

· 学术盘点 ·

## 2024年全球肝移植研究年度盘点——技术突破、精准管理与未来挑战

蒋勇 冯啸 刘炜 杨扬

**【摘要】** 近年来肝移植领域在供者扩展、技术创新及围手术期管理方面取得显著进展。机械灌注技术通过动态修复与评估供肝质量，能有效减少术后并发症，提高边缘供肝利用率。劈离式肝移植技术的优化与常温灌注技术结合，进一步缓解供者短缺问题，但其推广仍受技术门槛的限制。异种移植在基因修饰猪肝脏领域取得临床前突破，但伦理与免疫屏障问题亟待解决。肝癌肝移植领域聚焦免疫检查点抑制剂的新辅助治疗及复发预测模型的开发，推动精准治疗。对于围手术期管理，个体化免疫抑制方案、人工肝支持及血管并发症防控策略的优化显著提升患者生存率。针对儿童、高龄及合并多重疾病受者的个性化治疗为特殊人群的肝移植治疗提供新思路。未来，肝移植研究应聚焦多学科交叉、个体化治疗和新兴技术的融合，推动全球肝移植事业迈向新的高度。

**【关键词】** 肝移植；供肝来源；机械灌注；劈离式肝移植；异种移植；肝癌肝移植；围手术期管理；并发症防控

**【中图分类号】** R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0003-09

**Annual review of global liver transplantation research in 2024: technological breakthroughs, precision management and future challenges** Jiang Yong, Feng Xiao, Liu Wei, Yang Yang. Department of Liver Surgery, Liver Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Organ Transplantation Institute of Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Liver Disease Research, Guangdong Provincial Laboratory of Transplantation Medical Engineering, Guangzhou 510630, China

Corresponding authors: Yang Yang, Email: yangy5@mail.sysu.edu.cn

Liu Wei, Email: lwei6@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** In recent years, significant progress has been made in the field of liver transplantation in terms of donor expansion, technological innovation and perioperative management. Machine perfusion technology, through dynamic repair and assessment of donor liver quality, can effectively reduce postoperative complications and increase the utilization rate of marginal donor livers. The optimization of split liver transplantation technology combined with normothermic perfusion further alleviates the shortage of donors, but its promotion is still limited by technical barriers. Xenotransplantation has achieved preclinical breakthroughs in the field of genetically modified pig livers, but ethical and immune barrier issues need to be urgently resolved. In the field of liver cancer liver transplantation, the focus is on neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors and the development of recurrence prediction models, which

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025099

基金项目: 国家重点研发计划 (2024YFA1107200); 国家自然科学基金 (U24A20655、82172585); 广州市科技计划项目 (2024A03J0273)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心 中山大学器官移植研究所 广东省肝脏疾病研究重点实验室 广东省移植医学工程实验室

作者简介: 蒋勇 (ORCID 0009-0009-0793-8628), 博士后, 研究方向为器官移植, Email: jiangy283@mail2.sysu.edu.cn; 冯啸 (ORCID 0009-0002-5998-190X), 博士, 副主任医师, 研究方向为器官移植, Email: fengx39@mail.sysu.edu.cn (蒋勇与冯啸为本文共同第一作者)

通信作者: 杨扬 (ORCID 0000-0003-4981-4745), 博士, 教授, 研究方向为器官移植, Email: yangy5@mail.sysu.edu.cn; 刘炜 (ORCID 0000-0002-4935-7591), 博士, 研究员, 研究方向为肝癌肝移植, Email: lwei6@mail.sysu.edu.cn

promotes precise treatment. For perioperative management, the optimization of individualized immunosuppressive regimens, artificial liver support, and strategies for the prevention and control of vascular complications has significantly improved patients' survival rates. Personalized treatment for children, elderly recipients, and recipients with multiple comorbidities provides new ideas for liver transplantation in special populations. In the future, liver transplantation research may focus on the integration of multidisciplinary approaches, individualized treatment and emerging technologies to advance the global liver transplantation cause to new heights.

**【 Key words 】** Liver transplantation; Donor liver source; Machine perfusion; Split liver transplantation; Xenotransplantation; Liver cancer liver transplantation; Perioperative management; Complication prevention and control

肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效方法。近年来,虽然移植技术体系和围手术期管理等方面已取得巨大进步,但仍存在供肝短缺、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、排斥反应等因素制约着肝移植事业的进一步发展,器官机械灌注和异种移植等新技术的不断涌现为解决上述问题迎来了契机。本文就2024年度全球肝移植的临床前沿研究进展情况进行综述,总结相关成果,为我国肝移植的未来发展提供参考。

## 1 扩大供肝来源与器官维护

### 1.1 机械灌注技术的临床应用

器官供需矛盾是全球肝移植领域的最大挑战之一,而供者器官保存与修复技术的进步则为提高供者质量和扩展供者来源提供了可能性。过去,静态冷保存(static cold storage, SCS)作为传统保存方式,其局限在于无法动态评估器官功能且容易导致IRI,机械灌注技术则可以有效解决SCS的局限性。

目前低温机械灌注最常见类型为低温氧合机械灌注(hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE)和低温双通道氧合机械灌注(dual hypothermic oxygenated machine perfusion, D-HOPE)。De Goeij等<sup>[1]</sup>收集了欧洲多中心1202例肝移植受者的资料,发现HOPE/D-HOPE可以明显改善心脏死亡器官捐献供肝受者的5年生存率,同时减少术后缺血性胆管炎和原发性移植物失功等术后并发症的发生。一项临床随机对照试验证实D-HOPE可以降低肝移植术后早期移植物功能障碍的发生率<sup>[2]</sup>。目前低温机械灌注的灌注时间普遍为1~2 h,Brüggenwirth等<sup>[3]</sup>通过一项前瞻性的临床试验发现适当延长D-HOPE时间并不会对患者的预后产生较大影响,这为日间肝移植提供了新的方案。另一项研究发现HOPE可以抑制肝移植术后单核细胞、树突状细胞、中性粒细胞的浸润,为HOPE对肝移植术后免疫状态

的影响提供了新证据<sup>[4]</sup>。HOPE的不足之处在于无法对移植物的功能和活力进行动态评估,如何在HOPE期间来评估供肝的质量是一个巨大的挑战。Dingfelder等<sup>[5]</sup>发现通过检测HOPE过程不同时间点灌注液中黄素单核苷酸的含量可以预测受者和移植物的生存率。HOPE技术在供肝灌注中提供低温环境,同时通过补充氧气降低了器官代谢率,减少氧化应激和IRI。

常温机械灌注(normothermic machine perfusion, NMP)技术通过模拟生理环境使供肝维持正常代谢活动,实时监测胆汁生成水平和乳酸代谢情况,从而动态评估供肝质量。与传统SCS相比,应用NMP保存供肝的受者预后更具优势<sup>[6]</sup>。中山大学附属第一医院研究团队发现未发生IRI可以明显改善边缘供肝受者的术后90 d内生存率,并且减轻了细胞凋亡和炎症浸润<sup>[7]</sup>。NMP常因高昂的成本限制了其在临床的推广应用,Wehrle等<sup>[8]</sup>回顾性比较NMP和SCS受者的临床资料,发现NMP组和SCS组受者移植术后90 d内的累积成本差异无统计学意义,虽然NMP组受者的器官获取和保存成本较高,但是NMP组受者术后并发症以及肾脏代替治疗较少。通过体外灌注支持、抗炎治疗及组织工程方法修复边缘供肝,可显著提升供肝利用率。RNA干扰技术调控炎症因子的表达改善胆管细胞功能,有效提高了边缘供肝的移植成功率,为解决供者短缺问题提供了新思路<sup>[9]</sup>。

机械灌注技术通过提供持续的氧合和营养支持,改善器官质量,延长保存时间,动态评估器官功能,并修复边缘供者器官,从而提高器官移植的成功率和患者的预后。HOPE和NMP已经逐渐成为供肝保存的核心技术。

### 1.2 劈离式肝移植技术的优化与挑战

劈离式肝移植(split liver transplantation, SLT)技术是将完整的供肝分割为2个解剖功能单位后移植给不同受者,实现“一肝两用”。SLT的临床应用为

供者短缺问题提供了解决方案。

欧洲是推动 SLT 应用的主要先驱,意大利的研究团队重新评价了“全左右半肝分离技术”的临床可行性,此手术结合肝中静脉和腔静脉分离技术,使用机械灌注减少冷缺血损伤,进一步提高了供肝活性<sup>[10-11]</sup>。此外,一种改良的常温灌注技术正应用于 SLT 中,该方法能够在供肝运输阶段动态评估肝功能质量,降低移植术后肝衰竭风险。一项大样本研究结果显示,使用 NMP 后,术后 90 d 移植存活率可达 100%,而相应 SLT 受者的生活质量明显改善<sup>[12]</sup>。

中山大学附属第三医院肝移植中心是中国 SLT 技术体系的主要建立和推广者。一项回顾性研究分析了 203 例 SLT 受者的数据,发现其术后 1 年、3 年和 5 年的累积生存率分别为 85%、75% 和 70% 左右,尽管在早期存在轻微的学习曲线,通过技术优化后操作风险显著减少<sup>[13]</sup>。SLT 在供者器官短缺问题上的实际意义毋庸置疑,然而,作为一种高技术要求的术式,SLT 在资源匮乏地区的推广还受到技术水平的限制。一方面,初学者存在较高的技术门槛,需要经过充分学习曲线后才能确保供肝的劈离与移植操作;另一方面,冷缺血时间、术中血流重建策略及术后并发症的长期管理仍是较严峻的挑战<sup>[14]</sup>。

### 1.3 异种移植的临床前突破

异种移植作为供者短缺问题的潜在解决方案,其研究重点在于如何利用基因修饰猪的肝脏进行临床应用。国内已有移植中心将基因修饰猪的肝脏移植给脑死亡患者,但仍未发表相关论文。

与心脏和肾脏等其他器官相比,肝脏在合成大量蛋白质方面带来了额外挑战,应对这些挑战以改善异种肝移植结果尤为重要,需重视糖链匹配和开发专门用于肝移植的基因修饰猪等策略<sup>[15]</sup>。有学者认为,异种肝移植的可能性在临床和伦理上均是合理的,基于以往研究结果,目前已经是异种移植从动物研究逐渐转换为临床实践的时机<sup>[16]</sup>。一项针对异种肝移植的调查显示,87.2% 的受试者在做出决策时考虑宗教信仰,41.3% 的受试者认为动物向人移植器官或组织是合乎道德的,70.1% 的受试者认为利用非清真动物向人移植器官或组织是不允许的。该文作者认为肝移植受者普遍反对异种移植,为了提高知识水平和意识,宗教领袖和医务人员应对此展开全面和有效的研讨<sup>[17]</sup>。

尽管异种移植技术发展迅速,但进入临床试验仍

面临重大困难。这些挑战呼吁多学科协作,从基因技术、移植免疫学、器官工程和临床试验规范等方面推动该领域的进步和完善。

### 1.4 活体肝移植手术的研究进展

活体肝移植手术经多年实践积累后被广泛应用。印度肝脏与胆道科学研究所成人活体肝移植手术中采用临时门静脉-下腔静脉分流术,使其术中平均血压明显升高,对血管活性药物的需求下降,术中血制品(浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆、冷沉淀、血小板)的需求也显著下降,总手术时间缩短,且术后感染性休克的发生率下降,可以更早地耐受肠内营养<sup>[18]</sup>。随着微创手术技术的发展,腹腔镜和机器人手术在活体肝移植手术中被广泛应用。沙特阿拉伯费萨尔国王专科医院发现在成人右半肝活体肝移植手术中,机器人手术联合吲哚菁绿荧光实时胆道造影的术后胆道并发症发生率和术后总并发症发生率显著低于传统的开放手术<sup>[19]</sup>。在活体肝移植手术中,不同患者接受左右半肝移植的术后生存情况仍存在争议。韩国高丽大学医学院对比了成人活体肝移植手术中分别接受左肝移植和右肝移植患者以及相应供者的预后,结果显示不同供者之间的预后无明显差异,而接受左肝移植的患者术后 90 d、1 年和 5 年的病死率高于接受右肝移植的患者,接受右肝移植的患者术后 90 d 胆道并发症发生率显著高于接受左肝移植的患者。Cox 多因素分析结果显示,供者年龄和受者体质指数是影响成人活体肝移植术后移植存活率的独立危险因素<sup>[20]</sup>。北美一团队对 12 个中心包括 360 例接受活体肝移植的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者研究发现,与超出米兰标准或加州大学旧金山分校(University of California at San Francisco, UCSF)标准者比较,纽约-加州评分为低风险患者移植术后 5 年总体生存率与前者相近<sup>[21]</sup>。

## 2 HCC 肝移植治疗进展

### 2.1 HCC 肝移植辅助治疗策略

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)已经成为 HCC 治疗的重要组成部分,但在 HCC 肝移植受者的特殊实际应用中仍有不可避免的局限性。尽管如此,ICI 作为 HCC 肝移植的降期或桥接治疗策略正在迅速推广。中山大学附属第一医院的一项多中心回顾性研究表示,末次 ICI 治疗与肝移植时间间隔短于 30 d 的患者发生排斥反应的风险更高,

而排斥反应的发生可能会增加肝移植术后死亡风险<sup>[22]</sup>。上海仁济医院的一项随机对照试验表明,肝移植术前接受帕博利珠单抗联合仑伐替尼的新辅助治疗,可明显改善超米兰标准的原发性HCC患者的无复发生存期<sup>[23]</sup>。中国香港玛丽医院的一项2期非随机对照试验研究表明,对于符合UCSF标准的不可切除HCC患者,在肝移植术前接受立体定向放疗,可以提高患者生存率<sup>[24]</sup>。

## 2.2 术后复发预测与免疫调控

HCC患者在接受肝移植术后肿瘤复发是影响其长期生存的关键问题,复发率为15%~30%。我国HCC患者多伴有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,郑树森院士团队通过一项回顾性研究发现,HCC肝移植术后HBV再激活与肿瘤复发高度相关,而超米兰标准、微血管侵犯及移植物乙型肝炎表面抗原阳性是HBV再激活的独立危险因素,同时开发相关模型用于预测肝移植术后HBV再激活风险<sup>[25]</sup>。韩国研究团队对2005例接受活体肝移植的HCC受者进行回顾性分析,认为移植物与受者体质量比<0.7者术后HCC复发风险更高<sup>[26]</sup>。上海华山医院联合北京朝阳医院研究发现,肿瘤内三级淋巴结构丰度降低与肿瘤细胞中雷帕霉素靶蛋白信号传导激活增强和不受控制的细胞周期进程有关,可以作为HCC肝移植受者预后不良的指标<sup>[27]</sup>。徐骁教授团队发现供受者的性别也影响HCC肝移植受者预后,男性供肝-女性受者的匹配方式对应更好的预后<sup>[28]</sup>。

## 3 围手术期管理与并发症防控

### 3.1 个体化的免疫抑制方案

预防排斥反应是肝移植术后免疫抑制方案的核心目标,是影响移植成败的关键环节。钙调磷酸酶抑制剂联合其他免疫抑制药的治疗方案可有效减少术后急性排斥反应的发生率,同时显著改善移植物存活率,但其长期使用仍然面临代谢不良反应和新发恶性肿瘤的风险。个性化调整药物剂量,能够在最大限度提高疗效的同时减少不良反应。

将诱导性免疫耐受方法作为替代策略成为研究热点,通过激活调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和在体外诱导耐受性树突状细胞,研究人员尝试降低长期药物依赖性,这可能会显著改善患者的生活质量<sup>[29]</sup>。在儿童肝移植受者中,传统的免疫抑制方案是联合糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂。天津市第

一中心医院的团队通过研究巴利昔单抗诱导后他克莫司单药治疗,发现该治疗方案肝移植术后急性排斥反应的发生率更低,且在术后短期内改善患儿的生长发育情况<sup>[30]</sup>。对照组免疫抑制方案为术中静脉给予甲泼尼龙10 mg/kg,术后剂量每日减少1 mg/(kg·d)(患儿体质量<20 kg)或20 mg/d(患儿体质量>20 kg),并在术后6 d改为口服。试验组免疫抑制方案为术中和术后4 d给予巴利昔单抗20 mg(患儿体质量>35 kg给予40 mg),术中给予甲泼尼龙10 mg/kg诱导治疗,术后完全避免使用糖皮质激素。两组均在术后使用他克莫司免疫抑制治疗,根据血药浓度调整剂量,术后随访2年。结果显示两组患儿之间总体生存率和移植物存活率差异无统计学意义,但试验组患儿术后急性排斥反应发生率低于对照组。此外,试验组患儿术后6个月内的生长发育情况优于对照组,两组患儿术后1年和2年内生长发育情况差异无统计学意义<sup>[30]</sup>。

Chichelnitskiy等<sup>[31]</sup>通过多中心的临床研究发现可以通过流式细胞术来检测患儿肝移植术后血清的免疫因子及免疫细胞来预测患儿肝移植术后1年内的无排斥反应生存期,发现无排斥反应生存期与低水平的促炎因子及高水平的促再生、促凋亡的细胞因子和细胞有关。终身服用免疫抑制药所带来的不良反应是患儿肝移植术后的主要不利因素,上海仁济医院和天津市第一人民医院研究团队通过回顾性研究,确定与肝移植术后免疫耐受相关的临床因素并建立预测模型,相关的临床影响因素包括年龄、CYP3A5基因型、移植类型(是否亲体移植)、移植后是否大量腹腔积液、术前国际标准化比值、血清肌酐和总胆红素水平<sup>[32]</sup>。

精确管理免疫抑制多药联合方案的新趋势已经出现,并在包括美国、欧洲及亚太地区的多中心临床试验中得到验证。尽管如此,免疫抑制治疗带来的各种慢性问题仍为主要挑战之一。在长期随访中,合并心血管疾病、感染性疾病及代谢病的风险始终威胁患者预后,提示新药物方案的研究应朝向开发减轻这些不良反应的方向努力。

### 3.2 人工肝技术的应用

人工肝技术作为一种替代性治疗手段,已广泛应用于肝移植的术前优化与术后支持领域,有效延长肝移植等待时间<sup>[33]</sup>。近年来,该技术在缓解终末期肝病和急性肝衰竭方面的作用愈发得到重视。人工肝技术

的研究集中于整合生物型和非生物型系统,以更有效地模拟人体肝脏的排毒、代谢和合成功能。例如,生物型人工肝通过整合活性细胞,如人肝细胞系或干细胞衍生细胞,能够进一步提高营养物质的代谢和分泌质量<sup>[34]</sup>。

人工肝技术在肝移植术后也展现出深远的临床意义<sup>[33]</sup>。通过减少急性并发症和提升代偿能力,该技术治疗患者的术后 1 年内的生存率显著优于常规治疗,这为进一步优化术后支持策略和推进人工肝装置的普及提供了基础。

### 3.3 术后并发症的循证管理

肝移植围手术期感染是一种常见而严重的并发症。研究表明,在术后免疫抑制高峰期(术后 3 个月内),合理预防性使用广谱抗生素及抗病毒药能显著降低感染率。其中,巨细胞病毒感染的全周期防控策略已经在国际指南中取得突破,包括应用更昔洛韦和缬更昔洛韦的预防方案<sup>[35]</sup>。中山大学附属第一医院研究发现,与传统供肝获取手术相比,采用无缺血肝移植,即持续 NMP 条件下获取、保存、植入供肝,具有更加严格的无菌条件,可以显著降低器官保存液污染率<sup>[36]</sup>。肝移植手术难度大、风险高,术中可能出现大出血、肠道水肿、扩张等情况。高雄长庚纪念医院研究发现,相比于一期胆道重建,术中出现弥漫性出血、需要大量输血以及明显的肠道水肿扩张时,采取临时关腹,待血流动力学稳定后再行分期胆道重建的患者总体生存率和移植物丢失率相似。然而分期胆道重建的患者术后腹腔内感染、感染性休克的发生率显著升高<sup>[37]</sup>。新型靶向抗菌疗法受到了特别关注,基于基因组测序的精准抗感染药物选择已被应用于管理复杂的细菌或真菌感染,这种方法通过分析患者的微生物组,发现与感染相关的抗生素耐药突变位点,从而优化药物选择,提高治疗效果。此外,还可采用低剂量免疫调节药物(如免疫球蛋白)进一步减轻抗生素应用的不良反应<sup>[38]</sup>。

排斥反应仍是肝移植术后面临的主要挑战之一。急性排斥反应是肝移植术后最常见的并发症,其发生率通常在 30% 左右。首尔国立大学医学院研究发现,术前有供者相关免疫性抗体的患者术后 T 细胞介导的排斥反应发生率更高,ABO 血型不相容的患者术后巨细胞病毒感染、T 细胞介导的排斥反应和抗体介导的排斥反应的发生率均升高<sup>[39]</sup>。近年来,各种新兴预测与干预策略正在显著优化器官移植排斥反应的

管理。例如,病理检查作为预测急性排斥反应的重要手段已被广泛应用,而更为前沿的是通过非侵入性生物标志物的探索,包括血清因子、外泌体等,用于早期识别排斥反应<sup>[40]</sup>。目前研究重点放在免疫学机制的细化,如利用 Treg 的调控功能以降低排斥反应发生率。抑制排斥反应中的共刺激通路也取得了一定进展,例如,他克莫司作为主要的免疫抑制药,结合 Treg 治疗方案,有望减轻过度免疫抑制带来的感染风险及代谢综合征。创新干预研究还包括基于个体化药物治疗的精准管理。通过可穿戴设备动态监测患者的免疫状态以及结合深度学习算法分析多组学数据(如基因组、转录组、蛋白组),未来可能以更高效和准确的方式预测排斥反应风险并指导干预措施。

血管并发症是肝移植术后常见而复杂的并发症,包括肝动脉血栓、门静脉血栓及下腔静脉狭窄或阻塞等。根据发生时段可分为早期(术后 1 个月内)和晚期(术后 1 个月后),这些并发症无论是对移植物存活率还是受者生活质量都带来严峻挑战。当前防控策略集中于术中技术优化与术后随访结合。术中实时影像技术(如超声波和荧光成像)可以显著提升血管异常的早期发现率。围手术期血管保护措施特别针对高危患者展开,例如应用抗凝药物预防血栓形成,同时结合生物工程修复技术避免广泛的血管损伤<sup>[41-42]</sup>。在术后随访中,基于影像学方法显著提高了血管并发症的早期诊断效率<sup>[43]</sup>,对血管狭窄或假性动脉瘤的及时干预具有重要意义。使用微创技巧的血管内介入疗法(包括球囊扩张和支架植入)显著改善了血管通畅率,进一步促进移植物长期存活。标准化技术流程也在逐步完善,尤其是病例管理数据库和多中心协作研究的推广。在明确风险因素的基础上,建立了血管并发症的分型和风险分层管理方法,有助于指导临床决策并提高治疗效果。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝移植术后常见并发症之一,严重影响肝移植受者的预后。韩国蔚山大学医学院研究发现,麻醉诱导后至移植物再灌注后 2 h 持续输注右美托咪定  $[0.4 \mu\text{g} / (\text{kg}\cdot\text{h})]$  可以降低活体肝移植成人受者术后 AKI 的总体发生率,且在持续输注右美托咪定的受者中,血型不相容的肝移植受者和血型相容的肝移植受者术后 AKI 发生率无明显差异<sup>[44]</sup>。然而上海交通大学医学院附属仁济医院的一项研究认为,右美托咪定  $[0.5 \mu\text{g} / (\text{kg}\cdot\text{h})]$  持续输注至手术结束不能降低成人肝移植

术后早期移植物功能障碍和术后 AKI 等并发症发生率<sup>[45]</sup>。

韩国首尔国立大学医院通过对比成人活体肝移植术后白蛋白腹腔积液置换治疗（30% 白蛋白+40% 乳酸林格液和全乳酸林格液）腹腔积液置换治疗，发现在术后腹腔积液置换治疗中补充白蛋白可以改善患者术后肾小球滤过率的变化趋势，但 AKI 总体发生率无明显差异<sup>[46]</sup>。既往临床研究证实，特利加压素可以改善肝肾综合征患者的肾功能。美国宾夕法尼亚大学进一步研究了特利加压素对肝移植患者术前和术后肾功能的影响。研究发现，在接受肝移植的患者中，接受特利加压素治疗的患者肝肾综合征逆转率显著高于接受安慰剂加白蛋白治疗的患者<sup>[47]</sup>。接受特利加压素治疗的患者在移植前和移植术后 1 年对连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）的需求显著降低，接受特利加压素治疗的患者移植术后 1 年生存率显著高于安慰剂组的患者。巴西圣保罗大学团队通过对肝移植受者术前和术后多种生物标志物进行分析，发现尿渗透压水平对预测严重 AKI 和 CRRT 需求有重要价值。术后 48 h 尿渗透压水平预测严重 AKI 的准确率可达 80%，预测 CRRT 需求的准确率可达 83%<sup>[48]</sup>。

## 4 特殊人群肝移植

### 4.1 儿童肝移植

儿童肝移植是终末期肝病患儿的一种挽救生命的治疗手段，其适应证主要包括胆道闭锁、遗传代谢性肝病及肝脏恶性肿瘤等。活体肝移植在亚洲国家被广泛应用，特别是左外叶或 SLT 应用于体质量较小的患儿，SLT 技术进一步提高了供者利用率。近年来，随着中国儿童活体肝移植技术的推广，免疫抑制及免疫耐受等领域的研究表现出积极创新性，术后排斥反应及感染的风险逐步降低，手术技术的进步和术后管理方法的改进使儿童肝移植的预后显著改善。例如，胆道闭锁肝移植术后患儿的长期生存率从 20 世纪 80 年代的约 50% 提升至目前的 90% 以上<sup>[49]</sup>。研究表明，患儿的体质量是手术的重要限制因素之一<sup>[50]</sup>。

### 4.2 高龄受者肝移植

随着全球人口的老齡化，高龄受者在肝移植适应证中的比例逐步增加。然而，高龄受者的肝移植过程常伴随更多复杂情况，例如心血管疾病的高发生率、糖尿病、慢性肾病及术后感染风险，这对围手术期管

理带来严峻挑战<sup>[51]</sup>。

当前针对高龄受者的研究集中在术前风险评估与围手术期优化管理上。通过精准医疗工具和多学科团队协作，可以改善这类人群的手术效果。在肝移植术中，因高龄受者对吸入麻醉药的敏感性增加，推荐脑电图监测以预防术后谵妄，维持灌注压 [平均动脉压  $\geq 65$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)] 至关重要，肝移植中需警惕再灌注后综合征（4% 发生术中心脏骤停），高龄受者术后宜减少糖皮质激素用量（肾移植证据充分），使用钙调磷酸酶抑制剂需警惕肾毒性和神经毒性，肝移植高龄受者术后 1 年免疫抑制强度可能与年轻受者相当<sup>[51]</sup>。未来可通过个性化免疫抑制治疗、短期术后康复干预的综合护理方案，以降低高龄肝移植受者并发症的发生率和病死率。

### 4.3 终末期肝病合并多重疾病患者肝移植

终末期肝病常伴发多系统疾病，包括糖尿病、心血管疾病、慢性肾病等，这些情况显著增加了肝移植术的复杂性和术后管理方法的难度。近年来，针对多重疾病患者的肝移植策略已成为研究热点，特别是在多学科合作模式的框架下提出了一系列创新对策。

糖尿病患者是合并多重疾病中最常见的群体之一。这类患者群体的肝移植不仅需要控制血糖水平，还需管理免疫抑制药与降糖药的潜在交互作用，同时预防术后感染。研究表明，糖尿病在酒精性肝硬化患者中的患病率为 23.6%，与肝性脑病和上消化道出血有一定相关性，糖尿病显著增加了肝移植的风险和病死率，同时与凝血酶原时间延长、低血清白蛋白、总胆红素和血清肌酐水平的升高、低血清钠等因素相关<sup>[52]</sup>。

慢性肾病患者在肝移植方案的制定中也需要特殊考虑。肝移植术后肾衰竭的发生比较常见，但其预测难度较大。研究发现，术前估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）并不能可靠地预测术后 1 年内的肾衰竭风险，即便是术前 eGFR 严重降低（ $< 30$  mL/min）的患者，肾衰竭的发生率仍然较低，而没有发生重大围手术期并发症的患者几乎没有发生肾衰竭。因此，研究结果提示应重新考虑现有肝肾联合移植指南中关于术前 eGFR 降低患者的标准<sup>[53]</sup>。重庆医科大学附属儿童医院研究发现，与地氟烷联合瑞芬太尼相比，术中使用丙泊酚和瑞芬太尼维持麻醉，术后天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和血清肌酐水平更低，严重 AKI（2 期和 3 期）发生

率更低<sup>[54]</sup>。

总之，合并多系统疾病患者的肝移植治疗需要更加精准的个性化治疗方案，包括术前综合评估、术中微创技术的应用以及术后多学科团队的长效干预，以最大化提高患者的生存率与生活质量。

## 5 小结与展望

肝移植领域在 2024 年迎来技术革新与临床实践的双重突破。机械灌注技术通过低温与常温策略的应用，不仅修复边缘供肝，还实现器官功能的动态评估，为延长保存时间、减少 IRI 提供核心支持。SLT 结合新型灌注技术，推动“一肝两用”的高效利用，但其技术复杂性仍限制其在资源匮乏地区的普及。异种移植虽在基因修饰猪肝脏中展现潜力，但跨物种排斥反应与伦理争议仍需多学科协作攻关。HCC 肝移植治疗中，ICI 与靶向药物联合的新辅助方案显著改善超标准患者预后，而基于生物标志物的复发预测为个体化干预奠定基础。围手术期管理方面，个体化免疫抑制方案与人工肝技术的整合，有效降低排斥反应与器官损伤风险。特殊人群如儿童、高龄及多系统疾病患者的精准管理策略，结合微创技术、多学科协作及新型麻醉干预，显著提升生存率与生活质量。未来，进一步优化供者修复技术、开发免疫耐受诱导方案、推动异种移植临床转化以及基于人工智能的并发症预测系统，将是肝移植领域突破瓶颈的关键方向。

### 参考文献:

- [1] DE GOEIJ F H C, DE MEIJER V, MERGENTAL H, et al. Challenges with the implementation of machine perfusion in clinical liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(6): 1296-1307. DOI: 10.1097/tp.0000000000004872.
- [2] PANAYOTOVA G G, LUNSFORD K E, QUILLIN R C, et al. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: a randomized, open-label, clinical trial[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5): 1033-1047. DOI: 10.1097/hep.0000000000000715.
- [3] BRÜGGENWIRTH I M A, LANTINGA V A, LASCARIS B, et al. Prolonged hypothermic machine perfusion enables daytime liver transplantation - an IDEAL stage 2 prospective clinical trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 68: 102411. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102411.
- [4] ASPORD C, JÍLKOVÁ Z M, BONADONA A, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion and static cold storage drive distinct immunomodulation during liver transplantation: a pilot study[J]. *Transplantation*, 2025, 109(4): 658-670. DOI: 10.1097/TP.0000000000005274.
- [5] DINGFELDER J, KOLLMANN D, RAUTER L, et al. Validation of mitochondrial FMN as a predictor for early allograft dysfunction and patient survival measured during hypothermic oxygenated perfusion[J]. *Liver Transpl*, 2025, 31(4): 476-488. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000512.
- [6] WEHRLE C J, JIAO C, SUN K, et al. Machine perfusion in liver transplantation: recent advances and coming challenges[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2024, 29(4): 228-238. DOI: 10.1097/mot.0000000000001150.
- [7] WANG S, LIN X, TANG Y, et al. Ischemia-free liver transplantation improves the prognosis of recipients using functionally marginal liver grafts[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(3): 421-435. DOI: 10.3350/cmh.2024.0139.
- [8] WEHRLE C J, ZHANG M, KHALIL M, et al. Impact of back-to-base normothermic machine perfusion on complications and costs: a multicenter, real-world risk-matched analysis[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(2): 300-310. DOI: 10.1097/sla.0000000000006291.
- [9] BROERE R, LUIJMES S H, DE JONGE J, et al. Graft repair during machine perfusion: a current overview of strategies[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2024, 29(4): 248-254. DOI: 10.1097/mot.0000000000001151.
- [10] DE VILLE DE GOYET J, DI FRANCESCO F, CINTORINO D, et al. Revisiting the forgotten “full-right full-left” liver division: simplified technique and new strategical considerations for clinical implementation in Italy[J]. *Pediatr Transplant*, 2024, 28(1): e14655. DOI: 10.1111/ptr.14655.
- [11] CILLO U, LAUTERIO A, FURLANETTO A, et al. Full-left/full-right liver splitting with middle hepatic vein and caval partition during dual hypothermic oxygenated machine perfusion[J]. *Transplantation*, 2024, 108(6): 1417-1421. DOI: 10.1097/tp.0000000000005039.
- [12] KRENDL F J, CARDINI B, LAIMER G, et al. Normothermic liver machine perfusion and successful transplantation of split liver grafts: from proof of concept to clinical implementation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(6): 1410-1416. DOI: 10.1097/tp.0000000000004997.
- [13] 杨卿, 易述红, 傅斌生, 等. 劈离式肝移植 203 例临床应用[J]. *中华外科杂志*, 2024, 62(4): 324-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231225-00297.
- [13] YANG Q, YI S H, FU B S, et al. Clinical application of split liver transplantation in 203 cases[J]. *Chin J Surg*, 2024, 62(4): 324-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231225-00297.
- [14] FENG X, YI S, YANG Y. Split liver transplantation in China: past, present, and future[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2024, 137(23): 2773-2775. DOI: 10.1097/cm9.0000000000003361.
- [15] KIM J Y. Addressing glycan and hematological barriers in pig-to-nonhuman primate liver xenotransplantation: challenges and future directions[J]. *Clin Transplant Res*, 2025, 31(9): 12-23. DOI: 10.4285/ctr.24.0044.
- [16] RAMÍREZ P, MUÑOZ A. Liver xenotransplantation: time to make the leap to the clinic[J]. *Cir Esp*, 2024,

- 102(10): 513-514. DOI: 10.1016/j.cireng.2023.11.017.
- [17] ASLAN DOGAN B, OZDEN G, DOLU S, et al. Evaluation of knowledge, attitude, and awareness of liver transplant patients toward xenotransplantation[J]. *Xenotransplantation*, 2024, 31(1): e12844. DOI: 10.1111/xen.12844.
- [18] YL M K, PATIL N S, MOHAPATRA N, et al. Temporary portocaval shunt provides superior intraoperative hemodynamics and reduces blood loss and duration of surgery in live donor liver transplantation: a randomized control trial[J]. *Ann Surg*, 2024, 279(6): 932-944. DOI: 10.1097/sla.0000000000006200.
- [19] RAPTIS D A, VASHIST Y K, KULKARNI R, et al. Outcomes of adult right graft living donor liver transplantation utilizing the robotic platform-integrated real-time indocyanine green fluorescence cholangiography compared to the open approach[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(5): 870-878. DOI: 10.1097/sla.0000000000006477.
- [20] JO H S, KIM D S, CHO J Y, et al. Comparison of clinical outcomes using left and right liver grafts in adult-to-adult living-donor liver transplantation: a retrospective cohort study using the Korean organ transplantation registry[J]. *Transplantation*, 2025, 109(1): e45-e53. DOI: 10.1097/TP.0000000000005200.
- [21] IVANICS T, CLAASEN M P A W, SAMSTEIN B, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma within and outside traditional selection criteria: a multicentric North American experience[J]. *Ann Surg*, 2024, 279(1): 104-111. DOI: 10.1097/sla.0000000000006049.
- [22] GUO Z, LIU Y, LING Q, et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(10): 1837-1856. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.04.007.
- [23] LV Z, XIANG X, YONG J K, et al. Pembrolizumab in combination with LEnvatinib in participants with hepatocellular carcinoma before liver transplant as Neoadjuvant TherapY-PLENTY pilot study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(10): 6647-6657. DOI: 10.1097/js9.0000000000001813.
- [24] LEE V H, VARDHANABHUTI V, WONG T C, et al. Stereotactic body radiotherapy and liver transplant for liver cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(6): e2415998. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15998.
- [25] LI H, LU D, CHEN J, et al. Post-transplant hepatitis B virus reactivation impacts the prognosis of patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: a dual-centre retrospective cohort study in China[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(4): 2263-2274. DOI: 10.1097/js9.0000000000001141.
- [26] KIM D G, HWANG S, LEE K W, et al. Small graft size and hepatocellular carcinoma outcomes in living donor liver transplantation: a retrospective multicentric cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(8): 4859-4866. DOI: 10.1097/js9.0000000000001532.
- [27] LI J, ZHANG L, XING H, et al. The absence of intratumoral tertiary lymphoid structures is associated with a worse prognosis and mTOR signaling activation in hepatocellular carcinoma with liver transplantation: a multicenter retrospective study[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(21): e2309348. DOI: 10.1002/adv.202309348.
- [28] CHEN J, YANG Z, GAO F, et al. Influence of sex on outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study in China[J]. *Cancer Biol Med*, 2024: 1-16. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0453.
- [29] IESARI S, NAVA F L, ZAIS I E, et al. Advancing immunosuppression in liver transplantation: a narrative review[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2024, 23(5): 441-448. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.03.001.
- [30] DONG C, SONG Z, SUN C, et al. Basiliximab induction and postoperative steroid-free immunosuppression with tacrolimus in pediatric liver transplantation: a randomized clinical trial[J]. *Transplantation*, 2024, 108(8): 1769-1775. DOI: 10.1097/tp.0000000000004951.
- [31] CHICHELNITSKIY E, GOLDSCHMIDT I, RUHL L, et al. Plasma immune signatures can predict rejection-free survival in the first year after pediatric liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 862-871. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.032.
- [32] WANG B, ZHOU A, WU Y, et al. Establishment and validation of a predictive model of immune tolerance after pediatric liver transplantation: a multicenter cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5615-5626. DOI: 10.1097/js9.0000000000001671.
- [33] KIM D S, YOON Y I, KIM B K, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines on liver transplantation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2): 299-383. DOI: 10.1007/s12072-023-10629-3.
- [34] 黄玥, 彭虹, 罗新华. 组合型人工肝的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 233-238. DOI: 10.12449/JCH240203.
- HUANG Y, PENG H, LUO X H. Research advances in combined artificial liver[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 233-238. DOI: 10.12449/JCH240203.
- [35] SHINDE A S, KAPOOR D. Infections after liver transplant-timeline, management and prevention[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2024, 14(3): 101316. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.101316.
- [36] LIN J, LI Y, FANG T, et al. Substantial decline of organ preservation fluid contamination following adoption of ischemia-free liver transplantation: a post-hoc analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2855-2864. DOI: 10.1097/js9.0000000000001163.
- [37] HOU T Y, KOMOROWSKI A L, LIN T S, et al. The outcomes and biliary complications of a staged biliary reconstruction in living donor liver transplantation: a propensity score matched analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(7): 928-937. DOI: 10.1016/j.hpb.2024.03.1160.
- [38] AMJAD W, HAMAAD RAHMAN S, SCHIANO T D, et al. Epidemiology and management of infections in liver transplant recipients[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2024, 25(4): 272-290. DOI: 10.1089/sur.2023.346.
- [39] KIM J, HONG S K, KIM J Y, et al. Impact of preformed donor-specific antibodies in comparison to ABO incompatibility in living donor liver transplantation: a propensity score-matched analysis[J]. *Transplantation*,

- 2024, 108(9): e229-e238. DOI: 10.1097/TP.00000000000005019.
- [40] XIONG Z, YANG Z, WANG Q, et al. Global research hotspots and trends of acute rejection after liver transplantation from 1988 to 2022: a bibliometric analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1357468. DOI: 10.3389/fphar.2024.1357468.
- [41] LI W, BOKKERS R P H, DIERCKX R A J O, et al. Treatment strategies for hepatic artery complications after pediatric liver transplantation: a systematic review[J]. *Liver Transpl*, 2024, 30(2): 160-169. DOI: 10.1097/lvt.0000000000000257.
- [42] LI W, VAN DER DOEF H P J, WILDHABER B E, et al. Incidence, management and outcomes in hepatic artery complications after paediatric liver transplantation: protocol of the retrospective, international, multicentre HEPATIC Registry[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(6): e081933. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-081933.
- [43] ZHAO N B, CHEN Y, XIA R, et al. Prognostic value of ultrasound in early arterial complications post liver transplant[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(1): 13-20. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i1.13.
- [44] KWON H M, KANG S J, HAN S B, et al. Effect of dexmedetomidine on the incidence of postoperative acute kidney injury in living donor liver transplantation recipients: a randomized controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(7): 4161-4169. DOI: 10.1097/js9.00000000000001331.
- [45] YANG L, ZHU L, QI B, et al. Dexmedetomidine use during orthotopic liver transplantation surgery on early allograft dysfunction: a randomized controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5518-5526. DOI: 10.1097/js9.0000000000001669.
- [46] OH S Y, WOO H Y, LIM L, et al. Comparison of postoperative ascites replacement strategies on time to first flatus after living donor liver transplantation: albumin vs. lactated Ringer's solution[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(1): e15231. DOI: 10.1111/ctr.15231.
- [47] WEINBERG E M, WONG F, VARGAS H E, et al. Decreased need for RRT in liver transplant recipients after pretransplant treatment of hepatorenal syndrome-type 1 with terlipressin[J]. *Liver Transpl*, 2024, 30(4): 347-355. DOI: 10.1097/lvt.0000000000000277.
- [48] LIMA C, SANTOS FERREIRA G, VATTIMO M F F, et al. Comprehensive biomarker assessment for predicting severe acute kidney injury and need of kidney replacement therapy in liver transplantation patients[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2402076. DOI: 10.1080/0886022x.2024.2402076.
- [49] 夏强, 封明轩. 中国儿童肝移植的现状与挑战[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240108-00013.
- XIA Q, FENG M X. The current status and challenges of pediatric liver transplantation in China[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240108-00013.
- [50] GU G X, PAN S T, FAN Y C, et al. Development and validation of a nomogram to predict allograft survival after pediatric liver transplantation[J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(3): 239-249. DOI: 10.1007/s12519-023-00766-y.
- [51] CHANAN E L, WAGENER G, WHITLOCK E L, et al. Perioperative considerations in older kidney and liver transplant recipients: a review[J]. *Transplantation*, 2024, 108(11): e346-e356. DOI: 10.1097/TP.00000000000005000.
- [52] LIM J, KIM S E, JO A J, et al. Effect of diabetes on mortality and liver transplantation in alcoholic liver cirrhotic patients with acute decompensation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(5): 1579-1588. DOI: 10.1007/s12072-024-10710-5.
- [53] INNANEN T, SALLINEN V, HELANTERÄ I, et al. Risk and prediction of kidney failure early after liver transplantation[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2024, 59(4): 461-468. DOI: 10.1080/00365521.2023.2291992.
- [54] LIU W, DU M, ZHANG M, et al. Impact of propofol versus desflurane anesthesia on postoperative hepatic and renal functions in infants with living-related liver transplantation: a randomized controlled trial[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 397. DOI: 10.1186/s12916-024-03622-6.

(收稿日期: 2025-02-26)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)