



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人健康科技促进会
国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 朱兰
中国工程院院士 吉训明
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 蔡秀军
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:
赵彦
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅
王康友 朱军 孙宇 闫洁
刘鹏 祁小龙 安友仲 邢念增
肖洁 谷庆隆 李建兴 张明伟
张思玮 沈根兴 张海澄 金昌晓
赵越 赵端 胡学庆 栾杰
薛武军 魏刚

总编辑:张明伟

主编:魏刚
执行主编:张思玮
排版:郭刚、蒋志海
校对:何工芳
印务:谷双双
发行:谷双双

地址:
北京市海淀区中关村南一条乙3号
邮编:100190
编辑部电话:010-62580821
发行电话:010-62580707
邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号
印刷:廊坊市佳艺印务有限公司
地址:
河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村
定价:2.50元
本报法律顾问:
郝建平 北京灏礼默律师事务所

院士之声

异种移植面临三重挑战

● 窦科峰



窦科峰

近年来,异种移植取得了多方面的显著进展。现阶段,异种移植走向临床主要面临着免疫学和生理学挑战,此外,生物安全问题需要特别重视。

免疫学挑战

在异种移植免疫学中,有两种类型的免疫反应:体液免疫反应和细胞免疫反应。体液免疫反应主要由抗体介导,这类抗体分为预存抗体和诱生抗体。细胞免疫反应主要由免疫细胞介导,这类细胞分为固有免疫细胞和适应性免疫细胞。

体液性免疫排斥一直被认为是影响异种移植器官长期存活的主要障碍,迄今为止,在猪到 NHP 移植模型中仍未被完全克服。猪细胞表面三种糖分子,即 α Gal 抗原、Neu5GC 抗原和 Sda 是体液性免疫排斥的主要靶标。CRISPR/Cas9 基因编辑技术的出现,使得同时敲除上述糖分子成为可能,由此得以培育出三基因敲除(TKO)猪。

然而,不同的研究表明人类可能对 TKO 猪有预存抗体,这些抗体可能与 HLA-I 类分子上的同源表位发生交叉反应,从而部分识别猪的组织相容性抗原(SLA)。研究证实主要针对 HLA 位点 -A 的抗 HLA 抗体可能识别猪 SLA 抗原。同时有研究表明,在等待肾移植的患者中有高达 27% 的人有抗 SLA-I 抗体(IgM 或 IgG)。同样,抗 HLA-II 类抗体可能识别 SLA-DR 和 DQ 抗原。此外,即使在 HLA 非致敏患者中也能检测到少部分人群有抗 SLA 抗体。

尽管如此,猪至 NHP 器官移植后,受体存活超过 6 个月的案例仍有报道。这些成功案例说明,早期抗体介导的排斥反应是可以预防的。

异种器官移植也会引发细胞介导的排斥反应,这是由于种间受体不兼容,导致调节固有性和适应性免疫反应的细胞活性信号失调。

此外,单核细胞和巨噬细胞通过其吞噬活性,也在异种移植排斥中起到关键作用。由于人巨噬细胞抑制性受体 SIRP- α 与猪细胞上 CD47 之间不兼容,其吞噬活性无法被有效抑制,因此目

前认为在猪细胞上表达人 CD47 对于异种移植物的长期存活非常重要。对于固有免疫细胞引发的持续性炎症反应,可以通过在猪细胞上表达人 HO-1 和 A20 来得到一定程度的控制。此外,术后早期使用抗炎药物,如抗 IL-6 或抗 TNF- α ,可能对控制炎症反应、T 细胞活化和抗体的产生均有效果。

生理学挑战

大量的猪到 NHP 移植实验表明,猪器官与人器官在生理方面是相似的,移植后能满足受体的生理和功能需求,但也揭示出许多生理性差异。其中包括:凝血级联的改变,主要与以下因素有关:(1)内皮细胞激活;(2)受体血小板上组织因子表达增加;(3)参与调节凝血级联的供体和受体因子之间的分子不兼容性。

特别是猪的组织因子途径抑制物(TFPI)不能有效地阻断凝血因子 Xa,猪的血栓调节蛋白不能激活抗凝血蛋白 C,猪的 von Willebrand 因子在灵长类动物中引起过多的血小板聚集。这些凝血级联的失调可能导致受体出现血栓性微血管病和消耗性凝血,通常与出血障碍相关,并且在许多情况下与抗体介导的免疫反应相关联。

研究表明,在猪细胞上表达人血栓调节蛋白和内皮细胞蛋白受体 C(EPCR)可以减少消耗性凝血和血栓性微血管病的形成。与人肾相比,猪肾具有相同的解剖组织,但长袢肾单位的比例较低,导致尿液浓缩能力降低。然而,临床前研究表明,猪肾能够维持几乎所有电解质在生理正常范围内,并长时间保持功能。

严格控制血压将是避免早期心力衰竭的必要条件。此外,使用雷帕霉素、抗高血压治疗和逐渐减少类固醇治疗可能有助于减少心脏过度生长。猪心与人心在其他参数,如收缩期输出、心输出量、平均血压、心率和心肌血流方面是相似的。然而,在两个物种之间,房室结的形态学差异,以及随之而来的心肌细胞动作电位差异,可能导致心律失常的风险增加。

生物安全挑战

异种移植的感染风险主要是指猪源性的病原体引起的跨物种感染。主要包括:(1)在无症状受体细胞内潜伏的病原体,如猪巨细胞病毒(pCMV)、猪淋巴性疱疹病毒(PLHV)、戊型肝炎病毒(HEV)和内源性猪逆转录病毒(PERV);(2)可能未被识别的微生物,这要求持续的移植后监测。pCMV 和 PLHV 是两种具有感染人类细胞能力的疱疹病毒。pCMV 感染可能导致移植器官内皮细胞激活和系统性凝血病,从而导致异种移植排斥,而 PLHV 可导致淋巴瘤。

与人类器官捐赠相比,在异种移植前对供体猪进行彻底筛查,理论上可以降低跨物种感染的风险。此外,应用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术,可以培育出 PERV 序列已被灭活的猪种或者直接使用 PERV-C 阴性的猪作为供体。为了降低感染风险,需要在生物安全设施中饲养的供体猪进行彻底的微生物学监测,排除一系列潜在的人类和猪源病原体,使供体猪符合“无指定病原体(DPF)”的医用级标准。

此外,异种移植的安全措施必须包括对异种移植受体及其密切接触者进行严格且终身的监测,收集样本并存储以供未来调查。同时,开发高灵敏度的血清学和定量 PCR 测试手段,以评估人类细胞中可能存在的猪病毒。

(作者系中国科学院院士,空军军医大学第一附属医院肝胆外科教授。原文刊发于《中华普通外科杂志》2025 年第 40 卷第 1 期,第 18-22 页,本文略有删改)