

科普

人工肾脏难题与破局曙光

李 旭

(中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027)

有个和技术有关的问题, 不知您有没有思考过? 同样是身体中的重要器官, 我们可以造出精巧耐用的人工心脏, 但为什么就造不出人工肾脏呢?

这背后的原因就在于: 肾脏每天承担的工作真的非常复杂!

心脏在本质上可以被理解为一个推动全身血液流动的水泵, 所以制作人工心脏只要能在合适的体积内保证供电使水泵顺利运转就可以了。

但是肾脏在本质上相当于一套非常复杂的过滤系统, 这套系统里边的各种过滤膜需要精准的去掉血液里的各种代谢杂质和多余水分, 同时维持住人体的水和电解质平衡。最难的地方在于, 这套系统需要保持每天24小时高位运行: 您要知道, 当血液流过肾脏皮质的时候, 每分钟会过滤产生100毫升的原尿, 一天大概是144升、每周能达到一吨; 但是这每天产生的相当于300瓶矿泉水数量的原尿, 还需要经过肾脏髓质重新分拣吸收, 这样才能把对身体有营养有好处的成分100%重新吸收回去, 而把对身体不好的有害成分随着多余的水分浓缩到不到两升的体积, 作为尿液排出体外。这背后的工作强度和工作难度有多大, 可想而知!

所以, 迄今为止, 在现实中一台能够暂时代替肾脏功能的体外透析机, 它的重量是100公斤、占地面积是一平方米, 功率是1.5千瓦, 每次透析的时间大概需要4小时, 而这4个小时需要用掉150升左右的透析液。而想把这么多的功能浓缩到一个和肾脏差不多大小, 还不能太重、不能太耗电、还能把透析液塞到身体里、并且24小时工作永远不能关机的人工肾脏里去, 这个难度的级别, 想想都会让人头皮发麻!

正因为肾脏承受的工作压力极为繁重, 所以当我们生活不规律、或者出现其他健康问题的时

候, 肾脏就很容易受伤、生病。

就比如说, 人体本身是有昼夜节律的, 所以一般到了夜里, 我们的血压会降低、尿量会减少。这样一方面能让我们不用起夜、睡得更安稳, 另一方面也能给辛苦了一天的肾脏一个稍微休息一下的机会。但是因为生活节奏太快, 生活压力太大, 熬夜的人越来越多, 很多人的昼夜节律都被打破了, 所以哪怕到了晚上, 我们的血压也非常高。这就让肾脏没了休息时间, 时间长了就很容易会出问题。

另外, 由于心脏每分钟泵出的血液里有20%会穿过肾脏, 所以和心脏还有血液相关的很多健康问题, 比如说, 高血压、高血脂、糖尿病、心脏病, 都有可能直接影响到我们的肾脏健康。

但是和肾脏有关的疾病, 初期基本都没什么明显症状, 也就很难被察觉和发现。真到了有症状的时候, 往往已经是肾脏受损严重、足以威胁到寿命和正常生活的中晚期阶段。

想要及时知晓自己的肾脏状况, 其实并不困难, 只要坚持每年定期体检, 通过验尿这个简单环节, 就能及时发现肾脏隐患、做到防患于未然。对于已经患有肾脏疾病的朋友们, 每年的体检中, 还应该格外注意心血管系统的健康变化, 以免肾脏压力过大、出现健康波动。

按照现在的医疗水平, 只要及早发现肾脏出问题的征兆, 我们完全可以通过早干预、早治疗, 延缓肾脏功能退化, 避免病人进入尿毒症阶段。这样就能最大限度地推迟病人需要进入透析治疗阶段的时间, 为患者赢得十年、二十年、三十年、甚至更多的机会和时间, 去经营他们自己的人生。

除了定期筛查和早干预, 近几年兴起的基因编辑技术革命, 为肾病患者点燃了一根希望的

火炬。

据世界卫生组织统计，全球大约有120万人需要肾脏移植，但仅有不到1/3的患者能等到合适的供体器官，其余人只能接受肾脏透析等治疗度过余生。科学家现在虽然依旧没有能力造出性能稳定的人工肾脏解决肾脏移植供体缺乏的难题，但通过对动物肾脏的基因编辑，或许可以通过“异体器官移植”的办法让更多人不需要透析，也能安全的生活。

今年的3月21日，美国哈佛大学麻省总医院的医疗团队完成了人类历史上首例基因编辑猪肾的人类活体移植。这次手术非常成功，新的肾脏在移植后不久就开始产生尿液。医生估计，患者很快就可以下地走路甚至出院了。

接受本次猪肾移植手术的是一名62岁的美国马萨诸塞州肾病患者。早在2010年，这位患者的肾脏就已经无法正常工作。但由于没有合适的肾源，他接受了长达7年的透析治疗。直到2018年，才终于等到了合适的供体，成功接受了标准的肾脏移植手术。遗憾的是，到了2023年，移植到他体内的新肾脏再次发生衰竭。重新恢复透析治疗的他，因为反复出现血栓等严重并发症，被各种治疗折磨得身心俱疲。

为了重新回归正常生活，这位患者接受了麻省总医院医生团队提出的“猪肾移植”方案。这一方案也顺利通过了美国食品药品监督管理局的“同情使用条款”批准。该条款允许对患有危及生命疾病的患者提供可能获益却未经批准的治疗方式。正是依靠着多方共同努力，第一颗通过基因编辑技术改造的动物肾脏，开始在活着的人类身体里正常工作。这项工作的成果很有可能为全

球数百万肾衰竭患者带来新生。

这次手术不是科学家第一次尝试在人体中进行猪肾移植。此前，在美国的纽约大学已完成过3例脑死亡患者的猪肾移植。其中一例在61天的观察期内，肌酐水平一直处于最佳范围，验证了猪肾人体移植的可行性。

但是，脑死亡人体和正常人体终归不同。脑死亡后的人体会对免疫系统形成压制，所以科学家很难了解正常人体对异种器官会产生哪些“真实”的反应。所以，这一次活体猪肾移植，将为进一步优化、改造移植方案奠定重要基础。

为了让猪身上的肾脏能满足移植要求，这头用于手术的猪经过了69处基因编辑。其中10处基因编辑属于标准方案，敲除了会引起排斥反应的一系列基因，又加入了人身上的补体抑制基因和抗凝基因，目的就在于尽可能提高猪的器官和人体之间的兼容性。其他的几十处基因编辑，则是为了消除猪体内的内源性逆转录病毒，以免这些在猪身上沉睡的病毒，移植到人体内后重新苏醒，为患者带来新的困扰。

除了肾脏，心脏和肝脏的异体移植也已经取得了激动人心的进展。在2022年和2023年，美国马里兰大学先后对两名终末期心衰患者进行了猪心脏移植，术后生存时间分别为2个月和6周。今年3月14日，我国的西京医院顺利完成了全球首例脑死亡患者的基因编辑猪肝移植。

相信随着越来越多异种大器官移植项目被批准执行并最终迈向临床，基因编辑、发育工程等最新生物学技术必将深刻改变医疗范式，迅速而深刻地解决诸多重大医学难题。(配套科普视频请搜索“李旭的散装生物学”科普账号)