

饮食与炎症性肠病研究进展

张 晨 宓 林 于晓峰

【摘要】 近年来中国炎症性肠病(IBD)的发病率显著上升。随着研究的深入,饮食与 IBD 之间的关系逐渐引起人们关注。大量研究表明饮食在 IBD 的发病和治疗中起着重要的作用。该文从饮食中的脂肪、蛋白质及碳水化合物三个主要方面阐述其对 IBD 的影响,进一步探究饮食在 IBD 的诱发及复发中的作用机制,以期为 IBD 患者的饮食预防和治疗提供参考。

【关键词】 炎症性肠病;溃疡性结肠炎;克罗恩病;饮食

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.002

炎症性肠病(IBD)是一种病因尚未明确的慢性结肠炎性病变,主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)两种类型。尽管两者临床表现相似,均有腹痛、腹泻、便血等症状,但发病部位及病理学特点明显不同^[1]。IBD 症状加剧的时间不可预知,并呈间歇性变化,多在 20~40 岁发病,并伴随终生^[2]。有研究对 1950 年至 2010 年的文献进行系统性评价,发现西方国家 IBD 的发病率较亚洲国家高,但随着全球化发展,亚洲地区受西方饮食习惯影响,IBD 发病率呈逐年升高趋势,IBD 已逐渐成为一种全球化疾病^[3-4]。IBD 是由于肠道免疫屏障受损导致的疾病,是一种受基因及环境因素影响的复杂性疾病,两者通过相互作用改变肠道微环境,经过一系列复杂的免疫反应过程最终导致慢性肠道炎性反应^[5-7]。饮食是一项重要的环境因素,探讨其与 IBD 的关系,从而制定合理的饮食方案,对降低 IBD 的发病率和复发率具有重要的意义。

1 饮食影响 IBD 的作用机制

为了研究饮食对 IBD 的影响,学者们分别对饮食中的脂肪、碳水化合物、蛋白质及纤维素等进行了探讨。

1.1 脂肪与 IBD

西方饮食的特点是高热量、高脂肪含量。有学者建立小鼠模型,记录小鼠体质量、直肠出血以及结肠病理表现,认为高脂饮食可引起结肠上皮细胞的内质网应激反应和氧化应激反应,并释放大量的炎

性因子导致结肠损伤。有学者推测 IBD 发病率与饱和脂肪酸的摄入量呈正相关^[8]。饮食中的脂肪包括饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸(PUFA)和反式脂肪酸。PUFA 有 n-3 PUFA 和 n-6 PUFA 两种主要类型,必须通过饮食获取。Ananthakrishnan 等^[9]的长达 26 年的大型前瞻性队列研究纳入 607 例 IBD 患者(269 例 CD、338 例 UC),对随访对象中脂肪摄入量最高组和最低组进行比较,发现总脂肪摄入量的高低与 IBD 患病率并不相关,但大量摄入亚麻籽油、大豆、鱼油等富含长链 n-3 PUFA 的食物可能降低 UC 的发病风险,而大量摄入反式脂肪酸则可能会增加 UC 的发病风险。但这项研究的随访对象均为护理专业的白人女性,因此对于不同性别、种族和职业的人群,本结论可能存在偏倚。另有 Maconi 等^[10]对 81 例新确诊的 IBD 患者(41 例 UC、40 例 CD)和 160 名健康人进行一项病例对照研究,发现富含 n-6 PUFA 的红肉、奶酪和人造奶油可能增加 IBD 患病风险,在 IBD 患者饮食方案中应尽量避免这类食物。鱼油中含有大量 n-3 PUFA,有研究报道 n-3 PUFA 可能对 UC 有预防保护作用,爱斯基摩人大量进食鱼类脂肪而罕见 IBD 的原因可以据此解释^[11]。鱼油中的 n-3 PUFA 主要为二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)两种类型。Chan 等^[12]对来自欧洲 9 个地区的 229 702 名 20~74 岁的健康者饮食谱随访了 10 年,最终有 73 名确诊为 CD,研究显示饮食中的 n-3 PUFA 尤其是 DHA 摄入量与 CD 发病率呈负相关,认为鱼油(主要是 DHA)可作为降

低 CD 发病率的饮食预防方案。另有荟萃分析发现鱼油对 CD 的缓解和减少复发并无明显作用,可能是鱼油对疾病有预防作用,但在疾病治疗方面还需进一步研究^[13]。Tyagi 等^[14]通过改变小鼠模型饮食中亚油酸(LA)和 α -亚麻酸(ALA)的比例进行研究(LA 为 n-6 PUFA 前体,ALA 为 n-3 PUFA 前体),结果显示饮食中 ALA 比例越高,结肠细胞中过氧化物酶活性和磷酸酶活性越低,结肠长度越长;此实验证实了 n-3 PUFA 的抗炎作用,在饮食中提高 n-3 PUFA 的比例对预防 IBD 有积极作用。但综合几项大型前瞻性队列研究的荟萃分析并未证实食用 n-3 PUFA 对 IBD 的活动期及复发有明显作用^[15]。综上所述,n-3 PUFA 具有抗炎作用毋庸置疑,但仍需更多研究来阐明其对 IBD 的作用机制。

1.2 蛋白质与 IBD

可食用蛋白质分为动物蛋白和植物蛋白。动物蛋白的来源主要是肉、蛋、奶等,植物蛋白来源如大豆、坚果、谷薯类等。一项小型病例对照研究显示多食鱼肉可降低 IBD 发病率^[10]。但一项欧洲大型前瞻性研究对 67 581 名中年女性随访了 10 年,最终有 77 名被确诊为 IBD,结果显示过量摄入蛋白质,尤其是动物蛋白,与 IBD 发病有关。动物蛋白的来源中,高消费红肉类和鱼类可使 IBD 发病风险增加^[16]。因此,目前研究认为鱼类和海鲜中的 n-3 PUFA 对 IBD 有保护作用,但鱼肉中的蛋白可能是危险因素,鱼类及海鲜能否成为 IBD 患者推荐饮食尚待进一步研究。此外,有回顾性病例对照研究报告饮用牛奶可能与 UC 发病有关,有牛奶过敏史的婴儿患 IBD 的比例较高,牛奶过敏可能与 UC 发病有关^[7]。虽然此研究病例数较少且可能存在偏倚,但为 IBD 与牛奶之间关系的研究提供了新思路^[17]。早期有研究报道母乳喂养是 IBD 发病的保护因素,这可能由于母乳中 IgA 对婴儿肠黏膜有免疫调节作用,可直接促进肠黏膜生长^[18]。而牛奶中主要含有 5 种蛋白,其中酪蛋白占总蛋白的 80%,是主要的过敏源成分,它可引起胃肠道黏膜的变态反应。国内有学者也证实了该结论^[19]。此外,Wiecek 等^[20]比较了 3~18 岁的 IBD 患者中十二指肠活组织病理切片中的乳糖酶活性,发现乳糖酶活性均值较正常人低,认为 IBD 患者的乳糖酶活性降低可造成患者乳糖不耐受,从而加重腹胀、腹泻症状,建议乳糖酶活性可作为诊断 IBD 的参考指标。另有研

究显示在 IBD 患者中钙摄入量明显减少,可能是乳糖不耐受导致饮食谱受限,从而成为 IBD 患者骨质疏松的可逆独立危险因素^[21]。乳蛋白过敏与乳糖不耐受的临床表现相似,需进一步研究加以鉴别。牛奶的氨基酸含量较高,在肠道细菌的作用下可产生多种含硫化合物(如硫化氢等),可直接对结肠细胞产生毒性作用,导致结肠黏膜损伤,从而导致 UC 发病^[22]。还有研究报道牛奶虽经巴氏消毒,但仍可能存在活的鸟分枝杆菌亚种副结核菌,这也是人类罹患 IBD 的可能危险因素^[23]。尽管很多研究提示不同类型的蛋白类食物对 IBD 有致病或保护作用,但仍需更多研究来阐明蛋白质与 IBD 发病的关系。

1.3 碳水化合物与 IBD

碳水化合物按其结构分为单糖(如葡萄糖、果糖)、双糖(如蔗糖)、低聚糖(如低聚果糖、低聚半乳糖)和多糖(如淀粉、纤维素、菊糖)。人体可吸收利用的有效碳水化合物有单糖、双糖等,人体不能吸收的无效碳水化合物有纤维素等。与脂肪一样,不同的碳水化合物分类对 IBD 的影响不同^[24]。目前一种普遍被接受的假设认为,可吸收碳水化合物(如葡萄糖、蔗糖、乳糖、果糖等)可抑制肠道吸收功能,由于肠腔糖浓度升高,为微生物的增殖提供了能量,病理性微生物的过度繁殖可增加肠道通透性,从而引起炎症反应^[25]。有研究发现精制糖(蔗糖 $\geq 99.8\%$)与 CD 发病有关^[26]。纤维素作为碳水化合物中的重要组成部分,其作用也是不容忽视的。膳食纤维的主要来源是谷类、蔬菜和水果。目前研究中纤维素对 IBD 作用的说法不一,一项针对纤维素能否降低 IBD 发病率的大型前瞻性队列研究结果显示,高纤维素摄入组比低纤维素摄入组的 CD 发病率降低约 40%,并且水果、蔬菜来源的纤维素作用更明显,认为原因之一可能是水果、蔬菜来源的纤维素为可溶性,并能被肠道菌群代谢转化为短链脂肪酸,而短链脂肪酸可抑制炎症因子生成及侵袭性大肠杆菌的转录和表达,从而达到保护肠道上皮细胞的作用;另一种原因可能是水果、蔬菜来源的纤维素可激活广泛分布在小肠上皮淋巴细胞内的芳香烃受体(AhR),而 AhR 被激活后可保护肠上皮细胞抵御抗原及异物的侵害;但研究并未发现纤维素对 UC 发病风险的降低有作用。Ananthakrishnan 等^[27]同样证实了来自水果、蔬菜的纤维素可降低 CD 的发病风险,而谷物来源的纤维素却不能降低 CD 的患病风险。另有动物实验研

究证实了高纤维素饮食对结肠炎活动期有抑制作用^[28-29]。目前普遍认为高糖低纤维素饮食是 IBD 尤其是 CD 的危险因素^[30]。纤维素可增强肠道屏障功能,并可促进短链脂肪酸产生,维持肠道菌群的稳态^[31]。研究显示低 FODMAP 改良膳食即低可发酵的低聚糖、双糖、单糖及多元醇膳食,可明显改善 CD 症状^[32]。但 2014 年一项纳入 401 326 人的针对碳水化合物摄入量与 IBD 关系的大型前瞻队列研究显示,总的碳水化合物、糖、淀粉摄入量与 IBD 发病无明显关系。但该试验将碳水化合物作为一个大类进行研究,并未对其进行细分,因此特殊类型碳水化合物与 IBD 发病是否有关联尚不能明确^[33]。有研究显示短链低聚糖、低聚异麦芽糖对延缓结肠上皮炎性反应有积极作用^[34]。以往纤维素在 IBD 患者饮食中是不推荐的,但 2014 年一项涵盖 23 项研究的系统性评价中,发现增加纤维素摄入量后 CD 的发病风险并未增加,对 UC 的发病风险也无影响,因此目前并无证据显示应对 IBD 患者限制纤维素饮食^[35]。纤维素是否可降低 CD 患者发病率仍需更多研究来证实。

2 饮食管理与 IBD

食物对 IBD 的影响机制目前并未十分明确,大致可概括为食物通过肠上皮细胞和免疫细胞间接调节肠道免疫稳态并改变肠道菌群^[37]。因此研究适用于 IBD 患者的饮食对减少发病及复发具有重要的意义。Kanai 等^[36]对日本人饮食习惯改变与 IBD 发病关系进行研究,发现保留日本传统饮食习惯(如谷物、低脂、富含纤维素)的人群的 IBD 发病率明显低于接受西方饮食习惯的人群。一项回顾性病例对照研究发现,大量食用加工肉等蛋白质类及饮酒可增加肠上皮细胞吸收亚硫酸盐,更易诱导 UC 复发^[37]。日常食物如白肉、鱼肉、土豆可降低 IBD 的发病风险,而面包、人造奶油、黄油、乳酪和快餐等则不建议食用^[38]。因此,患者需要在日常生活中避免摄入这些易诱发 IBD 的食物。目前推荐的几项 IBD 饮食方案包括 FODMAP 饮食、无麸质饮食、无乳糖饮食等^[39]。一项针对 IBD 患者推荐饮食的网络调查显示,十字花科蔬菜、乙醇、碳酸饮料和糖属于被大多数被调查患者拒绝之列,而煮熟的蔬菜、水果、鱼、家禽、瘦肉蛋白和高植物蛋白饮食属于推荐之列,此外坚果、全谷类属于有争议之列。IBD 患者饮食模式因人而异,目前并无适用于所有 IBD 患者的饮食结构^[38,40-41]。

3 结语

综上所述,饮食与 IBD 的关系尚不明确,饮食在 IBD 发病中的作用机制,某些食物是否是疾病的加重或缓解因素,国内外研究尚未达成共识。此外,除饮食外,还有其他因素如抗生素、非甾体类抗炎药、感染性疾病、压力、生活方式、吸烟等均对 IBD 有影响。因此,随着对 IBD 的深入研究,饮食作为一项重要的环境因素会越来越受到关注,饮食干预和管理也将越来越多地应用于临床中,起到重要的作用。

参 考 文 献

- 1 Zhang Y, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 91-99.
- 2 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1785-1794.
- 3 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 46-54.
- 4 Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a “Western” disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30: 440-445.
- 5 Basson A, Trotter A, Rodriguez-Palacios A, et al. Mucosal interactions between genetics, diet, and microbiome in inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 290.
- 6 Leone VA, Cham CM, Chang EB. Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31: 16-23.
- 7 Schaubek M, Haller D. Reciprocal interaction of diet and microbiome in inflammatory bowel diseases [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31: 464-470.
- 8 Gulhane M, Murray L, Wang R, et al. High fat diet and the colonic mucus barrier: implications for obesity and inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 303 (SD): 129.
- 9 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2014, 63: 776-784.
- 10 Maconi G, Ardizzone S, Cucino C, et al. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: a case-control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 4297-4304.
- 11 Barbalho SM, Goulart RA, Quesada K, et al. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? [J]. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29: 37-43.

- 12 Chan SS, Luben R, Olsen A, et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 834-842.
- 13 Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 28; (2): CD006320.
- 14 Tyagi A, Kumar U, Reddy S, et al. Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with α -linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108: 1612-1622.
- 15 Turner D, Shah PS, Steinhart AH, et al. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 336-345.
- 16 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 2195-2201.
- 17 Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, et al. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 838-840.
- 18 Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles[J]. *Lancet*, 2001, 357: 1093-1094.
- 19 史肖华, 郑家驹, 郭志荣, 等. 克罗恩病发病相关因素的病例对照研究[J]. *胃肠病学*, 2008, 13: 293-296.
- 20 Wiecek S, Wos H, Radziejewicz WI, et al. Disaccharidase activity in children with inflammatory bowel disease [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25: 185-191.
- 21 Vernia P, Loizos P, Di Giuseppantonio I, et al. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8: 312-317.
- 22 Singh SB, Lin HC. Hydrogen sulfide in physiology and diseases of the digestive tract[J]. *Microorganisms*, 2015, 3: 866-889.
- 23 Fecteau ME, Pitta DW, Vecchiarelli B, et al. Dysbiosis of the fecal microbiota in cattle infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e160353.
- 24 Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 895-905.
- 25 Sarbagili-Shabat C, Sigall-Boneh R, Levine A. Nutritional therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31: 303-308.
- 26 Hansen TS, Jess T, Vind I, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort [J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5: 577-584.
- 27 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, et al. High school diet and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21: 2311-2319.
- 28 Schrenk D. Dietary fiber, low-molecular-weight food constituents and colo-rectal inflammation in animal models—a review[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53: 1281-1288.
- 29 Liu X, Wu Y, Li F, et al. Dietary fiber intake reduces risk of inflammatory bowel disease: result from a meta-analysis[J]. *Nutr Res*, 2015, 35: 753-758.
- 30 Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 345-354.
- 31 Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21: 912-922.
- 32 Pedersen N, Ankersen D, Felding M, et al. Low FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms and improves quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a randomized controlled trial: 55th Annual Meeting of the Society-for-Surgery-of-the-Alimentary-Tract (SSAT)/Digestive Disease Week (DDW), Chicago, IL, 2014[C].
- 33 Chan SS, Luben R, van Schaik F, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 2013-2021.
- 34 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, 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: 970-977.
- 35 Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, et al. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 576-586.
- 36 Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, et al. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods [J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29: 409-415.
- 37 Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, et al. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68: 816-826.
- 38 Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease[J]. *Intern Med J*, 2016, 46: 669-676.
- 39 Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 2179-2194.
- 40 Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12: 1592-1600.
- 41 Li F, Liu X, Wang W, et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27: 623-630.

(收稿日期:2017-06-03)

(本文编辑:林磊)