

冷缺血时间对肝移植术后早期移植物功能及排斥反应的影响

刘浩 董家勇 傅志仁 杨璟辉

【摘要】 目的 探讨不同冷缺血时间 (CIT) 对肝移植术后早期移植物功能和急性排斥反应 (AR) 的影响。**方法** 收集并分析 218 例肝移植供、受者的临床资料, 按照供肝 CIT 分为 A 组 (CIT \leq 6 h, 60 例)、B 组 (6 h<CIT \leq 10 h, 89 例)、C 组 (CIT>10 h, 69 例) 3 组。收集受者术后 1、7、14 d 的血液样本, 检测丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、CD4⁺T 细胞三磷酸腺苷 (ATP) 的变化情况。分析术后各组受者的 AR 发生率和 C4d 沉积阳性率。**结果** 各组 ALT、AST 和 LDH 水平在术后 1 d 即达到峰值, 随后逐渐下降, 至 14 d 各组各指标相当, 且术后时间与组别均存在交互效应。肝移植术后各组 CD4⁺T 细胞 ATP 水平逐渐上升, 至术后 7 d 达到峰值, 然后逐渐下降, 且术后时间与组别均存在交互效应。A、B、C 3 组 AR 发生率分别为 10%、12%、28%; 与 C 组比较, A、B 组的 AR 发生率明显降低 (均为 $P<0.05/3$)。A、B、C 组 AR 受者的 C4d 沉积阳性率分别为 1/3、45%、89%; 与 C 组比较, A 组的 C4d 沉积阳性率明显降低 ($P=0.015$)。**结论** CIT 延长有可能导致肝移植术后早期肝功能损伤加重, 更易诱发体液性 AR。

【关键词】 冷缺血时间; 肝移植; 急性排斥反应; 体液性排斥反应; 三磷酸腺苷 (ATP); 丙氨酸转氨酶 (ALT); 天冬氨酸转氨酶 (AST); 乳酸脱氢酶 (LDH); 缺血-再灌注损伤

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0008-06

Effect of cold ischemia time on early graft function and acute rejection after liver transplantation Liu Hao, Dong Jiayong, Fu Zhiren, Yang Jinghui. Department of Organ Transplantation, the Affiliated Changzheng Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Yang Jinghui, Email: yjh@smmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of different cold ischemia time (CIT) on early graft function and acute rejection (AR) after liver transplantation. **Methods** Clinical data of 218 donors and recipients undergoing liver transplantation were collected and analyzed. All patients were divided into three groups according to the CIT of donor liver: group A (CIT \leq 6 h, $n=60$), group B (6 h<CIT \leq 10 h, $n=89$) and group C (CIT>10 h, $n=69$). Blood samples were collected on the 1, 7 and 14 d after liver transplantation. The changes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) and adenosine triphosphate (ATP) in CD4⁺T cells were detected. The incidence of AR and the positive rate of C4d deposition were analyzed. **Results** The ALT, AST and LDH levels in each group reached the peak on the 1 d after operation, and then gradually decreased. The indexes in each group were almost equivalent on the 14 d. An interaction effect existed between postoperative time and group. After liver transplantation, ATP levels in CD4⁺T cells

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.008

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81801590); 上海市科技英才扬帆计划 (17YF1425500); 上海市卫生和计划生育委员会青年基金 (20174Y0171)

作者单位: 200003 上海, 海军军医大学附属长征医院器官移植科

作者简介: 刘浩, 男, 1991 年生, 博士研究生, 研究方向为肝脏肿瘤与肝移植的基础和临床研究, Email: haoliu6@126.com

通信作者: 杨璟辉, 男, 1987 年生, 博士, 主治医师, 研究方向为器官移植的基础与临床研究, Email: yjh@smmu.edu.cn

were gradually increased in each group, peaked at postoperative 7 d, and then decreased gradually. An interaction effect was noted between postoperative time and group. The incidence of AR in groups A, B and C was 10%, 12% and 28%. Compared with group C, the incidence of AR in groups A and B was decreased significantly (both $P < 0.05/3$). The positive rate of C4d deposition in AR recipients of groups A, B and C was 1/3, 45% and 89% respectively. Compared with group C, the positive rate of C4d deposition in group A was decreased significantly ($P = 0.015$). **Conclusions** The prolongation of CIT may lead to aggravation of early-stage liver function injury after liver transplantation, which is more easily to induce humoral AR.

【Key words】 Cold ischemia time; Liver transplantation; Acute rejection; Humoral rejection; Adenosine triphosphate (ATP); Alanine aminotransferase (ALT); Aspartate aminotransferase (AST); Lactate dehydrogenase (LDH); Ischemia-reperfusion injury

肝移植是治疗各种终末期肝病唯一有效的手段。2018年中国肝移植医疗质量报告显示,肝移植术后1周内病死率已降至2.2%^[1]。虽然肝移植受者术后生存率逐步提高,但术后的急性排斥反应(acute rejection, AR)仍是移植失败的重要原因之一^[2]。有研究表明冷缺血时间(cold ischemia time, CIT)延长不仅可引起肝损伤、胆道并发症、移植物失功,还能导致肝移植术后发生排斥反应^[3-4]。但目前关于CIT对肝移植术后移植物功能和排斥反应影响的机制仍不明确,关于CIT对体液性排斥反应的研究则更少。本研究对2015年1月至2019年9月在海军军医大学附属长征医院行肝移植的供、受者临床资料进行分析,探讨CIT对肝移植术后移植物功能及AR的影响,为评估肝移植术后的治疗效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

收集2015年1月至2019年9月在海军军医大学附属长征医院行肝移植的284例供、受者的临床资料。根据纳入及排除标准,最终入选218例供、受者。

受者资料:男176例,女42例,年龄(52 ± 11)岁。原发病为原发性肝细胞癌111例,肝炎后肝硬化102例,酒精性肝硬化2例,多囊肝1例,自身免疫性肝病1例,隐匿性肝病1例。供者资料:男197例,女21例,年龄(46 ± 11)岁,体质指数(body mass index, BMI) (23.8 ± 2.4) kg/m^2 。死因分别为创伤121例,脑卒中97例。供肝的热缺血时间(4.0 ± 0.9) min, CIT (8.2 ± 2.3) h。

按照供肝CIT将218例受者分为A组(CIT ≤ 6 h, 60例)、B组($6 \text{ h} < \text{CIT} \leq 10$ h, 89例)和C组(CIT > 10 h, 69例)。

1.2 纳入及排除标准

供者纳入标准:(1)年龄 ≤ 65 岁;(2)BMI $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$,均为心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD);(3)血清钠 $\leq 165 \text{ mmol}/\text{L}$ 、血清肌酐 $\leq 106 \mu\text{mol}/\text{L}$ 、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\leq 105 \text{ U}/\text{L}$ 、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) $\leq 90 \text{ U}/\text{L}$ 、总胆红素 $\leq 51 \mu\text{mol}/\text{L}$;(4)重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间 ≤ 7 d;(5)脂肪变性肝体积 $< 40\%$ 。

受者纳入标准:(1)年龄30~70岁;(2)供、受者A、B、O血型均相同;(3)均采用经典原位肝移植手术方式且研究资料完整;(4)无心、脑、肺、肾及血液系统严重疾病。受者排除标准:(1)全身状况差,有严重心、脑、肺、肾及血液系统疾病;(2)多次肝移植或多器官联合移植。

1.3 手术方法

手术方式均采用经典原位肝移植术,供肝获取采用快速供肝切取法后经4℃威斯康星大学保存液(University of Wisconsin solution, UW液)灌注、保存。术后免疫抑制方案均采用他克莫司(tacrolimus, FK506)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)+甲泼尼龙的三联疗法。

1.4 随访及观察指标

由同一外科医师团队进行全部受者随访,随访方式为门诊定期随访,随访时间截止至术后12个月,随访频率为术后1~3个月每周1次,术后4~12个月每周4周1次,所有受者资料随访完整。收集3组患者术后1、7、14 d的血液样本,检测并比较ALT、AST、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和CD4⁺T细胞三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平

的变化情况。对术后 12 个月内肝功能进行性升高,临床上高度怀疑有排斥反应的受者行肝穿刺病理学检查,并检测 C4d 沉积情况。AR 的诊断依据 Banff 评分标准^[5],分数 >3 分即为发生 AR。分析术后各组受者的 AR 发生率和 C4d 沉积阳性率。

1.5 检测方法

ALT、AST、LDH 由我院检验科进行检测。ATP 水平检测按 ImmuKnowTM 试剂盒(美国 Cylex 公司)说明书进行操作,6 h 内按 1:4 稀释全血,进行淋巴细胞刺激培养,在 37 °C、5% CO₂ 条件下孵化 15~18 h 后测定 CD4⁺T 细胞的 ATP 水平。穿刺的肝脏标本采用免疫组织化学(免疫组化)染色,石蜡切片脱蜡入水,高压高温抗原修复,浸入 30 ml/L 过氧化氢溶液 10 min,1 g/L 胰酶消化 1 min,滴加 1:40 兔抗人 C4d 抗体,室温孵育 2 h,其余步骤按照 EilvisionTM plus 广谱试剂盒进行。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,使用重复测量资料的方差分析比较不同分组之间的差异,对于不符合球形检验的计量资料,使用 Greenhouse-Geisser 法进行自由度校正。组间单独效应分析使用 Kruskal-Wallis *H* 检验,时间单独效应使用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以率表示,受者术后 AR 发生率 3 组比较采用 χ^2 检验,事后两两比较使用 Bonferroni 法校正的 χ^2 检验。C4d 沉积阳性率比较使用 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组早期肝功能比较

各组 ALT、AST 和 LDH 水平在术后 1 d 即达到

峰值,随后逐渐下降,至 14 d 各组各指标相当(表 1)。经重复测量方差分析,在 ALT、AST 及 LDH 这 3 个指标中,术后时间与组别均存在交互效应,因此不再看主效应,进行时间因素和分组因素的单独效应分析。每个时间点各组之间进行 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较使用 Bonferroni 法,*P* 值与调整后的检验水准(0.05/3)比较。在各组以术后 1 d 检验结果为时间基线,使用 Bonferroni 法校正的 Wilcoxon 符号秩检验比较术后 7 d 和 14 d 的检验结果与基线的差别。结果显示,冷缺血时间延长对肝移植受体术后早期肝功能有一定影响,随着时间推移和治疗的介入,对术后肝功能的影响逐渐减少。

2.2 各组受者 CD4⁺T 细胞 ATP 水平

结果显示,各组肝移植术后 CD4⁺T 细胞 ATP 水平逐渐上升,至术后 7 d 达到峰值,然后逐渐下降(表 2)。经重复测量方差分析,术后时间与组别均存在交互效应,因此不再看主效应,进行时间因素和分组因素的单独效应分析。每个时间点各组之间进行 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较使用 Bonferroni 法,*P* 值与调整后的检验水准(0.05/3)比较。在各组以术后 1 d 检测结果为时间基线,使用 Wilcoxon 符号秩检验比较术后 7 d 和 14 d 的检测结果与基线的差别。结果显示,缺血时间过长可能会导致受体术后早期 T 细胞 ATP 水平增高,导致移植物更易发生急性排斥反应。

2.3 各组受者术后 AR 的发生率和 C4d 沉积阳性率

结果显示,肝移植术后总体 AR 发生率为 16.5% (36/218),A、B、C 3 组 AR 发生率分别为 10% (6/60)、12% (11/89)、28% (19/69)。经 χ^2 检验,3 组 AR 发生率不全相同 (Pearson $\chi^2=9.041$, $P=0.011$)。使用 χ^2 检验两两比较,经 Bonferroni 校正检验水准,*P* 值与调整后的检验水准(0.05/3)比较,A 组与 B 组

表 1 3 组受者术后肝功能比较

Table 1 Comparison of postoperative liver function of recipients among 3 groups [M(Q), U/L]

组别	<i>n</i>	AST			ALT			LDH		
		术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d
A 组	60	158(168)	51(63) ^c	42(16) ^c	173(241)	68(57) ^c	45(24) ^c	750(914)	608(353) ^c	279(113) ^c
B 组	89	307(229)	51(42) ^c	50(28) ^c	328(210)	70(34) ^c	50(29) ^c	847(888)	643(377) ^c	313(147) ^c
C 组	69	624(609) ^{a,b}	62(181) ^{a,b,c}	33(28) ^c	542(452) ^{a,b}	83(179) ^{a,b,c}	44(50) ^c	928(1 404) ^a	731(340) ^{a,b,c}	320(112) ^c
<i>H</i> 值		88.430	4.470	12.256	70.381	14.986	2.657	9.548	17.134	4.325
<i>P</i> 值		<0.001	0.107	0.002	<0.001	0.001	0.265	0.008	<0.001	0.115

注:与 A 组比较,^a $P<0.05/3$;与 B 组比较,^b $P<0.05/3$;与术后 1 d 比较,^c $P<0.05/2$ 。

表2 3组受者术后CD4⁺T细胞ATP水平的比较Table 2 Comparison of postoperative ATP levels of CD4⁺T cell in recipients among 3 groups[M(Q), μg/L]

组别	n	术后1 d	术后7 d	术后14 d
A组	60	178(80)	222(94) ^c	203(52)
B组	89	254(103) ^a	302(119) ^{a,c}	204(40) ^c
C组	69	332(175) ^{a,b}	401(268) ^{a,b,c}	204(65) ^c
H值		74.138	69.391	1.240
P值		<0.001	<0.001	0.538

注: 与A组比较, ^a $P<0.05/3$; 与B组比较, ^b $P<0.05/3$; 与术后1 d比较, ^c $P<0.05/2$ 。

的差异无统计学意义, C组与A、B两组差异有统计学意义, 与C组比较, A、B组的AR发生率明显降低(均为 $P<0.05/3$)。A、B、C组AR受者的C4d沉积阳性率分别为1/3(2/6)、45%(5/11)、89%(17/19)。使用Fisher精确概率法发现, 3组间C4d沉积阳性率不全相同($P=0.007$)。使用Fisher精确概率法进行两两比较后发现, A组与B组、B组与C组之间差异无统计学意义, 而A组与C组之间的差异有统计学意义($P=0.015$)。

3 讨论

AR一直是器官移植界的一大难题, 既往认为AR常发生于术后7~14 d, 但由于强效免疫抑制剂的使用, AR的发生已不具有明确的时间概念, 因此本研究将术后12个月内的肝移植受者作为研究对象。AR发生后, 其中5%~10%可能发展为慢性排斥反应, 而一旦确诊为慢性排斥反应, 再次移植将难以避免^[6-7]。众多研究表明AR发生与CIT息息相关, Mikhalski等^[8]研究发现CIT每增加1 h, 肾移植术后发生AR的风险增加4%。如今DCD成为了我国器官移植主要的供者来源, DCD供者在积极抢救及器官获取的过程中不可避免地经历血氧饱和度与血流动力学的改变, 遭受更为显著的缺血-再灌注损伤。研究显示, CIT延长会增加DCD肝脏移植物失功的发生率和肝移植受者的术后病死率^[9-10]。Jay等^[11]研究发现CIT>12 h是影响移植物存活率及移植术后疗效的独立危险因素, 而Hong等^[12]发现CIT>6 h是DCD移植失败的6大因素之一, Mathur等^[13]通过临床数据发现CIT>10 h组的移植物失功风险是CIT<6 h组的2倍以上。如今各种器官保存液的研发和应用大大延长了冷保存时间, 低温时离体器官的新陈代谢

降低, 增加了器官对缺血-再灌注损伤的耐受性, 使器官在离体条件下保存的时间更长, 以提高器官移植的成功率^[14]。虽然肝脏冷保存时间理论上可延长为20~24 h, 但是长时间的冷缺血会导致细胞肿胀及有害的代谢产物堆积, 当血流再灌注后, 进一步导致大量氧自由基的产生、蛋白酶的激活、抗原物质的表达、Ca²⁺超载以及炎症因子的释放等, 进而加剧了肝脏再灌注损伤^[15-16]。这一系列免疫反应的发生也提示CIT过长会对器官移植术后的排斥反应产生重要影响, 但目前临床上关于肝移植术后CIT与AR关系的研究并不多。有实验研究表明CIT的延长可以诱导和加重大鼠原位肝移植术后AR的早期发生, 降低大鼠术后存活率, CIT过长可以诱导同基因组和异基因组抗原分子在血管内皮细胞和胆管上皮细胞的表达, 从而增加移植器官的免疫性, 导致排斥反应的发生^[17]。一般认为, 理想的供肝冷保存时间应不超过8 h, 临床实践中供肝的保存时限一般不超过12~15 h^[18]。近年来本中心鲜有供肝CIT超过12 h的病例, 结合以上信息及经验, 本次研究遂将CIT分组设为CIT≤6 h、6 h<CIT≤10 h、CIT>10 h 3组。

目前评价受者术后肝脏移植物功能主要是通过其血清ALT、AST、LDH水平。本研究发现, 在肝移植术后1 d各组ALT、AST和LDH水平差异明显, 此后各指标虽均逐渐下降, 但C组下降缓慢, 直到术后14 d ALT、AST和LDH水平与A、B组无明显差异, 表明CIT延长对早期肝功能有损伤, 但随着临床治疗的干预, 远期肝功能无明显差异。进一步研究CIT和AR发生之间的关系, 结果显示C组AR的发生率明显高于其它两组且差异有统计学意义, 表明CIT在短时间内对AR发生影响不明显, 但CIT过长可能对术后AR有一定影响。由于除了CIT之外还存在其它可导致AR发生率升高的因素, 这值得进一步探究。

肝脏移植物AR的诊断目前仍然是通过肝脏穿刺活组织检查, 标本经苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后显微镜检查, 依据Banff标准进行评分。该方法快速且准确率高, 但作为有创操作也存在一定风险^[19]。本课题组在前期的研究中对CD4⁺T细胞活化后ATP的水平进行了检测, 该方法在2002年通过了美国食品与药品监督管理局的批准且对肝移植术后AR的诊断具有较好的灵敏度和特异度^[20]。本次研究结果显示, 受者ATP水平在术后7 d达到峰值, 后逐渐下降, 3组比较差异具有统计学意义, 提示CIT过

长会增强受者 CD4⁺T 细胞的免疫应答, 从而更易发生 AR, 也进一步说明 CD4⁺T 细胞活化后 ATP 水平可用来评估肝移植术后受者的免疫状态。近年来越来越多的研究发现, AR 除了与细胞免疫相关以外, 体液免疫在移植术后排斥反应中也发挥着重要作用^[21-22]。体液性排斥反应发生时, 补体经典途径也立即被激活, C4d 分子是补体经典途径激活后, 补体 C4 的水解片段与小血管内皮细胞呈共价结合, 因此能够持久存在^[23]。起初肾移植病理学研究发现 C4d 在移植肾间质及肾小管周围毛细血管壁上弥漫沉积可以作为排斥反应的一个特异性指标, 如今越来越多的研究证实 C4d 主要在肝小叶汇管区小血管壁及肝血窦壁上沉积, 可以作为肝移植术后体液免疫的一个灵敏指标^[24-25]。本次研究我们使用免疫组化法观察肝移植术后发生 AR 受者肝脏移植中 C4d 的沉积情况, 结果发现 C 组 C4d 沉积阳性率更高, 与 A 组相比差异有统计学意义。这表明 CIT 越长也越容易诱发体液性 AR, 在术后免疫抑制治疗的同时, 也应防范和关注体液性排斥反应。

综上所述, 本研究发现 CIT 延长会影响短期内肝功能恢复, 增加 AR 发生的可能性。在防范 AR 发生的同时, 不仅要监测细胞免疫反应, 也应通过 C4d 关注体液免疫反应。合理分配器官, 尽可能提高器官运送效率, 缩短 CIT 可减少术后早期肝功能损伤和 AR 的发生。

参考文献:

- [1] 中国肝移植注册中心, 国家肝脏移植医疗质量控制中心. 2018 中国肝脏移植医疗质量报告 [M]. 中国肝移植注册中心, 2018.
- [2] 谢秀华, 孔心涓, 饶伟. 肝移植术后感染并发症的研究现状及进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(1): 61-64. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.018. XIE XH, KONG XJ, RAO W. The current status and process of infection complications after liver transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2017, 5(1): 61-64. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.018.
- [3] ZHANG J, REN H, SUN Y, et al. Outcomes of adult liver transplantation from donation after brain death followed by circulatory death in China [J]. Ann Transplant, 2018, 23:285-291. DOI:10.12659/AOT.907790.
- [4] PATERNO F, GUARRERA JV, WIMA K, et al. Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2019, 25(9):1342-1352. DOI:10.1002/lt.25453.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植病理学临床技术操作规范 (2019 版) —— 肝移植 [J]. 器官移植, 2019, 10(3):267-277. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.008. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Clinical technical operation specification for pathology of organ transplantation (2019 edition): liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2019, 10(3):267-277. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.018.
- [6] 董家勇, 李瑞东, 宋少华, 等. CD4⁺T 淋巴细胞内 ATP 含量与肝癌肝移植术后肿瘤复发的关系 [J]. 器官移植, 2010, 1(4):208-210, 215. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2010.04.004. DONG JY, LI RD, SONG SH, et al. Relationship between the ATP level in CD4⁺ T lymphocyte and recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2010, 1(4):208-210, 215. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2010.04.004.
- [7] 杨扬, 邓宜南. 抗体免疫诱导治疗在肝移植中的应用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):2031-2034. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.010. YANG Y, DENG YN. Application of immune induction therapy with antibodies in liver transplantation [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12):2031-2034. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.010.
- [8] MIKHALSKI D, WISSING KM, GHISDAL L, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression [J]. Transplantation, 2008, 85(7 Suppl): S3-S9. DOI:10.1097/TP.0b013e318169c29e.
- [9] LOZANOVSKI VJ, KHAJEH E, FONOUNI H, et al. The impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation [J]. Langenbecks Arch Surg, 2018, 403(6):719-731. DOI:10.1007/s00423-018-1704-z.
- [10] 邵文雨, 黄新立, 周浩明, 等. 公民器官捐献供体质量对肝移植术后受体生存率的影响及其感染高危因素分析 [J]. 临床外科杂志, 2018, 26(12):913-917. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2018.12.007. SHAO WY, HUANG XL, ZHOU HM, et al. Effect of donation after cardiac death donor quality on receptor survival rate after liver transplantation and analysis of risk factors of infection [J]. J Clin Surg, 2018, 26(12):913-917. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2018.12.007.
- [11] JAY C, LADNER D, WANG E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry [J]. J Hepatol, 2011, 55(4):808-813. DOI:10.1016/

- j.jhep.2011.01.040.
- [12] HONG JC, YERSIZ H, KOSITAMONGKOL P, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9):1017-1023. DOI:10.1001/archsurg.2011.240.
- [13] MATHUR AK, HEIMBACH J, STEFFICK DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(11):2512-2519. DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x.
- [14] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会外科学分会器官移植学组, 中国肝移植注册中心科学委员会. 中国移植器官保护专家共识(2016版)[J]. *器官移植*, 2016, 7(5):339-350. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.003.
- Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Division of Transplantation of Branch of Surgery of Chinese Medical Association, China Liver Transplant Registry (CLTR) Center Scientific Committee. Chinese expert consensus on the organ protection of transplantation (2016 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(5):339-350. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.003.
- [15] 黑子清. 肝移植围术期器官损伤机制及器官保护策略研究进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2019, 40(4):487-492.
- HEI ZQ. Advances in mechanisms of perioperative organ injury and organ protective strategies of liver transplantation[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(4):487-492.
- [16] 唐晖, 傅斌生, 陈规划. 心脏死亡器官捐献肝移植的供体功能维护[J]. *器官移植*, 2016, 7(1):21-25. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.004.
- TANG H, FU BS, CHEN GH. Donor function maintenance of liver transplantation from donation after cardiac death[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(1):21-25. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.004.
- [17] WANG Y, WU J, JIANG B, et al. Relationship between ischemia/reperfusion injury and acute rejection of allogeneic liver transplant in rats[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1):50-55. DOI:10.1016/j.transproceed.2013.06.019.
- [18] 中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会, 中国医师协会移植器官质量控制专业委员会. 供体肝脏的质量控制标准(草案)[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(6):954-960.
- Organ Acquisition and Distribution Management Working Committee of China Hospital Association, Professional Committee for Quality Control of Transplant Organs of Chinese Medical Doctor Association. Standard of quality control of donor liver(draft)[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2017, 38(6):954-960.
- [19] KOO J, WANG HL. Acute, chronic, and humoral rejection: pathologic features under current immunosuppressive regimens[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018, 11(2):431-452. DOI:10.1016/j.path.2018.02.011.
- [20] DONG JY, YIN H, LI RD, et al. The relationship between adenosine triphosphate within CD4(+) T lymphocytes and acute rejection after liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(3):E292-E296. DOI:10.1111/j.1399-0012.2011.01429.x.
- [21] NEIL DAH, BELLAMY CO, SMITH M, et al. Global quality assessment of liver allograft C4d staining during acute antibody-mediated rejection in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue[J]. *Hum Pathol*, 2018, 73:144-155. DOI:10.1016/j.humpath.2017.12.007.
- [22] KOVANDOVA B, SLAVCEV A, SEKERKOVA Z, et al. Antibody-mediated rejection after liver transplantation-relevance of C1q and C3d-binding antibodies[J]. *HLA*, 2018, 92 (Suppl 2):34-37. DOI:10.1111/tan.13354.
- [23] DAO M, HABÈS D, TAUPIN JL, et al. Morphological characterization of chronic antibody-mediated rejection in ABO-identical or ABO-compatible pediatric liver graft recipients[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(7):897-907. DOI:10.1002/lt.25187.
- [24] PARAJULI S, JOACHIM E, ALAGUSUNDARAMOORTHY S, et al. Donor-specific antibodies in the absence of rejection are not a risk factor for allograft failure[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(8):1057-1065. DOI:10.1016/j.ekir.2019.04.011.
- [25] LEE M. Antibody-mediated rejection after liver transplant[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(2):297-309. DOI:10.1016/j.gtc.2017.01.005.

(收稿日期: 2020-06-04)

(本文编辑: 王维苹 吴秋玲)