

浅谈营养不良与肝脏疾病的关系及研究进展

魏 飞^{1*}, 侯立朝^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

摘 要

肝脏是人体重要的代谢器官,并且在多种复杂的生化过程中发挥着重要作用,包括大量营养物质的代谢、维生素的活化和储存,以及废物的解毒和排泄等。在肝脏疾病的早期阶段,肝脏仍能履行其许多功能,患者可能表现出很少或没有症状,但随着肝病疾病的进展,代谢改变将变得更加明显,常导致严重的并发症,包括腹水、食管静脉曲张及静脉曲张出血、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征等。由于肝脏维生素合成、激活和储存受损,以及由于食欲不振、胃瘫、腹水引起的早饱和慢性疾病导致的摄入不足,患者出现营养不良的风险也在增加。营养不良的不同程度也被认为是与肝脏疾病的严重程度有关,了解不同形式的肝脏疾病相关的营养不良机制变化及危险因素,可以为临床医生提供各种肝脏疾病的营养不良机制及其危险因素,及时给予预防和营养支持,降低并发症的发生率。本综述的目的是研究不同肝脏疾病的发生营养不良的机制以及与疾病的关系。

关键词

营养不良, 肝脏疾病, 脂肪肝, 肝硬化, 肝泡型包虫病, 综述

Discussion on the Relationship between Malnutrition and Liver Disease and Its Research Progress

Fei Wei^{1*}, Lizhao Hou^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 21st, 2022; accepted: Feb. 11th, 2022; published: Feb. 24th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Liver is an important metabolic organ in human bodies and plays an important role in a variety of complex biochemical processes, including the metabolism of large amounts of nutrients, activation and storage of vitamins, as well as waste detoxification and excretion. In the early stages of liver disease, the liver is still able to perform many functions and patients may show few or no symptoms, but metabolic changes will become more pronounced as liver disease progresses often leads to serious complications, including ascites, esophageal varices and variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. Patients are also at increasing risk of malnutrition due to impaired liver vitamin synthesis, activation, and storage, as well as inadequate oral intake due to chronic diseases of premature saturation caused by loss of appetite, gastroparalysis, and ascites. Malnutrition of different level is also thought to be associated with the severity of liver disease. Understanding the different forms of liver diseases related to malnutrition mechanism change and risk factors can provide clinicians with a variety of nutrition mechanism of liver disease and its risk factors, prevention and nutritional support in time, reduce the incidence of complications. The purpose of this review is to investigate the mechanisms underlying malnutrition in different liver diseases and the associated risk factors in this disease.

Keywords

Malnutrition, Liver Disease, Fatty Liver Disease, Cirrhosis of the Liver, Hepatic Alveolar Echinococcosis, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 营养不良的定义

营养不良被确定为能量摄入和身体获得最佳生长和功能所需的数量之间的不平衡。营养不良的原因有许多,如肥胖、蛋白质-能量营养不良、食物摄入缺乏和必需脂肪酸缺乏等,尽管食物摄入缺乏和过量是能量营养不良的两种主要类型[1]。严重营养不良的定义是消瘦,但也可以表现出更复杂的表现特征,包括水肿、毛发变色和肝肿大。虽然膳食蛋白质和热量的缺乏是严重营养不良发展的基础,但细胞水平的代谢紊乱仍然不清。严重营养不良的患者最初表现为严重的电解质紊乱、氧化应激增加、肝脂肪变性和白蛋白合成减少(低白蛋白血症)等特征[2]。

2. 营养不良与不同肝脏疾病的关系

2.1. 营养不良与酒精性脂肪性肝炎

酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)因肝细胞中的脂肪积累导致脂肪变性,可导致肝损害,具有广泛的肝脏表现,包括酒精性脂肪变性、酒精性肝炎、酒精性脂肪肝炎和酒精性肝硬化[3]。由于肝脏是乙醇代谢的主要部位,经常饮酒2周内可出现肝脏脂肪变性,约90%的重度饮酒者都有这种情况[4],研究表明35%的人会随着持续饮酒而发展成更严重的肝病。除酒精引起的肝脏代谢紊乱外,大

量饮酒会取代饮食中营养密集的食物,产生活性氧,消耗抗氧化储存,减少肠道对某些营养物质的吸收,从而加剧营养物质摄取不足的风险[5]。研究表明,严重的酒精相关性肝炎和肝硬化患者营养缺乏最为严重,这也将表明晚期疾病与更严重的营养不良有关[6]。营养不良也是酒精性肝炎最常见的并发症,该患者将出现多种微量元素及矿物质缺乏的风险增加。总体来说,营养支持治疗可改善营养状况,并可能改善肝功能并降低肝脏相关并发症和死亡率的风险。

2.2. 营养不良与非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝脏脂肪变性(至少5%的肝脏由脂肪细胞组成),且无明显的酒精摄入史或其他促进脂肪变性的肝脏疾病。只要发病机制是环境因素和遗传因素相互作用的结果。饮食是直接影响肝脏的主要环境因素,其是通过肥胖和代谢障碍间接影响肝脏的功能。有研究表明,生命早期营养不良会影响后代代谢表型,导致NAFLD的发展[7]。也有证据表明,表观遗传学在NAFLD的发病机制中发挥重要作用,这些表观遗传机制被认为是营养环境和基因表达之间的联系[8]。表观遗传机制参与了免疫激活和炎症刺激。营养等环境因素可诱导表观遗传修饰[9]。长期营养不良可导致肝脂肪变性和胰岛素抵抗,长期的低蛋白摄入将直接影响代谢紊乱,从而加剧胰岛素抵抗和NAFLD的发展[10],NAFLD的主要危险因素包括中枢性肥胖、代谢综合征、血脂异常和2型糖尿病。但大约有25%的NAFLD患者会发展成非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),这是一种由氧化应激诱导的肝细胞损伤和凋亡的炎症性疾病[11]。NASH的典型特征是肝脏脂肪变性炎症,以及由肥胖、糖尿病、血脂异常等代谢紊乱驱动的纤维化[12]。Tsai [13]等人通过肝活检显示出快速减肥或长期营养不良相关的非酒精性脂肪性肝炎患者肝活检结果显示严重的中心区瘢痕,大量的肝细胞气球样变等特征,这也证明长期营养不良将导致肝细胞气球样变,发展为非酒精性脂肪性肝炎。

2.3. 营养不良与肝硬化

肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中营养不良的比例高达75%~90%,在较晚期的患者中,营养不良的比例将明显增加[14]。肝硬化患者经常食用低热量饮食。食欲不振与循环炎性细胞因子的存在有关,例如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)或酒精诱导的厌食症[15]。有研究表明,肿瘤坏死因子- α 、白介素-1和白介素-6水平的升高证明了细胞因子的激活是导致食欲下降的主要原因。细胞因子的激活在以下方面影响营养不良:细胞因子水平与营养摄入成反比,细胞因子会降低食欲,减少营养物质摄入,并且细胞因子水平的升高可导致高代谢[16]。由于胃调节功能受损而引起的早期饱腹感和继发于明显腹水的胃扩张能力受损,这也将导致营养摄入不足。也有研究表明,门静脉高压还会导致消化和营养吸收障碍,如有胆汁淤积症,由于管腔内胆盐浓度降低,会加重各种营养物质的吸收不良。所以通过经颈静脉肝内门静脉分流术或药物控制门静脉压力可以改善患者的营养状况[17]。肠道菌群的变化以及胆盐和胰酶的合成和分泌减少等也是营养不良的重要原因,相关的小肠细菌过度生长、小肠疾病(炎症性肠病、乳糜病)、胰腺功能不全、黏膜充血和绒毛萎缩明显导致营养物质的吸收和利用障碍[18]。

2.4. 营养不良与肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌形式,约占确诊病例的90%。其中肝细胞癌的独立危险因素包括肥胖和代谢综合征,缺乏维生素D,缺锌,血清铜浓度升高[19]。近年研究HCC患者出现营养不良的风险增高。也有研究表明,大多数HCC患者与肝硬化导致的肝功能受损有关,而且肿瘤进展会进一步恶化肝功能,加快出现营养不良状况。在以治愈为目的接受HCC切除术的患者中,围手术期营养管理已被确定为治疗成功的关键决定因素[20]。建议改变饮食中的常量营养素和微量营养素

组成以及针对营养和代谢途径的药理学干预对患者的预后产生积极影响[21]。

2.5. 营养不良与原发硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是由遗传或环境因素引起的胆管自身免疫性疾病,以炎症、纤维化和胆汁淤积为主要特征。PSC常可累及肝内和肝外胆管,大约有50%的PSC患者会发展成胆管癌,长期的胆汁淤积将使胆汁酸产量减少,导致膳食脂肪和脂溶性维生素通过肠道屏障吸收不良,患者可表现为营养不良[22]。虽然在早期PSC患者营养不良并不常见,但在晚期常表现为脂肪营养吸收不良和脂溶性维生素缺乏。此外,60%~80%的PSC患者伴有炎症性肠病,在这种情况下,肠道屏障功能障碍和PSC的发病机制有关,其肠道微生物菌群可影响营养物质吸收[23]。

2.6. 营养不良与肝泡型包虫病

肝泡型包虫病(Hepatic alveolar echinococcosis, HAE)是由于多房棘球蚴幼虫侵入肝脏引起的慢性消耗性寄生虫疾病,其生长方式呈浸润性生长,多数患者会出现营养不良,免疫系统功能低下的表现[24]。多房棘球蚴病的病理生理改变主要是无性增值和肉芽肿反应,其独特的浸润生长方式侵犯正常的肝细胞和周围组织,压迫正常的肝组织,一方面可引起腹部的疼痛不适,厌食等饮食减少;另一方面导致肝细胞萎缩、坏死、肝功能异常等病理生理改变,从而产生营养摄入不足及能量代谢障碍。随着肝泡型包虫病进展到晚期,巨大的肝包虫病灶可侵犯胆管,压迫胆管引发梗阻性黄疸,引起胆汁等消化液减少,从而患者吸收营养及消化能力减弱,导致食欲下降,营养不良等状况[25]。

3. 营养不良导致肝脏疾病的机制

低蛋白饮食喂养的大鼠出现低白蛋白血症和肝脏脂肪变性,与人类表型一致。肝脏过氧化物酶体含量降低,代谢组学分析表明过氧化物酶体功能障碍。线粒体超微结构改变,线粒体含量增加。由于呼吸链复合物I和IV、丙酮酸摄取和几种 β -氧化酶的多重缺陷,线粒体功能受损,导致肝脏ATP水平显著降低。补充非诺贝特可恢复肝脏过氧化物酶体丰度,增加线粒体 β -氧化能力,减少脂肪变性,使ATP和血浆白蛋白水平正常化。营养不良导致肝脏过氧化物酶体和线粒体功能的严重损害,以及肝脏代谢障碍[26]。

4. 营养不良导致肝脏疾病亟待解决的问题

尽管有大量营养状况评估的研究,但对于影响营养状况的机制和营养不良诊断等因素仍不明确,在临床研究中发现,营养不良与多种疾病的发生和发展有关,尤其是在特定癌症类型与较高的营养不良和恶病质风险有关。营养不良严重程度因癌症类型、疾病背景、合并症和所进行的治疗类型而异。体重减轻和相关症状的患病率非常不同,需要用公认的标准进行评估,从而对治疗干预进行明确的分类和标准化。

5. 结论

由于肝脏疾病的严重程度与营养摄入不足及吸收障碍的严重程度相关,因此早期筛查和定期重新评估患者的营养状况尤为重要。根据肝脏的不同疾病个性化选择最佳营养不良定义可以对术后并发症和针对性干预治疗进行风险分层,在化疗和手术治疗中,术前仔细检测和实施营养支持可防止与体重减轻相关的不良并发症。对于入院营养不良的患者,应及时和适当地提供营养支持的干预措施。

参考文献

- [1] Mann, J.P., et al. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Seminars in Liver Disease*, **38**, 1-13. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627456>
- [2] Leite, H.P., et al. (2013) Malnutrition May Worsen the Prognosis of Critically Ill Children with Hyperglycemia and

- Hypoglycemia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **37**, 335-341. <https://doi.org/10.1177/0148607112458124>
- [3] Osna, N.A., et al. (2017) Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current management. *Alcohol Research: Current Reviews*, **38**, 147-161.
- [4] Itoh, H. and Kanayama, N. (2018) Developmental Origins of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). In: Kubota, T. and Fukuoka, H., Eds., *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*, Springer, Singapore, 29-39. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5526-3_4
- [5] Barve, S., et al. (2017) Development, Prevention, and Treatment of Alcohol-Induced Organ Injury: The Role of Nutrition. *Alcohol Research: Current Reviews*, **38**, 289-302.
- [6] McClain, C.J., et al. (2021) Malnutrition and Alcohol-Associated Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*, **25**, 557-570.
- [7] Brumbaugh, D.E. and Friedman, J.E. (2014) Developmental Origins of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Research*, **75**, 140-147. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.193>
- [8] Paparo, L., et al. (2014) The Influence of Early Life Nutrition on Epigenetic Regulatory Mechanisms of the Immune System. *Nutrients*, **6**, 4706-4719. <https://doi.org/10.3390/nu6114706>
- [9] Barres, R., et al. (2013) Weight Loss after Gastric Bypass Surgery in Human Obesity Remodels Promoter Methylation. *Cell Reports*, **3**, 1020-1027. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.018>
- [10] Dalvi, P.S., et al. (2018) Long-Term Metabolic Effects of Malnutrition: Liver Steatosis and Insulin Resistance Following Early-Life Protein Restriction. *PLoS ONE*, **13**, e0199916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199916>
- [11] Gonzalez, A., et al. (2020) Role of Oxidative Stress in Hepatic and Extrahepatic Dysfunctions during Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 1617805. <https://doi.org/10.1155/2020/1617805>
- [12] Peverill, W., et al. (2014) Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 8591-8638. <https://doi.org/10.3390/ijms15058591>
- [13] Tsai, J.H., et al. (2017) Aggressive Non-Alcoholic Steatohepatitis Following Rapid Weight Loss and/or Malnutrition. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, **30**, 834-842. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.13>
- [14] Houissa, F., et al. (2010) Evaluation of Nutritional Status in Patients with Liver Cirrhosis. *La Tunisie Medicale*, **88**, 76-79.
- [15] Hanai, T., et al. (2016) Rapid Skeletal Muscle Wasting Predicts Worse Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, **46**, 743-751. <https://doi.org/10.1111/hepr.12616>
- [16] Palmer, L.B., et al. (2019) Nutrition in Cirrhosis. *Current Gastroenterology Reports*, **21**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0706-5>
- [17] Juakiem, W., et al. (2014) Nutrition in Cirrhosis and Chronic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, **18**, 179-190.
- [18] Moscatiello, S., et al. (2007) Diabetes and Liver Disease: An Ominous Association. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, **17**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.08.004>
- [19] Schütte, K., et al. (2016) Nutrition and Hepatocellular Cancer. *Gastrointestinal Tumors*, **2**, 188-194. <https://doi.org/10.1159/000441822>
- [20] Ciuni, R., et al. (2011) Nutritional Aspects in Patient Undergoing Liver Resection. *Updates in Surgery*, **63**, 249-252. <https://doi.org/10.1007/s13304-011-0121-4>
- [21] Smith, R.J. (2013) Nutrition and Metabolism in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **2**, 89-96.
- [22] Kummen, M., et al. (2021) Altered Gut Microbial Metabolism of Essential Nutrients in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*, **160**, 1784-1798.E0. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.058>
- [23] Campisano, S., et al. (2019) Interplay between Early-Life Malnutrition, Epigenetic Modulation of the Immune Function and Liver Diseases. *Nutrition Research Reviews*, **32**, 128-145. <https://doi.org/10.1017/S0954422418000239>
- [24] 胡娇, 罗艳丽, 肖凤鸣, 胡艳杰. 泡型肝包虫病患者营养不良的危险因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 9-10.
- [25] 马豹, 邓勇, 王志鑫, 王海久, 樊海宁. 泡型肝包虫病患者营养不良发生机制的初步探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(1): 204-206.
- [26] Kim, H.G., et al. (2021) The Role of Epigenetic Changes in the Progression of Alcoholic Steatohepatitis. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 691738. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.691738>