

细胞因子与肝纤维化及肝纤维化患者的营养支持治疗原则

靳雪源, 丛涛, 赵平

■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理途径, 肝纤维化可引起肝脏功能不同程度的受损。肝脏是营养物质代谢中心, 慢性肝病患者大多存在营养不良, 合理的营养支持是临床治疗和预后的关键点之一。

靳雪源, 赵平, 中国人民解放军第302医院国际肝病科 北京市 100039

丛涛, 中国人民解放军军事医学科学院环境卫生学研究所 天津市 300050

作者贡献分布: 本文由靳雪源与丛涛共同完成文献整理和综述工作; 由赵平负责审校。

通讯作者: 赵平, 主任医师, 100039, 北京市, 中国人民解放军第302医院国际肝病科. zhaop9262@sina.com

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-09-18

Cytokines, liver fibrosis, and principles of nutritional support in patients with liver fibrosis

Xue-Yuan Jin, Tao Cong, Ping Zhao

Xue-Yuan Jin, Ping Zhao, Department of International Hepatic Diseases, 302 Military Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Tao Cong, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Academy of Military Medical Science, Tianjin 300050, China

Correspondence to: Ping Zhao, Department of International Hepatic Diseases, 302 Military Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China. zhaop9262@sina.com

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-09-18

Abstract

The rapid development of molecular biology has provided new paths for and led to great breakthroughs in the treatment of liver fibrosis. Now the research of targets for anti-fibrosis therapy mainly focuses on hepatic stellate cells (HSC) and cytokines related to HSC activation. Researchers are getting more concerned about the features of nutritional metabolism in patients with liver fibrosis and their relationship with prognosis because of special roles the liver plays in nutritional metabolism. Reasonable principles of nutritional support can help ameliorate symptoms, reduce complications and facilitate recovery in patients with liver fibrosis.

Key Words: Liver fibrosis; Cytokines; Nutritional metabolism; Nutritional support

Jin XY, Cong T, Zhao P. Cytokines, liver fibrosis, and principles of nutritional support in patients with liver

fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(26): 2760-2767

摘要

分子生物学技术的飞速发展, 为肝纤维化的治疗提供了新的途径, 使肝纤维化防治取得了突破性进展。目前抗肝纤维化治疗的研究靶点主要集中在肝星状细胞及其活化相关的细胞因子。由于肝脏是营养物质代谢中心, 因此肝纤维化患者的营养代谢特点及其与预后的关系也受到越来越多的关注。合理的临床营养支持原则及适当的免疫营养素强化, 都有助于更快更好地改善临床症状, 减少并发症, 促进预后, 为肝纤维化的临床治疗提供重要的辅助治疗手段。

关键词: 肝纤维化; 细胞因子; 营养代谢; 营养支持

靳雪源, 丛涛, 赵平. 细胞因子与肝纤维化及肝纤维化患者的营养支持治疗原则. 世界华人消化杂志 2011; 19(26): 2760-2767

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2760.asp>

0 引言

慢性肝病是一类危害极大的疾病, 肝硬化及其并发症已经成为全球发病与死亡的主要因素。而我国人群慢性肝病患者众多, 且呈逐年上升趋势。20%以上的慢性乙肝患者会发展为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌。肝纤维化是机体对各种病因引起的慢性肝组织损伤的自我修复反应^[1], 是各种慢性肝病的共同病理学基础, 同时也是慢性肝病向肝硬化发展的必经途径。肝硬化是不可逆的, 而肝纤维化则是肝硬化的早期可逆阶段, 通过及时治疗是可以控制或者逆转的。近年来, 由于分子生物学和细胞内信号传递领域的飞速发展, 使纤维化的形成机制更加明确, 为肝纤维化的治疗和新药开发提供了新的途径和广阔前景, 因此肝纤维化的防治成为当今的研究热点, 并取得了突破性进展。

1 肝纤维化形成机制

传统观点认为, 肝纤维化是一种被动静止的过

■同行评议者

高泽立, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科; 党双锁, 教授, 西安交通大学第二医院感染科

程, 类似于皮肤损伤后疤痕的形成. 而现代研究发现, 肝纤维化的形成是一个不断变化的动态过程, 多种细胞因子和活性成分参与其中, 其中肝星状细胞的活化和细胞外基质的合成增多而降解不足是该病理生理变化的中心环节^[2]. 各种致病因子如肝炎病毒、血吸虫、毒性物质(酒精、CCl₄)、脂肪代谢产物、活化的巨噬细胞、炎性因子、活性氧自由基等侵害肝细胞, 使其发生损伤, 进而激活肝内库普弗细胞释放大量细胞因子, 使肝星状细胞活化, 转化为肌成纤维细胞, 肌成纤维细胞在细胞因子的作用下进一步活化, 刺激胶原增生, 使胞外基质合成增加, 降解减少, 大量沉积, 从而形成纤维化^[2].

2 肝纤维化的治疗靶点

狭义的抗肝纤维化治疗主要指抑制肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生成与沉积, 促进其降解; 而广义的抗肝纤维化综合疗法, 包括治疗原发病或去除致病因素、抗肝脏炎症、控制星状细胞活化、抑制胶原纤维形成与促进胶原降解等多个方面^[3]. 致病因素的持续刺激是造成肝纤维化不断发展的关键因素, 因此去除病因是抗纤维化最有效的方法. 在疾病早期阶段, 尽可能采取措施去除致病因素可有效减轻肝纤维化程度, 甚至使其逆转、恢复正常结构. 针对病毒、代谢产物、药物、酒精和自身免疫性等原因, 进行抗肝炎病毒、戒酒、血吸虫患者驱虫治疗、停用肝毒性药物或毒物、代谢综合征患者减肥等相关治疗均可收到良好的治疗效果. 在有效去除病因的基础上, 还需要针对致病机制的不同环节采取相应措施, 包括控制炎症反应、抑制肝星状细胞(hepatic Stellate Cells, HSC)活化和增殖、抑制细胞外基质合成、促进细胞外基质降解、诱导活化HSC凋亡及促进肝细胞再生等. 其中各种细胞因子的作用使星状细胞的持续激活是肝纤维化发生发展过程中的关键环节, 因此调节细胞因子的表达是阻止纤维化进程的重要手段, 近年来逐渐成为抗纤维化治疗的重要靶点而备受关注^[4-8].

2.1 转化生长因子β1 转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)是目前已知作用最强的纤维化促进因子和肝星状细胞激活剂之一, 其主要作用表现在: (1)促进HSC合成Smad蛋白及ECM, 减少ECM降解; (2)上调成纤维细胞中强效促细胞有丝分裂原PDGF受体表达, 间接促进成纤维细胞增殖, 使ECM基因表达进一步强化;

(3)覆盖抑制胶原产生的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)在胶原等基因上的反应元件, 促进胶原的产生; (4)抑制基质金属蛋白酶(matrix metallo-proteinases, MMPs)和促进金属蛋白酶组织抑制物(Tissue Inhibitors of Metalloproteinase, TIMPs), 减少异常合成的ECM降解^[9-11]; (5)抑制淋巴细胞、单核细胞和NK细胞的功能^[12]. TGF-β及其受体拮抗剂、TGF-β中和抗体、可溶性TGF-β的I型受体(TGF-β receptor-I, TβRI)及针对TGF-β的RNA干扰(RNA interference, RNAi)等在动物实验中均可抑制肝星状细胞活化、降低肝脏胶原等细胞外基质含量、减轻肝纤维化程度. 研究表明, 通过抑制TβRI和TβRII, 可抑制肝组织内TGF-β1表达, 降低羟脯氨酸含量, 从而减少I、III型胶原的沉积, 并促进肝脏病理变化的改善^[12]. 目前越来越多的研究显示, 以TGF-β1作为靶目标, 通过消除纤维化发展过程中病变组织产生的过多TGF-β1来预防或阻断纤维化的发展已成为纤维化防治研究的最新热点^[13-15].

2.2 血小板衍生因子 血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是已知最强的促细胞有丝分裂原性生长因子^[16]. 在HSCs激活过程中, PDGF是最重要的因子之一, 使HSCs迁移到炎症受损部位, 激活HSCs的细胞外信号调节激酶ERK1/2(extracellular regulated protein kinases)和FAK(focal adhesion kinase)-PI3K(phosphoinositide3-kinases)-Akt(即PKB, protein kinase B)通路, 引起HSC增殖并转化为肌成纤维细胞^[17-20]. 因此阻断PDGF的生物学效应可抑制肝星状细胞增殖. PDGF还可以通过上调TIMP-1, 抑制胶原酶的作用, 以减少ECM降解^[21]. PDGF必须与细胞膜上的相应受体结合后才能发挥其生物学效应. 研究表明, PDGF受体β亚单位(platelet-derived growth factor receptor-β, PDGFR-β)靶向小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)可抑制HSC增殖及合成胶原, 并诱导其凋亡, 从而减轻大鼠肝纤维化.

2.3 肝细胞生长因子 肝细胞生长因子(hematopoietic growth factor, HGF)是多效性生长因子, 具有促细胞分裂、促细胞运动和促形态形成等作用, 在促进肝组织再生方面发挥着重要作用, 临床主要用于肝功能衰竭的治疗. HGF在动物实验中显示出较强的抗纤维化作用, 其机制包含促进肝细胞再生和抑制TGF-β表达、促进胶原酶生成等方面^[22]. 联合应用尿激酶型纤溶酶原激

■ 研发前沿

目前慢性肝病患者营养物质代谢特点已基本清楚, 如何提供合理的营养支持是肝病治疗及临床营养学的研究热点. 营养干预的方式已从传统的静脉高营养向以肠内营养为主的方向转变, 提出了以免疫营养为代表的代谢调理营养治疗的新理论.

■相关报道

黎介寿等研究表明,免疫营养支持能促进蛋白质合成和酶表达,达到改善营养、免疫及生活质量的目的,肠内营养支持更有利于慢性肝病患者的治疗和恢复。Owen等研究指出,慢性肝病患者睡前进食一定量的碳水化合物,能够改善RQ值和能量代谢,促进肝细胞的修复。

活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)和HGF基因治疗实验性大鼠肝纤维化,可起到保护肝细胞和减少肝脏胶原沉积的作用^[24]。目前对于HGF的抗肝纤维化研究仍在继续,但都限于动物实验。将HGF基因导入胆管阻塞型肝纤维化大鼠(bile duct ligation, BDL),其具有明显的抗纤维化作用,可抑制BDL大鼠TGF- β 1的表达,并可以阻止肌成纤维样细胞活化。这表明HGF是通过阻止胆管上皮细胞向肌成纤维样细胞表型转化而发挥抗肝纤维化作用。多种肝纤维化模型(如非酒精性脂肪性肝硬化、二甲基亚硝胺致肝纤维化、BDL等)、多种载体和导入方法(如电穿孔、腺相关病毒、裸的质粒DNA等)均可成功将HGF基因导入动物体内,并发挥抗纤维化作用,说明HGF抗肝纤维化作用的稳定性,为其临床应用提供了实验依据^[23]。

2.4 肿瘤坏死因子- α 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)主要由被激活的巨噬细胞产生,他可由内毒素、免疫复合物和病毒等多种刺激物质诱导产生,不仅参与介导抗肿瘤、免疫调节、炎症反应和组织损伤等病理生理过程,也参与组织损伤的修复和结缔组织代谢的调节^[24]。研究发现, TNF- α 是胶原合成和组织纤维化的重要抑制物,能抑制胶原蛋白的合成,并可减少肝脏炎性细胞浸润及肝细胞变性,有效抑制肝内层乳蛋白的沉积,表明一定量的TNF- α 可以抑制肝纤维化的进程^[25]。然而亦有研究发现, TNF- α 不仅通过促进体外培养的大鼠肝星状细胞合成胶原蛋白和蛋白多糖,增加I、III、IV型前胶原mRNA的表达,而且能消除转化因子对大鼠肝星状细胞增生的抑制,促进肝星状细胞增生并分泌透明质酸(hyaluronic acid, HA)和层粘连蛋白(laminin, LN)基质,这表明在一定条件下TNF- α 还可以促进肝纤维化的进程^[26]。因此, TNF- α 在肝纤维化过程中是起促进作用,还是抑制作用,其所起作用是否与含量水平有关目前仍不明确。

2.5 干扰素 干扰素(interferon, IFN)是细胞受某些反应刺激而产生的一类蛋白质,按分子结构和抗原性可分 α 、 β 和 γ 型, IFN- α 主要由单核细胞和B细胞经病毒感染诱生,免疫活性弱而建立抗病毒状态快; IFN- β 主要由成纤维细胞和上皮细胞产生,在病毒感染反应中最早出现; IFN- γ 由自然杀伤(NK)细胞和致敏的T淋巴细胞产生,是可溶性细胞外信号蛋白,免疫活性强而建立抗病毒状态缓慢。三种类型的IFN都具有广泛的

抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用^[27]。目前研究认为, INF抗肝纤维化机制主要包括: (1)INF抗病毒作用与抗肝纤维化作用密切相关; (2)抑制肝星状细胞的活化和增殖; (3)诱导激活的HSC凋亡; (4)抑制ECM合成; (5)促进ECM降解^[28]。目前,对INF- α 的抗肝纤维化机制研究较为深入,而对INF- β 和INF- γ 的研究较少。

2.6 基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶组织抑制物 细胞外基质的降解主要依靠各种降解酶的作用,基质金属蛋白酶(matrix metal proteinase, MMPs)是一类钙离子依赖性的蛋白酶,是肝脏细胞外基质的主要降解酶,通过调节MMPs活性,有助于促进肝纤维化的逆转。I型胶原蛋白是纤维化肝脏中的主要胶原蛋白,而MMP-1是I型胶原蛋白的主要蛋白降解酶。HSC是MMP-2、MMP-9、MMP-13的主要来源^[29],同时处于静息状态的MMP-2的激活需要肝实质细胞的共同作用。有研究表明,免疫调节剂OK-432可促进MMP-9的合成,抑制肝纤维化的发展;氯化钆可特异性地作用于库普弗细胞,提高MMP-13的表达和活性,阻止肝纤维化的发生^[29]。

纤溶酶原系统在细胞外基质降解中也起重要作用。有研究显示,用siRNA干扰纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)的表达,可促进细胞外基质降解,减少胶原沉积;松弛肽可以抑制TGF- β 介导的胶原合成、促进MMP-1表达,从而预防并治疗早期小鼠肝纤维化^[30];运用分子生物学技术能够显著抑制活化的HSC和大鼠肝脏中基质金属蛋白酶组织抑制物-1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达,减少HSC中I、III型胶原含量。同时,通过释放肝组织间质胶原酶的活性,可减少羟脯氨酸含量,促进I、III型胶原的降解,改善肝脏病理形态,表明TIMP-1是可选择的有效抗纤维化的靶点之一^[31]。

近年来,以细胞因子及相关基因表达为靶点的抗肝纤维化治疗取得较大进展,还有许多细胞因子如白介素家族中的白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、IL-1、IL-8、IL-10等都可以影响纤维化进程^[24,32]。

基于对肝纤维化分子机制的认识,目前的肝纤维化基因治疗一般从以下几方面入手: (1)以细胞因子(TGF、PDGF、TNF、丝裂原等)、HSC为靶位点,抑制HSC的激活,减少MFB的生成; (2)以MMP及TIMP为靶位点,促进异常堆积的细胞外介质的降解,重建肝小叶; (3)抑制炎症

反应, 保护肝细胞, 减少肝细胞的损害^[33]。

目前细胞因子和基因治疗存在的主要问题是基因导入的靶向性、表达效率、可控性及安全性等尚未完全解决, 因此要将其真正应用于临床可能还需要一段过程^[34]。但是随着分子生物学的发展和人类基因组学的不断完善, 基因治疗的副作用将会减弱甚至消除, 其安全性将大大提高。在未来的十年内, 肝纤维化基因治疗将由单基因治疗向着多基因治疗方向发展, 治疗的最终目标是逆转纤维化、重建正常肝小叶, 恢复正常肝功能^[34]。

另外, 由于血管生成与肝纤维化形成密切相关, 近年来抗血管生成治疗也被认为是纤维化治疗中的重要途径^[35-38]。肝纤维化的发生是以肝窦毛细血管化为特征的肝脏微循环血管的改变, 实质就是肝脏血管生成的过程。研究发现^[39], 应用选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂罗非昔布进行抗肝纤维化治疗, 主要是从肝纤维化形成过程中肝窦毛细血管化的角度, 证明肝纤维化形成过程中的血管生成现象。研究证实^[40], 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是选择性COX-2抑制剂延缓肝硬化形成和改善肝窦毛细血管化的关键因素。

3 肝纤维化患者的营养代谢特点及营养支持原则

合理营养是防治疾病的物质基础, 患者的营养状况直接影响到疾病的转归。肝脏是机体内最大、最活跃的物质代谢器官, 参与体内糖类、蛋白质、脂肪的代谢, 任何原因引起的肝脏损害都会引起机体物质能量代谢障碍, 而漫长的病程会使物质能量代谢障碍呈渐进性蓄积, 增加腹水、肝性脑病、肝肾综合征、糖尿病等并发症的发生率, 引起肝功能进一步恶化。因此对慢性肝病患者来说, 合理的营养支持是辅助治疗和促进康复极其重要的手段和途径。

3.1 营养状况评价 虽然肝纤维化患者由于长期代谢障碍极易发生营养不良, 但并不是所有患者都需要进行同样的营养支持, 不能只是盲目地给予营养物质的补充, 而应该首先对患者的全身状况, 特别是营养状况进行评估, 通过营养风险筛查掌握患者营养不良的程度和类型, 从而制订出适合患者自身营养状况的合理的营养支持方案。

目前临床常用的营养评估方法主要有主观

综合营养评价法(subjective global assessment, SGA)^[41,42]、微型营养评价法(mini-nutritional assessment, MNA)^[42]、营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool, MUST)^[43]以及营养风险筛查工具(Nutrition Risk Index, NRS2002)等^[44,45]。与临床营养状况评价相关的检测指标主要有患者的基础营养状况, 包括体质质量、体质质量指数(body mass index, BMI)、静息能量代谢(rest energy expenditure, REE)、上臂肌围(arm muscle circumference, AMC)、三头肌皮褶厚度(triceps skinfold thickness, TSF)、握力等, 但在晚期肝病患者中应用有其局限性。肝硬化患者往往因腹水或水肿引起体质质量增加, 故BMI并不能反映患者真实的营养状态; TSF及AMC多在营养不良发生数月后出现变化, 敏感性较低^[46], 且同样易受水肿的影响。血清白蛋白浓度指标的测定是蛋白质营养状况评价中极为重要的方法之一, 最常用的测定指标包括血清白蛋白、前白蛋白(prealbumin, PA)、C反应蛋白、转铁蛋白、维生素A结合蛋白和铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER)等。其中PA和CER因其血浆生物半衰期短, 属急性时相蛋白, 相对来说更能准确反映肝脏合成蛋白质的能力^[47]。另外还需要有转氨酶和肝纤4项等与病程诊断相关的指标。

值得注意的是, REE是反应机体能量代谢状况的重要指标, 近年来逐渐得到推广和应用^[48]。新陈代谢是生命现象的基本特征, 生物在进行物质代谢的同时, 也进行能量代谢。肝脏是机体参与能量代谢的重要器官。当发生肝脏疾病时, 机体的能量代谢会受到影响。反之, 机体能量代谢的变化也会影响肝脏功能, 并直接影响患者的预后。慢性肝病由于其发病机制、组织病理学、临床病程长短轻重不一, 对代谢的影响程度也不同。合理的能量代谢调整对于改善肝功能, 防止并发症具有积极意义。

3.2 营养代谢特点 肝纤维化患者由于代谢障碍, 营养物质摄入减少而丢失过多, 营养代谢的主要特点是: 糖的储存和氧化降低; 脂肪酸和酮体的产生和利用障碍; 蛋白质合成能力降低, 而分解代谢增加, 体内氮量消耗明显。

Greco等^[49]报道, 慢性肝病患者不仅全身葡萄糖摄取率明显降低, 而且葡萄糖氧化率、贮存率也显著下降。由于肝硬化患者对葡萄糖的利用障碍, 引起其早期蛋白质分解代谢增加, 晚期脂肪氧化分解也增加; 其结果是蛋白质消耗增加, 脂肪贮备减少, 发生低蛋白血症及营养不

■应用要点

本文从肝脏的纤维化的形成、营养代谢特征入手较为详尽叙述了肝脏纤维化与营养代谢的研究, 对于指导临床肝纤维化患者的营养支持有一定参考价值。

■同行评价

文章紧密联系肝硬化变肝纤维化治疗热点,提出了肝纤维化的营养治疗原则,值得临床及基础研究者阅读。

良。如果这些异常代谢不及时纠正,最终导致患者能量产生减少,从而严重影响组织细胞、器官及免疫等功能。也有学者研究发现,肝硬化患者存在严重的生长激素抵抗状态,导致生长激素调节肝脏合成胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及其结合蛋白发生障碍,肝脏葡萄糖的异生和糖原合成减少^[50]。尽管脂肪是人体内最大的能量贮备物质,但由于肝硬化患者葡萄糖的氧化、利用减少,通过机体代偿机制的作用,使肝硬化患者早期不得不过多地氧化、利用蛋白质,增加尿氮排出;晚期脂肪的动员、氧化也随着增加,临床上主要表现为消瘦及低蛋白血症^[51-53]。

另外,维生素、矿物质和微量元素的缺乏是肝病的特点。由于慢性肝病患者合成能力下降,可造成血清铁蛋白和铜蓝蛋白减低。由于摄入不足、吸收减少、肝储存不足、需要量增加等综合因素的影响,可导致体内锌、硒、钙、脂溶性维生素及叶酸等营养物质的缺乏。缺锌可促进肝纤维化,并诱发肝性脑病;缺硒可使谷胱甘肽过氧化物酶活性下降,影响其分解过氧化物、清除自由基,进而加重肝细胞的损伤和坏死;钙和维生素D的缺乏,则会使患者出现骨质疏松等并发症。肝病患者体内脂溶性维生素水平普遍偏低,而水溶性维生素缺乏却并不常见,但也可能出现^[51-53]。

3.3 营养支持原则 2000年欧洲营养协会提出慢性肝病患者的营养支持原则^[54]:(1)肝硬化患者处于高代谢状态,饮食中需要比正常人添加更多的蛋白质,才能维持其氮平衡;(2)大多数患者可耐受正常甚至更高的蛋白质摄入,而不产生肝性脑病;(3)可对肝硬化患者的饮食习惯进行调整,在平常几餐的基础上,有必要晚上加餐;(4)对重症营养不良患者,应考虑补充氨基酸,以满足蛋白质合成的需求;(5)对少数不能耐受蛋白质从胃肠道摄入的患者,如肝性脑病者,可考虑以支链氨基酸作为氮源。

目前的临床营养支持已不再局限于为患者提供足量、超量的营养底物,而是更加关注各种营养物质对机体组织器官代谢的影响及病理生理过程的影响,提倡按照患者的代谢需求与代谢能力提供适当的能量,危重患者可给予允许性低热卡摄入,营养干预的方式已从传统的静脉高营养向以肠内营养为主的方向转变,提出了以免疫营养为代表的代谢调理营养治疗的新理论^[55-60]。

免疫营养支持的概念近年来逐渐受到人们的重视,所谓免疫营养支持就是通过使用一些特异性免疫营养物质,不仅改善患者的营养,而且发挥改善免疫机制、调节机体炎症反应的作用。目前研究及应用较多的免疫营养物质有谷氨酰胺、精氨酸、核苷酸及n-3脂肪酸等。研究表明^[61],免疫营养支持能促进蛋白质合成和酶表达,激活粒细胞和肠上皮细胞的增殖,从而达到改善营养、免疫及生活质量的目的。目前免疫营养支持在临床主要应用于肿瘤患者以及肝病、肾病、糖尿病等病程较长的慢性疾病患者。

在营养干预方式上,肠内营养支持更有利于慢性肝病患者的治疗和恢复。黎介寿等^[62]研究显示,肠内营养有利于防止肠道黏膜萎缩,保护肠屏障功能,使营养物质首先经门静脉入肝,在肝内被解毒或被合成,不造成肝功能损害,抑制肠道产生炎症细胞因子,减轻创伤和应激后的全身炎症反应,提示肠内营养的摄入增加有利于肝脏能量代谢的好转。

对于慢性肝病患者,营养支持首先要补充蛋白质或氨基酸以纠正蛋白营养不良,主要以富含支链氨基酸而少含芳香族氨基酸的蛋白质或肽类为主,从而减轻肝脏负担,防止肝性脑病发生。同时功能性氨基酸如谷氨酰胺、甘氨酸、精氨酸等免疫营养素的适当强化对肝细胞的损伤修复也有积极作用。支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)主要在肝外代谢,可供应人体30%的能量,而且具有抗氧化作用,不仅可改善低蛋白血症,还可通过抑制大脑中假性神经递质的形成,改善肝性脑病症状^[63]。国外有学者对50例慢性乙型病毒性肝炎和肝硬化患者采用口服支链氨基酸给药的研究,发现4 wk后患者的乏力、胃纳差、下肢水肿等症状即开始好转,生活质量得到改善,血清白蛋白和总蛋白水平明显提高,效果优于复方氨基酸^[64]。

能量物质的需要量,应根据患者能量的消耗确定,目前主要以Harris-Benedict公式计算患者REE。由Harris Benedict公式计算求得热量需求值为104.6-125.5 kJ(25-30 kcal)/kg^[65]。一般认为1200-2000 kcal/d可以满足大多数患者的需求。如果正常饮食不能满足需要,可建议夜间加餐、应用鼻饲或胃肠外营养支持^[66]。

葡萄糖是一种廉价供能物质,众多学者认为葡萄糖是肠外营养时主要的能量底物。研究表明应用葡萄糖时随着单位时间内氧气及二氧化碳量的变化,呼吸商(respiratory quotient, RQ

值)迅速大幅度上升,并维持在较高水平,提示脂肪、蛋白质氧化率的下降,表明葡萄糖的静脉应用可使机体营养底物氧化结构发生改变:在提高碳水化合物氧化率的同时,降低脂肪及蛋白质的氧化,即加强碳水化合物的利用,可节约脂肪及蛋白质的消耗^[67]。但也有报道称葡萄糖的应用增加 CO_2 的消耗,提示在葡萄糖的临床应用中要注意随之而来的代谢负反应^[53]。

传统观点认为肝病患者应给予低脂膳食,以减轻肝脏代谢的负担。然而近年有国外学者研究指出,脂肪是再生肝脏的优势能源,不应当在饮食中加以限制,认为给予包括脂肪乳剂在内的胃肠外营养,并未使其肝功能恶化^[68]。也有研究认为,脂肪乳剂的主要特点是等渗、热价高、富含必需脂肪酸,应激或创伤状态下机体对脂肪乳剂的利用明显加快,经静脉途径补充脂肪乳剂并不干扰糖类代谢,机体可很好地耐受脂肪,且有利于肝功能的改善及肝细胞再生和修复^[69]。目前临床应用的主要是中链脂肪酸(medium chain triglycerides, MCT)和长链脂肪酸的混合物,亦称结构型脂肪酸。

脂溶性维生素的缺乏在慢性肝病患者中也很常见。研究表明血清维生素A与血清白蛋白和肝功能评分之间有直接关系。因此有人提出监测血清维生素A、D的浓度可能是评价肝硬化治疗的一个指标。另外生长激素、胰岛素样生长因子、相关电解质等的补充,均有助于维持肝功能并且促进肝脏损害的修复,进而纠正营养不良状态^[70]。

对肝病患者营养支持的另一个原则是少吃多餐,如三餐的食量改为四餐吃,临睡前或夜间给予加餐。慢性肝病患者三大营养素氧化供能比例失调,机体呈高代谢和失平衡状态。Owen等^[71]研究报道指出,肝病患者禁食一夜的营养物质底物氧化率,与正常人禁食3d的营养物质底物氧化率相似,即以脂肪氧化为主,而夜间加餐可以降低脂肪蛋白质的氧化率,提高RQ值。因此,对于慢性肝病患者,睡前进食一定量的碳水化合物,能够改善RQ值和能量代谢,促进肝细胞的修复。

4 结论

在分子生物学和基因技术飞速发展的今天,借助优效的药物和先进的技术,通过对病因以及发病机制的各个环节的有效控制,肝纤维化的临床治疗已经取得重大进展,而合理的营养支

持在肝纤维化的临床治疗中同样占有非常重要的地位,提高机体的免疫力,改善肝功能,减少并发症,对患者的预后极为有利,是肝纤维化临床治疗中不可忽视的重要手段和途径。

5 参考文献

- 1 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
- 2 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
- 3 陈乃玲. 肝纤维化诊疗进展及面临的问题. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 1-5
- 4 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210
- 5 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172
- 6 党双锁, 李亚萍. TGF- β 1在肝纤维化研究中的新进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1631-1636
- 7 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 8 Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19: 69-80
- 9 Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, Roeb E. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis - a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol* 2007; 46: 955-975
- 10 Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803: 55-71
- 11 Pan CH, Wen CH, Lin CS. Interplay of angiotensin II and angiotensin(1-7) in the regulation of matrix metalloproteinases of human cardiocytes. *Exp Physiol* 2008; 93: 599-612
- 12 Ghosh AK. Factors involved in the regulation of type I collagen gene expression: implication in fibrosis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002; 227: 301-314
- 13 Cheng K, Yang N, Mahato RI. TGF- β 1 gene silencing for treating liver fibrosis. *Mol Pharm* 2009; 6: 772-779
- 14 Xu W, Wang LW, Shi JZ, Gong ZJ. Effects of RNA interference targeting transforming growth factor- β 1 on immune hepatic fibrosis induced by Concanavalin A in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 300-308
- 15 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- 16 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77
- 17 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor β Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292
- 18 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074
- 19 Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fausto N. Platelet-

- derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 3389-3394
- 20 Borkham-Kamphorst E, Kovalenko E, van Roeyen CR, Gassler N, Bomble M, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Platelet-derived growth factor isoform expression in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury. *Lab Invest* 2008; 88: 1090-1100
- 21 陈莲香, 舒建昌. PDGF与肝纤维化关系的研究新进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 95-98
- 22 成军, 李莉. 肝纤维化的基因治疗研究进展. *肝脏* 2002; 7: 186-188
- 23 夏景林, Dai Chunsun, Liu Youhua. 肝细胞生长因子基因治疗减轻胆管结扎肝纤维化的实验研究. *中国临床医学* 2005; 12: 606-608
- 24 Iraburu MJ, Domínguez-Rosales JA, Fontana L, Auster A, García-Trevijano ER, Covarrubias-Pinedo A, Rivas-Estilla AM, Greenwel P, Rojkind M. Tumor necrosis factor alpha down-regulates expression of the alpha1(I) collagen gene in rat hepatic stellate cells through a p20C/EBPbeta- and C/EBPdelta-dependent mechanism. *Hepatology* 2000; 31: 1086-1093
- 25 Chong LW, Hsu YC, Chiu YT, Yang KC, Huang YT. Anti-fibrotic effects of thalidomide on hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-intoxicated rats. *J Biomed Sci* 2006; 13: 403-418
- 26 邵国民, 潘水珍, 陈芝芸, 严茂祥. 肝纤维化大鼠血清肿瘤坏死因子和表皮生长因子的变化. *医学研究杂志* 2006; 35: 12-14
- 27 Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J, López A, Pastor I, Orfao A. Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines by peripheral blood T cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1306-1311
- 28 胡静, 李智伟. 干扰素治疗肝纤维化机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2809-2813
- 29 Han YP. Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S88-S91
- 30 Yuantai W, Tiancai W, Qiu Z. PD98059 inhibits expression of pERK1 protein and collagen alpha1(I) mRNA in rat pancreatic stellate cells activated by platelet-derived growth factor. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 100-103
- 31 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 268-274
- 32 Upham JW, Lundahl J, Liang H, Denburg JA, O'Byrne PM, Snider DP. Simplified quantitation of myeloid dendritic cells in peripheral blood using flow cytometry. *Cytometry* 2000; 40: 50-59
- 33 杨荣, 高静. 肝纤维化基因治疗的进展. *生理科学进展* 2004; 35: 30-34
- 34 刘萱, 贾继东. 肝纤维化的基因治疗. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 474-475
- 35 Medina J, Arroyo AG, Sánchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 1185-1195
- 36 Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-660
- 37 Medina J, Sanz-Cameno P, García-Buey L, Martín-Vílchez S, López-Cabrera M, Moreno-Otero R. Evidence of angiogenesis in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical descriptive study. *J Hepatol* 2005; 42: 124-131
- 38 Iníiguez MA, Rodríguez A, Volpert OV, Fresno M, Redondo JM. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target in angiogenesis. *Trends Mol Med* 2003; 9: 73-78
- 39 王贵微, 赵晓晏. 肝纤维化治疗现状的研究和展望. *现代医药卫生* 2010; 26: 71-73
- 40 涂传涛, 王吉耀, 郭津生. 选择性COX-2抑制剂、PGE1对肝硬化大鼠VEGF和CTGF表达的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 69-72
- 41 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13
- 42 于康. 临床营养师速查手册. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 148-150
- 43 Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 2004; 92: 799-808
- 44 Plauth M. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in liver disease. e-SPEN, *Eur J Clin Nutr Meta* 2010; 5: 104-106
- 45 Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-336
- 46 叶青, 韩涛. 肝硬化患者的营养支持. *肝脏* 2009; 14: 503-504
- 47 Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC, Huang MC. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1681-1685
- 48 冯岩梅, 孟庆华. 静息能量消耗测定在慢性肝病中的应用. *中国临床营养杂志* 2007; 15: 107-110
- 49 Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 346-350
- 50 Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Wijdaja A, Böker KH, Manns MP, Brabant G. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology* 2000; 119: 1656-1662
- 51 于淑清, 孟庆华. 慢性重型病毒性肝炎患者的营养状况分析及营养干预. *中国临床营养杂志* 2006; 14: 360-364
- 52 冯岩梅, 孟庆华, 于红卫, 李娟, 王金环, 王馨. 慢性重型肝炎患者碳水化合物、蛋白质、脂肪氧化代谢监测. *中国临床营养杂志* 2007; 15: 277-280
- 53 Sobotk L, 蔡威. 临床营养基础. 上海: 复旦大学出版社, 2002: 231
- 54 Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N. Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2000; 35 Suppl 12: 7-12
- 55 孟庆华. 重症肝病患者营养治疗中的几点思考. *北京医学* 2010; 32: 409-411
- 56 Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M, Kuniyoshi M, Arimura E, Morizono S, Kotoh K, Nawata H. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25: 420-428
- 57 Bansal MB, Kovalovich K, Gupta R, Li W, Agarwal A, Radbill B, Alvarez CE, Safadi R, Fiel MI, Friedman SL, Taub RA. Interleukin-6 protects hepatocytes from CCl4-mediated necrosis and apoptosis in mice by reducing MMP-2 expression. *J Hepatol* 2005; 42: 548-556

- 58 Lambert-Jensen P, Christensen NE, Brynnum J. Laryngeal mask and anaesthetic waste gas exposure. *Anaesthesia* 1992; 47: 697-700
- 59 Zheng WD, Zhang LJ, Shi MN, Chen ZX, Chen YX, Huang YH, Wang XZ. Expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hepatic stellate cells during rat hepatic fibrosis and its intervention by IL-10. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1753-1758
- 60 宗蕾, 陆伦根. 免疫因素在肝纤维化过程中的作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 205-210
- 61 黎介寿. 肿瘤营养学的兴起及临床应用. *中国临床营养杂志* 2004; 12: 221-222
- 62 黎介寿. 瞻望我国的临床营养支持. *肠外与肠内营养* 2008; 15: 1-3
- 63 Miwa Y, Moriawaki H. Nocturnal energy and BCAA supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2004; 30S: 63-66
- 64 Kircheis G, Häussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S260-S267
- 65 李为苏, 黎介寿. 肝硬化患者营养不良与围手术期营养支持. *实用临床医药杂志* 2004; 8: 26-28
- 66 Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, McIlroy K, Donaghy AJ, McCall JL. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48: 557-566
- 67 Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Takeuchi H, Miyake H, Katayama T, Arai H, Taketani Y, Fujii M, Shimada M, Takeda E. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 1067-1072
- 68 Tipoe GL, Lau TY, Nanji AA, Fung ML. Expression and functions of vasoactive substances regulated by hypoxia-inducible factor-1 in chronic hypoxemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 199-218
- 69 黄祥成, 郑永波. 肝硬化患者的营养支持. *新医学* 2003; 34: 284-285
- 70 Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 527-533
- 71 Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, Kreulen T, Patel MS, Elfenbein IB, Golsorkhi M, Chang KH, Rao NS, Sue HS, Boden G. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1981; 68: 240-252

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1 946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐, 《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)