维普资讯 http://www.cqvip.com

微囊包膜纯化初生猪胰岛移植治疗糖尿病大鼠研究

第一医院内科人工细胞研究室 舒昌达 李佐强 何 军

提 要 在链脲佐菌素所致的8只糖尿病Wistar大鼠腹腔内移植免疫隔离膜包囊纯化初生猪胰岛，观察效果。移植后有效率为88%，完全缓解率为50%，且缓解持续时间最长一只达180天以上。对照组无效。这证实我们所研制的免疫隔离包囊初生猪胰岛在异种移植过程中起到预期的抗排异反应，故可进入临床以治疗糖尿病患者。

关键词 免疫隔离膜；微囊；异种胰岛移植
中图分类号 R392.4

目前以胰岛移植治疗胰岛素依赖型糖尿病的疗效不太理想，主要原因为：(1)接受者所产生的排异反应；(2)所提供的为胰腺组织碎片而非纯化胰岛，纯化胰岛显然比胰岛组织所分泌的胰岛素量高[1]。我们并已经制备了一种新的免疫隔离膜，将包膜大鼠胰岛组织移植至糖尿病小鼠体内，可使血糖完全降至正常。为了临床应用需要，我们选择猪作为供体来源。本文的研究是将微囊包膜纯化初生猪胰岛移植至糖尿病大鼠腹腔内，观察其疗效，以为进入临床应用阶段的重要依据。

材料与方法

1. **建立糖尿病大鼠模型** 实验动物为纯种Wistar大鼠（由本校实验动物中心提供），体重为200～250g，链脲佐菌素用pH4.5的柠檬酸缓冲液配制成1%浓度，按60mg/kg一次腹腔内注射，若血糖超过16.5mmol/l(300mg/dl)，则认为该大鼠已成为糖尿病动物模型。本实验用糖尿病Wistar大鼠16只，其中8只移植包膜初生猪胰岛，另8只为未接受移植物的对照组。

2. **初生猪胰岛的纯化** 用出生后6天内新生猪，处死后取出胰腺，并剪成碎片，以后用胶原酶消化，具体方法及获得胰岛量已另文报导[3]。将所得胰岛先在体外培养24小时后，以消除残留的胶原酶影响，再进行包膜。

3. **包囊纯化初生猪胰岛技术** 在猪胰岛外包囊一层海藻酸钙，并再复盖一层聚－L－赖氨酸泡酸盐（分子量25000，Sigma）。

4. **糖尿病大鼠腹腔内移植包膜初生猪胰岛**

将每只包膜初生猪胰岛等分后移植至二只糖尿病大鼠腹腔内，移植时糖尿病大鼠处麻醉状态（用氯胺酮麻醉）。移植后半月时测血糖一次，以后每月监测血糖一次，观察期为3个月，个别达半年。

5. **移植后效果判定** 以高血糖的控制情况作为疗效判断标准

(1)完全缓解 移植后空腹血糖降至≤8.25mmol/L；

(2)部分缓解 移植后空腹血糖降至8.31～

维普资讯 http://www.cqvip.com

15.75mmol/L；

(3)无效　移植后血糖>13.75mmol/L。

结　果

对照组糖尿病大鼠8只在注射链脲佐菌素后血糖为19.09±7.29mmol/L，显示糖尿病模型已形成。进行长期饲养，观察三月后血糖为20.83±6.99mmol/L，无一只低于13.75mmol/L，故无自然缓解现象。

另8只已形成了糖尿病的大鼠(血糖19.75±1.88mmol/L)，移植包膜初生猪胰岛，其治疗结果见表。

附表　移植了包膜初生猪胰岛的糖尿病大众血糖情况

时间	血糖 (mol/L)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
移植前	16.89	19.47	19.09	18.70	20.50	18.70	24.20	19.09
半月	17.05	9.35	4.79	15.25	14.36	17.22	14.85	11.44
移植后 一月	17.05	6.60	5.94	17.05	14.63	14.19	11.55	12.93
二月	6.60	5.74	4.68	16.05	13.75	9.90	6.38	11.88
三月	6.22		5.50	16.01	13.20	9.68	5.50	13.20
四月	5.78							
五月								
六月	3.85							
效果	完全缓解	完全缓解	完全缓解	无效	部份缓解	部份缓解	完全缓解	部份缓解

正常大鼠空腹血糖值：6.04±1.17mmol/L(n=20)

糖尿病大鼠在成模型时血糖值为19.75±1.88mmol/L，约在一周左右后进行移植，移植前血糖为19.58±2.12mmol/L，观察期除一只鼠因其他疾病死亡仅观察二个月外，其他均为三个月，个别达半年，8只中完全缓解4只，部分缓解3只，1只无效，有效率为88%，完全缓解率为50%。

讨　论

Auchincloss[4]对异种移植作了全面复习，其中有关异种胰岛移植研究论文13篇，但12篇以鼠类胰岛作为供体来源，仅一篇是用猴胰岛移植至糖尿病小鼠体内，其生存期为5至7天，但若用免疫抑制剂等处理，存活期可达43天。近年来国外致力于猪胰岛分离的研究，因为猪胰岛分泌的胰岛素已供临床应用数十年，而若用猪胰岛作为移植来源，则更接近于人类胰岛。但由于猪与人类胰岛的组织相容系统完全不同，故移植后出现的迅速排异反应而较难成活，而我们用免疫隔离膜包囊猪胰岛移植至糖尿病大鼠腹腔内，有效率为88%，完全缓解率达50%，且持续时间可达6个月以上。由于饲养条件限制，故未能进行更长时间的观察。

本研究表明，我们所制备的免疫隔离膜，可起到抗排异反应的功能，猪胰岛在包膜条件下在活体内生存及发挥生理功能良好，已可进入临床移植以治疗糖尿病患者。

参 考 文 献

1　李佐强，等. 四川医学，1992，13(4)：204

2　舒昌达，等. 中华内分泌代谢杂志，1991，7(2)：101

3　李佐强，等. 重庆医科大学学报，1993，18(4)：258

4　Auchincloss. Transplantation 1988；46(1)：1

(收稿日期　1993—12—13)

下转191页

维普资讯 http://www.cqvip.com

es was an immediate increase of sympathetic efferent activity and then followed by its complete cessation (308/365 exp). The average inhibitory time is 3.61±0.18s.

The inhibition time of the CVN—RSND response could prolonged or shortened while the function of the Central Nerve System were changed. Changes in the basal sympathetic tonic activity seem to contribute much to the response when a vagal stimuls was applied, Whenever the based sympathetic tonic activity increased, the effect of CVN—RSND diminished. This mechannism plays an improtant role in the adaptation to the environmental requirments.

KEY WORDS Vagus nerve; Renal sympathetic nerve; Vagal—sympathetic Reflex

(上接 186 页)

SUCCESSFUL MICROENCAPSULATED PURIFIED NEONATAL PORCINE ISLETS TRANSPLANT FOR THE TREATMENT OF DIABETIC RATS

Shu Changda, et al

Artificial Cells Research Lab., Dept of Internal Medicine, The First Affiliated Hospital

Purified neonatal porcine islets encapsulated in the immuno—isolated membrane were transplanted intraperitoneally into eight streptozotocin induced diabetic rats. The effective rates, 88% and 50% were complete remission. The longest normoglycemic period in those rats was over 180 days. There was no effect in control group. Those prove that the immuno—isolated membrane encapsulated neonatal porcine islets may not be in jured by the rejection during xenotransplantation and is ready for clinical use in the treatment of diabetic patients.

KEY WORDS Immuno—isolated membrane; Microcapsules; Xenotransplantation of islets of Langerhans