

供肝保存液的演变和革新

喻国涛 尹燕锋 颜春涛 邹光旭 张黄燕 马丽 胡宗强

【摘要】 器官保存液能够改善移植物冷缺血损伤和维持移植物良好的功能。目前，如何减少供肝在冷缺血期间引起的一系列损伤，改善和提高移植物的保存质量，是目前该领域研究的热点和难点。现阶段，临床上的保存液仍未达到理想的保存效果，尤其是对于边缘供器官的保护作用不尽如人意。在当今供者极度匮乏的情况下，为了改善移植物免受冷缺血损伤，其关键要素仍然是寻求最佳的供肝保存方案。本文总结了供肝在冷缺血期间的损伤机制，保存液的分类及供肝保存液的演变历程，探讨了供肝保存液的发展方向及面临的困境，为供肝保存液的研发提供新思路 and 参考。

【关键词】 肝移植；供肝；保存液；冷缺血损伤；扩大标准供者；边缘供肝；氧化应激；缺血-再灌注损伤

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0017-07

Evolution and innovation of preservation fluid for donor liver Yu Guotao, Yin Yanfeng, Yan Chuntao, Zou Guangxu, Zhang Huangyan, Ma Li, Hu Zongqiang. Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, China

Corresponding author: Hu Zongqiang, Email: 2509484088@qq.com

【Abstract】 Organ preservation fluid could mitigate cold ischemia injury and maintain normal function of the grafts. At present, how to reduce a series of injury caused by cold ischemia of donor liver and improve the preservation quality of grafts are the hot and challenging spots in this field. Currently, preservation fluid in clinical practice has not achieved ideal preservation effect, especially for the protection of marginal donor organs. In the context of severe donor shortage, the key solution is still to explore the optimal preservation protocol for donor liver to prevent grafts from cold ischemia injury. In this article, the mechanism of donor liver injury during cold ischemia, the classification and evolution of donor liver preservation fluid were summarized, the development direction and challenges of donor liver preservation fluid were discussed, aiming to provide novel ideas and references for the research and development of donor liver preservation fluid.

【Key words】 Liver transplantation; Donor liver; Preservation fluid; Cold ischemia injury; Expanded criteria donor; Marginal donor liver; Oxidative stress; Ischemia-reperfusion injury

肝移植是治疗各种终末期肝病唯一有效的方法^[1]，该领域较为突出、普遍亟待解决的问题之一是供肝保存问题，维持供肝良好的功能是移植成功的首要条件和根本保障。如何减少离体肝脏在冷缺血期间的一系

列损伤，改善和提高移植物的保存质量，是目前该领域研究的热点和难点。现阶段，临床上出现了各种类型的保存液来对抗供肝在冷藏期间的缺血损伤，但仍未达到理想的保存效果，尤其是对于边缘供器官的保

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023165

基金项目：国家自然科学基金（82060436）；云南省科学技术厅中青年学术和技术带头人后备人才项目（202205AC160089）；云南省科学技术厅重大科技专项项目（202302AA310018）；昆明医科大学研究生创新基金（2023S397）

作者单位：650011 昆明，昆明市第一人民医院肝胆胰外科

作者简介：喻国涛（ORCID 0009-0000-0937-4170），硕士，住院医师，研究方向为器官保存液研究，Email: 2306654702@qq.com

通信作者：胡宗强（ORCID 0000-0002-7927-7007），博士，主任医师，研究方向为肝病基础研究与临床应用，Email: 2509484088@qq.com

护作用不太理想。继续采用传统的保存方案可能越来越难适应当前社会医疗发展的需求，器官保存领域迫切需要迎来新的技术突破和革新。因此，在当今供者极度匮乏的情况下，为了改善移植物免受冷缺血损伤，其关键要素仍然是寻求最佳的供肝保存方案^[2]。本文阐述了供肝保存液的发展现状和演变历史，总结了肝脏在离体状态下的损伤机制及保存液的作用和原理，根据器官保存技术的发展探讨供肝保存液的发展方向及面临的困境，为供肝保存液的研发提供参考。

1 供肝在冷缺血期间的损伤机制

供肝从离体直至恢复血液的再灌注期间，将经历不同程度的冷缺血期，引起缺血、缺氧及代谢物堆积等，致使移植物功能的下降^[3]。在此期间，供肝的损伤主要表现为^[4-6]：（1）在缺氧时细胞内氧化磷酸化受抑制，由有氧代谢转变为无氧代谢，肝内储存的能量底物（糖原等）被快速消耗，并产生大量的乳酸和氢离子引起组织细胞酸化、水肿加重，而细胞在酸性环境中容易受到损伤，进而影响溶酶体、内质网、线粒体等细胞器的功能。（2）随着冷缺血期的延长，细胞无氧代谢增强，细胞内的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）大量分解引起细胞酸化、水肿加重、代谢废物过度堆积、细胞内外离子稳态发生改变，导致肝脏组织学形态、细胞超微结构的完整性受到破坏。（3）低温下细胞膜钠泵（ $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP 酶）等的活性显著下降，细胞内环境稳态被打破，加速细胞水肿的发生。（4）在缺血缺氧期，肝细胞内代谢紊乱和能量底物快速耗竭，产生大量的黄嘌呤及活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）等，引起肝脏的脂质过氧化损伤。心脏死亡器官捐献（donation after cardiac death, DCD）供肝由于经历更长的热缺血时间，细胞内的能量底物被过度消耗，容易引起移植物功能障碍的发生。而边缘供者（如脂肪变性、高龄、小体积等类型的供肝）由于肝脏自身的脆弱性，在冷藏期间更容易受到损伤，甚至引发移植肝衰竭，增加了受者在移植术后移植物功能障碍和不良预后的发生率^[7]。

2 供肝保存液的特征和演变历程

2.1 供肝保存液分类

经过了几十年的努力，保存液领域取得了极大的发展，国内外已经出现了无数种保存液用于肝脏保

存。保存液根据结构特点分为传统低温器官保存液 [组氨酸-色氨酸-酮戊二酸保存液（histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液）、威斯康星大学保存液（University of Wisconsin solution, UW 液）等] 和新型器官保存液 [Institut Georges Lopez (IGL) -1 液等]。根据保存液中成分的特点分为仿细胞内液型保存液（Euro-Collins 液、UW 液等）、仿细胞外液型保存液（Celsior 液等）、血浆类似保存液、高渗型保存液、携氧载体保存液、非体液型保存液。除此之外，随着动态保存和超冷保存等新型器官保存技术的兴起，各种用于器官保存的灌注溶液和超冷储存溶液也相继被开发。虽然各种类型的保存液在成份上有所差异，但是它们在肝脏保存中发挥的功能大致相同，主要是防止组织细胞水肿、提供能量底物、减少缺血损伤和抗凋亡等，以改善移植物的缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）以及促进移植物功能的恢复^[8]。

2.2 供肝保存液的功能

目前，移植保存领域的焦点是不断解决保存液的抗氧化、预防能量底物耗竭、减轻细胞水肿、携氧等问题，从而稳定细胞内环境、减少线粒体损伤，促进移植物功能恢复。对于保存液的组成和功能，许多研究者认为，一款成熟的保存液至少要满足以下几个条件^[9-10]：（1）有效防止低温状态下的细胞肿胀；（2）防止供肝在保存和灌注期间细胞间隙发生膨胀；（3）防止组织细胞在保存期间发生酸化作用；（4）为低温缺氧的肝细胞提供能量底物；（5）防止 IRI。

氧气是参与细胞代谢并产生 ATP 的关键物质，也是细胞活动的驱动因素。一些学者认为即使将离体供肝置于 $0\sim 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的环境中，仍需要向细胞供应少量的氧气，而传统的静态冷保存（static cold storage, SCS）并不能满足这一保存需求^[11]。因此，许多学者通过向保存液中补充携氧载体以解决低温下细胞的耗氧问题，取得了较好的肝脏保存结果。其次，还有部分学者在保存液的基础上添加抗冷冻成分解决了器官在深低温下结冰的困境，采用超冷储存可使供肝的代谢率降至最低水平，显著延长了移植物的保存时间。

2.3 供肝保存液的成分

目前，虽然各种保存液在成分上存在一定的差异，但对于供肝保存的原理类似，根据其组成特点大致可分为以下几个方面^[12-14]：（1）胶体及非渗透性

成分(羟乙淀粉、聚乙二醇、葡萄糖、甘露醇、乳糖酸盐、棉子糖、海藻糖等),主要是维持低温缺血下离体器官中细胞和组织间质的正常形态及电解质平衡。(2)抗氧化的成分(别嘌呤醇、谷胱甘肽、色氨酸、N-乙酰半胱氨酸等),能够减少细胞氧自由基和钙离子超载的负担,并清除细胞内的氧自由基,从而减轻 IRI。(3)缓冲成分(磷酸盐、碳酸氢盐、组氨酸),主要是抵消细胞中无氧代谢途径和 ATP 分解产生的各种酸性代谢废物。(4)能量底物成分(腺苷或谷氨酸/谷氨酸盐、 α -酮戊二酸等),能为肝细胞提供能量代谢基础 ATP 和改善的线粒体功能。(5)电解质成分(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等),用于维持细胞内外各离子的平衡,减轻细胞水肿和酸中毒的程度。(6)超冷保存液中含有抗冷冻成分(聚乙二醇、海藻糖、3-O-甲基-D-葡萄糖、2,3-丁二醇等),具有防止细胞内、外结冰,稳定细胞膜,减轻细胞超冷损伤的作用。(7)动态保存液含有携氧载体成分[血红蛋白氧载体(hemoglobin-based oxygen carrier, HBOC)、大鼠或人浓缩红细胞、牛 HBOC-201、人源血红蛋白囊泡、全氟碳化化合物、M101、纳米载氧颗粒等],为低温下肝细胞提供氧气。

2.4 供肝保存液的演变历程

器官保存液是移植物保存中不可缺少的一个重要介质,能够显著改善移植物功能。截止至目前,国内外有数十种保存液可用于供肝的保存,如国外的 UW 液、HTK 液、IGL-1 等;国内成熟的有高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 液)、CZ-1 液、HX-1 液等。目前绝大部分的保存液都是基于 SCS 的观念和原理开发。最初的保存液是 1969 年由 Collins 等研制的 Collins 液,它以葡萄糖作为渗透性物质,具有低钠高钾高镁的特性^[15]。1976 年欧洲移植中心去除了 Collins 液中的镁离子,称为 Euro-Collins 液,它相对更符合细胞生理,但容易发生细胞肿胀,存在着较多的缺陷^[16]。1970 年由 Bretschneider 教授研制了 HTK 液,它最初用于心脏的保存,具有低钾、低黏度、经济等特点,被广泛用于肝脏、肾脏等器官的保存^[17]。1988 年贝尔泽等研发了 UW 液,使供肝在低温下的保存时间由 6 h 延长至 20 h^[18]。直至今日,HTK 液和 UW 液仍是供肝保存液的“金标准”。而它们的出现似乎也开启了保存液研发的新革命,推动了保存液发展的快速进程,以至于后继的多种保存液都是在其基础上改进或更新。研究显示,HTK 液在

预防术后胆道并发症方面具有一定的优势,但同时也增加了术后早期移植物功能丢失的风险,尤其是 DCD 及冷缺血时间 >8 h 的供肝。而 UW 液的高黏度易引起器官的灌注不均匀及冲洗不完全,增加了术后胆道并发症的发生率,尤其对边缘供器官的功能有着极大的影响^[19]。虽然对两者的争论不一,但大部分研究认为使用 HTK 液或 UW 液保存供肝的肝移植受者在移植物存活、受者存活、原发性无功能(primary non function, PNF)发展和术后并发症方面差异无统计学意义^[20]。

目前,尽管有许多器官保存液相继问世,但大多是基于 HTK 液和 UW 液的保存理念改进或优化。其中,以 UW 液为基础开发的保存液包括:(1) IGL-1 液,其具有预防肝细胞和线粒体损伤的作用,聚乙二醇上调线粒体乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH) 2 的表达,并与谷胱甘肽结合,防止有毒醛加合物和氧化蛋白的形成,减轻肝脏的冷缺血损伤,同时能够抑制细胞在冷藏期间发生自噬和凋亡。而通过 IGL-1 液改进而来的 IGL-2 液也显示了独特的线粒体保护作用^[21]。(2) Dsol 液,溶液含 30% 的重水,具有抑制冷藏期间细胞 Ca^{2+} 超负荷、减少线粒体损伤及维持细胞骨架完整性的作用,从而增强了细胞抗氧化应激、抗凋亡的能力^[22]。(3) 其它,由日本东京大学研制 ET-kyoto 液、上海长征医院研制的 CZ-1 液等都借鉴了 UW 液的优点。Custodiol-N 液是以 HTK 液为基础开发的保存液,加入了 N-乙酰组氨酸、氨基酸和铁螯合剂,能够抑制移植物缺氧损伤及氧化应激的程度,并在保护微泡脂肪变性的供肝免受冷缺血损伤方面具有优势^[23]。同时吸取了 HTK 液和 UW 液优点的保存液有:(1) Celsior 液,是一种高钠低钾的仿细胞外液型保存液,具有低黏度、高钠、低钾等特性,能够较 HTK 液显著降低移植术后的排斥反应发生率,为移植物提供了更好的耐受力。Celsior 液中加入双氯芬酸能够激活过氧化物酶体增殖激活受体- γ 并抑制核因子- κB 转录因子,显著降低大鼠肝脏氧化应激、炎症和凋亡的程度,改善移植物的功能^[24]。(2) SMO 液,使用枸橼酸盐作为缓冲系统,拥有较强的缓冲能力,能够保证溶液稳定的 pH 值,并添加了多种与细胞保护相关的成分^[25]。

一些学者通过向保存液中添加具有肝保护作用的成分,进一步提升了保存液的功能。其中在 UW 液中的成分包括氢气(富含氢的 UW 溶液,能够上调

血红素加氧酶的表达, 且具有较强的抗氧化和抗炎作用, 能够减少 IRI 诱导的氧化应激和炎症反应)、二甲双胍等^[26-27]。向 HTK 液中添加的成分包括甲烷(具有减轻线粒体呼吸及维持 Ca^{2+} 平衡, 保护缺血下的移植物形态, 改善移植物功能)、复方甘草酸苷(降低低温下的冷缺血损伤)等^[28-29]。而 IGL-1 中添加的有效成分包括褐藻多糖(改善细胞氧化应激和线粒体功能障碍)、曲美他嗪(减少冷缺血下的肝和线粒体损伤)等^[30-31]。

我国中药种类繁多、成分复杂, 许多中药成分尤其是从中药中提取的某些单体成分或复合物, 被证明具有显著的肝保护作用, 如三七中的皂苷成分、金线莲中的槲皮素、五味子中的木脂素类化合物、黄芪、山银花的醇提取物及总皂苷等。许多学者也发现了中药的作用和优势, 从中药中筛选高效低毒性的单体中药成分加入保存液中, 以减轻移植物的 IRI, 如 HX-1 液中的丹参、川芎嗪, 具有保护上皮细胞(预防肝窦上皮损伤)、抗氧化、阻滞 Ca^{2+} 内流及改善微循环等作用。据报道, 许多中药成分具有提高肝脏抗氧化能力、调节细胞代谢和自噬、抑制凋亡、改善脂肪肝、减少炎症等作用, 从而减轻肝脏的 IRI, 降低术后移植物 PNF 和移植物丢失的风险^[32-33]。现在临床采纳的边缘供者中有很大大一部分的肝脏脂肪变性程度严重, 可加入某些有效的中药成分来改善供肝的质量, 解决边缘供肝保存后质量急剧下降的问题, 从而缓解供者短缺的情况。在未来, 可以充分发挥中药的优势, 尝试将中药中具有保肝作用的某些单体或化合物成分联合应用于供肝的保存, 可能是一种有前途、有价值的保存液研发候选方案。

3 供肝保存液的发展方向

3.1 静态冷保存型保存液

静态冷保存是将供肝浸泡在特殊溶液(如 UW 液、HTK 液)中, 然后再置于冰上(4 °C)冷藏保存, 是目前供肝保存的金标准。其优势在于低温能够显著降低细胞的能量代谢和酶类分解, 维持供肝的能量储备, 缓解缺血、缺氧造成的损害。其次, 各种保存液中含有维持细胞渗透压、抗氧化、能量底物等成分, 更好地维持了移植物的功能。冷藏的缺点在于低温显著降低了细胞膜钠泵的活性导致细胞内 Na^+ 浓度升高, 容易引起细胞水肿。此外, 细胞在低温下仍有持续缓慢的代谢活动, 随着冷缺血时间延长, 细胞

受到的 IRI 越严重, 这将会增加负面的移植结果(如增加移植物功能延迟恢复、PNF、早期同种异体移植物功能障碍等的发生率), 尤其是边缘供者^[34]。而 SCS 不能通过循环除去在细胞内的堆积残余产物, 也不能满足细胞氧耗需求等问题。因此, SCS 需要进一步解决供肝 IRI 的问题, 如氧化应激、氧耗、钠泵失活、离子紊乱等, 这将依托于保存液发挥的作用和功能。目前, 虽然令人期待的动态保存技术已经兴起, 但是 SCS 依旧是当前临床最广泛的供肝保存方案。在未来满足于 SCS 的保存液需要解决如下问题: (1) 低温下细胞的水肿及耗氧问题; (2) 补充低温下细胞缓慢代谢所需要的能量底物; (3) 清除细胞代谢产物的堆积, 促进线粒体功能的恢复等。

3.2 动态保存型保存液

动态保存方案是将器官在体外采用特定的溶液进行持续的机械灌注, 被认为是拯救边缘供肝的有效途径, 越来越受到肝移植领域学者的重视。动态保存依据温度设定分为常温机械灌注(normothermic machine perfusion, NMP)、亚低温机械灌注(subnormothermic machine perfusion, SNMP)、低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)。其中, 常温灌注液是模仿了血液的环境和条件, 包含携带氧气的红细胞和各种营养物质。亚低温和低温灌注液主要是以各类型的保存液和携氧载体为主。动态保存方案虽起步较晚, 但相对于 SCS 技术已经显示出了明显的优势, 尤其是在扩大标准供者(expanded criteria donor, ECD)供肝、脂肪变性供肝及高龄供肝等边缘供肝中的潜在价值。目前, 动态保存方案缺乏统一的保存液采纳标准, 仍以传统的低温保存液(UW 液、HTK 液、Celsior 液等)及各种携氧载体为主, 而一种有效的携氧载体可以使溶液富含氧气, 是动态保存液中的重要组成成分。研究显示, 细胞供给适当的氧浓度有利于对抗氧化损伤、维持 ATP 水平和线粒体功能, 延长供肝对热缺血的耐受性, 并降低缺血性胆管病的发生率, 尤其是对于 DCD 和 ECD 供者^[35]。近年来, 越来越多的学者也倾向于氧合保存液领域的研究, 并在实验中取得了令人满意的结果。然而, 动态保存液的研发相对复杂, 除了要满足于 SCS 的基本要求外, 仍需要进一步研究阐明溶液的营养物质含量、氧耗需求、黏度、渗透压配比等问题。未来动态保存方案将会替代传统的 SCS, 为供肝提供更优的保存需求, 而动态保存液的

研发也具有极大的前景和价值。

3.3 动静态联合保存型保存液

供肝在复温阶段经历的瞬时高温会加重移植物的损伤, 此时肝脏结构的完整性也最受影响。相比之下, 肝脏在冲洗和低温保存期间所造成的损伤大部分却是轻微、可逆的。而这种热再灌注引起的复温损伤与冷藏后移植物功能恢复迟缓或短暂的功能缺陷相关, 并导致术后移植物功能障碍的发生。据报道, 无论在冷藏期间是否充分满足了器官能量、代谢等方面需求, 始终存在器官面临热灌注带来的瞬时高温的脆弱性, 甚至是采用持续的 HMP 也不能避免复温损伤的发生。供肝的复温损伤主要发生于温度升高至 10~20 °C, 此时细胞内线粒体发生适应性功能障碍, 引起氧自由基堆积、线粒体转变孔开放、凋亡的诱导和呼吸链解耦联^[36]。

近年来, 一些学者提出了“控制性携氧复温”(controlled oxygenated rewarming, COR) 的修复方法, 能有效降低供肝的复温损伤, 促进移植物功能的恢复。COR 指器官在冷藏结束后采用短暂持续的机械灌注, 从低温开始, 然后逐渐升高至室温。这种温和的修复方法能够避免突然激活功能尚未完全恢复的细胞, 缓慢地促进细胞及线粒体功能的恢复、改善能量状态和减轻线粒体诱导的细胞凋亡^[37]。目前, 采用动静态联合保存方案较 SCS 有效减轻了移植物损伤的发生, 然而与该保存技术相适应保存液相关研究较少, 保存方案的选择仍以传统的静态保存液 (HTK 液、UW 液等) 为主, 接下来需要继续阐明在供肝的氧合复温阶段, 采用单纯的静态保存液是否存在复温不足、能量底物过度损耗或缺乏、耗氧增加、溶液黏度过低或过高等问题, 这些仍值得我们进一步探索, 也需要开发一种理想的保存液来减轻肝脏的 IRI 程度。

3.4 超冷保存型保存液

当供肝的保存环境低于 0 °C 时, 细胞的新陈代谢进一步降低, 有利于维持供者的能量储备和细胞稳态, 延缓肝脏的退化。然而 0 °C 以下会引起肝组织内冰的形成, 冰对移植物的功能是极其有害的。到目前为止, 还没有实质性的方法能够解决结冰器官在解冻后的功能恢复及损伤问题。近年来, 一种新的器官保存方案——过冷保存的出现为供肝保存提供了另一选择, 它通过添加冷冻保护剂, 使保存溶液的液相保持在 0 °C 以下, 达到完全避免组织内外冰晶的形

成, 防止结冰造成的细胞损伤^[38]。更重要的是, 目前该技术已经实现了保存人类肝脏同时避免组织内结冰的重要突破。过冷保存方案包括过冷储存和机械灌注两个阶段, 冷储存结束后依靠短暂持续的机器灌注恢复肝脏的功能。一项研究显示, 过冷保存可以使肝脏在不冻结的情况下冷却到 6 °C, 并保持存活长达 96 h^[39]。因此, 过冷保存明显延长了供肝保存的时间, 但是适用于该保存技术的保存液仍以传统的静态保存液及各种冷冻保护剂为主, 需要改进或优化。冷冻保护剂是超冷保存液中的重要组成成分, 需具备防止细胞内外结冰、稳定细胞膜、无肝细胞毒性等作用, 亟须进一步开发更理想的抗冷冻成分。目前, 对超冷保存液的研究相对较少, 接下来还需要深入了解深低温下的细胞内环境情况、亚细胞结构变化、渗透压等问题, 从而开发适用于过冷保存相关的保存液, 搭配与之适应的保存液, 提升供肝保存质量。

4 小结与展望

自 20 世纪以来, 供肝的日益短缺促使人们积极寻找扩展肝源的新策略, 包括使用 ECD, 然而这些“非最佳”的移植物通常肝功能储备低, 在冷藏期间容易发生 IRI, 面临术后移植物功能延迟恢复和更低的存活率等风险。离体供肝保存是调节和再生移植物的的重要途径, 有望在移植前改善供肝的质量, 但是这些 ECD 对保存有着严格的要求, 选择传统的保存方案和技术已经难以满足对其保存的要求。目前, 尽管有动态保存、超冷保存技术的相继出现, 并提供了更好的移植物保存效果, 遗憾的是尚未在临床上推广使用, 而与之搭配的器官保存液也尚未形成共识, 需要探索并阐明各种保存技术下供肝的细胞代谢、损伤机制及保存需求, 开发与之适应的保存液以提升供肝的保存质量。在未来, 我们需要开发新型的保存液, 加快并推广新型器官保存技术的使用, 希望借助于保存能力的提升, 提高边缘供肝利用率, 缓解供者紧缺的局面。

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] 中国肝移植注册中心, 国家肝脏移植质控中心, 国家人体捐献器官获取质控中心, 等. 中国移植器官保护专家

- 共识 (2022 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 169-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220214-00078.
- China Liver Transplant Registry, National Center for Healthcare Quality Management in Liver Transplant, National Quality Control Center for Donated Organ Procurement, et al. Chinese expert consensus on organ protection of transplantation (2022 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(2): 169-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220214-00078.
- [3] 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 WT. 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.
- [4] LI J, ZHA X, KANG Y, et al. Oxygen-carrying sequential preservation mitigates liver grafts ischemia-reperfusion injury[J]. iScience, 2022, 26(1): 105858. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105858.
- [5] DA SILVA RT, BARDALLO RG, FOLCH-PUY E, et al. IGL-2 as a unique solution for cold static preservation and machine perfusion in liver and mitochondrial protection[J]. Transplant Proc, 2022, 54(1): 73-76. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.10.008.
- [6] BARDALLO RG, COMPANY-MARIN I, FOLCH-PUY E, et al. PEG35 and glutathione improve mitochondrial function and reduce oxidative stress in cold fatty liver graft preservation[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(1): 158. DOI: 10.3390/antiox11010158.
- [7] PRADAT P, PANTEL S, MAYNARD M, et al. End-ischemic hypothermic oxygenated perfusion for extended criteria donors in liver transplantation: a multicenter, randomized controlled trial-HOPExt[J]. Trials, 2023, 24(1): 379. DOI: 10.1186/s13063-023-07402-0.
- [8] HIRAO H, NAKAMURA K, KUPIEC-WEGLINSKI JW. Liver ischaemia-reperfusion injury: a new understanding of the role of innate immunity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(4): 239-256. DOI: 10.1038/s41575-021-00549-8.
- [9] DE BEULE J, FIEUWS S, MONBALIU D, et al. The effect of IGL-1 preservation solution on outcome after kidney transplantation: a retrospective single-center analysis[J]. Am J Transplant, 2021, 21(2): 830-837. DOI: 10.1111/ajt.16302.
- [10] YANG H, WANG Q, ZHANG P, et al. Preliminary mechanism of inhibitor of SGLT2 in fatty liver cold ischemia injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 646: 96-102. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.12.055.
- [11] BRÜGGENWIRTH IMA, VAN DER PLAS WS, VAN LEEUWEN OB, et al. Oxygenated versus non-oxygenated flush out and storage of donor livers: an experimental study[J]. Artif Organs, 2022, 46(2): 201-209. DOI: 10.1111/aor.14135.
- [12] 游可为, 刘嘉馨, 王文刚, 等. 含戊二醛聚合牛源 HBOC 的新型器官保存液对延长大鼠离体心脏保存时间的研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2023, 42(2): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.2023.02.014.
- YOU KW, LIU JX, WANG WG, et al. Preservation duration of ex-vivo rat heart using a novel organ preservation solution containing glutaraldehyde polymerized bovine hemoglobin[J]. Chin J Biomed Eng, 2023, 42(2): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.2023.02.014.
- [13] HINDSON J. Supercooling human livers for transplantation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(11): 647. DOI: 10.1038/s41575-019-0215-x.
- [14] KIYOSHI TAKANO DE SAIDNEUY AE, BRUNO DE REZENDE M, ROGERIO DE OLIVEIRA SALVALAGGIO P. A direct comparison between Institut Georges Lopez 1 and histidine-tryptophan-ketoglutarate preservation solutions in liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2020, 52(5): 1262-1264. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.172.
- [15] PUEYO-PÉRIZ EM, CEPEDA C, SÁNCHEZ B, et al. Liver transplantation: analysis of preservation solutions in the andalusian registry[J]. Transplant Proc, 2022, 54(1): 15-17. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.10.010.
- [16] SUTHERASAN M, UTHAITHAMMARAT T, TAESOMBAT W, et al. Combination of Euro-Collins and University of Wisconsin solution: an effective and economic substitute for organ procurement[J]. Transplant Proc, 2020, 52(1): 50-53. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.069.
- [17] ALBADRANI M. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution versus multidose cardioplegia for myocardial protection in cardiac surgeries: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Surg, 2022, 17(1): 133. DOI: 10.1186/s13019-022-01891-x.
- [18] COTTER TG, ODENWALD MA, PEREZ-GUTIERREZ A, et al. Preservation solutions for static cold storage in donation after circulatory death and donation after brain death liver transplantation in the United States[J]. Liver Transpl, 2022, 28(9): 1454-1462. DOI: 10.1002/lt.26457.
- [19] XU X, ZHU YF, LV T, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution versus University of Wisconsin solution in adult-to-adult living donor liver transplantation: a propensity score matching analysis from mainland China[J]. Medicine (Baltimore), 2020,

- 99(51): e23584. DOI: 10.1097/MD.00000000000023584.
- [20] VAN DEN EYNDE J, ACHTERGAELE J, FIEUWS S, et al. The effect of organ preservation solutions on short-term outcomes after liver transplantation: a single-center retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(2): 327-338. DOI: 10.1111/tri.13799.
- [21] BARDALLO RG, DA SILVA RT, CARBONELL T, et al. Liver graft hypothermic static and oxygenated perfusion (HOPE) strategies: a mitochondrial crossroads[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5742. DOI: 10.3390/ijms23105742.
- [22] FUKAI M, SAKAMOTO S, SHIBATA K, et al. Combination of cold storage in a heavy water-containing solution and post-reperfusion hydrogen gas treatment reduces ischemia-reperfusion injury in rat livers[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(4): 1027-1031. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.03.061.
- [23] MOHR A, BROCKMANN JG, BECKER F. HTK-N: modified histidine-tryptophan-ketoglutarate solution—a promising new tool in solid organ preservation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6468. DOI: 10.3390/ijms21186468.
- [24] CHAABANI R, BEJAOUI M, ZAOUALI MA, et al. Protective effects of diclofenac on liver graft preservation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2023, 101(8): 382-392. DOI: 10.1139/cjpp-2022-0446.
- [25] 周智华, 崔心刚, 韩秋成, 等. 上海多器官保存液保存离体大鼠肝脏的实验研究[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(2): 122-126. DOI: 10.16781/j.0258-879X.2007.02.002. ZHOU ZH, CUI XG, HAN QC, et al. Shanghai-mutil-organ solution in preservation of rat liver: an experimental study[J]. *Acad J Naval Med Univ*, 2007, 28(2): 122-126. DOI: 10.16781/j.0258-879X.2007.02.002.
- [26] UTO K, SAKAMOTO S, QUE W, et al. Hydrogen-rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 25. DOI: 10.1186/s12876-019-0939-7.
- [27] CHAI YC, DANG GX, HE HQ, et al. Hypothermic machine perfusion with metformin-University of Wisconsin solution for ex vivo preservation of standard and marginal liver grafts in a rat model[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(40): 7221-7231. DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7221.
- [28] HORVÁTH T, SÁNDOR L, BARÁTH B, et al. Methane admixture protects liver mitochondria and improves graft function after static cold storage and reperfusion[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 271. DOI: 10.3390/antiox12020271.
- [29] WU J, LIU X, WANG M, et al. Reduction of cold ischemic injury with the addition of compound glycyrrhizin in HTK solution in a mouse heart transplantation model[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(3): 595-600. DOI: 10.1536/ihj.19-321.
- [30] SLIM C, ZAOUALI MA, NASSRALLAH H, et al. Protective potential effects of fucoidan in hepatic cold ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 498-507. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.245.
- [31] PANTAZI E, ZAOUALI MA, BEJAOUI M, et al. Sirtuin 1 in rat orthotopic liver transplantation: an IGL-1 preservation solution approach[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1765-1774. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1765.
- [32] WANG J, ZENG L, ZHANG Y, et al. Pharmacological properties, molecular mechanisms and therapeutic potential of ginsenoside Rg3 as an antioxidant and anti-inflammatory agent[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 975784. DOI: 10.3389/fphar.2022.975784.
- [33] MA W, TANG S, XIE D, et al. The protective effect of traditional Chinese medicine on liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 5564401. DOI: 10.1155/2021/5564401.
- [34] MASIOR Ł, GRĄT M. Primary nonfunction and early allograft dysfunction after liver transplantation[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(6): 766-776. DOI: 10.1159/000522052.
- [35] MARTINS PN, BERENDSEN TA, YEH H, et al. Oxygenated UW solution decreases ATP decay and improves survival after transplantation of DCD liver grafts[J]. *Transplantation*, 2019, 103(2): 363-370. DOI: 10.1097/TP.0000000000002530.
- [36] VON HORN C, MINOR T. Transient hyperthermia during oxygenated rewarming of isolated rat livers[J]. *Transpl Int*, 2020, 33(3): 272-278. DOI: 10.1111/tri.13542.
- [37] MINOR T, VON HORN C, ZLATEV H, et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. a randomized controlled trial[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(12): 2918-2927. DOI: 10.1111/cts.13409.
- [38] BOTEÁ F, NĂSTASE G, HERLEA V, et al. An exploratory study on isochoric supercooling preservation of the pig liver[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 34: 101485. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101485.
- [39] BRUINSMA BG, BERENDSEN TA, IZAMIS ML, et al. Supercooling preservation and transplantation of the rat liver[J]. *Nat Protoc*, 2015, 10(3): 484-494. DOI: 10.1038/nprot.2015.011.

(收稿日期: 2023-08-25)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)