

# 肝硬化并发症的防治策略最新研究

袁佳琪 王赐峰 赵苑妃 唐嘉欣 熊红 (通讯作者)

广西省桂林市象山区联勤保障部队第924医院 广西 桂林 541000

**【摘要】**：肝硬化为临床上常见慢性肝病的后期表现，并发症包括肝性脑病，腹水，自发性细菌性腹膜炎，门静脉高压及肝肾综合征，严重威胁着患者的生命安全。该文对肝硬化并发症发生机制，已有防治手段以及近期研究进展进行系统总结，并着重介绍靶向治疗，生物标志物以及再生医学的前沿研究方向，以期临床诊治工作提供理论依据和策略参考。

**【关键词】**：肝硬化；并发症；防治策略

DOI:10.12417/2705-098X.25.21.074

## 引言

肝硬化为各类慢性肝病发展的终末阶段，体现以不可逆转性的纤维化及结节形成为主，频繁伴发诸多严重并发症，极大提高住院人数及死亡比率，尤其在疾病的晚期阶段，门脉高压相关出血与肝肾综合征等多系统病理状况频繁交错，致患者病情繁杂难辨，预后较差。虽说已有各类治疗手段投入临床，疗效仍被病理机制的复杂特性与个体差异较大所制约，本文借助近年研究成果开展探讨，从机制剖析、传统疗法与前沿科技维度探究肝硬化并发症综合防治方案，尝试为临床干预赋予崭新思路与证据支持。

## 1 防治策略研究的必要性与研究进展简述

肝硬化作为慢性肝病发展的最后阶段，临床预后主要决定于并发症的类型与轻重，特别是量的多寡与轻重直接关系到病人生存期与生活质量。在进入失代偿期的病患中，超过70%的人可能会遭遇至少一种严重的并发症，例如腹水、食管静脉曲张破裂出血或肝性脑病。这些并发症会显著增加死亡的风险，提高再次入院的可能性，并加重患者的经济和心理负担。尽管在抗病毒疗法、内窥镜技术以及肝脏移植方面有所突破，但在临床实践中，并发症的出现率仍然相对较高。尤其对于肝功能储备极不完善及免疫调节紊乱的病人，传统治疗效果不稳定，不良反应较多且耐药性增加。随着肝硬化分子机制的研究及精准医学理念的普及，以分子靶点为核心的干预及高风险预测模型在临床上逐渐开展，个体化治疗策略也日趋成熟。这一由经验治疗到精准干预的过程反映了现代医学的发展方向并显示出了极大的临床应用潜力与科研价值。肝硬化作为慢性肝病发展的最后阶段，临床预后主要决定于并发症类型和轻重。

## 2 肝硬化常见并发症及其机制

### 2.1 肝性脑病 (HE)

肝性脑病 (HE) 是一种在肝硬化患者中频繁出现的严重的神经系统并发症，其临床症状主要包括意识受损、认知能力减退和性格转变，极端情况下甚至可能导致昏迷。本病发病机制有多重因素参与，以氨代谢紊乱，神经递质失衡，脑水肿形成和系统性炎症反应为病理过程。肝功能受到严重损害后，增高

的血氨就会冲破血脑屏障而扰乱神经元的正常机能。与此同时，肠道菌群失调伴小肠细菌过多繁殖，可促使氨等神经毒素产生并进一步加剧脑代谢紊乱。影像学检查可在基底节区出现特征性的异常信号，表明锰及其他金属代谢的异常亦与疾病的发生和发展有关。临床上以感染及消化道出血为 HE 急性发作共同诱因<sup>[1]</sup>。当前，HE 的预防和治疗策略强调了多个环节的综合干预，这包括消除诱发因素、调整肠道微生态平衡和加强神经保护等措施，这充分展示了多靶点治疗策略在该病管理中的关键作用。

### 2.2 门静脉高压并发症

门静脉高压被视为肝硬化疾病发展中的核心病理变化之一，它可能导致食管胃底静脉曲张、消化道出血、脾功能过度活跃以及肠道菌群迁移等多种并发症，均可给病人临床结局及远期预后带来严重影响及不良后果。这种病理生理改变一般与肝纤维化所致门静脉血流阻滞，及内脏循环高动力状态有密切关系，也是肝硬化并发症发生的中心机理之一。从临床研究的数据来看，食管静脉曲张首次破裂出血的致死率一般落在20%到30%的范围内，这突显了其具有明显的危害性。门静脉高压与腹水生成以及自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 的出现和进展有着紧密的联系，它是导致该疾病发展的关键因素。当前，治疗门静脉高压的主要方法是结合使用非选择性β受体阻滞剂、内镜下静脉曲张套扎术 (EVL) 和经颈静脉肝内门体分流术 (TIPS) 等技术。随着血流动力学精准监测技术应用及新型血管活性药物研究的深入，门静脉高压个体化治疗策略也在优化中。

### 2.3 腹水与自发性细菌性腹膜炎 (SBP)

腹水在肝硬化失代偿过程中起着重要作用，腹水的形成与门静脉高压，低白蛋白血症和钠水潴留有密切关系。门脉高压使腹腔毛细血管漏失增多，低蛋白状态使胶体渗透压下降，促进液体在腹腔内聚集。SBP 是腹水患者经常遭遇的一种并发症，它是由肠道细菌通过肠壁移动进入腹水所导致的自然感染，其发病率在10% - 30%之间，而住院时的死亡率则高达20% - 40%。管理 SBP 的关键是早期识别和及时的经验性抗生素治疗。近年来耐药性菌株的对策，肠道生态干预以及 PCT, IL-6

生物标志物的使用逐渐成为人们关注的焦点。

## 2.4 肝肾综合征（HRS）

肝肾综合征是一种在重度肝硬化患者中较为常见的疾病，特别是在伴随大量腹水和自发性细菌性腹膜炎（SBP）的情况下，可能导致功能性急性肾功能衰退，其实质为肝功能障碍所致全身循环动力学障碍，进而造成肾血流灌注不畅，最终导致肾小球滤过率明显降低。当门脉处于高压状态时，腹腔内的血管会明显地扩张，这会导致有效动脉的血容量相对减少，从而进一步激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS），最终触发肾动脉的持续性收缩反应。尽管肾小管在结构上无明显器质性损伤而功能明显受限<sup>[2]</sup>，故这类病人对利尿剂等常规降腹水处理的反应差，效果不佳。传统治疗策略主要依赖缩血管类药物（如特利加压素）联合白蛋白以扩容和改善肾灌注，部分患者的肾功能可因此获得一定程度改善。近几年，研究逐渐加深，主要集中在炎症反应途径的干预、血浆吸附等血液净化技术，以及联合使用肾保护剂等新方法。尽管TIPS术和肝移植仍然被认为是治疗肝肾综合征的最后选择，但由于严格的适应症筛查和器官供体资源的不足，它们的应用受到了限制。所以及早发现高危的患者并进行早期干预，是减缓病情发展及改善临床结局至关重要的一步。

## 3 并发症的现有防治策略

### 3.1 药物治疗

防治肝硬化并发症，药物治疗是关键手段，在缓解临床症状状况、延缓疾病推进进程以及预防相关并发症等方面有关键作用，在肝性脑病（HE）治疗期间，乳果糖作为传统意义上的一线用药，经由酸化肠道所处环境，削减氨的生成与吸收程度，与此同时推动排便与毒素外排；而利福昔明这种非吸收性的抗生素，可实现对产氨菌群的选择性抑制，切实降低HE复发的频次。就腹水及自发性腹膜炎病患而言，螺内酯跟呋塞米共同应用的利尿方案，依然是主要治疗途径，重度腹水患者得联合静脉滴注白蛋白维持有效循环血容量，针对因门静脉高压而出现的食管胃底静脉曲张破裂出血状况，生长抑素、奥曲肽以及特利加压素可经收缩内脏血管，快速实现门静脉压力降低。就肝肾综合征治疗这一情况而言，特利加压素与白蛋白输注联用方案获多项指南推荐<sup>[3]</sup>，像抗纤维化药物、肠道微生态调节剂、免疫调节剂这类新型药物，正逐步踏入临床试验阶段，表明肝硬化药物治疗正朝着精确化、多靶点干预路径前行。

### 3.2 介入与手术治疗

介入和手术治疗对肝硬化并发症的处理有很大价值，特别是对药物不易控制或者反复发作的高风险患者。在治疗食管胃底静脉曲张出血和顽固性腹水方面，经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）得到了广泛应用，其主要方法是建立门静脉与肝静脉之间的分流路径，能明显降低门静脉压力及提高出血风险和腹

水控制。从临床数据来看，TIPS术后一年内的再出血率显著低于内镜治疗组（20%vs.45%），但同时，肝性脑病的并发症风险也需要进行全面的评估。对重复HE和TIPS无效者，一些研究探讨选择性肠道结扎术降低氨源输入。在处理消化道出血的紧急情况时，内镜下套扎（EVL）和组织胶注射被证明是有效的止血方法，并可以作为出血后的二级预防措施。肝肾综合征终末期肝移植作为惟一的根治性方法可以逆转多器官功能不全并明显提高患者生存率<sup>[4]</sup>。近年来肝移植在适应证评估模型，器官获取优化和术前干预策略等方面都有了一定发展，促进了外科干预手段更规范化和精细化。

### 3.3 支持与营养治疗

在预防和控制肝硬化并发症方面，营养支持和治疗起到了基础性和关键性的角色，尤其是在存在腹水、肝性脑病（HE）和感染等并发症的情况下，科学合理地进行营养干预可明显改善患者预后。研究表明，超过50%的肝硬化患者存在不同程度的营养不良，主要表现为肌肉减少、低白蛋白血症及多种维生素缺乏等。对于腹水患者，限制钠盐摄入（通常每日少于2克）是管理腹水的基础措施，但需注意避免过度限钠导致食欲减退。以往认为需限制蛋白质摄入，但目前证据表明，适量蛋白质摄入（每日1.2-1.5克/千克体重）不仅不会诱发HE，还能促进氨的代谢并维持肌肉功能。对于肝性脑病患者来说，支链氨基酸的补充有利于氮平衡的优化。就微量营养素而言，要着重补充锌、硒及维生素D，支持免疫及代谢功能。近年来益生菌，益生元以及特定肠内营养制剂被越来越多地用于调节肠道微生态，预防和治疗HE，感染等并发症，已经成为营养支持治疗的一个重要发展方向。

## 4 最新研究进展

### 4.1 生物标志物与早期预测模型

及时甄别肝硬化并发症的潜在风险，对于增进治疗时效性以及患者生存可能性意义重大，生物标志物对肝硬化并发症预测的相关研究取得明显进展，血清中的降钙素原（PCT）、白细胞介素-6（IL-6）以及C-反应蛋白（CRP）等炎症相关指标，经认定与自发性腹膜炎（SBP）的发生存在紧密联系，其可作为SBP早期诊断的得力办法。即便氨浓度在肝性脑病相关研究具备一定参考意义，但该预测的准确性依旧处于受限状态，少量新兴起的生物标志物，诸如血浆脑源性神经营养因子（BDNF）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）之类，已应用于评估神经损伤的轻重，模型端开发变得愈发积极活跃，诸如MELD-Na评分，多中心研究证实，如CLIF-C ACLF评分等可有效预测肝硬化急性失代偿及短期死亡风险。也把机器学习以及人工智能算法融入到模型搭建里，把电子病历大数据跟图像信息进行结合，给出聚焦并发症发生的个体化风险估量手段<sup>[5]</sup>，这些创新预测体系为临床达成“早甄别，早介入”构建了基础，后续有望更进一步把基因组与代谢组信息整合，实现精准医学

干预行动。

#### 4.2 靶向治疗策略

随着肝硬化发病机制研究的深入和不断扩展,肝硬化靶向性治疗策略已逐步成为介入其诸多并发症的一个新的发展方向和研究重点。传统治疗多为支持性、对症性治疗,以症状缓解为中心,分子靶点不明确,且缺乏特异性干预。近年来研究逐步聚焦于精准调控信号通路,炎症因子释放机制和免疫调节紊乱,已成为打破治疗瓶颈的新观点。以肝性脑病为例,肠道微生物生态靶点的治疗得到了快速的发展,目前常用的手段有选择性抗菌剂,益生元及粪菌微生物生态移植等,其中一些已经进入临床试验。在门静脉高压的治疗中,NO通路,内皮素系统以及血管紧张素II信号轴等都是新的靶点,其作用机制也在不断地被发掘。抗纤维化的治疗策略还扩展到并发症的干预,TGF- $\beta$ 抑制剂,CCR2/CCR5拮抗剂等对纤维化的改善及门压的降低均已见到初效。肝肾综合征的治疗也正在进展中,其中包括靶向肾血流调节和炎症因子的控制,例如V1a/V2受体激动剂和抗IL-6抗体的应用。未来靶向治疗主要依靠分子影像和生物标志物来实现“靶点的确定—药物干预—疗效评价”闭环精准管理。

#### 4.3 干细胞与再生治疗

干细胞和再生医学研究的进展,给肝硬化及并发症的基本

处理带来了新的希望。众多的科学研究证实,间充质干细胞(MSCs)不仅具备免疫调控功能,还能抵抗纤维化,并有助于肝脏组织的修复过程。MSCs经静脉或肝动脉注入肝脏微环境以支持肝细胞的再生和减轻门脉高压。一项对60例失代偿期肝硬化患者的随机对照试验显示,脐带MSCs灌注可显著降低MELD评分,减少肝性脑病(HE)发生率。MSCs也可以通过外泌体对肠道菌群及炎症通路的调控对HE和SBP及其他并发症进行干预。在动物研究方面,肝类器官以及3D生物打印技术同样显示出取代肝组织的可能性。在肝肾综合征(HRS)中,MSCs联合肾保护因子(如HGF)能改善肾灌注并促进修复。尽管干细胞治疗仍处初期,但其低免疫原性与修复能力为多系统并发症治疗提供了协同可能,未来有望与抗纤维化手段联合应用,发挥更大治疗潜力。

#### 5 结语

临床肝病的处理中肝硬化并发症的防治仍是难点与重点。传统治疗虽在一定程度上改善了病人预后,但整体效果受限,复发率及死亡率仍居高不下。在分子机制日益得到深入揭示和生物技术迅猛发展的时代背景下,靶向治疗、生物标志物预测、干细胞疗法等新的治疗方法展现出良好前景。未来要加强多中心临床研究,推动精准医学理念在肝硬化并发症防治中落地,以实现更早发现、更优管理、更优预后。

#### 参考文献:

- [1] 于红,孙婧.血清学肝纤维化评分系统对肝硬化并发症诊断价值分析[A]医学护理创新学术交流会论文集(智慧医学篇)[C].四川省国际医学交流促进会,四川省国际医学交流促进会,2024:4.
- [2] 段晓伟.肝硬化食管胃底静脉曲张出血内镜治疗前后其他并发症发生情况及危险因素分析[D].安徽医科大学,2024.
- [3] 张璐,袁浩,郭庆红.肝硬化并发症肠道微生态的研究现状[J].现代消化及介入诊疗,2023,28(11):1448-1451.
- [4] 余海洋,贾中芝.读《微波消融治疗肝硬化脾功能亢进的并发症分析及其防治》一文有感[J].介入放射学杂志,2021,30(03):311.
- [5] 韦炜,洪依萍.肝硬化门静脉高压相关并发症的防治原则[J].临床肝胆病杂志,2021,37(01):22-25.