专家论坛

肝硬化患者代谢特征及营养素与肝再生的关系

李梦迪，陈源文
复旦大学附属华东医院 消化内科（上海 200040）

【摘　要】肝硬化患者疾病进展及并发症与营养状态密切相关，营养不良在肝硬化患者中的发病率相对较高，合并肌少症者预后更加不良，其代谢特征表现为营养物质摄入、吸收和合成代谢受阻，以及与肠道损耗增加和促炎细胞因子水平升高相关的高代谢消耗状态。临床早期识别不良代谢状态和及时干预对肝硬化患者疾病进展至关重要，包括葡萄糖、氨基酸和脂肪在内的营养素可能通过影响肝再生过程对肝硬化病程发生影响，相关机制复杂且值得进一步研究。通过营养素补充的干预方式，调控残存正常肝脏组织的再生能力，是否能够减缓甚或逆转肝硬化进程，提高生存率，是以后基础与临床研究的重要方向。本文就肝硬化患者的代谢特征及营养素与肝再生的关系做一评述，以供临床研究参考与借鉴。

【关键词】肝硬化；营养不良；营养素；肌少症；肝再生
【中图分类号】R575.2；R459.3　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.003

Metabolic characteristics of cirrhotic patients and the relationship between nutrients and liver regeneration

LI Mengdi，CHEN Yuanwen
Department of Gastroenterology，Huadong Hospital Affiliated to Fudan University，Shanghai 200040，China

【**Abstract**】The disease progression and complications of liver cirrhosis patients are closely related to nutritional status. The incidence rate of malnutrition in liver cirrhosis patients is relatively high，and the prognosis of patients with sarcopenia is even worse. Its metabolic characteristics are the impairment of nutrient intake，absorption and anabolism，and the high metabolic consumption state associated with increased intestinal loss and increased levels of proinflammatory cytokines. Early clinical identification of adverse metabolic states and timely intervention are crucial for the progression of liver cirrhosis in patients. Nutrients，including glucose，amino acids，and fat，may have an impact on the course of liver cirrhosis by influencing the process of liver regeneration，and the related mechanisms are complex and worthy of further research. Whether regulating the regenerative ability of residual normal liver tissue through nutrient supplementation intervention can slow down or even reverse the progression of liver cirrhosis and improve survival rate is an important direction for future basic and clinical research.This article provided a review of the metabolic characteristics of patients with liver cirrhosis and the relationship between nutrients and liver regeneration，aiming to serve as a reference for clinical research.

【**Key words**】Liver cirrhosis；Malnutrition；Nutrients；Sarcopenia；Liver regeneration



专家简介：陈源文，医学博士，主任医师，博士研究生导师，博士后合作导师，复旦大学附属华东医院消化内科主任，美国阿拉巴马大学伯明翰分校博士后工作经历，中华医学会肝病学分会青年学组副组长，中国老年医学学会消化分会委员，上海市医学会肝病专科分会委员兼秘书及脂肪肝学组组长，上海市医师协会消化内科医师分会委员。曾入选上海市浦江人才计划、上海市卫生系统新优青计划。主要从事脂肪性肝病和相关肝纤维化机制的研究；先后承担国家自然科学基金项目6项，发表学术论文70余篇；在*J Hepatol*、*Circulation*等国际杂志发表论文20余篇；曾获上海交通大学医学院“青年十杰”、上海市科技进步二等奖（排名第二）。

晚期肝病是一个复杂的疾病状态，影响着全球超过15亿人的健康[1]。肝硬化是慢性肝病的终末阶段，以肝组织弥漫性纤维化、再生结节和假小叶形成为组织学特征的进行性慢性肝病。据估计，全世界每年有超过100万人死于肝硬化[2]。既往，肝硬化多被认为是不可逆转的临床终末疾病。2000年，WANLESS等[3]研究发现，在慢性肝病进展过程中，肝脏结构是在不断重塑的，根据损伤和修复之间的平衡，组织学变化可能会进展或逆转。细胞的增殖依赖于营养和能量的可利用性及细胞的生物合成活性。肝硬化最为广知的并发症包括腹水、肝性脑病、静脉曲张出血、肝肾综合征和肝细胞癌。然而，贯穿整个肝病始末的营养不良和肌少

基金项目：国家自然科学基金（81970511，82270620）
通信作者：陈源文，Email:chenywhdgi@fudan.edu.cn
引用本文：李梦迪，陈源文. 肝硬化患者代谢特征及营养素与肝再生的关系[J]. 西南医科大学学报，2024，47（1）：10-14.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.003

症常常被忽略。如若及时为肝硬化患者提供适当的所需的营养物质，改善营养不良状态，是否可促进残余的正常肝细胞再生，进而减缓甚或逆转肝硬化进程，这个问题值得深入探讨。为此，本文就肝硬化患者的代谢特征及营养素与肝再生的关系做一评述，以供临床研究参考与借鉴。

1 肝硬化患者的营养不良

在肝硬化患者中，营养不良最常被定义为骨骼肌质量和（或）力量的减少，以及皮下和内脏脂肪质量的减少，肌少症被认为是营养不良定义的一个主要组成部分[4-5]。营养不良是慢性肝病的共同特征，使肝硬化患者发生感染、腹水、肝性脑病、静脉曲张出血等并发症的机率明显增加，会延长肝移植的等待时间，并且是肝硬化患者生存率较低的独立预测因素[6-7]。欧洲肝病研究协会2019年肝病临床营养指南[5]建议对所有慢性肝病患者进行营养不良筛查。但水钠潴留、合成功能障碍等问题，导致许多营养评估工具在肝硬化患者人群中应用时存在局限性。该指南采用体重指数（body mass index，BMI）和Child-Pugh分级两个简易的标准对肝硬化患者进行营养不良的快速分层：低体重（BMI < 18.5 kg/m^2）、Child-Pugh C级，满足其中一个即可诊断为高风险营养不良，同时还需对患者进行肌少症的评估。营养不良在5% ~ 92%的肝硬化患者中出现[8]，肌少症通常与营养不良有关，在40% ~ 70%肝硬化患者中出现[9]。范围如此广泛，与缺乏相关诊断标准、病因的广泛变异性、肝脏疾病的程度、共病的存在及不同研究中的患者特征等因素有关。CARVALHO等[10]发现营养不良的患病率随着Child-Pugh分级升高而增加，Child-Pugh A、B、C级患者中分别有46%、84%、95%存在营养不良。另一项针对Child-Pugh A级肝硬化患者的研究表明[11]，即使是代偿性良好的肝硬化患者，营养不良也会影响预后。虽然营养不良在晚期疾病患者中更常见，但令人惊讶的是，它出现在高达16%的Child-Pugh A级患者中。因此，即使是病情较轻的患者，也有营养不良的风险。一项对肝硬化住院患者的回顾性研究发现，与营养状态正常的患者相比，营养不良与较高的死亡率和发病率显著相关，*OR*值分别为3.56和2.09[12]。骨骼肌可作为肝硬化患者氨解毒的替代部位，当肝硬化患者伴有肌少症时，发生严重肝性脑病和高氨血症的风险明显升高[13]。有研究发现，脓毒症是肝硬化肌少症患者死亡率显著增加的原因，脓毒症患者发生死亡的几率更高（22% vs 8%，P = 0.02），同时肝硬化肌少症患者的中位生存期只有19个月，而无骨骼肌减少症患者为34个月[7]。与无肌减少症的患者相比，有肌少症的肝硬化患者的生存率显著降低。营养不良不仅是肝脏疾病的结果，而且是肝脏疾病加剧的重要因素，它加速了患者的自然病史进程，并对患者的预后产生负面影响，从而形成恶性循环。

2 肝硬化患者营养素的代谢特点

慢性肝病中营养不良的发病机制是多因素的，包括由于厌食症和饮食限制而导致的营养摄入量减少，营养生物合成的改变，肠道吸收受损，蛋白质损失增加，底物利用紊乱，碳水化合物、脂质和蛋白质代谢异常以及促炎细胞因子水平升高等，导致的高代谢状态。食欲不振是这些患者的常见主诉，部分归因于细胞因子的生成增多，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白细胞介素（interleukin，IL）-1和-6、瘦素等。TNF-α通过对中枢神经系统的作用，改变食欲和代谢，改变神经递质的释放和功能。瘦素是一种由脂肪组织分泌的食欲调节激素，肝硬化患者的瘦素比健康人增加了2倍，可能导致厌食症[14-15]。这些细胞因子的增多不仅可导致食欲下降，同时会引起机体的代谢水平升高。上述的研究[14-15]同时发现，高达34%的肝硬化患者的休息能量消耗比预期值高出120%。生长激素和睾酮都有抑制肌生成抑制素的表达和信号传导的作用。肝硬化患者体内这些激素的缺乏，会使蛋白质合成受损和肌生成抑制素的表达增加，导致肌少症发生[16]。而胆汁酸的缺乏会导致肝硬化患者对脂溶性维生素的吸收发生障碍，同时引起肠道菌群过度生长、脂肪和蛋白质的吸收不良等[17]。肝硬化患者的肝糖原合成减少及储存能力显著降低，从而导致蛋白质和脂肪分解的糖异生增加。由于缺乏足够的肝糖原储备来提供所需的葡萄糖，肝细胞的合成能力受损，在一夜禁食后，来自骨骼肌的蛋白质早期转向糖异生、非酯化脂肪酸的脂解及氧化增加。相比之下，这种情况仅在禁食约3天后的健康人群中才会观察到[18]。一项针对肝硬化患者的研究表明在一夜禁食期间，58%的能量来自脂肪氧化，而健康对照组55%的能量来自碳水化合物[19]。

3 营养素与肝再生

肝移植是终末期肝病的唯一效果显著的治疗方法。然而，由于缺乏供体器官，对于大多数患者来说，移植是一个很难实现的选择。不同病因的肝损伤患者的生存时间取决于剩余肝细胞的再生能力。营养物质给予残余正常肝组织生长增殖所需的底物，对肝病患者实施营养干预有利于促进肝再生。

3.1 葡萄糖与肝再生

葡萄糖对肝再生的作用目前存在一定分歧。低血糖是肝再生早期阶段的代谢表现之一[20]。低血糖可诱导胰高血糖素和儿茶酚胺的产生，从而通过G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs）激活腺苷

酸环化酶和蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）。cAMP反应元件结合蛋白（cAMP responsive element binding protein，CREB）被PKA磷酸化，进而增强了细胞周期蛋白D1启动子的乙酰化。因此有学者认为肝脏部分切除术后所发生的低血糖可通过提高细胞周期蛋白D1的表达来积极影响肝再生[21]。该学者对小鼠行肝脏部分切除术，14小时后通过补充葡萄糖来纠正自发性低血糖，小鼠的循环氨基酸水平发生改变，游离脂肪酸和肝脏甘油三酯减少。补充葡萄糖导致β-连环蛋白结合转录因子4（transcription factor 4，Tcf4）的激活减少，进而下调细胞周期蛋白D1的表达、DNA复制减缓、肝重量占体重的比例下降[21]。另外，有研究[22]对比了给予切除70%肝脏的小鼠极低碳水化合物饮食（70%脂肪，20%蛋白质，5.5%碳水化合物）和标准饮食（4%脂肪，18%蛋白质，50%碳水化合物），发现低碳水化合物饮食组的小鼠肝再生延迟。这可能与诱导的肝脂质积累过多、TNF-α和IL-6表达下降、胰岛素水平降低有关。葡萄糖的水平及代谢与肝再生相关机制仍有待进一步研究。

3.2 氨基酸与肝再生

支链氨基酸（branched-chain amino acids，BCAAs）包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸，是人体必须的3种氨基酸，可刺激蛋白质合成，促进肝脏再生[23]。缬氨酸，被称为最有效的BCAA，可刺激肝细胞增殖[24]。谷氨酰胺是核苷酸合成的底物，BCAAs的氧化增加可使谷氨酰胺的生成增多，进而促进肝脏细胞再生[23]。有动物研究发现[25]，补充BCAAs可以动员肝外干细胞从骨髓向损伤的肝脏迁移，参与病变肝细胞增殖的肝再生机制。慢性丙型肝炎患者补充BCAAs后，可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mamalian targe of rapamycin，mTOR）和叉头框转录因子O（forkead box O，FoxO）通路恢复干扰素信号通路中的营养不良相关性损伤[26]。肝硬化患者补充BCAAs可改善糖代谢，使血清白蛋白浓度升高[27]。补充BCAAs对血清白蛋白浓度的影响在肝硬化早期可能比在晚期更有效，可增强肝实质总体积[28]。BEPPU等[29]通过一项合并门静脉血栓的肝癌肝切除后肝再生的随机对照研究发现BCAAs加速了肝切除术后功能性肝再生和肝体积再生两个阶段。肝切除术6个月后，BCAAs组的残余功能性肝体积的增加明显大于对照组（266.7% vs 77.6%，$P = 0.04$）。BCAAs为细胞代谢、氨基酸转运、蛋白质周转和线粒体生物发生都带来有益的影响，BCAAs可刺激肝细胞生长因子的产生，促进肝细胞的再生。同时，富含BCAA的营养物质可以改善肝切除患者的氧化应激诱导的胰岛素抵抗。BCAAs也被证明通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活剂-1α（peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α，PGC-1α）或沉默调节蛋白1（sirtuin-1，SIRT-1）的表达，或通过激活参与抗氧化防御的基因来抑制氧化应激[27]。BCAAs可改善肝硬化患者的先天和获得性免疫，且在动物体内研究中得到了证实。为肝硬化患者补充BCAAs可增加肝内淋巴细胞的数量，并恢复中性粒细胞的吞噬活性和自然杀伤细胞的活性[30]。这3种BCAAs已被证明是分裂素诱导淋巴细胞增殖所必需的，其中缬氨酸对淋巴细胞增殖的影响最为显著[30]。

3.3 脂肪与肝再生

再生的肝脏主要通过脂肪酸的氧化来获得三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）[20]。脂质是磷脂合成的底物和肝细胞DNA复制的能量来源。在肝损伤或部分肝切除术后的肝再生早期阶段，低血糖加速脂肪组织的脂解，导致脂肪酸在血液中释放。随之，肝细胞对游离脂肪酸的摄取增加将导致短暂的脂肪变性，这是肝再生中的一个关键事件[20]。参与脂肪从头生成的基因上调，如围脂滴蛋白（perilipin 2，PLIN2），会引发脂滴的形成，这是肝细胞复制的能量来源[20]。脂质对肝再生的刺激作用可以部分解释为它们增强了肝脏的利用率来合成磷脂和胆固醇，以及提供能量环修复过程。研究发现[31]，给予切除70%肝脏的大鼠含有n-3多不饱和脂肪酸（n-3 PUFAs）的鱼油，可促进其肝脏再生及术后肝功能的恢复。考虑n-3 PUFAs可通过降低丙二醛和一氧化氮的浓度来抗氧化，进而保护线粒体对细胞生长的介导作用。应用1H NMR代谢组学研究肝脏部分切除术后的代谢影响，结果显示术后24 ~ 48小时肝脏中的甘油三酯快速积累，随后又消失。然而，当被切除的肝脏大小恢复正常时（术后8天以上），肝脏的整个代谢特点变化还暂不明确[32]。当肝脏被切除70%后，残余肝细胞发生驱动内质网应激的变化，诱发肝再生早期阶段的特征性改变——短暂的脂肪变性，只有在再生完成时内质网的应激才能逆转[33]。这种双向关系意味着，过量摄入脂肪引起肝脏脂肪变性，进而引起内质网应激反应的慢性激活状态，延长氧化应激的时间，导致炎症和细胞凋亡[34]。随着非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）的发病率增加，脂肪与肝再生的关系主要集中在脂肪肝方面。有多项研究发现NAFLD会对部分肝切除或肝移植患者的预后产生负面影响[35-36]。HAMANO等[37]用高脂肪饮食喂养小鼠10周以诱导脂肪变性，将其肝脏部分切除后，观察到残留肝细胞增殖延迟。因此，肝脂肪变性会消弱肝再生的能力。有研究发现，成纤维细胞生长因子15/19（fibroblast growth factor 15/19，FGF15/19）可通过保护细胞免受脂质介导的应激和损伤，阻挡肝脂肪变性，进而促进脂肪肝再生[38-39]，这有望成为一个新的治疗方向。脂肪因素在肝硬化的肝脏中如何影响肝细胞再生，目前相关研究较少。肝硬化肝脏的修复，不

仅涉及肝细胞再生，还需过度沉积的细胞外基质和胶原纤维间隔的消退，二者缺一不可。因此有理由相信，诸如FGF15/19这一类能诱导肝纤维消退的细胞因子，如能同时增加肝细胞再生，将成为肝硬化治疗的重要候选策略。

3.4 其他营养素与肝再生

其他营养素如胆汁酸、维生素、矿物质也在不同程度上影响着肝再生。肝部分切除术后或肝损伤后，胆汁酸通过促进细胞周期进程和激活特异性转录因子FoxM1b（forkhead box m1b transcription factor，肝脏再生过程中有丝分裂的必要介质）发挥保护作用[40]。有研究发现胆汁酸是有毒的，但短期适度补充也能刺激肝脏再生[41]。胆汁酸可在体外诱导人间充质干细胞分化为肝细胞样细胞[42]。脂溶性维生素缺乏症在慢性肝病患者中是常见的营养不良表现。维生素A储存在星状细胞中，缺乏它可能会促进胶原蛋白的释放和肝纤维化[43]。然而，由于高剂量的维生素A具有肝毒性，应慎重进行补充。维生素C和E是天然的抗氧化剂，可以防止自由基引起的氧化损伤。将切除70%肝脏的雄性大鼠进行酒精喂养，在肝再生过程中，维生素C和E通过降低肝脂质过氧化显著改善酒精引起的肝损伤，并且联合使用可能比单独使用对改善酒精介导的毒性作用更有效[44]。KANG等[45]对酒精性肝病的小鼠进行锌补充，发现食物中增加锌可通过提高肝细胞核因子-4α（hepatocyte nuclear factor-4α，HNF-4α）的表达水平来促进肝再生。HNF-4α是肝脏中最丰富的转录因子之一，参与了1 000多个基因的调控，缺乏HNF-4α可导致肝纤维化损伤和肝癌的发生。同样，胆汁酸、维生素、矿物质等营养素在肝硬化肝细胞逆转及再生中的作用，仍需要更多的研究来阐明。

4 小结与启示

营养支持在肝切除术后的肝再生过程中起着至关重要的作用。肝硬化患者的营养干预一直是慢性肝病领域研究的热点，但关于营养素对肝硬化肝再生的研究少之又少，考虑和肝硬化复杂的过程、肝脏再生的调控机制等仍未阐明有关。进一步探讨营养素对肝硬化的肝再生影响，利用肝脏再生的潜能，减轻肝硬化相关并发症，减缓甚或逆转肝硬化进程，提高生存率，是一种值得尝试的新方向。

5 参考文献

[1] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2020, 18(12): 2650-2666.

[2] MOKDAD A A, LOPEZ A D, SHAHRAZ S, *et al*. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis[J]. BMC Medicine, 2014, 12: 145.

[3] WANLESS I R, NAKASHIMA E, SHERMAN M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2000, 124(11): 1599-1607.

[4] ANAND A C. Nutrition and muscle in cirrhosis[J]. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2017, 7(4): 340-357.

[5] EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. Journal of Hepatology, 2019, 70(1): 172-193.

[6] BUNCHORNTAVAKUL C. Sarcopenia and frailty in cirrhosis: assessment and management[J]. The Medical Clinics of North America, 2023, 107(3): 589-604.

[7] MONTANO‐LOZA A J, MEZA‐JUNCO J, PRADO C M M, *et al*. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012, 10(2): 166-173.e1.

[8] TRAUB J, REISS L, ALIWA B, *et al*. Malnutrition in patients with liver cirrhosis[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 540.

[9] KIM H Y, JANG J W. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: going beyond the MELD score[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(25): 7637-7647.

[10] CARVALHO L, PARISE E R. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis[J]. Arquivos De Gastroenterologia, 2006, 43(4): 269-274.

[11] FALLAHZADEH M A, RAHIMI R S. Hepatic encephalopathy and nutrition influences: a narrative review[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2020, 35(1): 36-48.

[12] DUMONT C, WUESTENBERGHS F, LANTHIER N, *et al*. Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome[J]. Acta Gastro Enterologica Belgica, 2022,85(2): 311-319.

[13] CHANG K V, CHEN J D, WU W T, *et al*. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2019, 118(4): 833-842.

[14] PRIETO-FRÍAS C, CONCHILLO M, PAYERAS M, *et al*. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2016, 28(2): 139-145.

[15] CHAPMAN B, SINCLAIR M, GOW P J, *et al*. Malnutrition in cirrhosis: more food for thought[J]. World Journal of Hepatology, 2020, 12(11): 883-896.

[16] 李梦迪，郑松柏. 慢性肝病与肌少症[J]. 中国实用内科杂志，2022，42(8): 620-622，625.

[17] PALMER L B, KUFTINEC G, PEARLMAN M, *et al*. Nutrition in cirrhosis[J]. Current Gastroenterology Reports, 2019, 21(8): 1-10.

[18] PENG S, PLANK L D, MCCALL J L, *et al*. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007, 85(5): 1257-1266.

[19] HENKEL A S, BUCHMAN A L. Nutritional support in patients with chronic liver disease[J]. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2006, 3(4): 202-209.

[20] SOLHI R, LOTFINIA M, GRAMIGNOLI R, *et al*. Metabolic hallmarks of liver regeneration[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2021, 32(9): 731-745.

[21] HUANG J S, SCHRIEFER A E, CLIFTEN P F, *et al*. Postponing the hypoglycemic response to partial hepatectomy delays mouse liver regeneration[J]. The American Journal of Pathology, 2016, 186(3): 587-599.

[22] 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.

[23] HOLEČEK M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation[J]. Nutrition，2017，41: 80-85.
[24] YU S，YUJI M，SHUICHI I，*et al*. Changes of liver metabolites following hepatectomy with ischemia reperfusion towards liver regeneration[J]. Annals of Gastroenterological Surgery，2018，2（3）: 204-211.
[25] TAKEHIRO O，YASUO S M，TATSUAKI S，*et al*. Extrahepatic stem cells mobilized from the bone marrow by the supplementation of branched-chain amino acids ameliorate liver regeneration in an animal model[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology，2014，29（4）: 870-877.
[26] HONDA M，TAKEHANA K，SAKAI A，*et al*. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C[J]. Gastroenterology，2011，141（1）: 128-140.e2.
[27] AJIRI K，SHIMIZU Y. Branched-chain amino acids in liver diseases[J]. Translational Gastroenterology and Hepatology，2018，3: 47.
[28] KOREEDA C，SEKI T，OKAZAKI K，*et al*. Effects of late evening snack including branched-chain amino acid on the function of hepatic parenchymal cells in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology Research，2011，41（5）: 417-422.
[29] BEPPU T，NITTA H，HAYASHI H，*et al*. Effect of branched-chain amino acid supplementation on functional liver regeneration in patients undergoing portal vein embolization and sequential hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. Journal of Gastroenterology，2015，50（12）: 1197-1205.
[30] NAKAMURA I. Impairment of innate immune responses in cirrhotic patients and treatment by branched-chain amino acids[J]. World Journal of Gastroenterology，2014，20（23）: 7298-7305.
[31] FIRAT O，MAKAY O，YENIAY L，*et al*. Omega-3 fatty acids inhibit oxidative stress in a rat model of liver regeneration[J]. Annals of Surgical Treatment and Research，2017，93（1）: 1.
[32] SAMINO S，REVUELTA-CERVANTES J，VINAIXA M，*et al*. A ^{1}H NMR metabolic profiling to the assessment of protein tyrosine phosphatase 1B role in liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Biochimie，2013，95（4）: 808-816.
[33] KACHAYLO E，TSCHUOR C，CALO N，*et al*. PTEN down-regulation promotes β-oxidation to fuel hypertrophic liver growth after hepatectomy in mice[J]. Hepatology，2017，66（3）: 908-921.
[34] DELLA FAZIA M A，SERVILLO G. Foie gras and liver regeneration: a fat dilemma[J]. Cell Stress，2018，2（7）: 162-175.
[35] KELE P G，JAGT E J，GOUW A，*et al*. The impact of hepatic steatosis on liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Liver International，2013，33: 469 - 475.
[36] HOPPE S，VON LOEFFELHOLZ C，LOCK J F，*et al*. Nonalcoholic steatohepatits and liver steatosis modify partial hepatectomy recovery[J]. Journal of Investigative Surgery，2015.，28（1）: 24-31.
[37] HAMANO M，EZAKI H，KISO S，*et al*. Lipid overloading during liver regeneration causes delayed hepatocyte DNA replication by increasing ER stress in mice with simple hepatic steatosis[J]. Journal of Gastroenterology，2014，49（2）: 305-316.
[38] ALVAREZ-SOLA G，URIARTE I，LATASA M U，*et al*. Fibroblast growth factor 15/19（FGF15/19）protects from diet-induced hepatic steatosis: development of an FGF19-based chimeric molecule to promote fatty liver regeneration[J]. Gut，2017，66（10）: 1818-1828.
[39] 袁平戈. 非酒精性脂肪性肝炎药物治疗的研究动态[J]. 西南医科大学学报，2020，43（2）: 107-113.
[40] 曾胜澜，王娜，张荣臻，等. 肝再生中胆汁酸的作用机制研究进展[J]. 海南医学院学报，2022，28（8）635-640.
[41] LANTHIER N，STÄRKEL P. Treatment of severe alcoholic hepatitis: past，present and future[J]. European Journal of Clinical Investigation，2017，47（7）: 531-539.
[42] YANG H，DUAN Z J. Bile acids and the potential role in primary biliary cirrhosis[J]. Digestion，2016，94（3）: 145-153.
[43] PAZGAN-SIMON M，ZUWAŁA-JAGIEŁŁO J，SERAFIŃSKA S，*et al*. Nutrition principles and recommendations in different types of hepatic encephalopathy[J]. Clinical and Experimental Hepatology，2015，4: 121-126
[44] OKAMURA Y，OMORI A，ASADA N，*et al*. Effects of vitamin C and E on toxic action of alcohol on partial hepatectomy-induced liver regeneration in rats[J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition，2018，63（1）: 50-57.
[45] KANG X Q，SONG Z Y，MCCLAIN C J，*et al*. Zinc supplementation enhances hepatic regeneration by preserving hepatocyte nuclear factor-4α in mice subjected to long-term ethanol administration[J]. The American Journal of Pathology，2008，172（4）: 916-925.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2023-10-16；修回日期：2023-11-27）

《西南医科大学学报》对医学论文论著“讨论”编写的基本要求

“讨论”是医学论文正文不可缺的重要组成部分。本刊要求作者来稿医学论文论著的讨论应围绕论文的主题、要旨及中心内容，阐明研究的原理、目的、意义；在讨论中，应将研究结果放到国内外最新最前沿的相关研究背景下进行解析、比较，说明所研究结果的创新性、亮点及重要性与价值。讨论中切勿夸大研究结果的作用与价值，报喜不报忧；应同时指出结果的可能误差，存在的问题与教训，以及研究中有无例外或尚难解释的问题；提出新的研究方向或建议与展望，给读者以启迪。讨论用语应精练、层次清楚、逻辑性强，切忌繁杂、冗长，主次不分，甚至脱离主题，或重点不突出。讨论篇幅以1500～2000个汉字符为宜。

（本刊编辑部）