



缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 医学博士, 曾在美国约翰·霍普金斯大学医学院 (Johns Hopkins University, USA) 学习.

2005 年获云南省政府“云南省政府特殊津贴”, 2007 年获省委办公厅省青年科技(红河)奖, 2007 年获云南省科技厅云南省中青年学术技术带头人后备人才、2008 年获云南省卫生厅云南省卫生系统抗震救灾先进个人奖; 2008 年获中共昆明医科大学优秀共产党员; 2008 年获省委组织部、团省委“云南十大杰出青年”、2010 年云南省政府获“云南省有突出贡献优秀专业技术人员”、2012 年获云南省教育厅优秀共产党员、2013 年获云南省政府云南省中青年学术技术带头人等荣誉.

现任中华医学会内科学分会青年委员; 中华医学会消化病学分会青年委员、炎症性肠病学组成员; 云南省医学会消化病学分会常委兼秘书; 云南省中西医结合学会消化系统疾病专业委员会主任委员; 中华预防医学会微生态学分会营养与消化微生态专业学组成员; 云南省预防医学会微生态学分会副主任委员; 云南省医师协会消化科医师分会常委、委员. 主持国家自然科学基金 2 项, 云南省科研基金 3 项; 获云南省政府科技进步奖 7 项 (其中一等奖 1 项); 出版专著 2 本, 发表论文 50 余篇, 其中 SCI 收录 3 篇, 北大版核心期刊 30 余篇.

## 全肠内营养在克罗恩病治疗的回顾

叶世华, 缪应雷

(昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南 昆明 650032)

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种以消化道炎症为特征的目前还无法治愈的炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 可导致腹泻、腹痛和直肠出血等慢性症状. 同时, 克罗恩病带来了营养不良等问题, 尤其是儿童经常表现为低体重和生长迟缓, 同时这部分群体还表现为线性增长发育迟缓、青春期延迟. CD 儿童发育迟缓或停滞、青春期延迟的比例高达 32% ~ 88%, 纠正营养不良能保证 IBD 儿童正常生长和发育.

克罗恩病的治疗方法包括糖皮质激素、5-氨基水杨酸、抗生素、免疫抑制或调节剂、内镜及手术治疗、微生态制剂及营养治疗. 在初诊断为 CD 的成人采用的标准化一线治疗方案是糖皮质激素治疗, 该药物对于约 85% 的患者能达到有效诱导缓解或引起反应的作用. 但采取糖皮质激素治疗不但可导致严重的副作用, 此外由于重复或持续使用糖皮质激素, 还会引起许多长期的不良反应, 同时, 激素抵抗可以发生在 8% ~ 22% 的患者, 激素依赖则发生在 15% ~ 36% 的患者. 而“替代疗法”

能够有效地诱导和维持疾病缓解, 并且没有短期和长期的副作用, 故从上世纪 70 年代开始, 肠内营养疗法 (enteral nutrition, EN) 作为具有确实疗效的治疗措施, 已广泛应用于 CD 治疗中, 尤其是在儿童 CD 治疗中占有重要地位.

### 1 EEN

全肠内营养 (exclusive enteral nutrition, EEN) 是指不采纳标准的日常饮食, 而将肠内营养作为唯一的营养来源, 包括要素型 (elemental formula, EF)、半要素型 (Semi-elemental formula)、聚合型 (Polymeric formula). EEN 可以将液体营养配方经口或饲管供给, 来满足人体的全部营养需求.

### 2 EEN 参与诱导、维持 CD 的缓解

30 多年前 EN 首次被报道作为 CD 的治疗方法, 之后研究也不断证明全肠内营养 (EEN) 可以

有效缓解活动期 CD，特别是对于儿童。相比之下，也有研究认为 EN 疗法会导致微量元素缺乏和肠道生理功能退化。EEN 治疗儿童 CD (paediatric Crohn's disease, PCD) 可以达到与激素类相等的临床缓解效果，但对于成人的缓解效果不如儿童。目前除了日本，在 CD 成人患者中，EEN 一般不被视为初诊 CD 的一线治疗，EEN 作为儿童 CD 有效的主要治疗措施，当前在欧美（尤其欧洲）国家作为活动性 CD 治疗的一线疗法，很多国外医疗中心将 EN 作为诱导、维持缓解的首选治疗措施。最近欧洲和北美的 CD 临床指南推荐认为：只有在患者使用药物治疗效果减退时才考虑 EEN，或者是仅仅将 EEN 作为提供营养的一种辅助治疗，但不是作为主要治疗。目前研究尚未明确为什么 EEN 疗法对于小儿 CD 患者明显有效，但对成人人群中却不尽人意。EEN 对成人、儿童的使用指标也有所差别，一项回顾性分析认为：EEN 可以作为部分选择性的 CD 成人患者的治疗措施，即那些坚持 EEN 疗法的、新诊断的 CD 患者，因此 EEN 治疗成人的作用需要得到重新审查<sup>[1]</sup>。

### 3 EEN 与骨代谢

长期的、大剂量的累积使用糖皮质激素与 CD 患者骨量减少及骨质疏松症的发病率明显相关。近期研究表明 IBD 患者骨量减少、骨质疏松的发生率上升（在 CD 分别为 30.8% 和 4.7%，UC 分别为 37.9% 和 3.2%），中国 IBD 患者的维生素 D 缺乏可能与病情严重程度密切相关，而糖皮质激素累积使用是骨量减少及骨质疏松的危险因素<sup>[2]</sup>。Werkstetter 等人研究比较了 EEN 和糖皮质激素在诱导 CD 患儿缓解的效果及二者分别对其营养状况及骨密度 (BMD) 的影响，结果表明 EEN 相比皮质类固醇激素在改善 CD 患儿的骨代谢方面更为有效，同时 EEN 可能明显改善骨密度 Z-评分<sup>[3]</sup>。那么 EEN 与维生素 D 的作用是否存在关联？有研究表明：维生素 D 减少与 CD 患者疾病活动相关，而经补充维生素 D 后可提高临床评分并减轻炎症。Levin AD 等<sup>[4]</sup>人对 78 名 CD 儿童进行了回顾性研究，发现其中 38 名接受 EEN 早期治疗患儿的维生素 D 水平高于对照组（接受激素治疗），这些数据 displays EEN 能促进 CD 儿童的骨健康代谢，但仍然需要更多证实性的实验对骨密度进行总结、评估。

### 4 EEN 与内镜下的粘膜愈合

粘膜愈合不良可以使炎症细胞因子呈高水平状态分散，导致儿童正常生长受阻；炎症性肠病的粘膜愈合能够修复肠上皮结构的完整性，促进营养物质吸收、减少蛋白质的流失。生物制剂不但能迅速缓解症状，而且还能促进并维持黏膜愈合，改善身高 Z 评分，因此随着免疫调节剂英夫利昔单抗 (Infliximab) 为代表的生物制剂应用于 IBD 的临床治疗，黏膜愈合被认为是 IBD 维持缓解、预测复发的重要因子，与减少并发症、降低手术率/住院率、改善生活质量等有关。

EEN 和硫唑嘌呤能够诱导早期的粘膜愈合，虽然这种粘膜愈合最终不能避免大部分 CD 患儿因为肠腔狭窄而面临手术治疗，但能降低在 1 年中内镜诊断的复发率，住院率及抗 TNF 单克隆抗体的使用率。而第 1 年内达到黏膜愈合的优势在于可以降低复发率、住院率以及瘻管的发病率，因此，粘膜愈合应被视作 CD 早期治疗重要目标。

另外，一项前瞻性队列研究证实 EEN 治疗的病人生活质量 (quality of life, QOL) 和粘膜组织得到了明显改善。尽管大部分患者 QOL 评分很高，但 QOL 的提高并不能反映黏膜炎症的改善，同时应将病人的 QOL 评分作为治疗的核心目标，而对于粘膜愈合与疾病转归和 QOL 的关系需要更深层次的研究。

### 5 改善肠道梗阻

肠梗阻是 CD 的常见并发症之一，在早期的粘膜病变中，炎症可引起肠壁水肿、痉挛，从而导致可逆性肠腔狭窄，而肠壁的纤维组织增生可使肠腔发生不可逆的狭窄；前者通过保守的药物治疗可能得到治愈，后者则必须接受内镜下或外科手术手术治疗。近期 Dong Hu 等人对 48 名全程接受 EEN 治疗 12 周的 CD 患者进行营养指标、炎症相关因子、影像学参数（肠壁厚度、管腔直径及横截面积）进行前瞻性研究，结果发现营养指标、炎症相关因子（除白细胞）明显改善，狭窄部位的平均肠腔横截面积增加了约 331%，管腔直径无明显改变。也有研究提示 EEN 能有效缓解 CD 的肠壁水肿及炎性狭窄，该结论补充了 EN 治疗 CD 的一大优势。

### 6 EEN 联合其他药物治疗

迄今为止 EEN 与其他药物疗法联合应用方面的报道资料很少。通常 EEN 被作为诱导缓解、避

免激素药物治疗时的选择,但目前尚无数据评估 EEN 联合缓解 - 诱导药物的疗法可以提高缓解率. 缺少数据显示患者可以在 EEN 的治疗期间的早期采用咪唑硫嘌呤获得明显效果, 同样对于 EEN 与随后的维持治疗的关系也尚未明确.

2006 年日本的一份研究报告表明: 使用 EN 可能提高药物治疗效果, 研究者采取 IFX (infliximab 英夫利昔单抗) 治疗的 110 名成人 CD 患者在联合使用 EN 治疗后取得了相对单独使用 IFX 治疗更好的疗效. Hirai 等人研究分析也显示 EN 联合 IFX 治疗可以有效维持临床缓解<sup>[5]</sup>. Sazuka 等人长达 8 a 对 CD 患者的队列研究证明: IFX 维持治疗过程中联合 EN  $\geq 600$  kcal/d 能获得持续应答, 且如果使用 EN  $\geq 600$  kcal/d, 同时给予免疫调节剂或是戒烟, 可以延缓 CD 的 IFX 治疗反应的下降<sup>[6]</sup>. 此外, 联合使用 EN 比单纯地增加 IFX 更有经济优势. 因此对于使用抗 TNF- $\alpha$  治疗的 CD 病人的临床治疗, 联合使用 EN 值得考虑. 尽管如此, EEN 联合 IFX 维持治疗的有效性仍不明确, 需要大规模、多中心、随机化的对照试验来进一步证明.

## 7 EEN 的使用时间长度

在不同国家, EEN 一般使用长度在 4 ~ 12 周, 也有研究数据指出 4 周疗程可以达到最佳的抗炎和营养治疗效果而不需要 8 周时间. 迄今理想化 EEN 使用时间长度并未得到明确. 对于儿童患者, EEN 使用 6 ~ 8 周疗程有效率可达 60% ~ 80%. 长期的随访研究显示 EEN 能延长缓解时间, 而对药物 (例如糖皮质激素) 需求降低, 同时 EEN 不仅能增强患儿营养, 还能恢复线性生长, EEN 就此两方面优于激素类药物. 总之, 研究 EEN 使用时间长度的意义在于协调抗炎作用最大化与摒弃正常饮食的副作用, 因而帮助儿童找到二者之间的平衡点, 使之最终获得最好的效果.

## 8 EEN 的输注途径、方法及类型

EEN 的输注途径通常有口服、鼻胃管 (NG tube)、通过手术或内镜行胃造口等途径, 选择取决于疾病情况、喂养时间长短、精神状况及胃肠功能等方面. 不同的输注途径各有利弊. 首先, 口服途径较为患者接受, 医从性较好, 即使在日常生活不易中断治疗, 但部分患儿在口服一段时间后出现厌腻反应, 难以维持规定量. 相比之下, 鼻胃管的优势是可以保证营养液的足量输入, 然而良好

的依从性需要更多的教育和配合, 实际临床中许多儿童则难以耐受安置鼻导管带来的不适. Rubio A 等人报道比较了 EEN 经口输注和经鼻胃管途径的治疗, 结果显示 8 周后, 接受鼻胃管输注的有 85% 的患儿症状得到缓解, 而口服 EEN 的患儿缓解率为 75%, 同时研究者发现分频次的口服输注与持续的肠道输注 EEN 几乎同样有效, 都能对 CD 儿童起到诱导缓解, 并促进黏膜愈合的作用. 然而, 该结论仍待大量的临床试验加以证实. 故对于儿童患者可鼓励口服 PF, 仅仅在有必要的情况下使用鼻胃管.

国外的回顾性研究显示添加全蛋白质的 PF 与要素型 (elemental formula, EF)、半要素型 (semi-elemental formula) 治疗效果相同<sup>[7]</sup>. 相似的, 近期研究也证明了 EF 与 PF 在诱导儿童和成人 CD 病情缓解上作用相当. 而对于厌腻的不良反应, PF (聚合型 polymeric formula) 有长期的优势, 它能改善适口性和耐受性, 保证更多的儿童能经口服用, 避免了鼻胃管安置所带来的不适. 而使用口感更好的配方可以改善适口性及医从性. 并且 PF 总体价格相对要素型 (elemental formula EF) 制剂更加优惠.

## 9 EEN 的副作用

尽管研究证明 EEN 具有安全性高、耐受力强, 且副作用很小的优势. 但其副反应值得一提, Borreli 等人<sup>[8]</sup>报道了 EEN 所致的极少数不良反应的病例, 17 名被观察者中有 4 名 (23.5%) 发生如恶心、腹痛、腹胀或腹泻的副作用, 但相对的是, 三分之二的接受激素治疗的患儿发生了多方面的不良反应. 尽管在早期给予 EEN 治疗有许多患儿可出现厌腻、恶心, 但短期加用抑制酸治疗后这些情况得到好转. 而 EEN 最值得注意的副作用是再喂养综合征 (re-feeding syndrome), 它是指长期饥饿后提供再喂养 (包括经口摄食、肠内或肠外营养) 所引起的、与代谢异常相关的一组表现, 包括严重水电解质失衡、葡萄糖耐受性下降和维生素缺乏等潜在致命性并发症. 有报道使用 EEN 的 CD 青少年患者, 开始 2 d 内出现体重大幅度下降期, 进而发展为典型的再喂养综合征. 因此, 有必要制定标准化预防方案, 来评估营养摄入所致的再喂养风险, 并对其进行监测.

## 10 EEN 的作用机制

至今我们对于 EEN 在诱导 CD 缓解的明确机制了解是有限的. Day AS 等人总结回顾了 EEN 的作用机制: 包括肠道休息 (通过使用简单的液态营养产品)、提高营养、调制免疫、直接的抗炎作用和调节肠道菌群. 而后两种机制得到过去几年研究工作的证实. EEN 也有可能通过调节免疫系统及菌群平衡、调控不平衡状态及减少黏膜暴露于抗原来诱导缓解.

在过去的 20 a, 临床试验证实 EEN 能够抑制 CD 病人肠道炎症组织促炎因子的释放, 因此 EEN 在 CD 活动期的作用的潜在机制受到关注. 近期有研究<sup>[9]</sup>通过建立炎症上皮细胞的体外模型, 研究了 PF (聚合型 polymeric formula) 的抗炎作用, 结果发现 PF 能够抑制前炎症因子 TNF- $\alpha$  介导的上皮炎症反应, 而不管在 TNF- $\alpha$  刺激的前后, 使用 PF 均能大幅降低 IL-8 水平, 初步认为这可能是调制的 NF- $\kappa$ B 扰动信号所致, 该研究结论认为 EEN 在肠上皮细胞的抗炎作用有可能是由于 PF 对组织细胞内的影响, PF 可一定程度上通过直接减少肠上皮细胞的炎症反应来调节肠道炎症, 但 PF 对 CD 产生免疫抑制作用的主要成分有待进一步明确.

1932 年 Burrill B. Crohn 描述了克罗恩病患者肠系膜脂肪增生、包围、粘连的特征. 肠系膜脂肪与克罗恩病的炎症反应相关性近年来成为研究热点. Britta Siegmund 研究推测肠系膜脂肪的缺失可以引起系统性炎症反应. 近期 Yun Feng 等学者<sup>[10]</sup>研究 EEN 对于活动期克罗恩病的肠系膜脂肪的调节作用, 他们将 16 名将接受回肠克罗恩病切除术的病人平分为 2 组, 实验组的病人在手术前 4 周接受 EEN 治疗, 而对照组不接受 EEN, 接着研究人员收集了手术过程中的肠系膜脂肪样本, 并对样本脂肪细胞大小、脂肪细胞激素数量、局部 C 反应蛋白水平进行了评估. 结果显示 EEN 能够修复脂肪细胞形态、减轻肠系膜脂肪的炎症环境, 因而改善肠系膜脂肪的变化. 因此 EEN 对于肠系膜脂肪组织 (mesenteric adipose tissue, MAT) 炎症的改善可能是其作用机制之一.

## 11 展望

早期的研究证明 EEN 能有效诱导成人活动期 CD 缓解, 并且可能作为激素类的替代疗法. 但随后的大型研究并不支持这种观点, 目前的研究结论普遍认为儿童使用 EEN 能获得比成人更大的收效. EEN 不仅能诱导缓解, 还可以诱导粘膜高水

平愈合, 调节粘膜免疫、增强营养和调节骨代谢. 在未来的 5 a, 笔者对 EEN 的各方面研究将更为精确, 以确保其作用的高效性和持续性, 这些发展将消除我们对 EEN 了解的隔阂, 同时药物治疗联合 EEN 的治疗方案不仅仅可以提高缓解率, 还将延长之后的维持时间. 研究重点将是进一步阐明 EEN 的主要作用机制, 比方 EEN 是否在调节肠道上皮免疫应答, 因而调节肠道菌群; 还有肠内营养促进新陈代谢改变了菌群, 是否成为阻止粘膜炎症的关键因素. 这些是后续研究的方向.

## [参考文献]

- [1] CATHERINE L WALL, ANDREW S DAY, RICHARD B GEARRY. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43): 7 652 - 7 660.
- [2] TAN B, LI P, LV H, et al. Vitamin D levels and bone metabolism in Chinese adult patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(3): 116 - 123.
- [3] WERKSTETTER K J, SCHATZ S B, 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.
- [4] LEVIN A D, WADHERA V, LEACH S T, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(3): 830 - 836.
- [5] HIRAI F, ISHIHARA H, YADA S, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(5): 1 329 - 1 334.
- [6] SAZUKA S, KATSUNO T, NAKAGAWA T, et al. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(11): 1 219 - 1 223.
- [7] ANDREW S DAY, LAURA BURGESS. Exclusive enteral nutrition and induction of remission of active Crohn's disease in children [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9 (4): 375 - 384.
- [8] BORRELLI O, CORDISCHI L, CIRULLI M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomised controlled open-label trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (6): 744 - 753.
- [9] DE JONG NS, LEACH ST, DAYA S. Polymeric formula has direct anti-inflammatory effects on enterocytes in an in vitro model of intestinal inflammation[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52 (9): 2 029 - 2 036.
- [10] FENG Y, LI Y, MEI S, et al. Exclusive enteral nutritional ameliorates mesenteric adipose tissue alteration in patients with active Crohn's disease [J]. *Clin Nutr*, 2013, 5 614 (13): 268 - 269.

(2014-02-13 收稿)