专家述评

肝衰竭营养与肝再生

孔　明，陈　煜，段钟平
首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心四科（北京 100069）

【摘　要】肝脏是人体重要的消化和代谢器官，有较强的再生潜能。肝衰竭为多种原因造成肝细胞大量坏死导致的严重肝功能失代偿，病死率高，肝再生是肝衰竭救治成功与否的关键因素。目前研究显示肝再生是由多因素精确控制的复杂过程，更为具体深入的机制研究、可用于临床监测的肝再生指标及治疗靶点仍需进一步探索完善。肝衰竭患者普遍存在营养不良，包括多种营养素的摄入及利用障碍。营养不良对肝再生等病理/生理过程具有重要意义，应在肝衰竭的诊断及治疗中充分重视。本文就肝衰竭中的营养与肝再生研究进展做一述评，以期提升临床医护和研究人员的认识和系统理解，为该领域的机制研究、临床诊疗优化提供借鉴与参考，并进一步通过有效的营养干预促进肝再生，提高肝衰竭患者存活率，尤其是非肝移植患者的存活率。

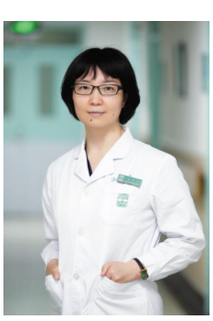
【关键词】肝衰竭；营养；营养不良；营养治疗；肝再生
【中图分类号】R575.3；R459.3　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.002

Nutrition and liver regeneration in liver failure

KONG Ming，CHEN Yu，DUAN Zhongping
Fourth Department of Liver Disease，Beijing Youan Hospital，Capital Medical University，Beijing 100069，China

【**Abstract**】Liver is an important digestive and metabolic organ in the human body with strong regenerative potential. Liver failure is a severe liver function decompensation caused by the massive necrosis of liver cells due to multiple reasons，with a high mortality rate，and liver regeneration is the core and key factor in the treatment of liver failure. Liver regeneration is a complex process precisely controlled by multiple factors，while the related mechanisms，liver regeneration indicators that can be used for clinical monitoring，and treatment targets still need to be further improved. Malnutrition is common in patients with liver failure，and malnutrition，including intake and utilization disorders of multiple nutrients，is of great significance for the pathological and physiological processes of liver regeneration. It should be fully valued in the diagnosis and treatment of liver failure，with the aim of promoting liver regeneration through effective nutritional interventions and improving the survival rate of liver failure，especially the non-liver transplantation survival rate.

【**Key words**】Liver failure；Nutrition；Malnutrition；Nutritional therapy；Liver regeneration



专家简介：孔明，博士，主任医师。中华医学会肝病学分会青年学组委员，终末期肝病营养与再生学组秘书；北京医学会肝病学分会青年委员；《临床肝胆病杂志》青年编委。于首都医科大学附属北京佑安医院从事肝病工作10余年，致力于各种肝病尤其是肝衰竭的临床诊治。作为研究骨干，参与了国家传染病重大专项“十二五”“十三五”等课题，主要负责肝衰竭及营养相关研究。尤其专注于终末期肝病营养相关临床和基础研究，积累了丰富的临床和基础研究经验及成果（包括动物实验、分子生物学等）。作为主要执笔人之一参与《终末期肝病临床营养指南》的编写工作。作为主要研究者完成了我国北方多中心正常成年人骨骼肌指数正常值研究，相关研究成果以第一作者发表在*CLINICAL NUTRTITION*等杂志。荣获山西省科技进步二等奖。E-mail：kbstef@163.com

肝脏是人体最重要的器官之一，在多种物质（包括各种营养素）代谢、解毒、凝血因子和胆汁合成等方面发挥着关键作用。肝衰竭是临床常见的终末期肝病，病情危重、变化快、病死率高，治疗效果很大程度上取决于肝脏再生能力。肝脏再生一直以来都是终末期肝病治疗领域的研究热点，不断创新的技术手段如谱系示踪技术等一直推动着肝再生机制研究。营养不良对肝衰竭病程本身及肝再生均存在复杂的影响，本文通过对肝衰竭中的营养与肝再生进行评述，以期提升临床医护与研究人员的充分认识和系统理解，为该领域的机制研究、临床诊疗优化提供借鉴与参考，并进一步改善肝衰竭临床治疗预后，提高患者生存率。

1　肝衰竭：肝脏损伤与再生的博弈

肝衰竭是多种致病因素导致的严重肝脏功能受损，临床上主要表现为胆红素升高、凝血功能障碍、肝

基金项目：国家重点研发项目（2022YFC230440）
通信作者：段钟平，E-mail：duan@ccmu.edu.cn
引用本文：孔明，陈煜，段钟平. 肝衰竭营养与肝再生[J]. 西南医科大学学报，2024，47（1）：6-9.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.002

肾综合征、肝性脑病、腹水等多种并发症或肝功能失代偿[1]。

目前肝衰竭的内科治疗仍然缺乏特效药物和方法，主要包括病因治疗、保肝对症治疗及控制并发症治疗。人工肝血液净化治疗是治疗肝衰竭的有效方法之一，其治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力，通过体外的机械、理化和/或生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏的部分功能，为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植[2]。内科综合治疗及人工肝治疗的最终效果取决于肝细胞再生和肝组织修复情况，充分良好的再生是肝衰竭患者能在非肝移植情况下存活的最关键因素。

对于经积极内科综合治疗和/或人工肝治疗仍然效果欠佳，即肝再生不良的患者，肝移植是最有效的方法[3]。然而肝移植术后的顺利恢复，在很大程度上也同样取决于肝再生恢复的能力。况且我国是肝病大国，供肝来源紧缺是多年来肝移植一直面临的瓶颈问题。因此，积极探索，进一步优化内科综合治疗，促进肝再生是广大肝衰竭患者提高生存率、改善生活质量最为关键的环节。

2 肝再生：精准调控但仍然“难以掌控”的生物学进程

肝脏是一个具有高度再生潜力的器官[4]，在肝损伤或部分肝切除的情况下可以恢复正常的体积和生理功能，而肝细胞再生是维持肝脏大小和功能的关键。肝脏再生是在遗传和表观遗传基因的精确调控下，由多种修饰因子、信号分子等参与的细胞增殖过程[5]。近几十年来，研究人员对肝再生的起源及其潜在机制进行了广泛的探索。谱系示踪等新技术为鉴定肝细胞亚群和胆管细胞等在肝脏再生过程中的作用提供了重要的技术基础。研究结果显示，位于肝小叶中间区（2带）的成熟肝实质细胞可能是整个肝脏中制造新细胞的主要贡献者[6-7]。亦有研究显示，临床最基本的血常规指标-血小板，与肝脏生理功能和肝再生的关系非常密切。血小板内含有与肝脏生理功能相关的多种细胞因子，包括血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor，IGF-1）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）和表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）等[8]，并可能通过PDGF和TGF-β等通路诱导肝再生[9-10]。

但是肝再生过程是一个异常复杂、受到多通路精准调控的过程，仍有诸多问题尚未明确[11]，迫切需要进一步深入探索相关细胞和分子机制[12]，以期进一步开发出针对肝再生的、适用于临床大规模应用和推广的监测和治疗靶点。

3 营养：获取并利用营养物质养护生命的行为

营养，本意是谋求（营）养身（养），是指人体获得并利用多种营养物质用以保障机体正常生长、发育、繁殖等维持生命的行为或过程[13]。肝脏是人体重要的代谢与合成器官之一，肝脏损伤和功能下降会导致碳水化合物、脂肪、蛋白质三大营养物质及维生素和微量元素等多种物质代谢异常。

由于大量肝细胞坏死，肝脏微环境紊乱，肝功能失代偿，肝衰竭是最严重的终末期肝病之一，患者普遍存在不同程度的多种营养物质摄取、吸收、代谢及利用障碍。营养不良与肝衰竭等终末期肝病患者的感染[14-15]、腹水[16]、肝性脑病[17]等多种并发症的发生密切相关，是影响这类患者包括肝移植术后存活率的独立预测因子[18-19]。

肝衰竭等终末期肝病患者发生营养不良的机制是非常复杂的[20]。能量和蛋白质摄入减少、吸收不良、代谢改变、激素和肠道菌群紊乱等都可能导致或加重营养不良。此外，医源性或非医源性的长时间禁食和饮酒等因素也会对营养状况产生影响[21]。而营养素、营养不良、营养治疗与肝再生的关系也是错综复杂的。

人体维持各种生命活动，包括组织细胞的再生、修复及各种功能活动都需要消耗能量，而能量的主要来源是碳水化合物、脂肪和蛋白质这三大宏量营养素[22]。在肝硬化患者中，能量和蛋白质摄入量不足是导致营养不良的最常见原因[23-24]。因此，充足的能量摄入，是维持肝衰竭患者基本生理需求，改善病理环境，保障肝细胞再生和修复的最基本最重要的目标。

3.1 蛋白质

蛋白质的生理功能除提供能量外，更重要的是作为构成机体组织、器官的重要成分，是机体生理性代谢及损伤后修复的不可或缺的材料；是构成多种生物活性物质如酶类、激素、抗体、载体等的重要成分，并且参与多种生理功能的调节。因此，对于病理生理基础是肝细胞大量坏死的肝衰竭患者，充足的蛋白质摄入是促进肝脏再生修复，提高免疫功能，更好控制并发症，提高生存率，改善患者生活质量的关键环节之一。因此，国内外相关指南均推荐肝衰竭等肝病患者应尽量达到蛋白质摄入量1.2 ~ 1.5 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ [19,25-26]。

3.2 脂肪

脂肪在人类膳食中占有重要地位，脂肪的基本功能是能量储备和贮存形式，可以帮助机体更有效的利用碳水化合物和节约蛋白质；也是构成细胞膜的主要

结构成分，因此与细胞的生长和功能息息相关。此外脂肪还可以促进脂溶性维生素（维生素A、D、E、K）的吸收、可以分泌多种细胞因子参与机体的代谢、免疫、生长发育等生理和病理过程。有研究显示，肝再生的能量来源之一为脂肪酸氧化，同时还可以作为磷脂和胆固醇的合成底物参与肝再生过程，因此在肝衰竭等肝病患者营养治疗过程中，应注意摄入适当的脂肪。但过量或不恰当的脂肪摄入可能导致肝脂肪变性，通过内质网应激等途径对肝再生产生不利影响[27]。例如，长链脂肪乳长期输注可能导致肝脏损伤和胆汁淤积风险增加，因此建议终末期肝病患者肠外营养应用结构脂肪乳或中/长链脂肪乳[28]。此外，胆固醇的合成与循环可通过多种途径和机制影响肝再生，临床实践中已发现血清胆固醇水平低的肝衰竭患者病死率极高。甚至有学者认为可尝试从胆固醇角度实施对肝衰竭疾病进展把控、新型药物及治疗靶点的相关研究[29]。

3.3 碳水化合物

碳水化合物是最主要的能量供给和贮存物质之一，葡萄糖是人体直接能源物质，当机体所需能量不足时，肝糖原分解为葡萄糖进行循环供能，是维持机体能量平衡的重要过程。但是在肝衰竭时肝功能严重受损，肝糖原储备供能严重下降，若不能及时摄入碳水化合物，则可能导致血糖紊乱，进而影响多种生理或病理过程。有研究显示给予肝切除小鼠低碳水饮食可以导致肝再生延迟，其机制可能与低碳水喂养抑制TNFa-IL-6-STAT3信号，并延迟了胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）和丝氨酸/苏氨酸激酶AKT（又称蛋白激酶B，protein kinase B，PKB）激活有关[30]。有研究者观察终末期肝病患者行肝移植术前后血糖的变化情况，发现与血糖正常患者相比，术前血糖较高的患者肝移植术后肝再生体积增加更多，分析可能与肝糖原的贮存增加了肝脏对氧化应激和缺血损伤的耐受性并促进肝脏再生[31]。在肝衰竭实际临床诊治过程中，低血糖也非常常见并且与不良预后相关[32]，因此，指南均建议肝衰竭患者应密切监测血糖水平，积极防治低血糖[33-34]。夜间加餐是近年广为推荐的肝病患者营养干预形式之一，通过补充富含复合碳水化合物和适量蛋白质的食物，对减少蛋白分解代谢，维持糖原水平及肌肉质量，改善营养状态起到了积极作用[35]。

3.4 其他营养素

其他营养素包括氨基酸、多种维生素和微量元素等均有报道在肝再生中发挥一定作用，机制大多尚未明确，临床疗效（安全性）仍有待于进一步深入系统研究加以验证[36]。总之，虽然营养与再生的确切关联机制尚需进一步探究，但是各种营养素的均衡、充分摄入，是机体各种病理生理活动，包括肝细胞再生的重要基础和前提条件，是打破“肝损伤-营养不良-加重肝损伤”恶性循环的关键突破点。在肝衰竭患者进食严重或长时间不足，存在营养风险和营养不良时，须密切监测和关注蛋白质、脂肪、碳水化合物3种宏量营养素及多种其他营养素水平，必要时及时进行补充[25]。

4 小结与启示

肝衰竭中的肝再生和营养，是错综复杂休戚相关的重要问题。需要多学科、基础临床紧密协作，不断探索新技术、新靶点、新产品、新模式，进一步明确相关分子机制，优化诊断及治疗策略，提高营养治疗效果，改善营养状态，促进肝细胞再生，实现肝衰竭病死率下降，生活质量提高的最终目标。

5 参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南（2018年版）[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35（1）：38-44.
[2] 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识（2022年版）[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38（4）：767-775.
[3] 中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组. 肝衰竭肝移植围手术期管理中国专家共识（2021版）[J]. 中华消化外科杂志，2021，20（8）：835-840.
[4] MICHALOPOULOS G K，BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology，2021，18（1）：40-55.
[5] DU J P，LIAO W W，WANG H C，*et al*. MDIG-mediated H3K9me3 demethylation upregulates Myc by activating OTX2 and facilitates liver regeneration[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy，2023，8（1）：1-15.
[6] WEI Y L，WANG Y，JIA Y M，*et al*. Liver homeostasis is maintained by midlobular zone 2 hepatocytes[J]. Sc ience，2021，371（6532）：eabb1625.
[7] HE L J，PU W J，LIU X X，*et al*. Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair[J]. Science，2021，371（6532）：eabc4346.
[8] KANIKARLA MARIE P，FOWLKES N W，AFSHAR-KHARGHAN V，*et al*. The provocative roles of platelets in liver disease and cancer[J]. Frontiers in Oncology，2021，11：643815.
[9] PAUL D，PIASECKI A. Rat platelets contain growth factor（s）distinct from PDGF which stimulate DNA synthesis in primary adult rat hepatocyte cultures[J]. Experimental Cell Research，1984，154（1）：95-100.
[10] NAKAMURA T. Cell growth inhibitors and TGF-beta masking protein in platelets[J]. Seikagaku，1987，59（3）：147-153.
[11] FORBES S J，NEWSOME P N. Liver regeneration—mechanisms and models to clinical application[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology，2016，13（8）：473-485.
[12] HUANG R，ZHANG X，GRACIA-SANCHO J，*et al*. Liver regeneration: cellular origin and molecular mechanisms[J]. Liver International，2022，42（7）：1486-1495.
[13] 石瑞. 食品营养学[M]. 北京：化学工业出版社，2012，9-13
[14] MERLI M，LUCIDI C，GIANNELLI V，*et al*. Cirrhotic patients are at risk for health care - associated bacterial infections[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology，2010，8（11）：979-985.
[15] TRACEY J S ，JAMES P M. Nutrition，Immune Function，and Infectious Disease[J]. Med J（Ft Sam Houst Tex），2021 Jan-Mar：（PB 8-21-01/02/03）：133-136.

[16] HUISMAN E J, TRIP E J, SIERSEMA P D, *et al*. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2011, 23(11): 982-989.
[17] MERLI M, GIUSTO M, LUCIDI C, *et al*. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study[J]. Metabolic Brain Disease, 2013, 28(2): 281-284.
[18] LEUNIS S, VANDECRUYS M, VAN CRAENENBROECK A H, *et al*. Sarcopenia in end-stage liver disease and after liver transplantation[J]. Acta Gastro Enterologica Belgica, 2023, 86(2): 323-334.
[19] MONTAGNESE S, GENTON L, PLAUTH M, *et al*. Guidelines EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease.[J]. Journal of hepatology, 2019, 70(1): 172-193.
[20] TRAUB J, REISS L, ALIWA B, *et al*. Malnutrition in patients with liver cirrhosis[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 540.
[21] 陈煜,段钟平. 美国胃肠病学会《慢加急性肝衰竭临床指南》解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 204-206.
[22] 焦广宇,蒋卓勤. 临床营养学[M].3版. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 06.
[23] PASHAYEE-KHAMENE F, SABER-FIROOZI M, HATAMI B, *et al*. Food groups intake of cirrhotic patients, comparison with the nutritional status and disease stage[J]. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 2019, 12: 226-232.
[24] NEY M, ABRALDES J G, MA M, *et al*. Insufficient protein intake is associated with increased mortality in 630 patients with cirrhosis awaiting liver transplantation[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2015, 30(4): 530-536.
[25] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(5): 624-635.
[26] BISCHOFF S C, BERNAL W, DASARATHY S, *et al*. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease[J]. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 2020, 39(12): 3533-3562.
[27] KELE P G, JAGT E J, GOUW A, *et al*. The impact of hepatic steatosis on liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Liver Int, 2013, 33(3): 469-475.
[28] CAVICCHI M, BEAU P, CRENN P, *et al*. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure[J]. Annals of Internal Medicine, 132(7): 525.
[29] 林镛,颜耿杰,冯逢,等. 胆固醇与肝再生关系及其在肝衰竭治疗中的意义和潜在价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 708-713.
[30] CHEN H, LIN Y D, SUN W, *et al*. Liver Regeneration Is Impaired in Mice with Acute Exposure to a Very Low Carbohydrate Diet[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2017, 62(5): 1256-1264.
[31] MARGONIS G A, AMINI N, BUETTNER S, *et al*. Impact of perioperative phosphorus and glucose levels on liver regeneration and long-term outcomes after major liver resection[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016, 20(7): 1305-1316.
[32] LEVINE M, STELLPFLUG S J, PIZON A F, *et al*. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients[J]. Clin Toxicol (Phila), 2018, 56(7): 622-625.
[33] PLAUTH M, CABRÉ E, RIGGIO O, *et al*. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease[J]. Clinical Nutrition, 2006, 25(2): 285-294.
[34] PLAUTH M, CABRÉ E, CAMPOLLO B, *et al*. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology[J]. Clin Nutr, 2009, 28(4): 436-444.
[35] LEONI L, VALORIANI F, BARBIERI R, *et al*. Unlocking the power of late-evening snacks: practical ready-to-prescribe chart menu for patients with cirrhosis[J]. Nutrients, 2023, 15(15):3471.
[36] BOON R, KUMAR M, TRICOT T, *et al*. Amino acid levels determine metabolism and CYP450 function of hepatocytes and hepatoma cell lines[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1-16.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-10-19;修回日期:2023-11-09)

学术论文"题名"编写的基本要求

基于国家标准化管理委员会2022-12-30发布的《学术论文编写规则》中所述基本规则,题名是论文的总纲,是反映论文中重要特定内容的恰当、简明的词语的逻辑组合。题名不用具有主语、谓语、宾语的完整语句。题名不可太大、太笼统,应简明,一般不宜超过25个汉字;题名通常不用前缀与后缀;不用非公知公用的缩略语、字符代号;不宜用阿拉伯数字开头;尽量不用标点符号。

题名中的词语应有助于选定关键词和编制题录、索引等二次文献所需的实用信息,应使用标准术语、学名全称、药物和化学品通用名称,不应使用广义术语、夸张词语等。为利于国际交流,论文宜有外文(多用英文)题名。

一般不用副题名,唯下列情况允许有副题名:题名语义未尽,用副题名补充说明论文中的特定内容;研究成果分几篇报道,或是分阶段的研究结果,各用不同副题名以区别其特定内容;其他有必要用副题名作为引申或说明者。

题名在论文中不同地方出现时应保持一致。

(本刊编辑部)