

# 以微生态治疗为基础的炎性肠病 “五联整合”治疗策略



扫码阅读电子版

赵笛<sup>1</sup> 秦环龙<sup>1,2</sup> 李宁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态诊疗中心,上海 200072;

<sup>2</sup>同济大学附属第十人民医院胃肠外科 同济大学肠道疾病研究所,上海 200072

通信作者:李宁,Email:liningrignju@163.com



李宁

**【摘要】** 炎性肠病(IBD)是一组慢性、复发性肠道炎性病变的疾病。目前认为,肠道内稳态的破坏可能是IBD发病和病程迁延的诱因。正常情况下,肠道内稳态的维持依赖于肠道微生物、肠道上皮屏障和免疫系统三者之间的相互平衡作用。相应的,炎性肠病的治疗策略必须兼顾微生态重建、免疫系统调节及肠屏障功能恢复。由于患者对不同诱因和不同治疗存在反应差异,或处于不同阶段的病程会表现出不同的疾病行为,这种不确定性强调多学科协作的必要性。本中心经过多年临床研究,形成了以微生态治疗、免疫治疗、肠内营养治疗、介入治疗及手术治疗的“五联整合”治疗策略,并围绕深度缓解(临床缓解与黏膜愈合)的目标持续监测疗效和不断调整治疗方案,以达到最大可能地改善预后和改变疾病自然病程,使患者最大受益的目的。

重建、免疫系统调节及肠屏障功能恢复。由于患者对不同诱因和不同治疗存在反应差异,或处于不同阶段的病程会表现出不同的疾病行为,这种不确定性强调多学科协作的必要性。本中心经过多年临床研究,形成了以微生态治疗、免疫治疗、肠内营养治疗、介入治疗及手术治疗的“五联整合”治疗策略,并围绕深度缓解(临床缓解与黏膜愈合)的目标持续监测疗效和不断调整治疗方案,以达到最大可能地改善预后和改变疾病自然病程,使患者最大受益的目的。

**【关键词】** 炎性肠病; 微生态治疗; 整合治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(81700480、81670493)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00205

## Integrated strategy based on microecological therapy in the treatment of inflammatory bowel disease

Zhao Di<sup>1</sup>, Qin Huanlong<sup>1,2</sup>, Li Ning<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Colorectal Disease Specialty, Intestinal Microecology Diagnosis and Treatment Center, the Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China;

<sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, the Tenth People's Hospital, Institute of Intestinal Diseases, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Li Ning, Email: liningrignju@163.com

**【Abstract】** Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic, recurrent, and inflammatory intestinal diseases. At

present, it is believed that the destruction of intestinal homeostasis may be the cause of the onset and progression of IBD. Under normal circumstances, the maintenance of intestinal homeostasis depends on the balance among the intestinal microbes, the intestinal mucosal barrier, and the immune system. Accordingly, the treatment strategy for IBD must take into account micro-ecological reconstruction, immune regulation and intestinal barrier function recovery. Because different patients have different responses to incentives, different treatments, or those at different stages of the disease course show different disease behaviors, multidisciplinary collaboration seems quite necessary. This article aims to introduce a five-in-one integrated treatment strategy, including microecological treatment, immunotherapy, enteral nutrition, interventional therapy, and surgical treatment.

**【Key words】** Inflammatory bowel disease; Microecological therapy; Integrated treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81700480, 81670493)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00205

炎性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组慢性、复发性肠道炎性病变,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),这两种疾病在临床和病理特征上既有重叠又有区别。目前IBD的发病机制不完全清楚,但是已有大量研究显示,肠道微生物(microbiota)、肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells)以及固有免疫(innate immunity)这三者之间的相互作用,广泛参与了IBD的发病发展过程<sup>[1]</sup>。现阶段单用生物制剂治疗CD的缓解率在30%~50%之间,且临床缓解的CD患者中仅56.9%达到黏膜愈合<sup>[2]</sup>。来自渥太华的队列研究表明,生物制剂上市

后,CD的总住院率及肠切除率并无下降<sup>[2]</sup>。提示炎性肠病的治疗策略必须兼顾微生态重建、免疫系统调节及肠功能的恢复。而当疾病出现梗阻、痿管、脓肿、出血和癌变等并发症时,需要科学把握手术指征、营造最佳手术时机、尽可能减少患者总手术次数、保留小肠长度、术后早期恢复肠功能、适时重启原发病治疗及监测并预防疾病复发,这就要求内科与外科治疗达成广泛的深度协作。本中心经过多年临床研究,形成了以微生态治疗、免疫治疗、肠内营养治疗、介入治疗及手术治疗的“五联整合”治疗策略,并围绕深度缓解(临床缓解与黏膜愈合)的目标持续监测疗效和不断调整治疗方案,以达到最大可能地改善预后和改变疾病自然病程,使患者最大受益的目的。

### 一、肠道微生态治疗

1. 肠道生态失调(dysbiosis):是IBD患者的一个典型临床特征。在CD患者中检测到拟杆菌门(bacteroidetes)和变形菌门(proteobacteria)丰度增加,而厚壁菌门(firmicutes)丰度减少并伴有细菌多样性下降。肠道微生物失调在UC中也有报道,但其失调程度较CD轻。IBD患者的肠道免疫系统对失衡的肠道菌群变化不能耐受,可导致肠黏膜屏障功能受损,通透性增高,肠腔内的抗原、内毒素等促炎性物质进入肠黏膜固有层,从而诱发免疫损伤,引发炎症改变。肠道微生态紊乱是IBD发病的重要起始因素<sup>[1]</sup>。

2. 微生态治疗:既往微生态治疗在IBD中收效甚微,微生态制剂包括抗生素、益生菌与益生元,但是在IBD患者中,上述三者仅在部分的特定临床状态中体现出一定疗效。比如口服甲硝唑及环丙沙星,可缓解肛周型CD,VSL#3是唯一在随机对照研究中证明对UC及储袋炎的一级预防和症状复发缓解中有效的益生菌,而单用现有益生元制剂并不能使IBD患者获益<sup>[3]</sup>。究其原因,可能归结于IBD患者的肠道菌群紊乱的复杂性,难以通过单纯抗生素去污,补充一种或多种微生态成分的方式来重建生态系统。

3. 菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT):FMT是微生态治疗领域中革命性的、有价值的治疗方法。FMT最初进入临床,是用于治疗复发性艰难梭菌感染(recurrent *Clostridium difficile* infection, rCDI)。肠道微生态紊乱是rCDI发病的基础,后者是肠道微生态紊乱的极端表现之一。FMT治疗

rCDI的有效率高达95.6%,这是既往任何微生态治疗无可比拟的。目前,FMT诱导缓解轻-中度UC的研究表现出了较好治疗效果,4项随机对照研究综合结果显示,最终内镜下缓解率优于安慰剂(28%比9%, $P<0.05$ )。CD方面目前发表的小样本RCT研究表明,FMT组第10周及第24周无激素维持缓解率优于安慰剂组(7/8比4/9;5/8比3/9)。截至2019年2月,汇总全部发表临床试验结果表明,FMT在UC中初次缓解率为52.3%(95% CI:33.5%~70.8%),最终缓解率为47.5%(95% CI:29.4%~65.8%);在CD中的初次缓解率为34%(95% CI:21.3%~47.8%),最终缓解率为39.6%(95% CI:25.4%~54.6%),缓解率与新型生物制剂相当<sup>[4]</sup>。

理论上,从供体的入组、筛选,到粪便留取、菌液制备、储存条件,菌液输注途径、输注的量和输注次数直至移植前的肠道准备,以及患者的一般情况、肠道传输时间、营养条件、合并症、其他用药等,均可能影响移植菌群的定植,反映在患者肠道菌群多样性及丰度恢复情况,最终决定治疗成功率。到目前为止,FMT的治疗策略仍缺乏统一标准,已发表的文献缺乏大样本随机对照试验,不足以对比分析得出哪些关键步骤可能最终影响了临床预后<sup>[5]</sup>。目前,一些小样本的临床试验肯定了重复多次移植、移植前肠道准备、供体菌群多样性等因素;而高龄、免疫抑制状态、行为能力受限、系统性抗生素使用可能为FMT无效的部分原因<sup>[6]</sup>。

FMT临床试验的推进带来了安全性方面的考虑。2019年,美国疾控中心通报了2例与FMT相关的耐药菌感染,其中1例为肝硬化失代偿期患者,1例为接受造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征患者<sup>[7]</sup>。2例均与供者携带耐药肠源性致病菌、且受体处于显著免疫抑制状态相关。提示,在临床实践中,需要加强对供体的筛选及质量把控,同时合理限制FMT的适应证与入组条件。由于肠黏膜屏障功能受损,移植植物中的抗原、内毒素等成分进入肠黏膜固有层,IBD患者对微生物抗原的免疫反应比普通入更强烈,理论上来说可能诱发免疫损伤,引发炎症性病变。临床研究汇总显示,FMT后总的炎症病变复发率为14.9%(95% CI:10%~21%)<sup>[8]</sup>。基于本中心的研究发现,UC患者基线状态下MAYO内镜子项得分3分,既往使用糖皮质激素(等效泼尼松 $>20$  mg/d,持续4周以上),移植期间同时使用中-高剂量糖皮质激素(等效泼尼松 $\geq 20$  mg/d)与移植过程

中疾病复发相关。CD患者基线状态下存在不全性肠梗阻,且肠内营养耐受不能达到目标量( $104.6\sim 146.44\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )50%者,重度营养不良(体质指数 $<16\text{ kg/m}^2$ )、严重低蛋白血症(血清白蛋白 $<25\text{ g/L}$ )、严重免疫抑制(外周血淋巴细胞 $<5\ 000/\mu\text{L}$ )、既往使用糖皮质激素(等效泼尼松 $>20\text{ mg/d}$ ,持续4周以上)及移植期间同时使用中-高剂量糖皮质激素(等效泼尼松 $\geq 20\text{ mg/d}$ )与疾病复发相关。上述患者,我们分别定义为UC与CD的FMT高危人群。

4. 微生态治疗的整合策略:基于上述发现,为兼顾安全性及有效性,在极高IBD患者中实施FMT应把握恰当的时机。单一、机械、不加甄别地在IBD患者中应用FMT可能会带来肠源性感染、炎症反应复发等风险。对于营养不良、合并免疫抑制的患者,宜先实施4~8周全肠内营养治疗,既可以有效改善营养状况、解除骨髓抑制和降低后续FMT或手术治疗的风险,同时本身也是缓解肠道炎症病变的有效治疗策略。对于近4周内曾行激素诱导缓解、尤其是就诊时激素用量未减量至等效泼尼松 $20\text{ mg/d}$ 以内的患者,我们建议患者推迟FMT治疗,如因rCDI等必须立刻行FMT治疗,需在治疗期间密切监测患者症状、体征,密切随访血乳酸脱氢酶、白介素-6、白介素-8、降钙素原等炎症因子,早期识别肠源性感染、中毒性结肠炎及疾病复发。当患者因合并不完全性肠梗阻、严重下消化道出血、高流量肠痿等因素不能耐受肠内营养时,应当先针对性处理上述合并症(见本文的介入、手术治疗部分),当病情缓解,肠内营养能耐受目标量的50%后,方考虑行微生态治疗。

肠道微生态紊乱是IBD发病的重要起始因素,持续的肠道炎症病变存在又会进一步加重微生态紊乱。研究发现,FMT后肠道菌群结构恢复需要4~6周,在此期间黏膜炎症病变持续活动将为菌群定植、增殖及发挥正常代谢功能带来不利影响<sup>[9]</sup>。生物制剂诱导缓解成功的患者,往往伴随着肠道菌群结构及功能紊乱的改善,尤其是肠道丁酸盐代谢系统的恢复。相反,肠道菌群正常结构及功能的持续紊乱,则预示抗肿瘤坏死因子、抗整合素等生物制剂的诱导治疗失败<sup>[10-11]</sup>。因此,在极高IBD患者中,微生态治疗应与免疫调节治疗同步开展。对于符合高危定义的UC患者,我们推荐首先完成4次生物制剂诱导缓解。对于符合高危定义的CD患者,我们推荐首先完成8周全肠内营养治疗。如移

植后出现疾病复发,应在停止移植后再次使用生物制剂或激素诱导缓解。

## 二、肠内营养治疗

1. 肠内营养(enteral nutrition, EN):EN最初用于伴有明显营养不良或生长迟缓的CD患儿,作为补充性营养治疗。该治疗方法显示出了非常强的抗炎性反应的作用,继而迅速被用于活动期CD的诱导治疗。数项临床试验和病例分析证实,全肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)诱导缓解的有效性约为80%,与类固醇效果相当<sup>[12]</sup>。因此,诱导儿童CD缓解应首选EEN。EN诱导成人CD缓解的疗效一直被认为不如激素,但支持观点多来源于10年甚至20年前的研究结果。事实上,在应用恰当和患者依从性良好的前提下,EEN诱导成人CD缓解率可达70%~80%,远高于此前报道的40%~50%<sup>[13]</sup>。炎症肠病营养支持治疗专家共识建议,EEN诱导成人CD缓解的适应证为“合并营养不良或有营养风险、不适于使用糖皮质激素或生物制剂、围手术期患者以及部分考虑到药费和药物不良反应等的患者”<sup>[14]</sup>。除此之外,生物制剂失效也是采用EEN诱导缓解的适应证。需要指出的是,疾病部位会影响EEN诱导缓解的疗效。孤立性结肠CD,尤其是全结肠CD,其疾病行为更类似UC,对EEN反应不佳,应首选激素或生物制剂<sup>[15]</sup>。

2. 全肠内营养(EEN):EEN显著减少消化道的负荷。短肽型和氨基酸型肠内营养制剂仅需少量消化液即可吸收,残余低渣或无渣,显著减少肠内容物。因此,在有效消化吸收面积显著减少、存在不完全梗阻或低流量肠痿的患者中使用,能在减少消化液分泌的情况下维持营养状态,避免长期肠外营养对机体营养、免疫、生化、肠道黏膜屏障等一系列的不良影响<sup>[15]</sup>。

3. EEN治疗CD并发症:EEN可治疗CD并发的狭窄、痿管及腹腔内脓肿。单中心临床研究表明,12周EEN治疗可使75.0%~84.7%的不全梗阻患者症状缓解,手术率降低至23%<sup>[16-18]</sup>。12周的EEN可促进62.5%~76.0%的非肛周型痿管自愈,腹腔脓肿消退,手术率降低至11%<sup>[19-20]</sup>。

4. EN对围手术期预康复的意义:预康复是加速康复外科的新概念,即采用一系列术前康复措施,提高患者的功能储备,达到缩短术后住院日、减少并发症和费用的目的。CD的疾病特点决定了手术前的预康复时间更为充裕,且内容更为丰富。影响



CD 术后并发症的主要危险因素包括术前腹腔脓肿、营养不良、疾病活动和激素或生物制剂使用 4 个方面。除腹腔脓肿可通过经皮引流或抗感染治疗(蜂窝织炎或直径 2~3 cm 的脓肿可仅用药物抗感染治疗)缓解外,改善营养状况、诱导疾病缓解、撤减激素及生物制剂都可通过术前营养治疗来实现。国内外经验均表明,一段时间 EEN 后再手术可以使约 1/4 初始认为有手术适应证的患者避免手术,术后感染性并发症可下降 90% 以上,手术时间明显缩短,手术的复杂程度下降。多数 CD 患者术前采用 EEN 治疗后,炎性包块缩小,病变周围增生的匍行脂肪也减少,大大降低了手术难度,甚至一些初始判断为需要开放手术的患者,经过术前 EEN 后可以通过腹腔镜完成手术<sup>[18]</sup>。另外,诱导缓解后再手术也可使得狭窄成形术和一期吻合成为可能,最大程度保留肠管,降低造口率。术前营养也影响 CD 术后远期结局,采用 EEN 诱导缓解后手术,术后半年内镜复发率显著下降<sup>[21]</sup>。

**5. IBD 术后 EEN 治疗:**因 IBD 术后早期常无法及时给予控制原发病的药物,可应用 EEN 以维持缓解和改善营养状况,弥补此“窗口期”治疗,避免疾病早期复发。待患者维持缓解药物起效后,可逐渐停用 EEN 恢复至普通饮食。如患者采用 EN 作为术后维持缓解的措施,可以长期应用 EEN 或者部分 EN。

**6. EN 治疗的整合策略:**单纯腔内炎性病变更仅利用肠内营养治疗,而当患者、合并明显梗阻的纤维性肠狭窄和保守治疗无效的肠痿时,EN 治疗往往难以达到目标量。这些患者往往同时存在免疫治疗的禁忌证,急诊-限期手术切除病灶,则可能使患者承受不必要的肠管损失及医源性损伤。此时,应联合介入、手术等治疗方案建立营养通路,又可利用建立的该通路同时行微生态治疗,为这些传统认为治疗存在困境的患者提供控制原发病的最优选择。如常规 EN 途径(口服或鼻胃管)失败,可尝试手术或介入建立 EN 通路。Treitz 韧带上方的狭窄,可尝试内镜或介入下置入鼻空肠营养管,如置管失败可尝试手术建立 EN 通路,旷置高位病灶。存在肛周痿管及腹腔感染时,在充分引流后亦可以实施 EN。低位、低流量痿做好引流后可常规性肠内营养治疗,仅需在早期联用生长抑素进一步减少肠液漏出量,减轻腹腔感染。高位、高流量痿应遵循旷置痿口和肠液回输的原则,尽量避免长时期肠外营养。肠-肠内痿未引

起短路症状者,营养支持方案无特殊。引起短路症状者应置管越过近端痿口,充分利用旷置肠管。肠-膀胱痿及肠-阴道痿,如症状控制不佳可先行转流。部分患者的不完全性梗阻及痿管可在保守治疗后自愈,如保守治疗失败,也可按围手术期肠内营养治疗优化条件后进行确定性手术。

### 三、介入性诊断及治疗

**1. 经窦道造影:**窦道造影是诊断 CD 合并肠外痿的最常用方法,可以明确痿道的长度和有无岔道等相关情况、痿口在消化道的部位、痿口的数量是单发还是多发、局部肠管有无病变、远端肠管有无梗阻性病变以及痿口周围有无脓腔等。肠皮痿可经皮肤窦道开口造影,内痿患者可经皮穿刺建立引流后经引流通路行造影。结合经口的消化道造影或者经肛的造影剂灌肠检查,可以更为清晰地显示痿口远近端肠管形态。

造影的目的是为治疗方案的制定提供依据,如痿口周围存在脓腔,则需要加强引流。如脓肿闭合,则要综合评估痿管性质及周围肠管状态,判断肠痿能否自行愈合。单痿道的管状痿、周围无脓腔和远端肠管无梗阻,可以努力促进肠痿自行愈合;而唇状痿或者远端肠管存在梗阻时,则应考虑手术治疗<sup>[22]</sup>。

**2. 经皮脓肿穿刺引流:**CD 合并的腹腔脓肿,可以是继发于内痿,也可以是透壁性炎性病变的结果,目前推荐首选经皮脓肿穿刺引流(percutaneous abscess drainage, PAD)。PAD 是最简便易行的超声引导下脓肿穿刺引流方法,可在患者床边实施,对血管有较好的分辨率,能在穿刺同时实时引导。CT 引导具有定位精确、穿刺路线清晰、进针角度和深度可预先设定的优点,对深部脓肿穿刺引流安全性更高,且不受肠腔气影的干扰。与手术引流相比,虽然 PAD 术后脓肿复发风险更高,但有 30% 的患者可以避免手术。在术后并发症发生率、永久造口需求和住院时间方面,两组差异没有统计学意义<sup>[23]</sup>。

**3. 主动冲洗引流:**如窦道造影提示腹腔脓肿源于痿管,由于持续肠内容物漏出,PAD 被动引流常常无法有效控制腹腔感染,此时需要主动冲洗引流。病例对照研究显示,穿刺置黎氏双套管建立主动冲洗引流相较于 PAD 和手术引流,虽然在再次手术率和生存率等方面差异没有统计学意义,但可以显著降低术后并发症发生率、腹腔脓肿复发率和造口率<sup>[24]</sup>。如评估痿管有自行愈合条件,彻底引流控

制感染,是瘻管自愈的基础<sup>[25]</sup>。需要强调的是,由于CD穿透性病变可导致复杂的瘻道以及瘻口远端肠壁慢性纤维化和肠腔狭窄,CD并发肠外瘻自行愈合率明显低于创伤和医源性损伤所致的肠外瘻。如保守治疗失败,彻底冲洗引流也可为确定性手术优化条件。

4. 放置小肠减压管:当CD患者因肠腔狭窄出现慢性梗阻症状时,首选EEN。合并的不全梗阻可能因为肠管炎性水肿、痉挛、食糜堵塞、手术后粘连麻痹等出现急性梗阻症状,此时肠腔压力显著增高,血供及回流受阻,肠黏膜缺血坏死,肠道菌群结构变化,最终导致肠屏障破坏,细菌入血,引起全身菌血症,如处理不及时,可危及生命。因此,对于急性肠梗阻患者,首要的治疗是肠道减压。传统治疗中多使用鼻胃管减压,因其减压局限于胃内,而大多数肠梗阻患者梗阻段位于小肠,减压难以充分<sup>[26]</sup>。X线引导或内镜下放置小肠减压管,可充分降低肠腔压力、引流肠内容物,从而缓解梗阻症状。如诱因(如食糜等)解除后梗阻缓解,患者可避免急诊手术。如梗阻诱因无法解除,小肠减压也可为这类患者赢得更多的术前准备时间,优化手术方案。

#### 四、IBD的手术治疗优化策略

30%的UC和70%的CD患者在一生中至少将接受一次手术治疗。由于两者疾病行为、病程演变截然不同,两者手术治疗原则、方式亦有很大区别。

1. UC的优化手术策略:UC的急诊手术适应证包括中毒性巨结肠、经积极挽救治疗48~72 h无好转的中毒性结肠炎、结肠穿孔及经积极保守治疗24~48 h后出血未能控制的下消化道大出血。UC是一种通过手术可以治愈的疾病。其限期手术适应证包括经积极内科治疗症状无法控制的难治性结肠炎、不典型增生及癌变。

重症UC在急诊及限期手术前,往往已处于肠衰竭状态,需内外科医师术前充分合作,在控制疾病活动和术前优化间取得平衡,在不加重肠道炎性反应的情况下,撤减激素并改善患者的营养状况,以期改善手术结局。但多数情况下,UC术前很难完全消除营养不良、激素、炎性重度活动、肠道内稳态失衡的影响<sup>[27]</sup>。

2. CD的优化手术策略:由于CD的高复发率与再手术率,手术治疗往往只是针对并发症采取的最后措施。CD急诊手术适应证包括:(1)开放性穿孔合并腹膜炎和(或)脓毒血症;(2)其他治疗手段无

效的大出血;(3)结肠型CD发生急性中毒性结肠炎;(4)保守治疗无效、尤其是合并血运障碍的肠梗阻。择期手术适应证包括:(1)难治性穿透型病变;(2)伴随小肠梗阻的纤维性狭窄;(3)恶性肿瘤;(4)减轻炎性负荷;(5)出现明显生长发育迟滞、且抗拒EN治疗的青春前期患者<sup>[28]</sup>。

传统认为CD术前的四大风险因素即术前腹腔脓肿、营养不良、疾病活动和激素的使用,均可通过术前联合介入及EN治疗得到改善。对于明显营养不良又亟需手术者,推荐分期手术:一期旷置病变行造口或病灶切除行造口;二期再恢复肠管的连续性。

国内外近期均发现,术前合并严重肠道菌群紊乱是结直肠术后出现肠源性感染、肠功能恢复延迟的风险因素。基于结直肠癌患者围手术期肠道环境变化的研究发现,术后肠道细菌总数量和益生菌的数量较术前显著降低,而致病菌或潜在致病菌如肠杆菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的数量则较术前明显增加,术后的菌群紊乱加重可能为疾病复发埋下伏笔<sup>[29-30]</sup>。由于检测方法学等限制,微生态紊乱对CD术后早期肠康复、远期疾病复发的影响仍被低估。我们建议,CD患者在术前及围手术期接受微生态治疗,以提高手术安全性和成功率。

IBD是一种慢性进行性疾病,治疗的最终目的是改变IBD的自然病程。持续性的炎性反应,即使在没有临床症状时仍然存在,随着时间的推移可能导致进展性的肠道损伤。因此,目前治疗目标已从仅仅控制症状,转移至预防肠道损伤和功能丧失。随着对肠上皮屏障、固有免疫系统以及适应性免疫的了解不断深入,新型生物制剂作为诱导及维持缓解的有力武器不断引入。但是,由于患者个体之间及不同病程之间的炎性反应、疾病行为以及对不同治疗的反应存在巨大差异,这种不确定性需要强调对患者进行精准化、个体化治疗。将微生态治疗、免疫治疗、EN治疗整合起来,形成一个综合的保守治疗策略来解决肠腔内炎性病变,当疾病出现穿透、梗阻、癌变等并发症后,为患者营造最优手术时机,并通过介入治疗尽可能降低总手术次数,保留小肠长度,是改善疾病预后的重要保障。最后,在这个医疗方案选择日趋丰富的时代,应该鼓励患者更好地参与诊疗决策。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1):39-49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.136.
- [2] Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study [J]. *Gut*, 2020, 69(2):274-282. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318440.
- [3] Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence? ibd treatment targeting the gut microbiome [J]. *Pathogens*, 2019, 8(3):126. DOI: 10.3390/pathogens8030126.
- [4] Keller Mayer R. Fecal microbiota transplantation: great potential with many challenges [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4:40. DOI: 10.21037/gh.2019.05.10.
- [5] Imdad A, Nicholson MR, Tanner - Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: D12774. DOI: 10.1002/14651858.CD012774.pub2.
- [6] Goldenberg SD, Batra R, Beales I, et al. Comparison of different strategies for providing fecal microbiota transplantation to treat patients with recurrent clostridium difficile infection in two English Hospitals: a review [J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(1):71-86. DOI: 10.1007/s40121-018-0189-y.
- [7] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres SM, et al. Drug-resistant E.coli bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2043-2050. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.
- [8] Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: systematic review and meta - analysis [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(6):574-588. DOI: 10.1080/19490976.2017.1353848.
- [9] Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):12. DOI: 10.1186/s40168-020-0792-5.
- [10] Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, et al. Gut microbiome function predicts response to anti - integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(5):603-610. DOI: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
- [11] Aden K, Rehman A, Waschina S, et al. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5):1279-1292. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.025.
- [12] Urlep D, Benedik E, Brecelj J, et al. Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in active pediatric Crohn's disease: results of a prospective cohort study [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(3):431-438. DOI: 10.1007/s00431-019-03520-7.
- [13] Pigneur B, Ruemmele FM. Nutritional interventions for the treatment of IBD: current evidence and controversies [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 321887898. DOI: 10.1177/1756284819890534.
- [14] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会肠外与肠内营养学分会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版) [J]. *中华炎症肠病杂志*, 2018, 2(3):154-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.004.
- [15] 朱维铭, 胡品津, 龚剑峰. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(2013·深圳) [J]. *胃肠病学*, 2015, 20(2):97-105. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1008-7125.2015.02.008.
- [16] Hu D, Ren J, Wang G, et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(9):790-795. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000041.
- [17] 谢颖, 朱维铭, 李宁, 等. 克罗恩病并发不全性肠梗阻的肠内营养治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(12):891-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.12.005.
- [18] Heerasing N, Thompson B, Hendy P, et al. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(5):660-669. DOI: 10.1111/apt.13934.
- [19] Yan D, Ren J, Wang G, et al. Predictors of response to enteral nutrition in abdominal enterocutaneous fistula patients with Crohn's disease [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(8):959-963. DOI: 10.1038/ejcn.2014.31.
- [20] Yang Q, Gao X, Chen H, et al. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(9):995-1001. DOI: 10.1080/00365521.2017.1335770.
- [21] Wang H, Zuo L, Zhao J, et al. Impact of preoperative exclusive enteral nutrition on postoperative complications and recurrence after bowel resection in patients with active Crohn's disease [J]. *World J Surg*, 2016, 40(8):1993-2000. DOI: 10.1007/s00268-016-3488-z.
- [22] 中国医师协会外科学分会肠瘘外科医师委员会. 中国克罗恩病并发肠瘘诊治的专家共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(12):1337-1346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.002.
- [23] Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A Meta - analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease - related intra - abdominal abscess [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(2):202-208. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv198.
- [24] Liu S, Ren J, Gu G, et al. Comparative outcomes of trocar puncture with sump drain, percutaneous drainage, and surgical drainage in the management of intra - abdominal abscesses in Crohn's disease [J]. *Surg Innov*, 2014, 21(6):580-589. DOI: 10.1177/1553350614526787.



- [25] Patil SA, Cross RK. Medical versus surgical management of penetrating Crohn's disease: the current situation and future perspectives[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,11(9): 843-848. DOI:10.1080/17474124.2017.1342536.
- [26] Chen XL, Ji F, Lin Q, et al. A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(16):1968-1974. DOI:10.3748/wjg.v18.i16.1968.
- [27] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third european evidence - based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017,11(7):769-784. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- [28] Strong S, Steele SR, Boutrous M, et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(11): 1021-1036. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000450.
- [29] Laphorne S, Bines JE, Fouhy F, et al. Changes in the colon microbiota and intestinal cytokine gene expression following minimal intestinal surgery [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14):4150-4158. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4150.
- [30] Laffin MR, Perry T, Park H, et al. Endospore forming bacteria may be associated with maintenance of surgically - induced remission in Crohn's disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9734. DOI:10.1038/s41598-018-28071-z.

(收稿日期:2020-04-14)

(本文编辑:卜建红)

#### 本文引用格式

赵笛,秦环龙,李宁. 以微生态治疗为基础的炎性肠病“五联整合”治疗策略[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(增刊):S38-S44. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200414-00205.