

炎症性肠病 营养管理手册

Nutritional Management of
Inflammatory Bowel Diseases

A Comprehensive Guide

主编 Ashwin N. Ananthakrishnan

主译 董卫国 刘占举

 人民卫生出版社

炎症性肠病 营养管理手册

Nutritional Management of
Inflammatory Bowel Diseases
A Comprehensive Guide

主 编

Ashwin N. Ananthakrishnan (美国哈佛大学医学院麻省总医院)

主 译

董卫国 (武汉大学人民医院)

刘占举 (同济大学附属第十人民医院)

译 者 (按姓氏笔画排序)

王晓利 (武汉大学人民医院)

田 山 (武汉大学人民医院)

兰庆芝 (武汉大学人民医院)

刘占举 (同济大学附属第十人民医院)

张吉翔 (武汉大学人民医院)

陈 燕 (武汉大学人民医院)

董卫国 (武汉大学人民医院)

雷宏博 (武汉大学人民医院)

人民卫生出版社

Translation from the English language edition:
Nutritional Management of Inflammatory Bowel Diseases: A Comprehensive Guide by Ashwin N. Ananthakrishnan

Copyright © Springer International Publishing Switzerland 2016

Springer International Publishing AG Switzerland is part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved.

炎症性肠病营养管理手册

董卫国等译

中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目 (CIP) 数据

炎症性肠病营养管理手册 / (美) 阿斯温·N. 阿南塔克里什南主编; 董卫国, 刘占举主译. —北京: 人民卫生出版社, 2017
ISBN 978-7-117-25526-4

I. ①炎… II. ①阿…②董…③刘… III. ①肠炎—临床营养—手册 IV. ①R516.105-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 284430 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

图字:01-2017-6556

炎症性肠病营养管理手册

主 译: 董卫国 刘占举

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 11

字 数: 247 千字

版 次: 2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25526-4/R·25527

定 价: 52.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

炎症性肠病患者的管理是一个复杂且循序渐进的过程。对于医生而言,选择安全有效的治疗方案至关重要;而对于患者而言,他们最关心的是“我可以吃什么”。随着科学的发展,肠道微生态的复杂作用越来越清晰,人们逐渐意识到饮食也会成为肠道微生态的一部分。因此,对于部分克罗恩病患者来说,肠内营养也可作为一种治疗方案。

本书中,作者详细阐述了“营养”的涵义,以便医务人员更好地与患者沟通“饮食”这个重要的话题。本书基于科学的理论依据,旨在最大限度地帮助患者作出恰当的饮食抉择,从而避免错误的饮食方式可能导致的疾病加重、复发及相关并发症。因此,本书大有裨益。

我赞同书中作者所提出的观点,并希望读者能够利用这些信息为炎症性肠病患者制订有针对性的循证管理计划。

Sunanda Kane, M.D., M.S.P.H., F.A.C.G.

梅奥诊所

前言

营养与炎症性肠病:复杂而持续的相互作用

炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,美国和欧洲的患病人数分别约为 150 万和 220 万,而全世界的总患病人数约为几亿。由于某些遗传易感患者对微生物异常的免疫应答,因而该病的病因错综复杂。在过去 20 年里,我们对炎症性肠病的发病机制进行了深入的研究,发现固有免疫、适应性免疫、肠道屏障功能、肠道菌群多样性及其结构的变化在炎症性肠病的发生和发展中发挥着重要的作用。然而,关于其病因和自然史仍有许多未知之处,环境改变和行为因素(尤其是饮食)对疾病的作用我们仍知之甚少。

饮食对炎症性肠病的发生、发展和维持缓解期的作用是患者及家属最关心的问题之一。实际上,尽管目前针对免疫应答的靶向药物颇具疗效,在炎症性肠病患者管理方面具有里程碑的意义,然而这些药物的远期安全性和有效性仍是一个亟待解决的问题。大多数炎症性肠病患者在疾病管理上,尤其在调整饮食结构方面表现出了一定的积极性。然而,目前关于饮食与炎症性肠病的相关资料较少,不能合理地指导患者和医务人员。此外,由于炎症性肠病患者胃肠道广泛受累,疾病本身及其治疗方式对饮食习惯和营养物质吸收有一定影响,因此营养不良和特定营养素缺乏在这些患者中较为常见。

本书旨在为医务人员管理炎症性肠病提供全方位的指导。炎症性肠病与营养领域的权威专家总结了炎症性肠病患者饮食和营养管理中的要点,并提供了一些护理相关的实用技巧。

第一部分为饮食因素如何影响炎症性肠病的发生和发展奠定了理论基础。第 1 章指出饮食可能通过改变肠道微生态而诱导炎症,最终激活免疫应答。第 2 章列举了不同饮食模式导致疾病发生、发展的流行病学证据。

第二部分阐述了营养素缺乏对炎症性肠病患者的影响,重点描述了常见的铁缺乏和维生素 D 缺乏。第 3 章详细介绍了其他微量元素缺乏对疾病的影响及其管理的指导方法。

第三部分对各种饮食疗法治疗炎症性肠病提出了新见解,首先回顾了最严格的饮食干预——肠内营养。后两章叙述了证据不充分但更易被患者接受的饮食干预方法,如饮食排除疗法、益生元和益生菌等。

第四部分探讨了长期复杂病程炎症性肠病患者的营养管理问题。首先讨论了全肠外营养患者的远期预后和并发症,然后总结了短肠综合症的病理生理学、营养管理和药物管理,最后讨论了小肠移植在难治性炎症性肠病患者中的应用。

编者名录

Bincy P. Abraham, M.D., M.S., F.A.C.P. Division of Gastroenterology and Hepatology, Houston Methodist Hospital and Weill Cornell Medical College, Fondren Inflammatory Bowel Disease Program, Lynda K and David M Underwood Center for Digestive Disorders, Houston, TX, USA

Philip J. Allan, M.B.B.S., B.Sc., D.P.H.I.L., M.R.C.P. The Translational Gastroenterology Unit, Oxford University Hospitals NHS Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

The Oxford Transplant Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Churchill Hospital, Oxford, UK

The Intestinal Failure Unit, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK

Alyce Anderson, B.S. Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Presbyterian Hospital, Pittsburgh, PA, USA

David G. Binion, M.D. Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Presbyterian Hospital, Pittsburgh, PA, USA

Athos Bousvaros, M.D., M.P.H. Division of Gastroenterology and Nutrition, Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

Simon S.M. Chan, M.B. B.Chir., Ph.D., M.R.C.P. University of East Anglia, Norwich, Norfolk, UK

Department of Gastroenterology, Norfolk and Norwich University Hospital, NHS Foundation Trust, Norwich, Norfolk, UK

Athanasios P. Desalermos, M.D. Division of Gastroenterology, University of California, San Diego, USA

Francis A. Farraye, M.D., M.Sc. Section of Gastroenterology, Boston University Medical Center, Boston, MA, USA

Mahesh Gajendran, M.B.B.S. Department of Internal Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA

Thomas Greuter, M.D. Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Andrew R. Hart, M.B. Ch.B., M.D., F.R.C.P. University of East Anglia, Norwich, Norfolk, UK

Department of Gastroenterology, Norfolk and Norwich University Hospital, NHS Foundation Trust, Norwich, Norfolk, UK

Kurt Hong, M.D., Ph.D. Department of Medicine, Keck School of Medicine at University of Southern California (USC), Los Angeles, CA, USA

Department of Medicine, Center for Clinical Nutrition and Applied Health Research, Keck School of Medicine at University of Southern California (USC), Los Angeles, CA, USA

Jason K. Hou, M.D., M.S. Houston VA HSR&D Center of Excellence, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, TX, USA

Department of Gastroenterology and Hepatology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Caroline Hwang, M.D. Department of Medicine, Keck School of Medicine at University of Southern California (USC), Los Angeles, CA, USA

Simon Lal, M.B.B.S., Ph.D., F.R.C.P. The Intestinal Failure Unit, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK

Priya Loganathan, M.B.B.S. Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Presbyterian Hospital, Pittsburgh, PA, USA

Renée M. Marchioni Beery, D.O. Department of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Hannah L. Miller, M.D. Connecticut Gastroenterology Consultants, New Haven, CT, USA

Eamonn M.M. Quigley, M.D., F.R.C.P., F.A.C.P., F.A.C.G., F.R.C.P.I. Division of Gastroenterology and Hepatology, Houston Methodist Hospital and Weill Cornell Medical College, Fondren Inflammatory Bowel Disease Program, Lynda K and David M Underwood Center for Digestive Disorders, Houston, TX, USA

Claudia Ramos Rivers, M.D. Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Presbyterian Hospital, Pittsburgh, PA, USA

William Rivers, B.S. Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Presbyterian Hospital, Pittsburgh, PA, USA

Jenny Sauk, M.D. Department of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Anil Vaidya, M.D. The Oxford Transplant Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Churchill Hospital, Oxford, UK

Stephan R. Vavricka, M.D. Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Division of Gastroenterology and Hepatology, Triemli Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Vijay Yajnik, M.D., Ph.D. Massachusetts General Hospital, Crohn's and Colitis Center, Boston, MA, USA

目录

第一部分	饮食与炎症性肠病的发病机制	1
第 1 章	饮食、微生物与炎症性肠病的关系	3
第 2 章	炎症性肠病发病和复发与饮食相关危险因素	14
第二部分	炎症性肠病患者的营养元素缺乏	23
第 3 章	维生素 D 与炎症性肠病	25
第 4 章	炎症性肠病合并缺铁的诊断与治疗	40
第 5 章	IBD 患者其他微量营养素缺乏	49
第三部分	炎症性肠病的营养治疗	75
第 6 章	IBD 患者肠内营养治疗	77
第 7 章	饮食排除疗法在 IBD 中的作用	85
第 8 章	益生元和益生菌对 IBD 的疗效	94
第四部分	炎症性肠病中复杂的营养问题	107
第 9 章	TPN 与 IBD:适应证、远期疗效及并发症	109
第 10 章	短肠综合征:病理特征和营养管理	120
第 11 章	短肠综合征:药物疗法	140
第 12 章	小肠移植	151

第一部分

饮食与炎症性肠病的发病机制

第 1 章

饮食、微生物与炎症性肠病的关系

引言

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的发病机制至今仍尚未完全明确,可能与遗传、环境因素等多种因素有关;其中,遗传因素只占 30%~40%。研究发现,抗生素的使用、吸烟、饮食与 IBD 的发病风险和发生发展密切相关^[1-7]。肠道菌群的变化与环境因素变化趋势相一致,证实了肠道微生物在免疫调节中的重要作用^[8-11],同时,长期的饮食习惯对肠道菌群的组成影响深远^[12]。因此,研究在 IBD 患者和健康人群中饮食对肠道菌群的影响,可以为 IBD 疾病进展提供新的饮食疗法。

肠道菌群:概述

胃肠道具有丰富的微生物,其种类和数量受解剖结构、肠道分泌物和肠蠕动时间等影响。由于高酸度和快速运输,胃部和近端小肠的微生物相对较少,而结肠中的微生物数量高达 10^{11} CFU/g,多为专性厌氧菌,可发酵未被消化的食物成分^[13]。

婴幼儿肠道微生物从出生就开始定植,其发展呈现连续的动态变化,至 2~3 岁时其肠道微生物组成逐渐达到成人状态^[14]。影响婴幼儿肠道微生物定植的早期因素主要包括婴幼儿的分娩方式和喂养方式,由于母

亲阴道内含有大量的乳酸杆菌,所以顺产婴儿同剖宫产婴儿相比,其肠道内的乳酸杆菌数量多。母乳喂养与人工喂养婴幼儿肠道微生物的组成存在明显差异,母乳喂养的婴幼儿体内含有较多的双歧杆菌^[15,16]。

随着 DNA 测序和生物信息技术的发展和运用,研究者对肠道微生物有了更深入的认识。运用 16S rRNA 测序和全基因组鸟枪法测序可以方便、快捷地完成微生物基因组的测序任务,检测菌落的种类和数量。全基因组鸟枪法测序的优点在于可提供所有基因的信息,包括无法探究来源的细菌序列,真核生物、原核生物和病毒来源的基因序列。此外,鸟枪法测序样本内容涉及整个微生物群落,可揭示整个群落的生物学功能^[17]。

肠道微生物中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群。拟杆菌门进一步分为拟杆菌和普氏菌;厚壁菌门包括可发酵聚合多糖产生丁酸的几个菌种。肠道微生物中放线菌门、变形菌门数量虽相对较少,仍在疾病和健康中发挥重要作用。肠道微生物包含的基因数目大概是人体自身微生物基因数目的 150 倍,提示肠道微生物在健康与疾病中发挥重要作用^[18,19]。

IBD 与肠道菌群:概述

IBD 患者中生态失衡的特征是细菌多样性与物种多样性不足,表现为变形菌门

等炎症相关致病菌门增多,而厚壁菌门等共生菌减少^[20-23]。

在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中,厚壁菌门梭菌属IV和XIVa簇菌,例如,普氏粪杆菌和罗斯拜瑞氏菌等在活动期UC患者中的数量明显低于正常对照组,且UC疾病活动度与此类微生物数量呈负相关^[24]。此外,普氏粪杆菌与UC患者复发后再缓解以及临床缓解期的维持有关^[25]。肠道某些细菌的减少与丁酸盐、丙酸盐的代谢有关,如布氏瘤胃球菌、直肠真杆菌和罗斯拜瑞氏菌。研究还发现,UC与另一些病原体的增加有关,如梭杆菌属、弯曲杆菌属、幽门螺杆菌属和艰难梭菌^[26]。最近的一项研究发现,在双胞胎中,IBD或UC患者常与其健康的双胞胎兄弟姐妹具有相同的微生物变化,提示肠道微生物的改变可能先于疾病的发生^[27]。

类似的双胞胎研究发现,与健康的双胞胎兄弟姐妹相比,CD患者微生物多样性降低,普氏粪杆菌减少^[28]。另有研究发现,在手术切除获取的回肠黏膜样本中检测到普氏粪杆菌比例较低的患者,术后6个月内镜检查复发的风险较高,提示普氏粪杆菌的显著减少与回肠CD术后复发的高风险有关^[29]。最近的一项多中心儿科临床研究显示,在回肠和直肠活检中,新诊断且未经治疗的CD患者的丹毒丝菌目、拟杆菌目和梭菌目的含量较低,而肠杆菌科、巴斯德杆菌科、韦荣球菌科和梭杆菌科的含量较高^[30]。需要进一步的大样本纵向研究来明确微生物和疾病发生的因果关系。横截面研究表明较高患病风险的个体中存在微生物生态失调,这一特点有助于疾病的早期诊断。

饮食、IBD与肠道微生物:概述

随着东亚、印度和北非等发展中国家的IBD发病率升高,西方饮食模式与IBD的关系受到越来越多的关注^[1,31,32]。一项研究

对欧洲儿童和来自非洲布基纳法索农村儿童的肠道微生物进行对比,发现欧洲儿童的肠杆菌科(志贺菌和大肠埃希氏菌)高于非洲儿童,表明西方饮食模式在肠道炎症中有一定作用^[33]。同时,以膳食纤维为主食的非洲儿童肠道细菌代谢产物中,短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)含量比以高脂肪高蛋白为主食的欧洲儿童高,非洲农村儿童的饮食消耗大量植物多糖,导致产SCFA的细菌显著繁殖,从而预防致病菌生长。研究发现,以动物性饮食为主的西方饮食模式会引起胆汁耐受性微生物(另枝菌属、嗜胆菌属和拟杆菌属)增多而厚壁菌门的减少。在动物研究中发现,动物性饮食会导致胆汁耐受性生物,尤其是沃氏嗜胆菌的繁殖,且与IBD相关^[34,35]。

长期的饮食模式对人体肠道菌群组成具有一定影响。然而,暂时的饮食波动也将导致短期的微生物变化^[19,36]。Wu等对10位健康受试者进行受控喂养研究,受试者被给予高脂肪/低纤维饮食或低脂肪/高纤维饮食,10天后分析粪便样品。尽管在24小时内可检测到有所变化,这些变化却不足以改变肠道的主要细菌群。此外,与其他受试者相比,接受干预后的微生物组成仍与干预前的种类非常相似。David等的研究也表明饮食干预(动物性饮食为主)导致的微生物组成快速改变,在干预结束后2天内回到基线水平^[34]。微生物组成更显著而持久的变化则可能需要长期的饮食干预。

以上研究均表明饮食可通过改变微生物组成,对健康人群和以微生态失调为主要表现的IBD人群造成影响,深入研究饮食中各种成分影响IBD微生物组成的机制,将有助于改善IBD的疾病进程。

纤维

根据碳水化合物在小肠中代谢产物的

水溶性可以将碳水化合物进行分类。碳水化合物(单糖/淀粉)在小肠中被水解和吸收。菊粉、普鲁兰、低聚果糖和低聚半乳糖等抗酶解淀粉,不能在小肠中被水解但能被大肠中的微生物发酵。而非水溶性纤维,如纤维素或麸皮,可完整地通过消化道而不被机体吸收,在增加肠内容物的同时具有通便的功能^[37]。

在儿童和成人研究中发现,水果和蔬菜等高膳食纤维食物摄入量与CD风险呈负相关^[38,39]。一项大型前瞻性研究发现,导致膳食纤维摄入量和CD风险呈明显负相关的主要因素是水果和蔬菜中的可溶性纤维^[39]。来自全麦和谷物的非水溶性纤维并不能降低CD或UC的发病风险。然而,研究发现用纤维来干预疾病进程的效果仍存在争议^[6]。

SCFA等膳食纤维代谢产物可抑制组蛋白脱乙酰酶的G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor-mediated, GPR43)介导的表观遗传学修饰,通过促进调节性T(Tregulatory, Treg)细胞表达来增强免疫耐受^[6,10]。Erickson等发现在双胞胎中,患CD的个体同健康个体相比,SCFA浓度和体内微生物多样性均减少^[40]。Morgan等也发现与健康对照组相比,CD患者的SCFA代谢途径明显减少^[23]。Smith等用TNBS诱导结肠炎模型,发现来自厚壁菌门梭菌属IV、XIVa和XVIII簇菌中的约17种细菌菌株可促进结肠组织中Treg细胞聚集,提示SCFA可调节结肠Treg滤泡的大小和功能^[41,42]。

尽管目前不确定某些特定水果或蔬菜是否有利于UC或CD患者的健康。一些小样本研究探讨了益生元对机体免疫和微生物的变化,不易消化的纤维化合物通过上消化道时尚未完全消化,可刺激CD和UC患者体内共生菌的繁殖。菊粉、抗性淀粉和低聚果糖(fructo-oligosaccharides, FOS)已被作为潜在的益生元进行研究。

为探讨FOS的抗炎作用,通过对10名CD患者给予5g FOS干预3周,发现Harvey Bradshaw指数随着双歧杆菌浓度的增加而显著降低^[43]。在另一研究中,103名CD患者被随机分为FOS组和对照组,分别给予15g FOS和安慰剂4周后,发现FOS虽无明显疗效。但对FOS组肠组织染色后发现,肠上皮固有层中IL-6⁺树突状细胞(dendritic cells, DC)减少,而IL-10⁺DC增加,粪便样本检测发现两组普氏粪杆菌和双歧杆菌变化无显著差异^[44]。

在一项通过对19名UC患者用美沙拉嗪治疗的前瞻性随机对照试验中,实验组接受富含低聚果糖的菊粉补充剂,2周后检测粪便钙卫蛋白水平,结果显示实验组明显低于对照组(第0天:4377;第7天:1033; $P < 0.05$),但该研究未提供微生物相关数据^[45]。另外一项研究通过3周内给予慢性结肠炎组菊粉补充剂24g,发现粪便中脆弱拟杆菌浓度降低,且内镜下肠道炎症程度也减轻^[46]。

通过对发芽大麦食品(germinated barley food, GBF)在UC中作用的研究,发现其对轻、中度UC有诱导缓解作用,其中一项研究发现粪便中丁酸盐浓度增加,另一项研究发现补充GBF后双歧杆菌和淤泥真杆菌水平明显上升^[47-49]。为探索此类干预针对何种类型的患者效果最佳,需进一步将微生物及其代谢组学变化与疾病预后相结合进行大样本临床对照研究。

脂肪

西方饮食的特点是脂肪含量较高而纤维含量较低。小鼠和人体研究发现高脂饮食,尤其是高n-6多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)饮食与IBD的风险增加和炎症加重有关^[50-53]。

一般认为高脂饮食可通过改善肠屏障

功能,激活相关促炎信号通路,改变肠道微生物群的构成,进而导致炎症扩散^[54-57]。例如,癌胚抗原相关细胞黏附因子(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule, CEACAM)在CD患者中过表达,给予野生型小鼠高脂饮食后,发现CEACAM在小鼠中也过表达,CEACAM可导致降解黏液的瘤胃球菌种增加,引起肠道渗透性和杯状细胞数量改变,从而促进黏附侵袭性大肠杆菌(adherent-invasive *E.coli*, AIEC)侵袭^[56]。

在另一种小鼠模型中,高脂饮食可加速IL-10基因敲除小鼠结肠炎的发展,促进胆汁酸和牛磺酸结合,管腔硫增多,进而促进特定的亚硫酸盐机会致病菌沃氏嗜胆菌繁殖^[35]。与之类似,给受试者动物性饮食后发现其粪便中的鲍氏不动杆菌和其他胆汁耐受微生物大量繁殖^[34],而直肠真杆菌、罗斯拜瑞氏菌和布氏瘤胃球菌等与植物多糖代谢相关的微生物减少。同时,这项研究还发现微生物糖代谢产物也减少,特别是SCFA。

为深入分析此类现象,一项小鼠研究进一步确定了亲代妊娠期和哺乳期高脂饮食可影响子代的免疫功能,引起细菌磷酸酯多糖(phosphate polysaccharide, LPS)的大量循环,同时子代高脂饮食可降低细菌的多样性。因此,亲代的高脂饮食所造成的影响可能会遗传给下一代^[57,58]。

肠内营养

肠内营养(enteral nutrition, EEN)是完全的液体饮食,包含以下三种配方:要素饮食,由部分或完全水解的营养物组成;半成分饮食,由肽、单糖、葡萄糖或淀粉聚合物和脂肪(作为中链甘油三酯)组成;聚合物饮食,其包括完整的脂肪,碳水化合物和蛋白质^[37]。这些配方饮食已被广泛研究用于CD的诱导和维持缓解治疗,通常需要4~12

周的完全EEN诱导缓解或部分EEN维持缓解^[19]。

多项儿童研究发现,与皮质类固醇诱导缓解作用相当,高达80%的活动性CD患者经8~12周EEN治疗后儿童克罗恩病活动指数(Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PDAI)的评分降低,炎症指标(C反应蛋白)下降^[59-61,92]。由于成人的依从性不一,导致EEN在人群中的疗效也不一致^[62]。

EEN减轻CD患者炎症的机制尚不十分清楚。要素配方饮食在近端小肠被吸收,在远端小肠和结肠被消除^[6]。研究表明,EEN通过改善肠屏障功能,直接减少促炎因子分泌,从而改变肠道微生物群^[63-65]。

EEN治疗后的微生物组成变化并不稳定。Shiga团队通过DNA末端限制性长度多态性(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)技术,研究33位活动性CD患者和17位健康受试者的微生物组,其中8例患者要素饮食,9例患者完全胃肠外营养(total parental nutrition, TPN),研究发现要素饮食后脆弱拟杆菌数量减少,以维持菌种的多样性^[65]。Leach等通过检测相关微生物指标发现肠道柔嫩梭菌水平与PCDAI的变化呈负相关,提示肠道柔嫩梭菌的稳定性与减轻肠道炎症和疾病活动性相关^[66]。

已有两项研究报道EEN治疗可降低微生物多样性^[60,67]。为明确EEN对肠道微生物群的作用,最近Kaakoush团队运用16S rRNA测序和全基因组鸟枪测序法检测正常对照组和5例CD儿童接受EEN治疗前、治疗中和治疗后粪便微生物群的变化,发现CD患者微生物多样性降低,提示EEN与疾病缓解有一定关系^[60]。其可能机制为EEN通过减少CD共生微生物群而降低机体的免疫活性。需要大量的研究进一步阐明EEN对肠道微生物的影响机制。

芳香烃受体

已有研究发现芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)具有免疫功能,参与环境物质解毒途径,对IBD具有保护作用。西兰花、花椰菜和卷心菜等十字花科蔬菜,可以激活AhR途径^[10,57]。研究发现AhR基因敲除的小鼠不能产生IL-22,且不能对重度结肠炎中的柠檬酸杆菌产生保护性的天然免疫反应,引流淋巴结、肝脏和粪便中细菌滴度升高^[68]。另有研究发现,AhR配体缺乏可加重小鼠结肠炎,给予富含AhR的食物后,疾病可部分逆转^[69]。因此减少IBD患者肠组织AhR表达和AhR激活的信号传导,可减轻结肠炎程度^[70]。

微生物代谢产物或饮食因素可影响AhR途径。例如,色氨酸是必需氨基酸中的一种,当胃肠道中色氨酸生物利用度高时,以嗜酸性乳杆菌为主的微生物可利用其产生吲哚-3-甲醛,激活先天淋巴细胞AhR诱导的IL-22产生,维持黏膜内环境的稳定并赋予白色念珠菌定植抗性^[71]。

另一项研究也证实AhR受在乳酪中发现的由费氏丙酸杆菌ET-3产生的维生素K₂前体1,4-二羟基-2-萘甲酸(1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, DHNA)调节^[10]。通过AhR途径, DHNA可增加抗微生物肽Reg III β 和Reg III γ 的合成,从而抵抗DSS诱导的结肠炎^[72]。参与激活AhR的饮食或微生物可影响细胞因子(如IL-22)的表达,同时抗微生物肽的产生可影响肠道内环境的稳态^[57]。

微量元素

维生素D缺乏已成为IBD发病机制中的关键因素^[73,74]。已有研究证明维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)多态性与IBD易感性之间存在关联^[75,76]。一项研

究评估了在含有或不含有维生素D的培养基中,通过黏附侵袭性大肠杆菌(adherent-invasive *E.coli*, AIEC) LF82菌株刺激后极化的上皮Caco-2bbe细胞中的屏障功能,1,25-(OH)₂-D₃孵育的Caco-2bbe细胞可免受AIEC诱导的跨膜电阻损伤和紧密连接蛋白重新分布。另一项研究对小鼠分别喂食富含或缺乏维生素D的食物5周,然后在缺乏或存在低剂量葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)的情况下用AIEC感染,发现给予2%DSS的维生素D缺乏小鼠表现出显著的上皮屏障功能障碍,且更易于AIEC定植;同时,维生素D缺乏小鼠拟杆菌的相对数量显著增加。因此,维生素D能够维持上皮屏障稳态,保护其免受AIEC的影响^[77]。

铁

铁是人类必需的营养素,也是几乎所有人类共生菌的营养素。动物和人类研究表明,口服铁剂可影响微生物的组成^[78-80],但口服铁剂在IBD中的作用仍存在争议。CD小鼠模型发现摄入铁剂可加重疾病活动度,而胃肠外铁不具有疾病促进作用^[80]。微生物组成与脱硫弧菌的减少伴管腔铁耗尽的趋势相似^[80]。多项研究评估口服补充铁对疾病的改善效果,研究结果不一致,其中一项研究发现口服铁剂可增加疾病活动度,而其他研究显示口服或静脉补充铁与疾病活动度之间无显著差异^[81-83]。目前研究尚未探讨微生物群关于IBD患者中铁水平的关系,但在非洲的贫血儿童中,口服铁剂强化治疗后导致生态失调,即粪便肠杆菌中双歧杆菌和乳杆菌的比例失衡,伴随粪便钙卫蛋白和相关粪便肠杆菌的增加^[84]。由于大多数摄入的铁不被吸收,而是被传递到回肠和结肠末端,通过增加局部活性氧而促进潜在炎症环境的产生^[85]。应行进一步研究,了解肠外营养与口服铁在IBD微生物中的作用。

食品添加剂

作为乳化剂、稳定剂或填充剂添加到食品中的多糖,如卡拉胶、羧甲基纤维素和麦芽糖糊精已经证实与细菌相关肠病有关^[86-89]。西方饮食中多糖的消耗量增加与CD发病率的增加有关^[37]。尤其是麦芽糖糊精(maltodextrin, MDX)与CD的发病密切相关,研究发现细菌在CD患者回肠黏膜中MDX代谢的发生率增加;同时,MDX还显著增强了AIEC LF82菌株特异性生物膜的形成^[90];但MDX单独作用在野生型小鼠或足月小猪中不足以诱发自发性肠道炎症^[37,91]。综上所述,食品添加剂可能需要伴随相关危险因素才能导致肠道炎症。

结论

调节肠道菌群为IBD的治疗提供了有潜力和吸引力的治疗策略。IBD的治疗药

物主要包括免疫抑制剂,虽然其种类持续增多,但药物的副作用受到越来越多的重视。饮食干预的副作用低于免疫抑制剂,因而在IBD治疗过程中患者常要求饮食治疗。由于饮食可影响肠道菌群,在深入了解饮食在IBD发病机制中的作用时,就必须研究饮食如何影响肠道菌群,参与调节IBD的疾病进程。尽管饮食调节可改变肠道菌群,上述研究证明这些变化是短暂的,且对微生物组成稳定的个体则影响相对较小;为评估长期饮食改变对肠道微生物是否可以产生更深远、更持久的影响,需要进行大规模、长随访的研究。未来的研究应该探讨在疾病早期进行饮食干预是否会对疾病进程产生更大的影响,或饮食干预在IBD治疗中是发挥诱导作用还是维持作用,为饮食干预的进一步研究提供参考。此外,了解肠道菌群的个体变异以及个体微生物群所致的特异性免疫应答,制订包括饮食调节的个性化肠道菌群配方,为未来的IBD治疗提供安全、持久的治疗方案。

参考文献

1. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-17.
2. Bernstein CN. Antibiotics, probiotics and prebiotics in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;79:83-100.
3. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(3):e18-24.
4. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD—insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(3):133-46.
5. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1592-600.
6. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1087-106.
7. Ungaro R, Bernstein CN, Garry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728-38.
8. Biedermann L, Brulisaer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(9):1496-501.
9. Biedermann L, Zeitz J, Mwinji J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One.* 2013;8(3):e59260.

10. Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2013;48(3):315–21.
11. Wu GD, Bushman FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe*. 2013;24:117–20.
12. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 2015;113(Suppl):S1–5.
13. Graf D, Di Cagno R, Fak F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26164.
14. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4578–85.
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–5.
16. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(1):61–7.
17. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):250–6.
18. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.
19. Wu GD. Diet, the gut microbiome and the metabolome in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014;79:73–82.
20. Bellaguarda E, Chang EB. IBD and the gut microbiota—from bench to personalized medicine. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(4):15. doi:10.1007/s11894-015-0439-z.
21. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–5.
22. Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1799–808.
23. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi:10.1186/gb-2012-13-9-r79.
24. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83.
25. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejon A, Borruel N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):151–61.
26. Rajilic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):481–8.
27. Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(1):227–36.
28. Hedin C, van der Gast CJ, Rogers GB, Cuthbertson L, McCartney S, Stagg AJ, et al. Siblings of patients with Crohn's disease exhibit a biologically relevant dysbiosis in mucosal microbial metacommunities. [Published online Apr. 8, 2015] *Gut* 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308896.
29. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–6.
30. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*.