

# 肝移植器官保存液的临床研究进展

王一翔<sup>1</sup>, 吴世乐<sup>2\*</sup>, 朱文君<sup>2</sup>, 王 蕾<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院普外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月15日

## 摘 要

肝移植术是治疗终末期肝脏疾病的有效手段, 而减少供体肝脏在运输过程中缺血状态下的损害是肝移植术后患者肝功能恢复的重要因素之一。随着肝移植手术技术的逐渐完善, 供体肝脏的保存方式及保存液也逐步发展, 但为了延长供肝保存的时间, 降低缺氧、缺血造成的损伤, 设计合理的器官保存液是当前临床工作中亟待解决的问题, 因此本文将介绍器官保存液的临床研究进展, 为以后肝脏器官保存液的研究提供参照。

## 关键词

器官保存液, 肝移植, 器官移植, 器官保存

# Progress in Clinical Research of Organ Preservation Fluid for Liver Transplantation

Yixiang Wang<sup>1</sup>, Shile Wu<sup>2\*</sup>, Wenjun Zhu<sup>2</sup>, Lei Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Liver transplantation is an effective treatment of end-stage liver disease, and reducing the damage of donor liver during transportation under ischemia is one of the important factors for the recovery of liver function after liver transplantation. Liver transplant technology is gradually perfect, the preservation of donor livers and preservation solution also gradually developed, but in order

\*通讯作者。

to extend the liver to save time, reduce the damage of hypoxia and ischemia, designing a reasonable organ preservation solution is a problem to be solved in current clinical practice, so this article will introduce clinical research progress of organ preservation solution. It provides reference for the study of liver preservation fluid in the future.

## Keywords

Organ Preservation Fluid, Liver Transplantation, Organ Transplantation, Organ Preservation

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

20 世纪 80 年代以来, 器官移植技术在国家政策支持下飞速发展, 我国器官移植患者的手术成功率及患者存活率得到显著提高。肝移植术是肝胆外科治疗肝功能衰竭和终末期肝脏疾病的最有效的方法。肝移植术首先需要保证器官供受体之间的组织相容性, 因此基于供体和受体之间需要经过严格的血型配型, 人类淋巴细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)配型, 淋巴细胞毒性试验, 在此基础上供体肝脏在转移及运输过程中的热、冷缺血损伤、缺血再灌注损伤均导致肝脏功能损伤, 严重时甚至可以导致术后肝功能衰竭, 为了延长供肝保存时间, 降低缺氧、缺血造成的损伤, 因此器官保存液的成份是目前肝移植研究的重点, 本文将对肝移植中器官保存液的种类、成份及优缺点进行介绍, 为临床工作中保存液的选择提供依据。

## 2. 肝移植相关技术要求及器官保存液的原理

目前肝移植术最常用的器官保存技术为单纯低温保存(cold storage, CS)。CS 利用低温器官保存液将移植器官中的血液快速置换, 使器官降温, 并将移植器官保存于理想的微环境中, 降低移植器官的代谢活动, 维持器官的渗透压、细胞活性, 因此器官保存液是影响移植器官活性的重要因素[1]。目前存在许多注册认证的器官保存液, 用于保存特定的器官。它们在成分上有所不同, 但都是为了降低细胞损伤, 以便在移植后尽快恢复供体器官的正常功能[2]。

UW 液是最初为心脏直视手术研发的肝脏停搏液[3], 随着后续临床的发展, 逐渐用于肝脏等器官的保存。在肝脏保存方面, UW 液曾一度被认为是肝脏保存的金标准, 但越来越多的文献表明有多种其他保存液在器官保存液上也展现了同样的优越性。肝移植术中冷、热缺血损伤、缺血再灌注损伤是目前面临的临床难题之一, 其中热缺血损伤较为严重, 此时血流中断, 细胞组织代谢仍在继续, 代谢底物及供氧严重不足, 组织进行无氧代谢, 代谢产物无法随血液清除, 导致乳酸、钙离子及氧自由基等代谢产物堆积, 细胞膜及亚细胞器功能受损, 最终引起细胞凋亡。器官的快速冷却会降低新陈代谢, 激活细胞内的抗氧化酶, 从而将热缺血损伤降至最低。所以研究器官保存液的电解质浓度、酸碱度、能量供给等因素, 可以使移植保存时间延长, 组织损伤减少, 使移植后功能恢复更佳。

## 3. 常见器官保存液的相关研究

### 3.1. HTK 液和 HTK-N 液

HTK 液(histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK)是近年来研究的重点, UW 液(University of

Wisconsin solution, UW)的一些局限性已被确定, 例如高钾导致的心脏骤停的风险; 液体高粘度和不溶解颗粒可导致微循环缺血, 进而产生肝组织及胆道系统缺血性并发症、制作成本高等[2] [4], 这些缺点促使一些移植中心转向 HTK 液。该溶液的名称来源于三个主要成分: 组氨酸、色氨酸和  $\alpha$ -酮戊二酸。HTK 液是一种细胞外液(钾和钠浓度分别为 9 mmol/L 和 15 mmol/L), 具有高缓冲能力(酸性-97 mmol/l, T = 5°C)。色氨酸稳定细胞膜并去除氧自由基, 而  $\alpha$ -酮戊二酸是器官保存过程中能量代谢的底物, 能为组织更快供能。该液体的最大的特点是其液体粘度低, 因此很容易进入微循环, 可用于原位灌注。尽管如此 HTK 液也有其负面报道, Jef Van den [5]等人回顾性的比较了 2000 年至 2017 年中 885 例使用组氨酸-保存的肝移植的部分统计结果, 并作出 HTK 液组与其他器官保存液组的统计分析, 发现其在住院时间、胆道狭窄的发生率和患者存活率等大致相同。HTK 液在减少器官损伤方面效果较差, 并且增加了移植后器官进一步功能障碍的可能性。但是也很多的研究表明 HTK 的效果优于其他器官保存液, Meine 等人[6]的研究中表明在肝脏保存方面 HTK 液展现出与 IGL-1 液相同的效果。在中国最近的研究中, Xi Xu [7]等人收集并分析了华西医院 2001~2018 年的所有肝移植患者数据, 得出 UW 液和 HTK 液在围手术期安全性、移植后肝脏功能恢复、术后并发症发生和总体生存率等方面是相近的, 但是价格较低。

在近年的研究中, HTK 液的成分在不断更新, 最具有代表性的是 HTK-N 液(histidine-tryptophan-ketoglutarate-N, HTK-N), 在 HTK-N 液中额外添加了甘氨酸、丙氨酸和精氨酸。添加的 N-乙酰组氨酸部分取代了组氨酸, 天冬氨酸和乳糖酸取代了氯化物, HTK-N 液中还额外添加了铁螯合剂, 通过把 HTK 液的结构改变, 减轻了器官移植中移植体冷藏造成的器官损伤和器官缺血再灌注损伤, 同时保留了 HTK 液的优点。目前已有小鼠的体外实验证实了 HTK-N 比较其他器官保存液具有优越性, 有研究表明 HTK-N 液可以减轻缺血再灌注造成大鼠肝脏的脂肪变性, 同时可以减少炎症反应及缺血再灌注损伤, 术后肝内微循环显著改善, 胆汁产量显著增加[8]。HTK-N 液显著增加了再灌注后移植物的灌注指数、功能性毛细血管密度和红细胞流动速度[9]。HTK 液和 HTK-N 液虽然有可能会造成移植体损伤, 但是其粘度低, 性价比较高, 因而在全世界广泛使用。HTK-N 液目前已有很多研究已展现其优越性, 但是仍缺少临床实验及大型动物的相关研究, 所以还是未来肝移植相关器官保存液主要的研究方向。

### 3.2. UW 液

UW 溶液是在 1988 年由威斯康星大学的 Belzer and Southard 团队开发的一种用于灌注和保存腹腔内器官的液体。UW 液的特点是低钾(125 mmol/l)、低钠(29 mmol/l), 与组织的细胞内液成份相似。高浓度的  $K^+$ 离子会抑制  $K^+$ 离子从细胞内顺浓度梯度流出, 但高浓度的  $K^+$ 存在使血管收缩的风险。另外, UW 液中含有羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES), 可以将液体保留在血管内空间, 并防止细胞外肿胀; 乳糖酸和木棉糖, 两者为膜非通透性物质, 可以减轻组织水肿; 谷胱甘肽作为还原剂可以清除氧自由基, 维持细胞膜的完整性; 腺苷是高能磷酸(adenosine triphosphate, ATP)合成的底物, 可以为器官能量代谢提供支持; 别嘌呤是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂, 在缺血中具有保护作用。UW 液具有以下特点: 1) 额外使用胶体载体羟乙基淀粉; 2) 通过代谢惰性底物维持渗透浓度; 3) 添加氧自由基清除剂[10]。因此 UW 液是目前公认为肝移植的金标准溶液[11]。

UW 液是目前器官保存液中少数临床公认的已经取得临床验证的保存液, 最新的临床研究中其成分创新主要是通过加入添加物来实现的, 较少有研究在原有的基础上做出 UW 液原始成分改动, UW 液及其改良液已经进入市场并应用于临床, 在此基础上已研发出多种已经进入市场且临床应用的改良器官保存液: Cold Storage Solution、CoStorSol、SPS-1、KPS 等。有最新研究表明添加 PrC-210 自由基清除剂的 UW 液与对照 UW 液相比可显著减少移植体损伤[12]。Mikako Gochi 等人[13]研究发现加入槲皮素和蔗糖的 UW 液可以增强其移植体的抗氧化和抗炎活性, 同时可以减少器官冷藏中造成的损伤。虽然 UW 液应

用较广，但是对 UW 液的研究已经不能作为一个前瞻性研究，看其近年研究中，还存在可提升的空间，需要国内外研究者继续努力。

### 3.3. Collins 液和 Euor-Collins 液

在 1969 年, Collins 等人发明的一种用于器官保存的冷藏溶液。该溶液最初可用于肝脏等器官的保存, 保存时间限于 6~8 小时。Euor-collins 液与 collins 液的相比优势在于去除了  $Mg^{2+}$  带来磷酸酶沉积物的影响[14]。Euor-collins 液逆转了钠和钾离子的正常细胞内/细胞外比例, 通过离子浓度变化影响  $Na^+-K^+$  ATP 酶的相关反应减少能量消耗的过程, 但高浓度的  $K^+$  离子可以使膜发生极化, 从而影响器官内血管平滑肌和内皮功能。Collins 液及 Euor-collins 液内含有的磷酸盐缓冲系统, 所以在高渗条件下易产生乳酸, 从而影响细胞内外渗透平衡导致细胞肿胀。Collins 液与 Euor-collins 液其使用方法复杂, 使用后产生的副作用较多, 所以临床上 Collins 液及 Euor-collins 液的使用正逐渐减少。

作为一种近年接近淘汰的保存液, 虽然其缺点较多, 但是根据与 Collins 液和 Euro-Collins 液有关的最新研究可知, Collins 液与 UW 液对术后肝功能影响相似, 而且 Collins 液比 UW 液或者其他相同类型的器官保存液的价格更低, 更适用于贫困人群, 可作为 UW 液更经济的替代品[15]。因为近年对其研究较少, 是否能改进成为一种价格低廉且效果较好的保存液也未可知, 是国内外最新的研究方向。

### 3.4. Celsior 液

由 Menasche 团队研制成功的 Celsior 液作为一种新的器官保存液已经被引入临床实践。Celsior 液首先被应用于保存胸腔内器官, 并在临床实践中展现出了良好的效果。随后在研究中发现其在保存腹部的器官, 近年以来在肝脏保存方面也展现出了良好的临床效果。Celsior 液的溶液成分是基于 UW 液产生的, 但与其有不同之处。UW 液是细胞内液型器官保存液, 它的  $Na^+$  离子含量低,  $K^+$  含量高。相比 UW 液, Celsior 液是一种细胞外高钠、低钾、低粘度的溶液。Celsior 液通过减少  $Ca^{2+}$  离子进入细胞外液和降低高能磷酸盐的损失, 以此来减少细胞水肿、氧自由基损伤和钙超载。溶液中含有的乳糖酸盐和甘露醇可以最大限度地减少细胞水肿。另外, 液体中的更稳定的抗氧化物质——还原型谷胱甘肽和甘露醇可以进一步防止氧衍生自由基的氧化损伤。来自于组氨酸产生的缓冲对能够防止酸碱平衡失调, 也同样可以减少氧自由基的损伤[16]。Celsior 液使用谷氨酸作为高能磷酸的前体, 可以及时为肝细胞提供能量。原位灌注腹腔内器官时, 在重力作用下的 Celsior 液因其较低的粘度比 UW 液有更快的灌注速度。与 UW 液相比, Celsior 液有两点优势: 1) Celsior 液的有效期为 24 个月, 而 UW 液为 12 个月; 2) Celsior 液可供器官保存中直接使用; 而 UW 液需要额外的加入药物才能使用。在器官缺血的时间内, Celsior 液与其他器官保存液在缺血再灌注期保护肝脏的安全性大致相同, Celsior 液在移植术后 1、3、5 年的术后生存率与其他保存液并无显著差别[17]。目前临床上已经证实了 Celsior 液在器官移植的安全性和有效性, 从移植物利用率及部分临床数据上来看, Celsior 液优于其他各种器官保存液[18]。Celsior 液的主要研究方向集中在心脏移植方面, 近年来有关肝移植的相关报导较少, 有关于在肝移植上 Celsior 液能否取代 UW 液, 还需更多临床实践与临床实验来进一步研究。

### 3.5. ET-Kyoto 液

ET-Kyoto 液最初研发于保存肺部器官, 但同时被证明肝脏保存的有效性。ET-Kyoto 液是一种细胞外液( $Na^+$ 浓度为 107 mmol/l,  $K^+$ 浓度为 42 mmol/l, 渗透压为 366 mOsm/l), 其中由日本自主研发的海藻糖是保存液中最主要且具有保护细胞作用的成分[19]。ET-Kyoto 液中的羟乙基淀粉可有效的抑制细胞肿胀, 磷酸盐缓冲液可防止代谢性酸中毒。Db-cAMP (Dibutyryl-cAMP, Db-cAMP) 和硝化甘油可保护血管内皮,

NAC (n-乙酰半胱氨酸/抗氧化剂)可作为自由基清除剂。日本相关研究团队表明 ET-Kyoto 液在储存肝脏方面与 UW 液相似[20]。在日本近年的动物实验中, ET-Kyoto 液在防止移植器官的细胞水肿、抗氧化作用等表现良好[19], 目前主要在日本等及部分欧美国家使用。

### 3.6. IGL-1 液与 IGL-2 液

IGL-1 液是由法国里昂中心基于 UW 液而研发的。目前最新的 LGL-1 液中羟乙基淀粉(HES)已被 35 kDa 的聚乙二醇所替代[21], 主要是用于稳定细胞膜的脂质层。在最新的研究中 IGL-1 液的粘度低于 UW 液, 但是高于非粘性的 HTK 液, 因此 IGL-1 液足以保证其在器官供体手术中作为器官的灌注液。含有 PEG 的 IGL-1 液灌注移植器官后, CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>炎性 T 细胞的产生明显减少, 减轻了炎症反应[22], 减少过氧化作用引起的肝细胞损伤。在实验和临床研究已经证实, IGL-1 液在肝脏移植中的疗效可能优于 UW 液。在 Zaouali MA [23]等人建立的肝脏移植模型中, 与 UW 液相比, 用于 IGL-1 液的肝脏的相关生化指标、相关组织活性及缺血再灌注后微循环得到了改善。通过对比研究发现, 费用相等时 IGL-1 液的消耗量(4 升)低于 HTK 液(6~10 升) [6], IGL-1 液比 HTK 液更具成本效益。

IGL-2 液是一种全新的、还未应用于临床的器官保存液, 但已有相关的前瞻性研究, 同时也是 LGL-1 液的改进型。IGL-2 液在肝移植中液维持了 ATP 的产生, 降低了琥珀酸水平, 增加了 OXPHOS 复合物 I、OXPHOS 复合物 II、UCP2 和 PINK-1 等相关基因的表达, 因此保持了线粒体的完整性, 从而增强能量代谢, 可为组织更快供能。IGL-2 液还通过增加 Nrf2 和 HO-1 等基因的表达和 GSH 水平来减少氧化应激的发生, 以此来避免肝细胞损伤[24]。有研究表明与 UW 液和 HTK 液相比, IGL-2 液保护了线粒体的功能和完整性。一定程度上阻止了能量代谢产物的积累, 在低温静态保存过程中, 可作为一种抗氧化和抗能量代谢损伤的器官保存液[25]。

## 4. 气体, 激素等器官保存液添加物

向器官保存液中添加保存液添加物, 不仅可以改良保存液的保存效果, 还可以保护肝细胞功能, 减少缺血再灌注造成的损伤。由于对于器官保存液成分研究的相对饱和, 最新的国内外研究现已集中于气体及激素添加物, 成为国内外近年重点研究对象。

### 4.1. 氢气

氢气近年来也成为了器官保存液的添加物, 氢气与活性氧自由基结合生成中性物质, 以此达到清除氧自由基和抗氧化的目的。有研究表明添加氢气的 ET-Kyoto 液与未添加氢气的对照组相比, 具有较少的凋亡细胞, 同时减少了组织损伤[26]。Uto K, Sakamoto S 等人[27]在研究中证明, 移植植物组织内的氢浓度随着储存时间而增加, 存在饱和现象, 气体浓度在 1 小时后达到稳定水平。与对照组相比, 在添加氢气的 UW 溶液中保存的移植植物, 肝酶显著降低, 肝细胞凋亡更少, 显著降低炎症相关细胞因子的表达。近年的相关研究均证实氢气是可以添加到器官保存液中的, 可以有效防止器官损伤的一种器官保存液添加物, 目前大多数研究仅停留于动物实验, 还需更多的临床研究证实其临床实用性。

### 4.2. 氧气

氧气作为添加剂近年来已经被应用于动物实验阶段, 在 Martins 等人的[28]的研究中证实, 肝移植实验中添加的氧气可以维持 ATP 代谢水平, 从而降低缺血组织损伤。基于低氧组的保存液增加了对热缺血损伤的耐受性, 并可能降低缺血性胆道相关病的发生率。器官移植植物可以在预充氧气的溶液中冷藏保存, 提高器官存活率, 使用全氟化碳作为氧载体建立大鼠肝移植模型, 证明了添加氧气的保存液可以更好地保存移植植物。氧气是目前最经济且最容易应用于临床的器官添加物, 因此具有极大的临床意义, 也是近

年研究的重点。

### 4.3. 促红细胞生成素

促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)作为一种糖蛋白肽类激素逐渐被应用在器官保存液中。有实验表明,较无添加 HTK 液,添加 0.084 剂量 rhEPO 的 HTK 液明显改善小鼠肝脏内皮细胞和血管内膜的功能,溶液中的 rhEPO 还降低了 UCP2 的表达和 ERK 的磷酸化[29],但其临床使用效果还有待继续实践。

### 4.4. 褪黑激素

褪黑激素是一种由松果体分泌的激素,褪黑激素不仅具有抗炎、减少移植排斥反应等作用等,而且还可以直接或者间接作为自由基清除剂[30]。临床上已经证明其有效性,在欧美国家根据临床需求已经被添加到 Celsior 液、UW 液、IGL-1 液等器官保存液的成分中。

### 4.5. 胰岛素

胰岛素被用于部分国家生产的 UW 液中,因胰岛素可将无氧糖酵解的底物和缺血时的主要能量来源转运到细胞内,对减轻炎症反应及免疫损伤具有更有效和持久的作用[31]目前越来越多的国家及地区对已经把胰岛素成分加入器官保存液中,临床上应用极广。

## 5. 器官保存液中菌群及海拔因素的影响

### 5.1. 菌群的影响

器官保存液中的菌群也显著影响着肝细胞的活性及肝移植患者的生存率,有最新的文献表明肝移植术后真菌感染率可达 0.86%,及术后 1 年内感染死亡率可达 10%以上[32]。革兰阳性菌及革兰阴性菌也可能导致严重的感染,有研究显示,器官保存液中各种菌群,如革兰阳性菌致病菌及革兰阴性菌的感染率较低,但是致死率可高达 35% [33],尽管临床上通常会术前及术后使用抗生素预防感染,在保存液中的添加抗生素及抗真菌药物或使用其他有效抑制各种菌群的方法是目前最主要方式,如何在器官保存液中加入药物且不影响器官保存液原有功能的研究是具有前瞻性的。

### 5.2. 海拔的影响

目前我国青海西藏等高海拔地区的器官移植,主要由内地相对低海拔地区运输,随着海拔的升高,在器官保存液运输肝脏的过程中,可能会发生移植物缺血再灌注损伤,出现肝酶、电解质等一系列的变化,从而进一步会使肝细胞发生损害,目前海拔对于供体肝组织保存时间、细胞活性及肝脏功能的影响尚无报道,因此研究不同海拔下、不同器官保存液、在不同时间点下对供肝细胞活性及肝脏功能的影响具有重要的意义,也是本人所在的吴世乐教授团队研究的重点,本文通过讨论不同保存液及其最新研究进展,也同时为团队研究提供参考。

## 6. 结语

虽然器官供体数量逐年增加,但器官供体需求量增长远大于器官供体增加的数量,为了提高肝移植术后患者的生存率及移植物成活率。不仅是老年供体,边缘化供体也被用于临床,肝移植保存液逐渐成为了一门具有极大发展空间的医学技术,作者认为其中诸多重点和难点,比如,离子浓度的配比,渗透压的高低,保存期间能量的调节,是否加入器官保存液添加物,器官保存液中菌群的控制等。虽然目前注册上市的器官保存液各有优缺点,但尚没有一种最优的用于肝脏的保存液。随着生物技术和制药技术的不断发展与创新,我们将有望开发一种用于肝脏移植植物保存的最佳液体。

## 参考文献

- [1] Ali, F., Dua, A. and Cronin, D.C. (2015) Changing Paradigms in Organ Preservation and Resuscitation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, **20**, 152-158. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000180>
- [2] Ostróžka-Ciešlik, A., Dolińska, B. and Ryszka, F. (2018) Tips for Optimizing Organ Preservation Solutions. *Acta Biochimica Polonica*, **65**, 9-15. [https://doi.org/10.18388/abp.2017\\_2312](https://doi.org/10.18388/abp.2017_2312)
- [3] Reynolds, A.C., Asopa, S., Modi, A. and King, N. (2021) HTK versus Multidosecardioplegias for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, **36**, 1334-1343. <https://doi.org/10.1111/jocs.15397>
- [4] Mohr, A., Brockmann, J.G. and Becker, F. (2020) HTK-N: Modified Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution-A Promising New Tool in Solid Organ Preservation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6468. <https://doi.org/10.3390/ijms21186468>
- [5] Van Den Eynde, J., Achtergale, J., Fieuw, S., Jochmans, I., Sainz-Barriga, M., Monbaliu, D., Pirenne, J. and Gilbo, N. (2021) The Effect of Organ Preservation Solutions on Short-Term Outcomes after Liver Transplantation: A Single-Center Retrospective Study. *Transplant International*, **34**, 327-338. <https://doi.org/10.1111/tri.13799>
- [6] Meine, M.H., Leipnitz, I., Zanotelli, M.L., Schlindwein, E.S., Kiss, G., Martini, J., De Medeiros Fleck AJr, Mucenic, M., De Mello Brandão, A., Marroni, C.A. and CracoCantisani, G.P. (2015) Comparison between IGL-1 and HTK Preservation Solutions in Deceased Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **47**, 888-893. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.03.033>
- [7] Xu, X., Zhu, Y.F., Lv, T., Zheng, J.L., Li, Y.K., Zhang, B.H., Jiang, L. and Yang, J.Y. (2020) Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution versus University of Wisconsin Solution in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Matching Analysis from Mainland China. *Medicine*, **99**, e23584. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023584>
- [8] Liu, Q., Bruns, H., Schultze, D., Xue, Y., Zorn, M., Flechtenmacher, C., Straub, B.K., Rauen, U. and Schemmer, P. (2012) HTK-N, a Modified HTK Solution, Decreases Preservation Injury in a Model of Microsteatotic Rat Liver Transplantation. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **397**, 1323-1331. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1022-9>
- [9] Lautenschläger, I., Pless-Petig, G., Middel, P., De Groot, H., Rauen, U. and Stojanovic, T. (2018) Cold Storage Injury to Rat Small-Bowel Transplants—Beneficial Effect of a Modified HTK Solution. *Transplantation*, **102**, 1666-1673. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002318>
- [10] Nishime, K., Miyagi-Shiohira, C., Kuwae, K., Tamaki, Y., Yonaha, T., Sakai-Yonaha, M., Saitoh, I., Watanabe, M. and Noguchi, H. (2021) Preservation of Pancreas in the University of Wisconsin Solution Supplemented with AP39 Reduces Reactive Oxygen Species Production and Improves Islet Graft Function. *American Journal of Transplantation*, **21**, 2698-2708. <https://doi.org/10.1111/ajt.16401>
- [11] Stewart, Z.A. (2015) UW Solution: Still the “Gold Standard” for Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **15**, 295-296. <https://doi.org/10.1111/ajt.13062>
- [12] Verhoven, B.M., Karim, A.S., Bath, N.M., SarabiaFahl, C.J., Wilson, N.A., Redfield 3rd, R.R. and Fahl, W.E. (2020) Significant Improvement in Rat Kidney Cold Storage Using UW Organ Preservation Solution Supplemented with the Immediate-Acting PrC-210 Free Radical Scavenger. *Transplantation Direct*, **6**, e578. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001032>
- [13] Gochi, M., Kato, F., Toriumi, A., Kawagoe, T., Yotsuya, S., Ishii, D., Otani, M., Nishikawa, Y., Furukawa, H. and Matsuno, N. (2020) A Novel Preservation Solution Containing Quercetin and Sucrose for Porcine Kidney Transplantation. *Transplant Direct*, **6**, e624. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001077>
- [14] Petrowsky, H. and Clavien, P.A. (2015) Chapter 44 - Principles of Liver Preservation. In: Saunders, W.B., Ed., *Transplantation of the Liver*, 3rd Edition, Elsevier Inc., Amsterdam, 582-599. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0268-8.00044-0>
- [15] Sutherasan, M., Uthathammarat, T., Taesombat, W., Nonthasoot, B., Nivatvong, S., Worasitha, A., Wongisaret, K., Kanthawong, W. and Sirichindakul, B. (2020) Combination of Euro-Collins and University of Wisconsin Solution: An Effective and Economic Substitute for Organ Procurement. *Transplantation Proceedings*, **52**, 50-53. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.069>
- [16] Rao, F., Yang, J., Gong, C., Huang, R., Wang, Q. and Shen, J. (2018) Systematic Review of Preservation Solutions for Allografts for Liver Transplantation Based on a Network Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **54**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.024>
- [17] Savier, E., Brustia, R., Golmard, J.L. and Scatton, O. (2020) Collaborators. Influence of 4 Preservation Solutions on ICU Stay, Graft and Patient Survival Following Liver Transplantation. *Journal of Visceral Surgery*, **157**, 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2019.09.001>

- [18] Pueyo-Pérez, E.M., Cepeda, C., Sánchez, B., Villegas, T., Briceño, J., Álamo, J.M., Artacho, G.S., Marín, L.M., Bernal, C. and Bravo, M.Á.G. (2022) Liver Transplantation: Analysis of Preservation Solutions in the Andalusian Registry. *Transplantation Proceedings*, **54**, 15-17. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.10.010>
- [19] Yoshida, T., Alam, M.E., Hanafusa, K., Tsujimoto, Y., Tsukamoto, M., Kanegi, R., Inaba, T., Sugiura, K. and Hatoya, S. (2022) Effects of the Preservation Medium and Storage Duration of Domestic Cat Ovaries on the Maturational and Developmental Competence of Oocytes *in Vitro*. *Journal of Reproduction and Development*, **68**, 160-164. <https://doi.org/10.1262/jrd.2021-084>
- [20] Zhao, X., Koshiba, T., Nakamura, T., Tsuruyama, T., Li, Y., Bando, T., Wada, H. and Tanaka, K. (2008) ET-Kyoto Solution Plus Dibutylryl Cyclic Adenosine Monophosphate Is Superior to University of Wisconsin Solution in Rat Liver Preservation. *Cell Transplantation*, **17**, 99-109. <https://doi.org/10.3727/000000008783906928>
- [21] Panisello-Roselló, A., Verde, E., Lopez, A., Flores, M., Folch-Puy, E., Rolo, A., Palmeira, C., Hotter, G., Carbonell, T., Adam, R. and Roselló-Catafau, J. (2018) Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 348. <https://doi.org/10.3390/ijms19020348>
- [22] Habran, M., De Beule, J. and Jochmans, I. (2020) IGL-1 Preservation Solution in Kidney and Pancreas Transplantation: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **15**, e0231019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231019>
- [23] Zaouali, M.A., Ben Abdennebi, H., Padriassa-Altés, S., Alfany-Fernandez, I., Rimola, A. and Roselló-Catafau, J. (2011) How Institut Georges Lopez Preservation Solution Protects Nonsteatotic and Steatotic Livers against Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation Proceedings*, **43**, 77-79. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.026>
- [24] Bardallo, R.G., Company-Marin, I., Folch-Puy, E., Roselló-Catafau, J., Panisello-Rosello, A. and Carbonell, T. (2022) PEG35 and Glutathione Improve Mitochondrial Function and Reduce Oxidative Stress in Cold Fatty Liver Graft Preservation. *Antioxidants*, **11**, Article No. 158. <https://doi.org/10.3390/antiox11010158>
- [25] Bardallo, R.G., Da Silva, R.T., Carbonell, T., Palmeira, C., Folch-Puy, E., Roselló-Catafau, J., Adam, R. and Panisello-Rosello, A. (2022) Liver Graft Hypothermic Static and Oxygenated Perfusion (HOPE) Strategies: A Mitochondrial Crossroads. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5742. <https://doi.org/10.3390/ijms23105742>
- [26] Kayawake, H., Chen-Yoshikawa, T.F., Saito, M., Yamagishi, H., Yoshizawa, A., Hirano, S.I., Kurokawa, R., Date, H. (2021) Protective Effects of a Hydrogen-Rich Preservation Solution in a Canine Lung Transplantation Model. *The Annals of Thoracic Surgery*, **111**, 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.076>
- [27] Uto, K., Sakamoto, S., Que, W., Shimata, K., Hashimoto, S., Sakisaka, M., Narita, Y., Yoshii, D., Zhong, L., Komohara, Y., Li, X.K., Inomata, Y. and Hibi, T. (2019) Hydrogen-Rich Solution Attenuates Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Liver Transplantation. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0939-7>
- [28] Martins, P.N., Berendsen, T.A., Yeh, H., Bruinsma, B.G., Izamis, M.L., Op Den Dries, S., Gillooly, A.R., Porte, R., Yarmush, M.L., Uygun, K. and Markmann, J.F. (2019) Oxygenated UW Solution Decreases ATP Decay and Improves Survival after Transplantation of DCD Liver Grafts. *Transplantation*, **103**, 363-370. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002530>
- [29] Kumarasinghe, G., Gao, L., Hicks, M., Villanueva, J., Doyle, A., Rao, P., RuQiu, M., Jabbour, A., Iyer, A., Chew, H.C., Hayward, C.S., Macdonald, P. (2016) Improved Heart Function from Older Donors Using Pharmacologic Conditioning Strategies. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **35**, 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.020>
- [30] Ostróżka-Cieślík, A. and Dolińska, B. (2019) Pharmacological Benefits and Risk of Using Hormones in Organ Perfusion and Preservation Solutions in the Aspect of Minimizing Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury During Storage. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6467134. <https://doi.org/10.1155/2019/6467134>
- [31] Saruç, M., Karaarslan, M., Rasa, K., Saygili, O., Ince, U., Baysal, C., Pour, P.M., Cakmakçi, M. and Tözün, N. (2009) Pancreatic Cancer and Glucose Metabolism. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **20**, 257-260. <https://doi.org/10.4318/tjg.2009.0022>
- [32] Stern, S., Bezinover, D., Rath, P.M., Paul, A. and Saner, F.H. (2022) Candida Contamination in Kidney and Liver Organ Preservation Solution: Does It Matter? *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm10092022>
- [33] Meier, R.P.H., Andrey, D.O., Sun, P., Niclauss, N., Bédard, B., Demuylder-Mischler, S., Borot, S., Benhamou, P.Y., Wojtuszczyzn, A., Buron, F., Pernin, N., Muller, Y.D., Bosco, D., Van Delden, C. and Berney, T. (2018) Pancreas Preservation Fluid Microbial Contamination Is Associated with Poor Islet Isolation Outcomes—A Multi-Centre Cohort Study. *Transplant International*, **31**, 917-929. <https://doi.org/10.1111/tri.13159>