

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 96 年 06 月

本期專題：

慢性肝臟疾病患者之營養評估及營養治療

慢性肝臟疾病患者之營養評估及營養治療

顏秋蘭 藥師

一、前言

肝臟是人體最主要的營養代謝器官，對於蛋白質、脂肪和碳水化物的代謝、儲存以及營養素的分佈上扮演著決定性的角色。然而當肝臟病患出現複雜的營養代謝改變時，會導致嚴重的營養不良，所以營養的需求在肝病防治中，佔了十分重要的地位。若發生營養不良，會使得肝病病人、肝移植的病人有增加併發症的危險性，其死亡率也會升高。故提供適當的營養需求可預防營養不良和各種併發症的發生，並改善整體的死亡率。

二、肝臟疾病營養不良之盛行率

肝臟病患容易併發蛋白質—卡路里營養不良 (protein-calorie malnutrition, PCM) 之營養不良狀態。所謂 PCM 是指因極度缺乏卡路里和蛋白質而導致的營養不良，如：消瘦症 (marasmus)、瓜西奧科兒症 (kwashiorkor)。雖然在慢性肝臟疾病患者身上，亦常發生微量營養素缺乏，但與有 PCM 的病人表現出的惡病質相較，其病情是漸進式不易察覺的，在慢性肝臟疾病患者身上，如果沒有肝硬化，發生 PCM 的情況較不常見；末期肝病 (advanced liver disease)，如：酒精性肝硬化或肝硬化，PCM 發生率高達 65-90%，而肝臟移植的病人，更高達 100% 會有 PCM 現象。

根據研究，肝硬化病人發生營養不良(malnutrition)與其疾病的病原學無關，在酒精性或非酒精性肝硬化的肝疾病人的發生率是差不多的。膽汁鬱積性肝疾的病人常會發生calories 耗盡的情形，而非膽汁鬱積的病人則大部份發生的是蛋白質耗盡的情況；此外，與非膽汁鬱積的病人相較，膽汁鬱積的病人的營養不良通常與缺乏脂溶性維生素有關。營養不良並非急性肝損傷的典型併發症，但會在惡化成肝衰竭的過程中發生。

三、慢性肝臟疾病營養不良之併發症

慢性肝臟疾病患者若發生營養不良會伴隨著罹病率及死亡率的增加。肝硬化營養不良的病人易產生肝性腦病變、感染、靜脈曲張出血（variceal bleeding）、腹水j 等併發症，有許多學者發現營養狀況差會使得存活率降低，也認為死亡率的增加可能與營養不良或肝臟本身的疾病有關。

在肝移植的患者身上進行營養狀況的評估有實質上的意義，移植前的營養不良關係著移植後是否高度產生併發症的可能性，包括：感染、靜脈曲張出血。術前營養不良也被認為與手術時的失血量增加、留滯加護病房的時間延長、死亡率的增加及肝移植後較高的總住院醫療費用有關。基本上，病人在肝臟移植前的營養狀況差會降低移植後的存活率。

四、慢性肝臟疾病營養不良之病因

有許多原因會導致肝病患者發生營養不良，中度至重度營養不良則常發生於嚴重的肝臟疾病，茲將導致肝病患者產生營養不良的可能病因分類如下：

1. 經口攝食量不足（poor oral intake）

這是導致營養不良主要的原因，而影響的因素有很多，包括：慢性肝臟疾病的患者可能因為缺乏維他命 A 及鋅（zinc）而導致味覺改變；肝硬化的病人可能因腹水而產生過早飽足感（early satiety）。飲食方面也可能因為限蛋白質和限鹽的飲食處方讓病人食慾變差而減少攝取量。另外，虛弱（weakness）、疲倦、輕度肝性腦病變也會導致經口攝食量減少。

2. 吸收不良（malabsorption）

特別是膽汁鬱積性肝病的患者，因為膽汁製造減少，使腸道內脂肪球之乳糜化減少，而導致長鏈脂肪酸之吸收率降低；另外，肝臟疾病患者可能因腸內細菌過度生長導致小腸蠕動減少進而造成腸道吸收不良。因為藥物（如 lactulose 和 neomycin）的使用或嚴重門脈高壓導致蛋白質流失的腸病變也可能引起吸收不良。脂肪吸收不良不僅會造成營養不良，亦會導致脂溶性維他命缺乏。

3. 能量消耗增加（increased energy expenditure）

肝硬化可能會出現營養需求量增加的情形，有學者建議因肝硬化之病人有高度代謝（hypermetabolism）的能力，測量休息時的熱量消耗（resting energy expenditure, REE）時需以理想體重（ideal body weight, IBW）做計算，即必須修正成瘦肉質量（lean

body mass, LBM)，也就是說有腹水之肝硬化病人，需排除腹水及水腫之體重，且其基礎代謝量需增加 10%，能量的需要也跟著增加。

美國靜脈暨腸道營養學會（American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N）則將肝硬化患者產生 PCM 的病因分類如下（表一）：

表一 Etiologic Factors for Protein Calorie Malnutrition in Cirrhosis (Adults)

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Reduced nutrient intake*</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anorexia ● Increased satiety ● Nausea and vomiting ● Iatrogenic (protein, fluid / salt restriction) |
| <p>Malabsorption*</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pancreatic and bile salt deficiency ● Enteropathy |
| <p>Altered protein and energy metabolism</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Alcohol toxicity on energy and protein ● Amino acid oxidation ● Increased protein breakdown ● Accelerated fat oxidation and gluconeogenesis |
| <p>Fasting status (if hospitalized) for</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diagnostic testing ● Gastrointestinal bleeding ● Altered neurologic status |

* Factors that can be altered or treated

五、營養評估

慢性肝臟疾病的病人要考慮到營養不良引起的併發症，所以對每個慢性肝臟疾病的病人進行完整的營養評估是必要的。臨床上病人的過去病史往往是最簡單及最初步的評估依據，例如：多久沒進食？或是多久只能攝取流質飲食，詢問以前體重與現在體重比較等等，這些臨床資料皆能評估病人最近的營養狀態。

肝病患者的營養評估是困難的，沒有一個單一的營養指標能夠直接顯示肝硬化病人會有不良的預後，假若只以體重作為營養不良的指標是不可靠的，因為腹水、水腫的情況將會使得體重增加，瘦肉質量可能比實際測得的體重少。

肝病患者的一些生化檢查值如：白蛋白（albumin）、運鐵蛋白（transferrin）、前白蛋白（prealbumin, Transthyretin (TTR)）和維他命 A 結合蛋白（retinol-binding protein）的濃度會受到肝功能的影響，所以單獨作為營養評估工具較不適合，須再考慮其他評估參數。但若以體位測量法（anthropometry），包括三頭肌皮層厚度（triceps skin-fold thickness）和上臂圍（mid-arm circumference, MAC）作為病人之脂肪儲藏量改變之

評估是不恰當的，因為這些測量要到營養不良後期才看得出差異，會因此延誤評估。

主觀性整體評估（subjective global assessment；SGA）是近年來較普遍之評估方法，也是目前較受肯定且可信度較高的肝病營養評估方法，此方法包括營養史、身體評估和簡易的體位測量。內容包含有最近 6 個月內體重變化、飲食攝取的改變、腸胃道功能的症狀（如：食慾改變）以及活動力的改變、代謝的需求、肌肉消瘦的跡象，以及足部是否有水腫。但在給予適當的營養照顧計畫時仍須考量其他生化指標，不可將 SGA 作為肝病病人營養評估的單一工具。可依據美國靜脈暨腸道營養學會（American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N）針對肝臟疾病病人的營養評估（表二）方式對病人進行整體參數的評估。

表二、Nutritional Assessment in Patients with Liver Disease

| Component of Assessment | Parameters | Additional considerations with children |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medical history | <ul style="list-style-type: none"> ● Etiology, duration, and severity of liver damage ● Prognosis of disease ● GI function ; propensity for nausea, vomiting, diarrhea, and GI bleeding ● Concomitant damage to other organs(eg, chronic pancreatitis in alcoholics, diabetes and cardiomyopathy in hemochromatosis, heart and/or lung disease increasing energy expenditure, renal disease affecting fluid and electrolyte balance, glucose intolerance and hyperlipidemias) | |
| Nutrition history | <ul style="list-style-type: none"> ● Diet history to assess quality and quantity of intake ● Medication history to identify drug-nutrient interactions ● Use of nutrition supplements including vitamin, mineral, and herbal preparations ● Psychosocial and economic conditions to determine patient's or caregiver's ability to obtain/prepare food and comply with diet | <ul style="list-style-type: none"> ● Consider route of feeding and type of formula if bottle fed |
| Physical examination | <ul style="list-style-type: none"> ● Mental status ● Muscle and fat stores ● Edema or ascites ● Skin-jaundice, bruising, excoriations(from pruritus), or xanthomas ● Oral/dental health ● Assessment of activity | |
| Anthropometric measurements | <ul style="list-style-type: none"> ● Height ● Weight history (to assess degree of fluid retention and weight loss) ● Tricep skin fold and mid-arm muscle circumference measurements may be helpful if measured serially over time | <ul style="list-style-type: none"> ● Height/length and percentile for age ● Head circumference and percentile for age ● Weight and percentile for age |

| | | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● Hand grip strength may be an indirect measure of muscle stores | <ul style="list-style-type: none"> ● Weight for length percentile ● Tricep skin-fold and mid-arm muscle area measurements and percentiles for age |
| Laboratory tests | <ul style="list-style-type: none"> ● Tests to evaluate liver function such as bilirubin, AST, ALT, GGT, prothrombin time(or INR) ● Serum electrolytes ● Tests to evaluate renal function such as blood urea nitrogen and creatinine ● Hepatic transport proteins are not especially helpful because concentrations are affected by fluid status, liver and kidney function, and vitamin status. ● Iron studies such as serum iron, ferritin, total iron binding capacity, and iron saturation ● Serum lipid levels ● Fat-soluble vitamin levels(especially in patients with cholestatic liver disease) | <ul style="list-style-type: none"> ● Urine calcium to creatinine ratio ● Serum zinc and urine zinc to creatinine ratio ● Fatty acid profile, including C20:3w9 ● ESR, C-reactive protein |
| Other tests | <ul style="list-style-type: none"> ● Subjective global assessment may be helpful as an initial assessment tool ● Bioelectrical impedance is probably an inaccurate measure of PCM in cirrhosis patients with ascites or edema ● Creatinine-height index is influenced by renal function ● Dual-energy X-ray absorptiometry can be used to accurately measure bone density and body fat ● Indirect calorimetry can accurately determine resting energy expenditure | |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltransferase; INR, international normalized ratio (or prothrombin time); ESR, erythrocyte sedimentation rate

瘦肉質量 (lean body mass, LBM) 或體細胞質量 (body cell mass, BCM) 可用於評估肝移植病人營養狀況，在移植前 BCM 降低表示可能會增加移植後的死亡率。有文獻表示利用 Isotope Dilution 測量全身鉀離子以及體內中子的活動分析，是當前可用於評估身體組成的一個精確的方法，然而這個技術太昂貴、所花的人力過多，以致於施行上有困難。生物電阻係數評估法 (bioelectrical impedance analysis, BIA)，則是一種非侵入性的方法，利用因瘦肉組織含有的大量的水分及電解質為一絕佳導電體的原理，於受試者手腕或腳踝的電極測量出電阻，再演算出 LBM 或 BCM 等身體組成指數。這種評估 BCM 的方法雖然對大多數的病人來說易於施行且可靠，但對於肝硬化的病人來說可能會因其有體液滯留而影響準確度。不過根據 Pirlich *et al.* 的研究，無論是否有腹水，由生物電阻係數評估法(BIA)測得的 BCM 與由測得全身鉀離子所推算的 BCM 是有密切的相互關係。

能量代謝狀況的評估是營養評估上一個適當的要素，因為可以看出高度代謝

(hypermetabolism) 與營養不良之間的相關性。利用間接性熱量測定法 (Indirect calorimetry, IC) 測量休息時熱量消耗量 (resting energy expenditure, REE) 是廣泛被接受的工具。Indirect calorimetry 主要是收集受試者吸入之氧氣 (VO_2) 及吐出之二氧化碳 (VCO_2) 的量，經 Weir equation 計算而得之 REE。公式如下：

$$REE \text{ (kcal/day)} = [3.94 \times VO_2 \text{ (L / day)}] + [1.106 \times VCO_2 \text{ (L / day)}]$$

這個公式可以和估算基礎熱量消耗(Basal Energy Expenditure, BEE)之公式 Harris-Benedict equation(表三)比較，如果測得的 REE 大於預測的 BEE 達 10-20%，就要考慮病人是否有新陳代謝過盛的問題。對於肝移植的病人來說，高度代謝會使得移植後的存活率降低。

表二 Harris-Benedict Equation for Estimating Basal Energy Expenditure

$$\text{男性：BEE} = 66.47 + (13.75 \times W) + (5 \times H) + (6.76 \times A)$$

$$\text{女性：BEE} = 655.1 + (9.56 \times W) + (1.85 \times H) + (4.67 \times A)$$

Note: W= weight(Kg), H= height(cm), A= age(years)

六、營養治療

肝病者常有食慾不振、厭食等症狀，若攝食不足時，容易併發 PCM 及微量元素的缺乏，故肝病者營養治療之目標為改善 PCM 以及調整人體營養素缺乏的情形。

一般營養供應途徑可經由口、腸道或靜脈注射的方式給予營養支持。基本上，能經口進食最好。如果經口進食無法獲得足夠營養，而腸胃道功能仍正常運作時，可考慮腸道營養，如：鼻胃管、胃造瘻之管灌餵食，常用於器官移植引起新陳代謝過盛、移植前營養不良、肝衰竭等病人；若仍有短暫營養不足，可由周邊靜脈營養供應暫時維持；若腸胃道功能無法正常運作，如：嚴重腸胃道出血或腸道衰竭時，只好靠全靜脈營養供應 (total parenteral nutrition, TPN)。無論如何，腸胃道飲食比靜脈輸注液好，若長期無法經腸胃道飲食，腸胃道功能可能會逐漸喪失。研究發現，嚴重營養不良肝硬化病人，經腸道供給營養比經口攝食更可改善 serum albumin levels、Child-Pugh scores 以及降低住院病人死亡率。肝移植病人接受經腸道供給食物可以改善氮平衡 (nitrogen balance) 和減少移植後病毒感染的機率。營養不良的酒精性肝臟疾病病人，給予經腸道飲食可以快速降低 bilirubin level 和改善肝性腦病變 (hepatic encephalopathy)。

根據歐洲臨床營養與代謝協會(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)對肝病末期病人之營養指導方針(ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation)建議，當經口進食無法獲得足夠的營養時，建議使用管灌飲食。代償性肝硬化的病人，guidelines 建議給予之熱量為非蛋白質熱量 25-35 kcal/kg/day 以及 1-1.2 g/kg/day 的蛋白質或胺基酸。肝硬化合併營養不良的病人非蛋白質熱量建議應增加到 35-40 kcal/kg/day，蛋白質的攝取應增加到 1.5 g/kg/day。如果是肝性腦病變第一、二階

段的病人，蛋白質的攝取應降低至 0.5-1.5 g/kg/day；肝性腦病變第三、四階段的病人蛋白質建議攝取量為 0.5 g/kg/day。不過，許多最新研究建議對於症狀明顯的肝性腦病變病人不應該限制蛋白質的攝取量，慢性肝腦病變的患者不適合長期使用低蛋白飲食，另外，對於無臨床症狀病人，蛋白質飲食不建議用於預防肝性腦病變發生。

富含支鏈型氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 的營養補充品在肝病的營養治療上被廣泛的研究，不過，長期以來這些研究一直沒有定論，只能知道添加 BCAA 的營養品可以幫助病人改善 Child-Pugh scores、厭食及提高生活品質，並且縮短住院天數、降低死亡率。肝病的病人若 BCAA 缺乏，可能發展成肝性腦病變，這是因為芳香環氨基酸 (aromatic amino acids, AAA) 通過血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB) 進入腦細胞的量增加，使得各類氨基酸失衡，導致中樞神經之神經傳遞介質 (neurotransmitters) 包括 norepinephrine, dopamine, serotonin 發生障礙而引起肝性腦昏迷現象。因此給予較高的 BCAA，能更正腦內 AAA 與 BCAA 的濃度，減少腦中的變化，但無助於對肝臟機能的改善。最近學者研究提倡在夜間投予 BCAA，因為一般相信 BCAAs 在白天會被消耗，主要用來作為身體運動的能量來源，而當於夜間給予時，BCAAs 可優先使用於蛋白質的合成而不被消耗掉。

另外，蛋白質的攝取可以維持氮的正平衡。肝硬化的病人會優先利用脂肪和蛋白質當作熱量的來源，故研究指出少量多餐 (4-5 餐) 飲食型態，包括含有碳水化合物、睡前點心，可以改善氮平衡和逆轉部分不正常物質氧化代謝的現象。根據研究，植物性蛋白質較動物性蛋白質有利於肝性腦病變的預防，這是因為植物性蛋白質含支鏈氨基酸的比例較高。

在維生素和礦物質的補充方面，約 10-15% 肝硬化病人有微量營養素缺乏的問題。酒精性肝硬化的病人易發生水溶性維生素缺乏，尤其是 thiamine (vit. B1)、葉酸 (folate) 以及鎂 (magnesium) 缺乏；膽汁鬱積性肝病者，因脂肪吸收不良常發現脂溶性維生素 A、D、E、K 缺乏。所以對於這類病人可以考慮給予綜合維他命補充。

夜盲是維生素 A 缺乏的併發症，一般建議給予補充維生素 A (25000 IU / day for 4-12 week) 可改善。若補充足夠的維生素 A 但仍有持續暗光適應力 (adaptation) 的問題，可能是伴隨有鋅 (zinc) 的缺乏。雖然在傳統的觀念裡，給予維生素 A 超過建議劑量才會產生中毒，但對於肝硬化的病人來說，目前的研究數據建議使用維生素 A 的治療劑量是 25000 IU/ day 持續 6 年。但肝臟疾病的病人若因攝取過多的維生素 A 導致中毒者，應停止維生素 A 的給予至少 1 年以上。

維生素 D 的缺乏是慢性肝臟疾病的另一個併發症，吸收不良、減少 UV 照射或飲食攝取不足都有可能是造成維生素 D 缺乏的因素。由於鈣離子吸收不良，導致鈣的缺乏，最後會演變成軟骨症或骨質疏鬆症。不過，對於具複雜性肝臟疾病的病人補充維生素 D 是否可以改善骨質疏鬆的問題是有爭議的。根據研究顯示，建議膽汁鬱積性肝硬化病人初期補充維生素 D，對於其骨質疏鬆症是沒有反應的；但是對於酒精性肝硬化的病人提供 25-hydroxyvitamin D (25-50 mg/ day)，研究結果則顯示是可以改善骨質疏鬆的問題。所以 guideline 針對所有慢性肝臟疾病的病人推薦補充 1 g/day 的鈣及 800 IU/day 的 vitamin

D₃。

微量元素中的鋅 (zinc) 的缺乏在肝硬化病人常見，有可能涉及肝性腦病變的發病機轉。故研究指出單獨補充 600 mg/day 持續 3 個月的鋅可改善肝性腦病變的精神狀況，不過有其他學者認為這具有爭議；另外，研究顯示，鋅加上維生素 A 的補充可改善病人之味覺和食物攝取的量。

七、結論

具有複雜性肝臟疾病的病人容易產生營養不良的併發症，如果未加以治療會加速惡化疾病本身的進展，因此，針對所有慢性肝臟疾病病人評估營養狀況是很重要的，並且應給予病人適當的營養補充。治療的方向應著重在充足的蛋白質和卡路里的攝取以及補充缺乏的微量營養素。針對性的措施包括少量多餐以及睡前點心可以減少蛋白質的分解。當飲食經口攝取不足時，腸道營養應優先被考慮。而 BCAA 的使用雖尚有爭議性，但最近的文獻都推崇它的治療潛力。營養不良的情況是可逆的，一旦被確定只要給予適當的治療就可以獲得改善。然而，對於不同階段肝病的營養照顧所考量的因素也有所不同，應根據疾病情況、代謝改變及營養評估，選擇合適的熱量消耗計算和營養供應途徑，進行適當的營養補充，對於肝臟疾病的治療非常重要。

Reference

1. Anne S Henkel and Alan L Buchman. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr; 3(4):202-9. Review.
2. Cabre E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 Sep; 8(5):545-51.
3. Section XI: Specific guidelines for disease; adults. *JPEN* 2002 Jan-Feb;26(1 Supp I):65SA-67SA
4. Russell M et al. *The A.S.P.E.N Nutrition Support Practice Manual, 2nd Edition*
5. M. Plauth et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition* (1997) 16: 43-55