

## 肝移植受者术前铁代谢情况对ICU住院时间的影响

白媛媛 李阳 刘娟 鞠鹏

300192 天津市第一中心医院检验科(白媛媛、刘娟),移植外科(李阳);300280 天津海滨人民医院检验科(鞠鹏)

通讯作者:刘娟,Email:lj\_680313@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.018

**【摘要】** 目的 评价肝移植受者术前铁代谢情况对术后重症加强治疗病房(ICU)住院时间的影响。方法 采用回顾性研究方法,选择2015年9月至2017年9月在天津市第一中心医院住院的120例成人肝移植受者。收集患者入院时基础资料、终末期肝病模型(MELD)评分;入院24h内铁代谢指标、血常规、血生化、出凝血时间和C-反应蛋白(CRP)水平;术中临床指标,如手术时间、出血量、红细胞和新鲜冷冻血浆输入量、热缺血时间、冷缺血时间、尿量;术后ICU住院时间。按照术前铁缺乏标准将患者分为缺铁组(血清铁蛋白 $< 100 \mu\text{g/L}$ ,或者血清铁蛋白 $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ 、转铁蛋白饱和度 $< 0.20$ )和非缺铁组(血清铁蛋白 $> 300 \mu\text{g/L}$ ,或者血清铁蛋白 $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ 、转铁蛋白饱和度 $> 0.20$ ),比较两组患者铁代谢指标、入院基本资料和临床指标的差异;采用Pearson相关分析患者血清铁蛋白水平与ICU住院时间的相关性。**结果** 与非缺铁组比较,缺铁组血清铁浓度和血清铁蛋白水平均明显降低[血清铁浓度( $\mu\text{mol/L}$ ): $3.50 \pm 1.62$ 比 $14.50 \pm 2.31$ ,血清铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ ): $67.00 \pm 31.54$ 比 $315.00 \pm 36.73$ ,均 $P < 0.01$ ],术中红细胞、新鲜冰冻血浆输入量显著增多,ICU住院时间明显延长( $d$ : $6.5 \pm 2.4$ 比 $3.3 \pm 0.5$ , $P < 0.01$ ),而两组转铁蛋白饱和度、CRP等其他临床指标比较差异均无统计学意义。相关性分析显示,血清铁蛋白水平与ICU住院时间呈显著负相关( $r = -0.768$ , $P < 0.001$ )。**结论** 肝移植受者术前缺铁会导致术中输血量增加,ICU住院时间延长。

**【关键词】** 重症加强治疗病房; 肝移植; 铁蛋白; 转铁蛋白饱和度; 住院时间

**基金项目:**天津市卫计委科技基金(2015KZ034)

### Effect of iron metabolism of preoperation on the length of intensive care unit stay in liver transplant recipients Bai Yuanyuan, Li Yang, Liu Juan, Ju Peng

Department of Clinical Laboratory, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China (Bai YY, Liu J); Department of Transplant Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China (Li Y); Department of Clinical Laboratory, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China (Ju P)

Corresponding author: Liu Juan, Email: lj\_680313@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of iron metabolism of preoperation on the length of intensive care unit (ICU) stay in liver transplant recipients. **Methods** A retrospective study was conducted. 120 adult liver transplant recipients admitted to Tianjin First Central Hospital from September 2015 to September 2017 were enrolled. The basic data, model of end-stage liver disease (MELD) evaluation system score at admission; iron metabolism index, routine blood test, blood biochemistry, coagulation time and C-reactive protein (CRP) level within 24 hours after admission; intraoperative clinical indicators such as operation time, operation bleeding volume, red blood cells and fresh frozen plasma input volume, hot ischemia time, cold ischemia time, urine volume; and the length of ICU stay were collected. All patients were divided into iron deficiency group (ID group; serum ferritin  $< 100 \mu\text{g/L}$ , or serum ferritin  $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$  and transferrin saturation  $< 0.20$ ) and non-iron deficiency group (non-ID group; serum ferritin  $> 300 \mu\text{g/L}$ , or serum ferritin  $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$  and transferrin saturation  $> 0.20$ ) according iron deficiency standard. The indexes of iron metabolism, basic data and clinical indicators of two groups were compared. The correlation between serum ferritin level and the length of ICU stay was analyzed by Pearson correlation. **Results** Compared with non-ID group, the levels of serum iron concentration and serum ferritin were significantly decreased in ID group [serum iron concentration ( $\mu\text{mol/L}$ ):  $3.50 \pm 1.62$  vs.  $14.50 \pm 2.31$ , serum ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ):  $67.00 \pm 31.54$  vs.  $315.00 \pm 36.73$ , both  $P < 0.01$ ], infusion volume of intraoperative red blood cells and fresh frozen plasma were significantly increased, and the length of ICU stay was significantly prolonged (days:  $6.5 \pm 2.4$  vs.  $3.3 \pm 0.5$ ,  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in transferrin saturation, CRP and other clinical indicators between the two groups. Correlation analysis showed that serum ferritin level was negative correlated with the length of ICU stay ( $r = -0.768$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** Preoperative iron deficiency in liver transplant recipients will lead to increased blood transfusion and prolonged length of ICU stays.

**【Key words】** Intensive care unit; Liver transplantation; Ferritin; Transferrin saturation; The length of hospital stay

**Fund program:** Tianjin Commission for Discipline Inspection Science and Technology Fund (2015KZ034)

肝移植往往是终末期肝病和暴发型肝功能衰竭的最后治疗方式,术前贫血在肝移植患者中特别是在肝功能衰竭患者中较为常见<sup>[1]</sup>。另外,肝移植术中会伴随大量失血,因此术中输血是不可避免的。国外报道,大量输血会增加术后并发症,也是术后重症加强治疗病房(ICU)住院时间延长的一个独立危险因素<sup>[2-5]</sup>。有研究报道,45%~60%的肝移植受者术前均有一定程度的铁缺乏,而术前缺铁是术中输血量增加的一个预后因素<sup>[6-8]</sup>。本研究旨在探讨肝移植患者术前铁代谢情况对术后ICU住院时间的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择2015年9月至2017年9月天津市第一中心医院收治的成人肝移植受者为研究对象。

1.1.1 纳入标准:年龄≥18岁,首次肝移植受者,且术前无心、肺、肾及造血功能异常者。

1.1.2 排除标准:铁过载;再次移植;因急性肝衰竭进行肝移植;肝移植前须ICU监护。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会审批(审批号:2015013J),所有患者均签署过知情同意书。

1.2 观察指标:收集患者的基线资料(性别、年龄、身高、体重)及终末期肝病模型(MELD)评分;入院24h内血清铁代谢指标、血生化、血常规、出凝血时间及C-反应蛋白(CRP)水平;术中临床指标,如手术时间、出血量、红细胞和新鲜冷冻血浆输入量、热缺血时间、冷缺血时间、尿量;术后ICU住院时间。

1.3 分组:根据术前铁缺乏标准<sup>[9]</sup>将患者分为缺铁组(血清铁蛋白<100 μg/L,或者血清铁蛋白100~300 μg/L、转铁蛋白饱和度<0.20)和非缺铁组(血清铁蛋白>300 μg/L,或

者血清铁蛋白100~300 μg/L、转铁蛋白饱和度>0.20)。

1.4 统计学方法:使用SPSS 17.0软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;分类数据采用 $\chi^2$ 检验。血清铁蛋白与ICU住院时间采用Pearson法进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料及临床指标(表1):最终入选120例患者,其中男性90例,女性30例;年龄18~64岁,平均(46.30±6.82)岁;肝细胞癌66例,良性肝病54例(病毒性肝硬化48例、酒精性肝硬化6例)。缺铁组70例,非缺铁组50例。与非缺铁组比较,缺铁组术中红细胞及新鲜冰冻血浆输入量显著增多,ICU住院时间明显延长(均 $P < 0.01$ ),而两组患者基本情况、临床表征、术前实验室检查结果及术中其他指标比较差异均无统计学意义。

2.2 两组铁代谢相关指标比较(表2):缺铁组血清铁浓度和血清铁蛋白水平均明显低于非缺铁组(均 $P < 0.01$ ),而两组转铁蛋白饱和度和CRP差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

表2 是否铁缺乏两组成人肝移植受者入院24h内铁代谢相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	血清铁浓度(μmol/L)	转铁蛋白饱和度	血清铁蛋白(μg/L)	C-反应蛋白(mg/L)
缺铁组	70	3.50±1.62	0.320±0.027	67.00±31.54	1.55±0.86
非缺铁组	50	14.50±2.31	0.350±0.024	315.00±36.73	1.71±0.06
t值		-1.891	-2.086	302.359	-1.894
P值		0.006	0.356	<0.001	0.268

2.3 血清铁蛋白与ICU住院时间的相关性(图1):患者术前血清铁蛋白水平与ICU住院时间呈显著负相关( $r = -0.768$ ,  $P < 0.001$ )。

表1 是否铁缺乏两组成人肝移植受者基础资料及临床指标比较

组别	例数(例)	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	身高(cm, $\bar{x} \pm s$ )	血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PT(s, $\bar{x} \pm s$ )	APTT(s, $\bar{x} \pm s$ )	Fib(g/L, $\bar{x} \pm s$ )
缺铁组	70	52(74.3)	42.00±5.31	63.0±7.7	168.0±3.2	92.1±4.4	15.9±4.8	31.8±3.7	2.13±0.53
非缺铁组	50	38(76.0)	47.00±6.27	71.0±7.2	167.0±3.4	110.8±4.2	17.9±5.2	32.8±6.5	2.22±0.47
$\chi^2/t$ 值		0.050	-3.791	-1.391	-3.112	-3.194	-3.204	-3.169	-2.630
P值		0.112	0.218	0.231	0.312	0.255	0.501	0.388	0.498
组别	例数(例)	INR( $\bar{x} \pm s$ )	PLT( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	TBil(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	MELD评分(分, $\bar{x} \pm s$ )
缺铁组	70	1.45±0.61	85.5±43.2	10.1±2.2	13.8±5.4	71.8±13.7	91.5±28.8	81.4±10.2	19.0±5.9
非缺铁组	50	1.50±0.75	91.2±48.2	12.0±2.9	15.3±8.2	78.4±14.5	102.2±37.6	89.3±11.8	16.0±4.5
t值		-1.483	-3.274	-2.120	-2.509	-3.967	-2.897	-2.795	1.876
P值		0.513	0.122	0.411	0.301	0.488	0.311	0.297	0.287
组别	例数(例)	出血量(mL, $\bar{x} \pm s$ )	尿量(mL, $\bar{x} \pm s$ )	红细胞输入量(U, $\bar{x} \pm s$ )	新鲜冰冻血浆输入量(mL, $\bar{x} \pm s$ )	热缺血时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	冷缺血时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	手术时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	ICU住院时间(d, $\bar{x} \pm s$ )
缺铁组	70	1220.0±76.0	512.0±88.4	6.0±2.5	2000.0±566.7	38.2±15.4	152.1±30.6	518.0±72.3	6.5±2.4
非缺铁组	50	1250.0±64.3	544.0±102.5	1.0±0.9	600.0±98.4	43.5±17.9	166.2±31.6	586.0±35.5	3.3±0.5
t值		-1.609	-3.128	1.241	2.795	-1.694	-3.145	-2.693	2.621
P值		0.503	0.493	<0.001	<0.001	0.603	0.314	0.394	<0.001

注:PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,Fib为纤维蛋白原,INR为国际标准化比值,PLT为血小板计数,TBil为总胆红素,BUN为尿素氮,SCr为血肌酐,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,MELD评分为终末期肝病模型评分,ICU为重症加强治疗病房

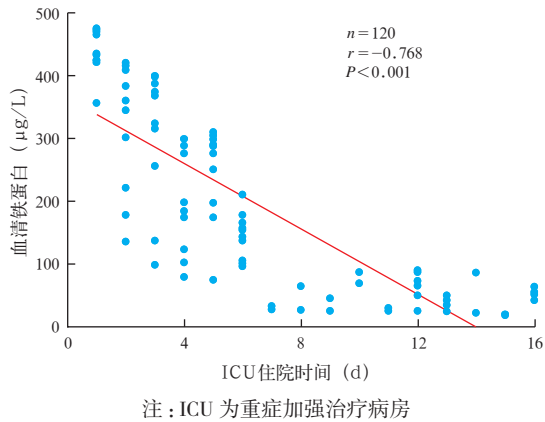


图1 成人肝移植受者血清铁蛋白水平与ICU住院时间的相关性

### 3 讨论

肝移植术目前已成为终末期肝病最有效且应用最广泛的治疗手段之一<sup>[10]</sup>。但因肝移植手术难度大、时间长,故术中输血必不可少。现阶段的血液供需矛盾已经影响到民众获得基本医疗服务的可及性,合理用血引起社会的高度关注<sup>[11]</sup>,因此正确评估肝移植术中用血尤为重要。肝移植术中输血量与术后并发症发生率呈正相关,与生存率呈负相关;大量输血可延长患者ICU住院时间。Oberkofler等<sup>[12]</sup>研究表明,术中输入大于10U的血浆和7U的红细胞是延长ICU住院时间的独立危险因素。本研究显示,缺铁组与非缺铁组转铁蛋白饱和度和CRP水平差异无统计学意义,而铁蛋白及血清铁浓度差异有统计学意义,说明铁缺乏排除了感染和个体差异。另外,本研究对两组患者基本资料、MELD评分、术前实验室指标、术式、手术持续时间等临床参数分析显示,缺铁组术中输血量及ICU住院时间与非缺铁组差异有统计学意义,这与国外报道一致<sup>[13-14]</sup>。进一步分析显示,患者血清铁蛋白水平与ICU住院时间呈显著负相关。这是因为术前缺铁会导致术中输血量增加,后者又会增加机体感染细菌和病毒的概率,导致炎症、凝血系统激活、排斥反应等并发症的发生<sup>[14-16]</sup>,而炎症又会激活机体免疫系统,导致白细胞介素(IL-1β、IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子以及IL-10等抗炎因子的产生,引起铁稳态失衡。这些促炎因子和抗炎因子可以诱导铁蛋白转录或翻译、刺激铁调素合成、使红细胞寿命缩短、促进转铁蛋白受体(TfR)表达等,导致肠道铁吸收入血和巨噬细胞铁释放入血受限,而网状内皮系统(RES)铁摄取和铁回收增加<sup>[13]</sup>,引起机体铁代谢稳态失衡。其共同效应使铁被限制在RES中,储存铁的量增多而血清铁减少,进而加重机体缺铁,出现“功能性铁缺乏”状态,导致铁受限性红细胞生成障碍而出现轻到中度贫血<sup>[17]</sup>,最终影响术后机体恢复,导致住院时间延长。

综上,本研究显示,肝移植受者术前缺铁可能延长ICU住院时间,因此术前纠正缺铁情况对患者术后ICU的护理及缩短ICU住院时间具有重要意义。

### 参考文献

- [1] Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature [J]. *Am J Med*, 2004, 116 Suppl 7A: 58S-69S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.013.
- [2] 陈波,刘银,刘业,等.肝移植围手术期输血的综合评估[J].*中国输血杂志*, 2017, 30(7): 711-713. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.07.020.
- [3] Chen B, Liu Y, Liu Y, et al. A comprehensive assessment of perioperative blood transfusion in liver transplantation [J]. *Chin J Blood Transfusion*, 2017, 30(7): 711-713. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.07.020.
- [4] Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, et al. Critical care issues in patients after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(5): 511-527. DOI: 10.1002/lt.22291.
- [5] Findlay JY, Fix OK, Paugam-Burtz C, et al. Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(5): 496-510. DOI: 10.1002/lt.22269.
- [6] Karim F, Adil SN. Eliminating wrong blood transfusions—recent advances [J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(5): 659-660.
- [7] Mor E, Cohen J, Erez E, et al. Short intensive care unit stay reduces septic complications and improves outcome after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(6): 2939-2940. DOI: 10.1016/S0041-1345(01)02260-6.
- [8] Bruno CM, Neri S, Sciacca C, et al. Plasma erythropoietin levels in anaemic and non-anaemic patients with chronic liver diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(9): 1353-1356. DOI: 10.3748/wjg.v10.i9.1353.
- [9] Mazzeffi M, Gammie J, Taylor B, et al. Healthcare-associated infections in cardiac surgery patients with prolonged intensive care unit stay [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(4): 1165-1170. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.041.
- [10] Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(6): 923-927. DOI: 10.1097/01.anes.0000291441.10704.82.
- [11] 徐三荣,王学浩,李相成,等.成人活体肝移植治疗终末期肝病[J].*中华危重病急救医学*, 2006, 18(7): 400-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.07.007.
- [12] Xu SR, Wang XH, Li XC, et al. Adult to adult living donor liver transplantation for decompensated end-stage liver disease [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18(7): 400-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.07.007.
- [13] 高新强,谢东甫.持续推进血液管理水平 促进临床医学合理用血[J].*中华医学杂志*, 2014, 94(7): 483-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.07.002.
- [14] Gao XQ, Xie DF. Continuously promoting blood management level and promoting clinical scientific and rational use of blood [J]. *Natl Med J China*, 2014, 94(7): 483-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.07.002.
- [15] Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R, et al. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients [J]. *Crit Care*, 2010, 14(3): R117. DOI: 10.1186/cc9068.
- [16] Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, et al. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2017, 29(3): 271-290. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.04.002.
- [17] Sutton DH, Raines DA. The risks associated with red blood cell transfusion: implications for critical care practice [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2017, 29(3): 305-314. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.04.012.
- [18] Rygård SL, Jonsson AB, Madsen MB, et al. Effects of red blood cell storage time on transfused patients in the ICU—protocol for a systematic review [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(10): 1384-1397. DOI: 10.1111/aas.12991.
- [19] Real C, Sobreira Fernandes D, Sá Couto P, et al. Survival predictors in liver transplantation: time-varying effect of red blood cell transfusion [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(10): 3303-3306. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.08.045.
- [20] 谢凌,王胜男,潘速跃.危重病患者铁代谢的研究进展[J].*中华危重病急救医学*, 2017, 29(8): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.020.
- [21] Xie L, Wang SN, Pan SY. Research progress of iron metabolism in critical ill patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(8): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.020.

(收稿日期:2018-04-16)