

2023年中国肝移植基础研究年度盘点

叶晓勇 周林 贺强

【摘要】 肝移植是终末期肝病和肝细胞癌的最佳治疗手段，可显著改善患者预后，提高患者生存质量。但排斥反应、免疫耐受、供肝短缺、供肝保存、缺血-再灌注损伤、术后并发症等诸多重难点，限制了肝移植在临床中的应用效果。我国科研团队不断努力，结合新兴技术、多学科交叉等新兴领域的发展，对肝移植相关基础研究做出了巨大贡献。本文就2023年度肝移植基础研究相关的前沿进展进行综述，重点关注中国团队在肝移植基础研究领域取得的进展，以期为促进中国特色融入肝移植领域研究中，加快中国肝移植研究事业和国际接轨，推动我国肝移植事业的进一步发展提供参考。

【关键词】 肝移植；排斥反应；免疫耐受；缺血-再灌注损伤；炎症反应；慢性移植植物功能障碍；肝细胞癌；肝脏再生

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0006-10

Summary of basic research on liver transplantation in China of 2023 Ye Xiaoyong, Zhou Lin, He Qiang. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China
Corresponding author: He Qiang, Email: heqiang349@163.com

【Abstract】 Liver transplantation is the optimal treatment for end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma, which can significantly improve clinical prognosis and quality of life of patients. However, multiple challenges, such as rejection, immune tolerance, shortage of donor liver, preservation of donor liver, ischemia-reperfusion injury and postoperative complications, etc., limit the efficacy of liver transplantation in clinical practice. Research teams in China have made significant contributions to the basic research related to liver transplantation by making continuous efforts and combining the development of emerging technologies, interdisciplinary integration and other emerging fields. In this article, the frontier progress in the basic research of liver transplantation in 2023 was reviewed, highlighting the progress made by Chinese research teams in the basic research of liver transplantation, aiming to provide reference for promoting the integration of Chinese characteristics into the research of liver transplantation, accelerate the integration of Chinese liver transplantation research with international community, and promote further advancement of liver transplantation in China.

【Key words】 Liver transplantation; Rejection; Immune tolerance; Ischemia-reperfusion injury; Inflammation; Chronic allograft dysfunction; Hepatocellular carcinoma; Liver regeneration

肝移植是一直被认为是终末期肝病和肝细胞癌（肝癌）的最佳治疗手段^[1-2]。但临床上排斥反应、免疫耐受、供肝短缺、缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）等诸多问题亟待解决^[3-4]。我

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024060

基金项目：国家自然科学基金（82370665）；北京市自然科学基金（7212042、7222303、7232068）；北京朝阳医院金种子科研基金（CYJZ202204）

作者单位：100020 北京，首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科

作者简介：叶晓勇（ORCID 0009-0008-7607-490X），硕士研究生，Email: zqyxy2134@163.com

通信作者：贺强（ORCID 0000-0002-5007-5225），博士，主任医师，研究方向为肝移植与胰腺癌的临床与基础研究，Email: heqiang349@163.com

国科研团队围绕着肝移植领域的热点和难点开展了许多研究工作。本文就 2023 年国内外肝移植领域基础研究做一综述, 以期为推动中国肝移植的进一步繁荣发展提供参考。

1 检索策略

为了解肝移植领域 2023 年度基础研究文献发表情况, 笔者在 PubMed 按检索策略进行限定检索: 选定检索词“liver transplantation [MeSH Terms] OR liver transplant*[Title/Abstract] OR hepatic transplant*[Title/Abstract]”, 发表时间限定在 2023 年 1 月 1 日至 12 月 31 日, 共检索出 4 316 篇文献, 在此检索结果上, 利用“AND China [Affiliation]”筛选出我国科研团队发表的 615 篇文献, 占全年发表文献的 14.2%。笔者同时对国外重大研究进展进行补充, 以充实年度研究内容, 对 2023 年度国内肝移植领域的基础研究进展进行盘点和综述。

2 供肝来源的扩展和保存

2.1 供肝来源

供肝短缺仍然是限制肝移植发展的主要因素, 除了扩大供肝来源外, 开发供肝替代品是临床的迫切需求。功能性生物工程肝脏 (functional bioengineered liver, FBL) 是原位肝移植最可能的替代方案。浙江大学医学院附属第一医院利用大鼠全脱细胞肝支架开发的 FBL, 可明显延长原位肝移植受体大鼠的存活时间^[5], 为后续 FBL 向体内转化研究提供了重要参考。

除此之外, 不同间充质干细胞来源的定向性肝细胞分化为肝细胞移植提供可能。重组人 LIGHT (肿瘤坏死因子超家族的成员) 可增强人骨髓间充质细胞向功能性肝细胞样细胞分化^[6]。日本福岛县立医科大学以补充脂肪来源干细胞的组织片为肝细胞提供细胞因子, 增强了肝细胞活性所必需的关键细胞信号传导^[7]。与此同时, 国内南开大学团队也发现源自鼻黏膜的外胚层间充质干细胞可以在诱导下向肝细胞样细胞分化, 并具有肝细胞的功能^[8]。伊朗德黑兰阿米尔卡比尔理工大学研究团队通过 3D 打印技术建立聚乳酸-凝胶杂化支架, 发现其对 HepG2 细胞 (人肝癌细胞) 活性、黏附和功能有促进作用^[9]。

2.2 供肝保存

相比传统的静态冷保存 (static cold storage, SCS), 机械灌注可以更精准地控制供肝的灌注温度、流量、压力和代谢状态, 减少 IRI 和改善移植的预后, 并能通过降低器官废弃率以增加供肝来源。低

温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 是在低温条件 (0~12 °C) 下, 通过机器提供动力形成闭合回路, 将灌流液持续灌注离体器官以提供代谢底物并清除代谢废物, 从而减轻供肝获取及保存过程中的损伤, 改善供肝质量, 延长离体肝脏的保存时间。武汉大学团队和浙江大学医学院团队通过对 HMP 和 SCS 的供肝进行转录组学分析, 发现 HMP 可通过 SERPINA3 介导的磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) δ /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号级联减弱心脏死亡供肝的炎症、氧化应激和细胞凋亡^[10]。此外, 在 IRI 模型中, SERPINA3 的过表达减轻了细胞凋亡, 而敲低 SERPINA3 会加剧细胞损伤。他们的研究为供肝保存策略提供了新的见解, 并确定了针对心脏死亡供肝的治疗干预的潜在新分子靶点。

HMP 所带来的冷缺血损伤也造成了临床应用的限制。常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP) 是指离体肝脏在接近正常体温 (35~38 °C) 下被灌注充足的氧气、营养物质和药物。郑州大学第一附属医院研究团队在大鼠模型中比较了含氧 NMP 与高氧 NMP, 发现含氧 NMP 可通过 Krüppel 样因子 6 (Krüppel-like factor 6, KLF6) 调节带电多泡体蛋白 2B (charged multivesicular body protein 2B, CHMP2B) 的表达, 进而抑制自噬来减少胆道损伤。靶向 KLF6-CHMP2B 自噬轴可能为减少接受 NMP 的心脏死亡器官捐献供肝的胆道损伤提供解决方案^[11]。CHMP2B 可作为含氧 NMP 恢复心脏死亡器官捐献供肝胆道功能的预测因素和治疗标志物。奥地利因斯布鲁克医科大学研究团队在 NMP 前、肝移植术中和术后对供肝进行单细胞转录组分析, 发现以中性粒细胞为主的炎症细胞在 NMP 过程中很大程度上迅速迁移到灌注液中, 并随着灌注时间的延长, 免疫细胞活化状态从促炎型发散到耗竭型 (也是再生型)^[12]。但 NMP 的充足氧气供应也会引起高铁血红蛋白在移植物中的积累, 这也限制了 NMP 的持续时间。英国伯明翰伊丽莎白女王医院研究团队发现 N-乙酰半胱氨酸处理可有效抑制高铁血红蛋白的形成和积累, 并可显著延长灌注持续时间^[13]。

肝脏的长期 NMP 是一个新兴领域, 在器官的评估、恢复和改造方面具有巨大的潜力。澳大利亚悉尼皇家阿尔弗雷德王子医院团队通过同时灌注 2 个器官开发了一种长期的非原位灌注模型, 并证实了其长期生存能力, 如乳酸清除、胆汁生成、因子 V 生成和三磷酸腺苷储存^[14]。瑞士苏黎世大学研究团队证明了

非原位长期灌注可有效减少脂肪变性,同时保留器官活力,未来可能允许使用边缘供器官,显著增加可用于移植的器官数量^[15]。

NMP 和 HMP 都有各自的长处,于是研究者们开始探究评估序贯低温氧合灌注和 NMP 的可行性。美国俄亥俄州克利夫兰诊所研究团队开发的序贯灌注装置在肝移植临床实践中表现出了安全性和可行性,具有保存和评估扩大标准供体肝脏的潜在益处^[16]。美国威斯康星医学院研究团队通过对比亚常温机械灌注和其他机械灌注发现,亚常温机械灌注可减轻 IRI 并保护肝线粒体功能,在临床肝移植中具有潜在的适用性^[17]。

供肝在机器灌注期间的移植适宜性检测也是机械灌注方面研究的重点。苏黎世大学研究团队开发了一套对线粒体损伤和功能生物标志物(如复合物 I 中黄素单核苷酸的释放、灌注液 NADH 以及 HMP 期间线粒体 CO₂ 的产生)的常规灌注液评估方案,在临床肝脏评估方面发挥了巨大作用^[18]。墨尔本大学研究团队通过在离体 NMP 期间的移植植物来源的游离 DNA 的持续监测,证明了游离 DNA 的水平与移植植物存活具有相关性,为 NMP 期间的游离 DNA 检测用以评估移植植物活性提供了理论依据^[19]。因斯布鲁克医科大学研究团队也对 NMP 的移植植物的灌注液进行了生物能量功能评估即线粒体的综合评估和细胞因子定量如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-5 和 IL-6 水平,并用以指导临床实践^[20]。

3 肝脏再生

肝脏具有高效的再生能力。一般肝损伤情况下,肝再生主要是通过肝细胞增殖来完成。但肝损伤严重时,位于胆管末端的干细胞被激活,增殖形成卵圆细胞,随后分化增殖形成肝细胞和胆管细胞,从而完成肝脏再生。利用这一机制,辅助肝移植保留或部分切除原有肝脏,然后对移植植物进行整体或部分肝移植,帮助急性肝衰竭患者从急性危象中恢复,使原有肝脏的再生成为可能。山西医科大学附属第三临床医学院团队在肝卵圆细胞建模的不同时期采用他克莫司干预,发现干预后大鼠的状态普遍变差,肝脏再生和肝卵圆细胞的增殖受到明显抑制,他克莫司可能通过影响 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞来抑制肝卵圆细胞增殖,最终阻断肝脏再生^[21]。西南大学团队通过对 Rngtt 突变体的鉴定证明了 Rngtt 转录调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1), 以维

持严重肝损伤后胆管上皮细胞中 mTORC1 的激活和 DNA 甲基化,并促使胆管上皮细胞向肝细胞转化^[22]。

4 排斥反应和免疫耐受

排斥反应的控制是改善移植植物长期存活的有效手段,建立免疫耐受是解决无免疫抑制药生存的理想办法。调节性细胞网络是解决上述问题的突破点。枯否细胞不仅在肝脏内而且在整个身体的免疫调节中发挥着不可或缺的作用,其细胞吞噬、极化、抗原提呈和膜蛋白对于移植后建立免疫耐受至关重要^[23]。诱导枯否细胞 M2 极化可以抑制大鼠急性排斥反应,抑制 M2 极化可以导致排斥反应,可能与微小 RNA (micro RNA, miRNA, miR) -27a-5p 激活 PI3K/Akt 通路或 miR-22-3p 抑制干扰素调节因子 8 的表达有关^[24-25]。相反,抑制枯否细胞 M1 极化也有助于减轻急性排斥反应导致的组织损伤,可以通过抑制脂多糖/ γ -干扰素诱导的枯否细胞 M1 极化,促进赖氨酸脱甲基酶 5D (lysine demethylase 5D, KDM5D) 上调^[26],还可以通过原胶原赖氨酸 1,2-氧代戊二酸 5-双加氧酶 1 抑制巨噬细胞中的核因子(nuclear factor, NF)- κ B 通路,从而减轻肝移植术后急性排斥反应^[27]。同时,美国加州大学洛杉矶分校学者发现移植植物释放的二硫化物-高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 与 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4/TLR9 之间的相互作用可诱导巨噬细胞极化为 M1 样表型,进而诱导肝细胞死亡并激活反应性 T 细胞,同时促炎因子和抗原的表达增加,为使用抗氧化剂和 TLR4/TLR9 中和抗体等药物改变巨噬细胞向 M1 极化并改善移植植物结局提供了理论基础^[28]。该团队还发现 CC1 受体的激活可增强 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子-3, 进而促进枯否细胞中的 NF- κ B 磷酸化,并减轻排斥反应损伤^[29]。

在肝移植术后急性排斥反应中,其他细胞成分也发挥了重要作用。首都医科大学附属北京友谊医院团队证明过表达 miR-193b-3p 可下调 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 以及炎症因子 IL-1 β 和 IL-17A 的表达,同时增加 IL-10 和转化因子因子 β 的表达,促进调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 产生^[30]。昆明医科大学附属第一医院团队发现 CD8⁺NKG2A⁺NKT 细胞可能是肝移植术后免疫耐受发展至关重要的细胞群,也可能是靶向免疫抑制治疗的具有免疫排斥功能的细胞,动态监测 CD8⁺NKG2A⁺NKT 细胞可能有助于检测免疫耐受^[31]。吉林大学第一医院团队发现 CD56^{bright}CD16⁻亚群和

NKp30 的活化表型是受体肝移植术后血液中 NK 细胞的一般特性, 而肝移植前 CD56^{dim}CD16⁺NK 细胞亚群中的 NKp30 阳性率具有预测急性排斥反应的潜力^[32]。这些发现不仅为肝移植排斥反应的发生机制提供了新的视角, 而且为防治肝移植排斥反应提供了新的思路。美国匹兹堡大学研究团队对肝移植术前患者注射供者来源的调节性树突状细胞 (regulatory dendritic cell, DCreg), 发现输注 DCreg 组移植植物相较于对照组 CD8⁺T 细胞浸润更少和炎症反应更弱, 为后续促进器官移植后建立免疫耐受提供了理论基础^[33]。

目前大多数肝移植受者主要使用他克莫司为主的免疫方案。然而, 他克莫司在肝移植术后表现出明显的不良反应, 尤其是引起严重感染和肾毒性。因此, 研发免疫抑制作用强和不良反应小的新型免疫抑制药成为临床上迫切需要解决的难题和研究热点。陆军军医大学团队发现肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) (cHGF, 含有促进 HGF 产生的主要形式) 和重组 HGF (h-rHGF) 主要通过 Fas 介导的凋亡途径抑制 CD8⁺T 细胞发挥免疫调节作用, 通过抑制 cMet 对 Fas 拮抗作用和 Fas 三聚化, 导致急性耐受诱导, 这与他克莫司抑制 CD4⁺T 细胞和促进 Treg 的作用相反, 并且 HGF 对他克莫司介导的肾毒性具有保护作用^[34]。中南大学湘雅二医院发现木犀草素可显著保护移植肝的结构和功能, 延长受体大鼠的存活时间, 改善 T 细胞浸润, 并下调促炎因子。此外, 木犀草素可抑制 CD4⁺T 细胞的增殖和辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 分化, 增加 Treg 比例, 这是其免疫抑制作用的关键^[35]。韩国蔚山大学研究团队通过检测肝移植受者和肝移植小鼠模型血清中神经酰胺和鞘磷脂的浓度, 发现发生急性排斥反应的肝移植受者或小鼠血清中的神经酰胺和鞘磷脂浓度较低^[36]。体外实验证明抑制神经酰胺合成可加剧同种异体免疫反应, 说明增加神经酰胺可作为急性排斥反应的一个新治疗靶点。日本京都大学医学院研究团队建立了符合 Banff 诊断标准的抗体介导的排斥反应大鼠模型, 并证明了抗 C5 抗体对肝移植术后抗体介导的排斥反应的疗效^[37]。表明补体靶向治疗可能在器官移植临床实践中发挥更重要的作用。

5 肝移植相关并发症

5.1 缺血性胆管病

胆道缺血是肝病和肝移植的常见特征, 是导致患者死亡的主要原因, 尤其是在肝移植术后。由于缺乏适当的体外模型, 其发病机制仍未完全明了。广东省

人民医院研究团队将人肝内胆管细胞类器官进行缺血和再氧合, 发现胆汁细胞增殖发生动态变化、上皮-间充质转化相关标志物上调, 以及与体内相似的阶段依赖性细胞死亡进程^[38]。人肝内胆管细胞类器官为缺血性胆管病发病机制和预防药物评估的研究提供了一个良好的平台, 研究团队进一步提出了对于肝内胆管细胞和其他肝细胞的共培养体系可能是优化胆道 IRI 模型的解决方案。

5.2 急性肺损伤

肝 IRI 是肝移植过程中不可避免的病理生理过程, 可导致系统性无菌性炎症和远端器官损伤。急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是肝移植术后的严重并发症, 发生率和病死率较高。天津医科大学研究团队对肝 IRI 小鼠的肺进行单细胞 RNA 测序, 发现肺部的 23 种细胞类型, 在不同状态和不同时间间隔内相互发出信号并介导炎症反应, 并发现了两种新的细胞亚型 (Tspo 内皮细胞和 Vcan 单核细胞), 以及内皮细胞-免疫细胞和免疫细胞-T 细胞簇相互作用。此外, 他们进一步发现 S100 钙结合蛋白 (S100a8/a9) 在肺组织的免疫细胞簇中特异性高表达, 并表现出有害影响, 据此创建了肺组织的细胞图谱, 为 ALI 机制提供了新的见解, 同时为预防肝移植术后 ALI 提供了潜在的治疗靶点^[39]。

中山大学附属第三医院团队使用脂多糖诱导的 ALI 和昼夜节律紊乱的小鼠模型, 证明了昼夜节律紊乱或 Rev-erba (一种关键的昼夜节律调节剂) 下调会减少丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1 (SerpinB1) 转录, 诱导中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 形成并加剧 ALI。褪黑激素可通过促进 SerpinB1 转录、减少 NET 和激活 Rev-erba, 发挥肺保护作用^[40]。提示昼夜节律在 ALI 中的重要作用, 而 Rev-erba 和 SerpinB1 是 ALI 可能的有效治疗靶点。

5.3 早期移植植物功能障碍

早期移植植物功能障碍 (early allograft dysfunction, EAD) 是肝移植术后危及生命且发展迅速的并发症, 尚未找到有效的治疗靶点。浙江大学医学院研究团队对肝移植受者的免疫细胞进行动态分析, 发现 NK 细胞比例显著下降, 在小鼠模型中进一步证明 IRI 治疗诱导 NK 细胞从外周血募集到肝组织中。在 IRI 和肝移植模型中, NK 细胞耗竭或 NKG2D 的阻断显示出保护作用, 表明 NK 细胞是再灌注后早期免疫级联反应的重要效应细胞^[41]。抑制 NK 细胞或阻断其表面激活受体 NKG2D 可有效减轻移植肝损伤, 可成为肝移植中 EAD 的新治疗策略。

EAD 主要和脂肪肝同种异体移植相关。德国汉诺威医学院研究团队通过对大鼠不同程度的脂肪肝进行同种异体原位肝移植术,发现脂肪肝的乳酸转运蛋白 SLC16A1 完全消融而导致 Cori 循环功能失调,进而导致脂质负载的线粒体能量代谢受损,证明脂肪肝移植术非常容易遭受 IRI,而稳定 Cori 循环对于避免 EAD 至关重要^[42]。

HMGB1 是一种与损伤相关的分子模式,可导致肝 IRI。美国伊利诺伊大学芝加哥分校研究团队通过建立 HMGB1 过表达小鼠模型发现从移植肝中去除 HMGB1 不会影响移植术损伤;然而,受体骨髓细胞缺乏 HMGB1 会增加肝移植术中的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生和炎症反应,并加剧损伤。缺乏 HMGB1 的中性粒细胞更加活跃,显示出较强的促氧化和促炎特征,并减少肌醇多磷酸的生物合成和代谢^[43]。表明来自受体的中性粒细胞 HMGB1 对于限制 ROS 和促炎因子的产生以及防止早期同种异体移植术损伤至关重要。

5.4 肝硬化性心肌病

肝硬化性心肌病 (cirrhotic cardiomyopathy, CCM) 是肝硬化的常见并发症,也是肝硬化患者的重要死亡原因。肝移植治疗肝病的同时可以逆转 CCM 并改善心脏功能。青岛大学附属医学院团队利用基因测序技术检测了 CCM 患者肝移植前后环状 RNA (circular RNA, circRNA) 表达谱,并预测了差异化的 circRNA 靶基因。结果显示 circ-ASAP1、circ-N4BP2L2、circ-EXOC6B 显著下调,其中 circ-ASAP1 差异最显著。通过构建 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用网络,发现 hsa-miR-197-3p、hsa-miR-483-3p 和 hsa-miR-885-3p (特别是 hsa-miR-483-3p) 是参与 CCM 调控的主要潜在基因^[44]。提示 circRNA 在 CCM 的发生中发挥着至关重要的调控作用,其潜在的生物学功能可能是诊断和治疗的关键。

5.5 他克莫司不良反应

他克莫司是肝移植术后预防排斥反应的经典免疫抑制药之一,已被证明与移植术后脂质代谢异常等并发症相关。浙江大学医学院团队通过连续腹腔注射他克莫司建立的高脂血症小鼠模型,证明他克莫司可通过损害自噬-溶酶体途径下调成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor, FGF21),进一步诱导肝脏脂质蓄积和高脂血症,而重组 FGF21 可通过修复自噬-溶酶体途径改善肝脏脂质蓄积和高脂血症^[45]。湖南省儿童医院团队通过实时定量聚合酶链反应监测他克莫司治疗患者的 RNA、蛋白质、脂滴、

总胆固醇和甘油三酯水平,揭示了 circFOXN2 通过调节多聚嘧啶区结合蛋白 1/脂肪酸合酶通路缓解他克莫司诱导的脂质代谢失调,表明 circFOXN2 可能是他克莫司诱导的代谢紊乱的候选治疗靶点^[46]。

肝移植术后血小板减少症是一种常见事件,恢复通常发生在术后 2 周内,现主要认为与肝衰竭、手术造成的血小板消耗、血液稀释、抗凝血药物使用等相关。清华大学附属北京清华长庚医院团队通过对受者和供者的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A5 基因检测,发现术后 3 d 时他克莫司血药谷浓度 ≥ 4.74 ng/mL 是肝移植术后血小板减少症的危险因素^[47], CYP3A5 基因型 GG/GG 的受者在肝移植术后更容易出现血小板减少和出血,说明对患者进行 CYP3A5 基因分型,可以协助调整他克莫司的初始浓度。

5.6 其他并发症

肝移植过程中引起的 IRI 不仅会影响到移植术本身,还会波及到心脏、肺脏和肾脏等远端器官。急性肾损伤是肝移植术后死亡的独立预后因素,因此对于肝移植相关肾损伤的研究是必要的。韩国首尔大学研究团队检测肝移植时受体血清、尿液中的可溶性致癌抑制因子 2 含量,发现其水平升高可反映肾功能和肝功能下降,可用来预测肝移植术后肾脏结局^[48]。伊朗亚苏季大学研究团队使用硫酸锌预处理建立大鼠肝 IRI 模型,发现与对照组相比,硫酸锌可通过增强大鼠抗氧化酶活性来保护肝脏免受 IRI 诱导的损害,并降低肾组织中 NO 代谢物水平,减少肾脏和内皮细胞的组织学紊乱^[49]。

肝窦阻塞综合征 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) 是肝移植、造血干细胞移植和使用抗癌药物后发生的一种严重肝病。由于 SOS 可进展为肝衰竭,并危及患者生命,需要早期发现和及时治疗。日本金泽大学研究团队通过建立 SOS 小鼠模型,与对照组比较发现解聚蛋白样金属蛋白酶 13 的血浆浓度和活性可能是 SOS 患者早期发现和干预的重要标志物^[50]。

6 缺血-再灌注损伤

6.1 自噬与 IRI

IRI 是肝移植过程中的病理生理过程,其特征是供氧不足,随后血流恢复,导致 ROS 产生过多,进而激活炎症反应并导致细胞损伤。因此,减少肝脏微环境中过量的 ROS 产生将为减轻 IRI 过程中的氧化应激损伤和细胞凋亡提供有效的途径。浙江省人民医院团队证明具有超氧化物歧化酶活性的碳点纳米酶可

以有效清除 ROS, 并降低炎症因子的表达, 进一步抑制细胞凋亡来发挥保肝作用^[51]。中山大学附属第三医院团队证明 Cx32 可以通过调节蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) - α /NF- κ B/NLRP3 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) /ROS 信号通路直接触发氧化应激和炎症反应, 并促进其在邻近细胞间的传递^[52]。南京医科大学附属第一医院团队证明 IRI 诱导的 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白激活通过抑制动力相关蛋白 1 依赖性线粒体自噬, 加剧 ROS 介导的肝细胞死亡^[53]。

自噬是一种动态分解代谢过程, 可以分为大自噬、微自噬和伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA), 是真核细胞将功能失调或受损的细胞质成分隔离到特定的细胞内囊泡中, 然后被输送到溶酶体进行降解和再循环利用。近年来, 自噬介导的途径成为缓解肝 IRI 的研究热点。上海交通大学医学院附属同仁医院团队通过肽组学分析筛选的新肽 LDP2, 可通过抑制与自噬相关蛋白质的表达发挥肝脏保护作用^[54]。郑州大学第一附属医院团队证明 KLF6 通过 Beclin1 的转录调控和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /UNC-51 样激酶 1 (UNC-51 like kinase-1, ULK1) 通路的激活抑制自噬的过度激活, 从而保护肝脏免受 IRI^[55]。南京医科大学附属第一医院团队证明抑制肝细胞中的蛋白前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9, 可促进 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬来减弱 ROS 和线粒体 DNA 引发的炎症反应, 从而缓解了移植肝 IRI^[56]。中山大学附属第三医院团队证明 Yes 相关蛋白可以通过抑制 JNK 信号诱导自噬, 并减少 ROS 和减轻线粒体损伤, 预防 IRI^[57]。

6.2 铁死亡与 IRI

铁死亡由铁依赖性脂质过氧化驱动, 在肝移植 IRI 中起重要作用。浙江大学医学院团队证明 Gp78 过表达可扰乱脂质稳态, 重塑多不饱和脂肪酸代谢, 导致氧化脂质积累和铁死亡, 可能机制是促进酰基辅酶 A 合成酶长链家族 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family 4, ACSL4) 表达, 表明 Gp78-ACSL4 轴是治疗 IRI 的可行靶点^[58]。天津市第一中心医院团队证明血红素加氧酶-1 修饰的骨髓间充质干细胞可以通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) -Nrf2-铁蛋白重链多肽 1 (ferritin heavy chain polypeptide 1,

FTH1) 通路抑制铁死亡来预防严重脂肪变性肝脏 IRI, 对扩大供者库提供了研究方向^[59]。该团队还证实血红素加氧酶-1 修饰的骨髓间充质干细胞可以通过 miR-204-5p 靶向 ACSL4, 负调控铁死亡, 预防胆道 IRI 和保护脂肪变性移植植物; 通过 miR-214-3p 靶向环氧合酶 2, 抑制铁死亡, 发挥肝脏保护作用^[60-61]。

6.3 细胞焦亡与 IRI

细胞焦亡作为新发现的可导致炎症反应的程序性细胞死亡, 与机体多种病理损伤过程密切相关。大理大学团队证明生长素释放肽可通过抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) -11 介导的细胞焦亡来改善 IRI 诱导的肝损伤, 可能是预防肝移植术后 IRI 的潜在选择^[62]。昆明医科大学附属第一医院团队证明血红素加氧酶-1 可以通过抑制肝细胞焦亡, 从而减轻肝移植术后的 IRI^[63]。华中科技大学同济医学院团队证明 TLR4/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 通路可以通过减少肝脏先天免疫细胞焦亡, 保护肝脏免受 IRI 的影响^[64]。

癌胚抗原相关细胞黏附分子 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1, CD66a) 是一种在上皮细胞、内皮细胞和免疫细胞中表达的跨膜胆汁糖蛋白。美国加州大学洛杉矶分校研究团队对人类供肝分析发现, CEACAM1-S 与移植前缺氧诱导因子-1 α 表达呈正相关, 并与总胆红素减少、胆道吻合口并发症发生率降低等更好的移植结果相关^[65]。这项转化研究通过对 Ptbp1 启动子区域的转录调控, 确定了小鼠缺氧诱导因子-1 α 控制的 CEACAM1 的选择性剪切, 可作为肝移植中针对 IRI 和组织损伤的肝脏保护的功能基础。加州大学洛杉矶分校研究团队发现受体源性中性粒细胞长 CC1 可通过自噬信号抵抗 IRI 和组织损伤, 改善肝细胞功能和临床结果^[66]。

6.4 IRI 药物与转化

IRI 是肝移植、肝切除、严重创伤、失血性休克等临床实践中常见的病理生理现象, 但目前缺乏有效的预防措施。上海市第十人民医院团队证明原花青素预处理可有效缓解小鼠肝 IRI, 并呈现剂量依赖性^[67]。原花青素可促进过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的表达, 进而促进超氧化物歧化酶等抗氧化酶的表达, 抑制 ROS 生成, 从而减少因 ROS 过载导致的细胞凋亡和自噬, 保护肝脏。华中科技大学同济医学院团队从内生真菌曲霉 TJ507 中分离出 8 种叫喙生物

碱, 并证明其中的 notoamide Q 可防止 IRI 诱导的肝损伤和肝细胞凋亡, 可作为潜在的先导化合物来预防肝 IRI^[68]。成都市第七人民医院团队证明右美托咪定可通过正向调节 Nrf2/GPx4 轴来改善铁死亡, 从而缓解 IRI 导致的肝损伤和肝细胞凋亡^[69]。青岛大学团队证明姜黄素可通过抑制 MEK/ERK 通路, 抑制 NET 的生成来缓解肝损伤, 并且和 Danse-1 联合使用可显著减轻肝损伤, 是潜在治疗策略^[70]。德国耶拿大学研究团队发现, 与对照组比较硫代硫酸钠可以通过增加肝脏的氧化池来防止肝 IRI, 为其治疗肝 IRI 提供了理论基础^[71]。埃及贝尼-苏菲大学研究团队发现扎鲁司特可以通过减轻肝功能障碍、氧化应激、炎症和细胞凋亡以及调节 NF- κ B/SMAD-4 通路来减少肝 IRI^[72]。

通过纳米技术开发的药物传送系统可实现药物的精准调控释放。哈尔滨医科大学附属第五医院团队用中性粒细胞膜包覆牛磺酸来制备牛磺酸纳米颗粒, 发现其可以抑制炎症、氧化应激和铁死亡, 对肝 IRI 具有靶向治疗作用^[73]。

7 肝癌肝移植

肝移植是治疗肝癌最有效的方法之一, 肝移植术后排斥反应与肿瘤复发之间的平衡是决定患者长期存活的关键。天津医科大学和南开大学团队证实自噬诱导剂雷帕霉素联合卡培他滨可抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 并促进 CD4⁺T 细胞铁死亡, 发挥免疫抑制效应^[74]。提示铁死亡诱导剂和自噬诱导剂联合是改善肝移植免疫抑制方案的新研究方向, 但是两种药物的联合使用能否在肝癌中发挥抗肿瘤作用或预防肝癌复发, 以及在体内的药代动力学需要进一步探索。

由于非酒精性脂肪肝病的高发病率, 脂肪变性移植体已广泛应用于肝移植中。然而, 脂肪变性移植体很容易受到损伤。移植肝损伤期间骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 的募集会加速肿瘤复发, 脂质代谢也会对肿瘤进展中的 MDSC 产生免疫学影响。我国香港中文大学医学院研究团队对小鼠肝 IRI、肿瘤复发模型和体外研究中揭示了在脂肪肝移植损伤过程中, 花生四烯酸通过 FATP2 激活 MDSC 中的 NLRP3 炎症小体, 随后刺激 CD4⁺T 细胞产生 IL-17, 引起移植后肿瘤复发^[75]。MDSC 中脂肪酸代谢异常导致的炎症小体激活, 在急性期脂肪肝移植损伤及肿瘤复发过程中发挥重要作用, 靶向 FATP2 通路可能是减少移植术后肝癌复发和扩大肝移植供者库的新策略。

泛素特异性蛋白酶 22 (ubiquitin-specific protease

22, USP22) 已被确定为肝癌的潜在标志物, 它可以促进肝癌干性, 这被认为是肿瘤发生的驱动因素。浙江大学医学院团队在肝癌小鼠模型中发现 USP22 通过 FKBP12/mTORC1/自噬正反馈环推动肿瘤发生和进展^[76]。USP22 可能是一种有效的生物标志物, 用于选择符合条件的肝癌患者在肝移植术后进行抗肿瘤治疗。

河北医科大学第三医院团队通过对肝癌肝移植术后复发患者的相关样本进行 RNA 测序, 发现 MX1、ISG15、OAS1、PRF1、SPP1、THBS1 等 6 个与肝移植术后肝癌复发相关的关键基因及关键 mRNA、长链非编码 RNA 和 circRNA, 为理解肝癌肝移植术后复发的分子机制奠定了基础^[77-78]。福建医科大学团队通过对临床切除肿瘤标本检测, 发现 BZW2、CDT1 水平升高和 IVD 水平降低可作为预测肝癌的生物标志物^[79]。靶向 BZW2、CDT1 和 IVD 可能为治疗肝癌提供一种新的方法。

肝移植受者术后长期使用免疫抑制药会导致肝癌复发, 严重影响受者的生存。雷帕霉素被认为有助于预防术后肿瘤复发。然而, 获得性耐药性和口服生物利用度差阻碍了雷帕霉素的临床结局。浙江大学医学院研究团队将雷帕霉素超分子组装成具有细胞毒性的 7 乙基-10-羟基喜树碱前药纳米颗粒 (SRNP), 同时共递送免疫抑制药, 开发了纳米治疗策略^[80]。SRNP 在大鼠肝癌肝移植模型中不仅有效抑制了肿瘤生长, 还减轻了同种异体移植物的损伤, 为后续开发肝癌肝移植术后的标准化治疗方案提供重要参考。

8 小结与展望

过去 1 年里, 中国肝移植领域的基础研究发展迅速, 我国的科研团队不仅围绕着传统实验技术做出创新, 还积极应用纳米颗粒等新兴技术并加强多学科交叉研究, 为肝移植的发展带来了更加广阔的未来。相信在国人的不懈努力下, 移植免疫与生物学的研究将持续加深, 科研成果获得突破性进展, 基础研究的转化应用将有助于解决临床的难点问题。

参考文献:

- [1] MATHURIN P. Early liver transplantation for acute alcoholic hepatitis: we can't say no[J]. J Hepatol, 2021, 75(3): 718-722. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.019.
- [2] HU X, CHEN R, WEI Q, et al. The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma: where are we?[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 536-551. DOI: 10.7150/ijbs.64537.
- [3] QUINTINI C, MUIESAN P, DETRY O, et al. Early allograft dysfunction and complications in DCD liver transplantation: expert consensus statements from the International Liver Transplantation Society[J].

- Transplantation, 2021, 105(8): 1643-1652. DOI: 10.1097/TP.0000000000003877.
- [4] ABROL N, JADLOWIEC CC, TANER T. Revisiting the liver's role in transplant alloimmunity[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(25): 3123-3135. DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3123.
- [5] GUO B, ZHOU Q, CHEN J, et al. Orthotopic transplantation of functional bioengineered livers in rats[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(4): 1940-1951. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c01213.
- [6] HEO SK, YU HM, KIM DK, et al. LIGHT (TNFSF14) promotes the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells into functional hepatocyte-like cells[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0289798. DOI: 10.1371/journal.pone.0289798.
- [7] SUZUSHINO S, SATO N, ISHIGAME T, et al. Tissue-engineered hepatocyte sheets supplemented with adipose-derived stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2023, 29(13/14): 384-396. DOI: 10.1089/ten.TEA.2022.0197.
- [8] XIANG W, WANG X, YU X, et al. Therapeutic efficiency of nasal mucosa-derived ectodermal mesenchymal stem cells in rats with acute hepatic failure[J]. *Stem Cells Int*, 2023: 6890299. DOI: 10.1155/2023/6890299.
- [9] MIRDAMADI ES, KHOSROWPOUR Z, JAFARI D, et al. 3D-printed PLA/Gel hybrid in liver tissue engineering: effects of architecture on biological functions[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2023, 120(3): 836-851. DOI: 10.1002/bit.28301.
- [10] 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/Akt pathway[J]. *Hum Cell*, 2024, 37(2): 420-434. DOI: 10.1007/s13577-023-01012-3.
- [11] BAI Y, SHI JH, LIU Q, et al. Charged multivesicular body protein 2B ameliorates biliary injury in the liver from donation after cardiac death rats via autophagy with air-oxygenated normothermic machine perfusion[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(5): 166686. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166686.
- [12] HAUTZ T, SALCHER S, FODOR M, et al. Immune cell dynamics deconvoluted by single-cell RNA sequencing in normothermic machine perfusion of the liver[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2285. DOI: 10.1038/s41467-023-37674-8.
- [13] CLARKE G, MAO J, FAN Y, et al. N-acetylcysteine: a novel approach to methaemoglobinaemia in normothermic liver machine perfusion[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19022. DOI: 10.1038/s41598-023-45206-z.
- [14] LAU NS, LY M, DENNIS C, et al. Long-term ex situ normothermic perfusion of human split livers for more than 1 week[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4755. DOI: 10.1038/s41467-023-40154-8.
- [15] SOUSA DA SILVA RX, BAUTISTA BORREGO L, LENGGENHAGER D, et al. Defatting of human livers during long-term ex situ normothermic perfusion: novel strategy to rescue discarded organs for transplantation[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(5): 669-675. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006047.
- [16] LIU Q, DEL PRETE L, ALI K, et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers[J]. *Surgery*, 2023, 173(3): 846-854. DOI: 10.1016/j.surg.2022.07.035.
- [17] KIM J, ZIMMERMAN MA, SHIN WY, et al. Effects of subnormothermic regulated hepatic reperfusion on mitochondrial and transcriptomic profiles in a porcine model[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(2): e366-e375. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005156.
- [18] 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.
- [19] COX DRA, LEE E, WONG BKL, et al. Graft-derived cfDNA monitoring in plasma and bile during normothermic machine perfusion in liver transplantation is feasible and a potential tool for assessing graft viability[J]. *Transplantation*, 2024, 108(4): 958-962. DOI: 10.1097/TP.0000000000004842.
- [20] HOFMANN J, MESZAROS AT, BUCH ML, et al. Bioenergetic and cytokine profiling may help to rescue more DCD livers for transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9536. DOI: 10.3390/ijms24119536.
- [21] ZHANG B, HAN B, GAO F, et al. FK506 inhibit liver regeneration in HOC model rat[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(3): 637-642. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.02.054.
- [22] MA J, YANG Z, HUANG Z, et al. Rngtt governs biliary-derived liver regeneration initiation by transcriptional regulation of mTORC1 and DNMT1 in zebrafish[J]. *Hepatology*, 2023, 78(1): 167-178. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000186.
- [23] ZHENG W, YANG L, JIANG S, et al. Role of Kupffer cells in tolerance induction after liver transplantation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1179077. DOI: 10.3389/fcell.2023.1179077.
- [24] WANG J, MA Y, WANG J. miR-27a-5p inhibits acute rejection of liver transplantation in rats by inducing M2 polarization of Kupffer cells through the PI3K/Akt pathway[J]. *Cytokine*, 2023, 165: 156085. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156085.
- [25] ZHOU M, HUI J, GAO L, et al. Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells alleviate acute rejection injury after liver transplantation by carrying miR-22-3p and inducing M2 polarization of Kupffer cells[J]. *J Gene Med*, 2023, 25(7): e3497. DOI: 10.1002/jgm.3497.
- [26] SONG C, WANG G, MA X, et al. The effect of miR-155-5p on M1 polarization of Kupffer cells and immune response during liver transplantation through regulating the expression of KDM5D[J]. *Mol Immunol*, 2023, 155: 17-26. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.01.003.
- [27] CAO ZR, ZHENG WX, JIANG YX, et al. miR-449a ameliorates acute rejection after liver transplantation via targeting procollagen-lysine 1, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 in macrophages[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(3): 336-352. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.12.009.
- [28] TERRY AQ, KOJIMA H, SOSA RA, et al. Disulfide-HMGB1 signals through TLR4 and TLR9 to induce inflammatory macrophages capable of innate-adaptive crosstalk in human liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(12): 1858-1871. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.08.002.
- [29] KOJIMA H, KADONO K, HIRAO H, et al. T cell CEACAM1-TIM-3 crosstalk alleviates liver transplant injury in mice and humans[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(5): 1233-1248. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.004.

- [30] CUI B, CHEN XJ, SUN J, et al. Dendritic cells originating exosomal miR-193b-3p induces regulatory T cells to alleviate liver transplant rejection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109541. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109541.
- [31] FANG Y, BIAN C, LI Z, et al. ScRNA-seq revealed disruption in CD8⁺NKG2A⁺natural killer T cells in patients after liver transplantation and immunosuppressive therapy[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e990. DOI: 10.1002/iid3.990.
- [32] SONG S, ZHI Y, TIAN G, et al. Immature and activated phenotype of blood NK cells is associated with acute rejection in adult liver transplant[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(8): 836-848. DOI: 10.1097/LVT.000000000000139.
- [33] TRAN LM, MACEDO C, ZAHORCHAK AF, et al. Donor-derived regulatory dendritic cell infusion modulates effector CD8⁺T cell and NK cell responses after liver transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(717): eadf4287. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf4287.
- [34] CHEN Q, YANG Z, LIN H, et al. Comparative effects of hepatocyte growth factor and tacrolimus on acute liver allograft early tolerance[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1162439. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1162439.
- [35] WANG H, LI C, XIONG Z, et al. Luteolin attenuates acute liver allograft rejection in rats by inhibiting T cell proliferation and regulating T cell subsets[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110407. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110407.
- [36] YOO HJ, YI Y, KANG Y, et al. Reduced ceramides are associated with acute rejection in liver transplant patients and skin graft and hepatocyte transplant mice, reducing tolerogenic dendritic cells[J]. *Mol Cells*, 2023, 46(11): 688-699. DOI: 10.14348/molcells.2023.0104.
- [37] TAJIMA T, HATA K, KUSAKABE J, et al. Anti-complement 5 antibody ameliorates antibody-mediated rejection after liver transplantation in rats[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186653. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1186653.
- [38] CHENG P, LI Z, FU Z, et al. Small-for-size syndrome and graft inflow modulation techniques in liver transplantation[J]. *Dig Dis*, 2023, 41(2): 250-258. DOI: 10.1159/000525540.
- [39] ZHANG C, SHENG M, LV J, et al. Single-cell analysis reveals the immune heterogeneity and interactions in lungs undergoing hepatic ischemia-reperfusion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111043. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111043.
- [40] XIAO X, CHEN S, HUANG Z, et al. SerpinB1 is required for Rev-erba-mediated protection against acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(24): 3234-3253. DOI: 10.1111/bph.16175.
- [41] LU D, YANG X, PAN L, et al. Dynamic immune cell profiling identified natural killer cell shift as the key event in early allograft dysfunction after liver transplantation[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(4): e13568. DOI: 10.1111/cpr.13568.
- [42] KULIK U, MOESTA C, SPANEL R, et al. Dysfunctional Cori and Krebs cycle and inhibition of lactate transporters constitute a mechanism of primary nonfunction of fatty liver allografts[J]. *Transl Res*, 2024, 264: 33-65. DOI: 10.1016/j.trsl.2023.09.006.
- [43] SONG Z, HAN H, GE X, et al. Deficiency of neutrophil high-mobility group box-1 in liver transplant recipients exacerbates early allograft injury in mice[J]. *Hepatology*, 2023, 78(3): 771-786. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000346.
- [44] ZHANG Y, WANG Z, ZHAO L, et al. Comprehensive evaluation of circRNAs in cirrhotic cardiomyopathy before and after liver transplantation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109495. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109495.
- [45] ZHANG Z, XU L, QIU X, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) attenuates tacrolimus-induced hepatic lipid accumulation through transcription factor EB (TFEB)-regulated lipophagy[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(6): 485-495. DOI: 10.1631/jzus.B2200562.
- [46] CHEN LJ, XIN Y, YUAN MX, et al. CircFOXN2 alleviates glucocorticoid- and tacrolimus-induced dyslipidemia by reducing FASN mRNA stability by binding to PTBP1 during liver transplantation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(3): C796-C806. DOI: 10.1152/ajpcell.00462.2022.
- [47] GUO Z, CHEN Q, LIU J, et al. Effects of CYP3A5 genotypes on thrombocytopenia in liver transplantation patients treated with tacrolimus[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 3088. DOI: 10.3390/biomedicines11113088.
- [48] MOON JJ, HONG SK, KIM YC, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 is a potential predictor of post-liver transplant renal outcomes[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0293844. DOI: 10.1371/journal.pone.0293844.
- [49] GHEITASI I, DOUSTIMOTLAGH AH, KOKHDAN EP, et al. Renoprotective effects of zinc sulfate against transient liver ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e15505. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15505.
- [50] SAEKI M, MUNESUE S, HIGASHI Y, et al. Assaying ADAMTS13 activity as a potential prognostic biomarker for sinusoidal obstruction syndrome in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16328. DOI: 10.3390/ijms242216328.
- [51] GENG H, CHEN J, TU K, et al. Carbon dot nanozymes as free radicals scavengers for the management of hepatic ischemia-reperfusion injury by regulating the liver inflammatory network and inhibiting apoptosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 500. DOI: 10.1186/s12951-023-02234-1.
- [52] HUANG F, DENG Z, ZHANG Q, et al. Dual-regulation by Cx32 in hepatocyte to trigger and worsen liver graft injury[J]. *Transl Res*, 2023, 262: 44-59. DOI: 10.1016/j.trsl.2023.07.008.
- [53] ZHOU S, RAO Z, XIA Y, et al. CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein promotes ros-mediated liver ischemia and reperfusion injury by inhibiting mitophagy in hepatocytes[J]. *Transplantation*, 2023, 107(1): 129-139. DOI: 10.1097/TP.0000000000004244.
- [54] BAO Q, WANG Z, CHENG S, et al. Peptidomic analysis reveals that novel peptide LDP2 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 405-415. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00094.
- [55] LI J, YU D, HE C, et al. KLF6 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 393. DOI: 10.1038/s41419-023-05872-3.
- [56] 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.
- [57] 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 (Engl)*, 2024, 137(16): 657-668. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002727.
- [58] LI C, WU Y, CHEN K, et al. Gp78 deficiency in hepatocytes alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via suppressing ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 810. DOI: 10.1038/s41419-023-06294-x.
- [59] TIAN X, WANG Y, YUAN M, et al. Heme oxygenase-1-modified BMMSCs activate AMPK-Nrf2-FTH1 to reduce severe steatotic liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(11): 4196-4211. DOI: 10.1007/s10620-023-08102-0.
- [60] TIAN X, WU L, LI X, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells alleviate biliary ischemia reperfusion injury in fatty liver transplantation by inhibiting ferroptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(4): 881-894. DOI: 10.1007/s11010-023-04770-8.
- [61] ZUO H, WANG Y, YUAN M, et al. Small extracellular vesicles from HO-1-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after steatotic liver transplantation by suppressing ferroptosis via miR-214-3p[J]. *Cell Signal*, 2023, 109: 110793. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110793.
- [62] TONG L, LIU R, YANG Y, et al. Ghrelin protects against ischemia/reperfusion-induced hepatic injury via inhibiting Caspase-11-mediated noncanonical pyroptosis[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 80: 101888. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101888.
- [63] WANG T, FANG Y, ZHANG X, et al. Heme oxygenase-1 alleviates ischemia-reperfusion injury by inhibiting hepatocyte pyroptosis after liver transplantation in rats[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(10): 275. DOI: 10.31083/j.fbl2810275.
- [64] ZOU Z, SHANG R, ZHOU L, et al. The novel MyD88 inhibitor TJ-M2010-5 protects against hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing pyroptosis in mice[J]. *Transplantation*, 2023, 107(2): 392-404. DOI: 10.1097/TP.0000000000004317.
- [65] DERY KJ, KOJIMA H, KAGEYAMA S, et al. Alternative splicing of CEACAM1 by hypoxia-inducible factor-1 α enhances tolerance to hepatic ischemia in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(707): eadf2059. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf2059.
- [66] HIRAO H, KOJIMA H, DERY KJ, et al. Neutrophil CEACAM1 determines susceptibility to NETosis by regulating the S1PR2/S1PR3 axis in liver transplantation[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3): e162940. DOI: 10.1172/JCI162940.
- [67] YAO Z, LIU N, LIN H, et al. Proanthocyanidin alleviates liver ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy and apoptosis via the PPAR α /PGC1 α signaling pathway[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1329-1340. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00071.
- [68] ZHANG Y, ZHAO X, CAO Y, et al. Bioactive indole alkaloid from *Aspergillus amoenus* TJ507 that ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *J Nat Prod*, 2023, 86(8): 2059-2064. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00251.
- [69] ZHANG Y, WEI H, WANG M, et al. Dexmedetomidine alleviates ferroptosis following hepatic ischemia-reperfusion injury by upregulating Nrf2/GPx4-dependent antioxidant responses[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115915. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115915.
- [70] ZHU C, SHI S, JIANG P, et al. Curcumin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil extracellular traps formation[J]. *J Invest Surg*, 2023, 36(1): 2164813. DOI: 10.1080/08941939.2022.2164813.
- [71] PRESS AT, UNGELENK L, MEDYUKHINA A, et al. Sodium thiosulfate refuels the hepatic antioxidant pool reducing ischemia-reperfusion-induced liver injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 151-160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.04.012.
- [72] MAHMOUD HM, ELSAYED ABOUZED DE, ABO-YOUSSEF AM, et al. Zafirlukast protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats via modulating Bcl-2/Bax and NF- κ B/SMAD-4 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110498. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110498.
- [73] GU L, ZHANG F, WU J, et al. Nanotechnology in drug delivery for liver fibrosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8: 804396. DOI: 10.3389/fmolb.2021.804396.
- [74] WANG H, YANG R, WANG Z, et al. Metronomic capecitabine with rapamycin exerts an immunosuppressive effect by inducing ferroptosis of CD4⁺T cells after liver transplantation in rat[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110810. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110810.
- [75] LIU H, YEUNG WHO, PANG L, et al. Arachidonic acid activates NLRP3 inflammasome in MDSCs via FATP2 to promote post-transplant tumour recurrence in steatotic liver grafts[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(12): 100895. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100895.
- [76] YE Q, ZHOU W, XU S, et al. Ubiquitin-specific protease 22 promotes tumorigenesis and progression by an FKBP12/mTORC1/autophagy positive feedback loop in hepatocellular carcinoma[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(6): e439. DOI: 10.1002/mco2.439.
- [77] GUO F, YUAN X, CAO J, et al. RNA-Seq and immune repertoire analysis of normal and hepatocellular carcinoma relapse after liver transplantation[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 4329-4341. DOI: 10.2147/IJGM.S421016.
- [78] ZENG Q, CAO J, NIU Y, et al. Identification of recurrence-related mRNAs and noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma following liver transplantation[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(4): 394-405. DOI: 10.5152/tjg.2023.22656.
- [79] JIANG Z, WEI Z, CHEN J, et al. BZW2, CDT1 and IVD act as biomarkers for predicting hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2023, 23(3): 211-221. DOI: 10.2174/1568009622666220901121641.
- [80] YANG Z, XIE H, WAN J, et al. A nanotherapeutic strategy that engages cytotoxic and immunosuppressive activities for the treatment of cancer recurrence following organ transplantation[J]. *EBioMedicine*, 2023, 92: 104594. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104594.

(收稿日期: 2024-01-30)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)