

肠内营养治疗在炎症性肠病中的应用

吴婷, 王化虹*

(北京大学第一医院 消化内科, 北京 100034)

【摘要】 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一类病因尚未完全明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病。近年来, 基础与临床研究进展揭示了膳食在 IBD 发病机制中的重要作用, 其主要通过影响肠道黏膜免疫系统与菌群增加 IBD 易感性。营养不良是 IBD 患者常见的临床表现, 而饮食疗法, 尤其是肠内营养支持治疗可诱导和维持缓解、有效改善患者营养状况, 在 IBD 的治疗中具有重要意义。不合理的膳食结构常是引起疾病复发的重要因素, 因此需适时和恰当地应用肠内营养, 进行个体化治疗。

【关键词】 炎症性肠病; 膳食结构; 肠内营养

【中图分类号】 R459.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0029-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.007

Role of enteral nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease

WU Ting, WANG Hua-hong*

(Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic disorders, whose etiology has not yet been fully elucidated. The mucosal immune system and the microbiota in the intestinal tract have been implicated in the pathogenesis of IBD, and both of these can be influenced by diet. Recent advances in basic and clinical science have demonstrated that diet plays a key role in the pathogenesis of IBD. Malnutrition is one the main clinical manifestations of IBD, and dietary therapies such as enteral nutrition has demonstrated efficacy for induction and maintenance of remission, as well as improvement in nutritional status. It is widely accepted that nutritional support therapy is an essential treatment for IBD, however, certain foods might increase the likelihood of a flare, therefore, timely and appropriate use of individualized enteral nutrition therapy is needed.

【Key words】 inflammatory bowel disease; dietary pattern; enteral nutrition

炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。目前研究认为, IBD 是具有遗传易感性的个体在接触环境触发因素后所产生的慢性非特异性肠道炎症性疾病。迄今为止, 已经发现近 200 个与 IBD 发病密切相关的基因位点, 但这些基因突变仅能解释 19% ~ 26% 的 IBD 遗传变异^[1-3]。与此同时, 环境危险因素近几十年来一直是 IBD 研究的重点。近 20 年间, DNA 测序等技术的重大突破为研究环境因素在 IBD 发生发展中的作用及机制开辟了新的路径。已有研究表

明, 膳食、肠道微生物等在 IBD 的发生进展中起着重要作用。目前已证实, 水果、蔬菜和适量红酒可降低 IBD 发病风险^[4], 动物脂肪 (尤其是反式不饱和脂肪酸、n-6 脂肪酸)、铁、含硫氨基酸和糖类则促进 IBD 的发生发展^[5-8], 而锌则被证实与 CD 发病风险呈负相关^[9]。

1 炎症性肠病与膳食

膳食在维持正常肠道微环境中起着重要作用, 不仅影响肠道微生态的组成及功能, 同时在维持肠道屏障结构和功能的完整性、调节宿主免疫方面起着重要

[收稿日期] 2019-03-15

[作者简介] 吴婷, 女, 博士, 医师; 研究方向: 幽门螺杆菌相关疾病; Tel: (010)83572226; E-mail: wuting2008cool@126.com

[通信作者] *王化虹, 男, 硕士, 主任医师, 教授; 研究方向: 胃肠道运动障碍性疾病和炎症性肠病; Tel: (010)83572226; E-mail: wanghuahong@inedmail.am.cn

作用,因而单一膳食成分的改变亦可对肠道微环境产生深远的影响。膳食主要通过以下方式增加 IBD 易感性:①食物的衍生物可影响肠道通透性;②膳食因子可作为宿主受体的配体;③膳食中特殊的因子可直接影响黏膜完整性及免疫功能;④膳食与肠道微生物组成及微生物代谢产物的产生密切相关^[10,26]。

2 炎症性肠病与营养不良

营养不良是 IBD 患者的常见临床表现,常因丢失过多、摄入减少、需求增加、消化不良及吸收不良等原因引起,是影响 IBD 患者预后的重要因素。研究表明,IBD 营养不良发生率约为 16%~85%,且 CD 患者营养不良较 UC 患者多见,疾病活动期营养不良发生率高于缓解期^[11]。IBD 患者营养不良表现多样,以蛋白质热量型营养不良多见。IBD 患者营养不良常合并机体组成改变,包括低蛋白水肿、骨骼肌减少和脂肪堆积,表现为体重(肌肉)的相对减少和脂肪的增加,而体质指数(body mass index, BMI)可能正常。IBD 患者,尤其是 CD 患者常合并脂溶性维生素缺乏,如维生素 A、维生素 D。近来研究显示,维生素 D 可促进 Th2 细胞、分泌 IL-10 Treg 细胞的产生,抑制 Th17 细胞的产生,而维生素 D 的缺乏则可直接影响肠道菌群,导致拟杆菌属增加^[12-14]。维生素 A 与 IBD 的关系尚不明确,相关研究显示,其对 IBD 的影响可能通过 IL-17 和 IL-22 介导产生^[15-16]。此外,IBD 患者还常合并维生素 B₁₂、叶酸的缺乏。贫血在 IBD 患者中患病率约为 6%~74%^[17],在住院患者,尤其是 CD 患者人群中更为常见^[18],IBD 相关贫血多为缺铁性贫血伴慢性病性贫血。在 IBD 患儿中,铁、叶酸、镁、钙、维生素 A、D、E、K 及 B₁₂ 等的缺乏更是十分常见。

营养缺乏虽是 IBD 患者常见的临床表现,但特定食物组分摄入过多却是引起疾病复发的重要因素。相关研究表明,UC 患者摄入过多的肉类(尤其是红肉和加工肉)、蛋白、酒精饮品、硫磺及硫酸盐有可能增加疾病复发率^[19],而在 CD 患者,总脂肪、饱和脂肪、单不饱和脂肪酸及 n-6 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)摄入过多与疾病复发率呈正相关^[20-22]。IBD 患者常表现为缺铁性贫血,而口服铁剂被证实可加重小鼠/大鼠结肠炎^[23-24],且可显著影响 CD 患者肠道菌群^[8],但仅有

小部分 IBD 患者因口服铁剂导致疾病复发^[25]。

3 IBD 与肠内营养支持治疗

IBD 的治疗目标包括诱导和维持缓解,同时预防临床并发症。激素曾一直作为 CD 患者的主要治疗手段,然而与抗 TNF- α 生物制剂相比,激素不良反应发生率及死亡率显著增加。但采用生物制剂治疗的不良反应同样不可避免,且具有高成本性。探寻新型、安全且有效的替代治疗显得尤为重要。随着人们对 IBD 发病机制的深入研究和认识,膳食在 IBD 发病和治疗中的重要作用逐渐被发掘,膳食模式可促进 IBD 发生发展,同样也可作为 IBD 的一项治疗策略。

对于营养不良的 IBD 患者,常根据患者自主进食能力、胃肠道吸收功能及患者的营养状况选择相应的人工营养方式。人工营养包括肠内营养(enteral nutrition, EN)和肠外营养(parenteral nutrition, PN),IBD 营养治疗首选肠内营养。EN 可分为全肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)和部分肠内营养(partial enteral nutrition, PEN),EEN 指患者的营养素完全由 EN 提供,没有其他营养来源;PEN 指在经口进食的同时补充 EN。欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)/欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)最新指南推荐采用 EEN(6~8 周,无论是否应用免疫调节剂)作为轻至中度活动性 CD 患者初始诱导缓解治疗策略。EEN 诱导缓解的机制尚不完全清楚,目前认为 EEN 可促进黏膜愈合、平衡促炎和抗炎因子的产生、调节肠道菌群及改善整体营养状态。饮食疗法可减轻炎症反应,同时可在 1 周内改变肠道菌群,但与抗 TNF 制剂不同,EEN 并不能诱导肠道菌群向健康人群改变^[26]。研究发现,EEN 治疗有效的 IBD 患者与治疗无效的 IBD 患者间肠道菌群存在差异,且可在 1 周内显现,这一发现可有助于早期识别 EEN 获益者^[10-26]。有关儿童 IBD 的研究发现,EEN 比激素具有更高的诱导缓解率,但在降低复发率和并发症方面与激素并无显著差异。多项最新研究表明,EEN 可诱导 60%~80% 的儿童 IBD 患者达到临床缓解,同时伴随红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白

(C-reactive protein, CRP) 和粪便钙卫蛋白的明显下降^[27-31]。然而,目前仅在儿童研究中显示 EEN 具有良好受益,有关成人 EEN 研究的 Meta 分析结果不尽相同,可能与成人 EEN 治疗依从性差有关。EEN 常因食物来源单一和味觉疲劳,且高达 50% 的患者需采用鼻饲,致使其临床应用受到限制。那么是否可以采用 PEN 替代呢?为此,来自美国和加拿大的多中心研究比较了 PEN 联合自由经口进食、EEN 和英夫利昔诱导 CD 临床缓解的疗效差异,发现 EEN 与英夫利昔在诱导临床缓解率上无显著差异(73% ~ 76%),而 PEN 组缓解率相对较低(50%),提示 EEN 优于 PEN 联合自由经口进食^[32-33]。然而,有关 UC 患者 EEN 应用的研究比较缺乏。一项小型临床研究比较了 EEN 和 PEN 在诱导接受激素治疗的中至重度 UC 患者中的临床缓解率,发现二者并无显著差异,但与 EEN 相比,大部分接受 PEN 的患者出现了术后感染^[34]。

EEN 在诱导 IBD 临床缓解方面具有确切的疗效,但有关 EN 在维持 IBD 缓解方面的研究仍相对较少。一项来自日本的研究显示,采用 PEN 和 6-巯基嘌呤(6-MP)的缓解期 CD 患者,其 2 年维持缓解率分别为 47% 和 60%,显著高于 5-氨基水杨酸(27%),提示 PEN 在维持缓解方面有一定的临床效果^[35]。但是,采用 PEN 进行维持缓解治疗策略的证据仍然不足,尚需进一步的研究。

在临床决策中,采用何种配方的 EN 制剂是临床医师需考虑和关注的重点。EN 中不同的营养配方对肠道免疫反应的影响及潜在的风险不同。根据蛋白质来源,肠内营养制剂分为要素型(氨基酸型和短肽型)和非要素型(整蛋白型)。普遍认为,要素型 EN 制剂优于非要素型 EN 制剂,对于活动性相对较强的 IBD 可首选要素型。EEN 中的脂肪含量并不影响 IBD 患者疗效,其疗效取决于脂肪种类^[36]。动物研究发现,富含中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, MCT)较富含长链甘油三酯(long-chain triglycerides, LCT)具有更好的抗炎效果,n-3 脂肪酸联合 MCT 较单用 n-3 脂肪酸效果更佳^[37-38]。膳食纤维分为可溶性和非可溶性 2 大类,可溶性膳食纤维更易被发酵,从而产生大量短链脂肪酸。然而,研究发现,可发酵膳食纤维虽可改善结肠炎,但某些可发酵纤维(如菊粉等)可导致肠道菌群紊乱及大量丁酸盐的产生,从而加重肠道炎

症^[39],故而在 IBD 患者中因谨慎使用膳食纤维,以免加重炎症或诱导疾病复发。

综上所述,肠内营养在 IBD 患者,尤其是 CD 患者中的治疗作用已得到共识,凡肠道能用者尽可能使用肠道,适时和恰当地应用肠内营养,可加速缓解肠道炎症,有效改善患者的营养状况。

【参考文献】

- [1] Luo Y, de Lange K M, Jostins L, et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2):186-192.
- [2] Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):173-178.
- [3] Peters L A, Perrigoue J, Mortha A, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(10):1437-1449.
- [4] Ananthakrishnan A N, Khalili H, Konijeti G G, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):970-977.
- [5] Racine A, Carbonnel F, Chan S S, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe; results from the EPIC study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(2):345-354.
- [6] Ananthakrishnan A N, Khalili H, Konijeti G G, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2014, 63(5):776-784.
- [7] Wallace J L, Vong L, McKnight W, et al. Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2):569-578.
- [8] Werner T, Wagner S J, Martinez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis[J]. *Gut*, 2011, 60(3):325-333.
- [9] Ananthakrishnan A N, Khalili H, Song M, et al. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(6):1995-2005.
- [10] Lewis J D, Abreu M T. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2):398-414.
- [11] Gassull M A, Cabré E. Nutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001, 4(6):561-569.
- [12] Wu S, Zhang Y G, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis[J]. *Gut*, 2015, 64(7):1082-1094.
- [13] Reich K M, Fedorak R N, Madsen K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(17):4934-4947.

- [14] Zhang H, Wu H, Liu L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the development of chronic colitis by modulating both T helper (Th) 1 and Th17 activation[J]. *APMIS*, 2015, 123(6):490-501.
- [15] Xiao S, Jin H, Liu S, et al. Retinoic acid increases Foxp3⁺ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF- β -driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression [J]. *J Immunol*, 2008, 181(4):2277-2284.
- [16] Mielke L A, Jones S A, Raverdeau M, et al. Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6):1117-1124.
- [17] Reinisch W, Staun M, Bhandari S, et al. State of the iron; how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(6):429-440.
- [18] Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment[J]. *Haematologica*, 2010, 95(2):199-205.
- [19] Jowett S L, Seal C J, Pearce M S, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis; a prospective cohort study[J]. *Gut*, 2004, 53(10):1479-1484.
- [20] Tanaka M, Iwao Y, Sasaki S, et al. Moderate dietary temperance effectively prevents relapse of Crohn disease; a prospective study of patients in remission[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2007, 30(3):202-210.
- [21] Guerreiro C S, Ferreira P, Tavares L, et al. Fatty acids, IL6, and TNF α polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9):2241-2249.
- [22] Ferreira P, Cravo M, Guerreiro C S, et al. Fat intake interacts with polymorphisms of Caspase9, FasLigand and PPAR γ apoptotic genes in modulating Crohn's disease activity[J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(6):819-823.
- [23] Reifen R, Matas Z, Zeidel L, et al. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(2):394-397.
- [24] van der Logt E M, Blokzijl T, van der Meer R, et al. Westernized high-fat diet accelerates weight loss in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, which is further aggravated by supplementation of heme[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(6):1159-1165.
- [25] de Silva A D, Tsironi E, Feakins R M, et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease; a prospective, comparative trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(11-12):1097-1105.
- [26] Lewis J, Chen E, Baldassano R, et al. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 18(4):489-500.
- [27] Lee D, Baldassano R N, Otley A R, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1786-1793.
- [28] Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "growth relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(2):278-285.
- [29] Connors J, Basseri S, Grant A, et al. Exclusive enteral nutrition therapy in paediatric Crohn's disease results in long-term avoidance of corticosteroids: results of a propensity-score matched cohort analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(9):1063-1070.
- [30] Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, et al. Differences in outcomes over time with exclusive enteral nutrition compared with steroids in children with mild to moderate Crohn's disease: results from the GROWTH CD study[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(3):306-312.
- [31] Grover Z, Burgess C, Muir R, et al. Early mucosal healing with exclusive enteral nutrition is associated with improved outcomes in newly diagnosed children with luminal Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(10):1159-1164.
- [32] Ruemmele F M, Veres G, Kolho K L, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(10):1179-1207.
- [33] Johnson T, Macdonald S, Hill S M, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula; a randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2006, 55(3):356-361.
- [34] González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(2):227-232.
- [35] Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Nutritional therapy versus 6-mercaptopurine as maintenance therapy in patients with Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(8):649-654.
- [36] Zachos M, Tondeur M, Griffiths A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD000542.
- [37] Papada E, Kaliora A C, Gioxari A, et al. Anti-inflammatory effect of elemental diets with different fat composition in experimental colitis[J]. *Br J Nutr*, 2014, 111(7):1213-1220.
- [38] Kono H, Fujii H, Ogiku M, et al. Enteral diets enriched with medium-chain triglycerides and N-3 fatty acids prevent chemically induced experimental colitis in rats [J]. *Transl Res*, 2010, 156(5):282-291.
- [39] Singh V, Yeoh B S, Walker R E, et al. Microbiota fermentation-NLRP3 axis shapes the impact of dietary fibres on intestinal inflammation[J]. *Gut*, 2019. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316250.

(本文编辑:杨昕)