

· 述评 ·

巨噬细胞与异种移植

朱许源 张宇 陈羽翔 李涛 马晓杰 蒋鸿涛

【摘要】 异种移植是克服供器官短缺的有效途径之一。但异种移植供体与受体之间的分子不相容性会引起排斥反应，大大限制了异种移植的临床应用。近年来研究人员通过猪-猴及猪-脑死亡受者异种移植模型深入探究了异种移植排斥反应的机制，发现固有免疫在排斥反应中发挥了重要作用。巨噬细胞作为固有免疫中的吞噬细胞，不仅通过吞噬作用损伤异种移植物，还与其他免疫细胞交互影响异种移植的免疫微环境。但由于巨噬细胞具有异质性，其在异种移植排斥反应中的表型和功能仍不明确，因此有必要对巨噬细胞在异种移植排斥反应中扮演的角色进行深入探究。本文就巨噬细胞在异种移植排斥反应中的最新研究进展进行综述，旨在探讨巨噬细胞参与异种移植排斥反应的机制，以期为后续研究提供参考。

【关键词】 巨噬细胞；异种移植；排斥反应；炎症反应；固有免疫；调节性巨噬细胞；凝血失调；信号调节蛋白

【中图分类号】 R617, R392.12 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0001-07

Macrophages in xenotransplantation Zhu Xuyuan, Zhang Yu, Chen Yuxiang, Li Tao, Ma Xiaojie, Jiang Hongtao. Department of Kidney Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

Corresponding author: Jiang Hongtao, Email: jht20032003@163.com

【Abstract】 Xenotransplantation is one of the effective ways to overcome the shortage of donor organs. However, the molecular incompatibility between xenotransplantation donors and recipients can cause rejection, which greatly limits the clinical application of xenotransplantation. In recent years, researchers have deeply explored the mechanism of xenotransplantation rejection through xenotransplantation models of pig-to-monkey and pig-to-brain death recipients, and found that the innate immune system plays an important role in rejection. Macrophages, as phagocytes in the innate immune system, not only damage xenografts through phagocytosis but also interact with other immune cells to influence the immune microenvironment of xenotransplantation. However, due to the heterogeneity of macrophages, their phenotypes and functions in xenotransplantation rejection remain unclear. Therefore, it is necessary to further explore the role of macrophages in xenotransplantation rejection. This article reviews the latest research progress of macrophages in xenotransplantation rejection, aiming to explore the mechanisms of macrophages in xenotransplantation rejection and provide references for future research.

【Key words】 Macrophage; Xenotransplantation; Rejection; Inflammation; Innate immunity; Regulatory macrophage; Coagulation dysfunction; Signal regulatory protein

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025138

基金项目: 国家自然科学基金(82260154、82460153、82400891); 国家重点研发计划(2024YFC3406800、2023YFC3404304); 海南省研究生创新科研项目(Qhys2023-438)

作者单位: 570100 海口, 海南医科大学第二附属医院肾移植科

作者简介: 朱许源 (ORCID 0009-0007-1441-3016), 硕士研究生, 研究方向为肾移植, Email: m15988000501@163.com

通信作者: 蒋鸿涛 (ORCID 0000-0001-9716-3233), Email: jht20032003@163.com



作者简介: 蒋鸿涛, 主任医师, 硕士研究生导师。现任海南医科大学第二附属医院肾移植科副主任。兼任海南省肾脏移植质量控制中心主任、中国生物医学工程学会透析移植分会常务委员兼秘书长、中华医学会器官移植学分会青年委员、海南省医学会器官移植学分会青年委员会副主任委员、海南省医学会器官移植学分会常务委员等。兼任《器官移植》《中华器官移植杂志》等编委。发表中文核心及 SCI 论文 60 余篇, 参编各类专著 6 部, 主持国家及省级课题十余项。获得海南省科技进步一等奖 1 项、自然科学奖二等奖 1 项、科学技术成果鉴定先进奖 1 项。主要从事肾移植相关的临床和科研工作, 同时具备肝移植、肾移植、肺移植资质, 擅长移植监护室的全流程综合管理工作。

在我国每年有大量患者因终末期器官衰竭需要进行器官移植, 但器官来源十分短缺。据报道, 我国每年约 30 万人需行器官移植, 但仅约 2 万人能获得, 供需比高达 15 : 1。异种移植是将动物来源的器官、组织或细胞移植到人体内, 被认为是解决器官短缺问题最有效的方法之一。在猪-非人灵长类动物 (non-human primate, NHP) 异种移植研究的基础上, 国内外已开展了猪心脏、肾脏、肝脏的人体移植试验, 并取得一系列进展^[1-3], 基因修饰猪心脏在活体患者中存活了 60 d^[4]。固有免疫系统作为异种移植的第一道免疫屏障, 特别是巨噬细胞在异种移植排斥反应中起关键作用。在异种移植临床前研究中发现, 巨噬细胞在异种移植炎症反应、凝血失调和排斥反应中扮演重要角色。巨噬细胞通过识别异种植物的激活信号和干预抑制信号来介导强烈的排斥反应。但巨噬细胞在异种移植排斥反应中的作用机制尚不明确。因此, 本文综述巨噬细胞在异种移植中的最新研究进展, 分析其在排斥反应中的作用, 以及抑制排斥反应的策略, 推动异种移植走向临床应用。

1 巨噬细胞的来源与功能

巨噬细胞是固有免疫系统中的关键细胞, 来源于骨髓中的髓系祖细胞和单核细胞前体, 同时也存在非骨髓来源, 如小胶质细胞来源于卵黄囊前体^[5]。组织驻留巨噬细胞是一类存在于人体绝大多数组织器官中, 独立于外周循环且具有一定自我更新能力的固有免疫细胞。它们具有高度异质性, 在不同组织具有不同的起源、表型和功能^[6]。巨噬细胞以强大的吞噬能力清除病原体和死亡细胞, 并通过分泌抗炎介质和其它生物活性分子促进组织修复, 在维护机体健康和疾病进程中均扮演着重要角色。

巨噬细胞具有可塑性, 不同亚型的巨噬细胞可以相互转换, 以应对环境中各种理化刺激。在传统的分型标准下, 巨噬细胞可分为经典激活 M1 型巨噬细胞

和旁路激活 M2 型巨噬细胞^[7]。巨噬细胞受到干扰素 (interferon, IFN) - γ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 等因子刺激时可发生 M1 型极化, 产生白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-6、IL-23 和 TNF- α 等促炎因子, 参与炎症反应和病原体清除^[8]。M2 型巨噬细胞通常由 IL-4、IL-13 或免疫复合物激活, 分泌抗炎因子如 IL-10 和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β , 参与组织修复、抑制炎症反应和促进血管生成^[9]。但实际上 M2 型巨噬细胞在不同环境诱导下具有不同的功能。其中, 巨噬细胞通过 IL-4 或 IL-13 诱导为 M2a 型巨噬细胞, 发挥免疫调节并促进辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 2 型细胞反应; M2b 型巨噬细胞由 IL-1 β 或 LPS 诱导, 具有强大的抗炎和免疫抑制作用; M2c 型巨噬细胞由 IL-10、TGF- β 或糖皮质激素诱导, 与免疫抑制和组织重塑相关; M2d 型巨噬细胞又称肿瘤相关巨噬细胞, 由 IL-6 和白白血病抑制因子诱导, 参与血管生成和肿瘤进展^[10]。调节性巨噬细胞 (regulatory macrophage, Mreg) 是一种特殊类型的巨噬细胞亚型, 由单核集落刺激因子和 IFN- γ 共同诱导产生, 可直接抑制 T 细胞活化增殖, 也可以诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 或分泌细胞因子如 IL-10 和 TGF- β 发挥间接免疫抑制功能^[11]。新的分类系统正在改变巨噬细胞的命名。Guilliams 等^[12] 建议将巨噬细胞活化与命名联系起来, 如用 M (IL-4)、M (IL-10)、M (IFN- γ) 取代 M2a、M2b、M2c 等。在 NHP 异种移植模型中, 或许可以提出一套新的分类系统, 有助于种跨物种之间的交流标准化, 并协助基础研究成功转化为临床研究。

2 巨噬细胞在异种移植中的角色

异种移植排斥反应一直是限制其临床应用的关键因素, 而固有免疫识别机制在排斥反应中起到关键作

用。异种移植临床前和临床研究的多模式表型数据均表明,单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等固有免疫细胞是异种移植排斥反应的重要效应细胞^[13-14]。

巨噬细胞通过间接和直接吞噬异种植物细胞促进炎症反应,在排斥反应中发挥重要作用^[15]。功能上,巨噬细胞能够识别和吞噬外来物质,并将其内化到细胞内进行消化和降解,将其降解为小的抗原片段后,再提呈给T细胞。这一过程激活适用性免疫系统,引发特异性免疫应答^[16]。在异种肝移植中,移植肝存活时间往往不超过1个月^[17],主要原因是出现严重血小板和红细胞数量减少造成凝血失调^[18]。枯否细胞作为肝脏组织滞留巨噬细胞,参与红细胞和血小板的吞噬。因此,研究人员在猪体内表达人源化CD47(human CD47, hCD47),通过CD47-信号调节蛋白(signal regulatory protein, SIRP) α 信号有效抑制枯否细胞吞噬作用,减轻凝血功能失调^[19]。异种心脏移植中发现M1型巨噬细胞迅速浸润,通过释放促炎因子(如TNF- α 、IL-1 β)加剧移植体内皮损伤和血栓性微血管病变^[20]。此外,笔者团队在基因修饰猪到脑死亡患者的异种肾移植中发现,发生排斥反应的移植肾中存在广泛的巨噬细胞浸润^[21]。近年来,心脏、肾脏和肝脏的异种移植临床前研究揭示了巨噬细胞的复杂作用,但其亚群分布、极化特性及器官特异性调控机制仍有待系统阐述。

在免疫系统中,巨噬细胞扮演着双重角色:能通过激活性受体识别病原体,又能通过抑制性受体调节,以确保免疫应答保持在适当水平^[22]。SIRP α 是巨噬细胞上重要的抑制受体,SIRP α 与CD47的结合可以防止巨噬细胞对自体细胞的吞噬。然而,由于猪与人之间的CD47氨基酸序列只有73%的相容性,种间不相容性会导致巨噬细胞被激活^[23]。一旦被激活,巨噬细胞通过释放促炎因子、活性氧簇和活性氮以及补体因子,导致移植组织损伤^[24]。

3 异种移植中巨噬细胞与其他免疫细胞的相互作用

在异种移植中,巨噬细胞通过极化、释放细胞因子及其它免疫细胞的交互作用调节排斥反应的强度和进程。IL-10被称为免疫调节细胞因子,可调节巨噬细胞增殖并抑制巨噬细胞表达的促炎因子,如IL-1 β 、IL-6和TNF- α ^[25]。在一项体外实验中,证实了转

基因猪细胞分泌的IL-10可以调节人巨噬细胞向M2型极化,同时降低了巨噬细胞的细胞毒性作用^[26]。同样的,在猪动脉内皮细胞上表达人T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序,通过SHP-1的磷酸化抑制异种M1巨噬细胞诱导的细胞毒性^[27]。尽管巨噬细胞M1和M2型的具体作用机制尚不完全明确,但在同种移植和异种移植的研究中,诱导M2型巨噬细胞极化并抑制M1型巨噬细胞的活动,被视为一种可能促进移植长期存活的策略。

异种移植排斥反应主要有3种类型,从几分钟或几小时内发生的超急性排斥反应,到数天或数周内发生的急性体液性异种移植排斥反应和细胞介导的排斥反应^[28]。目前虽然通过基因修饰、免疫抑制等手段克服了超急性排斥反应,但急性排斥反应似乎仍无法避免。巨噬细胞在异种环境中下通过多种机制被激活。一种涉及抗体,即猪细胞针对碳水化合物异种抗原(如Gal α 1,3)的异种反应性抗体形成的免疫复合物结合到Fc γ 受体上,产生激活信号^[29]。另外一种不涉及抗体途径,半乳糖凝集素-3(galectin-3)直接识别猪细胞上的碳水化合物异种抗原(如Gal α 1,3)而被激活^[1]。此外,巨噬细胞的激活可以通过中性粒细胞、自然杀伤细胞和Th1细胞的相互作用,以及由受损猪细胞释放的损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)来实现^[16]。异种移植排斥反应通常不会单独发生,而是与凝血功能障碍和炎症紧密相关,这些过程相互作用会进一步损害移植物的功能^[30]。巨噬细胞通过吞噬作用、炎症反应和抗原提呈等多种免疫生理机制发挥作用。在移植过程中,缺血-再灌注损伤难以避免,受损组织释放DAMP被巨噬细胞上的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和炎症小体捕获^[31],产生如IL-6、TNF- α 和IL-17A等促炎因子,加剧凝血功能障碍和全身性炎症反应^[32]。值得注意的是,巨噬细胞释放的促炎因子会激活人与猪的血管内皮细胞,进而招募更多炎症细胞并触发凝血机制^[33]。当移植受体遇到DAMP和促炎因子时,会迅速开始产生组织因子,并将它释放到血液中。组织因子作为凝血起始因子,在巨噬细胞和内皮细胞均表达。暴露到血液的组织因子与VIIa因子结合形成复合物,这个复合物能够激活因子X,进而激活后续的凝血因子,从而触发凝血过程^[34]。此外,组织因子还能诱导蛋白酶活化受介导的信号传导,这一过程会导致更多炎症因子的产生。在NHP中,凝

血功能失调的主要原因是凝血酶过度生产^[35], 导致移植物血栓性微血管病和受者消耗性凝血功能障碍^[36]。综上所述, 在异种移植的排斥反应中, 炎症反应和凝血失调相互促进, 共同加剧移植物损伤, 而通过巨噬细胞抑制排斥反应的发生, 或许可以减轻炎症反应和凝血紊乱造成的移植物损伤。

4 靶向巨噬细胞的异种移植免疫调控策略

4.1 供者基因修饰

CD47 是一种普遍存在细胞上的跨膜蛋白, 通过与整合素、SIRP 以及血小板反应蛋白 1 (thrombospondin 1, TSP1) 相互作用, 传递细胞内外信号, 参与自身识别、免疫细胞调控等生理活动^[37]。在异种移植中, CD47-SIRP α 的种族特异性会导致巨噬细胞排斥异种靶细胞, 最终导致移植失败^[38]。现认为 hCD47 在供体猪细胞上表达是一种有效应对措施, CD47-SIRP α 能抑制巨噬细胞对异种细胞吞噬作用。因此, 研究者通过基因修饰使供体表达受体的 CD47, 如 Nomura 等^[39] 将猪的内皮细胞和足细胞表达 hCD47, CD47 种间不相容介导的内源吞噬效应显著降低。Watanabe 等^[40-41] 通过在猪肺移植物血管内皮细胞上的转入 hCD47 基因, 延长了异种移植受体存活的时间并减轻了急性血管排斥反应。然而, CD47 过度表达可能带来的潜在不利影响往往被忽视, 它在与配体如 TSP1、可溶性 SIRP α 结合后, 会触发细胞死亡并抑制血管生成^[42]。在最新研究中, 通过 CD47-IgV 突变体转基因表达, 在体外和体内实验中抑制巨噬细胞吞噬功能, 同时不会诱导细胞死亡或抑制血管生成^[43]。总的来看, CD47 具体作用及其机制尚未完全明确, 但不可否认, 为供体转入受者的 CD47 基因是抑制异种移植排斥反应的一项有效应对措施。CD200 通过与含有抑制性胞内 NPXY 信号基序的 CD200R 结合, 发挥免疫抑制作用。体内外实验发现, 猪内皮细胞中过表达人源化 CD200 (human CD200, hCD200) 比过表达 hCD47 更能抑制巨噬细胞的吞噬功能、细胞毒活性及促炎因子的分泌^[44]。最新研究发现, hCD200 过表达在猪内皮细胞中的有益作用可能是通过克服跨物种屏障的分子不相容性介导的^[45]。因此, hCD200 转基因猪的产生可能是提高异种移植物存活率的一种有效方法。表面活性蛋白 (surfactant protein,

SP) -A 和 SP-D 属于一类通过识别微生物上病原相关分子模式诱导先天免疫的分子家族, 它们有助于清除病原体并对感染产生促炎反应。SP-A 和 SP-D N 端的胶原蛋白结构域与钙质网蛋白受体复合物连接会诱导炎症, C 端与 SIRP α 结合则会预防炎症。在一项体外实验中, 发现猪内皮细胞上表达 SP-D 的可显著抑制巨噬细胞介导的细胞毒性, 并减少促炎因子的产生^[46]。与 SP-D 相似, SP-A 在猪内皮细胞中异位表达后抑制了巨噬细胞介导的细胞毒性和吞噬作用^[47]。因此, 为了全面理解 SP-A 和 SP-D 在先天性免疫中的具体作用机制, 仍需进行深入的体外实验研究。

4.2 受者药物治疗

尽管先天免疫在异种移植排斥反应中扮演着主要角色, 但当前大多数免疫抑制药主要侧重于抑制获得性免疫, 而非直接针对先天免疫进行干预。因此, 需要一种新型免疫抑制药来预防异种移植中的固有免疫。异戊二烯化喹啉羧酸在体内和体外具有免疫抑制功能, 通过非竞争性地抑制蛋白激酶 2 的活性, 进而阻止 M1 型巨噬细胞的分化及介导的异种细胞毒性, 并抑制 T 细胞增殖^[48-49]。为预防异种移植中的固有免疫, 特别是针对巨噬细胞介导的排斥反应, 提供了新策略。TJ-M2010-5 是一种髓样分化因子 88 的抑制剂。在一项体外实验中发现, TJ-M2010-5 通过抑制核因子 (nuclear factor, NF) - κ B p65 的核移位, 减少异种移植诱导巨噬细胞的活化, 并减弱了巨噬细胞中 IL-6 和 TNF- α 产生相关的表观遗传修饰^[50], 从而有效改善移植物存活时间。因此, 开发针对巨噬细胞的免疫抑制药可能是未来异种移植排斥反应研究的目标。

4.3 靶向调节巨噬细胞

Mreg 免疫调节功能的潜在机制尚未完全阐明, 但 Mreg 可以通过分泌抗炎因子 (如 IL-10 和 TGF- β) 间接影响 Treg。这些细胞因子有助于增强 Treg 的抑制能力, 从而促进免疫耐受^[51]。在异种移植中, 持续的全身性炎症是导致排斥反应的关键因素, 这种炎症环境会诱导 Treg 转为促炎效应 T 细胞, 从而加剧整体免疫反应和炎症^[52]。因此, 深入研究 Mreg 如何通过调节 Treg 来影响免疫耐受的机制, 为异种移植领域带来了潜在的解决方案。值得注意的是, 在这一过程中, 特定代谢物的参与不容忽视。衣康酸代谢物在人类和小鼠中均已被确认是巨噬细胞调节和 Nrf2 (一种具有抗炎作用的转录因子) 活化的关键介质, 并且在 Mreg 分化过程中发挥着重要作用^[53]。总而言

之, Mreg 作为细胞疗法的一种形式, 可以通过促进免疫耐受和降低移植排斥反应的可能性来改善移植结果。

最新研究显示, 巨噬细胞具有“可训练性”, 即巨噬细胞在特定识别模式受体 (pattern recognition receptor, PRR) 激活后, 能切换并维持其功能、转录、表观遗传的能力, 使在随后的刺激中产生更强、更有效的免疫反应^[54]。如高迁移率蛋白 B1 与巨噬细胞上 PRR 结合, 导致巨噬细胞发生免疫训练, 进而产生更高水平的促炎因子, 如 IL-6 和 TNF- α , 这些细胞因子与器官移植排斥反应相关^[55]。尽管训练后的巨噬细胞会分泌更多的促炎因子, 从而加剧排斥反应, 但这一发现也为我们提供了新的思路。通过抑制这些途径中的关键分子或信号传导, 也许能够减少或防止巨噬细胞的免疫训练, 从而降低排斥反应的风险。

5 小 结

异种移植与同种移植相比, 往往会发生更复杂的排斥反应。因此, 了解异种器官移植中巨噬细胞介导的免疫反应的确切机制, 建立调控巨噬细胞功能的策略, 对于优化巨噬细胞在临床治疗中的作用至关重要。根据巨噬细胞的表型和功能的异质性, 研究者通过基因修饰和免疫抑制药诱导巨噬细胞亚型改变或清除特定亚型巨噬细胞, 提高异种移植成功率具有一定的可行性。在供体基因修饰方面, 通过构建表达人源化 CD47 (突变体)、CD200 及 SP-D 的多基因修饰猪, 可有效抑制巨噬细胞吞噬功能及炎症反应; 受体药物治疗上, 新型免疫抑制药如 PQA-18 和 TJ-M2010-5 可阻断巨噬细胞活化和促炎因子释放; 巨噬细胞靶向调节则可通过输注 Mreg 或干预衣康酸代谢以诱导免疫耐受, 同时抑制 HMGB1-PRR 介导的“免疫训练”以减轻炎症风暴。当前大多数研究聚焦于多基因修饰猪联合短期免疫抑制药的个体化方案, 而随着新技术的发展, 开发靶向巨噬细胞表观遗传重编程的小分子药物或将成为新的研究方向, 有望在抑制排斥反应的同时维持移植器官的长期存活。

参考文献:

- [1] ARABI T Z, SABBAAH B N, LERMAN A, et al. Xenotransplantation: current challenges and emerging solutions[J]. *Cell Transplant*, 2023, 32: 963689722 1148771. DOI: 10.1177/09636897221148771.
- [2] MONTGOMERY R A, STERN J M, LONZE B E, 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.
- [3] 陈羽翔, 李卓骋, 李涛, 等. 异种肾移植的亚临床研究进展[J]. *器官移植*, 2024, 15(1): 10-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023256. CHEN Y X, LI Z C, LI T, et al. Progress in subclinical research of kidney xenotransplantation[J]. *Organ Transplant*, 2024, 15(1): 10-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023256.
- [4] 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.
- [5] OWEN M C, KOPECKY B J. Targeting macrophages in organ transplantation: a step toward personalized medicine[J]. *Transplantation*, 2024, 108(10): 2045-2056. DOI: 10.1097/TP.0000000000004978.
- [6] AIELLO S, BENIGNI A, REMUZZI G. Tissue-resident macrophages in solid organ transplantation: harmful or protective?[J]. *J Immunol*, 2024, 212(7): 1051-1061. DOI: 10.4049/jimmunol.2300625.
- [7] YADAV S, PRIYA A, BORADE D R, et al. Macrophage subsets and their role: co-relation with colony-stimulating factor-1 receptor and clinical relevance[J]. *Immunol Res*, 2023, 71(2): 130-152. DOI: 10.1007/s12026-022-09330-8.
- [8] STRIZOVA Z, BENESOVA I, BARTOLINI R, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps - myth or reality?[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(15): 1067-1093. DOI: 10.1042/CS20220531.
- [9] NI D, ZHOU H, WANG P, et al. Visualizing macrophage phenotypes and polarization in diseases: from biomarkers to molecular probes[J]. *Phenomics*, 2023, 3(6): 613-638. DOI: 10.1007/s43657-023-00129-7.
- [10] KISELEVA V, VISHNYAKOVA P, ELCHANINOV A, et al. Biochemical and molecular inducers and modulators of M2 macrophage polarization in clinical perspective[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110583. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110583.
- [11] 罗登科, 王毅. 巨噬细胞在器官移植免疫排斥反应中的研究进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(16): 2148-2152. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.16.029. LUO D K, WANG Y. Research progress of macrophages in immune rejection of organ transplantation[J]. *Hainan Med J*, 2022, 33(16): 2148-2152. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.16.029.
- [12] GUILLIAMS M, VAN DE LAAR L. A hitchhiker's guide to myeloid cell subsets: practical implementation of a novel mononuclear phagocyte classification system[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 406. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00406.
- [13] CHEUNG M D, ASIIMWE R, ERMAN E N, et al. Spatiotemporal immune atlas of a clinical-grade gene-edited pig-to-human kidney xenotransplant[J]. *Nat*

- Commun, 2024, 15(1): 3140. DOI: 10.1038/s41467-024-47454-7.
- [14] 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.
- [15] KO J, LEE G, KIM H W, et al. Current status of xenotransplantation from an immunobiological standpoint[J]. Clin Transplant Res, 2025, DOI: 10.4285/ctr.24.0065 [Epub ahead of print].
- [16] YUN I H, YANG J. Mechanisms of allorecognition and xenorecognition in transplantation[J]. Clin Transplant Res, 2024, 38(4): 273-293. DOI: 10.4285/ctr.24.0056.
- [17] TAO K S, YANG Z X, ZHANG X, et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation[J]. Nature, 2025, 641(8064): 1029-1036. DOI: 10.1038/s41586-025-08799-1.
- [18] SMOOD B, HARA H, SCHOEL L J, et al. Genetically-engineered pigs as sources for clinical red blood cell transfusion: what pathobiological barriers need to be overcome?[J]. Blood Rev, 2019, 35: 7-17. DOI: 10.1016/j.blre.2019.01.003.
- [19] MIURA S, HABIBABADY Z A, POLLOK F, et al. Effects of human TFPI and CD47 expression and selectin and integrin inhibition during GalTKO. hCD46 pig lung perfusion with human blood[J]. Xenotransplantation, 2022, 29(2): e12725. DOI: 10.1111/xen.12725.
- [20] MITCHELL C B, NEAL S J, SIMMONS J H, et al. Treatment of presumptive rejection after orthotopic pig-to-baboon cardiac xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2025, 32(2): e70044. DOI: 10.1111/xen.70044.
- [21] WANG Y, CHEN G, PAN D, et al. Pig-to-human kidney xenotransplants using genetically modified minipigs[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(10): 101744. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101744.
- [22] OCAÑA-GUZMAN R, VÁZQUEZ-BOLAÑOS L, SADA-OVALLE I. Receptors that inhibit macrophage activation: mechanisms and signals of regulation and tolerance[J]. J Immunol Res, 2018: 8695157. DOI: 10.1155/2018/8695157.
- [23] MAEDA A, KOGATA S, TOYAMA C, et al. The innate cellular immune response in xenotransplantation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 858604. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858604.
- [24] CHEN J, GAO H, CHEN L, et al. A potential role of TLR2 in xenograft rejection of porcine iliac endothelial cells: an in vitro study[J]. Xenotransplantation, 2019, 26(5): e12526. DOI: 10.1111/xen.12526.
- [25] WANG H, WANG L, GONG G, et al. Interleukin-10: a novel metabolic inducer of macrophage differentiation and subsequently contributing to improved pregnancy outcomes of mice by orchestrating oxidative phosphorylation metabolism[J]. Biol Reprod, 2024, 111(1): 76-91. DOI: 10.1093/biolre/iaoe041.
- [26] KIM Y K, KIM S E, PARK H C, et al. Human recombinant IL-10 reduces xenogenic cytotoxicity via macrophage M2 polarization[J]. Biochem Biophys Rep, 2020, 24: 100857. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100857.
- [27] NOGUCHI Y, MAEDA A, LO P C, et al. Human TIGIT on porcine aortic endothelial cells suppresses xenogeneic macrophage-mediated cytotoxicity[J]. Immunobiology, 2019, 224(5): 605-613. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.07.008.
- [28] LU T, YANG B, WANG R, et al. Xenotransplantation: current status in preclinical research[J]. Front Immunol, 2019, 10: 3060. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03060.
- [29] WANG J, XU K, LIU T, et al. Production and functional verification of 8-gene (GGTA1, CMAH, β 4GalNT2, hCD46, hCD55, hCD59, hTBM, hCD39)-edited donor pigs for xenotransplantation[J]. Cell Prolif, 2025, DOI: 10.1111/cpr.70028 [Epub ahead of print].
- [30] IWASE H, LIU H, LI T, et al. Therapeutic regulation of systemic inflammation in xenograft recipients[J]. Xenotransplantation, 2017, 24(2): e12296. DOI: 10.1111/xen.12296.
- [31] LÄNGIN M, REICHART B, STEEN S, et al. Cold non-ischemic heart preservation with continuous perfusion prevents early graft failure in orthotopic pig-to-baboon xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2021, 28(1): e12636. DOI: 10.1111/xen.12636.
- [32] 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.
- [33] KIM J Y. Macrophages in xenotransplantation[J]. Korean J Transplant, 2019, 33(4): 74-82. DOI: 10.4285/jkstn.2019.33.4.74.
- [34] SINGH A K, CHAN J L, DICHIACCHIO L, et al. Cardiac xenografts show reduced survival in the absence of transgenic human thrombomodulin expression in donor pigs[J]. Xenotransplantation, 2019, 26(2): e12465. DOI: 10.1111/xen.12465.
- [35] 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.
- [36] ISIDAN A, CHEN A M, SAGLAM K, et al. Differences in platelet aggregometers to study platelet function and coagulation dysregulation in xenotransplantation[J]. Xenotransplantation, 2021, 28(1): e12645. DOI: 10.1111/xen.12645.
- [37] 陈羽翔, 李卓骋, 高亮, 等. CD47 在肾移植中的最新研究与展望[J]. 器官移植, 2024, 15(2): 282-288. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024005.
- CHEN Y X, LI Z C, GAO L, et al. Latest research and prospect of CD47 in kidney transplantation[J]. Organ Transplant, 2024, 15(2): 282-288. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024005.
- [38] XU H, HE X. Developments in kidney xenotransplantation[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1242478. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1242478.

- [39] NOMURA S, ARIYOSHI Y, WATANABE H, et al. Transgenic expression of human CD47 reduces phagocytosis of porcine endothelial cells and podocytes by baboon and human macrophages[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(1): e12549. DOI: 10.1111/xen.12549.
- [40] WATANABE H, SAHARA H, NOMURA S, et al. GalT-KO pig lungs are highly susceptible to acute vascular rejection in baboons, which may be mitigated by transgenic expression of hCD47 on porcine blood vessels[J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25(5): e12391. DOI: 10.1111/xen.12391.
- [41] WATANABE H, NOMURA S, SAHARA H, et al. Transgenic expression of hCD47 on vessels in porcine GalTKO lung grafts in baboons may mitigate acute vascular rejection in baboons[J]. *Transplantation*, 2018, 102(supplement 7): S313. DOI: 10.1097/01.tp.0000543035.62185.da.
- [42] LI Y, WU Y, FEDERZONI E A, et al. CD47 cross-dressing by extracellular vesicles expressing CD47 inhibits phagocytosis without transmitting cell death signals[J]. *eLife*, 2022, 11: e73677. DOI: 10.7554/eLife.73677.
- [43] XU L, WANG X, ZHANG T, et al. Expression of a mutant CD47 protects against phagocytosis without inducing cell death or inhibiting angiogenesis[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3): 101450. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101450.
- [44] SAKAI R, MAEDA A, CHOI T V, et al. Human CD200 suppresses macrophage-mediated xenogeneic cytotoxicity and phagocytosis[J]. *Surg Today*, 2018, 48(1): 119-126. DOI: 10.1007/s00595-017-1546-2.
- [45] KIM B, YAN J J, KANG T K, et al. Molecular incompatibility between pig CD200 and human CD200 receptor in in vitro xenogeneic immune responses[J]. *Xenotransplantation*, 2024, 31(3): e12863. DOI: 10.1111/xen.12863.
- [46] IEMITSU K, SAKAI R, MAEDA A, et al. The hybrid CL-SP-D molecule has the potential to regulate xenogeneic rejection by human neutrophils more efficiently than CD47[J]. *Transpl Immunol*, 2024, 84: 102020. DOI: 10.1016/j.trim.2024.102020.
- [47] TOYAMA C, MAEDA A, KOGATA S, et al. Suppression of xenogeneic innate immune response by a membrane-type human surfactant protein-A[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 590. DOI: 10.3892/etm.2022.11527.
- [48] LO P C, MAEDA A, KODAMA T, et al. The novel immunosuppressant prenylated quinolinecarboxylic acid-18 (PQA-18) suppresses macrophage differentiation and cytotoxicity in xenotransplantation[J]. *Immunobiology*, 2019, 224(4): 575-584. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.04.003.
- [49] KODAMA T, MAEDA A, LO P C, et al. The effect of a novel immunosuppressive drug, a PAK-2 inhibitor, on macrophage differentiation/polarization in a rat small intestinal transplantation model[J]. *Transpl Immunol*, 2019, 57: 101246. DOI: 10.1016/j.trim.2019.101246.
- [50] LI Z, ZHAO M, YANG Y, et al. Treatment of a MyD88 inhibitor alleviates rejection and inflammation in xenotransplantation by inhibiting dendritic cells activation and trained immunity in macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111664. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111664.
- [51] RIQUELME P, HAARER J, KAMMLER A, et al. TIGIT⁺ iTregs elicited by human regulatory macrophages control T cell immunity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2858. DOI: 10.1038/s41467-018-05167-8.
- [52] HOANG T X, KIM J Y. Regulatory macrophages in solid organ xenotransplantation[J]. *Korean J Transplant*, 2023, 37(4): 229-240. DOI: 10.4285/kjt.23.0055.
- [53] LIU B, LIU H, LIU S, et al. Lymph node fibroblastic reticular cells attenuate immune responses through induction of tolerogenic macrophages at early stage of transplantation[J]. *Transplantation*, 2023, 107(1): 140-155. DOI: 10.1097/TP.0000000000004245.
- [54] OCHANDO J, FAYAD Z A, MADSEN J C, et al. Trained immunity in organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(1): 10-18. DOI: 10.1111/ajt.15620.
- [55] GUI Z, AL MOUSSAWY M, SANDERS S M, et al. Innate allorecognition in transplantation: ancient mechanisms with modern impact[J]. *Transplantation*, 2024, 108(7): 1524-1531. DOI: 10.1097/TP.0000000000004847.

(收稿日期: 2025-04-15)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)