

肝硬化发生肝衰竭的影响因素分析

边浩欣*, 薛春漫

华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

本文论述了肝硬化进展为肝衰竭的影响因素。肝硬化是一种慢性进行性肝病, 其进展为肝衰竭是一个复杂的过程, 受多种因素影响。本文详细探讨了病因、年龄与性别、生活方式、实验室指标、治疗依从性对肝硬化进展的影响。通过综合分析这些因素, 本文旨在为临床医生提供全面的管理思路, 以延缓肝硬化进展, 改善患者预后。

关键词

肝硬化, 肝衰竭, 影响因素, 病因, 年龄与性别, 生活方式, 实验室指标, 治疗依从性

Analysis of the Influencing Factors of Liver Failure in Patients with Liver Cirrhosis

Haixin Bian*, Chunman Xue

Clinical Medical College, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: May 5th, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

This article discusses the influencing factors of liver cirrhosis progressing to liver failure. Liver cirrhosis is a chronic progressive liver disease, and its progression to liver failure is a complex process affected by many factors. This article discusses in detail the effects of etiology, age and gender, lifestyle, laboratory indicators, and treatment compliance on the progression of liver cirrhosis. By comprehensively analyzing these factors, this paper aims to provide clinicians with comprehensive management ideas to delay the progression of liver cirrhosis and improve the prognosis of patients.

*通讯作者。

Keywords

Liver Cirrhosis, Liver Failure, The Influencing Factors, The Etiology, Age and Gender, Lifestyle, Laboratory Indicators, Treatment Compliance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化属于慢性渐进性肝脏病变, 其病理特征表现为肝组织弥漫性损伤。该疾病的发病机制主要源于多种致病因素对肝实质的持续性损害[1]。肝硬化的进展不仅影响肝脏功能, 还可能导致多种严重的并发症, 最终发展为肝衰竭。肝衰竭是一种危及生命的疾病, 其特点是肝脏功能的严重丧失, 无法维持正常的生理功能[2]。肝硬化进展为肝衰竭的过程受多种因素影响, 包括病因、年龄与性别、生活方式、实验室指标、治疗依从性等。本文旨在综述这些影响因素, 并探讨相应的管理策略, 以期为临床医生提供全面的管理思路, 延缓肝硬化进展, 改善患者预后。

2. 病因对肝硬化进展为肝衰竭的影响

肝硬化的致病因素具有显著异质性, 各类病因在疾病进展过程中呈现出差异化的病理作用机制。不同地理区域间导致肝硬化向肝衰竭演变的危险因素存在明显的地域特异性差异。在欧美地区, 酒精滥用已成为导致肝病发生和发展的首要病因。流行病学研究显示, 酒精相关性肝病约占该地区肝硬化病例的50%~70%, 其主要机制是乙醇经乙醇脱氢酶(ADH)和微粒体乙醇氧化系统(MEOS)代谢, 产生大量乙醛, 与蛋白质形成加合物, 乙醛-蛋白加合物形成导致微管系统功能障碍、线粒体嵴结构破坏、蛋白酶体活性抑制。在我国肝衰竭的致病谱呈现显著特征, 病毒性肝炎构成最主要的病因, 其中又以乙型肝炎病毒感染占据主导地位。乙肝病毒入侵人体后并不直接破坏肝脏细胞, 而是通过持续性 HBV 病毒复制产生多种抗原, 引发免疫反应, 炎症坏死的持续存在或反复出现是导致乙型肝炎进展为肝硬化乃至肝衰竭的重要因素。此外, 药物及肝毒性物质的暴露也是导致肝硬化发生肝衰竭的重要原因之一, 它们通过药物、毒物及其代谢产物的细胞毒性作用对肝脏造成损伤, 进而使肝衰竭的发生率大大提高[3][4]。肝衰竭的发病机制呈现多元化特征, 除主要致病因素外, 还包括以下重要类别: 自身免疫性肝脏病变、遗传代谢性肝脏疾病以及药物诱导性肝损伤等病理类型。这些疾病各自具有独特的病理生理机制, 但共同之处在于它们均能对肝脏造成严重的损害, 进而增加肝衰竭的风险。因此, 在临床实践中, 对于控制肝硬化进展为肝衰竭的预防和治疗, 必须充分考虑地域差异及病因多样性, 针对肝衰竭的临床干预需根据具体致病因素实施个体化治疗方案。

3. 年龄与性别对肝硬化进展为肝衰竭的影响

临床实践中已经充分证明年龄是多种疾病发生与进展的关键性影响因素。据多项研究揭示[5], 随着年龄的增长, 人体器官步入衰老阶段, 功能呈现进行性衰退, 肝脏的生物结构与功能也不断退化, 肝细胞在形态、功能及表观遗传修饰等多个生物学层面表现出明显的退行性改变。在肝脏衰老过程中, 肝细胞群体呈现出显著的代偿性改变。随着个体年龄增长, 肝脏实质细胞数量呈现渐进性下降趋势, 同时存活的肝细胞发生明显的代偿性肥大现象[6]。在机体衰老过程中, 肝脏组织内 NRF2 介导的氧化还原功能

逐渐衰退, 氧化还原稳态被破坏, 从而通过多重分子机制干扰 Wnt/ β -catenin 信号通路的正常传导。研究显示, 这种信号失衡会进一步触发 FoxO 转录因子家族的活化, 并增强 p53 依赖性信号网络的表达。这些级联反应最终导致肝细胞增殖能力显著下降, 细胞周期进程受阻, 从而影响肝脏的再生潜能[7]。在肝脏衰老过程中, 肝细胞表现出典型的细胞衰老特征, 其分子表型呈现多方面的显著改变。从细胞周期调控角度来看, 这些细胞中周期依赖性激酶抑制因子(包括 p16Ink4a、p21 及 p53 等)的表达水平明显升高, 导致细胞周期进程在 G1 期向 S 期转换的关键节点受到抑制。同时, 衰老相关 β -半乳糖苷酶活性的增强以及异染色质蛋白 1 β 表达的上调, 进一步证实了细胞的衰老状态。在氧化应激方面, 衰老肝细胞内活性氧簇(ROS)水平显著积累, 伴随脂质过氧化产物的增加和脂滴的异常沉积, 这些变化共同构成了肝脏衰老的典型分子特征。在肝脏衰老过程中, 肝细胞的自噬-溶酶体系统功能出现显著障碍, 导致细胞内蛋白质质量控制机制失调。研究表明, 随着自噬通量的降低, 氧化损伤蛋白和错误折叠蛋白在胞内持续累积, 形成具有细胞毒性的蛋白聚集体。这种蛋白质稳态失衡会促进脂褐素等衰老色素的沉积, 并通过线粒体功能障碍加剧活性氧(ROS)的生成。值得注意的是, 过量 ROS 又可反馈抑制自噬关键调控因子(如 TFEB、ATG 蛋白)的表达和活性, 从而形成自噬抑制-蛋白毒性-氧化应激的正反馈循环。这一恶性循环被认为是加速肝细胞衰老的重要分子机制[8]。衰老的肝脏的自我修复、再生及解毒等关键功能也随年龄的增长而降低, 这使得肝脏在面对外界伤害时更为脆弱。此外, 老年群体有着更为复杂的健康状况, 他们同时罹患多种慢性疾病, 这种多病共存的情况进一步削弱了肝脏对于急性损伤的代偿能力, 加剧了疾病的严重程度。现有循证医学证据显示, 肝衰竭患者的年龄增长与不良临床结局之间存在显著相关性。流行病学调查数据证实, 高龄患者不仅并发症发生率明显上升, 其生存率和功能恢复率也呈现显著降低趋势。而在性别差异方面, 女性对某些肝病, 如自身免疫性肝炎和原发性胆汁性胆管炎, 更为敏感, 且酒精性肝病在女性中的进展速度更快。流行病学数据表明, 女性群体发生肝功能失代偿的风险较男性高出约 1.5~2 倍。这种差异可能源于多重因素: 首先, 女性体内雌激素代谢特点可能影响肝脏药物代谢酶的活性; 其次, 性别特异的免疫调节机制使得女性更易发生自身免疫性肝病; 再者, 某些遗传多态性在女性中呈现更高的外显率。值得注意的是, 绝经后女性由于雌激素水平下降, 其肝脏保护作用减弱, 可能进一步加剧这种性别差异。这一现象提示在临床肝病管理中需要重视性别特异性因素的评估。女性肝衰竭患者在临床方面相较于男性患者展现出了一定的优势, 这一发现可能会为未来的治疗策略与预防方案的制定提供了新的视角。

4. 生活方式对肝硬化进展为肝衰竭的影响

生活方式在肝硬化进展为肝衰竭的过程中起着重要作用。酒精摄入已被证实是促使慢性肝病进程快速进展的关键风险因子。临床观察显示, 即便是微量饮酒仍可显著加剧肝脏炎性反应及纤维化进程, 这一现象在欧美人群中表现尤为突出[9]。酒精相关性肝衰竭的发病机制尚未完全阐明, 但现有研究证实, 乙醇及其代谢产物可导致肝细胞炎性损伤、程序性死亡及不可逆的坏死性改变, 同时促进肝组织纤维化进程, 这些病理变化往往具有不可逆性。基于上述病理机制, 严格戒断酒精摄入应作为肝硬化患者临床管理的核心干预策略。药物性肝损伤是临床常见的肝脏病理改变, 其发病机制与肝脏作为药物代谢核心器官的生理特性密切相关。各类化学物质通过多种分子途径干扰肝细胞功能, 包括但不限于: 直接细胞毒性作用、代谢异常诱导、免疫介导损伤等特异性致病机制。尽管在肝毒性药物认知水平持续提升和低风险替代药物不断涌现的背景下, 药物诱导性肝损伤的发病率仍未呈现显著下降趋势[10]。肝硬化患者由于肝脏代偿功能显著减退, 其药物代谢能力明显受损, 导致对药物毒性的敏感性显著升高, 从而更易发生药物相关性肝损害。在肝硬化患者中, 药物毒性作用可进一步损害已受损的肝功能。受损肝细胞及周围组织释放大促炎介质, 触发系统性炎症级联反应, 最终可能进展为肝功能失代偿状态。此外, 高脂、

高糖等不当的饮食, 会加重脂肪肝和肝脏的炎症反应, 增加肝硬化进展的风险。

5. 实验室指标对肝硬化进展为肝衰竭的影响

(一) 血常规

在肝衰竭的病理进程中, 血细胞分析的相关指标, 特别是 WBC 和 PLT 的数量变化, 为临床提供了宝贵的诊断线索。正常情况下, 血小板的平均寿命维持在 7 至 14 天之间, 然而, 在肝病尤其是肝衰竭患者中, 血小板的寿命会显著缩短至 2 至 4 天。肝衰竭患者出现血小板减少症的病理机制涉及多个方面, 主要包括以下关键因素: 首先, 患者既往存在如肝硬化等基础肝病, 这些弥漫性肝损伤会导致血小板形态异常改变, 进而使血小板水平降低[11], 同时肝功能受损后会降低血液清除内毒素的能力, 间接抑制内毒素诱导血小板凝结激活过程, 肝脏细胞的损伤干扰了血小板生成素的合成过程, 进而影响血小板水平[12]。这些导致了血小板生成减少或破坏增加; 其次, 病毒性肝炎等感染性病原体可通过抑制骨髓造血微环境, 直接干扰巨核细胞的增殖与成熟, 导致血小板生成量显著减少; 还有, 血小板储存池病或血小板分布异常也可能导致血小板减少。中国学者的多项临床研究证实, 血小板计数可作为评估肝衰竭患者临床转归的重要生物学指标。而且, 血小板减少还容易引发出血等严重并发症, 对患者造成再次伤害, 恶化患者预后及生存质量[13]。

肝衰竭的发生与发展过程中炎症反应不可或缺, 单核细胞作为关键的免疫效应细胞, 在驱动和调节这一炎症反应中发挥着不可替代的作用。单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为新型炎症复合指标, 整合了先天免疫与适应性免疫关键细胞的动态平衡信息, 与传统单一炎症标志物相比, 这些复合指标能够提供更全面的免疫-炎症全景评估。肝衰竭的初始病因多种多样, 但它们均会触发机体的免疫系统失调, 从而引起一系列炎症反应。这些炎症反应在不同病因的肝衰竭中可能展现出特定的过程差异, 但从免疫炎症细胞的整体变化趋势来看, 如单核细胞等关键细胞的活化与迁移, 往往呈现出相似的模式。因此, MLR、NLR 作为能够反映两种免疫细胞动态平衡的指标, 在不同病因导致的肝衰竭中可能具有较高的预测价值[14]。

(二) 肝酶

丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)是临床肝病诊疗中广泛应用的生物化学标志物。在肝脏细胞中, ALT 主要存在于非线粒体中, AST 主要在线粒体中, ALT 和 AST 主要反映的是肝实质的损害程度。慢性肝炎肝脏受损时, 肝细胞膜绝大部分受损, 线粒体基本保持完整, 细胞质内的大部分 ALT 进入血液; 肝硬化时, 肝细胞中大部分线粒体被破坏, 大量 AST 进入血液。肝硬化会导致胆红素的水平显著升高, 而胆红素水平升高也同样会导致肝功能水平的下降, 损伤肝脏细胞, 进而降低肝脏对直接胆红素的降解和转化能力, 胆红素水平的升高使大量的直接胆红素进入血液, 因此临床通常将胆红素作为肝细胞损伤的指标之一[15][16]。

(三) 电解质

随着肝硬化的发生发展进程, 患者体内的电解质, 特别是 Na 和 K 的水平, 会发生显著的变化[17][18]。随着肝硬化的进展, 患者体内的 Na 和 K 水平会出现升高。这种升高可能由多种因素导致, 包括肝功能减退引起的肾脏对电解质调节功能的紊乱、肠道对 Na 和 K 的吸收增加等。Na 和 K 在血液中的高水平状态会直接影响血液的渗透压, 进而可能导致门静脉压力升高, 引起门静脉高压等并发症, 对患者的生存及预后造成威胁。Na 和 K 在血液内水平升高的同时, 动脉血量通常会显著降低。血液分布的不均匀进一步加剧了肝脏的缺血缺氧状态, 影响了肝脏的正常生理功能。尤其降低了肝脏对氨基酸的合成能力, 使肝脏的蛋白质代谢和能量供应功能减低, 肝脏的代偿能力也进一步恶化。此外随着 Na 和 K 水平的升高, 机体的胶体渗透压也会随之升高。胶体渗透压在体液平衡调节中起着关键的生理作用。当胶体渗透

压升高时, 血管内的液体更容易渗透到组织间隙中, 从而增加了腹水的产生风险[19]。腹水是肝硬化患者常见的临床表现之一, 它不仅给患者带来了极大的痛苦, 还进一步加重了肝脏的负担, 促进了疾病的发展。因此肝硬化患者体内 Na 和 K 水平的变化是疾病进展过程中的重要表现之一。

(四) 凝血功能

肝脏能够合成多种纤溶蛋白酶、凝血因子、抗纤溶物, 从而参与机体的免疫、凝血、抗凝等过程[20]。肝损伤后肝脏合成功能受损, 体内合成凝血酶原、纤维蛋白原等凝血因子的能力降低, 同时机体活化凝血因子清除效率、血小板数量降低, 纤溶活性进一步增强, 最终造成凝血功能紊乱, 因此, 特定肝脏合成产物的动态监测可作为评估肝细胞再生能力的重要生物学指标[21]。凝血功能检测在肝衰竭诊断中具有重要的辅助评估价值。

6. 治疗依从性对肝硬化进展为肝衰竭的影响

治疗依从性是影响肝硬化进展的重要因素。不遵医嘱或治疗不规范会加速病情恶化。肝硬化确诊后应当立即启动多维度干预方案。目前肝脏疾病的临床干预策略主要涵盖以下三大治疗模式: 内科综合治疗、人工肝支持系统以及肝脏移植这三种方式。然而, 内科治疗存在局限性, 效果有限; 人工肝作为过渡性治疗手段, 虽能暂时替代肝脏功能, 为肝细胞再生或等待肝移植赢得时间, 但不能长时间应用; 肝移植则因高昂费用而难以广泛推广, 这三种方法均存在限制性[22]。因此, 提升患者治疗依从性与强化健康管理是延缓肝硬化向肝衰竭进展的关键干预策略。

7. 结论

肝硬化向肝衰竭的病理演变是涉及多因素参与的复杂机制。病因、年龄与性别、生活方式、实验室指标、治疗依从性等均在肝硬化进展为肝衰竭中起着重要作用。为了延缓肝硬化进展, 改善患者预后, 临床医生应采取综合管理策略, 包括病因治疗、生活方式干预、个体化治疗、患者教育和环境干预等。通过全面管理这些影响因素, 可以很大概率延缓肝硬化进展, 降低肝衰竭的发生率, 提高患者的生活质量和生存率。

参考文献

- [1] Jung, Y.K. and Yim, H.J. (2017) Reversal of Liver Cirrhosis: Current Evidence and Expectations. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **32**, 213-228. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.268>
- [2] 周信阳, 王学海, 钟发明. 慢加急性肝功能衰竭的诊治进展综述[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(4): 347-350.
- [3] Schiødt, F.V., Chung, R.T., Schilsky, M.L., Hay, E.J., Christensen, E. and Lee, W.M. (2009) Outcome of Acute Liver Failure in the Elderly. *Liver Transplantation*, **15**, 1481-1487. <https://doi.org/10.1002/lt.21865>
- [4] Luo, J., Li, J., Li, P., Liang, X., Hassan, H.M., Moreau, R., et al. (2023) Acute-on-Chronic Liver Failure: Far to Go—A Review. *Critical Care*, **27**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04540-4>
- [5] Yi, X., Yuan, Y., Li, N., Yi, L., Wang, C., Qi, Y., et al. (2018) A Mouse Model with Age-Dependent Immune Response and Immune-Tolerance for HBV Infection. *Vaccine*, **36**, 794-801. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.071>
- [6] Wang, S., Wang, Q., Wang, H., Qin, C., Cui, X., Li, L., et al. (2019) Induction of ROS and DNA Damage-Dependent Senescence by Icaritin Contributes to Its Antitumor Activity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Pharmaceutical Biology*, **57**, 424-431. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1628073>
- [7] Bellanti, F. and Vendemiale, G. (2021) The Aging Liver: Redox Biology and Liver Regeneration. *Antioxidants & Redox Signaling*, **35**, 832-847. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0048>
- [8] Kaarniranta, K., Blasiak, J., Liton, P., Boulton, M., Klionsky, D.J. and Sinha, D. (2022) Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. *Autophagy*, **19**, 388-400. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2069437>
- [9] Sarin, S.K., Choudhury, A., Sharma, M.K., Maiwall, R., Al Mahtab, M., Rahman, S., et al. (2019) Acute-on-Chronic Liver Failure: Consensus Recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): An Update. *Hepatology International*, **13**, 353-390. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>

- [10] Fontana, R.J. (2014) Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives. *Gastroenterology*, **146**, 914-928.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.032>
- [11] 刘亚兴, 刘尧, 周桂琴, 等. 原发性胆汁性胆管炎发生肝硬化失代偿危险因素评估病例对照研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5): 402-406.
- [12] Li, Q., Song, J., Huang, Y., Li, X., Zhuo, Q., Li, W., *et al.* (2016) The Gamma-Glutamyl-Transpeptidase to Platelet Ratio Does Not Show Advantages than APRI and Fib-4 in Diagnosing Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study in China. *Medicine*, **95**, e3372. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003372>
- [13] Mezzano, G., Juanola, A., Cardenas, A., Mezey, E., Hamilton, J.P., Pose, E., *et al.* (2021) Global Burden of Disease: Acute-on-Chronic Liver Failure, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*, **71**, 148-155. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322161>
- [14] 丁继光, 孙庆丰, 徐道振, 等. 检验指标对慢性乙型重型肝炎预后影响的单因素与多因素分析[J]. 医学研究杂志, 2007(5): 53-56.
- [15] 杨雪彦, 吴寅平, 吕丽, 等. 单核细胞与淋巴细胞比值动态变化对慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的诊断价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(3): 61-69.
- [16] 刘瑛. 生化检验在肝硬化疾病诊断中的临床应用价值[J]. 中国社区医师, 2022, 38(34): 80-82.
- [17] 安宝燕, 冯明洋, 王筱寅, 等. 常用血液学指标动态变化对乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭预后的预测价值[J]. 上海医学, 2024, 47(2): 83-87.
- [18] 姚秋艳. 不同病因慢加急性肝衰竭患者临床特点及短期预后影响因素研究[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2022.
- [19] Valantine, B., Sundaray, N., Mishra, D., Sahu, S., Narayan, J., Panda, B.N., *et al.* (2021) Predictors of Early Mortality among Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *JGH Open*, **5**, 686-694. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12557>
- [20] Haruki, K., Shiba, H., Saito, N., Horiuchi, T., Shirai, Y., Fujiwara, Y., *et al.* (2018) Risk Stratification Using a Novel Liver Functional Reserve Score of Combination Prothrombin Time-International Normalized Ratio to Albumin Ratio and Albumin in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Surgery*, **164**, 404-410. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.022>
- [21] 杨诚, 杨华升, 胡建华, 等. 血清总胆固醇水平对肝衰竭患者预后的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(11): 1053-1056.
- [22] 向艳萍, 李自琼, 赵栩, 等. 经人工肝支持系统治疗的慢加急性肝衰竭患者短期预后的危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(10): 1492-1496+1504.