

克罗恩病肛瘘诊断与治疗的专家共识意见

克罗恩病肛瘘共识专家组

通信作者:谷云飞, Email:guyunfei127@126.com, 电话:025-86617141-71118;

吴小剑, Email:wuxjian@mail.sysu.edu.cn, 电话:020-38085274

Experts consensus on the diagnosis and treatment of perianal fistulizing Crohn's disease

Experts group of consensus on perianal fistulizing Crohn's disease

Corresponding authors: Gu Yunfei, Email:guyunfei127@126.com, Tel:0086-25-86617141-71118;

Wu Xiaojian, Email:wuxjian@mail.sysu.edu.cn, Tel:0086-20-38085274

【摘要】 克罗恩病是一种病因及发病机制尚不清楚的慢性非特异性肠道炎性疾病,其中肛瘘是克罗恩病最常见的肛周病变。克罗恩病肛瘘的诊治需要多学科协作,最大限度地保护肛门功能。本共识意见旨在为我国克罗恩病肛瘘的临床诊治提供指导意见。

【关键词】 克罗恩病; 肛瘘; 诊断; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.02.001

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因及发病机制尚不清楚的慢性非特异性肠道炎性疾病,近年来在我国的发病率明显上升。25%~80%的成人CD患者合并肛周病变,其中CD肛瘘(perianal fistulizing Crohn's disease, pfCD)的患病率最高,约占17%~43%^[1-2]。为规范我国pfCD的诊治,《中华炎症肠病杂志》组织内外科专家,在借鉴国外pfCD诊治共识的基础上,结合我国实际情况制定本专家共识^[3-6]。

本共识采用 Delphi 程序制定。先由专家分别进行文献检索、筛选、评价,讨论确定需阐明的问题及推荐方案。再由专家分部分撰写,交总负责人汇总成共识初稿。初稿通过电子邮件方式进行投票并由第三方计票。投票专家推荐的等级标准分为a 完全赞同(必不可少);b 部分赞同,推荐(应该做到,但未达到必不可少的高度);c 部分赞同,但不推荐;d 不赞同(删去,不合理、不必要、不合国情、不可操作、不可评估、不必放在本共识意见中)。本共识中的推荐等级根据专家投票总结果分为A级(强烈推荐),即3/4及以上投票完全赞同(a);B级(推荐),即3/4及以上投票完全或部分赞同(a+b);C级(建议),即a、b和c得票数相加为3/4及以上;未达C级指标则删去不放入本共识。最终由专家审阅定稿形成本共识意见。根据证据级别高低及专家投票结果,本共识将推荐等级分为“强烈推荐”、“推荐”和“建议”3个等级。

本共识意见包括诊断和治疗两个部分。推荐意见15条,以下分别阐述。

一、pfCD的诊断

1. pfCD具有与普通肛瘘不同的临床特点,这有助于CD的早期诊断。等级判定:强烈推荐

普通肛瘘是指常见的肛隐窝腺源性非特异性感染性肛

瘘。pfCD与普通肛瘘不同,外口与内口的关系常不遵循Goodsall规则,瘘管情况更复杂。pfCD和普通肛瘘的特点比较见表1。约10% CD患者以肛瘘为首发表现^[7-10]。pfCD的特点有助于CD的早期诊断。

表1 克罗恩病肛瘘和普通肛瘘的特点比较

项目	克罗恩病肛瘘	普通肛瘘
内口	齿状线以上	齿状线附近
外口	外口距肛缘多 ≥ 3 cm; 常为多个	外口距肛缘多 < 3 cm;常为单个
瘘管	较宽大	较细
其他肛周病变	常合并皮赘、非中线 肛裂、肛管直肠狭窄	无
脓肿或瘘管复发部位	与原病灶位置不同	常在原位复发
伴随胃肠道症状	有	无
肛周疼痛	常见	少见

2. 对有症状和体征的pfCD应常规进行盆腔磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,可结合麻醉下探查(examination under anaesthesia, EUA)和腔内超声检查(endoanal ultrasound, EUS)。等级判定:强烈推荐

盆腔MRI无创、快速、准确,被推荐为pfCD诊断及分型的首选方法^[11]。国外文献指出,EUA联合EUS、MRI两种检查中的任何一种可使pfCD诊断的准确率达到100%^[12]。EUS可在部分患者选择使用,其优点是能较好地识别内口和显示括约肌间瘘管,缺点是不能明确区分炎性和纤维性病变,对超出外括约肌范围的瘘管显像不佳^[13]。

3. 根据美国胃肠病学会(AGA)的分型标准将pfCD分为简单性和复杂性。Park分型可作为pfCD的解剖学参考。等级判定:推荐

pfCD的AGA分型方法已在临床广泛使用^[14]。简单性肛瘘指低位肛瘘(包括浅表型、低位括约肌间型和低位经括约肌型),且仅有单个瘘管,不合并肛周脓肿、直肠阴道瘘或肛管直肠狭窄。复杂性肛瘘指高位肛瘘(包括高位括约肌间型、高位经括约肌型、括约肌上型和括约肌外型),可存在多个瘘管,可合并肛周脓肿、直肠阴道瘘或肛管直肠狭窄。简

单性和复杂性肛瘘的定义比较见表 2。AGA 分型结果与 pfCD 的治疗方法和预后有关^[15]。

表 2 简单性肛瘘和复杂性肛瘘的定义比较^[14]

项目	简单性肛瘘	复杂性肛瘘
解剖位置	低位	高位
外口	单个	可能多个
波动感	无	可能有
直肠阴道瘘	无	可能有
狭窄	无	可能有

注：“低位”指瘘管通过肛门外括约肌的下 1/3；“高位”指瘘管通过肛门外括约肌的上 2/3

Park 分型方法将肛瘘分为 5 个型,包括括约肌间型、经括约肌型、括约肌上型、括约肌外型 and 浅表型^[3]。Park 分型一般仅作为 pfCD 的解剖学参考。由于 pfCD 的复杂性,采用 Park 分型方法可能无法对 pfCD 进行分类。

4. 根据肛周症状及体格检查判断 pfCD 的治疗应答情况。盆腔 MRI 可作为疗效评定的辅助手段。等级判定:强烈推荐

临床医生可根据肛周症状及体格检查判断 pfCD 的治疗应答情况。肛周无疼痛且瘘管无脓液流出为症状缓解。国外有临床研究采用瘘管引流评估标准(fistula drainage assessment)进行 pfCD 应答情况判定,即如果至少连续 2 次随访,指压后一半或以上数目的瘘管无液体外流则为应答;如果至少连续 2 次随访时,指压后瘘管无液体外流则为瘘管愈合^[16-18]。

可参考肛周疾病活动指数(perianal disease activity index, PDAI)对 pfCD 活动性进行量化评分^[19]。该评分方法包含肛周的分泌物、疼痛和活动、性生活、肛周表现和硬结 5 个方面,单项评分按严重程度分为 0~4 分,总分最高为 20 分。PDAI 总分大于 4 分提示活动性瘘管或存在局限性炎症反应,准确率达 87%^[20-21]。可根据 PDAI 量化评价 pfCD 的疗效。PDAI 评分表详见表 3。

MRI 对瘘管炎症反应活动的判断和疗效的评估更准确客观。T2 加权成像序列高信号消失是 pfCD 影像学缓解的特征^[22-23]。

二、pfCD 的治疗

pfCD 需要多学科综合治疗,其治疗目标是缓解症状、瘘管愈合、改善患者生活质量以及降低直肠切除率。无症状、不影响肛管直肠功能的 pfCD 无需治疗;有症状的常常需要

药物和手术治疗。如合并肠道炎症反应(尤其是直肠),应同时治疗肠道病变。糖皮质激素虽可控制肠道炎症反应^[24],但可能会加重 pfCD 症状、增加手术风险^[25]。另外,在治疗过程中还需充分考虑患者的意愿。

(一)pfCD 的药物治疗

5. 环丙沙星和甲硝唑类药物是治疗 pfCD 的常用抗生素,可缓解 pfCD 患者症状。等级判定:推荐

一篇系统回顾文献共纳入 3 项随机对照临床试验(RCT)研究,分析 123 例 pfCD 患者使用环丙沙星和甲硝唑的疗效,结果显示使用 4~12 周的抗生素(其中一项研究使用甲硝唑软膏局部治疗)可显著减少瘘管引流^[26]。另一篇系统回顾文献纳入 15 项 RCT 研究,亚组分析结果显示环丙沙星治疗 pfCD 比安慰剂有效^[27]。虽然缺乏大型的对照研究,证据质量相对低,但大部分专家支持环丙沙星和甲硝唑类药物是治疗 pfCD 的一线抗生素,有助于改善 pfCD 的症状,不过单独使用很少能促瘘管愈合。

6. 建议在肛周脓肿充分引流的前提下使用抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)α 单克隆抗体治疗活动性 pfCD 以诱导临床缓解;对有临床应答者继续使用抗 TNF-α 单克隆抗体以维持临床缓解。等级判定:推荐

英夫利西单克隆抗体(infliximab, IFX)是第一个经临床 RCT 研究证实对瘘管性 CD(出现瘘管至少 3 个月)有效的药物,可减少 pfCD 或腹腔瘘的数量,促进并维持瘘管愈合^[17,28]。建议使用 IFX 作为复杂性肛瘘的一线治疗药物^[29-30]。IFX 维持治疗可降低住院手术率^[31]。一些非病例对照研究也证实 IFX 对 pfCD 有较好的疗效^[32-33]。IFX 联合挂线治疗 pfCD 的疗效优于单独使用 IFX^[34-35]。IFX 也可缓解直肠阴道瘘患者症状,但很少可以使直肠阴道瘘完全闭合^[36]。在 IFX 治疗期间进行修补性手术(如推移黏膜瓣或肛瘘封堵)可提高 pfCD 长期愈合率^[37]。

近年有研究认为 IFX 浓度和 pfCD 疗效有关,提高 IFX 浓度可促进 pfCD 愈合^[38-39]。部分 pfCD 患者达到瘘管愈合需要 IFX 谷浓度 > 10 mg/L,甚至可能需要 > 20 mg/L^[40-41]。

阿达木单克隆抗体治疗 CD 和 pfCD 也有效^[42-45]。一项多中心 RCT 研究中用阿达木单克隆抗体治疗 pfCD 患者 56 周,结果显示治疗组疗效明显优于安慰剂组,而且大部分患者瘘管愈合效果可以维持在 2 年以上^[42]。另外一篇回顾性多中心研究再次证实阿达木单克隆抗体治疗 pfCD 的有效性^[45]。

抗 TNF-α 单克隆抗体可有效诱导 pfCD 临床缓解,但用药过程中有发生感染的风险,需要重视^[28]。pfCD 临床缓解后可根据具体情况选择生物制剂和/或免疫抑制剂维持治疗。

表 3 肛周疾病活动指数(PDAI)评分表^[19]

分值	分泌物	疼痛和活动	性生活	肛周表现	硬结
0	无	无痛,活动不受限	没有影响	没有或仅有皮赘	无
1	少量黏性分泌物	疼痛但活动不受限	轻度受限	肛裂或黏膜撕裂	较小
2	中等量黏性或脓性分泌物	疼痛且活动部分受限	中等受限	肛周瘘管数 < 3	中等
3	较多的脓性分泌物	疼痛明显,活动明显受限	明显受限	肛周瘘管数 ≥ 3	较大硬结
4	粪便污液	很痛,活动严重受限	不能过性生活	肛管括约肌溃疡或瘘管形成,并明显的皮肤缺损	明显波动感或脓肿

如果pfCD合并存在肛周脓肿,需要在脓肿充分引流的前提下,才可以使用生物制剂治疗。使用生物制剂治疗的内外科医师需要经过专科培训以明确其使用方法、适应证和禁忌证等。

7. 联合使用抗TNF- α 单克隆抗体和免疫抑制剂(硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤)可提高抗TNF- α 单克隆抗体治疗pfCD的疗效。联合使用抗TNF- α 单克隆抗体和环丙沙星可提高抗TNF- α 单克隆抗体诱导pfCD临床缓解的疗效。等级判定:推荐

联合使用抗TNF- α 单克隆抗体和免疫抑制剂(硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤)可提高抗TNF- α 单克隆抗体浓度,从而提高疗效。SONIC研究显示与IFX或硫唑嘌呤单药治疗比较,联合治疗更能有效诱导CD患者症状缓解和肠黏膜愈合^[46]。此外,接受联合治疗的患者发生抗TNF- α 抗体的可能性较小,平均血清抗TNF- α 抗体水平也较低。IFX联合环丙沙星比单一IFX治疗pfCD更有效^[47]。与生物制剂单一治疗相比,环丙沙星联合阿达木单抗治疗活动性pfCD在第12周时获得更高的临床应答率和缓解率^[48]。需要注意生物制剂和免疫抑制剂联合治疗的感染风险增加。

8. 硫唑嘌呤/巯基嘌呤等免疫抑制剂有助于促进pfCD的瘘管闭合和维持缓解。等级判定:推荐

硫嘌呤类药物有助于促进pfCD的瘘管闭合和维持缓解^[49,50]。多项队列研究结果显示,IFX联合免疫抑制剂诱导疾病缓解后,再用免疫抑制剂维持治疗可治愈肛周瘘管^[51-54]。他克莫司治疗活动性pfCD有效^[22,55-56]。由于免疫抑制剂的不良反应相对多见,在使用时需严密监测^[57]。

9. 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)及其前体药物、肠内营养治疗和微生态制剂对促进pfCD瘘管愈合疗效不确切。等级判定:推荐

目前尚无研究支持5-ASA及其前体药物治疗pfCD有效^[58]。5-ASA灌肠剂或栓剂可能有助于改善pfCD的肛周症状^[59]。尚缺乏肠内营养和微生态制剂治疗pfCD的有效证据。肠内营养治疗能够诱导CD肠道症状缓解,但对pfCD的疗效仅见于少数病例报道^[60-63]。尚无微生态制剂治疗pfCD的研究报道。

(二)pfCD的手术治疗

手术治疗可缓解pfCD的临床症状和治愈瘘管。

pfCD手术时机的选择至关重要。在CD活动期、伴营养不良和激素依赖时,实施确定性手术会导致手术失败、排便失禁等不良后果^[64]。对于CD活动期表现的肛周脓肿或瘘管继发感染,应立即挂线引流或置管引流,以阻止脓肿再次形成。而pfCD的确定性外科手术则应在CD缓解期进行。无论是活动期还是缓解期手术均应遵循“损伤最小化”的原则,最大限度地保护肛门功能。手术后应进行药物治疗,以防复发^[65]。

10. CD肛周脓肿应尽早引流。等级判定:强烈推荐

pfCD患者存在肛周脓肿时,应尽快手术引流。麻醉下探查结合探针检查可明确内口位置及数量。肛周引流切口应在脓肿波动感最明显处或破溃外口周围切开。坐骨直肠间隙脓肿应根据脓肿的范围选择合适形态的切口(放射状或

弧形),切口不应过大或过小,以保证术后通畅引流为宜,必要时予多处对口挂线引流,引流时发现内口,应予留置引流性挂线,深部脓腔搔刮彻底后则予置管引流。对于累及肛提肌上间隙的脓肿,应正确判断播散途径,选择合适的引流切口(经肛门内/经括约肌间/经坐骨直肠间隙)。若伴脓毒症,在治疗无效时,可予粪便转流^[66]。

11. 引流性挂线有利于预防肛周脓肿复发,是存在直肠炎pfCD治疗的首选,亦适用于复杂性肛瘘肛周脓肿引流。抗TNF- α 单克隆抗体诱导缓解治疗结束后,当满足一定条件时,可考虑移除挂线。等级判定:强烈推荐

pfCD手术治疗的成功率与肠道炎症反应密切相关,在活动性的直肠炎时预后较差。直肠炎即存在直肠的溃疡和/或狭窄、肛管的炎性改变或狭窄。直肠炎的存在是手术失败的主要因素,引流性挂线是存在直肠炎时的首选治疗^[67]。

ACCENT II研究中,IFX治疗2周时移除挂线后脓肿复发率为15%^[68]。故一般推荐挂线应至少维持到IFX诱导缓解疗程(第6周)结束后,当满足以下条件时,可考虑拆线:(1)挂线引流和生物制剂诱导治疗后克罗恩病疾病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)显著下降;(2)局部瘘管周围红肿明显消退;(3)瘘管管径明显缩小,冲洗有阻力;(4)按压瘘管外口无明显脓性分泌物;(5)手术前后影像学检查显示炎性病灶明显缩小。

引流性挂线的主要操作要点包括(1)通过术前影像学检查和麻醉下探查明确瘘管行程及分支瘘管/脓肿位置;(2)明确内口的位置和数量;(3)尽可能彻底搔刮或切除括约肌外侧间隙的瘘管/脓腔的感染性肉芽组织;(4)平衡“创伤最小化”和“通畅引流”,设计合理大小和形态(放射状或弧形)的皮肤切口,鼓励采用“对口引流挂线”;(5)位于低位括约肌间隙的原发病灶可酌情直接切开引流;(6)引流挂线最终需沿自然通道经内口穿出,避免暴力探查。

12. 在肠道炎症反应得到控制情况下,方可视情况行pfCD的确定性手术治疗。等级判定:强烈推荐

确定性手术包括低位瘘管切开术/切除术、经括约肌间瘘管结扎术、直肠推移瓣修补术、袖状推移瓣修补术等。有症状的单纯性低位肛瘘可行肛瘘切开术,但应避免对女性前侧瘘行该术式治疗^[66]。对复杂性肛瘘,应选择经括约肌间瘘管结扎术、直肠推移瓣修补术等保留括约肌手术方法。

pfCD的确定性手术实施前,应满足以下条件:(1)CDAI指数正常;(2)内镜检查溃疡愈合;(3)肛瘘外口无明显分泌物,无新发脓肿或瘘管;(4)挂线和药物治疗前后MRI显示炎性病灶明显缩小,无新发/复发脓肿形成。

13. 直肠切除术加永久性造口是对严重而难治的pfCD的最后治疗手段。等级判定:强烈推荐

pfCD的治疗结果很大程度上取决于直肠情况。如无直肠炎或者CD活动减轻,治愈机会较高。对于直肠内病变严重的复杂瘘、肛门失禁及肛门明显狭窄等,在药物治疗和局部处理失败后,应及时行直肠切除术或结直肠切除术、永久性结肠造口或小肠造口,以解除患者的痛苦,提高患者的生

活质量。临时性造口并不能改善肛周克罗恩病患者的最终预后,仅有不到25%的患者能够还纳造口^[69],大部分成功还纳造口的患者也需要再次行肛周手术。

14. 干细胞局部注射等其他治疗方法对 pfCD 有一定治疗作用。等级判定:推荐

干细胞局部注射对 pfCD 有一定的治疗作用。近期在欧洲 7 个国家和以色列共 49 家医院进行的一项多中心的三期随机、双盲、平行、安慰剂对照的临床试验 (ADMIRE-CD, NCT01541579)^[70]报道了局部注射自体脂肪来源的间质干细胞对 CD 复杂性肛瘘的疗效。该研究共纳入 212 例患者,24 周时治疗组和安慰剂组症状缓解率分别为 49.5% 和 34.3% ($P=0.024$),该结果表明干细胞对 pfCD 患者有一定的治疗作用,且目前尚未见干细胞相关不良反应的报道。视频辅助肛瘘治疗 (video-assisted anal fistula treatment, VAAFT) 等新手术方法尚不成熟^[66]。目前只有一篇研究报道了 VAAFT 在 pfCD 中的应用。该方法的优点是在 64% 的病例中识别出术前未发现的额外分支瘘管。适应证包括无直肠炎、直肠狭窄或并发肛周感染的经括约肌肛瘘、括约肌上肛瘘以及直肠阴道瘘 (瘘管位于直肠阴道间隙下 2/3)。

15. pfCD 术后 1 年定期行内镜、MRI 等检查,依据检查结果,调整治疗方案。等级判定:推荐

pfCD 复发率较高,35% ~ 59% pfCD 患者在 2 年内会复发^[71]。而 MRI 显示瘘管内部愈合较临床缓解迟滞 12 个月 (中位值)^[22]。因此,pfCD 的术后随访,应该结合临床检查、MRI、内镜等综合判断,以确定是否调整治疗方案。

克罗恩病肛瘘共识专家组成员名单 (以下名单按姓氏汉语拼音排序):曹倩 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、陈焰 (浙江大学附属第二医院)、丁召 (武汉大学中南医院)、杜鹏 (上海交通大学附属新华医院)、方壮伟 (海南省人民医院)、龚剑峰 (解放军东部战区总医院)、谷云飞 (江苏省中医院)、胡品津 (中山大学附属第六医院)、兰平 (中山大学附属第六医院)、李旺林 (广州市第一人民医院)、李幼生 (上海交通大学医学院附属第九人民医院)、练磊 (中山大学附属第六医院)、刘刚 (天津医科大学总医院)、宋新明 (中山大学附属第一医院)、邵建东 (吉林大学第一医院)、王金海 (浙江大学附属第一医院)、王玉芳 (四川大学华西医院)、吴斌 (北京协和医院)、吴小剑 (中山大学附属第六医院)、薛琪 (广州市中西医结合医院)、杨红 (北京协和医院)、于成功 (南京大学医学院附属鼓楼医院)、曾长青 (福建省立医院)、曾玉剑 (昆明医科大学第一附属医院)、张辉 (北京大学人民医院)、郑青 (上海交通大学附属仁济医院)、周伟 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、周智洋 (中山大学附属第六医院)

执笔人:谷云飞 (pfCD 的诊断)、陈焰 (pfCD 的药物治疗)、练磊 (pfCD 的手术治疗)

参 考 文 献

- [1] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation [J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(10):959-962. DOI:10.1016/j.dld.2007.07.153.

- [2] de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, et al. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(3):401-412. DOI:10.1097/MPG.0b013e3182a025ee.
- [3] Geese KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease [J]. *Gut*, 2014, 63(9):1381-1392. DOI:10.1136/gutjnl-2013-306709.
- [4] Ong EM, Ghazi LJ, Schwartz DA, et al. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(4):731-736. DOI:10.1097/MIB.0000000000000367.
- [5] Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: management [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1):56-68. DOI:10.1111/jgh.12958.
- [6] Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(12):1465-1474. DOI:10.1097/DCR.0b013e31823122b3.
- [7] Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(2):92-106. DOI:10.1038/npgasthep1340.
- [8] 陈曦,何晓生,邹一丰,等.结肠镜检查在肛瘘患者中排查克罗恩病的适用性研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, (9):1030-1034. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.09.015.
- [9] Bataille F, Klebl F, Rümmele P, et al. Morphological characterisation of Crohn's disease fistulae [J]. *Gut*, 2004, 53(9):1314-1321. DOI:10.1136/gut.2003.038208.
- [10] Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, et al. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2001, 16(5):292-297.
- [11] Karmiris K, Bielen D, Vanbeckvoort D, et al. Long-term monitoring of infliximab therapy for perianal fistulizing Crohn's disease by using magnetic resonance imaging [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2):130-136. DOI:10.1016/j.cgh.2010.10.022.
- [12] Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes, et al. Management of complex perianal Crohn's disease [J]. *Annals of Gastroenterology*, 2016, 30(1):33-44. DOI:10.20524/aog.2016.0099.
- [13] Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in ano [J]. *Radiology*, 2006, 239(1):18-33. DOI:10.1148/radiol.2391041043.
- [14] Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5):1508-1530.
- [15] Lichtenstein GR. Emerging prognostic markers to determine Crohn's disease natural history and improve management strategies: a review of recent literature [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010, 6(2):99-107.
- [16] Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a

- randomized, placebo-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2):380-388.
- [17] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(9):876-885. DOI:10.1056/NEJMoa030815.
- [18] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1):52-65. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.041.
- [19] Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1995, 20(1):27-32.
- [20] Losco A, Viganò C, Conte D, et al. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(5):742-749. DOI:10.1002/ibd.20826.
- [21] Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(4):737-752. DOI:10.1097/MIB.0000000000000377.
- [22] Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, et al. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(10):1825-1834. DOI:10.1002/ibd.21940.
- [23] van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(2):332-339. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x.
- [24] Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(3):160-170. DOI:10.1038/ncpgasthep0696.
- [25] Jones JH, Lennard-Jones JE. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease[J]. *Gut*, 1966, 7(2):181-187.
- [26] Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4):661-673. DOI:10.1038/ajg.2011.72.
- [27] Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(2):58-66. DOI:10.1111/1751-2980.12216.
- [28] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(18):1398-1405. DOI:10.1056/NEJM199905063401804.
- [29] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(2):135-149. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw169.
- [30] Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4):481-517. DOI:10.1038/ajg.2018.27.
- [31] Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4):862-869.
- [32] Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12):3490-3497. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.03366.x.
- [33] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(3):722-729. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03612.x.
- [34] Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(11):1754-1760. DOI:10.1007/s10350-007-9077-3.
- [35] 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[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(4):323-327. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.04.007.
- [36] Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(10):912-920.
- [37] van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, et al. Anti-TNF- α (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(4):758-767. DOI:10.1007/s10350-004-0828-0.
- [38] Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, et al. Association of induction infliximab levels with clinical response in perianal Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(5):549-555. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw182.
- [39] El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, et al. Higher postinduction infliximab serum trough levels are associated with healing of fistulizing perianal Crohn's disease in children [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(1):150-155. DOI:10.1093/ibd/izy217.
- [40] Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(7):933-940. DOI:10.1111/apt.13970.
- [41] Mitrev N, Kariyawasam V, Leong RW. Editorial: infliximab trough cut-off for perianal Crohn's disease - another piece of the therapeutic drug monitoring-guided infliximab dosing puzzle[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(9):1279-1280. DOI:10.1111/apt.14020.
- [42] Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gut*, 2009, 58(7):940-948. DOI:10.1136/gut.2008.159251.
- [43] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):323-333; quiz 591. DOI:10.1053/j.gastro.2005.11.030.
- [44] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):829-838.

- [45] Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in Crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(1): 34-40. DOI:10.1097/MCG.0000000000000169.
- [46] Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(11):1087-1088. DOI:10.1056/NEJMc1005805.
- [47] West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(11-12): 1329-1336. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02247.x.
- [48] Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI) [J]. *Gut*, 2014, 63(2): 292-299. DOI:10.1136/gutjnl-2013-304488.
- [49] Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(2): 132-142.
- [50] Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, et al. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(8): 1198-1205.
- [51] Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F, et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 69-76. DOI: 10.1002/ibd.21405.
- [52] Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience [J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(5): 577-583. DOI: 10.1097/01.DCR.0000059330.56107.DE.
- [53] Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, et al. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(3): 295-301.
- [54] Ochsenkühn T, Göke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(8): 2022-2025. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05918.x.
- [55] Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, et al. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, 5(4): 239-245.
- [56] Ierardi E, Principi M, Rendina M, et al. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2000, 30(2): 200-202.
- [57] 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(2018年·北京) [J]. *中华炎性肠病杂志(中文)*, 2018, 2(3): 173-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367x.2018.03.005.
- [58] Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20 Suppl 4: 106-110. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02060.x.
- [59] Basu A, Wexner SD. Perianal Crohn's disease [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2002, 5(3): 197-206. DOI: 10.1007/s11938-002-0041-y.
- [60] Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(10): 1609-1614. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04294.x.
- [61] Wong S, Lemberg DA, Day AS. Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children [J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(3): 185-188. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00434.x.
- [62] Calam J, Crooks PE, Walker RJ. Elemental diets in the management of Crohn's perianal fistulae [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 1980, 4(1): 4-8. DOI: 10.1177/014860718000400102.
- [63] Teahon K, Bjarnason I, Pearson M, et al. Ten years' experience with an elemental diet in the management of Crohn's disease [J]. *Gut*, 1990, 31(10): 1133-1137.
- [64] 郑树森. 外科学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2012: 503-504.
- [65] Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016; part 1: diagnosis and medical management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(1): 3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [66] Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(1): 1-16. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.
- [67] Graf W, Andersson M, Åkerlund JE, et al. Long-term outcome after surgery for Crohn's anal fistula [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(1): 80-85. DOI: 10.1111/codi.13106.
- [68] 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? [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(97): 3-7.
- [69] Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease [J]. *World J Surg*, 2000, 24(10): 1258-1262; discussion 1262-1263.
- [70] Panés J, García-Olmo D, van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1281-1290. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
- [71] Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease [J]. *Gut*, 1995, 37(5): 696-701.

(收稿日期: 2019-02-24)

(本文编辑: 张敏 古敏怡)