

DCD肝移植结束时乳酸浓度及早期乳酸清除率测定的临床意义

张龙华, 赵晋明*

新疆医科大学第一附属医院肝脏·腹腔镜外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

摘要

目的: 总结肝移植术后乳酸浓度及早期乳酸清除率对肝移植术后早期移植物功能不全(early allograft dysfunction, EAD)的预测价值。方法: 通过查阅近年来国内外有关肝移植术后乳酸浓度及乳酸清除率测定指标研究的相关文献, 并进行了综述这一方法, 来进行表达。结果: 肝移植手术规模庞大, 手术操作复杂。在手术过程中, 需要阻断肝脏的上下腔静脉和门脉, 导致机体的血液流动减缓, 氧气供应不足。这样会导致大量乳酸在体内生成并释放到血液中。肝脏移植后, 随着肝功能的逐步恢复, 肝脏对乳酸的处理能力逐渐增强, 导致血液中乳酸水平逐渐降低并恢复到正常水平。术后乳酸浓度及早期乳酸清除率的应用, 可以提前发现和识别肝移植手术后的早期移植相关性肝损伤(EAD)的发生和发展。这一方法能够使得对肝移植术后的EAD进行早期有效的干预成为可能。结论: 血清乳酸水平具备便于测量和迅速获得的特点, 并且可能是最早预测肝移植后早期移植功能障碍(EAD)的指标, 有望成为一种可靠的生物学标志物。

关键词

肝移植术后, 早期移植物功能不全, 乳酸及乳酸清除率

Clinical Significance of Lactate Concentration and Early Lactate Clearance Determination at the End of DCD Liver Transplantation

Longhua Zhang, Jinming Zhao*

Department of Liver and Laparoscopic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

*通讯作者。

Abstract

Objective: To summarize the predictive value of lactate concentration and early lactate clearance on early allograft insufficiency (EAD) after liver transplantation. **Methods:** This method was expressed by reviewing the literatures about the determination indexes of lactic acid concentration and lactic acid clearance after liver transplantation in recent years. **Results:** The scale of liver transplantation was large and the operation was complicated. During the operation, the upper and lower vena cava and portal arteries need to be blocked in the liver, resulting in slower blood flow in the body and insufficient oxygen supply. This results in large amounts of lactic acid being produced in the body and released into the blood stream. After liver transplantation, with the gradual recovery of liver function, the liver processing capacity to lactate is gradually increased, resulting in the gradual reduction of the lactate level in the blood and the return to normal levels. The application of postoperative lactate concentration and early lactate clearance can detect and identify the occurrence and development of early transplant-related liver injury (EAD) after liver transplantation surgery in advance. This approach is able to enable early and effective intervention for EAD after liver transplantation. **Conclusion:** Serum lactate level is easy to measure and rapid acquisition, and may be the earliest indicator to predict early allograft dysfunction (EAD) after liver transplantation, which is expected to be a reliable biological marker.

Keywords

After Liver Transplantation, Early Allograft Dysfunction, Lactate and Lactate Clearance

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. 引言

1.1. 概述

目前, 肝移植(LT)是指南推荐治疗终末期肝病(ESLD)的最佳疗法[1] [2]。

国内各大移植中心肝移植围手术期死亡率已降至 5%以下, 术后 1 年和 5 年存活率分别达到 90%、80%, 肝移植术后并发症发生率也逐渐下降[3]。但是肝移植的健康发展受到供体不足的限制。因而边缘供体(Extended criteria donor, ECD)的肝脏包括中重度以上脂肪变性供肝、老年供体肝脏, DCD 供体肝脏的移植已应用于临床, 供肝质量也成为影响肝移植受者预后的重要因素[4]。越来越多地使用边缘供体的肝脏, 导致肝移植受体术后并发症的增多和增加不同程度的移植后移植物功能障碍[5]。移植后, 有时移植物功能可能会出现, 可能会以较轻的方式发生, 被称为早期同种异体移植物功能障碍(EAD), 或者以更严重的形式出现, 被称为原发性无功能(PNF) [6]。DCD 肝移植后, EAD 的发生率为 9%至 25%, 而 PNF 的发生率为 0.9%至 7%。EAD 和 PNF 都会对术后早期并发症(感染、急性肾损伤和长期肾功能损害、胆道并发症), 增加住院费用, 及医疗资源的使用[7], 并降低移植物和患者的存活率[8]。早期确定 EAD 和 PNF 的高风险患者对于正确的临床管理很有帮助, 肝移植术后早期恢复情况是评估移植预后的一个重要指标, 包括苏醒状态、呼吸自主恢复、移植肝功能发挥、肾脏排泄功能恢复和凝血功能的恢复等

方面[9]。已经提出并验证了许多预测移植后移植物功能障碍和患者生存的评分。然而, 没有简单的预后工具来预测个体患者移植物功能障碍的风险[10]。乳酸长期以来一直被用作衡量器官功能障碍严重程度和恢复的生物标志物, 无论是在重症监护医学领域还是肝移植领域[11]。乳酸是机体无氧代谢的产物, 它的变化可以反映组织的氧合情况。肝脏是乳酸代谢的主要器官, 通过监测血液中乳酸的变化可以间接评估移植肝功能的早期恢复情况[12][13]。这项监测还能够评估肝脏移植早期可能出现的并发症, 并为临床治疗提供重要的参考依据。

1.2. EAD 的定义及诊断标准

根据资料, EAD 的基本定义是在肝移植术后早期(7 天内)移植物功能处于边缘状态[14]。大部分早期移植物失功可逆转, 只有肝脏生化检查异常, 而没有明显症状, 少数早期移植物失功可以进一步发展为无功能, 导致需要再次移植或患者死亡。当前在临床研究中, 应用最广泛的诊断标准是由 Olthoff 等[6]及其移植团队在 2010 年提出的。符合以下三个条件之一即可诊断为 EAD: ① 肝移植术后第七天的总胆红素(total bilirubin, TBIl)达到或超过 10 mg/dl (171 μ mol/L)。② 肝移植手术后第 7 天的国际标准化比值(INR)需不低于 1.6。③ 7 天内, 肝移植手术后丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶的值超过 2000 U/L。

2. DCD 肝移植与乳酸

2.1. 乳酸的来源与去路

维持人体血液中乳酸水平的方法是通过平衡乳酸的产生量和消耗量[15]。糖酵解是血清乳酸的主要来源, 机体的各种组织细胞都能通过糖酵解途径产生乳酸。当机体处于缺血缺氧状态时, 微循环系统会大量产生乳酸, 例如在休克、败血症、缺氧和创伤等应激缺氧的情况下, 细胞会增加乳酸的生成。乳酸是无氧代谢的副产物, 随后在糖异生过程中在肝脏中代谢。50%~70%的乳酸清除工作由肝脏完成[16], 而剩下的部分则由肾脏和骨骼肌来分担乳酸代谢的任务。肝脏通过合成糖原和乳酸经丙酮酸途径进入线粒体供能来平衡乳酸, 最大转化能力可达 4400 mmol/d [17]。肾脏既通过糖异生合成糖原, 又可分泌排出体外。机体可以有效代谢乳酸, 因此仅在乳酸生成过多但没有脏器功能障碍时, 不会导致体内乳酸堆积。对于危重病患者来说, 乳酸升高主要原因是脏器功能障碍导致乳酸无法被利用。在肝移植过程中, 暂时缺失肝脏会引发乳酸性酸中毒, 但一般在移植后肝脏恢复功能后会消失。由于循环乳酸主要在肝脏代谢, 肝功能受损可能导致血乳酸浓度升高。受损的肝脏本身可以作为乳酸的来源[18]。

2.2. 肝移植结束时乳酸浓度及早期乳酸清除率与 EAD

乳酸一直以来都是评估器官功能障碍程度和恢复的生物标志物, 无论是在重症监护医学领域还是肝移植过程中。乳酸持续上升导致高乳酸血症, 高乳酸血症在临床上是血乳酸浓度轻度到中度增加 2~5 mmol/L, 但血液的 pH 值仍保持在正常范围, 不存在代谢性酸中毒。当血液中乳酸浓度持续增高到超过 5 mmol/L, 且 pH 值小于 7.35 或碳酸氢根浓度低于 20 mmol/L 时, 即被称为乳酸酸中毒[19]。手术期间, 由于组织灌注不足或肝功能下降, 乳酸产生与乳酸利用不平衡, 导致高乳酸血症及乳酸性酸中毒。肝移植(LT)过程中肝脏暂时缺失会导致乳酸性酸中毒, 通常在移植物恢复后会消失。在一项前瞻性研究中[20], 使用 296 例肝移植患者作为研究对象发现, 移植手术结束时动脉血乳酸水平超过或等于 5 mmol/L 与移植后早期移植功能不良(EAD)的发生之间存在明显的关联。在一项针对 222 例肝移植患者的前瞻性研究中, Wu [21]等人发现早期血清乳酸清除率是预测早期移植术后肝功能衰竭(EAD)最准确的指标, 其准确度(AUC 值)最高(AUC = 0.964, P < 0.001)。该指标是通过将术后乳酸水平减去第 6 个小时的乳酸水平, 再除以病房就诊时的乳酸水平来计算的。该指标的敏感度为 95.5%, 特异度为 88.9%。非 EAD 组的乳酸清除

率比 EAD 组高, 差异显著($43.2\% \pm 13.8\%$ vs $13.4\% \pm 13.7\%$, $P < 0.001$), 同时早期乳酸清除率 $\leq 24.8\%$ 的患者发生移植物功能不全的几率更高($OR = 169$), 以及院内死亡率也更高($OR = 3.625$)。高乳酸水平和乳酸清除缓慢与早期移植物功能障碍和短期肝移植患者预后密切相关。

2.3. 乳酸与缺血再灌注损伤

肝移植手术规模庞大, 操作步骤复杂, 手术过程中需要阻断上下腔静脉和门脉, 这样会导致身体血流不畅, 引发组织缺血缺氧, 从而使大量乳酸在体内生成并积累。当血流重新开通时, 大量的乳酸进入血液循环, 导致机体内的血乳酸水平升高。供体心脏死亡时发生的热缺血期间, 肝细胞的线粒体呼吸链被中断, 导致细胞无法进行氧化磷酸化反应, 迅速耗尽 ATP, 引发糖酵解加速, 乳酸积累增多, 同时离子稳态发生了改变, 如 H^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 等离子的浓度发生变化, 这些因素共同导致了肝细胞的严重损伤[22]。乳酸酸中毒等多种因素对细胞膜脂质、细胞骨架、离子交换泵、微管和线粒体产生不利影响[23], 导致肝细胞受损和供肝质量下降。影响肝脏代谢乳酸的能力。肝脏是乳酸的主要代谢器官。当肝脏功能受损, 乳酸代谢能力会降低, 导致机体血液中的乳酸水平升高, 从而发生高乳酸血症。高乳酸血症的严重程度会影响组织的血液供应并加重体内乳酸生成的恶性循环, 从而使病情恶化并导致多个器官的功能衰竭。在肝移植手术中, 应该尽量降低加剧缺血再灌注损伤的因素, 以减轻肝细胞损伤, 促进肝功能的快速恢复, 并确保血乳酸被及时清除, 以此减少术后并发症的发生, 改善预后。

2.4. 乳酸与肝功能的关系

肝脏参与从循环中去除 50%~70% 的乳酸[16]正常情况下, 肝脏是唯一具备 4400 mmol/d 乳酸代谢能力的器官, 主要用于合成糖原和进行氧化反应等功能。人体对乳酸的代谢能力很强, 通常情况下, 即使乳酸生成过多也不会导致血液中乳酸水平的升高, 只有当器官功能出现障碍时才可能引起乳酸升高。肝硬化会导致肝脏整体储备功能减弱, 同时也会降低肝脏对乳酸的潜在清除能力。当患者身体中存在过多的乳酸生成因素时, 可能会发生高乳酸血症。肝炎患者因肝细胞受损程度严重, 导致肝功能衰竭, 从而引发乳酸代谢障碍, 使体内积聚大量乳酸, 进而出现高乳酸血症。急性肝衰竭病人的研究显示[24], 患者的病态肝脏无法代谢乳酸并成为净产生乳酸的器官, 导致血液中乳酸水迅速上升, 此时需要紧急进行肝移植手术来拯救患者的生命。伴随着移植肝功能逐渐恢复, 肝脏重新成为处理多余乳酸的重要器官。血乳酸的动态监测可以作为评估肝移植术后肝功能恢复情况的重要指标。近年来的研究[25]发现, 通过对肝移植术后进行动态乳酸检测并计算早期乳酸清除率, 可以有效预测围手术期并发症和早期移植物功能障碍, 对肝移植患者的治疗和康复非常重要。

2.5. 乳酸与危重症预后

乳酸在血液中的浓度是通过产生和消耗之间的平衡来保持的。在休克、败血症、缺氧和创伤等情况下, 细胞会增加乳酸的生成。高乳酸血症是由于乳酸过多积累而引起的, 其中包括组织缺氧和肝功能障碍等因素导致的乳酸生成增加或乳酸的消耗减少。据报道, 与危重症患者的死亡风险密切相关的是血液中乳酸浓度的增加[26]。Elliott 等[27]认为, 血乳酸监测具有便捷、微创和可操作性强的特点, 可被用作监测休克复苏的可靠指标, 能够快速反映休克复苏治疗的效果, 并具有临床指导的重要意义。休克患者经过充分复苏治疗后, 动脉血乳酸下降速度越快, 治疗效果就越好, 疾病转归也越好; 而如果乳酸清除缓慢或乳酸继续升高, 可能会同时出现脏器衰竭, 导致病情恶化并增加死亡风险。McNelis 等[28]也认可了这个结论, 他们觉得乳酸清除速率可以被用作手术后重症患者康复情况的可靠监测指标。肝移植手术操作复杂, 造成的伤害较大, 围手术期并发症发生率和病死率都相对较高。动脉血乳酸可以作为一项常规

监测指标, 用于评估整体机体状况和移植肝的恢复情况。该指标还具有参考价值, 可用于预测肝移植术后早期移植植物功能障碍和早期预后。

3. 小结与展望

近年来的研究越来越多地揭示了肝移植术后早期移植器官功能障碍(EAD)与患者的预后紧密相关, 且临床医生对其发生和发展也越来越重视。当机体组织缺氧、灌注不足时, 糖酵解会生成大量乳酸, 并在体内积聚, 引发高乳酸血症。肝移植手术需要进行大规模的操作, 操作过程非常复杂。在手术期间, 医生需要阻断肝脏上下腔静脉和门脉, 这会导致机体血液流动受阻, 使得氧气供应不足。这种情况会导致大量乳酸在血液中产生并释放出来。随着移植肝功能逐渐恢复, 肝脏对乳酸代谢逐渐增强, 血乳酸值也逐渐下降至正常。乳酸是临床常用的监测指标之一, 其特点包括便捷、快速、微创等。测量血清乳酸水平方便易行且结果可迅速得到, 同时也可能成为最早可以预测肝移植后早期移植器官功能障碍(EAD)的生物学标志物, 具备较高的可靠性。

参考文献

- [1] Perioperative Management Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association (2021) Chinese Expert Consensus on Perioperative Management of Liver Transplantation in Patients with Liver Failure (2021 Edition). *Chinese Journal of Digestive Surgery*, **20**, 835-840.
- [2] Czigany, Z., Scherer, M.N., Pratschke, J., *et al.* (2019) Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation—A Survey-Based Study within the Eurotransplant, Swisstransplant, ScandiTransplant, and British Transplantation Society Networks. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 529-537. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3915-6>
- [3] 郑树森, 俞军, 张武. 肝移植在中国的发展现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(1): 2-4.
- [4] Ploeg, R.J., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J., Stegall, M.D., Pirsch, J.D., Hoffmann, R.M., Sasaki, T., Sollinger, H.W., Belzer, F.O. and Kalayoglu, M. (1993) Risk Factors for Primary Dysfunction after Liver Transplantation—A Multivariate Analysis. *Transplantation*, **55**, 807-813. <https://doi.org/10.1097/00007890-199304000-00024>
- [5] Nemes, B., Gámán, G., Polak, W.G., *et al.* (2016) Extended Criteria Donors in Liver Transplantation Part I: Reviewing the Impact of Determining Factors. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 827-839. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149061>
- [6] Olthoff, K.M., Kulik, L., Samstein, B., *et al.* (2010) Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver transplantation*, **16**, 943-949. <https://doi.org/10.1002/lt.22091>
- [7] Wadei, H.M., Lee, D.D., Croome, K.P., *et al.* (2016) Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation Is Associated with Short- and Long-Term Kidney Function Impairment. *American Journal of Transplantation*, **16**, 850-859. <https://doi.org/10.1111/ajt.13527>
- [8] Lee, D.D., Croome, K.P., Shalev, J.A., *et al.* (2016) Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation: An Intermediate Outcome Measure for Targeted Improvements. *Annals of Hepatology*, **15**, 53-60. <https://doi.org/10.5604/16652681.1184212>
- [9] 郑树森. 肝脏移植围手术期处理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] de Boer, J.D., Putter, H., Blok, J.J., Alwayn, I.P.J., van Hoek, B. and Braat, A.E. (2019) Predictive Capacity of Risk Models in Liver Transplantation. *Transplantation Direct*, **5**, e457. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000896>
- [11] Okorie, O.N. and Dellinger, P. (2011) Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Critical Care Clinics*, **27**, 299-326. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.013>
- [12] Kim, S., Zerillo, J., Tabrizian, P., *et al.* (2017) Postoperative Meld-Lactate and Isolated Lactate Values as Outcome Predictors following Orthotopic Liver Transplantation. *Shock*, **48**, 36-42. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000835>
- [13] Perilli, V., Aceto, P., Sacco, T., *et al.* (2018) Usefulness of Postreperfusion Lactate Clearance for Predicting Early Graft Recovery in Liver Transplant Patients: A Single Center Study. *Minerva Anestesiologica*, **84**, 1142-1149. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12285-1>
- [14] Agopian, V.G., Harlander-Locke, M.P., Markovic, D., *et al.* (2018) Evaluation of Early Allograft Function Using the Liver Graft Assessment following Transplantation Risk Score Model. *JAMA Surgery*, **153**, 436-444. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5040>

- [15] Kraut, J.A. and Madias, N.E. (2014) Lactic Acidosis. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 2309-2319. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1309483>
- [16] Jeppesen, J.B., Mortensen, C., Bendtsen, F. and Moller, S. (2013) Lactate Metabolism in Chronic Liver Disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **73**, 293-299. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.773591>
- [17] 付春梅, 贺翠莲, 李红英, 等. 乳酸与疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(3): 249-251.
- [18] Wiggans, M.G., Starkie, T., Shahtahmassebi, G., Woolley, T., Birt, D., Erasmus, P., *et al.* (2013) Serum Arterial Lactate Concentration Predicts Mortality and Organ Dysfunction Following Liver Resection. *Perioperative Medicine*, **2**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/2047-0525-2-21>
- [19] Adeva-Andany, M., López-Ojén, M., Funcasta-Calderón, R., *et al.* (2014) Comprehensive Review on Lactate Metabolism in Human Health. *Mitochondrion*, **17**, 76-100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>
- [20] Golsse, N., Guglielmo, N., El Metni, A., *et al.* (2019) Arterial Lactate Concentration at the End of Liver Transplantation Is an Early Predictor of Primary Graft Dysfunction. *Annals of Surgery*, **270**, 131-138. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002726>
- [21] Wu, J.F., Wu, R.Y., Chen, J., *et al.* (2011) Early Lactate Clearance as a Reliable Predictor of Initial Poor Graft Function after Orthotopic Liver Transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **10**, 587-592. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(11\)60100-8](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(11)60100-8)
- [22] Spindel, O.N., World, C. and Berk, B.C. (2012) Thioredoxin Interacting Protein: Redox Dependent and Independent Regulatory Mechanisms. *Antioxidants & Redox Signaling*, **16**, 587-596. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4137>
- [23] Stoltzman, C.A., Peterson, C.W., Breen, K.T., Muoio, D.M., Billin, A.N. and Ayer, D.E. (2008) Glucose Sensing by MondoA: Mlx Complexes: A Role for Hexokinases and Direct Regulation of Thioredoxin-Interacting Protein Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 6912-6917. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712199105>
- [24] Murphy, N.D., Kodakat, S.K., Wendon, J.A., *et al.* (2001) Liver and Intestinal Lactate Metabolism in Patients with Acute Hepatic Failure Undergoing Liver Transplantation. *Critical Care Medicine*, **29**, 2111-2118. <https://doi.org/10.1097/00003246-200111000-00011>
- [25] Kim, D.G., Lee, J.Y., Jung, Y.B., *et al.* (2017) Clinical Significance of Lactate Clearance for the Development of Early Allograft Dysfunction and Short-Term Prognosis in Deceased Donor Liver Transplantation. *Clinical Transplantation*, **31**, e13136. <https://doi.org/10.1111/ctr.13136>
- [26] Mikkelsen, M.E., Miltiades, A.N., Gaijeski, D.F., *et al.* (2009) Serum Lactate Is Associated with Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock. *Critical Care Medicine*, **37**, 1670-1677. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fcf68>
- [27] 岳乔红, 程晓东, 童开, 等. 血乳酸及乳酸清除率测定对危重病患者预后评估的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17): 2164-2165.
- [28] Mcnelis, J., Marini, C.P., Jurkiewicz, A., *et al.* (2001) Prolonged Lactate Clearance Is Associated with Increased Mortality in the Surgical Intensive Care Unit. *American Journal of Surgery*, **182**, 481-485. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00755-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00755-3)