

## ·述评·

## 儿科短肠综合征的肠适应相关问题

舒 强

短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)是目前临床上的一个重要课题,这个概念从上世纪第1次实施胃肠道切除术时就被提出,大量的胃肠道切除会导致许多严重后果,带来医学多个领域治疗上的挑战。1880年,Koeberle进行了第1例肠切除,他切除了2米的小肠,病人顺利存活<sup>[1]</sup>。几十年后(1935年),Haymond第1次报道大宗病例的肠切除,并指出在切除1/3小肠时,肠功能可以维持正常,切除1/2是维持肠功能的上限,而如果丢失大部分的小肠将导致营养不良或死亡<sup>[2]</sup>。在以后几十年间,外科麻醉、生命内环境维持、术后监护都有了很大发展。然而直到20世纪60年代,Dudrick和Wilmore提出全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN) TPN后,给SBS患者在最初阶段以营养支持,才能够有时间肠适应,并改善剩余肠管的功能<sup>[3,4]</sup>。在以后几年,对肠适应机制的研究越发深入,促进了针对SBS的肠适应过程的治疗。

## 一、短肠综合征的定义

短肠综合征有很多不同标准,在成人,一般将肠管长度小于200 cm定义为短肠综合征,而在儿童,诊断标准则难以确定<sup>[5]</sup>。1967年,Rickham将新生儿残余小肠不足75 cm作为参考标准,也就是残余小肠不足新生儿正常肠管长度均值的30%<sup>[6]</sup>。加拿大的一项研究使用的诊断标准是患者需TPN超过6周,或患者剩余小肠长度不足原来的25%<sup>[7]</sup>。

近年来,随着肠内营养的发展和要素饮食的进步,引起SBS的小肠长度越来越短,甚至有文献报道,新生儿期保留11 cm小肠和回盲瓣,或者在没有回盲瓣的情况下保留小肠25 cm,患儿仍可存活<sup>[8]</sup>。因为不同年龄、不同疾病、不同残存肠管其消化吸收功能千差万别,仅凭长度定义SBS并不合理,故而现在越来越多的专家学者倾向于从功能上来定义SBS。2016年版的《中国短肠综合征诊疗共识》将SBS定义为因各种原因引起广泛小肠切除或旷置后,肠道有效吸收面积显著减少,残存的功能性肠管不能维持患者的营养或满足儿童生长发育需求,并出现以腹泻、水电解质酸碱平衡紊乱以及各种营养物质吸收和代谢障碍为主的症候群。其中特别提出了儿科SBS的概念,即由于小肠大部分切除、旷置或先天性短肠等,致小肠吸收能力受限,无法满足患儿正常生长发育的需求,需要肠外营养支持42 d以上<sup>[9]</sup>。

## 二、儿科短肠综合征的病因

SBS在儿科的病因与成人不同,最常见的病因是新生儿坏死性小肠结肠炎,其次是肠旋转不良引起的中肠扭转,然后是多发性肠闭锁,另外腹裂、炎症性肠病、外伤也是引起SBS的原因<sup>[10,11]</sup>。除此之外,罕见的原因还包括先天性短肠,全消化道型的肠神经细胞缺失症,各种原因引起的肠系膜血管栓塞,心源性、感染性、低血容量性休克引起的肠管血流灌注不足而导致肠管缺血坏死,胎粪性肠梗阻或者胎粪栓塞导致肠管坏死<sup>[12]</sup>。

## 三、短肠综合征肠适应的病理生理

小肠有一定的再生能力。肠管切除后,在剩余肠段中有一种代偿反应,即肠适应。在动物实验中,切除肠管24~48 h后,剩余小肠开始出现以肠上皮细胞增生为特征的肠适应<sup>[13]</sup>。大量肠管切除后能否存活的关键在于剩余肠管的适应能力。适应意味着通过增加肠道吸收表面积和吸收功能以满足机体代谢和生长的需要,逐渐从肠衰竭中恢复过来。肠适应包括结构性适应(形态性适应)和功能性适应。结构性适应包括:肠管直径和长度增加,微绒毛增长,隐窝加深,肠道细胞增殖加快,最终导致肠管吸收面积的增加和肠道细胞数量的增加。功能性适应包括:刷状缘细胞膜的通透性增加,受体传输增加,剩余肠管动力改变,最终

导致单个肠道细胞营养吸收功能增加<sup>[14]</sup>。在动物实验中,大量肠管切除后,剩余肠管中肠上皮细胞的转运蛋白、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  转运体、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP 酶的表达量迅速上升,从而提高了营养物质的吸收效率。另一方面,功能性适应还包括减慢肠管蠕动,增加肠管对营养物质的吸收时间。一项对狗的研究中发现,肠管切除术后 4~12 周,单位肠管传输时间延长了 29%~35%<sup>[14]</sup>。临床观察可以很好地体现适应反应的重要性,随着时间推移,那些当时不能耐受肠道喂养的患儿最终能完全摆脱肠外营养,而有些适应不完全的患儿则不得不终生使用肠外营养。

#### 四、影响短肠综合征肠适应的因素

尽管目前启动和控制肠适应的机制并未研究透彻,但已经有很多关于影响肠切除后肠适应的报道。

##### (一)解剖因素

肠管的切除部位直接影响到随后的肠适应,回肠的适应潜力比空肠更大。与回肠相比,空肠往往暴露于更少的营养物质中,而肠内的营养物质往往是肠管生长的刺激物,越复杂的营养需要更多的代谢能量去消化和吸收,可能会诱发更大的适应反应,体现出所谓的功能负荷假说<sup>[15]</sup>。通过手术将一部分回肠移植到更近端的肠道会导致移植的肠管结构和功能“空肠化”<sup>[16]</sup>。有学者在实验中发现,所有的肠管均有增生,但回肠比空肠增生作用明显,而空肠比回肠肥大作用明显<sup>[17]</sup>。

##### (二)肠内营养

肠道喂养对于激活肠适应是非常重要的。长时间使用 TPN 的患者都会出现肠绒毛发育不良、肠黏膜萎缩,而这种情况只需给予少量肠内营养即可逆转。肠内营养通过与肠上皮细胞的直接接触和刺激来影响胃肠道激素和胰液胆汁的分泌,从而影响肠道的适应。通过手术把 Vate 壶腹移植到回肠,胆汁和胰液的分泌绕过空肠,最终引起了空肠黏膜的萎缩,而回肠黏膜则增生明显<sup>[18]</sup>。相反的,运用生长抑素来抑制内源性胃肠道激素的分泌,也会抑制肠道黏膜的生长,这从反面论证了胰胆管分泌对肠适应的影响。在肠内营养中,不饱和脂肪酸对肠适应的作用明显<sup>[19]</sup>。

##### (三)生物分子、激素等的影响

1. 胰高血糖素多肽-2。胰高血糖素多肽-2 是由末端回肠和近端结肠 L 细胞分泌的一种多肽。实验表明,它可以提高 SBS 模型大鼠、缺血再灌注损伤大鼠以及正常大鼠的小肠黏膜数量和吸收功能<sup>[20]</sup>。在成人的初步试验中也表明它对 SBS 患者有类似的作用,目前还没有商品化,但其类似物的临床试验研究正在进行中<sup>[19]</sup>。尽管如此,这类药物在儿童中的作用尚不明确,还需要深入研究。

2. 谷氨酰胺。谷氨酰胺是一种必需氨基酸,是肠上皮细胞的能量来源。体外细胞培养实验和动物实验研究均提示谷氨酰胺可以促进小肠细胞的增生。在肠外营养中加用谷氨酰胺可以防止大量切除小肠的动物出现肠绒毛萎缩,可以刺激其黏膜增生。谷氨酰胺可以提高鸟氨酸脱羧酶的水平,从而促进多胺的合成,而多胺在增生的肠上皮细胞中含量丰富<sup>[21]</sup>。这些也仅仅限于动物实验,在人类 SBS 临床研究中,目前还没有确切的证据表明谷氨酰胺对肠适应有增强作用。

3. 生长激素。生长激素是由腺垂体合成的一种前激素。在动物实验中,已有研究显示其可以促进小肠的生长,促进离子的转运。但在临床实际应用中,相关的作用差别较大。有研究者单用生长激素或联合其他胃肠激素对患者进行饮食调节,随访结果显示生长激素可以帮助 SBS 患者加快脱离 (parenteral nutrition, PN),但也有学者得出了相反的结果<sup>[14]</sup>。所以这还需要更大样本量的控制研究。

4. 表皮生长因子。表皮生长因子是一种内源性肽类激素,主要是由唾液腺和小肠黏膜细胞分泌。内源性的表皮生长因子可以维持肠道结构,增强肠上皮细胞的增殖。经大鼠 SBS 动物模型研究发现,它可以明显减少 TPN 大鼠的肠黏膜萎缩,增加碳水化合物及氨基酸的吸收<sup>[13]</sup>。应用表皮生长因子后,隐窝细胞的有丝分裂活动、细胞大小、增殖率以及绒毛结构重建均可见增加。目前表皮生长因子相关的临床研究数据不多,也还需要进一步的临床研究来确定其对 SBS 治疗的潜在价值。

#### 五、短肠综合征肠适应阶段的治疗

SBS 的病程大致可以分成三个阶段,即急性期、代偿期和稳定期。急性期一般是术后 2 个月左右,此时患者剩余肠管肠适应还未完全建立,容易出现水、电解质、酸碱平衡紊乱和血糖波动。此阶段治疗应以维持患者内环境稳态为主,以肠外营养优先。但是在病情允许的情况下,应尽早开始肠内营养 (enteral nutrition,

EN), EN 应该从微量喂养开始,逐渐缓慢加量<sup>[22]</sup>。一旦度过这一时期,便进入了代偿期,这一阶段主要治疗目标是促进肠适应,挖掘剩余肠管的最大代偿能力,积极开展肠道康复治疗。在这一阶段,需要逐步提高 EN 的比例,逐步撤离 PN。同时也要注意肠道耐受性,谨防喂养不耐受的情况出现,定期评估营养状况。对于婴儿和年幼的儿童而言,建立稳定的吸吮和进食方式很重要,所以肠内营养除了鼻胃管、口胃管或胃造瘘供给外,要保证一定量的口腔喂养。在喂养过程中必须注意肠内营养的量、渗透压以及成分,可以反复试验找到最合适的组合。对于婴儿 SBS,还应鼓励母乳喂养。此外,还需添加一些纤维素,维生素 B12、A、D、E 以及维生素 K。当吸收的营养物质进一步增加时,就可以开始考虑进行周期性的 TPN。在这过程中,要定期检查患儿粪便剩余物质、水分、频率、量 and 有无未消化的脂肪。到了稳定期后,通常是 2 年左右时间,剩余肠管的代偿能力往往达到极限,此时肠适应过程基本停止。最近有研究发现在大量肠切除后的很多年之后,也有部分患者逐渐脱离了 TPN,这说明肠适应的过程并不仅仅局限于术后的 1~2 年,这也为 SBS 患者带来了新的希望。

#### 六、短肠综合征肠适应过程中的细菌易位

败血症是 SBS 的首要死因。绝大多数败血症发生在接受 PN 的 SBS 患儿,而且多数与导管相关。细菌过度生长及细菌移位(bacterial translocation, BT)的作用早就有描述<sup>[23]</sup>。研究大鼠 4 种类型肠切除并予胃肠喂养或 PN 模型的 BT,发现小肠切除和 PN 都是 BT 的相关因素,回盲瓣切除组的 BT 程度反而降低<sup>[24]</sup>。大量肠切除后,肠道对大分子复合物的通透性没有增加,但转运到肠系膜淋巴结和肝脏的效率提高了,据此判断,大量肠切除后的 BT 与肠道的通透性无关<sup>[25]</sup>。

肠道免疫系统包括 Peyer's 集合淋巴滤泡、黏膜固有层的淋巴细胞、上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)、集合淋巴组织和肠系膜淋巴结。最近研究小鼠大量肠切除后,IEL 有暂时的基因改变。这些现象提示,除了 IEL 的屏障功能以外,在肠适应中,肠细胞的稳态还需要 IEL 依赖的调节作用。虽然败血症常与 SBS 相关,但肠切除后的内毒素血症本身影响肠道细胞的再生长。在大鼠 SBS 模型中研究脂多糖内毒素血症对肠适应的影响,结果发现内毒素血症抑制结构性肠适应,并增加其死亡率<sup>[26]</sup>。

尽管近年来有大量研究使我们了解到 SBS 的病理生理学特点、大量肠切除后肠适应的细胞和分子机制,但仍有更多的问题被提出,更多的研究需要去解决在应用不同促适应因子后营养吸收的分子和细胞机制,去解决肠适应中的细胞增殖和凋亡的机制,去鉴定肠切除后刺激肠道生长的新因子,去发现营养生长因子的相互作用和组合应用不同营养因子的临床疗效。对 SBS 的研究新进展可能使更多的婴儿、儿童和成人在大量肠切除后能长期存活。SBS 肠适应过程在疾病的整个演变过程中起着关键的作用,现在的很多营养方案与治疗药物都是从加强剩余肠管肠适应的角度出发,相信随着临床研究的逐渐深入,治疗 SBS 的方案会越来越成熟。

## 参考文献

- 1 Koeberle E. Resection de deux metres d'intestine grele guerison[J]. Bull Acad Med, 1881, 8: 249-250.
- 2 Haymond HE. Massive resection of the small intestine[J]. Surg Gynecol Obstetr, 1935, 61: 693-705.
- 3 Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance[J]. Surgery, 1968, 64(1): 134-142.
- 4 Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein[J]. JAMA, 1968, 203(10): 860-864.
- 5 Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel[J]. Gut, 2006, 55(Suppl 4): iv1-iv12. DOI: 10.1136/gut.2006.091108.
- 6 Rickham PP. Massive small intestinal resection in newborn infants. Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 13th April 1967[J]. Ann R Coll Surg Engl, 1967, 41(6): 480-492.
- 7 Wales PW, Christison-Lagay ER. Christison-Lagay ER (2010) Short bowel syndrome: epidemiology and etiology[J]. Semin Pediatr Surg, 2010, 19(1): 3-9. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.001.
- 8 Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Extreme short bowel syndrome: a case for reviewing the guidelines for predicting survival



- [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1993, 16(2):216-219.
- 9 中国短肠综合征诊疗共识(2016年版,南京)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1):1-8. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.001.  
Consensus of diagnosis and treatment for short bowel syndrome diagnosis in china [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20(1):1-8. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.001.
  - 10 吴典明,崔旭,林宇.先天性肠闭锁113例预后分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(06):492-495. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.006.  
Wu DM, Cui X, Lin Y, et al. The prognosis of 113 cases with congenital intestinal atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2014, 13(06):492-495. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.006.
  - 11 Coletta R, Khalil BA, Morabito A. Short bowel syndrome in children: surgical and medical perspectives [J]. Semin Pediatr Surg, 2014, 23(5):291-297. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2014.09.010.
  - 12 Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, et al. Current management of the short bowel syndrome [J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(3):493-510. DOI:10.1016/j.suc.2011.02.006.
  - 13 Rubin DC, Levin MS. Mechanisms of intestinal adaptation [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(2):237-248. DOI:10.1016/j.bpg.2016.03.007.
  - 14 Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection [J]. PEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(1 Suppl):23S-31S. DOI:10.1177/0148607114525210.
  - 15 Bilecik T, Ensari C, Mayir B, et al. Effect of sildenafil on intestinal adaptation parameters in a rat model of short bowel syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(3):520-527.
  - 16 Collantes Pérez J, Prada Oliveira JA, Gómez Luy C, et al. A useful experimental model of short bowel syndrome [J]. J Invest Surg, 2004, 17(1):9-14.
  - 17 Krizova J, Trachta P, Kotrlíkova E, et al. Intestinal adaptation following gut resection [J]. Vnitr Lek, 2017, 63(10):703-706.
  - 18 Jones BA, Hull MA, Potanos KM, et al. Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study [J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(3):438-446. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.018.
  - 19 Wales PW, Nasr A, de Silva N, et al. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 16(6):CD006321. DOI:10.1002/14651858.CD006321.
  - 20 Nucci AM, Ellsworth K, Michalski A, et al. Survey of Nutrition Management Practices in Centers for Pediatric Intestinal Rehabilitation [J]. Nutr Clin Pract, 2017, 1:884533617719670. DOI:10.1177/0884533617719670.
  - 21 Samuels N, van de Graaf R, Been JV, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study [J]. Sci Rep, 2016, 6:31643. DOI:10.1038/srep31643.
  - 22 吴锦晖,孙静,李乐,等.婴幼儿短肠综合征的院内营养支持疗效观察[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(3):277-280. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.03.020.  
Wu JH, Sun J, Li L, et al. Effects of nutrition supports on hospitalized infants of short bowl syndrome: a report of 7 cases [J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15(3):277-280. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.03.020.
  - 23 Asensio AB, Garcia-Urkia N, Aldazabal P, et al. Incidence of bacterial translocation in four different models of experimental short bowel syndrome [J]. Cir Pediatr, 2003, 16(1):20-25.
  - 24 O'Brien DP, Nelson LA, Kemp CJ, et al. Intestinal permeability and bacterial translocation are uncoupled after small bowel resection [J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(3):390-394. DOI:10.1053/jpsu.2002.30807.
  - 25 Wildhaber BE, Yang H, Coran AG, et al. Gene alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes in response to massive small bowel resection [J]. Pediatr Surg Int, 2003, 19(5):310-315. DOI:10.1007/s00383-003-1001-x.
  - 26 Sukhotnik I, Krausz MM, Sabo E, et al. Endotoxemia inhibits intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome [J]. Shock, 2003, 19(1):66-70.

(收稿日期:2017-11-01)

**本文引用格式:**舒强. 儿科短肠综合征的肠适应相关问题 [J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(1):1-4. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.01.001.

**Citing this article as:** Shu Q. Perspectives of pediatric intestinal preconditioning in short bowel syndrome [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(1):1-4. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.01.001.