DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210307

饮食、肠道菌群与炎症性肠病

陈璐璐，刘小伟*

（中南大学湘雅医院消化内科，湖南 长沙 410008）

【摘要】炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD）是一种胃肠道的慢性免疫相关性炎症性疾病，目前发病机制尚不十分明确，与遗传因素、机体免疫失调、环境因素（如饮食）和肠道菌群等因素均密切相关。目前普遍认为饮食因素和肠道菌群均是IBD发病机制的重要环节，而饮食可以通过改变肠道菌群及其代谢产物调节肠道微生态环境，肠道菌群的改变也能影响饮食的作用效果。本文主要讨论饮食、肠道菌群以及饮食与肠道菌群的相互作用对IBD的影响。

【关键词】炎症性肠病；饮食；肠道菌群

中图分类号：R363.2+1，R574　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2021）03-0042-07

Diet, gut microbiota and inflammatory bowel disease

Chen Lulu, Liu Xiaowei*

(Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China)

【**Abstract**】Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic immune related inflammatory disease of gastrointestinal tract. At present, the pathogenesis of IBD is still not very clear, which is related to genetic factors, immune disorders, environmental factors (such as diet) and gut microbiota. It is generally believed that diet is an important environmental factor for the occurrence and development of IBD, and the interaction between diet and gut microbiota is complicated. Our review mainly discusses the effects of diet, microbiota and the interaction between diet and microbiota on IBD.

【**Keywords**】Inflammatory bowel disease; Diet; Gut microbiota

炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD）是一种主要累及胃肠道的慢性复发性免疫相关性炎症性疾病，包括克罗恩病（Crohn′s Disease，CD）和溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis，UC）两个亚型，药物虽然可以控制其病情活动，但几乎无法彻底治愈，属于现代难治病之一。近年来，IBD患病率不断上升，目前美国人群中约1.3%（300万人）患有IBD，欧洲约有250～300万人患有IBD[1]，随着经济的发展及生活方式的西方化，亚太地区IBD发病率呈快速增长的趋势，目前亚太地区IBD年发病率最高的国家是印度，为9.31/10万人，其次是中国，为3.64/10万人[2]。

IBD的病因尚不十分明确，已发现超过230个IBD易感相关基因[3]，而研究显示大多数IBD易感基因的多态性与饮食及肠道菌群有关[4, 5]。目前认为肠内营养具有诱导和维持CD缓解的治疗作用[6]，轻度CD患者可考虑全肠内营养完全替代普通饮食作为一线治疗方案[7]，而一些随机对照试验显示将优良供体的粪菌移植给UC患者能有效诱导UC缓解[8]，可见饮食和肠道菌群在IBD发生发展中均起到十分重要的作用。本文讨论饮食、肠道菌群以及饮食与菌群的相互作用对IBD发生发展的影响。

基金项目：国家自然科学基金项目（81770584）

通讯作者：刘小伟（1970-），男，湖南安仁人，博士生导师，主要从事炎症性肠病、肠肝对话相关的基础和临床研究。

E-mail: liuxw@csu.edu.cn

1 饮食与炎症性肠病

1.1 脂肪

目前普遍认为西方化饮食模式是IBD发生的独立危险因素，而西方化饮食模式的主要特点是高脂肪、高精制糖的食物摄入较多，而蔬菜水果的摄入较少[9]。一些大型纵向研究结果也显示蔬菜水果摄入较少，而食用脂肪摄入较多的人群患IBD的风险更高[10, 11]。横断面调查研究显示，55%和70%的患者报告症状发作和症状加重与饮食因素相关，其中高脂肪含量的食物是容易引起症状复发的因素之一[12]。最近的一项平行交叉研究显示低脂饮食干预4周，可显著降低UC患者血清炎性标志物水平，改善肠道菌群失调，改善患者症状及生活质量[13]。

然而，同样为高脂肪含量的饮食，地中海饮食却能降低肠道炎症，减少CD的发病风险，坚持地中海饮食与CD疾病活动度及生活质量呈正相关[14]。西方化饮食中脂肪成分主要为饱和脂肪酸，而地中海饮食模式中脂肪成分主要为单不饱和脂肪酸，两种高脂肪的饮食模式对IBD的影响不同可能与其脂肪酸的具体成分不同有关，提示不同类型的脂肪成分可能对IBD的发生发展产生不同的影响。多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated Fatty Acid，PUFA）是所有细胞膜磷脂的重要组成部分，在保持膜蛋白功能、维持膜流动性、调节细胞信号、基因表达等方面发挥着重要作用[15]。对比研究n-3和n-6 PUFA，发现n-3 PUFA具有抗炎作用，而n-6 PUFA促进炎症发生[16]。一项纳入170 805名妇女，随访长达26年的研究显示，UC的发病风险随着总n-3/n-6 PUFA比例的升高而降低，与n-3/n-6 PUFA比例最低组相比，n-3/n-6 PUFA比例最高组UC发病风险降低31%（*HR*=0.69，95%*CI*=0.49-0.98，*P*=0.03），但与CD发病风险无关[10]。最近一项纳入83项随机对照试验的Meta分析显示，增加长链n-3 PUFA可使IBD复发风险（*RR*=0.85，95%*CI*=0.72-1.01）和IBD加重风险（*RR*=0.85，95%*CI*=0.71-1.03）分别下降15%[17]。与流行病学观察结果一致，在动物实验中也观察到n-6 PUFA具有促炎作用，而n-3 PUFA具有抗炎作用[15, 18]。增加患IBD风险的其他脂肪成分还有长链甘油三酯，有研究显示它能促进肠道淋巴细胞增殖和免疫紊乱[19]，相反，中链甘油三酯抑制IBD患者肠黏膜中过表达的促炎因子白细胞介素-8（IL-8）的产生，认为其具有抗炎作用[20, 21]。目前单一脂肪成分的高脂饮食对IBD影响的人群队列研究和随机对照临床试验研究十分不足，各种脂肪成分的高脂饮食对IBD的影响还需要更多更深入的研究。

机制方面的研究主要来自于动物实验，一般添加的为饱和脂肪酸。摄入过量的膳食脂肪可促进肠道通透性的升高。例如，膳食脂肪可通过调节肠道组织紧密接连蛋白的表达和分布，诱导肠上皮细胞氧化应激和细胞凋亡，促进肠道通透性的增加，还可通过刺激促炎细胞因子（如TNFα、IL-1B、IL-6和IFN-γ），减少屏障形成细胞因子（如IL10、IL17和IL22）水平，间接增强肠道通透性[22]。此外，研究显示大量摄入脂肪能促进肠道黏膜免疫失调，高脂肪饮食会增加结肠中IL-1β、TNF-α、IL-6和NF-κB的表达，导致促炎肠道环境的形成，这与变形菌的过度生长、丁酸生成减少和丁酸GPR43受体的表达有关，还可导致肠道Treg细胞的减少，并促进CD11b+和CD11c+细胞在固有层中的聚集，促进免疫失调的发生[23]。

1.2 蛋白质

目前蛋白质摄入与IBD发生发展的关系存在争议。人群研究显示，高蛋白质的食物如红肉、鱼、鸡蛋、牛奶、奶酪、坚果摄入量的增加可能与IBD发病率升高有关[24, 25]。也有针对260 686名欧洲20～80岁人群流行病学研究未能发现高蛋白摄入与UC发病率之间的关联[26]。此外，不同食物来源的蛋白质可能具有不同的作用，如一项对法国中年妇女进行的为期两年的前瞻性研究显示，鱼类或肉类中的动物蛋白摄入增多与IBD发病风险增加相关，而鸡蛋或奶制品中的动物蛋白却没有显著影响[27]。动物实验方面同样发现蛋白质成分不同、所占比例不同可能产生截然不同的影响，如研究发现过量摄入动物蛋白会加重葡聚糖硫酸钠（Dextran Sodium Sulfate, DSS）诱导的急性结肠炎，而摄入植物蛋白则无显著影响[28]。适量的蛋白质（30%，w/w）有利于结肠炎的黏膜愈合，而过高蛋白摄入（53.0%，w/w）则显示出有害作用[29]。我们最近的研究也发现，过高蛋白质（59.3%，w/w）摄入，无论其蛋白质成分是乳清蛋白、酪蛋白还是大豆蛋白，均会显著加重急性DSS结肠炎[30]。

蛋白质摄入影响IBD发生发展的作用机制在很大程度上仍未可知。肠道细菌发酵未消化的蛋白质导致发酵产物的形成，包括短链脂肪酸、支链脂肪

酸、氨、酚类和吲哚类化合物、生物胺、硫化氢和一氧化氮等，其中有有益成分亦有有害成分[31]。当考虑蛋白质发酵时，特别相关的是对肠道黏液层的影响。肠道黏液层位于肠道菌群与肠道上皮细胞层之间，能调节肠道菌群的稳态，防止有害细菌入侵肠道上皮细胞。研究已证实，UC患者的黏液层比健康人群更薄，黏液成分也发生了一定改变，如MUC2黏蛋白的聚糖谱发生了改变，患者的黏蛋白糖基化、唾液酸化功能受损，而在缓解期可恢复至正常水平[32]，而黏蛋白O-聚糖缺乏所致黏液层缺失小鼠可发生非常类似人类UC病理生理改变的自发性慢性结肠炎，肠道屏障功能减退，而肠道簇细胞标志物Dclk1可通过增强肠上皮的修复功能，改善肠道屏障功能[33]。我们最近的研究发现，高酪蛋白饮食干预后小鼠结肠黏液层内黏液降解细菌的丰度和唾液酸酶的浓度显著增加，结肠黏液层变薄，从而减弱了肠道黏液层的屏障功能，导致急性DSS结肠炎的加重[30]。

1.3 碳水化合物

碳水化合物成分和比例不同可以对结肠炎产生不同的影响。碳水化合物根据其化学结构分为单糖和二糖（单糖，如葡萄糖、果糖、蔗糖）、低聚糖（低聚果糖和低聚半乳糖）和多糖（淀粉、纤维素、菊粉）。小肠主要对葡萄糖、果糖、蔗糖、淀粉进行水解和吸收，而大肠微生物则对菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖进行降解[32]。有研究显示，短期高蔗糖饮食通过降低短链脂肪酸（Short Chain Fatty Acids，SCFAs），增加肠道通透性从而增加结肠炎的易感性[34]。高果糖饮食喂养加重了慢性结肠炎，并增加了结肠炎相关肿瘤的发生[35]。而膳食纤维方面，相比果胶、菊粉或纤维素，车前草是预防高果糖饮食诱导的急性结肠炎恶化最有效的纤维类型[35]，甲基纤维素却是结肠炎的加重因素[36]。大部分研究认为菊粉增加了丁酸产生菌的富集和盲肠丁酸水平，有利于改善结肠炎，也有研究发现过量摄入菊粉可以显著加重结肠炎的严重程度[37]，说明同种碳水化合物其用量不同也可以产生完全不同的效果。

三大宏量营养素（脂肪、蛋白质、碳水化合物）是日常饮食的主要构成部分，因此我们主要讨论了三大宏量营养素对IBD的影响。然而，目前的研究显示脂肪、蛋白质、碳水化合物的具体成分以及比例不同，可能产生完全不同的影响，研究的异质性很大，因此目前尚无IBD患者最佳的宏量营养素配比推荐，对于单一营养组分的改变对IBD的影响仍值得深入研究。

2 肠道菌群与炎症性肠病

肠道菌群与宿主保持共生关系，具有调节宿主代谢、免疫和肠道屏障功能等重要功能。生理状态下，肠道菌群能促进宿主膳食纤维的消化，为人体提供短链脂肪酸、维生素等有益的活性代谢产物，并与宿主免疫系统保持动态平衡，宿主免疫系统在耐受正常肠道菌群存在的同时，可以抑制病原体微生物的增殖与扩张[38]。肠道菌群紊乱，会导致宿主免疫系统的过度激活，从而诱发炎症状态，肠道炎症和IBD的发生均与肠道菌群失调有关[39, 40]。此外，生态失调增加了肠道中有害菌的比例，这些有害菌可能会释放肠毒素，从而增加肠道的通透性，诱导免疫抑制蛋白的产生，导致免疫功能障碍，破坏肠道上皮细胞，并影响能量代谢导致肠道炎症[41]。

关于IBD患者人群与健康对照人群菌群差异的研究很多，报道中最一致的变化是肠道菌群多样性的减少和厚壁菌门细菌丰度的降低，而变形杆菌门和拟杆菌门的丰度既有增加，也有减少的报道[42]。在菌种水平，CD患者人群一种产丁酸盐的细菌*Faecalibacterium prausnitzii*（*F. prausnitzii*）的丰度较健康对照人群显著降低，12个月内复发的IBD患者较无复发的患者其*F. prausnitzii*丰度更低，且随着IBD患者病情的缓解*F. prausnitzii*丰度逐渐回升至接近健康对照组水平[43]，此外，有研究发现*F. prausnitzii*丰度升高与回肠型CD患者手术后复发的风险降低有关[44, 45]。同为肠杆菌属的细菌，研究发现黏附性侵袭性大肠杆菌（Adherent Invasive *Escherichia Coli*，AIEC）与CD患者的疾病活动有关，而弥漫性黏附性大肠杆菌（Diffusely Adherent *E. Coli*，DAEC）与UC患者疾病活动有关[46]。

目前认为干预失调的肠道微生态环境，如益生元、益生菌和粪菌群移植治疗有利于改善IBD患者的菌群失调，是可能的治疗策略之一[47]。由4种乳酸杆菌（*L. casei*，*L. acidophi-lus*，*L. delbrueckii subsp.*，*Bulgaricus*）、3种双歧杆菌（*B. longum*，*B. breve*，*B. infantis*）和1种链球菌（*Streptococcus-salivarius subsp. thermophilus*）组成的益生菌制剂VSL#3已在UC患者中观察到较好的疗效[42]，近年来多项Meta分析表明，与单独的标准治疗相比，

添加VSL#3制剂后在诱导缓解和应答方面取得了更好的疗效[48-50]。此外，利用粪菌移植（Fecal Microbiota Transplantation，FMT）治疗胃肠道感染和炎症性肠病越来越受到关注，FMT治疗IBD的有效性和安全性相关临床研究在不断增加。一项共纳入661名接受FMT的IBD患者的Meta分析显示，FMT治疗UC患者的临床缓解率为36%，且有四项随机对照试验显示其对UC患者的临床缓解率显著高于安慰剂组[51]。

3 饮食、菌群相互作用与炎症性肠病

3.1 饮食对肠道菌群的影响

尽管人体肠道中的大部分微生物的组成和多样性可能在4岁时已经形成，但仍然容易受到饮食的影响，已有研究提出饮食模式可以解释成人肠道微生物组中超过一半的变异[52]。与植物性食品相比，食用动物性食品为主的饮食模式显著增加了耐胆汁类肠道细菌的丰度，并降低了代谢植物多糖的厚壁菌门的水平[53]。有研究显示与低动物脂肪摄入人群相比，高动物脂肪饮食模式人群粪便中产生SCFAs细菌的丰度和丁酸浓度显著降低[54]。有研究对比了高纤维低脂饮食与标准美国饮食干预4周对UC患者肠道炎症标志物及肠道菌群的影响，发现高纤维低脂饮食患者粪便中放线菌门丰度下降，拟杆菌门丰度增加，尤其是益生菌*F. prausnitzii*丰度显著增加[13]。膳食血红素铁摄入量的增加会导致小鼠中革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的比例显著增加，尤其是拟杆菌属和阿克曼菌属的增加，导致脂多糖产量显著增加，促进了结肠炎的发生发展[55]。有研究在慢性炎症性肠病犬模型中给予全肠内营养治疗（Exclusive Enteral Nutrition, EEN）后结肠炎明显缓解并伴随着肠道菌群结构的显著改变，其特征是病原菌（如大肠杆菌和产气荚膜梭菌）的丰度降低，生态失调的严重程度降低[56]。

3.2 饮食对肠道菌群代谢产物的影响

肠道菌群可以通过发酵代谢宿主饮食成分产生活性代谢产物，如SCFAs、胆汁酸、色氨酸、谷氨酰胺等。有研究收集了297名健康青年受试者的膳食信息、临床数据和粪便样本，并通过16S rRNA基因测序和微生物代谢组学测定肠道菌群及其代谢产物，结果表明产丁酸细菌的丰度、丁酸浓度以及戊酸浓度与动物脂肪消耗呈负相关，而高动物脂肪摄入组的总胆汁酸浓度高于低动物脂肪组[54]。慢性炎症性肠病犬模型给予全肠内营养干预后结肠炎明显缓解，产胆汁酸的*C. hiranonis*菌在饮食治疗后升高，肠道次级胆汁酸、石胆酸和脱氧胆酸的水平显著增加，而给小鼠灌胃*C. hiranonis*后，肠道脱氧胆酸水平得以恢复，结肠炎症同样得到明显缓解[56]。高纤维低脂饮食与标准美国饮食干预4周对比发现，高纤维低脂饮食患者粪便中具有抗炎作用的乙酸和色氨酸浓度升高，而促炎的月桂酸浓度下降[13]。有研究在西方化饮食中每组替代某一种宏量营养素（包括碳水化合物、蛋白质、脂肪），观察对实验性结肠炎的影响，发现用植物蛋白替代动物蛋白最有利于缓解小鼠实验性结肠炎，且该组小鼠粪便中具有抗炎作用的谷氨酰胺、丁酸浓度升高，而亚油酸浓度降低[57]。

3.3 肠道菌群也可以影响饮食的作用效果

研究发现喂食西方化饮食的小鼠结肠微生物群组成发生改变，导致肠道通透性增加和肠道黏液层更新速度减慢，黏液屏障功能减弱，导致实验性结肠炎易感性的增加，而给予益生菌长双歧杆菌可以有效促进肠道黏液层更新速度的恢复，给予益生元菊粉可逆转西方化饮食喂养小鼠肠道通透性的改变[58]。此外，口服益生菌可有助于纠正高脂饮食导致的肠道菌群紊乱，有研究报道与单独高脂饮食相比，高脂饮食联合益生菌干预组患者肠道菌群的多样性显著增加，30种菌种的相对丰度发生了变化，且主要增加的是产丁酸的有益菌瘤胃球菌（Ruminococcaceae）和毛螺菌（Lachnospiraceae）[59]。这些研究提示，在饮食因素已经存在的情况下，通过调节肠道菌群可能有助于缓解甚至逆转不利饮食因素对肠道的影响。

4 展望

饮食、菌群对IBD的影响虽然已经得到了广泛的关注和研究，然而饮食因素十分复杂，宏量营养素（脂肪、蛋白质、碳水化合物）、微量营养素、各种饮食模式以及营养成分和比例的不同均会对肠道健康以及肠道菌群产生不同的影响。虽然全肠内营养对IBD的治疗效果已经得到普遍认可，然而其对日常食物的完全回避导致了患者依从性不高，日常饮食中究竟哪些成分和比例的变化不利于IBD的病情控制尚不十分明确，而饮食改变对IBD的作用与肠道菌群及其代谢产物也密不可分。因此，全面了解饮食、菌群及饮食菌群相互作用在IBD发生发

展中的影响，有助于临床医生更好地指导IBD患者的饮食，为IBD患者的精准营养治疗提供一定的参考依据。

参 考 文 献

[1] DAHLHAMER J M, ZAMMITTI E P, WARD B W, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged ≥18 years-United States, 2015[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(42): 1166-1169.

[2] NG S C, KAPLAN G G, TANG W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (1): 107-115.

[3] TURPIN W, GOETHEL A, BEDRANI L, et al. Determinants of IBD heritability: genes, bugs, and more [J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(6): 1133-1148.

[4] DHEER R, SANTAOLALLA R, DAVIES J M, et al. Intestinal epithelial toll-like receptor 4 signaling affects epithelial function and colonic microbiota and promotes a risk for transmissible colitis[J]. Infect Immun, 2016, 84 (3): 798-810.

[5] HANSEN J J, SARTOR R B. Therapeutic manipulation of the microbiome in IBD: current results and future approaches[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2015, 13 (1): 105-120.

[6] 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.

[7] 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的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.

[8] TAN P, LI X, SHEN J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 574533.

[9] KAPLAN G G, NG S C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(2): 313-321.e2.

[10] ANANTHAKRISHNAN A N, KHALILI H, KONIJETI G G, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Gut, 2014, 63 (5): 776-784.

[11] ANANTHAKRISHNAN A N, KHALILI H, KONIJETI G G, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2013, 145(5): 970-977.

[12] MORTON H, PEDLEY K C, STEWART R J C, et al. Inflammatory bowel disease: are symptoms and diet linked?[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2975.

[13] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO M A, et al. Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19 (6): 1189-1199.e30.

[14] POPA S L, POP C, DUMITRASCU D L. Diet advice for Crohn's disease: FODMAP and beyond[J]. Nutrients, 2020, 12(12).

[15] CALDER P C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 668 (Suppl 1): S50-S58.

[16] RAPHAEL W, SORDILLO L M. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: the role of phospholipid biosynthesis[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 21167-21188.

[17] AJABNOOR S M, THORPE G, ABDELHAMID A, et al. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(5): 2293-2316.

[18] LEWIS J D, ABREU M T. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 152(2): 398-414.e6.

[19] MIURA S, IMAEDA H, SHIOZAKI H, et al. Increased proliferative response of lymphocytes from intestinal lymph during long chain fatty acid absorption[J]. Immunology, 1993, 78(1): 142-146.

[20] HOSHIMOTO A, SUZUKI Y, KATSUNO T, et al. Caprylic acid and medium-chain triglycerides inhibit IL-8 gene transcription in Caco-2 cells: comparison with the potent histone deacetylase inhibitor trichostatin A[J]. Br J Pharmacol, 2002, 136(2): 280-286.

[21] TSUJIKAWA T, OHTA N, NAKAMURA T, et al. Medium-chain triglycerides modulate ileitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1999, 14(12): 1166-1172.

[22] ROHR M W, NARASIMHULU C A, RUDESKI-ROHR T A, et al. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review[J]. Adv Nutr, 2020, 11(1): 77-91.

[23] CASTRO F, DE SOUZA H S P. Dietary composition and effects in inflammatory bowel disease[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1398.

[24] OCTORATOU M, MERIKAS E, MALGARINOS G, et

al. A prospective study of pre-illness diet in newly diagnosed patients with Crohn's disease[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012, 116(1): 40-49.

[25] HOU J K, ABRAHAM B, EL-SERAG H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4): 563-573.

[26] HART A R, LUBEN R, OLSEN A, et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study[J]. Digestion, 2008, 77(1): 57-64.

[27] JANTCHOU P, MOROIS S, CLAVEL-CHAPELON F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(10): 2195-2201.

[28] KOSTOVCIKOVA K, COUFAL S, GALANOVA N, et al. Diet rich in animal protein promotes pro-inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice[J]. Front Immunol, 2019, 10: 919.

[29] VIDAL-LLETJÓS S, ANDRIAMIHAJA M, BLAIS A, et al. Dietary protein intake level modulates mucosal healing and mucosa-adherent microbiota in mouse model of colitis[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 514.

[30] CHEN L L, WANG J Y, YI J, et al. Increased mucin-degrading bacteria by high protein diet leads to thinner mucus layer and aggravates experimental colitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021.

[31] GILBERT M S, IJSSENNAGGER N, KIES A K, et al. Protein fermentation in the gut; implications for intestinal dysfunction in humans, pigs, and poultry[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315(2): G159-G170.

[32] MENTELLA M C, SCALDAFERRI F, PIZZOFERRATO M, et al. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 944.

[33] YI J, BERGSTROM K, FU J, et al. Dclk1 in tuft cells promotes inflammation-driven epithelial restitution and mitigates chronic colitis[J]. Cell Death Differ, 2019, 26 (9): 1656-1669.

[34] LAFFIN M, FEDORAK R, ZALASKY A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12294.

[35] NISHIGUCHI R, BASU S, STAAB H A, et al. Dietary interventions to prevent high fructose diet-associated worsening of colitis and colitis-associated tumorigenesis in mice[J]. Carcinogenesis, 2021, 42(6): 842-852.

[36] LLEWELLYN S R, BRITTON G J, CONTIJOCH E J, et al. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice [J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1037-1046.e2.

[37] SINGH V, YEOH B S, WALKER R E, et al. Microbiota fermentation-NLRP3 axis shapes the impact of dietary fibres on intestinal inflammation[J]. Gut, 2019, 68(10): 1801-1812.

[38] ZHANG Y J, LI S, GAN R Y, et al. Impacts of gut bacteria on human health and diseases[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 7493-7519.

[39] SHEN Z H, ZHU C X, QUAN Y S, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(1): 5-14.

[40] LOBIONDA S, SITTIPO P, KWON H Y, et al. The role of gut microbiota in intestinal inflammation with respect to diet and extrinsic stressors[J]. Microorganisms, 2019, 7 (8): 271.

[41] ZENG M Y, INOHARA N, NUÑEZ G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 18-26.

[42] NISHIDA A, INOUE R, INATOMI O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Clin J Gastroenterol, 2018, 11(1): 1-10.

[43] VARELA E, MANICHANH C, GALLART M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38 (2): 151-161.

[44] FUJIMOTO T, IMAEDA H, TAKAHASHI K, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(4): 613-619.

[45] TAKAHASHI K, NISHIDA A, FUJIMOTO T, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease[J]. Digestion, 2016, 93(1): 59-65.

[46] MIRSEPASI-LAURIDSEN H C, VALLANCE B A, KROGFELT K A, et al. *Escherichia coli* pathobionts associated with inflammatory bowel disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00060-18.

[47] ZUO T, NG S C. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2247.

[48] GANJI-ARJENAKI M, RAFIEIAN-KOPAEI M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review[J].

J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2091-2103.

[49] MARDINI H E, GRIGORIAN A Y. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(9): 1562-1567.

[50] DERWA Y, GRACIE D J, HAMLIN P J, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(4): 389-400.

[51] PARAMSOTHY S, PARAMSOTHY R, RUBIN D T, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(10): 1180-1199.

[52] KHALILI H, CHAN S S M, LOCHHEAD P, et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(9): 525-535.

[53] RAPOZO D C, BERNARDAZZI C, DE SOUZA H S. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: the gut in disharmony[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (12): 2124-2140.

[54] WAN Y, TONG W, ZHOU R, et al. Habitual animal fat consumption in shaping gut microbiota and microbial metabolites[J]. Food Funct, 2019, 10(12): 7973-7982.

[55] IJSSENNAGGER N, DERRIEN M, VAN DOORN G M, et al. Dietary heme alters microbiota and mucosa of mouse colon without functional changes in host-microbe cross-talk[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e49868.

[56] WANG S, MARTINS R, SULLIVAN M C, et al. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 126.

[57] RAFFNER BASSON A, GOMEZ-NGUYEN A, LASALLA A, et al. Replacing animal protein with soy-pea protein in an "American diet" controls murine Crohn disease-like ileitis regardless of firmicutes: bacteroidetes ratio[J]. J Nutr, 2021, 151(3): 579-590.

[58] SCHROEDER B O, BIRCHENOUGH G M H, STÅHLMAN M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(1): 27-40.e7.

[59] QIAN L, GAO R, HUANG J, et al. Supplementation of triple viable probiotics combined with dietary intervention is associated with gut microbial improvement in humans on a high-fat diet[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 2262-2270.

[收稿日期] 2021−08−16

（上接第41页）

[37] LAU J K, BROWN K C, DOM A M, et al. Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway[J]. Apoptosis, 2014, 19(8): 1190-1201.

[38] JIANG Y, GOU H, ZHU J, et al. Lidocaine inhibits the invasion and migration of TRPV6-expressing cancer cells by TRPV6 downregulation[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1164-1170.

[39] XUE H, WANG Y Z, MACCORMACK T J, et al. Inhibition of Transient Receptor Potential Vanilloid 6 channel, elevated in human ovarian cancers, reduces tumour growth in a xenograft model[J]. J Cancer, 2018, 9 (17): 3196-3207.

[40] FU S, HIRTE H, WELCH S, et al. Erratum to: first-in-human phase I study of SOR-C13, a TRPV6 calcium channel inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2017, 35(3): 397.

[41] CHRISTAKOS S, DHAWAN P, VERSTUYF A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 365-408.

[42] MEYER M B, WATANUKI M, KIM S, et al. The human transient receptor potential vanilloid type 6 distal promoter contains multiple vitamin D receptor binding sites that mediate activation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal cells[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(6): 1447-1461.

[43] ISHIZAWA M, AKAGI D, YAMAMOTO J, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3 enhances TRPV6 transcription through p38 MAPK activation and GADD45 expression [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 172: 55-61.

[44] PENG J B, ZHUANG L, BERGER U V, et al. CaT1 expression correlates with tumor grade in prostate cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 282(3): 729-734.

[收稿日期] 2021−07−29