

## 心脏移植的过去、现在和未来

郑子赫 许政 林炘凡 王涛 王威 江鑫 戴小福

**【摘要】** 心脏移植是治疗终末期心力衰竭最有效的策略之一。心脏同种移植面临供心保存困难、排斥反应和术后并发症等诸多问题。经过数十年的研究和实践，大多问题已得到解决，然而器官短缺问题日益凸显。为缓解器官短缺，人工心脏和心脏异种移植方案受到重视，且近年来获得重大进展。人工心脏应用于临床后极大改善了终末期心力衰竭患者的生存率，有望成为终末期心力衰竭的标准疗法。心脏异种移植还面临许多挑战，距离真正应用于临床还很遥远。本文对心脏移植的历史、心脏同种移植的发展、人工心脏的使用和心脏异种移植的进展做一综述，并对心脏移植未来的发展方向进行展望。

**【关键词】** 终末期心力衰竭；心脏同种移植；器官短缺；边缘供心；人工心脏；心脏异种移植；基因编辑；心脏类器官

**【中图分类号】** R617, R541 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2023) 02-0008-08

**The past, present and future of heart transplantation** Zheng Zihe, Xu Zheng, Lin Xinfan, Wang Tao, Wang Wei, Jiang Xin, Dai Xiaofu.

Department of Cardiovascular Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Dai Xiaofu, Email: daixiaofu719@hotmail.com

**【Abstract】** Heart transplantation is one of the most effective strategies to treat end-stage heart failure. Multiple challenges, such as difficulty in preservation of heart allograft, rejection and postoperative complications, emerge in heart allotransplantation. After decades of research and practice, most problems have been resolved. Nevertheless, the shortage of donor organs has become increasingly prominent. To alleviate the shortage of donor organs, artificial heart and heart xenotransplantation have captivated attention, and obtained significant progress in recent years. The application of artificial heart in clinical practice has significantly enhanced the survival rate of patients with end-stage heart failure, which is expected to become the standard treatment for end-stage heart failure. Heart xenotransplantation still faces many challenges, which is still far from clinical application. In this article, the history of heart transplantation, development of heart allotransplantation, use of artificial heart and research progress on heart xenotransplantation were reviewed, and the future development direction of heart transplantation was predicted.

**【Key words】** End-stage heart failure; Heart allotransplantation; Organ shortage; Marginal donor heart; Artificial heart; Heart xenotransplantation; Gene editing; Cardiac organoid



**作者简介:** 戴小福, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 福建医科大学附属协和医院心血管外科行政副主任。在长期工作中积累了丰富的临床经验, 手术技术娴熟, 在微创心脏外科和心力衰竭外科治疗方面取得卓越疗效。兼任福建省海峡医药卫生交流协会心血管外科分会会长、海峡医药卫生交流协会台海医学会心血管外科专业委员会副主任委员。获福建省科技进步奖一等奖及二等奖各1项, 福建省专利奖二等奖1项; 主持国家级及省部级课题各1项; 在核心期刊及SCI发表医学论文40余篇, 参编著作1部。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.008

基金项目: 国家自然科学基金(82070476); 福建省科技创新联合资金项目(2019Y9057)

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学附属协和医院心血管外科

作者简介: 郑子赫, 硕士, 住院医师, 研究方向为心力衰竭, Email: zzh1995@vip.qq.com

通信作者: 戴小福, Email: daixiaofu719@hotmail.com

心力衰竭（心衰）一直是心血管领域防治和研究的重点。据统计，2018 年我国约有 450 万心衰患者<sup>[1]</sup>，至 2021 年，我国心衰患者增加至 890 万<sup>[2]</sup>。终末期心衰是心衰的最晚期阶段，全球每年新增 80 万终末期心衰病例，1 年病死率可达 70%<sup>[3]</sup>，此时单纯药物治疗已无法缓解心衰症状，手术是唯一治疗方法，包括心脏移植和心室辅助装置植入。近年来，心脏移植在基础研究和临床应用上都有突破，极大推动了该领域的进一步发展。本文结合当下热点，对心脏移植的历史、心脏同种移植的发展、人工心脏的使用、心脏异种移植的进展以及未来的发展方向做一综述。

## 1 心脏移植的历史

### 1.1 心脏移植开展历史

1905 年，Alexis 和 Charles 将小型犬心脏移植在大型犬颈部，成为心脏移植的开端。1933 年，Mann 和 Priestly 首次在镜下观察到移植排斥反应现象。1964 年，Hardy 施行了黑猩猩 - 人的首次异种心脏移植。1967 年，Barnard 成功进行了世界首例人 - 人原位心脏移植。随后两年世界范围内出现移植高潮，此期间共完成 150 多例心脏移植，但因供心保存、术后排斥反应、术后感染和心功能维持等问题未能良好解决，受者生存率不高。1981 年，环孢素应用于心脏移植，使受者术后生存率明显提高。从此，心脏移植蓬勃发展。现今，心脏移植技术已相当成熟，我国目前有 57 个心脏中心开展移植手术，2000 年至 2019 年，累计注册登记并开展心脏移植 3 756 例<sup>[4]</sup>。

### 1.2 供心获取发展历史

心脏移植的器官来源是脑死亡器官捐献者。器官捐献受文化、宗教、伦理和社会环境等多方面的影响，长期以来无法满足移植需求。终末期心衰患者一般需等待 2 个月至 3 年才有合适供者。为了缩短等待时间，同时更高效和规范使用有限的器官，建立完善的器官分配系统势在必行。2018 年，美国器官资源共享网络（United Network for Organ Sharing, UNOS）更新了器官分配系统，优先考虑使用机械循环辅助（mechanical circulatory support, MCS）的患者<sup>[5]</sup>；同时对于移植状态不紧急的患者，扩大器官获取范围。以上改变使器官等待时间由 93 d 缩短至 41 d<sup>[6]</sup>。同年，我国也对器官移植与分配系统进行了升级，以求更加公平和科学地分配器官。近年来，社会理念的进步使越来越多的年轻群体加入了志愿器官捐献的行列。截

止至 2022 年，我国的器官捐献志愿登记人数已超过 530 万，相信随着时间的推移，器官短缺的情况会逐渐得到改善。

## 2 心脏移植的现状

按供者和受者的物种来源是否相同，移植可分为同种移植（allograft transplantation）和异种移植（xenograft transplantation）。尽管近年来异种移植取得了一定进展，但距离临床应用还很遥远，同种移植仍是首选。目前心脏同种移植面临诸多挑战，包括边缘供心、供心保存、排斥反应和术后并发症等。

### 2.1 边缘供心

在器官缺乏背景下，为了提高器官使用率，缓解短缺现象，边缘供者的概念出现。边缘供者指具有高危因素的供者，与受者存在一定程度的不匹配，对边缘供心而言包括：（1）供受者体质量比 $\leq 0.8$ 。一般来说，供受者体质量比过小会导致术后心排出量不能满足受者需要，但近期有研究指出，即使对于体质量指数（body mass index, BMI） $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的受者，尺寸较小的供心也不会影响其术后生存率<sup>[7]</sup>。（2）供者年龄 $\geq 50$ 岁。有明确证据表明供者年龄 $\geq 55$ 岁时会降低术后受者生存率<sup>[8]</sup>，因此，供者年龄在 50~54 岁可能是可以接受的。（3）冷缺血时间 $>6 \text{ h}$ 。研究表明冷缺血时间 $>4 \text{ h}$ 只会影响 1 年生存率，而与 5 年生存率无关<sup>[9]</sup>。（4）血型不相容。有研究认为新生儿使用 ABO 血型不相容供心不影响生存率和排斥反应发生率<sup>[10]</sup>。成人血型不相容心脏移植研究少见，临床常采用受者相容血型灌注不相容供心以及血浆置换、免疫球蛋白吸附和特异性抗原吸附等方法去除抗体，但没有证据证明以上方法可改善预后<sup>[11]</sup>。（5）供心病毒感染。早期，使用乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）或丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）阳性供心可导致术后病死率升高 1 倍以上。随着抗病毒治疗的进步，肝炎病毒阳性供心被越来越多地用于移植，其中 HCV 阳性供心使用率从 2016 年的 0.6% 上升至 2019 年的 11.45%<sup>[12]</sup>。在完整的抗病毒治疗和动态病毒监测的前提下，病毒感染供心不影响术后生存率<sup>[13-14]</sup>。（6）合并冠状动脉病变、先天性心脏病、瓣膜疾病或左室肥厚的供心。单中心研究发现，冠状动脉中度狭窄或钙化的供心不增加病死率和心脏不良事件发生率<sup>[15]</sup>。有病例报告合并瓣膜疾病供心同期行瓣膜手术的可行性<sup>[16]</sup>，但尚无大规模研究证明。

左室肥厚合并其他高危因素的供心可能导致病死率增加,而单纯左室肥厚的供心是可以接受的<sup>[17]</sup>。虽然不断有新证据表明边缘供者的适用性,但多数为单中心回顾性研究,价值有限,临床中对边缘供者的使用仍应持谨慎态度。

## 2.2 供心保存

缩短供心冷缺血时间和提高供心保存质量是心脏移植成功的关键。理想的供心冷缺血时间 <4 h, 多项研究表明冷缺血时间 >5 h 会显著降低移植成功率<sup>[18-19]</sup>。供心冷缺血时间很大程度上受器官转运系统的影响,欧美有完善的器官转运系统,70% 的供心冷缺血时间 <4 h, 而在我国,仅有 52.5% 的供心冷缺血时间 <4 h, 另有 28.2% 的供心冷缺血时间 >6 h<sup>[20]</sup>。我国现在也为器官移植转运提供了绿色通道,预计可缩短 1.0~1.5 h 的转运时间。

供心保存质量依赖于心脏保存液。20 世纪 90 年代中期,有 167 种心脏保存液被使用,经过临床筛选,目前,组氨酸-色氨酸-酮戊二酸盐液 (histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液)、威斯康星大学保存液 (University of Wisconsin solution, UW 液) 和 Celsior 液最常用于供心保存<sup>[21]</sup>。在不少临床试验和回顾性研究中,Celsior 液与 HTK 液效果相当<sup>[22]</sup>,而使用 UW 液在术后 1 年内生存率更高<sup>[23]</sup>。

## 2.3 排斥反应

排斥反应是心脏移植术后受者死亡的重要原因。移植术后排斥反应按发生时间分为超急性、急性和慢性排斥反应。超急性排斥反应原因为血型不相容或抗供者补体依赖淋巴细胞毒性试验阳性,现已罕见。急性排斥反应与细胞免疫有关。慢性排斥反应与体液免疫有关,导致血管周围炎症,使供心功能逐渐下降。

心内膜活组织检查是诊断排斥反应的金标准,受限于有创性,难以广泛开展。近年来无创性检查手段受到关注,如多普勒超声和心肌内心电图,但主观性强,诊断价值有限。生物学指标具有极高的监测和诊断水平,如供者来源性细胞游离 DNA (donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA), 急性排斥反应时受者血液中的 dd-cfDNA 会增加 1%~5%。一项前瞻性多中心研究显示, dd-cfDNA 监测肾移植受者急性排斥反应的阴性预测值为 97%, 灵敏度为 0.44<sup>[24]</sup>。Allomap 是用外周血单核细胞的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 经定量分析,与排斥反应建立联系后绘制的基因表达图谱,涉及 11 个基因,通过基因表

达水平监测排斥反应,对急性排斥反应的阴性预测值达 99%<sup>[25]</sup>。急性排斥反应时微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 从胞内入血,可作为移植排斥反应的监测指标。研究表明在人和大鼠的细胞排斥反应中,1 种 miRNA 表达下调,8 种 miRNA 表达上调,其中,miR-155 表达上调最明显<sup>[26]</sup>。

免疫策略分为免疫诱导和免疫维持。免疫诱导是在移植早期补充抗胸腺细胞球蛋白或使用抗宿主 T 细胞的单克隆抗体。尚没有明确证据表明免疫诱导会提高术后生存率,部分研究发现免疫诱导反而与更高的急性排斥反应发生率有关<sup>[27]</sup>,考虑与接受诱导患者的致敏性和群体反应性抗体水平更高有关。免疫维持通常为钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) (如他克莫司)、抗代谢药 (如吗替麦考酚酯) 和糖皮质激素联合应用。对于肾功能不全患者,可考虑使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂西罗莫司和依维莫司。

除免疫抑制药外,还有许多免疫策略,但尚未达到临床应用阶段<sup>[28]</sup>: (1) 造血干细胞移植可诱导混合嵌合体状态,使供受者细胞处于耐受状态,抑制宿主抗移植物反应或移植物抗宿主病。免疫耐受状态下,同种异体移植无需额外免疫抑制<sup>[29]</sup>,但目前人体内无法获得稳定的嵌合体。(2) 共刺激阻断作为 CNI 疗法的一种替代方法,已被证明在肾移植中的效果比 CNI 更好<sup>[30]</sup>。但记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞会对共刺激阻断产生抵抗,使共刺激阻断无法在急性排斥反应中发挥作用<sup>[31-32]</sup>,限制了共刺激阻断的进一步应用。

(3) 细胞疗法以直接的方式调节同种免疫反应,最大限度地减少不良反应。调节性 T 细胞、骨髓间充质干细胞和树突状调节性细胞在移植大动物模型中研究较多,都能明显延长移植物存活时间<sup>[33-34]</sup>。(4) 局部免疫抑制在移植物部位保持足够的水平以防止排斥反应的同时,尽可能减少免疫抑制对全身的影响。有证据表明该策略对治疗轻度急性排斥反应有效<sup>[35]</sup>。

(5) 离体灌注采用自体血机械灌注移植物取代传统的低温和保存液保存。有人认为该方法可在移植前保持对缺血敏感的器官的活力并维持免疫调节能力<sup>[36]</sup>,相关临床试验尚在进行中。

## 2.4 术后并发症

心脏移植血管病 (cardiac allograft vasculopathy, CAV)、恶性肿瘤和肾衰竭是心脏移植术后常见并发症。



CAV 以弥漫性冠状动脉闭塞为特征,病理改变为炎症破坏内皮细胞,血小板活化、聚集导致血管闭塞,是移植术后 1 年后受者死亡的最常见原因,占全部死因的 10.5%~12.4%。频繁发生的排斥反应、慢性排斥反应、慢性移植物功能障碍和再次移植都与 CAV 密切相关。据报道,1、5、10 年累积 CAV 发生率分别为 7.7%、29.0%、46.8%<sup>[37]</sup>。CAV 的首要治疗是控制高血压和纠正血脂异常,阿司匹林和辛伐他汀可降低 CAV 发生率<sup>[38]</sup>,其中他汀类药物已成为所有心脏移植受者的常规治疗方案。因 CAV 病变的弥漫性,冠状动脉介入治疗难度大,且目前没有证据表明冠状动脉介入治疗获益比药物治疗好<sup>[39]</sup>,因此抗血小板、降压和调脂仍是治疗 CAV 的主要手段。

恶性肿瘤在心脏移植术后高发,发生率随时间上升,1、5、10 年分别为 5.1%、16.0%、27.7%。最常见的为皮肤癌,10 年发生率达 18.5%<sup>[37]</sup>。男性、再次移植、既往恶性肿瘤史和使用免疫抑制药是心脏移植术后肿瘤发生的高危因素。既往恶性肿瘤史受者移植术后有复发风险,且肿瘤临床缓解时间距移植时间越近复发风险越高。肿瘤临床缓解 1 年内行心脏移植,术后复发率达 63%,若二者相距时间超过 5 年,复发率仅为 5%<sup>[40]</sup>。免疫治疗为此类肿瘤的主要治疗手段,但可能导致心脏功能障碍和排斥反应,因此对高危受者应权衡免疫治疗和免疫抑制。

肾衰竭由 CNI 疗法的肾毒性引起,术后 1、5、10 年发生率分别为 6.7%、15.7%、22.3%,重者需长期透析甚至肾移植,在心脏移植术后 1 年死亡原因中占比 1.3%~9.9%<sup>[37]</sup>。治疗策略包括使用 mTOR 抑制剂替代抗代谢药以减少 CNI 剂量或停用 CNI,联合使用 mTOR 抑制剂和吗替麦考酚酯,两种策略均可显著改善肾功能。

### 3 心脏移植的未来

心脏同种移植经过半个多世纪的发展,各方面都已成熟,目前真正限制心脏移植开展的是器官短缺。因此人们把目光转向人工心脏和心脏异种移植,二者也是心脏移植未来的发展方向。

#### 3.1 人工心脏

现代人工心脏按功能可分为全人工心脏和心室辅助装置,作为移植前过渡支持(bridge to transplant, BTT),延长终末期心衰患者的生存时间,增加成功配型机会,同时改善患者生活质量<sup>[41-42]</sup>。植入人工心

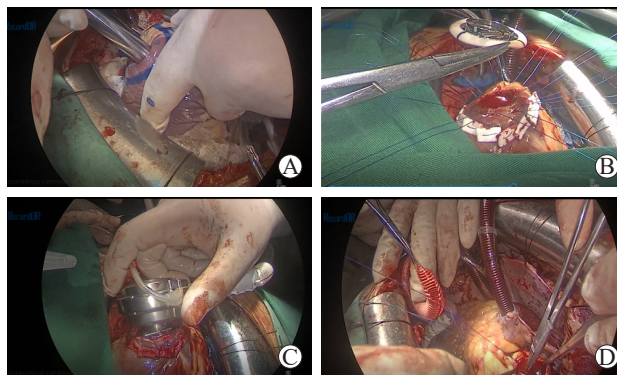
脏患者 1 年病死率 <10%<sup>[43]</sup>,BTT 患者有 40% 在 1 年内接受移植,62% 在 2 年内接受移植<sup>[44-45]</sup>。随着技术的进步,以 HeartMate 3 为代表的第三代磁悬浮人工心脏明显改善了终末期心衰患者生存率,且血栓和脑卒中发生率低<sup>[46-47]</sup>。因此对于存在心脏移植禁忌证的患者,提供终身循环支持的终点治疗(destination therapy, DT)越来越受重视。美国接受左心室辅助(left ventricular assist device, LVAD)植入的患者中,47% 为 DT<sup>[44]</sup>。DT 有缓解供心缺乏现状的潜力,最终甚至可能作为终末期心衰的标准治疗方法取代心脏移植<sup>[48]</sup>。

我国在 LVAD 的研发上处于世界领先水平,具有自主知识产权,现有三款人工心脏已经在国内上市,均为第三代磁悬浮人工心脏。LVAD 手术过程简单,创伤小:在左心室打孔,缝合底座,连接底座与血泵,吻合人工血管和升主动脉,电源线经皮穿出即可(图 1)。

目前,国内 LVAD 植入例数少,尚无大规模临床研究比较各种 LVAD 的生存率和不良事件发生率,但毫无疑问的是,LVAD 在国内市场大,发展前景广阔,在未来很长一段时间内将是终末期心衰治疗的有效策略之一。

#### 3.2 心脏异种移植

异种移植是器官短缺下同种移植的替代方案。自 1964 年第 1 例心脏异种移植实施后,关于心脏异种移植的探索从未停止。猪一直是异种移植的理想供体,与灵长类动物相比,猪有与人更相似的心脏大小和解剖结构,可行更精确的基因改造,更容易繁衍,感染风险更低和伦理问题更小。然而,异种移植面临两个



注: A 图为左心室打孔; B 图为缝合底座; C 图为安装血泵; D 图为吻合人工血管和升主动脉。

图 1 左心室辅助装置植入术

Figure 1 Implantation of left ventricular assist device

重大问题——排斥反应和病毒传播风险。

跨物种的器官移植需要克服更强的免疫屏障,排斥反应也更剧烈。基因编辑是常用的克服排斥反应的工具:(1)超急性排斥反应由猪细胞表面的 $\alpha$ -1,3-半乳糖( $\alpha$ -1,3-galactose,  $\alpha$ -gal)引起<sup>[49]</sup>,2003年gal基因敲除猪诞生,在猪-狒狒肾移植试验中避免了超急性排斥反应<sup>[50]</sup>。(2)急性移植血管排斥反应由巨噬细胞黏附引起,导致血小板聚集<sup>[51]</sup>。人CD47可抑制巨噬细胞吞噬作用,因此在猪细胞表面表达人CD47是免疫策略之一。(3)急性细胞排斥反应由猪白细胞抗原I和II引起。免疫策略是生产能表达细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的基因编辑猪,以抑制T细胞活性,但这类猪容易感染而夭折<sup>[52]</sup>。免疫抑制药在异种移植中的使用经验有限。第1例猪-人肾移植使用了抗胸腺细胞球蛋白和抗CD20免疫诱导以及他克莫司、吗替麦考酚酯和泼尼松免疫维持的方案,未取得预期效果<sup>[53]</sup>。随着猪-人异种移植的增多,未来需要更多证据以确定最佳的免疫抑制方案。

异种移植还存在病毒传播风险。猪内源性逆转录病毒(porcine endogenous retrovirus, PERV)被证实可在体外感染人类细胞。尽管没有PERV体内感染人类细胞的证据,但为了防止病毒传播和未知疾病的出现,猪-人异种移植在世界范围内被禁止,此举极大阻碍了异种移植的发展。2011年,CRISPR/Cas系统的发现使基因编辑技术进入全新的时代<sup>[54]</sup>。2015年,Church和Yang等使用CRISPR-Cas9成功失活了猪肾上皮细胞系的PERV,使其感染性下降了1000倍<sup>[55]</sup>;2017年,该课题组通过体细胞核移植技术成功繁育出PERV失活的小猪<sup>[56]</sup>,提供了消除病毒传播风险的有力工具,为异种移植的继续发展铺平了道路。2022年1月,美国马里兰大学医院进行了全球第1例基因编辑猪-人异种心脏移植。供体猪敲除了4个基因,并敲入6个人源基因。手术进行了8h,术后早期心脏情况良好,无强心药作用下心输出量达到7L/min。术后3周心功能开始明显下降,心输出量降低,肌钙蛋白升高,心脏水肿,需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持。术后2个月受者死亡,期间住院61d,ECMO支持共计48d。尸检结果显示心脏弥漫性毛细血管破坏和内皮细胞炎症,梗死区补体沉积,杂交组织化学提示细胞内存在猪 $\beta$ 疱疹病毒2型,研究人员怀疑死

因与病毒传播有关<sup>[57-58]</sup>。

异种移植任重道远,虽然近年来异种移植领域取得了一定进展,但距离真正应用于临床还很遥远,物种间的免疫屏障、病毒传播风险、生理屏障和社会伦理问题等都是重大的挑战。近期有消息称美国食品与药品监督管理局正制定计划,拟允许猪-人异种移植临床试验,这将是异种移植发展的重大助力,相信在未来异种移植会成为器官短缺的重要解决方案。

### 3.3 心脏类器官

类器官是干细胞在体外三维立体培养出的细胞簇,基于干细胞的多能性,诱导分化后可高度模拟体内相应器官的结构和功能<sup>[59]</sup>,是近年来干细胞领域研究热点。然而心脏结构复杂,细胞种类多样,在体外模拟极为困难,因此心脏类器官一直进展缓慢。直到2021年,Mendjan成功在体外3D培养出心脏类器官<sup>[60]</sup>,虽然体积微小,但能稳定分化出持续搏动的双腔结构,是心脏类器官的一大进步。依靠目前的技术在体外培养出完整的人类心脏是十分困难的,因此心脏类器官在心脏发育和药物筛选上的研究价值更大,但在未来心脏类器官用于移植也许能成为现实。

## 4 结 语

心脏同种移植在未来很长一段时间内仍会占据主导地位。人工心脏的广泛使用可延长终末期心衰患者等待时间,技术的进步使其在未来有取代心脏移植的可能。心脏异种移植是未来心脏移植发展的方向之一,但该领域仍有许多难题需要克服。心脏移植在未来会持续处于热潮,最终惠及终末期心衰患者。

### 参考文献:

- [1] MA LY, CHEN WW, GAO RL, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(1):1-8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.001.
- [2] Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. Biomed Environ Sci, 2022, 35(7):573-603. DOI: 10.3967/bes2022.079.
- [3] VAN DER MEER P, GAGGIN HK, DEC GW. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(21):2756-2768. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
- [4] SUN YF, WANG ZW, ZHANG J, et al. Current status of and

- opinions on heart transplantation in China[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(5):841-846. DOI: 10.1007/s11596-021-2444-9.
- [5] REICH H, RAMZY D, MORIGUCHI J, et al. Acceptable post-heart transplant outcomes support temporary MCS prioritization in the new OPTN|UNOS heart allocation policy[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(1):353-357. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.04.1819.
- [6] GANAPATHI AM, LAMPERT BC, MOKADAM NA, et al. Allocation changes in heart transplantation: what has really changed? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023,165(2): 724-733. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.031.
- [7] KIM ST, HELMERS MR, IYENGAR A, et al. Assessing predicted heart mass size matching in obese heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(8):805-813. DOI: 10.1016/j.healun.2021.04.020.
- [8] REUL RM JR, ZHANG TS, RANA AA, et al. Consistent improvements in short- and long-term survival following heart transplantation over the past three decades[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(4):e14241. DOI: 10.1111/ctr.14241.
- [9] KHUSH KK, POTENA L, CHERIKH WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(10):1003-1015. DOI: 10.1016/j.healun.2020.07.010.
- [10] CHAUHAN D, ORLANDI V, RAJAB TK, et al. Postoperative outcomes in infants undergoing ABO-incompatible heart transplantation in the United States[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(5):1746-1752. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.039.
- [11] BEEMAN A, MUTHIALU N. ABO-incompatible heart transplantation in children-a systematic review of current practice[J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 36(Suppl 2):190-193. DOI: 10.1007/s12055-020-00971-8.
- [12] HUCKABY LV, SEESE LM, HANDZEL R, et al. Center-level utilization of hepatitis C virus-positive donors for orthotopic heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2021, 105(12):2639-2645. DOI: 10.1097/TP.00000000000003674.
- [13] AWAD MA, SHAH A, GRIFFITH BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(1):11. DOI: 10.31083/j.rcm2301011.
- [14] HORNUSS D, RUDI A, KOERNER L, et al. HBV-infection rate and long-term outcome after liver-transplantation of anti-HBc-positive liver-grafts to HBV-naïve recipients: a retrospective study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2):101496. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.003.
- [15] LECHIANCOLE A, VENDRAMIN I, SPONGA S, et al. Influence of donor-transmitted coronary artery disease on long-term outcomes after heart transplantation - a retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(2):281-289. DOI: 10.1111/tri.13793.
- [16] FIORE A, GRANDE AM, GATTI G, et al. Valvular surgery in donor hearts before orthotopic heart transplantation[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(11):674-678. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.05.010.
- [17] WEVER PINZON O, STODDARD G, DRAKOS SG, et al. Impact of donor left ventricular hypertrophy on survival after heart transplant[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(12):2755-2761. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03744.x.
- [18] JAWITZ OK, FUDIM M, RAMAN V, et al. Reassessing recipient mortality under the new heart allocation system: an updated UNOS registry analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(7):548-556. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.010.
- [19] MULLAN CW, CHOUAIRI F, SEN S, et al. Changes in use of left ventricular assist devices as bridge to transplantation with new heart allocation policy[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(6):420-429. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.01.010.
- [20] WANG Y, CAI J, SUN Y, et al. Extended donor criteria in heart transplantation: a retrospective study from a single Chinese institution[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4):2153-2165. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.149.
- [21] MINASIAN SM, GALAGUDZA MM, DMITRIEV YV, et al. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(4):510-519. DOI: 10.1093/icvts/ivu432.
- [22] CANNATA A, BOTTA L, COLOMBO T, et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(4):e48-e53. DOI: 10.1093/ejcts/ezr321.
- [23] GEORGE TJ, ARNAOUTAKIS GJ, BAUMGARTNER WA, et al. Organ storage with University of Wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(9):1033-1043. DOI: 10.1016/j.healun.2011.05.005.
- [24] KHUSH KK, PATEL J, PINNEY S, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: a prospective multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(10):2889-2899. DOI: 10.1111/ajt.15339.



- [25] DENG MC, EISEN HJ, MEHRA MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(1):150-160. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01175.x.
- [26] VAN AELST LN, SUMMER G, LI S, et al. RNA profiling in human and murine transplanted hearts: identification and validation of therapeutic targets for acute cardiac and renal allograft rejection [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(1):99-110. DOI: 10.1111/ajt.13421.
- [27] AMIN AA, ARAJ FG, ARIYAMUTHU VK, et al. Impact of induction immunosuppression on patient survival in heart transplant recipients treated with tacrolimus and mycophenolic acid in the current allocation era [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(8):e13651. DOI: 10.1111/ctr.13651.
- [28] MATAR AJ, CREPEAU RL, MUNDINGER GS, et al. Large animal models of vascularized composite allotransplantation: a review of immune strategies to improve allograft outcomes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:664577. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664577.
- [29] TONSHO M, LEE S, AOYAMA A, et al. Tolerance of lung allografts achieved in nonhuman primates via mixed hematopoietic chimerism [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(8):2231-2239. DOI: 10.1111/ajt.13274.
- [30] VINCENTI F, ROSTAING L, GRINYO J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4):333-343. DOI: 10.1056/NEJMoa1506027.
- [31] LIN CH, ANGGELIA MR, CHENG HY, et al. The intragraft vascularized bone marrow component plays a critical role in tolerance induction after reconstructive transplantation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(2):363-373. DOI: 10.1038/s41423-019-0325-y.
- [32] OH BC, FURTMÜLLER GJ, FRYER ML, et al. Vascularized composite allotransplantation combined with costimulation blockade induces mixed chimerism and reveals intrinsic tolerogenic potential [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(7):e128560. DOI: 10.1172/jci.insight.128560.
- [33] DURAN-STRUUCK R, SONDERMEIJER HP, BÜHLER L, et al. Effect of ex vivo-expanded recipient regulatory T cells on hematopoietic chimerism and kidney allograft tolerance across MHC barriers in cynomolgus macaques [J]. *Transplantation*, 2017, 101(2):274-283. DOI: 10.1097/TP.0000000000001559.
- [34] EZZELARAB MB, ZAHORCHAK AF, LU L, et al. Regulatory dendritic cell infusion prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(8):1989-2005. DOI: 10.1111/ajt.12310.
- [35] SCHNIDER JT, WEINSTOCK M, PLOCK JA, et al. Site-specific immunosuppression in vascularized composite allotransplantation: prospects and potential[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013:495212. DOI: 10.1155/2013/495212.
- [36] DETELICH D, MARKMANN JF. The dawn of liver perfusion machines[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(2):151-161. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000500.
- [37] KHUSH KK, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(10):1056-1066. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
- [38] ASLEH R, BRIASOULIS A, SMITH B, et al. Association of aspirin treatment with cardiac allograft vasculopathy progression and adverse outcomes after heart transplantation[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(5):542-551. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.019.
- [39] SPARTALIS M, SPARTALIS E, TZATZAKI E, et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: current prevention and treatment strategies[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1):303-311. DOI: 10.26355/eurrev\_201901\_16777.
- [40] MUDIGONDA P, BERARDI C, CHETRAM V, et al. Implications of cancer prior to and after heart transplantation[J]. *Heart*, 2022, 108(6):414-421. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318139.
- [41] CARROZZINI M, BOTTIO T, CARAFFA R, et al. Impact of continuous flow left ventricular assist device on heart transplant candidates: a multi-state survival analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12):3425. DOI: 10.3390/jcm11123425.
- [42] BIFULCO O, BOTTIO T, CARAFFA R, et al. Marginal versus standard donors in heart transplantation: proper selection means heart transplant benefit[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2665. DOI: 10.3390/jcm11092665.
- [43] CARAFFA R, BEJKO J, CARROZZINI M, et al. A device strategy-matched comparison analysis among different intermacs profiles: a single center experience[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16):4901. DOI: 10.3390/jcm11164901.
- [44] KORMOS RL, COWGER J, PAGANI FD, et al. The society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019,

- 38(2):114-126. DOI: 10.1016/j.healun.2018.11.013.
- [45] DE BY TMMH, MOHACSI P, GAHL B, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(2):309-316. DOI: 10.1093/ejcts/ezx320.
- [46] HAYWARD C, ADACHI I, BAUDART S, et al. Global best practices consensus: long-term management of patients with hybrid centrifugal flow left ventricular assist device support[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(4):1120-1137. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.03.035.
- [47] TEUTEBERG JJ, CLEVELAND JC JR, COWGER J, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(3):649-660. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.005.
- [48] KIRKLIN JK, NAFTEL DC, PAGANI FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(3):584-603. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.044.
- [49] BOULET J, CUNNINGHAM JW, MEHRA MR. Cardiac xenotransplantation: challenges, evolution, and advances[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(7):716-729. DOI: 10.1016/j.jacbts.2022.05.003.
- [50] 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.
- [51] 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.0b013e31829bbcb2.
- [52] RYCZEK N, HRYHOROWICZ M, ZEYLAND J, et al. CRISPR/Cas technology in pig-to-human xenotransplantation research[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):3196. DOI: 10.3390/ijms22063196.
- [53] PORRETT PM, ORANDI BJ, KUMAR V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(4):1037-1053. DOI: 10.1111/ajt.16930.
- [54] DELTCHEVA E, CHYLINSKI K, SHARMA CM, et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III[J]. *Nature*, 2011, 471(7340):602-607. DOI: 10.1038/nature09886.
- [55] 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.
- [56] NIU D, WEI HJ, LIN L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9[J]. *Science*, 2017, 357(6357):1303-1307. DOI: 10.1126/science.aan4187.
- [57] REARDON S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? [J]. *Nature*, 2022, 601(7893):305-306. DOI: 10.1038/d41586-022-00111-9.
- [58] GRIFFITH BP, GOERLICH CE, SINGH AK, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1):35-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2201422.
- [59] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids[J]. *Cell*, 2016, 165(7):1586-1597. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.082.
- [60] HOFBAUER P, JAHNEL SM, PAPAI N, et al. Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis[J]. *Cell*, 2021, 184(12):3299-3317. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.034.

(收稿日期: 2022-11-01)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)