

肝移植术后血小板减少的诊断与治疗

蔡涛 曹经琳 窦剑 曾强

【摘要】 血小板减少是肝移植术后常见的并发症之一，其病理生理机制包括血小板生成不足、血小板消耗增多等，严重影响肝移植受者的预后。肝移植术前肝炎病毒感染、术中缺血损伤、术后使用免疫抑制药等多种因素都可能导致肝移植术后血小板减少，尽早发现和有效治疗肝移植术后血小板减少是目前的研究热点。本文结合现有文献资料，从血小板减少的定义、病理生理机制、危险因素、治疗及预防等方面展开综述，探讨肝移植术后血小板减少发生发展及相关诊治策略，旨在优化现有治疗方案，降低移植术后血小板减少发生的风险，改善肝移植受者预后。

【关键词】 血小板减少；肝移植；血小板生成素；血管性血友病因子裂解蛋白酶13；脾功能亢进；边缘供者；感染；免疫抑制药

【中图分类号】 R617, R558.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0017-06

Diagnosis and treatment of thrombocytopenia after liver transplantation Cai Tao, Cao Jinglin, Dou Jian, Zeng Qiang.
Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Zeng Qiang, Email: zengqiang457@qq.com

【 Abstract 】 Thrombocytopenia is one of the common complications after liver transplantation, with pathophysiological mechanisms including insufficient platelet production and increased platelet consumption, which severely affects the prognosis of liver transplant recipients. Various factors such as preoperative hepatitis virus infection, intraoperative ischemic injury, and postoperative use of immunosuppressive drugs may lead to thrombocytopenia after liver transplantation. Early detection and effective treatment of thrombocytopenia after liver transplantation are currently hot topics of research. Based on the existing literature, this article reviews the definition, pathophysiological mechanisms, risk factors, treatment, and prevention of thrombocytopenia, and discusses the occurrence and development of thrombocytopenia after liver transplantation and related diagnosis and treatment strategies, aiming to optimize the existing treatment opinions, reduce the risk of thrombocytopenia after transplantation and improve the prognosis of liver transplant recipients.

【 Key words 】 Thrombocytopenia; Liver Transplantation; Thrombopoietin; A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13; Hypersplenism; Marginal Donor; Infection; Immunosuppressive drug

肝移植是目前治疗终末期肝病的最佳手段，5年生存率可达72%~84%^[1]。肝移植术后血小板减少自1968年被首次报道以来，就被认为是肝移植术后的早期并发症之一，发生率高达90%^[2]。肝移植术后5d

血小板计数 $<60 \times 10^9/L$ 是移植术后短期内出现严重并发症和受者病死率增高的独立危险因素^[3]。一项纳入541例肝移植受者的大型队列研究表明，术后血小板计数最低值 $<20 \times 10^9/L$ 与移植术后出现移植物功能障

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024181

基金项目：河北省政府资助临床医学优秀人才项目（ZF2024083）

作者单位：050051 石家庄，河北医科大学第三医院肝胆外科

作者简介：蔡涛（ORCID 0009-0002-4224-7856），硕士研究生，研究方向为肝移植，Email: caitao109@163.com

通信作者：曾强（ORCID 0000-0002-0973-580X），博士，硕士研究生导师，研究方向为肝移植，Email: zengqiang457@qq.com

碍密切相关^[4]。同时,另一项纳入 139 例儿童肝移植受者的研究表明,术后 1 d 血小板计数 $<86\times 10^9/L$ 会显著增加患儿术后重症监护室入住时间以及感染风险,影响预后^[5]。近年来,血小板减少对肝移植术后的影响逐渐受到重视,本文聚焦于肝移植术后血小板减少的诊断、病理生理机制、危险因素、治疗及预防进行综述,以期对肝移植术后血小板减少的诊断和治疗提供参考。

1 定义与分级

根据《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》:通常将血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 定义为血小板减少,血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 被定义为重度血小板减少。血小板减少最常用的严重程度分级标准是来自美国国家癌症研究所的不良事件术语标准,血小板计数为 $75\times 10^9/L\sim 100\times 10^9/L$ 为 1 级; $50\times 10^9/L\sim 75\times 10^9/L$ (不含 $75\times 10^9/L$)为 2 级; $25\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$ 为 3 级(不含 $50\times 10^9/L$); $<25\times 10^9/L$ 为 4 级^[6]。

2 病理生理机制

2.1 血小板生成不足

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)主要是由肝脏产生,以恒定的速率释放到外周血中。TPO 结合血小板和巨核细胞上的 C-mpl 配体,诱导骨髓干细胞分化为成熟的巨核细胞,成熟的巨核细胞生成血小板,进而将血小板释放到外周循环。肝移植术后血小板减少患者的 TPO 表达减少,血小板生成减少。Liu 等^[7]发现 TPO 基因受体沉默小鼠肝移植术后的血小板减少,而 C57BL/6J 小鼠肝移植术后 TPO 信使 RNA 表达水平及血小板计数均升高,佐证了 TPO 生成减少在肝移植术后血小板减少中的作用。

2.2 血小板消耗增多

肝移植术后的血小板活化及消耗机制是复杂多样的,由血管性血友病因子裂解蛋白酶 13(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13, ADAMTS13)表达减少导致血小板消耗增加,引起的血小板减少是目前研究的热点领域^[8]。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是一种存在于血浆中的多结构域蛋白,不同大小和数量的 vWF 单体组成了 vWF 多聚体, vWF 多聚体具有强大血小板聚集功能。vWF 主要由 ADAMTS13 特异性调控, ADAMTS13 主要来自于肝星状细胞,该酶可以

特异性地切割 vWF 多聚体。ADAMTS13 主要与 vWF 的 A2 结构域相结合,当其活性减低时, vWF 多聚体表达增多,进而引起血小板减少^[9]。Nobuoka 等^[10]研究表明,肝移植术后血小板持续减少的患者,无论术中是否行脾切除,均表现为 ADAMTS13 活性降低且 vWF/ADAMTS13 比值升高。因肝脏在纤溶系统中起着关键作用,肝移植术后合并重症感染的患者,肝脏纤维蛋白溶解增加,凝血因子产生减少以及激活因子清除减少,导致患者出现高纤溶状态,进而导致血小板被过度消耗,引起移植术后的血小板减少^[11]。

2.3 脾功能亢进

肝移植术后顽固性脾功能亢进是移植术后出现血小板减少的原因。现有研究表明移植术后顽固性脾功能亢进的发生与移植术前脾功能亢进的严重程度呈正相关。移植术前长期区域性的门静脉高压可导致脾脏纤维化,延缓移植术后脾脏的恢复。肿大的脾脏可导致过多的血小板瘀滞,激活巨噬细胞吞噬血小板^[12]。Jiang 等^[13]研究表明,脾脏巨噬细胞微小 RNA-615-3p 过表达能加强巨噬细胞吞噬血小板,同时,存在于脾脏中的血小板能从循环中清除 TPO,进一步加重血小板减少。此外,有研究已阐明肝移植可有效缓解术前脾功能亢进状态,表现为脾脏体积下降,血小板计数回升,但仍有部分患者不能缓解,表现为顽固的脾功能亢进,伴随顽固性腹腔积液和持续的血小板减少^[14]。现有的研究并未完全阐明顽固性脾功能亢进的发生机制,但移植术后顽固性脾功能亢进可导致大量的动脉血入脾,增加门静脉压力出现脾动脉盗血综合征,降低肝动脉灌注,导致移植物功能障碍^[15]。其中术前门静脉压力 $>30\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)、脾脏长径 $>16\text{ cm}$ 、脾脏体积/移植肝体积 >0.35 及术后并发胆道狭窄是术后发生顽固性脾功能亢进的危险因素^[16]。

3 危险因素

3.1 术前因素

血脂代谢异常和肝炎病毒感染与肝移植术后出现血小板减少密切相关。酒精性肝病患者多伴有血脂代谢异常,其中氧化低密度脂蛋白水平升高可促进血小板的活化,增加血小板消耗。研究证实,酒精性肝病移植术前血清中低密度脂蛋白水平与移植术后出现血小板减少密切相关^[17]。另一方面,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染大多与自身免疫性疾病相关, HCV 可直接与血小板相互作用,加速网状

内皮系统对血小板的破坏。HCV 感染引起的肝硬化失代偿期患者血浆中的 ADAMTS13 活性显著降低, 移植术后出现血小板减少及血栓形成的风险更高。同时基于干扰素的抗 HCV 治疗, 也是导致移植术后发生免疫性血小板减少的原因之一^[18]。

随着目前等待肝移植患者的数量明显增加以及移植物的短缺, 边缘供肝正逐年增加^[19]。有研究表明, 更高的供者年龄与肝移植术后持续 1 年的血小板减少相关, 可能与供者年龄较高的肝脏产生 TPO 的水平较低相关^[20]。一项多中心的回顾研究证实, 使用脂肪变性供肝, 更易发生血小板减少^[21]。在活体肝移植中, 脂肪变性供肝因脂肪浸润, 肝血窦腔隙减小, 更易发生灌注不足, 引起肝窦及脉管区的炎症细胞浸润, 增加血小板消耗。Rie 等^[22]研究表明, 相比成人, 儿童对于脂肪变性供肝的耐受性差, 接受脂肪变性供肝移植的儿童受者更易出现脂肪浸润引起的肝窦狭窄, 导致血管内皮损伤, 使过多血小板聚集于肝窦内, 导致血小板减少。

3.2 术中因素

肝硬化患者常伴有促凝因子和抗凝因子的生成障碍, 凝血功能紊乱, 两者处在看似“稳定”的动态平衡中。而手术则会打破这一平衡, 对患者预后产生不利影响。一方面因血液稀释出现的术后一过性血小板减少, 常在术后 2 周内恢复到正常水平; 另一方面, 当发生冷缺血时, 受损的肝细胞释放内源性因子, 促进枯否细胞向 M1 型极化, 释放促炎因子, 抑制一氧化氮合酶生成, 减少一氧化氮生成, 进而减轻其对血小板聚集的抑制作用, 导致血小板过多地聚集于肝窦区, 引发无复流现象, 加重肝脏损伤。而在活体肝移植中, 肝中静脉的回流障碍是导致淤血再灌注损伤的主要原因之一, 相比缺血-再灌注损伤, 淤血再灌注损伤对肝脏的实质细胞损伤更大, 其可使肝窦内压力增高, 肝窦灌注下降, 引起微循环障碍, 加剧白细胞和血小板的消耗^[23]。同时, 受损的肝血管内皮细胞释放大量的 vWF, 诱导血浆中的 ADAMTS13 被消耗, 引起血小板减少。肝移植术后血小板减少的患者其 ADAMTS13 活性降低与血小板减少程度呈正相关^[24]。

3.3 术后因素

钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 如他克莫司可影响血小板的聚集功能, 导致移植术后出现血小板减少^[25]。哺乳动物雷帕霉素抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)

如西罗莫司、依维莫司也可导致血小板减少, 但一项多中心随机对照试验表明, 肝移植术后接受依维莫司联合早期停用他克莫司的患者, 血小板减少的发生率相比单用他克莫司低^[26]。麦考酚钠及硫唑嘌呤的骨髓抑制作用, 也可导致血小板生成障碍, 引起持续性的血小板减少^[27]。免疫性血小板减少症导致的肝移植术后血小板减少主要与抗血小板自身抗体被巨噬细胞吞噬有关, 导致血小板破坏增多, 引起血小板减少。血栓性血小板减少性紫癜也可导致肝移植术后的血小板减少, 一方面其发生与 ADAMTS13 的活性降低相关, 当 ADAMTS13 严重减少时, 可导致血小板黏附功能紊乱, 引起血小板减少。另一方面, 肝移植术后服用环孢素也可诱发血栓性血小板减少性紫癜的发生, 其主要通过影响前列环素的生成, 导致血小板聚集增多, 消耗增加。血小板减少在肝移植术后发生移植植物抗宿主疾病的患者中较为常见, 可能因为供肝的淋巴细胞攻击并且破坏了受者的造血系统, 导致白细胞计数和血小板计数迅速下降^[28]。

肝移植术后巨细胞病毒感染也可导致血小板减少。现有研究提示巨细胞感染会影响巨核细胞的活性, 加重其凋亡, 其凋亡率与巨细胞病毒感染程度呈正比。同时巨细胞感染诱导了内皮细胞的激活^[29], 促进了 vWF 释放, 增加血小板聚集, 血小板消耗增加, 引起血小板减少。相比巨细胞病毒感染, EB 病毒感染更易发生于儿童肝移植受者, 促进 CD8⁺T 细胞活化, 诱导巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α , 抑制骨髓造血诱发免疫性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜的发生^[30]。肺炎克雷伯菌是肝移植术后感染的主要致病菌之一, 有研究表明, 相比葡萄球菌及肺炎双球菌, 肺炎克雷伯菌导致的感染更易出现血小板减少, 可能因为革兰阴性杆菌细胞壁中脂多糖通过刺激巨噬细胞的吞噬活性或刺激其分泌 γ -干扰素, 引起血小板破坏增加, 导致移植术后血小板减少^[31]。

万古霉素耐药的屎肠球菌是移植术后常见的医源性感染病原菌, 利奈唑胺作为广谱的抗革兰阳性菌治疗药物被广泛运用屎肠球菌的治疗^[32], 但其可导致血小板减少, 发生率为 2.4%~8.0%^[33-34]。Chen 等^[35]研究表明, 利奈唑胺用药时间超过 10 d 是肝移植术后发生血小板减少的独立危险因素。利奈唑胺与氟康唑或伏立康唑联用增加了移植术后血小板减少的发生风险^[36]。采用更昔洛韦治疗巨细胞病毒感染也可导致血小板减少, 更昔洛韦给药剂量 >12 mg/(kg·d) 是发

生血小板减少的危险因素^[37]。

肝素被广泛应用于预防肝移植术后血栓形成, 肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 自 1958 年首次被发现以来, 因其可导致血小板计数降低, 使体内出现高凝状态, 促进血栓形成, 且其漏诊率较高, 逐渐成为临床工作中关注的重点^[38]。国内外报道 HIT 的发生率差异较大, 为 1%~8%^[39]。其发生的机制可能为肝素可与巨核细胞产生的血小板第 4 因子 (platelet factor 4, PF4) 形成复合物即肝素/PF4 复合物, 该复合物可诱发自身产生抗体, 以 IgG 含量最多, 该抗体是引起 HIT 的主要抗体, IgG 与肝素/PF4 复合物结合, 活化血小板, 加剧血小板的聚集, 而活化的血小板又能促进 PF4 的释放, 形成正向反馈, 导致血小板被过度消耗, 引起血小板减少^[40]。

4 治疗

4.1 手术治疗

脾切除可增加移植术后血小板计数, 可能因为切除了血小板的主要破坏部位和减少了抗体的产生, 从而延长了血小板的存活时间。研究证实, 在活体肝移植中对于 ABO 血型不相合、严重血小板减少、基于干扰素治疗 HCV 感染复阳均可在术中同步行脾切除^[41-42]。但基于其术后严重感染及门静脉血栓的发生率均较高, 对于全肝移植不推荐进行全脾切除。目前越来越多的研究推荐对于血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 或白细胞计数 $<2.0 \times 10^9/L$ 的脾功能亢进患者, 可行部分脾切除, 即切除约 80% 的脾脏体积。该术式除包含全脾切除的优点外, 还保留了部分脾脏的免疫功能, 减少了术后严重感染和血栓形成的发生率^[43]。部分性脾动脉栓塞术 (partial splenic embolization, PSE) 相比于传统的脾切除术, 具有更低的疾病复发率。有研究表明, PSE 能长期改善血小板计数。PSE 作为肝移植术后脾动脉盗血综合征的首选治疗方法, 术后肝脏血流、肝脏功能及血小板计数均得到显著改善, 且未增加术后感染风险、未对肾功能造成影响^[44]。

4.2 药物治疗

糖皮质激素能减少血小板破坏, 可用于治疗血小板减少。其主要机制是通过抑制 IgG 的生成, 稳定血小板, 减少血小板破坏, 刺激骨髓造血。对于糖皮质激素不耐受或禁忌者, 建议使用免疫球蛋白治疗血小板减少^[45]。重组人血小板生成素已被证明是巨核细胞生长和血小板生成的有效刺激剂, 能显著增加血小板

计数^[45]。

4.3 血小板输注

血小板输注是目前最快提升血小板计数的治疗举措, 能应用于各种原因引起的血小板减少。因重度血小板减少引起的出血都需立即输注血小板。根据《成人肝移植受者围手术期凝血管理专家共识》, 血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 可以考虑输注血小板^[46]。但近年来对于肝移植术后预防性血小板输注的适当阈值尚无共识, 根据欧洲重症医学会的建议, 暂不建议血小板计数 $>10 \times 10^9/L$ 的患者进行预防性血小板输注。因此, 在肝移植术后进行血小板输注前应当进一步评估患者的一般情况, 如血小板计数、出血风险, 并结合患者的用药情况进行全面评估^[47]。

5 预防

良好的术前准备、精细的手术操作、完备的个体化术后管理是预防肝移植术后血小板减少的重要举措。术前的充分评估是避免术后血小板减少的前提。血小板减少在晚期肝病中极为常见^[48]。术前较低的血小板水平是移植术后发生血小板减少的独立危险因素, 较低的血小板水平也是等待移植期间患者发生死亡的独立危险因素, 因此在术前尽早纠正患者的血小板水平对预防移植术后血小板减少有重要意义。缩短冷缺血时间和术中无肝期时间, 对于预防术后血小板减少有积极作用。肝移植术后免疫抑制药的应用, 使得患者术后长期处于低免疫应答状态, 增加了术后感染的风险, 因此术后管理需密切关注患者抗生素、免疫抑制药使用方案, 降低感染引起血小板减少症的发生率, 同时也应注意免疫抑制药对骨髓的抑制作用所导致血小板减少。术后早期应需密切监测患者的肝、肾功能和免疫抑制药浓度, 及早识别可能出现的感染、骨髓抑制和出血风险, 并采取针对性措施。

6 小结

综上所述, 肝移植术后血小板减少是诸多因素综合作用的结果。及早识别引起血小板减少的相关危险因素、尽快采取针对性措施, 及时调整和优化现有的治疗方案对于降低肝移植术后发生血小板减少的风险, 进而改善受者的预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] LING S, JIANG G, QUE Q, et al. Liver transplantation in patients with liver failure: twenty years of experience

- from China[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2110-2116. DOI: 10.1111/liv.15288.
- [2] SUNDARAM V, KOGACHI S, WONG RJ, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 481-488. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.013.
- [3] LESURTEL M, RAPTIS DA, MELLOUL E, et al. Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: the 60-5 criterion[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(2): 147-155. DOI: 10.1002/lt.23759.
- [4] CHATZIPETROU MA, TSAROUCHEA AK, WEPPLER D, et al. Thrombocytopenia after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 1999, 67(5): 702-706. DOI: 10.1097/00007890-199903150-00010.
- [5] TAL N, WAISBOURD-ZINMAN O, KAPLAN E, et al. Early post-liver transplant thrombocytopenia in children: clinical characteristics and significance[J]. *Pediatr Transplant*, 2022, 26(6): e14326. DOI: 10.1111/ptr.14326.
- [6] ROBERTS LN, LISMAN T, STANWORTH S, et al. Perioperative management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(1): 39-47. DOI: 10.1111/jth.15562.
- [7] LIU ZR, ZHANG YM, CUI ZL, et al. Effects of thrombopoietin pre-treatment on peri-liver transplantation thrombocytopenia in a mouse model of cirrhosis with hypersplenism[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(10): 2115-2122. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i10.2115.
- [8] GALLO P, TERRACCIANI F, DI PASQUALE G, et al. Thrombocytopenia in chronic liver disease: pathophysiology and new therapeutic strategies before invasive procedures[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4061-4074. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4061.
- [9] DEYOUNG V, SINGH K, KRETZ CA. Mechanisms of ADAMTS13 regulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(12): 2722-2732. DOI: 10.1111/jth.15873.
- [10] NOBUOKA Y, WADA H, MIZUNO S, et al. Prolonged thrombocytopenia after living donor liver transplantation is a strong prognostic predictor irrespective of splenectomy: the significance of ADAMTS13 and graft function[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4): 418-428. DOI: 10.1007/s12185-014-1543-9.
- [11] MANZ XD, BOGAARD HJ, AMAN J. Regulation of VWF (von willebrand factor) in inflammatory thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(11):1307-1320.DOI:10.1161/ATVBAHA.122.318179.
- [12] MCKENZIE CV, COLONNE CK, YEO JH, et al. Splenomegaly: pathophysiological bases and therapeutic options[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94: 40-43. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.11.011.
- [13] JIANG A, ZHANG S, LI Z, et al. MiR-615-3p promotes the phagocytic capacity of splenic macrophages by targeting ligand-dependent nuclear receptor corepressor in cirrhosis-related portal hypertension[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(6): 672-680. DOI: 10.1258/ebm.2011.010349.
- [14] GODEAU B. Is splenectomy a good strategy for refractory immune thrombocytopenia in adults?[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(1): 86-95. DOI: 10.1111/bjh.19077.
- [15] MAO W, JIANG X, GUO S, et al. Splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis: a retrospective clinical study[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e938998. DOI: 10.12659/msm.938998.
- [16] 程龙宇, 俞军, 张武, 等. 成人肝移植后发生持续性血小板减少的危险因素分析及其预防措施探讨[J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2014, 43(6): 670-677. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2014.11.006.
- CHENG LY, YU J, ZHANG W, et al. Risk factors of persistent thrombocytopenia after adult liver transplantation and prophylactic measures[J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2014, 43(6): 670-677. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2014.11.006.
- [17] JIANG H, ZHOU Y, NABAVI SM, et al. Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 925923. DOI: 10.3389/fcvm.2022.925923.
- [18] SINGAL AG, KANWAL F, LLOVET JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(12): 864-884. DOI: 10.1038/s41571-023-00825-3.
- [19] ASCHER NL, DELMONICO FL. Organ donation and transplantation in China[J]. *Transplantation*, 2023, 107(9):1880-1882. DOI:10.1097/TP.0000000000004562.
- [20] ZHOU J, HUANG Z, CHEN Z, et al. Impact of donor age on liver transplant outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of the SRTR database[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 195. DOI: 10.1186/s12876-021-01786-6.
- [21] CHAVIN KD, TABER DJ, NORCROSS M, et al. Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(5): 732-741. DOI: 10.1111/ctr.12211.
- [22] RIE I, ATSUKO N, SEISUKE S, et al. Outcome for pediatric recipients of macrosteatotic liver grafts from living donors[J]. *Liver Transplant*, 2020, 26(7): 899-905. DOI: 10.1002/lt.25784.
- [23] OVERFIELD CJ, PADULA CA, PAZ-FUMAGALLI R, et al. Histologic findings of sinusoidal dilatation and congestion in liver grafts do not correlate with hepatic venous anastomotic gradients[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2024, 47(8): 1095-1100. DOI: 10.1007/s00270-024-03739-4.
- [24] KOBAYASHI T, WADA H, USUI M, et al. Decreased ADAMTS13 levels in patients after living donor liver transplantation[J]. *Thromb Res*, 2009, 124(5): 541-545. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.03.010.
- [25] NACIF LS, DAVID AI, PINHEIRO RS, et al. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69(11): 745-749. DOI: 10.6061/clinics/2014(11)07.
- [26] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, COLMENERO J, GONZÁLEZ A, et al. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1671-1682. DOI: 10.1111/

- ajt.17021.
- [27] DANESI R, DEL TACCA M. Hematologic toxicity of immunosuppressive treatment[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(3): 703-704. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.03.016.
- [28] MALARD F, HOLLER E, SANDMAIER BM, et al. Acute graft-versus-host disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 27. DOI: 10.1038/s41572-023-00438-1.
- [29] GAO H, ZHONG Y, ZHOU L, et al. Kindlin-2 inhibits TNF/NF- κ B-Caspase 8 pathway in hepatocytes to maintain liver development and function[J]. *eLife*, 2023, 12: e81792. DOI: 10.7554/eLife.81792.
- [30] KALTENMEIER C, WANG R, POPP B, et al. Role of immuno-inflammatory signals in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2222. DOI: 10.3390/cells11142222.
- [31] LEE JS, LEE SH, KIM KS, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(3): 154-158. DOI: 10.4174/astr.2018.94.3.154.
- [32] EICHEL VM, LAST K, BRÜHWASSER C, et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hosp Infect*, 2023, 141: 119-128. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.09.008.
- [33] TAKAHASHI Y, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 382-387. DOI: 10.1007/s10156-010-0182-1.
- [34] NATSUMOTO B, YOKOTA K, OMATA F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients[J]. *Infection*, 2014, 42(6): 1007-1012. DOI: 10.1007/s15010-014-0674-5.
- [35] CHEN C, GUO DH, CAO X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 195-206. DOI: 10.1016/j.curtheres.2012.07.002.
- [36] 沈赟, 秦艳, 陈喆, 等. 肝移植患者应用利奈唑胺发生相关血小板减少的危险因素分析[J]. *中南药学*, 2020, 18(8): 1381-1386. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.020.
- SHEN Y, QIN Y, CHEN Z, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in liver transplant patients[J]. *Central South Pharm*, 2020, 18(8): 1381-1386. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.020.
- [37] MATSUMOTO K, SHIGEMI A, IKAWA K, et al. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(2): 235-238. DOI: 10.1248/bpb.b14-00588.
- [38] WARKENTIN TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(21): 6921. DOI: 10.3390/jcm12216921.
- [39] MAY J, WESTBROOK B, CUKER A. Heparin-induced thrombocytopenia: an illustrated review[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(5): 100283. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100283.
- [40] CAI Z, YAROVOI SV, ZHU Z, et al. Atomic description of the immune complex involved in heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8277. DOI: 10.1038/ncomms9277.
- [41] LI DW, DU CY, FAN B, et al. Impact of simultaneous splenectomy and orthotopic liver transplantation in patients with end-stage liver diseases and splenic hyperfunction[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(5): 489-493. DOI: 10.1016/s1499-3872(12)60212-4.
- [42] CHU HC, HSIEH CB, HSU KF, et al. Simultaneous splenectomy during liver transplantation augments antiviral therapy in patients infected with hepatitis C virus[J]. *Am J Surg*, 2015, 209(1): 180-186. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.03.004.
- [43] WEI L, ZHOU GP, QU W, et al. Is simultaneous partial splenectomy during pediatric liver transplantation safe and effective for severe hypersplenism? a prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2021, 88: 105926. DOI: 10.1016/j.ijsu.2021.105926.
- [44] TAN Y, WANG J, SUN L, et al. Repeated partial splenic artery embolization for hypersplenism improves platelet count[J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 808-815. DOI: 10.1515/med-2022-0479.
- [45] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会分会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(11): 1137-1148. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120.
- National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Society of Hepatology of Beijing Medical Association, Translational Medicine Branch of Chinese Association of Gerontology and Geriatrics. Chinese expert consensus on the clinical management of liver disease-associated thrombocytopenia syndrome[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(11): 1137-1148. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120.
- [46] 张华鹏, 张嘉凯, 胡博文. 成人肝移植受者围术期凝血功能管理专家共识(2021版)[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9(2): 89-94. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.02.001.
- ZHANG HP, ZHANG JK, HU BW. Expert consensus on perioperative coagulation management of adult liver transplantation recipients (2021 edition)[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2021, 9(2): 89-94. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.02.001.
- [47] WILLIAMSON DR, LESUR O, TÉTRAULT JP, et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes[J]. *Can J Anesth Can D'anesthésie*, 2013, 60(7): 641-651. DOI: 10.1007/s12630-013-9933-7.
- [48] 顾丽慧, 王明达, 邢昊, 等. 血小板在肝细胞癌恶性进展中的作用[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(2): 286-292. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221122-00705.
- GU LH, WANG MD, XING H, et al. Role of platelets in the malignant progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(2): 286-292. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221122-00705.

(收稿日期: 2024-07-12)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)