

# 《病理生理学》

## 第十七章 肝功能不全

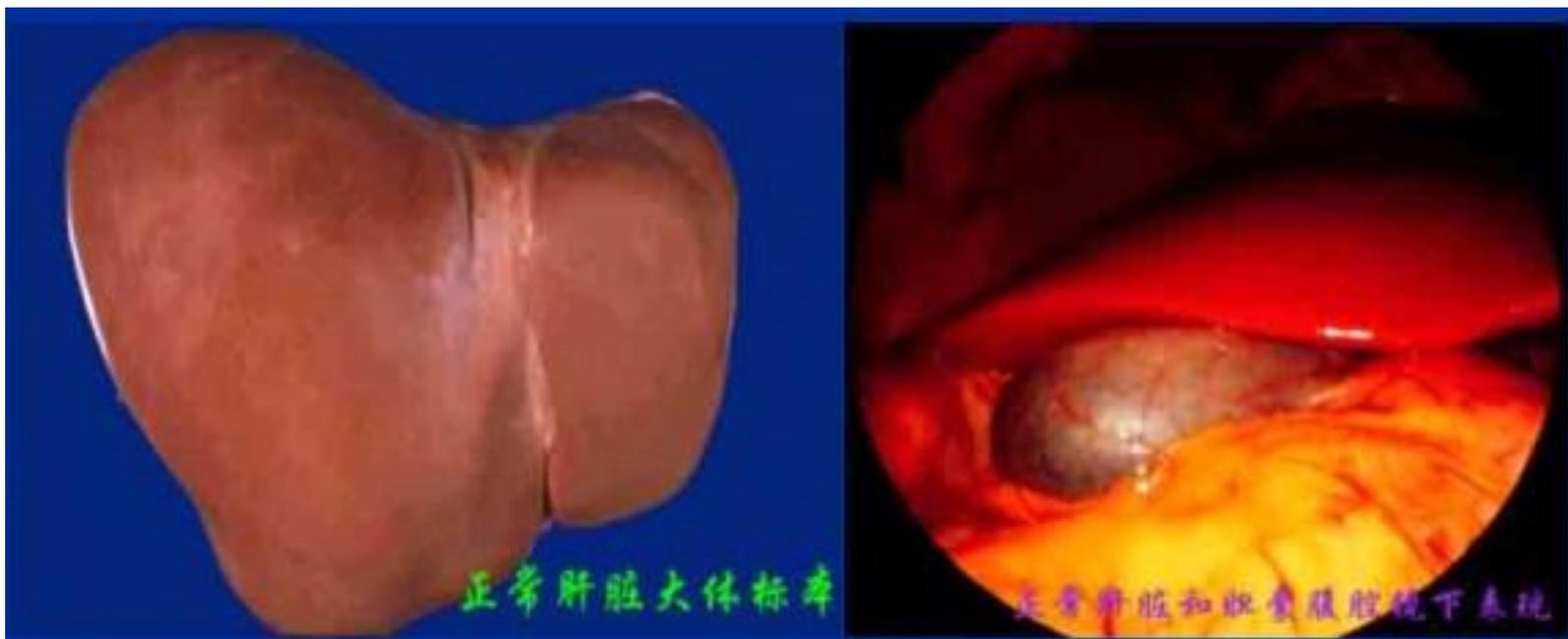


河北医科大学  
病理生理学教研室



# 第一节 概述

肝脏是人体最大的消化腺



# 肝脏的生理功能

- **代谢功能：物质代谢和能量代谢**
- **物质合成：白蛋白、凝血因子等**
- **解毒功能：药物、毒物和代谢废物**
- **分泌功能：胆汁**
- **免疫功能：细胞免疫、体液免疫**



# 肝功能不全 (hepatic insufficiency)

致肝损害因素

肝实质细胞和非实质细胞受损(广泛)

肝组织变性、坏死、纤维化及肝硬化等

肝内皮细胞、  
Kupffer细胞等

代谢、合成、解毒、分泌与免疫功能障碍

机体出现黄疸、出血、感染  
肾功能障碍及肝性脑病等临床综合征



# 一、肝功能不全的常见病因

## 致病因素

## 病因及疾病

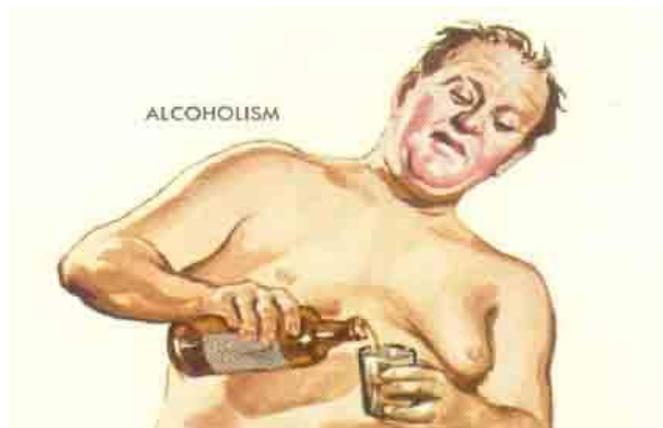
生物性因素	甲、乙、丙、丁、戊、己、庚型肝炎病毒及细菌、阿米巴肝脓肿、肝吸虫、血吸虫等寄生虫
药物及肝毒性物质	杀虫剂、磷、砷、四氯化碳、三氯乙烯、氯仿、硝基苯、三硝基甲苯等工业毒物；抗生素、中枢神经类药、麻醉剂等药物；慢性酒精中毒
免疫性因素	原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎、原发性硬化性胆管炎等
营养性因素	饥饿、摄入黄曲霉素、亚硝酸盐等
遗传性因素	肝豆状核变性、原发性色素病等



# 酒精

肝脏的第二号杀手

45克酒精/天，  
连续5年，29.8%



摄入的酒量 × 酒精度 × 0.8 = 摄入的酒精量

# 一、肝功能不全的常见病因

## 致病因素

## 病因及疾病

生物性因素	甲、乙、丙、丁、戊、己、庚型肝炎病毒及细菌、阿米巴肝脓肿、肝吸虫、血吸虫等寄生虫
药物及肝毒性物质	杀虫剂、磷、砷、四氯化碳、三氯乙烯、氯仿、硝基苯、三硝基甲苯等工业毒物；抗生素、中枢神经类药物、麻醉剂等药物；慢性酒精中毒
免疫性因素	原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎、原发性硬化性胆管炎等
营养性因素	饥饿、摄入黄曲霉素、亚硝酸盐等
遗传性因素	肝豆状核变性等



## 二、肝功能不全的分类

类型	病程	原因	常见病
急性肝功能不全	短12-24h出现黄疸, 2-4天昏迷	广泛严重的肝细胞变性坏死	暴发性肝炎 扑热息痛中毒
慢性肝功能不全	病情进展慢 病程长	在肝组织纤维化、癌变基础上, 诱因下加重	肝硬变失代偿期 肝癌晚期

# 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**及肝肾综合征。



## 第三节 肝性脑病

- ❖ 概念与分期
- ❖ 发病机制
- ❖ 诱因
- ❖ 防治的病理生理基础

# 一、肝性脑病的概念

## 肝性脑病

(hepatic encephalopathy)

是指在排除其他已知脑疾病前提下，继发于**肝功能障碍**的一系列严重的**神经精神综合征**。早期表现是可逆性的，主要包括人格改变、智力减弱、意识障碍等，晚期发生不可逆性肝昏迷，甚至死亡。



# 一、肝性脑病的分期

表 18-9 肝性脑病各期特点

各期名称	精神症状	神经症状	脑电图
一期 (前驱期)	性格改变:抑郁或欣快 行为改变:无意识动作 睡眠时间:昼夜颠倒	扑翼样震颤(+) 病理反射(-) 生理反射(+)	对称性 $\theta$ 慢波 (每秒4~7次)
二期 (昏迷前期)	一期症状加重,对时、地、人的概念混乱,语言、书写障碍	扑翼样震颤(+) 病理反射(-) 生理反射(+) 肌张力增强	同上
三期 (昏睡期)	昏睡但可唤醒 语无伦次 明显精神错乱	扑翼样震颤(+) 病理反射(-) 生理反射(+) 肌张力明显增强	同上
四期 (昏迷期)	完全昏迷 一切反应消失 可有阵发性抽搐	扑翼样震颤(-) 生理反射(-) 病理反射(±)	极慢 $\delta$ 波 (每秒1.5~3次)



# 一、肝性脑病的分期

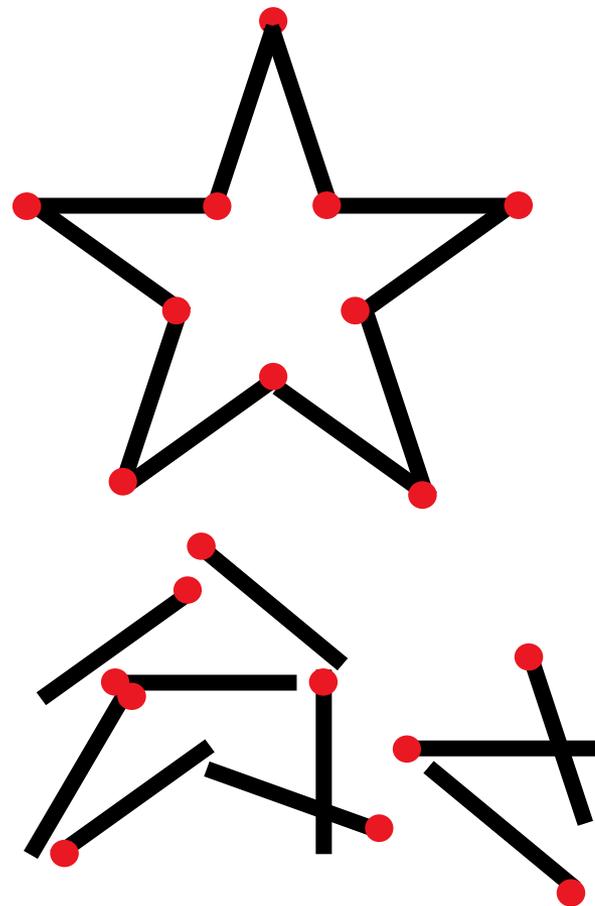


**第一期：轻微的性格及行为异常**

**(前驱期)** 记忆力下降, 学习、定向障碍(退位减法)



# 一、肝性脑病的分期



第二期：嗜睡，精神错乱、肌张力增高、扑翼样震颤  
(昏迷前期) 概念混乱、语言、书写障碍



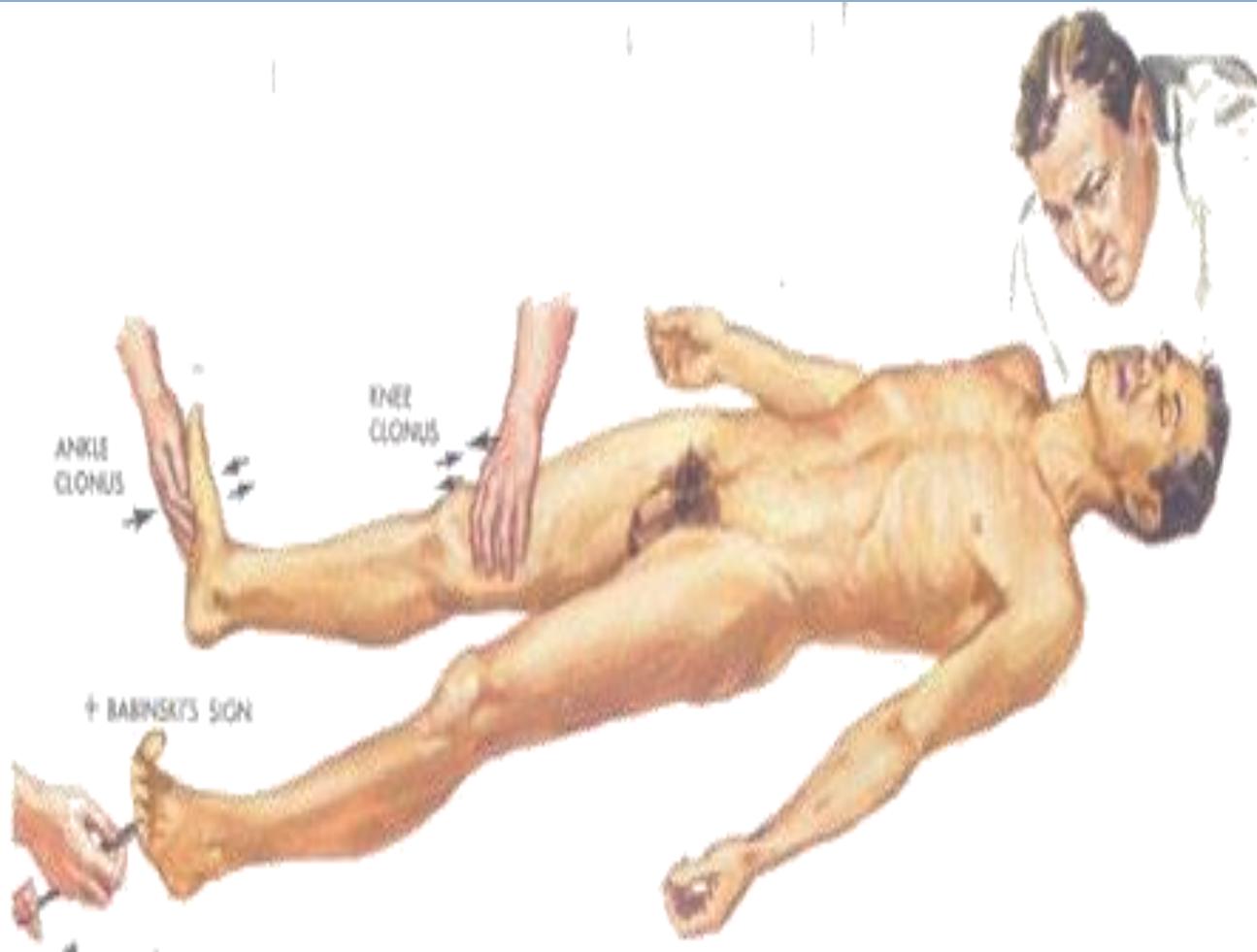
# 一、肝性脑病的分期



第三期：昏睡，但可唤醒，精神错乱、易怒、暴躁  
(昏睡期)



# 一、肝性脑病的分期



**第四期：昏迷，神志丧失、不能唤醒**  
**(昏迷期)**



## 二、肝性脑病的发病机制

急性或慢性肝细胞功能衰竭，肝脏功能失代偿，**毒性代谢产物在血循环中堆积**而致脑细胞的代谢和功能障碍。

 氨中毒学说 

 假性神经递质学说 

 血浆氨基酸失衡学说 

  $\gamma$ -氨基丁酸学说 

 其他神经毒质 

# (一) 氨中毒学说

严重肝脏病时，由于氨的生成增多而清除不足，引起**血氨增高**；增多的血氨可通过血脑屏障进入脑内，**干扰脑细胞的代谢和功能**，导致肝性脑病。

◆ 血氨升高的原因



◆ 氨对脑组织的毒性作用



# (一) 氨中毒学说

## 1. 生理情况下体内氨的来源

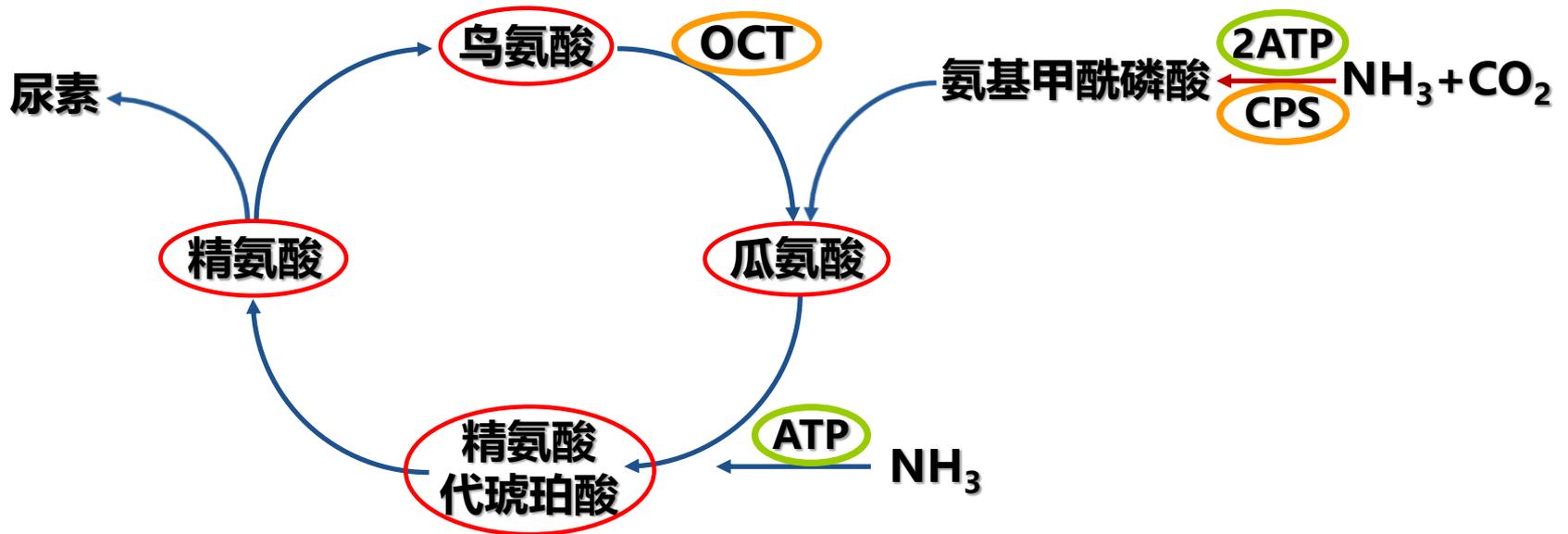
- ① 肠道细菌分解氨基酸、尿素后产氨
- ② 肾小管上皮谷氨酰胺分解产氨
- ③ 骨骼肌分解代谢（腺苷酸）产氨

## 2. 氨的去路

- ① 肝脏经鸟氨酸循环合成尿素由肾排出体外
- ② 生成谷氨酸及谷氨酰胺
- ③ 肾小管上皮产氨与H<sup>+</sup>结合成NH<sub>4</sub><sup>+</sup>排出



# (一) 氨中毒学说



肝脏合成尿素的鸟氨酸循环

OCT: 鸟氨酸氨基甲酰转移酶    CPS: 氨基甲酰磷酸合成酶

# (一) 氨中毒学说

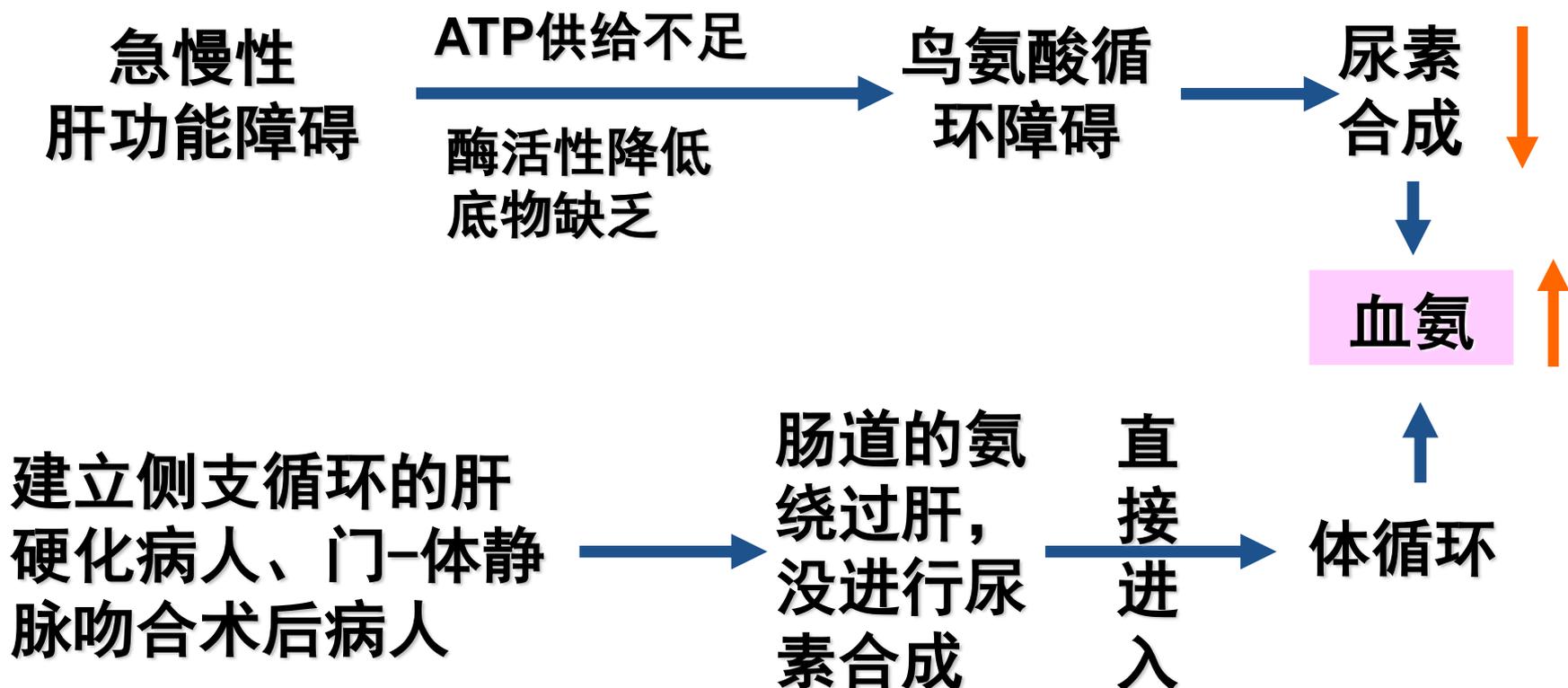
## 1. 血氨升高的原因

(causes of blood ammonia increasing)

血氨的清除不足 →

血氨的生成增多 →

# (1) 氨清除不足



# (一) 氨中毒学说

## 1. 血氨升高的原因

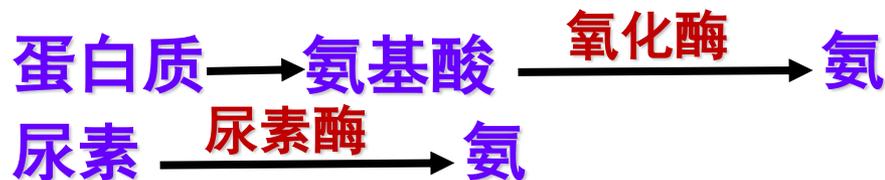
(causes of blood ammonia increasing)

血氨的清除不足 →

血氨的生成增多 →

## (2) 氨的产生增多

### ① 肠道产氨增多



- 肠粘膜淤血、水肿  $\rightarrow$  食物消化、吸收和排空  $\downarrow$   $\rightarrow$  食物残渣中的蛋白质  $\uparrow$
- 肝肾综合征  $\rightarrow$  尿素排除  $\downarrow$   $\rightarrow$  肠道的尿素  $\uparrow$   $\xrightarrow{\text{尿素酶}}$  氨  $\uparrow$
- 上消化道出血  $\rightarrow$  血液蛋白质分解

### ② 与肾脏有关的产氨增多

- 肝衰常合并呼碱  $\rightarrow$   $\text{NH}_4^+$  排出  $\downarrow$ 、 $\text{NH}_3$  重吸收  $\uparrow$

### ③ 肌肉产氨增多

- 肌肉活动增强  $\rightarrow$  腺苷酸分解  $\rightarrow$  产氨  $\uparrow$



# (一) 氨中毒学说

## 1. 血氨升高的原因

(causes of blood ammonia increasing)

血氨的清除不足 →

血氨的生成增多 →

# (一) 氨中毒学说

严重肝脏病时，由于氨的生成增多而清除不足，引起**血氨增高**；增多的血氨可通过血脑屏障进入脑内，**干扰脑细胞的代谢和功能**，导致肝性脑病。

◆ 血氨升高的原因



◆ 氨对脑组织的毒性作用





## 2. 氨对脑组织的毒性作用

(intoxication effect of ammonia on brain tissue)

- ◆ 使脑内神经递质发生改变 
- ◆ 干扰脑细胞的能量代谢 
- ◆ 对神经细胞膜有抑制作用 

# (1) 使脑内神经递质发生改变

## 1) 对谷氨酸能神经传递的影响：▶

早期：谷氨酸↑，兴奋性↑；

晚期：谷氨酰胺↑，谷氨酸↓。

## 2) 增强抑制性神经元活动：▶

血氨↑，可增强GABA能神经元活动。

(参考GABA学说)

## 3) 对其他神经递质的影响：▶

兴奋性神经递质乙酰胆碱减少。

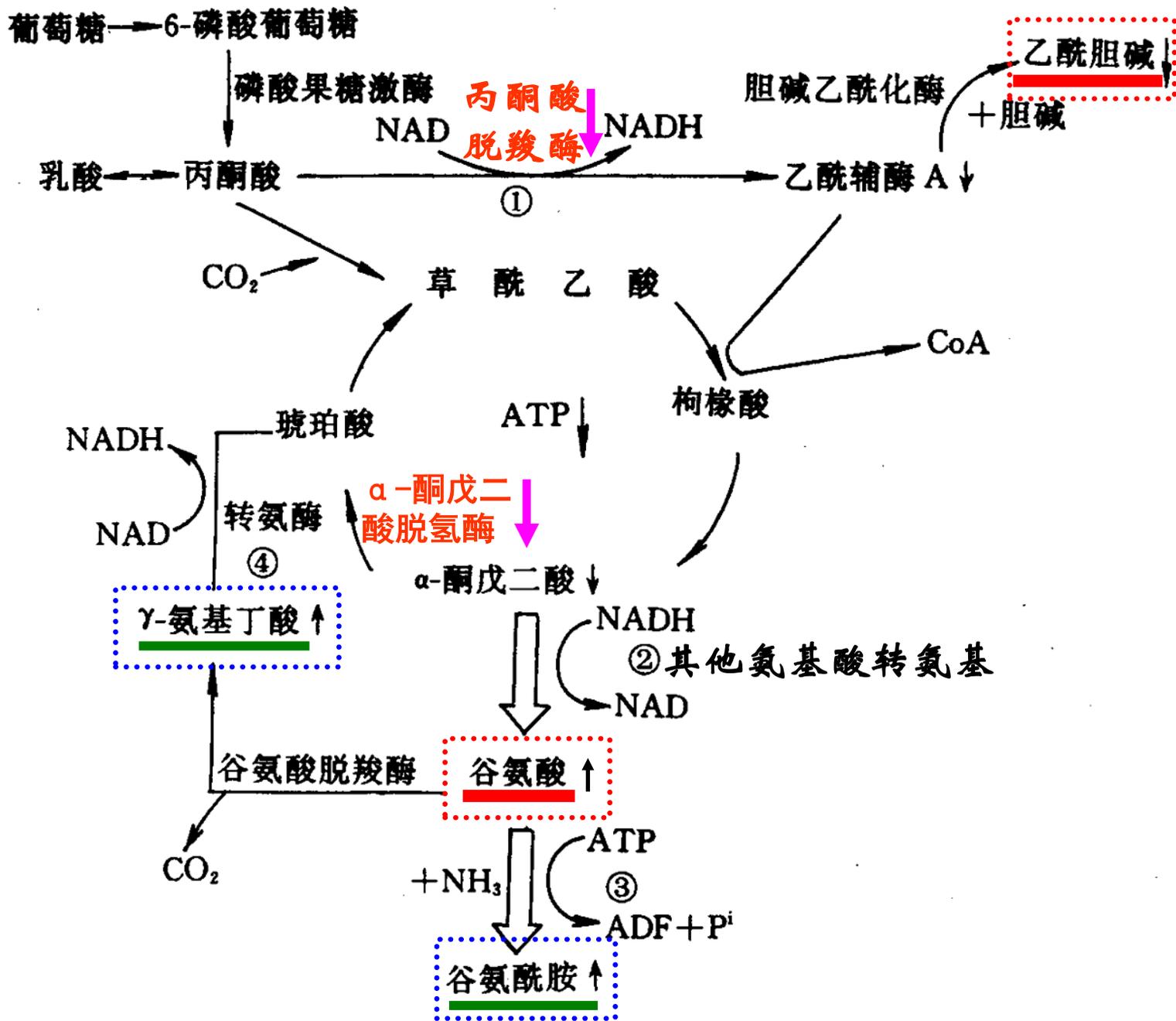


图 15-1 氨对脑细胞代谢可能干扰的环节设想图

# (1) 使脑内神经递质发生改变

## 1) 对谷氨酸能神经传递的影响：▶

早期：谷氨酸↑，兴奋性↑；

晚期：谷氨酰胺↑，谷氨酸↓。

## 2) 增强抑制性神经元活动：▶

血氨↑，可增强GABA能神经元活动。

(参考GABA学说)

## 3) 对其他神经递质的影响：▶

兴奋性神经递质乙酰胆碱减少。

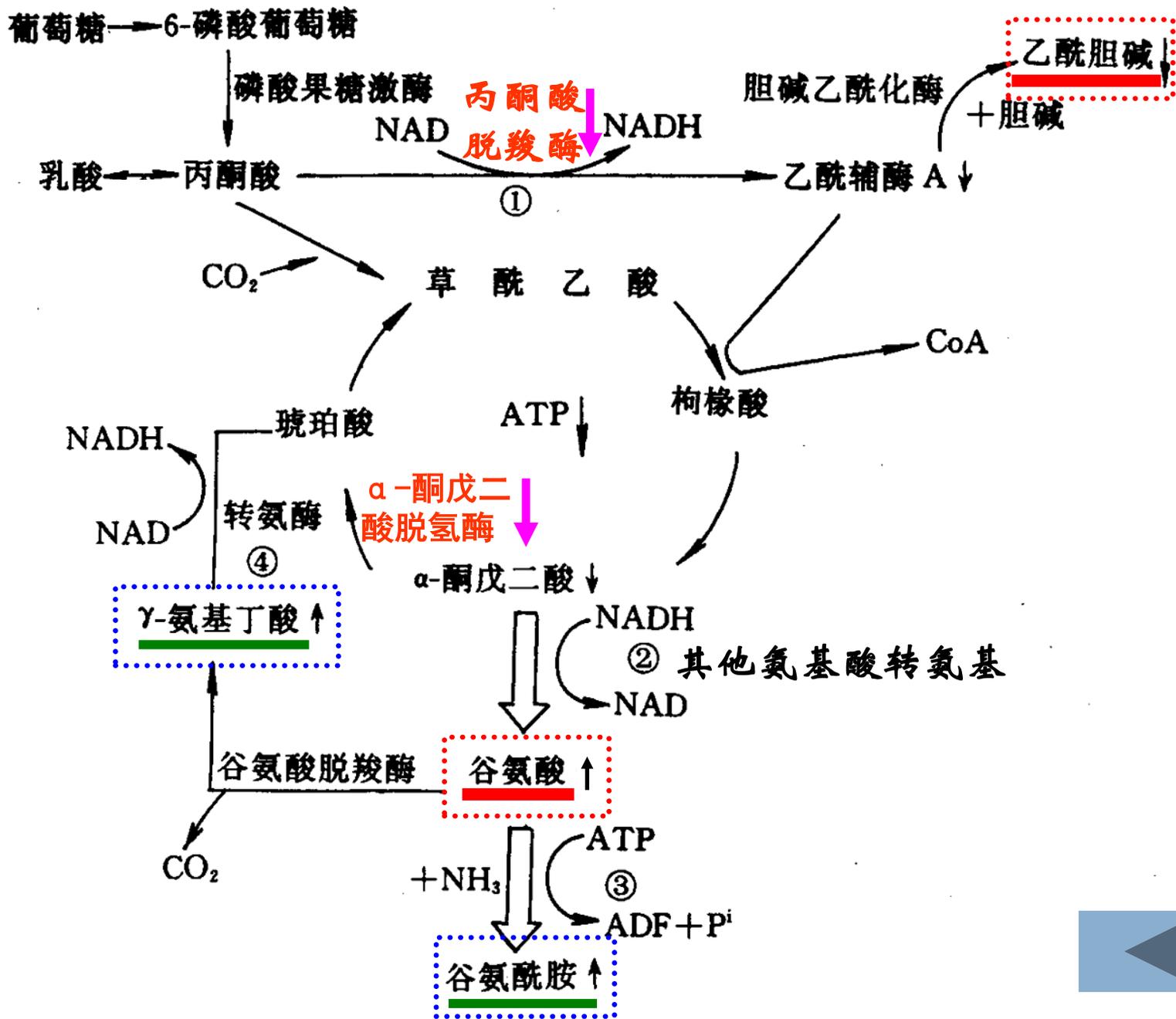


图 15-1 氨对脑细胞代谢可能干扰的环节设想图



## 2. 氨对脑组织的毒性作用

(intoxication effect of ammonia on brain tissue)

- ◆ 使脑内神经递质发生改变 
- ◆ 干扰脑细胞的能量代谢 
- ◆ 对神经细胞膜有抑制作用 

## (2) 干扰脑细胞的能量代谢

- ① 抑制丙酮酸脱羧酶活性
- ② 抑制 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶活性
- ③  $\alpha$ -酮戊二酸生成谷氨酸时消耗大量NADH
- ④ 氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺时,消耗了大量ATP

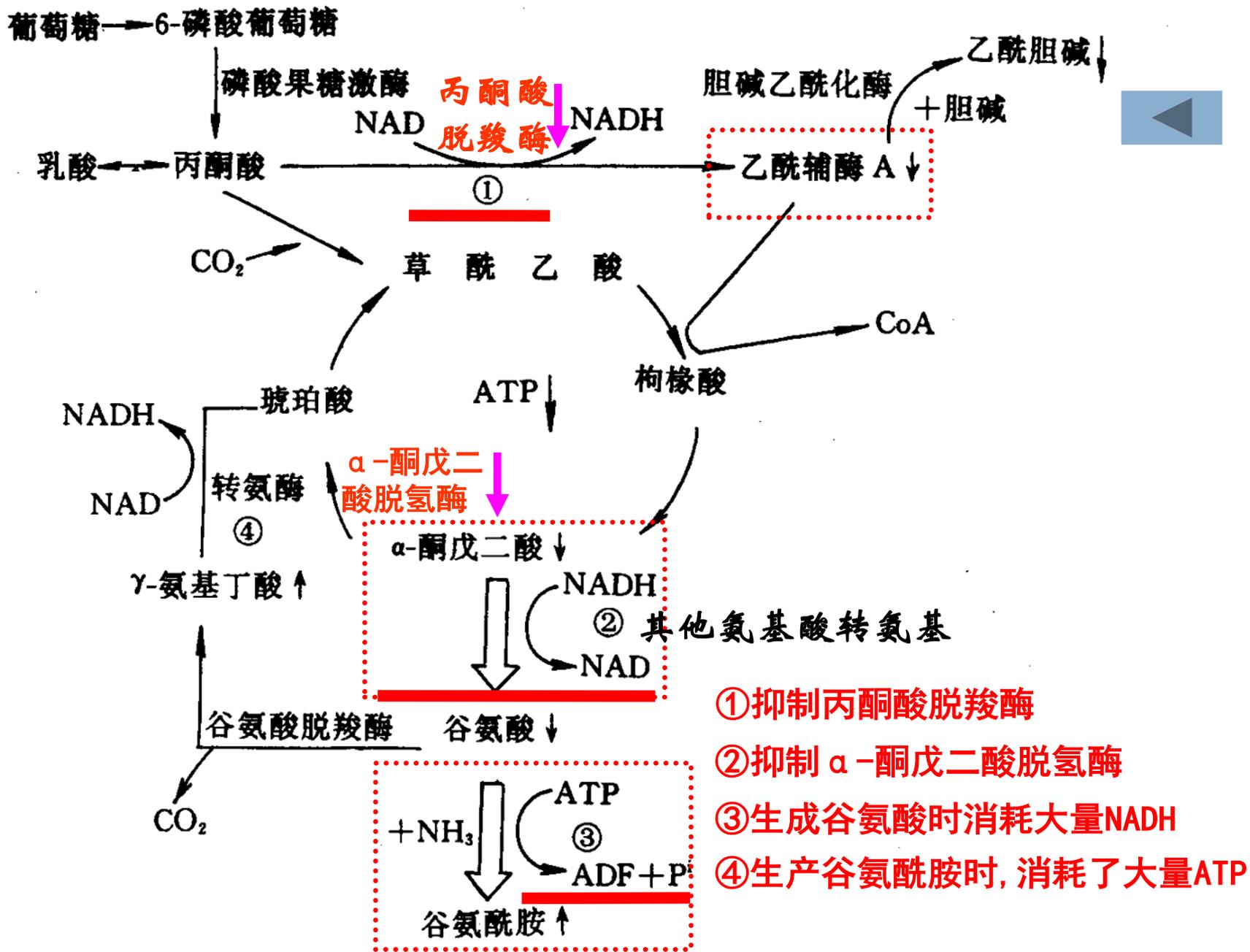


图 15-1 氨对脑细胞代谢可能干扰的环节设想图



## 2. 氨对脑组织的毒性作用

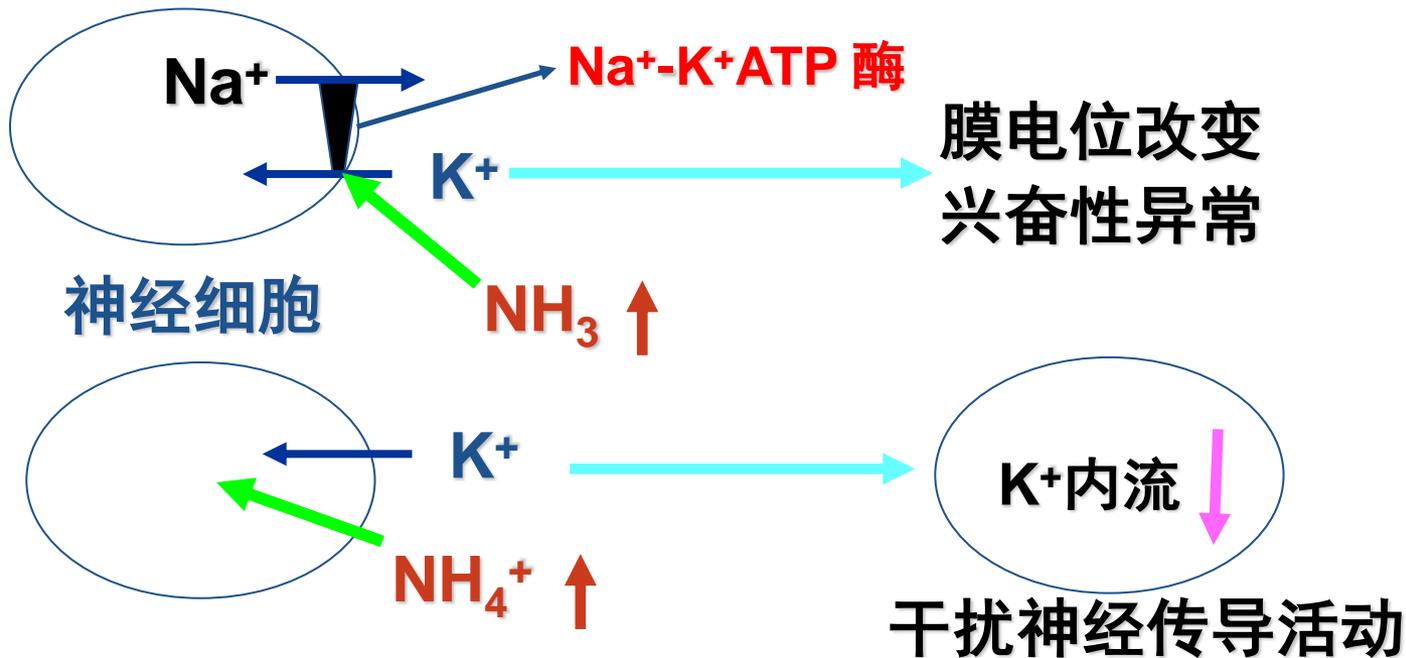
(intoxication effect of ammonia on brain tissue)

- ◆ 使脑内神经递质发生改变
- ◆ 干扰脑细胞的能量代谢
- ◆ 对神经细胞膜有抑制作用



### (3) 对神经细胞膜有抑制作用

- ① 氨干扰神经细胞膜上的钠泵的活性,影响复极后期膜的离子转运,使膜电位变化和兴奋性异常。
- ② 铵离子与钾离子竞争钠泵,影响在钾离子在细胞膜内外的正常分布,从而干扰神经的传导活动。





## 2. 氨对脑组织的毒性作用

(intoxication effect of ammonia on brain tissue)

- ◆ 使脑内神经递质发生改变 
- ◆ 干扰脑细胞的能量代谢 
- ◆ 对神经细胞膜有抑制作用 



### 3. 治疗

- (1) 限制蛋白质摄入, 减少氨及其他毒性物质的产生。
- (2) 防止食管下段曲张静脉破裂出血。
- (3) 口服抗菌素 (新霉素) 抑制肠道细菌丛生。
- (4) 口服乳果糖, 弱酸液体灌肠, 保持肠道内酸性环境。



## 二、肝性脑病的发病机制

急性或慢性肝细胞功能衰竭，肝脏功能失代偿，毒性代谢产物在血循环中堆积而致脑细胞的代谢和功能障碍。

 氨中毒学说 

 假性神经递质学说 

 血浆氨基酸失衡学说 

  $\gamma$ -氨基丁酸学说 

 其他神经毒质 

## (二) 假性神经递质学说

由于**假性神经递质**在网状结构的神经突触部位堆积，使神经**突触**部位冲动的**传递**发生**障碍**，从而引起神经系统功能障碍而导致昏迷。

◆ 假性神经递质的产生

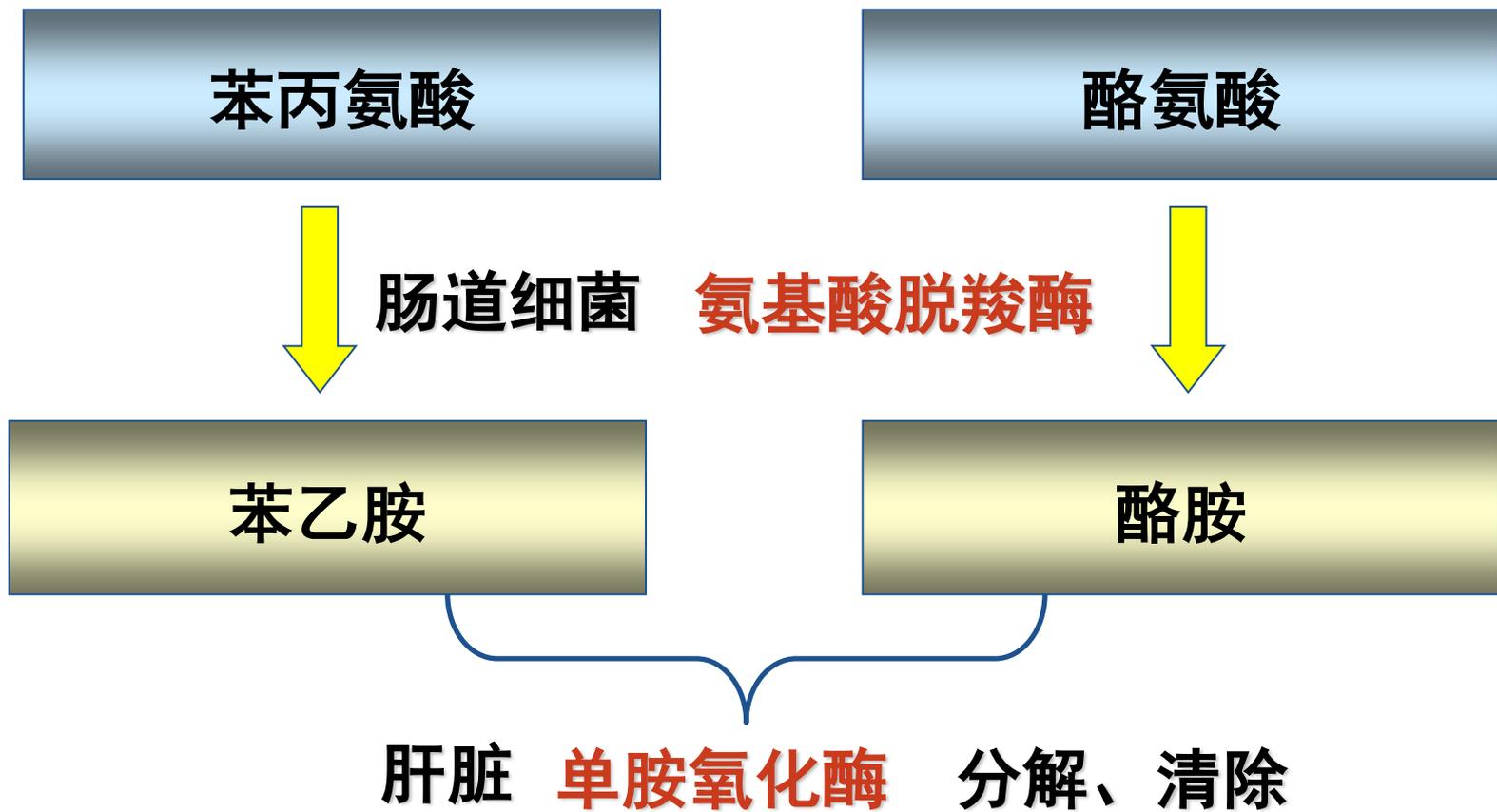


◆ 假性神经递质与肝性脑病

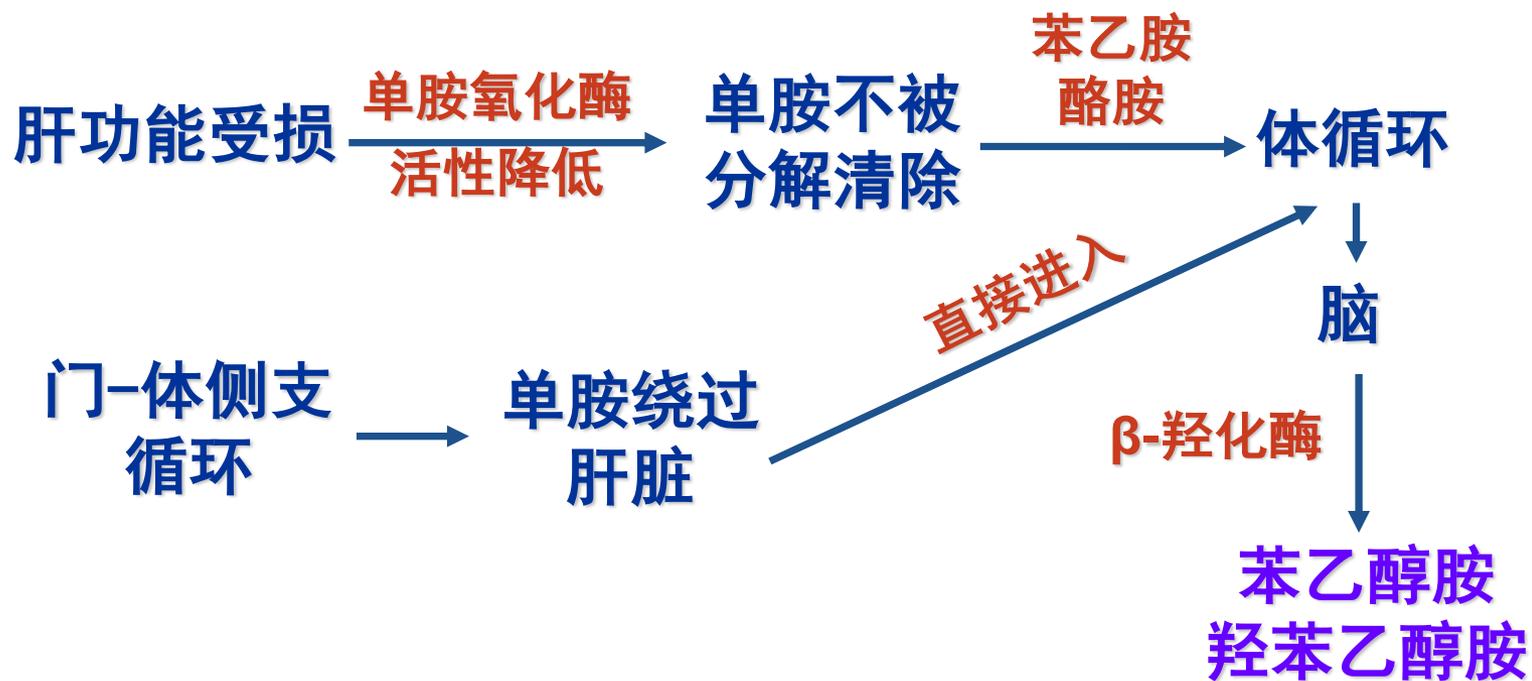




## 正常生理情况下

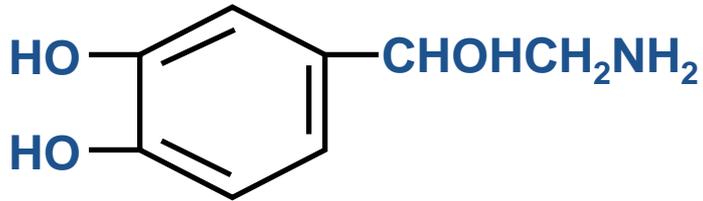


# 假性神经递质的产生

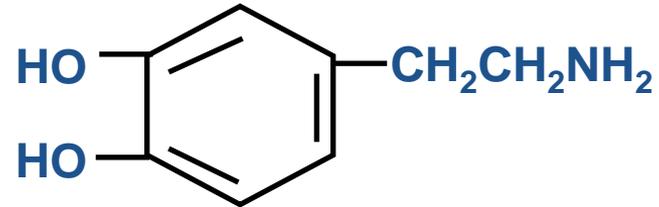




# True neurotransmitters

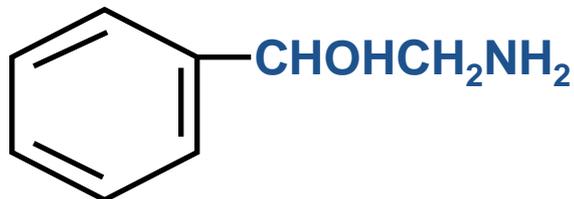


**Norepinephrine**  
去甲肾上腺素

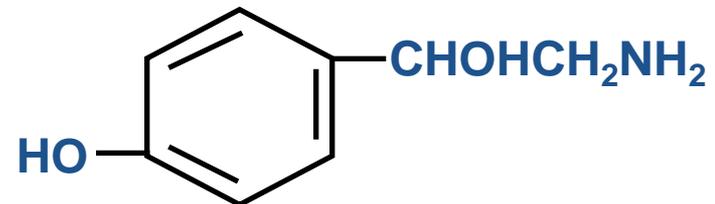


**Dopamine**  
多巴胺

# False neurotransmitters



**Phenylethanolamine**  
苯乙醇胺



**Octopamine**  
羟苯乙醇胺



## 假性神经递质 (false neurotransmitter)

**苯乙醇胺**和**羟苯乙醇胺**在化学结构上与正常(真性)神经递质-去甲肾上腺素和多巴胺相似，但生理效应极弱，被称为假性神经递质。

## (二) 假性神经递质学说

由于**假性神经递质**在网状结构的神经突触部位堆积，使神经**突触**部位冲动的**传递**发生**障碍**，从而引起神经系统功能障碍而导致昏迷。

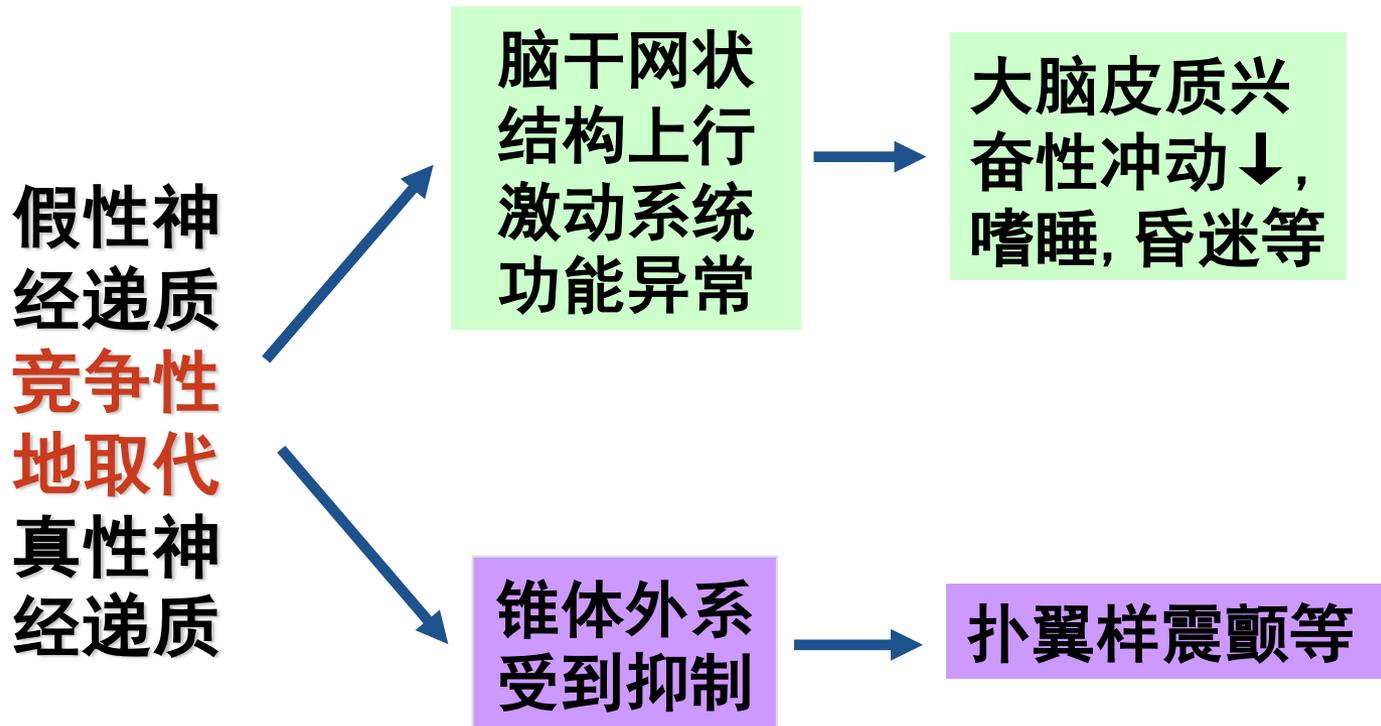
◆ 假性神经递质的产生



◆ 假性神经递质与肝性脑病



# 假性神经递质如何引起肝性脑病



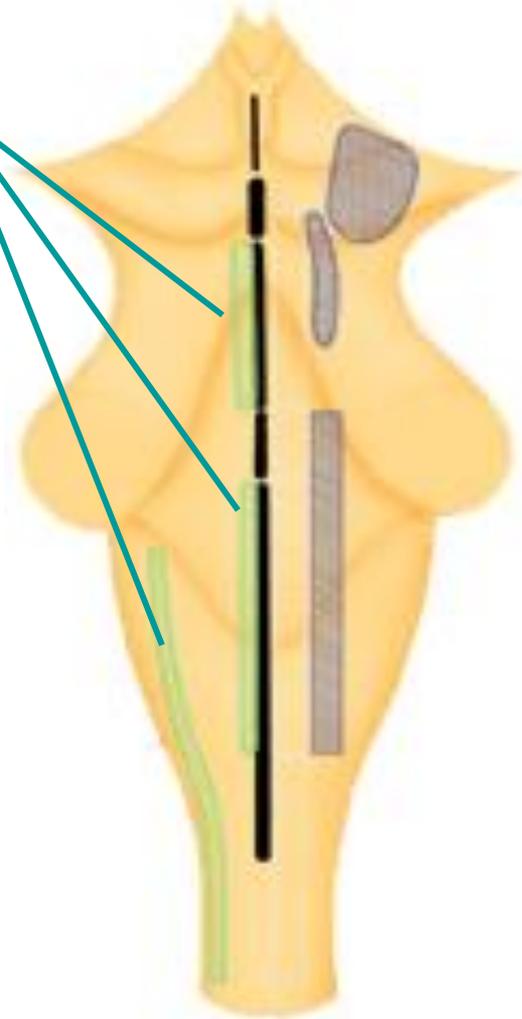
# 脑干网状结构上行激动系统

## 上行激动系统功能

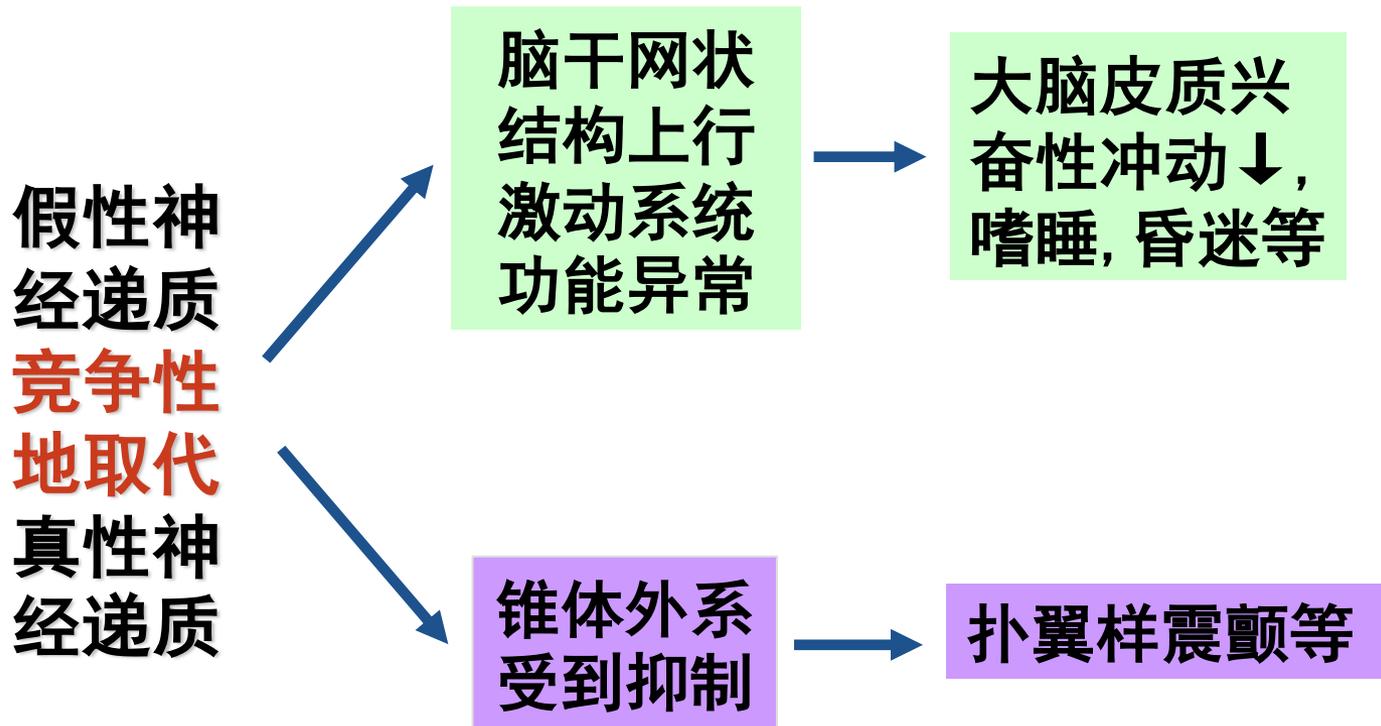
- ◆ 维持大脑皮质的兴奋性
- ◆ 保持清醒状态或维持唤醒功能

## 脑干网状结构神经递质

- ◆ 乙酰胆碱
- ◆ 去甲肾上腺素，多巴胺，5-HT
- ◆  $\gamma$ -氨基丁酸，谷氨酸



# 假性神经递质如何引起肝性脑病





## 治疗：给予**左旋多巴**

因为**左旋多巴**是多巴胺和去甲肾上腺素的前体，易透过血脑屏障，在神经元处被脱羧形成**多巴胺**，进而转变成**去甲肾上腺素**。真性神经递质的增多，竞争性地取代假性神经递质，使正常神经传导恢复，患者可由昏迷转为清醒。

## 二、肝性脑病的发病机制

急性或慢性肝细胞功能衰竭，肝脏功能失代偿，毒性代谢产物在血循环中堆积而致脑细胞的代谢和功能障碍。

 氨中毒学说 

 假性神经递质学说 

 血浆氨基酸失衡学说 

  $\gamma$ -氨基丁酸学说 

 其他神经毒质 

## (三) 血浆氨基酸失衡学说

- ◆ 血浆氨基酸失衡的表现 
- ◆ 血浆氨基酸失衡的原因 
- ◆ 血浆氨基酸失衡与肝性脑病 

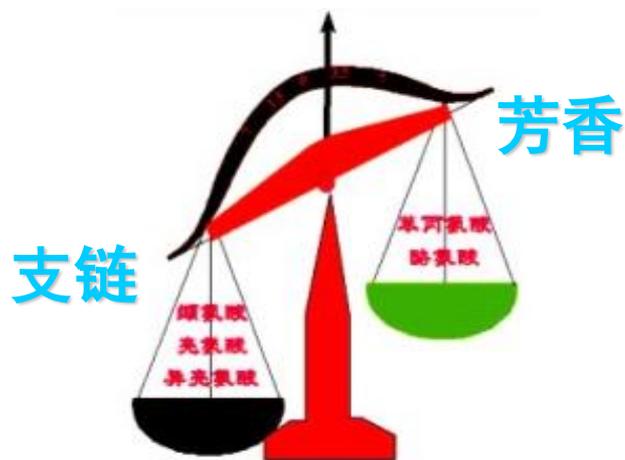
# 血浆氨基酸失衡的表现

芳香族氨基酸（AAA）升高

苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸

支链氨基酸（BCAA）减少

缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸



正常时支链：芳香氨基酸  
3.0-3.5



肝昏迷时支链：芳香氨基酸  
0.6-1.2

## (三) 血浆氨基酸失衡学说

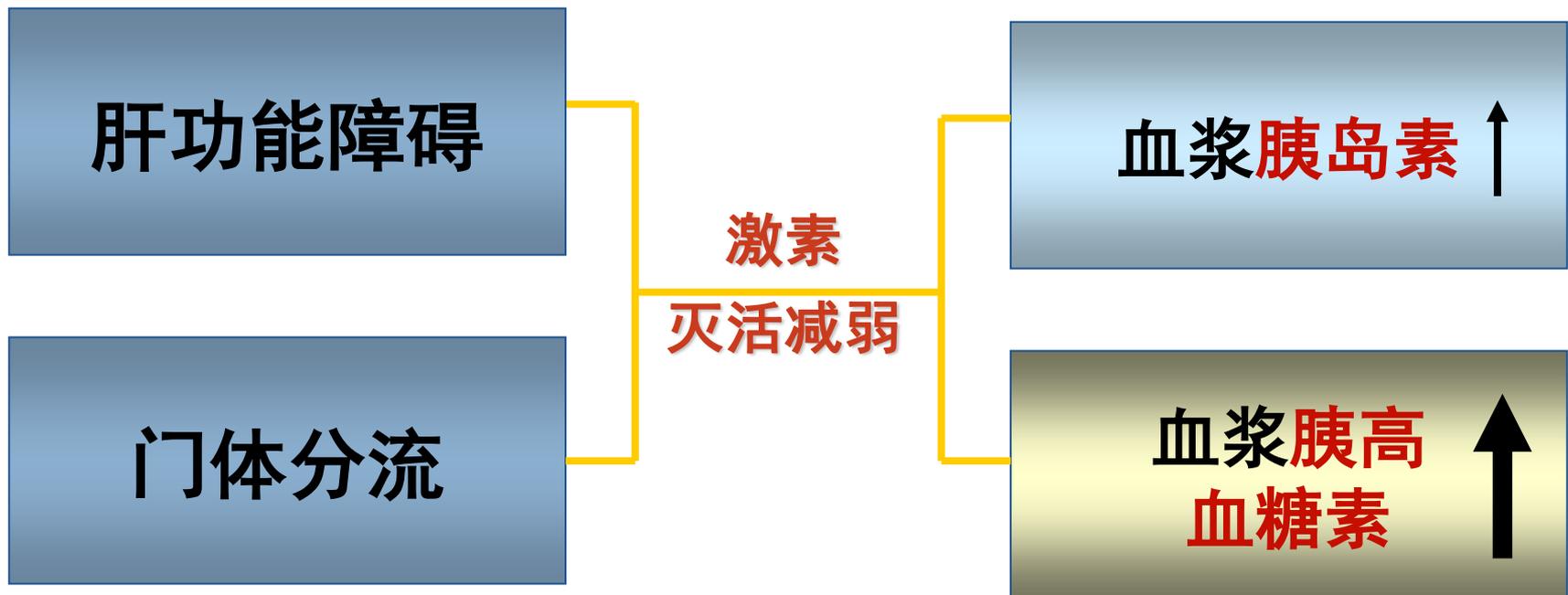
- ◆ 血浆氨基酸失衡的表现 
- ◆ 血浆氨基酸失衡的原因 
- ◆ 血浆氨基酸失衡与肝性脑病 

# 血浆氨基酸失衡的原因

## 芳香族氨基酸和支链氨基酸的代谢特点

- 芳香族氨基酸在肝脏代谢
- 支链氨基酸被肌肉组织摄取和利用
- 胰岛素可增加肌肉组织对支链氨基酸的摄取和利用。

# 血浆氨基酸失衡的原因



# 血浆氨基酸失衡的原因

血浆胰岛素 ↑

组织摄取和利用  
支链氨基酸 ↑

支链氨基酸 ↓

$\frac{\text{BCAA} \downarrow}{\text{AAA} \uparrow} \rightarrow \text{比值} \downarrow \text{而失衡}$

血浆胰高血糖素 ↑

机体分解代谢 ↑

芳香族氨基酸  
释放入血 ↑

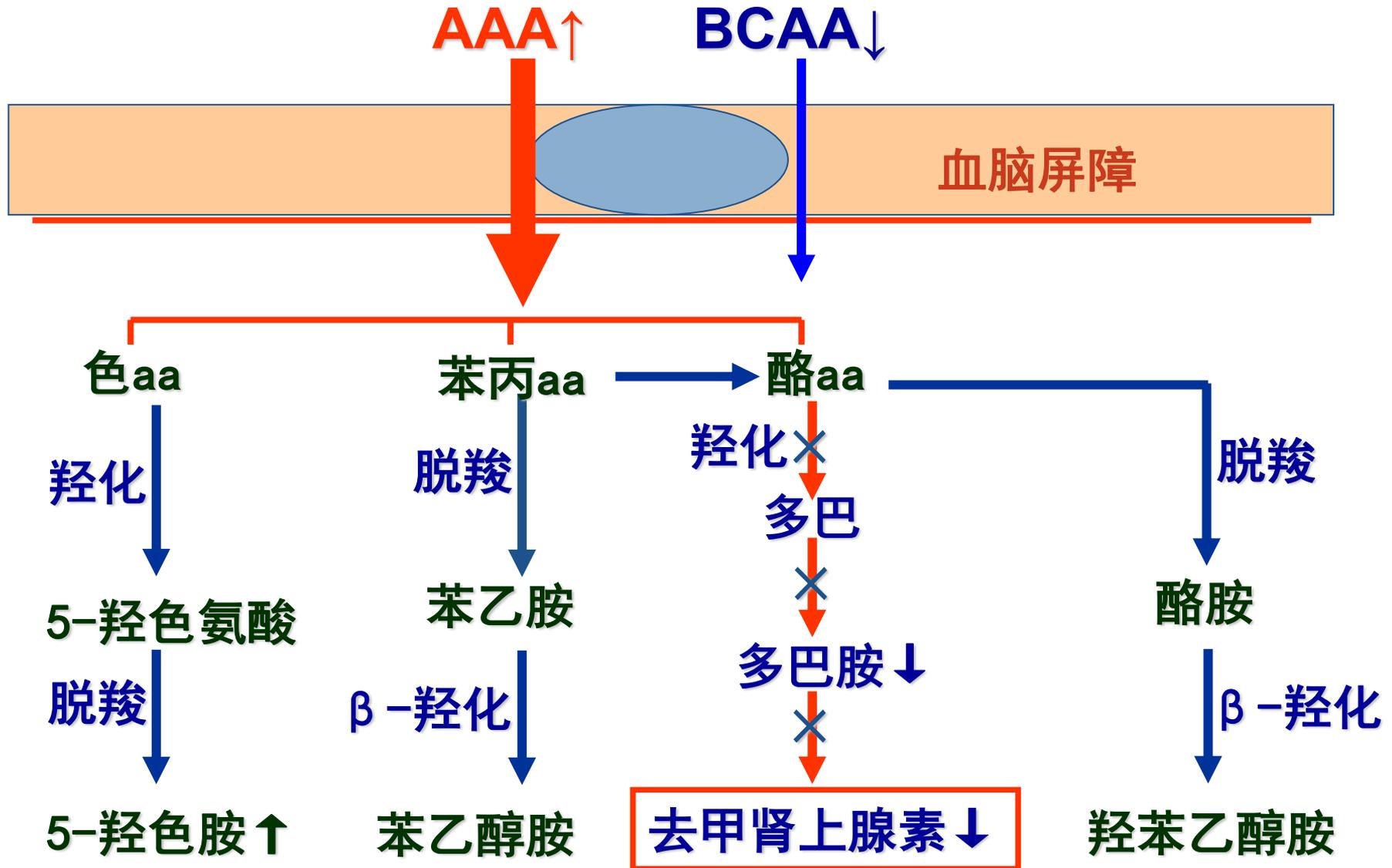
肝分解 ↓ 能力 ↓

芳香族氨基酸 ↑

## (三) 血浆氨基酸失衡学说

- ◆ 血浆氨基酸失衡的表现 
- ◆ 血浆氨基酸失衡的原因 
- ◆ 血浆氨基酸失衡与肝性脑病 

# 血浆氨基酸失衡与肝性脑病





肝昏迷发生时可能是由于假性神经递质**取代**了真性神经递质，也可能是由于脑内真性神经递质**合成受阻**，或者是二者**综合作用**的结果，所以说血浆氨基酸失衡学说是假性神经递质学说的**补充和发展**。

## 治疗：

输入**高支链氨基酸混合营养液**，使AAA进入脑减少，假性神经递质生成减少，使机体保持意识清醒。

## 二、肝性脑病的发病机制

急性或慢性肝细胞功能衰竭，肝脏功能失代偿，毒性代谢产物在血循环中堆积而致脑细胞的代谢和功能障碍。

 氨中毒学说 

 假性神经递质学说 

 血浆氨基酸失衡学说 

  $\gamma$ -氨基丁酸学说 

 其他神经毒质 

## (四) GABA学说

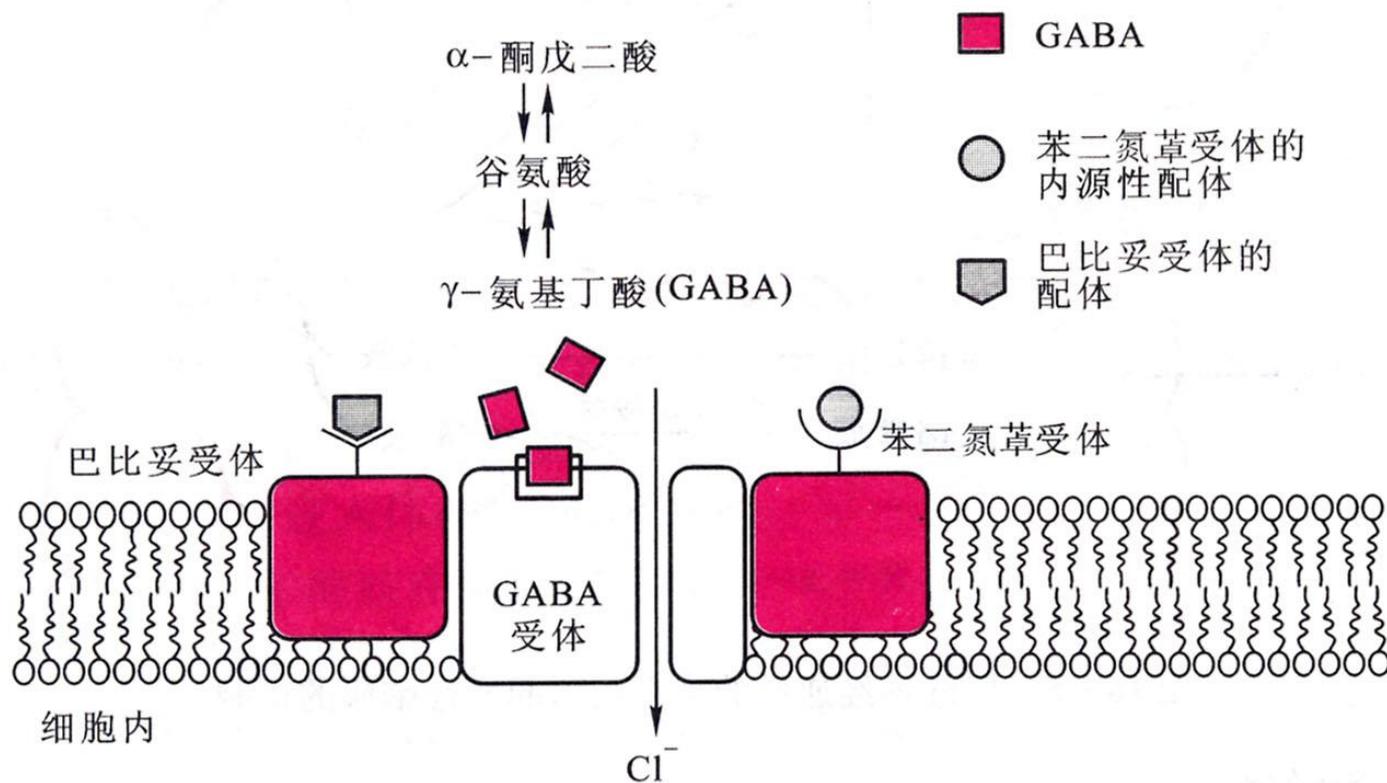
**血氨增高可增强GABA能神经活动：**

- ◆ 氨促使GABA受体与其配体即GABA结合能力增强。
- ◆ 氨使星形胶质细胞对GABA的摄取降低、释放增加，使突触间隙GABA水平增高，促使GABA受体活性增强。



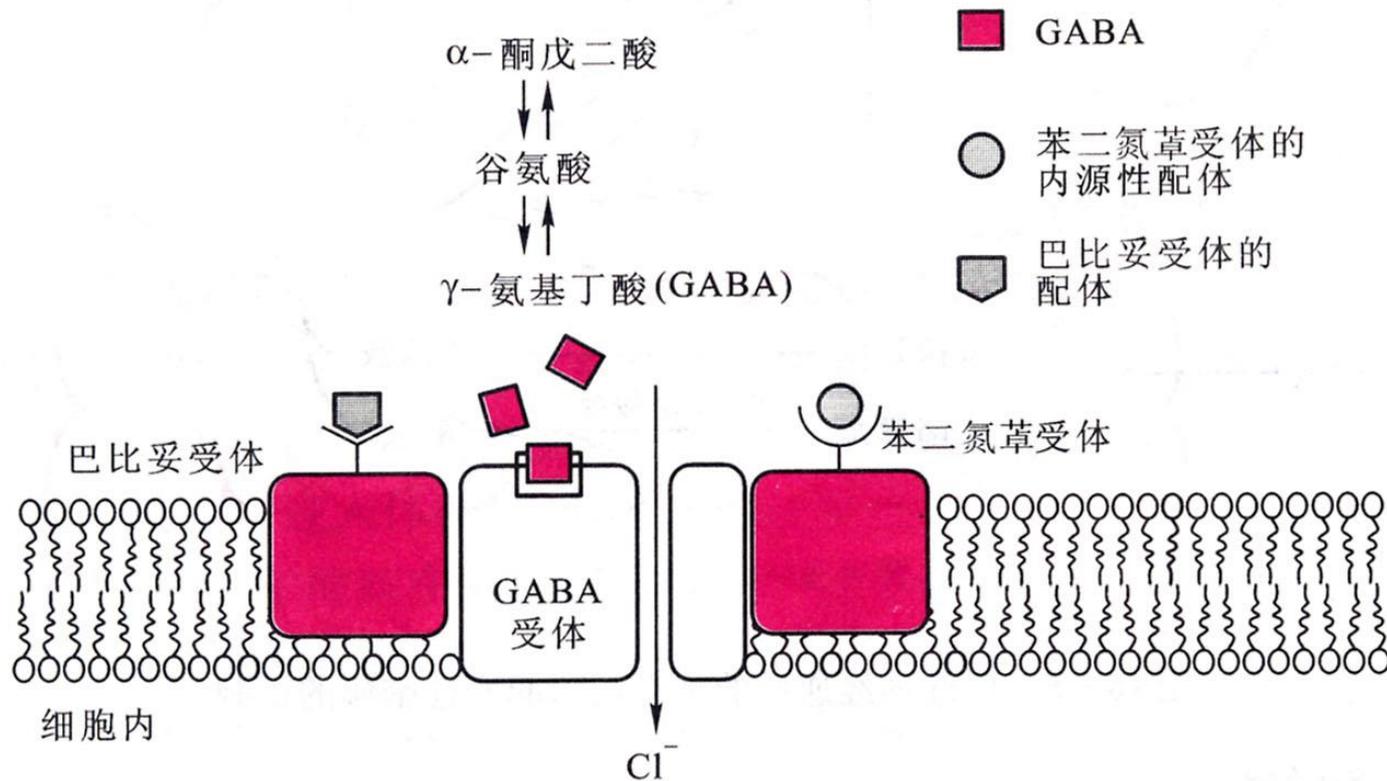
# GABA毒性效应

GABA是中枢神经系统中的**主要抑制性递质**,与突触后神经元的特异性受体结合,引起**氯离子通道开放**,增加**氯离子内流**,从而发挥其生物学效应。



# GABA毒性效应

治疗：苯二氮卓受体拮抗剂  
阻断GABA的毒性作用



## 二、肝性脑病的发病机制

急性或慢性肝细胞功能衰竭，肝脏功能失代偿，毒性代谢产物在血循环中堆积而致脑细胞的代谢和功能障碍。

 氨中毒学说 

 假性神经递质学说 

 血浆氨基酸失衡学说 

  $\gamma$ -氨基丁酸学说 

 其他神经毒质 



## (五) 其他神经毒质

◆ 锰、硫醇、脂肪酸、酚、甲基吲哚等。

抑制能量代谢、氨的分解代谢等。





## 三、肝性脑病的诱发因素

### (一) 氮的负荷增加

- ◆ 常见于上消化道出血、过量蛋白饮食、氮质血症、碱中毒、便秘、感染等。

### (二) 血脑屏障通透性增强

- ◆ 常见于感染（细胞因子水平增高）、能量代谢障碍、饮酒等。

### (三) 脑敏感性增高

- ◆ 使用一些药物时（如使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物时）、感染、缺氧、电解质紊乱等可增强脑对毒性物质的敏感性。

# 四、肝性脑病防治的病理生理基础

## (一) 防止诱因

- ◆ 减少氮负荷 严格控制蛋白摄入量。
- ◆ 防止上消化道大出血。
- ◆ 防止便秘，以减少肠道有毒物质进入体内。
- ◆ 注意预防因利尿、放腹水、低血钾等情况诱发的肝性脑病。
- ◆ 肝性脑病患者用药要慎重，特别是要慎用止痛、镇静、麻醉等药物，防止诱发肝性脑病。

## (二) 降低血氨

(三) 其他治疗措施 补充正常神经递质,补充支链氨基酸等。

## (四) 肝移植

Thank You !

