



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.006>

· 综述与讲座 ·

炎症性肠病临床研究现状及进展

柳慧 张玉洁 吴开春

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一种全球性疾病。近年来,其相关临床研究受到广泛重视。基于目前 IBD 临床研究的情况,本文主要对 IBD 的流行病学、性别和年龄因素、心理问题、诊断和治疗方法新进展,以及新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 流行期间的管理等方面进行总结,对目前我国 IBD 相关临床研究的不足进行分析,并对 IBD 研究的发展进行展望。

【关键词】 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 临床研究

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

炎症性肠病 (IBD) 是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,有终生复发倾向,主要包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。近年来,随着 IBD 发病率的不断上升,国内外学者越来越关注 IBD 相关的诊断方法、治疗策略、老年群体、并发症等问题,开展了一系列相关临床研究,取得了许多具有重大意义的结果。本文主要对 IBD 的临床研究现状及进展进行综述。

一、IBD 的临床研究注册现状

在 IBD 研究领域逐渐成为热点的背景下,截至 2021 年 1 月 11 日,全球登记的 IBD 相关临床试验已超过 4 000 项,其中我国登记的 IBD 相关临床试验共有 264 项。对年龄 ≤ 18 岁患者的研究占 23.7%,可见对儿童 IBD 研究的重视程度已日益增加。目前已完成的临床试验超过 2 000 项,而仍处于研究阶段的临床试验约占 55% (数据来源于 Clinicaltrials.gov)。

自 2005 年中国临床试验注册中心建立以来,我国越来越多的临床研究在此平台进行注册,为广大医务工作者提供了可靠的临床试验证据。截至目前,共有 138 项与 IBD 相关的临床研究在此中心完成注册,其中约 86.5% 与治疗相关,中药治疗相关的临床研究约占 31.3%,说明中药在 IBD 治疗中可能具有巨大潜力。

二、IBD 临床研究新进展

1. IBD 的流行病学

近几十年来,随着工业化和城市化的不断推进及

诊断水平的不断提高,IBD 发病率逐年上升,目前已成为全球性疾病,全世界约有 390 万女性和 300 万男性患有 IBD。既往研究表明,西方发达国家的 IBD 发病率趋于平稳,但拉丁美洲和亚洲等地区的 IBD 发病率呈逐步上升趋势,但总体患病率仍低于西方国家。这将给卫生保健系统和世界经济带来越来越重的负担^[1-5]。

2. IBD 的诊断与评估

IBD 尚无诊断金标准,其诊断主要是结合临床症状和相关检查结果,在排除感染性和其他非感染性肠炎的基础上作出综合性分析。其中内镜检查对疾病的诊断、评估有重要作用,但因具有侵入性、高成本和低接受度的缺点可能会阻碍其在临床实践中广泛开展。因此对于非侵入性诊断方法的发掘和应用受到越来越多关注。

通过比较粪便钙卫蛋白 (FC)、乳铁蛋白、多形核白细胞弹性蛋白酶、S100A12 和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素 5 种粪便标志物与内镜评估 UC 发现,这些粪便标志物可用于预测内镜下活动的 UC^[6]。通过分析缓解期 UC 患者 FC 水平与内镜评分和组织学活动的关系发现,FC $\geq 170 \mu\text{g/g}$ 和 $\geq 135 \mu\text{g/g}$ 时可分别预测内镜和组织学活动^[7]。

近年来,正电子发射断层扫描 (PET)-CT 和 PET-MR 已被证明可用于评估 UC 的疾病活动性^[8-9]。一项验证 ^{18}F -FDG PET-MR 评估 UC 疾病活动性的研究发现, ^{18}F -脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET-MR 能够预测疾病活动度,与内镜具有相当的诊断性能,且在区分轻度和中重度 UC 方面优于粪便标志物。然而,由于具有造影剂会沉积于大脑、成本较高、有辐射暴露等缺点,其在临床上的应用受到一定限制^[6]。

3. IBD 的治疗

研究发现,使用英夫利西单抗 (IFX) 治疗没有如预期那样显著降低 IBD 患者的住院率和肠道手术率,但这并不能说明 IFX 本身治疗效果不佳,可能是由临床上对 IFX 的合理使用经验不足导致^[10]。Meta 分析结果显示,联合使用质子泵抑制剂可显著降低行 IFX 治疗的 IBD 患者第 30 周和第 54 周的临床缓解率^[11]。

给予中-重度 UC 患者皮下注射维得利珠单抗 (VDZ) 维持治疗的研究发现,每 2 周皮下注射 108 mg 组和每 8 周静脉注射 300 mg 组患者在第 52 周时的临床缓解率和内镜改善情况相当,且在安全性相似。因此,对于不适合使用静脉注射的患者,可采用更加方便的、易于接受的皮下注射方式^[12]。

既往研究显示,乌司奴单抗 (UST) 对中-重度 CD 患者的诱导缓解及维持治疗有较好疗效^[13-14],目前国内 UST 已获批用于治疗 CD。近期发表的一项多中心回顾性研究表明,UST 可作为合并肛周病变的难治性 CD 的潜在治疗方法,期待进一步前瞻性研究提供更多证据^[15]。也有研究显示,UST 可用于中-重度 UC 患者的诱导和维持缓解治疗^[16]。

研究发现,在升级为生物制剂治疗的 IBD 患者中,继续使用或停用 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 类药物与临床缓解、临床应答、生化应答、黏膜愈合、不良事件 (住院、手术、死亡等) 增加无关^[17-19]。关于治疗中-重度 UC 的临床实践指南建议对此类患者停用 5-ASA^[20]。尽管在许多患者中停用 5-ASA 安全可行,但仍需根据个体化因素综合决定。

TOUCHSTONE 试验发现,鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 受体调节剂如奥扎尼莫 (Ozanimod) 对于中-重度 UC 患者的临床、内镜和组织学缓解方面显著高于安慰剂对照组,但其长期有效性及安全性需要进一步大样本研究探讨^[21]。应用奥扎尼莫 (1.0 mg/d) 治疗中-重度 CD 患者 12 周的 II 期、多中心临床试验发现,患者的内镜下表现、组织学和临床症状方面均有所改善,且对既往未接受过生物制剂治疗的患者效果更好,目前 III 期安慰剂对照试验已经启动^[22]。

4. IBD 与精神心理问题

既往研究表明,与普通人群相比,情绪障碍 (尤其是焦虑和抑郁) 在 IBD 患者中更为普遍,精神心理问题和 IBD 之间的联系是复合、双向的。一项来自美国退伍军人 IBD 患者的研究显示,从 2001 年到 2015 年 IBD 患者精神心理问题的患病率增加了约 3 倍,而发病率 (尤其是抑郁症) 似乎在下降^[23]。一项基于人群的巢

式病例对照研究表明,与无抑郁症者相比,有胃肠道症状的抑郁症患者在后期被诊断为 IBD 的风险增加^[24]。合并焦虑和抑郁的 IBD 患者未来出现疾病活动和需要升级治疗的风险较无心理问题的患者增加了 2 倍。

抗炎药物可能有抗抑郁和焦虑的作用,反过来,抗抑郁和焦虑治疗可能在控制炎症方面有一定影响。抗抑郁药物对 IBD 患者可能有改善功能性肠道症状、减轻相关慢性疼痛、提高睡眠质量、改善疾病活动等潜在益处^[25]。尽管抗抑郁药物似乎是安全有效的,迄今为止在 IBD 患者中尚无重大不良事件报道,但仍需要多中心、大样本的临床研究来证明其有效性和安全性。

5. IBD 与新型冠状病毒肺炎

IBD 患者可能需要长期生物制剂或免疫抑制剂治疗,并定期进行内镜检查,因此相较于普通患者,IBD 患者往往会更加担心患新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。对意大利、法国、北加利福尼亚州等地区的队列研究数据汇总表明,IBD 患者并不会会有更高的感染新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 或发展为 COVID-19 的风险,其患病率与普通人群相当^[26-29]。IBD 患者发生 COVID-19 的危险因素包括老年人、多种合并疾病、静脉使用激素等^[30]。

SARS-CoV-2 的特点及其传播方式使内镜检查成为一种潜在的感染途径,因此在对 IBD 患者进行诊断性或治疗性内镜检查之前,应考虑相关的风险和益处。COVID-19 大流行期间,在排除 COVID-19 和其他感染后,有以下 4 种情况可考虑行内镜检查: (1) 疑似中-重度 IBD; (2) UC 重度急性发作; (3) 出现亚急性梗阻的 IBD 患者; (4) IBD 合并原发性硬化性胆管炎患者黄疸加重。其余情况均可推迟内镜检查。在 COVID-19 大流行后,仍需制定合理的内镜检查计划^[31]。

在 COVID-19 患者中, TNF- α 的血浆浓度与健康对照组相比显著升高,尤其是病情更严重的患者^[32]。使用抗 TNF- α 治疗不仅可维持 IBD 缓解,也可能延缓 COVID-19 的临床进程^[28]。然而,基于美国退伍军人数据库的相关研究发现,在 COVID-19 大流行开始后,输注型生物制剂用药依从性明显降低,约 1/4 患者输注时间间隔延长,可能导致疾病活动风险增大以及随后对激素的需求增加,进而增加感染 SARS-CoV-2 或发展成为 COVID-19 的风险^[33]。因此,IBD 患者应在保持预防措施的同时继续进行生物制剂治疗^[34]。

目前研发的 COVID-19 疫苗可分为 5 类: 灭活疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗、核酸疫苗。尽管 COVID-19 疫苗的临床试验人群中不包括 IBD 患者,但大多数专家认为灭活疫

苗、mRNA 疫苗对接受免疫抑制剂或生物制剂治疗的 IBD 患者是安全的,为预防的主要方式,不建议免疫力低下者接种活疫苗^[35]。

6. 老年群体 IBD

随着世界人口结构的改变,IBD 患者人群逐渐老龄化。流行病学研究显示,在北美和亚洲,约 15% 的 IBD 患者诊断年龄在 60 岁以上^[36],老年群体的发病率约为 4~8/10 万人。一项基于香港人群的队列研究发现,从 1986 年到 2015 年,香港老年 IBD 的发病率增加了近 9 倍。老年患者表现出稍轻或类似于年轻人的临床症状,老年 CD 患者出现狭窄的可能性更大,但肛周受累较少。有研究表明,老年患者接受生物制剂治疗出现治疗失败、合并感染的机率更高,但仍缺乏大规模的前瞻性研究^[37-39]。一项基于瑞典人群的队列研究发现,老年发病 IBD 患者的死亡率呈上升趋势^[40]。由于老年患者常伴发其他基础疾病,对于老年 IBD 患者的治疗应是多学科的,需要进行个体化的全面评估,制定安全有效的治疗策略。

7. IBD 与性别

IBD 与大多数慢性免疫性疾病一样,在发病和病程进展中有一定性别差异。既往研究表明,UC 的发病率在男性中较女性高,临床症状更严重,更容易患结直肠癌。CD 女性患者的临床症状较男性患者往往更严重,致残程度更高^[41-43]。女性性激素(尤其是雌激素)可能会影响免疫系统,这可能与女性 IBD 的发展和临床症状恶化相关;此外,口服避孕药可使遗传易感个体发生 IBD 的风险增加,同时 IBD 症状在女性患者的生理期前后更重^[44]。

对于有妊娠意愿的女性患者,应在达到临床缓解 3~6 个月后再妊娠,疾病活动期妊娠的 IBD 患者比缓解期妊娠者更易出现疾病活动复发及不良妊娠后果。多项研究表明,肠外表现(尤其是风湿病和缺铁性贫血)在 IBD 女性患者中更常见。因此,在为 IBD 患者制定相关治疗方案时,应考虑到性别因素^[43]。

8. IBD 与其他疾病

(1) 心血管疾病:研究表明,IBD 患者的动脉粥样硬化性心血管疾病(冠心病、心肌梗死等)风险增加,尤其是第一年诊断、处于活动期的 IBD 患者,其风险显著增加^[45]。一项基于法国人群的全国性 IBD 队列研究表明,与未行抗 TNF- α 治疗的患者比较,接受抗 TNF- α 治疗的男性 CD 患者发生急性动脉事件的风险明显降低^[46]。

(2) 肠易激综合征(IBS):约 1/3 的缓解期 IBD 患

者出现 IBS 相关症状。即使在内镜或组织学缓解的 IBD 患者中,仍约有 1/4 的患者出现 IBS^[47]。

(3) 结直肠癌:一项对丹麦和瑞典 UC 人群的队列研究发现,与普通人群相比,UC 患者患结直肠癌的风险增加约 60%,晚期结直肠癌患病率及结直肠癌死亡率风险增加^[48]。研究发现,IBD 患者发展为结直肠癌的危险因素包括:病变广泛、狭窄、原发性硬化性胆管炎、炎性息肉、结直肠癌家族史、结肠部分切除史、轻度不典型增生等;可能的保护性因素包括:结肠镜检查、5-ASA 和硫嘌呤药物使用、吸烟等^[48-49]。

三、不足与展望

目前,国内外 IBD 相关的临床研究众多,对 IBD 的诊断和治疗有巨大推动作用。但我国制定的相关指南与共识多是参考国外研究结果,缺乏国内循证医学证据。我国相关研究成果较少,证据说服力较弱,结果可信度较小,普遍适用性较差,这可能是由多方面的因素导致:第一,目前注册的临床研究中我国研究所占比例较小,我国 IBD 相关的研究队列相对缺乏;第二,我国的临床研究大多为在三甲医院进行的单中心临床研究,基层医院以基于全国多中心的研究数据较少;第三,我国进行的大多数临床研究的创新性不够;第四,我国很多中心由医生自主申报的科研项目相对不规范,且缺乏全国统一机构对临床研究的质控监察。

IBD 临床研究任重道远,但在国内外学者的不懈努力下,IBD 相关临床研究正在广泛开展,未来一定会取得更多的研究成果,为 IBD 患者的个体化诊治带来新的希望。同时,随着国内学者对 IBD 重视程度的不断增加,对 IBD 的理解更加深刻,期待在不久的将来能够涌现更多高质量的研究成果,为全球 IBD 研究贡献更多的力量。

参 考 文 献

- [1] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. Lancet, 2018, 390(10114): 2769-2778.
- [2] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1): 17-30.
- [3] King D, Reulen RC, Thomas T, et al. Changing patterns in the epidemiology and outcomes of inflammatory bowel disease in the United Kingdom: 2000-2018[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(10): 922-934.
- [4] Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2): 304-312.
- [5] Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 56-66.
- [6] Li Y, Khamou M, Schaarschmidt BM, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET-MR and fecal biomarkers in the assessment of disease activity in

- patients with ulcerative colitis [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93 (1112): 20200167.
- [7] Hart L, Chavannes M, Kherad O, et al. Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (1): 46-52.
 - [8] Berry N, Sinha SK, Bhattacharya A, et al. Role of Positron Emission Tomography in Assessing Disease Activity in Ulcerative Colitis: Comparison with Biomarkers [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (6): 1541-1550.
 - [9] Shih IL, Wei SC, Yen RF, et al. PET/MRI for evaluating subclinical inflammation of ulcerative colitis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47 (3): 737-745.
 - [10] Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study [J]. *Gut*, 2020, 69 (2): 274-282.
 - [11] Lu TX, Dapas M, Lin E, et al. The influence of proton pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: a patient-level meta-analysis of randomised controlled studies [J]. *Gut*, 2020. [Online ahead of print]
 - [12] Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (3): 562-572. e12.
 - [13] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (20): 1946-1960.
 - [14] Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (1): 23-32.
 - [15] Chapuis-Biron C, Kirchgessner J, Pariente B, et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (11): 1812-1820.
 - [16] Rowan CR, Boland K, Harewood GC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (1): 91.
 - [17] Ma C, Kotze PG, Almutairdi A, et al. Concomitant Use of Aminosaliclates Is Not Associated With Improved Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis Escalated to Vedolizumab [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (11): 2374-2376. e2.
 - [18] Singh S, Proudfoot J, Dulai PS, et al. Correction: No Benefit of Concomitant 5-Aminosaliclates in Patients With Ulcerative Colitis Escalated to Biologic Therapy: Pooled Analysis of Individual Participant Data From Clinical Trials [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (6): 1010.
 - [19] Ungaro RC, Limketkai BN, Jensen CB, et al. Stopping Mesalamine Therapy in Patients With Crohn's Disease Starting Biologic Therapy Does Not Increase Risk of Adverse Outcomes [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (5): 1152-1160. e1.
 - [20] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (5): 1450-1461.
 - [21] Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (18): 1754-1762.
 - [22] Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (9): 819-828.
 - [23] Thakur ER, Sangsriy S, Kramer JR, et al. The Incidence and Prevalence of Anxiety, Depression, and Post-traumatic Stress Disorder in a National Cohort of US Veterans With Inflammatory Bowel Disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26 (9): 1423-1428.
 - [24] Blackwell J, Saxena S, Petersen I, et al. Depression in individuals who subsequently develop inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study [J]. *Gut*, 2020. [Online ahead of print]
 - [25] Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (3): 184-192.
 - [26] Allocca M, Fiorino G, Zallot C, et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (9): 2134-2135.
 - [27] Gubatan J, Levitte S, Balabanis T, et al. SARS-CoV-2 Testing, Prevalence, and Predictors of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Northern California [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (3): 1141-1144. e2.
 - [28] Papa A, Gasbarrini A, Tursi A. Epidemiology and the Impact of Therapies on the Outcome of COVID-19 in Patients With Inflammatory Bowel Disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (10): 1722-1724.
 - [29] Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (1): 350-357.
 - [30] Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (2): 481-491. e3.
 - [31] Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, et al. Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (6): 598-606.
 - [32] Norsa L, Cosimo P, Indriolo A, et al. Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Biologic Treatment [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (6): 2229-2231. e2.
 - [33] Khan N, Patel D, Xie D, et al. Adherence of Infusible Biologics During the Time of COVID-19 Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Veterans Affairs Cohort Study [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (4): 1592-1594. e1.
 - [34] Khan N, Patel D, Xie D, et al. Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor and Thiopurine Medications on the Development of COVID-19 in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Veterans Administration Cohort Study [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (4): 1545-1546. e1.
 - [35] Ling KL, Hilmi I, Raja Ali RA, et al. Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Inflammatory Bowel Disease (IBD) Working Party guidelines on IBD management during the COVID-19 pandemic [J]. *JGH Open*, 2020, 4 (3): 320-323.
 - [36] Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9 (6): 507-515.
 - [37] de Jong ME, Smits LJT, van Ruyven B, et al. Increased Discontinuation Rates of Anti-TNF Therapy in Elderly Inflammatory Bowel Disease Patients [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (7): 888-895.
 - [38] Mak JWY, Ho CLT, Wong K, et al. Epidemiology and Natural History of Elderly-onset inflammatory bowel disease: Results from a territory-wide Hong Kong IBD registry [J]. *J Crohns Colitis*, 2020. [Online ahead of print]
 - [39] Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51 (9): 820-830.
 - [40] Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964-2014 [J]. *Gut*, 2020, 69 (3): 453-461.
 - [41] Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (2): 165-174.
 - [42] Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (4): 1079-1089. e3.
 - [43] Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (12): 740-754.
 - [44] Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, et al. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29 (9): 1064-1070.
 - [45] Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (24): 2895-2905.
 - [46] Kirchgessner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, et al. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study [J]. *Gut*, 2020, 69 (5): 852-858.
 - [47] Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (12): 1053-1062.
 - [48] Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10218): 123-131.
 - [49] Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens MWMD, et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2020. [Online ahead of print]

(收稿日期: 2021-01-10)

(本文编辑: 张一冰)