2014年至今,肺科医院已完成300余台肺移植手术,生存率国内领先

“看不见的创新”打破肺移植禁区

据文汇报 42岁的王女士因家族性肺间质纤维化发展至呼吸衰竭,在移植等待期间病情急剧恶化,只能靠呼吸机维持生命。好不容易等到供肺,供体又在千里之外,转运至少需要10小时。面对传统供肺保存6至8小时的时间极限,上海市肺科医院与国内企业联手设计研发的便携式恒温转运保存装置,将供肺“续航”时间延长近一倍,打破肺移植“时空困局”,为患者赢得生命转机。

肺移植是治疗终末期肺疾病的唯一有效方法,但因肺脏与外界相通,手术难度大、风险高、易感染、术后排异风险重重,生存率显著低于其他器官移植。作为国内肺移植领域领军者,上海市肺科医院以术前、术中、术后全链创新打破一个个生命禁区,不断刷新肺移植生存纪录。

自2003年起步,2014年至今,肺科医院已完成300余台肺移植手术,生存率国内领先,患者最长已活了近20年。从一只恒温箱到一袋营养液,从一个吻合口到一张免疫图,一个个看似不起眼的创新树起行业新标杆。

肺科医院院长陈昶教授表示:“每一台肺移植手术都是四五十人协作的生命战场,患者的生存密码就藏在每一个关键节点和无数个看不见的细节中。”在国家科技创新2030四大慢病重大专项和国家临床重点专科建设项目支持下,团队将用5年将肺移植生存率在目前70%至80%基础上再提高10%,达到国际先进水平。

一只恒温箱拨慢“生命时钟”

传统观念认为,供肺在0℃至4℃的冰水中保存可保持功能活性,降低移植后缺血再灌注损伤,转运途中用冰水混合物包裹成为行业惯例。但如此“保鲜”的时间极限为6至8小时,极大限制了供肺的远距离运输和手术安排。

近年来,陆续有研究发现,10℃恒温保存更有利于维持器官功能活性。2023年,加拿大多伦多总院发布相关临床试验结果。去年,美国厂商生产出4℃至8℃低温供肺转运装置,但价格高达上万美元。肺科医院肺移植团队决定自主研发,但难度远比想象中大。比如,国外的转运装置采用电池控温,而在国内电池无法带上飞机,如何“不用电”维持10℃恒温?经过与国内企业联合攻关,团队采用液态恒温材料与智能温度监测系统,实现36小时超长恒温,使供肺保存时间延长到12至14小时。

去年8月,这只形似车载小冰箱的转运恒温箱在肺科医院进入临床试验,为远在几千公里外的供肺拨慢了“生命时钟”,让处于生命倒计时的患者不再望“肺”兴叹。今年,第二代升级版转运箱已完成设计,正在申请专利,有望于年内投入临床。

一只箱子的“魔力”从转运路上一直延续到手术台。有着多年肺移植经验的陈昶对此深有体会:以前,受制于8小时极限,为和时间赛跑,双侧肺移植手术必须两边同时切开,出血量极大,犹如一场“浴血”奋战;而今,耳边的滴答声慢下来,手术室里的紧张氛围和环境大为改观,整台手术出血量仅为原来1/3至1/4。在该技术支持下,已有近50例患者重获新生。

一张免疫图逆转术后死亡

40岁出头的张先生是家里的顶梁柱,然而一种凶险的自身免疫性疾病“皮肌炎”却让他原本健壮的身体迅速崩溃——从确诊到呼吸衰竭仅一个月,急需接受肺移植。无奈的是,这类病人的免疫系统极度紊乱,术后不可避免会经历感染、排异等并发症,术后死亡率极高,几乎是肺移植的禁区。

有没有办法逆转命运?2022年起,陈昶团队与仁济医院风湿免疫团队结对,为重症皮肌炎患者绘制免疫全景图,从中找出诱发感染、排异的风险因子,通过药物干预精准调节排险,降低移植术后并发症发生率。目前,这张免疫图已帮助皮肌炎肺移植患者存活率提升至60%以上,未来目标是实现逆转——将术后生存率提高至90%。

事实上,在肺科医院完成的几百例肺移植手术中,有1/4属于抢救性肺移植,不少危重患者移植前已经上了ECMO。这些不堪一击的重症病人,如何经受住肺移植这样的生命大考?平衡好“免疫跷跷板”至关重要。

肺科医院胸外科主任赵德平教授介绍,尽管感染、排异“遭遇战”术后才会来,但并发症“阻击战”术前就已打响:获取供肺时,精确检测供体与受体免疫配型,评估排异风险,必要时通过药物或血浆置换清除患者体内风险因子;术中,回收患者出血、净化后回输,由此减轻异体输血副作用、降低排异风险;术前术后,多次为患者测免疫年龄,精准指导抗排异药物的用法和用量——如此绣花针式的精细管理,为一个个脆弱生命筑起免疫屏障。

一袋营养液突破供体瓶颈

临床上,供肺资源极其珍贵。然而,不少供肺因“先天不足”、质量不佳,或是在转运途中不慎受损而被弃用。但在ICU病房,岌岌可危的病人可能撑不过一个礼拜,无法等到下一个机会。能否让边缘供肺复苏再生,为迫切等待移植的危重患者赢得一线生机?

为此,肺移植团队大胆尝试对边缘供肺进行抢救性处理。通过体外循环系统模拟人体呼吸循环环境,为边缘供肺注入“生命营养液”,修复缺血损伤,清除炎症因子。在这个“器官修复站”,原本废弃的边缘供肺重获生机,达到移植标准。

让边缘肺“焕发活力”的关键在于营养液的配方,国外公司只随修复装置赠送几套,后续无法单独购买,相当于“禁运”,这倒逼肺科团队与企业联手自研。为验证各种配方的效果,团队做了大量临床前试验,将尽快实现国产替代。赵德平说:“采用国外成套装置,抢救一枚供肺大约需要30万元,一旦自主掌握营养液制备技术,边缘肺复苏成本有望大幅下降。”

继2020年获批“上海肺移植工程技术研究中心”,肺科医院肺移植中心又于今年入选国家临床重点专科。基于在供肺利用方面的前沿探索和卓越创新,该中心已发展成为亚洲肺脏移植供体维护示范中心和临床试验基地。 ■任荃

千亿减重市场迎来“中国方案”

全球首个GCG/GLP-1减重药打出上海首针

据文汇报 继6月27日国家药监局批准信达生物申报的胰高血糖素(GCG)/胰高血糖素样肽-1(GLP-1)双受体激动剂玛仕度肽注射液上市,用于成人肥胖或超重患者的长期体重控制,近日,复旦大学附属中山医院完成这一国产减重药的上海首针注射。

玛仕度肽是全球首个GCG/GLP-1减重药物,当前正陆续在国内多地上架。随着它的临床应用,千亿减重市场正式迎来“中国方案”。相比此前关注度颇高的“网红”减重针,玛仕度肽有何不同?解决困扰众人的肥胖问题,今后都能“针”服了吗?

一盒630元,内含两针

徐先生27岁,身高1米83,体重93公斤,BMI达到27.77,已有脂肪肝。由中山医院内分泌科主任医师李小英教授开具处方,徐先生成为玛仕度肽上海首批注射者。

“工作后越吃越胖,后来发现,运动减重也减不下来了。”徐先生说,他的父母也都较胖,父亲还患糖尿病,考虑到自己年纪轻轻已有脂肪肝,内心比较焦虑,下定决心来医院寻求改变。

“我国超重和肥胖人群持续增加,已成为影响国民健康的重要因素。”李小英告诉记者,正是鉴于国人肥胖问题日益严峻,国家卫健委等部门于2024年将“健康体重管理行动”新增纳入“健康中国行动”重点专项。

肥胖不仅仅关乎外貌,在医学界,肥胖是一种病,这点已成为共识。国家卫健委公布数据显示,我国成人超重肥胖率已超过50%。多项研究证实,体重异常(尤其是超重与肥胖)是高血压、糖尿病、高血脂、心脑血管疾病及部分癌症等慢性病的高危因素。2019年,由超重和肥胖引发的死亡已占慢性非传染性疾病相关死亡的11.1%。

记者注意到,对减重注射剂感兴趣的主要是年轻人群,而药品价格是他们的考虑因素之一。

徐先生是拿着处方,在中山医院附近的一家药房购买到了刚上市的玛仕度肽,一盒630元,内含两针。记者了解到,这是一款周注射制剂,一盒两针可覆盖两周的注射,一个月如果要注射4针,花费为1260元。

减重赛道会很“卷”

玛仕度肽是我国一类创新药。5月27日,一则重磅消息在全球医学领域掀起波澜:由中国科研团队主导、信达生物深度参与的肥胖治疗新药——玛仕度肽的III期临床研究(GLORY-1)成果在国际顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》全文在线发表。国际医学顶刊关注中国减重药物,一大原因正是玛仕度肽全新的作用机制及成效表现,有望重塑肥胖治疗格局。

玛仕度肽在全球首创GCG/GLP-1双靶点。通俗地说,就是作用两个靶点。在肥胖治疗领域,GLP-1靶点的价值已被广泛认可。作为重要的肠促胰素,GLP-1通过激活GLP-1受体,既能调节血糖,又能作用于中枢抑制食欲、延缓胃排空以减少能量摄入。大量真实数据表明,传统GLP-1受体激动剂可实现8%-12%的体重降幅,并改善血糖水平,成为目前应用广泛的肥胖治疗方案之一。

GCG靶点的研究则为肥胖治疗打开了新视野。GCG由胰岛α细胞分泌,其受体(GCGR)的激活可增强脂肪氧化、促进能量消耗,在改善肝脏脂肪代谢方面具有独特潜力。

其实,学界与产业界早已期待将GCG与GLP-1靶点联用,希望通过“抑制食欲+加速代谢”的双重机制,更全面地解决肥胖患者内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗等复杂代谢问题,突破单一靶点的治疗局限。在这一全球关注的研发方向上,来自中国的新药团队率先突破——玛仕度肽问世了!

正如玛仕度肽的III期临床研究牵头人、北京大学人民医院内分泌科主任纪立农教授所言:“玛仕度肽的临床研究结果在《新英格兰医学杂志》的发表,不仅代表对其科学设计与临床数据的高度认可,更回应了行业对革新肥胖治疗格局的长期期待,为全球超重或肥胖治疗提供了新的方向。这也代表着我国代谢领域新药临床研发水平已达到国际一流水平。”

再来看看此前已火爆全球的两款明星减重药。司美格鲁肽作为GLP-1受体激动剂被誉为“单靶点王者”,这是全球首个获批用于肥胖治疗的GLP-1药物,目前已有口服剂型选择。替尔泊肽则是GLP-1/GIP双受体激动剂,人称“双靶点先锋”,这是全球首个双靶点降糖药物。玛仕度肽的双靶点则与之不同。至此,随着国产“双靶新星”玛仕度肽的到来,减重代谢领域“三足鼎立”的局面正上演,为患者提供丰富选择。

业内人士坦言,预计很快有更多新药入场,这个赛道未来会很“卷”。

“躺瘦”时代还没到来

新药涌现,行业竞逐火热,对大众而言,是否意味着今后可以“躺瘦”?

以玛仕度肽为例。其此前的临床研究已带来不少令人激动的数据:使用玛仕度肽体重降幅达21%,降低肝脏脂肪含量超80%,腰围减少达11cm,颈围减少接近3cm,兼顾改善血压、血脂、血尿酸和转氨酶水平等多重代谢指标,还能降低糖化血红蛋白达2.15%……可以说,GCG/GLP-1双靶点机制展现出的优势,为我国“体重管理年”行动注入了国际前沿的科学动能。

不过,专家也谈到,药物疗法仅是肥胖防控的一环,需要与公共卫生政策协同构建综合防治体系,以更有效应对全球肥胖负担。

在问及“有那么多药物可选,更推荐哪一款”时,多名医生谈到:首推生活方式改变。

“专业的医生不会马上推荐药品,因为在减重的过程,更关键的是健康生活方式的重塑。如果没有回归到健康生活的轨道上,一旦停药,很容易反弹。在这方面,我们已经看到很多这样的例子。”一名医生同时提醒,减重者不要只盯着体重这个数字,也应同时关注自己的心肺功能、内分泌代谢等方面的指标,更全面了解自己的健康状况。 ■唐闻佳