

肠内营养在克罗恩病治疗中的应用

韦明明 朱峰

北京协和医院消化内科 (北京 100730)

【关键词】 克罗恩病; 肠内营养; 治疗

【中图分类号】 R977.7; R574.8

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.004

【文献标志码】 A

克罗恩病 (crohn's disease, CD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎性疾病, 迄今尚无彻底治愈方法。肠内营养 (enteral nutrition, EN) 在 CD 的综合治疗中占有重要地位, 不仅可以改善 CD 患者营养状态, 而且对 CD 诱导缓解和维持治疗有重要作用。

1 CD 的发病与营养风险

CD 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎性疾病, 自然病程长, 症状反复发作, 病变可累及肠壁全层, 肠黏膜结构和功能严重受损。临床表现为慢性腹泻、腹痛、发热、体重下降, 晚期出现溃疡穿孔、肠瘘形成及肠梗阻。CD 营养不良表现突出, 75% 成人患者及 90% 儿童患者有体重下降, 50% 以上患者存在负氮平衡, 50% 患者存在贫血, 25% ~ 50% 患者存在低蛋白血症, 40% 儿童 CD 患者存在生长发育迟滞^[1-2]。印度的一项研究表明, 活动期和缓解期 CD 患者营养不良发生率分别为 82.8% 和 38.9%^[3]; 国内调查发现, 住院患者总营养风险发生率为 75.4%, 其中缓解期为 48.7%, 轻度活动期 85.7%, 中度活动期 88.2%, 重度活动期 100%, 活动期 CD 患者较缓解期患者明显升高^[4]。营养不良可以影响组织修复及细胞功能; 导致 CD 患儿生长发育迟缓或停滞, 以及青春期延迟; 使拟手术治疗的 CD 患者出现术后并发症的风险增加。EN 是经胃肠道提供营养物质的营养支持方式, EN 不仅可以预防和治疗营养不良, 提高生活质量, 还可以下调炎症反应, 调节肠道菌群, 对 CD 诱导缓解和维持治疗有重要作用。EN 是儿童 CD 的一线治疗方案, 对

于成年 CD 尤其是对糖皮质激素不耐受或因其他原因无法使用糖皮质激素的患者, EN 也是有效的治疗手段。

2 CD 营养不良的机制

CD 发生营养不良的机制: (1) 食欲减退、药物的胃肠道反应等因素导致食物摄入减少及饮食限制; (2) 营养吸收不良: 如肠道炎症, 外科切除术以及瘘管形成导致吸收面积减少; (3) 肠道营养丢失增加: 如肠道黏膜损伤、出血; (4) 发热和炎症状态所致机体代谢加速, 营养需求增加; (5) 药物: 糖皮质激素促进蛋白质分解代谢导致负氮平衡; 某些药物如甲硝唑影响患者的食欲; 柳氮磺胺吡啶抑制空肠叶酸结合酶, 影响叶酸吸收。由于 CD 常累及小肠, 出现营养不良的概率及严重程度远高于溃疡性结肠炎。

3 CD 患者营养风险评估

CD 患者营养风险评估采用 2002 年欧洲肠内肠外营养学会 (ESPEN) 提出的营养评价工具 NRS2002, 内容包括 3 个方面: 营养状况受损评分 (0 ~ 3 分); 疾病的严重程度评分 (0 ~ 3 分); 年龄评分; 在以上评分基础上年龄 ≥ 70 岁者加 1 分; 总分为 0 ~ 7。大部分研究显示, 在 NRS 评分 ≥ 3 分的情况下, 需要营养支持, 而在 NRS 评分 < 3 分的情况下, 无需营养支持。

4 EN 的治疗作用

4.1 诱导缓解

Borrelli 等^[5]以 37 例急性期儿童 CD 患者为研究对象, 19 例接受 EN 治疗, 18 例接受激

素治疗, 时限为 10 周, EN 组缓解率为 79%, 激素组缓解率为 67%; 第 10 周时评价患儿黏膜愈合情况, EN 组的黏膜愈合比例明显高于激素组。Grover 等^[6]的一项前瞻性研究入组了 34 例初治 CD 患儿, 最终 26 例患者完成了 6 个月的完全 EN 治疗, 84% 患儿达到了临床缓解, 42% 患儿达到内镜下缓解, 且患儿平均儿童克罗恩病活动度指数 (pediatric crohn's disease activity index, PDAI)、克罗恩病简易内镜评分 (simple endoscopic score for CD, SES-CD) 及 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平明显下降。

4.2 维持缓解

随机对照试验证实 EN 的应用能够维持临床和内镜下缓解, 减少静止期 CD 复发。Yamamoto 等^[7]将 40 例缓解期 CD 患者随机分为 EN 组 (20 例) 和非 EN 组 (20 例), 对其进行为期一年的随访, 在 6 个月和 12 个月时进行肠镜检查, 并留取组织标本进行肠黏膜促炎因子检测。EN 组一年内的复发率为 25%, 非 EN 组为 65% ($P=0.03$), 非 EN 组内镜下评分及肠黏膜促炎因子如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平明显高于 EN 组 ($P=0.04$)。Verma 等^[8]将 39 例缓解期 CD 患者随机分组, 一组在正常饮食基础上辅以 EN, 另一组不限制饮食, 随访一年, EN 组患者维持缓解的比例显著高于非 EN 组 (48% 对 22%, $P<0.0003$)。欧洲肠内肠外营养协会 2006 年颁布的胃肠道疾病 EN 应用指南提出: 没有证据支持长时间 (>1 年) 维持临床缓解、无营养不良患者应用 EN 能够获益, 口服营养补充 (oral nutritional supplements, ONS) 仅在激素依赖型 CD 推荐使用^[9]。

4.3 围手术期

术前存在低体重及低蛋白血症患者术后并发症概率增加, 部分 CD 患者术后仍有再发的可能性。对围手术期患者进行 EN 支持不仅可以预防其手术并发症如吻合口瘘、吻合口出血, 降低感染发生率, 而且对术后维持缓解有重要

作用, 亦可以减少糖皮质激素、免疫抑制剂或 TNF- α 拮抗剂的应用。Yamamoto 等^[10]的一项前瞻性研究证实了这一观点, 该研究入组 40 例接受回肠或回结肠切除术的 CD 患者, 其中 20 例接受要素膳食 (EN 组), 20 例患者不限制饮食 (对照组), 随访 5 年后 EN 组患者术后复发率为 10%, 对照组 45% ($P=0.03$); EN 组术后复发患者应用英夫利昔单抗的比例也明显低于对照组 ($P=0.02$)。

4.4 其他

并发不全肠梗阻 CD 患者应用 EN 有助于解除梗阻^[11]。Whitten 等^[12]提出 EN 能够减少骨破坏并增加骨生成, 对骨代谢有积极作用, 这可能得益于 EN 的抗炎作用。Werkstetter 等^[13]的研究证实, EN 不仅可以改善骨代谢, 还可以防止肌肉萎缩。

EN 疗效受 CD 病变部位、是否接受过其他治疗等因素的影响: 回肠型疗效优于累及结肠、存在肛周病变者; 初治 CD 患者疗效较为显著。

5 EN 治疗的机制

EN 对 CD 治疗的机制: (1) 为 CD 患者提供营养, 改善营养状态; 肠道黏膜的营养 30% 来自于肠系膜动脉血液供应, 70% 来自于腔内营养物质, EN 不仅可以满足整个机体的营养需求, 还可以直接为肠黏膜供给营养; (2) 下调局部炎症反应; Meister 等^[14]取 CD 患者肠段在 EN 营养液中孵育 24h, 检测到抗炎因子 / 促炎因子 (IL-1 受体拮抗剂 / IL-1 β) 比例上调, 这可能是 EN 直接发挥抗炎作用的机制; Fell 等^[15]取 EN 治疗前后 CD 患儿肠黏膜组织检测促炎因子 mRNA 水平, 发现 EN 治疗 8 周后 IL-1 β 、IL-8 及干扰素- γ mRNA 水平均较治疗前下降 ($P<0.05$); (3) 促进肠黏膜修复, 保护肠黏膜屏障; 黏膜屏障的破坏可导致肠上皮持续暴露于肠道细菌抗原中, 持续激活炎症瀑布; (4) 调节肠道菌群。Leach 等^[16]收集接受 EN 治疗的 CD 患儿的粪便, 测定治疗前后粪便中拟杆菌、梭状芽胞杆菌、双歧杆菌等肠道主要菌群的数

量, 结论是 EN 能够改变肠道菌群的构成, 而且这种作用可以持续长达 4 周。

6 EN 与肠外营养

最初认为, 肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 既能够提供营养素, 又能够使肠道得到休息, 对 CD 是一种有效的治疗方法, 后来逐渐认识到长时间的肠道失利用可导致肠道黏膜萎缩, 肠屏障破坏以及肠道细菌移位, 肠道休息对 CD 无治疗作用。与之相比, EN 能够保持肠道功能的正常延续性, 为肠黏膜提供能量, 促进肠黏膜增殖和修复。在急性期, 应首先考虑 PN, 待病情稳定后, 需尽早过渡至 EN。除此之外, EN 还有价格低廉, 应用方便, 不良反应少等优势。

7 EN 与糖皮质激素

关于 EN 与糖皮质激素对 CD 的疗效结论不一, 对于儿童 CD, 荟萃分析表明 EN 与糖皮质激素诱导缓解疗效相当, 但却有助于改善患儿生长发育迟滞^[17]; 对于成人 CD, 虽然荟萃分析表明糖皮质激素疗效优于 EN^[18], 也有学者提出 EN 可达到与激素相似的疾病缓解率^[19]; EN 对营养指标改善优于激素^[20]; EN 可以用于维持缓解, 而糖皮质激素没有维持缓解的作用; EN 不良反应较糖皮质激素少。下列情况下应用 EN: 激素不耐受; 患者拒绝使用激素; 营养不良患者; 小肠炎性狭窄的患者。在上述情况的患者中 EN 有着与激素等同的效果。目前缺乏 EN 与免疫抑制剂及生物制剂的比较。

8 EN 的途径

EN 的途径分为口服营养补充和管饲 (tube feeding, TF)。TF 包括鼻胃管 (nasogastric tube, NGT) 或经皮内镜下胃造口术 (percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) 等。NGT 用于接受肠内营养时间少于 2 ~ 3 周的患者; 患者对 ONS 的依从性较 TF 差; 在正常饮食的基础上需补充的能量 $\leq 600 \text{ kcal/d}$, 可采用 ONS, 如能量需求较大, 推荐采用管饲, 夜间持续 TF 有助于改善 CD 患儿生长发育迟滞。

9 EN 的分类

根据患者是否摄入除 EN 外其他食物分为完全肠内营养 (exclusive enteral nutrition, EEN) 和部分肠内营养。EEN 指除 EN 制剂不再摄入其他食物, 疗程通常为 6 ~ 8 周。部分肠内营养 (partial enteral nutrition /supplemental enteral nutrition) 是在正常饮食的同时添加 EN 制剂作为营养补充, 其诱导缓解效果不如 EEN; Wilschanski 等^[21] 的回顾性研究表明部分肠内营养能够有效地延长缓解期 ($P < 0.02$)。

根据其营养成分的形式分为要素膳食 (element diet, ED) 和聚合物膳食 (polymeric diet, PD)。要素膳食的营养成分是简单形式的营养元素如氨基酸、脂肪酸、单一糖类、维生素及矿物质等, 胃肠道可直接吸收或只需稍加工后吸收。要素膳食可使机体吸收特定的营养元素, 避免摄入过多食物性抗原, 减少粪便中细菌的数量。聚合物膳食由整蛋白提供氮源, 淀粉水解产物提供糖类, 中链脂肪酸提供脂肪, 并添加膳食纤维。聚合物膳食含有完整蛋白质、脂肪、糖等大分子物质, 口感好、渗透压低, 耐受性好, 营养成分完全, 但要求机体有一定的胃肠道消化能力。要素膳食脂肪成分比聚合物膳食少, 价格较低, 但口感较聚合物膳食差。

理论上, 肠黏膜病变时, 简单形式的营养元素更容易吸收, 但多项研究表明二者治疗效果相当即氮质来源不影响其治疗效果。Ludvigsson 等^[22] 以 33 例儿童急性 CD 患者为研究对象比较 ED 和 PD 的疗效, ED 组缓解率为 69%, PD 组缓解率为 82%, 二者差异无显著性 ($P=0.438$), 但 PD 更加有利于体重的增加。Verma 等^[23] 将 21 例活动期 CD 患者随机分成 2 组, 11 例采用 PD, 10 例采用 ED。其中 PD 组 6 例患者 (55%), EN 组 8 例患者 (80%) 获得临床缓解, 结论亦是 PD 和 ED 的治疗效果无显著性差异。

10 EN 营养成分选择

10.1 宏量营养素

EN 总热量可参照 $30 \sim 35 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,

蛋白质参照 $1.0 \sim 1.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，如有营养不良或感染，应增加至 $2.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。随机对照试验证实脂肪含量的多少对 EN 治疗效果无影响^[24]。脂肪乳提供热量应为非蛋白热量的 20% ~ 30%，在感染或应激状态下，脂肪乳提供热量应增加至 30% ~ 50%^[25-26]。许多研究已证实高糖类饮食是 CD 的危险因素之一，可能的机制是肠道细菌利用以糖类为底物产生酸性物质及毒素直接损伤肠黏膜。近年来有学者提出特殊糖类饮食 (specific carbohydrate diet, SCD) 的概念。SCD 严格限制低糖类的摄入，不含谷物、乳糖及蔗糖，限制豆类及块茎植物的摄入。Suskind 等^[27] 对儿童 CD 患者进行的回顾性研究肯定了 SCD 的疗效。

10.2 维生素和微量元素

文献报道 CD 患者维生素和微量元素的比例为：维生素 A 23%，维生素 B 29%，维生素 C 84%，维生素 D 18%，维生素 E 16%，铁 39.2%，锌 65%，铜 84%，硒 82%，叶酸 19%，维生素 B₁₂ 19%^[28]。维生素和微量元素缺乏可导致骨质疏松、贫血、感觉异常及视神经炎等；使机体对氧自由基及脂质过氧化损伤的防御能力减低；维生素 K 缺乏与骨密度减低有关；维生素 C、维生素 E 等抗氧化维生素能够有效下调 CD 患者氧化应激反应；也有报道称维生素和微量元素的缺乏与高凝倾向和癌变相关。活动期 CD 维生素 A 水平下降，但通常无临床症状或经药物治疗后很快恢复，不需要特殊补充。半数患者存在活性维生素 D 缺乏，但仅有 45% 患者病程中出现骨量减少及骨软化。欧洲肠内肠外营养协会 2006 年颁布的胃肠道疾病 EN 应用指南^[9] 推荐 CD 患者补充维生素 D 600 IU/d，离子钙 1000mg/d。

10.3 特殊添加剂

10.3.1 谷氨酰胺 是一种条件必需氨基酸，是细胞合成多种生物大分子如嘌呤、嘧啶、蛋白质重要前体；是肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等快速增殖细胞重要能量来源，能够刺激肠黏膜上皮细胞的增生；能够促进蛋白质合

成，改善肠道蛋白平衡。Lecleire 等^[29] 对活动期 CD 患者肠段进行体外培养，添加谷氨酰胺的 EN 制剂能有效抑制 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子及一氧化氮的释放。而 Akobeng 等^[30] 针对活动期儿童 CD 患者的随机双盲对照试验得出富含谷氨酰胺的 PD 与标准谷氨酰胺含量的 PD 治疗效果无显著性差异。

10.3.2 短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 包括乙酸、丙酸、丁酸及其相应的盐类化合物，主要来自于肠腔内细菌酵解膳食纤维和糖类，SCFA 可以通过抑制淋巴细胞激活和增殖，下调中性粒细胞内髓过氧化物酶的活性，减少前列腺素 E₂ 释放，抑制核因子- κ B 受体活性等机制发挥抗炎作用。SCFA 中的丁酸盐是肠细胞重要的代谢底物，对肠黏膜的作用最强。然而，近期的一项研究却表明，丁酸盐能够刺激肠黏膜上皮细胞表达 IL-32 α ，IL-32 α 是许多促炎因子如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的前体物质^[31]，这使得丁酸盐的抗炎作用备受争议。

10.3.3 n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFA) n-3 PUFA 包括二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)，这类脂肪酸具有抗炎及抗氧化作用，能够抑制白三烯 B (leukotriene B, LTB)、血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)、IL-1 及 TNF- α 的生成。Gassull 等^[32] 首次针对 EN 脂肪酸种类的不同对 CD 疗效影响进行了随机双盲对照试验，其中一组 (PEN1 组) 应用富含单不饱和脂肪酸 (MUFA) 的 EN 制剂；另一组 (PEN2 组) 应用富含多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的 EN 制剂。PEN1 组缓解率为 20%，PEN2 组缓解率为 52%，差异无统计学意义 ($P=0.056$)。目前较为一致的观点是添加 n-3 PUFA 的 EN 有益于 CD 的诱导缓解和维持缓解。也有荟萃分析表明，富含 n-3 PUFA 的 EN 对于 CD 缓解期的维持发挥着重要作用^[33]。

10.3.4 膳食纤维 膳食纤维主要来自于植物的细胞壁，包括纤维素、半纤维素、低聚糖、果胶及木质素等。能够刺激肠黏膜上皮细胞产生 ATP，促进肠上皮细胞代谢功能的恢复；经肠道菌群无氧酵解后可以形成 SCFA，减轻肠道

炎症；能够抑制炎性介质如 TNF- α 、一氧化氮等的产生和释放。然而，多中心对照试验证实富含膳食纤维的饮食无益于 CD 临床过程的改善^[34]。

10.3.5 微生态制剂 是指含有活菌、灭活菌、菌体组分及产物的微生物制剂，包括益生菌、益生元、合生元三大类，益生菌指活的、不具致病性的微生物乳酸菌、双歧杆菌等。益生元主要成分是不易消化的糖类，为益生菌提供营养支持。孙丽娟等^[35]观察添加益生菌的低脂高蛋白 EN 对 IBD 病人的治疗效果，14d 后试验组 CD 患者前白蛋白、血小板及淋巴细胞计数明显高于对照组，腹泻发生率也明显低于对照组。然而西方国家对益生菌能否有助于 CD 维持缓解进行荟萃分析却得到了阴性结果^[36]。

总之，EN 对儿童和成人 CD 有明确的治疗作用，有着药物治疗不可代替的优势，目前国内较少将 EN 作为独立的治疗手段应用于临床，大多作为糖皮质激素或免疫抑制剂的辅助治疗。目前没有证据支持 EN 的特殊添加剂如 n-3PUFA、谷氨酰胺、膳食纤维、微生态制剂等能够提高 EN 疗效。

【参考文献】

- [1] Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease[J]. World Rev Nutr Diet, 2013, 106:156-61.
- [2] Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13:620-628.
- [3] Benjain J, Makharia GK, Kalaivani M, et al. Nutritional status of patients with Crohn's disease[J]. Indian J Gastroenterol, 2008, 27(5):195-200.
- [4] 曹磊, 朱维铭. 克罗恩病住院病人的营养风险筛查[J]. 肠外与肠内营养, 2013, 20(3):78-80.
- [5] Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(6):744-753.
- [6] Grover Z, Muir R, Lewindon P, et al. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease[J]. J Gastroenterol, 2013, [Epub ahead of print].
- [7] Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, et al. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(12):1493-1501.
- [8] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(9):769-774.
- [9] Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology[J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):260-274.
- [10] Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, et al. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study[J]. Int J Colorectal Dis, 2013, 28(3):335-340.
- [11] 谢颖, 朱维明, 李宁, 等. 克罗恩病并发不全性肠梗阻的肠内营养治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(12):891-894.
- [12] Whitten KE, Leach S, Bohane TD, et al. Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(4):399-405.
- [13] Werkstetter KJ, Schatz SB, Alberer M, et al. Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric Crohn's disease patients[J]. Ann Nutr Metab, 2013, 63(1-2):10-16.
- [14] Meister D, Bode J, Shand A, et al. Anti-inflammatory effects of enteral diet components on Crohn's disease-affected tissues in vitro[J]. Dig Liver Dis, 2002, 34: 430-438.
- [15] Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(3):281-289.
- [16] Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, et al. Sustained modulation of intestinal microflora by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28:724-733.
- [17] Soo J, Malik BA, Turner JM, et al. Use of Exclusive Enteral Nutrition Is Just as Effective as Corticosteroids in Newly Diagnosed Pediatric Crohn's Disease[J]. Dig Dis Sci, 2013, [Epub ahead of print].
- [18] Fernández-Banares F, Cabré E, Esteve-Comas M, et al. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995, 19(5):356-364.
- [19] Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(12):1442-1448.
- [20] Azcue M, Rashid M, Griffiths A, et al. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease:

- effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone[J]. Gut, 1997, 41(2):203–208.
- [21] Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease[J]. Gut, 1996, 38(4):543–548.
- [22] Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial[J]. Acta Paediatr, 2004, 93(3):327–335.
- [23] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(9):769–774.
- [24] Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, et al. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20(6):401–405.
- [25] 黎介寿. 克罗恩病的营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(3):129–130.
- [26] Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2002, 4(57):187–198.
- [27] Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, et al. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease: The Specific Carbohydrate Diet[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. [Epub ahead of print].
- [28] Vagianos K, Bector S, McConnell J, et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007, 31(4):311–319.
- [29] Lecleire S, Hassan A, Marion R, et al. Combined glutamine and arginine decrease proinflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase pathways[J]. J Nutr, 2008, 138(12):2481–2486.
- [30] Akobeng AK, Miller V, Stanton J, et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nur, 2000, 30(1):78–84.
- [31] Kobori A, Bamba S, Imaeda H, et al. Butyrate stimulates IL-32 α expression in human intestinal epithelial cell lines[J]. World J Gastroenterol, 2010, 19(16):2355–2361.
- [32] Gassull MA. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial[J]. Gut, 2002, 51(2):164–168.
- [33] Akobeng AK. The evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(1):11–18.
- [34] Ritchie JK, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre rich diet in Crohn's disease[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1987, 295(6597):517–520.
- [35] 孙丽娟, 薛森海. 添加益生菌的低脂高蛋白肠内营养制剂在炎症性肠病中的疗效观察[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(5):260–262.
- [36] Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(9):2524–2531.

(上接 7 页)

- is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6):1695–1702.
- [19] Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(4):397–407.
- [20] Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls[J]. Diabetes, 2013, 62(10):3316–3323.
- [21] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. Physiol Rev, 2007, 87(4):1409–1439.
- [22] Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Glucagon-like peptide-1 and its cardiovascular effects[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(5):422–428.
- [23] Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12:90.
- [24] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013[J]. Endocr Pract, 2013, 19(2):327–336.