

肝硬化患者营养不良的研究进展

赵晓宇, 戴光荣*, 宗廷妮

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

营养不良是肝硬化的常见且严重的并发症, 与不良预后相关。因此需要及时的筛查、评估和治疗以改善预后。本综述就肝硬化营养不良发生机制、风险筛查工具、评估及治疗方面的进展进行阐述, 旨在提高临床医务人员对肝硬化营养不良的认识及对其治疗研究提供参考。

关键词

肝硬化, 营养不良, 进展

Research Progress of Malnutrition in Patients with Cirrhosis

Xiaoyu Zhao, Guangrong Dai*, Tingni Zong

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 11th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Malnutrition is a common and serious complication of cirrhosis and is associated with poor prognosis. Therefore, timely screening, assessment and treatment are needed to improve the prognosis. This article reviews the progress in pathogenesis, risk screening tools, assessment and treatment of cirrhotic malnutrition in order to improve the understanding of clinical staff and provide reference for the treatment of cirrhotic malnutrition.

Keywords

Cirrhosis, Malnutrition, Progression

*通讯作者。



1. 引言

肝脏是人体新陈代谢和营养物质代谢的重要场所。营养不良见于高达 65%~90%的肝硬化患者，肝病晚期患者的患病率增加，有研究表明，CTP 分级越高，营养不良发生率越高[1]。营养不良是肝硬化非常常见和严重的并发症，是肝硬化患者不良预后的独立预测因素[2]，因此需要临床医师重视营养筛查与营养不良评估[3]。本文旨在从肝硬化营养不良的病理生理学、风险筛查营养评估及适当的治疗进展方面进行阐述。

2. 营养不良原因

2.1. 摄入不足

肝硬化患者中，能量和蛋白质摄入减少是导致营养不良的最常见原因。门静脉高压引起的胃动力受损和松弛可导致营养摄入减少。腹水可以使患者产生饱腹感甚至恶心、呕吐而减少食物摄入量，而且大量腹水反复穿刺会加剧能量损失[4]。严重的肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂引起的消化道出血导致的进食障碍或禁止饮食也会导致摄入不足。微量元素缺乏引起的嗅觉下降和/或味觉障碍也可能是摄入减少的原因[5]。另外肝硬化推荐的饮食限制(如低钠饮食)也会导致营养不良[6]。

2.2. 吸收不良、小肠细菌过度生长

吸收不良也是肝硬化营养不良的一个因素。肝硬化中胆汁酸代谢紊乱会影响脂肪消化和脂溶性维生素吸收所必需的胶束的形成，从而损害蛋白质和脂肪等其他营养素的吸收。微量元素和维生素缺乏反过来会影响嗅觉/味觉影响食物摄入，从而产生恶性循环。小肠细菌过度生长(SIBO)可导致腹泻和吸收不良，一项研究发现，61%的肝硬化患者根据小肠培养存在 SIBO [7]。门静脉高压导致肝硬化的蛋白丢失性肠病已有报道[8]。

2.3. 炎症及代谢紊乱

肝硬化本身是一种促炎性疾病。炎症水平升高导致肌肉退化加剧和促炎细胞因子(如脂联素、白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α)的过度产生，这些因子具有纤维化和氧化作用[9]。肝脏是仅次于骨骼肌的第二大糖原储存场所，肝硬化患者由于肝细胞量减少而导致代谢改变，这导致从糖原分解转变为糖异生作为能量来源，随后导致脂质减少和肌肉减少。由于门体分流及肝细胞功能障碍使支链氨基酸减少从而导致蛋白质合成减少和分解代谢增加[10]。代谢亢进也见于 15%~34%的肝硬化患者，可能与交感神经过度活跃、胃肠道细菌易位和促炎表型和体循环血管扩张导致的高血流动力学状态有关[11]。

3. 营养筛查

应对所有慢性肝病患者的营养不良筛查，尤其是高危患者，包括 BMI 低于 18.5 或 CTP-C 级肝硬化的患者。适当的筛查工具能够更早地进行营养评估和更及时的干预，从而降低肝硬化患者的发病率和死亡率。改善临床结局。

3.1. NRS-2002

2002 年营养风险筛查(NRS-2002)包括三个组成部分：营养评分(BMI，减重和饮食摄入量)、疾病严

重程度评分、年龄评分(年龄 > 70 岁)当患者的总分 < 3 时, 他们被归类为没有或低风险, 或者当总得分 ≥ 3 时, 被归类为中度或高风险。是欧洲临床营养与代谢学会指南推荐的营养筛查工具。

3.2. LDUST

肝病营养不良筛查工具(LDUST)由六个问题组成, 即体重减轻、营养摄入、皮下脂肪减少、肌肉质量损失、液体聚积和功能状态下降。美国肠外和肠内营养学会和营养与饮食学会在一份共识声明中一致认为这些因素与营养不良的联系最强[12]。LDUST 是一种快速简便易于完成的筛查工具, 相比于营养不良普遍筛查工具更能够检测肝硬化患者的营养不良, 并且通过营养师评估验证了该工具。并且该研究表明, 由于肝硬化住院患者营养不良较高的发生率, 所有住院患者均应接受营养师评估[13]。

3.3. RFH-NPT

皇家自由医院营养优先工具(RFH-NPT)是英国开发的一种新型营养筛查工具, 是欧洲临床营养与代谢学会指南推荐筛查肝病患者的营养不良风险工具。国外研究表明 RFH-NPT 是肝功能恶化和生存率的独立预测因子[14], 酒精性肝病是欧洲肝硬化的主要病因, RFH-NPT 特别考虑了与酒精有关的变量。因此, 在使用 RFH-NPT 时, 肝硬化患者往往比使用一般营养筛查工具时具有更高的营养不良风险。相比之下, 亚洲许多肝硬化病例是由病毒性肝炎引起的, 不需要评估饮酒量。吴宇超等人的一项研究结果表明, 与其他筛查工具比较, NRS-2002 和 RFH-NPT 能够预测肝硬化患者的营养风险。研究表明在肝硬化患者营养风险中 RFH-NPT 是一个独立的生存预测因素, 在预测方面优于 NRS-2002 [15]。

3.4. OPNI

小野寺预后指数(OPNI)由小野寺于 1984 年提出, 最初用于评估胃肠道肿瘤患者术后并发症和死亡的风险。现已被广泛用于预测多个肿瘤的预后。OPNI 计算方式简便, 使用血清白蛋白和淋巴细胞总数两项临床常规检测指标, 不受患者主观意识、行动等误差因素影响, 更具有客观性。Xu, Y 等人的研究中表明在肝癌患者的 OPNI 与临床病理特征分析中, 高 OPNI 组与低 OPNI 组在治疗、术后治疗、AST、ALBI 分级、NLR 和 PLR 方面均存在差异, 并进行生存分析证实 OPNI 可用作 HCC 的独立预后指标[16]。王笑影等人的研究表明在失代偿肝硬化患者中利用 OPNI 进行营养风险筛查具有较高的准确性, 具有可行性[17]。

4. 营养评估

对于有营养不良风险的肝硬化患者应进行全面的营养评估, 包括饮食评估、体格检查、实验室检查、身体成分测量及整体评估。

4.1. 饮食

存在营养不良风险的患者应详细询问其饮食摄入量、近期体重变化, 有无饮酒、是否应用营养补充剂, 是否存在如厌食、恶心、腹胀、腹痛等致使饮食摄入障碍的等不适。或因营养缺乏出现皮炎(锌、烟酸、维生素 A)、舌痛(叶酸、维生素 B12)或感觉异常(硫胺素、吡哆醇、维生素 B12)等症状。可以用 24 小时饮食回忆评估饮食摄入量, 该方法易于使用但依赖于患者的回忆能力, 可能存在偏差[18]。

4.2. 实验室检查

使用实验室生化检查可作为评估肝硬化患者营养状况的辅助检查, 不受主观因素影响, 可作为营养评估的补充。

4.2.1. 血清蛋白

血清蛋白主要由肝脏合成,有白蛋白、前白蛋白等,可以反映患者营养状况。在治疗过程中补充白蛋白、氨基酸等可能会影响测量指标,但动态观察变化或结合其他指标依旧有较好的提示作用[19]。在 David C 等人最近的文献中指出,在营养评估中,白蛋白和前白蛋白是与“营养风险”相关的炎症标志物。与不良结局的风险密切相关,但不能具体反映患者当前的营养状况。并且血清白蛋白和前白蛋白水平不能作为全身蛋白质或总肌肉质量的替代指标,也不是指导营养支持治疗的有用监测参数。将这些确定为营养不良的标志物是一种过度简化[20]。

4.2.2. 血脂

肝硬化患者存在代谢异常。脂质代谢改变是营养不良的主要原因之一,另一方面,营养状况是影响血脂水平的重要因素。Amanullah Abbasi 等人研究表明,低胆固醇血症是失代偿性慢性肝病的常见现象,与 Child-Pugh 类有显著关联。它可以提高 Child-Pugh 分类在评估慢性肝病患者严重程度和预后方面的可靠性[21]。在 Graziella Privitera 等人的关于肝硬化中脂蛋白水平异常的临床相关性的综述中总结到多项研究表明肝硬化营养不良患者的胆固醇和多不饱和脂肪酸显著降低,是肝硬化营养不良的最佳预测指标。低胆固醇血症也是肝硬化生存的独立预测指标[22]。

4.2.3. 矿物质及维生素

由于摄入不足、脂肪吸收不良和利尿剂的使用,肝硬化患者矿物质和维生素的缺乏是常见的。肝功能障碍本身也可导致微量元素代谢改变。同前所述,微量元素和维生素缺乏反过来会对营养摄入产生负面影响,从而导致肝硬化营养不良的恶性循环。营养不良表现为肌肉减少症,是肝硬化常见并发症。研究表明镁、钙和硒在肌肉代谢中起着关键作用[23]。Nishikawa 等人认为,锌缺乏可能是 CLD 患者肌肉减少的原因,可以作为 CLD 患者肌肉减少症的独立预测指标[24]。

4.3. 人体成分测量

4.3.1. 直接测量指标

包括体质量指数(body mass index, BMI)、周长测量及皮褶。BMI 作为常用指标,在没有液体潴留的情况下可用于诊断营养不良。若存在体液潴留,可以使用患者在发生体液潴留之前的体重、穿刺术后患者的体重、或者根据腹水程度减去一定比例(轻度 5%,中度 10%,重度 15%),有双侧下肢水肿再减去 5% [25]。肱三头肌皮褶厚度、上臂肌围、上臂中点肌围也可以作为评估营养的参数,中上臂肌肉周长反映了肌肉质量,而中臂肌肉区域(MAMA)提供有关肌肉蛋白质储存的信息,因为身体一半的蛋白质储存在骨骼肌中。MAMA 的减少表明肌肉质量的损失,作为内源性蛋白质的动员[26]。直接测量指标相对简单、易操作,但也易受测量者影响而存在误差。

4.3.2. 身体成分测量及肌肉减少症的评估

身体成分描述了脂肪量、无脂肪量、肌肉量和骨矿物质质量等,这种类型的营养评估比基于人体测量学的方法更客观和精确,有助于诊断肌肉减少症和肌肉减少性肥胖。可以使用多种方式进行评估,包括计算机断层扫描(CT)、双能 X 射线吸收测定法(DEXA)和生物电阻抗分析(BIA)。使用 CT 时,以 L3 椎体水平肌肉的横截面积,计算骨骼肌指数(SMI)来诊断肌肉减少症,也是预测肝硬化患者病死的独立危险因素[27]。DEXA 扫描可用于评估肌肉减少症,并能够测量骨骼、脂肪量和无脂肪质量含量,但在肝硬化患者中使用 DEXA 技术受腹水和容量超负荷影响无法区分水肿块和肌肉质量,以及测量内脏腹部脂肪的能力有限而存在受限制。BIA 使用通过各种身体组织的电流阻抗原理来估计身体总水分,从而得出脂肪量和无脂肪量。无脂肪组织被视为肌肉质量的替代物。有研究表明 BIA 的相角测量是肝硬化患者营养风险

的可靠标志, 但 BIA 在设置全身水分波动方面具有与 DEXA 技术相同的局限性[28]。

5. 营养不良干预

由于营养不良和肌肉减少症是不良临床结局的独立预测因素, 包括生存率, 因此对肝硬化患者应尽早进行营养干预。

5.1. 膳食干预

肝硬化是一种加速饥饿的状态, 患者的静息能量消耗增加, 大多数肝硬化营养干预研究的方法是提供至少 35 Kcal/Kg/d。摄入蛋白质 1.2~1.5 g/kg/d 可防止肌肉减少症患者的肌肉质量损失和逆转肌肉损失。通过傍晚小吃缩短夜间禁食的策略, 防止加速饥饿和相关蛋白水解从而改善代谢状况和生活质量, 已得到广泛评估。晚期肝病者中, 可能很难获得足够的卡路里和蛋白质摄入。口服营养补充剂和支链氨基酸(BCAA)补充剂已在临床试验中使用[29]。在无法通过口服获得足够的能量及蛋白质摄入情况下, 可进行肠内或肠外营养补充。

5.2. 运动锻炼

除了营养补充外, 运动锻炼也可以改善肌肉功能和质量。有氧运动可改善骨骼肌功能, 阻力运动促进骨骼肌质量的增加。由于肌肉损失和收缩功能受损都是肝硬化症肌肉减少症的组成部分, 因此阻力和耐力运动的组合可能是适当和有益的。随着生活方式与饮食结构的改变, 许多肝硬化患者存在肌肉减少性肥胖。研究表明中等强度运动方案对患者有益, 可以降低超重/肥胖和门静脉高压患者的体重和门静脉压力[30]。

6. 总结

营养不良是肝硬化常见并发症, 并与病死率和预后相关, 应尽早进行风险筛查及营养评估并进行及时的营养支持。临床实践中通常使用各种营养不良筛查及评估工具, 应针对不同病因、不同表现患者选择性使用筛查评估工具并制定个性化诊疗方案。在治疗中要从考虑到病理生理机制, 例如炎症和生态失调的作用, 以确定除单纯增加营养摄入量之外的潜在治疗方案。这需要多中心、多学科进一步的临床研究来补充诊断和充分治疗肝硬化营养不良。

参考文献

- [1] 肝硬化诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019(5): 624-635.
- [2] Huisman, E.J., Trip, E.J., Siersema, P.D., van Hoek, B. and van Erpecum, K.J. (2011) Protein Energy Malnutrition Predicts Complications in Liver Cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **23**, 982-989. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb>
- [3] 侯维, 蒋朱明, 杨剑, 许静涌. 慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1236-1245.
- [4] Chapman, B., Sinclair, M., Gow, P.J. and Testro, A.G. (2020) Malnutrition in Cirrhosis: More Food for Thought. *World Journal of Hepatology*, **12**, 883-896. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.883>
- [5] Grüngreiff, K., Reinhold, D. and Wedemeyer, H. (2016) The Role of Zinc in Liver Cirrhosis. *Annals of Hepatology*, **15**, 7-16. <https://doi.org/10.5604/16652681.1184191>
- [6] Haberl, J., Zollner, G., Fickert, P. and Stadlbauer, V. (2018) To Salt or Not to Salt?—That Is the Question in Cirrhosis. *Liver International*, **38**, 1148-1159. <https://doi.org/10.1111/liv.13750>
- [7] Bauer, T.M., et al. (2001) Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Cirrhosis: Prevalence and Relation with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *American Journal of Gastroenterology*, **96**, 2962-2967.
- [8] Levitt, D.G. and Levitt, M.D. (2017) Protein Losing Enteropathy: Comprehensive Review of the Mechanistic Association with Clinical and Subclinical Disease States. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **10**, 147-168.

- <https://doi.org/10.2147/CEG.S136803>
- [9] Puri, P., *et al.* (2021) Nutrition in Chronic Liver Disease: Consensus Statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **11**, 97-143. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.09.003>
- [10] Plauth, M., *et al.* (2004) Weight Gain after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Is Associated with Improvement in Body Composition in Malnourished Patients with Cirrhosis and Hypermetabolism. *Journal of Hepatology*, **40**, 228-233. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.10.011>
- [11] Calmet, F., Martin, P. and Pearlman, M. (2019) Nutrition in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 248-254.
- [12] White, J.V., *et al.* (2012) Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **36**, 275-283. <https://doi.org/10.1177/0148607112440285>
- [13] McFarlane, M., *et al.* (2018) Comparing Assessment Tools for Detecting Undernutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Clinical Nutrition ESPEN*, **23**, 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.10.009>
- [14] Borhofen, S.M., *et al.* (2016) The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 1735-1743. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4015-z>
- [15] Wu, Y., *et al.* (2020) Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Improves the Prediction of Malnutrition Risk Outcomes in Liver Cirrhosis Patients Compared with Nutritional Risk Screening 2002. *British Journal of Nutrition*, **124**, 1293-1302. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002366>
- [16] Xu, Y., *et al.* (2021) Prognostic Value of Inflammatory and Nutritional Markers for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **100**, e26506. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026506>
- [17] 王笑影, 敬雨桦, 辛辰, 李响, 陈宇, 王忠琼. 小野寺预后营养指数在肝硬化患者营养风险筛查中的应用价值[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 144-147.
- [18] Ahluwalia, N., Dwyer, J., Terry, A., Moshfegh, A. and Johnson, C. (2016) Update on NHANES Dietary Data: Focus on Collection, Release, Analytical Considerations, and Uses to Inform Public Policy. *Advances in Nutrition*, **7**, 121-134. <https://doi.org/10.3945/an.115.009258>
- [19] 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, 22(5): 624-635.
- [20] Evans, D.C., *et al.* (2021) The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*, **36**, 22-28. <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>
- [21] Abbasi, A., Bhutto, A.R., Butt, N., Lal, K. and Munir, S.M. (2012) Serum Cholesterol: Could It Be a Sixth Parameter of Child-Pugh Scoring System in Cirrhotics Due to Viral Hepatitis? *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **22**, 484-487.
- [22] Privitera, G., Spadaro, L., Marchisello, S., Fede, G. and Purrello, F. (2018) Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 16-26. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4862-x>
- [23] van Dronkelaar, C., *et al.* (2018) Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, **19**, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.026>
- [24] Nishikawa, H., *et al.* (2019) Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 336. <https://doi.org/10.3390/jcm8030336>
- [25] Tandon, P., *et al.* (2012) Severe Muscle Depletion in Patients on the Liver Transplant Wait List: Its Prevalence and Independent Prognostic Value. *Liver Transplantation*, **18**, 1209-1216. <https://doi.org/10.1002/lt.23495>
- [26] Reber, E., Gomes, F., Vasiloglou, M.F., Schuetz, P. and Stanga, Z. (2019) Nutritional Risk Screening and Assessment. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 1065. <https://doi.org/10.3390/jcm8071065>
- [27] Tantai, X., *et al.* (2022) Effect of Sarcopenia on Survival in Patients with Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*, **76**, 588-599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>
- [28] Palmer, L.B., Kufnec, G., Pearlman, M. and Green, C.H. (2019) Nutrition in Cirrhosis. *Current Gastroenterology Reports*, **21**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0706-5>
- [29] European Association for the Study of the Liver (2019) EASL Clinical Practice Guidelines on Nutrition in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **70**, 172-193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- [30] Berzigotti, A., *et al.* (2017) Effects of an Intensive Lifestyle Intervention Program on Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis and Obesity: The Sportdiet Study. *Hepatology*, **65**, 1293-1305. <https://doi.org/10.1002/hep.28992>