

# 炎症性肠病的复发因素研究进展

罗叶卿<sup>1</sup>, 杨永林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>大理大学临床医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理大学第一附属医院消化内科, 云南 大理

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD), 是一种主要累及胃肠道的非特异性、慢性、复发性、进展性的炎症性疾病。近年来在世界范围内, 发病率逐渐上升, 成为消化科的常见病。发病人群以青壮年为主, 主要表现为持续性的腹泻、腹痛、呕吐、血便、粘液便等, 具有病程长, 容易复发等特点。虽然生物制剂治疗取得了较好的疗效, 但复发率高、复发的确切因素仍难以肯定。近年来研究发现, IBD的复发与病程及病变范围、感染、饮食、生物标志、疾病治疗、生活方式、心理、基因等因素密切相关, 现对于IBD的复发因素进行综述, 应针对影响因素采取相应的措施, 有利于预防IBD的复发, 改善患者的预后提供帮助。

## 关键词

炎症性肠病, 复发, 影响因素, 综述

# Research Progress of Relapse Factors in Inflammatory Bowel Disease

Yeqing Luo<sup>1</sup>, Yonglin Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jul. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), whose main forms includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a non-specific, chronic, recurrent and progressive inflammatory disease that pri-

\*通讯作者。

marily affects the gastrointestinal tract. In recent years, IBD has gradually become a common disease in gastroenterology, with its incidence rising worldwide. This disease is mainly affecting young adults and is characterized by persistent diarrhoea, abdominal pain, vomiting, bloody stools and mucous stools. Although biological agents have achieved good efficacy in the treatment of IBD, it is still hard to identify the causes for its high recurrence rate and specific factors for recurrence. Recently, it has been found that relapse of IBD is closely related to the duration and extent of the disease, infection, diet, biomarkers, previous treatment methods, lifestyle, mental state, genes and other factors. A review of the relapse factors of IBD is presented in this paper, and appropriate measures should be taken to cope with the above influencing factors to prevent IBD recurrence and improve the prognosis of patients.

## Keywords

Inflammatory Bowel Disease (IBD), Recurrence, Influencing Factors, Review

Copyright © 2022 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

炎症性肠病的诊断没有金标准。IBD 的诊断,尤其是早期诊断,依赖于流行病学资料、临床表现以及实验室检查、消化内镜检查、影像学检查、病理学检查和病原学检查在内的系统性检查[1]。近年来,随着诊断水平的不断提升,炎症性肠病的发病率逐年上升。据统计,UC 是最主要的 IBD 类型,每年患病率为 7.6~246/10 万,其次是 CD,每年患病率为 3.6~214.0/10 万。IBD 的全球分布更倾向于在北美和欧洲。CD 的年发病率最高的是北美的 13.9/10 万和欧洲的 12.3/10 万,UC 的最高年发病率在欧洲为 15.0/10 万,在北美为 10.6/10 万[2] [3]。我国每年 UC 患病率约为 11.6/10 万,发病高峰年龄为 10~49 岁,男女比例 1:1~1.3:1,性别差异不明显。IBD 治疗缺乏特异性,治愈难度大,病程迁延,反复发作,目前已成为全球性疾病[4]。根据国内相关研究,在对 301 例 UC 患者随访 63 个月,其中 158 例患者复发,复发率为 52.49%;在对 178 例 CD 患者随访 63 个月,其中 138 例患者复发,复发率为 77.53% [5]。引起 IBD 复发的因素较多,对 IBD 复发因素进行综述,旨在为更早的识别 IBD 复发及尽早防治提供参考。

## 2. 病程及病变范围

病程与病变范围被认为是 IBD 复发最主要的两个危险因素,病程超过 10 年、广泛结肠炎患者复发率及癌变率高[5]。Bitton 等人进行了一项多中心前瞻性研究,活检发现基底浆细胞增多和隐窝萎缩的 UC 患者比没有这些特征的 UC 患者复发的时间更短[6]。根据蒙特利尔分类将 UC 分为三类: E1 型(局限于直肠,未达乙状结肠); E2 型(累及左半结肠,脾曲以远); E3 型(病变广泛,累及脾曲以近乃至全结肠) [7]。不同病变范围的患者疾病严重程度存在显著性差异,病变范围为广泛结肠型患者疾病严重程度为重度的风险是直肠型和左半结肠型的 2.58 倍,即病变范围越广,病情越严重[8]。尽早的进行内镜检查,明确病变范围,尽量缩短病程,更加有利于减少炎症性肠病的复发。

## 3. 感染

### 3.1. 感染致肠道菌群紊乱

炎症性肠病被认为是由基因易感宿主对肠道细菌的异常免疫反应引起的[9]。肠道菌群在 CD 和 UC

两种主要炎症性肠病的发病机制和并发症中起重要作用。内镜下和临床复发是手术切除后常见的复发。腔内细菌可能在增加复发的可能性中发挥了潜在的作用, 因为一项研究发现, 复发性疾病只有在黏膜再次暴露于腔内内容物时才会发生[9]。肠道黏膜屏障由杯状细胞分泌的上皮细胞和黏液层组成, 并含有共生细菌, 是抵御致病性肠道菌群的第一道防线[10]。人体肠道中定植着大量的菌群、真菌、病毒, 它们的失调在 IBD 的发病过程中可能起了非常重要的作用[11]。与健康对照组相比, IBD 患者肠道菌群组成的变化和肠道菌群多样性的减少与 IBD 的发病机制有关。粘附性侵袭性大肠杆菌(AIEC)与克罗恩病(CD)患者有关, 而弥漫性粘附性大肠杆菌(DAEC)与溃疡性结肠炎(UC)有关。IBD 相关的大肠杆菌菌株在 IBD 发病期间发挥了促进作用[12]。IBD 患者菌群组成和结构发生变化, 侵袭性菌类如变形菌门、梭杆菌属、瘤胃球菌属细菌增加, 保护性菌类如毛螺菌科、益生菌双歧杆菌属, 重要丁酸盐产生菌罗氏菌属和萨特菌属减少[13]。乳酸菌和双歧杆菌或一种以上菌株的益生菌补充剂更有可能有利于 IBD 缓解[14]。因此感染致肠道菌群紊乱与 IBD 的复发有密切的关系。

### 3.2. 巨细胞病毒感染

巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)是一种双链 DNA 病毒。巨细胞病毒以潜伏形式存在于造血干细胞经过重编程的特定髓系祖细胞中, 贯穿宿主的整个生命周期。当远程刺激诱导巨细胞病毒感染的潜伏髓系细胞向成熟树突状细胞和/或巨噬细胞分化时, 巨细胞病毒的活化和转录同时被触发。现有证据表明, 诊断为巨细胞病毒感染的 IBD 患者预后较差[15]。IBD 伴巨细胞病毒感染临床上多表现为发热、颈部淋巴结大、脾大、白细胞计数减少、血小板计数减少、肠道病变更广泛, 多为全结肠炎或有伴结肠炎[16]。IBD 是机会性感染的高危人群, 目前 IBD 合并机会性感染的发生率显著增加, 越来越引起大家的关注和重视, 当 IBD 患者出现病情变化或复发时需要考虑到巨细胞病毒等机会性感染的可能[17]。

### 3.3. 饮食

研究显示炎症性肠病患者的膳食与疾病的复发呈相关性[18]。食物和清洁饮水在形成肠道细菌定植方面起着重要作用。研究表明, 每天大量摄入富含脂肪(猪肉、牛肉、玉米、葵花籽油和人造黄油)和可消化糖的快餐会增加患 IBD 的风险。然而, 富含橄榄油、鱼、水果和不可消化纤维(如蔬菜和全麦面包)的饮食似乎可以预防 IBD [12]。肉类摄入量与 IBD 疾病复发呈正相关。红肉被定义为所有来自牲畜的肉(羔羊肉、羊肉、牛肉、猪肉、小牛肉、山羊、马)。加工肉类是用烟熏、盐腌(添加富含硝酸盐和亚硝酸盐的盐)、腌制或添加防腐剂制成的红肉或白肉[19]。膳食纤维为寄居在远端肠道的细菌提供一种基质, 而这些细菌是处理膳食纤维不可或缺的一部分。人类产生大约 17 种酶来消化纤维, 而这些细菌产生数千种补充酶, 将膳食多糖解聚并发酵成宿主可吸收的短链脂肪酸。这些脂肪酸包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐。具有这种能力的厚壁菌门和拟杆菌门的细菌在 IBD 患者的肠道中较少。IBD 改变的微生物群组成导致抗炎和免疫调节代谢物(特别是丁酸)产量降低, 缺乏丁酸可能导致肠道炎症增加[20]。维生素 D 水平低也与炎症增加有关, 而其他补充剂, 如姜黄素, 也可能具有抗炎的特性, 超过一半的炎症性肠病患者认为他们的饮食习惯可能会引起炎症突发[21]。锌在细胞代谢的许多方面发挥关键作用, Wong 等通过体外培养发现, 锌缺乏导致免疫细胞激活并诱导白细胞介素 6 启动子去甲基化, 从而导致免疫功能障碍并促进炎症反应。对 CD 患者, 锌可改变粘膜渗漏, 减少促炎细胞的数量, 降低 CD 复发的可能性[22] [23]。缺锌与 CD 和 UC 患者后续住院、手术和疾病相关并发症的风险增加相关[24]。因此, 炎症性肠病患者在日常生活中应该注意饮食, 预防及减少炎症性肠病的复发。

### 3.4. 生物指标

近几十年来, 粪便钙卫蛋白已被认为是炎症性肠病的敏感生物标志物[25]。钙卫蛋白是一种由钙和锌

结合蛋白 S100A8 和 S100A9.1 组成的异质复合物, 占中性粒细胞胞浆总蛋白的 60%, 在肠道炎症中, 如炎症性肠病, 中性粒细胞浸润粘膜作为炎症反应的一部分由于炎症性、高渗性的肠道粘膜, 活化中性粒细胞深入粪便, 粪便钙卫蛋白为客观测量肠道炎症提供了一种无创的方法, 越来越多的用于临床实践中 [26]。粪便钙卫蛋白预测复发的有效性的第一个证据可以追溯到 21 世纪初。在 Tibble 等人在 2000 年发表的研究中, 80 例临床缓解的 IBD 患者在准备粪便标本测量钙蛋白后, 随访一年评估复发情况, 本研究发现, 复发性 IBD 患者的粪便钙卫蛋白水平较高, 在预测 IBD 复发的临界值为 50 mg/L 时, 粪便钙卫蛋白的敏感性为 90%, 特异性为 83% [27]。粪便钙卫蛋白的检测无创, 帮助检测肠道炎症, 对于炎症性肠病复发患者可监测粪便钙卫蛋白, 预测复发风险。

### 3.5. 疾病治疗

研究显示, 治疗依从性差是 IBD 复发的危险因素, 增加疾病复发的风险 [28]。现患者对疾病认识不足、治疗时间过长, 对药物不良反应抗拒等原因, 不按医嘱用药, 甚至自行停药, 是疾病复发及控制率的重要原因 [29]。因此, 加强对患者的教育, 提高 IBD 患者对疾病的了解及认识, 提高患者的依从性, 指引患者规范化的治疗可降低复发率。

### 3.6. 生活方式

#### 3.6.1. 烟草

吸烟可以增加 CD4+T 细胞的数量, 这是一种白细胞, 它们可以释放一种叫做干扰素  $\gamma$  的炎症蛋白, 这种蛋白在肺部吸烟时会被激活, 它们进入肠道并引起炎症 [30]。吸烟除了影响胃肠道黏膜上皮细胞上存在的烟碱乙酰胆碱受体外, 还可以调节人肠道菌群组成, 从而影响 IBD 的病机。虽然在克罗恩病的背景下, 吸烟有不良影响, 但在溃疡性结肠炎患者中, 它可能发挥保护作用 [31]。在大型的、欧洲的、多中心的调查中, 超过 1000 名 IBD 患者, 评估了 IBD 患者关于任何类型的含尼古丁产品对乳糜泻和 UC 的影响的知识水平。研究发现, 在乳糜泻和 UC 患者对吸烟对疾病影响的认识和感知方面存在显著差异。此外, 尽管大多数乳糜泻患者知道吸烟的有害影响, 大部分 UC 患者也知道吸烟对他们的疾病可能产生的有益影响, 但应该进一步努力鼓励所有 IBD 患者戒烟, 包括 UC 患者, 因为公认的戒烟对一般健康有益 [32]。

#### 3.6.2. 睡眠

IBD 疾病活动及其复发风险也与睡眠障碍相关。睡眠障碍可诱发炎症细胞因子水平, 从而激活炎症级联反应。此外, IBD 患者发生睡眠障碍可能对生活质量产生负面影响。事实上, 优化的睡眠时间(即每天 6~9 小时)能够降低溃疡性结肠炎的风险 [31]。睡眠障碍在 IBD 患者中非常普遍, 可增加复发和慢性疲劳的风险。由此保持充足的睡眠时间, 医生对睡眠障碍的患者进行指导, 患者自身也可寻找有益于促进睡眠的方法, 比如睡前可听心情愉悦的轻音乐及适当运动有利于促进睡眠, 以减少 IBD 疾病的复发。

### 3.7. 心理

精神心理异常会明显增加 IBD 患者复发的风险 [33]。抑郁症已被证明会影响 IBD 的病程 [34]。焦虑、抑郁等心理因素可作为应激源激活肥大细胞, 使肥大细胞脱颗粒释放细胞因子, 导致促炎因子与抗炎因子失衡、免疫调节性细胞因子功能异常, 最终使肠上皮通透性增加, 细菌抗原及毒物深入肠道粘膜下层而进一步加重肠道炎症, 从而对 IBD 患者产生负面影响 [35]。同样, 压力, 尤其是感知到的压力, 而不是生活中的重大事件, 可能会引发炎症性肠病患者的症状爆发, 尽管它对炎症的影响尚不清楚 [36]。通过对 2000 多名瑞士 IBD 参与者的纵向数据研究, 发现抑郁症的症状与临床复发有关, 抑郁症患者出现临

床复发的时间明显较短。尽管焦虑症是一种比抑郁症更普遍的精神障碍(IBD 患者 12 个月的患病率为 17.9%, 而情绪障碍为 10.5%), 但焦虑症对 IBD 活动的负面影响似乎没有抑郁症那么明显。抑郁(在某种程度上也包括焦虑)与临床复发密切相关。由于抑郁症的发生似乎缩短可临床复发事件的时间, 从而导致爆发和并发症, 因此, 更积极的治疗, 预防和早期发现抑郁症可能不仅可以减少个体患者的痛苦, 也可以减少医疗保健费用[37]。

### 3.8. 基因

遗传因素是导致 IBD 复发的影响因素之一。研究显示, 遗传因素影响 IBD 复发的机制不同, 基因可以通过影响药物的药代动力学过程或增加疾病的易感性从而影响 IBD 复发[38] [39]。在评估 IBD 的遗传性时, Tysk 等人开创性的双胞胎研究表明, 克罗恩病(CD)几乎完全具有遗传性的, 溃疡性结肠炎(UC)也在很大程度上由遗传决定[40]。在 IBD 病因中涉及的遗传因素中, 自噬相关基因的变异已被确定。自噬是真核生物进化过程中保守的一个过程, 细胞质在溶酶体内被降解。三种不同形式的自噬包括微自噬、伴侣介导的自噬和巨噬。理解 IBD 相关自噬等位基因影响背后的分子机制, 以及它们与疾病表现所需的其他病因因素(包括当地微生物群和环境触发器)的相互作用, 对于开发新的治疗策略至关重要。针对有自噬缺陷的 IBD 患者的靶向和调节自噬的载体治疗应该被高度考虑[41]。目前已有不少研究开始应用自噬诱导剂来治疗 IBD, 取得了不错的效果, 如有病例报道应用雷帕霉素来治疗 1 例难治性 CD 患者, 其症状明显改善, 粘膜愈合良好[42]。但是自噬相关基因对炎症性肠病复发的影响的研究有限, 需要更多的研究者进一步研究。

## 4. 总结与展望

炎症性肠病的复发是一个严重困扰 IBD 的问题, 能减少复发, 就能控制 IBD 的进展。受病程及病变范围、感染、饮食等多种因素的综合影响, 尽早的进行内镜及活检, 明确病变范围对疾病的诊断、控制病情、预后和复发预测具有重要的意义。治疗期的患者需要遵医嘱, 提高依从性, 不可自行停药。炎症性肠病的患者感染致肠道菌群紊乱可导致复发, 需及早的发现致病菌, 采取有效的治疗手段。戒烟、健康饮食、充足的睡眠、良好的心态、积极向上的生活态度可减少炎症性肠病的复发。对复发早期识别、早期积极干预、根据个人情况制定合理的治疗方案, 坚持维持治疗, 同时加强患者对疾病的认识可减少复发。自噬相关基因的变异已被确定与 IBD 病因中的遗传因素相关, 通过基因检测可及时发现高危人群, 但目前自噬相关基因对炎症性肠病复发的影响的研究有限, 需要更多的研究者进一步研究。通过对炎症性肠病复发因素的研究对降低 IBD 临床复发率有积极的影响, 可进一步提高患者的生活质量, 减少并发症及癌变的发生。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Ghouri, Y.A., Tahan, V. and Shen, B. (2020) Secondary Causes of Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 3998-4017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.3998>
- [3] Sýkora, J., Pomahačová, R., Kreslová, M., et al. (2018) Current Global Trends in the Incidence of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2714-2763. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>
- [4] 苏晓兰, 国嵩, 张涛, 等. 炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. 北京中医药, 2020, 39(3): 211-215.
- [5] 徐晓敏, 黄光明. 479 例炎症性肠病患者复发相关危险因素临床分析[J]. 胃肠病学, 2015, 20(7): 411-416.
- [6] Bhattacharya, S. and Cross, R.K. (2019) Is Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis Still Good Enough? *Inflammatory Bowel Diseases*, **25**, 1729-1730. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz177>

- [7] 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.
- [8] 郑晓金, 兰辉宇, 郭瑞芳. 174 例溃疡性结肠炎患者临床特征分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 38-40.
- [9] Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., *et al.* (2016) Role of Antibiotics for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1078-1087. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1078>
- [10] Cai, R., Cheng, C., Chen, J., *et al.* (2020) Interactions of Commensal and Pathogenic Microorganisms with the Mucus Layer in the Colon. *Gut Microbes*, **11**, 680-690. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1735606>
- [11] 吴泽宇, 桑力轩, 姜敏, 等. 炎症性肠病肠道微生物紊乱研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(1): 75-78.
- [12] Mirsepasi-Lauridsen, H.C., Vallance, B.A., Krogfelt, K.A., *et al.* (2019) *Escherichia coli* Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, **32**, e00060-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00060-18>
- [13] 王莉, 黄海辉. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 716-720.
- [14] Zhang, X.F., Guan, X.X., Tang, Y.J., *et al.* (2021) Clinical Effects and Gut Microbiota Changes of Using Probiotics, Prebiotics or Synbiotics in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Nutrition*, **60**, 2855-2875. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02503-5>
- [15] Arslan, F. and Vahaboğlu, H. (2020) Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Disease, Reconsidering a “Result or Reason Dilemma” in Terms of Viral Pathogenesis and Medical Ethics. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 307-309. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1745631>
- [16] 贾国葆, 吴建胜, 吴亮, 等. 巨细胞病毒在炎症性肠病中的临床意义及其诊治策略[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(3): 102-105.
- [17] 李婷, 王巧民. 炎症性肠病与病毒感染的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(7): 813-816.
- [18] 朱姗姗, 林梦月, 陈亚梅. 炎症性肠病患者饮食管理研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3): 409-413.
- [19] Campmans-Kuijpers, M.J.E. and Dijkstra, G. (2021) Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). *Nutrients*, **13**, 1067. <https://doi.org/10.3390/nu13041067>
- [20] Wark, G., Samocha-Bonet, D., Ghaly, S., *et al.* (2020) The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*, **13**, 135. <https://doi.org/10.3390/nu13010135>
- [21] Jiang, Y., Jarr, K., Layton, C., *et al.* (2021) Therapeutic Implications of Diet in Inflammatory Bowel Disease and Related Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Nutrients*, **13**, 890. <https://doi.org/10.3390/nu13030890>
- [22] 邢瑞欣, 王洪乾, 章文慧, 等. 检测炎症性肠病患者血清铜/锌比值的临床意义[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(10): 665-670.
- [23] 陈菲, 马鸣. 营养素及特殊饮食治疗与炎症性肠病[J]. 中华临床营养杂志, 2021, 29(3): 171-179.
- [24] Siva, S., Rubin, D.T., Gulotta, G., *et al.* (2017) Zinc Deficiency Is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **23**, 152-157. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000989>
- [25] Rokkas, T., Portincasa, P. and Koutroubakis, I.E. (2018) Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: A Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **27**, 299-306. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.pti>
- [26] Campbell, J.P., Zierold, C., Rode, A.M., *et al.* (2021) Clinical Performance of a Novel LIAISON Fecal Calprotectin Assay for Differentiation of Inflammatory Bowel Disease From Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **55**, 239-243. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001359>
- [27] Khaki-Khatibi, F., *et al.* (2020) Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, **510**, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
- [28] 徐颜红, 刘婷, 姜云霞, 等. 炎症性肠病复发影响因素的范围综述[J]. 循证护理, 2021, 7(17): 2297-2306.
- [29] 李秀美, 徐宁. 溃疡性结肠炎复发因素的研究现状[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(21): 3429-3432.
- [30] Seyedian, S.S., *et al.* (2019) A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*, **12**, 113-122.
- [31] Oligschlaeger, Y., Yadati, T., Houben, T., *et al.* (2019) Inflammatory Bowel Disease: A Stressed “Gut/Feeling”. *Cells*, **8**, 659. <https://doi.org/10.3390/cells8070659>
- [32] Le Berre, C., Loy, L., Lönnfors, S., *et al.* (2020) Patients’ Perspectives on Smoking and Inflammatory Bowel Disease: An Online Survey in Collaboration with European Federation of Crohn’s and Ulcerative Colitis Associations. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 4343-4355. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i29.4343>

- 
- [33] 黄敏, 周刚, 骆宏. 炎症性肠病与精神心理因素关系的研究现状[J]. 健康研究, 2020, 40(5): 554-557+563.
- [34] Jordi, S.B.U., Lang, B.M., Auschra, B., *et al.* (2022) Depressive Symptoms Predict Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **28**, 560-571.
- [35] 龚姗姗, 范一宏, 吕锟, 等. 炎症性肠病心理因素研究进展[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(9): 643-645.
- [36] Rozich, J.J., *et al.* (2020) Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 832-840. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000608>
- [37] Mikocka-Walus, A., Pittet, V., Rossel, J.B., *et al.* (2016) Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated with Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 829-835.e1.
- [38] Ternant, D., Berkane, Z., Picon, L., *et al.* (2015) Assessment of the Influence of Inflammation and FCGR3A Genotype on Infliximab Pharmacokinetics and Time to Relapse in Patients with Crohn's Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, **54**, 551-562. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0225-3>
- [39] Kakuta, Y., Kimura, T., Negoro, K., *et al.* (2017) Increased Expression of IL12b mRNA Transcribed from the Risk Haplotype for Crohn's Disease Is a Risk Factor for Disease Relapse in Japanese Patients. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1322-5>
- [40] Gordon, H., Blad, W., Trier Møller, F., *et al.* (2021) UK IBD Twin Registry: Concordance and Environmental Risk Factors of Twins with IBD. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 2444-2450. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07080-5>
- [41] Larabi, A., Barnich, N. and Nguyen, H. (2020) New Insights into the Interplay between Autophagy, Gut Microbiota and Inflammatory Responses in IBD. *Autophagy*, **16**, 38-51. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
- [42] 宋杨达, 钟英强. 自噬异常与炎症性肠病发病的关系[J]. 胃肠病学, 2017, 22(5): 304-307.