为。这与采用阴性光刻胶 SU-8 及神经母细胞瘤细胞的研究结果[6,10]一致。采用微小凹图式进行神经细胞复合、扩增及分化的意义是,该材料构型可能影响神经细胞的黏附、铺展、几何形态及细胞相互作用,并进而影响到细胞的生长、分化和膜离子通道功能的表达[10],在有关神经组织工程及以神经干细胞为基础的三维细胞生物传感器构建中具有重要的应用前景。

干细胞特性的维持及分化的控制一直是神经干细胞研究的焦点。迄今这一领域的相关研究显然集中在以生化因子为代表微环境因素在这一过程中的调控作用[7,11]。本研究从培养基条件及材料构型角度进行的研究提示,不仅培养基条件影响海马 NSCs 的扩增与分化行为,材料构型也是影响细胞扩增与分化的不可忽略的因素。

志谢 衷心感谢实验期间本学院的刘万钱老师、戴小珍同学给予的指点及本实验室成员朱满根、林雨、罗美蓉同学等的大力协助!

参考文献:

[1] 郑学胜, 朱晓峰. 神经干细胞的特性与应用[M]//朱晓峰. 神经干细胞基础及应用. 北京: 科学出版社, 2005: 107 - 109.
[2] Cheng K, Lai Y, Kisaalita W S. Three-dimensional polymer scaffolds for high throughput cell-based assay systems[J]. Biomaterials, 2008, 29(18): 2802 - 2812.
[3] Paynter S J. Principles and practical issues for cryopreservation of nerve cells[J]. Brain Res Bull, 2008, 75(1): 1 - 14.
[4] O'Shaughnessy T J, Liu J L, Ma W. Passaged neural stem cell - derived neuronal networks for a portable biosensor[J]. Biosens Bioelectron, 2009, 28(4): 2365 - 2370.
[5] 储卫华, 詹梦熊, 朱刚, 等. EDS 对新生 SD 大鼠海马神经干细胞增殖分化的作用J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(19): 1787 - 1790.
[6] 吴泽志, Kisaalita W S, Zhao Y P, 等. 三维微小凹图式的加工及其与人神经母细胞瘤细胞的复合[J]. 传感技术学报, 2009, 22(3): 297 - 302.
[7] Snyder E Y, Daley G Q, Goodell M. Taking stock and planning for the next decade: realistic prospects for stem cell therapies for the nervous system[J]. J Neurosci Res, 2004, 76(2): 157 - 168.
[8] Kong X, Li X, Cai Z, *et al*. Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2008, 28(4): 569 - 579.
[9] 王英, 董明敏, 杜英. 新生豚鼠神经干细胞的分离培养及鉴定和标记[J]. 中国临床康复, 2006, 10(29): 157 - 159.
[10] Wang L, Wu Z Z, Xu B, *et al*. SU-8 microstructure for quasi-three-dimensional cell-based biosensing[J]. Sens Actuators B Chem, 2009, 140(2): 349 - 355.
[11] Deierborg T, Soulet D, Roybon L, *et al*. Emerging restorative treatments for Parkinson's disease[J]. Progress in Neurobiology, 2008, 85(4): 407 - 432.

(**收稿**:2009-09-27;**修回**:2009-12-05)
(编辑 王小寒)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2010)06-0524-01

自体骨髓干细胞胰腺定向移植治疗糖尿病 1 例

隆 敏,郑宏庭,童 强,严 俊,段 炼,杨阎峙,徐梓辉 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

[关键词] 糖尿病;骨髓;干细胞;移植
[中图法分类号] R587.105 **[文献标志码]** B

1 临床资料

患者,女性,39 岁。因反复口干、多饮、多尿、多食 10 余年,于 2009 年 5 月 26 日入我科。患者于 1996 年妊娠 5 个月时出现口干、多饮、多尿、多食,尿糖(++++)、空腹血糖 23 mmol/L,诊断为"妊娠糖尿病",经胰岛素治疗后空腹血糖控制在 7 ~ 8 mmol/L,产后患者口服"二甲双胍、格列本脲"治疗,但未监测血糖,1998 年因口干、多饮、多尿、多食加重,查空腹血糖 23 mmol/L,经相关检查后确诊为 1 型糖尿病,长期使用胰岛素泵控制血糖,基础量为 26 U,三餐前各追加 5 U,空腹血糖控制在 7 ~ 8 mmol/L。患者入院后予以胰岛素泵控制血糖,查肝肾功、凝血 4 项、性激素全套、甲功、肝炎 10 项、胸片、腹部超声等均未见明显异常。骨髓涂片:骨髓增生活跃,提示增生性骨髓象。腹部血管三维重建示:胰背动脉发育较短小。糖化血红蛋白 A1c(GHbA1c)7.5%、胰岛素自身抗体弱阳性、胰岛细胞抗体弱阳性、谷氨酸脱羧酶抗体阴性。馒头餐试验空腹、餐后 30 min、餐后 1、2 h 及 3 h,静脉血浆血糖分别为 7.2、8.24、12.62、18.26、19.25 mmol/L;血清胰岛素分别为 2.8、1.1、2.8、4.8、7.2 μU/ml;血清 C-肽分别为 0.51、0.43、0.69、1.11、1.61 ng/ml。

患者诊断 1 型糖尿病,为自体骨髓干细胞胰腺定向移植术的适应证,无手术禁忌证,经多个相关科室讨论后于 2009 年 6 月 7 日行移植术。移植前 3 d 预先皮下注射集落刺激因子动员骨髓。手术当日采取患者 400 ml 骨髓,并立即在层流实验室行骨髓单个核细胞分离,患者同时入介入手术室,寻找到供应胰腺的胰背动脉后,将骨髓干细胞缓慢均匀注射入胰背动脉。术后患者恢复良好,血糖稳定,未出现任何并发症。术后随访发现在空腹血糖 <6 mmol/L、餐后血糖 <8 mmol/L 的情况下,术后 1 月胰岛素泵基础量减少至 16 U,三餐前各 3 U,日胰岛素总量减少了 39.02%,术后 3 个月基础量减少至 11 U,三餐前各

[通信作者] 郑宏庭, E-mail: fnf7703@sina.com

(下转 532 页)

1349.
[3] 戴碧涛, 徐酉华. 苦参碱对白血病细胞作用的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2006, 12(4): 57-61.
[4] 李晏, 吴学孔, 杨延莉, 等. 苦参碱缓释片的研制及体外释放特性研究[J]. 解放军药学学报, 2003, 19(4): 274-277.
[5] 李晏, 曹蔚蔚, 杨延莉, 等. 苦参碱缓释片、胶囊、注射液的药代动力学及生物利用度比较研究[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(6): 681-683.
[6] Barr W H, Zola E M, Candler E L, *et al*. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine[J]. Clin Pharmacol Ther, 1994, 56(3): 279-285.
[7] Rouge N, Buri P, Doelker E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery[J]. Int J Pharm, 1996, 136(1-2): 117-139.
[8] Read N W, Al-Janabi M N, Bates T E, *et al*. The effect of gastrointestinal intubation on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine in humans[J]. Gastroenterology, 1983, 84(6): 1568-1572.
[9] Wilding I, Connor A, Carpenter P, *et al*. Assessment of lumiracoxib bioavailability from targeted sites in the human intestine using remotely activated capsules and gamma scintigraphy[J]. Pharm Res, 2004, 21(3): 443-446.
[10] McGirr M E, McAllister S M, Peters E E, *et al*. The use of the InteliSite Companion device to deliver mucoadhesive polymers to the dog colon[J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 36(4-5): 386-391.
[11] Connor A, Evans P, Doto J, *et al*. An oral human drug absorption study to assess the impact of site of delivery on the bioavailability of bevirimat[J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(5): 606-612.
[12] Pi X, Liu H, Wei K, *et al*. A novel remote controlled capsule for site-specific drug delivery in human GI tract[J]. Int J Pharm, 2009, 382(1-2): 160-164.
[13] Wu X D, Hou W S, Peng C L, *et al*. Wearable magnetic locating and tracking system for MEMS medical capsule[J]. Sens Actuators A Phys, 2008, 141(2): 432-439.
[14] 皮喜田, 郑小林, 刘洪英, 等. 用于消化道排空检测缓释片的骨架片芯及其制备工艺: 中国, ZL200510057396.4[P]. 2007-12-12.
[15] 罗学娅, 夏炳南. 苦参碱的代谢动力学研究[J]. 贵阳医学院学报, 1991, 16(2): 180-183.
[16] 庞志功, 汪宝琪, 王翔. 口服苦参碱的药代动力学研究[J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(2): 201-203.
[17] 王平全, 陆国红, 周贤飚, 等, 苦参碱的人体药代动力学[J]. 药学学报, 1994, 29(5): 326-329.
[18] 王毅, 孟根达莱, 郑文艳, 等, 氧化苦参碱注射液的人体药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(4): 301-302, 305.

(收稿:2009-09-08;修回:2009-12-01)
(编辑 吴培红)

(上接524页)

2 U,日胰岛素总量减少了58.54%,复查GHbA1c为7.7%。复查馒头餐试验,血糖分别为7.9、7.61、9.65、17.20、16.13 mmol/L;胰岛素分别为2.9、2.22、3.35、10.83、9.52 μU/ml;C-肽分别为1.73、1.60、1.84、3.51、4.2 ng/ml。

2 讨论

目前糖尿病已成为继心血管疾病、肿瘤后第三位威胁人类健康的疾病,糖尿病治疗成为目前亟待解决的医疗和社会问题。胰腺及胰岛细胞移植经证实是有效的治疗方法,但由于分离与储存技术难度较大、代价昂贵、供体短缺及免疫排斥反应等问题,限制了其应用[1]。与胚胎干细胞不同,骨髓干细胞具有来源丰富、易于采集、不涉及伦理问题及免疫排斥反应等优点,因此骨髓干细胞移植治疗糖尿病逐渐研究者关注的焦点[2]。无论是体内或体外细胞培养研究均已证实,骨髓干细胞在胰腺微环境或模拟胰腺微环境下均可诱导分化为胰岛素分泌细胞[3]。另一方面,植入胰腺局部的骨髓干细胞可刺激周围胰岛细胞的自我修复,Hess等[4]提出植入胰腺的骨髓干细胞除了直接分化为胰岛素分泌细胞,还能分化成血管内皮细胞遍布于胰岛周围,分泌一些与生长及分化有关的因子,诱导了胰腺血管新生,为胰岛细胞提供了复制信息,促进胰岛细胞自我复制,产生新的β细胞。此外,由于骨髓干细胞中的间充质干细胞不表达或低表达HLA-2抗原,并且缺乏共刺激分子表达,使其具有免疫调控特性,大量实验证实了骨髓干细胞在治疗Ⅰ型糖尿病中的免疫调节机制[5]。

目前,自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病在国内外均有报道。巴西圣保罗大学以该法治疗15例1型糖尿病患者,结果14例停用胰岛素,虽然其中2例在1年后恢复胰岛素治疗,但胰岛素用量仍显著降低[6]。国内目前也有数家综合性医院开展,均取得较理想疗效。我科在西南地区首家采用自体骨髓干细胞胰腺定向移植治疗糖尿病,该患者为接受该方法治疗的第1例,其术后3个月内胰岛素剂量大幅度减少了58.54%,有望完全停用胰岛素。

参考文献:

[1] Sa J R, Gonzalez A M, Melaragno C S, *et al*. Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008, 52(2): 355-366.
[2] Vija L, Farge D, Gautier J F, *et al*. Mesenchymal stem cells: Stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(2): 85-93.
[3] Tang D Q, Cao L Z, Burkhardt B R, *et al*. *In vivo* and *in vitro* characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow[J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1721-1732.
[4] Hess D, Li L, Martin M, *et al*. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration[J]. Nat Biotechnol, 2003, 21(7): 763-770.
[5] Abdi R, Fiorina P, Adra C N, *et al*. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(7): 1759-1767.
[6] Voltarelli J C, Couri C E, Stracieri A B, *et al*. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus J]. JAMA, 2007, 297(14): 1568-1576.

(收稿:2009-09-10;修回:2009-11-05)
(编辑 栾嘉)