

抗肿瘤坏死因子- α 制剂对炎症性肠病合并 肛瘘术后 1 年复发风险的影响*

鞠大闯, 张 雷

(深圳市盐田区人民医院肛肠科, 深圳 518081)

摘要 目的:观察抗肿瘤坏死因子- α (抗 TNF- α)制剂对炎症性肠病(IBD)合并肛瘘术后 1 年复发风险的影响。**方法:**选取 2012 年 7 月至 2017 年 7 月深圳市盐田区人民医院收治的 60 例 IBD 合并肛瘘患者为研究对象,按照术后是否应用抗 TNF- α 制剂,将其分为单行挂线引流术治疗组(对照组)30 例和挂线引流术联合抗 TNF- α 制剂治疗组(观察组)30 例。对比两组瘘口愈合状况,分析治疗前、后克罗恩病活动指数(CDAI)、克罗恩病内镜严重程度评分(CDEIS)、肛周克罗恩病活动指数(PDAI)及血清 C-反应蛋白(CRP)、白介素 10(IL-10)、白介素 12(IL-12)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)变化,并观察术后 1 年肛瘘复发率及再次手术率。**结果:**观察组肛瘘瘘口愈合率为 70.00%,对照组为 53.33%,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组瘘口愈合时间显著短于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后 CDAI、CDEIS、PDAI 评分及血清 CRP、IL-12、TNF- α 均显著低于治疗前及对照组治疗后($P < 0.05$),IL-10 显著高于治疗前及对照组治疗后($P < 0.05$)。观察组术后 1 年肛瘘复发率及肛瘘复发后再次手术率分别为 6.67%、3.33%,对照组分别为 33.33%、20.00%,两组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论:**抗 TNF- α 制剂能抑制 IBD 合并肛瘘患者炎症反应,降低肛瘘复发风险,减少肛瘘复发后再次手术率。

关键词 抗 TNF- α 制剂;IBD;肛瘘

中图分类号:R574

文献标志码:A

文章编号:1005-930X(2018)11-1508-05

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.009

Influence of anti TNF- α preparation on one-year recurrence risk of patients with inflammatory bowel disease combined with analfistula

Ju Dachuang, Zhang Lei. (Department of Anus and Intestine Surgery, The People's Hospital of Yantian District, Shenzhen 518081, China)

Abstract Objective: To observe the effect of antitumor necrosis factor- α (TNF- α) preparation on one-year recurrence risk of patients with inflammatory bowel disease (IBD) combined with anal fistula. **Methods:** A total of 60 patients with IBD and anal fistula admitted to our hospital from July 2012 to July 2017 were selected, and assigned to receive either single-line drainage (control group, $n = 30$) or single-line drainage combined with anti TNF- α preparation (observation group, $n = 30$). The fistula healing rate, Crohn's disease activity index (CDAI), Crohn's disease endoscopic severity score (CDEIS), perianal Crohn's disease activity index (PDAI) and the serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin 10 (IL-10), interleukin 12 (IL-12) and TNF- α were recorded. The one-year anal fistula recurrence rate and re-operation rate were compared. **Results:** The healing rates of anal fistula were 70.00% and 53.33% in the observation group and the control group, respectively. There was no significant difference between the two group ($P > 0.05$). The healing time of the fistula in the observation group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of CDAI, CDEIS and PDAI as well as the levels of CRP, IL-12 and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the IL-10 level was higher ($P < 0.05$). The one-year recurrence rate of anal fistula and the re-operation rate were 6.67% and 3.33% in the observation group, and were 33.33% and 20.00% in the control group. The differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Anti TNF- α preparation could inhibit inflammatory response, reduce the risk of anal fistula recurrence and re-operation rate in IBD combined with anal fistula patients.

Keywords anti TNF- α preparation; inflammatory bowel disease; anal fistula

* 基金项目:深圳市盐田区软科学研究及社会公益性

项目(No. 2013022)

收稿日期:2018-09-13

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎,流行病学调查显示,近几年来其发病率呈逐年增高趋势,发病机制尚未完全明确^[1]。既往文献报道,常规治疗(包括氨基水杨酸制剂、激素等)虽可取得一定疗效,但部分患者对标准剂量激素反应差,或存在长期激素依赖抵抗情况;而针对部分激素治疗效果较差的中重度 IBD 患者而言,主要采取抗肿瘤坏死因子单克隆抗体、免疫抑制剂等生物制剂治疗^[2]。尤其是以抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)为代表的生物制剂极大改善了 IBD 患者预后生存,已被多项临床研究证实,与常规药物比较,抗 TNF- α 制剂是治疗中重度难治性 IBD 更为有效的药物^[3]。英夫利西单抗作为典型抗肿瘤坏死因子单克隆抗体类药物,是一种人鼠嵌合体抗 TNF- α 单克隆抗体,可诱导表达

TNF- α 炎症细胞凋亡,促使炎症过程受抑,临床治疗效果确切,但关于其治疗 IBD 合并肛瘘的疗效,相关报道较少,临床有待验证^[4]。基于此,本研究探讨抗 TNF- α 制剂对 IBD 合并肛瘘术后 1 年复发风险的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2017 年 7 月深圳市盐田区人民医院收治的 60 例 IBD 合并肛瘘患者为研究对象,按照术后是否应用抗 TNF- α 制剂,将研究对象分为观察组和对照组,每组 30 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已取得本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	性别 (男/女), n	既往肛周 手术史, $n(\%)$	肛瘘分型, $n(\%)$		肛瘘 Parks 分型, $n(\%)$			肛瘘与肠道症状关系, $n(\%)$		
				单纯性	复杂性	括约肌 间型	括约肌 上型	经括约 肌型	先于肠道 症状出 现肛瘘	晚于肠道 症状出 现肛瘘	同时 出现
观察组 ($n=30$)	31.58 \pm 5.92	20/10	17(56.67)	8(26.67)	22(73.33)	18(60.00)	0(0.00)	12(40.00)	15(50.00)	8(26.67)	7(23.33)
对照组 ($n=30$)	30.98 \pm 6.25	21/9	12(40.00)	10(33.33)	20(66.67)	17(56.67)	2(6.67)	11(36.66)	13(43.33)	11(36.67)	6(20.00)
t/χ^2	0.382	0.077	1.668	0.318		2.072			0.694		
P	0.704	0.781	0.196	0.573		0.355			0.707		

1.2 病例纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[5]中相关诊断标准,均经影像学、内镜等检查确诊临床分型为克罗恩病,合并肛瘘;(2)年龄 ≥ 18 岁,首次确诊、初次治疗者;(3)入组前 3 个月内未行抗 TNF- α 制剂、免疫制剂类药物治疗;(4)对本研究知情且签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1)伴严重心血管、肝脏、肾脏、造血系统等原发性疾病;(2)伴严重免疫缺陷类疾病、精神障碍、恶性肿瘤;(3)肛瘘合并结直肠肿瘤、溃疡性结肠炎、息肉等疾病;(4)伴活动性感染者,如活动性肝炎、败血症、结核、脓肿、机会性感染等;(5)过敏体质或对本研究药物过敏者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 本组患者给予常规治疗(包括适度休息、戒烟、合理饮食、纠正贫血等)以及挂线引流术治疗。术前医患沟通,制定方案。腰麻满意后留取患者俯卧折刀位,基于直肠 MRI 指导下探明瘘管走

向、内口所处位置,行美兰试验,利用探针明确内口位置。采用橡皮筋,于瘘管间行保留括约肌挂线。存在支管时,则先行处理支管,或切开、挂线、刮匙搔刮。术后予以抗生素,持续 3 d,每日采用甲硝唑氯化钠对瘘管进行冲洗换药治疗。

1.3.2 观察组 本组给予挂线引流术联合抗 TNF- α 制剂治疗,手术方法同对照组相一致。分别于术后第 1 天及第 2、第 6 周,予以注射用英夫利西单抗(瑞士 Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Switzerland, 注册证号 S20060024, 规格 100 mg/支),行诱导缓解治疗,剂量 5 mg/kg,溶于 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中,静滴 >2 h。继后每间隔 8 周给药 1 次,予以维持治疗,总持续治疗 36 周。

1.4 观察指标

(1)肛瘘瘘口愈合状况:对比两组肛瘘瘘口率及瘘口愈合时间。参考相关标准^[6],瘘口愈合:首次治疗后肛瘘瘘口完全愈合,未出现分泌物溢出情况,无疼痛等症状,磁共振增强后瘘管影像消失;(2)克罗恩病严重程度、活动程度及肛周疾病活动程度评分:

采用单盲法,由 2 名高年资内镜医生记录并评分。参考相关标准^[7],采用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分项目、克罗恩病内镜严重度评分(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)项目、肛周克罗恩病活动指数(perianal disease activity index, PDAI)评分项目,评估两组克罗恩病活动程度、克罗恩病严重程度、肛周疾病活动程度。其中 CDAI 评分标准:<150 分为缓解期,150~220 分为轻度,220~450 分为中度,>450 分为重度;(3)炎症指标比较:分别于治疗前 1 d 及治疗后 3 d,抽取患者清晨空腹外周静脉血 4 mL,取乙二胺四乙酸二钠抗凝血标本,离心血浆后置入-80 °C 冰箱冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)-10、IL-12、TNF- α 水平,试剂盒均购自上海领德仪器有限公司,严格参照试剂盒说明书进行操作;(4)随访情况:研究者采用门诊及电话方式进行随访,了解患者肛瘘复发情况及肛瘘复发后再次手术比例,随访时间截止至 2018 年 7 月。肛瘘复发^[8]:拆线后随访 1 年内,临床闭合瘘管再次有流脓症状。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计数资料以百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 P

<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肛瘘瘘口愈合状况比较

经持续治疗 36 周后,观察组肛瘘瘘口愈合 21 例(70.00%),对照组肛瘘瘘口愈合 16 例(53.33%),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.763, P = 0.184$)。观察组瘘口愈合时间为(2.58 \pm 0.92)个月,明显短于对照组(3.25 \pm 1.05)个月($t = 2.629, P = 0.011$)。

2.2 两组 CDAI、CDEIS、PDAI 评分比较

观察组治疗后 CDAI、CDEIS、PDAI 评分均显著低于治疗前及对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组炎症指标比较

观察组治疗后血清 CRP、IL-12、TNF- α 显著低于治疗前及对照组($P < 0.05$),IL-10 显著高于治疗前及对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组术后 1 年肛瘘复发率及再次手术率比较

所有患者术后均获得有效随访,随访时间为 1 年,中位随访时间为 6 个月。随访期间,两组均未出现死亡病例,观察组术后 1 年肛瘘复发率及肛瘘复发后再次手术率均显著低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 2 两组 CDAI、CDEIS、PDAI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	CDAI 评分		CDEIS 评分		PDAI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=30$)	172.40 \pm 41.60	71.85 \pm 21.02 [#]	7.86 \pm 2.12	2.01 \pm 0.54 [#]	9.37 \pm 2.53	2.39 \pm 0.81 [#]
对照组($n=30$)	175.04 \pm 38.75	96.08 \pm 23.79 [#]	7.70 \pm 2.07	3.58 \pm 0.92 [#]	9.40 \pm 2.42	3.89 \pm 0.90 [#]
t	0.254	4.180	0.296	8.061	0.047	6.785
P	0.800	0.000	0.768	0.000	0.963	0.000

与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mg/L)		IL-10/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=30$)	35.08 \pm 7.72	9.80 \pm 3.20 [#]	69.05 \pm 7.42	110.20 \pm 12.20 [#]
对照组($n=30$)	36.15 \pm 7.80	15.48 \pm 4.40 [#]	68.75 \pm 8.15	86.60 \pm 9.27 [#]
t	0.534	5.718	0.149	8.436
P	0.595	0.000	0.882	0.000

组别	IL-12/(ng/L)		TNF- α /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=30$)	150.30 \pm 26.31	63.70 \pm 7.35 [#]	30.09 \pm 3.46	14.10 \pm 2.02 [#]
对照组($n=30$)	149.70 \pm 24.60	95.21 \pm 12.35 [#]	29.90 \pm 4.15	18.72 \pm 2.60 [#]
t	0.091	12.009	0.193	7.686
P	0.928	0.000	0.848	0.000

与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 4 两组术后 1 年肛瘘复发率及再次手术率比较[n(%)]

组别	n	肛瘘复发率	肛瘘复发后再次手术率
观察组	30	2(6.67)	1(3.33)
对照组	30	10(33.33)	6(20.00)
χ^2		6.667	4.043
P		0.009	0.044

3 讨论

IBD 作为一类以慢性肠道非特异性炎症为关键表现的一组疾病,临床分型包括克罗恩病、溃疡性结肠炎,既往文献报道,克罗恩病术后肛周病变发生率高达 3.8%~80%,临床多表现为肛周脓肿、疣状皮赘、无痛性肛裂、肛门直肠狭窄、肛瘘等,其中肛瘘发病率相对较高,大约 25% 的克罗恩病患者伴有瘘管^[9]。有报道,克罗恩病患者肛瘘 20 年累积发生率达 26% 左右。亦有报道,克罗恩病患者肛瘘发生率达 40%,发病机制尚不明确,可能与肛门腺感染有关,或与穿透性溃疡进展为感染灶而自内部扩散有关^[10]。由于肛瘘无法自愈,须行手术治疗,而保留括约肌手术可在保护肛门功能基础上达到治愈肛瘘目的,故已成为目前治疗肛瘘关键术式。目前,保留括约肌术式包括直肠推移黏膜瓣、生物材料填堵术、经括约肌间瘘管结扎术、松弛挂线引流术等,由于前三项均为确定性手术,须明确控制肠道炎症后方可实施,而考虑到克罗恩病为慢性疾病,经确定性手术治疗后仍有较高的复发率,故松弛挂线引流术得到临床推广,可解决复杂性肛瘘中肛门功能及复发问题^[11]。有研究表明,松弛挂线联合抗 TNF- α 制剂(英夫利昔单抗)治疗克罗恩病合并肛瘘安全、有效,因瘘管为盆腔感染危险因素,须保持其充分引流,而松弛挂线引流能维持窦道开放,限制脓肿反复发生,因此建议在生物制剂诱导期间维持挂线引流^[12]。

本研究结果显示,两组肛瘘瘘口愈合率差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组瘘口愈合时间及 CDAI、CDEIS、PDAI 评分明显优于对照组($P < 0.05$)。证实抗 TNF- α 制剂能改善 IBD 合并肛瘘患者临床症状,促进瘘口愈合,缩短瘘口愈合时间。钱家鸣等^[13]研究表明抗 TNF- α 制剂能预防 IBD 合并肛瘘患者术后肛瘘复发。英夫利昔单抗为 TNF- α 人-鼠嵌合(含 75% 人蛋白、25% 鼠蛋白)单克隆抗体,经特异性结合跨膜性或可溶性 TNF- α ,促使 TNFR 与 TNF- α 结合受抑,减弱 TNF- α 生物学活性。国内学者认为,英夫利昔单抗治疗 IBD 时,能有效减缓疾病进展,改善肠道黏膜炎症状态,保证患者生存

质量^[14]。笔者认为,究其英夫利昔单抗作用机制,主要经特异性结合 TNF- α ,促使 TNF- α 下游促炎因子分泌受抑,影响趋化因子、黏附分子活性,诱导单核细胞、T 细胞程序性凋亡,从而抑制炎症因子对胃肠道上皮通透性损害,最终保护胃肠道黏膜屏障功能,促进瘘口愈合,阻止血管内皮细胞分化、增殖。

本研究结果发现,观察组治疗后血清 CRP、IL-12、TNF- α 均明显低于治疗前及对照组,IL-10 明显高于治疗前及对照组($P < 0.05$)。表明抗 TNF- α 制剂能抑制 IBD 合并肛瘘患者炎症反应。有资料显示,TNF- α 大量表达与克罗恩病有关,活化 TNF- α 结合特定受体后诱导炎症反应并产生细胞毒性,导致中性粒细胞被激活,促进黏附分子、相关一氧化氮酶表达,致使机体细胞免疫功能失衡,引起肉芽肿形成,最终导致胃肠道炎症病变^[15]。而英夫利昔单抗为嵌合体单克隆抗 TNF- α 抗体,在体内与跨膜性或可溶性 TNF- α 结合,经 Fc 段介导 T 细胞补体固定,致使抗体依赖性细胞介导细胞毒作用,促使 T 细胞死亡,从而缓解机体炎症反应;另外,可抑制炎症因子及介质,如干扰素- α 、CRP、IL-12、IL-1 β 、氮氧化物合酶等,并经跨膜 TNF 诱导免疫细胞凋亡,调节免疫细胞功能^[16]。CRP、IL-10、IL-12 等均为反应炎症状态的有效指标,刘芳等^[17]研究显示,英夫利昔单抗联合硫嘌呤治疗能提高克罗恩病患者血清 IL-10 水平,降低 IL-12、TNF- α 水平,提示英夫利昔单抗联合硫嘌呤能改善克罗恩病肛瘘手术患者炎症状态,这与本研究结论相一致。另有学者发现,活动性克罗恩病患者病变黏膜组织、粪便、血液中 TNF- α 均呈高表达,与肠黏膜病变相关;而英夫利昔单抗可与 TNF- α 特异性结合缓解炎症反应,修复患者肠道黏膜屏障,诱导单核-巨噬细胞、T 细胞凋亡,改善肠黏膜内白细胞水平^[18],证实了本研究结论。

本研究结果显示,观察组术后 1 年肛瘘复发率及肛瘘复发后再次手术率明显低于对照组($P < 0.05$)。表明抗 TNF- α 制剂能降低肛瘘复发风险,减少肛瘘复发后再次手术率。王彦芳等^[19]通过回顾性分析 42 例接受手术治疗的克罗恩病合并肛瘘患者资料,发现挂线引流术联合抗 TNF- α 制剂(英夫利昔单抗)治疗组随访 18 个月,肛瘘复发率为 9.09%,明显低于单行挂线引流术治疗组(35.00%)。提示抗 TNF- α 制剂可降低克罗恩病合并肛瘘患者肛瘘复发率,这与本研究结论相似。而临床试验证实,英夫利昔单抗可促使克罗恩病合并肛瘘闭合(瘘管闭合率高达 55%),并维持症状达

12个月^[20]。笔者认为,术后早期联合英夫利昔单抗治疗IBD合并肛瘘,可增强疗效,保护肛门括约肌,预防脓肿,降低复发率。

综上,抗TNF- α 制剂治疗IBD合并肛瘘疗效确切,术后1年肛瘘复发风险较低,值得临床积极推广。但本文仍存在一些不足之处,如样本量偏小,观察时间较短(仅为1年),未涉及白细胞计数、红细胞比容、红细胞沉降率等观察指标,远期疗效尚不明确;英夫利昔单抗治疗本病疗效虽确切,但会出现输液反应、恶性肿瘤、感染等不良反应,本研究未对此进行研究,故今后仍需深入调查探究。

参考文献:

- [1] ZHAI H, LIU A, HUANG W, et al. Increasing rate of inflammatory bowel disease: a 12-year retrospective study in Ningxia, China [J]. *Bmc Gastroenterology*, 2016, 16(1): 1-7.
- [2] HOLKO P, KAWALEC P, STAWOWCZYK E. Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012-2014: an analysis of nationwide databases [J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 30(4): 456-464.
- [3] 余光, 罗和生. 生物制剂治疗炎症性肠病的安全性评价 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(2): 226-230.
- [4] 戴张晗, 王天蓉, 郑青, 等. 英夫利西单抗在HBV感染炎症性肠病患者中使用的安全性 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(10): 582-587.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(1): 139-145.
- [6] EUGENE C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease (part 4) [J]. *Clinics & Research in Hepatology & Gastroenterology*, 2011, 35(8): 516-517.
- [7] RVINE E J. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1995, 20(1): 27-32.
- [8] PARKS A G, GORDON P H, HARDCASTLE J D. A classification of fistula-in-ano [J]. *British Journal of Surgery*, 1976, 63(1): 1-12.
- [9] KOSMIDOU M, KATSANOS A H, KATSANOS K H, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Neurology*, 2017, 264(2): 254-259.
- [10] JR B W. Quantitative risk-benefit analysis of probiotic use for irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. *Drug Safety*, 2016, 39(4): 1-11.
- [11] DRAGASEVIC S, STANKOVIC B, MILOSAVLJEVIC T, et al. Genetic and environmental factors significant for the presentation and development of inflammatory bowel disease [J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 29(8): 909-915.
- [12] 高森阳, 张迎迎, 李凯钰, 等. 手术联合抗肿瘤坏死因子 α 制剂治疗克罗恩病合并肛瘘临床疗效的Meta分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(12): 1176-1181.
- [13] 钱家鸣, 栾子键. 微生态制剂在炎症性肠病中的应用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(9): 733-735.
- [14] 杨媛, 张瑜, 胡玲珍, 等. 炎症性肠病患者英夫利昔单抗治疗疗效相关基因的筛选 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9): 1576-1579.
- [15] 蔡尚党, 陈建设, 娄宁, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群结构变化与炎性指标的关系研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9): 1942-1945.
- [16] 陆蔚, 张苏闽. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤对克罗恩病肛瘘手术患者血清炎性因子及免疫功能的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(3): 229-231.
- [17] 刘芳, 李靖涛, 宋振梅, 等. 英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤对克罗恩病患者免疫功能和细胞因子的影响 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(4): 586-588.
- [18] 兰雨桐, 刘威宇, 邢俊伟, 等. 英夫利昔单抗治疗中重度活动性克罗恩病的疗效及安全性 [J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(4): 333-337.
- [19] 王彦芳, 张秀, 于洪顺, 等. 抗TNF- α 制剂对克罗恩病合并肛瘘患者术后免疫平衡和细胞因子水平及远期复发率的影响 [J]. *河北医药*, 2018, 40(10): 1552-1554.
- [20] 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 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(11): 1380-1383.

(本文编辑:周幸错)