

胰岛移植的临床与科研现状及展望

刘宝林, 刘世庆, 曹献馥

■背景资料

2000年后, 自EDMONTON方案发表以来, 世界再次掀起胰岛移植研究临床及基础研究的高潮, 但5年以后, 当EDMONTON的5年随访结果发表后, 人们开始审视所作的努力, 使我们再次从基础到临床, 甚至免疫等方面审视及探索胰岛移植未来的方向。

刘宝林, 刘世庆, 曹献馥, 中国医科大学附属盛京医院外科辽宁省沈阳市 110004

刘宝林, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事肝胆胰疾病诊治、结直肠微创外科、肝及胰岛移植等的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30972908

沈阳市科委自然科学基金资助项目, No. F10-205-1-36

作者贡献分布: 刘宝林与刘世庆设计课题及设施; 刘世庆与曹献馥收集、整理、分析数据; 刘世庆与刘宝林撰写草稿, 刘宝林审校稿件。

通讯作者: 刘宝林, 教授, 主任医师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院外科。

liubl55@hotmail.com

电话: 024-96615-31914

收稿日期: 2012-06-29 修回日期: 2012-09-01

接受日期: 2012-10-23 在线出版日期: 2012-11-28

Basic research and clinical application of islet transplantation: Current status and future prospects

Bao-Lin Liu, Shi-Qing Liu, Xian-Kui Cao

Bao-Lin Liu, Shi-Qing Liu, Xian-Kui Cao, Department of Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 30972908; and the Natural Science Foundation of Shenyang Science and Technology Committee, No. F10-205-1-36

Correspondence to: Bao-Lin Liu, Professor, Department of Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. liubl55@hotmail.com

Received: 2012-06-29 Revised: 2012-09-01

Accepted: 2012-10-23 Published online: 2012-11-28

Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease. Although treatment with insulin is effective in most patients with type 1 diabetes mellitus, it can result in severe hypoglycemia which can be even deadly in some patients. Beta cell replacement, which can be achieved by whole pancreas transplantation or isolated islet cell transplantation, is usually used to restore physiologic glucose homeostasis. Compared with pancreas transplantation, islet transplantation has certain advantages. However, there was not a great breakthrough in islet transplantation until 2000 when the Edmonton protocol was published. However, some investigators believe

that progressive graft loss and lack of reproducibility are fatal flaws of the Edmonton protocol. Thus, the protocol needs some improvements. In this article, we briefly describe the Edmonton protocol and its improvements and review the current status and future prospects of islet transplantation.

Key Words: Islet transplantation; Stem cells; Xenotransplantation; Immunologic tolerance

Liu BL, Liu SQ, Cao XK. Basic research and clinical application of islet transplantation: Current status and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(33): 3186-3190

摘要

1型糖尿病是一种慢性自身免疫性疾病, 胰岛素对于绝大多数患者有效, 然而许多1型糖尿病患者有发生严重的低血糖的风险, 甚至危及生命。目前临床上使用β细胞替代治疗的方法来恢复血糖的生理稳态, 包括胰腺移植和胰岛移植。与胰腺移植相比, 胰岛移植有很多优点, 但移植后效果一直不理想, 直至2000年EDMONTON方案的提出才为胰岛移植带来革命性的突破。然而, 一些研究者将移植胰岛的进行性丧失和该方案的不可复制性视为EDMONTON方案的致命缺陷, 因此其需要进行进一步改善。本文将简述EDMONTON方案和对它的改进, 重点讲述胰岛移植的临床和科研现状及展望。

关键词: 胰岛移植; 干细胞; 异种移植; 免疫耐受

刘宝林, 刘世庆, 曹献馥. 胰岛移植的临床与科研现状及展望. *世界华人消化杂志* 2012; 20(33): 3186-3190
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3186.asp>

0 引言

1型糖尿病是一种慢性自身免疫性疾病, 其选择性地破坏胰岛β细胞, 导致胰岛素的绝对缺乏, 从而产生一系列代谢障碍, 尤其会削弱人体的血糖稳态功能^[1]。胰岛素对于治疗1型糖尿病至关重要, 糖尿病的控制和并发症试验(DCCT)证实严格控制血糖能够预防甚至逆转1型糖尿病

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科; 傅志仁, 主任医师, 上海长征医院器官移植科

的长期并发症^[2,3]。然而外源性的胰岛素治疗只能控制血糖水平,不能治愈1型糖尿病,使血糖恢复生理稳态。此外,许多1型糖尿病患者有一定程度的无症状低血糖倾向,即不能感知低血糖的发生,不对这些患者进行严格的血糖控制则有可能导致严重的低血糖,甚至危及生命^[4]。据统计,因1型糖尿病死亡的患者中10%以上是无症状性低血糖导致的^[5]。尽管近年来胰岛素治疗取得了很大的进展,然而无症状性低血糖的发生率在过去20年没有下降^[6]。因此,迫切需要其他治疗方法来解决这一问题。临床上使用 β 细胞替代治疗的方法来恢复血糖的生理稳态,这包括胰腺移植和胰岛移植。目前肾-胰联合移植适用于糖尿病终末期肾病患者,肾移植后胰腺移植适用于已经成功进行肾移植的1型糖尿病患者,对于肾功能正常但有严重的无症状性低血糖和血糖不稳定的患者也可以进行单纯胰腺移植。成功的胰腺移植,可以使患者脱离胰岛素,改善生活质量,减少甚至逆转高血糖相关的并发症(如糖尿病肾病)。然而,胰腺移植是一把双刃剑,不仅为患者带来益处,与之相伴随的是长期服用免疫抑制剂,手术并发症以及移植器官排斥反应^[7]。与胰腺移植相比,胰岛移植手术操作相对简单,围术期并发症率低。同时,胰岛移植的供体来源更加广泛,可以使用不适于胰腺移植的胰腺进行胰岛分离、体外胰岛扩增、或生物工程技术制备胰岛细胞系,并且供体胰岛可以冷冻保存便于运输和贮存。1972年,通过胰岛移植逆转了大鼠的糖尿病,这开启了现代胰岛移植的序幕^[8]。从此,胰岛移植取得了许多重大进展,包括移植部位的选择、胰岛的分离技术等。然而此后近30年间临床胰岛移植的效果并不理想,直至2000年EDMONTON方案的提出才为胰岛移植带来革命性的突破^[9]。本文将简述EDMONTON方案及其改进,重点讲述胰岛移植的临床和科研现状及展望。

1 EDMONTON方案及其改进

1.1 EDMONTON方案 1999年,EDMONTON小组为7位反复发生严重低血糖的1型糖尿病患者进行了胰岛移植,移植后使用达珠单抗行免疫抑制诱导,应用不含糖皮质激素的方案(包括他克莫司和西罗莫司)维持免疫抑制。胰岛移植后1年进行随访,所有的7位患者都脱离了胰岛素,血糖波动减小,且无任何人发生严重的低血糖。2000年EDMONTON方案提出后,在全世界引起

了巨大轰动,极大的增加了人们对应用胰岛移植治疗1型糖尿病的信心^[9]。

1.2 EDMONTON方案面临的问题 2004年EDMONTON小组进行的一项包括65位患者的临床研究随访发现,胰岛移植后患者的 β 细胞功能随着时间进行性丧失。胰岛移植5年后,尽管80%的患者的胰岛仍存在部分功能,但是只有10%完全脱离胰岛素^[10]。2006年一项包括36名患者的国际多中心实验对EDMONTON方案进行验证,不同中心的结果有很大差异。移植1年后随访,只有16位患者完全脱离胰岛素,10位患者的移植物有部分功能,而其余10位患者移植物的胰岛功能完全丧失。移植3年后,只有1位患者完全脱离胰岛素^[11]。

一些研究者将移植胰岛的进行性丧失和该方案的不可复制性视为EDMONTON方案的致命缺陷。意大利的研究者提出他克莫司和西罗莫司可能会抑制 β 细胞的再生,长期使用有肾毒性。此外,胰岛移植失败后所产生的同种抗体可能会影响将来进行的胰肾联合移植。鉴于上述理由,他们认为这是对有限的胰腺供体的浪费,并终止了其胰岛移植项目^[12-14]。对于这些反对意见,EDMONTON小组做出了回应,他们认为胰岛移植最大的目的就是预防无症状性低血糖和睡眠中死亡事件的发生,因此只要有部分移植胰岛的功能存在,可能会达到这个目的^[15]。

1.3 EDMONTON方案的改进 2004年在美国国立卫生研究院(NIH)和食品及药物管理局(FDA)的领导下,8家美国学术中心联合成立了临床胰岛移植协会。目前该协会正在从事两项临床胰岛移植研究工作,他们对EDMONTON方案做了重大的改进,包括以下4个方面:(1)使用改进的胶原酶混合物进行统一和标准化的胰岛分离;(2)使用多克隆抗胸腺细胞球蛋白ATG和TNF- α 拮抗剂进行免疫抑制诱导;(3)采用不含糖皮质激素的免疫抑制维持方案(包括低剂量他克莫司和雷帕霉素);(4)在移植前对胰岛进行体外培养。该协会进行这两项研究的主要目的是证实胰岛移植对于治疗1型糖尿病患者严重的无症状性低血糖的有效性,研究的主要终点为移植后1年患者脱离胰岛素、不发生严重低血糖以及糖化血红蛋白(HbA1c)低于7%所占的比例。这两项研究预计在2012-2013年结束,其研究结果对临床胰岛移植可能会产生较大的影响^[16]。

2 胰岛移植所面临的问题与展望

尽管在过去的数十年中胰岛移植取得了许多重

■研发前沿

研究回顾胰岛移植临床及基础研究的热点、难点,现在面临的困境,未来可能的方向等。尤其国内面临的困难更多,研究者要立足现实,针对胰岛移植的困难,应对所面临的挑战,才能柳暗花明又一村。

■创新盘点

文章对国内外胰岛移植的前沿及困境、面临的挑战进行盘点,针对目前问题,提出思路,对未来研究方向提出展望。

大的突破,然而仍有许多问题亟待解决,其中最主要的问题包括供体短缺和移植物难以长期存活。如何解决供体短缺问题,提高移植物的长期存活率,已经成为当前胰岛移植领域临床和科学研究的热点和难点。

2.1 胰岛移植的供体来源 目前临床上常用的供体主要为同种尸体供体,通常需要2-4个供体胰腺才能分离出一次胰岛移植所需要的胰岛,尽管胰岛分离的技术不断改进,并且已有单个供体胰岛移植成功的报道,但供体数量仍远远不能满足临床需求。为了解决这个问题,人们将目光转向了其他潜在的供体来源,包括干细胞移植和异种胰岛移植。

2.1.1 干细胞移植: 干细胞在理论上可以取之不尽并可以进行免疫修饰,因此干细胞移植被寄予厚望。研究发现,人胚胎干细胞(hESCs)可以在体外诱导分化成胰腺前体细胞,人胰腺导管细胞也可以转分化成 β 细胞^[17,18]。与之相似的,小鼠实验也表明胆管上皮细胞,腺泡细胞以及肝细胞都可以转分化成 β 细胞^[19-21]。上述来源为胰岛供体来源提供了光明的前景,但目前仍处于基础研究阶段,距临床应用尚有很多问题需要解决。

2.1.2 异种胰岛移植: 由于猪与人的胰岛素非常接近,用猪作为胰岛来源已经成为当前异种胰岛移植的研究热点。动物实验表明,对非人类的灵长类进行猪胰岛移植取得了令人振奋的结果。异种移植后的糖尿病灵长类动物可以维持正常血糖长达数月,而使用表达hCD46(一种人类补体调节蛋白)的转基因猪胰岛并且联合应用免疫抑制剂可以使糖尿病猴维持正常血糖超过1年^[22]。与成年猪胰岛相比,新生猪胰岛(尤其是转基因猪)更加容易分离纯化,移植后更容易增殖,并且可以降低成本,因此更适于成为异种胰岛移植的供体。在有限的几项临床研究中,一些科研人员将微囊化新生猪胰岛移植给1型糖尿病患者,并且移植后不使用免疫抑制剂,取得了一定的效果,并且无明显的不良反应发生,这证明了进行猪胰岛移植的可行性^[23]。在安全性方面,进行猪胰岛移植有可能感染猪体内的逆转录病毒,然而有研究表明这些病毒不会对接受移植的患者及其接触者产生太大的风险。尽管如此,在安全性方面仍未有定论,需要进一步研究。目前异种胰岛移植面临的主要问题是缺少临床经验,尚无适合的免疫抑制方案,选择更适于反复进行胰岛移植的部位以及心理、伦理等方面的问题等,仍需要大量的基础和临床研究^[24]。

2.2 移植物的长期存活问题 至今为止,绝大多数的临床胰岛移植的长期结果都不理想,最主要的原因是移植胰岛难以长期存活,移植物的功能逐渐丧失。其原因较为复杂,但主要包括两方面:一方面,目前胰岛移植的主要途径是通过门脉系统输注胰岛,移植物的植入率较低,通常需要单次输入大量的胰岛才能达到目的,但即便如此,移植物的微血管化效果仍较差,长期存活率极低^[25];另一方面,胰岛移植后需要同时抑制异体免疫排斥和自身免疫反应,然而目前在移植领域使用的经典免疫抑制剂对胰岛几乎都有毒性,因此对免疫抑制方案的要求更苛刻^[26]。为了解决上述两个问题,目前有两个研究热点:一是诱导受体产生仅针对移植胰岛的特异性免疫耐受;二是微囊化胰岛移植。

2.2.1 诱导受体产生特异性免疫耐受: 在器官移植的基础和临床研究中,通过向受体输注供体骨髓干细胞,可以使受体成为造血嵌合体,这可以减少甚至是避免免疫抑制剂的使用^[27-29]。通过这种方式,还可以减少不良反应、调节免疫、改善移植物的存活。这对于胰岛移植很具有吸引力,理论上这可以使移植物长期存活,并且可以减少或避免长期使用免疫抑制剂的不良反应。这种方式对于胰岛移植是可行的,然而目前临床资料较少,且临床效果不可靠,因此仍有待于进一步研究^[26]。联合输注供体的骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和胰岛可以提高植入率并有利于胰岛长期存活,值得深入研究^[30]。此外,将供体的骨髓干细胞和胰岛同时输入受体的骨髓也可能是将来的一种选择^[31]。但骨髓移植需要的诱导治疗及其可能的毒性及相应降低不良反应的措施,需要临床研究提供有效及安全性的方案才可实施,并需要伦理学的进一步证据支持。

2.2.2 微囊化胰岛移植: 微囊化胰岛移植是指通过使用多聚体材料将胰岛微囊化,只允许氧气、葡萄糖、胰岛素、营养物质通过,而不允许抗体和细胞活素通过,为胰岛创造一个免疫豁免的人工微环境。目前该技术的最大问题是微囊内胰岛的氧供不足,导致微囊中心的细胞缺血坏死,影响移植物的长期存活,因此该技术有待于进一步改进。并且微囊化胰岛因其体积庞大,作为人同种异体移植的合适植入部位尚需进一步研究^[32,33]。

3 国内的现状及发展方向

国内在20世纪90年代前曾有胎胰胰岛移植的报

道,但后续的工作因伦理学的质疑而终止,在2000年后因EDMONTON方案的发展,国内也出现了一些中心再次尝试临床同种异体及异种猪胰岛移植^[34],并有中心在国外同行的帮助下建立了GMP标准实验室,但国内因胰岛分离技术问题和研究经费等困难,难以建立标准的移植质量控制体系,导致移植后的近期效果不佳,而其远期效果更待加强,研究结果也因诸多原因仅限于国内会议交流,使得国内胰岛移植研究滞后,未能有较好的数据进入国际报告,临床研究亟待提高。实验性研究诸如微囊化胰岛、干细胞分化及移植、免疫耐受研究等相对来说开展了相应的工作,可以看到相应报道,近年来得到各界基金支持也逐年增多^[35,36]。

4 结论

在过去的数十年中,胰岛移植取得了许多突破性的进展,EDMONTON方案的提出,使胰岛移植进入了一个全新的发展时代。然而胰岛移植仍是一个年轻的学科,面临着许多问题,最主要的是供体短缺和移植物难以长期存活,而胰岛分离技术及分离的标准化可能是制约胰岛移植发展的瓶颈技术,需要各研究中心花费心血培养成熟的胰岛分离团队。因此,仍需要进行大量的基础和临床研究来解决上述问题。随着转基因技术的发展,移植免疫理论和方法的不断完善,大量基础和临床研究的不断积累,胰岛移植一定会摆脱困境,在治疗1型糖尿病的过程中发挥更大的作用。

5 参考文献

- Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360-1368
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653
- Hanas R. Dead-in-bed syndrome in diabetes mellitus and hypoglycaemic unawareness. *Lancet* 1997; 350: 492-493
- Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169-3176
- McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2333-2339
- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009; 373: 1808-1817
- Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 1972; 72: 175-186
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the EDMONTON protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330
- Bromberg JS, Kaplan B, Halloran PF, Robertson RP. The islet transplant experiment: time for a reassessment. *Am J Transplant* 2007; 7: 2217-2218
- Ruggenenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Decision time for pancreatic islet-cell transplantation. *Lancet* 2008; 371: 883-884
- Campbell PM, Senior PA, Salam A, Labranche K, Bigam DL, Kneteman NM, Imes S, Halpin A, Ryan EA, Shapiro AM. High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2311-2317
- Shapiro AM. Islet transplantation--the imperative need for continued clinical trials. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 662-663
- Jamolkowski RM, Guo LY, Li YR, Shaffer SM, Naji A. Islet transplantation in type I diabetes mellitus. *Yale J Biol Med* 2012; 85: 37-43
- Chen S, Borowiak M, Fox JL, Maehr R, Osafune K, Davidow L, Lam K, Peng LF, Schreiber SL, Rubin LL, Melton D. A small molecule that directs differentiation of human ESCs into the pancreatic lineage. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 258-265
- Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A, O'Neil JJ. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7999-8004
- Nagaya M, Katsuta H, Kaneto H, Bonner-Weir S, Weir GC. Adult mouse intrahepatic biliary epithelial cells induced in vitro to become insulin-producing cells. *J Endocrinol* 2009; 201: 37-47
- Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455: 627-632
- Aviv V, Meivar-Levy I, Rachmut IH, Rubinek T, Mor E, Ferber S. Exendin-4 promotes liver cell proliferation and enhances the PDX-1-induced liver to pancreas transdifferentiation process. *J Biol Chem* 2009; 284: 33509-33520
- van der Windt DJ, Bottino R, Casu A, Campanile N, Smetanka C, He J, Murase N, Hara H, Ball S, Loveland BE, Ayares D, Lakkis FG, Cooper DK, Trucco M. Long-term controlled normoglycemia in diabetic non-human primates after transplantation with

■应用要点

研究者应针对所面临的研究方向、困境,具体分析,科学总结,找到突破口,探索对胰岛移植发展有意义的研究策略。

■同行评论

本文阐述了全球胰岛移植所面临的主要问题,并结合国内现状,探讨了未来的发展方向,对临床医生和科研工作者,有一定参考意义。

- hCD46 transgenic porcine islets. *Am J Transplant* 2009; 9: 2716-2726
- 23 Elliott RB, Escobar L, Tan PL, Muzina M, Zwain S, Buchanan C. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2007; 14: 157-161
- 24 Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R, Trucco M, Cooper DK. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet* 2012; 379: 672-683
- 25 Korsgren O, Lundgren T, Felldin M, Foss A, Isaksson B, Permert J, Persson NH, Rafael E, Rydén M, Salmela K, Tibell A, Tufveson G, Nilsson B. Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia* 2008; 51: 227-232
- 26 Fotino C, Ricordi C, Lauriola V, Alejandro R, Pileggi A. Bone marrow-derived stem cell transplantation for the treatment of insulin-dependent diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010; 7: 144-157
- 27 Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, Benike C, Millan MT, Shizuru JA, Hoppe RT, Lowsky R, Engleman EG, Strober S. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 358: 362-368
- 28 Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL, Shaffer J, Preffer FI, Ding R, Sharma V, Fishman JA, Dey B, Ko DS, Hertl M, Goes NB, Wong W, Williams WW, Colvin RB, Sykes M, Sachs DH. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008; 358: 353-361
- 29 Sykes M. Immune tolerance: mechanisms and application in clinical transplantation. *J Intern Med* 2007; 262: 288-310
- 30 Berman DM, Willman MA, Han D, Kleiner G, Kenyon NM, Cabrera O, Karl JA, Wiseman RW, O'Connor DH, Bartholomew AM, Kenyon NS. Mesenchymal stem cells enhance allogeneic islet engraftment in nonhuman primates. *Diabetes* 2010; 59: 2558-2568
- 31 Cantarelli E, Melzi R, Mercalli A, Sordi V, Ferrari G, Lederer CW, Mrak E, Rubinacci A, Ponzoni M, Sitia G, Guidotti LG, Bonifacio E, Piemonti L. Bone marrow as an alternative site for islet transplantation. *Blood* 2009; 114: 4566-4574
- 32 O'Sullivan ES, Vegas A, Anderson DG, Weir GC. Islets transplanted in immunoisolation devices: a review of the progress and the challenges that remain. *Endocr Rev* 2011; 32: 827-844
- 33 Vaithilingam V, Tuch BE. Islet transplantation and encapsulation: an update on recent developments. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 51-67
- 34 Jiang X, Qian T, Linn T, Cao L, Xiang G, Wang Y, Peng H, Xue P, Zhang L, Chen D, Yang X. Islet isolation and purification from inbred Wuzhishan miniature pigs. *Xenotransplantation* 2012; 19: 159-165
- 35 Chu X, Kilpatrick E, Xiao X, Liu W, Demirci G, Exley M, Li XC. Islet allograft tolerance in the absence of invariant natural killer T cells. *Clin Immunol* 2011; 141: 268-272
- 36 Li L, Shen S, Ouyang J, Hu Y, Hu L, Cui W, Zhang N, Zhuge YZ, Chen B, Xu J, Zhu D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1729-1736

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录,在国际上享有较高声誉和影响力。WJG在PubMed Central (PMC)统计,单月独立IP地址访问58 257次,全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次,全文PDF下载59 694次。另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计,2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种,总被引频次排名, WJG位于第174名。(2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)