

超声造影定量参数在评估脑死亡器官捐献供肝中的应用价值

任秀昀 高农 潘宜鹏 吕发勤 李威

【摘要】 目的 探讨超声造影 (CEUS) 定量参数在评估脑死亡器官捐献 (DBD) 供肝中的应用价值。方法 回顾性分析 25 例 DBD 供肝和 10 例健康成人肝脏的临床资料。收集 DBD 供肝组和对照组的 CEUS 检查情况, 参数包括曲线下面积 (AUC)、峰值强度 (I_{\max})、达峰时间 (TTP)、平均渡越时间 (mTT) 等。**结果** DBD 供肝组的 25 例中, 23 例为正常增强模式, 另 2 例为异常增强模式。与对照组比较, DBD 供肝组的 AUC、 I_{\max} 、mTT 值均明显降低 (均为 $P < 0.05$)。**结论** CEUS 定量参数是评估 DBD 供肝微灌注的有效指标。

【关键词】 脑死亡器官捐献; 超声造影; 微灌注; 曲线下面积; 峰值强度; 达峰时间; 平均渡越时间

【中图分类号】 R617, R445.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0014-05

Application value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in evaluating donor liver from donation after brain death Ren Xiuyun*, Gao Nong, Pan Yipeng, Lyu Faqin, Li Wei. *Department of Ultrasonography, the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding authors: Lyu Faqin, Email: lvjin8912@163.com

Li Wei, Email: 13911850999@139.com

【Abstract】 Objective To evaluate the application value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluating the donor liver from donation after brain death (DBD). **Methods** Clinical data of 25 DBD donor livers and 10 healthy adult livers were retrospectively analyzed. CEUS examinations of DBD donor livers and healthy livers were collected. Quantitative parameters included the area under curve (AUC), maximum intensity (I_{\max}), time to peak (TTP) and mean transit time (mTT), etc. **Results** Among 25 cases of DBD donor livers, 23 cases showed normal enhancement pattern, and the other 2 cases presented with abnormal enhancement pattern. Compared with the control group, the AUC, I_{\max} and mTT values of DBD donor livers were significantly decreased (all $P < 0.05$). **Conclusions** CEUS quantitative parameters can be effective means to evaluate the micro-perfusion of DBD donor livers.

【Key words】 Donation after brain death; Contrast-enhanced ultrasound; Micro-perfusion; Area under curve; Maximum intensity; Time-to-peak; Mean transit time

随着我国人体器官捐献条例的制定, 脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供者已成为

供肝的重要来源。脑死亡后, 机体器官会发生一系列的病理生理改变, 低血压、低血氧状态会导致肝组织

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.014

基金项目: 科技部“十三五”国家重点研发计划项目 (2016YFC0105006); 国家自然科学基金培育计划项目 (WZ2014002)

作者单位: 100039 北京, 中国人民解放军总医院第三医学中心超声科 (任秀昀、高农、吕发勤), 移植科 (潘宜鹏、李威)

作者简介: 任秀昀, 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为器官移植及介入超声, Email: rforestcloud@sina.com

通信作者: 吕发勤, 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 研究方向为器官移植及介入超声, Email: lvjin8912@163.com; 李威, 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为肝移植, Email: 13911850999@139.com

灌注不足,而神经系统的崩溃和大量细胞因子的释放也会引起肝组织受损^[1-2],从而加重移植术后肝脏的缺血-再灌注损伤,因此在器官获取前应尽量减轻供肝微循环障碍、缺氧和内皮细胞损伤^[3-4]。

对于潜在 DBD 供肝评估的首选方法为便捷的床旁超声检查,而超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术是评估这种微灌注改变的最佳手段^[5],本文通过对比研究 DBD 供肝与健康成人肝脏微灌注的不同,拟探讨 CEUS 定量参数在评估 DBD 供肝微灌注中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 12 月中国人民解放军总医院第三医学中心获取的 25 例 DBD 供肝和 10 例健康成人肝脏的临床资料。DBD 供肝组中,男 19 例,女 6 例,年龄 18~65 岁,原发疾病包括颅脑损伤 12 例、脑出血 8 例、脑梗死 2 例、脑胶质细胞瘤 1 例、脑瘫伴蚕豆病 1 例、缺血缺氧后脑病 1 例。对照组中,男 6 例,女 4 例,年龄 20~60 岁,无肝炎、肝硬化及其他肝病病史,肝功能正常。

供肝纳入标准:(1) DBD 潜在供肝经评估后确认肝脏质量合格可以获取,并在我中心实施移植手术;(2) 移植术后无急性排斥反应、无肝脏原发无功能和严重血管并发症发生;(3) 接受供肝后受者存活 2 周以上。所有检查对象或其家属均签署由医院伦理委员会批准的知情同意书,符合医学伦理学规定。

1.2 检查方法

应用 ACUSONS 2000 超声诊断仪(德国西门子公司),6C1 探头,探头频率 1~6 MHz,配备 CEUS 及定量分析软件。探头置于右前肋间隙,先进行二维及彩色多普勒超声检查,然后以门静脉右支长轴切面为标准切面,切换至 CEUS 模式,注射造影剂同时启动计时器。并于启动计时器同时实时存储超声造影动态资料,时间为 2 min,对所有动态存储资料进行参数分析。DBD 供肝组参数采集时间为供者实施获取前 24 h 内,同时给予患者呼吸机支持。对照组为常规空腹检查。

1.3 研究内容

收集 DBD 供肝组和对照组的 CEUS 检查情况,包括 CEUS 增强模式和定量参数。定量参数包括曲线下面积(area under curve, AUC)、峰值强度(maximum

intensity, I_{\max})、达峰时间(time to peak, TTP)、平均渡越时间(mean transit time, mTT)等。AUC 表示单位时间内通过的造影剂,数值越低表示灌注越差,数值越高表示灌注越好; I_{\max} 代表灌注强度,数值越大表示灌注强度越高,反之灌注强度越低;TTP 是造影剂达峰时间;mTT 表示平均渡越时间,为下降面积与上升面积相等的时间。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用非参数检验方法、重复测量资料的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS 增强模式

DBD 供肝组 25 例中,23 例为正常增强模式,即肝动脉、门静脉依次增强,同时肝实质逐渐增强,其中 20 例肝实质增强程度明显低于门静脉(图 1A);另 2 例为异常增强模式,即首先肝动脉增强,然后肝实质开始增强,最后门静脉增强,肝实质增强程度明显低于门静脉(图 1B)。

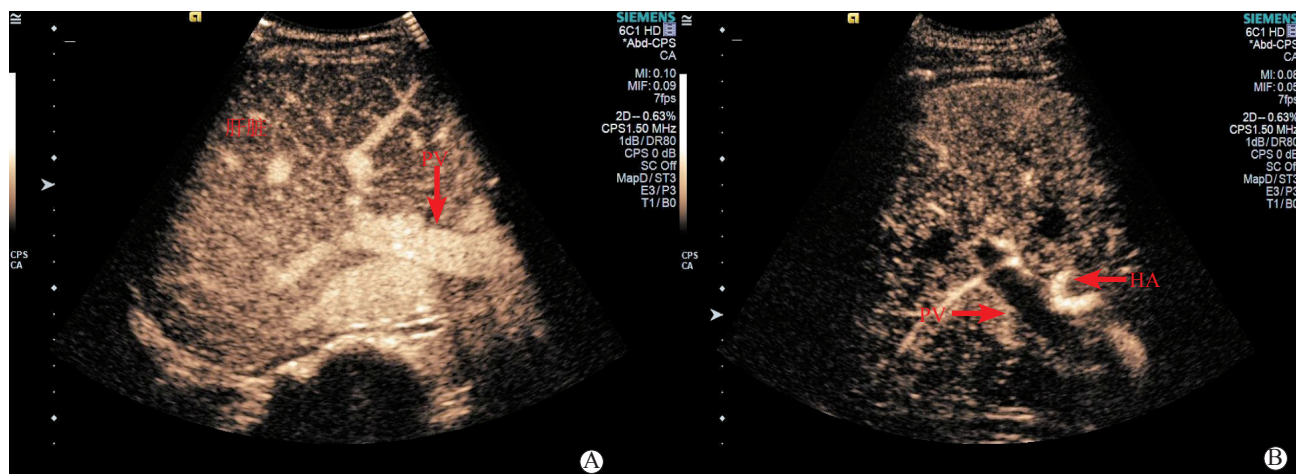
2.2 CEUS 定量参数分析

DBD 供肝组与对照组的 AUC、 I_{\max} 、TTP、mTT 值分别为 $(2\,454 \pm 1\,225)\%$ 和 $(4\,831 \pm 448)\%$ 、 $(46.6 \pm 14.8)\%$ 和 $(63.8 \pm 1.8)\%$ 、 $(30 \pm 10)\text{ s}$ 和 $(44 \pm 13)\text{ s}$ 、 $(32.9 \pm 2.1)\text{ s}$ 和 $(57.6 \pm 5.6)\text{ s}$ (图 2)。与对照组比较,DBD 供肝组的 AUC、 I_{\max} 、mTT 值均明显降低(均为 $P < 0.05$)。

3 讨论

自我国 2010 年 3 月制定“中国心脏死亡器官捐献分类标准”以来^[6],DBD 供肝成为器官移植的重要捐献来源^[7-8]。脑死亡后供者体内炎症因子和儿茶酚胺大量释放,可出现“交感风暴”,肝脏血液灌注不足、微循环障碍,进而导致肝细胞胞浆内线粒体及内质网水肿、变性、肝细胞坏死^[9-11],这些病理学的改变很难通过普通超声检查发现^[12-13],只能依靠肝穿刺活组织检查(活检)^[14-16],而潜在的 DBD 供者状态瞬息万变,在抢救维持过程中,准确、便捷、无创的检查方法极其重要。

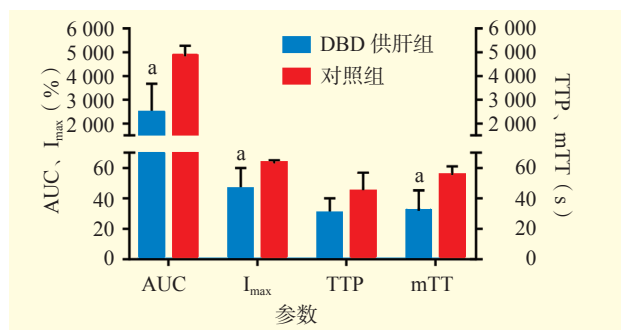
目前临床上对 DBD 供肝的评价方法十分有限,常以临床病史、肝脏活检、生物化学检查和影像学



注：A 图为 CEUS 正常增强模式，肝实质增强程度明显低于门静脉增强程度，箭头所示 PV 为门静脉；B 图为 CEUS 异常增强模式，肝实质已经增强，门静脉内尚未见造影剂灌注，箭头所示 HA 为肝动脉，PV 为门静脉。

图 1 DBD 供者的 CEUS 检查图像

Figure 1 CEUS inspection images of DBD donors



注：与对照组相比，^a $P < 0.05$ 。

图 2 DBD 供肝组与对照组 CEUS 定量参数的比较

Figure 2 Comparison of CEUS quantitative parameters between DBD donor liver group and control group

评估为主。鉴于肝脏活检的有创性，移植科医师多依靠生物化学指标以及实时监测供者生命体征等方法进行评估，然而这些手段并不能切实有效地反映供肝的损伤情况^[17-20]。肝脏的微灌注状况是从微循环维度对肝脏质量较为客观的反映，CEUS 技术是近年来出现的新型影像学检查方法，在肝脏占位性病变的诊断、引导穿刺活检和肝移植术后血管并发症的诊断方面已成为成熟的技术^[21-22]，并可通过微灌注定量参数鉴别诊断肝脏肿瘤^[23]。目前关于 CEUS 技术在 DBD 供肝中的研究较少，本研究通过应用德国西门子公司 ACUSON 2000 超声诊断仪以及 CEUS 灌注定量分析软件，可以评估 DBD 供肝微循环状态。微灌注定量分析参数中，最有价值的参数为 AUC 和 I_{\max} ，AUC 数值越高表示灌注越好，数值越低表示灌注越

差； I_{\max} 值越大表示灌注强度越高，反之灌注强度越低。

本研究中，DBD 供肝组的 AUC、 I_{\max} 均明显低于对照组，这表明 DBD 供肝的微灌注量下降。本组病例中 23 例 CEUS 正常灌注模式的病例中 20 例表现为肝实质增强程度明显低于门静脉增强程度；另有 2 例病例为异常增强模式，造影剂注射后增强顺序分别为动脉、肝实质、门静脉，这种异常模式可能与肝细胞水肿、肝窦压力增大有关，其是否影响受者预后及并发症发生风险尚不可知。

缺血-再灌注损伤是肝移植术后早期最常见的并发症^[24]。肝移植过程中，肝脏会经历热缺血、冷保存及再灌注损伤的病理生理过程，实际上都会发生不同程度的缺血-再灌注损伤，在病理学上表现为肝窦内皮损伤、中性粒细胞激活以及炎症介质释放、肝实质损伤^[25]。DBD 供肝获取前机体处于低循环、低灌注状态，而移植后由于肝脏再灌注损伤，导致灌注量偏低，随着缺血-再灌注损伤的修复，肝功能逐渐恢复。因此在 DBD 供肝评估及等待获取的时间段内尤其应注意微循环的改善，更应注意肝脏微灌注的变化，在临床工作中我们也会弃用过 AUC 和 I_{\max} 数值较低的供肝。CEUS 为无创、便捷的超声技术，造影剂用量少、且经肺代谢无肾毒性，可重复进行检查^[26]，在获取前对于经历过低灌注及复苏抢救的 DBD 供者应再次进行 CEUS 微灌注检查，以防发生供肝植入后肝脏不可逆的缺血-再灌注损伤。

综上所述, CEUS 定量参数为无创、便捷的评估 DBD 潜在供肝微灌注的有效指标。但尚需进一步研究微灌注量 AUC 和 I_{\max} 数值的异常范围, 以明确灌注量降低到何种程度, 可提示临床医师放弃使用。

参考文献:

- [1] BUGGE JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(10):1239-1250. DOI:10.1111/j.1399-6576.2009.02064.x.
- [2] DZIODZIO T, BIEBL M, PRATSCHEKE J. Impact of brain death on ischemia/reperfusion injury in liver transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2014, 19(2):108-114. DOI:10.1097/MOT.0000000000000061.
- [3] KAHN J, SCHEMMER P. Control of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: potentials for increasing the donor pool[J]. Visc Med, 2018, 34(6):444-448. DOI:10.1159/000493889.
- [4] CHEN S, FANG H, LI J, et al. Donor brain death leads to a worse ischemia-reperfusion injury and biliary injury after liver transplantation in rats[J]. Transplant Proc, 2020, 52(1):373-382. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.10.012.
- [5] LI H, LI J. Application of real-time contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of liver malignancies[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2019, 97(5):341-344. DOI:10.1139/cjpp-2018-0404.
- [6] 郭源, 臧运金. 公民逝世后器官捐献供肝肝移植: 我国儿童肝移植的新出路 [J]. 器官移植, 2016, 7(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.02.001.
GUO Y, ZANG YJ. Liver transplantation from donation after citizen's death: the new way of pediatric liver transplantation in China[J]. Organ Transplant, 2016, 7(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.02.001.
- [7] 谭晓宇, 陈晓兰, 林金铭, 等. 机械灌注技术引领器官捐献与移植模式的变革——器官 ICU 时代即将到来? [J]. 器官移植, 2019, 10(4):453-458. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.018.
TAN XY, CHEN XL, LIN JM, et al. Machine perfusion technology leads the transformation of organ donation and transplantation model: the age of organ ICU? [J]. Organ Transplant, 2019, 10(4):453-458. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.018.
- [8] 潘宜鹏, 刘煜, 李明, 等. 改良颅内加压法兔脑死亡模型建立及其状态的维持 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1671.7856.2016.001.005.
PAN YP, LIU Y, LI M, et al. Establishment of brain death model for rabbits in a modified way by increasing intracranial pressure and maintaining the state of brain death [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(1):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1671.7856.2016.001.005.
- [9] DESAI KK, DIKDAN GS, SHAREEF A, et al. Ischemic preconditioning of the liver: a few perspectives from the bench to bedside translation [J]. Liver Transpl, 2008, 14(11):1569-1577. DOI:10.1002/lt.21630.
- [10] 钟自彪, 叶启发, 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. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.05.012.
ZHONG ZB, YE QF, FAN XL, et al. Mechanism of liver injury of rabbits after brain death [J/CD]. Chin J Hepat Surg (Electr Edit), 2013, 2(5):322-326. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.05.012.
- [11] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.09.017.
FAN L, LI X, ZHANG QY, et al. Risk factors for liver quality in donation after brain death [J]. Chin J Hepatobil Surg, 2015, 21(9):637-641. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.09.017.
- [12] 王力, 黄品同, 何慧疗, 等. 声辐射力脉冲成像技术定量评价兔肝缺血后弹性改变的实验研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(11):989-992. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2010.11.024.
WANG L, HUANG PT, HE HL, et al. Quantitative assessment of ischemic liver's elastic changes in rabbits using acoustic radiation force impulse (ARFI) [J]. Chin J Ultrason, 2010, 19(11):989-992. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2010.11.024.
- [13] TONGBAI T, MCDERMOTT S, KIRANANTAWAT N, et al. Non-diagnostic CT-guided percutaneous needle biopsy of the lung: predictive factors and final diagnoses [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(11):1515-1520. DOI:10.3348/kjr.2019.0014.
- [14] SILVA JUNIOR RG, SCHMILLEVITCH J, NASCIMENTO MDE F, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(8):986-992. DOI:10.3109/00365521.2014.909528.
- [15] AHN JH, JANG JG. Initial experience in CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions performed by a pulmonologist [J]. J Clin Med, 2019, 8(6):821. DOI:10.3390/jcm8060821.
- [16] LAURSEN CB, GRAUMANN O, MØLLER TV, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided transthoracic lung biopsy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(5):e5-e6. DOI:10.1164/rccm.201603-0500IM.

- [58] THOMSON AW, ZAHORCHAK AF, EZZELARAB MB, et al. Prospective clinical testing of regulatory dendritic cells in organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 15. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00015.
- [59] THOMSON AW, METES DM, EZZELARAB MB, et al. Regulatory dendritic cells for human organ transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(3):130-136. DOI: 10.1016/j.trre.2019.05.001.
- [60] THOMSON AW, EZZELARAB MB. Generation and functional assessment of nonhuman primate regulatory dendritic cells and their therapeutic efficacy in renal transplantation[J]. *Cell Immunol*, 2020, 351:104087. DOI:10.1016/j.cellimm.2020.104087.
- [61] MOREAU A, VAREY E, BOUCHET-DELBOS L, et al. Cell therapy using tolerogenic dendritic cells in transplantation[J]. *Transplant Res*, 2012, 1(1): 13. DOI: 10.1186/2047-1440-1-13.
- [62] MOREAU A, VAREY E, BÉRIOU G, et al. Tolerogenic dendritic cells and negative vaccination in transplantation: from rodents to clinical trials[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 218. DOI:10.3389/fimmu.2012.00218.
- [63] KAWAI T, LEVENTHAL J, WOOD K, et al. Summary of the Third International Workshop on clinical tolerance[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(2): 324-330. DOI: 10.1111/ajt.15086.
- [64] LI H, SHI B. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(1): 24-30. DOI: 10.1038/cmi.2014.52.
- [65] ZHOU Y, SHAN J, GUO Y, et al. Effects of adoptive transfer of tolerogenic dendritic cells on allograft survival in organ transplantation models: an overview of systematic reviews[J]. *J Immunol Res*, 2016: 5730674. DOI: 10.1155/2016/5730674.

(收稿日期 : 2020-06-10)

(本文编辑 : 方引超 鄒加佳)

(上接 613 页 from page 613)

- [17] KUMAR L. Brain death and care of the organ donor[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016,32(2):146-152. DOI:10.4103/0970-9185.168266.
- [18] FERRAIOLI G, WONG VW, CASTERA L, et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(12):2419-2440. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008.
- [19] YAMAMOTO N, WATANABE T, YAMADA K, et al. Efficacy and safety of ultrasound (US) guided percutaneous needle biopsy for peripheral lung or pleural lesion: comparison with computed tomography (CT) guided needle biopsy[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(3):936-943. DOI:10.21037/jtd.2019.01.88.
- [20] BRUZZONE P, BALLA A, QUARESIMA S, et al. Comparison of two questionnaires on informed consent in "marginal" donor liver[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2):359-361. DOI:10.1016/j.transproceed.2015.12.053.
- [21] REN X, LUO Y, GAO N, et al. Common ultrasound and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation[J]. *Exp Ther Med*, 2016,12(2):1029-1033. DOI:10.3892/etm.2016.3343.
- [22] SPARCHEZ Z, MOCAN T, HAGIU C, et al. Real-time contrast-enhanced-guided biopsy compared with conventional ultrasound-guided biopsy in the diagnosis of hepatic tumors on a background of advanced chronic liver disease: a prospective, randomized, clinical trial[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(11):2915-2924. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.07.678.
- [23] LU Q, ZHANG XL, HAN H, et al. Value of perfusion parameters for differentiating hepatocellular carcinoma and liver metastasis with hypervascularity and a normal hepatic background on contrast-enhanced ultrasound imaging[J]. *J Ultrasound Med*, 2019,38(10):2601-2608. DOI:10.1002/jum.14957.
- [24] LI Y, LI T, QI H, et al. Minocycline protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in a rat model[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(1):19-24. DOI:10.3892/br.2014.381.
- [25] ZUGHAIER SM, TZENG YL, ZIMMER SM, et al. Neisseria meningitidis lipooligosaccharide structure-dependent activation of the macrophage CD14/Toll-like receptor 4 pathway[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(1):371-380. DOI:10.1128/iai.72.1.371-380.2004.
- [26] YANG HK, BURNS PN, JANG HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: the importance of washout[J]. *Ultrasonography*, 2019, 38(4):289-301. DOI:10.14366/ug.19006.

(收稿日期 : 2020-06-22)

(本文编辑 : 石梦辰 吴秋玲)