

## ◆特邀专稿◆

## 临床异种移植百年进展(述评)

陈忠华<sup>1\*\*</sup>,孙煦勇<sup>2</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所,湖北武汉 430030;2. 广西医科大学第二附属医院移植医学中心,广西移植医学工程技术研究中心,广西器官捐献与移植研究重点实验室,广西南宁 530007)

**摘要:**美国最近连续报道 4 例基因工程猪供给人的异种器官移植,这些进展打破了异种移植临床研究领域近 30 年的沉静。尤其是实验性的猪心脏移植取得初步成功,引发了广泛的关注。异种移植面向未来的临床应用迈出了关键性一步。这 4 个案例,无论是创新精神、技术进步、审批流程,还是伦理学的同步跟进,都值得我国同行学习和借鉴。30 年来,基因工程(GE)动物器官已经能在非人类灵长类动物(NHPs)模型中长时间存活。这些实验中,预存抗体、补体激活、凝血状态等机制参与的超急性排异反应基本上得到有效控制。异种移植已经达到临床应用的起跑点。然而,未来仍然有四大问题需要解决:免疫排斥、生物安全、跨种适配和伦理心理。本文简要概括临床异种移植百年来的主要进展,其困难程度可见一斑,但希望和探索从未终止。

**关键词:**异种移植 基因工程猪 心脏移植 肾脏移植 器官移植

中图分类号:R617 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2022)03-0411-05

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20220720.002

最近,美国连续释放 4 例猪供给人的异种器官移植重要信息<sup>[1-3]</sup>。这些临床级别的最新进展,彻底打破该领域临床研究持续 30 年的沉静。尤其是 2022 年 1 月 7 日,美国马里兰大学医学中心将一颗来自 10 个基因被编写的猪的心脏,直接移植给了一位生命濒危的终末期心脏病病人,术后病人存活 60 d。该系列医学突破引发了广泛的关注。该研究进展表明异种移植面向未来的临床研究迈出了关键性一步。正如漫长的星际旅行一样,这是医学进步的一小步,但

却是人类进步的一大步。这 4 个案例,无论是创新精神、技术进步、审批流程,还是伦理学的同步跟进,都值得我国同行关注和借鉴<sup>[4,5]</sup>。

近 30 年来,异种移植实验研究进展较快,但临床研究一直处于停滞状态。基因工程(GE)动物器官已经能在非人类灵长类动物(NHPs)模型中长时间存活。这些实验中,预存抗体、补体激活、凝血状态等机制参与的超急性排异反应基本上得到有效控制。很多专家认为,异种移植离临床应用就差临门一脚,关

收稿日期:2022-04-02

## 【作者简介】

陈忠华(1954-),男,长江学者特聘教授、教育部二级教授、主任医师,中国人体健康科技促进会器官与组织捐献专业委员会主任委员,中国器官捐献与分配工作委员会副主任委员,《中华器官移植》杂志原总编,华中科技大学附属同济医院器官移植研究所原所长。从事器官移植基础和临床研究 42 年。E-mail:zc104126@126.com。

## 【\*\*通信作者】

## 【引用本文】

陈忠华,孙煦勇.临床异种移植百年进展(述评)[J].广西科学,2022,29(3):411-414,422.

CHEN Z H,SUN X Y. One Hundred Years of Progress in Clinical Xenotransplantation (Review) [J]. Guangxi Sciences,2022,29(3):411-414,422.

键的问题是何时、何地,以何种方式逐步过渡到标准的“一期临床研究”。因为存在“跨物种传染病”的风险,所以异种移植直接在自愿者身上进行一期临床研究,这在很多国家都属于伦理或法规的禁区。然而,缺少这一步,任何新的治疗手段都无法证实其安全性和有效性,任何临床应用也就无从谈起。

## 1 异种移植百年历史上的4次破冰之旅

异种移植是医生前辈们最先想到的办法,是器官移植的“鼻祖”。17世纪,西欧就有医生尝试用羊的肾脏来挽救尿毒症患者。1920年,以甫洛诺夫为代表的一些医生为了给病人注入“活力”,将黑猩猩等动物的睾丸切片植入老龄受试者的阴囊。此后10年,据不完全统计,有11 000多名医生参与了类似植入手术。其中,美国堪萨斯州一位名叫J Krinkley的异种移植推崇者,利用自家的私人电台招募到16 000多名受试者进行异种移植治疗,最终因为疗效不确切而被当局叫停和制裁<sup>[6]</sup>。

下面简要梳理异种移植史上4次破冰之旅。

### (1)第一次冰河时期。

1900-1914年,德国的Unger<sup>[7]</sup>初步尝试猴供给人的异种肾脏移植。

1914-1960年,异种移植经历了长达47年的“第一次冰河时期”,在此期间,大家同时开始探索同种移植的可能性。

1960-1970年,在美国,有医生用猪或狒狒的肝脏,离体或在体灌注,治疗急性肝功能衰竭。50个肝昏迷的病人中,有20个恢复清醒。

1963年,美国的Starzl等<sup>[8]</sup>实施了6例狒狒供给人的肾脏移植,结果均不理想。

1964年,美国Reemtsma等将黑猩猩肾脏移植给6位病人。其中5位病人于4-8周内死亡,1位病人存活超过9个月,尸检结果显示该移植6位病人的肾脏基本正常<sup>[9]</sup>。

同年,美国Hardy等首次尝试黑猩猩供给人的异种心脏移植,术后仅存活2 h<sup>[9]</sup>。

1969-1973年,在美国,实施了3例黑猩猩供给人的肝脏移植。

同期,在南非,实施了2例灵长类供给人的心脏移植。

以上案例均以失败告终,并直接导致临床研究热情退潮。

### (2)第二次冰河时期。

1973-1984年,异种移植又经历了长达12年的“第二次冰河时期”,在此期间,同种移植技术及器官捐献得以快速发展,但供-需缺口仍然很大。异种移植研究再次回潮,但由于技术条件有限,屡屡失败。

1984年,美国洛杉矶,Bailey等给一名早产女婴做了狒狒心脏移植,女婴存活1周后死亡<sup>[9]</sup>。

1992年6月28日,美国匹斯堡,Starzl等<sup>[10]</sup>尝试狒狒供给人的异种肝脏移植,第1例于70 d后死于复合性感染,此后的第2例于26 d后死于胆道并发症腹膜炎。

1992年10月11日,在美国,因等不到同种肝脏,另有一家医院尝试将猪肝临时移植给一位暴发性肝昏迷病人,病人完成移植24 h后死亡。

以上4例异种移植尝试的失败,引发了不少争议,最终直接导致异种移植临床应用被停止。这一停就是30年。

### (3)第三次冰河时期。

1992-2021年,异种移植进入长达30年的“第三次冰河时期”,在此期间,虽然同种器官捐献和移植都得到充分发展,但器官仍然供不应求。基因工程技术被全面突破和广泛应用,大量NHPs实验回答了人们最关心的两大问题:如何克服超级排斥反应和跨物种感染<sup>[11]</sup>。这些成就直接催生了“异种移植亚临床研究模型”问世。

2021年底,针对超级排斥反应,美国两组医生<sup>[1,3]</sup>先后完成3例将GE猪肾脏移植到人脑死亡遗体的异种移植研究,观察期为52-72 h。

临床前研究、亚临床研究、0-期临床研究这3个名词基本上是一个含义。脑死亡猪肾脏移植模型并非真正意义上的临床研究,而是一种建立在脑死亡=死亡前提下的临床前研究。脑死亡状态下的人体遗体,既类似于临床,又不完全等同于临床。但3例异种移植亚临床实验为推进异种移植进入真正的人体临床观察,提供了有限而难得的科学依据。

### (4)冰河快速消融期。

2021年9月25日-2022年1月7日,异种移植进入“冰河快速消融期”。

2022年1月7日,美国马里兰大学医学中心Griffith等<sup>[2]</sup>将一颗GE猪心脏直接移植给一位心脏病病人,接收者于术后第49天突然出现移植心脏舒张期心增厚及心力衰竭,经体外膜肺氧合(ECMO)等支持抢救无效,在征得法定监护人知情同意的情况下,

于术后第 60 天撤除生命支持。病理解剖没有发现明显的细胞及抗体介导的排斥反应迹象,但移植心脏从移植时的 328 g 增加到 600 g,其原因尚不明了,是否与猪巨细胞病毒(pMCV)感染有关仍不确定。

## 2 异种移植临床安全与临床研究之间相当于“先有鸡,还是先有蛋”的悖论

异种移植长期不能进入临床研究阶段,其主要原因是以下 3 个关键性问题构成了一个连环悖论:

(1) 因为有生物安全性问题,异种移植不能直接进入临床研究阶段;

(2) 因为 NHPs(如猴、狒狒、猩猩等)不能等同于人类,哪怕只有 1% 的基因差异,其实验结果再多、再好,也不能直接等同或代替人类临床结果;

(3) 没有直接在人体内进行的临床级别的安全性、有效性研究,又如何证明“临床安全有效”。

1998 年 2 月 8 日,美国以 F. Bach 为代表的保守派提出:成立新的异种移植立法委员会,以立法的形式暂停和延迟异种移植临床应用。此提案遭到以 D. Sachs 为代表的推进派的反对,他们提出:应当小心从事,而不是停止或延迟,因为已有很多病人在等待中去世<sup>[12-14]</sup>。

我国异种移植研究起步较晚,但近十年来发展很快,国家和社会投入都有不少。然而,如果不能进入临床,再大的投入都没有意义。

如何打破这一僵局? 美国纽约大学朗格尼医学中心(NYU Langone Health)Montgomery 教授团队曾于 2019 年提出:必须以脑死亡遗体作为过渡模型,填补 NHPs 与临床之间的空白。这一大胆的设计,在 2021 年底得以实现。这一模型的成功应用,是异种移植历史上的重要里程碑。

如何避免跨物种传染病风险? 针对猪可能传播疾病的潜在风险,美国这 4 例异种移植的器官均来自特殊环境下培育加筛选的无指定病原体(DPF)医用猪。作为一个潜在的临床医疗资源,GalSafe™,DPF 级医用猪,在 2020 年底获得美国食品药品监督管理局(FDA)的使用批准。这也说明 DPF 猪在生物安全性方面,达到了高级别的管控标准(包括内源逆转录病毒 C 阴性)。

## 3 猪心脏移植为何能取得重大突破

为什么选择猪? 第一,因为猪不是保护级动物,涉及伦理学的障碍相对较少。第二,猪主要脏器的大

小和人类基本接近。第三,猪的繁殖力强,生长周期短,适合于大规模培育。第四,我们对猪的基因有比较深的了解,而且已经精准掌握了猪基因的改良和编辑技术。第五,猪与人的基因关系相对较远,从而减少人畜共患疾病的风险。

为什么首选心脏移植? 因为没有太大的生物适配性问题,只有尺寸大小和泵血力度的问题。心脏基本上不承担人体内分泌和新陈代谢功能,相对容易获得成功。肾脏既有排泄功能也有分泌红细胞生成激素的功能;肝脏更复杂,参与人体各种新陈代谢,以及各种蛋白质和酶的合成。相对而言,心脏承担的功能比较单一。

目前,美国马里兰大学医学中心的心脏异种移植已经取得 4 个方面的初步成功:第一,成功完成猪心脏移植到人体的手术;第二,完全克服了超级排斥反应;第三,猪心脏的血流量、流速、压力符合人体血液循环动力学要求;第四,只要免疫抑制方案使用得当,猪心脏完全可以在人体内发挥功能。

异种移植优势显著。因为这样的器官可以批量生产,供给不受时间、地点限制。人捐献的器官虽然是最理想的,但是数量确实有限,而且什么时间、什么地点有适合的器官,没办法确定。尽管人工机械心脏也有这些优势,但是需要电池和充电。

## 4 亟待解决的四大问题

异种移植刚刚到达临床应用的第一站,未来仍然有四大问题需要解决:免疫排斥、生物安全、跨种适配和伦理心理。

移植手术后的急性排斥反应和慢性排斥反应是否能得到很好控制,现在还不清楚,需要长期的观察。一般急性排斥反应的高发期是接受手术后的 3 个月内。如果没有控制好,即使 3 个月过后,急性排斥反应也随时有可能发生。生物安全问题,是指医用猪心脏是否会给人类带来猪的病毒和细菌造成的危害。跨种适配问题,是指医用猪心脏是否能够与人的机体一直保持大小尺寸合适的问题,比如移植后的猪心脏是否会停止生长,还是继续生长;如果继续生长,会不会挤压胸腔,导致血压过高或过低,血液出量过大或过小等问题。这些都还不清楚,有待观察。美国这 4 例异种移植手术本身,给伦理学提出了新的课题。在安全、有效、科学、理性、可控五大前提下,将 DPF 猪器官用于人体,基本上不会有特别大的伦理学障碍。但是从心理学上来说,总会有人不愿意接受动物器

官。总有一天,既无血型,又无需组织配型的量产通用型 DPF 医用器官会成为现有资源体系的补充性、替代性资源之一。

## 5 展望

综上,历经百年,4个阶段的破冰之旅,异种移植终于安全抵达临床应用的第一站。尽管异种移植仍将面临免疫排异、生物安全、跨种适配、伦理心理四大挑战,但猪作为医用型动物的时代已经来临。我国器官移植临床应用技术已经达到国际先进水平,GE猪的研发和生产能力也接近国际先进水平,但基础研究和成果转化没有得到足够重视,目前仍停滞在 NHPs 实验阶段,技术准备和伦理听证也必须尽快跟上。国家卫生健康行政部门应尽快出台相应政策法规的指导意见,严格审查与异种移植临床相关的科研计划,防止一哄而上,盲目跟风。

### 参考文献

- [1] PORRETT P M, ORANDI B J, KUMAR V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model [J]. *American Journal of Transplantation*, 2022, 22(4): 1037-1053.
- [2] GRIFFITH B P, GOERLICH C E, SINGH A K, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387: 35-44.
- [3] MONTGOMERY R A, STERN J M, LONZE B E, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386: 1889-1898.
- [4] PIERSON III R N. Progress toward pig-to-human xenotransplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386: 1871-1873.
- [5] PLATT J L, CASCALHO M. The future of transplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387: 77-78.
- [6] TILNEY N L. *Transplant: From myth to reality* [M]. New Haven, London: Yale University Press, 2003.
- [7] UNGER E. Nierentransplantation [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1910, 47: 573.
- [8] STARZL T E, MARCHIORO T L, PETERS G N, et al. Renal heterotransplantation from baboon to man: Experience with 6 cases [J]. *Transplantation*, 1964, 2(6): 752-776.
- [9] COOPER D K C, BYRNE G. Clinical xenotransplantation: Pathways and progress in the transplantation of organs and tissues between species [M]. [S. l.]: Springer Cham, 2020.
- [10] STARZL T E, FUNG J, TZAKIS A, et al. Baboon-to-human liver transplantation [J]. *The Lancet*, 1993, 341(8867): 65-71.
- [11] SYKES M, SACHS D H. Transplanting organs from pigs to humans [J]. *Science Immunology*, 2019, 4(41): eaau6298.
- [12] 陈忠华. 异种移植[M]//夏穗生. 实用器官移植学. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1995.
- [13] 陈忠华. 异种移植[M]//夏穗生. 器官移植临床. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999.
- [14] 陈忠华. 异种移植: 历史现状及未来[M]//周光炎. 异种移植. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.

(下转第 422 页 Continued on page 422)

## Research Progress of Histone Modification and the Occurrence and Development of Epilepsy

KONG Deyan, WEI Jianyuan, LU Bingni, LAN Yuan, LUO Jiefeng

(The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China)

**Abstract:** Epilepsy is a chronic brain disorder caused by abnormal synchronization or excessive discharge of neurons in the brain. In nervous system diseases, epilepsy has become the second largest serious threat to human health after cerebrovascular diseases, and its pathogenesis has not yet been understood. Epigenetic mechanism is a way to regulate gene expression, and histone modification is one of the main epigenetic modifications. Abnormal histone modifications are closely related to the occurrence and development of epilepsy. The relationship between histone modification and epilepsy is reviewed in this article to clarify the relationship between them from the perspective of histone modification and provide new ideas for the prevention and treatment of epilepsy.

**Key words:** epilepsy; epigenetics; histone modification; histone acetylation and methylation; JMJD6

责任编辑:唐淑芬

(上接第 414 页 Continued from page 414)

## One Hundred Years of Progress in Clinical Xenotransplantation (Review)

CHEN Zhonghua<sup>1</sup>, SUN Xuyong<sup>2</sup>

(1. Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Organ Donation and Transplantation, Guangxi Transplantation Medicine Research Center of Engineering Technology, Center of Transplantation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China)

**Abstract:** Recently, four consecutive cases of genetically engineered pig to human renal and cardiac xenotransplantation had been sustainably reported in United States. These advances have broken the silence of clinical research in xenotransplantation for nearly 30 years. In particular, experimental pig heart transplantation has achieved initial success, which has attracted wide attention. The future clinical application of xenotransplantation has taken a key step. These four cases, whether their spirit of innovation, technological progress, approval process, or the synchronous follow-up of ethics, are worth learning and using for reference by peers in China. Over the past 30 years, genetically engineered (GE) animal organs have been able to survive in non-human primates (NHPs) models for a long time. In these experiments, the hyper-acute rejection reactions involved in the mechanisms of pre-existing antibodies, complement activation, and coagulation state were basically effectively controlled. Xenotransplantation has reached the starting point of clinical application. However, four major issues remain to be addressed in the future: Immune rejection, biosafety, cross-species adaptation and ethical psychology. The main progress of clinical xenotransplantation in the past 100 years has been briefly summarized in this article. The difficulty is obvious, but the hope and exploration have never ended.

**Key words:** xenotransplantation; genetically engineered pig; heart transplantation; kidney transplantation; organ transplantation

责任编辑:陆雁