

供肝的质量评估与保存策略

黄启恒 汪国营

【摘要】 随着肝移植技术的不断发展,肝移植作为终末期肝病治疗疗效确切的方案,其在我国开展的数量逐年递增。目前供肝的来源主要是脑死亡器官捐献及心脏死亡器官捐献,尽管相较于肝移植兴起时扩大了来源途径,然而我国作为肝病大国,器官需求量与器官供给量仍存在巨大的差距,这成为限制肝移植术开展的最重要原因。许多供肝因存在基础疾病、缺血时间过长等“边缘性”因素,利用扩大标准的边缘性供肝,术后可能出现移植物功能障碍等并发症影响受者预后,严重情况下还可能导致边缘性供肝的弃用。为了提高移植物使用率、减少肝移植术后严重并发症发生及改善受者长期预后,肝移植术前进行供肝的质量评估、选用合适的灌注保存方法和监测灌注液中相关指标,在一定程度上能扩大供者池、预测并通过干预减少术后并发症发生及延长患者总体生存时间,提高肝移植术整体效果,减少终末病患者等待移植的时间。

【关键词】 供肝;质量评估;保存;肝移植;终末期肝病;肝细胞癌;边缘性供肝;灌注液指标

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0014-11

Quality assessment and preservation strategies of donor liver Huang Qiheng, Wang Guoying. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author: Wang Guoying, Email: wanggy3@126.com

【Abstract】 With the continuous development of liver transplantation technology, liver transplantation has been proven to be an effective treatment for end-stage liver disease, and the number of liver transplantation performed in China has been increasing year by year. Currently, the main sources of donor livers are from donation after brain death and donation after cardiac death. Although these have expanded the sources compared to the early days of liver transplantation, China, being a country with a high prevalence of liver diseases, still faces a significant gap between the demand and supply of organs, which has become the most important factor restricting the conduct of liver transplantation. Many donor livers, due to underlying diseases, prolonged ischemia, and other "marginal" factors, may lead to graft dysfunction and other complications after transplantation when using expanded criteria marginal donor livers, which can severely affect the recipient's prognosis and may even result in the discard of marginal donor livers. In order to increase the utilization rate of grafts, reduce the incidence of severe complications after liver transplantation, and improve the long-term prognosis of recipients, preoperative quality assessment of donor livers, selection of appropriate perfusion and preservation methods, and monitoring of relevant indicators in the perfusate should be performed. The above measures can, to a certain extent, expand the donor pool, predict and reduce postoperative complications through intervention, extend the overall survival time of patients, enhance the overall effectiveness of liver transplantation, and reduce the waiting time for end-stage patients to receive a transplant.

【Key words】 Donor liver; Quality assessment; Preservation; Liver transplantation; End-stage liver disease; Hepatocellular carcinoma; Marginal donor liver; Perfusion parameter

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025105

基金项目: 广东省自然科学基金 (2022A1515010519)

作者单位: 510120 广州, 广州医科大学附属第一医院肝胆外科

作者简介: 黄启恒 (ORCID 0009-0005-0578-4777), 硕士研究生, 研究方向为肝移植, Email: 1078047855@qq.com

通信作者: 汪国营 (ORCID 0000-0002-0304-0986), 博士, 主任医师, 研究方向为肝移植及肝癌的基础与临床研究, Email: wanggy3@126.com

中国人口众多,存在着许多仍未解决的卫生问题,其中肝病问题尤为突出。作为肝病大国,目前我国肝炎、脂肪肝、肝硬化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等肝病具有高发生率、高病死率的特点,严重威胁国民健康。肝移植是终末期肝病治疗疗效确切的方案,但国内外仍存在供受者严重不平衡的矛盾。

理想的供肝应当满足以下条件:供者年龄<40岁、因创伤导致的死亡、脑死亡后捐献器官、器官切取时血流动力学稳定、无脂肪肝或其他任何潜在的肝病及无传染病或肿瘤。此标准限制条件多,实际应用中不可完全满足。近年来使用较多的脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)供肝效果在一定程度上较心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供肝更好,在一定程度上缓和了供肝缺乏的现状^[1]。

近年来“边缘性供肝”概念兴起,一般至少包括以下特征中的1项:(1)供者年龄>60岁;(2)供肝大泡性脂肪变性>30%;(3)供肝冷缺血时间(cold ischemic time, CIT)>12 h;(4)血流动力学危险因素包括长期低血压[舒张压<60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)超过2 h],需要应用多巴胺10 μg/(kg·min)超过6 h以维持血压,或需要2种缩血管药物维持血压达6 h以上;(5)DBD供者在重症监护室(intensive care unit, ICU)停留时间>7 d,血清胆红素及转氨酶持续高于正常者;(6)血清钠浓度始终>165 mmol/L。此外,ABO血型不相容供肝、无心跳供肝、劈离式供肝及血清病毒学阳性、不能解释病死原因、患有肝外恶性疾病、活动性细菌感染、高风险的生活方式等供肝也被纳入边缘性供肝的范畴^[2]。“边缘性供肝”的使用,填补供需之间的缺口,具有实际临床意义,但接受“边缘性供肝”的受者肝移植术后如移植物原发性无功能(primary nonfunction, PNF)、移植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)和胆道并发症等发生率较高。

供肝的质量评估是肝移植术成功的关键一步,在移植前对供肝质量进行详细评估,可筛选出适合移植的供肝,减少术后并发症的发生。对于边缘性供肝,合理的移植前功能维护,可以进一步改善供肝质量,提高移植术后成功率。本综述旨在为临床医师提供供肝质量评估与灌注保存的相关见解,以进一步推动肝移植领域的发展,减少终末期肝病患者移植等待时间。

1 供者因素

供者因素对供肝质量具有至关重要的影响,供者的基础肝病、病毒感染状况、脂肪浸润程度以及血流动力学状态如低血压和低氧血症等,均会直接影响供肝的功能和移植后的效果。

1.1 年龄

在临床应用下,潜在供肝中高龄供肝占比相对较多,同时在供者数量严重短缺的情况下,应用高龄供肝也能够扩大供肝的来源,目前在高龄供肝研究中对年龄边界值尚未达成共识。高龄供肝的再生能力减弱,同时生理功能也可能受损,伴随的肝脏隐性疾病也可能较低龄供肝多,易受肝脂肪变性, CIT、热缺血时间(warm ischemic time, WIT)及缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)等影响,同时高龄供者通常表现出共同的特征,包括女性供者比例较高,肾小球滤过率降低和并发疾病(特别是高血压和糖尿病)的发生率升高^[3],经过缺血损伤后肝脏恢复和再生速度慢,且术后并发症可能较多。

一般来说,供者年龄<50岁肝移植术后预后较好,但我国专家指出归为“边缘性供肝”的50~65岁的肝脏可以在肝移植术中使用^[4]。目前,较多中心将供者年龄上限放宽至60岁,认为供者年龄>60岁肝移植术后移植物衰竭、胆道并发症、感染等并发症更多^[5-6]。但也有研究表明,在非常严谨地控制高龄供者的其他因素及选择低风险如终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)低评分受者情况下,年龄>60岁的供者术后并发症与年龄<40岁供者相比无统计学差异^[7]。也有学者表明,供肝 CIT>8 h才是唯一影响受者预后的供者因素,对于适当选择的匹配受者,接受高龄供肝不会增加血管并发症的风险^[8]。近年来,有学者提倡使用供者-受者 MELD,即将供者、受者年龄与 MELD 评分相乘,该模型在 MELD 评分基础上引入供、受者年龄, Kostakis 等^[9]证明,供者-受者 MELD>2 345 是术后 1 年受者生存率较差的独立危险因素。虽然各中心高龄供肝对肝移植术后受者预后影响尚未统一,但是目前较多临床医师认为高龄并不应该成为肝移植供者选择的绝对禁忌证,通过一定的干预及术前维护,高龄供肝或许也能为某些受者获益。

1.2 肝脏脂肪变性

肝脏脂肪变性是指肝细胞内脂质代谢异常,导致脂肪在肝细胞内异常蓄积的病理过程。积聚的脂质主

要是中性脂肪,也有磷脂、胆固醇酯等脂类。从病变程度上分类,脂肪变性肝细胞 $\leq 30\%$ 为轻度,31%~60%为中度, $>60\%$ 为重度。从病理学分类,肝细胞脂肪变性分为两种病理类型:大泡性脂肪空泡和小泡性脂肪空泡。大泡性脂肪空泡是指肝细胞内出现将细胞核挤向一侧的单个或多个大脂质空泡,常见于肥胖、糖尿病、高脂血症和酗酒的患者;小泡性脂肪空泡是指肝细胞内出现大量微小的均匀分布在肝细胞胞浆内的脂质空泡,常见于长时间住院、全肠外营养和败血症的患者。小泡性脂肪变一般是可以逆转的,对肝移植术后影响较少,而大泡性脂肪变性则与术后PNF、缺血性胆道病变等并发症有密切关系。

肝脏脂肪变性可以使肝窦血流量严重降低,导致肝细胞处于慢性缺血缺氧的状态,随后缺血导致肝索肿胀和肝窦管腔狭窄,同时脂肪变性可以降低线粒体膜电位,导致线粒体功能退化,缺血刺激肝脏的枯否细胞,肝血窦被破坏和缩小,这些变化不仅造成供肝冷灌注不足,还会使冷缺血期间肝细胞损伤增加^[10]。现许多中心已经将供肝脂肪变程度放宽至40%,与脂肪变性 $<40\%$ 的供肝相比,其术后原发性移植物流失(primary graft dysfunction, PGD)、PNF的发生率差异均无统计学意义。脂肪变性 $>40\%$ 的供肝并发症风险与病变程度呈正相关。脂肪变性 $\geq 35\%$ 的供肝在肝移植术中红细胞输注量更多、ICU停留时间及总住院时间延长、术后肝功能指标更差以及胆道并发症发生率增加;对于HCC肝移植受者,供肝脂肪变性只有 $>60\%$ 才与肿瘤复发风险增加独立相关。对于筛选后的受者且CIT <8 h,接受脂肪变性 $>30\%$ 供肝的受者术后预后良好^[11]。通过选择器官保存方案、给予药物维护供肝功能等手段,改善移植严重脂肪变性供肝受者的预后。

体质量指数(body mass index, BMI)也是影响脂肪供肝的因素,据报道,受者BMI <25 kg/m²较为安全,而BMI >30 kg/m²与术后胆道并发症的发生密切相关,因此在考虑移植脂肪变性供肝时应优先选择MELD评分低、身体状况好的受者。研究表明,移植巨大脂肪变性供肝至高BMI受者,其移植术后1年内死亡的风险显著增加,而移植低脂肪变性供肝至正常BMI受者则会有较为理想的结局,因此,在紧迫情况下必须移植巨大脂肪变性供肝时,应优先考虑低BMI受者^[12]。

1.3 病毒性肝炎

据世界卫生组织发布的《2024年全球肝炎报

告》统计,病毒性肝炎在2022年全球新增发病例数为220万,主要是乙型病毒性肝炎(乙肝)及丙型病毒性肝炎(丙肝)感染^[13],而同期全球现正感染乙肝人数高达4.54亿,约有5000万例患有丙肝,病毒性肝炎仍是困扰全球公共卫生的一大问题^[13-14]。病毒性肝炎患者增多意味着在供者感染慢性病毒性肝炎的可能性也相对增加,目前随着抗肝炎病毒药物的问世及不断改进,合理使用病毒性肝炎感染的供者可以扩大供者池。

乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性供者是否应用于肝移植还存在一定的争议。研究表明,术前使用恩替卡韦(耐药时用恩替卡韦联合阿德福韦酯)的HBsAg阳性供肝不会降低移植受者的存活率,HBsAg阳性与阴性供肝术后5年生存率差异无统计学意义。但原发病为肝脏恶性肿瘤的受者,尽管移植长期服用恩替卡韦或替诺福韦等药物治疗的HBsAg阳性的供肝,其术后乙肝及恶性肿瘤复发率明显高于接受阴性供肝的受者,建议避免将HBsAg阳性供肝应用于HCC患者^[15-16]。而中国香港玛丽医院研究表示使用乙型肝炎核心抗体阳性供者对于移植术后受者乙肝复发、HCC患者肿瘤复发、移植肝功能及受者生存率并没有显著影响。

对于丙肝供者,已有大量研究表明使用抗-丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)阳性和阴性供肝对受者生存率差异均无统计学意义,但也有学者认为,HCV阳性的供肝可用于HCV阳性受者,但应避免用于HCV阴性受者,另外,研究指出移植HCV阳性供肝的受者在后期肝硬化和丙肝复发的风险较高,而且在供者年龄越高的情况下风险越大^[17]。决定术后丙肝是否复发的主要因素是HCV-RNA阳性及其定量值,术前供者年龄、是否存在脂肪肝及其严重程度,术后抗排斥反应应用的糖皮质激素均可能增加HCV-RNA定量值,增加丙肝复发风险,影响受者预后^[18]。

1.4 高钠血症

高钠血症细胞内外渗透压的改变,细胞外液渗透压升高而细胞内液渗透压相对较低,使细胞内水分移至细胞外,细胞处于脱水状态,对肝细胞造成损伤;随后在冷灌注及再灌注过程中存在的氧化应激、炎症反应等生化反应进一步对肝细胞造成损伤,加重移植过程中再灌注引起的器官损伤^[19]。目前对供者高钠血症是否影响受者预后尚未达成共识,有中心认为获取前供者血清钠 >155 mmol/L时,术后发生早期移植物

功能障碍 (early allograft dysfunction, EAD) 及受者死亡的风险相对较高, 但 Akoad 认为供者血清钠 >160 mmol/L 对术后肝功能、移植物短期功能、受者短期生存率没有显著影响^[20]。对于获取前供者高钠血症, 可以通过将部分含盐补液更换成葡萄糖液体, 在不影响供者血压等全身灌注情况下合理使用螺内酯、氢氯噻嗪、呋塞米等排钠利尿药以及透析治疗如连续肾脏替代疗法等手段来降低血清钠。

1.5 缺血时间

移植物移植至受者前需经历两个阶段的缺血过程, 分别称为 WIT 及 CIT。WIT 是指从肝脏缺血开始到肝脏明显温度降低 (即冷缺血开始) 的时间, CIT 是指 0~4 °C 的灌注液进入肝脏后使其温度降至 4 °C 到移植术肝脏开始恢复血流供应的时间。热缺血损伤主要损害肝实质细胞, 同时也会造成对缺血较敏感的胆道上皮细胞损伤, 冷缺血则损害肝窦内皮细胞, 激活内皮细胞后血管内血栓形成及局部缺血, 导致胆道狭窄、胆管细胞坏死等胆道并发症的发生。

目前对两个阶段缺血时间较统一的意见是, WIT <30 min、CIT <8 h 是理想的上限值, 缺血时间超过此上限与术后移植物功能障碍、胆道并发症密切相关^[21]。供肝 WIT >15 min 与肝移植不良预后有关, CIT <6 h 是移植物存活的保护因素^[22]。在保证移植物安全的情况下尽可能缩短 WIT 与 CIT 有助预后, 在实际临床应用中建议供肝 CIT 的器官冷保存时限一般不超过 12~15 h^[23]。

1.6 心脏死亡与脑死亡器官捐献供肝

DCD 与 DBD 是供者的两大来源, DCD 供肝获取前存在明显的血流动力学改变, 肝脏处于热缺血状态, 这可能导致 PGD 和肝内缺血性胆管病的发生率较高^[12]。DCD 以是否按计划撤除生命维持治疗可分为可控型 DCD (controlled DCD, cDCD) 与不可控型 DCD。肝移植术后出现 PGD, 通常源于不可控制的肝脏循环死亡^[24]。严格选择供者及控制缺血时间, 同时通过一定手段干预 DCD 也可以获得较好的预后, 使用体内常温局部灌注 (normothermic regional perfusion, NRP) 技术可以降低 cDCD 供肝移植术后胆道并发症的发生率, 改善患者预后^[25]。医师需要根据患者的具体情况和供者的质量评估结果, 综合考虑选择合适的供者类型, 将来随着保存技术的进步, 未来也有希望进一步提高 DCD 供者的利用率和移植效果。

1.7 ICU 停留时间

ICU 停留时间对肝脏的影响主要体现在肝脏功能

损伤、代谢能力下降及免疫功能抑制等方面。供者 ICU 期间低血压、缺氧等因素可直接产生活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 损伤肝细胞, 同时 ICU 患者多为病情重、免疫力低下, 容易发生如肺部感染、败血症等并发症, 引发全身炎症反应, 释放大量的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素 (interleukin, IL)-6 等炎症因子, 直接损伤肝细胞, 还会导致肝脏微循环障碍, 加重 IRI 中对肝细胞的损害。此外感染、脓毒症或低血压可能导致肝内胆汁淤积, 加重术后胆道并发症发生, 治疗过程中部分抗感染药物具有肝毒性加重肝脏损伤, 机械通气、药物干预或全身炎症反应可能抑制枯否细胞功能, 增加感染风险。ICU 期间静脉液体及药物不合理的使用可能导致供者电解质紊乱, 如高钾血症、低钠血症等, 同时代谢紊乱可能导致酸碱平衡失调, 进一步加重肝损伤^[26]。

长期停留 ICU 患者常存在营养摄入不足或代谢紊乱的问题, 疾病本身可能导致机体处于高分解代谢状态, 蛋白质、脂肪等营养物质消耗增加。此外, ICU 患者多无法正常进食, 肠内营养或肠外营养支持如果不合理, 营养不良、炎症反应或药物抑制会降低肝脏合成能力, 导致低蛋白血症和凝血功能障碍, 影响术后肝功能恢复。已有研究指出 ICU 停留时间 >7 d 是移植肝功能恢复的最常见危险因素^[27]。

1.8 肿瘤与感染

我国移植专家将胶质母细胞瘤、黑色素瘤、绒毛膜癌和肺癌作为器官移植的绝对禁忌证, 因为移植这几种恶性肿瘤的供肝对受者术后远处转移及死亡的风险较高。肠道肿瘤如结直肠癌术后复发转移的风险也较高。以往观点认为, 供者颅脑恶性肿瘤因存在血脑屏障而不容易远处转移复发, 其供肝可以安全使用, 但是近些年来的研究提示, 多形性胶质母细胞瘤或分级在 III 级或 IV 级的胶质瘤并不建议使用。既往行颅骨切开、脑室腹腔分流术、颅脑放射治疗或化学药物治疗等可能破坏血脑屏障操作的原发性颅脑恶性肿瘤供者, 尽管病理提示其肿瘤恶性程度较低或肿瘤分化较好, 也不推荐使用此类供肝^[28]。

供者来源性感染的肝移植受者术后感染率可达 20%~80%, 其中细菌感染最常见, 引发的炎症反应会损伤肝细胞, 延缓肝功能恢复, 影响术后肝功能指标, 同时细菌感染引发的细胞因子风暴可能激活受者免疫系统, 诱发术后排斥反应。供者感染可能引发术后胆道狭窄、吻合口瘘、肝动脉栓塞或门静脉血栓等

并发症^[29], 严重者还可能引发脓毒症、全身多器官衰竭等, 增加患者病死率。而对于 ICU 停留时间长的边缘性供者, 使用导尿管、中心静脉导管和鼻胃管机械通气、血液过滤和全肠外营养操作是医院获得感染的重要危险因素, 及时发现细菌感染十分重要, 现传统检测手段如血培养、细菌聚合酶链反应、降钙素原、C-反应蛋白、半乳甘露聚糖、 β -葡聚糖等方法已经适用于临床多年, 但其在疾病进展前可能存在假阴性结果, 而近年来流行的分子检测技术如新宏基因组二代测序技术可快速、精准地鉴定出多种病原体。抗菌药物预防应考虑到供者和受者的定植情况, 并在尽可能短的时间内给予, 一般可先对 ICU 长时间停留感染供者使用经验抗生素, 待检测结果提示病原体类型改用敏感抗生素, 且无明显迹象感染边缘性供者移植后可预防性使用广谱抗菌药物^[30-31]。曾感染结核患者需要做相关的微生物检测(痰、支气管分泌物培养)来证实排除活动性肺结核, 结核感染并非器官移植的绝对禁忌证。供者感染人类免疫缺陷病毒、丁型肝炎病毒、朊病毒及肝包虫被认为是器官移植的绝对禁忌证, 而由于受者移植术后需要使用免疫抑制药, EB 病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒感染可能会导致严重不良后果^[32]。

2 影像学检查评估供肝

通过影像学检查可以在获取前了解肝脏的形态、大小、血管分布以及是否存在异常病变, 及时发现如肿瘤、囊肿或脂肪肝等病变, 有助于准确判断供肝功能及是否适合移植。传统的影像学手段如超声、CT、MRI 开展的研究已经很多, 下文主要关注几项获取前开展相对较少的影像学技术。

2.1 超声造影

相比于常规超声检查, 超声造影利用微泡造影剂在超声波作用下产生的独特回声来增强血流显示效果, 可准确判断供肝是否存在微小血管病变、肿瘤或其他异常病变, 也更加直观地了解肝脏的微血管血流灌注信息。评估的指标包括定量参数——曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度、达峰时间、平均渡越时间等。

AUC 是单位时间内通过的造影剂的量, 峰值强度代表灌注强度, 数值与肝脏灌注呈正相关, 此两项指标为超声造影微灌注中最有价值的指标。任秀鸣等^[33]发现与健康成人肝脏比较, DBD 供肝的 AUC、峰值强度值均明显降低, 提示在肝脏血流评估中, 超声造

影可以作为一种无创、便捷手段显示供肝血流, 但 AUC、峰值强度、平均渡越时间的临界值对区分术后预后结局的界定尚未有报道。

2.2 剪切波弹性成像

剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)技术通过发射连续聚焦的声辐射力脉冲扫描肝脏组织, 产生横向剪切波。这些剪切波在肝脏组织中的传播速度与检测组织的硬度密切相关, SWE 值与肝脏的硬度正相关。李绚璇等^[34]指出肝移植术后发生 EAD 组的供肝 SWE 弹性值较非 EAD 组高, 且获取前供肝的 SWE 值 >4.56 kPa 是术后发生 EAD 的独立危险因素。

2.3 彩色多普勒超声

彩色多普勒超声利用高频声波穿透人体组织, 遇到不同密度的组织时会产生反射和散射, 形成回声后被超声探头接收并转换为电信号成像。此技术可测量肝血管的血流量、血流速度、肝动脉收缩期加速时间(systolic acceleration time, SAT)等血流参数, 而 Zhang 等^[35]发现在弃用供肝中 SAT 显著延长, SAT 延长是移植物弃用的危险因素。

2.4 实时组织弹性成像技术

实时组织弹性成像技术基于组织受压后产生的形变来反映其硬度。当外力作用于肝组织时, 组织发生形变, 实时组织弹性成像技术通过采集受压前后组织的回声信号, 利用互相关算法计算组织的位移和应变, 从而得到组织的弹性信息。实时组织弹性成像技术中最有价值的指标为肝纤维化指数, 肝纤维化指数与肝纤维化程度成正比。杨山等^[36]研究提示, 受者术后发生 EAD 组供肝纤维化指数值显著性高于无 EAD 组, 供肝纤维化指数 >1.645 是肝移植术后受者发生 EAD 的独立危险因素。

3 器官保存策略

肝脏器官保存是在离体条件下最大程度保持肝脏的生理功能和活性, 以便在移植后能够迅速恢复功能, 保存策略可分为静态冷保存(static cold storage, SCS)和机械灌注(machine perfusion, MP)两大类。

3.1 静态冷保存

SCS 通过低温的环境使肝脏细胞代谢速率和氧耗降低, 减少能量消耗, 减轻保存期间对肝脏的损伤, 维持肝脏结构和功能完整性。虽然细胞在低温下代谢减慢, 经过长时间的保存三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)仍会不断减少, 进而损伤线粒体呼吸链复合物 I、II 的功能, ROS 释放堆积于线粒

体又加重再灌注肝损伤。常用冷保存液为威斯康星大学保存液 (University of Wisconsin solution, UW 液)、组氨酸-色氨酸-酮戊二酸保存液 (histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液) 和 Celsior 液, 使用 UW 液保存不应超过 24 h, 而使用 HTK 液和 Celsior 液不应超过 12 h, HTK 液保存时间与移植物失功程度呈现出正相关关系, 在 DCD 或 CIT>8 h 供肝中更为显著^[28]。SCS 具有便捷、成本较低的优点, 对于能较好地耐受缺氧和 IRI 的低风险供肝, SCS 仍是切实可行的保存方法^[37]。

3.2 低温机械灌注

低温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 是在低温 (4~6 °C) 环境下用供给离体器官氧气、营养物质的灌流液持续灌注至离体器官, 同时除去堆积的琥珀酸、ROS 等有毒产物。HMP 可减慢 ATP 消耗, 同时保留线粒体呼吸链复合体 I 功能, 降低术后 PNF 或 DGF 的发生率^[38]。Zeng 等^[39] 研究提示, HMP 组保存的肝脏 IL-6、TNF- α 等的炎症因子信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 表达水平降低, 提示 HMP 可能降低 IRI 的无菌性炎症程度。

3.3 低温氧合机械灌注

低温氧合机械灌注 (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) 是在 8~12 °C 的环境中使用富含氧气的灌注液经门静脉对肝脏进行持续灌注, 同时对肝动脉与门静脉实施灌注, 称为双通道 HOPE。HOPE 技术较 HMP 提升了灌注过程中的温度与氧浓度, 还可在常温再灌注前修复线粒体^[37], 即 HOPE 灌注 1~2 h 后, 能显著补充肝脏 ATP 水平并减少核苷酸蓄积, 维护线粒体膜在再灌注过程中的完整性, 减少 ROS 释放, 进而减轻了下游的炎症反应, 缓解移植术后排斥反应。HOPE 技术可减少早期肝损伤、术后肝脏及胆道并发症的发生率、术后 ICU 停留时间及总住院时间^[40], 同时与移植物迟发性并发症的发生率 (Clavien-Dindo 分类 ≥ 3) 降低和移植物长期存活有关^[41-42]。欧洲一项研究还表明, 使用 HOPE 技术较 SCS 移植总手术费用更少 (不包括机器灌注一次性用品和灌注溶液运行成本)^[40]。即使 HOPE 保存无法改变脂肪肝供者脂肪变性程度, 但可降低获取后及保存过程中的氧化应激水平^[43], 减轻 ROS 对肝细胞的损伤, 抑制枯否细胞和肝窦内皮细胞的活化, 减轻肝移植后的再灌注损伤。

3.4 常温机械灌注和常温局部灌注

常温机械灌注 (normothermic machine perfusion,

NMP) 指在 37 °C 的适宜温度下, 模拟门静脉与肝动脉的双重血液供给生理模式对供肝连续灌注, 灌注液为含氧血液或富含人工血红蛋白的溶液。NMP 模拟肝脏的生理运作, 满足能量代谢需求, 并可全程对肝脏功能与活力进行即时监测与评估。有研究指出, 使用 NMP 保存较 SCS 术后 EAD 的发生率低 74%, 且术后一周内受者中位胆红素水平、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶的峰值显著降低。使用 NMP 保存的 DCD 供肝术后胆道非吻合口狭窄发生率比 SCS 组降低幅度超过 50%。

NRP 则在供者循环停止后使用体外循环恢复腹部器官的血液供给, 最大限度地缩减 WIT^[44], 此技术则主要用于 DCD 供肝, 尤其是更加安全的 cDCD 供肝, 据研究表明, DCD 比 DBD 供肝的胆道并发症、吻合口或非吻合口瘘和狭窄风险高^[12, 45], 而 NRP 技术可以显著降低 cDCD 供肝移植术后的胆道并发症发生率。根据英国的一项研究, 使用 NRP 技术保存的 DCD 供肝术后缺血性胆道病变的发生率较无使用 NRP 组低^[46]。

4 灌注液指标

供肝保存灌注液中肝脏活力生物指标可以反映离体肝脏在保存和灌注中功能状态, 在评估供肝质量、预测移植效果及指导临床治疗等方面均具有重要意义, 表 1 总结了下文论述的相关指标具体参考阈值。

表 1 灌注液指标阈值

Table 1 Threshold of perfusion fluid index

指标	有意义阈值
ALT	灌注 2 h 后 <6 000 U/L 预后更好
pH 值	灌注液 pH 值 ≥ 7.20 (7.20~7.45) 预后更好
乳酸	灌注 3 h 后 <2.5 mmol/L 或使用 NMP 灌注 2 h 后 <2 mmol/L 预后更好
尿素	使用 NMP 灌注 4 h 内升高 0.5 倍预后更好
透明质酸	<400 $\mu\text{g/L}$ 预后更好
FMN	灌注 30 min 后 <6 000 AU 预后更好
胆汁	pH 值 >7.5、灌注 4 h 胆汁与葡萄糖比值 ≥ 0.7 , 胆汁与 Na^+ 比值 ≥ 1.1 预后更好

4.1 ALT

ALT 主要存在于肝细胞内, 是肝细胞内的一种酶, 其含量约为血液中含量的 100 倍, 正常情况下,

ALT 在血液中的含量很低, 但肝细胞受损时, ALT 大量释放到血液中, 其通常被视为肝细胞损伤敏感指标。据国外学者研究报道, 肝酶浓度绝大多数在灌注后的 2 h 上升至稳定峰值状态, 即无持续的肝功能损害。Watson 等^[47] 建议灌注后 2 h ALT < 6 000 U/L 提示供肝功能尚可。

4.2 碳酸氢盐及 pH 值

灌注液中的碳酸氢盐、pH 值主要反映肝细胞所处环境的酸碱平衡状态, 碳酸氢盐的浓度和 pH 值相互影响, 保持适宜的碳酸氢盐浓度及 pH 值有助于改善微循环、保持肝细胞功能、中和再灌注期间门静脉血中及肝内的酸代谢产物从而减轻对肝脏的损伤。Watson 等^[47] 指出一般需在灌注后 2 h 内对灌注液补充约 10 mmol/L 碳酸氢盐, 且灌注液 pH 值维持接近生理标准 (7.20~7.45), pH 值 ≥ 7.2 是灌注过程的目标。

4.3 乳酸

乳酸是供肝离体后葡萄糖无氧酵解产生的主要产物, 作为乳酸代谢器官, 肝脏能摄取乳酸并转化为葡萄糖, 在正常生理情况下, 乳酸的生成与清除处于动态平衡中, 以维持人体血乳酸水平在正常范围内。乳酸清除率在临床上常被用作肝移植术后功能恢复的标志物之一。灌注后 3 h 乳酸阈值 < 2.5 mmol/L 是供肝预后较好的指标之一, 而使用 NMP 保存灌注后 2 h 时乳酸水平 < 2 mmol/L 则与肝移植的成功密切相关^[48]。

4.4 凝血因子 V

凝血因子 V 是一种由肝细胞合成并分泌至血浆的大分子糖蛋白, 其促进纤维蛋白凝块的形成来发挥止血作用。正常肝细胞会不断地合成并分泌凝血因子 V, 以维持其在血浆中的稳定水平。灌注保存后有活力肝脏将凝血因子持续分泌到灌注液中, 灌注 48 h 后, 有功能的肝脏的灌注液中凝血因子 V 水平显著高于无功能肝脏^[49]。

4.5 胆汁

胆汁是由肝脏分泌的一种黄绿色至金黄色的碱性消化液, 有功能肝脏在灌注保存期间分泌的胆汁有助于评估肝脏功能。国外学者指出^[47], 在灌注前 4 h 若肝脏能分泌 pH 值 > 7.5 的胆汁, 在移植后胆道并发症的发生率较低, 但分泌胆汁 pH 值 ≤ 7.4 时情况相反, 同时其指出, 胆汁 pH 值 < 7.4 且葡萄糖 < 10 mmol/L 表明胆道间隔管基质严重损伤, 对预后不利, 而在使用 NMP 后, 此情况更显著, 如灌注 4 h 后胆汁与灌注液中葡萄糖比值 ≤ 0.7 , 胆汁与灌注液中 Na^+ 比值 \geq

1.1, 是成功肝移植的指标之一。若满足胆汁与灌注液葡萄糖比值 < 0.67 且胆汁葡萄糖水平 < 15 mmol/L 条件的患者, 长期生存下不会发生缺血性胆管病^[50]。

4.6 尿素

肝脏通过尿素循环摄取人体蛋白质分解代谢产物合成并释放尿素入血, 随后通过肾脏排出体外。在供肝灌注过程中, 灌注液中的尿素水平间接反映肝脏的合成能力, 肝功能受损, 尿素的合成减少, 导致灌注液中尿素水平降低。在灌注期间尿素升高代表肝脏具有合成代谢能力。NMP 保存灌注 4 h 内尿素水平升高 ≥ 0.5 倍与肝移植的成功密切相关^[47]。

4.7 透明质酸

透明质酸是细胞外基质的主要成分之一, 是由肝脏间质细胞合成并主要由肝脏内皮细胞特异性的透明质酸酶水解清除代谢的大分子葡萄糖胺多糖。肝窦内皮细胞通过其表面的透明质酸受体与透明质酸结合, 并以胞饮方式摄入肝细胞内的溶酶体代谢。当内皮细胞受损时, 其对透明质酸的分解代谢能力降低, 导致血清中透明质酸水平升高。若灌注液中透明质酸 > 400 $\mu\text{g/L}$ 则与移植后血清 ALT 水平、PNF 发生率显著升高密切相关^[28]。

4.8 黄素单核苷酸

黄素单核苷酸 (flavin mononucleotide, FMN) 在生物体内广泛分布, 对呼吸等生物氧化过程的电子传递起着重要的作用。作为黄素酶组的辅基, FMN 与酶蛋白的结合状态参与电子从底物向电子接受体的传递过程。FMN 作为一种通用的活力标志物, 灌注液 FMN 值与线粒体 FMN 水平呈负相关, 强调其线粒体起源, 同时还还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的存在与灌注液中的 FMN 水平相关, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化受损时 FMN 释放增加, 即复合物 I 损伤作为线粒体损伤标志物。Schlegel 等^[51] 提出, 保存液中 FMN 值可预测移植丢失、胆管病和肾衰竭, 即灌注液中 FMN 浓度升高与移植丢失率相关。国外中心建议灌注 30 min 后 FMN 阈值为 6 000 AU, 低于此阈值肝移植术后预后相对较好^[52]。

4.9 微小 RNA-122

微小 RNA (micro RNA, miR) -122 是 miRNA 家族的一员, 特异性高表达在肝脏中, 占肝脏细胞中总 miR 约 70%, 且在其他组织中几乎检测不到。miR-122 在多细胞生物中参与转录后基因表达的调控, 主要通过 mRNA 的 3' 非编码区相互作用, 引起 mRNA 的降解或翻译过程的抑制, 从而在转录后

水平负性调节 mRNA 和蛋白质表达。当肝脏受到缺血缺氧等损伤时, miR-122 的表达水平会发生变化。有研究指出^[48], 肝脏缺血 45 min 后或再灌注 1~24 h 后, 可检测到血清 miR-122 水平显著增加, 同时 miR-122 水平与 FMN 值显著相关。

4.10 白细胞介素

IL-17 是一种主要由记忆性 CD4⁺T 细胞、单核细胞等分泌的促炎因子, 具有强大的招募中性粒细胞、促进多种细胞释放炎症因子、促进细胞增殖及抑制部分肿瘤生长等多种生物学作用。在酒精性肝病、病毒性肝炎等多种肝脏疾病中, 外周血 IL-17 水平升高, 且与肝损伤的严重程度呈正相关。IL-17 也可直接激活肝星状细胞, 促进肝巨噬细胞分泌转化生长因子- β 1, 进而促进肝纤维化。Li 等^[53]指出, miR-122 在 IRI 早期出现, IL-17 在损伤后期可检测到, 肝脏功能与 IL-17 水平呈反比。

IL-33 是 IL-1 家族的一员, 同时具有核内和细胞外功能。作为核内蛋白质参与基因表达的调控, 而作为细胞因子可影响信号通路的传导。当细胞受损或坏死时, IL-33 被动分泌到细胞外, 启动宿主免疫系统, 诱导免疫应答, 并激活免疫细胞, 促进炎症因子的释放。在正常肝脏中, 人肝窦内皮细胞是 IL-33 的主要来源, 在纤维化肝脏中, IL-33 存在于活化的肝星状细胞中。在慢性乙肝和丙肝患者中, 血清 IL-33 水平与肝损伤程度密切相关, 且被发现能够促进肝脏炎症和纤维化^[54]。但国外学者发现 IL-33 可能反映肝脏疾病的背景, 而不是反映肝脏 IRI 的严重程度^[55]。

4.11 线粒体 DNA

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 具有双链环状结构, 大小一般在 15~18 kb 之内, 编码约 37 个基因, 这些基因主要参与线粒体的能量产生、功能调控等过程。mtDNA 的完整性和功能调控肝脏的正常代谢和能量供应。mtDNA 的突变或损伤可能导致线粒体功能障碍, 进而影响肝脏的能量产生和代谢过程。mtDNA 是患者生物体液 (包括血浆、尿液和离体肺灌注液) 中的生物标志物, 其数量与缺血性卒中、器官损伤、PGD、脓毒症等疾病严重程度相关。组织损伤和坏死细胞死亡损害细胞完整性, 导致细胞内容物分泌, 其中就包括高度稳定的 mtDNA。国外研究指出^[56], 灌注液中 mtDNA 值与国际标准化比值、乳酸盐及 WIT 相关, 且与灌注期间的下腔静脉血流量呈负相关。mtDNA 具有固有稳定性和抗降解性, 可能是组织损伤后的理想和可靠的标志。

4.12 溶血磷脂酰胆碱

溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 是体内卵磷脂代谢的中间产物, 在卵磷脂胆固醇酰基转移酶催化下, 可将血浆中卵磷脂变成溶血卵磷脂。在正常生理情况下, LPC 是细胞膜的重要组成部分, 并在细胞信号传导、膜结构和功能中发挥重要作用。在病理状态下, LPC 则是具有生物活性的、在动脉粥样硬化和炎症性疾病中发挥重要作用的促炎脂质。在肝脏中, LPC 也参与多种生理和病理过程, LPC 是细胞膜甘油磷脂的结构单元, 对于维持细胞膜的完整性和功能具有重要作用, 此外, LPC 水平的异常变化可能与肝脏疾病如 HCC 的发生和发展密切相关^[57]。据研究报道^[58], LPC 可使肝细胞通过激活 GSK/JNK 通路诱导细胞凋亡, 也可通过 G 蛋白偶联受体来导致相关细胞迁移、细胞因子释放等效应, 从而促进细胞凋亡。王宏等^[59]指出术后受者发生 EAD 供肝的 LPC 浓度显著高于未发生 EAD 供肝, 提示 LPC 浓度可能是预测术后移植物功能的指标。

4.13 成纤维细胞生长因子-21

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) -21 是一种由肝脏和脂肪组织产生的内分泌激素, 其具有在饥饿状态下可增加糖异生和酮体产生, 餐后状态下则增加胰岛素敏感性的调节代谢功能, 同时在脂肪变、药物损伤、IRI 等多种肝脏应激中代偿性升高从而发挥肝脏保护作用。Yang 等^[60]发现, FGF-21 缺乏加剧早期移植物损伤并激活花生四烯酸相关脂质代谢和局部炎症, 而给予重组 FGF-21 则能有效地保护肝脏免受 IRI。据 Bhogal 报道^[48], 在移植后 24 h FGF-21 的血清峰值水平与血清 ALT 和 AST 水平的增加幅度显著相关, 提示 FGF-21 可能是预测术后肝功能的血清标志物。

5 小 结

对供肝进行包括组织学、生物化学及影像学等多方面全面检查, 可确保选取的肝脏符合移植标准, 减少术后并发症风险, 合理评估及选择使用边缘性供肝, 缓解供者短缺窘境, 减少捐献器官等候时间。

供肝 MP 已经公认较 SCS 效果好, 目前研究热点为 HOPE 与 NMP 技术之间的差别, 两项技术的初期投资较高, 单次使用成本比传统冷保存高数倍, 且长期维护、耗材 (灌注液、监测传感器) 及人力培训都不可避免地增加经济负担。但毋庸置疑, 两项技术都可扩大供肝来源减少边缘供者浪费、改善

移植术后肝功能、提高移植成功率及术后受者生存率, 同时还可减少了术后受者在ICU和普通病房的停留时间, 降低了住院费用、减少医疗资源浪费。尽管初期投资较大, 但通过降低后续医疗支出和提高移植术成功率, 其长期经济效益和社会效益均较为突出。

在灌注液中监测如转氨酶水平、乳酸、尿素及碳酸氢盐浓度等肝功能指标, 能够实时反映肝脏的代谢状态和损伤程度, 为医师提供重要的决策依据。随着医学的发展, 更多的指标被科学家发现及深入研究, 这些指标的监测有助于及时调整灌注策略, 优化保存条件, 进一步提升移植肝脏的功能恢复率和受者生存率。

参考文献:

- [1] MUHAMMAD H, ZAFFAR D, TEHREEM A, et al. An update on usage of high-risk donors in liver transplantation[J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 215. DOI: 10.3390/jcm11010215.
- [2] MOOSBURNER S, PATEL M S, WANG B K, et al. Multinational analysis of marginal liver grafts based on the eurotransplant extended donor criteria[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(5): 896-904. DOI: 10.1097/SLA.00000000000006491.
- [3] SCHNEIDER S, JAIME F D, MARA K, et al. Long-term outcomes of the octogenarian donor liver recipient: the era of the new centurion[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(8): e13629. DOI: 10.1111/ctr.13629.
- [4] DASARI B V M, SCHLEGEL A, MERGENTAL H, et al. The use of old donors in liver transplantation[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(2): 211-217. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.03.002.
- [5] SHI D. Application of extended criteria donor liver grafts in liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(3): 331-333. DOI: 10.1016/j.hbpd.2025.01.001.
- [6] 鲁欣翼, 滕飞, 傅宏, 等. 边缘供肝面临的机遇与挑战[J]. *器官移植*, 2024, 15(3): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024002.
LU X Y, TENG F, FU H, et al. Opportunities and challenges of marginal donor liver[J]. *Organ Transplant*, 2024, 15(3): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024002.
- [7] HOUBEN P, BORMANN E, KNEIFEL F, et al. How old is old? an age-stratified analysis of elderly liver donors above 65[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3899. DOI: 10.3390/jcm11133899.
- [8] HU L, ZHAO Z, MU F, et al. Utilization of elderly donors in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: a national retrospective cohort study of China[J]. *Int J Surg*, 2022, 105: 106839. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106839.
- [9] KOSTAKIS I D, IYPE S, NASRALLA D, et al. Combining donor and recipient age with preoperative MELD and UKELD scores for predicting survival after liver transplantation[J]. *Exp Clin Transplant*, 2021, 19(6): 570-579. DOI: 10.6002/ect.2020.0513.
- [10] 吴小雅, 江艺. 供肝脂肪变性程度对肝移植术后恢复的影响[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(2): 187-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.02.019.
WU X Y, JIANG Y. Effect of donor liver steatosis on recovery after liver transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2023, 11(2): 187-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.02.019.
- [11] VODKIN I, KUO A. Extended criteria donors in liver transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(2): 289-301. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.004.
- [12] XIANG Z, LI J, ZENG H, et al. Current understanding of marginal grafts in liver transplantation[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(2): 1036-1058. DOI: 10.14336/AD.2024.0214.
- [13] 林泉, 管时伟, 屠浩奇, 等. 乙型合并丙型肝炎及其治疗研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(S2): 68-72. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241015-00540.
LIN Q, GUAN S W, TU H Q, et al. Research progress on hepatitis B combined with C and its treatment[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(S2): 68-72. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241015-00540.
- [14] 任红, 胡鹏. 重视病毒性肝炎相关的科学研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(S2): 1-2. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241127-00600.
REN H, HU P. Emphasis on scientific research related to viral hepatitis[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(S2): 1-2. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241127-00600.
- [15] BHATNAGAR A, PRAKASH S, LYMBERPOULOS P, et al. Transplanting hepatitis B surface antigen-positive livers in the United States: outcomes and opportunities[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(8): 1221-1226. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.04.024.
- [16] CHEN Z, MA Y, DONG Y, et al. Utilization of hepatitis B surface antigen-positive donors in liver transplantation for recipients with hepatocellular carcinoma: a retrospective and propensity score matching analysis[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15620. DOI: 10.7717/peerj.15620.
- [17] DHALIWAL A, DHINDSA B, RAMAI D, et al. Impact of utilization of hepatitis C positive organs in liver transplant: analysis of united network for organ sharing database[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(5): 984-991. DOI: 10.4254/wjh.v14.i5.984.
- [18] MYERS B, BEKKI Y, KOZATO A, et al. DCD hepatitis C virus-positive donor livers can achieve favorable outcomes with liver transplantation and are underutilized[J]. *Transplantation*, 2023, 107(3): 670-679. DOI: 10.1097/TP.0000000000004401.
- [19] PURI P, KUMAR A, QALEEM M. Donor evaluation protocol for live and deceased donors[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2024, 14(1): 101217. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.07.004.
- [20] AKOAO M, WAGENER M, FRANCIS F, et al. Outcome of imported liver allografts and impact on patient access to liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(10): 3564-3566. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.037.
- [21] 张鹏飞, 陈雅洁, 张远, 等. 肝移植术后早期移植物功能不全的研究进展[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(4): 379-384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.04.021.

- ZHANG P F, CHEN Y J, ZHANG Y, et al. Research progress of early graft insufficiency after liver transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2023, 11(4): 379-384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.04.021.
- [22] SERBAN M, BALESU I, PETREA S, et al. Prognostic factors in liver transplant with marginal grafts - review of the literature[J]. *Chirurgia*, 2024, 119(eCollection): 1-9. DOI: 10.21614/chirurgia.119.eC.2987.
- [23] 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.
- [24] JUSTO I, NUTU A, GARCÍA-CONDE M, et al. Incidence and risk factors of primary non-function after liver transplantation using grafts from uncontrolled donors after circulatory death[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(1): e14134. DOI: 10.1111/ctr.14134.
- [25] 何泽平, 宋方彬, 徐军明. 肝移植的新进展与挑战[J]. *肝脏*, 2023, 28(9): 1015-1018. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.09.003.
- HE Z P, SONG F B, XU J M. New progress and challenges of liver transplantation[J]. *Chin Hepatol*, 2023, 28(9): 1015-1018. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.09.003.
- [26] VAN ELDERE A, PIRANI T. Liver intensive care for the general intensivist[J]. *Anaesthesia*, 2023, 78(7): 884-901. DOI: 10.1111/anae.15956.
- [27] GAO S L, MOU B Y, DAI D S, et al. Marginal donor liver versus standard donor liver: a single-center observational study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, 22(3): 239-244. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.10.005.
- [28] 郑树森, 叶启发, 张行健, 等. 供体肝脏的质量控制标准(草案)[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(6): 954-960.
- ZHENG S S, YE Q F, ZHANG X J, et al. Quality control standard of donor liver (draft)[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2017, 38(6): 954-960.
- [29] 赵进玉, 林延延, 岳平, 等. 胆道纤维化的发生发展与治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(7): 989-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240417-00208.
- ZHAO J Y, LIN Y Y, YUE P, et al. Pathogenesis, progression and treatment of biliary fibrosis[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(7): 989-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240417-00208.
- [30] RAWSON T M, ANTCLIFFE D B, WILSON R C, et al. Management of bacterial and fungal infections in the ICU: diagnosis, treatment, and prevention recommendations[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 2709-2726. DOI: 10.2147/IDR.S390946.
- [31] ALMOHAYA A, FERSOVICH J, WEYANT R B, et al. The impact of colonization by multidrug resistant bacteria on graft survival, risk of infection, and mortality in recipients of solid organ transplant: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(10): 1228-1243. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.03.036.
- [32] 李健, 王富珍, 陈仲丹, 等. 中国病毒性肝炎疾病负担研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(2): 221-227. DOI: 10.12449/JCH250205.
- LI J, WANG F Z, CHEN Z D, et al. Research advances in the disease burden of viral hepatitis in China[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(2): 221-227. DOI: 10.12449/JCH250205.
- [33] 任秀昀, 高农, 潘宜鹏, 等. 超声造影定量参数在评估脑死亡器官捐献供肝中的应用价值[J]. *器官移植*, 2020, 11(5): 610-613, 628. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.014.
- REN X Y, GAO N, PAN Y P, et al. Application value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in evaluating donor liver from donation after brain death[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(5): 610-613, 628. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.014.
- [34] 李绚璇, 祝丽娜, 王建红, 等. 剪切波弹性成像是脑死亡供肝质量评估的应用价值研究[J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(1): 12-16.
- LI X X, ZHU L N, WANG J H, et al. Application value of shear wave elastography in assessment of liver grafts from brain death donor[J]. *J Med Imag*, 2020, 30(1): 12-16.
- [35] ZHANG H J, ZHENG B W, GU S J, et al. Doppler ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography to evaluate liver allograft discard: a pilot prospective study[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 77(1): 107-114. DOI: 10.3233/CH-200950.
- [36] 杨山, 褚夫娟, 张迪, 等. 实时组织弹性成像技术对肝移植患者供肝质量及术后 EAD 发生的评估价值[J]. *精准医学杂志*, 2024, 39(5): 393-396. DOI: 10.13362/j.jpmed.202405004.
- YANG S, CHU F J, ZHANG D, et al. Value of real-time tissue elastography in evaluating donor liver quality and postoperative early allograft dysfunction in liver transplantation patients[J]. *J Precis Med*, 2024, 39(5): 393-396. DOI: 10.13362/j.jpmed.202405004.
- [37] 谢炎, 蒋文涛. 供肝保存与功能维护助力肝移植发展[J]. *器官移植*, 2023, 14(2): 201-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.004.
- XIE Y, JIANG W T. Liver graft preservation and functional maintenance accelerate the development of liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(2): 201-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.004.
- [38] SOUSA DA SILVA R X, WEBER A, DUTKOWSKI P, et al. Machine perfusion in liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1531-1549. DOI: 10.1002/hep.32546.
- [39] ZENG C, HU X, HE W, et al. Hypothermic machine perfusion ameliorates inflammation during ischemia-reperfusion injury via sirtuin-1-mediated deacetylation of nuclear factor- κ B p65 in rat livers donated after circulatory death[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8649-8656. DOI: 10.3892/mmr.2017.7738.
- [40] CZIGANY Z, PRATSCHKE J, FRONĚK J, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from donation after brain death: results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD)[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(5): 705-712. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005110.
- [41] SCHLEGEL A, MUELLER M, MULLER X, et al. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic

- oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4): 783-793. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.030.
- [42] CZIGANY Z, ULUK D, PAVICEVIC S, et al. Improved outcomes after hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplantation-long-term follow-up of a multicenter randomized controlled trial[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(2): e0376. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000376.
- [43] PATRONO D, DE STEFANO N, VISSIO E, et al. How to preserve steatotic liver grafts for transplantation[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(12): 3982. DOI: 10.3390/jcm12123982.
- [44] TRUOG R D, FLESCHER A, LADIN K. Normothermic regional perfusion-the next frontier in organ transplants?[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2123-2124. DOI: 10.1001/jama.2023.9294.
- [45] OLUMBA F C, ZHOU F, PARK Y, et al. Normothermic machine perfusion for declined livers: a strategy to rescue marginal livers for transplantation[J]. *J Am Coll Surg*, 2023, 236(4): 614-625. DOI: 10.1097/XCS.0000000000000555.
- [46] WATSON C J E, HUNT F, MESSER S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(6): 1745-1758. DOI: 10.1111/ajt.15241.
- [47] WATSON C J E, KOSMOLIAPTISIS V, PLEY C, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(8): 2005-2020. DOI: 10.1111/ajt.14687.
- [48] BHOGAL R H, MIRZA D F, AFFORD S C, et al. Biomarkers of liver injury during transplantation in an era of machine perfusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1578. DOI: 10.3390/ijms21051578.
- [49] GROEN P C, VAN LEEUWEN O B, DE JONGE J, et al. Viability assessment of the liver during ex-situ machine perfusion prior to transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2024, 29(4): 239-247. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001152.
- [50] PARIKH C R, HALL I E, BHANGOO R S, et al. Associations of perfusate biomarkers and pump parameters with delayed graft function and deceased donor kidney allograft function[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(5): 1526-1539. DOI: 10.1111/ajt.13655.
- [51] SCHLEGEL A, MULLER X, MUELLER M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation[J]. *EBioMedicine*, 2020, 60: 103014. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103014.
- [52] EDEN J, BREUER E, BIRRER D, et al. Screening for mitochondrial function before use-routine liver assessment during hypothermic oxygenated perfusion impacts liver utilization[J]. *EBioMedicine*, 2023, 98: 104857. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104857.
- [53] LI S P, WANG F F, ZHANG W K, et al. Characteristics of changes in inflammatory cytokines as a function of hepatic ischemia-reperfusion injury stage in mice[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2139-2147. DOI: 10.1007/s10753-019-01078-y.
- [54] LURJE I, TACKE F. The interleukin 33-T helper 2 cell axis promotes human liver fibrosis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(4): 657-659. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.01.004.
- [55] MARVIE P, LISBONNE M, L'HELGOUALC'H A, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(6B): 1726-1739. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00801.x.
- [56] WESTHAVER L P, NERSESIAN S, ARSENEAU R J, et al. Mitochondrial DNA levels in perfusate and bile during ex vivo normothermic machine correspond with donor liver quality[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27122. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27122.
- [57] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(7): 824-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.
Liver Cancer Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the whole-course management of hepatocellular carcinoma(2023 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(7): 824-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.
- [58] LIU P, ZHU W, CHEN C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases[J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117443. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117443.
- [59] 王宏, 欧晏娇, 胡鹏, 等. 肝移植供肝组织溶血磷脂酰胆碱浓度的预测模型及其在供肝质量评估中的应用价值[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(6): 512-521. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202011216.
WANG H, OU Y J, HU P, et al. Prediction model and application value of lysophosphatidylcholine in evaluation for donor liver quality[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2021, 43(6): 512-521. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202011216.
- [60] YANG X, CHEN H, SHEN W, et al. FGF21 modulates immunometabolic homeostasis via the ALOX15/15-HETE axis in early liver graft injury[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8578. DOI: 10.1038/s41467-024-52379-2.

(收稿日期: 2025-03-04)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)