

· 临床研究 ·

高钠血症供体对肝移植受体围手术期肝功能的影响

王博 李霄 张鹏程 张若涵 陶开山

【摘要】 目的 探讨高钠血症供体对肝移植受体围手术期肝功能恢复的影响。方法 回顾性分析73例肝移植受体资料。根据供体血清钠离子水平将受体分为高钠血症组（供体血清钠 ≥ 150 mmol/L, 19例）与非高钠血症组（供体血清钠 < 150 mmol/L, 54例）。对受体术后1、3、7、14、21 d的血清丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、终末期肝病模型（MELD）评分、白蛋白、总胆红素（TB）、血清肌酐、凝血酶原时间、肝细胞生长因子（HGF）进行检测，对受体术后护肝药使用时间、重症监护室（ICU）住院时间、平均住院时间及并发症发生率进行比较分析。结果 与非高钠血症组相比，高钠血症组受体术后1、3、7 d的血清TB、ALT、AST、HGF水平和MELD评分显著升高（均为 $P < 0.05$ ），而血清白蛋白水平明显降低（均为 $P < 0.05$ ）。高钠血症组受体术后3、7 d的凝血酶原时间明显长于非高钠血症组（均为 $P < 0.05$ ）。高钠血症组的受体术后护肝药使用时间和ICU住院时间分别为9（7~13）、11（8~13）d，明显长于非高钠血症组的4（3~9）、7（3~9）d（均为 $P < 0.05$ ）。两组受体术后平均住院时间、血清肌酐水平、并发症发生率的比较，差异无统计学意义（均为 $P > 0.05$ ）。所有受体均康复出院。结论 供体获取前高钠血症对受体围手术期肝功能并无明显影响，但会延长受体术后肝功能的恢复时间。

【关键词】 供体；高钠血症；肝移植；肝功能；围手术期；肝细胞生长因子；终末期肝病模型；凝血酶原时间

【中图分类号】 R617, R619+4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0015-05

Effect of hypernatremia in donors on perioperative liver function of recipients undergoing liver transplantation Wang Bo, Li Xiao, Zhang Pengcheng, Zhang Ruohan, Tao Kaishan. Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Tao Kaishan, Email: taokaishan0686@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of hypernatremia in donors on perioperative recovery of liver function in the recipients undergoing liver transplantation. **Methods** Clinical data of 73 liver transplant recipients were analyzed retrospectively. According to the serum levels of sodium in donors, all recipients were divided into hypernatremia group (donor serum sodium ≥ 150 mmol/L, $n=19$) and non-hypernatremia group (donor serum sodium < 150 mmol/L, $n=54$). Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), model for end-stage liver disease (MELD) score, albumin, total bilirubin (TB), serum creatinine, prothrombin time and hepatocyte growth factor (HGF) in the recipients were detected at 1, 3, 7, 14 and 21 d after liver transplantation. The time of postoperative use of liver-protecting drugs in the recipients, the length of intensive care unit (ICU) stay, the average length of hospital stay

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.015

基金项目：国家“973”计划基金资助项目（2015CB554100）；国家重点研发计划资助项目（2017YFC1103703）；国家“863”计划基金资助项目（2012AA021005）；国家自然科学基金资助项目（81670593、81870446、81300361、81270549、81470873、81671838）；陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目（2017JM8014）；陕西省社会发展科技攻关项目（2015SF067）；陕西省科技统筹创新工程计划资助项目（2012KTCL03-01、2011KTCL03-15）；西京医院学科助推计划基金资助项目（XJZT12M09、XJZT13Z01、XJZT14Z04）

作者单位：710032 西安，空军军医大学西京医院肝胆外科

作者简介：王博，男，1994年生，博士研究生，研究方向为器官移植，Email: wabo5227@163.com

通信作者：陶开山，男，1966年生，博士，教授，主任医师，研究方向为普通外科与器官移植，Email: taokaishan0686@163.com

and the incidence rate of postoperative complications were statistically compared and analyzed. **Results** Compared with the non-hyponatremia group, the serum levels of TB, ALT, AST, HGF and MELD scores of the recipients in the hyponatremia group at the postoperative 1, 3 and 7 d were significantly higher (all $P < 0.05$), whereas the serum albumin level was significantly decreased ($P < 0.05$). The prothrombin time in the hyponatremia group was significantly longer than that in the non-hyponatremia group at 3 and 7 d after operation (both $P < 0.05$). In the hyponatremia group, the time of postoperative use of liver-protecting drugs and the length of ICU stay were 9 (7-13) d and 11 (8-13) d, significantly longer than 4 (3-9) d and 7 (3-9) d in the non-hyponatremia group (both $P < 0.05$). The average length of hospital stay, serum creatinine level and incidence rate of postoperative complications did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). All recipients were recovered and discharged. **Conclusions** The hyponatremia in donors exert no significant effect on the perioperative liver function of the recipients, whereas it can prolong the postoperative recovery time of liver function of the recipients.

【Key words】 Donor; Hyponatremia; Liver transplantation; Liver function; Perioperative period; Hepatocyte growth factor; Model for end-stage liver disease; Prothrombin time

随着外科技术的发展、围手术期护理的完善以及免疫抑制剂的应用,肝移植已经成为目前治疗终末期肝病唯一有效的治疗手段。随之而来的问题是肝源的供给量与需求量严重不平衡,导致了肝移植等待名单上的病死率逐年上升,这就促使着各个移植中心去寻求不同的办法扩大供肝池^[1-6]。这些扩大标准的供肝被称为“边缘供肝”,其中就包括高钠血症供肝。有研究报道供体高钠血症会增加移植植物坏死率^[1-4];但也有研究认为供体获取前高钠血症对肝移植预后并无明显影响^[7-14]。

为了进一步明确供体高钠血症对肝移植受体的影响,本文收集并对比分析接受不同血清钠离子水平的供肝后,受体肝功能恢复的情况,以期为临床肝移植工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 2 月至 2018 年 4 月在空军军医大学西京医院肝胆外科接受肝移植的 73 例受体资料。根据供体血清钠离子水平将受体分为高钠血症组(供体血清钠 ≥ 150 mmol/L)与非高钠血症组(供体血清钠 < 150 mmol/L)。所有供体均为心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供体。受体术后护肝治疗手段均为丁二磺酸腺苷蛋氨酸联用甘草酸镁。排除术中及院内死亡的病例以及受体有高钠血症的病例。

高钠血症组(19 例),男 13 例,女 6 例,年龄(43 ± 10)岁,原发病为肝细胞癌(肝癌)3 例、肝

脏良性疾 16 例;非高钠血症组(54 例),男 34 例,女 20 例,年龄(47 ± 11)岁,原发病为肝癌 17 例、肝脏良性疾 37 例。两组受体在年龄、性别、发病原因、手术方式、血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清肌酐、凝血酶原时间、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分以及 Child-Pugh 评分方面的差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。

1.2 研究内容

分别在肝移植术前以及术后 1、3、7、14、21 d 时抽取两组受体的血液样本。采用连续检测法检测血清 ALT、AST 水平;采用溴甲酚绿(bromeresol green, BCG)法检测血清白蛋白水平;重氮法检测血清总胆红素(total bilirubin, TB)水平;苦味酸法检测血清肌酐含量;凝固法检测凝血酶原时间。采用酶联免疫吸附法检测血清中的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)。记录并比较两组受体的护肝药物使用时间、重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间、并发症发生率及平均住院时间。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验;对于符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;对于不符合正态分布的计量资料以中位数(全距)表示,组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受体术后肝功能指标的比较

两组受体后相关肝功能指标如图1所示,血清TB、ALT、AST水平均逐渐下降,血清白蛋白水平逐渐升高。非高钠血症组血清TB、ALT、AST以及白蛋白水平术后3d即恢复正常,而高钠血症组患者血清TB、ALT、AST以及白蛋白水平于术后1~14d恢复至正常水平。与非高钠血症组相比,高钠血症组受体术后1、3、7d的血清TB、ALT和AST水平显著升高(均为 $P<0.05$),而术后1、3、7d的血清白蛋白水平明显降低(均为 $P<0.05$)。

高钠血症组受体术后1、3、7d的MELD评分分别为23(19~27)、21(14~25)、18(10~23)分,明显高于非高钠血症组的18(14~22)、15(11~20)、12(10~17)分(均为 $P<0.05$)。两组受体术后14、21d的MELD评分差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

2.2 两组受体术后血清HGF水平和凝血功能恢复比较

高钠血症组受体术后1、3、7d的血清HGF水平分别为(2.70±0.40)、(3.00±0.12)、(1.20±

0.40) μg/L,明显高于非高钠血症组的(1.35±0.26)、(0.58±0.05)、(0.33±0.06) μg/L(均为 $P<0.05$)。

高钠血症组受体术后3、7d的凝血酶原时间为(17.5±1.8)、(16.1±3.7)s,明显长于非高钠血症组的(12.8±3.2)、(12.1±4.9)s(均为 $P<0.05$)。

2.3 两组受体护肝药使用时间及住院时间的比较

高钠血症组的受体术后护肝药使用时间和ICU住院时间分别为9(7~13)d和11(8~13)d,明显长于非高钠血症组的4(3~9)d和7(3~9)d(均为 $P<0.05$)。高钠血症组受体的平均住院时间为25(19~37)d,非高钠血症组受体平均住院时间为33(21~55)d,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受体均康复出院。

2.4 两组患者术后血清肌酐水平和并发症发生率的比较

高钠血症组受体术后血清肌酐水平虽略高于非高钠血症组,但差异无统计学意义($P>0.05$,图2)。高钠血症组和非高钠血症组受体的并发症发生率分别为0和2%(均为胆道并发症),差异无统计学意义($P>0.05$)。

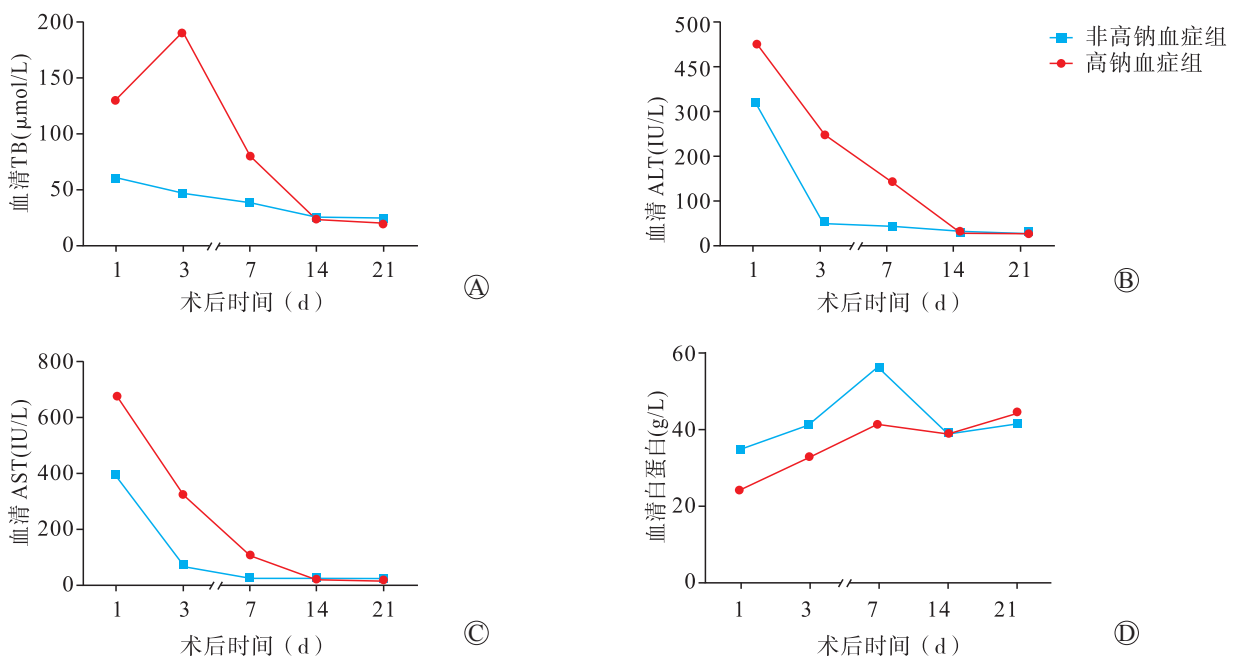


图1 两组受体术后血清总胆红素、转氨酶和白蛋白水平的比较

Figure 1 Comparison of serum total bilirubin, transaminase and albumin levels after operation of recipients between two groups

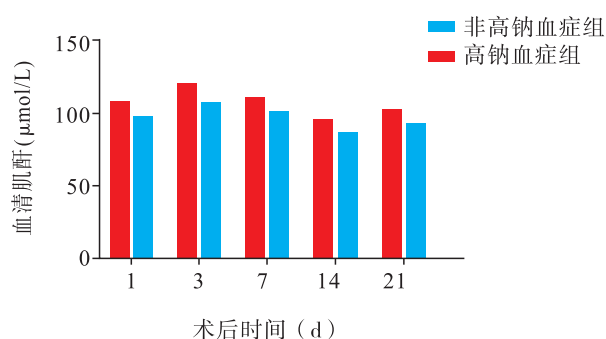


图 2 两组受体术后血清肌酐水平的比较

Figure 2 Comparison of serum creatinine levels of recipients between two groups after operation

3 讨论

供体高钠血症对肝移植受体术后临床效果是否有影响尚无明确定论。尽管 20 世纪 90 年代有回顾性研究表明, 从高钠血症供体获得的供肝, 在进行肝移植后, 移植物坏死率明显升高, 但研究的方法及样本量均不理想^[1-2]。

2008 年以后的研究则报道了相反的结果。多项研究均显示血清钠峰值过高或终末期血清钠离子水平过高的供体都可以进行常规移植, 不会出现与高钠血症相关的并发症, 也不会影响移植物存活率^[13-15]。Kaseje 等^[16]发现供体高钠血症对小儿肝移植受体术后 30 d 病死率和移植失败率没有负面影响。

当前尚无统一的机制来解释供体高钠血症如何对同种异体移植物功能产生负面影响。有学者认为当供体存在高钠血症时, 肝脏在冷保存以及再灌注时, 细胞内渗透压可能增加, 导致肝细胞死亡和移植物功能障碍^[4]。也有研究表明从高钠血症供体获得的肝移植中细胞外渗透压的突然变化可导致细胞内水积聚和细胞肿胀^[2]。细胞内、外渗透压差和细胞肿胀均会加剧再灌注损伤^[7-8]。

本实验中, 高钠血症组和非高钠血症组受体术后 14、21 d 的各项肝功能指标和血清 HGF 水平、术后并发症发生率、平均住院时间的差异均无统计学意义, 这说明供体高钠血症对受体围手术期肝功能并无负面影响。但是, 与非高钠血症组相比, 高钠血症组受体术后 1、3、7 d 的肝功能明显较差, 这说明供体血清钠水平过高的确会影响到术后肝功能恢复速度。此外, 高钠血症组术后血清 HGF 水平下降较慢, 说明肝细胞损伤更为严重, 因此刺激肝脏组织分泌较多的

HGF。高钠血症组术后凝血功能恢复时间、术后护肝药使用时间及 ICU 住院时间明显长于非高钠血症组。这些都从侧面证明高钠血症组受体的术后肝功能恢复较慢, 可能是由于在供体高钠血症未被矫正的情况下, 肝细胞不仅会从外环境中获取 Na^+ 和 Cl^- , 而且可以通过细胞代谢产生包括牛磺酸、甘氨酸、谷氨酰胺、山梨糖醇和肌醇等被称为特异性渗透物颗粒, 从而维持细胞内、外渗透压平衡, 而且这种特异性渗透压会在获取供肝过程中持续存在于肝细胞中^[17-20]。再灌注期间细胞内高渗透压会使自由水转移到肝细胞内, 从而导致细胞肿胀和损伤, 也因此延长了受体术后肝功能的恢复时间^[8]。

综上所述, 在当前供肝极度短缺的情况之下, 我们建议各移植中心不要仅因为供体高钠血症就拒绝使用肝脏。供体获取前高钠血症 ($\geq 150 \text{ mmol/L}$) 对受体围手术期肝功能并无明显影响, 但会延长受体术后肝功能的恢复时间。可在术后早期管理中注意受体凝血功能变化, 并适当增加白蛋白补充量, 延长护肝药使用时间。

参考文献:

- [1] NEMES B, GÁMÁN G, POLAK WG, et al. Extended criteria donors in liver transplantation part I: reviewing the impact of determining factors[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(7):827-839. DOI: 10.1586/17474124.2016.1149061.
- [2] NEMES B, GÁMÁN G, POLAK WG, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(7):841-859. DOI: 10.1586/17474124.2016.1149062.
- [3] BENKO T, GALLINAT A, MINOR T, et al. The postoperative model for end stage liver disease score as a predictor of short-term outcome after transplantation of extended criteria donor livers[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(6):716-722. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000851.
- [4] KNAAK M, GOLDARACENA N, DOYLE A, et al. Donor BMI >30 is not a contraindication for live liver donation[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3):754-760. DOI: 10.1111/ajt.14019.
- [5] MAZAHARI M, MOJTABAEI M, MOHSENZADEH M, et al. Liver donation from marginal donors: to donate or not to donate? [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(Suppl 1): 254-256. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.P112.
- [6] SAIDI RF. Utilization of expanded criteria donors in liver

- transplantation[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2013, 4(2):46-59.
- [7] LOZANOVSKI VJ, KHAJEH E, FONOUNI H, et al. The impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(6):719-731. DOI: 10.1007/s00423-018-1704-z.
- [8] FRANZINI M, GHINOLFI D, PEZZATI D, et al. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(11):1615-1616. DOI: 10.1002/lt.24601.
- [9] BURLAGE LC, KARIMIAN N, WESTERKAMP AC, et al. Oxygenated hypothermic machine perfusion after static cold storage improves endothelial function of extended criteria donor livers[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(6):538-546. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.02.439.
- [10] ROUTH D, SHARMA S, NAIDU CS, et al. Comparison of outcomes in ideal donor and extended criteria donor in deceased donor liver transplant: a prospective study[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(8):774-777. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.06.003.
- [11] PARK GC, SONG GW, MOON DB, et al. A review of current status of living donor liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2016, 5(2):107-117. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.08.04.
- [12] GUARRERA JV, HENRY SD, SAMSTEIN B, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(1):161-169. DOI: 10.1111/ajt.12958.
- [13] JADLOWIEC CC, TANER T. Liver transplantation: current status and challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(18):4438-4445. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4438.
- [14] VODKIN I, KUO A. Extended criteria donors in liver transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(2):289-301. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.004.
- [15] DIRICAN A, OZSOY M, ATES M, et al. Consequences of the use of extended criteria donors in living donor liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2015, 20:211-217. DOI: 10.12659/AOT.892454.
- [16] KASEJE N, MCLIN V, TOSO C, et al. Donor hyponatremia before procurement and early outcomes following pediatric liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(8):1076-1081. DOI: 10.1002/lt.24145.
- [17] FOGUET C, MARIN S, SELIVANOV VA, et al. HepatoDyn: a dynamic model of hepatocyte metabolism that integrates ¹³C isotopomer data[J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(4):e1004899. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004899.
- [18] SAHI J, GREPPER S, SMITH C. Hepatocytes as a tool in drug metabolism, transport and safety evaluations in drug discovery[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2010, 7(3):188-198.
- [19] BIFULCO M, PISANTI S, CIAGLIA E. The complex interplay among hepatocytes and immune cells at the crossroad between inflammation and cholesterol metabolism in hyperglycemia[J]. *Endocrine*, 2017, 58(1):21-23. DOI: 10.1007/s12020-017-1254-0.
- [20] YUAN X, HUANG H, HUANG Y, et al. Nuclear factor E2-related factor 2 knockdown enhances glucose uptake and alters glucose metabolism in AML12 hepatocytes[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(9):930-938. DOI: 10.1177/1535370217694435.

(收稿日期 2019-03-02)
(本文编辑 石梦辰 吴秋玲)