

## · 综 述 ·

## 溃疡性结肠炎相关大肠癌研究进展

汪芳裕

【摘要】 溃疡性结肠炎相关大肠癌指的是在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 背景下发生的大肠癌, UC 患者大肠癌的发生率明显高于一般人群, 而且随病程的延长而上升。慢性炎症刺激通过氧化应激造成肠黏膜损伤, 引起细胞增殖调控的相关基因的突变和表观遗传改变, 从而导致结肠上皮细胞增殖和转运加速, 最终可发生异型增生和癌变。对长期 UC 患者必须进行大肠镜监测, 若在炎症区域发现异型增生的息肉或腺瘤样病变可将其完整切除, 非腺瘤样重度异型增生和广泛的异型增生病变则应考虑手术切除结肠。5-氨基水杨酸类药物通过减轻炎症可预防癌变发生。

【关键词】 溃疡性结肠炎相关大肠癌; 氧化应激损伤; 临床监测; 化学预防

【中图分类号】 R735.3 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.04.019

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 背景下发生的大肠癌称之为溃疡性结肠炎相关大肠癌 (ulcerative colitis-associated colorectal cancer)。由于各种结肠炎症均可导致结直肠癌的高发, 故目前国外文献统称为结肠炎相关大肠癌 (colitis-associated colorectal cancer, CACC)<sup>[1]</sup>, 若将克罗恩病 (CD) 相关的大肠癌一并考虑, 亦可称之为炎症性肠病相关大肠癌 (IBD-associated colorectal cancer)<sup>[2]</sup>。UC 患者大肠癌的发生率明显高于一般人群, 而且随病程的延长而上升, Eaden 等<sup>[3]</sup> 的 Meta 分析表明 UC 患者中结肠炎相关结肠癌的 10 年发病率为 2%, 20 年发病率为 8%, 30 年发病率为 18%。世界胃肠病组织 (WGO) 2010 炎症性肠病诊疗指南指出, UC 病程 8 年以上者患结肠癌的风险明显增加; CD 若累及大部分结肠, 则具有类似的风险。癌变风险与病程、早年发病及散发性结直肠癌家族史相关。UC 伴原发性硬化性胆管炎 (PSC) 也是胆管癌及结直肠癌风险增加的一个因素<sup>[4,5]</sup>。本文简要叙述 CACC 发生机制、临床诊治和预防监测等相关问题及最新研究进展。

## 1 发生机制与分子病理学特征

长期慢性溃疡性结肠炎发生结直肠癌变的概率大大上升, 其原因之一是 UC 炎症慢性刺激通过氧化应激损伤引起细胞增殖调控的相关基因的突变和表观遗传改变, 导致结肠上皮细胞增殖和转运加速, 进而发生异型增生和癌变。其发生机制涉及染色体与基因改变、胃肠道微生物生态与免疫反应异常和细胞因子的参与等诸多方面。

**1.1 染色体与基因学改变** 在散发性大肠癌的遗传学改变同样见于 CACC, 包括染色体不稳定性、微卫星灶不稳定性和 DNA 甲基化异常等。所不同的是, 炎症基础上的结肠上皮细胞在组织学出现异型增生和癌变之前就可以发生上述基因改变, 尽管导致这种区别的原因尚不明了, 但现有研究显示氧化应激损伤可能与之密切相关。炎性细胞产生的活性氮氧化物影响到抑癌产物的编码基因 (例如 p53、DNA 错配修复蛋白, DNA 和碱基剪切-修复蛋白), 转录因子 (例如核因子- $\kappa$ B), 或者信号蛋白 (例如环氧化酶) 等, 最终导致异型增生和癌变的发生与进展<sup>[6]</sup> (图 1)。CACC 的研究过去多在结肠炎基础上加上促癌剂诱导, 因而无法鉴别癌形成是从炎症损伤还是从致癌剂的突变而来, 还是两者共同作用所致。新近采用葡聚糖硫酸钠 (DSS) 小鼠结肠炎加上高铁饮食可损伤肠黏膜屏障加重氧化应激损伤, 从而形成异型增生和腺瘤, 接近人类 UC 和癌变过程<sup>[7]</sup>。进一步研究有待采用抗氧化剂或抗炎剂等, 观察能否通过减轻氧化应激来干预异型增生和肿瘤形成, 进一步探索结肠炎相关异型增生和癌发生的机制, 可望为临床化学预防提供新的实验依据。

**1.2 胃肠道微生物生态与免疫反应** 肠道微生物生态不仅与结肠炎密切相关, 也参与结肠炎相关结直肠癌 (CRC) 发生。在多种啮齿动物炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 模型中, 共生细菌或某些特殊细菌, 例如肝螺旋杆菌 (*H. hepaticus*), 对炎症的启动和异型增生或癌变的发生都是必须的<sup>[4]</sup>。没有这些细菌, 结肠炎和肿瘤都不可能发生。通常条件下, IL-10 敲除小鼠发生自发性广泛性肠炎时须有 IL-12 和肠道细菌的存在。而在无特殊致病菌环境中, 所有小鼠 3 月龄后均可发生结肠炎。3~6 个月

基金项目: 国家自然科学基金课题资助项目 (81070289)

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院消化内科

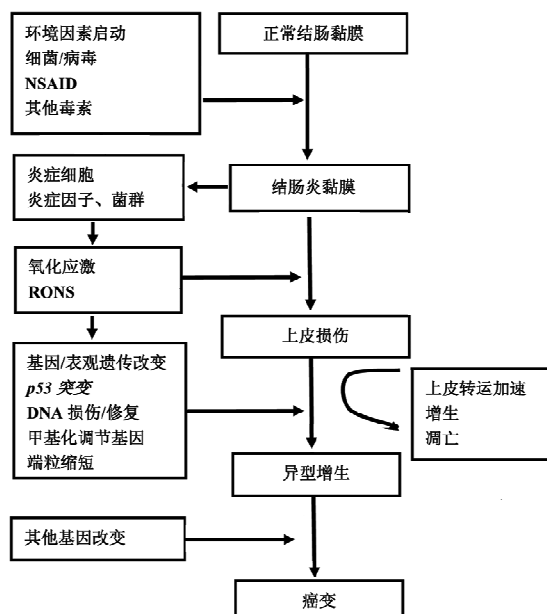


图1 结肠炎相关大肠癌的发生机制:氧化应激损伤的作用

后,25%~60%的小鼠分别发生腺癌。即使结肠炎已经出现,应用 IL-10 仍可改善结肠炎程度,并且减少 50% 肿瘤的发生。微生态制剂可减轻 IL-10 敲除小鼠黏膜炎症,以及肿瘤的数目;而单纯培养的粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 亦可导致结肠炎,20 周后出现异型增生和直肠癌变。谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidases, Gpx) 是细胞内抗氧化剂, Gpx1 和 Gpx2 基因破坏后的小鼠 2~7 周龄后可发生回结肠炎,4 个月后 40% 的动物发生肿瘤 (28% 为腺癌),高肿瘤发生率与回肠炎炎症指数的升高相关,而与结肠炎症无关。这说明炎症对肿瘤的发生是必须的,但光有炎症并不足以导致癌症发生。然而,在无菌条件或无特殊致病菌 (SPF) 时则无肿瘤发生,并且若动物至少有一个野生型 Gpx1 或 Gpx2 等位基因时,也不会发生肿瘤。由于这种小鼠具有完整的免疫系统和黏膜屏障功能,上述研究结果提示抗氧化剂在防御炎症和肿瘤的发生中的重要性<sup>[8]</sup>。

T-细胞受体链缺乏的小鼠肠道免疫系统缺陷,其发生的结肠炎与 UC 相似。常规饲养条件下,T-细胞受体链和 p53 双重敲除小鼠发生慢性炎症 (90%,主要集中在回盲部和盲肠)、异型增生 (50%~70%) 以及腺癌 (70%),而无菌条件可防止慢性炎症及肿瘤的形成<sup>[9]</sup>。许多研究显示 Th1 细胞表达的 IFN- $\gamma$  在各种动物模型中可以抑制结肠炎相关癌的形成。相反,Th2 和 Th17 调控的免疫反应则可能促进 CACC 发生。因此,不同亚群 T 辅助细胞诱发的结肠“慢性炎症”发生 CACC 的风险是不一样的。调控肠道免疫反应或许同样可以防止 IBD 患者 CAC 的发生。

**1.3 细胞因子 氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS)** 诱发的结肠炎相关 CRC 小鼠模型中观察到结肠黏膜有巨噬细胞浸润,而且巨噬细胞趋化因子 (CCL2) 的表达较对照组增加,但是,不表达 CCL2-特异性受体 CCR2 的小鼠,或者使用 CCL2 拮抗剂后,则发生结肠炎相关肿瘤减少,且巨噬细胞浸润同时减少。最近研究显示,编码巨噬细胞趋化因子受体 US28 可能参与结肠炎相关 CRC 的发生。Bongers 等<sup>[10]</sup>发现小肠或大肠上皮细胞特异性表达 US28 的小鼠可发生肠上皮增生,并继而产生腺瘤及腺癌,并且显示通过激活 Wnt-catenin 信号通路起作用。一旦加上 AOM/DSS 诱发,这种小鼠肿瘤数目进一步增加。另有研究显示,IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的释放能够促进肿瘤生长,而 TGF- $\beta$  和 IL-10 等免疫抑制细胞因子的低表达可以加速这一过程。此外,同时表达 CCL2 (属于 US28 配体) 的转基因小鼠可加大肿瘤负荷。由此可见,趋化因子可能促进炎症相关癌的发生,这些机制是否参与人类结肠炎相关 CRC 发生尚需进一步研究证实<sup>[11]</sup>。

## 2 临床监测

长期 UC 及 CD 结肠炎需行结肠癌筛查,目前主要依靠肠镜检查及病理组织学活检来监测 UC 相关癌和异型增生等癌前病变。欧美经典指南指出,结肠炎监测首选方案为结肠镜及多点活检 (包括末端回肠和直肠在内的至少五个部位,每个部位 2 块活检),每 1~3 年进行一次全结肠镜检查,每间隔 10 cm 取 2~4 个随机活检 (random biopsy),此外怀疑肿瘤性病变处追加活检,从而保证根据病变范围、程度和组织学特征进行分类,并评价有无末端回肠和结肠狭窄。欧洲炎症性肠病学会 (ECCO) 最新指南将广泛结肠炎 (extensive colitis) 的定义为 UC 从近端结肠到脾曲受累,或 CD 炎症波及至少 50% 结肠黏膜。对广泛结肠炎患者的危险分层与肠镜监测方案做了明确规范<sup>[12]</sup>。此外,复查肠镜也应当与患者商谈,医患双方共同权衡利弊,选择最佳个体化监测方案。初始症状出现后所有病程超过 10 年的 UC (包括 CD) 均应行监测肠镜,以判断病情进展范围。大肠镜监测应尽量在缓解期进行,但是,如果暂时无法获得缓解,需要复查肠镜时也不能无原则地推迟。

Friedman 等<sup>[13]</sup>报告需要 33~64 个活检个数才能保证高度异型增生的 90%~95% 发现可信度。有鉴如此,许多学者采用色素内镜、窄光光带技术 (narrow band imaging, NBI) 和放大内镜来指导病理

组织学活检,即靶向活检(target biopsy)。推荐使用全结肠染色剂喷洒,并在此基础上实施靶向活检(ECCO 指南循证证据 A 级)。肠镜下的局限性病变可分为两种:异型增生相关病变/肿物(dysplasia associated lesion or mass, DALM)和腺瘤样肿块(adenoma like mass, ALM),DALM 一般指“结肠炎黏膜”基础上的息肉或腺瘤,表现有斑块,狭窄,肿块或结节状,亦可呈现为扁平型或有蒂息肉。ALM 则主要是指“非结肠炎黏膜”上的息肉或腺瘤。

肠镜监测主要在缓解期进行监测,常规大肠镜检查发现局部色调异常(发红、褪色)或微小凹凸不平,可进行靛胭脂或龙胆紫染色后放大检查,对可疑部位进行靶向活检。DALM 病变的腺体开口形态(pit pattern)属于工藤分类 III<sub>L</sub> 型 IV 型或 V<sub>L</sub> 型,病变大部分为混合结构,并且癌、高度异型增生与低度异型增生之间腺体开口形态的分布倾向不明显,亦可表现为色调异常(褪色)的平坦病变(flat pattern),但通常没有 I 型或 II 型<sup>[14]</sup>。Kiesslich 等<sup>[15]</sup>用亚甲蓝染色与常规内镜检查比较,结果表明染色发现肿瘤性病变较常规检查显著提高。此外, DALM 虽然也 III<sub>L</sub> 型结构,多数 IV 型或 V<sub>L</sub> 型。然而,炎症背景下的 UC 相关癌与散发性大肠癌虽同属肿瘤性 pit pattern 却有微妙的不同,UC 相关癌开口之间的间距和开口分布的不规则性往往更加显著。尽管如此,两个病变的 pit pattern 无法完全区别的情况仍然常有发生,此外,由于色素内镜和放大内镜比较费时, NBI、FICE(多带显像技术)和共聚焦激光等最新电子染色技术的应用值得进一步研究和应用<sup>[16]</sup>。

参照国外相关指南和共识意见,中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组的最新共识意见认为,对病程 8~10 年以上的所有 UC 均应行一次肠镜检查,如为 E3 型(即广泛性结肠炎),以后隔年复查一次,病程达到 20 年后每年复查;如为 E2 型(左半结肠炎)病程达 15 年后隔年复查一次即可直乙状结肠炎患者,或 UC 合并原发性硬化性胆管炎者,应行监测性结肠镜检查,至少 2 年 1 次,并作多部位活检。对组织学检查发现有异型增生;而 E1(直肠炎)型癌变几率较小,故不必复查;合并原发性硬化性胆管炎(PSC)者,从确诊之日开始每年复查肠镜<sup>[2]</sup>。

### 3 治疗原则

UC 合并 CRC 临床症状与一般 UC 相似,一般在青少年或中年时期出现肠道症状,但发生 CACC

高峰年龄在 50 岁以后,病程多在 15~20 年以上,部分病例为长期轻度 UC 基础上发生的腺瘤或腺癌,其炎症背景容易被忽视,从而被诊断为散发性腺瘤或散发性大肠癌,这些病例术后应考虑针对炎症的治疗。

CACC 病变的程度不同采用不同的治疗方法,若在炎症区域发现异型增生的息肉并能将其完整切除,则不必考虑手术切除结肠,同时应确认周围黏膜没有异型增生。腺瘤样病变可以采用内镜下切除手段,治疗方法有内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、分块黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)和新近发展的内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等,非腺瘤样重度异型增生病变和广泛的异型增生则应考虑手术切除结肠(图 2)。

值得注意的是,必须严格将异型增生(dysplasia)或“新生物性不典型增生”(definite neoplastic dysplasia)与炎症修复过程中的不典型增生(regenerative atypia)进行鉴别,必要时应请病理医师反复阅片或重复活检,一旦异型增生的诊断成立,即便是低度异型增生,但病变广泛而无法内镜完全切除时,应考虑性结肠切除术,以便及时终止病变进一步进展<sup>[17]</sup>。

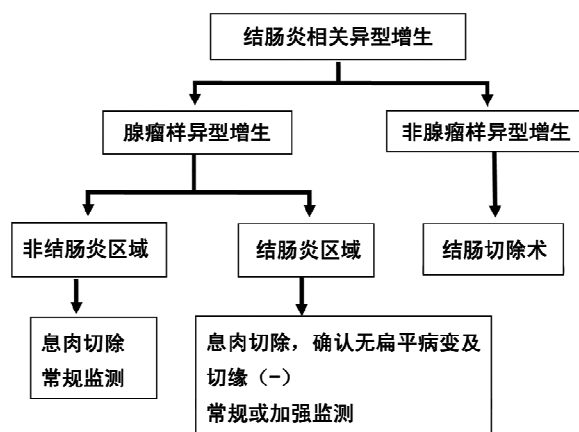


图 2 结肠炎相关异型增生的处理程序

Smith 等<sup>[18]</sup>参照上述程序,对 67 例 UC 伴发 ALM/DALM 病变进行内镜治疗,结果显示,ESD 辅助的 EMR 法 52 例获得整块切除,15 例为分块切除,2 例发生肠穿孔,7 例发生出血并发症,中位数 18 个月的随访期内,治愈率为 66/67(98%)。

### 4 化学预防

由于慢性炎症是导致大肠癌的主要原因,人们自然会认为控制炎症就能降低结肠炎相关癌的发生风险。5-氨基水杨酸(5-ASA)和嘌呤类药物通过

减轻炎症可能会有防止癌变的作用,遗憾的是,目前还没有研究能够肯定 IBD 常用抗炎药物可以起到化学预防的功效。今后可能需要更多的研究来观察阿司匹林和钙制剂的预防效果,因为二者均在散发性大肠癌的防治中得到肯定结论<sup>[19]</sup>。

**4.1 氨基水杨酸制剂** 氨基水杨酸类药物的化学预防作用的研究结果报道不一,这些研究主要为回顾性的二级研究。Velayos 等<sup>[20]</sup>的系统回顾结论认为,美沙拉嗪对 CRC 和异型增生具有预防效果(危险度为 0.51),但该研究引用的资料中美沙拉嗪使用疗程不统一,研究方案多种(有病例对照、回顾性队列研究和二次分析)。其他研究则未能观察到美沙拉嗪制剂对炎症基础上的 CRC 和异型增生的独立预防作用,因此目前似乎不能下结论。目前报道美沙拉嗪的抗癌效果主要是减少活性氮氧化物以控制黏膜的氧化应激损伤,例如,防治甘油醛-3-磷酸脱氢酶在次氯酸盐作用后的降解,而次氯酸盐乃是中性粒细胞产生的强氧化剂。

其他 IBD 治疗药物,包括甲基泼尼松龙、6-巯基嘌呤或甲硝唑,都不能减少活性氮氧化物(RONs)对黏膜的损伤。美沙拉嗪还可抑制结肠上皮细胞-catenin 的激活,而后者可以促进结肠上皮细胞的癌变,直肠给药对于没有 IBD 的患者可选择性引起瘤细胞凋亡,而不影响癌旁直肠上皮细胞,这种作用不通过抗炎途径。氨基水杨酸类还可直接影响细胞周期,主要通过肿瘤坏死因子(TNF)-TGF-Wnt 通路,并影响转录因子活性(NF- $\kappa$ B);此外,还可以通过其抗微生物效果起作用。另有一些研究显示,氨基水杨酸类药物可能起到降低 IBD 患者 CRC 的风险,并认为小剂量阿司匹林加上叶酸补充可能是最佳方案<sup>[21]</sup>。

#### 4.2 熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic Acid, UDCA)

UC 合并 PSC 者,其结肠炎相关结肠癌的发生率将进一步增加,一些研究表明,UDCA 可以防治 UC 合并 PSC 患者结肠上皮黏膜异型增生和癌变的发生<sup>[7]</sup>。UDCA 是一种无毒性的亲水胆酸,能竞争性地抑制毒性内源性胆酸在回肠吸收,除了抗胆汁淤积的作用,UDCA 还能竞争性地取代细胞膜和细胞器上的毒性胆酸分子而起到细胞保护与膜稳定作用,此外,UDCA 通过激活糖皮质激素受体,以及直接抑制组织相容性复合体(MHC) I 类和 II 类基因的表达,从而具有抗氧化和免疫调节功效<sup>[1]</sup>。

研究报告显示,PSC 患者,UDCA [3 ~ 15 mg/(kg · d)]治疗组的结肠新生物发生率为 32%,显著低于对照组(72%),目前不清楚这种区别是由于其

干扰花生四烯酸代谢的抗炎作用所致。但是,另有研究显示大剂量 UDCA [28 ~ 30 mg/(kg · d)]可导致肝硬化、肝移植和死亡率反而上升,由于多数 PSC 使用小剂量 UDCA,或许这些患者可以从 UDCA 使用中得到减少结肠癌发生的益处。进一步研究应考虑 UDCA 与美沙拉嗪联合用药的效果,以及不伴 PSC 的 UC 是否可以应用 UDCA 来预防结肠异型增生和癌变的发生。

**4.3 其他制剂** ①巯嘌呤类药物(Thiopurines):包括 6-硫代鸟嘌呤(6-thioguanine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)和硫唑嘌呤(azathioprine, AZA),均为具有免疫抑制作用的抗嘌呤代谢药物,其中 6-MP 和 AZA 常用于 IBD 抗炎治疗,主要用于重症 UC 激素诱导缓解后的长期维持,但此类药物不能像氨基水杨酸那样来减少活性氮氧化物以控制氧化应激损伤,故能否有效预防结肠炎相关异型增生和癌变并未证实<sup>[18]</sup>。②钙制剂:关于补充钙制剂对大肠腺瘤/腺癌的预防研究报道不一,最新研究资料显示,补钙对有过腺瘤病史的一般人群的腺瘤再发有效,而对高危或低危人群无效。有关机制在 DMH-诱发的大鼠 CRC 模型研究中显示涉及复杂的基因表达和信号转导变化,但钙制剂究竟如何调控这些基因事件尚未明了。因此,尽管维生素 D 和钙对散发性大肠癌和大肠腺瘤的预防研究取得一定的阳性结果<sup>[22]</sup>,是否同样适用于结肠炎相关 CACC 值得进一步研究证实。③叶酸、维生素和铁剂:有报告显示,补充叶酸可以预防大肠腺瘤和大肠癌的发生,特别是对于叶酸水平偏低的患者<sup>[23]</sup>。贫血是 IBD 常见的并发症之一,慢性炎症和缺铁是主要原因,也会伴有叶酸和维生素 B12 缺乏。常用治疗药物 AZA、6-MP 或柳氮磺吡啶(SASP)也会导致贫血,合并 CRC 后贫血亦可发生或加剧。长期 IBD 患者常常需要补充铁剂以纠正贫血,并可改善生活质量<sup>[24]</sup>。口服补铁常常不能耐受,有报道显示口服铁剂可以加重肠道症状,甚至促发 CACC 的发生,其原因可能与铁剂加重肠黏膜上皮的氧化应激损伤,因此,国外学者推荐静脉补铁,通常采用不易导致过敏的铁制剂,如蔗糖铁(iron sucrose)和羟基麦芽糖铁复合物(ferric carboxy-maltose)<sup>[25]</sup>。

**4.4 生物免疫制剂预防 CACC 的研究** 美国学者最近研究显示,MUC1 (mucin1)疫苗可减轻结肠慢性炎症,从而预防 MUC1 转基因小鼠异型增生的发生,并延长存活时间<sup>[26]</sup>。这些结果提示慢性炎症相关抗原的疫苗可望用于预防 UC 和 CACC。此外,已有证据显示白细胞介素-6(IL-6)与 CACC 发生

相关,并有研究在筛选针对 IL-6 的化学预防物质,可望控制结肠慢性炎症启动的癌发生。

总之,结肠慢性炎症与异型增生和癌变的发生密切相关,炎症过程中持续释放的自由基具有基因毒性,从而引起癌基因和抑癌基因的调控异常。同时,细胞因子和炎症趋化因子的释放能够促进或抑制结肠炎相关肿瘤生长,免疫系统异常与肠道菌群失调也可能与结肠癌变相关。至于癌变过程中免疫细胞、细胞因子和肠道微生态是如何影响肠道干细胞、上皮细胞与基质之间如何相互作用等则尚未明了,而 CACC 的临床检测、内镜诊治和化学预防等临床课题也有待深入的研究。

### 【参考文献】

- [1] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(1): 112 - 124.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. *中华内科杂志*, 2012, 12(8): 818-831.
- [3] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535.
- [4] Rizzo A, Pallone F, Monteleone G, et al. Intestinal inflammation and colorectal cancer: a double-edged sword[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(26): 3092-3100.
- [5] Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(8): 928-936.
- [6] Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal Inflammation and Cancer[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1807-1816.
- [7] Kanneganti M, Mino-Kenudson M, Mizoguchi E. Animal models of colitis-associated carcinogenesis[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 1-22.
- [8] Chu FF, Esworthy RS, Chu PG, et al. Bacteria-induced intestinal cancer in mice with disrupted Gpx1 and Gpx2 genes[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3): 962-968.
- [9] Popivanova BK, Kostadinova FI, Furuichi K, et al. Blockade of a chemokine, CCL2, reduces chronic colitis-associated carcinogenesis in mice[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7884-7892.
- [10] Bongers G, Maussang D, Muniz LR, et al. The cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes intestinal neoplasia in transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3969-3978.
- [11] Vetrano S, Borroni EM, Sarukhan A, et al. The lymphatic system controls intestinal inflammation and inflammation-associated Colon Cancer through the chemokine decoy receptor D6[J]. *Gut*, 2010, 59(2): 197-206.
- [12] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. *Gut*, 2011, 60(5): 571-607.
- [13] Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(4): 820-826.
- [14] Inoue T, Murano M, Abe Y, et al. Colonoscopic differences of erosive and/or small ulcerative lesions for diagnosis of colonic inflammatory diseases[J]. *J Gastroenterology Hepatic*, 2010, 25 (Supple 1): S149-S154.
- [15] Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 880-888.
- [16] Bessissow T, Bisschops R. Advanced endoscopic imaging for dysplasia surveillance in ulcerative colitis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(1): 57-67.
- [17] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guideline in adults (update); American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7): 1371-1385.
- [18] Smith LA, Baraza W, Tiffin N, et al. Endoscopic resection of adenoma-like mass in chronic ulcerative colitis using a combined endoscopic mucosal resection and cap assisted submucosal dissection technique[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(10): 1380-1386.
- [19] Subramanian V, Logan RF. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(4-5): 593-606.
- [20] Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(6): 1345-1353.
- [21] Terhaar Sive Droste JS, Tuynman JB, Van Dullemen HM, et al. Chemoprevention for colon cancer: new opportunities, fact or fiction? [J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2006, (243): 158-164.
- [22] Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, et al. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(5): 789-803.
- [23] Wang JL, Lin YW, Chen HM, et al. Calcium prevents tumorigenesis in a mouse model of colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22566.
- [24] Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(10): 1485-1491.
- [25] Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, et al. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(6): 687-691.
- [26] Beatty P, Ranganathan S, Finn OJ. Prevention of colitis-associated colon cancer using a vaccine to target abnormal expression of the MUC1 tumor antigen[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(3): 263-270.

(收稿日期: 2013-04-19)

(本文编辑: 潘雪飞)