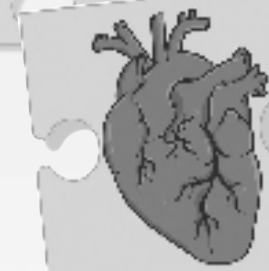


不

动物器官 移植到人身上 到底难在哪里



将动物心脏移植到人类患者身上?听起来有些荒诞,但2022年伊始,美国一名患者就经历了这件事,被全球关注。

据《中国日报》报道,今年1月7日,57岁的晚期心脏病患者大卫·贝内特做了生命中的最后一搏——接受猪心脏移植。但令人遗憾的是,这颗心脏在他体内跳动了两个月后,3月8日下午,他最终还是在马里兰大学医学中心去世。

此次移植供体,为何选择了动物器官?这例异种移植背后,有哪些科技突破?浙江中医药大学附属第一医院党委副书记、副院长,主任医师,博士生导师何强教授,长期从事肾脏移植和肾脏病的临床、科研和教学工作,本期科学汇我们邀请了他为同学们开讲。



扫二维码
学更多知识

1 手术延长了患者两个月生命

“要么死,要么做移植手术。我想活下去。”作为历史上第一个接受猪心脏移植手术的患者,这是大卫·贝内特在手术前一天说的话。

接受异种移植为何是贝内特活下去的唯一希望?因为他患有严重心脏病,在术前已经卧床不起数月,需要依靠“人工肺”体外膜氧合(ECMO)维持生命,不符合人体心脏移植手术以及使用心脏辅助装置的条件。

虽然这次手术只为贝内特延长了两个月的生命,但已经超越了上一个心脏异种移植的里程碑——1984年美国婴儿移植狒狒的心脏后仅存活了21天。

移植,是很多终末期器官衰竭的治疗方法。通过将生病坏死的器官移除,用健康有活力的器官替代,可以使有生命危险的患者再次获得生机。

1967年,当时南非首都开普敦,一位叫克里斯汀巴纳德的南非心脏外科医生,完成了全球第一例人与人的心脏移植手术。他把一位24岁的脑死亡女性的心脏,移植给了一位53岁的中年男子。该男子

因此多活了18天,这轰动了整个医学界,也引来了各国政府和专家对器官移植研究的大量投入。此后,同种器官移植有了飞跃性的发展。

目前,从技术上来说,人与人的心脏移植手术成功率在95%以上,术后一年的存活率在94~95%。然而,全球移植器官严重短缺,每天都有人在等待中离世。心脏移植的难点,仍是供体短缺。

为了解决移植器官短缺的困境,科学家们将视线转向了动物的器官。

从上世纪20年代到90年代,人们一直在尝试使用狒狒等灵长类动物的器官进行移植,但由于繁殖困难、器官大小差异、跨物种传染疾病及伦理等问题,移植并不成功。

这次为何选用猪心脏呢?因为它和人类心脏的大小接近。从物种起源角度来说,它和人类相差较远,因而人畜共患的疾病比较少。随着基因编辑技术的发展,科学家可以将动物的基因表达剪切掉,将人的基因转移到动物的心脏中,这样,术后排斥反应就会减少。

2 异种移植到底难在哪里

其实,早在数十年前,动物的心脏瓣膜已经被成功用于治疗人类心脏病,可以在心脏中替代人类瓣膜的作用。然而,用整个动物心脏顶替人类心脏的手术一直没有获得成功。

最大的难关,是移植排斥反应。由于动物与人类的基因差异很大,跨越物种的异种移植会导致严重的免疫排斥反应。动物心脏瓣膜中的动物细胞已经被去除,但完整的动物心脏进入人体后,会受到免疫系统的攻击和破坏。

我们人体内储备着多种对抗外来异物的抗体,在动物心脏进入人体后几分钟到几小时内,这些抗体会与动物细胞上的抗原结合,激活一系列因子,迅速导致动物细胞损伤及血管破坏,动物心脏失去功能,最终移植失败。这个过程也被称为超急性异种移植排斥。

之后的数天至数周,人体内的免疫细胞也会参与攻击,直接导致动物细胞死亡及炎症反应,其后还有更为长久的慢性排斥反应。

相对于人与人之间的同种异体移植,人体对动物器官的排斥反应更加强烈,因此,科学家们采用了基因修改的办法。据马里兰大学医学院称,为了避免排斥反应,此次手术使用的猪心脏,进行了基因编辑,共有10处基因修饰:敲除了3个会迅速引

起器官排斥的基因;添加了6个来自人类的基因组,用于提升供体心脏对人体免疫系统的耐受性;此外还敲除了一个调控生长的基因,从而避免猪心脏在植入人体后继续长大。另外,治疗团队同样使用了实验性的抗排斥新药。

传染性疾病也不容忽视。人与人之间的器官移植都存在传播疾病的风险,动物心脏进入人体后,也可能将动物携带的病原体传递给人,使人患病。

此外,因为动物与人的凝血系统分子有差异,部分供体因子无法调节人体的凝血,血小板功能也受到影响。所以移植手术后,凝血障碍可能导致心脏血管内形成血栓,造成心脏的缺血与损伤。如果情况进一步进展,凝血物质消耗可能导致人体全身凝血障碍,成为影响人存活时间的主要问题。患者可能需要抗凝等治疗调整凝血功能。

除了技术层面的难题,转基因的异种器官移植还存在伦理方面、法律法规方面的挑战。比如,动物的组织移植到人体后,是否会与人体免疫系统形成嵌合体,是否会遗传给后代,或是对人类的进化造成不良影响?移植了动物器官的人要怎样自我认同?社会对他如何看待?这些问题都需要人们关注。

3 这个故事 不是结束而是开始

贝内特并不是第一个接受异种器官移植的人。

在2021年10月,纽约大学朗格尼健康医疗中心首次将基因编辑猪的肾脏移植给人类。

中国也进行过相关研究。据《光明日报》2019年报道,我国湖南一位身患I型糖尿病,吃一根玉米都会血糖超标,每天要靠注射大剂量胰岛素来降低血糖。在中南大学湘雅三医院接受猪胰岛移植后,他的胰岛素注射量减少了80%,生活恢复正常,还能外出工作。

很多新的治疗方式,都要经历漫长的试验阶段。在应用到人体之前,异种移植器官,必须开展长时间的基因工程和免疫抑制治疗调整。这次全球首例基因编辑猪心脏移植手术,虽然取得了初步进展,但远没有到临床应用的阶段,谈普及更是为时尚早。

但对于最先尝试新治疗的患者来说,他们的尝试是有价值的。就如贝内特的儿子所说,“希望父亲的经历最终能帮助更多患者延长生命。我们希望这个故事可以成为希望的开始,而不是结束。”

当然,移植技术发展的顶峰,是希望通过干细胞技术,获取有功能性的独立的人体器官。以心脏移植为例,就是用患者自身的细胞通过实验室培养制造出一个人造的、有血有肉的心脏,这样的心脏从理论上来说是完美的供体。当然,这个只是终极目标,这条路目前看起来还任重道远。

本报记者

陈素萍