

# 肝硬化营养不良的评价及治疗的研究进展

王春艳<sup>1,2</sup>, 纪冬<sup>1</sup>, 陈国凤<sup>1,2</sup> (1.解放军第302医院 肝纤维化诊疗中心, 北京 100039; 2.解放军医学院, 北京 100853)

营养状况和慢性肝脏疾病之间的关系复杂, 蛋白质、碳水化合物和脂类代谢均由肝脏完成。终末期肝病及其并发症影响能量的合成与代谢, 从而影响营养状况, 另一方面营养不良逐渐被认为是可以影响终末期肝病临床预后的重要因素<sup>[1]</sup>。营养不良与肝脏损害互为因果, 两者构成恶性循环, 这一点在肝硬化人群中更为突出。早期发现肝硬化患者的营养不良状况并给予相应的营养支持, 可以减少并发症及病死率, 从而最终改善临床结局<sup>[2,3]</sup>。本文就肝硬化患者的营养不良评估及营养支持治疗的管理策略作综述。

## 1 营养不良的筛查及评估

营养不良在肝硬化患者中普遍存在, 并严重影响预后, 因此如何早期发现营养不良并及时给予营养支持显得尤为重要。但目前针对肝硬化人群进行评估的国内外公认的方法, 如MELD或Child-Pugh评分, 均不包括营养状况。临床医生对肝病患者的营养不良问题也未给予足够的重视。欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)营养筛选指南建议分以下4个步骤: ①所有患者在入院时接受筛选; ②若患者具有风险, 制定出营养计划; ③必须实施监测并观测后效; ④评价和营养保健计划应该与其他卫生专业人员进行交流。

**1.1 营养风险筛查2002(NRS 2002)** NRS 2002是在2002年ESPEN在128个随机对照临床研究的基础上, 发展了一个有客观依据的营养风险筛查工具。该工具是唯一以循证基础的营养筛查工具, 可应用于多个领域, 也同样适用于慢性肝病患者。一项针对331例肝病患者进行营养风险筛查的研究证实, 具有营养风险者预后较差, 可能从营养干预中受益<sup>[4]</sup>。NRS2002简便、易行、无创, 并能前瞻性动态判断患者营养状态变化, 为及时调整营养支持方案提供便利, 其不足之处在于当患者卧床无法测量体重或意识不清无法回答评估者的问题时, 该工具的使用将受到限制。

## 1.2 营养评估方法

**1.2.1 主观评价** 主要包括饮食史、临床症状体征以及主观SGA评价。其中主观全面评估(SGA)被2006年ESPEN指南推荐作为床头工具, 实用性强, 包括病史询问及体征两

部分<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 客观评价** 主要包括人体测量、握力(handgrip strength, HG)、生物化学检测、人体成分分析、代谢车等。人体测量包括体重指数(body mass index, BMI)、肱三头肌皮皱厚度(the triceps skin fold, TSF)和中上臂肌围(the mid-upper arm muscle circumference, MAMC), 是评价营养状态常用的指标, 也是ESPEN指南推荐使用的方法之一<sup>[5]</sup>。其中BMI容易受到腹水及外周水肿的影响, 而TSF与MAMC则不受二者影响。一项针对住院肝病患者分别使用TSF和MAMC进行评估, 营养不良比例分别为36.9%和38.7%<sup>[4]</sup>。Vieira等<sup>[6]</sup>使用SGA联合BMI、TSF、MAMC及生物化学指标针对门诊的肝硬化患者进行评价也显示出了较高的准确性。HG是一种简便易行的评价方法, 有研究<sup>[7]</sup>通过比较HG、SGA、预后营养指数(PNI)等3种营养评估方法后认为HG优于其他两种方法, 能更好的预测肝硬化患者的临床结局。生物化学检测主要通过血清蛋白浓度、肌酐/身高指数、总淋巴细胞计数评价营养状况。人体成分分析如生物电阻抗分析、体内中子活化分析、同位素稀释和双能X线吸光光度法等, 能够客观、准确的测定人体成分, 但因其成本高、操作复杂并且需要专门的检测中心检验, 故严重限制了其在临床上的应用<sup>[8]</sup>。

## 2 肝硬化患者营养不良的现状及其产生原因

**2.1 肝硬化患者营养不良的现状** 据调查得知大约50%~90%的肝硬化患者均存在不同程度的营养不良, 并且随着Child-Pugh分级的增加, 营养不良的发生率亦随之增加, 而蛋白质-能量营养不良(protein-energy malnutrition, PEM)是肝硬化患者最常见的营养不良形式<sup>[9]</sup>。PEM不仅提高了腹水及食道胃底静脉曲张破裂出血的发生率, 而且增加了肝硬化患者手术的并发症和病死率, 降低其存活率, 并恶化肝功能<sup>[10,11]</sup>。

**2.2 肝硬化患者营养不良的原因** 肝硬化形成营养不良的发病因素很多, 碳水化合物、蛋白质和脂类代谢均受肝脏疾病的影响<sup>[12]</sup>, 其主要包括食物摄入减少、营养物质合成吸收障碍以及代谢改变<sup>[13]</sup>。肝硬化患者常出现食欲减退导致摄食减少, 当合并大量腹水时导致胃黏膜扩张受损引发早饱; 一些医源性因素如肝硬化合并腹水及外周水肿时要求

限钠、合并肝性脑病患者要求限制蛋白质以及因进行各种检查机操作要求禁食的情况均导致摄入不足,从而加重营养不良;多种细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和瘦素也可以影响食欲代谢<sup>[14]</sup>。门静脉高压症导致肝硬化患者的消化、营养吸收受损,随着肝硬化的进展和门脉高压症的加重,营养物质未经肝脏代谢最终导致细胞的吸收利用受阻。大约34%的肝硬化患者存在高代谢状态,能量消耗增加,蛋白质分解,脂肪氧化及糖原动员增加。

### 3 肝硬化患者的营养支持治疗

**3.1 营养支持的方式及一般原则** 营养不良的治疗方式包括肠内营养(经口或管饲)和肠外营养。ESPEN关于肝病肝内营养的指南指出,当患者不能够通过正常饮食满足能量需求,应及时给予肠内营养,通常建议经口补充;当经口摄入不能满足需要时,应采用管饲。中重度营养不良肝病患者经口或肠内营养不能满足能量需求时,应立即开始肠外营养;经口或肠内营养能够满足需求但必须禁食12小时以上(包括夜间禁食)者,应静脉注射葡萄糖 $2\sim 3\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ;如禁食超过72小时,应给予全胃肠外营养支持<sup>[5,15]</sup>。肝硬化患者每日供给的热能要充足,以节约蛋白质的消耗,主要根据Harris-benedict公式计算基础能量消耗(basal energy expenditure, BEE)值,男性 $\text{BEE}(\text{kJ}/\text{d}) = 66.4 + 13.7W + 5H - 6.8A$ ;女性 $\text{BEE}(\text{kJ}/\text{d}) = 65.5 + 9.6W + 1.7H - 4.7A$ 。式中W代表体质量(kg),H为身高(cm),A为年龄。并乘以1.2~1.4的矫正参数来计算。肝硬化患者处于负氮平衡状态,应当提供高能量、高蛋白饮食<sup>[16]</sup>。ESPEN指南推荐对病情稳定的肝硬化患者,其能量摄入应为 $(35\sim 40)\text{ kCal}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  [ $(147\sim 168)\text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ]<sup>[3,8]</sup>,其中碳水化合物提供的能量应占非蛋白质能量的50%~60%;蛋白质的摄入量应为 $(1.2\sim 1.5)\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ <sup>[8]</sup>;肝硬化患者常常出现脂代谢异常,肝脏不能耐受大量脂肪摄入,应选用“n-6不饱和脂肪酸”含量较低的中、长链脂肪乳剂<sup>[5]</sup>。

**3.2 摄食方式的改变** ASPEN和ESPEN推荐肝硬化患者少食多餐,4~6次/日,包括睡前加餐<sup>[8]</sup>(late evening snack, LES),指每日进食总量不变的情况下,将一部分食物改为睡前进食,并不增加总能量的摄入。国外及国内多个学者曾对不同病因的肝硬化给予LES的干预研究,加餐种类为200 kCal碳水化合物或者210 kCal的氨基酸复方制剂,证实患者代谢状态明显改善<sup>[17,18]</sup>。

**3.3 支链氨基酸(BCAAs)的应用** 肝硬化可出现血清BCAAs水平的下降,补充支链氨基酸能增加蛋白质合成能力,改善肝脏功能,降低肝性脑病的发生率<sup>[19,20]</sup>。Nakaya等<sup>[21]</sup>通过研究发现肝硬化患者长期在夜间口服富含BCAAs的营养混合物,其血清白蛋白水平及能量代谢情况均优于普通进食者。Yoshida等<sup>[22]</sup>研究认为饮食中补充支链氨基酸可以改善肝纤维化以及抑制肝硬化肝细胞癌的生长。Tsiaousi等<sup>[1]</sup>建议应睡前口服BCAAs,可以更有效的刺激肝脏合成白蛋白。纵使BCAAs优点较多,但因其口感较差,患者往往无法坚持。

**3.4 微量元素** 维生素缺乏症常见于肝硬化患者,特别强调

对脂溶性维生素(A、D、E、K)以及锌和硒的补充<sup>[13]</sup>。维生素A缺乏建议每周给予100 000~200 000 U以防止夜盲症和干眼症<sup>[23]</sup>。骨质疏松常并发于肝硬化人群中,主要可能与吸烟、年龄增加、饮酒等因素有关,肝硬化合并维生素D缺乏或者骨质疏松症时建议补充1200~1500 mg钙剂以及400~800 IU维生素D。除了在骨平衡具有重要作用外,有研究<sup>[24]</sup>亦表明维生素D具有调节免疫的作用。缺锌在肝硬化患者中很常见,有学者提出补锌能减少肝性脑病的发生<sup>[25]</sup>,但其疗效尚存争议。锰是许多脑内酶的重要成分,特别是谷氨酸合成酶,肝硬化患者的锰含量常增加,尽管锰的积累对肝性脑病的发展并不十分明确,但国际肝性脑病和氮质代谢学会仍表明应避免使用含锰的营养补充剂<sup>[26]</sup>。

### 4 肝硬化合并肝性脑病患者应用蛋白的营养争议

肝性脑病是失代偿期肝硬化的一种并发症,迄今为止,其发病机制仍未完全明了,但比较著名的是氨中毒学说。氨可以穿过血脑屏障,干扰大脑的能量代谢,引起星形胶质细胞肿胀,使脑内形成谷氨酰胺减少,进而诱发肝性脑病的发作<sup>[27]</sup>。正是因这一理论导致在肝性脑病患者中长达几十年的限制蛋白质摄入。越来越多的研究表明充足的蛋白质摄入非但没有诱发肝性脑病的发作反而改善了患者的营养状况,并最终使患者获益<sup>[28]</sup>。ESPEN指南推荐:肝硬化并肝性脑病患者蛋白质摄入量应为 $(1.2\sim 1.5)\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 来维持氮平衡,轻度肝性脑病(I、II级)患者可不限饮食或蛋白,在患有III~IV度肝性脑病时,重度肝性脑病(III、IV级)患者应严格限制蛋白质的摄入<sup>[8]</sup>,但时间不宜过长<sup>[29]</sup>,应补充富含支链氨基酸(BCAA)的肠外营养制剂。植物蛋白较动物蛋白饮食更适合于肝性脑病的患者,主要因为植物纤维含有益生元的特性,可以加速氨的排泄,降低肠道pH值,从而减低肝性脑病的发作及持续时间。每天摄入30~40 g植物蛋白就能满足需要<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[21,22]</sup>表明BCAAs能够提高蛋白质的水平,改善肝功能,对肝性脑病患者有益。乳果糖被认为是益生元,用于治疗肝性脑病的临床疗效确切,而益生菌是活的微生物,可以改变肠道菌群,提高黏膜的完整性,减少氨的产生,能够有效的预防肝性脑病的发生<sup>[31]</sup>。

综上所述,营养不良普遍存在于肝硬化患者并影响预后,注意加强营养支持并应贯穿于治疗的始终。针对住院肝病患者开展NRS2002营养筛查,早期发现营养风险的存在,通过SGA、握力、人体测量学参数等营养评估方法进行营养干预前后的对比,改变肝硬化合并肝性脑病患者限制蛋白的观念。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 1729-1740.
- [3] 田地, 徐小元. 终末期肝病患者的营养支持[J]. 传染病信息, 2013, 26: 268-271.

- [4] 郭会敏, 周莉, 马文晨, 等. 北京地区住院肝病患者营养风险的状况[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 734-738.
- [5] Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition hepatology[J]. Clin Nutr, 2009, 28: 436-444.
- [6] Vieira PM1, De-Souza DA, Oliveira LC. Nutritional assessment in hepatic cirrhosis: clinical, anthropometric, biochemical and hematological parameters[J]. Nutr Hosp, 2013, 28: 1615-1621.
- [7] Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients[J]. Nutrition, 2005, 21: 113-117.
- [8] Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease[J]. Clin Nutr, 2006, 25: 285-294.
- [9] Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients[J]. Trop Gastroenterol, 2012, 33: 257-264.
- [10] Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10: 65-71.
- [11] Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension[J]. Liver Int, 2009, 29: 1396-1402.
- [12] Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10: 117-125.
- [13] Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2014, 18: 179-190.
- [14] Grsberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia[J]. Physiol Behav, 2010, 100: 478-489.
- [15] 汤勃, 陈玉琪, 王慧芬. 肝衰竭和失代偿期肝硬化患者肠外营养新理念[J]. 传染病信息, 2010, 23: 111-115.
- [16] 侯维, 孟庆华. 肝病患者的营养代谢特点及营养干预措施[J]. 北京医学, 2012, 34: 208-210.
- [17] Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K, et al. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Nutr Res, 2009, 29: 89-93.
- [18] 于红卫, 赵娟, 王克菲, 等. 睡前加餐对不同Child-pugh分级肝硬化患者能量代谢的影响研究[J]. 传染病信息, 2012, 25: 216-219.
- [19] Holecek M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: therapeutic implications[J]. Nutrition, 2013, 29: 1186-1191.
- [20] Chadalavada R, Sappati Biyyani RS, Maxwell J, et al. Nutrition in hepatic encephalopathy[J]. Nutr Clin Pract, 2010, 25: 257-264.
- [21] Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis[J]. Nutrition, 2007, 23: 113-120.
- [22] Cha JH, Bae SH, Kim HL, et al. Branched-chain amino acids ameliorate fibrosis and suppress tumor growth in a rat model of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis[J]. PLoS One, 2013, 8: e77899.
- [23] Gundling F, Teich N, Strebel HM, et al. Ernährung bei Leberzirrhose[J]. Med Klin, 2007, 102: 435-444.
- [24] Zhang C, Zhao L, Ma L, et al. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57: 182-188.
- [25] Takuma Y, Nouse K, Makino Y, et al. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32: 1080-1090.
- [26] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: international society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus[J]. Hepatology, 2013, 58: 325-336.
- [27] Panickar KS, Jayakumar AR, Rao KV, et al. Ammonia-induced activation of p53 in cultured astrocytes: role in cell swelling and glutamate uptake[J]. Neurochem Int, 2009, 55: 98-105.
- [28] Wolfe RR, Miller SL. The recommended dietary allowance of protein: a misunderstood concept[J]. JAMA, 2008, 299: 2891-2893.
- [29] Bemeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure[J]. J Nutr Metab, 2010, 2010: 489823.
- [30] 薛冉, 孟庆华. 2013 ISHEN肝硬化患者肝性脑病营养管理共识解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5: 66-70.
- [31] Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12: 1003-1008.

收稿日期: 2014-03-11