

炎症性肠病的治疗新策略

晏华兵¹, 贺娜^{2*}, 冯 巩^{1*}

(1. 西安医学院研究生处, 西安 710021; 2. 西安医学院第一附属医院消化内科, 西安 710077)

中图分类号: R574

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)07-1353-05

摘要: 炎症性肠病 (IBD) 是终生复发性疾病, 病程长、并发症多、致残率高、病死率高, 需长期用药, 且费用昂贵。近年来, IBD 患病率在亚太地区呈逐年增长趋势, 已成为全球重要的健康问题。在 IBD 治疗上, 饮食疗法在诱导缓解与维持缓解方面显现出越来越多的循证医学证据; 更多的新药物正在被研发和接受临床试验; 粪菌移植的潜力和适应证被不断挖掘; 认知行为疗法被推荐用于 IBD 相关心理障碍的治疗。随着 IBD 机制方面的深入研究以及多中心的国际合作, 相信未来必将有更多符合成本效益的临床治疗方案和更适合中国疾病人群的治疗手段应用于临床。

关键词: 炎症性肠病; 饮食疗法; 药物治疗; 粪菌移植; 心理治疗

New Strategies for Treatment of Inflammatory Bowel Disease YAN Huabing¹, HE Na², FENG Gong¹. (1. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a kind of disease with a life-long recurrence. It has a long course of disease, many complications, high disability rate, high mortality, long-term medication and high cost. Its prevalence has been increasing year by year in the Asia Pacific region, and has become an important health issue in the world. In the treatment of IBD, dietary therapy is showing more and more evidence-based medical evidence in inducing remission and maintaining remission. More and more new drugs are being developed and accepted for clinical trials. The potential and indications of fecal bacteria transplantation are constantly being tapped and cognitive behavioral therapy is recommended for the treatment of IBD-related psychological disorders. With the in-depth study of IBD mechanism and multi-center international cooperation, it is believed that there will be more cost-effective clinical therapies and more suitable therapies for the Chinese patients in the future.

Key words: Inflammatory bowel disease; Diet therapy; Drug therapy; Fecal bacteria transplantation; Psychotherapy

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道疾病, 具有终生复发的倾向。近年来, 亚太地区 IBD 患病率呈逐年增长趋势^[1]。IBD 包括一系列慢性、进行性和致残性胃肠道炎症性疾病, 如克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 但确切病因仍不明确, 现普遍认为是多因素参与的过程, 包括环境触发因素、管腔微生物群及其相关抗原和佐剂在遗传易感个体中激活免疫系统, 造成免疫紊乱^[2]。当前研究热点集中在这一

过程的不同因素, 如胃肠道微生物群, IBD 靶向治疗以及改善功能失调的免疫反应^[3-4]。IBD 治疗方案包括一般治疗、药物治疗、手术治疗。现对 IBD 治疗领域的新进展予以综述, 以提高 IBD 的治疗效果。

1 饮食疗法

饮食是正常肠道微环境的关键参与者, 影响肠道微生物的组成、功能、肠道屏障和宿主免疫力。从以植物为基础的饮食转变为以动物为基础的饮食, 从根本上改变了菌群分类和代谢, 导致胆汁酸和硫化物代谢的改变, 两者可能在 IBD 中起作用^[5]。有数据表明, 造成饮食成分变化的最重要因素是卡路里、碳水化合物和蛋白质的摄入量^[6]。

1.1 饮食与 IBD 的关系 目前, 饮食与 IBD 的关系成为研究热点。流行病学研究表明, 特定饮食

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.07.020

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2017SF-274); 陕西省普通高等学校优势学科建设项目 (陕教委 [2014]3 号)

*通信作者 E-mail: a17742321665@163.com (冯巩); ylhena@163.com (贺娜)

成分或饮食模式的摄入与发生 IBD 的风险之间存在关联^[7]。D'Souza 等^[8]的一项评估包括西方饮食和素食在内的多种饮食模式,并对加拿大儿童饮食模式和 CD 发生风险的评估进行病例对照研究发现,以肉类、高脂食物和甜点为特征的饮食模式(西方饮食)可增加女性患 CD 的风险($OR = 4.7$, $95\% CI 1.6 \sim 14.2$),而蔬菜、水果、橄榄油、鱼、谷物和坚果的消费与男性和女性患 CD 的风险降低相关(男性: $OR = 0.2$, $95\% CI 0.1 \sim 0.5$;女性: $OR = 0.3$, $95\% CI 0.1 \sim 0.9$)。一项以人群为基础的环境危险因素研究表明,诊断前经常食用快餐(西方饮食)的 CD 风险增加^[9]。

一些研究将蛋白与 IBD 风险增加联系起来。一项包括 67 581 例法国女性的前瞻性研究发现,高动物蛋白与 IBD 风险显著增加相关($OR = 3.03$, $95\% CI 1.45 \sim 6.34$),尤其与 UC 相关($OR = 3.29$, $95\% CI 1.34 \sim 8.04$)^[10]。植物蛋白摄入量与以上两种疾病均无关。另一项评估饮食摄入和 UC 复发的研究发现,红肉与 UC 复发的关联性最强($OR = 5.19$, $95\% CI 2.09 \sim 12.9$)^[11]。

碳水化合物摄入量增加与 IBD 风险之间相关性的研究结论尚不一致。Jantchou 等^[12]的研究未将碳水化合物摄入确定为 IBD、CD 或 UC 的危险因素。Racine 等^[13]对 366 351 例来自欧洲癌症和营养前瞻性研究队列的 IBD 参与者的研究发现,高糖和低纤维摄入与 UC 之间存在关联($OR = 1.68$, $95\% CI 1.00 \sim 2.82$)。

膳食脂肪与 IBD 风险的升高或降低有关,并取决于脂肪的类型。一项对 170 805 名女性随访超过 26 年的研究发现,大量摄入膳食长链 n-3 多不饱和脂肪酸与 UC 风险降低相关;相反,大量摄入反式不饱和脂肪会增加患 UC 的风险^[14]。

流行病学研究中,对膳食纤维的一致认识也体现在素食的饮食模式中,水果或水果和蔬菜的膳食纤维摄入量与 CD 风险呈负相关。有研究表明,较高的长期水果摄入量与较低的 CD 风险相关,与 UC 无关^[14]。但仍有若干研究空白,包括更多关于接触工业添加成分的数据(乳化剂、防腐剂和增稠剂等)。

1.2 饮食疗法在诱导缓解与维持缓解中的作用
饮食疗法对 IBD 的可能作用主要体现在 CD 中。

饮食疗法中,既往完全肠内营养主要用于诱导早发或新发 CD,缓解或作为儿童和成人营养不良或术前支持疗法^[15]。完全肠内营养以医学配方形式独家使用液体营养,不接触其他食物,通常持续 6~8 周,这种效应并不依赖蛋白质来源(配方类型),而非非常依赖排除普通餐桌食品。较新的开放标签研究表明,现有的和新的饮食策略可能具有更广泛的作用,可用于维持缓解,诱导生物制剂失效患者和复杂疾病患者的缓解^[16]。

1.2.1 诱导缓解 诱导缓解主要是针对 IBD 的活动期。Lee 等^[16]研究表明,完全肠内营养可改善 IBD 患儿的黏膜炎症。Connors 等^[17]研究表明,完全肠内营养可诱导 60%~86% 的 IBD 患儿缓解,同时伴有炎症标志物(如红细胞沉降率、C 反应蛋白和粪便钙卫蛋白)的显著降低。对轻度至中度 CD 的多中心前瞻性队列研究发现,完全肠内营养在诱导缓解和线性生长方面优于皮质类固醇,但完全肠内营养在其他结果(如复发时间或 2 年以上的并发症)方面并未显示出优越性^[18]。Grover 等^[19]采用结肠镜检查评估 54 例完全肠内营养治疗 8 周的黏膜愈合情况的前瞻性试验发现,33% (18/54) 的患者黏膜完全愈合,另有 19% (10/54) 的患者接近完全愈合,且随访 3 年以上,黏膜完全愈合者持续缓解较好。

1.2.2 维持缓解 用饮食维持缓解的观点具有争议性和挑战性。一方面,饮食疗法需要足以维持体内平衡,并防止炎症瀑布式级联反应的发生,但难以进行持续长期的研究。一些评估部分肠内营养维持缓解的研究得到了较好的结果,Wilschanski 等^[20]的随访研究发现,不接受鼻饲的诱导缓解儿童较接受鼻饲儿童更容易复发。对 10 项研究的 Meta 分析发现,其中大部分未被随机分组,使用部分肠内营养后显示一些内镜改善^[21]。一项对 42 例经过 4~12 周完全肠内营养进入临床缓解期的儿科 CD 患者,随后以部分肠内营养作为补充饮食,经过 40 个月随访的回顾性单中心研究发现,CD 中位维持缓解时间为 6 个月(0~36 个月),提示部分肠内营养对 CD 的维持缓解治疗有效^[22]。

2 药物治疗

当前 IBD 药物治疗方案包括非特性抗炎药物(如氨基水杨酸类、糖皮质激素免疫调节剂)和针对

炎症的靶点生物制剂。IBD 新的靶向药物治疗主要集中在新的的小分子抑制剂、新的单克隆抗体和基因治疗(反义核苷酸片段、基因修饰)方面。靶向药物通过阻断免疫炎症过程中的不同环节发挥作用。

2.1 单克隆抗体

2.1.1 英夫利昔单抗与阿达木单抗 英夫利昔单抗是一种单克隆抗体,被批准用于 UC 和 CD 的治疗,按 5 mg/kg 静脉输注给药。抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体用于激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者或不能耐受上述药物治疗者,英夫利昔单抗仍是我国目前唯一批准用于 CD 治疗的生物制剂^[23]。

阿达木单抗是人 IgG1 单克隆抗肿瘤坏死因子 α 抗体,国外被批准用于 CD 和 UC^[24-25]。阿达木单抗的给药方式是每 2 周皮下注射 1 次,固定剂量(不考虑体重,标准维持剂量 40 mg)。

2.1.2 维多珠单抗与优特克单抗 维多珠单抗是与 $\alpha_4\beta_7$ 整合素二聚体特异结合的人源性单克隆抗体。T 淋巴细胞和 B 细胞表面的 $\alpha_4\beta_7$ 整合素二聚体通过与胃肠道或胆道细胞表面的黏液细胞黏附分子 1 相互作用,实现淋巴细胞向胃肠道炎症部位的迁移。维多珠单抗通过特异性靶向并阻断 $\alpha_4\beta_7$ 与黏液细胞黏附分子的结合,进而选择性阻断肠道淋巴细胞的迁移过程,从而发挥抗炎作用^[26]。维多珠单抗可用于治疗 UC 和 CD,且对 UC 的疗效较 CD 好,均以固定剂量(不考虑体重,标准剂量 300 mg)静脉输注给药^[27-28]。维多珠单抗具有良好的安全性,长期随访证实,由于其肠道特异性,鼻咽炎和鼻窦炎的不良反应极少^[29]。

优特克单抗为全人源抗白细胞介素(interleukin, IL) 12 和 IL-23 的单克隆抗体。IL-12 和 IL-23 在树突状细胞表达,分别诱导 Th1 细胞和 Th17 细胞的分化,从而实现细胞炎症反应。在 IBD 患者中,IL-12 和 IL-23 的表达均上调。IL-12 和 IL-23 均含有 p40 亚单位,优特克单抗是人源抗 p40 IgG1 单克隆抗体,可拮抗 IL-12 和 IL-23 与相应受体的结合,从而发挥炎症反应^[30]。

2.2 小分子抑制剂

2.2.1 托法替尼与菲尔替尼 JAK 激酶(Janus kinase, JAK)是细胞内非受体酪氨酸激酶家族,通过信号传递调节细胞生长、存活、分化、增殖和迁移等。托法替尼主要抑制 JAK1 和 JAK3,菲尔替尼则

主要抑制 JAK1,从而阻断下游的促炎因子,包括 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12、IL-15、IL-21 和 γ 干扰素^[31]。在 III 期临床试验中,与对照组相比,托法替尼在诱导缓解和维持治疗方面均显示出很好的疗效^[32]。

2.2.2 SMAD7 抑制剂 转化生长因子 β 可通过信号通路中的 SMAD2 和 SMAD3 实现维持细胞稳态和抗炎的作用,SMAD7 可阻断 SMAD2 和 SMAD3 活化,这是 IBD 患者转化生长因子 β_1 表达升高但不能有效发挥抗炎作用的原因。蒙格森特异性结合 SMAD7 的信使 RNA 并促进其降解,减少 SMAD7 的产生和活化,从而保留转化生长因子 β_1 的抗炎作用^[33]。在治疗 CD 的 II 期双盲、随机对照临床试验中,SMAD7 组显示出明显高于安慰剂的临床反应和缓解率^[34]。

2.2.3 磷酸二酯酶 4 抑制剂 环腺苷酸可产生多种细胞因子来调节免疫细胞反应,磷酸二酯酶 4 是一种降解环腺苷酸的细胞内酶。磷酸二酯酶 4 抑制剂通过引起细胞内环腺苷酸水平增加,下调促炎细胞因子(如 γ 干扰素、肿瘤坏死因子、IL-12、IL-17、IL-23)水平。阿普斯特是一种磷酸二酯酶 4 抑制剂,目前被批准用于银屑病和银屑病关节炎^[35]。一项治疗 UC 的 II 期临床研究发现,与安慰剂相比,阿普斯特可促进患者临床症状缓解、生物标志物水平恢复正常和黏膜愈合^[36]。

3 粪菌移植治疗

IBD 由免疫系统、宿主基因和肠道生态之间失衡引起。肠道能容纳万亿细菌,即肠道微生物群。有研究表明,IBD 的肠道微生物群多样性减少,即“肠道微生态失调”^[37]。已有证据支持粪菌移植(faecal microbiota transplantation, FMT)在复发性梭状芽孢杆菌感染性结肠炎管理中的应用^[38]。目前,FMT 对治疗 IBD 的研究,尤其是对 UC 的治疗效果研究正在进行^[39]。肠道菌群在 IBD 的发病机制中发挥关键作用,通过 FMT 可以改善 IBD 患者症状,Moayyedi 等^[40]的研究指出,FMT 可诱导缓解活动性 UC。Paramsothy 等^[41]的一项随机对照研究指出,FMT 可以治疗活动性 UC。Rossen 等^[42]随机对照研究报告,FMT 对轻至中度 IBD 可能更为安全有效,但对结肠损伤严重患者不良反应风险较高,需慎用。

欧洲、美国、中国陆续发布了关于 FMT 临床应用

的共识意见或指南^[43-46]。在临床实践 FMT 的欧洲共识大会中指出, FMT 对于 IBD、肥胖、代谢综合征和糖尿病有治疗潜力, 但需要更多实验研究的支持^[44]。

4 心理治疗方案

IBD 患者往往合并心理障碍, 包括焦虑、抑郁、睡眠障碍等。肠道渗漏导致细菌及其抗原移位, 继而引起肠道屏障失调的潜在神经精神症状。Regueiro 等^[47]提出了认知行为治疗方法, 可用于治疗 IBD 慢性疼痛的情感、认知、行为和生理。IBD 患者心理问题管理方式见表 1。

表 1 IBD 患者心理问题管理

治疗目标	行为干预类型	精神药理学干预
焦虑	CBT, 催眠, 意念冥想	SSRI, SNRI, 米氮平、丁螺环酮
抑郁	CBT, 意念	SSRI, SNRI, 米氮平、丁螺环酮
阿片药物误用	协作治疗	丁丙诺啡
慢性肠易激综合征样疼痛	CBT, 催眠, 意念冥想	TCA, SNRI
睡眠障碍	CBT	TCA, 米氮平, 曲唑酮

IBD: 炎症性肠病; CBT: 认知行为治疗; SNRI: 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂; SSRI: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; TCA: 三环类抗抑郁药

5 小结

目前 IBD 的治疗水平较以往有很大进步, 但由于疾病本身的特性, 治疗效果仍有待进一步提高。目前的医疗方式是一种药物用于所有患者, 未来的医疗应是个体化诊断和治疗, 未来的研究方向应基于组学的 IBD 系统生物学研究, 即借助于生物信息工具, 由 IBD 研究者和生物信息学家共同努力, 提升药物研发水平。此外, 可借助于人工智能技术, 发挥其在 IBD 诊治中的作用。总之, IBD 是一种终身性疾病, 该病的追踪和随访均非常重要, 仍需要更多的努力。在诊断、治疗、管理方面, 主张多学科协作, 参与制订 IBD 患者的治疗方案, 包括传统中医药治疗, 患者健康教育和管理。未来将有更多符合成本效益的临床治疗方案和更适合中国疾病人群的治疗手段应用于临床。

参考文献

[1] 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 48-51.
 [2] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755.

[3] Sandborn WJ. The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment[J]. Gastroenterol Hepatol(N Y), 2016, 12(7): 438-441.
 [4] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6): 649-670.
 [5] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559-563.
 [6] Holmes AJ, Chew YV, Colakoglu F, et al. Diet-Microbiome Interactions in Health Are Controlled by Intestinal Nitrogen Source Constraints[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 140-151.
 [7] Chan SS, Luben R, van Schaik F, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(11): 2013-2021.
 [8] D'Souza S, Levy E, Mack D, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(3): 367-373.
 [9] Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease[J]. Intern Med J, 2016, 46(6): 669-676.
 [10] Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(10): 2921-2928.
 [11] Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study[J]. Gut, 2004, 53(10): 1479-1484.
 [12] 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.
 [13] Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(2): 345-354.
 [14] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, 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.
 [15] Rummelle FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(10): 1179-1207.
 [16] Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(8): 1786-1793.
 [17] Connors J, Basseri S, Grant A, et al. Exclusive Enteral Nutrition Therapy in Paediatric Crohn's Disease Results in Long-term Avoidance of Corticosteroids: Results of a Propensity-score Matched Cohort Analysis[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(9):

- 1063-1070.
- [18] Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, *et al.* Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(3):306-312.
- [19] Grover Z, Burgess C, Muir R, *et al.* Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(10):1159-1164.
- [20] Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, *et al.* Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease[J]. *Gut*, 1996, 38(4):543-548.
- [21] Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, *et al.* Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: A systematic review[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(1):1-8.
- [22] Schulman JM, Pritzker L, Shaoul R. Maintenance of Remission with Partial Enteral Nutrition Therapy in Pediatric Crohn's Disease: A Retrospective Study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017:5873158.
- [23] 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]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5):292-311.
- [24] Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, *et al.* Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5):1102-1111.
- [25] Warner B, Harris AW. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1):e42.
- [26] Kempster SL, Kaser A. $\alpha 4\beta 7$ integrin: beyond T cell trafficking[J]. *Gut*, 2014, 63(9):1377-1379.
- [27] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8):699-710.
- [28] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8):711-721.
- [29] Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, *et al.* Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(2):542-559.
- [30] Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(2):127-142.
- [31] Danese S, Grisham M, Hodge J, *et al.* JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3):G155-162.
- [32] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1723-1736.
- [33] Briones-Orta MA, Tecalco-Cruz AC, Sosa-Garrocho M, *et al.* Inhibitory Smad7: Emerging roles in health and disease[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2011, 4(2):141-153.
- [34] Ardizzone S, Bevivino G, Monteleone G. Mongersen, an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in patients with active Crohn's disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(4):527-532.
- [35] Deeks ED. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis[J]. *Drugs*, 2015, 75(12):1393-1403.
- [36] Danese S, Neurath M, Kopon A, *et al.* 813-Apremilast for Active Ulcerative Colitis: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6 supplement_1):S167.
- [37] Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(3):266-273.
- [38] Tabbaa OM, Aboelsoud MM, Mattar MC. Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Clostridium difficile Infection in Patients With and Without Inflammatory Bowel Disease: A Tertiary Care Center's Experience[J]. *Gastroenterology Res*, 2018, 11(6):397-403.
- [39] van Nood Els, Vrieze Anne, Nieuwdorp M, *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5):407-415.
- [40] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):102-109. e6.
- [41] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, *et al.* Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1218-1228.
- [42] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, *et al.* Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):110-118. e4.
- [43] König J, Siebenhaar A, Högenauer C, *et al.* Consensus report: Faecal microbiota transfer-clinical applications and procedures[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(2):222-239.
- [44] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4):569-580.
- [45] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, *et al.* Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):223-237.
- [46] 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童粪菌移植技术规范的共识[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4):479-481.
- [47] Regueiro M, Greer JB, Szigethy E. Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in Patients With Inflammatory Bowel Diseases[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2):430-439. e4.

收稿日期:2018-09-17 修回日期:2019-02-01 编辑:李瑾