

胰岛细胞移植监测的分子影像学进展

周金鑫 张一帆

【摘要】 糖尿病已成为危害人类健康的常见病和多发病。胰岛细胞移植为糖尿病治疗带来新的希望。近年来,分子影像学技术包括光学显像、核素显像、MRI及超声成像等,可在活体条件下无创地进行移植的胰岛细胞显像,为胰岛细胞移植监测提供了灵敏及特异的监测方法。特别是近年来胰高血糖素样肽1类似物胰岛细胞显像的成功,为胰岛细胞移植监测提供了崭新的方法,显示了良好的应用前景。

【关键词】 胰岛移植;正电子发射断层显像术;磁共振成像;超声检查;生物发光成像

Research progress of molecular imaging in monitoring islet transplantation Zhou Jinxin, Zhang Yifan. Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Yifan, Email: zhang_yifan@126.com

【Abstract】 Diabetes is significant public health problem. Islet transplantation has been a promising treatment for diabetes. Recently, molecular imaging methods like optical imaging, radionuclide imaging, MRI and US, could monitor islet transplantation in vivo via non-invasive way and provide high sensitive and specific monitoring methods for islet transplantation. Especially in recent years, the success of islet cell imaging with the glucagon like peptide 1 analogue, brings a new method for the monitoring of islet cell transplantation and demonstrates favorable prospect in clinical practice.

【Key words】 Islets of langerhans transplantation; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging; Ultrasonography; Bioluminescent imaging

糖尿病是一种以血糖水平升高为基本特征的慢性代谢性疾病,是由于内源性的胰岛 β 细胞总量减少或功能减退,造成的胰岛素分泌量绝对或相对不足所致。近年来,糖尿病发病率逐年升高,已成为威胁人类健康的重大问题^[1]。

目前,几乎所有的1型糖尿病和部分胰岛素依赖的2型糖尿病患者均需应用外源性胰岛素注射来控制血糖。但该方法不能根治糖尿病,也不能避免远期并发症的发生,且低血糖晕厥的发生率较高。因此,重建内源性胰岛素分泌系统成为糖尿病治疗的关键。胰腺或胰岛细胞移植可补充患者体内胰岛 β 细胞数量的不足,重建胰岛 β 细胞总量的稳态平衡,不仅能有效控制血糖,还可防止或逆转糖尿病并发症,为糖尿病治疗带来了新的希望^[2]。

目前胰岛细胞移植后的监测主要通过血糖、C

肽、糖化血红蛋白水平以及糖耐量测定等方法,上述方法均为间接反映移植胰岛细胞的存活情况及其功能是否正常^[3],对于早期检测移植物的异常比较困难。而作为“金标准”的肝穿刺活检为有创性检查,成功率低,无法满足动态监测的要求^[4]。

近年来,分子影像学得到快速发展,它可以实现早期、无创地进行移植的胰岛细胞显像,主要包括光学显像、放射性核素显像、MRI及超声成像等,为胰岛细胞移植的动态监测带来了新的曙光。

1 光学分子显像

光学显像近年来在基础科学研究领域有着广泛的应用。它可以在活体模型中监测分子及细胞水平的生理及病理过程。光学分子显像主要包括发光成像和荧光成像两种。

发光成像是通过捕捉荧光素在荧光素酶的作用下释放的光信号而显像,具有灵敏度高、特异性好、显像时间长等优点,也是最早用于胰岛细胞移植监测的分子影像学方法。Lu等^[5]利用重组荧光素

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.06.009

基金项目:国家自然科学基金(81171367, 81471688)

作者单位:200025,上海交通大学附属瑞金医院核医学科

通信作者:张一帆(Email: zhang_yifan@126.com)

酶基因的腺病毒转染人胰岛细胞后植入非糖尿病小鼠的肾包膜下,观察到荧光信号的强度与移植胰岛细胞的数量呈良好的相关性,但荧光信号衰减较快,难于长时间进行胰岛细胞移植后监测。在此基础上,该研究组又通过重组荧光素酶基因的慢病毒转染人胰岛细胞后发光成像发现,在其监测的140 d内未见荧光信号明显减弱,表明慢病毒载体可长时间用于胰岛细胞移植的监测。Virotko等^[6]将胰岛细胞表达荧光素酶的转基因小鼠的胰岛细胞种植于肥胖小鼠的肾包膜下以及经门静脉植入其肝脏中,研究结果显示,移植部位的荧光强度与其胰岛细胞数量呈正相关,且在长达一年的时间内仍可观察到移植部位的荧光信号。

荧光成像是通过荧光报告基因转染细胞,其表达的荧光蛋白在激发作用下产生相应颜色的荧光(绿、红、青等)而成像。Kahraman等^[7]将重组增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的腺病毒转染的胰岛细胞植入小鼠肾包膜下,观察到荧光信号强度与血糖水平呈反比,提示荧光成像可以用于胰岛细胞移植的监测。但由于激发过程中机体组织也会有自发荧光产生,使其显像的灵敏度和特异度降低;同时,由于荧光的穿透性较差,深部组织荧光的检测受到影响,限制了胰岛细胞的定量测定。

Takahashi等^[8]利用“脑窗模型(cranial window model)”,借助共聚焦显微镜监测移植于小鼠硬脑膜下胰岛细胞的成活与其周围血管形成情况,发现移植后胰岛细胞的成活与其早期血管形成密切相关。Krishnan等^[9]将荧光标记的胰岛细胞移植于猪背部皮褶下,借助激光显微镜同样可以有效地进行胰岛细胞移植后的监测,且清晰度高,可长期监测,方法简便,价格低廉。

光学分子显像具有灵敏度高、特异性强以及成本低等优势,在基础科学研究领域得到广泛应用,但由于光的穿透性较差,使其临床应用受到一定程度的限制。

2 核素分子显像

放射性核素分子显像是具有高灵敏度和特异度的无创性检查,在胰岛细胞的移植监测方面具有重要价值。2005年,Toso等^[10]首次通过¹⁸F-FDG与胰岛细胞共培养这种直接标记的方法将标记的胰岛细

胞移植于大鼠肝内,6 h内观察到肝内明显的放射性分布,且未见放射性的明显衰减,说明该方法用于胰岛细胞移植的早期监测是可行的。Eriksson等^[11]将该方法应用于胰岛细胞移植的临床研究,对5例移植患者进行了60 min PET/CT显像观察,显示¹⁸F-FDG对胰岛细胞无损伤,认为该技术用于胰岛细胞移植监测具有潜在价值。但由于¹⁸F的半衰期较短,不适用于胰岛细胞移植后的长期观察。

2.1 核素报告基因显像

核素报告基因显像是将编码可被检测的蛋白质或酶的基因载体转染细胞,通过核素标记的配基或底物进行细胞显像的方法。

Lu等^[12]通过腺病毒介导的HSV-1sr39tk报告基因转染人胰岛细胞后移植入免疫缺陷小鼠腋窝下,以9-[4-(18-氟)-3-羟甲基丁基]鸟嘌呤(9-(4-¹⁸F-Fluoro-3-[hydroxymethyl] butyl)guanine, ¹⁸F-FHBG)为探针通过micro-PET进行胰岛细胞存活情况监测及定量研究,结果显示移植部位的放射性活度与移植细胞数量呈正相关,但移植部位的放射性持续时间为40 d。Lu等^[13]利用慢病毒代替腺病毒介导HSV-1sr39tk转染后,监测时间延长至90 d。然而,慢病毒可随机插入宿主基因组,具有一定致癌性。近来,Liu等^[14]通过杆状病毒介导钠碘转运体基因转染胰岛细胞进行胰岛细胞移植的监测,显示移植部位的放射性与移植胰岛细胞数量呈正相关,且病毒的细胞毒性低,生物安全性高,操作简单,具有潜在的应用前景。

2.2 转运蛋白显像

胰腺是一个同时受交感神经和副交感神经支配的具有外分泌和内分泌功能的周围器官,因此胰岛β细胞和神经内分泌细胞在功能、基因表达产物和显像位点上具有较多相似之处。2006年,Simpson等^[15]利用二氢丁苯那嗪(dihydro tetrabenazine, DTBZ)可与胰岛β细胞表面的囊泡单胺转运体2(vesicular monoamine transporter2, VMAT2)特异性结合的原理,采用¹¹C-DTBZ作为显像剂成功显示出了正常小鼠的胰岛。随后,Witkowski等^[16]利用该显像剂成功地显示出了糖尿病小鼠肌肉间移植的胰岛细胞,验证了¹¹C-DTBZ用于监测移植后胰岛细胞的可行性。然而,DTBZ除了与人胰岛细胞结合外,还与胰腺外分泌组织具有同样的亲和力,因此利用该显像剂进行胰岛β细胞移植的定量检测时会被高估。

2.3 受体显像

多肽是一类小于 50 个氨基酸组成的分子,通常相对分子质量小于 10 000,核素标记的多肽类显像剂具有组织渗透性强、非靶组织中清除快,且无免疫原性,可重复显像等优点。受体显像是核素分子显像中重要的显像方法。

磺酰脲类受体广泛分布于胰岛 β 细胞表面,是糖尿病药物治疗的重要靶点。Sweet 等^[17]在对胰岛 β 细胞显像剂的筛选中发现格列本脲、氟脱双硫脲与 β 细胞特异性结合率最高。但其结合率仍不超过非 β 细胞的 2 倍。之后,在格列本脲和甲苯磺丁脲的结构基础上进一步合成了多种化合物,用于胰岛 β 细胞的核素显像,但均因与胰腺 β 细胞特异性结合率不足而难以达到显像的靶本比要求。

由于胰岛 β 细胞存在多巴胺受体,可以与 L-左旋多巴(L-3, 4-dihydroxyphenylalanine, DOPA)结合,因此 ^{18}F 标记的 L-DOPA 可用于显示胰岛 β 细胞。Eriksson 等^[18]将人胰岛细胞移植于糖尿病小鼠皮下,通过 ^{18}F -DOPA 显像,成功地观测到移植部位的放射性浓聚,表明 ^{18}F -DOPA 可用于胰岛细胞移植的早期监测。由于 DOPA 的特异度不高,与胰岛外其他组织也有结合,因此其移植显像受到影响。

胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由肠道 L 细胞释放的一类肠促胰岛素激素,其特异性受体 GLP-1R 主要表达于胰岛 β 细胞,因此可作为胰岛 β 细胞显像的有效靶点。天然的 GLP-1 易被体内广泛分布的二肽基肽酶 IV 降解,半衰期较短,仅 1~2 min。近年来,从非洲毒蛇唾液中分离的 GLP-1 类似物 exendin-4 及 exendin-3 可抵抗二肽基肽酶 IV 降解,并与 GLP-1R 具有更好的亲合力,适合胰岛 β 细胞的显像^[19]。

Brom 等^[20]利用 ^{111}In -exendin-3 进行了胰岛 β 细胞 SPECT 显像,研究显示其放射性活度与胰岛 β 细胞数量呈正相关,显示通过 ^{111}In -exendin-3 进行胰岛 β 细胞移植监测具有可行性。2010 年, Pattou 等^[21]通过 ^{111}In 标记的 exendin-4 [^{111}In -DTPA- ^{111}In] $[\text{Lys}^{40}(\text{Ahx-DTPA-}^{111}\text{In})\text{NH}_2]$ exendin-4] 对一例左前臂肌肉内自体胰岛细胞移植一年后的患者进行了全身 SPECT 显像,该 48 岁女性患者因患胰岛细胞瘤胰腺切除 80% 以上。全身显像示前臂移植部位放射性浓聚,肾脏及肠道仅有少量的放射性分布。由于 SPECT 空间分辨率不及 PET,近年来借助 PET 显像进行胰岛细

胞移植监测的研究日趋增多。

Wu 等^[22]通过 ^{64}Cu 标记 exendin-4 (^{64}Cu -DO3A-VS-Cys⁴⁰-Exendin-4) 进行了胰岛细胞瘤及经肝门静脉移植的胰岛细胞显像,结果显示胰岛细胞瘤显影清晰,肝脏放射性浓聚明显。以 ^{18}F 作为常用正电子核素,来源方便,Wu 等^[23]进一步通过 ^{18}F 标记 exendin-4 (^{18}F -TTCO-Cys⁴⁰-exendin-4) 进行了经肝门静脉移植的胰岛细胞的显像,小动物 PET 显像示肝脏的放射性摄取与移植的胰岛细胞数量呈线性相关,为胰岛细胞的移植监测提供了新的方法。可见 GLP-1 类似物显像在胰岛细胞移植监测方面具有良好的应用前景。

2.4 “预定位”显像

为了提高胰岛细胞显像的特异性,近年来,有研究者采用胰岛细胞“预定位”方法进行胰岛细胞移植显像的研究。即先用特定的物质处理胰岛细胞,赋予其特定的靶点后植入机体内,然后静脉注射与预设定的靶点特异性结合的放射性显像剂,该显像剂可特异地与处理后的胰岛 β 细胞相结合,从而进行移植后胰岛细胞的检测。

Eriksson 等^[24]利用生物素与亲合素结合的特性,采用 ^{68}Ga 标记的生物素显像剂,与预处理后胰岛细胞表面的亲合素相结合,成功地显示了移植至肝脏中的胰岛细胞。Liu 等^[25]利用吗啉反义寡核苷酸(phosphorodiamidate morpholino oligomer, MORF)与互补的 cMORF 特异性结合的特性,将 MORF 连接于抗人胰岛细胞抗体 HPi1 预标记胰岛细胞,以 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -cMORF 作为显像剂,成功观察到了移植部位放射性活度与胰岛细胞数量呈良好的线性关系,表明该方法可用于胰岛细胞移植的监测。在此基础上,Liu 等^[26]进一步证实 MORF-HPi1/ ^{111}In -cMORF 预标记方法与利用 ^{111}In -HPi1 的直接标记法相比,T/NT 值明显提高,说明预标记法比直接标记法有更好的特异度和灵敏度。

3 MRI

MRI 具有空间分辨率高、无电离辐射、可多次重复显像、可同时提供解剖和生理的相关参数等优势,是目前胰岛细胞移植监测中应用最广的影像学技术。由于 MRI 图像上胰腺和肝脏具有相似的密度,对于经肝静脉移植的胰岛细胞不易观察,因此需要借助显像剂将两者区分开来。目前常用的显

像剂有超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)、Gd、¹⁸F等。

2004年 Jiráček 等^[27]首次利用 SPIO 成功地进行胰岛细胞移植的 4.7 T MRI, 结果显示小鼠肝内移植的胰岛细胞呈不均匀低信号区, 移植后的 22 周仍可检测到, 说明 SPIO 可用于移植后胰岛细胞的 MRI 监测。

2006年 Tai 等^[28]首次在 1.5 T 场强下进行胰岛细胞移植的 MRI 显像, 验证了低场强下胰岛细胞 MRI 的可行性。然而, 在胰岛数目较多的情况下, 移植后的胰岛细胞自发聚集成团, 使得准确定量移植的胰岛细胞产生了一定的困难。在此基础上, Jin 等^[29]尝试将移植前的胰岛细胞聚二乙醇化, 成功地抑制了胰岛细胞的聚集, 同时还提出了针对聚二乙醇化的胰岛细胞显像的新算法, 提高了移植的胰岛细胞定量的准确性。

2008年 Toso 等^[30]首次进行胰岛细胞移植的 MRI 监测的临床研究, 4 例移植患者中符合成像条件的 3 例患者的肝脏在 T2 上观察到了低信号, 且持续了 6 个月以上。Malosio 等^[31]通过患者 MRI 与其糖化血红蛋白、C 肽等指标比较, 指出 MRI 对移植早期的监测具有较大的意义, 而对移植中晚期的患者评估准确性不高。

尽管 SPIO 在临床上的应用最为广泛, 但仍存在一些缺陷。如死亡的胰岛细胞中的 SPIO 会被肝脏内的巨噬细胞吞噬, 导致胰岛细胞的定量计数偏高^[32]; SPIO 作为一种金属离子, 可能会对移植后的胰岛细胞产生一定的损伤等^[27]。近年来, 为了降低显像剂对胰岛细胞的毒性损伤, ¹⁸F、Gd 等毒性较低的物质也被尝试用于胰岛细胞移植的监测, 并取得了良好效果^[33-34]。Gd 除了直接监测移植的胰岛细胞外, 还被用于监测胰岛细胞周围血管的形成, 对评估移植效率同样具有重要的指导意义^[35]。

4 超声成像

超声成像是一种安全有效地观察组织器官的生理病理形态的技术, 是目前最为方便的影像学检查方法。Sakata 等^[36]通过高频超声成像进行了肾包膜下胰岛细胞移植的监测, 结果显示, 胰岛的体积与移植的胰岛细胞数量、血糖、血清胰岛素密切相关, 表明超声可用于移植后胰岛功能及状态的评估, 但尚不能用于胰岛细胞的定量。随后, Sakata

等^[37]在一例自体胰岛细胞移植的 39 岁男性患者术中, 利用 7.5 MHz 的腹腔内超声进行门静脉探查, 发现高回声的胰岛细胞向门静脉的周围分支流动, 使得普通超声在胰岛细胞监测上的应用成为可能。

5 多模态显像

多模态显像是将同时具有多种显像功能的分子探针注入机体, 通过多种成像技术的检测, 获取机体多种信息的一种新兴的分子影像学技术, 也是近来分子影像学的发展方向。Barnett 等^[34]借助微囊胰岛进行多种模式的分子显像, 将 SPIO、Gd 螯合剂与胰岛细胞一同包裹于海藻酸钠微囊中, 通过 9.4 T MRI、micro-CT、高频超声成像 3 种成像技术相结合进行胰岛细胞移植的监测, 优势互补, 为更加全面地评估胰岛细胞的移植情况提供了更有效的模式。

6 结论

分子影像学技术为胰岛细胞移植监测提供了有效的监测手段, 得到了越来越广泛的应用。每种分子影像学技术都有其优势和不足, 依据胰岛细胞移植监测的要求选择不同的监测方法, 特别是通过分子影像学多模式显像, 取长补短, 进一步提高胰岛细胞移植监测水平, 以便为胰岛细胞移植及其监测提供更加有效的方法。

参 考 文 献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, 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.
- [3] Arifin DR, Bulte JW. Imaging of pancreatic islet cells[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8): 761-766.
- [4] Toso C, Isse K, Demetris AJ, et al. Histologic graft assessment after clinical islet transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(11): 1286-1293.
- [5] Lu Y, Dang H, Middleton B, et al. Bioluminescent monitoring of islet graft survival after transplantation[J]. *Mol Ther*, 2004, 9(3): 428-435.
- [6] Virostko J, Radhika A, Poffenberger G, et al. Bioluminescence imaging in mouse models quantifies beta cell mass in the pancreas and after islet transplantation[J]. *Mol Imaging Biol*, 2010, 12(1): 42-53.

- [7] Kahraman S, Dirice E, Hapil FZ, et al. Tracing of islet graft survival by way of in vivo fluorescence imaging[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(6): 575–583.
- [8] Takahashi Y, Takebe T, Enomura M, et al. High-resolution intravital imaging for monitoring the transplanted islets in mice[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(4): 1166–1168.
- [9] Krishnan R, Arora RP, Alexander M, et al. Noninvasive evaluation of the vascular response to transplantation of alginate encapsulated islets using the dorsal skin-fold model[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(3): 891–898.
- [10] Toso C, Zaidi H, Morel P, et al. Positron-emission tomography imaging of early events after transplantation of islets of Langerhans [J]. *Transplantation*, 2005, 79(3): 353–355.
- [11] Eriksson O, Eich T, Sundin A, et al. Positron emission tomography in clinical islet transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(12): 2816–2824.
- [12] Lu Y, Dang H, Middleton B, et al. Noninvasive imaging of islet grafts using positron-emission tomography[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(30): 11294–11299.
- [13] Lu Y, Dang H, Middleton B, et al. Long-term monitoring of transplanted islets using positron emission tomography[J]. *Mol Ther*, 2006, 14(6): 851–856.
- [14] Liu S, Pan Y, Lv J, et al. Feasibility of baculovirus-mediated reporter gene delivery for efficient monitoring of islet transplantation in vivo[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(2): 171–178.
- [15] Simpson NR, Souza F, Witkowski P, et al. Visualizing pancreatic beta-cell mass with [¹¹C]DTBZ[J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(7): 855–864.
- [16] Witkowski P, Sondermeijer H, Hardy MA, et al. Islet grafting and imaging in a bioengineered intramuscular space[J]. *Transplantation*, 2009, 88(9): 1065–1074.
- [17] Sweet IR, Cook DL, Lernmark A, et al. Systematic screening of potential beta-cell imaging agents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(4): 976–983.
- [18] Eriksson O, Mintz A, Liu C, et al. On the use of [¹⁸F] DOPA as an imaging biomarker for transplanted islet mass[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(1): 47–52.
- [19] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 819–837.
- [20] Brom M, Woliner-Van Der Weg W, Joosten L, et al. Non-invasive quantification of the beta cell mass by SPECT with ¹¹¹In-labelled exendin[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 950–959.
- [21] Pattou F, Kerr-Conte J, Wild D. GLP-1-receptor scanning for imaging of human beta cells transplanted in muscle[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1289–1290.
- [22] Wu Z, Todorov I, Li L, et al. In vivo imaging of transplanted islets with ⁶⁴Cu-DO3A-VS-Cys⁴⁰-Exendin-4 by targeting GLP-1 receptor [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22(8): 1587–1594.
- [23] Wu Z, Liu S, Hassink M, et al. Development and evaluation of ¹⁸F-TTCO-Cys⁴⁰-Exendin-4: a PET probe for imaging transplanted islets[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 244–251.
- [24] Eriksson O, Carlsson F, Blom E, et al. Preclinical evaluation of a ⁶⁸Ga-labeled biotin analogue for applications in islet transplantation [J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(3): 415–421.
- [25] Liu G, Dou S, Cheng D, et al. Human islet cell MORF/cMORF pre-targeting in a xenogeneic murine transplant model[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(3): 767–773.
- [26] Liu G, Dou S, Akalin A, et al. Pretargeting vs. Direct targeting of human betalox5 islet cells subcutaneously implanted in mice using an anti-human islet cell antibody[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(5): 645–651.
- [27] Jirák D, Kríz J, Herynek V, et al. MRI of transplanted pancreatic islets[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(6): 1228–1233.
- [28] Tai JH, Foster P, Rosales A, et al. Imaging islets labeled with magnetic nanoparticles at 1.5 Tesla[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 2931–2938.
- [29] Jin SM, Oh SH, Oh BJ, et al. Benefits of PEGylation in the early post-transplant period of intraportal islet transplantation as assessed by magnetic resonance imaging of labeled islets[J]. *Islets*, 2014, 6(1): 27827[2015–04–06]. <http://www.tandfonline.com/dio/full/10.4161/isl.27827>.
- [30] Toso C, Vallee JP, Morel P, et al. Clinical magnetic resonance imaging of pancreatic islet grafts after Iron nanoparticle labeling[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(3): 701–706.
- [31] Malosio ML, Esposito A, Brigatti C, et al. Mr imaging monitoring of Iron labeled pancreatic islets in a small series of patients: islets fate in successful, unsuccessful and Auto-Transplantation [J/OL]. *Cell Transplant*, 2014, 24(11): 2285–2296.
- [32] Marzola P, Longoni B, Szilagyi E, et al. In vivo visualization of transplanted pancreatic islets by MRI: comparison between in vivo, histological and electron microscopy findings[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2009, 4(3): 135–142.
- [33] Biancone L, Crich SG, Cantaluppi V, et al. Magnetic resonance imaging of gadolinium-labeled pancreatic islets for experimental transplantation[J]. *NMR Biomed*, 2007, 20(1): 40–48.
- [34] Barnett BP, Ruiz-Cabello J, Hota P, et al. Fluorocapsules for improved function, immunoprotection, and visualization of cellular therapeutics with Mr, US, and CT imaging[J]. *Radiology*, 2011, 258(1): 182–191.
- [35] Hathout E, Sowers L, Wang R, et al. In vivo magnetic resonance imaging of vascularization in islet transplantation[J]. *Transpl Int*, 2007, 20(12): 1059–1065.
- [36] Sakata N, Kodama T, Chen R, et al. Monitoring transplanted islets by high-frequency ultrasound[J]. *Islets*, 2011, 3(5): 259–266.
- [37] Sakata N, Goto M, Gumpei Y, et al. Intraoperative ultrasound examination is useful for monitoring transplanted islets: a case report[J]. *Islets*, 2012, 4(5): 339–342.