

常规超声联合瞬时弹性成像预测肝移植患者早期同种异体移植物功能障碍的临床价值

杨子祯 王艺颖 吴晓冬 蔡金贞 王建红

摘要 **目的** 探讨常规超声联合瞬时弹性成像预测肝移植患者早期同种异体移植物功能障碍(EAD)的临床价值。**方法** 回顾性分析我院 37 例脑死亡器官捐献(DBD)供者肝脏(以下简称供肝)影像学资料,所有供肝移植前均行常规超声及瞬时弹性成像检查获取超声分级、受控衰减参数(CAP)、肝脏硬度值(LS),根据相应受者术后 1 周内是否发生 EAD 将其分为 EAD 组 17 例和非 EAD 组 20 例,比较两组供肝超声分级、CAP 及 LS 的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析供肝超声分级、CAP、LS 单独及联合预测肝移植患者 EAD 的诊断效能。**结果** EAD 组供肝 CAP、LS 及超声分级均高于非 EAD 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,供肝 CAP、LS、超声分级截断值分别为 206 dB/m、5.5 kPa、3.5 级时,预测肝移植患者 EAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.854、0.729、0.762,供肝超声分级联合 CAP、LS 预测肝移植患者 EAD 的 AUC 最高,为 0.888,与供肝超声分级、LS 的 AUC 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);其余两两比较差异均无统计学意义。**结论** 常规超声联合瞬时弹性成像在预测肝移植患者 EAD 中有一定的临床价值。

关键词 超声检查;瞬时弹性成像;超声分级;肝移植;早期同种异体移植物功能障碍
[中图分类号]R445.1;R657.3 [文献标识码]A

Clinical value of conventional ultrasound combined with transient elastography in the prediction of early allograft dysfunction in patients after liver transplantation

YANG Zizhen, WANG Yiying, WU Xiaodong, CAI Jinzhen, WANG Jianhong
Organ Transplantation Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong 266100, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical value of conventional ultrasound combined with transient elastography in the prediction of early allograft dysfunction (EAD) in patients after liver transplantation. **Methods** The imaging data of 37 cases of donor liver from donation after brain death (DBD) in our hospital were analyzed retrospectively. The donor liver underwent conventional ultrasound and transient elastography before liver transplantation to obtain ultrasound grading, controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness (LS). According to the occurrence of allograft dysfunction (EAD) within 1 week after surgery, the recipients were divided into EAD group (17 cases) and non-EAD group (20 cases). The differences in ultrasound grading, CAP, and LS of donor liver between the two groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic accuracy of ultrasound grading, CAP, and LS alone or in combination in predicting EAD in patients after liver transplantation. **Results** The CAP, LS and ultrasound grading of donor liver in the EAD group were significantly higher than those in the non-EAD group (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that when the cut-off values of CAP, LS and ultrasound grading of donor liver were 206 dB/m, 5.5 kPa and 3.5 grading, the area under the curve (AUC) of EAD in patients after liver transplantation were 0.854, 0.729 and 0.762, respectively. The AUC of ultrasound grading combined with CAP and LS was the highest (0.888), which was significantly different from that of ultrasound

基金项目:青岛大学附属医院青年科研基金项目(QYFY-2021-36)

作者单位:266100 山东省青岛市,青岛大学附属医院器官移植中心(杨子祯、吴晓冬、蔡金贞、王建红);青岛市妇女儿童医院妇产超声科(王艺颖)

通讯作者:王建红, Email: ningtai@sina.cn

grading and LS of donor liver (both $P < 0.05$). However, there were no significant differences in rest pairwise comparisons.

Conclusion The combination of conventional ultrasound and transient elastography has a certain clinical value in the prediction of EAD after liver transplantation.

KEY WORDS Ultrasonography; Transient elastography; Ultrasound grading; Liver transplantation; Early allograft dysfunction

肝移植是挽救终末期肝病患者的有效手段,目前我国以脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)为主,DBD的供者肝脏(以下简称供肝)质量是确保移植手术成功的关键^[1]。瞬时弹性成像通过瞬时剪切波原理定量评估肝脏纤维化程度及脂肪变程度,即肝脏硬度值(liver stiffness, LS)及受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)^[2-3]。早期同种异体移植物功能障碍(early allograft dysfunction, EAD)是一种反映术后1周内移植物整体功能的临床综合征,早期评估其发生对提高移植物成活率有较高的临床价值。本研究通过分析DBD供肝常规超声联合瞬时弹性成像预测肝移植患者EAD的诊断效能,旨在为DBD供肝质量的评估提供影像学依据。

资料与方法

一、研究对象

1. 供者资料:选取2017年9月至2018年8月我院器官获取组织中心37例DBD供者,均于我院完成器官获取手术,其中男33例,女4例,年龄22~65岁,平均(48.46±12.39)岁。死因:脑外伤18例,脑出血15例,缺血缺氧性脑病2例,脑梗死1例,脑肿瘤1例。脑死亡判定严格依据《脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版)》^[4]执行,捐赠器官前均征得捐赠者直系家属的同意并签署同意书,本研究经我院医学伦理委员会批准(QYFYWZLL 21714)。

2. 对应肝移植受者(以下简称受者)资料:男33例,女4例,年龄25~69岁,平均(53.59±9.87)岁。原发病:肝癌23例,乙型肝炎肝硬化7例,酒精性肝硬化3例,胆汁性肝硬化2例,药物性肝损害1例,二次肝移植1例。所有受者均于我院完成肝移植手术,术式包括经典原位式33例,背驮式2例,劈离式2例(肝右三叶于我院行肝移植手术,左外叶由外院接收)。

二、仪器与方法

1. 供者术前常规超声检查及分级:使用Philips iU Elite彩色多普勒超声诊断仪,C5-1凸阵探头,频率1~5 MHz。常规超声检查供肝大小、形态、表面轮廓及边缘、肝实质、肝内脉管系统、脾大小等,参考文献^[5]对上述指标综合评估并进行超声分级,具体为:0级,评

估不完全,需进一步行影像学检查(CT或MRI),以排除其他潜在的危险因素,如外伤、肝脏局灶性病变;1级,肝脏表面光滑,实质均匀,边缘锐利,肝内血管走行清晰,不伴脾肿大;2级,肝表面光滑,实质回声均匀或稍粗,边缘锐利,肝内血管走行清晰,不伴脾肿大;3级,肝表面轻度不规则,实质回声均匀、略粗,边缘稍钝,肝内血管显示轻微模糊,不伴脾肿大;4级,肝表面中度不规则,实质回声增粗、欠均匀,边缘钝,肝内血管显示模糊,伴或不伴脾肿大;5级,肝表面中度不规则,实质回声增粗、不均匀,边缘呈波浪状或锯齿状,肝内血管走行迂曲,伴或不伴脾肿大。1~3级提示供肝质量良好,适用于肝移植;4级考虑边缘性供肝,建议结合术前活检或获取术中所见由外科医师进一步评估;5级提示供肝不可修复,建议弃用。以上操作均由同一具有5年工作经验的中级职称超声医师在不知晓供者任何临床检查结果的情况下完成。

2. 瞬时弹性成像检测:使用法国Echosens FibroScan仪,探头型号m+,常规获取供肝LS和CAP。数据纳入标准:有效测量率≥60%,LS测值四分位数间距/中位数≤30%。所有参数均重复测量12次取平均值。以上操作均由同一熟练使用FibroScan的超声医师在不知晓供者任何临床信息及检查结果的情况下完成。

3. 实验室检查:所有供者均于术前常规超声检查前或检查后1周内进行相关实验室检查,以排除肝功能障碍、肝脏纤维化或其他感染。受者肝移植术前均行实验室检查获取谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、肌酐和国际标准化比率(INR),以计算终末期肝病(MELD)评分,术后1周内每天进行腹部超声和相关实验室检查以筛查EAD。EAD的诊断标准^[5]:术后第7天TBIL≥10 mg/dl或INR≥1.6;术后7 d内ALT或AST>2000 U/L,符合以上任意一项即可诊断。根据术后早期肝功能检查结果,将受者分为EAD组17例和非EAD组20例。

三、统计学处理

应用MedCalc 19.0.4统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(IQR)$ 表示,两组比较采用秩和检验。计数资料以例或率表示,两组比较采用

Fisher确切概率法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析供肝CAP、LS、超声分级单独及联合预测肝移植患者EAD的诊断效能;曲线下面积(AUC)比较采用Delong检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组受者及供者一般资料比较

两组受者年龄、性别、MELD评分、TBIL及供者年龄比较差异均无统计学意义。见表1。

二、两组供肝超声分级、瞬时弹性成像参数比较

EAD组1~3级供肝4例(23.5%),4级供肝11例(64.7%),5级供肝2例(11.8%);非EAD组1~3级供肝14例(70.0%),4级供肝6例(30.0%);EAD组供肝超声分级高于非EAD组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EAD组供肝CAP、LS均高于非EAD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2和图1,2。

表1 两组受者及供者一般资料比较

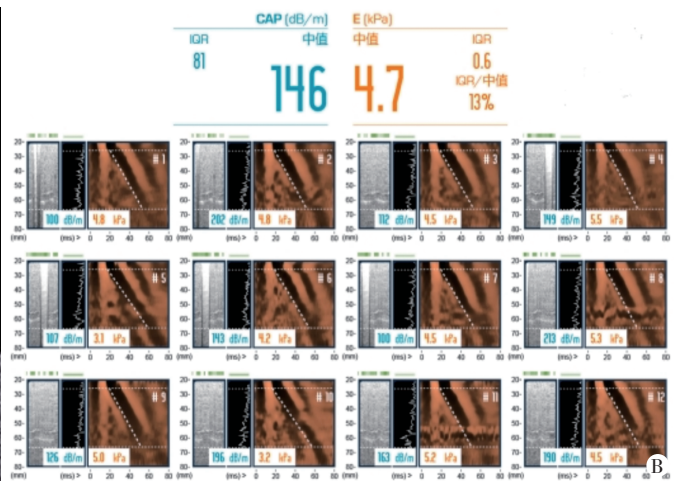
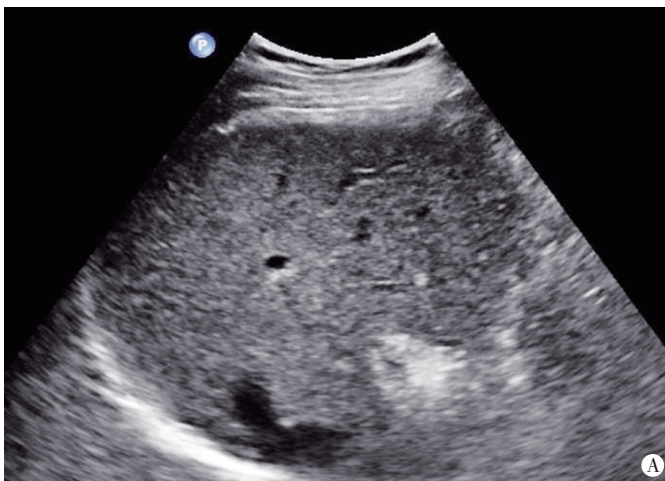
组别	受者				供者年龄(岁)
	男女(例)	年龄(岁)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	MELD评分(分)	
EAD组(17)	15/2	52.4 \pm 11.6	28.8(268.5)	12.0(17.0)	48.7 \pm 13.3
非EAD组(20)	18/2	54.6 \pm 8.3	37.5(121.0)	10.0(3.8)	48.3 \pm 11.9
<i>t</i> /Z值	-	0.666	-0.518	-0.915	-0.110
<i>P</i> 值	0.633	0.510	0.604	0.360	0.913

-示采用Fisher确切概率法。TBIL:总胆红素;MELD评分:终末期肝病评分

表2 两组供肝超声分级、瞬时弹性成像参数比较

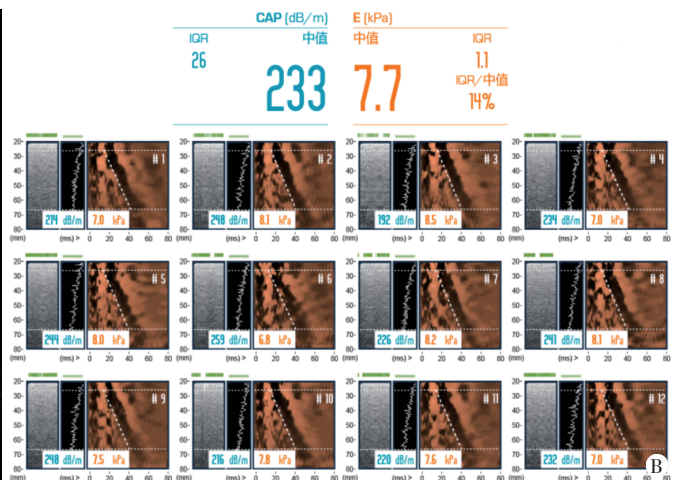
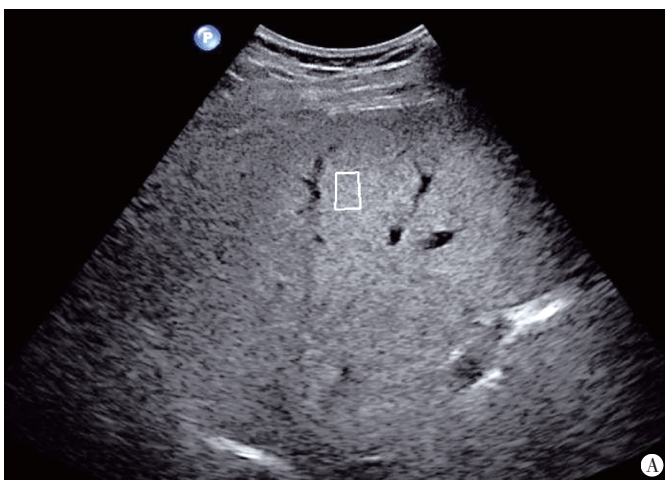
组别	超声分级(例)			CAP(dB/m)	LS(kPa)
	1~3级	4级	5级		
EAD组(17)	4	11	2	216.47 \pm 25.55	6.57 \pm 1.57
非EAD组(20)	14	6	0	175.05 \pm 32.69	5.60 \pm 1.24
<i>t</i> 值	-			-4.236	-2.103
<i>P</i> 值	0.003			<0.001	0.043

-示采用Fisher确切概率法。CAP:受控衰减参数;LS:肝脏硬度值



A:常规超声图,超声分级3级;B:瞬时弹性成像图,CAP 146 dB/m,LS 4.7 kPa

图1 非EAD组一患者(男,48岁)供肝常规超声及瞬时弹性成像图



A:常规超声图,超声分级4级;B:瞬时弹性成像图,CAP 233 dB/m,LS 7.7 kPa

图2 EAD组一患者(男,50岁)供肝常规超声及瞬时弹性成像图

三、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, 供肝 CAP、LS、超声分级截断值分别为 206 dB/m、5.5 kPa、3.5 级时, 预测肝移植患者 EAD 的 AUC 分别为 0.854、0.729、0.762; 供肝超声分级联合 CAP、LS 预测肝移植患者 EAD 的 AUC 最高, 为 0.888, 与供肝超声分级、LS 的 AUC 比较差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 其余两两比较差异均无统计学意义。见图 3 和表 3。

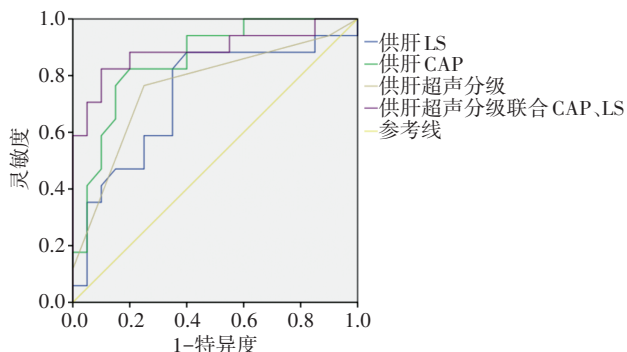


图3 供肝 CAP、LS、超声分级单独及联合预测肝移植患者 EAD 的 ROC 曲线图

表3 供肝 CAP、LS 及超声分级单独及联合预测肝移植患者 EAD 的 ROC 曲线分析

方法	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC 及其 95% 可信区间	P 值	约登指数
供肝 CAP	206 dB/m	82.4	80.0	0.854(0.700-0.948)	<0.001	0.62
供肝 LS	5.5 kPa	88.2	60.0	0.729(0.558-0.862)	<0.001	0.48
供肝超声分级	3.5 级	76.5	75.0	0.762(0.571-0.871)	0.002	0.46
供肝超声分级联合 CAP、LS	0.711	82.4	90.0	0.888(0.740-0.971)	<0.001	0.75

AUC: 曲线下面积

讨 论

根据我国人体器官捐献条例规定, 供肝的主要来源是 DBD 者, 主要包括心血管并发症、中枢神经系统疾患、外伤等意外事故所导致的脑死亡。脑死亡导致血流动力学紊乱, 门静脉和肝脏微循环灌注减少, 对缺血再灌注的耐受性受损, 而供肝脂肪变性, 增加移植时对缺血再灌注的易感性^[6]。因此, 脂肪变性的精确定量评估对移植物的早期干预和选择仍然是非常必要的。本研究应用瞬时弹性成像定量评估 DBD 供肝脂肪变性及硬度, 通过分析常规超声分级联合瞬时弹性成像预测肝移植患者 EAD 发生的诊断效能, 旨在为临床优化肝移植质量评估提供策略。DBD 供者捐献前多合并影响供肝质量的潜在高危因素, 如感染、高钠血症等, 准确评估供肝质量对肝移植手术的成功和受者预后至关重要。EAD 的发生与供肝质量

密切相关, 其发生率为 18.3%~29.5%, 有较高的二次移植和移植物丢失率, 尤其是接受 DBD 供者的同种异体移植^[7-8]。研究^[9]证实, 除了脂肪变性和脑死亡外, 供者年龄和受者术前 MELD 评分也与 EAD 发生有关, 但本研究两组年龄和 MELD 评分比较差异均无统计学意义, 可能与本研究样本量偏小有关。

常规超声是 DBD 供肝评估的首选影像学检查方法, 凭借其实时、无创、可床旁、可重复、价格低等优势, 在我国 DBD 供者的评估中发挥着主要作用^[10]。本研究采用的超声分级基于供肝包膜边缘、供肝实质及肝内脉管系统等超声图像特征, 将移植物的影像学评估标准化, 提高常规超声检查的客观性。本研究 EAD 组供肝超声分级高于非 EAD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且供肝超声分级预测肝移植患者 EAD 的 AUC 为 0.762, 灵敏度为 76.5%, 特异度为 75.0%, 表明供肝超声分级对预测肝移植患者 EAD 有一定临床价值。但常规超声对肝脏轻微脂肪变性及纤维化的诊断灵敏度较低, 也无法对其定量评估。

瞬时弹性成像利用剪切波和回声变性原理分别测量肝脏 LS 和 CAP, 可以客观量化肝纤维化和脂肪变性, 在评估肝纤维化和脂肪变性方面具有较高的准确性, 且对较轻程度脂肪变性敏感^[11-12]。研究^[12-13]表明, LS 与 DBD 供肝纤维化程度呈显著正相关 ($r=0.73$, $P < 0.01$), 与术后移植物功能延迟恢复相关。本研究 EAD 组术前供肝 LS 高于非 EAD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与上述研究结果一致。分析原因可能为: 供肝纤维变, 于门静脉区域可见纤维性扩张和桥接, 肝细胞炎症反应和肝细胞凋亡、坏死, 从而影响移植术后早期肝功能的恢复^[12]。本研究中供肝 LS 预测肝移植患者 EAD 的 AUC 为 0.729, 表明供肝 LS 对预测肝移植患者 EAD 有一定临床价值。但在纤维化早期阶段其准确性明显降低, 加之肝脏炎症、肝脏充血、胆汁淤积等^[3, 14]因素均可导致检测结果不可靠, 需行多中心、大样本的研究进一步验证。

CAP 已被证实可用于定量评估慢性肝病患者肝脏脂肪变性^[2-3, 11]。Lupşor-Platon 等^[11]对 201 例慢性肝病患者 CAP 与病理结果进行分析发现, 肝脏脂肪变性程度是 CAP 的独立影响因素; 亦有研究^[12]表明 CAP 与 DBD 供肝脂肪变性程度呈显著正相关 ($r=0.64$, $P < 0.01$)。有脂肪沉积的肝细胞会挤压肝窦, 减少微血管水平的组织血流量, 损伤肝脏微血管系统, 而肝脏微血管灌注受损已被认为是 EAD 的关键因素^[15]。本研究 EAD 组供肝 CAP 高于非 EAD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),

供肝CAP预测肝移植患者EAD的AUC为0.854,高于供肝LS的AUC(0.729),表明供肝CAP对预测肝移植患者EAD有一定临床价值,分析其作用机制:供肝脂肪变性程度的增加,尤其是大泡性脂肪变性,可激活固有免疫应答,加重缺血再灌注损伤,同时加重肝细胞炎症反应,可促进纤维化进程,导致肝细胞变性坏死,引发EAD的发生^[15]。

本研究ROC曲线分析显示,供肝超声分级预测肝移植患者EAD的AUC为0.762,预测效能低于供肝CAP(0.854),但常规超声对供肝实质、血流的评估及在占位性病变的检出却是瞬时弹性成像无法替代的。供肝超声分级联合CAP、LS预测肝移植患者EAD的AUC最高,为0.888($P<0.001$),与供肝超声分级、LS的AUC比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明常规超声联合瞬时弹性成像可以提高预测肝移植患者EAD的诊断效能。肝脏穿刺活检病理学检查是直接反映肝脏组织学变化的金标准,但其具有侵袭性,有出血风险;若使用单一穿刺点或样本不足时,脂肪肝变性的假阴性率高达30%^[16]。瞬时弹性成像能同时定量检测肝脏脂肪变性及纤维化程度,与常规超声互为补充,对DBD供肝综合评估,提高边缘性供肝检出率,筛选出可能质量不佳的供肝,结合肝脏活检及时采取干预措施,减少EAD的发生。

综上所述,常规超声联合瞬时弹性成像在预测肝移植患者EAD中有一定的临床价值。但本研究样本量小,未对影响LS和CAP的因素进行分析和讨论,待今后扩大样本量进行多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *BioSci Trends*, 2021, 15(3): 138-141.
- [2] Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, Milkiewicz P. Controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease: the thresholds do matter [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7): 1507-1508.
- [3] Oeda S, Tanaka K, Oshima A, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and factors affecting measurements [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(11): 940.
- [4] 宿英英, 张艳, 叶红, 等. 脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版) [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(9): 637-640.
- [5] 李绚璇, 刘文怡, 王建红, 等. 剪切波弹性成像及超声分级对供肝质量评估的价值研究 [J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(4): 211-214.
- [6] Jiménez-Castro MB, Casillas-Ramírez A, Negrete-Sánchez E, et al. Adipocytokines in steatotic liver surgery/transplantation [J]. *Transplantation*, 2019, 103(1): 71-77.
- [7] Bastos-Neves D, Salvalaggio PRO, Almeida MD. Risk factors, surgical complications and graft survival in liver transplant recipients with early allograft dysfunction [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18(5): 423-429.
- [8] Mazilescu LI, Kotha S, Ghanekar A, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation with donation after circulatory death and brain death grafts: does the donor type matter? [J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(8): e727.
- [9] Nicolau-Raducu R, Cohen AJ, Bokhari A, et al. Predictive model and risk factors associated with a revised definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(11). doi: 10.1111/ctr.13097. Epub 2017 Sep 21.
- [10] 任秀昀, 唐杰. 脑死亡器官捐献肝脏影像评估的研究进展 [J]. *器官移植*, 2016, 7(3): 234-237.
- [11] Lupşor-Platon M, Feier D, Stefănescu H, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: a prospective study [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2015, 24(1): 35-42.
- [12] Liu WY, Wang JH, Guo Y, et al. Transient elastography for assessment of fibrosis and steatosis of liver grafts from brain death donors [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(2): 155-161.
- [13] Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post-liver transplant patient [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(10): e13700.
- [14] 汪惠鹏, 王学梅, 刘艳君, 等. 实时二维剪切波弹性成像测量肝脏弹性值的影响因素研究进展 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(9): 718-720.
- [15] Álvarez-Mercado AI, Gulfo J, Romero Gómez M, et al. Use of steatotic grafts in liver transplantation: current status [J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(5): 771-786.
- [16] Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2017, 37(Suppl 1): 85-89.

(收稿日期: 2023-03-09)