

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.019

· 综述 ·

先天性巨结肠相关性小肠结肠炎发病机制研究进展

向广俊 综述, 刘伟 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[中图分类号] R726.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)05-0059-04

Process in Etiology of Hirschsprung-Associated Enterocolitis

Xiang Guangjun, Liu Wei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

先天性巨结肠相关性小肠结肠炎(hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC)是先天性巨结肠的常见并发症,可发生在术前或术后,是导致巨结肠患儿死亡的常见原因,发病率为5%~42%^[1],临床表现主要包括腹胀、发烧和恶臭粪便。自1886年,Harald Hirschsprung首次向柏林国际儿童疾病大会提交了2名巨结肠相关小肠结肠炎患儿病例资料后,全世界的医学领域都致力于对这种疾病进行病因学、病理学及遗传学等的研究^[2]。随着研究的深入,对其病因的主要学说也从机械性梗阻、感染、粘蛋白异常,逐步过度到肠道黏膜免疫缺陷及防御屏障受损、基因表达异常等,但是目前没有明确解释其发病机制的理论。本文就HAEC发病机制研究进展作一综述。

1 机械性梗阻

巨结肠引起远端肠管梗阻,近端肠管扩张导致的粪便堆积,进而引起黏膜缺血、细菌滋生,从而导致小肠结肠炎这一机制一直以来被认可,Caniano D A等^[3]在巨结肠花斑小鼠模型上也发现了梗阻引起的HAEC,证实了这一机制。国外^[4]对巨结肠术后的患者进行随访发现,行“拖出术”后吻合口狭窄、肛门狭窄是导致肠炎发生的主要危险因素,其机制与机械性肠梗阻如出一辙。还有研究认为长段型巨结肠也是导致该病的一个主要原因,长段型巨结肠痉挛扩张的肠管较长,蠕动较差,淤滞的粪便更多,导致肠道内环境紊乱,引起肠炎的发生^[5]。尽管如此,通过对行巨结肠拖出术后仍患HAEC的患者长期随访研究,大多数学者反对肠梗阻作为HAEC的唯一致病原因。

2 基因表达异常

目前资料显示,5%~20%的巨结肠患者有家族性遗传^[6],且有遗传史患者HAEC的发生率高达35%^[7]。如今已在Ret基因重排的过程中发现了约15个先天性巨结肠症谱系^[8,9],而且也发现了可导致先天性巨结肠病

的多个基因,如GDNF、NRTN、EDNRB、EDN3、ECE1、ZFH1B、SOX10、NRG1、NRG3等^[8-10]。其中RET和内皮素受体B(EdnrB)是人类中最常见的两种巨结肠发病的缺陷基因,都涉及到肠神经系统的形成。Ret已被证明是潘氏细胞产生所必需的基因,这表明肠神经系统与胃肠黏膜免疫之间存在相互发展的关系^[11],而且已经证实的是Ret基因突变可以在模型小鼠上出现胃肠神经发育不全的表型^[12]。EdnrB及其配体内皮素(ET-3或EDN3)具有调节肠神经嵴细胞的增殖、迁移和分化作用^[13]。EdnrB突变的小鼠模型模拟了HD患者最常见的临床发现,表达出了远端结肠的无神经节细胞段。Cheng L S等^[14]发现了EdnrB突变小鼠中的氮能神经元的过度表达,并通过对术后的巨结肠患儿进行对照研究发现,病变肠管切除边缘的氮能神经元过多的HD患儿,手术后出现肠功能障碍概率较大,更容易导致肠道功能紊乱,引起肠梗阻、结肠炎等并发症。由于这些原因,EdnrB突变模型动物和仅在神经嵴细胞突变的模型动物已被用于研究HAEC的发病机制,使用这些模型已经产生很多成果^[15-17]。

从现有的基础医学理论可以推测,特定的基因型突变具有更高的HAEC发病风险。如整合素 β -2(ITGB2)参与细胞表面介导的信号传导和T细胞发育,是白细胞从血液渗入组织中所必需的物质,与慢性结肠炎发病有关。在一项来自33例巨结肠患者的血液和结肠组织样本的研究中,66%的患者表现出ITGB2突变,其中13例患者有HAEC发作,提示了进一步研究的分子靶点^[18]。

3 肠道黏膜免疫缺陷

肠相关淋巴组织是肠道黏膜免疫的效应位点,为主免疫各种抗原侵入提供保护。潘氏细胞是肠黏膜免疫的主要诱导部位,可将抗原呈递给淋巴细胞,在多种细胞黏附分子、细胞因子和趋化因子的协同作用下使活化的淋巴细胞归巢到固有层^[19],进而产生免疫球蛋白A(IgA),其中一种被称为分泌型IgA(SIgA)的分泌复合物

是沿着黏膜表面存在的特异性免疫防御的主要效应物。大量的研究表明,在发生 HAEC 时,黏膜免疫系统的多个方面都发生了改变。Pierre J F 等^[16]使用基因突变模型小鼠进行研究发现,发生 HAEC 时,在 EdnrB 和神经嵴突变模型小鼠中都观察到了类似的组织学改变,而且 EdnrB 基因突变小鼠的 HAEC 严重程度与腹腔内器官的细菌定植之间存在线性关系。Gosain A 等^[17]发现,有 HAEC 的巨结肠患者,沿着切缘的无神经节细胞段 IgA 的浆细胞数量明显减少,同时还发现相同患者的肠道内 IgA 含量降低,表明 SIgA 生产减少或运输受损。而在神经嵴突变模型小鼠中也进行了类似的研究,同样发现了 SIgA 的减少^[17],而且这一研究还发现,在特定的肠道、支气管和鼻腔黏膜中的 SIgA 水平却是正常的。在小鼠中,来自潘氏细胞中大量活化淋巴细胞的聚集是造成大部分肠内 IgA 产生的原因^[20]。与缺乏潘氏细胞的 Ret 基因突变模型动物不同,神经脊细胞突变的动物显示正常数量的潘氏细胞,但在潘氏细胞中能产生 IGM、IGD 的成熟淋巴细胞减少了。在小鼠中,潘氏细胞中成熟的 B 淋巴细胞主要来源于脾脏^[17],EdnrB 突变模型动物最先表现的就是脾脏体积减小和脾淋巴细胞减少症^[21],B 淋巴细胞减少、T 淋巴细胞的相对减少以及脾淋巴细胞计数减少与肠道炎症之间存在负相关关系。这些发现在神经嵴突变模型动物中得到进一步研究,也观察到了 B 淋巴细胞的减少^[17]。Frykman P K 等^[22]对 EdnrB 模型动物进行骨髓移植并诱导产生肠梗阻,他们得出的结论是梗阻的压力导致了淋巴细胞改变,而且那些经历肠梗阻手术的动物继续发生 HAEC 的风险是 40%。总之,这一系列的 HAEC 中的黏膜免疫缺陷的研究,不仅涉及到了无神经节细胞段,而且延伸到了正常肠管及胃肠道以外的部分,意义重大。

4 肠道防御屏障功能异常

肠道防御屏障在稳定状态下可阻止跨结肠上皮病原微生物侵入,减少细菌易感性,防御功能异常可导致疾病发生。肠道黏液是防御屏障的重要组成部分,这些黏液由粘蛋白(MUC)家族的糖基化蛋白组成并由杯状细胞分泌^[23]。多项研究表明,HAEC 患者的肠屏障功能受损,特别是粘蛋白分泌减少,导致细菌黏附分子增加^[24-26]。Thiagarajah J 等^[24]发现,巨结肠患者和 EdnrB 突变模型小鼠的结肠杯状细胞都随着杯状细胞分化基因的上调而数量增加,而且在 EdnrB 模型小鼠的远端结肠中 Muc4 分泌的量减少^[15]。在 EdnrB 神经嵴细胞突变的模型小鼠中也发现杯状细胞大小的增加,进一步提示 HAEC 环境中杯状细胞结构和功能的改变^[16]。另一项研究发现,在回肠组织中潘氏细胞分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2)表达降低,并且在肠腔中活性降低,对细菌攻击的应答能力钝化,从而增加了如侵袭性大肠埃希菌等微生物的易感性^[16]。

5 肠道微生物菌群改变

肠道微生物主要受黏膜分泌物、先天性免疫细胞

(潘氏细胞)和抗微生物因子(包括来自肠隐窝的 sPLA2、溶菌酶和防御素)等的调节^[16,29-30]。据研究,菌群失调、黏膜固有免疫防御屏障功能紊乱、sPLA2 浓度和活性降低,这些先天性免疫紊乱机制先于 HAEC 的发生,增加了易感细菌易位的可能,共同导致了肠道内环境的紊乱。虽然对 HAEC 感染性病因的调查未能确定特定的细菌、病毒或真菌,但在对 HAEC 小鼠模型中的研究中已经确定了肠道菌群的种群变化参与了 HAEC 的发病。Thiagarajah J 等^[24]在 EdnrB 模型小鼠中发现,随着时间的推移,巨结肠动物模型比对照组动物肠道菌群日益多样化,菌群明显增加,且具有更高水平的拟杆菌和厚壁菌,而且随着时间延长乳杆菌种类减少。在另一项研究中,通过对 EdnrB 基因敲除小鼠改变液体饮食和添加口服抗生素,原本在出生后第 24~26 天发病,到第 28 天时几乎 100% 死亡的 HAEC,生存期延长至第 36 天,进一步支持微生物群体在 HAEC 发病中的作用^[31],并且通过对肠段的定量组织培养,发现肠侵袭性大肠埃希菌数量明显增加。Yan Z 等^[32]研究发现,HAEC 患者的肠道菌群是分开展布,而且类似于神经嵴突变模型小鼠中的发现。同时发现 HAEC 患者的真菌多样性增加,念珠菌属种类增加,马拉色菌属和酵母属种类减少,表明 HAEC 的微生物群落变化可能超出了细菌范围。

6 感染性因素

近 50 多年的研究发现,细菌、病毒、真菌在 HAEC 的发生中存在一定作用,艰难梭菌、大肠埃希菌、轮状病毒被认为是 HAEC 的致病因子,尽管目前还没有确定特定的致病微生物^[28]。Funari V A 等^[34]通过操纵 Dectin-1 基因敲除小鼠中的结肠真菌群体,可以改变结肠炎的严重程度。Frykman P K^[22]通过研究发现,白色酵母菌在 HAEC 患儿结肠菌群中存在比例明显高于巨结肠患儿及正常患儿,进一步肯定了真菌在 HAEC 致病中的作用。

7 其他病因

还有相关研究指出,HAEC 患儿中的 CD₄₁ 和 CD₄₂ 基因表达下降导致了肠黏膜上皮细胞异常和防御屏障的缺陷,使细菌易于入侵^[33]。蔗糖酶缺陷是在不产生梗阻情况下引起肠炎的一个因素^[26]。肠道神经内分泌细胞分布减少,引起的肠道蠕动障碍及免疫缺陷也是一种原因^[35]。21 三体综合征和肠神经元发育异常的患儿更容易并发 HAEC,其机制与肠蠕动功能差及免疫缺陷关系密切^[36]。前列腺素 E₁ 水平增高,导致肠毒素及胆汁酸的吸收障碍,一定程度上参与了 HAEC 的发病^[37]。Szulman A E 等^[38]研究发现,血型相关 Leb 抗原在无神经节细胞肠管的肠腺中持续高表达,这种本该在胎儿期存在的抗原出现在病变肠管肠腺中,提示 HAEC 可能存在发育缺陷的肠上皮细胞导致屏障功能异常,进而引起肠炎的发生。但是这些早期的研究都没有进一步的研究证实,没有得出更有说服力的结论。

综上所述,HAEC 的发病机制复杂,没有特定的病

因。机械性肠梗阻的病因已无异议。对于肠道黏膜免疫缺陷、防御屏障受损以及肠道微生物菌群失调的理论,错综复杂相互关联却是研究的重点,成果较多。近几年遗传学的进展以及小鼠模型的出现为研究 HAEC 病因开辟了一种新的思路。针对病因,人们不断提出新的 HAEC 的诊治措施,切除病变肠管解除梗阻或直接切除炎症较重肠管解决炎症。禁食、胃肠减压、清洁灌肠缓解肠道压力、减轻粪便淤滞及细菌滋生,促进黏膜修复。抗生素应用针对肠道感染细菌;益生菌应用预防或治疗菌群失调。进一步明确 HAEC 的发病机制对于寻找新的治疗措施非常重要,而从基因方面及分子生物学方面的研究有利于从源头干预、预防。因此,对于 HAEC 的发病机制有待进一步研究来证实。

参考文献:

- [1] GRANSTRÖM A L, WESTER T. Mortality in Swedish patients with Hirschsprung disease [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(11): 1-5.
- [2] SERGI C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100th anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death [J]. *World J Clin Pediatr*, 2015, 4(4): 120.
- [3] CANIANO D A, TEITELBAUM D H, QUALMAN S J, et al. The piebald-lethal murine strain: Investigation of the cause of early death [J]. *J Pediatr Surg*, 1989, 24(9): 906.
- [4] NEUVONEN M I, KYRKLUND K, LINDAHL H G, et al. A population-based, complete follow-up of 146 consecutive patients after transanal mucosectomy for Hirschsprung disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(10): 1653-1658.
- [5] FRYKMAN P K, SHORT S S. Hirschsprung-associated enterocolitis: Prevention and therapy [J]. *Seminars in pediatric surgery*, 2012, 21(4): 328-335.
- [6] LEVIN D N, MARCON M A, RINTALA R J, et al. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for Hirschsprung disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(3): 272-277.
- [7] WANG X, WANG S, JIN X, et al. Detection and preliminary screening of the human gene expression profile for Hirschsprung's disease [J]. *Molecular medicine reports*, 2016, 13(1): 641.
- [8] RUSMINI M, GRISERI P, LANTIERI F, et al. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59066.
- [9] KIM J H, CHEONG H S, SUL J H, et al. A genome-wide association study identifies potential susceptibility loci for Hirschsprung disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110292.
- [10] YANG D, YANG J, SHUAI L, et al. Effects of RET, NRG1 and NRG3 polymorphisms in a Chinese population with Hirschsprung disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43222.
- [11] KABOURIDIS P S, PACHNIS V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system [J]. *Journal of clinical investigation*, 2015, 125(3): 956-964.
- [12] GOSAIN A, BRINKMAN A S. Hirschsprung's associated enterocolitis [J]. *Current opinion in pediatrics*, 2015, 27(3): 364-369.
- [13] ZAITOUN I, ERICKSON C S, BARLOW A J, et al. Altered neuronal density and neurotransmitter expression in the ganglionated region of Ednrb null mice: Implications for Hirschsprung's disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(3): 233-244.
- [14] CHENG L S, SCHWARTZ D M, HOTTA R, et al. Bowel dysfunction following pullthrough surgery is associated with an over abundance of nitrergic neurons in Hirschsprung disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(11): 1834-1838.
- [15] YILDIZ H M, CARLSON T L, GOLDSTEIN A M, et al. Mucus barriers to microparticles and microbes are altered in Hirschsprung's disease [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2015, 15(5): 712-718.
- [16] PIERRE J F, BARLOW-ANACKER A J, ERICKSON C S, et al. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(8): 1242-1251.
- [17] GOSAIN A, BARLOWANACKER A J, ERICKSON C S, et al. Impaired cellular immunity in the murine neural crest conditional deletion of endothelin receptor-b model of Hirschsprung's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128822.
- [18] MOORE S W, SIDLER D, ZAAHL M G. The ITGB2, immunomodulatory gene (CD18), enterocolitis, and Hirschsprung's disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(8): 1439-1444.
- [19] WARD N L, PHILLIPS C D, NGUYEN D D, et al. Antibiotic treatment induces long-lasting changes in the fecal microbiota that protect against colitis [J]. *Inflammatory bowel diseases*, 2016, 22(10): 2328.
- [20] JIAO C L, CHEN X Y, FENG J X. Novel insights into the pathogenesis of Hirschsprung's-associated enterocolitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(12): 1491-1497.
- [21] BARLOWANACKER A J, MING F, ERICKSON C S, et al. Neural crest cells contribute an astrocyte-like glial population to the spleen [J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 45645.
- [22] FRYKMAN P K, CHENG Z, WANG X, et al. Enterocolitis causes profound lymphoid depletion in endothelin receptor B-and endothelin 3-null mouse models of Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. *Euro J Immunol*, 2015, 45(3): 807.
- [23] KEITA A V, SÖDERHOLM J D. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(7): 718-733.
- [24] THIAGARAJAH J, YILDIZ H, MILLER S, et al. Altered goblet cell differentiation and surface mucus properties in Hirschsprung disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99944.
- [25] TADESSE S, CORNER G, DHIMA E, et al. MUC2 mucin deficiency alters inflammatory and metabolic pathways in the mouse intestinal mucosa [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71456-71470.
- [26] MATTAR A F, CORAN A G, TEITELBAUM D H. MUC-2 mucin production in Hirschsprung's disease: Possible association with enterocolitis development [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(3): 417-421.
- [27] KARLSSON J, PÜTSEP K, CHU H, et al. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract [J]. *BMC Immunol*, 2008, 9(1): 37.
- [28] FRYKMAN P K, NORDENSKJÖLD A, KAWAGUCHI A, et al. Characterization of bacterial and fungal microbiome in children with Hirschsprung disease with and without a history of enterocolitis: A multicenter study [J]. *PLoS One*, 2015, 10

- (4): e0124172.
- [29] DEMEHRI F R, HALAWEISH I F, CORAN A G, et al. Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, treatment and prevention [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(9): 873-881.
- [30] PONTARELLI E M, FORD H R, GAYER C P. Recent developments in Hirschsprung's-associated enterocolitis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15(8): 1-5.
- [31] PATEL A, HARKER N, MOREIRA-SANTOS L, et al. Differential RET signaling pathways drive development of the enteric lymphoid and nervous systems [J]. *Science signaling*, 2012, 5(235): 55.
- [32] YAN Z, POROYKO V, GU S, et al. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 269-274.
- [33] LUI V C, LI L, SHAM M H, et al. CDX-1 and CDX-2 are expressed in human colonic mucosa and are down-regulated in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2001, 1537(2): 89.
- [34] FUNARI V A, TAYLOR K D, STROM S P, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1314-1317.
- [35] SWAMINATHAN M, ORON A P, CHATTERJEE S, et al. Intestinal neuronal dysplasia-like submucosal ganglion cell hyperplasia at the proximal margins of Hirschsprung disease resections [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(6): 466-476.
- [36] FRIEDMACHER F, PURI P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: A meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(9): 937-946.
- [37] LLOYDSTILL J D, DEMERS L M. Hirschsprung's enterocolitis, prostaglandins, and response to cholestyramine [J]. *J Pediatr Surg*, 1978, 13(4): 417-418.
- [38] SZULMAN A E, MARCUS D M. The histologic distribution of the blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence. VI. The Le and Le antigens during fetal development [J]. *Lab Invest*, 1973, 28(5): 565-574.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-02-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.020

• 综述 •

新生儿急性肾损伤研究进展

陈子衿 综述,徐珍妮 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)05-0062-04

Process in Neonatal Acute Kidney Injury

Chen Zijin, Xu Zhen'e (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)以肾脏排泄功能快速丧失为特点,是新生儿危重症之一,在新生儿中发生率为12.5%~71.0%。新生儿AKI是指发生在新生儿,由低血容量、感染、缺氧、肾毒性药物等各种不良因素所致的肾小球滤过率下降,AKI使新生儿电解质紊乱、酸碱失衡、血浆中肾排出代谢产物增加甚至出现少尿或无尿。其发病率较高,预后较差,且远期有进展为慢性肾脏疾病可能^[1],目前尚缺乏有效的药物治疗。笔者通过对新生儿AKI的定义、流行病学、病因及治疗进行综述,以指导临床工作者对AKI的重视、早期识别及治疗。

1 新生儿AKI的定义及分期

根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的《KDIGO急性肾损伤临床实践指南》,符合下列情形之一者即可定义为AKI^[2]:(1)48 h内血清肌酐(serum creatinine, Scr)增

高 ≥ 0.3 mg/dL(≥ 26.5 μ mol/L);(2)明确或经推断肾功能损害发生在之前7 d之内,Scr增高至 $\geq$ 基础值的1.5倍;(3)尿量 <0.5 mL/(kg·h),持续6 h。目前新生儿AKI尚无明确的定义及分期。2008年以前,大多数新生儿AKI研究中使用的定义为Scr ≥ 1.5 mg/dL。后来有更多研究使用RIFLE^[3]和AKIN^[4]这两套标准来定义新生儿AKI。Jetton J G等^[5]根据KDIGO标准,制定了新生儿改良KDIGO分期标准(表1),该定义基于Scr相对于既往测定值升高的程度来对AKI进行分期,适用于 <120 d的婴儿。2013年4月,参加NIDDK(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK)研讨会的新生儿专家和儿科肾脏科医师肯定了这一定义的合理性。然而,以Scr和尿量作为新生儿AKI的诊断标准也有其局限性:首先,Scr只有当肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降25%~50%时才会出现明显升高,因此Scr并非早期诊断指标;其次,新生