

# 肝移植术后胆汁中胆汁酸水平变化及其对EAD的预测价值

彭湃<sup>1</sup>, 关 鸽<sup>1</sup>, 贾丽娟<sup>2</sup>, 刘金泉<sup>1</sup>, 徐庆国<sup>1</sup>, 王 峰<sup>1</sup>, 蔡金贞<sup>1</sup>, 张 斌<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛

<sup>2</sup>石家庄医学高等专科学校, 基础医学部药理教研室, 河北 石家庄

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月20日

## 摘 要

目的: 观察肝移植术后7天内胆汁中各种胆汁酸的水平变化, 探讨其水平变化对肝移植术后早期移植物功能不全(early allograft dysfunction, EAD)发生的预测价值。方法: 本文回顾性地选取2020年7月至2020年12月原位肝移植患者40例, 根据2010年OLTHOFF等提出的EAD诊断标准, 将患者分为EAD组和非EAD组。留取患者术后1、3、5、7 d胆汁, 分别比较EAD组与非EAD组术后第1、3、5、7 d胆汁中各种胆汁酸的变化水平。采用ROC曲线评价胆汁中各胆汁酸水平变化对肝移植患者术后发生EAD的预测价值。结果: 患者术后第1 d, EAD组测定的GDCA水平较非EAD组降低, 术后第5 d, EAD组测定的GCA、GDCA水平较非EAD组升高, 术后第7 d, EAD组测定的TLCA、GCDCA、GDCA水平较非EAD组升高; 组间比较( $P < 0.05$ )。根据ROC曲线提示, 患者术后第7 d, 胆汁中GCDCA对判断患者术后早期发生EAD的AUC是0.762, 同为第7 d, 胆汁中TLCA水平对患者术后早期发生EAD的AUC为0.754, 术后第5 d, 患者术后胆汁中GCA的水平对判断患者术后早期发生EAD的AUC为0.721。结论: 留取肝移植术后患者第1、3、5、7 d胆汁, 测量胆汁中各种胆汁酸的含量, 肝移植术后7 d内胆汁中的GCDCA、GCA、TLCA水平会升高, 三者的水平对肝移植患者术后早期发生EAD具有一定的预测价值, 进而指导早期治疗。

## 关键词

同种异体原位肝移植术, 早期移植物功能不全, 胆汁, 胆汁酸

# Changes of Bile Acid Level in Bile and Its Predictive Value for EAD after Liver Transplantation

Pai Peng<sup>1</sup>, Ge Guan<sup>1</sup>, Lijuan Jia<sup>2</sup>, Jinqian Liu<sup>1</sup>, Qingguo Xu<sup>1</sup>, Feng Wang<sup>1</sup>, Jinzhen Cai<sup>1</sup>, Bin Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Organ Transplantation Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

文章引用: 彭湃, 关鸽, 贾丽娟, 刘金泉, 徐庆国, 王峰, 蔡金贞, 张斌. 肝移植术后胆汁中胆汁酸水平变化及其对EAD的预测价值[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2940-2946. DOI: 10.12677/acm.2022.124424

<sup>2</sup>Department of Basic Medicine, Department of Pharmacology, Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang Hebei

Received: Mar. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 12<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 20<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To observe the changes of various bile acids level in bile within 7 days after liver transplantation, and to explore the predictive value of their changes in early allograft dysfunction (EAD) after liver transplantation. **Methods:** In this paper, 40 patients with orthotopic liver transplantation from July 2020 to December 2020 were selected retrospectively. According to the diagnostic criteria of EAD proposed by Olthoff *et al.* in 2010, the patients were divided into EAD group and non-EAD group. The bile of the patients was collected on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after operation, and the changes of various bile acids in the bile of EAD group and non-EAD group were compared on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after operation. ROC curve was used to evaluate the predictive value of the changes of bile acid levels in bile for EAD after liver transplantation. **Results:** According to the data, the GDCA level measured in EAD group was lower than that in non-EAD group on the 1st day after operation, the GCA and GDCA levels measured in EAD group were higher than that in non-EAD group on the 5th day after operation, and the TLCA, GCDCA and GDCA levels measured in EAD group were higher than that in non-EAD group on the 7th day after operation; it is compared between groups ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, on the 7th day after operation, the AUC of GCDCA in bile for judging the early postoperative EAD is 0.762, which is the same as the 7th day, the AUC of TLCA level in bile for judging the early postoperative EAD is 0.754, and on the 5th day after operation, the AUC of GCA level in bile for judging the early postoperative EAD is 0.721. **Conclusion:** The bile of patients on the 1st, 3rd, 5th and 7th days after liver transplantation was taken, and the contents of various bile acids in the bile were measured. The levels of GCDCA, GCA and TLCA in the bile within 7 days after liver transplantation will increase. The levels of GCDCA, GCA and TLCA have a certain predictive value for the early occurrence of EAD in patients after liver transplantation, to guide the early treatment.

## Keywords

Orthotopic Liver Transplantation, Early Allograft Dysfunction, Bile, Bile Acid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝移植术(Liver transplantation)是目前世界范围内治疗各种终末期肝病的重要手术方式。由于器官移植手术的特殊性,使得越来越多的边缘供肝被应用到移植手术中。但同样地,肝移植术后受体发生早期移植物功能不全(EAD)的概率也随之增加[1]。有研究表明,术后 EAD 患者具有并发症多,病死率的特点[2],因此发现早期诊断 EAD 的指标就显得尤为重要。胆汁是肝脏的重要代谢产物之一,当肝脏出现问题时,往往会从胆汁中体现出来。本文收集了本中心 40 例肝移植患者术后 1、3、5、7 d 的胆汁,观察了其中各种胆汁酸水平的变化,并探讨了 GCDCA、GCA、TLCA 水平变化对肝移植术后发生 EAD 的预

测价值,通过此类研究希望对肝移植患者术后发生 EAD 提供一定的诊断价值。将实验研究内容汇报如下:

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

本研究选取了 2020 年 7 月~2020 年 12 月于我院器官移植中心接受同种异体经典原位肝移植手术患者 40 例,其中女 16 例,年龄 41~66 岁,平均( $54.3 \pm 10.2$ )岁,男 24 例,年龄 34~63 岁,平均( $51.3 \pm 14.2$ )岁。其中 Child-Pugh 分级 A 级 8 例, B 级 22 例, C 级 10 例。原发病为酒精性肝硬化 4 例,原发性肝癌 13 例,乙型肝炎肝硬化 17 例,急性肝功能衰竭 1 例,自身免疫肝病 5 例。纳入标准:① 年龄 $\geq 16$ 岁;② 第一次接受肝移植手术;③ 术中留置“T”管;④ 术前无胆管感染、胆道手术及胆系结石等相关并发症;⑤ 术后存活 3 个月以上;⑥ 术后无不可控制的全身感染。以上病人及家属均已签署知情同意书。

### 2.2. 研究方法

#### 2.2.1. 标本收集

根据纳入标准,留取纳入患者肝移植术后第 1、3、5、7 d 内每日晨起空腹胆汁及血清,抽取胆汁约 10 ml,标记具体患者与时间,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 保存。3 个月内分批采用液相色谱串联质谱法测定胆汁中 6 种胆汁酸水平,即甘氨酸胆酸(GCA)、牛磺胆酸(TCA)、牛磺石胆酸(TLCA)、甘氨酸鹅脱氧胆酸(GCDCA)、甘氨酸结合脱氧胆酸(GDCA)、牛磺酸结合脱氧胆酸(TDCA)。记录数据待用。

#### 2.2.2. EAD 判定标准及分组

收集于我中心实施同种异体肝移植手术患者术后 7 d 内的血清,利用生化分析仪分析血中 ALT、AST、TBil、INR 的结果,记录待用。目前国际上较为认可的 EAD 诊断标准为 2010 年 OLTHOFF 等[3]提出的诊断标准,按此标准,我们将随访患者分为 EAD 组与非 EAD 组。诊断标准如下:① 移植术后第 7 天 TBil  $\geq 100$  mg/L (171 mmol/L);② 术后第 7 天 INR  $\geq 1.6$ ;③ 移植术后 7 d 内 ALT 或 AST  $> 2000$  U/L [3]。满足其中至少一条即可诊断为早期移植物功能不全。

### 2.3. 统计学方法

所有数据应用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,应用 S-W 检验对样本数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。应用 ROC 曲线分析胆汁中各种胆汁酸水平对 EAD 发生的预测价值。当  $P < 0.05$  视为具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 肝移植术后患者 EAD 发生情况

将患者手术结束的日期作为手术当天,随访 40 例于我中心实施同种异体原位肝移植手术的患者,随访时间为 7 d,按照前文的标准将患者分为 EAD 与非 EAD 组。其中 7 例于术后随访期间发生 EAD,男 5 例,女 2 例,年龄 36~62 岁,平均( $50.2 \pm 10.1$ )岁;原发疾病为原发性肝癌 2 例,乙型肝炎肝硬化 3 例,酒精性肝硬化 1 例,自身免疫性肝病 1 例;Child-Pugh 分级 A 级 1 例, B 级 3 例, C 级 3 例;无肝期时间 47~128 ( $84.2 \pm 37.5$ ) min,冷缺血时间 182~587 ( $387.5 \pm 219.3$ ) min,手术时间 423~886 ( $616.3 \pm 226.1$ ) min。33 例在随访期间未发生 EAD,男 19 例,女 14 例,其年龄 34~66 岁,平均( $46.5 \pm 12.1$ )岁;原发疾病为乙型肝炎肝硬化 14 例,原发性肝癌 11 例,酒精性肝硬化 3 例,急性肝功能衰竭 1 例,自身免疫性肝病 4 例;Child-Pugh 分级 A 级 7 例, B 级 19 例, C 级 7 例;术中无肝期时间 33~89 ( $49.3 \pm 28.7$ ) min,冷缺血时间 175~567 ( $364.1 \pm 198.6$ ) min,手术时间 347~806 ( $508.8 \pm 203.5$ ) min。

### 3.2. EAD 组与非 EAD 组肝移植术后胆汁中胆汁酸的水平比较

通过对比发现, 术后第 1 d, EAD 组胆汁中 GDCA 水平较非 EAD 组降低, 术后第 5 d, EAD 组胆汁中 GCA、GDCA 水平较非 EAD 组升高, 术后第 7 d, EAD 组胆汁中 TLCA、GCDCA、GDCA 水平较非 EAD 组升高, 组间比较  $P < 0.05$ , 具有统计学差异。见表 1。

**Table 1.** Comparison of bile acid levels in bile between the two groups on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after liver transplantation ( $\mu\text{g/mL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

**表 1.** 两组肝移植术后第 1、3、5、7 d 胆汁中胆汁酸水平比较( $\mu\text{g/mL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	GCA	TCA	TLCA	GCDCA	GDCA	TDCA
N-EAD 组	33						
第 1 天		50.23 $\pm$ 27.64	663.76 $\pm$ 336.33	102.83 $\pm$ 74.15	67.54 $\pm$ 15.72	54.86 $\pm$ 75.28	50.95 $\pm$ 23.96
第 3 天		79.05 $\pm$ 30.76	748.75 $\pm$ 322.34	258.07 $\pm$ 188.32	68.44 $\pm$ 16.31	90.11 $\pm$ 35.05	22.17 $\pm$ 11.34
第 5 天		80.17 $\pm$ 31.15	661.53 $\pm$ 274.07	285.49 $\pm$ 228.08	64.19 $\pm$ 15.24	94.41 $\pm$ 29.33	18.27 $\pm$ 11.65
第 7 天		92.47 $\pm$ 25.78	532.14 $\pm$ 299.30	256.52 $\pm$ 173.25	65.73 $\pm$ 16.78	116.73 $\pm$ 24.14	17.47 $\pm$ 10.59
EAD 组	7						
第 1 天		51.36 $\pm$ 14.62	584.68 $\pm$ 362.35	121.34 $\pm$ 78.15	69.69 $\pm$ 17.42	112.17 $\pm$ 36.39*	47.35 $\pm$ 33.56
第 3 天		92.52 $\pm$ 34.35	662.73 $\pm$ 221.25	398.89 $\pm$ 207.88	73.12 $\pm$ 16.83	115.34 $\pm$ 32.25	21.64 $\pm$ 9.67
第 5 天		105.83 $\pm$ 31.81*	485.01 $\pm$ 235.61	334.76 $\pm$ 125.56	75.55 $\pm$ 12.58	135.98 $\pm$ 55.27*	17.89 $\pm$ 9.83
第 7 天		108.72 $\pm$ 35.44	493.94 $\pm$ 235.03	398.08 $\pm$ 172.87*	88.82 $\pm$ 21.67*	142.09 $\pm$ 25.16*	18.45 $\pm$ 7.53

注: 与 N-EAD 组同时间点比较, \* $P < 0.05$ 。

### 3.3. 胆汁中胆汁酸对肝移植术后 EAD 的诊断价值

选取前文具有统计学差异的数据, 应用 ROC 曲线分析各种胆汁酸对肝移植术后 EAD 发生的诊断价值。结果显示, 术后第 5 天胆汁中 GCA 的 AUC 为 0.718, 特异性最高; 术后第 7 天胆汁中 TLCA 的 AUC 为 0.763, 灵敏度最高; 术后第 7 天胆汁中 GCDCA 的 AUC 为 0.754。见表 2。

**Table 2.** ROC evaluation of the predictive value of bile acids in bile for EAD after liver transplantation

**表 2.** 胆汁中胆汁酸对肝移植术后发生 EAD 预测价值的 ROC 评估结果

观察指标	AUC	95%CI	最佳判定界值 ( $Z/U \cdot L^{-1}$ )	灵敏度(X%)	特异度(X%)
术后第 1 天 GDCA	0.657	0.476~0.864	-	-	-
术后第 5 天 GDCA	0.255	0.075~0.435	-	-	-
术后第 5 天 GCA	0.718	0.517~0.923	110.238	0.618	0.834
术后第 7 天 GDCA	0.198	0.006~0.379	-	-	-
术后第 7 天 GCDCA	0.754	0.576~0.923	72.382	0.737	0.689
术后第 7 天 TLCA	0.763	0.568~0.963	325.974	0.823	0.779

## 4. 讨论

根据当前数据显示,世界范围内各器官移植中心早期发生 EAD 的概率约为五分之一到四分之一,我们对发生 EAD 与未发生 EAD 的患者进行远期随访发现,发生 EAD 患者在术后 6 个月内的病死率高达 18.8%,未发生 EAD 患者在术后 6 个月内的病死率为 1.8%,要远远低于 EAD 组。正是因为这样的原因,发现一个可以很好地预测 EAD 发生的指标并且提前干预 EAD 的发生就显得尤为重要[4] [5] [6]。由于胆汁的分泌和组成成分反映了肝细胞和胆管细胞的功能状态,并且已被用于预测肝功能的变化和一些疾病的进展。已有研究证实,肝移植术后胆汁中胆汁酸水平的变化对缺血性胆管损伤发生具有一定的预测价值[7]。在仪器以及测量技术不发达的时期,临床医生仅仅通过胆汁的量和胆汁的颜色来判断肝功能的好坏,近年来单纯的胆汁流速和颜色已经远远不能满足当前医疗发展的需要,而且由于其结果不能定量及时反映移植物功能的变化,越来越多的学者把关注重点放在分析胆汁中成分上,而且一些证据表明,胆汁成分可在实验和临床研究中用作监测和预测肝移植术后移植物功能变化的工具[8] [9] [10] [11]。

我们选取了青岛大学附属医院器官移植中心进行同种异体肝移植手术,并且留有“T”管,通过留取胆汁,利用液相色谱串联质谱法测得胆汁中存在的各种胆汁酸水平变化,通过数据得出,肝移植术后 7 d, EAD 组的 GCA、GDCA、GCDCA、TLCA 水平较同时间非 EAD 组高,通过 ROC 曲线结果显示,术后第 7 d 胆汁中 GCDCA 与 TLCA、术后第 5 d 胆汁中 GCA 可能是预测肝移植术后患者发生 EAD 的可靠指标。已有研究证明,胆汁是由肝脏细胞及胆管细胞产生的特殊物质,胆汁的主要构成为:水、蛋白质、脂质、碳水化合物、维生素、矿物质盐和微量元素。胆汁中约 95%是水,其余 5%为无机物和有机溶质。胆汁成分复杂,其中胆盐、磷脂、电解质和有机阴离子是人胆汁的主要成分[8]。肝脏合成的胆盐占胆汁固体成分的 50%~70%。一方面,胆盐是作为体内胆固醇代谢的最终产物存在,另一方面,胆盐又在细胞损伤及各类物质代谢中起到传递信号的作用。从成分上来讲,胆汁是带有毒性的液体,但在人体大的生理环境下其对肝细胞和胆管上皮的毒性作用又被顶端膜上的高胆固醇和鞘磷脂、胆盐微胶粒、胆汁水化或碱化等束缚;此外,胆囊的存在以及较为粗大的胆管中黏液形成的保护层以及胆汁的冲刷作用可降低胆汁与肝细胞和胆管上皮的毒性作用,让其毒性作用显现不出来[12]。但当肝脏-胆道通路中断,或胆汁中的成分发生改变时,比如胆盐/胆固醇失衡等,胆汁的毒性作用就好显现出来[13]。正是因为这样的原因,对于胆汁成分的研究就显得尤为重要。

已有研究表明,胆汁酸是一种双亲性物质,具有胶团形成和定向平衡两个特点,这让胆汁酸在一定浓度下(1~10 mmol/L)能让各种细胞的生物膜受到破坏,而肝脏本身数量最多的就是肝细胞和胆管细胞。Rolo AP 在研究中发现,线粒体在细胞中起到了重要的作用,但当上述胆汁通路中断或发生异常,胆汁中成分比例失调时,胆汁就会淤积在肝内,线粒体也就成为了胆汁酸攻击的主要靶点。胆汁酸进入细胞后,抑制线粒体氧化呼吸作用,使 ATP 合成减少,钙泵失活;同时,因为细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性增加,细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  超载,激活蛋白水解酶,引起蛋白质、DNA、RNA 被分解破坏,使得细胞的功能丧失最终死亡[14]。对于肝移植来说,缺血再灌注损伤是最常见胆损伤。当全新的肝脏恢复血流后肝、胆道中胆汁成分发生大的变化、胆汁酸比例失衡,其中疏水性胆汁酸比例升高,由于疏水性胆汁酸对肝细胞和胆道上皮的细胞膜具有强大的分解作用引起肝细胞膜破裂[15] [16] [17],所以我们在前文中才选择这几种胆汁酸作为研究目标。我们做此项研究的基础是,已有研究证明,将胆汁酸从体外注入老鼠肝细胞内,会造成老鼠肝细胞发生凋亡。Li 等[18]研究证实:将 GCDCA 注入培养出的老鼠肝脏细胞中,分别使用不同的剂量形成对照组,结果表明,培养基中的老鼠肝脏细胞呈现出凋亡过程中不同的形态,呈现出明显的浓度依赖以及时间依赖性。Melendez HV 等[19]通过分析胆汁中胆汁酸水平得出,其对于评估供体肝脏质量和早期移植后移植物功能状况具有潜在价值。胆汁作为肝细胞及胆管系统的重要代谢产物,可一定程度



反应肝脏的合成与代谢功能,是移植术后患者肝脏功能恢复的一个重要参考指标[20] [21]。原发性移植植物功能不全包括早期移植植物功能不全以及移植植物原发性无功能两个阶段, EAD 指发生于肝脏移植术后 7 天内的血清 ALT、AST、TB、INR 水平升高的移植术后状态,其移植植物的功能不全具有可逆性特点;而 PNF 是移植后一段时间内存在 ALT、AST 迅速升高,同时伴或不伴代谢性酸中毒、凝血功能紊乱等临床症状的肝功能不全,这种功能不全的特点是不可逆[22] [23]。所以我们希望通过这项研究可以达到从胆汁中测取数据来达到预测 EAD 的目的,以此来代替抽血,减少患者的痛苦。综上所述,本研究肝移植患者术后 7 天 EAD 组胆汁中 GCDCA、TLCA、GDCA、GCA 水平较非 EAD 组高,通过前文表述,胆汁中胆汁酸的升高可以破坏肝细胞以及胆管细胞的细胞膜,导致细胞的凋亡,肝功能恢复的异常,所以,胆汁中胆汁酸的升高有可能是反映早期肝功能恢复等可靠指标。通过 ROC 曲线分析结果,术后第 5 天胆汁中 GCA 的 AUC 为 0.718,特异性最高;术后第 7 天胆汁中 TLCA 的 AUC 为 0.763,灵敏度最高;术后第 7 天胆汁中 GCDCA 的 AUC 为 0.754。因此肝移植术后胆汁中的 GCDCA、TLCA、GCA 水平的升高可能是预测肝移植患者术后发生 EAD 的可靠标志,当患者胆汁中 GCDCA、TLCA、GCA 水平高于最佳判定界值时,临床上应警惕 EAD 的发生并及早予以相关检查及治疗,达到改进患者预后状况的目的。由于本研究样本量较小,在大规模样本量的研究中是否支持本研究结论尚需要进一步研究。

## 致 谢

感谢张斌老师对论文的指导以及更改,以及提供实验进行所需要的资金。感谢其余老师对我在临床工作中的指导以及论文书写前期工作的支持,包括分析数据,整理数据。感谢本文中引用的所有文章,感谢这些论文书写者无私的提供数据,只有站在巨人的肩膀上才能看的更远。

## 参考文献

- [1] Ceglarek, U., Kresse, K., Becker, S., Fiedler, G.M., Thiery, J., Quante, M., *et al.* (2016) Circulating Sterols as Predictors of Early Allograft Dysfunction and Clinical Outcome in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Metabolomics*, **12**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1129-z>
- [2] Lee, D.D., Croome, K.P., Shalev, J.A., Musto, K.R., Sharma, M., Keaveny, A.P., *et al.* (2016) Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation: An Intermediate Outcome Measure for Targeted Improvements. *Annals of Hepatology*, **15**, 53-60. <https://doi.org/10.5604/16652681.1184212>
- [3] Olthoff, K.M., Kulik, L., Samstein, B., Kaminski, M., Abecassis, M., Emond, J., *et al.* (2010) Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transplantation*, **16**, 943-949. <https://doi.org/10.1002/lt.22091>
- [4] Salvalaggio, P., Afonso, R.C., Felga, G. and Ferraz-Neto, B.H. (2013) A Proposal to Grade the Severity of Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation. *Einstein*, **11**, 23-31. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000100006>
- [5] Ballatori, N. and Truong, A.T. (1992) Glutathione as a Primary Osmotic Driving Force in Hepatic Bile Formation. *The American Journal of Physiology*, **263**, 617-624. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.5.G617>
- [6] European Association for the Study of the Liver (2016) EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *Journal of Hepatology*, **64**, 433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- [7] 孙晓叶, 康永振, 沈中阳. 肝移植患者术后 14 天内胆汁中胆汁酸水平变化及其对缺血性胆管损伤发生的预测价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(12): 5-8.
- [8] Brüggewirth, I.M.A., Porte, R.J. and Martins, P.N. (2020) Bile Composition as a Diagnostic and Prognostic Tool in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **26**, 1177-1187. <https://doi.org/10.1002/lt.25771>
- [9] Farina, A., Delhay, M., Lescuyer, P. and Dumonceau, J.-M. (2014) Bile Proteome in Health and Disease. In: Terjung, R., Ed., *Comprehensive Physiology*, Vol. 4, American Physiological Society, Rockville, 91. <https://doi.org/10.1002/cphy.e130016>
- [10] van den Heuvel, M.C., de Jong, K.P., Boot, M., Slooff, M.J.H., Poppema, S. and Gouw, A.S.H. (2006) Preservation of Bile Ductules Mitigates Bile Duct Loss. *American Journal of Transplantation*, **6**, 2660-2671. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01511.x>

- [11] Bhudhisawasdi, V., Muisuk, K., Areejitranusorn, P., Kularbkaew, C., Khampitak, T., Saeseow, O.T., *et al.* (2004) Clinical Value of Biliary Alkaline Phosphatase in Non-Jaundiced Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **130**, 87-92. <https://doi.org/10.1007/s00432-003-0515-x>
- [12] Hofmann, A.F. (1999) The Continuing Importance of Bile Acids in Liver and Intestinal Disease. *Archives of Internal Medicine*, **159**, 2647-2658. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2647>
- [13] Trauner, M., Fickert, P. and Wagner, M. (2007) MDR3 (ABCB4) Defects: A Paradigm for the Genetics of Adult Cholestatic Syndromes. *Seminars in Liver Disease*, **27**, 77-98. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960172>
- [14] Rolo, A.P., Palmeira, C.M. and Wallace, K.B. (2003) Mitochondrially Mediated Synergistic Cell Killing by Bile Acids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1637**, 127-132. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(02\)00224-7](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(02)00224-7)
- [15] Reuben, A. (1984) Biliary Proteins. *Hepatology*, **4**, 46S-50S. <https://doi.org/10.1002/hep.1840040808>
- [16] Geuken, E., Visser, D., Kuipers, F., Blokzijl, H., Leuvenink, H.G., de Jong, K.P., *et al.* (2004) Rapid Increase of Bile Salt Secretion Is Associated with Bile Duct Injury after Human Liver Transplantation. *Journal of Hepatology*, **41**, 1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.023>
- [17] Hertl, M., Harvey, P., Swanson, P.E., West, D.D., Howard, T.K., Shenoy, S., *et al.* (1995) Evidence of Preservation Injury to Bile-Ducts by Bile-Salts in the Pig and Its Prevention by Infusions of Hydrophilic Bile-Salts. *Hepatology*, **21**, 1130-1137. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210436>
- [18] Li, D., Sun, J., Sun, H., *et al.* (1998) Bile Salt Induces Apoptosis of Hepatocytes: The Mechanism of Hepatic Function Injury during Obstructive Jaundice. *Chinese Journal of Surgery*, **36**, 624-626+117.
- [19] Vilca Melendez, H., Rela, M., Setchell, K.R., Murphy, G.M. and Heaton, N.D. (2004) Bile Acids Analysis: A Tool to Assess Graft Function in Human Liver Transplantation. *Transplant International*, **17**, 286-292.
- [20] Croome, K.P., Wall, W., Quan, D., Vangala, S., McAlister, V., Marotta, P., *et al.* (2012) Evaluation of the Updated Definition of Early Allograft Dysfunction in Donation after Brain Death and Donation after Cardiac Death Liver Allografts. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **11**, 372-376. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(12\)60194-5](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(12)60194-5)
- [21] Robertson, F., Fuller, B. and Davidson, B. (2017) An Evaluation of Ischaemic Preconditioning as a Method of Reducing Ischaemia Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 69. <https://doi.org/10.3390/jcm6070069>
- [22] Nemes, B., Gámán, G., Polak, W.G., Gelley, F., Hara, T., Ono, S., *et al.* (2016) Extended-Criteria Donors in Liver Transplantation Part II: Reviewing the Impact of Extended-Criteria Donors on the Complications and Outcomes of Liver Transplantation. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 841-859. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149062>
- [23] Li, L., Wang, H., Yang, J., Jiang, L., Yang, J., Wang, W., *et al.* (2015) Immediate Postoperative Low Platelet Counts after Living Donor Liver Transplantation Predict Early Allograft Dysfunction. *Medicine*, **94**, e1373. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001373>