

• 研究报告 •

胰岛移植治疗胰腺移植术后移植物失功一例

胡安斌 廖文尉 凌象超 朱晓峰 刘芙蓉 章诚 何晓顺

中山大学附属第一医院器官移植科 广东省器官捐献与移植免疫重点实验室 广东省器官移植国家科技合作基地, 广州 510080

通信作者: 胡安斌, Email: anbinhu@163.com

【摘要】 近年, 胰岛移植因其分离技术和移植方案的进步, 已成为糖尿病晚期根治性治疗的有效方法, 也成为胰腺移植失败后可靠的补救手段。我们对一例胰肾联合移植术后移植胰腺失功切除后患者, 施行了补救性的同种异体胰岛移植, 取得了较好疗效, 现汇报并探讨如下。

【关键词】 胰岛移植; 胰腺移植; 糖尿病肾病

基金项目: 国家自然科学基金(81672998, 81371693, 81172831), 广州市产学研协同创新重大专项(2014Y2-00506), 广东省科技计划(2017A010105016, 2013B010404016, 2012B031800257), 广东省自然科学基金(S2013010015935)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.012

目前认为, 胰岛移植是继胰腺移植后另一根治性治疗晚期糖尿病的有效方法, 自 2000 年以来有超过 1 500 位受者施行了胰岛移植^[1]。胰岛移植自 1974 年首例实施^[2], 早期发展缓慢, 其后经过阶段式创新有了较大进展, 1986 年 Ricordi 发明胰岛分离新方案^[3], 2000 年埃德蒙多无激素移植新方案^[4], 2008 年北美多中心临床实验^[5], 目前已经证实胰岛移植是一种安全、简单、有效的治疗手段。相比胰岛移植, 胰腺移植效果较好, 但手术风险较大, 特别是移植胰腺失功后再次胰腺移植风险更大^[6], 在这种情况下胰岛移植因其风险较小的优点, 可以作为胰腺移植的补充性治疗选择。目前胰腺移植后胰岛移植的病例全球报道还为数不多^[7], 本中心具有多年胰腺移植经验, 近期开展胰岛移植, 因此可对二者结合互补情况进行研究, 现将施行的 1 例胰岛移植补救性治疗胰腺移植失败受者情况报道如下。

资料与方法

一、病例资料

受者男性, 58 岁, 因糖尿病肾病, 糖尿病视网膜膜血管出血激光治疗后, 肾功能衰竭血液透析后于 2017 年 5 月在我院行胰肾联合移植术, 手术经过顺利, 术后早期移植肾脏和胰腺功能恢复正常, 胰岛功能 C 肽最高 1.6 nmol/L。但术后 2 周移植胰腺功能减退, 受者血糖控制不佳, C 肽明显降低至 <0.1 nmol/L, CT 和超声检查显示移植胰腺实质血流减少呈缺血性改变, 胰腺供应动脉(腹腔干和肠系膜上动脉)入胰腺血流正常, 回流静脉无显示。会诊认为移植胰腺血栓形成, 无法保守治疗, 遂于 2 周后行移植胰腺切除术。术后移植肾功能正常, 按肾移植常规予以抗排斥治疗并定期复查, 方案为他克莫司+霉酚酸酯二联维持抗排斥治疗, 肌酐维持在 140 μ mol/L, 他克莫司的血药浓度在 6~8 μ g/L 左右。

受者在移植胰腺切除后, 血糖难以控制, 并出现中度腔隙性脑梗塞(单侧肢体麻木, 单侧下肢行走不稳)。经本科室和本院内分泌内科、神经内科联合调整治疗方案, 给予抗凝药物治疗和胰岛素控制血糖(每天三餐前短效及睡前长效胰岛素治疗, 每日胰岛素用量 60 IU), 血糖仍大幅波动于 2~20 mmol/L 之间, 呈糖尿病晚期血糖脆性状态, 且自觉视物模糊、行走不稳等眼部和脑血管并发症进展。受者检查空腹 C 肽 0.029 nmol/L(正常 0.4~1.7 nmol/L), 群体反应性抗体检测(PRA)阴性。为进一步治疗糖尿病及其相关并发症, 经多学科讨论决定行同种异体胰岛移植, 以在低手术风险情况下再次达到胰岛功能替代的效果。

二、胰岛移植治疗情况

供者胰岛由同血型脑死亡器官捐献供者捐献胰腺分离获得。2017 年 12 月 28 日, 获取供者胰腺后在胰岛制备实验室分离并纯化胰岛, 共分离获得高纯度的同种异体胰岛 62 万当量(IEQ), 培养后移植前为 55 万 IEQ, 活性 98%, 葡萄糖刺激实验指数(GSI)2.4, 整体纯度(高中低平均计算)50%, 组织量 4.5 ml, 微生物及内毒素检测阴性。经检测评估, 胰岛活力、数量及纯度等指标均符合移植要求。

受者于 2017 年 12 月 29 日在局麻下行同种异体胰岛移植。首先行超声引导下门静脉穿刺, 再经放射介入置入 4F 导管于门静脉主干, 造影检测门静脉血流充盈良好, 压力正常无返流。将准备好的胰岛悬液经门静脉置管缓慢注入肝脏门静脉, 胰岛悬液经门静脉注射移植过程约 60 min, 术前测得门静脉压力为 10 mmHg, 术中检测门静脉压力最高为 14 mmHg, 术后测得门静脉压力为 13 mmHg, 术中血糖稳定在 5~10 mmol/L, 未出现因胰岛破坏而导致的低血糖。移植结束后, 肝脏穿刺通道用圈套封堵, 预防术后出血。

免疫抑制诱导及维持方案: 术前 2 h 应用巴利昔单抗

20 mg 一次,依那西普 50 mg 一次,按肾移植免疫抑制方案继续应用他克莫司和霉酚酸酯,术后第 3、7 d 再各用一次 25 mg 依那西普,第 4 d 加用一次 20 mg 巴利昔单抗。

三、胰岛移植后疗效观察

术后继续应用胰岛素并将空腹血糖控制于 4~7 mmol/L,以避免高血糖过早刺激胰岛。另外,术后 2 d 持续静脉泵入肝素抗凝,维持活化部分凝血活酶时间(APTT) 45~50 s 左右,预防门脉及肝窦内血栓形成,后者会严重影响移植胰岛血管化及生长。

术后胰岛功能恢复方面,空腹 C 肽在术后第 1 d 出现短暂释放高峰后下降,第 7 天开始上升并在第 10 d 达到正常水平 0.4 nmol/L,其后可保持在稳定状态。外源性胰岛素应用方面,受者于术后第 5 天停用静脉胰岛素改为皮下注射,并减少胰岛素用量,术后第 4 周开始可完全停用胰岛素 2~6 d,间断性每天应用皮下注射胰岛素 6~10 IU,较术前每天 60 IU 大幅降低。血糖方面,受者在胰岛移植术后血糖水平趋于平稳,保持在 3.6~12.6 mmol/L 之间,未再出现大范围波动。受者诉体力及一般状况好转,单侧肢体麻木及运动状态明显好转,眼部视力情况稳定,另外血肌酐逐渐降至正常,由 140 $\mu\text{mol/L}$ 降至 110 $\mu\text{mol/L}$ 。随访 3 个月,血糖及相关指标均控制良好。(图 1~3)。

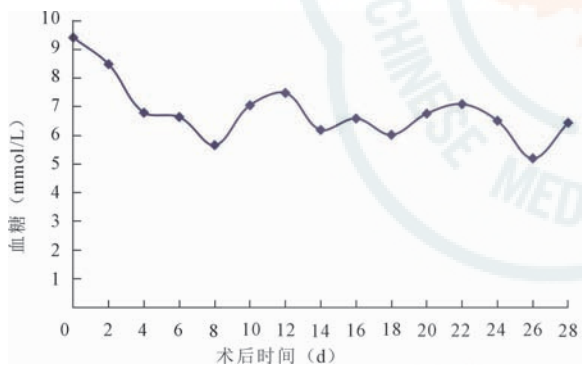


图 1 胰岛移植后血糖水平每天平均值动态情况

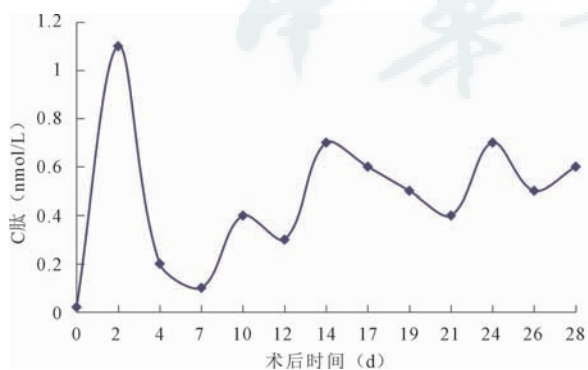


图 2 胰岛移植后胰岛功能标志物 C 肽水平动态情况

讨 论

随着胰岛分离及移植技术进步,近年来胰岛移植治疗晚

期糖尿病效果得到充分肯定,被认为具有简单、安全、有效的优点^[8]。据胰岛移植协作登记处(Collaborative Islet Transplant Registry, CITR)报道,有 65%~100%受者在胰岛移植后可完全脱离胰岛素,3 年脱离率 44%,个别中心报道 5 年脱离率达 60%^[9-10]。当今胰岛移植已在胰岛分离、移植方案、运输保存等方面获得很大进展,成为根治晚期糖尿病的另一有效方法^[1]。

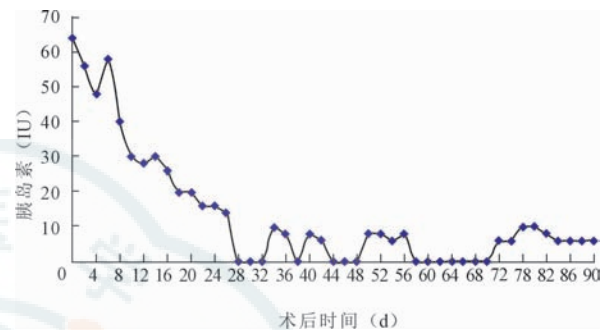


图 3 胰岛移植后胰岛素用量变化情况

胰腺移植手术失败或者胰腺失功后,再次胰腺移植手术风险明显增大^[11]。本例受者移植胰腺切除后,髂窝血管及肠道移植部位创伤较大粘连反应重,对侧髂血管又施行了肾移植,因此再次胰腺移植手术难度大,风险高。在此种情况下,胰岛移植可凭其简单、安全、有效的优点而起到补救治疗作用。胰岛移植仅需经皮肝穿刺门静脉途径注射,手术创伤小,不涉及原手术部位,因此该例受者选择胰岛移植作为补救性治疗。

经肝门静脉途径移植仍是目前胰岛移植最常用的方式,本例采用了超声和放射介入联合门静脉穿刺置管,穿刺精准创伤更小,同时可以动态观测胰岛移植入门静脉过程。免疫抑制方面,围手术期仍宜适当加强抗排斥治疗,利用巴利昔单抗免疫诱导和依那西普抗炎,他克莫司浓度维持在 8~10 $\mu\text{g/L}$,但禁用激素治疗,后者严重影响移植胰岛的再血管化和生长^[4]。

综上,胰岛移植疗效确切,对胰腺移植术后合并胰腺失功或切除胰腺受者,可行胰岛移植补救性治疗,但其确切和长期疗效还有待进一步观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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
- [2] Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, et al. Human islet transplantation: a preliminary report[J]. Transplant proc, 1977, 9(1): 233-236.
- [3] Ricordi C, Finke EH, Lacy PE. A method for the mass isolation of islets from the adult pig pancreas[J]. Diabetes, 1986, 35(6): 649-653. DOI:10.2337/diab.35.6.64.
- [4] 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. DOI: 10. 1056/NEJM200007273430401.
- [5] 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.
- [6] Siskind E, Maloney C, Jayaschandan V, et al. Pancreatic retransplantation is associated with poor allograft survival; an update of the united network for organ sharing database[J]. Pancreas, 2015, 44 (5): 769-772. DOI: 10. 1097/MPA. 0000000000000330.
- [7] Andres A, Livingstone S, Kin T, et al. Islet-after-failed-pancreas and pancreas-after-failed islet transplantation: two complementary rescue strategies to control diabetes[J]. Islets, 2015, 7 (6): e1126036. DOI: 10. 1080/19382014. 2015. 1126036.
- [8] Zinger A, Leibowitz G. Islet transplantation in type 1 diabetes: hype, hope and reality-a clinician's perspective[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30 (2): 83-87. DOI: 10. 1002/dmrr. 2484.
- [9] Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP, et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory[J]. Arch Endocrinol Metab, 2015, 59 (2): 161-170. DOI: 10. 1590/2359-3997000000030.
- [10] Maffi P, Secchi A. Clinical results of islet transplantation[J]. Pharmacol Res, 2015, 98: 86-91. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2015. 04. 010.
- [11] Qi M, Kinzer K, Danielson KK, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets; the UIC experience[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(5):833-843. DOI:10. 1007/s00592-014-0627-6.

(收稿日期:2019-05-08)

