

## 重视供肝机械灌注研究，推动肝移植高质量发展

欧阳青 谭晓宇 霍枫

**【摘要】** 随着器官捐献数量不断增加和扩大标准供者（ECD）供肝定义不断拓展，供肝质量必然成为影响肝移植高质量发展的突出问题，也是相关领域的研究重点。最大限度解决器官短缺和推动器官移植高质量发展是我国器官捐献与移植事业发展的方向。近年来，利用机械灌注（MP）对供肝进行灌注、保存、评估及修复，已成为当前国际上提高肝移植质量的研究热点。本文针对国内外ECD供肝的不同应用情况，结合国际上MP研究进展和本中心有关研究经验，探讨整合器官保护技术建设器官重症监护室（ICU）的可行性，拟在推动我国器官移植高质量发展同时，进一步丰富器官捐献与移植“中国模式”的技术内涵。

**【关键词】** 机械灌注；器官移植；肝移植；重症监护室（ICU）；扩大标准供者（ECD）；器官捐献；器官保护；体外膜肺氧合

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2021）01-0001-07

### Attaching importance to mechanical perfusion of donor liver and promoting high-quality development of liver transplantation

Ouyang Qing, Tan Xiaoyu, Huo Feng. Department of Hepatobiliary Surgery, Liver Transplantation Center, General Hospital of Southern Theater of Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: Huo Feng, Email: gzhuofeng@163.com

**【Abstract】** With the increasing quantity of organ donors and the continual expansion of the definition of extended criteria donor (ECD) livers, the quality of donor liver has become a prominent issue affecting the high-quality development of liver transplantation, which is also the study focus in related fields. Resolving the shortage of organs to the maximal extent and promoting the high-quality development of organ transplantation lead the development direction of organ donation and transplantation in China. In recent years, the application of mechanical perfusion (MP) for the perfusion, preservation, evaluation and repair of donor liver has become a hot topic to improve the quality of liver transplantation within the international community. In this article, according to different conditions of the application of ECD livers in liver transplantation at home and abroad in combination with the research progress on MP in the international community and relevant research experience of our center, the feasibility of establishing an organ intensive care unit (ICU) with integrated organ protection techniques was discussed, aiming to promote the high-quality development of organ transplantation in China and further expand the technical connotation of the "Chinese model" of organ donation and transplantation.

**【Key words】** Mechanical perfusion; Organ transplantation; Liver transplantation; Intensive care unit (ICU); Extended criteria donor (ECD); Organ donation; Organ protection; Extracorporeal membrane oxygenation

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.001

基金项目：国家自然科学基金青年项目（81800556）；军队实验动物专项科研项目 [SYDW（2017）12]

作者单位：510010 广州，中国人民解放军南部战区总医院肝胆外科暨肝移植中心

作者简介：欧阳青，男，1985年生，博士，主治医师，研究方向为肝移植、器官捐献与维护，Email: kanshine@163.com

通信作者：霍枫，Email: gzhuofeng@163.com



作者简介:霍枫,主任医师、教授,中国人民解放军南部战区总医院普通外科首席专家、第 10 届中国医师奖获得者。目前担任国家人体器官捐献与移植委员会委员、全军肝胆外科专业委员会副主任委员、中国医师协会器官移植医师分会常务委员、广东省器官捐献与移植质控中心副主任、广东省医学会肝胆胰外科学分会前任主任委员、中央军委保健会诊专家。率先在国内成立了器官获取组织,开展并发表体外膜肺氧合维护供者器官的流程与规范及中国公民逝世后器官捐献的流程与规范。在机械灌注保存供者器官相关研究领域进行了大量研究,积极参与并推动了我国器官移植的改革。

肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效方法。大力推动器官捐献工作和利用扩大标准供者(extended criteria donor, ECD)供肝是解决供肝短缺的国际经验。为提高 ECD 供肝的利用率,欧美国家利用机械灌注(machine perfusion, MP)对供肝进行灌注、保存、评估及修复,使 ECD 供肝的定义不断拓展,显著改善了肝移植的疗效<sup>[1]</sup>。近年来,我国器官捐献工作取得了长足发展,但在 ECD 器官捐献和器官利用方面与欧美国家相比较,仍存在较大差距。究其原因,既有观念和认识上的不足,也有 MP 技术层面的短板。笔者结合国际上 ECD 供肝 MP 的研究进展和本中心有关研究经验,阐述了利用 MP 评估和改善 ECD 供肝质量的认识和思考。

## 1 ECD 供肝的定义、拓展与风险分类

### 1.1 ECD 供肝的定义

标准供者(standard criteria donor, SCD)通常指年龄 $\leq 40$ 岁,创伤、脑卒中导致脑死亡,获取时循环稳定,且无脂肪性肝病或慢性结节、传染病和恶性肿瘤的供者<sup>[2]</sup>。这类供者无热缺血损伤,基础疾病较少,移植手术安全性较高。理论上超出上述标准的供者都属于 ECD,但迄今还没有广泛认同的定义。通常认为有以下情形则视为 ECD 供肝:高龄(年龄 $\geq 60$ 岁)、心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)、供肝大泡性脂肪变性(脂肪变性 $>25\%$ )、冷缺血时间 $>10$  h、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)/天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)比值升高( $>3$ 倍正常值)、总胆红素 $>51 \mu\text{mol/L}$ 、高钠血症(血清钠 $>165 \text{mmol/L}$ )、死亡原因为缺氧或脑卒中、重症监护室(intensive care unit, ICU)入住时间 $\geq 7$  d、获取时多器官衰竭、应用 1 种以上血管活性药、可能传播肝炎病毒或其他传染病和恶性肿瘤等<sup>[3]</sup>。

有研究证实 ECD 供肝肝移植术后受者发生移植

物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、胆道并发症的风险增加<sup>[4]</sup>。也有研究认为 ECD(尤其是高龄供者)与 SCD 供肝肝移植术后受者上述并发症的发生情况差异无统计学意义<sup>[5]</sup>。笔者认为,之所以研究结果截然不同,可能是由于 ECD 的定义过于宽泛且器官保存和评估技术不断提高。以往认为使用高龄供者供肝和 DCD 供肝对受者预后有影响,近年来使用这类供肝的情况逐渐增多,不仅提高了供肝利用率,受者预后亦未受影响。

### 1.2 ECD 供肝定义的拓展情况

高龄供者供肝和 DCD 供肝是 ECD 供肝的主要组成部分。欧洲 2018 年器官移植登记年度报告指出,2015 年使用年龄 $>60$ 岁供者的比例达到 35%,其中年龄 $>70$ 岁供者的比例由 2005 年的 10% 上升至 2015 年的 20%。2018 年 DCD 供肝肝移植占了成人肝移植的 40%,较 10 年前有较大幅度的提高,且移植物和受者存活情况良好<sup>[6]</sup>。美国器官资源共享网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)历时 18 年的回顾性队列研究发现,与 SCD 供肝肝移植的受者比较,790 例接受其他中心弃用或高龄(年龄 $>70$ 岁)供者供肝肝移植的受者,其并发症发生率和生存率的差异无统计学意义<sup>[3]</sup>。

近年来我国器官捐献数量显著增加,根据《中国器官移植发展报告(2015-2018)》,我国大陆地区器官捐献者中位年龄为 44 岁<sup>[7]</sup>。虽然也有国内学者对使用 ECD 供肝持积极态度,但从捐献者中位年龄和实际工作情况来看,高龄供者供肝等 ECD 供肝仍被认为具有极高的未知风险。笔者认为制约解决该问题的痛点和难点在于缺乏 ECD 供肝质量评估的精准方法及更好的保存和修复技术。

### 1.3 ECD 供肝的风险分类

MP 在供者器官保护、保存、评估乃至修复方面发挥了重要作用,新近有学者在此基础上提出了新的 ECD 供肝风险分类,将 ECD 供肝分为低危型、中危型和高危型<sup>[8]</sup>。低危型:(1)供者年龄 $<80$ 岁,

冷缺血时间 <10 h, 大泡性脂肪变性 <30%, 无热缺血; (2) 供者年龄 <60 岁, 冷缺血时间 <6 h, 热缺血时间 <20 min, 大泡性脂肪变性 <5%。中危型: (1) 供者年龄 >80 岁, 冷缺血时间 >10 h, 大泡性脂肪变性 >30%, 无热缺血; (2) 供者年龄 60~80 岁, 冷缺血时间 6~8 h, 热缺血时间 20~30 min, 大泡性脂肪变性 5%~20%。高危型: 供者年龄 >80 岁, 冷缺血时间 >10 h, 大泡性脂肪变性 >30%, 热缺血时间 >30 min, 供者局部灌注期间肝脏质地差, 肝功能显著异常, 以及其他非血管解剖性原因导致弃用。

## 2 机械灌注在供者器官保护中的应用

MP 是近年全球在器官保护和保存领域的研究热点, 可分为供者器官 MP 保护和离体供肝 MP 保存两大类。供者器官 MP 保护主要是利用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 或常温局部灌注 (normothermic regional perfusion, NRP) 保护供者器官, 根据已发表的相关经验, MP 在供者器官保护方面的应用、争议和未来发展主要体现在以下方面。

### 2.1 保护脑死亡器官捐献供者器官

保护脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供者器官主要是稳定血流动力学、改善器官微循环氧合。具体可用于存在以下情况的 DBD 供者<sup>[9]</sup>: (1) 循环不稳定; (2) 严重低氧血症 [动脉血氧分压 (partial arterial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) / 吸入氧浓度 (fractional inspired oxygen, FiO<sub>2</sub>) < 100 mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa)]; (3) 严重心律失常; (4) 血流动力学不稳定且需要转运至移植医院; (5) 由于血流动力学不稳定无法进行脑死亡判定。ECMO 保护 DBD 供者器官已获得了国内外相关领域的广泛认可。我国也形成了 ECMO 在器官捐献领域的专家共识和技术操作规范。笔者团队作为开展这项工作的先行者, 有关经验也在国内外进行了推广和应用。

### 2.2 保护心脏死亡器官捐献供者器官

保护 DCD 供者器官主要是利用氧合的血液进行 NRP, 减轻 DCD 供者器官热缺血损伤、改善供者器官功能<sup>[10]</sup>。具体可用于存在以下情况的 DCD 供者: (1) 脑死亡并发意外心脏停搏 (Maastricht IV 类); (2) 不可逆性脑损伤并发意外心脏停搏抢救

无效 (Maastricht V 类); (3) 不可逆性脑损伤有计划撤除生命支持 (Maastricht III 类); (4) 院外心脏停搏送院心肺复苏不成功 (Maastricht II 类); (5) 脑 - 心双死亡器官捐献 (donation after brain death followed by cardiac death, DBCD) (中国三类)。西班牙研究团队对 2012 年至 2017 年各器官获取组织 (Organ Procurement Organization, OPO) 使用 NRP 获取的 95 例 DCD 供肝移植和使用快速降温技术获取的 117 例 DCD 供肝移植进行回顾性研究, 发现 NRP 可有效地降低肝移植术后移植物失功、胆道并发症等的发生率, 提高移植的成功率<sup>[11]</sup>。

### 2.3 ECMO 应用的争议

ECMO 保护供者器官的作用虽已被大量临床研究所证实, 但也存在一定的争议, 具体争议点在于其目的和技术流程。ECMO 是为挽救生命而支持心肺功能、稳定血流动力学的设备, 其技术流程和规范也基于该目的而形成。为了实现供者器官区域性灌注和避免 DCD 供者脑血流复灌, 灌注时常常使用球囊导管阻断胸主动脉。由于这一方法与 ECMO 的临床应用相左, 国际上多使用 NRP 来替代 ECMO<sup>[10]</sup>。此外, ECMO 对患者支持的时间往往较长, 而 NRP 则不建议超过 240 min, 因此 ECMO 往往使用长效膜式氧合器, 而 NRP 则不需要。

### 2.4 NRP 的未来发展

NRP 的未来发展主要体现在以下 3 个方面: (1) 技术层面的不断完善。根据 DCD 的 Maastricht 分类分为 5 类, 不同类型 DCD 的 NRP 应用流程有所不同, 但目前相关的研究报道多集中在 Maastricht III 类, 其他类型相对较少。此外, 关于 NRP 的时间、球囊导管放置、NRP 过程保护器官药物、是否联合高通量血液滤过等也是 NRP 的未来研究方向。(2) NRP 与体外心肺复苏 (extra corporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 的有机融合。ECPR 可以有效救治心脏骤停患者, 院外 ECPR 使患者的生存率从 3% 升高到 38%<sup>[12]</sup>。但对于 ECPR 不成功病例, 可否转化为器官捐献者, 以及期间如何将 ECPR 与 NRP 无缝对接, 也是未来 NRP 的发展方向。(3) NRP 专用设备的研发和应用。近年来, 欧洲在这方面也展开了研发, 新近推出的供者支持系统已获欧盟 CE 认证。笔者团队也针对我国国情研发出了一款便携式供者器官灌注保护设备, 大动物实验证实其安全性能好, 且可以改善供者器官功能。

### 3 离体供肝机械灌注保存技术

离体供肝 MP 主要是利用离心泵、膜肺氧合器、循环流量和压力控制以及温度控制系统等组成设备对离体供肝进行灌注保存。根据灌注的温度、是否含氧以及灌注液成分等, 离体供肝 MP 分为以下不同方式。

#### 3.1 低温机械灌注

低温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 是指将供者器官通过管路外接离心泵, 在 4~8 °C 和流量、压力控制的条件下, 利用灌注保存液对离体供肝进行灌注保存。HMP 技术在肾移植中得到了很好的研究和应用, 可以改善早期移植物功能和移植物存活率。然而迄今为止, 临床研究并不多。新近 Zhang 等<sup>[13]</sup>进行了一项荟萃分析研究报道, 6 项关于 HMP 与静态冷保存 (static cold storage, SCS) 比较的肝移植研究中, 与 178 例 SCS 供肝肝移植受者相比, 144 例 HMP 供肝肝移植受者 PNF、血管并发症的发生率和住院时间差异无统计学意义, 但早期移植物功能不全 (early allograft dysfunction, EAD)、胆道并发症的发生率和术后 1 年移植物存活率较低。然而, 亦有非随机对照的临床研究发现 HMP 供肝保存的优势并不明显, 其 PNF、EAD 发生率和受者生存率等与 SCS 供肝保存比较, 差异无统计学意义。因此, 有学者提出, 供者器官在低温的代谢休眠状态下仍有较低的需氧量, 边缘供肝或 ECD 供肝的线粒体损伤可能需要更高的氧气供应来维持代谢平衡和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 再合成<sup>[14]</sup>。

#### 3.2 低温氧合机械灌注

低温氧合机械灌注 (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) 是指在 8~12 °C 和流量、压力控制的条件下, 利用氧合的灌注液, 通过门静脉对离体供肝进行灌注, 灌注时间一般为 1~5 h。对肝动脉和门静脉同时进行灌注, 则称为双通道 HOPE (dual HOPE, DHOPE)。HOPE 灌注 1 h 即可增加肝细胞线粒体 ATP。此外, 通过阻断反向电子转移和减少活性氧释放, 可有效缓解冷缺血后再灌注导致的氧化应激损伤、枯否细胞激活及内皮细胞损伤<sup>[15]</sup>。多项临床研究表明, HOPE 或 DHOPE 可以显著改善 ECD 供肝质量, 肝移植术后受者 PNF、EAD、胆道并发症的发生情况及移植物存活情况均显著改善。新近 Schlegel 等<sup>[16]</sup>报道, 使用 HOPE 的 DCD 供肝肝移植受者移植物丢失发生率低于未使用 HOPE 的 DCD

组及 DBD 组受者; 其 5 年生存率 (94%) 与 DBD 组比较差异无统计学意义, 但高于未使用 HOPE 的 DCD 组 (74%)。HOPE 和 DHOPE 的不足之处在于无法实时监测和评估供肝的功能。

#### 3.3 常温下离体供肝机械灌注

常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP) 是利用离心泵、氧合器、管路设备、温度控制设备、循环控制系统为核心的设备, 在 37 °C 离心条件下模拟门静脉和肝动脉双重供血对离体供肝持续灌注含氧血液或含人工血红蛋白的溶液, 最大程度满足离体供肝的正常能量代谢需求、维持正常生理功能。灌注过程实时评估肝功能和活力状况<sup>[17]</sup>。2017 年的一项大型多中心临床随机对照实验, 将 222 例 DBD 及 DCD 供肝随机分为 NMP 组和 SCS 组并最终完成肝移植手术。研究结果显示, 与 SCS 组比较, NMP 组受者术后血清 ALT 峰值降低, EAD 发生率减少, 供肝保存时间延长近 54%, 器官弃用率降低近 50%<sup>[18]</sup>。此外, 在动物实验方面, 英国研究者使用 NMP 实现了肝脏离体保存 72 h。2020 年, 瑞士苏黎世大学的研究团队不仅实现了将代谢活跃的肝脏离体保存 1 周, 还实现了受损的肝脏修复, 使受损肝脏恢复机能<sup>[19]</sup>。与 HMP、HOPE 或 DHOPE 相比较, NMP 的优势在于可保持肝脏的正常代谢速率, 为移植前离体供肝提供功能监测和修复平台。

#### 3.4 控制性氧合复温灌注

控制性氧合复温 (controlled oxygenated rewarming, COR) 灌注是指将 4 °C 低温保存的供肝先后在 10 °C、12 °C、16 °C 和亚常温 20 °C 等条件下进行氧合 MP。有研究报道, 与同期 106 例未使用 COR 灌注的供肝肝移植比较, 6 例经 COR 灌注供肝肝移植受者术后 AST 峰值下降 50%, 6 个月移植物存活率和受者生存率均升高 (80.9% 比 100%, 84.7% 比 100%), 灌注液葡萄糖水平与肝移植预后相关性<sup>[20]</sup>。新近 de Vries 等<sup>[21]</sup>研究了使用 HOPE、COR 灌注和 NMP 等方法对 ECD 供肝进行联合灌注, 利用人用聚合牛血红蛋白为基础的灌注液, 先对供肝进行 HOPE 和 COR 灌注, 最后逐渐复温到常温条件, 在 NMP 过程中对供肝的功能进行监测评价。该研究结合了 HOPE 的便捷和 NMP 的实时监测功能等优点, 取得了较好的初步研究成果。

#### 3.5 机械灌注相关设备

虽然近年来 MP 保护供肝方面的研究成为了国际

上相关领域的热点,但已经研发出的MP设备只有4款,且都集中在欧美国家。其中 Organ Recovery SystemR 具有便携性,但只能开展无氧合的HMP; Organ AssitR 不仅可以开展HMP,还可以开展HOPE、DHOPE、COR和NMP,临床使用较多<sup>[22]</sup>; Organ OXR和TransMedicsR都可开展NMP,其中Organ OXR在NMP领域的研究较为成熟<sup>[18]</sup>。目前这些设备多是获得了欧盟CE认证,但还没有获得美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认证。笔者团队在有关创新设计研究院的支持下,针对我国国情研发出了适用于HMP、HOPE、DHOPE、COR和NMP的设备,大动物实验研究表明,该设备可以显著改善热缺血30 min的DCD供肝质量。

## 4 供肝质量的精准评估

关于供肝的评估一直是该领域关注的重点。临床上主要采用供者风险评估、供肝评估等方法来判断ECD供肝肝移植受者的预后。

### 4.1 供者风险指数

Feng等<sup>[23]</sup>于2006年最早采用供者风险指数(donor risk index, DRI)进行评估。此后多项临床研究证实DRI对评估ECD供肝肝移植受者预后有良好的效果。近年来,学者们对DRI不断进行改进并在此基础上逐渐发展<sup>[24]</sup>。新近Schlegel等<sup>[25]</sup>提出了英国DCD风险评分,该方法分别给供者年龄、体质量指数、功能性热缺血时间、冷缺血时间以及受者年龄、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、是否再次肝移植等指标赋予分值,总分0~5分为低风险,6~10分为高风险,>10分建议弃用供肝。此外,还有ECD评分和供者年龄-MELD评分等,但这些评分方法均无法精准评估供肝功能。

### 4.2 供肝精准评估

随着NMP应用的逐渐深入,临床研究发现NMP在保存供肝的同时,也为离体供肝质量评估提供一个良好的平台。灌注期间通过分析循环管路中灌注液成分的变化,评估肝脏损伤和功能变化。

**4.2.1 供肝功能评估** AST是反映肝细胞膜破坏程度的重要指标。在一项纳入47例使用NMP设备对供肝进行灌注的临床研究中发现,NMP灌注液AST水平与移植后AST峰值呈正相关<sup>[26]</sup>。乳酸清除率已被证明是评估供肝质量的重要指标。研究结果显示乳酸峰值下降值>4.4 mmol/(L·kg·h)可以作为供肝安全性的

标准。而动物研究发现,NMP 4 h后灌注液中乳酸含量<2 mmol/L的供肝肝移植术后移植物失功发生率极低。目前临床前研究提示,胆汁pH值及碳酸氢根离子水平与胆道损伤程度呈负相关,胆汁pH值>7.4,胆汁碳酸氢根离子>18 mmol/L可作为预测胆道损伤的阈值<sup>[27-28]</sup>。此外,胆汁葡萄糖/灌注液葡萄糖的比值与胆管损伤程度呈正相关。

NMP评判供肝有“剑桥标准”和“牛津标准”<sup>[18,27-29]</sup>。“剑桥标准”认为ECD供肝灌注后可应用标准要符合以下8项条件:(1)胆汁pH值>7.5;(2)胆汁葡萄糖≤3 mmol/L或低于灌注液葡萄糖水平至少10 mmol/L;(3)灌注液pH值>7.2;(4)碳酸氢盐补充≤30 mmol;(5)葡萄糖持续减少超过2 h或葡萄糖<10 mmol/L;(6)用2.5 g葡萄糖激发后葡萄糖迅速下降;(7)乳酸峰值下降值≥4.4 mmol/(L·kg·h);(8)灌注2 h ALT<6 000 U/L。而“牛津标准”则相对简单,要求供肝满足:(1)灌注液乳酸<2.5 mmol/L;(2)胆汁产生正常;(3)灌注液pH值>7.3;(4)肝动脉灌注流量稳定且流量>150 mL/min;(5)门静脉灌注流量稳定且流量>500 mL/min。

**4.2.2 供肝储备功能评估** NMP过程中各种生化指标都可评估肝功能,但不能反映肝细胞摄取、代谢及分泌等,无法反映供肝储备功能。有研究采用15 min吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)滞留率评估供肝储备功能,也有研究尝试在NMP过程中利用ICG试验检测离体供肝的乙酰氨基酚中毒损伤程度<sup>[30]</sup>。笔者团队利用自己研发的离体供肝灌注设备研究不同冷、热缺血条件下供肝的储备功能,对猪离体供肝进行NMP,灌注液中加入钆塞酸二钠,检测其胆汁排出速率,结果显示,与对照组(无热缺血损伤)比较,经历长时间冷、热缺血的供肝胆汁钆塞酸二钠排出时间延迟,表明钆塞酸二钠有望成为离体供肝质量评估的指标,该项研究正在发表。

## 5 器官ICU概念和设想

目前全球已开展多种MP临床应用的相关研究,反映了器官保护领域的显著发展。随着我国器官捐献数量的不断增多,ECD供肝的定义、选用标准和临床应用将成为未来研究和发展的方向。ECD定义的不断拓展,使更多存在不同程度风险的ECD供肝应用于肝移植。为更好地开展ECD供肝评估、维

护、保存和修复研究,将涉及的跨学科、乃至跨领域的技术进行整合,实现从供者评估拓展到精准的器官功能评估,可将这些技术、设备、人员和应用进行整合,成为相对集中的单元或平台,以加速推进该领域的研究。为此,笔者比较救治危重病和挽救器官的共同点和不同之处,提出了“器官 ICU”的设想,围绕 ECD 器官保存、评估、修复和挽救等开展实验和应用研究,同时团队前置 ECPR 和 NRP 过程,协同开展供者器官维护和评估。

未来可根据需要建立区域性器官 ICU,参与 ECPR 团队相关工作,对无法挽回生命的潜在供者,进行 ECPR 和 NRP 无缝对接。触发分配后无移植中心接受的 ECD 器官、移植中心接收的高风险器官以及拟弃用的器官,送至器官 ICU 由专业器官灌注师和临床专家实施器官个体化保存、评估和修复,符合相关标准再进行分配和应用。此外,器官 ICU 还可以开展以下研究,如供者器官离体精准评估方法、离体器官修复技术(基因治疗和干细胞治疗)、灌注过程进行供肝劈离以及离体灌注下肝切除自体移植等。这些研究的成果转化都可能在未来的器官 ICU 得以应用,不仅可以提高 ECD 器官利用率,还可以进一步提高肝移植质量。

## 6 结 语

ECD 供肝的应用可以显著增加供肝数量,但其风险也是影响肝移植高质量发展的突出问题。科学地对 ECD 供肝进行分类,有针对性地建设供者器官保护单元(器官 ICU),依赖新型科学技术手段包括整合多种 MP 实现供者器官保护、保存、修复和精准评估,可为该研究领域带来创新性发展,并成为推动我国器官移植事业高质量发展的重要保证。

### 参考文献:

- [1] CZIGANY Z, TACKE F, LURJE G. Evolving trends in machine liver perfusion: comments on clinical end points and selection criteria[J]. *Gastroenterology*, 2019,157(4):1166-1167. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.051.
- [2] WHITE SL. Nudging the organ discard problem[J]. *Transplantation*, 2017,101(7):1518-1519. DOI: 10.1097/TP.0000000000001718.
- [3] NAIR A, HASHIMOTO K. Extended criteria donors in liver transplantation-from marginality to mainstream[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018,7(5):386-388. DOI: 10.21037/hbsn.2018.06.08.
- [4] GANDOLFINI I, BUZIO C, ZANELLI P, et al. The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2014,14(11):2515-2525. DOI: 10.1111/ajt.12928.
- [5] FUDIM M, DAVIS ME, JENKINS C, et al. Marginal donor use in patients undergoing heart transplantation with left ventricular assist device explantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015,100(6):2117-2126. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.110.
- [6] ADAM R, KARAM V, CAILLIEZ V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)-50-year evolution of liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2018,31(12):1293-1317. DOI: 10.1111/tri.13358.
- [7] 黄洁夫. 中国器官移植发展报告(2015-2018) [R]. 昆明: 中国器官移植发展基金会, 2019.
- [8] CZIGANY Z, LURJE I, TOLBA RH, 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. DOI: 10.1111/liv.13946.
- [9] HERRERO TORRES MA, DOMNIGUEZ BASTANTE M, MOLINA RAYA A, et al. Eight years of extracorporeal membrane oxygenation in liver transplantation: our experience[J]. *Transplant Proc*, 2020,52(2):572-574. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.11.050.
- [10] HAGNESS M, FOSS S, SØRENSEN DW, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the Norwegian experience[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(2):475-478. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.066.
- [11] HESSHEIMER AJ, COLL E, TORRES F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019,70(4):658-665. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.013.
- [12] CHO Y, KIM C, KANG B. Risk of bias assessment of randomised controlled trials referenced in the 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a cross-sectional review[J]. *BMJ Open*, 2019,9(5):e023725. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023725.
- [13] ZHANG Y, ZHANG Y, ZHANG M, et al. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(23):e16033. DOI: 10.1097/MD.00000000000016033.

- [14] KRON P, SCHLEGEL A, MANCINA L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans[J]. *J Hepatol*, 2017,68(1):82-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.028.
- [15] THORNE AM, UBBINK R, BRÜGGENWIRTH IMA, et al. Hyperthermia-induced changes in liver physiology and metabolism: a rationale for hyperthermic machine perfusion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020,319(1):G43-G50. DOI: 10.1152/ajpgi.00101.2020.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.005.
- [17] MARTINS PN, BUCHWALD JE, MERGENTAL H, et al. The role of normothermic machine perfusion in liver transplantation[J]. *Int J Surg*, 2020,82(Suppl):52-60. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.05.026.
- [18] NASRALLA D, COUSSIOS CC, MERGENTAL H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation[J]. *Nature*, 2018,557(7703):50-56. DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9.
- [19] ESHMUMINOV D, BECKER D, BAUTISTA BORREGO L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week[J]. *Nat Biotechnol*, 2020,38(2):189-198. DOI: 10.1038/s41587-019-0374-x.
- [20] VON HORN C, BABA HA, HANNAERT P, et al. Controlled oxygenated rewarming up to normothermia for pretransplant reconditioning of liver grafts[J]. *Clin Transplant*, 2017,31(11). DOI: 10.1111/ctr.13101.
- [21] 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. DOI: 10.1111/ajt.15228.
- [22] DENGU F, ABBAS SH, EBELING G, et al. Normothermic machine perfusion (NMP) of the liver as a platform for therapeutic interventions during ex-vivo liver preservation: a review[J]. *J Clin Med*, 2020,9(4):1046. DOI: 10.3390/jcm9041046.
- [23] 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x.
- [24] WINTER A, FÉRAY C, AUDUREAU E, et al. A donor quality index for liver transplantation: development, internal and external validation[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):9871. DOI: 10.1038/s41598-018-27960-7.
- [25] SCHLEGEL A, KALISVAART M, SCALERA I, et al. The UK DCD risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2018,68(3):456-464. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.034.
- [26] DE MEIJER VE, FUJIYOSHI M, PORTE RJ. Ex situ machine perfusion strategies in liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019,70(1):203-205. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.019.
- [27] BHOGAL RH, MIRZA DF, AFFORD SC, et al. Biomarkers of liver injury during transplantation in an era of machine perfusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(5):1578. DOI: 10.3390/ijms21051578.
- [28] MATTON APM, DE VRIES Y, BURLAGE LC, et al. Biliary bicarbonate, pH, and glucose are suitable biomarkers of biliary viability during ex situ normothermic machine perfusion of human donor livers[J]. *Transplantation*, 2019,103(7):1405-1413. DOI: 10.1097/TP.0000000000002500.
- [29] WATSON CJE, KOSMOLIAPTIS V, PLEY C, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018,18(8):2005-2020. DOI: 10.1111/ajt.14687.
- [30] SCHREITER T, SOWA JP, SCHLATTJAN M, et al. Human ex-vivo liver model for acetaminophen-induced liver damage[J]. *Sci Rep*, 2016,6:31916. DOI: 10.1038/srep31916.

(收稿日期: 2020-11-02)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)