

克罗恩病排除饮食在儿童克罗恩病中的应用

秦欢, 王玉婷*

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘要

儿童克罗恩病(CD)的发病率不断升高, 饮食在克罗恩病的发生发展中起着重要作用, 且克罗恩病患者易出现营养不良问题, 营养治疗显得尤为重要。指南推荐将全肠内营养(EEN)作为一线诱导缓解方案, 但EEN具有不耐受等问题, 克罗恩病排除饮食(CDED)联合部分肠内营养(PEN)具有比EEN耐受性好等优势, 是目前的研究热点。本文旨在对CDED联合PEN在儿童克罗恩病中的应用进行阐述, 为营养治疗在儿童克罗恩病中的应用提供新的思路。

关键词

克罗恩病, 儿童, 克罗恩病排除饮食, 部分肠内营养

The Application of Crohn's Disease Exclusion Diet in Children with Crohn's Disease

Huan Qin, Yuting Wang*

Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, The Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, National Clinical Research Center for Child Health and Disease, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatric, Chongqing

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

Abstract

The incidence of Crohn's disease (CD) in children is increasing, diet plays an important role in the occurrence and development of Crohn's disease, and children with Crohn's disease are prone to

*通讯作者。

malnutrition, and nutrition therapy is particularly important. Guidelines recommend exclusive enteral nutrition (EEN) as a first-line regimen to induce remission, but there is a problem with EEN that is not tolerated. Crohn's disease exclusion diet (CDED) with partial enteral nutrition (PEN) has the advantage of better tolerance than EEN, and is a research hotspot. This article aims to elaborate the application of CDED with PEN in children with Crohn's disease, and to provide new ideas for the application of nutrition therapy in children with Crohn's disease.

Keywords

Crohn's Disease, Child, Crohn's Disease Exclusion Diet, Partial Enteral Nutrition

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)的一种亚型, 是一种慢性肉芽肿炎症, 病变呈透壁性炎症。儿童克罗恩病的发病率和患病率都在增加[1]。环境因素在 CD 的发病中起着重要作用[2], 如一些环境因素会引起儿童表观基因组的变化, 从而影响疾病的易感性[3]。饮食是可以改变的环境危险因素[4], 如蔗糖摄入是 CD 的危险因素, 水果摄入是 CD 的保护因素[5], 而且儿童 CD 营养不良很常见, CD 治疗后仍可持续存在[6], 营养治疗在儿童克罗恩病治疗中起着重要作用。2021 版中国炎症性肠病营养诊疗共识[7]和 2020 ESPGHAN-ECCO 共识指南[8]都推荐将全肠内营养(Exclusive Enteral Nutrition, EEN)作为轻中度儿童 CD 诱导缓解的一线治疗方法, 但 EEN 存在耐受性不良、可持续性不佳、可能出现再进食综合征等[9]副作用、恢复自由饮食后出现反弹[10], 会影响患者的生活质量[7], 产生心理问题。近年来一些定制饮食方案被提出, 饮食干预与管理将更多地应用于临床[11]。相关研究[10] [12]发现克罗恩病排除饮食(Crohn's Disease Exclusion Diet, CDED)联合部分肠内营养(Partial Enteral Nutrition, PEN)耐受性优于 EEN, 且诱导儿童 CD 持续缓解, 为儿童 CD 营养治疗提供新的思路。2023 版 ESPEN 炎症性肠病的营养指南建议对于轻度至中度的儿童 CD 患者, 应考虑将 CDED 加 PEN 作为 EEN 的替代方案, 以达到缓解[13]。

2. 克罗恩病排除饮食联合部分肠内营养的概念

2.1. 克罗恩病排除饮食(Crohn's Disease Exclusion Diet, CDED)

克罗恩病排除饮食(CDED)由 Arie Levin 教授团队于 2014 年首次提出[14], CDED 饮食可粗略地定义为: 循序渐进的高蛋白、低动物脂肪、低红肉类、低麸质、低添加剂饮食。CDED 遵循排除和包容的原则, 将食物分成必需食物、允许食物、限制食物三类[9]。必需食物包括含果胶和抗性淀粉的水果和蔬菜等, 限制的食物主要包括动物脂肪、小麦成分、乳制品、红肉、麦芽糊精、乳化剂、卡拉胶、咖啡、酒精等, 可以添加的积极食物主要包括水果、蔬菜、鸡肉、鸡蛋、大米等。

2.2. 部分肠内营养(Partial Enteral Nutrition, PEN)

肠内营养是指通过口服或者管饲液体营养配方提供人体所需的营养元素, 包括全肠内营养(EEN)和部分肠内营养(PEN), 部分肠内营养(PEN)是指 35%至 50%的摄入量由肠内营养替代, 同时继续食用不受限

制的饮食或排除饮食[15]。

2.3. 克罗恩排除饮食联合部分肠内营养(CDED + PEN)

克罗恩病排除性饮食(CDED)联合部分肠内营养(PEN)包括三个阶段。第一阶段要求去除会引发炎症的食物成分,还限制一些水果和蔬菜的摄入量,以避免摄入过量的膳食纤维[9][16]。只允许摄入鸡胸肉、鸡蛋、肠内营养作为动物蛋白的来源,必需摄入一些含有果胶和抗性淀粉的水果和蔬菜,由PEN提供50%的营养需求。第二阶段,PEN占总摄入量的比例减少到25%,允许纳入更多种类的食物。可以控制性地引入一些第一阶段不允许纳入的食物,如麸质、红肉和豆类等,但需限制牛肉和豆类的数量,不再限制纤维摄入量。第一、第二阶段各维持六周。第三阶段是维持阶段,需长期维持健康的生活方式,间歇性纳入第一阶段不允许的食物,维持饮食平衡,建议保持PEN占总摄入量25%的比例。第三阶段不需要强制性摄入必需食物,可以采用工作日和周末两种不同的饮食模式。在工作日,患者可以摄入第二阶段的所有食物,在周末,患者可以同家人一同食用家庭自制的自由饮食。若患者又出现炎症活动表现,则在一定时间内再次执行第一阶段饮食方案。具体实施过程中需要加强医生、营养师与患儿家属的沟通,制定合理的饮食方案,还可以通过网站、APP分享食谱[9][17]。

3. 克罗恩病排除饮食加部分肠内营养的作用机制

饮食在CD发生发展中起着重要的作用,饮食引起的代谢应激会促进肠道炎症[18],高炎症饮食模式会增加患CD的风险[19]。CDED + PEN旨在限制所有对肠道微生物群、肠道屏障有负面影响的饮食成分,以及纳入对肠道有益的积极食物。

CDED + PEN纠正肠道菌落生态失调能力比EEN强,而且可以避免EEN恢复自由饮食后引起的肠道菌群生态失调的反弹。一项前瞻性、随机对照试验[20],纳入轻至中度的儿童克罗恩病患者分别进行CDED + PEN(前六周CDED + 50% PEN, 6~12周CDED + 25% PEN)和EEN(前六周EEN, 6~12周自由饮食 + 25% PEN)治疗,收集达到临床缓解患者的粪便进行宏基因组分析及测量粪便中短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs, 肠道细菌的代谢产物,能够加强肠道屏障的完整性,调节免疫反应[21])浓度,并且与26名健康儿童粪便宏基因组数据进行对照分析。该试验发现在第六周时,两种营养方案都使CD患者变形菌门明显减少、厚壁菌门明显增加,但变形菌门丰度相对于健康对照组仍较高。12周结束后CDED + PEN组患者变形菌门进一步减少且逐渐接近健康对照组,EEN组变形菌门丰度反而上升。

CDED + PEN诱导持续缓解与代谢组的持续变化有关,而EEN恢复部分自由饮食后不能维持代谢组的持续变化[22]。CD患者犬尿氨酸途径会过度激活,炎症期间犬尿氨酸含量会增加。CDED + PEN诱导的缓解作用与犬尿氨酸和琥珀酸合成的减少和N- α -乙酰精氨酸的增加有关[12]。琥珀酸可以通过其特异性表面受体琥珀酸受体1激活免疫细胞,增强炎症和促炎细胞因子的分泌[12]。胃肠道中的菌群是犬尿氨酸的重要来源,肠道菌群可以直接吸收色氨酸产生激活芳香烃受体的色氨酸代谢产物,其中一些对炎症性肠病有保护作用。犬尿氨酸-多胺(精氨酸)-芳香烃受体免疫调节回路可以由肠道微生物群产生,维持肠上皮屏障、刺激胃肠蠕动、调节免疫[23]。

CDED + PEN能改变肠道通透性。Arie Levine等[24]研究发现,经过三周的CDED + PEN治疗,儿童CD患者肠通透性试验L/M正常占比增加。肠道微生物及代谢产物可通过与肠道上皮细胞的相互作用来增强肠道屏障功能[22]。

4. 克罗恩排除饮食加部分肠内营养在治疗儿童CD中的应用

4.1. CDED + PEN在诱导轻中度儿童克罗恩病患者临床缓解的应用

一项前瞻性随机对照试验[10]发现,CDED + PEN诱导轻中度儿童克罗恩病患者临床缓解比例明显高

于 EEN, 且可持续诱导缓解: 第十二周 CDED + PEN 无激素缓解率 75.6%, EEN 组无激素持续缓解率 45.1% ($P = 0.01$; Delta 30.5%; 95% CI 10.4%~52.6%; OR = 3.77; 95% CI 1.34~10.59) 差异有统计学意义。第十二周 CRP 达正常 CDED + PEN 组 75.9%, EEN 组 47.6% ($P = 0.04$; Delta 28.3%; 95% CI 1.9%~54.7%; OR 3.45; 95% CI 1.03~11.55), 差异有统计学意义。CDED + PEN 组使粪钙卫蛋白浓度持续下降, EEN 组六周后开始增加, CDED + PEN 持续减轻肠道炎症可能优于 EEN。CDED + PEN 的耐受性也优于 EEN: 经过六周的治疗 CDED + PEN 组的耐受率为 97.5%, EEN 组为 73.7%, CDED + PEN 的耐受性明显优于 EEN ($P = 0.002$ (Delta 23.8%; 95% CI 9.0%~38.6%); OR = 13.92 (95% CI 1.68~115.14)) 差异具有统计学意义。

4.2. CDED + PEN 在儿童克罗恩病生物制剂治疗失败患者中的应用

克罗恩病(CD)对生物制剂的失应答是一个重要的临床问题, 即使剂量增加和联合治疗仍可能发生, 越来越多的患者在使用第二种生物制剂后仍发生失应答, 几乎没有其他治疗可以应用。一项回顾性研究[25]发现 CDED + PEN 对应用生物制剂治疗失败的 CD 患儿临床缓解有效。该研究纳入了 21 例患者。13 例患者(62%)生物制剂剂量增加治疗失败, 17 例患者(81%)使用了英夫利昔单抗和阿达木单抗联合治疗失败, 10 例患者(47.6%)第二次生物治疗失败。13 例患者(61.9%)在 6 周的 CDED + PEN 治疗后获得临床缓解。19 例患者(90.4%)有临床反应(HBI 至少减少 3 分)。在联合治疗失败的患者中, 9 例患者(53%)进入缓解期。该研究证明 CDED + PEN 对应用生物制剂治疗失败的 CD 患儿临床缓解有效, 但该研究具有样本量小等局限性。

4.3. CDED + PEN 可诱导部分儿童 CD 患者快速反应或缓解

Rotem Sigall Boneh 等[26]研究发现 CDED + PEN 可诱导部分儿童活动性克罗恩病患者快速反应或缓解(3 周内儿童克罗恩病活动指数(Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI)小于 12.5 为快速反应, PCDAI 小于 10 为快速缓解), 是第六周能否缓解和第 12 周能否持续缓解的重要预测因素。该研究分析了 73 例轻度至中度儿童 CD 患者的数据, 39 例进行了 CDED + PEN 方案治疗, 34 例进行了 EEN 方案治疗。73 例患者中有 61 例(83.5%)在第 3 周有反应, 73 例患者中有 46 例(63%)在第 3 周缓解。在第 3 周的 61 例快速反应患者中, 46 例(75.4%)随后在第 6 周实现缓解。快速反应支持进一步 CDED + PEN 治疗, 没有反应的患者可能不适合营养治疗, 可以尽早使用其他治疗方法。

5. 总结

总的来说, 虽然关于 CDED + PEN 在儿童 CD 患者中的应用相关研究较少, 但已提示 CDED + PEN 可以诱导轻中度儿童 CD 患者临床缓解, 且诱导缓解比例高于 EEN、耐受性优于 EEN。此外, CDED + PEN 还可以诱导生物制剂治疗失败的儿童 CD 患者的临床缓解, 提示该方案具有较好的临床前景。但需注意的是, CDED 可能会导致回避/限制性摄食障碍(Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder, ARFID), 增加营养不良风险[27], 因此, 对于 CDED + PEN 疗法仍需要进一步研究, 制定更加细化优质的方案。

参考文献

- [1] Kuenzig, M.E., Fung, S.G., Marderfeld, L., Mak, J.W.Y., Kaplan, G.G., Ng, S.C., Wilson, D.C., Cameron, F., Henderson, P., Kotze, P.G., *et al.* (2022) Twenty-First Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*, **162**, 1147-1159.E4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>
- [2] Sanmarco, L.M., Chao, C.C., Wang, Y.C., Kenison, J.E., Li, Z., Rone, J.M., Rejano-Gordillo, C.M., Polonio, C.M., Gutierrez-Vazquez, C., Piester, G., *et al.* (2022) Identification of Environmental Factors That Promote Intestinal Inflammation. *Nature*, **611**, 801-809. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05308-6>

- [3] Noble, A.J., Nowak, J.K., Adams, A.T., Uhlig, H.H. and Satsangi, J. (2023) Defining Interactions between the Genome, Epigenome, and the Environment in Inflammatory Bowel Disease: Progress and Prospects. *Gastroenterology*, **165**, 44-60.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.238>
- [4] Sasson, A.N., Ananthakrishnan, A.N. and Raman, M. (2021) Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 425-435.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.054>
- [5] Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G.K., Lytras, T. and Bonovas, S. (2019) Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Gastroenterology*, **157**, 647-659.E4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
- [6] Vasseur, F., Gower-Rousseau, C., Vernier-Massouille, G., Dupas, J.L., Merle, V., Merlin, B., Lerebours, E., Savoye, G., Salomez, J.L., Cortot, A., et al. (2010) Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology*, **105**, 1893-1900. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.20>
- [7] 中华医学会肠内肠外营养学分会, 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病营养诊疗共识[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(1): 8-15.
- [8] Van Rheenen, P.F., Aloï, M., Assa, A., Bronsky, J., Escher, J.C., Fagerberg, U.L., Gasparetto, M., Gerasimidis, K., Griffiths, A., Henderson, P., et al. (2020) the Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 171-194. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
- [9] Herrador-Lopez, M., Martin-Masot, R. and Navas-Lopez, V.M. (2020) EEN Yesterday and Today ... CDED Today and Tomorrow. *Nutrients*, **12**, Article 3793. <https://doi.org/10.3390/nu12123793>
- [10] Levine, A., Wine, E., Assa, A., Sigall, Boneh, R., Shaoul, R., Kori, M., Cohen, S., Peleg, S., Shamaly, H., On, A., et al. (2019) Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, **157**, 440-450.E8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>
- [11] 薛宁, 魏绪霞. 定制饮食与炎症性肠病研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2022, 29(6): 375-379.
- [12] Ghiboub, M., Penny, S., Verburgt, C.M., Boneh, R.S., Wine, E., Cohen, A., Dunn, K.A., Pinto, D.M., Benninga, M.A., De Jonge, W.J., et al. (2022) Metabolome Changes with Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **163**, 922-936.E15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.050>
- [13] Bischoff, S.C., Bager, P., Escher, J., Forbes, A., Hebuterne, X., Hvas, C.L., Joly, F., Klek, S., Krznaric, Z., Ockenga, J., et al. (2023) ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Nutrition*, **42**, 352-379. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.004>
- [14] Sigall-Boneh, R., Pfeffer-Gik, T., Segal, I., Zangen, T., Boaz, M. and Levine, A. (2014) Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet Is Effective for Induction of Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **20**, 1353-1360. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000110>
- [15] Sigall-Boneh, R., Levine, A., Lomer, M., Wierdsma, N., Allan, P., Fiorino, G., Gatti, S., Jonkers, D., Kierkus, J., Katsanos, K.H., et al. (2017) Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1407-1419. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx109>
- [16] Levine, A., El-Matary, W. and Van Limbergen, J. (2020) A Case-Based Approach to New Directions in Dietary Therapy of Crohn's Disease: Food for Thought. *Nutrients*, **12**, Article 880. <https://doi.org/10.3390/nu12030880>
- [17] Yanai, H., Levine, A., Hirsch, A., Boneh, R.S., Kopylov, U., Eran, H.B., Cohen, N.A., Ron, Y., Goren, I., Leibovitz, H., et al. (2022) The Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction and Maintenance of Remission in Adults with Mild-to-Moderate Crohn's Disease (CDED-AD): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 49-59. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00299-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00299-5)
- [18] Adolph, T.E., Meyer, M., Schwarzler, J., Mayr, L., Grabherr, F. and Tilg, H. (2022) The Metabolic Nature of Inflammatory Bowel Diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 753-767. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00658-y>
- [19] Lo, C.H., Lochhead, P., Khalili, H., Song, M., Tabung, F.K., Burke, K.E., Richter, J.M., Giovannucci, E.L., Chan, A.T. and Ananthakrishnan, A.N. (2020) Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, **159**, 873-883.E1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.011>
- [20] Verburgt, C.M., Dunn, K.A., Ghiboub, M., Lewis, J.D., Wine, E., Sigall Boneh, R., Gerasimidis, K., Shamir, R., Penny, S., Pinto, D.M., et al. (2022) Successful Dietary Therapy in Paediatric Crohn's Disease Is Associated with Shifts in Bacterial Dysbiosis and Inflammatory Metabotype Towards Healthy Controls. *Journal of Crohn's and Colitis*, **17**, 61-72. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac105>
- [21] Lavelle, A. and Sokol, H. (2020) Gut Microbiota-Derived Metabolites as Key Actors in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- [22] Ghosh, S., Whitley, C.S., Haribabu, B. and Jala, V.R. (2021) Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 1463-1482.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
- [23] Proietti, E., Rossini, S., Grohmann, U. and Mondanelli, G. (2020) Polyamines and Kynurenes at the Intersection of Immune Modulation. *Trends in Immunology*, **41**, 1037-1050. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.09.007>
- [24] Yu, Y., Chen, K.C. and Chen, J. (2019) Exclusive Enteral Nutrition versus Corticosteroids for Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *World Journal of Pediatrics*, **15**, 26-36. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0204-0>
- [25] Sigall Boneh, R., Sarbagili Shabat, C., Yanai, H., Chermesh, I., Ben,Avraham, S., Boaz, M. and Levine, A. (2017) Dietary Therapy with the Crohn's Disease Exclusion Diet Is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1205-1212. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx071>
- [26] Sigall Boneh, R., Van Limbergen, J., Wine, E., Assa, A., Shaoul, R., Milman, P., Cohen, S., Kori, M., Peleg, S., On, A., et al. (2021) Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients with Active Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 752-759. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.006>
- [27] Yelencich, E., Truong, E., Widaman, A.M., Pignotti, G., Yang, L., Jeon, Y., Weber, A.T., Shah, R., Smith, J., Sauk, J.S. and Limketkai, B.N. (2022) Avoidant Restrictive Food Intake Disorder Prevalent among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1282-1289.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.009>