

胰岛移植治疗1型糖尿病的现状和未来

刘颖 肖平 陈焕伟

【摘要】 1型糖尿病是一种全球性的慢性自身免疫性疾病，会造成机体一系列代谢紊乱综合征，严重危害人类健康。胰岛移植可以通过增加1型糖尿病患者体内胰岛细胞的数量，减少患者对外源性胰岛素的依赖、有效控制血糖以及防治长期并发症，是一种安全可靠的治疗方法，这都是外源性胰岛素治疗和移植风险极高的全胰腺移植无法实现的。本文就胰岛移植供受体选择、胰岛细胞的分离纯化及胰岛移植、胰岛移植后的免疫抑制治疗、胰岛移植后的监测指标、胰岛移植临床应用的现状以及面临的挑战做一综述。

【关键词】 胰岛移植；1型糖尿病；血糖控制；胰岛素独立；免疫抑制；胰岛素

【中图分类号】 R617, R657.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 01-0015-03

1型糖尿病是一种自身免疫性疾病，机体免疫系统中的T细胞攻击胰岛β细胞，致使机体无法产生胰岛素，主要表现为血清中胰岛素绝对缺乏而引起高血糖，并造成机体一系列代谢紊乱综合征^[1-2]。外源性补充胰岛素、定期血糖监测及饮食控制是目前治疗1型糖尿病患者高血糖的基本治疗方法，然而这些治疗方法不能重建患者血糖的生理性调节，亦不能防治严重低血糖及1型糖尿病的长期并发症。

胰岛移植通过增加1型糖尿病患者体内分泌胰岛素细胞的数量，从而达到减少患者对外源性胰岛素的依赖、有效控制血糖和防治糖尿病长期并发症的目的，甚至根治糖尿病^[3]。胰岛移植对于合并低血糖感知障碍、严重低血糖发作的1型糖尿病患者是一种安全有效的治疗方法。本文就胰岛移植供受体选择、胰岛细胞的分离纯化及胰岛移植、胰岛移植后的免疫抑制治疗、胰岛移植后的监测指标、胰岛移植临床应用的现状以及面临的挑战做一综述。

1 胰岛移植供受体选择

1.1 胰岛移植供体选择标准

胰腺移植供体的选择是胰岛分离纯化和保证移植治疗效果的关键，目前供体大多来自心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)。胰腺移植供体选择标准包括：(1) 年龄20~50岁；(2) 体质量指数(body mass index, BMI) < 30 kg/m²；(3) 血糖水平正常^[4]。

获取供体的胰腺器官时，术者必须在保证胰腺被膜完整的情况下尽量缩短手术操作时间，并在主动脉阻断前使

胰腺富氧血流最大化，整体移除的胰腺保存在4℃的威斯康星大学保存液。由于胰腺的内源性蛋白水解酶极易非特异性激活，从而对胰腺组织产生损伤，理论上胰腺应在腹部器官的获取中首先进行，为的是尽可能缩短胰腺缺血时间，尽量降低对胰腺组织的损伤^[5]。

1.2 胰岛移植受体选择标准

单纯胰岛移植受体选择标准包括：(1) 1型糖尿病，年龄18~65岁，病程≥5年；(2) 混合膳食耐量试验中血清C肽刺激缺乏(C肽 < 0.3 ng/mL)；(3) 经胰岛素强化治疗后血糖控制仍不理想；(4) 反复发作严重低血糖(移植前1年中发作≥1次)；(5) 感知低血糖能力下降，且满足Clarke评分≥4、HYPO评分≥1 047或LI指数≥90%任一评分标准^[3]。

排除标准包括：(1) BMI > 30 kg/m²或体质量≤50 kg；(2) 胰岛素需要量 > 1.0 IU/(kg·d)或 < 15 U/d；(3) 糖化血红蛋白 > 10%；(4) 合并未控制的高血压、妊娠或严重的心脏疾病；(5) 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 80 mL/(min·1.73m²)，存在或既往发生过大量蛋白尿^[3]。

对于肾移植术后需胰岛移植的患者，由于肾移植术后已经进行长期免疫抑制治疗，所以这部分患者的选择标准比单纯胰岛移植的选择标准宽松一些，选择标准包括：(1) 成人1型糖尿病；(2) 混合膳食耐量试验中血清C肽刺激缺乏(C肽 < 0.3 ng/mL)；(3) 血糖控制不理想，严重低血糖发作；(4) 移植肾功能良好；(5) 可耐受当前免

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.01.015

基金项目：2016年高校和医院科研创新平台项目(2016AG100561)

作者单位：528000 广东省佛山市第一人民医院胰腺外科(刘颖, 陈焕伟), 临床研究所(肖平)

作者简介：刘颖, 女, 硕士, 研究方向为胰岛移植, Email: liuying_0210@foxmail.com

通信作者：陈焕伟, 男, 1967年生, 主任医师, 研究方向为器官移植, Email: chwei_fsyyy@163.com

疫抑制治疗。排除标准包括：(1)免疫抑制治疗中泼尼松 > 10 mg/d；(2)群体反应性抗体 >50%；(3)BK 病毒感染或有其他活动性机会性感染者 [6]。

2 胰岛细胞的分离纯化及胰岛移植

胰岛细胞的分离纯化需要在药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice,GMP) 实验室中进行,这是胰岛移植的关键步骤,也是决定胰岛移植成败的关键所在。胰岛细胞的分离纯化过程需要 5~7 h 多步骤多人员的密切合作,首先将胶原酶消化后的胰腺进行连续密度梯度离心,离心纯化后的胰岛细胞在体外培养 24~72 h 后,对其进行状态评估和质量检测,确保有足够数量且富有活力的胰岛细胞安全地移植入受体。随着分离纯化技术的日益成熟,各移植中心胰岛分离的成功率和质量已明显提高,在一些经验丰富的移植中心胰岛分离率最高可达 89% [7]。

1999 年 Bretzel 等首次在肝门静脉内输注胰岛细胞,成功提高了胰岛细胞的存活率。在超声引导下定位,导管经皮穿刺至肝门静脉,门静脉压力监测下通过重力闭合系统缓慢输注胰岛细胞,输注结束后使用止血密封胶对穿刺道进行封闭。临床上多采取这种胰岛移植方法,其相关并发症包括出血和门静脉血栓,严格执行肝素化和封闭穿刺道可降低胰岛移植相关并发症的发生率。

理想的胰岛移植部位要求手术操作简单、移植成功率高、并发症少、移植物存活率高并且便于取材活检。肝门静脉内的胰岛移植物存在缺氧、不能完全血管化、经血液介导的炎症反应等问题,限制了胰岛细胞的功能,因此该部位并不是最理想的胰岛移植部位。目前,对其他潜在的移植部位包括肾被膜下、骨髓、肠系膜等的相关研究多停留在动物实验的水平,缺乏临床操作可行性上的验证。

3 胰岛移植后的免疫抑制治疗

胰岛移植术后的免疫排斥反应可导致部分胰岛移植物失活,胰岛移植受体需要进行免疫抑制治疗。2000 年前,肾上腺皮质激素(激素)是免疫抑制方案的主要组成部分,但其存在致糖尿病的风险且会损害胰岛移植物 [8],导致胰

岛移植成功率较低。2000 年至 2006 年胰岛移植受体采用的是 Edmonton 免疫抑制方案(达克珠单抗、西罗莫司和低剂量他克莫司),虽然胰岛移植成功率有所提高,但随着时间的延长,50%~80% 的患者胰岛移植物逐渐丢失、胰岛功能恶化 [9],甚至需要恢复外源性胰岛素的治疗。

随着免疫排斥剂的更新换代,胰岛移植采用的免疫抑制方案有了相应的更新配伍。目前临床上多采用 Hering 等 [10] 提出的免疫抑制方案(图 1),该方案进一步提高了胰岛移植的成功率。Shapiro [11] 使用阿伦单抗、依那西普进行免疫诱导,联合他克莫司、吗替麦考酚酯维持免疫抑制,发现采用该免疫抑制方案的胰岛移植受体耐受性较好,且获得较高的移植术后 5 年胰岛素脱离率。

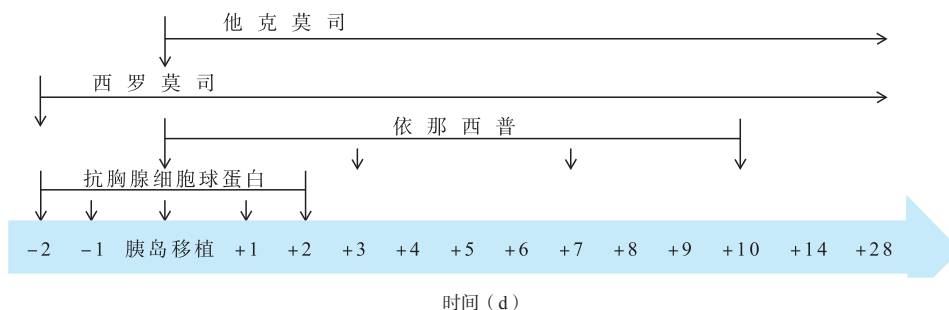
近年来,单克隆抗体药物因其高度特异性、高效性等优点发展迅速,靶向免疫细胞共刺激受体、黏附分子、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4 免疫球蛋白(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 immunoglobulin,CTLA-4Ig)、利妥昔单抗等在一些临床试验中也得到较好的验证 [12-13]。

4 胰岛移植后的监测指标

胰岛移植最主要的目的是稳定受体血糖,减少或停止外源性胰岛素治疗,降低低血糖发生率及严重程度,降低微血管并发症发生率,提高受体的生活质量。目前临床上胰岛移植后胰岛功能的监测指标主要包括外源性胰岛素减少比例、糖化血红蛋白、平均血糖波动幅度和 C 肽水平等。近年来有研究者报道血浆谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase,GAD) 65 也可作为门静脉胰岛移植后早期移植物丢失的标志,但缺乏进一步研究验证其临床效用 [14]。

5 胰岛移植临床应用的现状以及面临的挑战

1980 年首次报道了同种异体胰岛移植治疗 1 型糖尿病成功的案例,至 20 世纪末共 267 例受体接受胰岛移植,然而移植后 1 年完全脱离胰岛素治疗的受体仅 9%。2000 年 Shapiro 等 [8] 报道了 7 例 1 型糖尿病患者进行胰岛移植并使用 Edmonton 免疫抑制方案治疗的效果,7 例受体完全脱离胰岛素治疗均达到 1 年以上。这项研究成果在胰岛移植



诱导方案: 抗胸腺细胞球蛋白 + 依那西普; 维持方案: 西罗莫司(若受体不耐受该药的不良反应可换为吗替麦考酚酯) + 他克莫司

图 1 胰岛移植后的免疫抑制方案 [10]

Figure 1 Immunosuppressive regimen after islet transplantation

领域具有里程碑式的研究意义。Barton 等^[15]对 1999 年至 2010 年期间行胰岛移植的 677 例受体进行回顾性分析,结果显示 2007 年至 2010 年期间行胰岛移植的受体术后 3 年胰岛素独立率明显升高。Lablanche 等^[16]的研究也显示 1 型糖尿病患者行胰岛移植术后 5 年内,58% 的患者糖化血红蛋白 <7% 且无严重低血糖发作。2016 年 Hering 等^[3]进行的 CIT07 临床试验结果显示,与 2006 年的 CIT 临床试验结果比较,1 型糖尿病患者胰岛移植后 2 年胰岛素独立率明显升高,并发症发生率降低^[3,17]。由于我国缺乏临床胰岛移植研究相关的登记制度,胰岛移植相关的临床数据尚不完善。虽然我国缺乏胰岛移植的大型临床研究数据,但近年来也有相关研究显示胰岛移植可使受体在移植后 3 年脱离胰岛素治疗或减少其外源性胰岛素用量,能减少致命性低血糖的发作,明显改善受体的微血管病变^[18]。

胰岛移植在临床的广泛应用受到供体短缺、移植后移植物功能丧失、免疫排斥反应等挑战,其他来源的胰岛细胞(如干细胞诱导分化为产胰岛素细胞、异种胰岛细胞)、胰岛微囊化技术、新型抗排斥药物及配伍等正在进一步研究。

6 小 结

胰岛移植治疗 1 型糖尿病最理想状态是达到胰岛素独立,即不需要外源性胰岛素的治疗。胰岛移植后 1 年脱离胰岛素治疗的糖尿病受体高达 70% ~ 80%,5 年后这一比例明显下降,糖尿病受体虽然需要再次恢复外源性胰岛素治疗,但其胰岛素用量和血糖波动明显减小、糖化血红蛋白水平趋于正常化、生活质量明显改善。

尽管胰岛移植已显示出重要的临床应用价值,但仍存在一些问题有待进一步研究和解决。近年来随着胰岛移植技术的日趋成熟,其他来源的胰岛细胞的研究发展,胰岛移植有望成为 1 型糖尿病治疗的标准方法之一。

参考文献:

- [1] ATKINSON MA, EISENBARTH GS, MICHELS AW. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):69-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
- [2] 王西亮,蔡志明,牟丽莎. MicroRNA 在糖尿病诊断和胰岛移植监测中的研究进展[J]. *器官移植*, 2018,9(1):79-82. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.012.
WANG XL, CAI ZM, MOU LS. Research progress of microRNA in diagnosis of diabetes mellitus and monitoring of islet transplant allograft[J]. *Organ Transplant*, 2018,9(1):79-82. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.012.
- [3] HERING BJ, CLARKE WR, BRIDGES ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1230-1240. DOI: 10.2337/dc15-1988.
- [4] KIN T, O'GORMAN D, SCHROEDER A, et al. Human islet distribution program for basic research at a single center[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(9):3195-3197. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.10.003.
- [5] SHAPIRO AM, POKRYWCZYNSKA M, RICORDI C. Clinical pancreatic islet transplantation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(5):268-277. DOI: 10.1038/nrendo.2016.178.
- [6] MUJTABA M, FRIDELL J, SHARFUDDIN A, et al. BK virus nephropathy in simultaneous pancreas kidney transplant: a potentially preventable cause of kidney allograft loss[J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(2):E87- E93. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01599.x.
- [7] RICORDI C, GOLDSTEIN JS, BALAMURUGAN AN, et al. National institutes of health-sponsored clinical islet transplantation consortium phase 3 trial: manufacture of a complex cellular product at eight processing facilities[J]. *Diabetes*, 2016, 65(11):3418-3428.
- [8] SHAPIRO AM, LAKEY JR, RYAN EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(4):230-238.
- [9] NANJI SA, SHAPIRO AM. Islet transplantation in patients with diabetes mellitus: choice of immunosuppression[J]. *BioDrugs*, 2004, 18(5):315-328.
- [10] HERING BJ, KANDASWAMY R, ANSITE JD, et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes[J]. *JAMA*, 2005, 293(7):830-835.
- [11] SHAPIRO AM. Strategies toward single-donor islets of Langerhans transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(6):627-631. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32834c8b84.
- [12] EL KHATIB MM, SAKUMA T, TONNE JM, et al. β -Cell-targeted blockage of PD1 and CTLA4 pathways prevents development of autoimmune diabetes and acute allogeneic islets rejection[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(5):430-438. DOI: 10.1038/gt.2015.18.
- [13] KLEFFEL S, VERGANI A, TEZZA S, et al. Interleukin-10⁺ regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40⁺ B cells to maintain tolerance to islet autoantigens[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1):158-171. DOI: 10.2337/db13-1639.
- [14] LING Z, DE PAUW P, JACOBS-TULLENEERS-THEVISSSEN D, et al. Plasma GAD65, a marker for early β -cell loss after intraportal islet cell transplantation in diabetic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6):2314-2321. DOI: 10.1210/jc.2015-1216.
- [15] BARTON FB, RICKELS MR, ALEJANDRO R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7):1436-1445. DOI: 10.2337/dc12-0063.
- [16] LABLANCHE S, BOROT S, WOJTUSCISZYN A, et al. Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets within the Swiss-French GRAGIL network[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1714-1722. DOI: 10.2337/dc15-0094.
- [17] SHAPIRO AM, RICORDI C, HERING BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(13):1318-1330.
- [18] 姚豫桐,魏玲玲,杨卯竹,等. 同种异体胰岛移植治疗 1 型糖尿病 10 例及随访观察 3 年的临床研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2016,37(2):90-94. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.02.006.
YAO YT, WEI LL, YANG MZ, et al. Allograft islets transplantation for type 1 diabetes mellitus and 3-year follow-up: 10 cases report[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2016,37(2):90-94. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.02.006.

(收稿日期:2018-10-08)
(本文编辑:石梦辰 吴秋玲)