

## 术后早期保持出入量的负平衡在肝移植患者快速康复中的意义

张兴华, 卫晓霜, 李旭, 杨世坤, 张峰\*

南京医科大学第一附属医院肝脏外科, 国家卫生健康委员会活体肝移植重点实验室, 江苏 南京 210029

**[摘要]** **目的:** 观察术后早期保持出入量的负平衡对肝移植手术患者的影响。**方法:** 将118例行肝移植手术患者随机分为实验组60例和对照组58例。实验组术后采用负平衡补液法(出超>500 mL), 对照组采用常规补液法, 观察两组患者术后肝功能恢复、肺部并发症、术后腹水总量、术后肛门排气、排便时间、住院天数等情况。**结果:** 实验组术后肺部并发症、腹水总量较对照组明显减少, 肝功能恢复优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 肛门排气及排便时间较对照组明显提前, 住院天数较对照组减少, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 肝移植术后早期保持出入量的负平衡可以减少术后相关并发症, 安全有效, 对促进肝移植患者术后快速康复有积极的意义。

**[关键词]** 液体治疗; 液体平衡; 肝移植; 快速康复外科

**[中图分类号]** R657.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)08-1113-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180819

## Experience of negative balance fluid therapy during early postoperative phase on patients undergoing liver transplantation

Zhang Xinghua, Wei Xiaoshuang, Li Xu, Yang Shikun, Zhang Feng\*

Key Laboratory on Living Donor Liver Transplantation, National Health Commission, Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of negative balance fluid therapy during early postoperative phase on patients undergoing liver transplantation. **Methods:** One hundred and sixteen patients who received orthotopic liver transplantation in the hospital were randomized into an experimental group (60 cases) receiving negative balance fluid therapy and a control group (58 cases) receiving routine venous transfusion. We observed the recovery of liver function after surgery, the time of the postoperative recovery, the length of hospital stay, the volumes of patients' ascites, pulmonary complications and other postoperative adverse events. **Results:** In the experimental group, the time of the postoperative recovery and the length of hospital stay were shorter than those in the control group, the volumes of patients' ascites and pulmonary complications were significantly less than those in the control group. Liver function after surgery is better than control group. All the differences reached statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** To the patients, negative balance fluid therapy is safe and effective, and this measure can accelerate the postoperative recovery of these patients. This measure can play an active role in ERAS (enhanced recovery after surgery) treatment.

**[Key words]** fluid therapy; fluid balance; liver transplantation; enhanced recovery after surgery

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(08): 1113-1117]

我国是肝脏疾病多发国家, 目前肝移植是治疗终末期肝脏疾病的唯一有效手段<sup>[1]</sup>。然而, 由于该

手术操作复杂、创伤巨大以及易受原发病的影响, 患者术后往往恢复时间较长, 并发症较多, 因此临床上需要采取相应的措施来减少术后相关并发症, 促进移植患者的快速康复。加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是近年来提出, 旨在减少患者术后并发症并加快患者术后康复的

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273262)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangfeng1958@hotmail.com

围手术期处理手段。已被广泛应用于结直肠外科、心胸外科以及妇科等领域<sup>[2-6]</sup>。近年来肝脏外科也逐渐引入快速康复的理念,并取得了一定成果。液体治疗作为快速康复外科的重要组成部分,已被越来越多的研究证明对手术患者预后具有重要影响。错误的液体治疗(通常是液体过量)是围手术期高并发症发生率与高病死率最常见的原因。而适宜的液体治疗方案可减少术后并发症,降低病死率,并缩短患者住院时间。肝移植患者术前因终末期肝病往往合并有特殊的病理生理特征,对肝移植患者液体量的控制目前仍缺乏足够的临床研究证据。本研究通过对肝移植患者两种补液方式的研究,明确术后早期保持出入量的负平衡对肝移植患者快速康复的意义。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2015年9月—2017年12月在南京医科大学第一附属医院行原位肝移植的所有患者,完全满足以

下条件则纳入研究( $n=147$ ):①各种原因导致的终末期肝硬化、肝囊肿或符合米兰标准的原发性肝癌;②手术方式为经典原位或改良背驮式肝移植;③首次接受肝移植;④未行肝动脉化疗栓塞(TACE)或射频消融等治疗。纳入研究的所有患者中如满足以下任何一条则剔除( $n=29$ 例):①年龄 $\leq 16$ 岁;②多次肝移植手术;③术前或术中行肝动脉化疗栓塞或射频消融等治疗;④合并有严重的心肺疾病或肾功能不全。

最终有118例纳入本研究,随机分为负平衡补液组(实验组60例)和常规静脉补液组(对照组58例)。从性别、年龄、术前诊断、肝功能分级等情况分析两组患者术前一般情况,两组患者术前各项指标均未见统计学差异(表1);分析患者术中的相关情况,实验组与对照组在冷缺血时间、热缺血时间、手术时间、出血量、门静脉阻断时间及腔静脉阻断时间方面未见统计学差异(表2)。说明两组患者在术前及术中情况方面并无显著差异,具有可比性。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

表1 实验组与对照组一般情况比较

Table 1 Recipient features before liver transplantation

(n)

一般资料	实验组( $n=60$ )	对照组( $n=58$ )	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
性别			0.973	>0.05
男	49	43		
女	11	15		
年龄(岁)	49.42 ± 8.09	49.31 ± 11.57	0.058	>0.05
ASA分级			0.189	>0.05
I级	37	38		
II级	23	20		
Child分级			2.373	>0.05
A级	32	23		
B级	22	26		
C级	6	9		
诊断			1.929	>0.05
肝硬化合并肝癌	39	31		
晚期肝硬化	19	23		
多囊肝	2	4		

表2 实验组及对照组术中情况比较

Table 2 situation during liver transplantation

观察指标	实验组( $n=60$ )	对照组( $n=58$ )	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
冷缺血时间(h)	3.91 ± 1.26	3.70 ± 1.04	0.988	>0.05
热缺血时间(min)	3.92 ± 1.01	3.93 ± 1.10	0.074	>0.05
手术时间(min)	292.33 ± 51.08	287.21 ± 67.00	0.447	>0.05
出血量(mL)	520.67 ± 248.02	673.45 ± 348.05	2.738	>0.05
腔静脉阻断时间(min)	42.43 ± 6.92	42.02 ± 5.14	0.372	>0.05
门静脉阻断时间(min)	71.62 ± 5.55	72.07 ± 4.23	0.499	>0.05

## 1.2 方法

所有患者术后均采用他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松三联免疫抑制方案。密切监视患者血压、心率、脉氧、中心静脉压(central venous pressure, CVP)及尿量,血压维持在90~140/60~90 mmHg,心率维持在60~100次/min, CVP维持在5~8 cmH<sub>2</sub>O之间,尿量尽量维持在100~150 mL/h。每日监测血清电解质及酸碱平衡,发现失衡及时纠正。根据每天腹腔引流量及尿量估算当日补液量。量出为入,晶体与胶体搭配,晶体与胶体的比例为2:1,胶体以大分子胶体为主,如羟乙基淀粉,尽量减少晶体液的输入,尿量少于100 mL/h时及时

使用利尿剂(呋塞米),每次10~20 mg。实验组采用负平衡补液法:在血液动力学稳定的基础上,术后前5 d实现液体的负平衡(出量-入量>500 mL)。对照组采用平衡补液法:在监测血液动力学的前提下,根据尿量、血压、心率、CVP调节输液速度和输液量,准确记录24 h出入量,保持出入量的基本平衡;除此之外两者采用相同的围手术期处理措施。两组患者术后早期每天输液量、尿量、利尿剂的用量见表3。

### 1.2.1 观察指标

动态监测两组患者术后肝功能恢复的情况,记录血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase,

表3 实验组和对照组补液量、尿量及速尿用量情况

Table 3 Fluid intake, urine volume and furosemide use in experimental and control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	分组	尿量(mL)	输液总量(mL)	晶体量(mL)	胶体量(mL)	速尿用量(mg)
术后第1天	实验组	1 952 ± 212	2 483 ± 297*	1 655 ± 198*	827 ± 99*	24 ± 3
	对照组	1 814 ± 187	3 516 ± 305	2 396 ± 203	1 121 ± 102	25 ± 2
术后第2天	实验组	2 584 ± 283	2 997 ± 231*	1 998 ± 154*	1 010 ± 77*	35 ± 4
	对照组	2 492 ± 218	4 126 ± 389	2 750 ± 259	1 376 ± 129	33 ± 4
术后第3天	实验组	2 663 ± 301	3 158 ± 275*	2 106 ± 183*	1 052 ± 91*	65 ± 6
	对照组	2 531 ± 205	4 327 ± 402	2 884 ± 268	1 442 ± 134	68 ± 5
术后第4天	实验组	2 855 ± 316	3 350 ± 365*	2 233 ± 243*	1 116 ± 122*	45 ± 4
	对照组	2 757 ± 351	4 210 ± 391	2 806 ± 261	1 403 ± 130	46 ± 3
术后第5天	实验组	2 619 ± 249	3 104 ± 269*	2 069 ± 179*	1 034 ± 89*	44 ± 3
	对照组	2 508 ± 235	4 320 ± 428	2 880 ± 285	1 440 ± 143	43 ± 2

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白(albumin, ALB),术后肛门排气、排便时间,住院天数;记录术后并发症情况,包括肺部感染、胸水、腹水情况。

### 1.2.2 相关诊断标准

肺部感染:①患者出现发热,脱机拔管前痰量增多、呼吸频率加快,或脱机拔管后伴随咳嗽、咯痰、呼吸困难、胸痛等呼吸系统症状,体格检查发现患者呼吸急促、肺部闻及湿啰音;②血常规发现白细胞及中性粒细胞增加,影像学可发现肺部出现浸润性改变如斑片影、肺纹理增粗、紊乱等;③合格痰标本涂片或培养可发现致病菌。胸腔积液:患者出现胸闷气促现象,影像学提示胸腔积液征象,如肋膈角变钝等,需要胸腔穿刺引流缓解症状。出院标准:患者生命体征平稳,一般情况良好,无腹痛腹胀,切口无红肿渗出,愈合良好,饮食、睡眠、二便正常。

## 1.3 统计学方法

使用SPSS18.0统计软件进行分析,结果中计量指标采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者均痊愈出院,无围手术期死亡,实验组术后第1天早晨的肝功能优于对照组,未见统计学差异,说明两者在实验干预开始时肝功能具有可比性,而实验组第3、6天肝功能指标优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表4)。实验组术后肺部感染率、胸水发生率、术后腹水总量较对照组明显减少,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组肛门排气及排便时间较对照组明显提前、住院天数低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表5)。

表4 实验组与对照组患者术后肝功能恢复情况比较

Table 4 Comparison of the postoperative recovery of liver function between the experimental group and the control group

时间	分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)
术后第1天	实验组	1 997.25 $\pm$ 444.41	1 676.47 $\pm$ 487.77	31.25 $\pm$ 2.62	43.65 $\pm$ 12.27
	对照组	2 102.74 $\pm$ 485.03	1 687.43 $\pm$ 493.22	31.09 $\pm$ 2.11	44.43 $\pm$ 11.70
术后第3天	实验组	1 139.42 $\pm$ 369.85*	926.95 $\pm$ 294.96*	34.03 $\pm$ 1.57*	28.07 $\pm$ 7.80*
	对照组	1 482.98 $\pm$ 445.70	1 178.16 $\pm$ 320.36	33.02 $\pm$ 1.52	33.47 $\pm$ 7.98
术后第6天	实验组	380.75 $\pm$ 146.85*	373.68 $\pm$ 174.87*	35.40 $\pm$ 2.37*	22.05 $\pm$ 4.81*
	对照组	498.50 $\pm$ 235.91	539.12 $\pm$ 189.18	34.17 $\pm$ 2.03	25.81 $\pm$ 6.50

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

表5 实验组与对照组术后并发症情况比较

Table 5 Comparison of the postoperative complications between the experimental group and the control group

并发症	实验组	对照组	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
肺部感染( $n$ )	6	15	5.072	<0.05
胸腔积液( $n$ )	10	25	9.879	<0.05
术后腹水总量(mL)	2 308.33 $\pm$ 1 372.57	3 811.55 $\pm$ 1 976.24	4.813	<0.05
排气时间(d)	3.02 $\pm$ 0.68	3.60 $\pm$ 0.63	4.885	<0.05
排便时间(d)	5.75 $\pm$ 0.97	6.57 $\pm$ 0.92	4.709	<0.05
住院时间(d)	22.68 $\pm$ 7.12	27.81 $\pm$ 9.07	3.412	<0.05

### 3 讨论

外科患者的液体治疗一直是围手术期很重要的基本问题,外科大手术后往往通过大量输入晶体液来补充血容量,维持血流动力学的平衡。会出现“大出大入”的局面,导致术后体重增加、组织水肿和生存率降低。近年来随着ERAS的提出,限制性补液、目标导向型补液的方案逐渐在临床实践,并显示出一定效果,逐渐被临床接受。然而肝移植受者,存在着与众不同的病理生理环节<sup>[7]</sup>。

大部分肝移植患者有慢性肝硬化,同时伴有门脉高压,使门脉系毛细血管床的滤过压增加,加上存在一定程度肝功能不全,使白蛋白的合成明显减少,血浆胶体渗透压降低,使得组织间液增多。另外,终末期肝病时,对醛固酮和抗利尿激素的代谢灭活作用降低,易引起水钠潴留。

肝移植术中一般需要行下腔静脉、门静脉阻断,这样会使血流动力学发生剧烈变动,回心血量突然减少,会引起心率加快,血压下降,心输出量下降,为了维持血液动力学的平稳,往往需要输注较多液体。当开放下腔静脉后,由于下腔静脉内高钾、酸性代谢产物等因素的作用,同样也会出现血液动力学不稳定的情况,这时同样需要大量液体来维持血液动力学的平稳。另外肝移植手术较一般

普通外科手术创伤大,术中出血量多,常需大量补液。综上因素易引起术中输液过量。

肝移植受者经受肝移植大手术创伤后,会出现全身毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leakage syndrome, SCLS),使组织间液量增多,引起第三间隙液体扣押。早期为避免排斥反应,需要使用大剂量的激素进行冲击,会进一步加重水钠储留。由于肝移植受者以上的特殊性,注定了肝移植术后容量控制的重要性。

长期以来,肺部并发症是移植后主要并发症之一,是引起患者死亡的主要原因<sup>[8]</sup>。相关研究提示,输血量过多是引起肺部并发症的高危因素。通过实现术后出入量的负平衡,早期拉出滞留在肺间质的水分,可以有效改善氧合,降低胸水及肺部感染的发生率。

肝移植术后腹水很常见,腹水的形成会对机体造成一系列不利影响,大量腹水往往需要放置腹腔引流,引流管的放置会加重患者不适,切口疼痛,由此降低肺功能,增加感染机会,引流大量腹水还会引起血容量减少致组织灌注不足、白蛋白流失加剧、水电解质紊乱、胃肠功能障碍。因此,ERAS理念强调早期采取有效干预措施减少腹水的产生。本中心通过手术中精细操作,术后控制液体量,使许多患者避免引流管的放置。

术后第1天肝脏刚刚遭受冷缺血、热缺血及再灌注损伤,肝脏功能尚未完全复苏,本研究从实验第1天开始控制出入量,术后第1天早晨的肝功能实验组与对照组相比差异无统计学意义,说明研究开始时两组肝功能具有较好可比性。然而相比常规补液组,实验组术后第3、6天的肝功能明显优于对照组,其机制可能是负平衡补液法通过排除体内多余的水分减轻中心静脉压,使肝脏回流更加通畅,同时减轻了肝脏淤血水肿状态,已有相关研究证实低中心静脉压对移植肝脏具有保护作用<sup>[9]</sup>。

本研究提示,术后早期,至少前5 d,在血液动力学稳定的情况下,尽量实现出入量的负平衡是安全可行的,术后尽量减少晶体液的输入,建议和胶体液合用,胶体液建议选用羟乙基淀粉或者白蛋白,量不宜过大,患者如无凝血功能障碍,不建议常规输入血浆,因为血中的微小血凝块、纤维素、脂肪颗粒、变形的血细胞等容易在肺毛细血管中沉积,造成栓塞,使通气/血流比例失调,导致缺氧。同时输注异体血液制品可引发抗原抗体反应,以及血液中的生物活性物质激活中性粒细胞释放炎症因子都可能导致输血相关性器官损伤。白蛋白一般给予20 g/d,浓度一般选用5%等渗人血白蛋白,因为此时由于毛细血管渗漏的存在,血管内液体和血浆蛋白质渗漏至组织间隙。此时若输入过量的白蛋白等胶体不仅未有效扩张血容量,相反还会使血管内液体和血浆蛋白质的渗漏增加,最终加重组织水肿,导致术后并发症增加。为减少白蛋白向血管外转移,在使用白蛋白30 min后,紧接着应该使用利尿剂。利尿剂的选择建议早期、小剂量、多次应用。保持每小时尿量在120 mL左右。为了避免大量利尿引起的电解质失衡,建议排钾与保钾利尿剂合用,定期检测血电解质情况,发现异常及时纠正。

容量控制作为加速康复外科的重要组成部分,也是影响预后的重要因素。研究表明在肝移植手术后早期,至少前5 d通过实现出入量的负平衡

可以有效改善预后,降低胸水、肺部感染等肺部并发症发生率,减少腹水总量,改善肝脏功能,缩短住院时间。综上所述术后早期保持出入量的负平衡对肝移植患者的快速康复具有积极意义。

#### [参考文献]

- [1] 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
- [2] Sola M, Ramm CJ, Kolarczy LM, et al. Application of a multidisciplinary enhanced recovery after surgery pathway to improve patient outcomes after transcatheter aortic valve implantation[J]. Am J Cardiol, 2016, 118(3):418-423
- [3] Elias KM. Understanding enhanced recovery after surgery guidelines: an introductory approach[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017, 27(9):871-875
- [4] Vreeswijk SJ, van Rutte PW, Nienhuijs SW, et al. The safety and efficiency of a fast-track protocol for sleeve gastrectomy: a team approach[J]. Minerva Anestesiol, 2017, doi: 10.23736/S0375-9393.17.12298-4. [Epub ahead of print]
- [5] Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathway in gynecologic surgery: Improving outcomes through evidence-based medicine[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2016, 43(3):551-573
- [6] Braym S, Appe AL, Kallies KJ, et al. Implementation of an enhanced recovery after surgery program for colorectal surgery at a community teaching hospital[J]. WMJ, 2017, 116(1):22-26
- [7] 方明星,刘娜,黄庆生,等.以中心静脉压为目标的容量控制对肝移植术后机械通气时间的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(2):95-98
- [8] Zhao W, Ge X, Sun K, et al. Acute respiratory distress syndrome after orthotopic liver transplantation [J]. J Crit Care, 2016, 31(1):163-167
- [9] Wang B, He HK, Cheng B, et al. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation [J]. Surg Today, 2013, 43(7):777-781

[收稿日期] 2017-12-27