

炎症性肠病患者叶酸补充治疗的研究进展

白宇¹, 刘丹平^{2*}, 王嫣琦¹, 郭宇扬¹

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院急诊内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年11月11日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2023年12月13日

摘要

炎症性肠病是一种病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。炎症性肠病患者营养不良的发生率较高, 相关营养治疗研究不胜枚举。叶酸作为人体必需微量营养素之一, 在炎症性肠病的治疗中愈发受到重视。国外最新营养指南建议给予叶酸缺乏的患者定期的叶酸水平监测, 并提供相应强化补充治疗, 但目前有关炎症性肠病患者叶酸综合补充治疗仍有争议。本文章就此病患者中叶酸缺乏情况及补充治疗等方面进行探讨和总结, 为临床诊疗提供参考价值。

关键词

炎症性肠病, 叶酸缺乏, 补充治疗

Research Progress in Folic Acid Supplementation Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Yu Bai¹, Danping Liu^{2*}, Yanqi Wang¹, Yuyang Guo¹

¹Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Emergency Department of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 11th, 2023; accepted: Dec. 4th, 2023; published: Dec. 13th, 2023

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic intestinal inflammatory disease with an unknown cause,

*通讯作者。

文章引用: 白宇, 刘丹平, 王嫣琦, 郭宇扬. 炎症性肠病患者叶酸补充治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19004-19009. DOI: 10.12677/acm.2023.13122673

mainly including ulcerative colitis and Crohn's disease. The incidence of malnutrition in patients with inflammatory bowel disease is relatively high, and the relevant nutritional treatment studies are numerous. Folic acid, as one of the essential micronutrients, is receiving more and more attention in the treatment of inflammatory bowel disease. The latest foreign nutrition guidelines recommend regular folic acid level monitoring for patients with folic acid deficiency and provide corresponding intensive supplementary treatment, but there is still controversy about the comprehensive folic acid supplementation treatment for patients with inflammatory bowel disease. This article discusses and summarizes folic acid deficiency and supplementary treatment in patients with this disease to provide reference value for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Folic Acid Deficiency, Supplementary Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因和发病机制尚未明确的胃肠道慢性非特异性炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。据报道,我国城市IBD的发病率为10.04/10万[1]。IBD已然不再是我国的少见病,其发病率逐年上升[2]。而营养不良是存在于IBD患者中最常见的且影响病情演变的并发症,其中有关微量营养素叶酸缺乏的研究也愈发受到重视[3][4]。国内外文献综合表明,IBD患者营养不良的发生率为16%~85%,与非IBD患者相比,营养不良的发生风险增加了5倍[5][6]。

因叶酸在人体自身的不可合成性、不均衡饮食结构及消化道症状、药物影响等因素极易导致IBD患者叶酸摄入不足,相较UC患者,CD患者更易出现叶酸缺乏,尤其是存在广泛小肠切除术、病变累及回肠病史的患者,其发病率在22.2%~28.8% [7][8]。多组临床试验发现,IBD合并营养不良患者中给予叶酸补充治疗者较未给予叶酸补充治疗者,病情缓解且预后更好。因此,IBD患者的叶酸补充治疗显得尤为重要。我国虽也已开展食品叶酸强化及叶酸补充剂的推荐使用[9],但目前IBD患者叶酸的临床相关补充治疗并不完全明确,尚无明确统一的标准。本文就IBD患者的疾病本身、用药相互作用情况、孕产期患病人群的管理及对并发症的预防等方面进行叶酸补充治疗的阐述。

2. 适当叶酸补充治疗可能有助于预防IBD的发生

健康人叶酸水平明显高于IBD患者,血清叶酸低水平可能是IBD的危险因素[10]。血清叶酸水平与UC患病风险呈负相关,Chen等的孟德尔随机化研究中发现,高叶酸水平组人群罹患UC的风险更低(OR = 0.71, 95% CI: 0.56~0.92) [11]。IBD是一种自身免疫性疾病,充足的叶酸水平可能会降低患病风险,甚至可以预防和缓解IBD的肠外表现:葡萄膜炎[12]。从Soheila Moein等人的研究可知,活动期的IBD患者的血清叶酸水平明显低于处于临床缓解期的患者($p = 0.043$) [13]。适当的叶酸水平可能会预防IBD的发生、改善IBD的多重临床症状,降低疾病的活动度。但目前没有充分的证据可以证明叶酸对IBD有明确的预防作用,还需进一步的前瞻性研究来佐证。

3. 叶酸与多种 IBD 用药的相互作用

3.1. 氨基水杨酸制剂

氨基水杨酸制剂是治疗轻、中度活动期 UC 以及轻度活动期结肠型、回肠型和回结肠型 CD 的主要药物,亦被用于 IBD 缓解期的维持治疗[14],主要包括 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)和传统的柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)。5-ASA 对 IBD 患者叶酸水平的负面影响尚未见明确报道,而传统的 SASP 则可能会减少叶酸在胃肠道的吸收。

血清白蛋白是大多数药物的主要结合剂,大多数药物入血后,主要与血清白蛋白结合,从而达到药物吸收的作用。Jeličić 等通过血清白蛋白色谱柱运行分析,发现叶酸与 5-ASA 在血清白蛋白的结合上存在竞争关系。但在单一制剂中同时服用,叶酸与任何 5-氨基水杨酸制剂无相互作用[15]。

临床相关血浆浓度下,SASP 是肠道叶酸转运的竞争性抑制剂,对细胞膜转运蛋白载体的还原叶酸载体有抑制作用,同时也会对二氢叶酸还原酶、亚甲基四氢叶酸还原酶和丝氨酸转羟甲基酶三种酶有竞争性抑制作用,导致肠道叶酸吸收减少,易发生叶酸缺乏[16]。

氨基水杨酸制剂维持治疗的疗程为 3~5 年或长期维持,故在此治疗期间使用柳氮磺吡啶的同时应注意叶酸水平的监测及相应的补充治疗。为维持 IBD 患者足够的叶酸浓度,在 IBD 常规治疗期间建议叶酸的补充通常剂量为 1~5 mg/d [17]。

3.2. 甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为免疫抑制剂,在 IBD 的治疗中使用较广。MTX 是一种叶酸拮抗剂,其通过抑制二氢叶酸还原酶活性,阻止叶酸向四氢叶酸的转化,直接影响机体的叶酸水平。即使小剂量使用 MTX,仍有较强的副反应,如乏力、恶心、腹泻、粘膜溃疡,甚至有潜在的全身毒性,如:骨髓移植、肺纤维化、肝毒性、神经毒性[18]。适当补充叶酸可能在一定程度上减轻 MTX 的部分胃肠道副作用,也可降低药物性肝损伤的患病风险。

叶酸补充剂的使用可能会影响 MTX 在人体的吸收率和药效,但也有相关研究表明高剂量叶酸使用或者更长叶酸用药时间不会影响 MTX 的疗效[19]。在血清叶酸水平较低或叶酸补充剂使用较少的 IBD 患者中,MTX 的不良反应会更突出,甚至会增加诱导药物毒性作用的风险[20]。因此临床建议对服用 MTX 的 IBD 患者进行叶酸水平的监测和补充:进行 MTX 治疗后 24~72 h 补充 5~10 mg 叶酸,每周一次,或者每日 1 mg,一周 5 天[21]。如果口服无效,可增加剂量或者胃肠外给药。

4. 叶酸在备孕、孕产期的 IBD 患者中的应用

在围孕期适当补充叶酸可一定程度上达到预防神经管畸形(NTDs)这一共识已然被广泛认同,在 IBD 孕产妇患者中依旧适用。食物摄入叶酸的推荐剂量可以用“食物叶酸当量”表示,其中 1 μg “食物当量”相当于 0.6 μg 合成叶酸,目前孕妇推荐的“食物叶酸当量”每日补充 400 μg ,哺乳期妇女为 500 μg [22]。天然食物中的叶酸安全且摄取简单,但生物利用度不高,临床上更多为叶酸强化补充治疗。

结合当前国内外叶酸补充的最新研究,建议对于肠道疾病吸收不良者或正在服用抗叶酸药物(如柳氮磺吡啶、甲氧苄啶等)的 IBD 女性患者,从可能妊娠或孕前至少 3 个月开始补充叶酸 0.8~1.0 mg/d,直到妊娠满 3 个月[23]。孕中、晚期及哺乳期的妇女在适当增加富含叶酸食物摄入的同时,也可继续叶酸强化 0.4~1 mg/d,可通过每日口服复合维生素制剂强化补充,其中包括叶酸 1 mg、维生素 B₁₂ 2.6 μg 以及 16~20 mg 的铁剂[24]。

不同的女性 IBD 患者在备孕、孕期和哺乳期都需根据具体的情况进行叶酸个体化补充治疗。存在以

下情况的妇女，如：① 居住在北方地区，尤其北方农村地区；② 新鲜蔬菜和水果食用量小；③ 血液叶酸水平低；④ 备孕时间短，可酌情增加补充剂量或延长增补时间。

5. 叶酸补充治疗在 IBD 患者并发症中的作用

5.1. 贫血

处于活动期的 IBD 患者更多建议少渣饮食。在营养摄入受限、肠内丢失、吸收不良和某些药物等复杂因素的综合作用下，IBD 患者发生贫血的风险大大增加。IBD 贫血主要包括缺铁性贫血、慢性病贫血及混合性贫血。在纠正缺铁性贫血补充铁剂时，临床医生会增加叶酸的预防性补充。叶酸和(或)维生素 B₁₂ 的缺乏可能会导致巨幼红细胞性贫血。同时因叶酸缺乏所致慢性病贫血的情况在 IBD 患者中也并不少见[25]。

叶酸摄入及吸收障碍，维生素 B₁₂ 缺乏、合并红细胞破坏及造血功能障碍等皆会影响 IBD 患者叶酸水平，甚至形成恶性循环。轻度的贫血可随着 IBD 疾病的缓解得到改善，而中重度贫血则需要针对性的治疗。ECCO 指南建议对存在贫血风险，如服用抗叶酸药物、已经出现巨幼红细胞性贫血的 IBD 患者应至少每年监测其血清叶酸水平并给予相应补充治疗[8]。

5.2. 结直肠癌的风险相关

长期患病、广泛累及结肠粘膜及持续慢性炎症的 IBD 患者更易发生结直肠恶变。随着患病时间延长，UC 患者发生结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)的风险愈发升高。但随着诊疗水平和肠镜检查的增加，较之前 30 年病程对应的发生 CRC 的概率从 18.4% 下降为 5% [26]。近些年，有关叶酸作为化学药物是否预防 IBD 患者发生 CRC 的研究数量不低，但研究者各执一词，无统一论。

诸多临床试验研究表明，适当叶酸摄入可能有助于降低溃疡性结肠炎患者 CRC 的患病风险[27]。无论有无食物叶酸添加，叶酸摄入量与结直肠肿瘤风险皆呈反比关系。一项大型随访研究报告了长期定量的叶酸摄入与 CRC 风险有显著负相关性(RR, 0.69; 95% CI, 0.51~0.94) [28]。但过度叶酸强化治疗也可能带来负面影响。高剂量叶酸的摄入会诱发、甚至增加 CRC 风险。既往研究认为补充叶酸对降低 CRC 的发生率没有明显积极影响，有病例对照研究提示不同叶酸摄入情况(如剂量、治疗期等)与 CRC 风险没有直接相关性[29]。但近年有一前瞻性研究发现：增加叶酸摄入量可能会降低中度或高酒精消费人群患 CRC 的风险(RR = 0.97, 95% CI: 0.96~0.99, P = 0.008; RR = 0.95, 95% CI: 0.92~0.98, P = 0.003) [30]。

叶酸对 IBD 患者发生 CRC 的演变过程不同调节作用可能与其剂量、用药时间等不同因素作用于肠道疾病的不同病理时期有关[31] [32]。叶酸可通过参与 DNA 合成与修复等机制抑制 CRC 的发生，但其与 IBD 患者 CRC 风险之间的机制复杂难解，作为化学性预防药物用于改善 IBD 患者临床恶变预后的证据尚不充足[33] [34]。尽管叶酸补充剂已经具有扎实的理论依据和临床安全性，但目前临床上暂不推荐 IBD 患者使用叶酸来预防恶性肠道病变[35]。

6. 过度叶酸强化治疗可能会带来负面影响

超过推荐的叶酸膳食摄入量也可能对人体健康产生负面影响。从天然食物中获取的叶酸水平很难达到中毒剂量，而长期大量摄入合成叶酸可能会产生诸多毒副作用。如长期口服大剂量叶酸可能影响锌的吸收，而导致锌缺乏，使胎儿发育迟缓，低出生体重儿增加。叶酸过度摄入也可能掩盖维生素 B₁₂ 缺乏的早期表现，延误神经系统损害的诊断和治疗。巨幼红细胞贫血患者大多数合并维生素 B₁₂ 缺乏，过量叶酸的摄入会干扰维生素 B₁₂ 缺乏的诊断，可能致严重不可逆转的神经损害。

叶酸补充需恰当适宜，盲目强化叶酸治疗可能会影响自身疾病转归，诱发加重其他并发症与合并症

的发生,甚至继发恶变。较多人体研究表明,补充和强化叶酸治疗会加重肿瘤前病变和肿瘤病变的进展。研究表明,正常成人结肠粘膜会在缺乏叶酸时更易诱发肿瘤转换,高于基础需求的4~10倍的叶酸补充可能会抑制肿瘤的发生,超生理补充剂量的叶酸水平则会促进叶酸正常结肠粘膜的CRC的发生。

7. 结论

IBD患者的叶酸缺乏较为常见。更多证据表明给予IBD患者适当的叶酸补充具有一定的临床意义。保持基本摄入、维持正常稳定范围内的叶酸水平对IBD的发生、发展皆有一定益处。目前临床上建议对存在叶酸缺乏风险的IBD患者给予适量适时监测及强化。在当前临床实践中应该提升对IBD患者叶酸的监测和管理的认识,积极适当补充叶酸治疗。在纠正叶酸缺乏、改善患者一般情况的同时甚至可达到预防不可逆并发症的可能。但叶酸的补充应适宜、适量,过度的叶酸强化可能会引发新的病变。因此叶酸强化治疗仍作为IBD的辅助手段,尤其是在预防结直肠癌等并发症方面,叶酸补充治疗则应更加谨慎。随着科技研究的不断深入,叶酸有望成为IBD的化学性预防药物之一。

参考文献

- [1] Xu, L., He, B., Sun, Y., et al. (2023) Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Urban China: A Nationwide Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 3379-3386.e29.
- [2] Mak, W.Y., Zhao, M., Ng, S.C. and Burisch, J. (2020) The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: East Meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 380-389. <https://doi.org/10.1111/jgh.14872>
- [3] Massironi, S., Viganò, C., Palermo, A., et al. (2023) Inflammation and Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 579-590. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00011-0)
- [4] Park, Y.E., Park, S.J., Park, J.J., et al. (2021) Incidence and Risk Factors of Micronutrient Deficiency in Patients with IBD and Intestinal Behçet's Disease: Folate, Vitamin B12, 25-OH-Vitamin D, and Ferritin. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01609-8>
- [5] Casanova, M.J., Chaparro, M., Molina, B., et al. (2017) Prevalence of Malnutrition and Nutritional Characteristics of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1430-1439. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx102>
- [6] Schreiner, P., Martinho-Gruerber, M., Studerus, D., et al. (2020) Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*, **101**, 120-135. <https://doi.org/10.1159/000505368>
- [7] Bermejo, F., Algaba, A., Guerra, I. and Gisbert, J.P. (2014) Response to Letter: Folate Deficiency in Crohn's Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **49**, 255-256. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.869829>
- [8] Dignass, A.U., Gasche, C., Bettenworth, D., et al. (2015) European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, **9**, 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>
- [9] Shulpekova, Y., Nechaev, V., Kardasheva, S., et al. (2021) The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules*, **26**, Article 3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>
- [10] Pan, Y., Liu, Y., Guo, H., et al. (2017) Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*, **9**, Article 382. <https://doi.org/10.3390/nu9040382>
- [11] Chen, J., Ruan, X., Yuan, S., et al. (2023) Antioxidants, Minerals and Vitamins in Relation to Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Mendelian Randomization Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **57**, 399-408. <https://doi.org/10.1111/apt.17392>
- [12] Mölzer, C., Wilson, H.M., Kuffova, L. and Forrester, J.V. (2021) A Role for Folate in Microbiome-Linked Control of Autoimmunity. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 9998200. <https://doi.org/10.1155/2021/9998200>
- [13] Moein, S., Vaghari-Tabari, M., Qujeq, D., et al. (2020) Association between Serum Folate with Inflammatory Markers, Disease Clinical Activity and Serum Homocysteine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Does Folate Level Have an Effect on Maintaining Clinical Remission? *Acta Biomedica*, **91**, e2020106.
- [14] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 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.
- [15] Jeličić, M.L., Brusač, E., Klarić, D.A., et al. (2020) A Chromatographic Approach to Development of 5-Aminosalicylate/Folic Acid Fixed-Dose Combinations for Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Scientific Reports*,

- 10, Article No. 20838. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77654-2>
- [16] Jansen, G., van der Heijden, J., Oerlemans, R., *et al.* (2004) Sulfasalazine Is a Potent Inhibitor of the Reduced Folate Carrier: Implications for Combination Therapies with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **50**, 2130-2139. <https://doi.org/10.1002/art.20375>
- [17] Jeličić, M.L., Brusač, E., Kurajica, S., *et al.* (2021) Drug-Drug Compatibility Evaluation of Sulfasalazine and Folic Acid for Fixed-Dose Combination Development Using Various Analytical Tools. *Pharmaceutics*, **13**, Article 400. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030400>
- [18] Jiang, R., Mei, S. and Zhao, Z. (2022) Leucovorin (Folinic Acid) Rescue for High-Dose Methotrexate: A Review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 1452-1460. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13739>
- [19] Cline, A. and Jorizzo, J.L. (2017) Does Daily Folic Acid Supplementation Reduce Methotrexate Efficacy? *Dermatology Online Journal*, **23**, Article 6. <https://doi.org/10.5070/D32311037244>
- [20] Zwart, N., Franken, M.D., Tissing, W., *et al.* (2023) Folate, Folic Acid, and Chemotherapy-Induced Toxicities: A Systematic Literature Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **188**, Article ID: 104061. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104061>
- [21] 李明松, 石汉平, 杨桦. 中国炎症性肠病饮食管理专家建议[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(3): 97-105.
- [22] Obeid, R., Oexle, K., Reißmann, A., *et al.* (2016) Folate Status and Health: Challenges and Opportunities. *Journal of Perinatal Medicine*, **44**, 261-268. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0346>
- [23] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(11): 19-37.
- [24] Wilson, R.D. and O'Connor, D.L. (2022) Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **44**, 707-719. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.004>
- [25] Guagnozzi, D. and Lucendo, A.J. (2014) Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Neglected Issue with Relevant Effects. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 3542-3551. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3542>
- [26] Faye, A.S., Holmer, A.K. and Axelrad, J.E. (2022) Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, **51**, 649-666. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.05.003>
- [27] Biasco, G. and Di Marco, M.C. (2005) Folate and Prevention of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis. *European Journal of Cancer Prevention*, **14**, 395-398. <https://doi.org/10.1097/00008469-200508000-00013>
- [28] Lee, J.E., Willett, W.C., Fuchs, C.S., *et al.* (2011) Folate Intake and Risk of Colorectal Cancer and Adenoma: Modification by Time. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **93**, 817-825. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007781>
- [29] Moazzen, S., Dastgiri, S., Dolatkhah, R., *et al.* (2020) Folic Acid Supplement Intake and Risk of Colorectal Cancer in Women; A Case Control Study. *Annals of Global Health*, **86**, Article 23. <https://doi.org/10.5334/aogh.2664>
- [30] Fu, H., He, J., Li, C.C., Deng, Z.H. and Chang, H. (2023) Folate Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and up-to-Date Meta-Analysis of Prospective Studies. *European Journal of Cancer Prevention*, **32**, 103-112. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000744>
- [31] Hanley, M.P. and Rosenberg, D.W. (2015) One-Carbon Metabolism and Colorectal Cancer: Potential Mechanisms of Chemoprevention. *Current Pharmacology Reports*, **1**, 197-205. <https://doi.org/10.1007/s40495-015-0028-8>
- [32] Fardous, A.M., Beydoun, S., James, A.A., *et al.* (2021) The Timing and Duration of Folate Restriction Differentially Impacts Colon Carcinogenesis. *Nutrients*, **14**, Article 16. <https://doi.org/10.3390/nu14010016>
- [33] Bezzio, C., Festa, S., Saibeni, S. and Papi, C. (2017) Chemoprevention of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: Digging Deep in Current Evidence. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 339-347. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1292129>
- [34] Ratajczak, A.E., Szymczak-Tomczak, A., Rychter, A.M., *et al.* (2021) Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? *Nutrients*, **13**, Article 4036. <https://doi.org/10.3390/nu13114036>
- [35] Liang, P.S., Shaikat, A. and Crockett, S.D. (2021) AGA Clinical Practice Update on Chemoprevention for Colorectal Neoplasia: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 1327-1336. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.014>