

• 综 述 •

低温氧合机器灌注在扩展标准供体肝移植中的机制及优势*

秦茂玲 综述, 张华阳, 成名翔, 涂 兵[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010)

[摘要] 近年来, 由于肝移植供体的短缺问题日益突出, 越来越多的机构开始采用扩展标准供体(ECD)的肝脏进行移植, 然而, ECD 肝脏移植术后并发症发生率较高且预后较差。低温氧合机器灌注(HOPE)作为一种肝移植供体的保存方式, 被认为可改善移植患者预后, 特别是对于 ECD 肝脏。HOPE 的主要机制包括减轻线粒体损伤、氧化应激损伤、炎症及下调免疫应答。相较于其他灌注方式, HOPE 可保护移植物的功能, 延长肝脏的保存时间, 并减少术后并发症。然而, 尽管 HOPE 在临床上具有许多优势, 但其应用仍处于探索阶段, 且因其高昂的经济成本使其广泛开展受到限制, 未来还需进一步的研究来充分体现和发挥 HOPE 的临床作用, 使其更好地应用于临床。

[关键词] 肝移植; 低温氧合机器灌注; 扩展标准供体; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.028 **中图法分类号:**R617

文章编号:1009-5519(2024)10-1752-07

文献标识码:A

**Mechanism and advantages of hypothermic oxygenated machine perfusion
in extended criteria donation liver transplantation***

QIN Maoling, ZHANG Huayang, CHENG Mingxiang, TU Bing[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In recent years, due to the increasingly prominent shortage of liver transplant donors, more and more institutions have begun to use extended criteria donation (ECD) livers for transplantation. However, the incidence of postoperative complications and poor prognosis are higher for ECD liver transplantation. Hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) is considered a method of preserving liver transplant donors that can improve the transplantation outcomes, especially for ECD livers. The main mechanisms of HOPE include reducing mitochondrial damage, oxidative stress damage, inflammation, and downregulating immune responses. Compared with other perfusion methods, HOPE can protect the function of the transplant, prolong the preservation time of the liver, and reduce postoperative complications. However, although HOPE has many advantages in clinical practice, its application is still in the exploratory stage, and its widespread use is limited by its high economic cost. Further research is needed in the future to fully demonstrate and realize the clinical role of HOPE, so that it can be better applied in clinical practice.

[Key words] Liver transplantation; Hypothermic oxygenated machine perfusion; Extended criteria donation; Review

肝移植是急性肝衰竭和晚期肝胆恶性肿瘤的唯一治愈性治疗选择。然而, 目前登记移植受体数量与合适移植器官之间的差距越来越大, 很多患者在等待移植期间死亡^[1]。因此, 越来越多的机构使用扩展标准供体(ECD)进行移植, ECD 一般指 60 岁及以上供体、脂肪变性大于 30%、乙型和丙型肝炎病毒学阳性、冷缺血时间超过 12 h、循环死亡后捐献(DCD)、分裂肝移植和活体相关捐献的移植物^[2-3]。然而, ECD 移植物的使用会增加术后并发症发生率, 如早期同种异体移植功能障碍(EAD)、原发性无功能(PNF)或缺血

性胆管病等^[1,4]。因此, 迫切需要新的技术来改善 ECD 肝移植患者预后。低温氧合机器灌注(HOPE)是机器灌注的一种, 指在连续低温机器灌注(HMP)的同时给予 60~80 kPa 额外主动氧合的灌注方式^[4-5]。HOPE 的应用可使边缘供肝质量改善和冷缺血时间延长, 在使用过程中还可动态分析相关指标来预测移植物功能, 从而提高器官使用率^[6]。现将 HOPE 在肝移植中的研究进展综述如下, 特别是对于 ECD 肝脏, 阐述 HOPE 可能的保护机制及其优势所在, 并讨论其未来潜在的研究方向。

* 基金项目: 重庆市自然科学基金项目(este2020jcyj-msxmX0791); 重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM020)。

[△] 通信作者, E-mail: bing_tu@163.com。

1 HOPE

1.1 定义 目前,移植肝的保存方式主要包括静态冷藏(SCS)及机器灌注。自 1980 年以来,SCS 一直作为供肝的保存方式,因其简单易行和可接受的临床结局被广泛应用^[7]。SCS 依靠低温来减缓新陈代谢并降低需氧量,以延长缺血时间,减少移植物损伤。然而,低温下新陈代谢并没有完全停止,大量的厌氧代谢导致异常代谢产物堆积,当血流再次引入时,引起受损细胞产生大量活性氧(ROS)、线粒体氧化应激和无菌炎症反应的发生,从而引起移植物受损^[3]。机器灌注于 1930 年首次引入肝移植,主要包含常温机器灌注和 HMP,在 HMP 的基础上使用含氧灌注液提供主动氧合的灌注方式称为 HOPE。HOPE 又可分为通过单独经门静脉灌注的 HOPE 或通过门静脉和肝动脉的双插管灌注的双通道 HOPE(D-HOPE)^[3]。

1.2 是否提供主动氧合 相较于 HMP,灌注供氧或不供氧尚存在争议。有学者认为,大气下的溶解氧对于低温下的肝脏代谢是足够的,额外氧合可能会增加氧化应激^[8]。另外,一些研究表明,冷缺血期间细胞消耗大量腺苷三磷酸,无氧代谢增加,氧气供应可偿还细胞“氧债”,减少细胞损伤^[9-10]。LÜER 等^[11]通过比较在大鼠 DCD 肝脏中使用不同氧浓度的 HMP,证实了 100%氧气可实现最好的肝脏保存。另一项研究通过在猪 DCD 肝脏中比较全氧及脱氧(氮化)灌注液在 HMP 中的作用发现,与 HOPE 相比,无氧灌注的肝脏表现出更高的线粒体和核损伤程度^[12]。因此,HOPE 相比无氧或大气氧下的 HMP,对移植物具有额外的保护作用。

2 HOPE 的保护机制

目前,已有大量研究证实,HOPE 作为供肝保存方式对于改善肝移植患者预后具有保护作用,特别是对于 DCD 或有脂肪变性的边缘供肝。HOPE 改善肝移植患者预后的机制复杂,暂不完全明晰,但已有研究对其进行了探索,表明 HOPE 可减轻线粒体损伤、氧化应激损伤、炎症,并可下调免疫应答^[13]。

2.1 减轻缺血再灌注损伤(IRI) IRI 是由长期缺血性损伤后恢复血流灌注所致,分为 2 个阶段(缺血和再灌注)。IRI 的机制复杂,涉及多种途径(氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、细胞凋亡等)^[14]。IRI 是肝移植中存在不良临床结局的重要原因,移植肝发生 IRI 与围手术期并发症有关,包括再灌注后综合征、原发性功能丧失及急性排斥反应等^[15]。相关研究表明,HOPE 可通过抑制 IRI 的各种损伤途径,从而减轻肝移植术后的肝功能损害^[14,16]。

2.1.1 保护线粒体功能 线粒体功能障碍是 IRI 损伤的启动事件。在缺血、缺氧状态下,线粒体呼吸链正常的电子传递受到影响,异常的代谢过程导致琥珀酸积累及黄素核苷酸(FMN)释放,然后通过线粒体反向电子传输产生大量 ROS。随着氧气的再次进入,ROS 释放引起线粒体形态和膜通透性改变,破坏线粒

体氧化呼吸链,导致氧化磷酸化抑制和能量代谢紊乱,进一步诱发后续氧化损伤、细胞死亡和异常免疫反应^[15,17]。SCHLEGEL 等^[12]在 DCD 猪肝中使用 HOPE 治疗 1 h,期间线粒体呼吸速率显著减慢,线粒体损伤明显改善;在大鼠 DCD 肝脏中进一步发现,HOPE 治疗可诱导线粒体重编程,致琥珀酸显著降低,并上调细胞内核苷酸含量,从而保护线粒体呼吸链^[18]。此外,线粒体裂变、自噬和线粒体膜渗透性转运孔的开放也是肝脏 IRI 形成的重要机制^[15]。KNIJFF 等^[19]通过比较不同实验组自噬水平的变化,发现 HOPE 可通过激活自噬来缓解 DCD 肝损伤,自噬体可减少 ROS 的产生,从而保护线粒体。LUO 等^[20]研究证实了 HOPE 可增加线粒体自噬标志物表达,通过 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬通量,以维持线粒体功能,减少氧自由基的产生。相反,自噬抑制剂的使用可消除 HOPE 的保护作用。

2.1.2 减少氧化应激 在肝脏恢复供血、供氧后,肝实质细胞过度利用氧,导致超氧阴离子、过氧化氢等 ROS 的产生,引起细胞内氧化还原失衡,致细胞受损。受损细胞释放损伤相关分子模式,如高迁移率组蛋白 1(HMGB1)和组蛋白,通过 Toll 样受体 4(TLR4)、髓系分化原反应基因 88(MyD88)等诱发后续炎症损伤^[15]。KRON 等^[21]在巨脂肪变性的小鼠肝脏中使用 HOPE 治疗 1 h,结果显示,HOPE 治疗可防止移植后氧化应激,如核 DNA 的氧化,HMGB1 的释放和 MyD88 的表达。另一项使用 HOPE 治疗脂肪变性肝脏的研究首次发现 HOPE 可通过上调 Brahma 相关基因 1、核因子 E2 相关因子 2 和血红素氧合酶-1 的表达,减少氧化应激,改善脂肪肝的 IRI^[22]。

2.1.3 抑制炎症反应 无菌性炎症是在没有感染微生物的情况下的免疫反应,是 IRI 病理生理学的重要组成部分。IRI 过程中肝实质细胞的损伤引起级联炎症反应,释放多种促炎因子,包括白细胞介素 1 α (IL-1 α)、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α 等,炎症反应的发生可诱导严重的肝损伤。一项针对大鼠 DCD 肝脏的研究证实,HOPE 可通过调节硫氧还蛋白相互作用蛋白/nod 样受体蛋白 3 炎症小体途径抑制炎症反应^[23]。此外,HOPE 还可通过调节 HECTD3/TRAF3 信号通路,减少中性粒细胞聚集,以及 IL-1 β 、IL-6 的表达,从而抑制炎症^[24]。ZENG 等^[25]还通过构建 P-选择素基因敲除小鼠模型确定了 HOPE 修复 DCD 肝脏的多种机制,包括 P-选择素依赖性和非依赖性途径,减轻炎症反应。

2.2 下调免疫反应 除通过改善 IRI 的预后外,有研究证实,HOPE 还通过类似免疫抑制剂相关作用下调免疫反应,改善移植物损伤。有学者在探究 HOPE 减轻移植后胆管并发症的研究中发现,HOPE 处理的 DCD 肝脏中 Kupffer 细胞上的 CD80 和内皮细胞上的 CD4 表达较低,证实了 HOPE 可抑制移植物的先天免疫激活;此后进一步证实了在 HOPE 治疗和原

位肝移植后 Kupffer 细胞和内皮细胞活化减少, 移植物流中浸润的 T 淋巴细胞、血液中循环和活化的 T 淋巴细胞数量都相应减少^[26]。此作用似乎与临床常用的免疫抑制剂他克莫司的小剂量早期应用相当, 但不能减少长期慢性排斥反应^[27]。

2.3 其他机制 除以上主要机制外, HOPE 还可减轻内质网(ER)应激、改善内皮细胞功能及进一步改善微循环等机制来减轻移植物流损伤。ER 对真核细胞的正常生理功能至关重要, ER 应激介导的肝细胞死亡可能是肝损伤的关键。此前已有研究发现, 相比于 SCS, HOPE 组 ER 应激相关蛋白表达减少^[28]。YUE 等^[13]证实了 HOPE 通过 Janus 激酶 2/信号传导子和转录激活子 3 介导的抗凋亡蛋白造血谱系底物 1 相关蛋白 X-1 上调, 缓解移植物流 ER 应激和细胞凋亡。此外, 血管内皮细胞在维持肝脏功能方面也至关重要, 如维持组织稳态、代谢物和营养物质的交叉运输、新血管生成的调节及血管壁肌肉张力的控制等。有研究表明, HOPE 可保护脂肪变性肝移植内皮细胞, 并显著改善脂肪变性肝脏的微循环^[28]。一项关于猪分裂肝移植的研究表明, HOPE 处理的组织内皮细胞明显更多, 支持 HOPE 在再灌注过程中为内皮细胞提供更多保护的假设^[29]。另一项关于肝窦内皮细胞的研究也证实了 HOPE 在恢复肝窦内皮细胞功能和细胞活力方面的安全性和有效性^[30]。

3 HOPE 的优势与作用

已有大量动物实验及临床试验证实了 HOPE 相比于 SCS 等其他保存方式, 在移植肝保存方面具有优势。主要是体现在延长移植物流保存时间、减轻移植物流损伤、减少术后并发症等方面。

3.1 延长肝脏保存时间 在器官短缺时代, 器官库利用率低仍是一个主要问题。当移植物流需要长时间的交通运输, 以及接受中心的后勤限制, 长时间冷缺血显著增加了移植物流的 IRI, 从而影响移植物流的利用率。因此, 安全、有效地延长移植物流保存时间是提高器官库利用率的关键。猪 DCD 肝脏保存 18 h 后, HOPE 保存的肝脏在组织学形态及代谢活性明显优于 SCS 保存的肝脏, 表明 HOPE 可显著延长肝脏保存时间^[31]。另一项研究对猪 DCD 肝脏使用 D-HOPE 保存, 肝脏存活 24 h, 与较短保存时间(2、6 h)相比, 肝脏损伤未进一步加重, 而 SCS 保存 24 h 肝移植物流被认定为无功能, 其进一步在 2 例废弃的人肝移植物流中进行验证, 经过 20 h 的 D-HOPE 保存, 被认定为达到了实践中的活力标准^[32]。不仅如此, 一项多中心的回顾性研究结果显示, 延长 HOPE(>4 h)保存供体肝脏可使总保存时间长达 21 h, 并不会增加术后移植物流功能障碍及并发症^[33]。因此, HOPE 作为肝脏灌注保存方式可延长移植物流的保存时间, 使移植物流允许远距离运输, 降低了运输成本, 并可适当消除接受中心的后勤限制。

3.2 动态监测移植物流功能 作为一种动态保存方

式, 相比于 SCS, HOPE 的优势还在于可通过灌注液分析评估移植物流活力, 早期识别移植物流损伤。虽然在 HOPE 期间评估肝功能的相关性存在争议, 因在较低代谢率下释放的生物标志物可能不代表正常体温下的肝功能^[34]。然而, 一些研究也证实了 HOPE 期间肝脏代谢物水平可评估肝脏活力。一项使用微透析技术对 HOPE 期间肝脏进行代谢分析的研究表明, 在低温灌注期间也可收集有关移植物流功能和损伤的信息, 葡萄糖和乳酸可能是肝细胞损伤的标志物^[35]。MULLER 等^[36]分析了 HOPE 期间的 FMN 水平与早期预后的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线显示, 严重同种异体移植物流功能障碍和早期移植物流丢失的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.79 和 0.93, 具有良好的预测价值。一项单中心的观察性研究通过分析灌注物参数与移植物流结局的相关性, 证实了灌注物分析可预测 EAD, 最佳预测指标为 90 min 的谷丙转氨酶水平, AUC 为 0.84^[37]。然而, 目前对于使用何种标志物及终点来确定肝脏活力, 从而判断是否可进行移植尚无统一共识, 在临床决策中需根据受体情况进行个体化评估。

3.3 减少移植物流损伤 HOPE 作为移植物流灌注方式的优势之一是保护了移植物流功能, 减轻保存及缺血再灌注过程中的移植物流损伤, 从而改善了短期及长期预后。SCHLEGEL 等^[38]比较了大鼠 DCD 肝脏使用 SCS、常温氧合机器灌注及 HOPE 治疗, 结果显示, DCD 肝脏冷藏后的 HOPE 治疗导致最低的再灌注损伤, 移植后 7 d 内的存活率为 90%。DE ROUGE-MONT 等^[39]在猪 DCD 肝脏中开展了第一项可靠研究, 在 60 min 常温缺血和 6 h 冷藏后, 1 h HOPE 预处理可使受体猪在再灌注后 2 h 拔管苏醒, 在移植后 12 h 内生命体征稳定。2014 年 DUTKOWSKI 等^[40]第 1 次将 HOPE 用于人 DCD 肝移植, 结果显示, HOPE 治疗后的 DCD 肝脏术中未发生再灌注综合征及输血增加, 术后表现出与匹配的脑死亡供体(DBD)相当的转氨酶释放, 术后重症监护病房(ICU)住院时间及总住院时间未见明显延长。一项回顾性研究证实了 HOPE 治疗在人 DCD 肝移植中直接改善了乳酸清除率及肝功能, 未经 HOPE 治疗的 DCD 肝移植患者急性排斥反应发生率更高, 术后移植物流丢失率更高^[41]。CZIGANY 等^[42]开展的多中心随机对照试验探讨了在 ECD-DBD 肝移植中 HOPE 与 SCS 的疗效, 证实了用 HOPE 进行终末缺血治疗导致峰值转氨酶显著降低, ICU 时间及总住院时间减少。与此类似, 另一项随机临床试验将 HOPE 用于人 ECD 中, 证实了相比于 SCS 治疗, EAD 发生率降低, 再移植率显著降低, 术后 6 个月内再入院率降低^[43]。表明 HOPE 作为肝移植物流保存方式, 特别是 ECD 肝脏, 可减轻围手术期肝功能损伤, 改善患者预后。

3.4 减少术后并发症

3.4.1 减少胆道并发症 胆道并发症是肝移植术后

最常见并发症,与 DBD 肝脏相比,DCD 肝脏发生胆道并发症的风险更高,有研究表明,DCD 肝移植后胆道并发症发生率在 25%~60% 之间^[44]。有研究表明大鼠 DCD 肝移植物的 HOPE 治疗可导致移植后 4 周胆管细胞增殖和纤维化显著减少,从而减少移植胆管病的发生^[45]。另一项在猪 DCD 模型中的研究观察到 HOPE 保存的移植物,肝外胆管中胆周血管丛的小动脉坏死程度较低,动脉血流量增高,可能是减少术后胆道并发症的机制之一^[46]。进一步研究证实,HOPE 治疗并没有导致 PNF 或肝内胆道并发症引起的移植物丢失,而未灌注的 DCD 肝脏有 18% 的移植物的丢失^[47]。VAN RIJN 等^[48]对临床接受 DCD 肝移植的受者进行胆道活检表明,D-HOPE 保存使胆道 IRI 降低,同时,对所有患者进行长达 1 年的随访发现,与 SCS 对照组相比,HOPE 组患者 1 年内非吻合口胆管狭窄(NAS)发生率显著降低,进一步随机对照试验结果显示,HOPE 组患者在移植后 6 个月内 NAS 和相关并发症的累计治疗次数比 SCS 组低近 4 倍^[42]。SCHLEGEL 等^[41]回顾性研究结果也显示,与 HOPE 治疗的肝脏相比,未经治疗的 DCD 肝脏发生 NAS 的数量是其 2 倍以上。

3.4.2 减少其他并发症 除胆道并发症外,很多肝移植患者术后可出现血管并发症、急性肾功能损伤(AKI)等多种并发症。目前,常使用 Clavien-Dindo 分类来描述术后并发症的严重程度。PATRONO 等^[49]研究表明,HOPE 改善了受者移植物再灌注时的血流动力学稳定性,使术后 2~3 级 AKI 减少 71%,术后严重再灌注综合征风险减少 79%。此外,一项研究随访接受 ECD-DBD 肝移植患者 3 个月,结果显示,HOPE 组患者术后主要并发症(Clavien \geq III 级)发生率为 44%,SCS 组为 74%,2 组之间差异显著^[42]。CZIGANY 等^[50]对使用 HOPE 治疗的 DBD 移植受体进行了长达 1 年的随访,结果显示,HOPE 组患者肝移植相关 Clavien \geq III b 并发症发生率比对照组低 74%。

4 小结与展望

HOPE 是一项有效保护移植物功能、改善患者预后的机器灌注方式。目前,针对 HOPE 的研究大多数为 ECD 供体,特别是 DCD 肝脏。由于供体器官的持续短缺,近年来,DCD 供体的肝移植一直在增加,但 DCD 肝脏的总体预后较 DBD 肝脏差。相比与 SCS,HOPE 可改善移植物功能,使 DCD 肝脏短期预后近似于 DBD 肝脏,远期移植物及移植受体生存分析也提示,HOPE 治疗可改善移植后结局^[47]。因此,HOPE 是一种有前景的肝脏灌注保存方式。

然而,尽管 HOPE 相对于 SCS 具有显著优势,目前,仅有少量研究将 HOPE 与其他机器灌注方式进行对比,一项多中心的回顾性队列研究将 HOPE 与常温区域灌注在人 DCD 肝脏中进行了对比,结果显示,二者具有相似的移植后受体及移植物存活率,然

而,尽管 HOPE 队列中的供体年龄较大、热缺血时间较长,但移植物的利用率更高^[51]。也有部分研究将 2 种或以上的机器灌注联合应用,也取得了较好的临床结果^[52-54]。此外,HOPE 还可与其他体外支持技术,如体外膜氧合相结合,似乎有利于 DCD 肝移植的功能改善^[55]。未来对于不同机器灌注方式之间的对比及组合,以及 HOPE 与其他技术的联合应用,仍需进一步的临床研究及临床前研究。尽管目前大多数研究将 HOPE 短时间用于缺血终末期,但目前针对 HOPE 的灌注流量、压力、单独或双灌注、氧合、灌注液、灌注时间及灌注温度等方面,各个中心尚缺乏统一共识,未来仍需要进一步研究探索。另外,HOPE 的安全性、可行性和有效性已在多项研究中得到证实,但由于其高昂的经济成本而在临床应用中受到限制,虽然这一问题似乎可通过减少术后并发症、缩短住院时间和减少再住院次数得到弥补,但未来还需更多的研究以证实 HOPE 对于医疗保健系统和社会的经济利益,使其更好地用于临床实践^[42,56-57]。

参考文献

- [1] MICHELOTTO J, GASSNER J M G V, MO-OSBURNER S, et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(1): 39-54.
- [2] CLARKE G, MERGENTAL H, HANN A, et al. How machine perfusion ameliorates hepatic ischaemia reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7523.
- [3] CZIGANY Z, LURJE I, TOLBA R H, et al. Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs-New kids on the block[J]. *Liver Int*, 2019, 39(2): 228-249.
- [4] DE CARLIS R, PAOLO M, TANER B. Donation after circulatory death: Novel strategies to improve the liver transplant outcome [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(6): 1169-1180.
- [5] PATRONO D, DE STEFANO N, VISSIO E, et al. How to preserve steatotic liver grafts for transplantation[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(12): 3982.
- [6] STAUBLI S M, CERESA C D L, POLLOK J M. The current role and future applications of machine perfusion in liver transplantation[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(5): 593.
- [7] DURÁN M, CALLEJA R, HANN A, et al. Machine perfusion and the prevention of ischemic type biliary lesions following liver transplant: What is the evidence? [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(20): 3066-3083.

- [8] THART N A, VAN DER PLAATS A, FABER A, et al. Oxygenation during hypothermic rat liver preservation: An in vitro slice study to demonstrate beneficial or toxic oxygenation effects[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(11): 1403-1411.
- [9] BANKER A, BHATT N, RAO P S, et al. A review of machine perfusion strategies in liver transplantation[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(2): 335-349.
- [10] VAN RIJN R, KARIMIAN N, MATTON A P M, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(7): 907-917.
- [11] LÜER B, KOETTING M, EFFERZ P, et al. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(9): 944-950.
- [12] SCHLEGEL A, DE ROUGEMONT O, GRAF R, et al. Protective mechanisms of end-ischemic cold machine perfusion in DCD liver grafts[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 278-286.
- [13] YUE P P, LV X Y, YOU J, et al. Hypothermic oxygenated perfusion attenuates DCD liver ischemia-reperfusion injury by activating the JAK2/STAT3/HAX1 pathway to regulate endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 55.
- [14] CZIGANY Z, LURJE I, SCHMELZLE M, et al. Ischemia-Reperfusion injury in marginal liver grafts and the role of hypothermic machine perfusion: Molecular mechanisms and clinical implications[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 846.
- [15] ZHANG H, YAN Q, WANG X, et al. The role of mitochondria in liver Ischemia-Reperfusion injury: from aspects of mitochondrial oxidative stress, mitochondrial fission, mitochondrial membrane permeable transport pore formation, mitophagy, and mitochondria-related protective measures[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6670579.
- [16] PANCONESI R, FLORES C M, DONDOSSOLA D, et al. Impact of machine perfusion on the immune response after liver transplantation: A primary treatment or just a delivery tool[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 855263.
- [17] CHOUCANI E T, PELL V R, GAUDE E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435.
- [18] SCHLEGEL A, MULLER X, MUELLER M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation[J]. *EBioMedicine*, 2020, 60: 103014.
- [19] KNIJFF L W D, VAN KOOTEN C, PLOEG R J. The effect of hypothermic machine perfusion to ameliorate Ischemia-Reperfusion injury in donor organs [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848352.
- [20] LUO J, HU Y Q, QIAO Y B, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion promotes mitophagy flux against Hypoxia-Ischemic injury in rat DCD liver[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5403.
- [21] KRON P, SCHLEGEL A, MANCINA L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans[J]. *J Hepatol*, 2017; S0168-8278(17)32268-7.
- [22] WANG S, ZENG X, YANG Y, et al. Hypothermic oxygenated perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury of fatty liver in mice via Brg1/Nrf2/HO-1 axis[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(2): 229-238.
- [23] HE W Y, YE S J, ZENG C, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) attenuates ischemia/reperfusion injury in the liver through inhibition of the TXNIP/NLRP3 inflammatory pathway in a rat model of donation after cardiac death[J]. *FASEB J*, 2018, 32(11): 6212-6227.
- [24] ZHOU W, ZHONG Z B, LIN D N, et al. Hypothermic oxygenated perfusion inhibits HECTD3-mediated TRAF3 polyubiquitination to alleviate DCD liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 211.
- [25] ZENG X P, LI M L, FAN X L, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion alleviates donation after circulatory death liver injury through regulating p-selectin-dependent and-independent pathways in mice[J]. *Transplantation*, 2019, 103(5): 918-928.
- [26] MUGAANYI J, DAI L, LU C J, et al. A Meta-Analysis and systematic review of normothermic and hypothermic machine perfusion in liver transplantation[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 235.
- [27] SCHLEGEL A, KRON P, GRAF R, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver

- transplantation[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 931-937.
- [28] LIN F, ZHEN F, YAN X, et al. Hypothermic oxygenated perfusion with defatting cocktail further improves steatotic liver grafts in a transplantation rat model[J]. *Artif Organs*, 2021, 45(9): E304-E316.
- [29] ISHII D, MATSUNO N, GOCHI M, et al. Beneficial effects of end-ischemic oxygenated machine perfusion preservation for split-liver transplantation in recovering graft function and reducing ischemia-reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22608.
- [30] VASURI F, GERMINARIO G, CIAVARELLA C, et al. Trophism and homeostasis of liver sinusoidal endothelial graft cells during preservation, with and without hypothermic oxygenated perfusion[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(9): 1329.
- [31] LI P, LIU Y F, YANG L. Advantages of dual hypothermic oxygenated machine perfusion over simple cold storage in the preservation of liver from porcine donors after cardiac death [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(9): 820-828.
- [32] BRÜGGENWIRTH IMA, VAN LEEUWEN OB, DE VRIES Y, et al. Extended hypothermic oxygenated machine perfusion enables ex situ preservation of porcine livers for up to 24 hours[J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(2): 100092.
- [33] BRÜGGENWIRTH I M A, MUELLER M, LANTINGA V A, et al. Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics in liver transplantation: A European observational cohort study [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(7): 1842-1851.
- [34] BLONDEEL J, MONBALIU D, GILBO N. Dynamic liver preservation: Are we still missing pieces of the puzzle? [J]. *Artif Organs*, 2023, 47(2): 248-259.
- [35] PATRONO D, ROGGIO D, MAZZEO A T, et al. Clinical assessment of liver metabolism during hypothermic oxygenated machine perfusion using microdialysis[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(2): 281-295.
- [36] MULLER X, SCHLEGEL A, KRON P, et al. Novel real-time prediction of liver graft function during hypothermic oxygenated machine perfusion before liver transplantation[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(5): 783-790.
- [37] PATRONO D, CATALANO G, RIZZA G, et al. Perfusate analysis during dual hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts: Correlations with donor factors and early outcomes[J]. *Transplantation*, 2020, 104(9): 1929-1942.
- [38] SCHLEGEL A, KRON P, GRAF R, et al. Warm vs. cold perfusion techniques to rescue rodent liver grafts[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1267-1275.
- [39] DE ROUGEMONT O, BREITENSTEIN S, LESKOSEK B, et al. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 674-683.
- [40] DUTKOWSKI P, SCHLEGEL A, DE OLIVERIRA M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 765-772.
- [41] SCHLEGEL A, MULLER X, KALISVAART M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 50-57.
- [42] CZIGANY Z, PRATSCHKE J, FRONEK 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.
- [43] RAVAIOLI M, GERMINARIO G, DAJTI G, et al. Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation: A randomized clinical trial[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(10): 2401-2408.
- [44] FOLEY D P, FERNANDEZ L A, LEVERSON G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4): 817-825.
- [45] SCHLEGEL A, GRAF R, CLAVIEN P A, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 984-991.
- [46] OP DEN DRIES S, SUTTON M E, KARIMI-AN N, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents arteriolonecrosis of the

- peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88521.
- [47] DUTKOWSKI P, POLAK W G, MUIESAN P, et al. First comparison of hypothermic oxygenated PERfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: An international-matched case analysis [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(5):764-770.
- [48] VAN RIJN R, VAN LEEUWEN O B, MATTON A P M, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(5):655-664.
- [49] PATRONO D, SURRA A, CATALANO G, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts from Brain-Dead donors [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9337.
- [50] CZIGANY Z, MICHALSKI C W, MULLER X, et al. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3):e114-e116.
- [51] MULLER X, MOHKAM K, MUELLER M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: First international comparative study [J]. *Ann Surg*, 2020, 272(5):751-758.
- [52] VAN LEEUWEN O B, BODEWES S B, LANTINGA V A, et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6):1658-1670.
- [53] VAN LEEUWEN O B, DE VRIES Y, FUJIYOSHI M, et al. Transplantation of high-risk donor livers after Ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: A prospective clinical trial [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(5):906-914.
- [54] MARONI L, MUSA N, RAVAIOLI M, et al. Normothermic with or without hypothermic oxygenated perfusion for DCD before liver transplantation: European multicentric experience [J]. *Clin Transplant*, 2021, 35 (11): e14448.
- [55] IWATA H, NAKAJO T, KANEKO H, et al. Combined use of subnormothermic extracorporeal support and hypothermic oxygenated machine perfusion for liver graft after cardiac death in Pigs [J]. *Transplant Proc*, 2023, 55 (4):1021-1026.
- [56] RAYAR M, BEAUREPAIRE J M, BAJEUX E, et al. Hypothermic oxygenated perfusion improves extended criteria donor liver graft function and reduces duration of hospitalization without extra cost: The PERPHO study [J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(3):349-362.
- [57] BOTEON Y L, HESSHEIMER A J, BRÜGGENWIRTH I M A, et al. The economic impact of machine perfusion technology in liver transplantation [J]. *Artif Organs*, 2022, 46(2): 191-200.

(收稿日期:2023-12-17 修回日期:2024-02-22)

(上接第 1751 页)

- [46] 王季, 张志杰, 陈亮波, 等. 实时剪切波超声弹性成像技术在评估针刺治疗脑中风后肌痉挛的临床应用 [J]. *四川中医*, 2016, 34(12):171-173.
- [47] CORTEZ C D, HERMITTE L, RAMAIN A, et al. Ultrasound shear wave velocity in skeletal muscle: A reproducibility study [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(1):71-79.
- [48] CHINO K, KAWAKAMI Y S, TAKAHASHI H. Tissue elasticity of in vivo skeletal muscles measured in the transverse and longitudinal planes using shear wave elastography [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2017, 37(4):394-399.
- [49] LEE S S M, JAKUBOWSKI K L, SPEAR S C, et al. Muscle material properties in passive and active stroke-impaired muscle [J]. *J Biomech*, 2019, 83:197-204.
- [50] TANG X Y, WANG L Y, GUO R Q, et al. Application of ultrasound elastography in the evaluation of muscle strength in a healthy population [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10 (10):1961-1972.

(收稿日期:2023-10-30 修回日期:2024-03-11)