

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.05.001

专家讲座

极早发型炎症性肠病的特点与治疗

游洁玉

(湖南省儿童医院消化内科, 湖南长沙 410000)

[摘要] 炎症性肠病 (IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。该疾病包括 3 种主要类型: 克罗恩病 (CD)、溃疡性结肠炎 (UC) 和未分型 IBD (IBD-U)。IBD 在成人中发病率高, 但近年来, IBD 在儿童中发病率越来越高。极早发型 IBD (VEO-IBD) 是儿童 IBD 的一部分, 有其独特的表型和遗传学特征, 通常病情严重, 并且对常规 IBD 治疗效果差。该文对 VEO-IBD 的临床特点、发病机制和治疗进行了综述。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 341-345]

[关键词] 极早发型炎症性肠病; 临床特点; 治疗; 儿童

Features and management of very early onset inflammatory bowel disease

YOU Jie-Yu. Department of Gastroenterology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410000, China (Email: yjy6601@sina.com)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic nonspecific intestinal inflammatory disease of unknown etiology. This disease includes three main types: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and IBD-unclassified (IBD-U). IBD is frequently presented in adults, but in recent years, there is a rising incidence in pediatric populations. Very early onset IBD (VEO-IBD) is a fraction of pediatric IBD, but they have exclusive phenotypic and genetic characteristics such that they are accompanied by severe disease course and resistance to conventional therapy. The purpose of this review is to provide a contemporary overview of the clinical features, pathogenesis, and management of VEO-IBD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(5): 341-345]

Key words: Very early onset inflammatory bowel disease; Clinical feature; Management; Child

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一类慢性非特异性肠道炎症性疾病, 发病群体广泛, 多因素致病, 可累及回肠、直肠、结肠甚至全消化道。IBD 主要类型包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 及未分型 IBD (IBD-unclassified, IBD-U)^[1]。有报道, 儿童 IBD 的发病率呈增长趋势, 且每 10 万名儿童中约 14 人诊断为极早发型炎症性肠病 (very early onset inflammatory bowel disease, VEO-IBD)^[2]。VEO-IBD 约占儿童 IBD 的 15%^[3]。儿童 IBD 发病年龄出现逐年降低趋势, VEO-IBD 发病率呈逐年上升趋势^[4]。蒙特利尔分型定义 <17 岁起病的 IBD 为儿童 IBD^[5]; 巴黎分型定义 <10 岁起病的 IBD 为早发型 IBD, <6 岁起病的 IBD 为极早发

型 IBD (即 VEO-IBD)^[6]。VEO-IBD 除可表现为反复发作的腹痛、腹泻及肠道外症状外, 亦可影响患儿生长发育及心理健康, 且往往对 IBD 的传统疗法无效, 及时准确的诊断亦具有挑战性。本文对 VEO-IBD 的临床特点、发病机制及治疗进行综述。

1 VEO-IBD 的临床特点

研究表明, 与成人及青少年相比, <10 岁以前诊断为 IBD 的儿童将发展成不同的疾病表型, 以广泛结肠病变多见, 鲜少有回肠炎症^[6]。>6 岁的 IBD 患儿, 多基因 IBD 常见, 特别是 CD 的诊断率较高^[7]。而 <6 岁的 IBD 患儿, 即 VEO-IBD 患

[收稿日期] 2018-01-30; [接受日期] 2018-03-27

[作者简介] 游洁玉, 女, 硕士, 主任医师。

儿,单基因IBD相对常见。在VEO-IBD患儿中,IBD-U患儿的比例相对较高,Prenzel等^[8]报道约1/5的IBD患儿被明确为IBD-U。IBD-U具有遗传易感性强、临床症状严重、耐药率高和免疫抑制剂治疗无效的特点^[6],常见淋巴细胞浸润,以全结肠炎为主要表现,伴有严重肛周溃疡性疾病,发病率及病死率高。IBD-U患儿往往需外科手术进行干预,一般传统的IBD治疗效果均不佳。在许多情况下,VEO-IBD不能根据IBD的标准组织学和免疫学特征来进行分类,基因测定是诊断该疾病的主要手段。

2 VEO-IBD的发病机制

目前儿童IBD的病因与发病机制尚不完全清楚,其与多种因素的综合作用有关,但儿童时期起病的IBD多与遗传因素有关,尤其VEO-IBD具有更强的遗传易感性,且多为单基因遗传。及时诊断VEO-IBD需将肠道、肠外疾病的表型与组织病理学以及适当的实验室检查结合起来,以排除过敏或感染^[9-10]。由于在组织病理学中缺乏针对单一形式IBD的高度特异性及敏感性的肠内组织学标志物,因此肠外发现和实验室检测结果(如基因检测)是诊断VEO-IBD的重要依据。上皮屏障功能和反应缺陷、中性粒细胞功能障碍、普通变异型免疫缺陷病、丙种球蛋白血症、高IgM综合征以及XIAP缺陷综合征等病变与VEO-IBD有密切的关系。

2.1 上皮屏障功能和反应缺陷

影响肠上皮屏障功能的遗传性疾病包括营养不良性大疱性表皮松解症、Kindler综合征、由鸟苷酸环化酶C的显性激活突变引起的家族性腹泻^[11]、X连锁外胚层发育异常和免疫缺陷以及ADAM17缺陷^[12]。X连锁外胚层发育异常和免疫缺陷,是由IKBKG和ADAM17^[13]缺陷中的亚效等位基因突变引起上皮和免疫功能障碍。TTC7A缺陷致或不伴有严重联合免疫缺陷的患儿表现为多发性肠道闭锁^[14-15]。已发现的TTC7A的亚效等位基因突变导致的VEO-IBD不伴肠道狭窄或严重免疫缺陷的患儿,很可能是由于上皮信号缺陷所致。

2.2 中性粒细胞功能障碍

影响嗜中性粒细胞和其他吞噬细胞的基因突

变易使人患IBD样炎症。慢性肉芽肿性疾病其特征在于遗传缺陷,其吞噬细胞NADPH氧化酶的所有5个组分的遗传学皆发生改变,致吞噬细胞丧失杀死摄取的过氧化氢酶阳性微生物的能力,患儿易反复发生严重的致病菌和真菌感染从而发生IBD样肠道炎症。高达40%的慢性肉芽肿性疾病患者将发展为CD样肠道炎症^[16],多发性肉芽肿及存在色素性巨噬细胞可表明其存在组织学缺陷。VEO-IBD患儿NCF2的错义突变会影响RAC2结合位点^[17]。

除慢性肉芽肿性疾病外,许多其他嗜中性粒细胞缺陷也与肠道炎症有关。葡萄糖-6-磷酸转运酶缺陷(SLC37A4)和葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基3^[18]与先天性中性粒细胞减少症及其他特征性表现相关,也易使人患IBD。CD样疾病是Ib型糖原贮积病的典型表现,其特征是中性粒细胞减少和中性粒细胞功能障碍。目前粒细胞集落刺激因子(G-CSF)已被用于治疗一些Ib型糖原贮积病患儿的嗜中性粒细胞减少症和结肠炎。除了嗜中性粒细胞缺陷之外,包括WAS、LRBA、BTK、CD40LG和FOXP3在内的其他几个基因的缺陷还可导致自身抗体诱导或噬血细胞增多诱导的嗜中性粒细胞减少症。

2.3 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征

湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征(WAS)是一种以免疫缺陷为主的疾病,由细胞骨架调节剂WASP与大多数免疫亚群(效应性和调节性T细胞、自然杀伤细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞等)的异常表达所致。许多WAS患儿在婴儿早期即出现UC样非感染性结肠炎^[13]。除了UC的特点,患者还发生许多其他自身免疫性疾病相关并发症。异基因骨髓移植是这些患者的标准治疗方案^[19],亦可通过基因治疗获得成功。

2.4 普通变异型免疫缺陷病、丙种球蛋白血症和X连锁高IgM综合征

普通变异型免疫缺陷病(CVID)患儿具有不同类型IBD的临床特征,包括CD、UC和溃疡性直肠炎样表现^[20-21]。1型CVID是由编码诱导型T细胞共刺激因子的基因突变引起的,而CVID 8型是由LRBA变异引起的^[22-24]。这些突变的患儿可出现IBD样病理特征。由BTK或PIK3R1缺陷引起的丙种球蛋白血症患儿,以及CD40LG、AICDA

缺陷引起的高 IgM 综合征亚型患儿，也可以发现类似 IBD 的免疫病理学特征。

2.5 XIAP 缺陷综合征

至少有 20% 的 XIAP 缺陷患者出现 CD 样免疫病理学特征以及严重的肛周病变^[25-27]。超过 90% 的 XIAP 缺陷患者，若感染 EB 病毒将发生危及生命的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症及脾肿大、低丙种球蛋白血症和出血性肠炎。

2.6 非典型重症联合免疫缺陷

重症联合免疫缺陷 (SCID) 是由于腺苷脱氨酶 (ADA) 缺陷或白介素受体 (IL-2R 最常见) 功能障碍所致。前者为常染色体隐性遗传病，后者为伴 X 隐性遗传病。非典型 SCID 患者有残留的 B 细胞和 T 细胞发育和寡克隆 T 细胞扩张^[28]。非典型 SCID 患儿出现 IBD 样表现往往因多基因如 DCLRE1C、ZAP70、RAG2、IL2RG、LIG4、ADA 和 CD3G 中的亚效等位基因缺陷所致。尚不明确淋巴细胞功能保留 TTC7A 亚等位基因突变是否是 IBD 形成的前提条件，但这有助于诊断 VEO-IBD^[29]。另一些 SCID 患者可出现严重湿疹 (Omenn 综合征)、肠道损伤和皮肤损伤。

3 治疗

如前所述，VEO-IBD 的发病多与遗传因素有关，是一种与原发免疫缺陷有关的基因病^[19]，只有小部分是基因突变所致。有研究证实，IL-10 和 IL-10 受体基因缺陷是导致婴儿尤其是生后几个月小婴儿 IBD 的主要原因^[30]。因此，VEO-IBD 最好的治疗方法是同种异体干细胞移植，并联合适当的营养支持治疗，传统的药物治疗可能对基因突变所致 VEO-IBD 效果欠佳。以下对 VEO-IBD 的治疗方法进行阐述。

3.1 传统药物治疗

对于非基因突变所致 VEO-IBD 患儿，诱导其缓解的药物包括氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等，而对于由基因突变导致的 VEO-IBD 疗效甚微，很难从根本上缓解病情^[31]。

对于非基因突变所致 VEO-IBD 患儿，现治疗方案主要有两种：一种为“升阶梯”法，即先采用美沙拉嗪或者激素诱导缓解，若病情继续进展，再采用激素与硫唑嘌呤联合治疗，若仍然控制欠

佳，则采用生物制剂。国外研究报道，相比迟发型 IBD 来说，VEO-IBD 患儿治疗过程中，激素的使用量和使用时间均增加^[32]。国内研究报道，VEO-IBD 患儿使用激素诱导缓解取得了一定效果^[33]，但 IBD 患儿长期使用激素不良反应较大，故不能用于维持缓解治疗。对于激素无效、激素依赖者，需及时联合免疫抑制剂或者采用生物制剂。另一种为“降阶梯”法，即先采用生物制剂和硫唑嘌呤联合治疗，之后单用生物制剂，如果有需要可加用激素。但目前国内批准用于儿童 CD 治疗的生物制剂只有英夫利昔单抗，其可有效改善 VEO-IBD 患儿体重增长缓慢、贫血等临床症状^[34]。

由于激素的作用机制为下调促炎因子，如前列环素、IL-1 以及 IL-6 等细胞因子^[35]，若是细胞因子和/或其受体基因突变所致的 VEO-IBD 患儿，其存在细胞因子介导通路的缺陷，炎症抑制功能缺失，故进行激素治疗效果甚微。Beser 等^[36]报道，17 例 IL-10 和/或 IL-10 受体基因突变所致的 VEO-IBD 患儿采用激素治疗，无法诱导疾病缓解，其中 2 例使用生物制剂治疗，疾病暂时缓解，但也无法长期控制疾病活动。对于基因突变所致的 VEO-IBD 患儿，目前还是推荐采用干细胞移植并联合合理的营养支持治疗。

3.2 辅助用药

辅助用药中最常用的是抗生素。2006 年日本儿童胃肠病学会 CD 治疗指南指出：高热或实验室检查提示严重感染者（如并发腹腔或盆腔脓肿）应积极给予广谱抗菌药物治疗^[37]。VEO-IBD 患儿常合并盆腔脓肿、直肠瘘管及中毒性巨结肠等并发症，对此进行抗感染治疗，目前临床上应用最广泛的是甲硝唑和环丙沙星针，但易复发。

沙利度胺 (thalidomide) 能有效诱导难治性 IBD 患儿临床症状的缓解，促进肠黏膜的愈合，同时具有减少激素用量的作用，但可能产生周围神经性病变等不良反应，在治疗过程中应控制用药的剂量和时间^[38]。但沙利度胺对 VEO-IBD 患儿的疗效尚不肯定，有待进一步研究。

VEO-IBD 患儿肠道黏膜炎症反应发展中常存在肠道菌群系统失调。国内有研究显示，益生菌可通过抑制细菌粘附和分泌抗菌物质发挥抗菌作用，还可增强上皮细胞间连接紧密度，提高肠黏膜屏障功能，还能对肠黏膜免疫系统发挥直接或

间接的调节作用^[39]。但目前没有指南建议 VEO-IBD 患儿使用益生菌。

3.3 营养支持治疗

VEO-IBD 患儿体内发生的炎症反应导致机体处于高分解代谢状态,为了满足对能量的需求需要增加一定的摄入量。另外肠道的炎症反应可以使消化道的某些症状,比如直肠出血、严重腹泻、腹痛等症状加重,从而导致营养不良和生长发育迟缓的发生率增加。为了防止及治疗营养不良以及生长发育迟缓,必须在药物治疗的同时建立合理的营养支持治疗:治疗慢性炎症、提供足够的营养是同一方法的两个协同互动的环节^[40]。营养支持治疗主要分为肠内营养和肠外营养,以肠内营养为主的营养治疗可明显降低食物中某些抗原对肠道所产生的刺激,抑制肠道氧化应激反应,调节肠道菌群比例,增强肠道黏膜屏障功能^[41]。肠内营养在 CD 患儿中的诱导缓解率甚至高于糖皮质激素,且更为安全,故采用肠内营养治疗作为 CD 一线治疗方案的观点已得到公认^[42]。因此,合理的营养支持治疗对于 VEO-IBD 非常重要。

3.4 外科治疗

大部分 VEO-IBD 患儿对于传统药物治疗反应差,同时肠道炎症严重且持续,而且起病越早的 VEO-IBD 患儿预后越差,许多患儿最终需行结肠切除术、结肠造瘘术及回肠造瘘术等外科治疗以控制疾病发展,但术后 IBD 临床症状仍然频发。多次切除术的后果是增加短肠综合征以及相关代谢性疾病的风险。

3.5 同种异体干细胞移植

干细胞是一类具有增殖、分化功能的未分化细胞,能有效改善免疫紊乱,且能进行进一步分化增殖以取代原有的受损细胞与组织。对常规治疗无效的 VEO-IBD 患儿,或单基因突变使血液系统恶性肿瘤发生危险性增高的患儿,干细胞移植是推荐的有效治疗手段。目前有部分动物实验研究报道了胚胎干细胞^[43]、造血干细胞^[44]、间充质干细胞^[45]、肠道干细胞^[46]这几种干细胞对于体外受损的肠上皮细胞模型具有一定的改善作用。有临床研究认为,间充质干细胞治疗优于造血干细胞治疗^[47]。脐血干细胞是间充质干细胞中拥有较强的增殖与分化潜能,以及较低的免疫原性的一类干细胞,其优点明显,可以逃避免疫识别,对

于脏器损害较小,感染风险下降,组织的损伤和炎症反应较轻,可降低移植抗宿主反应的风险,成为目前临床试验中最推荐的有效治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] 罗优优(译者). 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会儿童及青少年炎症性肠病诊断的改良波尔图标准(2014年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(10): 728-732.
- [2] Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 423-439.
- [3] Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(6): 999-1005.
- [4] Kelsen JR, Conrad MA, Simon L, et al. Using functional assays in patient-derived enteroids to understand genotype-phenotype interactions in very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD)[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S351.
- [5] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [6] Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(6): 1314-1321.
- [7] de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(3): 374-380.
- [8] Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a meta analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2009, 3(4): 277-281.
- [9] Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(6): 795-806.
- [10] Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(3): 340-361.
- [11] Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(17): 1586-1595.
- [12] Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, et al. Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(16): 1502-1508.
- [13] Catucci M, Castiello MC, Pala F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(3): 209.
- [14] Chen R, Giliani S, Lanzi G, et al. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias[J]. *J*

- Allergy Clin Immunol, 2013, 132(3): 656-664. e17.
- [15] Samuels ME, Majewski J, Alirezaie N, et al. Exome sequencing identifies mutations in the gene TTC7A in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia[J]. *J Med Genet*, 2013, 50(5): 324-329.
- [16] Muise AM, Xu W, Guo CH, et al. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1028-1035.
- [17] Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I[J]. *J Pediatr*, 2000, 137(2): 187-191.
- [18] Bégin P, Patey N, Mueller P, et al. Inflammatory bowel disease and T cell lymphopenia in G6PC3 deficiency.[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(3): 520-525.
- [19] Glocker E, Grimbacher B. Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(1): 41-48.
- [20] Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, et al. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 251-259.
- [21] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades[J]. *Blood*, 2012, 119(7): 1650-1657.
- [22] Alangari A, Alsultan A, Adly N, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 481-488. e2.
- [23] Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(6): 986-1001.
- [24] Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1428-1432.
- [25] Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(3): 411-420.
- [26] Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease[J]. *Genet Med*, 2011, 13(3): 255-262.
- [27] Speckmann C, Ehl S. XIAP deficiency is a mendelian cause of late-onset IBD[J]. *Gut*, 2014, 63(6): 1031-1032.
- [28] Notarangelo LD. Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present) [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 195-225.
- [29] Avitzur Y, Guo C, Mastropaolo LA, et al. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1028-1039.
- [30] 许永彬, 陈玉冰, 曾萍, 等. 白细胞介素 10 受体突变引起新生儿期炎症性肠病的发病机制及基因诊断 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(5): 348-354.
- [31] 彭凯玥, 钱晓文, 吴冰冰, 等. 脐血干细胞移植治疗白介素 10 受体 A 基因突变导致的极早发型炎症性肠病 1 例病例报告并文献复习 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(3): 171-176.
- [32] Aloï M, Lionetti P, Barabino A, et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(4): 597-605.
- [33] 刘黎黎, 姜毅, 侯新琳, 等. 4 月龄以内起病的炎症性肠病 7 例临床特点及基因诊断病例系列报告 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(4): 285-289.
- [34] 李峰, 晋红中. 119 例英夫利西单抗不良反应的文献分析 [J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(4): 229-232.
- [35] Ford AC, Bernstein CN, Khan K J, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 590-599.
- [36] Beser OF, Conde CD, Serwas NK, et al. Clinical features of interleukin 10 receptor gene mutations in children with very early-onset inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(3): 332-338.
- [37] Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, et al. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children[J]. *Pediatr Int*, 2006, 48(3): 349-352.
- [38] 王琳, 黄瑛. 沙利度胺在儿童炎症性肠病中的作用 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(10): 998-1000.
- [39] 周怡, 刘红春. 益生菌在炎症性肠病中的治疗进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(1): 1-3.
- [40] Walters TD, Griffiths AM. *Growth Impairment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease*[M]. New York: Springer, 2008: 109-126.
- [41] Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, et al. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(6): 724-733.
- [42] Altomare R, Damiano G, Abruzzo A, et al. Enteral nutrition support to treat malnutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2125-2133.
- [43] Srivastava AS, Feng Z, Mishra R, et al. Embryonic stem cells ameliorate piroxicam-induced colitis in IL10^{-/-} KO mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(4): 953-959.
- [44] Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34⁺ cell selection in refractory Crohn's disease [J]. *Gut*, 2008, 57(2): 211-217.
- [45] Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, et al. Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 10.
- [46] Shaker A, Rubin DC. Stem cells: One step closer to gut repair[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 181-182.
- [47] Irhimeh MR, Cooney J. Management of inflammatory bowel disease using stem cell therapy[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(1): 72-77.

(本文编辑: 邓芳明)