

营养支持在慢性肝病中的研究进展

殷赫然(综述),杨华升*(审校)

(首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心,北京 100069)

[摘要] 在慢性肝病患者中营养不良普遍存在,同时营养不良的程度与肝病进展及预后密切相关。本文从慢性肝病营养不良的原因、营养不良的评估及所需要的营养成分等方面进行综述。为慢性肝病患者的临床营养评价及营养支持提供参考。

[关键词] 肝病;营养支持;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.018

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)09-1103-05

肝脏是重要的代谢器官,肝细胞损伤会导致代谢紊乱,从而增加罹患蛋白质-热量营养不良和微量营养素失衡的风险。越来越多的研究揭示了营养不良的程度与肝脏疾病的严重程度和并发症密切相关^[1-2]。尤其在慢性肝病中,患者的营养不良发生率高达75%,其中约40%的患者出现中度至重度营养不良^[3]。营养不良增加了感染和门脉高压并发症的风险,包括消化道静脉曲张、腹腔积液、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征,并与切口愈合不良、延长住院时间和减少总生存期有关^[4]。本文拟从慢性肝病肝硬化阶段营养不良的诱因、营养评价相关指标及所需营养支持方面进行综述。

1 营养不良的原因

多种复杂因素诱发了肝硬化患者的营养不良^[5],例如机体吸收不良的状态,同时伴有食欲减退、味觉障碍、大量营养素和微量营养素的代谢改变以及总体静息代谢率的增加。其中食欲不振是肝硬化患者的常见症状。临床主要表现为恶心、味觉障碍和胃排空延迟引起的普遍腹胀,相关症状在腹腔积液患者中更甚。也有证据表明^[6],肝硬化患者的食欲调节激素中瘦素和胃饥饿素水平发生改变,亦可能是导致食欲减退的诱因之一。肠功能改变也会增加各类营养物质吸收不良的风险^[7],门静脉高压

症可使肠黏膜充血而影响肠消化吸收,慢性胆汁淤积性肝病(如原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎)患者的腔内胆汁盐浓度降低,导致脂肪吸收不良和脂溶性维生素缺乏,如维生素A、D、E和K等^[8]。不仅如此,门脉高压会导致肠道通透性增高,使得肠道蛋白损失增加^[9]。蛋白质代谢改变是慢性肝病患者最显著的代谢障碍。临床表现主要是低蛋白血症,其会导致肝功能下降和氨基酸需求增加^[10]。肝硬化患者也因肝细胞合成能力受损而使肝糖原储备降低^[11]。为了弥补葡萄糖来源缺乏,引发了更高的糖异生发生率,机体会动员骨骼肌中的氨基酸,进一步加剧氨基酸短缺^[12]。除了机体本身的病理改变外,由于肝硬化患者入院频次及住院时间延长,医源性干预,如使用利尿剂、乳果糖和频繁腹腔穿刺大量引流腹腔积液也会导致蛋白质缺乏^[13]。

肝硬化患者儿茶酚胺活性增加,形成了较高的静息代谢率,这会加剧静息能量的消耗^[14],从而导致本已短缺的营养物质进一步消耗。而静息能量消耗升高的原因还包括腹腔积液、感染或全身炎症反应综合征^[15]。

2 营养不良的评估

2.1 主观评估 量表是被广泛采用的测试方式之一。临床中较为常用的量表是主观整体评估量表(subjective global assessment, SGA)^[16]。然而,该量表对于慢性肝病特别是肝硬化患者评价的可重复性欠佳^[17],同时并未考虑到患者肌减少的程度^[18]。SGA的不足可通过联合应用握力来补充。最近的一项研究^[19]表明,SGA和握力与肝病的严重程度相关,与Child-Pugh评分和终末期肝病模型(model

[收稿日期]2024-12-14

[基金项目]首都卫生发展科研专项项目(首发2024-2-2186)

[作者简介]殷赫然(1992-),男,北京人,首都医科大学附属北京佑安医院医师,医学博士,从事中西医结合治疗急、慢性肝病及肝病营养干预研究。

* 通信作者。E-mail: yangdoctor2000@qq.com

for end-stage liver disease, MELD)评分预测趋势相同,但具有一定的局限性,即无法对患者的病死率进行预测,同时在量表评价的基础上还需额外进行握力测试,增加了临床评估的时间。随着营养评价不断完善,皇家自由医院全面评定法(royal free hospital-global assessment, RFH-GA)量表^[20]在肝硬化患者的评价中具有良好的可重复性,并可准确预测慢性肝病患者的发病率和病死率^[21]。但由于RFH-GA量表条目繁多,在临床应用中因其繁琐而未能广泛推广。为此研究者将其精简为更为篇幅更短的量表——皇家免费医院营养优先排序工具^[22],可在临床中高效的评估营养状态及疾病预后^[23]。

2.2 客观评价 人体特定部位测量简单易行,为无创操作,易于临床推广。例如上文提到的慢性肝病患者肌肉含量下降,肌减少症的评估可通过人体测量试验获取,具有良好经济性。相关指标包括三头肌皮褶、手臂中部肌肉周长和手臂中部肌肉面积^[24]。特别是在肝移植后患者的肌少症评估中,手臂中部肌周长已被证明与横断面成像具有良好的相关性^[25],并且与移植前 MELD 评分无关,是病死率的一个非预期指标^[26]。

2.3 实验室检查 血液检测已被临床医师广泛接受。血清白蛋白水平通常被用作肝脏疾病严重程度的标志,并被用作 Child-Pugh 评分和 Lille 评分等预后评分的一个因素^[27]。然而,血清白蛋白水平和前白蛋白水平并非肝功能受损患者营养不良的最佳标志。血清肌生成抑制素浓度的定量检测可以更敏感的反映肌损伤的严重程度^[28]。然而,此种实验室检查项目现仅在科研中使用,尚未在临床中大规模推广。

2.4 影像学检查 影像学指标是在肝硬化诊断中提供必不可少的证据支持,其同样可应用于肝硬化患者的营养评价。肌减少症除可以通过上文中提到的人体测量方式,还可通过 CT 直接定量准确测量^[16]。核心骨骼肌(如腰肌和腹壁肌)相对不受患者活动能力的影响,可很好的反映出伴随肝硬化进展而改变的肌肉质量变化。目前通过影像学评估骨骼肌质量有 3 种方法:腰椎 L3 水平的总腹部肌肉面积、CT 成像上的腰肌横截面积以及通过超声测量的大腿中部的股四头肌厚度^[24]。双能 X 线骨密度仪扫描骨骼矿物质质量也可作为评估肌、脂肪和无脂肪质量的工具^[16]。

3 营养支持

肝硬化患者所需的营养物质可以分为三大类:

热量、宏量营养素(糖类、脂类、蛋白质)和微量营养素。此外,首选以经口进食的方式中获取营养,选择肠内营养次之。肠外营养仅适用于有肠内营养禁忌证(如小肠梗阻)或胃肠道功能或器质性病变的患者^[14]。如果无法提供肠内营养且预计时间 ≥ 12 h,则应考虑静脉补充葡萄糖。若时间预计 ≥ 72 h,则应尽快开始肠外营养^[14]。

正如前文中提到,肝硬化患者的静息能量消耗增加,但不同患者之间存在着显著差异^[14]。因此,理想情况下,每例患者的热量需求应该首先通过间接量热法计算以确定静息能量消耗^[29]。肝硬化患者测量的静息能量消耗平均值与使用不同预测公式(Harris-Benedict, Mifflin, Cunningham 和 Owen 预测)的所有平均值的预测值存在显著差异,差异高达 $-632 \sim +573$ kcal。故而在目前工作压力巨大的社会背景下,合并久坐生活方式的慢性肝病患者的总热量需求计算出的能量消耗值应乘以 $1.3^{[14]}$ 。若无法测量静息能量消耗以准确计算热量需求,则肝硬化患者应从实际体重 $35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,视需要进行后续调整。尤其是非酒精性脂肪性肝硬化患者,通常合并肥胖,这类患者的能量摄入量应减少 $500 \sim 800 \text{ kcal/d}$,或减至理想体重的 $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以提供低热量饮食以达到减重的目的^[14,16]。目标是使体重减少 10% ,以降低 NAFLD 患者的肝纤维化程度^[30]。

3.1 蛋白质 终末期肝病患者普遍存在蛋白质—热量营养不良,那么补充蛋白质则是慢性肝病患者中贯穿始终的问题,营养状态正常的慢性肝病患者的目标蛋白质摄入量应为理想体重的 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。如果有营养不良,则目标蛋白质摄入量应为理想体重的 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。然而,NAFLD 患者和肥胖患者多会限制饮食,因此热量摄入中应有更高比例的蛋白质作为能量来源,蛋白质—热量摄入的目标为理想体重的 $2.0 \sim 2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[14]。需要注意的是,肝硬化失代偿期出现肝性脑病患者通常会被限制蛋白质饮食以减少氨的产生,但这种饮食模式并不会降低肝性脑病发作频率或严重程度,还会使病情进一步恶化。因此,除发病最初 $24 \sim 48$ h 内出现 $3 \sim 4$ 级肝性脑病的急性肝衰竭患者外,其他肝性脑病患者均不应限制蛋白质饮食^[14]。有研究指出,低蛋白质摄入—蛋白质($0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)患者病死率更高^[31],而摄入更高的卡路里($25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和蛋白质($0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)则可提高患者的1年生存率^[32]。同时,补充高热量和蛋白质可以改善人体测

量参数和通过握力测量的肌功能^[33],而在降低患者医疗费用方面,充足的蛋白质及热量摄入亦可降低住院率^[34]。

3.2 碳水化合物和脂肪 我国的饮食习惯中,烹调中的油脂与主食是必不可少食物来源,碳水化合物和脂肪亦是慢性肝病患者营养供给的重要环节,肝硬化患者体内的糖原储备逐渐减少,因此糖异生可能由于肝细胞功能的丧失而受到抑制因此,建议患者可在晚间进食富含碳水化合物和蛋白质的零食,以避免夜间低血糖发作^[35]。

同样,脂肪摄入量不应限制,除非有明确证据表明脂肪吸收不良,推荐摄入中链三酰甘油^[36],中链三酰甘油的优点是它们很容易被所有身体组织氧化,很少沉积在肝脏中^[37],可降低因营养支持而发生脂肪肝的风险。中链三酰甘油应与食物同时服用,以避免与之相关的常见不良反应,如恶心和腹泻。在肝硬化患者中,必需脂肪酸常处于缺乏状态,这与营养不良的程度和肝脏疾病的严重程度相关,因此,患者需要补充足够的必需脂肪酸^[38]。

3.3 维生素 在微量营养素中,肝硬化患者普遍存在水溶性多种维生素缺乏症,主要是B族维生素。硫胺素(维生素B₁)和叶酸(维生素B₉)缺乏症在酒精相关肝病患者中尤为常见^[39],同时非酒精相关肝病患者中,也会出现B族维生素缺乏。酒精相关肝病患者尤其容易出现硫胺素缺乏症以及随后的Wernicke脑病和科萨科夫综合征。肝硬化患者除了混合输注微量营养素外,还应补充肠外硫胺素^[14,16]。建议补充剂量:无症状患者,硫胺素100 mg/d;疑似有Wernicke脑病患者,硫胺素500 mg 静脉注射3次/d(第1、2天),然后250 mg 静脉注射3次/d(第3~5天)^[40]。

由于胆汁合成和分泌障碍,肝硬化患者经常出现脂溶性维生素的缺乏^[14,16],其中较为常见的是维生素D缺乏^[41],特别是在日照有限的地域,维生素D缺乏的患者比例更高。因此,应该定期筛查维生素D水平以及是否有骨密度异常,若发现异常,应增加户外活动,开始补充维生素D,同时给予二磷酸盐处理。研究^[42]显示摄入维生素D可以改善失代偿肝硬化患者骨骼肌的体积和力量,尤其在接受支链氨基酸补充的失代偿肝硬化患者中,可增加肌质量和力量^[43]。临床中应评估所有伴有肌减少症的肝硬化患者的维生素D水平,并口服维生素D以达到血清25(OH)水平,即50~30 μg/L(建议剂量:每周50 000 U维生素D₂或D₃,持续8周,随后维持1 500~2 000 U/d)^[40]。

3.4 微量元素 患者应定期进行锌元素筛查。缺锌最常见的症状之一是味觉障碍,这会进一步导致食欲下降,进而加重营养不良程度。因此,补充锌可以改善食欲,并增加营养的摄入^[14]。不仅如此,补充锌还能改善患者腿部抽筋症状^[44]。最后,锌是尿素循环中的一种重要辅酶,补充锌也是急性复发性肝性脑病的治疗方式之一。建议用量:摄入单质锌30~50 mg/d^[45]。

镁缺乏临床可表现为轻微肝性脑病^[46]。在失代偿期肝硬化合并腹腔积液的患者中,常为利尿而采用噻嗪类和环类利尿剂,这使得镁缺乏尤为明显。补充镁也可减少夜间腿部抽筋,但尚未有循证医学证据证实腿部抽筋与镁缺乏的联系^[47]。补充镁可能降低患者的病死率^[48]。需要注意的是,口服镁补充剂常会导致腹泻,并可能影响其他营养物质的吸收。硒是一种抗氧化剂,参与甲状腺激素的产生、酶促反应和免疫反应。硒缺乏已被确定为慢性丙型肝炎患者肝硬化进展的危险因素^[49]。临床中常用血清硒水平进行评价,低于70 μg/L提示缺乏^[50],硒缺乏患者建议经口摄入;50~100 μg/d^[40]。但并非所有微量元素均是多多益善,锰在肝硬化患者中可见升高。其可穿过血脑屏障,优先沉积在基底神经节,导致帕金森病样症状^[51]。因此,肝硬化患者应避免锰摄入。

4 总结与展望

在慢性肝病患者中,尤其是肝硬化患者,肌减少症是普遍存在的,大大降低了患者生存率。目前已证实了肌减少症及营养缺乏对肝硬化患者预后的重要性,并为未来的营养支持治疗带来了新机遇。在未来的研究中应加强以下几个方面:①慢性肝病患者的营养评估是十分复杂的,尤其在肝硬化患者中,到目前为止尚未形成评估营养不良程度的金标准^[52]。此外,肝硬化患者的各种临床症状,如腹腔积液、血清白蛋白合成降低等,可能会影响某些评价指标的应用,或仅被解释为营养不良的临床体征,导致无法明确诊断营养不良^[52]。因此,有待开发和验证一种既能准确识别慢性肝病患者不同程度的营养不良,又具有实用性、可重复操作性、且成本低廉的评价方法,实现早期营养干预。此外,还应该增加不同种族/民族背景的患者,以更好地了解营养不良、肌减少症表现在种族/民族之间的差异及其对临床结果的影响。最后,需要对失代偿性肝硬化患者,特别是肝衰竭患者进行更多的研究。②增加肌减少症的纵向评估研究。进一步观察肝硬化患者应用相关

治疗后(如抗病毒药物、戒酒、腹腔积液治疗、经颈静脉肝内门腔静脉分流术、肝移植)对肌功能和肌质量的影响。③针对慢性肝病患者营养支持治疗方法和多模式策略的探索。需要许多学科的合作,包括肝病学、外科学、营养学及物理治疗,同时也需要不同行业间的紧密协作,例如临床医学、药物制剂和生物技术领域。进一步开发可作用于慢性肝病患者营养支持的新靶点,使营养支持更加简便易行,对存在营养风险的慢性肝病患者尽早干预,提高患者生存率及治疗效率。

[参考文献]

- [1] Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management [J]. *Alcohol Res*, 2017, 38(2): 147-161.
- [2] Barve S, Chen SY, Kirpich I, et al. Development, prevention, and treatment of alcohol-induced organ injury: The role of nutrition [J]. *Alcohol Res*, 2017, 38(2): 289-302.
- [3] Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis [J]. *Arq Gastroenterol*, 2006, 43(4): 269-274.
- [4] Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(10): 1507-1513.
- [5] Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(2): 117-125.
- [6] Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(3): 808-815.
- [7] Fukui H, Wiest R. Changes of intestinal functions in liver cirrhosis [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(1): 24-40.
- [8] Taylor RM, Bjarnason I, Cheeseman P, et al. Intestinal permeability and absorptive capacity in children with portal hypertension [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(7): 807-811.
- [9] Saitoh O, Sugi K, Lojima K, et al. Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 1999, 5(5): 391-396.
- [10] Patton KM, Aranda-Michel J. Nutritional aspects in liver disease and liver transplantation [J]. *Nutr Clin Pract*, 2002, 17(6): 332-340.
- [11] Saunders J, Brian A, Wright M, et al. Malnutrition and nutrition support in patients with liver disease [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2010, 1(2): 105-111.
- [12] Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? [J]. *J Nutr*, 1994, 124(6): 906-910.
- [13] Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(3): 547-560.
- [14] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 485-521.
- [15] Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(1): 240-252.
- [16] European Association For the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 172-193.
- [17] Hasse J, Strong S, Gorman MA, et al. Subjective global assessment: alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates [J]. *Nutrition*, 1993, 9(4): 339-343.
- [18] Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, et al. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(5): 476-482.
- [19] Ciocirlan M, Cazan AR, Barbu M, et al. Subjective global assessment and handgrip strength as predictive factors in patients with liver cirrhosis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 8348390.
- [20] Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 823-835.
- [21] Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients [J]. *Trop Gastroenterol*, 2012, 33(4): 257-264.
- [22] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 325-336.
- [23] Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The royal free hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1735-1743.
- [24] Tandon P, Low G, Mourtzakis M, et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(10): 1473-1480.e3.
- [25] Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(3): 328-334.
- [26] Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1): 113-121.
- [27] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A

- new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids [J]. *Hepatology*, 2007,45(6):1348-1354.
- [28] Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: All roads lead to sarcopenia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(6):864-869.
- [29] Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted [J]. *Hepatology*, 1999, 30(3):655-664.
- [30] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):389-397.e10.
- [31] Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):813-822.
- [32] Kalal C, Benjamin J, Shasthry V, et al. Effect of long-term aggressive nutrition therapy on survival in patients with alcohol-related cirrhosis: A randomized controlled trial [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2022, 41(1):52-62.
- [33] Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, et al. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2000, 69(7):1364-1369.
- [34] Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993, 17(2):119-124.
- [35] Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial [J]. *Hepatology*, 2008, 48(2):557-566.
- [36] Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(9):1310-1316.
- [37] Fan ST, Wong J. Metabolic clearance of a fat emulsion containing medium-chain triglycerides in cirrhotic patients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1992, 16(3):279-283.
- [38] Cabré E, Abad-Lacruz A, Núñez MC, et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(5):718-722.
- [39] Schenker S, Halff GA. Nutritional therapy in alcoholic liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 1993, 13(2):196-209.
- [40] Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the american association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3):1611-1644.
- [41] Lindor KD. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 1993, 13(4):367-373.
- [42] Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, et al. Role of vitamins in skin health: A systematic review [J]. *Curr Nutr Rep*, 2020, 9(3):226-235.
- [43] Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system [J]. *Nutrients*, 2016, 8(6):319.
- [44] Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, et al. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(3):221-232.
- [45] Koop AH, Mousa OY, Pham LE, et al. An argument for vitamin D, A, and zinc monitoring in cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(6):920-932.
- [46] Cohen-Hagai K, Feldman D, Turani-Feldman T, et al. Magnesium deficiency and minimal hepatic encephalopathy among patients with compensated liver cirrhosis [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(9):533-538.
- [47] Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(11):1385-1391.
- [48] Wu L, Zhu X, Fan L, et al. Magnesium intake and mortality due to liver diseases: Results from the third national health and nutrition examination survey cohort [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17913.
- [49] Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease [J]. *Nutr Res*, 2011, 31(11):829-835.
- [50] Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long-term home parenteral nutrition patients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(6):736-747.
- [51] Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging: probable manganese neurotoxicity [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(9):1385-1390.
- [52] Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2017, 65(3):1044-1057.

(本文编辑:赵丽洁)