

乳酸酸中毒的临床诊疗分析

廉宏伟 田兆兴 刘桂花

100191, 北京大学第三医院

通讯作者: 刘桂花, Email: liuguihua@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.028

【摘要】 乳酸是葡萄糖无氧代谢的最终产物,正常人体内存在乳酸循环,维持血乳酸水平在正常范围。多种原因导致呼吸循环障碍可使乳酸水平升高,血乳酸水平的异常升高是疾病严重程度的重要指标。本文就脓毒症、器官衰竭、休克等危重症与乳酸水平升高的相关性以及血液净化特别是持续性高容量血液滤过清除乳酸的治疗价值进行综述如下。

【关键词】 乳酸; 乳酸酸中毒; 持续性高容量血液净化

基金项目: 国家自然科学基金(81172745)

Analysis of clinical diagnosis and treatment of lactic acidosis Lian Hongwei, Tian Zhaoxing, Liu Guihua

Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Liu Guihua, Email: liuguihua@gmail.com

【Abstract】 Lactic acid is the final product of glucose anaerobic metabolism. There exists a lactic acid cycle in the normal human body which can maintain the level of blood lactate in the normal range. Many causes leading to respiratory and circulatory impairment may result in abnormal elevation of the level of blood lactic acid that is an important indicator of the severity of the disease. In this article, the clinical studies on the relationships between elevation of blood lactic acid level and severe diseases, such as sepsis, organ failure and shock, and the therapeutic value of using blood purification, especially the persistent high-throughput blood purification to eliminate the excessive lactic acid were reported.

【Key words】 Lactic acid; Lactic acidosis; Persistent high-throughput blood purification

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81172745)

乳酸酸中毒是各种原因导致乳酸循环障碍,体内血乳酸水平升高的一类疾病,乳酸酸中毒的常见原因包括脓毒症、器官衰竭、休克等临床危重疾病,以及一些药物应用不当干扰乳酸循环使乳酸水平升高。乳酸酸中毒若不及时诊治,其病死率很高,合并严重感染时,病死率进行性升高^[1],根据文献报道,脓毒症合并乳酸酸中毒,当动脉血乳酸浓度>5 mmol/L时,患者的病死率为80%^[2];当动脉血乳酸水平达到9~13 mmol/L时,病死率高达90%,当血乳酸水平>13 mmol/L时,病死率高达98%^[3],且乳酸水平越高,预后越差。临床及早发现并诊治对乳酸酸中毒患者的预后有重大意义,目前随着医疗水平的提高,除补碱、补液、扩容、对症支持等治疗外,持续性高容量血液滤过治疗在乳酸酸中毒的救治中有很好的临床效果。

1 乳酸酸中毒的概念和临床表现

乳酸是葡萄糖无氧代谢的最终产物,正常情况下,体内乳酸含量较低,主要来源于骨骼肌、脑、肠道和红细胞,在一些应激状态下,肺以及其他内脏器官也会产生。一般状态下,血乳酸与丙酮酸的比例为10:1,每天每公斤体质量大约产生20 mmol乳酸盐^[4],正常情况下乳酸的产生和消耗是相等的,维持血液中乳酸浓度稳定。当丙酮酸转化成乳酸增加,肝脏可以通过糖异生将乳酸转化为葡萄糖,即乳酸循环。当各种原因导致乳酸循环障碍时,乳酸水平就会升高。

正常人体动脉血乳酸浓度为(1.0±0.5) mmol/L,静脉血乳酸浓度<2 mmol/L^[3]。乳酸升高水平可分为两类:①高乳酸血症为动脉血乳酸浓度>2 mmol/L但<5 mmol/L,临床症状相对较轻。②乳酸酸中毒是指有明显代谢性酸中毒的

临床表现,严重时多合并器官功能障碍,同时满足动脉血乳酸>5 mmol/L、阴离子间隙>18 mmol/L、代谢性酸中毒且血pH值<7.35。乳酸酸中毒临床表现各异,如乏力、恶心或呕吐、腹部不适、体质量减轻、呼吸困难、外周循环差、肢体活动障碍等,严重时会出现意识障碍。若不及时处理病死率较高,早期诊断及治疗至关重要,应引起临床医生的重视^[5]。

2 常见乳酸酸中毒原因分类

乳酸酸中毒根据组织是否缺氧分为两类:①体内组织缺氧、氧利用障碍或组织灌注不足所致,如脓毒症、呼吸衰竭(呼衰)、各种原因导致的休克等。②体内无缺氧因素,由细胞代谢异常等原因导致乳酸生成增多^[5],包括肝病、恶性肿瘤、某些药物的使用、乙醇中毒、过度运动等。常见乳酸酸中毒原因如下。

2.1 体内组织缺氧或氧利用障碍导致乳酸酸中毒:无论是全身还是局部,组织缺氧时线粒体氧化受损,微循环功能障碍均可导致乳酸产生增多,清除受限,体内乳酸水平累积。有报道把血乳酸监测作为评估休克、组织低灌注等缺氧状态严重性及预后的指标。另外,脓毒症时肾上腺素增多从而增加有氧糖酵解,还有其他与肾上腺素水平升高有关的疾病,如严重哮喘(尤其是过度使用β₂-肾上腺素能受体激动剂)、广泛创伤、心源性或失血性休克以及嗜铬细胞瘤也可引起乳酸血症^[6],在碱性疾病中,可以通过刺激6-磷酸果糖激酶使高乳酸升高。有氧糖酵解和组织缺氧不是相互排斥的,在某些情况下,两者都可能导致高乳酸血症。常见疾病为慢性肺心病合并乳酸酸中毒:慢性肺心病以缺氧引发糖酵解增加导致体内乳酸水平升高,主要发病机制是阻塞性肺

泡通气低下和弥散功能障碍所致,若同时合并感染,肺泡通气/血流比例失调,缺氧程度加重,诱发体内乳酸水平堆积。临床医师一般根据血气分析判断单纯呼吸性酸中毒还是呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒,同时需要检测血乳酸、丙酮酸含量进一步分析。

2.2 细胞代谢异常所致乳酸酸中毒:有些药物能损害氧化磷酸化,可以增加乳酸产量,偶尔会引起严重的乳酸酸中毒。使用这些药物的患者应严密监测乳酸情况。药物代谢所致乳酸酸中毒常见情况如下。

2.2.1 核苷酸反转录酶抑制剂相关乳酸酸中毒:获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是人类免疫缺陷病毒(HIV)侵犯免疫系统造成以免疫功能下降和各种感染为主要特征的一组综合征,高效抗反转录病毒治疗(HAART)是目前唯一能促使AIDS患者免疫功能重建、降低AIDS发病率和病死率的方法^[7],但是该治疗手段有诸多的不良反应,其中最严重的是乳酸酸中毒,且病死率高达57%^[8]。当药物齐多夫定(AZT)、去羟肌苷(ddI)、司他夫定(d4T)等破坏了线粒体DNA聚合酶的功能,线粒体不能有效工作时,导致氧化磷酸化障碍,身体无氧酵解增强,过多的乳酸就会逐渐堆积。

另一种核苷酸转录酶抑制剂为恩替卡韦,它通过抑制乙型肝炎病毒复制,减轻免疫反应对肝细胞的损害,导致乳酸酸中毒机制同上,严重者可出现深大呼吸(与酮症酸中毒不同,不伴臭臭味)、血压和体温下降、脉搏细弱、心率加快等脱水表现及意识障碍等症状,甚至可致昏迷、死亡。

2.2.2 噁唑烷酮类抗菌药物相关乳酸酸中毒:利奈唑胺是人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物,该药引起肝功能异常及乳酸酸中毒的机制可能与致线粒体毒性有关,导致线粒体的功能障碍。乳酸酸中毒几乎全是在持续接受治疗21d后发生^[9]。噁唑烷酮类药物在老年人体内代谢低、清除较慢,容易产生蓄积毒性,更易发生不良反应,应予减量用药。

2.2.3 血液系统恶性肿瘤相关乳酸酸中毒:乳酸酸中毒是血液系统恶性肿瘤少见的致死性并发症之一。机制可能如下:①线粒体自噬亢进,细胞通过自噬作用消化线粒体的过程称为线粒体自噬,线粒体功能不全,无法完成有氧氧化,多余的丙酮酸只能进行无氧酵解,故造成乳酸堆积,最后导致乳酸酸中毒。②胰岛素样生长因子和肿瘤坏死因子过量表达,肿瘤细胞糖分解代谢增加,诱导糖分解代谢限速酶己糖激酶II的过表达,可能和其低血糖症状相关。③维生素B1缺乏,丙酮酸脱氢酶无法将丙酮酸转化为乙酰辅酶A,导致堆积的丙酮酸转向生成乳酸。

2.2.4 双胍类药物相关乳酸酸中毒:双胍类降糖药在糖尿病治疗中应用广泛,其可促进外周葡萄糖向肌肉细胞内转运及代谢,但同时又会干扰线粒体电子传递链复合体I功能,使丙酮酸进一步氧化受阻,以致丙酮酸转化成乳酸增加,在肝脏双胍类药物抑制糖异生酶,使乳酸代谢通路进一步受阻。通过上述机制,双胍类药物一方面增加乳酸生成,一方面阻止乳酸进一步代谢,导致在某些特定病理情况下血乳酸水平的升高,以致发生乳酸酸中毒。导致乳酸酸中毒风险较大的苯乙双胍目前已经退出市场。二甲双胍导致乳酸酸中

毒的风险相对较小,同时临床确有相当数量二甲双胍相关乳酸酸中毒的报道^[10]。Holstein等^[11]、Salpeter等^[12]研究证明二甲双胍与乳酸酸中毒不存在明显相关性。二甲双胍在体内不被代谢,亦不与血浆蛋白结合,主要以原型经肾小球滤过排出,造影剂肾病时肾小球滤过率下降,一旦造影剂肾病发生导致二甲双胍在体内蓄积,即有引起乳酸酸中毒的可能,乳酸酸中毒又可损伤肾功能,引起恶性循环。

2.2.5 果糖-1,6-二磷酸酶(FBPase)缺乏症相关乳酸酸中毒:FBPase缺乏症为罕见的常染色体隐性遗传病,是由位于染色体9q22的FBP1基因突变导致的糖原异生障碍性疾病^[13]。多数患者在2岁前发病,易被误诊为线粒体缺陷、糖原沉积病。FBPase是糖原异生的关键酶,它的缺陷会阻断糖异生底物,如氨基酸、乳酸、甘油、丙酮酸等向葡萄糖的转化,导致低血糖及糖异生底物(如乳酸)的蓄积^[14],是罕见的遗传性糖原异生素乱。患者摄入大量果糖时,因FBPase缺陷可导致1-磷酸果糖大量蓄积,消耗大量磷,导致低磷血症;同时1-磷酸果糖抑制糖原分解,导致低血糖和乳酸酸中毒。感染性疾病、果糖摄入及进食不足常为FBPase缺乏症的发病诱因。

2.3 其他:还有很多引起乳酸水平升高的情况,如剧烈运动、严重感染、恶性肿瘤、休克以及某些药物,如水杨酸类、异烟肼、氰化物及甲醇等^[15]。

3 乳酸酸中毒的治疗分析

在大多数医院乳酸检测并未成为常规实验室检查的一部分,在患者发病初期水平未知,但是出现症状时意味着乳酸水平已经明显升高,乳酸酸中毒的早期诊断和治疗至关重要。治疗期间,血乳酸水平监测是乳酸酸中毒诊断及治疗的基石,一般可每隔2~6h重复监测1次^[16]。一项随机对照研究显示,前8h内每2h血清乳酸水平降低至少20%,预后有明显的提高^[17]。在严重循环障碍患者中,中心静脉血液比动脉或外周静脉血能更准确地反映组织的酸碱状态,然而,监测严重低灌注患者的中心静脉血气分析是否改善临床结果尚未证实。

治疗措施:①病因治疗,停止使用一切可疑药物,并有针对性地给予相关药物拮抗治疗,停药后高乳酸血症和相关症状会消失,但可能需要很长时间。治疗原发病,如肿瘤患者体内因肿瘤细胞高负荷需求大量糖酵解,pH值和血糖水平尚能通过机体代偿,同时肝功能受损加速乳酸堆积,其中最重要的治疗手段为紧急化疗,通过降低肿瘤负荷减少乳酸,但有些经化疗改善或恢复的患者多数复发并在短期内死亡^[18]。②液体复苏,乳酸酸中毒的患者一般存在容量障碍问题,晶体和胶体溶液均可有效恢复脓毒症或低血容量患者的组织灌注^[19]。然而,羟乙基淀粉合成胶体溶液可能会引起急性肾损伤,增加出血和病死率,如果用胶体液,应最好使用白蛋白。若患者存在感染,导致组织缺氧,无氧代谢增加,需要积极抗感染治疗为前提,同时积极液体复苏纠正休克^[20]。③机械通气,维持血红蛋白浓度,提高动脉氧分压和减少患者的呼吸做功,减少高碳酸血症,改善患者全身组织器官的氧供,有利于减少患者乳酸的继续增多。④血液

净化,严重乳酸酸中毒患者病情危重,常合并低血压、呼吸和多器官功能障碍。血液净化治疗是很好的选择,可以通过滤过和吸附清除水和乳酸及炎症介质,改善微循环^[21],对多器官功能起到积极支持作用。因为乳酸是小分子物质,容易通过血液滤过器,短时间内清除乳酸酸中毒效果欠佳,临床证明持续性高容量血液滤过治疗效果更佳,有研究显示低容量血液滤过是重症加强治疗病房(ICU)的肾脏替代治疗方案,而高容量血液滤过是 ICU 脓毒血症的治疗方案^[22],同时可通过血液净化调整患者全身组织灌注水平。在持续高容量血液滤过时使用适当碳酸氢盐可防止钙离子的减少和容量超负荷以及高渗性(碳酸氢盐输注的潜在并发症),这样可以减少血流动力学不稳定患者的不良事件。⑤ 限制性纠酸治疗,严重乳酸酸中毒使休克时的微循环障碍和组织缺氧加重,降低了患者的心功能和血管活性药物的升压效应,不利于纠正患者的休克,补充碳酸氢钠碱性液体,能迅速纠正酸中毒,在比较短的时间内使血 pH 值上升到 7.20 以上。碳酸氢盐治疗在降低病死率或改善血流动力学方面的价值尚未得到证实。但过快纠正酸中毒可能抑制患者肺部代偿性通气过度,使动脉血氧分压(PaCO₂)升高,由于 CO₂ 容易通过血-脑脊液屏障而使脑脊液中 pH 值明显下降,这样会加剧中枢神经系统症状^[23]。另外大量输注碳酸氢盐使血液游离钙水平降低,对心脏收缩有影响。⑥ 营养支持,改善患者营养状态,提高免疫功能,维持人体基本所需营养物质对治疗乳酸酸中毒有重要作用。⑦ 改善微循环,微循环异常如持续存在,可能会导致疾病恶化和患者死亡,包括多巴酚丁胺、乙酰胆碱和硝酸甘油在内的多种药物已被证明可改善微血管灌注,而不依赖于全身血流动力学,减少高乳酸血症,甚至改善预后^[24]。⑧ 缓冲盐的使用,目前一些缓冲盐溶液如三羟甲基氨基甲烷(THAM)已被用于减少乳酸水平及 CO₂ 的产生。乳酸酸中毒期间钠-氢(Na⁺-H⁺)交换剂可能被激活,导致心脏中有害的钠和钙超载,在因脓毒症、缺氧、失血性休克或心搏骤停引起的乳酸酸中毒实验模型中,Na⁺-H⁺ 抑制剂能改善心肌功能和组织氧输送^[25]。另外癌细胞的有氧糖酵解和乳酸产生机制复杂^[26],肿瘤体内微环境中的质子已经成为癌症发展和转移的关键调节剂。目前乳酸盐转运蛋白的抑制剂正在积极研究中,希望能成为癌症及乳酸酸中毒并发症的治疗方法^[27]。

参考文献

[1] Nichol AD, Egi M, Pettita V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study [J]. Crit Care, 2010, 14 (1): R25. DOI: 10.1186/cc8888.

[2] Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults [J]. Am J Med, 1994, 97 (1): 47-54.

[3] 黎磊石,季大玺.连续性血液净化[M].南京:东南大学出版社,2004:213-214.

Li LS, Ji DX. Continuous blood purification [M]. Nanjing: Southeast University Press, 2004: 213-214.

[4] Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (9): 3685-3692. DOI: 10.1172/JCI69741.

[5] 侯铮,季杰,邴璞,等.急性白血病患严重乳酸酸中毒一例报告并文献复习[J].中华血液学杂志,2014,35(1):53-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.014.

Hou Z, Ji J, Kuang P, et al. Severe lactic acidosis in a patient with acute leukemia: a case report and literature review [J]. Chin J Hematol, 2014,

35 (1): 53-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.014.

[6] Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states [J]. Shock, 2008, 30 (4): 417-421. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318167378f.

[7] 张福杰,文毅,于兰,等.艾滋病的抗病毒治疗与我国的免费治疗现状[J].科技导报,2005,23(7):24-29. DOI: 10.3321/j.issn:1000-7857.2005.07.005.

Zhang FJ, Wen Y, Yu L, et al. Antiretroviral therapy for HIV/AIDS and current situation of China free ARV program [J]. Sci Technol Rev, 2005, 23 (7): 24-29. DOI: 10.3321/j.issn:1000-7857.2005.07.005.

[8] Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (6): 838-846. DOI: 10.1086/339041.

[9] Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability [J]. J Infect, 2009, 59 Suppl 1: S59-74. DOI: 10.1016/S0163-4453(09)60009-8.

[10] Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, et al. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment [J]. Neth J Med, 2008, 66 (5): 185-190.

[11] Holstein A, Egberts EH. Traditional contraindications to the use of metformin: more harmful than beneficial? [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2006, 131 (3): 105-110. DOI: 10.1055/s-2006-924934.

[12] Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 2006 (1): CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub2.

[13] Afroze B, Yunus Z, Steinmann B, et al. Transient pseudo-hypertriglyceridemia: a useful biochemical marker of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency [J]. Eur J Pediatr, 2013, 172 (9): 1249-1253. DOI: 10.1007/s00431-013-2084-6.

[14] Huidekoper HH, Visser G, Ackermans MT, et al. A potential role for muscle in glucose homeostasis: in vivo kinetic studies in glycogen storage disease type 1a and fructose-1,6-bisphosphatase deficiency [J]. J Inher Metab Dis, 2010, 33 (1): 25-31. DOI: 10.1007/s10545-009-9030-9.

[15] Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria [J]. AIDS, 2004, 18 (2): 137-151.

[16] Kruse O, Grunnet N, Barfoed C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2011, 19: 74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74.

[17] Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182 (6): 752-761. DOI: 10.1164/rccm.200912-1918OC.

[18] Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, et al. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature [J]. Cancer, 2001, 92 (9): 2237-2246.

[19] Severs D, Hoom EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30 (2): 178-187. DOI: 10.1093/ndt/dfu005.

[20] Jung B, Rimmel T, Le GC, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study [J]. Crit Care, 2011, 15 (5): R238. DOI: 10.1186/cc10487.

[21] Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12 Suppl 17: S15-19.

[22] 刘东,孙广萍,伦立德,等.不同置换量连续性血液净化治疗对多器官功能障碍综合征患者细胞因子的影响[J].临床内科杂志,2009,26(3):191-193. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2009.03.019.

Liu D, Sun GP, Lun LD, et al. Effects of different doses in continuous blood purification on plasma cytokines in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. J Clin Intern Med, 2009, 26 (3): 191-193. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2009.03.019.

[23] 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005:1007-1008.

Chen HZ. Practical internal science [M]. 12th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 1007-1008.

[24] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (3): 791-799. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182742e8b.

[25] Wu D, Kraut JA, Abraham WM. Sabiporide improves cardiovascular function, decreases the inflammatory response and reduces mortality in acute metabolic acidosis in pigs [J]. PLoS One, 2013, 8 (1): e53932. DOI: 10.1371/journal.pone.0053932.

[26] Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL, et al. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369 (1638): 20130099. DOI: 10.1098/rstb.2013.0099.

[27] Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (9): 3685-3692. DOI: 10.1172/JCI69741.