

# 炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病的研究进展

马有泉<sup>1</sup>, 荣光宏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>广东医科大学附属东莞第一医院消化内科, 广东 东莞

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

## 摘要

炎症性肠病(IBD)是一种慢性、复发性肠道疾病, 包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)两种亚型。尽管IBD以前被认为是一种西方疾病, 但近些年在亚洲等发展中地区IBD的发病率和患病率呈上升趋势。在IBD患者中经常观察到肝脏和胆道疾病, 由于炎症过程或与其基础疾病相关的生态失调, 患有这些慢性、免疫介导的肠道炎症的患者可能会增加患非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的风险。此文就IBD与NAFLD的最新研究进展进行探讨作一综述, 旨在为临床治疗提供参考, 更加科学地管理IBD患者。

## 关键词

炎症性肠病, 非酒精性脂肪性肝病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病

# Research Progress on Inflammatory Bowel Disease Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Youquan Ma<sup>1</sup>, Guanghong Rong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Dongguan First Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong

Received: May 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 16<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 马有泉, 荣光宏. 炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9482-9488. DOI: 10.12677/acm.2023.1361327

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, relapsing intestinal disorder that includes two subtypes of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Although previously considered a Western disease, the incidence and prevalence of IBD has been on the rise in recent years in developing regions such as Asia. Liver and biliary diseases are often observed in patients with IBD, and patients with the chronic, immune-mediated intestinal inflammation may be at increased risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) due to inflammatory processes or ecological dissonance associated with their underlying disease. This article reviews the latest research progress of IBD and NAFLD, aiming to provide reference for clinical treatment and more scientific management of patients with IBD.

## Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease

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. 背景

二十一世纪初, 新兴工业化国家的炎症性肠病(IBD)发病率迅速上升[1]。在中国, IBD 的发病率约为每 100,000 人年 1.74 人[2]。尽管西方国家的发病率趋于稳定, 但由于患病率超过 0.3% [1], 负担仍然很高。IBD 作为一种全球性疾病, 不仅严重危害人类健康, 也给个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。IBD 以胃肠道炎症中的慢性免疫介导为特征, 通常与影响多个器官的肠外表现相关, 可累及骨骼肌肉系统、皮肤、眼、肝胆胰、泌尿生殖系统、神经系统、肺、心脏、血液系统等各器官、系统。肝胆管表现构成 IBD 最常见的肠外表现。此外, 脂肪肝疾病, 尤其是非酒精性亚型, 占 IBD 中诊断的肝脏改变的比例较高。

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球公认的最常见的慢性代谢性肝病之一, 患病率为 25.2% [3]。NAFLD 包括肝脂肪变性等多种良性可逆性病理改变, 也可发展为更严重、不可逆的病理改变。24% 的患者可发展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝硬化; 不到 15% 的患者可能最终发展为肝功能衰竭和肝硬化引起的肝细胞癌[4]。NAFLD 是肝脏相关疾病和死亡的主要原因。NASH 是 NAFL 的晚期形式, 表现为脂肪变性、炎症、肝细胞损伤(如肝球囊), 伴或不伴纤维化, 可发展为肝硬化、纤维化、肝脏相关并发症, 甚至严重危及生命的肝细胞癌。现已经在了解 NASH 发病机制和复杂的多因子分子通路的发展方面取得了很大进展[5]。

## 2. 流行病学

从两种疾病的相关性被研究至今, 随着医学技术的发展以及临床实验设备的不断更新, 全球各地 IBD 患者合并 NAFLD 患病率也在不断被完善。一些荟萃分析研究了 NAFLD 和 IBD 之间的关系。最近由 Zamani 等人进行的荟萃分析采用了严格的研究设计和方法[6]。这项研究基于对多个数据库的系统搜索, 最终分析了 44 项研究, 涉及 14,947 名患者: 19 项研究来自欧洲, 18 项来自美洲, 4 项来自西太平洋, 2

项来自东南亚, 1 项来自中东。荟萃分析发现, IBD 患者 NAFLD 的总患病率为 30.7%。将这一结果与 Younossi 等人对 NAFLD 在普通人群中的全球流行病学的荟萃分析结果进行比较, 发现患病率为 25.24%。该研究进一步报道, 欧洲地区在 IBD 患者中 NAFLD 患病率最高 36.9%, 而东地中海地区最低 11.8%, 美洲的患病率为 28.2%, 这与以前的研究结果一致。

### 3. IBD 中 NAFLD 发展的潜在原因

#### 3.1. 生活方式

根据 Perdomo 等人对 2000 年至 2018 年收集的数据进行的荟萃分析, 碳水化合物和单糖的过量摄入以及膳食纤维供应不足与 NAFLD 的发生密切相关[7]。Rietman 等人的一项研究证实了纤维消耗与 NAFLD 风险之间的负相关关系[8]。这可能是其对降低餐后血糖和结合胆汁酸及其盐类然后排出脂肪酸的能力产生积极影响的结果。膳食纤维还被肠道细菌用于产生短链脂肪酸(SCFA), 因此它可以调节肝脏中的脂质代谢并提高胰岛素敏感性。

##### 3.1.1. 营养因素

饱和脂肪和反式脂肪的大量供应以及高度加工食品的消费会增加患脂肪肝的风险。IBD 患者群体中超重和肥胖患病率的增加可能使他们易患 NAFLD, 这可能是由于久坐不动的生活方式和卡路里消耗过少, 以及存在导致体重过重的合并症。

胆碱缺乏也是 NAFLD 发展的重要因素。这种成分的低膳食摄入量与肝脏排出的低密度脂蛋白(LDL)减少有关[9]。体重指数(BMI)与脂肪变性和胆碱消耗程度之间存在密切关系。此外, 维生素 D 缺乏也可能与 NAFLD 的发生和严重程度有关, 但仍需要更高质量的研究[10]。

NAFLD 高风险的可能原因之一也是肠道通透性增加, 乳糜泻患者的肝酶也升高[11]。在 IBD 和乳糜泻中, 都存在针对酿酒酵母的不当体液反应。在 IBD 中, 抗酿酒酵母抗体(ASCA)在临床症状出现之前就被检测到。当怀疑有炎症性肠病时, ASCA 联合核周抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)的检测是重要的血清学诊断试验。

##### 3.1.2. 饮食中的蛋白质缺乏和蛋白质 - 能量营养不良

体重过轻是肝酶活性受损的诱发因素, 这可能会影响 IBD 患者随后发生 NAFLD。Kang 等人得出了类似的结论, 在他们的研究中, 分析了 IBD 患者中 NAFLD 的发生与肌肉减少症之间的关系, 他们表明肌肉量减少可能是 IBD 患者 NAFLD 发病率的一个独立因素。他们还指出患者需要充足的营养以防止肌肉减少症恶化[12], 因为在 IBD 患者中经常观察到蛋白质含量不足和营养不良, 由此过氧化物酶体及其功能障碍可能会降低, 线粒体功能可能会恶化。肝过氧化物酶体和线粒体都通过为有氧代谢和脂肪生成提供底物来参与营养物质的代谢, 通过早期调节脂肪酸代谢[13]。因此, 充足的蛋白质和氨基酸供应对于肝细胞的再生至关重要, 从而防止脂肪在肝脏中堆积。

##### 3.1.3. 低体力活动

NAFLD 发展的一个重要因素也是低体力活动, 缺乏适应性有氧活动。NAFLD 患者的特点是体力活动率显著降低, 低循环和呼吸效率与肝脏脂肪含量显著负相关, 并增加 NASH 的风险。在 Pálve 等人的研究中, 与对照组相比, 体重相似但体力活动少的参与者脂肪肝的发病率更高[14]。

#### 3.2. 肠道菌群

IBD 患者经常观察到的病理变化之一是肠道生态失调, 即共生微生物群减少, 致病微生物数量增加。在患者暴露于不利的环境因素中, 例如特定的食品添加剂, 可能会减少粘液层并破坏紧密连接, 从而使

病原体进入体内。机体的免疫细胞(T细胞、巨噬细胞和树突状细胞)进入微生物进入的部位,就会释放促炎细胞因子,从而导致炎症的发展[15]。很大一部分营养物质、细菌和代谢物从肠道与血液一起通过门静脉进入肝脏[9]。

由于非致病性大肠杆菌菌株以及蛋白水解细菌(大肠杆菌、梭菌属和沙雷氏菌属的粘液和乳糖阴性菌株)激活库普弗细胞和炎性细胞因子,氮化合物被代谢,然后转化为吲哚、氨和粪臭素,并可能对肝细胞产生细胞毒性。此外,真菌(主要是白色念珠菌)的存在可能导致肝脾念珠菌病的发展[9]。NAFLD患者还存在肠道通透性增加,这可能导致细菌迁移,从而导致细菌脂多糖(LPS)水平升高[16]。LPS不仅可能导致代谢性内毒素血症的发展和肠道屏障的减弱,而且可能导致肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病的发展。

在Likhitsup等人的研究中,介绍了NAFLD与并存的IBD和NAFLD本身的患病率,滥用酒精和使用类固醇的人被排除在研究之外。作者指出,与没有IBD的患者组(16%)相比,IBD患者被诊断为NAFLD的频率更高(44%)。在这种情况下,NAFLD可能是由肠道微生物群失调和体内活跃的疾病过程引起的[17]。

### 3.3. 代谢综合征(MS)

代谢综合征,也称为X综合征,是一组临床病症,包括腹部肥胖、全身性高血压、胰岛素抵抗和致动脉粥样硬化性血脂异常[18]。Yorulmaz等人检查了177名IBD患者、其中62名CD患者和115名UC患者,117名年龄小于45岁的IBD患者中有12名(10.3%)和45岁及以上的60名患者中有33名(55%)被证实存在代谢综合征。此外,UC和胰岛素抵抗患者的C反应蛋白(CRP)浓度和尿酸浓度显著升高[19]。CRP是炎症的标志物,由细胞因子IL-6、IL-1和TNF- $\alpha$ 的分泌在肝脏中产生。在Fröhlich等人的研究中,在MS病程中观察到CRP和IL-6水平升高[20],故考虑CRP和IL-6水平升高与脂肪肝的发展密切相关。

### 3.4. 炎症反应的激活

以往的IBD相关手术,尤其是小肠手术,被广泛认为是NAFLD事件的主要预测因素。即使在一般人群中,大量小肠切除术也被发现与NAFLD相关。一些合理的机制,如小肠细菌过度生长、肠道Toll样受体4(TLR4)激活引起的全身性炎症,以及肠道切除相关的代谢综合征,均有报道[21]。肠外营养史也被认为是IBD患者肠切除术后发生NAFLD的危险因素。

### 3.5. IBD治疗药物的影响

治疗IBD患者所应用的治疗可能会导致IBD患者发生NAFLD,它们的肝毒性已在临床和实验研究中得到证实。其中有雄激素类固醇、苯溴马隆、皮质类固醇、伊立替康、甲氨蝶呤和他莫昔芬[22]。另外皮质类固醇,如皮质酮、地塞米松、泼尼松或可的松,因其抗过敏和抗炎作用而被用于治疗许多疾病。然而,类固醇治疗也常与许多并发症的发生有关,包括代谢和/或内分泌失调,如肥胖、II型糖尿病和高脂血症。此外,有数据证实皮质类固醇对NAFLD的发展、炎症和良性肝肿瘤的发生有影响[21]。

## 4. IBD的治疗

过去几年,IBD患者治疗选择有所扩展。常规治疗通过药物治疗控制症状,包括氨基水杨酸盐、皮质类固醇(CS)、免疫调节剂和生物制剂,必要时采取其他一般措施和/或手术切除。肿瘤坏死因子(TNF)特异性抑制剂的引入是一项开创性的成就,可使相当一部分患者的IBD病程得到长期缓解和改变[23]。然而,在高达40%的临床试验患者和10%~20%的临床系列患者中观察到对TNF抑制剂的原发性无反应;约23%~46%的患者在治疗1年后出现继发性反应丧失[24],这需要新的治疗策略。

随着研究的深入,IBD治疗的新疗法开始出现,主要包括单采血液疗法、改善肠道微生态、干细胞移植、外泌体疗法等。这些未经批准的新疗法通常用于研究方案,但由于它们对IBD的影响不明确而受

到限制。在将这些新兴的治疗方案应用于临床管理之前, 我们仍然面临许多未解决的挑战。此外, 饮食和心理方面的患者教育似乎有益于 IBD 治疗。

近年来治疗方法的进展, 尤其是生物制剂的出现, 不仅推动了 IBD 治疗模式的转变, 也改变了 IBD 治疗的视角。传统上主要通过临床症状评分来评价治疗效果。如今, 疾病活动度也可以通过内窥镜检查结果和生物标志物等客观指标进行评估[25]。目标不仅是诱导和维持症状缓解, 预防和治疗并发症, 而且实现粘膜愈合。粘膜愈合是指局部粘膜炎症消除, 恢复正常粘膜结构。虽然目前还没有统一的粘膜愈合判定标准, 但通常以内镜下溃疡消失为准[26]。多项研究表明, 粘膜愈合可能与降低临床复发率、住院率、手术率和残疾率以及良好的长期预后有关[27]。

## 5. NAFLD 的治疗

由于肥胖是 NAFLD 的主要原因之一, 因此对体重过重患者的治疗应侧重于引入健康的生活方式。身体活动应针对每位患者进行个体化, 根据他们的喜好进行调整, 这将有助于长期改变生活方式。体育锻炼已显示出对 NAFLD 的有益影响, 尤其是通过改善脂肪酸代谢或降低胰岛素抵抗[28]。

### 5.1. NAFLD 的药物治疗

NAFLD 的药物治疗特别影响通过减少肥胖来改善胰岛素抵抗、血糖和脂肪代谢。另一种治疗 NAFLD 的方法是使有益的肠道微生物群正常化/恢复, 改变肠道微生物群的主要目的是使脂质代谢正常化。维生素 E 的治疗效果也被认为是可以改善 NAFLD 的进行性形式, 即 NASH 的一个因素。维生素 E 具有抗氧化、抗细胞凋亡和抗炎作用。在 Ji 等人的荟萃分析结果中, 观察到补充维生素 E 后 NAFLD 患者的谷丙转氨酶(ALT)值下降[29]。

### 5.2. 体力活动

身体活动可以促进体重减轻, 并对脂肪组织(包括内脏组织)和肝内脂肪的减少产生积极影响, 从而有助于降低细胞对胰岛素的抵抗力。增加体力活动还可以降低心血管疾病和血脂异常的风险。身体活动会增加脂肪酸氧化并减少肝脏中脂肪酸的合成, 从而防止线粒体和肝细胞损伤[28]。出于这个原因, NAFLD 患者的定期身体活动似乎有必要支持治疗过程。

## 6. 展望

在实现个性化、精准化治疗的过程中, 机遇与挑战并存。医生应充分掌握各种药物和治疗方法的适应症、禁忌症和循证医学依据, 在对患者进行综合评估的基础上制定个体化治疗方案。治疗要灵活, 根据患者对治疗的反应而改变。此外, 患者的自我管理和定期随访也不容忽视。医患之间的及时沟通和密切合作对于有效的治疗策略同样重要。以上均对 IBD 患者缓解的诱导和维持起到了必要的作用。

## 参考文献

- [1] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y. and Kaplan, G.G. (2017) Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*, **390**, 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- [2] Pasquali, S. and Gronchi, A. (2017) Neoadjuvant Chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas: Latest Evidence and Clinical Implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **9**, 415-429. <https://doi.org/10.1177/1758834017705588>
- [3] Ye, Q., Zou, B., Yeo, Y.H., Li, J., Huang, D.Q., Wu, Y., Yang, H., Liu, C., Kam, L.Y., Tan, X.X.E., Chien, N., Trinh, S., Henry, L., Stave, C.D., Hosaka, T., Cheung, R.C. and Nguyen, M.H. (2020) Global Prevalence, Incidence, and Outcomes of Non-Obese or Lean Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The*



- Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 739-752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
- [4] Schwabe, R.F., Tabas, I. and Pajvani, U.B. (2020) Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, **158**, 1913-1928. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.311>
- [5] Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q.M. and Day, C.P. (2016) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **11**, 451-496. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044224>
- [6] Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., Singh, S. and Loomba, R. (2022) Meta-Analysis: Prevalence Of, and Risk Factors For, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **55**, 894-907. <https://doi.org/10.1111/apt.16879>
- [7] Perdomo, C.M., Frühbeck, G. and Escalada, J. (2019) Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, **11**, Article No. 677. <https://doi.org/10.3390/nu11030677>
- [8] Zhao, H., Yang, A., Mao, L., Quan, Y., Cui, J. and Sun, Y. (2020) Association between Dietary Fiber Intake and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Frontiers in Nutrition*, **7**, Article 593735. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.593735>
- [9] Suk, K.T. and Kim, D.J. (2019) Gut Microbiota: Novel Therapeutic Target for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 193-204. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1569513>
- [10] Zhang, Z., Thorne, J.L. and Moore, J.B. (2019) Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **22**, 449-458. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000605>
- [11] Reilly, N.R., Lebowitz, B., Hultcrantz, R., Green, P.H. and Ludvigsson, J.F. (2015) Increased Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease after Diagnosis of Celiac Disease. *Journal of Hepatology*, **62**, 1405-1411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.013>
- [12] Kang, M.K., Kim, K.O., Kim, M.C., Park, J.G. and Jang, B.I. (2020) Sarcopenia Is a New Risk Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*, **38**, 507-514. <https://doi.org/10.1159/000506938>
- [13] Ampong, I., Watkins, A., Gutierrez-Merino, J., Ikwoebe, J. and Griffiths, H.R. (2020) Dietary Protein Insufficiency: An Important Consideration in Fatty Liver Disease? *The British Journal of Nutrition*, **123**, 601-609. <https://doi.org/10.1017/S0007114519003064>
- [14] Pälve, K.S., Pahkala, K., Suomela, E., Aatola, H., Hulkkonen, J., Juonala, M., Lehtimäki, T., Rönnemaa, T., Viikari, J.S.A., Kähönen, M., Hutri-Kähönen, N., Telama, R., Tammelin, T. and Raitakari, O.T. (2017) Cardiorespiratory Fitness and Risk of Fatty Liver: The Young Finns Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **49**, 1834-1841. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001288>
- [15] Partridge, D., Lloyd, K.A., Rhodes, J.M., Walker, A.W., Johnstone, A.M. and Campbell, B.J. (2019) Food Additives: Assessing the Impact of Exposure to Permitted Emulsifiers on Bowel and Metabolic Health—Introducing the FADiets Study. *Nutrition Bulletin*, **44**, 329-349. <https://doi.org/10.1111/mbu.12408>
- [16] Aron-Wisnewsky, J., Warmbrunn, M.V., Nieuwdorp, M. and Clément, K. (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? *Gastroenterology*, **158**, 1881-1898. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.049>
- [17] Likhitsup, A., Dundulis, J., Ansari, S., El-Halawany, H., Michelson, R., Hutton, C., Kennedy, K., Helzberg, J.H. and Chhabra, R. (2019) Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Computed Tomography in Patients with Inflammatory Bowel Disease Visiting an Emergency Department. *Annals of Gastroenterology*, **32**, 283-286. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0371>
- [18] McCracken, E., Monaghan, M. and Sreenivasan, S. (2018) Pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Clinics in Dermatology*, **36**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
- [19] Yorulmaz, E., Adali, G., Yorulmaz, H., Ulasoglu, C., Tasan, G. and Tuncer, I. (2011) Metabolic Syndrome Frequency in Inflammatory Bowel Diseases. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **17**, 376-382. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.87177>
- [20] Fröhlich, M., Imhof, A., Berg, G., Hutchinson, W.L., Pepys, M.B., Boeing, H., Muche, R., Brenner, H. and Koenig, W. (2000) Association between C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study. *Diabetes Care*, **23**, 1835-1839. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.12.1835>
- [21] Barron, L., Courtney, C., Bao, J., Onufer, E., Panni, R.Z., Aladegbami, B. and Warner, B.W. (2018) Intestinal Resection-Associated Metabolic Syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, **53**, 1142-1147. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.077>
- [22] Allard, J., Le Guillou, D., Begriche, K. and Fromenty, B. (2019) Drug-Induced Liver Injury in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in Pharmacology*, **85**, 75-107. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.01.003>

- [23] Nielsen, O.H. and Ainsworth, M.A. (2013) Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 754-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1209614>
- [24] Ben-Horin, S., Kopylov, U. and Chowers, Y. (2014) Optimizing Anti-TNF Treatments in Inflammatory Bowel Disease. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.002>
- [25] Nakase, H., Hirano, T., Wagatsuma, K., Ichimiya, T., Yamakawa, T., Yokoyama, Y., Hayashi, Y., Hirayama, D., Kazama, T., Yoshii, S. and Yamano, H.-O. (2021) Artificial Intelligence-Assisted Endoscopy Changes the Definition of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Digestive Endoscopy*, **33**, 903-911. <https://doi.org/10.1111/den.13825>
- [26] Neurath, M.F. (2014) New Targets for Mucosal Healing and Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Mucosal Immunology*, **7**, 6-19. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.73>
- [27] Okamoto, R. and Watanabe, M. (2016) Investigating Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **16**, 1015-1023. <https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1177019>
- [28] van der Windt, D.J., Sud, V., Zhang, H., Tsung, A. and Huang, H. (2018) The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expression*, **18**, 89-101.
- [29] Ji, H.-F., Sun, Y. and Shen, L. (2014) Effect of Vitamin E Supplementation on Aminotransferase Levels in Patients with NAFLD, NASH, and CHC: Results from a Meta-Analysis. *Nutrition*, **30**, 986-991. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.016>