

急性肝衰竭肝移植围手术期治疗的研究进展

高加林, 施晓雷

■背景资料

由于供肝短缺患者需等待时间较长以及移植后复杂的术后并发症、免疫抑制剂和抗生素的大量使用等问题的存在, 使得急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者在肝移植围手术期面临着各种各样的难题, 并直接关系到肝移植手术成功率以及术后并发症的发生率、病死率。

高加林, 南京中医药大学 江苏省南京市 210000
施晓雷, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008
高加林, 主要从事普通外科的相关研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81170418
作者贡献分布: 本文综述由高加林完成; 施晓雷审校。
通讯作者: 施晓雷, 副教授, 博士生导师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科。
njsxl2000@163.com
收稿日期: 2013-09-22 修回日期: 2013-10-28
接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2013-12-28

Perioperative management in liver transplantation for acute liver failure

Jia-Lin Gao, Xiao-Lei Shi

Jia-Lin Gao, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China
Xiao-Lei Shi, Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170418
Correspondence to: Xiao-Lei Shi, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Drum-Tower Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. njsxl2000@163.com
Received: 2013-09-22 Revised: 2013-10-28
Accepted: 2013-11-19 Published online: 2013-12-28

Abstract

Acute liver failure occurs abruptly with rapid progression. Traditional medical treatment and simple non-bioartificial liver support system cannot reverse the prognosis of acute liver failure (ALF), and liver transplantation is the only effective treatment. However, donor liver shortage, the need of a life-long immunosuppressive therapy as well as complex postoperative complications make ALF patients facing a variety of challenges in the perioperative period of liver transplantation, which are directly related to the success rate of surgery and the mortality. This article aims to discuss perioperative difficulties and preventive measures in liver transplantation for ALF by exploring how to extend the lives of patients before liver transplantation and how to deal with postoperative complications.

■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Liver transplantation; Perioperative management; Advance

Gao JL, Shi XL. Perioperative management in liver transplantation for acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(36): 4104-4109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4104>

摘要

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)起病急、病情进展快, 传统的内科治疗及单纯的非生物人工肝治疗难以逆转ALF预后, 肝移植是目前临床唯一有效治疗手段, 但由于供肝短缺患者需等待时间较长, 以及移植后复杂的术后并发症、免疫抑制剂和抗生素的大量使用等问题的存在, 使得ALF患者在肝移植围手术期面临着各种各样的难题, 并直接关系到肝移植手术成功率以及术后并发症的发生率、病死率。本文从术前如何延长患者生命以及术后并发症处理新进展两方面, 探讨ALF肝移植围手术期难点及其防治措施。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性肝衰竭; 肝移植; 围手术期; 进展

核心提示: 本文探讨急性肝衰竭(acute liver failure)肝移植围手术期难点及其防治措施。术前采用细胞移植或生物人工肝支持治疗, 在供肝则采用抗氧化和细胞保护治疗等缺血预处理方式充分保障移植肝的功能, 术后通过免疫抑制剂个体化用药及围手术期处理相关规范的制定。

高加林, 施晓雷: 急性肝衰竭肝移植围手术期治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(36): 4104-4109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4104>

0 引言

肝脏具有生物合成、解毒及代谢等功能, 是人

体重要器官。急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是由于肝炎病毒、药物或其他各种原因,引发的急剧且广泛的肝细胞死亡、肝功能严重损害,导致大量内源性毒素和炎性介质在体内蓄积,进而影响各重要脏器功能,主要表现为黄疸、肝性脑病和凝血功能障碍等,具有起病急、进展快、病情复杂、病死率高等特点^[1]。传统的内科治疗及单纯的非生物人工肝治疗难以逆转ALF预后,肝移植是目前临床唯一有效治疗手段,经肝移植治疗后的重症肝病患者1年生存率在60%-90%。但由于供肝短缺患者需等待时间较长,ALF导致移植前肝脏功能损害严重、病情进展快,以及移植后复杂的术后并发症、免疫抑制剂和抗生素的大量使用,使得ALF患者在肝移植手术后面临着各种各样的问题^[2],并直接关系到肝移植手术成功率以及术后并发症的发生率、病死率。本文就ALF肝移植围手术期将会遇到的难点以及如何处理好这些问题做一综述。

1 ALF肝移植术前治疗

ALF病情凶险,短期内即出现肝性脑病等严重临床表现,自然死亡率高达80%以上^[1]。20世纪80年代中期肝移植开始应用于治疗急性肝功能衰竭,能明显提高这类患者的生存率,成为目前抢救这类患者唯一有效的手段,但存在供肝短缺等难题^[3]。因此,ALF肝移植术前治疗措施主要围绕着延长患者生存时间以等待合适供肝这一焦点,包括内科治疗、细胞移植以及人工肝支持系统等。

1.1 内科治疗 目前ALF的内科治疗尚缺乏特效药物和手段,主张早期诊断、早期治疗,在一般支持治疗的基础上针对不同病因采取相应的治疗措施,如对HBV DNA阳性的ALF患者采用核苷类似物(拉米夫定、恩替卡韦等),对药物性ALF首先停用可能导致肝损害的药物,对毒覃中毒患者使用飞蓟素或青霉素G以及使用促肝细胞生长素和前列腺素E1脂质体等药物促进肝细胞再生等;此外,还需积极防治肝性脑病、脑水肿及感染等各种并发症。

1.2 细胞移植 肝细胞移植(hepatocyte transplantation, HCT)是将正常成年肝细胞、不同发育阶段的肝细胞、肝潜能细胞、修饰型肝细胞以及相关生长刺激因子,通过不同途径移植到受体适当的靶位,使之定居、增殖、重建肝组织结构,并发挥正常肝功能的肝组织工程学手段^[4]。

早在上世纪初期,就有众多学者设想通过移

植健康的细胞或脏器碎片来治疗严重肝及代谢性疾病,但直到机械和酶消化结合分离肝细胞获得成功,及改良原位两步酶灌注分离技术的出现,大量高度纯化的肝细胞可以快速方便的取得,肝细胞移植才获得实质性进展。而其研究方向正是将肝脏细胞移植技术应用于临床,使之成为治疗肝脏疾病的一种有效手段,并有可能替代因供肝缺乏而受到限制的肝移植。对于等待肝移植的患者,可接受简便的肝细胞移植,防止肝功能衰竭。

目前报道的有肝细胞移植临床研究约40余例^[5-10],研究发现早期肝细胞移植对急性肝衰竭治疗有效,肝细胞移植能改善肝性脑病,降低血氨和胆红素水平,但不能改善患者生存率,其中18例急性肝衰竭患者在接受了肝细胞移植后有6例患者成功过渡至原位肝移植。研究结果表明,肝细胞移植在肝衰竭的治疗中发挥了重要作用,他既有可能使某些患者完全恢复肝功能,又可对等待肝移植的患者起到桥梁治疗作用,但目前仍处于研究阶段,且存在免疫排斥、肝细胞来源缺乏等难题;相比之下,干细胞能自我复制且具有分化潜能,能诱导定向分化成肝细胞^[11],较肝细胞有更小的免疫排斥可能,可用于细胞移植治疗ALF,目前干细胞移植治疗在动物模型及早期临床实验中取得了部分成功^[12,13],但仍需探索更成熟的干细胞分离、纯化、鉴定、培养以及分化技术,移植的最佳时机,移植后干细胞转归以及是否具有致瘤性等问题,有待进一步研究。

1.3 人工肝支持系统 人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)是指用人工方式代替ALF患者肝功能,为患者提供支持治疗的装置与方法^[14]。体外ALSS分为非生物人工肝(non bio-artificial liver, NBAL)和生物人工肝(bioartificial liver, BAL)。NBAL是通过血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换及白蛋白透析等办法,去除血中的水溶性及脂溶性毒素如氨、胆红素及各种炎症因子等,从而改善ALF患者的各项指标,从而达到治疗的目的,但无法替代肝脏的合成分泌及生物转化功能。1986年Demetriou^[15]教授首次提出了BAL的概念,即由肝细胞和人工解毒装置共同组成的循环系统,该系统不仅有NBAL的清除毒素的作用,还能发挥肝细胞的合成和代谢功能,是治疗ALF的有效手段之一。

目前进入临床试验的BAL主要有:(1)采用微粒包裹冻存过的猪肝细胞和中空纤维管式反

■ 研发前沿

肝移植手术技术越来越成熟,许多肝移植中心的手术成功率超过90%,5年生存率>70%,围手术期处理也逐渐标准化,但仍存在一些处理上的难点,一方面是术前如何延长患者生存时间以等待供肝;另一方面则是如何处理好移植肝无功能、病毒再感染及胆道并发症等围手术期难题。

■相关报道

施晓雷等研究发现干细胞能自我复制且具有分化潜能,能诱导定向分化成肝细胞;Horwitz及Masuda等研究发现干细胞较肝细胞有更小的免疫排斥可能,可用于细胞移植治疗ALF,目前干细胞移植治疗在动物模型及早期临床实验中取得了部分成功。

应器的HepatAssit,在美国和20个临床医疗中心的171例包括爆发性肝衰和无功能移植肝患者的随机临床试验中,患者以1:1随机分为标准内科治疗组和HepatAssit治疗组,结果显示HepatAssit不能改善患者生存率,但能显著降低ALF患者的移植前风险,提高HepatAssit治疗后肝移植患者的生存率^[16-19]; (2)采用C3A细胞株和中空纤维管式反应器的ELAD(extracorporeal liver assist device),在Millis等^[20]的随机对照试验中,ELAD治疗组12例有11例(92%)最终顺利过渡至肝移植,而对照组7例只有3例(43%)安全过渡至肝移植,有统计学差异,显示ELAD治疗在作为肝移植桥接手段上有着显著作用,ELAD的临床试验已于07年在我国正式启动; (3)采用猪肝细胞和中空纤维管式反应器的BLSS(bioartificial liver support system),在I期临床试验中,Mazaregios报道^[21],4例急性肝衰竭患者都能耐受治疗且血胆红素和血氨都有所下降,其主要不良反应是治疗过程中可能会发生的低血压,且未发现猪逆转录病毒PERV(porcine endogenous retrovirus)感染; (4)由荷兰阿姆斯特丹大学研究人员研发的AMC-BAL(Amsterdam Medical Center-Bioartificial Liver),成功将11例患者过渡到肝移植,所有患者均耐受治疗且血氨、血胆红素以及神经系统功能均得到改善^[22]; (5)德国柏林Gerlach小组在1996年研发的MELS模块型体外肝支持系统(modular extracorporeal liver support system, MELS),在8例ALF患者参与的I期临床试验中显示,患者对治疗过程能较好地耐受,血小板减少是观察到的唯一的不良反应,所有患者均成功过渡到肝移植,其中有3例患者生活了3年,且所有患者均未观察到PERV感染^[23]; (6)南京大学医学院附属鼓楼医院自行研发的新型生物人工肝支持系统,该系统采用猪肝细胞与骨髓间充质干细胞的2:1共培养体系为细胞材料^[24],并结合自主研发的基于壳聚糖纳米纤维支架的多层平板式生物反应器^[25],最初应用于38例肝功能衰竭患者共48例次的治疗后统计结果是:临床治愈9例,好转25例,其中7例患者经顺利过渡到肝移植,并完善了异种细胞的病毒和免疫安全性评估,未发现PERV传播及免疫排斥风险^[26]。以上临床研究显示,BAL能改善终末期肝病患者神经系统状态和生化指标,延长患者生存时间,顺利过渡至肝移植,但未能证明在生存率方面的改善。目前BAL仍有一些问题尚待优化,例如如何获得足量有功能的细胞材料,如何优化细

胞体外培养环境及能使肝细胞长期稳定生存的生物反应器的研制等。

2 ALF肝移植术后处理

肝移植术后面临的主要问题是保持移植肝长期稳定的功能发挥和提高患者的长期生活质量。肝移植术后并发症主要有移植肝功能障碍或无功能、感染、胆道并发症、血管并发症及肾功能不全等。ALF肝移植术后围手术期处理的难点和焦点主要集中在移植肝功能丧失、病毒再感染及胆道并发症等常见并发症的防治上。

2.1 移植肝功能丧失 术后早期移植肝无功能的发生是多因素所致,包括供体相关因素、取肝及保存相关因素、受者相关因素等。供体相关危险因素包括:供体年龄>50岁^[27],供肝活检发现脂肪肝(>30%)^[28],供体有严重的高钠血症(血清钠超过170 mmol/L)^[29]及保存时间>18 h^[30-32]。受体因素也是影响术后移植肝无功能的重要因素,主要有免疫反应、免疫抑制药物的使用及病毒再感染等,若出现无法解释的移植肝无功能,则可能是宿主免疫反应。临床评估对辨别移植肝功能丧失有重要意义,移植肝无功能的患者往往在肝移植术后早期即出现急性肝功能衰竭(肝性脑病、腹水、凝血异常、不稳定的血流动力学)、肝酶谱升高和继发性多器官功能衰竭等表现,而肝性脑病的好转、尿量充足以及不存在代谢性酸中毒等则预示移植肝功能正常^[26]。另外,在大量输血的患者,出现代谢性碱中毒是移植肝功能不良的敏感指标,其原因是移植肝不能将库存血中的枸橼酸盐代谢为碳酸氢盐^[33]。

对移植肝无功能尚无有效的治疗方法,移植肝功能丧失一般是不可逆的,患者的生存只能寄希望于早期再移植。文献报道,发生原发性移植肝无功能需要再次移植的比例为6.9%-8.5%。预防缺血再灌注损伤可降低早期移植肝功能丧失的可能性^[34],抗氧化和细胞保护治疗等缺血预处理是其主要手段^[31,32],其作用机制可能与抑制促细胞凋亡相关蛋白表达有关^[35-37]。

2.2 病毒再感染 在我国,ALF中慢性肝病急性衰竭占大多数,且多由病毒性肝炎肝硬化发展而来,HBV再感染是移植肝功能丧失及患者死亡的重要原因,HBV再感染后,病毒复制较移植前大量增加,可以迅速导致持续的移植肝功能损害、肝硬化及肝功能衰竭,最终导致患者死亡或再次肝移植,严重影响了肝移植的远期疗效^[38]。病毒再感染的影响因素很多,现普遍认为移植

后免疫抑制剂的应用、术前病毒复制状态、病毒基因型、术后乙型肝炎复发预防方案、排斥反应等^[39]。因此, 如何预防并处理HBV/HCV的复发是ALF肝移植术后一大难题。

目前研究认为, 肝移植术后HBsAg在血液中再次出现为HBV再感染的标志, HBcAg与HBV DNA阳性为HBV高复制状态的标志。在约20年前, 由于缺乏有效预防措施, HBV再感染的发生率可达到75%, 平均再感染时间在术后3.2 mo^[40]; 而在采用大剂量静脉注射HBIg联合拉米夫定预防后, 病毒再感染发生率降至10%以下, 且再感染时间一般出现在术后1年内^[38,41,42]。对于存在术后HBV再感染高危因素如术前HBeAg阳性患者, 可在术后早期加大HBIg用量, 确保HBsAb浓度>200 IU/L, 可有效降低肝移植术后HBV再感染率。另外, 对于合并有HDV感染的HBV患者, 移植术后HBV再感染率较低, 其原因是HDV抑制了HBV的复制^[38]。HCV再感染在肝移植术后患者也很常见, 术后9 d是HCV复制高发期^[43], Samuel等^[44]发现丙肝移植术后患者HCV抗原在20 d内检出率为37%, 而在术后6 mo达90%, 其主要影响因素为术前HCV的病毒量^[45], 干扰素和利巴韦林治疗肝移植术后HCV病毒感染的持续病毒学应答率(sustained virological response, SVR)为10%-30%, 派罗欣和利巴韦林治疗其SVR可以达到25%-45%, 能有效降低HCV复制水平^[46]。

另一方面, 由于至今尚缺乏有效的指标来指导用药, 术后免疫抑制药物使用不当也是导致移植术后病毒复发的一个重要原因^[47]。近年来, 在临床肝移植工作中有学者发现约20%左右的肝移植受体在停用免疫抑制剂后肝脏功能仍保持稳定且能够长期存活, 这种现象被称为临床可操作性免疫耐受(clinical operational tolerance, COT)^[48], 通过基因筛查指导临床个体化用药最终实现COT的研究, 或许可使移植患者降低术后病毒再复发及移植肝无功能的可能性, 并脱离长期服用免疫抑制剂所带来的感染和肿瘤的风险。

2.3 胆道并发症 肝移植术后胆道并发症主要有胆漏、胆道狭窄和胆道结石等, 其中胆漏在围手术期多见, 发生率为4.3%^[49], 通常是由外科吻合口破裂、肝动脉血栓形成引起的缺血性损伤或拔出T管引起^[50]。胆漏的症状和体征包括引流见胆汁样液体、腹痛和/或肩部疼痛、胆红素升高、恶心、呕吐及发热等。多数情况下, 超声诊断并不能直接提示胆漏^[51], 超声引导下穿刺可帮

助诊断; 胆道核素扫描是无创的检查技术, 但仅能发现较大的胆汁渗漏; 若胆总管内留置导管, 胆道造影可以明确诊断^[52]。移植后若发现胆漏应积极处理, 予以超声引导下穿刺置管引流或经内镜下置管引流等处理, 保守治疗无效者, 需手术治疗或二次肝移植^[53]。胆道狭窄及梗阻、胆道结石等胆道并发症多发生于移植后晚期。胆道狭窄和结石者多采用内镜下介入治疗, 放置胆道支架, 疗效不理想时改为手术治疗; 围手术期也可见胆道梗阻, 多继发于水肿, 一般保守治疗。

3 结论

近年来, 肝移植手术技术越来越成熟, 我国肝移植数量增长迅速, 许多肝移植中心的手术成功率超过90%, 5年生存率>70%, 围手术期处理也逐渐标准化, 但仍存在一些处理上的难点, 一方面是术前如何延长患者生存时间以等待供肝, 另一方面则是如何处理好移植肝无功能、病毒再感染及胆道并发症等围手术期难题。随着临床及科研的不断进步, 可以预见: 术前采用细胞移植或生物人工肝支持治疗, 改善患者相关指标, 起到桥梁治疗作用, 使患者顺利过渡至肝移植; 在供肝则采用抗氧化和细胞保护治疗等缺血预处理方式充分保障移植肝的功能; 术后, 通过免疫抑制剂个体化用药及围手术期处理相关规范的制定, 充分避免术后并发症的发生, 保证患者的远期存活率。这些都让我们拭目以待。

4 参考文献

- 1 Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-1872 [PMID: 8305063 DOI: 10.1056/NEJM199312163292508]
- 2 Millis JM, Losanoff JE. Technology insight: liver support systems. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 398-405; quiz 434 [PMID: 16265430 DOI: 10.1038/ncpgasthep0254]
- 3 Harper AM, Rosendale JD, McBride MA, Cherikh WS, Ellison MD. The UNOS OPTN waiting list and donor registry. *Clin Transpl* 1998; 73-90 [PMID: 10503086]
- 4 Rust C, Gores GJ. Hepatocyte transplantation in acute liver failure: a new therapeutic option for the next millennium? *Liver Transpl* 2000; 6: 41-43 [PMID: 10648576 DOI: 10.1002/lt.500060115]
- 5 Mito M, Kusano M, Kawaura Y. Hepatocyte transplantation in man. *Transplant Proc* 1992; 24: 3052-3053 [PMID: 1466053]
- 6 Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, Sanyal AJ, Cole PE, Ham JM, Posner MP. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997; 63: 559-569 [PMID: 9047152 DOI: 10.1097/00007890-199702270-00014]
- 7 Strom SC, Fisher RA, Rubinstein WS, Barranger

■创新盘点

由于供肝短缺患者需等待时间较长, ALF导致移植前肝脏功能损害严重、病情进展快, 以及移植后复杂的术后并发症、免疫抑制剂和抗生素的大量使用, 使得患者在肝移植手术前后面临着很多问题。本文从术前延长患者生命以及术后并发症处理新进展两方面, 探讨ALF肝移植围手术期难点及其防治措施。

■应用要点

术前采用细胞移植或生物人工肝支持治疗,改善患者相关指标,起到桥梁治疗作用,使患者顺利过渡至肝移植;在供肝则采用抗氧化和细胞保护治疗等缺血预处理方式充分保障移植肝的功能;术后,通过免疫抑制剂个体化用药及围手术期处理相关规范的制定,充分避免术后并发症的发生,保证患者的远期存活率。

- JA, Towbin RB, Charron M, Miele L, Pisarov LA, Dorko K, Thompson MT, Reyes J. Transplantation of human hepatocytes. *Transplant Proc* 1997; 29: 2103-2106 [PMID: 9193547 DOI: 10.1016/S0041-1345(97)00252-2]
- 8 Strom SC, Chowdhury JR, Fox IJ. Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 39-48 [PMID: 10349682 DOI: 10.1055/s-2007-1007096]
- 9 Bilir BM, Guinette D, Karrer F, Kumpe DA, Krysl J, Stephens J, McGavran L, Ostrowska A, Durham J. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000; 6: 32-40 [PMID: 10648575 DOI: 10.1002/lt.500060113]
- 10 Habibullah CM, Syed IH, Qamar A, Taher-Uz Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1994; 58: 951-952 [PMID: 7940741 DOI: 10.1097/00007890-199410270-00016]
- 11 Shi XL, Mao L, Xu BY, Xie T, Zhu ZH, Chen JH, Li L, Ding YT. Optimization of an effective directed differentiation medium for differentiating mouse bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocytes in vitro. *Cell Biol Int* 2008; 32: 959-965 [PMID: 18486499 DOI: 10.1016/j.cellbi.2008.04.013]
- 12 Horwitz EM, Maziarz RT, Kebriaei P. MSCs in hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: S21-S29 [PMID: 21195306 DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.026]
- 13 Masuda S, Ageyama N, Shibata H, Obara Y, Ikeda T, Takeuchi K, Ueda Y, Ozawa K, Hanazono Y. Cotransplantation with MSCs improves engraftment of HSCs after autologous intra-bone marrow transplantation in nonhuman primates. *Exp Hematol* 2009; 37: 1250-1257.e1 [PMID: 19638293 DOI: 10.1016/j.exphem.2009.07.008]
- 14 Onodera K, Sakata H, Yonekawa M, Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *J Artif Organs* 2006; 9: 17-28 [PMID: 16614798 DOI: 10.1007/s10047-005-0320-1]
- 15 Demetriou AA, Whiting J, Levenson SM, Chowdhury NR, Schechner R, Michalski S, Feldman D, Chowdhury JR. New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support. *Ann Surg* 1986; 204: 259-271 [PMID: 3530153 DOI: 10.1097/0000658-198609000-00005]
- 16 Demetriou AA, Rozga J, Podesta L, Lepage E, Morsiani E, Moscioni AD, Hoffman A, McGrath M, Kong L, Rosen H. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 208: 111-117 [PMID: 7777790 DOI: 10.3109/00365529509107771]
- 17 Coffman KL, Hoffman A, Rosenthal P, Demetriou A, Makowka L. Neurological and psychological sequelae in transplant recipients after bridging with the bioartificial liver. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18: 20S-24S [PMID: 8937919 DOI: 10.1016/S0163-8343(96)00080-1]
- 18 Watanabe FD, Shackleton CR, Cohen SM, Goldman DE, Arnaout WS, Hewitt W, Colquhoun SD, Fong TL, Vierling JM, Busuttill RW, Demetriou AA. Treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure with a bioartificial liver. *Transplant Proc* 1997; 29: 487-488 [PMID: 9123096 DOI: 10.1016/S0041-1345(96)00219-9]
- 19 Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, Kahaku E, Watanabe FD, Rozga J, Demetriou AA. Clinical use of a bioartificial liver in the treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Am Surg* 1999; 65: 934-938 [PMID: 10515538]
- 20 Millis JM, Cronin DC, Johnson R, Conjeevaram H, Faust TW, Trevino S, Conlin C, Brotherton J, Traglia D, Maguire P, Dane G. Bioartificial liver support: report of the longest continuous treatment with human hepatocytes. *Transplant Proc* 2001; 33: 1935 [PMID: 11267578 DOI: 10.1016/S0041-1345(00)02719-6]
- 21 Mazariegos GV, Patzer JF, Lopez RC, Giraldo M, Devera ME, Grogan TA, Zhu Y, Fulmer ML, Amiot BP, Kramer DJ. First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS). *Am J Transplant* 2002; 2: 260-266 [PMID: 12096789 DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20311.x]
- 22 van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, Mancini A, Belli A, Bracco A, Dauri M, Tisone G, Di Nicuolo G, Amoroso P, Spadari A, Lombardi G, Hoekstra R, Calise F, Chamuleau RA. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 950-959 [PMID: 12456036]
- 23 Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, Goetz M, Neuhaus P, Gerlach JC. Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis—treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatol* 2003; 39: 649-653 [PMID: 12971979]
- 24 Gu J, Shi X, Zhang Y, Chu X, Hang H, Ding Y. Establishment of a three-dimensional co-culture system by porcine hepatocytes and bone marrow mesenchymal stem cells in vitro. *Hepatol Res* 2009; 39: 398-407 [PMID: 19207578 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00472.x]
- 25 Chu XH, Shi XL, Feng ZQ, Gu JY, Xu HY, Zhang Y, Gu ZZ, Ding YT. In vitro evaluation of a multi-layer radial-flow bioreactor based on galactosylated chitosan nanofiber scaffolds. *Biomaterials* 2009; 30: 4533-4538 [PMID: 19500837 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.05.020]
- 26 施晓雷, 韩冰, 郑以山, 张悦, 肖江强, 任昊桢, 马虎成, 杨永锋, 赵伟, 丁义涛. 新型多层平板型生物人工肝体外支持系统治疗肝功能衰竭的临床研究. *中华器官移植杂志* 2012; 33: 212-216
- 27 Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc* 1999; 31: 2087-2090 [PMID: 10455977 DOI: 10.1016/S0041-1345(99)00270-5]
- 28 Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiro J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61: 410-413 [PMID: 8610352 DOI: 10.1097/00007890-199602150-00016]
- 29 Lindell SL, Hansen T, Rankin M, Danielewicz R, Belzer FO, Southard JH. Donor nutritional status—a determinant of liver preservation injury. *Transplantation* 1996; 61: 239-247 [PMID: 8600631 DOI: 10.1097/00007890-199601270-00014]
- 30 Nakano H, Boudjema K, Jaeck D, Alexandre E, Imbs P, Chenard MP, Nagasaki H, Kumada K, Wolf P, Cinqualbre J. Amelioration of hepatocellular integrity and inhibition of sinusoidal oxidative stress by N-acetylcysteine pretreatment in cold ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Eur Surg Res* 1996; 28: 245-255 [PMID: 8813648 DOI: 10.1159/000129463]
- 31 Qing D, Han B. Tolerance limits of liver grafts with 30 minutes of warm ischemia to cold preservation

- in swine. *Transplant Proc* 2005; 37: 409-412 [PMID: 15808661 DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.11.064]
- 32 Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, Rela M, Heaton N. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005; 242: 732-738 [PMID: 16244548]
 - 33 Gerlach H, Gossé F, Rossaint R, Bechstein WO, Neuhaus P, Falke KJ. [The relevance of perioperative coagulation parameters to indications for blood transfusion. A retrospective analysis of 300 liver transplantations]. *Anaesthesist* 1994; 43: 168-177 [PMID: 8179166]
 - 34 Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology. *HPB Surg* 2012; 2012: 176723 [PMID: 22693364 DOI: 10.1155/2012/176723]
 - 35 Kamo N, Shen XD, Ke B, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor, ameliorates ischemia and reperfusion injury in rat orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2499-2507 [PMID: 21883905 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03700.x]
 - 36 Yeh CH, Hsu SP, Yang CC, Chien CT, Wang NP. Hypoxic preconditioning reinforces HIF- α -dependent HSP70 signaling to reduce ischemic renal failure-induced renal tubular apoptosis and autophagy. *Life Sci* 2010; 86: 115-123 [PMID: 19962996 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.11.022]
 - 37 Glanemann M, Strenziok R, Kuntze R, Münchow S, Dikopoulos N, Lippek F, Langrehr JM, Dietel M, Neuhaus P, Nussler AK. Ischemic preconditioning and methylprednisolone both equally reduce hepatic ischemia/reperfusion injury. *Surgery* 2004; 135: 203-214 [PMID: 14739856 DOI: 10.1016/j.surg.2003.08.011]
 - 38 McCaughan GW. Prevention of post liver transplant HBV recurrence. *Hepatol Int* 2011 Aug 10. [Epub ahead of print] [PMID: 22020819 DOI: 10.1007/s12072-011-9293-8]
 - 39 Roche B, Samuel D. Hepatitis: viral load predicts HBV recurrence after liver transplant. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 657-658 [PMID: 21124520 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.165]
 - 40 Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847 [PMID: 8247035 DOI: 10.1056/NEJM199312163292503]
 - 41 Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 1528-1535 [PMID: 12029640 DOI: 10.1053/jhep.2002.33681]
 - 42 Sousa JM, Pareja F, Serrano J, Gómez MA, García I, Tamayo MJ, Díaz C, Martín C, Pascasio JM, Hinojosa R, Pérez-Bernal JB, Cañas E, Sayago M, Bernardos A. Comparison between levels of anti-HBs with a fixed administration dose of HBIG and a combination of HBIG and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 723-724 [PMID: 12644112]
 - 43 Saraf N, Fiel MI, Deboccardo G, Emre S, Schiano TD. Rapidly progressive recurrent hepatitis C virus infection starting 9 days after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 913-917 [PMID: 17539015 DOI: 10.1002/lt.21188]
 - 44 Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, Trepo C. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006; 45: 127-143 [PMID: 16723165 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.001]
 - 45 Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat* 2007; 14 Suppl 1: 89-96 [PMID: 17958649 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00920.x]
 - 46 Marino M, Iemmolo RM, Montalti R, Bertolotti M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Cautero N, Guerrini G, De Blasiis MG, Gerunda GE. Predictive factors of lack of response to antiviral therapy among in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1223-1225 [PMID: 20534266 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.052]
 - 47 Ousteky DH, Riera AR, Rothstein KD. Long-term management of the liver transplant recipient: pearls for the practicing gastroenterologist. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 659-681 [PMID: 21893279 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.006]
 - 48 Trotter JF, O'Grady J. Operational tolerance after liver transplantation: raising the bar or tripping up? *Am J Transplant* 2010; 10: 2193-2194 [PMID: 20840484 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03252.x]
 - 49 Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, Boland GW. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics* 2010; 30: 339-351 [PMID: 20228321 DOI: 10.1148/rg.302095124]
 - 50 Wojcicki M, Silva MA, Jethwa P, Gunson B, Bramhall SR, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF. Biliary complications following adult right lobe ex vivo split liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 839-844 [PMID: 16628692 DOI: 10.1002/lt.20729]
 - 51 Xu X, Wei X, Ling Q, Wang K, Bao H, Xie H, Zhou L, Zheng S. Inaccurate preoperative imaging assessment on biliary anatomy not increases biliary complications after living donor liver transplantation. *Eur J Radiol* 2012; 81: e457-e460 [PMID: 21641138 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.008]
 - 52 Tarantino I, Barresi L, Petridis I, Volpes R, Traina M, Gridelli B. Endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4185-4189 [PMID: 18636664]
 - 53 Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 857-863 [PMID: 17984838]

同行评价

本文有较高的学术价值, 对临床有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

