

# 炎症性肠病合并肾脏病变的研究进展

戴小玲 费晓燕 林江

**【摘要】** 炎症性肠病(IBD)是由肠道菌群和环境因素等共同作用于基因易感体引起免疫功能失调所导致的慢性非特异性消化道炎症性疾病。IBD 患者常有肠外脏器受累的表现,近年来 IBD 引起的肾脏病变逐渐受到临床医生的重视。该文就近年来 IBD 引起肾脏病变的种类以及预后的研究进展作一综述。

**【关键词】** 炎症性肠病;肠外表现;肾脏病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.003

炎症性肠病(IBD)是慢性非特异性消化道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。目前认为 IBD 的发病主要是肠道菌群和环境因素等作用于基因易感体,引起固有免疫和适应性免疫反应失调的结果。免疫失调不仅可引起消化道病变,也可引起消化道以外器官的病变,即肠外表现。IBD 的肠外表现发生率为 6%~46%<sup>[1-2]</sup>,较常累及的器官包括关节(周围性关节炎、骶髂炎、强直性脊柱炎)、皮肤(结节性红斑、坏疽性脓皮病)、眼睛(葡萄膜炎)、肝脏和胆道(原发性硬化性胆管炎、胆结石)。肾脏也属于 IBD 累及的肠外器官,近年来研究发现 IBD 合并肾脏病变并非少见,其中以肾结石、肾小球肾炎和肾淀粉样变较为常见,而且 IBD 患者的肾功能不全患病率可达 15.9%,其年发病率约为 1.63/10 万,并可增加患者的死亡风险<sup>[3-4]</sup>。本文就 IBD 引起肾脏病变的种类、发病机制、诊治及预后的研究进展作一综述。

## 1 肾结石

慢性炎症反应是肾结石的危险因素,以消化道慢性非特异性炎症反应为特征的 IBD 是否会增加肾结石的发生风险,目前尚未明确。巴西的一项前瞻性研究对 168 例 IBD 患者(93 例 CD,75 例 UC)进行肾脏超声检查,结果发现肾结石的总患病率是 38.0%,CD 和 UC 患者的肾结石患病率分别为 38.7%和 37.3%<sup>[5]</sup>。一项日本的研究对 98 例 CD 患者进行肾脏超声、CT、MRI 或尿路造影等检查,结果发现肾结石的患病率为 39.8%<sup>[6]</sup>。这两项研

究中 IBD 患者的肾结石患病率均明显高于普通人群(5.2%)<sup>[7]</sup>。然而,瑞士的一项大样本前瞻性研究对 2 323 例 IBD 患者进行超声、CT、MRI 或尿路造影等检查,结果发现 CD 和 UC 患者的肾结石患病率分别仅为 4.6%和 3.0%<sup>[8]</sup>。一项韩国的回顾性研究也显示 CD 患者的肾结石患病率仅为 4.7%(18/387)<sup>[9]</sup>。这两项研究显示 IBD 患者的肾结石患病率并不高于普通人群。目前尚不清楚这些研究结果差异的原因,推测可能与不同 IBD 患者罹患肾结石的风险不同有关。研究显示某些 IBD 患者发生肾结石的风险较高,危险因素包括:(1)低尿 pH 值、高尿酸盐水平、低尿柠檬酸和低尿镁水平。Ishii 等<sup>[10]</sup>对 98 例 CD 患者进行回顾性分析,结果发现在 CD 患者中尿 pH $\leq$ 6.0 的患者占 55.7%,尿 pH $\leq$ 6.0 患者的肾结石患病率约为尿 pH $\geq$ 6.5 患者的 4 倍。Kumar 等<sup>[11]</sup>对 IBD 患者、非 IBD 的肾结石患者和健康人群的尿液进行分析,结果发现与健康人群相比,IBD 患者(尤其是 CD 患者)和非 IBD 的肾结石患者的尿草酸盐水平明显升高,而尿镁和尿柠檬酸水平降低,高草酸尿症的发生与肠道菌群失调和肠道炎症反应有关。对肠道菌群的分析发现,IBD 患者和非 IBD 的肾结石患者肠道中具有代谢草酸盐作用的草酸杆菌的定植率明显低于健康人群,分别为 10.4%、29%和 56%,肠道中草酸盐分解减少,经肠道吸收的草酸盐相应增多<sup>[11]</sup>。IBD 患者的肠黏膜通透性因炎症反应而增高,可促进草酸盐的吸收。此外,草酸盐和脂肪酸在肠道内的吸收呈竞争性。在肠黏膜发生炎症反应时,肠黏膜对脂肪酸的吸收减弱,从而提高了对草酸盐的吸收<sup>[12]</sup>。(2)肠道手术。一项对 218 例接

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(17401934700)

作者单位:200032 上海中医药大学附属龙华医院消化科

通信作者:林江,Email:linjiang@longhua.net

受回肠储袋肛管吻合术的 UC 患者的回顾性研究发现,肾结石的患病率为 37%,远高于一般人群的肾结石患病率<sup>[13]</sup>。日本的一项研究表明,接受过 1 次肠道手术的 IBD 患者发生肾结石的风险是未接受过肠道手术者的 1.6 倍,接受过 2 次以上肠道手术的患者发生肾结石的风险则增加了 4.5 倍<sup>[7]</sup>。Fagagnini 等<sup>[8]</sup>的研究也发现接受过结肠造瘘术的 CD 患者发生肾结石的风险显著增加,但在 UC 患者中并无风险增加的现象。(3)慢性腹泻和肠痿(或造瘘术)。腹泻、肠痿或造瘘术均可导致碱性肠液、碳酸氢盐、柠檬酸和镁从肠道丢失。碱性肠液和碳酸氢盐的丢失可导致尿液酸化,pH 值降低。柠檬酸和镁可以抑制肾结石的形成<sup>[14]</sup>,当柠檬酸和镁从肠道丢失后,机体抑制结石形成的作用减弱。

一项对 775 例 IBD 患者的回顾性研究显示,IBD 患者中肾功能不全的发病率为 2%,而复发性肾结石是 IBD 患者发生肾功能不全的主要原因<sup>[3]</sup>。终末期肾病的发生与肠源性高草酸尿有关<sup>[15]</sup>,草酸盐可通过改变细胞膜表面、细胞脂质和基因片段的表达,破坏线粒体功能,生成活性氧等,对肾上皮细胞产生毒性反应<sup>[16]</sup>。然而目前临床医生和患者均未对 IBD 并发肾结石予以重视。加拿大的一项调查显示,仅有 12%的 IBD 患者知晓自己有发生肾结石的风险<sup>[17]</sup>。因此,加强医生和患者对 IBD 发生肾结石的了解和诊治意识,对预防 IBD 患者发生肾结石和肾功能不全具有重要意义。临床医生在治疗中应重视控制患者的腹泻次数,尤其是减少造瘘术后患者的体液丢失;加强饮食宣教,控制患者摄入过多的脂肪和草酸盐;采用碱化尿液等治疗手段;对 IBD 患者定期进行肾脏超声或尿路影像学筛查,对检出肾结石的患者进行早期干预<sup>[2]</sup>。

## 2 肾小球肾炎

IBD 合并的肾小球肾炎主要包括 IgA 肾病(IgAN)、IgM 肾病(IgMN)、膜性肾小球肾炎、抗肾小球基底膜肾小球肾炎和微小病变肾小球肾炎等,其中 IgAN 较为常见<sup>[18]</sup>。一项回顾性研究显示,在 IBD 患者的肾脏活组织检查中,IgAN 的检出率为 24%,明显高于增生性肾小球肾炎(7%)、微小病变肾小球肾炎(5%)、纤维样肾小球病(3.6%)、膜性肾小球肾炎(2.4%)和自身免疫性肾小球肾炎(1.2%),并且明显高于非 IBD 患者中的 IgAN 检出率(8%)<sup>[19]</sup>。在合并 IgAN 的 CD 患者中,除了在肾小球系膜区有 IgA1 颗粒沉积外,在患者的回肠组

织中也可见 IgA1、IgA2 染色阳性的细胞呈弥漫性分布<sup>[20]</sup>。Hubert 等<sup>[21]</sup>的研究发现 IBD 合并 IgAN 的患者在肠道症状得到控制后,不仅血尿和蛋白尿得到缓解,而且肾脏系膜增生和 IgA 沉积也较前改善。合并 IgAN 的 CD 患者接受肠切除术后,肾脏症状可得到长期临床缓解<sup>[22]</sup>。上述研究提示 IBD 可增加患者发生 IgAN 的风险,而且其病变与 IBD 的肠道病变密切相关。

IBD 并发 IgAN 的病理机制尚不明确,可能是肠黏膜屏障减弱、抗原物质暴露、肠道异常免疫反应和 IgA 失调等共同作用的结果。IgAN 的发病与某些膳食(如牛奶、蛋白等)和微生物抗原暴露于肾脏系膜有关<sup>[20]</sup>。尿乙二胺四乙酸(EDTA)排泄量是评估肠黏膜通透性的指标。IgAN 组的尿 EDTA 排泄量是健康对照组的 1.4~1.8 倍<sup>[23]</sup>。IBD 患者的肠黏膜通透性常因肠道炎症反应而增高,肠黏膜通透性增高会增加抗原物质与免疫细胞的接触,增加 IgAN 发病的风险<sup>[24]</sup>。Kiryluk 等<sup>[25]</sup>对 20 612 例东亚和欧洲的 IgAN 患者进行了全基因组关联研究,发现了与 IBD 相关的基因位点,其中 HLA-DQ/DR、CARD9、HORMAD2 参与维持肠黏膜屏障,DEFA、TNFSF13、VAV3、ITGAM-ITGAX 与肠道病原体免疫应答直接相关。该研究从基因层面进一步提示肠黏膜屏障减弱导致肠道免疫细胞暴露于肠道病原体,发生异常免疫反应,进而引发 IgAN 的可能性。聚合 IgA 蛋白(pIgA)是由具有分泌 IgA 功能的浆细胞释放的二聚体与其他同类 IgA 分子结合形成的。Light 是由活化的 T 细胞表达的淋巴毒素 β 受体(LTβR)的配体,能刺激肠内 IgA 过度生成,导致血清 pIgA 水平急剧升高。IBD 患者肠道常有大量活化的淋巴细胞浸润,可通过 Light 激活 LTβR 产生过多的 IgA。Wang 等<sup>[26]</sup>的研究发现 Light 转基因小鼠结肠炎模型体内 pIgA 增多,沉积在肾小球系膜中,提示 T 细胞介导异常的肠道免疫反应,可导致 IBD 患者 pIgA 生成和清除失调而继发 IgAN。

IBD 合并 IgAN 需肾脏活组织检查确诊,当 IBD 患者出现持续蛋白尿和血尿时应考虑行肾脏活组织检查以协助诊断。IBD 合并 IgAN 的治疗迄今为止尚无共识。有病例报告显示 CD 合并 IgAN 患者经泼尼松治疗后,两种疾病均得到缓解<sup>[20,27]</sup>。布地奈德是作用于局部肠道的激素,可有效缓解活动期 IBD,研究提示其同样能有效改善 IgAN 患者的

肾功能和蛋白尿。有研究将 150 例 IgAN 患者随机分为布地奈德低剂量组(8 mg/d)、布地奈德高剂量组(16 mg/d)和安慰剂组,治疗 9 个月后发现接受布地奈德治疗的患者(尤其是高剂量组)的尿蛋白水平较安慰剂组显著降低<sup>[28]</sup>。另一项小样本研究也显示 IgAN 患者在接受布地奈德(8 mg/d)治疗 6 个月,与治疗前相比,24 h 尿白蛋白排泄量下降 23%,血清肌酐水平下降 6%,肾小球滤过率上升 8%<sup>[29]</sup>。由此可见,布地奈德可有效地用于 IBD 合并 IgAN 的治疗。

### 3 肾淀粉样变性

淀粉样变性是 IBD 罕见且严重的肠外并发症,其在 CD 患者中的发生率为 0.3%~10.9%,高于其在 UC 患者中的发生率(0~0.7%)<sup>[2]</sup>。淀粉样变性通常确诊于 IBD 诊断后的 10~15 年<sup>[30-31]</sup>,有时两者可同时确诊,但淀粉样变性确诊于 IBD 诊断之前较罕见。CD 已成为淀粉样变性的第 4 位主要病因<sup>[32]</sup>。一项纳入了 16 915 例 IBD 患者的荟萃(Meta)分析显示,淀粉样变性多见于男性(男女比例为 2.6 : 1);回结肠病变患者合并淀粉样变性最多见,约占所有合并淀粉样变性 IBD 患者的 54.4%,其余依次为结肠病变(29%)、近端小肠病变(18.1%)和回肠病变(17.1%);淀粉样变性的发病还与 IBD 的疾病行为相关,有肾功能不全的患者占 70%,有肠外表现的患者占 52.3%,有瘘道形成的患者占 34.8%,肛周病变和狭窄的患者分别占 27.5%和 27.3%<sup>[33]</sup>。肾淀粉样变性约占 IBD 合并淀粉样变性的 90%,其常见的临床表现是肾性蛋白尿和肾病综合征,但有 15.3%的患者在确诊肾淀粉样变性的时无肌酐水平升高或蛋白尿等肾损伤表现<sup>[34]</sup>。约 70%的 IBD 合并肾淀粉样变性患者可进展为肾功能不全。一项前瞻性研究显示,在 22 例 CD 合并肾淀粉样变性的患者中,有 15 例发展为终末期肾病,其中 6 例接受了肾移植术;1 例患者由于持续的慢性炎症反应,肾淀粉样变性在肾移植术后 14.5 年复发<sup>[35]</sup>。

肾淀粉样变性主要与血清淀粉样蛋白 A(SAA)沉积在肾脏有关。SAA 是慢性炎症反应或感染时的一种急性反应蛋白,其蛋白结构呈  $\beta$  折叠,刚果红染色阳性。如 SAA 主要沉积在肾小球,患者主要表现为蛋白尿或肾病综合征;如 SAA 主要沉积在肾间质,患者蛋白尿不明显,而以肾功能不全为主要表现<sup>[36]</sup>。SAA 水平与患者的肾功能预后和死亡相关。一项对 374 例淀粉样变性患者进行为

期 2~447 个月(中位时间为 86 个月)的随访研究发现,SAA  $\geq 155$  mg/L 患者的病死率是 SAA  $< 4$  mg/L 患者的 17.7 倍,是 SAA 介于 4~9 mg/L 患者的 4 倍;在随访期间肾功能改善患者的 SAA 平均值为 6 mg/L,而肾功能恶化患者的 SAA 平均值为 28 mg/L;SAA  $< 10$  mg/L 患者中有 60% 患者的淀粉样沉积减少,淀粉样沉积减少者的生存率明显高于未减少者<sup>[32]</sup>。此外,SAA 还与 IBD 的疾病活动和黏膜愈合相关。一项纳入 94 例 IBD 患者的横断面研究显示,达到黏膜愈合患者的 SAA 和 C 反应蛋白(CRP)水平显著低于未达到黏膜愈合患者,SAA  $\geq 28$  mg/L 可作为预测黏膜愈合的临界值,其预测黏膜愈合的敏感度和特异度均高于 CRP(67.6%比 55.8%,96%比 69.2%)<sup>[37]</sup>。另一项对 55 例 CD 患者的研究显示,SAA 水平与 CD 内镜下评分和疾病活动指数呈正相关,SAA 水平预测 CD 患者黏膜愈合的敏感度为 68%,特异度为 83%<sup>[38]</sup>。

IBD 并发肾淀粉样变性的治疗重点在于控制基础疾病的炎症反应,减少 SAA 合成,降低血清 SAA 水平,清除沉积在肾脏中的 SAA<sup>[2]</sup>。免疫抑制剂(硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢菌素)、糖皮质激素、秋水仙碱、二巯基亚砷、要素饮食等都被用于治疗 IBD 合并的肾淀粉样变性<sup>[39]</sup>,但其疗效未被肯定。Eprodisate 可抑制淀粉样蛋白的聚合、沉积,延缓肾小球滤过率的降低,但该药对减少蛋白尿和延长生存期几乎无效<sup>[40]</sup>。目前有应用英夫利西单抗治疗 IBD 合并肾淀粉样变性获得成功的个案报道<sup>[41-42]</sup>。在这些报道中,英夫利西单抗在抑制炎症反应的同时,可快速减少蛋白尿,但血清肌酐水平未降低。尽管患者的肾功能未得到逆转和恢复,但肾损害的进展停滞了,其机制可能是英夫利西单抗通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的表达来减少 SAA 合成,抑制肾小球炎症反应,降低肾小球对白蛋白的通透性<sup>[36]</sup>。其他药物如托珠单抗(抗 IL-6 受体的单克隆抗体)、抗血清淀粉样蛋白 P 抗体(可清除沉积在肾脏内的淀粉样蛋白)均显示出治疗淀粉样变性的前景<sup>[43-44]</sup>。迄今为止尚无治疗 IBD 相关淀粉样变性的前瞻性随机对照试验,今后有待开展这方面的临床研究来探索有效的治疗药物和方案。

### 4 结语

综上所述,因 IBD 患者有并发肾脏病变的危险因素,与肾脏病变的发病机制相似,所以在其病程

中可发生肾脏病变,对患者的预后产生不良影响。因此,在诊治 IBD 患者的过程中应警惕肾脏病变的发生,做到早诊断、早治疗,以减小其对预后的不良影响。对于 IBD 合并肾脏病变的治疗,目前仅有个案报道或小样本临床研究,尚无疗效确切的治疗措施,有待进一步的临床探索和研究。

### 参 考 文 献

- Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(2): 226-235.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Med Clin (Barc), 2005, 125(8): 297-300.
- Primas C, Novacek G, Schweiger K, et al. Renal insufficiency in IBD—prevalence and possible pathogenetic aspects [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(12): e630-e634.
- Lewis B, Mukewar S, Lopez R, et al. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9): 1846-1851.
- Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013, 6: 139-142.
- Ishii G, Nakajima K, Tanaka N, et al. Clinical evaluation of urolithiasis in Crohn's disease[J]. Int J Urol, 2009, 16(5): 477-480.
- Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis[J]. Investig Clin Urol, 2017, 58(5): 299-306.
- Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185193.
- Kim MJ, Woo SY, Kim ER, et al. Incidence and risk factors for urolithiasis in patients with Crohn's disease[J]. Urol Int, 2015, 95(3): 314-319.
- Ishii G, Nakajima K, Tanaka N, et al. Clinical evaluation of urolithiasis in Crohn's disease[J]. Int J Urol, 2009, 16(5): 477-480.
- Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, et al. Infrequency of colonization with *Oxalobacter formigenes* in inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(12): 1403-1409.
- Gkentzis A, Kimuli M, Cartledge J, et al. Urolithiasis in inflammatory bowel disease and bariatric surgery[J]. World J Nephrol, 2016, 5(6): 538-546.
- Mukewar S, Hall P, Lashner BA, et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with ileal pouches [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(1): 70-78.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(30): 4819-4831.
- Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(3): 375-382.
- Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, et al. Oxalate toxicity in renal cells[J]. Urol Res, 2005, 33(5): 329-339.
- Huang V, Mishra R, Thanabalan R, et al. Patient awareness of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(8): e318-e324.
- Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(4): 1034-1045.
- Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(2): 265-270.
- Terasaka T, Uchida HA, Umebayashi R, et al. The possible involvement of intestine-derived IgA1: a case of IgA nephropathy associated with Crohn's disease[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 122.
- Hubert D, Beaufils M, Meyrier A. Immunoglobulin a glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases[J]. Presse Med, 1984, 13(17): 1083-1085.
- Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease[J]. Int J Colorectal Dis, 2005, 20(5): 463-465.
- Kovács T, Kun L, Schmelzer M, et al. Do intestinal hyperpermeability and the related food antigens play a role in the progression of IgA nephropathy? [J]. Study of intestinal permeability[J]. Am J Nephrol, 1996, 16(6): 500-505.
- Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(3): 147-156.
- Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens[J]. Nat Genet, 2014, 46(11): 1187-1196.
- Wang J, Anders RA, Wu Q, et al. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy[J]. J Clin Invest, 2004, 113(6): 826-835.
- Filiopoulos V, Trompouki S, Hadjiyannakos D, et al. IgA nephropathy in association with Crohn's disease: a case report and brief review of the literature[J]. Ren Fail, 2010, 32(4): 523-527.
- Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2017, 389(10084): 2117-2127.
- Smerud HK, Bárány P, Lindström K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(10): 3237-3242.

- of human neutrophil granules and exocytosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(6): 1121-1131.
- 27 Ibrahim SA, Kulshrestha A, Katara GK, et al. Cancer derived peptide of vacuolar ATPase 'a2' isoform promotes neutrophil migration by autocrine secretion of IL-8[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36865.
- 28 Ghebre YT. Proton pump inhibitors in IPF: a call for clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 499.
- 29 El Chemaly A, Nunes P, Jimaja W, et al. Hv1 proton channels differentially regulate the pH of neutrophil and macrophage phagosomes by sustaining the production of phagosomal ROS that inhibit the delivery of vacuolar ATPases[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(5): 827-839.
- 30 Richter J, Jimenez J, Nagatomo T, et al. Proton-pump inhibitor omeprazole attenuates hyperoxia induced lung injury [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 247.
- 31 Han L, Wang R, Wu B, et al. Effect of diammonium glycyrrhizinate on pharmacokinetics of omeprazole by regulating cytochrome P450 enzymes and plasma protein binding rate[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(8): 975-980.
- 32 Gonzalez HM, Romero EM, Peregrina AA, et al. CYP2C19- and CYP3A4-dependent omeprazole metabolism in West Mexicans[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(11): 1211-1215.
- 33 Morcos PN, Cleary Y, Sturm-Pellanda C, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of alectinib[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(12): 1618-1628.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:周骏)

(上接第 226 页)

- 30 Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2001, 7(4): 295-300.
- 31 Cabezuelo JB, Egea JP, Ramos F, et al. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease [J]. *Nefrologia*, 2012, 32(3): 385-388.
- 32 Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2361-2371.
- 33 Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, et al. Amyloidosis in inflammatory bowel disease: a systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(10): 1245-1253.
- 34 Efstratiadis G, Mainas A, Leontsini M. Renal amyloidosis complicating Crohn's disease. Case report and review of the literature[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1996, 22(4): 308-310.
- 35 Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1689-1697.
- 36 Ellen CE, Michael N. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(3): 776-787.
- 37 Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, et al. Serum amyloid A as a surrogate marker for mucosal and histologic inflammation in patients with crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1): 158-164.
- 38 Ishihara S, Tada Y, Kawashima K, et al. Serum amyloid A level correlated with endoscopic findings in patients with Crohn's disease—Possible biomarker for evaluating mucosal healing[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(6): 553-558.
- 39 Ambruzs JM, Larsen CP. Renal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(4): 699-714.
- 40 Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2349-2360.
- 41 Pukitis A, Zake T, Groma V, et al. Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease: case report and review of the literature [J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2013, 22(3): 333-336.
- 42 Iizuka M, Sagara S, Etou T. Efficacy of scheduled infliximab maintenance therapy on systemic amyloidosis associated with Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(7): E67-E68.
- 43 Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, et al. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(6): 625-626.
- 44 Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 989-947.

(收稿日期:2019-11-14)

(本文编辑:林磊)