

肠内营养在诱导和维持成人克罗恩病 缓解治疗中存在的问题

杨红 金梦 钱家鸣*

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化科(100730)

摘要 肠内营养对克罗恩病的治疗理念经历了不断深入认识的过程,近年其在治疗克罗恩病中的作用越来越重要。本文将重点评述肠内营养治疗克罗恩病认识的历程、可能的作用机制以及其在克罗恩病活动期和缓解期治疗的临床疗效、关键点和注意事项等问题。

关键词 Crohn 病; 肠道营养; 治疗; 诱导; 缓解

Problems in Enteral Nutrition for Induction and Maintenance of Remission of Crohn's Disease in Adults

YANG Hong, JIN Meng, QIAN Jiaming. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing (100730)

Correspondence to: QIAN Jiaming, Email: qianjiaming1957@126.com

Abstract Aiming for improving the understanding of enteral nutrition (EN) in active and remittent Crohn's disease (CD), this paper reviewed the history of EN, clarified the mechanisms of nutritional treatment, with emphasis on the effectiveness and key points of EN in the treatment of active and remittent CD.

Key words Crohn Disease; Enteral Nutrition; Therapy; Induction; Remission

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,其并发症多、致残率高,因此CD的治疗在全世界范围内受到越来越广泛的关注。随着对其发病机制认识的深入和多种治疗方案临床研究的开展,其治疗理念也经历了数次转变。

CD治疗理念的突破在于认识到药物干预可影响疾病进程。CD为慢性复发性病程,随着病程进展,其消化系统损伤亦进行性加重,呈现疾病活动-并发症-缓解-活动-手术的疾病过程。引入药物治疗后,一部分患者的疾病进展过程得以部分缓解。治疗理念的又一次进步体现在认识到早期治疗对病程改善的作用。建议在病程初期即采用生物制剂单药或联合免疫抑制剂治疗(top-down,降阶梯治疗),以期获得早期临床缓解和黏膜愈合^[1],减少并发症和疾病复发的风险。近年来,CD治疗经历了一次新的机遇——肠内营养(enteral nutrition, EN)在CD治疗中作用的再认识。本文就EN在CD治疗中的历史回顾、可能的机制、治疗研究进展和注意点等方面作一概述和讨论。

一、EN对CD治疗的历史回顾

早在1952年,Crohn等^[2]即提出将EN用于不耐受手术、极度虚弱的CD患者。但当时EN的作用是改善患者营养状态,治疗以高蛋白、高碳水化合物、低脂配方为主,并强调补铁和补充其他缺乏的营养成分^[3]。60年代EN被引入CD治疗方案,作用仍是营养支持。自1980年起,学者们逐渐认识到EN的作用远不止营养。Voitk等^[4]提出EN可减轻CD患者的炎症状态。Logan等^[5]发现EN可减少胃肠道淋巴细胞聚集、减少肠蛋白丢失。随后,EN在儿童CD治疗中的地位得到确认,Morin等^[6]报道,单独应用完全肠内营养(entire enteral nutrition, EEN)即可诱导儿童CD缓解。Navarro等^[7]和Le Quintrec等^[8]报道,EEN能改善儿童CD的激素抵抗和依赖。然而,在成人CD治疗方面,目前各研究对EN疗效的报道不一,尚无定论。2006年欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)指南^[9]提出,EN除可改善成人营养状态外,还可减轻CD患者的炎症反应,推荐作为传统药物治疗的补充疗法,并可贯穿活动期、维持期和围手术期。随后,2013年我国《炎症性肠病营养支持治疗专家共识(2013·深圳)》^[10]和英国饮食协会《成人克罗恩病患者饮食管理循证学

指南》^[11]均对 EN 的地位作出了进一步的强调。

二、EN 在 CD 治疗中可能的作用机制

正常食物成分(如麸蛋白、癸酸钠、植物纤维等)对肠道的影响主要包括以下几个方面^[12]:①黏膜通透性的增加:部分正常食物中存在食物抗原,可直接破坏肠道上皮细胞的连接复合体,也可破坏黏膜表面的保护性肌层,导致肠道黏膜通透性增加,屏障作用被削弱;②食物抗原激活免疫反应,加速对肠道黏膜的破坏;③部分食物成分可直接促进肠道菌群易位,进一步加重炎症反应。上述因素可相互促进,形成恶性循环。EN 通过避免摄入上述食物成分,可减少对相关食物抗原的暴露,继而减少肠道黏膜的破坏、减少炎症因子生成和肠道菌群的易位,打破恶性循环。该机制或能部分解释 EN 在 CD 诱导缓解中的疗效。但其确切机制还需深入探讨。

三、EN 对活动期 CD 的治疗

目前已有充分证据证实 EEN 在儿童和青少年活动期 CD 诱导缓解治疗中的作用,如 2007 年一项 meta 分析^[13]显示,儿童 EEN 疗效与系统性激素治疗相比无明显差异。但在成人活动期 CD 的诱导缓解方面各研究报道不一,结果存在争议,尚未达成共识。另一项 meta 分析^[14]纳入了 6 项临床研究共 192 例患者,结果显示 EEN 对活动期 CD 的疗效弱于传统激素治疗(OR = 0.33, 95% CI: 0.21 ~ 0.53)。但 Wall 等^[15]通过文献回顾发现,如果仅纳入初治 CD 和(或)EEN 治疗依从性较高的研究,EEN 缓解率可达 80% ~ 100%,且与激素治疗相比差异无统计学意义。EN 在成人和儿童中疗效的差异可能受到以下两方面的影响:①成人对 EEN 治疗的依从性弱于儿童;②成人病程普遍较长,与儿童相比更难缓解。

EEN 在成人 CD 疗效中的不确定性与各研究存在较大异质性有关,且缺乏高质量的随机对照临床试验,故其结果仍需谨慎解读。

根据目前研究和循证医学证据,多个国际指南和我国共识^[10]均提出,存在药物使用禁忌的成人患者,可单独使用 EEN 诱导缓解,但其疗效不如激素。同时英国《成人克罗恩病患者饮食管理循证学指南》^[11]推荐 EEN 作为激素、免疫抑制剂、生物制剂的协同治疗方案。

综上所述,依据现有循证医学证据和机制,EEN

可有效诱导儿童活动期 CD 缓解,但尚无足够证据表明 EEN 诱导成人活动期 CD 缓解的疗效可与激素比肩。此外,患者依从性、医师和患者知晓率等均可能影响 EEN 疗效。

四、EN 对缓解期 CD 的治疗

2010 年日本一项系统性评价^[16]显示,部分肠内营养(partial enteral nutrition, PEN)可显著降低缓解期 CD 患者的复发比例,并能降低 CD 患者内镜下疾病活动度。该系统性回顾进一步对各研究间 PEN 剂量行分层分析,结果显示维持缓解率呈剂量相关,当总能量(进食 + PEN) $\geq 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $\geq 1600 \text{ kcal/d}$,或 PEN 能量 $\geq 1200 \text{ kcal/d}$ 时疗效更佳。Hanai 等^[17]将缓解期 CD 患者分为 6-巯基嘌呤(6-MP)组($0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、PEN 组(PEN 能量 $\geq 900 \text{ kcal/d}$)和对照组并随访 1 年,结果显示 6-MP 组和 PEN 组的维持缓解率均显著高于对照组,且两组间差异无统计学意义。在术后维持缓解方面,Yamamoto 等^[18]随访了 40 例术后 CD 患者,发现 20 例接受 EN 的患者中仅 1 例(5.0%)复发,显著低于未接受 EN 治疗组(7/20, 35.0%)。提示 EN 能显著降低 CD 患者术后 1 年内的复发率。

总之,在成人 CD 缓解期应用 PEN 可降低复发率,该效应呈剂量相关性,且疗效与 6-MP 相当。此外,EN 可降低成人 CD 患者术后 1 年内的复发率。

五、EN 在 CD 治疗实施中的注意点

1. CD 并发症时的应用:CD 并发肠梗阻、肠瘘并发症时,原则是除外禁忌证,尽早应用 EN^[10]。

2. 配方选择:目前主要的蛋白配方包括氨基酸型、短肽型和整蛋白型。一项 meta 分析^[14]显示,整蛋白、短肽或要素配方对 CD 患者疗效无明显差异。但因不同患者对 EN 制剂的耐受性不同,故还需结合个体病情和耐受情况选择合适的蛋白剂型。脂肪配方目前争议较大,Bamba 等^[19]通过比较不同脂肪摄入量对 CD 缓解率的影响发现,低脂配方的疗效优于高脂配方(80% 对 25%)。但随后的 meta 分析^[14]将 7 项研究共 209 例患者纳入分析,未能得出确凿的结果,其原因可能与各研究样本量较小、异质性较高有关,其确切作用有待进一步研究确认。其他要素如维生素 D、 ω -3 脂肪酸等在 CD 治疗中的作用尚无共识。

总之,EN 在成人 CD 治疗中的疗效、方式、要素饮食和途径等多方面还有许多问题需进一步研究

证实,而全国多中心大样本的研究提出我国 EN 的循征医学证据也迫在眉睫。

参考文献

- 肖英莲, 陈白莉, 何瑶, 等. 英夫利西升阶梯及降阶梯治疗克罗恩病的疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (2): 100-103.
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity [J]. Am J Med, 1952, 13 (5): 583-590.
- Cooke WT. Nutritional and metabolic factors in the aetiology and treatment of regional ileitis; Hunterian lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 28th April 1955 [J]. Ann R Coll Surg Engl, 1955, 17 (3): 137-158.
- Voitk 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 (2): 329-333.
- Logan RF, Gillon J, Ferrington C, et al. Reduction of gastrointestinal protein loss by elemental diet in Crohn's disease of the small bowel [J]. Gut, 1981, 22 (5): 383-387.
- Morin CL, Roulet M, Roy CC, et al. Continuous elemental enteral alimentation in the treatment of children and adolescents with Crohn's disease [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1982, 6 (3): 194-199.
- Navarro J, Vargas J, Cezard JP, et al. Prolonged constant rate elemental enteral nutrition in Crohn's disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1982, 1 (4): 541-546.
- Le Quintrec Y, Cosnes J, Le Quintrec M, et al. Exclusive elemental enteral diet in cortico-resistant and cortico-dependent forms of Crohn's disease [J]. Gastroenterol Clin Biol, 1987, 11 (6-7): 477-482.
- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology [J]. Clin Nutr, 2006, 25 (2): 260-274.
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(2013·深圳)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (12): 1082-1087.
- Lee J, Allen R, Ashley S, et al; Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults [J]. J Hum Nutr Diet, 2014, 27 (3): 207-218.
- Levine A, Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19 (6): 1322-1329.
- Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis; enteral nutrition in active Crohn's disease in children [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26 (6): 795-806.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007 (1): CD000542.
- Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (43): 7652-7660.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, et al. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22 (1): 1-8.
- 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.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, et al. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25 (1): 67-72.
- Bamba T, Shimoyama T, Sasaki M, et al. Dietary fat attenuates the benefits of an elemental diet in active Crohn's disease: a randomized, controlled trial [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15 (2): 151-157.

(2016-06-12 收稿)