

# 同种异体胰岛移植治疗成人晚期糖尿病 早期疗效观察

胡安斌 凌象超 段金良 廖文尉 朱晓峰 何晓顺 刘芙蓉 白芳

中山大学附属第一医院器官移植科, 广州 510080

通信作者: 胡安斌, Email: anbinhu@163.com

**【摘要】** **目的** 探讨同种异体胰岛移植治疗成人晚期糖尿病的安全性和有效性。**方法** 对4例成人受体施行了5例次同种异体胰岛移植。选用同血型成人脑死亡胰腺供体, 在GMP实验室制备胰岛, 通过门静脉途径将移植胰岛悬液30~60 min内注射移植入受体肝脏内。免疫抑制方案采用巴利昔单抗+他克莫司+吗替麦考酚酯三联, 并应用肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 单抗抑制移植后炎症反应。术后暂时应用胰岛素控制血糖, 并根据血糖情况调整胰岛素用量减量直至停用。**结果** 4例晚期糖尿病患者共施行了5次胰岛移植, 其中1例患者施行了2次胰岛移植。手术过程均顺利, 术中血糖及门静脉压力稳定。术后继续应用外源性胰岛素控制血糖(4~12 mmol/L), 4例次患者(包括2次胰岛移植患者)在第3~4周开始停用胰岛素, 另外1例患者未完全停用胰岛素但用量较前减少74%。所有患者胰岛移植术后未再出现低血糖反应。3例患者C肽水平术后2~3周达到正常范围, 1例患者(胰岛素未脱离)保持在0.45~0.6  $\mu\text{g/L}$ (0.15~0.2 nmol/L)。另外, 1例患者在停用胰岛素半年后再次出现血糖升高, 遂行第2次胰岛移植, 再次移植后10 d停用胰岛素。3例次术后肝脏穿刺口出血, 其中2例次即行超声射频消融止血, 1例次出血自行停止, 未发现其他并发症。**结论** 同种异体胰岛移植治疗晚期糖尿病疗效确切, 创伤小、安全性高, 值得进一步推广, 远期疗效及维护治疗方法尚需进一步观察。

**【关键词】** 胰岛移植; 糖尿病; 早期疗效

**基金项目:** 国家自然科学基金(81672998, 81371693, 81172831); 广东省科技计划(2017A010105016, 2013B010404016); 广东省自然科学基金(2019A1515011364, S2013010015935); 广州市产学研协同创新重大专项(2014Y2-00506)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191012-02204

## Early efficacy of islet transplantation in the treatment of adult advanced diabetes

Hu Anbin, Ling Xiangchao, Duan Jinliang, Liao Wenwei, Zhu Xiaofeng, He Xiaoshun, Liu Furong, Bai Fang  
Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Hu Anbin, Email: anbinhu@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the safety and efficacy of islet transplantation for patients with advanced diabetes. **Methods** Five cases of islet allotransplantation were performed on 4 adult recipients. The same blood type adult brain-dead pancreas donors were selected and the islets were prepared in GMP laboratory. The prepared islet suspension was slowly injected into the liver of the recipients within 30–60 minutes. The immunosuppressive regimen was a combination of basiliximab, tacrolimus and mycophenolate mofetil and TNF-alpha monoclonal antibody was used to reduce the post-transplant inflammatory response. Insulin was temporarily applied to control blood glucose after surgery, and the dosage of insulin was adjusted to decrease according to the blood glucose level until it was discontinued. **Results** A total of 5 islet transplants were performed in 4 patients, including 1 patient who received the second islet transplantations. All operations were succeed and the blood glucose and portal pressure were stable during the operation. Exogenous insulin was continued to keep blood glucose level stable (4–12 mmol/L) after surgery. Four cases (including the one who received two islet transplantation) started to stop using insulin at the third to fourth week, and the insulin dosage of the other case was 74% lower than that before the operation, and no hypoglycemic reaction occurred in all patients after islet transplantation. The C-peptide

level in 3 patients reached the normal range, and the level in one patient with type I diabetes (without insulin release) remained at 0.45–0.6  $\mu\text{g/L}$  (0.15–0.2 nmol/L). In addition, one patient showed a rise in blood glucose again and continued to use insulin half a year after insulin discontinuation. Then, he was performed the second islet transplantation which showed good effect and stopped taking insulin in 10 days after surgery. There were 3 cases of liver puncture bleeding after operation, of which 2 cases were treated with ultrasound radiofrequency ablation to stop bleeding, 1 case stopped spontaneously, and no other complications were found. **Conclusions** Islet transplantation is effective in the treatment of advanced diabetes patients with small trauma and high safety, which is worthy of more promotion. Long-term efficacy and maintenance therapy still need further investigation.

**【Key words】** Islet transplantation; Diabetes; Early effect

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81672998, 81371693, 81172831); Science and Technology Project of Guangdong Province (2017A010105016, 2013B010404016); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2019A1515011364, S2013010015935); Major Project of Collaboration and Innovation of Guangzhou City (2014Y2-00506)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191012-02204

目前认为,胰岛移植是继胰腺移植后可以根治性治疗晚期糖尿病的另一有效方法。首例胰岛移植于 1974 年实施<sup>[1]</sup>,早期因效果欠佳一直影响其发展,其后经过几个阶段式创新发展,1986 年 Ricordi 发明胰岛分离新方案<sup>[2]</sup>,2000 年 Edmonton 无糖皮质激素免疫抑制新方案<sup>[3]</sup>,2008 年北美多中心临床试验<sup>[4]</sup>,目前胰岛移植已经证明是一种安全、简单、有效的治疗手段,已有超过 1 500 例患者施行了胰岛移植<sup>[5]</sup>。本研究为中山大学附属第一医院器官移植中心在胰腺移植治疗晚期糖尿病的成功经验基础上<sup>[6]</sup>,于 2017 年开展了胰岛移植,至 2019 年 9 月已实施 5 例次胰岛移植,现将临床病例分析结果报道如下。

## 对象与方法

1. 临床资料:本组 4 例糖尿病患者,包括 1 型糖尿病 2 例和 2 型糖尿病 2 例,其中 1 例行 2 次胰岛移植。其中 2 例为糖尿病肾功能衰竭行胰肾移植术后/移植胰腺切除后(其中 1 例施行 2 次胰岛移植),1 例为糖尿病肾功能衰竭单纯行肾移植术后,1 例为 1 型糖尿病伴低血糖事件频发(每周 2~3 次)(表 1)。本研究得到医院新技术临床应用伦理委员会的批准(2018-01)和患者的知情同意。

2. 胰岛获取:胰岛移植均选用成年同血型脑死亡供体捐献的胰腺,供者年龄 20~40 岁,胰岛功能正常,获取胰腺均采用腹部器官联合快速切取技术,热缺血时间为 2.5~4 min,冷缺血时间为 6~10 h。胰岛制备在 GMP 实验室以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 6~12 h 后对其进行状态评估和检测,获取高纯度和高活性的胰岛以备施行胰岛移植。

3. 胰岛移植:5 例次胰岛移植,1 例为超声引导并经 X 线造影监测下行经皮肝门静脉穿刺置管,4 例为单纯超声引导下经皮肝穿刺门静脉置管,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 30~60 min,术前、术中监测门静脉压力及血糖。

4. 免疫抑制:术前 2 h 应用巴利昔单抗 20 mg、依那西普 50 mg 免疫诱导和抗炎,术后应用他克莫司和霉酚酸酯维持,术后第 3、7 天再各用 1 次 25 mg 依那西普,第 4 天加用 1 次 20 mg 巴利昔单抗。

5. 术后观察项目:术后用动态血糖监测仪每 1 h 监测血糖,隔天测空腹 C 肽、血常规、肝肾功能、免疫抑制剂 FK506 血药浓度等,术后 1 周内超声监测肝脏和门静脉系统。

## 结 果

1. 胰岛分离及纯化情况:5 次分离制备胰岛均成功,胰岛数量 28~55 万 IEQ[300  $\mu\text{m}$  相当于 1 个当量(IEQ)],纯度 70%~95%,活性 90%~99%,组织量 4.0~5.0 ml,病原学及内毒素检测均为阴性。移植前用 250 ml 离心管或输液袋暂时储存胰岛悬液,并按照受者体重加入肝素抗凝(70 U/kg)(表 2)。

2. 术后胰岛功能及糖代谢情况:所有患者术后血糖平稳,未再出现严重低血糖,1 例次患者完全撤除胰岛素,3 例次间断性撤除胰岛素,1 例次未能撤除胰岛素但用量明显减少。4 例次患者空腹 C 肽均达到正常水平,1 例 1 型糖尿病患者(未撤除胰岛

表1 5例次胰岛移植受者术前资料

受体	年龄 (岁)	性别	糖尿病类型	术前手术情况	糖化血红蛋白 (%)	术前胰岛素用量 (U/d)	空腹C肽 ( $\mu\text{g/L}$ )
患者A	59	男	1型	胰肾联合移植, 移植胰腺切除术后	7.1	60~70	0.087
患者B	26	男	1型	无	9.1	50~60	<0.009
患者C	49	男	2型	肾移植术后	6.9	70~80	0.398
患者D1	56	男	2型	胰肾联合移植, 移植胰腺切除术后	7.4	40~60	1.609
患者D2	56	男	2型	胰肾联合移植, 移植胰腺切除术后; 胰岛移植术后	6.8	20~30	0.703

表2 5例次胰岛移植供体资料

供体	捐献类型	胰岛细胞数量	胰岛纯度(%)	胰岛活力(%)	病原学检测	内毒素检测
A	DCD	55万 IEQ	95	98.0	阴性	阴性
B	DCD	28万 IEQ	70	90.0	阴性	阴性
C	DCD	38万 IEQ	80	90.0	阴性	阴性
D1	DCD	40万 IEQ	95	99.0	阴性	阴性
D2	DCD	38万 IEQ	90	97.7	阴性	阴性

注: IEQ为1个当量(300  $\mu\text{m}$ 相当于1个当量)

素者)空腹C肽保持在0.45~0.6  $\mu\text{g/L}$  (0.15~0.2 nmol/L), 本院正常范围为0.4~1.7 nmol/L (图1~2)。

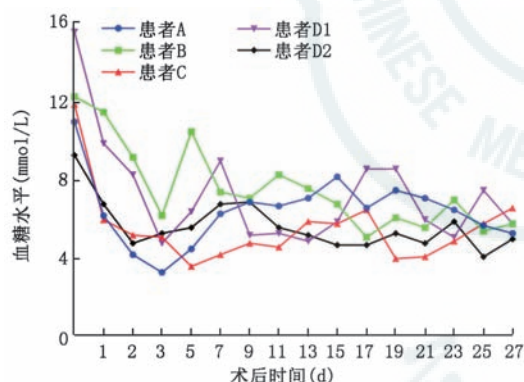


图1 胰岛移植后空腹血糖水平每天平均值动态情况

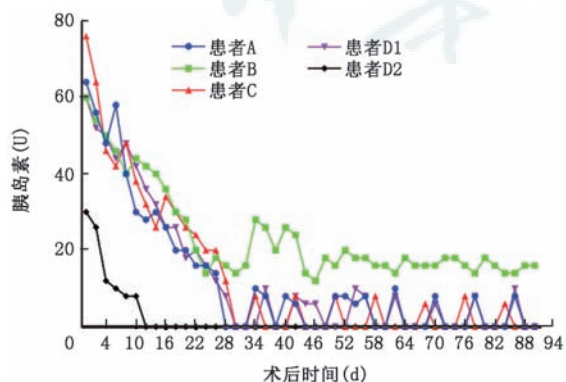


图2 胰岛移植后胰岛素用量变化情况

患者A术后血糖稳定, 逐渐降低外源性胰岛素用量, 第4周开始间断性撤除胰岛素。术后3个月

血糖平稳在5.3~7.1 mmol/L, 胰岛素间断性使用6~10 U/d, 空腹C肽于术后第12天达到正常范围, 术后3个月糖化血红蛋白浓度5.4%。

患者B术后血糖稳定未再出现低血糖, 随访3个月后血糖平稳在5.7~7.6 mmol/L, 胰岛素较前用量减少约2/3为14~16 U/d, 空腹C肽于术后第5天升高后保持在0.45~0.6  $\mu\text{g/L}$  (0.15~0.2 nmol/L), 术后3个月糖化血红蛋白浓度6.4%。

患者C术后血糖稳定并逐渐降低外源性胰岛素用量, 第5周间断性撤除胰岛素, 随访3个月血糖明显平稳在4.1~6.6 mmol/L, 胰岛素间断性使用8 U/d, 空腹C肽于术后第8天升高后保持在正常范围, 术后3个月糖化血红蛋白浓度5.9%。

患者D术后第5周间断性撤除胰岛素, 随访3个月空腹血糖平稳在5.1~7.5 mmol/L, 胰岛素间断性使用6~10 U/d, 空腹C肽于术后第8天升高后保持在正常范围内, 术后3个月糖化血红蛋白浓度6.4%。半年后血糖控制不稳定, 遂行第2次胰岛移植, 术后第10天完全停用胰岛素, 随访3个月血糖正常, 空腹C肽于术后第3天升高后保持在正常范围, 术后糖化血红蛋白浓度5.0%。

3. 术后并发症的发生情况: 5例次受者移植术中门静脉压力均有一过性升高, 最高值分别为14、26、14、16、20 mmHg, 术后门静脉压均降至正常。术后超声未发现门静脉血栓形成, 肝功能正常。首例患者A(X线造影监测置管)术后肝脏穿刺口出血, 术后1 d出血自行停止未再处理, 另2例次(均



为同一患者 D, 超声引导置管) 术后发现肝脏穿刺口出血即行超声射频消融止血, 其余未发现外科并发症。

## 讨 论

近年来胰岛移植技术发展迅速, 效果得到肯定, 被评价为具有简单、安全、有效的优点<sup>[7-8]</sup>。2015 年据胰岛移植协作登记处 (CITR) 报道, 65%~100% 患者在胰岛移植后可完全脱离胰岛素, 3 年脱离率为 44%<sup>[9]</sup>, 单中心报道 5 年脱离率可达 60%<sup>[10]</sup>。2016 年美国多中心研究报道, 所有 1 型糖尿病受者在行胰岛移植 12 年后仍有胰岛功能<sup>[11]</sup>。

作为根治晚期糖尿病的胰岛功能替代两大技术, 胰腺移植和胰岛移植 50 年来相互伴随、协同发展。前者优点为效果确切, 但手术风险大、术后管理复杂, 对患者身体条件要求也高, 一旦失败对患者影响很大甚至有生命危险<sup>[12]</sup>。后者去除了高风险的胰腺外分泌因素, 经门静脉注射微创移植, 对患者影响小, 但疗效尚有一定不稳定性, 部分患者需行 2~3 次胰岛移植才能达到治疗目标。

经肝门静脉移植是目前国内外最常见的胰岛移植方式, 肝脏体积较大, 肝窦空间可以容纳胰岛生存, 但有可能导致肝脏穿刺部位出血和门静脉栓塞并发症<sup>[13]</sup>。本组 5 例次患者中, 3 例发生穿刺部位出血, 均经治疗后控制。术后连续监测肝功能和门静脉超声未见明显异常。

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<sup>[14]</sup>, 而胰岛移植作为胰腺移植的良好互补, 则可起到很好的补救治疗作用。

胰岛移植的免疫方案, 根据 Edmonton 方案及后续多个改良方案, 目前一般分为无激素免疫诱导、抗炎、免疫维持等部分, 具体采用巴利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白、依那西普、他克莫司+西罗莫司/吗替麦考酚酯等<sup>[15]</sup>。本研究联合采用巴利昔单抗、依那西普免疫诱导, 采用他克莫司+吗替麦考酚酯进行免疫维持, 获得了较好疗效。本组患者胰岛移植后达到较好治疗效果, 但胰岛移植涉及胰岛分离、培养、移植后再血管化以及免疫反应等多个因素, 其长期血糖控制及糖尿病并发症改善等情况, 还有待于进一步研究和观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, et al. Human islet transplantation: a preliminary report[J]. *Transplant Proc*, 1977, 9(1): 233-236.
- [2] 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.35.6.649.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] 廖文尉, 章诚, 何晓顺, 等. 胰肾联合移植八例早期疗效观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(12): 748-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.12.009.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Maffi P, Secchi A. Clinical results of islet transplantation[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 98: 86-91. DOI: 10.1016 / j.phrs.2015.04.010.
- [10] 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.
- [11] Brennan DC, Kopetskie HA, Sayre PH, et al. Long-term follow-up of the edmonton protocol of islet transplantation in the united states[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(2): 509-517. DOI: 10.1111/ajt.13458.
- [12] Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allogeneic transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy[J]. *Surgery*, 1967, 61(6): 827-837.
- [13] Maffi P, Scavini M, Socci C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study[J]. *Rev Diabet Stud*, 2011, 8(1): 44-50. DOI: 10.1900/rds.2011.8.44.
- [14] Rudolph EN, Finger EB, Chandolias N, et al. Outcomes of pancreas retransplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(2): 367-374. DOI: 10.1097/tp.0000000000000566.
- [15] Shapiro AM. Strategies toward single-donor islets of Langerhans transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(6): 627-631. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32834cfb84.

(收稿日期: 2019-10-12)

(本文编辑: 陈新石)