

肝硬化

Cirrhosis of Liver

消化内科 卢敏

南方医科大学第二临床医学院 内科学教研室

2020-03-02



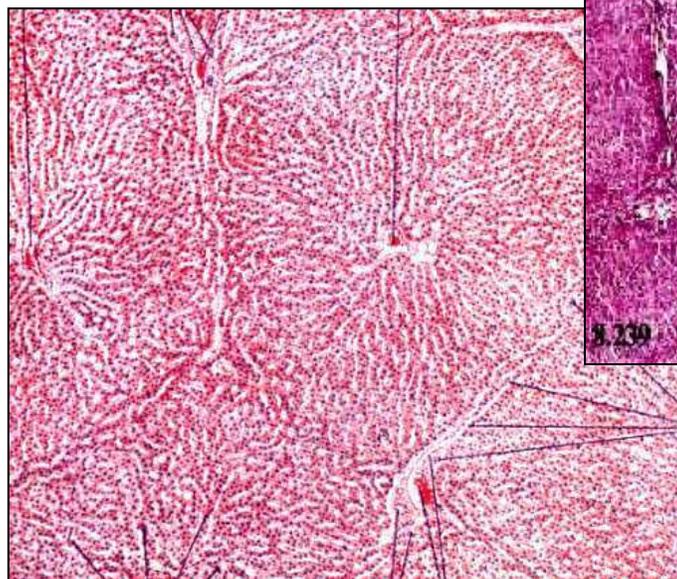
CONTENTS

1. 概念
2. 病因
3. 病理
4. 临床表现
5. 并发症
6. 治疗

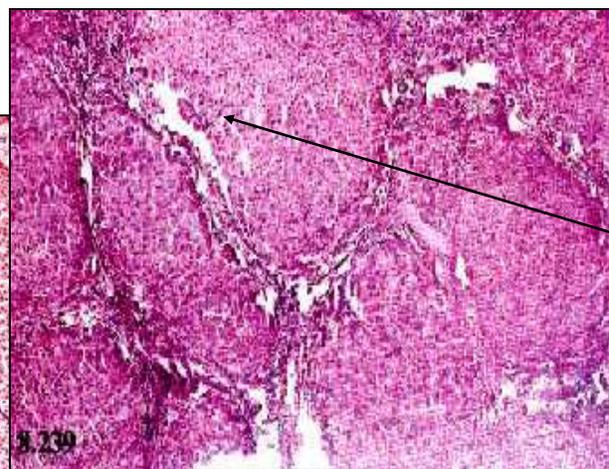


概述

肝硬化：肝硬化是一种以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为特征的慢性肝病。是一种不可逆的肝脏组织结构改变。



正常肝小叶的镜下特征



肝硬化的镜下特征

假小叶
pseudolobule



肝硬化的外观表现

病因

病毒性肝炎

酒精

胆汁淤积

循环障碍

化学毒物或药物

遗传和代谢性疾病

营养障碍

免疫疾病

隐源性肝硬化

寄生虫感染

病因

病毒性肝炎

在我国可能演变为肝硬化的主要是乙型病毒肝炎（HBV），其次是丙肝（HCV），或肝炎的重叠感染。而甲肝和戊肝一般不发展为慢性肝炎和肝硬化。

HBV感染→免疫异常→肝细胞炎症、坏死、再生→纤维化→假小叶

病因

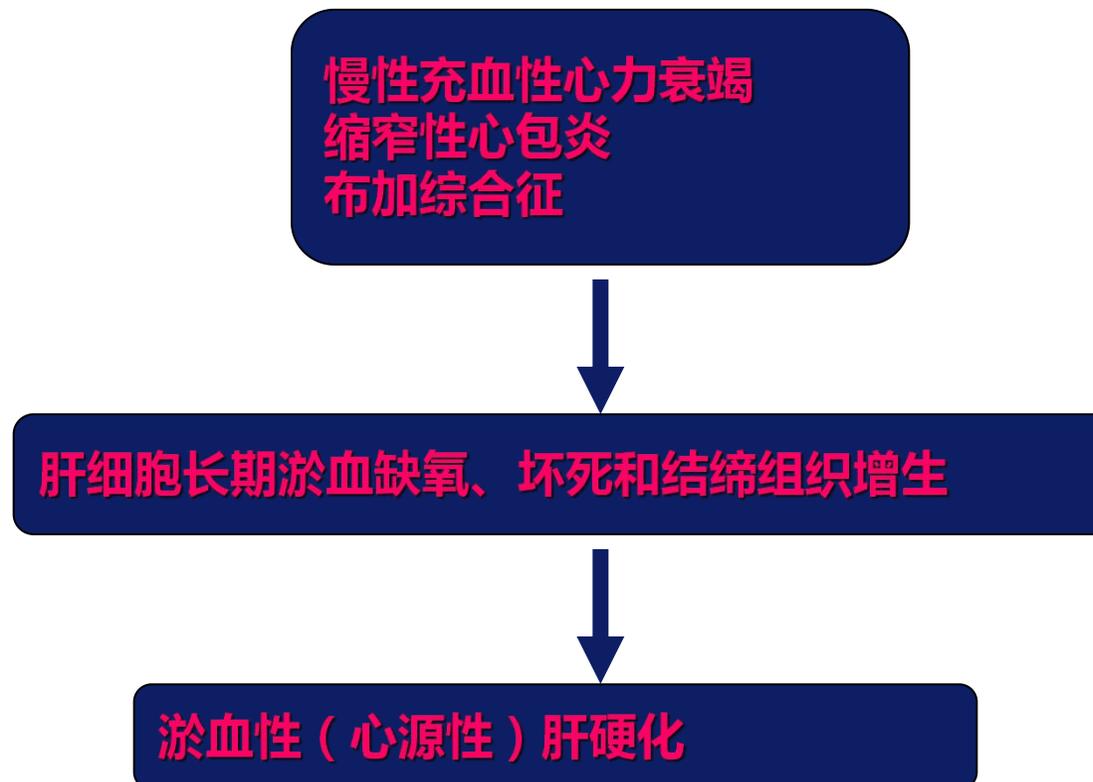
酒精

长期大量饮酒，乙醇及中间代谢产物（乙醛）的毒性作用，抑制三羧酸循环，脂肪氧化减弱，肝内脂肪酸合成增多，引起酒精性肝炎，继而发展为肝硬化。



病因

循环障碍



病因

持续肝内淤积或肝外胆管阻塞时，疏水性胆汁酸损伤肝细胞，可引起原发性或继发性胆汁性肝硬化。

病因

遗传和代谢性疾病

由于遗传或先天性酶缺陷，致其代谢产物沉积于肝，引起肝细胞坏死和结缔组织增生，如铜代谢紊乱、血色病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症等。

病因

表 2 肝硬化的常见病因

肝炎病毒感染	遗传、代谢性疾病
慢性乙型肝炎、丙型肝炎	血色病、肝豆状核变性、肝淀粉样变、 α -抗胰蛋白酶缺乏、糖原累积症、半乳糖血症、高酪氨酸血症、肝性卟啉病
酒精性肝病	循环障碍
非酒精性脂肪性肝病	布-加综合征、右心衰竭
药物或化学毒物	自身免疫性肝病
对乙酰氨基酚、抗结核药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等)、抗肿瘤化疗药物、部分中草药(雷公藤、何首乌、土三七等)、抗风湿病药物等毒蕈、四氯化碳等	原发性胆汁性肝硬化(原发性胆汁性胆管炎)、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎
寄生虫感染	隐源性肝硬化
血吸虫病、华支睾吸虫病等	

基本特征：

- 肝细胞坏死、再生
- 肝纤维化
- 肝内血管增殖、循环紊乱

病理

- 肝脏变形，早期由于结节再生，脂肪浸润而肝肿大。晚期纤维收缩，肝脏变硬变小，重量减轻，表面呈大小不等的结节。



肝硬化大体标本

病理

- 根据结节形态分3型

- 1.小结节性肝硬化：最常见。直径多在3 ~ 5mm，不超过1cm

- 2.大结节性肝硬化：结节D1-3cm

- 3.大小结节混合性肝硬化

组织学：

正常肝小叶结构消失或破坏，全部被假小叶取代。

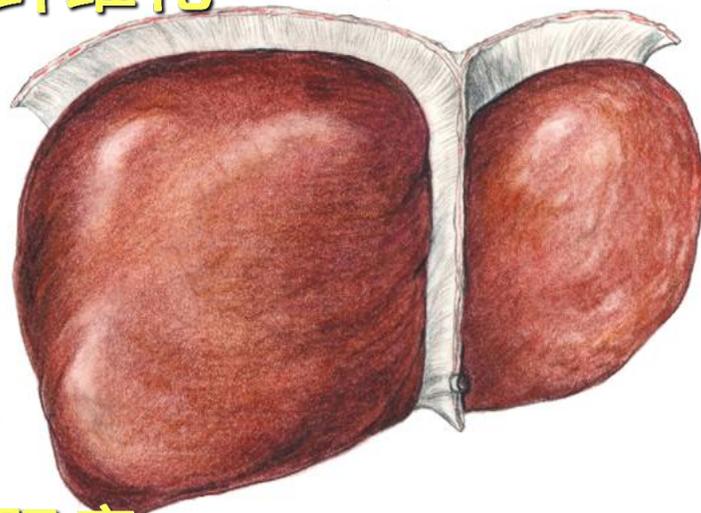
肝硬化的演变发展过程

- **网状支架塌陷**：广泛肝细胞变性坏死、肝小叶纤维支架塌陷。
- **再生结节形成**：残存肝细胞不沿原支架排列再生，形成不规则结节状肝细胞团。
- **假小叶形成**：汇管区和肝包膜的纤维束向肝小叶中央静脉延伸扩展，包绕再生结节或将残留肝小叶重新分割。
- **肝内血液循环紊乱**：显著的、非正常的血管增殖，使肝内门静脉、肝静脉、肝动脉三个血管系之间失去正常关系，出现交通吻合支。

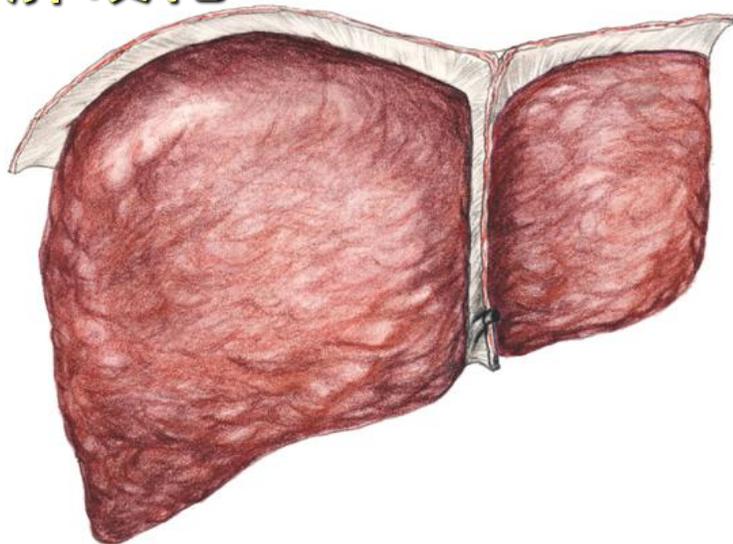
正常肝脏



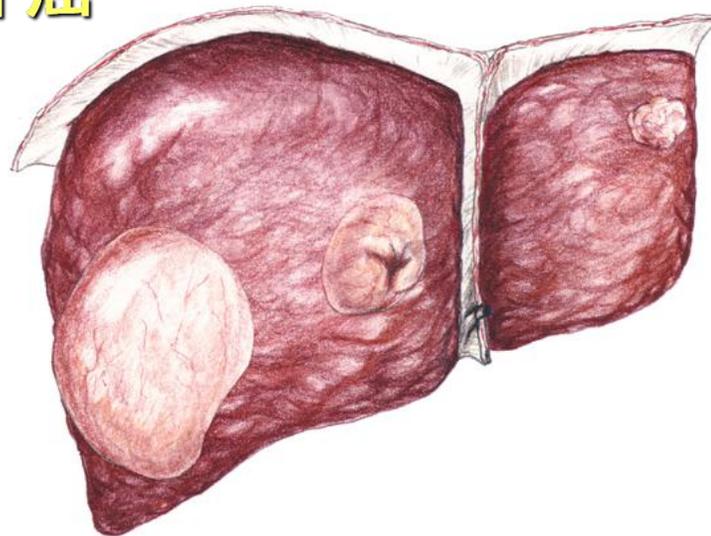
肝纤维化



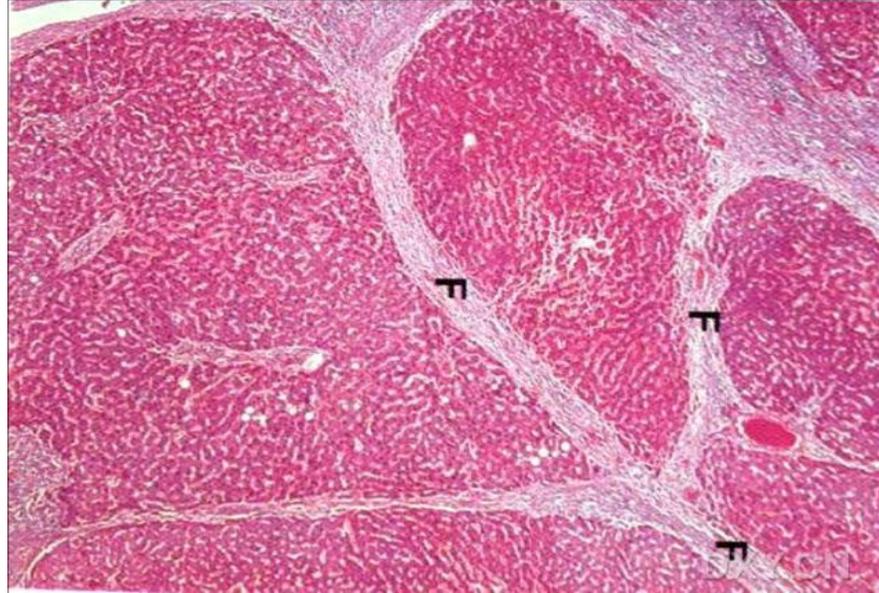
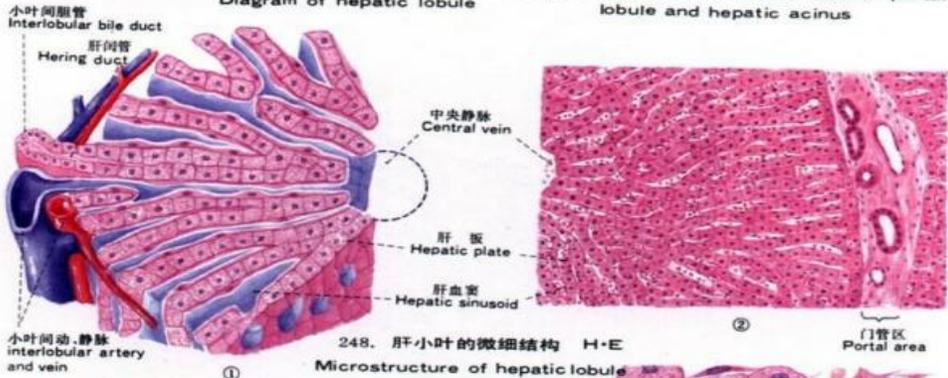
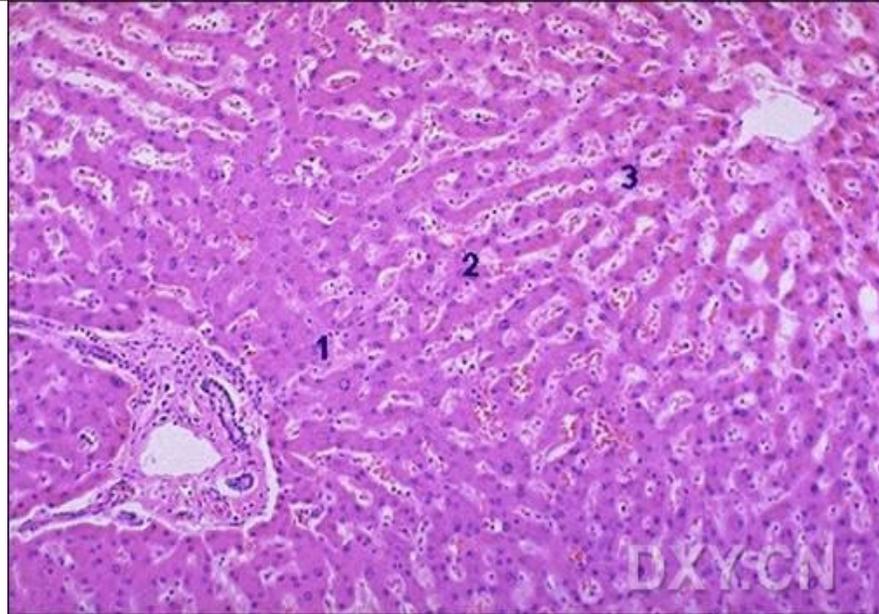
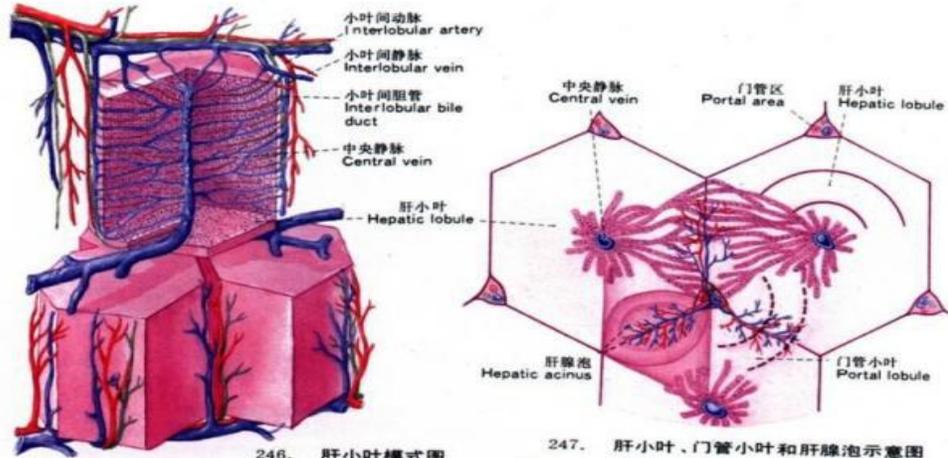
肝硬化

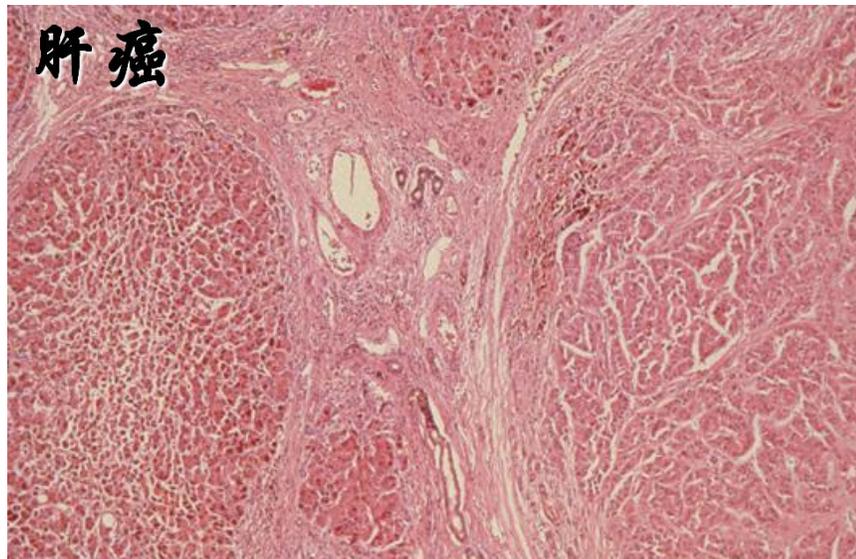
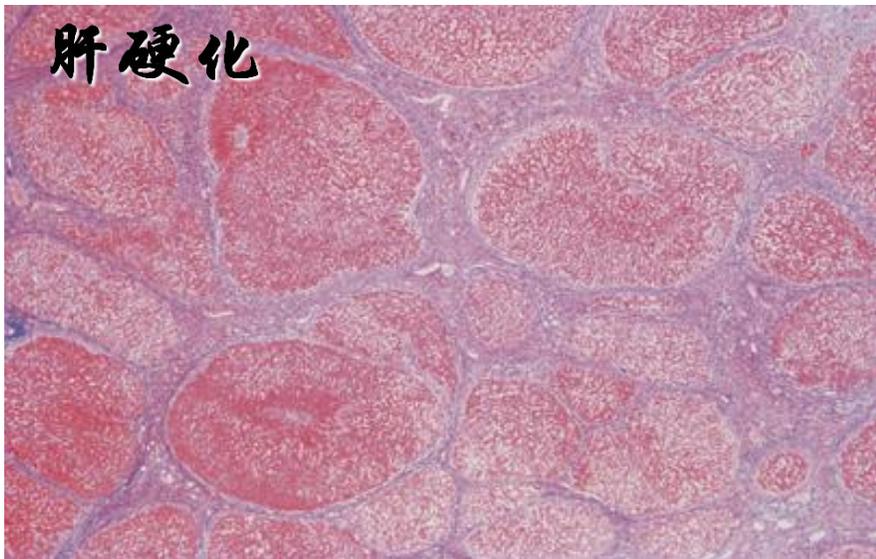
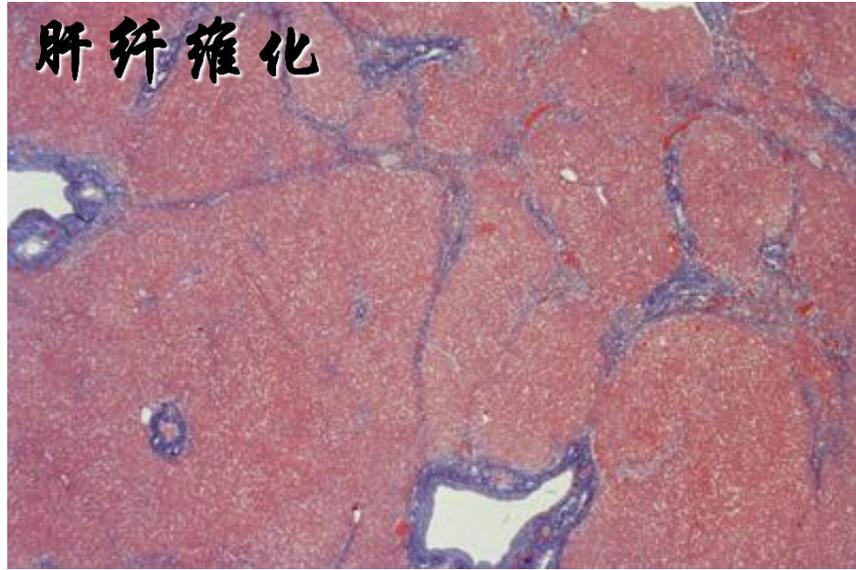
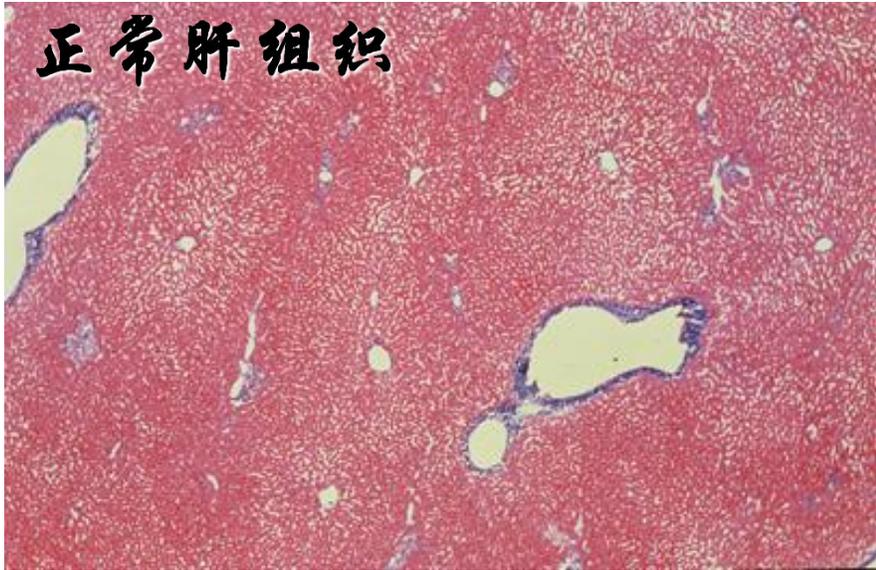


肝癌



肝小叶与假小叶





肝功能分级的评估：

肝功能及代偿能力评估反映肝脏合成功能的指标：**血清白蛋白（Albumin，ALB）、前白蛋白、凝血因子（维生素 K 依赖因子 II、VII、IX、X）、胆固醇及胆碱酯酶**等。

ALB 由肝细胞合成，肝脏功能受损时，血清白蛋白水平明显降低。ALB 循环半衰期为 3 周，一旦 ALB 减少，表明肝病持续时间超过 3 周

凝血因子是反映肝脏合成功能受损的早期指标，严重肝病持续时间 24h 内 PT 即可出现延长。因此，**ALB 正常时，凝血因子指标可能降低。**

肝功能分级的评估：

(一) Child-Pugh 评分

附件 1 Child-pugh 分级

Child-Pugh 评分标准

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长(秒)	1~3	4~6	>6

肝硬化 Child-Pugh 分级标准

1、A 级: Child-Pugh 评分 5~6 分

2、B 级: Child-Pugh 评分 7~9 分

3、C 级: Child-Pugh 评分 10~15 分

肝功能分级的评估：

(二) 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease , MELD)

MELD 评分系统包括血清胆红素、肌酐、INR 及肝脏病因或血清钠 5 个指标

附件 2 MELD 评分

MELD 分值 = $3.8 \times \log_e[\text{胆红素 (mg/dl)}] + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e[\text{肌酐 (mg/dl)}] + 6.4 \times (\text{病因: 胆汁性或酒精性 } 0, \text{其他 } 1)$ 。

胆红素(mg/dl) = $\text{胆红素}(\mu\text{mol/L}) \div 17.1$

肌酐(mg/dl) = $\text{肌酐}(\mu\text{mol/L}) \div 88.4$

分数	意义
<12 分	
12~18 分	列入肝移植等待行列
18~25 分	需要肝移植手术
25~30 分	需要急诊肝移植手术
>30 分	需要紧急肝移植手术抢救治疗

肝功能分级的评估：

(三) 影像学评估

1.腹部 B 超、CT、MRI：

2.肝脏硬度测定 (Liver

Stiffness measurement)：

是无创诊断早期肝硬化或肝

纤维最简便的方法

表 3 不同病因肝硬化不同病情状态下 LSM 的诊断界值

常见病因	肝功情况说明	肝硬化诊断界值(kPa)	肝硬化排除界值(kPa)
慢性乙型肝炎	ULN <ALT < 5×ULN, 胆红素正常	17.0	10.6
	ALT、胆红素正常	12.0	9.0
慢性丙型肝炎	无说明	14.6	10.0
非酒精性脂肪肝病	无说明	15.0	10.0
酒精性肝病	无说明	20	12.5

肝功能分级的评估：

（四）肝组织活检：是诊断和评价不同病因早期肝硬化及肝硬化炎症活动程度的金标准。

（五）门脉高压症的评估：

- 1、内镜检查：胃肠镜仍然是筛查消化道静脉曲张及评估出血风险的金标准
- 2、肝静脉压力梯度（Hepatic Venous pressure gradient, HVPG）：在肝硬化分期，并发症发生，治疗目标的评估中有重要价值。

（六）营养风险评估：

营养不良是肝硬化最常见的并发症，也是肝硬化患者预后不良的独立预测因素，与肝衰竭，感染，腹水，肝性脑病发生等有关。

临床表现

一般起病隐匿、发展缓慢、病情轻、可潜伏3-5年以上；少数因大片肝坏死，3-6月发展为肝硬化。

- 代 偿 期
症状轻、缺乏特异性
- 失代偿期: 症状显著
肝功能减退症状
门静脉高压症状

两期分界不清

黄疸、腹水、消化
道出血、肝性脑病

临床表现：代偿期

症状：症状较轻、缺乏特异性

疲乏无力、食欲减退，腹胀不适、恶心、上腹隐痛、轻微腹泻。

间断性，因劳累或伴发病而出现，休息或治疗后可缓解

体征：肝轻度肿大，质地坚硬或偏硬，无或有轻度压痛。脾轻-中度肿大

实验室检查：肝功能检查正常或轻度异常

代偿期肝硬化诊断标准：

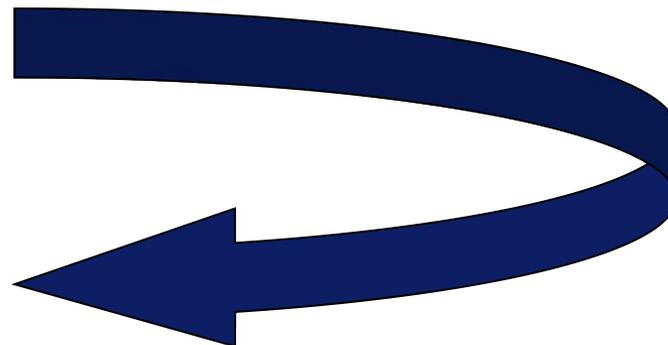
代偿期肝硬化的诊断依据（下列四条之一）：

- 1.组织学符合肝硬化诊断；
- 2.内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张，除外非肝硬化性门脉高压；
- 3.B 超、LSM 或 CT 等影像学检查提示肝硬化或门脉高压特征：如脾大、门静脉 ≥ 1.3 cm，LSM 测定符合不同病因的肝硬化诊断界值。
- 4.无组织学、内镜或影像学检查者，以下检查指标异常提示存在肝硬化（需符合 4 条中 2 条）：
① $PLT < 100 \times 10^9/L$ ，且无其他原因可以解释；
②血清 $ALB < 35$ g/L，排除营养不良或肾脏疾病等其他原因；
③ $INR > 1.3$ 或 PT 延长（停用溶栓或抗凝药 7 天以上）；
④ AST/PLT 比率指数（APRI）：成人 APRI 评分 > 2 。
需注意降酶药物等因素对 APRI 的影响。

临床表现：失代偿期

- 肝功能减退症状
- 门脉高压表现

全身多系统表现



尽管肝硬化是局部器官病变，但是其后果还是引起全身系统性疾病！

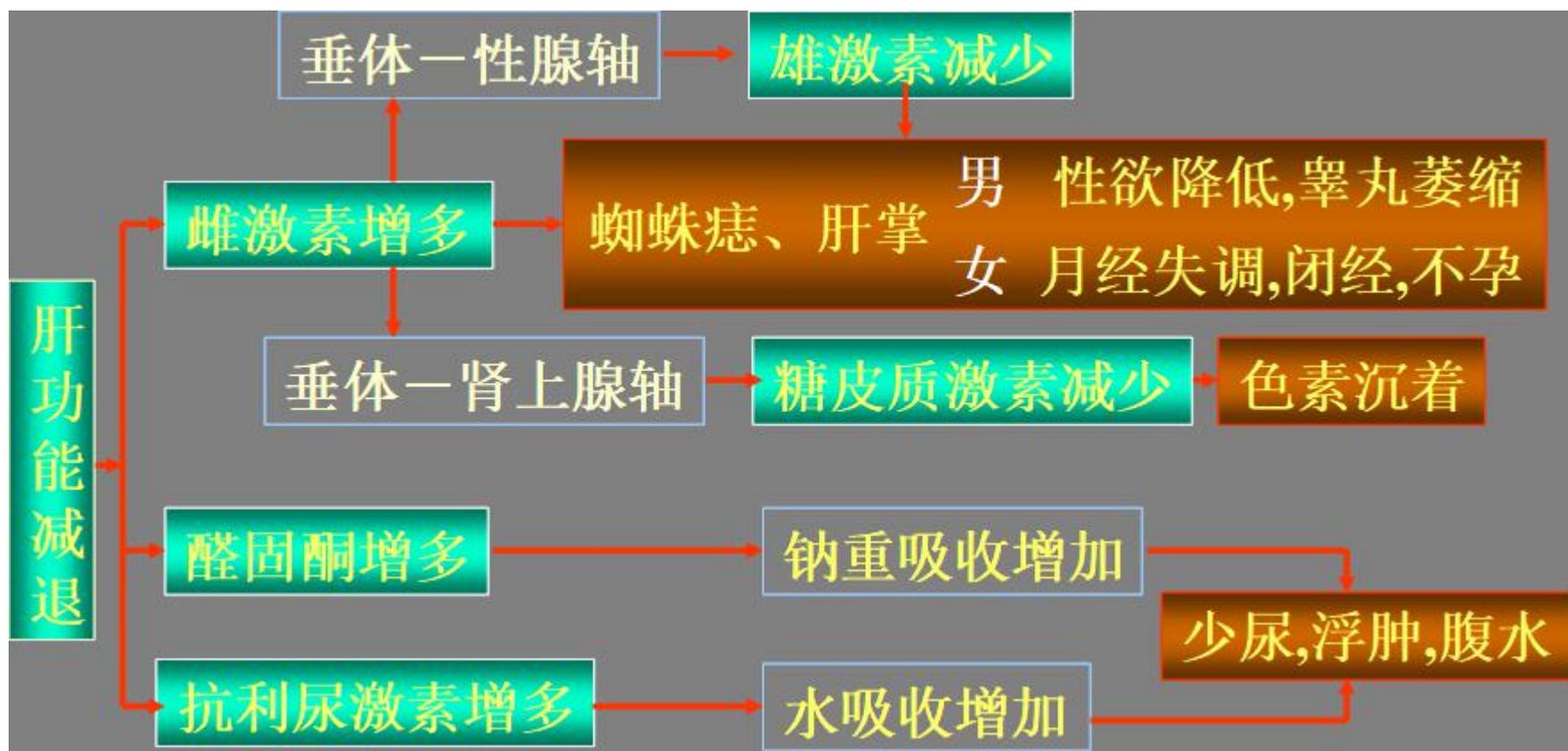
诊断标准：

- 1.具备肝硬化的诊断依据；
- 2.出现门脉高压相关并发症：如腹水、食管胃静脉曲张，破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等。

肝功能减退的临床表现

- **全身症状**：营养差、消瘦乏力、皮肤干枯、肝病面容，可有不规则低热、夜盲、浮肿等
- **消化系统症状**：厌食，上腹部饱胀不适、恶心、纳差、腹胀、腹泻、黄疸等
- **出血倾向和贫血**：鼻衄、牙龈出血、皮肤紫癜、消化道出血。出血原因：
 - a. 肝合成凝血因子减少
 - b. 脾功能亢进
 - c. 毛细血管脆性增加

内分泌紊乱



门脉高压症表现

发生机制：门脉阻力增加
门脉血流量增多

临床表现

- **腹水**：是肝硬化失代偿期最突出的临床表现
- **侧支循环建立和开放**：
 - 食管静脉曲张：胃冠状V-食管V、奇V
 - 腹壁静脉曲张：脐V-副脐V、腹壁V
 - 痔静脉曲张：直肠上V-直肠中、下V
 - 腹膜后吻合支曲张
 - 脾肾分流
- **脾大及脾功能亢进**：脾大是肝硬化门静脉高压较早出现的体征

腹水形成的机制

- **门静脉高压腹腔内脏血管床静水压增高，组织液回流减少而漏入腹腔，是腹水形成的决定性因素**
- **有效循环血容量不足，肾血流减少，肾素-血管紧张素系统激活，肾小球滤过率降低，排钠和排尿量减少**
- **低蛋白血症，白蛋白低于30g/L,血浆胶体渗透压降低，毛细血管内液体漏入腹腔或组织间隙**
- **肝脏对醛固酮和抗利尿激素灭能作用减弱，导致继发性醛固酮增多和抗利尿激素增多，水、钠潴留，尿量减少**
- **肝淋巴量超过了淋巴循环引流的能力，肝窦内压升高，肝淋巴液生成增多，自肝包膜表面漏入腹腔，参与腹水形成**

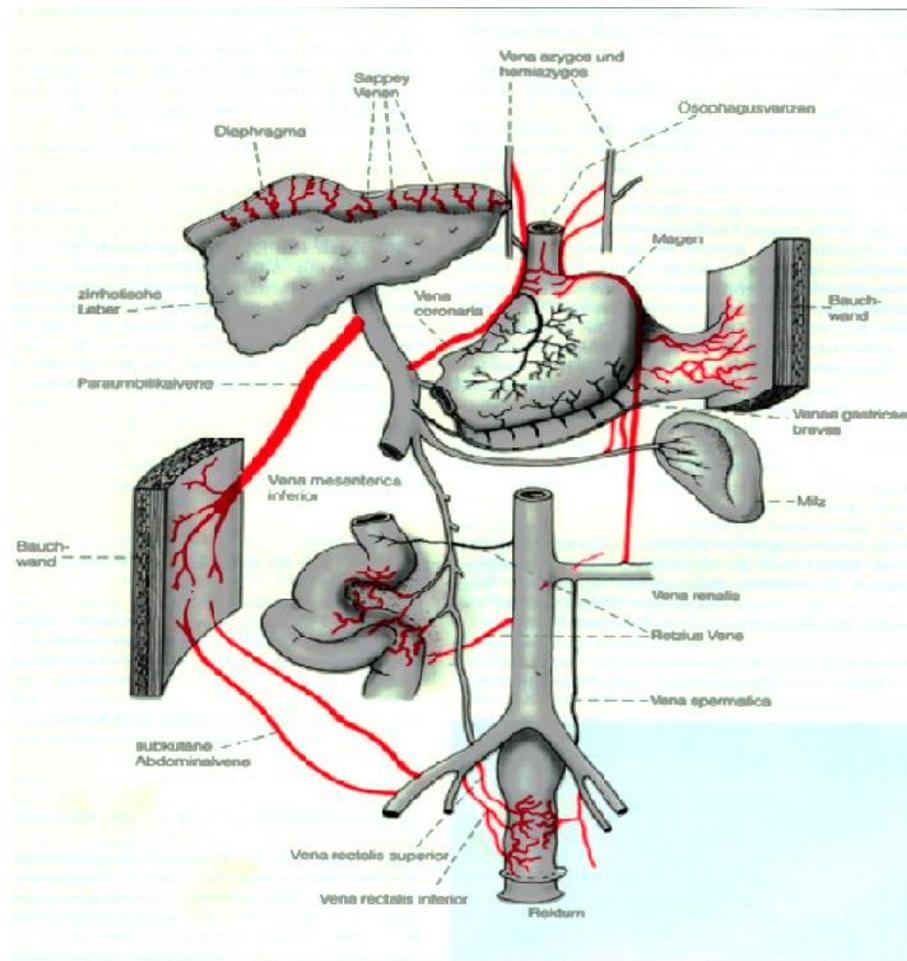
侧支循环开放的机制

- **持续门静脉高压，机体代偿性脾功能亢进，出现肝内、外反流。**
- **肝内分流是纤维隔中的门静脉与肝静脉之间形成的交通支，使门静脉血流绕过肝小叶，通过交通支进入肝静脉。**
- **肝外反流主要与肝门静脉的血管新生有关，也可是平时闭合的门-腔静脉系统间的交通支重新开放，其与腔静脉系统间形成的侧支循环，使部分门静脉血液由此进入腔静脉，回流入心脏。**

脾大的形成机制

- 脾静脉回流阻力增加及门静脉压力逆传到脾，使脾脏被动瘀血性肿大，脾组织和脾内纤维组织增生。
- 肠道抗原物质经门-体侧支循环进入体循环，被脾脏摄取，抗原刺激脾脏单核巨噬细胞增生，形成脾功能亢进、脾大。

图示侧支循环建立和开放



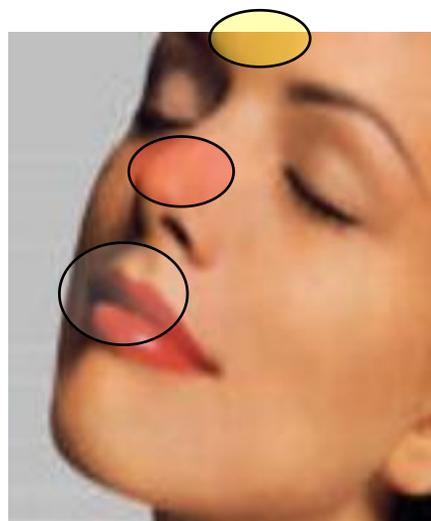
体征

- 肝触诊

 - 早期：表面尚平滑

 - 晚期：表面颗粒状，可触及结节，常无压痛

- 其他：黄疸、肝掌、蜘蛛痣、男性乳房发育、腹壁静脉曲张、皮肤色泽等



实验室和其他检查

- **血常规**：血小板、血红蛋白、白细胞降低
- **尿常规**：有黄疸时胆红素、尿胆原增加。有时可见蛋白、管型和血尿
- **肝功能试验**：代偿期大多正常或轻度异常，失代偿期多有全面损害，ALT、AST↑、胆固醇脂↓、白蛋白↓、 γ -球蛋白↑。
- **免疫学检查**：T淋巴细胞↓、IgG、IgA↑、非特异性自身抗体（ANA、AMA、SMA）、病毒血清学标记(+)

实验室和其他检查

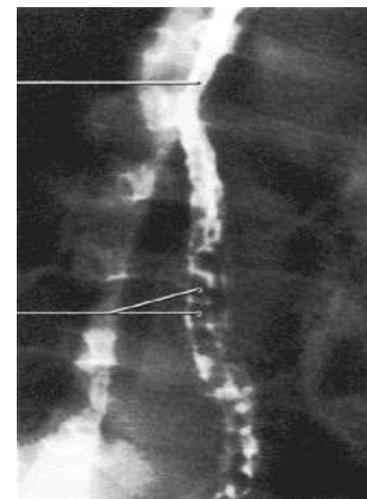
- 腹水常规

- 影像学检查:

- X-Ray: 虫蚀样、蚯蚓状充盈缺损→食道静脉曲张

- B 超: 肝脾大小、形态; 门静脉与脾静脉内径; 腹水

- CT、MRI: 显示左右肝比例、肝脾表面状况、腹水



- 内镜检查:

- 胃镜: 直接窥见静脉曲张的部位、范围、程度、有无糜烂、出血等

- 肠镜: 痔静脉曲张及门脉高压性肠病

- 腹腔镜: 观察肝脏的大体形态并取肝组织活检

- 肝组织活检: 确定诊断、严重性、有无活动性肝炎、病因学诊断

并发症

上消化道出血

最常见，多突然发生大量呕血或黑便，常引起失血性休克或诱发肝性脑病，死亡率很高。

原因： 食道、胃底静脉曲张破裂

门脉高压性胃病

消化性溃疡和急性糜烂出血性胃炎

胃镜下可见胃粘膜内或粘膜下血管扩张，典型蛇皮样改变或者马赛克征，是肝硬化消化道出血第二大病因。

并发症

感染

肝硬化患者抵抗力下降，常并发细菌感染 - 肺部、胆道、败血症、自发性腹膜炎等

自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP）是在肝硬化基础上发生的腹腔感染，在没有明确腹腔内病变来源(如肠穿孔、肠脓肿)的情况下发生的腹膜炎，病原微生物侵入腹腔，是肝硬化等终末期肝病患者常见并发症（40%~70%）。

致病菌多为革兰阴性杆菌，表现为发热、腹痛、腹水迅速增长、腹膜刺激征等

腹水的鉴别诊断：

渗出液和漏出液的区别

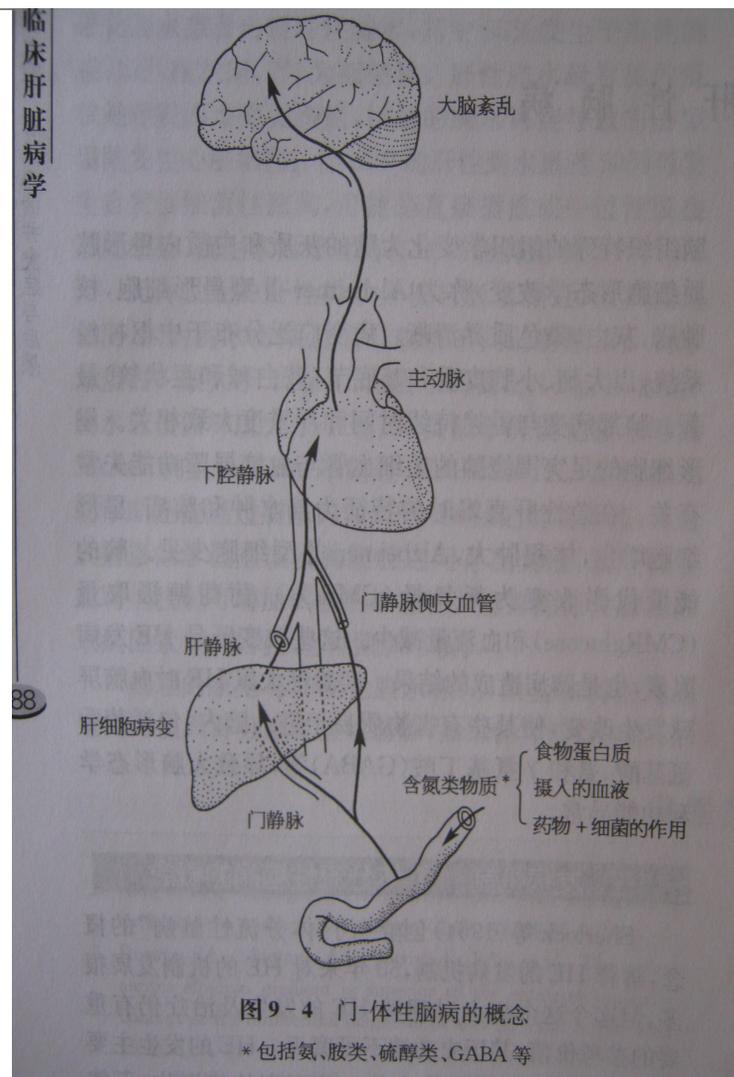
鉴别项目	渗出液	漏出液
外观	浑浊，血性，脓性，乳糜性	淡黄色，透明
比重	>1.018	<1.018
粘蛋白定性	阳性	阴性
蛋白含量	>30g/L	<25g/L
白细胞计数	>0.5×10 ⁹ /L	<0.5×10 ⁹ /L
细菌	可找到病原菌	一般无细菌
病因	炎性腹水，恶性腹水	肝硬化腹水，心源性，肾源性腹水

并发症

- **肝性脑病**
- **是肝硬化最严重的并发症，也是其最常见的死亡原因。**
- **由肝功能严重失调或障碍所致，以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统失调综合征。**

意识水平、智力功能、神经系检查（扑翼样震颤,病理征），血氨水平，脑电图检测

早期可以发现患者在认知、计算、思维或应答的缺陷；睡眠紊乱；个性方面（稚气、易怒、家庭观念的丧失）



并发症

- **肝肾综合征：又称功能性肾衰**

肾脏无实质性病变

临床表现：少尿、无尿及氮质血症

机理：肾血管收缩，致肾皮质血流量和肾小球滤过率持续降低

并发症

- **肝肺综合征**: 指严重肝病、肺血管扩张和低氧血症组成的三联征
- **胆石症**：胆囊及肝外胆管结石多见，内科保守治疗为主，避免手术治疗。
- **原发性肝癌**：多在大结节或大小结节混合型肝硬化基础上发生。短期内出现肝迅速增大、持续肝区疼痛、肝表面发现肿块或血性腹水
- **电解质和酸碱平衡紊乱**：低钠血症、低钾低氯血症和代谢性碱中毒
- **门静脉血栓形成或海绵样变**：与门静脉内血流缓慢，门脉硬化，血管内膜改变有关

诊断

➤ 确定有无肝硬化

肝功能减退

门静脉高压的临床表现及实验室及其他检查

➤ 寻找肝硬化原因

➤ 肝功分级及并发症

治疗

- 无特效治疗
- 针对病因及加强治疗：病因治疗是肝硬化治疗的关键，只要存在可控制的病因，均应尽快开始病因治疗；
- 失代偿期以对症治疗、改善肝功能和抢救并发症为主：包括抗炎、抗纤维化的治疗以及并发症的治疗；
- 治疗原则：应是综合性的，首先针对病因进行治疗，后期主要针对并发症治疗。

治疗

- 乙肝、丙肝硬化患者抗病毒治疗：乙肝（恩替卡韦，替诺福韦）；
丙肝（丙通沙，索磷布韦）
- 抗纤维化药物
- 保护肝细胞药物、慎用损伤肝脏的药物
- 维持肠内营养

治疗（腹水治疗）

1.限制钠、水的摄入：无盐或低盐饮食

钠盐：500～800mg（氯化钠1.2～2.0g）/日

水：1000ml/d左右，显著低钠血症，500ml/日以内

2.利尿剂：

➤主要使用螺内酯（安体舒通）和呋塞米（速尿）联合应用，比例100mg：40mg

最大剂量：400mg/d：160mg/d

➤原则：小剂量开始，防止低钾及并发症

腹水治疗

3.排放腹水加输注白蛋白

每放腹水1000ml，输注白蛋白8g

4.经颈静脉肝内门腔分流术（TIPS）：在肝内门静脉与肝静脉之间置入特殊的覆膜金属支架，建立肝内门-体分流，降低门静脉压力，消除门静脉高压所致的腹水和食管胃底静脉曲张出血。

5.自发性腹膜炎

选用肝毒性小、主要针对革兰阴性杆菌兼顾革兰阳性球菌的抗生素，如头孢哌酮或喹诺酮类药物

顽固性腹水的治疗：

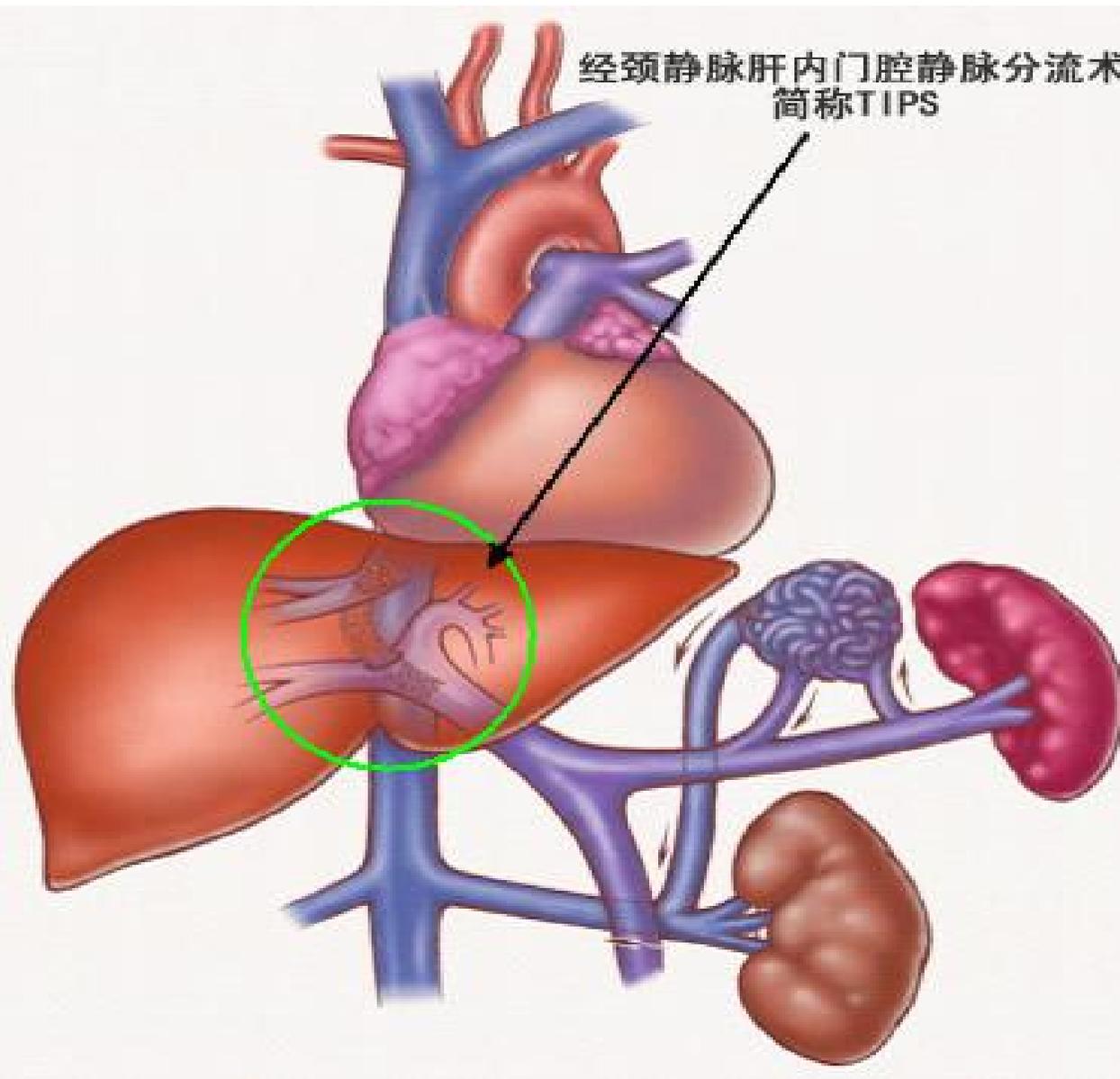
顽固性腹水推荐三联治疗：利尿药物

白蛋白

缩血管活性药物：

特利加压素，生长抑素类似物

经颈静脉肝内门腔静脉分流术
简称TIPS



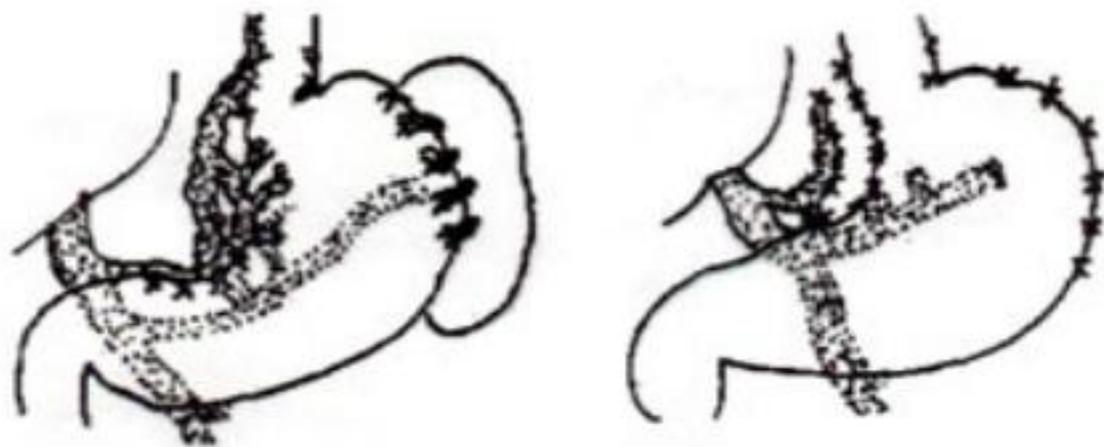
门静脉高压的手术治疗

- **1.分流手术：采用门静脉系统主干及其主要分支与腔静脉及其主要分支血管吻合，使较高压力的门静脉血液分流到腔静脉中去。**
- **优点：有效的降低门静脉高压、防止大出血**
- **缺点：肝性脑病发生率较高**
- **手术创伤大，并发症多**
- **对肝功能要求高**

门静脉高压的手术治疗

- **2.断流手术：一般包括腔内食管胃底静脉曲张结扎术，食管贲门奇静脉间的反常血流阻断及冠状静脉结扎术**
- **优点：可降低胃脾区静脉高压，又不减少**
 - 手术简单**
 - 可增加门脉向肝血流**
 - 手术创伤小，并发症少**
 - 对肝功能要求低**

门奇静脉断流术示意图



左：未断流前

右：脾切除及贲门周围血管离断

并发症的治疗

上消化道出血：

禁食、静卧、重症监护

补充血容量、纠正休克、输血（红细胞，新鲜血浆，凝血酶原复合物，纤维蛋白原）

止血治疗：

a.药物止血：质子泵抑制剂，生长抑素，抗菌药物（三代头孢或喹诺酮类药物）

b.三腔二囊管压迫止血

c.介入治疗（TIPS）

d.内镜：硬化剂注射、静脉套扎、组织黏合剂

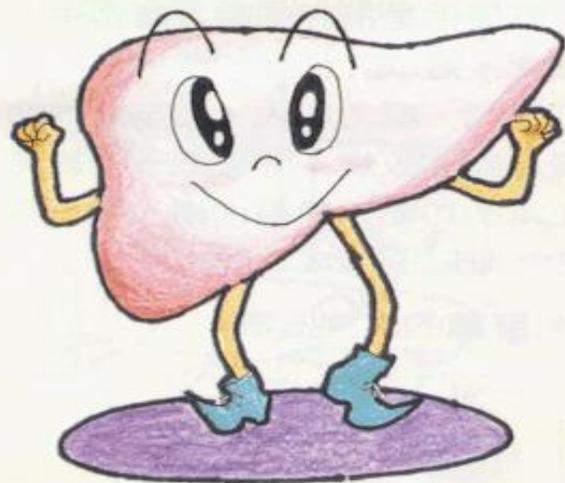
手术治疗

并发症的治疗

- **感染**：如自发性腹膜炎的治疗，以格兰阴性杆菌最为常见。根据药物使用抗菌药物，并补充白蛋白治疗。
- **门静脉血栓形成**：抗凝治疗、溶栓治疗、TIPS
- **肝性脑病**：见下一章节
- **肝肾综合征**：纠正低血容量，积极控制感染，避免肾毒性药物，特利加压素联合白蛋白治疗，必要时血液净化治疗，
- **肝肺综合征**：目前缺乏有效的药物治疗，低氧血症明显时可予以氧疗，改变疾病结局主要靠肝移植。

疼惜自己

從



開始。。。。

为了爱肝，我们戒酒

复习思考题：

- 1、失代偿期肝硬化临床表现？
- 2、肝硬化并发症有哪些，如何治疗？





谢谢大家！



肝性脑病 (*Hepatic Encephalopathy, HE*)

消化内科 卢敏

南方医科大学第二临床医学院 内科学教研室

CONTENTS

1. 概念
2. 病因
3. 发病机制
4. 临床表现
5. 实验室和其他检查
6. 诊断和鉴别诊断
7. 治疗
8. 预后
9. 预防



- ◆ **肝性脑病 (hepatic encephalopathy , HE)** 是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流（以下简称门-体分流）异常所致的、以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征。

概念

- ◆ **肝性脑病 (hepatic encephalopathy , HE)** ，过去成为肝性昏迷 (Hepatic coma) ，是严重肝病引起的，以代谢紊乱为基础，中枢神经系统功能失调的综合征，主要临床表现为意识障碍，行为失常和昏迷。
- ◆ **门体分流性脑病 (porto-systemic encephalopathy, PSE)** ：强调门静脉高压，肝门静脉和腔静脉间有侧支循环存在，从而使大量门静脉血绕过肝流入体循环，是脑病发生的主要机制。

概念

亚临床型肝性脑病：亚临床或隐性肝性脑病（minimal hepatic encephalopathy, MHE），指无明显临床表现和生化异常，仅能用精细的心理智能试验和（或）电生理检测才可能做出诊断的肝性脑病。

病因

- 1.大部分肝性脑病是由**各型肝硬化（病毒性肝硬化最常见）**，也可由改善门静脉高压的门体分流手术引起，如果连亚临床肝性脑病也计算一起，则肝硬化发生肝性脑病的比率约70%。
- 2.小部分肝性脑病见于**重症病毒性肝炎**，中毒性肝炎和药物性肝病的急性或暴发性肝功能衰竭阶段。
- 3.更少见的病因为**原发性肝癌**，妊娠期急性脂肪肝，严重胆道感染等。

病因

肝性脑病特别是门体分流性脑病常有明显的诱因，**常见的有消化道大出血，大量排钾利尿剂，放腹水，高蛋白饮食，镇静催眠药，麻醉药，尿毒症，便秘，外科手术，感染等。**

发病机制

肝硬化门静脉高压时，**肝细胞功能障碍对氨等毒性物质的解毒功能降低**，同时门-体循环分流（即门静脉与腔静脉间侧支循环形成），**使大量肠道吸收入血的氨等有毒性物质经门静脉，绕过肝脏直接流入体循环并进入脑组织**，这是肝硬化HE的主要病理生理特点

发病机制

- **氨中毒学说:占80%-90%**
- **假性神经递质学说**
- **γ -氨基丁酸/苯二氮卓 (GABA/BZ) 复合体学说**
- **氨基酸代谢不平衡学说**

氨(NH₃)的清除

- 肠道排泄: 氨 (NH₃) 胺盐 (NH₄⁺)
- 在肝中经鸟氨酸循环变成尿素
- 在脑、肝、肾中合成谷氨酸和谷氨酰胺
 $\alpha\text{-酮戊二酸} + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{谷氨酸} \longrightarrow \text{谷氨酰胺}$
- 肾排泄：尿素和铵盐 (NH₄⁺)
- 肺呼出少量 (血氨过高时)

氨中毒学说

氨中毒学说是HE的主要发病机制之一。 饮食中的蛋白质在肠道经细菌分解产氨增加，以及肠壁通透性增加可导致氨进入门脉增多，肝功能不全导致血氨不能经鸟氨酸循环有效解毒；

同时门体分流致含有血氨的门脉血流直接进入体循环。

血氨进入脑组织使星状胶质细胞合成谷氨酰胺增加，导致细胞变性、肿胀及退行性变，引发急性神经认知功能障碍。

氨还可直接导致兴奋性和抑制性神经递质比例失调，产生临床症状，并损害颅内血流的自动调节功能。

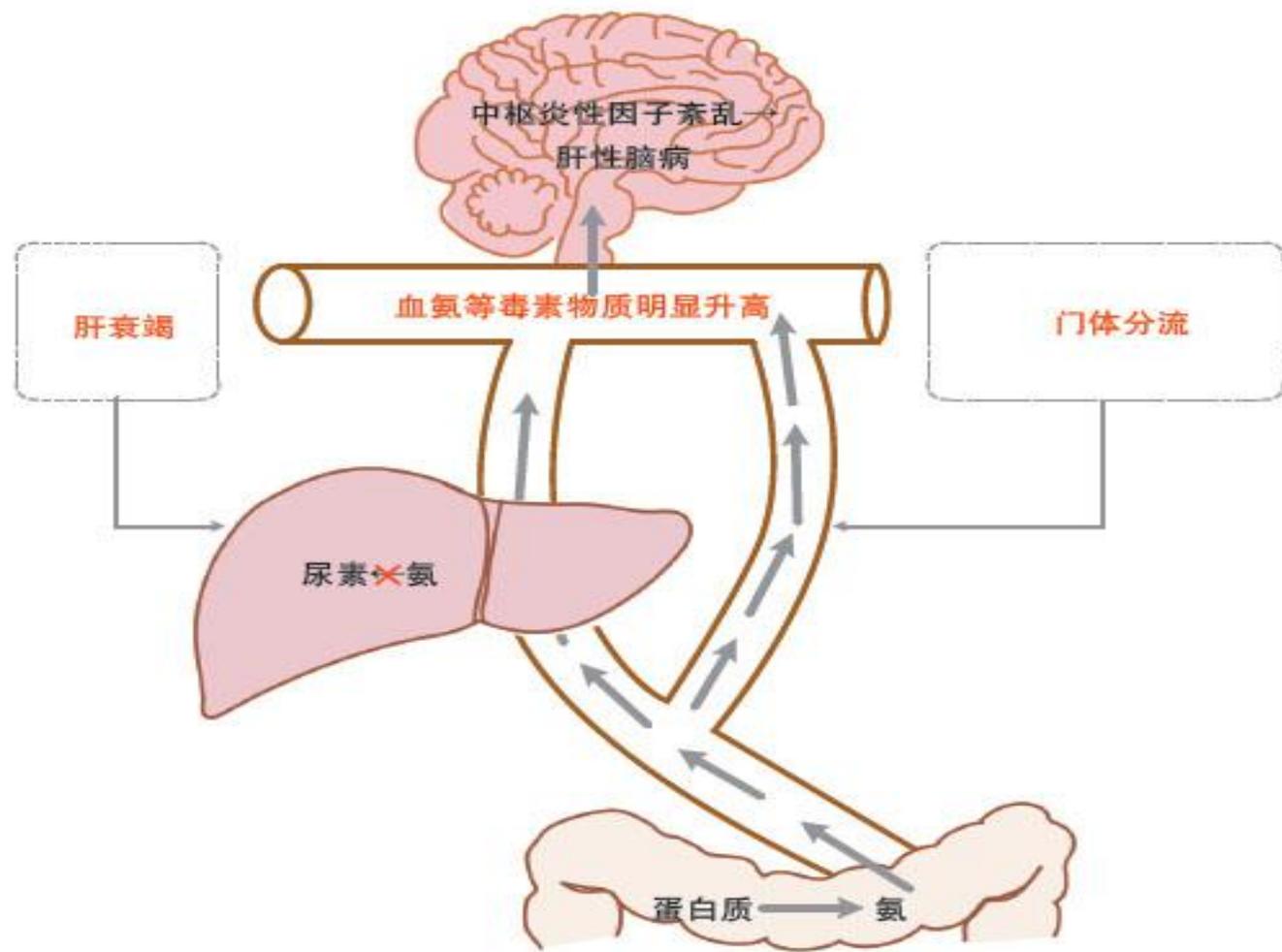
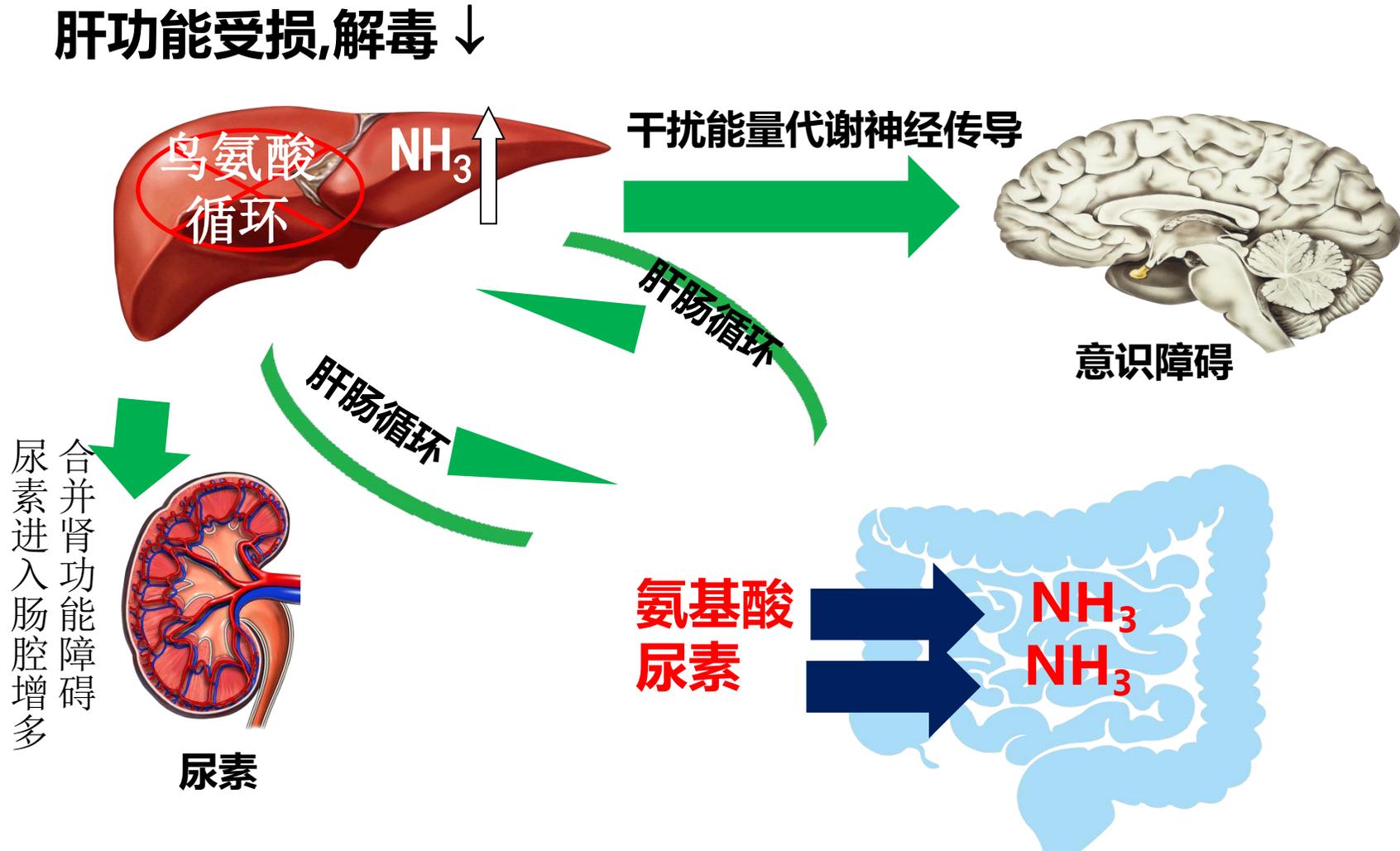


图 肝性脑病机制图

氨中毒学说



炎症反应损伤

①炎症可导致血脑屏障破坏，从而使氨等有毒物质及炎性细胞因子进入脑组织，引起脑实质改变和脑功能障碍。同时，高血氨能够诱导中性粒细胞功能障碍，释放活性氧，促进机体产生氧化应激和炎症反应，造成恶性循环。

一方面，炎症过程所产生的细胞因子又反过来加重肝损伤，增加HE发生率。

此外，**HE发生还与机体发生感染有关。研究显示，肝硬化患者最为常见的感染为：腹膜炎、尿路感染、肺炎等**

其他学说

氨基酸失衡学说和假性神经递质学说: 肝硬化肝功能障碍时, 降解芳香族氨基酸的能力降低, **使血中苯丙氨酸和酪氨酸增多, 从而抑制正常神经递质生成。增多的苯丙氨酸和酪氨酸生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺即假性递质, 大量假性神经递质代替正常神经递质, 导致HE的发生**

② γ -氨基丁酸/苯二氮卓复合受体假说： γ -氨基丁酸是中枢神经系统特有的、最主要的抑制性递质，在脑内与苯二氮卓类受体以复合受体的形式存在。HE时血 γ -氨基丁酸含量升高，且通过血脑屏障量增加，脑内内源性苯二氮卓水平升高。实验研究证实，给肝硬化动物服用可激活 γ -氨基丁酸/苯二氮卓复合受体的药物如苯巴比妥、地西洋，可诱导或加重HE；而给予苯二氮卓类受体拮抗剂如氟马西尼，可减少HE的发作。

③锰中毒学说：有研究发现，部分肝硬化患者血和脑中锰含量比正常人高2~7倍。当锰进入神经细胞后，低价锰离子被氧化成高价锰离子，通过锰对线粒体特有的亲和力，蓄积在线粒体内。同时，锰离子在价态转变过程中可产生大量自由基，进一步导致脑黑质和纹状体中脑细胞线粒体呼吸链关键酶的活性降低，从而影响脑细胞的功能

④**脑干网状系统功能紊乱：严重肝硬化患者的脑干网状系统及黑质-纹状体系统的神经元活性受到不同程度的损害，导致HE发生，产生扑翼样震颤、肌张力改变；且脑干网状系统受损程度与HE病情严重程度一致。**

肝性脑病的诱因

- ◆ 消化道出血
- ◆ 感染
- ◆ 精神性药物
- ◆ 饮食不当
- ◆ 氮质血症

- ◆ 利尿剂
- ◆ 脱水
- ◆ 便秘
- ◆ 电解质紊乱

肝性脑病分型：

A型：多发生于急性肝衰竭2周内，亚急性肝衰竭时，肝性脑病出现于2-12周。

B型：主要与门-体分流有关，肝组织可以正常。

C型：发生于慢性肝病，肝硬化的基础上，常有肝功能不全及门静脉高压和或门-体分流，是肝性脑病最为常见的类型。

临床表现：

HE是一个从认知功能正常、意识完整到昏迷的连续性表现。目前国内应用最广泛的仍是West-Haven HE分级标准，**它将HE分为0 ~ 4期**

临床表现（重点）：

0期（潜伏期）：又称轻微型肝性脑病，无行为、性格异常，无神经系统阳性体征，脑电图正常，只在心理测试或智力测试时有轻微异常。

1期（前驱期）：轻度性格改变和行为异常，可有扑翼样震颤，脑电图正常。

2期（昏迷前期）：嗜睡，行为异常，言语不清，书写及定向力障碍，可有肌张力增高，扑翼样震颤，脑电图有特征性异常。

3期（昏睡期）：昏睡，但可唤醒，醒能作答，常有幻觉，可有肌张力增高，锥体束征阳性，扑翼样震颤，脑电图有特征性异常。

4期（昏迷期）：昏迷，不能唤醒，因患者无法配合无法引出扑翼样震颤浅昏迷时，肌张力增高，深昏迷时，肌张力降低，脑电图明显异常。

分类

修订的HE 分级标准	神经精神学症状(即认知功能表现)	神经系统体征
无HE	正常	神经系统体征正常,神经心理测试正常
MHE	潜在HE,没有能觉察的人格或行为变化	神经系统体征正常,但神经心理测试异常
HE 1级	存在琐碎轻微临床征象,如轻微认知障碍,注意力减弱,睡眠障碍(失眠、睡眠倒错),欣快或抑郁	扑翼样震颤可引出,神经心理测试异常
HE 2级	明显的行为和性格变化;嗜睡或冷漠,轻微的定向力异常(时间、定向),计算能力下降,运动障碍,言语不清	扑翼样震颤易引出,不需要做神经心理测试
HE 3级	明显定向力障碍(时间、空间定向),行为异常,半昏迷到昏迷,有应答	扑翼样震颤通常无法引出,踝阵挛、肌张力增高、腱反射亢进,不需要做神经心理测试。
HE 4级	昏迷(对言语和外界刺激无反应)	肌张力增高或中枢神经系统阳性体征,不需要做神经心理测试

注:HE 为肝性脑病;MHE 为轻微肝性脑病

中华医学会肝病学会.肝硬化肝性脑病诊疗指南.西南医科大学学报.2018

该分类标准主要缺陷是:对于0级（可能是MHE）及1级判别的主观性很强。**MHE为没有能觉察的人格或行为异常变化，神经系统体征正常，但神经心理测试异常。**

而1级HE临床表现中，欣快或抑郁或注意时间缩短等征象难以识别，**只有了解患者性格的细心亲属才能洞悉患者轻度认知功能异常变化**，在临床实践及多中心研究中重复性和可操作性较差。

MHE是HE发病过程中的一个非常隐匿的阶段，其定义为肝硬化患者出现神经心理学/神经生理学异常而无定向力障碍、无扑翼样震颤等，即认知功能正常。发病率高达25%~39.9%，发病率的高低与年龄、性别、吸烟及受教育程度无关，而与 Child-Pugh 分级有明确关系。

MHE尽管无明显的临床症状和体征，但其临床预后及生活质量均较肝硬化神经心理测试正常者差。

在临床随访中，MHE 3年累计发生显性肝性脑病（overall hepatic encephalopathy）OHE占56%，且其它并发症发生率和病死率显著增加。**OHE恢复后，MHE可能持续存在。**

因此，临床的重点是在肝硬化等终末期肝病患者中筛查MHE

实验室检查和辅助检查

生化学指标

血氨

神经心理学测试

神经生理学检查

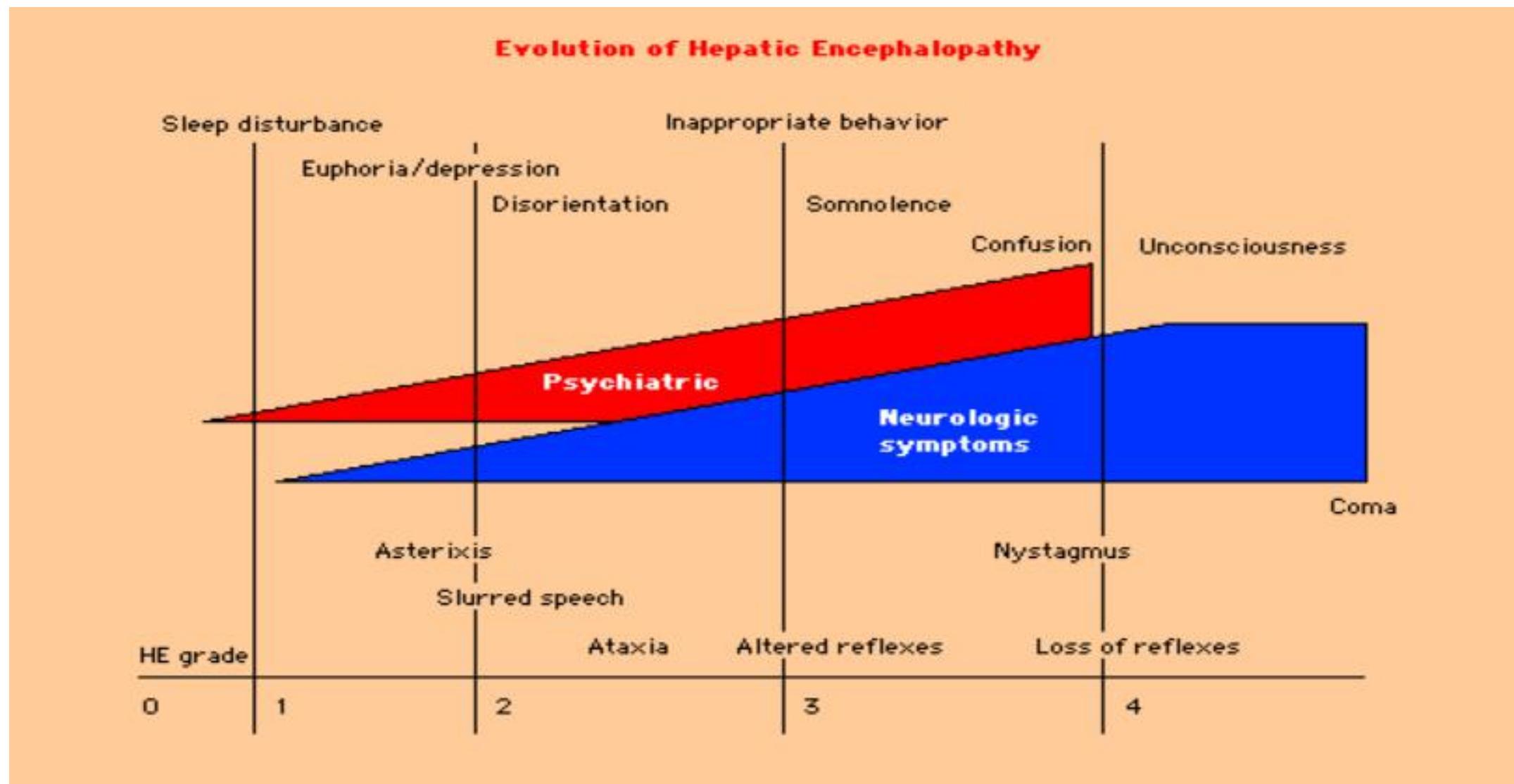
肝脏CT

肝脏MRI

头颅CT

头颅fMRI

肝性脑病的演变



轻微型肝性脑病(MHE)定义 即前称亚临床型肝性脑病 (SHE)

- **有导致MHE的基础疾病(肝病)**
- **临床检查精神状态无异常**
- **特殊检查(如心理智能测试)发现神经损害**
- **排除其他病因**

轻微型肝性脑病衡量指标

- 采用以下4项神经心理指标中的至少2项：

数字连接试验A(NCT-A)

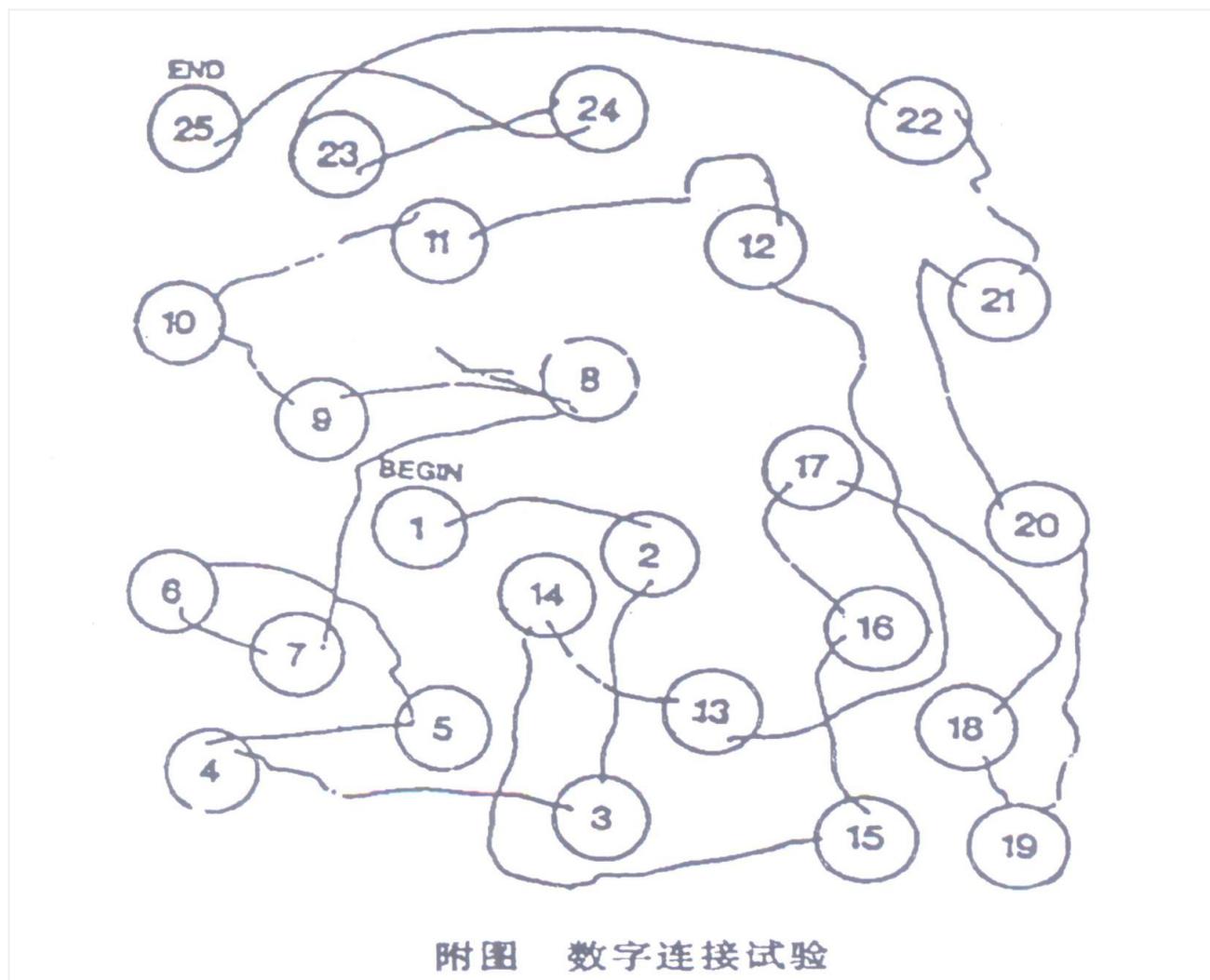
数字连接试验B(NCT-B)

数字符号试验

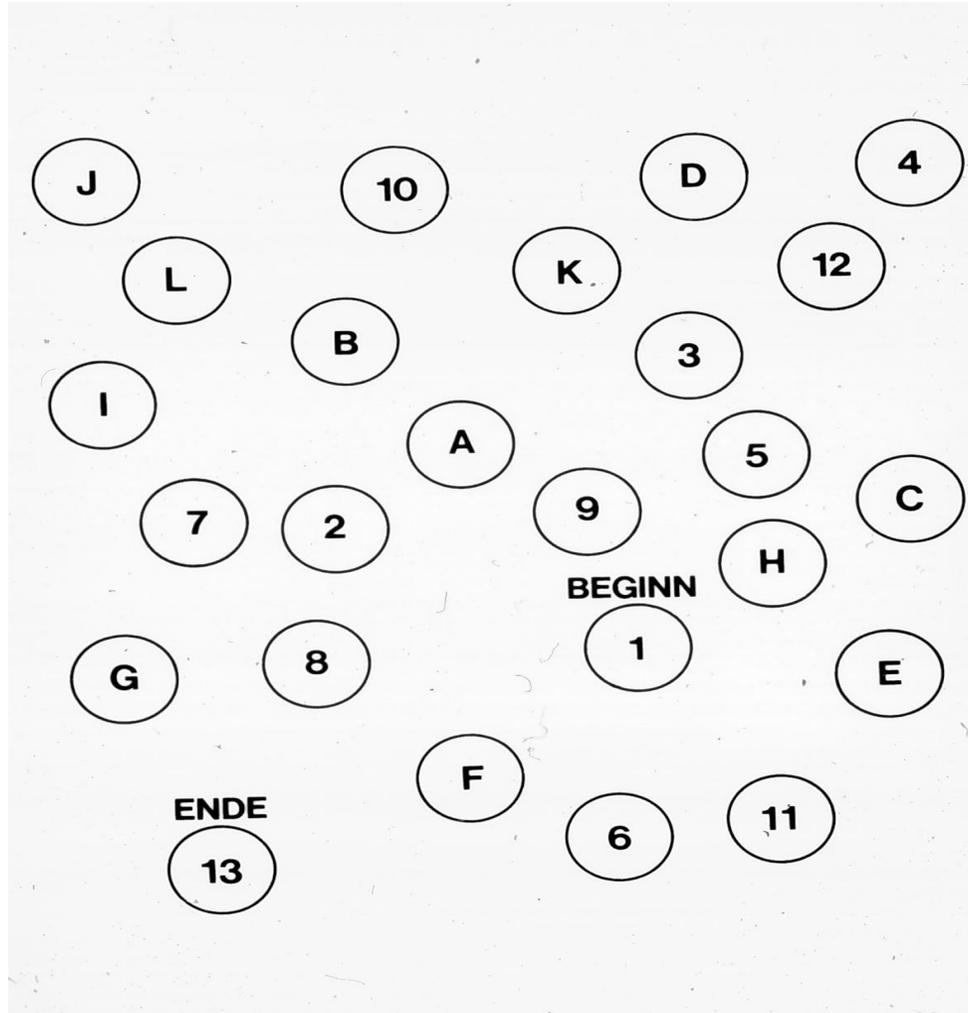
搭积木试验

- **脑电图 (EEG)和脑电活动地形图(BEAM)**
- **脑诱发电位:如视觉诱发电位 (VEP)、脑干听觉诱发电位 (BAEP) 等**
- **神经影像技术 (MRI , MRS,CT和PET等)**

数字连接试验A



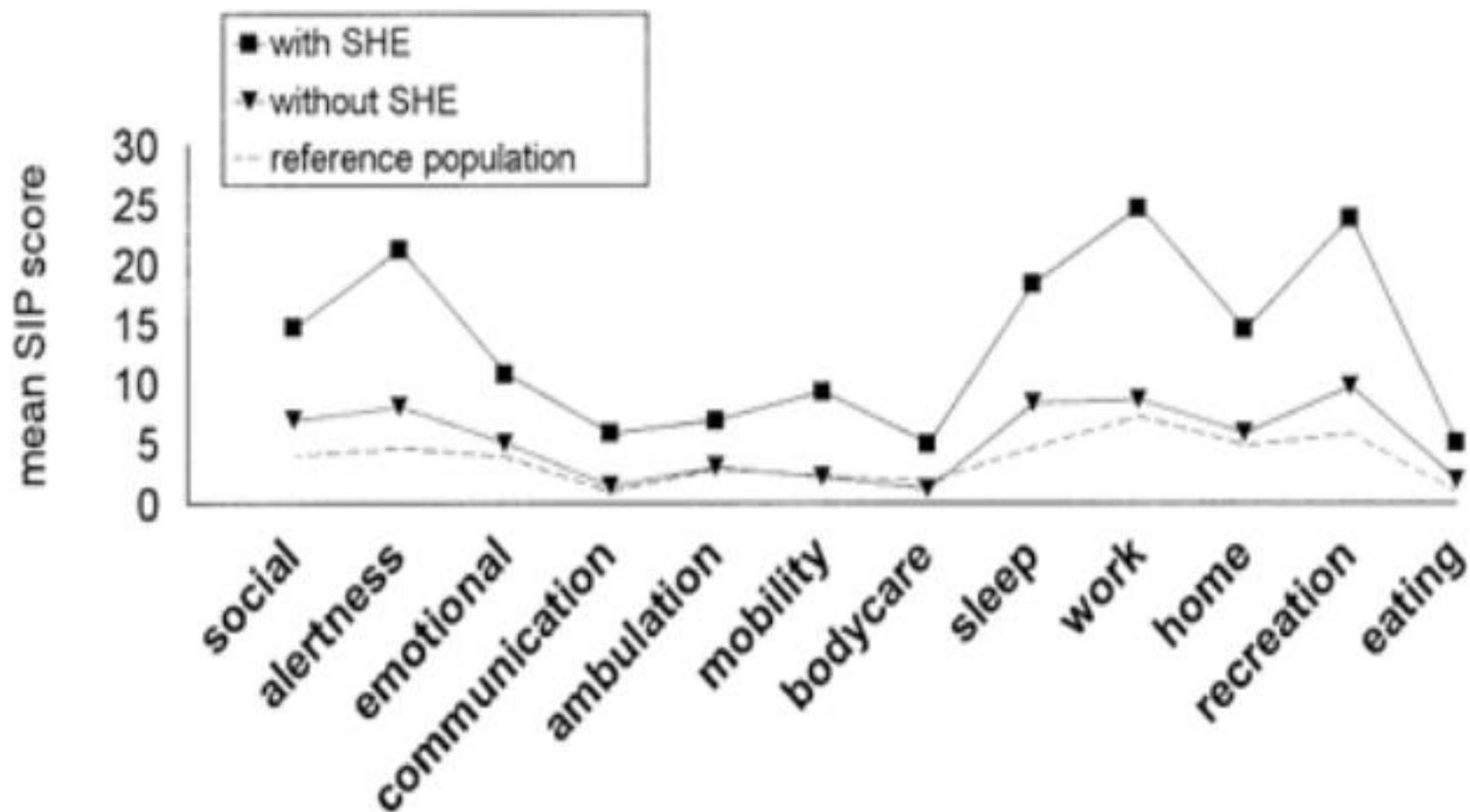
数字连接试验B



防治轻微肝性脑病的意义

- * 占肝硬化患者30-84%
- * 操作与反应能力下降
- * 发生意外的原因之一
- * 最终可发生肝性脑病

轻微型肝性脑病对生活质量的影响



肝性脑病的诊断

- ◆ 1、有引起HE的基础疾病；
 - ◆ 2、有神经精神症状及体征；
 - ◆ 3、排除其他代谢性脑病；
 - ◆ 4、有引起HE诱因
 - ◆ 5、血氨升高
- ◆ 以上5项中具备1、 2、 4、 5项者可诊断为临床症状的HE；如具备1、 4、 5项，则诊断为轻微型HE。

肝性脑病的鉴别诊断

- ◆ 1、精神病

- ◆ 2、其他代谢性脑病

酮症酸中毒、低血糖、肾性脑病、肺性脑病

- ◆ 3、神经系统疾病：脑血管意外，颅内感染等

- ◆ 4、镇静药过量

- ◆ 5、其他：韦尼克脑病，肝硬化相关帕金森病，肝性脊髓病等

治疗原则

- 1、 综合治疗**
- 2、 个体化治疗方案**
- 3、 早期干预是关键**

肝性脑病的治疗

1、营养支持及基础治疗

- ◆ 饮食
- ◆ 足够的热量
- ◆ 水、电解质和酸碱平衡
- ◆ 营养支持治疗

肝性脑病的治疗

2、去除诱因

- ◆ 积极止血、清除肠道积血
- ◆ 积极控制感染
- ◆ 消除便秘
- ◆ 改善肾功能
- ◆ 避免大量使用利尿剂及大量抽腹水
- ◆ 避免使用镇静药物：当患者发生肝性脑病烦躁时，禁用巴比妥类，苯二氮卓类镇静剂，可使用异丙嗪，氯苯那敏等抗组胺药。

降氨治疗

- 1、乳果糖
- 2、门冬氨酸鸟氨酸
- 2、利福昔明
- 3、微生态制剂
- 4、其他：精氨酸、谷氨酰氨

肝性脑病的治疗

3、减少氨产生

- ◆ **乳果糖(口服或灌肠)：在结肠分解为乳糖和醋酸。调节至2-3次/日软便，粪pH5-6,使氨转变为胺**
- ◆ **抗菌药物及益生菌制剂：甲硝唑、非氨基糖苷类抗菌药利福昔明 (rifaximin)**

乳果糖(杜密克)：作用机制

2、被肠道细菌分解为乳酸和醋酸等，使肠道pH值降低，使氨基酸

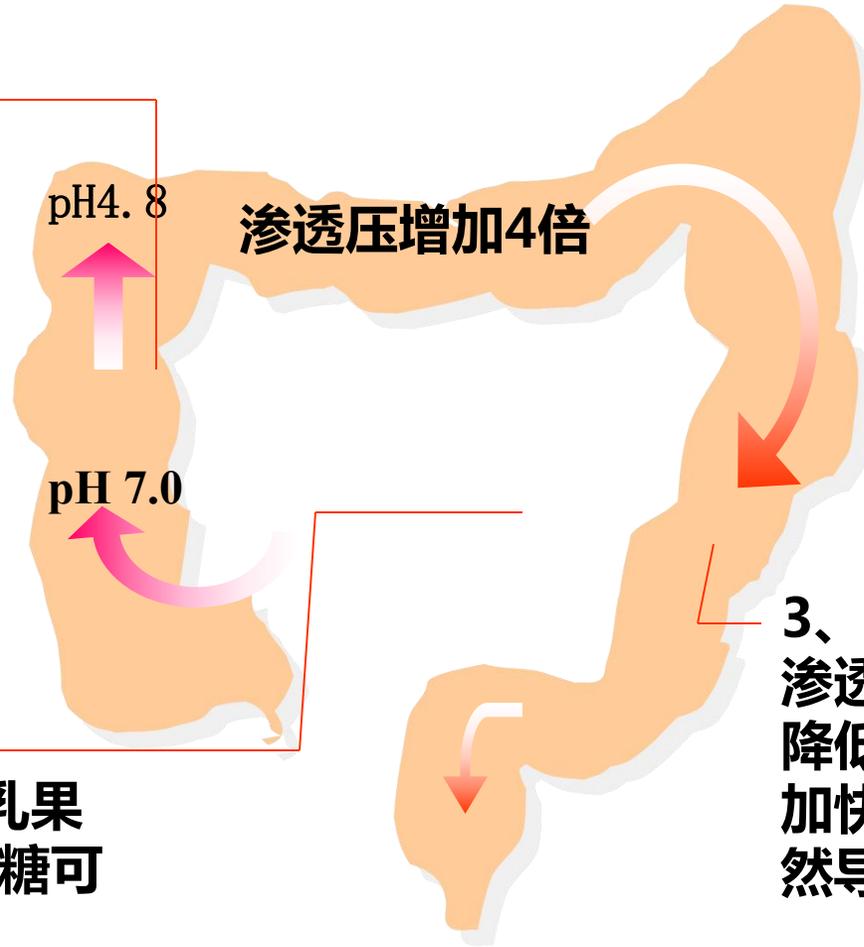
pH4.8

渗透压增加4倍

pH 7.0

1、小肠中无分解乳果糖的酶，因此乳果糖可完整到达大肠

3、通过增加肠道渗透压而软化大便、降低肠道pH值从而加快肠蠕动，有自然导泻作用



- ◆ **门冬氨酸-鸟氨酸:过促进肝脏鸟氨酸循环和谷氨酰胺合成减少氨的水平，可明显降低患者空腹血氨和餐后血氨**
- ◆ **利福昔明：是利福霉素的合成衍生物，吸收率低。口服肠道不吸收抗菌药物，可以抑制肠道细菌过度繁殖，减少产氨细菌的数量，减少肠道NH₃的产生与吸收，从而减轻HE症状，预防HE的发生**

- ◆ **谷氨酸钠（钾）静注，可和氨结合生成谷氨酰胺而降血氨(药效短,国外已弃用)**
- ◆ **精氨酸促进鸟氨酸循环，在应用过程中应注意检测血气分析，警惕过量引起酸中毒**
- ◆ **其他：益生菌等微生物制剂，支链氨基酸等**

其他治疗方法

- 介入技术：用钢圈、气囊堵塞门-体分流
- 人工肝：分子吸附剂再循环系统(MARS)
- 肝移植：适用于各种终末期肝病
- 干细胞移植：尚未成熟

轻微型肝性脑病治疗策略

- 根据智能测试量化受损程度:
 - 进食优质蛋白或素食
 - 早期应用乳果糖
(目标: 2-3次 软便/天)
- 如果2个月后智能测试仍异常:
 - 加用鸟氨酸 - 门冬氨酸

总结

- 分型、分级是诊治基础
- 综合治疗是原则，去除诱因是关键
- 早期防治轻微型肝性脑病的重要性

复习思考题：

- 1、肝性脑病的临床表现？
- 2、肝性脑病的诊断标准？
- 3、肝性脑病的治疗？





谢谢大家