

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2010.06.011

自体外周血干细胞移植治疗糖尿病 60 例临床观察*

王志同¹ 张雪菊¹ 刘慧敏¹ 张爱民¹ 谢茂玲¹ 王志敏²(¹ 济宁市中医院, 山东 济宁 272100, ² 济宁市中心血站, 济宁 272130)

摘要 **目的** 观察自体外周血干细胞移植治疗糖尿病的临床效果。**方法** 采用介入法经股动脉至脾动脉处移植外周血干细胞。**结果** 移植后 3 个月、6 个月, 患者糖代谢紊乱情况改善。尤其是 6 个月后, 患者 FBG、2h PG、HbA_{1c} 均较移植前显著下降(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。胰岛 B 细胞功能明显改善(3 个月 C 肽:0 时 $P < 0.05$, 30min $P < 0.05$, 60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$ 。6 个月 C 肽:60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$)。降血糖药物用量明显减少(3 个月、6 个月胰岛素促泌剂用量自身对照 $P < 0.01$ 。胰岛素用量自身对照, 3 个月 $P < 0.01$, 6 个月 $P < 0.05$)。**结论** 干细胞移植为临床治疗糖尿病的一种新的、安全有效的治疗方法。

关键词 干细胞; 移植; 糖尿病

中图分类号: R587.1 **文献标志码**: B **文章编号**: 1000-9760(2011)03-180-03

自 2005 年 3 月始, 本课题组采用自体外周血干细胞移植治疗 1、2 型糖尿病 60 例, 临床取得满意效果。报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

糖尿病诊断与分型按 WHO1999 年标准。

强适应症: 1) 1 型糖尿病。2) 2 型糖尿病继发性口服降糖药失效者。3) 2 型糖尿病发病年龄 < 40 岁、有糖尿病家族史、体型偏瘦者。

一般适应症: 一般 2 型糖尿病自愿接受该技术治疗者。

排除标准: 1) 有严重心、肝、肺、肾衰竭或一般情况很差不能耐受干细胞移植者。2) 糖化血红蛋白 $> 8.5\%$, 糖尿病性视网膜病变 \geq IV 级, 5a 内患恶性肿瘤者。3) 有介入或造影禁忌症者。

1.2 治疗方法

所有患者移植前均签署知情同意书。

1.2.1 动员方法 采用重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF 瑞白, 齐鲁制药有限公司生产) $300\mu\text{g}/\text{d}$, 皮下注射, 连用 5~7d。动员过程中每日检查外周血粒细胞总数、分类和单个核细胞计数。第 5 日 $\text{WBC} \geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 时决定采集。采集前 1 日下午和当日早晨 7 时各追加注射瑞白 $300\mu\text{g}$ 。

1.2.2 外周血干细胞采集方法 应用 GS-3000

干细胞分离机采用 Ficoll 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞, 循环血量 10000ml, 采集量 60ml。

1.2.3 外周血干细胞移植方法 先将外周血干细胞悬液稀释成 100ml 备用。选择股动脉为穿刺点, 常规消毒局部皮肤, 铺无菌洞巾, 局麻。一般经右侧股动脉穿刺插管, 将导管先端置于脾动脉处(十二指肠开口), 行造影检查。显示脾动脉及其分支和胃十二指肠动脉及其分支后, 随经导管缓慢推注干细胞稀释液。术前先注射地塞米松 5mg, 术后拔管、加压, 将病人送回病房。

1.3 其他治疗措施

患者移植前后应用合适的方案控制糖尿病, 并使血糖达到满意控制水平。采用对症治疗处理动员、采集或移植后出现的并发症。移植后常规应用抗生素 3d。

1.4 检测指标

空腹血糖采用早餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白。标准馒头餐胰岛素、C 肽释放试验。

1.5 疗效评价及分析

患者进行外周血干细胞移植治疗前及移植后 3 个月、6 个月分别统计分析临床症状改善情况, 降血糖药物用量, 血糖控制水平, 胰岛细胞功能等, 以总结分析治疗后的临床效果。

1.6 统计学处理

全部数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用 t 检验。

* 济宁市 2006 年科学技术发展计划项目(医药卫生 编号 29)

2 结果

干细胞移植后 3 个月、6 个月,患者糖代谢紊乱情况出现不同程度的改善。尤其是 6 个月后,患者 FBG、2hPG、HbAlc 均较移植前显著下降 (FBG $P < 0.05$, 2hPG $P < 0.05$, HbAlc $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 自体外周血干细胞移植前后患者糖代谢变化情况($\bar{x} \pm s$)

	n	移植前	移植后 3 个月	移植后 6 个月
FBG(mmol/ml)	60	10.93±3.46	8.57±2.74 Δ	8.41±2.05 Δ
2hPG(mmol/ml)	60	16.33±4.14	12.89±3.23 Δ	12.21±2.29 Δ
HbAlc(%)	60	10.06±2.59	9.55±2.48	7.52±1.11 Δ

注:与移植前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

干细胞移植后 3 个月、6 个月,患者胰岛 B 细胞功能出现明显改善(3 个月 C 肽:0 时 $P < 0.05$, 30min $P < 0.05$, 60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$ 。6 个月 C 肽:60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 自体外周血干细胞移植前后患者胰岛功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

	移植前 (60)	移植后 3 个月 (56)	移植后 6 个月 (38)
胰岛素 0 时	4.93±1.24	5.21±1.44	5.70±1.71
30min	6.47±0.86	8.62±1.67	7.48±1.53
60min	7.89±2.55	13.33±3.39 Δ	9.75±2.06
120min	6.52±1.31	9.25±1.85	8.04±1.19
C 肽 0 时	1.34±0.47	2.68±0.44 Δ	2.25±0.50
30min	1.25±0.38	2.88±0.61 Δ	2.22±0.45
60min	1.93±0.72	4.17±0.55 Δ	4.13±0.36 Δ
120min	1.18±0.63	4.92±0.29 Δ	3.59±0.37 Δ

注: Δ 与移植前比较, $P < 0.05$ 。

干细胞移植后 3 个月、6 个月,患者胰岛素促泌剂及胰岛素用量明显减少(3 个月、6 个月胰岛素促泌剂用量自身对照 $P < 0.01$ 。胰岛素用量自身对照,3 个月 $P < 0.01$,6 个月 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 自体干细胞移植前后患者每日降血糖药物用量情况($\bar{x} \pm s$)

	移植前 (60)	移植后 3 个月 (56)	移植后 6 个月 (38)
磺脲类(mg)	16.87	3.52 $\Delta\Delta$	4.40 $\Delta\Delta$
二甲双胍(mg)	1240.6	1045	1260
格列酮类(mg)	9.71	10.80	9.20
格列奈类(mg)	4.09	1.20 $\Delta\Delta$	1.10 $\Delta\Delta$
葡萄糖苷酶抑制剂(mg)	118.20	110.30	106.50
胰岛素(U)	48.70	24.40 $\Delta\Delta$	26.10 Δ

注:与移植前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

干细胞是一种具有无限或较长期地进行自我

更新和多向分化潜能的细胞。临床和动物试验都证实干细胞具有两个引人注目的生物特征:1)干细胞注入体内后,有明显的趋化性,较明显的集中到达受损伤的部位。2)干细胞到达受损伤的部位后,在局部微环境的诱导下,向损伤组织修复所急需的组织细胞分化,从而促进损伤组织的修复^[1]。据目前国内外文献报道,采用自体干细胞移植治疗股骨头坏死、心肌梗死后心力衰竭、下肢缺血性血管病变等已取得可靠和满意的临床疗效^[2-4]。干细胞的临床应用为治疗各种难治性疾病开辟了一条崭新的途径。

糖尿病的治疗还停留在临床控制阶段,其原因是目前的治疗方法,还不能彻底修复或逆转已破坏和已下降的胰岛 B 细胞及其功能。1 型和 2 型糖尿病均存在着胰岛 B 细胞量的减少,诱导 B 细胞再生、抑制 B 细胞凋亡可作为糖尿病治疗的新靶点^[5]。本研究将患者自体干细胞通过胰腺动脉移植到胰腺,干细胞的多向分化潜能和“局部专一诱导性分化”特性促进了胰腺 B 细胞的再生,进而使患者胰岛素、C 肽的分泌明显上升,达到了较为满意的临床治疗效果。结果显示:干细胞移植后 3 个月、6 个月,患者糖代谢紊乱情况改善。尤其是 6 个月后,患者 FBG、2h PG、HbAlc 均较移植前显著下降 (FBG $P < 0.05$, 2h PG $P < 0.05$, HbAlc $P < 0.01$)。胰岛 B 细胞功能明显改善(3 个月 C 肽:0 时 $P < 0.05$, 30min $P < 0.05$, 60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$ 。6 个月 C 肽:60min $P < 0.05$, 120min $P < 0.05$)。降血糖药物用量明显减少(3 个月、6 个月胰岛素促泌剂用量自身对照 $P < 0.01$ 。胰岛素用量自身对照,3 个月 $P < 0.01$,6 个月 $P < 0.05$)。

本研究采用自体干细胞移植方法,无体内排异反应,所有患者在干细胞动员、采集、移植过程中无不良反应,亦未出现任何并发症,故不失为临床治疗糖尿病的一种新的、安全有效的治疗方法。目前,干细胞的研究发展迅速,但许多机制尚不完全清楚,也还存在着很大的学术争议,尤其是许多临床研究结果还没有被基础研究所证实。干细胞的临床应用研究还处在探索阶段。糖尿病的病因病机复杂,胰岛 B 细胞的数量和功能受人体多种因素的影响,就干细胞移植治疗糖尿病方法的本身,亦存在着许多需要完善和商榷之处。因此,本研究仅为临床治疗糖尿病一种新方法的探索,供同仁参考。

参考文献:

[1] 唐佩弦. 成体干细胞研究进展[J]. 第二届“全国糖尿病足暨

- 自体干细胞移植学习班”讲义。北京,2005,67.
- [2] 杨晓凤,王红梅,许忆峰,等. 经动脉骨髓干细胞移植治疗股骨头坏死63例[J]. 中国临床康复,2006,10(13):3.
- [3] 李铭辉,顾翔,陈勇,等. 自体干细胞移植治疗老年心肌梗死后心力衰竭[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(37):7349.
- [4] 吴雁翔,杨晓凤,王红梅,等. 自体外周血干细胞治疗糖尿病下肢血管病疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(9):557.
- [5] 袁凌霄,廖二元. 糖尿病治疗的新靶点:胰岛B细胞量[J]. 中华内分泌代谢杂志,2009,25(3):增录3a-1-3.

(收稿日期 2011-05-15)

(上接第179页)

的基础上进行微观研究,进一步了解环境因素及神经递质等与微生物之间的相互关系。不远的未来,分子生物学在肠道菌群领域的应用对菌群功能和活性的研究会更加迅速,该研究将会向人们展示体内菌群的功能与作用。

虽然迄今尚未发现特异的细菌与胃癌的发病有关,亦未发现胃癌患者特征性的肠道菌群变化,但胃癌患者粪便菌群和肠黏膜菌群的组成的确与健康个体存在差异,故认为肠道细菌在胃癌的发病机制中起重要作用,可能是参与胃癌发病的始动和持续因素。随着实验方法和技术的不断发展和应用,以及对肠道微生态在胃癌发病中作用研究的深入,将有可能对胃癌患者进行微生态的靶向治疗,从而为胃癌的治疗提供新的途径。

参考文献:

- [1] 李岩. 血清胃肿瘤标志物的临床价值[J]. 胃肠病学杂志,2006,11(6):323-326.
- [2] 蔡方,赵文丽,武彤彤. 胃癌患者血清 β -2微球蛋白含量变化的临床意义[J]. 实用医学杂志,2006,22(11):1255-1256.
- [3] Martin A P. Phylogenetic approaches for describing and comparing the diversity of microbial communities[J]. Appl Environ Microbiol,2002,68:3673-3682.
- [4] Chung E, Aldom JE, Carreno RA, et al. PCR-based quantitation of *Cryptosporidium parvum* in municipal water samples [J]. Journal of Microbiological Methods, 1999, 38(1-2): 119-130.
- [5] 于涛,德力夏提·依米提,买买提·牙森,等. 新疆维吾尔族长寿老人肠道菌群多样性分析[J]. 中国病原生物学杂志,2009,4(4):271-274.
- [6] Bajzer M, Seeley RJ. Physiology: obesity and gut flora [J]. Nature, 2006, 444: 1009-1010.
- [7] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host bacterial relationships in the gut [J]. Science, 2001, 292: 1115-1118.
- [8] Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts [J]. P Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 10452-10459.
- [9] Darfeuille MA, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease [J]. Nature, 2004, 427: 412-421.
- [10] Simpson JM, McCracken VJ, Gaskins HR, et al. Denaturing gradient gel electrophoresis analysis of 16S ribosomal DNA amplicons to monitor changes in fecal bacterial populations of weaning pigs after introduction of *Lactobacillus reuteri* strain MM53 [J]. Appl Environ Microbiol, 2000, 66(11): 4705-4714.

(收稿日期 2011-05-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者书写参考文献须知

作者论文中引用的参考文献应为亲自阅读过的主要文章;按照文中首次出现的次序编写,在引文句末右上角用方括号注明,如^[1]、^[3,6]。论著的引用文献择其主要者,一般不超过10篇;综述不超过25篇。应引用公开发行的新的研究著作,勿引译文、文摘、转载、内部资料等。尽量不引用教科书。

引用参考文献的题录及外语拼写和著录符号容易出现错误,请按下列顺序及格式仔细核对,如有错误,将退回作者修正。格式如下:

1. 期刊文章

[序号] 作者姓名(3位作者姓名,之间用逗号隔开;3位作者以上者,只写前3位作者,后加“等”或“et al”)。题目[J]。刊名(外文刊名缩写按Index Medicus格式)。年,卷(期):起页-止页。

2. 专著

[序号] 作者姓名. 书名[M]. 版次(第1版略). 出版地:出版社,出版年:起页-止页。

3. 专著中析出文献

[序号] 作者姓名. 题目[M]. 主编姓名. 书名. 版次. 出版地:出版社,出版年:起页-止页。