

## 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用

张蕊, 刘文天

### ■背景资料

营养不良是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)的常见症状, 补充微量营养素可能有助于IBD患者改善症状和减少并发症。

张蕊, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300000

刘文天, 主任医师, 主要从事消化内科临床及基础研究工作, 如早期胃癌及炎症性肠病的病理机制等方面的研究。

作者贡献分布: 本文由张蕊完成; 刘文天负责审校。

通讯作者: 刘文天, 主任医师, 300000, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163.com  
电话: 022-60363800

收稿日期: 2016-04-12

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-08-08

### Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease

Rui Zhang, Wen-Tian Liu

Rui Zhang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300000, China

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300000, China. lwentian64@163.com

Received: 2016-04-12

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-08-08

### Abstract

As is known to all, deficiencies of protein and other nutrients are common symptoms of inflammatory bowel disease (IBD). Nutrient deficiency is not only a manifestation of complicated diseases but also a cause of morbidity. Micronutrient is also the essential material for human health.

However, there are few articles elaborating the influence of micronutrient deficiency. At present, choosing available food to keep healthy and to treat diseases is very popular, which is also suitable for IBD patients. Recent studies show that micronutrient deficiencies occur in more than half of patients with IBD, and deficiencies are more common in Crohn's disease than in ulcerative colitis, and in active disease than in disease in remission. Micronutrient deficiencies are associated with prolonged and complicated course of disease. The present review summarizes the effect of micronutrient deficiencies in IBD with regard to the definition of micronutrient, the deficiency status of micronutrient in IBD, the reasons for the lack of micronutrient and the role of micronutrient in the treatment of IBD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Micronutrient; Inflammation bowel disease; Iron; Vitamins; Zinc; Selenium

Zhang R, Liu WT. Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3354-3361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3354>

### 摘要

蛋白质等营养物质缺乏是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的常见症状。营养缺乏不仅是复杂疾病的表现, 也是疾病发生的原因之一。微量营养素是人体健康必须的重要的物质, 然而目前较少有文章就微量营养素缺乏对IBD的影响进行详尽阐述。最新的研究发现, 半数以上的IBD患

### ■同行评议者

冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

者存在微量营养素的缺乏, 且相比于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者和克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者微量营养素缺乏则更常见。另外, 在IBD活跃期较静止期更普遍。可见微量营养素缺乏与病程的持续时间和复杂程度有关。本综述分别从微量营养素的定义, IBD的微量营养素缺乏, IBD发生微量营养素缺乏的原因, 微量营养素在IBD治疗中的作用这些方面对微量营养素缺乏在IBD中的作用进行了探讨和总结。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微量营养素; 炎症性肠病; 铁; 维生素; 锌; 硒

**核心提示:** 微量营养素缺乏在炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)中很常见, IBD的病程长短和严重程度都与微量营养素的缺乏相关。在临床中, 应该认识到IBD的病程和并发症与微量营养素不足之间的关系, 重视微量营养素缺乏的检查和治疗。

张蕊, 刘文天. 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3354-3361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3354>

## 0 引言

微量营养素(micronutrient)是指所有促进人体健康生长和发育所必需的物质, 如维生素或微量元素。通常他们在人体中含量很低, 但至关重要。最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B<sub>12</sub>、维生素D、维生素K、维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>1</sub>、叶酸、硒以及锌的缺乏。Halmos等<sup>[1]</sup>报道饮食导致炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的微量营养素缺乏比宏量营养元素的缺乏更常见。相当多的证据表明, 饮食习惯和营养状况的评估与后续的补救措施可能会改善IBD患者的症状, 同时饮食可能有助于降低IBD并发症的发生。有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良。其中, 营养缺乏在克罗恩病(Crohn's disease, CD)较溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)更常见, 并且活跃期较静止期更常见<sup>[2]</sup>。与此同时, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长<sup>[3,4]</sup>。

IBD患者的微量营养素缺乏是由多个环节导致的, 包括摄入量减少, 吸收障碍, 直接损失和能量消耗增加。摄入量的受损可以是多个因素的结果, 如厌食症、腹痛、恶心、偏食、药物或医务人员治疗的影响<sup>[5]</sup>。由于目前临床上对微量营养素缺乏的认识不够深刻, 微量营养素缺乏的检测和治疗手段都缺少统一的标准, 因而对于大部分微量营养素缺乏的IBD患者来说, 接受正规诊断和治疗往往成为了极易被忽视的问题。本文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结, 阐述UC和CD与微量营养缺乏的相关性, 提醒人们重视微量营养素缺乏在IBD中的作用。

## 1 微量营养素的定义

为了维持生命和健康, 人类必须摄入各种食物, 这些食物的组成部分被称为营养素。其中糖类、脂类、蛋白质由于需求最多, 在食物中占有很大的比例, 因此被称为宏量营养素, 相对于宏量营养素而言, 微量营养素在食物中含量很少, 人体需要量也较少。微量营养素是指所有促进人体健康生长和发育所必需的营养素, 如维生素和矿物质等。他们通常在人体中含量很少, 但为人体所必需。维生素是维持身体健康所必需的一类有机化合物, 由于其不能自身合成, 因此必须依赖食物摄取, 他们通常在调节物质代谢中起到重要的作用。矿物质又可以分为常量元素和微量元素, 如钙、镁、铁、锌、硒等。最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B<sub>12</sub>、叶酸、硒、维生素D、维生素K、锌、维生素B<sub>6</sub>以及维生素B<sub>1</sub>的缺乏。

## 2 IBD的微量营养素缺乏

西方世界20世纪末和亚洲近几年IBD发病率大大增加<sup>[6]</sup>, 且有加速增长的趋势, 因此环境是影响疾病表达的重要因素。在各种关于IBD病因的假说中, 饮食因素起到了举足轻重的作用。很多重要证据证实, 饮食可能有助于减少症状和减少IBD并发症所造成的不良影响<sup>[1]</sup>, 特别是食物中的微量营养素缺乏, 与IBD的病程时间和复杂程度有着不容忽视的相关性。一项关于儿童IBD患者回顾性调查发现, 62%的患者缺乏维生素D, 16%有维生素A缺乏症, 5%的患者维生素E缺乏, 40%患有锌不足<sup>[7]</sup>。Valentini等<sup>[8]</sup>调查显示, 在CD和UC患者的恢复期, 微量营养素

## ■ 研究前沿

由于IBD的发病机制尚不清楚, 因此关于IBD及其并发症的治疗还有很多方面值得研究, 其中营养与IBD的相互关系是一个热点问题。本文从微量营养元素的角度阐述了营养和IBD的相关性, 具体机制仍需进一步研究。

## ■ 相关报道

有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良。其中, 营养缺乏在克罗恩病较溃疡性结肠炎更常见, 并且活跃期较静止期更常见。另外, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长。

缺乏也很常见, 因此不仅要针对IBD活跃期的患者进行营养补给, 给恢复期的患者补充微量营养素也是十分必要的。

贫血是IBD最常见的并发症<sup>[9]</sup>。其中缺铁性贫血患者占有IBD贫血患者的30%-90%。近期的队列研究调查发现IBD患者的贫血患病率很高, 在一项罗马尼亚的研究中发现, 该国所有的住院患者贫血患病率为31.3%<sup>[10]</sup>。而在巴西门诊患者的统计中, 贫血的流行率是21.0%和22.2%<sup>[11,12]</sup>。在上述研究的贫血患者中, 53%-66%的IBD患者存在着铁缺乏。这两个研究中所表现的患病率的差异可能归因于患者的个体差异抑或研究中使用方法的不同, 或对贫血的定义存在分歧。缺铁是贫血最常见的原因, 但是维生素B<sub>12</sub>和叶酸的缺乏、溶血及药物使用也是IBD患者贫血的重要因素<sup>[13]</sup>。叶酸对很多疾病的病程都有影响, 例如, 一个有关饮食对结肠癌DNA甲基化影响的回顾性研究显示, 无论体内叶酸含量过多或过少, 均可增加结肠癌进展的风险<sup>[14]</sup>。叶酸缺乏在IBD患者中很常见, 特别是CD患者中。多达80%的CD的患者血清叶酸水平较低。维生素B<sub>12</sub>缺乏在IBD患者中同样很常见, 血清水平的检测发现多达22%的CD患者被诊断为维生素B<sub>12</sub>缺乏<sup>[15,16]</sup>。

IBD患者硒缺乏确切的发病率尚不清楚, 但大多数研究显示IBD患者平均硒含量很低<sup>[17]</sup>。许多研究发现富含硒的饮食可以降低结肠癌的风险<sup>[18]</sup>, *p53*基因的启动子区域甲基化对硒敏感<sup>[19]</sup>, 这在癌症发展的早期阶段很重要。然而目前很少有关于硒对IBD有影响的报道。慢性炎症可能是癌症发展早期阶段的一个潜在的危险因素, 也同样是IBD的一个主要特征。有人发现硒可降低肠道炎症严重程度<sup>[20]</sup>。通过改变在线粒体中关于细胞死亡的关键基因的表达调控, 补充硒可以预防化学诱导组织损伤型结肠炎。使用缺硒小鼠模型的实验显示伴随硒摄入量的减少, 结肠炎呈恶化趋势, 而添加硒后可降低炎症的严重程度<sup>[21,22]</sup>。目前, 对CD患者补充硒还从未有人进行过深入的研究。

研究显示, IBD患者的维生素D缺乏和不足十分普遍。60%的门诊CD患者有维生素D的缺乏[血浆25-(OH)-D<sub>3</sub>浓度<50 nmol/L], 如果把确诊条件放宽[血浆25-(OH)-D<sub>3</sub>浓度<80 nmol/L], 这个数字将达到90%, 甚至那些经过治疗控制效果很好的CD患者, 夏季时维生素D的缺乏

比率仍然可以达到50%<sup>[23]</sup>。维生素D的活性形式是1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 其在免疫调节中扮演重要角色, 在人类自身免疫性疾病的动物模型中, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以抑制实验动物IBD的发展, 因此维生素D的受体在抑制炎症的过程中发挥了很大的作用<sup>[24]</sup>。包括最近的133例IBD患者的横断面研究在内的多项研究显示, 低水平的血浆25-(OH)-D<sub>3</sub>与IBD的活跃程度相关<sup>[25]</sup>。补充的维生素D通过与体内细胞因子谱反应, 潜在地降低体内炎症反应程度和细胞因子的产生<sup>[26]</sup>, 其中包括降低血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的水平<sup>[27]</sup>。

据统计, 有大约15%的IBD患者伴有锌缺乏<sup>[28]</sup>。饮食中的锌在维护黏膜屏障功能和控制炎症反应中起到十分重要的作用<sup>[29]</sup>。以前为了改善CD的跨黏膜渗漏和减少促炎细胞数量, 曾经发现锌与炎症过程有关。最新实验发现, 脂多糖刺激体外培养细胞后会使细胞中的白介素1β(interleukin1β, IL-1β)和IL-6反应性增加, 于此同时缺锌可以上调细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1), 主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex II, MHC II), 和THP1细胞的CD86这些细胞活化标志物, 结果显示锌含量, 表观遗传, 免疫功能之间存在潜在的相互作用, 一旦三者的关系失调就会产生慢性炎症<sup>[30]</sup>。

如今对IBD患者维生素B的研究很少, 主要局限于那些接受肠外营养的患者。近期有一篇关于通过临床和放射学诊断为韦尼克氏脑病和CD的患者的病例报告, 报告中指出, 维生素B<sub>1</sub>的缺乏和CD可能存在相关性<sup>[31]</sup>。Costantini等<sup>[32]</sup>报道了硫胺素和硫胺素焦磷酸水平正常, 同时伴有严重疲乏症状的12例IBD患者, 给这些患者口服大剂量的硫胺素治疗后, 10例患者的疲乏症状完全消失, 而其余的人接近完全恢复。作者还提出了一些其他导致疲乏症状的机制, 包括主动运输硫胺素进入细胞障碍, 或由于结构酶异常所致。

### 3 发生微量营养素缺乏的原因

IBD患者微量营养素缺乏的病因是受多个环节影响的, 包括饮食摄入量减少、吸收障碍、直接损失或能量消耗增加而摄入量保持不变。摄入量减少的原因具体包括厌食症、腹痛、



恶心、偏食、药物的影响。通常认为患者患有IBD是维生素和矿物质缺乏的危险因素, 因为肠道黏膜长期处于炎症状态下会减少对微量营养素的吸收<sup>[7]</sup>, 同时大量的IBD患者表现为营养的摄入不足<sup>[33]</sup>, 例如很多研究表明锌、硒的缺乏就是由于吸收减少和损失增加所致。除了这些共有的原因之外, 不同的微量营养素缺乏还有各自特有的影响因素, 下文对此进行了综述。

IBD患者的贫血很常见, 通常是多种因素造成的。研究<sup>[10,23]</sup>发现, 在活跃期的IBD患者中, 缺铁往往表现出较高的患病率, 而静止期IBD患者的缺铁患病率不高, 这说明缺铁与疾病的严重程度有关, 活动期的IBD患者更容易患缺铁导致的贫血。我国是铁缺乏的高发地区, 正常人发生铁缺乏多是由于饮食铁不易吸收或膳食结构不合理所致。我国居民主要以植物性膳食为主, 而植物性食物中的铁为非血红素铁, 其人体实际吸收率很低。与之相似的是由于西方国家的饮食高度加工的特性, 造成西方人普遍缺乏叶酸和硒<sup>[34]</sup>。

维生素D缺乏在CD患者很常见, 通常是与CD的长病程、吸烟和季节因素有关, 而与其他因素, 如CD活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、疾病位置、类固醇的使用、手术史、年龄、性别和体质指数(body mass index, BMI)都没有确切的关系<sup>[23]</sup>。众所周知, 接受阳光照射有利于维生素D的吸收, 健康人群的维生素D摄入量超过1000 IU/d时, 才能维持25-(OH)-D 50-75 nmol/L的水平, 具体数值取决于阳光照射强度<sup>[35]</sup>。这可以部分解释为什么CD患病率随地理纬度增加而增大。

通常状况下, 维生素K主要由肠道细菌产生, IBD患者维生素K缺乏的原因可能是吸收不良而非摄入不足。然而维生素B<sub>12</sub>的缺乏却是由多种原因导致的, Battat等<sup>[36]</sup>总结了IBD患者缺乏的原因, 其中包括回肠疾病、回肠切除、瘘管、小肠细菌过度生长、摄入减少、生理需求增加、蛋白质丢失性肠病和肝功能障碍。全面系统地回顾的42篇文章对3732例患者研究发现所有维生素B<sub>12</sub>缺乏症患者中, 未切除回肠(或切除<30 cm)的并不常见, 只有回肠切除术>20 cm才导致维生素B<sub>12</sub>缺乏症。也就是说, 回肠切除术和切除长度与维生素B<sub>12</sub>缺乏密切相关。

#### 4 微量营养素在IBD治疗中的作用

从微量营养素与IBD的相关性中可以看出, 微量营养素缺乏对于IBD患者的病程和严重程度都有着重要的影响, 临床上补充微量营养素可以极大的改善IBD患者的并发症。针对IBD患者进行微量营养素补充已经逐渐被临床医生接受并成为治疗的必要手段, 例如对贫血的IBD患者补充铁剂。然而目前临床上对微量营养素缺乏的检测和治疗手段都没有统一的标准, 下文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结归纳。

对于患有IBD伴缺铁的患者, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)指南建议, 贫血的确诊要依据铁蛋白水平<sup>[37]</sup>。铁蛋白作为急性期反应产物, 阈值水平的不同对应炎症水平的不同。具体来说, 在没有临床表现、内镜检查和生化检查等证据的情况下, 患者血清铁蛋白少于30 mg/L即可诊断患者缺铁。然而在炎症出现时, 即使血清铁蛋白高于100 mg/L也有可能存在缺铁, 因此, 我们需要发现更多的检测方法来判断体内铁含量。近年来, 新的诊断工具被不断发现, 最广泛认知的是肝杀菌肽[铁调素(hepcidin)]和可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)。肝杀菌肽是一种监控铁吸收和释放的中枢调节器, 是存在于网状内皮系统的蛋白质。肝杀菌肽浓度越高, 十二指肠对铁的吸收越会受到抑制, 从而导致铁在巨噬细胞中的聚集<sup>[12]</sup>。在贫血状态下可溶性转铁蛋白受体水平升高, 而且受炎症影响明显小于现行的检测指标。但可惜的是, 目前在大多数医院这两种方法都不能常规使用。

对于贫血患者, 通常采用补充铁剂的治疗方法。该方法简单有效并已经广泛应用于临床。让人感到意外的是, 对肯尼亚断奶婴儿补充铁剂的双盲随机对照试验显示, 补充铁剂的实验组比对照组更容易患肠道感染相关的疾病<sup>[38]</sup>, 这说明无根据的补充铁不但没有益处, 相反会给有炎症疾病负担的患者带来危险。因此, ECCO指南建议, 尽管有证据表明补铁在治疗其他非贫血情况下的缺铁具有良好的效果, 但是现有的证据还不足以支持将其应用在患有IBD的铁缺乏情况下, 因此给没有贫血的缺铁患者补铁仍存在争议, 需要个体化考虑。

补铁有口服和肠外两种途径, 口服补铁经

#### ■ 创新盘点

本文对微量营养素对IBD患者的作用进行了横向的比较, 分别从微量营养素的定义、IBD患者中微量营养素缺乏的现状、缺乏的原因及治疗等方面进行阐述, 在参阅大量国外文献的基础上总结了这些方面亟待解决的问题。

### 应用要点

提出了微量营养素与IBD的相关性,提醒人们重视微量营养素在IBD的发病机制的研究和治疗方面的应用。

常用于治疗缺铁性贫血的部分原因是安全性高,易于管理,一般成本较低,相比而言,有机铁化合物比传统的无机铁更易耐受,从而应减少使用肠道外治疗途径的应用。对于存在口服无机铁化合物治疗失败病史的IBD患者,口服铁麦芽酚治疗通常是有效又可耐受的方法。接受该方法治疗的患者血红蛋白浓度(2.25 g/dL)有显著提高,腹痛、便秘、肠胃气胀等不良反应的发病率都在7%以下<sup>[39]</sup>。目前IBD患者补铁最佳剂量还未确定,但是一般推荐剂量是50-200 mg/d, 1次/d,而且缺铁患者一天最多只能吸收10-20 mg的铁元素。但是有多项研究证明,肠外治疗比口服补充更有优势<sup>[40]</sup>。肠道外铁剂有很多品种,其中铁碳水化合物可以减少补充储存铁治疗时需要输入的数量,同时保留肠外铁的疗效和安全性。目前,最常用的肠外化合物是葡萄糖酸铁。在过去,肠道外铁治疗相关的不良事件十分严重。研究发现IBD患者对高剂量的静脉铁剂耐受性良好,使其与英夫利昔单抗在同一疗程输液治疗,对缺铁的IBD患者是安全有效的<sup>[41]</sup>。ECCO指南建议,不耐受口服铁,血红蛋白低于10 g/dL,需要服用刺激红细胞生成药物的临床活跃期IBD患者,一线治疗药物是静脉补充铁剂<sup>[42]</sup>。目前大部分IBD病患存在缺铁状况未能接受治疗已经成为一个很普遍的临床问题。Lupu等<sup>[10]</sup>描述了一组291例患有IBD的成年患者(克罗恩氏病占40%),31%的患者出现贫血,其中只有30%的人接受了治疗。在德国,一个包含193例IBD相关的贫血患者队列研究中(克罗恩氏病占60%),仅有43.5%的患者接受了缺铁的治疗<sup>[43]</sup>。

在本文微量营养素缺乏原因中曾提到,只有回肠切除术>20 cm才会患维生素B<sub>12</sub>缺乏症。研究还发现,在上述维生素B<sub>12</sub>缺乏症患者中,带有某些生物标志物改变的,例如有甲基丙二酸增多、同型半胱氨酸增多或伴有维生素B<sub>12</sub>缺乏相关症状的患者的比例很低。因此,研究者建议在做出维生素B<sub>12</sub>缺乏的诊断和治疗的决策时,宜使用统一的诊断和治疗流程图。一般来说,只有接受过明显的回肠切除术后的患者,维生素B<sub>12</sub>有临床疑似的减少,而且生物标志物增多的患者才应该接受维生素B<sub>12</sub>补充剂。ECCO指南建议,未使用巯基嘌呤的维生素B<sub>12</sub>缺乏症患者应该在他们出现大红细胞症时进行检查,或至少每年进行一次检查<sup>[37]</sup>。

尽管有证据表明,长期接触维生素D并没有使IBD小鼠肠道炎症减轻,也没能维持骨骼强健<sup>[44]</sup>,但是补充维生素D仍然已经成为临床治疗CD的一种措施,并且临床效果良好,可以单独应用于CD轻症患者<sup>[45]</sup>或与其他治疗措施相结合<sup>[46]</sup>。有调查称,服用含维生素D补充剂的CD患者中,超过40%的患者服用的剂量不足以防止维生素D缺乏<sup>[23]</sup>。因此在临床治疗过程中,维生素D的使用剂量仍待商榷。

导致叶酸缺乏的危险因素包括疾病活动和服用柳氮磺胺吡啶或甲氨蝶呤等药物<sup>[16,47]</sup>。有人提出,由于在面粉中添加了叶酸补充剂,叶酸缺乏的患病率应该减少,但还没有研究调查过服用添加叶酸面粉地区的IBD患病率。相比于成人IBD患者叶酸缺乏的证据,最新研究称,新诊断的IBD儿童患者的叶酸水平比对照组高,这个结果让我们始料未及,因为以前的研究表明儿童叶酸水平越高越不容易患IBD<sup>[48]</sup>。因此IBD患者是否应该补充叶酸还没有确切定论。ECCO指南建议,未使用甲氨蝶呤的叶酸缺乏症患者应该在出现巨幼红细胞症时进行检查,或至少每年进行一次检查<sup>[37]</sup>。

众所周知,维生素A主要贮存在肝,血清水平并不能很好的代表其储存量。为此,Soares-Mota等<sup>[49]</sup>对人体内的维生素A进行了深入研究,并把相关剂量反应(relative dose response, RDR)水平和血清视黄醇作为衡量肝视黄醇储存量的直接指标。在这个功能性试验中,试验对象需摄入固定数量的视黄醇棕榈酸酯,并在摄入之前和摄入之后对其视黄醇进行测定。研究人员把相关剂量反应水平超过20%作为分界点,认为>20%是表明肝储藏不足的一个间接信号。基于这种方法,他们得出的结果显示,在CD组中,37%的患者肝视黄醇降低了,而只有不足29%的患者血清视黄醇降低。2014年曾刊发了一则关于IBD患者夜盲症的病例报告<sup>[50]</sup>,报告中患者接受小肠部分切除术后,维生素A的缺乏更加严重,经规律胃肠外补充维生素A,患者的病情得到缓解,其夜盲症也有所改善。

锌在体内很少储存,因而依照波动的血清锌水平来评估体内锌含量绝非易事,他只能反映近期锌摄入量。目前,为了找到更多反映锌含量的指标,研究者对几个备选指标也进行了测定,如尿锌排泄,红细胞锌浓度,血小板锌浓

度, 血浆碱性磷酸酶活性和毛发中的锌浓度. 研究最多的生物标记仍然是血清锌, 而其他的生物标记只有少量研究. 锌是人体正常免疫系统和控制炎症过程不可缺少的物质, 有必要对有活动性炎症或腹泻的患者进行随访和监控. 世界卫生组织和联合国儿童基金会建议, 有腹泻症状的儿童每天应补充10-20 mg的锌<sup>[51]</sup>.

前文提到, 维生素B<sub>1</sub>可以有效缓解IBD患者的疲劳症状<sup>[32]</sup>, 口服大剂量维生素B<sub>1</sub>可以增加其在血液中的浓度, 通过硫胺素的被动转运弥补其主动转运障碍, 使葡萄糖的代谢恢复正常, 继而疲劳症状消失. 如果硫胺素的剂量超过患者的需要量(1200 mg/d), 则会引起轻微的心动过速和失眠, 所以治疗时应酌情减量(900 mg/d), 避免产生不良反应.

## 5 展望

近年来, IBD在年轻人中的发病率越来越高, 对其治疗也在逐步改变, 从以前的单纯用药到现在的注重饮食及微量营养素的补充, 以应对IBD新的观点和新的病因研究进展. 现如今对于微量营养素的研究主要分为以下几个方面, 首先, 微量营养素与IBD是存在相关性的, 微量营养素缺乏在IBD中的发病率应该统计并记录; 其次, 补充微量营养素作为主要或辅助治疗措施可以减轻炎症程度, 具体缓解程度和缓解率还需统计数据; 第三, 利用补充微量营养素是否可以改善IBD的症状、减轻相应并发症仍需进一步证实; 最后, 关于微量营养素是否能够预防IBD及其并发症的产生还需要进一步讨论. 随着铁剂和维生素D逐渐应用到临床IBD的治疗中并取得了良好的效果, 我们认为迫切需要对微量营养素检测技术进行改进和创新, 更需要对大规模临床试验数据的研究来达成专家共识, 以制定相应的规范化治疗准则, 同时在组织、细胞甚至基因分子水平进一步研究微量营养素和IBD之间的关系, 包括微量营养素缺乏对于肠道黏膜炎症进展的病理变化机制的认识等等. 这些必将为IBD新的诊疗方法提供有力的理论支持.

## 6 结论

随着对IBD发生机制的认识逐渐增加, 研究逐渐深入, 以及微量营养素这个概念的产生和发展, 我们已经认识到微量营养素缺乏与IBD的发病和炎症程度之间存在着某些相关联系. 通

过分析微量营养素缺乏的原因、IBD患者各种微量营养素缺乏的诊断及治疗方案, 为我们进一步探索IBD和微量营养素的相互作用和机制提供了理论依据和新的发展机遇.

## 7 参考文献

- 1 Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD--insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 133-146 [PMID: 25645969 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.11]
- 2 Kalantari H, Barekat SM, Maracy MR, Azadbakht L, Shahshahan Z. Nutritional status in patients with ulcerative colitis in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 58 [PMID: 24627866 DOI: 10.4103/2277-9175.125812]
- 3 O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. Nutrition in Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 127-134 [PMID: 19208269 DOI: 10.1017/s0029665109001025]
- 4 Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105-1111 [PMID: 18302272 DOI: 10.1002/ibd.20429]
- 5 Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 576-581 [PMID: 26418823 DOI: 10.1097/mco.0000000000000226]
- 6 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 7 Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89-92 [PMID: 22832510 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826a105d]
- 8 Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702 [PMID: 18499398 DOI: 10.1016/j.nut.2008.03.018]
- 9 Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197 [PMID: 15247190 DOI: 10.1136/gut.2003.035758]
- 10 Lupu A, Diclescu M, Diaconescu R, Tantau M, Tantau A, Visovan I, Gheorghe C, Lupei C, Gheorghe L, Cerban R, Vadan R, Goldis A. Prevalence of anemia and iron deficiency in Romanian patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 15-20 [PMID: 25822429 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.lpu]
- 11 Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence,

## ■名词解释

微量营养素: 所有促进人体健康生长和发育所必须的营养素, 如维生素和矿物质等.



## ■同行评价

文章观点新颖, 突出了微量营养素在IBD治疗中的作用, 为IBD的治疗提供较好的思路及辅助治疗方法。

- 12 Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 58 [PMID: 25646159 DOI: 10.3389/fmed.2014.00058]
- 13 Kim KO. [Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease]. *Korean J Gastroenterol* 2015; 65: 145-150 [PMID: 25797377]
- 14 Arasaradnam RP, Commane DM, Bradburn D, Mathers JC. A review of dietary factors and its influence on DNA methylation in colorectal carcinogenesis. *Epigenetics* 2008; 3: 193-198 [PMID: 18682688]
- 15 Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320-323 [PMID: 20603044 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007]
- 16 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, Piqueras B, Bermejo A, García-Alonso J, Pérez MJ, Gisbert JP. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1272-1277 [PMID: 24063425 DOI: 10.3109/00365521.2013.836752]
- 17 Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521 [PMID: 10878655]
- 18 Finley JW, Davis CD. Selenium (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis. *Biofactors* 2001; 14: 191-196 [PMID: 11568456]
- 19 Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr* 2000; 130: 2903-2909 [PMID: 11110844]
- 20 Tirosch O, Levy E, Reifen R. High selenium diet protects against TNBS-induced acute inflammation, mitochondrial dysfunction, and secondary necrosis in rat colon. *Nutrition* 2007; 23: 878-886 [PMID: 17936198 DOI: 10.1016/j.nut.2007.08.019]
- 21 Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS. Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67845 [PMID: 23861820 DOI: 10.1371/journal.pone.0067845]
- 22 Krehl S, Loewinger M, Florian S, Kipp AP, Banning A, Wessjohann LA, Brauer MN, Iori R, Esworthy RS, Chu FF, Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply. *Carcinogenesis* 2012; 33: 620-628 [PMID: 22180572 DOI: 10.1093/carcin/bgr288]
- 23 Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 140-146 [PMID: 24760213]
- O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 182-188 [PMID: 22325172 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.08.002]
- 24 Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-2392 [PMID: 14500760 DOI: 10.1210/me.2003-0281]
- 25 Torki M, Gholamrezaei A, Mirbagher L, Danesh M, Kheiri S, Emami MH. Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3085-3091 [PMID: 26031421 DOI: 10.1007/s10620-015-3727-4]
- 26 Bartels LE, Bendix M, Hvas CL, Jørgensen SP, Agnholt J, Agger R, Dahlerup JF. Oral vitamin D3 supplementation reduces monocyte-derived dendritic cell maturation and cytokine production in Crohn's disease patients. *Inflammopharmacology* 2014; 22: 95-103 [PMID: 24374976 DOI: 10.1007/s10787-013-0197-1]
- 27 Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdaei H, Balahi H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, Zojaji H, Azimzadeh P, Mohammadi P, Zali MR. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- $\alpha$  serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 49-55 [PMID: 25584176]
- 28 Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 311-319 [PMID: 17595441]
- 29 Singhal N, Alam S, Sherwani R, Musarrat J. Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr* 2008; 45: 319-321 [PMID: 18451454]
- 30 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 991-999 [PMID: 25656040 DOI: 10.1002/mnfr.201400761]
- 31 Cho DD, Austin PC, Atzema CL. Management of Discharged Emergency Department Patients with a Primary Diagnosis of Hypertension: A Multicentre Study. *CJEM* 2015; 17: 523-531 [PMID: 26062927 DOI: 10.1017/cem.2015.36]
- 32 Costantini A, Pala MI. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 704-708 [PMID: 23379830 DOI: 10.1089/acm.2011.0840]
- 33 Urbano AP, Sasaki LY, Dorna MS, Carvalhaes MA, Martini LA, Ferreira AL. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 445-451 [PMID: 23560822 DOI: 10.1111/jhn.12064]
- 34 Williams K, Sobol RW. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis: special issue: DNA repair and genetic instability. *Mutat Res* 2013; 743-744, 1-3 [PMID: 23688353 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.009]
- 35 Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horgan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M. Estimation of

- the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-1542 [PMID: 19064513 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26594]
- 36 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1120-1128 [PMID: 24739632 DOI: 10.1097/mib.000000000000024]
  - 37 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222 [PMID: 25518052 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009]
  - 38 Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015; 64: 731-742 [PMID: 25143342 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720]
  - 39 Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, Howaldt S, Stallmach A. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 579-588 [PMID: 25545376 DOI: 10.1097/mib.0000000000000314]
  - 40 Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 838-845 [PMID: 19330567 DOI: 10.1080/003655209.02839667]
  - 41 Cortes X, Borrás-Blasco J, Molés JR, Boscá M, Cortés E. Safety of ferric carboxymaltose immediately after infliximab administration, in a single session, in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency: a pilot study. *PLoS One* 2015; 10: e0128156 [PMID: 26011514 DOI: 10.1371/journal.pone.0128156]
  - 42 Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, Nijhawan S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1877-1888 [PMID: 24145678 DOI: 10.1038/ajg.2013.335]
  - 43 Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1308-1314 [PMID: 24721157 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.03.010]
  - 44 Glenn AJ, Fielding KA, Chen J, Comelli EM, Ward WE. Long-term vitamin D3 supplementation does not prevent colonic inflammation or modulate bone health in IL-10 knockout mice at young adulthood. *Nutrients* 2014; 6: 3847-3862 [PMID: 25247786 DOI: 10.3390/nu6093847]
  - 45 Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2013; 4: e33 [PMID: 23594800 DOI: 10.1038/ctg.2013.1]
  - 46 Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 385-391 [PMID: 24088707 DOI: 10.1177/0148607113504002]
  - 47 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Gisbert JP. Response to letter: folate deficiency in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 255-256 [PMID: 24328943 DOI: 10.3109/00365521.2013.869829]
  - 48 Heyman MB, Garnett EA, Shaikh N, Huen K, Jose FA, Harmatz P, Winter HS, Baldassano RN, Cohen SA, Gold BD, Kirschner BS, Ferry GD, Stege E, Holland N. Folate concentrations in pediatric patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 545-550 [PMID: 19116333 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26576]
  - 49 Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, Pinto MA, Mendonça LM, Farias ML, Nunes T, Ramalho A, Zaltman C. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1614-1620 [PMID: 25663781 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1614]
  - 50 da Rocha Lima B, Pichi F, Lowder CY. Night blindness and Crohn's disease. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 1141-1144 [PMID: 24715231 DOI: 10.1007/s10792-014-9940-x]
  - 51 Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 455-457 [PMID: 25000354 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000477]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

