

低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪在溃疡性结肠炎患者治疗中的应用

章小艳 束 龙 王卫光 童晓清 周 锋 郑培奋

摘 要 **目的** 探讨低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎(UC)患者的疗效影响,为该病的饮食干预治疗提供依据。**方法** 选取 2018 年 10 月~2020 年 2 月在浙江医院消化内科就诊的轻中度活动性 UC 患者为研究对象,按照数字表法随机分为实验组(低 FODMAP 饮食+美沙拉嗪口服)和对照组(普通饮食+美沙拉嗪口服)。两组患者均临床治疗 6 周,随访 6 周,每周观察 UC 患者症状变化及治疗效果。**结果** 临床干预期间,实验组患者排便次数、Mayo 评分、炎性指标均明显低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.01$);随访期间两组患者之间的差异逐渐减小,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪能有效改善轻中度活动性 UC 患者的临床症状。

关键词 低 FODMAP 饮食 美沙拉嗪 溃疡性结肠炎 轻中度

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.025

Application of Low FODMAP Diet Combined Mesalazine in the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. Zhang Xiaoyan, Shu Long, Wang Weiguang, et al. Department of Nutrition and Gastroenterology, Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract **Objective** To explore the effect of low FODMAP diet combined with mesalazine on patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC), and to provide basis for dietary intervention for this disease. **Methods** Patients with mild to moderately active UC who were treated in the Department of Gastroenterology of Zhejiang Hospital from October 2018 to February 2020 were selected as the research subjects. They were divided into experimental group (low FODMAP diet + mesalazine oral) and control group (ordinary diet + mesalazine oral) according to the random number table method. Patients in both groups were treated clinically for six weeks and followed up for six weeks. The symptoms and treatment effects of UC patients were observed every week. **Results** During the clinical intervention, the defecation frequency, mayo score, and inflammation indexes of the experimental group were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). During the follow-up period, the differences between the two groups of patients gradually decreased, and the differences was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Low FODMAP diet combined with mesalazine can effectively improve the clinical symptoms of patients with mild to moderate active UC.

Key words Low FODMAP diet; Mesalazine; Ulcerative colitis; Mild to moderate

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的慢性非特异性炎性疾病,主要累及结肠黏膜,常以腹泻、腹痛、黏液脓血便为主要症状^[1]。其全球发生率呈持续增高的趋势,且好发于青壮年期^[2]。近年来,随着居民生活水平提高,饮食结构及生活方式改变,UC 在我国发生率也呈明显的上升趋势^[3]。此外,由于 UC 病程迁延易复发,严重影响患者的身心健康及工作效率。FODMAP 指的是可发酵

的低聚糖、二糖、单糖和多元醇,这类食物在小肠内不易被吸收,进入机体后可导致细菌移位及肠道菌群失衡,最后导致过度免疫应答并引起一系列炎症反应^[4]。国外的临床研究表明,低 FODMAP 饮食可减轻肠道炎症反应,有效控制 IBS 患者的腹痛、腹泻、排便习惯改变等胃肠功能紊乱症状^[5]。Pedersen 等^[6]亦发现低 FODMAP 饮食对 IBD 患者的胃肠功能紊乱症状有着显著疗效。然而,低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪在国内 UC 的临床治疗未见文献报道。为此,本研究选取了笔者医院消化内科就诊的轻中度 UC 患者为研究对象,旨在探讨低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪对轻中度 UC 患者的疗效影响。

对象与方法

1. 对象:将 2018 年 10 月~2020 年 2 月来浙江医

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY17H030008);浙江省卫生厅一般项目(2017KY190);浙江省中医药科研基金资助项目(2020ZB009)

作者单位:310013 杭州,浙江医院临床营养科(章小艳、束龙、王卫光、童晓清、郑培奋),消化内科(周锋、郑培奋)

通讯作者:郑培奋,电子邮箱:kuaidou09@163.com

院消化内科就诊的轻中度活动性 UC 患者为研究对象。纳入标准:①符合 2018 年中华医学会消化病学分会制定的 UC 诊断标准,疾病活动性的严重程度参照改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型标准^[1];②年龄 18~70 岁;③ Mayo 评分 ≤ 10 分;④可自行进行饮食控制;⑤愿意参与研究并签署知情同意书。排除标准:①不符合诊断或纳入标准;②严重心脏、肝脏、肾脏等重要脏器和血液、内分泌系统病变;③妊娠及哺乳期、精神异常患者;④活动性胃、十二指肠溃疡;⑤消化道肿瘤;⑥肠道切除手术者;⑦对 5-ASA 及其衍生物等药物过敏;⑧正在参加其他药物临床研究或近 1 个月内有使用激素、抗生素、免疫抑制剂或益生菌治疗者;⑨不能配合控制饮食者;⑩不愿意参与研究或签署知情同意书。最终,符合纳入、排除标准的轻中度活动性 UC 患者共 67 例,其中,男性 34 例,患者年龄为 18~70 岁,平均年龄 51.82 ± 9.98 岁。本研究方案经浙江医院医学伦理学委员会批准[审查批件号:2016 临审第(21K)号],所有入组患者均签署了知情同意书。

2. 方法:(1)分组:将入组的 UC 患者按照数字表法随机分为两组:实验组为低 FODMAP 饮食+美沙拉嗪 35 例,对照组为常规治疗组(普通饮食+美沙拉嗪)32 例。(2)UC 症状基线评价(0 周)症状体征观察及评分包括患者每日排便次数、粪便性状和便血情况、内镜下发现及医师总体评价。参照改良的 Mayo 评分系统所列标准进行评分,评分=排便次数分数+便血分数+内镜发现分数+医师总体评价分数。Mayo 评分标准:排便次数正常、未见便血、内镜下正常或无活动性病变、总体评价正常记为 0 分;比正常排便次数增加 1~2 次、不到一半时间内出现便中混血、轻度病变、总体评价为轻度病情记为 1 分;比正常排便次数增加 3~4 次、大部分时间内未便中混血、内镜下中度病变、总体评价为中度病情记为 2 分;比正常排便次数增加 5 次或以上、一直存在出血、内镜下发现重度病变、总体评价为重度病情记为 3 分。

3. 治疗方法:临床治疗 6 周,随访 6 周,观察每周 UC 患者症状变化。在治疗期内根据分组情况给予不同的干预措施。实验组由经培训的营养师对患者进行营养指导,提供需要规避的食物清单及制定每周食谱,食谱均按 25kcal/kg 能量设计。治疗期内严格限制每日摄入高 FODMAP 食物(如小麦及其制品、苹果、杏、黑莓、荔枝、山梨醇、甘露醇、异麦芽糖、麦芽糖醇、木糖醇等)1~6 周,以确认是否可以缓解症状,同

时食谱中食物主要为含多元醇、乳糖或果糖(含量超过葡萄糖)较少的食物。要求受试者在治疗期间严格按照低 FODMAP 食谱+药物治疗方案进行干预并记录。对照组为常规治疗,包括经验性的饮食指导及药物治疗。对照组患者给予美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药公司,进口药品注册证号 H2010006,规格:0.5 克/包),用量为:急性发作期 1.0 克/次,每日 4 次;缓解期 0.5 克/次,每日 3 次,持续 6 周。治疗期,实验组在同等药物治疗的基础上添加低 FODMAP 饮食进行强化干预治疗;随访期间,在有效控制临床症状的基础上,放开饮食控制,逐渐增加每日高 FODMAP 食物。

4. 观察指标:治疗及随访期内每周的症状变化评定,包括排便次数、粪便性状、便血情况、腹痛、腹部不适、Mayo 评分。治疗结束时,对受试者进行效果评价,主要评价指标为患者的排便次数、Mayo 评分和 C 反应蛋白水平。

5. 体格检查:身高和体重的测量采用标准的身高体重测量仪,测量前对仪器进行调零和校准,测量时让受试者脱去厚外套和鞋子,测量结果分别精确到 0.1cm 和 0.1kg。根据上述测量结果,计算体重指数(BMI), $BMI = \text{体重(kg)} / [\text{身高(m)}]^2$ 。

6. 实验室测量:受试者空腹 8~12h 后,由专职护士抽取外周静脉血 5ml,置于促凝管,检测 Hs-CRP 指标。

7. 质量控制:实验开始前,对参与本研究的营养师进行严格培训,明确常见的高 FODMAP 食物。提供入组患者需要规避的食物清单,如需要避免的高 FODMAP 饮食列表;通过电话随访、微信群等方式对患者进行饮食指导,制定出相应食谱,避免治疗期间受试者摄入高 FODMAP 食物。

8. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距[M(Q1, Q3)]描述,组间比较采用非参数的秩和检验。定性资料采用相对数描述,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:本研究对象共纳入 67 例轻中度活动性 UC 患者,其中实验组 35 例,对照组 32 例,患者年龄 18~70 岁,平均年龄 51.82 ± 9.98 岁,男性 34(50.7%)例,女性 33(49.3%)例,专科及以上文化程度 27(40.2%)例,初中或高中文化程度 20(29.9%)

例,小学及以下文化程度 20(29.9%)例。两组患者的基本情况和 UC 资料基线评价资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者基本情况的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组($n=32$)	实验组($n=35$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	52.19 $\pm$ 10.05	51.44 $\pm$ 9.91	-0.392	0.695
BMI(kg/m ²)	23.93 $\pm$ 3.07	22.67 $\pm$ 3.24	-1.724	0.201
性别			0.742	0.389
男性	18(56.3)	16(45.7)		
女性	14(43.7)	19(54.3)		
文化程度			2.003	0.367
小学及以下	10(31.2)	10(28.6)		
初中或高中	7(21.9)	13(37.1)		
专科及以上	15(46.9)	12(34.3)		
UC 症状基线评价				
排便次数(次/天)	3.5 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.7	1.116	0.201
粪便性状(分)	5.8 $\pm$ 0.8	5.7 $\pm$ 0.7	-0.904	0.252
腹痛(分)	4.0 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 1.1	0.901	0.317
Mayo 评分	7.0 $\pm$ 1.3	6.8 $\pm$ 1.3	-1.102	0.144

BMI. 体重指数;UC. 溃疡性结肠炎

2. 治疗期和随访期每周 UC 症状分析:两组患者在接受相关临床治疗和随访时,每周(即入组的第 1~6 周,随访的第 7~12 周)进行 UC 症状评分,包括排便次数、Mayo 评分、炎症指标(C 反应蛋白),结果见图 1~图 3。临床治疗的第 2~7 周,实验组患者排便次数明显低于对照组(2.12 $\pm$ 0.65 vs 2.65 $\pm$ 0.85),差异有统计学意义($P<0.01$);随访的第 8~12 周,暂停低 FODMAP 饮食干预后,两组患者排便次数趋于相同(2.00 $\pm$ 0.74 vs 2.16 $\pm$ 0.96),差异无统计学意义($P>0.05$)。与基线比较,两组患者 Mayo 评分明显降低;第 2~7 周,实验组患者 Mayo 评分明显低于对照组(4.85 $\pm$ 1.52 vs 5.72 $\pm$ 1.58),差异有统计学意义($P<0.01$)。第 8~12 周,两组 Mayo 评分渐趋相同,差异无统计学意义($P>0.05$)。与基线比较,两组在第 2 周炎症指标明显改善,差异有统计学意义($P<0.01$),第 2~9 周,实验组患者 C 反应蛋白明显低于对照组(8.29 $\pm$ 2.54 vs 10.61 $\pm$ 2.94),第 10~12 周,两组差异逐渐减小(7.00 $\pm$ 2.07 vs 6.90 $\pm$ 2.43),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 临床疗效的比较:两组患者经干预后,身体状况均出现明显好转,其中实验组(低 FODMAP 饮食+美沙拉嗪)总的有效率为 91.4%,对照组(普通饮食+美沙拉嗪)总的有效率为 78.1%,两组的治疗效果不同,差异有统计学意义($Z=-2.482, P=0.013$),详见表 2。

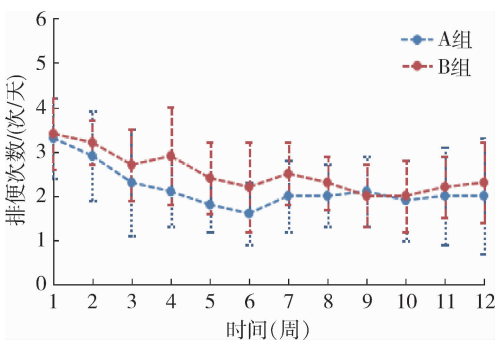


图 1 两组患者排便次数

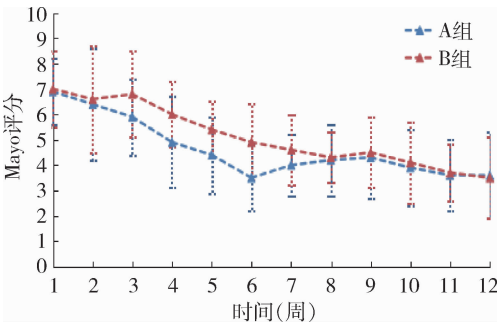


图 2 两组患者 Mayo 评分

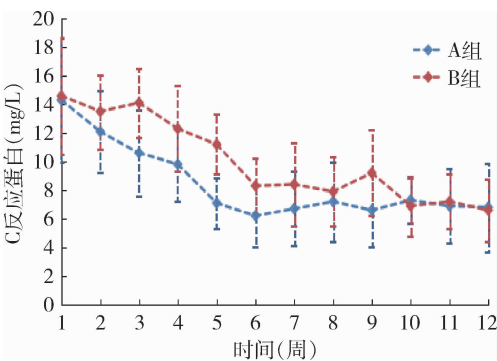


图 3 两组患者炎症指标

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	痊愈(n)	显效(n)	好转(n)	无效(n)	总有效率(%)
实验组	35	15	12	5	3	91.4
对照组	32	7	8	10	7	78.1

讨 论

UC 是一种反复发作的慢性非特异性炎性疾病,主要累及结肠黏膜,常以腹泻、腹痛、黏液脓血便为主要症状^[1]。临床治疗过程中,氨基水杨酸制剂对部分 UC 患者无效,且复发率高;激素无法维持缓解或预防 UC 复发,长期服用存在较多的不良反应。目前,UC 的确切病因尚未明确,环境、遗传、肠道菌群、肠黏膜屏障和免疫调节异常等被认为在 UC 的发病

过程中起着至关重要的作用^[7]。饮食因素在 UC 发生中的作用也越来越引起重视,可作为一种辅助治疗 UC 手段应用于临床。

近年来,FODMAP 饮食导致肠道菌群改变及肠黏膜屏障功能缺陷已经成为相关领域研究的热点之一^[8]。FODMAP 指的是可发酵的短链碳水化合物,包括可发酵的低聚糖、双糖、单糖和多元醇,该饮食来源于澳大利亚莫纳什大学的研究者。Halmos 等^[9]在一项随机对照单盲的交叉试验中发现,低 FODMAP 饮食可减少肠易激综合征 (IBS) 患者的功能性胃肠道症状。低 FODMAP 饮食干预方案需由临床营养师和消化科医师共同拟定,为了限制受试者干预过程中需要规避的高 FODMAP 食物的摄入,并监测患者耐受情况。研究结果显示,与对照组比较,低 FODMAP 饮食第 2 周能明显降低患者的排便次数、炎性指标和 Mayo 评分,进而改善患者的生活质量,这与张灵等^[10]报道相一致。张灵等^[10]研究证实,FODMAP 食物能将水分吸入肠腔,导致腹胀和腹部不适;到达结肠后,经肠道微生物酵解生成气体 (氢气、甲烷、二氧化碳),导致结肠膨胀。最新的一项 Meta 分析表明,低 FODMAP 饮食有益于减轻缓解期 IBD 患者的腹泻、腹胀、腹痛、恶心等胃肠道症状^[11]。同时,研究也发现,低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪能明显提高 UC 的治疗效果。目前研究认为低 FODMAP 饮食对 UC 的保护作用机制是:①低 FODMAP 饮食可以减少肠道菌群发酵产物-短链脂肪酸的产生,从而降低其诱导内脏超敏反应;②低 FODMAP 饮食可通过抑制 NF- κ B 免疫炎症信号通路、加强肠上皮细胞间紧密连接、增加调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 产生^[15]等多种机制发挥抗炎作用,从而影响肠道免疫调节,达到治疗 UC 的作用^[12-15]。

综上所述,低 FODMAP 饮食联合美沙拉嗪能有效改善轻中度活动性 UC 患者的临床症状,为低 FODMAP 饮食在 UC 治疗中的临床应用提供理论依据。

参考文献

- Hoffmann P, Krisam J, Stremmel W, *et al.* Real - World outcomes of vedolizumab therapy in ulcerative colitis and crohn's disease at a tertiary referral center[J]. *Dig Dis*, 2019,37(1):33 - 44
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al.* Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080):1756 - 1770
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2018 年·北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018,38(5):292 - 311
- 吴高班, 林琳. FODMAP 饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(1):123 - 125
- Testa A, Imperatore N, Rispo A, *et al.* Beyond irritable bowel syndrome: the efficacy of the low Fodmap diet for improving symptoms in inflammatory bowel diseases and celiac disease[J]. *Dig Dis*, 2018, 36(4): 271 - 280
- Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, *et al.* Low - FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(18):3356 - 3366
- Weng YJ, Gan HY, Li X, *et al.* Correlation of diet, microbiota and metabolite networks in inflammatory bowel disease[J]. *J Dig Dis*, 2019,20(9):447 - 459
- Tasson L, Canova C, Vettorato MG, *et al.* Influence of diet on the course of inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(8):2087 - 2094
- Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, *et al.* A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):67 - 75
- 张灵, 丁雨, 林琳. 低 FODMAP 饮食在炎症性肠病患者中的应用-益处和风险[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(1): 43 - 46
- Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. 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
- Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, *et al.* Fecal fermentation in irritable Bowel syndrome: influence of dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols[J]. *Digestion*, 2016, 94(1):50 - 56
- Wang F, Liu J, Weng T, *et al.* The inflammation induced by lipopolysaccharide can be mitigated by short - chain fatty acid, butyrate, through upregulation of IL - 10 in septic shock[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(4): 258 - 263
- Feng Y, Wang Y, Wang P, *et al.* Short - chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1):190 - 205
- Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, *et al.* A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):936 - 947
(收稿日期:2020 - 03 - 06)
(修回日期:2020 - 04 - 06)
- 13 Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, *et al.* Lifestyle intervention and anti - obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3):583 - 590
- 14 Ollila MM, West S, Keinanen - Kiukaanniemi S, *et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective, population - based cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 968
- 15 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016,8(9):525 - 540
- 16 窦攀, 鞠慧岩, 尚青鸟, 等. 医学营养治疗对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症影响临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2017,37(5):440 - 443
- 17 Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, *et al.* The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Obes Rev*, 2013, 14(2): 95 - 109
- 18 Salama AA, Amine EK, Salem HA, *et al.* Anti - inflammatory dietary combo in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *N Am J Med Sci*, 2015,7(7): 310 - 316
(收稿日期:2020 - 03 - 08)
(修回日期:2020 - 03 - 19)

(接第 116 页)