

器官医学的发展现状和展望

张明熙, 赵强, 何晓顺*

中山大学附属第一医院, 广州 510000

摘要 器官是人体发挥独立生理功能的基本单元,也是各类疾病发生的场所。基于疾病器官目前缺乏精确医疗的现状,器官医学理念应运而生。回顾了器官医学理念提出的背景,探讨了器官医学的已有成果及器官医学对于多学科的推动作用,展望了器官医学将推动医学研究、医疗器械领域发展,促进创新药物研发,并与其他领域实现交叉融合的发展前景。

关键词 器官医学;无缺血器官移植;多器官维护;器官隔离治疗

器官是人体发挥独立生理功能的基本单元,也是各类疾病发生的场所。当今的医学研究与治疗的对象多基于个体整体或基于细胞、基因水平,前者过于宏观,后者又过于微观。由于缺乏成熟的离体器官培养技术及理念,导致在器官这一中观层面上的研究远远落后于微观和宏观层面的研究,制约了科研成果转化的效率。因此,建立器官水平研究与治疗平台是破解基础研究向临床转化难题的关键^[1]。

通过一系列技术突破,研发出多项中国原创的离体器官保护技术,实现了多种器官(肝、肾、心、肺、肠、脑等)离体后仍可长时间维持其正常生理功能,为在器官层面上开展精准研究与治疗提供了重要的平台支撑,在无缺血器官移植、器官隔离治疗、疾病器官药筛模型等原创技术突破的基础上,提出了器官医学理念。

器官医学弥补了当今医学研究与治疗方法学

上的缺陷,有助于实现医学研究思维和模式上新的突破,将有望产生一批现有医学研究手段尚未取得的研究成果,开发出具有广阔市场前景的创新产品,为中国在未来的国际战略竞争中抢占创新医学领域核心技术的制高点打下基础。也将对催生生命科学领域的器官医学相关新兴学科与产业,推动中国医疗医药产业技术升级,促进中国医学进入国际领先行列具有重要意义。

1 器官医学研究成果

1.1 多器官维护系统及离体多器官维护核心技术

2016年,何晓顺团队成功研发了具有自主知识产权的“多器官维护系统”(Life-X)(图1)。该系统可以模拟人体为离体器官提供血液及营养,在医学研究史上首次实现多器官在“离体状态”下长时间

收稿日期:2023-09-01;修回日期:2023-09-18

作者简介:张明熙,硕士研究生,研究方向为无缺血肝移植,电子信箱:zmx991026@163.com;何晓顺(通信作者),主任医师,研究方向为无缺血器官移植,电子信箱:gdtre@163.com

引用格式:张明熙,赵强,何晓顺.器官医学的发展现状和展望[J].科技导报,2023,41(19):160-165;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.

19.019



图1 Life-X灌注机器实物图

保持功能与活力^[2],有了Life-X,研究人员不仅可以在模拟的体内条件下进行器官的体外保存和培养,还可以在监测和评估器官功能的同时,对靶器官进行药物治疗,保证了单器官和多器官水平研究平台的建立。通过结合相关学科的进展,Life-X系统将具有巨大的发展潜力,可以推进器官水平的研究,并在将来转化为面向器官的研究和治疗的特有平台。

1.2 无缺血器官移植技术

多器官维护系统首先应用于器官移植领域。器官移植是终末期器官衰竭患者的有效手段^[3]。使用传统的技术移植的是“冰冻的器官”,器官从人体获取之后保存在冰水混合物中,而后移植入受者体内,在整个器官获取、保存和植入的过程中,器官会遭受冷热缺血损伤,因而由此产生的缺血再灌注损伤(IRI)被认为是器官移植的必然组成部分^[4],容易导致肝移植的广泛临床并发症,包括原发性无功能、早期移植物功能不全(EAD)、再灌注后综合征和非吻合口胆道狭窄^[5]。为了改善患者移植预后,扩大供体器官的使用,各种常温、亚常温、低温有氧机器灌注技术已经在临床试验中进行了测试^[6-8]。但目前冷藏后的常规肝移植(CLT)仍然是国际标准术式,并且所有机器灌注技术都是在供体肝脏冷藏一段时间后应用的,供体肝脏在机器灌注前后都会经历一段时间的缺血。在常温机械灌注的基础上,基于器官维护技术突破,为避免缺血再灌注损伤,改善移植结果,提高器官利用率,无缺血肝移植(IFLT)新技术应运而生,利用该技术能够实现移植期间,肝脏在被获取、保存和植入的整个过程中,不会中断常温、含氧的血液供应。并且已经有临床试验证明,在终末期肝病患者中,与传统方法相比,IFLT显著减少了术后早期移植物功能障碍与IRI

相关并发症的发生^[9-10]。此外,无缺血器官移植的概念也在肾脏和心脏移植中进行了验证^[11-12],展示了广泛的适用性。初步临床结果也显示了无缺血器官移植的安全性和显著的疗效。

1.3 人类疾病器官的体外养护技术

既往的科学研究局限于细胞、分子或者人体,随着科学的发展,科研工作者逐渐意识到对于疾病的研究不能局限于以往的模式,而随着器官医学理念的提出,全世界对于器官医学的研究正火速推进,呈多点突破态势。疾病器官的体外养护技术也逐渐受到全世界的关注。对扩展供肝进行体外灌注,肝脏评估达标后植入人体在移植界已经成为现实,大大提高了肝脏的使用效率,将废弃肝脏体外灌注3 d后植入人体在欧洲也已经成为现实^[13],在胆道损伤肝脏体外养护的条件下,通过胆道类器官修复受损的胆道的研究也已经实现^[14]。何晓顺则进一步对器官维护技术进行改进,成功实现了手术切除的疾病器官的离体养活,创建了真实人类疾病器官模型。目前已建立了心、肝、肾、肠等多种脏器生理及病理研究模型,从而构建既往动物实验难以、甚至无法模拟的人体疾病器官疾病模型,可涉及肿瘤(肝癌、肾癌、肠癌等)、感染性疾病(病毒性肝炎、肝硬化等)、慢性病(慢性阻塞性肺疾病、扩张性心肌病等)和代谢性疾病等多个领域。该真实疾病模型的突破有望为各类器官疾病机制的阐明、新型疾病标记物的筛查等奠定高效研发基础,并进一步成为新一代的新药研发平台,有望重构新药评价理论与技术体系,加快中国创新药物研发进程。

1.4 活器官腔镜、内镜培训系统

腹腔镜、内镜手术在过去几十年中有了显著的进步,并已成为治疗多种疾病的标准方法,相比于以往的开放式手术,腹腔镜、内镜手术有着减少术后疼痛,促进术后快速恢复,改善美容效果的优势。与开放式手术不同,腹腔镜、内镜手术有更高的技术挑战,例如,有限的触觉反馈、支点效应、对二维视觉的依赖,以及难以协调的手眼等,都导致了腹腔镜、内镜手术技能的学习时间长、学习难度大^[15-16]。为了帮助外科医生提高腹腔镜、内镜手术技术,国际上已经探索了各种模型,例如,基本的腹

腔镜、内镜手术技能可以在箱式模型中学习,而进一步复杂的程序可以通过使用尸体、虚拟现实(VR)、离体模拟器等无生命训练模型和活体动物模型来实现。但无生命训练模型存在成本昂贵、与实际的人体差异巨大,并且未能对活体组织中的特定事件进行逼真的模拟,例如,术中出血、胆汁渗漏等问题。而活体动物模型又存在着成本高、麻醉,以及伦理审查的问题。因此,迫切需要开发一种将各种训练模式最佳结合的腔镜训练系统^[17-18]。本团队基于器官医学的理念,利用常温机械灌注平台,研发了一个新的体外训练模拟器——Smagister,该系统能够将猪的腹部脏器在灌注机器中进行养护,维持猪腹部脏器的活力和正常生理功能,有助于外科医生在活的脏器上进行手术训练,并且能够实时模拟处理应对术中出血、胆汁渗漏等问题(图2)。Smagister融合集中了活体动物模型和离体模拟这2种模式的优点,扩展了培训领域,并为新手和资深外科医生提供了高保真腹腔镜训练模型。Smagister是当前高级手术中腹腔镜训练的合适平台,在未来外科领域的创新中具有很好的作用^[19]。

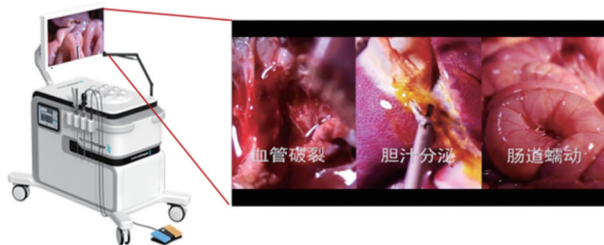


图2 Smagister腹腔镜、内镜训练系统平台

1.5 器官隔离治疗技术

器官隔离治疗技术是通过器官修复系统与介入技术融合,阻断器官的出、入血管,而器官的血流则由体外多器官维护系统替代,从而达到器官与人体暂时隔离而又维持其生理功能的目的。真正实现“哪个器官生病,只治疗哪个器官”的医学梦想。与传统的全身治疗相比,面向器官的治疗具有药物可以通过孤立器官中的循环直接连续靶向病变的优点;还可以增加病灶中的药物浓度,最大限度地发挥疗效,减少全身副作用的发生。该技术具有侵

入小、准确、高效、毒性小等优点,未来可能成为限制在一个实体器官中的某些疾病的首选治疗方法。目前已在临床试验中获得成功,通过该技术平台可对隔离器官实施精准给药,其他器官不受药物影响(图3)。

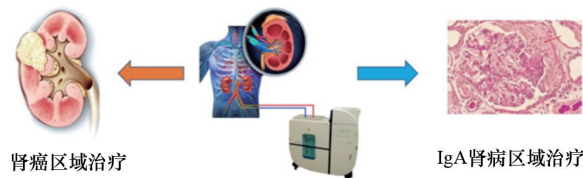


图3 器官隔离治疗技术示意

2 器官医学对多学科的推动作用

2.1 骨科

随着经济的发展,交通事故也是频频发生,治疗严重肢体创伤成为救治幸存伤员的重任之一,严重肢体创伤可致终身残疾,而伤员很多是青壮年,预期生存时间长,无论对伤员本人、家庭或社会都是沉重的负担。快速重建血循环是挽救严重创伤肢体的首要任务,但对于发生交通事故的伤员,从事故发生到应急处理再到转运至医院,所需时间较长,会导致错失最佳救治时机。基于自主研发的多器官修复系统改造为专用于肢体的灌注系统,能即时建立肢体的人工辅助循环,提高保肢率,甚至创新肢体移植技术相关技术。此外,离体肢体灌注也为研究肢体功能等提供了独特的平台。

2.2 泌尿外科

器官隔离治疗平台可通过介入技术使靶器官的血供与人体隔离,只针对患病器官进行保护并治疗^[4],例如,针对肾脏疾病就可以通过隔离治疗的方式对隔离肾脏实施精准给药,其他器官不受药物影响。有望针对肾肿瘤、急性肾损伤隔离治疗,提供新的研究平台和手段。这种方法可以显著降低治疗药物总剂量,并最大限度地降低全身毒性,器官隔离治疗为泌尿外科的疾病治疗提供了新的思路,未来有着巨大的应用前景。

2.3 胃肠、肝胆外科

利用已建立的手术切除的荷瘤肠管或荷瘤肝

脏等建立“人类真实疾病器官模型”。该模型采用全新的方法与理念,解决肝、小肠等功能及相关疾病模拟的关键问题,有望取得标志性原创成果;在研究器官发病机制的基础上,寻找新的诊断与治疗手段,建立中国原创、特色的基于人类疾病器官的研究,疾病诊断及药物筛选平台,为各类局限于器官的疾病的防治提供技术体系支撑。

2.4 神经内科

基于离体脑科学突破,利用独特的离体脑灌注平台,拟通过蛋白组、转录组、代谢组学等方法深入探讨其他器官缺血损伤对心脏骤停后全脑复苏的作用机制,寻找影响脑复苏的关键分子,并进一步设计影响该分子的靶向药物,促进临床应用转化。离体脑复苏模型的建立是独特的研究脑代谢及治疗的研究平台,对脑疾病基础研究相关课题均有推动意义。同时可深入探讨其他脑—人体的神经—多系统互作和整合调控原理。

2.5 重症医学

利用离体多器官维护技术突破,可与重症医学学科合作,研发心死亡供体腹腔局部区域灌注技术,有望显著提升心死亡器官捐献成功率,大幅扩大器官来源,并改善移植预后。此外,还将联合重症医学一起研发全生命支持系统,为各类终末期器官疾病提供人工生物器官支持,提高抢救成功率。

2.6 检验科

在器官离体条件下,器官医学通过建立的单一循环体系,不受其他器官的代谢干扰,受更少混杂因素影响,能够更精准地对肿瘤细胞生物化学性质改变及代谢异常进行研究,用靶向蛋白质组学和代谢组学技术精确定量恶性肿瘤在器官中产生的代谢分子及蛋白质分子,寻找特异灵敏的肿瘤标志物用于肿瘤的早期诊断和筛查,对提高患者的成活率意义重大。

2.7 影像科

人类疾病器官平台及器官隔离治疗平台技术将增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance, MR),甚至正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)与离体器官灌注技术结合,在离体器官

养护过程中,需要通过影像学技术帮助判断离体器官的状态以及血供,而器官隔离治疗平台则需要影像学的辅助去判断隔离器官的状态以及治疗效果,这将填补离体器官功能影像的空白,并为深入、实时、精准地了解正常或疾病器官功能,创新影像设备、创新造影方法的研发打下基础。

3 器官医学发展前景展望

器官医学理念是现有医学理念的拓展,是现有医学理念的延伸,能够改变既往人们的医学观念,使医务工作者、医学科研人员在看待疾病时从器官的角度去把握,对于产生疾病的器官能有更深层次的理解。器官医学理念将推动医学研究的进展,将有望产生一批现有医学研究手段尚未取得的研究成果,继而深入推动科研成果在医疗器械、创新药物研发及医学教育等领域转化,为中国在未来的国际战略竞争中抢占创新医学领域核心技术的制高点打下基础,这对催生生命科学领域的器官医学相关新兴学科与产业,推动中国医疗医药产业技术升级,促进中国医学进入国际领先行列具有重要意义。同时,器官医学相关产业有望催生一个千亿级的新兴市场,有助于提升中国在器官维度领域的研究水平,助力建立重大疾病的新药研发、疗效预测、机制探讨,以及个性化治疗的疾病防治一体化精准医学研究体系,引领器官医学研究领域的发展。

大多数疾病的发展通常仅限于一个独立的器官。如今,对于一个目标器官,仍然缺乏精确的医疗。随着器官医学理念的提出,人们对于疾病的认知将会更加精确,对于器官的认知将会更加充分。站在器官的角度认知疾病和治疗疾病,有助于增加对于疾病的充分理解,使得每一位患者都能从中受益,器官医学理念能够推动医学研究的进展,深入推动医疗器械发展,促进创新药物研发,并且多器官平台、无缺血器官移植平台、器官隔离治疗平台、器官疾病模型平台等与外科、病理学、药学、肿瘤学和生物工程领域研究成果相结合,将具有巨大的潜力和广阔的应用前景。器官医学有望成为医学发展新赛道,改变西医长期由西方国家引领的格局。

参考文献 (References)

- [1] Zhao Q, Nie Y, Guo Z, et al. The future of organ-oriented research and treatment[J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2019, 8(5): 502–505.
- [2] He X, Ji F, Zhang Z, et al. Combined liver–kidney perfusion enhances protective effects of normothermic perfusion on liver grafts from donation after cardiac death[J]. *Liver Transplantation*, 2018, 24(1): 67–79.
- [3] Morris P J. Transplantation: A medical miracle of the 20th century[J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(26): 2678–2680.
- [4] Eltzschig H K, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1391–1401.
- [5] de Rougemont O, Dutkowski P, Clavien P A. Biological modulation of liver ischemia–reperfusion injury[J]. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2010, 15(2): 183–189.
- [6] de Meijer V E, Fujiyoshi M, Porte R J. Ex situ machine perfusion strategies in liver transplantation[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1): 203–205.
- [7] van Rijn R, Schurink I J, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation: A randomized trial[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(15): 1391–1401.
- [8] Markmann J F, Abouljoud M S, Ghobrial R M, et al. Impact of portable normothermic blood-based machine perfusion on outcomes of liver transplant: The OCS liver PROTECT randomized clinical trial[J]. *JAMA Surgery*, 2022, 157(3): 189–198.
- [9] He X, Guo Z, Zhao Q, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept [J]. *American Journal of Transplantation*, 2018, 18(3): 737–744.
- [10] Guo Z, Xu J, Huang S, et al. Abrogation of graft ischemia-reperfusion injury in ischemia-free liver transplantation[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(4): e546.
- [11] He X, Chen G, Zhu Z, et al. The first case of ischemia-free kidney transplantation in humans[J]. *Frontiers in Medicine*, 2019, doi: 10.3389/fmed.2019.00276.
- [12] Yin S, Rong J, Chen Y, et al. Transplantation of a beating heart: A first in man[J]. *The Lancet Regional Health–Western Pacific*, 2022, 23: 100449.
- [13] Ceresa C D L, Nasralla D, Pollok J M, et al. Machine perfusion of the liver: Applications in transplantation and beyond[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(3): 199–209.
- [14] Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe O C, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver[J]. *Science*, 2021, 371(6531): 839–846.
- [15] Bang J Y, Arnoletti J P, Holt B A, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1027–1040.
- [16] van Dijk A H, Wennmacker S Z, de Reuver P R, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): A multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10188): 2322–2330.
- [17] Giger U, Frésard I, Häfliger A, et al. Laparoscopic training on Thiel human cadavers: A model to teach advanced laparoscopic procedures[J]. *Surgical Endoscopy*, 2008, 22: 901–906.
- [18] Wyles S M, Miskovic D, Ni Z, et al. Analysis of laboratory-based laparoscopic colorectal surgery workshops within the English National Training Programme[J]. *Surgical Endoscopy*, 2011, 25: 1559–1566.
- [19] Wang X, Zhang K, Hu W, et al. A new platform for laparoscopic training: Initial evaluation of the *ex-vivo* live multivisceral training device[J]. *Surgical Endoscopy*, 2021, 35: 374–382.

Current status and prospect of organ medicine

ZHANG Mingxi, ZHAO Qiang, HE Xiaoshun*

The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Abstract Organ medicine makes up for the shortcomings of current medical research and treatment methodology and helps to achieve new breakthroughs in medical research thinking and mode. It is expected to produce a number of research results that have not been achieved by existing medical research methods, so as to further promote the transformation of medical devices, innovative drug research and medical education, and develop innovative products with broad market prospects. It will lay a foundation for China to seize the commanding heights of innovative core technologies in the field of medicine in the future international strategic competition, which is of great significance for the emergence of organ medicine related new disciplines and industries in the field of life science, promoting the technological upgrading of China's medical and pharmaceutical industry, and promoting Chinese medicine to enter the international leading ranks.

Keywords organ medicine; ischemic-free organ transplantation; multi-organ maintenance; isolation treatment ●



(责任编辑 王微)