

实时组织弹性成像技术对肝移植患者供肝质量及术后 EAD 发生的评估价值

杨山^{1,2} 褚夫娟³ 张迪¹ 吴晓冬¹ 杨子祯¹ 王建红¹

(1 青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛 266100; 2 临沂市中医医院; 3 临沂市兰山区科技创新服务中心)

[摘要] 目的 探讨实时组织弹性成像技术(RTE)对肝移植患者供肝质量及术后早期同种异体移植植物功能障碍(EAD)发生的评估价值。方法 选择 2020 年 10 月—2022 年 1 月于我院器官移植中心接受肝移植手术的受者 58 例,根据受者术后早期肝功能恢复情况,将其分为 EAD 组和非 EAD 组。收集两组受者肝移植术前相应供肝常规超声检查及 RTE 测量结果、肝移植术前术后受者的肝功能和凝血功能结果、术前 MELD 评分等指标,并进行比较。对比较有差异的指标进行 logistic 回归分析,并绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析相关因素的判断效能。结果 EAD 组受者的供肝肝纤维化指数(LF Index)、术前 MELD 评分显著性高于非 EAD 组($t=4.822, 2.902, P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,供者肝脏 LF Index >1.645 是受者肝移植术后 EAD 发生的危险因素;ROC 曲线显示,供肝 LF Index 预测受者术后 EAD 发生的 AUC 为 0.840,灵敏度为 82.4%,特异度为 73.2%,截断值为 1.645。结论 供肝肝移植术前 LF Index 高是受者肝移植术后发生 EAD 的危险因素,术前通过 RTE 测量供肝 LF Index 对供肝质量的评估及受者 EAD 发生的预测具有一定价值。

[关键词] 肝移植;弹性成像技术;肝硬化;移植植物功能延迟恢复;Logistic 模型;危险因素;敏感性与特异性

[中图分类号] R445.1 **[文献标志码]** A

Value of real-time tissue elastography in evaluating donor liver quality and postoperative early allograft dysfunction in liver transplantation patients

YANG Shan, CHU Fujuan, ZHANG Di, WU Xiaodong, YANG Zizhen, WANG Jianhong (Department of Organ Transplantation Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of real-time tissue elastography (RTE) in evaluating donor liver quality and postoperative early allograft dysfunction (EAD) in liver transplantation patients. **Methods** A total of 58 patients who received liver transplantation in Organ Transplantation Center of our hospital from October 2020 to January 2022 were enrolled, and according to the recovery of liver function in the early stage after surgery, the patients were divided into EAD group and non-EAD group. The two groups were compared in terms of the indicators such as the routine ultrasound examination and RTE measurement of donor liver before liver transplantation, liver function and coagulation function of recipients before and after liver transplantation, and preoperative Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. The logistic regression analysis was performed for the indicators with significant differences, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to calculate the area under the ROC curve (AUC) and assess the performance of related factors. **Results** Compared with the non-EAD group, the EAD group had significantly higher liver fibrosis (LF) index of donor liver and MELD score of recipients ($t=4.822, 2.902, P<0.05$). The logistic regression analysis showed that donor liver LF index >1.645 was a risk factor for EAD after liver transplantation, and the ROC curve analysis showed that donor liver LF index had an AUC of 0.840 in predicting EAD after surgery, with a sensitivity of 82.4%, a specificity of 73.2%, and a cut-off value of 1.645. **Conclusion** High LF index of donor liver before liver transplantation is a risk factor for EAD in recipients after liver transplantation, and RTE measurement for LF index of donor liver before liver transplantation has a certain value in assessing the quality of donor liver and predicting the onset of EAD.

[KEY WORDS] Liver transplantation; Elasticity imaging techniques; Liver cirrhosis; Delayed graft function; Logistic models; Risk factors; Sensitivity and specificity

肝移植手术是治疗终末期肝病或代谢性肝病唯一有效的措施^[1]。然而供体来源短缺的问题限制了器官移植技术的应用^[2]。随着我国公民器官捐献体系的完善,国际标准化脑死亡器官(C-I 类器官)捐

献已成为我国主要的移植器官来源,脑死亡状态下供者的肝组织会发生不同程度的损伤,所以选择高质量供肝对于移植的成功十分重要。目前确诊肝脏病变的金标准是肝脏穿刺活检,但其为有创性检查,适应证较窄。国内已有学者利用超声剪切波弹性成像技术评估肝移植供肝质量(基于二维超声图像利用剪切波成像测量肝脏硬度)^[3],而关于实时组织弹性成像技术(RTE)的研究相对较少。RTE 通过组

[收稿日期] 2024-01-27; **[修订日期]** 2024-04-12

[基金项目] 青岛大学附属医院临床医学+X 科研项目(QYFY+X202101060)

[通讯作者] 王建红, Email: ningtai@sina.com

织弥散定量分析技术,依靠心血管搏动力量对组织形成压缩产生的位移来间接反映组织硬度,可定量分析肝组织硬度,其不受检查者施加压力大小的影响,且受呼吸幅度影响相对较小。本研究通过对肝移植受者相应供肝的 RTE 结果进行分析,探讨 RTE 对肝移植患者供肝质量的评估价值,并进一步探究 RTE 预测肝移植术后受者早期同种异体移植功能障碍(EAD)发生的可能,为临床无创评估肝移植供肝质量及受者预后提供影像学依据。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 10 月—2022 年 1 月青岛大学附属医院器官移植中心接受肝移植手术的受者 58 例,其中男 44 例,女 14 例,平均年龄(52.79 ± 9.22)岁;原发病包括肝癌合并肝硬化 27 例,乙肝肝硬化 11 例,肝癌 5 例,酒精性肝硬化 1 例,肝衰竭 7 例,二次肝移植 1 例,自身免疫性肝硬化 5 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例。患者所行肝移植手术为经典原位肝移植术。受者纳入标准:①年龄 >18 岁者;②在本院获取供肝并行肝移植手术者;③相应供者无肝病史。排除标准:①背驮式肝移植、劈离式肝移植者;②相应供者无法行 RTE 检查;③临床资料不完整者。根据受者早期肝功能恢复延迟的情况^[4]将其分为 EAD 组(17 例)和非 EAD 组(41 例)。所有受者的供肝均来自同期 2020 年 10 月—2022 年 1 月我院器官移植中心 C-I 类器官捐献者(后统称供者),脑死亡的判定根据国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心制定的《脑死亡判定标准与技术规范

(成人质控版)》^[5]和《脑死亡判定标准与操作规范:专家补充意见(2021)》^[6]。所有供者移植前均已行肝脏普通超声检查及 RTE 测量。其中超声检查采用 HITACHI HIVISION Preirus 彩色超声诊断仪(配备 RTE 软件包),先常规扫查肝脏声像图表现,随后在肝右前叶下段进行 RTE 测量,并计算出门静脉血流量和肝纤维化指数(LF Index),超声操作由同一名经验丰富的超声科主治医师完成。

1.2 指标收集

收集两组受者的年龄及术前血清肌酐(Cr)、血清总胆红素(TBil)、血浆国际标准化比值(INR)、终末期肝病模型(MELD)评分^[7],以及其相应供肝在肝移植术前的门静脉血流量和 LF Index。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对两组中有显著差异的指标进行 logistic 回归分析,并绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析相关指标的判断效能。

2 结果

2.1 两组受者临床指标比较

两组受者的年龄及术前血清 Cr、血清 TBil、血浆 INR 差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 EAD 组受者的 MELD 评分及相应供肝的术前 LF Index 显著高于非 EAD 组($t = 2.902, 4.822, P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组受者临床指标比较

指标	EAD 组($n=17$)	非 EAD 组($n=41$)	t/Z	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.71 ± 8.16	51.59 ± 9.57	1.554	0.126
术前血清 Cr [$c/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	$83.00(75.00, 94.50)$	$79.00(66.00, 94.00)$	-1.111	0.267
术前血清 TBil [$c/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	$67.90(24.64, 345.50)$	$43.17(22.00, 91.82)$	-1.281	0.200
术前血浆 INR [$M(P_{25}, P_{75})$]	$1.42(1.22, 1.65)$	$1.25(1.11, 1.44)$	-1.606	0.108
术前 MELD 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	16.95 ± 8.18	11.95 ± 4.80	2.902	0.005
相应供肝术前指标				
门静脉流量($q_v/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	887.12 ± 317.85	817.98 ± 241.22	0.903	0.370
LF Index($\bar{x} \pm s$)	2.06 ± 0.50	1.45 ± 0.42	4.822	<0.001

2.2 肝移植术后 EAD 发生的 logistic 分析

将术前 MELD 评分以及供肝术前 LF Index 纳入 logistic 回归分析,因变量为是否发生 EAD,自变量的赋值方式为发生 EAD=1,未发生 EAD=0,结果显示供者肝脏 LF Index 是受者肝移植术后发生

EAD 的危险因素。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析

绘制供肝术前 LF Index 预测 EAD 发生效能的 ROC 曲线,并计算最大约登指数,选择相应截断值。结果显示供肝的术前 LF Index 预测 EAD 发生的

AUC 为 0.840,灵敏度为 82.4%,特异度为 73.2%,截断值为 1.645。当供肝 LF Index>1.645 时,肝移植术后受者易发生 EAD。见图 1。

表 2 影响肝移植术后 EAD 发生的 logistic 回归分析

变量	P	β	SE	OR	95%CI	
					下限	上限
术前 MELD 评分	0.095	0.119	0.071	1.127	0.979	1.296
供肝术前 LF Index	0.001	3.279	1.004	26.556	3.711	190.053

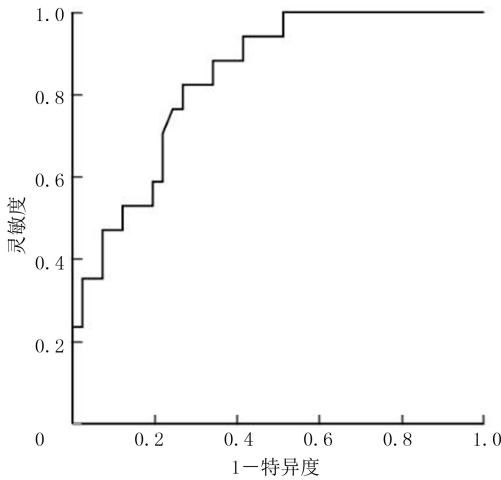


图 1 供肝 LF Index 诊断 EAD 发生效能的 ROC 曲线

3 讨论

目前,肝移植是终末期肝病的最终治疗措施^[1]。现今 C-I 类器官捐献已成为我国肝移植的主要供体来源。然而脑死亡患者因血液循环功能不稳定导致肝内血流灌注不足,且下丘脑垂系统功能紊乱使儿茶酚胺分泌增加,大量激素和炎性介质等释放使供肝肝组织发生不同程度的损伤^[8-9],可能导致移植术后肝功能恢复延迟、并发症增加、移植体失功甚至患者死亡,因而肝移植术前供肝功能的精准评估十分重要^[10]。确诊肝脏病变的金标准是肝脏穿刺活检^[11],但其为有创性检查,潜在器官捐献患者大多数在重症监护室且伴有多处插管,CT、MRI 等检查不便且无法床旁操作,因此床旁超声成为了潜在器官捐献者供肝影像学检查的首选方法。

OPHIR 等^[12]最先提出,生物组织的基本属性为其具有一定的弹性或硬度。RTE 技术是通过操作探头对组织施加微小的作用力,或利用患者自身的心血管搏动对组织形成压缩产生位移,从而间接反映组织的硬度,并在传统超声图像以灰阶或者彩色编码成像来反映组织间硬度差异的弹性成像技术^[13]。RTE 配备的组织弥散定量分析功能提高了弹性成像信号采集的灵敏度,将组织受压前后的回

声信号移动幅度的变化转换为实时彩色图像,利用彩色编码技术将不同颜色代表不同的组织特性^[14]。通过对弹性图像感兴趣区域取样分析能够得到特征量并计算出 LF Index,从而可定量评估肝纤维化程度^[15]。陈杨等^[16]采用 RTE 检查测量 112 例乙型肝炎患者的 LF Index,探讨其与肝穿刺活检测得的肝纤维化分期关系,研究结果显示随肝纤维化分期提高,LF Index 相应升高。许世豪等^[17]研究结果也显示,LF Index 是重度肝纤维化及肝硬化的独立危险因素,肝纤维化程度越重,LF Index 数值越高。TACHI 等^[18]通过 RTE 检查测量 425 例接受肝活检的慢性丙型肝炎患者的 LF Index,发现 LF Index 大小与组织学肝纤维化分期呈正相关,这与 YADA 等^[19]对于 245 例慢性病毒性肝炎患者的研究结论相一致。ZHANG 等^[20]通过对 50 例供肝捐献者进行 RTE 检查和肝脏活检,发现 RTE 定量分析参数可以评估脑死亡所致的肝脏缺血缺血性损伤程度。本研究中,logistic 回归分析及 ROC 曲线分析结果表明,供肝 LF Index>1.645 是肝移植术后受者发生 EAD 的独立危险因素,与上述研究的结论大致相符。

肝移植术后移植物的缺血-再灌注损伤是引起供肝损伤与失功的重要原因^[21-22],其机制与活性氧的大量产生有关。移植体损伤的主要病理生理原因是肝窦内皮细胞损伤^[23],肝细胞的组织学表现包括移植体急性炎性浸润和肝细胞损伤,在氧化应激和炎症反应的作用下,肝组织以及胆道发生不可逆损伤^[24]。EAD 的发生是影响肝移植患者预后的重要因素^[25]。本研究根据肝移植术后是否发生 EAD 将受者分为 EAD 组和非 EAD 组。肝移植受者术前原发病各不相同,对术后 EAD 的发生具有一定影响,受者术前 MELD 评分可以反应肝脏病变的严重程度,本研究结果显示,EAD 组受者术前 MELD 评分以及 LF Index 均显著高于非 EAD 组受者,但进一步多因素 logistic 回归分析的结果并没有证实受者术前 MELD 评分是肝移植术后 EAD 发生的独立危险因素。

综上所述,以 RTE 技术测量 LF Index 可定量评估肝移植手术供肝质量,且能够从一定程度上预测肝移植受者术后 EAD 的发生情况。RTE 具有实时、无创、快速等优点,用于临床能够较好评估供肝质量。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附

属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL28105)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明: 杨山、褚夫娟、王建红参与了研究设计;杨山、褚夫娟、王建红、张迪、吴晓冬、杨子祯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] LIU I W. Management of end-stage liver disease[J]. *Med Clin North Am*, 2014,98(1):119-152.
- [2] FINOTTI M, AURICCHIO P, VITALE A, et al. Liver transplantation for rare liver diseases and rare indications for liver transplant[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021,6:27.
- [3] 李绚璇,祝丽娜,王建红,等. 剪切波弹性成像在脑死亡供肝质量评估的应用价值研究[J]. *医学影像学杂志*, 2020,30(1):12-16.
- [4] 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 Transpl*, 2010,16(8):943-949.
- [5] 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]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015,15(12):935-939.
- [6] 国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心,中华医学会神经病学分会神经重症协作组,中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会.《脑死亡判定标准与操作规范:专家补充意见(2021)》[J]. *中华医学杂志*, 2021,101(23):1758-1765.
- [7] RUF A, DIRCHWOLF M, FREEMAN R B. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane[J]. *Ann Hepatol*, 2022,27(1):100535.
- [8] DZIODZIO T, BIEBL M, PRATSCHKE J. Impact of brain death on ischemia/reperfusion injury in liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014,19(2):108-114.
- [9] 高农,潘宜鹏,任秀响. 兔脑死亡状态下肝超声造影微血流灌注研究[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2021,18(7):710-714.
- [10] 任秀响,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] NEUBERGER J, PATEL J, CALDWELL H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology[J]. *Gut*, 2020,69(8):1382-1403.
- [12] OPHIR J, CÉSPEDES I, PONNEKANTI H, et al. Elastogra-
phy: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason Imaging*, 1991,13(2):111-134.
- [13] SHIINA T, NITTA N, UENO E, et al. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method[J]. *J Med Ultrason*, 2002,29(3):119-128.
- [14] TENG P P C, LO Y L. A comparison study of conventional ultrasound and ultrasound strain elastography in the evaluation of myopathy[J]. *Ultrasound Q*, 2020,36(1):32-37.
- [15] 冯静. 新产品新技术:日立弹性 10 余载 2003—2015 实时组织弹性成像技术及其临床应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2015,31(2):191-192.
- [16] 陈杨,罗燕. 超声实时组织弹性成像评价乙型肝炎肝纤维化[J]. *华西医学*, 2015,30(9):1671-1674.
- [17] 许世豪,应莉,厉乔,等. 超声实时组织弹性成像无创预测慢性乙型肝炎肝纤维化的前瞻性研究[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018,15(1):31-42.
- [18] TACHI Y, HIRAI T, KOJIMA Y, et al. Diagnostic performance of real-time tissue elastography in chronic hepatitis C patients with sustained virological response[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020,32(5):609-615.
- [19] YADA N, KUDO M, MORIKAWA H, et al. Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis[J]. *Oncology*, 2013,84(Suppl 1):13-20.
- [20] ZHANG G Y, TANG Y, YU H M, et al. Real-time tissue elastography to evaluate hepatic hypoxic-ischemic injury caused by brain death[J]. *Ultrasound Q*, 2021,37(2):138-143.
- [21] 蔡佳晖,王经琳,任昊桢,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.
- [22] ZHOU J B, CHEN J, WEI Q, et al. The role of ischemia/reperfusion injury in early hepatic allograft dysfunction[J]. *Liver Transpl*, 2020,26(8):1034-1048.
- [23] LI Z W, WANG L. The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver remodeling after injury[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023,22(1):22-27.
- [24] FRIEDMAN B H, WOLF J H, WANG L Q, et al. Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in patients undergoing liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012,18(2):166-176.
- [25] 郭宏伟,张丽,徐钧. 肝移植术后早期移植物功能不全的研究进展[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2022,10(4):380-384.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)
- (上接第 392 页)
- [24] VELAZQUEZ-DOHORN M, LÓPEZ-DURAND C F, CANDANEDO-GONZÁLEZ F, et al. Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2020,85(1):42-47.
- [25] CHANG L C, CHANG C Y, CHEN C Y, et al. Cold versus hot snare polypectomy for small colorectal polyps: A pragmatic randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2023,176(3):311-319.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)