

异种移植



XENOTRANSPLANTATION



主编 周光炎 孙方臻

上海科学技术出版社

异种移植

主 编 周光炎 孙方臻

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

异种移植/周光炎,孙方臻主编. —上海:上海科学技术出版社,2006.6

ISBN 7—5323—8302—4

I. 异... II. ①周... ②孙... III. 异种移植
IV. R615

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 140168 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 23.25 插页 4

字数 560 000

2006 年 6 月第 1 版

2006 年 6 月第 1 次印刷

定价 80.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

本书由

国家自然科学基金重大项目 39993430

资助出版

内 容 提 要

本书以参加国家自然科学基金重大项目“异种移植的基础研究”的专家为主撰写,主要介绍异种移植的基础理论、研究进展、面临的问题,以及解决这些问题的思路与方法,包括异种移植物排斥反应的机制与防治对策、供者动物的基因改造与选育、人畜共患病的防御、异种皮肤和胰岛细胞移植、异种移植的实验研究与临床研究状况等。本书有以下特点:第一,基于国家自然科学基金重大项目“异种移植的基础研究”,展示了该项目中的研究成果;第二,以我国特有的猪种为基础,提供了一系列新的实验数据;第三,汇集了国内外相关领域的最新研究进展和动态。对从事基础和临床移植工作、移植免疫学研究、分子和细胞生物学研究、核移植及干细胞生物工程研究、畜牧兽医学研究的科技工作人员及相关领域的大专院校师生来说,本书是一本不可多得的参考书。

作者名单

(按汉语拼音排序)

- 步 宏** 教授,博士生导师。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室。中华医学会病理学分会病理技术学组委员,成都医学会病理学专业委员会主任委员
- 陈 栋** 博士,讲师,主治医师。华中科技大学同济医学院器官移植研究所
- 陈 实** 教授,主任医师,博士生导师。华中科技大学同济医学院器官移植研究所副所长,中华医学会器官移植学分会主任委员,《中华器官移植杂志》主编
- 陈利弘** 硕士。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 陈又南** 博士,四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 陈忠华** 中华人民共和国教育部长江学者特聘教授,主任医师,博士生导师。华中科技大学同济医学院器官移植研究所所长,教育部器官移植重点实验室主任,卫生部器官移植重点实验室主任,中华医学会器官移植学分会副主任委员
- 程惊秋** 教授,博士生导师。四川大学华西临床医学院及华西医院副院长,卫生部移植工程与移植免疫重点实验室副主任,四川大学移植工程学交叉学科研究中心主任
- 丛笑倩** 研究员。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所
- 邓绍平** 教授,博士生导师。四川省人民医院与美国宾州大学医学院胰岛细胞移植中心主任
- 樊一笋** 博士。苏州大学附属第一医院
- 冯 莉** 博士。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 冯书堂** 研究员,博士生导师。中国农业科学院畜牧研究所基因与细胞工程研究室主任,中国农业生物技术学会动物生物技术分会常务理事,FAO 东北亚中国畜牧项目协调员
- 龚非力** 教授,博士生导师。华中科技大学同济医学院免疫系主任,中国免疫学会常务理事,湖北省免疫学会理事长,武汉市免疫学会理事长
- 郭礼和** 研究员,博士生导师。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,上海生物工程学会理事长,《细胞生物学杂志》主编
- 侯亚楠** 博士。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所
- 黄 强** 硕士。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 黄浩岳** 硕士,主治医师。苏州大学附属第一医院心血管外科
- 黄秀英** 副研究员。中国科学院遗传与发育生物学研究所,中国科学院分子发育生物学重点实验室
- 李胜富** 高级实验师。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室

- 李幼平** 教授,博士生导师。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室主任,中华医学会器官移植分会委员,中华微生物学和免疫学会移植免疫专业委员会副主任委员
- 刘天津** 博士。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所
- 麦刚** 博士后。瑞士日内瓦大学医院外科人体胰岛移植中心
- 沈振亚** 教授,主任医师,博士生导师。苏州大学附属第一医院心血管外科和器官移植研究室主任,外科教研室主任,中华医学会江苏分会心胸外科专科委员会副主任委员
- 孙方臻** 研究员,博士生导师。中国科学院遗传与发育生物学研究所。美国威斯康星大学客座教授,英国剑桥大学沃夫森学院研究员,中国细胞生物学会常务理事。国家自然科学基金委首届“国家杰出青年基金”获得者,香港求是基金会“杰出青年学者”奖获得者
- 唐军** 博士。上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所
- 陶箭** 博士。上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所
- 王锡华** 博士,副主任医师。第三军医大学西南医院烧伤研究所
- 吴军** 教授,研究员,博士生导师。第三军医大学西南医院副院长,重庆市器官移植专业委员会主任委员,全军器官移植学会副主任委员,韩国仁济大学客座教授
- 吴群** 博士。武汉大学医学院免疫学系
- 武家才** 博士。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所
- 辛利军** 博士,助理研究员。上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所
- 许晓椿** 博士。美国亚特兰大 AtheroGenics 公司生物学研究部副主任
- 姚鑫** 研究员,博士生导师,中国科学院院士。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,《Cell Research》杂志主编
- 余路阳** 博士。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所
- 曾养志** 教授,博士生导师。云南农业大学版纳微型猪近交系研究所所长
- 张立** 助理研究员。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 张璘** 博士。四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室
- 张学光** 教授,博士生导师。苏州大学副校长,苏州大学医学生物技术研究所所长,免疫教研室主任
- 赵勇** 研究员,博士生导师。中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室副主任,《动物学杂志》副主编
- 郑峻松** 博士,副教授。第三军医大学西南医院烧伤研究所,第三军医大学全军军事医学快速检测实验室主任
- 周光炎** 研究员,博士生导师。上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所。中国免疫学会副理事长,上海市免疫学会理事长,《Cellular and Molecular Immunology》杂志主编,《现代免疫学杂志》主编

序

无论从什么角度,为此书作序的不应该是我。但在国家自然科学基金重大项目“异种移植的基础研究”完成之后,所有参加研究工作的专家们进行了总结,完成了这样一本高水平的著作,又使我感到回忆和记录这一研究的启动、实施和完成,以推动今后的研究,十分必要,因此我又很高兴地为此书作序。

20世纪90年代初,在我国外科临床实践中,器官移植迎来了一个高潮,各大医院都在进行心脏移植、肝脏移植、骨髓移植、胰腺移植、小肠移植,而肾脏移植更是普遍,我国已成为世界上进行肾移植数量最多的国家。各种器官移植的手术操作日臻成熟,拯救了许多患者的生命。

阻碍器官移植继续开展的最大困难是供移植的器官来源不足。这一情况不仅仅在我国,在世界各国也都如此。能否开辟新的器官源,是各国生命科学家,尤其是免疫学家面临的一个问题。

以孙方臻教授为首的一批科学家看到了这一问题,向国家自然科学基金委员会生命科学部提出了立项建议,建议对猪到人异种器官移植开展必要的基础研究。这一建议在当时引起了不小的争议。一些科学家表示怀疑,有的认为这一研究难度太大,有的提出猪的病毒是否会在移植过程中传播给人类,有人从伦理学上提出质疑。但也有一批科学家赞成对这一难题进行探索,认为我国开展这一研究具有自己的特点和优势,如:我国保有世界上最多的猪种,为实现猪到人器官移植中对猪的选择提供了可能;云南农业大学曾养志教授经数十年的培育已有望拥有世界上第一个纯系猪种,为取得一个遗传上均一和稳定的供体提供了可能;中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所姚鑫院士领导的研究组在鼠干细胞的研究上取得一定进展,为研究猪干细胞并从细胞的层面上开展猪到人器官移植展现了希望;我国基础免疫学、细胞学在异基因细胞研究方面也取得了长足进步,为从细胞免疫的角度开展猪到人器官移植打下了基础……

国家自然科学基金委员会生命科学部很重视这一建议,并广泛征求国内专家的意见。大家的共识是:这是一个困难而充满希望的研究,即使5年的研究时间不能最终提供用于临床移植的猪细胞或器官,但对推动我国细胞学、免疫学、纯系大动物培育等方面的研究,将是切实可行的。

经过几番论证之后,国家自然科学基金委员会生命科学部决定将本项目列为重大项目,组成了以中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所、中国科学院遗传与发育生物学研究所、上海市免疫学研究所、华中科技大学同济医学院器官移植研究所、四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室等为骨干的研究队伍,推举孙方臻、周光炎二位教授为项目负责人,于1998年启动了本项目的研究。

历经5年的艰苦奋斗,2003年本项目完成了既定的目标,进行了结题验收。以沈倍奋院士为首的评审专家组听取了各研究小组的汇报,审查了成果,并给予了很高的评价。

现在摆在我们面前的这本专著,是该项目研究者在异种移植基础研究方面辛勤劳动的结晶,凝聚着每一位研究者的心血,是对这一项目研究的总结,也是一个记录。书中还收录了国内其他有关专家的相关研究成果和真知灼见。在这里,我感谢各位专家和研究者对国家自然科学基金委员会的信任和对基金委员会支持他们进行创新和探索的肯定,并祝愿我国异种移植领域的科学研究不断进步,取得更大的成就。

叶鑫生

研究员,原国家自然科学基金委员会生命科学部副主任

2005年3月

前 言

进化上近缘或远缘动物的细胞、组织和器官,一旦植入人体或动物体内,即形成异种移植。异种移植提供新的移植物来源,以缓解疾病治疗中同种移植物的短缺,在临床医学中已开始展示诱人的应用前景;异种移植作为种间成分相互作用的实验模式,也为解析高等动物的功能进化以及固有免疫和获得性免疫交互渗透的分子基础,提供了新的契机。两方面的结合,构成了异种移植的基础研究。这种结合之所以必要,既因为缺少基础研究,异种移植难以向临床应用跨越,甚至移植物根本无法进入受者体内;也因为如果没有临床移植对异种供者的需求,相应远缘分子和细胞可能也无缘彼此接触和识别,而失去展示诸多新的生命现象和规律的机会。

出于这种战略考虑,国家自然科学基金委员会卓有远见地在上个世纪末组织并启动了我国首个以“异种移植基础研究”为题的重大研究项目。

本书是在该项目完成之后,以参与的专家为主,同时邀请国内外相关领域的一些学者共同撰写的。本书就异种移植的发展进程、基础理论、应用前景和存在的问题,结合我国国情和实际,各抒己见。目的有三:一是介绍异种移植的发展现状;二是总结交流已有的工作;三是推动我国异种移植的发展。因而各个章节大体包括基本原理和主要概念的阐述、国内外动态的介绍、自身工作的展示以及发展前景的分析等部分。

全书的安排是,在论述异种移植的历史和现状(第一章)以及相关免疫学概念(第二章)的基础上,按顺序介绍非协调性异种器官移植物排斥中的三个主要时相。其中超急性排斥由第三章和第四章组成,延缓性异种移植物排斥包括第五章到第七章,急性细胞性排斥从第八章至第十一章。随后的两章(第十二章和第十三章)介绍异种皮肤移植和胰岛细胞移植。接下来,是另一组重要章节,专门论述和剖析猪到人异种移植中的动物供者,包括猪胚胎干细胞的研究(第十四章)、猪作为移植供者的生物学特性(第十五章)、中国近交系猪种的选育(第十六章)、人畜共患病(第十七章)、中国猪种主要组织相容性基因复合体结构(第十八章)。最后是异种移植的实验研究(第十九章)和异种移植与临床的专题介绍(第二十章)。

异种移植在基础和应用研究方面发展都极为迅速,认识不断深化,概念不断更新,应用时见报道,争论持续进行。我们虽尽力做到对此有所反映,但遗漏和缺点难免,会有诸多有待改进之处。特别遗憾的是,因为时间仓促,未能尽可能多地收入国内从事相关工作的其他学者包括新近回国的中青年学者的研究成果和见解。章节安排上,也缺少有关异种移植伦理学方面的内容。这些都有待今后改进和不断完善。

周光炎 孙方臻

2005年7月

目 录

第一章 异种移植:历史、现状及未来	1
异种移植的历史进程.....	1
异种移植的概念和面临的挑战.....	4
异种移植的临床进展.....	8
第二章 异种移植相关免疫学概念和问题	13
移植物排斥:抗原、识别应答与排斥类型	13
免疫系统:细胞、分子、基因及其种间演化.....	23
固有免疫:模式识别、炎症反应与异种移植物排斥	31
特异性免疫:间接识别、淋巴细胞克隆扩增与特异性干预	35
第三章 超急性排斥	43
超急性排斥反应的基本概念	43
克服超急性排斥反应的对策	44
第四章 对供体猪进行基因改造预防超急性排斥	55
制备异种移植用转基因猪	55
用核移植方法生产 α GT 基因敲除猪.....	62
第五章 内皮细胞激活和延缓性异种移植物排斥	69
异种移植中延缓性异种移植物排斥	69
异种移植中血管内皮细胞的激活	73
自然杀伤细胞对内皮细胞的杀伤作用与应对策略	81
对人补体介导的细胞毒和激活作用产生抗性的猪内皮细胞	83
中药在抑制内皮细胞激活中的作用初探	85
第六章 自然杀伤细胞与延缓性异种移植物排斥	91
自然杀伤细胞及其受体	91
自然杀伤细胞的杀伤机制和功能	95
自然杀伤细胞在延缓性异种移植物排斥中的作用和排斥机制	97
第七章 异种移植相关基因的表达、功能和调控	105
超急性排斥反应中的相关基因及其产物.....	105
延缓性异种移植物排斥反应中的相关基因及其产物.....	108
T 细胞介导的排斥反应中相关基因及其产物.....	113
第八章 急性细胞性排斥	123
急性细胞性排斥和 T 细胞激活	123
异种抗原选择下的 T 细胞克隆扩增、克隆型和 T 细胞对移植抗原的识别.....	127

急性细胞性排斥的对策、多信号干预和应用前景	135
第九章 共信号分子与异种移植免疫	144
共信号分子概述	145
TNF 与 TNFR 超家族成员及其生物学特性	147
免疫球蛋白超家族成员及其生物学特性	151
共信号分子与移植物排斥	156
第十章 调节性 T 细胞与器官移植	164
调节性 T 细胞的概念和研究历史	164
调节性 T 细胞的分类和免疫学特性	165
调节性 T 细胞与免疫耐受	172
调节性 T 细胞与器官移植	173
第十一章 胸腺修饰和胸腺移植在异种移植免疫耐受中的作用	176
概述	176
胸腺修饰与异种大动物移植	178
异种胸腺修饰对 T 淋巴细胞的影响	181
胸腺修饰对异种反应性抗体的影响	183
胸腺修饰与自然杀伤细胞和巨噬细胞功能的关系	185
胸腺移植诱导 T 细胞移植免疫耐受	187
第十二章 异种皮肤移植	197
概述	197
异种皮肤移植排斥反应及其机制	199
克服异种皮肤移植排斥反应的主要措施	204
异种皮肤移植的应用	207
第十三章 胰岛细胞的异种移植	214
分泌胰岛素异种组织的来源和游离胰腺胰岛细胞的分离	215
异种移植的动物模型	217
异种移植物排斥的机制和防治策略	218
猪到人的异种胰岛临床移植实验	222
胰岛异种移植潜在的问题和应用前景	223
第十四章 猪胚胎干细胞的研究意义和应用前景	227
干细胞研究概述	227
猪胚胎干细胞研究	232
猪胚胎干细胞应用前景	238
第十五章 用于异种移植的供体动物	241
临床器官移植供需现状及问题	241
解决供器官的可能途径	242
临床异种移植供源的探索	245
临床移植供体动物的选育研究和供体动物的理想标准	249
第十六章 用于异种移植的中国近交系猪种	255

版纳微型猪近交系的选育·····	255
中国版纳微型猪近交系与人肝、肾功能匹配性研究·····	261
猪到人异种移植免疫学障碍·····	267
异种器官移植的解剖学匹配性·····	272
第十七章 人兽共患病 ·····	278
人兽共患病的问题·····	278
猪到人异种移植中人兽共患病的研究现状·····	280
人兽共患病防治手段的研究·····	292
第十八章 猪主要组织相容性复合体与异种移植 ·····	297
猪主要组织相容性复合体的结构·····	297
猪主要组织相容性复合体在移植排斥反应中的作用·····	303
异种移植研究备选中国猪种的 SLA 分析·····	305
第十九章 异种移植的实验研究 ·····	318
啮齿动物的异种移植实验研究·····	318
非灵长类大动物异种移植实验研究·····	326
灵长类动物的异种移植·····	328
第二十章 异种移植与临床 ·····	335
异种移植的临床发展史·····	335
异种移植走向临床所面临的障碍及对策·····	342

第一章

异种移植:历史、现状及未来

以某物种的细胞、组织、器官作为移植物,移植到另一物种,称为异种移植(xenotransplantation)。在医学界,特别是临床医学界,期望将动物的细胞、组织或器官移植于人体,达到治疗疾病的目的,这就是异种移植研究的动机与愿望。

人类期望用飞禽走兽的头、身、手、足装备自己以获得特异功能,这一意图由来已久。这一点从古代文化遗产中不难看出:如古埃及的狮身人首神像、亚叙帝国的公牛雕像(公元前710年,人头、牛身、长翅膀)以及古希腊的胜利女神和半人半马等,均表现出人类对神奇嵌合体(chimera)的充分想像力和崇拜感。很久以前,人们就已经有了对有疾患的组织器官代之以动物的正常组织器官的思想,这可以从许多神话故事中发现痕迹。公元前12世纪印度神话故事里讲到 Shiva 神误砍了其子 Kumar 的头,情急中只好将一头犯禁大象的头砍下移植于 Kumar 的躯体,使之复活成为半神半人的 Ganesha。在古印度文化中,大象具有强壮、长寿、聪慧、真诚、善记忆等美好特性的神学意义。大约在诗人荷马时代产生的《圣经·旧约》里,Ezekiel 讲到:“我要给予你一颗新的心并赋予你新的灵魂,我要取出你肉体里的那颗石头心,换成血肉之心。”我国明清小说里也有异种移植的故事,如明代言情小说《肉圃团》里讲到将狗阳具移植于人以增强其性功能。

另一方面,人类用动物的肢体、器官来治疗疾病的向往,在人类对解剖和病理知识有所了解之前就已经相当强烈。因此,人类对用异种移植治疗疾病的设想可能要比同种移植的意图久远得多。然而,只是到了近代,随着外科技术的发展,人们才有可能几乎同时地对这两种移植加以尝试。结果发现,同种移植很难成功,而异种移植则更难成功。出于临床的需要,异种移植被暂时放弃,而同种移植则在过去20年中率先得到迅速发展。一个独立的现代学科——移植学因此而形成。然而,遗憾的是,本应属于这个学科的另一片更为古老的天地——异种移植,仍是一片荆棘丛生的临床处女地,令探险者一一失败。

异种移植的历史进程

“尝试-放弃-再兴-理性”的发展过程

在外科发展史上最早的异种移植始于1905年,Princeteau 将兔肾切成片,移植于人的肾包膜下,以治疗尿毒症,结果并无功效。同年他又将一家兔肾移植给一儿童,术后获得很好的肾功能,可惜患儿16天后死于肺部感染。1905~1915年的10年中,也有过将猪、

羊、猴的全肾移植给人的尝试,但均未成功。

事隔半个世纪,现代外科学历史上最早进行异种移植尝试的是 Reemtsma,他在 1964 年实施了几例将黑猩猩的肾脏移植到人的手术,其中有几例存活了数月。同年 Hardy 施行第一例猩猩到人的异种心脏移植,但由于心排血量不足而失败。此研究表明,即使是在当时只有相对低效的免疫抑制剂的情况下,异种移植物还是可以在人体内存活较长时间并保持一定的功能。此后,Starzl 进行了一系列狒狒到人的肾脏和肝脏的移植。还有人间断尝试了将几种不同种类动物的心脏移植到人的试验。虽然有大约 50 例肝功能衰竭病人依靠体外动物肝脏的灌注度过了肝功能衰竭期,并在自身的肝功能改善后得以存活,但这些早期的努力均没有使病人或移植物达到 1 年的存活期。

到 20 世纪 60 年代后期,情况出现了变化。同种移植进入现代免疫抑制治疗时期,移植成绩显然优于异种移植;人类脑死亡概念的确立,使得供体来源有了渠道;血液透析更加普及,使尿毒症患者有时间等待合适的供体肾脏。故对异种移植的兴趣和需求在随后的 15 年中销声匿迹,异种移植便进入了低潮时期。

随着环孢素而来的同种移植巨浪,几乎完全将异种移植淹没。但这些早期尝试中得出的以下结论仍然使研究者对异种移植抱有信心:①非人类器官移植到人体内,能够维持一段时间的生命,并同时发挥功能作用;②Reemtsma 关于异种排斥可以用抗同种排斥的方法逆转的早期研究表明,排斥过程至少在某些方面与同种排斥相同;③个别异种移植患者竟可以长期存活(9 个月),表明异种移植有可能最终完全成功。因此,异种移植研究在停顿多年之后,于 20 世纪 90 年代重新开始。其主要动力为:①用于移植的同种器官明显短缺;②异种移植排斥反应及其防治研究有了新的思路和进展;③同化器官的实现必须依赖于异种动物和异种移植模型。因为不可能让人类本身生产一个后代,他(她)的生存目的只是为了作为特定的供体提供移植器官^[1]。

在中断了 15 年后,由于同种器官移植在技术上和效果上的明显改善导致了对异种移植重新燃起的兴趣。更加重要的是,在同种移植广泛开展后,人体器官的供应量远远低于不断增加的需要器官移植的病人的数量。近年来,每年等待器官移植的人数往往是实际能得到移植人数的 5~10 倍。仅以 1990 年为例,美国约有 25 000 例病人等待器官移植,而同年仅有 14 874 人次实际接受移植治疗;欧洲约有 40 000 例病人目前正在等待移植,而欧洲每年的供体数约为 5 000 例;澳大利亚、拉丁美洲和其他地区情况亦类同。在供体器官短缺的情况下,异种移植便成为“逃避性追求”。

重新兴起的临床异种移植的努力开始于 1984 年,其标志是一例患儿接受狒狒心脏的移植。此后,匹兹堡的外科医生又尝试了 2 例狒狒到人的肝脏移植。1997 年 Deacon 等报道了将胎猪的神经细胞移植给数十例患有帕金森或亨廷顿病的病人。其中 1 例病人在术后 8 个月死于其他并发症时,其体内的猪神经组织仍然存活良好。

20 世纪后期异种移植迅速发展

进入 20 世纪 90 年代以来,对异种移植排斥反应的发生机制有了更深入的研究。此外,分子生物学、基因工程等相关学科也得到飞速地发展,有可能通过各种基因工程的手段对供者动物的某些基因进行修饰,使动物有可能作为人体异种移植的供者。1995 年 McCurry 根据人补体调节蛋白(CRP)在猪体内的表达有可能使猪器官免遭人体补体系统攻击的设

想,开始研究将 CRP 基因导入动物胚胎,希望通过遗传工程途径使这种转基因动物的器官获得抵御人体补体破坏的能力。McCurry 于 1995 年构建属于 CRP 的衰变加速因子(DAF)转基因猪,将该猪的心脏移植给狒狒,术后不用免疫抑制剂,3 例接受猪心的狒狒中 2 例移植心存活长达数小时至十几小时,而没有发生超急性排斥反应(HAR)。组织学研究表明,3 例移植心免疫损伤的程度比未转基因猪移植心明显较轻。这个实验首次证实表达人 CRP 的异种器官有可能成为突破异种移植的第一道障碍(即 HAR)的途径。

英国剑桥大学的 White 小组 1996 年成功地进行了转基因猪的探索。他们将人 DAF 基因导入猪体内并得到表达,用这种猪的心脏和肺作人血浆活体灌注实验。结果表明,这些心、肺器官获得了抵御人补体系统对猪血管内皮细胞损伤的能力。2000 年,西班牙的 Ramirez 和英国剑桥大学的 White 合作,实施了转 DAF 基因猪到狒狒的异种肝移植,接受转 DAF 基因猪肝的狒狒存活 4~8 天,可以维持正常的蛋白和凝血水平,均未发生 HAR。加拿大 Western Ontario 大学在 1999 年到 2002 年共实施 24 例转 DAF 基因猪到狒狒的肾移植实验,均未发生异种 HAR,最长移植肾存活时间达 75 天,10 例死于异种急性血管性排斥反应,14 例死于与排斥反应无关的并发症。Roslin 等首次报道用全身淋巴组织 X 线照射,加环孢素和甲泼尼龙可以诱导猴心对狒狒的异种移植物长期存活达 255 天。美国麻省总医院进行了 10 例将转 DAF 基因猪的心脏移植给狒狒的实验,采用去除抗 α Gal 抗体、胸腺照射和眼镜蛇毒因子(cobra venom factor, CVF)诱导治疗,麦考酚吗乙酯(MMF)、抗 CD154 单抗、甲泼尼龙和肝素维持治疗,移植心最长可存活 139 天^[2]。美国 Mayo Clinic 医院报道 10 例转人 CD46 基因的猪到狒狒的心脏移植,采用一种临床可能接受的免疫抑制方案[抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、抗 CD20 单抗、FK506、西罗莫司和一种中和抗 α Gal 抗体的静脉用药 TPC],结果令人鼓舞,移植心平均存活 76 天,最长存活时间达 113 天,仅 3 例死于排斥反应^[3]。

2002 年《Science》报道 Lai 等^[4]应用核转移技术成功地获得了敲除 $\alpha 1, 3$ 半乳糖基转移酶(α GT)基因的猪,虽然只敲除了等位基因上的一个 α GT 基因位点,但可以清除异种天然抗原的表达,为克服异种移植的免疫学屏障带来了曙光。2003 年《Science》报道美国 PPL Therapeutics Inc 成功的构建了异种天然抗原基因 α Gal 基因完全敲除的猪^[5],随后美国麻省总医院进行了 α GT 基因敲除猪的肾脏或心脏移植到狒狒的临床前实验,采用一种以抗 CD154 单抗为基础的免疫抑制方案,成功地克服了 HAR,移植心存活时间显著延长(2~6 个月,平均 78 天)^[6]。猪肾脏与血管化胸腺组织同时移植时,急性血管性排斥反应显著延迟及减轻,移植肾最长存活 83 天,肾功能良好,动物死于心肌梗死^[7]。虽然这些结果给人极大鼓舞,但加拿大 Western Ontario 大学对 α Gal 基因敲除猪到狒狒的肾移植实验得到了不同的结果,他们采用两种临床可能接受的免疫抑制方案,大部分移植肾在 16 天内发生较严重的急性血管性排斥反应。免疫学研究证明,诱导产生的抗非 α Gal 抗原的抗体也能介导严重的急性血管性排斥反应(未发表资料)。这给异种移植提出了新课题和挑战:寻找 α Gal 以外的新的与排斥相关的重要抗原。

虽然基因工程技术目前可以有效地克服异种移植 HAR,但是近年研究结果表明,动物所携带的微生物可以感染人类细胞。某些病毒甚至可以感染神经细胞。对此,动物学家早已有所警告。目前主要关注的问题是:①动物病毒是否能经移植物传给病人;②移植病人是否会再将这些病毒在人群中传播。于是,一个新的名词“xenosis”应运而生,专指异种移