

溃疡性结肠炎的分期治疗

刘润利¹ 刘力^{2△} 周铖¹ 杜晓泉³

[关键词] 溃疡性结肠炎;微生态制剂;粪菌移植;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.01.15

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A

Stage treatment of ulcerative colitis

Summary Ulcerative colitis(UC) is a chronic inflammatory disease occurring in the intestine, mainly manifested as recurrent abdominal pain, diarrhea and mucous pus, blood and stool. The treatment includes conventional anti-inflammatory treatment in internal medicine, surgical operation, and high fever of microecological agents and fecal microbiota transplantation in recent years. UC can be divided into remission phase and active phase clinically. According to the different severity, UC can be mild, moderate or severe in active phase. It is particularly important to determine the severity of UC for the selection of appropriate treatment methods. This article reviews the treatment of ulcerative colitis in different periods and degrees.

Key words ulcerative colitis;microecological agents;fecal bacteria transplantation;treatment

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床上常见的消化系统疑难病,治愈率低,易复发。研究证实,UC 患者患结直肠癌、强迫症、恐慌症、抑郁症和焦虑症的概率较高,给生活带来了较大的困扰^[1-2]。以往该病在北美和欧洲多见,近年来,我国 UC 的发病率呈上升趋势^[3],但目前为止其确切的发病原因及机制尚不明确,因此治疗上只能控制急

性发作,减缓疾病进程,减少并发症,使患者长期维持在缓解期,以提高生活质量,避免再次住院^[4]。目前主要治疗措施包括氨基水杨酸类药,糖皮质激素(glucocorticoids, GC),免疫抑制剂(immunosuppressant, IS)及生物制剂、外科手术^[5]。随着近年来对肠道微生物群的深入研究,微生态制剂与粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在 UC 的治疗上越来越引起重视^[4]。

1 UC 的严重程度评估

UC 的严重程度有许多不同的评分指标,包括 Baron 评分、Powell-Tuck 指数、Mayo 评分、Sutherland 指数和 Rachmilewitz 指数等^[6],改良的

¹陕西中医药大学第一临床医学院中医系(陕西咸阳, 712000)

²陕西中医药大学

³陕西中医药大学第一附属医院消化二科

△审校者

通信作者:刘力, E-mail:liuyan791@163.com

参考文献

- [1] 邓运国,惠远见,狄茂军.嗜酸粒细胞胃肠炎误诊后进展为急腹症诊治分析并 3 例报道[J].当代医学,2020,26(4):132-134.
- [2] Spengel JM, Book WM, Mays E, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(3):300-306.
- [3] 孙阳,刘佳琪,毕晓霞,等.以癫痫为突出症状多系统受累特发性嗜酸粒细胞增多综合征 1 例[J].中国卒中杂志,2019,14(11):1177-1181.
- [4] 林晓绚,郭绍举.中西医结合治疗嗜酸粒细胞性胃肠炎 1 例[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(3):230-233.
- [5] 樊君,张东海.嗜酸粒细胞性胃肠炎 46 例临床分析[J].中国医药科学,2017,7(1):24-27.
- [6] López-Medina G, Gallo M, Prado A, et al. Eosinophilic Gastroenteritis: Case Report and Review in Search for Diagnostic Key Points [J]. Case Rep Gastrointest Med, 2015, 2015:239506.
- [7] 周赛男.以反复黑便为主要表现的嗜酸细胞性胃肠炎 1 例[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(3):239-240.
- [8] 安婷婷,赵杨.嗜酸粒细胞性胃肠炎 1 例临床报道[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(80):279-279.
- [9] 卢莎莎,魏云,史晓东,等.以腹水为突出表现的嗜酸粒细胞性胃肠炎 2 例报道[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(12):1438-1440.
- [10] 张彦军,袁得峰,张正聪,等.嗜酸粒细胞性胃肠炎的临床特征与诊治分析[J].甘肃医药,2016,35(7):523-525.
- [11] 齐晖,陈刚.小肠穿孔 62 例分析[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(37):7204-7206.

(收稿日期:2020-04-05)

Truelove 和 Witts 严重程度分型标准^[7](表 1)易于掌握,临床上常用;改良的 Mayo 评分系统^[8](表 2)常用于临床研究的疗效评估(缓解期 0~2 分;活动

期≥3 分,轻度活动期 3~5 分,中度活动期 6~10 分,重度活动期 11~12 分)。

表 1 改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分型标准

严重程度	排便/(次·d ⁻¹)	便血	脉搏/(次·min ⁻¹)	体温/℃	血红蛋白	血沉/(mm·h ⁻¹)
轻度	<4	轻或无	正常	正常	正常	<20
重度	≥6	重	>90	>37.8	<75%	>30

注:中度介于轻度、重度之间。

表 2 改良的 Mayo 评分系统

指标	0 分	1 分	2 分	3 分
排便次数	次数正常	增加 1~2 次/d	增加 3~4 次/d	5 次/d 或以上
便血	无	不到一半时间便中混血	大部分时间便中混血	一直存在出血
内镜发现	无活动性病变	轻度病变(红斑、血管纹理减少,轻度脆性)	中度病变(明显的红斑,缺乏血管纹理,易脆,糜烂)	重度病变(自发性出血、溃疡)
医师总体评价	正常	轻度	中度	重度

2 活动期 UC 的治疗

2.1 轻、中度 UC 的治疗

轻、中度 UC 的治疗一般包括氨基水杨酸类、GC、IS 和生物制剂等。一项调查结果显示,超过 90%的轻、中度 UC 诊断后 1 年内接受 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)治疗,长期随访显示,60%~87%的患者继续使用 5-ASA,只有 50%的患者在疾病过程中使用 GC,IS 和生物制剂的使用率更低,分别为 20%和 5%~10%^[9]。

2.1.1 5-ASA 5-ASA 是治疗轻、中度 UC 的一线药物,对肠道炎症有显著的抗炎作用,常用的药物有柳氮磺吡啶、奥沙拉嗪、美沙拉嗪 3 种,可作为口服制剂、栓剂或灌肠剂,目前的研究发现不同制剂在疗效和安全性上没有差异^[10],但柳氮磺吡啶耐受性较差^[11]。直肠炎患者应首先使用 5-ASA 栓剂,可以直达炎症部位,左半结肠炎时,使用 5-ASA 灌肠剂可以达到脾弯曲,比口服 5-ASA 更有效;对于全结肠炎患者,建议口服 5-ASA 联合外用 5-ASA 诱导缓解^[12]。有多项研究证实,口服联合外用 5-ASA 可使轻、中度 UC 达到缓解期的概率最高。目前诱导轻、中度 UC 缓解的建议是栓剂(0.5~1.0 g/次)或灌肠剂(2~4 g/次),1~2 次/d,和高剂量口服 5-ASA(2~4 g/d),这种方案能够诱导 50%~70%的患者病情得到缓解^[13]。

2.1.2 GC GC 是诱导轻、中度 UC 缓解的二线药物,常用的药物有布地奈德、泼尼松、氢化可的松、甲泼尼龙等,分为口服制剂、灌肠剂、泡沫制剂等^[14]。有研究证明泼尼松诱导 UC 缓解优于 5-ASA,但有明显的不良反应;当口服和(或)灌肠 5-ASA 不能有效诱导轻、中度 UC 缓解或患者不耐受时应选择 GC^[9]。泡沫制剂的 GC 对于活动性远

端 UC 患者来说比灌肠有更好的耐受性^[15]。同时有研究证实,5-ASA 灌肠和 GC 联合使用比单用 5-ASA 或 GC 的临床或内镜下缓解率高^[13]。

美国胃肠病协会建议当 5-ASA 不能有效诱导轻、中度 UC 缓解时,则需要升级治疗,最常见的是考虑 1 个疗程的 GC 以实现疾病的控制,常用的药物有泼尼松或布地奈德。在用 5-ASA 治疗的轻中度疾病患者中发现,5-ASA 中添加布地奈德比安慰剂和 5-ASA 诱导缓解的效果要好得多^[15]。一些具有高风险特征的患者也需要早期考虑使用 GC,考虑到成本和不良反应,首选布地奈德,目前的研究评估布地奈德 9 mg/d,持续 8 周,可诱导轻度至中度 UC 患者的内镜和临床联合缓解,且安全有效^[16]。如果轻、中度 UC 患者 1 年内需要 2 个或 2 个以上疗程的 GC 治疗,应考虑使用生物疗法和(或)IS。

2.1.3 IS 常规治疗 UC 的 IS 包括硫唑嘌呤(azathioprine, AZA),甲氨蝶呤(methotrexate, MTX),环孢素 A(cyclosporin A, CsA)及他克莫司、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)等^[9]。服用 IS 有较多的不良反应,如肝毒性、胃肠道毒性、肿瘤等,故其用量应根据患者的具体情况来决定^[17]。AZA 起效慢,不适用于急性期治疗,也不能单药治疗活动性病变,是激素依赖性 UC 患者的主要维持治疗药物,通常从小剂量 50 mg/d 开始,缓慢加至目标剂量,欧美推荐的目标剂量为 1.5~2.5 mg/(kg·d);CsA 静脉用药起效快,常用于激素抵抗的重度 UC,大部分医疗机构常用的起始剂量为 4 mg/(kg·d),有研究证实 2 mg/(kg·d)的使用剂量时疗效与 4 mg/(kg·d)相似,且可减轻其毒性^[18]。他克莫司在激素难治性患者中具有较

好的短期疗效,临床缓解率在61%~96%,40%~50%的患者可实现黏膜愈合,但复发率较高^[19]。

2.1.4 生物制剂 生物制剂包括抗TNF- α 药物(英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗等),抗整合素药物(维多珠单抗)和Janus激酶抑制剂(托法替尼)。美国胃肠病学会将托法替尼列为治疗中、重度活动性UC的一线治疗,或抗TNF- α 药物失败的二线治疗^[20]。Bonovas等^[21]对PubMed、Embase、Scopus、临床试验注册中心、监管机构网站和主要会议程序进行了全面搜索,以比较托法替尼与其他生物制品对未使用过抗TNF- α 的中、重度UC患者的疗效和危害,结果发现托法替尼和其他生物制剂对UC是有效和安全的,且英夫利昔单抗的临床疗效和黏膜愈合率均优于阿达木单抗和戈利木单抗。Singh等^[22]进行网络Meta分析,比较抗TNF- α 药物、抗整合素药物和Janus激酶抑制剂治疗中、重度UC的相对有效性和安全性,结果发现在未使用过抗TNF- α 药物治疗的中、重度UC患者中,所有批准的药物都是有效的,但是英夫利昔单抗和维多珠单抗在诱导临床缓解和黏膜愈合方面有效率最高;在先前使用过抗TNF- α 治疗的患者中,托法替尼的诱导缓解率最高,维多珠单抗排名第二。

2.2 重度UC的治疗

重度UC患者病情严重,发展快,处理不当会危及生命,应住院进行系统治疗。非甾体类抗炎药、抗胆碱能药、麻醉剂等可能会加重UC患者的病情,应避免使用;低钾血症、低镁血症可能引发中毒性巨结肠,要及时纠正;贫血、低蛋白血症等要及时对症治疗。

2.2.1 药物治疗 静脉注射GC是重度UC的一线治疗药物,建议静脉注射泼尼松龙20 mg/8 h或氢化可的松100 mg/8 h,大多数患者能达到临床缓解。在治疗的第3天对患者进行评估,若治疗无效,则提示是激素难治性的UC,排除巨细胞病毒感染后开始应用二线治疗,包括环孢素或生物制剂^[23]。对于未接受IS治疗的患者,优先选择环孢素,建议开始静脉滴注2 mg/(kg·d),并根据血浆水平调整其浓度,连续7 d达到100~200 ng/mL,然后改为口服治疗,剂量为5 mg/(kg·d),为期1个月,如果有效,可以继续使用IS治疗。在接受过IS治疗的患者中,可选择在治疗的0、2和6周用5 mg/kg的英夫利昔单抗诱导缓解^[24]。如果二线治疗无效或有禁忌证、出现并发症则行外科手术治疗。

2.2.2 外科手术 外科手术的常见指征是内科治疗失败,其他指征包括出现并发症如中毒性巨结肠、肠穿孔和大出血,如果慢性活动性或激素依赖性UC患者对常规治疗或生物疗法维持缓解的接

受度低,可考虑外科手术。外科手术治疗可以降低癌变的风险,但大约有1/3的患者术后会出现并发症,常见的早期并发症有腹腔感染、肠梗阻等,长期并发症有储袋炎、大便失禁和小肠梗阻等^[25],这些相关的术后并发症不应被低估。

3 缓解期UC的治疗

UC缓解期是指腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状基本消失,但不是绝对的,可以有轻微的腹痛或者是腹部不适等,结肠镜复查黏膜正常或者轻度炎症。

UC诱导缓解后,通常使用诱导缓解时的药物来维持缓解。GC在维持缓解方面不起作用,且长期使用可能会产生严重的不良反应,故不推荐用于维持治疗;使用GC或环孢素诱导缓解或5-ASA不能充分维持缓解时可选择硫唑嘌呤,但通常需要几个月才能完全发挥作用;对于使用IS诱导缓解的患者,可以继续使用相同的药物作为缓解期的治疗^[26]。与活动期一样,口服和局部联合治疗在维持缓解方面比单独使用任何一种药物都更有效。

4 研究进展

4.1 微生态制剂

微生态制剂包括益生菌、益生元、合生元,目前已表明其在UC的治疗上有明确效果^[27]。有研究发现,微生态制剂可以恢复受损的黏膜屏障功能,抑制病原菌,使肠道微生物群恢复相对平衡状态,增强肠道及系统免疫,对缓解UC症状及维持缓解有较好的疗效,但数据还不充分^[28]。一般来说,益生菌具有良好的耐受性,不良反应率较低,但如果使用微生态制剂而不用已知的、确定的、有效的治疗方法,患者就有可能出现症状进行性加重或出现并发症。因此需要进一步研究微生态制剂在改善肠道疾病方面的作用,使数据更加充分^[29]。

4.2 FMT

FMT是指通过一定的途径将健康人的肠道菌群移植给UC患者,重建患者肠道微生物的稳态,这种治疗方法最早可以追溯到1700年前宋朝葛洪《肘后备急方》中所载:“饮粪汁一升,即活。”^[30]医学文献中有关FMT治疗的第1篇报道是1958年Eiseman等^[31]报告的4例结肠炎患者。一项研究称,FMT主要用于难治性和复发性的艰难梭菌感染者,而有关研究证实艰难梭菌为UC患者发病的原因或致病因素,这就为难治性、反复发作的UC患者的治疗提供了一个可行思路。查阅大量有关FMT治疗UC的临床研究,发现有一些研究结果相互矛盾。Anderson等^[32]的一组随机对照试验将感染复发艰难梭菌并接受FMT治疗的16例患者与接受抗生素治疗的16例患者进行对照,以腹泻症状治愈为标准,结果发现在FMT组有13例患者腹泻得到缓解,而抗生素组仅4例。Kunde

等^[33] 2013 年在一项系统综述报告中也称,在 18 例感染艰难梭菌的 UC 患者中,13 例经 FMT 治疗后未出现结肠炎;Angelberger 等^[34] 2013 年对 UC 患儿进行的第 1 阶段试验研究报告表明,FMT 在 1 周内临床有效率高达 79%,没有发现严重的不良反应,是比较安全的。但也有相关研究表明,大多数成年 UC 患者在接受 FMT 后,虽然肠道微生物群中可观察到明显的结构变化,但是未能获得临床缓解^[35-36]。因此,FMT 也存在一些问题:①供者肠道菌群的安全问题;②治疗周期的长短以及是否需要周期性治疗;③目前 FMT 的对照临床试验的数量非常有限,而且大多来自病例报告或小批患者,没有证据可以从捐献者、剂量、路径或给药时间等方面指导专业人员。美国胃肠病协会不建议在轻度-中度 UC 患者中使用益生菌素或 FMT,虽然这些方法看起来是安全的,但它们的使用有可能延误有效的治疗,并有可能使症状加重或出现并发症^[37]。虽然,FMT 在 UC 的治疗上有很大的潜力,但还需要更多的临床试验及研究人员不断的探索和完善。

参考文献

- [1] Mavroudis G, Magnusson MK, Isaksson S, et al. Mucosal and systemic immune profiles differ during early and late phases of the disease in patients with active ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(11): 1450-1458.
- [2] Tun X, Yasukawa K, Yamada KI. Nitric oxide is involved in activation of Toll-like receptor 4 signaling through tyrosine nitration of src homology protein tyrosine phosphatase 2 in murine dextran sulfate-induced colitis[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(12): 1843-1852.
- [3] Khan I, Ullah N, Lajia Z, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome Pathogens[J]. Pathogens, 2019, 8(3): 126-127.
- [4] Antonelli E, Villanacci V, Bassotti G. Novel oral-targeted therapies for mucosal healing in ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(47): 5322-5330.
- [5] Klotz C, Barret M, Dhooge M, et al. Management of Diagnosis and Treatment in Ulcerative Colitis[J]. Presse Med, 2015, 44(2): 144-149.
- [6] Lobatón T, Bessissow T, Hertogh GD, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis[J]. J Crohn Colitis, 2015, 9(10): 846-852.
- [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] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106.
- [9] Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of Pharmacological Agents for Management of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analyses[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(11): 742-753.
- [10] Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. 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[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9): 2031-2040.
- [11] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus[J]. Gastroenterology, 2015, 148(5): 1035-1058.
- [12] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative Colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [13] Danese S, Jee RB, Fraser Cummings JR, et al. Consensus Recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach[J]. Intest Res, 2018, 16(4): 522-528.
- [14] Cynthia WK, Singh S, Feuerstein JD. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(3): 748-776.
- [15] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus[J]. Gastroenterology, 2015, 148(5): 1035-1058.
- [16] Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(7): 785-791.
- [17] 张国兴,石荣.溃疡性结肠炎治疗进展[J].现代中西医结合杂志, 2019, 28(25): 2842-2847.
- [18] Gert VA, Geert D, Maja N, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2003, 125(4): 1025-1031.
- [19] 冯锦霞,夏忠胜.溃疡性结肠炎的非手术治疗进展[J].新医学, 2019, 50(1): 1-6.
- [20] Fumi V, Konstantinos A, Frank P, et al. Profile of Tofacitinib in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Recent Data[J]. Drug Des Dev Ther, 2019, 13: 4091-4105.
- [21] Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative as-

- essment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(4): 454-465.
- [22] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network metaanalysis: first-and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2): 162-175.
- [23] Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, et al. Management of severe ulcerative colitis: An up-to-date[J]. *Revista medica de Chile*, 2017, 145(1): 75-84.
- [24] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9857): 1909-1915.
- [25] Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(8): 807-816.
- [26] Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative Colitis[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 87(10): 699-705.
- [27] 周铨, 孙鹏飞, 尹继瑶, 等. 粪菌移植治疗炎症性肠病的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(2): 267-270.
- [28] 史佳鹭, 闫芬芬, 李慧臻, 等. 益生菌对溃疡性结肠炎影响的研究进展[J]. *食品科学*, 2020, 41(15): 301-308.
- [29] Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome[J]. *Pathogens*, 2019, 8(3): 126-128.
- [30] 黄月莹, 戴迟兵. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *心理月刊*, 2020, 15(2): 238-240.
- [31] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854-859.
- [32] Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(6): 503-516.
- [33] Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2013, 56(6): 597-601.
- [34] Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1620-1630.
- [35] Kump PK, Grochenig HP, Lackner S, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(10): 2155-2165.
- [36] Berg D, Clemente JC, Colombel JF. Can inflammatory bowel disease be permanently treated with short-term interventions on the microbiome [J]? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(6): 781-795.
- [37] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 748-764.

(收稿日期: 2020-09-26)