

肝移植缺血-再灌注损伤的防治策略与未来展望

李巍 安源 关连越

【摘要】 供肝在获取、保存及移植过程中不可避免地会出现缺血-再灌注损伤（IRI），直接影响到肝移植的结果，是导致移植肝术后早期移植物功能障碍以及急、慢性移植物排斥反应的主要原因，也是影响边缘供肝使用而加重供体短缺的主要危险因素。随着生物医学技术的快速发展，在供肝预处理、保存与灌注技术和药物治疗等方面不断改进，尤其在机械灌注技术、无缺血肝移植技术、抗氧化、抗凋亡及抗炎治疗等方面取得了显著进展与突破，显著减轻或避免了供肝 IRI，显著延长了供肝在体外的保存时间，减少了肝移植术后一系列严重并发症，同时也显著提高了边缘供肝的利用率。本文讨论了与肝脏 IRI 相关的机制和肝脏保存方法等进展，并探讨了有效器官保存和优化的现存问题、前沿探索和未来挑战。

【关键词】 肝移植；肝缺血-再灌注损伤；器官保存；机械灌注；靶向药；早期移植物功能障碍；扩大标准供者；活性氧簇

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0004-09

Strategies and future prospects for the prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury in liver graft Li Wei, An Yuan, Guan Lianyue. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China

Corresponding author: Li Wei, Email: weili888@jlu.edu.cn

【Abstract】 Ischemia-reperfusion injury (IRI) of the donor liver is inevitable during procurement, preservation and transplantation, directly affecting the outcome of liver transplantation. It is the main cause of early allograft dysfunction and acute/chronic graft rejection after liver transplantation. It is also the main risk factor that affects the use of marginal grafts and exacerbates donor shortage. With the rapid development of biomedical technology, continuous improvements have been made in donor liver preconditioning, preservation perfusion techniques, and pharmacological treatments. Particularly significant progress and breakthroughs have been achieved in the areas of machine perfusion technology, ischaemia-free liver transplantation, anti-oxidation, anti-apoptosis and anti-inflammatory treatments. These advances have significantly reduced or prevented IRI in donor livers, extended the preservation time of donor livers *ex vivo*, reduced a series of severe complications after liver transplantation, and also significantly increased the utilization rate of marginal donor livers. This article discusses the progress in mechanisms related to liver IRI and liver preservation methods, and explores existing issues, cutting-edge explorations, and future challenges in effective organ preservation and optimization.

【Key words】 Liver graft; Liver ischemia-reperfusion injury; Organ preservation; Machine perfusion; Targeted drug; Early allograft dysfunction; Expanded criteria donor; Reactive oxygen species

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025217

基金项目：国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目（U20A20360）；吉林省卫生科研人才专项（2022SCZ06）；吉林省科技厅国际科技合作项目（20220402075GH）

通信作者单位：130033 长春，吉林大学中日联谊医院肝胆胰外科 吉林省肝胆胰肿瘤精准诊治工程实验室

通信作者：李巍（ORCID 0000-0001-7917-7666），Email: weili888@jlu.edu.cn



作者简介: 李巍, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 吉林大学中日联谊医院肝胆胰外科、吉林省肝胆胰肿瘤精准诊治工程实验室主任, 吉林省高层次创新创业及拔尖创新人才。兼任中国研究型医院学会消化外科专委会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤代谢专委会常委、中国免疫学会女科学家工作委员会委员、中国肝癌精准治疗联盟专家委员会常委、世界内镜医师协会消化外科联盟理事会吉林副理事长、中国医疗保健国际交流促进会微创诊疗学分会常委、国际实验显微外科学会理事、国际器官移植学会委员、美国器官移植学会委员。主持完成国家自然科学基金 3 项、省部级课题 10 余项, 获省科技二等奖 3 项, 发表 SCI 论文 100 余篇。兼任 *World Journal of Gastrointestinal Surgery*、《器官移植》《临床肝胆病杂志》《肝胆胰外科杂志》等杂志编委。

肝移植是治疗终末期肝病和肝癌的最有效手段, 已成为一种普遍开展的常规手术技术。但供者短缺仍是目前移植领域面临的巨大挑战。肝脏缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是导致移植肝早期移植物功能障碍 (early allograft dysfunction, EAD) 的主要原因, 尤其是对于扩大标准供者 (expanded criteria donor, ECD), 包括来自心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 的肝脏、老年供肝, 还有日益增多的脂肪肝供者等。此外, 肝脏 IRI 导致的系列炎症反应在移植后与诸多不良临床结果相关, 比如急、慢性排斥反应、癌症复发和肝纤维化等^[1-2]。因此, 有效地防控肝移植物 IRI, 对于提高 ECD 边缘供肝的利用率、缓解供者短缺、减少术后肝移植物并发症的风险与移植物功能障碍至关重要。

肝脏 IRI 是涉及热缺血、冷缺血和再灌注共同介导的肝细胞损伤的一系列病理生理过程, 其发生机制较为复杂。防治措施包括术前、术中、术后全身用药和在保存液中加入有效成分等局部措施、动态机械灌注 (machine perfusion, MP)、新型靶向药物的应用及基因治疗等^[3-4]。随着生物医学技术的快速发展, 虽然在供肝预处理、器官保存和灌注技术等方面不断改进, 但仍无有效的防控药物。本文就当前倍受关注的关于肝移植物 IRI 的预防和治疗策略进展、现存问题、前沿探索与未来方向等展开重点论述。

1 肝脏 IRI 的分子机制

肝脏 IRI 是一种由先天免疫反应介导的局部促炎反应, 其过程包括缺血性细胞损伤和再灌注后免疫激活导致的炎症反应两个阶段, 以及热缺血损伤和冷缺血损伤两种形式^[5]。其发生机制是一个非常复杂的病理生理过程, 主要表现为缺氧和无氧炎症导致的氧化应激、活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 释

放、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 耗竭、线粒体损伤、微循环和细胞代谢障碍、免疫细胞浸润及炎症因子释放等一系列级联反应, 最终导致肝细胞凋亡组织坏死^[3,5-6]。

供肝 IRI 的发生表现为一个双相过程, 初始缺血阶段始于生命支持撤除导致的肝脏血流突然停止以及紧接着保存过程所面临的缺血缺氧。在缺血阶段, 由于 ATP 消耗和代谢紊乱诱导 ROS 产生, 且 ATP 依赖性离子通道的失效导致有害的代谢物和离子积聚, 包括乳酸生成、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 离子失衡和 pH 值降低, 最终引发肝细胞损伤。长时间缺血缺氧进一步激活蛋白酶并启动细胞凋亡级联反应^[7]。缺氧期间的一个关键方面是三羧酸循环代谢物的积累, 特别是琥珀酸盐, 它在重新引入氧气时会立即释放 ROS 而加重细胞损伤^[6,8]。

肝移植后再灌注阶段, 当肝脏血流、氧气水平和 pH 值恢复时, 一系列促炎细胞因子和 ROS 等有害物质释放, 激活先天免疫反应引发无菌炎症级联反应, 这些会放大缺血期间引发的细胞损伤, 加速细胞退化和肝功能下降^[6,9]。对于来自 ECD 的边缘供肝, 这种再灌注损伤程度会进一步加剧。线粒体在能量和葡萄糖代谢以及多种信号通路的调节中发挥关键作用, 由供氧中断引起的组织 IRI 严重损害线粒体能量的产生, 严重时会导致器官功能障碍或衰竭^[10-11]。

参与调控肝移植供者 IRI 的细胞和分子包括肝窦内皮细胞、肝细胞、枯否细胞、中性粒细胞、树突状细胞、T 细胞、自然杀伤细胞和血小板等, 通过激活多种 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) (TLR4、TLR9) 信号传导和炎症小体等模式识别分子、ROS、自噬和缺氧诱导因子等网络分子通路相互作用。肝脏中不同亚群的 T 细胞通过正、负刺激途径参与 IRI 引发的先天免疫反应。这些细胞和分子事件与 IRI 构成了影响肝移植效果的危险因素。因此, 加深了解影响肝脏

IRI 的因素与临床风险之间的关系以及细胞和分子调控机制,将有助于改善肝移植 IRI 的预防和治疗^[5,8,12]。

2 当前临床防治策略

影响肝移植活性的关键是预防和减轻肝脏 IRI,DCD 供肝主要经历 3 个阶段的缺血损伤:(1)撤除生命支持后至肝脏灌注阶段的热缺血损伤;(2)肝脏在移植前在体外保存阶段的缺血缺氧损伤;(3)肝移植过程中所经历的热缺血和再灌注损伤。当前对于第 1、3 阶段的热缺血损伤的预防主要采取一些基础医疗干预措施,包括抗凝、血管扩张药、激素以及营养支持等,尚无更有效的治疗药物。第 2 阶段即供肝在体外保存阶段的缺氧缺血损伤的防治是肝移植领域的关键决定因素,对移植后的结局存在较大影响。由于此阶段持续时间较长、受影响因素较多、可干预空间较大,并涉及到对供者器官质量的二次评估,是目前研究的重点。肝移植物的保存方法正在从传统的静态冷保存(static cold storage, SCS)向动态 MP 转变,MP 有效减轻了肝移植 IRI,大幅降低了肝移植弃用率,显著延长了肝移植保存时间,同时提高了 ECD 边缘供肝的利用率^[4,13]。

2.1 静态冷保存

SCS 是最早采用的最传统的器官保存方法,至今仍然是临床最常用的保存方法,有金标准之称^[4]。SCS 指将肝脏浸泡在 0~4 °C 的威斯康星大学保存液或组氨酸-色氨酸-酮戊二酸保存液中,保存时间可达 12 h。SCS 因操作简单、运输便捷而被广泛采用。但 SCS 方法保存时间有限,在 0~4 °C 的环境下,肝细胞仍然会有代谢活动,随着时间的推移,肝细胞缺氧损伤逐渐加重,不可避免地会导致 IRI 和相关并发症。过长的保存时间会导致部分边缘供肝的活力严重受损而被废弃。

2.2 动态机械灌注保存

MP 是一种通过机械动态循环灌注的保存技术,具有双效机制:(1)持续清除乳酸盐等代谢废物;(2)提供葡萄糖等细胞代谢底物。当前应用的 MP 技术大致分为 4 种,它们的应用时间、温度设置、灌注液成分和所用灌注装置类型方面各具特点,包括原位常温局部灌注(normothermic regional perfusion, NRP)、体外常温机械灌注(normothermic machine perfusion, NMP)、低温氧合机械灌注(hypothermic oxygenated machine perfusion, HOMP)/

经门静脉低温氧合机械灌注(hypothermic oxygenated machine perfusion via portal vein, HOPE)以及 HOPE 序贯 NMP(HOPE-NMP)。该技术突破传统 SCS 的被动扩散限制,可使肝脏保存时间延长至 12 h 以上,将 EAD 发生率从 31% 降至 18%,使边缘供肝利用率提升 27%,供肝的弃用率和移植损伤程度降低 50%,平均保存时间延长 54%,并可降低胆道并发症发生率,缩减术后住院时间,降低肝癌肝移植术后复发率等。目前,MP 被认为是器官保存特别有前景的创新方法,正受到移植界专家学者的广泛关注并成为许多临床研究的主题^[9,13,15-20]。

2.2.1 原位常温局部灌注 原位 NRP 最初是西班牙医师在意外心脏骤停的情况下率先采用的,此方法在心肺复苏进行的情况下同时进行,通过股血管插管进行体外膜肺氧合^[21]。这项开创性的技术随后被扩展到 DCD 捐献者。NRP 的核心原则是减少供者器官在热缺血期间造成的缺血性损伤。另一个优点是在 NRP 灌注过程中可进行一系列生化检测,包括乳酸水平、转氨酶活性和 pH 值,以便对肝脏 IRI 程度进行早期评估。

多项综合研究报道了 NRP 的优越结果,特别是在 DCD 肝移植的情况下,在欧美许多国家已将 NRP 作为 DCD 捐献者的标准治疗^[17,21-22]。NRP 方法代表了器官保存技术的重大进步,提高了移植效果并最大限度地减少了肝移植术后并发症的发生,如胆道并发症^[23-24]。

2.2.2 体外常温机械灌注 与传统的 SCS 技术不同,体外 NMP 是指在 37 °C 的生理条件下采用血液或含氧“代血液”持续灌注,为肝脏提供氧气和必需营养物质来保持正常生理代谢,以便直接向肝脏施用药物或细胞保护剂治疗,并能够实时监测其治疗效果和器官功能活性。NMP 使肝脏 IRI 程度显著降低,显著延长器官保存时间^[13]。据报道,人供肝在体外 NMP 条件下保存可长达 68 h 并被成功移植^[25]。类似地,Lau 等^[26]开发一种长期体外灌注模型,在 36 °C 的生理条件下使用基于红细胞灌注液对供肝进行灌注,肝脏保存可长达 165 h (7 d),应用此方法可以在移植前对器官进行促再生等治疗干预。

体外 NMP 对减少器官丢弃数量发挥了重要作用,能扩大 ECD 边缘器官的利用率。一项应用 NMP 方法使用废弃人类肝脏进行肝移植的前瞻性非随机 2 期临床试验结果显示,接受废弃肝移植物的受

者中约有 71% 其术后 90 d 生存率和移植物存活率均达到 100%^[27]。另一项 220 例肝移植的随机对照试验研究结果表明, NMP 保存可使肝移植物损伤程度和器官废弃率降低 50%, 平均保存时间可延长 54%^[13,28]。

近期美国一项纳入 300 例 DCD 供肝移植病例的多中心随机对照试验临床研究结果表明, 与 SCS 保存相比, NMP 肝脏保存显著降低了肝移植物 IRI 和 EAD 发生率, 增加了供肝利用率, 缺血性胆道并发症的发生率以及移植术后 6、12 个月的并发症发生率均显著降低^[16]。

基于 NMP 原理, 我国学者于 2019 年开创性地成功开展了无缺血肝移植技术^[29-30]。无缺血肝移植可以显著降低几乎所有与 IRI 相关的并发症, 使术后 1 年生存率升高 9.8%^[31]。与传统的肝移植 (SCS 保存) 相比, 无缺血肝移植显著延长 5 年肝移植物 (84.61% 比 56.92%) 及受者 (92.03% 比 77.12%) 的存活率 (排除肝癌原因导致的死亡), 术后并发症发生率包括肝癌复发率也显著降低, 供肝弃用率显著低于传统 SCS (5.26% 比 30.00%)^[29,32]。此相关成果被国际移植协会评价为“移植外科发展史上的里程碑”。截至 2024 年, 该技术已形成包含《肝脏体外机械灌注临床应用指南》的完整操作规范体系。

2.2.3 低温氧合机械灌注/低温经门静脉氧合机械灌注

HOMP 或 HOPE 是指用冷却的含氧器官保存液对供者进行灌注, 灌注液类似于 SCS 保存液。与 NMP 相比, HOMP/HOPE 技术成本更低, 耗时更少。HOMP/HOPE 通过减少肝细胞损伤及枯否细胞和内皮细胞活化来减轻肝脏 IRI, 显著改善边缘供肝 IRI, 对 DCD 捐献者给予 HOMP 治疗可使胆道免受损伤^[33-35], 胆管管腔纤维化狭窄的并发症发生率较 SCS 保存的肝脏显著降低^[4]。

HOMP 的成功取决于有氧代谢的恢复。在缺血期间, 线粒体内普遍存在缺氧, 导致能量消耗和有毒代谢物的积累, 常温下重新引入氧气会导致 ROS 的产生而加重 IRI, 而在低温条件下重新引入氧气会激活线粒体和整个器官内的各种保护途径^[34]。在寒冷的含氧环境中, 线粒体中的有氧代谢迅速恢复, 不仅降低了琥珀酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸等有害代谢物的水平, 而且在短短 2 h 内重建了 ATP 水平。因此, HOMP 可以显著减轻各种器官的 IRI 程度、减少炎症反应和移植后并发症发生率^[36-38]。

近期, HOMP 等灌注策略在临床实践中取得了

重大进展, 特别是 HOPE 或门静脉和肝动脉双灌注技术。这些方法有效性的关键在于在灌注过程中为灌注液充氧, 防止线粒体和细胞核损伤、枯否细胞和内皮细胞活化等, 在缓解肝脏 IRI 方面显示出较好的前景^[39]。

2.2.4 HOPE-NMP HOPE-NMP 是最近开发的一种方法即 HOPE 序贯 NMP 控氧复温, 该方法可诱导协同保护效应, 以减弱 IRI 级联反应^[40]。在一项针对 54 例接受门静脉和肝动脉双灌注-NMP 的废弃/高危肝移植的前瞻性观察性队列研究中, 在 NMP 期间进行功能评估后有 34 个肝脏符合标准并被移植, 挽救率高达 63%, 且肝移植物和受者术后 1 年存活率分别为 94% 和 100%^[40]。因此, 采用控氧复温策略作为一种治疗方法其临床意义重大, 可以挽救很多初始评估被弃用的供肝, 或可用于过长时间 SCS 的供肝功能补救修复等。

3 药物干预

药物治疗是减轻肝移植后 IRI 的必要干预措施, 已成为器官保存的重要组成部分。这些干预措施包括抗氧化药、代谢调节、炎症反应阻断、血管舒张和灌注调节等。鉴于肝脏 IRI 涉及多个靶点和机制, 治疗方法也存在多样性。目前已知在防控 IRI 方面存在多种有作用的潜在天然和合成药物, 部分已应用于临床, 但尚无明确有效的治疗肝脏 IRI 的综合疗法。

3.1 钙通道阻滞药

研究表明, 使用氨氯地平等钙通道阻断剂预处理可以通过恢复细胞环境的平衡和预防线粒体紊乱来降低肝脏 IRI 的可能性^[41]。

3.2 激素

糖皮质激素已被应用于缓解急性炎症反应和减轻肝脏 IRI 的治疗, 并被作为 MP 灌注液的一种成分, 特别是在延长灌注期间, 以促进移植物存活^[42]。甲状腺激素在细胞内钙稳态和线粒体功能中发挥重要作用。有大量证据表明, 脑死亡后血清三碘甲状腺原氨酸水平急剧下降, 会引起血流动力学不稳定, 代谢从有氧转向无氧。给予脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供者三碘甲状腺原氨酸后, 磷酸肌酸和磷酸腺苷水平恢复正常, 乳酸水平降低, 糖原水平升高^[43]。三碘甲状腺原氨酸/四碘甲状腺原氨酸治疗能增加可移植器官数量, 而对移植后的移植物存活率无任何负面影响^[44]。

3.3 抗氧化剂

越来越多的研究表明抗氧化剂有助于肝脏 IRI 的防控, 包括褪黑素、泛醌、N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 等。据报道, 褪黑素在缓解肝脏 IRI 方面具有巨大潜力, 已被用作器官保存液的添加剂^[45]。其作用机制包括上调关键抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶, 从而增强细胞防御。此外, 褪黑素已被证明能抑制小鼠肝脏 IRI 模型中的关键炎症反应, 如 TLR4、核因子- κ B、NOD 样受体蛋白 3 等, 减轻 IRI 炎症反应^[46]。铁蛋白具有固有的抗氧化特性, 有助于减少 IRI 导致的细胞凋亡, 对预防 IRI 有一定效果^[47-48]。泛醌, 也称为辅酶 Q10, 在天然抗氧化药领域, 作为呼吸链的一个组成部分起着关键作用^[49-50]。线粒体靶向抗氧化剂, 如米托醌、线粒体抗氧化酶 IDH2、成纤维细胞生长因子 2、丝裂原保护剂 SS-31 和 Bax 抑制剂-1 等已被证明可以减缓线粒体的氧化应激损伤, 抑制 ROS 产生、激活细胞能量, 从而保护器官功能并缓解 IRI^[50]。此外, 谷胱甘肽前体 NAC 目前被用作器官保存液中的添加剂, 通过添加 NAC 补充谷胱甘肽储备, 增强细胞稳态, 促进组织细胞的存活并降低移植功能障碍的可能性^[51]。

3.4 聚乙二醇

聚乙二醇已被证明具有保护细胞结构的能力, 特别是细胞骨架和线粒体。它还具有抗氧化特性, 通过抑制细胞反应防止水肿引起的膜稳定性失衡。聚乙二醇 35 能够增强一氧化氮的产生, 通过调节血管舒张和改善移植体内微循环而减少组织器官的再灌注损伤, 对脂肪肝尤为有效^[52-53]。聚乙二醇加入到器官保存液中具有更高的抗氧化能力, 对静态或动态保存均较为适用^[54-56]。

4 现存问题与挑战

综上所述, 动态 MP 技术的应用对肝脏 IRI 起到较好的保护作用, 显著延长了供肝在体外的保存时间, 增加了 ECD 边缘供肝及废弃肝脏的利用率, 但仍存在诸多问题和挑战有待解决和明确。

NRP 技术仍然受限于尚未解决的伦理和资源问题, 除了维持器官在生理条件下具有的优势, 其在 ECD 器官长期保存或治疗中的潜力尚未得到挖掘。未来如何发挥 NRP 等新技术的作用 (单独或与 MP 结合应用), 以降低器官丢弃率、扩大 ECD 边缘供

肝的利用范围有待进一步探讨。此外, 由于灌注涉及多个器官, 明确不同器官或细胞类型的特定生物标志物是有必要的, 以便对器官活性做出精准的评估和判断, 目前这方面的研究仍颇具挑战性。

对于不同类型的体外 MP 技术 (NMP、HOMP 或 HOPE-NMP), 灌注参数及监测指标 (血清乳酸和肝转氨酶) 缺乏统一的标准, 葡萄糖代谢、pH 值正常化和胆汁分泌是否能对肝移植前后肝脏活性做出最佳的客观评估, 这些均有必要进一步探讨达成标准化共识。针对不同的器官供者选择哪种 MP 类型更合适, MP 能否改变供肝驻留免疫细胞和内环境而改变肝脏局部免疫耐受的先天属性有待更深入的研究。此外, MP 成本高不便于转运、普及率不高, 未来对设备便携性的改进有较大的研究空间和临床需求^[25,57]。

在药物防控 IRI 方面的主要挑战是确定最为有效的药物、适当的剂量和最佳组合的综合应用。更全面地解析肝脏 IRI 的分子机制将有助于识别新的生物标志物和发现新的治疗靶点, 反向指导 IRI 的防治和新药研发, 制定旨在提高肝移植效果的创新策略。

器官移植的适应证在不断扩大, 而肥胖率的增高和老龄化人口的增长, 使得 DCD 供肝的丢弃率显著增加, 突显了移植中供者器官紧缺的问题^[58]。因此, 加大对器官 IRI 保护技术的创新研究的投入, 扩大合格器官捐献者的选择标准, 以设法来挽救曾被认定不适合移植的器官是未来几年移植领域面临的重大课题之一。

防止肝移植术后肝癌复发的问题也是当前面临的严峻挑战。由于 IRI 和肝癌复发之间的机制联系, 动态 MP 肝脏保存方法可能是减少肝癌复发的存在前景的策略。临床研究表明, DBD 后未灌注供者的肿瘤复发率 (25.7%) 是 DCD 后 HOPE 治疗肿瘤复发率 (5.7%) 的 4 倍。HOPE 治疗的 DCD 供肝肝癌受者的 5 年无瘤生存率为 92%, 而未灌注、DBD 或 DCD 供肝肝癌受者的 5 年无瘤生存率分别为 73%、82.7% 和 81.2%。这些结果表明, MP 对肝脏 IRI 的短期和长期影响均有治疗作用, 是非常有前景的 IRI 治疗策略^[59-60]。

5 前沿探索与未来方向

尽管近年来对肝移植 IRI 的防治取得一定进展, 但仍面临着多维度的挑战, 涉及器官保存和灌注技术、药物临床转化、个体化治疗及成本效益等方

面。在过去的十年,使用体外 MP 作为减少 ROS 的临床策略,出现了部分崭新的前景。通过药物处理或 MP 等策略使次优供者器官恢复活力并改善移植功能的新概念正在受到关注。

NMP 是一种新兴技术,为供者器官提供了比传统 SCS 更好的保存方法。使用 NMP 向器官持续供血有助于完全预防 IRI,并允许在移植前对供肝进行功能评估。无缺血肝移植是一种有前景的避免 IRI 的方法,势必对增加肝移植边缘供者的利用率大有帮助。因此,深耕器官组织工程技术创新,在 NMP 基础上,研制轻便或便于转运的离体灌注/保存系统未来前景可期^[32]。

多靶点互补的治疗策略势在必行。由于器官移植中的 IRI 是一种多因素参与的病理生理过程,研究设计针对 ROS、炎症因子和天然免疫等多种靶点互补的综合治疗策略非常重要。目前正在开发的潜在疗法包括在移植前后辅助使用抗氧化、促进组织/肝细胞再生的方法,甚至治疗性医用气体,如氢气、硫化氢、一氧化氮和一氧化碳。探索在 MP 过程中使用抗 IRI 治疗药物,如抗氧化生物酶、过氧化物歧化酶和过氧化氢酶等生物酶有效清除 ROS,以及新型纳米携氧剂的研发应用,能在低血流状态下维持组织供氧,减少无复流现象发生,保护器官免受 IRI^[28]。

研发新型纳米药物递送系统,将高效实现药物的抗氧化作用。最近曾勇教授团队发表了一项重要研究,报道了一种基于 ROS 响应性死亡受体 5 融合蛋白的新型纳米递送系统,能够在 ROS 增多的环境中释放响应性死亡受体 5 融合蛋白,特异性地靶向并阻断参与细胞凋亡的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,从而抑制过度凋亡和炎症反应,显著增强对心肌 IRI 的保护^[61],展现了纳米载药系统在 IRI 防治领域的良好应用前景。

基因治疗如抗凋亡蛋白 Bcl-2 和抗氧化基因的开发,ROS 响应型槲皮素递送系统应用于抗氧化应激和抗炎新药研发仍有较大空间^[62]。线粒体靶向抗氧化剂如米托醌,能穿过细胞膜直接作用于线粒体内膜,是细胞保护技术的新突破^[63]。此外,干细胞外泌体疗法已进入 3 期临床试验,其携带的微小 RNA-21 可调节凋亡相关蛋白表达^[64]。

器官工程与肝脏类器官技术的发展有望在肝脏再生、发病机制、药物筛选和转化研究等方面带来新思路和发展潜力,如 3D 打印血管支架实现精准定位释

放药物,脱细胞肝支架再细胞化^[65-66],应用基因修饰技术尝试敲除 TLR4 受体基因,可从根源上降低炎症反应强度。肝脏类器官可以通过部分替代受损肝组织作为功能单位,从而改善治疗效果。已有研究进一步证明了血管化肝脏类器官的移植效果,结果发现,从诱导多能干细胞衍生的血管化肝脏类器官在移植后 48 h 内就能形成血管结构,并能挽救药物诱导的肝损伤小鼠^[67]。越来越多的研究表明,肝脏类器官以其高度模拟人体器官结构和功能的能力,在药物开发和疾病研究中发挥着关键作用。它们不仅为研究复杂疾病提供了全新的视角,还为开发更安全有效的药物和治疗方法提供了有力支持。

此外,随着表观遗传、线粒体移植等新技术的发展,基于生物信息学、人工智能辅助系统、单细胞测序等新技术的开发应用,将有助于深入解析 IRI 机制中复杂的分子途径,更好地理解炎症反应和 IRI 阶段所涉及的潜在生物学机制,填补现有的知识空白,推动生物工程技术 and IRI 治疗新药的不断创新,未来有望实现从损伤修复到完全预防的跨越。

6 小结与展望

肝脏 IRI 是肝移植领域最重要的挑战之一,其严重程度直接影响移植功能和移植后结局,尤其是对 IRI 高度易感的 ECD 器官,有效预防或抑制肝脏 IRI 对于提高肝移植成功率、预防 EAD、提高边缘供者的利用率、改善受者生活质量和减轻医疗系统负担方面具有重要意义。

ROS 抑制剂等抗氧化、抗凋亡、抗炎药物在移植前后不同时期干预很大程度上对供肝损伤起到保护作用,改善了肝移植物的预后。肝脏灌注和保存技术不断改进,动态 MP 尤其是 NMP 和无缺血肝移植的创新应用,减轻或避免了供肝 IRI,显著延长了供肝在体外的保存时间,减少了肝移植术后一系列严重并发症,尤其是胆道并发症的发生率,值得在临床推广应用。动态 MP 也可以作为一种治疗手段,几天至几周的长期灌注有可能使部分边缘供肝的功能和质量得到恢复或改良,实现转化利用,期间可以促进对供肝质量进行更复杂的评估。这不仅可以增加可用于移植的器官数量,还可以提高肝移植物的质量。然而避免 IRI 的可用策略仍然缺乏金标准方法,IRI 防治需多模态策略,即器官预处理、机械灌注、靶向药物和细胞治疗等多种手段综合应用。

未来仍需进一步的研究来探索 IRI 诊断和治疗的新选择, 改善肝移植再灌注方式、加强 MP 保存方法、纳米靶向药物、抗炎和抗氧化生物酶等药物的综合应用、提高边缘供肝的利用率和防止移植后 EAD 等相关并发症的发生有重要意义。加强对细胞治疗、再生医学和组织工程等创新技术的研发投入极有可能在移植 IRI 防治领域发挥关键作用, 将为更多的肝移植受者带来希望。

参考文献:

- [1] ITO T, NAINI B V, MARKOVIC D, et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 614-625. DOI: 10.1111/ajt.16219.
- [2] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 肝移植术后急性移植抗宿主病诊疗中国专家共识(2024版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(7): 883-894. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240527-00265.
Branch of Organ Transplant of China Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease after liver transplantation(2024 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(7): 883-894. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240527-00265.
- [3] GEORGE J, LU Y, TSUCHISHIMA M, et al. Cellular and molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress and therapeutic approaches[J]. *Redox Biol.*, 2024, 75: 103258. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103258.
- [4] VAN RIJN R, SCHURINK I J, DE VRIES Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation—a randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1391-1401. DOI: 10.1056/nejmoa2031532.
- [5] LIU J, MAN K. Mechanistic insight and clinical implications of ischemia/reperfusion injury post liver transplantation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(6): 1463-1474. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.003.
- [6] LIU J, LUO R, ZHANG Y, et al. Current status and perspective on molecular targets and therapeutic intervention strategy in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(4): 585-619. DOI: 10.3350/cmh.2024.0222.
- [7] MACHADO I F, PALMEIRA C M, ROLO A P. Preservation of mitochondrial health in liver ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 948. DOI: 10.3390/biomedicines11030948.
- [8] DE OLIVEIRA T H C, GONÇALVES G K N. Liver ischemia reperfusion injury: mechanisms, cellular pathways, and therapeutic approaches[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 150: 114299. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114299.
- [9] SCHLEGEL A, MERGENTAL H, FONDEVILA C, et al. Machine perfusion of the liver and bioengineering[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(6): 1181-1198. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.009.
- [10] WANG L, FENG Z J, MA X, et al. Mitochondrial quality control in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17702. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17702.
- [11] MUKKALA A N, DAVID B A, AILENBERG M, et al. Mitochondrial transplantation: a novel therapy for liver ischemia/reperfusion injury[J]. *Ann Surg*, 2025, 281(6): 1032-1047. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006655.
- [12] HU Y, ZHAN F, WANG Y, et al. The Nij1/Dusp1 axis contributes to liver ischemia reperfusion injury by regulating macrophage activation and neutrophil infiltration[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(5): 1071-1084. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.008.
- [13] NASRALLA D, COUSSIOS C C, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation[J]. *Nature*, 2018, 557(7703): 50-56. DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9.
- [14] BELZER F O, SOUTHARD J H. Principles of solid-organ preservation by cold storage[J]. *Transplantation*, 1988, 45(4): 673-676. DOI: 10.1097/00007890-198804000-00001.
- [15] AINI A, LU Q, DONG J. Hypothermic oxygenated machine perfusion in non-transplant liver surgery: a pooled, comparative and quantitative study[J]. *Int J Surg*, 2025, DOI: 10.1097/JS9.0000000000002790 [Epub ahead of print].
- [16] MARKMANN J F, ABOULJOU D M S, GHOBRIAL R M, et al. Impact of portable normothermic blood-based machine perfusion on outcomes of liver transplant: the OCS liver protect randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(3): 189-198. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.6781.
- [17] TINGLE S J, DOBBINS J J, THOMPSON E R, et al. Machine perfusion in liver transplantation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9: CD014685. DOI: 10.1002/14651858.cd014685.pub2.
- [18] 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.
- [19] QUARESIMA S, MELANDRO F, GIOVANARDI F, et al. New insights in the setting of transplant oncology[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(3): 568. DOI: 10.3390/medicina59030568.
- [20] STAHL C C, AUFHAUSER D D Jr. Normothermic regional perfusion and liver transplant: expanding the donation after circulatory death donor pool[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2025, 30(4): 225-235. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001230.
- [21] HESSHEIMER A J, COLL E, TORRES F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 658-665. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.013.
- [22] GAURAV R, BUTLER A J, KOSMOLIAPTIS V, et al. Liver transplantation outcomes from controlled

- circulatory death donors: SCS vs in situ NRP vs ex situ NMP[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6): 1156-1164. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005428.
- [23] ONISCU G C, MEHEW J, BUTLER A J, et al. Improved organ utilization and better transplant outcomes with in situ normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death[J]. *Transplantation*, 2023, 107(2): 438-448. DOI: 10.1097/TP.0000000000004280.
- [24] WATSON C J E, GAURAV R, FEAR C, et al. Predicting early allograft function after normothermic machine perfusion[J]. *Transplantation*, 2022, 106(12): 2391-2398. DOI: 10.1097/tp.0000000000004263.
- [25] CLAVIEN P A, DUTKOWSKI P, MUELLER M, et al. Transplantation of a human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(11): 1610-1616. DOI: 10.1038/s41587-022-01354-7.
- [26] LAU N S, LY M, DENNIS C, et al. Long-term ex situ normothermic perfusion of human split livers for more than 1 week[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 4755. DOI: 10.1038/s41467-023-40154-8.
- [27] MERGENTAL H, LAING R W, KIRKHAM A J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2939. DOI: 10.1038/s41467-020-16251-3.
- [28] DERY K J, YAO S, CHENG B, et al. New therapeutic concepts against ischemia-reperfusion injury in organ transplantation[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(10): 1205-1224. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2240516.
- [29] GUO Z, ZHAO Q, HUANG S, et al. Ischaemia-free liver transplantation in humans: a first-in-human trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 16: 100260. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100260.
- [30] HE X, GUO Z, ZHAO Q, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: a proof of concept[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(3): 737-744. DOI: 10.1111/ajt.14583.
- [31] GUO Z, ZHAO Q, JIA Z, et al. A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 394-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.010.
- [32] JIA Z, ZHU J, ZHANG J, et al. Ischemia-free liver transplantation improves long-term outcomes in a 5-year follow-up study[J]. *JHEP Rep*, 2025, 7(7): 101393. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101393.
- [33] LIU L, XIAO F, SUN J, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles miR-122-5p promotes hepatic ischemia reperfusion injury by regulating Kupffer cell polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110060. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110060.
- [34] SCHLEGEL A, GRAF R, CLAVIEN P A, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 984-991. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.022.
- [35] LIU H, MAN K. New insights in mechanisms and therapeutics for short- and long-term impacts of hepatic ischemia reperfusion injury post liver transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8210. DOI: 10.3390/ijms22158210.
- [36] WYSS R K, CARMONA N M, ARNOLD M, et al. Hypothermic, oxygenated perfusion (HOPE) provides cardioprotection via succinate oxidation prior to normothermic perfusion in a rat model of donation after circulatory death (DCD)[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 1003-1011. DOI: 10.1111/ajt.16258.
- [37] JOCHMANS I, BRAT A, DAVIES L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1653-1662. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32411-9.
- [38] PATRONO D, CUSSA D, SCIANNAMEO V, et al. Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(5): 1382-1395. DOI: 10.1111/ajt.16996.
- [39] PARENTE A, FLORES CARVALHO M, SCHLEGEL A. Endothelial cells and mitochondria: two key players in liver transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10091. DOI: 10.3390/ijms241210091.
- [40] VAN LEEUWEN O B, BODEWES S B, LANTINGA V A, et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1658-1670. DOI: 10.1111/ajt.17022.
- [41] TROCHA M, SZELAG A. The role of calcium and calcium channel blocking drugs in damage to the liver preserved for transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2004, 9(3): 5-11.
- [42] LAU N S, LY M, DENNIS C, et al. Long-term normothermic perfusion of human livers for longer than 12 days[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(12): 2504-2510. DOI: 10.1111/aor.14372.
- [43] SALIM A, VASSILIU P, VELMAHOS G C, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors[J]. *Arch Surg*, 2001, 136(12): 1377-1380. DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1377.
- [44] NOVITZKY D, MI Z, SUN Q, et al. Thyroid hormone therapy in the management of 63, 593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis[J]. *Transplantation*, 2014, 98(10): 1119-1127. DOI: 10.1097/TP.0000000000000187.
- [45] COSKUN A, YEGEN C, ARBAK S, et al. Melatonin in preservation solutions prevents ischemic injury in rat kidneys[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0273921. DOI: 10.1371/journal.pone.0273921.
- [46] ESTEBAN-ZUBERO E, LÓPEZ-PINGARRÓN L, RAMÍREZ J M, et al. Melatonin preserves fluidity in cell and mitochondrial membranes against hepatic ischemia-reperfusion[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1940. DOI: 10.3390/biomedicines11071940.
- [47] NING X, TANG J, LI X, et al. Dexmedetomidine ameliorates hepatic ischemia reperfusion injury via modulating SIRT3 mediated mitochondrial quality control[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 5630. DOI: 10.1038/s41598-025-90069-1.

- [48] BEN MOSBAH I, MOUCHEL Y, PAJAUD J, et al. Pretreatment with mangafodipir improves liver graft tolerance to ischemia/reperfusion injury in rat[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50235. DOI: 10.1371/journal.pone.0050235.
- [49] SORBY-ADAMS A, PRIME T A, MILJKOVIC J L, et al. A model of mitochondrial superoxide production during ischaemia-reperfusion injury for therapeutic development and mechanistic understanding[J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103161. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103161.
- [50] CHEN Y, LI Z, ZHANG H, et al. Mitochondrial metabolism and targeted treatment strategies in ischemic-induced acute kidney injury[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 69. DOI: 10.1038/s41420-024-01843-5.
- [51] WANG C, CHEN K, XIA Y, et al. N-acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver via regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108855. DOI: 10.1371/journal.pone.0108855.
- [52] LOPEZ A, PANISELLO-ROSELLO A, CASTRO-BENITEZ C, et al. Glycocalyx preservation and NO production in fatty livers-the protective role of high molecular polyethylene glycol in cold ischemia injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2375. DOI: 10.3390/ijms19082375.
- [53] LANG J D Jr, SMITH A B, BRANDON A, et al. A randomized clinical trial testing the anti-inflammatory effects of preemptive inhaled nitric oxide in human liver transplantation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e86053. DOI: 10.1371/journal.pone.0086053.
- [54] DA SILVA R T, BARDALLO R G, FOLCH-PUY E, et al. IGL-2 as a unique solution for cold static preservation and machine perfusion in liver and mitochondrial protection[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(1): 73-76. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.10.008.
- [55] ASONG-FONTEM N, PANISELLO-ROSELLO A, SEBAGH M, et al. The role of IGL-2 preservation solution on rat livers during SCS and HOPE[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12615. DOI: 10.3390/ijms232012615.
- [56] PANISELLO ROSELLO A, TEIXEIRA DA SILVA R, CASTRO C, et al. Polyethylene glycol 35 as a perfusate additive for mitochondrial and glycocalyx protection in HOPE liver preservation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5703. DOI: 10.3390/ijms21165703.
- [57] ESHMUMINOV D, BECKER D, BAUTISTA BORREGO L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 189-198. DOI: 10.1038/s41587-019-0374-x.
- [58] NAIR A, HASHIMOTO K. Extended criteria donors in liver transplantation-from marginality to mainstream[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(5): 386-388. DOI: 10.21037/hbsn.2018.06.08.
- [59] MUELLER M, KALISVAART M, O'ROURKE J, et al. Hypothermic oxygenated liver perfusion (HOPE) prevents tumor recurrence in liver transplantation from donation after circulatory death[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(5): 759-765. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004258.
- [60] MATSUSHIMA H, ACEVEDO-MORENO L A, SASAKI K, et al. Does graft hemodynamics affect the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation?[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(8): e14004. DOI: 10.1111/ctr.14004.
- [61] LIANG X, ZHANG Y, WANG C, et al. ROS-responsive death receptor 5 fusion protein nano-delivery system enhances myocardial ischemia-reperfusion injury protection[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101899. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101899.
- [62] WANG H, DI W, GAO X, et al. Materials, syntheses and biomedical applications of nano-quercetin formulations: a comprehensive literature review[J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 8729-8764. DOI: 10.2147/IJN.S517079.
- [63] ALOTAIBI K, ARULKUMARAN N, DYSON A, et al. Therapeutic strategies to ameliorate mitochondrial oxidative stress in ischaemia-reperfusion injury: a narrative review[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2025, 139(3): 259-280. DOI: 10.1042/CS20242074.
- [64] WU D, MA W, WANG L, et al. Physically engineered extracellular vesicles targeted delivering miR-21-5p to promote renoprotection after renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 31: 101528. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101528.
- [65] 何佳睿, 李勇男, 李鉴, 等. 类器官在肝脏疾病研究中的应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2025, 24(5): 657-664. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250121-00031.
- HE J R, LI Y N, LI J, et al. Application of organoids in liver diseases research[J]. *Chin J Dig Surg*, 2025, 24(5): 657-664. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250121-00031.
- [66] HUSSEIN K H, AHMADZADA B, CORREA J C, et al. Liver tissue engineering using decellularized scaffolds: current progress, challenges, and opportunities[J]. *Bioact Mater*, 2024, 40: 280-305. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.06.001.
- [67] SAIKI N, NIO Y, YONEYAMA Y, et al. Self-organization of sinusoidal vessels in pluripotent stem cell-derived human liver bud organoids[J]. *Nat Biomed Eng*, 2025: 1-17. DOI: 10.1038/s41551-025-01416-6.

(收稿日期: 2025-07-29)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)