北京大學醫學出版社

肝功能不全
（Hepatic insufficiency）



哈尔滨医科大学大庆校区基础医学院
王　麟

目　录

1 概　述

2 肝功能不全的病因和主要代谢、功能变化

3 肝性脑病

4 肝肾综合征

学习目标

掌握：

- 肝功能不全、肝功能衰竭、肝性脑病、假性神经递质的概念
- 肝性脑病的发病机制中氨中毒、假性神经递质及血浆氨基酸失衡学说的概念及发生机制
- 肝性脑病的常见诱因

北京大學醫學出版社

学习目标

熟悉：

- γ－氨基丁酸和高血氨-氨基酸失衡综合学说
- 肝功能不全的主要代谢和功能障碍
- 肝性脑病的防治原则
- 肝肾综合征的概念

北京大學醫學出版社

学习目标

了解：

- 肝功能不全的主要病因
- 肝肾综合征的发生机制

北京大學醫學出版社

第一节　概　述

肝功能不全(hepatic insufficiency)：是指各种损伤因素使肝细胞代谢、合成、分泌、排泄、生物转化与免疫等多种功能发生严重障碍，导致机体出现以黄疸、出血、腹水、继发性感染、肾功能障碍和肝性脑病等为主要表现的临床综合征。

肝功能衰竭(hepatic failure)：一般是指肝功能不全的晚期阶段，主要临床表现为肝性脑病与肝肾综合征(功能性肾衰竭)。

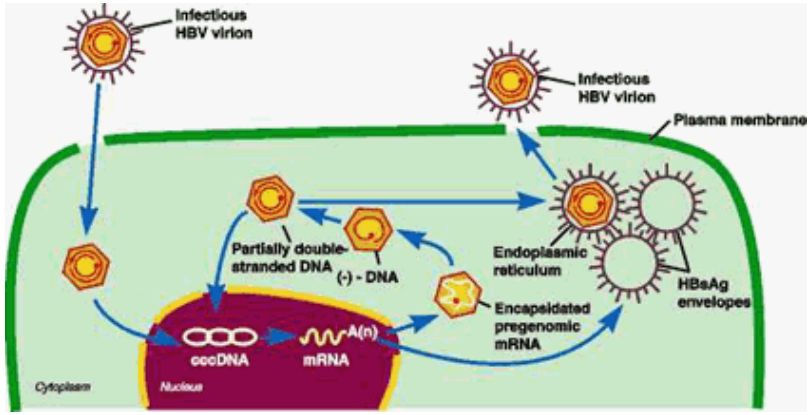
分类：

- 急性肝功能不全：发病原因主要为严重而广泛的肝细胞变性或坏死；临床表现常有明显的出血及伴有肾衰竭
- 慢性肝功能不全：除肝细胞广泛坏死外，还伴有弥漫性结缔组织增生；临床表现多系统代谢、功能障碍以及诱因引发的昏迷

第二节 肝功能不全的病因和主要代谢、功能变化

一、病因

（一）生物因素



肝炎病毒感染是肝功能不全的最常见病因。

（二）理化因素

药物、工业毒物、酒精及其代谢产物均能导致肝脏损伤。

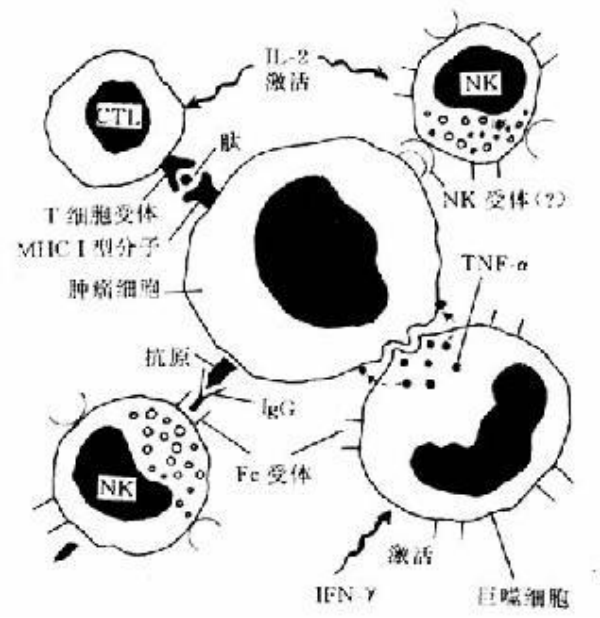


（三）遗传因素

主要见于遗传性酶缺陷所致的物质代谢紊乱。

（四）免疫因素

免疫功能紊乱可通过多种炎症细胞因子和激活T淋巴细胞等方式损害肝细胞。



二、代谢和功能变化

（一）物质代谢障碍

1. 糖代谢障碍

肝功能不全者易发生低血糖或糖耐量降低。

- 肝功能不全者易发生低血糖或糖耐量降低的机制为：

①大量肝细胞坏死致使肝糖原储备锐减；

②葡萄糖-6-磷酸酶破坏，肝糖原分解障碍；

③胰岛素的灭活降低，血中胰岛素含量增加。

2. 脂类代谢障碍

肝功能严重受损时，肝内脂肪氧化降低或脂肪转运发生障碍，中性脂肪在肝细胞内堆积引起脂肪肝。

肝细胞大量受损时，血浆胆固醇酯化减少，转化为胆汁酸的能力降低，血浆胆固醇浓度升高。

3. 蛋白质代谢障碍

严重急性肝功能损害或慢性肝脏疾患时，由于有效肝细胞总数减少和肝细胞代谢障碍，白蛋白合成明显减少，出现低白蛋白血症，使血浆胶体渗透压下降，导致水肿。

4. 维生素代谢障碍

维生素K吸收减少引起体内维生素K缺乏，导致凝血因子生成不足，引起出血。

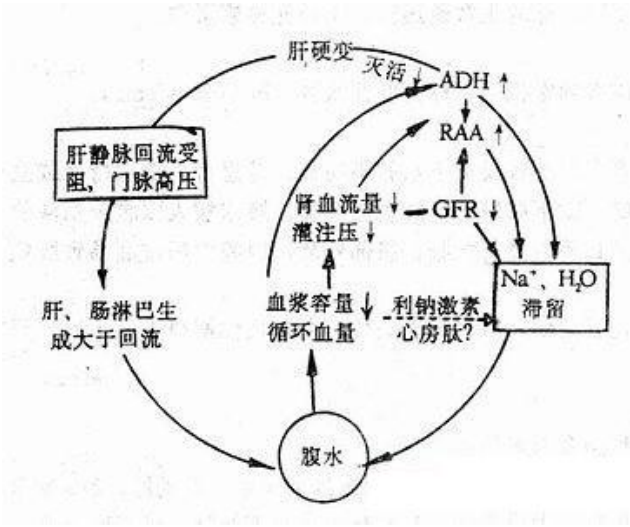
维生素A储存减少，引起暗适应能力降低，严重者出现夜盲症。

5. 水、电解质紊乱

（1）肝性水肿

严重肝功能不全的患者常伴有液体在体内异常积聚称之为肝性水肿。





- 肝性水肿的形成机制为：

①假小叶形成，门静脉回流受阻，组织液漏出至腹腔内；

②低蛋白血症，血浆胶体渗透压降低，有效滤过压增加，组织液生成增多；

③醛固酮灭活减少、分泌增加，ADH释放增加，钠、水重吸收增加 。

（2）低钾血症

醛固酮增多使肾排钾增多，出现低钾血症 。

（3）低钠血症

ADH灭活减少，释放增加导致重吸收水增加；长期限盐饮食，钠摄入不足；常用利尿剂或大量放腹水导致钠丢失过多。

（二）分泌和排泄功能障碍

主要表现为胆汁酸分泌和胆红素、药物、毒物的排泄功能障碍，常见的症状为黄疸。



（三）凝血功能障碍

肝功能不全患者易发生出血或出血倾向。其机制为：凝血与抗凝血失衡。

具体为：①凝血因子合成障碍；

②凝血因子和纤溶酶原激活物灭活障碍；

③纤溶酶原和抗纤溶酶合成障碍。

（四）免疫功能障碍

严重肝病时往往出现肠源性内毒素血症。其主要原因为：

①内毒素通过侧支循环直接进入体循环；

②肝巨噬细胞功能受损，内毒素进入体循环；

③结肠壁水肿，漏入腹腔的内毒素增多；

④肠黏膜屏障功能受损，内毒素吸收增多。

（五）生物转化功能障碍

1. 药物代谢障碍

药物半衰期延长，药物毒性增加。

2. 解毒功能障碍

毒物蓄积，引发神经系统功能障碍。

3. 激素灭活功能障碍

引发多种内分泌相关症状。

第三节 肝性脑病

一、肝性脑病的概念、分期与分类

肝性脑病(hepatic encephalopathy)：是继发于严重肝脏疾患的神经精神综合征。早期表现为性格、行为改变，晚期常出现肝昏迷(hepatic coma)。

肝性脑病分期

分　期	临床表现
一期（前驱期）	轻微的性格和行为异常，反应迟钝，注意力不易集中，睡眠节律改变
二期（昏迷前期）	精神错乱、睡眠障碍、行为失常、肌张力增强及明显的扑翼样震颤
三期（昏睡期）	严重精神错乱、昏睡可唤醒、可引出扑翼样震颤
四期（昏迷期）	意识丧失，不能唤醒、不能引出扑翼样震颤

肝性脑病的分类：

根据病原、毒性物质进入机体的途径，分为内源性肝性脑病和外源性肝性脑病；

根据临床表现和发展过程的急缓程度，分为急性肝性脑病和慢性肝性脑病 。

内源性与外源性肝性脑病的区别

	内源性肝性脑病	外源性肝性脑病
常见病因	暴发性病毒性肝炎、伴有肝细胞广泛变性	门脉性肝硬化或门体静脉分流
病程	短、多为急性发作	长、反复发作
诱因	常无明显诱因	多有明显诱因
预后	差	稍好，易复发

二、肝性脑病的发病机制

肝性脑病(hepatic encephalopathy)：是继发于严重肝疾患的神经精神综合征。早期表现为性格、行为改变，晚期常出现肝昏迷(hepatic coma)。

肝性脑病的发生机制较为复杂，目前尚没有解释肝性脑病完整、统一的机制，有关肝性脑病发病机制的学说主要有：氨中毒学说、假性神经递质学说、血浆氨基酸失衡学说和γ-氨基丁酸学说。这些学说均能从一定角度解释肝性脑病的发生发展过程。

（一）氨中毒学说

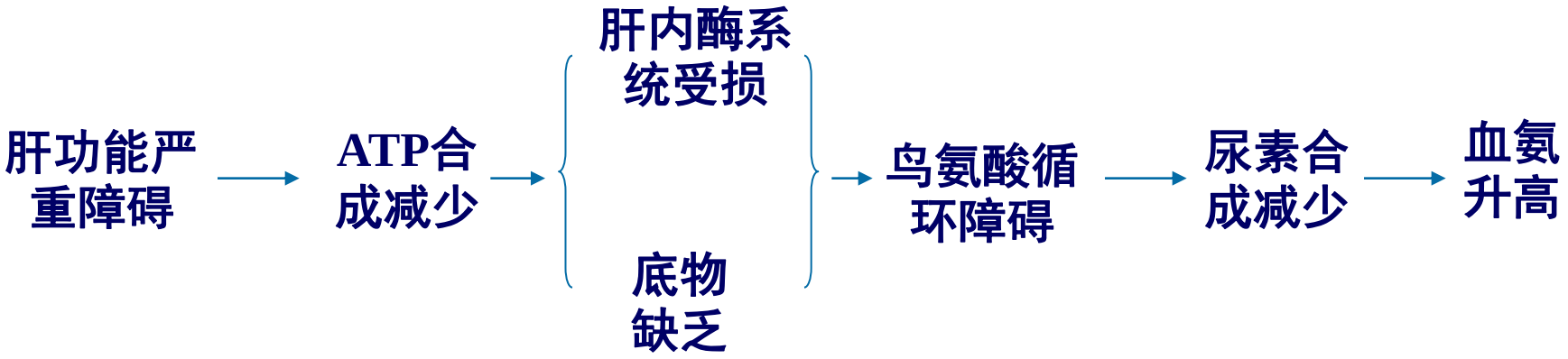
学说概述：

正常人血氨的生成和清除之间保持着动态平衡。肝功能严重受损时，由于氨的清除不足和生成增多而使血氨增高。增高的血氨进入脑组织，干扰脑细胞的功能和代谢，引起脑病。

1. 血氨升高的原因

（1）氨清除不足

氨清除不足是肝性脑病患者血氨升高的主要原因。



1. 血氨升高的原因

（2）血氨生成增多

血氨主要来源于肠道产氨，小部分来自肾、肌肉及脑。

蛋白质 $\xrightarrow{}$ 氨基酸 $\xrightarrow{\text{氧化酶}}$ 氨

尿素 $\xrightarrow{\text{尿素酶}}$ 氨

①肠道产氨增多

肠黏膜淤血、水肿

↓

食物消化、吸收和排空↓

↓

细菌增多，蛋白增多

↓

氨产生增加

②肾产氨增多

肝肾综合征 → 氮质血症

↓

产氨增多 ← 胃肠道的尿素↑

③肌肉产氨增多

肌肉收缩加剧

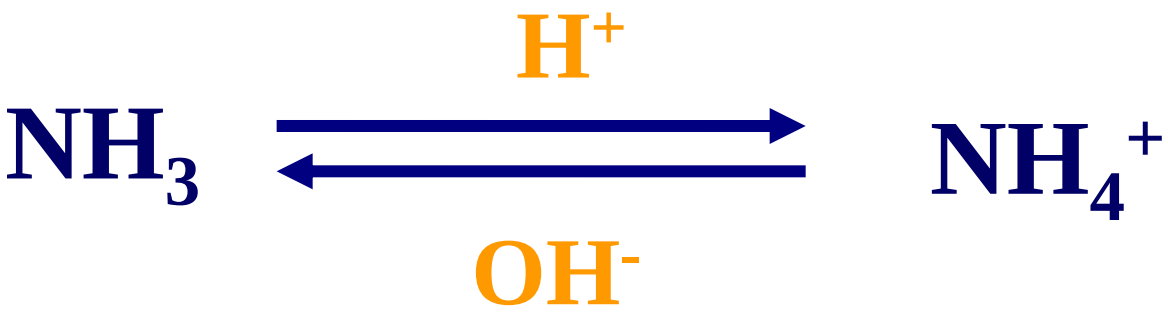
↓

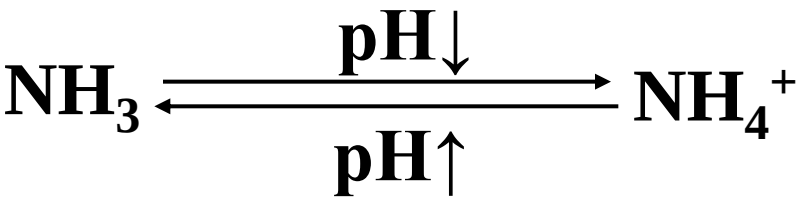
腺苷酸分解 ↑

↓

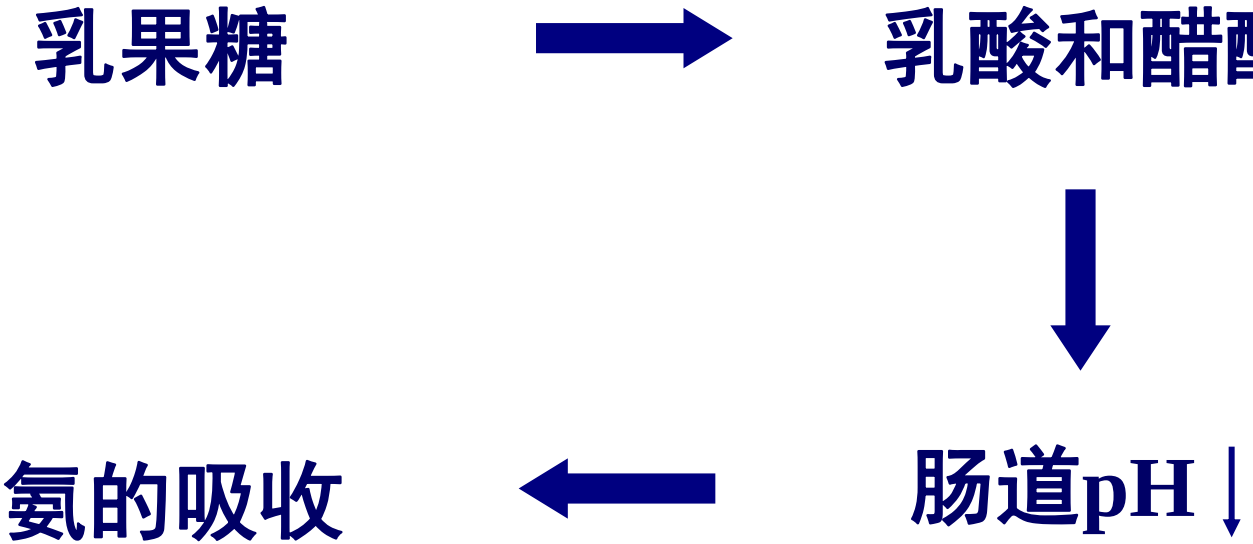
产氨增多

(3)氨的吸收过多



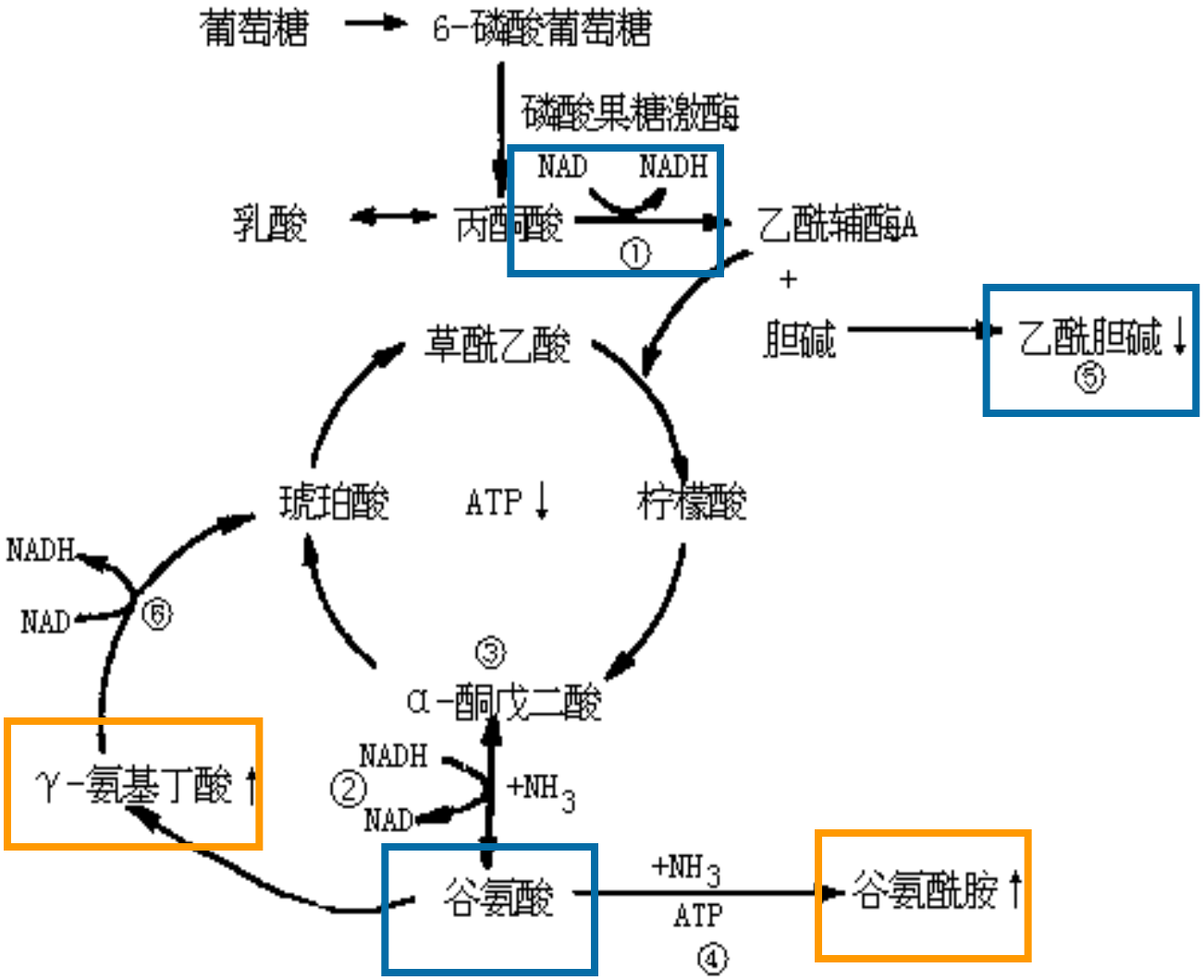


口服乳果糖控制肠道产氨

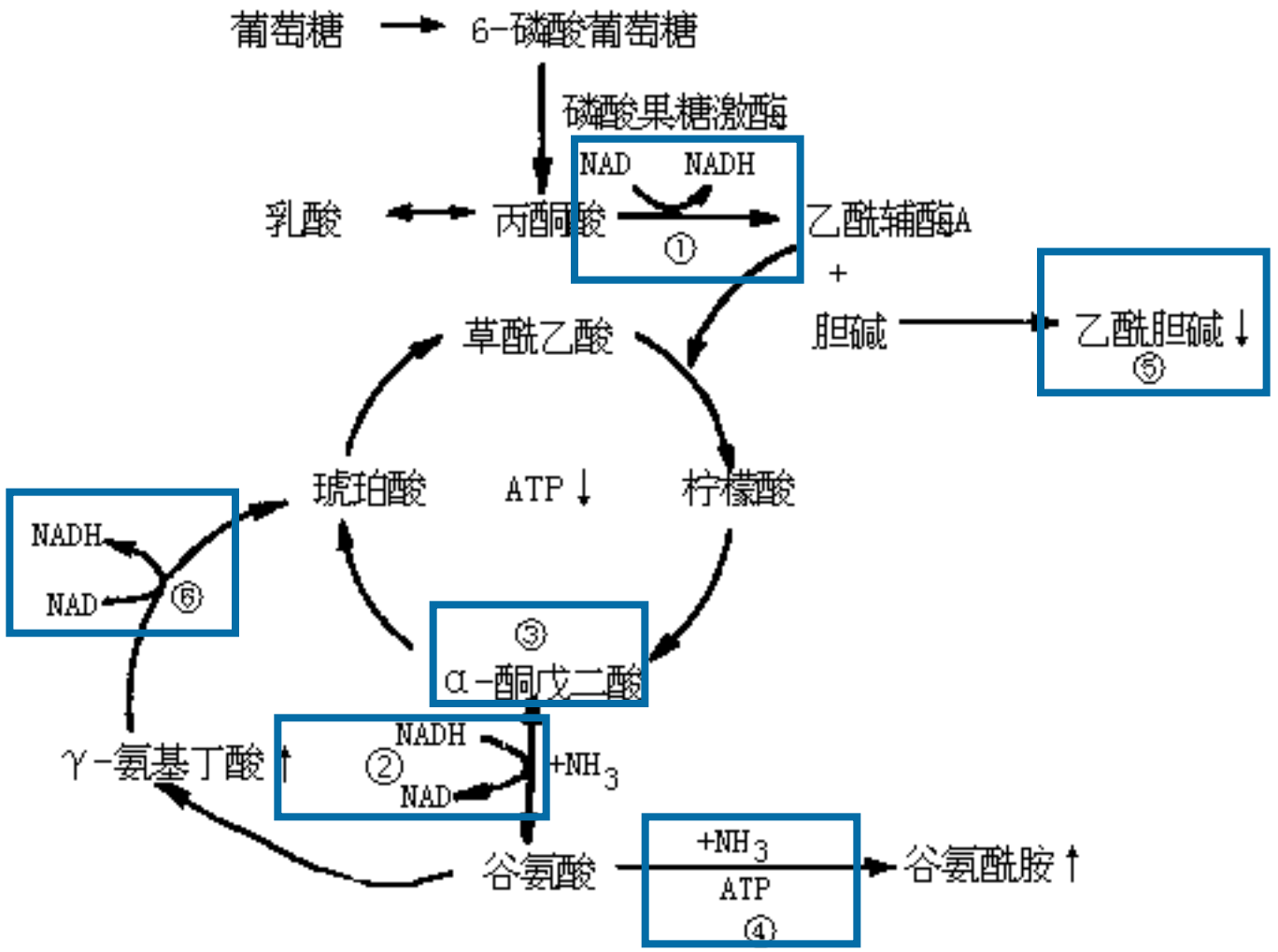


2.血氨升高引起肝性脑病的机制

脑内神经递质改变



干扰脑的能量代谢



①丙酮酸氧化脱羧障碍；②NADH减少,呼吸链递氢过程受抑；

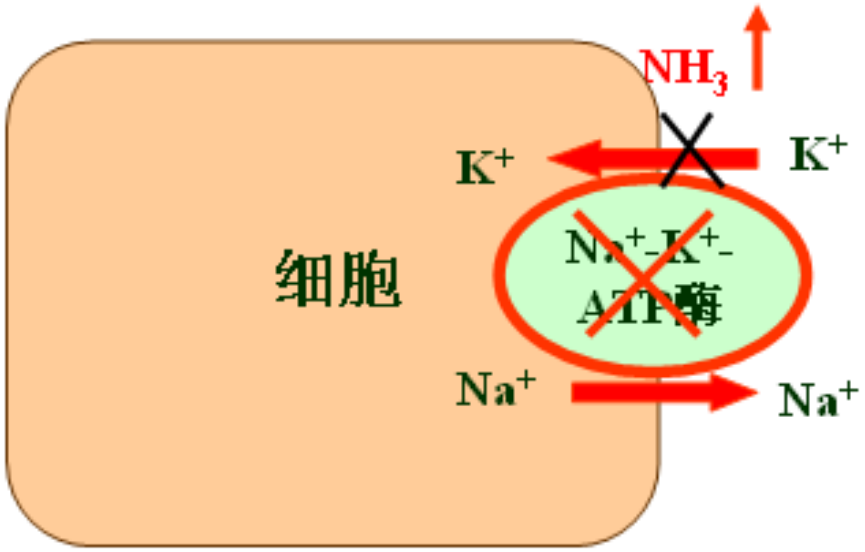
③α-酮戊二酸减少；　④谷氨酰胺合成时消耗ATP,谷氨酰胺↑；

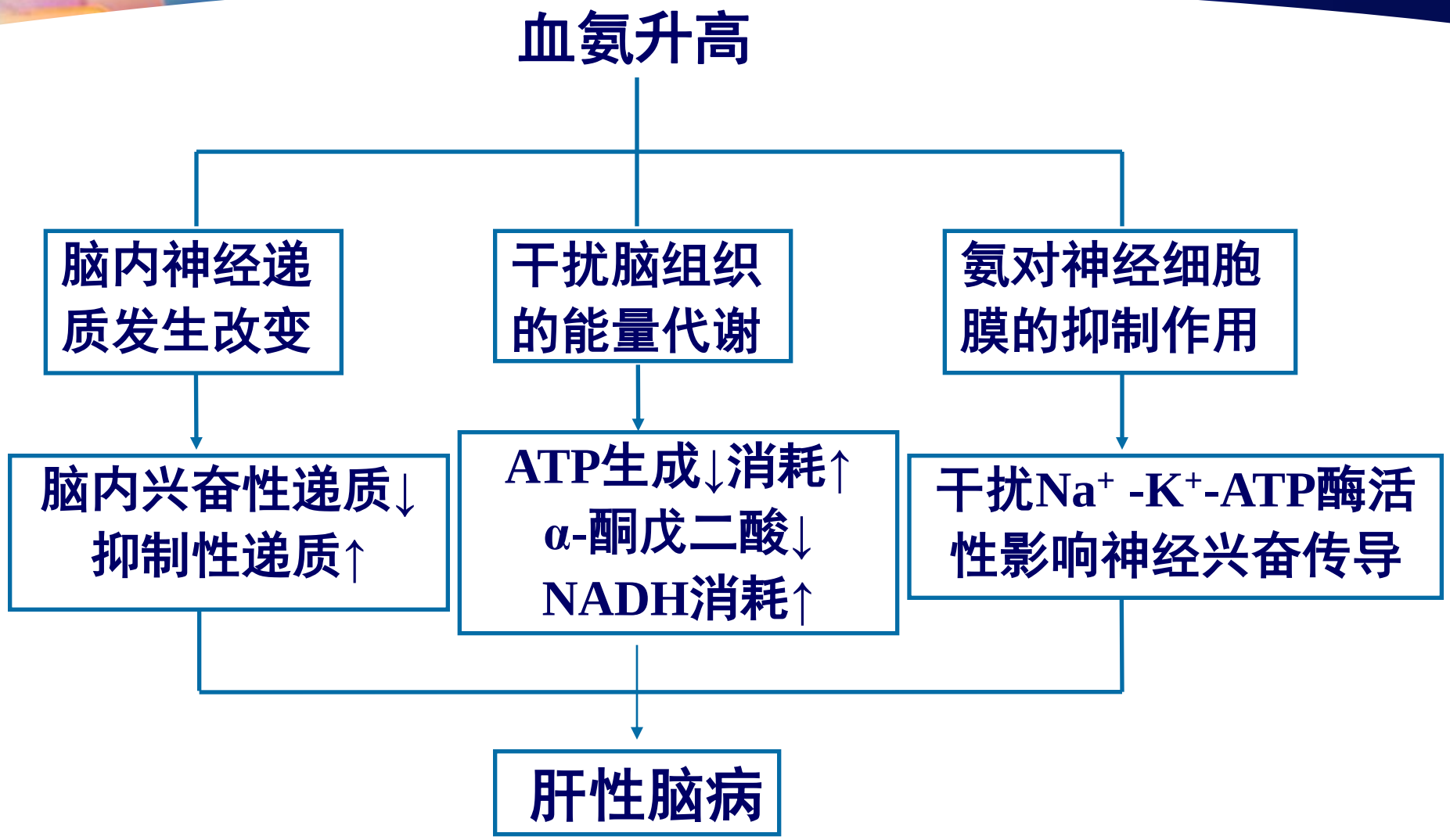
⑤乙酰胆碱合成减少；　⑥γ-氨基丁酸蓄积

氨对神经细胞膜的作用

①干扰神经细胞膜上Na^+、K^+-ATP酶的活性

②与K^+竞争钠泵，影响细胞膜内外K^+的正常分布



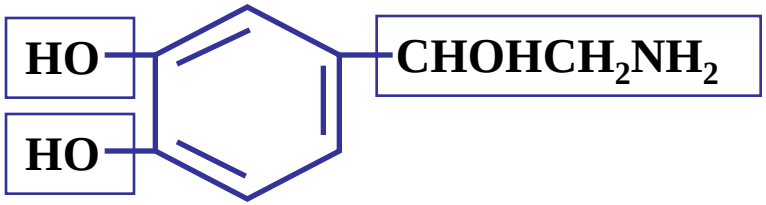

血氨升高
脑内神经递质发生改变
干扰脑组织的能量代谢
氨对神经细胞膜的抑制作用
脑内兴奋性递质↓
抑制性递质↑
ATP生成↓消耗↑
α-酮戊二酸↓
NADH消耗↑
干扰Na+ -K+-ATP酶活性影响神经兴奋传导
肝性脑病

（二）假性神经递质学说

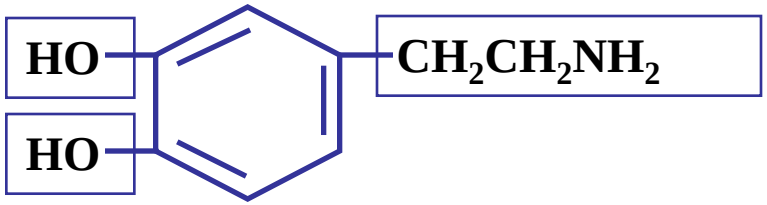
学说概述：

肝功能衰竭时，网状结构中的正常神经递质可被假性神经递质取代，致使神经冲动的传递发生障碍，大脑皮质从兴奋转入抑制状态。

真性神经递质

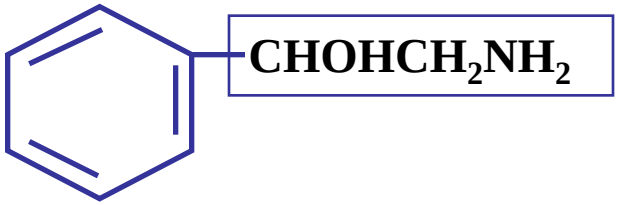


去甲肾上腺素

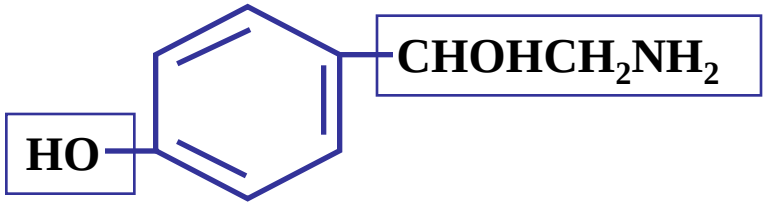


多巴胺

假性神经递质



苯乙醇胺

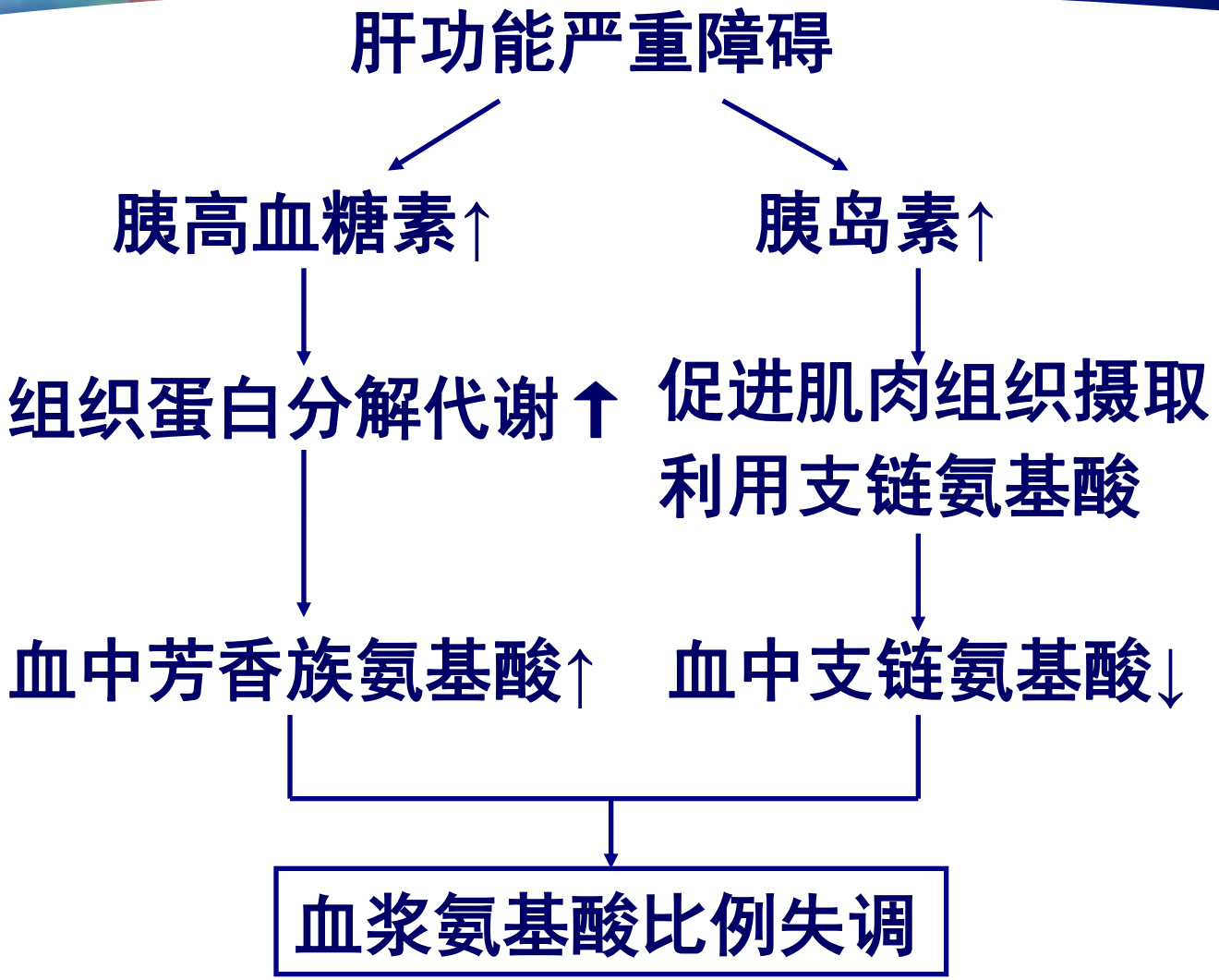


羟苯乙醇胺

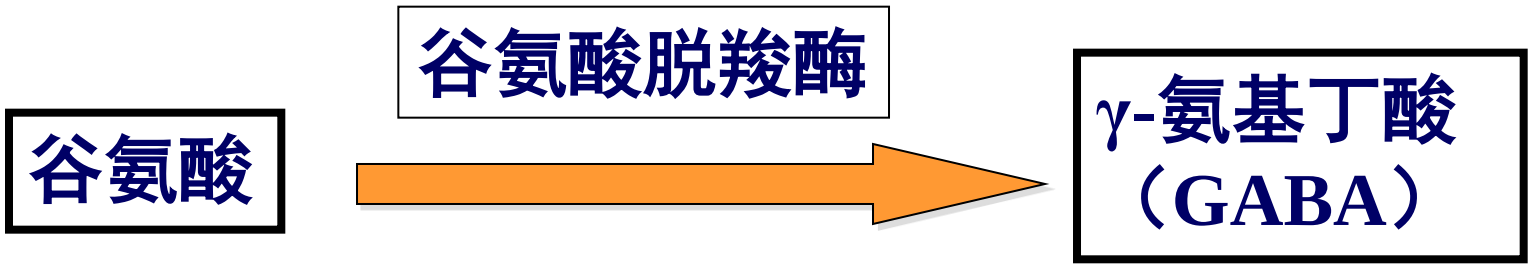
（三）血浆氨基酸失衡学说

学说概述：

支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)明显减少，而芳香族氨基酸(酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸)增多，二者比值可下降至0.6～1.2


肝功能严重障碍
胰高血糖素↑
胰岛素↑
组织蛋白分解代谢↑
促进肌肉组织摄取
利用支链氨基酸
血中芳香族氨基酸↑
血中支链氨基酸↓
血浆氨基酸比例失调

（四）γ-氨基丁酸学说



（五）高血氨-氨基酸失衡综合学说

高血氨
- 刺激胰高血糖素、胰岛素的分泌，血浆氨基酸失衡
- 假性神经递质增多，正常神经递质合成受阻
- 对脑细胞有直接的毒性作用
- 脑内γ-氨基丁酸大量蓄积，导致中枢神经系统抑制

三、肝性脑病的诱发因素

- 上消化道出血和高蛋白质饮食
- 电解质和酸碱平衡紊乱
- 感染
- 镇静剂及麻醉药使用不当
- 肾功能衰竭

四、肝性脑病防治的病理生理基础

(一)去除诱因

严格限制蛋白质摄入量

防止食管下端静脉破裂出血

慎用镇静剂和麻醉剂

保持大便通畅

（二）降低血氨

减少氨的生成和吸收禁食蛋白质，饮食以糖类为主

乳果糖、谷氨酸或精氨酸、新霉素

（三）提供正常神经递质　　左旋多巴

（四）补充支链氨基酸　　复方氨基酸溶液

（五）肝移植

病例分析

患者，男性，28岁，患者于5年前，发现面色及眼球黄染，门诊发现肝大，肝功不正常。诊断“肝炎”，治疗半年。1年半前右肋区也经常疼痛，食欲不振，1个月前继续少量呕血、解黑便。入院前一天，烦燥不安，意识不清，呕吐物呈咖啡色，黑便。

查体：T：36.4℃，P：140次/min，BP：90/56mmHg，R：32次/min。有鼾声，深度昏迷。面色晦暗，手背、颈部有多数蜘蛛痣。肝掌，巩膜不黄，瞳孔稍散大，眼睑水肿。有特殊肝臭味。

化验：血清胆红素：58μmol／L，血氨：106.7μmol／L 。

1. 患者可能患什么疾病？
2. 患者的主要临床表现是如何产生的？
3. 针对该患者可采取哪些治疗措施？
4. 治疗措施的理论依据是什么？

第四节 肝肾综合征

一、肝肾综合征的概念

肝肾综合征是指肝硬化患者在失代偿期所发生的功能性肾衰竭(又称肝性功能性肾衰竭)及暴发性肝炎时伴发的急性肾小管坏死(肝性器质性肾衰竭)。

临床表现：出血倾向、低蛋白血症、少尿或无尿、氮质血症、代谢性酸中毒、钠水潴留及高钾血症等。

分型

- 肝性功能性肾衰竭 (多数)：肾小管正常、肾血流量↓、GFR↓
- 肝性器质性肾衰竭 (少数)：多见于急性肝功能衰竭，肾小管急性坏死

二、肝肾综合征的发生机制

肾血管收缩

↓

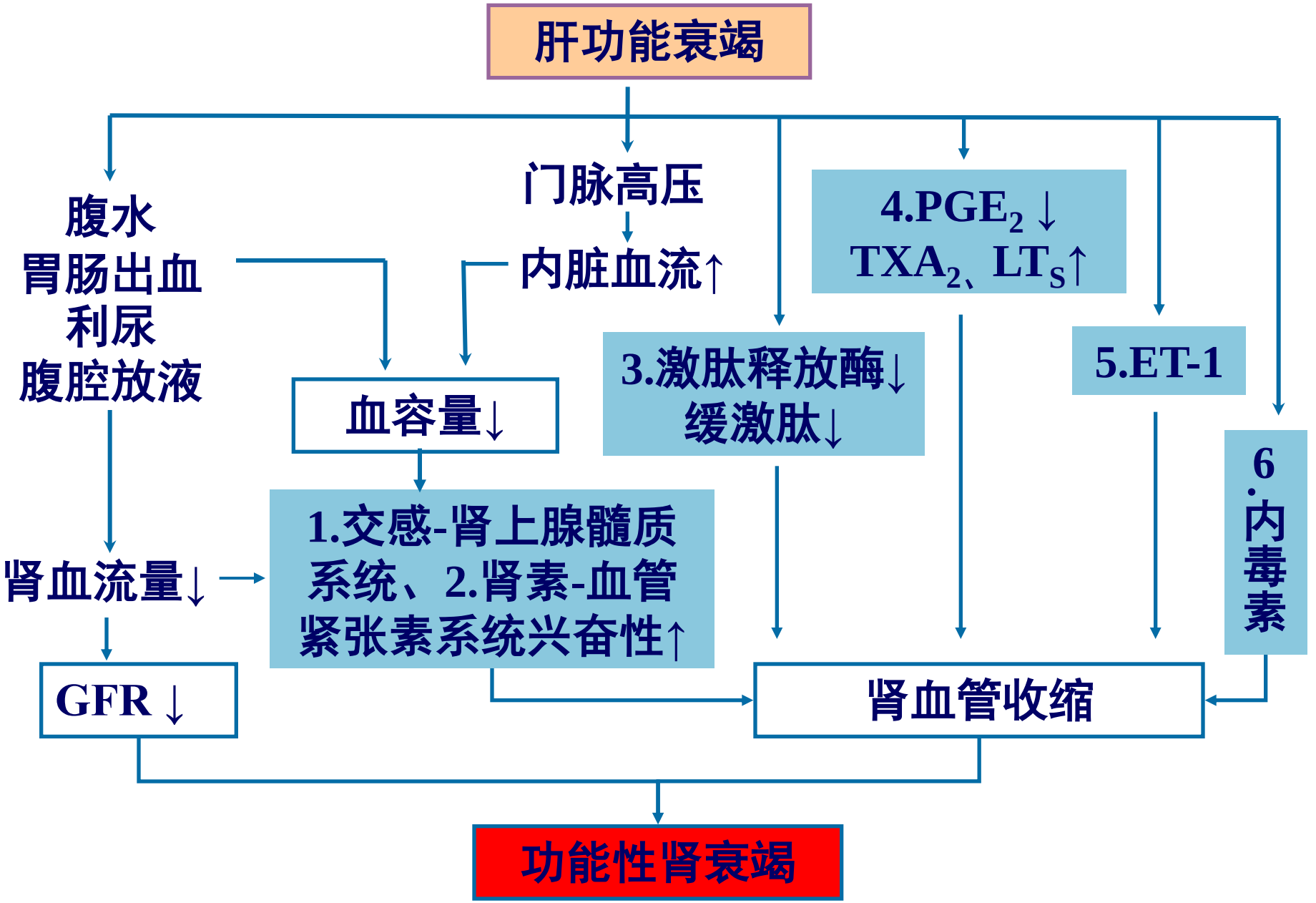
肾血流量↓

↓

GFR↓

↓

少尿、内环境紊乱


肝功能衰竭
腹水
胃肠出血
利尿
腹腔放液
门脉高压
内脏血流↑
4.PGE2 ↓
TXA2、LTS↑
3.激肽释放酶↓
缓激肽↓
5.ET-1
6.内毒素
血容量↓
1.交感-肾上腺髓质系统、2.肾素-血管紧张素系统兴奋性↑
肾血流量↓
GFR ↓
肾血管收缩
功能性肾衰竭