

• 综 述 •

经皮电刺激治疗肝切除术后肝功能不全的研究进展

罗嘉良, 朱柯磊

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.029

【中图分类号】 R657.3; R246 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)06-0649-04

1888 年德国医生 Langenbuch 完成首例肝左外叶切除术, 开创了肝脏外科新纪元。历经百年发展, 肝切除技术随医学进步取得显著提升, 但因肝脏独特的解剖生理特性, 患者术后仍存在并发症及死亡风险。Feng 等^[1]对 436 例患者行肝切除术, 11.93% 的患者出现并发症, 总病死率为 0.69%。肝切除术后常见并发症包括术后出血、胆漏、肝功能不全等, 其中术后肝功能不全 (postoperative hepatic insufficiency, PHI) 尤为突出, 发生率为 0.7%~34%^[2]。因此, PHI 的防治对手术成败及患者生存率具有决定性影响^[3]。目前 PHI 的治疗仍以对症支持治疗为主, 包括补充白蛋白、新鲜冰冻血浆, 服用甘草酸制剂等药物, 但其疗效有限。近年来研究表明, 针灸在治疗肝脏功能障碍方面表现出显著疗效, 特别是在肝缺血再灌注 (hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)、脂肪性肝炎及酒精性肝损伤等方面^[4-6]。经皮电刺激治疗 (transcutaneous electroacupuncture, TEA) 是一种在电针疗法基础上发展而来的技术, 它运用皮肤表面的电极来取代传统的针灸, 实现对体内神经的刺激。本文简要综述 PHI 的定义、诊断标准和发病机制, 针灸治疗 PHI 的理论和机制, 针灸与 TEA 在围手术期中对肝脏的保护作用, 为临床治疗提供参考。

1 PHI 定义与诊断标准

PHI 是指当肝脏受到多种因素损害, 其细胞结构受到破坏, 进而引发肝脏多种关键功能严重障碍

的病理过程或临床综合征。PHI 的临床表现主要为非梗阻性黄疸、体液潴留、凝血功能障碍、脓毒症及肝衰竭等^[7]。其中, 肝衰竭是其最严重的表现形式, 临床症状复杂, 预后差, 病死率高。

目前关于 PHI 的诊断标准尚未统一, 国际上常见的诊断标准包括以下几种: 标准一, 由 Balzan 等^[8]提出了“50-50 的标准”, 即术后第 5 天凝血酶原时间 < 50% (国际标准化比值 > 1.7) 和血清胆红素水平 > 50 $\mu\text{mol/L}$ (> 2.9 mg/dL)。标准二, 由 Mullen 等^[7]提出的“术后胆红素峰值 > 120 $\mu\text{mol/L}$ (7 mg/dl)”。标准三, 由 Hyder 等^[9]提出的“预测肝切除术后 PHI 的综合算法”, 即术后第 3 天综合风险评分 > 11 分。标准四, 由国际肝脏研究组织 (international study group of liver surgery, ISGLS) 于 2011 年提出的 ISGLS 分级标准^[10], 该标准主要用于评估术后肝功能的恶化情况, 其显著特征是在术后第 5 天或更晚的时段内, 国际标准化比值出现升高, 并且伴随有高胆红素血症的表现。在前 3 种标准中, 标准二最易被接受且定义简单, 其预测 PHI 相关死亡的灵敏度为 93.3%、特异度为 94.3%; 标准一特异度高 (98.5%), 但其灵敏度低 (69.6%); 标准三特异度最高 (98.9%), 但灵敏度较低 (83.3%)^[11]。目前 ISGLS 分级标准因系统完整、临床适应性良好, 应用频率正逐渐提升。

2 PHI 的发病机制

正常肝功能由肝管细胞、内皮细胞、库普弗细胞及肝卫星细胞等核心细胞共同调节。PHI 是肝切除后胆红素代谢障碍性疾病, 其发病机制尚未得到完全解释, 目前学界普遍认为与多因素相互作用有关。

2.1 肝脏相关因素 (1) 肝切除术后, 肝硬化患者

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2022ZH050)

作者单位: 315040 宁波, 宁波大学附属人民医院

通信作者: 朱柯磊, Email: dr.zkl@163.com

表现出多方面的再生功能障碍:肝细胞生长因子水平降低,转录因子活性受到抑制,DNA合成能力下降,同时细胞周期抑制因子表达上调,这些病理生理改变共同限制了肝脏的再生能力^[12]。(2)脂肪性肝炎引起肝细胞脂肪变性,释放炎症细胞因子和其他信号分子,干扰肝细胞的正常增殖和修复过程^[13]。(3)术前化疗可造成肝损伤,影响肝脏再生能力,不同的化疗方案造成的损伤模式也不尽相同^[14]。

2.2 患者相关因素 (1)研究表明糖尿病是PHI的独立危险因素,胰岛素抵抗导致氧化应激、脂质过氧化和线粒体功能障碍,加剧肝脂肪变性的进展^[15]。(2)体质指数与术后并发症风险呈正相关^[16]。(3)年龄、营养不良、男性及高磷血症等因素与PHI的发生相关。

2.3 手术相关因素 (1)术中过量失血导致体液转移、细菌易位引起全身炎症、凝血功能障碍和感染,而控制术中输血会产生免疫抑制作用^[17]。(2)术后残余肝体积不足(小肝综合征)可引发严重肝功能障碍^[18]。(3)术后感染和败血症会削弱肝脏巨噬细胞功能,促进有毒细胞因子释放,进而抑制肝脏再生^[19]。

2.4 心理因素 老年患者术后易出现心理问题,焦虑、抑郁情绪对脂质代谢和炎症反应有较大影响,在加重高血压、糖尿病等慢性疾病的同时也增加了肝切除术后并发症风险^[20]。

3 针灸治疗 PHI 的理论和机制

针灸是中医的核心疗法之一,其专注于研究经络、穴位和针灸技术治疗疾病。人体共有361个穴位,经现代医学研究证实,足三里穴和阳陵泉穴在抗炎、抗氧化及加速术后肝功能恢复方面有着显著疗效。针灸主要通过神经、体液和心理机制发挥功效。

3.1 针灸的理论 中医认为人体内存在一个名为经络的通路网络,内脏器官通过经络与表层组织相连并相互协调。气和血在经络中循环流动,并相互转化、彼此补充,如气血失衡将引发各种病症。针灸通过刺激特定腧穴调控气血运行,维持阴阳平衡,从而实现脏腑功能的正常运作^[21]。

3.2 神经机制 研究表明针灸通过刺激体表腧穴激活感觉神经纤维,从而触发脊髓和脑干中枢神经反应,控制神经递质、神经肽和调节因子的释放来影响

炎症反应^[22]。Meng等^[23]发现针灸刺激足三里穴,通过抑制Toll样受体4(Toll-like receptors 4,TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)通路,减少肝巨噬细胞募集与活化,下调白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)表达,从而缓解相关症状。Jiang等^[24]研究发现,电针预处理HIRI小鼠的足三里穴,通过激活迷走神经依赖的NFE2相关因子(NFE-related factor 2,Nrf2)通路,减轻氧化应激及炎性细胞浸润,从而降低肝脏损伤。Li等^[25]发现电针刺激HIRI小鼠的阳陵泉穴,通过激活胆碱能抗炎通路来减少氧化应激和炎症反应,进而减轻肝脏损伤。上述结果表明,针灸主要通过激活迷走神经相关Nrf2和胆碱能抗炎通路,抑制TLR4/MyD88和NF- κ B通路来减轻炎症反应与氧化应激,促进术后肝功能的恢复。

3.3 体液机制 类固醇、胃肠及肽类激素通过单独或神经-体液协调作用影响术后肝功能恢复。研究表明,胆囊收缩素、胃泌素、糖皮质激素及瘦素能减轻术后肝脏损伤^[26-29]。

Jung等^[30]研究发现,刺激抑郁症小鼠前肢、后肢及髋部的特定穴位,可改善瘦素抵抗,降低血清瘦素水平,减少促炎因子释放并调节脂质代谢异常。Zhang等^[31]发现,电针刺激肝脏术后小鼠的足三里穴能降低促肾上腺皮质激素释放激素及糖皮质激素水平,有效改善手术创伤引起的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能障碍。郭丽红等^[32]使用针灸刺激糖尿病性胃轻瘫患者的足三里穴,发现患者的血清胃泌素水平上升,同时炎症因子水平下降。上述研究表明针灸通过体液代谢途径来调节激素平衡,进而促进术后肝功能恢复。

3.4 心理机制 围手术期焦虑、抑郁及手术应激反应影响术后恢复,增加了术后并发症风险,延长住院时间,并加重患者经济负担。Hou等^[33]研究发现,电针治疗胃癌或大肠癌患者,能降低血浆皮质醇、IL-6和TNF- α 的水平,进而减轻手术引起的焦虑和应激反应。Huang等^[34]研究提出,针灸可通过调节神经营养因子、神经递质、炎性细胞因子等治疗抑郁行为的动物模型。通过针灸治疗缓解围手术期焦虑、疼痛及应激反应,调节术后免疫抑制^[35],改善应激相

关的 PHI。

4 针灸与 TEA 在围手术期中对肝脏的保护作用

近年来,针灸逐渐成为防治 PHI 的辅助手段,并广泛应用于围手术期。唐炜等^[36]发现电针预处理肝切除术患者,能提高术后超氧化物歧化酶的活性,降低丙二醛水平,减轻氧化应激反应。动物实验表明电针预处理 HIRI 小鼠,能改善 HIRI 引起的肝细胞坏死和细胞质空泡化,抑制中性粒细胞的聚集,降低血清炎症因子^[25,37]。在一项临床研究中,对肝切除术患者术前及术中 TEA 治疗,能抑制术后患者肝转氨酶、高迁移率族蛋白 1 和 TNF- α 水平,减轻 HIRI 损伤^[38],并预防 PHI。TEA 作用于颅脑手术与肺切除患者围手术期,能降低血清肝转氨酶水平,对肝脏具有一定的保护作用^[39-40]。

5 总结与展望

目前 PHI 的具体发生机制仍尚未完全揭示,依据现有的文献研究与资料记载,本研究将其总结为:肝硬化、脂肪性肝炎等基础疾病对肝细胞的损害;糖尿病、肥胖、高龄、营养不良及药物等因素;术中出血、术后感染、并发症等因素;焦虑、抑郁等心理因素^[12-20]。研究发现针灸通过以下途径能有效减轻氧化应激与炎症反应对肝脏的影响:激活迷走神经,减少炎症相关细胞因子与氧化应激反应指标的表达;调节胆囊收缩素、胃泌素、糖皮质激素及瘦素的释放;缓解焦虑、疼痛及应激反应^[22-35]。对于 PHI 的防治,TEA 展现出显著的潜力。相较于药物治疗,TEA 表现出更加广泛的实用性、便捷性、较少的副作用及更低的实施成本。然而,TEA 治疗 PHI 仍面临一些挑战,如治疗参数设计、穴位选择及疗效评估的标准;目前大部分研究规模小,缺乏多中心、大样本和前瞻性的设计。未来亟需开展大规模的临床试验,以验证 TEA 的有效性与潜在的作用机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] FENG J H, LI K, XU R H, et al. Association between compliance with enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols and postoperative outcome in patients with primary liver cancer undergoing hepatic resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(11):

3047-3059.
[2] MARASCO G, ALEMANNI L V, COLECCHIA A, et al. Prognostic value of the albumin-bilirubin grade for the prediction of post-hepatectomy liver failure: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 2011.
[3] REESE T, GILG S, BÖCKER J, et al. Impact of the future liver remnant volume before major hepatectomy[J]. Eur J Surg Oncol, 2024, 50(11): 108660.
[4] LI B, FANG L. Research progress on the mechanism of acupuncture treatment for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022: 5259088.
[5] SONG X J, WANG S Y, JIA S Y, et al. Effects of electroacupuncture on liver function in mice with chronic alcoholic liver injury: Visual display by in vivo fluorescence imaging[J]. Acupunct Med, 2023, 41(4): 215-223.
[6] 谭思由,黄俊,苏颖颖,等. 电针“肝俞”“阳陵泉”通过抑制肝组织高迁移率族蛋白 1 移位和释放减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. 针刺研究,2020,45(11):888-894.
[7] MULLEN J T, RIBERO D, REDDY S K, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1, 059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy[J]. J Am Coll Surg, 2007, 204(5): 854-864.
[8] BALZAN S, BELGHITI J, FARGES O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: An accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy[J]. Ann Surg, 2005, 242(6): 824-829.
[9] HYDER O, PULITANO C, FIROOZMAND A, et al. A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection[J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(6): 1049-1056.
[10] RAHBARI N N, JAMES GARDEN O, PADBURY R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)[J]. Surgery, 2011, 149(5): 713-724.
[11] MERATH K, TIWARI A, COURT C, et al. Postoperative liver failure: Definitions, risk factors, prediction models and prevention strategies[J]. J Gastrointest Surg, 2023, 27(11): 2640-2649.
[12] JINDAL A, JAGDISH R K, KUMAR A. Hepatic regeneration in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(2): 603-616.
[13] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564.
[14] HAYASHI K, ONO Y, OBA A, et al. Posthepatectomy liver failure in patients with splenomegaly induced by induction chemotherapy for colorectal liver metastases[J]. J Gastrointest Cancer, 2024, 56(1): 13.
[15] XIONG K G, KE K Y, KONG J F, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases the risk of complications after radical resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 117.
[16] MURTHA-LEMEKHOVA A, FUCHS J, FEILER S, et al. Is metabolic syndrome a risk factor in hepatectomy? A meta-analysis with subgroup analysis for histologically confirmed hepatic manifestations[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 47.
[17] MASATSUNE S, KIMURA K, KASHIWAGI S, et al. Impact of intraoperative blood loss and blood transfusion on the prognosis of

- colorectal liver metastasis following curative resection[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(11): 5617-5623.
- [18] GOVIL S. The pathogenesis of portal hypertension differs between small for size syndrome (SFSS) and postoperative liver Failure (POLF)[J]. *HPB (Oxford)*, 2020, 22(8): 1222.
- [19] ZHAO Y, ZHAO S, LIU S, et al. Kupffer cells, the limelight in the liver regeneration[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113808.
- [20] XU L N, XU Y Y, LI G P, et al. Study on anxiety and depression in elderly patients with malignant liver tumor undergoing hepatectomy[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 87.
- [21] YANG E S, LIP W, NILIUS B, et al. Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology[J]. *Pflugers Arch*, 2011, 462(5): 645-653.
- [22] LI N C, GUO Y, GONG Y N, et al. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs via neuro-immune regulation[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7191-7224.
- [23] MENG X J, GUO X, ZHANG J, et al. Acupuncture on ST36, CV4 and K11 suppresses the progression of methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Metabolites*, 2019, 9(12): 299.
- [24] JIANG H C, SHANG Z, YOU L P, et al. Electroacupuncture pretreatment at Zusanli (ST36) ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice by reducing oxidative stress via activating vagus nerve-dependent Nrf2 pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1595-1610.
- [25] LI Y S, CHEN Y, ZHANG X J, et al. Protective effect of electroacupuncture on liver ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1373-1380.
- [26] GUO L, WU X W, ZHANG Y, et al. Protective effects of gastrin-releasing peptide receptor antagonist RC-3095 in an animal model of hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(3): 247-255.
- [27] PULITANO C, ALDRIGHETTI L. The protective role of steroids in ischemia-reperfusion injury of the liver[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(5): 496-503.
- [28] ZHANG Y, ZHU J L, GUO L, et al. Cholecystokinin protects mouse liver against ischemia and reperfusion injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 180-186.
- [29] 冯娟,何方平.瘦素对肝脏代谢的作用及与肝病的关系[J/OL]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 22-27.
- [30] JUNG J, LEE S M, LEE M J, et al. Lipidomics reveals that acupuncture modulates the lipid metabolism and inflammatory interaction in a mouse model of depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 424-436.
- [31] ZHANG M Z, SUN J X, WANG Y, et al. Secretagogen mediates the regulatory effect of electroacupuncture on hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in surgical trauma[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 8881136.
- [32] 郭丽红,武晓红,孟晓琴,等.“标本配穴” 针灸疗法联合柴胡疏肝散治疗糖尿病性胃轻瘫临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(12): 235-239.
- [33] HOU Y C, LU J J, XIE J, et al. Effects of electroacupuncture on perioperative anxiety and stress response in patients undergoing surgery for gastric or colorectal cancer: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1095650.
- [34] HUANG Y J, CHEN W P, LI X F, et al. Efficacy and mechanism of acupuncture in animal models of depressive-like behaviors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1330594.
- [35] 吴妃叶,周嘉,王珂,等.针刺调节手术应激反应的研究进展[J]. *针刺研究*, 2023, 48(12): 1282-1287.
- [36] 唐炜,袁岚.电针预处理对肝脏缺血再灌注后氧化应激和炎症反应影响的临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(2): 175-179.
- [37] 谢明,吕国栋,蒋洁,等.电针对大鼠肝缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(4): 404-408.
- [38] 魏来,黄俊,周柔,等.经皮穴位电刺激对开腹肝叶切除术患者肝脏缺血再灌注损伤后肝转氨酶和 HMGB1 的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(3): 20-23.
- [39] 莫云长,陈林碧,王茜茜,等.经皮穴位电刺激对颅脑手术行控制性降压重要脏器功能的保护效应[J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(8): 547-553.
- [40] 张翻,沈卫东.不同脉冲电流频率的针药复合麻醉对肺切除患者转氨酶的影响[J]. *江苏中医药*, 2012, 44(8): 48-49.

收稿日期:2025-01-14

(本文编辑:方能)