·述评·

饮食、肠道菌群、免疫等因素在克罗恩病发病机制中的作用

巫协宁



作者简介：巫协宁，毕业于上海圣约翰大学医学院，医学博士，理学士，日本东京都老年病院研修员，主任医师，复旦大学上海医学院内科教授，硕士生导师，享受国务院特殊津贴，上海市劳动模范。历任上海交通大学附属第一人民医院大内科与消化科主任、上海市消化学会主任委员、肝病学会常委、老年医学会委员、高级职称及医疗事故鉴定委员会评委、亚太地区肝病研究会会员。主编、副主编《临床肝胆系病学》和《江绍基胃肠病学》等20余本著作，发表中、英文论文200余篇，其科研成果曾获上海市科技进步奖。60年来成功救治无数重危患者及解决大量疑难诊断，在重症胰腺炎和克罗恩病的治疗上有独特建树。

DOI：10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.001

克罗恩病（CD）是一种慢性非特异性炎性肠道疾病，其发病机制尚未被完全阐明。遗传、免疫、肠道菌群及其相互作用通常被认为是CD的主要发病因素，近年来有学者提出饮食也是其中的一个重要因素，本文就以上方面的研究进展作一阐述。

1 饮食在CD中的作用

CD的发病率在北欧及北美较高，2016年丹麦国家疾病登记资料显示，其儿童、青少年的CD发病率呈上升趋势，＜17岁男女的发病率分别从1995年的每10万人中有3.0人及3.7人增至2013年的9.4人及10.0人[1]。近20年来中国CD的发病率也迅速升高，且有低龄化的趋势[2]，本研究认为这可能与饮食结构的改变有关。国外学者认为，西方的饮食结构是CD发病率较高的危险因素，包括高动物蛋白、高脂肪、高糖饮料、高盐、乙醇，而蔬菜、水果较少。高脂食物包括黄油、人造黄油、乳制品、蛋类等，其中含有高胆固醇、高饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。高动物蛋白包括牛、羊、猪肉等，其他还有精制谷物，以及包括巧克力在内的甜品饮料[3]。食物脂肪可直接作用于免疫活性[4]；棕榈酸（又称为饱和脂肪酸）可增加肠道通透性；牛乳饱和脂肪酸可增加促炎细胞表达；多不饱和脂肪酸的Ω-6可直接作用于免疫细胞、Toll样受体及细胞信号转导通路，导致核因子-κB（NF-κB）活化，其氧化可产生前列腺素前体，具有促炎作用，Ω-3脂肪酸具有抗炎作用，两者的适宜比例为（1～4）∶1，高脂饮食可使这一比例增至（10～20）∶1，使炎性反应趋向于慢性[5]。某些加工食品的含盐量较高，可上调白细胞介素-17A（IL-17A）、IL-17F、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-2等促炎细胞因子及趋化因子CCL20、转录因子RORC、T-bet及白细胞介素-23受体（IL-23R）的表达，产生致病性较强的Th17细胞，其可激活p38/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路，影响肠道免疫与炎性反应[6]。胆固醇产物——氧固醇和胆汁酸可激活核受体的肝X受体（LXR）和法尼醇X受体（FXR），LXR作为调节胆固醇、脂肪酸、葡萄糖稳态的核受体蛋白，可抑制IL-6产生，也可抑制Th17细胞分化，缺少LXR可促进Th17细胞分化[4]。FXR为胆汁酸受体，具有调节免疫和肠上皮屏障功能的作用，能抑制炎性基因表达，增强细胞间紧密连接，从而降低肠道通透性，其还能拮抗NF-κB介导的免疫反应，抑制各种免疫细胞的炎性信号通路，抑制肠道炎性反应[7]。过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）也是参与脂质和葡萄糖代谢的核受体蛋白，其中PPARδ能增强Th1及Th17细胞反应，而PPARγ则能抑制Th1及Th17细胞分化，其还能调控Th17细胞并参与Treg细胞分化，维持肠道免疫耐受。有研究指出，大量摄入红肉经肠道发酵、消化、代谢可产生有潜在毒性的氨、胺、亚硝基化合物、酚、甲酚以及硫化氢。红肉还可增加血红素，生成活性氧簇（ROS），使具有保护性能的黏液层变薄，从而损伤肠上皮，增加葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的小鼠的结肠炎活动性及组织病理损伤评分[8]。碳水化合物中的双糖、多糖在肠道吸收较差，使细菌与酵母菌过度生长，产生过多的黏液[9]。

作者单位：200080 上海交通大学附属第一人民医院消化科

蔬菜水果含较多纤维，可缩短食物通过肠道的时间，有助于排出致病菌及其毒性产物，并具有抗炎作用，是维持肠上皮完整性和肠道稳态的重要物质。可溶性物质如果糖、半乳糖、寡糖发酵后可产生短链脂肪酸（SCFA），它所含有的乙酸、丙酸及丁酸是食物纤维与宿主共栖菌间的信使。非洲儿童粪便中的 SCFA 浓度要高于欧洲青少年[3]。SCFA 具有多种有益作用[10-11]：(1)能维持肠上皮的完整性和肠道稳态，包括产生黏液及免疫球蛋白 A（IgA），帮助修复组织；(2)可抑制促炎细胞因子、趋化因子及 NF-κB 信号通路，降低黏附分子的活性；(3)干预诱导 T 细胞产生干扰素-γ（IFN-γ）及 Th1 反应的 IL-18，激活信号转导及转录活化因子 3（STAT3），增加促炎细胞因子 IL-8 及 TNF-α 转录的 IL-22 表达；(4)能增加肠道 Treg 细胞；(5)所含乙酸可诱导杯状细胞增殖产生黏液，也可产生双歧杆菌，其在肠道内的含量与 Treg 细胞的数量有关，还能维持对肠道菌群的耐受[12]。一种“地中海饮食”是以素食、水果和橄榄油为主要成分的饮食，其中包括具有抗炎作用的 Ω-3。一些植物多糖如姜黄素、绿茶、白藜芦醇等具有抗氧化、抗结肠炎的作用。日本学者对以半素食的 CD 患者进行维持临床缓解的研究，22 例接受白米、糙米、多种维生素、微量元素、少量多不饱和脂肪酸、少量蛋白质的半素食，每周食鱼 1 次，每 2 周食肉 1 次，蛋与牛乳随意，禁烟，素食包括豆类、土豆及泡菜，总热量约 2 000 卡。CD 患者给予英夫利西 3 次，其中 17 例同时口服美沙拉嗪，其 1 年临床缓解率达 100%，2 年达 92%，表明多素少荤的饮食能维持临床缓解[13]。研究显示，水果纤维的作用要优于蔬菜纤维，这是由于水果的可溶性纤维较多，且容易发酵。中国三年自然灾害期间，上海市一户四口之家每月配给肉、糖各 1 斤，黄豆 3 斤，米食男 27 斤女 25 斤，基本上是以素食为主，研究显示当时的 CD 患者十分罕见。

近年来，中国的青年 CD 患者常具有典型的类似西方的饮食史，表明饮食是 CD 发病的危险因素。对于活动期 CD 患者，目前可能需要增加蔬菜、豆制品、水果的摄入，以及适量的鱼和瘦肉，限制高脂食物及甜品饮料，增加多种维生素和微量元素，禁乙醇。

2 肠道菌群在 CD 中的作用

肠道菌群的平衡对于维持人体健康十分重要，正常肠道微生态能有效阻止致病菌特别是黏附性、侵袭力、毒力强的大肠杆菌的肠内定植，细菌定植较多的回肠末段和结肠正是 CD 常见的病变部位，有研究显示在 CD 患者切除的回肠标本中可分离出大肠杆菌者达 36.4%，远高于对照组的 6%。粪便分流可防止回肠末段切除术后发生新的炎性反应，表明肠道菌群可参与 CD 的发病。CD 患者的肠道菌群与健康人群不同，表现为菌群的多样性减少、致病菌数量增加、有益菌减少的失衡状态，侵入肠黏膜的致病性大肠杆菌、厌氧菌及兼性厌氧菌的数量和比例有所增加，优势菌和某些非优势菌减少，某些正常菌过度生长[14]。

另一方面，肠道菌群有促进黏膜免疫系统发育，发挥屏障及代谢的功能，CD 患者的肠道菌群与健康人群不同，其菌群的多样性减少。高动物蛋白可提供大量食物抗原，不同食物又可产生不同的细菌抗原，可与肠黏膜免疫系统起反应。肠道稳态是由 Treg 细胞和一些共栖菌共同维持的，肠道免疫系统对食物抗原和细菌抗原维持一种类似于耐受的局部或系统性无反应状态，但一旦肠道稳态崩解受损，黏膜接触上述抗原就会引起炎性反应。CD 患者的肠道通透性增加，使已有炎性反应的黏膜暴露于大量腔内抗原下，可放大炎性反应。此外，分泌抗菌肽、防御素的潘氏细胞有所减少，可使致病菌过度生长，从而引起肠道组织损伤。

在具有高纤维饮食习惯的非洲农村儿童粪便中，*Faecalibacterium prausnitzii*（*F. prausnitzii*）菌与大肠杆菌较少，但 *Prevoletta* 菌占优势，且具有更多的 SCFA，与之相比较，习惯食用牛、羊肉的意大利儿童体内含氨基酸及脂肪酸较多，使得其粪便中类杆菌属和肠杆菌属占优势。素食者粪便中的肠杆菌较杂食者显著减少，高脂饮食可减少类杆菌及*F. prausnitzii*菌，这是由于高脂饮食增加了胆汁酸分泌，抑制了这两种细菌的生长。以上表明饮食可影响肠道菌群的组分[3]。饮食的改变还能加速影响肠道菌群改变，动物实验表明，当低脂低糖饮食转向高脂高糖饮食时，肠道菌群在短时间内即可发生变化，表现在其主要代谢途径及基因链。源于土豆、香蕉、面包的抗性淀粉可增加 *F. prausnitzii* 菌的比例，这种共栖菌具有抗炎性能，能够缓解三硝基苯磺酸（TNBS）诱导的小鼠结肠炎，其代谢产物能阻断 NF-κB 活化及 IL-8 分泌，其培养的上清液能诱导 IL-10，降低 IFN-γ、TNF-α 及 IL-12 的表达，还能纠正肠道菌群失调[15]。在 CD 患者手术切除的回肠黏膜中，该菌比例较低者更容易有肠镜下复发。在 CD 患者回肠黏膜表面，癌胚抗原（CEA）相

关的细胞黏附分子-6高表达，成为黏膜黏附性、侵袭力强的大肠杆菌受体[3]。素食、鱼类富含色氨酸，能增加IL-22表达，保护黏膜面使其产生黏液及IgA，降低促炎细胞因子表达，但可增加Treg细胞。最近有报道指出，IL-22能上调β-防御素2的转录，增加抗菌肽。与CD有关的肠内有益共栖菌有*F. prausnitzii*、*Prevoletta*、*Clostridia*及*Bifidobacteria*[3,10,16-17]，其中*Prevoletta*菌可增强食物纤维发酵产生SCFA，对肠黏膜具有保护作用，*Clostridia*菌属中除可导致伪膜性肠炎的艰难梭菌外，还具有诱导产生SCFA及丁酸盐的作用，丁酸可直接影响诱导型Treg细胞（iTreg）的数量和功能。乙酸与丙酸能调节结肠Treg细胞池的大小与功能，双歧杆菌在维持人体微生物平衡方面具有重要作用，还能拮抗多种肠道病原菌。

3 免疫在CD中的作用

肠黏膜屏障由上皮细胞层、上皮内淋巴细胞、细胞间紧密连接和黏液层组成，上皮完整可防止肠腔内细菌及其产物入侵。若肠黏膜受损，则肠道通透性增加，细菌及其产物可侵入黏膜层，与其下的初始免疫细胞和过继免疫细胞发生反应，释放大量促炎细胞因子，从而放大炎性反应。初始免疫细胞有巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞等，巨噬细胞可分泌TNF-α、IL-1、IL-6及ROS等；中性粒细胞可吞噬外来物质，产生“氧爆发”，在释放出氧的同时，也释放氧自由基，具有破坏作用；树突状细胞可对抗原提呈，释放促炎细胞因子与趋化因子；自然杀伤细胞可分泌穿孔素与颗粒酶，杀伤靶细胞，产生IFN-γ诱导的Th1型反应；自然杀伤T细胞可改变紧密连接，增加通透性。上皮内的潘氏细胞可分泌抗菌肽、防御素等，具有杀菌、抗病毒的防御功能。此外，自噬体所含有的溶酶体能清除细菌及老化的微细胞器，还可促进营养物的利用，调控细胞反应，阻断炎性反应过度活动[17]。CD患者的潘氏细胞减少，致自噬作用受损，将增加炎性反应的敏感性。细胞间紧密连接受损，小分子物质和细菌可通过细胞旁路通道穿透入组织，特别是存在IgA分泌不足时。过继免疫中起关键作用的$CD4^+$ T细胞在抗原和细胞因子的作用下，可分化为Th1、Th2、Th17和Treg细胞，其中Th1细胞的分化是由IL-12与IFN-γ驱动的，Th2细胞的分化受IL-4驱动，而IL-23可驱动Th17细胞的分化。Th17细胞在自身免疫反应中起主要作用，Treg细胞可调控对自身抗原的免疫反应，预防自身免疫的发生，维持自身耐受。在活动性CD中，Th17细胞分泌的促炎细胞因子超过了Treg细胞分泌的抗炎细胞因子，打破了两者的平衡[11]。Th1细胞在CD的发病中也产生了作用，表现在活动性病变中存在IL-12R，以及T细胞核浸出液中存在受激活的STAT4、T-bet等Th1相关性转录因子。

4 饮食、肠道菌群和免疫等因素间的相互关系

饮食可以影响免疫功能。维生素A可转变为视黄醇，能诱导Treg细胞。维生素D能抑制Th1细胞活性，并通过增强Foxp3基因而增加Treg细胞的数量，降低Th17细胞及IL-12、IL-6、IL-13表达，还可降低B细胞以及分泌抗体的浆细胞表达[4]。摄入维生素A和D后，能与LXR、PPAR等多种核受体相结合。有一种可与SCFA结合的G蛋白偶联受体（GPCR）感知器，在结肠上皮、炎性细胞和Treg细胞上都有表达，具有调节Treg细胞数量的作用，其中GPR43和GPR109A的重要性与肠道稳态有关[10]，缺乏丁酸的GPR109A与Treg细胞较少有关。芳香烃受体（AhR）是一种表达于免疫细胞与上皮细胞的转录因子，也是某些食物成分的重要受体[3-4]，在炎症性肠病（IBD）患者的肠道组织中AhR的表达有所降低。AhR配体来自花椰菜、甘蓝、卷心菜及一些细菌代谢产物，其可激活AhR。AhR可以调节多种具有调控免疫和炎性反应作用的基因，并可增加IL-22表达，具有保护黏膜和维持上皮内淋巴细胞的作用，还能塑造肠道菌群的组分，它的活化还可影响Treg细胞分化。缺乏AhR将增加上皮细胞对肠杆菌感染的易感性，补充AhR配体可部分恢复AhR信号通路，减轻肠道炎性反应。色氨酸存在于多种蔬菜、鱼、蛋类中，受乳酸菌代谢，也具有抗炎作用，它的降解代谢有助于维持肠道稳态，可转变为AhR的激动剂，能抑制T细胞反应，并促进Treg细胞表达，导致免疫耐受。

肠道菌群也可影响免疫功能[18]。Th17细胞的分化需要特异性共栖菌，肠道菌群成分能调节Th17/Treg细胞平衡，并影响自身免疫，干扰耐受。部分共栖菌有利于产生Th17细胞，另有部分共栖菌却可限制Th17细胞，导致产生失控。上皮细胞产生的IL-17E可抑制巨噬细胞的IL-23过表达，从而限制Th17细胞的增殖。

综上所述，饮食、肠道菌群和免疫等因素在CD的发病机制中都具有重要作用，同时各因素间也具有相互关系。

参 考 文 献

1 Larsen MD, Baldal ME, Nielsen RG, et al. The incidence of Crohn′s disease and ulcerative colitis since 1995 in Danish children and adolescents < 17 years - based on nationwide registry data[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51: 1100-1105.

2 徐锡涛，何顺勇，冉志华. 儿童及青少年炎症性肠病与成人炎症性肠病的发病特征差异[M]//冉志华. 炎症性肠病诊疗难点. 北京：科学出版社，2016：10.

3 Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome [J]. Gastroenterology, 2015, 148: 1107-1119.

4 Veldhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12: 696-708.

5 Costea I, Mack DR, Lemaitre RN, et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn′s disease [J]. Gastroenterology, 2014, 146: 929-931.

6 Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells[J]. Nature, 2013, 496: 518-522.

7 Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2011, 60: 463-472.

8 Le Leu RK, Young GP, Hu Y, et al. Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 3475-3482.

9 Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12: 1592-1600.

10 Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases[J]. Immunity, 2014, 40: 833-842.

11 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science, 2013, 341: 569-573.

12 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. Nature, 2013, 504: 446-450.

13 Chiba M, Abe T, Tsuda H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn′s disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 2484-2495.

14 香钰婷，梅林. 炎症性肠病发病机制中肠道菌群作用的研究进展[J]. 生理科学进展，2013，44：247-252.

15 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105: 16731-16736.

16 Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease[J]. ILAR J, 2015, 56: 192-204.

17 Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease [J]. Gastroenterology, 2014, 146: 1564-1572.

18 Brand S. Crohn′s disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn′s disease[J]. Gut, 2009, 58: 1152-1167.

（收稿日期：2016-08-26）

（本文编辑：周骏）

《国际消化病杂志》编委会名单

顾　　问　江石湖　刘厚钰　李宏为　巫协宁　陆　玮　林三仁
徐富星　欧阳钦　胡品津　徐克成　王家驼

名誉主任　萧树东

主　　任　邱德凯

副 主 任　樊代明　许国铭　厉有名　王兴鹏　房静远　王立明

主任助理兼秘书　马　雄

委　　员　（按姓氏笔画为序）

于晓峰　王吉耀　王江滨　王灵台　王炳元　戈之铮　田德安
冉志华　刘文忠　刘正新　刘　杰　刘海林　刘　菲　朱正纲
李兆申　李定国　李延青　李寿柏　吴小平　吴云林　吴志勇
吴叔明　奾健敏　陈卫昌　陈　吉　陈成伟　陈克敏　陈旻湖
陈维雄　杨长青　杨冬华　陆伦根　邹晓平　张　啸　沈锡中
范竹萍　范建高　周建农　郑　青　郑　萍　单　毅　钟　良
赵洪川　郜恒骏　保志军　姜　泊　侯晓华　袁耀宗　夏　强
曾民德　谢渭芬　樊　嘉