

· 专家论坛 ·

走向临床的异种器官移植

孙圣坤 杨树军 卫浩 杨海宏 卢静 彭江

【摘要】 器官移植是治疗终末期器官衰竭的最佳方案，但器官短缺是全球性的问题，限制了器官移植的进一步发展。最新的研究表明，基因修饰猪可能很快成为临床器官移植供体的现实替代来源。异种移植可能是解决器官短缺问题的有效途径之一。2021年以来，全世界完成了2例活体异种器官移植、6例脑死亡异种器官移植，并启动了异种肾移植的I期临床试验，取得了超出预期的结果。因此，本文在回顾、分析近几年活体及脑死亡受者异种移植临床试验结果的基础上，讨论与异种移植临床研究相关的科学、技术和伦理问题，希望为我国异种器官移植临床研究提供借鉴，促进临床异种移植的发展。

【关键词】 异种移植；器官移植；基因修饰猪；非人灵长类动物；免疫抑制；生理性匹配；跨物种感染；伦理

【中图分类号】 R617, Q78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0006-07

Application of xenotransplantation in clinical practice Sun Shengkun*, Yang Shujun, Wei Hao, Yang Haihong, Lu Jing, Peng Jiang. *Department of Urology, the Third Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100000, China

Corresponding authors: Sun Shengkun, Email: sunshengkun@301hospital.com.cn

Peng Jiang, Email: pengjiang301@126.com

【Abstract】 Organ transplantation is the optimal treatment for end-stage organ failure. Nevertheless, organ shortage is a global problem, which limits further development of organ transplantation. Recent research shows that genetically modified pig may become a realistic alternative source of clinical organ transplantation donor. Xenotransplantation may serve as one of the effective measures to resolve the problem of organ shortage. Since 2021, 2 cases of living xenotransplantation and 6 cases of xenotransplantation in brain death recipients have been performed worldwide, and phase I clinical trial of xenotransplantation has been launched, and the results have exceeded expectations. Therefore, in this article, recent clinical trial results of xenotransplantation in living and brain death recipients were retrospectively analyzed, and scientific, technical and ethical issues related to clinical research of xenotransplantation were illustrated, hoping to provide reference for clinical research of xenotransplantation in China and promote the development of xenotransplantation in clinical practice.

【Key words】 Xenotransplantation; Organ transplantation; Genetically modified pig; Non-human primate; Immunosuppression; Physiological matching; Cross species infection; Ethic

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023234

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFA0110704)

作者单位: 100000 北京, 中国人民解放军总医院第三医学中心泌尿外科 (孙圣坤), 卫勤部 (卢静); 兰州大学第二医院泌尿外科 (杨树军、杨海宏); 青岛大学附属医院泌尿外科 (卫浩); 中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部骨科研究所 (彭江)

通信作者: 孙圣坤 (ORCID 0000-0002-6463-6425), Email: sunshengkun@301hospital.com.cn; 彭江 (ORCID 0000-0003-4662-9288), 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为股骨头坏死保髋治疗、关节软骨损失修复、周围神经损失修复及骨科康复治疗, Email: pengjiang301@126.com



作者简介:孙圣坤, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。中国人民解放军总医院泌尿外科医学部泌尿外科副主任。美国加州大学洛杉矶分校访问学者,《微创泌尿外科杂志》编辑部主任。兼任第七届海南省医学会泌尿外科专业委员会副主任委员、中华医学会泌尿外科学分会泌尿工程学组委员、北京市医学会泌尿外科学分会委员。致力于泌尿外科临床微创技术和器械创新。主持国家自然科学基金、国家重点研发计划等科研项目。获省部级科技进步二等奖、全国教育技术作品大赛优秀奖, 实用新型专利 9 项。研究方向为异种器官移植和尿路上皮肿瘤。

器官短缺已经成为全球性问题, 根据美国卫生资源与服务管理局数据, 目前大约 110 000 人在等待器官移植, 每年超过 6 000 例患者在等待移植过程中死亡。猪和人在体型和生理上相似, 培育时间短, 后代数量多, 且可以规避一些伦理学问题, 因此, 猪一直是异种移植的最佳供体^[1]。近年来, 随着基因修饰技术和免疫抑制方案的完善, 排斥反应、生理不相容、跨物种微生物传播等异种移植的三大障碍得以有效控制^[2]。2021 年以来, 国际上开展了系列异种实体器官(心、肾)移植的活体及脑死亡受者临床研究, 并获得了超出人们预期的结果。这表明经过近 40 年的基础和转化科学研究, 异种移植已接近正式的临床试验。因此, 本文对这些临床研究进行回顾和总结, 旨在为临床异种移植的发展提供参考。

1 2021 年以来实施的异种移植临床研究

当前异种实体器官移植的临床研究主要由美国马里兰大学医学院、纽约大学朗格尼移植研究所以及阿拉巴马大学完成。过去 3 年, 进行了 8 例次活体及脑死亡受者器官移植、1 项 I 期临床试验^[3-13](表 1), 这些临床试验中, 未发生早期抗体介导的排斥反应、细胞因子风暴和凝血功能障碍, 也未发生人畜共患病的传播。总体上这一领域的临床研究较少, 纳入例数少, 持续时间短, 部分研究尚未公布结果, 但意义重大, 同时也明确了需要进一步研究的方向。

2 当前异种移植研究分析

2.1 多采用多基因修饰供体

与同种移植相比, 异种移植研究的焦点是改变供体, 而不仅仅是处理受体。基因修饰方案是异种移植的核心环节。在过去的 20 年里, CRISPR/Cas9 介导的基因修饰和免疫抑制方案的改善进一步延长了猪器官在非人灵长类动物(non-human primate, NHP)中的

存活时间。既往认为过度的基因修饰不仅会降低供体猪的存活率, 还会额外增加受体异种抗原暴露风险^[4]。但近期的临床研究中, 只有 2 项采用了单基因修饰猪 [α -1,3-半乳糖基转移酶(α -1,3-galactosyltransferase, GGTA1)基因敲除], 其余皆为 10 基因修饰猪, 包括正在进行的异种肾移植 I 期临床试验。目前还不清楚这 10 种基因改造对人类是否全部有意义, 但多基因修饰的趋势是明确的。NHP 异种移植模型中, 通过引入人凝血和补体调节蛋白, 异种移植心脏存活时间延长至 945 d^[15], 异种移植肾存活时间长达 758 d^[16]。当移植到食蟹猴体内时, 仅敲除 3 个多糖抗原基因的移植肾存活率较低, 而敲除 3 个多糖抗原基因并转入人类基因的移植肾存活率显著增加, 表明转入人类基因是有益的。食蟹猴血清比人血清具有更强的抗猪细胞毒活性, 当培养时间延长至 15 h 时, 3 基因敲除猪的肾内皮细胞可被人血清杀伤, 而转入 7 个人类基因的猪肾内皮细胞不能被人血清和食蟹猴血清杀伤^[16]。这些临床前研究成果为临床试验中使用多基因修饰猪提供了依据。

2.2 异种器官的功能性存活仍不能满足临床需求

研究中有 6 例异种移植是在脑死亡受者中进行的。依靠生命支持系统(呼吸支持、激素替代和血管活性药物)可补偿脑死亡的部分影响, 但脑死亡病理生理学可能会影响研究结果。尽管如此, 脑死亡仍然提供了必要的模型来评估猪-人异种移植的安全性和可行性。比如猪的肾单位数目不定, 而脑死亡模型有助于明确维持一个成人正常肾功能需求的猪肾单位数量。脑死亡受者还可对超急性排斥反应、手术并发症、病毒传播等多种风险进行预先评估, 从而推进在活体中进行 I 期临床试验。

当前的异种移植, 无论是 NHP 还是临床研究, 关注焦点在于器官能否度过超急性或急性排斥反应期。由于异种器官移植的脑死亡受者模型长期随访困难, 只能以天数甚至小时来计算, 所以提供的数据很

表 1 过去 3 年的活体及脑死亡受体异种移植临床试验

Table 1 Clinical trial of xenotransplantations in living and brain death recipients in the past 3 years

研究单位	手术时间	供体猪基因编辑方案	移植器官	受体	免疫调节方案	预后结果
马里兰大学医学院 ^[3-4]	2023年9月20日	10基因编辑	心脏	男性, 58岁, 晚期心力衰竭患者	抗CD154抗体+常规抗排斥药物	术后第1个月无任何排斥反应, 术后40 d因排斥反应死亡
纽约大学朗格尼移植研究所 ^[5]	2023年7月14日	GGTA1 ^① 单基因敲除	肾脏	男性, 58岁, 脑死亡, 死亡原因为脑肿瘤	— ^②	观察61 d后切除肾脏, 尽管出现短暂的排斥反应, 但移植肾正常工作
纽约大学朗格尼移植研究所 ^[6]	2022年7月6日	10基因编辑	心脏	女性, 64岁, 脑死亡, 既往2次器官移植病史(肾、胰腺)	诱导: ATG ^③ +甲泼尼龙+依库珠单抗; 维持: 甲泼尼龙+吗替麦考酚酯	术后监测66 h。移植后立即表现出良好的心功能, 并在研究期间功能良好。心内膜心肌活组织检查未发现细胞或抗体介导的排斥反应, 无人畜共患病传播的证据
纽约大学朗格尼移植研究所 ^[6]	2022年6月16日	10基因编辑	心脏	男性, 72岁, 脑死亡	诱导: ATG+甲泼尼龙+依库珠单抗; 维持: 甲泼尼龙+吗替麦考酚酯	术后监测66 h。供体猪和受体尺寸不匹配, 术后心功能下降
阿拉巴马大学 ^[7]	2022年4月22日首次公布, 2023年9月1日更新	10基因编辑	肾脏	尚无入选	诱导: ATG+甲泼尼龙+依库珠单抗; 维持: 他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松+依库珠单抗	I 期临床试验。2023年9月1日还未招募, 预计2024年1月开始, 2028年6月初步完成, 2029年6月研究结束
马里兰大学医学院 ^[8-10]	2022年1月7日	10基因编辑	心脏	男性, 57岁, 活体, 非缺血性心脏病, 依赖体外膜肺氧合生存	利妥昔单抗+ATG+补体C1抑制剂+KPL-404+吗替麦考酚酯(最终因中性粒细胞减少而改为他克莫司)	术后49 d移植心脏开始膨胀并逐渐衰竭。术后60 d因移植失败死亡。无明显排斥反应。尸检所有受体器官均检测到猪巨细胞病毒或猪玫瑰病毒DNA和猪细胞DNA
阿拉巴马大学 ^[11]	2021年	10基因编辑	肾脏	男性, 57岁, 外伤后脑死亡, 移植前双肾切除, 植入猪的双肾	诱导: 甲泼尼龙+ATG+抗CD20单抗; 维持: 吗替麦考酚酯+他克莫司+泼尼松	肾脏存活74 h, 产生尿液但血清肌酐未下降。未检测到猪病毒。术后1 d出现弥漫性血栓性微血管病, 但术后3 d没有证据显示出现皮质坏死或间质出血
纽约大学朗格尼移植研究所 ^[12-13]	2021年11月22日、2021年9月25日	GGTA1单基因敲除	肾脏	接入2例脑死亡患者, 肾脏未切除	吗替麦考酚酯+甲泼尼龙	观察54 h, 期间持续产生尿液, 估算肾小球滤过率增加, 血清肌酐下降, 活组织检查未发生超急性排斥反应及抗体介导的排斥反应, 移植肾每小时产生尿量是自体肾脏的2倍。受体未检测到猪内源性逆转录病毒。但2023年9月30日, 该团队在Lancet发文, 多模态深度表型分析显示, 早期存在抗体介导的排斥反应

注: ①GGTA1为 α -1, 3-半乳糖基转移酶。

②为原文未提及。

③ATG为抗胸腺细胞球蛋白。

有限。延迟性排斥反应、消耗性血栓等问题没有得到观察, 对于慢性排斥反应的研究更是缺失。但在临床人类同种肾移植中, 慢性排斥反应已经成为移植肾失

功最主要的原因。在完善的术前配型、免疫抑制药应用下, 同种移植肾术后1年存活率达95%, 5年达78%, 10年达63%。异种移植I、II期临床试验

中, 异种移植肾 5 年存活率达到多少才能进入 III、IV 期临床试验并普及临床, 尚未能明确。

2.3 跨物种感染仍是潜在威胁

异种移植临床实施延迟的主要原因之一是病原体在人和动物间传播的可能性。猪作为潜在的器官供体, 体内含有猪巨细胞病毒 (porcine cytomegalovirus, PCMV)、猪圆环病毒、猪嗜淋巴疱疹病毒、猪内源性逆转录病毒 (porcine endogenous retrovirus, PERV) 等, 这些病毒不能通过无指定病原体育种、接种疫苗或胚胎移植被完全消除。PCMV 是第一个在异种移植中被证实具有致病性的病毒, 器官被 PCMV 感染后, 上皮细胞体积可暴增至正常细胞的 6 倍, 从而导致受染器官水肿、出血或积液, 最终坏死, 器官存活时间显著缩短^[17]。上述临床研究中, 只在 2022 年初首例接受猪心脏移植患者中观察到了 PCMV 感染, 并成为该患者的死因之一。但这种感染是猪源性的, 还是继发于免疫抑制状态下的机会性感染, 尚不明确。现认为 PERV 会传播到共培养的人类细胞并整合到人类基因组中^[18], 因而具有潜在的致癌及引起新型传染病的风险。现有的抗逆转录病毒药物在体外对 PERV 的复制显示出强大的活性^[19]。此外, CRISPR-Cas9 系统已被用于有效删除这些逆转录病毒^[18]。

2.4 使用非传统性免疫抑制方案

尽管供体猪经过大量的基因修饰, 仍然需要抑制受者的免疫系统以减缓排斥反应。部分异种移植受者接受了研究试剂和非常规治疗方法, 所使用的免疫抑制方案参照了同种移植, 与 NHP 模型中确认有效的方案还有较大差异, 后者使用非传统的免疫抑制方案, 例如抑制 B 细胞功能的抗 CD40 阻断剂、补体抑制剂、细胞因子拮抗剂等, 其中多数未获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准进入临床应用。在 NHP 中, 使用抗体阻断 CD40 或 CD154 共刺激信号通路, 是迄今为止的最优方案, 并有证据表明, 抗 CD154 单抗效果优于抗 CD40 单抗。目前抗 CD154 单抗治疗自身免疫性疾病的临床试验进展到 II 期^[20], 这表明在移植受者中可以安全使用, 但均未被批准临床使用。目前的研究中, 仅马里兰大学首例异种心脏移植使用了共刺激信号阻断剂 KPL-404、补体 C1 抑制剂, 其他研究中均使用常规临床免疫抑制方案, 但都加强了 B 细胞抑制剂 (利妥昔单抗) 的使用。在纽约大学的脑死亡试验中, 还将供体猪的胸腺组织与猪肾 (胸腺肾) 一起

移植。

3 异种移植临床研究相关的科学、伦理问题

3.1 生理性匹配

2022 年纽约大学朗格尼移植研究所开展的 2 例心脏移植中, 1 例由于器官不匹配导致心功能下降。猪和人体内稳态之间的生理差异对异种移植具有重要意义, 如不能及早发现并解决, 将成为异种器官移植到人体的障碍^[21]。当该器官来源于生长速度很快的家猪时, 移植后该器官会继续生长, 这在肾移植后不会带来严重影响, 但当心脏移植到空间有限的胸部后, 器官体积的增大会带来一系列问题。植入器官的快速生长可以通过进一步的基因修饰——即敲除猪体内的生长激素受体来应对^[22]。这些临床研究中多数供体猪均敲除了生长激素受体。

猪肾和人肾在大小、大体解剖、血管结构上相似, 但猪的肾单位总数不确定, 长祥肾单位的比例较低导致尿液浓缩的能力也较低^[23], 所以阿拉巴马大学的研究团队在受者体内移植了 2 个肾。人抗利尿激素与猪抗利尿激素的结构不同, 对猪的器官作用较弱, 这可能导致异种移植后水再吸收减少和尿液浓缩能力降低。与人类相比, 猪通常有更高的钙、磷水平^[24]。移植后的器官是否适应受体相对较低的钙、磷水平, 以及受体钙、磷水平是否会发生变化尚不明确。有研究发现, 接受猪肾移植的狒狒患有低血容量综合征, 可能是因为 NHP 中肾素-血管紧张素系统失调^[25-26]。目前尚不清楚低血容量综合征是否会成为人类的潜在问题, 这取决原肾是否能产生足够的人源性肾素, 以及猪源性肾素是否能替代人源性肾素。有研究通过基因修饰来产生人源性肾素^[21]。猪肾脏产生的促红细胞生成素在人体内不起作用, 但通过外源性补充重组人促红细胞生成素有助于预防人类贫血^[27]。

3.2 人类和 NHP 免疫抑制的差异性

NHP 研究中取得成功的方案能否顺利搬到人体临床试验尚不明确, 毕竟无法像在动物实验中那样强力抑制人的免疫系统。NHP 和人类之间的生物学差异也限制了 NHP 异种移植模型预测人类结果的程度^[28]。与人相比, 猴存在单磷酸胞嘧啶-N-乙酰神经氨酸羟化酶 (cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase, CMAH) 基因, 因此其血液中不存在

抗 N-羟乙酰神经氨酸 (N-glycolylneuraminic acid, Neu5Gc) (CMAH 基因编码产物) 抗体, 敲除猪的 CMAH 基因会增加天然抗体结合, 并导致异种移植排斥反应^[29]。但这样的基因修饰方案理论上对人类受者是有利的, 因为人血清中存在抗 Neu5Gc 抗体。体外研究中, 抗胸腺细胞球蛋白清除狒狒外周血单个核细胞的效率低于清除人外周血单个核细胞的效率, 因此, 狒狒体内研究需要的药物剂量要大于临床所需剂量^[30]。既往研究认为, 猪-NHP 异种移植中, 阻断 CD28/B7 共刺激通路或单独使用他克莫司并不成功^[31-32], 但最近研究又支持在 NHP 异种移植中使用他克莫司^[16], 人和 NHP 对他克莫司等反应和效果的差异性, 还需在后续临床研究中进一步明确。

3.3 异种移植临床研究中的伦理学问题

从 20 世纪 90 年代开始, 关于异种移植伦理的讨论随着科学的发展而不断发展。最近的系列临床研究让公众了解到异种移植的潜力, 但这并不意味着人们已经为人类异种移植做好了准备, 异种移植研究仍面临着棘手的伦理问题。

3.3.1 社会接受度 利用动物作为器官来源一直遭到动物权利活动家的反对, 理由是动物具有智力、感觉和痛觉。猪作为食物已有上千年的历史, 但仍有人担忧动物对人类的移植是否违反自然法则。用于食品生产的动物与用于异种移植试验研究的动物之间存在道德标准差距^[33]。不同民族对猪肾植入人体可能有不同的看法, 这可能成为向这些组织成员提供肾脏的障碍。因此需要统筹考虑非人类供者、受体和第三方的潜在风险和利益。

3.3.2 法律批准及监管 未来, 猪器官或将被定义为异种移植产品, 并需要遵循产品开发和批准的标准监管流程。与大多数临床研究不同, 异种移植的风险-效益考虑不仅着眼于患者个人, 还必须考虑对社会的潜在感染风险^[34], 美国 FDA 对马里兰大学团队提供的 NHP 临床前数据进行了严格审查, 通过同情使用 (compassionate use) 授权批准了首例猪到人的心脏移植手术。2023 年 9 月 15 日, FDA 启动单患者研究性新药和同情使用授权紧急批准了第 2 例猪到人的心脏移植手术^[35], 5 d 后, 手术顺利实施。在缺乏替代治疗手段的情况下, 如果试验性医疗产品 (基因修饰猪心脏) 是濒危患者的唯一选择时, FDA 会启动类似批准程序, 准予使用未获 FDA 批准的临床试验产品。

3.3.3 人畜共患病 由于 PERV 感染的潜在风险尚不

清楚, 接受猪器官移植的患者实际上对自己、家人和其他接触者以及公共健康构成一定的风险。不排除异种移植受者在多年后可能会发生传染病甚至会导致流行病。因此有学者主张, 应该要求接受猪器官的患者放弃退出研究的权利^[36]。事实上, 这可能需要违反研究伦理的基本原则之一, 即研究对象总有随时退出研究的权利^[37]。

4 当前异种移植临床试验的借鉴意义

4.1 加强舆论和社会心理准备

最近每次关于人类异种器官移植的微信公众号平台推文, 都能获得较高的点击量, 反映出公众的关心。笔者团队针对异种肾移植发起的调查问卷结果发现, 既往对异种移植背景有所了解的, 更容易接受异种肾移植^[38]。加大异种器官移植的舆论宣传、提高论文发表数量和质量、增加会议报告, 从而让公众及医务工作者了解异种器官移植, 这有助于提高公众意识, 支持器官异种移植临床试验。

4.2 研发新型基因修饰方案和设计下一代猪器官工厂

当前异种移植只对供体少数重要的物种间差异基因进行修饰。基于干细胞及胚胎补偿技术设计下一代猪器官工厂, 有希望在大动物体内再生人源功能性实质器官。研究者将 ETV2 缺陷的囊胚与野生型猪卵裂球互补产生嵌合胚胎, 其血管内皮细胞完全来自野生型猪, 将人诱导多能干细胞注射入 ETV2 缺陷的囊胚中, 转入代孕猪体内, 在胚胎第 17~18 日之间进行分析, 发现这些胚胎中, 所有的内皮细胞都来自人类^[39]。赖良学教授团队利用胚胎补偿技术, 在肾脏缺陷猪胚胎的桑葚期到早期囊胚时期注入人源诱导多能干细胞, 发现嵌合胚胎的中肾内人源细胞占比高达 70%^[40]。与当前的体细胞核转移方法对猪受精卵进行直接基因修饰相比, 这类方法改变的并不是某个或某些基因, 而是实现了细胞、组织水平上的人源性替代, 有望实现器官的个体化订制及免疫耐受。但类似研究将面临严格的伦理学审核和法律监管。

4.3 优先考虑异种肾移植临床研究

美国第一个开展的异种器官移植 I 期临床试验选择了异种肾移植 (NCT05340426)^[5], 因为一旦发生移植物失功, 可以切除移植肾并停用免疫抑制治疗, 患者可重新进行透析, 而异种心脏移植受者发生排斥反应或移植物失功时, 不太可能出现类似的过程。美国监管机构可能要求 NHP 的临床前实验在 6 个系列

实验中显示无并发症生存时间超过 6 个月。但维持 NHP 的免疫抑制状态比维持人类免疫抑制的困难大得多, 存活 6 个月以上非常困难^[20,41]。参考美国 I 期临床试验纳入的标准, 那些具有高群体反应性抗体、无高水平抗猪抗体、多次同种配型不相合、等待移植时间过长的尿毒症患者, 可作为临床试验的潜在人选^[41]。临床试验将限制在 1 年内的 4 例患者, 如果第 1 例术后健康状况持续 3 个月以上, 肾功能良好, 没有感染等重大并发症, 将继续实施第 2 例移植, 随访 1 年, 然后与监管机构合作, 扩大试验^[41]。

5 小 结

异种移植将是下一个伟大的医学革命, 而最近的系列临床研究朝着这个目标迈出了重要一步。经过几十年的探索, 同种移植发展至今仍不完善; 优化动物到人类的移植显然需要更长时间的努力。充分借鉴临床研究经验, 可以先在脑死亡受者中进行更长期的异种移植研究, 从而以更大的成功率和更低的风险进入第一批人体临床试验, 并对伦理、社会、公共卫生、宗教、法律监管问题进行持续评估。但还需要思考, 如果临床试验的结果不如人类肾脏, 异种移植是否还会被视为次选方案? 异种肝脏、肺移植的研究较慢, 未来进入人体试验, 也将与心、肾异种移植面临共同的问题。不能仅仅满足于基因修饰猪, 还需要设计、完善下一代猪器官工厂, 最终实现人体器官的个性化需求。

参考文献:

- [1] 许艺红, 肖义军. 猪作为人类器官移植供体的研究进展[J]. 生物学通报, 2022, 57(11): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.0006-3193.2022.11.001.
XU YH, XIAO YJ. Research progress on pigs as human organ transplant donors[J]. Bull Biol, 2022, 57(11): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.0006-3193.2022.11.001.
- [2] 窦科峰, 张玄. 临床异种器官移植十大问题的思考[J]. 器官移植, 2022, 13(4): 411-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.001.
DOU KF, ZHANG X. Reflection on 10 problems of clinical xenotransplantation[J]. Organ Transplant, 2022, 13(4): 411-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.001.
- [3] Um medicine faculty-scientists and clinicians perform second historic transplant of pig heart into patient with end-stage cardiovascular disease[EB/OL]. [2023-11-01]. <https://www.umms.org/ummc/news/2023/um-medicine-clinicians-perform-second-historic-transplant-of-pig-heart-into-patient>.
- [4] In memoriam: xenotransplant patient lawrence faucette[EB/OL]. [2023-11-01]. <https://www.umms.org/ummc/news/2023/announcing-the-passing-of-lawrence-faucette>.
- [5] Two-month study of pig kidney xenotransplantation gives new hope to the future of the organ supply[EB/OL]. [2023-11-01]. <https://nyulangone.org/news/two-month-study-pig-kidney-xenotransplantation-gives-new-hope-future-organ-supply>.
- [6] MOAZAMI N, STERN JM, KHALIL K, et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 1989-1997. DOI: 10.1038/s41591-023-02471-9.
- [7] Porcine kidney xenotransplantation in patients with end-stage kidney disease[EB/OL]. [2023-11-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340426?term=Porcine%20Kidney%20Xenotransplantation%20in%20Patients%20With%20End-Stage%20Kidney%20Disease&rank=1>.
- [8] HAWTHORNE WJ. World first pig-to-human cardiac xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2022, 29(1): e12733. DOI: 10.1111/xen.12733.
- [9] MOHIUDDIN MM, SINGH AK, SCOBIE L, et al. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report[J]. Lancet, 2023, 402(10399): 397-410. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00775-4.
- [10] GRIFFITH BP, GOERLICH CE, SINGH AK, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation[J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 35-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2201422.
- [11] PORRETT PM, ORANDI BJ, KUMAR V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model[J]. Am J Transplant, 2022, 22(4): 1037-1053. DOI: 10.1111/ajt.16930.
- [12] MONTGOMERY RA, STERN JM, LONZE BE, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation[J]. N Engl J Med, 2022, 386(20): 1889-1898. DOI: 10.1056/NEJMoa2120238.
- [13] LOUPY A, GOUTAUDIER V, GIARRAPUTO A, et al. Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study[J]. Lancet, 2023, 402(10408): 1158-1169. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01349-1.
- [14] GAO M, ZHANG J, WANG R, et al. Pig-to-human xenotransplantation: moving toward organ customization[J]. Precis Clin Med, 2023, 6(2): pbad013. DOI: 10.1093/pccmedi/pbad013.
- [15] SINGH AK, CHAN JL, SEAVEY CN, et al. CD4⁺CD25^{hi} FoxP3⁺ regulatory T cells in long-term cardiac xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2018, 25(2): e12379. DOI: 10.1111/xen.12379.
- [16] ANAND RP, LAYER JV, HEJA D, et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation[J]. Nature, 2023, 622(7982): 393-401. DOI: 10.1038/s41586-023-06594-4.
- [17] DENNER J, LÄNGIN M, REICHART B, et al. Impact of porcine cytomegalovirus on long-term orthotopic cardiac xenotransplant survival[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17531. DOI: 10.1038/s41598-020-73150-9.
- [18] NIU D, WEI HJ, LIN L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9[J]. Science, 2017, 357(6357): 1303-1307. DOI: 10.1126/

- science.aan4187.
- [19] LÄNGIN M, MAYR T, REICHART B, et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation[J]. *Nature*, 2018, 564(7736): 430-433. DOI: 10.1038/s41586-018-0765-z.
- [20] BIKHET M, IWASE H, YAMAMOTO T, et al. What therapeutic regimen will be optimal for initial clinical trials of pig organ transplantation? [J]. *Transplantation*, 2021, 105(6): 1143-1155. DOI: 10.1097/TP.0000000000003622.
- [21] HANSEN-ESTRUCH C, COOPER DKC, JUDD E. Physiological aspects of pig kidney xenotransplantation and implications for management following transplantation [J]. *Xenotransplantation*, 2022, 29(3): e12743. DOI: 10.1111/xen.12743.
- [22] HINRICHS A, RIEDEL EO, KLYMIUK N, et al. Growth hormone receptor knockout to reduce the size of donor pigs for preclinical xenotransplantation studies [J]. *Xenotransplantation*, 2021, 28(2): e12664. DOI: 10.1111/xen.12664.
- [23] ADAMS A, CENDALES LC, COOPER DKC, et al. American Society of Transplant Surgeons-American Society of Transplantation report of FDA meeting on regulatory expectations for xenotransplantation products [J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(9): 1290-1299. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.05.010.
- [24] IWASE H, HARA H, EZZELARAB M, et al. Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts [J]. *Xenotransplantation*, 2017, 24(2): e12293. DOI: 10.1111/xen.12293.
- [25] COOPER DKC, HARA H, IWASE H, et al. Pig kidney xenotransplantation: progress toward clinical trials [J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(1): e14139. DOI: 10.1111/ctr.14139.
- [26] IWASE H, YAMAMOTO T, COOPER DKC. Episodes of hypovolemia/dehydration in baboons with pig kidney transplants: a new syndrome of clinical importance? [J]. *Xenotransplantation*, 2019, 26(2): e12472. DOI: 10.1111/xen.12472.
- [27] ADAMS AB, KIM SC, MARTENS GR, et al. Xenoantigen deletion and chemical immunosuppression can prolong renal xenograft survival [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(4): 564-573. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002977.
- [28] GOLDSTONE AB, BACHA EA, SYKES M. On cardiac xenotransplantation and the role of xenogeneic tolerance [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 166(3): 968-972. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.11.036.
- [29] MOHIUDDIN MM, GOERLICH CE, SINGH AK, et al. Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months [J]. *Xenotransplantation*, 2022, 29(3): e12744. DOI: 10.1111/xen.12744.
- [30] YAMAMOTO T, LADOWSKI JM, BIKHET M, et al. Efficacy of ATG and rituximab in capuchin monkeys (a new world monkey)-an in vitro study relevant to xenotransplantation [J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(6): e12627. DOI: 10.1111/xen.12627.
- [31] YAMAMOTO T, HARA H, FOOTE J, et al. Life-supporting kidney xenotransplantation from genetically engineered pigs in baboons: a comparison of two immunosuppressive regimens [J]. *Transplantation*, 2019, 103(10): 2090-2104. DOI: 10.1097/TP.0000000000002796.
- [32] BÜHLER L, AWWAD M, BASKER M, et al. High-dose porcine hematopoietic cell transplantation combined with CD40 ligand blockade in baboons prevents an induced anti-pig humoral response [J]. *Transplantation*, 2000, 69(11): 2296-2304. DOI: 10.1097/00007890-200006150-00013.
- [33] TUCK N. Animals in moral limbo: how literary pigs may help lab-generated ones [J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(4): 629. DOI: 10.3390/ani10040629.
- [34] EL MASRI J, AFYOUNI A, GHAZI M, et al. Current state of clinical trials on xenograft [J]. *Xenotransplantation*, 2023, 30(3): e12801. DOI: 10.1111/xen.12801.
- [35] For physicians: how to request single patient expanded access ("compassionate use") [EB/OL]. [2023-11-01] <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/physicians-how-request-single-patient-expanded-access-compassionate-use>.
- [36] SADE RM, MUKHERJEE R. Ethical issues in xenotransplantation: the first pig-to-human heart transplant [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(3): 712-714. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.01.006.
- [37] SPILLMAN MA, SADE RM. Clinical trials of xenotransplantation: waiver of the right to withdraw from a clinical trial should be required [J]. *J Law Med Ethics*, 2007, 35(2): 265-272. DOI: 10.1111/j.1748-720X.2007.00135.x.
- [38] 杨树军,卫浩,彭江,等. 中国公众对异种肾移植接受度的预测模型构建及验证 [J]. *器官移植*, 2024, 15(1):102-111. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023164. YANG SJ, WEI H, PENG J, et al. Construction and validation of a prediction model for public acceptance of kidney xenotransplantation in China [J]. *Organ Transplant*, 2024,15(1):102-111. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023164.
- [39] DAS S, KOYANO-NAKAGAWA N, GAFNI O, et al. Generation of human endothelium in pig embryos deficient in ETV2 [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(3): 297-302. DOI: 10.1038/s41587-019-0373-y.
- [40] WANG J, XIE W, LI N, et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(9): 1235-1245. DOI: 10.1016/j.stem.2023.08.003.
- [41] COOPER DKC, HARA H. "You cannot stay in the laboratory forever": taking pig kidney xenotransplantation from the laboratory to the clinic [J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103562. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103562.

(收稿日期: 2023-11-05)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)