

云南小耳猪胰岛细胞移植治疗糖尿病恒河猴免疫方案探讨

王 珏, 李 鹏, 王若天, 赵维山, 于海东, 李汝红
(昆明医科大学附属延安医院 普外科, 云南 昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨云南小耳猪胰岛细胞移植治疗糖尿病恒河猴的免疫抑制方案, 观察其有效性及安全性。**方法** 云南小耳猪胰岛细胞移植在糖尿病恒河猴肝内, 移植后选择联合使用西罗莫司、他可莫司及吗替麦考酚酯的免疫抑制方案, 监测移植前后胰岛素用量、血糖以及血清猪 C 肽水平和肝肾功能的变化, 评价免疫方案对猪 - 猴异种胰岛细胞的保护作用。**结果** 受体猴外源性胰岛素用量较术前明显减少 ($P < 0.05$); C 肽水平较术前升高 ($P < 0.05$); 无栓塞、感染、出血, 肝肾功能无明显异常改变。**结论** 联合使用西罗莫司、他可莫司及吗替麦考酚酯的方案可满足云南小耳猪 - 恒河猴异种胰岛细胞移植实验研究的需要, 无明显副作用。

[关键词] 糖尿病; 猪; 胰岛细胞; 异种移植; 免疫方案

[中图分类号] Q813.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0041 - 06

Immunosuppressive Treatment Protocol of Islets Xenotransplantation of Yunnan Miniature Pig into Diabetes Rhesus Monkey

WANG Jue, LI Peng, WANG Ruo - tian, ZHAO Wei - shan, YU Hai - dong, LI Ru - hong
(Dept. of General Surgery, Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan
650051, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to explore the immunosuppressive treatment protocol of islets xenotransplantation of Yunnan miniature pig into diabetes rhesus monkey, and observe the efficacy and safety. **Methods** The purified porcine islets were transplanted into the liver of diabetes rhesus monkey. Sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil were used as the immune suppression medications of post-transplant. The changes of insulin dosage, blood glucose levels, glycated hemoglobin, serum porcine C-peptide levels, liver function and kidney function were monitored before and after transplantation. Then the protection effect of immunization programs on the pig-monkey heterogeneous islet cell was evaluated. **Results** After operative, monkey exogenous insulin requirements decreased significantly ($P < 0.05$), while C peptide level was significantly higher than that before operation ($P < 0.05$). Embolism, infection and hemorrhage were not observed. The functions of liver and kidney were normal. **Conclusion** Joint use of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil can meet the need of islet xenotransplantation of Yunnan miniature pig-rhesus monkey, without significant side effects.

[Key words] Diabetes mellitus; Pig; Islet; Xenotransplantation; Immunosuppressive treatment protocol

通过移植胰岛细胞重建受体的胰岛分泌系统, 糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) 已被认为是唯一可能彻底根治糖尿病尤其是 1 型糖尿病的方法^[1]。而且, 胰岛移植手术简单, 风险低, 并

[基金项目] 云南省科技厅昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2012FB101); 云南省重大科技攻关项目 (2009CA010); 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2010Z028); 2013 年受国家教育部西部人才重点项目资助

[作者简介] 王珏 (1974~), 男, 四川德阳市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事胰岛细胞移植研究工作。

[通讯作者] 李汝红. E-mail: Lrh272@126.com

发病少,患者生活质量高,也容易为患者所接受。但是同种供体的匮乏导致异种胰岛移植研究成为热点。为配合云南小耳猪胰岛细胞移植治疗糖尿病恒河猴的实验研究的需要,本研究对移植后的免疫方法进行了初步探索,旨在为实验提供立足云南本省条件的适用的免疫抗排斥方案。

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年雄性恒河猴 4 只, 6.0~6.4 kg, 5 岁, 由中国医学科学院医学生物研究所提供。实验处理符合动物伦理学标准。

1.2 恒河猴糖尿病模型复制

使用链脲菌素 (STZ), 复制恒河猴糖尿病模型^[2]。评价标准: 出现典型糖尿病症状 (多尿、多饮和不能解释的体质量下降)、任意血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 并持续 2 周。适当补充外源性胰岛素 (0.4 U/kg) 或 50% 葡萄糖。

1.3 云南小耳猪胰岛细胞制备

半自动纯化法分离纯化成年云南小耳猪胰岛细胞^[3], 云南小耳猪分离纯化后获取的胰岛细胞团数量为 $(3\ 192 \pm 756)$ IEQ/ 胰腺组织 g, 活细胞率为 $(80.00 \pm 0.47)\%$, 猪胰岛细胞活性鉴定后制备细胞悬液备用。

1.4 猪-猴异种胰岛细胞移植

糖尿病恒河猴接受成年云南小耳猪胰岛细胞移植, 术后给予免疫抑制药物维持, 根据血糖变化使用胰岛素, 血糖控制在 5~10 mmol/L。胰岛细胞移植: 糖尿病恒河猴麻醉后经胃网膜右静脉将猪胰岛细胞悬液 50 mL 输注到肝脏, 同时输注肝素 100 U/kg 和头孢美唑 100 mg/kg, 严密观察猴状态及生命体征 (图 1)。

1.5 选择术后免疫抑制药物

移植术后给予无激素免疫抑制剂, 根据文献报道及经典 Edmonton 方案, 选用低胰岛细胞毒性药物如下 3 种: 西罗莫司 (Sirolimus), 西罗莫司口服溶液 (赛莫司), 华北制药股份有限公司生产; 他可莫司 (Tacrolimus), 他克莫司胶囊 (FK506, 普乐可复), 阿斯泰来制药 (中国) 有限公司生产; 吗替麦考酚酯 (Mycophenolate Mofetil), 吗替麦考酚酯片剂 (骁悉), 罗氏制药 (中国) 公司生产。

1.6 调整投药剂量维持免疫抑制药物血药浓度

移植术后, 自小剂量开始给予受体恒河猴免疫抑制药物, 参考人血药浓度标准进行监测调整, 达到目标血药浓度水平后维持均投药 20 周, 20 周后

停药。

1.7 受体恒河猴各项指标的检测

严密监测动物的生命体征、饮食、二便、活动、精神状态及体重变化。测定血糖、尿糖、血常规、血生化、血清糖化血红蛋白和 C 肽水平。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 软件进行统计分析, 数据以均数士标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 LSD-t 检验的方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

成功接受云南小耳猪胰岛细胞移植的糖尿病恒河猴模型共 4 只, 输注胰岛细胞量为 9355 IEQ/ 体重 kg。

2.1 免疫方案实施结果

西罗莫司: 6 mL/d, qd, 早晨空腹先用 60 mL 水灌服, 再用 60 mL 水洗服; 血药浓度维持在 9~12 ng/mL。他可莫司: 1.5 mg, bid, 早晨和晚上各一次, 每次捣碎后用水灌服; 血药浓度维持在 4~6 ng/mL。吗替麦考酚酯: 625 mg, bid, 早晨和晚上各一次, 捣碎后用水灌服。经监测西罗莫司达到目标血药浓度为 6~8 d; 他可莫司达到目标血药浓度为 6~10 d; 给药期间血药浓度可维持平稳, 停药后迅速下降。

2.2 免疫方案的有效性评估

2.2.1 糖尿病恒河猴移植前后体重、糖化血红蛋白的变化 糖尿病猴移植前后体重的变化: 移植后第 20 周猴体重, 高于移植前 ($P < 0.05$), 20 周后猴体重逐渐下降恢复术前水平, 见图 2, 表 1。

糖尿病猴移植前后糖化血红蛋白水平变化: 糖尿病猴的糖化血红蛋白在第 6 周开始下降, 第 10 周后明显 ($P < 0.05$), 持续维持低水平至第 24 周, 24 周后糖化血红蛋白逐渐恢复到正常水平 ($P > 0.05$), 见图 3, 表 1。

2.2.2 糖尿病猴移植后猪 C 肽水平的变化 受体恒河猴移植后体内猪 C 肽水平的变化: 在移植后 1 周猪 C 肽水平开始上升, 第 6 周开始猪 C 肽水平明显增加, 10~18 周维持在较高水平, 大于 0.60 ng/mL, 第 22 周后猪 C 肽水平开始下降, 26 周后下降至 0, 见表 2。

2.2.3 糖尿病恒河猴移植前后血糖水平及胰岛素用量 受体猴移植前后血糖水平及外源性胰岛素用量结果显示: 血糖水平移植后较前明显降低 ($P < 0.05$), 外源性胰岛素用量较移植前明显减少 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 糖尿病猴移植前后体重和糖化血红蛋白的变化
($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Changes in body weight and glycated hemoglobin after transplantation in diabetic monkeys
($\bar{x} \pm s$)

时 间	体 重 (kg)	糖化血红蛋白 (%)
术前 1 周	4.52 ± 0.35	8.88 ± 1.33
手术当天	4.5 ± 0.29	8.98 ± 1.35
术后 2 周	4.25 ± 0.26	8.68 ± 0.89
术后 4 周	4 ± 0.15	8.78 ± 1.11
术后 6 周	4.5 ± 0.38	7.54 ± 0.82
术后 8 周	4.7 ± 0.49	6.54 ± 0.75
术后 10 周	4.2 ± 0.27	5.29 ± 0.45 [△]
术后 14 周	4.3 ± 0.38	5.35 ± 0.32 [△]
术后 16 周	4.7 ± 0.45	5.46 ± 0.72 [△]
术后 18 周	4.8 ± 0.30	5.12 ± 1.05 [△]
术后 20 周	5.4 ± 0.42 [*]	5.23 ± 0.96 [△]
术后 22 周	5.2 ± 0.45	5.6 ± 1.73 [△]
术后 24 周	5 ± 0.45	5.8 ± 0.69 [△]
术后 26 周	4.7 ± 0.44	6.9 ± 1.37
术后 28 周	4.6 ± 0.54	7.6 ± 1.63
术后 30 周	4.5 ± 0.29	8.3 ± 1.44

体重与术前 1 周比较, * $P < 0.05$; 糖化血红蛋白水平与术前比较, [△] $P < 0.05$. $n = 4$.

表 2 糖尿病猴移植后体内猪 C 肽水平 [$(\bar{x} \pm s)$, ng/mL]

Tab. 2 Changes of porcine C-peptide in diabetic monkeys after transplantation [$(\bar{x} \pm s)$, ng/mL]

术后时间	猪 C 肽水平 (ng/mL)
1 周	0.15 ± 0.03
2 周	0.26 ± 0.02
6 周	0.35 ± 0.03
10 周	0.73 ± 0.17
14 周	0.74 ± 0.21
18 周	0.65 ± 0.27
22 周	0.22 ± 0.01
26 周	0.0 ± 0.00

$n = 4$.

表 3 受体糖尿病猴移植前后血糖水平及外源性胰岛素用量变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of glucose levels and exogenous insulin dosage in diabetic monkeys ($\bar{x} \pm s$)

指 标	n	术 前	术 后
血糖 (mmol/L)	4	36.17 ± 10.61	19.33 ± 9.22 [*]
外源性胰岛素用量 (u)	4	3.51 ± 0.53	1.32 ± 0.33 [△]

血糖与术前比较, * $P < 0.05$; 外源性胰岛素用量与术前比较, [△] $P < 0.05$.

本组 4 只猴均在移植后第 4 周血糖水平开始下降, 第 8 周基本恢复到正常水平, 持续到 16 周, 16 周后血糖水平逐步升高; 外源性胰岛素用量与血糖水平变化成正比, 在第 8 ~ 16 周时脱离脱离外源性胰岛素的治疗, 见图 4、5.

2.3 免疫方案保护移植胰岛细胞评估 - 糖尿病恒河猴移植后不同时间糖耐量试验猪 C 肽水平变化

糖尿病恒河猴移植后各时间点糖耐量试验猪 C 肽水平变化: 第 8 周、第 12 周、第 16 周、第 20 周和第 24 周猪 C 肽水平对葡萄糖刺激敏感, 刺激后出现峰值, 且第 12 周和第 16 周峰值 ≥ 1.0 ng/mL, 见表 4.

2.4 免疫方案的安全性评估

糖尿病恒河猴移植前后肝功能、肾功能、血常规指标的变化.

2.4.1 糖尿病恒河猴移植前后肝功能指标的变化
糖尿病恒河猴移植后 4 ~ 12 周血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平明显高于较移植前 ($P < 0.05$), 但在 16 周后肝功能逐渐恢复正常, 见表 5.

2.4.2 糖尿病恒河猴移植前后肾功能指标变化
糖尿病恒河猴移植后血肌酐和尿素氮水平均在正常值范围内波动, 肾功能无明显改变 (数据未列出).

2.4.3 糖尿病恒河猴移植前后血常规指标变化
受体猴移植术中输注肝素 100 U/kg, 术后再连续 3 d, 未发生血栓栓塞. 受体猴术前 1 d、术中、术后连续 4 d 使用头孢美唑 100 mg/kg, 未发生感染症状, 血常规也提示未见明显感染迹象, 移植后血白细胞、红细胞及血小板均在正常值范围内波动, 各项血常规指标无明显改变 (数据未列出).

3 讨论

目前胰岛移植被认为是最有希望治愈糖尿病的方法, 不仅能够产生内源性胰岛素, 还能够严格根据机体内血糖的变化来调节胰岛素的释放, 使得患者的生活质量较前明显提高^[4]. 但是同种胰岛移植因为供体来源匮乏而受阻, 异种移植成为研究焦点. 猪以其诸多优点被认为是理想的胰岛细胞供体^[5]. 而成年猪胰岛细胞能更好发挥效能^[6]. 因此本研究选用云南成年小耳猪作为供体, 因其品系纯正且云南特有, 已广泛用于实验研究, 是一种理想的异种移植供体. 作为与人类最为接近的物种之一, 猴不仅可以通过 STZ 药物诱导为糖尿病, 而且诱导出来的糖尿病症状可以通过注射外源性胰岛素得

表 4 受体猴移植后不同时间糖耐量试验猪 C 肽水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Receptor monkeys' porcine C-peptide levels of glucose tolerance test with different time ($\bar{x} \pm s$)

时 间	糖耐量试验中各时间点血清猪 C 肽水平 (ng/mL)							
	0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min	120 min
术后 1 周	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.2 ± 0.01	0.26 ± 0.03	0.3 ± 0.01	0.32 ± 0.03	0.3 ± 0.01	0.25 ± 0.02
术后 4 周	0.28 ± 0.02	0.35 ± 0.09	0.45 ± 0.1	0.48 ± 0.03	0.45 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.35 ± 0.02
术后 8 周	0.43 ± 0.11	0.45 ± 0.09	0.5 ± 0.05	0.92 ± 0.12	0.95 ± 0.12	0.82 ± 0.15	0.47 ± 0.02	0.44 ± 0.05
术后 12 周	0.54 ± 0.11	0.65 ± 0.11	1.27 ± 0.14	1.58 ± 0.20	1.55 ± 0.22	0.52 ± 0.11	0.47 ± 0.05	0.44 ± 0.09
术后 16 周	0.56 ± 0.13	0.68 ± 0.11	0.72 ± 0.17	1.14 ± 0.22	0.83 ± 0.15	0.52 ± 0.12	0.45 ± 0.07	0.41 ± 0.06
术后 20 周	0.22 ± 0.01	0.35 ± 0.08	0.45 ± 0.15	0.32 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.24 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.07
术后 24 周	0.12 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.01	0.34 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.03
术后 28 周	0.12 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.18 ± 0.03	0.23 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.02

移植术前猴体内的猪 C 肽水平为 0, 因此本表不做统计学检验, n = 4.

表 5 受体猴血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Receptor monkeys' serum ALT and AST levels ($\bar{x} \pm s$)

肝功能 (U/L)	移植前 1 周	手术当天	术后 (周)				
			4	8	12	16	20
ALT	55.27 ± 15.72	54.68 ± 10.87	150.66 ± 36.78*	139.88 ± 33.69*	125.55 ± 21.30*	80.22 ± 16.44	68.44 ± 12.20
AST	66.2 ± 17.35	79.5 ± 11.69	156.22 ± 44.57*	165.29 ± 47.88*	156.2 ± 37.54*	123.1 ± 24.66	77.5 ± 18.55

与术前 1 周比较, *P < 0.05; n = 4.



图 1 经受体猴胃网膜右静脉输注猪胰岛细胞悬液

Fig.1 Injection of porcine islet cell suspension through the right gastroepiploic vein of receptor monkey

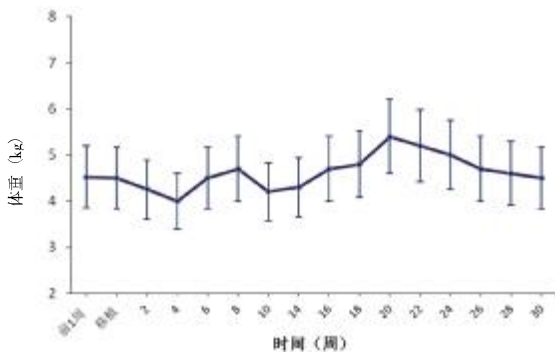


图 2 糖尿病猴移植前后体重的变化

Fig. 2 Changes in body weight of diabetic monkeys before and after transplantation

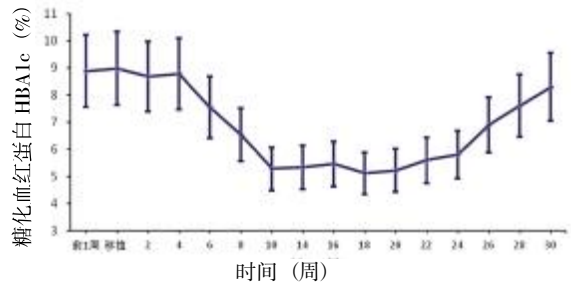


图 3 糖尿病猴移植前后糖化血红蛋白的变化

Fig. 3 Changes of glycated hemoglobin in diabetic monkeys

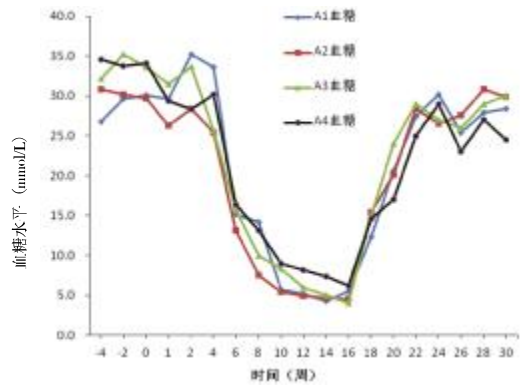


图 4 实验组 4 只糖尿病猴移植前后血糖水平的变化

Fig. 4 Changes of blood glucose levels in 4 diabetic monkeys

A1, A2, A3, A4 分别为接受猪胰岛细胞移植的恒河猴的编号, n = 4.

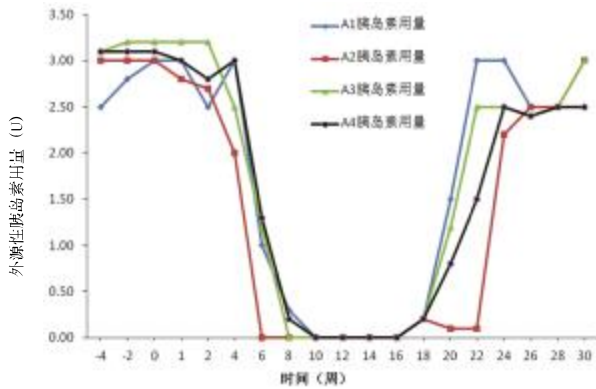


图 5 实验组 4 只糖尿病猴移植前后使用外源性胰岛素的变化

Fig. 5 Changes of exogenous insulin dosage in 4 diabetic monkeys

A1, A2, A3, A4 分别为接受猪胰岛细胞移植的恒河猴的编号, $n=4$ 。

到良好的控制并持续很长时间^[7,8]。因此本课题组设计了成年云南小耳猪胰岛细胞移植治疗糖尿病恒河猴的实验研究。

就已发表的文献所知,这是第一次对云南小耳猪-恒河猴胰岛细胞移植术后免疫抗排斥方案进行探索。云南地处边疆,医学科学研究相对落后,市面上的免疫药物品种、规格均较少。本研究根据 Edmonton 方案^[9]、临床经验和本省实际设计使用低胰岛细胞毒性的西罗莫司 (Sirolimus)、他可莫司 (Tacrolimus)、吗替麦考酚酯 (Mycophenolate Mofetil) 的免疫抑制方案。

研究表明,西罗莫司在细胞中与 FK 结合蛋白-12 (FKBP-12) 结合,生成 FKBP-12 免疫抑制复合物,此复合物与哺乳动物的 SRLBA 分子 (mTOR, 一种关键的调节激酶) 结合并抑制其活性,从而抑制细胞周期 G1 期向 S 期的发展。细胞因子如白细胞介素 2 (IL-2)、IL-5 和 CD28/B7 共刺激途径激活 mTOR, SIR-FKBP 复合物与 mTOR 结合,发挥免疫抑制作用^[10]。他可莫司与细胞内的 FK 结合蛋白结合,形成具有生物活性的复合物。该复合物与细胞内的神经钙蛋白黏合在一起,从而阻断神经钙蛋白的生物活性,使细胞内钙依赖性信息通道传导受阻,导致 IL-2 合成减少,最终抑制了由 IL-2 介导的 T 细胞活化过程^[11]。吗替麦考酚酯在体内水解为霉酚酸 (MPA), MPA 是选择性的非竞争的可逆的次黄嘌呤核苷一磷酸脱氢酶抑制剂,可抑制鸟嘌呤核苷的从头合成途径 (经典途径)。与其他细胞不同, B 和 T 淋巴细胞的次黄嘌呤合成必须依赖从头合成途径,没有补救合成途径。故吗替麦考酚酯主要阻断淋巴细胞 DNA 的合成和细胞

增生^[12]。

在本研究中,笔者将上述 3 种作用于不同环节的低胰岛毒性免疫抑制剂共同使用,形成新的免疫抑制方案。初步的结果表明,该方案的使用未发生实验猴药物过敏、血栓形成及肝肾等功能严重的不可逆损害,受体猴体重、糖化血红蛋白、血糖水平、外源性胰岛素用量和猪 C 肽水平监测结果显示猪胰岛细胞在糖尿病猴体内存活并发挥作用。这些结果提示此免疫抑制方案在云南小耳猪-恒河猴异种胰岛细胞移植中安全有效。

研究设计中,受体恒河猴单位体重投药量明显大于同种异体人-人移植方案,其依据为:(1) 异种移植受体免疫排斥反应较同种移植更强烈;(2) 猴的生理代谢水平远高于人类,而本研究仍比照了人的血药浓度水平,其合理性需进一步研究。分析受体猴术后肝功能指标的波动考虑由胰岛肝内移植及药物副作用共同引起。下一步考虑监测受体血 MPA 浓度,进一步调整 MMF 投药量。同时计划选用糖尿病慢模型进行胰岛移植的长期研究,通过长疗程的免疫抑制治疗,观察验证方案对移植胰岛的保护作用和副作用,并且逐步摸索恒河猴抗排斥药物的最小负载剂量、最低血药浓度水平以及药物对免疫耐受的诱导情况。随着以上问题的逐渐解决,相信在不远的将来,胰岛移植技术能造福于全球上亿糖尿病患者。

[参考文献]

- [1] SHAPIRO A M, LAKEY J R, RYAN E A, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(4):230-238.
- [2] 刘萍, 李汝红, 侯宗柳, 等. 云南小耳猪胰岛细胞肝内移植对糖尿病猴的治疗作用 [J]. *昆明医学院学报*, 2012, 33(3):13-17.
- [3] 王珏, 侯宗柳, 李汝红. 半自动纯化法分离纯化成年猪胰岛细胞的实验研究 [J]. *昆明医学院学报*, 2011, 32(10):14-18.
- [4] VANTYGHM M C, BALAVOINE A S, CAIAZZO R, et al. Diabetes cell therapy: a decade later [J]. *Minerva Endocrinol*, 2011, 36(1):23-39.
- [5] ROOD PPM, BUHLER L H, BOTTINO R, et al. Pig to nonhuman primate islet xeno transplantation: a review of current problems [J]. *Cell Transplantation*, 2006, 15(2):89-104.
- [6] DAVALLI A M, BERTUZZI F, SOCCI C, et al. Paradoxi-

(下转第 60 页)

荷的力量练习,对塑造肌肉的形状,改变不良的身体姿势,起到了至关重要的作用.如 WHR 的变化,主要原因就是因为,在每次实施运动处方时加入了小负荷的力量练习,针对腰部和臀部进行练习,这样减少了腰部和臀部脂肪的堆积,腰围发生了很大的变化,塑造了锻炼者良好的身体形态.

综上所述,本实验采用的有氧运动结合小负荷力量练习的运动处方在促进学生身体健康方面,具有显著的实效性,合理的运动处方对肺活量体重指数、WHR 和 BMI 3 项体质健康指数起到良性干预作用,而利用肺活量体重指数、WHR 和 BMI 3 项体质健康指数评价运动处方的实效性也是确实可行的,它们不仅简单易行,而且科学准确.

[参考文献]

- [1] 王政,孙金贤,陶玉流,等.肺活量体重指数评价体系的合理性思考——基于大学生肺活量与形态指标的相关性分析[J].成都体育学院学报,2013,39(7):86-90.
- [2] 唐勇,郑兵.三种人群BMI、WHR、BMD以及PWV和ABI比较研究[J].成都体育学院学报,2013,39(7):91-94.
- [3] 杨锡让主编.运动生理学[M].北京:北京体育大学出版社,1998:477-480.
- [4] LUZZI J F,WATERLOW. Definition of chronic energy deficiency in adults [J]. Eur J Clin Nutr,1998,42(2):969.
- [5] 秦小俊.体质指数与肺活量体重指数的相关性分析[J].科技信息,2011,36(5):294-295.
- [6] DOLLTER G. Exercise,the effective way to prevent osteoporosis [J]. Journal of Sports Med,1993,56(4):467-469.
- [7] 刘纪清主编.实用运动处方[M].哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1993:214-227.
- [8] 黄松青.年人体重指数与高血压、脑梗塞相关性的研究[J].实用老年学,1998,12(2):58-61.
- [9] AELLEN R. Effects if aerobic and anerobic training on-plasma lipoprotein [J]. Int J Sports Med,1993,14(3):396-400.
- (2014-03-07 收稿)
- [1] 王政,孙金贤,陶玉流,等.肺活量体重指数评价体系的合理性思考——基于大学生肺活量与形态指标的相关性分析[J].成都体育学院学报,2013,39(7):86-90.
- [7] HERING B J,WIJKSTROM M,GRAHAM M L,et al. Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed non-human primates [J]. Nat Med,2006,12(3):301-303.
- [8] GABER A O,CHAMSUDDIN A,FRAGA D,et al. Insulin independence achieved using the transmesenteric approach to the portal vein for islet Transplantation[J]. Transplantation,2004,77(2):3 092-3 111.
- [9] SHAPIRO A M,RICORDI C,HERING B J,et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation [J]. N Engl J Med,2006,355(13):1 318-1 330.
- [10] FOSTER K G,FINGAR D C. Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony[J]. J Biol Chem,2010,285(19):14 071-14 077.
- [11] NICKEL P,BOLD G,PRESBER F,et al.High levels of C-MV-IE-1-specific memory T cells are associated with less alloimmunity and improved renal allograft function [J]. Transpl Immunol,2009,20(4):238-242.
- [12] SIEVERS T M,ROSSI S J,GHOBRIAL R M,et al. Mycophenolate mofetil[J]. Pharmacotherapy,1997,17(6):1 178-1 197.
- (2014-03-21 收稿)

(上接第 45 页)

cal release of insulin by adult pig islets in vitro. Recovery after culture in a defined tissue culture medium [J]. Transplantation,1993,56(1):148-154.