

边缘供肝面临的机遇与挑战

鲁欣翼 滕飞 傅宏 赵渊宇 朱鲤烨 董家勇 毛家玺 郭闻渊

【摘要】 随着手术技术和术后免疫抑制治疗的不断突破与成熟，肝移植受者和移植物存活率显著提高，供肝短缺已成为限制肝移植临床发展的主要阻碍，如何扩大供肝来源也成为了当前迫切需要解决的问题。高龄供肝、脂肪变性供肝、病毒性肝炎供肝、心脏死亡器官捐献供肝等常见边缘供肝在临床肝移植中的使用已经取得了一定的突破性进展，但边缘供肝的使用仍存在较多限制。因此，本文对边缘供肝的定义，几种常见边缘供肝的应用及研究进展进行综述，探讨目前边缘供肝面临的机遇与挑战，旨在为临床肝移植供者池的扩大提供参考，造福更多终末期肝病患者。

【关键词】 肝移植；边缘供肝；高龄；脂肪变性；病毒性肝炎；劈离式肝移植；心脏死亡器官捐献；机械灌注

【中图分类号】 R617,R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0019-06

Opportunities and challenges of marginal donor liver Lu Xinyi*, Teng Fei, Fu Hong, Zhao Yuanyu, Zhu Liye, Dong Jiayong, Mao Jiayi, Guo Wenyuan. *Department of Organ Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University(Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai 200003, China

Corresponding authors: Guo Wenyuan, Email: guowenyuan@smmu.edu.cn

Mao Jiayi, Email: winds_1990@126.com

【 Abstract 】 With persistent breakthrough and maturity of surgical procedures and postoperative immunosuppressive therapy, the survival rate of liver transplant recipients and grafts has been significantly increased. The shortage of donor liver has become the main obstacle for clinical development of liver transplantation. How to expand the source of donor liver has become an urgent issue. Groundbreaking progresses have been made in the use of common marginal donor livers in clinical liver transplantation, such as elderly donor liver, steatosis donor liver, viral hepatitis donor liver and liver from donation after cardiac death. Nevertheless, multiple restrictions still exist regarding the use of marginal donor liver. Consequently, the definition of marginal donor liver and research progress in the application of common marginal donor livers were reviewed, and the opportunities and challenges of marginal donor liver were illustrated, aiming to provide reference for expanding the donor pool for clinical liver transplantation and bringing benefits to more patients with end-stage liver disease.

【 Key words 】 Liver transplantation; Marginal donor liver; Elderly; Steatosis; Viral hepatitis; Split liver transplantation; Donation after cardiac death; Machine perfusion

肝移植是目前终末期肝病患者唯一的治愈性治疗选择。然而，在全球范围内，供肝的需求远远超过

供应。以美国为例，2008年至2018年，肝移植由6 319例增加到8 250例，数量增加了31%，等待名

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024002

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82371792、81971503）；医学免疫学国家重点实验室开放课题项目（NKLM2023K03）；海军军医大学校级基础医学研究课题项目（2022QN072）

作者单位：200003 上海，海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）器官移植科（鲁欣翼、滕飞、傅宏、赵渊宇、董家勇、毛家玺、郭闻渊）；海军军医大学免疫学教研室暨医学免疫学国家重点实验室（朱鲤烨）

作者简介：鲁欣翼（ORCID 0009-0002-7998-5369），硕士研究生，研究方向为肝脏移植，Email: 1054379611@qq.com

通信作者：郭闻渊（ORCID 0000-0003-3313-3881），医学博士，主任医师，研究方向为肝移植及复杂肝脏外科手术学，Email: guowenyuan@smmu.edu.cn；毛家玺（ORCID 0000-0001-5006-6153），医学硕士，主治医师，研究方向为肝移植围手术期管理，Email: winds_1990@126.com

单数量也以相似的速度增长, 仅 2018 年就新增了 13 147 例等待者。然而, 等待名单上的终末期肝病患者病死率较高, 在过去的 20 年里, 已经有超过 51 000 例患者在等待肝移植过程中死亡^[1]。在中国, 据统计 2019 年有 14 399 例患者等待肝移植, 但仅有 6 170 例有机会接受肝移植^[2]。为解决供肝严重短缺的问题, 扩大肝移植供者池势在必行。

1 边缘供肝的定义

迄今为止, 对边缘供肝尚无统一的定义, 主要指肝移植术后存在移植物原发性无功能 (primary nonfunction, PNF) 或早期功能不全 (initial poor function, IPF)、迟发性移植物失功、肿瘤及病毒感染复发等风险的供肝^[3]。其主要包括高龄 (即年龄 ≥ 70 岁)、脂肪变性、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 阳性供肝, 以及来自 2 个供者的劈离供肝等。为了解决供肝短缺问题, 越来越多的人开始重视选择边缘供肝作为新的途径。随着经验的积累, 高龄供者、明显脂肪变性、感染性、心脏死亡器官捐献供肝在临床上的使用已经取得了一定的突破性进展。

2 常见边缘供肝的研究进展

2.1 高龄供肝

高龄供肝是常见的边缘供肝, 存在肝脏体积较小、严重的肝纤维化和血管钙化、脂肪变性、潜在的恶性肿瘤、病毒感染以及动脉粥样硬化等问题。此外, 高龄供肝易受到冷缺血时间 (cold ischemia time, CIT) 延长的损伤^[4], 移植后也更容易出现相关并发症。Sass 等^[5]通过对美国大型移植数据库分析指出, 供者年龄 >60 岁供肝移植后移植物衰竭风险明显增高。另一项对 148 例肝移植受者进行的预后分析显示, 高龄供肝受者的 PNF 和胆道并发症的发生率均显著高于非高龄供肝受者, 高龄供肝受者移植物的存活率也更低^[6]。尽管供者年龄增加对肝移植术后的存活率有不利影响, 但有研究显示, HCV 阴性患者接受来自年龄 >70 岁和 >80 岁供者的肝移植可以获得良好的长期受者和移植物存活率^[7]。另有研究数据表明, 在谨慎选择高龄供肝以及低风险受者的前提下, 与使用年轻供肝 (年龄 <40 岁) 相比, 使用高龄供肝 (年龄 >60 岁) 并不会对受者和移植物的存活率、术后并发症等有明显影响^[8-9]。美国一项多中心数据研究表明, CIT >8 h 是唯一影响预后的供者因素, 并且

这一情况可以通过技术手段人为控制和改善^[10]。虽然使用高龄供肝目前仍存在争议, 但越来越多的人认为年龄并不是供肝选择的限制条件。在供肝短缺的当下, 合理选择高龄供肝也能使部分低风险患者获益。

2.2 脂肪变性供肝

脂肪变性供肝也是常见一大类边缘供肝, 弃用率非常高。目前, 脂肪变性供肝弃用率正逐年下降。2005 年, 58.0% 的脂肪变性供肝被废弃, 而 2017 年这一比例下降至 43.1%。相比之下, 非脂肪变性供肝每年仅 7%~8% 被废弃^[11]。美国华盛顿大学医学院的一项单中心回顾性研究显示, 供肝脂肪变性严重程度对肝移植术后胆红素峰值及转氨酶恢复时长影响不大, 但相较于脂肪变性 $<5\%$ 组, 脂肪变性 $\geq 35\%$ 组术中红细胞悬液输注量更大、重症监护室 (intensive care unit, ICU) 入住时间及总住院时间明显延长、术后更易发生胆汁淤积, 且转氨酶水平更高^[12]。但也有多项研究证实即使供肝脂肪变性 $\geq 35\%$, 亦不影响受者及移植物长期预后^[11-12]。当然, 脂肪变性供肝的应用也存在一定风险, 尤其是重度大泡性脂肪变性供肝^[13-14]。使用重度大泡样变性的供肝可能会增加早期 IPF 和术后 PNF 等并发症的发生风险。此外, 术后早期的输血相关的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征、全身炎症反应综合征、弥漫性血管内凝血和急性肾损伤亦可能与供肝肝细胞内大量溶解释放的脂滴有关^[15]。

美国梅奥诊所 Rosenfeld 等^[15]报道了 2 例使用重度脂肪变性供肝移植术后数小时内死亡的病例, 尸检报告均显示弥漫性肺脂肪微栓子, 考虑可能来源于供器官, 并显示有明显的保存性再灌注损伤。这些并发症都是选择脂肪变性供肝所面临的挑战。对于选择重度脂肪变性 ($>60\%$) 的供肝, Chavin 等^[16]研究发现, 虽然患者术后早期缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 和移植物功能延迟恢复发生率会增加, 但 PNF 发生率、移植物和受者的存活率等差异无统计学意义。也有研究认为移植物和受者的存活率会明显下降, 且供肝脂肪变性程度越重, 发生早期移植物失功风险越大^[13]。目前轻度脂肪变性供肝在临床应用中可以取得较好的预后, 并且通过短期减重干预可以显著降低肝脏脂肪变性程度^[17], 将边缘供者转化为低危供者, 并不会增加术后胆道并发症及供受者长期预后风险。然而, 中重度脂肪变性供肝能否安全应用于临床尚无一致定论。

2.3 病毒性肝炎供肝

病毒性肝炎供肝既往被认为是肝移植的禁忌, 因

为这可能会加重移植后病毒感染复发的风险,并增加患肝癌的可能性。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2019年的统计数据,全球约有2.96亿人感染HBV,约有5800万人感染HCV。由于病毒性肝炎患者数量庞大,扩大标准使用病毒性肝炎供肝可能成为拯救更多生命的新途径,且随着新型抗病毒药物的研发,这种方法变得可行。目前主要是将病毒性肝炎患者的肝脏移植给病毒性肝炎相关的终末期肝病患者,例如由病毒性肝炎引起的肝癌或急性肝衰竭^[18]。有数据表明,在长期服用恩替卡韦或替诺福韦等抗病毒药物治疗的情况下^[19-21],乙型病毒性肝炎患者接受乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性供者和接受HBsAg阴性供者供肝移植后,早期移植物功能恢复、移植物存活和术后并发症的发生率方面相似,但是接受HBsAg阳性供者的患者乙型病毒性肝炎及肿瘤复发率高于接受HBsAg阴性供者的患者,其无进展生存期和总生存期较差,所以应尽量避免将HBsAg阳性供者供肝用于肝癌患者^[18]。另外,也有研究发现,接受HCV阳性供者和HCV阴性供者供肝移植的受者存活率相似^[21-22]。在接受抗病毒治疗后,HCV阳性供者供肝移植受者短期内可获得良好的治疗结果,尤其是选择40~69岁的供者^[23-25]。目前,虽说病毒性肝炎供肝对于病毒相关性终末期肝病患者来说是一个选择,但在临床应用方面仍存在挑战,如伦理及可能存在的术后病毒感染、肿瘤复发风险等。

2.4 劈离式供肝

劈离式供肝最早由德国的Rudolf Pichlmayr于1988年首次提出,该技术是将1个供肝脏分成2部分,分别移植给2例受者,通常为1例儿童和1例成人受者。这种方法能有效缓解儿科或身材矮小(大多数是女性)的患者由于供肝不足而难以接受肝移植的问题^[26]。关于劈离式供肝的安全性和有效性一直存在一些争议。有研究认为劈离式肝移植术后血管狭窄、胆道相关等并发症发生率高,移植物存活率低^[27-29],且因供受者体质量不匹配导致的小肝综合征较常见^[3]。然而,随着移植技术的不断提升,在选择合适供受者的前提下,劈离式肝移植、活体肝移植和全肝移植3种方式在术后移植物和受者的存活率上差异并无统计学意义。研究还表明,针对儿童受者,劈离式肝移植与其他方式相比,并发症的发生率差异也无统计学意义^[30]。最新研究指出,理想的劈离肝供者年龄应为30岁,而不是之前器官共享联合网络(United

Network for Organ Sharing, UNOS)指南所指出的40岁,此外,移植物大小应满足供者与受者的表面积比(donor/recipient body surface area, D/R BSA) ≥ 0.90 ^[31],以有效改善患者的预后。因此,合理的使用劈离式供肝可以为更多肝病患者,特别是儿童和身材矮小成人患者,提供更多接受移植的机会。

2.5 心脏死亡器官捐献供肝

由于我国尚未实施脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)立法,目前更多的器官捐献来自心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)。DCD器官使用受诸多因素影响,比如供者年龄、肝脏脂肪变性情况、血型、感染和肿瘤史、高钠血症,以及供肝的CIT、热缺血时间(warm ischemia time, WIT)等^[32-33]。特别是WIT过长会导致供肝氧化应激损伤,进而引发IRI和术后胆管狭窄,是移植失败的危险因素^[34-35]。DCD供肝受者的预后很大程度上依赖于外科医师的经验以及对供者的选择,不同国家和中心的研究结论存在差异。部分学者认为使用DCD供肝与DBD供肝相比,受者预后相似,但也有学者认为使用DCD供肝的预后较差,受者和移植物的存活率更低^[36-37]。一项对美国UNOS/器官获取和移植网络(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)数据库的分析表明,DCD供肝会导致受者术后并发症增加及存活率降低,但在严格标准下使用DCD,可以获得与DBD供肝相似的受者和移植物的存活率及术后并发症发生率;最佳受者相关标准为年龄 <50 岁,凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time international normalized ratio, PT-INR) <2.0 ,白蛋白 >35 g/L, CIT <8 h;最佳供者相关标准为年龄 <50 岁, WIT <20 min^[38]。

为了更好地研究DCD供肝的风险因素,研究者提出了一项新的DCD废弃预测模型,确定了与DCD移植物存活率最相关的7个预测因子,包括CIT、功能性供者WIT、受者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、受者年龄、供者年龄、既往肝移植史和供者体质量指数(body mass index, BMI)。该模型定义了3个风险等级,可以用来预测DCD肝移植中供者和受者因素的风险程度^[39]。该模型在预测移植物的存活率方面表现较好,对于无效组(评分 >10 分),1年和5年的移植物存活率非常有限。而在低风险组(评分 ≤ 5 分)中显示出较好的移植物存活率。因此,通过合理评估选择,DCD供肝也为缓解供肝短缺提供了一定可能性^[40-41]。

2.6 弃用供肝

在肝移植领域，供肝短缺一直是一个严峻的问题。对于被弃用的肝脏需要及时作出决策，以避免患者错失治疗机会。使用被弃用的肝脏将大大增加术后迟发性移植物失功、PNF、IPF、恶性肿瘤和病毒感染复发的风险。有研究统计了肝脏被弃用的原因，主要包括供者因素（如高龄、高钠血症、中重度脂肪肝、脑血管意外、ICU 入住时间长、不良 ICU 状况等），以及肝移植中心面临的操作难度（如大小不匹配、受者状况不佳、无法执行移植方案、后勤原因、血液制品短缺等）^[42]。为了减少肝脏被弃用，许多新技术和研究被提出。如机械灌注可以改善 DCD 供肝的弃用率，抗氧化防御机制核因子 E2 相关因子 2 信号轴可用于术前评估供肝功能，这些研究有助于降低器官弃用率，使可能被弃用的肝脏得到重新评估并应用于临床^[43-44]。

3 改善边缘供肝的技术

目前，针对边缘供肝的保存和改善，常见的技术包括机械灌注、静脉系统氧气灌注和体外膜肺氧合^[44]。其中，机械灌注一直是研究的热点。相较于传统的冷藏技术，机械灌注能够保存和修复处于临界状态或高风险的供肝（如边缘供肝），并减少边缘供肝移植后的并发症，为 MELD 评分较低的患者提供了接受移植的机会^[45-47]。Lascaris 等^[48]指出，常温机械灌注（normothermic machine perfusion, NMP）不仅可用于保存供肝，还可以用于术前预测高风险边缘供肝的存活能力，并为肝脏修复和再生提供条件。临床中通常使用的 NMP 时长为 3~6 h，但为了支持肝脏的修复和再生，需要更长时间的 NMP 才能实现（通常超过 24 h 甚至更长）。目前已有供肝保存时长达到 7 d 的病例^[49-50]，这展现了 NMP 修复和再生边缘供肝的潜力。此外，在 NMP 中使用混合脱脂技术能有效减轻肝脏脂肪变性，而采用 RNA 干扰和干细胞修复治疗技术则能减少边缘供肝 IRI 及排斥反应。研究表明，低温充氧和 NMP 均可以有效改善边缘供肝的 IRI，而低温氧合机械灌注（hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE）则能有效减少移植术后的胆管相关并发症和 IRI，特别是对于 DCD 供肝，HOPE 可提高患者和移植物的 1 年存活率。更多的临床应用数据证实，在机械灌注技术的支持下，边缘供肝的预后得到了明显改善，大大减少了边缘供肝的废弃^[51-52]。

4 小结与展望

边缘供肝的临床应用为更多终末期肝病者带来

了希望，尽管保存和改善边缘供肝技术的突破显著改善了边缘供肝的质量，扩大了肝移植供者池，但是使用边缘供肝仍存在诸多限制条件，例如目前对于边缘供肝质量缺乏标准的评估方法，分配管理系统有待进一步优化，术后并发症的发生率以及患者和移植物的存活率预测模型需要进一步完善。此外，如何降低术后并发症的风险、找到合适的受者，减少部分高龄、脂肪变性、DCD 等供肝的废弃也是未来研究的重要方向。除了技术层面的挑战，还需要考虑伦理、不同国家及种族的宗教信仰等问题。患者期待获得质量更好的供肝，但是否建议患者继续等待而让患者承受最终失去移植机会的风险，或是建议患者使用边缘供肝而让患者承担不良预后或二次手术风险，这是医学界需要面临的难题和做出的抉择。

参考文献:

- [1] GOLDARACENA N, CULLEN JM, KIM DS, et al. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors[J]. *Int J Surg*, 2020, 82S: 30-35. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.05.024.
- [2] 王海波, 史赢, 周稚焯, 等. 2019 年中国器官捐献与移植等待现状分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(6): 324-325. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20210108-00014. WANG HB, SHI Y, ZHOU ZY, et al. Analysis of organ donation and transplant waiting in China in 2019[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2021, 42(6): 324-325. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20210108-00014.
- [3] 汪恺, 高逢强, 徐晓. 拓展供肝来源的临床实践与若干思考[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(10): 826-832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230607-00228. WANG K, GAO FQ, XU X. The clinical practice and consideration for donor liver expansion[J]. *Chin J Surg*, 2023, 61(10): 826-832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230607-00228.
- [4] GAO Q, MULVIHILL MS, SCHEUERMANN U, et al. Improvement in liver transplant outcomes from older donors: a US national analysis[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 333-339. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002876.
- [5] SASS DA, REICH DJ. Liver transplantation in the 21st century: expanding the donor options[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(3): 641-658. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.007.
- [6] 杨梦凡, 魏绪勇, 王琨, 等. 高龄供肝对肝移植术后并发症的影响——148 例受者预后分析及思考[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8(2): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.006. YANG MF, WEI XY, WANG K, et al. The effect of elderly donor liver on the complications of recipient after liver transplantation--prognosis analysis and reflection of 148 patients[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2020, 8(2): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.006.
- [7] CHEDID MF, ROSEN CB, NYBERG SL, et al. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(9): 852-858. DOI: 10.1111/hpb.12221.
- [8] HAUGEN CE, HOLSCHER CM, LUO X, et al.

- Assessment of trends in transplantation of liver grafts from older donors and outcomes in recipients of liver grafts from older donors, 2003-2016[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(5): 441-449. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.5568.
- [9] HOU BEN 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.
- [10] HALAZUN KJ, RANA AA, FORTUNE B, et al. No country for old livers? examining and optimizing the utilization of elderly liver grafts[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(3): 669-678. DOI: 10.1111/ajt.14518.
- [11] JACKSON KR, MOTTER JD, HAUGEN CE, et al. Temporal trends in utilization and outcomes of steatotic donor livers in the United States[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3): 855-863. DOI: 10.1111/ajt.15652.
- [12] DOYLE MB, VACHHARAJANI N, WELLEN JR, et al. Short- and long-term outcomes after steatotic liver transplantation[J]. *Arch Surg*, 2010, 145(7): 653-660. DOI: 10.1001/archsurg.2010.119.
- [13] CROOME KP, LEE DD, CROOME S, et al. Does donor allograft microsteatosis matter? comparison of outcomes in liver transplantation with a propensity-matched cohort[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(10): 1533-1540. DOI: 10.1002/lt.25583.
- [14] 肖扬, 尹明丽, 温新元. 脂肪肝在肝移植中的应用前景[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2022, 28(8): 628-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20220315-00111.
XIAO Y, YIN ML, WEN XY. Application prospect of fatty liver in liver transplantation[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2022, 28(8): 628-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20220315-00111.
- [15] ROSENFELD DM, SMITH ML, SEAMANS DP, et al. Fatal diffuse pulmonary fat microemboli following reperfusion in liver transplantation with the use of marginal steatotic allografts[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(9): 2640-2645. DOI: 10.1111/ajt.15399.
- [16] 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.
- [17] TRAKROO S, BHARDWAJ N, GARG R, et al. Weight loss interventions in living donor liver transplantation as a tool in expanding the donor pool: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(24): 3682-3692. DOI: 10.3748/wjg.v27.i24.3682.
- [18] 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.
- [19] ALI SE, VUTIEN P, BONHAM CA, et al. Use and outcomes of hepatitis B virus-positive grafts in orthotopic liver transplantation in the United States from 1999 to 2021[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(1): 80-90. DOI: 10.1002/lt.26543.
- [20] GANG S, CHOI Y, LEE B, et al. Long-term outcomes of liver transplantation using grafts from donors with active hepatitis B virus replication: a multicenter cohort study[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2023, 104(4): 183-194. DOI: 10.4174/ast.2023.104.4.183.
- [21] DHALI WAL 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.
- [22] LEGAZ I, MURO M. Analysis of hepatitis C virus-positive organs in liver transplantation[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(9): 1840-1843. DOI: 10.4254/wjh.v14.i9.1840.
- [23] LYMBEROPOULOS P, SHAIKH A, RICH NE, et al. Comparable survival for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after liver transplantation irrespective of viremic status[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(5): 1362-1364. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.021.
- [24] BEKKI Y, CRISMALE JF, MYERS B, et al. Varying utilization rates but superior outcomes in liver transplantation from hepatitis C-positive donors in the united states: an analysis of the OPTN/UNOS database[J]. *Transplantation*, 2022, 106(9): 1787-1798. DOI: 10.1097/TP.0000000000004116.
- [25] 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.
- [26] 易述红. 劈离式肝移植的现状和发展[J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(6): 474-476. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2022.06.019.
YI SH. The current situation and development of split liver transplantation[J]. *J Hepatobiliary Surg*, 2022, 30(6): 474-476. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2022.06.019.
- [27] WAN P, LI Q, ZHANG J, et al. Right lobe split liver transplantation versus whole liver transplantation in adult recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(7): 928-943. DOI: 10.1002/lt.24135.
- [28] 孙延东, 滕大洪, 王峰, 等. 劈离式肝移植与全肝移植的临床队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(10): 856-862. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230601-00220.
SUN YD, TENG DH, WANG F, et al. A clinical cohort study of split and whole liver transplantations[J]. *Chin J Surg*, 2023, 61(10): 856-862. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230601-00220.
- [29] ANDRASSY J, WOLF S, LAUSEKER M, et al. Higher retransplantation rate following extended right split-liver transplantation: an analysis from the eurotransplant liver follow-up registry[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(1): 26-34. DOI: 10.1002/lt.24980.
- [30] MCELROY LM, MARTIN AE, FELDMAN AG, et al. An appraisal of technical variant grafts compared to whole liver grafts in pediatric liver transplant recipients: multicenter analysis from the SPLIT registry[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(1): e14415. DOI: 10.1111/ptr.14415.
- [31] PERKINS JD, DICK AA, HEALEY PJ, et al. New evidence supporting increased use of split liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(2): 299-307. DOI: 10.1097/TP.0000000000002853.
- [32] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 等. 中国心脏死亡捐献器官评估与应用专家共识(2022版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(12): 1491-1498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221115-00690.
Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Division of Organ Transplantation of Branch of Surgery of Chinese Medical Association, et al. Expert consensus

- on evaluation and application of organs donated after cardiac death in China (2022 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(12): 1491-1498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221115-00690.
- [33] 杨洋, 矫宁, 陈新国, 等. 心脏死亡者供肝移植术后受体早期肝功能恢复不良的影响因素分析[J]. *武警医学*, 2021, 32(9): 790-794. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2021.09.013.
YANG Y, JIAO N, CHEN XG, et al. Analysis of influencing factors of early poor recovery of liver function after liver trans-plantation with organ donation for cardiac death[J]. *Med J Chin PAP*, 2021, 32(9): 790-794. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2021.09.013.
- [34] 邹欣蕾, 黄子越, 史武江, 等. 常温局部灌注在受控心脏死亡肝移植供体中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(7): 1087-1096. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014.
ZOU XL, HUANG ZY, SHI WJ, et al. Application of normothermic regional perfusion in controlled donation after cardiac death liver transplant donors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(7): 1087-1096. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014.
- [35] PANCONESI R, CARVALHO MF, MUIESAN P, et al. Liver perfusion strategies: what is best and do ischemia times still matter?[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(4): 285-299. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000963.
- [36] ELMER A, ROHRER ML, BENDEN C, et al. Organ donation after circulatory death as compared with organ donation after brain death in Switzerland - an observational study[J]. *Swiss Med Wkly*, 2022, 152: w30139. DOI: 10.4414/smw.2022.w30132.
- [37] MAZILESCU LI, KOTHA S, GHANEKAR A, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation with donation after circulatory death and brain death grafts: does the donor type matter?[J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(8): e727. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001182.
- [38] CROOME KP, MATHUR AK, LEE DD, et al. Outcomes of donation after circulatory death liver grafts from donors 50 years or older: a multicenter analysis[J]. *Transplantation*, 2018, 102(7): 1108-1114. DOI: 10.1097/TP.00000000000002120.
- [39] HARRING TR, NGUYEN NT, COTTON RT, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: a comprehensive update[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 502-511. DOI: 10.1016/j.jss.2012.04.044.
- [40] LIMKEMANN AJ, SINGH N, HELFRICH K, et al. Safely expanding the liver donor pool by utilization of organs from donation after circulatory death with comparable results to donation after brain death, a large single-center experience[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(7): 1453-1461. DOI: 10.1007/s11605-022-05313-0.
- [41] SCHLEGEL A, VAN REEVEN M, CROOME K, et al. A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(2): 371-382. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.004.
- [42] MCCORMACK L, QUIÑONEZ E, RÍOS MM, et al. Rescue policy for discarded liver grafts: a single-centre experience of transplanting livers 'that nobody wants'[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(8): 523-530. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00193.x.
- [43] RAUCHFUß F, TAUTENHAHN HM, DONDORF F, et al. Critical evaluation of discarded donor livers in the eurotransplant region: potential implications for machine perfusion[J]. *Ann Transplant*, 2023, 28: e938132. DOI: 10.12659/AOT.938132.
- [44] AHMED O, XU M, ZHOU F, et al. NRF2 assessment in discarded liver allografts: a role in allograft function and salvage[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(1): 58-70. DOI: 10.1111/ajt.16789.
- [45] 汪恺, 苏仁义, 王周城, 等. “机械灌注+”视阈下扩大标准供肝的修复与功能提升[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(1): 74-78. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211220-00668.
WANG K, SU RY, WANG ZC, et al. Extended criteria donor reconditioning and functional improvement in the viewshed of machine perfusion plus[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(1): 74-78. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211220-00668.
- [46] 贾俊君, 李建辉, 郑树森. “陆止于此, 海始于斯”: 机械灌注将成为供肝保存修复新常态[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2018, 12(3): 102-105. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.03.002.
JIA JJ, LI JH, ZHENG SS. "Land ends here, sea begins here": machine perfusion becomes the new normal for liver graft preservation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2018, 12(3): 102-105. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.03.002.
- [47] OLUMBA FC, 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.
- [48] LASCARIS B, DE MEIJER VE, PORTE RJ. Normothermic liver machine perfusion as a dynamic platform for regenerative purposes: what does the future have in store for us?[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 825-836. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.033.
- [49] ESHMUMINOV D, MUELLER M, BRUGGER SD, et al. Sources and prevention of graft infection during long-term ex situ liver perfusion[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13623. DOI: 10.1111/tid.13623.
- [50] 朱财慧, 汪琳和, 张志衡, 等. 常温机械灌注修复边缘性供肝的临床疗效: 单中心报道[J/OL]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2020, 14(4): 280-285. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.04.010.
ZHU CH, WANG LH, ZHANG ZH, et al. Clinical outcomes of liver transplantation using normothermic machine perfusion: a single center report[J/OL]. *Chin Arch Gen Surg (Electr Edit)*, 2020, 14(4): 280-285. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.04.010.
- [51] 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.
- [52] CZIGANY Z, PRATSCHKE J, FRONÉK 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.00000000000005110.

(收稿日期: 2024-01-02)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)