

· 临床研究 ·

乳酸浓度和终末期肝病模型评分对肝移植术后早期死亡率预测准确性的比较

刘洵 王赛楠 吴安石

【摘要】 目的 比较乳酸浓度与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)预测肝移植术后早期死亡率的准确性,为临床提供一种简便及时的预测工具。**方法** 回顾性分析 2017 年于本院接受同种异体肝移植手术的 121 例患者的临床资料,男 92 例,女 29 例,年龄 25~78 岁,ASA Ⅲ或Ⅳ级。按术后 30 d 内是否存活分为两组:生存组和死亡组。收集术前和术毕乳酸浓度,计算术前和术毕 MELD 评分。比较两组术前乳酸浓度、术毕乳酸浓度、术前 MELD 评分和术毕 MELD 评分。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线比较术前和术毕乳酸浓度和 MELD 评分对肝移植患者术后早期(术后 30 d)死亡率的预测准确性。**结果** 术后 30 d 内存活 109 例(90.0%),死亡 12 例(10.0%)。死亡组术前 MELD 评分、术前乳酸浓度、术毕 MELD 评分和术毕乳酸浓度均明显高于生存组($P<0.05$)。术前乳酸浓度的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.78(95%CI 0.63~0.93),临界值为 2.43 mmol/L;术前 MELD 评分的 AUC 为 0.70(95%CI 0.53~0.87),临界值为 24.50 分,两者 AUC 差异无统计学意义。术毕乳酸浓度的 AUC 为 0.85(95%CI 0.70~0.99),临界值为 9.57 mmol/L;术毕 MELD 评分的 AUC 为 0.74(95%CI 0.61~0.88),临界值为 25.42 分;术毕乳酸浓度的 AUC 明显高于术毕 MELD 评分($P<0.05$)。**结论** 乳酸浓度,尤其是术毕乳酸浓度对于肝移植术后早期死亡率的预测能力优于 MELD 评分。

【关键词】 乳酸;肝移植;终末期肝病模型;预后;死亡率

Comparison of lactate concentration and model for end-stage liver disease to predict early mortality after liver transplantation LIU Xun, WANG Sainan, WU Anshi. Department of Anesthesiology, Capital Medical University Affiliated Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100020, China
Corresponding author: WU Anshi, Email: wuanshi@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the accuracy of lactate concentration and model for end-stage liver disease (MELD) to predict early mortality after liver transplantation, and to provide a convenient and timely predictive tool for clinical work. **Methods** A total of 121 patients who underwent Allograft liver transplantation in 2017 in our hospital, 92 males and 29 females, aged 25 - 78 years old, ASA physical status Ⅲ or Ⅳ, were selected to the retrospective study. Patients were divided into survival group and non-survival group, according whether survived within 30 days after the surgery. The preoperative and postoperative lactate concentrations were gotten and the preoperative and postoperative MELD scores were calculated. The preoperative lactate concentrations, postoperative lactate concentrations, preoperative MELD scores and postoperative MELD scores were compared between survival group and non-survival group, respectively. The predictive accuracy about early mortality (30 days) of lactate concentration and MELD score were compared at preoperation and postoperation through receiver operating characteristic, respectively. **Results** There were 109 patients (90.0%) survived and 12 patients (10.0%) non-survived within 30 days after the surgery. Compared with survival group, the preoperative lactate concentrations, postoperative lactate concentrations, preoperative MELD scores and postoperative MELD scores in the non-survival group were significantly increased ($P < 0.05$). According to the ROC analysis, the area under the curve (AUC) of ROC of preoperative lactate concentration was 0.78 (95% CI 0.62 - 0.93) with a cutoff value of 2.43 mmol/L, the AUC of preoperative MELD score was 0.70 (95% CI 0.53 - 0.87) with a cutoff value of 24.50 scores. There was not statistically significant between the AUC of preoperative MELD score and lactate concentration. The AUC of postoperative lactate concentration was 0.85 (95% CI 0.70 - 0.99) with a cutoff value of 9.57 mmol/L, the AUC of postoperative MELD score was 0.74 (95% CI 0.61 - 0.88) with a cutoff value of 25.42 scores. The AUC of postoperative lactate concentration was statistically higher than that of MELD score ($P < 0.05$).

DOI:10.12089/jca.2019.02.003

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

通信作者:吴安石,Email: wuanshi@hotmail.com

Conclusion The predictive capability of lactate concentration, especially that of postoperative lactate concentrations, was better than the predictive capability of MELD score.

【Key words】 Lactate; Liver transplantation; Model for end-stage liver disease; Outcome; Mortality

肝移植手术已成为终末期肝病最有效的治疗手段。目前,临床上较多应用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分^[1]作为预测肝移植患者术后死亡率的工具,但其预测准确性仍存在争议^[2]。有学者提出肝移植术后乳酸清除率低提示供体器官功能低下,并且术后 1 年死亡率高^[3]。在临床工作中,一些医师已经开始应用乳酸浓度变化,对患者病情发展进行初步的评估,但关于这种预测工具的准确性鲜有相关报道。本研究旨在比较乳酸浓度与 MELD 评分对于肝移植术后早期(术后 30 d)死亡率的预测准确性,为今后肝移植术后早期死亡率提供一个有效的预测工具。

资料与方法

一般资料 本研究为回顾性研究,纳入 2017 年内于本院接受同种异体肝移植手术的患者临床资料,性别不限,年龄 25~78 岁, BMI 17~37 kg/m², ASA III 或 IV 级。排除标准:术中死亡。根据肝移植术后 30 d 内存活与否,将入选患者分为两组:存活组和死亡组。

麻醉方法 患者进入手术室后常规监测 ECG、IBP 和 SpO₂。麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑 1~2 mg、依托咪酯 20 mg、丙泊酚 0.1~0.2 mg/kg、舒芬太尼 15~30 μg、罗库溴铵 0.6~0.9 mg/kg。麻醉维持采用静脉泵注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹、舒芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·h⁻¹、0.2%~1%七氟醚、罗库溴铵 50~60 mg/h。术中应用去甲肾上腺素、肾上腺素、硝酸异山梨醇酯、艾司洛尔等调节 HR、BP。术毕保留气管插管,手控通气下送回 ICU。

观察指标 记录术前乳酸浓度(麻醉后 30 min 至手术开始前桡动脉血气分析结果中乳酸浓度)、术毕乳酸浓度(术毕入 ICU 即刻动脉血气分析结果中乳酸浓度)。选取术前最后一次化验结果和术毕入 ICU 即刻化验结果中肌酐(creatinine, Cr)、总胆红素(total bilirubin, TBil),国际标准化比值(international normalized ration, INR),分别计算术前 MELD 评分和术毕 MELD 评分。MELD 评分计算公式采用联邦器官共享网(united network for organ sharing, UNOS)选择的计算公式: $MELD = 9.57 \log_e(Cr) + 3.78 \log_e(TBil) + 11.2 \log_e(INR) + 6.43$ 其中, Cr 和 TBil 的单位为 mg/dl,所有 Cr、TBil 和 INR 等

参数<1 时校正为 1,肌酐>4 mg/dl 时校正为 4 mg/dl。在 MELD 评分≥40 分时,难以预测移植术后治疗失败(住院期间死亡或术后 3 个月内死亡)^[2]。因此,本研究中未采纳 UNOS 所规定的 MELD 评分>40 时校正为 40,而是采用计算出的实际 MELD 分值。分别绘制术前、术毕乳酸浓度和 MELD 评分预测肝移植术后早期死亡率的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。应用 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)比较各工具的准确性,对各工具诊断能力分级。根据《ROC 曲线下面积与诊断实验的准确性》^[4]分级提示:0.5<AUC≤0.7 为诊断能力较低;0.7<AUC≤0.9 为诊断能力中等;0.9<AUC≤1 为诊断能力较高。

统计分析 采用 SAS 9.4 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;偏态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(*IQR*)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 121 例患者,男 92 例,女 29 例,术后 30 d 内存活 109 例(90.0%)、死亡 12 例(10.0%)。其中,因初期移植肝功能低下(initial poor graft function, IPGF)死亡 6 例(50.0%),因肺部感染死亡 2 例(17.0%),因脑出血死亡 2 例(17.0%),因心血管并发症死亡 1 例(8.0%),因肺栓塞死亡 1 例(8.0%)。两组患者性别、年龄和 BMI 差异无统计学意义。死亡组术后带管时间明显长于、术后住院时间明显短于生存组(*P*<0.05),两组 ICU 停留时间差异无统计学意义。肝移植患者的主要原发病为乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎肝硬化合并肝癌,两组原发病分布差异无统计学意义(表 1)。

死亡组术前乳酸浓度、术毕乳酸浓度、术前 MELD 评分、术毕 MELD 评分均明显高于生存组(*P*<0.05)(表 2)。

术前乳酸浓度诊断能力中等,术前 MELD 评分诊断能力较低,术前 MELD 评分与术前乳酸浓度的 AUC 差异无统计学意义。术毕乳酸浓度诊断能力中等,术毕 MELD 评分诊断能力中等,术毕乳酸浓

表 1 两组患者接受同种异体肝移植手术一般情况和原发病分布情况的比较

指标	生存组 (n=109)	死亡组 (n=12)
男/女(例)	85/24	7/5
年龄(岁)	51.2±10.3	50.1±10.0
BMI(kg/m ²)	24.3±3.8	23.9±3.3
术后带管时间(h)	62.3±200.8	80.2±81.3 ^a
ICU 停留时间(d)	6.9±8.1	9.4±9.6
术后住院时间(d)	31.0±24.1	9.9±9.5 ^a
再次肝移植[例(%)]	3(2.8)	0(0)
原发病情况[例(%)]		
乙型肝炎肝硬化	32(29.4)	3(25.0)
乙型肝炎肝硬化+肝癌	40(36.7)	3(25.0)
丙型肝炎肝硬化	4(3.7)	0(0)
丙型肝炎肝硬化+肝癌	1(0.9)	0(0)
肝脏恶性肿瘤	6(5.5)	2(16.7)
酒精性肝硬化	8(7.3)	1(8.3)
酒精性肝硬化+肝癌	2(1.8)	0(0)
酒精性肝硬化+丙肝	1(0.9)	0(0)
原发性胆汁性肝硬化	3(2.8)	0(0)
自身免疫性肝炎	4(3.7)	1(8.3)
自身免疫性肝炎+肝癌	1(0.9)	0(0)
其他	7(6.4)	2(16.7)

注:与生存组比较,^aP<0.05表 2 两组患者不同时点乳酸浓度和 MELD 评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	乳酸浓度(mmol/L)		MELD 评分(分)	
		术前	术毕	术前	术毕
生存组	109	1.7±1.6	3.5±2.8	18.3±8.9	20.8±6.2
死亡组	12	4.0±3.4 ^a	9.9±5.0 ^a	25.9±11.7 ^a	27.2±7.7 ^a

注:与生存组比较,^aP<0.05

度的 AUC 明显高于术毕 MELD 评分($P<0.05$)(表 3,图 1—2)。

讨 论

由于肝脏功能广泛,在肝移植的整个治疗过程中,患者全身各系统的病理生理变化复杂,影响疾病转归的因素繁多。所以,术前、术后对于患者病

表 3 不同时点乳酸浓度和 MELD 评分预测肝移植术后早期死亡率情况的比较

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
术前乳酸浓度 (mmol/L)	2.43	50.0	84.3	0.78	0.63~0.93
术毕乳酸浓度 (mmol/L)	9.57	66.7	95.3	0.85	0.70~0.99
术前 MELD 评分 (分)	24.50	58.3	74.1	0.70	0.53~0.87
术毕 MELD 评分 (分)	25.42	58.3	77.1	0.74 ^a	0.61~0.88

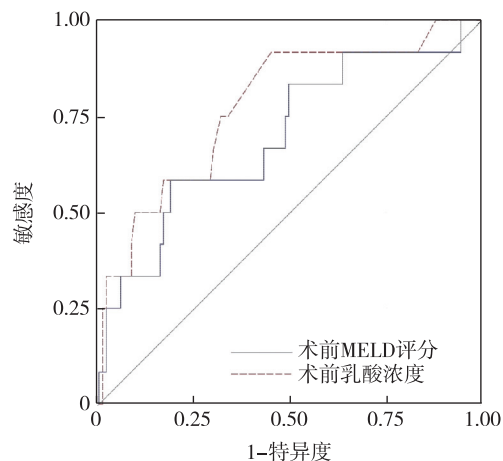
注:与术毕乳酸浓度比较,^aP<0.05

图 1 术前乳酸浓度和 MELD 评分预测肝移植术后早期死亡率的 ROC 曲线

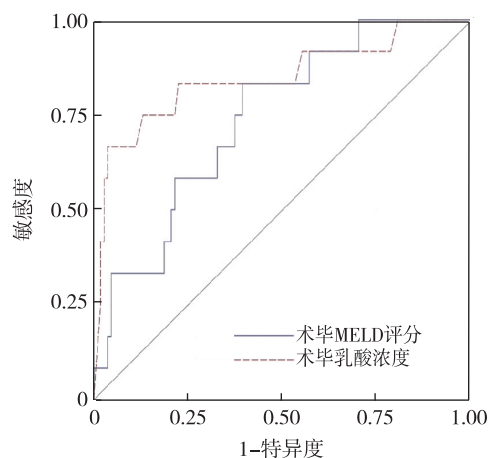


图 2 术毕乳酸浓度和 MELD 评分预测肝移植术后早期死亡率的 ROC 曲线

情转归做出及时评估以求做到尽早干预处理对于患者病情的发展是及其重要的。由于 UNOS 对 MELD 评分的认可^[1],近年来,临床上较多应用 MELD 评分作为肝移植患者评估预后的工具。这个模型对于等待肝移植的慢性终末期肝病患者的 3 个月生存率预测较准确^[5]。但也有很多学者提出异议,有学者认为 MELD 评分不能很好地预测所有肝移植患者的术后死亡率。Nagorney 等^[6]指出, MELD 评分应该仅限于对肝硬化患者的术后死亡率评估。一些研究表明,术后 MELD 评分的诊断准确性优于术前 MELD 评分^[7]。本研究中也发现,术前 MELD 评分对于肝移植患者术后 30 d 死亡率诊断能力较低,而术后 MELD 评分对于肝移植患者术后 30 d 死亡率诊断能力中等,与之前研究一致。

本研究最主要的发现是,无论在术前还是术后,乳酸浓度对于肝移植术后 30 d 内死亡率的预测准确性均优于 MELD 评分。患者术后,尤其是术后早期(术后 30 d)病情的发展和死亡率主要取决于被移植肝脏的初期功能^[3],这一点在本研究中也有所印证。在本研究的 121 例患者中,术后 30 d 内死亡的 12 例中,6 例(50%)因为 IPGF 最终引发的多器官功能衰竭。而 IPGF 是比较常见的肝移植术后并发症^[8]。因此,对于术后早期移植肝功能的预测能力直接影响到预测工具的准确性。

正常生理状态下,肝脏承担全身 70% 乳酸的清除工作,因此包括肝硬化在内的各种病因引起的肝细胞功能受损都会造成乳酸清除速度明显下降。Woll 等^[9]发现,肝硬化患者乳酸清除半衰期较正常对照组延长。Almenoff 等^[10]发现,将肝硬化患者与年龄匹配的健康志愿者比较,运动后肝硬化患者乳酸清除时间是健康人的 3 倍。因此,乳酸清除的下降无疑是肝功能异常的直接表现。而且,已有学者提出,肝移植术后乳酸清除率与肝移植术后并发症发生率和死亡率密切相关^[3, 11-13]。

一些研究发现,无论是急性肝功能衰竭还是慢性肝硬化的患者,即使在组织灌注和氧供良好的情况下,内脏糖酵解也会增加。而且相对于乳酸清除的下降,糖酵解增加才是血液乳酸浓度升高的主要原因^[14]。而早在 1969 年就发现,肝脏对于乳酸中毒发展所起作用是多样的,当肝脏耗氧量下降时,肝脏成为生产乳酸的主要器官^[15]。因此,肝病患者的乳酸产生的增加也是肝脏状态的一个直接表现。

肾脏是清除乳酸的另一个重要器官,而且人体

有 5% 的乳酸经尿液排出。因此,乳酸浓度也可以反映肾功能。肝移植术后急性肾损伤是较常见的并发症^[16]。Barreto 等^[17]指出,血清乳酸高水平是肝移植术后急性肾损伤的危险因素,而急性肾损伤是肝移植术后短期死亡的危险因素。因此,从肾功能的方面看,乳酸浓度对于术后早期死亡率也有预测意义。

此外,高乳酸血症中的细胞功能障碍是复杂的,如果同时伴有酸血症,细胞功能障碍很可能加剧。而酸血症可以降低心肌收缩力、心输出量、血压、和组织灌注;可以使心肌更敏感而易心律失常,并且可以减弱心血管对儿茶酚胺的反应^[18]。在应激、败血症以及组织灌注不足的情况下,葡萄糖无氧酵解增加。葡萄糖分解产生同等数量的乳酸和氢离子。血液中氢离子浓度增加时,由于一系列代偿机制的作用,pH 值减低在酸碱平衡紊乱中经常不出现^[18-19],但微循环及细胞环境已经酸化。因此,在已经存在乳酸清除障碍的肝病患者中,乳酸浓度的改变可以较 pH 值变化更敏感地反映组织微循环酸化。由于持续的微循环异常可以导致临床恶化和死亡^[20],因此乳酸浓度可以从微循环方面预测病情变化。

乳酸本身对于病情的发展,一些体外研究表明,能抑制心肌收缩力,但是,对心脏手术后的患者输入乳酸钠,使血乳酸浓度达到 15 mmol/L 也没有降低血流动力学指标^[21]。因此,高乳酸血症其本身对于细胞功能的影响尚不清楚。这一点,还有待研究。

本研究的不足在于,病例收集来自单中心,死亡组患者较少。另外,由于是回顾性研究,不能对术中特定时点 MELD 评分和乳酸浓度预测准确性进行比较。下一步,会增加回顾观察的样本例数,描绘围术期乳酸浓度的变化趋势,力求计算出围手术期各特定时点乳酸浓度相对于预后的阈值。

综上所述,乳酸浓度的变化可以直接反映肝病患者肝肾功能状态,及微循环改变。而肝移植患者术后早期肝功能和微循环改变对于肝移植术后死亡率有较大影响。因此,乳酸浓度对于肝移植术后死亡率有预测意义。另外,乳酸浓度仅由动脉血气分析即可获得,在目前的各种预测工具中是最为简便且快速易得的,这也为危重患者的治疗争取了时间。乳酸浓度,尤其是术毕乳酸浓度对于肝移植术后早期死亡率的预测能力优于 MELD 评分,但作为一种工具,还需更大样本量的多中心证据支持。

参 考 文 献

- [1] Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*, 2002, 8(9): 851-858.
- [2] Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1186-1194.
- [3] Wu JF, Wu RY, Chen J, et al. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(6): 587-592.
- [4] 陈卉, 李冬果, 武文芳, 等. 医学统计方法及 SPSS 实现. 北京: 科学出版社, 2016: 245.
- [5] Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*, 2004, 40(6): 897-903.
- [6] Nagorney DM, Kamath PS, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*, 2006, 244(4): 635; author reply 637.
- [7] Kim S, Zerillo J, Tabrizian P, et al. Postoperativemeld-lactate and isolated lactate values as outcome predictors following orthotopic liver transplantation. *Shock*, 2017, 48(1): 36-42.
- [8] Chen H, Peng CH, Shen BY, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(2): 141-146.
- [9] Woll PJ, Record CO, et al. Lactate elimination in man; effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 1979, 9(5): 397-404.
- [10] Almenoff PL, Leavy J, Well MH, et al. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med*, 1989, 17(9): 870-873.
- [11] Kim DG, Lee JY, Jung YB, et al. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transplant*, 2017, 31(12).
- [12] 贾瑛, 王帅, 张晓伟. 肝移植术后血氨和乳酸水平与肝性脑病的相关性. *中华器官移植杂志*, 2008, 29(2): 102-104.
- [13] 吴健锋, 管向东, 陈娟, 等. 24h 乳酸清除率预测肝移植早期发生并发症临床价值研究. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(4): 325-327.
- [14] Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(4): 293-299.
- [15] Schröder R, Gumpert JR, Pluth JR, et al. The role of the liver in the development of lactic acidosis in low flow states. *Postgrad Med J*, 1969, 45(526): 566-570.
- [16] Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*, 2009, 15(5): 475-483.
- [17] Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5): 688-694.
- [18] Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(10): 589-601.
- [19] Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*, 2013, 3(1): 12.
- [20] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 2005, 9 Suppl 4: S13-S19.
- [21] Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock*, 2002, 18(4): 306-310.

(收稿日期: 2018-06-22)