

经腹腔镜微囊化猪胰岛异种移植术

章乐虹 陈德 胡以则 焦群

广州医学院第二附属医院普外科(广州 510260)

【摘要】 目的 探讨腹腔镜技术应用于海藻酸钠-聚赖氨酸-海藻酸钠(APA)微囊包裹猪胰岛小网膜腔内异种移植术的可行性。 方法 采用腹腔镜技术对 5 例 6 人次 I 型糖尿病患者进行了 APA 微囊新生猪胰岛小网膜腔内异种移植治疗,观察患者移植前后空腹血糖、C 肽和胰岛素用量变化。 结果 全部病例均未出现手术并发症。术后受体 C 肽较术前升高 3~23 倍,胰岛素用量减少,其中 1 例完全停用胰岛素,成为胰岛素不依赖者达 31 个月。 结论 腹腔镜技术用于临床微囊化新生猪胰岛小网膜腔移植术治疗 I 型糖尿病安全可行。

【关键词】 腹腔镜 胰岛 异种移植 胰岛素依赖型糖尿病

中图分类号 R617 文献标识 A 文章编号 1009-6604(2002)04-0240-01

Xenotransplantation of APA microencapsulated neonatal swine islet cells by laparoscopic procedure Zhang Lehong, Chen De, Hu Yize, et al. Department of Surgery, Second Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the feasibility and security of omentum minus cavity xenotransplantation of alginate-polylysine-alginate (APA) microencapsulated neonatal swine islet cells by laparoscopic procedure. **Methods** 5 patients with IDDM received the xenotransplantation of APA microencapsulated neonatal pig islets in omentum minus cavity by laparoscopic procedure. The patients' general conditions, the change in fast blood glucose level, serum C-peptide and the dose of insulin used were observed before and after the xenotransplantation. **Results** No complications occurred during operation and after operation. The levels of serum C-peptide increased by 3 to 23 times respectively and the post-operative dose of insulin needed decreased obviously. Insulin independency was achieved in one recipient for up to 31 months.

Conclusions Omentum minus cavity xenotransplantation of APA microencapsulated neonatal pig islets for the treatment of IDDM patients by laparoscopic technique is safe and practicable.

【Key words】 Laparoscope Islets of langerhans Xenotransplantation

近年来,以腹腔镜为代表的内镜技术因其微创、直观、安全等长处而得到迅速发展,应用领域不断扩大。我们在前期海藻酸钠-聚赖氨酸-海藻酸钠(APA)微囊猪胰岛体外研究及动物实验治疗糖尿病大鼠取得良好效果的基础上^[1,2],结合腹腔镜微创技术,进行 APA 微囊新生猪胰岛小网膜腔异种移植治疗 I 型糖尿病病人 5 例 6 人次,现报道如下。

临床资料与方法

一、一般资料 按 WHO 诊断标准确诊的 I 型糖尿病患者 5 例 6 人次,男 3 例,女 2 例。年龄 15 岁~44 岁。病程 2~12 年。均有糖尿病酮症酸中毒病史。胰岛素用量为 46~66 U·d⁻¹。

二、方法:

1. APA 微囊化新生猪胰岛制备 按我们曾报道过的胶原酶消化法制备新生猪胰岛细胞团^[1],并采用孙锦方^[3]方法制成 APA 微囊包裹猪胰岛,体外培养检测胰岛细胞胰岛素分泌功能良好后备用。

2. 腹腔镜微囊包裹猪胰岛小网膜腔内异种移植术 手术者共 3 人。患者静脉全身麻醉 3 例次,硬膜外麻醉 3 例次,人工气腹(CO₂, 10 mmHg),于脐下作一 1 cm 切口置入腹腔镜(0°-10 mm Storz 超广角腹腔镜,26003AA,德国司妥士公司),剑突下作一 0.5 cm 切口置入注射器,直视下经肝胃韧带穿刺将微囊胰岛一次性缓慢注入小网膜腔,注意穿刺深度不可太深,以免损伤深部组织。注射完毕用钛夹封闭肝胃韧带穿刺口,以免微囊胰岛从穿刺口溢出。每例移植约 36 万个微囊

猪胰岛(从 18 头新生小猪胰腺中所获取的胰岛),总体积约 25 ml~30 ml。切口处理同常规腹腔镜手术,术后常规应用凯德林 1.5 g 静脉滴注,每天 2 次,共 5 天。

3. 移植前后的处理 术前纠正患者的酮症酸中毒,用胰岛素控制血糖,使血糖稳定在 11.1 mmol/L (w/v) 以下时进行移植手术,手术后继续应用胰岛素保持血糖稳定,根据血糖水平逐步调整,减少胰岛素用量。术后常规应用抗生素 5 d,不使用任何免疫抑制剂。

4. 观察指标 监测移植前后患者生命体征、腹部体征变化,空腹血糖、C 肽及糖负荷后 C 肽及胰岛素用量的变化。

结 果

1. 腹腔镜围手术期 本组 5 例 6 人次手术均在 10 min~15 min 内完成,过程顺利。术中、术后生命体征平稳,未出现不良反应及并发症,手术当天即可进食、下床活动。无发热、感染等征兆。

2. 移植效果 移植后例 1、3、4、5 患者体力明显好转,应激状态下未再发生酮症酸中毒。移植前后空腹及糖负荷后 C 肽变化峰值的变化见表 1。移植前后胰岛素用量见表 2。病例 3 在移植 60 d 后已完全停用胰岛素并保持空腹血糖正常已 31 个月。病例 2 在第 1 次移植前后 C 肽无明显变化,于第 1 次移植术后 2 个月进行了第 2 次移植,术后移植效果仍不明显。

(下转第 248 页)

表 1 5 例 I 型糖尿病移植 APA 微囊猪胰岛
前后空腹及糖负荷后 C 肽峰值(ng·ml⁻¹)

病例	移植前 C 肽值		移植后 60dC 肽值		维持时间(m)
	空腹	餐后 2h	空腹	餐后 2h	
1	0.03	0.15	1.31	1.66	20
2	0.19	0.03	0.19	0.19	20
3	0.32	0.32	1.69	7.47	31
4	0.16	0.16	0.96	3.78	16
5	0.30	2.00	0.98	1.97	14

表 2 5 例 I 型糖尿病患者移植 APA 微囊
猪胰岛前后胰岛素用量(u·d⁻¹)变化

病例	移植前胰岛素用量	移植后 60d 胰岛素用量	胰岛素减量	维持时间(m)
1	50	29	63%	20
2	76	76	0%	20
3	58	0	100%	31
4	70	42	40%	16
5	42	20	53%	14

讨 论

胰岛移植是 I 型糖尿病较理想的治疗方法 ,APA 微囊包裹猪胰岛是一种具有良好潜在临床应用前景的异种胰岛移植供体^[2,4,5]。国内胰岛移植大多采用传统开腹手术或注射等方法移植在腹膜腔或肌肉内^[5],存在着手术创伤较大、患者术后恢复慢、移植胰岛数量受限及移植物受压等不足。进一步改进移植方法及寻找合适的移植部位已显得十分必要。

以腹腔镜为代表的微创外科近年已在外科不同的专科领域中得到广泛应用 ,许多传统的开腹手术现已逐步被腹腔镜手术所替代。微创、直观、安全是腹腔镜技术最大的优势所在。在本实验中 ,我们将腹腔镜微创技术应用于微囊包裹猪胰岛小网膜腔内异种移植术 ,实践表明 ,腹腔镜微创技术应用于微囊包裹猪胰岛小网膜腔内异种移植术具有手术简便、安全、时间短的优点 ,对患者的生理内环境影响小、患者术后恢复快。术后腹腔粘连少 ,移植手术可重复进行。本组

病例 2 因第 1 次移植效果不满意 ,2 个月后再次进行了腹腔镜胰岛移植手术 ,手术过程十分顺利 ,腹腔内无明显粘连。全组病例围手术期未出现不良反应及并发症。腹腔人工气腹因手术时间短、且移植部位为小网膜腔 ,移植胰岛没有直接暴露在高压气腹中 ,故对移植结果没观察到有明显的影响。

C 肽是检测胰岛胰岛素分泌功能的重要指标 ,亦是评价胰岛移植效果的主要指标。在维持血糖控制满意的情况下胰岛素用量能否减量则是评价移植效果的另一指标。在本组试验中 ,我们将 5 例 6 次的微囊猪胰岛移植部位均选择在小网膜腔 ,是基于小网膜腔较宽大 ,一次可移植较多数量的胰岛 ,而且胰岛素分泌释放入门静脉 ,符合生理途径。结果表明 ,在未用任何免疫抑制剂的条件下 ,移植术后 60d 时 ,5 例中有 4 例血清空腹 C 肽均有不同程度的升高 (3 ~ 43)倍 ,胰岛素用量减少 40% ~ 100% ,其中病例 3 完全停用了胰岛素 ,血糖控制满意 ,成为并保持胰岛素不依赖已达 31 个月。病例 2 移植效果不明显 ,原因可能与移植胰岛的数量不足、移植术后血糖控制不佳导致移植胰岛的代射性耗竭有关。因此 ,探讨较为有效、易于操作的临床微囊化猪胰岛异种移植量与临床移植治疗效果的量效比关系 ,尚有待更多病例、更进一步的量化的研究。胰岛分离质量的进一步稳定、标准化、将有助于更好的量化研究。

参 考 文 献

1 章乐虹 ,胡以则 ,焦群 ,等 .微囊化新生猪胰岛体外培养的实验研究 .中华实验外科杂志 ,1998 ,15 :469 - 470 .
2 章乐虹 ,胡以则 ,焦群 ,等 .微囊化新生猪胰岛异种移植治疗糖尿病大鼠的实验研究 .中华肝胆外科杂志 ,1998 ,4 :219 - 221 .
3 孙绵方 .胰岛微囊移植作为人工生物胰 .中华器官移植杂志 ,1986 ,7 :125 - 127 .
4 Yilu Sun ,Xiao jun Ma ,Daobiao Zhou ,et al .Normalization of diabetes in spontaneously diabetic cynomologus monkeys by xenografts of microencapsulated porcine islets without immunosuoresson . Bioartificial pancreas , 1996 ,98 :1417 - 1422 .
5 张胜兰 ,姜兆顺 ,邢万佳 ,等 .改良的微囊化新生猪胰岛细胞移植治疗 I 型糖尿病八例报告 .中华器官移植杂志 ,1998 ,19 :45 - 47 .

(2002 - 4 - 16 收稿)

(2002 - 7 - 17 修回)