

无缺血器官技术移植研究进展

李冶夫¹, 张明熙², 吴少海³, 陈宏琿², 黄金波², 鲁昌涛¹, 姚尧¹, 赵强², 何晓顺^{2*}

1. 奇点医疗科技(广州)有限公司, 广州 511338

2. 中山大学附属第一医院, 广州 510062

3. 广东省医疗器械质量监督检验所, 广州 510663

摘要 近年来, 加入移植等待名单的患者数量逐年升高, 但由于供体缺乏, 因此扩展标准供体(ECD)器官的利用率逐年增高。从改善病人预后、改变肝内代谢, 同时避免缺血-再灌注损伤(IRI), 实现肝脏活性评估并提高移植植物利用率3个方面, 总结了无缺血器官移植(IFOT)技术进展, 展望了无缺血器官移植的发展前景。无缺血器官移植技术在未来可能会改变器官移植的方式, 技术创新和可移动机器灌注设备开发使用将助推该技术的进一步发展。

关键词 无缺血器官移植; 常温机械灌注; 缺血-再灌注损伤; 早期同种异体移植植物功能障碍

器官移植是治疗各种器官终末期疾病最有效的方法之一, 随着人类社会经济的发展及科学技术的进步, 越来越多遭受终末期器官疾病的患者加入移植名单, 等待器官移植。而当前供体器官资源短缺, 越来越多的扩展标准供体(ECD)加入移植的考虑范围中^[1-3]。常规的器官移植手术在整个获取、移植的过程中, 器官会遭受缺血-再灌注损伤(IRI)^[4], 尤其对于ECD而言, 受到IRI是毁灭性的打击。近些年, 为了改善ECD的质量及移植病人的预后, 机械灌注技术持续发展, 现在已经有了低温机械灌注(HMP)、低温有氧机械灌注(HOPE)、常温机械灌

注(NMP)技术等^[5-8], 并且大量的研究表明, 这些机械灌注技术的运用可以改善供体器官的状态, 改善病人的预后^[9], 但所有机械灌注的器官, 在灌注之前都会经历冷保存(SCS)缺血这一过程, 而为了解决器官遭受IRI这一世界难题, 有研究团队提出了无缺血器官移植(IFOT)技术^[8], 能够实现在不中断器官血液供应的情况下获取、保存和植入器官, 使得器官在整个移植过程中始终有血流供应, 从而避免器官出现IRI, 对IFOT技术最新研究成果进行综述, 可为相关研究和临床工作提供参考。

收稿日期: 2023-12-03; 修回日期: 2024-03-15

基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目(S2022ZDZ012)

作者简介: 李冶夫, 博士研究生, 研究方向为无缺血器官移植, 电子信箱: Yefu.li@outlook.com; 何晓顺(通信作者), 主任医师, 研究方向为无缺血器官移植, 电子信箱: gdtre@163.com

引用格式: 李冶夫, 张明熙, 吴少海, 等. 无缺血器官技术移植研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(8): 76-82;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.12.01824

1 IFOT 技术能够改善病人预后

传统的器官移植不可避免地会遭受 IRI, 而 IRI 会导致移植功能丢失^[10], 引起早期移植功能障碍 (EAD)、移植原发性无功能 (PNF)、非吻合口胆道狭窄 (NAS) 等并发症^[11], 是影响器官移植成功的主要障碍^[12]。特别是 ECD, 高龄、心血管疾病、糖尿病、肥胖导致肝脂肪变性等风险因素本就会引起供肝损伤, 导致肝脏质量下降, 冷保存后高风险供肝进一步遭受 IRI, 使得供肝质量进一步下降, 严重影响病人的预后。对于低风险供肝来说, 冷保存因为其简单性和成本效益, 是肝移植的标准保存方法。但对于高风险、ECD 器官来说冷保存会导致供肝原发性无功能、早期同种异体移植功能障碍或后期并发症的风险增加。因此, 如何减轻器官的 IRI, 是一直以来困扰器官移植界的难题, 但随着机械灌注技术持续发展, 减轻供体器官的 IRI, 提高供体器官的利用率成为了现实。

HOPE 是在低温条件下, 用无细胞、含氧、含胶体的保存溶液以连续的低压灌注肝脏, 可以在整个器官储存期间或者植入前的有限时间内对肝脏进行治疗, HOPE 可以在体外减缓供体器官细胞的新陈代谢, 去除代谢产物和输送氧气。一系列的研究证明, HOPE 可以防止琥珀酸在线粒体内积聚, 减少氧自由基的产生, 保护和修复肝细胞和胆管细胞, 降低心死亡捐献 (DCD) 供肝缺血性胆管病的发生, 但目前缺乏 HOPE 能够有效地延长肝脏的保存时间, 以及体外评估肝脏活性的证据^[13-15]。

NMP 是在正常温度下通过红细胞、胶体悬浮液、各种药物和营养物质灌注肝脏的技术, 以保持器官的生理功能、生理状态, NMP 技术实现了供体器官的体外评估与养护, 并且近些年相关研究表明相比于冷保存, NMP 可以在临床、生理和组织学上减少器官的 IRI, 对损伤的器官进行修复, 减少移植手术后早期并发症的出现, 同时延长器官保存时间, 提高器官利用率, 并且不影响移植存活率。但是 NMP 技术并不能明显改善缺血性胆道病的发生, 同时供体器官在获取及植入过程中必不可少地会遭受 2 次冷热 IRI^[16-19]。

基于 NMP 技术, IFOT 能够实现在不中断器官血液供应的情况下获取、保存和植入器官, 使得器官在整个移植过程中始终有血流的供应, 从而避免了 IRI。

IFOT 技术首先应用于肝移植领域, 2017 年, 何晓顺团队实施了第 1 例无缺血肝移植 (IFLT) 手术, 供肝为发生 85%~95% 大泡样脂肪变性的肝脏, 整个手术过程中, 肝脏始终有胆汁产生, 患者在术后 2 h 便恢复意识, 在重症监护室的住院时间为 19 h, 肝功能指标谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) 和总胆红素 (Tbil) 水平于移植后第 7 d 降到正常范围内。早期移植功能障碍和移植原发性无功能都没有发生。患者在移植术后第 18 d 出院, 没有出现同种异体移植排斥反应, 血管、胆道或感染性并发症^[8]。IFLT 的详细过程在该病例报告中有详细描述^[20]。该研究证明 IFLT 是安全、有效的, 并且在大泡样脂肪变的肝脏中有着巨大的应用价值。

2019 年, 该团队开展了一项评估 IFLT 的前瞻性、单中心、随机对照试验, 将 IFLT 与常规冷保存肝移植进行比较, 主要终点为肝移植后早期同种异体移植功能障碍发生率^[21]。初步结果表明, IFLT 相比于常规肝移植 (CLT) 可以降低 IRI 相关并发症的发生率, 包括早期同种异体 EAD, 复流后综合征 (PRS) 和 NAS。该研究证明 IFLT 可以预防 IRI, 并产生比 CLT 更好的移植效果^[22]。2021 年报道的一项单中心、前瞻性、非随机、对照试验, 使用 IFLT 移植了 38 个供体肝脏, 并与 130 个 CLT 进行了比较。该试验的主要终点为早期同种异体移植功能障碍, 结果 IFLT 组中有 2 名患者 (5.3%) 经历了早期同种异体移植功能障碍, 而接受常规移植的患者中有 50.0% 经历了早期同种异体移植功能障碍。术后 1 个月, 患者存活率 (97.4% vs 90.8%, $P=0.302$) 和移植存活率 (97.4% vs 90.0%, $P=0.195$) 相比, IFLT 组均优于 CLT, 但差异无统计学意义。基于该试验的供肝来源, 既包括标准供肝, 也包括 ECD 肝脏, 为此, 进一步进行了使用 ECD 肝脏进行 IFLT 对于患者预后影响的探索, 对 ECD 肝脏和 SCD 肝脏进行了亚组分析, 结果表明, 接受 ECD 肝脏进行 IFLT 的患者在术后的肝损伤更小、EAD 发病率更

低。但由于该试验的样本量小,这些差异并不显著^[23]。该研究显示,IFLT是一种可以改善病人预后的新方法,并且接受ECD肝脏进行IFLT的患者在术后的肝损伤更小和EAD发病率更低,也揭示了相比于CLT,IFLT可以改善ECD肝脏的功能,IFLT具有提高ECD肝脏利用率,扩大供肝来源的潜力。

在其后的随机对照临床试验中,脑死亡后供体肝脏接受者被随机分配接受无缺血或常规移植,主要终点是早期同种异体移植功能障碍的发生率,次要终点包括与移植物IRI相关的并发症。该试验中,32例患者接受IFLT,33例接受CLT。IFLT组中有2名(6%)接受者发生早期同种异体移植功能障碍,而在CLT组中共有8名(24%)接受者发生早期同种异体移植功能障碍。在IFLT组中共有3名(9%)接受者发生再灌注后综合征,在CLT组中共有21名(64%)接受者发生再灌注后综合征。IFLT组中有2名(8%)接受者、CLT组中有9名(36%)接受者在术后12个月,通过核磁共振胰胆管造影诊断出非吻合口胆道狭窄,IFLT组移植后1a的综合并发症指数为30.48,而CLT组为42.14^[24]。该研究表明,在终末期肝病患者中,与传统方法相比,IFLT显著减少了与IRI相关的并发症。

IFOT不仅在肝脏中运用,2018年,首次无缺血肾移植(IFKT)手术成功,整个移植的过程中,移植肾外观良好,灌注指标达标,移植后患者尿液顺利产生,在移植后第3d,患者的肌酐水平便迅速地恢复到正常范围内,并且患者术后没有发生排斥反应或血管或感染性并发症^[25]。这是无缺血技术在肾移植中的首次运用,无缺血肾移植的成功开展极大地扩充了IFOT理念,增加了IFOT技术在临床的使用范围,同时也意味着IFOT这一创新技术可能成为改善移植肾功能和肾移植病人预后的新方案。

在所有同种异体移植物中,心脏最容易受到IRI影响,耐受缺血时间最短。因此,2021年IFOT技术继续在心脏移植上展开运用,进行了首次人类无缺血跳动心脏移植(IFBHT)。在整个手术过程中,心脏维持窦性心律、有足够的心室收缩和射血、有良好的耗氧量及乳酸清除率,同时动态心电图和

心电图也未显示任何缺血性损伤迹象。患者于移植后第20d出院,随访8个月,心功能及生活正常^[26]。无缺血跳动心脏移植的成功,进一步扩充了IFOT的理念,同时表明无缺血跳动心脏移植能够改善移植物功能和患者的预后结果,增加器官利用率,但仍需进一步的研究来证明。

IFOT技术首先应用于肝移植,且研究已经证明了IFLT的安全性、有效性,且相比于CLT,IFLT能够降低IRI相关并发症的发生率,改善病人预后,缩短病人住院时间,并且IFLT能够促进ECD供肝的修复,在促进ECD供肝的使用方面有着潜在的价值。其后进行的无缺血肾移植及无缺血跳动心脏移植同样证明了IFOT技术能够改善器官状态,减少术后短期并发症的出现,并且能够改善病人预后,但仍需进一步的研究来证明IFOT在改善移植物功能、改善患者长期预后、减少术后远期并发症,以及修复供体器官、扩大供体池的价值。

2 IFLT能够改变肝内代谢,同时避免IRI

器官移植过程中,供体器官不可避免地会遭受IRI,而IFOT的提出从理论上解决了移植过程中IRI的问题,既往IFLT的研究重点关注术后患者的预后、移植术后移植物功能等宏观结果。近年来,开展了一系列针对IFLT期间肝内代谢组学、转录组学和蛋白质组学变化的研究,2022年,开展了一项针对IFLT期间供体肝脏的代谢组学变化的研究,对采集的供肝门静脉和肝静脉血浆,以及离体灌注时的供肝门静脉和肝静脉血浆进行代谢组学的分析,发现在离体灌注期间,尿素循环途径的活性受到抑制,还发现标准供肝组较扩展标准供肝组在灌注期间,肝内代谢物交换更为活跃。此外,研究发现灌注过程中肝内甲酚、异硫醚的相对浓度与术后1~7d的丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶峰值呈强相关^[27]。灌注过程中,肝内代谢的变化与肝脏功能、肝脏的活性、肝脏是否遭受损伤,以及患者的预后等关联性仍需进一步研究,但研究

结果揭示了IFLT过程中出现了肝内代谢活动的变化。这些结果可能为以后如何优化灌注过程,以及重新定义移植物活性的标准提供参考。2022年,一项研究对接受IFLT和CLT患者的血清和肝活检样本进行病理学、代谢组学、转录组学和蛋白质组学分析。血清学结果显示,接受IFLT的患者相比于接受CLT的患者,在术后的前7 d内的AST峰值和ALT峰值水平,以及第7 d的Tbil水平低。病理结果显示,IFLT组几乎没有IRI的特征。代谢组学分析表明,抗氧化磷酸戊糖途径在IFLT的整个过程中保持活性,而在CLT的移植物保存过程中受到抑制,在移植物血运重建后过度激活。转录组学分析表明,基因转录重编程在IFLT期间几乎不存在。蛋白质组学分析表明,一些促炎途径在IFLT移植物中未被激活,而在CLT的移植物中被激活。接受CLT的患者与接受IFLT的患者相比血清中的8种炎症因子水平升高^[28-29]。这些结果表明,IFLT可以在很大程度上避免移植IRI的生物学后果,因此有可能改善移植结局,同时提高器官利用率。一系列多组学的结果已经证明IFLT可以改变肝内的代谢,同时从生物学的角度来看,IFLT对于肝脏避免IRI具有重大意义,但仍需进一步研究证据来支持,同时肝内代谢变化对于肝脏功能的进一步揭示意义仍需研究。

3 IFLT能够实现肝脏活性评估并提高移植物利用率

ECD肝脏已经被越来越多地使用,包括循环死亡后捐献的肝脏、老年肝、脂肪肝等,这些肝脏在移植前就已经遭受了一定程度的损伤,在冷保存后再进行移植,冷热IRI又会进一步损伤肝脏,导致患者移植术后容易出现早期同种异体移植物功能障碍、非吻合口胆道狭窄等并发症,严重影响患者预后^[30-32]。而随着NMP技术的发展,移植前所有供体肝脏的功能都能够在NMP的机器中进行评估,无论供肝是标准供肝还是ECD供肝,在灌注中评估后符合可移植标准,且功能良好的肝脏才用于移

植,极大地改善了患者的预后,目前,国际已公布的肝脏可移植性评估标准通常包括肝脏的乳酸清除率、是否有持续的胆汁生成、肝动脉和门静脉血流,以及肝脏是否得到充分均匀的灌注^[33]。无缺血技术是在NMP的基础上发展而来的,既避免IRI的问题,又能够在体外对肝脏的功能,以及活性进行实时的评估及判断(图1),因此,提出更严苛的IFLT期间肝脏可移植性评估标准:(1)胆汁产生;(2)90 min内乳酸水平 <2.0 mmol/L;(3)灌注液pH >7.30 ;(4)动脉和门静脉流量分别为 >150 mL/min和 >500 mL/min,并且肝移植物外观颜色红润均匀,实质质地柔软一致^[33-35]。IFLT既往的研究已经表明,符合IFLT移植标准且接受移植的患者术后肝酶、胆红素峰值低,预后良好,中位住院时间短,很少出现早期同种异体移植物功能障碍(EAD)、原发性移植物无功能、非吻合口胆道狭窄等并发症,这些结果证明IFLT标准可以很好地评估供肝的活性,能够通过一系列指标对肝脏功能进行及时准确的评价,将符合IFLT可移植性评估标准的肝脏进行移植极大地减少了术后并发症的出现,改善了患者预后,改善了移植物的功能。并且在既往的IFLT的非随机对照研究中,发现接受ECD肝脏进行IFLT患者相比于接受SCD肝脏进行CLT的患者术后移植物功能恢复得更快,预后更好。同时,IFLT可以修复90%大泡样脂肪变性的肝脏,以及Tbil超过 200 $\mu\text{mol/L}$ 的肝脏,并进行移植,这些肝脏通常被认为不合作为移植肝脏。因此,IFLT除了可以评估肝脏的功能,还可能减少肝脏损伤,修复受损伤的肝脏,增加可用器官的数量,提高移植物的利用率。



(a) 无缺血灌注机器示意 (b) 体外肝脏灌注示意

图1 无缺血肝脏移植体外肝脏灌注示意

4 结论

目前已经成功开展了世界首例IFLT、无缺血肾脏移植及无缺血心脏移植,相比于常规移植的方式,IFOT已经显示出一定的优越性,尤其是在避免IRI方面,IFOT是改善移植结果,并可能克服器官短缺的一种有前途的技术。然而,这项创新在广泛使用之前面临着一系列挑战。

既往的研究已经显示了IFLT相比于CLT的优势,但无缺血技术是建立在NMP基础上为避免IRI而研发的技术,需要进一步与NMP进行对照研究,说明该技术的优势,以促进该技术的广泛使用,并且IFLT已经显示出改善ECD肝脏,修复损伤的潜力,需要进一步研究IFLT在ECD肝脏中的作用,以推动供体池的扩展,增加可用器官的数量。

目前,IFOT技术仅在捐赠者和接受者位于同一医院的条件下才能应用。将来,IFOT需要进一步简化设备,提高设备的便携性,实现远距离运输供体器官,以进一步促进IFOT的应用。

综上所述,在既往的一系列研究中,IFOT已被证明可以避免移植物的IRI,改善病人预后,并提高器官利用率,因此,IFOT在未来可能会改变器官移植的方式。未来的技术创新和可移动机器灌注设备开发使用将使更多的患者能够使用这种技术并且从中受益。

参考文献(References)

- [1] Schlegel A, Mergental H, Fondevila C, et al. Machine perfusion of the liver and bioengineering[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 78(6): 1181-1198.
- [2] Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2017, 21(2): 289-301.
- [3] Manyalich M, Nelson H, Delmonico F L. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide [J]. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2018, 23(1): 136-141.
- [4] Da Silva R X S, Weber A, Dutkowski P, et al. Machine perfusion in liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1531-1549.
- [5] van Rijn R, Schurink I J, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation—a randomized trial[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(15): 1391-1401.
- [6] Kron P, Schlegel A, Mancina L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans[J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68(1): 82-91.
- [7] Dengu F, Abbas S H, 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]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(4): 1046.
- [8] van Leeuwen O B, Ubbink R, de Meijer V E, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept[J]. *American Journal of Transplantation*, 2018, 18(8): 2091.
- [9] Ceresa C D L, Nasralla D, Pollok J M, et al. Machine perfusion of the liver: Applications in transplantation and beyond[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(3): 199-209.
- [10] Zhao H L, Alam A, Soo A P, et al. Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival: Mechanism and beyond[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 31-42.
- [11] Kalisvaart M, Croome K P, Hernandez-Alejandro R, et al. Donor warm ischemia time in DCD liver transplantation: Working group report from the ILTS DCD, liver preservation, and machine perfusion consensus conference[J]. *Transplantation*, 2021, 105(6): 1156-1164.
- [12] Wang L H, Li J, He S, et al. Resolving the graft ischemia-reperfusion injury during liver transplantation at the single cell resolution[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(6): 589.
- [13] Eden J, von Felten S, Dutkowski P, et al. Reply to: "a multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation"[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(3): 116-118.
- [14] Schlegel A, Muller X, Mueller M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation[J]. *EBioMedicine*, 2020, 60: 103014.
- [15] Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1): 50-57.
- [16] Jassem W, Xystrakis E, Ghnawa Y G, et al. Normothermic machine perfusion (NMP) inhibits proinflammatory

- responses in the liver and promotes regeneration[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 682–695.
- [17] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver transplantation after *ex vivo* normothermic machine preservation: A phase 1 (first-in-man) clinical trial[J]. *American Journal of Transplantation*, 2016, 16(6): 1779–1787.
- [18] Nasralla D, Coussios C C, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation[J]. *Nature*, 2018, 557(7703): 50–56.
- [19] Ghinolfi D, Pezzati D, Rreka E, et al. Transient cold storage prior to normothermic liver perfusion may facilitate adoption of a novel technology[J]. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2020, 26(1): 164–165.
- [20] Zhang Y X, Huang C J, Ju W Q, et al. Avoiding ischemia reperfusion injury in liver transplantation[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2020(166): e61485.
- [21] Olthoff K M, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors[J]. *Liver Transplantation*, 2010, 16(8): 943–949.
- [22] Huang C J, Huang S Z, Tang Y H, et al. Prospective, single-centre, randomised controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ischaemia-free liver transplantation (IFLT) in the treatment of end-stage liver disease [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e035374.
- [23] Guo Z Y, Zhao Q, Huang S Z, et al. Ischaemia-free liver transplantation in humans: A first-in-human trial[J]. *The Lancet Regional Health Western Pacific*, 2021, 16: 100260.
- [24] Guo Z Y, Zhao Q, Jia Z H, et al. A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(2): 394–402.
- [25] He X S, Chen G D, Zhu Z B, et al. The first case of ischemia-free kidney transplantation in humans[J]. *Frontiers in Medicine*, 2019, 6: 276.
- [26] Yin S L, Rong J, Chen Y H, et al. Transplantation of a beating heart: A first in man[J]. *The Lancet Regional Health Western Pacific*, 2022, 23: 100449.
- [27] Guo Z Y, Zhan L Q, Gao N X, et al. Metabolomics differences of the donor livers between *in situ* and *ex situ* conditions during ischemia-free liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2023, 107(5): 139–151.
- [28] Guo Z Y, Xu J H, Huang S Z, et al. Abrogation of graft ischemia-reperfusion injury in ischemia-free liver transplantation[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(4): e546.
- [29] Toledo-Pereyra L H, Rodriguez F J, Cejalvo D. Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 1993, 55(6): 1265–1271.
- [30] Schlegel A, van Reeve M, Croome K, et al. A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation[J]. *Journal of hepatology*, 2022, 76(2): 371–382.
- [31] De Carlis R, Schlegel A, Frassoni S, et al. How to preserve liver grafts from circulatory death with long warm ischemia? A retrospective Italian cohort study with normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated perfusion[J]. *Transplantation*, 2021, 105(11): 2385–2396.
- [32] Eden J, Sousa Da Silva R X, Cortes-Cerisuelo M, et al. Utilization of livers donated after circulatory death for transplantation: An international comparison[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 78(5): 1007–1016.
- [33] Mergental H, Laing R W, Kirkham A J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 2939.
- [34] Patrono D, De Carlis R, Gambella A, et al. Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion[J]. *Liver Transplantation*, 2022, 29(5): 508–520.
- [35] Zhang Z H, Tang Y H, Zhao Q, et al. Association of perfusion characteristics and posttransplant liver function in ischemia-free liver transplantation[J]. *Liver Transplantation*, 2020, 26(11): 1441–1454.

Research progress of ischemia-free organ transplantation

LI Yefu¹, ZHANG Mingxi², WU Shaohai³, CHEN Honghui², HUANG Jinbo², LU Changtao¹, YAO Yao¹, ZHAO Qiang², HE Xiaoshun^{2*}

1. Singularity Medical Technology (Guangzhou) Co., LTD., Guangzhou 511338, China

2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510062, China

3. Guangdong Institute for Quality Supervision and Inspection of Medical Devices, Guangzhou 510663, China

Abstract Ischemia-reperfusion injury (IRI) is a congenital defect of organ transplantation. Extended criteria donor (ECD) organs are more susceptible to IRI, resulting in a serious contradiction between supply and demand. Although the breakthrough of machine perfusion technology has brought the hope of alleviating IRI, it still cannot eradicate the organ damage caused by IRI. Ischemia-free organ transplantation can completely avoid IRI, improve graft function, improve the prognosis of patients, and expand the source of graft. This article summarizes the latest progress of ischemia-free organ transplantation, and looks forward to the future development of ischemia-free organ transplantation, so as to help researchers and clinicians in related fields understand the latest research status of ischemia-free organ transplantation and provide reference.

Keywords ischemia-free organ transplantation (IFOT); normothermic machine perfusion (NMP); ischemia reperfusion injury; early allograft dysfunction ●



(责任编辑 王微)