

异种器官移植配型现状及解决思路

孙圣坤 潘登科 魏红江

【摘要】 器官移植术前配型是器官移植成功与否的关键，当前的异种器官移植术前配型方法源于人类同种异体器官移植，但方法简单，不能准确预判移植术后是否会发生排斥反应。异种器官移植的一个显著特点是供体来源稳定、基因型明确，因此取材方便，可重复性强。充分利用异种器官移植中供体可控的优势，在完善传统细胞学配型基础上，拓展组织水平配型手段，重视内皮细胞在配型中的作用，开发器官水平配型方法，通过多环节、多维度的术前配型有利于精确筛选出合适的供体，有利于减少异种器官移植术后排斥反应的发生。为此，本文从同种异体器官移植配型方法，当前异种器官移植配型方法、存在问题及可能的突破点进行综述，以期异种器官移植配型的进一步研究提供参考。

【关键词】 异种移植；器官移植；配型；交叉配型；基因修饰猪；外周血单个核细胞；血管内皮细胞；排斥反应

【中图分类号】 R617, R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0010-06

Current status and solutions of xenotransplantation matching Sun Shengkun*, Pan Dengke, Wei Hongjiang. *Department of Urology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Sun Shengkun, Email: sunshengkun@301hospital.org

【 Abstract 】 Effective preoperative matching of organ transplantation is essential for the success of organ transplantation. The current methods of preoperative matching for xenotransplantation are derived from human allogeneic organ transplantation. However, these methods are simple and cannot accurately predict whether rejection will occur after transplantation. A noteworthy feature of xenotransplantation lies in the stability of the donor source and the clarity of its genotype, which facilitate convenient sampling and ensure robust repeatability. The multi-link and multi-dimensional preoperative matching is conducive to accurately screening suitable donors and reducing the occurrence of postoperative rejection after xenotransplantation, including making full use of the advantages of donor control in xenotransplantation, expanding tissue level matching methods on the basis of improving traditional cytological matching, paying attention to the role of endothelial cells in matching, and developing organic-level matching methods. Therefore, this article reviews the methods of allogeneic organ transplantation matching, current methods, existing problems and possible breakthroughs of xenotransplantation matching, in order to provide reference for further research on xenotransplantation matching.

【 Key words 】 Xenotransplantation; Organ transplantation; Matching; Crossmatch; Genetically modified pig; Peripheral blood mononuclear cell; Endothelial cell; Rejection

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024160

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFA0110701)

作者单位: 100853 北京, 中国人民解放军总医院泌尿外科医学部 (孙圣坤); 中科奥格生物科技有限公司 (潘登科); 云南农业大学动物医学院 (魏红江)

通信作者: 孙圣坤 (ORCID 0000-0002-6463-6425), Email: sunshengkun@301hospital.org



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,发明专利及实用新型专利10项。研究方向为异种器官移植和尿路上皮肿瘤。

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,异种移植可能是解决器官短缺问题的有效途径之一。据公开报道,2021年以来,全世界完成了4例活体异种器官移植、9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^[1-11]。2024年3月16日,美国麻省总医院为62岁的尿毒症患者植入猪肾后,患者由于心血管事件死亡,移植肾维持正常功能46d^[12]。2024年5月31日,美国纽约大学朗格尼医学中心为1例心肾功能衰竭患者相继实施人工机械心脏植入和基因修饰猪“胸腺肾”异种移植手术^[13]。这些里程碑式的发展,标志着利用基因修饰猪的器官来替代人类器官已经走向临床。

猪-非人灵长类动物(non-human primate, NHP)移植被认为是用来验证猪器官移植效果最接近人类的模型。但NHP对猪源性器官的免疫反应性并不等同于人类。如能在移植前通过多环节配型措施,准确预判供、受者组织器官相容性和免疫学结果,对于未来异种器官移植研究无疑具有重大意义。当前异种器官移植的主要配型手段仍然借鉴于同种器官移植,总体上不能满足异种器官移植的要求。

1 同种异体器官移植配型方法

人类同种异体器官移植组织配型已经比较成功,主要包括:(1) ABO血型鉴定,人红细胞血型抗原是重要的同种异体抗原,故供者ABO、Rh血型抗原须与受者相同,或至少符合输血原则。(2) 群体反应性抗体检测,群体反应性抗体水平是指移植受者体内的抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体的水平。移植前群体反应性抗体水平能反映受者对HLA的致敏状态,对预测急性排斥反应和术后出现供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)有非常重要的意义^[14]。(3) 补体依赖淋巴细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)试验,又称淋巴毒试验,将供者外周血、脾或淋巴结

来源的淋巴细胞与受体血清共同孵育后,加入兔血清补体,如果受者血清中含有针对供者淋巴细胞的预存细胞毒抗体,则激活经典补体途径,可以通过活体染料观察到细胞死亡。CDC试验容易受到淋巴细胞纯度、活性、药物、自身抗体、补体、实验人员主观性等因素影响,灵敏度及特异度相对较低。Duquesnoy等^[15]对美国165家移植实验室结果进行调查,发现CDC试验结果的实验室间误差率>30%。CDC交叉配型结果阴性的肾移植受者中,仍有25.8%~71.4%出现急性排斥反应^[16],因此其预测器官移植结果存在明显的局限性。(4) HLA基因配型,受者和供者间良好的HLA配型对术后减少排斥反应、延长移植存活时间具有非常重要的意义^[17]。目前采用聚合酶链反应技术和直接测序,检测HLA基因DR、A、B基因座位上的6个基因。根据美国国立器官共享联合网络注册信息,受者和供者之间HLA-A、B、DR 6个抗原最佳匹配的3年移植肾存活率比最差匹配者高20%^[18]。(5) 混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction, MLR),将2个无关个体、功能正常的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)在体外混合培养时,细胞接受同种异型抗原的刺激而发生活化、增殖,并产生种类众多的细胞因子,促进自然杀伤(natural killer, NK)细胞、淋巴因子激活杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)和细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)等的分化^[19]。

2 当前异种器官移植配型方法及存在问题

异种器官移植配型方法源于同种异体移植,主要包括:(1) CDC试验,异种器官移植CDC试验涉及到3种抗原体系(猪、灵长类、羊),免疫反应更为复杂;(2) 抗体结合试验,将猪PBMC与热灭活NHP血清混合孵育后,再分别与抗人IgM抗体和抗

人 IgG 抗体孵育, 流式细胞仪检测与猪 PBMC 结合的人 IgM 和 IgG 水平^[20-22]。

无论 CDC 还是抗体结合试验, 研究靶细胞都是 PBMC, 主要反映抗体介导的排斥反应, 不涉及细胞免疫环节^[23-25]。笔者团队及其他研究团队在猪-NHP 异种肾移植研究中也发现, 即使严格按照当前手术术前配型合适的供受体, 在移植后仍然可能出现急性排斥反应, 说明当前的异种器官移植配型手段准确性差、预测手段有限^[26]。深层次原因在于, 目前异种器官移植配型技术一直停留在血清学和细胞学的水平, 异种移植免疫的一些关键性环节并未被考虑在内。(1) 忽视交叉配血: 由于多数医用猪在筛选、培育过程中形成了以 O 型血为主的品系, 因此移植前通常不做交叉配血^[27], 但这一做法忽略了基因修饰等因素可能导致抗原漂移以及其他血型抗原可能引起的免疫反应; (2) 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 配型完全缺失: 人和猪 MHC 高度同源, 但对于猪白细胞抗原 (swine leukocyte antigen, SLA) 多态性的研究远远不如 HLA 深入^[28], 也没有建立针对 SLA 的血清学配型手段; (3) 缺乏对其他重要免疫细胞如 NK 细胞的检测: NK 细胞在同种器官移植排斥反应中作用不突出, 但已经明确在异种移植中起到重要作用^[29-30], 而目前相应的配型手段并未对这一重要因素进行考察; (4) 缺乏对血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 的检测: EC 是排斥反应发生的第一战场, 处于免疫反应的核心^[31], 当前异种移植配型常用的 CDC、抗体结合试验均使用 PBMC, 与 EC 在表型及功能上有很大区别; (5) 抗体结合试验阈值标准不明确: 抗体结合试验体系涉及到猪细胞、猴血清、抗人二抗 (来源为羊或驴), 一方面存在跨物种抗体的非特异性结合, 另外平均荧光强度在不同的实验体系中不具备可比性, 难以界定明确的阈值判断标准; (6) 未能充分利用异种移植的供体优势: 同种器官移植时, 供体和受体均有很大的不确定性, 通常一个供体对多个受体进行配型, 除血液样本外, 几乎无法获取供体的其他组织和器官, 因此长期以来采取外周血作为主要检测材料, 这种习惯随之延伸到异种器官移植领域。异种器官移植的供体基因修饰方案明确, 基因型稳定, 并且供体成批量、取材来源方便, 只要找到适合某一受体的基因型, 理论上供体的数量是无限的, 而当前配型手段显然没有充分利用这一优势。

3 异种器官移植配型可能的突破点

异种器官移植的供、受体之间生物种系较远, 移植后免疫反应更复杂、更强烈, 其配型方法虽源于同种器官移植, 但研究程度及应用远远不及同种器官移植。解决思路应充分利用供体的特点, 突破同种移植配型的局限。

3.1 完善细胞水平配型方法

(1) 补充交叉配血: 将供体红细胞与受体血清孵育后, 只要受体体内有抗红细胞抗体 (通常是 IgM) 交联, 就会观察到红细胞凝集现象。红细胞的形态学变化涉及到的环节少, 是反映预存血型抗体的敏感指标。而传统 CDC 试验观察的是抗原-抗体复合物结合补体后对细胞的杀伤, 细胞的功能学变化涉及多个环节, 影响因素多, 敏感性不足。(2) MLR: 虽然操作复杂, 持续时间长, 但提供了供受体免疫反应的体外环境, 可以考察细胞因子、淋巴细胞增殖等综合效应。

3.2 拓展组织水平配型方法, 重视 EC 在配型中的应用

猪 EC 是供受体之间最早接触的部位, 也是最早被免疫系统识别的供体细胞, 成为异种移植排斥反应的第一靶点, 体内预存的抗 EC 抗体可引起超急性排斥反应^[32]。同种器官移植前, 获取 EC 较为困难甚至是不可能的, 所以普遍选用容易获得的 PBMC, 但两者表型存在显著差别。EC 表达特异性抗原如血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、CD31、CD34、CD105、CD144 等, 而 PBMC 是个异质性群体, 不均质性表达 CD3、CD19、CD56、CD14、CD45 等^[33]。Islam 等^[34]将猪角膜浸泡在人全血中, 然后通过检测液相中的细胞因子、组织中的补体沉积判断排斥反应情况。将经过 69 次基因修饰猪的肾 EC 与猴血清混合培养, 发现与猴血清预存抗体结合明显减弱^[35]。这种组织学共孵育方法提示, 将含有 EC 的血管组织片与受体全血共孵育, 可以初步模拟异种器官移植的体外环境 (图 1)。

3.3 开发器官水平配型方法

在组织水平配型中, 全血是静止的, 其内的补体、细胞因子等不能持续补充。现代的恒温器官灌注系统, 采用恒温供氧及人工膜肺技术, 能够在恒温下保存肢体达 41.6 h^[36], 保存肝脏至少 7 d^[37-38]。这种离体器官保存技术为异种器官移植配型提供了新的可能

途径。将灌注的器官保存液更换为受者血液并定期更换，采用离体人血持续灌注猪肾，期间对肾脏进行移植免疫相关组织学检测，有希望建立异种器官体外排斥反应的效应器，实现器官水平的配型（图 2）。

3.4 重视组织特异性抗原

组织特异性抗原是指表达于某一特定器官、组织

和细胞上的抗原，是独立于 HLA、ABO 抗原系统以外的一类抗原系统。同种异体组织器官移植后，发生反应的强弱顺序依次为皮肤、肾脏、心脏、胰腺、肝脏，原因之一是不同组织特异性抗原的免疫原性不同。还有证据表明来源于不同器官的 EC 之间存在差异^[33]。传统的器官移植配型手段均不考虑组织特异性

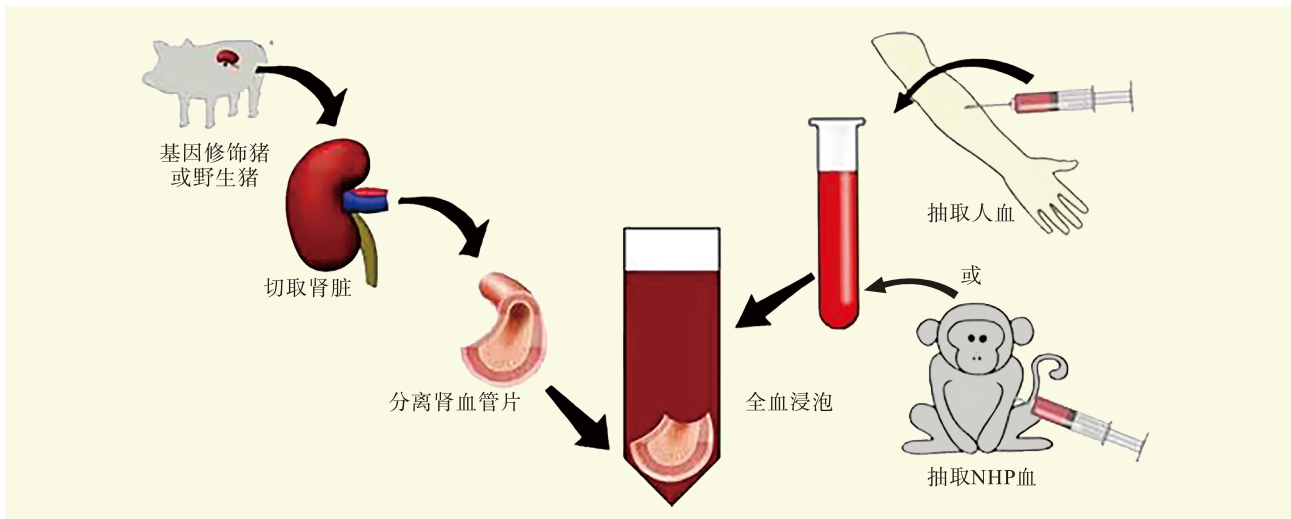


图 1 异种肾移植的组织水平配型方法

Figure 1 Compatible match at the tissue level in kidney xenotransplantation

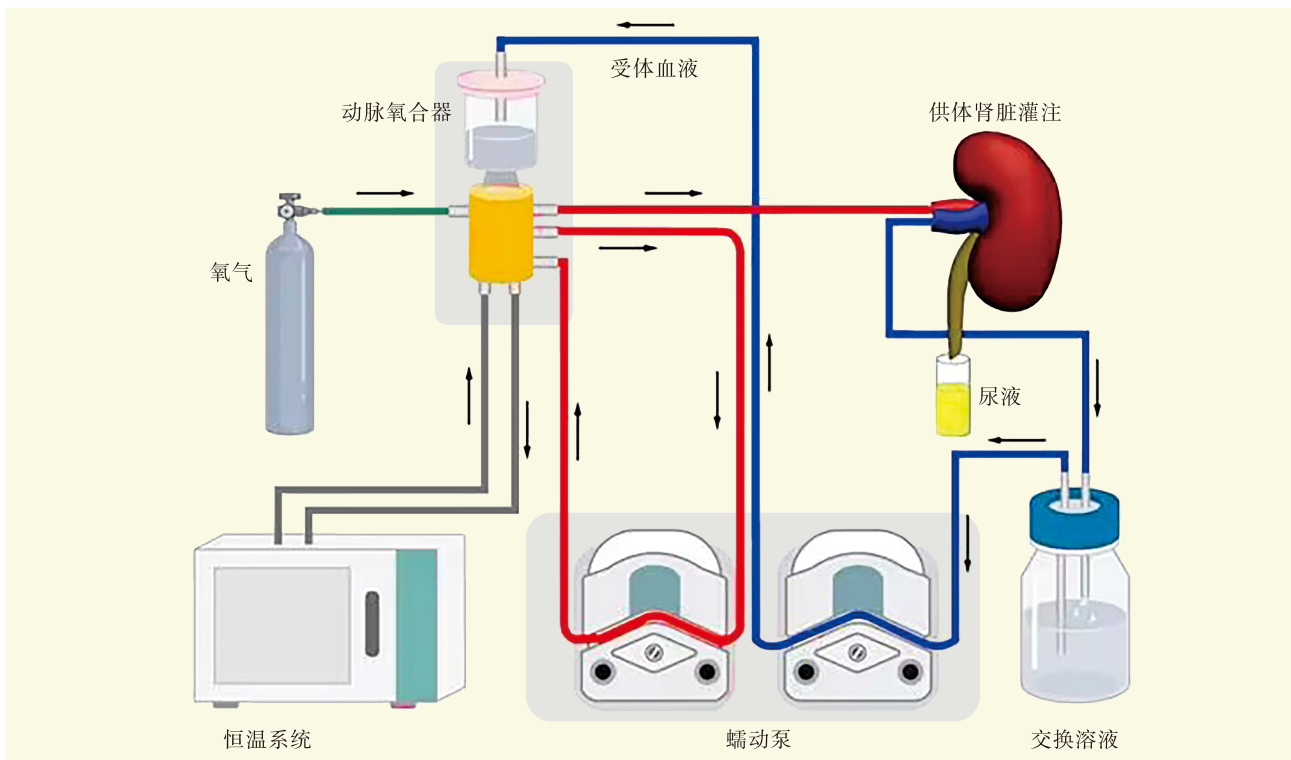


图 2 异种肾移植的器官水平配型方法

Figure 2 Compatible match at the organ level in kidney xenotransplantation

抗原。异种器官移植可提前获得供体品系的任何器官和组织、细胞，因此，在配型中可以重点考察组织特异性抗原在免疫排斥反应中的作用。

4 小结与展望

综上所述，当前异种器官移植术前配型方案过于简单，随着对植入器官长期功能性存活的需求，配型的重要性将越来越突出。如果没有有效的配型方法验证和预测异种器官植入人体后的效果，将打击人们对异种器官移植研究的信心，也难以赢得患者和社会的广泛支持。在完善传统细胞学配型基础上，将配型提升到组织水平和器官水平，在体外研究中将移植暴露于受体血液环境中，直接模拟异种器官移植的生理学、免疫学、动力学变化，同步考察人类针对猪组织、器官的先天性和适应性免疫反应，事实上建立起人和 NHP 对猪组织及器官免疫应答的体外研究模型。在异种器官移植展现出良好发展前景的今天，需要重新思考异种器官移植配型方式，优化异种移植配型的手段。

致谢：感谢河北北方学院研究生院宋翔宇硕士在绘图方面提供的帮助。

参考文献：

- [1] UM medicine faculty-scientists and clinicians perform second historic transplant of pig heart into patient with end-stage cardiovascular disease[EB/OL]. [2023-10-10]. <https://www.umms.org/ummc/news/2023/um-medicine-clinicians-perform-second-historic-transplant-of-pig-heart-into-patient>.
- [2] In memoriam: xenotransplant patient Lawrence Faucette[EB/OL]. [2023-11-01]. <https://www.umms.org/ummc/news/2023/announcing-the-passing-of-lawrence-faucette>.
- [3] Two-month study of pig kidney xenotransplantation gives new hope to the future of the organ supply[EB/OL]. [2023-10-13]. <https://nyulangone.org/news/two-month-study-pig-kidney-xenotransplantation-gives-new-hope-future-organ-supply>.
- [4] 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.
- [5] Porcine kidney xenotransplantation in patients with end-stage kidney disease[EB/OL]. [2023-10-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340426?term=Porcine%20Kidney%20Xenotransplantation%20in%20Patients%20With%20EndStage%20Kidney%20Disease&rank=1>.
- [6] HAWTHORNE WJ. World first pig-to-human cardiac xenotransplantation[J]. *Xenotransplantation*, 2022, 29(1): e12733. DOI: 10.1111/xen.12733.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] MALLAPATY S. First pig liver transplanted into a person lasts for 10 days[J]. *Nature*, 2024, 627(8005): 710-711. DOI: 10.1038/d41586-024-00853-8.
- [12] An update on Mr. Rick Slayman, world's first recipient of a genetically-modified pig kidney[EB/OL]. [2024-05-31]. <https://www.massgeneral.org/news/rick-slayman-family-and-mgh-statements>.
- [13] FISHMAN JA, MOHIUDDIN MM. Historic progress in xenotransplantation with successful transplantation of genetically-edited pig kidneys into living recipients[J]. *Xenotransplantation*, 2024, 31(3): e12864. DOI: 10.1111/xen.12864.
- [14] SALHI S, CONGY-JOLIVET N, HEBRAL AL, et al. Utility of routine post kidney transplant anti-HLA antibody screening[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(5): 1343-1353. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.02.1394.
- [15] DUQUESNOY RJ, MARRARI M. Multilaboratory evaluation of serum analysis for HLA antibody and crossmatch reactivity by lymphocytotoxicity methods[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(2): 149-156. DOI: 10.5858/2003-127-149-MEOSAF.
- [16] UTZIG MJ, BLÜMKE M, WOLFF-VORBECK G, et al. Flow cytometry cross-match: a method for predicting graft rejection[J]. *Transplantation*, 1997, 63(4): 551-554. DOI: 10.1097/00007890-199702270-00012.
- [17] 张雷, 郑瑾, 薛武军. 重视配型新技术 推进精准肾移植[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 683-686. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211026-02359.
- [18] ZHANG L, ZHENG J, XUE WJ. Utilizing modern tissue typing technologies to promote precision kidney transplantation[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(10): 683-686. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211026-02359.
- [19] CICCIARELLI J, CHO Y. HLA matching: univariate and multivariate analyses of UNOS Registry data[J]. *Clin Transpl*, 1991: 325-333.
- [20] NONOYAMA S, HOTTA K, IWAHARA N, et al. Use of mixed lymphocyte reaction assay to evaluate immune tolerance before kidney transplantation with an immunosuppression-free protocol following hematopoietic stem cell transplantation from the same donor[J]. *Nephron*, 2023, 147(10): 621-626. DOI: 10.1159/000531031.
- [21] 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.
- [21] MA D, HIROSE T, LASSITER G, et al. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(1): 46-57. DOI: 10.1111/ajt.16780.
- [22] EISENSEN D, HISADOME Y, SANTILLAN M, et al. Consistent survival in consecutive cases of life-supporting porcine kidney xenotransplantation using 10GE source pigs[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3361. DOI: 10.1038/s41467-024-47679-6.
- [23] 肖露露, 易燕, 叶欣, 等. 补体依赖-流式细胞术-淋巴细胞毒交叉配型实验方法的研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27(S1): 79-82. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6702.2006.z1.024.
XIAO LL, YI Y, YE X, et al. Flow cytometry complement-dependent crossmatch[J]. *Chin J Urol*, 2006, 27(S1): 79-82. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6702.2006.z1.024.
- [24] 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.
- [25] 江建, 李涛, 王毅. 猕猴和人血清 IgG/IgM 抗体对不同基因修饰猪外周血单核细胞的毒性研究[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(1): 7-11. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.002.
JIANG J, LI T, WANG Y. Cytotoxic effects of serum IgG/IgM antibody from macaques and human on PBMC from gene-modified pigs[J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(1): 7-11. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.002.
- [26] 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.
- [27] 陈良杰, 冯豪, 杜嘉祥, 等. 人血型抗体 IgG、IgM 对基因修饰猪外周血 PBMC 和 RBC 杀伤作用初步研究[J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(2): 109-114. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20221213.002.
CHEN LJ, FENG H, DU JX, et al. Serum anti-blood type IgG/IgM binding and cytotoxicity to pig PBMC and RBC[J]. *J Hainan Med Univ*, 2023, 29(2): 109-114. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20221213.002.
- [28] LADOWSKI JM, HARA H, COOPER DKC. The role of SLAs in xenotransplantation[J]. *Transplantation*, 2021, 105(2): 300-307. DOI: 10.1097/TP.0000000000003303.
- [29] LOPEZ KJ, SPENCE JP, LI W, et al. Porcine UL-16 binding protein 1 is not a functional ligand for the human natural killer cell activating receptor NKG2D[J]. *Cells*, 2023, 12(22): 2587. DOI: 10.3390/cells12222587.
- [30] LOPEZ KJ, CROSS-NAJAFI AA, FARAG K, et al. Strategies to induce natural killer cell tolerance in xenotransplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 941880. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941880.
- [31] LEE HJ, SHIN KH, KIM IY, et al. Association between anti-endothelial antigen antibodies and allograft rejection in kidney transplantation[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(15/16): e24961. DOI: 10.1002/jcla.24961.
- [32] KUMMER L, ZARADZKI M, VIJAYAN V, et al. Vascular signaling in allogenic solid organ transplantation - the role of endothelial cells[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 443. DOI: 10.3389/fphys.2020.00443.
- [33] RIBATTI D, TAMMA R, RUGGIERI S, et al. Surface markers: an identity card of endothelial cells[J]. *Microcirculation*, 2020, 27(1): e12587. DOI: 10.1111/micc.12587.
- [34] ISLAM R, ISLAM MM, NILSSON PH, et al. Combined blockade of complement C5 and TLR co-receptor CD14 synergistically inhibits pig-to-human corneal xenograft induced innate inflammatory responses[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 169-179. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.047.
- [35] 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.
- [36] REZAEI M, ORDENANA C, FIGUEROA BA, et al. Ex vivo normothermic perfusion of human upper limbs[J]. *Transplantation*, 2022, 106(8): 1638-1646. DOI: 10.1097/TP.0000000000004045.
- [37] ESHMUMINOV D, BECKER D, BAUTISTA BORREGO L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 189-198. DOI: 10.1038/s41587-019-0374-x.
- [38] LAU NS, LY M, DENNIS C, et al. Long-term ex situ normothermic perfusion of human split livers for more than 1 week[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4755. DOI: 10.1038/s41467-023-40154-8.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)