

• 营养专题 •

肝硬化患者的营养不良与管理*

侯 维, 郑素军[△]

(首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069)

[摘要] 肝脏是人体重要的代谢器官, 营养不良是肝硬化的一种严重并发症, 发生率为 65%~90%, 并与不良预后相关。肝硬化营养不良的病因是多因素的, 诊断包括营养筛查和营养评定两部分。膳食干预、口服营养补充剂、微量营养素补充和支链氨基酸补充均有助于改善营养不良状态。

[关键词] 肝硬化; 营养不良; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.002

中图法分类号: R151.4; R657.3+1

文章编号: 1009-5519(2023)21-3606-05

文献标识码: A

Malnutrition and management in patients with liver cirrhosis*

HOU Wei, ZHENG Sujun[△]

(Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] The liver is an important metabolic organ of the human body. Malnutrition is a serious complication of liver cirrhosis with an incidence of 65%—90% and is associated with poor prognosis. The etiology of malnutrition in liver cirrhosis is multifactorial. The diagnosis includes two parts: nutritional screening and nutritional assessment. Dietary intervention, oral nutritional supplements, micronutrient supplementation and branched chain amino acid supplementation are all helpful to improve malnutrition.

[Key words] Liver cirrhosis; Malnutrition; Diagnosis; Therapy

肝脏是人体重要的代谢器官, 所有宏量营养素(碳水化合物、脂肪和蛋白质)的代谢均在肝脏中进行, 人体很多酶的功能也与肝脏代谢相关。肝脏功能直接影响机体营养状态。肝硬化是一种进行性慢性肝脏疾病, 正常的肝细胞坏死、功能丧失, 被纤维组织所取代。营养不良是肝硬化患者的重要并发症, 发生率为 65%~90%, 是影响肝硬化患者预后的独立危险因素^[1]。肝脏发生疾病时可出现复杂的营养素代谢改变和不同程度的蛋白质-能量营养不良^[2-3]。科学、合理的营养支持无疑是改善肝硬化患者代谢及预后的关键治疗手段, 有助于改善患者肝功能指标, 降低空腹血氨水平, 改善机体负氮平衡状态。现将肝硬化患者的营养评定及干预综述如下, 以期为其临床诊疗提供参考依据。

1 发病机制

肝硬化患者营养不良的病因是多因素的, 能量和蛋白质摄入减少、炎症、吸收不良、营养代谢改变、激素紊乱、高代谢和肠道微生物群失调均可导致营养不良。此外, 禁食时间和饮酒等外部因素对营养不良也有影响。

1.1 能量和蛋白质摄入量减少 在肝硬化患者中能

量和蛋白质摄入量减少是导致营养不良的最常见原因。在不同的研究中能量摄入不足的患者占 9.2%~100.0%, 这取决于评估方法和患者群体^[4]。能量和蛋白质摄入减少是多种原因所致的, 如门静脉高压引起的胃运动和舒张功能受损导致营养摄入减少; 腹腔积液引起的早期饱腹感也会导致食物摄入量减少; 由于微量营养素缺乏而导致的嗅觉下降和(或)味觉障碍也可能是导致摄入量减少的原因。此外, 腹腔积液患者推荐的低盐饮食可能会影响患者的食欲从而导致营养摄入不足。在一些肝硬化的研究中, 可在外周血中观察到高水平的胃饥饿素^[5]。胃饥饿素是唯一已知的外源性促食欲激素, 通常能增加食欲和食物摄入量。然而, 尽管胃饥饿素水平很高, 但肝硬化患者食欲并未增加。因此, 高胃饥饿素水平可被认为是肝硬化的一种无效的代偿机制。然而, 所有这些因素的作用都是错综复杂、相互影响的, 对具体个体, 究竟哪个因素具有主要作用仍需具体分析, 在评估每例患者的营养摄入量时应考虑所有的因素, 进行个体化分析。

1.2 宏量和微量营养素的吸收不良及代谢改变 肝硬化患者常出现脂肪吸收不良。胆汁酸代谢受损影

* 基金项目: 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(扬帆计划)项目(ZYLYX202125)。

[△] 通信作者, E-mail: zhengsujun003@126.com。

响脂肪的消化和脂溶性维生素吸收,肝硬化患者常见的小肠细菌过度生长导致胆汁酸过早分解影响脂肪吸收^[6],继发于酒精滥用的慢性胰腺炎在肝硬化患者中也很常见,也可以导致脂肪吸收不良。由门静脉高压性肠病引起的蛋白丢失是蛋白质营养不良的原因之一^[7]。关于肝硬化患者碳水化合物吸收不良目前尚无相关发现。

除吸收不良外,肝硬化患者碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢也发生了改变,根据病因的不同,其代谢变化特点也不同。在脂肪代谢方面,慢性饮酒通过刺激脂质生成改变脂质代谢,激活极低密度脂质代谢,导致酒精性脂肪性肝病。酒精摄入还主要通过抑制线粒体 β -氧化来损害脂肪酸分解代谢,这是酒精导致肝脏脂质蓄积的最重要原因,并使甘油三酯在肝脏堆积^[8]。肝硬化患者还存在蛋白质分解代谢增加和合成减少的问题,血清支链氨基酸(BCAA)水平降低,芳香族氨基酸水平升高,在肝性脑病和肌肉萎缩的发病机制中也具有一定作用^[9-10]。在葡萄糖代谢方面,外周胰岛素抵抗、糖酵解酶的改变、葡萄糖和胰岛素转运体的改变均有文献报道。这些可能导致肝糖原合成减少、储备降低等,成为氨基酸糖异生增加和二级蛋白质分解的原因。碳水化合物代谢的异常会导致夜间饥饿状态^[11]。此外,门静脉高压和门体分流对蛋白质能量代谢也存在影响,具体作用机制尚未完全阐明。虽然肝硬化患者上述宏量营养素代谢变化的机制已得到很好的研究证实,但这些发现的直接治疗意义尚未明确。

除宏量营养素外,微量元素、矿物质和维生素的缺乏在肝硬化患者中也很常见,这与脂肪吸收不良、利尿剂的使用和摄入不足等多种原因相关。此外,肝功能障碍本身可导致微量元素代谢的改变,如锌、硒、铁、镁在肝硬化患者外周血中的水平通常降低,而铜、锰可增加^[12]。脂溶性维生素缺乏在肝硬化患者中很常见,这反过来也会损害其他营养物质的吸收,如蛋白质和脂肪。脂溶性维生素的吸收需要胆汁酸帮助形成乳糜微粒,从而被肠细胞吸收进入循环中。在肝硬化患者中常出现胆汁酸的分泌异常可能导致脂溶性维生素缺乏,特别是黄疸患者。微量元素和维生素缺乏反过来会对营养摄入产生不良影响,形成肝硬化患者营养不良的恶性循环,如锌、维生素 A 缺乏会影响味觉和嗅觉,从而降低食欲。维生素 D 缺乏与预后不良、死亡率及并发症发生率增加相关,但目前尚不清楚维生素 D 缺乏是否仅是晚期肝病的表象,还是有直接的病理生理关系。肝硬化患者外周水溶性维生素,特别是维生素 C、B₁、B₂、B₆ 及叶酸也会降低^[11],而维生素 B₁₂ 水平会出现升高的假象,其原因可能是肝细胞破坏导致大量维生素 B₁₂ 进入循环^[12]。

肝硬化患者不仅吸收和代谢改变,能量消耗也会导致营养不良。15%~30%的肝硬化患者存在高代谢现象,静息能量消耗大于 120% 预测值^[13-14]。高代谢状态对整体无肝移植人群和肝移植后早期存活率均有不良影响^[14]。肝硬化高代谢的原因尚不完全清楚。在慢性酒精性肝病中白细胞介素-1、白细胞介素-6 和转化生长因子水平升高很常见^[15]。因此,炎症被认为是高代谢和营养不良的一个促进因素,此外,肾上腺素能活性增加也是可能的促进因素,促炎性细胞因子水平的升高可能直接是食欲降低的原因^[16]。

1.3 肠道微生物群失调可能是导致营养不良的潜在原因 营养状况的改变与肝硬化患者明显的肠道微生物群失调有关^[17]。肠道微生物群是一种营养信号转换器,具有合成或修饰营养信号分子的能力,如短链脂肪酸(SCFA)和 BCAA。已知有些细菌属可产生 SCFA,如拟杆菌、粪杆菌、琥珀弧菌、丁酸单胞菌等。在肝硬化患者中产生 SCFA 的细菌种类减少^[18]。在肝硬化患者中观察到的肠道微生物组成的改变与炎症反应介导的蛋白质分解代谢增加有关^[17]。肠道微生物群失调进一步与肠道通透性增加和细菌易位相关,这与炎症反应和肝硬化并发症相关。迄今为止,尚不清楚肠道微生物群失调与肝硬化营养不良的因果关系,研究这一问题的意义在于开发微生物组靶向治疗策略,以改善肝硬化患者的营养不良。

2 诊 断

营养不良是肝硬化患者的临床特征和并发症,与预后不良有关,早期诊断很重要。营养不良的诊断包括营养筛查和营养评定两部分。然而,目前用于肝硬化患者的预后模型,如终末期肝病模型和 Child-Pugh 评分均不包括营养筛查或评定。对所有肝硬化患者在每次就诊时推荐通过评定 Child-Pugh 评分和体重指数(BMI)进行营养风险的快速预筛查,当处于高风险时(Child-Pugh 评分 C 级或 BMI<18.5 kg/m²)应立即完成营养评定,包括对肌少症的评定,以确认是否存在营养不良并确定其严重程度^[3,19-20]。

由于肝硬化患者存在液体潴留的情况,普通人群常见的营养不良筛查工具并不适用于肝硬化患者,因此,建议使用一些特殊的筛查工具,如皇家自由医院-营养优先排序工具(RFH-NPT)^[21]。对中、高风险患者(RFH-NPT 评分大于或等于 1 分)应使用肝硬化特定的营养评定工具进一步进行详细的营养评定,如主观全面评估(SGA)或 RFH 全面评估,同时,进行详细的膳食摄入评估^[22]。对有营养不良高风险的患者建议除进行详细的营养评定外,还应进行肌少症的评估,以确认营养不良的并发症,并确定营养支持的方案。对伴有肥胖的肝硬化患者(Child-Pugh A 或 B 且 BMI>30 kg/m²),应针对肥胖进行营养和生活方式

干预^[21]。事实上营养评定过程是非常繁琐且耗时的，且需了解多种营养指标，因此，建议由营养师来完成^[21]。对营养不良风险低的患者应每年进行重新筛

查 1 次，其他中、高风险患者应每 1~6 个月重复评定 1 次。营养筛查和评定流程图 1。

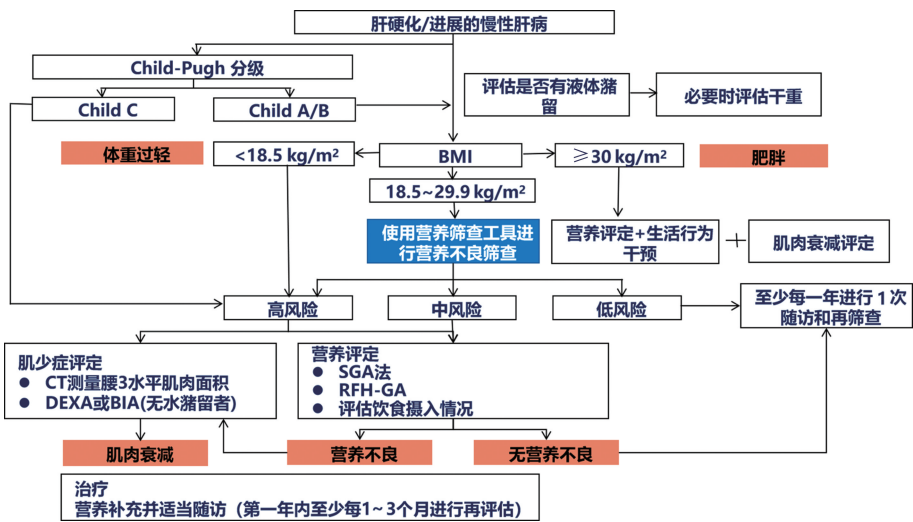


图 1 营养筛查和评定流程^[21]

3 治疗策略

3.1 日常饮食 饮食干预对肝硬化患者预后的积极作用已被广泛证实，改善肝硬化患者的营养状况可降低并发症发生率和降低病死率^[23-24]。有研究证实，由多学科团队协助进行的营养干预能改善患者营养状况、生活质量和生存率^[24]。肝硬化患者推荐的宏量营养素组成主要关注蛋白质摄入量。肝硬化患者由于蛋白质周转和分解代谢的增加，蛋白质需求增加。高蛋白摄入量可改善营养状况。即使是肝性脑病患者也将受益于正常、高蛋白摄入^[25]。不同指南关于蛋白质摄入量的建议略有不同，推荐每千克体重摄入 1.2~1.5 g 蛋白质，取决于患者的营养状况。对肝硬化患者的碳水化合物和脂肪摄入量并没有具体的建议。

目前的证据表明，进食时间和频率对改善肝硬化患者的营养不良很重要。长时间的夜间禁食会导致肝硬化患者糖原耗竭。睡前加餐 50 g 碳水化合物为主的复合食物可改善氮代谢，增加去脂体重，改善合成代谢抵抗和肌肉减少症^[26-27]。每天 5~6 次的高进餐频率会减少白天的分解代谢发生。

营养咨询和干预的重点应是保证足够的经口膳食摄入量。如经口进食不能满足患者营养需求可考虑肠内营养管喂养来实现其营养和能量目标。非出血性食管静脉曲张不是放置鼻胃管的禁忌证^[28]。但内镜胃造口术与并发症风险相关，特别是出血，因此，不推荐用于晚期慢性肝病患者。对中、重度营养不良的肝硬化患者，如不能经口进食或不能充分喂养可根据 ESPEN 建议开始肠外营养。此外，当禁食时间超过 72 h 时也应给予肠外营养。由于肝硬化患者更容易发生脓毒症及感染，应注意避免中心静脉导管相关

感染。

对肝硬化腹水的治疗许多指南推荐“限盐”饮食，限制在每天 90 mmol 氯化钠(5.2 g)。低钠饮食虽有助于腹腔积液更快地消失，使患者对利尿剂的需求减少，但也可能导致饮食依从性差，因膳食味道受损，能量和蛋白质摄入减少，增加营养不良的风险。因此，针对每例患者应仔细权衡利弊，最好由多学科团队综合考虑制定营养干预方案。

3.2 口服营养补充剂 口服营养补充剂可帮助肝硬化患者实现营养目标。通过口服营养补充剂可显著改善人体测量指标，如去脂体重和 BMI 及血清蛋白等。一些研究发现，口服营养补充剂也可改善患者预后^[29]，还可改善营养不良肝硬化患者的生活质量、功能状态和康复能力。在给药时间方面，夜间口服营养补充剂对改善全身蛋白状态的效果优于日间。由于口服营养补充剂也含有微量营养素和维生素，这可能会对肝硬化患者有额外的好处。

3.3 氨基酸类 肝硬化患者的血清 BCAA 水平较低，因其优先被用作能量底物，但同时也是蛋白质合成和氨解毒所必需的。补充 BCAA 已被证明可防止脂解和蛋白质水解，并改善氮平衡、肌肉质量、营养状况、延长患者无并发症生存时间、提高生活质量和降低肝细胞癌风险^[30]。对肝性脑病患者，富含 BCAA 的植物蛋白被认为是理想的蛋白来源，不仅因其比动物蛋白耐受性更好，还因植物蛋白可能对肠道微生物群的组成产生积极影响。BCAA 也可作为睡前加餐，以改善营养状况，特别是对蛋白质不耐受的患者。

4 小结

营养不良是肝硬化患者的常见表现和并发症，诊

断具有挑战性,且经常被忽视。对所有肝病及相关医师进行关于肝硬化营养不良的教育,并联合经验丰富的营养师,在肝硬化患者营养不良的管理过程中至关重要。从病理生理学的角度来看,还需做更多的工作确定营养不良的驱动因素,特别是考虑到肠道微生物群和营养代谢之间复杂的相互作用。治疗应在营养不良发展中的其他病理生理机制,如炎症和生态失调方面进行拓展,以确定除单纯增加营养摄入量以外的潜在治疗靶点。理想情况下应采用多中心、多学科方式诊治肝硬化患者营养不良。

参考文献

- [1] MAHARSHI S, SHARMA B C, SRIVASTAVA S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30 (10):1507-1513.
- [2] CHANEY A, RAWAL B, HARNOIS D, et al. Nutritional assessment and malnutrition in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterol Nurs, 2020, 43(4):284-291.
- [3] PLAUTH M, BERNAL W, DASARATHY S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease [J]. Clin Nutr, 2019, 38(2):485-521.
- [4] MENG Q H, YU H W, LI J, et al. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57 (101): 845-851.
- [5] HOWICK K, CHRUSCICKA B, FELICE D, et al. Behavioural characterization of ghrelin ligands, anamorelin and HM01: Appetite and reward-motivated effects in rodents[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 168:108011.
- [6] MASLENNIKOV R, PAVLOV C, IVASHKIN V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2018, 12(6):567-576.
- [7] FUKUI H, WIEST R. Changes of intestinal functions in liver cirrhosis[J]. Inflamm Intest Dis, 2016, 1(1):24-40.
- [8] CORRENTI J M, GOTTSCHALL L, LIN A, et al. Ethanol and C2 ceramide activate fatty acid oxidation in human hepatoma cells[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):12923.
- [9] HOU W, LV Z, YANG J, et al. Long-term carbohydrate-containing late-evening snack significantly improves the ratio of branched chain amino acids to aromatic amino acids in adults with liver cirrhosis due to hepatitis B[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:1074565.
- [10] LATTANZI B, D'AMBROSIO D, MERLI M. Hepatic encephalopathy and sarcopenia: Two faces of the same metabolic alteration [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(1):125-130.
- [11] LICATA A, ZERBO M, COMO S, et al. The role of vitamin deficiency in liver disease: To supplement or not supplement? [J]. Nutrients, 2021, 13(11):4014.
- [12] SUGIHARA T, KODA M, OKAMOTO T, et al. Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease[J]. Yonago Acta Med, 2017, 60(1):31-39.
- [13] MENG Q H, HOU W, YU H W, et al. Resting energy expenditure and substrate metabolism in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45 (5):456-461.
- [14] PRIETO-FRÍAS C, CONCHILLO M, PAYERAS M, et al. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(2):139-145.
- [15] BUECHLER C, HABERL E M, REIN-FISCHBOECK L, et al. Adipokines in liver cirrhosis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1392.
- [16] SHINSYU A, BAMBA S, KURIHARA M, et al. Inflammatory cytokines, appetite-regulating hormones, and energy metabolism in patients with gastrointestinal cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 20(2):1469-1479.
- [17] STADLBAUER V, KOMAROVA I, KLYMIUK I, et al. Disease severity and proton pump inhibitor use impact strongest on faecal microbiome composition in liver cirrhosis[J]. Liver Int, 2020, 40(4):866-877.
- [18] NASERI M, HOURI H, YADEGAR A, et al. Investigation of etiology-specific alterations in the gut microbiota in liver cirrhosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(12):1435-1441.
- [19] 北京医学会肠外肠内营养学专业委员会. 慢性

肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(1): 1-11.

[20] 段钟平, 杨云生. 终末期肝病临床营养指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 27(5): 330-342.

[21] EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 172-193.

[22] BORHOFEN S M, GERNER C, LEHMANN J, et al. The royal free hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(6): 1735-1743.

[23] FIALLA A D, ISRAESEN M, HAMBERG O, et al. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2072-2078.

[24] CHANG Y, LIU Q Y, ZHANG Q, et al. Role of nutritional status and nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(29): 4288-4301.

[25] CORDOBA J, LÓPEZ-HELLÍN J, PLANAS M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study[J]. J Hepatol, 2004, 41(1): 38-43.

[26] HOU W, LI J, LU J, et al. Effect of a carbohydrate-containing late-evening snack on energy metabolism and fasting substrate utilization in adults with acute-on-chronic liver failure due to hepatitis B[J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(12): 1251-1256.

[27] GUO YJ, TIAN ZB, JIANG N, et al. Effects of late evening snack on cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 9189062.

[28] CABRÉ E, RODRÍGUEZ-IGLESIAS P, CABALLERÍA J, et al. Short-and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial[J]. Hepatology, 2000, 32(1): 36-42.

[29] NEY M, VANDERMEER B, VAN ZANTEN S J, et al. Meta-analysis: Oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(7): 672-679.

[30] VIDOT H, CVEJIC E, FINEGAN L J, et al. Supplementation with synbiotics and/or branched chain amino acids in hepatic encephalopathy: A pilot randomised placebo-controlled clinical study[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1810.

(收稿日期: 2023-08-26 修回日期: 2023-10-10)

(上接第 3605 页)

[42] LIU H, SCHOLZ C, ZANG C, et al. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus(RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro[J]. Anticancer Res, 2012, 32(5): 1627-1637.

[43] ILIOPOULOS D, HIRSCH HA, STRUHL K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types[J]. Cancer Res, 2011, 71(9): 3196-3201.

[44] CHATTERJEE S, THAKER N, DE A. Combined 2-deoxy glucose and metformin improves therapeutic efficacy of sodium-iodide symporter-mediated targeted radioiodine therapy in breast cancer cells[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2015, 7: 251-265.

[45] PENG M, DARKO K O, TAO T, et al. Combination of metformin with chemotherapeutic drugs via different molecular mechanisms[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 54: 24-33.

[46] GULATI S, DESAI J, PALACKDHARRY S M, et al. Phase 1 dose-finding study of metformin in combination with concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer[J]. Cancer, 2020, 126(2): 354-362.

(收稿日期: 2023-09-24 修回日期: 2023-10-10)