



主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学报社

学术顾问单位:

中国人体健康科技促进会

国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武

中国工程院院士 丛斌

中国科学院院士 陆林

中国工程院院士 张志愿

中国科学院院士 陈凯先

中国工程院院士 林东昕

中国科学院院士 饶子和

中国工程院院士 钟南山

中国科学院院士 赵继宗

中国工程院院士 徐兵河

中国科学院院士 葛均波

中国工程院院士 廖万清

中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:

张明伟

夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅

王康友 朱兰 朱军 孙宇

闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲

吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆

李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓

赵越 赵端 胡学庆 胡琅琦

栾杰 钟时音 薛武军 魏刚

编辑部:

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

地址:

河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

## 院士之声

# 窦科峰:技术发展为肝移植带来新机遇

丁思月

“我国肝移植的开展起源于 20 世纪 70 年代,在 21 世纪初迅速发展。”中国科学院院士窦科峰说。据介绍,2021 年,我国等待器官移植患者 118924 例,其中等待肝移植患者 17788 例(占比 14.96%);全年完成器官移植 19326 例,其中肝移植 5834 例(占比 30.19%)。截至目前,肝移植手术例数累计近 4 万例,移植数量仅次于美国。同时,2015—2021 年我国肝移植受者术后生存率稳步提升,其中尸体肝移植和活体肝移植受者术后第 1、3、5 年的累积生存率分别为 83.7%、74.5%、68.9% 和 92.4%、89.3%、88.2%。我国肝移植无论是手术方式、手术例数、手术难度、还是受者或移植物存活率均达到国际领先水平。

## 面临两大挑战

“目前,肝移植在肿瘤学方面仍面临两大挑战。”窦科峰介绍,第一个挑战是肝细胞癌和门静脉癌栓。肝移植可为门静脉癌栓患者提供较好的治疗效果,但此类患者的预期生存率较低,未达到肝移植米兰标准。目前,共识和指南并不明确推荐将肝移植作为肝细胞癌和门静脉癌栓的标准治疗方法。但随着更高质量证据和疗效更好的降期方案的出现,未来肝移植有可能被慎重推荐。

第二个挑战为转移性肝癌。窦科峰介绍,肝移植是神经内分泌瘤肝转移和结直肠癌肝转移的一种有争议的治疗方案。在神经内分泌瘤肝转移患者中,严格的患者选择标准与肝移植良好的长期预后相关。但对比肝切除,肝移植联合新辅助治疗和(或)辅助治疗在减少复发方面的效果及手术的最佳时机选择方面仍存在问题。

“药物治疗已被证明可改善转移性神经内分泌肿瘤的无进展生存期,但尚无总体生存期明显改善的证据。”窦科峰表示,对于转移性疾病,只有根治性手术才有可能治愈,包括切除肝脏的转移灶和切除局部病灶。

但即使完全切除,复发的风险仍很高,5 年内的复发率约为 29%。同时,肝移植相对于切除手术的优势还需要谨慎考证。有研究结果显示,与接受切除的患者相比,接受移植的患者术后病死率明显较高。

对于结直肠癌肝转移患者,多达 50% 的患者可能无法进行切除手术。在这种情况下,肝移植作为一种根治性方法被提出。研究结果显示,肝移植治疗结直肠癌肝转移可以实现患者的长期生存,甚至可能获得治愈。

## 技术发展带来新机遇

新技术的发展为肝移植带来了新的发展机遇。窦科峰介绍,新发展机遇可分为三点。

第一,类器官技术的发展。据介绍,三维(3D)细胞培养模型是一种结构化的“3D 多细胞组织结构”,也被称为类器官。利用类器官进行肝脏再生无须依赖有限的供体资源,且能够规避免疫排斥反应的发生。研究人员能够通过测试类器官中不同细胞之间的相互作用,探索损伤相关分子模式和细胞因子对细胞发育、分化和功能的影响。然而,类器官技术在模拟细胞微环境及其各种相互作用的 3D 结构时缺乏血管化能力,这使它难以输送氧气和营养物质导致细胞坏死。“目前有效改善类器官微环境的方法是进行长期的机械灌注,这使长远观察类器官安全性和有效性成为可能。”窦科峰说。

第二,异种肝移植技术的发展。“利用猪肝脏替代人类肝脏是异种肝移植的发展方向。”窦科峰介绍,2002 年,科学家通过基因技术成功地克隆出了第一头  $\alpha-1,3-$  半乳糖基转移酶基因敲除猪,即“GTKO 猪”,GTKO 猪的诞生极大地减轻了猪到人器官移植中的超急性排斥反应,此事件标志着异种器官移植进入发展快车道。2012 年,随着基因编辑新技术 CRISPR-Cas9 的出现,供体猪的基因编辑过程(异种抗原敲除和来源



窦科峰

化基因转入)变得更快速、简单、精准,供体猪的培育周期显著缩短、培育成本大幅降低,异种肝移植的临床前试验不断取得突破性进展。

“2013 年,我们团队完成了国内首例 GTKO 猪-猴异种肝移植,肝移植受体存活 14 天;2020 年我们利用 GTKO 猪供体再次进行猪到猴异种肝移植试验,这次移植体和受体的存活时间达到了 26 天。在此基础上,2022 年我们开展的国际首例六基因编辑猪-猴多器官、多组织同期联合移植手术获得成功,实现了异种器官移植领域多器官多组织移植零的突破。”窦科峰表示,尽管这些还处于临床前研究阶段,但亦使异种肝移植在科学价值和应用前景上显示出巨大潜力,也为异种肝移植最终走向临床,实现暴发性肝功能衰竭患者的桥接治疗和其他终末期肝病患者的替代治疗奠定了良好基础。

第三,人工智能和机器学习的发展。窦科峰指出,在器官移植领域,机器学习模型可提供客观和准确的预测模型,以确定哪些患者可从器官移植中实现最大获益。机器学习工具通过分析患者的临床特征、实验室数据、放射学和组织学数据的模式和变化为研究者提供信息,如移植后的护理、排斥反应的监测及移植失败的预测、移植物的病理学改变和其他合并症等。随着研究的不断深入,机器学习模型能够更好地利用健康数据,提供准确的预测和个性化的医疗护理。

相关论文信息:<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20231030-00202>