

· 论著 ·

体重指数对胰岛分离产量及胰岛功能的影响

邹家琦¹ 丁雪洁¹ 孙鹏¹ 王树森² 刘尧娟¹¹天津市第一中心医院卫生部危重病急救医学重点实验室 300384; ²天津市第一中心医院器官移植中心 300190

通信作者:刘尧娟, Email: liuyaojuan1983@163.com

【摘要】 目的 探讨不同体重指数(BMI)分组的供体胰腺胰岛产量和功能差异。**方法** 纳入研究的93例胰腺均来自器官捐献者,根据亚洲人肥胖等级分组标准,将供体分为3组,分别为正常组(BMI:18.50~22.99 kg/m²)、超重组(BMI:23.00~24.99 kg/m²)和肥胖组(BMI≥25.00 kg/m²)。利用Ricordi方法消化胰岛,连续密度梯度法纯化胰岛,检测胰岛分离效率、胰岛活性,葡萄糖刺激胰岛素分泌试验(GSIS)检测胰岛素分泌能力。**结果** 胰岛分离产量(IEQ)在肥胖组(BMI≥25.00 kg/m²)更高($F=3.05, P<0.05$)。Pearson相关性分析显示供体BMI水平与胰岛功能呈正相关性($r=0.37, P=0.01$)。**结论** 当供体BMI在一定范围内时,供体BMI水平越高,所得胰岛产量越高,且功能更好。

【关键词】 体重指数;胰岛分离;产量;胰岛功能**基金项目:**国家重点研发计划(2020YFA0803704);国家自然科学基金(82070805,81870535);天津市第一中心医院春风课题(2019CF37)

DOI:10.3760/ema.j.cn121383-20201204-12015

The influence of body mass index on islet isolation outcome and function Zou Jiaqi¹, Ding Xuejie¹, Sun Peng¹, Wang Shusen², Liu Yaojuan¹. ¹Key Laboratory for Critical Care Medicine of the Ministry of Health, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300384, China; ²Organ Transplant Center, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300190, China

Corresponding author: Liu Yaojuan, Email: liuyaojuan1983@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the difference between the donors body mass index (BMI) and the islet isolation yield and function of islet. **Methods** The 93 cases of pancreas were collected for our study. According to the obesity classification standard in Asian, the donors were divided into three groups, including the normal group (BMI: 18.50-22.99 kg/m²), the overweight group (BMI: 23.00-24.99 kg/m²) and the obese group (BMI ≥ 25.00 kg/m²). The method from Ricordi was used for digestion, and islets were purified by continuous density gradient method. The islets were identified by staining with the Dithizone (DTZ), the islets were analyzed for cell viability, and the insulin secretion ability of islets was determined by GSIS test. **Results** The islets yield (IEQ) in BMI ≥ 25.00 kg/m² group was more than other two groups ($F=3.05, P<0.05$). Pearson analysis showed that the level of donor BMI was positively correlated with islet function ($r=0.37, P=0.01$). **Conclusion** The higher level of donor BMI may be associated with more islets yield and better islet function in certain range of isolation BMI.

【Keywords】 Body mass index; Islets isolation; Yield; Function of islet**Fund program:** National Key Research and Development Program (2020YFA0803704); National Natural Science Foundation of China (81870535, 82070805); Chun Foundation of Tianjin First Central Hospital (2019CF37)

DOI:10.3760/ema.j.cn121383-20201204-12015

成功的胰岛移植可以有效地控制糖尿病患者血糖,是一种有效的β细胞替代疗法,使患者脱离胰岛素治疗,恢复糖代谢,降低糖尿病相关并发症的发

生^[1]。随着2000年加拿大Edmonton方案的问世及推广,胰岛移植治疗1型糖尿病取得了鼓舞人心的临床效果^[2]。目前分离得到足够数量高质量的胰

岛仍然是制约胰岛移植临床疗效的重要原因。另外,中国人虽然平均体重指数(body mass index, BMI)水平不高,但 2 型糖尿病的患病率仍居世界前列^[3-4],而我国人群 BMI 与胰岛质量和功能的相关性研究仍未见报道。

有研究报道,BMI 越大胰腺重量越大,BMI 与胰岛分离产量关系紧密^[5],通常情况下,较大的胰腺含有较多的胰岛 β 细胞^[6]。综上,BMI 对胰岛分离结果有重要的影响。有研究发现,BMI 越高脂肪沉积程度越高,更易于胰岛分离,获得更多数量的胰岛^[7]。欧洲胰腺分配系统(EPAS)标准 2009 版本将胰腺供体选择范围规定为 BMI < 30 kg/m²^[8]。而欧洲移植国际基金会(Euro-transplant International Foundation)建议 BMI > 30 kg/m²也可用于胰岛移植^[9]。

结合我国人群 BMI 与糖尿病发生的现状和国际胰岛移植胰腺筛选时 BMI 的纳入标准,我国人群 BMI 与胰岛特点的关联性有待深入研究。本研究通过分析天津市第一中心医院器官移植中心同 BMI 值区间的供体胰腺胰岛制备数据,探讨我国人群 BMI 与胰岛分离产量及胰岛功能的相关性,为我国胰岛移植胰腺供体选择、优化胰岛制备提供有力依据。对于了解我国糖尿病患病特点及胰岛移植供体选择至关重要。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2015 年 6 月至 2019 年 12 月天津市第一中心医院器官移植中心可获得供体 BMI 的胰岛分离 93 例,供体获得符合国家医学伦理委员会制定的伦理学标准。糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 均 $\leq 6.5\%$, 年龄 20 ~ 65 岁,冷缺血时间(CIT)为 2 ~ 8 h。捐献者 BMI 为 18.50 ~ 37.00 kg/m²,根据亚洲人肥胖等级划分标准^[10],将捐献者分为 3 组,其中 BMI 在 18.50 ~ 22.99 kg/m² 为正常组,共 32 例;BMI 在 23.00 ~ 24.99 kg/m² 为超重组,共 14 例;BMI ≥ 25.00 kg/m² 为肥胖组,共 47 例。获取胰腺后,应用 UW 液(FRESENIUS KABI, Bad Homburg, Germany) 4℃ 保存,迅速转移至实验室内。

1.2 主要仪器及试剂 胰岛消化胶原酶购自美国 Roche 公司和德国 SERVA 公司;Cobe2991 血细胞淘洗机和 Ricordi 消化罐均购自美国 Bio Rep Technologies 公司;人血白蛋白购自奥地利 Baxter AG 公司;Bicoll 纯化液购自德国 Biochrom GmbH 公司;1640 培养基购自美国 Gibco 公司;1066 培养基购自美国 Corning 公司;二乙酸荧光素(FDA)、碘化丙啶(PI)和双硫脲均购自美国 Sigma 公司;Human Insulin Elisa 试剂

盒购自瑞典的 Merck 公司。

1.3 研究方法

1.3.1 胰岛分离和纯化 胰腺修剪后插管灌入胶原酶,直至胰腺组织充分膨胀。将灌注好的胰腺组织切成 2 ~ 4 cm³ 小块后转移至 Ricordi 消化罐中,在 36 ~ 37℃ 条件下消化胰腺,当胰岛细胞与外分泌腺分离时,抽取组织液经双硫脲染色后镜下观察胰岛分离状况,当胰岛细胞消化率达到 50% ~ 60% 时,应用常温含 10% 人血白蛋白的 1640 培养基收集细胞,2 ~ 3 次离心洗涤后,计算消化后 IEQ、IPN 和组织量。将消化组织重悬于 UW 液中,静置 30 min,进入 Cobe2991 血细胞淘洗机中以连续密度梯度离心法获得纯化胰岛。对纯化后胰岛进行量化评分,高纯度胰岛于 1066 培养基中悬浮培养。

1.3.2 胰岛评分 抽取纯化后的胰岛经双硫脲染色后镜下观察,根据镜下胰岛的大小分布、碎片情况、密度情况、边缘情况和形态进行评分,具体评分标准见表 1。

表 1 胰岛评分量化表

胰岛情况	得分情况				
大小分布(小...大)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
碎片(完整...不完整)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
密度(稀疏...紧致)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
边缘(粗糙...光滑)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
形态(不均一...均一)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0

1.3.3 胰岛活性检测 二乙酸荧光素(FDA)和碘化丙啶(PI)与一定量的胰岛悬液混合后倒置荧光显微镜下观察,连续观察 50 个胰岛细胞,观察每个胰岛细胞中活细胞占总细胞数量的比率。

1.3.4 胰岛体外功能检测 利用葡萄糖刺激胰岛素分泌(GSIS)试验评估胰岛功能。以每孔 10 个 IEQ 的胰岛细胞接种于 12 孔板,经 1 h 的低糖(1.67 mmol/L)缓冲液培养预处理后,将预处理后的胰岛分别在低糖(1.67 mmol/L)、高糖(16.7 mmol/L)缓冲液培养 1 h;并分别收集培养基上清,利用 ELISA 法检测培养基中胰岛素浓度,根据公式(GSIR Index = 高糖缓冲液中胰岛素含量/低糖缓冲液中胰岛素含量)葡萄糖刺激指数计算,并以此评估胰岛功能。

1.4 统计学处理 全部数据采用 GraphPad Prism 8.0 和 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非配对 t 检验,单、双因素方差分析(非矫正 Fisher's LSD 检验),相关性采用 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 BMI 分组供体胰腺特点评估 纳入本研究进行胰岛分离的供体共计 93 例,供体特点如表 2 所述。供体的基本情况符合均一标准,3 组比较,肥胖组 ($\text{BMI} \geq 25.00 \text{ kg/m}^2$) 供体身高、体重、体表面积和胰腺重量均更高,且差异有统计学意义 ($F = 4.99 \sim 66.27, P$ 均 < 0.05)。

2.2 不同 BMI 分组胰岛消化过程评估 胰腺供体应用本研究消化方法进行消化后结果如表 3 所示,3 组间消化时间 (min)、消化率 (%) 和消化所得胰岛的碎片率及胰岛包裹率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与超重组 ($\text{BMI} 23.00 \sim 24.99 \text{ kg/m}^2$) 相比,肥胖组 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 的包裹率更低,且差

异有统计学意义 ($t = 1.98, P < 0.05$)。

2.3 不同 BMI 分组胰岛分离成果评估 如表 4 所示,各组间纯化前胰岛产量存在显著差异:IEQ 和胰岛个数 (IPN) 结果均显示,超重组 ($\text{BMI} 23.00 \sim 24.99 \text{ kg/m}^2$) 最低,正常组 ($\text{BMI} 18.50 \sim 22.99 \text{ kg/m}^2$) 次之,肥胖组 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 最高。其中 IEQ 在三组间差异有统计学意义 ($F = 3.052, P < 0.05$)。另外,纯化后胰岛产量 IEQ 在各组间也存在差异:与肥胖组相比,正常组纯化后胰岛 IEQ 产量更低,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析三组间的回收率和 IEQ/IPN 值,发现与正常组相比,超重组和肥胖组可以获得更高的胰岛回收率,且差异有统计学意义 ($F = 3.045, P < 0.05$)。

表 2 供体胰腺基本情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	BMI (kg/m^2)			F 值	P 值
	18.50 ~ 22.99	23.00 ~ 24.99	≥ 25.00		
例数	32	14	47		
年龄 (岁)	41.56 \pm 2.04	45.62 \pm 1.91	42.00 \pm 1.35	0.866	0.424
HbA1c (%)	5.27 \pm 0.10	5.36 \pm 0.13	5.43 \pm 0.08	0.849	0.433
C 肽 ($\mu\text{g/L}$)	6.73 \pm 1.07	7.29 \pm 1.20	7.52 \pm 0.83	0.191	0.827
身高 (m)	1.71 \pm 0.01 ^a	1.69 \pm 0.02 ^b	1.74 \pm 0.01	4.988	0.008
体重 (kg)	62.89 \pm 1.07 ^c	68.57 \pm 1.61 ^d	87.55 \pm 1.79	66.270	< 0.001
BSA (m^2)	0.66 \pm 0.01 ^c	0.73 \pm 0.02 ^c	0.98 \pm 0.02	64.600	< 0.001
胰腺重量 (g)	74.47 \pm 3.73 ^c	82.50 \pm 6.35 ^b	104.60 \pm 3.97	15.110	< 0.001
CIT (h)	5.31 \pm 0.65	5.36 \pm 1.01	6.81 \pm 0.85	1.062	0.351

注: HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; CIT: 冷缺血时间; BSA: 体表面积; BMI: 体重指数; 与 $\text{BMI} \geq 25.00 \text{ kg/m}^2$ 人群相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.0001$; 与 $\text{BMI} 18.50 \sim 22.99 \text{ kg/m}^2$ 人群相比, ^d $P < 0.05$

表 3 胰腺消化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	BMI (kg/m^2)			F 值	P 值
	18.50 ~ 22.99	23.00 ~ 24.99	≥ 25.00		
例数	32	14	47		
包裹率 (%)	32.14 \pm 4.32	36.36 \pm 7.04 ^a	23.90 \pm 2.52	2.482	0.092
碎片 (%)	6.67 \pm 0.80	6.36 \pm 0.70	6.81 \pm 0.68	0.064	0.938
消化时间 (min)	11.78 \pm 0.79	11.67 \pm 1.46	10.48 \pm 0.43	1.187	0.310
消化率 (%)	72.91 \pm 2.68	78.62 \pm 2.78	74.75 \pm 1.93	0.887	0.416

注: 与 $\text{BMI} \geq 25.00 \text{ kg/m}^2$ 人群相比, ^a $P < 0.05$; BMI: 体重指数

表 4 胰岛分离产量 ($\bar{x} \pm s$)

产量		BMI (kg/m^2)			F 值	P 值
		18.50 ~ 22.99	23.00 ~ 24.99	≥ 25.00		
例数		28	13	46		
纯化前	IPN	495 175 \pm 31 826	437 085 \pm 32 812 ^b	577 162 \pm 50 495	1.924	0.153
	IPN/g	7 158 \pm 685.70	5 835 \pm 569.00	5 842 \pm 584.90	1.333	0.270
	IEQ	450 575 \pm 37 975 ^a	444 999 \pm 42247 ^b	572 572 \pm 41285	3.052	0.049
	IEQ/g	6 402 \pm 521.20	5 999 \pm 686.30	5 792 \pm 450.60	0.404	0.669
纯化后	IPN	267 667 \pm 51 293	296 709 \pm 36 790	268 311 \pm 28 920	0.086	0.918
	IPN/g	3 859 \pm 800.60	4 076 \pm 582.70	2 681 \pm 343.20	1.783	0.175
	IEQ	199 123 \pm 28 648 ^b	257 204 \pm 40 573	257 862 \pm 19 149	1.695	0.190
	IEQ/g	3 004 \pm 399.30	3 481 \pm 499.90	2 692 \pm 217.80	1.017	0.366
	回收率 (%)	40.35 \pm 4.81	59.57 \pm 5.16 ^c	50.99 \pm 4.00	3.045	0.049
	IEQ/IPN (%)	1.02 \pm 0.11	0.92 \pm 0.12	1.21 \pm 0.09	1.413	0.249

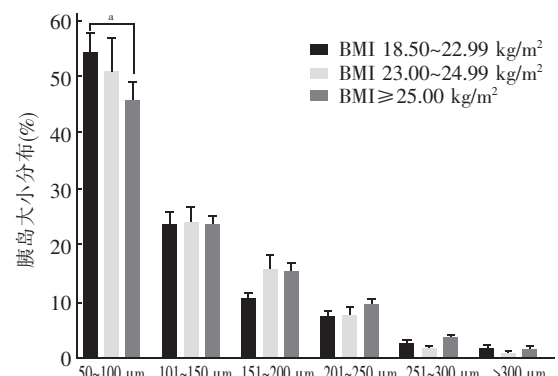
注: 与 $\text{BMI} \geq 25.00 \text{ kg/m}^2$ 人群相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P = 0.08$; 与 $\text{BMI} 18.50 \sim 22.99 \text{ kg/m}^2$ 人群相比, ^c $P < 0.05$; BMI: 体重指数; IPN: 胰岛个数; IEQ: 胰岛当量

2.4 不同 BMI 分组纯化后胰岛大小分布情况分析

各年龄分组的分离胰岛大小差异如图 1 所示,直径 $\leq 200\ \mu\text{m}$ 的胰岛在各组别中比例均为最高,胰岛主要分布在此直径大小范围(表 5)。另外,3 组不同 BMI 区间的供体之间胰岛大小总体上差异未见统计学意义($P>0.05$)。仅在 $50\sim 100\ \mu\text{m}$ 范围的胰岛中,正常组(BMI $18.50\sim 22.99\ \text{kg}/\text{m}^2$)的胰岛比例显著低于肥胖组(BMI $\geq 25.00\ \text{kg}/\text{m}^2$),差异有统计学意义($t=3.53, P<0.05$)。

2.5 不同 BMI 分组纯化后胰岛质量比较 纯化后胰岛的评分和活性是胰岛质量的主要评估指标,各组间胰岛评分差异未见统计学意义($P>0.05$);与肥胖组(BMI $\geq 25.00\ \text{kg}/\text{m}^2$)相比,超重组(BMI $23.00\sim$

$24.99\ \text{kg}/\text{m}^2$)胰岛活性更高(表 6)。



注: BMI: 体重指数; 与 BMI $18.50\sim 22.99\ \text{kg}/\text{m}^2$ 相比, $^aP<0.001, P=0.055, F=1.819$

图 1 纯化后胰岛大小分布

表 5 胰岛大小分布($\bar{x}\pm s, \%$)

直径	BMI (kg/m^2)			F 值	P 值
	18.50 ~ 22.99	23.00 ~ 24.99	≥ 25.00		
例数	27	11	46		
$\leq 200\ \mu\text{m}$	88.75 ± 1.58	90.45 ± 1.84	85.94 ± 1.55	1.445	0.242
$> 200\ \mu\text{m}$	11.25 ± 1.58	9.55 ± 1.84	14.06 ± 1.55	1.444	0.242

注: BMI: 体重指数

表 6 胰岛质量及功能($\bar{x}\pm s$)

指标	BMI (kg/m^2)			F 值	P 值
	18.50 ~ 22.99	23.00 ~ 24.99	≥ 25.00		
例数	21	12	32		
评分	8.26 ± 0.22	8.08 ± 0.25	8.33 ± 0.16	0.289	0.750
活性(%)	94.30 ± 0.73	96.00 ± 1.00^a	92.73 ± 1.04	2.120	0.144

注: BMI: 体重指数; 与 BMI $\geq 25.00\ \text{kg}/\text{m}^2$ 人群相比, $^aP=0.06$

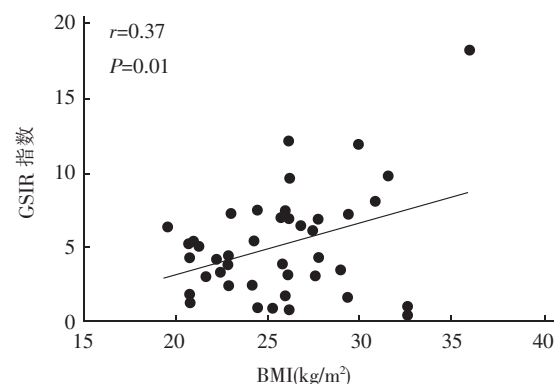
2.6 供体 BMI 与分离所得胰岛功能的相关性分析

采用 GSIS 试验检测胰岛功能,采用 Pearson 相关性分析对供体 BMI 水平和相应供体的胰岛功能评价指标(GSIR 指数)进行相关性分析,分析结果如图 2 所示,胰岛的功能与供体 BMI 存在正相关趋势($r=0.37, P=0.01$),即在一定 BMI 范围内,供体 BMI 值越高,胰岛功能越好。

3 讨论

肥胖供体虽不是胰腺器官移植供体的首选^[11],但有研究证实其可以应用于胰岛移植^[12-14]。国际上有研究报道,非糖尿病供体 BMI 越大,胰腺质量越大,胰腺所包含的胰岛细胞越多^[14],其分离所得胰岛产量越高,胰岛分离成功率越高^[12-13],另有报道称, BMI $\geq 25\ \text{kg}/\text{m}^2$ 的供体胰腺能获得更高产量的胰岛细胞^[15]。本研究中,供体 BMI 越大,胰腺质量也越大,分离所得胰岛产量越高,这与国际上的研究结果相符。

已有研究表明,脂肪浸润严重的胰腺更易与胶



注: BMI: 体重指数; GSIR: 葡萄糖刺激胰岛素释放

图 2 胰岛功能(GSIR)与供体 BMI 之间的相关性分析

原酶充分作用,从而消化出更多的胰岛^[16]。本研究发现, BMI 较大的供体胰腺表面脂肪较多,脂肪浸润也较严重,分离获得胰岛产量也越高,但 IEQ/g 和 IPN/g 在各组间差异未发现统计学意义。另外,较大 BMI 的胰腺消化过程中并没有相对较高的消化率,消化时间也没有缩短,由此推测,不同供体 BMI 值与胰岛分离产量的这种关联,并不是因为脂肪浸润

促使胶原酶对其胰腺充分消化,而可能是由于高 BMI 的供体胰腺本身含有更多数量的胰岛。

胰岛大小对于胰岛中各内分泌细胞的分布和组成至关重要,有文献报道,BMI 值越高,其大胰岛比例越大^[3]。而本研究所得结果中,供体 BMI 与分离所得胰岛大小仅在 50 ~ 100 μm 范围内组间发现显著差异,整体大小分布差异没有统计学意义。

肥胖是 2 型糖尿病的一个重要的致病因素^[17],BMI 较大的人群胰岛素抵抗的风险更高^[18],但对于非糖尿病肥胖人群, β 细胞会代偿性地分泌更多的胰岛素来满足维持血糖平衡的需求^[18-19]。结合本研究结果:供体 BMI 水平与分离所得胰岛的功能呈正相关性。另外, β 细胞去分化是 2 型糖尿病胰岛失活的关键机制之一,笔者前期研究通过分析胰岛 β 细胞去分化的关键转录分子 NKX6.1 的失活水平发现, β 细胞去分化水平在肥胖人群中并没有显著增加(此部分结果在本课题组其他文章中发表)^[20]。由此推测,我国肥胖人群虽然存在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的风险更高,但胰岛功能可能处于代偿状态。

综上所述,胰岛分离的高产量和高质量对成功进行胰岛移植来说至关重要,BMI 是影响中国人供体胰岛分离成果的重要因素。高 BMI 胰腺供体可以获得高产量的胰岛细胞,且胰岛形态和活性良好;BMI 水平较高的供体,获得的胰岛功能更强,这为我国胰岛移植供体选择提供了重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Silva AI, de Matos AN, Brons IG, et al. An overview on the development of a bio-artificial pancreas as a treatment of insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Med Res Rev, 2006, 26(2): 181-222. DOI: 10. 1002/med. 20047.
- [2] Vantighem MC, Chetboun M, Gmyr V, et al. Ten-year outcome of islet alone or islet after kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective Parallel-Arm cohort study[J]. Diabetes Care, 2019, 42(11): 2042-2049. DOI: 10. 2337/dc19-0401.
- [3] Ravi PK, Purkait S, Agrawal U, et al. Regional variation of human pancreatic islets dimension and its impact on beta cells in Indian population[J]. Islets, 2019, 11(6): 141-151. DOI: 10. 1080/19382014. 2019. 1686323.
- [4] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in china in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 7596.
- [5] Kin T, Murdoch TB, Shapiro AM, et al. Estimation of pancreas weight from donor variables[J]. Cell Transplant, 2006, 15(2): 181-185. DOI: 10. 3727/00000006783982133.
- [6] Nano R, Clissi B, Melzi R, et al. Islet isolation for allotransplantation: variables associated with successful islet yield and graft function[J]. Diabetologia, 2005, 48(5): 906-912. DOI: 1007/s00125-005-1725-3.
- [7] Hanley SC, Paraskevas S, Rosenberg L. Donor and isolation variables predicting human islet isolation success[J]. Transplantation, 2008, 85(7): 950-955. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e3181683d5f.
- [8] Proneth A, Schnitzbauer AA, Zeman F, et al. Extended pancreas donor program-the EXPAND study rationale and study protocol[J]. Transplant Res, 2013, 2(1): 12. DOI: 210. 1186/2047-1440-2-12.
- [9] Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, et al. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors[J]. Transplant Proc, 2008, 40(5): 1275-1278. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2008. 03. 142.
- [10] Verma M, Rajput M, Kishore K, et al. Asian BMI criteria are better than WHO criteria in predicting Hypertension: A cross-sectional study from rural India[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(6): 2095-2100. DOI: 10. 4103/jfmpc. jfmpc_257_19.
- [11] Matsumoto I, Sawada T, Nakano M, et al. Improvement in islet yield from obese donors for human islet transplants[J]. Transplantation, 2004, 8(6): 880-885. DOI: 10. 1097/01. tp. 0000134396. 03440. 1e.
- [12] Hilling DE, Bouwman E, Terpstra OT, et al. Effects of donor-, pancreas-, and isolation-related variables on human islet isolation outcome: a systematic review[J]. Cell Transplant, 2014, 23(8): 921-928. DOI: 10. 3727/096368913X666412.
- [13] Wang LJ, Kin T, O'Gorman D, et al. A multicenter study: north american islet donor score in donor pancreas selection for human islet isolation for transplantation[J]. Cell Transplant, 2016, 25(8): 1515-1523. DOI: 10. 3727/096368916X691141.
- [14] Wang Y, Danielson KK, Ropski A, et al. Systematic analysis of donor and isolation factor's impact on human islet yield and size distribution[J]. Cell Transplant, 2013, 22(12): 2323-2333. DOI: 10. 3727/096368912X662417.
- [15] Ponte GM, Pileggi A, Messinger S, et al. Toward maximizing the success rates of human islet isolation: influence of donor and isolation factors[J]. Cell Transplant, 2007, 16(6): 595-607. DOI: 10. 3727/000000007783465082.
- [16] Brandhorst H, Brandhorst D, Hering BJ, et al. Body mass index of pancreatic donors: a decisive factor for human islet isolation[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1995, 103 Suppl 2: 23-26. DOI: 10. 1055/s-0029-1211388.
- [17] Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, et al. Pegbel-fermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study[J]. Obesity (Silver Spring), 2019, 27(1): 41-49. DOI: 10. 1002/oby. 22344.
- [18] Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic β -cell proliferation in obesity[J]. Adv Nutr, 2014, 5(3): 278-288. DOI: 10. 3945/an. 113. 005488.
- [19] Døllner OL, Trammell SAJ, Hartmann B, et al. Effects of nicotine-riboside on endocrine pancreatic function and incretin hormones in nondiabetic men with obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(11): 5703-5714. DOI: 10. 1210/jc. 2019-01081.
- [20] Liu T, Sun P, Zou J, et al. Increased frequency of β cells with abnormal NKX6.1 expression in type 2 diabetes but not in subjects with higher risk for type 2 diabetes[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 47. DOI: 10. 1186/s12902-021-00708-7.

(收稿日期: 2020-12-04)