

早期动脉血乳酸水平及乳酸清除率对慢性肝功能衰竭患者预后评估的价值

史萍慧, 王燕飞 (昆明医科大学第五附属医院 消化内科, 云南 个旧 661000)

摘要: **目的** 探讨早期动脉血乳酸水平及乳酸清除率对慢性肝功能衰竭患者预后的评估价值。**方法** 对收住本科室的慢性肝功能衰竭患者进行临床观察研究, 测定入院时(0小时)及入院后12小时动脉血乳酸水平, 并对患者进行Child-Pugh评分, 分析早期动脉血乳酸水平、乳酸清除率、Child-Pugh评分和患者28天病死率的关系。**结果** 本次研究共纳入76例慢性肝功能衰竭患者, 28天病死率为52.63%。死亡组患者0小时、12小时动脉血乳酸水平以及Child-Pugh评分均高于生存组(P 值分别为0.00045、0.00033、0.0071); 患者早期动脉血乳酸值与Child-Pugh评分呈正相关(P 值分别为0.041、0.047); 生存组患者12小时乳酸清除率显著高于死亡组($P = 0.00024$)。**结论** 对于慢性肝功能衰竭患者, 早期动态监测动脉血乳酸水平具有重要意义, 可将0小时、12小时动脉血乳酸水平和12小时动脉血乳酸清除率作为评估慢性肝功能衰竭患者预后的依据。

关键词: 肝功能衰竭, 慢性; 乳酸; 预后

Predictive values of early blood lactate and lactate clearance on prognosis evaluation in patients with chronic liver failure

SHI Ping-hui, WANG Yan-fei (Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Gejiu 66100, Yunnan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of early blood lactate and lactate clearance on prognosis evaluation in patients with chronic liver failure. **Methods** The clinical data of patients with chronic liver failure in the Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University were studied prospectively. The blood lactate levels at 0 h, 12 h and Child-Pugh score were measured respectively. The relationships between early blood lactate level, lactate clearance rate, Child-Pugh scores and the 28-day mortality were analyzed. **Results** Total of 76 patients with chronic liver failure were selected. The 28-day mortality was 52.63%. The blood lactate level in death group at 0 h, 12 h and Child-Pugh score were higher than those in survival group ($P = 0.00045, 0.00033, 0.0071$). The correlation between early blood lactate and Child - Pugh score was significant ($P = 0.041, 0.047$). The lactate clearance rate at 12 h in survival group was significantly higher than that of death group ($P = 0.00024$). Multivariate logistic regression analysis showed that the blood lactate at 0 h, 12 h and the lactate clearance rate at 12 h were independent predictive factors of prognosis evaluation. **Conclusions** For patients with chronic liver failure, early dynamic monitoring arterial blood lactic level is of great significance. Blood lactate level at 0 h, 12 h and the lactate clearance rate at 12 h have practical clinical value for prognosis of patients with chronic liver failure.

Key words: Liver failure, chronic; Lactate; Prognosis

慢性肝功能衰竭(chronic liver failure)是指在肝硬化基础上, 肝功能进行性减退导致慢性肝功能失代偿^[1]。在我国, 在慢性HBV感染相关肝病基础上发生的慢性肝功能衰竭最为常见, 以内科综合治疗为主的治疗方法无法逆转大部分患者的临床结局, 病死率高达60%~70%^[2]。因此, 早

期评估慢性肝功能衰竭患者预后并及时调整治疗方案, 筛选人工肝支持和肝移植患者在临床工作中有着重要意义。乳酸是细胞发生无氧代谢时的临时产物, 现有研究表明, 乳酸可以显示肝脏受损的严重程度^[3]。本研究回顾性分析慢性肝功能衰竭患者入院早期动脉血乳酸水平、乳酸清除率并结合Child-Pugh评分, 探讨其对临床预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 资料 纳入2011年1月至2014年9月收住本院消化内科的慢性肝功能衰竭患者76例,其中男性49例,女性27例,年龄38~65岁,平均(54 ± 9.23)岁,乙型肝炎肝硬化患者24例,酒精性肝硬化患者22例,丙型肝炎肝硬化患者18例,丙型肝炎+酒精性肝硬化患者7例,丙型肝炎+乙型肝炎肝硬化患者5例。按患者入院后28天是否存活分为生存组和死亡组。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 参照我国《2012年肝衰竭诊疗指南》^[4]诊断标准:在肝硬化基础上,肝功能进行性减退和失代偿:①血清TBil明显升高;②白蛋白明显降低;③出血倾向明显,PTA $\leq 40\%$ (或INR ≥ 1.5),并排除其他原因者;④有腹水或门静脉高压等表现;⑤肝性脑病。

1.2.2 纳入标准 ①符合慢性肝功能衰竭诊断标准;②性别不限、年龄18~65岁;③患者能配合医护进行治疗;④患者及家属同意参加临床研究。

1.2.3 排除标准 ①急性、亚急性、慢加急性肝功能衰竭患者;②合并有上消化道出血患者;③合并感染患者;④合并肾功能不全患者;⑤合并心肺疾病患者;⑥合并休克患者;⑦原发性肝癌患者;⑧转移性肝癌患者;⑨剧烈运动、抽搐、近期大量饮酒者;⑩糖尿病口服双胍类药物患者。

1.2.4 治疗 所有患者的治疗均参照我国《2012年肝衰竭诊疗指南》进行治疗,包括:①一般治疗:卧床休息、加强监护、营养支持、避免进食辛辣刺激粗糙食物、保持大便通畅,行血气分析监测、注意消毒隔离;②病因治疗:抗病毒治疗(阿德福韦酯、利巴韦林)、戒酒;③并发症治疗:肝性脑病:纠正电解质紊乱和酸碱失衡、口服乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸及支链氨基酸等静脉滴注;腹水及低钠血症:限制钠水摄入,利尿(螺内酯、呋塞米、托伐普坦)、排放腹水、输注人血白蛋白;肝肺综合征:吸氧;凝血功能障碍:补充新鲜冰冻血浆及维生素K。

1.2.5 监测与评价 ①记录患者病情资料:所有患者

抽血查肝肾功能、凝血功能、血清电解质、血细胞分析,行腹部彩色超声、腹水常规、腹水生物化学和腹水培养等检查,进行肝功能Child-Pugh评分,记录出入量、应用药物种类及用量,患者28天转归等资料。②动态监测慢性肝功能衰竭患者动脉血乳酸水平:采集动脉血标本,检测患者入院时(0小时)及入院后12小时动脉血乳酸值;入院时动脉血乳酸水平 > 2.2 mmol/L的患者,则进一步计算患者12小时动脉血乳酸清除率。计算公式如下:12小时动脉血乳酸清除率 $=[(0\text{小时动脉血乳酸水平}-12\text{小时动脉血乳酸水平})/0\text{小时动脉血乳酸水平}] \times 100\%$;③分析慢性肝功能衰竭患者0小时、12小时动脉血乳酸水平、12小时动脉血乳酸清除率、Child-Pugh评分和预后的关系。

1.3 统计方法 研究所得数据通过SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组间数据比较采用两样本 t 检验;数据相关性分析采用Pearson线性分析;死亡相关因素分析采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 76例慢性肝功衰竭患者入院时Child-Pugh评分为(11.27 ± 1.74)分,均为C级,血乳酸水平为(7.75 ± 2.74) mmol/L。76例慢性肝功能衰竭患者病程28天存活36例,死亡40例,其中肝肾综合征死亡18例,肝性脑病死亡14例,自发性细菌性腹膜炎死亡6例,食管胃底静脉曲张破裂出血死亡2例,病死率为52.63%。两组患者在性别、年龄、病因等方面差异无显著性,而Child-Pugh评分死亡组显著高于生存组,差异有统计学意义($P = 0.0071$)。

2.2 两组患者0小时、12小时动脉血乳酸值、乳酸清除率与Child-Pugh评分的比较 经过两样本 t 检验,生存组患者0小时动脉血乳酸值、12小时动脉血乳酸值和Child-Pugh评分均显著低于死亡组,差异有统计学意义(P 值分别为0.00045、0.00033、0.0071),见表1。对入院时动脉血乳酸水平 > 2.2 mmol/L的患者进一步计算12小时动脉血乳酸清除率,经过两样本 t 检验,生存组患者的12小时

表1 两组患者0小时、12小时动脉血乳酸值及Child-Pugh评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0小时血乳酸值 (mmol/L)	12小时血乳酸值 (mmol/L)	Child-Pugh 评分
生存组	36	4.08 ± 2.10	1.89 ± 0.73	10.61 ± 1.96
死亡组	40	11.22 ± 3.35	11.35 ± 3.11	11.89 ± 1.49
t 值	-	11.24	16.76	3.202
P 值	-	0.00045	0.00033	0.0071

注:“-”代表无相关数据

乳酸清除率显著高于死亡组,而Child-Pugh评分低于死亡组,差异均具有统计学意义(P 值分别为0.00024、0.0064)。

2.3 慢性肝功能衰竭患者Child-Pugh评分与患者入院0小时、12小时动脉血乳酸值的相关性分析 将慢性肝功能衰竭患者的Child-Pugh评分与0小时、12小时动脉血乳酸值,12小时乳酸清除率进行Pearson相关性分析提示:Child-Pugh评分与患者入院0小时、12小时动脉血乳酸值之间呈正相关($r = 0.916$ 、 0.835 , $P = 0.041$ 、 0.047)。

2.4 预后评价的影响因素 将慢性肝功能衰竭患者的0小时、12小时动脉血乳酸值、12小时动脉血乳酸清除率、Child-Pugh评分进行Logistic回归分析,提示的0小时、12小时动脉血乳酸值和12小时乳酸清除率是慢性肝功能衰竭患者死亡的独立影响因素。

3 讨论

当前,慢性肝功能衰竭患者病情评估最常用的方法是肝功能Child-Pugh分级,Child-Pugh分级与肝病患者的病情程度密切相关。Child-Pugh分级采用了5项指标(白蛋白、腹水、肝性脑病、胆红素、凝血酶原时间),每项指标按严重程度分别计1~3分,5项指标的分值之和为总分,总分5~6分为A级、7~9分为B级、10~15分为C级。肝功能Child-Pugh分级使用近40年来在慢性肝功能衰竭患者病情评估方面越来越显示出其局限性:①肝性脑病的轻重、腹水的多少为主观判断指标,评分难以实现标准化、客观化;②分级不够精细,各指标未给予正确的权重,不能准确区分病情的轻重;③分级狭窄,把慢性肝功能衰竭患者病情限定在A、B、C 3级,使得同一分级内可能存在分值不同,病情差异较大的患者,这给临床医生判断病情和选择治疗方案造成了困难^[2]。

当前,动脉血乳酸在评估危重症患者预后及病情演变中的临床应用价值备受关注,主要应用于脓毒性休克和ARDS等危重疾病的预后评估上^[5-8],高乳酸血症被认为与组织缺氧、微循环灌注异常和无氧代谢增加有关^[9]。乳酸源于葡萄糖和糖原的无氧酵解,血液循环中的乳酸主要在肝脏中代谢。慢性

肝功能衰竭时,一方面乳酸转化为丙酮酸减少,导致乳酸清除减少;另一方面由于乳酸利用障碍引起乳酸生成增加。乳酸可以反映肝脏的组织灌注和氧代谢水平,高乳酸血症提示肝脏受损所导致的乳酸生成增加及清除减少,可作为肝功能衰竭患者的重要预后指标,其水平升高提示患者预后不良^[10]。Mookerjee等^[11]发现与普通肝硬化患者相比,合并有肝功能衰竭的肝硬化患者其动脉血乳酸水平较高,并且在肝功能衰竭患者中,高乳酸血症不完全与组织的低灌注相关。多因素分析显示:入院后12小时动脉血乳酸水平和入院时胆红素水平是慢性肝功能衰竭患者预后的预测因素,持续高水平的动脉血乳酸,无论是否得到了充分的液体复苏,均与肝功能衰竭预后不良相关^[12];动脉血乳酸水平能够帮助临床医师提高遴选肝移植患者的速度和准确性^[13,14]。研究发现,血乳酸值评估乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者的灵敏度,特异性较强,与患者的近期预后密切相关^[15,16]。有学者认为,动态观察动脉血乳酸水平变化及乳酸清除率比监测入院时动脉血乳酸水平更能准确地反映肝功能衰竭患者肝脏受损的严重程度和患者对救治的反应性,并且与预后密切相关^[18-20]。由于动脉血乳酸能快速、准确地随时测定,因此,早期动脉血乳酸水平及乳酸清除率可以作为慢性肝功能衰竭患者早期现实可行的预后指标。

本研究显示,慢性肝功能衰竭死亡组患者的0小时动脉血乳酸值、12小时动脉血乳酸值和Child-Pugh评分均高于生存组患者,而12小时动脉血乳酸清除率显著低于死亡组;慢性肝功能衰竭患者的0小时、12小时动脉血乳酸水平与肝功能Child-Pugh评分之间存在正相关性,这表明,早期动脉血乳酸水平能够有效评估慢性肝功能衰竭患者的病情演变。0小时、12小时血乳酸水平和12小时乳酸清除率是慢性肝功能衰竭患者病死的独立影响因素。虽然生存组与死亡组患者的Child-Pugh分值之间存在差异,但在分级上均为C级,也提示了Child-Pugh分级在评估患者预后上的局限性。本次纳入研究的病例数量有限,动脉血乳酸对于慢性肝功能衰竭患

表2 入院时动脉血乳酸水平 > 2.2 mmol/L 患者的动脉血乳酸清除率及 Child-Pugh 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	12 小时乳酸清除率 (%)	Child-Pugh 评分 (分)
生存组	28	59.16 ± 7.24	9.27 ± 1.35
死亡组	40	-3.11 ± 12.53	11.89 ± 1.49
t 值	-	23.69	3.941
P 值	-	0.00024	0.0064

注:“-”代表无相关数据

者预后的评估价值仍需临床大样本的对照研究进一步加以证实。

参考文献

- [1] 唐承薇, 程南生. 消化系统疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 37-39.
- [2] 王慧芬, 辛绍杰. 肝衰竭诊治进展[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 1-2.
- [3] Crdenas A, Ginès P, Marotta P, et al. Lactate, a predictive value of prognosis in the treatment of hyponatremia in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2012, 56: 571-578.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16: 210-216.
- [5] 来俊. 急性呼吸窘迫综合征患者早期检测血乳酸及乳酸清除率的临床意义[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2014, 7: 53-54.
- [6] 祝小梅, 冯辉斌, 邵碧波, 等. 血乳酸及乳酸清除率对感染性休克预后的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28: 3899-3901.
- [7] 郎冰, 李孟飞, 张磊, 等. 乳酸清除率对严重脓毒症患者预后评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2011, 28: 385-389.
- [8] 杨从山, 邱海波, 黄英姿, 等. 动态监测动脉血乳酸水平对感染性休克患者预后评价的前瞻性研究[J]. 中华外科杂志, 2014, 47: 685-688.
- [9] Lee WM, Stravitz RT, Larsen AM, et al. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on liver cirrhosis 2011[J]. Hepatology, 2012, 55: 965-967.
- [10] Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment[J]. Crit Care Med, 2012, 37: 2827-2839.
- [11] Mookerjee RP, Dalton RN, Davies NA, et al. Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure[J]. Liver Transpl, 2007, 13: 400-405.
- [12] YAN Z, TAN W, XU B, et al. A regulatory variation of estrogen receptor gene is associated with hepatitis B virus related liver cirrhosis[J]. Neth J Med, 2011, 32: 1128-1136.
- [13] Hadem J, Stiefel P, Bahr MF, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin and etiology in German patients with acute liver failure[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 6: 339-345.
- [14] 陈薇, 林苏, 陈靖, 等. 血乳酸对HBV相关慢加亚急性肝衰竭患者预后评估[J]. 中国病毒病杂志, 2012, 9: 370-372.
- [15] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearances vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2012, 303: 739-746.
- [16] Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an blood lactate binding test for assessment of hepatic failure patients: a multicenter study[J]. Clin Chem, 2010, 47: 468-470.
- [17] Martin P, Lau DT, Nguyen MH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13: 2071-2087.
- [18] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment [J]. Semin Liver Dis, 2009, 26: 142-152.
- [19] Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome[J]. Lancet, 2011: 1819-1827.
- [20] Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrom[J]. Scand J Gastroenterol, 2012: 491-500.

收稿日期: 2015-10-12