

附属中山医院继实施亚洲首例“心肝联合移植”后再创生命奇迹

多学科团队协作攻关完成高难度“同步换心肝”



本报讯 “感谢中山医院的医务人员，也感谢捐献给我珍贵的心脏、肝脏的供者及其家属，是你们给了我又一次生命。”5月28日，来自贵州、今年63岁的陈先生，在复旦大学附属中山医院一次手术、“同步换心肝”后，顺利出院。这是中山医院自2002年成功实施亚洲首例“心肝联合移植”后完成的第二例，截至目前全国也仅成功实施五例。

周密应对危重症挑战 “心肝联合移植”告捷

9个月前，陈先生因酒精性肝硬化、肝功能失代偿，并伴反复消化道出血来到中山医院门诊就诊，经多学科专家团队仔细分析病情后，提出肝移植治疗方案。但在进一步评估手术耐受性时，肝外科团队发现其患有冠心病，心功能不好，6年前就已反复出现活动后胸闷、气促、心前

区有隐痛的症状，1年前感到心脏愈发不适，稍有活动便出现症状，但始终未就诊。在中山医院心外科、心内科专家会诊讨论后，大家一致认为，若不解决心脏问题，行肝移植手术时会有很大风险：“若要接受肝移植，必须先治好心脏疾病。”心外科专家团队在查看了患者的各项检查报告后认为，患者为严重缺血性心肌病，冠脉三支血管全部闭塞，左室射血分数(LVEF)22%，不能行常规搭桥手术，要根本解决陈先生的心脏问题唯有心脏移植。肝外、心外专家团队经会诊仔细研判后，决定进行心肝联合移植。

按照国家卫健委、上海市卫健委的相关文件要求，在相关术前评估结果均符合手术要求后，将病人信息上传至中国人体器官分配与共享计算机系统(CORTS)，等待合适的供体分

配信息。5月7日，CORTS分配信息反馈，提示有合适的供体。中山医院立即通知陈先生入院，并同时派出专业团队出发获取供体器官。

“为了更快地为大创面、手术耗时较长的患者止血，在术前MDT讨论会上，心外科、肝外科、体外循环组、麻醉科、重症医学科、护理部、输血科、器官移植中心等各科室对此进行了反复研究，为的是确保当天手术各环节的顺利进行。”中科院院士、中山医院院长樊嘉表示，在做好疫情防控工作的同时，为病人提供始终如一的优质医疗服务，尽最大努力开展医疗救治，是中山医院的郑重承诺。

5月8日一早，各部门到位待命。根据工作群中供体心脏和肝脏顺利取出、转运和抵达的信息，心脏外科和肝脏外科手术团队严格掌控时间节点实施手术治疗步骤。中午11点50分，供体心脏和肝脏顺利送至手术室。心外科王春生教授、孙晓宁副教授争分夺秒投入到心脏移植手术中，切除病心、精细分离粘连部位，将同种异体心脏原位移

植，仅用了创世界纪录的耗时14分钟即完成心脏吻合。

在心外科团队顺利完成心脏移植后，樊嘉院士、周俭教授带领肝外科团队立刻切除已硬化变了形的病肝，并对供体与受体的静脉、动脉和胆管一一进行了吻合，恢复血流后，“移植肝”即有胆汁流出。

在多学科团队的“保驾护航”下，陈先生手术全程情况较为平稳，历经10个小时左右平安返回心脏外科监护室。5月10日，顺利拔除气管插管。5月21日，转回普通病房。在监护室及病房医护人员的精心诊疗护理下，陈先生恢复良好。

多学科协作精准施策 创新探索“中山模式”

复旦大学附属中山医院是全国最早开展器官移植的单位之一，也是国内唯一的完全依靠本院力量完成肾脏、肝脏、心脏和肺脏等大脏器移植的医院。多年来创造了一个又一个医学奇迹：1978年，普外科吴肇光教授等就为一例肝肿瘤患者施行了肝脏移植手术；自2001

年起，在樊嘉院士、周俭教授的带领下，中山医院肝移植团队走上了快速发展时期，先后成功完成了上海市首例成人-成人、上海市首例成人-儿童亲体活体肝移植，国际首例母女俩为受体的经典劈离式肝移植，亚洲第一例心肝联合移植，世界上年龄最大的肝移植手术；2014年完成亚洲首例机器人辅助活体供肝移植手术；2015年完成世界首例“利用切除的废弃肝脏行成人-儿童部分肝移植”。在心脏移植领域，2000年5月，我国年龄最小的“换心人”的成功，实现了中山医院心脏移植史上“零的突破”。近年来，中山医院已在心移植手术技术上建立了一整套精细化流程，术中対心脏保护研究更是不断取得突破。

此次心肝联合移植的成功开展，表明中山医院救治疑难重症病人具备了很高的综合诊治水平，充分体现了多团队协作攻克难关的技术能力，也为今后医院临床诊疗技术的不断创新应用提供了信心。

文 / 金晓璐 齐璐璐

新探索·新发现

基础医学院应天雷团队发现抗新冠全人源纳米抗体

新冠病毒已导致全球数百万人感染，目前尚无针对其的特效药物。因此，亟需开发安全有效的抗病毒抗体，为抗击新冠病毒提供新型药物和治疗方案。近期，复旦大学基础医学院应天雷团队在抗新冠抗体药物研发方面取得重要进展，发现了一系列抗新冠全人源纳米抗体，可靶向新冠病毒受体结合区上的五类不同表位。该成果于近日在《细胞》(Cell)杂志子刊Cell Host & Microbe上发表。

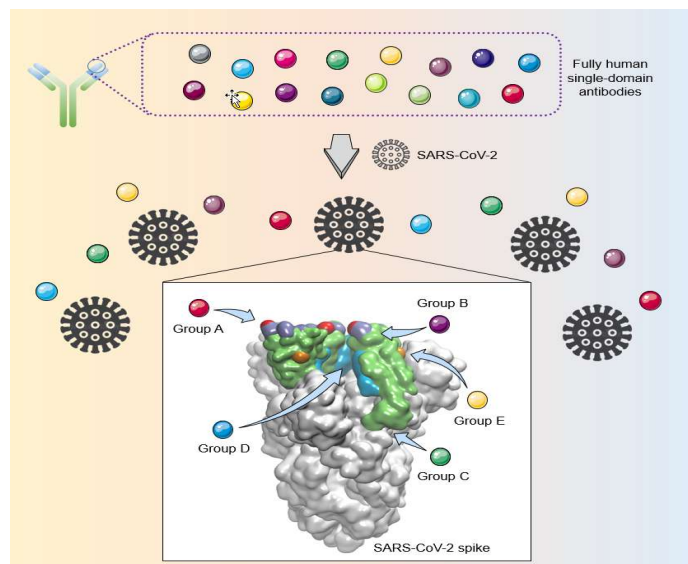
单抗药物生产周期长，成本高，多被应用于治疗癌症和免疫性疾病，用于治疗病毒感染的单抗少之又少。近年来，一类被称为“纳米抗体”的新型抗体由于分子量仅为单抗的十分之一，且生产成本低、性质稳定，逐渐受到制药行业青睐。然而，纳米抗体来源于骆驼或羊驼，即使人源化后仍然含有一定驼源成分，使得其人体使用存在安全隐患。为了解决这一问题，研究团

队近期与合作者基于合成生物学的理念开发了一种新技术，将全人源的重链可变区抗体骨架进行筛选重构，从而首次设计出基于天然胚系基因的全人源纳米抗体。研究表明，针对各种不同种类靶点的全人源纳米抗体均可具有皮摩尔到纳摩尔级的高亲和力，且兼具成本低、生产快、易于纯化等特点。值得一提的是，该类全人源纳米抗体由于体积小且理化性质优异，可开发为雾化吸入制剂，将大量抗体迅速输送到肺泡等病灶部位，理论上适合作为新冠肺炎等呼吸系统疾病的治疗。

利用这项新技术，研究团队成功筛选到针对新冠病毒受体结合区的数十株全人源纳米抗体，亲和力最低0.6纳摩尔，最高89纳摩尔。研究表明，这些抗体分别结合新冠病毒受体结合区上不同位置的五类表位。针对其中两类表位的全人源纳米抗体能够有效的中和新冠病毒，且

具有显著的协同效应。因此，这些全人源纳米抗体有望开发成有效的防治药物，应用于新冠肺炎的临床救治。

特别值得关注的是，其中两株可强效中和新冠病毒的全人源纳米抗体(n3088, n3130)靶向了病毒S蛋白三聚面上的一类特殊隐藏表位。此前，团队在流感病毒研究中首次发现了这类特殊表位，并报道了靶向此表位的全人源单抗m826(Cell Host & Microbe, 2017年10月刊封面文章)。该抗体不能中和H7N9禽流感病毒，但可通过ADCC效应实现极强的体内保护效果。该研究后续被多个课题组验证，并报道了针对此表位的一系列流感抗体(Cell Host & Microbe, 2019; Cell, 2019a; Cell, 2019b)。近期，团队又首次报道了可高效结合新冠病毒的全人源单抗CR3022(EMI, 2020)，该抗体在后续研究中也证实结合这类三聚面隐藏表位(Sci-



图为运用全人源纳米抗体技术成功筛选到靶向新冠病毒表面五类表位的高亲和力全人源纳米抗体。

ence, 2020)。CR3022是迄今为止发现的最广谱的冠状病毒单抗之一，提示该表位有可能成为新冠病毒的“阿喀琉斯踵”，靶向该表位的全人源纳米抗体也可能具有较好的广谱性。

基础医学院抗体工程与新

药研发课题组应天雷研究员为论文通讯作者，吴艳玲博士为第一作者兼共同通讯作者，李澄博士为第二作者。医学分子病毒学重点实验室姜世勃/陆路课题组、谢幼华课题组、张荣课题组等也对该工作做出重要贡献。