

贾战生 / 主编

Cell Therapy For Liver Diseases

肝病细胞治疗 基础与临床

 人民卫生出版社

肝病细胞治疗

基础与临床

CELL THERAPY FOR LIVER DISEASES

主 编 贾战生

副主编 闻勤生 赵英仁 白雪帆

编 委(以姓氏笔画为序)

马庆九	马 强	万东君	王九平	王全楚
王春雨	白 海	白雪帆	刘秋平	向德栋
朱华萍	朱跃科	杜德伟	吴 涛	张方信
张兵华	段钟平	郝春秋	闻勤生	赵佐庆
赵甫涛	赵英仁	贾战生	梁雪松	董 瑞
焦成松	潘 蕾	魏 欣		

学术秘书(以姓氏笔画为序)

王春雨 赵甫涛 梁晓华

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

肝病细胞治疗：基础与临床/贾战生主编. —北京：人民卫生出版社，2005.3

ISBN 7-117-06651-2

I. 肝… II. 贾… III. 肝疾病—疗法
IV. R575.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 014154 号

肝病细胞治疗

基础与临床

主 编：贾战生

出版发行：人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址：(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址：<http://www.pmph.com>

E - mail：[pmph @ pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷：三河市富华印刷包装有限公司

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 印张：35

字 数：812 千字

版 次：2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 7-117-06651-2/R·6652

定 价：59.00 元

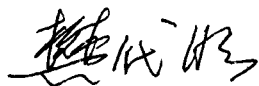
著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 一

从 1975 年至今,我 30 年的从医生涯确为短暂,但中国的肝病似乎发生了三大变化。一是从多发到高发。原因是大部分中国人尚不富裕,卫生条件差,各型肝炎病毒感染人群已增很多。有少部分人富起来了,酒也喝多了,一年喝掉一个西湖容积的白酒,酒精性肝病也在增多,当年我们病房的肝病只约占 15%~20%,而今已快近 40%~50%。二是从蔓延到了激进。过去的肝病常呈“良性发展态势”,比如从乙型肝炎发展成肝硬化到肝癌,常需 10 年以上,甚达 20~30 年。环顾目前的病房,二十几岁的肝硬化、肝癌有的是,最年轻者已有十几岁的病人。三是从好治到了难治。不用说对肝硬化及肝癌目前尚无好疗法,即使肝炎也已难治,用贺普丁等抗病毒有效果,但好用难撤,且可诱发大量病毒快速突变。真是“道高一尺,魔高一丈”。有人预测,30 年后中国的肝病会有一下降峰,50 年还后还有一剧降峰。算者高明,测之有据,因为那时多数的现症肝病患者已离世而去。

面对中国肝病的现状,我们必须另寻理论,另辟他径,另找出路。人类早期的医书中就有“以心补心,以肾补肾”的说法,认为取自胚胎的器官可以帮助相同致病器官的再生。这种理论在近五十年世界的医学领域得到了印证、发展与实践。比如,无论是哪种肝病,很多病人都会出现大量肝实质细胞死亡,最终导致肝功能衰竭。以补充功能性肝细胞为思想的细胞治疗技术就是一个大胆、有益、有前景的尝试,近年发展迅猛,成果备出,前景看好。贾战生教授抓住时机,组织编写的这本《肝病细胞治疗》,不仅总结了肝细胞的发生与发展、结构与功能、生存与死亡、再生与修复等多方面的先进理论,而且介绍了肝脏干细胞和胚胎干细胞分离、培养及扩增等多种先进方法。同时介绍了肝细胞替代治疗,免疫细胞治疗、基因修饰的细胞治疗等先进技术,其中还包括了人工肝支持治疗及肝移植等。我有幸先睹其稿,觉得是一本不可多得的专著,十分乐意推荐给相关领域的医学专家、专科医生、研究生及大学本科生阅读,特予作序。



中国工程院院士
第四军医大学副校长
中华消化学会副主任委员
中华内科学会副主任委员
2005 年 3 月 12 日于西安

序 二

肝病是严重危害我国人民健康的一类疾病，特别病毒性肝炎在世界范围内的发病和流行，给医学领域的研究提出了严重挑战。据世界卫生组织(WHO)统计，全球被乙型肝炎病毒(HBV)感染的人大约 20 亿，其中 3 亿为慢性携带者，这些患者中约有 1/4 可最终死于肝硬化和肝癌。亚洲是乙型肝炎地方性高流行区，而中国乙肝病毒感染人群占人口的 10% 以上，携带乙型肝炎病毒的人达 1.2 亿，每年还有近百万的新发病例。虽然乙肝疫苗的广泛应用已在一定程度上控制了乙型肝炎病毒的播散，但是社会人口的剧增、城市人口的密集、社会交流的频繁、生活节奏的加快等均使病毒传染机会在不断增多，因此病毒性肝炎的发病率仍然居高不下。除了肝移植外，目前对于肝病的治疗仍然没有良好的根治疗法，研究和探索新的肝病治疗技术是我们每一个医学科技工作者面临的重大而又艰巨的任务。

16 世纪的古埃及医学著作中就有了“以心补心，以肾补肾”的说法。大约 70 年前，瑞士医生尼汉教授(*prof. Niehans*)基于这种理论，相信“同类器官互补增生”的原理，认为取自胚胎的器官可帮助同样的致病器官再生，并把取自小羊的胚胎器官的鲜活细胞用于患者身上。研究初期他只为患者移植腺体组织，1927 年成功地将脑垂体前叶移植到了一个侏儒体内，使其身高增长了 32cm。1931 年一名女患者因行甲状腺手术时而伤及甲状旁腺，伴有严重抽筋，生命垂危。他首次将从动物身上取得的活细胞注射该患者体内，得以治愈，且未见副作用。这次的成功鼓励了尼汉教授对细胞疗法的进一步研究，并开创了人类历史上活细胞治疗的新纪元。1949 年尼汉医生又用活细胞疗法给罗马教皇保罗十二世进行治疗，并挽救了生命。为表彰尼汉教授在这一领域研究的重大贡献，1953 年他被选为罗马科学院院士，并荣获诺贝尔奖提名。

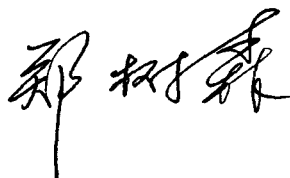
近年来随着干细胞技术的快速发展，尤其是人胚胎干细胞的成功培养以及治疗性克隆的研究，应用干细胞治疗疾病的研究已在临床各学科迅速展开，给细胞治疗带来新的生机。细胞是生命的基本单位，细胞分裂减速就预示着新生细胞的减少，衰老便随之而来。如今人们利用取自小羊胚胎器官的活性细胞用于受疗者身上，加快人体的细胞分裂，通过增加新生细胞的数目来延缓器官的衰老。通俗地讲，活细胞治疗就是从未出生的羊胚胎器官中提取新鲜活细胞，注入人体肌肉，使人体已老化器官的细胞得以再生，从而缓和慢性疾病以及身体各种机能的退化。活细胞治疗从根本上解决了各器官细胞的老化问题，使身体机能回升，精力充沛。

肝细胞治疗是在现代生物医学基础上开发的一种新型治疗手段，其主要过程为：先从他人捐献的肝脏中提取出健康的肝细胞，然后再将这些细胞注射到患者的肝脏中。健康肝细胞进入患者体内后，患者原有的病变细胞会逐渐被新注入的健康细胞所取代，从而使肝脏重新恢复功能。英国首次进行了肝细胞治疗并获得成功，还发现冷冻的肝细胞

同样可以达到治疗目的。在此理论基础上，我们可以建立一个肝细胞库，供需要时随时应用。最近，英国金斯学院的医生又成功地为3名幼儿实施了肝细胞注射治疗，这一突破为那些等待肝移植的患者带来了希望，使他们在等待供肝的过程中又多了一种治疗选择。肝病细胞治疗是一个正在迅猛发展的领域，有着良好的应用前景，也是目前国际上的研究热点。

由贾战生教授等一批中青年学者编写的《肝病细胞治疗》具有如下特点：首先，反映生命科学的前沿，介绍了干细胞领域的最新研究成果，内容涉及各学科的方方面面，包括分子生物学、细胞生物学、发育生物学、临床医学等多个学科；其次，把最新的理论、方法和技术经过整理提炼，系统而科学地反映肝细胞治疗领域的研究成果和最新进展；第三，将理论与技术融为一体，以细胞治疗为核心，系统而全面地介绍了肝脏胚胎发生、肝脏再生、肝细胞分化和基因调控等相关知识。

全书结构严谨、层次分明，融科学性、学术性和现代化信息于一体，系统性和实践性相结合，对临床医师和医学院校学生，以及从事肝病研究或细胞生物学研究的学者都有一定的指导作用和参考价值。相信本书的问世，必将推动肝病治疗学的研究和发展。



中国工程院院士
浙江大学第一附属医院院长
浙江省器官移植中心主任
肝胆外科学教授
2005年3月

序 三

肝病是危害我国人民健康的严重疾病，对终末期肝病，有时用遍了各种治疗方法都无法挽救病人生命。因此，如何治疗肝病、提高存活率、改善病人的生活质量，乃是广大医务工作者所最为关注的课题。

细胞治疗首先由瑞士医生尼汉(Prof. Niehans)教授创立，经过众多科学家的不断改进和发展，从而形成专门的活细胞治疗学科。尼汉对细胞治疗学的研究给医学带来了重大贡献，他于1953年被选为罗马科学院院士，并荣获诺贝尔奖提名。近年来，随着干细胞技术的快速发展，尤其是人胚胎干细胞的成功培养以及治疗性克隆的研究，应用干细胞治疗疾病的研究已在临床各学科迅速展开，给细胞治疗带来新的生机。肝病细胞治疗是一个正在迅猛发展的领域，有着良好的应用前景。

本书由一批中青年学者编写，他们主要从事干细胞生物学研究或肝病治疗研究，多数具有博士学位，对新知识的敏锐和对新技术的掌握比较快，把最新的理论、方法和技术经过整理提炼，能够系统科学地反映细胞治疗领域的研究成果。该书的主要特点是：(1)反映生命科学的前沿，介绍了干细胞领域的最新研究成果；(2)内容涉及的学科多，包括分子生物学、细胞生物学、发育生物学、临床医学等多个学科；(3)这本书将理论与技术融为一体，以细胞治疗为核心，并详细介绍了肝脏胚胎发生、肝脏细胞的再生、分化及基因调控等，为读者理解肝病细胞治疗奠定良好的基础。

全书结构严紧、层次分明，融科学性、学术性和现代信息于一体，由人民卫生出版社出版，可供内科医师、消化科医师、普通外科医师、研究生、从事肝病基础研究或细胞生物学研究的学者，以及关注该领域的社会、伦理学家参考。

相信本书的问世，必将有助于我国肝病治疗学的发展。



北京友谊医院名誉院长
国际著名肝脏病学专家

2005年3月

前 言

人体肝脏的结构和功能较为复杂,体内、外多种因素均可导致肝细胞损害,引起肝脏疾病。我国是世界上慢性肝病发病率最高的地区之一,特别是慢性乙型和丙型病毒性肝炎,以及由此发展的肝纤维化、肝硬化、肝癌严重威胁人民的健康,因此,有“中国第一病”之称。当前,慢性肝病的治疗缺乏有效措施,对终末期肝病有时用遍了所有中、西医各种治疗方法,都无法阻止和逆转病情的进展,更谈不上治愈。新型生物人工肝支持系统和肝移植是当前治疗中、晚期肝病的必要和主要手段,细胞移植治疗慢性肝病是一个正在迅猛发展的领域,有着良好的应用前景。

细胞是机体结构、形态和功能的基本单位,理论上讲,任何因疾病、创伤、衰老和遗传等因素引起的细胞和组织、乃至器官功能的缺损或障碍,均有望依赖具有高度增殖能力的细胞进行替代治疗。细胞移植的实质就是细胞治疗,前者强调操作过程,后者强调操作目的。近年来,随着发育生物学、细胞生物学、分子生物学、免疫学、实验血液学等学科的发展,使临床应用细胞治疗疾病的愿望成为现实,也使“细胞治疗学”作为一门独立的学科应运而生。1999年和2000年连续两年,有关干细胞的研究名列美国《科学》杂志十大科技进展榜首,2002年又列入该杂志值得关注的6大科技领域,在学术刊物上发表的有关细胞治疗等方面的文献数量迅猛增长,应用干细胞治疗疾病的研究已在临床各学科迅速展开。临床上应用神经干细胞治疗帕金森病、阿尔茨默病及其他神经系统损伤,应用胰岛干细胞移植治疗糖尿病,肌肉干细胞治疗心肌梗塞等相继报道,且由此引发的干细胞研究热潮不断高涨。

肝病的细胞治疗发展较为缓慢。20世纪70年代,应用人胎肝细胞移植治疗急性肝功能衰竭,取得了肯定的临床疗效,但由于细胞来源不足以及相关法律、伦理和道德的限制,发展极为缓慢。肝干细胞的研究进展和技术进步,为肝病细胞治疗的发展带来了新的契机,其研究范围已突破了单纯的肝细胞功能替代,还包括抗病毒、抗肿瘤的过继免疫细胞治疗和对遗传性肝病进行的以细胞为载体的基因治疗,此外,依赖肝细胞的生物人工肝支持治疗和肝脏移植也属广义的肝病细胞治疗。

在自然科学基金《用人核移植胚胎干细胞建立个体化肝细胞的研究》的申报和研究过程中,本人阅读了大量国内、外文献,参加国际干细胞会议,结合多年来对肝病的认识以及在治疗上的困惑,深感肝病细胞治疗的研究是一个亟待研究发展的领域,有许多基础和临床问题仍未完全阐明,如关于肝脏的胚胎发生,肝细胞分裂、增殖、分化以及调控的机理,肝细胞损伤后再生的启动和调节,肝干细胞的来源以及在肝损伤再生中的作用,体外肝细胞的诱导分化以及多潜能干细胞在肝脏微环境条件下分化的分子基础等等,需要多学科专家携起手来共同深入研究。在临床上应用肝细胞治疗慢性肝病,需要足够数量的肝细胞或干细胞输入,细胞进入体内的细胞动力学和免疫排斥,临床治疗效

果等等仍然需要进一步探索。同时,本人也深深感到需要一本系统介绍肝病细胞治疗的基础和临床方面的相关知识和最新研究成果,又能反映该领域研究的社会、法律和伦理学知识的专著,以飨读者。这正是本书编者们的初衷。

本书的全体作者均为从事一线工作的年轻科研工作者和临床医生。他(她)们具有丰富的科研、教学和临床等专业知识,熟知分子生物学、免疫学、细胞生物学、肝脏病学等相关知识;他(她)们处在研究的前沿,从事肝干细胞、核移植胚胎干细胞或人胎肝细胞治疗的研究;他(她)们信息灵通、思维敏捷、知识面广,把最新的理论、方法、及技术加以凝练,并结合了自己的研究和实践经验。本书为国内第一本关于肝病细胞治疗方面的专著,在编写过程中,强调“全面系统、重点突出、内容新颖、科学实用、注重基础、联系临床”的原则,力求科学、系统地反映当前肝病细胞治疗的基础理论、研究技术和临床应用现状,为从事肝病细胞治疗及相领域研究、开发和应用研究的同行提供一本参考书,以期吸引更多学者的兴趣并积极参与该领域的研究。

肝病细胞治疗是一个快速发展的领域,新理论、新技术不断涌现,部分内容和观点目前尚处于探索阶段,存在不少争议。由于各位参编者的写作风格和学术造诣不一,加之主编者的学术水平有限,书中的内容和观点难免存在不当及疏漏之处,恳请各位专家和广大读者见谅并不吝赐教。

本书得以问世,感谢各位专家、学者的积极赐稿,感谢我的老师周永兴教授,他无私的关怀和指导给了我很大的鼓励和编写的勇气,感谢国家重点学科第四军医大学全军感染病中心主任白雪帆教授及科室的大力支持。同时对给予本书支持的各位同道表示由衷的感谢。

承蒙中国工程院院士、第四军医大学副校长、西京医院全军消化病研究所所长樊代明教授,中国工程院院士、浙江大学第一附属医院院长、浙江省器官移植中心主任、著名肝胆外科学专家郑树森教授,北京友谊医院名誉院长、国际著名肝脏病学专家王宝恩教授在百忙中为本书作序,在此表示衷心的感谢。

贾战生

2005年4月

目 录

第一章 肝病治疗概论	1
第一节 饮食疗法	2
第二节 药物治疗	4
第三节 基因治疗	14
第四节 人工肝支持治疗	16
第五节 肝移植	17
第六节 细胞治疗	18
第二章 肝脏疾病的细胞治疗	21
第一节 细胞治疗的概念与研究范畴	21
第二节 细胞治疗的发展历史	22
第三节 细胞治疗的分类	24
第四节 肝病细胞治疗的研究热点	26
第五节 细胞治疗的法律和伦理学	27
第三章 肝脏的结构与功能	31
第一节 肝脏和肝外胆道大体解剖	31
第二节 肝脏的组织结构	33
第三节 肝细胞的超微结构	42
第四节 肝脏的功能	46
第四章 肝脏的胚胎发生	62
第一节 早期胚胎发生	62
第二节 胚胎肝脏的形态变化	66
第三节 胚胎肝脏发生的机理	72
第四节 肝脏发育与转录因子	76
第五节 胚胎肝脏的功能演变	84
第五章 肝细胞分化与基因调控	87
第一节 细胞分化的概论	87
第二节 肝细胞的分化	91
第三节 转录因子与肝细胞分化	94

第四节	转录因子网络与肝特异基因表达	99
第五节	肝细胞分化与肝脏肿瘤发生	107
第六章	肝细胞的凋亡与坏死	115
第一节	肝细胞凋亡的特征	116
第二节	肝细胞凋亡的基因调控	121
第三节	肝细胞凋亡的信号传导机制	124
第四节	肝细胞凋亡的诱导因素	128
第五节	肝细胞损伤发生机制的研究进展	133
第七章	肝脏的再生	138
第一节	肝再生的特点与研究模型	138
第二节	肝再生的细胞来源	140
第三节	肝再生与细胞周期	146
第四节	肝再生的启动信号	149
第五节	肝再生的终止信号	156
第六节	肝再生相关的信号传导途径	158
第七节	肝再生与 HGF	162
第八节	核转录因子对肝细胞再生的调控	166
第九节	肝脏特异性基因表达	171
第十节	肝脏疾病与血管生成	173
第八章	细胞外基质和肝脏修复	180
第一节	细胞外基质的组成	180
第二节	细胞外基质的代谢与功能	187
第三节	肝细胞生长微环境	194
第四节	细胞外基质与肝脏修复	203
第九章	移植免疫学基础	207
第一节	免疫细胞与免疫分子	207
第二节	主要组织相容性复合物	223
第三节	移植排斥反应	227
第四节	免疫耐受的机理	231
第五节	肝细胞治疗与免疫排斥反应	237
第六节	抗排斥药物	241
第十章	肝细胞移植	246
第一节	肝细胞的分离、培养和保存	246
第二节	选择合适的肝细胞移植部位	247

第三节	异基因肝细胞移植排斥的预防	249
第四节	胚胎干细胞、肝干细胞以及其他肝源细胞	252
第五节	肝细胞移植的应用	256
第六节	肝细胞移植的前景	257
第十一章	干细胞生物学基础	260
第一节	干细胞的定义与分类	261
第二节	干细胞的生物学特性	262
第三节	成体干细胞的可塑性	266
第四节	胚胎干细胞	268
第五节	多潜能干细胞	270
第六节	专能干细胞	272
第十二章	肝干细胞	283
第一节	肝干细胞的基本特性与表面标志	283
第二节	肝干细胞的候选细胞	285
第三节	肝干细胞的分化	290
第四节	肝干细胞的研究方法	292
第五节	肝干细胞的研究意义与研究策略	295
第十三章	胚胎肝细胞移植及伦理学	299
第一节	历史发展	299
第二节	技术方法	301
第三节	临床疗效	304
第四节	胚胎肝细胞移植的机理和疗效	310
第五节	伦理学问题	314
第十四章	造血干细胞与造血干细胞移植	321
第一节	造血干细胞	321
第二节	造血干细胞分化相关基因及调控	325
第三节	造血干细胞的可塑性研究	331
第四节	造血干细胞移植	334
第五节	造血干细胞与肝脏疾病	341
第六节	造血干细胞与基因治疗	344
第七节	骨髓间充质干细胞及应用前景	347
第十五章	胚胎干细胞研究技术	356
第一节	胚胎干细胞的研究概况	356
第二节	胚胎干细胞分化的全能性	359

第三节	胚胎干细胞的分离、培养与建系	362
第四节	胚胎干细胞生物学特性与鉴定方法	366
第五节	胚胎干细胞的诱导分化	368
第六节	胚胎干细胞的应用潜能	371
第七节	人类胚胎研究的伦理学问题	374
第十六章	细胞核移植技术	377
第一节	生殖生物学基础与生物的全息复制	377
第二节	细胞核移植的原理	378
第三节	细胞核移植的发展	381
第四节	体细胞核移植——动物克隆技术	384
第五节	核移植胚胎干细胞——治疗性克隆技术	392
第十七章	基因修饰的细胞治疗	400
第一节	基因治疗的概述	400
第二节	基因转移的方法	402
第三节	细胞体外基因修饰	412
第四节	基因修饰细胞的体内应用	415
第十八章	肝病的免疫细胞治疗	428
第一节	过继免疫细胞治疗的概况	428
第二节	T细胞过继免疫治疗	432
第三节	树突状细胞免疫治疗	443
第四节	基因修饰的免疫细胞治疗	449
第十九章	生物人工肝支持治疗	454
第一节	生物人工肝的发展	455
第二节	生物人工肝细胞的来源	457
第三节	生物反应器	461
第四节	生物人工肝的动物实验	467
第五节	生物人工肝的临床应用	471
第二十章	肝脏移植	480
第一节	概述	480
第二节	肝脏移植的准备	483
第三节	手术操作过程	485
第四节	肝移植术后并发症与处理	488
第五节	肝移植术后免疫抑制治疗	492
第六节	肝移植的护理工作	496

第七节	肝移植的治疗常规	502
第八节	肝移植术后肝炎病毒再感染	502
第九节	肝移植存在的问题及展望	505
第二十一章	肝脏组织工程	509
第一节	组织工程学概况	509
第二节	组织工程的原理及技术	511
第三节	肝组织工程研究的特征	513
第四节	生物反应器	516
第五节	体外生物人工肝	518
第六节	肝脏组织工程	520
第七节	干细胞与组织工程	523
第二十二章	肝功能衰竭与细胞治疗	528
第一节	肝细胞移植在肝功能衰竭中的应用	530
第二节	生物人工肝在肝功能衰竭中的应用	537

第一章

肝病治疗概论

肝脏是人体的重要实质性器官, 结构复杂, 功能多样, 是体内最大的消化腺和“化学加工厂”。肝脏由细胞成分、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和其他成分如血管、胆管、淋巴管、神经等组成。构成肝脏的细胞成分包括肝实质细胞和非实质细胞两大类, 前者主要指肝细胞和肝内胆管上皮细胞, 而后者包含肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)、Kupffer 细胞、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、Pit 细胞等。肝脏细胞组成的多样性决定了肝脏功能的复杂性, 肝脏兼有糖类、脂类及蛋白质三大生命物质合成、分解代谢功能, 凝血功能、调节内分泌、机体免疫及解毒等多种生物学功能。

多种物理、化学、生物等外界因素和循环、代谢、遗传、免疫等内在因素均可导致肝细胞损害, 引起肝脏功能障碍, 从而发生肝病。肝脏接受门静脉的血液, 除有其营养成分之外, 也是肠源性毒物和病原侵袭的首要脏器; 肝脏在承担机体解毒功能的同时, 也是多种毒物伤害的靶器官。然而, 引起肝病的常见病因是感染因子、药物和毒物等。肝炎病毒感染是我国当前最常见的、引起慢性肝病(简称肝病)的主要原因。肝脏作为机体重要的代谢器官也可继发于其他系统疾病, 甚至原因不明。这种病因的复杂性和多样性, 决定了肝病治疗措施的多样化和综合性。

肝病的发生过程可以是急性的, 也可以是慢性的。临床谱较为复杂, 可以是以急性肝细胞损害为表现的急性肝衰竭过程, 也可以是慢性肝细胞病变, 如慢性肝炎和肝硬化为特征的慢性肝病, 还可以是异常肝细胞增多为病理特征的肝癌等多种临床表现。一般情况下, 肝病表现常为慢性的、长期的发展过程。在疾病发展的不同阶段, 临床表现和病理生理过程不完全相同。因此, 对慢性发展的肝病需要建立长期治疗的理念, 还要根据疾病发展的不同阶段, 有针对性地阻止疾病进展的对症治疗。由于肝脏物质代谢功能的损伤, 为了减少肝脏负担, 为机体提供必要的营养物质, 根据肝脏功能状况及病人的营养状况给予的饮食治疗也是肝病治疗的重要手段之一。对晚期肝病的治疗要采取综合性的治疗措施, 基本的营养支持、维持机体内环境的稳定是其他治疗的基础和保证, 应该予以重视。

对肝病的治疗首先是去除致病因素的对因治疗, 在病因难以确定或不易清除的情况下对症综合治疗十分重要。目前治疗肝病的措施, 包括饮食疗法、营养支持治疗、药物治疗、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗、人工肝支持治疗和肝移植等。对肝脏肿瘤还应包括放射治疗和手术治疗。对终末期肝病病人, 肝移植被认为是当前最为有效的治疗手段, 人工肝体外支持治疗是维持短期内肝脏功能, 使病人获得肝移植机会的重要保证。

但是, 移植肝的来源短缺和治疗费用等问题, 仍然使数以万计的肝病病人不能得到救治。随着现代分子生物学、细胞生物学、分子遗传学、细胞遗传学的迅速兴起及发展, 尤其是干细胞技术的发展成熟, 使细胞治疗在临床上的应用成为可能, 细胞治疗为肝病的治疗学注入了新的理念、提供了新的发展空间, 也为肝脏病的治疗提供了新的选择。

第一节 饮食疗法

饮食疗法(dietotherapy)是用食品及其膳食形式防治疾病的办法。祖国医学早就有“医食同源”的说法, 即食物既是维持生命活动的重要物质, 又具有防治疾病的功效。把食物配以药物, 经过加工、烹调, 以膳食形式防治疾病的方法称为药膳疗法。

一、肝病饮食疗法的作用

肝病影响营养代谢, 肝糖原储存减少。慢性肝病时因对胰岛素的抗性, 餐后血糖转化减慢; 脂质代谢改变不大, 大多数病人可以耐受正常饮食中的脂肪摄入; 为补偿疾病的能量消耗, 病人蛋白质代谢是增强的。对有淤胆的病人, 常有脂溶性维生素缺乏; 也有微量元素的摄入或利用不足。饮食疗法应根据肝病的性质、病情的程度、病期、病人的营养状况和当前的食欲及有无合并症等决定, 必须遵循基本的治疗原则, 但处理要个体化。合理的饮食结构是肝病治疗的基本措施, 具有重要作用: ①改善肝脏的代谢功能, 维护各种组织器官的正常物质代谢; ②促进损伤肝细胞的修复和再生; ③促进肝内营养物质的贮存、转运及调节作用; ④增强解毒功能, 减少有毒物质的生成, 促进有毒物质的分解和排泄; ⑤增强免疫功能, 提高机体的抵抗力; ⑥补充营养成分, 防治营养缺乏。

二、肝病饮食疗法的原则

急性期或疾病初期, 病人由于食欲减退、厌油等消化道症状, 宜进食清淡、可口, 且容易消化的低脂肪半流质饮食。病情好转, 食欲改善后食物品种可多样化, 提高病人的食欲。重症肝炎病人应以低盐、低脂、低蛋白、高糖饮食。肝硬化病人的饮食原则是: 高热量, 少刺激, 质软, 少渣, 易于消化。不能进食或进食不足者可静脉给予补充要素饮食: 氨基酸、葡萄糖、脂肪乳剂、多种维生素及微量元素。

(一) 摄入足量的蛋白

肝脏是人体物质代谢最重要、最复杂的器官, 几乎参与所有环节的蛋白质代谢。肝细胞内微粒体含有许多核糖核酸, 是合成蛋白质的重要场所。肝脏既合成本身所需蛋白, 又能合成大部分血浆蛋白, 既能够为组织生长提供原料, 也为各种物质代谢及解毒提供必需的酶类, 同时也能储存蛋白质。

肝病病人应摄入富含蛋白质的食物, 尤其是高生物价的蛋白质食物。蛋白质参与体内的组织修复和再生, 应该鼓励病人进食足量的蛋白质食物, 促进肝细胞的修复和再生, 促进肝功能的恢复和抗体的产生。动物蛋白富含带有甲基的蛋氨酸, 具有抗脂肪肝作用, 同时提高多种食物蛋白的生物价, 但有肝性脑病的病人, 不宜给予过多的蛋氨酸。肝病病人如果血浆白蛋白过低、腹水、水肿, 更需给予高蛋白饮食。肝炎、肝硬

化、脂肪肝、肝癌、肝脓肿、肺结核等各类肝病病人蛋白供给可按每公斤体重 1.5 ~ 2.0g 计算,即成年病人每日约需 100 ~ 120g 蛋白质。

并发肝性脑病及严重的肝功能不全病人应严格控制蛋白质的摄入量,进食蛋白以植物蛋白为主,辅以奶、淡水鱼,尽量避免或杜绝进食猪、羊、牛肉及蛋类食品,以控制肠道氨的来源,以防止肝性脑病的发生。病情好转后可逐渐增加蛋白摄入量,蛋白控制在 1 ~ 1.5g/kg 体重,热量为 1500 ~ 2000kcal/d,以病人能够耐受为度。

各种氨基酸产氨的多少不一,蛋氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、门冬酰胺等在体内产氨较多,重型肝病病人不宜多用。乳类、蛋类及肉类食物中,产氨的氨基酸含量以乳类最少,其次是蛋类,肉类含量最多。芳香族氨基酸(如色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸等)具有抑制神经兴奋传递的“假神经递质”作用,可诱发肝性脑病,支链氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸能够纠正氨基酸代谢失调,对某些有肝性脑病的病人可能有益。

(二) 高糖类(碳水化合物)

糖类(碳水化合物)是人体最重要的供能物质,消化后主要以葡萄糖形式被吸收。葡萄糖迅速氧化,供应能量。糖类也是构成机体的重要原料,参与细胞的多种活动。它可与蛋白质组成糖蛋白,形成具有功能活性的抗体、酶类和激素。与脂类合成的糖脂是细胞膜和神经组织的原料,对维持神经功能有特别重要的作用。核糖和脱氧核糖是核酸的重要组成部分。糖类还具有解毒功能。肝糖原储备充足时,可增强抵抗力。

肝脏是调节血糖恒定的重要器官。肝脏储存的糖原约占肝脏重量的 5% ~ 6%,成人平均约有 100g 左右。肝病病人应供给足够的糖分,以确保蛋白质和热量的需求,保证肝内有足够的糖原储备,减少蛋白的消耗,促进肝细胞的修复和再生,有利于肝细胞功能的恢复。同时可增强肝脏对感染和毒素的抵抗力,保护肝脏免受进一步损伤。

血糖过低应口服或静脉补充葡萄糖,口服后葡萄糖经门静脉吸收后直接进入肝脏,较静脉输入更为有利,所以若能够口服,则不必静脉给予。

由于肝内糖原储存有一定的限度,过量摄入葡萄糖会使糖原转化为脂肪,导致肥胖,甚至导致脂肪肝。对于糖耐量降低的病人,则更应该控制糖的摄入。

(三) 适量的脂肪

肝脏对脂类的消化、吸收、分解、合成及转运等均有重要作用。肝病时胆汁的合成及分泌减少,脂肪消化吸收障碍,容易导致脂溶性维生素缺乏,因此应适量给予脂肪。

脂肪过多的食物油腻,不容易耐受,而且过多的脂肪在肝脏聚集可导致脂肪浸润,甚至发生脂肪肝,妨碍肝糖原的合成,降低肝脏的代谢能力。但也不能给予过低,以免食物乏味,影响食欲,同时,低脂肪会影响脂溶性维生素吸收,尤其是必需脂肪酸,一定要充足。不要给予中链及短链脂肪酸,因为它们具有毒性,可能诱发及加重肝性脑病。脂肪肝的病人则应在允许的情况下,以高蛋白为主,脂肪不宜过多。

(四) 充足的热量

肝脏病人应摄入足够的热量,以减少蛋白质的消耗,有利于组织蛋白的合成。热量的供给以增加基础代谢热量的 60% 为宜。热量过剩,特别是肥胖者,可使脂肪在肝脏堆积,肝细胞脂肪浸润,形成脂肪肝。按每公斤体重计算,每日应在 146 ~ 167kJ (30 ~