

dependent of microRNA-451/HMGB1 against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Cell Physiol, 2019,234(12):23289-23301.

- [32] Zhang J, Xia F, Zhao H, et al. Dexmedetomidine-induced cardioprotection is mediated by inhibition of high mobility group box-1 and the cholinergic anti-inflammatory pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. PLoS One, 2019,14(7):e0218726.
- [33] Soh S, Jun JH, Song JW, et al. Ethyl pyruvate attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury exacerbated by hyperglycemia via retained inhibitory effect on HMGB1[J]. Int J Cardiol, 2018,

252:156-162.

- [34] Beom JH, Kim JH, Seo J, et al. Targeted temperature management at 33°C or 36°C induces equivalent myocardial protection by inhibiting HMGB1 release in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One, 2021,16(1):e0246066.

[收稿日期 2021-02-21][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

唐森胡,黄照河. HMGB1 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(4):410-414.

新进展综述

机械灌注保存公民逝世后捐献供肝的临床研究进展

黄晓春(综述), 赖彦华(审校)

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2018086)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院移植科

作者简介: 黄晓春(1986-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:器官捐献与肝肾移植临床研究。E-mail:346537126@qq.com

通讯作者: 赖彦华(1978-),男,医学博士,副主任医师,研究方向:肝肾移植临床研究及普通外科疾病诊治。E-mail:1379771812@qq.com

[摘要] 由于供肝短缺形势严峻,越来越多公民逝世后捐献的扩大标准供肝应用于临床。与传统的单纯冷保存技术(SCS)相比,机械灌注(MP)能更好地保存离体肝脏。该文就 MP 保存供肝的临床应用研究进展作一综述。

[关键词] 肝脏保存; 机械灌注; 温度; 器官移植

[中图分类号] R 617 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)04-0414-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.04.20

Progress of the clinical study on machine perfusion preservation of donor livers after the death of citizens

HUANG Xiao-chun, LAI Yan-hua. Department of Organ Transplantation, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Due to the severe shortage of donor livers, more and more extended criteria donor livers in organ donation after citizens' death are applying to clinical practice. Machine perfusion(MP) can preserve the isolated livers better than traditional static cold storage(SCS). In this paper, the progress of the study on the clinical application of MP preservation of donor livers is reviewed.

[Key words] Liver preservation; Machine perfusion(MP); Temperature; Organ transplantation

捐献器官保存虽已过去几十年,但在肝脏保存领域的研究却进展较慢^[1]。然而,近年来使用越来越多的扩大标准供体(extended criteria donor,ECD)供肝即使体外机械灌注(machine perfusion,MP)技术重新进入了移植学者们的视野。MP 这个概念最早可追溯到 20 世纪 30 年代,由 Carrel 和 Lindbergh^[2]

提出。1968 年,Belzer 等^[3]及 Starzl 等^[4]先后报道了低温 MP 在人类肝肾保存中的应用。20 世纪 70~80 年代 Collins 液、UW 液(the University of Wisconsin solution)等器官保存液的发明应用,静态冷保存(static cold storage,SCS)随之成为了器官保存的首选方式,取代了当时笨重的 MP 设备,减轻了对 MP 需求的迫

切性^[5]。随着供体器官短缺问题日益突出,扩大供体池的一个策略就是应用 ECD^[6,7]。这类供体器官术后早期移植物功能不全(early allograft dysfunction, EAD)、原发性无功能(primary nonfunction, PNF)及胆道病变等并发症明显增多^[8,9]。传统保存方式已经无法满足器官保存的需要,MP 技术再次成为研究热点^[10,11]。动物实验^[12~15]证实,MP 可减轻线粒体的损伤,改善供肝的内皮细胞功能,有效保护胆管及胆管上皮细胞及维持大鼠重度脂肪变性肝脏的形态学结构。根据灌注过程中维持温度不同,MP 可划分为低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)、亚常温机械灌注(subnormothermic machine perfusion, SNMP)及常温机械灌注(normothermic machine perfusion, NMP),其对应温度分别为 0~10℃、20~30℃、32~38℃^[16,17]。但 MP 同时还受压力、灌注时间、氧合情况等参数综合影响。近年来 MP 在临床供肝保存中的应用取得了一些令人瞩目的新进展,本文拟对此进行综述。

1 HMP

HMP 是目前最为成熟的 MP 方案,已在肾移植领域广泛应用^[10,18,19]。HMP 仅用冰块即可实现预期温度,一旦 MP 设备失常或者人为操作失误,离体器官仍可以在低温下得到妥善保存^[11,20]。同时在低温条件下氧耗明显下降,可以不需要携氧载体或其他能量物质,所以在灌注液的选择上空间更大。另外,低温条件下病原体生长缓慢,移植物相关感染亦减少。但这也同时限制了对离体肝脏功能状态的评估,特别是无法评估胆汁的生成状况^[16,20]。HMP 可单独通过门静脉或双灌注(门静脉和肝动脉)进行。积极的氧合作用在心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供肝和脂肪肝中都有一定的改善作用,但并不是必需^[21~23]。在目前的临床实践中,大多数中心采用双灌注、低温携氧灌注(hypothermic oxygenated perfusion, HOPE)或两者皆有。灌注方法的多样性与低温条件下肝脏代谢需求的减少有关。2010 年 Guarrera 等^[23]首次报道了 20 例标准脑死亡(donation after brain death, DBD)人类供肝使用未携氧低温双灌注的临床研究。结果提示,与 SCS 组相比,HMP 组 EAD 发生率、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)平均峰值更低,住院天数亦更少。在随后的 5 年里,该研究团队进行了一项针对临床肝脏 MP 保存的经过匹配的队列研究。HMP 应用在边缘性 DBD 器官后,术后胆道并发症发病率 HMP 组显著低于 SCS 组(4% vs 13%, $P = 0.016$)^[24]。

Dutkowski 等^[21]则首次证实了 MP 对于 DCD 供肝的保护作用。在这项研究中,DCD 供肝首先经过 SCS 处理,随后经门静脉进行低温携氧 MP,故这项方案也被称为 HOPE 方案。这项研究证实经过 MP 保存后 DCD 供体在肝脏功能、肾脏功能及术后并发症方面都与 DBD 供体具有可比性。虽然还缺乏进一步大样本的临床随机对照试验,但这项研究对于 ECD 的应用意义重大。此外,Schlegel 教授在 2017 年国际肝移植学会年会上作会议报告指出,50 例接受 HOPE 的 DCD 供肝移植后,治疗组 5 年移植物存活率为 94%,未治疗组为 78% ($P = 0.024$),其与标准 DBD 供肝并无显著差异^[25]。这是第一个经 HOPE 方案治疗的中期生存结果报告,也是目前为止例数最多的临床试验报告。同时,现有 3 项分别旨在评估 HMP 与 SCS 对 ECD-DBD、DBD、DCD 移植物效果的 II 期或者 III 期多中心临床随机对照试验已经结束,目前尚未见相关结果发表^[25]。

2 SNMP

SNMP 是一种介于低温与常温之间的灌注方式,环境温度设定为 20~30℃。与 HMP 相比,SNMP 在保存过程中可以维持组织代谢,因此可以对离体的供肝进行功能评估^[14]。与 NMP 相比,不需要复杂的控温、控氧装置^[26,27]。尽管与其他两种灌注方式相比有其独特优势,但目前临床进展较 HMP 及 NMP 滞后,关于 SNMP 的应用报道还局限于动物实验和人类废弃的肝脏中。还需进一步加大研究力度,进行临床试验来评价其功能。Bruinsma 等^[28]于 2014 年首次报道了亚常温下(21℃)携氧 MP 在人类供肝中的应用,这也是目前为止 SNMP 应用于人类供肝的唯一报道。7 例人类弃用供肝灌注 3 h 后,发现随着摄氧量的提升,pH 值于开始的 20 min 内下降,但在 2 h 后恢复正常,乳酸水平在灌注过程中也恢复正常。丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平在 20 min 内显著增加,之后维持稳定。尿素、白蛋白产生稳定,腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)含量随灌注时间稳定增加,组织学检查显示肝脏内皮细胞无明显损伤。胆汁在生成量及质量方面表现良好。研究结果显示,SNMP 能有效地维持甚至改善肝胆功能相关指标。但遗憾的是,该报道中的 7 例弃用供肝均未应用于移植受体,故无移植后的临床数据来进一步支撑灌注效果。这是未来 SNMP 临床试验里必不可少的重要一环。控制性携氧复温(controlled

oxygenated rewarming, COR) 是近年来对 MP 在温度调控方面提出的一个重要举措。实验结果^[29]表明, 突然的温度变化(即由低温保存直接过渡到亚低温或者常温)即使在充分氧化的情况下亦容易造成线粒体失功。而 COR 则可避免热休克损伤, 通过缓慢提高代谢活动进而改善移植植物功能^[30]。Hoyer 等^[31]于 2016 年首次报道了 COR 在临床上的应用, 验证了 COR 在肝脏保存中的可行性及安全性。6 例弃用供肝在纯氧状态下接受灌注, 由 10 °C 开始每隔 15 min 提升 4 °C 直至 20 °C, 共用时 90 min。6 例受体接受此类肝脏移植后均未发生 EAD, 峰值 AST 及国际标准化比值均低于同期单纯冷保存对照组, 移植植物 6 个月的生存率亦高于对照组(100% vs 80.9%, $P=0.24$)。该团队目前正在进行一项单中心临床随机对照预试验^[25], 进一步扩大样本量, 以比较 COR 与 SCS 在缺血再灌注损伤方面的效果。该试验已于 2019 年年底结束, 尚未见相关报道。至于复温的最佳温度, 目前只有动物实验报道, 尚无临床研究。

3 NMP

NMP 是一种基于模拟正常体温(37 °C)状态下进行肝脏灌注保存的方式, 旨在提供一种近似生理的环境, 以维持正常的肝功能, 避免冷缺血性损伤。通过对血流动力学指标、生化参数和合成功能来评估移植植物活力^[32,33]。目前这项技术在临床尝试应用最为积极。但 NMP 在技术上具有挑战性, 需双重灌注、携氧载体、营养补充及温度控制装置来全面支持肝脏功能。一旦灌注设备失效, 器官将有完全暴露于热缺血状态的风险。所以 NMP 在灌注过程中需密切关注机械运转状况, 以及时发现故障并处理^[34,35]。目前 NMP 在临床上已陆续有研究报道。op den Dries 等^[32]于 2013 年首次报道经常温灌注后被临床弃用供肝的研究, 证实了 NMP 对 DCD 肝脏的修复作用及其临床可行性。隶属于欧洲器官保护联盟(the Consortium for Organ Preservation in Europe, COPE)的牛津大学团队于同年在 *Science Daily* 上报道了首次经 NMP 后成功肝移植的案例^[36]。该中心利用常温灌注了 24 h 的肝脏进行临床移植, 患者术后恢复较好。该实验意义在于提示 NMP 对延长肝脏保存时限有积极作用。随后该团队于 2016 年报道了一组临床 I 期试验结果, 证明了 NMP 应用在 DBD 和 DCD 移植物的安全性与可行性^[37]。与对照组相比, NMP 组的供肝 AST 峰值水平显著降低, 且移植后 EAD 发生率较低, 无受体出现缺血性胆管病。该研究还通过血流动力学、代谢和合成功能的检测, 证实

了 NMP 的可行性。临床 III 期试验结果证实 NMP 可显著减少供肝弃用率(50%)并改善移植受者术后肝功能^[38]。该临床试验发表的系列结果, 包括长期随访数据, 或将是确定 NMP 在肝移植围手术期中临床应用的重要依据。Selzner 等^[39]和 Bral 等^[40]也相继完成了临床 I 期的 NMP 试验。这两项研究都初步证实了 NMP 的安全性和可行性, 临床效果与 SCS 具有可比性。值得注意的是, Bral 指出, 在一个案例中, 由于插管过程中出现了一个操作者未能识别的错误, 导致灌注被迫中止, 肝脏最终被弃用。该学者由此强调 NMP 的技术复杂性, 并建议 NMP 操作人员需经过特定的培训, 以更为安全有效地使用机械设备。目前还有 2 个多中心、III 期随机对照试验以比较 NMP 和 SCS 保存移植植物效果为目的的临床试验正在进行, 均预计于 2020 年结束^[25]。亦有学者在获取后先行 SCS 一段时间, 待移植植物转运至受体所在医院后再进行 NMP, 即终端缺血性常温机械灌注(end-ischemic NMP)^[41]。Watson 等^[42]报道了连续 12 个被临床弃用的供肝应用 end-ischemic NMP 的情况, 其中灌注前冷缺血时间平均为 427 min(222 ~ 877 min)。11 例患者顺利出院, 随访时间平均为 12 个月, 其中 3 例出现了缺血性胆管病。研究者认为, 即使经过 NMP 灌注治疗, 尽量减少冷缺血时间仍是挽救边缘供肝的有效措施; 同时应避免高浓度氧气灌注, 以减少再灌注后综合征(post-reperfusion syndrome, PRS)和血管痉挛的发生。de Vries 等^[43]于 2019 年首次报道了序贯性 HOPE-COR-NMP 临床方案, 尝试将不同温度下 MP 的优势结合起来。7 例临床弃用的 DCD 来源供肝, 经过上述灌注方案处理后, 其中 5 例供肝产生的胆汁 pH > 7.45。这 5 例供肝用于人体移植后, 在中位(197 d, IQR 152 ~ 307 d)随访期内无一例出现缺血性胆道疾病征象。因此研究者团队认为, 序贯性 HOPE-COR-NMP 灌注方案是供肝 MP 的一种新方法, 虽然目前仍需要更长的随访时间观察, 但是安全可行的。上述试验仍难以避免一定程度的冷缺血经过。2017 年中山大学何晓顺团队报道了全球首例无缺血器官移植(ischemia-free organ transplantation, IFOT)案例^[44]。该团队利用 NMP 技术, 在供肝获取、体外保存以及供肝植入过程中持续地为供肝提供血液和氧气机器共运转了 270 min, 衔接过程中未发生技术性问题。灌注期间的结果提示了 NMP 的有效性及良好的肝脏评估能力。进一步结果显示, 供肝获取前、NMP 保存后及复流后肝细胞凋亡没有明显增加。IL- β 、TNF- α 、IL-6 及 vWF 在灌

注全程亦没有明显的阳性表达,提示没有明显的炎症因子释放和肝窦内皮细胞激活。受体于术后第 17 天顺利康复出院。截至投稿前,该患者仍健康存活,无缺血性胆道病、急性排斥反应等移植肝并发症存在。该案例意义在于,无缺血器官灌注技术的发明应用,有望结束器官移植的冷保存时代。同时有望延伸至所有的实体器官移植中,显著改善移植器官的早期、长期预后,并使边缘性器官得到最大化的利用。

4 结语

随着公民逝世后器官捐献工作的开展,如何评估供肝活性和提高其质量是移植前的两个主要问题。MP 为我们提供了一个集诊断、评估预后,甚至包括个性化器官治疗的平台。由此,在移植前我们将由以往单一通过 SCS 抑制移植植物代谢和功能转变为通过 MP 提供代谢支持和动态评估移植植物活性两大类方法并存的局面。对于器官修复来说,一些令人兴奋的方法是将基于 MP 的基因治疗和间充质干细胞加入到灌注液中^[45,46],以便在移植前修复受损的器官,达成在灌注过程中对移植植物进行高度针对性的治疗目的。同时引入生物活性物质和调节免疫反应等干预治疗的临床研究结果亦令人对器官修复的前景充满期待^[47,48]。

参考文献

- [1] Guarrera JV, Karim NA. Liver preservation: is there anything new yet? [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2008, 13(2): 148–154.
- [2] Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs[J]. *Science*, 1935, 81(2112): 621–623.
- [3] Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, et al. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney[J]. *N Engl J Med*, 1968, 278(11): 608–610.
- [4] Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver[J]. *Ann Surg*, 1968, 168(3): 392–415.
- [5] Belzer FO, Glass NR, Sollinger HW, et al. A new perfusate for kidney preservation[J]. *Transplantation*, 1982, 33(3): 322–323.
- [6] 赖彦华, 杨建荣. 我国器官捐献现状 & 展望[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(10): 1045–1048.
- [7] 郭文治. 公民逝世后器官捐献供肝的评估维护及获取——郑州大学第一附属医院经验介绍[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(10): 1049–1052.
- [8] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4): 783–790.
- [9] Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(9): 2004–2011.
- [10] Moers C, Pirenne J, Paul A, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8): 770–771.
- [11] Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: rationale, current evidence and future directions[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 265–275.
- [12] Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic liver perfusion[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017, 22(6): 563–570.
- [13] Westerkamp AC, Karimian N, Matton AP, et al. Oxygenated hypothermic machine perfusion after static cold storage improves hepatobiliary function of extended criteria donor livers[J]. *Transplantation*, 2016, 100(4): 825–835.
- [14] Knaak JM, Spetzler VN, Goldaracena N, et al. Subnormothermic ex vivo liver perfusion reduces endothelial cell and bile duct injury after donation after cardiac death pig liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(11): 1296–305.
- [15] Okamura Y, Hata K, Tanaka H, et al. Impact of subnormothermic machine perfusion preservation in severely steatotic rat livers: a detailed assessment in an isolated setting[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(5): 1204–1215.
- [16] Graham JA, Guarrera JV. “Resuscitation” of marginal liver allografts for transplantation with machine perfusion technology[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2): 418–431.
- [17] Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, et al. Machine perfusion of donor livers for transplantation: a proposal for standardized nomenclature and reporting guidelines[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10): 2932–2942.
- [18] Cannon RM, Brock GN, Garrison RN, et al. Machine perfusion: not just for marginal kidney donors[J]. *Am Surg*, 2015, 81(6): 550–556.
- [19] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国公民逝世后器官捐献供肾体外低温机械灌注保存专家共识(2016 版)[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2016, 10(4): 154–158.
- [20] Schlegel A, Dutkowski P. Role of hypothermic machine perfusion in liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(6): 677–689.
- [21] Dutkowski P, Polak WG, 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.
- [22] van Rijn R, Karimian N, Matton APM, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(7): 907–917.
- [23] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(2): 372–381.
- [24] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(1): 161–169.
- [25] Detelich D, Markmann JF. The dawn of liver perfusion machines[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(2): 151–161.

- [26] Tolboom H, Izamis ML, Sharma N, et al. Subnormothermic machine perfusion at both 20°C and 30°C recovers ischemic rat livers for successful transplantation[J]. J Surg Res, 2012,175(1):149 – 156.
 - [27] Berendsen TA, Bruinsma BG, Lee J, et al. A simplified subnormothermic machine perfusion system restores ischemically damaged liver grafts in a rat model of orthotopic liver transplantation[J]. Transplant Res, 2012,1(1):6.
 - [28] Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, et al. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation[J]. Am J Transplant, 2014,14(6):1400 – 1409.
 - [29] Leducq N, Delmas-Beauvieux MC, Bourdel-Marchasson I, et al. Mitochondrial permeability transition during hypothermic to normothermic reperfusion in rat liver demonstrated by the protective effect of cyclosporin A[J]. Biochem J, 1998,336(Pt 2):501 – 506.
 - [30] Minor T, Efferz P, Fox M, et al. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion[J]. Am J Transplant, 2013,13(6):1450 – 1460.
 - [31] Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, et al. Controlled oxygenated rewarming of cold stored livers prior to transplantation: first clinical application of a new concept[J]. Transplantation, 2016,100(1):147 – 152.
 - [32] op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers[J]. Am J Transplant, 2013,13(5):1327 – 1335.
 - [33] Op den Dries S, Karimian N, Porte RJ. Normothermic machine perfusion of discarded liver grafts[J]. Am J Transplant, 2013,13(9):2504.
 - [34] Ravikumar R, Leuvenink H, Friend PJ. Normothermic liver preservation: a new paradigm? [J]. Transpl Int, 2015,28(6):690 – 699.
 - [35] Martins PN. Normothermic machine preservation as an approach to decrease biliary complications of DCD liver grafts[J]. Am J Transplant, 2013,13(12):3287 – 3288.
 - [36] 李明霞, 彭贵主, 叶启发, 等. 常温机械灌注在心脏死亡捐献供肝保存中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(12): 859 – 862.
 - [37] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase I (first-in-man) clinical trial[J]. Am J Transplant, 2016,16(6):1779 – 1787.
 - [38] Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation[J]. Nature, 2018,557(7703):50 – 56.
 - [39] Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using Steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results[J]. Liver Transpl, 2016,22(11):1501 – 1508.
 - [40] Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, et al. Preliminary single-center Canadian experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: results of a clinical trial[J]. Am J Transplant, 2017,17(4):1071 – 1080.
 - [41] Mergental H, Perera MT, Laing RW, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation[J]. Am J Transplant, 2016,16(11):3235 – 3245.
 - [42] Watson CJE, Kosmoliaptis V, Randle LV, et al. Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers before transplantation: hyperoxia and vasoplegia—important lessons from the first 12 cases[J]. Transplantation, 2017,101(5):1084 – 1098.
 - [43] de Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution[J]. Am J Transplant, 2019,19(4):1202 – 1211.
 - [44] He X, Guo Z, Zhao Q, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: a proof of concept[J]. Am J Transplant, 2018,18(3):737 – 744.
 - [45] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F, et al. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013,18(1):24 – 33.
 - [46] Thijssen MF, Brüggewirth IMA, Gillooly A, et al. Gene silencing with siRNA(RNA interference): a new therapeutic option during ex vivo machine liver perfusion preservation[J]. Liver Transpl, 2019,25(1):140 – 151.
 - [47] Maida K, Akamatsu Y, Hara Y, et al. Short oxygenated warm perfusion with prostaglandin E1 administration before cold preservation as a novel resuscitation method for liver grafts from donors after cardiac death in a rat in vivo model[J]. Transplantation, 2016,100(5):1052 – 1058.
 - [48] Xiao ZY, Banan B, Jia J, et al. CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury and improves survival in a rat liver transplantation model[J]. Liver Transpl, 2015,21(4):468 – 477.
- [收稿日期 2019 – 05 – 04] [本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

黄晓春, 赖彦华. 机械灌注保存公民逝世后捐献供肝的临床研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(4): 414 – 418.