

男女肝硬化的差异及女性肝硬化的特点

李德亮, 刘冰熔

李德亮, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150000
李德亮, 在读硕士, 主要从事内镜下微创治疗及消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本篇综述由李德亮完成; 刘冰熔校审。

通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科。

li_deliang@163.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2015-01-11 修回日期: 2015-02-14

接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

A review of differences in cirrhosis between men and women and characteristics of cirrhosis in females

De-Liang Li, Bing-Rong Liu

De-Liang Li, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. li_deliang@163.com

Received: 2015-01-11 Revised: 2015-02-14

Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract

There are differences in the disease susceptibility, natural history of liver disease, complications and treatment response between females and males with cirrhosis. Pre-menopausal status for female patients is protective against viral hepatitis C, non-alcoholic steatohepatitis and primary biliary cirrhosis. Smoking accompanied with drinking is a strong risk factor for cirrhosis and malignancies in women with

chronic liver disease. Pregnancy increases the incidence of variceal hemorrhage and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. The choice of contraceptive measures between patients with liver cirrhosis and normal people is the same. The selection of drugs and surgical treatment in female patients with liver cirrhosis before and after pregnancy complications have obvious differences. The organ distribution of model for end-stage liver disease (MELD) scoring system is detrimental to female patients, but the introduction of new drugs for viral hepatitis C is expected to change this difference.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Pregnancy; Management; Women

Li DL, Liu BR. A review of differences in cirrhosis between men and women and characteristics of cirrhosis in females. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(11): 1763-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1763.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1763>

摘要

女性肝硬化患者在易感性倾向、肝脏疾病的自然史、并发症及治疗反应与男性患者是有差异的。绝经前时期对丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝炎及原发性胆汁性肝硬化的女性患者是一个保护阶段。抽烟同时伴有饮酒的女性患者发展为肝硬化和恶性肿瘤的比率较高, 肝硬化女性患者妊娠增加了静脉曲张出血和肝性脑病发生率。肝硬化女性患者避孕措施的选择和正常人群

背景资料

男性和女性在肝脏疾病的易感性倾向、自然史、并发症及治疗反应是有差异的。女性患者抽烟同时伴有饮酒发展为肝硬化和恶性肿瘤的比率较高, 在妊娠前后并发症的药物选择及手术治疗有明显差异。虽然女性患病率比男性低, 但是女性肝硬化仍然代表着重大的疾病负担。

同行评议者

丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

研究前沿
雌激素对女性是一种保护作用, 能延缓肝纤维化的进程, 保护肝细胞的氧化损伤, 抑制促炎性细胞因子的分泌, 并且绝经前的女性比绝经后的女性和男性在药物治疗方面有更好的效果。因此, 雌激素的具体作用机制及药物开发将是未来发展的方向。

是一样。女性肝硬化患者妊娠前后并发症的药物选择及手术治疗有明显差异。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统的器官分配对女性患者是不利的, 但新的丙型肝炎病毒药物的引入有望改变这个差异。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 妊娠; 治疗; 女性

核心提示: 本文旨在明确肝硬化在男性和女性之间的差异, 以及肝硬化女性患者的治疗和解剖肝硬化女性患者在生育、怀孕和避孕方面的独特治疗方式。最后, 有效抗病毒药物的应用将可能改变女性在肝移植方面处于的不利地位。

李德亮, 刘冰熔. 男女肝硬化的差异及女性肝硬化的特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1763-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1763.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i11.1763>

0 引言

肝硬化主要是由各种因素引起的肝脏损害, 导致肝细胞出现广泛性坏死, 网状蛋白结构遭到破坏, 肝细胞结节出现再生情况, 同时形成大量的结缔组织, 造成纤维分隔, 并形成假性肝小叶, 从而导致肝脏变硬, 并出现枯萎的情况^[1]。此种疾病的临床症状表现为门脉高压、肝功能损坏等, 早期时症状并不明显, 但晚期时会出现肝性脑病、消化系出血、感染等严重的并发症。但男性和女性肝硬化患者在易感性倾向, 肝脏疾病的自然史, 并发症及治疗反应是有差异的。

1 男性和女性肝硬化患者的病因差异

男性和女性在基因表达及肝细胞功能的不同导致肝脏疾病的自然病程的差异, 这些影响了疾病的病因、临床进程、治疗反应及并发症^[2]。男性最有可能患丙型肝炎和酒精性肝硬化, 而女性主要患自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)^[3]。

1.1 病毒性肝炎 女性清除急性丙型肝炎的比率高于男性, 在慢性丙型肝炎中, 女性与纤维化的进程减缓有关, 绝经前

女性的进程慢于男性和绝经后的女性^[4], 大部分女性患丙型肝炎肝硬化是在绝经后期。绝经前的女性比绝经后的女性和男性对干扰素为基础的治疗有更好的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)^[5]。然而, 对于女性, 绝经前是开始治疗的最好时间, 此时肝纤维化的进展速度是比较慢的。在慢性乙型肝炎中, 男性和女性自然病程的差异是不太明显, 但是女性在清除乙型肝炎表面抗原和经历e抗原血清学转化方面是优于男性, 女性e抗原血清学转换后乙型肝炎复发的几率是很小的^[6]。

1.2 酒精性肝病 饮酒的女性比男性更易发生酒精性肝病, 酒精性肝病不同于慢性病毒性肝炎, 其有更迅速的纤维化进程, 甚至在戒酒之后也是如此^[7]。女性对酒精性肝病易感性增加的原因是多方面的, 包括体表面积小导致的血中酒精浓度高和胃代谢率较低。有吸烟特别同时伴有饮酒的肝脏疾病女性患者, 将更容易发展为肝纤维化和肝硬化^[8-10]。

1.3 非酒精性脂肪性肝病 近年来, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)导致的肝硬化越来越受到人们的重视, 其确切发病率尚不清楚。在严重肥胖人群中NAFLD发病率超过90%, 其中高达5%的患者存在潜在肝硬化。而在女性患者中, 绝经前状态似乎是非酒精性脂肪性肝炎相关的肝纤维化进展的一个保护因素, 在非酒精性脂肪性肝炎患者中, 男性和绝经后的妇女比<50岁的女性发展为肝纤维化的风险更高^[11]。因此, 在肝纤维化风险增加之前, 生殖年龄代表一个合适的阶段去咨询和改变生活方式。激素替代治疗已经被发现对绝经后非酒精性脂肪性肝炎妇女有保护作用^[12]。

1.4 PBC 好发于中老年女性, 但其病因和确切发病机制至今尚不完全清楚, 可能与遗传因素、病毒和细菌感染、自身免疫状态及环境因素等有关^[13]。雌激素能影响器官特异或非特异的自身免疫性疾病, 调节人体的免疫系统^[14]。因此, 在绝经后的女性, 雌激素的明显下降导致其对机体的保护作用下降, 可能是导致中老年女性的发病率升高的原因。

2 男性和女性肝硬化并发症差异

2.1 癌症的风险 在所有人当中, 男性性别是

发展为肝癌的一个危险因素^[15]。肝硬化的男性比女性发展为肝癌的风险高2-3倍,而在中等风险的欧洲人群中有更大的差异,在美国,1992-2004年,肝癌在男性中发病率为6.7/100000,而女性仅为2/100000^[16],这种差异可能是雌激素会降低致癌性炎症和继发性肝癌的风险^[17]。

尽管妇女发展为肝癌的总体风险较低,但是饮酒已经被证实作为肝癌的一个危险因素,对男性和女性的影响是一样的^[18,19]。因此,肝硬化的女性,不论是何种基础肝脏疾病,都有发展为肝癌的风险,并且应该和男性遵循相似的筛查指南。

2.2 骨代谢疾病 骨质流失的主要风险因素是慢性胆汁淤积和肝硬化本身,但是额外的较小风险因素对于肝硬化患者来说是运用类固醇激素治疗、女性性别及绝经后状态。因此,所有肝硬化患者应该行腰椎和髌部的骨密度测定。除了补充足够的钙和维生素D以及加强负重运动,纠正引起骨质流失的可逆性因素是非常有必要的^[20]。

2.3 门脉性肺动脉高压 门脉性肺动脉高压是肝硬化一个少见的并发症,似乎在女性患者中更为常见^[21]。Kawut等^[22]对34例门脉高压的患者和141名对照组的研究中证实门脉性肺动脉高压的两个明确危险因素是女性性别和自身免疫性肝炎。门脉性肺动脉高压的治疗在男性和女性中是一样的。

2.4 食管胃底静脉曲张破裂出血 曲张静脉破裂出血在男性和女性肝硬化患者当中差异不是很明显,但是肝硬化妊娠的女性患者,由于门静脉血流量的增加带动更多的血液进入门体侧支循环,这些变化加剧了肝硬化患者已经存在的门脉高压进而导致30%-50%的患者发生曲张静脉破裂出血,特别是在已有静脉曲张的患者中,这种出血的风险在孕中期和分娩期间最大^[23]。

2.5 肝性脑病 肝硬化终末期的患者发展为肝性脑病在男性和女性中发生的几率是相似的,但妊娠期女性患者,由于血容量增加及血流动力学改变使食道、胃底静脉曲张破裂出血的危险性增加^[24],同时妊娠期体内雌激素水平提高加重了肝脏的负担,分娩时出血、休克、劳累等使肝脏受损,都会诱发肝性脑病,成为孕妇死亡的原因^[25]。

3 女性避孕或口服避孕药

乙型肝炎病毒携带的女性要在妊娠前作检查,对自己的肝脏储备功能要有了解后再决定是否适宜妊娠。肝硬化患者避孕方式的选择通常与正常人一样,口服避孕药有效率达99%,但慢性肝脏疾病的患者,不建议其口服避孕药,是因为避孕药与胆汁淤积和肝癌的发生风险有关,但没有证据表明口服避孕药和肝癌有直接联系^[26,27]。对肝脏疾病的患者来说,孕激素制剂避孕药是安全的,对肝脏有很小的不良反应,每3 mo应用1次醋酸甲羟孕酮能维持良好的疗效^[28]。宫内避孕器是控制生育的最有效的方式,也没有增加肝移植受者和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者的风险。屏障法(避孕套和杀精剂)可以安全的使用。

4 肝硬化妊娠特点

最近的数据^[29]显示:终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)系统评分10分或者更高可以预测早产儿的增加和出生率的下降。对于正常存活的婴儿,没有出现先天性肝硬化的报道,但胎儿窘迫及低体质量胎儿的发生率明显增高^[30]。妊娠合并肝硬化患者在后期出现高血压综合征的几率也要高于正常人。妊娠合并肝硬化患者出现死亡的主要原因有产后出血、消化系出血、肝性脑病等因素,对于患者的危害巨大^[31,32]。一般而言,肝硬化妇女不易妊娠,但是对于已妊娠的这类患者应根据肝功能状态、孕周综合分析,决定其继续妊娠的可行性和终止妊娠的时机及方法,以保证孕妇的安全,并尽可能获得健康的孩子。

5 肝硬化妊娠患者的治疗

5.1 一般治疗 肝硬化妊娠患者的最佳治疗策略需要肝病医生、内镜医生及高危产科医生的协调合作,对胎儿及母体风险的孕前咨询是非要有必要的。肝脏疾病的药物治疗应当持续并且尽量减少致畸的发生。自身免疫性肝炎患者的硫唑嘌呤和强的松的治疗必须贯穿整个妊娠过程中^[33]。在Wilson病中,为了避免疾病的突发,妊娠期间必须用螯合剂维持,应用锌、曲恩汀和青霉胺D治疗对胎儿预后有好处,即使后者可能引起罕见的胚胎病^[34,35]。乙型肝炎的抗病毒药物(最常用替诺福韦或拉米夫定)在

□ 相关报道

肝移植作为终末期肝硬化患者的最佳治疗方法,但女性患者在肝移植方面处于不利地位。Moylan等的研究表明肝移植中基于性别的差异,更加说明了女性肝移植率低的原因。

创新盘点

我们总结了肝硬化在男性和女性之间的不同, 以及女性患者在并发症、避孕、妊娠和治疗方面的独特之处。

妊娠过程中应当持续应用, 而丙型肝炎的治疗具有较高的致畸率, 因此在妊娠过程中尽量避免治疗。在PBC患者中必须在整个妊娠过程中应用熊去氧胆酸维持治疗, 并且在孕中期及孕末期治疗以防止原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者胆汁淤积的进行性加重^[36]。

5.2 门脉高压的治疗 内镜对孕前曲张静脉的筛查及评估是必不可少, 如果筛查没有发现曲张静脉, 在孕中期应当重复筛查。既往没有消化系出血史的患者中, 怀孕前应用 β -受体阻滞剂和内镜治疗可以控制中重度食管静脉曲张。怀孕期间对高危的曲张静脉进行预防性结扎治疗是安全有效的^[32]。既往有胃肠道出血的曲张静脉可以应用硬化剂闭塞血管。而对内镜治疗失败或肝功能良好的大曲张静脉, 在妊娠前可以考虑做分流手术。静脉曲张手术治疗可以改善母体和胎儿的预后, 但是外科的分流手术不可能完全堵塞血管并且经颈静脉肝内门体支架分流术(transjugular in-trahepatic portosystemic stent-shunt, TIPSS)干预会增加婴儿的辐射^[37]。

5.3 急性静脉曲张出血的治疗 内镜治疗与非妊娠患者相似, 出血的急性期, 应用辅助药物治疗是有限的, 加压素是禁忌的, 是由于其有导致胎盘缺血及潜在的致畸性的风险。而应用奥曲肽是有争议的, 虽然他是B类药物, 但他会引起内脏血管收缩和可能导致胎盘突然缺血及分离。TIPSS的应用将使胎儿暴露于辐射下并且必须权衡母体的身体状态^[38]。应该考虑对曲张静脉行内镜下套扎和硬化等连续性治疗。

5.4 肝硬化妊娠患者的围产期 肝硬化产妇的剖宫产、早产、胎盘早剥、产妇产后出血及孕产妇死亡比率比正常人群高, Murthy等^[39]对187例肝硬化患者和正常人群分娩过程的对比研究表明: 剖宫产率: 50%(正常人群为26%); 早产率: 38%(正常人群为7%); 胎盘早剥率: 5.6%(正常人群为1.1%); 产妇产后出血率: 12.8%(正常人群为0.6%); 孕产妇死亡率: 1%(正常人群为0%), 住院期间分娩过程中, 有6.5%的患者出现静脉曲张破裂出血, 10%出现腹水, 1.1%出现肝性脑病。此外, 有发生静脉血栓栓塞, 妊娠高血压, 围产期出血和感染的高风险。当患者有大的食管或胃底静脉曲张, 为了降低通过阴道分

娩过程中曲张静脉破裂出血的风险, 剖宫产是可取的^[36]。

5.5 激素替代疗法 激素替代疗法在PBC和慢性活动性肝炎患者中可以安全的使用^[40], 他可以预防丙型肝炎纤维化^[4], 降低病毒性肝炎导致肝癌的风险和减缓肝纤维化的进程^[41]。激素替代疗法对绝经后的女性有效, 也有证据支持二磷酸盐用于骨质疏松症的治疗。

5.6 肝移植 2002年美国器官共享网将MELD评分作为美国成人肝移植的新标准, 提出该评分既可用于评估肝脏疾病的严重程度和预测等待肝移植期间患者的死亡风险, 也可用于预测肝移植疗效^[42]。MELD评分由血清胆红素水平、血清肌酐水平、凝血酶原时间和肝病原发病因组成, 可客观而量化地反映肝、肾功能状态, 而肾功能状态已成为肝移植患者预后的一个独立影响因素^[43]。但是通过MELD评分系统, 由于女性相比于男性有更少的肌肉块和血清肌酐, 女性对肝移植可能处于不利地位。

2002-2007年, 美国器官共享网络(the United Network of Organ Sharing, UNOS)数据^[44]中, 40393例肝移植的患者中, 女性患者仅占36%, 可能是由于女性比男性有更低的血清肌酐和MELD评分; 在等待肝源名单中死亡率的分析表明, 与有相同MELD评分的男性相比, 女性死亡率增加了19%, 这种差异可能与女性有低肌肉块和低肌酐水平有关^[45]。2008年, Moylan等^[46]表明: 在等待肝源的3年时间里, 女性接受肝移植的比率较小, 仅占34.5%; 其他几项研究^[47,48]也已经证实了在肝移植中基于性别的差异。

肝移植后5年存活率在男性和女性中是相似的, 但是丙型肝炎肝移植后的女性预后较差导致女性的生存率进一步降低^[49]。对移植受者注册系统(Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR)数据的长期研究已经证实患有丙型肝炎的女性受者生存率较低, 并且他们比丙型肝炎男性受者5年的死亡率高出14%^[50]。女性肝移植后丙型肝炎进展更差的原因还不清楚, 这个原因似乎不能用受者年龄, 活体肝移植的增加, 肝癌的减少, 排斥的增加或者供体的性别来解释^[51], 而新的抗病毒药物疗效的提高将有希望消除这个差异。

6 结论

虽然目前对肝脏疾病和有关并发症的治疗在男性和女性之间是相似的, 但是易感性倾向、肝脏疾病的自然史、并发症及治疗反应在性别之间有显著差异。绝经期前女性肝纤维化的进程慢于男性和绝经期后的女性, 是病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和PBC的一个保护因素, 慢性肝脏疾病的女性患者, 抽烟和喝酒有潜在的增加肝纤维化和肝硬化的风险, 甚至超过男性人群。

女性肝癌的风险低于男性, 但不论是何种基础肝脏疾病, 都有发展为肝细胞癌的风险, 也需要筛选。绝经后的肝硬化女性比同期的男性有更多的骨质疏松疾病和门脉性肺动脉高压。肝硬化妊娠的患者容易发生曲张静脉破裂出血和肝性脑病。肝硬化女性妊娠需要根据自身的状态对母体和胎儿的风险进行仔细的评估。

妊娠前及妊娠期的曲张静脉积极治疗是非常有必要的。围产期为了降低母体和胎儿的风险, 剖宫产是可取的。育龄期的女性应根据自身的情况采取合适的避孕措施。绝经后的女性可以考虑激素替代疗法。

MELD评分系统的器官分配原则对女性患者来说是不利的, 但这种差异不能完全用女性低肌肉块和低肌酐水平来解释。更多有效的丙型肝炎病毒抗病毒药的引入将有可能提高女性患者肝移植后的生存率, 进而有望改善器官分配上的差异。

7 参考文献

- 姜涛, 界玉红, 曹永顺, 金清龙. 中国吉林地区肝硬化合并上消化道出血874例临床分析. 中国老年学杂志 2011; 25: 55-56
- Baik M, Yu JH, Hennighausen L. Growth hormone-STAT5 regulation of growth, hepatocellular carcinoma, and liver metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1229: 29-37 [PMID: 21793836 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06100.x]
- Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Pedersen R, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1782-1787 [PMID: 20179691 DOI: 10.1038/ajg.2010.46]
- Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-1433 [PMID: 15565616 DOI: 10.1002/hep.20463]
- Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, Petta S, Losi L, Taliani G, Trande P, Lei B, Graziosi A, Bernabucci V, Critelli R, Paziienza P, Rendina M, Antonelli A, Francavilla A. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 818-829 [PMID: 21167831 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.027]
- Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179 [PMID: 16121378 DOI: 10.1002/jmv.20434]
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratzu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-265 [PMID: 12586290 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00413-0]
- Dam MK, Flensborg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 585-591 [PMID: 23506154 DOI: 10.3109/00365521.2013.777469]
- Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 218-224 [PMID: 21703179 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.031]
- Liu B, Balkwill A, Roddam A, Brown A, Beral V. Separate and joint effects of alcohol and smoking on the risks of cirrhosis and gallbladder disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 153-160 [PMID: 19033524 DOI: 10.1093/aje/kwn280]
- Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406-1414 [PMID: 24123276 DOI: 10.1002/hep.26761]
- Liu SH, Lazo M, Koteish A, Kao WH, Shih MH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Oral contraceptive pill use is associated with reduced odds of nonalcoholic fatty liver disease in menstruating women: results from NHANES III. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1151-1159 [PMID: 23188092 DOI: 10.1007/s00535-012-0715-8]
- Invernizzi P, Selmi C, Gershwin ME. Update on primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 401-408 [PMID: 20359968 DOI: 10.1016/j.dld.2010.02.014]
- Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, Meroni PL. Rheumatoid arthritis: a female challenge. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4: 195-201 [PMID: 19072521 DOI: 10.2217/17455057.4.2.195]
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations

应用要点

慢性肝脏疾病女性的治疗是非常独特的, 我们需要对并发症、生育和怀孕的咨询和筛查, 使女性患者得到更加独特的治疗。

■名词解释

终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分公式: $R = 0.957 \times \ln(\text{肌酐mg/dL}) + 0.378 \times \ln(\text{胆红素mg/dL}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643 \times \text{病因}$ (胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0, 病毒等其他原因肝硬化为1), 反映肝功能情况, 判断晚期肝病病情。该评分首先被应用于预测终末期肝病行经颈静脉肝内门体支架分流术后患者的死亡率, 其R值越大, 风险越高, 生存率越低。2002-02美国器官共享网络正式将MELD评分作为成人肝移植的标准。

- in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *Am J Med* 2008; 121: 525-531 [PMID: 18501235 DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.005]
- 30 Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942-1949 [PMID: 23197466 DOI: 10.1002/hep.26176]
- 31 Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-S78 [PMID: 15508106 DOI: 10.1016/j.gastro.2004.09.018]
- 32 El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 62-65 [PMID: 11124821 DOI: 10/S0270-9139(01)45875-7]
- 33 Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 747-766, viii [PMID: 16207574 DOI: 10.1016/j.cld.2005.07.003]
- 34 Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 421-438 [PMID: 24679504 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.004]
- 35 Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS, Fallon MB. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196-203 [PMID: 18537192 DOI: 10.1002/hep.22275]
- 36 Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 156-165 [PMID: 9638910 DOI: 10.1016/S0146-0005(98)80048-7]
- 37 Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. [Liver diseases and pregnancy]. *Rev Med Interne* 2015; 36: 211-218 [PMID: 25591870 DOI: 10.1016/j.revmed.2014.10.355]
- 38 Westbrook RH, Yeoman AD, Kriesse S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38: J239-J244 [PMID: 22261501 DOI: 10.1016/j.jaut.2011.12.002]
- 39 Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 47: 506-513 [PMID: 17462781 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.015]
- 40 Milts. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56: 275-284 [PMID: 9437555 DOI: 10.1016/S0010-7824(97)00158-3]
- 41 Tagy AH, Saker ME, Moussa AA, Kolgah A. The effect of low-dose combined oral contraceptive pills versus injectable contraceptive (Depot Provera) on liver function tests of women with compensated bilharzial liver fibrosis. *Contraception* 2001; 64: 173-176 [PMID: 11704097 DOI: 10.1016/S0010-7824(01)00248-7]
- 42 Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 694-699 [PMID: 21570482 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.036]
- 43 余敏敏, 郭彩玉, 吴岷岷. 妊娠合并肝硬化27例临床分析. *江苏临床医学杂志* 2011; 52: 66-67
- 44 Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 14: 1081-1091 [PMID: 18668664 DOI: 10.1002/it.21572]
- 45 Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 407-436, ix [PMID: 12635424 DOI: 10.1016/S0889-8553(02)00071-7]
- 46 Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 214-226 [PMID: 17520519 DOI: 10.1055/s-2007-979472]
- 47 Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111 [PMID: 18506894 DOI: 10.1002/hep.22261]
- 48 Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531-532 [PMID: 10655282]
- 49 Ducarme G, Bernuau J, Luton D. [Primary biliary cirrhosis and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014; 43: 335-341 [PMID: 23628147 DOI: 10.1016/j.jgyn.2013.03.016]
- 50 Cheng YS. Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 812-822 [PMID: 327818]
- 51 Savage C, Patel J, Lepe MR, Lazarre CH, Rees CR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for recurrent gastrointestinal bleeding during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 902-904 [PMID: 17609451 DOI: 10.1016/j.jvir.2007.03.009]
- 52 Murthy SK, Heathcote EJ, Nguyen GC. Impact of cirrhosis and liver transplant on maternal health during labor and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1367-1372, 1372.e1 [PMID: 19686866 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.008]
- 53 Menon KV, Angulo P, Boe GM, Lindor KD. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 889-892 [PMID: 12738473 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07341.x]
- 54 Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R, Bedossa P, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390-395 [PMID: 17005762 DOI: 10.1136/gut.2006.101931]
- 55 Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from Child to MELD. *Med Clin North Am* 2009; 93: 931-950, ix [PMID: 19577123 DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.010]
- 56 Dellon ES, Galanko JA, Medapalli RK, Russo MW. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2183-2190 [PMID: 16827789 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01454.x]
- 57 Myers RP, Shaheen AA, Aspinall AI, Quinn RR, Burak KW. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular

- filtration rate. *J Hepatol* 2011; 54: 462-470 [PMID: 21109324 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.015]
- 45 Lai JC, Terrault NA, Vittinghoff E, Biggins SW. Height contributes to the gender difference in wait-list mortality under the MELD-based liver allocation system. *Am J Transplant* 2010; 10: 2658-2664 [PMID: 21087414 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03326.x]
- 46 Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA* 2008; 300: 2371-2378 [PMID: 19033587 DOI: 10.1001/jama.2008.720]
- 47 Volk ML, Choi H, Warren GJ, Sonnenday CJ, Marrero JA, Heisler M. Geographic variation in organ availability is responsible for disparities in liver transplantation between Hispanics and Caucasians. *Am J Transplant* 2009; 9: 2113-2118 [PMID: 19624565 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02744.x]
- 48 Bryce CL, Angus DC, Arnold RM, Chang CC, Farrell MH, Manzarbeitia C, Marino IR, Roberts MS. Sociodemographic differences in early access to liver transplantation services. *Am J Transplant* 2009; 9: 2092-2101 [PMID: 19645706 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02737.x]
- 49 Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896 [PMID: 11910340 DOI: 10.1053/gast.2002.32418]
- 50 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1003-1019 [PMID: 20420649 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03037.x]
- 51 Lai JC, Verna EC, Brown RS, O'Leary JG, Trotter JF, Forman LM, Duman JD, Foster RG, Stravitz RT, Terrault NA. Hepatitis C virus-infected women have a higher risk of advanced fibrosis and graft loss after liver transplantation than men. *Hepatology* 2011; 54: 418-424 [PMID: 21538434 DOI: 10.1002/hep.24390]

□ 同符评价
文章从病因、并
发症、治疗等方
面综述了女性肝
硬化患者的特点,
反映了最新的学
术进展,对临床
工作具有一定指
导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

