

· 学术盘点 ·

2024 年中国肝移植基础研究年度盘点

陈德盛 叶林森 刘炜 杨扬

【摘要】 肝移植目前已成为终末期肝病或肝细胞癌（HCC）患者的重要治疗手段，能显著改善患者预后。然而肝移植仍面临诸多挑战，如供者来源、供肝保存技术、移植排斥反应、胆道并发症以及 HCC 肝移植术后肿瘤复发等问题亟待解决和优化。随着新技术的发展，我国肝移植面临着新的机遇和挑战，国内科研团队积极响应时代需求，持续推动肝移植基础研究的创新与突破。本文综述 2024 年度肝移植基础研究领域的前沿进展，评析中国研究团队在该领域取得的重要科研成果。这些研究进展的系统梳理不仅有助于促进中国特色肝移植研究融入国际学术体系，推动中国肝移植研究与全球前沿的接轨，还能帮助研究人员和临床外科医师全面了解中国肝移植基础的研究现状，为未来基础研究提供明确方向，从而推动中国肝移植事业的蓬勃发展。

【关键词】 肝移植；供者来源；劈离式肝移植；肝再生；缺血-再灌注损伤；肝细胞癌；胆道并发症；排斥反应

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0002-12

Annual review of liver transplantation basic research of China in 2024 Chen Desheng, Ye Linsen, 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】 Liver transplantation has currently become an important treatment for patients with end-stage liver disease or hepatocellular carcinoma (HCC), significantly improving patients' prognosis. However, liver transplantation still facing many challenges, such as donor sources, liver preservation technology, transplant rejection, biliary complications and postoperative tumor recurrence after HCC liver transplantation, which urgently need to be solved and optimized. With the development of new technologies, liver transplantation in our country is facing new opportunities and challenges. Domestic research teams actively respond to the needs of the times and continuously promote innovation and breakthroughs in the basic research of liver transplantation. This article reviews the cutting-edge progress in the field of basic liver transplantation research in 2024 and evaluates the important research achievements obtained by Chinese research teams in this field. The systematic sorting out of these research advances not only helps to promote the integration of Chinese characteristic liver transplantation research into the international academic system and the docking of Chinese

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025100

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); 广州地区临床高新、重大、特色技术项目 (2023P-GX05)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝胆外科暨肝移植中心 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: 陈德盛 (ORCID 0000-0002-3213-878X), 博士研究生, Email: cdsdoctor@163.com; 叶林森 (ORCID 0000-0001-9632-1949), 博士, 副主任医师, Email: ye_linsen@163.com (陈德盛与叶林森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

liver transplantation research with the global forefront, but also helps researchers and clinical surgeons to fully understand the current status of basic liver transplantation research in China, provides a clear direction for future basic research, and thus promotes the vigorous development of Chinese liver transplantation cause.

【 Key words 】 Liver transplantation; Donor source; Split liver transplantation; Liver regeneration; Ischemia-reperfusion injury; Hepatocellular carcinoma; Biliary complication; Rejection

肝移植作为一种成熟的治疗方案,已在全球范围内广泛应用于急慢性肝衰竭、代谢性肝病及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等终末期肝病的治疗^[1-3]。近年来,随着肝移植手术技术的成熟和术后早期生存率的显著提升,患者对肝移植的需求日益增加^[4]。在基础研究领域,肝移植相关研究蓬勃发展,尤其在解决肝移植围手术期的关键问题上取得了突破性进展,这些研究致力于改善肝移植疗效,延长患者生存期,提高生活质量,并减轻肝病负担^[5]。我国科研团队在该领域开展了多项研究,取得多项原创性成果,推动了肝移植领域的发展^[6-7]。本文以 2024 年度中国肝移植基础研究突破为主线,系统梳理国内学者在肝移植领域的创新性成果,并通过横向对比国际前沿进展,旨在为中国肝移植的理论深化与临床实践提供策略性参考。

1 供肝来源、扩展及保存

1.1 供肝来源

供肝来源短缺严重限制了肝移植的发展,仍是移植领域亟待解决的难题之一。近年来,技术方法的创新,如劈离式肝移植(split liver transplantation, SLT),实现了“一肝多用”,显著提高了供肝利用率。供肝稀缺性促使边缘供肝的出现,包括高龄供者、循环死亡后捐献者、感染病毒性肝炎者和肝脏脂肪变性者^[8]。为应对这一挑战,机械灌注技术有望显著增加可用供肝数量,并减少移植术后并发症的发生。此类技术不仅能有效保存供肝,还能在一定程度上修复并维持边缘供肝的功能^[9]。然而,为了进一步延长供肝的灌注时间、有效评估和修复边缘供肝,灌注设备的改进显得尤为重要。此外,脱脂鸡尾酒疗法、细胞与基因治疗、抗衰老药物及功能性肝脏支架等新兴治疗手段,已被提出并应用于边缘供肝的修复和再生过程,显示出良好的前景^[9]。其中,生物工程肝脏作为原位肝移植的替代方案,可有效克服供肝稀缺性^[10]。北京协和医院开发的“全方位打印嵌入式网络”支撑介质,成功打印出具有肝细胞和静脉结构的肝脏类器

官,显著促进了移植后内源性血管新生,对提高移植器官存活率 and 功能恢复具有重要意义^[11]。同期,中国科学院深圳先进技术研究院利用全息晶格声镊技术构建体外仿生 3D 肝脏模型的研究。与传统 3D 培养模型相比,经全息晶格声镊处理后的原代肝细胞可在 1 min 内快速生成大量自组装的肝细胞球状体。这些球状体不仅生成速度快,而且体外培养后的肝细胞球状体直径显著延长,其蛋白合成、糖代谢和解毒等核心功能也显著增强,显示出该技术在构建体外 3D 模型方面的巨大潜力^[12]。此外,北京协和医学院生物医学工程研究所研究团队利用大量体外扩增的原代肝细胞,开发了一种基于 3D 生物打印技术构建人工肝脏的方法。3D 打印生物人工肝脏能够紧密模拟真实肝脏的力学特性和生理微环境,并且可以通过新生血管快速整合到宿主体内,发挥肝脏功能。该研究有效缓解了 I 型酪氨酸血症和 90% 肝脏切除引起的肝衰竭,证明了 3D 打印生物人工肝脏的治疗潜力^[13]。与此同时,在国际上,韩国忠北大学研究团队通过肝素固定增强大鼠脱细胞肝支架的血液相容性、内皮细胞黏附和血管生成,为肝素在形成功能性脉管系统中的潜在用途提供了见解^[14]。此外,日本东京大学研究团队利用聚二甲基硅氧烷基蜂窝状微孔培养的肝脏类器官,具有肝脏细胞和静脉结构,在白蛋白分泌、肝脏标志物表达及细胞色素 P450 介导的代谢等方面均显著增强。该方法为生成高度成熟的肝脏类器官提供了有效途径,有望成为肝移植的潜在替代方案^[15]。此外,异种移植,即不同物种之间的器官移植,为解决器官短缺问题提供了新途径,其潜在的无限器官来源可能彻底改变移植医学的现状^[16]。西京医院团队成功实施了全球首例基因修饰猪肝脏异种移植临床研究,移植肝脏在受者体内存活并维持功能长达 10 d,每日胆汁分泌量稳定在 30 mL 以上(接近人类肝脏生理分泌量的 20%)^[17],该研究中使用的 PERV-KO/3-KO/9-TG 基因修饰猪(敲除猪内源性逆转录病毒及免疫相关基因)在抑制超急性排斥反应、降低体液排斥反应及改善凝血功能紊乱方面展现出显著优势,被

认为是目前异种器官移植最可行的供体来源。与此同时,美国宾夕法尼亚大学团队开发了一种体外肝灌注系统,将基因修饰猪肝脏与脑死亡受者的循环系统连接,成功维持了器官功能长达 72 h,为异种移植的短期支持提供了关键数据^[17-18]。

1.2 供肝扩展——SLT

SLT 能够有效扩大供肝来源,并在多年发展与完善后,成为解决供肝短缺问题的主要外科手术^[19]。尽管 SLT 可在一定程度上缓解供者与受者之间的供需矛盾,但其围手术期并发症发生率仍相对较高。在中国,SLT 仍处于发展初期,各地区及中心之间的发展水平存在显著差异^[20]。鉴于此,中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会组织多学科专家,依据循证医学原则,从术前评估、术中操作和术后管理 3 个方面总结国内外研究进展,提出推荐意见,并制定专家共识,为正在或计划开展 SLT 的中心提供参考^[21]。随着技术的不断进步,SLT 已显著降低了儿童肝移植等待名单上的病死率,且与活体肝移植不同,SLT 并未增加供者的风险^[20]。机械灌注下的肝劈离可以利用机械灌注技术部分模拟供肝在稳定血流灌注下的状态,小型劈离供肝用于辅助性肝移植对于慢性肝衰竭的治疗也具有很大的前景^[20]。中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心拥有中国最多的 SLT 病例,并已建立了一套完整的 SLT 理论和技术体系,包括供者-受者评估与匹配、管道劈离与重建、并发症监测与预防以及术后随访管理^[22]。南方科技大学医学院附属第二医院肝脏外科与器官移植中心证明,体外肝脏劈离技术是一种安全且可行的方法,尤其是在经验丰富的移植中心的专业操作下^[23]。移植中心之间供肝资源的共享不足,加上缺乏鼓励劈离的政策支持,导致许多移植中心在没有合适受者的情况下选择放弃劈离,从而造成可劈离供肝资源的利用不足。因此,需要一个更完善的协调机制和分配政策来缩小这一差距。在移植领域同仁的共同努力以及国家政策的支持下,中国的 SLT 将走上一条高质量的发展道路。

1.3 供肝保存

供肝保存方面的研究无疑将蓬勃发展,旨在优化移植的时机和条件^[4]。静态冷保存技术作为当前供肝保存的临床方案,其优化依赖于关键分子通路的解析。中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心研究团队揭示了叉头框蛋白 O1 是自主冷适应的关键转

录因子^[24],研究发现,通过靶向干预叉头框蛋白 O1 信号通路,能够有效实现细胞、组织及器官的冷保护。基于上述研究成果,该团队进一步开发了一种新型组织器官保存液,为优化供肝保存提供了创新性解决方案。机械灌注作为一种新型器官保存技术,克服了传统静态冷保存技术的诸多局限性。它不仅能够延长供肝保存时间、改善供肝功能,还能动态监测灌注期间供肝活力^[25]。中山大学附属第一医院的研究团队发现,法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 能够通过阻断肝细胞中 p65 与 p300 的相互作用,从而减轻由核因子 (nuclear factor, NF) - κ B 通路介导的炎症反应^[26]。在人废弃肝的常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP) 模型中,添加 FXR 激动剂 GW4064 可有效减轻缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 以及炎症因子的释放,并使原本将被丢弃的人类供肝经修复后可达到临床移植标准。天津市第一中心医院的研究团队发现,在 NMP 模型中采用含甜菜碱的溶液可以通过抑制肝脏空泡变性来减少冷缺血损伤^[27]。南昌大学第一附属医院的研究团队发现,在 NMP 模型中银杏素预处理供肝能够抑制白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平,从而抑制炎症反应^[28]。在国际上,相关研究也取得了进展,例如,奥地利因斯布鲁克医科大学研究团队发现,在 NMP 期间,与免疫和细胞应激反应、细胞运输和细胞调节相关的通路被激活,而细胞代谢随着时间的推移而下调。在较晚的时间点,参与组织重塑的抗炎反应和基因被诱导,表明对直接损伤的反应,NMP 强烈诱导与 IRI 相关的基因特征 (如基质金属蛋白酶 1、3、10)^[29]。

低温机械灌注具有降低天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶水平和早期移植肝功能异常发生率的优点,具有安全性及简便性。武汉大学肝胆疾病研究所研究团队发现低温机械灌注可通过丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 介导的 PI3K δ /AKT 信号级联反应减轻供肝中的炎症、氧化应激和细胞凋亡^[30]。相应地,国际相关研究也取得了显著成果,勒诺布尔-阿尔卑斯大学医院研究团队发现相比静态冷保存,低温氧合机械灌注 (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) 抑制了一些先天免疫细胞的肝脏浸润,如单核细胞、常规 II 型树突状细胞和中性粒细胞^[31]。值得注意的是,中山大学附属第一医院研究团队发现涉及 PDE3B-cAMP-自噬轴的代谢重编程是长期过冷保存

中肝损伤的关键决定因素, 并提供了在这种情况下预防肝损伤的早期治疗策略^[32]。同期, 英国伦敦国王学院医院的研究团队发现, 接受 HOPE 的患者循环性 CD4⁺Foxp3⁺CD127^{low} 调节性 T 细胞数量增加, 而同种异体反应性 CD8⁺ T 细胞数量减少, 这有助于解释接受 HOPE 治疗的肝移植受者排斥反应减弱^[33]。同期, 加拿大多伦多总医院研究团队发现了体外机械灌注在离体人肺中证实了 CRISPR 基因修饰的可行性, 这为克服人类器官中应用基因组靶向治疗的转化障碍奠定了基础^[34]。

无缺血肝移植 (ischemia-free liver transplantation, IFLT) 作为一种新型临床方法, 旨在免受 IRI。通过使用专用的氧合低温灌注系统, IFLT 确保供肝在整个移植过程中持续获得血供, 维持其正常生理状态。代谢组学研究揭示, 抗氧化磷酸戊糖途径在整个 IFLT 过程中保持活性, 但在冷藏过程中受到抑制, 并在再灌注后过度激活。转录组学分析显示, IFLT 期间的基因转录重编程最小。蛋白质组学分析显示, 促炎途径在 IFLT 移植中未被激活^[35]。中山大学附属第一医院研究团队发现通过泛素特异性蛋白酶 19 介导的溶质载体家族 7 成员 1 去泛素化抑制肝细胞铁死亡是 IFLT 消除移植 IRI 的关键机制^[36]。

2 肝脏再生

肝脏再生是一个高度复杂且精细调控的生理过程, 涉及多种代谢途径、细胞类型及其信号通路的协同作用, 对于肝移植的成功至关重要。肝脏再生能力的损伤可导致肝衰竭及一系列代谢性并发症, 这种现象被称为“小肝综合征”^[37]。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心开发了海藻酸钠包裹的可增殖人肝细胞的肝脏类器官, 该技术可有效改善肝衰竭相关的高氨血症和低血糖症状, 并显著促进肝脏再生^[38]。在临床上, SLT 更容易出现术后并发症, 因此, 肝脏的有效再生成为其成功实施的关键因素。在此背景下, 中山大学附属第三医院研究团队利用 3D 打印技术开发了抗氧化纳米酶-肝细胞样细胞微组织片, 并将其作为急性肝衰竭的新型治疗策略。该策略可显著加速肝功能恢复, 促进肝脏再生, 展现出作为肝移植手术辅助治疗手段的潜在应用价值^[39]。在国际上, 相关研究在同一时期也取得了显著成果, 英国爱丁堡大学的研究团队通过绘制人肝脏再生的单细胞图谱, 发现了一种新的 ANXA2⁺ 迁移性肝细胞亚群体, 能够有效促进

肝脏损伤后的修复过程^[40]。德国图宾根大学与美国妙佑医疗国际的研究人员则创新性地开发了丝裂原活化蛋白激酶 4 抑制剂 HRX215, 该化合物能够促进小鼠和猪肝脏的再生。在首次进行的人体 I 期临床试验中, HRX215 展示了良好的安全性、耐受性及药代动力学特性, 具有推动 HCC 手术和肝移植领域重大突破的潜力^[41]。

3 肝移植排斥反应和免疫耐受

肝移植是一项复杂的治疗过程, 如何有效应对移植术后排斥反应, 对于改善肝移植受者的远期预后具有至关重要的意义^[42]。肝移植的长期成功与移植免疫微环境中复杂的动态相互作用密切相关。移植术后供者来源细胞与受者免疫系统之间的相互作用, 是决定移植接受与否的关键因素^[43]。总体而言, 宿主 T 细胞识别和应答移植中的异体抗原是实体器官移植排斥反应的核心机制^[44]。浙江大学医学院附属第一医院的研究团队通过小鼠肝移植免疫耐受模型发现, 肝同种异体移植中的 CD11b⁺ 树突状细胞通过分泌抑炎因子 (如 IL-10), 能有效抑制细胞毒性 T 细胞的活性^[45]。青岛大学附属医院器官移植中心的研究团队绘制了人类肝移植的细胞景观, 发现发生移植排斥反应时 CD8⁺ 组织驻留记忆型 T 细胞数量增加, 提示其在免疫反应中具有潜在调节作用。在排斥反应中, CD8⁺ 组织驻留记忆型 T 细胞处于激活状态, 分泌细胞毒性因子并与其他组织驻留细胞进行相互交流。对其进行治疗性干预以促进免疫耐受, 结合基于特定免疫细胞群的免疫抑制治疗, 可能会显著改善肝移植的临床效果^[46]。山西医科大学第一医院的研究团队发现, 甘露糖结合蛋白 1 高表达与肝移植术后急性排斥反应 (acute rejection, AR) 密切相关, 进一步研究表明甘露糖结合蛋白 1 通过诱导大鼠移植肝脏巨噬细胞的焦亡, 促进了肝移植术后 AR 的发生^[47]。江苏省人民医院的研究团队发现, 在肝移植术后 AR 患者中, 循环血流中的记忆型调节性 B 细胞比例显著下降, 且免疫抑制功能受损。进一步揭示 miR-29a-3p 是记忆型调节性 B 细胞分化的关键调控因子, 沉默 miR-29a-3p 可能为肝移植术后诱导免疫耐受提供了潜在治疗策略^[48]。吉林大学第一医院的研究团队发现, 肝移植术后 AR 受者术前血液中的造血干细胞和祖细胞比例较高, 表明这些细胞可能是 AR 的潜在预测标志物; 术后血液中的造血干细胞和祖细胞数量减少,

在发生排斥反应期间迁移至靶组织^[49]。上述研究成果揭示了肝移植免疫微环境中的关键细胞及分子机制，为优化免疫抑制策略、提高肝移植成功率和减少排斥反应提供了重要的理论依据。

4 肝移植相关并发症

4.1 胆道并发症

胆道并发症是肝移植术后最常见的外科并发症之一，严重影响受者的生存率和生活质量，常被称为肝移植的“阿喀琉斯之踵”，其在儿童受者中的发生率高于成人受者，在半肝移植受者中的发生率高于全肝移植受者，在接受心脏死亡供者器官的受者中的发生率高于接受脑死亡供者器官的受者^[50]。陆军军医大学西南医院的研究团队发现，中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular trap, NET）与胆管损伤之间存在密切相关性。肝动脉血流量低，通过激活机械敏感离子通道 PIEZO1 及其下游信号通路（包括酪氨酸激酶肉瘤蛋白的磷酸化）导致 NET 外渗，外渗的 NET 在胆管周围积聚，介导胆管细胞发生凋亡^[51]。另外，研究团队还采用单细胞测序技术，揭示了胆道并发症患者的胆管在非吻合口狭窄和内窥镜治疗过程中多种细胞类型的比例和表型的显著变化^[52]。此外，华中科技大学同济医学院附属同济医院的研究团队指出，缺血性胆管病患者具有较高的与胆盐代谢相关的细菌丰度，这些细菌可能通过 FXR-线粒体细胞凋亡途径导致胆道损伤，此发现为缺血性胆管病的早期监测和治疗提供了新的思路^[53]。同期，澳大利亚悉尼皇家阿尔弗雷德王子医院研究团队发现，胆汁中 IL-6 和血管内皮生长因子 A 水平的维持与胆道再生密切相关且发挥重要作用^[54]。这些研究为深入了解肝移植术后胆道并发症的发生提供了重要的分子机制和新的潜在治疗策略，有助于提高肝移植受者的预后和生活质量。

4.2 他克莫司不良反应

他克莫司作为一种强效免疫抑制药，已成为肝、心、肾移植受者的首选药物，其主要通过结合 FK 结合蛋白抑制 T 细胞转录，并增强糖皮质激素和孕酮的作用。尽管他克莫司能有效预防移植排斥反应，但其强大的免疫抑制作用也可能引发不良反应，如脑源性高血压综合征^[55]。长期使用他克莫司的移植受者中，约有 40% 可能会发展为移植术后糖尿病，然而他克莫司仍然是移植术后免疫抑制的必需药物。为进一步探讨他克莫司在糖尿病中的作用，华中科技大学同济

医学院附属协和医院通过宏基因组学分析发现， β -葡萄糖苷酶产生菌在他克莫司诱导的高血糖小鼠模型细菌中占主导地位，且肠道中 β -葡萄糖苷酶的活性上调^[56]。在 β -葡萄糖苷酶高活性的条件下，胆汁酸-葡萄糖醛酸结合物的水解增加，导致血清和肝脏中胆汁酸过量产生并激活回肠中 FXR，抑制 L 细胞胰高血糖素样肽-1（glucagon like peptide-1, GLP-1）的分泌，从而促进高血糖。通过使用万古霉素显著减少了 β -葡萄糖苷酶产生菌，抑制了 β -葡萄糖苷酶活性和胆汁酸水平，并促进了 L 细胞 GLP-1 的分泌，有效预防高血糖^[56]。值得注意的是，对于儿童移植受者，由于器官发育阶段的差异，药物的吸收、分布、代谢和排泄与成人不同，其药物剂量和代谢过程更为复杂^[57]。五酯胶囊是一种常用于治疗各种功能障碍的中药专利药品，在中国通常与他克莫司联用，以提高肝功能并增加他克莫司的暴露。南京大学医学院附属鼓楼医院研究团队评估了他克莫司剂量调整后，其谷浓度与多种基因的多态性（包括 CYP3A4/5 基因、药物转运蛋白基因和 PXR 基因）存在相关性，发现 ABCB1 和 ABCC2 基因的多态性与五酯胶囊成分之间的相互作用会影响他克莫司的药物暴露量^[58]。

5 肝脏缺血-再灌注损伤

肝脏缺血-再灌注损伤（hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI）是指肝脏在经历缺血缺氧后恢复血流时所发生的损伤，通常由缺血损伤和再灌注损伤两个相互关联但独立的过程组成。中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心研究团队阐明了 CX3-C 趋化因子受体-1 在 HIRI 进展中对巨噬细胞浸润的调控作用，为靶向干预 CX3-C 趋化因子受体-1 信号通路以改善移植器官存活率提供了理论依据^[59]。该团队通过代谢组学技术揭示了磷酸胆碱代谢通路能够介导肝脏抗低温与 HIRI 保护机制，为供肝质量评估及移植术后功能恢复提供了创新性干预策略^[60]。此外，美国得克萨斯大学健康科学中心的研究探讨了嗜酸性粒细胞在 HIRI 修复与再生中的作用。研究表明，嗜酸性粒细胞通过 IL-4/IL-4R α /HB-EGF 信号轴与巨噬细胞相互作用，促进肝细胞再生^[61]。华中科技大学同济医学院附属协和医院的研究团队发现，HIRI 再灌注阶段会导致大量活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）和促炎因子的生成，进而招募免疫细胞（尤其是中性粒细胞）至肝脏，直接损伤肝组织^[8]。脂肪变性供肝由

于高表达 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein 1, ZBP1), 其在 HIRI 中的敏感性增加, ZBP1 通过激活受体相互作用蛋白激酶 1, 进一步加剧半胱氨酸天冬氨酸酶 8 介导的细胞凋亡与炎症反应, 增强肝脏对 HIRI 的易感性^[8]。在肝移植过程中, HIRI 的发生主要与缺血期间肝脏代谢从氧化磷酸化转向糖酵解相关, 导致葡萄糖消耗增加和乳酸积累。在再灌注阶段, 若能量代谢无法有效恢复平衡, 肝细胞损伤与功能障碍随之发生。中山大学附属第三医院生物治疗中心研究发现, 激活甲基转移酶 3/N6-甲基腺苷-PCK1-糖异生轴对保护肝脏免受 HIRI 至关重要, 这一发现为减轻肝脏手术期间 HIRI 提供了潜在的干预策略^[62]。浙江大学医学院附属第二医院的研究团队发现, 在肝内皮细胞中, 通过激活 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) /TEA 结构域转录因子 1 信号通路可以促进 C-X-C 基序趋化因子配体 17 的表达, 招募髓系来源的抑制细胞以减轻肝脏的炎症反应和损伤^[63]。江苏省人民医院的研究团队发现, 富含半胱氨酸和丝氨酸的核蛋白 1 (cysteine-serine-rich nuclear protein 1, CSRNP1) 可能是治疗 HIRI 的潜在靶点。该研究表明, 丝裂原活化蛋白激酶通路调节 CSRNP1 基因的表达能改善 HIRI, 通过纳米颗粒递送靶向小干扰 RNA, 抑制肝内 CSRNP1 基因的表达, 有望减轻 HIRI^[64]。髓系细胞中细胞分裂周期蛋白 42 的敲除减轻了小鼠 HIRI 造成的肝损伤及炎症反应, 并保留肝功能。此外, 抑制或敲除髓系细胞中的细胞分裂周期蛋白 42 可通过限制髓系巨噬细胞的浸润、抑制炎症反应及促进巨噬细胞向 M2 表型极化等途径, 进而保护肝脏免受 HIRI^[65]。

5.1 自噬与 HIRI

自噬是一种进化保守、依赖溶酶体的降解途径, 作为一种自我保护机制, 自噬广泛存在于真核细胞中。当细胞处于饥饿、缺氧、ROS 积累或生长因子缺乏等应激状态时, 自噬会被迅速激活, 以清除多余蛋白质和受损细胞器, 回收能量和物质, 从而帮助细胞适应不利环境。在肝移植术后, 肝脏自噬也表现出活跃状态, 参与 HIRI 的调控。哈尔滨医科大学第一附属医院的研究团队发现, 在 HIRI 发生后, 谷氨酸离子型受体 NMDA 型亚基相关蛋白 1 (glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit associated protein 1, GRINA) 的表达显著下调, 其表达水平与肝损伤的严重程度呈负相关^[66]。GRINA 通过与活化

转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 相互作用, 招募 E3 泛素连接酶 HRD1, 促进 ATF6 的泛素化。GRINA-HRD1-ATF6 复合体在抑制内质网应激和内质网自噬的过程中发挥作用, 减轻 HIRI 引发的病理变化。此外, 通过肝细胞特异性递送 GRINA 能够显著减缓 HIRI 的进程^[66]。中山大学附属第三医院的研究团队发现, YAP 的表达与肝细胞自噬水平呈正相关。YAP 通过激活 JNK 信号通路诱导自噬, 抑制肝细胞凋亡, 从而保护肝脏免受 HIRI^[67]。江苏省人民医院的研究团队进一步发现, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 在 HIRI 中表达上调, 并在一定程度上加重了肝损伤。研究表明, 在肝细胞中抑制 PCSK9 的表达可以促进 PINK1-Parkin 通路相关的线粒体自噬, 减轻由 ROS 和线粒体 DNA 引发的炎症反应, 从而改善 HIRI^[68]。这些研究成果揭示了自噬在 HIRI 中的关键作用, 强调了通过调节自噬相关途径减轻肝脏损伤的潜力, 为未来针对 HIRI 的治疗策略提供了新的思路。

5.2 铁死亡与 HIRI

铁死亡是移植植物中显著存在的程序性细胞死亡形式, 在 IRI 的病理过程中发挥重要作用。中山大学附属第三医院的研究团队发现, 高龄供肝在 HIRI 中表现出更为严重的损伤, 其机制主要与基因 FTO 过表达相关。研究表明, FTO 通过 m6A-甲基腺苷依赖性机制抑制酰基辅酶 A 合成酶长链家族 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family 4, ACSL4) 和转铁蛋白受体蛋白 1 (transferrin receptor protein 1, TFRC) 信使 RNA 的稳定性, 从而减轻铁死亡并改善高龄供者 HIRI。此外, 烟酰胺单核苷酸可以上调 FTO 的去甲基化活性, 进一步抑制铁死亡, 减轻高龄供者 HIRI^[69]。这一发现揭示了 FTO-ACSL4/TFRC 调控通路在高龄供者 HIRI 发病机制中的重要作用, 为通过 FTO 去甲基化活性改善高龄供者肝移植术后移植植物功能提供了新的临床转化策略。华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所的研究表明, Liraglutide 和 GLP-1 (9-37) 通过激活 GSK3 β /Nrf2 途径和 SMAD159/Hepcidin/FTH 途径抑制铁死亡, 从而减轻 HIRI^[70]。温州医科大学基础医学院的研究团队发现, 二甲双胍通过重塑肠道菌群减轻 HIRI 诱导的铁死亡, 其中 γ -氨基丁酸被鉴定为关键代谢物, 揭示了肠道菌群与铁死亡的潜在关联^[71]。重庆医科大学第二附

属医院的研究团队发现,花生四烯酸 15-脂氧合酶-1 (arachidonic acid 15-lipoxygenase-1, ALOX15) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 是干预肝移植引发 HIRI 的潜在靶点。黄芩素通过调节 ALOX15 和 iNOS 介导的铁死亡,在 HIRI 中发挥保护作用^[72]。安徽医科大学第一附属医院的研究团队首次探讨了 AXL 受体与铁死亡的关系,发现激活 AXL 受体能有效避免 HIRI,可能通过 PI3K/AKT 信号通路抑制铁死亡^[73]。激活 AXL 受体以减轻铁死亡可能成为一种创新的治疗策略,应用于改善 HIRI,进一步推动针对 HIRI 治疗方法的发展。这些研究为临床调控铁死亡发生机制从而改善 HIRI 提供了新的思路。

5.3 细胞焦亡与 HIRI

焦亡是一种由 Gasdermin 家族蛋白介导的程序性细胞死亡形式,具有高度促炎症反应的特性。在 IRI 中,焦亡与细胞死亡及炎症反应密切相关。已有研究发现,髓系细胞特异性的消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 缺陷能够减轻 HIRI 小鼠的炎症反应,提示靶向焦亡可能成为一种可行的干预策略^[74]。上海中医药大学附属曙光医院的研究团队利用 HIRI 和细胞焦亡小鼠模型,发现槲皮素在缓解 HIRI 引发的组织坏死和炎症反应具有显著效果。槲皮素通过抑制巨噬细胞中 GSDMD 的裂解,阻断凋亡相关斑点样蛋白的组装,抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 和 AIM2 炎症小体的形成,从而有效抑制巨噬细胞的焦亡^[75]。福建医科大学附属第一医院的研究团队发现, Pentraxin 3 通过促进巨噬细胞 M1 型极化,加剧肝细胞在 IRI 中的焦亡。研究表明, Pentraxin 3 在小鼠和人类 HIRI 模型中均发生上调,通过调节巨噬细胞的极化进一步影响肝细胞焦亡^[76]。华中科技大学同济医学院附属协和医院的研究团队发现,在 HIRI 应激下,小鼠肝细胞中的胆汁酸代谢发生重编程,牛磺胆酸合成增加。牛磺胆酸通过抑制髓系细胞中的 S1PR2-GSDMD 轴来减轻肝脏炎症反应^[77]。瑞金医院的研究团队发现,髓系细胞特异性敲除 Dvl2 基因会加重 HIRI 引起的肝细胞损伤,通过破坏 YAP-HSF1 轴, Dvl2 促进了 NOD1 介导的焦亡,并加剧了 HIRI 诱导的肝细胞死亡。Dvl2 通过增强 YAP 与 HSF1 的相互作用,激活靶基因 eEF2,抑制 NOD1/Caspase-1、GSDMD 和 NF- κ B 的活性,从而减轻炎症反应和肝细胞损伤^[78]。这些研究揭示了焦亡

在 HIRI 中的作用,强调通过靶向焦亡相关途径来缓解肝损伤的潜力。槲皮素、Pentraxin 3、胆汁酸代谢调节及 Dvl2 的作用为临床调控细胞焦亡提供了新的思路,有望成为未来治疗 HIRI 的新策略。

5.4 药物转化与 HIRI

HIRI 是肝移植中常见的病理生理现象,但目前仍缺乏有效的预防措施。重庆医科大学附属第二医院的研究团队发现, Oridonin 通过抑制缺氧/再氧合诱导的巨噬细胞中丙酮酸激酶 M2 异构体与 NLRP3 的相互作用,减轻了肝巨噬细胞的焦亡并改善 HIRI,这一机制表明, Oridonin 可能成为临床上治疗 HIRI 的潜在药物^[79]。山东大学的研究团队发现, 17 α -羟基孕烯醇酮 (17 α -hydroxypregnenolone, 17-OH PREG) 通过黏附 G 蛋白偶联受体 G1 (adhesion G protein-coupled receptor G1, ADGRG1) 介导的信号传导抑制铁死亡,维持肝脏内稳态,从而减轻 HIRI。17-OH PREG 作为 ADGRG1 的激动剂,能有效对抗铁死亡,为肝损伤的治疗提供了新的思路^[80]。重庆医科大学附属第二医院的另一研究团队发现, ALOX15 和 iNOS 是干预由肝移植诱导的 HIRI 的潜在靶点。黄芩素通过抑制 ALOX15 和 iNOS 介导的铁死亡,减轻 HIRI 并提高大鼠存活率^[72]。天津医科大学第一医院的研究团队指出, Icaritin 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,发挥抗炎、抗氧化应激和抗自噬的功能,可能成为治疗 HIRI 的潜在药物^[81]。郑州大学第一附属医院的研究发现, Nepetoidin B 具有抗炎、抗菌和抗氧化的特性,通过调节丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 5 介导的 P38/JNK 信号通路来减轻 HIRI。其机制涉及抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,为 HIRI 的治疗提供了新方向^[82]。北京中医药大学的研究团队发现,熟地黄通过激活 AMP 激活的蛋白激酶并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,阻断甾醇调节元件结合蛋白 2 的激活与胆固醇的合成,同时激活肝脏 X 受体 α 促进胆固醇外流,进一步减轻 HIRI,提供了一种以中药治疗 HIRI 的新策略^[83]。这些研究进一步揭示了多种化合物和信号通路在 HIRI 中的保护作用,包括 Oridonin、17-OH PREG、黄芩素、Icaritin、Nepetoidin B 和熟地黄等,可能为临床上治疗 HIRI 提供多元化的治疗方案。

6 HCC 肝移植

肝移植是治疗 HCC 最有效的方法之一,米兰标

准仍是全球广泛应用的标准^[84]。杭州市第一人民医院的研究团队发现,壳多糖酶3样蛋白1作为一种潜在的生物标志物,与HCC合并肌肉脂肪变性的患者预后密切相关,可能为这些患者提供重要的预后评估^[85]。基于西罗莫司的免疫抑制能减少超出移植标准的HCC患者的非肿瘤相关死亡,进一步证明了西罗莫司在HCC患者肝移植术后应用的潜在价值^[86]。首都医科大学附属北京朝阳医院的研究团队利用单细胞测序技术发现,颗粒酶B⁺B细胞与肝内胆管癌患者的预后相关,涉及巨噬细胞迁移抑制因子信号通路,为肝移植术后的新型治疗策略提供了潜在方向^[87]。江苏省人民医院研究团队发现,脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)在HIRI中被激活,并加重了肝损伤。研究表明,SYK通过促进丙酮酸激酶M2核转位来上调磷酸化STAT3,增加NET的产生,进一步加剧肝脏的炎症反应和肿瘤复发。此外,巨噬细胞中的SYK可以促进中性粒细胞的募集,激活NLRP3炎症小体并增加IL-1 β 的产生,进一步促进NET的形成^[88]。

肿瘤进展在HCC肝移植术后的长期疗效中起着决定性作用。重庆医科大学研究团队发现,早期生长反应蛋白1(early growth response 1, EGR1)在HCC中表达下调,通过抑制肝脏型磷酸果糖激酶-1介导的有氧糖酵解来抑制HCC细胞的增殖和肿瘤生长。EGR1基因治疗通过增加对索拉非尼的敏感性,对HCC患者有着潜在的益处^[89]。北京大学基础医学院免疫学系的研究团队表明,Ig κ /电子传递黄素蛋白亚基 α 轴通过调节脂肪酸 β 氧化促进HCC的进展,靶向脂肪酸代谢可能成为一种治疗HCC的有效策略^[90]。香港大学中医药学院研究团队通过CRISPR/Cas9技术发现,Linc01056在索拉非尼耐药的HCC细胞中表达下调,敲低Linc01056的表达可抑制凋亡并促进肿瘤生长。Linc01056敲低还导致代谢转换为更高的细胞内能量产生,这一过程通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的调节恢复了索拉非尼的敏感性,提示Linc01056可作为HCC治疗的潜在靶点^[91]。福建医科大学的研究团队揭示,组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)通过转录激活溶酶体相关跨膜蛋白4 β ,促进HCC的恶性进展。HDAC2特异性抑制剂能有效缓解HCC的进展,HDAC2被认为是HCC预后的独立预测因子^[92]。这

些研究为HCC的靶向治疗和新疗法的开发提供了新的方向,包括对基因、代谢及免疫方面的调控,未来有望为HCC肝移植术后受者提供更为精准和个性化的治疗策略。

7 小结与展望

本文系统回顾了2024年中国肝移植基础研究领域的最新进展,重点聚焦中国研究团队在供肝来源、扩展及保存、肝再生、肝移植排斥反应与免疫耐受、肝移植相关并发症及HCC肝移植等关键方向的研究成果。在本年度中,中国在肝移植基础研究的多个方面取得了显著突破,这些进展为解决肝移植研究过程中的核心问题提供了创新的思路与方法,并为未来的科研发展及临床应用奠定了坚实的理论基础。通过跨学科协作和国际合作,中国在肝移植研究领域的影响力有望进一步提升,并为全球肝移植事业的发展做出重要贡献。

参考文献:

- [1] KAPPE N N, STOLK J, VAN HOEK B. Liver transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(4): 387. DOI: 10.1056/NEJMc2314292.
- [2] 郭亚荣, 徐钧, 张和钊, 等. 肝癌肝移植热点问题探讨[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(2): 209-213. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230118-00025. GUO Y R, XU J, ZHANG H Z, et al. Discussion on hot issues in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(2): 209-213. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230118-00025.
- [3] 韩涛, 刘国旺. 重视慢加急性肝衰竭患者肝移植治疗时机的选择与全程管理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 561-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230303-00092. HAN T, LIU G W. Focusing on timing selection and whole-course management of liver transplantation treatment for patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(6): 561-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230303-00092.
- [4] FENG S, ROLL G R, ROUHANI F J, et al. The future of liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2024, 80(3): 674-697. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000873.
- [5] LADNER D P, MANSKI C F. Financial burden of cirrhosis is significantly reduced after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2024, 30(9): 875-876. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000387.
- [6] XU X. State of the art and perspectives in liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, 22(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.12.001.
- [7] ZHAO H T, ZHENG S S, FAN J, et al. New chapter in reform and development of organ donation and transplantation in China: embracing past, grounding in

- national conditions, upholding steadfast belief, and looking forward to future[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(1): 6-13. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.11.007.
- [8] LIU R, CAO H, ZHANG S, et al. ZBP1-mediated apoptosis and inflammation exacerbate steatotic liver ischemia/reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(13): e180451. DOI: 10.1172/JCI180451.
- [9] DONG J, KUANG X, LIAO J, et al. Machine perfusion in liver transplantation: still a long way off[J]. *Lancet*, 2024, 403(10424): 348-349. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02506-0.
- [10] 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.
- [11] JIANG Z, JIN B, LIANG Z, et al. Liver bioprinting within a novel support medium with functionalized spheroids, hepatic vein structures, and enhanced post-transplantation vascularization[J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122681. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122681.
- [12] LI C, XU G, WANG Y, et al. Acoustic-holography-patterned primary hepatocytes possess liver functions[J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122691. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122691.
- [13] DENG B, MA Y, HUANG J, et al. Revitalizing liver function in mice with liver failure through transplantation of 3D-bioprinted liver with expanded primary hepatocytes[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(23): eado1550. DOI: 10.1126/sciadv.ado1550.
- [14] YADAV C J, YADAV U, AFRIN S, et al. Heparin immobilization enhances hemocompatibility, re-endothelization, and angiogenesis of decellularized liver scaffolds[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12132. DOI: 10.3390/ijms252212132.
- [15] UTAMI T, DANOY M, KHADIM R R, et al. A highly efficient cell culture method using oxygen-permeable PDMS-based honeycomb microwells produces functional liver organoids from human induced pluripotent stem cell-derived carboxypeptidase M liver progenitor cells[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2024, 121(4): 1178-1190. DOI: 10.1002/bit.28640.
- [16] HARA H, GRIDELLI B, LIN Y J, et al. Liver xenografts for the treatment of acute liver failure: clinical and experimental experience and remaining immunologic barriers[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(4): 425-434. DOI: 10.1002/lt.21476.
- [17] MALLAPATY S. First pig liver transplanted into a person lasts for 10 days[J]. *Nature*, 2024, 627: 710-711. DOI: 10.1038/d41586-024-00853-8.
- [18] MALLAPATY S. First pig-to-human liver transplant recipient 'doing very well' [J]. *Nature*, 2024, 630: 18. DOI: 10.1038/d41586-024-01613-4.
- [19] LIOU P H, EMOND J C. Machine preservation and the full potential of split liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(6): 1275-1276. DOI: 10.1097/TP.0000000000005067.
- [20] 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.
- [21] 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会. 劈离式肝移植围手术期管理专家共识(2024) [J]. *中华外科杂志*, 2025, 63(1): 1-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240912-00422. Professional Committee of Enhanced Recovery after Surgery of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus of perioperative management in split liver transplantation(2024)[J]. *Chin J Surg*, 2025, 63(1): 1-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240912-00422.
- [22] 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. 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.
- [23] ZHAO D, XIE Q H, FANG T S, et al. How to apply ex-vivo split liver transplantation safely and feasibly: a three-step approach[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(6): 1691-1699. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i6.1691.
- [24] ZHANG X, GE L, JIN G, et al. Cold-induced FOXO1 nuclear transport aids cold survival and tissue storage[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 2859. DOI: 10.1038/s41467-024-47095-w.
- [25] PITCHAIMUTHU M, CROCHET C, BATTULA N R, et al. Machine perfusion organ preservation: highlights from the American Transplant Congress 2024[J]. *Artif Organs*, 2025, 49(2): 326-331. DOI: 10.1111/aor.14923.
- [26] ZHAO Q, WANG X, LIU K, et al. Activation of farnesoid X receptor enhances the efficacy of normothermic machine perfusion in ameliorating liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(9): 1610-1622. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.04.003.
- [27] WANG Y, LAN T, WU S H, et al. A betaine-contained solution reduced cold ischemia damage through inhibiting vacuolar degeneration in livers[J]. *Transpl Immunol*, 2024, 87: 102144. DOI: 10.1016/j.trim.2024.102144.
- [28] LIU J, XIAO J, DENG Q, et al. Ginkgetin pretreatment reduces inflammatory response in DCD donor liver via JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Ann Transplant*, 2024, 29: e944153. DOI: 10.12659/AOT.944153.
- [29] HAUTZ T, HACKL H, GOTTSCHLING H, et al. Transcriptomic signatures during normothermic liver machine perfusion correspond with graft quality and predict the early graft function[J]. *EBioMedicine*, 2024, 108: 105330. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105330.
- [30] PENG S, LIANG W, LIU Z, et al. Hypothermic machine perfusion reduces donation after circulatory death liver ischemia-reperfusion injury through the SERPINA3-mediated PI3K δ /Akt pathway[J]. *Hum Cell*, 2024, 37(2): 420-434. DOI: 10.1007/s13577-023-01012-3.
- [31] 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.
- [32] JIAO X, LI Y, CHEN Z, et al. Targeting the PDE3B-cAMP-autophagy axis prevents liver injury in long-term supercooling liver preservation[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(775): eadk0636. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk0636.
- [33] ELGOSBI M, KURT A S, LONDOÑO M C, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion influences the immunogenicity of donor livers in humans[J]. *Liver Transpl*, 2025, 31(3): 311-322. DOI:10.1097/LVT.0000000000000461.
- [34] MESAKI K, YAMAMOTO H, JUVET S, et al. CRISPR-cas genome editing in ex vivo human lungs to rewire the translational path of genome-targeting therapeutics[J]. *Hum Gene Ther*, 2024, 35(11/12): 374-387. DOI: 10.1089/hum.2023.223.
- [35] GUO Z, ZHAN L, GAO N, et al. Metabolomics differences of the donor livers between in situ and ex situ conditions during ischemia-free liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2023, 107(5): e139-e151. DOI: 10.1097/TP.00000000000004529.
- [36] XU J, CHEN S, LIU D, et al. Suppression of hepatocyte ferroptosis via USP19-mediated deubiquitination of SLC7A11 in ischemia-free liver transplantation[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(6): e2406200. DOI: 10.1002/advs.2024.06200.
- [37] MICHALOPOULOS G K, BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.
- [38] YUAN X, WU J, SUN Z, et al. Preclinical efficacy and safety of encapsulated proliferating human hepatocyte organoids in treating liver failure[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(4): 484-498. DOI: 10.1016/j.stem.2024.02.005.
- [39] JIN Y, ZHANG J, CHEN X, et al. 3D printing incorporating gold nanozymes with mesenchymal stem cell-derived hepatic spheroids for acute liver failure treatment[J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122895. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122895.
- [40] MATCHETT K P, WILSON-KANAMORI J R, PORTMAN J R, et al. Multimodal decoding of human liver regeneration[J]. *Nature*, 2024, 630(8015): 158-165. DOI: 10.1038/s41586-024-07376-2.
- [41] ZWIRNER S, ABU RMILAH A A, KLOTZ S, et al. First-in-class MKK4 inhibitors enhance liver regeneration and prevent liver failure[J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1666-1684. DOI:10.1016/j.cell.2024.02.023.
- [42] NAKANO T, GOTO S, CHEN C L. Mechanisms of tolerance induction in liver transplantation: lessons learned from fetomaternal tolerance, autoimmunity and tumor immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9331. DOI: 10.3390/ijms25179331.
- [43] WOOD-TRAGESER M A, LESNIAK D, GAMBELLA A, et al. Next-generation pathology detection of T cell-antigen-presenting cell immune synapses in human liver allografts[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 355-366. DOI: 10.1002/hep.32666.
- [44] SIU J H Y, SURENDRAKUMAR V, RICHARDS J A, et al. T cell allorecognition pathways in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2548. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02548.
- [45] PAN J, YE F, LI H, et al. Dissecting the immune discrepancies in mouse liver allograft tolerance and heart/kidney allograft rejection[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(3): e13555. DOI: 10.1111/cpr.13555.
- [46] LI X, LI S, WANG Y, et al. Single cell RNA-sequencing delineates CD8⁺ tissue resident memory T cells maintaining rejection in liver transplantation[J]. *Theranostics*, 2024, 14(12): 4844-4860. DOI: 10.7150/thno.96928.
- [47] DUAN H, CHANG Q, DING H, et al. GBP1 promotes acute rejection after liver transplantation by inducing Kupffer cells pyroptosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3): 167644. DOI: 10.1016/j.bbadis.2024.167644.
- [48] LI J Y, FENG T S, GAO J, et al. Differentiation and immunosuppressive function of CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺ regulatory B cells are regulated through the miR-29a-3p/NFAT5 pathway[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2024, 23(5): 472-480. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.04.004.
- [49] ZHI Y, QIU W, TIAN G, et al. Donor and recipient hematopoietic stem and progenitor cells mobilization in liver transplantation patients[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 231. DOI: 10.1186/s13287-024-03855-5.
- [50] 中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组. 中国肝移植术后胆道并发症诊疗专家共识(2024版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(11): 763-773. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20240227-00041. Perioperative Management Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of biliary complications after liver transplantation (2024 edition)[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2024, 45(11): 763-773. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20240227-00041.
- [51] YU H, ZHANG Y, SHUAI L, et al. Low hepatic artery blood flow mediates NET extravasation through the regulation of PIEZO1/SRC signaling to induce biliary complications after liver transplantation[J]. *Theranostics*, 2024, 14(17): 6783-6797. DOI: 10.7150/thno.99514.
- [52] WU Z, LIU D, OU Y, et al. Mechanism and endoscopic-treatment-induced evolution of biliary non-anastomotic stricture after liver transplantation revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(3): e1622. DOI: 10.1002/ctm2.1622.
- [53] WANG L, WANG Z, ZHAO Y, et al. Gut microbiota-mediated bile acid metabolism aggravates biliary injury after liver transplantation through mitochondrial apoptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 3): 113413. DOI:10.1016/j.intimp.2024.113413.
- [54] LY M, LAU N S, DENNIS C, et al. Long-term ex situ

- normothermic machine perfusion allows regeneration of human livers with severe bile duct injury[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(1): 60-71. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.07.019.
- [55] DILIBE A, SUBRAMANIAN L, POYSER T A, et al. Tacrolimus-induced posterior reversible encephalopathy syndrome following liver transplantation[J]. *World J Transplant*, 2024, 14(2): 91146. DOI: 10.5500/wjt.v14.i2.91146.
- [56] LI P, ZHANG R, ZHOU J, et al. Vancomycin relieves tacrolimus-induced hyperglycemia by eliminating gut bacterial beta-glucuronidase enzyme activity[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2310277. DOI: 10.1080/19490976.2024.2310277.
- [57] YANG S, WEI J, PAN X, et al. Development and validation of individualized tacrolimus dosing software for Chinese pediatric liver transplantation patients: a population pharmacokinetic approach[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(9): 1409-1420. DOI: 10.1007/s00228-024-03717-2.
- [58] HUANG S, SONG W, JIANG S, et al. Pharmacokinetic interactions between tacrolimus and Wuzhi capsule in liver transplant recipients: genetic polymorphisms affect the drug interaction[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 391: 110906. DOI: 10.1016/j.cbi.2024.110906.
- [59] ZHANG H, YOU G, YANG Q, et al. CX3CR1 deficiency promotes resolution of hepatic ischemia-reperfusion injury by regulating homeostatic function of liver infiltrating macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(5): 167130. DOI: 10.1016/j.bbadis.2024.167130.
- [60] ZHANG L, CHEN L, JIANG Y, et al. Cross-species metabolomic profiling reveals phosphocholine-mediated liver protection from cold and ischemia/reperfusion[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(11): 1979-1993. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.05.018.
- [61] YANG Y, XU L, ATKINS C, et al. Novel IL-4/HB-EGF-dependent crosstalk between eosinophils and macrophages controls liver regeneration after ischaemia and reperfusion injury[J]. *Gut*, 2024, 73(9): 1543-1553. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332033.
- [62] YU S, LIU X, XU Y, et al. M 6 A-mediated gluconeogenic enzyme PCK1 upregulation protects against hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Hepatology*, 2025, 81(1): 94-110. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000716.
- [63] ZHANG S, SUN Z, CHEN Z, et al. Endothelial YAP/TEAD1-CXCL17 signaling recruits myeloid-derived suppressor cells against liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Hepatology*, 2025, 81(3): 888-902. DOI: 10.1097/hep.0000000000000773.
- [64] WANG Z, GE W, ZHONG X, et al. Inhibition of cysteine-serine-rich nuclear protein 1 ameliorates ischemia-reperfusion injury during liver transplantation in an MAPK-dependent manner[J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 22. DOI: 10.1186/s43556-024-00185-z.
- [65] HE J, TANG M Y, LIU L X, et al. Myeloid deletion of CDC42 protects liver from hepatic ischemia-reperfusion injury via inhibiting macrophage-mediated inflammation in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(6): 965-981. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.01.023.
- [66] YU H, WANG C, QIAN B, et al. GRINA alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury-induced apoptosis and ER-phagy by enhancing HRD1-mediated ATF6 ubiquitination[J]. *J Hepatol*, 2025, DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.012 [Epub ahead of print].
- [67] ZHU S, WANG X, CHEN H, et al. Hippo (YAP)-autophagy axis protects against hepatic ischemia-reperfusion injury through JNK signaling[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(6): 657-668. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002727.
- [68] ZHANG Y, WANG Z, JIA C, et al. Blockade of hepatocyte PCSK9 ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury by promoting Pink1-Parkin-mediated mitophagy[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(1): 149-169. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.09.004.
- [69] LI R, YAN X, XIAO C, et al. FTO deficiency in older livers exacerbates ferroptosis during ischaemia/reperfusion injury by upregulating ACSL4 and TFRC[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4760. DOI: 10.1038/s41467-024-49202-3.
- [70] LU C, XU C, LI S, et al. Liraglutide and GLP-1(9-37) alleviated hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via GSK3 β /Nrf2 pathway and SMAD159/Hepcidin/FTH pathway[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103468. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103468.
- [71] WANG F, LIU X, HUANG F, et al. Gut microbiota-derived gamma-aminobutyric acid from metformin treatment reduces hepatic ischemia/reperfusion injury through inhibiting ferroptosis[J]. *eLife*, 2024, 12: RP89045. DOI: 10.7554/eLife.89045.
- [72] JIA D, WU K, LUO J, et al. Wogonin alleviates DCD liver ischemia/reperfusion injury by regulating ALOX15/iNOS-mediated ferroptosis[J]. *Transplantation*, 2024, 108(12): 2374-2385. DOI: 10.1097/TP.00000000000005123.
- [73] ZHAN M, LIU D, YAO L, et al. Gas6/AXL alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via the PI3K/AKT pathway[J]. *Transplantation*, 2024, 108(11): e357-e369. DOI: 10.1097/TP.00000000000005036.
- [74] LI J, HE J, SI C, et al. Special-selective C-H oxidation of toluene to benzaldehyde by a hybrid polyoxometalate photocatalyst including a rare [P6W48Fe6O180] 30-anion[J]. *J Catal*, 2020, 392: 244-253. DOI: 10.1016/j.jcat.2020.10.013.
- [75] LIN J, LI F, JIAO J, et al. Quercetin, a natural flavonoid, protects against hepatic ischemia-reperfusion injury via inhibiting Caspase-8/ASC dependent macrophage pyroptosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 70:555-569. DOI: 10.1016/j.jare.2024.05.010.
- [76] JIANG P, LUO L, LI X, et al. PTX3 exacerbates hepatocyte pyroptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury by promoting macrophage M1 polarization[J]. *Int*

- Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 3): 113604. DOI:10.1016/j.intimp.2024.113604.
- [77] HUANG K, WANG C, MEI B, et al. Bile acids attenuate hepatic inflammation during ischemia/reperfusion injury [J]. *JHEP Rep*, 2024, 6(8): 101101. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101101.
- [78] QU X, XU D, YANG T, et al. Macrophage Dvl2 deficiency promotes NOD1-driven pyroptosis and exacerbates inflammatory liver injury[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103455. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103455.
- [79] WU X Y, ZHAO M J, LIAO W, et al. Oridonin attenuates liver ischemia-reperfusion injury by suppressing PKM2/NLRP3-mediated macrophage pyroptosis[J]. *Cell Immunol*, 2024, 401/402: 104838. DOI: 10.1016/j.cellimm.2024.104838.
- [80] LIN H, MA C, ZHUANG X, et al. Sensing steroid hormone 17 α -hydroxypregnenolone by GPR56 enables protection from ferroptosis-induced liver injury[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(11): 2402-2418. e10. DOI:10.1016/j.cmet.2024.09.007.
- [81] SUN Q, YANG R, CHEN T, et al. Icaritin attenuates ischemia-reperfusion injury by anti-inflammation, anti-oxidative stress, and anti-autophagy in mouse liver[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112533. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112533.
- [82] YU Q, MEI C, CUI M, et al. Nepetoidin B alleviates liver ischemia/reperfusion injury via regulating MKP5 and JNK/P38 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2301-2315. DOI: 10.2147/DDDT.S457130.
- [83] LUO R, ZHANG Y, WANG H, et al. Radix Rehmanniae Praeparata extracts ameliorate hepatic ischemia-reperfusion injury by restoring lipid metabolism in hepatocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118702. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118702.
- [84] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(4): 410-420. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.7989.
- [85] HE C, HU Z, LIN Z, et al. Chitinase-3 like-protein-1, a prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma and concomitant myosteatorsis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1042. DOI: 10.1186/s12885-024-12808-3.
- [86] ZHANG L, LIU P, ZHUANG L, et al. mTOR inhibitor reduces nontumour-related death in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 9. DOI: 10.1186/s43556-024-00170-6.
- [87] ZHU J Q, ZHU Y, QI M, et al. Granzyme B⁺ B cells detected by single-cell sequencing are associated with prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following liver transplantation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(3): 58. DOI: 10.1007/s00262-023-03609-x.
- [88] CHEN X, JIANG C, CHEN M, et al. SYK promotes the formation of neutrophil extracellular traps by inducing PKM2 nuclear translocation and promoting STAT3 phosphorylation to exacerbate hepatic ischemia-reperfusion injury and tumor recurrence[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 146. DOI: 10.1186/s10020-024-00907-7.
- [89] PAN M, LUO M, LIU L, et al. EGR1 suppresses HCC growth and aerobic glycolysis by transcriptionally downregulating PFKL[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 35. DOI: 10.1186/s13046-024-02957-5.
- [90] GUO J, GU H, YIN S, et al. Hepatocyte-derived I κ B promotes HCC progression by stabilizing electron transfer flavoprotein subunit α to facilitate fatty acid β -oxidation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 280. DOI: 10.1186/s13046-024-03203-8.
- [91] CHAN Y T, WU J, LU Y, et al. Loss of lncRNA LINC01056 leads to sorafenib resistance in HCC[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 74. DOI: 10.1186/s12943-024-01988-y.
- [92] WANG M, LIAO J, WANG J, et al. HDAC2 promotes autophagy-associated HCC malignant progression by transcriptionally activating LAPTM4B[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 593. DOI: 10.1038/s41419-024-06981-3.

(收稿日期: 2025-02-26)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)