

· 综述 ·

炎症性肠病相关认知障碍的诊疗进展

刘新颖 顾静

201508 上海, 复旦大学附属金山医院内镜中心(刘新颖), 消化内科(顾静)

通信作者: 顾静, Email: jsygyu6@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.04.013

【摘要】 炎症性肠病(IBD)常伴发各种神经系统并发症, 包括周围神经疾病、脑血管疾病、中枢脱髓鞘疾病、偏头痛等。新近的研究表明, IBD患者认知功能较健康人群明显受损。然而, 目前IBD相关认知障碍的研究较少。通过探讨IBD相关认知障碍的发病机制、临床表现、辅助检查和诊疗策略, 旨在加深临床医师对此类疾病的认识和理解, 并为其预防和治疗提供新的靶点和方向。

【关键词】 炎症性肠病; 认知障碍; 神经系统并发症; 综述

The diagnosis and treatment progress of cognitive dysfunction in inflammatory bowel diseases

Liu Xinying, Gu Jing

Internal Endoscopy Center, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China (Liu XY);

Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China (Gu J)

Corresponding author: Gu Jing, Email: jsygyu6@sina.com

【Abstract】 Inflammatory bowel diseases (IBD) are always accompanied by a series of neurological complications, including peripheral neuropathy, cerebrovascular diseases, demyelinating diseases of the central nervous system, migraine, etc. Recent studies demonstrated that the cognitive function of IBD patients is significantly impaired than that of healthy people. However, IBD-related cognitive impairment is little known. This review aims to explore the pathogenesis, clinical manifestation, examination and treatment strategy of IBD-related cognitive impairment, which may contribute to enhance clinicians' knowledge and understanding of these diseases, furthermore, provide a novel target and orientation for their prevention and therapy.

【Key words】 Inflammatory bowel diseases; Cognitive impairment; Neurological complications; Review

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括两种诊断不同但病理相似的疾病, 即克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 均表现为慢性、复发性炎症性疾病^[1]。IBD常伴随各种神经系统并发症, 包括周围神经系统疾病、脑血管疾病、中枢神经系统脱髓鞘疾病、偏头痛等^[2]。近年来, IBD相关认知障碍得到越来越多的关注。有纵向分析显示, 在16年的随访中, IBD患者罹患痴呆症的风险增加了2.5倍以上^[3]。然而, 目前对于IBD相关认知障碍的研究较少。本文从发病机制、临床表现、辅助检查、治疗方法4个方面解读IBD相关认知障碍的诊疗策略, 以期加深临床医生对这类疾病的理解和认识。

一、IBD相关认知障碍的发病机制

1. 共病焦虑、抑郁: IBD患者具有很高的焦虑抑郁患病风险。据报道, 在缓解期, 约28%的IBD患

者合并焦虑症状, 20%的患者合并抑郁症状; 在发作期, 约66%的患者合并焦虑症状, 35%的患者合并抑郁症状^[4]。相关的证据表明, 认知障碍是焦虑、抑郁症的常见并发症, 即使在情绪、躯体等系统性症状得到缓解以后, 部分患者认知障碍仍会持续。神经网络功能障碍、脑特定区域的形态结构变化等机制参与了焦虑、抑郁症认知障碍的发病过程^[5]。此外, 抑郁常伴随着免疫和神经炎症的激活, 包括促炎因子增加、免疫细胞数量、功能和抗体滴度的异常^[6], 这些改变均可能加重IBD的神经损伤。一项队列研究发现, 焦虑、抑郁症状与IBD患者的认知功能显著相关, 焦虑评分越高, 处理速度、语言学习和工作记忆表现越差; 抑郁症状则与较慢的处理速度有关^[7]。因此, 共病焦虑、抑郁参与了IBD相关认知障碍的发病机制, 促进和加重了IBD患者的认知功能障碍。

2. 肠道微生物群-脑轴功能异常: 肠道和中枢神经系统之间存在紧密的相互联系和交流, 在机体健康和疾病中发挥重要的作用, 称为脑-肠轴 (brain-gut axis)。肠道的功能状态、微生物群的多样性和组成成分对机体认知、免疫、骨骼肌等功能产生了重要的影响^[8]。肠道微生物群及其代谢产物包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、神经活性介质等, 可以作用于肠道内分泌细胞调控肠道激素的合成以及肠源性神经递质(血清素、多巴胺、GABA等)的合成, 从而间接影响脑功能; 也可以通过迷走神经与中枢神经直接联系^[9]。宏基因组学研究表明, 80%的缓解期IBD患者的肠道微生物模式发生显著改变, 其特点是高负荷和多样性减少以及肠道菌群失调^[11]; 而IBD患者菌群失调的主要特征是厚壁菌和拟杆菌种类的减少以及肠杆菌科家族的细菌种类相对增加^[10]。此外, IBD患者在肠道黏膜和粪便中表现出SCFAs的不稳定以及产生SCFAs的主要细菌如肠玫瑰菌的显著减少, 而SCFAs在脑-肠轴信号转导中发挥了重要的作用^[11]。因此, IBD患者肠道微生物群-脑轴功能异常可能参与了IBD相关认知障碍的发病机制。

3. 神经递质代谢异常: 作为一种必需氨基酸, 色氨酸是可以在吡啶胺 2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)等的作用下, 催化生成犬尿氨酸, 也可以在色氨酸羟化酶的作用下转化为5-HT。色氨酸能够调控脑内谷氨酸和乙酰胆碱的活性, 与人体认知功能、情绪、睡眠、食欲、疼痛等功能密切相关^[12]。有研究表明, IBD患者外周血清以及粪便中色氨酸的含量较健康组显著降低, 色氨酸代谢相关酶的水平也发生了改变^[13]; 在活动期IBD患者中, 外周血犬尿氨酸水平以及IDO活性显著增加, 提示犬尿氨酸途径代谢增强^[14]。另一方面, 有研究发现在CD和UC患者的炎症肠道黏膜中, 多巴胺水平明显低于对照组^[15]; 而越来越多的证据表明, 肠道的炎症可能导致中枢黑质、皮层炎症以及多巴胺能神经元的变性死亡^[16]。此外, 脑内很多重要的神经递质都是在肠道内合成, 包括SCFAs、多巴胺、血清素和GABA^[17]。多巴胺、色氨酸、血清素等神经递质与认知功能密切相关, 因此肠道环境和功能异常可能影响认知相关神经递质的合成代谢, 从而影响认知功能。

4. 外周和中枢神经炎症: IBD相关炎症可能通过多种途径影响认知功能。首先, 肠道炎症可以影响微生物群的构成和多样性、线粒体功能代谢、免

疫细胞活性以及肠源性神经递质的释放, 进一步通过脑-肠轴改变脑功能状态^[18]; 其次, 炎症肠道中的促炎细胞因子如IL-1 β 、IL-6和TNF- α 被释放到循环中, 从而导致系统性的全身炎症, 进一步诱发认知障碍^[19]。此外, 研究发现, IBD常导致显著的中枢神经系统炎症和免疫功能异常。He等^[20]在IBD动物模型上发现显著的认知行为能力损害, 伴有脑内淀粉样斑块聚集、皮质和海马区的神经元丢失, 而这些神经退行性反应与NLRP3炎性小体表达增加和沿脑膜淋巴管肠源性T淋巴细胞的积累密切相关。另有研究发现, 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型中, 小鼠海马区炎性标志物包括环氧化酶2(COX-2)mRNA、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)mRNA和GFAP水平明显上调^[21], 促炎M1型小胶质细胞以及促炎因子水平明显增加^[22]。肠道黏膜炎症可能是神经炎症和神经退行性变的重要驱动因素, 包括生成IL-17的T细胞并向中枢转移造成神经毒性等^[19]。综上所述, 外周和中枢神经炎症反应异常可能是IBD相关认知障碍的重要病理基础。

5. 其他: 长期口服糖皮质激素可能导致免疫力低下, 影响认知功能^[23]。此外, IBD患者常存在营养元素缺乏, 包括硫胺素在内的营养缺乏容易导致认知损害和各种神经系统并发症^[24]。其他研究表明, 铁代谢缺陷、贫血^[25]、脑组织缺氧^[26]等因素均可能在IBD相关认知障碍的发病中发挥重要作用。

二、IBD相关认知障碍的临床表现

成人IBD患者的认知障碍主要表现在以下方面:

(1) 在总体认知功能方面, Sharma等^[27]比较了UC缓解期、肠易激综合征和健康对照组的MMSE、MoCA评分, 结果发现UC组的认知功能评分较健康对照组明显下降。(2) 海马介导的视觉空间记忆损伤是IBD的一个关键特征。有学者对IBD患者进行了为期6个月的随访, 结果发现UC和CD患者在配对联想学习测试中的表现较健康人群更差, 反映了视觉空间情景记忆的缺陷。即使在疾病缓解期, 这种改变也持续存在^[28]。(3) 注意力和执行功能受损。多项研究表明, 相较于健康对照组, 中青年IBD患者的注意力发生缺陷, 尤其是在警觉和执行方面^[28-29]; 同时, 患者的执行功能中度受损, 主要表现为工作记忆和Stroop测试中的表现欠佳^[29]。van Erp等^[30]的研究同样发现, 利用词汇流畅性测试、Stroop色词干扰测验和连线测验分析显示, CD患者的执行功能包括工作记忆、抵抗干扰、任务转移等能力明显下

降。Petruo等^[31]使用事件相关电位检测,发现IBD患者存在任务转换能力缺陷方面的执行功能受损,其可能与前扣带皮层和右侧额下回的功能改变相关。(4)言语能力缺陷。Castaneda等^[32]发现,在青少年IBD患者(13~19岁)中,疾病急性期患者的加州语言学习测验得分较幼年特发性关节炎患者明显降低,体现了言语学习和记忆能力受损。另有研究表明,IBD患者的信息处理速度、语言学习和延迟回忆能力发生了明显的损害^[7]。此外,成人IBD患者言语智商评分尤其是词汇量子测试得分较健康人群明显降低^[33]。

儿童IBD患者同样存在各种认知功能障碍。Piasecki等^[34]利用D2注意实验、本顿视觉保持实验测试注意力和记忆力,结果发现相比较于健康儿童,儿童IBD患者存在明显的注意力和视觉记忆能力缺陷。在IBD患者中,更多的认知领域包括记忆、情感、言语等的功能状态,需要在今后进一步深入研究。

三、IBD相关认知障碍的辅助检查

Petruo等^[31]发现,事件相关电位的N2潜伏期异常可能与IBD患者的认知灵活性减退以及任务转换能力缺陷有关。此外,IBD患者各脑区结构和功能发生了明显的改变。有研究发现,与对照组相比,CD患者在额叶皮质和前中央扣带皮质灰质体积明显减少,而疾病持续时间与包括新皮层和边缘区在内的脑区灰质体积呈负相关^[35]。Thomann等^[36]使用结构磁共振成像(sMRI)和静息状态功能磁共振成像(rs-fMRI)评价稳定缓解的IBD患者和健康对照组后发现,相较于健康对照组,IBD患者中额叶、颞叶区的结构以及额上回和额下回、颞下回、胼胝体下回的功能发生了显著变化。此外,IBD患者脑中的默认模式网络(default mode network, DMN)功能出现异常,特别是关于内侧额叶区域、楔前叶和颞叶区域。DMN被认为参与多个认知功能领域(包括处理自我参照信息、内部心理和记忆等),其异常与许多神经精神疾病如抑郁症以及胃肠道疾病关系密切^[37]。Hou等^[38]利用弥散张量成像(DTI)分析发现,与健康对照组相比,CD患者与语言功能相关的各种白质束中表现出明显的微观结构特性变化,其微观结构变化与焦虑水平和病程呈正相关。Fujiwara等^[39]使用近红外光谱仪分析,发现IBD患者的额叶氧合血红蛋白的平均浓度明显低于健康对照组,提示额叶的神经活动明显降低,而UC组和CD组无明显差别。上述认知相关脑区的结构功能异常可能是IBD相关认知障碍发生的重要病因之一。另有研究表明,

IBD患者肠道活检中的 β -arrestin 2水平显著低于健康对照组^[40],而 β -arrestin 2与脑内Tau蛋白聚集和缠结密切相关^[41]。Duboc等发现,IBD患者粪便的胆汁酸(bile acids, BA)谱发生显著改变,包括粪便结合BA以及3-羟基硫酸BA水平升高^[42];BA谱的改变直接影响脑脊液中 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 水平和脑萎缩程度^[43]。IBD相关认知障碍的生物标志物目前仍处于探索阶段,需要更多研究证实。

四、IBD相关认知障碍的治疗策略

1. 非药物治疗:非药物干预手段包括认知行为疗法、正念认知疗法(mindfulness-based cognitive therapy, MBCT)、呼吸-身体-心灵工作坊(breath-body-mind workshop)、放松内心意象训练(guided imagery with relaxation)、瑜伽等,均可以有效改善IBD患者的焦虑、抑郁症状和生活质量,从而改善认知能力^[40]。Ewais等^[41]也发现,在16~29岁儿童青少年IBD患者中,MBCT可以显著提高患者的应对能力和正念评分。非药物治疗能够有效改善IBD相关的认知障碍,其作用需要得到临床医师更多的关注。

2. 改善神经递质代谢:IBD的认知障碍可能与色氨酸代谢异常相关,因此色氨酸有望成为IBS相关认知障碍治疗的新靶点。Kennedy等^[42]的研究发现,急性色氨酸耗竭(acute tryptophan depletion, ATD)试验减轻了IBS患者的视觉空间记忆缺陷,降低了患者血清的犬尿氨酸水平,而其对健康对照组参与者的认知表现无影响。此外,纠正多巴胺、血清素等神经递质代谢紊乱可能在IBD相关认知障碍中具有潜在的应用价值。

3. 抗抑郁药物:抗抑郁药物也显示了治疗IBD相关认知障碍方面的潜力。Daghaghzadeh等^[43]发现,度洛西汀明显降低44例IBD患者的焦虑和抑郁评分,同时减少疾病的复发,改善疾病的活动性。此外,新近研究发现,抗抑郁药物具有显著的抗炎效应。有Meta分析囊括了45项研究、1517例抑郁症患者,结果发现抗抑郁药物明显降低了外周血中促炎因子的水平,包括IL-6、TNF、IL-10和CCL2^[44]。Wang等^[45]的研究证实,5-HT再摄取抑制剂明显降低抑郁症患者的外周血清IL-1 β 、IL-6和TNF水平。在IBD患者中,有学者发现氟西汀显著增加了效应记忆T辅助细胞的比例,降低了效应记忆T细胞毒性细胞的比例^[46]。同时,抗抑郁药物可以有效改善IBD患者的共病症状,包括慢性疼痛、胃肠道症状、睡眠障碍^[47]。有趣的是,色氨酸的犬尿酸途径代谢

异常被认为在 IBD 相关认知障碍和抑郁症状的发病中起了重要作用^[48]；而有研究表明，抗抑郁药物如 5-HT 再摄取抑制剂可以通过靶向调节参与犬尿酸代谢的酶活性，达到改善抑郁和认知的效果^[49]。综上所述，抗抑郁药物可能通过上述不同的机制达到治疗 IBD 相关认知障碍的目的。

4. 抗炎和免疫调节：Gray 等^[50]发现，长期的抗 TNF- α 治疗(包括阿达莫单抗和英利昔单抗)可以显著改善 CD 患者自我相关和积极健康词汇的处理以及内隐幸福感，功能磁共振提示认知改善可能和前额叶、杏仁核、后扣带和视觉脑区发生改变有关。另有研究发现，迷走神经可以通过其传入(下丘脑-垂体-肾上腺轴)和传出(胆碱能抗炎途径)纤维具有双重抗炎特性，而迷走神经刺激疗法在 IBD 动物模型和临床患者中均显示出良好的抗炎效应，并改善患者的临床症状和疾病活动性^[51]。此外，磷酸二酯酶 9(PDE9) 抑制剂^[52]、大麻素^[53]、黄连素^[54]、褪黑素^[55]等多种药物均能够显著抑制 IBD 相关的炎性反应，有望在 IBD 相关认知障碍的治疗中发挥重要作用。

5. 调节肠道微生物群：越来越多的证据表明，调节肠道微生物群可能改善和治疗 IBD 疾病活动性及其相关并发症(包括认知障碍)，常见的治疗手段包括抗生素、补充益生菌(活细菌)、益生元(有利某些细菌生长的纤维)、调节肠道菌群的药物和粪便微生物群移植等^[1]。抗生素可以通过降低肠腔内细菌的浓度、改变微生物的代谢^[56]、抗炎和调节免疫^[57]等机制影响 IBD 的发病过程。有研究发现，在早发 IBD 患者(6 个月~2.7 岁)中，口服万古霉素和庆大霉素具有潜在的治疗价值^[58]。益生菌是一种类似于人类肠道中有益细菌的微生物，包括目前研究较多的乳酸杆菌、双歧杆菌和酵母菌种类以及全新的二代益生菌产品(如活生物治疗产品)，其已经在许多胃肠疾病中得到了广泛研究^[1]。益生菌可以通过多种机制达到治疗目的，具体如下：(1) 调节肠道微生物群的多样性和组成成分；(2) 阻断机会致病菌与肠上皮细胞的附着和产生抑制病原体复制的分子，防止其肠道定植；(3) 对宿主先天和适应性免疫系统功能具有重要的调控作用，包括巨噬细胞、NK 和细胞毒性 T 细胞的激活^[1, 59]。基础研究发现，在 IBD 动物模型中给予益生菌干预可预防小鼠的行为缺陷，改善小鼠的认知能力^[60]。VSL#3 是一种被广泛研究和商业化的联合制剂，包含 8 株乳酸菌。研究证明，VSL#3 可以有效地减少轻至中度 UC 患者的

活动性炎症，同时减少疾病的复发^[1]。此外，益生菌不仅可以减少 IBD 患者胃肠道症状，也可以显著改善患者的焦虑和抑郁程度^[61]。近年来，随着二代测序技术的迅猛发展，二代益生菌(next-generation probiotics, NGP) 在 IBD 中的应用得到越来越多的关注。NGP 代表了一类全新的针对特定疾病机制的活生物治疗产品，包括梭菌属、拟杆菌属、AKK 菌(*Akkermansia muciniphila*) 等^[62]。有研究发现，与健康人群相比，IBD 患者肠道 AKK 菌定植和丰度明显降低^[63]。Bian 等^[64]证实，应用 AKK 菌可以减轻 UC 小鼠的肠道炎症，保护肠道屏障，降低炎性细胞因子水平并改善肠道微生物群的多样性。最新的一项荟萃分析发现，AKK 菌在 IBD 的治疗中具有重要的应用价值^[63]。综上所述，调节肠道微生物群有望通过多种机制达到改善 IBD 相关认知障碍的目的，但需要更多的临床研究证实。

五、总结与展望

IBD 相关认知障碍是 IBD 常见的神经系统并发症，在临床中容易被忽视。肠道微生物群-脑轴功能异常、神经递质代谢紊乱、外周和中枢炎症、焦虑抑郁在内的多种因素共同参与了其发病机制。IBD 患者常表现为多个认知功能损害，包括注意力、视空间和执行能力等。认知行为治疗、改善神经递质代谢、抗炎、免疫调节等治疗策略可能具有潜在的重要应用价值。目前，有关 IBD 相关认知障碍的研究仍较少。未来需要对 IBD 患者更多的认知领域进行研究，探索具有特异性的头颅影像学以及生物学标志物，进一步开发有效的和具有针对性的治疗手段，为及早发现、规范诊治此类疾病奠定更坚实的基础。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与论文撰写为刘新颖，论文设计、论文修订、审校为顾静

参 考 文 献

- [1] Banfi D, Moro E, Bosi A, et al. Impact of microbial metabolites on microbiota-gut-brain axis in inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1623. DOI: 10.3390/ijms22041623.
- [2] 李红艳, 王婧颖, 唐彤宇. 炎症性肠病神经系统并发症的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(11): 693-696. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.11.012.
Li HY, Wang JY, Tang TY. Advances in research on nervous system complications of inflammatory bowel disease[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2018, 23(11): 693-696.
- [3] Zhang B, Wang HE, Bai YM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with higher dementia risk: a nationwide longitudinal study[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 85-91. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320789.

- [4] Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3): 752-762. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000620.
- [5] Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression-significance, description and treatment prospects[J]. *Psychiatr Pol*, 2020, 54(3): 453-466. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/105415.
- [6] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble[J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- [7] Whitehouse CE, Fisk JD, Bernstein CN, et al. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders[J]. *Neurology*, 2019, 92(5): e406-e417. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006854.
- [8] Long-Smith C, O’Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 477-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628.
- [9] Roubalová R, Procházková P, Papežová H, et al. Anorexia nervosa: gut microbiota-immune-brain interactions[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 676-684. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.023.
- [10] Zuo T, Ng SC. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2247. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02247.
- [11] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.
- [12] Roth W, Zadeh K, Vekariya R, et al. Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2973. DOI: 10.3390/ijms22062973.
- [13] Ding X, Bin P, Wu W, et al. Tryptophan metabolism, regulatory T cells, and inflammatory bowel disease: a mini review[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9706140. DOI: 10.1155/2020/9706140.
- [14] Sofia MA, Ciorba MA, Meckel K, et al. Tryptophan metabolism through the kynurenine pathway is associated with endoscopic inflammation in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7): 1471-1480. DOI: 10.1093/ibd/izy103.
- [15] Liu L, Wu Y, Wang B, et al. DA-DRD5 signaling controls colitis by regulating colonic M1/M2 macrophage polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 500. DOI: 10.1038/s41419-021-03778-6.
- [16] Brudek T. Inflammatory bowel diseases and Parkinson’s disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9 Suppl 2: S331-S344. DOI: 10.3233/JPD-191729.
- [17] Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 77-89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
- [18] Jackson DN, Theiss AL. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 285-304. DOI: 10.1080/19490976.2019.1592421.
- [19] Günther C, Rothhammer V, Karow M, et al. The gut-brain axis in inflammatory bowel disease-current and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8870. DOI: 10.3390/ijms22168870.
- [20] He XF, Li LL, Xian WB, et al. Chronic colitis exacerbates NLRP3-dependent neuroinflammation and cognitive impairment in middle-aged brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 153. DOI: 10.1186/s12974-021-02199-8.
- [21] Do J, Woo J. From gut to brain: alteration in inflammation markers in the brain of dextran sodium sulfate-induced colitis model mice[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2018, 16(4): 422-433. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.4.422.
- [22] Gampierakis IA, Koutmani Y, Semitekolou M, et al. Hippocampal neural stem cells and microglia response to experimental inflammatory bowel disease (IBD) [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1248-1263. DOI: 10.1038/s41380-020-0651-6.
- [23] Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019(151/152): 245-261. DOI: 10.1016/j.addr.2019.02.004.
- [24] Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 247-259. DOI: 10.1038/s41575-018-0091-9.
- [25] Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(7): 771-781. DOI: 10.1080/17474124.2021.1900730.
- [26] Han Y, Ding L, Cheng X, et al. Hypoxia augments cerebral inflammation in a dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 611764. DOI: 10.3389/fncel.2020.611764.
- [27] Sharma N, Dhiman S, Bodh V, et al. Cognitive dysfunction in ulcerative colitis patients in remission and its comparison with patients with irritable bowel syndrome and healthy controls[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2021, 40(2): 169-175. DOI: 10.1007/s12664-020-01122-y.
- [28] Clarke G, Kennedy PJ, Groeger JA, et al. Impaired cognitive function in Crohn’s disease: relationship to disease activity[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 5: 100093. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100093.
- [29] Hopkins C, Powell N, Norton C, et al. Cognitive impairment in adult inflammatory bowel disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 2021, 62(4): 387-403. DOI: 10.1016/j.psych.2020.10.002.
- [30] van Erp S, Ercan E, Breedveld P, et al. Cerebral magnetic resonance imaging in quiescent Crohn’s disease patients with fatigue[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(6): 1018-1029. DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.1018.
- [31] Petruo VA, Zeißig S, Schmelz R, et al. Specific neurophysiological mechanisms underlie cognitive inflexibility in inflammatory bowel disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13943. DOI: 10.1038/s41598-017-14345-5.
- [32] Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, et al. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(10): 1611-1617. DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1611.
- [33] Dancy CP, Attree EA, Stuart G, et al. Words fail me: the verbal IQ deficit in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(6): 852-857. DOI: 10.1002/ibd.20837.
- [34] Piasecki B, Stanisławska-Kubiak M, Strzelecki W, et al. Attention and memory impairments in pediatric patients with cystic fibrosis and inflammatory bowel disease in comparison to healthy controls[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(7): 1062-1067. DOI: 10.1136/jim-2017-000486.

- [35] Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, et al. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(2): 147-182. DOI: 10.1111/nmo.12017.
- [36] Thomann AK, Schmitgen MM, Kmuche D, et al. Exploring joint patterns of brain structure and function in inflammatory bowel diseases using multimodal data fusion[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(6): e14078. DOI: 10.1111/nmo.14078.
- [37] Pfannmöller J, Lotze M. Review on biomarkers in the resting-state networks of chronic pain patients[J]. *Brain Cogn*, 2019, 131: 4-9. DOI: 10.1016/j.bandc.2018.06.005.
- [38] Hou JC, Dodd K, Nair VA, et al. Alterations in brain white matter microstructural properties in patients with Crohn's disease in remission[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2145. DOI: 10.1038/s41598-020-59098-w.
- [39] Fujiwara T, Kono S, Katakura K, et al. Evaluation of brain activity using near-infrared spectroscopy in inflammatory bowel disease patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 402. DOI: 10.1038/s41598-017-18897-4.
- [40] Davis SP, Bolin LP, Crane PB, et al. Non-pharmacological interventions for anxiety and depression in adults with inflammatory bowel disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 538741. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.538741.
- [41] Ewais T, Begun J, Kenny M, et al. Mindfulness based cognitive therapy for youth with inflammatory bowel disease and depression-findings from a pilot randomised controlled trial[J]. *J Psychosom Res*, 2021, 149: 110594. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110594.
- [42] Kennedy PJ, Allen AP, O'Neill A, et al. Acute tryptophan depletion reduces kynurenine levels: implications for treatment of impaired visuospatial memory performance in irritable bowel syndrome[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(8): 1357-1371. DOI: 10.1007/s00213-014-3767-z.
- [43] Daghighzadeh H, Naji F, Afshar H, et al. Efficacy of duloxetine add on in treatment of inflammatory bowel disease patients: a double-blind controlled study[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(6): 595-601. DOI: 10.4103/1735-1995.165969.
- [44] Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and Meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4195-4206. DOI: 10.1007/s12035-017-0632-1.
- [45] Wang L, Wang R, Liu L, et al. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 24-38. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.02.021.
- [46] Mikocka-Walus A, Hughes PA, Bampton P, et al. Fluoxetine for maintenance of remission and to improve quality of life in patients with Crohn's disease: a pilot randomized placebo-controlled trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(4): 509-514. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw165.
- [47] Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 184-192. DOI: 10.1038/s41575-019-0259-y.
- [48] Sforzini L, Nettis MA, Mondelli V, et al. Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(10): 2997-3011. DOI: 10.1007/s00213-019-05200-8.
- [49] Umehara H, Numata S, Watanabe SY, et al. Altered KYN/TRP, Gln/Glu, and Met/methionine sulfoxide ratios in the blood plasma of medication-free patients with major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4855. DOI: 10.1038/s41598-017-05121-6.
- [50] Gray MA, Chao CY, Staudacher HM, et al. Anti-TNF α therapy in IBD alters brain activity reflecting visceral sensory function and cognitive-affective biases[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e193542. DOI: 10.1371/journal.pone.0193542.
- [51] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(1): 46-63. DOI: 10.1111/joim.12611.
- [52] Rana MN, Lu J, Xue E, et al. PDE9 inhibitor PF-04447943 attenuates DSS-induced colitis by suppressing oxidative stress, inflammation, and regulating T-cell polarization[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643215. DOI: 10.3389/fphar.2021.643215.
- [53] Kienzl M, Storr M, Schicho R. Cannabinoids and opioids in the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(1): e00120. DOI: 10.14309/ctg.000000000000120.
- [54] Li H, Fan C, Lu H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 447-461. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.08.006.
- [55] Lv WJ, Liu C, Yu LZ, et al. Melatonin alleviates neuroinflammation and metabolic disorder in DSS-induced depression rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1241894. DOI: 10.1155/2020/1241894.
- [56] Mu C, Zhu W. Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23/24): 9277-9285. DOI: 10.1007/s00253-019-10165-x.
- [57] Ledder O, Turner D. Antibiotics in IBD: still a role in the biological era?[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(8): 1676-1688. DOI: 10.1093/ibd/izy067.
- [58] Lev-Tzion R, Ledder O, Shteyer E, et al. Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory bowel disease[J]. *Digestion*, 2017, 95(4): 310-313. DOI: 10.1159/000475660.
- [59] Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in disease prevention and treatment[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58 Suppl 10: S164-S179. DOI: 10.1002/jcph.1121.
- [60] Emge JR, Huynh K, Miller EN, et al. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(11): G989-G998. DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2016.
- [61] Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(8): 632-642. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5.
- [62] O'Toole PW, Marchesi J, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17057. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.
- [63] Zhang T, Ji X, Lu G, et al. The potential of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(14-15): 5785-5794. DOI: 10.1007/s00253-021-11453-1.
- [64] Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of Akkermansia muciniphila ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative in mice[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2259. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02259.

(收稿日期: 2021-12-28)

(本文编辑: 赵金鑫)