陈忠华

潘登科

2022年1月10日，在美国马里兰大学医学中心，科学家完成了全球首例基因编辑猪心脏移植入人体的手术，开创了异种器官移植领域的又一先河。该手术成功避免了器官移植后的超急性排斥反应，但57岁的晚期心脏病患者大卫·贝内特还是于手术后约2个月因心脏衰竭去世。

据马里兰大学网站近期消息，著名医学杂志《柳叶刀》发表了关于这次手术的研究报告，给出了手术最终导致心脏衰竭的可能原因，包括抗体介导的排斥反应；静脉注射的免疫球蛋白可能对患者心肌细胞造成损害；移植的猪心脏中可能带有猪巨细胞病毒。

那么，这位患者不能长期存活是否代表该次“异种器官移植尝试”是失败的？以上三种可能导致异种器官移植者死亡的问题在未来能否被克服？“猪器官”何时能为人类所用？

日前，华西都市报、封面新闻记者带着这些问题，对话华中科技大学同济医学院附属同济医院教授、主任医师、器官移植专家陈忠华，四川省人民医院器官移植研究所副所长、中科奥格生物科技有限公司创始人潘登科。

# 全球首例猪心脏移植患者死亡原因公布

## “猪器官”何时才能为人类所用？

### 跨世纪的进步 靠“猪心脏”支撑约60天

“这是一个非常原创性、跨世纪的进步。”采访中，陈忠华表示，本例手术的患者作为世界上移植基因编辑猪心脏的第一人，存活了约60天，而且前47天“猪心脏”运作良好，在以往是难以想象的，“他如果是一个正常等待心脏移植的病人，结果会好一些。”

陈忠华认为，这场手术可以称得上是写入医学史的事件，“该手术克服了几个重要问题。第一，复杂的手术本身；第二，转基因猪器官可能造成的超级排斥反应；第三，患者非常复杂的病情。在这种情况下，医疗技术帮助他撑了约60天，这是现代医疗综合实力的体现。”

“世界上第一例人与人之间的心脏移植手术进行后，病人只活了18天。异种心脏移植的各方面难度更大，但这位病人活了约60天。”潘登科的观点和陈忠华一致，潘登科表示，这场手术将会成为基因编辑猪异种器官移植研究中的重要参考。据悉，这场手术的相关论文已于去年在顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》上发表，文中详细叙述了这场手术前后的细节。

### 注射免疫球蛋白 可能是患者病情加重的原因

“《柳叶刀》本次研究分析给出的三种可能原因是较为常见的。”潘登科表示，尤其是抗体介导的排斥反应和猪巨细胞病毒问题，都在预料之中。

“异种器官移植克服了超急性排斥反应后，接着面临的问题就是抗体介导的排斥反应。就如本次‘猪心脏’移植后出现的内皮损伤问题，当人的血液流至猪器官的血管里，人血液里的抗体就可能会和猪血管内皮的抗原结合，发生排斥反应。”潘登科说。

而对于猪巨细胞病毒问题，潘登科解释：“其实不仅仅是猪器官，包括人身上也都会携带一些病毒，在自然环境中，大家都不是无菌动物。平时这些病毒和生物是共存状态，但在进行器官移植的情况下，患者需要使用免疫抑制剂保持低免疫状态，它们就可能会增殖、发作乃至危害人体。”

此外，陈忠华表示，本次“静脉注射免疫球蛋白”可能导致的问题可以归类为“失误”，是一个很大的教训。因为在同种器官移植手术后，为患者注射这类免疫球蛋白，以达到抗感染、缓解排斥反应等目的是很普遍的，“患者用了（免疫球蛋白药物）以后，病情就开始一路加重，用这个药的时间是一个转折点，说明在这种情况下，该药是不能用的。”

工作人员“全副武装”地接触基因编辑猪。

### 推进异种器官移植 攻克“抗体介导问题”是关键

那么，本次《柳叶刀》研究报告提到的这三类问题，在未来的基因编辑猪器官异种移植尝试中能否避免？

陈忠华认为，目前看来，本次公布的后两种原因都是可以避免的，比如免疫球蛋白不是治疗必需品，避免注射即可。而第一种原因，即抗体介导的排斥反应则需要学界各领域科研人员努力攻克。这类排斥反应其实是器官移植界的“老问题”，在人与人之间的同种器官移植手术中也会面临抗体介导的排斥反应，这也是异种器官移植技术落地进程中的“必答题”。

“目前，我们解决的是猪特有的糖抗原，可能还存在我们未处理的其他抗原，这也许是我们未认识到的新抗原，所以要重新找特异性的抗原，避免移植过程中的抗原抗体反应。这就需要回到实验室去，从分子免疫学层面上进行研究，可能会推迟整个异种移植的临床应用。不过这不算是难以解决的问题，只是需要一些时间。”陈忠华说。

当找到了引起排斥反应的抗原，就可能需要进行免疫抑制剂研究或供体猪基因编辑研究，想办法抑制抗体介导的排斥反应。“基因编辑猪经过将近30年的研究，应该说排斥反应方面的大问题都已解决，现在要做的就是一方面进一步优化免疫抑制方案，另一方面继续对供体猪进行基因编辑研究，想办法把引起此类排斥的问题从源头去掉。”潘登科给出了该问题的解决方法。

另外，潘登科表示，通过控制供体猪的饲养环境、生产过程，对其进行净化，则能解决“猪器官”携带猪巨细胞病毒的问题，“我们2022年建立的超洁净DPF设施就是为了应对这个问题。另外，我们还会结合药物、疫苗等方式，以综合的手段来‘剔除’猪可能携带的病毒。”据悉，该DPF设施能为供体猪提供相当于医院手术室级别的超洁净级环境，保证它们在培育过程中不受外界病原微生物等因素的侵袭。

潘登科团队培育的基因编辑猪。

### 缓解“器官紧缺” 基因编辑猪肾脏或最先惠及人类

根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。美国约有11万名正在等待器官移植的病人，平均每天就有17人在等待器官移植时死亡。而我国的器官移植缺口也很大，2020年就曾有报道提到，我国每年约有30万人在等待合适的器官，但每年器官移植数量仅约2万例。

基因编辑猪器官投入使用，无疑是缓解“器官紧缺”的有效方式之一，但人类离真正用上“猪器官”还有多长的路要走？

潘登科预测，基因编辑猪肾脏的移植或许会在今年率先在美国进入临床试验阶段，“美国一个团队已经在招募志愿者了，正等待美国食品药品监督管理局的最后审批，他们完成临床注册的信息都已公示，可能今年底就能进入正式的临床试验。”

另外，作为中国研究异种器官移植基因编辑猪的领先团队，潘登科团队在经过近15年的摸索研究后，进行了一系列工作，包括培育基因编辑猪、临床前试验、探索新型免疫抑制剂、设计适合异种移植的免疫抑制方案、培育出符合生物安全要求的供体猪……目前，团队正在为进入临床试验做准备。“现在我们进行的工作就是，通过实验收集各类数据和结果，向国家监管机构提交临床试验申请。”潘登科表示，团队已设计了非常明确的临床前及临床方案。

据潘登科介绍，过去4年内，团队已在试验猴身上进行了近50例基因编辑猪器官移植手术，覆盖肾脏移植、心脏移植、肝脏移植、胰岛移植、皮肤移植等各方面。而且，团队培育出的供体猪能在修改更少基因的情况下与国外供体猪媲美，“比如，国外需要修改10个基因，我们修改7个就可以了。”

此外，潘登科分析，最早能为人所用的或许是“猪肾脏”，而非近日引起广泛关注的“猪心脏”。他解释，虽然猪心脏和猪肾脏同属大器官，利用基因编辑猪进行培育的难度一致，但因为心脏移植风险更高，这类试验要求更加谨慎，研究进程会慢一些，“去年进行的猪心脏移植只是一个特殊的机会，离正式进入临床阶段可能还有两年左右。”

华西都市报-封面新闻记者 谭羽清
部分图片由被访者提供