

脑死亡器官捐献肝脏影像评估的研究进展

任秀昀 综述 唐杰 审校

【摘要】 我国从2010年3月开始开展公民逝世后器官捐献工作,根据心、脑死亡国际标准并结合中国国情将公民逝世后器官捐献分为3类,并逐渐过渡为以脑死亡器官捐献(DBD)供体为主。脑死亡后,肝脏出现组织灌注不足、微循环障碍,并导致一系列病理生理改变,影响移植受体的长期生存。精确客观地评估供肝质量是目前研究的重点,本文总结DBD供肝的影像学评估现状及发展,着重于超声造影和弹性超声技术在供肝评估中的应用进展。

【关键词】 脑死亡; 肝脏; 超声; 超声造影; 弹性超声

【中图分类号】 R617, R445.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 03-0016-04

肝移植是挽救终末期肝病的有效手段,随着技术进步及肝移植适应证的扩大,供体短缺的矛盾日趋严重,很多需要肝移植的患者在等待供体的过程中死亡,因此肝移植供体的来源问题亟待解决^[1]。目前我国器官捐献由脑死亡器官捐献(DBD)、心脏死亡器官捐献(DCD)、亲属活体捐献组成。国内外研究普遍认为DCD供肝的术后胆道并发症和血管并发症明显高于DBD供肝,因此在接受器官捐献时以DBD供体为主导^[2-3]。DBD的供肝质量是确保移植手术成功的重要因素,在潜在DBD供体的筛查工作中,快速、简便、无创地对供体肝脏进行评估是确保移植成功存活的关键,其中影像学检查不可缺少。本文对潜在DBD供肝影像学评估的现状及未来发展进行综述。

1 我国DBD捐献肝脏现状

我国开展公民逝世后器官捐献工作起步较晚,从2010年3月开始试点工作,根据心、脑死亡国际标准并结合中国国情将公民逝世后器官捐献分为3类:中国一类,国际标准化脑死亡器官捐献(DBD)供体;中国二类,国际标准化心脏死亡器官捐献(DCD)供体;中国三类,中国过渡时期脑-心双死亡标准器官捐献(DBCD)供体^[4-5],目前3类供体并存,并逐渐过渡为以DBD供体为主。脑死亡是指大脑整体功能丧失的不可逆性的病理状态,究其原因多为脑出血、脑卒中、严重的颅脑外伤造成的颅内压升高、持续的脑水肿、脑灌注压下降、全脑缺血,最终导致脑血流中断^[6-7]。目前,国外开展的肝移植供肝大多来自DBD供体,虽然我国脑死亡观念尚未被广泛接受,但开展试点

工作以来,DBD供肝数量急剧上升,仅武警总医院器官移植中心在2015年就已获取DBD供肝99例。

2 脑死亡本身对于潜在捐献器官的影响

DBD供体的原发病大多为颅脑损伤。颅脑损伤所致低血压、低血氧状态会导致肝脏组织灌注不足,热缺血时间延长,肝组织受损^[8]。脑死亡后体内炎症因子和儿茶酚胺大量释放,出现“交感风暴”,是细胞因子表达和炎症细胞浸润的峰值阶段,可以引发一系列的血液动力学变化和免疫反应,影响供体器官生存能力^[9-11]。这一系列病理生理改变,均可影响供体器官的质量和免疫活性,进而影响移植后受体的长期生存^[12]。以往的动物实验研究证明,大鼠及猫脑死亡6h后,血清天冬氨酸转氨酶(AST)显著升高,肝组织炎症细胞浸润,出现肝细胞凋亡现象,移植肝存活率降低^[13-14]。虽然与其他供体相比,DBD供体的热缺血时间明显缩短,但脑死亡导致的肝脏低灌注损伤,会在移植物植入受体恢复血供后加重甚至引起术后肝衰竭,血流减少进一步加重肝脏继发性缺血性损伤,甚至是不可逆的,导致移植物失功^[15-16]。因此,潜在DBD肝脏的评估是一个极其复杂的过程,既要考虑供体肝脏本身存在的脂肪变性及纤维化程度,又要考虑到脑死亡本身对器官造成的损伤。

3 DBD供肝的评估体系及影像学评估现状

DBD供肝评估体系主要内容包括器官获取前的临床、生化及影像等评估,及获取后的视检评估。器官获取前的

评估包括:回顾病史(既往史、现病史、用药史等),年龄、性别、身高,体质量及体质量指数(BMI),实验室检查[血常规,血型,肝、肾功能,血钠,凝血功能,尿、粪常规,乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等],肝穿刺活组织检查(活检),多层螺旋CT、MRI及普通超声等^[17-18]。这些检查内容可以作为潜在的捐献肝脏的初步评估资料,其中以肝脏功能检查和影像学检查结果最为重要。在器官获取前,影像学检查是评估供肝质地的重要手段:肝脏有否占位性病变、是否存在脂肪肝及脂肪变性程度、有否肝纤维化以及纤维化程度、有否发生脑死亡所致的肝脏损伤及损伤程度等。器官获取后的评估主要依赖于外科医师的视检观察判断,通过观察肝脏光泽、被膜光滑程度、边缘、颜色,判断有否脂肪变性和变性程度,以及是否存在动脉粥样硬化等。视检的判断与外科获取医师的技术水平相关,存在极大的主观性。

目前我国DBD供体的影像学评估现状是大型医疗设备便捷性差,床旁超声检查发挥着主要作用。DBD供体在脑死亡和维持抢救过程中,因血流动力学不稳定,很多供肝肝功能会发生损害,存在肝功能异常现象。评估时一般以初诊时的肝功能进行对照,轻微的肝功能损伤不会对移植后受者造成恶劣的影响,不能因为肝功能异常而拒绝使用此类器官;但有些肝脏损伤呈不可逆性,会导致移植植物功能延迟恢复、术后并发症发生率增高、移植植物失功甚至患者死亡,因此精确估计非常重要。多层螺旋CT及MRI为大型医疗设备,可以诊断有否肝脏占位、脂肪肝、肝硬化等病变,并且在定性评估肝脏脂肪变性程度方面优于超声检查。然而,潜在脑死亡捐献者一般有多处插管,多不能将其移至检查室,这两项检查又无法在床边实施,因此临床很难开展^[19]。

普通超声检查因其无创、便捷、可床旁进行等优点,成为潜在DBD供肝的首选检查方法。普通二维灰阶超声通过声阻抗差异可以观察肝脏回声、有否占位性病变、脂肪变性及肝硬化程度,但受观察者主观影响,不能进行脂肪变性及肝硬化程度的分级诊断。普通彩色多普勒超声(彩超)可以观察门静脉血流速度和流量,以及肝动脉和肝静脉血流情况,但不能观察肝脏质地的微循环情况,并且受脑死亡低血压、低灌注影响,门静脉和肝动脉血流速度和血流量会有不同程度的降低,影响对肝实质灌注情况的判断。更重要的是,普通超声和彩超往往难以发现脑死亡导致的短期内肝功能及病理改变,且这种损害与早期肝纤维化难以鉴别诊断。潜在供体会因普通超声评估不准确而造成器官获取后发现质量问题而不能使用,或者应用后受者出现各种并发症导致死亡。评估肝组织病变的金标准是肝穿刺活检,但为有创操作,且价格较高,存在抽样误差,不易被接受。

寻找最佳、无创、客观、简便的影像评估手段已迫在

眉睫,这种检查方法不仅可以评估肝实质的质地,还可以评估肝脏的微灌注。基于常规普通超声及彩超基础上的超声弹性成像和超声造影技术可完全满足这一要求,不仅可以观察肝脏的质地和血流,还可以在同一仪器实现弹性硬度检测和微灌注检查,值得临床推广应用。

4 DBD供肝的影像评估展望

超声检查因无创、便捷、实时、快速等特点,可以在同一仪器实现灰阶、血流、弹性硬度、微灌注等检查,将在DBD供肝筛查中占据主导地位,发挥巨大作用。

超声弹性成像在最近的10多年间得到了迅速发展,已有多项通过弹性成像检测肝脏硬度的技术应用于临床,在器官移植领域,应用弹性成像评估移植物的质地及功能方面已有报道^[20-21]。法国Echosens公司于2001年研发生产的FibroScan仪器,是肝脏弹性硬度测量的专用仪器,单位以kPa来表示。弹性数值测量范围是2.4~75.4 kPa,弹性数值越大,表示肝组织质地越硬,纤维化程度越严重。FibroScan可以定量诊断肝脏脂肪变性程度,对肝脏纤维化进行精确分级,并可部分替代肝穿刺活检^[22]。法国声科影像(SuperSonic Imagine)的剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)技术,是基于二维灰阶超声图像基础上,通过剪切波成像,定量测量肝脏硬度,在肝纤维化程度的判定及肝移植方面已有报道^[23-24]。美国西门子公司的Acuson S2000系列仪器的声脉冲辐射力成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)技术,通过发送一个穿透组织的“推力脉冲波”让组织产生移动,脉冲会在组织中产生横向剪切波,剪切波的速度与组织硬度有直接关系,组织硬度以剪切波速度(m/s)表示,速度越快表示组织硬度越大。ARFI技术不受操作者的主观影响,提供了可重复性数据和相对组织硬度的可靠信息^[25-27]。FibroScan技术与SWE、ARFI技术在评估肝脏脂肪变性和纤维化程度上具有一致性,但后两者更具有优势。SWE和ARFI技术可以在一个标准的超声实现,可能更适用于评估肝纤维化,以及相伴发的其它并发症,如腹腔积液、实性占位病变等,因此更具有临床应用优势^[28-30]。

超声造影技术在实质器官占位性病变的诊断方面已为成熟技术,在实质器官创伤的评估以及器官移植受者评估等方面也已有很多报道^[31-33],在器官移植供体评估方面尚缺少相关研究及应用。超声造影可以实现组织器官的微灌注检查,并可用定量分析参数客观表示组织灌注量的变化^[34-35]。在实际工作中,我中心已初步将微灌注检查应用于DBD供肝评估,已有一些初步进展和收获。

超声作为DBD供肝评估的主要影像检查手段,可以实现在同一仪器上的,二维灰阶超声、彩超、弹性成像和超声造影微灌注检查,从声阻抗差异、较大血管血流信息、生物力学和微循环层面,综合评估DBD供肝质地。经过一系列研究及经验总结,超声检查可满足临床工作需要,并减少不必要的有创检查。

5 小 结

我国 DBD 器官捐献工作刚刚起步, DBD 供肝较正常供肝具有更复杂的病理生理改变, 对于供体质量的评估还需要更多更深入的研究, 亟待解决的是供体器官快速、无创、精确的影像学评估手段, 超声弹性成像及超声造影微灌注检查有望在供肝评估中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Jason A, Wertheim, Henrik Petrowsky, et al. Major challenges limiting liver transplantation in the United States [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (9): 1773 – 1784.
- [2] Wells M, Croome KM, Janik T, et al. Comparing outcomes of donation after cardiac death versus donation after brain death in liver transplant recipients with hepatitis C: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 28 (2): 103-108.
- [3] Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, et al. The comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18 (6): 630-640.
- [4] 霍枫. 公民心脏死亡器官捐献开启我国器官移植新时代[J]. *器官移植*, 2013, 4 (5): 247-249.
Huo F. New time of organ transplantation started by donation after cardiac death of citizens in China [J]. *Organ Transplant*, 2013, 4 (5): 247-249.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部办公厅关于启动心脏死亡捐献器官移植试点工作的通知 (附件 1: 中国心脏死亡器官捐献分类标准) [EB/OL]. (2011-05-03) [2016-02-02]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3586q/201105/03ddc86c0d974c058832807f7414d596.shtml>.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Notification on the start of the pilot work on organs transplantation from donation after cardiac death by the General Office of Ministry of Health (attachment 1: the classification criteria of organ donation after cardiac death in China) [EB/OL]. (2011-05-03) [2016-02-02]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3586q/201105/03ddc86c0d974c058832807f7414d596.shtml>.
- [6] Nair-Collins M, Northrup J, Olcese J. Hypothalamic-pituitary function in brain death: a review [J]. *J Intensive Care Med*, 2016, 31 (1): 41-50.
- [7] Wijedicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2010, 74 (23): 1911 – 1918.
- [8] Morrissey PE, Monaco AO. Donation after circulatory death: current practices, on going challenges, and potential improvements[J]. *Transplantation*, 2014, 97 (3): 258-264.
- [9] Rostron AJ, Avlonitis VS, Cork DM, et al. Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung after brain death in the transplant donor [J]. *Transplantation*, 2008, 85 (4): 597-606.
- [10] 钟自彪, 叶啟发, 范晓礼, 等. 家兔脑死亡后肝损伤机制 [J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2013, 2 (5): 322–326.
Zhong ZB, Ye QF, Fan XL, et al. Mechanism of liver injury of rabbits after brain death [J/CD]. *China J Hepat Surg (Electr Edit)*, 2013, 2 (5): 322-326.
- [11] 王镭, 黄晓波, 邓小凡, 等. DBCD 供体状态与器官移植受者术后器官功能恢复的相关性分析 [J]. *器官移植*, 2015, 6 (2): 80-85.
Wang Q, Huang XB, Deng XF, et al. Correlation analysis between the status of DBCD donors and postoperative recovery of organ function in organ transplant recipients [J]. *Organ Transplant*, 2015, 6 (2): 80-85.
- [12] Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53 (10): 1239-1250.
- [13] Xu J, Sayed BA, Casas-Ferreira AM, et al. The impact of ischemia/reperfusion injury on liver allografts from deceased after cardiac death versus deceased after brain death donors [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0148815.
- [14] Jimenez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Brain death and marginal grafts in liver transplantation [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1777.
- [15] Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation [J]. *J Transplant*, 2012: 164329.
- [16] Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury: a review [J]. *Surg Res*, 2008, 150 (2): 304-330.
- [17] Caruso S, Miraglia R, Maruzzelli L, et al. Imaging in liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (6): 675-683.
- [18] 范林, 李弦, 张秋艳, 等. 脑死亡供体肝脏质量影响因素 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21 (9): 637-641.
Fan L, Li X, Zhang QY, et al. Risk factor for liver quality in donation after brain death [J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2015, 21 (9): 637-641.
- [19] Burk KS, Singh AK, Vagefi PA, et al. Pretransplantation imaging workup of the liver donor and recipient [J]. *Radiol Clin North Am*, 2016, 54 (2): 185-197.
- [20] Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study [J]. *J Hepatol*, 2012, 57 (2): 281-287.
- [21] 任秀昉, 徐惠, 舒清明, 等. 超声弹性成像评估离体肝肝硬化标本结节性病变性质的初步研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19 (1): 29-31.
Ren XY, Xu H, Shu QM, et al. Primary study of real time

- elastasonography in estimating the characteristic of nodes in resected hepatocirrhosis specimens [J]. Chin J Ultrasonogr, 2010, 19 (1): 29-31.
- [22] Claire Mancia, Véronique Loustaud-Ratti, Paul Carrier, et al. Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements for steatosis assessment in the liver transplant of brain dead donors [J]. Transplantation, 2015, 99 (8): 1619-1624.
- [23] Gerber L, Kasper D, Fitting D, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41 (9): 2350-2359.
- [24] Yoon JH, Lee JY, Woo HS, et al. Shear wave elastography in the evaluation of rejection or recurrent hepatitis after liver transplantation [J]. Eur Radiol, 2013, 23 (6): 1729-1737.
- [25] Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part2: clinical applications [J]. Ultrasound Med, 2013, 34 (3): 238-253.
- [26] Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a review [J]. Curr Med Imaging Rev, 2011, 7 (4): 328-339.
- [27] Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (1): 39-42.
- [28] Brenner S. Transient elastography for assessment of liver fibrosis and steatosis: an evidence-based analysis [J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2015, 15 (18): 1-45.
- [29] Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis [J]. J Hepatol, 2013, 59 (1): 180-182.
- [30] Mancia C, Loustaud-Ratti V, Carrier P, et al. Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements for steatosis assessment in the liver transplant of brain dead donors [J]. Transplantation, 2015, 99 (8): 1619-1624.
- [31] Fontanilla T, Noblejas A, Cortes C, et al. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions related to arterial thrombosis in adult liver transplantation [J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41 (8): 493-500.
- [32] 唐杰, 张慧琴, 吕发琴, 等. 超声造影在腹部实质脏器外伤治疗中的作用 [J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16 (11): 966-969.
- Tang J, Zhang HQ, Lyu FQ, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in management of abdominal organ trauma [J]. Chin J Ultrasonogr, 2007, 16 (11): 966-969.
- [33] Ren J, Wu T, Zheng BW et al. Application of contrast-enhanced ultrasound after liver transplantation: current status and perspectives [J]. World J Gastroenterol, 2016, 28, 22 (4): 1607-1616.
- [34] Ridolfi F, Abbattista T, Busilacchi P et al. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of hepatic microvascular changes in liver diseases [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (37): 5225-5230.
- [35] Gauthier TP, Muhammad A, Wasan HS et al. Reproducibility of quantitative assessment of altered hepatic hemodynamics with dynamic contrast-enhanced ultrasound [J]. J Ultrasound Med, 2012, 31 (9): 1413-1420.

(收稿日期: 2016-03-01)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

本刊下期重点主题介绍

中国器官移植受者血脂管理指南

中国器官移植术后高血压诊疗指南

器官获取组织的财务管理

机器人辅助腹腔镜活体供肾切取术 31 例报告

3D 后腹腔镜下活体供肾切取术的临床分析