

科学家进行首次人体试验 在人体淋巴结中培育“迷你肝脏”

本报讯 近日，在一项实验性治疗中，美国生物技术公司 LyGenesis 将供体细胞注射到一名肝衰竭患者体内。这标志着一种在人体淋巴结内长出“迷你肝脏”的实验性疗法首次进行人体试验。

这种疗法很不寻常，研究人员将捐赠者的健康肝细胞注射到肝衰竭患者上腹部的淋巴结中。几个月后，这些细胞将增殖并“接管”淋巴结，最终形成一个可以替代衰竭肝脏进行血液过滤的结构。

“这是一个非常大胆和令人难以置信的创新想法。”美国波士顿大学肝脏再生专家 Valerie Gouon-Evans 说。

LyGenesis 首席执行官 Michael Hufford 表示，3月25日接受治疗的患者目前恢复良好，已经出院。但英国爱丁堡大学肝病学家 Stuart Forbes 表示，医生需要密切监测患者的感染情况，因为后者需要服用免疫抑制药物，这样身体才不会排斥供体细胞。

美国每年有 5 万多人死于肝病。在疾病晚期，积聚的疤痕组织会阻止器官过滤血液中的有毒物质，并可能导致感染或癌症。肝脏移植可能有所帮助，但却面临供体器官短缺问题。美国每年约有 1000 人在等待移植时死亡，还有数千人因为病得太重而无法接受手术。

LyGenesis 表示，该公司的策略是通过喉部的一根管道输送供体细胞，将其注入肝脏附近的淋巴结。淋巴结能过滤体内的废物，是免疫系统的重要组成部分，也是培育迷你肝脏的理想场所。Hufford 说，因为全身有数百个淋巴结且接受大量血液供应，所以如果用少数几个培育迷你肝脏，其他的淋巴结依然可以继续发挥作用。

到目前为止，这种疗法已在小鼠、狗和猪身上有效。为了在猪身上测试这种疗法，研究人员限制了动物肝脏的血液流动，导致器官衰竭，并将供体细胞注射到淋巴结中。迷你肝脏在两

个月内形成，细胞结构类似于健康的肝脏。研究人员甚至在猪的迷你肝脏中发现了运输胆汁的细胞，而胆汁是肝脏产生的消化液。在这种情况下，他们没有看到胆汁酸的积聚，表明微型器官正在处理这些液体。

Hufford 说，有理由相信这些器官不会在淋巴结中无限生长。微型器官依靠衰竭肝脏发出的化学信号生长。一旦新器官稳定了血液过滤，它们就会停止生长，因为这时化学信号消失了。但他补充说，目前还不清楚这种迷你肝脏在人类身上会长多大。

Hufford 表示，该公司的目标是在 2025 年招募 12 人参加第二阶段试验，并在次年公布结果。该试验于 2020 年获得美国监管机构的批准，不仅将衡量参与者的安全性、生存时间和治疗后的生活质量，还将有助于确定理想的迷你肝脏数量，以稳定患者的健康。进行这项试验的医生将在患者的 5 个淋巴结中注射肝细胞，以确定额外的器官是否

能提高手术的成功率。

然而 Forbes 表示，迷你肝脏可能无法缓解终末期肝病的所有并发症。目前，Forbes 已经成立了自己的公司，使用转基因免疫细胞治疗肝病。其中最严重的是门静脉高压症，由于疤痕组织的堆积压迫肝脏血管，可能导致颅内出血。

Hufford 承认，迷你肝脏并不能治愈门静脉高压症，但希望它们能提供一个权宜之计，直到可以进行肝脏移植。“这将是惊人的，因为这些患者目前没有其他治疗选择。”Gouon-Evans 说。

Hufford 说，该公司目前正在测试类似的方法，在动物的淋巴结中培养肾脏和胰腺细胞。Gouon-Evans 表示，如果肝脏试验成功，那么就值得研究一个人自身的干细胞是否可以用来产生淋巴结的种子细胞。她说，这项技术可以创造个性化细胞，捕捉肝脏中细胞的多样性，并且不需要免疫抑制药物。

(李木子)

术后感染可能主要由皮肤细菌引起

本报讯 近日，刚刚完成的一项针对 200 多名脊柱手术患者的研究表明，术后感染可能主要是由皮肤上的细菌引起的，而不是通过外部污染。

医院往往有严格的卫生标准，包括对手术服和设备进行消毒，以防止发生感染问题。但美国的一项研究发现，3%的手术患者仍然受到影响。

美国华盛顿大学西雅图分校的 Dustin Long 说，许多术后感染可能源于个体的皮肤微生物组，而不是来自医院的环境。

为了验证这一想法，Long 和同事收集了 204 名患者在接受不同类型脊柱手术之前和之后的皮肤拭子。

有 14 名参与者术后出现了伤口感染。在对致病微生物进行分析后，研究小组发现，其中有 12 例病例涉及的细菌在术前就已经存在于患者的皮肤微生物组中。

同样来自华盛顿大学西雅图分校的团队成员 Stephen Salipante 说：“实际上，我们遇到的所有手术部位感染都源于患者自身的微生物组，而不是从医院或手术室引入的病原体。”



可感染伤口的粪肠球菌扫描电镜照片。

图片来源：Science Photo Library/Alamy

研究人员预计，任何涉及切割皮肤的手术都可能会有类似结果。

他们还发现，在研究涉及的引发感染的微生物中，59%对于术前给所有患者静脉注射的抗生素具有抗药性，而注射这些抗生素就是为了预防这种感染。

“在手术前确定微生物组中的抗生素耐药性特征，可以针对每名患者量身定制抗生素治疗方案，以尽可能有效。”Salipante 说。

他说，未来的研究还可以探讨在手术前对人体皮肤进行消毒的最有效方法。

Long 补充说，尽管如此，清洁的医院环境和无菌的手术器械仍然至关重要。(李木子)

本报讯 澳大利亚莫纳什大学 Kim L. Good-Jacobson 团队近期提出 I 型干扰素在慢性病毒感染中诱导表观遗传上独特的记忆 B 细胞亚群。相关研究成果近日在线发表于《免疫》。

据介绍，记忆 B 细胞(MBC)是抵抗传染病的长期免疫的关键提供者，但在慢性病毒感染中，它们不能产生有效的保护作用。慢性病毒感染如何破坏 MBC 的发展以及这种变化是否可逆仍不可知。

通过急性和慢性淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒感染期间的 scATAC-seq 和 scRNA-seq，研究人员确定了慢性感染期间富含干扰素(IFN)刺激基因(ISG)的记忆亚群，该亚群通常与慢性感染相关的 T-bet+ 亚群不同。在感染早期阻断 IFNAR-1 可改变慢性 MBC 的染色质结构，降低 ISG 诱导的转录因子结合基序的可及性，并诱导优势 MBC 亚群发生表型变化，使 ISG 亚群减少、CD11c⁺CD80⁺ 细胞增加。然而，时机至关重要，MBC 在被感染后 4 周对干预具有抵抗力。

(柯讯)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.016>

独特的记忆 B 细胞亚群
I 型干扰素诱导表观遗传上