

CAP及FAST评分在肝移植术后 新发非酒精性脂肪肝中的 应用价值探讨

方晓寒¹, 姜英俊², 赵有为¹, 解曼¹, 田秋菊^{3,4}, 蔡金贞^{3,4}, 饶伟^{3,4}, 孔心涓^{1*}

¹青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院胃肠外科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院肝病中心肝脏内科, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

目的: 分析受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)以及FAST评分在评估肝移植(Liver transplantation, LT)后新发非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的应用价值。
方法: 这是一项单中心、前瞻性研究, 对2014~2021年接受LT并在青岛大学附属医院器官移植中心规律随访的成年LT受者进行腹部超声检查及瞬态弹性成像(Transient elastography, TE)检测, 建立受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CAP在评估LT后新发NAFLD方面的应用价值, 并通过计算FibroScan-天冬氨酸氨基转移酶评分(FibroScan-aspartate aminotransferase score, FAST)以评估LT后新发NAFLD患者的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)进展风险。结果: 本研究对符合纳入标准的113例LT受者进行了TE检测, LT手术至TE检测的中位时间为3.3 (2.2~4.5)年, 新发NAFLD的发病率为35.4% (40/113), 其中, 52.5% (21/40)为轻度NAFLD, 22.5% (9/40)为中度NAFLD, 25.0% (10/40)为重度NAFLD。CAP诊断LT后新发NAFLD、LT后中-重度NAFLD及重度NAFLD的ROC曲线下面积分别为0.80 (0.70~0.90)、0.95 (0.89~1.00)和0.99 (0.97~1.00), 截止值分别为240.5 dB/m、264.5 dB/m和296.0 dB/m, 且FAST值与LT后NASH进展高风险密切相关($P = 0.001$)。单因素分析表明, LT后新发NAFLD患者的白蛋白水平($P = 0.039$)、ALT水平($P = 0.029$)、AST水平($P = 0.004$)以及重度NAFLD ($P = 0.044$)与NASH高风险显著相关, 而多因素分析提示, AST水平(OR 1.394, 95%CI 1.052~1.847, $P = 0.021$)是LT后新发NAFLD患者NASH进展高风险的独立危险因素。结论: CAP是LT后新发NAFLD患者诊断和严重程度分级的良好工具, 具有良好的敏感性和特异性, 尤其是在中度至重度LT后新发NAFLD中诊断性能尤为突出, 可以用于量化LT后新发NAFLD。在LT后新发NAFLD患者中, FAST评分可用于评估其NASH进展风险, 监测AST水平对预防LT后新发NAFLD患者NASH进展具有重要意义。

关键词

受控衰减参数, FibroScan-天冬氨酸氨基转移酶评分, 新发NAFLD, 肝移植, ROC曲线

*通讯作者 Email: kongxinjuan2003@163.com

The Utility of CAP and FAST Score in *De-Novo* NAFLD after Liver Transplantation

Xiaohan Fang¹, Yingjun Jiang², Youwei Zhao¹, Man Xie¹, Qiuju Tian^{3,4}, Jinzhen Cai^{3,4}, Wei Rao^{3,4}, Xinjuan Kong^{1*}

¹Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Division of Hepatology, Liver Disease Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Department of Organ Transplantation, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Aims: This study aimed to determine the utility of controlled attenuation parameter (CAP) and FibroScan-AST (FAST) score in the evaluation of *de-novo* nonalcoholic fatty liver disease (*de-novo* NAFLD) after liver transplantation (LT). **Methods:** In this prospective, single-center study, abdominal ultrasound and Transient Elastography (TE) were performed for adult patients who underwent LT between 2014 and 2021, and were regularly followed up at the Organ Transplantation Center of the Affiliated Hospital of Qingdao University. Receiver operating characteristics (ROC) curve was constructed to determine the diagnostic performance of CAP in the detection of *de-novo* NAFLD after LT, and the FAST score was calculated to assess *de-novo* NAFLD patients at risk of progressive NASH. **Results:** A total of 113 LT recipients were included in the study. The median period from LT to TE detection was 3.3 (2.2~4.5) years. The incidence of *de-novo* NAFLD was 35.4% (40/113), of which 52.5% (21/40) had mild NAFLD, 22.5% (9/40) had moderate NAFLD, and 25.0% (10/40) had severe NAFLD. CAP diagnosed *de-novo* NAFLD, moderate-severe NAFLD, and severe NAFLD with the area under the ROC curves (AUROC) mean 0.80 (0.70~0.90), 0.95 (0.89~1.00), and 0.99 (0.97~1.00), respectively. The cut-off values were 240.5 dB/m, 264.5 dB/m, and 296.0 dB/m, respectively. The FAST score identifying the risk of progressive NASH was significantly correlated with the severity of *de novo* NAFLD after LT ($P = 0.001$). Univariate analysis demonstrated that albumin levels ($P = 0.039$), ALT levels ($P = 0.029$), AST levels ($P = 0.004$), and severe NAFLD ($P = 0.044$) were significantly associated with high risk of NASH in patients with *de-novo* NAFLD after LT. The multivariate analysis suggested that AST (OR 1.394, 95%CI 1.052 to 1.847; $P = 0.021$) was an independent risk factor for NASH progression in *de-novo* NAFLD patients after LT. **Conclusions:** CAP provides an efficient way for the diagnosis and severity classification of patients with *de-novo* NAFLD after LT, especially in those with moderate to severe NAFLD, which can be applied to quantify *de-novo* NAFLD after LT. In patients with *de-novo* NAFLD after LT, FAST score can be used to assess the risk of NASH progression, and serum AST level is an important index for predicting NASH progression.

Keywords

Controlled Attenuation Parameter, FibroScan-AST Score, *De-Novo* Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Liver Transplantation, ROC Curve

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肝移植(Liver transplantation, LT)是治疗各种终末期肝病最有效的治疗方法[1]。随着肝移植技术的发展,围术期管理水平的提高以及术后免疫抑制剂的应用,肝移植的长期结果得到改善,肝移植后的10年生存率可达65% [2]。随着肝移植术后存活时间的延长,移植后代谢综合征及其相关并发症的发病率逐渐升高,尤其是非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),已经成为LT后常见的慢性并发症[3]。LT后新发NAFLD可进展为肝纤维化,而且与许多肝外慢性疾病有关,是心血管动脉粥样硬化疾病和LT术后新发肝外实体恶性肿瘤(如结肠癌、胰腺癌)的重要风险因素,与LT后无NAFLD的受者相比,LT后新发NAFLD受者发生心血管动脉粥样硬化疾病和术后新发肝外恶性肿瘤的相对风险比(Hazard ratio, HR)可达1.048和2.214;而新发NASH则是LT后远期死亡的独立危险因素,HR可达4.133 [4] [5]。因此,早期发现和评估LT后新发NAFLD及NASH是预防其不良后果的关键。

肝活检是评估肝移植术后肝脂肪变性和肝纤维化的金标准,然而,肝活检是一项侵入性操作,有出血、疼痛、感染等并发症风险,临床推广难度较大[6]。腹部超声是临床常用的NAFLD的筛查方法,然而,超声检查无法实现对肝脏脂肪变性的定量评估,也无法精确评价肝纤维化情况[7]。瞬态弹性成像(Transient elastography, TE)可通过受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)和肝硬度测量(Liver stiffness measurements, LSM)同时准确评估肝脏脂肪变性和肝纤维化[8] [9] [10]。国外研究报道,与肝活检相比,CAP可准确检测LT受者的肝脂肪变性,根据受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析得出,CAP检测LT后肝脏脂肪变性的受试者工作曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC)为0.88,检测LT后中重度肝脏脂肪变性的AUROC可达0.94,且具有无创的优越性[11]。FibroScan-天冬氨酸氨基转移酶评分(FibroScan-aspartate aminotransferase score, FAST)是一种可用于识别NAFLD患者中具有进展性NASH和肝纤维化高风险人群的新型预测模型,且与肝活检相比,FAST评分的诊断性能良好[12] [13],但其在LT受者新发NAFLD中的应用价值尚未见报道。

本研究旨在描述LT后新发NAFLD患者的发病率及临床特点,并评估CAP在诊断及评估LT受者新发NAFLD方面的表现特征,同时通过FAST评分初步评估LT后新发NAFLD患者的NASH进展风险。

2. 方法

2.1. 研究设计

这是一项单中心、前瞻性研究。于2021年3月至2022年4月对在青岛大学附属医院器官移植中心规律随访的成年LT受者进行腹部超声检查及TE检测,以评估LT受者肝脏脂肪变性及肝纤维化情况。本研究符合《赫尔辛基宣言》的道德准则,并经过青岛大学附属医院伦理委员会审批。入选标准:1) 2014至2021接受肝移植手术并在青岛大学附属医院规律随访的成年患者;2) 自愿接受腹部超声检查及TE检测;3) 移植物功能基本正常。排除标准为:1) 年龄 < 18岁;2) 血清谷丙转氨酶升高超过正常上限5倍;3) 血清总胆红素升高超过正常上限3倍;4) LT后过量饮酒患者(男性每天饮酒>20克,女性每天饮酒>10克);5) 伴右心衰竭的患者。

2.2. TE 检测

所有患者在禁食 12 小时后接受 TE 检测, 由有经验的操作员执行检测, 受试者为仰卧位, 右手放在头后, 右臂最大外展, 暴露肝右叶区的肋间隙, 在同一检测点至少检测 12 次, 检测值四分位数差距与中位数比值 < 0.3 , 认为检测可靠[14]。

2.3. 超声检查

所有患者均在 TE 检测前后 1 周内接受了腹部超声检查, 评估是否有肝脏脂肪变性, 并对脂肪变性程度做出评估(轻度、中度、重度) [7]。

2.4. 数据收集

入组后, 研究者调查了所有受试者的高血压、糖尿病及代谢综合征等慢性病史、肝移植手术病史及近 1 月服用免疫抑制剂情况等, 并测量患者的身高、体重、腰围、血压。患者接受 TE 检测后, 记录所测量的 CAP 及 LSM 值, 分别用 dB/m 和 kPa 表示。所有入组患者接受实验室检测, 包括血小板计数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(AP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、白蛋白、肌酐、尿酸、葡萄糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平, 并计算 FAST 评分, 具体计算方式为: $FAST = (e - 1.65 + 1.07 \times \ln(LSM) + 2.66 \times 10 - 8 \times CAP3 - 63.3 \times AST - 1) / (1 + e - 1.65 + 1.07 \times \ln(LSM) + 2.66 \times 10 - 8 \times CAP3 - 63.3 \times AST - 1)$ [12]。

2.5. 相关定义

根据 2020 年发布的《JSGE/JSH 循证临床实践指南: 非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎的管理》, NAFLD 的定义为通过影像学(超声)检查发现肝脏脂肪变性, 并排除其他肝病, 如酒精性肝病、病毒性肝病和药物性肝病[15]。

LT 术后新发 NAFLD, 指因 NAFLD 以外的肝脏疾病接受 LT 的受者术后首次经影像学诊断为 NAFLD [16] [17]。

根据之前的研究结果, NAFLD 患者中 FAST 评分 ≥ 0.35 则定义为具有 NASH 进展风险[12]。

高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 或平素口服降压药物控制血压[18]。糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或平素口服降糖药物或使用胰岛素控制血糖[19]。

依据 2018 年发布的《非酒精性脂肪性肝病的预防和治疗指南》, 代谢综合征的诊断应满足以下三个及以上的代谢风险因素: 1) 腹部肥胖(男性腰围 > 90 厘米, 女性腰围 > 85 厘米); 2) 动脉高血压(动脉血压 $\geq 130/85$ mmHg 或接受降压治疗); 3) 高甘油三酯血症(空腹血清甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 或服用降脂药物); 4) 低-高密度脂蛋白胆固醇(男性 HDL-C < 1.0 mmol/L, 女性 HDL-C < 1.3 mmol/L); 5) 高血糖(空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L 或餐后 2 小时血糖 ≥ 7.8 mmol/L, 或有 2 型糖尿病病史) [20]。

2.6. 统计分析

收集的临床数据使用 IBM SPSS Statistic for Windows (22.0 版, IBM 公司, 美国纽约)进行统计分析。连续变量用均数 \pm 标准差或中位数(四分位范围)表示, 分类变量用百分比表示, 连续变量的缺失值用均值填补法填补, 分类变量的缺失值使用虚拟变量法填补。t 检验或非参数检验用于比较连续变量与结果的相关性, Fisher 精确检验或卡方检验则用于分类变量, logistic 回归用于影响因素的分析。构建受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 使用曲线下面积(AUROC)和 95%置信区间(CI)分析 CAP 在诊断 LT 后新发 NAFLD 及评估其不同严重程度的敏感性、特异性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。

3. 结果

3.1. 研究人群

2021年3月至2022年4月,共有439名LT受者于青岛大学附属医院器官移植中心接受随访,其中49.7%(218/439)的患者在本诊疗组接受随访观察,其中,11名患者在此期间因LT术后相关并发症去世,40名患者转氨酶升高超过正常上限5倍,20名患者在随访期间出现明显黄疸,18名患者腹部超声数据缺失,16名患者拒绝接受TE检测,最终,共有113例LT受者(105例于本院接受LT手术,8例于外院接受LT手术,但术后于本院规律随访)符合纳入标准并入组。

3.2. 一般特征(见表1)

Table 1. Clinical and biochemical of characteristics of LT recipients

表 1. LT 受者的临床和生化特征

	对照组	LT 后新发 NAFLD 组	P 值
	(N = 73)	(N = 40)	
随访时间	3.4 ± 1.8	3.5 ± 1.6	0.692
年龄	54.5 ± 10.8	51.9 ± 7.5	0.143
性别(男)	76.70%	82.50%	0.472
BMI	23.4 ± 2.4	26.5 ± 4.0	<0.001
腰围	87.3 ± 9.0	95.6 ± 11.2	<0.001
CAP	198.8 ± 43.0	260.6 ± 67.7	<0.001
LSM	6.5 ± 3.1	9.1 ± 6.7	0.025
白蛋白	43.6 ± 6.65884	42.7 ± 5.6	0.512
GGT	33.6 ± 54.3	34.3 ± 22.5	0.933
ALP	87.6 ± 38.9	78.7 ± 19.1	0.104
ALT	20.5 ± 11.0	23.2 ± 8.9	0.186
AST	23.6 ± 9.2	24.4 ± 7.8	0.628
总胆红素	22.7 ± 11.2	21.3 ± 10.1	0.669
甘油三酯	1.1 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.001
总胆固醇	4.6 ± 0.9	4.9 ± 0.8	0.073
HDL	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	0.016
LDL	2.7 ± 0.8	2.4 ± 0.6	0.11
淋巴细胞计数	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.81
血小板	182.4 ± 68.9	165.9 ± 54.1	0.192
肌酐	101.2 ± 28.4	99.0 ± 16.9	0.653
血糖	5.8 ± 1.4	5.9 ± 1.4	0.779
尿酸	350.5 ± 102.0	372.3 ± 92.1	0.265
高血压	39.70%	47.50%	0.424
糖尿病	30.10%	25.00%	0.562
代谢综合征	21.90%	42.50%	0.021
供肝脂肪变性	28.80%	35.00%	0.375
原发性肝病			0.676
肝癌	45.2%	57.5%	
慢性乙肝	24.7%	15.0%	

Continued

酒精性肝硬化	5.5%	5.0%	
肝衰竭	4.1%	10.0%	
药物性肝损害	1.4%	2.5%	
原发性胆汁性肝硬化	2.7%	0	
自身免疫性肝硬化	4.1%	0	
肝豆状核变性	1.4%	0	
其他	9.6%	10.0%	
原发性硬化性胆管炎	1.4%	0	
免疫抑制剂			
类固醇	16.4%	12.5%	0.575
MMF	43.8%	40.0%	0.693
CNI	89.0%	82.5%	0.327
m-TOR	24.7%	27.5%	0.741

113 名 LT 受者中, 78.8% 为男性(89/113), 肝移植时的平均年龄为 50.2 (25~70) 岁。最常见的 LT 适应症是肝细胞癌(49.6%, 56/113), 其次是良性乙肝相关性终末期肝病(21.2%, 24/113)。105 名本院肝移植受者中 33.3% (35/105) 有供肝脂肪变性, 8 名外院接受肝移植的患者供肝病理缺失。113 名 LT 受者从 LT 到接受 TE 检测的中位时间为 3.3 (2.2~4.5) 年, 接受检测时的平均年龄为 53.6 (28~74) 岁, CAP 中值为 225 (181~255.5) dB/m, LSM 的中值为 6.0 (4.8~8.3) kPa。根据腹部超声结果, LT 后新发 NAFLD 的发病率为 35.4% (40/113), 其中, 52.5% (21/40) 为轻度 NAFLD, 22.5% (9/40) 为中度 NAFLD, 25.0% (10/40) 为重度 NAFLD。

3.3. CAP 在 LT 后新发 NAFLD 诊断和分级中的临床价值

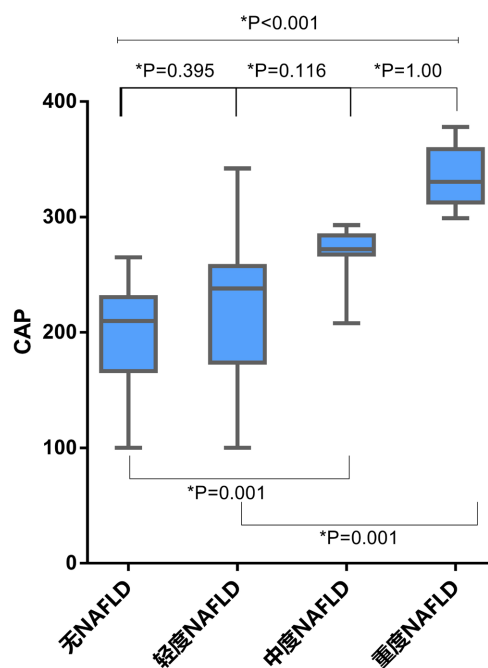


Figure 1. Grades and CAP values for post-transplant *de-novo* NAFLD

图 1. 移植后新发非酒精性脂肪肝的等级和 CAP 值

LT 后 NAFLD 组、中重度和重度 NAFLD 组的 CAP 中值分别为 210.0 (166.5~230.5)、238.0 (174.0~257.5)、272.0 (267.5~284.0)、330.5 (312.5~358.8) dB/m, 将 LT 后无 NAFLD 组、轻度、中度和重度 NAFLD 组分别记为 0、1、2、3 级脂肪变性, 各级脂肪变性的 CAP 值总体显著增加($P < 0.001$), 但是, 通过事后多重比较, CAP 值在无 NAFLD 组与中度 NAFLD 组($P = 0.001$)、无 NAFLD 组与重度 NAFLD 组($P < 0.001$)、轻度 NAFLD 组与重度 NAFLD 组($P = 0.001$)之间差异最为显著(见图 1)。用于区分 0 级与 1~3 级脂肪变性、0~1 级与 2~3 级脂肪变性、0~2 级与 3 级脂肪变性的 ROC 曲线下面积分别为 0.80 (0.70~0.90)、0.95 (0.89~1.00)和 0.99 (0.97~1.00) (见表 2, 图 2)。使用约登指数计算的用于区分 0 级与 1~3 级脂肪变性、0~1 级与 2~3 级脂肪变性、0~2 级与 3 级脂肪变性的临界值分别为 240.5 dB/m、264.5 dB/m 和 296.0 dB/m (见表 2)。

Table 2. Diagnostic performance of CAP assessing post-transplant *de novo* NAFLD Grade

表 2. CAP 评估移植后新发非酒精性脂肪肝等级的诊断性能

	AUROC (95%CI)	截止值(dB/m)	P 值	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
0 VS 1~3	0.80 (0.70~0.90)	240.5	<0.001	0.7	0.86	0.74	0.84
0~1 VS 2~3	0.95 (0.89~1.00)	264.5	<0.001	0.95	0.94	0.75	0.99
0~2 VS 3	0.99 (0.97~1.00)	296	<0.001	1.00	0.97	0.77	1.00

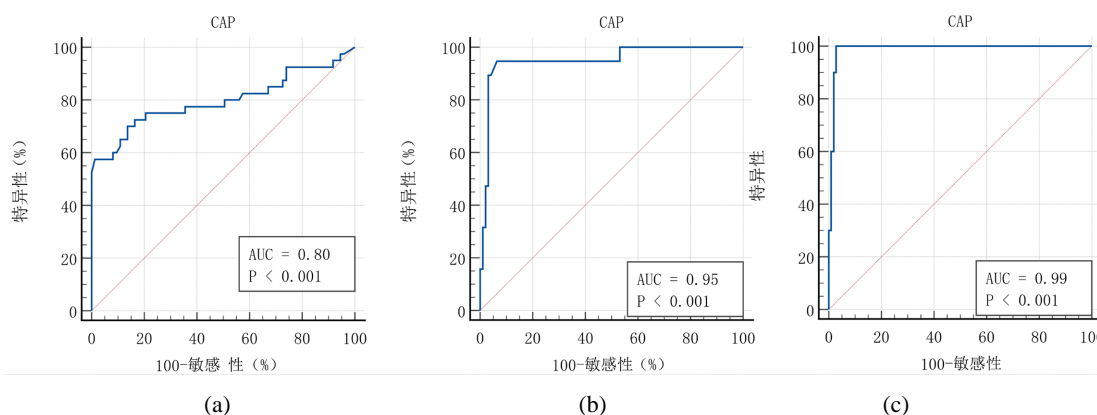


Figure 2. The predictive ability of CAP for diagnosing post-transplant *de novo* NAFLD (a), moderate to severe (b) and severe (c) NAFLD

图 2. CAP 对 LT 后 NAFLD (图(a))、中重度(图(b))和重度(图(c)) NAFLD 的诊断预测能力

与 LT 后无 NAFLD 受者相比, LT 后新发 NAFLD 受者的平均 BMI (26.5 VS 23.4 kg/m², $P < 0.001$)、腰围(95.6 VS 87.3 cm, $P < 0.001$)、CAP (260.6 VS 198.8 dB/m, $P < 0.001$)、LSM (9.1VS6.5 kPa, $P = 0.025$)、甘油三酯(1.5 VS 1.1 mmol/L, $P = 0.001$)水平偏高, 而 HDL (1.4 VS 1.6 mmol/L, $P = 0.016$)水平偏低。而且, LT 后新发 NAFLD 受者的 MS 发病率明显高于无 NAFLD 受者(42.5% VS 21.9%, $P = 0.021$) (见表 1)。

3.4. FAST 评分在分析 LT 后新发 NAFLD 患者中 NASH 进展风险的临床价值

在 113 名 LT 受者中, 无 NAFLD 组、轻度、中度和重度 NAFLD 组的平均 FAST 分别为 0.11 (0.002~0.67)、0.17 (0.01~0.65)、0.15 (0.03~0.56)和 0.39 (0.14~0.72)。FAST 值与脂肪变性程度密切相关($P = 0.001$), 且在无 NAFLD 组与重度 NAFLD 组($P < 0.001$)、轻度 NAFLD 组与重度 NAFLD 组($P = 0.006$)之间差异显著(见图 3)。

通过单因素分析,在LT后新发NAFLD组中,患者的白蛋白水平($p = 0.039$)、ALT水平($P = 0.029$)、AST水平($p = 0.004$)以及重度NAFLD ($P = 0.044$)与LT后新发NAFLD患者NASH高风险显著相关,多因素分析中,AST水平(OR 1.394, 95% CI 1.052~1.847; $P = 0.021$)是LT后新发NAFLD患者NASH高风险的独立危险因素(见表3)。

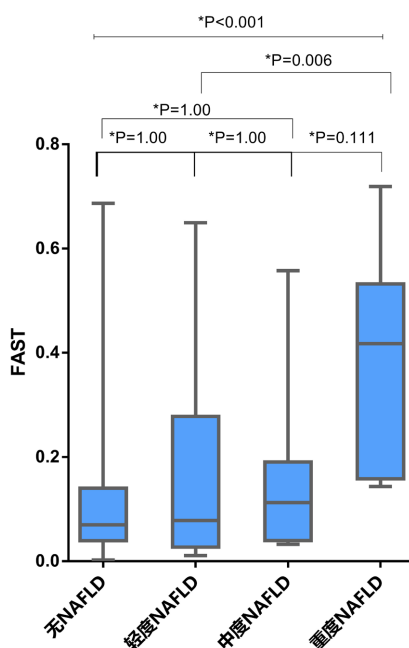


Figure 3. FAST score according to post-transplant *de novo* NAFLD grade

图 3. LT 后不同严重程度的 NAFLD 患者的 FAST 箱式图

Table 3. Logistic regression analysis of risk factors for NASH progression in NAFLD patients after liver transplantation
表 3. 肝移植后 NAFLD 患者发生 NASH 的危险因素 Logistic 回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
白蛋白	0.867 (0.758, 0.993)	0.039	0.893 (0.708, 1.126)	0.34
ALT	1.11 (1.011, 1.219)	0.029	1.048 (0.841, 1.306)	0.676
AST	1.471 (1.133, 1.991)	0.004	1.394 (1.052, 1.847)	0.021
重度 NAFLD	5.00 (1.04, 23.99)	0.044	1.445 (0.063, 33.205)	0.818

4. 讨论

本研究是一项前瞻性研究,通过对113例LT的患者进行TE检测发现,CAP可以准确诊断LT后新发NAFLD,尤其是对中度至重度NAFLD的诊断价值尤为突出,而且,FAST评分与LT后新发NAFLD严重程度显著相关。

LT后新发NAFLD是LT后常见的并发症之一,且与LT受者长期死亡率增加相关[4],因此,LT术后新发NAFLD的综合诊治,值得临床医务工作者予以重视。Dumortier等人对421名LT受者进行了随访研究,发现了LT后3.3年新发NAFLD的发病率为31.0%,新发NASH的发病率为3.8% [21]。而Stefano等人对194名LT受者进行了为期5年的随访,通过肝穿刺组织活检,发现LT后新发NAFLD发病率为20% [4]。Javier等人对435名LT受者进行了长达5年的随访,在肝移植后的第一年,对LT受者每3~6

月进行一次腹部超声检查,在肝移植后的3~5年,则每年进行一次腹部超声检查,结果发现LT后新发NAFLD的发病率为36.11% [16]。而在本研究中,LT后新发NAFLD的发病率为35.4%,结果与Dumortier和Javier等人的研究结果相似,但高于Stefano等人的研究,考虑与不同中心对LT后新发NAFLD采用的诊断方法有所区别有关。

CAP是NAFLD患者脂肪变性诊断和分级的无创性工具,具有良好的敏感性和特异性,其价值在LT后新发NAFLD的诊断与分级中也得到了较好的验证[8]。早期研究表明,与肝组织病理相比,CAP可以准确检测出 \geq S1级(轻度脂肪变性,脂肪变性 $>10\%$)和 \geq S2级(中度脂肪变性,脂肪变性 $>33\%$)的肝脏脂肪变性,AUROC分别为0.91和0.95 [22]。而最近的研究表明,CAP对肝脏脂肪变性(\geq S1级)的准确性一般(AUROC=0.74),但对中重度脂肪变性(\geq S2级)的诊断具有极好的准确性(AUROC=0.92) [23]。而本研究通过腹部超声对LT后新发NAFLD的严重程度进行了轻中重分级,结果显示,CAP可较为准确的诊断出LT后新发NAFLD (AUROC=0.8),尤其对中重度NAFLD (AUROC=0.95)和重度NAFLD (AUROC=0.99),其诊断价值更高,而且,LT后轻度NAFLD的CAP截止值为240.5~264.5 dB/m,中度NAFLD的CAP截止值为264.5~296 dB/m,重度NAFLD的CAP截止值为 >296 dB/m,与目前通用的CAP截止值相似[24],此外,与肝脏穿刺活组织检查相比,CAP属于无创性检查,可重复进行,患者依从性较高,价格更为低廉,因此,笔者认为,在LT术后新发NAFLD的综合诊治方面,CAP的临床价值更高,值得推广。

既往研究表明[12] [13] [25],作为一种可用于识别NAFLD患者中具有进展性NASH和肝纤维化高风险人群的新型预测模型,FAST评分有助于减少不必要的肝活检,同时,上述研究表明NAFLD患者的脂肪肝指数 >63.9 是NASH高风险的独立危险因素。本研究发现,FAST值与脂肪变性程度密切相关($P=0.001$),这也许提示着FAST评分亦与LT后新发NAFLD患者的NASH高风险密切相关,值得进一步研究。

本研究尚存在一定的局限性,首先,纳入本研究的样本量较少,且为单中心研究;其次,本研究缺乏LT受者的肝脏组织病理结果,仅通过腹部超声和TE检测来诊断LT后新发NAFLD并评估NASH进展风险,对研究结论有一定影响;而且,本研究将FAST评分 ≥ 0.35 作为截止值来评估NAFLD患者NASH进展风险,是基于普通NAFLD人群所得,而在LT后新发NAFLD患者中尚无明确结论,日后仍需进一步研究以验证其在LT受者中的应用价值。

5. 结论

CAP是LT后新发NAFLD患者诊断和严重程度分级的良好工具,尤其是在中度至重度NAFLD中的诊断性能尤为突出,同时,FAST评分有助于评估LT后新发NAFLD患者出现NASH进展的风险,对提高LT后新发NAFLD患者综合管理水平具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Martin, P., DiMartini, A., Feng, S., Brown Jr., R. and Fallon, M. (2014) Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*, **59**, 1144-1165. <https://doi.org/10.1002/hep.26972>
- [2] Roberts, M.S., Angus, D.C., Bryce, C.L., Valenta, Z. and Weissfeld, L. (2004) Survival after Liver Transplantation in the United States: A Disease-Specific Analysis of the UNOS Database. *Liver Transplantation*, **10**, 886-897. <https://doi.org/10.1002/lt.20137>
- [3] Spiritos, Z. and Abdelmalek, M.F. (2021) Metabolic Syndrome Following Liver Transplantation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 13. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.07>
- [4] Gitto, S., et al. (2018) De-Novo Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated with Long-Term Increased Mortality in liver Transplant Recipients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 766-773.

- <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001105>
- [5] Galvin, Z., *et al.* (2019) Predictors of *De Novo* Nonalcoholic Fatty Liver Disease after Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transplantation*, **25**, 56-67. <https://doi.org/10.1002/lt.25338>
- [6] Karlas, T., *et al.* (2015) Noninvasive Characterization of Graft Steatosis after Liver Transplantation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **50**, 224-232. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983156>
- [7] Esterson, Y.B. and Grimaldi, G.M. (2018) Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, **22**, 93-108. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.005>
- [8] Chayanupatkul, M., Dasani, D.B., Sogaard, K. and Schiano, T.D. (2021) The Utility of Assessing Liver Allograft Fibrosis and Steatosis Post-Liver Transplantation Using Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. *Transplantation Proceedings*, **53**, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.160>
- [9] Mikolasevic, I., *et al.* (2021) Noninvasive Markers of Liver Steatosis and Fibrosis after Liver Transplantation—Where Do We Stand? *World Journal of Transplantation*, **11**, 37-53. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i3.37>
- [10] Eddowes, P.J., *et al.* (2019) Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **156**, 1717-1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>
- [11] Siddiqui, M.S., *et al.* (2021) Diagnostic Performance of Vibration-Controlled Transient Elastography in Liver Transplant Recipients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 367-374. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.067>
- [12] Newsome, P.N., *et al.* (2020) FibroScan-AST (FAST) Score for the Non-Invasive Identification of Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis with Significant Activity and Fibrosis: A Prospective Derivation and Global Validation Study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 362-373. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30383-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30383-8)
- [13] Fujii, H., *et al.* (2021) The FibroScan-Aspartate Aminotransferase Score Can Stratify the Disease Severity in a Japanese Cohort with Fatty Liver Diseases. *Scientific Reports*, **11**, 13844. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93435-x>
- [14] Chinese Society of Hepatology Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association (2019) Consensus on the Diagnosis and Therapy of Hepatic Fibrosis in. *Chinese Journal of Hepatology*, **27**, 657-667.
- [15] Tokushige, K., *et al.* (2021) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis 2020. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 951-963. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01796-x>
- [16] Tejedor-Tejada, J., *et al.* (2021) *De-Novo* Nonalcoholic Fatty Liver Disease at 5 Years after Liver Transplantation: Prevalence and Predictive Factors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **33**, 399-406. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001736>
- [17] Vallin, M., *et al.* (2014) Recurrent or *de Novo* Nonalcoholic Fatty Liver Disease after Liver Transplantation: Natural History Based on Liver Biopsy Analysis. *Liver Transplantation*, **20**, 1064-1071. <https://doi.org/10.1002/lt.23936>
- [18] Jones, N.R., *et al.* (2020) Diagnosis and Management of Hypertension in Adults: NICE Guideline Update 2019. *British Journal of General Practice*, **70**, 90-91. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X708053>
- [19] Jia, W., *et al.* (2019) Standards of Medical Care for Type 2 Diabetes in China 2019. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3158. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3158>
- [20] Fan, J.G., Wei, L. and Zhuang, H. (2019) Guidelines of Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (2018, China). *Journal of Digestive Diseases*, **20**, 163-173. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12685>
- [21] Dumortier, J., *et al.* (2010) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Liver Transplant Recipients: Another Story of “Seed and Soil”. *The American Journal of Gastroenterology*, **105**, 613-620. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.717>
- [22] Sasso, M., *et al.* (2010) Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **36**, 1825-1835. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005>
- [23] Darweesh, S.K., *et al.* (2019) The Clinical Usefulness of Elastography in the Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Biopsy-Controlled Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 1010-1016. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001365>
- [24] de Lédinghen, V., *et al.* (2014) Controlled Attenuation Parameter (CAP) for the Diagnosis of Steatosis: A Prospective Study of 5323 Examinations. *Journal of Hepatology*, **60**, 1026-1031. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018>
- [25] Cardoso, A.C., *et al.* (2022) Validation and Performance of FibroScan®-AST (FAST) Score on a Brazilian Population with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 5272-5279. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07363-x>