

先天性肛门直肠畸形直肠末端 PGP 9.5 和 S-100 蛋白表达的临床研究

黄焱磊 郑 珊

【摘要】 目的 研究先天性肛门直肠畸形末端肠壁内神经系统发育情况,探讨术后排便功能障碍的病理机制。**方法** 收集 2001 年 1 月至 2005 年 12 月先天性肛门直肠畸形结肠盲端标本 76 例(包括高位 11 例,中位 26 例,低位 39 例)。记录平均胎龄、出生体重及取得直肠标本时的年龄。采用免疫组织化学方法检测 PGP9.5 和 S-100 蛋白在上述标本中的表达水平。**结果** 不同类型先天性肛门直肠畸形患儿出生时胎龄和平均体重比较无统计学意义。PGP 9.5 和 S-100 在高位畸形患儿中的表达明显低于中位畸形(高位 vs 中位,PGP 9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.447 ± 0.006 , P 值 = 0.0226; S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.442 ± 0.007 , P 值 = 0.0401)和低位畸形(高位 vs 低位,PGP 9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.450 ± 0.009 , P 值 = 0.0331; S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.447 ± 0.010 , P 值 = 0.0436);中位和低位畸形比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);中位畸形一期手术组直肠末端 PGP 9.5 和 S-100 的表达明显低于分期手术组(PGP 9.5: 0.421 ± 0.010 vs 0.453 ± 0.006 , P 值 = 0.0128; S-100: 0.413 ± 0.010 vs 0.449 ± 0.006 , P 值 = 0.0048);低位畸形 26 例男性患儿取得直肠盲端标本时的平均年龄为 (0.11 ± 0.08) 个月,13 例女性患儿平均年龄为 (6.15 ± 0.29) 个月($P < 0.0001$),但直肠末端 PGP 9.5 和 S-100 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 先天性肛门直肠畸形末端肠壁内神经系统的发育程度与畸形位置密切相关,这可能是高位畸形术后排便障碍的发生机制之一,中位畸形盲端肠壁内神经系统的发育可随年龄逐渐趋向于成熟。

【关键词】 肛门/畸形;直肠/畸形;神经系统蛋白质 S-100 蛋白

Clinical study on the expression of PGP 9.5 and S-100 protein in the rectal end with congenital anorectal malformations. HUANG Yan-lei, ZHENG Shan. Department of surgery, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 201102, China

【Abstract】 Objective To study the enteric nervous system (ENS) in the rectal end with different types of anorectal malformations (ARMs) and explore the possible pathological mechanisms of postoperative defecation disorders. **Methods** 76 cases of rectal end samples came from the patients with ARMs from January 2001 to December 2005, of which high-type was in 11 cases, intermediate-type in 26 cases, and low-type in 39 cases. The mean fetal age, birth weight and the age acquiring the rectal samples were analyzed and the expression of PGP 9.5 and S-100 protein in above samples were visualized by immunohistochemistry. **Results** There were no significant differences in the mean fetal age and birth weight among the different types of ARMs ($P > 0.05$). The expression of PGP 9.5 and S-100 protein in the high-type anomalies was obviously lower than that in the intermediate- (high-type vs intermediate-type, PGP9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.447 ± 0.006 , $P = 0.0226$; S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.442 ± 0.007 , $P = 0.0401$) and low-type anomalies (high-type vs low-type, PGP9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.450 ± 0.009 , $P = 0.0331$; S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.447 ± 0.010 , $P = 0.0436$), but there were no marked differences between the intermediate- and low-type anomalies ($P > 0.05$). The expression of PGP 9.5 and S-100 protein in the one-stage procedure group of the intermediate-type anomalies was obviously lower than that in the staged-procedure group (PGP 9.5: 0.421 ± 0.010 vs 0.453 ± 0.006 , $P = 0.0128$; S-100: 0.413 ± 0.010 vs 0.449 ± 0.006 , $P = 0.0048$). There was a significant difference in the age acquiring the rectal samples between the male group and the female group of the low-type anomalies (0.11 ± 0.08 months vs 6.15 ± 0.29 months, $P < 0.0001$), but there were no statistical differences in the expression of PGP 9.5 and

S-100 protein among the male group and the female group ($P > 0.05$). **Conclusions** There is a close relation between the developmental extent of the ENS and the abnormal position of the ARMs, which may be one of the pathological mechanisms of postoperative defecation disorders in the high-type anomalies. The development of the ENS in the rectal end with intermediate-type anomalies may gradually grow mature with the age.

【Key words】 Anus/AB; Rectum/AB; Nere Tissue Protein S-100

肛门直肠畸形(anorectal malformations, ARM)是新生儿期最多见的先天性消化道重大畸形之一,随着对术中肛门直肠周围肌群的认识,由于手术操作带来的严重并发症肛门失禁的发生率明显降低,但是术后不同程度的排便功能障碍如污粪、便秘等仍然是影响先天性肛门直肠畸形患儿术后生活质量的重要问题。已有研究证实直肠末端肠壁内神经系统(enteric nervous system, ENS)的发育与良好的排便功能密切相关,肛门闭锁末端直肠中约有 60% 存在 ENS 发育异常^[1,2]。蛋白基因产物 9.5 (protein gene product, PGP9.5) 和 S-100 蛋白具有特异性表达肠壁神经元和星形胶质细胞的功能^[3]。本课题联合应用 PGP9.5 和 S-100 蛋白的抗体免疫组织化学方法,观察其在 ARM 患儿直肠末端中的表达,旨在了解不同类型 ARM 直肠末端 ENS 的发育,以帮助指导临床医生对不同类型 ARM 术后排便功能障碍的认识。

材料与方 法

一、研究对象

收集本院 2001 年 1 月至 2005 年 12 月先天性 ARM 患儿手术切除的直肠盲端标本 78 例,其中男 57 例,女 21 例,男:女为 2.7:1,年龄 25 h 至 6 个月。根据倒立侧位 X 线片所示直肠盲端位置和术中诊断将 78 例 ARM 患儿分为高位、中位和低位 3 组,其中高位畸形 11 例,中位畸形 26 例,低位畸形 41 例。高位组均于出生后即行横结肠造瘘术,3~6 个月后进行经腹、骶会阴肛门成形术,取得直肠标本时年龄为 3.4~7.6 个月,平均(5.62 ± 0.29)个月。26 例中位畸形患儿中,19 例治疗步骤同高位畸形(即造瘘-根治术-关瘘),取得直肠标本时年龄为 3.2~6.8 个月,平均(5.47 ± 0.22)个月;7 例于生后行一期改良经骶会阴肛门成形术(改良 Pena 手术),取得直肠标本时年龄为 25 h 至 9 d,平均(0.08 ± 0.05)个月。41 例低位畸形患儿中,26 例男性患儿手术取得标本年龄为 27 h 至 18 d,平均(0.11 ± 0.08)个月;15 例女性患儿中,2 例为一穴肛畸形,根据 Wingspread^[4]

分类法排除在本研究对象范围内,13 例女性患儿手术取得标本年龄为 24 d 至 8.4 个月,平均(6.15 ± 0.29)个月。

将 10 例正常无消化道畸形的婴幼儿直肠标本设为对照组,标本来源于本院 2003 年 4 月至 2005 年 12 月收治的临床拟诊为先天性巨结肠而行齿状线上 1.5 cm 直肠后壁组织活检的病例,对照组所有病例直肠肛管测压和钡剂灌肠检查均无异常,经临床随访及直肠活检排除先天性巨结肠。其中男 6 例,女 4 例,取得直肠标本时年龄为 3.5~8 个月,平均(5.91 ± 0.31)个月。研究中记录各组平均胎龄和出生体重。

二、方法

1. 标本制备:所有标本(标本大小约 $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$)经 4% 多聚甲醛溶液固定,梯度酒精脱水,二甲苯透明石蜡包埋后进行冠状连续切片,切片厚度为 $4 \sim 5 \mu\text{m}$,粘贴于经 0.1% 多聚赖氨酸处理过的玻片上备用。同时制备一张切片的苏木精-伊红(HE)染色以进行组织学定位。

2. 免疫组织化学染色:采用 Envision 两步法。所用一抗为兔抗人 PGP9.5 多克隆抗体(PGP9.5, 1:50)和兔抗人 S-100 蛋白多克隆抗体(S-100, 1:400),均为 Dako 公司产品。根据说明书进行抗原修复及对照,DAB 显色。阳性结果采用定性判断,所有阳性细胞呈棕黄色颗粒。PGP 9.5 正常表达于神经节和神经纤维细胞的胞质和核内,S-100 表达在神经细胞胞膜上。

三、图像分析及统计学处理

每张切片随机选取 5 个表达好的高倍镜(20×10)视野,用 QWIN3000 生物图像分析软件测定受检视野的平均阳性面积百分比。统计学分析采用 SPSS14.0 软件,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异作 χ^2 检验或单因素方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

3 组不同类型 ARM 患儿出生时胎龄和平均体

重与正常对照组相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 不同类型肛门直肠畸形出生时胎龄和体重的比较

组别	n	胎龄(周)	出生体重(kg)
高位组	11	37.78 ± 0.38	2.94 ± 0.14
中位组	26	38.12 ± 0.25	3.01 ± 0.09
低位组	39	38.13 ± 0.20	3.04 ± 0.07
对照组	10	38.21 ± 0.22	3.02 ± 0.07
P 值		>0.05	>0.05

两组免疫组织化学染色结果如下: 在各组末端直肠中, PGP 9.5 对神经节和神经纤维细胞的胞质和细胞核呈表达强阳性(图 1A); S-100 在神经节细胞膜上表达较为明显, 表现为特征性的细胞状“空白”区(图 1B)。

PGP 9.5 和 S-100 在不同类型的 ARM 直肠末端中均有表达, 但存在差异(图 2)。高位畸形组的表达明显低于中位畸形组 (PGP 9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.447 ± 0.006 , P 值 = 0.0226; S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.442 ± 0.007 , P 值 = 0.0401) 和低位畸形组 (PGP 9.5: 0.422 ± 0.008 vs 0.450 ± 0.009 , P 值 = 0.0331;

S-100: 0.417 ± 0.009 vs 0.447 ± 0.010 , P 值 = 0.0436), 而中位畸形和低位畸形两组之间表达无显著差异 ($P > 0.05$)。

高位畸形组和中位畸形分期手术组 (19/26) 获取直肠盲端标本时的年龄无明显差异, (5.62 ± 0.29) 个月 vs (5.47 ± 0.22) 个月, $P > 0.05$, 但 PGP 9.5 和 S-100 在中位分期手术组中的表达显著高于同年龄的高位畸形组 ($P < 0.01$, 图 3)。

中位畸形一期手术组获取直肠末端组织的年龄平均为 (0.08 ± 0.05) 个月, 与同是中位畸形的分期手术组获得直肠组织平均年龄 (5.47 ± 0.22) 个月相比, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.0001$); 而一期手术组年龄低者直肠末端中 PGP 9.5 和 S-100 的表达明显减弱 (PGP 9.5: 0.421 ± 0.010 vs 0.453 ± 0.006 , P 值 = 0.0128; S-100: 0.413 ± 0.010 vs 0.449 ± 0.006 , P 值 = 0.0048); 而中位分期手术组与对照组在获取直肠盲端标本时年龄 (5.47 ± 0.22) 个月 vs (5.91 ± 0.31) 个月, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。直肠末端两种抗体的表达 (PGP 9.5: 0.453 ± 0.006 vs 0.449 ± 0.009 ; S-100: 0.449 ± 0.006 vs 0.445 ± 0.009 , $P > 0.05$) 无统计学意义(图 4)。

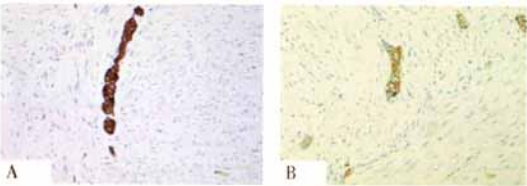


图 1 A, PGP9.5 在 ARM 末端直肠肠壁神经细胞胞质和胞核中表达强阳性 (20×10); B, S-100 蛋白在肠壁神经细胞膜上表达较为明显, 呈细胞状“空白”区 (20×10)

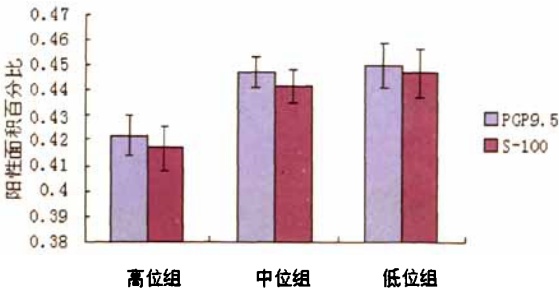


图 2 不同类型肛门直肠畸形末端直肠中两种抗体的表达

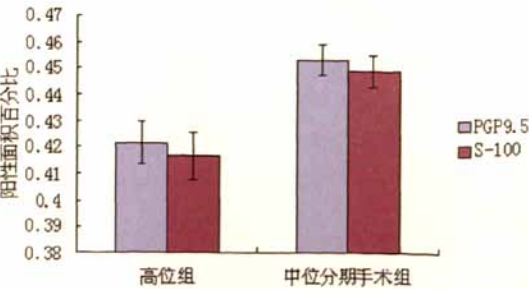


图 3 同年龄高位组和中位组末端直肠中两种抗体的表达

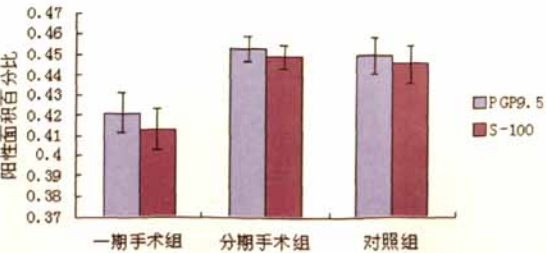


图 4 不同年龄中位末端直肠中两种抗体的表达

26 例低位畸形男性患儿取得直肠盲端标本时的平均年龄为 (0.11 ± 0.08) 个月,13 例女性患儿平均年龄为 (6.15 ± 0.29) 个月,两者差异有显著统计学意义($P < 0.0001$),但直肠末端 PGP 9.5 和 S-100 的表达差异无统计学意义,与对照组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 不同年龄低位组直肠末端两种抗体的表达

组别	n	取直肠标本时的年龄	PGP9.5(100%)	S-100(100%)
低位组	男 26	(0.11 ± 0.08) 个月*	0.442 ± 0.005	0.440 ± 0.006
	女 13	(6.15 ± 0.29) 个月	0.453 ± 0.008	0.450 ± 0.007
对照组	10	(5.91 ± 0.31) 个月	0.449 ± 0.009	0.445 ± 0.009

注: * $P < 0.0001$

讨 论

先天性肛门直肠畸形发生的病理机制和病理改变极为复杂,且种类繁多,包括最轻症的膜状肛门到严重的泄殖腔畸形等,同时还常常合并其他系统的畸形。肛门直肠畸形的发生是胚胎发育障碍的结果,但引起胚胎发育障碍的病因及胚胎形成机制至今尚未完全阐明。目前普遍认为可能与妊娠期,特别是妊娠早期(4~12 周)病毒感染、化学物质、环境及营养等因素的影响有关;通常胚胎发生发育障碍的时间越早,所致畸形的位置越高,病理改变越复杂,从而导致术后排便功能障碍的程度越严重。

虽然自 20 世纪 80 年代中后期开始采用的 Pena 术(后矢状入路肛门直肠成形术)使得术中括约肌的损伤减少到最小,解剖更清晰,更有利于肛门功能重建,但部分患儿术后仍然存在便失禁、污粪、便秘和排尿功能障碍,发生率高达 10%~73%^[5,6]。过去认为,先天性肛门直肠畸形术后排便功能障碍可能与术后巨结肠、巨直肠或直肠无力有关^[5,6],但大部分患儿术后钡剂灌肠未发现直肠或结肠明显扩张^[7]。因而推测肛门闭锁术后患儿排便障碍受到直肠末端肠壁内神经系统(ENS)支配和整合的影响。

ENS 是一个复杂的自成体系的高度自动化的神经系统,它具有与脊髓同样多的神经元。中枢神经系统(central nervous system,CNS)中的每一种神经递质都可以在 ENS 中找到,具有独立于 CNS 的功能性神经反射弧,因此 ENS 又被称为“肠脑”。ENS 通过交感和副交感神经系统与 CNS 联系,主要

负责处理肠腔和肠壁来源的信息,调节肠道的收缩、分泌、血供及各种反应。目前已知 ENS 在消化道内形成不同层次的神经丛,其中粘膜下神经丛和肌间神经丛对排便反射的形成有重要意义,两者都属于肠壁内感受器,前者主要参与肠粘膜的感觉形成,后者主要引起肠壁平滑肌的蠕动。ENS 发育异常可引起相应的消化道畸形和功能异常。Meier-Ruge^[2]报道了肛门闭锁末端直肠中存在 ENS 异常的发生率高达 60%,主要包括无神经节、肠神经元发育不良和神经节发育不良等。Holschneider^[8]也发现肛门闭锁直肠远端肠壁内神经丛类似于无神经节症或肠神经发育不良样改变,并且认为与术后便秘形成有关。国内王伟、许凯等^[9,10]研究发现,无肛畸形患儿直肠盲端肠壁内神经元细胞分布异常,且肾上腺素能神经纤维的数量较正常儿明显减少。近年来随着对 ENS 发育过程和机制的深入认识,越来越多的神经标记物被用来揭示 ENS 的形态学特征。目前 ENS 分化形成后神经元和胶质细胞所表达的各种标记物主要用在先天性巨结肠及巨结肠类缘病的病因探索和病理诊断的研究中,在肛门直肠畸形方面报道较少。

PGP9.5 是 ENS 分化形成后神经元和胶质细胞表达的一种结构功能蛋白酶,是一种普遍存在的 C-末端水解酶,由 2 450 个碱基组成,包含 212 个氨基酸,存在于中枢和外周神经系统的各个水平及神经内分泌细胞中,表现为黄褐色团块状神经丛中散在分布深褐色神经节细胞。S-100 是一组可溶性相对低、分子质量高的酸性蛋白,属于神经胶质细胞特异性蛋白,亦可存在于神经纤维中,对神经丛中神经纤维、施万细胞和周围细胞均呈阳性染色,在阳性染色的神经丛中可观察到一种特征性形态,表现为细胞状阴影“空白区”。在研究 ENS 的形态学特征及结构特点中,PGP9.5 和 S-100 蛋白都有良好的表达功能,S-100 抗体的染色突出了阴性染色的神经节细胞,因此联合应用 PGP 9.5 和 S-100 抗体可以互补,提高对先天性肛门直肠畸形末端直肠 ENS 诊断的敏感性和特异性。

本组免疫组化结果显示,PGP9.5 和 S-100 蛋白在高位畸形组直肠末端中的表达最弱,明显低于中位组和低位组。由此可见,不同类型肛门直肠畸形末端直肠中的神经元分布是有差异的,高位畸形直肠末端肠壁内神经元及神经节细胞数目明显减少,这种病理特征的存在可能与高位畸形术后便失禁的发生率明显高于中、低位畸形有关^[11]。比较获

取直肠盲端标本时年龄,发现 PGP 9.5 和 S-100 在同年龄的高位畸形组和中位畸形分期手术组直肠末端中的表达存在明显差异,高位组明显低于中位分期手术组,提示末端直肠 ENS 的发育程度与畸形位置密切相关,肛门直肠畸形的位置越高,直肠盲端 ENS 的发育相对越差。而中位畸形分期手术组末端直肠中两种抗体的表达明显高于一期手术组,提示随着年龄增长,中位畸形患儿直肠盲端 ENS 的发育程度也可逐渐趋向于成熟,这可能与中位组直肠末端肠壁肌层随年龄增长而逐渐增厚有关;同时还提示中位畸形分期手术肠造瘘期间,虽然末端直肠在一段时间 [3.2 ~ 6.8 个月,平均 (5.47 ± 0.22) 个月] 内未得到利用,但并不影响直肠末端 ENS 的继续发育。而高位组虽然随着年龄增长直肠末端肠壁肌层有所增厚,但肌层中 ENS 的发育仍无明显改善,这也证实高位肛门直肠畸形术后排便障碍的发生率高且难治的特点。

Kenny^[12]曾经报道肛门直肠畸形患儿末端直肠壁内 PGP9.5 的表达情况与术后难治性便秘有关。因此有学者^[10]建议 Pena 术中不要过多地保留直肠盲端,尽管它是重建肛门内括约肌的重要材料,实践证明,对于高位畸形患儿来说,过多地保留直肠盲端可能会使术后便秘发病率升高;而对于中、低位畸形患儿来说,过多地保留直肠盲端则会使术后便秘发病率升高^[11],这与术前直肠扩张程度有直接关系^[13]。对内括约肌完整无缺以及 ENS 发育良好的肛门直肠畸形患儿,切除扩张的直肠可达到很好的排便控制疗效^[14]。

另外,本组结果也显示,低位畸形组男性患儿和女性患儿虽然获取直肠标本时的年龄具有显著性差异,但直肠末端中两种抗体的表达无明显差别,且与正常对照组相比也无明显差异,提示低位畸形组末端直肠 ENS 发育程度与年龄增长无相关性,也表明肛门直肠畸形位置越低,末端直肠 ENS 的发育程度差异越小,越接近于正常婴幼儿。

本课题随访的 3 组不同类型肛门直肠畸形患儿在出生胎龄和体重方面均无明显差异,因此胎龄和出生体重是否是影响末端直肠 ENS 发育的因素之一,还有待于今后临床病例数的增加。


总之,通过对不同类型先天性肛门直肠畸形末端肠壁内神经系统发育情况的比较,初步认为,先天性肛门直肠畸形末端肠壁内神经系统发育程度与畸形位置密切相关,是高位畸形术后排便障碍高

发生率的可能病理机制,进一步的研究还需要扩大病例数以及进行多方面的远期随访。

参 考 文 献

- 1 付军,王练英,李正.先天性肠闭锁病理组织学研究[J]. 中华小儿外科杂志,1997,18(2):85-87.
- 2 Meier-Ruge WA, Holschneider AM. Histopathologic observations of anorectal abnormalities in anal atresia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16(1-2): 2-7.
- 3 Krammer HJ, Karahan ST, Sigge W, et al. Immunohistochemistry of markers of the enteric nervous system in whole-mount preparations of the human colon [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 1994, 4 (5): 274-278.
- 4 Stephens FD, Smith ED. Classification, identification and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies [J]. *Pediatr Surg Int*, 1986, 1: 200-205.
- 5 Rintala R, Lindahl H, Martinen E, et al. Constipation is a major functional complication after internal sphincter-saving posterior sagittal anorectoplasty for high and intermediate anorectal malformations [J]. *J Pediatr Surg*, 1995, 28: 1054-1058.
- 6 Langemeijer RATM, Molenaar JC. Continence after posterior sagittal anorectoplasty [J]. *J Pediatr Surg*, 1991, 26: 587-590.
- 7 Bliss DP, Tapper D, Anderson JM, et al. Does posterior sagittal anorectoplasty in patients with high imperforate anus provide superior fecal continence? [J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31: 26-32.
- 8 Holschneider AM, Koebke J, Meier-Rugew, et al. Pathophysiology of chronic constipation in anorectal malformation long-term results and preliminary anatomical investigations [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2001, 11(5): 305-310.
- 9 王伟,张志波,李正,等.无肛畸形儿直肠盲端肠壁内肾上腺素能神经的改变 [J]. 临床小儿外科杂志,2003,2(1): 36-38.
- 10 许凯,袁继炎,冯杰雄,等.后矢状位肛门直肠成形术后便秘原因初探 [J]. 中华小儿外科杂志,2004,25(1): 62-64.
- 11 Pena A. Anorectal malformations [J]. *Semin Pediatr Surg*, 1995, 4: 35-47.
- 12 Kenny SE, Connell MG, Rintala RJ, et al. Abnormal colonic interstitial cells of Cajal in children with anorectal malformations [J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33(1): 130-132.
- 13 Pena A, Levitt MD. Imperforate anus and cloacal malformations [M]. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, editors. *Pediatric Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 496-517.
- 14 Keshtgar AS, Ward HC, Richards C, et al. Outcome of excision of megarectum in children with anorectal malformation [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42, 227-233.

先天性肛门直肠畸形直肠末端PGP 9.5和S-100蛋白表达的临 床研究

作者: 黄焱磊, 郑珊, HUANG Yan-lei, ZHENG Shan
作者单位: 上海复旦大学附属儿科医院外科, 201102
刊名: 临床小儿外科杂志 
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY
年, 卷(期): 2008, 7(6)
被引用次数: 0次

参考文献(14条)

1. Langemeijer RATM; Molenaar JC [Continence after posterior sagittal anorectoplasty](#) 1991
2. Rintala R; Lindahl H; Marttinen E [Constipation is a major functional complication after internal sphincter-saving posterior sagittal anorectoplasty for high and intermediate anorectal malformations](#) 1995
3. 王伟; 张志波; 李正 [无肛畸形儿直肠盲端肠壁内肾上腺素能神经的改变](#) [期刊论文] - [临床小儿外科杂志](#) 2003 (01)
4. Holschneider AM; Koebeke J; Meier-Ruge W; et al [Pathophysiology of chronic constipation in anorectal malformation long-term results and preliminary anatomical investigations](#) 2001 (05)
5. Bliss DP; Tapper D; Anderson JM [Does posterior sagittal anorectoplasty in patients with high imperforate anus provide superior fecal continence?](#) 1996
6. Stephens FD; Smith ED [Classification, identification and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies](#) 1986
7. Krammer H J; Karahan ST; Sigge W [Immunohistochemistry of markers of the enteric nervous system in whole-mount preparations of the human colon](#) 1994 (05)
8. Meier-Ruge WA; Holschneider AM [Histopathologic observations of anorectal abnormalities in anal atresia](#) 2000 (1-2)
9. 付军; 王练英; 李正 [先天性肠闭锁病理组织学研究](#) [期刊论文] - [中华小儿外科杂志](#) 1997 (02)
10. Keshtgar AS; Ward HC; Richards C [Outcome of excision of megarectum in children with anorectal malformation](#) 2007 (1)
11. Pena A; Levitt MD [Imperforate anus and cloacal malformations](#) 2005
12. Kenny SE; Connell MG; Rintala RJ; et al [Abnormal colonic interstitial cells of Cajal in children with anorectal malformations](#) 1998 (01)
13. Pena A [Anorectal malformations](#) 1995
14. 许凯; 袁继炎; 冯杰雄 [后矢状位肛门直肠成形术后便秘原因初探](#) [期刊论文] - [中华小儿外科杂志](#) 2004 (01)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 张丹, 张志波, 张世伟, 王伟, 王大佳, 王维林, ZHANG Dan, ZHANG Zhi-bo, ZHANG Shi-wei, WANG Wei, WANG Da-jia, WANG Wei-lin [Hoxd-13在肛门直肠畸形大鼠肛门直肠表达的研究](#) - [中华小儿外科杂志](#) 2009, 30 (7)
目的 通过观察Hoxd-13在正常和肛门直肠畸形大鼠胚胎肛门直肠发育过程中的表达情况, 探讨Hoxd-13基因在肛门直肠畸形发生机制中的作用. 方法 研究对象分为肛门直肠畸形组 (n=75) 和对照组 (n=108), 应用乙烯硫脲致畸Wistar大鼠 (n=20) 建立肛门直肠畸形动物模型, 分别在E13、E14、E15、E16、E18和E21 (Ex表示大鼠妊娠x天) 剖宫取胎, 正中矢状面连续石蜡切片, 进行Hoxd-13免疫组化染色, 连续动态观察Hoxd-13在正常和肛门直肠畸形大鼠胚胎肛门直肠发育过程中的表达, 并联合应用RT-PCR方法研究Hoxd-13 mRNA在各时期的表达情况. 结果 ①免疫组化染色结果: 正常大鼠胚胎中, Hoxd-13表达于尿直肠隔的间质以及后肠、泄殖腔膜和尿生殖窦的上皮层. 肛门直肠畸形组大鼠胚胎中, 在E13~16, Hoxd-13在尿直肠隔间质、后肠上皮层、泄殖腔膜或瘻管上皮层的表达减弱, 平均光密度值明显减小, 与对照组相比, 差异有统计学意义 (P<0.05). 在2组大鼠胚胎中, Hoxd-13的表达随着胎龄的增长呈总体增加的趋势. ②RT-PCR结果: Hoxd-13mRNA扩增条带在肛门直肠畸形组呈弱带或无带, 在对照组均呈亮带. 其相对表达量随着胎龄的增长呈总体增加的趋势. 在E13~16, 肛门直肠畸形组Hoxd-13mRNA的表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05). RT-PCR结果与免疫组化结果一致. 结论 Hoxd-13在肛门直肠畸

形大鼠胚胎直肠隔间质以及后肠上皮层、泄殖腔膜或瘘管上皮层表达减弱,Hoxd-13基因表达异常可能与肛门直肠畸形的发生有关.

2. 期刊论文 [王大佳](#). [白玉作](#). [高红](#). [卢岩](#). [张世伟](#). [张丹](#). [张涛](#). [袁正伟](#). [王维林](#). [WANG Da-jia](#). [BAI Yu-zuo](#). [GAO Hong](#).

[LU Yan](#). [ZHANG Shi-wei](#). [ZHANG Dan](#). [ZHANG Tao](#). [YUAN Zheng-wei](#). [WANG Wei-lin](#) [EphB2在先天性肛门直肠畸形直肠末端表达的研究](#) -[中华小儿外科杂志](#)2008, 29 (4)

目的 研究酪氨酸蛋白激酶受体-EphB2在先天性肛门直肠畸形直肠末端组织中的mRNA表达和蛋白表达的水平,探讨EphB2与先天性肛门直肠畸形发生的关系.方法 RT-PCR方法和Western蛋白印迹方法;检测31例不同类型先天性肛门直肠畸形直肠后壁末端、5例后天瘘及8例正常直肠后壁末端EphB2在蛋白水平和mRNA水平的表达情况,应用单因素方差分析比较正常组和畸形组、不同类型的畸形组之间EphB2表达水平的差异.结果 ①先天性肛门直肠畸形末端肠壁EphB2基因mRNA相对表达量明显低于正常对照组(0.99±0.11,P=0.00).不同类型的畸形组之间,高位组(0.43±0.07)和中位组(0.47±0.10)之间差异无统计学意义(P=0.33),但二者明显低于低位组(0.64±0.06,P=0.00).后天瘘组(0.97±0.09)与正常对照组比较差异没有统计学意义(P=0.63);②Western蛋白印迹结果显示,先天性肛门直肠畸形高位组(0.21±0.05)、中位组(0.24±0.04)和低位组蛋白表达水平均明显低于后天瘘组(0.51±0.05)和正常对照组(0.52±0.03,P=0.00).不同类型的畸形之间,高位组和中位组之间无明显差异(P=0.11),但二者明显低于低位组(P<0.01).后天瘘组与正常对照组比较差异没有统计学意义(P=0.67).结论 EphB2在先天性肛门直肠畸形直肠末端低表达.EphB2的表达和肛门直肠畸形的发生有关,EphB2在先天性肛门直肠畸形的发生中可能具有重要作用.

3. 期刊论文 [张涛](#). [白玉作](#). [张丹](#). [张世伟](#). [袁正伟](#). [王维林](#). [ZHANG Tao](#). [BAI Yu-zuo](#). [ZHANG Dan](#). [ZHANG Shi-wei](#). [YUAN](#)

[Zheng-wei](#). [WANG Wei-lin](#) [Tcf4在肛门直肠畸形大鼠胚胎发育中的表达](#) -[中华小儿外科杂志](#)2008, 29 (10)

目的 观察Tcf4在大鼠正常和畸形肛门直肠发育过程中的表达,探讨Tcf4在正常和肛门直肠畸形的胚胎发生机制中的作用.方法 用乙烯硫脲(ethylenethiourea,ETU)致畸Wistar孕鼠2只肛门直肠畸形动物模型,切片于显微镜下观察,确定肛门直肠畸形的存在.标本经显微镜下观察后分为正常组和肛门直肠畸形组.正中矢状面、连续切片,Tcf4免疫组化染色.连续动态对比观察Tcf4在正常和畸形大鼠胚胎泄殖腔及肛门直肠发育过程中的空间分布情况.常规制备胎鼠冰冻切片,解剖显微镜下手工显微切割方法准确切取泄殖腔标本,从中提取总RNA和总蛋白,通过RT-PCR和Western blot方法分别研究Tcf4 mRNA和Tcf4蛋白在正常和畸形大鼠胚胎泄殖腔及肛门直肠的表达.结果 ①免疫组化结果:Tcf4在大鼠发育过程中正常胚胎泄殖腔中表达,在13 d和14 d主要表达于尿直肠隔和泄殖腔膜,胚胎15 d时在尿生殖膈与泄殖腔膜融合处Tcf4表达较强,16 d时肛膜破裂,肛门直肠形成,Tcf4在直肠黏膜层表达.Tcf4在肛门直肠畸形胎鼠泄殖腔和直肠黏膜层表达较弱或呈现阴性表达.②Western blot和RT-PCR半定量检测结果:在发育期的后肠中Tcf4蛋白和Tcf4 mRNA的表达表现出时间依赖性的特点,在肛门形成的关键时期即14 d、14.5 d和15 d时Tcf4的表达水平达到高峰,一旦肛门形成其表达量随即开始降低.畸形组与正常组相比较,Tcf4蛋白和Tcf4 mRNA的表达在14~15 d明显降低,有统计学意义(P<0.05).结论 在肛门直肠畸形大鼠胚胎中,在肛门直肠形成的关键时期(13~16d),Tcf4存在着时空表达不平衡的特点;在正常大鼠胚胎期泄殖腔和直肠发育过程中,Tcf4可能起重要作用.泄殖腔/后肠Tcf4的表达下调可能与肛门直肠畸形的发生有关.

4. 期刊论文 [白玉作](#). [BAI Yu-zuo](#) [小儿肛门直肠畸形术后排便功能障碍的防治](#) -[临床小儿外科杂志](#)2004, 3 (3)

肛门直肠畸形术后排便功能障碍主要表现为大便失禁和便秘.尽管近年来随着手术技术的提高和方法的改进,先天性肛门直肠畸形术后疗效已有明显的改善,但由于肛门直肠畸形的病理改变很复杂,仍有约1/3的肛门直肠畸形患儿术后有不同程度的排便功能障碍.国外学者报告肛门直肠畸形患儿术后大便失禁的发生率为25%[1],后矢状入路肛门成形术后便秘的发生率为10%~73%[2].有些病例排便功能障碍严重,给患儿及其家庭造成长期的,甚至是终生的烦恼和痛苦,严重影响其生活质量.因此,对肛门直肠畸形术后排便功能障碍的防治至关重要[3-4].

5. 期刊论文 [王大佳](#). [白玉作](#). [贾慧敏](#). [黄英](#). [张志波](#). [高红](#). [张涛](#). [袁正伟](#). [王维林](#). [WANG Da-jia](#). [BAI Yu-zuo](#). [JIA Hui-](#)

[min](#). [HUANG Ying](#). [ZHANG Zhi-bo](#). [GAO Hong](#). [ZHANG Tao](#). [YUAN Zheng-wei](#). [WANG Wei-lin](#) [基因芯片筛选先天性肛门直肠畸形相关基因](#) -[中华小儿外科杂志](#)2009, 30 (7)

目的 应用基因芯片筛选先天性肛门直肠畸形(ARM)的相关基因.方法 用Affy-metrix U133 Plus 2.0表达谱芯片对2例高位肛门直肠畸形直肠末端及1例死于非胃肠道疾病患儿直肠末端组织的基因表达谱进行分析.应用RT-PCR的方法对筛选出的7个表达差异基因进行了表达水平的实验验证.结果 肛门直肠畸形直肠末端与正常直肠末端组织中表达差异在2倍以上的基因有776条,其中ARM下调的基因有399条,上调基因377条.差异表达4倍以上的基因259条,其中ARM下调的基因有150条,上调的基因109条.RT-PCR技术验证的7个差异表达基因中,RHOB、HOXA5基因在高位肛门闭锁患儿直肠末端组织中的表达水平高于正常对照,而SOX11、MMP7、SALL1、NKX3-1和EPHB2基因在高位肛门闭锁患儿直肠末端组织中的表达水平明显低于正常对照.结论 基因芯片可有效筛选出肛门直肠畸形发生的相关基因,在ARM的发生发展中有多种类型的基因参与.本研究中心基因表达谱的实验结果具有较好的可信度和可靠性.应用基因芯片筛查差异表达基因为先天性肛门直肠畸形的病因及病理生理学研究奠定基础.

6. 期刊论文 [郭俊斌](#). [张志波](#). [王练英](#). [李昭铸](#). [GUO Jun-bin](#). [ZHANG Zhi-bo](#). [WANG Lian-ying](#). [LI Zhao-zhu](#) [维甲酸致](#)

[大鼠肛门直肠畸形中Hoxd-13基因表达的研究](#) -[中华小儿外科杂志](#)2008, 29 (5)

目的 探讨Hoxd-13基因表达与大鼠肛门直肠畸形形成之间的相关性.方法 维甲酸制作大鼠肛门直肠畸形动物模型,分别于妊娠第12、13、14、16、18、20 d行剖宫取仔,所得标本并行HE染色观察.各组切片均根据HE染色结果选取2~3张进行Hoxd-13基因表达的原位杂交检测,并对Hoxd-13基因表达部位和强度(平均灰度值G值表示)进行统计学分析.结果 胚胎学研究表明实验组胚胎从妊娠12d时发育即较对照组延迟,随时间延长畸形逐步发展,到妊娠16d时,肛门直肠畸形、显性脊柱裂和尾畸形已经形成.对照组胚胎中Hoxd-13基因表达在肛门直肠和泌尿生殖系未完全形成之前的泌尿直肠隔下方的泄殖腔内层和原始的后肠内层,实验组则缺乏.表达水平(G值)经统计方差分析,差异具有统计学意义(F=23.165,P<0.05).各组均数两两对比结果显示对照组中除妊娠12d时灰度值稍高外,其余各组间无明显差异,灰度值均值随妊娠天数增加呈降低趋势,即表达有增强趋势;实验组规律则不甚明显,但总体上仍呈灰度值降低、表达增强趋势.结论 在泄殖腔结构转化过程中泄殖腔和后肠内皮处Hoxd-13基因表达缺乏与肛门直肠畸形形成相关,Hox基因可能是维生素A信号系统产生肛门直肠畸形的下游基因.

7. 期刊论文 [张世伟](#). [白玉作](#). [张树成](#). [王大佳](#). [王维林](#). [ZHANG Shi-wei](#). [BAI Yu-zuo](#). [ZHANG Shu-cheng](#). [WANG Da-jia](#).

[WANG Wei-lin](#) [先天性肛门直肠畸形大鼠胚胎盆底肌发育的形态学研究](#) -[中华小儿外科杂志](#)2008, 29 (5)

目的 观察乙烯硫脲致畸的肛门直肠畸形大鼠模型横纹肌复合体(SMC)胚胎发育规律及演变过程,为探讨肛门直肠畸形患儿术后排便功能障碍的发病机制提供理论基础.方法 以乙烯硫脲制作肛门直肠畸形大鼠模型,取不同胎龄(16、18、20、21 d)的畸形组和对照组胚胎,行矢状面、冠状面及横断面连续切片,HE染色和Myogenin免疫组化染色,观察正常及肛门直肠畸形(ARMs)大鼠胚胎SMC的发生及演变过程.结果 16d时SMC较为松散地环绕直肠末端,畸形组SMC的位置、形态及走行与正常组非常相似.从18d开始正常组肌结构明显增殖,与直肠关系渐紧密,畸形组SMC明显向头侧、腹侧及中线移位,形成一聚集于尿道后方,向头侧、腹侧和中线移位的紧缩环结构,SMC肌束间充填大量的脂肪组织,结构紊乱.这一形态改变在此后的胚胎发育过程中(18~21 d)持续存在.结论 在正常及ARMs的大鼠胚胎中,SMC最初于16 d可以观察到.ARMs大鼠胚胎的SMC在16 d时位置、形态及走行与正常组无明显差异,从18d起开始出现异常,表现为向腹侧、头侧及中线移位,以后延续上述改变,最终表现为SMC位置、形态异常,肌束间脂肪组织增多.SMC的形态改变晚于肛门直肠畸形的发生.

8. 期刊论文 [王龙](#). [孟祥宇](#). [史兴晔](#). [梁桃](#). [WANG Long](#). [MEN Xiang-yu](#). [SHI Xin-ye](#). [LIANG Tao](#) [先天性肛门直肠畸形肛](#)

[门内括约肌间神经节细胞及神经丛的研究](#) -[中国医师杂志](#)2008, 10 (5)

目的 通过对肛门直肠畸形动物模型肛门内括约肌间神经节细胞及神经丛数目的观察,来研究其神经病理改变.方法 用乙烯硫脲诱导健康妊娠Wistar-Imamichi大白鼠产生67例有内括约肌的肛门直肠畸形动物模型,取这些胎仔,正中矢状面连续切片,经染色后观察直肠肛管发育情况及肛门内括约

肌间神经节细胞和神经丛数的数目. 结果 在实验组肛门直肠畸形鼠仔中每个视野的肛门外括约肌间神经节细胞数平均为1.206, 每个视野的神经丛数平均仅为0.308个, 而正常鼠仔平均值分别为3.710个和1.227个, 经u检验(Z-test), 两者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$), 而实验组正常鼠仔两项数值分别为3.012和1.187, 与对照组相比差异无统计学意义. 结论 肛门直肠畸形的病理改变涉及很多方面, 包括肌肉、粘膜及神经系统. 其中肛门外括约肌间神经节细胞数和神经丛数的减少是肛门直肠畸形的重要病理改变.

9. 期刊论文 [王莉萍. 李树根. 申帅. WANG Li-ping. LI Shu-gen. SHEN Shuai 超声检查在先天性肛门直肠畸形诊断中的临床意义 -医学临床研究2009, 26 \(4\)](#)

[目的]探讨超声检查在先天性肛门直肠畸形诊断中的价值. [方法]运用高频探头对46例先天性肛门直肠畸形患儿进行超声检查测量直肠盲端距皮肤的距离, 观察耻骨直肠肌与直肠盲端的关系, 并与X线影像结果及手术结果进行比较. [结果]46例经超声检查诊断高、中、低位先天性直肠畸形, 与手术结果对照符合率达95.2%. [结论]超声检查诊断肛门直肠畸形简单易行, 诊断符合率高, 费用低廉, 是诊断肛门直肠畸形的首选检查方法.

10. 期刊论文 [位永娟. 王祖耀. 曾洪飏 改良Pe\(n\)a手术 I 期治疗先天性中间位肛门直肠畸形 -临床小儿外科杂志 2009, 8 \(5\)](#)

随着对维持排便功能的神经肌肉的解剖生理以及肛门直肠畸形患儿肛周肌肉的病理改变的深入研究, 肛门直肠畸形的手术方法日趋完善合理, 尤其对中、高位肛门直肠畸形的手术疗效有了明显提高[1, 2]. 现总结本院2002年4月至2008年4月采用改良Pe(n)a手术治疗的28例先天性中间位肛门直肠闭锁患儿的临床资料, 报告如下:

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200806007.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 507401bc-f08a-4d3a-997d-9eda00b5915d

下载时间: 2011年5月5日