

拆除引流挂线后局部注射高浓度葡萄糖对克罗恩病肛瘘的疗效初探



徐民民¹, 王浩¹, 竺平², 谷云飞², 陈邑岐¹, 陈红锦¹, 李悠然¹, 曾莉²

1. 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)肛肠科(南京 210000)

2. 南京中医药大学第一临床医学院(南京 210000)

【摘要】 目的 探索引流挂线+英夫利昔单抗(IFX)+高糖局部注射治疗克罗恩病(CD)肛瘘的效果。方法 前瞻性收集江苏省中医院肛肠科于2015年8月至2017年7月期间收住入院的30例CD肛瘘患者,分为试验组12例和对照组18例,试验组患者接受拆除引流挂线+IFX+高糖局部注射治疗,对照组患者仅接受拆除引流挂线+IFX治疗。于治疗前,以及IFX治疗第6、14、22和30周为观察时间点,检测2组患者的实验室指标,并评估BMI、克罗恩病活动指数评分(CDAI)、肛周克罗恩病活动指数评分(PDAI)及临床疗效。结果 重复测量资料的方差分析结果表明,各实验室指标[包括白细胞(WBC)计数、C反应蛋白(CRP)水平、红细胞沉降率(ESR)、血小板(PLT)计数及血红蛋白(Hb)水平]、BMI、克罗恩病活动指数评分(CDAI)及肛周克罗恩病活动指数评分(PDAI)的组间效应和组别及时点的交互效应均无统计学意义($P>0.05$),但时点效应均有统计学意义($P<0.05$)。不管是在试验组还是对照组,相比于治疗前,第6周的WBC计数、CRP水平、ESR、PLT计数、CDAI及PDAI均降低,之后几个时点变化不大,而血红蛋白(Hb)水平和BMI的变化趋势相反,在第6周时增高,之后维持在一定水平。IFX治疗第14、22及30周时,2组患者的临床疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 拆除引流挂线的同时局部注射高糖治疗CD肛瘘效果不明显,有待进一步验证。

【关键词】 克罗恩病; 肛瘘; 高糖局部注射; 英夫利昔单抗; 挂线; 效果

A preliminary clinical efficacy analysis of local injection of high concentration of glucose when removing setons of perianal fistulizing Crohn's disease

XU Minmin¹, WANG Hao¹, ZHU Ping², GU Yunfei², CHEN Yiqi¹, CHEN Hongjin¹, LI Youran¹, ZENG Li²

1. Department of Colorectal Surgery, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing 210000, P. R. China

2. The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, P. R. China

Corresponding author: ZENG Li, Email: zengbingli@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of local injection of high concentration of glucose when removing setons of perianal fistulizing of Crohn's disease (CD). **Methods** Thirty cases of CD combined with anal fistula admitted to the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from August 2015 to July 2017 were collected prospectively, 12 cases were divided into experimental group and 18 cases were divided into the control group. Cases of experimental group received demolition of drainage seton+IFX+local injection of high concentration of glucose treatment, cases of control group patients received only the drainage setons removing+IFX. Before treatment, and 6, 14, 22, and 30 weeks of IFX treatment, the laboratory indicators of 2 groups were detected, and BMI, Crohn's disease activity index (CDAI), perianal disease activity index (PDAI), and clinical efficacy were evaluated. **Results** There was no significant difference on the group effect and interaction of group and time ($P>0.05$), but time ($P<0.05$). Both in experimental group and control group, compared with before treatment group, the count of WBC of platelet, levels of C reaction protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CDAI, and PDAI at 6 months after IFX therapy decreased and maintained at the latter period, but the level of hemoglobin (Hb) and BMI increased at 6 weeks

DOI: 10.7507/1007-9424.201711050

基金项目: 2015 年度国家中医临床研究基地开放课题(项目编号: JD201509)

通信作者: 曾莉, Email: zengbingli@163.com

after IFX therapy and maintained at the latter period. On the clinical effect, there was no no significant difference at the time points of 14, 22, and 30 weeks of IFX therapy ($P>0.05$). **Conclusion** The treatment of local injection of high concentration of glucose when removing setons has not shown any positive effect to perianal fistulizing CD, this conclusion needs to be further studied.

【Keywords】 Crohn's disease; anal fistula; local injection of high concentration of glucose; infliximab; seton; effect

肛瘘是克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 最常见的肛周病变, 大约有 35% 的 CD 患者并发肛瘘^[1], 有 5% 的患者首发症状为肛瘘^[2]。目前生物制剂英夫利昔单抗 (infliximab, IFX) 联合手术治疗 CD 肛瘘的疗效已经得到越来越多的认同^[3-4], 但是拆除引流皮筋后部分患者的瘘管难以愈合, 疼痛流脓症状持续存在, 影响患者的生活质量。虽有一项荟萃分析^[5]表明蜂蜜作为敷料有益于创面愈合, 此外 Paine 等^[6]提及美国克利夫兰医学中心使用 50% 葡萄糖内镜下注射的方法治疗炎症性肠病患者的瘘管, 但尚无针对 CD 肛瘘用蜂蜜或者高糖治疗的临床对照研究, 在拆除引流皮筋的同时追加高糖局部注射对 CD 瘘管的闭合是否会起到协同作用尚无定论。笔者所在团队开展了 IFX 联合引流挂线治疗 CD 肛瘘患者的前瞻性对照研究, 截至 2017 年 7 月共收集到病例 30 例, 现总结分析研究结果, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准和排除标准

纳入标准: 确诊为 CD 肛瘘, 符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组^[7]推荐的 CD 诊断标准, 属于经括约肌肛瘘、括约肌上肛瘘或括约肌外肛瘘; 经过评估符合 IFX 治疗适应范围; 年龄 7~65 岁, 性别不限。排除标准: 克罗恩病肛瘘感染形成较大脓腔者或属于括约肌间肛瘘; 妊娠期、哺乳期妇女; 肛瘘合并结直肠癌、直肠息肉等肛肠疾病者; 年龄在 7 岁以下或 65 岁以上者; 合并有心血管、肝、肾及造血系统严重原发疾病, 糖尿病以及精神病患者。本项目完成的临床研究遵循了赫尔辛基宣言及人体生物医学研究的伦理准则, 本研究及其修订均经南京中医药大学附属医院伦理委员会审核批准 (2015NL-126-03), 患者签署了知情同意书, 未成年人由其监护人签署知情同意书。

1.2 临床资料

前瞻性收集江苏省中医院肛肠科于 2015 年 8 月至 2017 年 7 月期间收住入院的 30 例 CD 肛瘘患者。原拟采用随机平行对照法进行分组研究, 但由于具体临床工作中的一些限制, 未实现完全随机

(试验后期纳入的 5 例患者未遵循随机原则, 人为纳入对照组)。其中试验组纳入 12 例患者, 对照组纳入 18 例患者, 2 组患者的临床资料比较差异无统计学意义 ($P<0.05$), 具有可比性 (表 1)。2 组患者均接受 IFX 联合引流挂线治疗, 手术操作与术后处理相同, 且所有手术操作由同一人完成。实验组在拆除引流挂线的同时局部注射 50% 葡萄糖注射液 20 mL (中国大冢制药有限公司), 对照组不注射任何液体。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗及给药方法 经笔者所在团队^[8-10]前期临床研究验证, 保留括约肌挂线引流法治疗 CD 肛瘘安全有效, 故本组患者均接受该类手术。具体做法是, 于蛛网膜下腔阻滞麻醉下将瘘管的内外口之间的瘘道以及外口之间的瘘道给予保留括约肌的松弛引流挂线, 并搔刮清除内口周围的感染坏死组织, 适当扩大外口, 搔刮瘘管内的坏死组织。术后每日冲洗瘘管。术后 1 周开始按照第 0、2 及 6 周静脉给予 IFX, 作为诱导治疗, 剂量均为 5 mg/kg, 随后每 8 周给予 1 次 5 mg/kg 维持治疗, 直至抗体产生或者患者经济原因以及不良反应无法继续用药为止。

1.2.2 拆线时机及方法 本研究中的患者均在 3 次 IFX 诱导治疗后移除引流挂线, 试验组患者在拆线的同时在瘘管的内口及瘘管管壁局部注射 50% 葡萄糖注射液, 内口注射 3~5 mL, 每个瘘管沿管壁进行多点注射, 每隔 1 cm 注射 1 次, 每个瘘管注射 3~5 mL, 总量不超过 20 mL。拆线后 2 组患者均用纱布加压包扎肛门 1 d, 次日大便时去除纱布, 每日清洗肛周皮肤。

1.3 观察指标

选择患者手术治疗前, 以及 IFX 治疗第 6、14、22 和 30 周为观察时间点进行评估。患者营养状况用 BMI 来评定^[11]。疾病活动的严重程度用 Best 的 CDAI 法评估^[12], 肛周 CD 的活动性评估用 PDAI 评估^[13]。CD 肛瘘的临床疗效评价^[14]: 瘘管闭合, 定义为无渗出物 (即使手指轻压); 有治疗反应, 定义为至少 2 次连续随访后瘘管引流量减少 50% 或更

表 1 2 组患者的临床资料比较

临床资料	试验组 (n=12)	对照组 (n=18)	统计量	P 值	临床资料	试验组 (n=12)	对照组 (n=18)	统计量	P 值
性别(例)					腹部手术史(例)				
男	9	17	—	0.274 ^a	是	2	2	—	1.000 ^a
女	3	1			否	10	16		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	27.50±4.83	26.56±8.33	$t=-3.92$	0.698	疾病行为(例)				
病程(月, M)	9.0	3.5	$Z=-1.211$	0.226 ^b	非狭窄非穿透	5	10	$t=2.164$	0.339 ^c
病变部位(例)					狭窄	6	8		
回肠型	2	2	$t=1.108$	0.575 ^c	穿透	1	0		
结肠型	2	6			肛瘘外口数量(个)				
回结肠型	8	10			1	4	3	$\chi^2=1.341$	0.247
合并上消化道病变(例)					2	3	4		
是	2	1	—	0.548 ^a	≥3	5	11		
否	9	17			并发脓肿(例)				
药物治疗史(例) ^d					是	3	4	—	1.000 ^a
是	9	13	—	1.000 ^a	否	9	14		
否	2	5			BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	19.53±2.52	19.36±3.54	$t=-1.38$	0.891
肛门手术史(例)					CDAI(分, $\bar{x}\pm s$)	161.92±67.94	213.17±80.47	$t=1.814$	0.080
是	7	13	—	0.461 ^a	PDAI(分, $\bar{x}\pm s$)	11.50±1.45	11.61±2.38	$t=0.144$	0.886
否	5	5							

a: 采用的是四格表的 Fisher 确切概率法; b: 采用的是秩和检验; c: 采用的是似然比检验法; d: 药物包括免疫抑制剂、激素、生物制剂等; —: 四格表的 Fisher 确切概率法无统计量; CDAI: 克罗恩病活动指数评分; PDAI: 肛周克罗恩病活动指数评分

多; 无效, 症状和体征均无变化。每个观察时间点均行实验室检查, 检测指标包括白细胞(WBC)计数、C 反应蛋白(CRP)水平、红细胞沉降率(ESR)、血红蛋白(Hb)水平及血小板(PLT)计数。

1.4 随访

患者术后每次输注 IFX 均需住院输注, 故按照 IFX 的治疗时间点采用住院方式进行随访, 前 3 次随访时点为 IFX 第 0、2 及 6 周, 之后为每隔 8 周 1 次随访, 随访内容包括实验室检查、BMI、CDAI、PDAI 及临床疗效情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布时, 以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 统计方法采用成组 t 检验; 不服从正态分布时, 采用中位数(M)表示, 统计方法采用成组设计两样本比较的秩和检验。计数资料的统计方法采用成组 χ^2 检验、似然比检验和四格表的 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 实验室检查结果

重复测量资料的方差分析结果表明, 各指标的

组间效应和组别及时点的交互效应均无统计学意义($P>0.05$), 但时点效应有统计学意义($P<0.05$)。不管是在实验组还是对照组, 相比于治疗前, 第 6 周的 WBC 计数、CRP 水平、ESR 及 PLT 计数均降低, 之后几个时点变化不大, 而 Hb 水平的变化趋势相反, 在第 6 周时增高, 之后维持在一定水平。具体见表 2 和图 1。

2.2 BMI、CDAI 及 PDAI

重复设计的方差分析结果表明, 各指标的组间效应和组别及时点的交互效应均无统计学意义($P>0.05$), 但时点效应有统计学意义($P<0.05$)。不管是在实验组还是对照组, 相比于治疗前, 第 6 周的 CDAI 及 PDAI 均降低, 之后几个时点变化不大, 而 BMI 的变化趋势相反, 在第 6 周时增高, 之后维持在一定水平。具体见表 3 和图 2。

2.3 临床疗效

IFX 治疗第 14、22 及 30 周时(6 周拆除皮筋, 故无疗效数据), 2 组患者的临床疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.3 不良反应

实验组发生不良反应 2 例, 其中 1 例结核分支杆菌抗原特异性 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)呈

表 2 2 组患者各时点的实验室检查结果

组别	WBC 计数 (10 ⁹ /L, $\bar{x}\pm s$)	CRP 水平 (mg/L, M)	ESR (mm/h, M)	Hb 水平 (g/L, $\bar{x}\pm s$)	PLT 计数 (10 ⁹ /L, $\bar{x}\pm s$)
治疗前					
试验组	6.24±1.95	8.93	19.50	125.25±21.47	279.25±74.97
对照组	7.51±1.71	12.15	21.00	120.50±18.44	291.78±87.46
P 值	0.070	0.662	0.819	0.523	0.688
第 6 周					
试验组	5.43±1.43	2.28	4.00	135.00±19.04	218.08±60.01
对照组	5.63±1.12	4.77	10.00	130.33±19.06	224.89±74.55
P 值	0.668	0.124	0.439	0.516	0.794
第 14 周					
试验组	5.98±1.54	3.86	10.00	135.58±22.88	231.00±65.86
对照组	6.18±1.36	6.28	7.50	131.94±17.31	214.00±71.79
P 值	0.711	0.491	0.518	0.624	0.517
第 22 周					
试验组	6.32±2.35	6.80	12.00	138.08±23.78	243.83±63.69
对照组	6.28±1.48	4.63	9.00	134.39±16.12	218.67±85.88
P 值	0.962	0.095	0.491	0.615	0.393
第 30 周					
试验组	6.03±1.57	7.07	15.00	133.92±21.96	237.75±58.38
对照组	6.71±1.63	6.60	12.00	135.89±16.03	210.67±84.61
P 值	0.266	0.884	0.285	0.778	0.343

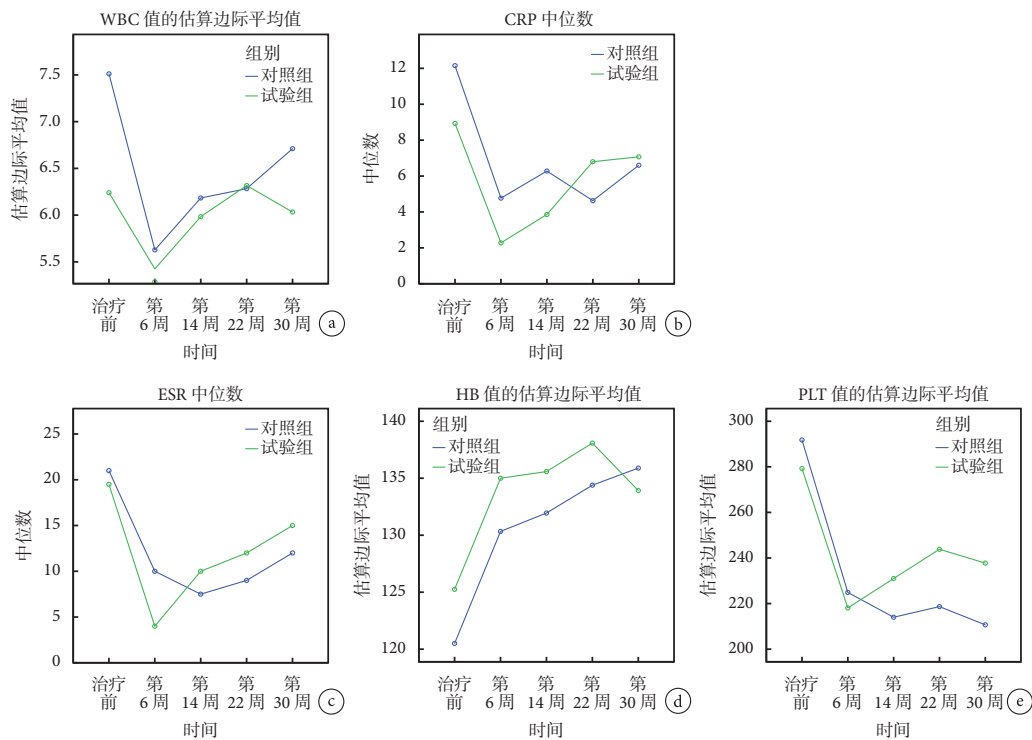


图 1 2 组患者的 WBC、CRP、ESR、HB 及 PLT 变化趋势

a: WBC 计数; b: CRP 水平; c: ESR; d: Hb 水平; e: PLT 计数

阳性、脾肿大；1 例的 WBC 和中性粒细胞计数下降明显。对照组发生不良反应 2 例，其中 1 例转氨酶升高，轻度脂肪肝；1 例发生输液反应。四格表的 Fisher 确切概率法结果表明，2 组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P=1.000$)。T-spot 阳性患者经进一步检查未发现活动性结核依据，予异烟肼预防性抗结核治疗 2 个月后使用 IFX，并继续使用异烟肼 4 个月；WBC 和中性粒细胞计数下降的患者予以升白细胞治疗；转氨酶升高者予保肝降酶治疗 1 周后降至正常范围；输液

反应出现时暂停输液，予吸氧、地塞米松磷酸钠注射液静脉注射，待患者生命体征平稳后在心电监护下缓慢输注完剩余药物。

3 讨论

3.1 CD 肛瘻的治疗目标

目前肛周病变作为 CD 的致残风险之一已被广泛认识，有 15%~38% 的 CD 患者合并有肛周病变^[15]。CD 肛瘻的治疗目标分为短期目标和长期目标，短期目标是脓肿引流和缓解症状，长期目标是解决瘻管的分泌物、改善生活质量、瘻管闭合、肛门功能的保护和避免直肠切除及造口^[14]。

引流挂线带来的问题是挂线的存在使得瘻管无法“闭合”，且影响患者的生活质量。挂线移除过早容易引起瘻管和脓腔分泌物引流不通畅，导致新发脓肿的产生，而挂线移除过迟又存在瘻管上皮化形成、闭合困难的问题。使用 IFX 联合挂线引流治疗 CD 肛瘻时移除引流挂线的最佳时机目前仍然没有共识意见。Hyder 等^[16]的研究表明，在第 2 次 IFX 治疗后移除挂线，短期内可以使 PDAI 的值显

表 3 2 组患者各时点的 BMI、CDAI 及 PDAI 结果

组别	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	CDAI ($\bar{x}\pm s$)	PDAI (M)
治疗前			
试验组	19.53±2.52	161.92±67.94	11.00
对照组	19.36±3.54	213.17±80.47	12.50
P 值	0.891	0.080	0.632
第 6 周			
试验组	19.96±2.43	97.92±44.59	6.00
对照组	19.92±2.97	115.50±34.20	5.00
P 值	0.972	0.232	0.185
第 14 周			
试验组	20.08±2.60	99.08±64.36	2.00
对照组	20.69±3.28	136.17±166.19	2.50
P 值	0.596	0.469	0.787
第 22 周			
试验组	20.17±2.97	108.67±45.74	4.00
对照组	20.60±3.30	100.00±68.09	3.00
P 值	0.716	0.703	0.200
第 30 周			
试验组	20.18±2.98	119.33±68.96	3.50
对照组	20.53±3.40	99.83±56.06	3.00
P 值	0.774	0.402	0.573

表 4 各时点 2 组患者的临床疗效 (例)

组别	n	闭合	有治疗反应	无效	Z 值	P 值
第 14 周						
试验组	12	6	5	1	-0.189	0.850
对照组	18	10	6	2		
第 22 周						
试验组	12	5	5	2	-0.746	0.456
对照组	18	10	6	2		
第 30 周						
试验组	12	6	3	3	-0.208	0.835
对照组	18	9	6	3		

期间复发均算作对应时点无效

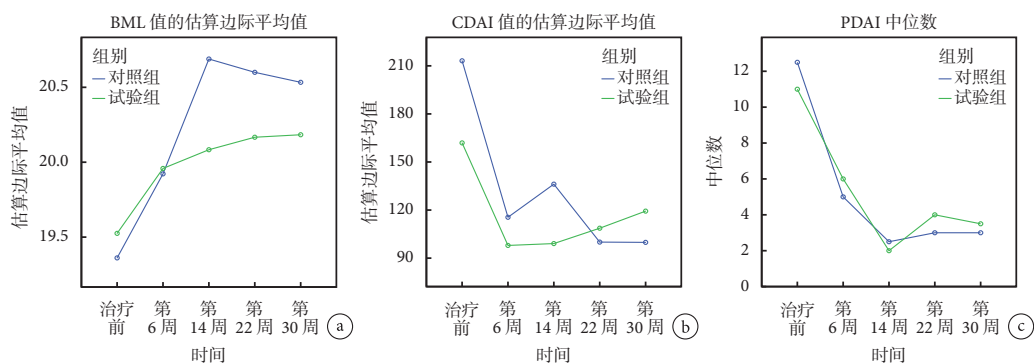


图 2 2 组患者的 BMI、CDAI 及 PDAI 变化趋势

a: BMI; b: CDAI; c: PDAI

著下降,但是远期愈合率低;Tanaka等^[17]的研究表明,大部分患者在5次IFX治疗后移除挂线,疗效较好;世界胃肠病组织建议至少在IFX诱导治疗期间保持挂线引流^[14]。

3.2 拆除引流挂线时附加局部治疗的分析

目前CD肛瘘的局部注射研究集中在抗肿瘤坏死因子(抗TNF)的局部注射和干细胞的局部注射。使用较多的是脂肪来源间充质干细胞(MSC),通过脂肪抽吸术易于提取并且安全性高^[18]。近年来对于干细胞移植治疗CD肛瘘的报道^[19]显示,肛瘘愈合率为56.3%~85%,但长期随访显示疗效逐年下降^[20]。Alessandroni等^[21]应用20~25mg IFX、每4~6周注射瘘管,12个月后持续缓解率为87.5%,而长期随访后缓解率下降至62.5%。Tonelli等^[22]的一项前瞻性开放研究结果表明,2周1次局部注射阿达木单抗治疗CD肛瘘,有75%的患者的瘘管完全停止溢脓,中位注射次数为7次。但是抗TNF的局部注射需要反复多次注射,增加了患者的医疗成本,并且存在疗效随时间延长而下降的问题。

Paine等^[6]提及在美国克利夫兰医学中心使用50%的葡萄糖内镜下注射治疗炎症性肠病患者瘘管,但没有相关的临床研究结果。临床亦可见用蜂蜜注射多发臀部瘘管6个月之后达到大部分瘘管闭合的个案报道^[23],以及一项荟萃分析^[5]得出蜂蜜作为创面敷料有益于创面愈合。考虑到临床注射药物的安全性,本研究使用50%葡萄糖注射液进行移除引流挂线时瘘管的局部注射,但本研究并未发现局部注射高糖在改善实验室指标、营养指标、疾病活动程度、肛周疾病活动程度等方面优于对照组,也未能在拆除引流皮筋后瘘管闭合率和有效率上优于对照组。

本研究阴性结果可能与下述原因相关:高渗葡萄糖硬化注射疗法原理是使组织的壁细胞产生脱水变性或者无菌性炎症,进而成纤维细胞增生,从而产生硬化粘连的作用,可运用于内痔的硬化注射、直肠脱垂的硬化注射等,前提是不存在直肠炎症;而CD为免疫系统异常疾病,表现为肠道的慢性透壁性炎症改变,CD肛瘘亦常表现为伴有广泛炎症和瘢痕的复杂性病变^[24],因此高糖注射刺激产生的无菌性炎症的生长环境或许并不利于缓解CD肛瘘本身就存在的透壁性炎症。

关于蜂蜜作为创面敷料的荟萃分析的结果比较理想,其作用原理是蜂蜜的抗菌活性能迅速清除感染,提供了无细菌生长风险的治疗环境;其抗炎活性能降低水肿和渗出物,防止或减少肥厚性瘢

痕;它还能刺激肉芽组织和上皮组织的生长,从而加速愈合^[25]。但现有研究适用的创面类型多为可以浸渍蜂蜜为敷料或填塞料的创面类型,其是否适用于CD肛瘘的治疗,尚需要进一步的验证。多发臀瘘的蜂蜜注射成功个案^[23]也为CD肛瘘的治疗提供了新思路。

3.3 本研究存在的不足及展望

本研究的样本量偏小,不一定就此得出高糖局部注射CD肛瘘优劣性的定性结论。此外,本研究的随访时间短,只在引流皮筋拆除后连续随访3次,时长6个月,对瘘管的远期复发情况尚未观察,仍然有待于临床大样本的数据分析来进一步探讨拆线方案的问题。

参考文献

- 1 Rozpondek P, Zwolińska-Wcisło M, Przybylska M, *et al.* Effectiveness of anti-TNF alpha antibodies in treatment of fistulizing Crohn's disease. *Przegl Lek*, 2011, 68(9): 602-605.
- 2 Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 2006, 55(Suppl 1): i36-i58.
- 3 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(2): 135-149.
- 4 Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, *et al.* A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut*, 2014, 63(9): 1381-1392.
- 5 Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds*, 2006, 5(1): 40-54.
- 6 Paine E, Shen B. Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos). *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(6): 819-835.
- 7 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(2012年·广州). *胃肠病学*, 2012, 17(12): 763-781.
- 8 王浩,徐民民,竺平,等.保留括约肌挂线引流术联合英夫利昔单抗治疗肛周瘘管型克罗恩病的短期临床疗效. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(11): 1380-1383.
- 9 欧强,谷云飞,陈邑歧,等.保留括约肌挂线法治疗克罗恩病肛瘘的临床疗效评价(附22例报道). *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(4): 479-481.
- 10 杨柏霖,林秋,陈红锦,等.英夫利昔单抗联合手术治疗克罗恩病肛瘘的临床疗效. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(4): 323-327.
- 11 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(2013·深圳). *中华内科杂志*, 2013, 52(12): 1082-1087.
- 12 Best WR, Beckett JM, Singleton JW, *et al.* Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 1976, 70(3): 439-444.
- 13 Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*, 1995, 20(1): 27-32.
- 14 李悠然,谷云飞,练磊.世界胃肠病组织克罗恩病肛瘘专家共识.

- 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(7): 726-729.
- 15 王俊珊, 刘占举. 克罗恩病所致肛瘘的诊治进展. 医学与哲学, 2016, 37(16): 54-56.
 - 16 Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, *et al.* Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*, 2006, 49(12): 1837-1841.
 - 17 Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, *et al.* Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(97): 3-7.
 - 18 Al-Maawali AK, Nguyen P, Phang PT. Modern treatments and stem cell therapies for perianal Crohn's fistulas. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2016: 1651570.
 - 19 张喆, 秦芳芳, 杨俊, 等. 干细胞移植治疗克罗恩病肛瘘的研究进展. *国际消化病杂志*, 2017, 37(1): 8-11.
 - 20 Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, *et al.* Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(6): 747-755.
 - 21 Alessandrini L, Kohn A, Cosentino R, *et al.* Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: an open uncontrolled study. *Tech Coloproctol*, 2011, 15(4): 407-412.
 - 22 Tonelli F, Giudici F, Asteria CR. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(8): 870-875.
 - 23 Vlcekova P, Krutakova B, Takac P, *et al.* Alternative treatment of gluteofemoral fistulas using honey: a case report. *Int Wound J*, 2012, 9(1): 100-103.
 - 24 杨柏霖, 竺平, 孙桂东. 克罗恩病肛瘘的诊断与治疗. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(20): 2058-2063.
 - 25 朱威, 胡福良, 李英华, 等. 蜂蜜的抗菌机理及其抗菌效果的影响因素. *天然产物研究与开发*, 2004, 16(4): 372-375.
- 收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-03-05
本文编辑: 罗云梅