

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.021

综 述

# 改道性结肠炎的发生机制及临床诊治研究进展

张雪, 王利, 秦佳敏综述 文黎明审校



基金项目: 2021 年四川省医学会科研课题(S21074)

作者单位: 646000 四川省泸州市, 西南医科大学附属医院消化内科(张雪、文黎明); 621000 四川绵阳四 O 四医院  
消化内科(王利、秦佳敏)

通信作者: 文黎明, E-mail: wenlm404@sohu.com

**【摘要】** 改道性结肠炎是指结肠造口术或回肠造口术后结、直肠功能丧失段的黏膜非特异性炎症反应, 结肠细胞中管腔营养素的缺乏和肠道微生物群的不平衡可能导致分流性结肠炎的发生。改道性结肠炎的发病率非常高, 但只有 30% 的患者有症状及内镜下表现。改道性结肠炎会诱发呕吐、严重腹泻、腹痛等临床症状, 甚至发展为慢性结肠炎, 影响患者生活质量, 其治疗包括手术治疗、药物治疗及其他治疗等。文章对改道性结肠炎发生机制及诊治进展进行综述, 以期为临床改道性结肠炎诊治提供参考。

**【关键词】** 改道性结肠炎; 发生机制; 诊断; 治疗**【中图分类号】** R574.62 **【文献标识码】** A

**Research progress on the pathogenesis and clinical diagnosis and treatment of diverting colitis** Zhang Xue\*, Wang Li, Qin Jiamin, Wen Liming.\* Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Province Luzhou 646000, China

Corresponding author: Wen Liming, E-mail: wenlm404@sohu.com

Funding program: 2021 Sichuan Medical Association Research Project (S21074)

**【Abstract】** Diverting colitis refers to the non-specific inflammatory reaction of the mucosa in the colon and rectum after colostomy or ileostomy, where the lack of nutrients in the colon cells and the imbalance of the gut microbiota may lead to the occurrence of diverting colitis. The incidence rate of diversion colitis is very high, but only 30% of patients have symptoms and endoscopic manifestations. Its treatment includes surgical treatment, medication treatment, traditional Chinese medicine treatment, and other treatments. Diverting colitis can induce clinical symptoms such as vomiting, severe diarrhea, abdominal pain, and even develop into chronic colitis, affecting the quality of life of patients. Therefore, this article reviews the pathogenesis and progress in diagnosis and treatment of diverting colitis, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of diverting colitis.

**【Key words】** Diverting colitis; Mechanism of occurrence; Diagnosis; treat

改道性结肠炎(diversion colitis, DC)指结肠造口术或回肠造口术后结、直肠功能丧失段的黏膜非特异性炎症反应<sup>[1-2]</sup>。在手术期间,回肠造口术用于转移粪便内容物,以保护结肠吻合,并降低高危吻合患者发生吻合口瘘(anastomotic leak, AL)的风险<sup>[3]</sup>。在回肠造口改道的患者中,残留结肠被解除功能,结肠的非功能化可能会导致改道性结肠炎的发生,即在接受结肠造口术或回肠造口术且无 IBD 病史的患者中,结肠排出段的炎症反应<sup>[3]</sup>。其发病机制尚不明确,据推测可能与结肠细胞中管腔营养素的缺乏和肠道微生物群的不平衡有关<sup>[4]</sup>。改道性结肠炎的发病率非常高,有前瞻性研究发现回肠造口术后 3~36 个月发病率几乎为 100%<sup>[5]</sup>,其中约 30% 的患者有症状及内镜下表现。文章对改道性结肠炎的发生机制及临床诊治研究进展进行综述。

## 1 DC 的发生机制

改道性结肠炎最早由 Glotzer 等<sup>[6]</sup>报道,发生的病因基础尚不清楚,但研究发现该疾病可能是结肠和直肠中粪便流的丢失,导致肠内营养物质缺乏、肠道缺血、免疫炎症因素及肠菌紊乱等有关。

1.1 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)的缺乏 大多数学者认为,该病是由短链脂肪酸(SCFA)的正常供应不足引起的能量缺乏综合征<sup>[6]</sup>,在正常情况下,结肠腔内的厌氧菌发酵碳水化合物产生 SCFA, SCFA 是结肠上皮细胞代谢的主要能量基质<sup>[4]</sup>。SCFA 主要包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸酯。结肠黏膜细胞需要 SCFA 维持其能量代谢和蛋白质合成<sup>[4]</sup>。当结肠上皮细胞缺乏 SCFA 的正常供应,导致能量代谢的改变,结肠黏膜细胞呈现氧化还原状态的改变,细胞氧化磷酸化减少,导致活性

氧(ROS)过度产生<sup>[7]</sup>。ROS可造成细胞损伤,上皮屏障的氧化损伤允许抗原和细菌移位到结肠壁的内层,触发DC特有的炎症反应过程,其过度产生会破坏构成黏膜屏障的三道防御线,使结肠腔的细菌迁移至无菌黏膜下层<sup>[7-8]</sup>。为了对抗这种细菌浸润,中性粒细胞迁移到肠道血管,产生大量促炎细胞因子,如IL-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),导致本病特有的结肠黏膜损伤<sup>[7]</sup>。管腔内SCFAs的缺乏会加剧DC,而向排出段的结肠黏膜提供富含SCFAs的营养液可改善上皮细胞的营养性,降低组织氧化损伤的水平,增加几种蛋白质的合成,并保护结肠黏膜免受炎症反应过程的影响<sup>[9]</sup>。使用DC模型的研究表明,ROS可以破坏构成上皮屏障的防御机制,尤其是黏液层的糖蛋白成分和细胞间连接的蛋白质<sup>[10]</sup>。氧化损伤可以改变黏蛋白的表达和组织水平,黏蛋白是结肠黏膜黏液层中存在的主要蛋白质<sup>[11]</sup>。没有粪便转运的结肠段起黏附作用的主要蛋白质组分E-钙黏蛋白和 $\beta$ -连环蛋白显著降低<sup>[10]</sup>。这些蛋白质水平的降低与结肠黏膜炎症反应恶化和氧化应激水平增加有关。

1.2 肠道缺血 最近研究认为缺血同样是DC的病因。DC患者粪便流中断导致腔壁生理状态的改变,管腔菌群变化<sup>[12]</sup>。正常管腔细菌产生SCFA,如丁酸。DC患者中SCFA减少,而SCFA可松弛血管平滑肌,丁酸盐缺乏可能导致盆腔动脉张力增加,从而导致结肠直肠黏膜和肠壁相对缺血<sup>[13]</sup>。

1.3 免疫因素 一些肠黏膜改变或破坏可能产生炎症反应或免疫调节细胞因子,并诱导产生主要的T辅助细胞1型(Th1)。一项研究报告显示Th1表型可能是DC的发病机制之一<sup>[9]</sup>。

1.4 肠道菌群紊乱 双歧杆菌是SCFA的主要生产者之一,其与改道性结肠炎的严重程度之间呈负相关关系<sup>[14]</sup>。DC也被认为与硝酸盐还原菌(NO产生菌)的相对流行有关。转移性结肠炎患者体内硝酸盐还原菌增多,硝酸盐还原细菌产生一氧化氮(NO),在低浓度时起保护作用,但在较高浓度时,可造成结肠组织损伤<sup>[15]</sup>。因此,有学者认为硝酸盐还原菌的增加可能导致NO的毒性水平,从而导致转移性结肠炎。再者无功能输出肠段内的微生物区系多样性较低,如梭状芽孢杆菌和链球菌相对减少<sup>[16]</sup>。

1.5 肠道上皮的完整性 结肠上皮的完整性对维持人类生命至关重要<sup>[17]</sup>。肠道上皮起着保护屏障的作用,将管腔内容物与下层组织分隔开。上皮屏障完整性的破坏是与多种疾病发展相关的重要因素,包括病毒或细菌引起的胃肠炎、坏死性小肠结肠炎、炎性肠病和转移性结肠炎(DC)。上皮屏障的防御机制由一层特殊化和极化的上皮细胞形成,覆盖肠黏膜,由紧密连接、黏附连接、缝隙连接、桥粒和基底膜形成的细胞间连接系统的黏液层。免疫细胞、免疫球蛋白和细胞因子也在肠道黏膜防御病原体渗透方面发挥作用<sup>[17]</sup>。

## 2 DC的临床特征与诊断

大多数DC患者无症状或症状很少,但据估计10%~15%的患者发展为最严重的疾病类型。许多患者需要长时间造瘘,有些患者永远无法重建结肠连续性。因此,预计DC的发展将损害大量患者的生活质量。据估计,约30%的DC症状患者肛门有浆液性、血性或黏液性分泌物。15%的人群出现肌腱痉挛、发热和腹痛<sup>[11]</sup>。

目前缺乏DC的诊断标准,其诊断需综合判断,主要结合患者的主诉、临床症状、病史、内镜及组织病理学检查结果等。DC是粪便流中断的常见结果,以非特异性黏膜炎性反应为特征。在接受粪便改道手术的患者中,70%~91%的患者经内镜诊断为DC,70%~100%的患者有一些组织学改变<sup>[18]</sup>。DC的内镜特征是非特异性的,包括红斑、水肿和结直肠黏膜颗粒。在更严重的病例中,患者可能出现溃疡、结节、炎症反应和丝状息肉以及狭窄<sup>[3]</sup>。最常见的病理特征包括淋巴细胞和浆细胞在固有层中聚集。在一些病例中,病理组织可观察到淋巴滤泡增生伴隐窝变形和基底淋巴浆细胞增多。在这种情况下,隐窝可能出现萎缩和缩短,并因淋巴浸润而移位。淋巴样增生,即B和T细胞淋巴细胞的生发中心增大,见于儿童患者,但并非所有成人DC患者。DC患者中发现的显微镜异常也可能发生在UC患者中,这些疾病无法相互区分。一项研究假设DC与活动性UC的组织学相似性表明这两种疾病之间存在致病联系<sup>[18]</sup>。

## 3 DC的治疗

目前,改道性结肠炎的治疗包括手术治疗、药物治疗(如短链脂肪酸、糖皮质激素、5-氨基水杨酸、纤维素溶液灌肠、类固醇灌肠、高渗葡萄糖灌肠、中医药治疗)及其他治疗等。

3.1 手术治疗 大多数学者强调,尽管DC可以保守治疗,但最好且最成功的DC治疗方法是手术重建消化道连续性,可缓解症状并帮助肠道恢复正常。在许多研究中,再吻合已证明在终止改道性结肠炎症状方面一贯有效<sup>[15]</sup>。DC通常不需要切除,切除适应证包括肛周失控脓毒症、肛周瘘管病、肛门失禁等。

### 3.2 药物治疗

3.2.1 SCFA: 丁酸是上皮细胞的主要能量来源,在分流道的缺失可能导致黏膜萎缩和炎症反应。SCFA作为结肠腔内碳水化合物发酵的副产品,为结肠黏膜细胞提供主要能源,通常通过丁酸灌肠<sup>[19]</sup>。Harig等<sup>[20]</sup>发表了首份报道使用短链脂肪酸(SCFA)治疗的报告,通过SCFA成功改善了症状和内镜下炎症反应变化,尽管只纳入了4例患者,但这项研究已经成为治疗这种疾病的经典。

3.2.2 皮质类固醇灌肠: Jowett等<sup>[21]</sup>在2000年报告了类固醇灌肠的疗效。皮质类固醇是治疗症状性改道性结肠炎的一线药物,疗效各不相同。

3.2.3 氨基水杨酸: Caltabiano等<sup>[22]</sup>报告称,5-ASA灌肠剂可减少结肠黏膜中的氧化DNA损伤,并在改道性结肠炎模型中使用提示可以使大鼠减少黏膜损伤。据此可以认为,5-ASA可以通过对氧化DNA损伤的保护作用和抗炎作用而治疗改道性结肠炎。

3.2.4 纤维素溶液灌肠: 在用纤维素溶液冲洗旷置结肠段后,根据内镜和组织学检查,可发现旷置结肠段炎症反应改善。有学者使用纤维溶液冲洗结肠造口患者结肠直肠黏膜的效果,在11例结肠祥造口患者中,用含有5%纤维(10g/d)的溶液冲洗分流的结肠段7d,结果发现用纤维冲洗可改善非功能性结肠内的炎症反应,因此这种疗法可能在结肠造口术前管理中发挥作用,可能降低肠道转运重建后腹泻的高发病率<sup>[21]</sup>。

3.2.5 N-乙酰半胱氨酸: N-乙酰半胱氨酸具有抗氧化作用,而

改道性结肠炎的结肠黏膜炎性反应与氧化应激密切相关。Martinez 等<sup>[23]</sup>实验发现 N-乙酰半胱氨酸能够有效减轻 DNA 氧化损伤和炎症反应,其能够作为改道性结肠炎治疗的一种补充方法。

3.2.6 英夫利昔单抗:最近有证据表明,严重和慢性型 DC 可能是炎症性肠病发病的诱因<sup>[24]</sup>。一项实验研究表明,皮下应用英夫利昔单抗可以改善由 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的诱导性结肠炎的实验模型<sup>[25]</sup>。使用不同化学诱导性结肠炎模型进行的研究表明结肠黏膜中 TNF- $\alpha$  的生成量增加。为了验证生物治疗是否能够改善诱导性结肠炎,一些学者评估了在这些结肠炎实验模型中应用抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  的有效性<sup>[25]</sup>。这些研究结果表明,抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  抗体的生物治疗在改善炎症组织过程和降低组织中肿瘤坏死因子的水平方面是有效的。在 DC 的实验模型中,在没有粪便流的结肠段黏膜中,TNF- $\alpha$ 、IL-17 的组织含量增加,因此,英夫利昔单抗的使用可能对治疗有效。英夫利昔单抗治疗可减少炎症反应和无粪便流结肠段的中性粒细胞浸润,Buanaim 等<sup>[26]</sup>的研究证实英夫利昔单抗治疗对结肠黏膜中性粒细胞浸润(无粪便流)的消退有效,表明生物治疗可用于治疗严重的临床型 DC。

3.2.7 硫糖铝(sucralfate, SCF):硫糖铝分子由蔗糖八硫酸盐和氢氧化铝组成,SCF 分子与胃肠道黏膜接触,并牢牢黏附在溃疡上皮表面,形成覆盖受损表面的糖蛋白复合物。SCF 具有细胞保护特性,促进组织愈合,增加上皮生长因子(EGF)的生成,还具有抗炎特性,并提供关键的抗氧化活性。由于这些特点,SCF 已被用于治疗不同类型的皮肤损伤,如外科伤口以及由胃肠道皮肤溃疡、黏膜炎和黏膜溃疡引起的皮肤损伤<sup>[27-29]</sup>。SCF 灌肠也被认为是治疗不同类型结肠炎的一种很有前景的工具。SCF 本身或与其他药物联合用于治疗放射性直肠炎和溃疡性结肠炎,结果令人满意。同样 SCF 在 DC 中也取得了一定成果,在没有粪便流的结肠段使用 SCF 灌肠可以减少肠黏膜的炎症反应过程,增加不同类型黏蛋白的组织含量,降低氧化组织损伤和白细胞浸润的水平,并且促进受损上皮的愈合<sup>[30]</sup>。研究发现在缺乏肠道转运的大鼠中使用硫糖铝灌肠可减少氧化组织损伤,并有助于保留结肠黏膜中无粪便流的 E-钙黏蛋白和  $\beta$ -连环蛋白的含量<sup>[30]</sup>。

3.2.8 益生菌治疗:益生菌被定义为当给予足够量时能够改善宿主健康的活微生物。这些微生物及其代谢产物建议作为食物补充剂,以实现更健康的肠道内环境稳定,同时也作为改道性结肠炎、炎症性肠病、放射性结肠炎的治疗。益生菌与肠黏膜相互作用,可减少促炎物质的分子产生,从而降低炎症细胞向固有层的迁移能力,如淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和浆细胞<sup>[31]</sup>。活菌如乳酸杆菌、双歧杆菌和肠球菌,具有抗菌和免疫调节活性,可改善肠道屏障功能,这种免疫调节作用是降低改道性结肠炎水平所必需的<sup>[32-34]</sup>。目前可用的益生菌以短暂和有限的方式产生调节作用,这种有限时间的作用对于降低转移性结肠炎的水平也至关重要,因为重建后益生菌的作用趋于消失<sup>[35]</sup>。在接受结肠部分切除的结肠直肠癌患者中,临时回肠造口术会导致结肠功能不全,旷置的结肠内微生物多样性降低,在关闭保护性造口之前,用益生菌刺激将使功能失调的结肠段菌群重新填

充,使减少的肠道菌群得到补充<sup>[35-36]</sup>。因此得出结论,用益生菌刺激旷置结肠似乎对 DC 的内窥镜和组织病理学改变有减少作用,因此,对于手术选择不可行或不可用的患者,该方法可以作为替代治疗。

3.2.9 中医药:有学者研究发现肠舒汤经末端回肠造口逆行灌肠法治疗改道性结肠炎效果较好,可以促进肠黏膜的损伤修复和溃疡组织的愈合,促进末端回肠造口闭合术后患者肠道功能的恢复,值得在临床中推广应用<sup>[37-38]</sup>。

### 3.3 其他治疗

3.3.1 自体粪菌移植:据报道,自体粪便移植也取得了可喜的结果。Kalla 等<sup>[39]</sup>的个案研究证明自体粪便移植对改道性结肠炎患者是一种安全、有效和经济的治疗方法,已经证明,它可以改善结肠的内镜下表现。Gundling 等<sup>[40]</sup>提出,自体粪菌移植可能是标准治疗失败后复发 DC 的一种有效和安全的选项,由于粪便流的中断对 DC 的发展至关重要,自体粪菌移植似乎是一种有希望的治疗方法。

3.3.2 白细胞清除术:Watanabe 等<sup>[41]</sup>报道成功治疗了 1 例慢性抗生素难治性转移性脓疱病患者的白细胞聚集症,其发生于伴有改道性回肠造口术的 UC 患者的回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)后。转移性脓疱病的黏膜较少接触粪便流和病原体,因此,免疫功能的改变可能在维持转移性脓疱病中起主要作用。

3.3.3 肠液回输:最近的一项试验表明<sup>[42]</sup>,在回肠造口逆转术患者中,初步对回肠造口术的旷置肠段进行逆行刺激,在缩短术后住院时间方面具有非常好的效果。研究发现肠液回输可以减轻旁路结肠的炎症反应,但其潜在机制尚需阐明。对于具有保护性回肠造口术的患者,在造口回纳之前自我给药的肠液回输是一种经济可行的策略,可以在门诊进行。

综上所述,临床上对于无手术指征或无症状的改道性结肠炎行随访和保守治疗,包括药物治疗(如短链脂肪酸、糖皮质激素、5-氨基水杨酸、纤维素溶液灌肠、类固醇灌肠、高渗葡萄糖灌肠、中医药治疗)及其他治疗等。若患者症状较为明显,结肠炎或腹泻症状较重时,应该尽早行外科闭合吻合口术,恢复肠道连续性。

### 参考文献

- [1] Kleinwort A, Döring P, Hackbarth C, et al. Deviation of the fecal stream in colonic bowel segments results in increased numbers of isolated lymphoid follicles in the submucosal compartment in a novel murine model of diversion colitis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5265969. DOI: 10.1155/2017/5265969.
- [2] Tominaga K, Kamimura K, Takahashi K, et al. Diversion colitis and pouchitis: A mini-review [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1734-1747. DOI: 10.3748/wjg.v24.i16.1734.
- [3] Sun Q, Shi Y, Liang X, et al. Interaction between the intestinal flora and the severity of diversion colitis after low anterior resection of rectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1001819. DOI: 10.3389/fonc.2023.1001819.
- [4] Tominaga K, Tsuchiya A, Mizusawa T, et al. Evaluation of intestinal microbiota, short-chain fatty acids, and immunoglobulin a in diversion colitis [J]. *Biochem Biophys Res*, 2020, 25: 100892. DOI:

- 10.1016/j.bbrep.2020.100892.
- [5] Sliker J, Hübner M, Addor V, et al. Application of an enhanced recovery pathway for ileostomy closure: A case-control trial with surprising results [J]. *Tech Coloproctol*, 2018, 22(4): 295-300. DOI: 10.1007/s10151-018-1778-1.
- [6] Glotzer DJ, Glick ME, Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream [J]. *Gastroenterology*, 1981, 80(3): 438-441.
- [7] Alvarenga V Jr, Pacheco RG, Esposito CC, et al. Ascidian (chordate-tunicate) and mammalian heparin enemas attenuate experimental diversion colitis [J]. *Surgery*, 2014, 155(2): 217-227. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.057.
- [8] Martinez CA, Ribeiro ML, Gambero A, et al. The importance of oxygen free radicals in the etiopathogenesis of diversion colitis in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2010, 25(5): 387-395. DOI: 10.1590/s0102-86502010000500002.
- [9] Pacheco RG, Esposito CC, Müller LC, et al. Use of butyrate or glutamine in enema solution reduces inflammation and fibrosis in experimental diversion colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(32): 4278-4287. DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4278.
- [10] Kadri CJ, Pereira JA, da Silva CM, et al. E-cadherin expression in colonic mucosa with and without fecal stream [J]. *J Invest Surg*, 2013, 26(2): 72-79. DOI: 10.3109/08941939.2012.693334.
- [11] Fernandez OOA, Pereira JA, Campos FG, et al. Evaluation of enemas containing sucralfate in tissue content of muc-2 protein in experimental model of diversion colitis [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2017, 30(2): 132-138. DOI: 10.1590/0102-6720201700020012.
- [12] Villanacci V, Talbot IC, Rossi E, et al. Ischaemia: A pathogenetic clue in diversion colitis [J]. *Colorectal Dis*, 2007, 9(7): 601-605. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01182.
- [13] Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(1): 23-28. DOI: 10.1056/NEJM198901053200105.
- [14] Randall JK, Young BC, Patel G, et al. Is clostridium difficile infection a particular problem after reversal of ileostomy [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(3): 308-311. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02139.
- [15] Tominaga K, Kamimura K, Takahashi K, et al. Diversion colitis and pouchitis: A mini-review [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1734-1747. DOI: 10.3748/wjg.v24.i16.1734.
- [16] Beamish EL, Johnson J, Shaw EJ, et al. Loop ileostomy-mediated fecal stream diversion is associated with microbial dysbiosis [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(5): 467-478. DOI: 10.1080/19490976.2017.
- [17] Lyons J, Ghazi PC, Starchenko A, et al. The colonic epithelium plays an active role in promoting colitis by shaping the tissue cytokine profile [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(3): e2002417. DOI: 10.1371/journal.pbio.2002417.
- [18] Kakizawa N, Tsujinaka S, Miyakura Y, et al. The surgical treatment of acute and severe diversion colitis mimicking ulcerative colitis: A case report [J]. *Surg Case Rep*, 2018, 4(1): 86. DOI: 10.1186/s40792-018-0490-8.
- [19] Deleu S, Machiels K, Raes J, et al. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD [J]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103293. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103293.
- [20] Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(1): 23-28. DOI: 10.1056/NEJM198901053200105.
- [21] Jowett SL, Cobden I. Diversion colitis as a trigger for ulcerative colitis [J]. *Gut*, 2000, 46(2): 294. DOI: 10.1136/gut.46.2.293b.
- [22] Caltabiano C, Máximo FR, Spadari AP, et al. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) can reduce levels of oxidative DNA damage in cells of colonic mucosa with and without fecal stream [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4): 1037-1046. DOI: 10.1007/s10620-010-1378-z.
- [23] Martinez CA, de Almeida MG, da Silva CM, et al. Enemas with N-acetylcysteine can reduce the level of oxidative damage in cells of the colonic mucosa diverted from the faecal stream [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(12): 3452-3459. DOI: 10.1007/s10620-013-2768-9.
- [24] Kakizawa N, Tsujinaka S, Miyakura Y, et al. The surgical treatment of acute and severe diversion colitis mimicking ulcerative colitis: A case report [J]. *Surg Case Rep*, 2018, 4(1): 86. DOI: 10.1186/s40792-018-0490-8.
- [25] Longatti TS, Acedo SC, de Oliveira CC, et al. Inflammatory alterations in excluded colon in rats: A comparison with chemically induced colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(3): 315-324. DOI: 10.3109/00365520903471572.
- [26] Buanaim RP, Pereira JA, Campos FG, et al. Effects of anti-TNF- $\alpha$  in experimental diversion colitis [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(10): e201901004. DOI: 10.1590/s0102-865020190100000004.
- [27] Singh NV, Gabriele GA, Wilkinson MH. Sucralfate as an adjunct to analgesia to improve oral intake in children with infectious oral ulcers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Emerg Med*, 2021, 78(3): 331-339. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.01.019.
- [28] Vejdan AK, Khosravi M, Amirian Z, et al. Evaluation of the efficacy of topical sucralfate on healing haemorrhoidectomy incision wounds and reducing pain severity: A randomised clinical trial [J]. *Int Wound J*, 2020, 17(4): 1047-1051. DOI: 10.1111/iwj.13369.
- [29] Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(2): 103-110. DOI: 10.1136/ejhp-2018-001649.
- [30] Sato DT, Campos FG, Kotze PG, et al. Sucralfate enemas reduce the oxidative tissue damage and preserves the contents of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in colonic mucosa without fecal stream [J]. *Acta Cir Bras*, 2021, 36(10): e361007. DOI: 10.1590/ACB361007.
- [31] Biagioli M, Capobianco D, Carino A, et al. Divergent effectiveness of multispecies probiotic preparations on intestinal microbiota structure depends on metabolic properties [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 325. DOI: 10.3390/nu11020325.
- [32] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-14. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.5.
- [33] Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, et al. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for in-

- inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology* ,2019 ,156 ( 8 ) : 2174-2189. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.017.
- [34] Basso PJ ,Camara NOS ,Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease – an overview of human studies [J]. *Front Pharmacol* ,2019 ,9: 1571. DOI: 10.3389/fphar.2018.01571.
- [35] Rodríguez-Padilla ú ,Morales-Martín G ,Pérez-Quintero R ,et al. Diversion colitis and probiotic stimulation: effects of bowel stimulation prior to ileostomy closure [J]. *Front Med ( Lausanne )* ,2021 ,8: 654573. DOI: 10.3389/fmed.2021.654573.
- [36] Rodríguez-Padilla ú ,Morales-Martín G ,Pérez-Quintero R ,et al. Serological Biomarkers and Diversion Colitis: Changes after Stimulation with Probiotics [J]. *Biomolecules* ,2021 ,11( 5 ) : 684. DOI: 10.3390/biom11050684.
- [37] 侯芳霖 ,王培浩 ,张圣林 ,等. 肠舒汤经末端回肠造口顺行灌肠治疗旷置性结肠炎的效果 [J]. *精准医学杂志* ,2018 ,33( 5 ) : 430-432 ,436. DOI: 10.13362/j.jpmed.201805014.
- [38] 张圣林 ,马红梅 ,刘华 ,等. 肠舒汤保留灌肠治疗旷置性结肠炎的临床效果 [J]. *青岛大学学报: 医学版* ,2020 ,56( 1 ) : 80-83. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.013.
- [39] Kalla R ,Pitt M ,Sharma A. The role of autologous fecal microbiota transplantation in diversion colitis: A case report [J]. *Inflamm Bowel Dis* ,2019 ,25( 4 ) : e29-e30. DOI: 10.1093/ibd/izy270.
- [40] Gundling F ,Tiller M ,Agha A ,et al. Successful autologous fecal transplantation for chronic diversion colitis [J]. *Tech Coloproctol* ,2015 ,19( 1 ) : 51-52. DOI: 10.1007/s10151-014-1220-2.
- [41] Watanabe C ,Hokari R ,Miura S. Chronic antibiotic-refractory diversion pouchitis successfully treated with leukocyteapheresis [J]. *Ther Apher Dial* ,2014 ,18 ( 6 ) : 644-645. DOI: 10.1111/1744-9987.12175.
- [42] Liu Z ,Fang L ,Lv L ,Niu Z ,et al. Self-administered succus entericus reinfusion before ileostomy closure improves short-term outcomes [J]. *BMC Surg* ,2021 ,21 ( 1 ) : 440. DOI: 10.1186/s12893-021-01444-4.

( 收稿日期: 2023-06-14)

( 上接 1222 页)

- [22] Ianos RD ,Pop C ,Jancu M ,et al. Diagnostic performance of serum biomarkers fibroblast growth factor 21 ,galectin-3 and copeptin for heart failure with preserved ejection fraction in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diagnostics* ,2021 ,11( 9 ) : 1577. DOI: 10.3390/diagnostics11091577.
- [23] Kim WJ ,Kim SS ,Lee HC ,et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Journal of Korean medical science* ,2015 ,30( 5 ) : 586-590. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.586.
- [24] 陈海峰 ,吴峰 ,卢楠 ,等. 血清成纤维细胞生长因子 21、脂联素与冠状动脉性心脏病的相关性 [J]. *中华高血压杂志* ,2016 ,24( 8 ) : 758-762. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.08.014.
- Chen HF ,Wu F ,Lu N ,et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and adiponectin and coronary heart disease [J]. *Chinese Journal of Hypertension* ,2016 ,24 ( 8 ) : 758-762. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.08.014.
- [25] Basurto L ,Gregory MA ,Hernández SB ,et al. Monocyte chemoattractant protein-1 ( MCP-1 ) and fibroblast growth factor-21 ( FGF-21 ) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women [J]. *Experimental Gerontology* ,2019 ,124: 110624. DOI: 10.1016/j.exger.2019.05.013.
- [26] Zhao Y ,Meng C ,Wang Y ,et al. IL-1 $\beta$  inhibits  $\beta$ -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes [J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* ,2016 ,310( 4 ) : E289-E300. DOI: 10.1152/ajpendo.00356.2015.
- [27] Cheng J ,Su X ,Qiao L ,et al. Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris [J]. *Bioscience Reports* ,2018 ,38 ( 5 ) : 739-742. DOI: 10.1042/BSR20181099.
- [28] Haberka M ,Machnik G ,Kowalówka A ,et al. Epicardial ,paracardial , and perivascular fat quantity ,gene expressions ,and serum cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes [J]. *Polish Archives of Internal Medicine* ,2019 ,129 ( 11 ) : 738-746. DOI: 10.20452/pamw.14961.
- [29] Geng L ,Lam KSL ,Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: From bench to clinic [J]. *Nature Reviews Endocrinology* ,2020 ,16( 11 ) : 654-667. DOI: 10.1038/s41574-020-0386-0.
- [30] Joki Y ,Ohashi K ,Yuasa D ,et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2015 ,459 ( 1 ) : 124-130. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081.
- [31] Ong KL ,Hui N ,Januszewski AS ,et al. High plasma FGF21 levels predicts major cardiovascular events in patients treated with atorvastatin ( from the Treating to New Targets [TNT] Study ) [J]. *Metabolism* ,2019 ,93: 93-99. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.006.

( 收稿日期: 2023-08-17)