

肝硬化患者的营养支持

仲英娜, 张永萍 (新疆维吾尔自治区人民医院 感染科, 乌鲁木齐 830000)

肝脏是物质代谢的中心, 在糖、脂类、蛋白质、维生素、激素等物质代谢中均起着重要作用。肝硬化时, 上述营养物质代谢失衡, 易造成营养不良。营养不良的发生率与严重程度与慢性肝病的进程有关。处在肝功能代偿期的肝硬化患者营养不良的发生率为20%, 而在严重的肝功能失代偿期肝硬化患者, 其营养不良的发生率高达60%。肝硬化患者, 特别是Child B和C级的患者, 病死率与营养状态呈正相关。仅摄食减少这一因素就可引起较高的病死率, 营养不良也是预测食管静脉曲张出血的独立指标。营养不良常合并难治性或持续性腹水, 术前营养状态与肝硬化患者的并发症发生率及病死率亦相关。对终末期肝脏疾病患者, 营养不良可以作为影响临床预后的独立因素^[1], 因此肝硬化患者的营养支持也日益受到关注, 但由于肝脏复杂的生理功能使得营养支持治疗十分棘手。

1 肝硬化时三大营养物质代谢特点

1.1 糖代谢 有报道称, 肝硬化患者合并有糖代谢异常者高达80%, 糖耐量曲线明显升高, 组织对胰岛素的敏感性降低, 存在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[2]。另外肝硬化时血内的胰岛素含量会延迟下降, 出现高胰岛素血症, 故往往发生低血糖。严重的低血糖可有致命后果。糖耐量异常和胰岛素抵抗成为肝硬化患者糖代谢的特征。

1.2 脂肪代谢 首先, 肝硬化时肝内脂肪酸主要分解途径 (肉毒碱携带脂肪酸进入线粒体内, 进行 β 氧化) 受到严重干扰, 出现代谢紊乱。其

次, 甘油三酯的合成和分泌相等的平衡被打破, 血浆游离脂肪酸及甘油三酯增高, 过多的甘油三酯以脂肪滴形式储存, 导致脂肪肝的形成。同时肝脏中脂蛋白的主要合成、分泌、降解及转运过程受到抑制, 也加速了脂肪代谢的异常。另外, 酮体生成也有增加, 卵磷脂胆固醇酰基转移酶和脂蛋白酯酶代谢过程中的关键酶活性明显下降等因素, 都在一定程度上加重了患者营养不良的形成。上述诸多方面互为因果的作用, 使营养不良和肝功能进行性破坏成为互相叠加的促进因素^[3]。

1.3 含氮物质代谢 肝硬化时, 由于有效肝细胞总数的减少和肝细胞代谢障碍, 导致血清白蛋白如转铁蛋白、前白蛋白、凝血因子、视黄醇等合成障碍, 严重影响机体的生理功能, 血清白蛋白的下降是导致第三间隙积液的主要原因。由于对氨基酸代谢能力的下降, 血浆氨基酸谱的突出变化为: 支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA) 的水平下降, 而血浆芳香氨基酸 (aromatic amino acids, AAA) 的水平则常高于正常, 后者的变化很受重视。这些芳香氨基酸都是生胺性神经递质的前体, 均可通过L-系统转运穿过血脑屏障, 引起肝性脑病。血浆BCAA与AAA的比值曾被作为肝脏疾病蛋白质代谢异常的指标, 并用于指导患者的临床治疗。正常人BCAA/AAA比值为3.5~4.0, 患肝脏疾病时比值可降至2.5, 患肝性脑病时可降至0.8~1.2。尿素合成发生于汇管区周围肝细胞的线粒体及胞质液内, 尿素循环主要是对氨的解毒及调节pH, 肝内酶含量减少是肝硬化患者尿素合成减少的原因。肝脏和肾脏是将氨转化为尿素的关键性器官, 尿素是一种很容易排出体外的无毒氮代谢降解产物。肝硬化

患者形成尿素的能力则大大下降,可引起高氨血症,诱发和加重肝脑综合征^[4,5]。

1.4 能量代谢的变化 主要表现为以葡萄糖作为主要能源的优势转化为利用脂肪作为主要能源。正常人能量来源的40%由脂肪氧化供能,而肝功能不全患者60%~80%则由脂肪氧化功能。肝硬化时肝糖原含量仅为正常肝的一半,肝糖原产生量仅为正常人的62%,而来自糖异生则高于正常人的2倍。正常人基础状态下总CO₂产生量中约34%±6%来自游离脂肪酸(FFA)的氧化,而肝硬化时总CO₂产生量中约63%±4%来自FFA。此时血浆FFA的水平升高[平均值(746±46) μmol/L],约为正常人的2倍,提示FFA的代谢主要趋于氧化供能。

2 肝硬化患者营养状态分析

肝硬化患者的营养分析方法主要有:能量代谢分析法、人体组成分析法、脏器功能分析法、主观全面分析法(subjective global assessment, SGV)和综合评分法^[6]。各方法在临床上应用有一定局限性和困难,但综合起来就是要注意患者有无能量和蛋白质的摄入不足,有无异常的能量消耗。如有可能,就应通过间接测热仪(代谢车)测量患者的能量消耗。如没有实测能量消耗的条件,可通过Harris-Benedict公式来预测能量消耗。在使用这一公式时,对使用实际体重、理想体重还是去除腹水的“干重”有争论,一般认为应采用理想体重来计算能量消耗。

简单的人体组成分析法有皮皱厚度测量、肌酐排除和生物电阻抗分析(BIA)。这些方法因人体瘦肉质总体(LBM)的减少和细胞外液的增多而受影响。最理想的办法是使用多室模型直接测量人体组成,如双能源X线吸收法和重水稀释法。但此两项费用过于高贵并不常用。因此前几种方法结合起来进行较为实用可靠。内脏蛋白质如白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白均会受肝脏疾病的影响。免疫状态也会受脾亢等因素改变。总淋巴细胞计数和CD8 T淋巴细胞计数对预测肝硬化患者预后有一定意义。通过握力来反映肌

肉功能的测定可以分析肝脏疾病患者营养状态和营养支持治疗的疗效。

较新的方法是采用SVG方法。SVG的主要内容是:营养素的吸收是否因食物摄取、消化不良和吸收不良而受抑制;营养不良对肝脏功能和身体成分作用是否发生;患者的疾病过程是否影响营养素的需求,据此将患者分为营养良好、中度营养不良和严重营养不良。SVG法对发现营养不良有很大帮助。

3 肝硬化患者的营养支持

对肝硬化患者实施营养支持治疗有相当的难度,输入的营养常常很难达到促使机体合成代谢和改善营养状态的目的,而且存在因输入物质过多反而增加肝脏负担的风险,为此对肝功能不全患者实施营养支持十分慎重。

大多数肝脏疾病患者可以接受正常饮食,很多患者并不需要饮食限制,饮食限制可能对他们有害。如果患者摄食70 g以上的蛋白质而无心理异常,他们的饮食结构就不需要改变。若患者只能耐受60~70 g的蛋白质,可增加蔬菜或膳食纤维的供给以预防肝性脑病的发生,适当减少膳食中的脂肪酸含量可以缓解肝硬化合并淤胆患者的脂肪泻,但可能引起能量的摄入不足。

在所有进食量不能满足预测或实测能量消耗的患者均应进行全面营养评价、营养建议和营养支持。进食模式为“少量多餐”,即一日4~7餐,其中包括夜间1餐,这样可改善肝硬化患者氮和底物的利用^[7-9]。

3.1 口服营养增强剂 如果患者实际摄入不能满足能量、蛋白质、电解质、微量元素和维生素的生理需要,需继续额外给予营养补充剂。

3.1.1 能量 对代偿期肝硬化的患者,非蛋白质热量基本上可以满足。对于有重度肝功能障碍的患者,反复多次给予富含碳水化合物的营养液可避免低血糖,对抗晚期肝脏衰竭所引起的代谢并发症^[10]。

3.1.2 蛋白质 对不能耐受1.0 g/(kg·d)的患者,可将蛋白质摄取降至0.5 g/d,但仍尽量避免。

在此情况下可通过口服BCAA 0.25 g/(kg·d)来达到正氮平衡,而不增加肝性脑病的风险。必须注意的是,对蛋白质不耐受的情况有时仅仅是暂时的,如果逐渐增加每日蛋白质的摄取,患者可能还会耐受更高的蛋白质摄取,限制蛋白质摄取的时间应该越短越好^[8]。

3.1.3 微量元素 补充锌、硒、维生素A、维生素E可纠正这些物质的缺乏状态,但并不能直接改善营养状态,微量元素的缺乏临床上较难诊断,故可常规补充。

3.2 人工营养模式 部分肝硬化患者存在厌食,自由进食很难满足能量与蛋白质的基本需求,而进食量与生存直接呈正相关。

3.2.1 肠内营养 肠内营养(enteral nutrition, EN)对稳定性肝硬化的患者,没有出现蛋白质不耐受,不需要限制蛋白质饮食。有些肝脏疾病患者不能自主饮食或自主饮食量减少,因此,肠内营养的有益效果可能是因为增加了能量与蛋白质的摄取导致的。采用要素饮食,能量为104.6~125.5 kJ/(kg·d) [25~30 kcal/(kg·d)],其中40%~50%的能量由脂肪供应。氮的摄入量提高到0.2 g/(kg·d),热氮比由627.6 kJ(150 kcal):1 g降至418.4~502.1 kJ(100~120 kcal):1 g。以寡糖和多糖为主要糖原,以避免营养液的渗透压过高,导致高渗性腹泻的发生。以补充中长链脂肪乳为主,防止胆汁淤积等并发症的发生。给予合适的氨基酸谱的营养液,适量限液限钠,维生素和微量元素的均衡食谱^[5,7,11-16]。已证实,在自由进食的同时,经鼻胃管给予肠内营养液可明显改善肝功能和生存率。营养指标如血浆蛋白、免疫功能和人体组成全面改善。多数患者可耐受1.3~1.5 g/(kg·d)的蛋白质而无任何心理状态的负反应。

但何时开始肠内营养尚有争论,有些医生已认识到肠内营养优于自由进食,但因为惧怕食管静脉曲张破裂出血而犹豫不决。从已发表的研究报告分析,管饲并不会增加食管静脉曲张破裂出血的机会,缓慢或小量的胃肠道出血并不是肠内

营养的绝对禁忌证。无论如何,任何患者都不应长时间禁食,及时肠内营养是正确的选择。

肠内营养应该间歇给予还是持续给予尚无统一的观点。但肝硬化患者肠内营养的组成最好是高能(6.276 kJ/ml)低钠(40 mmol/L),以免引起水钠潴留。肠内营养不能单纯看作是一个选择营养支持途径的问题,而是要从维持肠道功能的完整性和防治内源性感染,增加肝血流量的角度来认真对待。由于肠道细胞生长和功能最重要的刺激物是肠道内营养物质,营养物质直接或间接介导着诸如刺激肠道上皮细胞更新,增加肠系膜血流,增加消化液和肠道营养素的分泌,强化肠道自主神经干功能等,使肠道黏膜免疫屏障功能得到稳固和加强,对预防肠道菌群移位而引发的自发性腹膜炎,进一步维护肝功能稳定起到十分重要的作用^[11,13,16-19,20]。EN有特殊的防治作用,在选择EN制剂时可考虑富含膳食纤维(DF)的配方或选用免疫营养(immunonutrition)或生态免疫营养(ecoimmunonutrition)配方。

3.2.2 肠外营养 肠外营养(parenteral nutrition, PN)对于不能或不愿意接受口服营养或肠内营养的患者,就应给予肠外营养。大多数研究均证实肠外营养可使内脏蛋白水平和肝功能明显改善。

能源物质的选择,大致有如下几个方面。

(1)葡萄糖制剂:葡萄糖制剂是临床应用最多的能源物质。但肝硬化患者存在胰岛素抵抗,此时经静脉补充的葡萄糖不仅可能导致血糖升高,还可能因未被氧化彻底而转化为脂肪,常可沉积在肝内,形成脂肪肝而加重肝功能的损害。因此葡萄糖作为主要能源用于肝功能异常的患者显然不合适。目前认为,肝功能不全的患者,葡萄糖的输注不宜超过3~3.5 mg/(kg·min),即每天葡萄糖供应量应少于180~200 g。其余不足的能量由脂肪乳剂提供。

(2)脂肪乳剂:肝硬化患者对长链脂肪乳乳剂(LCT)的代谢清除率下降,而中长链甘油三酯(MCT/LCT, MCT:LCT=1:1)乳剂易被氧化,几乎不沉积于肝脏。与LCT乳剂相比,MCT

体内代谢迅速,清除率约1倍于LCT乳剂,且不需要肉毒碱进入线粒体进行 β 氧化;对胆红素干扰亦较小。研究表明,MCT乳剂对肝硬化患者是理想的脂肪能源。

对已存在的胆红素代谢异常者,脂肪的补充应受到限制。有作者认为,患者胆红素 $> 51 \text{ mmol/L}$ 时脂肪乳剂供应量不宜超过 $1 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并应选用MCT/LCT混合剂。Fan等研究也表明,肝功能为Child C级患者,MCT/LCT混合乳剂体内清除不受影响。这些资料对于重症患者和严重肝功能不全患者的脂肪乳剂的应用有重要指导意义。

(3)恰当的热氮比和氨基酸共给:一般认为,供热在 $5020.8\sim 8368.0 \text{ kJ/d}$ ($1200\sim 2000 \text{ kcal/d}$)的范围内已能满足大多数患者的需要。以体重计算,所需能量应限制在 $104.6 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [$25 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]以下,其中 $40\%\sim 50\%$ 热量由脂肪乳剂提供,以减少因摄入大量葡萄糖所指的不良反应。氮摄入量应提高到 $0.2 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,热氮比由 627.6 kJ (150 kcal): 1 g 降至 $418.4\sim 502.1 \text{ kJ}$ ($100\sim 120 \text{ kcal}$): 1 g 。从代谢支持(metabolic support)角度,强调在为机体提供必需营养底物同时,必须充分考虑到尽量不增加机体各器官的负荷。临床上对肝硬化患者采取的基本原则就是“减量使用”。这就是提供正常需要量的 50% 既补充了营养又不加重肝脏负担。在肝细胞功能障碍时,以富含BCAA的复方氨基酸制剂作为氮源,可望有利于减轻肝脏负荷,调整血浆BCAA/AAA比例和防止及纠正肝性脑病。但近年来不少研究认为,BCAA的作用并没有这么好,脑病机制很复杂,并非BCAA/AAA比例失调单一因素可以解释,因此也不主张给予太大剂量的BCAA。实验研究提示,在肝功能受损的情况下,加用谷氨酰胺(glutamine, Gln)可使总谷胱甘肽(GSH)明显升高,肝脏损害程度和病死率也明显下降,这可能与Gln增加了肝脏GSH的合成、提高组织的抗氧化能力和减轻自由基的损害有关。另外药理作用的精氨酸可能通过一氧化氮(NO)对多种生理功能过程起重要的调控作用,包括调节血管的张

力、对小肠运动和胰腺分泌的调节、参与调节肝脏蛋白质和尿素代谢等。

(4)值得注意的几个问题:①高糖血症的预防,应减少营养支持中葡萄糖负荷,但供给能量不低于 150 g/d ,增加脂肪乳剂供能比例,但不超过 $65\%\sim 75\%$,适当加用外源性胰岛素,糖:胰岛素为 $4\sim 6 \text{ g}:1 \text{ IU}$ 。②高脂血症的预防,应在营养支持时限制外源性脂肪乳剂的用量,也可选用中/长链混合乳剂,适当加用胰岛素,加强血脂的动态监测,血甘油三酯 $< 4.4 \text{ }\mu\text{mol/L}$ (440 mg/dl),输注乳剂 $4\sim 6$ 小时后仍不能廓清者,不应再输注。③肝脏疾病患者无论在手术前后,有无感染性并发症,均可出现不同程度的低蛋白血症,可同时补充外源性人体白蛋白,应用代谢干预(metabolism intervention)手段或药物,其中生长激素(rhGH)和胰岛素样生长因子有明显促进蛋白合成作用。

4 结束语

通过营养支持改善营养状态后,腹水,胃肠道出血、肝性脑病、感染等并发症的发生率明显下降。在患者可以自由进食时,通过口服营养补充剂来补充适量的营养底物,在肝硬化患者存在厌食、自由进食很难满足能量与蛋白质的基本需求或手术后及时开展肠内营养及肠外营养,有助于营养状态的改善,从而达到提高生命质量延长生存时间的目的。

参考文献

- [1] Buyse S, Durand F, Joly F. Nutritional assesment in cirrhosis[J]. Gastroenterol Clin Biol,2008,32:265-273.
- [2] Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, et al. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake[J]. Am J Clin Nutr,1999,69:331-337.
- [3] Müller MJ. On the impact of the metabolic state in cirrhotic patients[J]. Nutrition,1997,13:687-688.
- [4] Cynober L, Blonde F, Lioret N, et al. Arterio-venous differences in amino acids, glucose, lactate and fatty acids in burn patients; effect of ornithine alpha-Ketoglutarate[J]. Clin Nutr,1986,5:221-226.
- [5] Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease[J]. Hepatol,1997,27:239-247.
- [6] Cabré E, Gasull MA. Nutrtional issue in cirrhosis and liver transplantation[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care,1999,2:373-380.

- [7] Madden AM, Morgan MY. Patterns of energy intake in patients with cirrhosis and healthy volunteers[J]. Br J Nutr,1999,82:41-48.
- [8] Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management[J]. Drugs,2000,60:1353-1370.
- [9] Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial[J]. Hepatology,2008,48:557-566.
- [10] Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, et al. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support[J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23:527-533.
- [11] Loguercia C, Del Girolamo V, Federico FL, et al. Trace elements and chronic liver diseases[J]. Trace Elem Med Biol,1997,11:158-161.
- [12] Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis[J]. Am J Clin Nutr,1996,63:602-609.
- [13] Fan ST. Review: Nutritional support for patients with cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol,1997,12:282-286.
- [14] Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support-the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care,1999,2:345-349.
- [15] Morgan MY, Madden AM. The assessment of body composition in patients with cirrhosis[J]. Eur J Nucl Med,1996,23:213-225.
- [16] Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, et al. Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol,2000;35 Suppl 12:7-12.
- [17] Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review[J]. Hepatology,1994,19:518-533.
- [18] Hirsch S, De la Maza MP, Gattas V, et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defence[J]. J Am Coll Nutr,1999,18:434-441.
- [19] Casafont F, Sánchez E, Martín L, et al. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats[J]. Hepatology,1997,25:1334-1337.
- [20] Sobhonslidsuk A, Roongpisuthipong C, Nantiruj K, et al. Impact of liver cirrhosis on nutritional and immunological status[J]. J Med Assoc Thai,2001,84:982-988.

收稿日期：2009-05-04

• 健康园地 •

自己能购买试纸或试剂进行艾滋病检测吗？

有些人在高危行为后，为了方便，自己购买尿试纸或试剂进行艾滋病的检测。要知道，进行艾滋病的相关检测需要有一定的检测条件，检测人员也需要经过培训，有一定的检测技术和判断结果的经验。为了艾滋病检测的准确性，国家规定只有达到一定标准的实验室才能进行艾滋病的检测。自己购买尿试纸或试剂进行检测，很可能由于检测时的条件和操作技术的影响造成检测结果错误。因此，进行艾滋病的检测应该在有一定检测条件的医院进行。