

溃疡性结肠炎病因的Meta分析

罗瑞丽 霍丽娟 张婕 张倩楠

【摘要】 目的 分析溃疡性结肠炎(UC)发病的相关因素。方法 计算机检索英文数据库PubMed、Cochrane、Embase及中文数据库中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)与维普期刊资源整合服务平台(VIP),纳入2000年1月至2014年10月有关UC病因的相关文献。根据纳入与排除标准筛选文献,提取资料 and 评价质量后采用Stata 12.0软件进行Meta分析。结果 共纳入24篇文献,合计病例组5 653例,对照组20 218例。Meta分析显示,炎症性肠病家族史、戒烟、胃肠道感染史、经常饮用牛奶、油脂饮食、阑尾切除术、吸烟和接受高等教育与UC发病相关,其OR值(95%CI)分别为4.68(3.59~6.11)、1.81(1.58~2.09)、5.10(2.38~10.92)、2.26(1.65~3.09)、2.21(1.49~3.27)、0.40(0.32~0.51)、0.44(0.32~0.60)和0.50(0.36~0.69)。结论 炎症性肠病家族史、戒烟、胃肠道感染史、经常饮用牛奶和油脂饮食是目前UC的危险因素,而吸烟、阑尾切除术以及接受高等教育为保护因素。

【关键词】 溃疡性结肠炎;相关因素;危险因素;Meta分析

Meta-analysis on causes of ulcerative colitis Luo Ruili, Huo Lijuan, Zhang Jie, Zhang Qianan. Department of Digestion of the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Huo Lijuan, Email: mymail5296@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the main influencing factor of ulcerative colitis (UC). **Methods** Literature retrieval was conducted by using English databases (PubMed, Cochrane and Embase) and Chinese databases (CNKI, Wanfang, SinoMed and VIP) to collect the studies on the influencing factors of UC published both at home and abroad from January 2000 to October 2014. According to the inclusion and exclusion criteria, data were extracted and methodological quality was assessed. Then, a Meta-analysis was performed with Stata 12.0 software. **Results** A total of 24 case-control studies were included, involving 5 653 patients and 20 218 controls. The results of Meta-analysis showed that the influencing factors of UC would include family history of inflammatory bowel disease, ex-smoker, gastrointestinal infections, regular consumption of milk, fat diet, appendectomy, smoking and high educational level, with the pooled OR values as 4.68 (95% CI: 3.59-6.11), 1.81 (95% CI: 1.58-2.09), 5.10 (95% CI: 2.38-10.92), 2.26 (95% CI: 1.65-3.09), 2.21 (95% CI: 1.49-3.27), 0.40 (95% CI: 0.32-0.51), 0.44 (95% CI: 0.32-0.60) and 0.50 (95% CI: 0.36-0.69), respectively. **Conclusion** Current evidence showed that the risk factors influencing the incidence of UC were family history of inflammatory bowel disease, ex-smoker, gastrointestinal infections, regular consumption of milk and fat diet, whereas appendectomy, smoking and high educational level were protective factors for UC.

【Key words】 Ulcerative colitis; Related factor; Risk factor; Meta-analysis

溃疡性结肠炎(UC)是一种发生在直肠和结肠的慢性非特异性炎症性疾病,与克罗恩病(CD)同属于炎症性肠病(IBD)。国内外流行病学统计数据显示,近年来UC发病率和患病率呈明显增高趋势^[1-5],欧洲地区为UC发病率(24.3/10万)及患病率最高的地区(505/10万),其次为北美洲地区^[1]。中国、韩国、印度、伊朗等国也呈逐年上升趋势^[2],中国UC患病率目前已超过11.6/10万^[6]。UC已经成为肠道主

要疾病之一,其病因尚不明确,近年来UC相关病因研究取得很大进展,但由于单个研究的样本量限制,说服力较差,且对某些因素的认识仍存在争议。本研究检索近15年国内外公开发表的关于UC病因相关因素的文献,进行统计学分析,阐述UC发病的主要相关因素及关联强度,为UC的发病机制研究以及预防UC提供理论依据。

资料与方法

1. 资料来源和检索方法:计算机检索英文数据库PubMed、Cochrane、Embase及中文数据库中国知

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.023

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院消化内科

通信作者:霍丽娟, Email: mymail5296@163.com

网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)与维普期刊资源整合服务平台(VIP),并辅以文献追溯、手工检索等方法,收集2000年1月至2014年10月国内外公开发表的关于UC病因相关因素的研究文献。检索语种包括中文和英文。中文检索词:“溃疡性结肠炎”、“炎症性肠病”、“危险因素”、“相关因素”、“环境因素”,英文检索词:“Ulcerative colitis”、“Inflammatory bowel disease”、“Risk factors”、“Related factors”、“Environmental factors”。

2. 纳入标准:①2000年1月至2014年10月国内外发表的关于UC病因相关因素的病例对照研究、队列研究的原始文献;②UC病例诊断明确(经2名临床医师诊断或住院确诊病例);③样本量 ≥ 20 ;④文献的研究假设和研究方法相似,暴露的定义基本相似;⑤提供OR值及其95%CI,或无OR值及95%CI但可以通过计算补全。

3. 排除标准:①同一样本的重复研究;②无对照组;③研究方法不准确、数据不完整;④只有单因素分析结果;⑤参照Wells等^[7]制定的文献质量评价量表(NOS)标准, < 5 颗星的低质量文献;⑥病例组为IBD患者,未区分UC与CD患者。

4. 统计学分析:采用Stata 12.0软件完成。①异质性检验:采用Q检验与I²检验,当 $P < 0.05$ 、 $I^2 \geq 50.0\%$ 时,认为各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,反之则采用固定效应模型分析。②敏感性分析:若各研究间无明显异质性,比较随机效应模型与固定效应模型结果;若各研究间存在异质性,剔除低质量研究后观察合并效应量的变化,未发生大的改变说明结果较为可信。③发表偏倚:采用Egger's回归法进行评价,以 $P < 0.05$ 为存在发表偏倚。

结 果

1. 文献筛选:共纳入病例对照研究24篇(其中巢式病例对照研究2篇),未找到合适的队列研究文献。见图1。

2. 纳入研究特征:共检索到1 580篇文献,按照纳入和排除标准筛选出24篇文献,全部为病例对照研究,其中英文17篇、中文7篇(包括1篇学位论文),累计病例组5 653例、对照组20 218例。文献内容涉及中国、英国、加拿大和澳大利亚等11个国家,分别发表在国内外17种杂志上。见表1。

3. 主要病因相关因素的Meta分析:根据纳入文

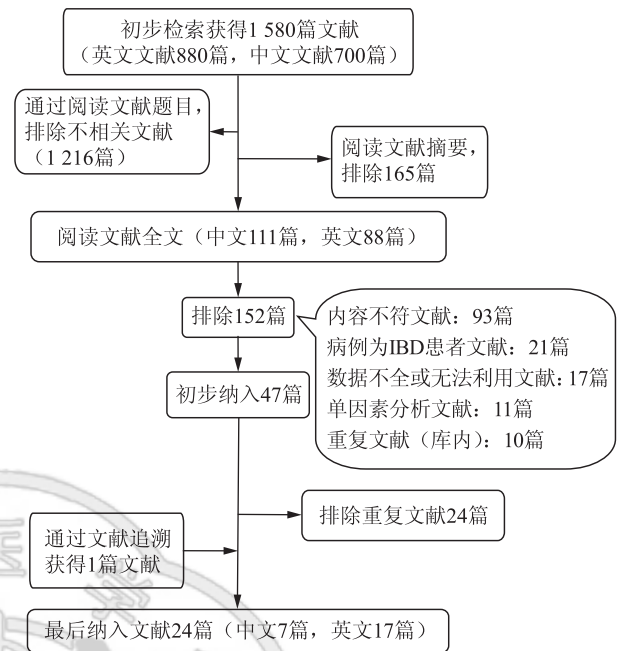


图1 文献检索筛选流程

献的研究内容以及各相关因素可参考的文献数,选择阑尾切除术、吸烟、接受高等教育、IBD家族史、戒烟、胃肠道感染史、经常饮用牛奶、油脂饮食、童年接触动物、母乳喂养、口服避孕药、饮酒与女性13个相关因素,其中吸烟、胃肠道感染史、女性、母乳喂养4个因素在不同研究间存在异质性($P < 0.05$, $I^2 \geq 50.0\%$),采用随机效应模型,其余9个因素使用固定效应模型。Meta分析显示,阑尾切除术、吸烟、接受高等教育为UC发病的保护因素,合并OR值(95%CI)分别为0.40(0.32~0.51)、0.44(0.32~0.60)、0.50(0.36~0.69);IBD家族史、戒烟、胃肠道感染史、经常饮用牛奶和油脂饮食为UC发病的危险因素,合并OR值(95%CI)分别为4.68(3.59~6.11)、1.81(1.58~2.09)、5.10(2.38~10.92)、2.26(1.65~3.09)和2.21(1.49~3.27)。见表2。

4. 敏感性分析:采用固定效应模型和随机效应模型分别对上述9个异质性检验无统计学意义的因素进行合并效应量计算,结果显示,合并效应量接近(表2);吸烟、胃肠道感染史、母乳喂养及女性4个因素异质性检验结果不同质,剔除文献质量评价较低的研究后,再次对各因素进行Meta分析,结果显示,吸烟、胃肠道感染史与女性因素剔除前后合并效应量无明显差异,说明研究结果相对稳定;而母乳喂养因素剔除前后结果变化较大(表3)。

5. 发表偏倚评估:采用Stata 12.0软件对UC病因相关因素进行Egger's检验。结果显示,吸烟因素 $P = 0.003$,存在发表偏倚,其余12个相关因素 $P >$

表1 纳入研究的基本特征及文献质量评价

第一作者,发表年份	国家	样本量		对照组来源	匹配情况				文献质量评价
		病例	对照		年龄	性别	地区	其他	
朱元民,2002 ^[8]	中国	101	97	正常人群及少数临床病历	N	N	N	N	6
Abraham,2003 ^[9]	澳大利亚	102	102	正常人群	Y	Y	N	N	7
王英,2004 ^[10]	中国	96	96	正常人群	Y	Y	Y	Y	6
García Rodríguez, 2005 ^[11]	英国	222	10 000	正常人群	Y	Y	N	N	9
Baron, 2005 ^[12]	法国	60	60	正常人群	Y	Y	Y	N	9
Firouzi, 2006 ^[13]	伊朗	382	382	临床病例	Y	Y	N	N	8
Bernstein, 2006 ^[14]	加拿大	217	433	正常人群	N	N	Y	N	7
Jiang, 2007 ^[15]	中国	177	177	正常人群	Y	Y	Y	N	8
Sonntag, 2007 ^[16]	德国	763	878	正常人群	N	N	N	N	6
de Saussure, 2007 ^[17]	法国	198	198	临床病例	Y	Y	Y	N	7
Lerebours, 2007 ^{[18]a}	法国	72	66	临床病例	N	N	N	N	6
Lerebours, 2007 ^{[18]a}	法国	72	254	正常人群	N	N	N	N	7
Radon, 2007 ^[19]	德国	304	1 481	临床病例	Y	Y	N	N	7
中国溃疡性结肠炎协作组, 2008 ^[3]	中国	745	745	正常人群	Y	Y	N	N	8
López-Serrano, 2010 ^[20]	西班牙	146	278	临床病例	Y	Y	N	N	8
Gearry, 2010 ^[21]	新西兰	653	600	正常人群	Y	Y	N	N	9
Kaplan, 2010 ^[22]	英国	591	2 962	正常人群	Y	Y	N	N	8
陈明, 2010 ^[23]	中国	100	100	正常人群	Y	Y	Y	N	8
伍文, 2010 ^[24]	中国	105	147	正常人群	Y	Y	N	N	8
Boneberger, 2011 ^[25]	智利	52	174	临床病例	Y	Y	Y	N	8
Ng, 2012 ^[26]	英国	115	115	健康同卵或异卵双胞胎	Y	Y	NS	N	9
Spehlmann, 2012 ^{[4]b}	德国	39	39	健康双胞胎	Y	Y	NS	N	7
Spehlmann, 2012 ^{[4]c}	德国	80	80	健康双胞胎	Y	Y	NS	N	7
张伟, 2012 ^[27]	中国	176	176	正常人群	Y	Y	Y	N	8
Jakobsen, 2013 ^[28]	丹麦	56	477	正常人群	Y	N	Y	N	8
何玉环, 2013 ^[5]	中国	101	101	临床病例	Y	Y	Y	Y	7

注: NS:原始文章中未体现; Y:病例组与对照组间匹配; N:病例组与对照组间未匹配; ^a对照组来源不同; ^b同卵双胞胎; ^c异卵双胞胎

表2 UC相关因素Meta分析及异质性检验结果同质因素的敏感性分析

危险因素	研究个数	异质性检验		合并模型	合并OR值(95%CI)	敏感性分析OR值(95%CI)
		Q检验P值	I ² 值(%)			
阑尾切除术	9	0.063	46.0	固定效应	0.40(0.32~0.51)	0.37(0.25~0.53)
吸烟	8	0.045	51.3	随机效应	0.44(0.32~0.60)	-
接受高等教育	3	0.205	36.8	固定效应	0.50(0.36~0.69)	0.52(0.33~0.83)
IBD家族史	12	0.064	41.5	固定效应	4.68(3.59~6.11)	5.10(3.51~7.41)
戒烟	7	0.172	33.5	固定效应	1.81(1.58~2.09)	1.79(1.46~2.19)
胃肠道感染史	4	0.017	70.6	随机效应	5.10(2.38~10.92)	-
经常饮用牛奶	4	0.238	29.1	固定效应	2.26(1.65~3.09)	2.67(1.58~4.52)
油脂饮食	4	0.741	0.0	固定效应	2.21(1.49~3.27)	2.21(1.49~3.27)
童年接触动物	3	0.140	49.1	固定效应	0.73(0.53~1.01)	0.67(0.40~1.11)
母乳喂养	3	0.000	92.5	随机效应	0.50(0.21~1.17)	-
口服避孕药	5	0.116	46.1	固定效应	1.08(0.80~1.47)	1.15(0.74~1.79)
饮酒	3	0.234	31.2	固定效应	0.92(0.61~1.39)	0.91(0.54~1.53)
女性	4	0.000	93.4	随机效应	1.32(0.61~2.83)	-

0.05,受发表偏倚影响较小。见表4。

讨 论

UC是一种多病因引起的消化系统常见疾病,其

病因和发病机制尚不明确,近年来国内外开展了较多流行病学和病因学研究,以探讨UC发病的相关因素,但研究结果之间存在差异。Ponder和Long^[29]在有关UC环境因素的综述中指出吸烟、高纤维饮

表 3 UC 相关因素异质性检验结果不同质因素的敏感性分析

危险因素	剔除文献	剔除前 OR 值(95%CI)	剔除后 OR 值(95%CI)	结果变化
吸烟	Lerebours, 2007 ^[18]	0.44(0.32 ~ 0.60)	0.53(0.43 ~ 0.64)	小
胃肠道感染史	Lerebours, 2007 ^[18]	5.10(2.38 ~ 10.92)	5.02(1.97 ~ 12.77)	小
母乳喂养	朱元民, 2002 ^[8]	0.50(0.21 ~ 1.17)	0.84(0.75 ~ 0.95)	大
女性	Lerebours, 2007 ^[18]	1.32(0.61 ~ 2.83)	1.29(0.52 ~ 3.19)	小

表 4 UC 相关因素文献发表偏倚结果

危险因素	Egger's 检验		
	t 值	P 值	偏倚值 95%CI
阑尾切除术	-2.11	0.073	-4.09 ~ 0.23
吸烟	-4.76	0.003	-4.00 ~ -1.29
接受高等教育	1.20	0.441	-22.41 ~ 27.10
IBD 家族史	1.76	0.108	-0.48 ~ 4.14
戒烟	0.30	0.779	-2.13 ~ 2.68
胃肠道感染史	-1.00	0.424	-13.47 ~ 8.41
经常饮用牛奶	1.94	0.191	-1.78 ~ 4.72
油脂饮食	3.00	0.096	-0.70 ~ 3.89
童年接触动物	-0.98	0.505	-35.96 ~ 30.79
母乳喂养	-1.19	0.446	-42.58 ~ 35.31
口服避孕药	1.63	0.202	-2.71 ~ 8.40
饮酒	-0.32	0.802	-47.97 ~ 45.60
女性	-0.36	0.753	-24.44 ~ 20.66

食可减少患病的危险性,而口服避孕药、胃肠道感染史、油脂饮食、空气污染及城市生活环境则增加患 UC 的危险。Geary 等^[21]开展的以人群为基础的病例对照研究发现 IBD 家族史与 UC 的发生显著相关,而吸烟、母乳喂养是 UC 的保护因素。中国 UC 协作组在国内一项多中心病例对照研究中发现^[3],肠道感染与 UC 的发病有关,吸烟、饮茶及母乳喂养可减少患 UC 的风险,而口服避孕药、甜食、油脂饮食、受教育程度、阑尾切除术等与 UC 发病无关。本研究在整理以往研究结果的基础上,运用循证医学方法,对人群中 UC 发病的主要相关因素进行了系统评价。

Meta 分析显示,胃肠道感染史、IBD 家族史、油脂饮食、饮用牛奶与戒烟是 UC 发病的主要危险因素,其中胃肠道感染史与 UC 的相关性最强,可使正常人患 UC 的风险增加 5.10 倍。提示感染在 UC 发病机制中起重要作用,可能与微生物直接作用于黏膜免疫系统,启动免疫细胞^[23],释放白介素-1、白介素-6、白介素-8 和肿瘤坏死因子(TNF)等促炎细胞因子和炎性介质有关,最终引起肠黏膜炎症和损伤;或影响肠道菌群^[3],细菌发生异位,破坏肠黏膜屏障功能,使其通透性增强^[23],从而引发 UC。

IBD 家族史与 UC 也有较强的相关性,与国内外

报道基本一致^[3,21]。有文献显示,UC 与遗传因素的关系更密切,一级亲属的 UC 发病风险要远高于二、三级亲属^[21]。因此应将 IBD 家族史的患者视为 UC 的高危人群,定期进

行随访。

饮食结构与 UC 发病关系密切。目前普遍认为油脂饮食是 UC 发病的危险因素,但是牛奶与 UC 的关系还存在争议。本次 Meta 分析显示,油脂饮食与经常饮用牛奶均为 UC 发病危险因素。油脂饮食可以影响胆固醇代谢,使血液处于高凝状态,引起血管痉挛,影响结肠黏膜血液供应而造成结肠黏膜损伤^[23]。但同时有研究提出,*n-3* 多不饱和脂肪酸摄入可能减少 UC 发生的风险^[30]。由于经常饮用牛奶的 Meta 分析纳入相关文献较少且均为国内研究,其结论比较片面,所以亟待开展大样本、多中心前瞻性研究。

近年来研究表明吸烟是 UC 发病的保护性因素,同时发现戒烟后 2 ~ 5 年发生 UC 的风险明显增加^[31]。在对其机制的研究中发现烟碱可使活动期 UC 诱导缓解^[32],并有学者提出对药物不敏感的 UC 患者可试行轻度吸烟作为治疗 UC 的替代疗法^[30],但由于吸烟可能引起血管、呼吸道等疾病,所以替代疗法尚存争议。此外,本次 Meta 分析显示,吸烟与 UC 的关系可能存在发表偏倚,故该结论有待于今后进一步研究证实。

阑尾切除术可减少 UC 的发生^[9,15,20,24],是目前公认 UC 的保护因素。有研究发现在 20 岁之前进行阑尾切除术能够使 UC 的发病概率降低 70%^[24];在 1 篇 17 项病例对照研究的 Meta 分析中发现 10 岁之前行阑尾切除术减少 UC 发生的作用更显著^[33]。其机制可能是减少促炎因子并上调白介素-10 和转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子水平,抑制 UC 相关不良免疫反应。同时本次 Meta 分析发现接受高等教育与 UC 发病呈负相关,可能与这部分人群更注重健康生活方式及合理饮食结构等因素有关。

此外,母乳喂养、口服避孕药、饮酒、女性、童年接触动物在本次 Meta 分析中无统计学意义,其对 UC 的作用尚不能确定。原因可能是纳入研究文献样本量的限制难以达到统计学显著水平,或者相关研究因素自身差异较大,致使研究结果分歧较大。其中,母乳喂养与女性两个因素的异质指数均在 90%以上,考虑与母乳喂养时间不一致、未区分女性

患儿与成年女性患者、单篇文献结果对结论影响较大等相关。

本次Meta分析存在不足:①纳入文献都是公开发表,且大部分多因素数据分析文献只发表统计学有意义的结果,不能排除潜在的发表偏倚;②语种仅局限中文和英文,可能会漏检其他语种的相关文献;③部分因素纳入文献较少,结果不稳定,仍需进一步研究;④本文仅针对主要相关因素进行了Meta分析,对有些研究资料少的其他因素,无法进行综合分析。所以,结论的有效性尚需更多相关研究证实。

参 考 文 献

- [1] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):46-54.
- [2] Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2013, 62(4):630-649.
- [3] China Ulcerative Colitis Collaborative Group. A case-control study on the risk factors of ulcerative colitis [J]. *Chin J Dig*, 2008, 28(2):108-110. (in Chinese)
中国溃疡性结肠炎协作组. 溃疡性结肠炎危险因素病例对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(2):108-110.
- [4] Spehlmann ME, Begun AZ, Saroglou E, et al. Risk factors in German twins with inflammatory bowel disease: results of a questionnaire-based survey [J]. *J Crohn's Colitis*, 2012, 6(1):29-42.
- [5] He YH, Gao F, Lu JJ, et al. Analysis of risk factors of ulcerative colitis in Xinjiang [J]. *J Pract Med*, 2013, 29(18):3070-3073. (in Chinese)
何玉环,高峰,卢加杰,等. 新疆地区溃疡性结肠炎发病的相关危险因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(18):3070-3073.
- [6] Inflammatory Bowel Disease Collaborative Group in Chinese Society of Gastroenterology. Consensus on the diagnosis and treatment specification of inflammatory bowel disease in In China [J]. *Mod Digest Intervent*, 2008, 13(2):139-145. (in Chinese)
中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2008, 13(2):139-145.
- [7] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in Meta-analyses [EB/OL]. (2014-09-16) [2015-03-10]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [8] Zhu YM, Wang QH, Liu YL, et al. Environmental risk factors in ulcerative colitis [J]. *J Clin Intern Med*, 2002, 19(5):350-352. (in Chinese)
朱元民,王勤河,刘玉兰,等. 溃疡性结肠炎环境因素致病作用的研究[J]. *临床内科杂志*, 2002, 19(5):350-352.
- [9] Abraham N, Selby W, Lazarus R, et al. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(2):139-146.
- [10] Wang Y, Chen YD, Dang T, et al. A case-control study on the risk factors of ulcerative colitis [J]. *Chin J Dig*, 2004, 24(5):305. (in Chinese)
王英,陈言东,党彤,等. 溃疡性结肠炎危险因素病例对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(5):305.
- [11] García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(4):309-315.
- [12] Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study [J]. *Gut*, 2005, 54(3):357-363.
- [13] Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2006, 21(2):155-159.
- [14] Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5):993-1002.
- [15] Jiang L, Xia B, Li J, et al. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(3):280-284.
- [16] Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, et al. Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(11):1385-1390.
- [17] de Saussure P, Clerson P, Prost PL, et al. Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007, 31(5):493-497.
- [18] Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(1):122-131.
- [19] Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2):354-361.
- [20] López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(12):1464-1471.
- [21] Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, et al. Population-based case control study of inflammatory bowel disease risk factors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(2):325-333.
- [22] Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11):2412-2419.
- [23] Chen M, Wang CD. A case-control study on the risk factors of ulcerative colitis in Fujian province [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 19(5):390-393. (in Chinese)
陈明,王承党. 福建省溃疡性结肠炎患病危险因素病例对照研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(5):390-393.
- [24] Wu W. Case-control study on the risk factors of Ulcerative colitis and UC-related polyps formation [D]. Wuhan: The Huazhong University of Science and Technology, 2010. (in Chinese)
伍文. 溃疡性结肠炎发病及息肉形成危险因素的病例对照研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2010.
- [25] Boneberger A, Weiss EH, Calvo M, et al. Environmental factors in infancy and ulcerative colitis in the Central South of Chile: a case-control study [J]. *J Crohn's Colitis*, 2011, 5(5):392-396.
- [26] Ng SC, Woodrow S, Patel N, et al. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(4):725-736.
- [27] Zhang W, Liu ZZ, Han S, et al. A case-control study on the risk factors of ulcerative colitis in Shaanxi population [J]. *J New Med*, 2012, 22(2):110-113. (in Chinese)
张伟,刘真真,韩霜,等. 陕西地区人群溃疡性结肠炎发病危险因素病例对照研究[J]. *医学新知杂志*, 2012, 22(2):110-113.
- [28] Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease—a population based study 2007-2009 [J]. *J Crohn's Colitis*, 2013, 7(1):79-88.
- [29] Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 5:237-247.
- [30] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gut*, 2014, 63(5):776-784.
- [31] Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9):1399-1406.
- [32] Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(22):2740-2747.
- [33] Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8(4):277-286.

(收稿日期:2015-03-17)

(本文编辑:万玉立)