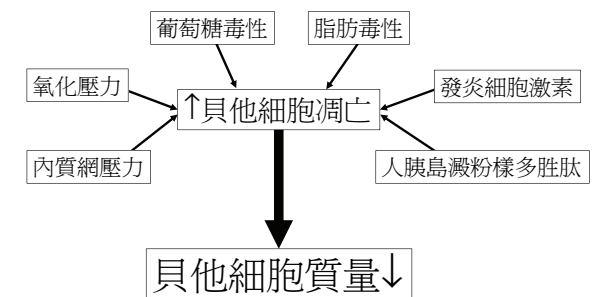


圖一：第1型糖尿病(T1DM)及第2型糖尿病(T2DM)患者胰臟的貝他細胞質量。第1型糖尿病患者的貝他細胞質量較非糖尿病者(ND)約減少98%，而第2型糖尿病患者則約減少65%。(Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 758-68. 獲准授權引用)

的進展。GAD65可誘導調節T細胞(regulatory T cells)，而產生免疫耐受性。以添加aluminum hydroxide的alum-GAD65 (Diamyd<sup>®</sup>)治療成年潛伏性自體免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults)患者可提昇其胰島素分泌，但對兒童及青少年的第1型糖尿病患者則無療效。DiaPep277是熱休克蛋白(heat shock protein) 60中位於胺基酸437-460的胜肽，有調節T細胞之



圖二：第1型糖尿病的主要病因為自體免疫破壞胰臟貝他細胞。而使用自體抗原 glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65)和DiaPep277，以抗tumour necrosis factor (TNF)和抗interleukin-1 (IL-1)抑制細胞激素，以 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4)、抗胸腺細胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG)及抗CD3抗體抑制T淋巴細胞，及以抗CD20抑制B淋巴細胞，則可誘導第1型糖尿病患者對其貝他細胞的耐受性，避免自體免疫對貝他細胞的攻擊。(Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 439-52. 獲准授權引用)



圖三：第2型糖尿病的病因。葡萄糖毒性、脂肪毒性、氧化壓力、內質網壓力、發炎細胞激素和人胰島澱粉樣多胜肽(human islet amyloid polypeptide)等多重因素導致第2型糖尿病患者胰臟的貝他細胞凋亡及貝他細胞質量減少。

作用。DiaPep277 治療雖可維持成年的第 1 型糖尿病病人胰島素分泌，但對兒童及青少年患者却無療效。

2. 抗細胞激素 (cytokine) 療法：如抗 tumour necrosis factor (TNF) 的 etanercept 和抗 interleukin-1 (IL-1) 的 anakinra 可降低炎症反應，而使胰島發炎 (insulinitis) 不再惡化。此外，抗 IL-1 藥物亦有助於維持胰臟貝他細胞功能。

3. 抗 T 淋巴細胞療法：如 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) 免疫球蛋白 abatacept，可與抗原表達細胞 (antigen-presenting cells, APCs) 表面的 CD80 及 CD86 結合，抑制其經由 CD28 而刺激 T 細胞的活化。抗胸腺細胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte globulin 或 thymoglobulin, ATG) 及抗 CD3 抗體則可去除 T 淋巴細胞，而避免其攻擊貝他細胞。

4. 抗 B 淋巴細胞療法：如抗 CD20 的 rituximab 可去除 B 淋巴細胞，而避免其攻擊貝他細胞。

## (二) 再生療法

過去以再生療法來治療第 1 型糖尿病的臨床試驗包括 exenatide、胰島新生相關蛋白 (islet neogenesis-associated protein, INGAP)、上皮生長因子 (epidermal growth factor, EGF) 及胃泌素 (gastrin)<sup>9</sup> (表一)。人體在進食後食物會刺激腸道的 L 細胞分泌其所製造的賀爾蒙類昇糖素勝肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)，GLP-1 可刺激胰島素分泌、抑制昇糖素的釋放及胃的排空，同時可抑制食慾，因此可降低血糖<sup>9</sup>。GLP-1 分泌後很快就被酵素二肽基肽酶 (dipeptidyl

peptidase, DPP)-4 所分解，因此其半衰期相當短約只有 1.5 分鐘。但 GLP-1 類似物如 exendin-4 則因不會被 DPP-4 分解而有較長的半衰期，且仍保有 GLP-1 的作用，因此較適合作為糖尿病的長期治療<sup>10</sup>。GLP-1 及 exendin-4 除上述作用外，更可促進貝他細胞的增生及分化，抑制貝他細胞凋亡，因而可增加貝他細胞的質量<sup>5,11,12</sup>。在第 1 型糖尿病的非肥胖糖尿病 (non-obese diabetic, NOD) 鼠尚未發病前，單獨給予 GLP-1 或 exendin-4 治療可增加其貝他細胞的質量，但發病後則需合併胃泌素才有療效<sup>13</sup>。由於人體貝他細胞的再生能力不如鼠類，因此目前尚不清楚 GLP-1 及 exendin-4 治療是否也可以增加第 1 型糖尿病病人的貝他細胞質量。

## 二、第 2 型糖尿病

近年來以胰臟貝他細胞為糖尿病治療標靶的研究日益增加，這些治療策略旨在增加貝他細胞質量及促進貝他細胞分泌胰島素的功能，其療效則包括：(1) 於離體抑制貝他細胞株和分離胰島細胞的貝他細胞凋亡或刺激貝他細胞再生；(2) 增加動物體內胰臟的貝他細胞質量；(3) 長期維持或改善糖尿病患者貝他細胞分泌胰島素的功能<sup>2</sup>。表一為於離體或動物實驗可維持或增加貝他細胞質量的藥物。

### (一) 維持貝他細胞質量的療法

於離體長期以高葡萄糖或磺醯尿素 (sulfonylureas) 類藥物不斷刺激貝他細胞分泌胰島素，會誘發內質網壓力而導致貝他細胞脫顆粒和細胞凋亡<sup>2</sup>。相對地，短效刺激胰島素分泌的藥物如 repaglinide 及 nateglinide，則不會增加貝他細胞脫顆粒和細胞凋亡<sup>2</sup>。此外，臨床上以 metformin 及 thiazolidinediones 來改善胰島素敏感性，或以外源胰島素來降低血糖，可減少體內胰島素的分泌而讓貝他細胞得以休息<sup>2,5</sup>。在離體 metformin 及 thiazolidinediones 可抑制貝他細胞凋亡，並改善的貝他細胞功能<sup>2,5</sup>。而在新診斷的第 2 型糖尿病病人，短期強化胰島素治療除可改善的貝他細胞功能，甚至使其糖尿病獲得緩解<sup>2,5</sup>。另外，以 ATP 敏感鉀離子通道開啓劑 diazoxide 及 NN414 於離體抑制人胰島細

表一：於離體或動物實驗可維持或增加貝他細胞質量的藥物

抑制貝他細胞凋亡的藥物	促進貝他細胞增生的藥物
metformin	胰島新生相關蛋白 (INGAP)
thiazolidinediones	上皮生長因子 (EGF)
ATP 敏感鉀離子通道開啓劑	胃泌素
類昇糖素勝肽 (GLP)-1 類似物	類昇糖素勝肽 (GLP)-1 類似物 二肽基肽酶 (DPP)-4

INGAP: islet neogenesis-associated protein; EGF: epidermal growth factor; GLP: glucagon-like peptide; DPP: dipeptidyl peptidase.

胞之胰島素分泌，而讓貝他細胞休息，亦可改善其經葡萄糖刺激的胰島素分泌、增加胰島細胞的胰島素含量並抑制貝他細胞凋亡<sup>2,5</sup>。ATP敏感鉀離子通道開啓劑在臨床上則可改善第2型糖尿病病人的貝他細胞功能<sup>2,5</sup>。然而目前尚無直接證據證明第2型糖尿病病人接受磺醯尿素類藥物治療會導致其貝他細胞凋亡，或接受metformin、thiazolidinediones及強化胰島素治療可維持其貝他細胞質量。

## (二) 促進貝他細胞增生的療法

促進第2型糖尿病患者內源貝他細胞的複製和新生可增加其質量。貝他細胞質量是動態的，其可根據體內對胰島素的需求而自我調整，如肥胖與懷孕人的貝他細胞質量均增加，前者甚至可高達50%<sup>1,2</sup>。成年人體或齧齒類動物的貝他細胞增生的途徑包括貝他細胞的複製和新生，前者來自已分化貝他細胞的分裂，後者則來自胰管的上皮細胞<sup>1,2</sup>。雖然一生中貝他細胞可持續的分裂，但其複製率在成年期極低，且人類貝他細胞複製的能力又遠低於齧齒類動物<sup>1,2</sup>，因此臨床上要以促進貝他細胞增生來治療第2型糖尿病患者仍需更多的研究。

在離體及糖尿病鼠，腸道賀爾蒙GLP-1及其類似物(如exendin-4與liraglutide)可促進貝他細胞的增生，抑制貝他細胞凋亡，而增加貝他細胞的質量<sup>5,11,12</sup>。此外，DPP-4抑制劑(如sitagliptin與vildagliptin)因抑制GLP-1的分解而提升體內GLP-1濃度，亦有相同的作用<sup>5,11,12</sup>。然而在第2型糖尿病病人，目前尚無臨床證據證明GLP-1類似物及DPP-4抑制劑有保護貝他細胞的作用。另外，上皮生長因子及胃泌素也可刺激糖尿病鼠貝他細胞的新生<sup>12</sup>。

## 結語

近年來由於我們對貝他細胞在糖尿病病因所扮演角色的瞭解，糖尿病治療的發展逐漸趨向以貝他細胞為標靶的治療。研究顯示促進

貝他細胞增生並抑制其凋亡，可增加內源貝他細胞的質量。而部分降血糖藥物如磺醯尿素類可能會導致貝他細胞的凋亡，而GLP-1受體促進劑及DPP-4抑制劑則可能促進貝他細胞的增生。但這些觀察主要來自離體及齧齒類動物的研究，因此仍需進一步印證在人體是否也有相同的結果。我們期望今後研發的降血糖藥物，除了控制糖尿病病人的血糖外，更能遏阻糖尿病的進展。

## 參考文獻

1. Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 758-68.
2. Meier JJ. Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? *Diabetologia* 2008; 51: 703-13.
3. Waldron-Lynch F, Herold KC. Immunomodulatory therapy to preserve pancreatic  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 439-52.
4. Leiter LA. Beta-cell preservation: a potential role for thiazolidinediones to improve clinical care in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 963-72.
5. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187-218.
6. Shyr YM. Pancreas transplantation. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 4-9.
7. Juang JH. Islet transplantation: an update. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 1-15.
8. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005; 48: 2221-8.
9. Rewers M, Gottlieb P. Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes: human trials and a look into the future. *Diabetes Care* 2009; 32: 1769-82.
10. Drucker, DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.
11. Drucker, DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-71.
12. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med* 2006; 57: 265-81.
13. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5: 266-75.

# New Trends in Diabetes Treatment: Targeting Beta-Cells

Jyuhn-Huarng Juang

*College of Medicine, Chang Gung University and Division of Endocrinology and Metabolism,  
Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital*

Recent studies showed beta-cell deficiency underlies both type 1 and type 2 diabetes, and restoration or replacement of beta cells is therefore the long-term solution for diabetes. Diabetes treatment targeting beta cells aims to enhance beta-cell mass and insulin secretory function. In type 1 diabetes, the strategies to arrest autoimmune destruction and maintain beta cells includes antigen-specific immunomodulation, anti-cytokine therapy, anti-T cell-therapy and anti-B cell therapy. In addition, agents to stimulate beta-cell regeneration include exenatide, islet neogenesis-associated protein, epidermal growth factor and gastrin. In type 2 diabetes, glucose-lowering drugs such as metformin, thiazolidinediones and ATP-sensitive potassium channel openers inhibit beta-cell apoptosis, whilst glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors not only inhibit beta-cell apoptosis but also foster beta cell regeneration. However, these results need to be confirmed in humans. We anticipate that future antidiabetic regimens not only focus on glucose control, but also modulate the progression of diabetes. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 253-257)