

全球首例移植基因编辑猪肾患者出院——

# 新一轮异种移植研究时代来了?

本报记者 张思玮 实习生 阚宇轩

据国外媒体报道,美国麻省总医院于3月16日实施了一例临床异种肾移植,患者术后恢复良好,已于美国当地时间4月3日下午出院。

“这是全球第一例接受基因编辑猪的器官移植并出院的患者。”华中科技大学同济医院器官移植研究所教授陈忠华在接受《医学科学报》采访时说。

器官短缺是全世界面临的共同难题,在我国尤为严重,其中肾脏最为短缺。人的肾脏是最好的移植器官,但来源十分有限。

近年来,科学家一直寻求人工器官以外的解决方案。随着基因编辑技术的进步和完善,沉睡了30多年的临床异种移植研究被提上了日程。记者发现,近3年来,国内外共检索到10例脑死亡遗体用于异种器官移植的亚临床研究案例报道和3例临床尝试性应用报道。

“这些研究预示新一轮异种移植研究时代的到来。”陈忠华说。

## 急性排斥反应仍是关键性障碍

据陈忠华介绍,由海南医学院第二附属医院、华中科技大学附属同济医院器官移植研究所和四川中科奥格三家研究机构组成的专家团队,在多年大量猪到猴的异种肾移植实验研究工作基础上,严格按照国家卫生健康委员会和器官移植发展基金会制定的“鼓励研究,审慎发展”的专家共识,分别于

2022年底和2023年中成功完成了2例基因编辑猪肾到脑死亡器官捐献后遗体的异种肾移植亚临床研究,观察期长达12天。

团队成员包括海南医学院第二附属医院教授王毅,华中科技大学附属同济医院器官移植研究所教授陈刚、郭晖,中科奥格首席科学家潘登科等40余人。

结果显示,在第一观察期(1~6天),现有的多基因组合编辑策略完全能够克服异种移植特有的超急排斥反应。脑死亡遗体的移植肾功能完全可以恢复到正常水平,包括维持正常的肌酐清除、产生足够尿量和维持水及电解质平衡。超声血液动力学显示移植肾血液循环良好。

“不过,若采用目前临床同种肾移植常规的免疫抑制治疗方案,不能完全克服第二观察期(7~12天)中逐步出现的急性排斥反应。”陈忠华解释称,包括抗体介导的排斥反应和细胞介导的排斥反应,其中还有NK细胞和巨噬细胞的参与。这提示,超急排斥反应被克服之后,逐步呈现的急性排斥反应仍然是异种移植长期存活的关键性障碍,值得进一步探索和研究。

陈忠华表示,上述国内外系列性、原创性研究工作总体上已经构成一座真正意义上的医学史里程碑。

## 科学研究不能一哄而上

采访中,记者了解到,上述项目于

2021年立项,并组织召开了全国伦理学专家参与的现场认证会,最终获得伦理委员会的批准。2021至2023年,该专家团

队从200多例真实器官捐献者中筛选出两例,其直系亲属同意在当事人完成器官捐献后,遗体参与异种移植前沿性研究。研究获得直系亲属的书面知情同意。

“捐献者和家属才是真正推动重大医学进步的幕后英雄。”陈忠华补充说,器官捐献严格按照脑死亡标准及流程进行。经过多次、反复判定,确认捐献者已脑死亡后,才实施器官捐献。两例捐献者捐出的4个肾脏,已成功移植给4位终末期肾脏病患者。一年多来,这4位病人肾功能均处于正常水平。整个器官捐献、获取和分配环节,严格按照国家标准,并通过中国人体器官分配与共享计算机系统实施。异种移植研究尽量不影响、不干扰正常的器官捐献。

“并且,医用猪管理、肾脏切除、移植手术、术后观察等相关操作,均在独立于医院主体建筑群以外的转化医学中心大楼中实施。该建筑中有一层楼专为防止异种移植人畜共患疾病而设计建造。实验过程中严格按照国家传染病防治法二类传染病防治标准实施封闭式管理,所有生物垃圾予以封闭运

输与焚烧。”陈忠华特别强调。

谈到研究的困难与局限性,陈忠华直言,维持脑死亡遗体,尤其是器官捐献和异种器官移植以后遗体的血液循环稳定,是相当困难和复杂的医疗活动。此项研究观察持续了12天,展示了现代临床医学的进步。不过,由于脑死亡遗体不可能长期维持在医学实验室中,因此,研究观察时间非常受限。而且可获得的案例极其稀少,不可能大规模实施。脑死亡遗体在病理、生理很多方面都与正常人不同,其研究结果不能完全解读为与临床相关。但即便如此,遗体仍然具备排斥异种器官的免疫应答能力。这也是该研究首次观察到的现象。

“异种移植是一个长期探索过程,要防止一哄而上地跟风。”陈忠华透露,因严格遵守科学的基本原则和规范,此前该团队一直坚持在研究期间不对外发布任何新闻类消息。新一轮异种移植研究和临床试验应用仍有很多问题没有真正解决。他表示,“美国同行在勇于探索、敢于创新上的智慧和勇气值得敬佩和学习”。

(上接第2版)

# 葛均波:介入医学如何进行“疏、堵、修”

特别是对于射血分数降低的心力衰竭合并二尖瓣反流(MR)患者,经导管二尖瓣修复术(TEER)治疗展现出了卓越的效果,甚至被欧美指南列为外科手术高危、解剖合适MR患者的适应证。

新一代TEER器械的性能提升、医生的学习曲线和手术时间的缩短标志着这一技术日益成熟。其中,ValveClamp作为世界首个经心尖二尖瓣夹合器,已在全国50多家医院超过400例患者中

推广应用,并取得了令人满意的效果。

全国多中心上市前临床试验CLAMP-2研究结果显示,急性成功率高达97%,1年有效终点率达87%,88%植入一个夹子,平均时间19分钟。同时,ValveClamp于去年9月获批上市,成为我国首个上市的国产二尖瓣反流微创介入治疗器械。目前,ValveClamp已经走出国门,为更多患者带来希望。

“尽管TEER疗效显著提升,日趋

接近外科手术水平,但当前仅少数二尖瓣反流患者适宜介入治疗,距离普及全患群的目标尚远。”葛均波表示,三尖瓣反流介入治疗虽起步稍晚,却进展神速。经导管三尖瓣修复技术的崛起,为心血管医生带来了前所未有的机遇。

此外,经导管肺动脉瓣置换与瓣中瓣置换(TVIV)等技术的持续革新与应用,也为经导管瓣膜治疗领域注入了新的活力。

“面对介入医学的广阔发展前景,我国积极制定介入医学发展策略,推动新技术、新器械的研究与创新,并构建新规范,以提升治疗手段的安全性、高效性、精准性及医疗服务水平。”葛均波指出,全介入治疗依然是介入医师们坚定不移的目标,同时外科手术将持续发挥其重要作用,为介入治疗提供坚实的后盾。随着技术的持续进步与完善,相信中国介入医学必将迎来更加辉煌的未来。



研究团队在手术中。受访者供图