



中国医学临床百家

冯杰雄 / 著

先天性巨结肠

冯杰雄 2016 观点

HIRSCHSPRUNG'S DISEASE



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

中国医学临床百家

冯杰雄 / 著

先天性巨结肠

冯杰雄 2016 观点

HIRSCHSPRUNG'S DISEASE



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

先天性巨结肠冯杰雄2016观点 / 冯杰雄著. —北京: 科学技术文献出版社, 2016. 5

ISBN 978-7-5189-1272-8

I. ①先… II. ①冯… III. ①先天性疾病—巨结肠—研究 IV. ①R574.62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 081600 号

先天性巨结肠冯杰雄2016观点

策划编辑: 孔荣华 责任编辑: 孔荣华 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部	(010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部	(010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部	(010) 58882873
官 方 网 址	www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	虎彩印艺股份有限公司
版 次	2016年5月第1版 2016年5月第1次印刷
开 本	880×1230 1/32
字 数	28千
印 张	2.75 彩插2面
书 号	ISBN 978-7-5189-1272-8
定 价	48.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

出版者序

Foreword

中国的临床医学科研正在崛起，以北京天坛医院牵头的 CHANCE 研究成果改写美国脑血管病二级预防指南为标志，中国一批临床专家的科研成果正在走向世界。为记录、展现中国临床医学专家奋进的脚步，提高广大临床医师的诊疗水平，科学技术文献出版社出版了这套高端医学专著——《中国医学临床百家》丛书。“百家”，既指我国临床各学科的权威专家，也取百家争鸣之意。

目前，我国权威临床专家的科研成果多数首先发表在国外期刊上，之后才在国内期刊及会议中展现，在国内的传播速度大打折扣。如果出版

专著，又为多人合著，专家个人的观点和成果精华被稀释。为缓解这种学术成果展现之痛，本丛书采取浓缩专家科研成果、成批集中展现的方式，以每年百余种的速度持续出版，每一本书展示一名权威专家对一种疾病的年度观点，重点阐述目前最新的研究成果及其临床经验，强调医学知识的权威性和时效性，以期细致、连续、全面地记录我国临床医学的发展成果。

与其他医学专著相比，本丛书具有出版周期短、持续性强、主题突出、内容精练、阅读体验佳等特点。在图书出版的同时，还通过万方数据库等互联网数字平台进入全国的医院，让各级临床医师和医学科研人员通过数据库检索到专家观点，并能迅速在临床实践中得以参考应用。

科学技术文献出版社隶属中华人民共和国科学技术部，正积极配合科技部临床科研转型战略，为国家临床医学研究基地的科研成果展现、人才培养提供支持，这是我们的使命。我

们将充分利用各种有利条件和资源，打造好这套在互联网时代出版与传播的高端医学专著，为中国临床医学的创新并提高广大临床医师的诊疗水平而做出贡献。

我们将不辱使命！

《中国医学临床百家》为中国临床医学的进步而诞生，为中国临床专家的奋斗而鼓呼。

《中国医学临床百家》以为各级临床医师提供学习平台为己任，以书写中国医学科研崛起的历程为使命，以展现中国临床医学专家迈向世界的脚步而骄傲。

科学技术文献出版社

2016 年 春

作者简介

Author introduction

冯杰雄，华中科技大学同济医学院附属同济医院教授、主任医师、博士研究生导师，小儿外科主任，外科学系副主任。从 1995 年开始从事小儿外科的临床基础研究，在漏斗胸、胆道闭锁、新生儿坏死性肠炎、先天性巨结肠及其同源病的发病机制、诊断及治疗等诸多方面有深入的研究。特别是 2006 年初从美国俄亥俄州立大学回国后，先后获得 4 项国家自然科学基金项目资助，形成了“以免疫反应在消化道畸形发病中的作用为切入点”的团队研究新方向。发表论文 200 余篇，其中 SCI 收录论文 55 篇。研究成果获湖北省科技进步二等奖、中

华医学科技奖三等奖、宋庆龄儿科医学奖等在内的多项学术奖励。

社会任职：担任中华小儿外科杂志第九届编辑委员会总编辑、Journal of Surgical Research Updates 杂志主编，Pediatric Surgery International 杂志、World Journal of Pediatrics 杂志、中国实用医刊、临床医学进展、中华妇幼临床医学杂志（电子版）、临床外科杂志和中华实用儿科临床杂志编委。任中华医学会小儿外科分会第六及第七届青年委员会副主任委员、湖北省医学会小儿外科分会第五届委员会主任委员、中华医学会小儿外科分会第七届委员会新生儿外科学组副组长。

前言

Preface

近年来，中国的经济飞速发展，同时也为我国的医学科学研究带来了有史以来最好的发展机遇。30年前，我们对很多先天性疾病的发生知之甚少，但随着医学研究的发展，我们对这方面的认识不断加深。广大的儿科医务工作者对众多先天性疾病的发生与发展过程充满了好奇心，同时也一直致力于研发一些新的行之有效的治疗方法。然而不可否认的是，这种潜力目前仍然只被发掘了一部分。相对于大量关于成人疾病的研究，儿童疾病的研究还欠深入，我们儿科医生的任务仍然任重道远！

中国在未来世界医学研究的发展中必将起到重

要的作用。随着中国经济的腾飞，我们在科学研究上的投入也不断增加，来自中国的研究论文与日俱增，并不断发表在世界级的学术期刊上。而这仅是一个开始，最终科学发展的决定性因素还要取决于年轻科研工作者的创新性和活力。这也是我写这本书的主要动机，希望本书能够吸引更多年轻的小儿外科医生投入到医学研究中来，站在前人的肩膀上，不断创新，不断飞跃！

华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科在新中国成立后不久即对先天性巨结肠及其同源病进行了系统研究，研究内容涉及该病的病因、病理生理、诊断、治疗及其并发症的防治等诸多方面，并创造性地提出了“心形吻合”手术治疗先天性巨结肠。目前已发表与该病相关的研究论文 200 余篇，研究成果多次获得国家卫计委、教育部、湖北省及武汉市科技进步奖。本书的章节是按照特定的次序排列的，以先天性巨结肠的遗传学背景开始，随后依次介绍目前关于先天性巨结肠诊断及治疗的最新前沿研究。

但本书相关内容仅是作者自己的体会与认识，
错误与不足在所难免，恳请广大同仁批评指正！



目 录

Contents

- 1 先天性巨结肠及其同源病的诊疗目前仍然面临诸多困难 \001
- 2 先天性巨结肠相关的基因学及其综合征纷繁复杂 \007
- 3 先天性巨结肠的症状与 Cajal 间质细胞关系紧密 \013
- 4 先天性巨结肠的诊断方法 \018
- 5 巨结肠同源病的诊疗仍然面临诸多挑战 \026
- 6 关于先天性巨结肠相关性小肠结肠炎的新认识 \037
- 7 积极避免及应对先天性巨结肠术后的污粪问题 \045
- 8 先天性巨结肠术后的便秘复发值得关注 \051
- 9 儿童便秘的保守治疗 \058
- 10 快速康复外科在先天性巨结肠中的应用 \063
- 11 干细胞移植治疗先天性巨结肠成为目前研究的热门方向之一 \066

1 先天性巨结肠及其同源病的诊疗 目前仍然面临诸多困难

先天性巨结肠 (hirschsprung's disease, HSCR) 的发病率为 1/5000, 男性发病率是女性的 4 倍, 居先天性消化道畸形的第二位。由于其病因复杂, 手术后并发症较多, 因此, 该病一直是国内外小儿外科医生研究的重点。在胚胎发育期间, 神经嵴细胞 (neural crest cells, NCCs) 在胃肠道中沿口端向尾端经历存活、增殖、迁移以及分化才能最终形成功能性的肠神经节细胞。HSCR 即是由于神经嵴细胞迁移失败引起的, 神经嵴细胞迁移失败发生越早, 无神经节细胞肠段便越长。巨结肠同源病 (hirschsprung allied disease, HAD) 则是临床症状与 HSCR 相似的一组肠神经节细胞发育异常疾病, 可分为肠神经元发育不良 (intestinal neuronal dysplasia, IND)、肠神经元未成熟、肠神经元减少等, 病因往往归结于肠神经节细胞发育过程中存

活、分化过程的失败。关于 HSCR 发病原因的研究主要集中在基因突变上，分子遗传学发现与先天性巨结肠相关的突变基因包括 *RET*、*GDNF*、*EDN3*、*EDNRB* 和 *SOX10* 等，然而即使是在家族性 HSCR 中，仍然存在许多上述基因以外的基因突变。

目前针对 HSCR 及其同源病的术前诊断，临床所开展的具有较高特异性的检查方法仍然是钡灌肠造影、直肠肛管测压和直肠黏膜吸引活检乙酰胆碱酯酶组织化学染色这三项经典检查。钡灌肠造影作为首选筛查方法，可初步判断无神经节肠管的长度，便于临床选择术式；直肠肛管测压主要用于年长儿的鉴别诊断和术后随访；直肠黏膜活检可在床旁进行，创伤小，准确性高。但值得注意的是，这三项检查方法都有各自的临床诊断准确率，也各有一定的假阳性率或假阴性率。例如约 10% 的新生儿 HSCR 钡灌肠造影不显示移行段，长段型或全结肠型 HSCR 移行段在结肠近端，但直肠黏膜活检乙酰胆碱酯酶活性检查往往正常，以及 HAD 的术前诊断准确率往往不高等，这些均给临

床诊断和治疗带来了困难。所以,对 HSCR 及其同源病的确诊仍取决于病理学的 HE 染色(金标准)。手术病检的标本要求为需在切除远端(病变部位)、中段移行部及近端(正常部位)至少 3 个部位取材。病理诊断包括黏膜下神经丛、肌间神经丛和节细胞计数,节细胞/神经丛比值,检测节细胞形态及外源性神经纤维。

所有诊断为 HSCR 的患儿都需要手术治疗。在大多数情况下选择 I 期根治术,Ⅱ期手术常用于新生儿或未成熟儿、全结肠型甚至全肠型 HSCR、移行段不明显的 HSCR,以及伴严重小肠结肠炎、肠穿孔或其他伴发/合并严重畸形的患儿。常见类型的 HSCR 选择经肛门根治较多,也可选择腹腔镜或机器人手术,目前国内外已有较多报道新生儿期 HSCR 选择腹腔镜下根治手术。尽管许多学者对 HSCR 的手术方式作了改良,但 Swenson、Duhamel 和 Soave 这三种术式仍被公认为是治疗 HSCR 的经典术式。有研究表明,对于有经验的术者,三种术式的远期效果是相似的,包括污粪、便

秘复发、小肠结肠炎等。所有术式的基本治疗原理均包括确认肠道有神经节细胞和无神经节细胞肠管之间的移行区位置、切除无神经节细胞肠段，并行有神经节细胞肠段与肛门或直肠吻合而重建消化道。近年来，在手术治疗方法上最重要的进展是经肛门手术和腹腔镜辅助手术，由于取消了经典术式的经腹路径，避免了开腹术式所带来的并发症，手术的安全性大大提高。此外，HSCR 的治疗并非因施行了根治手术就结束，术后随访和康复训练相当重要。研究表明：重建的直肠肛管功能的恢复犹如新生儿到婴儿期排便反射的建立过程，何况 HSCR 患儿出生后就一直缺乏这一过程，因此必须重视术后康复训练。经过康复训练，可以防止并发症的发生以及促进正常排便功能的建立。

客观地看，HSCR 及其同源病的术后并发症和功能障碍问题仍然是普遍存在的，并未因手术技术的进步而消失，特别是近年国内外文献报道的术后污粪、便秘复发而需再手术的问题较多，应当引起重视。HSCR 根治术后的远期效果与根治术中内括

约肌处理、近端肠管肠神经功能直接相关。术后便秘复发、小肠结肠炎、排便控制障碍等并发症均与内括约肌的完整性有关，术中保留内括约肌的完整性有助于改善手术效果。而 HAD 诊断及治疗存在的特殊性均为便秘患儿术后的恢复带来困难。此外，Cajal 间质细胞的受损参与了肠道电起搏活性的缺陷，也可能是 HSCR 患者术后肠蠕动异常的参与机制之一。

综上所述，对于 HSCR 这种小儿外科领域的常见病、多发病，我们仍有许多工作要做：进一步了解其遗传学及病理生理学特点，推广和普及具有较高特异性的诊断方法；规范手术方法以及重视特殊病例手术方法的选择；充分认识 HAD 在诊断、手术指征和手术方法上的特殊性并加强这方面的研究；重视术中技巧及术后康复训练以预防并发症，促进正常排便功能的早期建立。希望通过这些努力能使 HSCR 的临床诊断和治疗水平得到进一步的提高。