

溃疡性结肠炎诊治现状及治疗进展

郝家耀*, 孟存英

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

溃疡性结肠炎是一种影响结肠的慢性炎症性疾病, 其发病率及患病率在世界范围呈上升趋势。由于溃疡性结肠炎的病因及机制尚不清楚, 且缺乏确切的诊断方法, 因此对于UC的诊断和治疗仍面临挑战。正确的诊断和病情评估影响着UC治疗方案的选择和患者的预后。UC的药物治疗包括5-氨基水杨酸、皮质类固醇、生物制剂和小分子药物等, 带有新靶点药物的出现扩大了治疗选择范围, 亦有部分患者需要接受手术治疗。为达到长期治疗目标, 在标准治疗的基础上辅以饮食、运动及心理干预等补充替代疗法能更好的提高缓解率, 从多个层面实现整体缓解。面对出现的新的治疗方法, 需要对UC患者的病情评估后制定个性化方案, 为患者建立更好的收益模式。

关键词

溃疡性结肠炎, 炎症性肠病, 疾病活动性, 治疗策略, 生物疗法

Current Status of Diagnosis and Treatment and Progress of Treatment of Ulcerative Colitis

Jiayao Hao*, Cunying Meng

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 24th, 2024

Abstract

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease affecting the colon, and its incidence and prevalence are on the rise worldwide. The diagnosis and treatment of UC remains challenging be-

*通讯作者。

cause the etiology and mechanisms of ulcerative colitis are unknown and definitive diagnostic methods are lacking. Correct diagnosis and evaluation of the disease affect the choice of treatment and prognosis for UC, which is treated with 5-aminosalicylic acid, corticosteroids, biologics, and small molecules, with the emergence of new target drugs expanding the range of therapeutic choices, and with some patients requiring surgery. In order to achieve long-term treatment goals, complementary alternative therapies such as diet, exercise and psychological interventions on top of standard treatments can improve the remission rate and achieve overall remission on multiple levels. In the face of new therapeutic approaches, it is necessary to assess the condition of UC patients and develop individualized plans to establish a better pattern of benefits for the patient.

Keywords

Ulcerative Colitis, Inflammatory Bowel Disease, Disease Activity, Therapeutic Strategies, Biotherapy

Copyright © 2024 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. 概述

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)中的一种慢性非特异性疾病,其病变主要累及结直肠,具有临床表现复杂、难诊断、易复发等特点。目前其发病率呈持续上升趋势,截止2023年,全球溃疡性结肠炎的患病率估计为500万例[1]。过去近20年流行病学研究表明UC的发病率在西方发达国家趋于稳定[2],而我国作为最大的发展中国家,对于该病的认识相对较晚,且缺乏全国性的统计,相关研究较为分散,该病在我国未来5年仍处于快速增长的趋势,有关研究预测我国UC新发病人数将于2030~2034年达到平台期[3]。尽管近年来我国对UC的重视增加,诊治水平不断提高,以及有新药物、新疗法不断创新,但由于该病的非特异性、患者之间的个体差异、多种症状相互影响以及并发症的出现,患者的缓解率仍未超过30%~60% [2]。本文从UC的病情评估、目前治疗现状进行综述,对最新治疗进展总结,以期减轻患者的症状及经济负担,改善患者生活质量,为临床治疗方案的选择提供参考。

2. UC 病情评估工具

UC 病变范围评估采用蒙特利尔分型,有助于治疗策略的制定、治疗方案的选择及病情评估[4]。在对患者进行药物保留灌肠治疗中,依据蒙特利尔分型可适当调整导管深度,延长药物的保留时间,使肠粘膜充分吸收发挥药效[5]。常用的临床活动指数包括 Mayo 评分、Lichtiger 评分和简单结肠炎活动指数。常用的内镜活动评分包括 Mayo 评分的内镜评分(MES),被广泛运用于临床试验,UC 严重程度指数(UCEIS)用于评估出血和溃疡的存在以及血管模式。近年来出现了新型内镜评分,如改良 Mayo 内镜评分(MMES)、多伦多 IBD 整体内镜报告评分(TIGER)等[6]。对于 UC 的内镜评估,Mayo 内镜评分仍是迄今为止临床试验中应用最广泛的评分系统,其通过五个方面进行综合评分,但仅有四个等级来区分 UC 内镜下的炎症及病变程度,可能无法准确反映内镜粘膜外观的差异。因为不同的观察者之间存在广泛差异,具有一定的主观性,无法准确描述糜烂、溃疡等粘膜改变。UC 严重程度指数对三部分进行评估,每一部分有 3~4 等级,相较于 Mayo 内镜评分能更准确的反应疾病严重程度和症状的变化,同时有研究[7]显示该评

分能更好地判断 UC 预后。但由于未记录表病变范围, 未能明确针对轻、中、重度疾病的有效阈值, 该评分尚未在临床中广泛应用。改良 Mayo 内镜评分(MMES)较原评分系统纳入了粘膜炎症程度, 考虑到了不同长短的疾病活动程度, 同时因未引进复杂的新变量, 能更好应用于临床试验和日常临床实践中。对于内镜下难以区分、评估的炎症性肠病, 多伦多 IBD 整体内镜报告评分通过纳入所有可观察到的肠段进行评分, 同时该评分系统提供了关于疾病程度和疾病负担的关键信息, 可以区分炎性和纤维性狭窄, 是第一个可以为 CD、UC、未定型 IBD 患者同时提供内镜评分的系统。但因该评分系统为单中心研究, 样本量较少, 未来仍需进一步完善。UC 常用的组织病理学评分包括 Geboes 评分、Nancy 指数和 Robart 指数实用性较高, 可定义粘膜的组织学炎症和缓解。有研究[8]通过对以上三种评分进行以测量为中心的评估, 得出三者均具有可靠性及有效性, 对于中度及重度活动性 UC 患者的疾病变化很敏感, Geboes 评分和 Robart 指数较 Nancy 指数表现更好。尽管组织学愈合暂不作为治疗目标, 但其能较好辅助评估治疗反应深度, 越来越多学者认为实现组织学缓解是 UC 患者的治疗终点。

3. 现阶段治疗策略

对于 UC 治疗方案的选择, 主要参考依据为病情的严重程度和病变范围。轻度及轻中度 UC 的诱导和维持缓解目前推荐的一线治疗是指南建议的美沙拉嗪, 根据病变范围可通过栓剂、灌肠剂、泡沫剂和口服制剂(片剂或颗粒)给药, 研究[9]表明不同制剂之间的疗效和安全性没有明显差异。直肠炎患者可采用栓剂或灌肠剂, 而注重便利性的患者可通过口服方式防止病变进一步延伸[10]。局部单药治疗维持缓解与局部与口服联合给药同样有效[11]。对于美沙拉嗪无反应患者可给予糖皮质激素, 其开始用药时机择取决于患者对美沙拉嗪等药物的反应及耐受程度, 需要结合患者的实际情况进一步评估[12]。

中重度 UC 可通过口服或静脉注射糖皮质激素诱导及维持缓解, 指南推荐静注剂量为甲泼尼龙琥珀酸钠 40~60 mg/d 或琥珀酸氢化可的松 300~400 mg/d。治疗过程中需注意在达到症状缓解后应缓慢减量至停药以减少复发。对于糖皮质激素无效或依赖患者可进一步使用生物制剂[13]。自 1998 年至 2014 年, 监管部门先后批准英夫利昔单抗靶向肿瘤坏死因子(TNF)、抗整合素制剂(如维得利珠单抗)用于治疗炎症性肠病。2014 年至 2022 年 IL-12 (如乌司奴单抗)及 IL-23 拮抗剂(如米吉珠单抗)、泛 JAK 抑制剂(如托法替尼)、高选择性 JAK1 抑制剂(如乌帕替尼)、鞘氨醇 1-磷酸受体调节剂(如奥曲莫得)依次投入使用。由于 UC 的迁延难愈, 不同种类免疫抑制剂的长期安全性需纳入考虑。受限于费用及获取途径, 在资源局限的国家及地区, 仍以 TNF 拮抗剂及传统的免疫抑制剂如甲氨蝶呤为主。目前在中重度 UC 患者中仍缺乏较为先进的免疫抑制疗法的临床试验, 有临床荟萃分析表明乌帕替尼、英夫利昔单抗及维得利珠单抗可能是诱导生物制剂初治患者最有效的治疗方案。乌帕替尼在曾接受生物制剂 UC 患者中较其他方案更为有效, 对于使用生物制剂无效的中重度 UC 患者可给予乌帕替尼, 但其心血管方面和肿瘤的风险亦不容忽视。而维得利珠单抗具有更低严重感染的风险。在生物制剂治疗过程中, 靶向治疗可能只在某些阶段发挥作用, 而治疗的有效特征是特定靶点的表达或功能增强, 因此在临床试验与实践中, 特定的生物标志物可以预测治疗效果、鉴定潜在有效的特异性药物。

急性重度 UC 发病率及死亡率约为 1%, 而具有合并症或年龄大于 60 岁以上患者死亡率更高[14]。患者最初应接受糖皮质激素治疗, 具体剂量为甲泼尼龙或氢化可的松 100 mg/次, 3~4 次/天, 同时给予低分子肝素预防血栓形成、纠正电解质异常及贫血。在第三天进行评估, 对于糖皮质激素治疗无效者可尝试使用环孢素或英夫利昔单抗, 若 4~7 天后仍无明显改善, 建议进行结肠切除术。

对于合并内科难治性疾病、药物不耐受、内镜下无法切除的异型增生或结直肠癌, 可选择手术治疗。据统计[15]约十分之一患者需要手术治疗, 全结肠直肠切除、回肠造口术是使用多年的标准术式。该术式安全、简便, 能完全切除全部病变, 具有低死亡率和低并发症发生率的特点, 但术后的回肠造口加重了

患者的心理负担, 造口的护理也较为繁琐。恢复性结直肠切除术及回肠袋肛门吻合术(IPAA)是避免永久性造口的首选术式[16], 该术式既切除了病灶肠段, 又保留有一定功能的肛门, 近年为大多患者接受。得益于科技进步, 更先进的治疗方法、更广泛的治疗选择和不断改进的治疗策略, 近年行结肠切除术的 UC 患者逐渐下降[17]。

UC 的治疗目前仍具有挑战性, 其部分原因在于较高的肠外表现的发生率[18]。由于 IBD 影响几乎全身所有系统, 包括肌肉骨骼、眼部、肝脏、皮肤、肾脏、肺、心血管和血液系统, 其肠外表现涉及多个器官, 如外周和轴向炎性关节炎、巩膜外层炎/葡萄膜炎、原发性硬化性胆管炎、结节性红斑、坏疽脓皮病等。有研究[19]纳入近 30 万名 IBD 患者进行统计后得出关节表现是最常见的肠外表现之一, 其次为眼部和皮肤表现, 其他系统发病率较小。虽然肺部和耳鼻喉等其他部分也有肠外表现, 但其发生率偏低。甚至在接受生物治疗的 UC 患者中也可能出现肠外表现[20], 因此, 对于 UC 合并肠外表现的患者, 往往需要额外的治疗。对于 UC 合并关节炎患者, 其关节炎多发生于 UC 之后, 且临床活动与 UC 相似, 因此治疗关键在于控制潜在的 UC 临床活动, 即针对 UC 的药物及手术治疗。亦有研究证明对于活动性 UC 合并关节炎患者在接受英夫利昔单抗治疗后会有关节症状的改善[21]。在皮肤表现中结节性红斑的发生率高达 15% [22], 尤其常见于活动性 UC、伴有关节症状及女性患者群体中。结节性红斑通常对皮质类固醇治疗反应良好, 对于难治性患者, 可尝试使用碘化钾、秋水仙碱、羟氯喹和沙利度胺[23]。对于坏疽性脓皮病, 由于缺乏特异性检查, 诊断较为困难, 只能通过临床及病理学表现排除其他疾病后确诊, 目前其治疗仍是一个挑战。高剂量口服泼尼松和(或)病灶内注射皮质类固醇通常可有效治疗, 即需要积极地全身和局部治疗[24]。对于难治性患者, 有研究表明英夫利昔单抗有较好疗效[25], 然而在非活动性 UC 患者中尚未有较好的治疗方式。在眼部表现中, 治疗通常需要局部及全身应用皮质类固醇, 同时也需要免疫抑制治疗。有报道表明英夫利昔单抗不仅对于 CD 合并葡萄膜炎患者有益, 而且越来越多应用于 UC 的急性和慢性眼部炎症表现[26]。原发性硬化性胆管炎(PSC)是最常见的免疫介导的肝胆疾病, 在 UC 中患病率约为 75% [27], 因其具有较高的结直肠癌和胆管癌风险, 其病情监测及治疗亦不可忽视。尽管目前其治疗方案仍存在争议, 但熊去氧胆酸具有预防 PSC 进展及降低患者结直肠癌风险的证据使其广泛应用于该适应症[28]。对于晚期 PSC 患者, 肝移植仍是目前唯一的治疗方法。因此, 对于大多数的 UC 合并肠外表现, 其主要治疗靶点仍为肠道, 部分可能需要使用生物制剂早期积极治疗, 其维持治疗也可降低不良后果的发生风险。

4. 补充及替代治疗

1) 饮食模式: 饮食因其不同的营养成分可能影响肠道菌群的构成从而导致 UC 的发生及发展, 是导致 UC 发病的重要危险因素。目前关于饮食模式与 UC 发病的研究尚少, 有基于饮食模式的研究显示肉类和饮料的摄入过量与 UC 发病风险呈正相关, 高蔬菜摄入的饮食模式可降低 UC 的发病风险[29]。地中海饮食的特点是大量摄入蔬菜、水果、谷物、坚果等不饱和脂肪, 适量摄入鱼类、乳制品、葡萄酒, 低摄入饱和脂肪、肉类和甜食, 有研究证实可以维持抗炎肠道菌群、预防肠道菌群失调, 从而缓解 UC 患者的肝脏脂肪变性、改善疾病活动度及生活治疗[30]。低 FODMAP 饮食可改善 UC 患者的肠道症状, 如腹胀、腹痛、腹泻等。由于大部分 UC 患者对于活动期 UC 的缓解及维持, 多供体粪便微生物移植(FMT)联合抗炎饮食的效果优于标准药物治疗。在重度 UC 患者中, 植物性饮食联合英夫利昔单抗治疗可提高缓解率, 降低结肠切除率[31]。因此, UC 患者可通过调整饮食模式以改善症状和整体生活质量。

2) 心理干预及运动有临床荟萃分析显示 UC 患者中合并焦虑的患病率约为 32.1%, 合并抑郁症的患病率约为 25.2% [32]。由于 UC 病程迁延难愈, 且易反复发作, 部分患者对该病的治疗的信心下降, 甚至出现悲观的消极情绪。UC 合并焦虑或抑郁等心理疾病可能导致患者对于药物治疗的依从性差, 从而使

UC 的发病率、病情的严重程度增加[33]。对于其发病机制, 近年有数据观察显示 UC 患者存在严重的脑肠轴紊乱, 活动期 UC 与其心理合并症随着时间的推移而发作存在关联, 尤其表明促炎因子和抑郁行为之间存在双向关联[34]。有研究表明女性、病程较长、使用生物制剂、精神活性类药物及锻炼不活跃/久坐的患者更易出现心理疾病[35]。对于合并心理疾病的 UC 患者, 在标准药物治疗之外, 心理动力治疗或可增加临床缓解, 尤其在青少年和年轻成人中效果显著。该疗法侧重于情绪意识和防御分析, 其通过对 UC 患者进行限时、简短、集中且个性化的心理干预以缓解患者焦虑情绪、提高患者的用药依从性[36]。有研究[37]表明体育锻炼可改善 UC 患者焦虑或抑郁状态, 从而促进患者的心理健康。对于 UC 本身, 规律运动可以通过减少内脏脂肪、抑制炎症因子释放, 从而诱导抗炎微环境。一项干预性研究通过纳入缓解期及轻度活动期 IBD 患者收集其运动水平及随访的疾病活动度显示高运动水平与 UC、CD 的低复发风险相关[38]。因此对于缓解期或轻度活动期 UC 患者可根据自身条件选择适当的运动方式, 结合世界卫生组织 2020 年推荐意见, 建议每周 150~300 min 中等强度或 75~150 min 高强度运动。对于中重度 UC 患者, 目前缺乏相关的研究数据, 故仍建议接受药物治疗, 待病情进入缓解期后再进行运动[39]。

5. 小结与展望

随着抗 TNF 药物和其他生物制剂、小分子药物的出现, UC 的治疗取得了巨大的进展。尽管如此, UC 缓解率在诱导临床试验中不超过 20%~30%, 远未达到最佳水平。有研究显示可通过组合现有治疗方案, 选择具有不同作用机制和分子靶点的药物改善治疗反应, 如使用安全性良好的生物制剂和反应快速的小分子药物。因此目前迫切需要个体化的治疗方案, 不仅要调节免疫、诱导维持缓解, 同时也要考虑到肠道菌群及环境, 为患者提供营养建议和心理干预。现如今尽管组织学缓解是否被纳入 UC 的长期治疗目标仍待商榷, 内镜缓解已经明确作为目标之一, 标准治疗方案之外更有 CAR-T、间充质干细胞疗法、粪菌移植等多种新方案值得期待。多学科团队(MDT)的建立与合作能针对患者复杂的病情全面评估, 实现对 UC 患者的个体化治疗, 将改善患者的生活治疗, 甚至改善疾病的结局。

参考文献

- [1] Buie, M.J., Quan, J., Windsor, J.W., *et al.* (2023) Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review with Temporal Analyses. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 2211-2221. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.030>
- [2] Le Berre, C., Honap, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2023) Ulcerative Colitis. *The Lancet*, **402**, 571-584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
- [3] Xu, L., He, B., Sun, Y. and Li, J. (2023) Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Urban China: A Nationwide Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
- [4] Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S. and Colombel, J.F. (2006) The Montreal Classification of Inflammatory Bowel Disease: Controversies, Consensus, and Implications. *Gut*, **55**, 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- [5] 何美萍, 徐月. 蒙特利尔分型下溃疡性结肠炎急性期保留灌肠插管深度的探讨[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 663-665.
- [6] 宋孝美, 于劲, 史立伟, 等. 炎症性肠病内镜评分的临床应用及评价[J]. 中华炎症肠病杂志, 2023, 7(1): 2-6.
- [7] Xie, T., Zhang, T., Ding, C., *et al.* (2018) Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in Guiding the Need for Colectomy in Patients with Acute Severe Colitis. *Gastroenterology Report (Oxford)*, **6**, 38-44. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox016>
- [8] Peyrin-Biroulet, L., Arenson, E., Rubin, D.T., *et al.* (2023) A Comparative Evaluation of the Measurement Properties of Three Histological Indices of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: Geboes Score, Roberts Histopathology Index and Nancy Index. *Journal of Crohn's and Colitis*, **17**, 1733-1743. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad087>
- [9] Feagan, B.G., Chande, N. and MacDonald, J.K. (2013) Are There Any Differences in the Efficacy and Safety of Different Formulations of Oral 5-ASA Used For Induction and Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis Evidence

- from Cochrane Reviews. *Inflammatory Bowel Diseases*, **19**, 2031-2040. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182920108>
- [10] Kato, S., Ishibashi, A., Kani, K. and Yakabi, K. (2018) Optimized Management of Ulcerative Proctitis: When and How to Use Mesalazine Suppository. *Digestion*, **97**, 59-63. <https://doi.org/10.1159/000484224>
- [11] Choi, Y.S., Kim, W.J., Kim, J.K., Kim, D.S. and Lee, D.H. (2018) Efficacy of Topical 5-Aminosalicylate Monotherapy in Patients with Ulcerative proctitis with Skip Inflammation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 1200-1206. <https://doi.org/10.1111/jgh.14052>
- [12] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安) [J]. 中华炎症性肠病杂志, 2024, 8(1): 33-58.
- [13] Singh, S. (2023) Positioning Therapies for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 411-412. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00744-9>
- [14] Lynch, R.W., Lowe, D., Protheroe, A., Driscoll, R., Rhodes, J.M. and Arnott, I.D.R. (2013) Outcomes of Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative colitis: Data from the United Kingdom Inflammatory Bowel Disease audit. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **38**, 935-945. <https://doi.org/10.1111/apt.12473>
- [15] Dai, N., Haidar, O., Askari, A. and Segal, J.P. (2022) Colectomy Rates in Ulcerative colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive and Liver Disease*, **55**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.08.039>
- [16] Vavricka, S.R., Schoepfer, A., Scharl, M., et al. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1982-1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- [17] Fazio, V.W., Kiran, R.P., Remzi, F.H., et al. (2013) Ileal Pouch Anal Anastomosis: Analysis of Outcome and Quality of Life in 3707 Patients. *Annals of Surgery*, **257**, 679-685. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827d99a2>
- [18] 蒋晓芸, 戎兰, 王悦之, 等. 炎症性肠病的肠外表现[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(9): 628-629.
- [19] Kilic, Y., Kamal, S., Jaffar, F., Sriranganathan, D., Quraishi, M.N. and Segal, J.P. (2024) Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, **30**, 230-239. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad061>
- [20] Alizadeh, M., Motwani, K., Siaton, B.C., et al. (2023) Factors Associated with Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in SPARC-IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad280>
- [21] Barrie, A. and Regueiro, M. (2007) Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **13**, 1424-1429. <https://doi.org/10.1002/ibd.20196>
- [22] Greenstein, A.J., Janowitz, H.D. and Sachar, D.B. (1976) The Extra-Intestinal Complications of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Study of 700 Patients. *Medicine (Baltimore)*, **55**, 401-412. <https://doi.org/10.1097/00005792-197609000-00004>
- [23] Tavarela Veloso, F. (2004) Review Article: Skin Complications Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **20**, 50-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02055.x>
- [24] Wenzel, J., Gerdson, R., Phillipp-Dormston, W., Bieber, T. and Uerlich, M. (2002) Topical Treatment of Pyoderma Gangraenosum. *Dermatology*, **205**, 221-223. <https://doi.org/10.1159/000065843>
- [25] Brooklyn, T.N., Dunnill, M.G., Shetty, A., Bowden, J.J., Williams, J.D., Griffiths, C.E., Forbes, A., Greenwood, R. and Probert, C.S. (2006) Infliximab for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *Gut*, **55**, 505-509. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.074815>
- [26] Hale, S. and Lightman, S. (2006) Anti-TNF Therapies in the Management of Acute and Chronic Uveitis. *Cytokine*, **33**, 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.12.012>
- [27] Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrri, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G. and Gasbarrini, A. (2005) Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 7227-7236. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i46.7227>
- [28] Loftus, E.V., Harewood, G.C., Loftus, C.G., Tremaine, W.J., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., Jewell, D.A. and Sandborn, W.J. (2005) PSC-IBD: A Unique Form of Inflammatory Bowel Disease Associated with Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut*, **54**, 91-96. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.046615>
- [29] Khademi, Z., Pourreza, S., Amjadifar, A., Torkizadeh, M. and Amirkhizi, F. (2024) Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad297>
- [30] Chicco, F., Magrì, S., Cingolani, A., et al. (2021) Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 1-9. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
- [31] Chiba, M., Tsuji, T., Nakane, K., et al. (2020) High Remission Rate with Infliximab and Plant-Based Diet as First-Line (IPF) Therapy for Severe Ulcerative Colitis: Single-Group Trial. *The Permanente Journal*, **24**, 1-10.

<https://doi.org/10.7812/TPP/19.166>

- [32] Barberio, B., Zamani, M., Black, C.J., Savarino, E.V. and Ford, A.C. (2021) Prevalence of Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 359-370. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)
- [33] Nigro, G., Angelini, G., Grosso, S.B., Caula, G. and Sategna-Guidetti, C. (2001) Psychiatric Predictors of Noncompliance in Inflammatory Bowel Disease: Psychiatry and Compliance. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **32**, 66-68. <https://doi.org/10.1097/00004836-200101000-00015>
- [34] Moreira, F.P., Cardoso Tde, A., Mondin, T.C., et al. (2015) The Effect of Proinflammatory Cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of Neuroimmunology*, **285**, 143-146. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.06.004>
- [35] Sciberras, M., Karmiris, K., Nascimento, C., et al. (2022) Mental Health, Work Presenteeism, and Exercise in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 1197-1201. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac037>
- [36] Milo, F., Imondi, C., D'Amore, C., et al. (2024) Short-Term Psychodynamic Psychotherapy in Addition to Standard Medical Therapy Increases Clinical Remission in Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, **18**, 256-263. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad145>
- [37] Zand, A., Van Deen, W.K., D'Haens, G.R., et al. (2015) Presenteeism in Inflammatory Bowel Diseases: A Hidden Problem with Significant Economic Impact. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1623-1630. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000399>
- [38] Jones, P.D., Kappelman, M.D., Martin, C.F., et al. (2015) Exercise Decreases Risk of Future Active Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1063-1071. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000333>
- [39] 周颖, 柳惠未. 运动在炎症性肠病患者辅助治疗中的研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志, 2023, 7(4): 346-350.