



650 天背后的中国探索

异种移植距离临床应用有多远,长期稳定存活是无法绕开的关键指标。

近日,华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所所长陈刚教授团队宣布,在基因编辑猪到猕猴异种肾移植临床前研究中取得重要突破,受体猕猴稳定存活超过 650 天,创下亚洲地区异种移植灵长类动物长期存活新纪录。

截至目前,该受体猕猴肾功能指标保持正常,末次检测血肌酐为 94.8 $\mu\text{mol/L}$,尿白蛋白阴性,移植肾血流丰富,整体功能状态稳定,有望进一步突破 2 年存活期。

对于异种移植而言,650 天并非简单的时间积累,而是对移植器官长期稳定发挥功能的一次重要验

证。异种器官进入受体后,需要面对免疫排斥、凝血异常、感染风险等多重挑战。过去,研究重点更集中于“能否完成移植”,而随着基因编辑和免疫调控技术的发展,领域关注点逐渐转向“移植器官能否长期发挥功能”。

围绕这一目标,陈刚团队持续完善异种移植技术体系,在手术实施、围手术期管理、免疫调控以及对异种移植复杂的免疫屏障,团队建立动态“鸡尾酒”精准免疫抑制方案,根据受体免疫学状态调整干预策略,同时搭建独立洁净术后饲养体系,通过隔离管理和标准化消杀降低感染风险。

长期动物观察积累的数据,也为未来人体临床研究提供重要

依据。“超长周期随访能够系统记录慢性排斥、免疫调控和凝血平衡等关键过程,为后续临床研究方案设计和风险防控提供支持。”陈刚表示。此次研究进一步证明,高质量基因编辑猪肾能够在灵长类动物体内长期维持稳定功能,为异种器官替代提供了新的可能。

中国在异种移植领域的探索已有二十余年积累。1999 年,陈刚在攻读博士期间跟随导师陈实教授,依托《高技术研究发展计划纲要》(“863”计划)开展异种移植动物实验。经过多年持续攻关,团队于 2025 年 10 月实现国内首例猪肾移植猕猴存活满一年,此次突破进一步推动我国异种移植临床前研究向国际前沿迈进。

期维持功能。

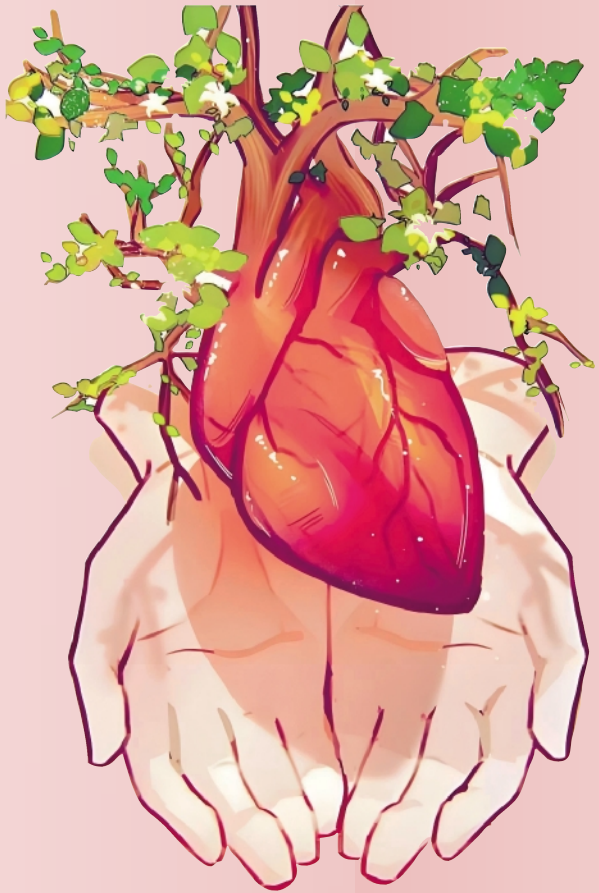
不过,从临床试验获批到真正成为常规治疗手段,异种移植仍面临长期功能验证、免疫调控、生物安全以及规模化生产等挑战。FDA 此前表示,推进异种移植临床试验,需要研究者同时为多基因修饰供体猪以及实验性免疫治疗方案提供科学依据。

陈刚表示,在全球异种移植进入临床验证阶段的背景下,长期稳定存活数据成为评价技术成熟度的重要指标。相比人体个案探索,非人灵长类动物移植研究长期随访能够更加系统地观察移植器官在复杂免疫环境中的功能变化,也成为推动异种移植从实验研究走向临床应用的重要环节。

正是在这一背景下,中国团队在基因编辑猪肾移植猕猴体内的研究中实现猕猴超过 650 天稳定存活,为全球异种移植长期功能验证提供了新的临床前证据。

能否成为人类生命的『备用方案』 动物器官,

●本报记者张帆
●李春雨



异种移植进入临床验证窗口

过去几十年,科学界一直试图回答一个问题:动物器官能否替代人体器官?近年来,随着基因编辑、多基因修饰供体猪以及免疫调控技术的发展,这一设想逐渐从实验室探索走向临床验证。

今年 5 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准美国联合治疗公司(United Therapeutics)开展基因编辑猪心脏人体临床试验,标志着异种心脏移植进一步由个案性探索向受监管的临床研究阶段推进。

据了解,该临床试验计划分阶段推进,初期将在单中心开展。首例研究参与者接受移植后,将通过长期随访评估移植心脏功能、受者生存情况以及安全性指标,在监管部门审核相关数据后进一步扩大研究规模。与此前主要针对危重患者开展的个案性尝试不同,此次试验更关注基因编辑猪心脏作为潜在治疗方案的安全性、有效性以及可重复性。

事实上,在进入人体临床研究阶段之前,异种移植已经经历了数十年的技术积累。2022 年,美国麻省总医院移植科学中心专家 Richard N. Pierson III 在《新英格兰医学杂志》发表评论文章指出,近年来,基因编辑猪肾在人脑死亡模型中的验证,以及猪心脏人体移植等探索,使异种移植进入新的发展阶段。

Pierson 指出,猪之所以成为目前最主要的异种器官供体候选,主要由于其成年体形、生理特征以及基因编辑和规模化繁育技术较为成熟。相比非人灵长类动物,猪在供体来源、繁育体系以及基因改造方面更具可操作性,为未来临床应用奠定了基础。

与此同时,异种移植领域的研究重点也正在发生变化。早期探索更多关注“能否完成移植”,而随着供体猪基因改造策略不断完善,以及免疫调控方案持续优化,科学界更加关注移植器官能否在受体体内长



如何让动物器官长期适应人体

尽管异种移植已经在脑死亡受体的亚临床研究、早期人体临床探索层面取得关键性进展,但想要真正发展成为常规化的临床治疗手段,还有诸多深层次的科学难题亟待攻克。科研人员需要依次跨过免疫相容、物种生理适配、跨物种生物安全等多重关卡。

异种移植的核心瓶颈在于跨物种的免疫屏障。猪内皮细胞表面 α Gal 是触发超急性排斥反应(HAR)的首要抗原;通过敲除猪三类主要聚糖抗原(α Gal、Neu5Gc 和 Sda),使由主要糖抗原介导的超急性排斥风险得到显著降低。但在 α Gal 缺失之后,受体诱导产生的抗体、固有免疫细胞依旧会引发急性血管性排斥反应(AVR)或延迟性异种移植排斥反应(DXR),二者仍是猪源移植实现长期存活最主要的免疫阻碍。

现阶段人体临床探索显示,即便采用多基因编辑供体猪,搭配强效免疫抑制方案进行干预,受试者依旧有可能发生抗体介导型排斥反应。科学界面临的难题在于,除已经熟知的三类聚糖异种抗原之外,猪组织表面还存在大量尚未完整鉴定的非糖蛋白类抗原(以猪白血

细胞抗原 SLA 为典型代表),同样能够触发人体免疫系统发起攻击。

除此之外,还存在两大跨物种生理不相容障碍。猪内源补体调节蛋白无法适配人类补体系统,容易造成血管内皮损伤。同时猪内皮凝血相关蛋白和人体凝血通路不兼容,极易诱发微血管内皮细胞激活、血栓形成以及血栓性微血管病。

当前主流应对策略,是在供体猪当中导入人源补体调节基因(CD46、CD55、CD59)以及多种人源凝血调控基因。但想要筛选出适配性最佳的基因编辑组合,实现移植物和受体免疫系统长期相容,依旧需要海量动物实验与人体临床数据作为支撑。

即便移植器官躲过了免疫系统的攻击,它能否在人体生理环境下稳定运转数年乃至数十年,依旧是巨大的难题。

陈刚表示,首要难题是移植物的异常增殖。在心脏移植案例当中,无论是非人灵长类动物实验还是人体临床案例,移植后的猪心经常出现病理性心肌梗厚、心室壁增厚,心脏重量甚至近乎翻倍,最终诱发舒张性心力衰竭。该现

象由猪内源生长通路、人体更高的体循环血压共同驱动。科研人员通过敲除猪的生长激素受体(GHR)基因抑制器官过度生长,但该编辑方案在人体环境下的效果及长期稳定性仍有待临床验证。

其次是多器官层面的代谢与功能适配难题。以肾脏为例,猪肾脏合成的促红细胞生成素与人受体适配度有限,很难充分维持人体红细胞稳态;猪源肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)无法完美适配人体内环境,猪肾素难以剪切人源血管紧张素原,容易诱发低血压、水钠潴留与水盐代谢紊乱。除此以外,猪和人体之间大量凝血相关蛋白存在分子层面的不兼容,极易诱发消耗性凝血病、血栓性微血管病。该并发症在肝脏、肺脏异种移植当中最为棘手,直接限制移植物的长期存活。

跨物种感染(Xenosis,异种感染)是异种移植无法逾越的安全红线。其中最广为人知的风险源为猪内源性逆转录病毒(PERV)。该病毒序列永久整合在猪的基因组之内,部分基因编辑供体猪已经通过 CRISPR 技术实现 PERV 序列灭活。

尽管目前所有接受猪源细胞、组织

或者器官移植的临床受试者当中,均没有检出 PERV 人跨物种感染案例,科研人员也已经依靠 CRISPR 基因编辑技术灭活猪基因组内全部 PERV 拷贝,但这类潜在病毒风险依旧导致术后受试者须终身进行病原监测。

和理论层面的 PERV 风险相比,猪巨细胞病毒(PCMV/PRV,猪玫瑰疱疹病毒)等外源性潜伏病毒的现实威胁更大。在全球首例人体猪心脏移植病例当中,供体猪体内潜伏的 PCMV 发生激活,诱发移植心脏内皮炎症与损伤,被认定为移植植物衰竭、受体死亡的重要诱因。值得注意的是,该病毒仅能够侵染猪源器官,并不会感染人体自身细胞。

当前行业通用防控方案,是培育 DPF(无指定病原体)级别的医用供体猪,通过剖宫产剖腹取崽、封闭式屏障环境饲养、周期性高通量病原体筛查,从源头清除猪群携带的已知致病微生物。即便如此,未知病原体难以筛查,以及受体术后长期处于强效免疫抑制状态,导致人体内常驻的人类病毒可能反向感染猪源移植植物,这些风险依旧是异种移植病毒监测方面的公共卫生挑战。



从实验室到临床的“三道门槛”

从实验室阶段的科学构想,到脑死亡受体的亚临床研究,再到面向终末期病患的同情性移植尝试,异种移植正以极快的速度向着临床落地推进。这不单单是一次临床医学技术层面的跨越,更是人类对于器官生命供给体系的重新定义。

华中科技大学附属同济医院器官移植研究所教授陈忠华表示,异种移植想要从高风险的临床前沿研究,过渡至规范化的临床应用,仍需要跨过稳定试验数据、国产核心药物、标准化产业体系三道门槛。

首先是稳定且可复现的临床前存活数据。尽管不断刷新受体最长存活纪录,但科研领域普遍认为,单个成功案例不能代表整套移植方案已经成熟。国

内行业基线标准为,在连续 6 例基因编辑猪-非人灵长类移植实验当中,60%以上受体的移植器官可以稳定工作、存活超过 6 个月。这是人体临床试验申报的基础条件。对于不同器官类型,国际上也没有差异化的动物存活考核标准。

其次是国产核心药物的配套支撑。异种移植最终成败不只取决于经过编辑的供体猪,定制化免疫抑制药物同样至关重要。针对异种移植中特异性抗体介导排斥问题,靶向清除致病性抗体的新型免疫调节策略也正在探索中。

最后是标准化的工业生产全链条。大规模临床落地,需要搭建起完整产业链,覆盖猪胚胎基因编辑、DPF(无指定病原体)屏障环境繁育、日常病原筛查、器官离体保存、冷链转运等

整套流程。

人类对于异种移植的探索,本质上是为了解决器官短缺这一全球性医疗难题。“异种移植的深层意义,并不只是找到一类人源器官的替代品,而是探索建立一套稳定、可批量供给的全新器官供应体系,最终成为拯救大批终末期患者的生命保障手段。”陈忠华指出。

不过,这条发展道路依旧需要通过漫长的科学验证、伦理讨论以及生物安全风险评估。面对动物福利、跨物种病原体风险、大众心理接受度等诸多难题,公众并不会仅仅以“能否救命”作为唯一的评判标准。

在全球异种移植的科研版图当中,中国已经从过去的“跟跑”跨越至

“并跑”,部分细分技术赛道已经实现“领跑”。

硬核技术与长期存活纪录不断刷新之外,是顶层政策与行业监管先行落地。2026 年 5 月 1 日,国家卫生健康委员会配套出台《异种移植新技术临床研究备案指引(第 1 版)》,同步施行国务院新版生物医学新技术管理条例。该指引首次针对 DPF 级供体猪的屏障饲养环境、全套病原微生物筛查标准设立国内行业规范,意味着我国异种移植正式进入标准化监管时代,为科研成果落地临床打通制度通道。

“想要在国际竞争中继续保持优势,我国需要从硬核技术、自研药物、工业化产业链、行业标准、国际协作多个维度系统布局。”陈忠华说。