

心脏异种移植从概念走向临床

杨晶月¹ 叶文学²

1 苏州大学附属第一医院, 江苏苏州, 215006;

2 苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 江苏苏州, 215006;

摘要: 心脏移植是各种疾病所导致的终末期心力衰竭患者的最佳治疗方法, 供体器官严重短缺限制了其广泛应用。异种心脏异种移植有望解决心脏供体稀缺问题, 但仍面临诸多挑战。近年来, 基因编辑技术的发展和免疫抑制药的研发, 为异种心脏移植的临床应用奠定新的基础。本文对异种心脏移植现状、面临的问题及未来发展等方面进行综述, 综合叙述了近年来异种移植仍存在的问题, 为异种心脏移植的进一步研究及临床应用提供思考。

关键词: 心脏异种移植; 免疫抑制; 转基因编辑

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 04. 019

引言

全球约有 6500 万成年人患有心力衰竭, 心脏移植仍然是终末期心衰患者的金标准治疗方法。目前, 需要心脏移植的患者数量逐年增加, 可供移植的人体器官一直处于供不应求的状态。异种心脏移植 (Cardiac xenotransplantation, cXTx) 作为潜力股, 可以弥补供体不足。基因敲除猪的应用及免疫抑制方案的优化, 克服了超急性排斥反应及早期移植物功能丧失的困难。2022 年 1 月和 9 月, 美国马里兰大学分别进行了全球首次和第二次的转基因猪到人的异种心脏移植术。本文对异种心脏移植进行简要概述, 回顾其发展历史, 重点探讨当前临床研究的现状及面临的挑战, 并为即将开展的异种心脏移植临床试验做好准备。

1 心脏异种移植术、免疫抑制药物及基因修饰技术的发展史

异种移植的概念及相关实验最早可追溯至 17 世纪, 早于同种异体移植的发展。

1962 年, 6-巯基嘌呤在动物模型中被证实可显著延长肾移植存活期^[1]。随后抗胸腺球蛋白应用于抑制共刺激阻断^[2]。

1964 年, 美国密西西比州的 James Hardy 将黑猩猩的心脏移植到濒危患者体内, 但器官尺寸无法满足人类的循环需求, 仅维持 90 分钟^[3]。1982 年, 第一代钙调磷酸酶抑制剂即环孢菌素 A 问世^[4], 可有效预防早期排斥反应, 被广泛用于器官移植。1987 年, 新型免疫抑制剂他克莫司被发现^[5]。

1995 年, 基因工程诞生。转基因表达低水平的 hCD

59 和人类衰变加速因子 (Human Decay-Accelerating Factor, DAF), 以调节补体平衡^[6]。随后新型基因编辑技术不断发展, 包括锌指核酸酶^[7]、转录激活因子样效应因子^[8]和成簇的规律间隔短回文重复序列^[9]。

2002 年, 美国密苏里大学的 Randall Prather 团队, 首次通过体细胞核移植成功培育出 α -1, 3-半乳糖基转移酶 (Gene symbol for the enzyme, GGTA1) 基因敲除猪。随后 2015 年, Estrada JL 等人构建缺乏 GGTA1、 β -1, 4-N-乙酰半乳糖基转移酶 (β -1, 4-N-acetylgalactosaminyltransferase 2, β 4GalNT2) 和 N-乙酰神经氨酸羟化酶 (CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase, CMAH) 基因的猪, 被称为“三基因敲除 (Triple knock out, TKO) 猪”^[10]。

2016 年, 研究人员将表达膜辅助因子蛋白和人血栓调节蛋白 (Human Thrombomodulin, hTBM) 的 TKO 猪心脏异位移植到狒狒体内^[11], 实现异种移植物 900 天以上的存活。

2018 年, 慕尼黑大学研究团队使用 TKO 猪模型, 联合 Shumway 原位移植技术, 连续灌注非缺血保存, 以减少围手术期异种心脏移植功能障碍^[12], 存活 195 天。

2022 年马里兰大学研究团队在 TKO 模型的基础上, 表达 hCD46 和 DAF 抑制补体激活; 转入 hTBM 和内皮细胞上蛋白 C 受体抗凝; 表达 hCD47 和血红素加氧酶 1 调节炎症; 敲除生长激素受体减缓移植后猪心脏的生长速度, 移植物功能持续 264 天。

2022 年 1 月 7 日, 美国马里兰大学 Bartley Griffith 博士团队成功将 10 处基因编辑的猪心脏移植到终末期心衰患者体内^[13], 术后存活了 60 天, 心内膜活检

提示存在抗体介导非典型急性排斥反应及心肌细胞坏死，并检测到巨细胞病毒质粒载体阳性。2022 年 9 月 20 日，该团队为进行了全球第二次猪到人的心脏移植手术，患者于第 40 天因免疫排斥症状死亡。

2 心脏异种移植的供体选择

在异种器官移植的早期探索阶段，供体的来源主要

集中于非人灵长类动物 (Non-Human Primates, NHPs)。猪逐渐成为异种心脏移植的首选供体，这一转变基于多方面考量。猪在生理结构、解剖特征、代谢机制以及心脏尺寸等方面与人类高度相似，便于通过基因编辑技术进行定向育种和大规模繁殖。

3 异种心脏移植的主要障碍

表 3.1 异种心脏移植的主要障碍及解决方法

障碍和机制	解决方法
超急性排斥反应 (Hyperacute rejection)	
猪碳水化合物抗原	- 敲除负责酶: GGTA 1、 β 4GalNT2 和 CMAH
补体级联反应	- 转基因表达人类 CD55 (CD45) 和 CD46 (膜辅因子蛋白)
凝血异常	- 转基因表达人类 TBM 和 EPCR
抗体介导的排斥反应 (Antibody mediated rejection)	
活化的 B 细胞产生 T 细胞依赖性抗体	-使用抗 cd40 抗体阻断 CD40-CD40L 共刺激
细胞介导的排斥反应 (Cellular rejection)	
B 细胞和 T 细胞的激活	-诱导 B 细胞和 T 细胞耗竭
巨噬细胞活化	-免疫抑制剂
移植后的处理	-转基因表达 hCD47
异种心脏移植围手术期功能障碍	-非缺血连续保存
移植后异种移植物流生长	-严格控制血压
	-早期类固醇逐渐减少
	-mTOR 抑制剂给药
	-生长激素受体敲除
人畜共患病毒传播	
猪内源性逆转录病毒 (PERV)	-PERV 聚合酶敲除猪

4 总结

异种心脏移植的构想可以追溯到 20 世纪 60 年代，这一领域的先驱们首次设想通过跨物种的器官移植来缓解人类器官短缺的难题。随着科技发展，通过对异种移植排斥反应的免疫生物学的深入研究，逐渐揭示了免疫系统在这一过程中的复杂作用机制。免疫抑制药物的开发为抑制排斥反应提供了关键的支持，先进的基因工程技术则进一步优化了供体器官，使之更适合人类受体。

在这场充满挑战探索中，移植失败的原因逐渐浮现，推动了科学界对异种移植机制的更深层次理解。尽管目前仍存在许多技术性和伦理性障碍需要克服，但异种心脏移植的潜力是不可忽视的。随着科学的进步和技术的成熟，这一前沿领域有望为终末期心力衰竭患者带来新的希望，开启心脏移植的新篇章。

参考文献

- [1]CALNE R Y, ALEXANDRE G P, MURRAY J E. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs [J]. Ann N Y Acad Sci, 1962, 99: 743-61.
- [2]STARZL T E, MARCHIORO T L, PORTER K A, et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation [J]. Surg Gynecol Obstet, 1967, 124(2): 301-8.
- [3]JOU S, MENDEZ S R, FEINMAN J, et al. Heart transplantation: advances in expanding the donor pool and xenotransplantation [J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(1): 25-36.
- [4]GRIFFITH B P, HARDESTY R L, DEEB G M, et al. Cardiac transplantation with cyclosporin A and prednisone [J]. Ann Surg, 1982, 196(3): 324-9.
- [5]KINO T, HATANAKA H, MIYATA S, et al. FK-506,

- a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1987, 40 (9): 1256-65.
- [6]BYRNE G W, MCCURRY K R, MARTIN M J, et al. Transgenic pigs expressing human CD59 and decay-accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement-mediated damage [J]. *Transplantation*, 1997, 63(1): 149-55.
- [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): 1989-97.
- [8]ZHANG F, CONG L, LODATO S, et al. Efficient construction of sequence-specific TAL effectors for modulating mammalian transcription [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(2): 149-53.
- [9]JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity [J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816-21.
- [10]ESTRADA J L, MARTENS G, LI P, et al. Evaluation of human and non-human primate antibody binding to pig cells lacking GGTA1/CMAH/ β 4GalNT2 genes [J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22 (3): 194-202.
- [11]MOHIUDDIN M M, SINGH A K, CORCORAN P C, et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.h CD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11138.
- [12]LÄNGIN M, MAYR T, REICHART B, et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation [J]. *Nature*, 2018, 564 (7736): 430-3.
- [13]GRIFFITH B P, GOERLICH C E, SINGH A K, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 35-44.