

异种器官移植过程中预防 T 细胞排斥反应的研究进展

王雨 叶学军 何盛南 戴一凡 蔡志明 牟丽莎

【摘要】 异种器官移植是解决供体器官短缺的最适途径。基因工程已很大程度上克服了异种器官移植出现的超急性排斥反应等早期障碍，但是异种器官的成功存活还需要预防 T 细胞介导的急性排斥反应。目前异种器官移植中预防 T 细胞免疫排斥的方案分为 3 种：从基因水平进行改造减少 T 细胞免疫排斥反应、直接阻断 T 细胞免疫排斥反应、诱导移植受体的免疫耐受能力。在临床应用前，对这些方案进行研究和优化，有望实现异种器官移植后的长期存活。

【关键词】 异种移植；器官移植；T 细胞；免疫排斥；基因工程；猪

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2017) 04-0016-04

器官移植是终末期器官疾病首选的治疗方案，但器官短缺是制约其临床广泛应用的障碍。据报道，肾移植受体平均等待时间超过 4 年，预计每日有 14 例患者在等待供肾的过程中死亡^[1]。扩大可用器官来源，包括增加器官捐献的宣传、生物工程制造供体器官和异种器官移植。在异种器官移植中，由于人与猪器官之间的解剖学和生理学特征相似，猪的繁殖能力强和伦理可接受度高，因此，猪被公认为是最理想的供体物种。利用基因编辑技术敲除猪基因组中某些可能有害的病毒基因，清除了异种移植进入临床应用的前期障碍^[2-3]。

针对移植供体的特异性 T 细胞是介导免疫排斥反应的效应细胞，是引起急性免疫排斥反应的主要原因。与同种异体移植类似，异种器官移植亦通过直接和间接通路激活 T 细胞。直接通路指受体 [非人灵长类 (non-human primates, NHP) 或人类] T 细胞直接识别猪抗原提呈细胞 (APC) 上的猪白细胞抗原 (swine leukocyte antigen, SLA) I 类和 II 类并产生免疫应答，无需自身主要组织相容性复合体 (MHC) 参与提呈，导致直接针对异种移植血管内皮细胞的 T 细胞介导细胞毒性^[4-5]。间接通路则是从异种植物脱落的抗原被 NHP 或人类受体的 MHC II 类分子提呈给 T 细胞，使之活化并激活包括巨噬细胞和自然杀伤

(natural killer, NK) 细胞的天然免疫系统，最终导致异种植物功能紊乱^[5-7]。同种和异种移植过程中 T 细胞直接激活反应是相似的，但是异种移植的间接激活反应显著强于同种移植^[8-9]，预防 T 细胞免疫排斥反应是异种植物长期存活方案的重要组成部分。

本文将从 3 个方面阐述预防异种移植 T 细胞排斥反应的免疫方案，包括从基因水平进行改造减轻 T 细胞免疫排斥反应，直接阻断 T 细胞免疫排斥反应，诱导移植受体的免疫耐受能力。

1 基因改造减轻异种植物的 T 细胞排斥反应

对猪供体进行基因修饰，包括促进共抑制分子和下调 MHC 在猪细胞上的转基因表达，这两种方法均可避免 T 细胞排斥反应。

已报道的猪细胞表面的共抑制分子包括细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4 免疫球蛋白 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen, CTLA4-Ig) 和程序性死亡配体 (programmed death ligand, PD-L) 1。体外实验证实，与野生型或 α -1, 3-半乳糖基转移酶基因敲除 (α -1, 3-galactosyltransferase gene-knockout, GTKO) 型猪外周血

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.016

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目 (A2017129)；深圳市三名工程；深圳市科创委学科布局项目 (JCYJ20160229204849975)；高水平医学学科建设专项基金 (2016031638)；深圳市科创委企业工程中心项目 (GCZX2015043017281705)；深圳市科技计划项目 (JCYJ20170306091855136)

作者单位：518037 广东深圳，深圳市第二人民医院 (王雨、何盛南、牟丽莎)；中山大学 (王雨、叶学军、何盛南、蔡志明、牟丽莎)；南京医科大学 (戴一凡)

通讯作者：牟丽莎，Email: molly_molly@163.com

单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 相比, 转染猪 CTLA4-Ig 基因的 PBMC 与人 CD4⁺T 细胞共培养时能直接抑制人 CD4⁺T 细胞反应^[10-11]; 在转染人 CTLA4-Ig 的猪至灵长类模型的神经移植中, T 细胞免疫排斥反应得到有效抑制^[12]。当转染 PD-L1 基因的猪细胞移植到受体老鼠的肾包膜下时, T 细胞浸润减少, 而 T 细胞的白细胞介素 (IL)-10 分泌增加^[13-15]。

下调猪 MHC 也可以有效预防 T 细胞排斥反应。携带人类 II 类反式激活因子 (C II TA-DN) 突变基因的转基因猪, 其 II 类白细胞抗原表达下降; APC 上的 II 类白细胞抗原分子减少了 40% ~ 50%, 在猪主动脉内皮细胞 (porcine aortic endothelial cells, pAECS) 上完全没有表达。此外, 与野生型比较, 人 CD4⁺T 细胞和 pAECS 或 PBMC 两者之间的混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte culture reaction, MLR) 减少了 T 细胞的增殖^[16]。

2 直接阻断异种移植物的 T 细胞排斥反应

直接阻断 T 细胞反应包括减少 T 细胞克隆和共刺激阻断, 结合 T 细胞清除 [使用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 或单克隆抗体] 和抗 CD154 共刺激阻断的免疫抑制方案, 在各种器官移植中已取得了积极成果^[17]。

2.1 减少 T 细胞克隆

在异种移植中短暂减少克隆是控制 T 细胞排斥反应的关键部分。与同种移植过程相比, 异种移植免疫排斥反应的 T 细胞克隆规模相近甚至更大^[9-10]。使用单克隆或多克隆抗 T 细胞抗体, 化学药物治疗 (化疗) 药物如环磷酰胺, 或放射治疗 (全身或胸腺), 可以有效清除 T 细胞^[17]。ATG 是最常用的多克隆抗体药物, 可使异种移植术后受体急性移植排斥病的发生率降低^[18], 异种肾移植存活期延长至 2 ~ 3 个月^[3]。抗人 CD3 重组抗毒素抗体或抗人 CD4 抗体和抗人 CD8 抗体也可清除 T 细胞^[5-26]。

2.2 共刺激阻断

激活 T 细胞排斥反应除了 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 结合 APC 上的 MHC-肽复合物, 还需要第二共刺激信号, 如 CD28-CD80/86 通路和 CD40-CD150 通路。研制阻断这些第二信号的融合蛋白或抗体即可预防异种异体和

同种异体 T 细胞反应^[19]。异种器官移植中的 T 细胞清除和共刺激阻断的文献总结见表 1^[18,20,23-24,26-29]。在人至鼠异种胰岛移植模型中, 研究人员首次利用融合蛋白 CTLA-Ig (阿巴西普) 阻碍 CD28-CD80/86, 显著延长了胰岛存活时间^[20]。抗人 CD154 单克隆抗体可以阻断 CD40-CD150 通路^[17-21], 成为异种肾移植模型中最常用的药物, 可使动物模型存活 4 ~ 83 d^[17,21-23]。

在猪至狒狒异位心脏移植研究中, 包含有抗人 CD154 抗体和抗人 CD40 抗体的方案都能有效控制针对异种抗原的获得性免疫应答, 仅 CD28 阻断 (阿巴西普) 不能充分抑制抗猪的排斥反应^[24]。在猪至灵长类动物肾移植模型中, 利用重组抗人 CD154 抗体的共刺激阻断比贝拉西普能更有效阻断 CD40-CD154 和 CD28-CD80/86 通路^[27]。

总之, 当前可用的 CD28 阻断试剂并不能充分预防异种移植中的 T 细胞激活^[25], 而阻断 CD40-CD154 通路可能是抑制异种异体 T 细胞反应免疫方案中的关键性部分。

3 猪异种移植免疫耐受诱导

异种移植需要严格的免疫抑制方案, 新型免疫抑制方案的研究已经取得重大进展, 但仍可能产生感染性并发症, 因此, 关于异种移植耐受的研究格外引人注目。目前研究的重点集中在混合嵌合体、胸腺移植和细胞疗法等方面。

混合嵌合体是将来自供体骨髓的树突状细胞迁移至受体胸腺并参与阴性选择, 通过中枢剔除实现耐受。在啮齿动物中可获得稳定的混合嵌合体^[30], 但对于大型动物模型的研究成果很少^[2], 且存在伦理争议^[31]。

异种胸腺移植指受体的胸腺摘除并接触供体胸腺, 在 T 细胞重建期间可引导受体的 T 细胞库识别异体抗原为自身成分^[2,32-34]。在大型动物模型中, 猪胸腺作为复合的“胸腺肾”或者单独的血管胸腺叶进行移植, 可显著延长猪肾在非人灵长类受体中的存活时间, 长达 80 d^[3,35]。

供体或受体细胞也可以诱导受体对特异性 T 细胞低反应 (低应答) 的耐受, 是目前研究的热点。间充质干细胞 (MSC) 是来自血液、骨髓或脂肪组织的一种细胞亚群, 具有分化为成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞的能力^[36]; 其独特的抗炎作用和免疫调节特性, 在同种异体和异种异

表 1 异种器官移植中的 T 细胞清除和共刺激阻断的文献总结

Table 1 Literature summary of T cell depletion and costimulation blockade in xenotransplantation

T 细胞清除	共刺激阻断	移植器官类型	存活时间 (d)	文献出处
ATG	-	肾	83	[18,23]
抗人 CD3 重组免疫毒素抗体	-	肾	23	[26]
-	CD28-CD80/86	胰岛	396	[20]
ATG	CD28-CD80/86	心脏	23	[24]
抗 CD4 抗体 (CD4R1) 和抗 CD8 抗体 (M-T807R1)	CD28-CD80/86	肾	21	[27]
ATG	CD40-CD154	心脏	>500	[28]
ATG	CD40-CD154	肾	136	[29]
抗 CD4 抗体和抗 CD8 抗体	CD40-CD154	肾	>280	[27]

体移植中引起广泛关注。在猪骨髓 MSC 存在的情况下, 利用 GTKO 型猪 pAECS 和人 PBMC 进行 MLR, 可显著降低 T 细胞增殖率^[37-39]。促进供体细胞凋亡也可以促进受体的长期耐受, 如移植前利用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 [1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, ECDI], 同种异体细胞注入小鼠可长期耐受^[40], 通过结合 B 细胞清除细胞疗法最终实现超过 100 d 的存活^[41]。调节性 T 细胞 (Treg) 也可以抑制自身或同种异体反应性 T 细胞, 研究通过 MLR 证实人 Treg 可抑制异种异体 T 细胞反应^[42-43], 并且新生和扩展的 Treg 具有相同的抑制猪 CD4⁺CD25⁺T 细胞的能力。但是新生 Treg 存在时 T 细胞分泌干扰素- γ , 而扩增的 Treg 存在时 T 细胞分泌 IL-4 和 IL-10^[44]。细胞疗法在体外实验中获得良好结果, 但尚需进行大型动物异种移植研究来确定临床可行性。异种器官移植免疫耐受诱导的文献总结见表 2^[34, 37-38, 41, 43-44]。

表 2 异种器官移植免疫耐受诱导的文献总结

Table 2 Literature summary of immune tolerance induction in xenotransplantation

诱导策略	模型	存活时间 (d)	文献出处
混合嵌合体	野生型猪至非人灵长类	15	[44]
胸腺联合移植	GTKO 型猪至非人灵长类	83	[34]
细胞疗法 (MSC)	体外试验	-	[37,38]
细胞疗法 (ECDI)	兔至鼠	>100	[41]
细胞疗法 (Treg)	体外试验	-	[43-44]

4 结 论

基因工程的最新进展有望生产出不易受早期抗体介导的排斥反应及凝血功能紊乱影响的猪。随着体液免疫障碍的克服, 为了达到异种移植的长期存活, 控制抗猪 T 细胞排斥反应将成为关键。任何有效的策略均要求降低抗猪 T 细胞的排斥反应强度。进行猪供体的基因改造, 从供体源头减少 T 细胞排斥反应的可能性; 减少 T 细胞克隆也可以很大程度避免 T 细胞免疫排斥反应, 与共刺激阻断结合的治疗方案, 是最具潜力的避免 T 细胞排斥反应的策略。而新型细胞疗法的免疫调节能力会进一步增加临床前模型长期存活的可能性。

参考文献:

[1] Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: kidney[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(Suppl 1): 11-44. DOI: 10.1111/ajt.12579.

[2] Cowan PJ, Cooper DK, d'Apice AJ. Kidney xenotransplantation [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 265-275. DOI: 10.1038/ki.2013.381.

[3] Yang L, Güell M, Niu D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs)[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1101-1104. DOI: 10.1126/science.aad1191.

[4] Griesemer A, Yamada K, Sykes M. Xenotransplantation: immunological hurdles and progress toward tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2014, 258(1): 241-258. DOI: 10.1111/imr.12152.

[5] Scalea J, Hanecamp I, Robson SC, et al. T-cell-mediated immunological barriers to xenotransplantation[J]. *Xenotransplantation*, 2012, 19(1): 23-30. DOI: 10.1111/j.1399-3089.2011.00687.x.

[6] Satyananda V, Hara H, Ezzelarab MB, et al. New concepts of immune modulation in xenotransplantation [J]. *Transplantation*, 2013, 96(11): 937-945. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829bbc2.

[7] Yamada K, Sachs DH, DerSimonian H. Human anti-porcine xenogeneic T cell response. evidence for allelic specificity of mixed leukocyte reaction and for both direct and indirect pathways of recognition[J]. *J Immunol*, 1995, 155(11): 5249-5256.

[8] Dorling A, Lombardi G, Binns R, et al. Detection of primary direct and indirect human anti-porcine T cell responses using a porcine dendritic cell population[J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26(6): 1378-1387. DOI: 10.1002/eji.1830260630.

[9] Hering BJ, Walawalkar N. Pig-to-nonhuman primate islet xenotransplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2009, 21(2): 81-86. DOI: 10.1016/j.trim.2009.05.001.

[10] Phelps CJ, Ball SF, Vaught TD, et al. Production and characterization of transgenic pigs expressing porcine CTLA4-Ig[J]. *Xenotransplantation*, 2009, 16(6): 477-485. DOI: 10.1111/j.1399-3089.2009.00533.x.

[11] Koshika T, Phelps C, Fang J, et al. Relative efficiency of porcine and human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 immunoglobulin in inhibiting human CD4⁺T-cell responses co-stimulated by porcine and human B7 molecules[J]. *Immunology*, 2011, 134(4): 386-397. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03496.x.

[12] Aron Badin R, Vadori M, Vanhove B. Cell therapy for Parkinson's disease: a translational approach to assess the role of local and systemic immunosuppression [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(7): 2016-2029. DOI: 10.1111/ajt.13704.

[13] Plege-Fleck A, Lieke T, Römermann D, et al. Pig to rat cell transplantation: reduced cellular and antibody responses to xenografts overexpressing PD-L1[J]. *Xenotransplantation*, 2014, 21(6): 533-542. DOI: 10.1111/xen.12121.

[14] Ding Q, Lu L, Zhou X, et al. Human PD-L1-overexpressing porcine vascular endothelial cells induce functionally suppressive human CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Treg cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 90(1): 77-86. DOI: 10.1189/jlb.1210691.

[15] Plege A, Borns K, Baars W, et al. Suppression of human T-cell activation and expansion of regulatory T cells by pig cells overexpressing PD-ligands[J]. *Transplantation*, 2009, 87(7): 975-982. DOI: 10.1097/TP.0b013e31819c85e8.

[16] Hara H, Witt W, Crossley T, et al. Human dominantnegative class II transactivator transgenic pigs-effect on the human anti-pig T-cell immune response and immune status[J]. *Immunology*, 2013, 140(1): 39-46. DOI: 10.1111/imm.12107.

[17] Cooper DK, Satyananda V, Ekser B, et al. Progress in pig-to-non-human primate transplantation models (1998-2013): a comprehensive review of the literature[J]. *Xenotransplantation*, 2014, 21(5): 397-419. DOI: 10.1111/xen.12127.

[18] Servais S, Menten-Dedoyart C, Beguin Y, et al. Impact of pre-transplant anti-T cell globulin (ATG) on immune recovery after myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130026. DOI: 10.1371/journal.pone.0130026.

- [19] Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(3): 443-453. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00749.x.
- [20] Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, et al. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig [J]. *Science*, 1992, 257(5071): 789-792.
- [21] Bühler L, Awwad M, Basker M, et al. High-dose porcine hematopoietic cell transplantation combined with CD40 ligand blockade in baboons prevents an induced anti-pig humoral response [J]. *Transplantation*, 2000, 69(11): 2296-2304.
- [22] Barth RN, Yamamoto S, LaMattina JC, et al. Xenogeneic thymokidney and thymic tissue transplantation in a pig-to-baboon model: I. evidence for pig-specific T-cell unresponsiveness [J]. *Transplantation*, 2003, 75(10): 1615-1624. DOI: 10.1097/01.TP.0000064335.50622.20.
- [23] Shimizu A, Yamada K, Robson SC, et al. Pathologic characteristics of transplanted kidney xenografts [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(2): 225-235. DOI: 10.1681/ASN.2011040429.
- [24] Iwase H, Ekser B, Satyananda V, et al. Pig-to-baboon heterotopic heart transplantation - exploratory preliminary experience with pigs transgenic for human thrombomodulin and comparison of three costimulation blockade-based regimens [J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22(3): 211-220. DOI: 10.1111/xen.12167.
- [25] Emamaullee JA, Merani S, Larsen CP, et al. Belatacept and basiliximab diminish human anti-porcine xenoreactivity and synergize to inhibit alloimmunity [J]. *Transplantation*, 2008, 85(1): 118-124. DOI: 10.1097/01.tp.0000296832.92128.94.
- [26] Nishimura H, Scalea J, Wang Z, et al. First experience with the use of a recombinant CD3 immunotoxin as induction therapy in pig-to-primate xenotransplantation: the effect of T-cell depletion on outcome [J]. *Transplantation*, 2011, 92(6): 641-647. DOI: 10.1097/TP.0b013e31822b92a5.
- [27] Higginbotham L, Mathews D, Breeden CA, et al. Pre-transplant antibody screening and anti-CD154 costimulation blockade promote long-term xenograft survival in a pig-to-primate kidney transplant model [J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22(3): 221-230. DOI: 10.1111/xen.12166.
- [28] Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, et al. Genetically engineered pigs and target-specific immunomodulation provide significant graft survival and hope for clinical cardiac xenotransplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 1106-1113. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.002.
- [29] Iwase H, Liu H, Wijkstrom M, et al. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date [J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22(4): 302-309. DOI: 10.1111/xen.12174.
- [30] Isotani A, Yamagata K, Okabe M, et al. Generation of Hprt-disrupted rat through mouse ← rat ES chimeras [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24215. DOI: 10.1038/srep24215.
- [31] Vogel G. Stem cells. NIH debates human-animal chimeras [J]. *Science*, 2015, 350(6258): 261-262. DOI: 10.1126/science.350.6258.261.
- [32] Zhao Y, Sergio JJ, Swenson K, et al. Positive and negative selection of functional mouse CD4 cells by porcine MHC in pig thymus grafts [J]. *J Immunol*, 1997, 159(5): 2100-2107.
- [33] Khan A, Sergio JJ, Zhao Y, et al. Discordant xenogeneic neonatal thymic transplantation can induce donor-specific tolerance [J]. *Transplantation*, 1997, 63(1): 124-131.
- [34] Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1, 3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue [J]. *Nat Med*, 2005, 11(1): 32-34. DOI: 10.1038/nm1172.
- [35] Yamada K, Scalea J. Thymic transplantation in pig-to-nonhuman primates for the induction of tolerance across xenogeneic barriers [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 885: 191-212. DOI: 10.1007/978-1-61779-845-0_12.
- [36] Amarnath S, Foley JE, Farthing DE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells harness purinergic signaling to tolerize human Th1 cells in vivo [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(4): 1200-1212. DOI: 10.1002/stem.1934.
- [37] Li J, Ezzelarab MB, Ayares D, et al. The potential role of genetically modified pig mesenchymal stromal cells in xenotransplantation [J]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(1): 79-85. DOI: 10.1007/s12015-013-9478-8.
- [38] Kumar G, Hara H, Long C, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells from genetically modified pigs: immunogenicity and immune modulatory properties [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(4): 494-504. DOI: 10.3109/14653249.2011.651529.
- [39] Li J, Ezzelarab MB, Cooper DK. Do mesenchymal stem cells function across species barriers? relevance for xenotransplantation [J]. *Xenotransplantation*, 2012, 19(5): 273-285. DOI: 10.1111/xen.12000.
- [40] Chen G, Li J, Chen L, et al. ECDI-fixed allogeneic splenocytes combined with alpha1-antitrypsin prolong survival of rat renal allografts [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 43-49. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.035.
- [41] Wang S, Tasch J, Kheradmand T, et al. Transient B-cell depletion combined with apoptotic donor splenocytes induces xenospecific T- and B-cell tolerance to islet xenografts [J]. *Diabetes*, 2013, 62(9): 3143-3150. DOI: 10.2337/db12-1678.
- [42] Lin YJ, Hara H, Tai HC, et al. Suppressive efficacy and proliferative capacity of human regulatory T cells in allogeneic and xenogeneic responses [J]. *Transplantation*, 2008, 86(10): 1452-1462. DOI: 10.1097/TP.0b013e318188acb0.
- [43] Wu J, Yi S, Ouyang L, et al. In vitro expanded human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are potent suppressors of T-cell-mediated xenogeneic responses [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1841-1848. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181734793.
- [44] Sablinski T, Gianello P, Bailin M, et al. Pig to monkey bone marrow and kidney xenotransplantation [J]. *Surgery*, 1997, 121(4): 381-391.

(收稿日期: 2017-05-03)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)