

异种移植重大突破是如何实现的

用剖腹产供体破解抗病毒感染难题

■长江日报记者李慧紫 通讯员常宇

11月29日,长江日报记者从华中科技大学同济医学院附属同济医院获悉,该院器官移植研究所陈刚教授团队在异种移植研究方面取得重大突破,首次在国内达到基因编辑猪肾移植在猕猴体内存活超过半年。专家透露,提供器官的基因编辑猪是剖腹产!原来,猪巨细胞病毒(pCMV)曾是研究“拦路虎”,此前近20例因此存活不过32天。去年,团队联合提供供体猪的企业通过剖腹产、人工喂养、洁净设施隔离,获取巨细胞病毒阴性猪,为此次长期存活奠定基础。

在全球范围内,器官短缺一直是一个严峻的问题。据世界卫生组织的数据,每年全球只有不到10%的器官移植需求能得到满足。在这样的背景下,基因编辑猪器官异种移植技术的发展,为解决这一困境带来了新的希望。

移植猪肾后5个月内
猕猴肾功能完全正常

手术中,先切除猕猴左肾,移植猪肾后再切除其右肾。今年5月10日,陈刚教授团队4人耗时3个多小时,成功将基因编辑猪肾移植在猕猴体内。过程顺利,猕猴出血量不到5毫升。

“在不断总结和改进的基础上,我们这次的操作很成功。”陈刚教授介绍,近5年来,他们团队集中实施了20余例新型基因编辑猪到猕猴的肾移植动物实验。

术前,团队就做了充分的准备工作。“我们提前8天开始筹备及预处理,对猪、猕猴隔离饲养,进行免疫学评估及诱导治疗等。”团队核心成员朱兰副教授告诉记者,猕猴术后获精心照料。团队成员对它关怀备至,饮食从术前饲料、少量水果转变为各类水果任其挑选。

同时,团队成员还很注重丰富实验猕猴的精神生活,特意在笼子侧面放了一面不锈钢圆盘镜子,猕猴对镜中影像“饶有兴致,经常揽镜自顾”。此外,它还享有小电视。播放动画片时,它常边吃边看、憨态可掬。不到3天,猕猴状态即恢复正常。术后一段时间,猕猴的肌肝酐经过短暂升高后很快恢复正常,之后长期维持在低水平。

日常,团队博士后及研究生们会对猕猴监测体重、尿量、蛋白尿、肝肾功能、血常规、电解质、免疫学指标,并且定期做病理研究等。在移植后5个月内,猕猴体内的移植猪肾功能完全正常,各项生理指标也基本正常。之后出现逐渐加重的蛋白尿,病理证实猕猴体内发生了新生异种抗体介导的慢性排斥反应。

剖腹产+人工喂养
“解决”猪巨细胞病毒

陈刚教授团队的异种移植研究最早可追溯至1998年。博士研究生期间,陈刚教授在导师陈实教授指导下,依托国家863课题支持,着手开展相关工作。当时,他们使用仅有单一转基因的供体猪进行异种器官移植实验,初步奠定研究基础。

2001至2005年,陈刚教授前往加拿大,在西安大路大学实验外科及器官移植实验室继续钻研。彼时该实验室有高表达人CD55基因的供体猪,猪肾

移植到狒狒获得当时最长的异种肾移植存活时间(75天),对异种移植的研究产生了重要影响。

留学归国后,陈刚教授主要做同种移植相关研究。近几年基因编辑技术进步,推动了异种移植研究的重启。2019年起,团队尝试用多种新型基因编辑猪开展异种移植研究。

猪巨细胞病毒(pCMV)曾是研究的“拦路虎”,目前所有抗病毒药对其都无效,自然环境下猪感染率超90%。携带病毒的猪肾移植到实验猴体内,在免疫抑制状态下,病毒会在一两周内激活、大量复制,损害移植器官内皮细胞。此前将近20例实验猴因此存活期不到32天。

陈刚教授团队去年察觉到问题后,迅速反馈到提供供体猪的成都中科奥格公司。这家公司付出诸多努力,采用剖腹产方式取出小猪,确保小猪刚出生时猪巨细胞病毒呈阴性状态。产后让小猪从传统的吃母乳喂养方式改为人工喂养,并将其置于洁净设施内进行隔离饲养。

如此精心培育,到今年5月,这批小猪顺利长至约20公斤。团队借此开展移植手术,为此次基因编辑猪肾移植在猕猴体内存活超过半年奠定基础。

有望移植给人
为进入临床研究打下基础

使用相应的阻断抗体是移植肾长期存活的必要条件。为此,团队进行了免疫抑制策略优化,获得效果良好的抗CD54抗体,并在术后每周注射,以此作为主要抗排手段,同时完善配套的免疫抑制措施,协同保障移植效果。

在不断总结和改进的基础上,今年5月10日,经过动物实验的伦理批准后,他们采用pCMV阴性的4基因编辑猪(GTKO/B4GalNT2KO/hCD55/hTBM)作为供体,将单个猪肾移植给猕猴,同时切除猕猴的自体双肾,通过改进免疫抑制方案,最终移植肾存活184天。根据目前国际相关标准,对于异种移植动物试验而言,存活180天即代表达到长期存活。

团队核心成员朱兰副教授介绍,团队正全力冲击国际认可的临床前标准,按要求一组8—10例实验,需60%移植案例存活超半年。目前团队已完成4例,其中2例存活超33天,计划今年12月份再做2例,持续观察至明年6月,期望达标,以迈向亚临床试验、申请国家批准开展早期临床尝试。

陈刚介绍,当下临床器官短缺严重,基因编辑猪器官虽初期效果或不及人器官,但对濒危、无适配器官患者,可能延长生命、缓解痛苦。从近景来看,基因编辑猪器官有望作为同种器官的补充。从远景而言,则有望随着技术迭代及移植效果的不断提升,从根本上解决器官来源难题。不过这个过程艰难漫长,需逐步摸索推进。

“此次异种器官移植为未来临床应用提供了宝贵的经验和数据。虽然距离临床应用还有一段距离,但随着科技的进步和基因编辑技术的应用,我们有理由相信,异种器官移植将为更多需要器官移植的患者带来希望。这一领域的每一步进展都是人类医学史上的一大步,我们期待未来能够克服所有挑战,实现这一革命性的医疗突破。”陈刚说。

国际异体器官移植 近年来重要研究进展

21世纪以来

异体器官移植尤其是猪肾移植技术取得显著进展。特别是在基因编辑技术的帮助下,将猪肾移植给人类成为可能。2011至2024年间,科研人员开展了一系列重要的科学实验并取得突破。

2011年

韩国首次尝试异种移植,将转基因猪的肾脏移植到食蟹猴身上。这是异种器官移植研究的早期尝试之一。

2021年10月

美国纽约大学朗格尼医学中心成功将基因编辑猪肾脏移植到脑死亡患者体内。这是异种器官移植领域的重要突破,标志着器官移植技术向临床应用迈进了一大步。

2022年1月7日

美国马里兰大学医学中心成功将一颗基因编辑猪心脏移植给一位终末期心脏病人,术后患者存活60天。这是全球首例猪心移植患者,被认为是异种器官移植的一个重要里程碑。

2023年

美国纽约大学朗格尼医学中心宣布,一位脑死亡者经双侧肾脏切除后,在体内原位植入一枚“基因改造猪”的肾脏,这枚猪肾已在其体内存活、发挥功能超过1个月。

2023年5月

中国科学家团队完成全球首例活体人异种肝移植手术,成功将猪肝移植到一位肝癌重症患者身上。患者术后没有发现超急性和急性排斥反应,肝功能恢复正常。这是全球第五例活体人异种器官移植手术,进一步推动异种器官移植进入临床阶段。

2024年3月16日

美国麻省总医院宣布,其移植中心外科医生团队成功将基因编辑猪肾移植到一名62岁男性体内。患者术后存活两个月。这是世界上首次将猪肾移植到活体受体中。

2024年4月24日

美国纽约大学朗格尼医学中心宣布世界第二例猪肾活体移植手术成功。该患者也是首位同时接受猪胸腺与肾脏移植的患者,还进行了心脏泵植入。

(整理:长江日报记者李慧紫)



35岁的网约车司机李劲鹤戴上头盔和爱车合影。
长江日报记者詹松 摄

长江日报讯(记者徐丹 詹松 通讯员孙亚云 范悠然)“从没想到普通人能在专业赛道上驰骋。”网约车司机李劲鹤说。11月30日,位于武汉经开区军山新城的武汉国际赛道再次迎来公众开放日。在众多自驾前往体验的市民中,有一位特别的体验者——网约车司机李劲鹤。

当天上午,阳光洒在繁忙的赛车场上,李劲鹤和表哥冷艺凡一同出现在赛道入口。他们驾驶的是一辆汉产新能源轿车东风风神E70,也是与李劲鹤相伴了近一年的网约车。

“从小我就喜欢车,一直有一个赛车梦。”李劲鹤身着纯白色夹克,与白色爱车交相辉映。遗憾的是,当天他因腰疼病发作,无法上场。李劲鹤站在赛道旁,眼中满是期待与遗憾。他转头看向表哥冷艺凡,说:“今天只能让表哥替我体验一把了。”

在准备上场前,李劲鹤习惯性地拿出抹布将爱车擦了一遍又一遍。“这款车机动性强,提速也很快,我对它非常有信心。”李劲鹤边说边为驾驶室的冷艺凡戴上头盔。

“非常有信心!”冷艺凡对着李劲鹤亮出OK的手势。

随着发车指令的响起,冷艺凡驾驶着东风风神E70与车队一起冲出了起点。引擎的轰鸣声、轮胎与地面的摩擦声交织在一起,奏响了一曲“速度与激情”的乐章。李劲鹤站在赛道旁,紧张地注视着每一圈飞驰而过的爱车,仿佛自己也置身车内。

“加油啊!”李劲鹤挥舞着手臂,大声为表哥加油助威。

在直线赛道上,冷艺凡驾驶着车,最高飙至140公里/小时。

赛道体验结束后,冷艺凡和李劲鹤兴奋地讨论着每一次转弯、加速、冲刺。“赛道宽、弯道多、难度大”“直道提速快”“很考验驾驶技术”……

“虽然我们的速度不算最快,但也足以让人血脉偾张。”李劲鹤说,他一天前刚满35岁,能在这个特殊的日子,在家门口的专业级赛道上感受“速度与激情”,也算圆梦了,这是最好的生日礼物。

李劲鹤是地道的武汉人,做过旅游,也在服装厂干过,最终因为喜欢开车,在家人的支持下选择成为一名网约车司机。

“武汉的新东西我都喜欢去体验,这样可以更好地向来自各地的乘客推介。”李劲鹤说,以后自己可以自豪地告诉外地游客,武汉不仅车造得好,有无人驾驶汽车,更有一条可以媲美F1赛道的国际赛道,市民都能去体验。

这次未能上场,李劲鹤还特地存了一次体验的机会在组委会。他说,等自己腰好了以后,一定再来一次。

『从没想到普通人也能在专业赛道上驰骋』
网约车司机兄弟国际赛道圆梦



讲文明 树新风
长江日报公益广告

一个环保袋 就是一片绿

一个塑料袋埋在地下需要大约200年才能腐烂,

严重污染着我们的环境,希望大家都能重复使用。