

中国克罗恩病并发肠瘘诊治的专家共识意见

中国医师协会外科学分会肠瘘外科医师委员会



扫一扫下载全文

【摘要】 克罗恩病是累及消化道全层的慢性炎性疾病,肠瘘是其最为严重的外科并发症。治疗目标是治愈肠瘘与腹腔感染、恢复消化道的连续性、减少术后复发和改善生活质量。临床上应对克罗恩病并发的肠瘘进行充分评估,努力促进肠瘘的自行愈合,联合肠内营养与外科引流有助于促进肠瘘自行愈合。同时要重视围手术期营养状况的评估,并给予营养支持治疗。合并的腹腔脓肿建议使用 Trocar 穿刺置双套管建立主动冲洗引流。药物、营养治疗以及外科引流未能治愈的克罗恩病并发的肠外瘘与肠内瘘,需要考虑手术治疗,推荐腹腔镜手术应用于粘连较轻的克罗恩病并发的肠瘘。术后予以药物治疗并定期复查,尽可能减少克罗恩病术后复发以及肠瘘的再发。

【关键词】 克罗恩病; 肠瘘; 营养支持治疗; 药物治疗; 手术治疗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81870396);江苏省重点研发计划(社会发展)面上项目(BE2017725)

Chinese experts consensus on diagnosis and treatment of non-perianal fistulating Crohn disease Surgeon Committee of Gastrointestinal Fistula of Chinese College of Surgeons
Corresponding author: Ren Jianan, Email: jan@medmail.com.cn

【Abstract】 Crohn disease (CD) is a chronic inflammatory disease involving the entire digestive tract and non-perianal fistula is the most serious surgical complication of CD. The goal of treatment is to cure intestinal fistula and intra-abdominal infection, restore the continuity of digestive tract, reduce postoperative recurrence, and improve the quality of life. Evaluation of nutritional status, especially during perioperative period, is important and nutrition support for malnutritional CD patients is necessary. Full assessment of non-perianal fistula and promotion of self-healing is the principal treatment, and surgical drainage combined with enteral nutrition may be a feasible treatment. Trocar puncture with sump drain is recommended to control intra-abdominal abscess. Surgical treatment of enterocutaneous fistula, enteroenteric fistula, enterovesical fistula or enterogynaecological fistula should be considered if medical treatment, nutrition support and surgical drainage fail. Laparoscopic surgery is recommended

for patients with mild adhesion of non-perianal fistulating CD. Postoperative medical treatment and risk assessment should be carried out to reduce postoperative recurrence of CD and fistula.

【Key words】 Crohn disease; Non-perianal fistula; Nutrition support; Medical treatment; Surgical treatment

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81870396); Social Development Projects for Key Research and development plan in Jiangsu province (BE2017725)

克罗恩病(Crohn disease, CD)是一类病因和发病机制尚不完全清楚的累及肠壁全层的慢性炎症性疾病,其临床特点为慢性病程、迁延不愈、易复发、并发症多以及致残率高,严重影响患者的生活质量。克罗恩病的肠壁全层病变可引起肠腔狭窄,继而发生肠梗阻,引起溃疡穿孔,继而发生局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官和腹壁,形成内瘘或外瘘。肠瘘(或)肛瘘是克罗恩病穿透性病变的临床表现,年轻的克罗恩病患者更可能出现穿透性病变,大约 1/3 的克罗恩病患者在一生之中会出现肠瘘(或)肛瘘。美国的一项以全国人口为基础的研究显示,克罗恩病发病 10 年、20 年后,发生肠瘘及肛瘘的累计风险分别为 33% 和 50%^[1]。国外文献中, fistulating Crohn disease/fistulizing Crohn disease 包括了肠外瘘、肠内瘘和肛瘘,因肛瘘有其发病与治疗的特殊性,故本共识不涵盖肛瘘,主要针对的是克罗恩病并发的肠瘘(non-perianal fistulating Crohn disease)。

肠瘘是克罗恩病最严重的外科并发症,克罗恩病并发肠瘘的死亡率为 6%~33%,脓毒症是造成死亡的最常见原因,其他高危因素包括:瘘口肠液丢失量大、低蛋白血症、脱水和电解质紊乱,特别是在老年患者中^[2-3]。

克罗恩病并发肠瘘大多是肠黏膜炎性病变、透壁性炎性病变以及肠腔狭窄的延续性病变。同时,克罗恩病并发肠瘘往往合并有肠瘘口远、近端肠管的炎性病变以及周围的腹腔感染或者腹腔脓肿。克罗恩病一旦并发肠瘘,将增加治疗难度,并且显著增加治疗费用。有文献统计了 13 454 例克罗恩病患者,其中 12 683 例(94.3%)无肠瘘并发症,771 例(5.7%)合并有肠瘘,无肠瘘者其治疗费用为 6 268 美元,合并肠瘘者治疗费用为 10 863 美元,治疗费用显著增加^[4]。

近年来,克罗恩病这一研究领域新的理念和方法不断涌现,但目前尚无针对克罗恩病并发肠瘘的诊治规范。基于现有的医学研究结果,结合国内外的临床实践经验,中国医

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.002

通信作者:任建安, Email: jan@medmail.com.cn

师协会外科学分会肠痿外科医师委员会组织国内部分专家,经过反复多次讨论和修改,制定了《中国克罗恩病并发肠痿的诊治共识意见》,供同道参考。

一、循证医学证据质量等级

在总结国内外研究进展及专家经验的基础上,按照循证医学的原则进行深入的论证,最终形成本共识,旨在为克罗恩病并发肠痿的规范化诊断与治疗提供参考。共识主要依据循证医学证据质量等级和 GRADE 系统的推荐强度等级,见表 1。

表 1 循证医学证据质量等级和推荐强度

质量等级和推荐强度	说明
质量等级	
高	真实效应非常接近预计效应
中	真实效应比较接近预计效应
低	真实效应可能与预计效应不相同
极低	真实效应可能与预计效应大不相同
推荐强度	
强烈推荐	支持或反对某项干预措施的强烈推荐,且利大于弊
一般性推荐	支持或反对某项干预措施的一般性推荐,利弊不确定

二、克罗恩病并发肠痿的治疗目标

治疗目标是治愈肠痿与腹腔感染,恢复消化道的连续性。与此同时,还要控制原发的克罗恩病病情,诱导克罗恩病的缓解,并尽可能将病情维持在缓解期,减少术后复发,改善生活质量^[1]。

三、克罗恩病合并肠外痿

(一) 克罗恩病合并肠外痿的诊断与评估

推荐意见 1. 克罗恩病患者自腹壁流出气体、肠液或食物残渣,即可临床诊断肠外痿(证据等级:中;推荐强度:强)。

自腹壁包括原有切口、引流管口的瘢痕等流出气体、肠液或食物残渣,或从创面直接观察到破裂的肠管与外翻的肠黏膜,即可诊断为肠外痿。大部分肠外痿的诊断并不困难。也有少部分患者痿道较小,流出物较少或不明显,腹壁上仅有一小的脓性窦道,此时需要痿道造影和消化道造影等检查以明确诊断^[2-3]。

推荐意见 2. 建议结合体格检查、痿道造影、消化道造影、超声、腹部 CT、结肠镜、小肠内镜及小肠镜等检查,对肠外痿进行充分评估(证据等级:中;推荐强度:强)。

与其他疾病并发的肠痿类似,需要对肠外痿进行充分评估。首先观察肠外痿是管状痿还是唇状痿。如果瘘口肠管黏膜外翻,与皮肤愈着而形成唇状则为唇状痿,此时自行愈合的可能性小;如果肠壁瘘口与肠壁外口之间存在一段或长或短、或曲或直的痿管,则为管状痿。另外,还要评估肠外痿是单个痿还是多发痿,一个肠壁瘘口,一个腹壁外口,则

为单发痿;多个肠壁瘘口,多个腹壁外口,则为多发痿。临床上也可根据消化液瘘量进行分类^[5]:低流量痿:< 200 ml/d;中流量痿:200~500 ml/d;高流量痿:> 500 ml/d,对于肠外痿的治疗也有一定的帮助。

基于解剖学结构的评估也是肠外痿常用的分类方法,评估瘘口在胃肠道的解剖部位是高位痿还是低位痿,常以屈氏韧带 100 cm 的空肠处为界,近端者称高位痿;远端者称低位痿。对于既往经历过部分肠切除+肠吻合手术,尤其是回盲部切除+回结肠吻合手术的患者,要警惕吻合口漏的发生^[6]。

经痿道造影,是诊断克罗恩病合并肠外痿的最常用方法,可以明确痿道的长度和有无岔道等相关情况,瘘口在消化道的部位、瘘口的数量是单发痿还是多发痿、局部肠管有无病变、远端肠管有无梗阻性病变以及瘘口周围有无脓腔等^[7]。结合经口的消化道造影、或者经肛的造影剂灌肠检查,可以更为清晰地显示瘘口远近端肠管形态。

既往使用钡剂进行消化道造影,但肠外痿患者在瘘口情况不明确的情况下使用钡剂造影是不恰当的,因为钡剂不能吸收亦难以溶解,一旦钡剂经肠道瘘口漏出至腹腔后,钡剂会附着于脓腔,造成永久残留,并形成异物,影响瘘口愈合。泛影葡胺是一种水溶性的对比剂,进入腹腔和间质组织中在较短时间内即可被吸收,不会引起腹膜炎,也不会影响肠痿愈合,因此,在肠外痿患者造影时使用泛影葡胺比钡剂更为合适。

结肠镜是明确克罗恩病诊断的重要方法,对诊断结肠型和小肠结肠型的克罗恩病起着决定作用^[8]。在结肠镜可及的肠外痿如结肠痿或回结肠吻合口漏,结肠镜可以明确瘘段肠管肠腔内的病变情况,如有无息肉增生、有无溃疡性病变等。

上述传统的检查手段,对于克罗恩病合并的小肠病变的检出率相对较低,同时检查结果较不稳定。小肠镜真正意义上实现了全小肠可视性检查,从而获得清晰的小肠黏膜图像并评估克罗恩病的小肠病变^[9]。

胶囊内镜在诊断克罗恩病早期和晚期病变都很敏感,特别是在初次诊断时,可为小肠镜检查获取小肠型克罗恩病患者的病变组织提供目标病变部位的具体位置^[10]。胶囊内镜代替 CT 或 MR 小肠造影可作为评估小肠病变的替代手段。大约有 1% 的患者在接受胶囊内镜检查时,可能在肠道梗阻或狭窄部位发生嵌顿。如果肠道梗阻或狭窄阻碍了胶囊内镜的通过,就可能要借助内镜或手术回收胶囊内镜。吞服胶囊内镜几周后,若医师不能确定胶囊内镜是否通过肠道,则需进行 X 线检查明确其位置。

超声和 CT 可以明确肠痿合并的腹腔脓肿。超声对发现痿管、脓肿和炎性包块具有一定价值,普通超声诊断的准确性较低,可以通过超声造影和彩色多普勒增加准确性^[11]。虽然超声在诊治腹腔内感染时常会受到腹腔内肠祥积气的影响,导致诊断准确率不高,但是超声可以在床旁进行检查,不需要搬动患者;还可以进行超声引导下的脓肿穿刺引流。

腹部 CT 可以克服超声诊断准确率不高的缺点,而且可以明确感染灶的部位及与毗邻脏器的相关变化、肠壁的炎性水肿、膈上膈下的积液积气等情况。但常规的腹部 CT 检查常常难以清晰显示小肠的病变,在此基础上改进后的 CT 或 MR 肠道显像(CT/MR enterography, CTE/MRE)已经成为评估肠道炎性病变的标准影像学检查^[12]。CTE/MRE 可以反映肠壁的炎性改变、病变分布的部位和范围、狭窄的存在及其可能的性质(如炎性活动性或纤维性狭窄)、肠腔外并发症(如瘘管形成、腹腔脓肿或蜂窝织炎)等,因此,对于克罗恩病并发肠外瘘有非常好的诊断价值。

常用 CTE 检查的主要步骤包括口服大量中性造影剂扩张小肠、使肠壁与肠腔形成对比,静脉注射碘造影剂,以及获取腹部与盆腔的薄层扫描影像。然而,现有的 CTE 仍存在不足之处,肠动力不足或不能耐受静脉造影剂(肾功能缺损、严重造影剂过敏等)时,不能应用 CTE 检查,而且需要口服至少 1 400 ml 的中性造影剂,对于合并不全性肠梗阻的克罗恩病可能诱发或者加重肠梗阻,对于合并肠瘘的克罗恩病患者可能增加瘘量并进而加重腹腔感染。推荐使用改进后的 CTE 检查,即采用含 3% 的泛影葡胺液体 500~750 ml,口服 2 h 后行 CT 平扫检查,这样既能达到 CTE 的目的,也能减少接受射线的剂量,降低检查的费用,而且口服量较少,可降低肠梗阻的发生率。CTE 与 MRE 评估小肠炎性病变的精确性相似,后者较费时,对设备和技术要求较高,但无放射线暴露之虑^[13]。

推荐意见 3. 结合克罗恩病的特点评估肠外瘘(证据等级:低,推荐强度:强)。

克罗恩病的特点是累及肠壁全层性病变,并具慢性、反复发作的特点,大多数克罗恩病并发的肠外瘘是肠黏膜溃疡、透壁性炎性病变的延续性病变。因此,肠外瘘口周围往往存在腹腔感染或者腹腔脓肿,此时,将影响肠外瘘的愈合。对于克罗恩病并发的肠外瘘,一定要明确瘘道肠管的病变情况(瘘口远近端肠管有无肠壁慢性纤维化和肠腔狭窄)以及瘘口周围感染情况^[2]。

评估的目的是为治疗方案的制定提供依据,对于瘘口周围存在的脓肿感染情况,则需要加强脓肿引流;在脓肿引流后,则要判断肠瘘能否自行愈合。如果是单瘘道的管状瘘,周围无脓腔,远端肠管无梗阻,可以努力促进肠瘘自行愈合;而唇状瘘、或者远端肠管存在梗阻时,则应考虑手术治疗。

推荐意见 4. 重视全身营养状况的评估(证据等级:高;推荐强度:强)。

克罗恩病在胃肠道任何部分均可发生,受疾病本身所致的肠道吸收功能障碍、营养摄入不足、能量消耗增加、药物与营养物质之间的相互作用等多种因素的影响,绝大多数患者存在营养不良的状况^[14-16]。据报道,住院克罗恩病患者中,营养不良发生率为 75%^[17]。而一旦出现肠外瘘,由于消化液的丢失以及营养吸收障碍,会更加加剧营养不良的病情。

克罗恩病并发肠瘘的患者长期营养不良可以导致肌肉减少,并与降低患者生存率、增加术后感染率、并发症发生率及较差的临床结局有关^[18]。慢性营养不良的基础上,出现脓毒症与严重外科并发症的急性、重症患者,如果没有得到及时有效的治疗,预后较差,病死率可高达 3%~10%。

营养风险是指现存的、或潜在的、与营养相关的因素,导致患者出现较差的预后的风险。营养风险的高低与患者临床结局相对应,与感染性并发症、住院时间、生活质量、成本-效果比等结局指标相关^[19]。建议在克罗恩病患者入院时,根据 NRS-2002 评分表并结合临床症状对全身营养状态及营养风险进行评估,以便提供及时有效的营养支持治疗和干预^[20-21]。

虽然部分克罗恩病合并肠瘘的患者经积极引流、控制感染及改善营养状况等治疗后可避免手术,但仍有大量的患者需要手术治疗,而围手术期患者营养状况的评估不可忽视^[22]。传统的术前及术后营养供给方式导致患者代谢变化、胰岛素抵抗增强和肌肉功能下降,不利于其术后身体的恢复^[23]。研究指出,术前能量摄入不足,是术后并发症的独立危险因素,而术后早期给予营养支持,其总体并发症发生率显著减少,对病死率、吻合口裂开发生率、肠功能恢复和住院时间均无不良影响^[24]。

克罗恩病合并肠瘘的患者在接受营养支持治疗期间,也应动态监测其营养状况并评价治疗效果,这样既可判別其营养不良程度,也是营养支持治疗效果的客观评价指标。但应注意的是,不能单纯地运用体质量和体质指数(BMI)指标反映克罗恩病患者的营养状况,体质的变化则更能准确反映患者的营养状态^[25-26]。

(二)克罗恩病合并肠外瘘的治疗

推荐意见 5. 合并腹腔脓肿的克罗恩病肠外瘘患者应首选经皮脓肿穿刺引流控制感染(证据等级:中;推荐强度:强)。

合并腹腔脓肿的克罗恩病肠外瘘患者,由于营养状况差并长期使用免疫抑制类药物,导致其全身情况差,接受大手术的风险高。因此,如何以最小的创伤让患者能够度过危险期,减少患者病死率,提高生存率,是临床上需要引起重视的问题。

克罗恩病合并的腹腔脓肿,可以是腹腔单发脓肿、也可以表现为多发脓肿,目前推荐首选经皮脓肿穿刺引流(percutaneous abscess drainage, PAD)。随着影像技术的发展和穿刺引流导管、导丝等介入器材的改进,近年来发展起来的 PAD 技术日益成熟,其可在超声或者 CT 定位引导下进行。最简便易行的是超声引导下的脓肿穿刺引流,可在超声室完成,也可在患者床旁进行。相较于超声而言,由于 CT 引导具有定位精确、穿刺路线清晰、进针角度和深度可预先设定的优点,CT 引导脓肿穿刺引流安全性更高。有文献报道,CT 引导下穿刺成功率接近 100%,而且整个操作过程是在 CT 引导下进行,可随时调整穿刺方向,确保引流管位置恰当,从而保证引流充分。

一项纳入 6 个研究共 333 例克罗恩病患者的 Meta 分析显示,与腹腔脓肿手术处理组相比,虽然 PAD 术后克罗恩病患者有更高的复发风险,但有高达 30% 的患者可以避免手术,而在术后并发症发生率、永久造口需求和住院时间方面,两组差异没有统计学意义^[27]。

通过经皮脓肿穿刺引流,可以让病情危重的克罗恩病并发肠外瘘患者的感染源得到一度程度的控制,从而防止感染的进一步加重导致的病情恶化。由于 PAD 是被动引流,且穿刺引流管较细,而克罗恩病并发肠外瘘患者瘘口持续有肠液漏出,因此,PAD 的被动引流常常无法有效控制克罗恩病并发肠外瘘患者合并的腹腔感染,此时需要主动冲洗引流。

一项纳入 77 例合并有腹腔脓肿的克罗恩病并发肠瘘的病例对照研究显示,Trocar 穿刺置黎氏双套管建立主动冲洗引流相较于 PAD 和手术引流,虽然在再次手术率和生存率等方面差异没有统计学意义,但可以显著降低术后并发症发生率、腹腔脓肿复发率和造口率^[28]。因此,对于合并有腹腔脓肿的克罗恩病患者,Trocar 穿刺建立主动冲洗引流是一种有效的引流方式。

PAD 技术缺点在于其为被动引流,往往无法通畅引流外漏的肠液,基于上述认识,以及黎氏双套管对肠外瘘、腹腔感染的良好引流作用,改进后的经皮经 Trocar 穿刺置黎氏双套管主动引流技术在克罗恩病合并腹腔脓肿的治疗中取得良好的效果,推荐临床应用^[29]。

推荐意见 6. 应及时纠正高流量瘘患者的内稳态紊乱(证据等级:低;推荐强度:弱)。

对于肠液丢失量大的高流量瘘,必须严密监测患者存在的水电解质和酸碱失衡状况,严重者甚至会出现循环衰竭和肾功能衰竭。控制肠瘘的流量是促进肠外瘘自行愈合的重要措施之一^[30]。使用生长抑素可以控制肠液丢失量;联合应用肠外营养,可以进一步减少肠液漏出量,从而有助于肠瘘的自行愈合。

推荐意见 7. 对于合适患者建议促进肠外瘘自行愈合(证据等级:中;推荐强度:强)。

与其他类型的肠外瘘治疗类似,克罗恩病并发的肠外瘘在感染控制后,需要考虑如何促进肠外瘘自行愈合。目前促进克罗恩病并发肠外瘘自行愈合的策略主要有两种,一种是从克罗恩病治疗的角度,目前报道较多的是抗肿瘤坏死因子单抗治疗克罗恩病,从而促进肠外瘘自行愈合^[31];而另一种则是从肠外瘘的角度,使用引流控制感染、联合生长抑素以及肠外肠内营养支持治疗^[32],可以控制克罗恩病的病情活跃程度并改善患者营养状况,进而促进肠外瘘的自行愈合。

需要强调的是,由于克罗恩病穿透性病变更可导致复杂的瘘道以及瘘口远端肠壁慢性纤维化和肠腔狭窄,这两点是影响肠外瘘愈合的主要因素,其导致克罗恩病并发肠外瘘的自行愈合率明显低于创伤和医源性损伤所致的肠外瘘。

推荐意见 8. 抗肿瘤坏死因子单抗治疗肠外瘘作用有

限(证据等级:中;推荐强度:弱)。

抗肿瘤坏死因子单抗可降低克罗恩病活动度、促进内镜下黏膜自愈、减少住院及外科手术需求并改善患者的生活质量。有报道认为,抗肿瘤坏死因子单抗促进克罗恩病并发肠瘘的愈合,但是目前尚无药物治疗克罗恩病并发肠瘘的随机对照研究。

1999 年,Present 等^[32]报道了使用英夫利昔单抗(Infliximab)治疗克罗恩病并发肛瘘或肠瘘的疗效,相较于对照组 13% 的瘘口愈合率,使用英夫利昔单抗治疗的瘘口愈合率为 38%。然而,文中数据显示,使用英夫利昔单抗治疗的 63 例患者中肛瘘为 56 例(88.9%),肠瘘仅 7 例(11.1%),而且发现 60% 的患者出现头痛、脓肿、上呼吸道感染和疲劳等不良反应。Sands 等^[33]报道了类似结果,使用英夫利昔单抗治疗克罗恩病并发肛瘘或肠瘘,每 8 周给药 1 次,54 周后 36% 的患者保持瘘口愈合,而对照组则仅为 19%。文中数据同样显示,使用英夫利昔单抗治疗的 96 例克罗恩病患者,并发肛瘘为 89 例,肠瘘仅为 7 例。以上两篇文献显示,英夫利昔单抗对于治疗肛瘘有一定的效果,由于肠瘘病例数量较少,未能明确其在治疗肠瘘方面的效果。

一项匈牙利全国范围内的调查研究显示,363 例使用英夫利昔单抗的克罗恩病患者,有 195 例(53.7%)并发肛瘘或肠瘘,其中肛瘘 148 例(75.9%),肠外瘘 24 例(12.3%),肠-阴道内瘘 11 例(5.6%);对肛瘘和肠瘘患者整体而言,使用英夫利昔单抗的有效率为 48.7%(95/195),其中肛瘘的治疗效果较好,有效率为 48.6%(72/148),肠外瘘则仅为 29.2%(7/24),而肠-阴道内瘘有效率则更低,为 27.3%(3/11)^[34]。

Amiot 等^[35]使用英夫利昔单抗治疗了 48 例克罗恩病肠外瘘患者,平均随访时间 3.0(2.0~6.6)年,其中小肠瘘 38 例,十二指肠瘘 1 例,结肠瘘 9 例;随诊期间肠外瘘完全愈合 16 例(33%),有 8 例复发,且是在使用英夫利昔单抗治疗期间复发,有 15 例(31%)出现腹腔脓肿,最终有 26 例(54%)接受了手术治疗;结果显示,英夫利昔单抗治疗克罗恩病并发肠瘘效果有限,复发率较高,而且会引起腹腔脓肿的发生。

ACCENT II 试验中,接受英夫利昔单抗对克罗恩病肠外瘘的患者仅具有中等程度效果(45%患者在 14 周左右瘘管闭合),但治疗的患者中只有不足 10% 为肠外瘘^[36]。CLASSIC I 试验包括 32 例肠瘘和肛瘘患者,评估其对阿达木单抗治疗反应的结果显示,试验组和安慰剂组相比差异并无统计学意义。在 CLASSIC II 试验中也得到了相似的结果,但研究中各种类型的瘘管仍被归为一组。

而一项系统性回顾与荟萃分析纳入了 13 篇 RCT 研究,共计 579 例未使用英夫利昔单抗治疗的克罗恩病肠瘘患者中,仅有 1/6 瘘口愈合^[37]。同样反应出英夫利昔单抗治疗克罗恩病并发肠瘘效果有限。

推荐意见 9. 营养支持治疗联合外科引流可以促进肠外瘘愈合(证据等级:低;推荐强度:强)。

克罗恩病并发肠外瘘的早期,由于肠外瘘及其合并的

腹腔感染尚未得到控制,此时建议使用生长抑素与肠外营养治疗,有助于减少肠液漏出量,并促进肠瘘自行愈合。生长抑素与肠外营养治疗联合使用生物纤维蛋白胶、或者富含血小板的自体纤维蛋白胶胶堵,可以进一步提高肠瘘自行愈合率。

在肠外瘘及瘘口周围感染控制后,使用肠内营养治疗对克罗恩病并发肠外瘘也有良好的治愈作用。有文献报道 48 例克罗恩病并发肠外瘘患者使用肠内营养治疗 3 个月,其中 30 例(62.5%)肠瘘愈合,肠瘘愈合时间为(32.4±8.8) d^[38]。其机制是使用肠内营养治疗可以降低克罗恩病的活跃程度,表现为红细胞沉降率、C 反应蛋白等免疫指标显著下降;同时改善患者营养状况,表现为血白蛋白和前白蛋白水平等营养指标明显改善。

四、克罗恩病合并肠内瘘

(一)肠-肠内瘘

推荐意见 10. 无临床症状的肠-肠内瘘可暂不处理或保守处理,但对于合并有临床症状的患者,需要手术治疗(证据等级:低;推荐强度:强)。

克罗恩病合并的肠-肠内瘘包括胃-结肠内瘘、十二指肠-结肠内瘘、空肠-回肠内瘘、回肠-回肠内瘘、回肠-结肠内瘘、空肠-结肠内瘘和回肠-盲肠内瘘等^[39]。肠-肠内瘘的诊断主要依靠消化道造影或者钡剂灌肠检查,胃肠镜对于累及胃、十二指肠或者结肠的内瘘也有很好的诊断作用,CT 或者 MRI 往往是通过间接征象提示内瘘。

肠-肠内瘘其中最常见的是回肠-回肠内瘘和回肠-盲肠内瘘。这类内瘘一般不造成长段肠道的短路,所以通常无严重腹泻和营养不良的症状,一般不需要手术治疗。如果内瘘周围合并脓肿,则应该考虑脓肿穿刺引流后手术治疗。

而胃-结肠内瘘、十二指肠-结肠内瘘和回肠-乙状结肠内瘘相对少见,但由于肠道短路和肠道细菌过度生长,患者常常出现严重腹泻和营养吸收障碍,从而导致严重营养不良,应在营养状况改善后进行手术治疗。

(二)肠-膀胱内瘘

推荐意见 11. 手术是肠-膀胱内瘘的首选治疗方式,内科治疗只适用于行多次手术或具有发生短肠综合征危险的患者(证据等级:低;推荐强度:强)。

肠-膀胱内瘘表现为排尿时排出气体或者肠内容物,往往合并尿路感染。肠-膀胱内瘘患者大部分发生于克罗恩病诊断后的数月至数年之间,常以此为单一、首发症状。少部分发生于术后,因术后部分肠管与膀胱发生粘连,肠道的穿透性表现引起肠与膀胱形成内瘘^[40]。根据临床表现、结合病史,一般可明确诊断。目前尚无对比各种诊断方法的 RCT 研究,一项仅少量病例的研究提示,膀胱镜和尿细胞学检查对于诊断肠-膀胱瘘,在术中准确率高于 CT 和 MRI^[41]。

治疗泌尿系统感染的抗菌药物、免疫调节剂以及生物制剂等内科治疗效果不佳,多数患者需要手术治疗。目前尚无随机对照试验(RCT)研究评价手术治疗肠-膀胱内瘘的疗效。一项纳入了 97 例接受 TNF- α 单抗或手术治疗的多中

心回顾性研究发现,抗菌药物治疗仅 1 例瘘管闭合,巯基嘌呤单药治疗也仅 1 例获得缓解,抗 TNF- α 治疗中有 45.4% 的患者获得缓解,最终超过了 80% 的患者接受了手术治疗,99% 的患者获得治愈,研究结果显示手术治疗效果优于药物治疗^[42]。

一项纳入 23 项研究共 181 例比较使用抗 TNF- α 与手术治疗肠-膀胱内瘘的系统性综述提示,抗 TNF- α 对肠-膀胱内瘘的效果优于安慰剂,且一定程度上使用抗 TNF- α 可避免再次手术;其中评估存在肠-膀胱内瘘的克罗恩病患者对药物治疗的反应的 9 项研究结果显示,65.9% 的患者对药物完全应答,20.5% 的患者对药物部分应答,13.6% 的患者无应答;评估手术疗效的 5 项研究提示,有 72.7% 的患者可依靠药物获得缓解从而避免手术,15.1% 的患者在接受药物治疗后循序接受手术,12.1% 的患者因药物无反应从而需要行手术切除^[43]。

一项纳入了 37 例随访时间达 4.7 年的肠-膀胱内瘘患者的研究中,在单独或联合使用抗生素、免疫抑制剂、激素及英夫利昔单抗后,35% 的患者可避免手术^[44]。同时,对于大多数回肠-膀胱内瘘的患者而言,长期随访中发现手术可明显提高生活质量,因此,手术是肠-膀胱内瘘患者的首选治疗。但对于多次行手术以及可能发生短肠综合征危险的患者,仍应考虑保守治疗。对于无症状的肠-膀胱内瘘患者,不应作为手术的绝对适应证。

(三)肠-阴道内瘘

推荐意见 12. 无症状的低位肛门-阴道瘘不需要外科治疗;对于有症状的直肠-阴道瘘,建议手术治疗(证据等级:低;推荐强度:强)。

低位的直肠-阴道瘘大多数无症状,不需要外科治疗;对于有症状的直肠-阴道瘘,通常需要手术治疗,虽然外科修复在 50% 的病例中取得成功,如果肠道病变没有得到控制,术后瘘的复发率很高;伴直肠炎性病变的活动性克罗恩病,应在手术前和手术后进行内科治疗以预防复发。

对于肠-阴道内瘘的患者,目前还没有统一规范的治疗方法,普遍观点认为,手术治疗要优于药物治疗^[45-47]。

在一项来自西班牙的回顾性研究中,纳入了 47 例克罗恩病并发瘘的患者,其中 74.5% 是直肠阴道瘘,12.8% 是肛门阴道瘘,8.5% 是肛瘘,4.3% 是肠阴道内瘘;59.6% 的患者接受抗生素(环丙沙星和甲硝唑)治疗,无一例获得成功;80.9% 的患者接受巯基嘌呤类药物,13.2% 完全缓解,23.7% 部分缓解;63.8% 的患者接受英夫利昔单抗治疗,只有 16.7% 获得完全缓解,30% 患者获得部分缓解;使用阿达木单抗治疗的患者无明显应答;接受手术治疗的患者有 22.2% 获得了缓解,16.7% 获得部分缓解^[46]。在 ACCENT II 期研究中,25 例(共有 282 例)直肠-阴道瘘的患者使用英夫利昔单抗治疗,只显示出中等疗效(第 14 周愈合率为 45%)^[36]。因此,克罗恩病合并肠-阴道瘘的患者,使用药物治疗很少能获得完全愈合。

对于保守治疗失败且症状严重的直肠阴道瘘患者,通

常考虑肠道改路手术。发生腹腔内脓肿或并发症的直肠阴道瘘患者,通常考虑直肠切除术。具体手术方式应根据个人情况而定。

五、克罗恩病合并肠瘘的围手术期管理

推荐意见 13. 克罗恩病并发肠瘘术前应进行充分的风险评估(证据等级:中;推荐强度:强)。

在药物治疗或者其他促进肠瘘自行愈合方案仍不能治愈克罗恩病并发肠外瘘或者肠内瘘时,则要考虑手术治疗,术前需要进行风险评估,并选择合适的时机、合理的手术方案。

存在腹腔感染、营养不良、急诊手术、术前使用激素超过 3 个月以及复发克罗恩病等都是克罗恩病并发肠瘘手术并发症的风险因素,其中术后并发症最主要的影响因素是营养不良导致的低蛋白血症、皮质醇激素的使用以及术前存在的脓毒血症。为此,需要重视克罗恩病的术前风险评估,以降低克罗恩病术后并发症^[48]。

克罗恩病是一种慢性病,病程中由于营养摄入减少,吸收能力下降,代谢消耗增加,以及药物对蛋白质合成的影响等原因,绝大多数患者存在营养不良。有文献报道,需要外科手术的克罗恩病患者有 86.7%合并营养不良;即使进行充分的围手术期营养支持治疗,择期手术的克罗恩病患者并发症发生率也高达 9.3%,复发克罗恩病的手术并发症发生率可高达 38%;慢性营养不良的基础上出现脓毒症与严重外科并发症的急性、重症患者,如果没有得到及时有效的治疗,预后较差,病死率高达 3%~10%^[49]。因此,通过充分的围手术期处理纠正营养不良和控制感染,把全身状况调整到最佳状态,是减少克罗恩病并发肠瘘的手术并发症发生率和病死率的重要措施。

在我国,尤其值得注意的是部分患者长期应用肾上腺皮质激素,以期能延长缓解期。但临床经验已证实,糖皮质激素并不能有效延长缓解期,反而会加重不良反应,导致术后手术创伤难以愈合,感染增加,甚至出现皮质激素不足的不良后果。

有关生物制剂的应用是否增加术后并发症的发生率,目前仍存在争议。有报道,英夫利昔单抗会增加克罗恩病患者术后并发症的发生率,尤其是感染性并发症的发生率^[50]。但克罗恩病患者术前停用英夫利昔单抗的安全时间尚不明确,仍有待进一步研究确定。

因此,减少克罗恩病并发肠瘘的术后并发症,必须重视术前的风险评估,明确患者是否存在营养不良、术前是否长期使用糖皮质激素、是否存在腹腔感染等情况。

推荐意见 14. 急诊手术增加手术风险(证据等级:低;推荐强度:弱)。

不同时机进行的克罗恩病手术,对手术风险和患者预后的影响差异较大。丹麦的一项队列研究纳入了 2 889 例接受全结肠切除的炎性肠病患者,其中约 50%为急诊手术,结果显示,术后 30 d 克罗恩病患者病死率为 8.1%;而择期手术的克罗恩病患者病死率为 1.5%^[51]。选择合适的手术时

机、避免急诊手术,同样也是降低克罗恩病并发肠瘘围手术期病死率的关键因素。国内的一组研究结果同样显示,克罗恩病手术在缓解期进行,术后并发症发生率为 14.9%,而活动期手术的并发症发生率高达 51.2%^[52]。

推荐意见 15. 分期手术可降低术后复发(证据等级:低;推荐强度:弱)。

有文献报道了 33 例需手术治疗的重症克罗恩病患者,分为一期手术(14 例)与分期手术(19 例),术后并发症发生率及 1 年复发率差异均有统计学意义,一期手术的术后并发症发生率为 71%,而分期手术者术后并发症的发生率则为 26%;一期手术后 1 年复发率为 36%,而分期手术后 1 年复发率为 0;结果显示,对于重症克罗恩病患者,分期手术可以显著降低术后并发症的发生率^[53]。由于病例数量较少,有待进一步研究,且分期手术会增加住院次数及费用。

推荐意见 16. 吻合方式推荐侧侧吻合术式(证据等级:高;推荐强度:强)。

克罗恩病患者实施肠吻合除了遵循一般的吻合技术如浆肌层对合、血供良好、无张力等,还应避免术后出现吻合口漏、出血等并发症。对于克罗恩病患者,切除病变肠段后进行肠吻合时,吻合方式的选择目前仍有争议。已有的研究结果显示,进行肠吻合后若吻合口能形成较大的解剖通道,可以减少粪便滞留,避免细菌过度繁殖,从而减少吻合口炎性病变的复发,并降低吻合口狭窄的发生率。另外,吻合口局部菌群的改变,也是导致吻合口漏的重要因素之一,因此,选择合适的吻合方式是减少吻合口漏发生的关键因素之一。Simillis 等^[54]对克罗恩病手术吻合方式进行了 Meta 分析,共总结了 712 例克罗恩病患者的临床资料,结果显示,克罗恩病患者肠切除术后行结肠端端吻合者,术后并发症发生率、尤其是吻合口漏发生率高,平均住院时间延长。国内兰平和何晓生^[55]认为,克罗恩病患者回结肠切除术后行侧侧吻合术较端端吻合术或者端侧吻合术有较低的术后并发症发生率。他们团队进行的一项 Meta 分析结果显示,单就回结肠吻合而言,侧侧吻合术后吻合口漏的发生率和复发率均低于端侧吻合;侧侧吻合术具有术后总体并发症少、炎症复发率低、再次手术率低等优势,优于端侧吻合术^[56]。

一项纳入 11 个试验共 1 113 例患者的 Meta 分析研究显示,吻合器侧侧吻合(SSSA)在术后并发症方面优于手缝端对端吻合(HEEA);在临床复发和再次手术方面,SSSA 也优于 HEEA^[57]。

推荐意见 17. 推荐腹腔镜手术应用于粘连较轻的克罗恩病并发肠瘘(证据等级:中;推荐强度:强)。

腹腔镜手术具有术中出血少、术后疼痛轻、肠蠕动恢复快、术后住院时间短等优点,粘连局限于瘘口周围、腹腔粘连相对较轻的克罗恩病并发肠瘘患者,选择腹腔镜手术是可行的,并且也是安全的^[58]。

腹腔镜手术的近期益处包括减少术中失血、降低肠梗阻发生率、缩短住院时间并且减少切口疝发生率。而远期的内镜复发和影像学复发以及再次手术率,开放组与腹腔镜

组相似,腹腔镜手术的远期益处是降低粘连性肠梗阻的发生率。术前需要评估腹腔粘连情况、既往手术切口以及瘘口位置,腹腔镜手术中转开腹率为 8.5%~13.4%,其原因主要为复杂性肠瘘和需要开腹行多处狭窄成形术^[59]。

推荐意见 18. 不建议扩大手术切除范围 (证据等级:低;推荐强度:弱)。

克罗恩病并发肠瘘外科手术治疗的主要目的,是治愈肠瘘与腹腔感染、恢复消化道的连续性,所以治疗上并不要求切除所有肉眼所见病变。克罗恩病患者常有肠道的节段性病变,或者伴有肿大的肠系膜淋巴结,肠瘘所在肠管为克罗恩病变最为严重部位,在手术方式上应着眼于切除肠瘘所在部位肠管,对于没有临床症状的病变,仍有希望通过药物控制其发展,不必扩大切除范围。原则上,切除瘘口前后 5 cm 肠管或含高度狭窄的肠段,吻合部位尽可能在健康肠管上。手术范围过大不但容易导致手术并发症,并且由于克罗恩病患者面临着复发和多次手术,过多地切除肠管可能会使患者出现短肠综合征^[1-3]。

六、减少克罗恩术后复发以及肠瘘的再发

推荐意见 19. 术后药物治疗并定期复查,尽可能减少克罗恩术后复发以及肠瘘的再发 (证据等级:中;推荐强度:强)。

克罗恩术后的复发率相当高,术后 5 年和 10 年复发率高达 28%~45% 和 36%~61%。如何有效减少克罗恩术后复发,是医务工作者及患者密切关注的问题;术后药物治疗联合定期复查,是目前推荐的预防措施^[60]。

根据克罗恩术后复发风险对患者进行分层、针对性治疗,是目前较为理想和最具成本效益的方法。克罗恩术后复发的具体因素尚未明确界定。研究显示,术后早期复发的最重要预测因素包括吸烟、穿透性或狭窄性病变、早期激素应用、起病年龄小、有肠切除手术史、合并肛周病变等^[60]。吸烟的克罗恩病患者术后复发率是非吸烟者的 2.5 倍,因此应严格戒烟。

对于 >1 个复发危险因素的克罗恩病患者,推荐术后行预防性药物治疗。皮质类固醇对减少术后复发无效,可供选择的药物主要有美沙拉嗪、硫唑嘌呤和抗肿瘤坏死因子制剂。目前已证明,咪唑类抗生素对回结肠切除术后克罗恩病患者预防复发效果较好,但患者长期应用耐受性差^[61]。

没有危险因素的患者可以不进行治疗、或者接受抗生素、或美沙拉嗪疗程。对于术后复发高危的患者,应考虑早期使用硫唑嘌呤或抗肿瘤坏死因子制剂进行药物预防,TNF- α 单抗可用于预防克罗恩病患者术后复发^[62]。Meta 分析的结果显示,TNF- α 单抗优于硫唑嘌呤^[63]。

肠内营养治疗可以显著降低克罗恩病患者术后复发^[64]。依据克罗恩病患者食物过敏原检测结果指导的个体化饮食,可以降低 50% 的复发率(由 25% 下降至 12.5%)^[65]。

克罗恩术后再发的诊断主要依靠临床症状或内镜下表现,但有时临床症状很难与其他术后表现相区别,如粘连性肠梗阻引起的腹痛、肠动力障碍、胆盐吸收障碍引起的腹

泻或肠内细菌过度繁殖等,因此,基于临床症状的 CDAI 评分并不能作为术后再发预测的特异性指标^[10]。结肠镜检查可明确是否有形态学再发及其严重程度,并可预测其临床病程,是预测术后再发的最敏感的手段,现已成为诊断克罗恩术后再发的金标准。术后 1 年内行结肠镜检查是必要的,这可能影响药物治疗方案的调整。

侵入性较小的小肠胶囊内镜,在术后 6~12 个月时诊断术后再发的敏感度和特异度与结肠镜相当,可作为一项替代诊断手段。影像学检查(超声、CTE/MRE)也正逐渐成为克罗恩术后再发的一项独立评价手段,但尚无系统性研究^[66-68]。

结语 克罗恩病是累及肠壁全层的慢性炎症性疾病,其穿透性病变将引起腹腔脓肿并进而形成肠瘘(包括肠外瘘及肠内瘘)。肠瘘是克罗恩病最严重的外科并发症,其病死率高达 6%~33%,需要引起临床医生高度重视。建议从克罗恩病的角度与肠瘘的角度对克罗恩病并发肠瘘的患者进行评估,同时应结合患者腹部情况、全身营养状况以及既往使用免疫抑制药物等情况对患者的病情进行全面风险评估。由于目前包括抗肿瘤坏死因子单抗在内的药物治疗未能在克罗恩病并发肠瘘患者取得理想的治疗效果,建议治疗策略以肠瘘的治疗为出发点,并兼顾预防克罗恩病复发的药物治疗。

由于目前国内尚无针对克罗恩病并发肠瘘的诊治规范,基于现有的医学研究结果并结合国内外临床实践的经验,经过反复多次专家讨论,最终形成本共识。本共识仍存在一定的局限性,临床工作中每例克罗恩病并发肠瘘患者的病情都存在较大差异,需根据患者的具体情况,制定个体化的治疗方案,本共识仅作参考。

编写委员会

主任委员:任建安

委员会成员(按姓氏拼音首字母排序):毕维民、迟强、丁连安、董永红、樊跃平、范朝刚、顾国胜、韩刚、胡石奇、李国逊、李可洲、李为、李元新、梁斌、刘洪俊、刘玉琪、孙元水、唐云、涂建成、汪华学、王爱亮、王道荣、王峰、王革非、王建忠、王培戈、王云辉、吴崇杰、伍晓汀、武华、颜荣林、杨振华、张钦增、张锐利、张召辉、张志成、赵成功、赵允召

执笔:王革非

参 考 文 献

- [1] Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota [J]. Gastroenterology, 2002, 122(4): 875-880.
- [2] Martinez D, Zibari G, Aultman D, et al. The outcome of intestinal fistulae: the Louisiana State University Medical Center--Shreveport experience [J]. Am Surg, 1998, 64(3): 252-254.
- [3] Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, et al. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008,

- 28(9):1111-1121. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03819.x.
- [4] Cohen RD, Waters HC, Tang B, et al. Effects of fistula on healthcare costs and utilization for patients with Crohn's disease treated in a managed care environment [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008,14(12):1707-1714. DOI:10.1002/ibd.20530.
- [5] Alvarez C, McFadden DW, Reber HA. Complicated enterocutaneous fistulas: failure of octreotide to improve healing [J]. *World J Surg*, 2000,24(5):533-538.
- [6] 任建安,黎介寿. 克罗恩病合并肠瘘的诊治与预防[J]. *中国实用外科杂志*, 2007,27(3):201-202. DOI:10.3321/j.issn.1005-2208.2007.03.010.
- [7] Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, et al. The role of fistulography in fistula-in-ano. Report of five cases [J]. *Dis Colon Rectum*, 1991,34(2):181-184.
- [8] Prabhu PR, Jain M, Bawane P, et al. Role of colonoscopy in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease [J]. *J Dig Endosc*, 2017,8(2):72.
- [9] Chong AK, Taylor A, Miller A, et al. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005,61(2):255-261.
- [10] Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006,101(5):954-964. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x.
- [11] Migaleddu V, Quايا E, Scano D, et al. Inflammatory activity in Crohn disease: ultrasound findings [J]. *Abdom Imaging*, 2008,33(5):589-597. DOI:10.1007/s00261-007-9340-z.
- [12] Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S, et al. MR enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography [J]. *Abdom Imaging*, 2010,35(5):563-570. DOI:10.1007/s00261-009-9557-0.
- [13] Orangio GR. Enterocutaneous fistula: medical and surgical management including patients with Crohn's disease [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010,23(3):169-175. DOI:10.1055/s-0030-1262984.
- [14] Cufv PÓ, Begun J, Keely S, et al. Towards an integrated understanding of the therapeutic utility of exclusive enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease [J]. *Food Funct*, 2016,7(4):1741-1751. DOI:10.1039/c5fo01196e.
- [15] Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Nutr*, 2017,36(2):321-347. DOI:10.1016/j.clnu.2016.12.027.
- [16] 黎介寿. 克罗恩病的营养支持 [J]. *肠外与肠内营养*, 2008,15(3):129-130.
- [17] Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, et al. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009,33 Suppl 3:S235-244. DOI:10.1016/S0399-8320(09)73159-8.
- [18] Csontos AA, Molnár A, Piri Z, et al. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2017,109(1):26-32. DOI:10.17235/reed.2016.4557/2016.
- [19] Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010,105(8):1893-1900. DOI:10.1038/ajg.2010.20.
- [20] Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, et al. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards [J]. *Nutr Clin Pract*, 2005,20(2):281-285. DOI:10.1177/0115426505020002281.
- [21] Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007,31(5):441-448. DOI:10.1177/0148607107031005441.
- [22] Grover Z, Burgess C, Muir R, et al. Early mucosal healing with exclusive enteral nutrition is associated with improved outcomes in newly diagnosed children with luminal Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016,10(10):1159-1164. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw075.
- [23] Pochard C, Coquenlorge S, Jaulin J, et al. Defects in 15-HETE production and control of epithelial permeability by human enteric glial cells from patients with Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2016,150(1):168-180. DOI:10.1053/j.gastro.2015.09.038.
- [24] Yasueda A, Shinzaki S, Iijima H, et al. Safety of emulsifying lipid formulation containing omega-3 polyunsaturated fatty acids for patients with Crohn's disease [J]. *Anticancer Res*, 2016,36(7):3753-3759.
- [25] Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls [J]. *J Crohns Colitis*, 2012,6(6):665-673. DOI:10.1016/j.crohns.2011.11.017.
- [26] DeFilippis EM, Tabani S, Warren RU, et al. Exercise and Self-Reported Limitations in Patients with Inflammatory Bowel Disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2016,61(1):215-220. DOI:10.1007/s10620-015-3832-4.
- [27] Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A meta-analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess [J]. *J Crohns Colitis*, 2016,10(2):202-208. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv198.
- [28] Liu S, Ren J, Gu G, et al. Comparative outcomes of trocar puncture with sump drain, percutaneous drainage, and surgical drainage in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease [J]. *Surg Innov*, 2014,21(6):580-589. DOI:10.1177/1553350614526787.
- [29] 任建安,王革非,范朝刚,等. 生长抑素与生长激素治疗肠外瘘—方法与策略的改进 [J]. *中国实用外科杂志*, 2003,23(5):287-289. DOI:10.3321/j.issn.1005-2208.2003.05.010.
- [30] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and

- meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011,106 (4):644-659, quiz 660. DOI:10.1038/ajg.2011.73.
- [31] 闫冬升,任建安,韩刚,等. 肠内营养治疗克罗恩病并发管状外瘘探讨[J].*中国实用外科杂志*, 2013,33(1):73-76.
- [32] Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Treatment of fistulas in Crohn's disease with infliximab[J]. *Gut*, 1999,45, 642-643.
- [33] 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.
- [34] Miheller P, Lakatos PL, Horv th G, et al. Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe--a Hungarian nationwide observational study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009,9;66. DOI:10.1186/1471-230X-9-66.
- [35] Amiot A, Hulin A, Belhassan M, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(1):90-98. DOI:10.1016/j.clinre.2015.05.019.
- [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] Ford AC, Luthra P, Hanauer SB, et al. Placebo response rate in clinical trials of fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(12):1981-1990.DOI:10.1016/j.cgh.2014.08.038.
- [38] Yan D, Ren J, Wang G, et al. Predictors of response to enteral nutrition in abdominal enterocutaneous fistula patients with Crohn's disease [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014,68(8):959-963. DOI:10.1038/ejcn.2014.31.
- [39] Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002,8(2):106-111.
- [40] 任建安,陶庆松,王新波,等. 克罗恩病并发肠瘘的诊断与治疗[J].*中华胃肠外科杂志*, 2005,8(2):117-120. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2005.02.006.
- [41] Daniels IR, Bekdash B, Scott HJ, et al. Diagnostic lessons learnt from a series of enterovesical fistulae[J]. *Colorectal Dis*, 2002,4(6):459-462.
- [42] Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M, et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(8):756-762. DOI:10.1016/j.crohns.2014.01.001.
- [43] Kaimakliotis P, Simillis C, Harbord M, et al. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease. [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2016, 50(9):714-721.
- [44] Zhang W, Zhu W, Li Y, et al. The respective role of medical and surgical therapy for enterovesical fistula in Crohn's disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014,48 (8):708-711. DOI:10.1097/MCG.0000000000000040.
- [45] Kouklakis G, Efreimidou EI, Zazos P, et al. Adalimumab - an effective and promising treatment for patients with fistulizing Crohn's disease: a case series [J]. *J Med Case Rep*, 2011,5: 109.DOI:10.1186/1752-1947-5-109.
- [46] de la Poza G, L pez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Genital fistulas in female Crohn's disease patients: clinical characteristics and response to therapy [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(3): 276-280.
- [47] Su YR, Shih IL, Tai HC, et al. Surgical management in enterovesical fistula in Crohn disease at a single medical center [J]. *Int Surg*, 2014,99(2):120-125. DOI:10.9738/INTSURG-D-13-00038.1.
- [48] Brennan GT, Ha I, Hogan C, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018,30(9):997-1002. DOI:10.1097/MEG.00000000000001162.
- [49] Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities [J]. *Clin Nutr*, 2018,DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.020.
- [50] Appau KA, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008,12 (10):1738-1744. DOI:10.1007/s11605-008-0646-0.
- [51] T ttrup A, Erichsen R, Sv rke C, et al. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study[J]. *BMJ Open*, 2012,2(2):e000823. DOI:10.1136/bmjopen-2012-000823.
- [52] 左芦根,李毅,王宏刚,等. 活动期与缓解期手术对克罗恩病术后并发症及复发的影响[J]. *中华外科杂志*, 2012,50(8): 695-698. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2012.08.007.
- [53] Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease[J]. *Gut*,1995,37(5):674-678.
- [54] Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007,50(10):1674-1687. DOI:10.1007/s10350-007-9011-8.
- [55] 兰平,何晓生. 炎症性肠病肠切除术后消化道重建应注意的问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2012,32(8):672-674.
- [56] He X, Chen Z, Huang J, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2014,59(7):1544-1551. DOI:10.1007/s10620-014-3039-0.
- [57] Feng JS, Li JY, Yang Z, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(15):e0315. DOI:10.1097/MD.00000000000010315.
- [58] Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a

- meta-analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2007,50(5):576-585.
- [59] Ren J, Liu S, Wang G, et al. Laparoscopy improves clinical outcome of gastrointestinal fistula caused by Crohn's disease [J]. J Surg Res, 2016,200 (1):110-116. DOI:10.1016/j.jss.2015.07.036.
- [60] Di SA, Sassaroli P, Daretti L, et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2017,18 (12):979-988. DOI: 10.2174/1389201019666180216152805.
- [61] Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by Adalimumab: a case series[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24 (4): 468-470. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283500849.
- [62] Bakouny Z, Yared F, El RE, et al. Comparative efficacy of anti-TNF therapies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis of prospective trials[J]. J Clin Gastroenterol, 2018, DOI:10.1097/MCG.0000000000001006.
- [63] Beelen EMJ, Oldenburg B, Jong MD, et al. Thiopurines vs. anti-TNFa for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease-a meta-analysis[J]. J Crohn S & Colitis, 2018, 12(supplement_1):S463-S464.
- [64] Shinozaki M. The therapies influencing postoperative surgical recurrence in Crohn's disease [J]. Inflammatory Bowel Dis, 2017,19:S89.
- [65] Wang G, Ren J, Li G, et al. The utility of food antigen test in the diagnosis of Crohn's disease and remission maintenance after exclusive enteral nutrition[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018,42(2):145-152. DOI:10.1016/j.clinre.2017.09.002.
- [66] Gale HI, Sharatz SM, Taphey M, et al. Comparison of CT enterography and MR enterography imaging features of active Crohn disease in children and adolescents [J]. PediatrRadiol, 2017,47(10):1321-1328. DOI:10.1007/s00247-017-3876-z.
- [67] Choi IY, Park SH, Park SH, et al. CT Enterography for surveillance of anastomotic recurrence within 12 months of bowel resection in patients with Crohn's disease: An observational study using an 8-year registry[J]. Korean J Radiol, 2017,18(6): 906-914. DOI:10.3348/kjr.2017.18.6.906.
- [68] Liu W, Liu J, Xiao W, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease[J]. Acad Radiol, 2017,24(10):1216-1225. DOI: 10.1016/j.acra.2017.04.013.

(收稿日期:2018-08-30)

(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章 撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。

拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社