

## 炎性肠病的肠内营养

【作者】 朱芳丽 麻继臣 张晓岚

河北医科大学第二医院 (石家庄 050000)

【摘要】 营养状况在炎性肠病发病与治疗中的作用日益受到重视。营养状况与 IBD 的发病率、发病机制以及治疗方法的选择密切相关。研究表明, 70% ~80% 的住院 IBD 患者存在营养不良。营养疗法已成为 IBD 的基础治疗方法之一。营养疗法主要包括肠内营养和肠外营养。

【关键词】 炎性肠病; 肠内营养; 要素饮食; 多聚物饮食; 生态免疫营养

【中图分类号】 R459.3; R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0053-04

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。其发病率呈逐年上升趋势,且多为青壮年发病,并发症多,严重影响生活质量。患者营养状况与 IBD 的发病率、发病机制以及治疗方法的选择密切相关。营养不良是 IBD 患者常见和突出的并发症,严重影响其免疫功能、生活质量和长期生存率。研究表明,70% ~80% 的住院 IBD 患者存在营养不良<sup>[1]</sup>。IBD 患者营养不良的类型和严重程度取决于疾病的持续时间、活动度和病变范围。累及小肠的比单纯结肠受累者更易发生营养元素的缺乏;甚至处于非活动期的 IBD 患者往往也存在各种营养障碍。造成 IBD 患者营养不良的因素包括经口摄入食物减少、活动性炎症的存在、吸收不良、肠道丢失增多、药物-营养元素相互作用以及营养需求量增加等,其中饮食摄入减少是最主要的原因。20% ~40% 的 CD 患

者存在体重减轻<sup>[1]</sup>,虽然 UC 患者营养不良的发病率稍低,但在疾病活动期时营养不良可以进展很快<sup>[2]</sup>。因此,通过肠内或胃肠外途径补充机体所需的各种营养成分,在 IBD 患者的治疗中发挥着关键作用。

### 1 肠内营养治疗 IBD 的可行性

1932 年,CD 在其最初被报道为所谓“区域性肠炎”时即已指出,肌肉消耗与体重下降等营养不良症状是该病的常见临床表现之一。此后,营养问题在 IBD 的病因学与治疗中一直受到重视<sup>[3]</sup>。在早期,人们发现部分传统内科治疗无效的 IBD 患者,在准备择期手术期间,进行营养支持治疗后,病情得到缓解,而免除了手术治疗<sup>[3-4]</sup>。虽然这些研究结论可能受到合并应用的其他内科治疗的影响;但大大促进了肠内营养(enteral nutrition, EN)或肠外营养(parenteral nutrition, PN)等支持治疗作为 CD 与 UC 基本治疗措施的研究。

- [11] Von Hoff DD, Layard MW, Bassa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. Ann Intern Med, 1979, 91: 710-717.
- [12] Torti FM, Bristow MM, Lum BL et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy[J]. Cancer Res, 1986, 46: 3722-3727.
- [13] Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast

cancer[J]. Annals of Oncology, 2006, 17: 85-92.

- [14] Gjørup T, Kelbæk H, Vestergaard B, et al. reproducibility in the analysis of multigated radionuclide studies of left ventricular ejection fraction[J]. Invest Radiol, 1989, 24: 104-109.
- [15] Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy of cancer[J]. Cancer Prev Control, 1999, 3: 145-159.

### 1.1 EN 和 PN 在 IBD 中的应用

肠内营养(EN)是指通过经口摄食或管饲途径补充营养素的支持性治疗;肠外营养(PN)又称静脉营养,指通过静脉补给病人每天所需的全部营养或部分营养。对于两种营养补充方式在治疗 IBD 时的选择尚无一致性结论。EN 促进胃肠道休息的疗效可能不如 PN,但它解决了肠外营养所致的感染与肝功能容易损伤的问题,同时它以腔内形式解决了肠黏膜的营养,减少了细菌移位。因此,在营养界一般认为“if the gut function, use the gut”。在一项对 36 例 IBD 患者进行的研究表明,应用 EN 和 PN 治疗后,无论是疾病取得的缓解时间还是克罗恩病活动指数(CDAI)、红细胞沉降率(ESR)、血清白蛋白水平,均无显著性差异<sup>[5]</sup>。PN 虽能提供热量并取得一定疗效,但存在很多缺陷,如长期 PN 可引起胃肠功能减退,肠黏膜屏障功能破坏,肠道内细菌及毒素大量侵入血液及组织中,引起内毒素血症及炎症细胞激活,炎症介质释放等可加剧肠黏膜屏障功能破坏,严重时可能导致全身炎症反应。近年研究发现,胃肠道功能不仅限于营养物质的吸收,更重要的是肠道黏膜屏障功能对机体免疫功能有很大影响。EN 能保持肠黏膜结构与功能的完整性,防止单纯 PN 可能发生的肠道黏膜萎缩,从而有利于保持与改善肠黏膜屏障与免疫功能,保持肠道菌群正常分布与平衡,维持胃肠道与体内重要激素的平衡,促进肠道功能以及全身营养状态的恢复。目前,国内外学者都强调 EN 的重要性,只要肠道功能存在并且可以安全使用时,首选 EN 支持途径<sup>[6]</sup>。EN 与 PN 相比,具有符合生理、安全有效和价廉等优点。

### 1.2 EN 与类固醇激素应用的比较

迄今为止,大多数关于营养支持疗法的研究主要是针对 EN 作为 CD 的基本疗法进行的对照研究。研究表明,EN 能够诱导 CD 患者的临床缓解、改善营养状况、促进黏膜愈合、降低炎症因子水平<sup>[7-8]</sup>。多项 EN 与类固醇激素对 CD 疗效的对照

研究表明<sup>[9-11]</sup>,EN 可取得与类固醇激素相近的临床缓解率,类固醇激素对 CD 的缓解率约为 80%,EN 约为 60%,而对营养指标的改善 EN 则优于类固醇激素组;其缓解后的复发率二者无显著性差异。营养治疗是 CD 儿童期发病的主要和基础治疗。研究证实,EN 可防止非活动期 CD 患者(大部分为儿童)的复发<sup>[13]</sup>,特别对于生长迟缓的 CD 患儿,EN 可以补充其所需的营养要素,利于儿童的生长发育。日本的一项研究表明,对于成人患者 EN 同样具有防止复发的疗效<sup>[14]</sup>。与类固醇激素相比,EN 更符合生理要求,不良反应小,没有已知的远期不良反应,并且价格低廉。EN 更适合于希望避免因激素而引起不良反应(生长发育受阻、库欣综合征和痤疮等)的患者。一项研究回顾了 220 例活动期 UC 患者,有 85 例应用 EN 支持治疗,最后得出结论:①对病变范围广,中、重度的 UC 患者,应给予充足的 EN;②对存在中、重度营养不良的 UC 患者,应补充 EN;③ UC 患者对不同类型营养制剂耐受性无差异,腹泻是最常见的不良反应;④EN 可作为 UC 活动期的一种辅助治疗<sup>[12]</sup>。

### 1.3 肠外营养学会的推荐

目前,关于 IBD 的 EN,肠外营养学会参照欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)肠内营养指南推荐:IBD 患者具有营养不良的风险,需要通过营养筛查确定患者是否按照营养护理计划接受正规的营养评估;IBD 及生长延迟患儿应接受 EN,以帮助患儿正常生长发育;对于需要特殊营养支持的 CD 患者和不适合使用激素治疗的急性期成年 CD 患者,应采用 EN;无证据显示 EN(口服营养补充或管饲)或维生素及微量元素等营养素补充剂对长期临床缓解(>1 年)且无营养缺乏的 CD 患者有益;不推荐对活动期 CD 患者常规使用氨基酸或短肽型配方;特殊 EN 配方(长链脂肪酸、中链脂肪酸混合配方或添加  $\omega$ -3 脂肪酸、谷氨酰胺、 $\beta$  转化生长因子)与普通 EN 配方相比,对活动期 CD 患者的临床结局无显著性影响,不推荐对活动期 CD 患者常规使用

特殊 EN 配方。

## 2 IBD 的 EN 方案

### 2.1 要素饮食

要素饮食以营养成分的单体形式提供营养,蛋白质以游离氨基酸形式供给,葡萄糖或短链麦芽糖提供糖类,短链甘油三酯提供脂肪酸。商品制剂有粉剂和液体,如短肽型肠内营养剂与氨基酸型肠内营养剂等。由于要素饮食是以流食形式摄入的营养成分单体,易消化吸收,可较快进入能量代谢途径,因而可以改善患者的营养状况并减轻炎症反应,最初用于 CD 的治疗<sup>[15]</sup>。经口服或鼻饲管供给,供应量应个体化给予(一般每天 2~3 L),建议作为一般的营养治疗应用 2w,如病情缓解,建议用足 3w;如应用 7~10 d 后病情及疾病指标未见明显缓解即改用其他方案。研究表明,要素饮食在治疗活动期 CD 时,与糖皮质激素的疗效相当<sup>[16]</sup>。要素饮食作为 CD 的基本治疗方案具有无可比拟的优势,几乎没有不良反应。

### 2.2 多聚物饮食

多聚物饮食是指蛋白质、葡萄糖、脂肪酸都以其完整的形式提供营养,这些营养制剂已作为标准商品应用于临床(安素、整蛋白型肠内营养散、肠内营养混悬液等),通过口服或经鼻胃管的形式给予。由于要素饮食的口感欠佳且经常须由鼻胃管给药,其依从性较差。与要素饮食相比,多聚物饮食具有价格低廉、口感明显改善、容易获得的优点。临床试验和 Meta 分析显示,其与要素饮食在疗效上没有明显差异<sup>[17-18]</sup>,在治疗 CD 时,与类固醇激素具有相近的疗效<sup>[19]</sup>。

### 2.3 肠内免疫营养

关于 IBD 的营养治疗已经不局限于纠正营养不良,多项研究显示营养治疗可以诱导或维持缓解,然而传统的营养治疗在此方面的作用有限。近年来,EN 的进展之一就是肠内免疫营养(imune enteral nutrition, IEN)。IEN 主要是在标准肠内营养的基础上加入免疫增强药或使某种营养素,包括

谷氨酰胺(Gln)、精氨酸(Arg)、 $\omega$ -3 脂肪酸(或鱼油)和核苷酸等达到药理学剂量,从而起到调节免疫的效果<sup>[20]</sup>。Gln 是蛋白质代谢的重要调节因子,是肠上皮细胞的直接能量来源,是机体在应激状态下合成增多的条件必需氨基酸。Arg 具有促进细胞免疫的功能,导致胸腺增大和细胞计数增多。 $\omega$ -3 脂肪酸可影响酶或细胞因子的基因表达、抑制促炎症因子产生、调节黏附分子的表达,从而调节免疫功能。所以, IEN 不仅能防治营养缺乏,而且能以不同方式刺激免疫细胞增强应答功能,调控细胞因子的产生和释放,维持正常、适度的免疫反应,减轻有害或过度的炎症反应,维持完整的肠屏障功能。近期,关于 IEN 作用的临床研究显示<sup>[21-23]</sup>:相较于常规营养疗法, IEN 尚可明显减轻肠道缺血再灌注损伤导致的肠道黏膜破坏,促进损伤后肠屏障的恢复,降低肠黏膜通透性,减少细菌在淋巴结及肝脏的定植,使循环内毒素及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平降低,打破损伤—细菌内毒素移位—炎症—损伤的恶性循环,减少毒性物质和促炎症细胞因子进入循环和远隔组织器官,从而减轻肠道局部炎症反应。

### 2.4 生态免疫营养

肠道菌群环境失调及黏膜屏障功能受损是 IBD 发病的基础原因。生态免疫营养即在 IEN 支持治疗的基础上,增加以益生菌为主的生态制剂来增强营养支持的效果。利用两者的互补,在改善肠上皮细胞能量代谢的同时,利用肠道内有益菌群的生物拮抗作用减少致病菌在肠腔的过度生长,竞争有害菌在肠壁的结合位点,提高肠道细菌的酵解效能以改善肠道内环境,维持肠黏膜屏障的完整性,并使肠道微环境达到稳态平衡。研究证实,在免疫增强肠内营养的基础上,添加生态制剂三联双歧活菌,这对肠屏障功能具有保护作用<sup>[24]</sup>。生态免疫营养学为胃肠道疾病的治疗开辟了新的领域。

## 3 小结

营养因素在 IBD 的发生、发展中的作用已被肯

定,对其作用机制的研究,也在临床、病理及免疫等多学科不断深入。然而由于 EN 的实施涉及医师、营养师及护士等多方面的完善合作,并且多在家庭实施,EN 的依从性相对较差。目前有关 EN 治疗 IBD 的大规模长期的临床试验较少,结论也缺乏说服力。因此,有关 EN 的作用环节、施予时机、不良反应等尚缺乏明确的规范,有待今后进一步深入研究。

# 【参考文献】

- [1] Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15:2570-2578.
- [2] Rocha R, Santana GO, Almeida N, et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase[J]. Br J Nutr, 2009, 101:676-679.
- [3] 郑家驹. 炎症性肠病的肠内与肠外营养[J]. 临床内科杂志, 2008, 25:83-86.
- [5] 郑家驹. 炎症性肠病的营养问题[J]. 炎症性肠病基础与临床, 2001, 1:300-309.
- [6] Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets[J]. Dig Dis Sci, 1987, 32: 100S-107S.
- [7] Kirby DF, Teran JC. Enteral feeding in critical care, gastrointestinal diseases and cancer[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 1998, 8: 623-643.
- [8] Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005, 29: S126 - S 128; discussion S129-33, S184-8.
- [9] Bannerjee K, Camacho - Hubner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 38:270-275.
- [10] 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, 19:356-364.
- [11] Messori A, Trallori G, D'Albasio, G, et al. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 1996, 31: 267-272.
- [12] Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, CD000542.
- [13] Binmoeller KF, Grimm H, Soehendra N. Endoscopic closure of a perforation using metallic clips after snare excision of a gastric leiomyoma[J]. Gastrointest Endosc, 1993, 39:172-174.
- [14] Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease [J]. Gut, 1996, 38: 543-548.
- [15] Hiwatashi N. Enteral nutrition for Crohn's disease in Japan[J]. Dis Colon Rectum, 1997, 40: S48-S53.
- [16] Voith AJ, Echave V, Feller JH, et al. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy[J]. Arch Surg, 1973, 107: 329-333.
- [17] Gorard DA, Hunt JB, Payne - James JJ, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone[J]. Gut, 1993, 34: 1198-1202.
- [18] King TS, Woolner JT, Hunter JO. Review article; the dietary management of Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11: 17-31.
- [19] Ferguson A, Glen M, Ghosh S. Crohn's disease: nutrition and nutritional therapy[J]. Baillieres Clin Gastroenterol, 1998, 12: 93-114.
- [20] 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: 744-753.
- [21] Coeffier M, Marion - Letellier R, Dechelotte P. Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16: 518-524.
- [22] 江华, 蒋朱明, 罗斌, 等. 免疫肠内营养用于临床营养支持的证据: 中英文文献的系统评价[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24:553-558.
- [23] 董良广, 何桂珍, 崔晓雨, 等. 不同营养干预对肠道缺血再灌注大鼠肠屏障和系统炎症影响[J]. 中国临床营养杂志, 2008, 16:80-84.
- [24] 王立媛, 程爱国, 张小平. 谷氨酰胺、精氨酸、维生素 E 和 B-胡萝卜素联合应用对饥饿大鼠肠屏障功能的保护作用[J]. 中国普通科杂志, 2008, 171 183-185.
- [25] 彭俊生, 赵晓雷, 唐文华, 等. 生态免疫肠内营养保护肠屏障功能的研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8:162-164.