

炎症性肠病合并泌尿生殖系统疾病的研究进展

孟凡俪, 陈宏桢(综述), 梁笑楠, 张晓岚*(审校)

(河北医科大学第二医院消化内科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明的系统性疾病,除累及肠道外,还可累及几乎全身各个系统,其中泌尿生殖系统受累相对罕见,易被忽视。IBD合并泌尿生殖系统疾病包括泌尿系统结石、泌尿系统感染、肾小球疾病、肾小管疾病、肾脏淀粉样变性、肿瘤以及瘻管等。现综述了炎症性肠病合并泌尿生殖系统疾病的流行病学、发病机制、表现形式、临床特点等方面的进展,旨在为IBD合并泌尿生殖系统疾病的诊疗提供参考。

[关键词] 炎症性肠病;肠外表现;泌尿生殖系统疾病 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.020

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1097-06

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种自身免疫系统紊乱导致的肠道慢性非特异性炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD在西方国家属常见病,近年在我国的发病率也呈上升趋势,其典型临床表现除腹痛、腹泻、黏液脓血便及CD较特异的肛周病变、瘻管等外,还有肠外表现(extraintestinal manifestation, EIM)。EIM的发生率为6%~46%^[1],CD高于UC,几乎可累及全身各个系统。其中泌尿生殖系统受累相对罕见,易被忽视,但目前还未有具体的筛查和监测指南,尽早发现和规范治疗往往能给患者带来更好的预后。现将从IBD合并泌尿生殖系统疾病的流行病学、发病机制、表现形式等方面进行综述,以期能协助早期诊断,改善疾病结局。

1 流行病学

早在20世纪80年代,即有学者研究显示尿路结石、尿路感染及尿道瘻管是CD的常见并发症^[2],并报道了CD合并肾病的病例资料^[3]。但对IBD合并泌尿系统疾病缺乏系统认知,且缺乏临床研究论证。1990年,Peeters等^[4]首次指出了IBD、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)与IgA肾病可

能存在共同的发病机制。此后慢性肾脏病、泌尿系统肿瘤、IBD治疗药物所致肾损伤等病例陆续报道,IBD合并泌尿系统疾病也越来越受重视,2021年,首次有指南指出,应将血清肌酐及肾小球滤过率作为IBD患者的常规监测指标^[5]。

目前的数据提示IBD患者在确诊前后发生泌尿系统疾病的风险均有增加,无明显的性别差异^[6],且CD出现泌尿系统病变的概率高于UC。其中最常见疾病类型为泌尿系统结石,已知的小样本数据显示,泌尿系统结石在成年IBD患者的发生率为9%~18%^[7],丹麦的一项研究^[8]显示,IBD患者患泌尿系统结石的风险是非IBD患者的2倍。其次为泌尿系统感染(urinary tract infections, UTIs),已有研究^[2,9]指出CD患者最常见的UTIs并发症是膀胱炎(16.3%),IBD患者的UTIs患病率是否高于一般人群仍不清楚,但也有研究指出,IBD住院患者发生UITs的概率与一般人群中报告的医院获得性尿路感染的流行率一致,且UC与CD患者之间差异无统计学意义^[10]。肾实质疾病少见,IBD合并肾小球疾病可以表现为多种病理类型,其中IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)最为常见^[11],此外膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、微小病变型肾病等也有报道;淀粉样变(amyloid amyloidosis, AA)在炎症性疾病中发生率约为0.53%,有研究^[12]显示CD患者发生AA的风险是UC患者的10~15倍,而肾脏是AA的一个典型靶器官。亦有相关病例的陆续报道^[13],IBD可合并肾小管疾病,主要表现为急性肾小管损伤及肾小管间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis, TIN),其被认为与IBD活动相关或是药

[收稿日期]2023-04-18

[基金项目]国家自然科学基金(82070563)

[作者简介]孟凡俪(1997-),女,山西临汾人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事消化内科疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail: xiaolanzh@126.com

物相关的并发症。

关于 IBD 与生殖系统,目前的研究^[14]多聚焦于疾病诊断及治疗对妊娠的影响,合并生殖系统疾病缺乏更多的医学证据。问卷调查研究^[15]($n=82$)显示,相较一般人群,男性 IBD 患者的勃起功能障碍(94%)以及整体性功能障碍(39%)发病率更高,可能与精神心理状态相关。中国^[16]、意大利^[17]等地的大型研究以及一些 Meta 分析^[18-19]均已指出,IBD 患者患前列腺癌(prostate cancer, PC)的风险(1.6%~2.4%)较一般人群(0.17%~0.42%)明显升高,且 UC 高于 CD。IBD 患者合并生殖系统瘘管的研究较少,且仅有 CD 患者有相关报道,约有 10%~20%的女性患者可以表现为直肠阴道瘘^[20],男性患者仅有精囊瘘^[21]、射精管瘘^[22]等少量病例报道。

2 发病机制

IBD 引起泌尿系统疾病的机制尚不明确。目前研究^[23]显示 IBD 与 EIMs 的致病基因位点有广泛的重叠,遗传因素是 EIMs 的危险因素之一;此外,肠道炎症反应也与泌尿系统疾病的发生密切相关,肠道通透性增加会增加草酸盐吸收从而增加泌尿系统结石的发生率,会导致循环免疫复合物沉积从而导致肾脏病变风险增加,也会通过影响体内重金属元素及微量元素水平而影响肾细胞癌的发生^[24-25],肠道菌群失调也可能参与了这些进程^[26];有动物研究^[27]指出,DSS 诱导的结肠炎小鼠肾小球基底膜的胶原蛋白代谢出现异常,可能与肾小球损伤有关;还有一些研究^[28]指出 DSS 诱导的结肠炎小鼠出现肾小管损伤可能与中性粒细胞浸润增加以及肠道和肾脏细胞因子和趋化因子表达增加有关。

生殖系统疾病报道较少,CD 患者出现生殖系统瘘管与病变本身的穿透性有关,其发病机制复杂,可能与免疫应答紊乱以及上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)有关^[29];有动物研究^[30-31]显示,雌激素受体 α 和 β 缺乏小鼠炎症活动增加,指出其可以通过重塑肠道微生物稳态来改善结肠炎小鼠的易感性,研究^[31]还指出,雌激素受体缺乏的雄性小鼠焦虑行为更为明显,表明性激素水平失调导致精神心理异常可能是男性患者性功能障碍的机制之一;Desai 等^[32]显示结肠炎小鼠前列腺 CD45⁺ 细胞浸润明显增加,3 种促炎细胞因子 timp-1、CCL5 和 CXCL1 升高,AKT 和核因子 κ B 信号通路激活,指出慢性肠道炎症与富含

炎症的促肿瘤性前列腺表型相关,可以认为这是肠道炎症促进 PC 发生发展的可能机制。

3 主要表现形式

IBD 合并泌尿生殖系统疾病可大致分为原发病相关和 IBD 治疗药物相关两大类,临床上很难界定二者的关系,下面将对其主要表现形式依次进行叙述。

3.1 泌尿系结石 最常见的表现形式是肾结石,其公认的主要危险因素是尿 pH 值降低、尿液柠檬酸减少、尿镁减少以及尿液草酸、尿钙的升高,而这些因素与 IBD 疾病活动所导致的肠道通透性改变相关。CD 患者的肾结石类型主要是草酸钙结石,手术治疗后肾结石发生率明显升高,尤其是回肠切除。此外还和病变范围有关,回结肠型(7%~11%)风险最高,其次为回肠型(6%~8%),结肠型少见(3%~5%)^[33]。UC 患者的结石形成与腹泻、脱水和低尿量有关,且主要以尿酸盐结石为主。药物治疗导致泌尿系统结石的报道较少,2017 年曾报道过 1 例应用柳氮磺胺吡啶药物治疗 10 年后出现晶体尿并导致了急性肾损伤^[34]。反复发生的泌尿系结石可能与慢性肾脏病及终末期肾病的发生发展相关,因此对于肾结石的早期诊断和处理是非常必要的,包括改善饮食方式、药物及手术治疗,还有研究人员主张定期对上尿路进行影像学检查,并对显示的结石进行早期选择性手术干预^[35]。

3.2 泌尿系统感染 IBD 合并泌尿系结石以及治疗药物的长期应用均增加了 UTIs 的风险,肠道菌群失调、肠道解剖结构紊乱可能是导致感染风险增加的原因。对 UTIs 保持高度警惕,及时控制感染,可以防止患者病情恶化。面对发热、肾区疼痛等典型临床表现时,还需警惕无菌性肾脓肿的发生,Shimizu 等^[36]报道了 1 例长期应用激素及免疫抑制剂的 UC 患者出现双侧肾多发脓肿,应用左氧氟沙星及美罗培南均无明显效果,最终诊断为无菌性肾囊肿,泼尼松治疗有效。

3.3 肾小球疾病 目前所报道的 IBD 合并肾小球疾病的病理类型有 IgAN^[4]、膜增生性肾病^[3]、微小病变型肾病^[37]、膜性肾病^[38]、抗肾小球基底膜肾病^[39]以及补体 C3 肾小球疾病^[40]。在针对肾活检标本的研究中可以显示,IgAN 是最常见的肾小球受累形式^[41],临床上可表现为血尿、蛋白尿及肾功能异常,目前可知肠-肾轴在原发性 IgAN 的发病机制中起了作用,也有研究^[42]表明,原发性 IgAN

与继发性 IgAN(包括 UC)的免疫特征相似,即二者的循环 Gd-IgA1 和 IgA1-IgG 复合物水平同样升高,但还尚无 IBD 合并 IgAN 的相关机制研究。IBD 患者 IgAN 患病率明显高于非 IBD 患者,许多报道显示 IgAN 出现或加重与肠道疾病的活动性相关,在肠道炎症控制成功后肾小球疾病也随之消退,这支持肾小球损伤是 IBD 的 EIM 这一结论,也有研究^[37]提示抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 制剂的应用会导致 IgA 血管炎的复发,但症状较轻微,而停用抗 TNF- α 制剂则会导致 IBD 的复发。微小病变性肾病的发生可能与氨基水杨酸制剂(aminosacylic acid, 5-ASA)的应用有关,而治疗药物与 IBD 合并肾小球病变的关系还需进一步探索。

3.4 肾小管疾病

3.4.1 肾小管损伤 在 IBD 患者中常表现为尿蛋白和尿酶升高,Koutras 等^[43]在对 104 例 CD 患者和 43 例 UC 患者的肾小管损伤标记物(血清肌酐均正常)的研究中指出,标记物的升高与肠道炎症活动程度相关,在应用类固醇及 5-ASA 治疗成功后标记物也恢复正常,也有研究表明柳氮磺胺吡啶的应用与肾小管损伤缺乏相关。这些研究均表明了肾小管损伤是 IBD 的 EIM,而非治疗药物所致,并且也表明了仅将肌酐作为肾脏病变的监测指标仍有局限性,还需重视更敏感的肾功能监测指标。

3.4.2 肾小管间质性肾炎(Tubulointerstitial nephritis, TIN) 在 Ambruzs 等^[41]的研究中,TIN 是继 IgAN 之后的第二常见的病理类型,并且在 UC 中更常见。目前大多认为 TIN 与 5-ASA、环孢素 A 及抗 TNF- α 制剂的应用相关,其中对 5-ASA 尤其是美沙拉嗪的认识最多,并且也已经出现了维得利珠单抗(Vedolizumab,VDZ)治疗 CD 继发间质性肾炎的病例报道^[44],药物引起的 TIN 多被认为可能与迟发型超敏反应有关,与剂量无关。肾损伤通常发生在治疗的前 12 个月,但也有报道^[45]称,几年后才出现肾损伤。在目前的认知中,TIN 的出现常与药物的应用时间密切相关,但也有报道^[46]显示 TIN 与 IBD 的诊断同时发生,且有些病例的出现与药物应用无关,指出在肠道炎症活跃时,针对胃肠道抗原的辅助 T 细胞与细胞毒性 T 细胞被启动和激活,而这些 T 细胞同时针对肾间质成分,这可能是由于抗原交叉反应,介导了细胞毒性。这些证据均表明 TIN 是 IBD 的 EIM。当临床高度怀疑出现 TIN 时,很难界定是药物治疗所致还是疾病 EIM,

但毋庸置疑的是,应立即停用美沙拉嗪,如果血清肌酐仍未下降,则应考虑肾活检,停用 5-ASA 及类固醇治疗是 IBD 合并 TIN 的推荐治疗方式,一些专家建议 IBD 患者应每 6 个月评估肾功能以早期识别肾脏病变^[47]。

3.5 肾脏 AA AA 是指不可溶性纤维蛋白聚集在各个器官组织中,最终导致功能障碍的一类疾病。继发性淀粉样变性(secondary amyloidosis, SA)的淀粉样沉积来自血清淀粉样 a 蛋白(Amyloid),这是一种慢性炎症或感染性疾病引起的急性期反应物蛋白,CD 是 AA 的第四大病因,而肾脏是 AA 的典型靶器官。有研究^[12]显示,肾脏 AA 的发生与瘻管的发生相关,也与其他肠外表现相关,在临床上通常表现为进行性肾功能损害、蛋白尿,进而发展为肾功能衰竭,也会有部分患者在诊确诊时没有肾功能损害及蛋白尿等表现。其治疗重点在于控制潜在的炎症状态,减少 Amyloid 的形成和循环水平,并尽可能逆转淀粉样蛋白沉积,目前尚无与治疗相关的循证医学研究,但类固醇和其他免疫抑制药物(如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和环孢素)、秋水仙碱、二甲亚砷以及抗 TNF- α 制剂都已被应用于治疗 AA,并且在治疗中有病例表现为血清肌酐已经稳定但肾小球滤过率持续受损^[48],因此对于 IBD 患者来说,探究更为灵敏的肾功能监测方法时有必要的。

3.6 泌尿生殖系统肿瘤 IBD 患者合并恶性肿瘤的风险较非 IBD 患者增加 19%左右,并且与长期应用免疫抑制剂相关,肠外恶性肿瘤的风险也增加的,但缺乏相关的循证医学证据。有研究证明 IBD 与泌尿系统恶性肿瘤的高风险无关^[17,49]。Burns 等^[50]研究提示 IBD 男性患者的 10 年 PC 发病率为 4.4%,高于一般人群(0.65%),在年龄 >60 岁的患者中,前列腺特异性抗原的筛查是必要的,美国的一项研究^[51]则显示,IBD 组前列腺 MRI 异常的阳性预测值明显低于非 IBD 组(39% vs. 63%, $P = 0.007$),这可能与 IBD 患者 PC 发生早期的慢性前列腺炎影响 MR 结果判读有关。

3.7 泌尿及生殖系统瘻管 CD 是一种以透壁炎症为特征性疾病,这决定了瘻管的形成在其疾病进展中扮演重要角色。

最常见的肠道尿道瘻是回肠膀胱瘻,可能是因为回肠的解剖位置靠近膀胱顶部,最常见的症状是反复或持续性尿路感染,还可表现为气尿、排尿困难、粪尿等,抗 TNF- α 制剂与外科手术治疗是有效的^[52]。直肠射精管瘻较为罕见,仅有少许案例报

道,主要表现为性交后直肠有精液流出,多通过逆行射精管造影可以确诊^[22]。Thompson 等^[21]报道了1例手术后的老年 CD 患者,主要表现为肛门流出白色分泌物,经会阴 MR 确诊为精囊痿,应用英夫利西单抗治疗后症状明显改善。直肠阴道痿主要表现为阴道排气或便、阴道反复感染和会阴疼痛等,有研究^[53]表明,外科干预的次数越多,其愈合率也增加^[20],而非手术治疗的长期缓解率低。

3.8 其他 Hasan 等^[54]报道了1例罕见的合并气肿性膀胱炎的 CD 病例,特征表现为膀胱壁内存在空气,这例患者的尿液分析指标及影像学表现均未提示有尿路感染及痿管证据,在应用糖皮质激素及英夫利西单抗治疗无效后进行了结肠次全切除术。研究^[55]报道了1例 UC 合并非典型溶血性尿毒症(Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome, aHUS),二者之间的病理生理联系仍不明确。有小样本数据($n=46$)显示,IBD 人群基线时肛门和阴道的人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染率更高^[56],这可能是与 IBD 患者因免疫抑制剂的使用导致机会性感染风险升高有关^[57],但值得注意的是该研究中的数据结果并未显示其于治疗 IBD 的免疫抑制剂的使用相关,还需要更进一步的研究探索二者的关系。

4 总结与展望

泌尿生殖系统疾病是 IBD 的一种相对罕见但具有潜在危害的肠外表现,可以表现为泌尿系结石、泌尿系感染、肾小球疾病、肾小管疾病、肾脏淀粉样变、肿瘤及痿管等。其诊相对罕见,易被忽视,还需要更多的研究聚焦于疾病发生、监测及治疗。

[参考文献]

- [1] Vavricka S, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1982-1992.
- [2] Kyle J. Urinary complications of Crohn's disease[J]. *World J Surg*, 1980, 4(2):153-160.
- [3] Schofield PM, Williams PS. Proliferative glomerulonephritis associated with Crohn's disease[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 289(6451):1039.
- [4] Peeters A, Van Den Wall Bake A, Daha M, et al. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes [J]. *Ann Rheum Dis*, 1990, 49(8):638-640.
- [5] Guillo L, Delanaye P, Flamant M, et al. Kidney function monitoring in inflammatory bowel disease: The MONITORED consensus[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(3):309-315.
- [6] Bernstein CN, Nugent Z, Shaffer S, et al. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(5):637-651.
- [7] Ambruzs JM, Larsen CP. Renal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(4):699-714.
- [8] Dimke H, Winther-Jensen M, Allin KH, et al. Risk of urolithiasis in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide danish cohort study 1977 - 2018 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12):2532-2540.e2.
- [9] Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar D, et al. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn's disease: an experience over 15 years [J]. *Can J Gastroenterol*, 2002, 16(4):225-229.
- [10] Peyrin-Biroulet L, Pillot C, Oussalah A, et al. Urinary tract infections in hospitalized inflammatory bowel disease patients: a 10-year experience [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(4):697-702.
- [11] Joher N, Gosset C, Guerrot D, et al. Immunoglobulin A nephropathy in association with inflammatory bowel diseases: results from a national study and systematic literature review [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3):531-539.
- [12] 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.
- [13] Schreiber S, Hämling J, Zehnter E, et al. Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicylate [J]. *Gut*, 1997, 40(6):761-766.
- [14] Nielsen O, Gubatan J, Juhl C, et al. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(1):74-87.e3.
- [15] Shmidt E, Suárez-Fariñas M, Mallette M, et al. Erectile dysfunction is highly prevalent in men with newly diagnosed inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8):1408-1416.
- [16] So J, Tang W, Leung WK, et al. Cancer risk in 2 621 Chinese patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(11):2061-2068.
- [17] Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6):e0235142.
- [18] Ge Y, Shi Q, Yao W, et al. The association between inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a meta-analysis [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(1):53-58.

- [19] Burns J, Weiner A, Catalona W, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5):846-852.
- [20] Otero-Pineiro AM, Jia X, Pedersen KE, et al. Surgical intervention is effective for the treatment of crohn's related rectovaginal fistulas: experience from a tertiary inflammatory bowel disease practice[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(3):396-403.
- [21] Thompson J, Patel A, Nicholson G. Seminal vesicle fistula: a rare pathology in complicated Crohn's disease[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(5):e226445.
- [22] Hamidinia A. Recto-ejaculatory duct fistula: an unusual complication of Crohn's disease[J]. *J Urol*, 1984, 131(1):123-124.
- [23] Van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(6):987-994.
- [24] Panaiyadiyan S, Quadri J, Nayak B, et al. Association of heavy metals and trace elements in renal cell carcinoma: A case-controlled study[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(3):111.e11-111.e18.
- [25] Wu H, Weinstein S, Moore L, et al. Coffee intake and trace element blood concentrations in association with renal cell cancer among smokers[J]. *Cancer Causes Control*, 2022, 33(1):91-99.
- [26] Kumar R, Ghoshal U, 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.
- [27] Chang CJ, Wang PC, Huang TC, et al. Change in renal glomerular collagens and glomerular filtration barrier-related proteins in a dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1458.
- [28] Ranganathan P, Jayakumar C, Manicassamy S, et al. CXCR2 knockout mice are protected against DSS-colitis-induced acute kidney injury and inflammation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(10):F1422-1427.
- [29] Mcgregor C, Tandon R, Simmons AJC, et al. Pathogenesis of fistulating Crohn's disease: a review [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 15(1):1-11.
- [30] Kim S, Lee JY, Shin SG, et al. ESRRRA (estrogen related receptor alpha) is a critical regulator of intestinal homeostasis through activation of autophagic flux via gut microbiota[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10):2856-2875.
- [31] Ma Y, Liu T, Li X, et al. Estrogen receptor beta deficiency impairs gut microbiota: a possible mechanism of IBD-induced anxiety-like behavior[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1):160.
- [32] Desai AS, Sagar V, Lysy B, et al. Inflammatory bowel disease induces inflammatory and pre-neoplastic changes in the prostate[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(3):463-471.
- [33] Mcconnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease[J]. *BJU Int*, 2002, 89(9):835-841.
- [34] Durando M, Tiu H, Kim JS. Sulfasalazine-induced crystalluria causing severe acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6):869-873.
- [35] 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.
- [36] Shimizu MS, Matsuo T, Mori N. A rare manifestation associated with a urinary tract infection in a patient with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(1):e14-e15.
- [37] Firwana BM, Hasan R, Chalhoub W, et al. Nephrotic syndrome after treatment of Crohn's disease with mesalamine: Case report and literature review[J]. *Avicenna J Med*, 2012, 2(1):9-11.
- [38] Ridder R, Kreth H, Kiss E, et al. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(9):1349-1351.
- [39] Shaer A, Stewart L, Cheek D, et al. IgA antiglomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(5):1097-1109.
- [40] Marques Da Costa P, Correia L, Correia LA. The complexity of renal involvement in IBD-C3 glomerulopathy in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(5):e4-e5.
- [41] 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.
- [42] Wang M, Lv J, Zhang X, et al. Secondary IgA nephropathy shares the same immune features with primary IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(2):165-172.
- [43] Koutras A, Daum F, Das K, et al. Sulfasalazine and renal tubular function: lack of an effect[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1985, 4(1):103-106.
- [44] Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F, et al. Interstitial nephritis secondary to vedolizumab treatment in crohn disease and safe rechallenge using steroids: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(1):142-145.
- [45] Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007, 13(5):629-638.
- [46] Timmermans SA, Christiaans MH, Abdul-Hamid MA, et al. Granulomatous interstitial nephritis and Crohn's disease[J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(4):556-559.
- [47] Moss J, Parry C, Holt R, et al. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):61.

- [48] Barahona-Correa JE, Morales SD, Andrade-Perez R, et al. Renal amyloidosis and crohn disease[J]. *Ochsner J*, 2021, 21(3):291-295.
- [49] Piovani D, Hassan C, Repici A, et al. Risk of cancer in inflammatory bowel diseases: umbrella review and reanalysis of Meta-analyses[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 671-684.
- [50] Burns J, Weiner A, Catalona W, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5):846-852.
- [51] Takahashi H, Froemming AT, Bruining DH, et al. Prostate MRI characteristics in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 135:109503.
- [52] Taxonera C, Barreiro-De-Acosta M, Bastida G, et al. Outcomes of medical and surgical therapy for entero-urinary fistulas in Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(6): 657-662.
- [53] Tracanelli L, Mathieu N, Trilling B, et al. Rectovaginal fistula in Crohn's disease treatment: a low long-term success rate and a high definitive stoma risk after a conservative surgical approach[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(10):1143-1149.
- [54] Hasan SMM, Salh BS. Emphysematous cystitis as a potential marker of severe Crohn's disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):181.
- [55] Viada Bris JF, Velasco Rodriguez-Belvis M, De Lucas Collantes C, et al. Ulcerative colitis and atypical hemolytic-uremic syndrome: an unusual but potentially life-threatening complication[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(4):e27-e28.
- [56] Cranston RD, Regueiro M, Hashash J, et al. A Pilot study of the prevalence of anal human papillomavirus and dysplasia in a cohort of patients with IBD[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(12):1307-1313.
- [57] Sheriff M, Mansoor E, Luther J, et al. Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(2):291-300.

(本文编辑:何祯)