

· 临床研究 ·

供体风险指数对慢加急性肝衰竭肝移植治疗早期预后的影响：单中心 159 例经验

周政俊 李杰群 宾阳阳 陈广顺 李强 齐海智 司中洲 胡伟

【摘要】 目的 探讨供体的供体风险指数 (DRI) 对慢加急性肝衰竭 (ACLF) 行肝移植治疗早期预后的影响。方法 回顾性分析接受肝移植治疗的 159 例 ACLF 受体临床资料, 根据供体 DRI 计算公式将受体分为 $DRI < 1.65$ 组 (96 例) 和 $DRI \geq 1.65$ 组 (63 例); 根据慢性肝衰竭联盟 - 慢加急性肝衰竭评分 (CLIF-C ACLFs), 将受体分为 CLIF-C ACLFs < 48 组 (78 例) 和 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组 (81 例)。分别观察各组受体肝移植术后早期预后指标 [重症监护室 (ICU) 住院时间、术后住院时间]。应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析受体肝移植术后 90 d 生存率, 应用 Cox 比例风险回归模型分析影响 ACLF 受体肝移植术后早期预后的危险因素。结果 $DRI < 1.65$ 组与 $DRI \geq 1.65$ 组的 ICU 住院时间、术后住院时间比较, 差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。CLIF-C ACLFs < 48 组和 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组术后住院时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CLIF-C ACLFs < 48 组的 ICU 住院时间为 4 (3~14) d, 明显短于 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组的 7 (1~33) d ($P < 0.05$)。CLIF-C ACLFs 评分是影响 ACLF 受体肝移植术后早期预后的危险因素 ($P < 0.05$)。 $DRI < 1.65$ 组与 $DRI \geq 1.65$ 组的术后 90 d 生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), CLIF-C ACLFs < 48 组受体术后 90 d 生存率为 94%, 明显高于 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组的 79% ($P < 0.05$)。结论 ACLF 受体肝移植术后早期预后与其自身病情严重程度相关, 而与选用供体的 DRI 无明显相关性, 应早期及时行肝移植治疗。

【关键词】 慢加急性肝衰竭; 肝移植; 供体风险指数; 慢性肝衰竭联盟 - 器官衰竭评分; 慢性肝衰竭序贯器官衰竭评估评分; 慢性肝衰竭联盟 - 慢加急性肝衰竭评分

【中图分类号】 R617, R575.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0016-05

Effect of donor risk index on early prognosis of liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: experience of 159 cases in one single center Zhou Zhengjun, Li Jiequn, Bin Yangyang, Chen Guangshun, Li Qiang, Qi Haizhi, Si Zhongzhou, Hu Wei. Department of General Surgery and Organ Transplantation, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China
Corresponding author: Hu Wei, Email: huwei4660@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of donor risk index (DRI) on the early prognosis of liver transplantation for acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** Clinical data of 159 ACLF recipients undergoing liver transplantation were retrospectively analyzed. According to the calculation formula of DRI, all recipients were divided into $DRI < 1.65$ group ($n=96$) and $DRI \geq 1.65$ group ($n=63$). Based on the Chronic Liver Failure Consortium acute-on-chronic liver failure score (CLIF-C ACLFs), all recipients were divided into CLIF-C ACLFs < 48 group ($n=78$) and CLIF-C ACLFs ≥ 48 group ($n=81$). The early prognosis indexes including the length of intensive care unit (ICU) stay and the length of postoperative hospital stay of the recipients in each group were observed after liver transplantation. The 90 d

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.016

基金项目: 国家自然科学基金 (81102241); 湖南省自然科学基金 (2018JJ2561)

作者单位: 410013 长沙, 中南大学湘雅二医院普外移植科

作者简介: 周政俊, 男, 1992年生, 硕士, 住院医师, 研究方向为器官移植和普通外科, Email: 18711147642@163.com

通信作者: 胡伟, 男, 1968年生, 博士, 副主任医师, 研究方向为器官移植和胃肠外科, Email: huwei4660@126.com

survival rate of the recipients after liver transplantation was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. The risk factors affecting the early prognosis of ACLF recipients after liver transplantation were analyzed by Cox's hazards regression model. **Results** The length of ICU stay and the length of postoperative hospital stay did not significantly differ between the $DRI < 1.65$ group and $DRI \geq 1.65$ group (both $P > 0.05$). The length of postoperative hospital stay did not significantly differ between the CLIF-C ACLFs < 48 group and CLIF-C ACLFs ≥ 48 group ($P > 0.05$). The length of ICU stay in the CLIF-C ACLFs < 48 group was 4 (3-14) d, significantly shorter than 7 (1-33) d in the CLIF-C ACLFs ≥ 48 group ($P < 0.05$). The CLIF-C ACLFs was a risk factor of the early prognosis of ACLF recipients after liver transplantation ($P < 0.05$). The postoperative 90 d survival rate did not significantly differ between the $DRI < 1.65$ group and $DRI \geq 1.65$ group ($P > 0.05$). The postoperative 90 d survival rate in the CLIF-C ACLFs < 48 group was 94%, significantly higher than 79% in the CLIF-C ACLFs ≥ 48 group ($P < 0.05$). **Conclusions** The early prognosis of ACLF recipients after liver transplantation is correlated with the severity of the disease rather than the DRI. Liver transplantation should be performed early and promptly.

【Key words】 Acute-on-chronic liver failure; Liver transplantation; Donor risk index; Chronic Liver Failure Consortium organ failure score; Chronic liver failure sequential organ failure assessment score; Chronic Liver Failure Consortium acute-on-chronic liver failure score

肝移植术是终末期肝病最有效的治疗方式,其临床应用已有55年^[1]。慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是终末期肝病中常见的一种类型,ACLF是指以肝硬化急性失代偿、器官功能衰竭、短期内病死率高为特点的一种综合征,应早期及时行肝移植治疗^[2-7]。然而,对于ACLF患者应选择何种供体会有更大的生存获益,尚缺乏该方面的研究。本研究通过回顾性分析2013年1月至2017年12月在中南大学湘雅二医院接受肝移植治疗的159例ACLF受体临床资料,评价供体风险指数(donor risk index, DRI)对ACLF受体行肝移植治疗早期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年1月至2017年12月接受肝移植治疗的159例ACLF受体临床资料,其中男131例,女28例,年龄(46 ± 9)岁。原发病包括乙型肝炎病毒相关ACLF 145例和非乙型肝炎病毒相关ACLF 14例。ACLF的纳入标准采用欧洲肝病研究协会(European Association for Study of the Liver, EASL)关于ACLF的定义,ACLF具备3个特征:(1)肝硬化急性失代偿;(2)器官功能衰竭;(3)短期内病死率高^[2]。159例供体中,男131例,女28例,年龄(44 ± 14)岁,身高170(150~180)cm,均为黄色人种;死因主要为创伤和脑血管病,非心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD);器官共享范围以当地共享为主,占71.7%;冷缺血时间

(cold ischemic time, CIT)为478(250~810)min。没有行部分或劈裂式肝移植者。所有供体来源于中国公民逝世后自愿器官捐献。本项研究经由中南大学湘雅二医院伦理委员会审核,遵循世界医学协会赫尔辛基宣言。

1.2 分组

根据供体DRI计算公式将受体分为 $DRI < 1.65$ 组(96例)和 $DRI \geq 1.65$ 组(63例)^[4,8]。根据EASL的慢性肝衰竭联盟-慢加急性肝衰竭评分(Chronic Liver Failure Consortium acute-on-chronic liver failure score, CLIF-C ACLFs)^[9],将受体分为CLIF-C ACLFs < 48 组(78例)和CLIF-C ACLFs ≥ 48 组(81例)。

$DRI < 1.65$ 组中,男81例,女15例,年龄(45 ± 10)岁。 $DRI \geq 1.65$ 组中,男50例,女13例,年龄(47 ± 7)岁。两组受体体质量指数(body mass index, BMI)、原发病、移植前预测评分[Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、慢性肝衰竭序贯器官衰竭评估评分(chronic liver failure sequential organ failure assessment score, CLIF-SOFAs)、慢性肝衰竭联盟-器官衰竭评分(Chronic Liver Failure Consortium organ failure score, CLIF-C OFs)、CLIF-C ACLFs]等差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。

CLIF-C ACLFs < 48 组中,男66例,女12例,年龄(44 ± 8)岁。CLIF-C ACLFs ≥ 48 组中,男65例,女16例,年龄(47 ± 10)岁。两组受体BMI、

原发病的差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)，CLIF-C ACLFs ≥ 48 组移植前预测评分 (Child-Pugh 评分、MELD 评分、CLIF-SOFAs、CLIF-C OFs、CLIF-C ACLFs) 均显著高于 CLIF-C ACLFs <48 组 (均为 $P<0.05$)。

1.3 肝移植手术

所有受体的手术方式包括原位经典式肝移植或原位背驮式肝移植，所有手术由同一手术团队完成，未使用体外静脉转流。供肝获取均采用原位冷灌注的多器官联合快速获取技术^[5]，威斯康星大学保存液 (University of Wisconsin solution, UW 液) 静态低温保存^[6]。所有受体术前均应用巴利昔单抗或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 行免疫诱导，免疫抑制方案包括术中甲泼尼龙、术后他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松三联免疫抑制方案。

1.4 观察指标

分别观察 DRI <1.65 组和 DRI ≥ 1.65 组、CLIF-C ACLFs <48 组和 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组受体肝移植术后早期预后指标，包括 ICU 住院时间、术后住院时间。分析 ACLF 受体肝移植术后 90 d 生存率。对影响 ACLF 受体肝移植术后早期预后的指标进行单因素和多因素分析。

1.5 统计学方法

采用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析。应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析受体肝移植术后 90 d 生存率。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 t 检验；对于非正态分布的计量资料以中位数 (全距) 表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以率表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。

多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 ACLF 受体术后早期预后情况

DRI <1.65 组受体的 ICU 住院时间、术后住院时间分别为 4 (1~33) d 和 (29 \pm 14) d，DRI ≥ 1.65 组的 ICU 住院时间、术后住院时间分别为 5 (1~21) d 和 (26 \pm 11) d，差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。

CLIF-C ACLFs <48 组受体的 ICU 住院时间为 4 (3~14) d，明显短于 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组的 7 (1~33) d ($P<0.05$)。CLIF-C ACLFs <48 组和 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组术后住院时间分别为 (27 \pm 9) d 和 (29 \pm 15) d，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 ACLF 受体术后早期预后的多因素分析

根据 CLIF-C ACLFs <48 组与 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组两组间指标单因素分析结果，得出两组间术前差异性指标，包括受体的年龄、Child-Pugh 评分、MELD 评分、CLIF-SOFAs、CLIF-C OFs、CLIF-C ACLFs 和供体 BMI、死因。进一步行 Cox 模型多因素分析显示，仅有 CLIF-C ACLFs 评分是影响 ACLF 受体肝移植术后早期预后的危险因素 ($P<0.05$ ，表 1)。

2.3 ACLF 受体肝移植术后生存分析

159 例 ACLF 受体中，DRI <1.65 组术后 90 d 生存率为 88%，高于 DRI ≥ 1.65 组的 84%，进一步生存分析，差异无统计学意义 ($P>0.05$ ，图 1 A)；CLIF-C ACLFs <48 组受体术后 90 d 生存率为 94%，明显高于 CLIF-C ACLFs ≥ 48 组的 79% ($P<0.05$ ，图 1 B)。

表 1 ACLF 受体早期预后的多因素分析

Table 1 Multivariate analysis of early prognosis of ACLF recipients

影响因素	回归系数 (β)	标准误 (SE)	Wald 值	P 值	相对危险度
受体					
年龄	0.002	0.037	0.004	0.952	1.002
MELD 评分	-0.038	0.041	0.883	0.347	0.962
Child-Pugh 评分	-0.012	0.292	0.002	0.968	0.988
CLIF-SOFAs 评分	0.012	0.194	0.004	0.952	1.012
CLIF-C OFs 评分	-0.335	0.365	0.846	0.358	0.715
CLIF-C ACLFs 评分	0.188	0.071	7.005	0.008	1.207
供体					
BMI	0.055	0.091	0.360	0.548	1.056
死因	0.791	0.512	2.386	0.122	2.205

3 讨论

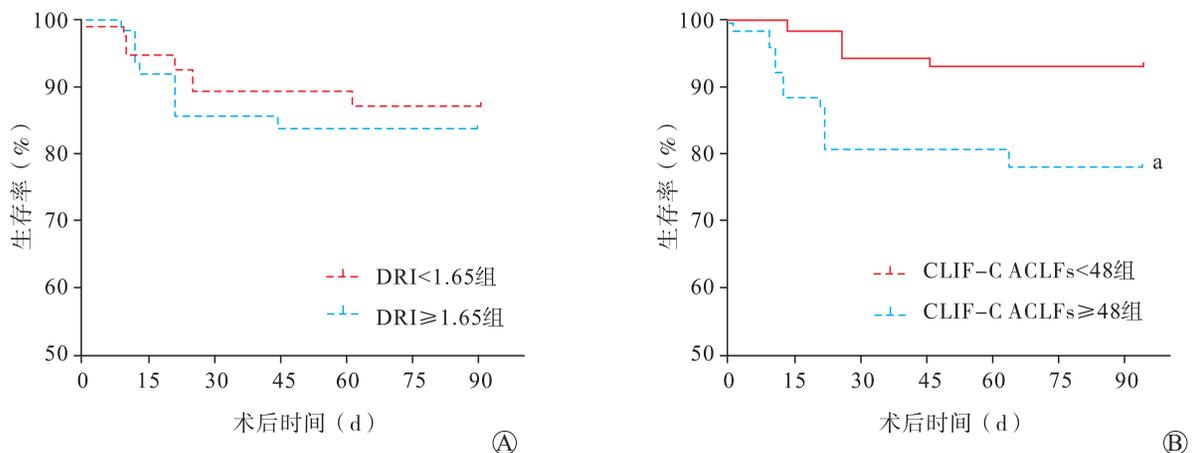
随着肝移植手术技术的进步,手术相关并发症发生率越来越低,供体和受体因素对肝移植受体预后的影响越来越受关注。综合供体和受体因素的模型进而预测肝移植受体预后已有相关文献报道^[8-13]。Bonney等^[12]对1090例肝移植受体临床资料进行分析,得出MELD \leq 30分的受体在移植时使用DRI值小的移植物预后更好,而MELD $>$ 30分的受体接受DRI值大的移植物,其预后不会受到影响。目前,国内外利用综合模型预测ACLF受体和相应供体的肝移植预后的研究报道较少。

本研究中,DRI作为评价供体质量的客观指标,Feng等^[4]研究显示供体DRI $>$ 1.5的肝脏丢弃率是DRI $<$ 1.1时的2倍,而本研究结果中DRI \geq 1.65组和DRI $<$ 1.65组比较,两组间受体ICU住院时间、术后住院时间、术后90d生存率差异均无统计学意义,可能由于本项研究的供体为黄种人,DRI计算公式中入种系数不同。本次研究结果表明ACLF受体肝移植术后早期预后与选用供体的DRI值大小无相关性。

MELD评分系统在预测ACLF患者的转归和预后尚存在较大的缺陷^[14-16]。而EASL提出的CLIF-SOFAs对于ACLF患者的诊断和预后评估均具有重要价值,但其对于器官功能状态的评估较为复杂和繁琐^[9]。因此,EASL对CLIF-SOFAs进行了科学简化后得到新的CLIF-C OFs,并在此基础上建立了CLIF-C ACLFs,后者与传统的MELD评分相比,在

评估酒精性以及乙型肝炎病毒相关ACLF患者的临床转归方面具有更高的预后价值^[17]。本研究采用CLIF-C ACLFs评分系统评估ACLF的病情严重程度,CLIF-C ACLFs \geq 48组术前MELD、Child-Pugh、CLIF-SOFAs及CLIF-C OFs评分显著高于CLIF-C ACLFs $<$ 48组。CLIF-C ACLFs $<$ 48组的ICU住院时间明显短于CLIF-C ACLFs \geq 48组。对于ACLF患者行肝移植治疗早期预后的多因素分析得出CLIF-C ACLFs是影响其早期预后的独立危险因素。生存分析显示,CLIF-C ACLFs \geq 48组受体术后90d生存率显著低于CLIF-C ACLFs $<$ 48组。表明ACLF患者肝移植术后早期预后与其自身病情严重程度相关,而与选用供体的DRI无明显相关性。

尽管ACLF患者行肝移植治疗与选用供体的DRI无明显相关性,但目前对于肝脏供体质量评估的评价指标较多^[18],国内尚无统一的客观评价指标,国外广泛使用的是Feng等^[4]提出的DRI,其理想供体参照指标分别是:年龄 $<$ 40岁、死因为创伤、白色人种、非DCD、未行部分或劈裂式肝移植、身高170cm、器官分配范围为当地、CIT为8h。本研究中,供体平均年龄44岁,死因中创伤为主,非DCD,没有行部分或劈裂式肝移植,器官分配范围当地占71.7%,平均身高为170cm,CIT为478min,接近或更优于Feng等^[4]提出的理想参照指标。欧美人种分布多为白色人种,我国主要以黄色人种为主,对于DRI的计算,DRI值偏大。而对于DRI高风险界值划分国外多中心亦取舍不一^[12-13]。因此,建立一个符合我



A 图为 DRI $<$ 1.65 组与 DRI \geq 1.65 组受体术后 90 d 生存率比较; B 图为 CLIF-C ACLFs $<$ 48 组与 CLIF-C ACLFs \geq 48 组受体术后 90 d 生存率比较; 与 CLIF-C ACLFs $<$ 48 组比较, $^aP<0.05$

图 1 各组 ACLF 受体的生存曲线

Figure 1 Survival curves of ACLF recipients in each group

国供体特点（黄色人种为主）的多中心、大样本临床研究数据库是迫切需要的，以进一步明确哪些因素可以影响供体质量，进而提出符合中国国情的 DRI。

综上所述，ACLF 受体肝移植术后早期预后与其自身病情严重程度相关，而与选用供体的 DRI 无明显相关性，应早期及时行肝移植治疗。

参考文献：

- [1] PEZZATI D, HASSAN A, BUCCINI L, et al. Liver transplantation with geriatric liver allograft in the US: a matter of epidemiology or outcome requirements? [J]. *Transpl Int*, 2017, 30(11):1190-1191. DOI: 10.1111/tri.13013.
- [2] JALAN R, GINES P, OLSON JC, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6):1336-1348. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.026.
- [3] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1426-1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [4] FENG S, GOODRICH NP, BRAGG-GRESHAM JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4):783-790.
- [5] ARROYO V. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis requires expedited decision for liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5):1248-1249. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.004.
- [6] 邓斐文, 陈焕伟, 甄作均. 公民逝世后器官捐献供肝移植单中心经验总结 [J]. *器官移植*, 2017, 8(6):435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.06.005.
DENG FW, CHEN HW, ZHEN ZJ. Liver transplantation from donor liver of organ donation after citizens' death: a single center experience[J]. *Organ Transplant*, 2017, 8(6):435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.06.005.
- [7] HUEBENER P, STERNECK MR, BANGERT K, et al. Stabilisation of acute-on-chronic liver failure patients before liver transplantation predicts post-transplant survival[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(11):1502-1510. DOI: 10.1111/apt.14627.
- [8] ZEYTUNLU M, UĞUZ A, ÜNALP Ö, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(6):664-668. DOI: 10.5152/tjg.2018.18058.
- [9] JALAN R, SALIBA F, PAVESI M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5):1038-1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [10] LI N, HUANG C, YU KK, et al. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: the CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF SOFA, and CLIF-C ACLF[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(17):e6802. DOI: 10.1097/MD.0000000000006802.
- [11] SZYMCZAK M, KALICIŃSKI P, KOWALEWSKI G, et al. Combined liver-kidney transplantation in children: single-center experiences and long-term results[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(7):2140-2144. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.061.
- [12] BONNEY GK, ALDERSLEY MA, ASTHANA S, et al. Donor risk index and MELD interactions in predicting long-term graft survival: a single-centre experience[J]. *Transplantation*, 2009, 87(12):1858-1863. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a75b37.
- [13] BIGGINS SW, GRALLA J, DODGE JL, et al. Survival benefit of repeat liver transplantation in the United States: a serial MELD analysis by hepatitis C status and donor risk index[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(11):2588-2594. DOI: 10.1111/ajt.12867.
- [14] CHOLONGITAS E, THEOCHARIDOU E, VASIANOPOULOU P, et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(4):405-412. DOI: 10.1002/lt.23370.
- [15] CHOUDHARY NS, SARAF N, SAIGAL S, et al. Liver transplantation for acute on chronic liver failure[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3):247-252. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.08.001.
- [16] PAMECHA V, KUMAR S, BHARATHY KG. Liver transplantation in acute on chronic liver failure: challenges and an algorithm for patient selection and management[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(4):534-542. DOI: 10.1007/s12072-015-9646-9.
- [17] LI H, CHEN LY, ZHANG NN, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25487. DOI: 10.1038/srep25487.
- [18] HARRING TR, NGUYEN NT, COTTON RT, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: a comprehensive update[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1):502-511. DOI: 10.1016/j.jss.2012.04.044.

(收稿日期 2019-03-03)

(本文编辑 石梦辰 吴秋玲)