

# 中度脂肪肝对原位自体肝移植模型大鼠心脏功能的影响

王楷文 董河 吕琳 刘欢 蔡金贞

(青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** 目的 探究中度脂肪肝对原位自体肝移植模型大鼠心脏功能的影响。方法 将 60 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠随机分为 3 组(每组 20 只)。A 组喂养普通饲料 6 周,开腹后游离肝脏周围血管及韧带后关腹;B 组喂养普通饲料 6 周,实施原位自体肝移植手术;C 组喂养高脂饲料 6 周,实施原位自体肝移植手术。比较各组大鼠饲养 6 周后的体质量、肝湿质量、肝指数及血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的水平,比较各组大鼠术中血压、脉搏、呼吸频率、新肝期心律失常发生比例以及新肝期 0、5、10、60 min 时血清乳酸脱氢酶(LDH)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -HBDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、高敏肌钙蛋白(hs-cTn)等指标水平。结果 C 组大鼠的体质量、肝湿质量、肝指数、血清 AST 水平、血清 ALT 水平及术中收缩压、舒张压、脉搏、呼吸频率、新肝期心律失常发生比例显著高于 A、B 组( $F=36.40\sim 4\ 060.54, \chi^2=10.91, P<0.05$ ), A、B 组大鼠上述指标无明显差异( $P>0.05$ )。C 组大鼠新肝期不同时刻血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH、CK、CK-MB、hs-cTn 水平均显著高于 A、B 组( $F=14.11\sim 1\ 057.08, P<0.05$ ), 且 B 组显著高于 A 组( $F=12.59\sim 279.94, P<0.05$ )。结论 中度脂肪肝可能导致肝移植新肝期心律失常的发生,降低心脏功能,加剧术中应激反应。

**[关键词]** 肝移植;移植,自体;脂肪肝;肝功能试验;心律失常,心性;乳酸脱氢酶类;羟丁酸脱氢酶;肌酸激酶;同工酶类;肌钙蛋白

**[中图分类号]** R657.3

**[文献标志码]** A

**Effect of moderate fatty liver on cardiac function in orthotopic autologous liver transplantation model rats** WANG Kaiwen, DONG He, LYU Lin, LIU Huan, CAI Jinzhen (Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of moderate fatty liver on cardiac function in orthotopic autologous liver transplantation model rats. **Methods** Sixty SPF-grade healthy male SD rats were randomly divided into three groups (20 rats in each group). Group A was fed ordinary diet for 6 weeks and underwent laparotomy followed by separation of the blood vessels and ligaments around the liver and abdominal closure; group B was fed ordinary diet for 6 weeks and underwent orthotopic autologous liver transplantation; group C was fed high-fat diet for 6 weeks and underwent orthotopic autologous liver transplantation. The body mass, liver wet mass, liver index, and serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) after 6 weeks of feeding, as well as intraoperative blood pressure, pulse rate, respiratory rate, proportion of arrhythmia occurring in the new liver stage, and serum levels of lactate dehydrogenase (LDH),  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase ( $\alpha$ -HBDH), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) at 0, 5, 10, and 60 min in the new liver stage were compared. **Results** The body mass, liver wet mass, liver index, and serum AST and ALT levels, as well as intraoperative systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and proportion of arrhythmia occurring in the new liver stage in group C were significantly higher than those in groups A and B ( $F=36.40\sim 4\ 060.54, \chi^2=10.91, P<0.05$ ), with no significant differences between groups A and B ( $P>0.05$ ). The serum levels of LDH,  $\alpha$ -HBDH, CK, CK-MB, and hs-cTn at different time points in the new liver stage were significantly higher in group C than in groups A and B ( $F=14.11\sim 1\ 057.08, P<0.05$ ), and were significantly higher in group B than in group A ( $F=12.59\sim 279.94, P<0.05$ ). **Conclusion** Moderate fatty liver may lead to the occurrence of arrhythmia in the new liver stage in liver transplantation, reduce cardiac function, and exacerbate intraoperative stress response.

**[KEY WORDS]** Liver transplantation; Transplantation, autologous; Fatty liver; Liver function tests; Arrhythmias, cardiac; Lactate dehydrogenases; Hydroxybutyrate dehydrogenase; Creatine kinase; Isoenzymes; Troponin

近年来,随着肝移植治疗患者数量的日益增加及肝移植技术的不断进步,供肝来源拓展已经成为

肝移植临床研究热点<sup>[1]</sup>。临床中将“边缘供肝”纳入移植供肝的选择范围内,在一定程度上可缓解移植肝供需矛盾<sup>[2]</sup>。脂肪肝为“边缘供肝”的常见类型之一,目前临床公认轻度脂肪肝不会对移植物及受者产生明显影响,但有关中重度脂肪肝是否产生不良

**[收稿日期]** 2023-11-27; **[修订日期]** 2024-01-12

**[基金项目]** 青岛市医药卫生科研计划项目(2021-WJZD198)

**[通讯作者]** 董河, Email: donghe1987@163.com

影响的相关报道较少<sup>[3]</sup>。鉴于非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 供者比例日益增多,如何提高脂肪变性供肝的使用率至关重要<sup>[4]</sup>。既往有学者指出,原位肝移植手术中门静脉开放肝血流恢复时常出现血流动力学异常,这种再灌注后综合征的发生率近年逐渐升高,甚至造成术中心脏停搏,危及生命<sup>[5-6]</sup>。已有研究表明,中度脂肪肝供肝是再灌注后综合征导致心脏停搏的危险因素之一<sup>[7]</sup>。脂肪肝缺血-再灌注损伤的病理特点与正常肝脏存在差异,其表现出肝细胞坏死,极易造成原发性移植物功能失调,进一步导致门静脉开放肝血流恢复时心功能受损。因此,分析脂肪肝对肝移植手术受者心功能的影响,对降低受者新肝期心脏停搏发生比例、保护心功能、改善临床预后具有重要意义。本研究通过建立原位自体肝移植大鼠模型,观察中度脂肪肝对该模型大鼠心功能的影响,旨在为相关手术患者心功能保护提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 60 只,体质量为 (205.39±7.83)g。饲养环境:温度 20~23℃,湿度 50%~55%,明暗周期为 12 h/12 h,大鼠自由摄食饮水。将大鼠适应性喂养 1 周后随机分为 3 组,每组 20 只。其中 A 组大鼠喂养普通饲料(质量分数 0.25 麸皮、质量分数 0.20 面粉、质量分数 0.20 豆粕、质量分数 0.20 玉米、质量分数 0.10 米粉、质量分数 0.03 骨粉、质量分数 0.02 鱼粉)6 周,开腹后游离肝脏周围血管以及韧带后关腹;B 组喂养普通饲料 6 周后,行原位自体肝移植手术;C 组喂养高脂饲料(质量分数 0.88 普通饲料、质量分数 0.10 猪油、质量分数 0.02 胆固醇)6 周后,行原位自体肝移植手术。

### 1.2 术前指标收集

饲养 6 周后检测 3 组大鼠的体质量、肝湿质量、肝指数及血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平。具体操作为:①对各组大鼠进行称体质量;②使用西门子螺旋 CT 检测肝湿质量、肝指数;③禁食 12 h 后采集腹主动脉血约 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,用全自动生化分析仪检测血清 AST 及 ALT 水平。

### 1.3 手术方法及术中指标收集

术中需收集指标包括 3 组大鼠的脉搏、呼吸频率、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、新肝期心律失常的发生情况,以及新肝期 0 min ( $T_0$ )、5 min ( $T_1$ )、

10 min ( $T_2$ ) 及 60 min ( $T_3$ ) 时血清心肌酶水平。将 B、C 组大鼠禁食 12 h,使用瑞沃德动物麻醉机给予 2% 七氟烷诱导麻醉,待其进入麻醉状态,再腹腔注射 40 mg/kg 的 1% 戊巴比妥钠。麻醉成功后,大鼠颈动脉插管并连接 Medlab 生物信号采集系统,四肢掌心粘贴电极贴片,连接心电监护仪,连续监测术中血压、脉搏、呼吸频率及心电图。将大鼠仰卧位固定于自制动物手术台,备皮消毒,经腹做正中切口进入腹腔,充分暴露手术视野,遵循尽量少翻动肝脏的准则,顺时针游离肝脏周围韧带、包膜及血管并充分止血,轻轻捻转湿棉签翻动肝叶,暴露第一肝门<sup>[8]</sup>。使用微血管夹夹闭门静脉、肝下下腔静脉和肝固有动脉,将黄色 24 G 留置针刺入门静脉,拔出针芯连接延长管及 5 mL 注射器,推注 4℃ 肝素生理盐水 ( $3 \times 10^4$  U/L) 1~2 mL,将肝内血液充分排至体循环,再夹闭肝上下腔静脉,使肝脏处于无血供状态。钳夹固定留置针套管,在肝后下腔静脉微血管夹上方剪开约 1 mm 开口作为灌注液流出道,用输液泵经门静脉将 4℃ 乳酸钠林格液以 6 mL/min 流量缓慢持续灌注 60 min,至肝脏逐渐变为土黄色,触之冰凉为止。灌注完毕后缝合流出道开口,拔除留置针并棉棒压迫门静脉穿刺点止血,确认无出血点后依次开放肝上下腔静脉、肝后下腔静脉、门静脉及肝固有动脉,实现肝脏血流再灌注,肝脏逐渐恢复鲜红色<sup>[9]</sup>,于新肝期  $T_0 \sim T_3$  时采集下腔静脉血,利用全自动生化分析仪检测大鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 ( $\alpha$ -HBDH)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 及高敏肌钙蛋白 (hs-cTn) 水平。用温生理盐水冲洗腹腔并使肝脏快速复温,最后逐层缝合腹壁,手术结束。A 组大鼠开腹前操作同 B、C 组,开腹后仅游离肝脏周围韧带、包膜及血管,按 B、C 组相同时间点检测心肌酶后关腹。术后采用吸入二氧化碳法使各组大鼠安乐死。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 对资料进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,同一时间点组间比较采用单因素方差分析,不同时间点组间比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料以例 (率) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 中度 NAFLD 大鼠模型验证

经过 6 周喂养,术前观察到 C 组大鼠体质量较

A、B 两组更高,肝脏体积略肿胀增大,包膜紧张光滑,边缘变钝,质地柔软,色棕黄,有油腻感。术后于肝左叶边缘相同位置取 0.5 cm×0.5 cm×0.1 cm 肝组织,置于 4% 多聚甲醛之中固定,石蜡包埋、切片、HE 染色,于光学显微镜下观察肝组织病变情况及肝细胞形态结构。根据肝细胞中脂肪含量比例判断,C 组大鼠肝组织可见肝细胞脂肪变性、肿胀,细胞核位于肝细胞边缘,肝血窦变窄,整个肝小叶中有 35%~55% 左右肝细胞发生脂肪变性,符合肝中度脂肪变性<sup>[10]</sup>,提示造模成功,未达标大鼠的数据舍弃,并进行补充实验。实验结果示 A、B 组大鼠肝组织病理检查正常,未见脂肪变性的肝细胞。见图 1。

### 2.2 三组大鼠的体质量、肝湿质量、肝指数、血清 AST 及 ALT 水平比较

与 A、B 组相比,C 组大鼠的体质量、肝湿质量、肝指数以及血清 AST、ALT 水平显著升高( $F = 79.38 \sim 4\ 060.54, P < 0.01$ );A、B 组大鼠上述指标无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组大鼠体质量、肝湿质量、肝指数及血清 AST、ALT 水平比较 ( $n = 20, x \pm s$ )

组别	体质量(W/g)	肝湿质量(m/g)	肝指数( $\chi/\%$ )	AST( $z/U \cdot L^{-1}$ )	ALT( $z/U \cdot L^{-1}$ )
A 组	486.16±16.01	18.49±0.66	3.80±0.03	161.04±4.73	43.54± 2.57
B 组	492.97±12.57	18.71±0.57	3.79±0.05	163.51±6.50	44.15± 3.07
C 组	556.68±12.30	23.78±1.74	4.27±0.23	285.69±3.24	75.14±11.98

表 2 三组大鼠术中血压、脉搏、呼吸频率及新肝期心律失常比例比较 ( $n = 20, x \pm s$ )

组别	SBP( $p/mmHg$ )	DBP( $p/mmHg$ )	脉搏( $f/min^{-1}$ )	呼吸频率( $f/min^{-1}$ )	心律失常比例[例( $\chi/\%$ )]
A 组	131.50±4.64	84.85±2.32	194.20±13.28	51.50±3.47	0(0)
B 组	132.30±3.96	83.40±3.03	198.10±17.97	50.25±3.27	0(0)
C 组	158.55±7.54	96.75±4.46	249.10±32.37	76.10±4.48	5(25.0)

### 2.4 三组大鼠新肝期各时刻血清心肌酶及 hs-cTn 水平比较

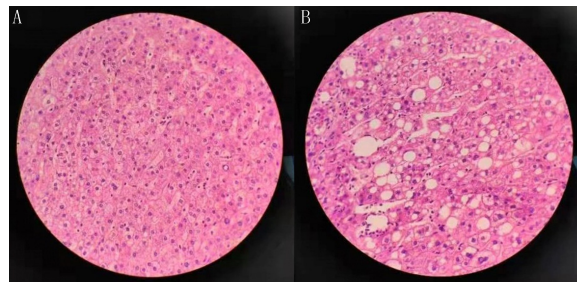
方差分析结果显示,时间、组别、时间与组别交互作用对大鼠血清心肌酶水平均有显著性影响( $F_{\text{时间}} = 261.99 \sim 1\ 426.03, F_{\text{组别}} = 289.05 \sim 2\ 110.02, F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 42.94 \sim 673.74, P < 0.05$ )。单独效应结果显示,与  $T_0$  时相比,C 组大鼠在  $T_1 \sim T_3$  时血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH、CK、CK-MB 及 hs-cTn 均有显著差异( $F_{\text{组内}} = 7.06 \sim 347.51, P < 0.05$ );在  $T_0 \sim T_3$  时间点,C 组大鼠血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH、CK、CK-MB 以及 hs-cTn 水平均显著高于 A、B 组( $F_{\text{组间}} = 14.11 \sim 1\ 057.08, P < 0.05$ ),且 B 组大鼠上述指标均显著高于 A 组( $F_{\text{组间}} = 12.59 \sim 279.94, P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨 论

既往已有较多关于肝移植后心血管并发症的相

### 2.3 三组大鼠术中血压、脉搏、呼吸频率及门脉开放后心律失常比例比较

C 组 5 例大鼠新肝期发生心律失常,分别为窦性心动过缓 2 例,房颤 1 例,室上性心动过速 1 例,室性心动过速 1 例。与 A、B 组相比较,C 组大鼠术中 SBP、DBP、脉搏、呼吸频率及新肝期心律失常发生比例均显著升高( $F = 36.40 \sim 297.39, \chi^2 = 10.91, P < 0.05$ );而 A、B 组大鼠上述指标比较无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 2。



A:正常大鼠肝组织,B:中度 NAFLD 大鼠肝组织,HE 染色,400 倍

图 1 光学显微镜下大鼠肝组织病理染色结果

关研究,且多数研究集中于探讨术中发病机制,肝移植围手术期心肌损伤的发生机制较复杂,已明确其与原发终末期肝病、术中缺血、过多补液、内毒素和酸性代谢产物大量进入体循环等因素相关<sup>[11-13]</sup>。且肝移植手术中受者下腔静脉被长时间阻断,可导致回心血量减少、氧供降低,进而诱发低血压及低心排综合征等,造成心肌缺血性损伤<sup>[14]</sup>。同时,新肝再灌注时酸碱平衡失调、电解质紊乱、心肌抑制因子生成、低温等因素也会造成不同程度的心肌损伤,此时心肌细胞缺血缺氧信号通过颈动脉化学感受器刺激脑干血管收缩中枢兴奋,增强交感神经传出纤维活性,促进机体分泌大量内源性儿茶酚胺,造成门脉开放后室性心律失常,损伤心功能<sup>[15-16]</sup>。另外,近年来有研究指出肝移植受者合并心律失常与供肝功能不全相关<sup>[17]</sup>,脂肪肝缺血-再灌注损伤多发肝细胞坏死和原发性移植物功能失调,因此推测脂肪肝可能



表 3 三组大鼠新肝期不同时刻血清心肌酶及 hs-cTn 水平比较 (n=20, x±s)

组别	LDH(z/U · L <sup>-1</sup> )	α-HBDH(z/U · L <sup>-1</sup> )	CK(z/U · L <sup>-1</sup> )	CK-MB(z/U · L <sup>-1</sup> )	hs-cTn(ρ/ng · L <sup>-1</sup> )
A 组					
T <sub>0</sub>	87.03±11.30	52.95±10.57	86.51±13.17	28.47± 4.48	2 045.56±156.34
T <sub>1</sub>	91.04± 9.44	78.45± 8.63	108.91±15.47	37.71± 6.38	2 458.79±165.47
T <sub>2</sub>	95.57±12.18	94.48±11.19	149.35±23.37	48.87± 5.72	2 998.75±255.48
T <sub>3</sub>	85.21±10.30	60.34± 8.44	87.71±11.66	30.24± 5.56	2 356.78±178.54
B 组					
T <sub>0</sub>	132.56±15.01	85.47±12.93	222.48±37.18	67.61±14.39	3 456.89±356.47
T <sub>1</sub>	161.06±28.36	109.58±15.38	279.52±48.82	93.30±26.57	3 985.74±456.84
T <sub>2</sub>	194.86±36.90	150.05±20.19	309.88±38.39	112.32±28.61	4 582.56±389.54
T <sub>3</sub>	97.37±11.36	95.59±18.55	124.57±20.67	49.58± 3.14	3 657.89±298.45
C 组					
T <sub>0</sub>	228.75±15.89	114.62±20.09	345.39±60.22	105.35±19.65	4 986.78±562.65
T <sub>1</sub>	276.51±30.43	147.65±31.07	400.99±53.84	147.28±36.64	5 523.54±489.75
T <sub>2</sub>	319.82±28.63	186.54±38.46	473.11±48.52	191.47±29.57	5 968.78±356.89
T <sub>3</sub>	123.74±19.55	133.47±24.56	156.99±24.42	73.29± 9.43	4 425.65±489.56

影响肝移植手术后肝血流恢复,降低心脏功能,影响受者预后<sup>[18]</sup>。

本研究中,C组大鼠的体质量、肝湿质量、肝指数及血清 AST、ALT 水平均显著高于 A、B 组,结合病理切片 HE 染色结果,提示中度 NAFLD 大鼠模型建立成功。C 组大鼠术中血压、脉搏、呼吸频率及新肝期心律失常发生比例均显著高于 A、B 组,而 A、B 组间上述指标无明显差异。另外,与 T<sub>0</sub> 时相比,C 组大鼠在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时血清 LDH、α-HBDH、CK、CK-MB 及 hs-cTn 水平均差异显著;而在新肝期的不同时间点,C 组大鼠的血清 LDH、α-HBDH、CK、CK-MB、hs-cTn 水平均显著高于 A、B 组,且 B 组显著高于 A 组。心肌细胞损伤后,细胞膜完整性和通透性改变,细胞内 LDH、α-HBDH、CK、CK-MB 以及心肌肌钙蛋白 I 等物质可渗漏入外周血循环中<sup>[19]</sup>,因此,本研究结果提示肝移植手术中中度 NAFLD 供肝的使用可能对术后心功能造成一定损伤<sup>[20]</sup>。以往研究指出,轻度 NAFLD 供肝能够被安全地用于肝移植手术,且受者能够获得与正常供肝相类似的围手术期结局及短期预后<sup>[21]</sup>。与此同时,大部分移植中心认为轻度 NAFLD 供肝与受者预后不良并无相关性,但中度 NAFLD 供肝与受者预后不良的关系目前仍有争议<sup>[22]</sup>。近年来,越来越多研究表明,NAFLD 可能是导致心脏结构及功能受损致病因素之一,NAFLD 可能通过引起胰岛素抵抗导致心肌细胞代谢受损、自主神经功能障碍及心外膜脂肪组织增厚等,最终致心脏结构及功能受损<sup>[23-24]</sup>。另有研究表明 NAFLD 与左心室舒张功能不全的发生密切相关,而肝脏脂肪分数与左心室心肌收缩期整体纵向峰值应变率(GLPSSR)以及收缩

期整体轴向峰值应变率(GCPSSR)呈中度负相关,随着 NAFLD 严重程度增加,GLPSSR、GCPSSR 降低,左室舒张功能更易受损<sup>[25]</sup>。

综上所述,中度 NAFLD 可能导致肝移植新肝期心律失常的发生,降低心功能,加剧术中应激反应,NAFLD 作为供肝时其脂肪变性程度对受者心功能及预后有一定影响。这提示肝移植手术面对 NAFLD 供肝的选择时,应尽量选择轻度 NAFLD,同时在供肝为中度 NAFLD 的手术中,应加强对受者心功能的保护。

**伦理批准和动物权利声明:**本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学附属医院实验动物福利伦理委员会的审核批准(文件号 AHQU-MAL20200925)。所有实验过程均遵照《实验动物福利伦理原则》的条例进行。

**作者声明:**王楷文、董河、吕琳、刘欢参与了研究设计;王楷文、董河、蔡金贞参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] CHU K K W, WONG K H C, CHOK K S H. Expanding indications for liver transplant: Tumor and patient factors[J]. Gut Liver, 2021,15(1):19-30.

[2] CHEN Y Y, YEH M M. Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation[J]. J Formos Med Assoc, 2021,120(1):68-77.

[3] MURAG S, AHMED A, KIM D. Recent epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut Liver, 2021,15(2):206-216.

[4] 杨汉文,王强,成柯,等. 脂肪变性供肝冷缺血损伤的研究进展[J]. 器官移植, 2023,14(3):449-454.

[5] SINGH N, WINSTON D J, RAZONABLE R R, et al. Effect of preemptive therapy vs antiviral prophylaxis on cytomegalo-

- virus disease in seronegative liver transplant recipients with seropositive donors: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020,323(14):1378-1387.
- [6] TAN D J H, WONG C, NG C H, et al. A meta-analysis on the rate of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant and associations to etiology, alpha-fetoprotein, income and ethnicity[J]. *J Clin Med*, 2021,10(2):238.
- [7] 蔡佳晖,王经琳,任昊楨,等. 枯否细胞在肝移植脂肪供肝的缺血再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(1):56-60.
- [8] 朱金海,陈燕凌,唐南洪,等. 大鼠改良式原位肝移植手术技巧探讨[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008,22(11):1384-1388.
- [9] 李红霞,翁亦齐,喻文立,等. 右美托咪定对大鼠肝脏缺血再灌注诱发心肌损伤的保护作用[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(6):374-378.
- [10] 冯汝状,文正荣. 供体脂肪肝严重程度评估在肝移植供体筛选中的临床研究进展[J]. *世界复合医学*, 2023,9(3):184-187.
- [11] MAZZAFERRO V, CITTERIO D, BHOORI S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): A randomised, controlled, phase 2b/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(7):947-956.
- [12] BOEVA I, KARAGYOZOV P I, TISHKOV I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances[J]. *World J Hepatol*, 2021,13(1):66-79.
- [13] BONOU M, MAVROGENI S, KAPELIOS C J, et al. Preoperative evaluation of coronary artery disease in liver transplant candidates: Many unanswered questions in clinical practice[J]. *Diagnostics*, 2021,11(1):75.
- [14] 元绍婷,翁亦齐,李红霞,等. 患儿亲体肝移植术后心肌损伤的危险因素[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020,40(11):1324-1327.
- [15] 刘苗苗,步小贺,安立新. 异丙酚与七氟醚复合麻醉对活体肝移植患者心肌损伤及心脏自主神经系统的影响[J]. *医学临床研究*, 2020,37(1):116-120.
- [16] 张丽杰,陈峰,杜晓东,等. 他克莫司预处理对大鼠自体原位肝移植冷缺血再灌注损伤的影响和机制[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020,26(7):547-550.
- [17] 李文磊,栗光明. 肝移植受者术前心脏疾病风险评估的现状 & 展望[J]. *器官移植*, 2023,14(4):605-611.
- [18] TACKE F, WEISKIRCHEN R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: Mechanisms, treatment and prevention[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(8):729.
- [19] 翁亦齐,王刚,刘伟华,等. 成人活体肝移植术围术期血清肌钙蛋白I和心肌酶变化及意义[J]. *山东医药*, 2010,50(7):62-63.
- [20] SMITH G I, SHANKARAN M, YOSHINO M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2020,130(3):1453-1460.
- [21] 柯晶,吴若林,谢丰硕,等. 脂肪变性供肝临床应用的回顾性研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2022,30(6):421-425.
- [22] 田大治,蒋文涛,陈池义,等. 中重度脂肪变性供肝应用于成人肝移植术的早期预后及其危险因素分析[J]. *器官移植*, 2020, 11(6):698-703,736.
- [23] 杨晓燕,罗安果,高雪花. 应用心脏超声组织多普勒技术评估 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的心功能改变特点[J]. *实用医院临床杂志*, 2019,16(4):33-36.
- [24] 马运婷,郑月,王璐静,等. 心肌应变检测技术在非酒精性脂肪性肝病心肌损伤中的研究进展[J]. *天津医药*, 2023,51(8): 888-892.
- [25] 马运婷,郑月,赵晓莹,等. 非酒精性脂肪肝病 MR mDixon 脂肪分数与左室心肌应变的相关性:早期心功能改变探索[J]. *放射学实践*, 2023,38(3):279-284.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)
- (上接第 138 页)
- [16] COLLIN J, QUEEN R, ZERTI D, et al. A single cell atlas of human cornea that defines its development, limbal progenitor cells and their interactions with the immune cells[J]. *Ocul Surf*, 2021,21:279-298.
- [17] GUÉRIN L P, LE-BEL G, DESJARDINS P, et al. The human tissue-engineered cornea (hTEC): Recent progress[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(3):1291.
- [18] SAMOILA O, SAMOILA L. Stem cells in the path of light, from corneal to retinal reconstruction[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):873.
- [19] ARAKI-SASAKI K, OHASHI Y, SASABE T, et al. An SV40-immortalized human corneal epithelial cell line and its characterization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995,36(3):614-621.
- [20] ROBERTSON D M, LI L, FISHER S, et al. Characterization of growth and differentiation in a telomerase-immortalized human corneal epithelial cell line[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(2):470-478.
- [21] SUN C C, LEE S Y, KAO C H, et al. Cisd2 plays an essential role in corneal epithelial regeneration[J]. *EBioMedicine*, 2021, 73:103654.
- [22] LI G, XU F, ZHU J, et al. Transcription factor PAX6 (paired box 6) controls limbal stem cell lineage in development and disease[J]. *J Biol Chem*, 2015,290(33):20448-20454.
- [23] KITAZAWA K, HIKICHI T, NAKAMURA T, et al. PAX6 regulates human corneal epithelium cell identity[J]. *Exp Eye Res*, 2017,154:30-38.
- [24] SUN X M, KAUFMAN P D. Ki-67: More than a proliferation marker[J]. *Chromosoma*, 2018,127(2):175-186.
- [25] VAUCLAIR S, MAJO F, DURHAM A D, et al. Corneal epithelial cell fate is maintained during repair by Notch1 signaling via the regulation of vitamin A metabolism [J]. *Dev Cell*, 2007,13(2):242-253.
- [26] KAO W W. Keratin expression by corneal and limbal stem cells during development[J]. *Exp Eye Res*, 2020,200:108206.
- [27] CHEN J L, LAN J, LIU D L, et al. Ascorbic acid promotes the stemness of corneal epithelial stem/progenitor cells and accelerates epithelial wound healing in the cornea[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017,6(5):1356-1365.
- (本文编辑 耿波 厉建强)