

中外肾移植临床研究相继取得重大突破,天津医学专家解读——

猪肾移植人体 临床还差几步

■ 本报记者 徐杨 陈奇 万力闻

三个难题

- 医学伦理的顾虑
- 跨物种感染
- 免疫排斥反应

从猪胚胎开始进行基因改造

近期,国内外人类异种肾移植临床研究接连取得重大突破:

——3月21日,美国马萨诸塞综合医院耗时4小时,成功将经过基因编辑的猪肾脏移植入一名男性终末期肾病患者体内后,猪肾脏可以正常产生尿液,清除人体代谢产物,使该患者摆脱透析。截至发稿时,据媒体报道该患者已经出院,且恢复良好。

“猪的器官组织结构、生理功能和大小都与人体器官相近,相较于灵长类动物,人和猪的人畜共患疾病相对更少,因而被视为人类异种器官移植的理想供体之一。”

——3月25日,在空军军医大学西京医院窦科峰院士、肝胆外科陶开山主任团队指导下,泌尿外科秦卫军主任团队实施多基因编辑猪——脑死亡受者异种肾移植手术,将一只多基因编辑猪的肾脏移植到一位脑死亡受者体内。据报道,截至4月9日,移植肾已持续工作15天,其在受者体内功能良好,正常产生尿液。

多个好消息相继传来,令许多因肾源紧缺不得不长期透析维持生命的终末期肾病患者看到了希望。但是,美国的这次异种器官移植手术能否认定为成功?经基因编辑的猪肾能否像人肾脏一样“好使”?异种肾移植距离中国临床应用还有多远?这些问题也成为公众关注的焦点,近日我市多位医学专家针对这些问题进行了专业解读。

猪肾移植人体 至少还要闯三关

——访肾移植专家、天津医科大学总医院院长 牛远杰

“异种肾移植,至少要闯过三个难关。”天津肾移植专家,天津医科大学总医院院长、天津市泌尿外科研究所所长牛远杰在接受采访时表示,美国完成全球首例非脑死亡人类受者接受猪肾脏移植手术,之后几天,中国也成功实施多基因编辑猪——脑死亡受者异种肾移植手术,但异种器官移植手术面临着远期的免疫排斥、全肾脏功能替代、跨物种感染以及医学伦理等诸多问题,距离临床还有相当长的路要走。

为什么选中“二师兄”

正常行使功能。

据介绍,未来解决人类移植器官短缺最可能的方向之一就是异种器官移植。早在20世纪60年代,医学界就进行了同种异体肾脏移植尝试,几乎同时,开展了多项异种器官移植手术,曾相继选择过黑猩猩和狒狒等灵长类动物作为肾脏、肝脏乃至心脏等移植器官的供体,但免疫排斥反应仍是最大的技术挑战,灵长类动物器官难以在人体内存活,甚至危及人类受体的生命。近年来,在基因编辑等最新技术的推动下,以猪作为供体的异种器官移植取得了较大进展。

谈及为何选择猪为供体,牛远杰表示,在猪器官移植之前,羊、牛、猴子、猩猩、狒狒都做过器官供体的先驱,和猪相比,猩猩、猴子和人类的亲缘关系更近一些,但就基因相似度比较大来说,猪与人的基因相似度高于猴子,低于大猩猩和黑猩猩,而且更

容易低成本规模饲养,批量获得并进行基因改造。猪的器官组织结构、生理功能和大小都与人体器官相近,相较于灵长类动物,人和猪的人畜共患疾病相对更少,因而被视为人类异种器官移植的理想供体之一。

“猪肾移植到人体,是从猪胚胎开始就进行了基因改造。”牛远杰说,美国的研究团队使用CRISPR-Cas9技术,对提供肾脏的猪先后进行了69处基因组改造,首先敲除导致强烈免疫排斥的多个基因,并加入一些人类基因,以改善其与人体的相容性。其次,研究团队灭活猪体内的逆转录病毒基因,防止受者发生内源性病毒感染。应用于人体之前,研究团队还在猴子等灵长类动物体内测试猪的肾脏,之后才在脑死亡的人体开展临床研究验证免疫排斥反应和移植猪肾脏功能。最近的美国案例是人类首次在非脑死亡的真正常终末期患者身上实施。

这三个难题要解决

因编辑敲除“排斥基因”主要应对的是超急性排斥反应,除此之外,还有慢性的排斥反应可能会在临床移植之后的数周、数月甚至数年内发生,以目前的技术,即使是人类之间的同种移植也几乎无法避免慢性排斥反应。目前对这类排斥反应研究得还不够。

跨物种感染

据悉,美国于2022年和2023年曾先后进行两例将经过基因编辑的猪心脏移植到人类体内的手术,首例猪心脏移植患者2个月死亡,死因是移植的心脏感染了猪巨细胞病毒,这种病毒不会感染人类细胞,但是会损害移植器官。

在牛远杰看来,“跨物种感染”是另一个严峻的问题。很多疾病都是人畜共患的,虽然目前基因编辑技术、检测方法,应对手段越来越成熟,但猪体内是否存在未知的病

毒,移植到人体内会不会产生安全风险,目前还不清楚。

医学伦理的顾虑

异种器官移植的临床应用,也是对医学伦理的一个新挑战。“通过异种移植手术,人体内不但可以移植猪肾脏,还可以移植猪肝脏、猪心脏、猪肺脏。经过编辑的基因只是人体基因中很小的一部分,猪的其他基因会不会改变被植入者的基因,从而影响到人类受者?添加了人类基因的猪是不是猪?人和动物的界限就模糊了。此外,如果基因编辑被滥用,有没有可能制造出‘超级生物’?这些问题在国际上都有很大争议的,是异种器官移植走向临床一大门槛。”牛远杰说。

针对这一系列问题,牛远杰认为,美国的此例异种肾移植手术是否成功还有待观察,这项技术距离临床实用更是很长的路要走。

专家呼吁 希望更多爱心人士捐献遗体

和移植数量实现“量质双升”,创历史新高。

“人体捐献绝对数的提升固然可喜,但我国等待器官移植患者的基数庞大,器官捐献数量仍难以满足患者需求,这导致大量患者苦苦等待移植器官,大多数人在等待过程中遗憾离世,最终能接受器官移植的患者只

占总量的不足5%。”牛远杰介绍,目前肾移植的主流肾脏来源还是遗体捐献,近两年占到国内所有肾脏移植数量的80%以上,亲属间活体肾脏捐献不足两成。牛远杰呼吁,希望未来有更多的爱心人士愿意捐献遗体,以帮助更多肾病患者重获健康。

人类疾病治疗推进一大步

——访肾病领域专家、天津市泰达医院肾内科主任 李青

我市肾病领域专家,泰达医院肾内科主任李青一直关注猪肾移植人体的新闻,在个人社交平台多次发表了相关科普文章,特别是近日的几篇移植成功的科普视频,引发了众多天津市民热议。在李青看来,猪肾脏移植这项技术对人类的贡献不亚于人工智能(AI)技术。他谈道:“去年我曾说猪肾脏移植有可能在10年内应用于临床,当时还有人不相信,现在看来我的预计还保守了。”

李青表示,器官移植最大的障碍之一是来源有限,猪器官应用于人体将人类疾病治疗推进了一大步。目前,用于器官移植的猪基因改造工程仍在继续,今后如果继续成功突破相关瓶颈,那就不仅限于猪肾脏供移植,猪肝脏、心脏移植都可能顺利进行。

据李青介绍,肾脏具备两大功能。首先是排泄功能,帮助我们排出体内代谢废物,维持机体水、电解质和酸碱平衡;其次是内分泌功能,通过分泌肾素、促红细胞生成素、活化维生素D等调节人体血压,同时促进红细胞生成和调节钙磷代谢。正基于此,肾脏疾病患者随着肾功能下降,排泌和内分泌功能都会随之下降。

肾脏疾病的尽头就是尿毒症,可称之为终末期肾病。出现尿毒症后,患者残余的肾功能已无法承担正常的生理功能,不仅会出现各种症状,还会造成心脏等其他器官功能损伤。所以,尿毒症需要肾脏替代治疗,包括血液透析、腹膜透析和肾移植。

李青说,目前医疗机构开展的血液透析、腹膜透析治疗只能替代肾脏的排泄功能,却无法替代其内分泌功能。所以说,只有移植新的、健康的肾脏才可以完全替代上述两大功能,这也是肾移植患者生活质量相对透析患者更高的根本原因。但是,目前包括肾移植在内的器官移植面临着器官来源紧张、术后需

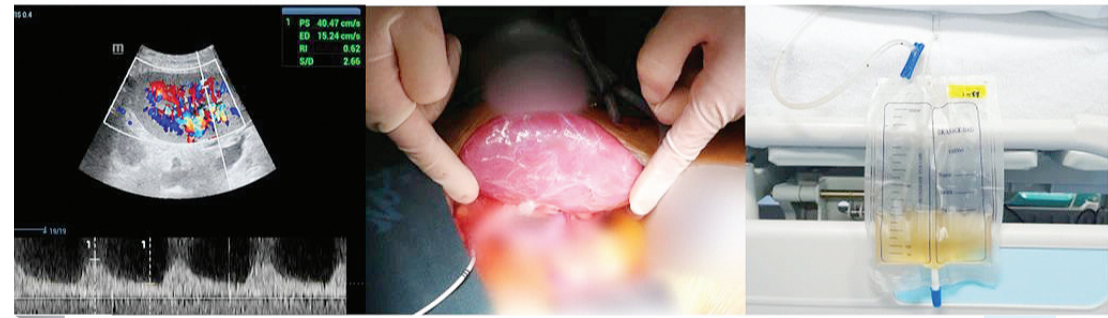
要服用大量抗排异药,移植相关费用高等难题。一直以来,科学家们始终致力于寻求“异种器官”移植的方式,以此解决人体移植器官供应不足的问题。

和人体捐献的肾脏相比,提供肾脏的猪并不是普通的猪,而是经过基因编辑,其巨大的优势就是可以提前改造基因,减轻移植后人体的排异反应。李青解释说,以科学家敲除的“α-半乳糖苷酶”为例,会引发人类免疫系统对移植器官的急性排异反应,敲除该基因则可有效避免。同时,科学家还将猪的胸腺植入肾脏包膜下,胸腺具有调节免疫功能,有助于避免人类免疫系统对移植器官的慢性排异反应。

猪的寿命那么短,移植的猪肾脏寿命是不是也很短呢?李青对此解释说,猪肾脏移植后,被人体新代谢系统所接管,如果肾脏不发生疾病可以伴随人体生存。实际上,人体的疾病环境如果不改变,即使移植一个健康的人肾脏也会发生原来的肾病,比如糖尿病患者做了肾移植手术后,如果不控制血糖,移植的肾脏还会发生糖尿病肾病;肾小球肾炎患者肾衰后进行肾移植,许多移植肾脏还会得肾小球肾炎。决定移植肾脏寿命的是人体环境,而不一定是器官来源。

李青提醒肾脏疾病患者,千万不要“破罐子破摔”,一定要积极治疗,尽量延缓肾功能下降的速度,保护心血管系统。就算有些肾病无法避免尿毒症,也不要自暴自弃,总有更好的治疗手段,更新的技术能帮助解除痛苦,而不用像现在这样透析。当然,糖尿病患者一定要控制血糖、血压,不发生肾病才更好。

“在我看来,猪肾脏移植手术接连获得成功,一定会激励更多相关手术的开展。让我们致敬科学,致敬科技人员,致敬先行先试的患者,期待好消息继续传来。”李青坚定地说。



成功。西京医院历时6小时50分手术获救。图源:西京医院公众号

患者:渴望正常生活 哪怕只有几天

“说实话,我非常渴望能够有机会进行肾移植手术,哪怕只是医学试验对象,因为我最大的愿望就是希望自己能好好地活几年,不用长时间透析的那种,哪怕只有几天。”看到猪肾移植人体成功的新闻,29岁的小周一个人闷在被子里哭了很久,之前的他就算再疼再苦都没有流过眼泪,虽然他眼前一直只有无尽的黑暗,但医学上的进步给了他一线希望。

一次肺炎引起的急性肾衰竭,此后日复一日,年复一年,一周3次,每次4个小时的透析总像是把身体掏空一样,这让小周身心俱疲。医生告诉他,他的病通俗来说就是肾脏罢工了,不能再排尿和过滤体内的毒素,需要通过透析机器将多余的水和毒素排出,所以到现在5年了,小周平时很少喝水,生怕体内水分多了,透析无法排出更多的水会造成高血压和水肿。有时候不小心水喝多了就只能选择饿着自己,以减少体重的增加,每天只能在饿和渴之间选择。刚开始他每天都会头昏眼花,不过现在已习惯了这样的忍饥挨饿。

“我相信医学一定会不断进步,直到有一天换肾就像换牙齿。”和小周一样,小朱也是个“90后”,2020年初,她准备研究生考试时忽然晕倒,去医院检查时肌酐数值已经达到1688μmol/L,当时就赶紧透析了。因为不能随便吃喝,所以就算逛街吃路边

摊、喝杯奶茶、和朋友聚餐这样的小事,对于小朱都是奢望,一周3次透析,每次都是直挺挺地躺着,看着屋里一圈圈转着的秒针,一动不敢动,怕自己滚针再挨第二针。小朱苦笑形容自己现在皱巴巴像个缺水番茄,每天不是担心钾高、水喝多了,就是担心心脏不舒服,脚肿了这样的事情。

50岁的老张说,他在病友里算是幸运的,多囊肾导致肾衰竭,身上插着管子方便透析,透析3年后有机会做了肾移植手术,手术后半年内出现排斥反应,住了一周医院,2022年春节是在医院过的,不过情况基本稳定,又开始上班了。老张觉得即便是需要长期服用药物,定时监测病情,也比常年透析好多了。

热心肠的老张是病友群里的活跃分子,每天大量的时间都花在帮病友查找医学信息和聊天疏导上。猪肾脏移植人体成功的消息报道后,老张第一时间分享到群里,并利用英语专长查找了不少外国专家的论文资料。用老张的话说,病友群里有几岁的小朋友,也有八九十岁的老人,很多人的病情都很危急,是否能排到肾移植手术,甚至以后是否还有机会接受成熟的猪肾移植手术都是未知数。“但在我们看来,每一个振奋人心的医学消息都无比珍贵,无论怎样,人得想办法让自己的精神不倒,然后活下去,活下去才有希望。”老张这样说。