

肝移植术后高脂血症的危险因素分析： 一项单中心回顾性研究

赵天明¹, 牛庆慧^{2*}, 刘涵云³

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院肝病内科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院感染性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

目的: 基于单中心真实世界数据, 分析成人肝移植受者术后1年内新发高脂血症的危险因素, 并构建风险预测模型。方法: 回顾性纳入单中心成人肝移植受者251例, 按术后1年内是否发生高脂血症分为高脂血症组(84例)与非高脂血症组(167例)。比较两组一般资料、术前检验及围术期相关指标差异, 并采用逐步法二元Logistic回归筛选独立危险因素, 评价模型拟合与预测效能。结果: 术后1年内高脂血症发生率为33.47% (84/251)。多因素Logistic回归显示: 原发性高血压病史(OR = 2.546, 95%CI: 1.135~5.710, P = 0.023)、原发病为肝原发恶性肿瘤(OR = 1.957, 95%CI: 1.095~3.499, P = 0.023)及术前血小板升高(OR = 1.005, 95%CI: 1.001~1.009, P = 0.013)与高脂血症发生风险增加独立相关; 术前eGFR升高为保护因素(OR = 0.984, 95%CI: 0.969~1.000, P = 0.045)。ROC曲线分析显示模型AUC为0.691 (95%CI: 0.621~0.761, P < 0.001), Hosmer-Lemeshow检验提示拟合良好($\chi^2 = 5.290$, P = 0.726)。结论: 肝移植术后1年内高脂血症发生率较高; 高血压、肝原发恶性肿瘤及血小板升高为独立危险因素, 较高eGFR具有保护作用。基于上述因素构建的预测模型具有良好的区分度和校准度, 可用于术后早期风险分层。

关键词

肝移植, 高脂血症, 危险因素, 二元Logistic回归, 预测模型

Analysis of Risk Factors for Hyperlipidemia after Liver Transplantation: A Single-Center Retrospective Study

Tianming Zhao¹, Qinghui Niu^{2*}, Hanyun Liu³

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 赵天明, 牛庆慧, 刘涵云. 肝移植术后高脂血症的危险因素分析: 一项单中心回顾性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 639-649. DOI: 10.12677/acm.2026.1641290

Abstract

Objective: To analyze the risk factors for new-onset hyperlipidemia within one year after transplantation in adult liver transplant recipients based on single-center real-world data, and to construct a risk prediction model. **Methods:** A total of 251 adult liver transplant recipients from a single center were retrospectively enrolled and divided into a hyperlipidemia group (84 cases) and a non-hyperlipidemia group (167 cases) according to the occurrence of hyperlipidemia within one year postoperatively. General characteristics, preoperative laboratory parameters, and perioperative indicators were compared between the two groups. Independent risk factors were identified using stepwise binary logistic regression analysis, and model fitting and predictive performance were evaluated. **Results:** The incidence of hyperlipidemia within one year after surgery was 33.47% (84/251). Multivariate logistic regression analysis showed that history of essential hypertension (OR = 2.546, 95%CI: 1.135~5.710, P = 0.023), primary hepatic malignancy as the underlying disease (OR = 1.957, 95%CI: 1.095~3.499, P = 0.023), and elevated preoperative platelet count (OR = 1.005, 95%CI: 1.001~1.009, P = 0.013) were independently associated with increased risk of hyperlipidemia. Preoperative elevated estimated glomerular filtration rate (eGFR) was identified as a protective factor (OR = 0.984, 95%CI: 0.969~1.000, P = 0.045). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated that the model achieved an area under the curve (AUC) of 0.691 (95%CI: 0.621~0.761, P < 0.001). The Hosmer-Lemeshow test indicated good calibration ($\chi^2 = 5.290$, P = 0.726). **Conclusion:** The incidence of hyperlipidemia within one year after liver transplantation is relatively high. Essential hypertension, primary hepatic malignancy, and elevated platelet count are independent risk factors, whereas higher eGFR exerts a protective effect. The prediction model constructed based on these factors demonstrates good discrimination and calibration, and may be useful for early postoperative risk stratification.

Keywords

Liver Transplantation, Hyperlipidemia, Risk Factors, Binary Logistic Regression, Prediction Model

Copyright © 2026 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. 引言

肝移植(Liver Transplantation, LT)是终末期肝病和肝恶性肿瘤患者的重要根治性治疗手段[1]。随着围手术期管理优化和免疫抑制方案的进步,移植受者的远期生存显著改善[2]。与此同时,移植后长期并发症逐渐成为影响生活质量与远期预后的关键因素,其中以心血管代谢相关问题最为突出。

移植术后高脂血症(hyperlipidemia, HLD)作为常见代谢并发症,可增加动脉粥样硬化性心血管事件风险,影响慢性移植物功能[3][4]。其发生机制具有多因素特点:移植后肝功能重建与营养改善促使脂质合成能力恢复;免疫抑制治疗如糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂(Calcineurin Inhibitor, CNIs)、哺乳动物

雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR)等对脂代谢具有显著影响;此外高血压、肾功能改变等合并症亦可通过炎症-代谢轴促进血脂异常[5][6]。

术后1年内属于代谢改变剧烈、药物方案调整频繁的关键窗口期。目前国内基于真实世界队列、聚焦“术后1年内新发高脂血症”的风险预测工具仍相对有限。因此,本研究基于单中心成人肝移植队列,评估术后1年内高脂血症的发生情况,分析其独立相关因素并构建预测模型,以期为早期代谢风险分层与个体化预防提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性分析2015年1月1日至2020年12月31日于青岛大学附属医院接受同种异体原位肝移植手术。纳入标准:(1)首次同种异体原位肝移植,且术后生存期>1年;(2)接受手术时年龄 ≥ 18 岁;(3)临床数据完整,1年内定期检测血脂水平。排除标准:(1)二次肝移植或辅助性肝移植、多器官联合移植;(2)术前或术后1年内资料不完整,术后1年内较长时间未检测血脂(>3月);(3)术前合并高脂血症。根据纳入及排除标准筛选出251例纳入研究,男性198例、女性53例,年龄29~75岁。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审查批准,回顾性研究豁免知情同意。

2.2. 诊断标准与定义

高脂血症诊断标准:参照《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》及《中国实体器官移植受者血脂管理规范(2019版)》,术后脱离静脉营养后1年内连续两次间隔2周以上空腹检验满足以下任一项即定义为新发高脂血症:总胆固醇(TC) ≥ 6.2 mmol/L;甘油三酯(TG) ≥ 2.3 mmol/L;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L。考虑到肝移植术后早期HDL-C降低可能反映肝功能恢复过程而非病理性血脂异常,故将高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.0 mmol/L排除于诊断标准外。原发性高血压:既往确诊为原发性高血压,或正在服用降压药物。肝原发恶性肿瘤:术前病理或临床诊断为肝细胞癌、胆管细胞癌或混合性肝癌。eGFR:采用CKD-EPI公式估算肾小球滤过率。

2.3. 数据收集

采集术前入院首次空腹的实验室检查结果及临床资料。包括:(1)基线资料:性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症(高血压、糖尿病、腹水、上消化道出血、肝性脑病);(2)原发病分类;(3)实验室指标:总胆红素(Total Bilirubin, TBil)、白蛋白(Albumin, Alb)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(Gamma-Glutamyl Transferase, GGT)、碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)、凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)、血小板(Platelet, PLT)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、中性粒细胞计数(Neutrophil Count, NEU)、淋巴细胞计数(Lymphocyte Count, LYM)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、估算肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR);(4)肝功能评分:Child-Pugh、MELD、ALBI评分;(5)围术期资料:手术方式、无肝期、失血量、移植体重量与受体体重比(Graft-to-Recipient Weight Ratio, GRWR);(6)免疫抑制方案:术后1个月他克莫司谷浓度、术后是否2个月内停用激素、术后4个月内西罗莫司加用情况。

2.4. 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用

独立样本 t 检验；非正态分布计量资料以中位数(四分位数) [M(P25, P75)]表示，采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数(百分比)表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多因素分析采用逐步法二元 Logistic 回归(进入标准 $\alpha = 0.05$ ，剔除标准 $\alpha = 0.10$)，以术后 1 年内是否发生 HLD 为因变量，将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入。采用 R4.4.2 软件进行模型的评估。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型校准度，ROC 曲线评价区分度(AUC)，Youden 指数确定最佳截断值。采用方差膨胀因子(VIF)评估共线性。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象及高脂血症发生情况

共纳入 251 例受试者，术后 1 年内发生高脂血症 84 例(33.47%)，未发生 167 例(66.53%)，缺失值处理：PDW 缺失 9 例，失血量缺失 4 例，无肝期时间缺失 8 例，GRWR 缺失 4 例，缺失值 $< 5\%$ ，且为随机缺失，采用均值填补法。

3.2. 两组资料比较

与非高脂血症组相比，高脂血症组高血压比例更高[21.4% (18/84) vs 7.8% (13/167), $\chi^2 = 9.611$, $P = 0.002$]；而上消化道出血比例更低[26.2% (22/84) vs 39.5% (66/167), $\chi^2 = 4.362$, $P = 0.037$]。两组在性别、民族、吸烟、饮酒、糖尿病、腹水、肝性脑病分级等一般临床特征方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。此外，两组原发病构成差异有统计学意义($\chi^2 = 14.623$, $P = 0.002$)。见表 1。实验室指标比较显示，高脂血症组凝血功能及肝合成功能相关指标整体表现为“更接近正常/更佳”：凝血酶原时间(PT)更短($P = 0.014$)、PT (INR)更低($P = 0.001$)、PT 百分比活度更高($P = 0.002$)；同时白蛋白水平更高($P = 0.020$)，血小板水平更高($P = 0.013$)，血红蛋白水平更高($P = 0.011$)。肝功能评分方面，高脂血症组 Child 评分、ALBI 评分及 MELD 评分均低于非高脂血症组(P 分别为 0.047、0.039、0.042)，且 Child 分级($P = 0.028$)与 ALBI 分级($P = 0.020$)在两组间分布存在差异。肾功能方面，高脂血症组 eGFR 低于非高脂血症组(96.98 ± 18.187 vs 102.60 ± 18.152 , $P = 0.022$)。其余肝酶学指标及炎症相关指标(如 ALT、AST、GGT、NLR、PLR 等)两组差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。手术方式方面，两组在全肝移植等手术相关变量比较中差异均无统计学意义($P > 0.05$)。免疫抑制相关用药方面，两组在术后 2 个月内未停用激素、术后 4 个月内加用西罗莫司等指标比较中差异亦无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

Table 1. Comparison of general characteristics [n (%), M (P25, P75), $\bar{x} \pm s$]

表 1. 一般资料比较[n(%), M (P25, P75), $\bar{x} \pm s$]

变量	非 HLD 组	HLD 组	χ^2/Z	P
男性	134 (80.2%)	64 (76.2%)	0.550	0.458
汉族	163 (97.6%)	84 (100.0%)	-	0.304
年龄	51.65 \pm 9.124	53.15 \pm 8.443	-1.266	0.207
吸烟	64 (38.3%)	36 (42.9%)	0.479	0.489
饮酒	67 (40.1%)	36 (42.9%)	0.173	0.677
糖尿病	29 (17.4%)	18 (21.4%)	0.606	0.436
BMI	23.66 (21.10, 26.03)	24.22 (22.10, 26.75)	-1.375	0.169
原发性高血压	13 (7.8%)	18 (21.4%)	9.611	0.002

续表

大量腹水	60 (35.9%)	27 (32.1%)	0.354	0.552
上消化道出血史	66 (39.5%)	22 (26.2%)	4.362	0.037
原发病			14.623	0.002
乙肝肝硬化	55 (32.93)	12 (14.29)		
肝原发恶性肿瘤	75 (44.91)	57 (67.86)		
自身免疫性肝病	11 (6.59)	7 (8.33)		
其他	26 (15.57)	8 (9.52)		
肝性脑病(期)			4.543	0.209
0	129 (77.25)	66 (78.57)		
1	20 (11.98)	6 (7.14)		
2	14 (8.38)	6 (7.14)		
3~4	4 (2.40)	6 (7.14)		

Table 2. Comparison of laboratory parameters [n (%), M (P25, P75), $\bar{x} \pm s$]**表 2.** 实验室指标比较[n (%), M (P25, P75), $\bar{x} \pm s$]

指标	非 HLD 组	HLD 组	Z	P
凝血酶原时间(秒)	15.30 (13.00, 18.70)	13.9500 (11.50, 16.88)	-2.452	0.014
总胆红素(umol/L)	38.00 (21.80, 81.90)	29.38 (17.21, 83.59)	-1.243	0.214
白蛋白(g/L)	31.84 (28.40, 36.00)	34.30 (29.63, 40.53)	-2.320	0.020
血小板($10^9/L$)	67.00 (44.00, 95.00)	79.50 (53.25, 149.50)	-2.472	0.013
PT (INR)	1.30 (1.130, 1.64)	1.14 (0.99, 1.47)	-3.262	0.001
PT 百分比活度(%)	64.30 (46.70, 80.70)	78.00 (55.25, 101.75)	-3.095	0.002
ALT (IU/L)	29.00 (19.00, 54.00)	30.00 (18.00, 57.75)	-0.076	0.939
AST (IU/L)	37.00 (25.00, 58.00)	32.50 (24.00, 68.00)	-0.318	0.751
ALT/AST	0.760 (0.571, 1.045)	0.777 (0.602, 1.062)	-0.377	0.706
GGT (IU/L)	40.00 (20.00, 70.00)	48.00 (24.25, 82.75)	-1.603	0.109
总胆汁酸(umol/L)	37.40 (16.12, 107.20)	34.60 (11.20, 98.88)	-0.572	0.567
ALP (IU/L)	97.00 (71.00, 139.00)	89.00 (66.00, 132.75)	-0.940	0.347
白球比	1.190 (0.970, 1.500)	1.155 (0.963, 1.438)	-0.306	0.760
尿酸(umol/L)	247.00 (170.00, 313.00)	277.00 (201.25, 342.75)	-1.872	0.061
尿素氮(mmol/L)	5.010 (3.82, 6.38)	5.125 (4.143, 6.215)	-0.538	0.591
中性粒细胞计数($10^9/L$)	1.9400 (1.32, 3.2100)	2.2950 (1.58, 3.7000)	-1.637	0.102
肌酐(umol/L)	70.71 \pm 21.774	75.08 \pm 20.282	-1.534	0.126
eGFR ($mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$)	102.60 \pm 18.152	96.98 \pm 18.187	2.313	0.022
血红蛋白(g/L)	103.75 \pm 25.684	112.74 \pm 27.604	-2.550	0.011
NLR	2.656 (1.714, 4.442)	2.457 (1.603, 3.491)	-1.360	0.174

续表

PLR	89.58 (62.500, 131.034)	80.77 (63.961, 136.294)	-0.251	0.801
Child 评分	9.00 (7.00, 11.00)	8.00 (6.25, 10.75)	-1.990	0.047
ALBI 评分	-1.639 (-2.051, -1.245)	-1.889 (-2.623, -1.241)	-2.069	0.039
MELD 评分	13.00 (9.00, 18.00)	11.00 (8.00, 17.75)	-2.029	0.042
FIB-4	5.818 (3.419, 9.002)	5.146 (2.353, 8.021)	-1.467	0.142

Table 3. Comparison of surgical and immunosuppression data
表 3. 手术及免疫抑制资料比较

指标	非 HLD 组	HLD 组	Z	P
GRWR (%)	1.970 (1.659, 2.284)	1.988 (1.677, 2.400)	-0.481	0.631
失血量(mL)	800 (600.00, 1600.00)	800.00 (500.00, 1200.00)	-1.165	0.244
无肝期(min)	49.000 (39.000, 57.000)	49.712 (42.250, 57.750)	-0.383	0.702
2 月未停激素	32 (19.2%)	18 (21.4%)	0.180	0.671
4 月内加用西罗莫司	47 (28.1%)	31 (36.9%)	2.003	0.157
全肝移植	153 (91.6%)	80 (95.2%)	1.101	0.294
1 月他克莫司谷浓度	8.300 (6.60, 9.700)	7.650 (6.80, 9.575)	-0.477	0.633

3.3. 多因素 Logistic 回归分析

将高血压、上消化道出血、原发病分型、Child 评分、ALBI 评分、血小板、MELD 评分、PT(INR)、血红蛋白及 eGFR 等纳入逐步法二元 Logistic 回归。最终进入模型的变量为：高血压、原发病为肝原发恶性肿瘤、血小板及 eGFR。见表 4。多因素分析结果显示：合并高血压与术后 1 年内 HLD 发生独立相关 (OR = 2.546, 95%CI: 1.135~5.710, P = 0.023)；原发病为肝原发恶性肿瘤者 HLD 发生风险增加 (OR = 1.957, 95%CI: 1.095~3.499, P = 0.023)；血小板水平升高与 HLD 发生风险增加相关 (OR = 1.005, 95%CI: 1.001~1.009, P = 0.013)；eGFR 升高与 HLD 发生风险降低相关 (OR = 0.984, 95%CI: 0.969~1.000, P = 0.045)。共线性诊断显示各变量 VIF 均 < 2，不存在严重共线性。见表 5。

Table 4. Results of binary Logistic regression analysis
表 4. 二元 Logistic 回归分析结果

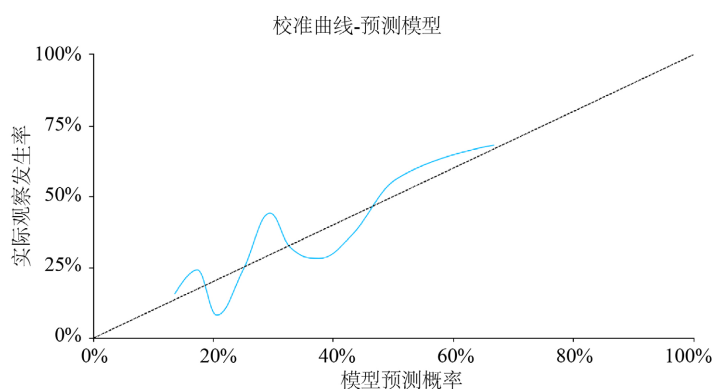
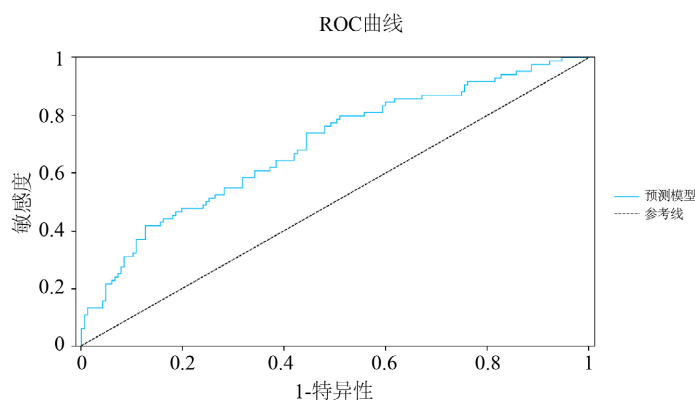
变量	回归系数	标准误	Z 值	Wald χ^2	P 值	OR 值	OR 值 95%CI
高血压	0.934	0.412	2.267	5.139	0.023	2.546	1.135~5.710
原发病 - 肝原发恶性肿瘤	0.672	0.296	2.266	5.137	0.023	1.957	1.095~3.499
血小板	0.005	0.002	2.485	6.174	0.013	1.005	1.001~1.009
eGFR	-0.016	0.008	-2.008	4.033	0.045	0.984	0.969~1.000
截距	-0.092	0.832	-0.110	0.012	0.912	0.912	0.179~4.660

Table 5. Collinearity diagnostics**表 5.** 共线性诊断

变量	VIF 值	容忍度
高血压	1.036	0.965
原发病 - 肝原发恶性肿瘤	1.091	0.917
血小板	1.074	0.931
eGFR	1.025	0.976

3.4. 预测模型效能评价

基于高血压、原发病为肝原发恶性肿瘤、血小板及 eGFR 建立术后 1 年内高脂血症风险预测模型。模型整体检验显示差异具有统计学意义(似然比检验: $\chi^2(4) = 28.584$, $P < 0.001$), 提示模型较空模型具有更好的拟合; Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 5.290$ ($df = 8$), $P = 0.726 > 0.05$, 提示模型预测值与实际观测值差异无统计学意义, 校准曲线(图 1)进一步直观显示各十分位数组的观察值与预测值均紧密围绕 45° 参考线分布, 未见明显偏离。ROC 曲线分析(图 2)显示, 模型 AUC 为 0.691 (标准误 0.036, 95%CI: 0.621~0.761, $P < 0.01$), 提示模型对术后 1 年内高脂血症具有一定的判别能力。根据约登指数最大原则, 模型最佳界值(Youden 指数)为 0.295, 对应 cut-off = 0.298; 在该 cut-off 下, 敏感度为 0.738, 特异度为 0.557。

**Figure 1.** Calibration curve**图 1.** 校准曲线**Figure 2.** ROC curve**图 2.** ROC 曲线

决策曲线分析(DCA)显示(图 3), 在阈概率 0.15~0.65 范围内, 采用本预测模型进行风险评估的净获益均高于“全部干预”和“全部不干预”两种极端策略, 提示模型在此范围内具有良好的临床实用性。当阈概率约为 0.30~0.35 时, 模型净获益达到最大值, 表明在该风险阈值下进行干预可获得最佳临床收益。

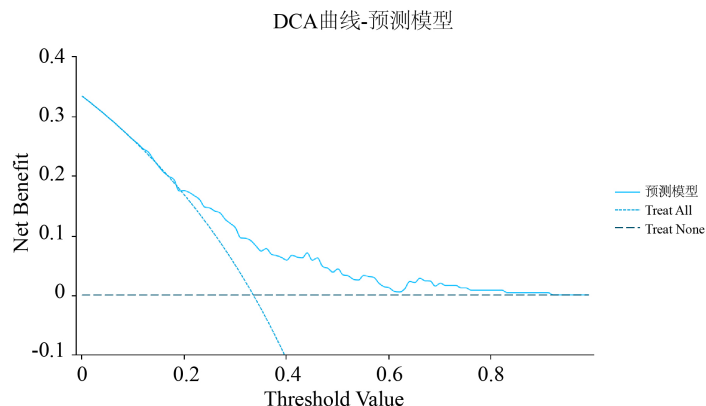


Figure 3. DCA curve
图 3. DCA 曲线

4. 讨论

本研究基于单中心真实世界成人肝移植队列, 显示术后 1 年内新发高脂血症发生率为 33.47% (84/251)。多因素 Logistic 回归分析提示: 既往合并高血压、原发病为肝原发恶性肿瘤、术前血小板升高与术后 1 年内高脂血症发生风险增加独立相关, 而术前估算肾小球滤过率(eGFR)升高为保护因素。基于上述 4 项变量构建的预测模型校准良好, 具有中等区分度, 且决策曲线分析提示在阈概率 0.15~0.65 范围内可获得较好的临床净获益。上述发现为肝移植术后早期代谢风险分层提供了可量化的术前评估工具。与既往研究多关注术后远期代谢并发症不同, 本研究聚焦于术后 1 年内的“代谢窗口期”, 此时免疫抑制强度较高、药物方案调整频繁, 且患者处于营养状态快速恢复期, 血脂异常的发生对远期心血管事件和移植物功能具有重要预警价值。

近年系统综述提示, 肝移植后血脂异常总体发生率约为 40%~71%, 且血脂谱异常多在移植后前 6 个月开始显现[7]。Gojowy 等的回顾性研究发现, 移植后 2 年内高甘油三酯血症和高胆固醇血症的累积发生率可分别升至 40.5% 和 51.4% [8]。与上述文献相比, 本研究观察到的“1 年内新发高脂血症”发生率(33.47%) 处于相对中等水平, 可能与以下因素有关: (1) 本研究排除了术前已合并高脂血症者, 使队列更接近“新发事件”人群, 避免了 prevalent cases 的混杂; (2) 诊断标准以 TC、TG、LDL-C 升高为主, 且考虑到移植早期 HDL-C 降低可能反映肝功能恢复过程而非病理性血脂异常, 故未将低 HDL-C 纳入诊断, 提高了结局定义的特异性; (3) 不同中心在免疫抑制策略、原发疾病构成、生活方式干预强度及诊断标准等方面存在差异, 均可造成发生率的波动。

本研究显示既往合并高血压与术后 1 年内高脂血症独立相关。这一发现支持“共同土壤”(common soil)假说, 即高血压与血脂异常共享胰岛素抵抗、慢性炎症和氧化应激等病理生理基础[9]。从机制上看, 高血压常与肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常共同构成代谢综合征谱系; 同时, 免疫抑制药物本身也可通过多重途径促进高血压与代谢异常的发生。CNI(如环孢素、他克莫司)可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)引起血压升高, 同时干扰胰岛素信号转导, 促进肝脏极低密度脂蛋白合成。糖皮质激素则可通过上调 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 活性, 增强局部皮质醇效应, 协同促进内脏脂肪堆积和血脂异常[10]。

《中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版)》明确指出, 合并高血压等动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)危险因素的患者是血脂筛查与早期干预的重点人群[11]。因此, 在临床实践中, 建议将合并高血压的受者纳入术后早期血脂监测的优先人群。

本研究发现原发病为肝原发恶性肿瘤与术后 1 年内高脂血症独立相关。该关联可能反映“基础代谢背景差异 + 免疫抑制策略差异”的综合效应。近年来多项证据提示, 代谢综合征相关因素与 HCC 发生密切相关, 部分 HCC 患者在移植前即已存在潜在的代谢易感性[12]。同时, HCC 受者在免疫抑制方案选择上常强调肿瘤复发风险控制, mTOR 抑制剂被认为在 HCC 移植后具有潜在抗肿瘤和肾保护作用, 但其代谢不良反应(尤其是高甘油三酯血症和胰岛素抵抗)已被多项研究证实[13] [14]。因此, 本研究结果提示: 对于 HCC 受者, 术后应在抗肿瘤策略与代谢风险管理之间寻求平衡; 临床上应重视该人群术后早期(3~6 个月内)的血脂动态监测, 必要时优先选择对代谢影响较小的免疫抑制方案。目前肝移植人群中“血小板 - 血脂异常”的直接证据相对有限。本研究倾向于将血小板解释为一种综合状态指标: 一方面, 血小板计数上升可反映门脉高压改善、脾功能亢进缓解以及肝脏合成功能恢复, 伴随营养状态改善与合成代谢增强, 可能促进肝脏脂质合成与分泌能力恢复; 另一方面, 现有证据表明, 活化血小板释放的血小板因子 4 (PF4)可与低密度脂蛋白结合并促进其被巨噬细胞摄取, 加速泡沫细胞形成, 同时, 血小板通过 CD40-CD40L 通路激活内皮细胞, 促进白细胞黏附及炎症因子(如 IL-6、TNF- α)释放, 加剧血管内皮氧化应激与脂质沉积[15]。鉴于该发现具有一定探索性, 建议未来在多中心队列中进一步验证, 并结合 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等炎症标志物、体成分分析及移植后肝功能动态变化, 明确血小板在代谢风险分层中的独立价值。术前 eGFR 与术后高脂血症发生呈负相关, 提示较好的术前肾功能是术后代谢健康的保护因素。肝移植术后急性肾损伤发生率较高[16], 且慢性肾脏病在移植后 1 年即可达到相当比例, 与远期心血管事件和死亡风险显著相关[17]。肾功能下降可通过多重机制促进血脂异常, 尿毒症毒素如吲哚硫酸盐蓄积抑制脂蛋白脂酶(LPL)和肝脂酶(HL)活性, 导致乳糜微粒和 VLDL 清除受阻[18] [19]; 蛋白尿伴随脂蛋白(尤其是 HDL)从尿中丢失, 刺激肝脏代偿性过度合成[20]; 因此, 本研究结果提示应将“肾功能保护”纳入移植后代谢风险管理的核心环节: 对术前 eGFR < 90 mL·min⁻¹·1.73m⁻² 或围术期肾损伤风险高者, 建议强化早期血脂监测, 同时优化容量管理、避免肾毒性药物暴露、个体化调整免疫抑制方案。

本研究中“2 个月内激素停用情况、4 个月内西罗莫司加用情况、1 个月他克莫司谷浓度”等指标在两组间差异无统计学意义。这可能与样本量限制、用药选择偏倚、以及回顾性研究未能纳入“药物剂量/血药浓度的时间依赖性暴露与累积暴露”有关[21]。本回顾性研究药物剂量、具体停用时间难以准确夺得, 故采用“术后 2 个月内停用激素、4 个月内加用西罗莫司”等二分类变量, 未能量化糖皮质激素累积剂量、他克莫司时间 - 浓度曲线下面积(AUC)及 mTOR 抑制剂的累积暴露, 导致无法获取术后 3~6 个月关键窗口期的药物浓度动态变化, 而这一时期正是血脂异常显现的高危阶段。此外, 本中心免疫抑制方案遵循个体化原则: 对于术前肾功能不全或糖尿病高危患者, 可能优先选择无激素或低剂量他克莫司方案; 而术后早期出现肾功能恶化者可能已调整 CNI 剂量, 此类混杂因素在回顾性分析中难以完全校正。

本研究存在以下局限性: (1) 单中心回顾性设计, 存在选择偏倚与残余混杂, 且缺乏外部验证, 模型泛化能力需进一步评估[22]; (2) 部分重要变量缺失, 如移植后 BMI 动态变化、饮食运动习惯、调脂药物使用情况、免疫抑制剂血药浓度的时间依赖性变化等, 限制了模型区分度的进一步提升; (3) 本研究随访时间仅 1 年, 未能观察血脂异常对远期心血管事件和移植存活的影响。未来研究可在多中心前瞻性队列中纳入纵向血脂与免疫抑制暴露数据, 采用 Landmark 分析或时间依赖 Cox 模型以明确时变因素因果效应; 同时引入体成分评估如生物电阻抗分析、系统性炎症标志物及药物基因组学多态性等维度以提高预测精度; 在此基础上完成外部验证并开展随机对照试验[23], 评估基于该风险分层的早期干预策略对临床硬终点的影响, 最终形成可操作的临床路径与管理规范。

伦理声明

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审查批准(审批号: QYFY WZLL 42208)。

参考文献

- [1] Abaalkhail, F.A., Al Sebayel, M.I., Shagrani, M.A., O'Hali, W.A., Almasri, N.M., Alalwan, A.A., *et al.* (2021) Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, **42**, 927-968. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.9.20210126>
- [2] Bhat, M., Usmani, S.E., Azhie, A. and Woo, M. (2021) Metabolic Consequences of Solid Organ Transplantation. *Endocrine Reviews*, **42**, 171-197. <https://doi.org/10.1210/endoev/bnaa030>
- [3] Azhie, A., Sheth, P., Hammad, A., Woo, M. and Bhat, M. (2021) Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transplantation*, **27**, 1468-1478. <https://doi.org/10.1002/lt.26219>
- [4] Syed, T. and Siddiqui, M.S. (2021) Atherogenic Dyslipidemia after Liver Transplantation: Mechanisms and Clinical Implications. *Liver Transplantation*, **27**, 1326-1333. <https://doi.org/10.1002/lt.26069>
- [5] Noble, J., Terrec, F., Malvezzi, P. and Rostaing, L. (2021) Adverse Effects of Immunosuppression after Liver Transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **54-55**, Article ID: 101762. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101762>
- [6] D'Elia, J.A. and Weinrauch, L.A. (2023) Hyperglycemia and Hyperlipidemia with Kidney or Liver Transplantation: A Review. *Biology*, **12**, Article No. 1185. <https://doi.org/10.3390/biology12091185>
- [7] Gabrielli, F., Golfieri, L., Nascimbeni, F., Andreone, P. and Gitto, S. (2024) Metabolic Disorders in Liver Transplant Recipients: The State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 1014. <https://doi.org/10.3390/jcm13041014>
- [8] Gojowy, D., Urbaniec-Stompór, J., Adamusik, J., Wójcik, G., Karkoszka, H., Król, R., *et al.* (2023) Lipid Disorders before and after Successful Liver Transplantation. *Acta Biochimica Polonica*, **70**, 823-828. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6629
- [9] Petrie, J.R., Guzik, T.J. and Touyz, R.M. (2018) Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- [10] Kim, N.G., Sharma, A. and Saab, S. (2020) Cardiovascular and Metabolic Disease in the Liver Transplant Recipient. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **46**, Article ID: 101683. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101683>
- [11] 郑树森, 徐骁. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019版)[J]. 器官移植, 2020, 11(1): 19-29.
- [12] Fassio, E., Barreyro, F.J., Pérez, M.S., Dávila, D., Landeira, G., Gualano, G., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: Can We Stratify At-Risk Populations? *World Journal of Hepatology*, **14**, 354-371. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i2.354>
- [13] Yan, X., Huang, S., Yang, Y., Lu, Z., Li, F., Jiang, L., *et al.* (2022) Sirolimus or Everolimus Improves Survival after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transplantation*, **28**, 1063-1077. <https://doi.org/10.1002/lt.26387>
- [14] De Simone, P., Precisi, A., Lai, Q., Ducci, J., Campani, D., Marchetti, P., *et al.* (2024) Everolimus Mitigates the Risk of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*, **16**, Article No. 1243. <https://doi.org/10.3390/cancers16071243>
- [15] Huilcaman, R., Venturini, W., Fuenzalida, L., Cayo, A., Segovia, R., Valenzuela, C., *et al.* (2022) Platelets, a Key Cell in Inflammation and Atherosclerosis Progression. *Cells*, **11**, Article No. 1014. <https://doi.org/10.3390/cells11061014>
- [16] 刘琪, 张翔宇, 郑嘉奕. 肝移植术后急性肾损伤的发生情况、危险因素与预后分析[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(17): 83-86.
- [17] Moura, A.F., Moura-Neto, J.A., Ribeiro, B.d.M., Oliveira, P.R., Freitas, A.G.d., Costa, A.L., *et al.* (2025) Post-Liver Transplant Kidney Dysfunction: Incidence of Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease and Risk Factors Related to Chronic Kidney Disease Development. *Diseases*, **13**, Article No. 144. <https://doi.org/10.3390/diseases13050144>
- [18] Kim, J.Y., Chung, S.M. and Kim, N.H. (2025) Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Overview of Evidence and Recommendations. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **40**, 876-889. <https://doi.org/10.3904/kjim.2025.099>
- [19] Wakamatsu, T., Yamamoto, S., Yoshida, S. and Narita, I. (2024) Indoxyl Sulfate-Induced Macrophage Toxicity and Therapeutic Strategies in Uremic Atherosclerosis. *Toxins (Basel)*, **16**, Article No. 254. <https://doi.org/10.3390/toxins16060254>

-
- [20] Suzuki, H., Ogura, M., Kakita, H., Endo, T., Tsukamoto, T., Harada-Shiba, M., *et al.* (2025) Cholesterol Efflux Capacity and Anti-Oxidative Activity of High-Density Lipoprotein in Chronic Kidney Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **33**, 143-152. <https://doi.org/10.5551/jat.65662>
- [21] Kim, D., Yim, S.H., Min, E., Choi, M.C., Joo, D.J., Kim, M.S., *et al.* (2023) Cumulative Exposure to Tacrolimus during Early Period after Liver Transplantation Does Not Affect the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 20236. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46803-8>
- [22] Efthimiou, O., Seo, M., Chalkou, K., Debray, T., Egger, M. and Salanti, G. (2024) Developing Clinical Prediction Models: A Step-by-Step Guide. *BMJ*, **386**, e078276. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078276>
- [23] Huang, J., Chen, J., Yang, J., Han, M., Xue, Z., Wang, Y., *et al.* (2025) Prediction Models for Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: A Systematic Review and Critical Appraisal. *Intensive and Critical Care Nursing*, **86**, Article ID: 103808. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2024.103808>