

· 临床研究 ·

肝移植术后慢性低钠血症的临床研究

隋雨荧 于立新 邓文锋 周杰 刘如敏 苗芸

【摘要】 目的 总结肝移植术后慢性低钠血症的特点和防治方法。方法 回顾性分析肝移植术后发生慢性低钠血症的26例患者的临床资料。记录患者的一般情况和主要并发症；对肝移植术后住院时间和低钠血症持续时间进行相关性分析；总结患者的治疗和转归。结果 26例患者的血钠浓度中位数为131 mmol/L(125 ~ 133 mmol/L)，均为轻、中度低钠血症。其他主要并发症包括肺部感染(13例, 50%)、移植肝急性排斥反应(7例, 27%)和消化道出血(7例, 27%)。患者肝移植术后住院时间与低钠血症持续时间具有相关性。治疗方法为对患者病情充分评估,去除诱因,通过胃肠道和(或)静脉补给3%高渗盐水。经积极治疗后,治愈23例(88%),3例(12%)死于感染合并多器官功能衰竭。结论 肝移植术后慢性低钠血症发生率低、程度较轻,且患者住院时间与低钠血症持续时间有相关性。治疗关键在于及时去除病因,依据个体化原则纠正低钠状态,积极防治并发症。

【关键词】 肝移植；低钠血症，慢性；肝功能；血钠浓度；住院时间；并发症；病因；治疗；高渗盐水

【中图分类号】 R617, R619+4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2017)01-0009-05

Clinical study of chronic hyponatremia after liver transplantation Sui Yuying*, Yu Lixin, Deng Wenfeng, Zhou Jie, Liu Rumin, Miao Yun. *Eight-year MD-PhD Program, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
Corresponding author: Miao Yun, Email: miaoyunecho@126.com

【Abstract】 Objective To summarize clinical characteristics, prevention and treatment of postoperative chronic hyponatremia after liver transplantation(LT). **Methods** Clinical data of 26 patients presenting with chronic hyponatremia after LT were retrospectively analyzed. Baseline data and main complications of patients with hyponatremia after LT were recorded. The correlation between postoperative length of hospital stay and the duration of hyponatremia was analyzed. Clinical treatment and prognosis were summarized. **Results** Among 26 patients, the median blood sodium concentration was 131 mmol/L (range 125 to 133 mmol/L). All patients were diagnosed with mild or moderate degree of hyponatremia. Main complications included pulmonary infection ($n=13$, 50%), acute rejection of liver graft ($n=7$, 27%) and digestive tract hemorrhage ($n=7$, 27%). Postoperative length of hospital stay was correlated with the duration of hyponatremia. After full evaluation of patient's condition and excluding the potential inducers, a portion of 3% of hypertonic saline was administered via gastro-intestinal tract and/or vein. After positive treatment, 23 cases (88%) were healed and 3 (12%) died from infection complicated with multiple organ failure. **Conclusions** After LT, the incidence of chronic hyponatremia is low with mild severity. Postoperative length of hospital stay is correlated with the duration of hyponatremia. The key of treatment is to timely exclude the inducers, correct the low level of sodium based upon the individual principles and prevent the incidence of postoperative complications.

【Key words】 Liver transplantation; Hyponatremia, chronic; Liver function; Blood sodium concentration; Length of hospital stay; Complication; Pathogeny; Treatment; Hypertonic saline

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.01.009

基金项目：国家自然科学基金(81500573)；南方医科大学南方医院院长基金(2013B011)；南方医科大学南方医院院级教育课题(14NJ-ZL01)

作者单位：510515 广州，南方医科大学临床医学八年制(隋雨荧)；南方医科大学南方医院器官移植科(于立新、邓文锋、刘如敏、苗芸)；南方医科大学南方医院肝胆外科(周杰)

通讯作者：苗芸，Email: miaoyunecho@126.com

肝移植术后慢性低钠血症是指肝移植术后持续并超过 48 h 的低钠血症^[1],常伴有严重感染、急性肾衰竭和急性脑水肿等并发症^[2],往往临床表现不明显,或由其他并发症掩盖而被忽视,导致疾病进展。2004 年 12 月 1 日至 2016 年 7 月 1 日南方医科大学附属南方医院共完成 284 例肝移植手术,对其中术后出现慢性低钠血症的 26 例受者的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院在 2004 年 12 月 1 月至 2016 年 7 月 1 月间共施行 284 例肝移植术,有 26 例患者术后出现慢性低钠血症,发生率为 9.2%。其中男 23 例,女 3 例,年龄(50±10)岁。术前终末期肝病模型(MELD)评分 16(4~33)分。原发病为乙型病毒性肝炎肝硬化 12 例,原发性肝细胞癌 11 例,丙型肝炎肝硬化、酒精性肝硬化、胆汁淤积性肝硬化各 1 例。术前、术后同时存在低钠血症 7 例,术后新发慢性低钠血症 19 例。术式为经典式肝移植 19 例,背驮式肝移植 5 例,改良背驮式肝移植 2 例。手术持续时间为(8.2±2.7)h。

1.2 研究方法

对肝移植术后发生慢性低钠血症的 26 例患者的临床资料进行回顾性分析。记录患者的一般情况和主要并发症;对肝移植术后住院时间和低钠血症持续时间进行相关性分析;总结患者的治疗和转归。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对上述结果进行统计学分析。以 Spearman 相关法检验住院时间与低钠血症持续时间的相关关系,以低钠血症持续时间为自变量、术后住院时间为因变量作线性回归分析。

2 结果

2.1 肝移植术后发生低钠血症的一般情况

26 例肝患者中,血钠浓度的中位数为 131 mmol/L(125~133 mmol/L)。按低钠血症的程度分类^[3],其中轻度低钠血症 23 例(88%),血钠浓度的中位数为 131 mmol/L(130~133 mmol/L),中度低钠血症 3 例(12%),血钠浓度的中位数为 127 mmol/L(125~129 mmol/L)。术前 15 例(58%)患者抽放腹腔积液,术后 26 例患者均留置双套管腹腔引流,并常规应用免疫抑制剂。

2.2 肝移植术后发生慢性低钠血症患者的主要并发症

26 例患者术后并发症各类如图 1 所示。最常见

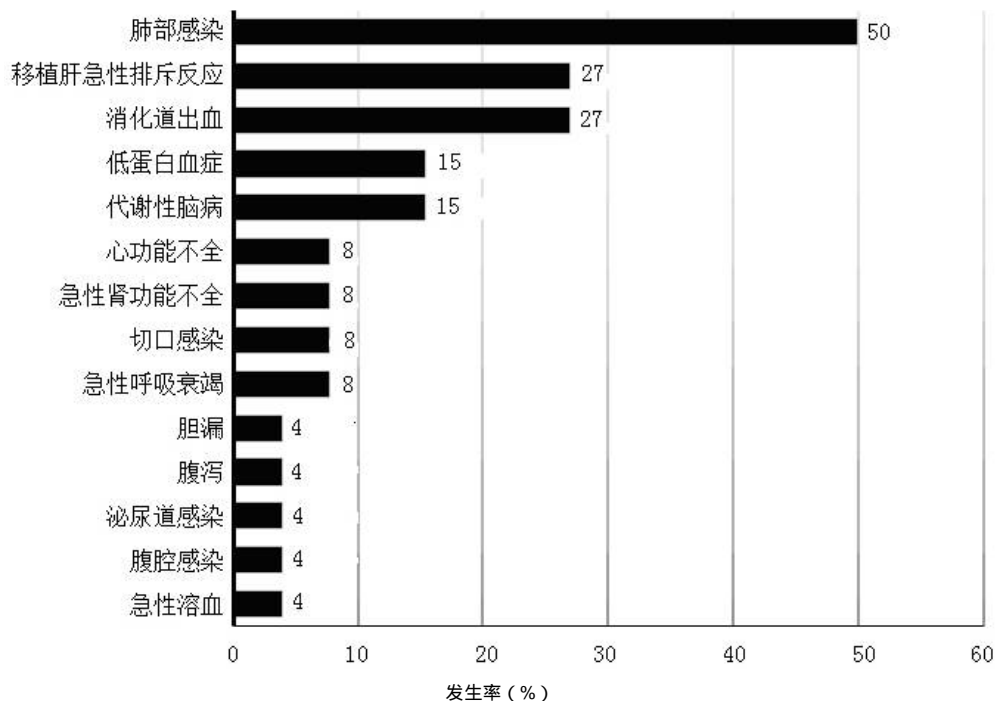


图 1 肝移植术后发生慢性低钠血症患者的主要并发症种类及发生率

Figure 1 The varieties and incidence rates of main complications in patients with hyponatremia after liver transplantation

为肺部感染（13 例，50%），其中 2 例诱发了感染性休克（8%），其次是移植肝急性排斥反应和消化道出血（各 7 例，各占 27%）。

2.3 肝移植术后住院时间与低钠血症持续时间的相关性分析

本组患者术后低钠血症持续时间为 6 ~ 92 d，平均 31 d，术后住院时间为 19 ~ 106 d，平均 45 d。两者的相关性采用 Spearman 相关检验 相关系数为 0.727，有统计学意义（ $P < 0.01$ ）；做散点图并进行线性回归分析，结果如图 2 所示，线性拟合度为 0.654。

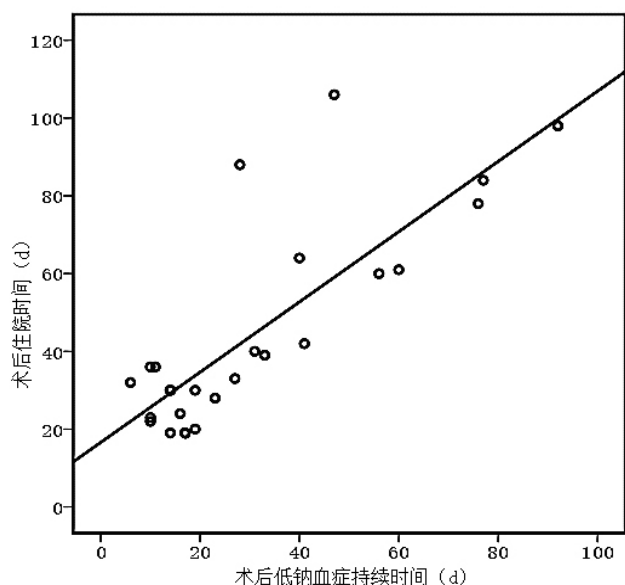


图 2 肝移植术后慢性低钠血症持续时间与术后住院时间的相关性

Figure 2 The relevance between duration of hyponatremia and length of hospital stay after liver transplantation

2.4 治疗及转归

本中心采用的补钠公式为：需补充的氯化钠（g）= [正常血钠浓度（mmol/L）- 实测血钠浓度（mmol/L）] × 体质量（kg）× 0.2/17（注：公式中，正常血钠以 140 mmol/L 算；1 g 氯化钠 = 17 mmol Na⁺）。每 2 ~ 3 h 根据临床表现、Na⁺ 浓度、血气分析、中心静脉压、动脉血压综合评估，依复查结果进一步计算和补充，及时调整补液计划，并同时注意酸碱以及其他电解质平衡。条件允许的情况下尽量通过胃肠道补充，辅以静脉滴注。可通过胃肠道和（或）静脉补给 3% 高渗盐水，同时注意控制每日经胃肠道补充氯化钠量不超过 30 g，否则胃肠功能较差的肝移植患者易因肠道高渗而出现腹泻、阻碍钠的吸收，反而加重低钠血症；已有腹泻的肝移植术后慢性低钠血症患者首选静脉补

钠。

对于轻度无症状的低钠血症患者，第 1 个 24 h 内保持血钠浓度上升不超过 12 mmol/L，以后每日上升不超过 8 mmol/L；有症状的低钠血症给予积极纠正，3 ~ 4 h 内血钠浓度升高约 6 mmol/L，第 1 个 24 h 内血钠浓度上升速度不超过 0.5 mmol/（L · h）。

本组低钠血症患者经积极治疗后，治愈 23 例（88%），3 例（12%）死于感染合并多器官功能衰竭。

3 讨论

3.1 肝移植术后患者发生慢性低钠血症的特点

本中心肝移植术后患者发生的慢性低钠血症有 3 个较为突出的特点：（1）发生率低，本组肝移植术后慢性低钠血症的发生率仅为 9.2%，远低于同类报道（27/34, 79%）^[4]；（2）多以轻、中度低钠血症为主，本组患者中，轻度低钠血症 23 例（88%），中度低钠血症 3 例（12%），无重度低钠血症患者；（3）低钠血症持续时间与患者术后住院时间呈相关性。

3.2 肝移植术后发生慢性低钠血症的原因

经文献复习，肝移植术后发生慢性低钠血症的原因可归结为以下几个方面：（1）对术前有腹腔积液的患者抽放腹腔积液并限制钠的摄入，钠贮备量减少，本组患者中有 15 例（58%）术前抽放腹腔积液；（2）术中纠正酸中毒时使用 NaHCO₃ 与氨丁三醇的比例不当，新鲜冰冻血浆、浓缩红细胞的大量输注以及高血糖状态都会显著降低血钠浓度^[5]；（3）术后钠经腹腔引流丢失，本组患者术后均常规放置双套管腹腔引流；（4）大剂量利尿药的使用导致钠丢失增加；（5）移植术后大剂量免疫抑制剂的应用，对血钠浓度有一定影响，免疫抑制剂引起血糖浓度升高而诱发高血糖和渗透性利尿，使排水及排钠增加，免疫抑制剂的使用易诱发抗利尿激素（antidiuretic hormone, ADH）分泌紊乱，引起抗利尿激素分泌失调综合征（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH），导致水潴留和低钠血症，血浆 ADH 水平越高，尿的浓缩程度越高。但此时液体复苏并不会抑制 ADH 的分泌，尿浓缩持续存在，水潴留进一步加重^[6-7]，免疫抑制剂的使用引起患者出现呕吐、纳差等消化道不适，使钠摄入量减少或排出增加；（6）移植术后肝功能未完全恢复导致肝代谢功能障碍，手术的应激、免疫抑制剂导致的高分解状态和移植肝的缺血再灌注过程都可使移植肝功能受损，易产生代

谢紊乱, ADH 灭活障碍, 导致水潴留, 即稀释性低钠。

3.3 肝移植术后慢性低钠血症的防治

就预防而言, 首先要做到术前积极纠正低钠血症, 鼓励患者进食以增加钠的摄入, 避免短时间内大量使用利尿剂。术中应控制并合理安排液体的输入量。术后则应密切监视生命体征和血钠变化, 对丢失的钠及时补充。给予免疫抑制剂抗排斥反应时应综合考虑患者的基础情况、耐受能力和临床表现, 积极防治免疫抑制剂引起的并发症。同时加强护理, 促进移植肝功能的快速恢复。

对于术后已经发生慢性低钠血症的患者, 应实施个体化治疗。低钠血症多由其他病因导致, 因此去除病因是治疗的基础。对低钠血症本身也应区分是高血容量还是低血容量, 治疗原则有本质区别。高容量的低钠血症应注意限制水的摄入, 而低血容量的低钠血症宜补液与补钠并举。如 SIADH 患者应限制入水、增加排水, 但此种处理必须排除脑性耗盐综合征 (cerebral salt wasting syndrome, CSWS) 所致的低钠血症, 因为对于 CSWS 的患者, 限制液体摄入易导致脑梗死, 生理盐水液体复苏才是首选治疗方法^[8-9]。CSWS 的确诊常需经排除性诊断, 且有时与 SIADH 所引起的低钠血症表现难以区分。两者最主要的鉴别点在于 CSWS 患者血容量常减低, 而 SIADH 患者则相反; SIADH 较 CSWS 患者更易出现尿钠浓度低于 100 mmol/L 的情况; 若限制患者液体摄入时有血钠升高的趋势, 多考虑为 SIADH^[7, 10]。由此, 对于 SIADH 患者, 因利尿后尿量较多, 应补给生理盐水、5% 葡萄糖盐溶液, 同时给予去甲金霉素 (地美环素); 若排除 SIADH, 则补给 3% 高渗盐水, 同时予咪塞米每次 10 ~ 20 mg 静脉滴注或 20% 甘露醇 (0.5 g/kg) 15 ~ 20 min 静脉注射^[3, 11]。

一般而言, 肝移植术后低钠血症可在移植术后迅速恢复, 或经积极处理较快缓解, 但慢性低钠血症的纠正可能需要较长时间 (本研究中低钠血症维持时间最长者 92 d)。纠正低钠血症时应控制速率。一方面, 过快纠正 (24 h 内校正超过 12 mmol/L) 是引发脑水肿、脑桥中央髓鞘溶解综合征等神经系统并发症的独立因素^[12-14]; 另一方面, 过快或大量盐水输注, 对于基础心脏功能较差的患者, 是诱发心功能不全的重要因素。

3.4 肝移植术后血钠浓度监测的意义

本研究发现, 肝移植受者术后住院时间与低钠血症持续时间经相关性检验和线性回归 (图 1) 分析后表明, 两者有较强的相关性, 但线性拟合度欠佳, 这可能因为低钠血症持续时间作为单因素变量难以完全解释对因变量的影响。

虽然目前尚无血钠浓度与肝功能之间直接因果关系的证据, 且低钠血症可由多种诱因引起, 但低钠血症却是肝功能不全的常见并发症^[15-16]。我们认为, 对于肝移植受者, 一方面, 移植肝在经历手术应激和缺血-再灌注过程后, 肝功能受到一定程度的损害, 此时慢性低钠血症造成的内环境稳态失衡对于肝功能恢复是不利因素; 另一方面, 移植肝功能未完全恢复, 血浆蛋白合成不足、ADH 灭活障碍易诱发水潴留, 继而发生低钠血症。如前所述, 术后慢性低钠血症持续时间与患者术后住院时间变化具有高度的一致性, 而后者往往与肝功能恢复时间有关。因此, 肝移植术后慢性低钠血症纠正的难易程度很可能取决于肝功能的恢复速度。

目前对于肝移植术后慢性低钠血症与肝功能恢复相关性的研究尚无报道。但已有大量文献表明, 终末期肝病肝移植术前的低钠血症会影响患者术后的预后和转归^[17-18], 且血钠浓度与肝移植术后患者的获益程度相关^[2, 19-21]。与术前未出现低钠血症的患者相比, 出现低钠血症包括低钠已得到纠正的患者, 其肝移植术后肝功能需要更长的恢复时间, 出现谵妄等神经精神症状、急性肾衰竭、移植肝急性排斥反应和感染的风险更高; 术前低钠血症得到纠正的患者在术后 3 周内存活可能性更大^[22-23]。我们的研究则表明, 术后持续的低钠血症很可能与患者肝功能的恢复密切相关, 因此, 肝移植术后血钠浓度的监测以及低钠血症的及时纠正具有重要意义, 其确切机制有待以后更多的研究证实。

综上所述, 肝移植术后慢性低钠血症发生率较低、程度较轻, 且患者住院时间与低钠血症持续时间有相关性。治疗关键在于及时去除病因, 依据个体化原则纠正低钠状态, 积极防治并发症, 以提高肝移植的疗效。

参考文献:

- [1] 格林伯格著德. 神经外科手册 [M]. 7 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2013.
- [2] Wang P, Huang G, Tam N, et al. Influence of preoperative sodium concentration on outcome of

- patients with hepatitis B virus cirrhosis after liver transplantation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28 (10) : 1210-1215. DOI : 10.1097/MEG.0000000000000690.
- [3] 于学忠. 协和急诊医学 [M]. 北京 : 科学出版社, 2011.
- [4] 王小文, 李宁, 陈大志, 等. 肝移植术后的低钠血症 [J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26 (1) : 9-10. DOI : 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2005.01.003.
Wang XW, Li N, Chen DZ, et al. Hyponatremia after liver transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2005, 26 (1) : 9-10. DOI : 10.3760/cma.j.issn. 0254-1785.2005.01.003.
- [5] Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, et al. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119 (6) : 1420-1428. DOI : 10.1213/ANE.0000000000000415.
- [6] Pillai BP, Unnikrishnan AG, Pavithran PV. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : revisiting a classical endocrine disorder[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15 (Suppl 3) : S208-S215. DOI : 10.4103/2230-8210.84870.
- [7] Peri A, Giuliani C. Management of euvoletic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting[J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, 39 (1) : 33-41.
- [8] Braconnier A, Vrigneaud L, Bertocchio J P. Hyponatremias : from pathophysiology to treatments. review for clinicians[J]. *Nephrol Ther*, 2015, 11 (4) : 201-212. DOI : 10.1016/j.nephro.2015.04.002.
- [9] Berchtold L, Martin P Y, Ponte B. Diagnosis and management of hyponatremia : review of current recommendations[J]. *Praxis*, 2015, 104 (7) : 341-347. DOI : 10.1024/1661-8157/a001961.
- [10] Dick M, Catford S R, Kumareswaran K, et al. Persistent syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following traumatic brain injury[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015 : 150070. DOI : 10.1530/EDM-15-0070.
- [11] Doherty Gerard M. 外科学 (英文版) [M]. 北京 : 北京大学医学出版社, 2016.
- [12] Lee J, Kim D K, Lee J W, et al. Rapid correction rate of hyponatremia as an independent risk factor for neurological complication following liver transplantation[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 229 (2) : 97-105.
- [13] Angeli P, Sanyal A, Moller S, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis : report from the International Club of Ascites[J]. *Liver Int*, 2013, 33 (1) : 16-23. DOI : 10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x.
- [14] Nair SR, Ramli NM, Rahmat K, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis : diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging on follow-up[J]. *Neurol India*, 2012, 60 (4) : 426-428. DOI : 10.4103/0028-3886.100712.
- [15] Sinha VK, Ko B. Hyponatremia in cirrhosis--pathogenesis, treatment, and prognostic significance[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22 (5) : 361-367. DOI : 10.1053/j.ackd.2015.02.002.
- [16] Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis[J]. *Gastroenterol Rep*, 2014, 2 (1) : 21-26. DOI : 10.1093/gastro/got037.
- [17] Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Risk factors for in-hospital mortality of patients with high model for end-stage liver disease scores following living donor liver transplantation[J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11 (4) : 471-477.
- [18] Cimen S, Guler S, Ayloo S, et al. Implications of hyponatremia in liver transplantation[J]. *J Clin Med*, 2014, 4 (1) : 66-74. DOI : 10.3390/jcm4010066.
- [19] Moini M, Hoseini-Asl MK, Taghavi SA, et al. Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25 (4) : 638-645. DOI : 10.1111/j.1399-0012.2010.01350.x.
- [20] Sharma P, Schaubel DE, Goodrich NP, et al. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21 (3) : 308-313. DOI : 10.1002/lt.24063.
- [21] Lizaola B, Bonder A, Tapper E B, et al. The changing role of sodium management in cirrhosis[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2016, 14 (2) : 274-284. DOI : 10.1007/s11938-016-0094-y.
- [22] Romanovsky A, Azevedo LC, Meeberg G, et al. Serum sodium shift in hyponatremic patients undergoing liver transplantation : a retrospective cohort study[J]. *Ren Fail*, 2015, 37 (1) : 37-44. DOI : 10.3109/0886022X.2014.975102.
- [23] Karapanagiotou A, Kydona C, Papadopoulos S, et al. The effect of hyponatremia on the outcome of patients after orthotopic liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (9) : 2724-2726. DOI : 10.1016/j.transproceed.2012.09.095.

(收稿日期 : 2016-09-30)

(本文编辑 : 邬加佳 朱佩玲)