

· 讲座 ·

先天性巨结肠症的诊治现状

汤绍涛 曹国庆

先天性巨结肠症(HD, Hirschsprung's disease)是一种肠神经发育障碍性疾病,特点是肠管肌间神经丛和黏膜下神经丛中缺乏神经节细胞。HD 在男性儿童中更常见,80%~85%的患者无神经节细胞,病变局限于直肠和乙状结肠,10%的患者病变累及更近端的结肠,5%~8%的全结肠 HD 患者病变可累及小肠的不同水平。以下介绍 HD 诊断和治疗的现状、进展以及一些焦点问题。

一、诊断

HD 可就诊于任何年龄,多于新生儿期起病,主要表现为低位肠梗阻,婴幼儿表现为慢性进行性便秘。直肠指检表现为直肠壶腹空虚无粪便,退指时有气粪爆破感,腹胀缓解,严重病例需结肠灌洗后腹胀才能缓解。常用诊断方法有 X 线钡灌肠(CE, contrast enema)、直肠肛管测压(ARM, anorectal manometry)和直肠黏膜吸引活检(RSB, rectal suction biopsy)。CE 是明确或排除 HD 最常用的检查方法,可用其确定移行区;ARM 评估直肠肛管抑制反射(RAIR, rectoanal inhibition reflex),HD 不能引出 RAIR;RSB 在 HD 患儿表现为乙酰胆碱酯酶(AChE, acetylcholinesterase)染色活性增强和缺乏神经节细胞。HD 确诊的金标准是直肠全层组织活检(FTB, full-thickness biopsy),包括黏膜层和肌层,结果显示缺乏神经节细胞即可确诊 HD。

X 线钡灌肠(CE)为诊断 HD 提供了许多依据,但其诊断的灵敏度和特异度不高。常见漏诊(假阴性)或误诊(假阳性)原因:①新生儿 HD 病程短,尚未形成狭窄段及扩张段改变,一般认为新生儿乙状结肠形态学改变在生后 2 周才形成,有的需要 3~4 周甚至几个月;②75%的全结肠无神经节细胞症(TCA, total colonic aganglionosis)患儿结肠管径正常;③技术因素如导管插入过深、灌肠的钡剂过量、推注过快、检查前灌肠或直肠指检均可使移行区显示不清而导致 HD 漏诊,特别是短段型和特殊类型

HD;④胎粪性肠梗阻或胎粪性栓塞综合征有时表现为假性移行区,导致误诊。取仰卧位或侧卧位在传统的直肠乙状结肠水平上可见移行区,而在累及乙状结肠或降结肠的长段病变中常需要将患儿旋转至斜卧位。直肠肛管测压(ARM)是诊断 HD 的有效方法,其诊断的灵敏度和特异度分别为 91% 和 94%,新生儿一般在出生 24 h 内可出现直肠肛管抑制反射(RAIR),96%在生后 1 周出现正常反射,而 HD 患儿则缺乏该反射。ARM 诊断 HD 假阴性非常罕见,除非将外括约肌松弛反射误认为是 RAIR 或传感器探头的位置放错(短段型和超短段型 HD 中会出现这种情况)。由于肛门直肠反射的感觉系统发育不成熟及设备灵敏度的限制,早产儿及部分新生儿直肠肛管测压研究结果不一致。但是有些采用高级半导体技术与微型探头进行测压的研究则显示,早产儿及足月产新生儿也存在正常的肛门直肠反射。出现假阳性还包括技术原因如气囊漏气和充气不足。

直肠黏膜吸引活检(RSB)诊断 HD 灵敏度和特异度高,此项检查患儿不需麻醉,用特制活检钳吸取一小块直肠黏膜组织,要包含黏膜下层,保证 Meissner 神经丛存在。出现假阴性的原因包括活检位置错误(正确位置在齿状线上 2~3 cm)、取材太浅、切取组织出血、染色技术和病理医生的经验。新生儿 HD 黏膜下层的神经节细胞尚未成熟,固有层和肌层增生的神经纤维不易检出,容易出现假阴性。RSB 假阳性非常罕见。染色方法包括 HE 染色、乙酰胆碱酯酶(AChE)染色、免疫组化染色等,尽管应用 AChE 组织化学方法有较高的准确度,但结果却并不总是一致的,假阳性和假阴性结果已有报道。需要指出的是 AChE 组织化学方法需要新鲜冰冻组织,且操作人员需要具有一定的专业知识。尽管临床医师能通过直肠活检方法发现神经节细胞缺乏,在组织学上诊断 HD,但是仍有部分患儿的症状与 HD 相似,其标本中却存在神经节细胞。这部分患儿属于“特发性巨结肠症”,可采用特殊染色方法(如 S100 蛋白、外周蛋白、神经元特异性烯醇化酶、

蛋白基因产物 9.5 和组织蛋白酶 D、神经细胞粘附因子、神经胶质细胞源性神经营养因子等)鉴别黏膜下和肌层神经丛 IND。

二、HD 的治疗

HD 的治疗关键在于手术切除无神经节细胞的狭窄及神经节细胞变性的扩张肠管,然后将正常肠管拖至肛门吻合。1948 年 Swenson 和 Bill 描述了采用开腹切除远端狭窄直肠和近端异常结肠并在齿状线上方行结肠肛门吻合术,这是治疗 HD 历史上具有划时代意义的事件,原始 Swenson 手术为三期:结肠造口术、拖出术和造口闭合术。尽管原始 Swenson 手术现在采用者不多,但它是各种术式发展的基础。随后 Duhamel、Rehbein、Soave 等也描述了 HD 不同拖出手术,各种手术的改良也得到广泛应用。到了 20 世纪 80 年代,HD 的治疗逐渐从三期发展到一期手术,进入 90 年代,随着诊断、麻醉技术的进步以及小儿腹腔镜器械的发明,HD 的治疗进入微创时代,治疗 HD 的主要手术方式包括完全经肛门手术、腹腔镜手术和各种腹腔镜 NOTES 手术。

1. 完全经肛门拖出术(Total transanal endorectal pull-through, TERPT): TERPT 选择齿状线上方 0.5 cm 处作切口,建立黏膜下平面。沿此平面向上分离,保留长度不等的无神经节细胞肌鞘,减少盆底和直肠周围结构的损伤。原始 TERPT 手术是保留大约 6 cm 的长肌鞘,后壁纵行劈开。近年报道采用短肌鞘或无肌鞘,肌鞘后壁不切开的手术方式也能达到同样的治疗效果。分离直肠肌鞘 3~4 cm 后,切开肌鞘,或直接在齿状线上方切开直肠全层,在直肠外周围游离并拖出肛门,沿直肠和结肠结扎系膜血管。全层肠壁组织活检明确病变位置,将正常肠管拖出完成吻合。也有医生喜欢经脐部小切口行乙状结肠活检证实移行区位置后再行经肛门的解剖。

TERPT 手术在肛门操作,不需开腹,不用腹腔镜,减少腹腔污染、肠粘连和盆腔的损伤,恢复更快,美容效果好,适用于直肠乙状结肠型 HD,特别是新生儿和婴幼儿。如病变部位更长,需结合腹腔镜或经脐部小切口完成手术。改进主要在肛门显露、黏膜分离和肌鞘的处理上。

2. 腹腔镜辅助拖出手术(laparoscopic-assisted endorectal pull-through, LAEPT): LAEPT 应用 3 个或 4 个 Trocar,首先经脐部气腹针建立 12 cmH₂O 的气腹,然后于右上腹肝缘下放置一个 4~5 mm Trocar。另外两个 Trocar 置于右下腹和左中腹,有时于耻骨上放入一 3 mm Trocar 便于直肠分离时牵拉。确定

移行区位置后,从腹腔游离无神经节细胞的直肠和结肠,再经肛门类似 TERPT 的方式分离直肠黏膜。其优点是分离肠管前进行浆肌层活检明确正常肠管位置;直视下游离远端病变结肠和直肠,减少经肛门的分离,从而减轻肛管扩张可能导致的损伤。

3. HD 的自然腔道(NOTES)和单孔(SILEP)手术:随着腔镜技术和器械的发展,自然腔道或单孔手术也应用于 HD 的治疗。该手术没有腹壁瘢痕,直视下游离乙状结肠系膜,减少了肛管的牵拉,拖下肠管没有张力,可应用于长段型甚至次全结肠切除的 HD 患儿,近期效果满意。但该手术需要更多的临床经验,远期疗效需要长期、大样本来评估。与常规腹腔镜手术相比,没有可见的腹壁瘢痕,美容效果更好,疗效相当。该手术是腹腔镜辅助下 HD 手术的进一步发展,技术熟练是手术成功的关键。对于长段型 HD 是否能够顺利完成手术需要进一步评估。

三、排便功能结果

HD 术后梗阻症状多见,如便秘、腹胀、小肠结肠炎等,原因包括机械性梗阻、无神经节细胞肠管残留或复发、近端肠管动力障碍、内括约肌痉挛和功能性的控便行为。严重梗阻需要排除吻合口狭窄、病变肠管残留和近端肠管扩张。部分患者有便秘复发问题,其中包括将神经支配正常的近端结肠拖出后出现的“获得性”HD,这可能与拖出肠管缺血有关,再次行拖出手术有效。同样,少数因术后狭窄所致顽固性便秘患者也需要再次行拖出手术。内括约肌痉挛可以采用肛门内括约肌切开术、直肠肌切开术(肌切除术)、肉毒杆菌毒素注射及局部应用一氧化氮等方法。

小肠结肠炎是 HD 患者术后的主要并发症之一,也是 HD 死亡的主要原因。发病原因尚不清楚,但黏膜防御机制受损已证明与 IgA 分泌不足、缺乏黏蛋白前体和 muc-2 基因有关。Soave 拖出术后、TCA 患者及与免疫因子相关的 Down 综合征的婴儿中发生率更高。TERPT 手术因过渡牵拉括约肌可能导致损伤,使污粪的发生率升高。然而直肠肛管测压显示 TERPT 手术和经腹腔镜手术以及 TERPT 手术前后括约肌压力无差异。如果直肠黏膜切口位置过低,损伤齿状线附件感受器,使气体、液体、固体分辨不清,也可导致污粪的发生。

HD 术后肠道功能在开腹手术、腹腔镜手术和 TERPT 手术基本相同,但缺乏长期、前瞻性病例对照研究,大部分研究显示肠功能随年龄增长逐渐改善。比较开腹和腹腔镜 Soave 手术,腹腔镜手术住

院时间短,两组术后并发症相同,4 岁以上患儿无肛门失禁。比较 TERPT 和开腹手术,TERPT 手术住院时间短,两组并发症和近期排便功能相似。最近北美 5 大中心的研究报告显示,经腹腔镜手术(开放或腹腔镜)比经肛门手术(TERPT 或腹腔镜)有更多并发症,两组控便评分相近,但经腹腔镜手术组小肠结肠炎发生率和每日排便次数更高。我们总结近 10 年来腹腔镜 Soave 手术经验,主要改进是长肌鞘分离、短肌鞘吻合,后壁“V”形切除,182 例平均随访 68 个月,排便功能优良率达 87%,排便功能随时间推移逐步提高。

四、新生儿 HD

新生儿 HD 诊断较困难,典型临床表现和直肠全层病理检查对诊断有帮助。三大检查诊断准确率不高,改进操作和采用高精度设备可提高确诊率。早在 1981 年 So 与同事首次报道了对患 HD 新生儿施行一期拖出式手术,未预先行结肠造瘘术。1982 年 Carcassone 及助手也同样报道了对年龄在 3 个月以内的患儿行一期手术的良好经验。这些报道反驳了 Swenson 提出的婴幼儿早期手术导致并发症和死亡率增加的观点。因此,新生儿 HD 一旦确诊即是手术时机,如果不能明确诊断则需要观察或肠造瘘挽救生命。

五、全结肠和全消化道 HD

全结肠无神经节细胞症(TCA)的临床表现、放射学和组织学特征与直肠乙状结肠 HD 不同,容易误诊。TCA 的并发症及死亡率高于直肠乙状结肠型 HD,是目前 HD 治疗中最困难的类型。有报道显

示,对病变累及远端回肠到中段小肠的 TCA 患者采用改良 Duhamel 手术、直肠内拖出术或 Swenson 手术治疗均能取得良好效果。对于累及更近端小肠 HD 的治疗目前仍很困难,这些患儿基本上都有短肠综合征,需要长期全肠外营养(TPN)支持治疗,无神经节细胞肠段补片手术对该类型患者有益,但是会出现缺铁性贫血等远期并发症。20 世纪 90 年代,小肠移植成为治疗全肠段 HD 的可选方法,伴有 TPN 肝衰竭的病例适合做肝肠联合移植。最近 Revillon 等报道,对 3 位全肠段 HD 患者成功施行了肝肠联合移植及拖出术(2 例行 Duhamel 手术,1 例行 Swenson 手术),患者术后生活质量得到改善。

六、肠神经元发育不良(IND)

肠神经元发育不良(IND)是否为一种疾病仍在争议。IND 分为 A、B 两型,A 型较少见,B 型较多见。诊断标准为取齿状线上 8~10 cm 的直肠组织活检,发现有 15%~20% 的神经节为巨大神经节,且同一活检组织的 30 张切片中有 8 个以上的神经节细胞。Puri 等指出 IND 可以与 HD 同时存在,而且可能是某些患者行拖出式手术后肠道动力障碍持续存在的原因。IND 患儿是否需手术治疗尚存在争议,Meirer-Ruge 及其同事建议在 4 岁以前采用保守治疗。如果仍有持续便秘,建议行广泛性结肠切除术。术前 24 h 或 48 h 延迟排钡检查对判断切除范围有帮助。如何正确治疗伴先天性巨结肠症的 IND 仍不清楚,临床经验证明切除更多的扩张段肠管,术后便秘复发的几率会降低。

(上接第 57 页)

- et al. Kasai portoenterostomy; 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(8): 1324-1328.
- 11 Suzuki T, Hashimoto T, et al. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen[J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(8): 825-830.
- 12 Karrer FM, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 1985, 20(6): 693-695.
- 13 王玮, 郑珊, 沈淳, 等. 胆道闭锁术后大剂量类固醇的疗效及安全性[J]. 中华小儿外科杂志, 2006, (09): 460-463.
- 14 Petersen C, Harder D, Melter M, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(3): 712-719.
- 15 Vejchapipat P, Passakornnir R, Sookpotarom P, et al. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(12): 2102-2105.
- 16 Muraji T, Nio M, Ohhama Y, et al. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia-a nationwide survey[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(12): 1803-1805.
- 17 Stark AR, Carol WA et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants[J]. N Engl J Med, 2001, 344: 95-101.
- 18 Lao OB, Larison C, et al. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia[J]. Am J Surg, 2010, 199(5): 680-684.