

## 国内外异种器官移植的现状与进展

张小燕 王国辉 韩士超 戚若晨 刘克普 魏迪 杨晓剑 马帅军 窦科峰 秦卫军

**【摘要】** 器官短缺已成为阻碍器官移植发展的主要难题，异种移植是解决全球器官匮乏最有价值的方法之一。近年来，基因工程技术的发展和新型免疫抑制药的研发为异种移植提供了新的理论基础。国外陆续开展基因修饰猪-非人灵长类动物或脑死亡受者的相关异种移植研究，并取得一些实质性的进展，但大部分的研究仍处于临床前阶段，距离投入临床跨越巨大。因此，本文结合目前国内外最新的临床前实验研究进展，对异种移植的历史、基因修饰技术发展、异种移植排斥反应及免疫抑制方案等问题进行综述，以期对异种移植的进一步研究提供参考，促进异种移植临床应用，造福更多终末期疾病患者。

**【关键词】** 异种移植；基因修饰猪；免疫抑制药；非人灵长类动物；排斥反应；炎症反应；凝血功能障碍；感染

**【中图分类号】** R617,Q78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2024)02-0017-06

**Present situation and progress of xenotransplantation at home and abroad** Zhang Xiaoyan, Wang Guohui, Han Shichao, Qi Ruochen, Liu Kepu, Wei Di, Yang Xiaojian, Ma Shuaijun, Dou Kefeng, Qin Weijun. Department of Urology, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding authors: Dou Kefeng, Email: doukef@fmmu.edu.cn

Qin Weijun, Email: qinwj@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Organ shortage has become one of the major challenges hindering the development of organ transplantation. Xenotransplantation is one of the most valuable methods to resolve global organ shortage. In recent years, the development of genetic engineering technique and research and development of new immunosuppressant have provided novel theoretical basis for xenotransplantation. International scholars have successively carried out researches on xenotransplantation in genetically modified pigs to non-human primates or brain death recipients, making certain substantial progresses. However, most of the researches are still in the preclinical stage, far from clinical application. Therefore, according to the latest preclinical experimental research progress at home and abroad, the history of xenotransplantation, the development of gene modification technology, xenotransplantation rejection and immunosuppression regimens were reviewed, aiming to provide reference for subsequent research of xenotransplantation, promote clinical application of xenotransplantation and bring benefits to more patients with end-stage diseases.

**【Key words】** Xenotransplantation; Genetically modified pig; Immunosuppressant; Non-human primate; Rejection; Inflammation; Coagulation disorder; Infection

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023193

基金项目: 国家自然科学基金(82101322、82200845)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院泌尿外科

作者简介: 张小燕 (ORCID 0000-0002-1199-988X), 硕士, 住院医师, 研究方向为肾移植与肾纤维化, Email: 15626206095@163.com

通信作者: 窦科峰 (ORCID 0000-0003-1708-8048), 主任医师, 中国科学院院士, 研究方向为异种移植与肝胆疾病, Email: doukef@fmmu.edu.cn; 秦卫军 (ORCID 0000-0001-5202-642X), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植与泌尿系肿瘤, Email: qinwj@fmmu.edu.cn

我国慢性肾病的发病率高达 10.8%<sup>[1]</sup>。肾移植是治疗急性慢性肾衰竭的主要方法之一,但目前移植肾供不应求,等待时间长,每年因等不到肾源而死亡的人数大大增加。数据表明,2020 年美国共完成 3.9 万例器官移植手术,肾移植不足 2 万例<sup>[2]</sup>,而每年我国有 30 万人等待器官移植,实际完成移植少于 2 万例<sup>[3-4]</sup>。器官短缺已成为器官移植的主要难题。

异种移植是将动物或细胞来源的活细胞、组织和器官移植给人或其他动物。近年来,随着新型免疫抑制药及基因工程技术的创新发展,猪-非人灵长类动物(non-human primate, NHP)异种移植迅速开展,并取得了一定成就,受体猴存活时间高达 758 d<sup>[5]</sup>。目前关于基因修饰猪-脑死亡受体异种移植亚临床研究主要集中于克服排斥反应、延长移植物存活时间和增强移植物生理相容性及避免物种交叉感染上<sup>[6]</sup>。由于供体的选择以及新型免疫抑制药的开发仍存在困难,未来需要更多研究探索和论证异种移植。

## 1 异种移植的历史

17 世纪, Jean Denys 将羊血输入人体,开启了异种移植历史。1906 年开始,临床医师多次尝试将羊、黑猩猩、猴子、兔子的肾、心、肝等器官移植给人类,但很快出现排斥反应及移植物衰竭<sup>[5-8]</sup>。1964 年, Keith Reemtsma 将黑猩猩的肾移植给 1 例肾衰竭患者,术后辅助硫唑嘌呤和糖皮质激素,最终因电解质紊乱死亡,存活 9 个月。1984 年, Leonard Bailey 等将狒狒的心脏移植给 1 例左心发育不全的女婴,术后各项指标正常,最终因排斥反应死亡,存活 21 d。1992 年, Thomas Starzl 等将狒狒的肝脏移植给 1 例肝衰竭患者,因复合性感染死亡,存活 70 d。

2012 年以前关于异种移植的研究主要集中在啮齿类模型,但由于遗传性差异过大等局限性,导致异种移植的研究停滞不前。近年,基因工程和新型共刺激信号抑制剂的快速发展,异种移植取得了重大进展<sup>[9-10]</sup>。2018 年, Långin 等<sup>[11]</sup>完成首例猪-狒狒原位心脏移植,受体存活 195 d。2019 年, Kim 等<sup>[12]</sup>将猪的肾脏原位移植给恒河猴,受体存活 499 d。2021 年, Moazami 等<sup>[8]</sup>将  $\alpha$ -1,3 半乳糖基转移酶( $\alpha$  1,3-galactosyltransferase, GGTA1)基因敲除(GTKO)猪包埋胸腺的肾移植给 1 例脑死亡患者,术后尿量正常且没有排斥反应发生,存活 54 h。2022 年, Griffith 等<sup>[13]</sup>将基因修饰猪心脏移植给 1 例心力衰竭患者,未发生排斥反应,是世界首例基因修饰猪-人

心原位移植。同年, Locke 等<sup>[14]</sup>完成世界首例 10 基因修饰猪-人原位肾移植,术后肾活力良好,存活 74 h。2022 年和 2023 年,美国纽约大学再次将基因修饰猪心、肾分别移入 2 例脑死亡患者,术后生命体征平稳,心、肾功能良好,分别存活 60 d、61 d<sup>[15]</sup>。另外,猪胰腺异种移植技术逐渐成熟。2022 年, Matsumoto 等<sup>[16]</sup>将微囊化的猪胰岛移植给 14 例糖尿病患者,在没有使用免疫抑制药的情况下,血糖、糖化血红蛋白水平均得到一定程度改善,且未发生猪内源性病毒(porcine endogenous retrovirus, PERV)感染。

我国器官移植始于 20 世纪 60 年代,已成为仅次于美国的器官移植大国,近年来,我国异种移植事业突飞猛进。2011 年,王维等<sup>[17]</sup>在 22 例糖尿病患者体内移入猪胰岛,一半以上患者改善了糖化血红蛋白水平,减少外源性胰岛素使用。2020 年,窦科峰院士团队首次完成“13 基因”修饰猪-恒河猴肝、心、肾同期移植,存活 1 d<sup>[18]</sup>,是国内最早开始异种移植的移植中心之一。2021 年,王毅教授团队完成基因修饰猪肾-猴移植,明确了 Sda 抗原在异种移植中的作用,受体猴存活 32 d<sup>[19]</sup>。2022 年,窦科峰院士团队再次完成“6 基因”修饰猪-猴多组织、多器官联合移植,术后肝肾功能良好,存活 14 d(研究待发表)。2023 年,孙圣坤教授团队完成“6 基因”修饰猪-猴肾移植,术后肾活力良好,存活 7 d<sup>[20]</sup>。

## 2 异种移植的供体选择

由于 NHP 在伦理、病毒感染、器官大小和价格上的限制,难以成为理想的供体。猪的器官大小、重量、解剖和生理学结构贴合人类器官,另外,猪生长快、多胎、孕期短、饲养成本低,易于繁育<sup>[21-23]</sup>,成为异种器官来源的首选动物。由于猪-人跨物种排斥反应和感染更加强烈,异种移植研究很长时间处于停滞状态<sup>[24]</sup>。

2002 年, Lai 等<sup>[6]</sup>制备人类首例 GTKO 猪,抑制了异种抗原引起的超急性排斥反应,异种移植重新提上日程。研究报道,使用 CRISPR/Cas9 成功抑制 PERV 表达<sup>[25-26]</sup>,而人-抗猪抗体主要针对 3 种多糖抗原如 GGTA1、 $\beta$ -1,4-N-乙酰半乳糖基转移酶( $\beta$ -1,4-N-acetyl galactosaminyltransferase,  $\beta$ 4GalNT2)基因、磷酸-N-乙酰神经氨酸羟化酶基因(cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase, CMAH)等,敲除多糖抗原基因能够减少急性排斥反应<sup>[5,8]</sup>。2020 年,第一代基因修饰猪“猪 3.0”被

研发。临床上广泛使用的“9 基因”猪，就是在“猪 3.0”基础上敲除上述抗原基因，转入人源化基因（如人补体调节因子、衰变加速因子、人血栓调节因子、人血红素加氧酶、抗吞噬因子）增强移植物功能，减少排斥反应<sup>[5,8]</sup>。另外，“10 基因”猪增加了抑制心脏过度生长的生长激素受体（growth hormone receptor, GHR）<sup>[26-27]</sup>。但基因修饰要适量，数量过多并不能保证猪的存活率，还会增加抗原暴露和感染风险<sup>[28]</sup>。

### 3 异种移植的主要障碍

#### 3.1 排斥反应

既往大量猪-NHP 移植研究在免疫抑制方案、急性排斥反应上获得初步经验，虽然 NHP 与人类相似，但猪-人异种肾移植中的遗传差异仍有很大局限性。供、受体免疫不相容是异种移植的主要障碍。异种移植排斥反应主要包括超急性排斥反应（hyperacute rejection, HAR）、急性血管性排斥反应（acute vascular rejection, AVR）和慢性排斥反应（chronic rejection, CR）。

HAR 多发生于术后 24 h 内，是指异种移植物进入宿主体内快速发生的排斥反应，主要由于供体移植物内皮细胞表面的  $\alpha$ -1,3-半乳糖（ $\alpha$ -1,3-galactosyl,  $\alpha$ Gal）抗原决定簇与受体预存 IgG、IgM 抗体结合后激活炎症、坏死、血栓及补体系统等病变。近年来，由于基因修饰精准打靶的特点，敲除一种或多种异种抗原基因，转入人源化基因修饰猪的出现，极大减少了 HAR 的发生<sup>[5,8,29]</sup>。另外，通过术前血浆置换或吸附，也能中和部分预存抗体，延缓 HAR 发生<sup>[29-30]</sup>。

AVR 多发生在术后 2~3 d，主要由于非  $\alpha$ -Gal 抗原 [如 N-羟乙酰神经氨酸（N-glycolylneuraminic acid, Neu5Gc）、Sda 血型抗原] 与受体抗体结合，激活内皮细胞、炎症反应细胞，促进血栓、细胞死亡发生。异种移植最难克服的就是 AVR，且以抗体介导的急性排斥反应为主，目前报道的几例基因修饰猪-脑死亡受体均没有观察到明显的 AVR 发生，术后器官功能良好，可能和监测时间短有关。研究表明，内源性蛋白和 AVR 的发生密切相关，一方面激活内皮细胞黏附分子、细胞因子 [如白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-1、IL-8、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- $\alpha$ ] 高表达破坏细胞屏障、聚集炎症细胞；另一方面激活血小板分泌多种促凝因子、组织因子，加速凝血环境紊乱，血栓形成<sup>[27-28]</sup>。

Loveland 等<sup>[31]</sup>发现在猪体内高表达 CD46，可延长移植物的存活时间。随后膜攻击复合物抑制蛋白 CD59、衰变加速因子 CD55 被证实具有相同效果<sup>[32]</sup>。另外，混合造血嵌合体也能够耐受免疫缺陷小鼠中的人类 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞，改善移植物功能<sup>[8,33]</sup>。

CR 是由血液循环中特异性抗体低水平应答引起的，由于异种移植物很难到达该阶段，相关研究较少。Kim 等<sup>[12]</sup>证实耗竭 CD4<sup>+</sup>T 细胞能够延长移植物存活时间，与 CR 密切相关。

#### 3.2 炎症反应和凝血功能障碍

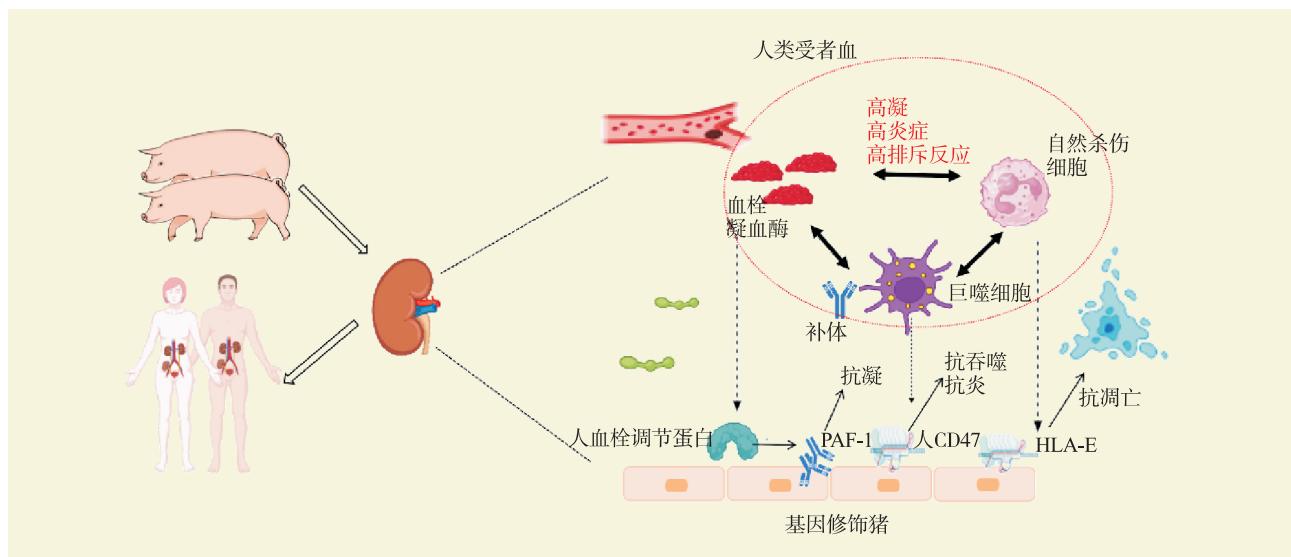
炎症反应和凝血功能障碍始终存在于整个移植过程<sup>[34]</sup>。炎症、凝血和排斥反应相互影响，炎症反应加速凝血和排斥反应的发生，出现血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy, TMA）<sup>[35-37]</sup>，笔者总结见图 1。控制炎症对移植物的存活至关重要，而通过基因工程转入人源化抗炎基因和抗炎药物能够延长移植物存活时间<sup>[32]</sup>。

笔者团队在前期进行基因修饰猪-NHP 的相关研究中发现，异种移植过程中血小板持续性降低、凝血紊乱的发生。也有研究证实，非  $\alpha$ -Gal 抗原参与凝血反应，在异种肝、肺移植中比心、肾移植更容易出现<sup>[25]</sup>。猪和人血栓调节蛋白存在显著的生理不相容性，猪血栓调节蛋白和辅助因子猪内皮蛋白 C 受体能够结合人凝血酶，加速凝血障碍，目前使用猪组织因子通路抑制剂加速促凝、促黏附因子促使蛋白失功是减轻凝血反应的主要靶点<sup>[32,38]</sup>。

#### 3.3 移植物相容性和跨物种感染

异种移植的生理相容性主要表现为供受体器官大小及功能匹配。避免器官大小的不匹配是首要难题，敲除 GHR 抑制猪心脏过度生长的技术已投入临床使用。生物功能的相容性最为关键，研究表明人和猪的促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）受体差异明显，肾功能大致相同<sup>[39]</sup>，但在调控肾脏渗透压、钙磷代谢和肾素-血管紧张素-醛固酮系统系统上作用仍不清楚。除此之外，人-猪的肝在凝血和功能调节上存在物种差异，猪心和肾所产生的 100 多种蛋白质在人体几乎没有作用<sup>[27]</sup>。

PERV 是一种反转录病毒<sup>[25,27]</sup>。但嗜人重组 PERV-A/C 原病毒只在一部分小型猪体内发现，在人类受者中极少复制<sup>[40-41]</sup>。虽然在无指定病原体条件下培育的基因修饰供体猪减少了大部分细菌、病毒和寄生虫等微生物跨物种传播的风险<sup>[42]</sup>，但仍存在传播 PERV 的风险。据美国马里兰大学猪-人心脏移植相关



注: PAF-1 为血小板激活因子 1; HLA-E 为人类白细胞抗原 E 抗体。

图 1 基因修饰猪-人移植排斥反应、凝血及炎症反应

Figure 1 Rejection, coagulation and inflammation in genetically modified pig to human transplantation

研究证实, 在受者体内检测到猪巨细胞病毒/猪玫瑰状病毒 (porcine cytomegalovirus/porcine roseolovirus, PCMV/PRV) 感染, 出现血小板减少、纤维蛋白原降低等表现<sup>[13]</sup>。

### 3.4 免疫抑制药的研发

基因修饰不能完全代替免疫抑制治疗<sup>[43]</sup>, 目前常用的免疫抑制药如他克莫司、霉酚酸类药物、西罗莫司及糖皮质激素, 而以他克莫司为基础的免疫抑制方案在对抗异种移植排斥反应上稍显牵强。近年来, 以阻断共刺激通路、抑制补体反应、C1/C5 抗体的开发为异种移植带来的新的曙光。抗 CD40/CD154 抑制 T 细胞活化的一类信号通路, Mohiuddin 等<sup>[41]</sup>证实 CD40 单抗能够保护移植植物功能, 受体最长存活 945 d。另外, 抗 CD40/CD154 能抑制免疫细胞活化, 增加异种移植植物功能, CD154 还能早期预防移植植物失功<sup>[31]</sup>。除此之外, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂西罗莫司在克服异种心脏移植排斥反应上意义重大<sup>[12]</sup>。研究证实, C1 和 C5 抑制剂能够延缓移植植物失功, 减轻抗体介导的排斥反应, 安全性更高, 但目前临床应用较少<sup>[42]</sup>。

## 4 小结与展望

目前, 异种移植领域的难题主要集中于排斥反应基础研究突破、异种器官移植理论革新、新型免疫抑制药研发、基因修饰动物基因筛选和繁育、临床前阶段经验积累。虽然干细胞、3D 打印和类器官技术革新, 器官移植来源多样化, 异种移植仍是目前解决器

官短缺最有价值的方法。目前, 采用基因修饰猪和 CD40/CD154 共刺激通路免疫抑制新方案, 移植器官的功能和存活时间显著改善, 但是基因修饰仍存在较大的操作空间, 如敲除猪白细胞抗原、插入人主要组织相容性复合体、敲除新的异种抗原等, 均可减少外源性免疫抑制药的使用, 猪-人异种移植临床实现仍需要更进一步探索。

### 参考文献:

- [1] WANG X, MO Y, YUAN Y, et al. Exploring the influencing factors of unmet palliative care needs in Chinese patients with end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis: a cross-sectional study[J]. BMC Palliat Care, 2023, 22(1): 113. DOI: 10.1186/s12904-023-01237-x.
- [2] LENTINE KL, SMITH JM, HART A, et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: kidney[J]. Am J Transplant, 2022, 22(Suppl 2): 21-136. DOI: 10.1111/ajt.16982.
- [3] HUANG J. Expert consensus on clinical trials of human xenotransplantation in China[J]. Health Care Sci, 2022, 1: 7-10. DOI: 10.1002/hcs2.6.
- [4] PEREIRA-MARTINS DA, WEINHÄUSER I, COELHO-SILVA JL, et al. MLL5 improves ATRA driven differentiation and promotes xenotransplant engraftment in acute promyelocytic leukemia model[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 371. DOI: 10.1038/s41419-021-03604-z.
- [5] COOPER DKC, GASTON R, ECKHOFF D, et al.

- Xenotransplantation-the current status and prospects[J]. *Br Med Bull*, 2018, 125(1): 5-14. DOI: 10.1093/bmb/ldx043.
- [6] LAI L, KOLBER-SIMONDS D, PARK KW, et al. Production of alpha-1, 3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning[J]. *Science*, 2002, 295(5557): 1089-1092. DOI: 10.1126/science.1068228.
- [7] SYKES M, SACHS DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(12): 745-761. DOI: 10.1038/s41581-022-00624-6.
- [8] 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.
- [9] ZHANG X, WANG Q, ZHAO J, et al. The resurgent landscape of xenotransplantation of pig organs in nonhuman primates[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(5): 697-708. DOI: 10.1007/s11427-019-1806-2.
- [10] ARABI TZ, SABBAH BN, LERMAN A, et al. Xenotransplantation: current challenges and emerging solutions[J]. *Cell Transplant*, 2023, 32: 9636897221148771. DOI: 10.1177/09636897221148771.
- [11] 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.
- [12] KIM SC, MATHEWS DV, BREEDEN CP, et al. Long-term survival of pig-to-rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4 T cell depletion[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(8): 2174-2185. DOI: 10.1111/ajt.15329.
- [13] 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.
- [14] LOCKE JE, KUMAR V, ANDERSON D, et al. Normal graft function after pig-to-human kidney xenotransplant[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(10): 1106-1108. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2774.
- [15] LI J, XU Y, ZHANG J, et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals transcriptional and cell subpopulation differences between human and pig immune cells[J]. *Genes Genomics*, 2024, 46(3): 303-322. DOI: 10.1007/s13258-023-01456-9.
- [16] MATSUMOTO S, ABALOVICH A, WYNYARD S, et al. Patients' opinions 10 years after receiving encapsulated porcine islet xenotransplantation without immunosuppression[J]. *Xenotransplantation*, 2023, 30(3): e12798. DOI: 10.1111/xen.12798.
- [17] 王维, 莫朝辉, 叶斌, 等. 新生猪胰岛移植治疗糖尿病病人的临床研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(12): 1134-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.12.002.
- WANG W, MO ZH, YE B, et al. A clinical trial of xenotransplantation of neonatal pig islets for diabetic patients[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2011, 36(12): 1134-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.12.002.
- [18] 张玄, 王琳, 张洪涛, 等. 多基因编辑猪-猴心脏、肝脏、肾脏移植临床前研究初步报道[J]. *器官移植*, 2021, 12(1): 51-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.008.
- ZHANG X, WANG L, ZHANG HT, et al. Preliminary report of preclinical trial of multi-genome engineering pig-to-macaque heart, liver and kidney transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(1): 51-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.008.
- [19] FENG H, LI T, DU J, et al. Both natural and induced anti-sda antibodies play important roles in GTKO pig-to-rhesus monkey xenotransplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 849711. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849711.
- [20] 杨树军, 卫浩, 许勇, 等. 六基因编辑猪-食蟹猴异种肾移植围手术期监测初步报道[J]. *器官移植*, 2023, 14(4): 521-528. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.008.
- YANG SJ, WEI H, XU Y, et al. Preliminary report of perioperative monitoring of six-gene-edited pig-to-cynomolgus monkey kidney xenotransplantation[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(4): 521-528. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.008.
- [21] 高菲, 王煜, 杜嘉祥, 等. 遗传修饰猪模型在生物医学及农业领域研究进展及应用[J]. *遗传*, 2023, 45(1): 6-28. DOI: 10.16288/j.ycz.22-313.
- GAO F, WANG Y, DU JX, et al. Advances and applications of genetically modified pig models in biomedical and agricultural field[J]. *Hereditas*, 2023, 45(1): 6-28. DOI: 10.16288/j.ycz.22-313.
- [22] 淮国丽, 杜嘉祥, 潘登科. 基因编辑猪用于急性肝衰竭治疗的路径探讨[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(10): 2214-2218. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.004.
- HUAI GL, DU JX, PAN DK. The discussion on the genetically modified pigs for the treatment of acute liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(10): 2214-2218. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.004.
- [23] HARISA GI, FARIS TM, SHERIF AY, et al. Gene-editing technology, from macromolecule therapeutics to organ transplantation: applications, limitations, and prospective uses[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023,

- 253(Pt 5): 127055. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127055.
- [24] GANCHIKU Y, RIELLA LV. Pig-to-human kidney transplantation using brain-dead donors as recipients: one giant leap, or only one small step for transplantkind?[J]. *Xenotransplantation*, 2022, 29(3): e12748. DOI: 10.1111/xen.12748.
- [25] DENNER J. Microchimerism, PERV and xenotransplantation[J]. *Viruses*, 2023, 15(1): 190. DOI: 10.3390/v15010190.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] MOHIUDDIN MM, SINGH AK, CORCORAN PC, et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO. hCD46. hTBM pig-to-primate cardiac xenograft[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11138. DOI: 10.1038/ncomms11138.
- [29] 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.
- [30] SÖLLNER JH, METTENLEITER TC, PETERSEN B. Genome editing strategies to protect livestock from viral infections[J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 1996. DOI: 10.3390/v13101996.
- [31] LOVELAND BE, MILLAND J, KYRIAKOU P, et al. Characterization of a CD46 transgenic pig and protection of transgenic kidneys against hyperacute rejection in non-immunosuppressed baboons[J]. *Xenotransplantation*, 2004, 11(2): 171-183. DOI: 10.1046/j.1399-3089.2003.00103.x.
- [32] CHABAN R, COOPER DKC, PIERSON RN 3RD. Pig heart and lung xenotransplantation: present status[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(8): 1014-1022. DOI: 10.1016/j.healun.2022.04.010.
- [33] DELAURA I, ANWAR IJ, LADOWSKI J, et al. Attitudes of patients with renal disease on xenotransplantation: a systematic review[J]. *Xenotransplantation*, 2023, 30(2): e12794. DOI: 10.1111/xen.12794.
- [34] COOPER DKC, HARA H, IWASE H, et al. Justification of specific genetic modifications in pigs for clinical organ xenotransplantation[J]. *Xenotransplantation*, 2019, 26(4): e12516. DOI: 10.1111/xen.12516.
- [35] DENNER J. The origin of porcine endogenous retroviruses (PERVs)[J]. *Arch Virol*, 2021, 166(4): 1007-1013. DOI: 10.1007/s00705-020-04925-8.
- [36] WAHID B, USMAN S, ALI A, et al. Therapeutic strategies of clustered regularly interspaced palindromic repeats-cas systems for different viral infections[J]. *Viral Immunol*, 2017, 30(8): 552-559. DOI: 10.1089/vim.2017.0055.
- [37] LIU Y, QIN L, TONG R, et al. Regulatory changes in China on xenotransplantation and related products[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(3): e12601. DOI: 10.1111/xen.12601.
- [38] COOPER DKC, HARA H, IWASE H, et al. Clinical pig kidney xenotransplantation: how close are we?[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(1): 12-21. DOI: 10.1681/ASN.2019070651.
- [39] FISHMAN JA. Prevention of infection in xenotransplantation: designated pathogen-free swine in the safety equation[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(3): e12595. DOI: 10.1111/xen.12595.
- [40] YAMAMOTO T, IWASE H, PATEL D, et al. Old world monkeys are less than ideal transplantation models for testing pig organs lacking three carbohydrate antigens (triple-knockout)[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9771. DOI: 10.1038/s41598-020-66311-3.
- [41] 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.
- [42] PULLEN LC. Xenotransplant: coming soon?[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(4): 1003-1004. DOI: 10.1111/ajt.16651.
- [43] TECTOR AJ, ADAMS AB, TECTOR M. Current status of renal xenotransplantation and next steps[J]. *Kidney360*, 2023, 4(2): 278-284. DOI: 10.34067/KID.0007152021.

(收稿日期: 2023-12-05)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)