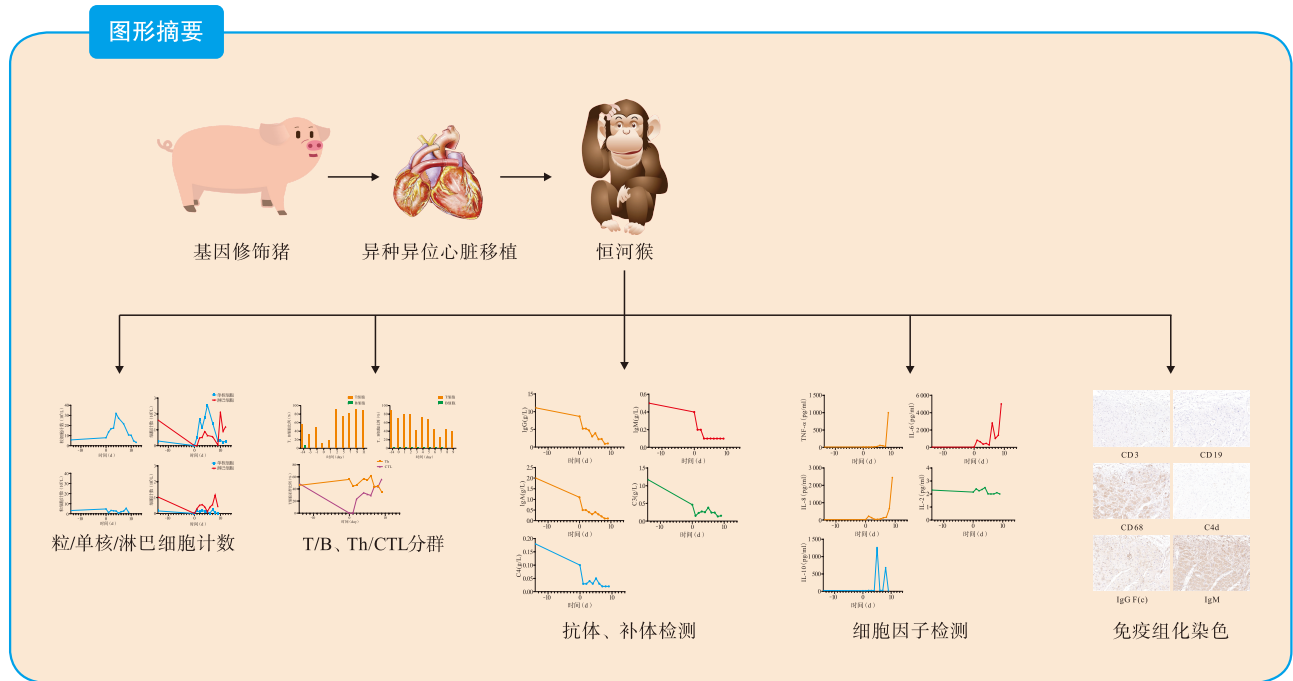


· 论著 ·

基因修饰猪-猴异种心脏移植模型免疫反应动态特征分析

白乐 戴自强 任志鹏 赖成虹 李先华 谢晓阳 潘登科 龙恩武 李巖远



【摘要】 目的 探讨联合免疫抑制方案调控基因修饰猪-猴异种心脏移植排斥反应的效果。方法 构建2例基因修饰猪-猴异种心脏移植模型，动态监测受体外周血免疫指标并观察移植病理变化。结果 第1例方案主要通过B细胞清除+T细胞抑制+补体C3抑制降低了淋巴细胞水平，但未能完全控制急性体液性排斥反应及巨噬细胞浸润；第2例方案在第1例方案基础上增加了补体C5抑制及白细胞介素-6抑制，与第1例方案相比，在降低淋巴细胞的同时，显著抑制了急性体液性排斥反应及补体激活，减少了抗体沉积，但移植晚期仍出现细胞因子风暴及T细胞残留。结论 第2例方案通过多靶点干预降低超急性和急性排斥反应的风险，但需平衡药物复杂性与安全性，提示需优化细胞免疫调控，并通过动态多维度监测调整方案。

【关键词】 基因修饰猪；恒河猴；异种心脏移植；免疫抑制药；补体；细胞因子；免疫细胞；共刺激通路

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0009-09

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025150

基金项目：国家重点研发计划（2024YFC3406804）；苏州市姑苏卫生人才计划（GSW2022065）；苏州市立医院“科教兴卫”专项基金（Szslyyzx2024001）

作者单位：641000 四川内江，内江市第一人民医院（白乐、李先华、谢晓阳）；南京医科大学附属苏州医院（戴自强、任志鹏、李巖远）；内江市第六人民医院（赖成虹）；成都中科奥格生物科技有限公司（潘登科）；四川省医学科学院四川省人民医院实验动物研究所（龙恩武）

作者简介：白乐（ORCID 0009-0005-7345-5916），本科，主管技师，研究方向为免疫血液学，Email: 784435100@qq.com

通信作者：龙恩武（ORCID 0000-0003-0231-7397），博士，主任药师，研究方向为非人灵长类疾病模型构建与生物制品开发，Email: dragon984169@126.com；李巖远（ORCID 0009-0002-4139-8396），博士，主任医师，研究方向为猪-猴异种心脏移植，Email: drdianyuanli@163.com

Dynamic analysis of immune responses in heterotopic heart transplantation model of genetically modified pig-to-macaque
Bai Le*, Dai Ziqiang, Ren Zhipeng, Lai Chenghong, Li Xianhua, Xie Xiaoyang, Pan Dengke, Long Enwu, Li Dianyuan. *The First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, China

Corresponding authors: Long Enwu, Email: dragon984169@126.com

Li Dianyuan, Email: drdianyuanli@163.com

【 Abstract 】 Objective To evaluate the efficacy of a combined immunosuppression regimen in modulating rejection in genetically modified pig-to-macaque xenogeneic heart transplantation. **Methods** Two xenogeneic heart transplantation models were constructed using genetically modified pigs and macaques. Dynamic monitoring of recipient peripheral blood immune parameters and observation of graft pathological changes were performed. **Results** Regimen 1, featuring B-cell depletion, T-cell inhibition, and C3 complement suppression, reduced lymphocyte levels but failed to control acute humoral rejection and macrophage infiltration. Regimen 2, adding C5 complement inhibition and interleukin-6 inhibition to Regimen 1, more effectively lowered lymphocyte levels, inhibited acute humoral rejection and complement activation, and decreased antibody deposition. However, a late-phase cytokine storm and residual T cells emerged. **Conclusions** Regimen 2 reduces the hyperacute and acute rejection risks through multi-target intervention. Yet, it requires balancing medication complexity and safety. This indicates the need to optimize cellular immune regulation and adjust the plan through dynamic multidimensional monitoring.

【 Key words 】 Genetically modified pig; Macaque; Xenogeneic heart transplantation; Immunosuppressant; Complement; Cytokine; Immune cell; Co-stimulatory pathway

器官移植是终末期器官衰竭最有效的治疗手段^[1]，然而全球范围内供器官的严重短缺使终末期疾病患者面临严峻生存挑战。全球捐献和移植观察站数据显示全球每年进行超过 15 万例实体器官移植，然而据估计不到全球需求的 10%，缺口巨大。在众多终末期器官衰竭疾病中，心脏衰竭的供需矛盾尤为严峻^[2-3]。以我国为例：数据显示，终末期心力衰竭患者总数已高达 600 万，其中符合移植指征且等待手术的患者数量庞大，但 2024 年全年完成的肝脏移植手术仅 1 062 例^[4]。异种器官移植（尤其是猪供人）被视为缓解困境的关键路径^[5]，猪-非人灵长类动物模型因生理结构与免疫系统与人类的高度近似性，被广泛应用于异种移植机制研究。但跨物种排斥反应特别是抗体介导的超急性排斥反应（hyperacute rejection, HAR）会导致移植物在数分钟至数小时内迅速失功，成为临床转化的首要障碍^[6]。近年来，基因修饰技术（如 CRISPR-Cas9 介导的 α -Gal 抗原敲除）显著降低了 HAR 发生率^[7-8]，但急性排斥反应（acute rejection, AR）包括急性体液性排斥反应和急性细胞性排斥反应，以及慢性排斥反应仍是导致心脏移植物长期功能障碍和心脏移植血管病变的主要原因^[9-10]，其免疫动力学特征尚未完全阐明^[11-12]。

基因修饰不能完全替代免疫抑制治疗^[13]。免疫抑

制方案的优化是另一个亟待解决的核心矛盾：高效抑制排斥反应往往伴随过度免疫抑制风险，导致机会性感染与恶性肿瘤发生率升高^[14]。有效的免疫抑制方案在器官移植中发挥重要作用，传统的免疫抑制药如糖皮质激素、霉酚酸酯类（如吗替麦考酚酯）、钙调磷酸酶抑制剂（如他克莫司）等组成的方案主要适用于同种移植，并不足以维持异种器官的长期存活^[15-16]。新型免疫抑制药 CD40/CD154 单抗及补体抑制剂 C1/C5 单抗给异种移植带来了新的希望^[12,17-18]。目前有关异种心脏移植免疫抑制药物方案安全性的临床研究较少^[19]，仅少数针对非人灵长类动物的报道^[11]。本研究以猪-恒河猴异种心脏移植模型为平台，引入高频次、多维度的免疫动态监测体系，同步评估补体激活、淋巴细胞亚群迁移及细胞因子的动态演变，对比不同免疫抑制方案的调控效能与安全性，以期优化临床免疫管理策略提供参考。

1 材料与方 法

1.1 动物模型

恒河猴与基因修饰小型巴马猪进行术前配型，包括猴血清与猪红细胞的 IgG、IgM 相容性检测以及对猪外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）补体介导的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）检测，筛选出最低不

相合及 CDC 毒性最低的猪-猴组合构建并联式异种心脏移植动物模型。由于供体与受体质量相差较大,可能出现心脏大小不匹配情况,因此本研究采用了一种新的心脏移植方式:并联式心脏异位移植术(全心辅助异位移植)。受体猴常规开胸建立体外循环,使心脏停跳,在供心与受体心脏并联式吻合手术开始时记录热缺血时间,2例并联式心脏异位移植手术时间都控制在 60 min 内。手术操作包括:切开受体右心房和房间隔,房间隔切开后向正下方尽量扩大开口,注意避免伤及肺静脉开口。将供心左心房开口与受体房间隔开口作吻合。受体右心房切口边缘与供心左心房外壁吻合,重建受体右心房。供心上腔静脉与受体上腔静脉端侧吻合,根据受体升主动脉长度,修剪供心升主动脉长度,并将之与受体升主动脉根部行端侧吻合。修剪供心肺动脉,吻合至受体主肺动脉(图 1)。吻合完成后,复温至 35℃ 后开放主动脉,供心和受体心脏均自动复跳,为保障受体安全,均缝置心脏起搏导线后,再逐步撤除体外循环。恒河猴由四川省医学科学院四川省人民医院实验动物研究所提供(表 1),基因修饰猪主要通过核移植技术产生,由四川成都中科奥格公司完成(表 2)。所有实验均通过四川省医学科学院四川省人民医院实验动物研究所伦理委员会审核(批号:伦审 2025 第 001 号)。

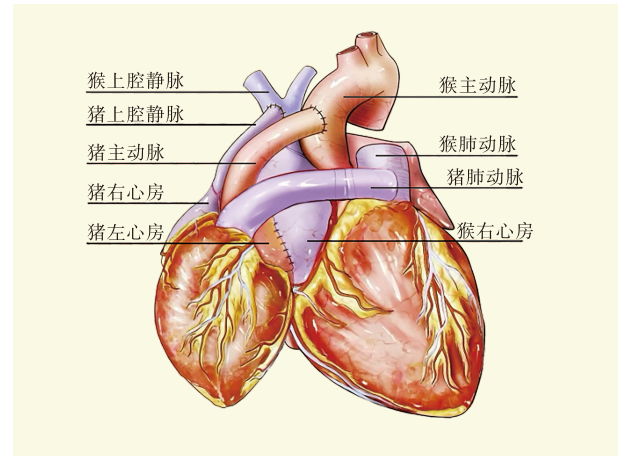


图 1 并联式心脏异位移植术模型图

Figure 1 Diagram of a model of parallel ectopic cardiac transplantation

表 1 受体猴一般资料

Table 1 General information of recipient monkeys

编号	性别	血型	年龄(岁)	体质量(kg)
382350(第1只)	雄性	O	15	11.5
056567(第2只)	雄性	AB	13	11.4

1.2 免疫抑制方案

第 1 例模型免疫诱导及免疫维持方案见表 3。第 2 例模型免疫诱导及免疫维持方案见表 4。

表 2 供体猪一般资料

Table 2 General information of donor pigs

编号	性别	基因型	体质量(kg)	出生时间	血型
4207(第1只)	雌性	GalT-KO/β4GalNT2-KO/CD46/CD55/TBM	8.2	2023年10月10日	O
4869(第2只)	雌性	GalT-KO/β4GalNT2-KO/CD55/TBM	8.0	2024年9月2日	O

表 3 第 1 例猪-猴模型免疫抑制药物方案

Table 3 Immunosuppressive drugs regimen of the first pig-monkey model

阶段	药物	剂量	时间	作用
免疫诱导	利妥昔单抗	19 mg/kg	术前14 d、7 d	清除B细胞
	甲泼尼龙	3~6 mg/kg	术前2 d、1 d	抑制多种免疫细胞
	抗胸腺细胞球蛋白	5 mg/kg	术前2 d、1 d	清除T细胞
	眼镜蛇毒因子	100 U/kg	术前2 d、1 d	消耗补体C3
	CD154单抗	20 mg/kg	术前1 d、0 d	阻断共刺激
免疫维持	CD154单抗	20 mg/kg	术后1d、3 d、5 d、9 d	阻断共刺激
	霉酚酸酯	20 mg/kg	术后每日	阻断T细胞增殖
	甲泼尼龙	3~10 mg/kg	术后每日	阻断T细胞增殖

表 4 第 2 例猪-猴模型免疫抑制药物方案

Table 4 Immunosuppressive drugs regimen of the second pig-monkey model

阶段	药物	剂量	时间	作用
免疫诱导	利妥昔单抗	19 mg/kg	术前14 d、7 d	清除B细胞
	甲泼尼龙	60 mg	术前2 d、1 d	抑制多种免疫细胞
	抗胸腺细胞球蛋白	5 mg/kg	术前2 d、1 d	清除T细胞
	眼镜蛇毒因子	100 U/kg	术前2 d、1 d	消耗补体C3
	CD40单抗	30 mg/kg	术前1 d、0 d	阻断共刺激
	依库珠单抗	300 mg	术前3 d	消耗补体C5
免疫维持	CD40单抗	30 mg/kg	术后3 d、5 d	阻断共刺激
	霉酚酸酯	20 mg/kg	术后每日	阻断T细胞增殖
	甲泼尼龙	3~10 mg/kg	术后每日	抑制多种免疫细胞
	依库珠单抗	150 mg	术后4 d	消耗补体C5
	托珠单抗	8 mg/kg	0 d, 术后7 d	阻断IL-6效应
	雷帕霉素	0.3 mg	术后每日	阻断T细胞增殖
	依那西普	0.1 mg/kg	0 d, 术后3 d、7 d	抑制肿瘤坏死因子- α
	利妥昔单抗	19 mg/kg	术后8 d	清除B细胞
	抗胸腺细胞球蛋白	5 mg/kg	术后8 d	清除T细胞
眼镜蛇毒因子	100 U/kg	术后8 d	消耗补体C3	

1.3 免疫检测方法

血常规监测受体外周血粒细胞、淋巴细胞、单核细胞动态变化，流式细胞术检测受体 PBMC 中 CD3 及 CD19 抗原表达进行 T、B 细胞分群监测。终止试验后，取供体和受体心脏组织免疫组织化学（免疫组化）检测 C4d、CD3、CD68、CD19、IgG F(c)、IgM。第 2 例模型额外采用流式细胞术检测受体 PBMC 中 CD4、CD8 抗原表达，进行辅助 T 细胞（helper T cell, Th）和细胞毒 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）监测，同步采用化学发光检测抗体 IgG、IgM、IgA 和补体 C3、C4，酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- α 、白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-8、IL-10。

免疫组化以空白对照为对照，结果以平均积分光密度值（integrated optical density, IOD）表示，通过 Image-ProPlus 测定每张切片 3 个 400 倍显微图像视野荧光强度及面积计算得到平均 IOD 值。判定标准：平均 IOD \geq 0.1 为高表达，0.05 \leq 平均 IOD $<$ 0.1 为中表达，0.001 \leq 平均 IOD $<$ 0.05 为低表达，0.000 05 \leq 平均 IOD $<$ 0.001 为微量表达，平均 IOD $<$ 0.000 05 为未检出。

1.4 统计学方法

使用 GraphPad Prism9 进行统计分析及作图。时间序列数据（包括细胞计数、淋巴细胞分群、抗体、补体及细胞因子）采用折线图描述。

2 结果

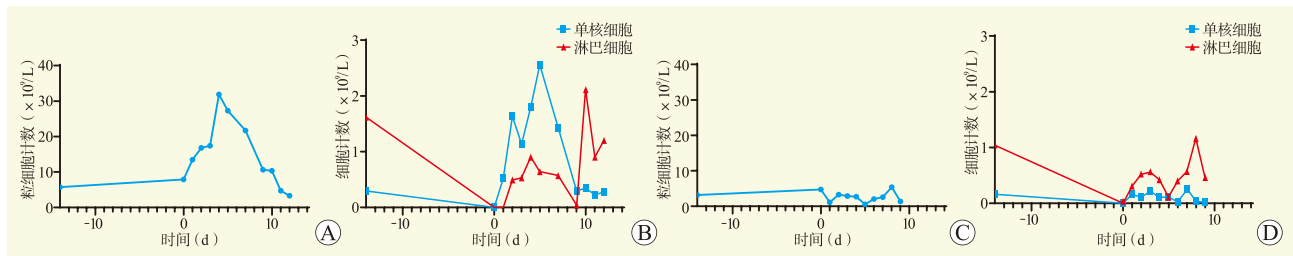
2.1 粒细胞、单核细胞、淋巴细胞计数变化

第 1 例受体猴的粒细胞在移植前 14 d 至手术当日保持相对稳定，随后快速上升，在术后 5 d 达到峰值后下降（图 2A）；单核细胞、淋巴细胞在移植前 14 d 到手术当日逐渐下降接近 0，单核细胞在术后波动，变化较小，淋巴细胞术后回升并呈波动趋势（图 2B）。

第 2 例受体猴的粒细胞在整个围手术期呈波动状态，未出现明显升高（图 2C）；单核细胞、淋巴细胞变化总体趋势与第 1 例相似，在移植前 14 d 到手术当日逐渐下降接近 0，单核细胞在术后小范围波动，淋巴细胞移植后出现回升并波动（图 2D）。

2.2 T、B 细胞比例变化

第 1 例受体猴的 T 细胞比例呈现明显波动，并在术后 2 d 后出现大幅度升高持续高水平，B 细胞比例始终维持在极低水平，接近于 0（图 3A）。第 2 例



注: A 图为第 1 例受体猴粒细胞绝对值变化; B 图为第 1 例受体猴单核细胞、淋巴细胞绝对值变化; C 图为第 2 例受体猴粒细胞绝对值变化; D 图为第 2 例受体猴单核细胞、淋巴细胞绝对值变化。

图 2 两只受体猴的外周血粒细胞、淋巴细胞、单核细胞计数变化

Figure 2 Changes in granulocyte, lymphocyte and monocyte counts of two recipient monkeys

受体猴的 T 细胞比例呈现波动趋势, 与第 1 例不同, 在整个围手术期呈现涨落而没有在术后移植处于高水平, B 细胞比例始终维持极低水平与第 1 例相似 (图 3B)。第 2 例受体猴的 Th 比例前期变化较缓, 后期出现起伏, CTL 比例前期呈下降趋势, 手术当日接近于 0, 术后 1 d 后逐渐回升 (图 3C)。

2.3 抗体及补体变化

第 2 例受体猴血清中的 IgG、IgM、IgA、C3、C4 在围手术期中呈现持续下降趋势 (图 4)。

2.4 细胞因子变化

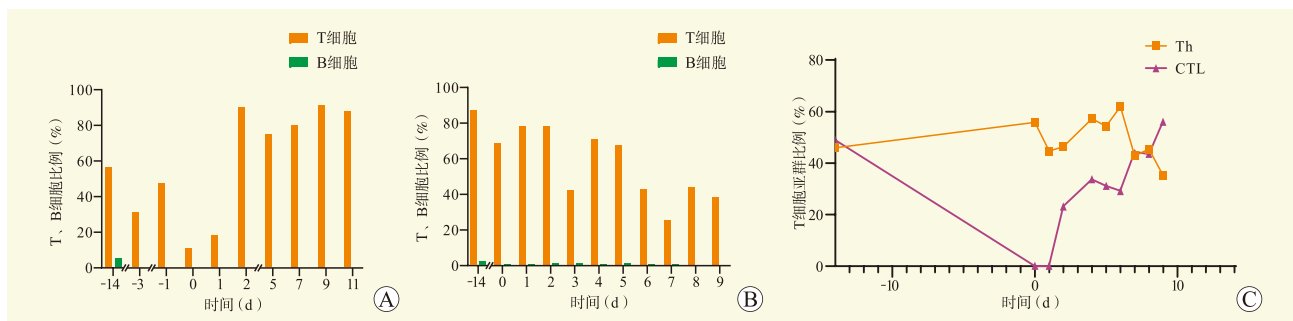
第 2 例受体猴的 TNF- α 在移植前水平极低, 在术后 8~10 d 急剧升高 (图 5A); IL-6 在移植前水平

极低, 移植后出现波动, 并在术后 8~10 d 大幅攀升 (图 5B); IL-8 移植前水平平稳, 术后 8~10 d 快速上升 (图 5C); IL-2 水平始终低于 2.5 pg/mL, 在围手术期未见显著波动 (图 5D); IL-10 在移植前水平较低, 术后 5 d 显著升高, 出现 2 个峰值 (图 5E)。

2.5 免疫组化

第 1 例模型猪心 CD68、IgG F (c)、IgM 高表达, CD3、CD19、C4d 低表达 (图 6), 猴心 IgM 高表达, CD68 中表达, IgG F (c)、CD3、CD19、C4d 低表达 (图 7)。

第 2 例模型猪心 CD3、C4d 低表达, IgG F (c)、CD68 微量表达, CD19、IgM 未检出 (图 8),



注: A 图为第 1 例受体猴的 T、B 细胞比例变化; B 图为第 2 例受体猴的 T、B 细胞比例变化; C 图为第 2 例受体猴的 Th、CTL 比例变化。

图 3 两只受体猴 PBMC 流式检测分群变化

Figure 3 Changes in PBMC subset distribution of two recipient monkeys detected by flow cytometry

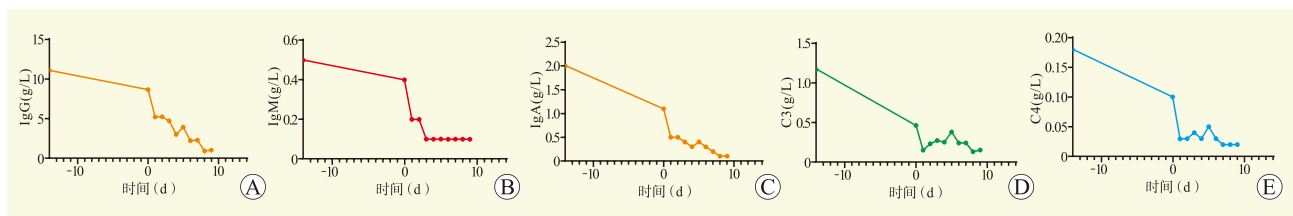


图 4 第 2 只受体猴的抗体及补体变化

Figure 4 Changes in antibody and complement of the second recipient monkey

猴心 CD3、C4d、IgG F (c) 微量表达, CD19、CD68、IgM 未检出 (图 9)。

3 讨论

本研究选取的供体猪进行了多种基因修饰, 通过敲除 α -1, 3 半乳糖转移酶 (GalT) 和 β -1,4-N-乙酰基半乳糖氨基转移酶 2 (β 4GalNT2) 基因阻断 α -Gal 抗原和 Sda 抗原介导的急性体液性排斥反应, 转入编码补体调节相关蛋白 CD46、CD55 及血栓调节蛋白 TBM 的基因降低补体和凝血的激活所致移植物

损伤^[20-21]。采用全新的并联式心脏异位术 (全心辅助异位移植术) 来解决供受体心脏大小差异问题。通过对比两种差异化免疫抑制方案在猪-猴异种心脏移植模型中的动态免疫反应特征, 揭示了不同免疫抑制策略对排斥反应的调控效能及局限性。

第 1 例模型在免疫诱导阶段通过 CD20 单抗清除 B 细胞^[22]、抗胸腺细胞球蛋白清除 T 细胞, 糖皮质激素抑制炎症反应及免疫细胞的活化和增殖^[23], 眼镜蛇毒因子清除补体 C3, 结合 CD154 单抗阻断共刺激通路^[24]。在免疫维持阶段继续使用 CD154 单抗,

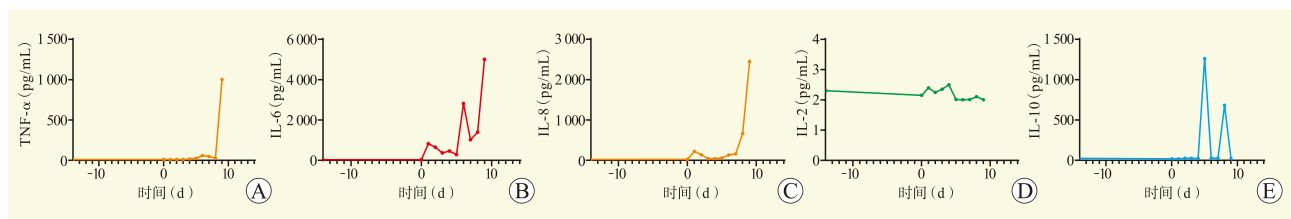


图 5 第 2 只受体猴的细胞因子变化

Figure 5 Changes in cytokine of the second recipient monkeys

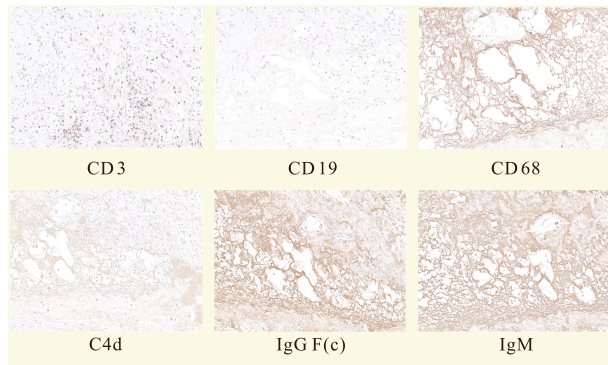


图 6 第 1 例模型猪心的免疫组化 (×400)

Figure 6 Immunohistochemistry of pig heart in the first model

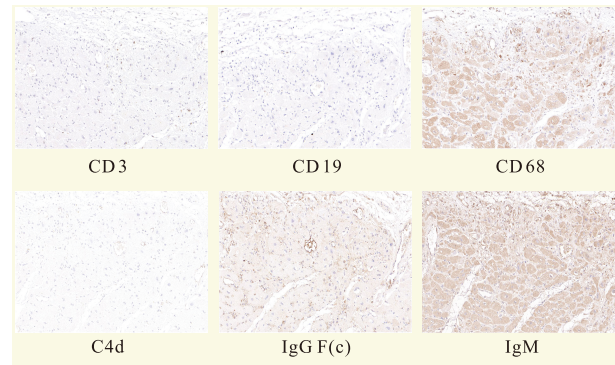


图 7 第 1 例模型猴心的免疫组化 (×400)

Figure 7 Immunohistochemistry of monkey heart in the first model

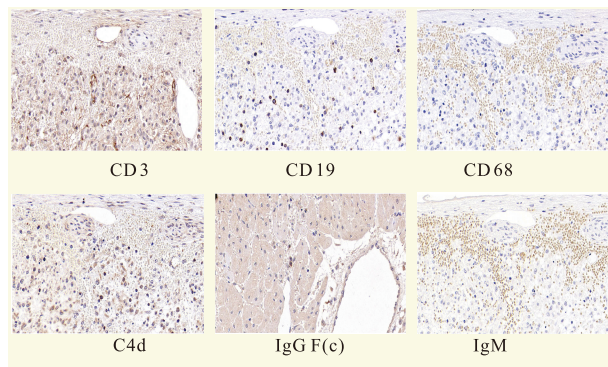


图 8 第 2 例模型猪心的免疫组化 (×400)

Figure 8 Immunohistochemistry of pig heart in the second model

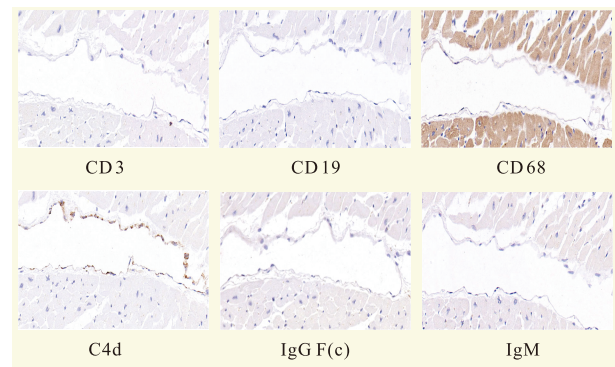


图 9 第 2 例模型猴心的免疫组化 (×400)

Figure 9 Immunohistochemistry of monkey heart in the second model

并通过霉酚酸酯联合糖皮质激素来抑制免疫细胞增殖^[25]。其优势在于快速清除 B 细胞和 T 细胞，显著降低术后初期淋巴细胞水平。然而，术后粒细胞剧烈上升及移植物中巨噬细胞（CD68⁺）、IgG、IgM 沉积，提示该方案未能完全抑制急性体液排斥反应和固有免疫激活^[26-28]。这可能与补体抑制仅针对 C3 以及缺乏针对促炎因子的干预有关^[29-30]，进而导致补体旁路激活和巨噬细胞浸润持续存在。

第 2 例在免疫诱导阶段引入补体 C5 抑制剂（依库珠单抗）、CD40 单抗（共刺激阻断）及 IL-6 抑制剂（托珠单抗），形成多靶点协同抑制模式。在免疫维持阶段增加雷帕霉素进一步抑制 T 细胞增殖。该方案显著降低了血清 IgG、IgM 及补体 C3、C4 水平，且移植物中 IgM 沉积阴性，IgG 微量表达，表明其对体液免疫和补体级联的抑制更为全面，与以往研究 C5 抑制剂能有效减少早期 IgM 引起的攻膜复合物产生一致^[29]。IL-2 的持续低水平说明 T 细胞的活化得到了有效抑制，IL-6 抑制剂的应用有效控制了早期炎症发生，但术后 8 d 促炎因子急剧上升，提示晚期免疫逃逸、免疫抑制耐药或继发感染。

第 1 例受体猴 T 细胞比例在术后初期短暂上升，可能与抗胸腺细胞球蛋白的短期清除效应后 T 细胞再生有关，而持续低水平 B 细胞证实 CD20 单抗的长效作用。然而，宿主侧单核细胞波动提示固有免疫未被充分抑制。

第 2 例通过霉酚酸酯和雷帕霉素双重抑制 T 细胞活化与增殖，导致 T 细胞比例持续下降，且移植物中 T 细胞（CD3⁺）浸润降低。但 CTL 在术后恢复至正常水平，表明细胞毒性 T 细胞应答仍可能通过非经典通路激活。此外，第 2 例中多种药物的叠加使用可能导致免疫抑制过度，表现为术后单核细胞、淋巴细胞持续低水平，可能增加机会性感染风险。

第 1 例对补体终末通路和固有免疫的调控不足，第 2 例引入了 C5 抑制剂以增强疗效。第 2 例方案的多元化靶向策略在控制急性体液性排斥反应和补体激活方面效果显著，但其对晚期细胞因子风暴的控制不足，这一不足提示需加强 IL-6、TNF- α 的持续抑制或引入 JAK/STAT 通路抑制剂。此外，移植物中 T 细胞的残留表明需进一步优化 T 细胞特异性清除策略，可尝试联合应用嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法或具有免疫调节作用的非传统免疫抑制药物如替加环素、维生素 D3^[31-33]。本研究缺乏免疫抑制药物

浓度监测，免疫抑制药物的药代动力学个体差异大，多种免疫抑制药物（如霉酚酸酯、雷帕霉素）的联用可能诱发肝肾毒性等不良反应，后续研究可通过液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）同时监测多种免疫抑制药物浓度，以指导制定个体化用药方案^[34]。

本研究动态监测了外周血免疫细胞、抗体、补体及细胞因子变化，结果发现免疫状态评价存在不一致。除受条件限制未设置阴性对照外，本研究动态监测存在不足，包括对于固有免疫以及 T 细胞免疫的相关动态监测需要增加更多指标，如调节性 T 细胞（Treg）、自然杀伤细胞（NK）和树突状细胞（DC）^[35-36]。可引入新型免疫标志物如供体来源游离 DNA（dd-cfDNA）、PBMC 基因表达谱、Allomap、免疫组库测序等进行系统评估^[37-40]。

综上所述，本研究通过动态免疫监测揭示了 2 例猪-猴异种心脏移植模型中免疫抑制方案的差异效应。第 1 例（B 细胞清除+T 细胞抑制+补体 C3 抑制）可快速降低淋巴细胞水平，但对抗体介导的排斥反应和巨噬细胞浸润控制不足，导致移植物损伤；第 2 例（多靶点抑制，B 细胞清除+T 细胞抑制+补体 C3、C5 抑制+IL-6 抑制）显著抑制体液免疫和补体激活，减少抗体沉积，但晚期细胞因子风暴和 T 细胞残留提示细胞免疫调控仍需优化。第 1 例方案操作简单但疗效有限，第 2 例方案在降低超急性和急性排斥风险方面更具潜力，但其复杂药物组合可能增加药物毒性风险。本研究样本量小，未来需扩大样本量验证时序化免疫调控策略的普适性。在此策略中，需早期强化补体和细胞因子抑制，中期精准调控 T 细胞应答，并整合动态监测以实现安全性与有效性的平衡。此外，药物浓度监测也是关注重点。

参考文献:

- [1] RAMPERSAD C, AHN C, CALLAGHAN C, et al. Organ donation and transplantation registries across the globe: a review of the current state[J]. *Transplantation*, 2024, 108(10): e321-e326. DOI: 10.1097/tp.00000000000005043.
- [2] WU M Y, ALI KHAWAJA R D, VARGAS D. Heart transplantation: indications, surgical techniques, and complications[J]. *Radiol Clin North Am*, 2023, 61(5): 847-859. DOI: 10.1016/j.rcl.2023.04.011.
- [3] SRIVASTAVA P K, KITTLESON M M. Modern advances in heart transplantation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 82: 147-156. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.01.012.
- [4] 郑哲. 中国心脏移植规范化高质量发展的探索与展望

- [J]. 中国循环杂志, 2025, 40(4): 313-314. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.04.001.
- ZHENG Z. Exploration and prospects for the high quality development of standardized heart transplantation in China[J]. *Chin Circ J*, 2025, 40(4): 313-314. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.04.001.
- [5] REICHART B, COOPER D K C, LÄNGIN M, et al. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18): 3499-3516. DOI: 10.1093/cvr/cvac180.
- [6] 郭可泉, 孟旭, 韩杰, 等. 异种心脏移植的研究进展[J]. 中国医刊, 2023, 58(12): 1290-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.12.004.
- GUO K Q, MENG X, HAN J, et al. Research progress of xenogenic heart transplantation[J]. *Chin J Med*, 2023, 58(12): 1290-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.12.004.
- [7] MOAZAMI N, STERN J M, 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.
- [8] 焦国慧, 陈静瑜. 基因编辑异种器官移植技术的发展及趋势思考[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2025, 17(4): 1-6. DOI: 10.12037/YXQY.2025.04-01.
- JIAO G H, CHEN J Y. Research progress and perspective of gene-edited organs in xenotransplantation technology[J/OL]. *Chin J Front Med Sci (Electr Vers)*, 2025, 17(4): 1-6. DOI: 10.12037/YXQY.2025.04-01.
- [9] 易定华, 易蔚, 张冰. 心脏移植和人工心脏治疗终末期心力衰竭面临的问题与挑战[J]. 空军军医大学学报, 2023, 14(8): 685-691. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.08.001.
- YI D H, YI W, ZHANG B. Problems and challenges of heart transplantation and artificial heart in the treatment of end-stage heart failure[J]. *J Air Force Med Univ*, 2023, 14(8): 685-691. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.08.001.
- [10] ALI A, KEMTER E, WOLF E. Advances in organ and tissue xenotransplantation[J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2024, 12: 369-390. DOI: 10.1146/annurev-animal-021122-102606.
- [11] KIM H, CHEE H K, YANG J, et al. Outcomes of alpha 1, 3-GT-knockout porcine heart transplants into a preclinical nonhuman primate model[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(8): 3085-3091. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.08.049.
- [12] MOHIUDDIN M M, SINGH A K, 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.
- [13] TECTOR A J, ADAMS A B, TECTOR M. Current status of renal xenotransplantation and next steps[J]. *Kidney360*, 2023, 4(2): 278-284. DOI: 10.34067/kid.0007152021.
- [14] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会, 中国医药生物技术协会生物诊断技术分会, 等. 免疫细胞功能状态量化检测评估与临床应用专家共识[J]. 器官移植, 2024, 15(4): 548-557. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024078.
- Society of Liver Transplantation of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM), Society of Kidney Transplantation of CPAM, Society of Biological Diagnostics of China Medicinal Biotech Association(CMBA), et al. Expert consensus on quantify monitoring and assessment of immune cell function status and clinical application[J]. *Organ Transplant*, 2024, 15(4): 548-557. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024078.
- [15] 刘欣, 杜嘉祥, 淮国丽, 等. 异种实体器官移植亚临床研究中的突破与问题[J]. 空军军医大学学报, 2024, 15(1): 35-38. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.008.
- LIU X, DU J X, HUAI G L, et al. Breakthroughs and problems in subclinical research of solid organ xenotransplantation[J]. *J Air Force Med Univ*, 2024, 15(1): 35-38. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.008.
- [16] 张玄, 窦科峰. 异种移植免疫学、生理学与生物安全挑战[J]. 中华普通外科杂志, 2025, 40(1): 18-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20241210-00765.
- ZHANG X, DOU K F. Immunological, physiological, and biosafety challenges in xenotransplantation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 40(1): 18-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20241210-00765.
- [17] SANATKAR S A, KINOSHITA K, MAENAKA A, et al. The evolution of immunosuppressive therapy in pig-to-nonhuman primate organ transplantation[J]. *Transpl Int*, 2024, 37: 13942. DOI: 10.3389/ti.2024.13942.
- [18] BENDER M, ABICHT J M, REICHART B, et al. Combination of anti-CD40 and anti-CD40L antibodies as co-stimulation blockade in preclinical cardiac xenotransplantation[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1927. DOI: 10.3390/biomedicines12081927.
- [19] PULLEN L C. Xenotransplant: coming soon?[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(4): 1003-1004. DOI: 10.1111/ajt.16651.
- [20] LI Q, LAN P. Activation of immune signals during organ transplantation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 110. DOI: 10.1038/s41392-023-01377-9.
- [21] PETERSON L, YACOUB M H, AYARES D, et al. Physiological basis for xenotransplantation from genetically modified pigs to humans[J]. *Physiol Rev*, 2024, 104(3): 1409-1459. DOI: 10.1152/physrev.00041.2023.
- [22] TASAKI M, SHIMIZU A, HANEKAMP I, et al. Rituximab treatment prevents the early development of proteinuria following pig-to-baboon xeno-kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 737-744. DOI: 10.1681/asn.2013040363.
- [23] WANG M. Glucocorticoids block T cell recruitment[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(2): 73. DOI: 10.1038/s41581-022-00674-w.
- [24] COOPER D K C, PIERSON R N. Milestones on the path to clinical pig organ xenotransplantation[J]. *Am J*

- Transplant, 2023, 23(3): 326-335. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.12.023.
- [25] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(3): 213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical application of immunosuppressive agents in organ transplantation (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(3): 213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- [26] 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.
- [27] 窦科峰, 林智斌, 马先一. 异种移植: 从基础到临床的瓶颈与对策[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(1): 5-10. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2025.01.02. DOU K F, LIN Z B, MA X Y. Xenotransplantation: bottlenecks and countermeasures in clinical transformation[J]. Chin J Pract Surg, 2025, 45(1): 5-10. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2025.01.02.
- [28] HABIBABADY Z, MCGRATH G, KINOSHITA K, et al. Antibody-mediated rejection in xenotransplantation: can it be prevented or reversed?[J]. Xenotransplantation, 2023, 30(4): e12816. DOI: 10.1111/xen.12816.
- [29] ADAMS A B, LOVASIK B P, FABER D A, et al. Anti-C5 antibody tesidolumab reduces early antibody-mediated rejection and prolongs survival in renal xenotransplantation[J]. Ann Surg, 2021, 274(3): 473-480. DOI: 10.1097/sla.0000000000004996.
- [30] ZHAO Y, COOPER D K C, WANG H, et al. Potential pathological role of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-17) in xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2019, 26(3): e12502. DOI: 10.1111/xen.12502.
- [31] 刘茜, 朵宏, 潘华勤. 异体异种器官移植的研究进展[J]. 武汉大学学报 (医学版), 2024, 45(9): 1143-1150. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0098. LIU Q, DUO H, PAN H Q. Advancements in xenotransplantation research[J]. Med J Wuhan Univ, 2024, 45(9): 1143-1150. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0098.
- [32] 牛裕晴. 替加环素调控 T 细胞的功能在心脏移植排斥反应中的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2024. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2024.005069.
- [33] HONG S, FERRARO C S, HAMILTON B K, et al. To D or not to D: vitamin D in hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(11): 2060-2070. DOI: 10.1038/s41409-020-0904-7.
- [34] 贾永娟, 刘杏立, 刘春冉, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定人全血中 4 种免疫抑制剂药物浓度[J]. 分析科学学报, 2024, 40(1): 70-74. DOI: 10.13526/j.issn.1006-6144.2024.01.011. JIA Y J, LIU X L, LIU C R, et al. Simultaneous determination of four immunosuppressants concentrations in human whole blood by LC-MS/MS[J]. J Anal Sci, 2024, 40(1): 70-74. DOI: 10.13526/j.issn.1006-6144.2024.01.011.
- [35] SHORT S, LEWIK G, ISSA F. An immune atlas of T cells in transplant rejection: pathways and therapeutic opportunities[J]. Transplantation, 2023, 107(11): 2341-2352. DOI: 10.1097/tp.0000000000004572.
- [36] 陆战豪, 罗瑞, 王涛, 等. 细胞免疫应答评价方法的研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(12): 4759-4772. DOI: 10.13345/j.cjb.230276. LU Z H, LUO R, WANG T, et al. Advances in methodologies for evaluating cell-mediated immune responses[J]. Chin J Biotechnol, 2023, 39(12): 4759-4772. DOI: 10.13345/j.cjb.230276.
- [37] HOLZHAUSER L, DEFILIPPIS E M, NIKOLOVA A, et al. The end of endomyocardial biopsy?: a practical guide for noninvasive heart transplant rejection surveillance[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(3): 263-276. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.11.002.
- [38] ZHUO D X, GINDER K, HARDIN E A. Markers of immune function in heart transplantation: implications for immunosuppression and screening for rejection[J]. Curr Heart Fail Rep, 2021, 18(2): 33-40. DOI: 10.1007/s11897-020-00499-3.
- [39] SARAVANAN P B, KALIVARATHAN J, KHAN F, et al. Exosomes in transplantation: role in allograft rejection, diagnostic biomarker, and therapeutic potential[J]. Life Sci, 2023, 324: 121722. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121722.
- [40] 梁厉飞, 陈婷婷, 杨橙. 免疫组库测序在实体器官移植中的应用[J]. 器官移植, 2024, 15(2): 207-213. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023192. LIANG L F, CHEN T T, YANG C. Application of immune repertoire sequencing in solid organ transplantation[J]. Organ Transplant, 2024, 15(2): 207-213. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023192.

(收稿日期: 2025-05-05)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)