

猪胰岛细胞异种移植治疗糖尿病的研究进展

朱海涛, 于良, 王博

朱海涛, 于良, 王博, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

朱海涛, 医师, 主要从事细胞移植与移植免疫方面的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30700772

作者贡献分布: 本文综述由朱海涛写作完成; 于良与王博审校.

通讯作者: 王博, 副教授, 硕士生导师, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科.

bobwang75@sina.com

电话: 029-85323900

收稿日期: 2011-12-03 修回日期: 2012-02-19

接受日期: 2012-03-06 在线出版日期: 2012-03-28

Advances in research of pig islet xenotransplantation for diabetes

Hai-Tao Zhu, Liang Yu, Bo Wang

Hai-Tao Zhu, Liang Yu, Bo Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30700772

Correspondence to: Bo Wang, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. bobwang75@sina.com

Received: 2011-12-03 Revised: 2012-02-19

Accepted: 2012-03-06 Published online: 2012-03-28

Abstract

Pig islet xenotransplantation is effective in treating diabetes. Nowadays, the research of islet xenotransplantation is still in the research phase, and its clinical use is mainly restricted by the shortage of functional islets and graft rejection. In recent years, several studies have demonstrated the feasibility of successful preclinical pig islet xenotransplantation. Moreover, promising results concerning prolonged insulin independence were achieved with the improvement of islet isolation technologies, application of novel immunotherapeutic strategies, and the development of transplantation surgery. This review aims to elucidate the advances in the separation and preparation of transplanted pig islet, immunological rejection and treatments, potential safety problems, and clinical studies.

Key Words: Pig islet; Xenotransplantation; Diabe-

tes; Immunological rejection

Zhu HT, Yu L, Wang B. Advances in research of pig islet xenotransplantation for diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(9): 737-742

摘要

猪胰岛细胞移植是一种极具潜力治疗糖尿病的方法. 目前仍以实验室研究为主, 其临床应用主要面临两大挑战: 高质量的活性胰岛短缺与异种免疫排斥反应. 近年来随着胰岛分离纯化技术的改进、新型免疫耐受诱导策略的出现及移植技术的发展等, 猪胰岛细胞异种移植取得了巨大的进展并进入临床前期研究. 本文就猪胰岛移植物的制备、排斥反应与防治措施、移植安全性及临床研究等方面的进展作一综述.

关键词: 猪胰岛细胞; 异种移植; 糖尿病; 免疫排斥

朱海涛, 于良, 王博. 猪胰岛细胞异种移植治疗糖尿病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(9): 737-742

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/737.asp>

0 引言

糖尿病是影响人类健康的全球性疾病之一, 胰岛细胞移植在治疗1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)方面逐渐显示出良好的应用前景^[1]. 随着21世纪初Edmotion方案^[2]的临床应用, 标志着同种个体间胰岛细胞移植已取得显著成效, 但胰岛供者数量的短缺却极大限制了临床胰岛细胞移植的广泛开展. 利用动物源性胰岛细胞行异种移植为这一难题提供了解决方法, 其中猪是人类胰岛最为理想的供者^[3,4]. 近年来随着胰岛细胞移植技术的日趋成熟和临床应用的发展^[2,5], 猪胰岛细胞异种移植有望成为治疗糖尿病的根本方法之一. 现就目前的研究进展作一简要综述.

1 猪胰岛细胞的供体来源

猪胰岛移植大致分为4种供体来源, 即猪胚胎、胎猪、新生猪与成年猪. 尽管研究多年, 但

■背景资料

近年来随着胰岛分离技术的进步、新型免疫抑制手段的出现及移植外科技术的完善, 猪胰岛异种移植治疗糖尿病取得了巨大的进展并进入临床前期研究.

■同行评议者

吕云福, 教授, 海南省人民医院外一科; 高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

■研发前沿

如何获取大量高质量的功能性猪胰岛细胞及有效地抑制异种免疫排斥反应的发生,是近年来猪胰岛异种移植研究的热点与重点。猪胰岛移植在临床前期研究中的具体问题(最佳供体选择、移植部位与途径、胰岛再生血管化与功能性存活、生物安全性等)仍有待进一步研究。

何种类型的供体可作为灵长类动物的最佳异种胰岛细胞来源,学者们仍未达成一致共识^[6-9]。

胎猪来源的胰岛样细胞团(islet-like cell clusters, ICCs)属于未成熟细胞,体内移植实验表明^[10], ICCs通常需要8-12 wk才能将血糖降至正常水平,在此期间, ICCs对高血糖几乎不产生胰岛素应答,这是其作为移植供体的主要缺点。其次,胎猪胰岛细胞表面较高表达 α -1, 3-半乳糖(α -1, 3-galactose, Gal), 约11%, 使得此类细胞比成年猪胰岛细胞(adult pig islets, APIs)更易发生体液免疫排斥反应^[11]。此外,由于胎猪胰腺的体积较小,仅能分离出少量的ICCs,因而在治疗糖尿病时常需要大量的胎猪供体才能提供足量的胰岛细胞,由此产生动物伦理问题,限制其临床应用。

新生猪胰岛细胞(neonatal pig islets, NPIs)主要由完全分化的内分泌细胞(约35%)与内分泌前体细胞(约50%)组成,故而对高血糖反应较ICCs更灵敏^[10,12]。研究发现, NPIs与仔猪(4周龄左右)胰岛细胞相互差异较小,体外培养对葡萄糖刺激具有相似的反应性,且 β 细胞的数量及功能也基本相同,因此被认为是APIs的有效替代来源。新生猪与胎猪的胰腺一般可分离获得 5×10^4 个胰岛细胞^[10],对于体质量为4 kg的灵长类糖尿病动物模型,一般需要3-5只胎猪或新生猪作为供体,但以NPIs作为供体细胞,则可避免ICCs所带来的伦理问题。

成年猪是目前异种胰岛移植的主要供体来源,可提供充足的移植细胞。实验证实^[8,13,14],从1只成年猪胰腺分离出的胰岛细胞,可以为2只糖尿病猕猴进行异种移植,且在植入后数小时内便可对高血糖产生应答反应。对于灵长类糖尿病动物模型,植入APIs与NPIs均可产生良好的降糖治疗效果^[10,15],此2种细胞目前可能是异种移植的最佳细胞来源。

2 猪胰岛细胞的制备

有效分离并纯化可供移植的功能性猪胰岛细胞,一直是异种胰岛移植领域的研究热点。猪胰岛细胞常用的分离方法有机械分离法、酶消化法及自动分离法等。由于单纯的机械分离法获得的胰岛纯度、质量不高,现已很少采用。胎猪与新生猪胰腺所含的外分泌组织较少,一般采用剪碎加酶消化胰腺组织法,可很容易获得ICCs或NPIs,经体外培养可形成纯度很高的胰岛细胞,故而不需要进行纯化技术操作。

成年猪胰腺结缔组织较多,故而胰岛细胞的分离提取相对较难,方法也多种多样,但基本上还是采用Ricordi等所确立的分离模式。在此基础上,各研究小组^[16-18]通过改变消化酶的种类及pH值、缩短热缺血与冷缺血时间及优化操作流程等方法,获得细胞约80 000-300 000胰岛当量(islet equivalent quantity, IEQ)。成年猪胰岛细胞分离后需经过纯化方可移植,目前主要是采用聚蔗糖(Ficoll)作为密度分离介质来纯化胰岛,但其含有的内毒素可能对细胞功能有较大的不良影响,因而并不适用于临床移植实验。碘克沙醇(Iodixanol)作为临床上广泛使用的造影剂,具有低内毒素、等渗透压、对细胞损伤少等优点。本研究小组的实验结果表明^[19],与Ficoll-400分离液相比, Iodixanol混合液可显著提高成年猪胰岛细胞的产量、活性及胰岛素的分泌,可成为Ficoll分离液纯化的替代方案。

近年来,随着半自动与自动分离法的出现^[20],进一步提高了胰岛收获量,达160 000-440 000 IEQ,为开展前期临床实验奠定了坚实的基础。

3 猪胰岛细胞异种移植后的免疫排斥反应及其防治措施

3.1 猪胰岛细胞移植后的排斥反应 免疫排斥反应目前仍是猪胰岛细胞移植应用的主要障碍,直接影响着移植疗效。研究表明^[21],当猪胰岛细胞经门静脉途径注入异种受者体内后,胰岛内分泌细胞产生与表达的组织因子首先会触发血液介导的即刻炎症反应(instant blood-mediated inflammatory reaction, IBMIR)。其特征是血小板聚集于胰岛细胞表面,激活凝血与补体系统,引起炎症细胞浸润,从而导致胰岛细胞损伤或凋亡。IBMIR出现于异种胰岛移植早期阶段,是引起大量(约60%-80%)移植物体内丢失的主要原因^[7];此外, IBMIR还可加速移植后期细胞特异性免疫排斥反应。IBMIR是目前影响临床异种胰岛移植成功率的重要障碍。

IBMIR产生后,受体针对猪胰岛将产生体液与细胞免疫反应。猪胰岛细胞移植属于新生血管化异种移植,且猪胰岛细胞表面Gal分子的表达较实体组织器官更低,故而很少发生受体血清中天然预存抗体(抗Gal抗体)介导的超急性排斥反应(hyperacute rejection, HAR)。尽管如此,在胰岛移植物表面仍可见Gal特异性IgM沉积,可能引起补体经典途径的激活,表明Gal在体液排斥反应中仍具重要作用^[7,14,22],但其具体机制目

前还不明确. 但是, 另有研究发现^[10,23,24], 应用Gal基因敲除(Gal knockout, Gal KO)猪作为胰岛供体, 并不能减少早期移植物的丢失; 且于移植数天后, 可见大量非特异性IgM及中等量以上的补体C3、C5与C9在猪胰岛移植物表面沉积, 均提示非Gal类抗原在体液免疫反应中可能具有更重要的作用.

尽管存在天然抗体等体液免疫因素参与排斥反应, 但一般认为^[3,25,26], 猪胰岛细胞异种移植的排斥反应仍以细胞免疫应答为主, 主要效应细胞为CD4⁺ T细胞. 通过单克隆抗体阻断CD4⁺ T细胞可有效预防APIs异种移植排斥反应, 而CD8单抗治疗却不能有效延长移植物的存活时间; Friedman等^[27]也证实CD4⁺ T细胞在猪ICCs异种移植的排斥反应中起主要作用. 除此之外, 巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)及B淋巴细胞等也参与急性排斥反应, 推测CD4⁺ T细胞分泌的干扰素等因子能够激活巨噬细胞和NK细胞.

3.2 免疫排斥反应的防治 化学免疫抑制剂对于控制排斥反应具有十分重要的作用. 同种移植中常用的免疫抑制剂如环孢素、皮质类激素等, 已被证实可延长异种猪胰岛移植物的存活时间, 但对胰岛却有直接的不良反应. 研究表明^[28,29], 新型免疫抑制剂芬戈莫德(FTY720)、来氟米特与传统抑制剂联用, 几乎可完全预防异种排斥反应的发生, 猪胰岛移植物可保持良好功能达数月之久; 此外, 他们对移植物既无不良反应, 同时又对自身免疫性疾病具有良好的控制能力. 提示在未来的猪胰岛异种移植中, 此类免疫抑制剂具有巨大的应用价值.

避免异种排斥反应的另一有效方法是免疫隔离技术, 包括微胶囊技术与免疫隔离室. 其基本原理是将猪胰岛包被于有选择性与生物相容性的半透膜中, 以躲避受体免疫系统的攻击; 同时又可与外部环境进行物质代谢交换. 近年来, 学者们^[14,30,31]利用多种生物材料(如鱼精蛋白-肝素复合物、琼脂糖、海藻酸等)制成微囊或大包裹, 包被猪胰岛进行异种移植动物实验, 均可有效地延长移植物功能存活时间. 从理论而言, 免疫隔离技术是克服排斥反应的一种有效手段; 但其进入临床大规模应用还受多种因素制约, 如包被胰岛如何获得充足的血供与氧气, 材料的组织相容性及炎性因子对移植物的损伤等. 新近有学者^[32]利用内皮祖细胞作为包被材料进行猪-鼠异种胰岛移植, 有效地抑制了IBMIR的

发生, 并取得了良好的长期降糖效果; 因其生物相容性较合成材料更好, 有望应用于临床异种胰岛移植.

影响猪胰岛生存的最大障碍是发生在移植后数周内的T细胞介导的免疫排斥反应. 相关实验表明^[15], 阻断共刺激通路策略可有效抑制异种胰岛移植后T细胞的活化, 诱导混合性嵌合体形成. Zhai等^[26]利用猪源性细胞毒性T淋巴细胞抗原-4免疫球蛋白(porcine cytotoxic T lymphocyte antigen-4 immunoglobulin, pCTLA4Ig)阻断直接识别途径中CD28-B7共刺激通路, 可显著延长成年猪胰岛移植物存活时间, 并可诱导辅助性T细胞(helper T cell, Th cell)分化偏移; Arefanian等^[33]通过短期应用抗淋巴细胞功能相关抗原1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)和抗CD154单克隆抗体联合阻断T细胞活化信号, 诱导了受者对NPIs的免疫耐受. 但由于共刺激通路之间存在协同作用, 目前仍不能达到长期稳定的耐受状态, 所以多途径联合阻断将是有前景的治疗方案. 除共刺激分子阻断策略外, 学者们^[34,35]还利用分子嵌合法、猪胸腺组织移植及骨髓细胞或脾细胞联合输注等方法, 在猪-鼠移植模型中诱导了程度不同的免疫耐受.

随着基因工程技术的成熟, 以转基因猪作为异种胰岛供体具有良好的发展前景. 研究发现^[10,23,36], 以敲除组织因子并过表达凝血调节因子(CD39/血栓调节蛋白)的克隆猪为胰岛供体, 有助于控制IBMIR的发生; 表达补体调节因子CD55、CD56及CD59的Gal KO猪可保护移植物免受HAR损伤. 这表明, 对于异种移植排斥反应, 遗传修饰及克隆技术是可行的治疗手段, 有望从根本上解决排斥反应等问题.

此外, 猪胰岛细胞的移植疗效还与早期排斥反应监测技术的改进、移植部位的选择、植入胰岛微循环的建立等密切相关. 聂唯等^[37]发现, 在猪-鼠异种胰岛移植模型中, 可通过纳米生物探针磁共振成像对异种胰岛移植后的早期免疫排斥反应进行检测, 具有无创、客观准确且实时动态等优点, 为移植效果的评价提供了客观的标准与全新的技术平台. 多项研究证实, 胰岛移植物不能及时重建微循环是引起植入细胞功能丧失甚至凋亡的重要因素; 故而植入部位的局部环境及移植后促进新生血管化的相关措施将直接影响移植疗效. 猪胰岛细胞移植现大多主张选择网膜、肾包囊等植入部位^[38,39]. 因该处组织血供丰富, 利于胰岛细胞的存活与生长; 另

■相关报道

Elliott等将猪胰岛细胞种植于T1DM患者腹腔内, 长期随访发现患者病情可得到较好控制, 未出现PERV感染征象, 组织活检表明受者体内仍存在大量具有分泌功能的猪胰岛细胞.

■创新盘点

本文总结了近年来关于猪胰岛移植物的制备、供体来源、排斥反应的产生及防治、生物安全风险评估及临床应用等方面的研究成果,详细、系统地阐述了猪胰岛异种移植治疗糖尿病的研究进展。

一方面,此部位的细胞植入操作简便,对受者的手术创伤较小。最近有研究者^[40]利用间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)与内皮细胞共同包被入胰岛细胞, MSC可根据微环境的变化来释放促进新生血管化的细胞因子,加速了内皮细胞的增殖及胰岛新生血管的形成;同时, MSC自身具有良好的免疫调节作用,或可减轻受者对胰岛移植物的免疫损伤。此项研究进展对有效延长猪胰岛细胞在受者体内的功能性存活时间具有积极的指导与借鉴意义。

4 猪胰岛细胞移植的生物安全性

猪胰岛异种移植存在一个很大的潜在危险因素,即猪内源性逆转录病毒(porcine endogenous retrovirus, PERV)能否感染人类。体外实验表明^[41,42],当猪细胞与人类HEK-293细胞系体外联合培养时, PERV在其间传递。除此之外,在猪胰岛细胞移植给免疫缺陷型糖尿病小鼠的体内实验中,同样证实物种间传染PERV的可能性^[43]。但迄今为止,通过对接受猪胰岛细胞异种移植的T1DM患者进行长期随访观察与DNA检测,尚未发现PERV跨种属感染现象^[44];但异种移植的生物安全性问题已引起学者们的足够重视。因此在猪胰岛细胞移植研究中,对可能出现的病毒感染进行预先安全评价是十分必要的;而将来PERV基因敲除的克隆猪的问世,或可彻底消除生物安全风险。

5 猪胰岛细胞移植的临床应用

较为系统地将猪胰岛细胞用于临床移植尝试始于瑞典学者Groth等^[45]。该小组报告了10位T1DM患者接受猪ICCs移植的研究,术后常规使用免疫抑制剂,尽管所有患者的外源性胰岛素用量未减少,但有4例患者尿中均检测出了猪源性C肽,持续至术后近400 d。这对于异种胰岛的临床应用,是一个良好的开端。

Elliott等^[46]将猪NPIs种植于T1DM患者腹腔内,可显著降低受者血糖水平;术后10年随访,患者病情得到较好控制,未出现PERV感染征象,组织活检发现腹膜组织中仍存在大量具有分泌功能的猪胰岛细胞。表明猪胰岛的临床应用具有良好的远期安全性及治疗效果。

近年,新西兰生命细胞技术有限公司(living cell technologies Ltd, LCT)开发出商品化的糖尿病治疗细胞—胶囊化猪胰岛细胞(Diabecell),自2007年起于莫斯科进行了I/IIa期临床研究^[47]。

共有7例T1DM患者接受了Diabecell腹腔种植(5 000-10 000 IEQ/kg),术后未见明显不良反应发生,2年随访发现有5例患者的血糖降至正常水平(5.8-8.2 mmol/L),2例患者停用胰岛素。LCT随后在新西兰开展的II期临床试验目前也收到良好的治疗效果。

6 结论

猪胰岛细胞异种移植治疗糖尿病现已显示出广阔的应用前景^[7,46-48]。但如何获取大量高质量的功能性猪胰岛细胞及有效地抑制异种免疫排斥反应的发生,仍是异种胰岛移植所面临的主要问题^[14,49,50]。猪胰岛移植制备的相关研究目前大多集中于操作方法的改良及新型消化酶的尝试^[51];而关于移植物的有效保存与最佳供体的选择(如猪的品系、遗传背景及体质量)等问题,尚缺乏系统性的对比研究;这或是今后研究的努力方向,但最终应尽快确立简便、经济及标准化的猪胰岛移植制备与鉴定标准。多项研究证明了诱导猪胰岛细胞异种免疫耐受的可能性,但这些工作大多是在啮齿类动物上开展的^[26,32,33,52];今后应大量进行猪-灵长类糖尿病模型的研究,其实验结果将会为异种胰岛移植的临床应用提供更为安全有效的理论基础及免疫耐受诱导方案;个人认为,免疫隔离与共刺激分子联合阻断或是最具前景的异种排斥反应治疗策略。此外,猪胰岛异种移植还面临着植入细胞高死亡率、自身免疫排斥及人畜感染等诸多障碍^[4,25,53,54];然而,随着胰岛再血管化技术的发展,新型生物免疫抑制剂的应用及改良型转基因猪的出现,上述问题或可得到有效解决。可以预见,猪胰岛异种移植仍然是未来细胞移植研究领域的热点,此方面的研究经验也将为其他异种细胞移植提供推动与借鉴作用。

7 参考文献

- 1 Noguchi H. Pancreatic islet transplantation. *World J Gastrointest Surg* 2009; 1: 16-20
- 2 Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt 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
- 3 赵勇. 异种移植免疫学. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 141-189
- 4 Koulmanda M, Qipo A, Smith RN, Auchincloss H. Pig islet xenografts are resistant to autoimmune destruction by non-obese diabetic recipients after anti-CD4 treatment. *Xenotransplantation* 2003; 10: 178-184
- 5 Sabek OM, Hamilton DJ, Gaber AO. Prospects for

- future advancements in islet cell transplantation. *Minerva Chir* 2009; 64: 59-73
- 6 Prabhakaran S, Hering BJ. What strain of pig should be used? *Xenotransplantation* 2008; 15: 83-86
 - 7 Marigliano M, Bertera S, Grupillo M, Trucco M, Bottino R. Pig-to-nonhuman primates pancreatic islet xenotransplantation: an overview. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 402-412
 - 8 Bottino R, Balamurugan AN, Smetanka C, Bertera S, He J, Rood PP, Cooper DK, Trucco M. Isolation outcome and functional characteristics of young and adult pig pancreatic islets for transplantation studies. *Xenotransplantation* 2007; 14: 74-82
 - 9 Dufrane D, Goebbels RM, Fdilat I, Guiot Y, Gianello P. Impact of porcine islet size on cellular structure and engraftment after transplantation: adult versus young pigs. *Pancreas* 2005; 30: 138-147
 - 10 Dufrane D, Gianello P. Pig islets for clinical islet xenotransplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 495-500
 - 11 Bennet W, Björklund A, Sundberg B, Davies H, Liu J, Holgersson J, Korsgren O. A comparison of fetal and adult porcine islets with regard to Gal alpha (1,3)Gal expression and the role of human immunoglobulins and complement in islet cell cytotoxicity. *Transplantation* 2000; 69: 1711-1717
 - 12 Vizzardelli C, Molano RD, Pileggi A, Berney T, Cattani P, Fenjves ES, Peel A, Fraker C, Ricordi C, Inverardi L. Neonatal porcine pancreatic cell clusters as a potential source for transplantation in humans: characterization of proliferation, apoptosis, xenoantigen expression and gene delivery with recombinant AAV. *Xenotransplantation* 2002; 9: 14-24
 - 13 Dufrane D, D'hoore W, Goebbels RM, Saliez A, Guiot Y, Gianello P. Parameters favouring successful adult pig islet isolations for xenotransplantation in pig-to-primate models. *Xenotransplantation* 2006; 13: 204-214
 - 14 Rood PP, Buhler LH, Bottino R, Trucco M, Cooper DK. Pig-to-nonhuman primate islet xenotransplantation: a review of current problems. *Cell Transplant* 2006; 15: 89-104
 - 15 Cardona K, Korbutt GS, Milas Z, Lyon J, Cano J, Jiang W, Bello-Laborn H, Hacquoil B, Strobert E, Gangappa S, Weber CJ, Pearson TC, Rajotte RV, Larsen CP. Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. *Nat Med* 2006; 12: 304-306
 - 16 Yonekawa Y, Matsumoto S, Okitsu T, Arata T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, O'Neil JJ, Tanaka K. Effective islet isolation method with extremely high islet yields from adult pigs. *Cell Transplant* 2005; 14: 757-762
 - 17 张伟杰, Schrezenmeir J. 成年猪胰岛的分离与纯化. *中华器官移植杂志* 2000; 21: 341-343
 - 18 Wee YM, Kim SC, Koo SK, Kim YH, Jung EJ, Choi MY, Park YH, Park KT, Lim DG, Han DJ. Improved islet yields after purification following the novel endogenous trypsin inhibitor and histidine-trypsin-ketoglutarate treatment in pigs. *Transplant Proc* 2008; 40: 2585-2587
 - 19 Min T, Yi L, Chao Z, Haitao Z, Wei W, Liang Y, Bo W. Superiority of visipaque (iodixanol)-controlled density gradient over Ficoll-400 in adult porcine islet purification. *Transplant Proc* 2010; 42: 1825-1829
 - 20 Qiao AY, Zhang WH, Chen XJ, Zhang J, Xiao GH, Hu YX, Tang DC. Isolation and purification of islet cells from adult pigs. *Transplant Proc* 2010; 42: 1830-1834
 - 21 Nilsson B. The instant blood-mediated inflammatory reaction in xenogeneic islet transplantation. *Xenotransplantation* 2008; 15: 96-98
 - 22 Komoda H, Miyagawa S, Kubo T, Kitano E, Kitamura H, Omori T, Ito T, Matsuda H, Shirakura R. A study of the xenoantigenicity of adult pig islets cells. *Xenotransplantation* 2004; 11: 237-246
 - 23 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 hCD46 transgenic porcine islets. *Am J Transplant* 2009; 9: 2716-2726
 - 24 Casu A, Echeverri GJ, Bottino R, van der Windt DJ, He J, Ekser B, Ball S, Ayares D, Cooper DK. Insulin secretion and glucose metabolism in alpha 1,3-galactosyltransferase knock-out pigs compared to wild-type pigs. *Xenotransplantation* 2010; 17: 131-139
 - 25 Pierson RN, Dorling A, Ayares D, Rees MA, Seebach JD, Fishman JA, Hering BJ, Cooper DK. Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application. *Xenotransplantation* 2009; 16: 263-280
 - 26 Zhai C, Yu L, Zhu H, Tian M, Xiaogang Z, Bo W. Porcine CTLA4-Ig prolong islet xenografts in rats by downregulating the direct pathway of T-cell activation. *Xenotransplantation* 2011; 18: 40-45
 - 27 Friedman T, Smith RN, Colvin RB, Iacomini J. A critical role for human CD4+ T-cells in rejection of porcine islet cell xenografts. *Diabetes* 1999; 48: 2340-2348
 - 28 Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, Hårdstedt M, Aasheim TC, Jie T, Ansie JD, Nakano M, Cheng J, Li W, Moran K, Christians U, Finnegan C, Mills CD, Sutherland DE, Bansal-Pakala P, Murtaugh MP, Kirchoff N, Schuurman HJ. Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nat Med* 2006; 12: 301-303
 - 29 黄跃南, 田素礼, 郭欣, 吴德全, 单世光, 齐忠全. 异种胰岛移植联合应用免疫抑制剂FK506和LEF的实验研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1868-1871
 - 30 李涛, 杜智, 孙铭, 周道标, 孙以鲁, 宋继昌, 孙绵方. APA微囊胰岛的实验研究. *中国生物医学工程学报* 2005; 24: 507-509
 - 31 Omer A, Duvivier-Kali V, Fernandes J, Tchipashvili V, Colton CK, Weir GC. Long-term normoglycemia in rats receiving transplants with encapsulated islets. *Transplantation* 2005; 79: 52-58
 - 32 Endothelial Colony-forming Cell Coating of Pig Islets Prevents Xenogeneic Instant Blood-mediated Inflammatory Reaction. *Cell Transplant* 2011; Mar 7. [Epub ahead of print]
 - 33 Arefanian H, Tredget EB, Rajotte RV, Gill RG, Korbutt GS, Rayat GR. Short-term administrations of a combination of anti-LFA-1 and anti-CD154 monoclonal antibodies induce tolerance to neonatal porcine islet xenografts in mice. *Diabetes* 2010; 59: 958-966
 - 34 Tang TH, Li CL, Li X, Jiang FQ, Zhang YK, Ren HQ, Su SS, Jiang GS. Immune tolerance in pancreatic islet xenotransplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1457-1461
 - 35 Tang TH, Li CL, Li X, Jiang FQ, Zhang YK, Ren HQ. The role of donor hepatocytes and/or splenocytes pre-injection in reducing islet xenotransplanta-

■应用要点

本文阐述了猪胰岛细胞异种移植治疗糖尿病所面临的主要问题、已取得的进展及个人认识, 为未来猪胰岛异种移植的研究方向及临床应用提供参考。

■同行评价

本文总结了猪胰岛细胞移植治疗糖尿病的研究进展,选题新颖,内容丰富,有很好的学术价值。

- 36 d'Apice AJ, Cowan PJ. Gene-modified pigs. *Xenotransplantation* 2008; 15: 87-90
- 37 聂唯, 唐医亚, 容鹏飞, 叶斌, 叶征, 童琼娟, 王维. CD4 T细胞抗体标记超顺磁性氧化铁MR成像诊断异种胰岛移植免疫排斥反应的实验研究. *中华放射学杂志* 2008; 42: 1084-1088
- 38 Dufrane D, Goebbels RM, Saliez A, Guiot Y, Gianello P. Six-month survival of microencapsulated pig islets and alginate biocompatibility in primates: proof of concept. *Transplantation* 2006; 81: 1345-1353
- 39 Elliott RB, Escobar L, Calafiore R, Basta G, Garkavenko O, Vasconcellos A, Bamba C. Transplantation of micro- and macroencapsulated piglet islets into mice and monkeys. *Transplant Proc* 2005; 37: 466-469
- 40 Johansson U, Rasmusson I, Niclou SP, Forslund N, Gustavsson L, Nilsson B, Korsgren O, Magnusson PU. Formation of composite endothelial cell-mesenchymal stem cell islets: a novel approach to promote islet revascularization. *Diabetes* 2008; 57: 2393-2401
- 41 Fishman JA, Patience C. Xenotransplantation: infectious risk revisited. *Am J Transplant* 2004; 4: 1383-1390
- 42 Yu P, Zhang L, Li SF, Li YP, Cheng JQ, Lu YR, Bu H. Long-term effects on HEK-293 cell line after coculture with porcine endogenous retrovirus. *Transplant Proc* 2005; 37: 496-499
- 43 van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, Hering BJ, Long Z, Otto E, Torbett BE, Salomon DR. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* 2000; 407: 90-94
- 44 Valdes-Gonzalez R, Dorantes LM, Bracho-Blanchet E, Rodríguez-Ventura A, White DJ. No evidence of porcine endogenous retrovirus in patients with type 1 diabetes after long-term porcine islet xenotransplantation. *J Med Virol* 2010; 82: 331-334
- 45 Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Möller E, Bolinder J, Ostman J, Reinholt FP, Hellerström C, Andersson A. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344: 1402-1404
- 46 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
- 47 Elliott RB. Towards xenotransplantation of pig islets in the clinic. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 195-200
- 48 Sachs DH, Sykes M, Yamada K. Achieving tolerance in pig-to-primate xenotransplantation: reality or fantasy. *Transpl Immunol* 2009; 21: 101-105
- 49 Ekser B, Cooper DK. Overcoming the barriers to xenotransplantation: prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 219-230
- 50 黄跃南, 郭欣, 田素礼, 吴德全, 单世光. 成年猪胰岛分离纯化方法的改良. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1912-1914
- 51 李玥, 杨永强. 胰岛分离纯化研究进展. *中国修复重建外科杂志* 2010; 24: 1392-1396
- 52 Ramji QA, Bayrack K, Arefanian H, Marcet-Palacios M, Bleackley RC, Rajotte RV, Rayat GR. Protection of porcine islet xenografts in mice using sertoli cells and monoclonal antibodies. *Transplantation* 2011; 92: 1309-1315
- 53 Mueller NJ, Takeuchi Y, Mattiuzzo G, Scobie L. Microbial safety in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 201-206
- 54 Honkanen-Scott M, Johnson J, Hering B, Bansal-Pakala P. Blockade of OX40 signals enhance survival of xenoislet grafts in spontaneously diabetic NOD mice. *Transplant Proc* 2008; 40: 483-485

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

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 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇,退稿932篇,退稿率59.13%,发表文章644篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评35篇(5.43%),基础研究135篇(20.96%),临床研究71篇(11.02%),焦点论坛17篇(2.64%),文献综述111篇(17.24%),研究快报58篇(9.01%),临床经验189篇(29.35%),病例报告24篇(3.73%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(编辑部主任:李军亮 2012-01-01)