

移植肝的保存

卢思聪, 吕凌, 张峰

卢思聪, 吕凌, 张峰, 南京医科大学第一附属医院肝移植中心 江苏省南京市 210029
江苏省医学领军人才资助项目, No. 135-43
通讯作者: 张峰, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院肝移植中心. zhangfeng1958@hotmail.com
收稿日期: 2007-06-20 修回日期: 2007-09-04

Preservation of liver grafts

Si-Cong Lu, Ling Lv, Feng Zhang

Si-Cong Lu, Ling Lv, Feng Zhang, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: Medical Leading Talent Fund of Jiangsu Province, No. 135-43
Correspondence to: Feng Zhang, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. zhangfeng1958@hotmail.com
Received: 2007-06-20 Revised: 2007-09-04

Abstract

How to reduce liver graft ischemia-reperfusion injury is one of the unresolved problems in the field of liver transplantation. In this paper the results achieved with different preservation solutions in preservation solutions, preservative-related complications and factors affecting preservation are reviewed by analyzing the pertinent literature. Methods that reduce liver graft ischemia-reperfusion injury by improving the preservation of liver grafts are explored.

Key Words: Liver transplantation; Preservation solution; Ischemia-reperfusion injury

Lu SC, Lv L, Zhang F. Preservation of liver grafts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(26): 2805-2808

摘要

如何减少肝脏移植缺血再灌注损伤是肝移植领域待解决问题之一, 而肝脏移植缺血再灌注损伤轻重与保存过程密切相关. 保存液的发展经历了一个漫长的过程, 现阶段保存液通过改善配方能明显提高移植物的保存质量, 减少相关并发症. 移植肝的保存除需高质量的保存液, 与之相关的其他保存因素也影响着移植

物的保存质量和手术预后. 本文通过分析比较了目前常用的保存液的利弊及其相关并发症, 探讨更好保存供肝, 降低供肝缺血再灌注损伤的方法.

关键词: 肝移植; 保存液; 再灌注损伤

卢思聪, 吕凌, 张峰. 移植肝的保存. *世界华人消化杂志* 2007;15(26):2805-2808
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2805.asp>

■背景资料

肝移植是根治终末期肝病的主要手段之一. 供肝移植时的再灌注损伤难以避免. 减少供肝再灌注损伤是移植术成败的关键, 供肝的保存又决定了再灌注损伤的轻重.

0 引言

自1963年肝脏移植的先驱Starzl成功地进行了世界上首例人体肝移植, 经过40多年的努力, 肝脏移植已经被公认为治疗终末期肝脏疾病的一种理想方法. 在这40多年的发展过程中, 决定着肝脏移植成功与否的一个重要因素就是肝脏移植物的活力. 但在肝脏循环停止到在受体体内重新恢复循环之前往往有一段时间, 使得肝脏保存显得至关重要. 良好的肝脏保存使得肝移植术成为半择期手术, 术中发现受者无法进行肝移植时能为下一个肝移植患者赢得时间, 进行必要的术前准备^[1].

1 保存液

目前常用的3种保存液成分见表1^[2].

1.1 UW保存液 优点: (1)含足量的抗氧化成分和能量底物, 能给肝脏提供很好的营养, 减少缺血/再灌注损伤. (2)合理的渗透压和缓冲系统, 防止细胞水肿和细胞酸中毒. 其已经成为肝脏的标准保存液. 缺点: (1)引起较高的缺血型胆道损坏发生率(ITBLS)^[3]. (2)含有高分子量成分羟乙基淀粉, 高黏滞度, 不能充分灌注各肝窦, 导致循环紊乱并因此影响移植后移植物功能^[4].

1.2 HTK保存液 优点: 对肝细胞的保护效果和UW保存液相同. 低黏滞度, 能更好的灌注肝脏. 低钾, 再灌注前不需冲洗^[5]. 缺点: 若保存时间超过10 h, 与UW保存液相比原发移植物无功能的发生率会大幅度升高^[6]. Moray *et al*^[7]报道UW保存液和HTK保存液在活体肝移植物的灌注上,

■研发前沿

保存液的配方既要能为肝脏提供足够的养分又要能充分灌注脏器,但这往往是矛盾的,所以除了要改善保存液的配方外还要从影响保存液保存效果的因素上考虑,把这一矛盾调和。

有着相同的效应和安全性,但用HTK保存液能节省不少费用。

1.3 Celsior保存液 细胞外类型保存液,本来用于心脏保存,后来才用于腹部器官保存^[8]。在低温保存期和UW保存液相比能更好的抑制细胞凋亡。在动物实验中表明Celsior组中的ALT、 α 谷胱甘肽转移酶水平比UW组低。还发现Celsior组中的内皮素1也比较低,而内皮素1在缺血再灌注损伤中起主要作用^[9]。这表明Celsior比UW有更好的肝脏保存效果。还需要进一步临床实验来证明Celsior比UW保存效果更好。

2 保存液与并发症的关系

2.1 胆道并发症 胆道并发症在肝移植术后的发生率为10%-30%。虽然胆道并发症的真正原因尚未清楚,但很多研究表明缺血型胆道损坏(ITBLs)在胆道并发症发生中发挥了重要作用。Li *et al*^[3]报道ITBL在UW保存组中的发生率高于低黏滞度Collins保存组。其原因可能是高黏滞度保存液不能充分灌注胆道系统和小动脉,使得胆管得不到充足的养分。随后有研究表明当使用更高的灌注压力时ITBL的发生率有所下降^[10],这更进一步支持了解释。

虽然普遍认为HTK和Celsior保存液与UW保存液相比能更好的冲洗胆道系统,但Cascales *et al*^[11]表示UW保存液能更好的保护肝细胞,这可能与其含有高养分有关。Pirenne *et al*^[12]报道使用低黏滞度保存液通过肝动脉进行灌注,用高黏滞度但营养充足保存液(如UW保存液)从门静脉灌注,既可以减少胆道并发症又能更好的给肝细胞提供能量。这或许是解决这一矛盾的最好方法。

2.2 肝脏微循环紊乱 目前不少研究关注肝脏的微循环。这些研究显示接触保存液后红细胞的可变形性会遭到破坏。这些红细胞能堵塞窦状隙从而损坏肝脏小管道影响微循环。Chmiel *et al*^[13]报道在室温下分别用HTK保存液和UW保存液培育洗涤红细胞30 min, UW组红细胞的可变形性下降较严重。这说明对于肝脏微循环的保护HTK保存液更好些。该实验还发现当血液接触UW保存液中的羟乙基淀粉后,红细胞聚集成直径18-30 μm 的颗粒,其能堵塞直径为10 μm 的窦状隙。van der Plaats *et al*^[14]报道UW保存液和血液混合时,红细胞聚集程度升高了9倍,而用去除羟乙基淀粉的UW保存液时使得红细胞聚集程度比原来反而有所下降。所以基于保护肝脏微

表 1 保存液成分比较

种类	UW	HTK	Celsior
制造年份	1988	1975	1994
产地	美国	德国	法国
成分			
钠(mmol/L)	25-30	15	100
钾(mmol/L)	125-130	10	15
镁(mmol/L)	5	13	4
钙(mmol/L)	0	0.25	0.015
甘露醇(g/L)	0	30	60
乳酸盐(mmol/L)	100	0	80
羟乙基淀粉(g/L)	50	0	0
木棉糖(mmol/L)	30	0	0
组氨酸(mmol/L)	0	180	30
磷酸盐(mmol/L)	25	0	0
氢氧基(mmol/L)	0	0	100
谷胱甘肽(mmol/L)	3	0	3
别嘌呤醇(mmol/L)	0	1	0
腺苷(mmol/L)	5	0	0
二氯代丙酮(mmol/L)	0	1	0
色氨酸(mmol/L)	0	2	0
谷氨酸(mmol/L)	0	0	20
pH	7.4	7.2	7.3
渗透浓度(mOsm/L)	320	310	320

循环考虑,应该用一种低黏滞度并且没有羟乙基淀粉的保存液来代替UW保存液。

3 影响保存的因素

目前,移植肝常用的保存方法是:原位或离体状态下,将冷灌洗液(0℃-4℃)以80-100 cm的高度经门静脉及肝动脉以80-100 mL/min速度灌入供肝,使该肝脏迅速而又均匀地降温到10℃以下;再将供肝充分浸泡在冷保存液中然后将其置入冰盒中保持温度为1℃-4℃直到移植^[14]。当温度由37℃降至0℃时,代谢率可降低12-13倍。肝脏可耐受30 min的热缺血不致完全丧失功能,而低温可延长保存时间至6 h;低温另一个好处是保存了线粒体的功能,从而保证了移植后的能量代谢。

3.1 机器灌注保存 近来关于使用机器灌注保存的研究获得了很大的重视。Le(1770-1814)曾经说过如果谁能找到一种类似心脏的注射器,并有动脉血,这血可以是天然的或人造的,那么谁就能轻易保存身体的任何器官。使用机器灌注有可能实现这一设想。机器灌注保存与简单冷保存相比,主要优点是能持续给肝细胞提供维持其基本功能的能量底物,所以使用灌注机能更长时间的保存器官^[14]。但使用机器灌注所需设备复杂繁

多, 费用昂贵, 限制了其在临床的运用。

3.2 保存温度 控制缺血性损伤的关键是使ATP消耗保持在最低。低温保存的主要原则是减慢需要消耗ATP的活动。虽然每降低10℃代谢降低1.5-2倍, 但即使温度降低到1℃仍然有不小的新陈代谢活动。随着冷保存时间的延长, 内皮细胞出现进行性损坏, 细胞是否激活, 这可能是冷保存后导致移植失败的原因。肝窦细胞在冷保存4 h出现损坏和部分消失, 在8 h时全部消失^[15]。在使用机器灌注时, 低温灌注使得器官的需氧量低, 灌注液的流速要求也低。但低温能使得血管收缩甚至闭塞, 使得灌注不充分。Bessems *et al*^[16]报道使用机器对无心跳供体进行灌注的最佳温度为37℃。使用常温灌注保存的主要问题是现在常用的UW溶液和HTK溶液在常温下不稳定。为此新的保存液Polysol保存液问世, Bessems *et al*^[16]在大鼠上用该保存液进行常温机器灌注保存, 保存效果比使用UW、HTK保存液冷保存都好。Hata *et al*^[17]报道使用Polysol保存液对脂肪肝进行低温保存, 结果与HTK组相比, 能更好的抑制线粒体的氧化, 使脂肪肝的功能趋于完整。Polysol保存液适用于机器灌注和冷保存。如果能实现常温保存对降低缺血再灌注损伤有非常巨大的意义, 值得进一步深入研究。

3.3 缺血预处理 1986年, Reimer在做狗的心脏实验时发现, 反复短暂缺血(5 min)所造成的心肌ATP消耗并不累加, 反而可使心肌坏死面积减少25%, Murry *et al*^[18]将这一现象定义为缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC), 即: 组织在经过短暂的重复缺血后, 能增加其对缺血的耐受性。1993年, Lloris-Carsi *et al*^[19]首次在热缺血动物模型上进行了肝脏缺血预处理的实验。随后又有多个小组^[20-22]进行了缺血预处理的动物实验, 发现缺血5-10 min然后再恢复血流10-15 min, 能明显降低肝脏在随后的热缺血或冷缺血中的损伤。Serafin *et al*^[23]证明预处理生成大量IL-10, 从而抑制IL-1β的释放, 最终降低肝脏的缺血再灌注损伤。但当把缺血预处理用于临床肝移植时, 不同的小组有不同的结果, 难以肯定结论^[24]。本人认为缺血预处理在临床肝移植中难以开展, 特别是尸体肝移植占主导的今天。但可以研究缺血预处理的机制, 从而找出减少再灌注损伤的办法。

总之, 在肝脏移植的发展中, 移植排异和再灌注损伤一直是两个待解决的领域。目前众多研究专注于免疫排异的研究。移植肝恢复血流

随即发生再灌注损伤, 若不预防移植后的免疫排异更难处理。所以要进一步研究对移植肝的保存, 减少其再灌注损伤, 使其在受体中发挥最大的功能。在目前常用的保存液中, UW保存液虽然存在种种缺陷, 但由于其使用时间较长, 在临床上的运用经验丰富, 仍是保存液的金标准。新研制出的各种保存液需要进一步的临床实验才有替代其的可能性。保存液引发的并发症与其高黏滞度有很大关系, 但降低黏滞度必然会降低保存液的养分, 这一矛盾难以解决, 需要根据所需保存时间长短来决定取舍。为了更大的发挥保存液的功效, 不得不在影响其保存效果的因素上研究, 寻找一个最佳的灌注保存条件, 这需要不断的探索。移植肝的保存要在保存液、其相关并发症和影响因素上努力, 寻找一个最佳策略, 为临床工作更好的服务。

4 参考文献

- 1 El-Wahsh M. Liver graft preservation: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 12-16
- 2 Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 490-494
- 3 Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW Jr. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 164: 536-540
- 4 van der Plaats A, 't Hart NA, Morariu AM, Verkerke GJ, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Rakhorst G. Effect of University of Wisconsin organ-preservation solution on haemorheology. *Transpl Int* 2004; 17: 227-233
- 5 Pokorny H, Rasoul-Rockenschaub S, Langer F, Windhager T, Rosenstingl A, Lange R, Konigsrainer A, Ringe B, Muhlbacher F, Steininger R. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for organ preservation in human liver transplantation-a prospective multi-centre observation study. *Transpl Int* 2004; 17: 256-260
- 6 Mangus RS, Tector AJ, Agarwal A, Vianna R, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) and University of Wisconsin solution (UW) in adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 226-230
- 7 Moray G, Sevmis S, Karakayali FY, Gorur SK, Haberal M. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin in living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3572-3575
- 8 Meneu Diaz JC, Vicente E, Nuno J, Quijano Y, Lopez-Hervas P, Barcena R, Honrubia A, Sanchez S, Rodriguez G. Prospective comparative study of the efficacy of Celsior solution for preservation in clinical liver transplant. *Transplant Proc* 2002; 34: 49
- 9 Ohwada S, Sunose Y, Tsutsumi H, Iwazaki S, Aiba M, Kasahara M, Kawashima Y, Takeyoshi I, Matsumoto K, Morishita Y. Celsior is superior to UW for graft preservation from non-heart-beating donors in a canine liver transplantation model.

■相关报道

Shawn在Lancet上的一篇文章《Liver and kidney preservation by perfusion》中提到可以用持续灌注提高保存液对器官的保存效果, 并对常规保存方法和持续灌注做出了比较分析, 还分析了不同保存液用于不同保存方法的利弊, 有相当大的可读价值。

■创新盘点

本文分析了目前常用的肝脏保存液的利弊, 与保存液相关的并发症, 总结了影响保存的因素, 尝试找出减轻肝脏再灌注损伤的方法。

■同行评价

本文对肝脏保存液和影响保存的相关因素做了系统分析, 论点清晰, 论据充分, 并提出了有价值的个人观点, 对进一步提高肝脏保存液质量研究和指导临床合理应用具有指导意义, 具有一定的学术价值。

- 10 Langrehr JM, Schneller A, Neuhaus R, Vogl T, Hintze R, Neuhaus P. Etiologic factors and incidence of ischemic type biliary lesions (ITBL) after liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1560-1562
- 11 Cascales P, Fernandez V, Tomas A, Sanchez del Campo F, Gonzalez F, Tascon E, Lumberras B, Gonzalez J. Comparison of UW and Celsior solutions in experimental liver preservation by assessment of alpha-glutathione sulfotransferase. *Transplant Proc* 2002; 34: 53
- 12 Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiha T, Fourneau I, Mirza D, Van Steenberghe W, Fevery J, Nevens F, McMaster P. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 540-545
- 13 Chmiel B, Cierpka L. Organ preservation solutions impair deformability of erythrocytes in vitro. *Transplant Proc* 2003; 35: 2163-2164
- 14 赵子麟, 张云生, 俞金龙, 高毅. 肝移植用保存液. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 77-79
- 15 St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 2002; 359: 604-613
- 16 Bessems M, Doorschodt BM, Albers PS, Meijer AJ, van Gulik TM. Wash-out of the non-heart-beating donor liver: a matter of flush solution and temperature? *Liver Int* 2006; 26: 880-888
- 17 Hata K, Tolba RH, Wei L, Doorschodt BM, Buttner R, Yamamoto Y, Minor T. Impact of polysol, a newly developed preservation solution, on cold storage of steatotic rat livers. *Liver Transpl* 2007; 13: 114-121
- 18 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136
- 19 Lloris-Carsi JM, Cejalvo D, Toledo-Pereyra LH, Calvo MA, Suzuki S. Preconditioning: effect upon lesion modulation in warm liver ischemia. *Transplant Proc* 1993; 25: 3303-3304
- 20 Yin DP, Sankary HN, Chong AS, Ma LL, Shen J, Foster P, Williams JW. Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation-reperfusion injury in rats. *Transplantation* 1998; 66: 152-157
- 21 Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Rosello-Catafau J. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997; 25: 934-937
- 22 Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999; 30: 1223-1231
- 23 Serafin A, Rosello-Catafau J, Prats N, Gelpi E, Rodes J, Peralta C. Ischemic preconditioning affects interleukin release in fatty livers of rats undergoing ischemia/reperfusion. *Hepatology* 2004; 39: 688-698
- 24 Ambros JT, Herrero-Fresneda I, Borau OG, Boira JM. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transpl Int* 2007; 20: 219-229

编辑 何燕 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。