

## ·述 评 Comment·

## 胰岛移植研究的现状及展望

王 维, 叶 斌

【摘要】 糖尿病是严重危害人类健康的常见病和多发病,胰岛移植因其手术简单、安全、并发症少,可纠正糖代谢紊乱,尤其是可防止、减缓甚至逆转并发症,降低病死率,成为 1 型糖尿病治疗最安全、有效的方法。自 2000 年 Edmonton 方案获得成功以来,胰岛移植的临床疗效越来越受到人们关注。目前,胰岛移植研究的主要策略是从提高正常活性胰岛获得率,选择最优移植途径,改良抗排异方法等各相关环节入手,提高移植成功率。人胰岛供体缺乏是制约其临床应用无法解决的问题。解决供体短缺的可能方法有:1.异种胰岛;2.干细胞源胰岛;3.来自活体人胰腺供体的胰岛。胰岛移植将为介入放射学开辟一个全新的应用领域。

【关键词】 胰岛;移植;现状;展望

中图分类号:R736.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2006)-10-0577-03

Current status and outlook of pancreatic islets transplantation research WANG Wei, YE Bin.  
Department of Radiology, The Third Xiangya Hospital of Centre-South University, Changsha, Hunan Province  
410013, China

【Abstract】 Diabetes is a common disease, severely harmful to the human's health and life quality. The pancreatic islets transplantation can correct the patient's hyperglycemia, stop or even reverse the progress of the complication and thus decrease the mortality of diabetic patients. It is the most safe and efficient therapy for diabetes. Since the Edmonton Protocol got success in pancreatic islet transplantation in 2000, it has been more and more interested because of its great clinical curative effect. Research strategy of islet transplantation is now focussed on increasing the acquired islets with normal viability, selecting the best transplantation pathway, and improving the immunosuppression protocol. The shortage of human pancreatic donor is an ever unsolved problem in clinical application. The potential resolutions may include acquisition from xenogenic-islets; islets originated from stem cells, and islets from the living-donor human pancreas. The islets transplantation will open a new application field for interventional radiology. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 577-579)

【Key words】 Islets; Transplantation; Current status; Outlook

糖尿病是严重危害人类身体健康的常见病,在我国也是多发病。糖尿病患病率在世界各国迅速上升,已成为全球关注的卫生问题。传统的胰岛素治疗方法,无法阻止其并发症的发生、发展。胰岛移植将是最具有潜力的治疗方法。其手术简单、安全、并发症少,可纠正糖代谢紊乱;尤为重要的是,它可以防止、减缓甚至逆转糖尿病并发症,降低糖尿病患者的致残和致死率<sup>[1]</sup>。

近年胰岛移植的可喜临床疗效使人们对胰岛移植治疗糖尿病重新开始关注。2000 年 11 月加拿大 Edmonton 组取得了连续 7 例胰岛移植的成功<sup>[2]</sup>。

Edmonton 组临床胰岛移植的经验是:①要求更短的胰腺冷缺血时间,移植高纯度胰岛;②胰岛移植量为 10 000 islets(IE)/kg,大部分患者需要移植 2~3 个供胰的胰岛;③不用糖皮质激素作为免疫抑制。在 Edmonton 随后报道的结果显示,12 例患者中有 10 例仍然胰岛素不依赖平均达 10 个月,血糖控制稳定,无一例患者出现低血糖发作<sup>[3]</sup>。Edmonton 方案无疑是胰岛移植研究的巨大成功。

过去的 5 年中,世界各地 108 个研究机构共有 700 余例 1 型糖尿病患者接受了胰岛移植。在领先的胰岛移植中心,移植患者中脱离胰岛素 1 年的比例非常高<sup>[4]</sup>,国际多中心试验结果也证明其可重复性,部分移植受体 5 年后仍能够脱离胰岛素治疗<sup>[5]</sup>。

目前胰岛移植研究主要策略:从胰岛移植的各

作者单位:410013 长沙 中南大学湘雅三医院放射科

通讯作者:王 维

个相关环节切入,加强基础研究,完善移植的各个细节,从而最终提高胰岛移植疗效。

### 1 提高正常活性胰岛获得率

通过研究比较,选取合适的胰岛供体,缩短胰腺缺血时间,保证胰岛获得率及活性;在胰岛分离纯化及培养中采取细胞保护措施,减少胰岛死亡、损失,提高胰岛得率及活性;使用胰岛毒性作用较小的梯度分离液纯化胰岛<sup>[6]</sup>。

### 2 胰岛移植途径

大量研究实践表明肝脏是理想的移植部位。目前主要肝内移植有经门静脉及经肝动脉两种。

经门静脉移植占近年国内外胰岛移植病例的 80% 以上<sup>[7]</sup>。Edmonton 胰岛移植中心等均采用此途径。其操作方法有经皮经肝穿刺门静脉途径、经皮扩张经脐静脉至门静脉途径、经颈静脉至肝静脉穿刺门静脉途径以及腹腔镜(或开腹)经肠系膜静脉途径,通过导管移植胰岛。经门静脉系统移植胰岛虽然有成功的方面,但该方法操作较复杂,病例选择要求严格,并发症多等不良反应。部分患者出现了肝周血肿、门静脉分支血栓形成、腹腔内出血等严重并发症,出血患者均需输血处理,甚至剖腹止血及肝叶切除等外科处理<sup>[8]</sup>。

大量研究表明,移植足够数量的胰岛是移植成功的关键。Edmonton 方案认为移植的胰岛量至少为 9 000 IE/kg。但随着移植的胰岛细胞体积及数目增加,门静脉压力会急剧升高,尽管移植结束数十分钟后门静脉压力可以回落恢复移植前水平,但是如果肝门静脉内血栓形成,门静脉压力将保持在较高水平。要避免发生门脉高压,植入的胰岛组织总量要求小于 10 ml,这就要求大多数病例需进行 2~3 次移植,且每次移植间隔短于 1 个月。这就要求重复多次使用免疫抑制诱导方案,势必将增加胰岛移植的成本,增加患者术后感染而导致移植失败以及增加患者经济、精神负担。

经肝动脉移植是利用 Seldinger 技术经股动脉插管肝动脉灌注完成。其具有操作简单安全、时间短、不需开腹、创伤小,耐受好等优点。有研究认为肝动脉供给充足的氧可保持胰岛的氧供给,可预防胰岛中央细胞缺血缺氧,动物实验结果显示通过股动脉重复胰岛移植可完全脱离胰岛素治疗。经肝动脉胰岛细胞移植由于对肝脏血流动力学的影响甚小,从理论上对植入胰岛组织总量的限制较小<sup>[9,10]</sup>。

但目前尚缺乏两种不同移植途径的系统对比性研究,诸如在移植后对肝脏血流动力学的干扰、胰岛存活的微环境、胰岛素释放与生理功能的影响等方面的差异尚需总体评估。

### 3 抗排异研究

阻断移植排斥反应免疫应答;诱导受体对移植胰岛的免疫耐受;改良胰岛移植后的免疫抑制方案,不使用糖皮质激素作为免疫抑制。使用对胰岛毒性作用更小的免疫抑制剂(如 LEA29Y、FTY720)等,减少免疫抑制剂对移植物的毒性,延长其发挥功能的时间<sup>[11]</sup>。

### 4 胰岛供源探索

随着上述研究的进展,我们对胰岛移植的期待将越来越高,这将导致早已存在的人胰腺胰岛供体缺乏的矛盾更加突出。虽然通过提高单位人胰腺正常活性胰岛获得率,延长移植物体内存活时间,能够在一定程度上缓解这个矛盾,但形势仍然严峻。新胰岛来源开发利用将使目前的局面得到改观。

#### 4.1 异种胰岛

猪胰岛素具有与人胰岛素相同的生理功能而且在结构上几乎完全一致(只有一个氨基酸的差别),早在 20 世纪 50 年代便已用于糖尿病治疗。又因为猪已经与人类共同生活了数千年,没有严重的、不可避免的共患疾病,在特殊环境下喂养的无病原体猪没有人体内的病原体,可以替代人胰岛细胞用于临床移植治疗糖尿病。当今研究认为猪胰岛是比较理想的异种胰岛<sup>[12]</sup>,随着异种胰岛移植免疫排斥反应研究的进展,异种胰岛移植的临床应用成为可能。

#### 4.2 目前的研究结果

干细胞有可能向胰岛  $\beta$  细胞分化,但要获得足够数量的、可以满足临床需要的胰岛细胞还十分困难<sup>[13]</sup>。此外,干细胞源胰岛细胞存在几个问题:①1 型糖尿病往往存在自身免疫问题,自身提取的干细胞所形成的胰岛  $\beta$  样细胞同样有自身免疫攻击的问题;②生理胰岛有 4 种内分泌细胞,各自在胰岛中占了一定的比例,在糖代谢过程中有各自功能,而干细胞分化的各种胰岛细胞要形成合适的比例十分困难;③目前研究结果显示干细胞向胰岛  $\beta$  细胞分化的效率很低,要获得可以满足临床治疗需要数量的胰岛细胞十分困难;④目前技术获得的  $\beta$  细胞在血糖调节生理功能上尚不健全;⑤目前研究发

现干细胞株出现污染和致肿瘤征象,这对于干细胞临床应用的前景非常不利。因此,从目前研究趋势看,干细胞源胰岛细胞离真正的临床应用还有相当长的路要走<sup>[14]</sup>。

#### 4.3 活体人胰腺胰岛

一种新的思路是切取部分活体胰腺分离出胰岛,然后利用“特殊的胰岛生长因子”扩增胰岛细胞后植入受体体内,移植供体亦可使用“胰岛生长因子”恢复胰岛数量<sup>[15]</sup>。

### 5 胰岛移植目前问题

多数患者在移植 3 年以后均出现需要重新使用胰岛素,这提示现有的治疗方案还有进一步改进的必要。

5.1 多数病例均需要 2 ~ 3 次(个)胰腺移植方能脱离胰岛素治疗,这是由于供体胰腺的保存和分离、纯化技术还存在问题,目前胰岛分离、纯化技术对胰岛的丢失和损伤较大。

5.2 现有的抗排异治疗方案还须进一步改善。不同人种使用 Edmonton 方案出现的并发症有明显区别,应该针对不同人种进行调整。

5.3 供体严重匮乏。目前人源供体只能供给不到 1% 患者需要。

随着现代学科发展,学科的交叉越来越多,胰岛移植的发展与应用有可能为介入放射学开辟一个全新的应用领域。

#### [参 考 文 献]

- [1] 章爱斌. 临床胰岛移植研究进展[J]. 国外医学外科学分册, 2002, 29: 321 - 323.
- [2] A Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol[J]. Diabetes, 2001, 50: 710 - 719.
- [3] Shapiro AM, Lakey J R, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid 2 free immunosuppressive regimen [J]. N Engl J Med, 2000, 343: 230 - 238.
- [4] 荣 茂. 胰岛细胞移植治疗糖尿病获得更大范围内成功[J]. 中国医学论坛报, 2002, 829: 11.
- [5] Brendel M, Hering B, Schulz A, et al. International Islet transplant registry report [M]. Giessen, Germany: University of Giessen, 1999, 1.
- [6] Swanson CJ, Olack BJ, Goodnight D, et al. Improve methods for the isolation and purification of porcine islets [J]. Human Immunol, 2001, 62: 739 - 749.
- [7] Robertson RP, David M. Islet transplantation 2003: questions about its future[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes, 2003, 10: 128 - 132.
- [8] Walsh TJ, Eggleston JC, Cameron JL, et al. Portal hypertension, hepatic infarction, and liver failure complicating pancreatic islet autotransplantation[J]. Surgery, 1982, 91: 48524.
- [9] 叶 斌, 王 维, 刘 晟, 等. 经肝动脉移植微囊化新生猪胰岛细胞治疗糖尿病的实验[J]. 湖南医科大学学报, 2002, 27: 4 - 8.
- [10] 王 维, 罗贤明, 刘 晟, 等. 经肝动脉肝内移植异种胰岛细胞治疗糖尿病的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 1999, 3: 159 - 163.
- [11] 朱宇狄, 林宗明. 移植免疫耐受研究进展[J]. 上海免疫学杂志, 2003, 23: 427 - 429.
- [12] Mandel TE, Watt PC, Mullen Y, et al. Islet grafts in NOD mice: a comparison of aso, allo, and pig xenotransplantation[J]. Transplant Proc, 1989, 21: 3813 - 3817.
- [13] Soria B, Roche E, Reig JA, et al. Generation of insulin producing cells from stem cells[J]. Novartis Found Symp, 2005, 265: 158 - 267.
- [14] Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to beta cells, new strategies in cell therapy of diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2001, 44, 407 - 415.
- [15] Vasir B, Reitz P, Xu G, et al. Effects of diabetes and hypoxia on gene markers of angiogenesis (HGF, cMET, uPA and uPAR, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , bFGF and Vimentin) in cultured and transplanted rat islets[J]. Diabetologia, 2000, 43: 763 - 768.

(收稿日期:2006-08-02)