

·综述·

Shh/Bmp4 信号通路在先天性肛门直肠畸形末端肠壁神经系统中的作用



全文二维码 开放科学码

周莹 综述 杨少波 黄焱磊 审校

【摘要】 肛门直肠畸形(anorectal malformation, ARM)是小儿外科常见的消化道畸形,手术是目前最主要的治疗方式,但仍有一部分 ARM 患者术后存在着不同程度的排便功能障碍,影响患者术后生活质量。虽然 ARM 的具体发病机制及术后排便功能障碍发生机制尚不明确,但有文献指出直肠末端肠壁神经系统(enteric nervous system,ENS)的发育与术后排便功能相关。目前有动物模型实验及相关临床研究证实,Shh/Bmp4 信号通路可在 ENS 发生发展过程中发挥重要的调节作用。

【关键词】 直肠疾病/先天性;直肠疾病/病因学;肛管/畸形;直肠/畸形

【中图分类号】 R726.1 R657.1

Role of Shh/Bmp4 signal pathway in congenital anorectal malformation. Zhou Ying, Yang Shaobo, Huang Yanlei. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Children's National Medical Center, Shanghai 201102, China. Corresponding author: Huang Yanlei, Email: yanleihuang@163.com

【Abstract】 Anorectal malformation (ARM) is a common digestive tract malformation in pediatric surgery. Currently surgery is the most important treatment. However, some ARM children have varying degrees of defecation dysfunction and it affects postoperative quality-of-life. Although the specific pathogenesis of ARM and the mechanism of postoperative defecation dysfunction have remained elusive, the development of nervous system (enteric nervous system, ENS) in intestinal wall of terminal rectum is associated with postoperative defecation function. Both animal model experiments and clinical trials have confirmed that Shh/Bmp4 signaling pathway plays an important regulatory role in the occurrence and development of ENS.

【Key words】 Rectal Diseases/CN; Rectal Diseases/ET; Anal Canal/AB; Bectum/AB

肛门直肠畸形(anorectal malformation, ARM)是小儿外科常见的先天性消化道畸形,发病率约为1/5 000。近年来随着对术中肛门直肠周围肌群认识的提高以及术后个体化肠道管理的实施,术后肛门失禁的发生率和排便情况得到了改善,但仍有1/3的 ARM 患者术后存在着不同程度的排便功能障碍如污粪、便秘等,严重影响患者术后生活质量^[1-3]。目前 ARM 的胚胎发育机制及术后排便障碍机制尚不明确,相关研究更多倾向于 ARM 的遗传学因素^[1]。已有研究证实直肠末端肠壁神经系统(enteric nervous system, ENS)的发育与术后良好的排便功

能密切相关,动物模型实验和相关临床研究均提示 ENS 受 Shh/Bmp4 信号通路调节^[3-5]。本文就 Shh/Bmp4 信号通路在 ARM 形成中的作用综述如下。

一、Shh/Bmp4 信号通路的结构

Hedgehog 基因最早在果蝇中发现,有三种同源基因,即 *Sonic hedgehog* (Shh)、*Indian hedgehog* (Ihh)、*Desert hedgehog* (Dhh),其中 Shh 与人类生长发育关系最为密切。人类基因组群中 Shh (*Sonic hedgehog*)定位在 7p 36.3 处,编码一种分泌性的信号蛋白即 Shh 蛋白,是一种与生长发育密切相关的信号转导因子和形态发生因子,主要表达于内胚层的上皮层,调控基底层细胞间质的增生以及特异分化,在胚胎发育方面有重要作用。

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是分布在大多数组织中的特异性生长因子,结构相对保守,参与调控组织的分化与发育。1965 年, Urist 等^[6]研究出脱钙的骨基质提取物具有促进间充质细胞定向分化为骨细胞的作用,并将此提取物

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.02.016

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81401243);复旦大学“卓学计划”(编号:2015-2018);上海市卫生健康委员会基金项目(编号:201744Y0018)

作者单位:国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院外科(上海市,201102)

通信作者:黄焱磊,Email: yanleihuang@163.com

命名为骨形成蛋白,目前已确认的 Bmp 家族成员多达 40 多个,早期研究发现除 Bmp-1 之外,均属于转化生长因子- β 超家族的发育信号分子。Bmp 家族不同成员之间扮演着不同角色,其中 *Bmp4* 主要参与调控胚胎中轴系统的发育^[6]。*Bmp4* 由 408 个氨基酸组成,定位在 14q22-q23,分子学提示 *Bmp4* 同属于 TGF- β 超家族(转化生长因子),为 Dpp(果蝇生长因子)同源基因。Roberts 等^[7]发现 *Bmp4* 多表达于肠道系统的中胚层,而在整个食管-直肠消化系统中、胃中未监测出相关基因的表达,与之相反 Akiko 等^[8]认为不仅在小肠,在胃中 *Shh* 也诱导着 *Bmp4* 基因的表达,由此提示 *Bmp4* 在消化道胚胎发育初期以及在中轴系统形成末期均有参与,但在发育中期某个阶段可能会有胃 *Bmp4* 表达的缺失^[8]。故 *Bmp4* 在中轴系统胚胎发育过程中扮演 *Shh* 信号通路的下游靶点基因的角色,受 *Shh* 信号转导的调节,共同参与肠道系统的增殖与分化。

Shh 信号通路由 *Shh*、2 个跨膜蛋白受体 Patched (Ptc) 及 Smoothened (Smo) 组成的受体复合物、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 以及下游转录因子 (GLI 家族) 组成,最终将信号传递给下游靶点基因 (Ptc, Wnt, *Bmp4*)^[9,10]。*Shh/Bmp4* 基因通路作为一高度保守信号通路在中轴系统发育中发挥着重要的作用。

二、*Shh/Bmp4* 信号通路的效用方式

Shh/Bmp4 信号通路参与肠道发育的方式多种多样,例如引导上皮细胞增殖,诱导间质细胞分化以及参与肠轴发育过程中的区域化。不同的过程中,*Shh/Bmp4* 信号有着它保守经典的共用效途径:*Shh* 分泌蛋白启动,在靶细胞中引发一系列反应,最终与 GLI 家族转录因子共同作用于调控靶基因(诸如 Ptc, Wnt, Bmp)产生活化或抑制效用。正常情况下转录基因 GLI 家族将信号传递给三个靶基因(Ptc, Wnt, Bmp),Ptc 能抑制 Smo 蛋白活性,从而抑制下游通路成分(大致为 Gli2, Gli3, *Bmp4* 等)表达,同时 Gli 蛋白在蛋白酶体内被截断来抑制下游靶基因的转录,因此整个信号通路过程中启动蛋白的异常、转录基因的调控以及下游靶点基因的非正常表达均会影响信号的传递,产生不同的病变^[9-12]。

Bmp4 作为下游的靶点基因不仅促进了脊椎动物中胚层向内脏平滑肌的发育,同时与其受体在肠道中胚层、内胚层及 ENS 中均表达强烈^[6]。早期研究表明胃平滑肌层相对于其他消化道较厚,*Bmp4*

表达少,即 *Bmp4* 在某种程度上限制了胃中胚层的发育^[7,10-13];*Bmp4* 在骶尾骨处能检测到 *Shh* 的最初期表达(甚至早于直肠腹膜反折的发生),表明在胚胎发育的不同时期,*Shh* 对于 *Bmp4* 的调节不同^[14]。另有实验研究检测蝌蚪发育过程中不同阶段 *Shh/Bmp4* 的表达,结果提示 *Shh* 对 *Bmp4* 的调节不是单一的,需要甲状腺激素的共同作用^[13]。MiRNA 是调节细胞分化的经典信号分子,其中 miRNA-145 更能促进血管及平滑肌细胞的分化发育,参与影响中胚层肠道发育。国外一项检测 miRNA-145 对于 *Shh/Bmp4* 调节作用的研究也通过外源性增加 miRNA145 监测 *Bmp4*、*Shh* 信号的表达,并表明 *Bmp4* 表达水平的下调能引起 *Shh* 受体 α 表达水平的变化^[15]。当然对于 *Shh/Bmp4* 信号通路的外源调控也有很多解释,有学者发现 *Shh* 信号通路上游存在 3 个非编码片段为特异调控内胚层 *Shh* 基因表达的增强子,亦有研究表明 *Shh/Bmp4* 受相关上游基因的调控,但具体机制尚不明确^[14]。另外,在对 Bmp 受体(BMPRII)的研究中发现,Bmp 信号传递的下游可监控出 *Msx2*(同源盒基因)的表达,该基因的表达是否反作用于 *Bmp4* 的转录或表达尚未有相关研究证实^[16]。简而言之,*Shh/Bmp4* 信号通路的信息传递过程中,不同靶基因间相互影响,也存在着不同的外源性调控机制。

三、*Shh/Bmp4* 信号通路在先天性 ARM 末端直肠 ENS 发育过程中的作用

肛门直肠正常的胚胎发育过程为:胚胎发育 3 周末,后肠末端膨胀与前尿囊相通,形成泄殖腔,泄殖腔的尾端为外胚层上皮细胞所包裹。发育第 4 周时,泄殖腔与后肠间的中胚层皱襞形成并向尾端生长延长,同时间充质于泄殖腔两侧壁内侧增生形成皱襞向泄殖腔内生长,这些构成了尿直肠膈的基本结构,也就将泄殖腔分为前后两部分,前者为尿生殖窦,后者为直肠,随着中胚层的发育,二者之间的交通越来越小,最终形成一个称之为泄殖腔管的小管道,这种自然管道在胚胎发育的第 7 周会自动闭合。肛门直肠与泌尿生殖系统的分化由尿生殖膈逐渐发育向下与泄殖腔膜(即第三周末包裹泄殖腔尾端的上皮细胞所形成)融合引起。胚胎发育过程中,任何节点的发育异常均能造成畸形,若尿生殖膈形成或者下降受阻,则会导致尿生殖膈与泄殖腔膜融合异常,背侧泄殖腔的一直存在即被认为会产生肛门闭锁或各类尿生殖瘘^[17]。

Shh/Bmp4 信号通路是细胞增殖、分化及组织

特异性的调节器,对调控生物体肛门直肠的正常发育有着非常重要的意义,同时对肠道上皮生长、肠壁层次的形成及肠管沿前后轴的区域性分化等起重要作用。当 *Shh* 基因发生突变或异常表达时,其介导传递的相关信号途径发生改变,从而导致胚胎发育畸形,如食管管畸形、肠化生、环状胰腺、十二指肠狭窄、肠神经支配异常和肛门闭锁^[21]。国外学者通过动物实验表明,*Shh* 基因信号异常可导致各种类型 ARM,且其畸形严重程度与 *Shh* 介导的信号通路消融水平呈正相关^[18]。早期 Runck 等^[19]研究发现敲除 *Shh* 基因鼠的胚胎发育过程,前期即有上皮细胞发育障碍,并且监测到 *Bmp4* 表达水平下降,此外他们也监测了 14 例 ARM 患者的末端直肠上皮细胞中基因的表达,发现 *Shh/Bmp4* 表达趋势一致,证实了 *Shh/Bmp4* 信号通路参与 ARM 的形成。

近年来,有研究证实 *Shh/Bmp4* 信号通路不仅参与 ARM 的形成,对末端直肠 ENS 的发育也起着重要作用。正常肠管蠕动需要肠壁神经丛以及平滑肌有序的生长发育,整个 ENS 包括了肠壁神经丛以及控制平滑肌收缩的肌间神经丛。肠壁神经节细胞的密度、大小及数量可客观反映肠道功能^[20]。Golstein 等^[21]认为先天性 ENS 发育异常会引起诸多严重的肠道疾病,经典疾病为先天性巨结肠,表现为病变区无肠神经元发育。Meirer-Ruge 等^[1]也发现在 ARM 末端直肠中 ENS 异常发育的发生率为 60%,主要包括无肠神经节、肠神经发育不良等,并认为 ENS 的发育异常与术后排便功能障碍密切相关。Mauricio 等^[22]通过动物实验研究发现 ARM 胎鼠的直肠末端神经节细胞密度降低,从而影响了肛门排便功能。目前公认来源于肠道神经嵴干细胞(gut neural crest cells,GNCC)的 ENS 发育主要受神经胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor,GDNF)和内皮素-3 两种信号通路的调节。有学者发现 ENS 的 GNCC 信号通路启动需要 *Bmp4* 的参与,*Bmp4* 的活化可调节神经营养因子 3 受体的表达,最终作用于 GNCC 的分化以及后期肠神经元的发育^[23]。Fu 等^[24]则发现使用 noggin 或 *Bmps* 单克隆抗体阻断 *Bmps*,可以促使鼠肠壁神经嵴干细胞向结肠远端迁徙,并增强对 GDNF 的趋化性,反之使用 *Bmps* 则导致相反的作用,由此可推断 *Bmp4* 在不同发育阶段具有不同的作用,具有时间及浓度依赖性,也证实了 *Bmp4* 对 ENS 发育的影响。2016 年 Nandar 等^[3]利用禽类胚胎的多功能性,采用各种实验方案(包括器官培养、组织

重组等)来测试 *Shh* 在人类胚胎发育过程中的作用,发现 *Shh* 过度表达可显著降低 GNCC 增殖,促进其向早期神经元分化,而这个过程与神经元的非细胞表型相关,试验揭示了 *Shh* 在调控 GNCC 增殖、分化、迁移和模式方面的作用,与 Fu 等^[24]研究结果一致。此外,该研究为了确定 *Shh* 信号通路是否能直接影响 ENS,他们用 GDNF 处理肠外植体,24 h 后细胞从肠壁中移除,*Shh* 信号蛋白加入培养基中,该操作并没有终止 GNCC 的持续迁移,相反在细胞迁移之前加入 *Shh* 和 GDNF 就会影响 GNCC 的迁移,这表明 *Shh* 对 GNCC 的影响是间接的,可能通过改变肠道微环境来抑制 GNCC。另外,任红霞等^[25]利用全反式维甲酸诱导鼠 ARM 的研究结果显示,*Bmp4* 的表达与神经源性特异性烯醇化酶定位在肌间及黏膜下神经丛,在肠神经节细胞胞质及核周表达强烈,在直肠末端变化趋势一致。相较于正常组,ARM 组末端直肠 *Shh/Bmp4* 表达下降;另外 ARM 组间对比发现高位 ARM 组 *Shh/Bmp4* 表达下调,ENS 发育落后于低位 ARM 组,证实 *Shh/Bmp4* 的表达与 ENS 发育相关,提示 *Bmp4* 对 GNCC 有直接影响。同时,该研究还发现 *Shh/Bmp4* 主要通过调节肠道发育过程中的转录因子 GDNF(是一种肠间质分泌的糖蛋白,通过对 GNCC 的分化、定位及移行进行调控来推动 ENS 的发育)的灵敏度来调节 GNCC 的增殖、分化与迁移,干扰 GNCC 对 GDNF 的反应会造成肠壁神经嵴干细胞迁移的停滞,从而导致远端肠段 GNCC 不能聚集成簇,最终影响神经节的形成^[24]。此外有学者^[13]对 15 例高位 ARM、25 例低位 ARM 及 10 例对照组(无 ARM)进行临床研究,结果发现 *Shh*、*Gli2* 以及 *Bmp4* 在高位 ARM 患者肠道上皮细胞中的表达明显低于正常或低位 ARM 患者,这说明不同类型 ARM 患者末端直肠中的 *Shh* 和 *Bmp4* 表达有差异性,提示 *Shh* 和 *Bmp4* 在肠神经节形成过程中起着重要作用。还有学者研究发现内胚层上皮细胞 *Shh* 信号通路障碍抑制了相邻间质中神经节的形成以及平滑肌的分化,内胚层上皮细胞的发育也同时影响着非平滑肌间质(最终发育为黏膜固有层及黏膜下层) *Patched* 以及 *Bmp4* 的表达^[8]。该研究以鸡胚胎为模型,环巴胺诱导致畸,结果显示 *Patched* 和 *Bmp4* 主要表达在黏膜层和黏膜下层,*Shh* 主要表达在内胚层上皮细胞;不同浓度的环巴胺会引起不同程度的肠神经元数量变化,同时 *Bmp4* 表达有差异,药物致畸组 *Bmp4* 过量表达、且引起间质层神经细胞发育的减少,揭示了 *Bmp4*

在 ENS 发育中的重要作用^[7]。实验结果同时也显示 *Shh/Bmp4* 对胚胎发育早期的 ENS 发育作用微弱,而在胚胎发育后期,由于上皮细胞及间质细胞分化趋近成熟,神经细胞迁移至正常分化场所,*Shh/Bmp4* 信号通路通过调节平滑肌细胞及神经秩序蛋白的发育来参与 ENS 的发育^[8]。

目前研究认为 *Shh/Bmp4* 信号通路是在参与中枢神经系统发育过程中一定程度上直接或间接影响了 ENS 的发育^[3]。众所周知,胚胎发育早期甲状腺激素水平影响着神经系统的发育,有学者^[26]通过监测 T3 分泌水平发现后胚层肠道发育期对于 *Shh/Bmp4* 信号的需求,T3 分泌高峰即为 *Shh* 信号表达最强烈,在肠道或其余相邻器官中 *Bmp4* 表达也达到上限,*Shh/Bmp4* 信号表达水平变化与体内 T3 水平变化大致类似,故认为 *Shh/Bmp4* 的表达为成熟干细胞 T3 诱导的器官间相互协同发育的中间调节物,起调节神经系统发育及协同作用。Pretti 等^[27]发现在鼠大脑发育过程中,大鼠间脑以及垂体中能追踪到 *Bmp4*,而实验数据又显示人大脑发育与鼠相似,以此来说明 *Bmp4* 参与了脑形成并影响着神经系统的发育^[28]。

对于肛门直肠畸形末端直肠的现有研究,一般基于果蝇和小鼠这两种动物模型,综合近年动物模型试验研究,发现肛门直肠畸形末端直肠神经网络的影响因子众多,信号通路间互相影响强化信号的传递,除 *Shh/Bmp4* 信号通路之外,还存在着 Wnt 通路^[29]。有文献指出,Wnt 蛋白的异常激活能诱导 Bmp 信号的活化,说明了 Wnt 基因等对 *Shh/Bmp4* 信号通路产生外源性调控的作用,增强信号通路间的联系^[15]。除此之外,复旦大学附属儿科医院早期研究中监测到肛门直肠畸形患者末端直肠 *Shh* 基因启动子区的高甲基化表达,DNA 甲基化是表观遗传学研究最深入一种经典酶介导的化学修饰,对于 DNA 甲基化是否影响 *Shh/Bmp4* 信号传递通路来介导 ARM 发生,国内外报道甚少,因此甲基化对 *Shh/Bmp4* 信号通路的调控机制尚不明确^[30]。

综上所述,*Shh/Bmp4* 信号通路异常不仅与 ARM 形成有关,而且对末端直肠 ENS 的发育起着重要作用,不同类型 ARM 末端直肠组织中 *Shh/Bmp4* 信号表达水平差异与局部 ENS 发育呈正相关。对于 *Shh/Bmp4* 信号通路通过何种方式或者作用于何种靶点来调节 ENS 的发育,目前机制尚不明确,因此还需进一步深入研究,这样有助于产前指导基因分子诊断、提供相关靶基因预防 ARM 形成

以及辅助 ARM 患者术后进行相关的 ENS 干预性治疗,可进一步降低污粪、便秘等排便功能障碍的发生率,提高 ARM 患者术后的生活质量。

参考文献

- Meier-Ruge WA, Holschneider AM. Histopathologic observations of anorectal abnormalities in anal atresia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16 (1-2): 2-7. DOI: 10. 1007/s003830050002.
- Huang YL, Zhang P, Zheng S, et al. Hypermethylation of SHH in the pathogenesis of congenital anorectal malformations [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49 (9): 1400-1406. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2014. 03. 007.
- Nagy N, Barad C, Graham HK, et al. Sonic hedgehog controls enteric nervous system development by patterning the extracellular matrix [J]. *Development*, 2016, 143 (2): 264-275. DOI: 10. 1242/dev. 128132.
- Martínez-Frias ML, Bermejo E, Frias JL. The VACTERL association: lessons from the Sonic Hedgehog pathway [J]. *Clin Genet*, 2001, 60 (5): 397-398. DOI: 10. 1034/j. 1399-0004. 2001. 600515. x.
- Holschneider AM, Koebke J, Meier-Ruge W, et al. Pathophysiology of chronic constipation in anorectal malformations, long-term results and preliminary anatomical investigations [J]. *Pediatr Surg*, 2001, 11 (5): 305-310. DOI: 10. 1055/s-2001-18558.
- 张泽成, 张媛媛, 米立志. Bmp-1 及 Bmp 家族在背-腹轴图式形成中的作用 [J]. *中国生物化学及分子生物学报*, 2018, 34 (7): 689-696. DOI: 10. 16865/J. cnji. cjbmb. 2018. 07. 01.
Zhang ZC, Zhang YY, Mi LZ. Roles of Bmp-1 and other Bmp family members in dorsal ventral schema [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 34 (7): 689-696. DOI: 10. 16865/J. cnji. cjbmb. 2018. 07. 01.
- Roberts DJ, Smith DM, Goff DJ, et al. Epithelial-mesenchymal signaling during the regionalization of the chick gut [J]. *Development*, 1998, 125 (15): 2791-2801.
- Sukegawa A, Narita T, Kameda T, et al. The concentric structure of the developing gut is regulated by Sonic hedgehog derived from endodermal epithelium [J]. *Development*, 2000, 127 (9): 1971-1980.
- Priel S, Cortelazzi B, Dalcol V, et al. Smoothened receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9 (2): 389-397. DOI: 10. 1016/j. molonc. 2014. 09. 003.
- Chen M, Carkner R, Buttyan R. The hedgehog/Gli signaling paradigm in prostate cancer [J]. *Expert Rev Endocrinol*

- Metab, 2011, 6(3): 453-467. DOI: 10.1586/EEM.11.2.
- 11 Ishizuya-Oka A, Hasebe T, Shimizu K, et al. Shh/Bmp4 signaling pathway is essential for intestinal epithelial development during xenopus larval to adult remodeling [J]. Dev dyn, 2006, 235 (12): 3240-3249. DOI: 10.1002/dvdy.20969.
 - 12 Zhang J, Zhang ZB, Gao H. Down-regulation of SHH/BMP4 signalling in human anorectal malformations [J]. J Int Med Res, 2009, 37 (6): 1842-1850. DOI: 10.1177/147323000903700620.
 - 13 Zeng L, Childs SJ. The smooth muscle microRNA145 regulates gut epithelial development via a paracrine mechanism [J]. Dev Biol, 2012, 367 (2): 178-186. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.05.009.
 - 14 Miyagawa S, Harada M, Matsumaru D, et al. Disruption of the temporally regulated cloaca endodermal β -catenin signaling causes anorectal malformations [J]. Cell death differ, 2014, 21 (6): 990-997. DOI: 10.1038/cdd.2014.21.
 - 15 Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system; I The origin of the urorectal septum and the formation of perineum [J]. Br J Plast Surg, 2004, 57 (12): 27-36. DOI: 10.1016/j.bjps.2003.08.019.
 - 16 Tsukiji N, Amano T, Shiroishi T. A novel regulatory element for Shh expression in the lung and gut of mouse embryos [J]. Mech Dev, 2014, 131: 127-136. DOI: 10.1016/j.mod.2013.09.003.
 - 17 Runck LA, Method A, Bischoff A, et al. Defining the molecular pathologies in cloaca malformation; similarities between mouse and human [J]. Dis Model Mech, 2014, 7 (4): 483-493. DOI: 10.1242/dmm.014530.
 - 18 张翔. 先天性肛门直肠畸形的病理改变与手术方式 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16 (3): 292-297. DOI: 10.3969/J.issn.1671-6353.2017.03.023.
Zhang X. Pathological features and surgical approaches of congenital anorectal malformation [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16 (3): 292-297. DOI: 10.3969/J.issn.1671-6353.2017.03.023.
 - 19 Goldstein AM, Hofstra RM, Burns AJ. Building a brain in the gut; development of the enteric nervous system [J]. Clin Genet, 2013, 83 (4): 307-316. DOI: 10.1111/cge.12054.
 - 20 Mauricio M, Martins JI, Meyer KF, et al. Study of density of ganglion cells in terminal bowel of rats with anorectal malformations [J]. Acta Cir Bras, 2007, 22 (6): 441-445.
 - 21 Heanue TA, Pchins V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8 (6): 466-479. DOI: 10.1038/nrn2137.
 - 22 Wen L, Hasebe T, Miller TC, et al. A requirement for hedgehog signaling in thyroid hormone-induced postembryonic intestinal remodeling [J]. Cell Biosci, 2015, 5: 13. DOI: 10.1186/s13578-015-0004-3.
 - 23 任红霞, 陈新新, 陈兰萍, 等. SHH/BMP4 信号在肛门直肠畸形肠神经系统发育中的作用研究 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12 (9): 1136-1139. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2012.09.008.
Ren HX, Chen XX, Chen LP, et al. Effect of SHH/BMP4 upon the development of enteric nervous system in anorectal malformation [J]. Chin Remedies & Clinics, 2012, 12 (9): 1136-1139. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2012.09.008.
 - 24 张海兰, 张树成, 张志波, 等. 肛门直肠畸形大鼠胚胎后期肠管 Cajal 间质细胞的研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30 (10): 718-721. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2009.10.016.
Zhang HL, Zhang SC, Zhang ZB, et al. Study of Cajal intestinal interstitial cells in later stage embryos of rats with anorectal malformations [J]. Chin J Pediatr Surg, 2009, 30 (10): 718-721. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2009.10.016.
 - 25 Bakrania P, Efthymiou M, Klein JC, et al. Mutations in BMP4 cause Eye, Brain, and Digit development anomalies: Overlap between the BMP4 and Hedgehog signaling pathways [J]. Am J Hum Genet, 2008, 82 (2): 304-319. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.023.
 - 26 Wu M, Hernandez M, Shen S, et al. Differential modulation of the oligodendrocyte transcriptome by sonic hedgehog and bone morphogenetic protein 4 via opposing effects on histone acetylation [J]. Journal of Neurosci, 2012, 32 (19): 6651-6664. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4876-11.2012.
 - 27 Kashish K, Shilpa S, Noel P, et al. A review of genetic factors contributing to the etiopathogenesis of anorectal malformation [J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34 (1): 9-12. DOI: 10.1007/s00383-017-4204-2.
 - 28 Huang Y, Zhang P, Zheng S, et al. Hypermethylation of SHH in the pathogenesis of congenital anorectal malformations [J]. J Pediatr Surg, 2014, 49 (9): 1400-1404. DOI: 10.1016/J.jpedsurg.2014.03.007.

(收稿日期: 2019-07-08)

本文引用格式: 周莹, 杨少波, 黄焱磊. Shh/Bmp4 信号通路在先天性肛门直肠畸形末端肠壁神经系统中的作用 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 20 (2): 191-195. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.02.016.

Citing this article as: Zhou Y, Yang SB, Huang YL. Role of Shh/Bmp4 signal pathway in congenital anorectal malformation [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 20 (2): 191-195. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.02.016.