

· 综述 ·

克罗恩病营养支持治疗进展

刘笑¹,方淼²,王方¹,王锋^{1*}¹南京医科大学第一附属医院普外科,江苏 南京 210029;²东南大学医学院附属中大医院普外科,江苏 南京 210009

[摘要] 营养不良是炎症性肠病最常见的并发症,长期营养不良可导致严重的后果,加重患者负担。个体化膳食和营养支持是改善营养不良的主要方式。膳食中所包含的饮食成分可能是疾病发生的潜在诱因,但其种类错综复杂,对疾病的影响尚未明确。营养支持治疗是诱导、维持缓解的重要治疗手段,近几年来,国内外在营养方面的研究取得了显著性进展。文章就克罗恩病患者营养风险筛查、膳食管理、营养支持方式及营养物质选择等方面进行归纳总结,旨在完善和提高克罗恩病营养治疗。

[关键词] 炎症性肠病;营养评估;膳食管理;营养支持治疗;肠内营养

[中图分类号] R516.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1874-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20201227

Advances in nutritional support for Crohn's disease

LIU Xiao¹, FANG Miao², WANG Fang¹, WANG Feng^{1*}¹Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;²Department of General Surgery, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China

[Abstract] Malnutrition is the most common complication of inflammatory bowel disease. Long-term malnutrition could lead to serious outcome and increase the burden of the patient. Individual diet and nutritional support are the main ways to improve malnutrition. Diet may be a potential inducement of the disease. Because the types of diet were complex, so the effect of diet on the disease has not been clear. Nutritional support therapy has become an important treatment for induction and maintenance of remission. In recent years, significant progresses have been made in support methods at home and abroad. Therefore, this review summarized the nutrition risk screening, diet management, nutritional support and nutrient selection, aiming to improve Crohn's disease nutrition therapy.

[Key words] inflammatory bowel disease; nutrition assessment; diet management; nutrition support therapy; enteral nutrition

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1874-1878, 1884]

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、反复发作的肠道非特异性炎症疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。近20年来IBD的发病率和患病率不仅在美国、西欧等发达国家居高不下^[1],在亚洲、南美、中东及非洲等发展中国家也骤增^[2-3]。目前病因未明确,可能与环境、遗传、饮食、免疫、肠道微生物及精神心理因素相关^[4-5]。饮食包含了日常的膳食和营养支持治疗,二者互为犄角又有所区别,

都对疾病的发生和发展产生重大影响。

CD患者常合并有营养不良,据统计约有80%的患者在疾病过程中可出现不同程度的营养不良,且这种现象在儿童中更为多见^[6-7]。对儿童而言,营养不良影响尤为严重,可导致生长发育受限,甚至影响智力^[8]。CD和UC营养不良的发生率各为35%和65%,更多见于活动期^[9],可能与吸收不良、肠道炎症水肿、摄入障碍及高分解代谢有关。同时对于病程长、活动期及伴有并发症的CD患者一般难以接受日常饮食,需以肠外(parenteral nutrition, PN)或肠内营养(enteral nutrition, EN)维持日常生理所需,因此营养支持治疗对纠正营养不良、维持缓解、促进

[基金项目] 国家自然科学基金(81972188)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: WF6671@126.com

生长发育及改善长期预后有着重要作用。另一方面,营养支持治疗作为CD治疗中的重要部分,亦可减轻肠道狭窄、抑制纤维化、增加免疫功能,围手术期营养优化亦可显著降低术后并发症^[10]。营养支持治疗贯穿于CD治疗的始终,对延缓疾病的发展、减少并发症及改善预后具有重要意义。因此,本文归纳总结了近几年来有关CD营养治疗方面的最新研究,探讨CD营养治疗的进展。

1 营养风险筛查

CD患者在诊断后应定期进行营养筛查,一旦发现有营养不良,应立即纠正,因长期营养不良可带来高并发症发生率、高病死率,降低生活质量。营养风险筛查和评估是行营养治疗的初始,分为儿童和成人营养风险筛查。目前广泛使用的是NRS2002营养风险筛查^[11],评估患者的营养状态,分为3个等级。当评分>3分时需进行营养支持治疗,4~8分为中度营养不良,>8分为重度营养不良。

客观营养评估是指结合患者身高、体重、体重指数(MBI)、三头肌厚度、血红蛋白、白蛋白、红细胞沉降率、白细胞、铁蛋白及叶酸浓度等临床与实验室指标对患者进行的深入评估,但影响因素较多,可能与疾病状态、药物及输液有关,因此并不十分准确。

2 CD患者饮食管理

2.1 脂肪

西式饮食中,食物中脂肪的含量较高。而西方发达国家CD发病率、患病率一直居高不下^[2],这预示着脂肪可能对CD的发生发展有一定影响。脂肪在肠道中消化后分解为甘油和脂肪酸,脂肪酸又可分为饱和脂肪酸及不饱和脂肪酸,其中不饱和脂肪酸又分为单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),PUFA是含有2个或2个以上双键且碳链长度为18~22个碳原子的直链脂肪酸。PUFA又可根据碳原子的位置分为 ω -3 PUFA和 ω -6 PUFA,PUFA是肠内营养与肠外营养中的重要营养物质,鱼油的主要成分就是 ω -3 PUFA。 ω -3 PUFA和 ω -6 PUFA的代谢产物有着天壤之别, ω -3 PUFA的代谢物二十二碳六烯酸(DHA)可增强免疫功能、抑制炎症, ω -6 PUFA代谢物花生四烯酸是促炎、抑制免疫的作用。有研究发现,高摄入 ω -3 PUFA可显著降低CD和UC的发生风险,高摄入 ω -6 PUFA可显著增加CD发生^[12-14]。而西式饮食中, ω -

6/ ω -3比例失调, ω -6 PUFA比例明显增高,可高达30:1。快餐及大量加工食品中,也含有大量 ω -6,高摄入 ω -6 PUFA与CD的发生率有一定关系。

近年来,EN制剂中脂肪含量与CD缓解率引起了广泛关注。但没有发现增加EN中总脂肪、中链甘油三酯、长链甘油三酯摄入量与CD缓解率有明显关系。饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸与CD缓解率亦无定论,但高 ω -3/ ω -6比例与CD缓解率有正相关关系^[15]。

2.2 蛋白质及氨基酸

欧洲肠外与肠内营养学会(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)2016年发布的《炎症性肠病临床营养指南》认为CD因长期营养不良、摄入不足、吸收障碍、消耗增加且伴随免疫抑制剂类药物带来的肠道不良反应,可导致蛋白转运增快。因此,处于活动期的患者,蛋白质需求量要比一般人群高,可适当增加蛋白摄入量,但摄入不宜过多,否则将加重肠道负担。推荐成人每日至少应摄入1.5 g/kg的蛋白量^[16]。如伴有营养不良的患者在活动期仍继续使用激素类药物,应立即停用激素,因长期使用激素可带来蛋白分解代谢增加、脂肪的重新分布、增加负氮平衡。缓解期的患者一般不需要增加蛋白量,摄入量可与正常人群相同,推荐每日可摄入1 g/kg的蛋白质。

对于膳食中应选用何种蛋白一直未有定论。2018年胃肠病学顶级期刊《Gastroenterology》发表了一项有关个性化单一膳食对肠炎的影响,比较了膳食中各种成分,包括蛋白质、脂肪、碳水化合物和膳食纤维对DSS所致小鼠急性肠炎的影响。结果发现脂肪和碳水化合物对肠炎的影响有限。高酪蛋白饮食可加重肠炎、增加肠道通透性,并可通过增加拟杆菌,减少厚壁杆菌、类芽孢杆菌、葡萄球菌丰度的方式诱导肠炎^[17]。因此推荐在膳食及营养制剂中尽量减少酪蛋白的摄入量。

谷氨酰胺(glutamine, Gln)是一种非必需氨基酸,可参与谷胱甘肽的合成从而对抗氧化应激。活化的肠固有淋巴细胞可促使Gln直接进入肠上皮内参与三羧酸循环供能,因此Gln是肠上皮和免疫细胞的重要能源底物^[18]。当肠道持续存在慢性炎症时,Gln的代谢率增加,肠上皮对Gln的需求亦增加。无论活动期或缓解期的CD患者,其肠道炎症部位Gln水平都较正常人低^[19]。在结肠炎小鼠中也发现血清Gln水平明显降低^[20]。Gln还兼具有维持肠屏障、保持上皮细胞连接完整性及调节肠通透性

的功能^[21],因此推荐在膳食中可适当添加一定量的Gln。但有研究表明在完全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)中添加Gln并没有提高治疗效果^[22]。在EN中添加Gln对CD患者临床缓解率提高也无明显疗效^[23]。故目前尚无足够的证据表明Gln对诱导疾病缓解有效。

2.3 碳水化合物

作为饮食中的主要供能物质,并未发现碳水化合物摄入的高低与CD的发生有关系。但欧洲一项研究认为在日常饮食中添加糖可增加CD发生的风险^[24]。最新研究也发现一种低单糖-双糖-多糖混合饮食(FODMAP)的个体化纯化膳食方案,有利于减轻患者的胃肠道症状,包括腹痛、腹泻、腹胀、呕吐等^[25],Cox等^[26]认为在专家的建议并且密切随访下进行4周的低FODMAP饮食对于管理持续性的胃肠道症状安全有效,但长期使用时应谨慎。

大部分糖类物质在小肠即被消化、吸收,但乳糖、半乳糖、果糖及多聚果糖则在结肠中被细菌分解,产生大量气体和液体导致肠腔扩张,从而可能出现胃肠道症状,如腹胀、腹泻等。一项随机对照研究也发现了果糖可加重缓解期CD患者胃肠道症状^[27]。一项研究发现给予Toll样受体4(Toll like receptor, TLR4)敲除小鼠喂养果糖,发现肠道通透性和肠屏障都得到改善,且发现小鼠血清及肠道中NF- κ B水平并没有明显增高,而在野生小鼠中发现NF- κ B明显增高,证实了这类物质可能通过TLR4损伤肠道^[28]。

2.4 微量元素

CD患者因经常性腹泻、摄入量不足或吸收不良,常伴有不同程度的微量元素缺乏。既往研究也发现,CD患者常有不同程度的钙、铁、锌、锡缺乏^[29-33]。微量元素与炎症程度也有一定相关性,研究发现活动期患者的血清铁蛋白、铜升高,而锌、硒下降^[30]。微量元素的缺乏可能影响儿童、青少年生长发育。Mohammadi等^[29]研究发现维生素D与微量元素缺乏也有一定联系。因此CD患者需要定期检测微量元素,并可通过适量补充维生素D,改善微量元素缺乏,确保营养均衡。

CD好发于末端回肠,当患者末端回肠或回盲部切除后,其对维生素B₁₂吸收障碍易导致巨幼红细胞贫血,因此应适当补充维生素B₁₂,特别对于回肠切除>20 cm的患者,建议以肠外补充,未确定口服是否有效^[34]。对于切除了十二指肠、空肠上端的患者铁吸收障碍易导致缺铁性贫血,此类CD患者应常规补铁。补铁的方式有静脉补铁和口服补铁,根据

患者贫血程度及疾病的活动期来选择。如果患者在缓解期内存在轻中度贫血,口服补铁即可,若不能耐受,也可选择静脉补铁。对血红蛋白低于100 g/L或活动期的患者,应首选静脉补铁。

3 营养支持的方式

3.1 肠内营养

营养制剂的选择 肠内营养制剂根据蛋白质组成的不同可分为整蛋白型(非要素型或聚合膳)、短肽型(半要素型)和氨基酸型(要素型)EN制剂。既往研究提示,不同氮源的EN制剂对诱导CD患者缓解没有明显差异,ESPEN指南也没有关于EN制剂的推荐。日本一项研究认为,要素型EN制剂效果优于聚合膳型EN制剂^[35]。短肽型制剂与聚合膳最大不同在于其氮源为氨基酸或短肽,易吸收、利用率高且不会给肠道造成较大负担,故适用于胃肠道功能不良的患者,缺陷为渗透压高于肠道渗透压,容易造成腹泻。但ESPEN指南认为,当有不完全性肠梗阻时,建议使用短肽型或要素膳配方^[16]。整蛋白型制剂为等渗、口感好,可直接口服,也可鼻饲,主要氮源为酪蛋白和大豆蛋白,吸收率低,且不含谷胱甘肽,抗炎效果仍值得商榷。针对营养制剂的选择,目前尚无统一论,可根据患者实际情况选择。

营养支持的时机 一旦确诊为CD,应立即使用EN。临床回顾性研究表明早期使用EN相比延迟使用EN的患者,其累计手术率、胃肠道并发症发生率和住院次数明显降低^[36]。EN已成为儿童CD的一线治疗方案^[16],且诱导缓解率不劣于激素。EN不良反应少,同时为儿童患者的生长发育提供了足够的营养物质,可避免使用激素,减少复发。有研究证据表明EN可诱导85%新诊断CD儿童的疾病缓解。单一EN(exclusive enteral nutrition, EEN)是指营养的供给完全依赖EN,而不摄入任何饮食。一项前瞻性研究表明约60%使用EEN的患儿可达到黏膜缓解。部分EN(partial enteral nutrition, PEN)是指在常规饮食的基础上再给予EN。最近也有研究提出个性化饮食对UC患者有益,但大部分研究仍倾向于PEN维持缓解的效果优于个性化饮食。对于缓解期患者而言,考虑依从性较差和长期生活质量问题,可从EEN逐渐过渡到PEN,这样既可维持缓解,又可避免食物过敏原的刺激,从而能最大程度提高生活质量,也可保证营养的持续使用。但应明确的是,EEN诱导临床缓解、黏膜愈合率优于PEN。

对轻中度活动期患者,推荐使用EN联合药物

治疗,美沙拉嗪是升阶梯疗法中不良反应最小的药物,与激素、免疫抑制剂相比,美沙拉嗪可靶向作用于结肠,因此更适用于轻中度结肠型患者。研究证据表明,高剂量的美沙拉嗪诱导缓解率优于安慰剂且不劣于激素,EN联合高剂量美沙拉嗪可用于轻中度活动期患者诱导及维持缓解^[37],但仍需大型多中心的随机对照研究进一步证实。对于重度活动期患者,EN可以使用,但并非一线治疗方案,仍应以免疫抑制剂、生物制剂作为重度活动期患者的一线治疗方案。若合并完全性肠梗阻则必须使用TPN,待肠道功能恢复后再逐渐过渡至EEN。若为不全性高位肠梗阻,可将营养管放至梗阻远端,可保证梗阻远端肠管继续得以使用,又可缓解梗阻近端肠管,肠段得到充分休息。

营养支持的途径 包括经口营养摄入和管饲。管饲的途径有多种,如鼻胃管、鼻肠管、胃空肠营养管及瘘口远端回输管^[38]。建议首选鼻饲法,因此法安全、操作简单,几乎无不良反应,可使EN混悬液较好地吸收,患者可持续使用。对于合并十二指肠或空肠瘘患者,可选用鼻空肠管或胃空肠造口,此法可绕过瘘口位置,联合双套管冲洗、生长抑素使用,使瘘口处黏膜得到充分休息,有助于黏膜爬行、生长以至最终愈合^[39]。瘘口远端回输是将瘘口近端肠管收集的肠液与营养液混合,再回输至瘘口远端肠管,以保证远端肠管不至于弃用。无论何种途径,首先推荐使用输注微量泵持续泵入。

3.2 肠外营养

PN适用于胃肠道无法耐受EN、有EN禁忌证或EN难以满足能量需求(低于能量需求的60%)的患者。PN的支持途径有经外周静脉和中心静脉,经中心静脉多用于长期使用PN、昏迷或因血管功能差难以长期耐受经外周静脉给予PN的患者。PN能够使胃肠道得到充分的休息,特别对合并肠梗阻患者,若无法在梗阻段放置营养管,此时必须使用TPN以缓解肠道水肿、炎症,再逐渐过渡至PN+EN^[40]。合并腹腔脓肿或肠瘘的急性期患者,因无法经口进食或鼻饲EN,且可能处于活动期,EN会加重肠道负担加重感染,此时也必须选择PN^[41]。对合并有短肠综合征的患者,因各种原因致使小肠长度小于80 cm,小肠吸收面积减少,对营养物质难以有效吸收,需长期使用PN以维持营养。但需指出,长期使用PN,可导致肠黏膜萎缩、肠道细菌易位、胆汁淤积性胆囊炎、代谢异常、肝功能损害、电解质紊乱及导管相关性感染等问题,所以需根据实际情况及时调整支持方式。

PN的营养配方有较大差异,需根据患者实际营养状况、能量需求来决定。一般氨基酸为1.0~1.5 g/(kg·d),需包含必需氨基酸和非必需氨基酸,葡萄糖为4~6 g/(kg·d),脂肪为1.5~2 g/(kg·d),热氮比通常为200:1~150:1,能量供给量为25~30 kcal/(kg·d),一般不建议给予高热量的PN。若患者合并有休克、昏迷及脓毒症等情况,应该再加上10%静息能量消耗。可适当添加一定量的电解质、维生素及微量元素。液体量根据患者基础需要量和实际出入量来决定,一般为25~30 mL/(kg·d),若患者有呕吐、腹泻及肠液丢失等现象,应再给予额外的液体补充。PN营养物质与EN有所不同,碳水化合物以葡萄糖为主,而EN中以麦芽糖糊精、玉米淀粉或蔗糖为主。脂肪以中长链脂肪乳为主,不建议添加鱼油,虽然目前认为鱼油可降低炎症反应,但有研究提示在PN中添加鱼油并不能提高黏膜和临床缓解率^[42]。对是否应在PN中添加Gln,目前也没有明确结论。

4 结 论

CD患者在病程中常出现营养不良,营养不良可能带来各种严重的不良后果,应常规进行营养风险筛查。在饮食管理中,蛋白质和脂肪的摄入量与CD的发生有关系,应尽量食用 ω -3/ ω -6 PUFA比例高的食物,例如水果、蔬菜,避免高脂肪、高酪蛋白饮食,例如肉类、海鲜及快餐速食品。微量元素和维生素D对儿童、青少年的生长发育有重要作用,对回肠切除>20 cm的患者应适当补充维生素B₁₂。营养支持治疗对已确诊的CD患者十分关键,更是儿童患者的一线治疗方案。应正确认识到肠内与肠外营养的适应证,二者本身无优劣之分,营养支持方式的选择应结合患者的实际情况、疾病活动度、胃肠道功能及是否合并并发症等因素综合考虑,而何种EN制剂对CD患者治疗效果更佳目前尚无定论。目前国内外在CD营养治疗方面仍存在较多争议,仍需要更多的临床研究阐明营养治疗的作用和机制,为临床正确使用及实施营养治疗提供更有利的循证医学证据。

[参考文献]

- [1] PRIDEAUX L, KAMM M A, DE CRUZ P P, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(8): 1266-1280
- [2] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st

- century: a systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2018, 390(10114): 2769-2778
- [3] 李冠炜,任建安. 重视我国克罗恩病流行病学的研究 [J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(3): 135-137
- [4] 赵小静,马晶晶,朱云娟,等. 克罗恩病患者外周血 Th17/Treg 细胞比例、血清炎症活动指标改变及其临床意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(8): 1000-1004
- [5] 庞智,郑连民,尹少朋,等. STAT4 基因 rs7574865 多态性与中国汉族人群克罗恩病的相关性 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(1): 77-81
- [6] MASSIRONI S, ROSSI R E, CAVALCOLI F A, et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(6): 904-910
- [7] GERASIMIDIS K, MCGROGAN P, EDWARDS C A. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2011, 24(4): 313-326
- [8] 卢刻羽,钱力,王崇伟,等. 新生儿极早发炎症性肠病临床特征及 IL-10 受体突变基因分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1793-1796
- [9] MARCIL V, LEVY E, AMRE D, et al. A Cross-sectional study on malnutrition in inflammatory bowel disease: Is there a difference based on pediatric or adult age grouping? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8): 1428-1441
- [10] GATTI S, GALEAZZI T, FRANCESCHINI E, et al. Effects of the exclusive enteral nutrition on the microbiota profile of patients with Crohn's disease: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 832
- [11] KONDRUP J, RASMUSSEN H H, HAMBERG O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3): 321-336
- [12] MARION-LETELIER R, SAVOYE G, BECK P L, et al. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(3): 650-661
- [13] SHORES D R, BINION D G, FREEMAN B A, et al. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(10): 2192-2204
- [14] ANANTHAKRISHNAN A N, KHALILI H, KONIJETI G G, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 776-784
- [15] AJABNOOR S M, FORBES A. Effect of fat composition in enteral nutrition for Crohn's disease in adults: a systematic review [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 90-99
- [16] FORBES A, ESCHER J, HEBUTERNE X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(2): 321-347
- [17] LLEWELLYN S R, BRITTON G J, CONTIJOCH E J, et al. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1037-1046
- [18] WANG R, DILLON C P, SHI L Z, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation [J]. *Immunity*, 2011, 35(6): 871-882
- [19] SIDO B, SEEL C, HOCHLEHNERT A, et al. Low intestinal glutamine level and low glutaminase activity in Crohn's disease: a rationale for glutamine supplementation? [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(12): 2170-2179
- [20] SHIOMI Y, NISHIUMI S, OOI M, et al. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(11): 2261-2274
- [21] SUZUKI T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 631-659
- [22] OCKENGA J, BORCHERT K, STUBER E, et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59(11): 1302-1309
- [23] AKOBENG A K, ELAWAD M, GORDON M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD007348
- [24] ZHOU Y Q, XU R Y, WAN Y P. The role of dietary factors in inflammatory bowel diseases: new perspectives [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(1): 11-17
- [25] ZHAN Y L, ZHAN Y A, DAI S X. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1): 123-129
- [26] COX S R, LINDSAY J O, FROMENTIN S, et al. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 176-188
- [27] COX S R, PRINCE A C, MYERS C E, et al. Fermentable carbohydrates [FODMAPs] exacerbate functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, re-challenge trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(12): 1420-1429
- [28] ZHOU S Y, GILLILLAND M, WU X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction (下转第 1884 页)

- [26] CHAPUY B, ROEMER M G, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127: 869-881
- [27] TERZIEV D, HUTTER B, KLINK B, et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(1): 115-118
- [28] NAYAK L, IWAMOTO F M, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3071-3073
- [29] ABRAMSON J S, MCGREE B, NOYES S, et al. Anti-CD19 CAR T cells in CNS diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 783-784
- [30] FRIGAULT M J, DIETRICH J, MARTINEZ-LAGE M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134(11): 860-866
- [31] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. AST-CT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638
- [收稿日期] 2020-03-27

(上接第1878页)

- [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 267-280
- [29] MOHAMMADI E, QUJEQ D, TAHERI H, et al. Evaluation of serum trace element levels and superoxide dismutase activity in patients with inflammatory bowel disease: translating basic research into clinical application [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177(2): 235-240
- [30] GERASIMIDIS K, EDWARDS C, STEFANOWICZ F, et al. Micronutrient status in children with IBD: true deficiencies or epiphenomenon of the systemic inflammatory response [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): e50-51
- [31] GEERLING B J, BADART-SMOOK A, STOCKBRUGGER R W, et al. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(5): 919-926
- [32] FILIPPI J, AL-JAOUNI R, WIROTH J B, et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(3): 185-191
- [33] VASSEUR P, DUGELAY E, BENAMOUZIG R, et al. Dietary zinc intake and inflammatory bowel disease in the french nutrinet - santé cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(8): 1293-1297
- [34] PLENER I, FERGUSON C, KASHKOOL I S, et al. Oral B12 replacement in Crohn's disease - is B12 by injection obsolete? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(11-12): 1365-1366
- [35] OKADA M, YAO T, YAMAMOTO T, et al. Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 1990, 37(1): 72-80
- [36] NARULA N, DHILLON A, ZHANG D, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD000542
- [37] LIM W C, WANG Y, MACDONALD J K, et al. Amino-salicylates for induction of remission or response in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7: CD008870.
- [38] 郑涛. 克罗恩病并发肠痿的营养支持 [J]. *肠外与肠内营养*, 2018, 25(3): 132-135
- [39] 闫冬升, 任建安, 韩刚, 等. 肠内营养治疗克罗恩病并发管状外痿探讨 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(1): 73-76
- [40] 王革非. 克罗恩病并发肠梗阻的诊断与治疗 [J]. *肠外与肠内营养*, 2019, 26(1): 1-5
- [41] 郭坤. 饮食和营养治疗炎症性肠病 [J]. *肠外与肠内营养*, 2019, 26(1): 18-19
- [42] JEONG D Y, KIM S, SON M J, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(5): 439-454
- [收稿日期] 2020-06-29