

# 科学家成功「复活」一头猪

## 人类离死而复生还有多远?

### 1 “为器官移植的未来打开大门”

这是第一次有人能同时“复活”哺乳动物身体上的各个器官,有专家指出这项成果是“颠覆性”的。哺乳动物的细胞需要氧气和血液来维持活力,缺血后几分钟内,细胞内就会出现酸中毒和水肿,继而引发不可逆转的损伤。一般来说,哺乳动物的器官缺氧15分钟左右,就会彻底死亡。

这次实验中,塞斯坦团队在猪缺血缺氧一小时后,给猪注射了“复活药剂”,主要由猪血、人工血红蛋白、细胞需要的营养物质、抗氧化剂和防止细胞死亡的药物等多种化合物混合而成。这项研究共同作者之一、耶鲁大学医学院博士候选人张树培指出,这是对2019年猪脑实验中灌注液的优化和改良。

人工血红蛋白的携氧能力非常强。这次用于实验的是一个名为OrganEx的系统。OrganEx灌注液中,血红蛋白和血液比例是1:1,“这样细胞接受氧气的效率最高”。此外,灌注液中的抗氧化药物能用来抑制和缓解细胞损伤,“和针对单一器官大脑相比,这种系统对全身各种器官更具兼容性”。

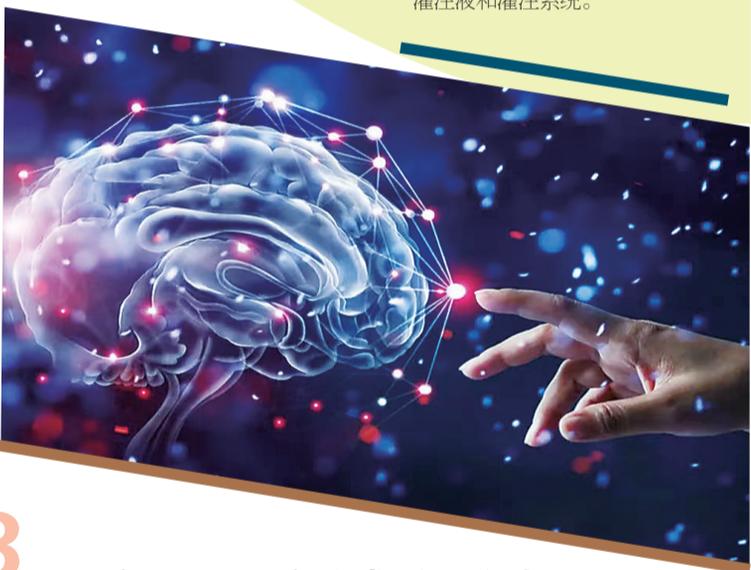
张树培指出,OrganEx组灌注后细胞受到的破坏更少,出血和组织肿胀的情况也较少,能实现灌注效率的最大化。OrganEx组猪的所有主要器官中,细胞功能都得到了更好修复。猪的肾脏细胞中,还出现了细胞增殖现象。

在她看来,让猪“复活”的关键是灌注系统OrganEx,这是一个由计算机控制的体外循环灌注系统。通过该系统,灌注液被注入猪全身的不同器官。这个过程中,实时传感器会监控重要的循环指标、代谢物和“与细胞修复相关”的信号通路,以便研究人员随时干预。该系统还包括氧合器和血液透析装置,能够保持灌注液中电解质和其他必需分子的稳定水平。

“这是实验最难的部分。”张树培说,OrganEx要更好地模拟全身器官的功能,以肾脏为例,OrganEx最重要的功能是“做交换”,将有毒的物质排出去,血红蛋白留下来,而系统需要通过“很好地控制”对应的血液动力学,来实现“更有效的交换”。

复旦大学上海医学院副院长朱同玉是国内知名的器官移植专家之一。他指出,实际上,在器官移植领域,早在上世纪90年代就有人开始尝试在灌注液中加入各种成分,不再使用单纯人血。因此这项研究的最主要意义是“在机械灌注系统设计、程序和控制方面又有了新的提升和进步,是一种综合性的优化”。

朱同玉指出,下一步,器官移植中灌注技术的难点是增加和不同器官的适配度,因为每个器官大小、血管的形态不一样。比如肾脏的血管“比筷子还细”,肝脏的血管中,肝动脉和静脉也有差异,心脏有很大的血管,因此对于这些不同器官,应配备更有针对性的灌注液和灌注系统。



### 3 “死而复生”是一个非常遥远的计划

对大脑研究而言,BrainEx是一个“新的开始”。

多年来,对人类大脑的专门研究由于伦理原因一直难以进行,而猪脑实验使大脑在体外可以完整地“存活”。张树培指出,以前研究仅限于死去动物的大脑切片,所以人类对大脑的精细结构缺乏了解。比如,大脑神经元和神经元间通过什么方式连接,具体的神经环路是怎样的?而现在,人类第一次能在三维条件下研究大脑。

对这些复杂神经网络的更深刻理解,有助于科学家进一步研究阿尔茨海默病、自闭症等脑部疾病的原理和测试药物。“我们相当于提供一个平台,可以在上面做一些药物筛选。”张树培说。

更重要的是,BrainEx实验可能帮助科学家们突破大脑研究中最敏感的问题:“意识”。

张树培解释,出于伦理的考量,BrainEx实验从根源上就隔绝了“意识的产生”,因为研究人员为猪注射了神经活动阻滞剂,可以阻止任何可能导致意识的神经相互作用,并配有脑电图时刻监测大脑活动。如果监测到任何意识活动,即脑电图显示不是一条直线,就会立刻结束实验。

在此前提下,为测试大脑细胞的活度,研究人员在灌注结束后将大脑切成300微米左右的薄片,通过对切片内神经元的电流刺激,观察是否有信号波

动,最后证明“单个神经元细胞是活的”。但张树培指出,意识一定诞生于“全脑神经元细胞之间的整体联动”。

因此悖论在于,如果人类想进一步理解大脑的本质,必然要触碰到的领域是:数百万个脑神经细胞和它们之间的数万亿个联结,是如何协同工作的?未来的某一天,人类将不愿止步于“复活”脑细胞,而是思想和性格,我们为此做好准备了吗?如果人类可以“创造意识”,那又会是一个怎样的世界?

对于OrganEx技术而言,这些讨论还很遥远。张树培指出,从细胞到组织、器官层面,以及整个身体的功能,要想实现“死而复生”,“这是一个非常非常远的计划”。

比如人体最重要的器官之一——肾脏,它的主要功能是产生尿液,但实验由于是低温灌注,可能对尿液产生了影响。事实上,实验中的猪心脏和大脑这两个重要器官也仅仅是恢复了“非常小部分”的功能,其他重要功能如心脑血管循环并未恢复。

张树培解释,出于动物实验的伦理审查等原因,灌注也是有时限的。“如果是延长灌注后,依然能促进对细胞的修复,在人类身上的临床试验可能就会提前,我们需要更多数据。”她还透露,在更短期,研究团队下一步计划把猪的器官“移植到另一头猪体内”,观察器官功能是否恢复。“至于在人体身上实验,可能至少10年至20年以后了。” 据《中国新闻周刊》

这是一头死去的母猪。

它已经死亡一小时。一种特殊的灌注液正被缓缓注入它的身体,在它的静脉和动脉中循环,新鲜的氧气也在其中流动。接下来的六小时中,研究人员很快发现,猪的心脏、肝脏、肾脏和大脑中部分细胞开始恢复功能与活性,猪体内的循环系统也逐步恢复。猪的心脏虽未完全恢复跳动,但可以扫描到电生理活动,说明它具有收缩能力。每个重要器官中,细胞对葡萄糖的反应都较强,说明它们正重启部分新陈代谢。整个过程中,人们还惊讶地观察到它的头、颈开始出现不自主的肌肉运动。而且,作为一只在医学上已死亡的动物,它并没有僵硬,也没有出现水肿和尸斑。

看起来,这头猪在缓慢地“复活”。

2022年8月3日,美国耶鲁大学医学院神经生物学家内纳德·塞斯坦团队在《自然》上发表了这一“复活”实验及其结果,引发广泛关注和讨论。上一次,相似的讨论发生在三年前,2019年4月,塞斯坦团队在猪死亡四小时后“复活”了它的大脑。这颠覆了多年来的固有观念:脑死亡是不可逆转的。

从大脑到全身器官,此刻,一个自然的疑问是:沿着这条技术路径走下去,人类未来是否可能实现真正的死而复生?



### 2 死亡真的可以逆转吗?

《自然》杂志2019年4月这期的封面上,画着一个巨大的沙漏,上下两端分别装有一个大脑。上面的大脑从表面看来纹路清晰,仍具有基本结构,但它正不断溶解分解成细碎沙子,坠入沙漏下端,这暗示着一个健康的大脑正在死亡。沙漏下端,细沙又不断聚拢,形成初具形态的大脑,说明大脑死亡正在逆转。这期封面的内容正是塞斯坦团队的猪脑“复活”实验,运用的系统是BrainEx,标题颇意味深长,叫作“逆转时间”。

死亡真的可以逆转吗?《自然》编辑部看到了这个实验背后更具争议性和颠覆性的议题。塞斯坦表示,以前研究结果表明,在个体宣布死亡后,几分钟内细胞就会经历一个死亡的过程。但我们所展示的是,细胞死亡是一个循序渐进的过程,其中一些过程可以被延迟,甚至逆转。

由多个国家专业代表、医学专家和多个专业协会共同制定的人类死亡单一性定义显示:“死亡是意识和所有脑干功能的永久丧失。永久性是指无法自发恢复且无法通过干预恢复的功能丧失。”

现在,最先被挑战的是“永久性”。专家们指出,如果未来将OrganEx用于临床,在血液和氧气被剥夺后,人的细胞将需要更长的时间才能达到“无法恢复”的程度,宣告个体死亡的时间点也将改变。

纽约大学移植伦理与政策研究主任布伦丹·帕伦特指出,未来确定新的死亡时点,需要基于两方面考虑:其一,在临床上,在某个人失血失氧的情况下,使用OrganEx系统恢复“器官的功能

能力”的概率是多少?如果只能恢复部分能力,这个人永远不会恢复“完全意识”或“永远无法从生命支持机器上下来”的概率是多少?其二,在价值观上,使用OrganEx后,如果恢复“良好功能”的几率为90%,但有10%的几率将在“复活”后永远离不开生命支持设备,该患者是否希望临床团队尝试挽救他的生命?如果最可能的情况只是恢复部分意识,“病人会想要这个吗?”

多位专家指出,未来在拯救和放弃之间,在挽留生命和器官移植之间,外科医生也将面临更矛盾的权衡。2019年猪脑实验结果发布后,凯斯西储大学医学院生物伦理学系名誉教授斯图尔特·扬格纳和哈佛大学医学院伦理学系主任仁秀贤在《自然》上共同撰文指出,BrainEx可能会加剧关于何时“将器官从捐赠者身体中取出并移植”的争论。

扬格纳等人认为,外科医生在捐赠者心脏骤停后有时使用体外膜肺氧合设备进行灌注,使供体器官在死亡后仍能恢复氧气和血液流动,以保证器官的健康。这里争议的焦点是:一些患者在接受体外膜肺氧合设备灌注后,大脑的功能可能会恢复。简而言之,医生应该何时从挽救一个人的生命转向为另一个人的生存而抢救器官?而“BrainEx可能会让事情变得更加复杂”,扬格纳等人写道。

专家们认为,BrainEx及随后的研究需要伴有“更公开的讨论”:哪些标准使某人有权获得器官捐赠?如何确保器官捐赠能够以“最小的争议”融入临终关怀?帕伦特强调,在任何情况下,都应该更优先考虑器官捐赠者的价值观和权利,而不是器官捐赠的可能性。