

## • 综 述 •

## 血乳酸水平在肝功能衰竭患者疗效中的研究进展\*

宋倩综述, 廖盛涛, 吕琳, 李传飞, 梅浙川<sup>△</sup>审校  
(重庆医科大学附属第二医院消化科, 重庆 400010)

**[摘要]** 健康的肝脏是乳酸的主要代谢器官, 肝功能衰竭患者体内乳酸水平升高。多项国内外研究证实, 血乳酸水平或乳酸清除率在肝功能衰竭患者预后中具有重要价值, 构建出包括肝损伤和衰竭评估、AARC 评分等含有乳酸指标的新预后模型。乳酸还能提高已有预后模型的效果。此外, 乳酸与肝功能衰竭患者并发症存在相关性, 同时期望通过提高乳酸清除率为肝功能衰竭患者提供新的治疗目标, 总体上降低肝功能衰竭患者的死亡率。现就血乳酸水平在肝功能衰竭患者治疗疗效中的研究进展进行相关综述。

**[关键词]** 肝功能衰竭; 乳酸水平; 预后; 研究进展; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.026 **中图分类号:** R575.3

**文章编号:** 1009-5519(2024)07-1204-05

**文献标识码:** A

**Research progress of blood lactate level in the treatment of patients with liver failure\***

SONG Qian, LIAO Shengtao, LV Lin, LI Chuanfei, MEI Zhechuan<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Healthy liver is the main metabolic organ of lactate, and the level of lactate in patients with liver failure is increased. A number of domestic and foreign studies have confirmed that blood lactate level or lactate clearance rate has important value in the prognosis of patients with liver failure, and a new prognostic model containing lactate indicators such as liver injury and failure assessment and AARC score has been constructed. Lactate can also improve the effect of existing prognostic models. In addition, there is a correlation between lactate and complications in patients with liver failure. At the same time, it is also expected to provide new treatment targets for patients with liver failure by increasing lactate clearance rate, and generally reduce the mortality of patients with liver failure. This article reviews the research progress of blood lactate level in the treatment of patients with liver failure.

**[Key words]** Liver failure; Lactate level; Prognosis; Research progress

肝功能衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、消化道出血、腹水、感染等为主要表现。其是由多种因素引起的严重肝损害, 导致合成、代谢、生物转化和解毒功能严重受损或失代偿。肝功能衰竭患者病死率极高, 预后评估应贯穿诊疗全程<sup>[1]</sup>。乳酸(Lac)水平与危重患者病死率密切相关, 健康的肝脏占乳酸代谢的 30%~70%<sup>[2-3]</sup>。大量研究证实, 乳酸水平与乳酸清除率有助于预测肝病危重患者死亡率<sup>[4-5]</sup>。肝硬化重症患者高乳酸血症不仅是由于组织缺氧、微循环功能障碍和糖酵解增加导致的过度产生, 还是由于线粒体氧化功能受损导致的利用不足<sup>[2,6-7]</sup>。此外, 肝脏丙酮酸代谢的障碍、严重的肝脏坏死后葡萄糖生成的减少及危重患者的急性肾脏损伤均会加重高 Lac 血症<sup>[2]</sup>。大多数急性肝功能衰竭(ALF)患者的 Lac 水平大幅升高, 但不表现酸中毒, 可能由于 Lac 被低清蛋白血症的碱

化作用所中和或“应激性高 Lac 血症”现象, 即在没有缺氧的情况下, 由儿茶酚胺和其他细胞因子介导的糖酵解大量增加造成的<sup>[2,8-9]</sup>。

近年来, 构建出包括肝损伤和衰竭评估(LiFe)评分、亚太肝病研究协会慢加急性肝衰竭研究联盟评分(AARC 评分)等含有血 Lac 指标的肝功能衰竭新预后评分系统<sup>[10-11]</sup>。Lac 能提高评估肝脏功能的经典模型的预测效果<sup>[12-13]</sup>。此外, 肝功能衰竭患者感染、肝性脑病均可导致 Lac 的形成增加。本文旨在阐述肝功能衰竭患者的 Lac 代谢及血 Lac 水平在肝功能衰竭患者治疗疗效中的研究进展, 以期能够更及时、准确地判断这一类患者预后, 指导临床决策。

### 1 血 Lac 水平和 Lac 清除率对不同类型肝功能衰竭患者预后的预测价值

**1.1 血 Lac 水平与 ALF** 一项队列研究表明, 在对乙酰氨基酚引起的急性肝功能衰竭患者中, 综合早期

\* 基金项目: 2024 年重庆市科卫联合医学科研项目(2024QNXM053)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: meizhechuan@cqmu.edu.cn。

和复苏后 Lac 浓度的预测能力与欧洲皇家学院医院 (KCH) 标准相似, 但更早地识别出死亡患者<sup>[14]</sup>。在 KCH 标准中加入复苏后 Lac 水平, 敏感性从 76% 提高至 91%, 阴性似然比从 0.25 降低至 0.10。MAC-QUILLAN 等<sup>[15]</sup>研究表明, 在充分的液体复苏的情况下, 动脉血 Lac 水平持续升高是 ALF 预后不佳的标志, 尤其入院后 12 h Lac 水平是对乙酰氨基酚相关 ALF 的唯一生存预测因素, 有利于早期识别需要肝移植的 ALF 患者。另一项研究表明, 动脉 Lac 是对乙酰氨基酚诱发的暴发性肝功能衰竭的预后标志<sup>[16]</sup>。但应用 Lac 修改 KCH 标准, 增加了其敏感性, 而其特异性降低至 <50%, 没有显示出明显的优势。总之, 在对乙酰氨基酚诱发的肝功能衰竭患者中, 高 Lac 血症不仅反映了全身组织的功能障碍, 还反映了肝脏损伤的严重程度, 提高了选择合适肝移植对象的速度和准确性。

### 1.2 血 Lac 水平与慢加急性肝功能衰竭 (ACLF)

一项关于亚太肝脏研究协会 (APASL) 研究 AARC 数据库的研究中, Cox 回归分析确定动脉 Lac 是药物诱导的 ACLF 死亡的预测因素之一<sup>[17]</sup>。VERMA 等<sup>[18]</sup>研究证实, Lac 是 ACLF 患者 30 d 死亡率的独立预测因素之一。ACLF 是一种严重的临床疾病, 肝移植是一种有效的治疗选择。一项跨国多中心回顾性研究表明, ACLF 患者肝移植前动脉 Lac 水平 >4 mmol/L 是肝移植后死亡率的独立预测因素<sup>[19]</sup>。另一项研究同样证实, 移植前动脉 Lac 水平  $\geq 4$  mmol/L 是移植后 1 年死亡率的独立风险因素<sup>[20]</sup>。因此, 血 Lac 水平与 ACLF 患者死亡风险密切相关, 同时在一定程度上可反映肝移植术后效果。

### 1.3 血 Lac 水平与慢性肝功能衰竭 (CLF)

AM-ATHIEU 等<sup>[21]</sup>通过分析肝硬化患者血清的代谢组学特征得出 Lac 在重度 CLF 患者中明显高于轻度 CLF 患者。有研究表明, 对于 CLF 患者, 早期动态监测动脉血 Lac 水平具有重要意义, 可将 0 h Lac 水平、12 h Lac 水平和 Lac 清除率作为评估患者预后的依据<sup>[22]</sup>。因此, 在 CLF 的患者中, 血 Lac 水平反映疾病的严重程度, 动态监测血 Lac 水平对预后预测具有重要价值。

## 2 含有血 Lac 指标对肝功能衰竭预后的预测作用

肝功能衰竭患者病死率极高, 预后评估应贯穿诊疗全程, 尤其强调早期预后评估的重要性。血 Lac 水平或 Lac 清除率在不同类型肝功能衰竭患者预后中具有重要价值, 已构建出包括 LiFe 评分、AARC 评分等多种新预后评分系统。

### 2.1 AARC 评分

CHOUDHURY 等<sup>[10]</sup>对 APASL-ACLF 研究联盟登记的 1 402 例 ACLF 患者进行了 90 d 随访, 旨在开发一个预测预后的动态模型。将以下 5 个反映 28 d 死亡风险的指标纳入: 血清 Lac 值、总胆红素、国际标准化比值 (INR)、肌酐和肝

性脑病分级, 在推导和验证队列中该预后模型具有良好的预测效果, 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.80 和 0.78。在预测死亡率方面, AARC 评分被发现优于 MELD 和 CLIF SOFA 评分。AARC 评分通过将风险因素分组 (总胆红素 <15, 15~25, >25 mg/dL; 肌酐 (Scr) <0.7, 0.7~1.5, >1.5 mg/dL; 血清 Lac <1.5, 1.5~2.5, >2.5 mmol/L; INR <1.8, 1.8~2.5, >2.5); 肝性脑病分级 0、I~II、III~IV), 各项参数的评分从 1~3 分, 再将 5 个风险因素对应的分数相加, 然后根据总分将患者分为 3 级, 范围从 5~15 分: 5~7 分的为 I 级, 8~10 分的为 II 级, 11~15 分的为 III 级。在 3 个肝功能衰竭等级中, 28 d 累计死亡率分别为 12.7%、44.5% 和 85.9%。死亡率风险可以动态计算, AARC-ACLF 得分超过 10 分, 每增加 1 分, 风险增加 20%。在非幸存者中, 基线得分  $\geq 11$  分或在第 1 周持续得分的情况经常出现。VERMA 等<sup>[23]</sup>研究证实, 第 7 天的 AARC 模型是一个统计学上强有力的死亡风险分类工具, 可以准确预测 30 d 的结果, 预测误差相对较小。第 7 天 AARC 评分 >12 分的 APASL-ACLF 患者, 30 d 生存率最低 (5.7%)。总之, AARC-ACLF 评分预测效果优于现有的预测模型, 其能简单、动态、准确地预测 ACLF 患者预后和指导治疗决策, 如是否肝移植。

### 2.2 LiFe 评分

LiFe 评分建立初衷是为开发一个肝功能相关的风险预测工具, 以识别院内死亡风险最大的 ACLF 患者。根据欧洲重症医学会 157 例重症医师的意见, 确定反映肝功能的合成、排泄和代谢特性的 3 个指标: INR、总胆红素和动脉 Lac。对多中心的 1 916 例慢性肝病患者进行了回顾性分析, 基于逻辑回归模型得出并验证新预测模型, 即 LiFe 评分。LiFe 评分通过将动脉 Lac (0~1.9, 2.0~3.9, 4.0~5.9,  $\geq 6.0$  mg/dL)、总胆红素 (0~1.9, 2.0~3.9, 4.0~5.9,  $\geq 6.0$  mg/dL) 和 INR (0~1.9, 2.0~3.9, 4.0~5.9,  $\geq 6.0$ ) 风险因素进行分组, 再将 3 个风险因素对应的分数相加, 然后根据总分将患者分为 4 类, 范围从 0~20 分: 低危组 (0 分), 中危组 (1~3 分), 高危组 (4~8 分) 和极高危组 (>8 分)。在验证队列中得出结论, LiFe 评分性能与急性生理与慢性健康评分 II、SAPS II 评分相当<sup>[11]</sup>。我国学者在 LiFe 评分基础上开发了一个 Lac 清除率 ( $\Delta 24$ Lac) 调整评分 (LiFe- $\Delta 24$ Lac)<sup>[24]</sup>, 其在预测死亡率方面的受试者工作特征 AUC 明显优于原始 LiFe 评分。另一项研究确定动脉 Lac、总胆红素、INR 和 Scr 与重症肝硬化患者死亡风险独立相关, 进一步外部验证和优化了 LiFe 评分<sup>[25]</sup>。外部验证显示其准确性很好, AUC 为 0.708。然后将 LiFe 评分重新划分为 3 类: 低危组 (0~3 分), 中危组 (4~8 分), 高危组 (>9 分)。在 3 个简化风险类别中, 死亡率分别为 16.8%、27.7% 和 51.7%。重组 LiFe 评分提高了原有 LiFe 评分临床

应用的可行性和普适性。

**2.3 胆红素-Lac-病因(BiLE)评分** BiLE 评分的公式为:胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )/100+Lac( $\text{mmol/L}$ )+4[病因不明的 ALF, 布加综合征(Budd-Chiari syndrome)或苯丙胺类药物中毒]-2(对乙酰氨基酚药物中毒)+0(其他任何 ALF 病因)。

一项对 102 例 ALF 患者的回顾性研究表明, BiLE 评分的敏感性为 79%, 特异性为 84%<sup>[26]</sup>。ROC 分析显示, 与胆红素、Lac、MELD 评分和简化急性生理学评分 III 比较, BiLE 评分的表现更好, AUC 为 0.87。因此, BiLE 评分是预测 ALF 患者死亡或需要移植的极佳指标。

**2.4 对乙酰氨基酚相关 ALF 的动态预测模型** 一项队列研究开发和验证对乙酰氨基酚引起的 ALF 的动态结果预测模型: 入院时(第 1 天), 年龄、格拉斯哥昏迷量表、动脉 pH 值、Lac、Scr、INR 和 SOFA 心血管衰竭等变量被用来得出一个初始预测模型, 第 2 个模型(第 2 天)是基于第 1 天的临床变量, 再加上血 Lac 浓度和 INR 的额外变化<sup>[27]</sup>。结果显示在初始验证数据集( $n=150$ )中, 使用第 1 天的模型, 30 d 生存率的 AUC 为 0.89, 使用第 2 天的模型为 0.90。在外部验证数据集( $n=412$ )中, 使用第 1 天模型的 30 d 生存率 AUC 为 0.91, 使用第 2 天模型为 0.91, 显示出非常好的辨别力和校准性。因此, 在对乙酰氨基酚相关 ALF 患者中, 其不仅能动态评估死亡风险, 还能筛选出肝移植最佳候选人及评估肝移植疗效。

**2.5 3 级 ACLF 移植模型(TAM)评分** 一项多中心回顾性分析表明, 4 个独立的移植前风险因素与移植后 1 年的死亡率有关: 年龄 $\geq 53$  岁, 移植前动脉 Lac 水平 $\geq 4$  mmol/L, 机械通气状态脉搏血氧饱和度( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) $\leq 200$  mm Hg, 以及移植前白细胞计数 $\leq 10$  g/L<sup>[20]</sup>。该模型的简化版本是通过给每个风险因素赋予 1 分, 以 2 分为界, 高风险组(得分 $> 2$  分)和低风险组(得分 $\leq 2$  分)的 1 年生存率分别为 8.3% 和 83.9%。因此, TAM 评分可以帮助对 ACLF 患者移植后的生存率进行分层, 并确定 ACLF-3 患者的最佳移植窗口。

### 3 血 Lac 水平与现有模型结合提高对肝功能衰竭患者预后的预测价值

MELD 评分系统包括血清胆红素、Scr、INR 及肝脏病因或血清钠 5 个指标, 现被广泛应用于各类肝病的预后评估中, 其分值越高, 预示预后越差, 病死率也越高。一项多中心研究表明, MELD-Lac 模型是慢性肝病住院患者死亡率的早期客观预测指标, MELD-LA 呈线性增长( $P < 0.01$ ), 器官衰竭的数量也在增加。总体而言, 与单独使用 MELD 相比, 使用 MELD-LA 提高了 23.5% 患者的风险预测能力<sup>[12]</sup>。CHEN 等<sup>[28]</sup> 在一项为期 6 年的乙型肝炎病毒(HBV)相关 ACLF 患者的短期预后研究中通过 logistic 回归

分析( $0.314 \times \text{Lac} + 0.172 \times \text{MELD} - 5.923$ ), 得出了包含血清 Lac 的改良 MELD 评分。新模型计算得出的 AUC 为 0.859, 明显高于使用 Lac 水平(0.790)或单独使用 MELD 的 AUC(0.818)。YAO 等<sup>[29]</sup> 通过探究终末期 MELD 与 Lac 相结合对 HBV-ACLF 患者的预后价值发现, MELD-Lac 预后患者的 ROC AUC 和 95% 置信区间(95% CI)明显优于 Lac 和 MELD 评分[0.923(0.84~1.00) vs. 0.804(0.067~0.942)、0.864(0.750~0.977)],  $P < 0.05$ 。当 MELD-Lac 约登指数设定为 0.746 时, 最佳截断值为 18.36, 敏感性和特异性分别为 91.3% 和 83.3%。因此, 加入 Lac 水平提高 MELD 评分对肝功能衰竭患者疾病严重程度、预后预测的价值, 指导临床治疗。有研究表明, 对于 ACLF 患者, 入院时的 Lac 和器官衰竭数量有助于预测重症监护病房死亡率<sup>[13]</sup>。Lac 和器官衰竭预测模型(LacOF)公式如下:  $-2.420 + 0.072 \times \text{Lac} + 0.569 \times \text{器官衰竭数量}$ (AUC, 0.76)。在验证集中, LacOF 模型的判别能力(AUC, 0.85)优于 CLIF-SOFA(AUC, 0.79)、CLIF-C ACLF(AUC, 0.73)、MELD 评分(AUC, 0.78)和急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II)评分(AUC, 0.74,  $P < 0.05$ )。一项多中心研究显示, 入院 Lac 和 12 h Lac 清除率能预测肝硬化重症患者 1 年内死亡风险<sup>[30]</sup>。在开发和验证队列中, 经 Lac 优化的 CLIF-C ACLFs 评分(CLIF-C ACLFsLact)是 28 d 死亡率的极佳预测指标。因此, 加入 Lac 水平提高 CLIF-SOFA、CLIF-C ACLF 评分对肝功能衰竭患者预后预测的效果。

### 4 血 Lac 水平与肝功能衰竭相关并发症的联系

肝性脑病是肝功能衰竭患者的严重并发症, 升高的血氨通过刺激磷酸果糖激酶而增加糖酵解, 或抑制三羧酸循环关键酶  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶, 干扰大脑能量代谢, 导致 Lac 的形成增加或者是神经元对 Lac 的吸收、利用的减少, 以上机制导致大脑 Lac 水平升高, 而大脑 Lac 的增加与脑病的严重程度、脑水肿的出现、小胶质细胞的激活和大脑中细胞因子的产生有关<sup>[31-32]</sup>。感染是肝功能衰竭患者常见的并发症, Lac 是肝功能衰竭相关感染的独立预测因素<sup>[33]</sup>。郭金等<sup>[34]</sup> 进一步研究发现肝功能衰竭患者血清 Lac $\geq 5.71$  mmol/L 是 LF 患者发生感染的危险因素。肝功能衰竭患者感染导致高 Lac 血症的主要机制是体内强烈的炎症导致线粒体的功能受到严重损害, 同时病原体导致的 T 淋巴细胞的激活导致糖酵解代谢的大量增加, 产生大量 Lac<sup>[7, 35]</sup>。因此, Lac 与肝功能衰竭患者机体免疫力及感染、肝性脑病等并发症的发展存在密切联系, 值得进一步深入研究。

### 5 以 Lac 为导向的肝功能衰竭治疗

基础研究发现, 抑制丙酮酸脱氢酶复合物和 Lac 脱氢酶可以减少肝脏损伤, 提高 ALF 小鼠的生存率<sup>[36]</sup>。人工肝是治疗肝功能衰竭的有效方法之一, 其



具体机制是通过体外装置清除多种有害物质、改善内环境,暂时替代衰竭肝脏的部分功能,为肝细胞再生创造有利条件<sup>[1]</sup>。近年来,有研究表明,标准容量血浆置换、分子吸附剂再循环系统、血浆置换联合大剂量持续静脉血液滤过法等具有更高的 Lac 清除率,有利于改善肝功能衰竭患者预后<sup>[37-39]</sup>。脑 Lac 的增加是慢性肝病脑水肿发病机制中的主要角色,抑制 Lac 的合成是治疗脑水肿的一个新的潜在目标。CHAVARRIA 等<sup>[40]</sup>建议治疗措施应着重于去除氨和改善脑能量代谢。但 ORIA 等<sup>[41]</sup>认为 Lac 是大脑最重要的能量来源之一,且 Lac 的缺乏不能被葡萄糖所替代,能量的缺乏可能导致大脑功能的恶化。因此,抑制 Lac 合成的建议应谨慎对待。

## 6 结语与展望

综上所述,Lac 对肝功能衰竭患者疾病严重程度及不良预后具有很好的预测效果,新开发的包括 Lac 在内的 LiFe 评分、AARC 评分等评分系统能更及时、准确地判断肝功能衰竭患者预后,使这类患者能及早得到相应的治疗,预后差的患者能把握肝移植的最佳时机。同时,Lac 与肝功能衰竭患者感染、肝性脑病、机体免疫力存在相关性。病原体导致的 T 淋巴细胞的激活使无氧糖酵解代谢的大量增加,产生大量 Lac。肝性脑病时升高的血氨通过干扰大脑能量代谢,也导致 Lac 的形成增加,蓄积的脑 Lac 增加脑水肿事件发生,期望通过提高 Lac 清除率为肝功能衰竭患者提供新的治疗目标,减缓疾病进展,总体上降低肝功能衰竭患者的死亡率。但我国肝功能衰竭患者包括 Lac 在内预后预测新模型缺乏,需要多中心、前瞻性的临床研究探索更加适用于临床的新模型。

## 参考文献

- [1] SHINGINA A, MUKHTAR N, WAKIM-FL-EMING J, et al. Acute liver failure guidelines [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(7): 1128-1153.
- [2] SCHEINER B, LINDNER G, REIBERGER T, et al. Acid-base disorders in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1062-1073.
- [3] BAJAJ J S, GARCIA-TSAO G, BIGGINS S W, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort [J]. *Gut*, 2021, 70(3): 531-536.
- [4] WALTER A, RUDLER M, OLIVAS P, et al. Combination of model for End-Stage liver disease and lactate predicts death in patients treated with salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory variceal bleeding [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2085-2101.
- [5] NIEDERWIESER T, BRAUNWARTH E, DASARI B, et al. Early postoperative arterial lactate concentrations to stratify risk of post-hepatectomy liver failure [J]. *Br J Surg*, 2021, 108(11): 1360-1370.
- [6] MARTINS R M, TEODORO J S, FURTADO E, et al. Evaluation of bioenergetic and mitochondrial function in liver transplantation [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(2): 190-198.
- [7] YANG S, LIU K, YANG L, et al. Value of lactate level in predicting the short-term prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Chin J Clin Hepatol*, 2022, 38(7): 1001-5256.
- [8] KRAUT J A, MADIAS N E. Lactic acidosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24): 2309-2319.
- [9] FUNK G C, DOBERER D, FUHRMANN V, et al. The acidifying effect of lactate is neutralized by the alkalinizing effect of hypoalbuminemia in non-paracetamol-induced acute liver failure [J]. *J Hepatol*, 2006, 45(3): 387-392.
- [10] CHOUDHURY A, JINDAL A, MAIWALL R, et al. APASL ACLF working party. liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(5): 461-471.
- [11] EDMARK C, MCPHAIL M, BELL M, et al. Life: a liver injury score to predict outcome in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(3): 361-369.
- [12] SARMAST N, OGOLA G O, KOUZNETSOVA M, et al. Model for End-Stage liver Disease-Lactate and prediction of inpatient mortality in patients with chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2020, 72(5): 1747-1757.
- [13] CARDOSO F S, ABRALDES J G, SY E, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1271-1280.
- [14] BERNAL W, DONALDSON N, WYNCOLL D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study [J]. *Lancet*, 2002, 359

- (9306):558-563.
- [15] MACQUILLAN G C, SEYAM M S, NIGHTINGALE P, et al. Blood lactate but not serum phosphatase levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(9):1073-1079.
- [16] SCHMIDT L E, LARSEN F S. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2):337-343.
- [17] DEVARBHAVI H, CHOUDHURY A K, SHARMA M K, et al. Drug-Induced Acute-on-Chronic liver failure in Asian patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(6):929-937.
- [18] VERMA N, DHIMAN R K, CHOUDHURY A, et al. APASL ACLF research consortium (AARC) for APASL ACLF working party. dynamic assessments of hepatic encephalopathy and ammonia levels predict mortality in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4):970-982.
- [19] BELLI L S, DUVOUX C, ARTZNER T, et al. ELITA/EF-CLIF working group. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS) [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3):610-622.
- [20] ARTZNER T, MICHAEL B, WEISS E, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: stratifying utility based on pretransplant factors [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(9):2437-2448.
- [21] AMATHIEU R, NAHON P, TRIBA M, et al. Metabolomic approach by 1H NMR spectroscopy of serum for the assessment of chronic liver failure in patients with cirrhosis[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(7):3239-3245.
- [22] SHI P H, WANG Y F. Predictive values of early blood lactate and lactate clearance on prognosis evaluation in patients with chronic liver failure[J]. *Chin J Liver Dis*, 2016, 8(2):1674-7380.
- [23] VERMA N, DHIMAN R K, SINGH V, et al. APASL ACLF working party. comparative accuracy of prognostic models for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure patients; CAP-ACLF [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3):753-765.
- [24] GAO F, HUANG X L, CAI M X, et al. Prognostic value of serum lactate kinetics in critically ill patients with cirrhosis and acute-on-chronic liver failure: a multicenter study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(13):4446-4462.
- [25] YAO S, JIANG X, SUN C, et al. External validation and improvement of Life score as a prediction tool in critically ill cirrhosis patients [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(11):905-913.
- [26] HADEM J, STIEFEL P, BAHR M J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(3):339-345.
- [27] BERNAL W, WANG Y, MAGGS J, et al. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(16):30003-30007.
- [28] CHEN W, YOU J, CHEN J, et al. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(40):7303-7309.
- [29] YAO Y H, ZHAO W F, GAN J H. Model for end-stage liver disease combined with arterial blood lactate to assess the prognosis of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure: a retrospective analysis of 97 cases[J]. *Chin J Clin Hepatol*, 2019, 27(4):1007-3418.
- [30] DROLZ A, HORVATITS T, RUTTER K, et al. Lactate improves prediction of Short-Term mortality in critically ill patients with cirrhosis: a multinational study [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):258-269.
- [31] BUTTERWORTH R F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(9):522-528.
- [32] ROSE C F. Increase brain lactate in hepatic encephalopathy: cause or consequence? [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(4):389-394.
- [33] LIU W, PU Y, ZHU C, et al. Establishment of a scoring model for early diagnosis of infection associated with liver failure[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4):100713. (下转第 1213 页)

PloS One, 2014, 9(8): e104849.

- [21] WILMSHURST P T, PEARSON M J, NIGHTINGALE S, et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura [J]. Heart (British Cardiac Society), 2004, 90(11): 1315-1320.
- [22] SCHÜRKS M, RIST P M, KURTH T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis [J]. Headache, 2010, 50(4): 588-599.
- [23] SZCZYGIOL D, MOTTA E, GOŁBA A, et al. Frequency of the C677T variant of the methyl-entetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with migraine with or without aura - a preliminary report [J]. Neurologia I Neurochirurgia Polska, 2012, 46(5): 443-449.
- [24] MOJADIDI M K, KUMAR P, MAHMOUD A N, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine [J]. J Am College of Cardiology, 2021, 77(6): 667-676.
- [25] HE Y D, YAN X L, QIN C, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in alleviating migraine in a 5-year follow-up [J]. Front Neurol, 2019, 10: 1224.
- [26] ZHANG Q Q, LU J J, YAN M Y, et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale

closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies [J]. Bio Med Res Int, 2021, 2021: 1-9.

- [27] PRISTIPINO C, GERMONPRÉ P, TONI D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions [J]. Eur Interv, 2021, 17(5): e367-e375.
- [28] FEENEY-HEINZELMANN K, MINGMING NING, W DENG, et al. Effect of patent foramen ovale (PFO) endovascular closure on stroke quality of life (P4. 229) [J]. Neurology, 2014, 82(Suppl 10): S4-22.
- [29] MIRZADA N, LADENVALL P, HANSSON P O, et al. Quality of life after percutaneous closure of patent foramen ovale in patients after cryptogenic stroke compared to a normative sample [J]. Int J Cardiol, 2018, 257: 46-49.
- [30] COHEN M, DANIELA M, LORBER A. Patent foramen ovale closure in post-CVA/TIA patients: psychological distress, quality of life and optimism: patent foramen ovale closure and distress [J]. Int J Clin Pract, 2009, 64(2): 182-187.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-01-22)

(上接第 1208 页)

- [34] GUO J, SHI C X, DENG W, et al. Changes of serum lactate and MDH1 levels in liver failure patients and their relationship with infection [J]. Shandong Med J, 2021, 61(24): 29-33.
- [35] ZHANG I W, CURTO A, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. J Hepatol, 2022, 76(1): 93-106.
- [36] FERRIERO R, NUSCO E, DE CEGLI R, et al. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure [J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 325-335.
- [37] MAIWALL R, BAJPAI M, SINGH A, et al. Standard-Volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial [J]. Clin Gastroen-

terol Hepatol, 2022, 20(4): e831-e854.

- [38] STRAVITZ R T, FONTANA R J, KARVELLAS C, et al. Future directions in acute liver failure [J]. Hepatology, 2023, 78(4): 1266-1289.
- [39] 王艳红, 朱翔, 冯定云, 等. 人工肝支持慢加急性肝衰竭合并 III-IV 期肝性脑病患者成功完成肝移植 14 例分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 1007-3418.
- [40] CHAVARRIA L, ORIA M, ROMERO-GIMENEZ J, et al. Diffusion tensor imaging supports the cytotoxic origin of brain edema in a rat model of acute liver failure [J]. Gastroenterology, 2010, 138(4): 1566-1573.
- [41] ORIA M, JALAN R. Brain lactate in hepatic encephalopathy: friend or foe? [J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 476-477.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-01-05)