

## 肠切除术后残余肠道适应现象的研究进展

孙海峰<sup>1</sup> 周全博<sup>1</sup> 王文秀<sup>2</sup> 王福奇<sup>1</sup> 张晴晴<sup>1</sup> 孙振强<sup>1</sup> 袁维堂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院结直肠肛门外科, 郑州 450003; <sup>2</sup>郑州大学第三附属医院新生儿科, 郑州 450052

通信作者: 孙海峰, Email: sunhaifeng@zzu.deu.cn

**【摘要】** 广泛肠切除术后, 残余肠道出现自发性代偿性改变, 以此来增加能量、液体和营养要素的吸收能力被称为“肠道适应”现象。这主要发生在肠切除术后 2 年内, 表现为残余肠道的形态改变、功能亢进及患者的行为学变化。肠道适应的程度是短肠综合征患者能否摆脱肠外营养依赖的关键, 这主要与残余肠道长度、手术解剖类型和是否保留结肠连续性有关。此外, 肠腔内营养物质刺激、胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)、生长激素、肠道菌群及其代谢产物等因素可通过多种途径调控肠道适应, 如干细胞增殖与分化、细胞凋亡、血管生成、营养物质转运相关蛋白表达和肠道内分泌功能等。三期临床试验已经验证了 Teduglutide (长效 GLP-2) 和 Somatropin (重组人生长激素) 用于改善肠道适应的安全性和有效性, 并获批应用于临床。本文旨在梳理肠道适应特征、发生机制、评估方法、影响因素和临床策略等方面的研究进展。

**【关键词】** 肠道适应; 短肠综合征; 胰高血糖素样肽 2; 肠功能衰竭

**基金项目:** 国家自然科学基金联合基金项目 (U2004112); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200276)

### Progress in intestinal adaptation after enterectomy

Sun Haifeng<sup>1</sup>, Zhou Quanbo<sup>1</sup>, Wang Wenxiu<sup>2</sup>, Wang Fuqi<sup>1</sup>, Zhang Qingqing<sup>1</sup>, Sun Zhenqiang<sup>1</sup>, Yuan Weitang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; <sup>2</sup>Department of Neonatology, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Sun Haifeng, Email: sunhaifeng@zzu.deu.cn

**【Abstract】** Intestinal adaptation is a spontaneous compensation of the remanent bowel after extensive enterectomy, which improves the absorption capacity of the remanent bowel to energy, fluid and other nutrients. Intestinal adaptation mainly occurs within 2 years after enterectomy, including morphological changes, hyperfunction and hyperphagia. Intestinal adaptation is the key factor for patients with short bowel syndrome to weaning off parenteral nutrition dependence and mainly influenced by length of remanent bowel, type of surgery and colon continuity. In addition, multiple factors including enteral feeding, glucagon-like peptide 2 (GLP-2), growth hormone, gut microbiota and its metabolites regulate intestinal adaptation via multi-biological pathways, such as proliferation and differentiation of stem cell, apoptosis, angiogenesis, nutrients transport related protein expression, gut endocrine etc. Phase III clinical trials have verified the safety and efficacy of teduglutide (long-acting GLP-2) and somatropin (recombinant human growth hormone) in improving intestinal adaptation, and both have been approved for clinical use. We aim to review the current knowledge about characteristics, mechanism,

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220510-00208

收稿日期 2022-05-10 本文编辑 万晓梅

引用本文: 孙海峰, 周全博, 王文秀, 等. 肠切除术后残余肠道适应现象的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(12): 1132-1137. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220510-00208.



evaluation methods, key factors, clinical strategies of intestinal adaptation.

**【Key words】** Intestinal adaptation; Short bowel syndrome; Glucagon-like peptide 2; Intestinal failure

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (U2004112); Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research Program (LHGJ20200276)

短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)常见于炎性肠病、因肠系膜血栓造成的广泛小肠缺血坏死、手术并发症(如肠扭转、肠梗阻、肠瘘等)、严重的放射性肠损伤和外伤等情况下<sup>[1]</sup>。丹麦 SBS 发病率约为 8 人/百万人口,患病率约为 30 人/百万人口;欧洲和美国 SBS 肠衰竭患者人数差不多,约 10 000~15 000 例<sup>[2]</sup>。我国 SBS 发病率有逐年上升趋势,但目前仍没有全国范围内确切的发病率统计数据。SBS 是最常见的肠功能衰竭(intestinal failure, IF)病理类型,占 74.7%<sup>[3]</sup>。SBS-IF 患者剩余有效小肠长度通常不超过 2 m,需长期依赖胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)维持生命。然而,长期应用 PN 可诱发一系列并发症,严重影响患者的生活质量,且带来沉重的经济负担。

对于 SBS 患者而言,最好的结局是尽早摆脱 PN 依赖,通过经口进食达到代谢稳定状态。肠切除术后早期,残余肠道为了代偿肠黏膜大面积缺失,而出现自发性结构和功能改变,以提高其对能量、水分和营养物质的吸收能力,此过程即肠道适应(intestinal adaptation)。临床上,肠道适应的程度直接决定了 SBS 患者能否顺利摆脱 PN 依赖,反之,摆脱 PN 依赖也可作为肠道适应的间接证据<sup>[4]</sup>。肠道适应的发生时间尚无定论,一般认为是肠切除术后 2 年<sup>[4]</sup>。笔者在一项研究中回顾性分析了长期 PN 依赖的 SBS 患者 18 年的随访数据,发现晚期肠道适应不明显<sup>[5]</sup>。那么,如何在术后早期促进肠道适应对 SBS 患者意义重大。近年来,关于肠道适应的临床与基础研究取得了长足进步,但主要集中于欧美国家,国内鲜有报道。本文旨在系统性阐述肠道适应的特征性表现,并结合最新研究梳理肠道适应的机制、评估手段、影响因素和临床策略进展,为 SBS 患者的临床诊疗提供理论依据。

### 一、肠道适应的病理生理学特征

基于尸体解剖和动物模型的发现,传统认为的肠道适应是以增生为主的形态学改变。近年来发现,肠道适应还可表现为功能亢进和行为学改变。

1. 形态适应:肠切除术后残余肠道标本取材机会少,人体研究匮乏,相关报道主要基于 SBS 动物模型。20 世纪 50 年代,研究者在大鼠模型中发现肠切除术后的小肠增生性改变<sup>[6]</sup>。在小鼠模型中,超过 40% 的小肠切除后小肠绒毛长度延长,隐窝深度增加,以增大肠黏膜与肠道内容物的接触面积<sup>[7]</sup>。在大量切除近端小肠的猪模型中,残余肠道黏膜总重量增加;镜下改变包括绒毛高度增加、数量增多和绒毛总体表面积扩大,隐窝深度和数量增加,肌层厚度增加<sup>[8]</sup>。2015 年,研究者在斑马鱼短肠模型中,同样观测到肠道绒毛的代偿性增生改变<sup>[9]</sup>。

基于人体研究的直接证据十分有限。Joly 等<sup>[10]</sup>研究发现,与健康对照组相比,SBS 患者术后 2 年结肠黏膜隐窝深度增加了 35%,隐窝细胞数增加了 22%。新生儿坏死性小肠结肠炎肠切除时,将小肠黏膜和术后造口黏膜取材进行自身对照,结果发现:术后造口黏膜绒毛高度增加 31.7%,隐窝深度增加 22.1%,且增量与肠切除量呈显著正相关<sup>[11]</sup>。除了镜下的黏膜增生性改变,大体形态改变还包括残余肠道延长和肠腔扩张<sup>[12]</sup>。这些变化可能与肠切除术后残余肠道血管生成、血流灌注增加和氧合改善有关,也可能与肠黏膜干细胞增殖有关<sup>[13-14]</sup>。

2. 功能适应:功能亢进一方面源自形态学增生的非特异性结果,由于绒毛增生、肠管延长和肠腔扩张等导致肠黏膜与肠腔内容物接触面积增加,进而提高了残余肠道的吸收能力。另一方面,还包括提高吸收能力的特异性改变。60% 近端小肠切除后回肠细胞适应性提高消化酶分泌及活性,负责营养物质转运的关键分子表达增加<sup>[15]</sup>。此外,残余肠黏膜的细胞谱也发生了变化,肠切除后干细胞更倾向于向吸收祖细胞方向分化以增加整体的吸收能力<sup>[16]</sup>。向肠内分泌细胞的分化增殖增加,提高了胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)及酪酪肽(peptide YY, PYY)等肠道内分泌激素的合成量,前者维持肠黏膜生长、损伤修复和细胞增殖,改善 SBS 肠道适应;后者通过延迟胃肠排空和肠道转运速度增加肠道黏膜与肠腔内容物的接触时间,间接增加营养物质的吸收<sup>[12,17]</sup>。

3. 行为适应:广泛肠切除术后,患者会出现自发性超量饮食(表现为多饮多食,经口总摄入量>基础能量消耗的 1.5 倍),同时排粪量相对减少,净吸收量提高<sup>[18]</sup>。

### 二、肠道适应的机制

1. 干细胞增殖与分化:肠道干细胞的增殖分化维持肠道黏膜稳态。肠切除可激活干细胞早期应答,并促进隐窝细胞增殖<sup>[14]</sup>。这种早期增殖应答主要由 Tis7/IFRD1 通路调控, Tis7<sup>-/-</sup>基因敲除小鼠在小肠切除术后 72 h 隐窝细胞增殖率和绒毛高度均显著下降。除增殖外,干细胞分化决定了肠黏膜的细胞亚型谱系和功能。肠切除术后,干细胞增加了向吸收型和分泌型细胞亚群的分化。此外, Wnt 信号通路、Notch 通路和 Bmp 通路也在隐窝干细胞增殖和分化中也发挥了重要的调控作用。

2. 细胞凋亡:隐窝干细胞增殖和细胞凋亡之间的平衡是维持正常隐窝-绒毛轴所必需的。肠切除术后早期细胞凋亡随之增加,并使干细胞增殖和凋亡达到一个新的平衡点。

3. 血管生成:肠切除术改变了残余肠道的血流动力学

和氧饱和度,血流量减少,组织的氧利用率上升,这种术后的即时性改变可能有助于绒毛毛细血管的生成,促进肠道适应<sup>[13]</sup>。但这一推测存在争议,采用基因工程手段破坏血管生成后,肠切除小鼠绒毛适应性增长依然存在,说明血管生成并不是形态学适应的必要条件<sup>[19]</sup>。破坏血管生成后,残余肠道吸收功能受损,多种营养要素转运体表达下降,脂肪吸收障碍,体质量增加缓慢<sup>[19]</sup>。这提示,血管生成对于肠切除术后残余肠道的功能性适应至关重要。

### 三、肠道适应的评估方法

形态学适应的评估方法比较直观,通过直接观察、测量和计数等方法评估大体和光镜下肠道黏膜的结构改变,如测量肠管长度和直径,绒毛密度和高度,以及隐窝深度等,还可通过免疫组织化学染色方法量化特定细胞计数,如潘氏细胞、杯状细胞和肠道内分泌细胞等。消化内镜下黏膜组织活检可以作为组织获取手段,用于人体形态学适应的评估。此外,放大内镜可以观察绒毛微结构,也可以作为人体形态学适应评估方法之一。

功能性适应的评估方法较多。代谢平衡研究(metabolic balance studies, MBS)是评估肠道吸收能力的“金标准”,也是评估肠道适应最准确的手段。但 MBS 操作复杂且耗时,目前全球仅少数中心有条件开展,我国尚未开展。MBS 是通过两份相同的饮食,一份用以计算摄入量,另一份由测试者饮食后收集尿液、粪便或造口排泄物计算排血量(肠道吸收量=摄入量-排泄量),我们在前期研究中阐述了具体方法<sup>[5]</sup>。一些研究采用相对简便的血液标志物来反映肠道吸收能力,但其准确性存在争议。其中,血浆瓜氨酸是典型的代表,其水平与营养吸收之间存在相关性,一定程度上可以反映肠道吸收能力和预后,但也有研究否定了这一观点。一项利用 MBS 方法的小样本研究,发现空腹血浆瓜氨酸水平既不能反映肠道长度,也不能反映肠道吸收能力<sup>[20]</sup>。此外,也有报道将乳果糖和甘露醇等作为肠道适应的标志物<sup>[21]</sup>。SBS 患者减少甚至摆脱对 PN 的依赖也是肠道适应的间接标志。临床上可用 PN 输注频次、成分和量的变化间接评估肠道适应情况<sup>[4]</sup>。

### 四、肠道适应的时间

肠道适应具体时间尚无定论。主流观点认为其主要发生在肠切除术后早期,尤其是术后 2 年内<sup>[4]</sup>。一项前瞻性研究发现,儿童 SBS 肠功能恢复时间为(7.0±3.1)个月,87% 的 SBS 患儿在(3.9±3.8)个月摆脱 PN 依赖<sup>[22]</sup>。也有研究发现,通过积极的肠道康复治疗可帮助 SBS 患儿将肠道适应过程延长至术后 4~5 年,并摆脱 PN 依赖<sup>[23]</sup>。

一般认为,对于成人 SBS 患者来说,肠道适应为术后 2 年。2 年内未能摆脱 PN 的 SBS 患者最终的结局为肠道移植或者终生依赖 PN。我们在前期一项小样本回顾性分析中比较了重复 MBS 的结果,患者最长的随访时间超过 18 年,但没有发现迟发性肠道适应<sup>[5]</sup>。也有一些研究报道,术后超过 2 年仍存在部分肠道功能改善,如钙离子吸收在术后 2 年仍随时间递增<sup>[24]</sup>。大约 1/4 的 SBS-IF 患者在 2 年后

摆脱 PN 依赖<sup>[25]</sup>。此外,通过特定的治疗手段也可能激发肠道再适应<sup>[26-27]</sup>。

### 五、肠道适应的影响因素

#### (一)解剖因素

残余小肠长度、切除吻合方式和结肠连续性是决定 SBS 患者肠道适应结局的关键因素。超过 75 cm 小肠剩余的 SBS 患者往往最终能摆脱 PN 依赖。因此,近年来外科医生青睐小肠延长术治疗 SBS。其次,手术切除吻合方式的重要性主要取决于是否保留回盲瓣和结肠连续性。末端回肠和回盲瓣对小肠内容物的制动作用,可延长肠道吸收时间。例如相同残余肠道长度情况下,空肠造口术的 PN 依赖程度高于空肠吻合或空回肠吻合术。SBS 患者的结肠对水分、能量、电解质的重吸收权重增加,有助于减少或摆脱 PN 依赖<sup>[28]</sup>。此外,结肠内分泌细胞合成和分泌的内源性激素(如 PYY、GLP-2)等对肠道适应具有促进作用。

#### (二)肠管内营养物质刺激

我们前期研究发现,全肠外营养时肠黏膜萎缩、肠屏障受损,而添加肠内饮食后可恢复黏膜形态和黏膜屏障,提示肠内营养物质对维持肠道黏膜正常形态和功能的重要性<sup>[29]</sup>。过度饮食还可通过激活肠黏膜上皮 GSK-3/β-catenin 信号通路诱导细胞增殖,增加绒毛高度,提高肠黏膜吸收能力。而在 SBS 状态下,肠内饮食可促进肠切除术后肠道适应,动物模型的直接证据早在 20 世纪 70 年代已有报道<sup>[30]</sup>。

除了食物本身的刺激外,食物中的营养成分对肠道适应也很重要。目前,还尚不清楚哪种营养要素对肠道适应的贡献最大,但已经明确的是,营养成分越复杂的饮食对肠道适应的促进作用越显著<sup>[31]</sup>。高脂饮食可显著改善形态学适应,而低脂饮食则抑制肠道适应,这可能于高脂饮食诱导肠道中 Lgr5(+) 肠道干细胞的数量和功能有关。然而,SBS 患者因难以耐受高脂饮食的高渗透性,可能诱发脂肪泻和液体丢失,故不推荐 SBS 患者高脂饮食<sup>[4,32]</sup>。膳食纤维与生长因子或益生元联用时,均表现出对肠道适应的正向促进作用,这可能与其细菌代谢产物短链脂肪酸有关<sup>[33]</sup>。此外,高蛋白饮食能促进 SBS 患者体质量增加并减少 PN 依赖时间,间接证明了蛋白对肠道适应的促进作用。然而,具体哪一种蛋白、多肽或氨基酸起作用尚不清楚,因此,SBS 患者尚无确切的蛋白配方。其中研究较多的是谷氨酰胺,当它与生长激素联合使用时可以降低 SBS 术后 PN 依赖<sup>[34]</sup>。谷氨酰胺、生长激素和合理膳食也是 SBS“肠康复治疗”理念的基础。

#### (三)通过调节肠道菌群和内分泌激素间接影响肠道适应

1. 肠道菌群及代谢产物:SBS 患者肠道菌群紊乱,特征为多样性下降,兼性厌氧菌和乳酸杆菌等菌种过度生长。菌群可能通过调节干细胞增殖改善肠道适应<sup>[35]</sup>。但也有研究发现,菌群不能改善甚至可能减弱肠道适应<sup>[36]</sup>。短链脂肪酸可上调肠绒毛顶端的 Na-H 交换体表达及活性改善水、电解质重吸收<sup>[33]</sup>。有趣的是,静脉补充短链脂肪酸也能促

进肠道适应。其他的菌群代谢产物因参与黏膜完整性修复,故也可能在肠道适应中发挥潜在作用,例如次级胆汁酸、吡啶类代谢产物等。

2. 肠道激素:肠内营养物刺激肠道合成分泌多种肠道激素促进肠道适应。其中最重要的是 GLP-2,其生物学作用广泛,包括刺激黏膜上皮细胞的增殖、抑制细胞凋亡,在肠上皮生长、维持和完整性修复中扮演重要角色<sup>[37-38]</sup>。GLP-2 还可以增加上皮刷状缘消化酶和营养转运蛋白的活性,增加肠道对碳水化合物、氨基酸和脂质的吸收转运能力<sup>[37]</sup>。另外, GLP-2 还可以刺激肠道血流,抑制胃肠蠕动,为营养物质的充分消化吸收创造有利条件<sup>[39]</sup>。此外, GLP-2 还通过降低跨细胞和细胞旁通透性,加速上皮紧密连接损伤后修复,维护肠黏膜上皮的机械屏障;GLP-2 也有一定的抗炎作用。鉴于以上多种生物学效应, GLP-2 可以促进肠切除术后肠道形态学和功能学适应<sup>[40]</sup>。

GLP-1 可通过延缓胃排空,增加肠黏膜与营养物质的接触吸收时间,减少腹泻和排粪,改善 SBS 患者的 PN 依赖<sup>[41]</sup>。当与 GLP-2 联用时, GLP-1 表现出对肠道吸收功能改善的累加效应<sup>[42]</sup>。生长激素可直接刺激肠道生长。尽管早期的一些动物研究报道了阴性结果<sup>[43]</sup>,但大多数研究证实外源性补充生长激素可以促进肠切除术后残余肠道小肠长度、黏膜厚度、绒毛高度和氨基酸转运体表达的增加<sup>[44]</sup>。且生长激素与谷氨酰胺联用似乎对形态学适应更有效,但尚存在争议<sup>[45-46]</sup>。此外,生长激素还可以刺激肝脏和胃肠道产生胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1),后者可以延长残余肠道长度<sup>[47]</sup>,促进十二指肠和空肠的形态学适应,改善回肠消化酶活性,提高残余肠道消化吸收能力<sup>[48]</sup>。

#### 六、促进 SBS 肠道适应的策略

SBS 存在巨大个体差异,治疗也是多方面的,治疗的主要目标是通过提高肠道适应,改善残余肠道的吸收能力,尽快减少对 PN 的长期依赖,改善 SBS 患者生活质量。

1. 药物治疗:目前促进 SBS 肠道适应的药物主要有 GLP-2 类似药和重组人生长激素这两种。天然 GLP-2 半衰期较短,仅数分钟,人重组 GLP-2 类似药替度鲁泰 (Tiduglutide) 具有更长的半衰期,已经被美国食品和药品管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局批准用于治疗 PN 依赖的 SBS 患者,推荐剂量为  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  皮下注射。替度鲁泰已经在临床 SBS 患者中证实可以改善增加残余肠道的绒毛高度、隐窝深度,增加血浆瓜氨酸水平,增强残余肠道对液体、能量和营养要素的吸收,进而减少 PN 需求量、降低 PN 输注频率甚至完全摆脱 PN 依赖<sup>[26-27]</sup>。除替度鲁泰外,还有一些新型 GLP-2 类似药正在开发,并在临床试验中取得了良好的效果,如 Apraglutide 将用药周期延长至每周 1 次, Dapigliutide 作为双 GLP 受体 (GLP-1R 和 GLP-2R) 激动剂潜在效果更佳等<sup>[17, 42]</sup>。

FDA 还批准了 Zorbtive (重组生长激素) 用于 PN 依赖的 SBS 患者的短期治疗,推荐剂量为  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  皮下注射给药,持续时间为 4 周。一项对 41 例 PN 依赖的 SBS 成人患

者进行的前瞻性随机双盲三期临床试验证实,生长激素辅以谷氨酰胺、补充合理饮食可以减少 PN 输注量和频率,增加口服摄入量,减少尿量,增加体质量<sup>[34]</sup>。目前,尚缺乏生长激素治疗 SBS 长期随访的大样本量临床研究。此外,因生长激素靶器官不局限于肠道,在应用生长激素时,应注意其全身器官的潜在不良反应,如水肿等。

2. SBS 患者的营养策略:早期肠内营养对术后肠道适应至关重要。在时机上,鼓励肠切除术后尽快补充肠内进食。在成分上,鼓励成分复杂的常规饮食,不推荐成分相对单一的要害饮食。在剂量上,鼓励尽可能提高摄入量,但应避免暴饮暴食以防止残余肠道过度分泌造成不必要的液体丢失,建议少食多餐以提高摄食总量。

增加特定营养要素摄入量可能有益于肠道适应。肠道对碳水化合物耐受性较好,渗透性腹泻风险较低,推荐 SBS 患者高碳水化合物饮食以补充足够能量<sup>[49]</sup>。此外,通过 PN 途径补充双糖刺激肠黏膜生长的作用优于单糖<sup>[50]</sup>。临床上考虑到高脂饮食与脂肪性腹泻高度相关,通常建议 SBS 饮食降低脂肪含量<sup>[32]</sup>。低脂饮食还可以增加肠道对钙、镁、锌等盐离子的吸收<sup>[51]</sup>。结肠似乎对中链脂肪乳 (C8-C12) 的消化吸收更高效,因此,对于拥有结肠连续性的 SBS 患者来说,可以适当提高中链/长链脂肪乳剂比例<sup>[52]</sup>。虽然蛋白饮食配方仍存在争议,但推荐 SBS 患者高蛋白饮食促进肠道适应<sup>[53]</sup>。谷氨酰胺与生长激素联用时可促进肠道适应,但临床上谷氨酰胺治疗 SBS 的疗效尚存在争议,目前尚不推荐谷氨酰胺的常规补充<sup>[4]</sup>。此外,建议 SBS 患者饮食中补充膳食纤维或短链脂肪酸。欧洲营养与代谢学会 (ESPEN) 成人慢性肠衰竭指南还建议 SBS 患者限制低钠、低渗性 (如水、茶、咖啡或酒) 以及高渗性 (果汁、可乐) 溶液的口服摄入量,以减少肠道的净分泌和液体丢失<sup>[4]</sup>。

3. 肠康复治疗:经典的肠康复治疗是应用肠内营养、生长激素和谷氨酰胺促进 SBS 患者肠道适应。随着 SBS 治疗的进展,肠康复治疗囊括了更多的新手段,如更加精准的营养策略、越来越多的新药物、多种新型小肠延长手术等。

#### 七、总结和展望

肠道适应可帮助减少或摆脱长期 PN 依赖,改善 SBS 患者生活质量和预后。目前,肠道适应的临床研究集中于欧美国家,且多为小样本观察性研究。我国专门的 SBS 诊疗中心和相关研究暂不多。鉴于我国人口基数大, SBS 人群相对较大,未来在国内开展大样本、多中心、前瞻性研究,将为提升我国 SBS 患者群体的诊疗水平提供有力参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢哥本哈根大学胃肠肝病中心 Palle Bekker Jeppesen 教授针对肠道适应评估手段和药物治疗方面对本文的悉心帮助

#### 参 考 文 献

- [1] 中国短肠综合征治疗协作组. 中国短肠综合征诊疗共识 (2016 年版, 南京) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.001.

- [2] Jeppesen PB, Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5(3): 159-171. DOI: 10.1177/1756283X11436318.
- [3] Pironi L, Steiger E, Joly F, et al. Characteristics of adult patients with chronic intestinal failure due to short bowel syndrome: an international multicenter survey[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 45: 433-441. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.07.004.
- [4] Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 247-307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020.
- [5] Sun H, Eliasson J, Fuglsang KA, et al. Repeated metabolic balance studies in patients with short bowel syndrome[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(4): 677-687. DOI: 10.1002/jpen.1704.
- [6] Booth CC, Evans KT, Menzies T, et al. Intestinal hypertrophy following partial resection of the small bowel in the rat[J]. *Br J Surg*, 1959, 46(198): 403-410. DOI: 10.1002/bjs.18004619821.
- [7] Tecos ME, Steinberger AE, Guo J, et al. Distal small bowel resection yields enhanced intestinal and colonic adaptation[J]. *J Surg Res*, 2022, 273: 100-109. DOI: 10.1016/j.jss.2021.11.015.
- [8] Lauronen J, Pakarinen MP, Kuusanmäki P, et al. Intestinal adaptation after massive proximal small-bowel resection in the pig[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(2): 152-158. DOI: 10.1080/00365529850166879.
- [9] Schall KA, Holoyda KA, Grant CN, et al. Adult zebrafish intestine resection: a novel model of short bowel syndrome, adaptation, and intestinal stem cell regeneration[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(3): G135-G145. DOI: 10.1152/ajpgi.00311.2014.
- [10] Joly F, Mayeur C, Messing B, et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(1): G116-123. DOI: 10.1152/ajpgi.90657.2008.
- [11] McDuffie LA, Bucher BT, Erwin CR, et al. Intestinal adaptation after small bowel resection in human infants [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(6): 1045-1051. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.027.
- [12] Doldi SB. Intestinal adaptation following jejuno-ileal bypass[J]. *Clin Nutr*, 1991, 10(3): 138-145. DOI: 10.1016/0261-5614(91)90049-i.
- [13] Rowland KJ, Yao J, Wang L, et al. Immediate alterations in intestinal oxygen saturation and blood flow after massive small bowel resection as measured by photoacoustic microscopy[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(6): 1143-1149. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.03.020.
- [14] Dekaney CM, Fong JJ, Rigby RJ, et al. Expansion of intestinal stem cells associated with long-term adaptation following ileocecal resection in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(5): G1013-G1022. DOI: 10.1152/ajpgi.00218.2007.
- [15] Chaves M, Smith MW, Williamson RC. Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection[J]. *Gut*, 1987, 28(8): 981-987. DOI: 10.1136/gut.28.8.981.
- [16] Sukhotnik I, Coran AG, Pollak Y, et al. Activated Notch signaling cascade is correlated with stem cell differentiation toward absorptive progenitors after massive small bowel resection in a rat[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(3): G247-G255. DOI: 10.1152/ajpgi.00139.2017.
- [17] Eliasson J, Hvistendahl MK, Freund N, et al. Apraglutide, a novel glucagon-like peptide-2 analog, improves fluid absorption in patients with short bowel syndrome intestinal failure: findings from a placebo-controlled, randomized phase 2 trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(4): 896-904. DOI: 10.1002/jpen.2223.
- [18] Crenn P, Morin MC, Joly F, et al. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients [J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1279-1286. DOI: 10.1136/gut.2003.030601.
- [19] Diaz-Miron J, Sun R, Choi P, et al. The effect of impaired angiogenesis on intestinal function following massive small bowel resection[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(6): 948-953. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.014.
- [20] Fjermestad H, Hvistendahl M, Jeppesen PB. Fasting and postprandial plasma citrulline and the correlation to intestinal function evaluated by 72-hour metabolic balance studies in short bowel jejunostomy patients with intestinal failure[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(2): 418-426. DOI: 10.1177/0148607116687497.
- [21] Sigalet DL, Martin GR, Poole A. Differential sugar absorption as a marker for adaptation in short bowel syndrome[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(5): 661-664. DOI: 10.1053/jpsu.2000.5937.
- [22] Sigalet D, Boctor D, Brindle M, et al. Elements of successful intestinal rehabilitation[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(1): 150-156. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.083.
- [23] Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 723-728. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.062.
- [24] Gouttebel MC, Saint Aubert B, Colette C, et al. Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. Measurement by calcium absorption[J]. *Dig Dis Sci*, 1989, 34(5): 709-715. DOI: 10.1007/BF01540342.
- [25] Amiot A, Messing B, Corcos O, et al. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(3): 368-374. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.007.
- [26] Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1473-1481. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
- [27] Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 902-914. DOI: 10.1136/gut.2010.218271.
- [28] Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 64(2): 222-231. DOI: 10.1093/ajcn/64.2.222.
- [29] Sun H, Bi J, Lei Q, et al. Partial enteral nutrition increases intestinal sIgA levels in mice undergoing parenteral

- nutrition in a dose-dependent manner[J]. *Int J Surg*, 2018, 49:74-79. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.12.011.
- [30] Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J, et al. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog[J]. *Gastroenterology*, 1976,70(5 PT 1):712-719.
- [31] Bines JE, Taylor RG, Justice F, et al. Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002,17(11):1170-1179. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02872.x.
- [32] Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013,37(2):161-170. DOI:10.1177/0148607112469818.
- [33] Kles KA, Chang EB. Short-chain fatty acids impact on intestinal adaptation, inflammation, carcinoma, and failure [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2 Suppl 1): S100-S105. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.048.
- [34] Byrne TA, Wilmore DW, Iyer K, et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(5): 655-661. DOI: 10.1097/01.sla.0000186479.53295.14.
- [35] Willing BP, Van Kessel AG. Enterocyte proliferation and apoptosis in the caudal small intestine is influenced by the composition of colonizing commensal bacteria in the neonatal gnotobiotic pig[J]. *J Anim Sci*, 2007,85(12): 3256-3266. DOI: 10.2527/jas.2007-0320.
- [36] Juno RJ, Knott AW, Jarboe MD, et al. Characterization of small bowel resection and intestinal adaptation in germ-free rats[J]. *Surgery*, 2003,134(4):582-590. DOI: 10.1016/s0039-6060(03)00281-2.
- [37] Dubé PE, Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2: multiple actions, multiple mediators[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(2): 460-465. DOI: 10.1152/ajpendo.00149.2007.
- [38] Bahrami J, Yusta B, Drucker DJ. ErbB activity links the glucagon-like peptide-2 receptor to refeeding-induced adaptation in the murine small bowel[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2447-2456. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.006.
- [39] Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, et al. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009,44(3):314-319. DOI: 10.1080/00365520802538195.
- [40] Dahly EM, Gillingham MB, Guo Z, et al. Role of luminal nutrients and endogenous GLP-2 in intestinal adaptation to mid-small bowel resection[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003,284(4): G670-682. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2002.
- [41] Kunkel D, Basseri B, Low K, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011,23(8): 739-e328. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01723.x.
- [42] Reiner J, Berlin P, Held J, et al. Dapiglutide, a novel dual GLP-1 and GLP-2 receptor agonist, attenuates intestinal insufficiency in a murine model of short bowel[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(5): 1107-1118. DOI: 10.1002/jpen.2286.
- [43] Ljungmann K, Grofte T, Kissmeyer-Nielsen P, et al. GH decreases hepatic amino acid degradation after small bowel resection in rats without enhancing bowel adaptation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000,279(4):G700-G706. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.4.G700.
- [44] Iannoli P, Miller JH, Ryan CK, et al. Epidermal growth factor and human growth hormone accelerate adaptation after massive enterectomy in an additive, nutrient-dependent, and site-specific fashion[J]. *Surgery*, 1997, 122(4):721-729. DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90079-9.
- [45] Spadoni JM, Aguilar-Nascimento JE, Silva MH, et al. Effects of the combined use of glutamine and growth hormone in the intestinal adaptation after massive resection of the small bowel in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2005,20(5):382-389. DOI: 10.1590/s0102-86502005000500008.
- [46] Vanderhoof JA, Kollman KA, Griffin S, et al. Growth hormone and glutamine do not stimulate intestinal adaptation following massive small bowel resection in the rat[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997,25(3):327-331. DOI: 10.1097/00005176-199709000-00016.
- [47] Knott AW, Juno RJ, Jarboe MD, et al. Smooth muscle overexpression of IGF-I induces a novel adaptive response to small bowel resection[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004,287(3):G562-G570. DOI: 10.1152/ajpgi.00438.2003.
- [48] Vanderhoof JA, McCusker RH, Clark R, et al. Truncated and native insulinlike growth factor I enhance mucosal adaptation after jejunoileal resection[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(6):1949-1956. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90318-s.
- [49] Nordgaard I. What's new in the role of colon as a digestive organ in patients with short bowel syndrome[J]. *Nutrition*, 1998,14(5):468-469. DOI: 10.1016/s0899-9007(97)00497-8.
- [50] Weser E, Babbitt J, Hoban M, et al. Intestinal adaptation. Different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel[J]. *Gastroenterology*, 1986,91(6):1521-1527.
- [51] Hessov I, Andersson H, Isaksson B. Effects of a low-fat diet on mineral absorption in small-bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1983, 18(4): 551-554. DOI: 10.3109/00365528309181636.
- [52] Jeppesen PB, Mortensen PB. The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection[J]. *Gut*, 1998,43(4):478-483. DOI: 10.1136/gut.43.4.478.
- [53] Sun RC, Choi PM, Diaz-Miron J, et al. High-protein diet improves postoperative weight gain after massive small-bowel resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015,19(3): 451-457. DOI: 10.1007/s11605-014-2715-x.