

肝移植领域2017年度重要进展盘点

李海波 符洪源 陆桐宇 曾凯宁 张英才 杨扬

【摘要】 肝移植是目前公认的治疗终末期肝病的最有效措施。经过超过50年的发展,肝移植患者术后存活时间不断延长,并发症的发生率亦有所降低。但是,如何改善供肝短缺的现状、减轻供肝缺血-再灌注损伤,减少并发症的发生率以及进一步提高肝移植患者的远期疗效仍然是困扰肝移植科医师的难题。因此,了解最新的外科技术、多中心临床经验以及相关基础研究结果,将帮助我们更深入地认识疾病本质,为患者制定更妥善的治疗方案。本文综合国际核心期刊报道的内容,对2017年度肝移植相关领域的研究热点及最新进展作一综述,并对今后的研究方向作出展望。

【关键词】 肝移植;心脏死亡器官捐献(DCD);机械灌注;胆道并发症;排斥反应;感染;肿瘤复发;儿童肝移植;抗病毒治疗;移植免疫

【中图分类号】 R617, R619, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0006-11



作者简介: 杨扬,教授、主任医师,博士研究生导师。现任中山大学附属第三医院肝脏外科主任,器官移植中心副主任。擅长肝脏、胆道、门静脉高压与胰腺外科疾病的诊断与处理,研究领域包括肝脏移植、移植免疫和干细胞在肝脏疾病的应用等方面。作为负责人获国家自然科学基金4项,863项目分课题1项,十二五国家科技重大专项分题1项,广东省自然科学基金面上项目、重点项目及重点攻关课题7项,广州市科技重点专项1项。以第一或通讯作者发表SCI论文10余篇,副主编2本肝移植专著。获得国家科技部科技进步二等奖1次、教育部科技进步成果一等奖2次、广东省科技进步成果一等奖3次和广州市科技进步成果一等奖1次。“肝脏移植关键技术的建立和推广”获得申报单位团队建设“芙兰奖”。

肝移植术发展至今,已有50余年的历史,全世界已累积实施肝移植手术10万余例。随着外科技术的发展、新型免疫抑制剂的应用和临床经验的积累,肝移植术后受体存活率不断提高、存活时间不断延长。然而,供肝质量、肝移植术后急或慢性并发症的发生、肿瘤复发、术后管理等因素依然制约着肝移植疗效的进一步改善。因此,本文对2017年度肝移植领域的最新研究进展作一综述,对未来研究的方向作出展望。

1 供肝获取相关研究进展

1.1 心脏死亡器官捐献供肝

心脏死亡器官捐献(DCD)作为一种重要的器官来源方式,可扩大供肝来源,有效缓解器官短缺现状,但部分临床医师及社会公众对DCD供肝了解欠缺,DCD供肝仍有较大待开发潜力。Rakhra等^[1]回顾性分析了澳大利亚器官捐献情况,发现超过一半的潜在DCD供体中,临床医师未向本人或家属介绍过

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.006

基金项目:国家自然科学基金(81770648);广东省科技计划项目(2017A020215023);中山大学青年教师培育项目(17ykpy57);广东省医学科学技术研究基金项目(A2017370)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心 中山大学器官移植研究所

作者简介:李海波,男,1989年生,博士,住院医师,研究方向为肝癌综合治疗及移植免疫等,Email: lhbowl@163.com

通讯作者:杨扬,Email: yysysu@163.com

DCD, 正确评估并开发这一部分供体, 有望将澳大利亚捐献率从 161/10 万提升至 213/10 万。由于 DCD 供肝的温缺血时间较脑死亡器官捐献 (DBD) 长, 既往研究多认为 DCD 供肝会增加术后移植物功能障碍等风险, 但随着 DCD 技术的改进及对供体和受体的精细评估, 采用 DCD 供肝行肝移植的受体术后移植物存活率显著提高^[2]。Croome 等^[3]对比了 DCD 与 DBD 供肝, 发现两者的受体存活率、移植物存活率及受体生活质量差异无统计学意义。Trivedi 等^[4]亦对原发性硬化性胆管炎患者接受 DCD 供肝 (38 例) 与接受 DBD 供肝 (108 例) 后的预后进行了对比分析, 发现接受 DCD 供肝的受体除了发生缺血性胆管病的风险是接受 DBD 供肝者的 1.2 倍外, 两组受体的存活率、移植物功能障碍发生率等差异无统计学意义。

1.2 供肝分配与供肝保护技术的改进

移植术后患者的预后是决定分配供肝的重要考虑因素, 因此需要一个术前能准确预测患者接受肝移植治疗后预后的模型, Schlegel 等^[5]对比了 6 种不同的预测模型, 包括供体年龄 × 受体终末期肝病模型 (donor age × recipient MELD, D-MELD)、入选时和移植时 MELD 的区别 (difference between listing MELD and MELD at transplant, Delta MELD)、供体风险指数 (donor-risk index, DRI)、肝移植后的生存预后 (survival outcomes following liver transplant, SOFT)、平衡风险 (balance-of-risk, BAR) 和加州大学洛杉矶分校无效风险评分 (University of California Los Angeles-futility risk score, UCLA-FRS) 模型, 发现 SOFT 和 BAR 模型能较好地预测肝移植术后受体的预后, 并且只有 BAR 评分与肝移植术后并发症呈线性相关, 提示 BAR 评分更有助于选择恰当的受体。

供肝保护技术的改进, 是提高肝移植术后存活率、减少并发症的重要措施。Bohorquez 等^[6]在术中采用了新的溶栓疗法, 显著改善了接受 DCD 供肝受体的预后, 在开放门静脉后予维拉帕米 5 mg+ 组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type plasminogen activator, tPA) 2 mg 灌注肝动脉。意大利法律规定, 心脏死亡需在心电活动至少停止 20 min 方可判定, 这显著延长了 DCD 供肝的温缺血时间, 增加了 DCD 供肝的风险, 限制了 DCD 供肝在意大利的推广应用。来自意大利的学者 De Carlis 等^[7]对该类 DCD 供肝进行了常温区域灌注, 7 例受体在平均 6.1 个月的随访期内, 移

植物功能良好, 均未发现缺血性胆管病, 仅 1 例受体术后出现了胆道吻合口狭窄, 予内镜下支架置入治疗后预后良好。Watson 等^[8]对 12 例边缘性供肝采用了常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP), 前 6 例予高氧合灌注液灌注, 发现 5 例受体出现灌注后综合征, 4 例出现持续性血管麻痹; 后 6 例患者予接近生理状态下的氧合灌注液灌注, 受体预后良好, 提示 NMP 应避免使用高氧含量的灌注液。Bral 等^[9]的临床研究对机械灌注技术 (10 例) 与常温静态冷保存技术 (30 例) 进行了对比, 发现两组间血清转氨酶、胆红素、凝血酶原时间国际标准化比值 (PT-INR)、乳酸水平及 30 d 移植物存活率无显著差异, 机械灌注组的重症监护室 (ICU) 停留时间及总住院时间较对照组显著延长。器官机械灌注研究进展的详细总结见本文第 2 部分器官机械灌注。可以预见, 未来的研究热点仍将会是如何改进机械灌注技术, 改善供肝质量, 提高肝移植手术预后, 并且未来研究者可能会在机械灌注液中添加特定的药物 (如溶栓药物、抗生素)、间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 等, 达到特定的治疗目的。

1.3 老年供肝

近年来, 供体年龄对移植术后并发症的影响是器官移植工作者考虑的重要因素之一。既往的观点多认为, 老年供体由于肝脏代谢等功能的下降, 供肝质量较年轻供肝差, 导致术后并发症增多, 但最近的研究表明, 经过选择的老年供肝是安全的, 可有效扩大供体池。西班牙学者 Cepeda-Franco 等^[10]认为, 尽管供体年龄 >70 岁时, 二次移植发生率有所升高, 但受体经过选择后, 尤其是原发病为酒精性肝硬化、丙型肝炎病毒 (HCV) 阴性及 D-MELD 评分 >1 500 分的受体, 预后良好。Schlegel 等^[11]认为, DCD 供肝中, 供体年龄 >60 岁并不是导致术后并发症的独立危险因素。Biancofiore 等^[12]的研究甚至认为, 与供体年龄 18~39 岁相比, 供体年龄 >80 岁并不会显著增加围手术期并发症的发生率。

1.4 供体体质量指数对肝移植手术的影响

供体体质量指数 (BMI) 升高常提示肝脏脂肪变性的可能性增高, 而脂肪变性的供肝与受体术后结局密切相关, 是导致缺血-再灌注损伤 (IRI)、胆道狭窄、原发性移植物无功能等并发症的可能危险因素。Schlegel 等^[11]对 315 例 DCD 供肝进行了回顾性分析, 发现供体 BMI >25 kg/m² 是术后受体及移植物存活率

降低的独立危险因素。但 Knaak 等^[13]则认为,在行肝脏活组织检查(活检)排除肝脏脂肪变性>10%的供体后,供体 BMI>30 kg/m²是安全的,并不会增加移植术后受体的并发症发生率,这有望进一步扩大供肝来源。

2 器官机械灌注

2.1 低温机械灌注

DCD 供肝是常见的一种边缘供肝。控制热缺血时间是保证 DCD 供肝质量的关键。然而,由于供体器官获取具有不确定性,热缺血时间并不能够总是得到妥善控制。Compagnon 等^[14]研究团队利用猪的肝移植模型证明,低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)可以改善经历了超长热缺血时间的 DCD 供肝的质量和预后。在经过 60 min 的热缺血处理后,供肝被分为两组,一组采用传统的静态冷保存,而另一组采用 HMP。研究结果显示,静态冷保存组的动物在移植后 6 h 内全部死亡;而 HMP 组移植后全部存活。再灌注后,HMP 组肝功能指标更好、肝细胞和内皮细胞损伤更少。进一步的研究表明,HMP 对肝脏的保护作用与其改善供肝的能量代谢,减轻炎症反应、氧合应激反应、线粒体损伤和凋亡有关。

近年来,有学者提出低温氧合机械灌注技术(hypothermic oxygenated perfusion, HOPE)可以有效保护和改善边缘供肝的功能,从而扩大供肝来源。目前,这一设想在保护 DCD 供肝质量方面得到验证。脂肪肝是另一类常见的边缘供肝,Kron 等^[15]提出,在大鼠移植模型中,HOPE 可以有效改善脂肪肝情况。研究者发现,与单纯静态冷保存相比,供肝在静态冷保存+HOPE 后肝细胞脂肪变性的程度减轻,再灌注损伤减少,从而改善移植物的功能。据此,研究者认为 HOPE 对脂肪肝等边缘供肝的保护可应用于器官冷储存后阶段,而无需在器官获取现场进行。

2.2 常温机械灌注

早前英国学者进行了全球第 1 项评估 NMP 临床应用效果的临床试验,结果表明与传统的静态冷保存相比,NMP 处理后的供肝具有更好的移植后功能。2017 年,加拿大的一家移植中心发表了北美地区第 1 个类似的研究数据^[9]。有 10 例供肝进行了 NMP 处理,9 例成功移植。相比静态冷保存,NMP 有效地降低了血清转氨酶、胆红素、PT-INR 和乳酸水平。两组间移植后 30 d 的移植物存活率差异无统计学意义。这

项临床试验也初步确认了 NMP 临床应用的安全性。

对于进行 NMP 而言,肝肾联合灌注比单纯肝脏灌注能更好地模拟真实灌注环境,因此理论上可能获得更好的灌注效果^[16]。一项研究对 15 例猪 DCD 供肝进行了分组实验,结果发现肝肾联合灌注更好地改善了供肝的酸碱和生化环境,保护肝细胞和胆道内皮细胞的结构。同时,联合灌注还增加了三磷酸腺苷(ATP)生成、保护一氧化氮(NO)信号通路、减少了氧化应激反应和炎症因子。

肝细胞在常温灌注下的耗能远远高于低温状态下,因此,NMP 灌注液需要大量的红细胞进行携氧。这也是现阶段限制 NMP 大规模临床应用的瓶颈。Laing 等^[17]提出了一种新型非细胞性的血红蛋白携氧介质(hemoglobin-based oxygen carrier, HBOC),以减少 NMP 对红细胞的依赖。研究者对 5 例 HBOC 灌注和 5 例红细胞灌注的人废弃供肝进行对比。HBOC 灌注组的供肝能够获取更多的氧,差异有统计学意义。研究未发现 HBOC 对细胞造成损伤的任何生物化学、细胞学和组织学证据。

3 肝移植术后并发症研究进展

3.1 胆道并发症

Giorgakis 等^[18]发现,受体 BMI 每提高 1 kg/m²,术后胆道并发症发生率提高 3%。日本京都大学的学者 Azzam 等^[19]对该中心行活体肝移植的 505 例受体术后胆道并发症进行了回顾性的总结,发现胆道并发症的发生率高达 39.0%,包括胆漏(15.4%)、胆漏继发的胆汁瘤(2.5%)、胆漏继发的胆道狭窄(1.8%)、胆道狭窄(19.3%)。肝移植术后自发性胆道出血临床上并不常见,Park 等^[20]报道,肝移植术后胆道并发症发生率为 1.2%,肝移植术前符合器官资源共享网络(UNOS)分级标准 I/II a 级、酒精性肝硬化、BMI<24.5 kg/m²是其独立危险因素,患者经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)或经内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗成功率可达 87.8%。对于临床上常见的术后胆道吻合口狭窄,ERCP、金属支架、塑料支架的使用,取得了满意的效果。荟萃分析表明,ERCP 治疗胆道吻合口狭窄与自膨式金属支架置入及塑料支架置入相比,疗效相当^[21]。

3.2 血管并发症

肝动脉血栓形成是肝移植术后常见的血管并发

症。Fujiki 等^[22]报道,肝移植术后肝动脉血栓形成发生率为 2.6%,其中 22.7% 的患者需要二次移植,未行二次移植的患者,尽管 1 年移植物存活率达到 82.0%,但 47.1% 的患者出现了缺血性胆道病并需要后续的胆道介入治疗。肝移植术前经肝动脉介入治疗在原发性肝癌(肝癌)患者中多见,术前经肝动脉介入治疗对术中肝动脉吻合及术后肝动脉并发症的影响之前并未阐明。为此,Ince 等^[23]回顾性分析了 262 例于土耳其 Inonu 大学行活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT)手术的患者资料,发现 LDLT 术前行经肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)术的患者,术后发生肝动脉血栓形成的风险显著增加,并导致二次移植率显著升高。来自法国 Montpellier 大学的 Herrero 等^[24]分析了肝移植术后早期肝动脉血栓形成与肝动脉重建方式的关系,研究发现,肝动脉重建类型与术后早期肝动脉血栓形成相关,使用较短的供肝肝动脉行吻合术,可降低术后早期肝动脉血栓形成风险。Li 等^[25]的研究认为,吸烟并不会增加肝移植术后肝动脉血栓形成的风险。Giorgakis 等^[18]发现,受体 BMI <18.5 kg/m² 是肝移植术后肝动脉血栓形成的独立危险因素。Roccaro 等^[26]研究发现,与术前糖尿病相比,肝移植术后受体新发的持续性糖尿病长期主要心血管不良事件的发生率显著升高。对于术后 24 h 内发生肝动脉血栓形成的受体,予肝动脉内溶栓治疗和(或)药物洗脱支架置入可获得较高的动脉再开放率,减少二次肝移植需求^[27]。

3.3 排斥反应

Yang 等^[28]建立了预测肝移植术后早期移植物功能障碍(early allograft dysfunction, EAD)的列线图,供体 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)水平、血尿素氮水平、性别、有否重要合并症及受体终末期肝病模型(MELD)评分是 EAD 的预测因子,当总评分 <72 分时,术后 EAD 可能性 <30%,而当总评分 >139 分时,术后 EAD 可能性 >60%,根据该模型绘制的受试者工作特征(ROC)曲线下面积在训练队列和验证队列中分别达到了 0.74 和 0.60。Nacif 等^[29]报道,肝移植术后晚期急性排斥反应(late AR, LAR)发病率为 6.7%,平均诊断时间为术后 564 d, LAR 较早期急性排斥反应(early AR, EAR)有更严重的分级,两者对远期移植物存活率的影响并无显著差异,当存在二次移植、HCV

感染合并血清肌酐水平升高、供体年龄 >41 岁时, LAR 患者的死亡风险显著提高。Shaked 等^[30]发现,异位表达的血清 hsa-miR-483-3p 和 hsa-miR-885-5p 在肝移植术后移植物排斥反应的诊断、预后方面具有重要意义,这有助于临床医师无创性诊断急性细胞排斥反应。San Segundo 等^[31]则发现,肝移植术后发生急性排斥反应的患者血清 IL-34 水平显著升高,血清白细胞介素(IL)-34 有望作为移植术后急性排斥反应的预测指标。Detry 等^[32]报道的 10 例输注了 MSCs 受体的 I 期临床对照试验,输注了 MSCs 的受体并未观察到排斥反应发生率较对照组下降。

3.4 术后感染

Abdelhamid 等^[33]研究发现,肝移植术后真菌感染是 MELD 评分 <30 分的患者远期预后不良的独立危险因素。法国的一项纳入了 48 189 例患者的研究发现,共感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)但未进展至获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的慢性乙型病毒性肝炎(慢乙肝)患者,其进展至终末期肝病或肝癌的风险是单纯 HBV 感染的慢乙肝患者的 60%,这部分患者可能获益于发现 HBV 与 HIV 共感染后接受了更加及时、优质的医疗服务^[34]。英国的一项多中心研究发现,尽管 HBV 与 HIV 或 HCV 与 HIV 共感染的终末期肝病患者行肝移植的疗效得到了认可,仅 16.3% 的共感染终末期肝病患者在确诊后获得了肝移植评估的机会^[35]。

一项对比了肝移植术后预防性抗巨细胞病毒(CMV)治疗和抢先治疗 CMV 感染的荟萃分析表明,在 CMV 感染可能的高危患者中,预防治疗可降低 CMV 病的发生率,该类患者推荐采用预防治疗,而对于中低危患者,可在明确体内存在 CMV 复制后再启动抢先治疗^[36]。

3.5 其他并发症

代谢综合征是肝移植术后常见的并发症,包括高血压、糖尿病、肥胖、血脂异常等,对移植术后远期存活率有一定的影响,其发生率介于 44%~58% 不等。据 Garcia 报道,移植后 5 年代谢综合征的发生率为 38.2%,肝移植术后代谢综合征的最重要的危险因素是肥胖与糖尿病。Butin 等^[37]发现,肝病患者骨质疏松较正常者增高,行肝移植术后可进一步恶化,术后第 1 年发生椎骨骨折的风险高达 60.6%,因此术前应筛查可能发生骨折的高危患者,并予相应的预防措施。

大体积综合征 (large-for-size syndrome, LFS) 是儿童肝移植常见的并发症之一, 可导致移植物受压, 影响移植物血供, 最终导致肝细胞坏死、移植物无功能。LFS 在成人肝移植中并不常见。Allard 等^[38] 报道成人中极端 LFS 发生率为 2.4%, 并建立了预测极端 LFS 的模型, 该模型以移植物重量与 CT 上测量得到的右肋前后部分最远距离的比值预测极端 LFS, 诊断的灵敏度达到了 100%, 特异度为 88%。

4 肝癌肝移植

4.1 术前评估及桥接治疗

肝癌患者等待肝移植的时间与肝移植手术预后的相关性一直备受争议。目前, 美国主要采用 MELD-exception 评分对肝癌患者的病情及需要行肝移植手术的迫切性进行评估。Mehta 等^[39] 报道的包括 3 个肝移植中心的研究发现, 肝移植术前等待时间与术后肿瘤复发相关, 等待移植时间 <6 个月及等待移植时间 >18 个月的肝癌患者, 术后肿瘤复发风险均较等待移植时间介于 6~18 个月的患者高 (1 年复发率 6.4% 比 4.5%, 5 年复发率 15.5% 比 9.8%, $P=0.049$), 这可能是因为等待移植时间 <6 个月的患者中, 包括部分恶性程度较高的肝癌患者, 而等待移植时间 >18 个月的患者在等待肝移植的过程中, 肿瘤生物学行为发生了转变。但 Palmer 等^[40] 的单中心研究却认为, 符合米兰标准的肝癌患者, 等待移植的时间并不影响肝移植术后的肿瘤复发率及患者存活率。需要进一步的研究阐明等待移植时间与肝癌患者预后的相关性, 指导肝移植手术的施行。

在等待肝移植期间, 患者的肿瘤可能发生进展, 导致失去手术机会, 或术后预后变差。因此, 对等候名单中的患者, 在恰当的时间进行局部桥接治疗, 有助于降低肿瘤分期, 提高预后。常用的局部桥接治疗包括射频消融 (RFA)、TACE 等。美国的一项纳入了 3 601 例患者的多中心研究发现, 符合米兰标准的肝癌肝移植患者, 在等待行肝移植期间行局部区域桥接治疗, 除非治疗后获得了完全的病理应答, 否则局部区域桥接治疗并不能改善移植术后存活率及肿瘤复发率^[41]。Lee 等^[42] 对肝移植术前行 RFA 治疗对移植术后结局的影响进行了长达 10 年的随访, 发现术后 5 年、10 年受体存活率分别为 75.8%、42.2%, 对应的无瘤存活率分别为 71.1%、39.6%, 提示 RFA 应用于肝癌患者行肝移植术前治疗可提高移植术后的

疗效。

4.2 预测肝移植术后肿瘤复发的模型

肝癌患者行肝移植术后肿瘤复发是导致患者死亡的重要原因。如何筛选出移植术后预后较好的患者, 避免供肝的浪费, 以及对高危患者在围手术期、术后管理等方面及时干预, 是提高肝癌患者肝移植术后预后的关键措施。米兰标准一直是肝癌肝移植的基准, 但由于其要求过于苛刻, 且局限在影像学基础上进行评估, 不但导致部分预后良好的患者不能进入肝移植等候名单, 而且其在预测肝移植术后预后方面也有所局限。因此, 众多学者提出了新的肝癌肝移植标准, 这极大地推动了肝癌肝移植的进展。

Mehta 等^[43] 建立了术前影像学符合米兰标准的肝癌患者行肝移植术后肿瘤复发的预测评分模型 (RETREAT Score), RETREAT Score 模型纳入了 3 项独立危险因素: 甲胎蛋白 (AFP)、微血管浸润 (microvascular invasion, MVI) 和最大存活瘤灶直径 (cm) + 存活肿瘤数目, 根据独立危险因素的绝对值赋予相应的评分, 3 项评分累计总和即为 RETREAT Score, 每例患者的 RETREAT Score 从 0~8 分不等, 得分为 0 分的患者术后 5 年肿瘤复发风险 <3%, 得分 ≥ 5 分的患者术后 5 年肿瘤复发风险 >75%, 该模型的 C 统计量为 0.77, 可较好地预测肝癌肝移植术后肿瘤复发的风险, 有助于指导肝移植术后的监测方案及选择相应的术后治疗方案。Halazun 等^[44] 则针对所有肝癌患者, 建立了预测肿瘤复发的 MORAL 模型, pre-MORAL 包括术前检查的 3 项指标, 即中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、AFP、肿瘤大小; post-MORAL 基于术后病理标本的 4 项指标, 即肿瘤分级、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤数目; combo-MORAL 则包括了上述 7 项指标。pre-MORAL、post-MORAL、combo-MORAL 预测肝癌患者行肝移植术后肿瘤复发的 C 统计量分别为 0.82、0.87、0.91, 均显著高于米兰标准的 0.63, 亦高于美国加州大学旧金山分校 (UCSF) 标准的 0.57, 提示 MORAL 模型能更好地预测术后肿瘤复发。Lai 等^[45] 亦建立了类似 TRAIN Score 模型以预测肝癌患者肝移植术后肿瘤复发, 该模型以 AFP、肝移植术前局部区域治疗后的影像学应答、NLR、等待移植的时间为指标, 以 TRAIN Score=1.0 为临界值, 可较好地预测等待移植期间患者的死亡风险及移植术后的肿瘤复发风险。目

前,肝癌复发患者的病死率尚无可靠预测模型,为此,Bodzin 等^[46]建立了预测肝癌患者行肝移植术后肿瘤复发的病死率模型,该模型纳入了 MELD 评分、复发时间、复发肿瘤数目、复发肿瘤最大直径、骨转移、复发时 AFP 水平、供体血清钠水平和肝移植术前受体 NLR 比值等预测因子,将复发患者分成低危组(<10 分)、中危组(10~16 分)和高危组(>16 分),对应的中位存活时间分别为 70.6、12.2、3.4 个月。

5 肝移植术后管理

5.1 肝移植术后抗病毒治疗

在接受肝移植的受体中,很大一部分比例是因为病毒性肝炎导致的肝炎后肝硬化、肝癌,其中我国以 HBV 相关的肝病占大多数,而西方国家患者多有 HCV 感染的背景。目前学术界已达成共识,预防肝移植术后肝炎病毒复制,是提高患者长期预后的关键措施。而抑制病毒复制、降低病毒性肝炎再发的主要措施是抗病毒药物的使用。

我国香港玛丽医院的研究者对 265 例因慢乙肝行肝移植手术并只给予恩替卡韦单药抗病毒治疗的患者随访观察了 8 年,发现随访 1、5 年后的累积乙型肝炎表面抗原(HBsAg)血清清除率分别达到了 90% 和 95%,随访 8 年时,92% 的患者血清 HBsAg 阴性,100% 的患者 HBV DNA 低于检测值下限,仅 14 例患者术后持续血清 HBsAg 阳性,这 14 例血清 HBsAg 阳性的患者均不能检测出 HBV DNA,且 HBsAg 阴性与 HBsAg 阳性的患者肝脏硬度检测结果并无显著差异,术后 9 年的患者总存活率达到了 85%,提示慢乙肝患者行肝移植术后予恩替卡韦单药抗病毒治疗是安全有效的^[47]。Ulku 等^[48]报道,无肝期及肝移植术后予静脉注射乙型肝炎人免疫球蛋白较肌内注射可刺激机体产生更高的乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)水平。

研究人员 Stepanova 等^[49]的一项大宗病例报道中,共有 33 668 例 HCV 感染患者接受了肝移植治疗,其中 5.7% 的患者接受了 HCV 阳性的供肝,接受了 HCV 阳性供肝和接受了 HCV 阴性供肝的受体对比,病死率和移植物丢失率差异无统计学意义,提示 HCV 阳性患者接受 HCV 阳性的供肝是安全的。HCV 感染患者行肝肾联合移植术后 HCV 复发是导致预后不良的重要原因,一项名为 CUPILT 的前瞻性研究纳入了 23 例患者,并予直接抗病毒药物(direct-acting

antivirals, DAAs)为基础的抗 HCV 治疗,96% 的患者经抗病毒治疗 12 周后获得了持续的病毒学应答,且患者耐受良好,该疗法有望成为预防肝肾联合移植术后 HCV 复发的标准疗法^[50]。

5.2 肝移植术后免疫抑制治疗

一项面向北美地区的问卷调查显示,北美 15 个肝移植中心的术后免疫管理在免疫诱导阶段和早期免疫维持阶段采用的免疫抑制方案基本一致,免疫诱导期主要采用甲泼尼龙联合巴利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白治疗,早期免疫维持期则以钙神经蛋白抑制剂(他克莫司)+吗替麦考酚酯(MMF)+肾上腺皮质激素(激素)为主,而各中心的远期免疫抑制方案则差异较大,约 40% 的受访中心没有长期免疫抑制的最小维持剂量,47% 的中心逐步将受体的免疫抑制方案调整为单药方案,并且各中心由多药联合应用转为单药给药的时间差异较大,从 3 个月至 10 年不等,但没有中心报道完全的免疫撤退^[51]。Aguilar 等^[52]对 392 例肝移植受体进行了平均 8.5 年的随访,发现单药抗排斥的受体,在将钙神经蛋白抑制剂转换成 MMF 后,出现新发肿瘤的风险显著降低,并且风险降低与改变药物种类的起始时间相关,提示术后予单药抗排斥的受体,应尽可能予 MMF 治疗,可改善患者预后。O'Leary 等^[53-54]建立了慢性抗体介导的排斥反应(chronic AMR, cAMR)评分模型,该模型包含 6 项评分内容,分别是界面活动性、小叶炎症、汇管区胶原化、门静脉病变、窦状纤维化和 HCV 状态,并分别在供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)阳性且平均荧光强度(median fluorescent intensity, MFI)>10 000 的受体、DSA 阳性且 MFI<1 000 的受体中进行了验证,结果提示无论 MFI 大小,该评分模型均可较好地预测 DSA 阳性受体的远期移植物功能障碍。

6 儿童肝移植

胆道闭锁是儿童肝移植最常见的适应证。胆道闭锁的移植治疗一直是儿童肝移植领域最受关注的问题。近期,一个日本研究团队公布了一项最新数据,该研究是目前为止世界上关于儿童肝移植治疗胆道闭锁的样本量最大、随访时间最长的队列研究^[55]。研究者共随访了 2 085 例行活体肝移植治疗的胆道闭锁患儿,结果显示,术后 1、5、10、20 年的移植物存活率分别为 90.5%、90.4%、84.6%、82.0%、79.9%。供体 BMI、移植物类型、受体年龄、移植中心经验

及移植年代是影响术后移植物存活率的关键因素。研究进一步指出, 青春期(12~18岁)患儿进行移植的效果逊于其他年龄段患儿, 差异有统计学意义。据此, 研究者认为, 移植手术时机是影响儿童胆道闭锁治疗效果的关键因素, 患儿应尽早到具备条件的移植中心治疗。而另一项针对肝门肠吻合术(Kasai手术)后胆道闭锁患儿的活体肝移植研究则提示, 婴儿期患儿的肝移植手术效果显著低于年龄较大的患儿^[56]。儿童终末期肝病模型(pediatric end-stage liver disease model, PELD)评分高和门静脉发育不良是出现术后并发症的危险因素, 而体质量缺陷是婴儿期患儿死亡的独立危险因素。美国加州大学的研究团队则关注了供肝大小和类型对胆道闭锁治疗效果的影响^[57]。研究共纳入2 123例病例, 其中超过半数患儿接受全肝移植。对于体质量<7 kg的患儿, 接受活体肝移植和部分尸肝移植的患儿短期及长期存活均高于接受全肝移植的患儿; 而对于体质量>14 kg的患儿, 接受全肝移植疗效则明显优于接受活体肝移植和部分尸肝移植。

7 肝移植基础研究

7.1 缺血-再灌注损伤与肝移植保护

等离子体膜结合G蛋白耦合胆酸受体(plasma membrane-bound G protein-coupled bile acid receptor, TGR)-5在不同的组织中有不同水平的表达, 而TGR-5介导的肝脏保护作用在以往众多肝脏疾病研究中已经阐明, 尤其是对于肝移植IRI的保护效应。王学浩教授团队首次揭示TLR4-NF-kappaB信号通路在TGR-5介导肝移植IRI保护效应中起到了关键性的作用, 其研究阐述了TGR-5通过下调TLR4-NF-kappaB信号通路下游相关炎症分子的表达, 抑制了供肝移植后的非特异性炎症反应, 从而减轻了供肝移植后的IRI。这一结果为肝移植IRI提供了新的治疗靶点^[58]。西班牙学者在大鼠肝移植模型中发现, 将供肝浸泡在富含曲美他嗪(trimetazidine)的乔治斯洛佩兹研究所(Institute Georges Lopez, IGL)-1保护液中能有效减轻供肝IRI, 这一效应是通过抑制AKT蛋白激酶下游产物糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase-3, GSK3)和电压门控阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)的表达, 降低了肝细胞内质网应激反应, 从而抑制肝细胞凋亡, 揭示了抑制GSK3有望成为预防肝移植IRI的有效干预手段^[59]。

7.2 miRNA与肝移植排斥

近期研究强调了肝细胞特异微小核糖核酸(micro RNA, miR)作为预测移植后肝损伤的一项敏感、稳定、特异的生物标志物的可能性。荷兰学者在小猪DCD模型的研究中, 通过分析83例供肝灌注液发现, 高表达miR-122水平及高miR-122/miR-222比例是移植后EAD的独立危险因素, 这揭示了miR作为一个预测移植后肝损伤的生物标志物的潜能, 同时也说明了miR参与了移植后肝损伤的过程^[60]。美国学者通过对来自69例肝移植患者的318份血清样本的分析得出, 高表达的miR在识别肝移植后早期急性细胞性排斥反应具有很高的灵敏度和特异度, 比临床病理证实供肝发生排斥反应的时间提前了40 d, 这一点也从侧面提示了miR参与了肝移植排斥反应^[30]。

7.3 操作性肝移植耐受

近期研究表明, 骨髓间充质干细胞(bone marrow MSCs, BMMSCs)不仅有分化的多能性及自我更新的能力, 同时也在免疫调节中扮演着重要角色。宋红丽教授团队在大鼠减体积肝移植模型中, 发现BMMSCs的通过血红素加氧酶(HO)-1基因的过表达, 增强并延长了移植后受体的非特异性免疫反应, 而沉默HO-1基因的BMMSCs(Adv-HO-1/BMMSCs)无论在细胞实验抑或动物试验中都有很好的免疫抑制效应, 这为肝移植后免疫抑制的临床治疗提供了一定的实验证据和理论基础^[61]。美国学者报道了在肝移植术后大鼠的研究中, 对大鼠进行撤药后供体骨髓输注, 以诱导供体特异性免疫耐受, 取得了长期的撤药生存, 这也为肝移植后实现成功撤药提供了新的思路^[62]。

7.4 其他

比利时学者团队首次报道了关于输注MSCs建立肝移植后免疫耐受的I期临床试验, 在10例患者接受肝移植手术后的(3±2)d开始输注(1.5~3.0)×10⁶/kg剂量MSCs, 其研究结论表明输注MSCs后肝移植受体并没有毒性反应, 但同时也并不能成功建立移植受体的免疫耐受。这一实验虽然得到了阴性的结果, 但这至少对于输注MSCs的安全性提供了临床试验基础, 也需要后续更多的基于MSC及调节性T细胞(Treg)参与免疫耐受为理论基础的临床试验^[32]。西班牙学者通过水合的方法(hydrodynamic procedure), 有效地将IL-10基因转导至离体肝段的肝细胞中, 其所表达的IL-10相关蛋白的局部浓度, 能够达到控制免疫应答发生的药理学效应, 这一实

验踏出了临床上利用 IL-10 控制移植后免疫反应的第一步^[63]。

参考文献：

- [1] RAKHRA SS, OPDAM HI, GLADKIS L, et al. Untapped potential in Australian hospitals for organ donation after circulatory death[J]. *Med J Aust*, 2017, 207(7): 294-301. DOI: 10.5694/mja16.01405.
- [2] CROOME KP, LEE DD, KEAVENY AP, et al. Improving national results in liver transplantation using grafts from donation after cardiac death donors[J]. *Transplantation*, 2016, 100(12): 2640-2647. DOI: 10.1097/tp.0000000000001483.
- [3] CROOME KP, LEE DD, PERRY DK, et al. Comparison of longterm outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(3): 342-351. DOI: 10.1002/lt.24713.
- [4] TRIVEDI PJ, SCALERA I, SLANEY E, et al. Clinical outcomes of donation after circulatory death liver transplantation in primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 957-965. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.027.
- [5] SCHLEGEL A, LINECKER M, KRON P, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(4): 1050-1063. DOI: 10.1111/ajt.14065.
- [6] BOHORQUEZ H, SEAL JB, COHEN AJ, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(8): 2155-2164. DOI: 10.1111/ajt.14261.
- [7] DE CARLIS R, DI SANDRO S, LAUTERIO A, et al. Successful donation after cardiac death liver transplants with prolonged warm ischemia time using normothermic regional perfusion[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(2): 166-173. DOI: 10.1002/lt.24666.
- [8] WATSON CJE, KOSMOLIAPTISIS 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. DOI: 10.1097/tp.0000000000001661.
- [9] 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. DOI: 10.1111/ajt.14281. DOI: 10.1111/ajt.14049.
- [10] CEPEDA-FRANCO C, BERNAL-BELLIDO C, BARRERA-PULIDO L, et al. Survival outcomes in liver transplantation with elderly donors: analysis of Andalusian Transplant Register[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(9): 2983-2986. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.09.026.
- [11] SCHLEGEL A, SCALERA I, THAMARA M, et al. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: is the cut-off "60" still of relevance?[J]. *Liver Transpl*, 2017, DOI: 10.1002/lt.24865 [Epub ahead of print].
- [12] BIANCOFIORE G, BINDI M, GHINOLFI D, et al. Octogenarian donors in liver transplantation grant an equivalent perioperative course to ideal young donors[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(6): 676-682. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.149.
- [13] KNAAK M, GOLDARACENA N, DOYLE A, et al. Donor BMI >30 is not a contraindication for live liver donation[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3): 754-760. DOI: 10.1111/ajt.14019.
- [14] COMPAGNON P, LEVESQUE E, HENTATI H, et al. An oxygenated and transportable machine perfusion system fully rescues liver grafts exposed to lethal ischemic damage in a pig model of DCD liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2017, 101(7): e205-e213. DOI: 10.1097/tp.0000000000001764.
- [15] KRON P, SCHLEGEL A, MANCINA L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans[J]. *J Hepatol*, 2017, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.028 [Epub ahead of print].
- [16] HE X, JI F, ZHANG Z, et al. Combined liver-kidney perfusion enhances protective effects of normothermic perfusion on livers grafts from donation after cardiac death[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(1): 67-79. DOI: 10.1002/lt.24954.
- [17] LAING R, BHOGAL RH, WALLACE LW, et al. The use of an acellular oxygen carrier in a human liver model of normothermic machine perfusion[J]. *Transplantation*, 2017, 101(11): 2746-2756. DOI: 10.1097/tp.0000000000001821.
- [18] GIORGAKIS E, TEDESCHI M, BONACCORSI-RIANI E, et al. The effect of recipient body mass index and its extremes on survival and graft vascular and biliary complications after liver transplantation: a single center retrospective study[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22: 611-621. DOI: 10.12659/AOT.903475.
- [19] AZZAM AZ, TANAKA K. Biliary complications after living donor liver transplantation: a retrospective analysis of the Kyoto experience 1999-2004[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(4): 296-304. DOI: 10.1007/s12664-017-0771-3.
- [20] PARK TY, LEE SK, NAM K, et al. Spontaneous

- hemobilia after liver transplantation: frequency, risk factors, and outcome of endoscopic management[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3): 583-588. DOI: 10.1111/jgh.13497.
- [21] APARICIO D, OTOCH JP, MONTERO EFS, et al. Endoscopic approach for management of biliary strictures in liver transplant recipients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(6): 827-845. DOI: 10.1177/2050640616681909.
- [22] FUJIKI M, HASHIMOTO K, PALAIOS E, et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients[J]. *Surgery*, 2017, 162(5): 1101-1111. DOI: 10.1016/j.surg.2017.07.012 .
- [23] INCE V, ERSAN V, KARAKAS S, et al. Does preoperative transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma increase the incidence of hepatic artery thrombosis after living-donor liver transplant?[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 2): 21-24. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L7.
- [24] HERRERO A, SOUCHE R, JOLY E, et al. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: what is the impact of the arterial reconstruction type?[J]. *World J Surg*, 2017, 41(8): 2101-2110. DOI: 10.1007/s00268-017-3989-4.
- [25] LI Q, WANG Y, MA T, et al. Impact of cigarette smoking on early complications after liver transplantation: a single-center experience and a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178570. DOI: 10.1371/journal.pone.0178570.
- [26] ROCCARO GA, GOLDBERG DS, HWANG WT, et al. Sustained posttransplantation diabetes is associated with long-term major cardiovascular events following liver transplantation[J]. *Am J Transplantation*, 2018, 18(1): 207-215. DOI: 10.1111/ajt.14401.
- [27] LEE IJ, KIM SH, LEE SD, et al. Feasibility and midterm results of endovascular treatment of hepatic artery occlusion within 24 hours after living-donor liver transplantation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(2): 269-275. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.06.029.
- [28] YANG L, XIN EY, LIAO B, et al. Development and validation of a nomogram for predicting incidence of early allograft dysfunction following liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(6): 1357-1363. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.083.
- [29] NACIF LS, PINHEIRO RS, DE ARRUDA PÉCORARA, et al. Re-transplantation, higher creatinine levels in hepatitis C virus patients, and donor age are predictors of mortality in long-term analysis of late acute rejection in liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22: 9-16. DOI: 10.12659/AOT.901010.
- [30] SHAKED A, CHANG BL, BARNES MR, et al. An ectopically expressed serum miRNA signature is prognostic, diagnostic, and biologically related to liver allograft rejection[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 269-280. DOI: 10.1002/hep.28786.
- [31] SAN SEGUNDO D, RUIZ P, IRURE J, et al. Serum levels of interleukin-34 during acute rejection in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(9): 2977-2979. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.08.038.
- [32] DETRY O, VANDERMEULEN M, DELBOUILLE MH, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.001.
- [33] ABDELHAMID NM, CHEN YC, WANG YC, et al. Pre-transplantation immune cell distribution and early post-transplant fungal infection are the main risk factors of liver transplantation recipients in lower model of end-stage liver disease[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(1): 92-97. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.014.
- [34] MALLETT V, HAMED K, SCHWARZINGER M. Prognosis of patients with chronic hepatitis B in France (2008-2013): a nationwide, observational and hospital-based study[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 514-520. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.031.
- [35] WARREN-GASH C, CHILDS K, THORNTON A, et al. Cirrhosis and liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis B or C: an observational cohort study[J]. *Infection*, 2017, 45(2): 215-220. DOI: 10.1007/s15010-016-0976-x.
- [36] HUI Y, XIANGLI C, XIN W, et al. Clinical outcomes with antiviral prophylaxis or preemptive therapy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, 20:15-27. DOI: 10.18433/j3rc90.
- [37] BUTIN S, GRIFFOUL I, ESPITALIER F, et al. High incidence of vertebral osteoporotic fracture within the first year after liver transplantation[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(6): 913-918.
- [38] ALLARD MA, LOPES F, FROSIO F, et al. Extreme large-for-size syndrome after adult liver transplantation: a model for predicting a potentially lethal complication[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(10): 1294-1304. DOI: 10.1002/lt.24835.
- [39] MEHTA N, HEIMBACH J, LEE D, et al. Wait time

- of less than 6 and greater than 18 months predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: proposing a wait time "sweet spot"[J]. *Transplantation*, 2017, 101(9): 2071-2078. DOI: 10.1097/tp.0000000000001752.
- [40] PALMER WC, LEE D, BURNS J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of wait time at a single center[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(3): 402-411. DOI: 10.5604/16652681.1235483.
- [41] AGOPIAN VG, HARLANDER-LOCKE MP, RUIZ RM, et al. Impact of pretransplant bridging locoregional therapy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria undergoing liver transplantation: analysis of 3 601 patients from the us multicenter HCC transplant consortium[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(3): 525-535. DOI: 10.1097/sla.0000000000002381.
- [42] LEE MW, RAMAN SS, ASVADI NH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: a 10-year intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 1979-1990. DOI: 10.1002/hep.29098.
- [43] MEHTA N, HEIMBACH J, HARNOIS DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (retreat) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant[J]. *JAMA oncol*, 2017, 3(4): 493-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
- [44] HALAZUN KJ, NAJJAR M, ABDELMESSIH RM, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story[J]. *Ann Surg*, 2016, 265(3): 557-564. DOI: 10.1097/sla.0000000000001966.
- [45] LAI Q, NICOLINI D, INOSTROZA NUNEZ M, et al. A novel prognostic index in patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplantation: time-radiological-response-alpha-fetoprotein-inflammation (train) score[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(5): 787-796. DOI: 10.1097/sla.0000000000001881.
- [46] BODZIN AS, LUNSFORD KE, MARKOVIC D, et al. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(1): 118-125. DOI: 10.1097/sla.0000000000001894.
- [47] FUNG J, WONG T, CHOK K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years[J]. *Hepatol*, 2017, 66(4): 1036-1044. DOI: 10.1002/hep.29191.
- [48] ULKU A, AKCAM AT, RENCUZOGULLARI A, et al. Effect of dosage and type of hepatitis B immunoglobulin on hepatitis antibody levels in liver transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3): 575-579. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.024.
- [49] STEPANOVA M, SAYINER M, DE AVILA L, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 137. DOI: 10.1186/s12876-016-0551-z.
- [50] DHARANCY S, COILLY A, FOUGEROU-LEURENT C, et al. Direct-acting ANTIVIRAL agent-based regimen for HCV recurrence after combined liver-kidney transplantation: results from the ANRS CO23 CUPILT study[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(11): 2869-2878. DOI: 10.1111/ajt.14490.
- [51] HUSSAINI T, TURGEON RD, PARTOVI N, et al. Immunosuppression practices in liver transplantation: a survey of north American centers[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, DOI: 10.6002/ect.2017.0096[Epub ahead of print].
- [52] AGUIAR D, MARTÍNEZ-URBISTONDO D, D'AVOLA D, et al. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mycophenolate mofetil in monotherapy reduces risk of de novo malignancies after liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22: 141-147. DOI: 10.12659/AOT.901556.
- [53] O'LEARY JG, CAI J, FREEMAN R, et al. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(2):603-614. DOI: 10.1111/ajt.13476.
- [54] O'LEARY JG, SMITH C, CAI J, et al. Chronic AMR in liver transplant: validation of the 1-year cAMR score's ability to determine long-term outcome[J]. *Transplantation*, 2017, 101(9): 2062-2070. DOI: 10.1097/tp.0000000000001802.
- [55] KASAHARA M, UMESHITA K, SAKAMOTO S, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: an analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese liver transplantation society[J]. *Am J Transplant*, 2017, DOI: 10.1111/ajt.14489[Epub ahead of print].
- [56] KITAJIMA T, SAKAMOTO S, SASAKI K, et al. Living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia: analysis of pretransplant predictors of outcomes in infants[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(9): 1199-1209. DOI: 10.1002/lt.24796.
- [57] ALEXOPOULOS SP, NEKRASOV V, CAO S, et al. Effects of recipient size and allograft type on pediatric liver transplantation for biliary atresia[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(2): 221-233. DOI: 10.1002/lt.24675.