

· 专题 · 先天性巨结肠 ·

先天性巨结肠手术后小肠结肠炎的危险因素分析



全文二维码

黄圆媛 任红霞

山西医科大学附属山西省儿童医院新生儿外科, 太原 030000

通信作者: 任红霞, Email: renhongxia100@sina.com

【摘要】 目的 探讨先天性巨结肠手术后小肠结肠炎(Hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC)的相关危险因素。**方法** 回顾性分析山西省儿童医院 2011 年 1 月至 2021 年 6 月收治的先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HSCR)患儿临床资料, 将术后发生 HAEC 者归入术后 HAEC 组, 未发生 HAEC 者归入无术后 HAEC 组; 从患儿性别、行根治手术年龄、合并小细胞低色素性贫血、术前 HAEC 史、术前造瘘史、病理分型、合并低白蛋白血症等方面分析影响先天性巨结肠手术后 HAEC 的危险因素。**结果** 共纳入 313 例 HSCR 患儿, 术后 1 年内发生 HAEC 47 例(术后 HAEC 组), 未发生 HAEC 266 例(无术后 HAEC 组)。术后 HAEC 组与无术后 HAEC 组患儿性别、行根治手术年龄差异无统计学意义($P > 0.05$), 合并小细胞低色素性贫血(28/47 比 94/266)、术前 HAEC 史(21/47 比 60/266)、术前造瘘史(11/47 比 27/266)、长段型及全结肠型 HSCR(16/47 比 45/266)、合并低白蛋白血症(38/47 比 176/266)差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 合并小细胞低色素性贫血($OR = 2.522, 95\% CI: 1.301 \sim 4.887$)、术前合并 HAEC($OR = 2.812, 95\% CI: 1.415 \sim 5.589$)是先天性巨结肠手术后发生 HAEC 的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 合并小细胞低色素性贫血、术前合并 HAEC 是先天性巨结肠手术后 HAEC 的危险因素; 重视术后 HAEC 发生的高危因素, 可以有效减少 HSCR 根治术后严重并发症, 提高患儿生存质量。

【关键词】 坏死性小肠结肠炎; 先天性巨结肠; 危险因素; 外科手术; 儿童

基金项目: 山西省儿童医院院级项目(2023002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206036-006

Risk factors of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis

Huang Yuanyuan, Ren Hongxia

Department of Neonatal surgery, Children's Hospital of Shanxi Province, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Ren Hongxia, Email: renhongxia100@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) within 1 year. **Methods** From January 2011 to June 2021, the relevant clinical data were retrospectively reviewed for 313 children with Hirschsprung's disease (HSCR). They were assigned into two groups of postoperative HAEC ($n = 47$) and no postoperative HAEC ($n = 266$). The risk factors of postoperative HAEC included patient gender, age of radical operation, microcytic hypochromic anemia, preoperative HAEC history, preoperative colostomy, pathological classification and hypoalbuminemia. **Results** Patient gender or age of radical operation showed no difference of statistical significance ($P > 0.05$). And microcytic hypochromic anemia [(59.6%, 28/47) vs. (35.3%, 94/266)], preoperative HAEC [(44.7%, 21/47) vs. (22.6%, 60/266)], preoperative colostomy [(23.4%, 11/47) vs. (10.2%, 27/266)], long segment or total colonic HSCR [(34.0%, 16/47) vs. (16.9%, 45/266)] and hypoalbuminemia [(80.9%, 38/47) vs. (66.2%, 176/266)] revealed statistically significant differences ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis indicated that microcytic hypochromic anemia ($OR = 2.522, 95\% CI: 1.301 - 4.887$) and preoperative HAEC ($OR = 2.812, 95\% CI: 1.415 - 5.589$) were correlated with postoperative HAEC. **Conclusion-** Complication of microcytic hypochromic anemia and preoperative HAEC are the risk factors of postoperative HAEC. Focusing upon the risk factors of postoperative HAEC can effectively lower the most serious complications of

HSCR after radical operation and improve the quality-of-life of children.

【Key words】 Necrotizing Enterocolitis; Hirschsprung Disease; Risk Factors; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Hospital Level Project of Shanxi Children's Hospital (2023002)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202206036-006

先天性巨结肠 (Hirschsprung's disease, HSCR) 是一种肠道神经系统 (enteric nervous system, ENS) 发育障碍性疾病,其特点是肠道神经节细胞和神经胶质细胞在远端肠管的缺失导致慢性功能性肠梗阻^[1]。既往,通过传统手术切除病变肠段的治疗方法使得 HSCR 患儿病死率大幅降低,但仍有很多患儿手术后合并各类肠道功能障碍性并发症,并导致约 42% 的患儿出现生活质量下降^[2]。在 HSCR 的各类并发症中,先天性巨结肠术后小肠结肠炎 (Hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC) 具有较高的发病率和死亡率,HAEC 相关危险因素的研究有望为 HSCR 并发症的临床诊治提供更为精准的理论依据。本文旨在进一步研究、探寻新的 HSCR 根治术后 HAEC 的危险因素,从而减少 HSCR 根治术后并发症,提高患儿的生存质量。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析山西省儿童医院新生儿外科 2011 年 1 月至 2021 年 6 月收入并接受手术治疗的 313 例 HSCR 患儿临床资料。纳入标准:①术前存在腹胀、排便困难等 HSCR 相关临床表现;②肛门直肠测压及影像学检查结果符合 HSCR 的诊断;③根治术前行病理检查或根治术中行快速冰冻病理检查确诊为 HSCR,根治术后病理活检符合 HSCR 诊断。排除标准:①未接受手术治疗;②术后 1 年内失访。HAEC 的诊断标准:出现发热、腹胀、伴或不伴腹泻,或以 Pastor 提出的 HAEC 评分系统评分临界值 ≥ 4 。术后 1 年内发生 HAEC 并住院治疗的患儿共 47 例,未合并 HAEC 患儿 266 例。所有患儿在术前常规进行清洁灌肠,手术方式采取 Soave 巨结肠根治术 (包括经肛门或腹腔镜辅助下 Soave 巨结肠根治术、造瘘患儿行开腹 Soave 巨结肠根治及关瘘术),术后对症处理各类并发症。本研究经山西医科大学附属山西省儿童医院伦理委员会批准通过 (IRB-KY-2022-022)。患儿家属知情并签署知情同意书。

二、观察指标

收集所有患儿术后 1 年内出现 HAEC 并住院治疗患儿的临床资料。内容包括性别、根治手术年龄、合并小细胞低色素性贫血、术前 HAEC 史、术前造瘘史、病理分型、合并低蛋白血症等情况。统计术后 1 年内出现 3 次以上 HAEC 的例数。

三、统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据的整理和分析,对于性别、根治手术年龄、合并小细胞低色素性贫血、术前 HAEC 史、术前造瘘史、病理分型、合并低蛋白血症等计数资料以率 (%) 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

单因素分析发现,术后 HAEC 组与无术后 HAEC 组性别分布、根治术年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而两组合并小细胞低色素性贫血、术前 HAEC 史、术前造瘘史、长段型及全结肠型 HSCR、合并低蛋白血症比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。多因素 Logistic 回归分析发现,合并小细胞低色素性贫血、术前合并 HAEC 是 HSCR 手术后 HAEC 的危险因素 ($P < 0.05$),见表 2。

讨 论

近年来,随着病理、影像和外科手术技术的发展,HSCR 的诊疗取得了重大进步。本中心严格按照临床症状和辅助检查进行初步诊断、术中经快速冰冻病理检查证实为 HSCR 后行根治手术、对可疑病例先行直肠活检确诊后再行根治手术的流程,使得该疾病的诊治取得了良好的效果。但尽管进行了有效的外科治疗,仍有部分 HSCR 患儿面临各项并发症的困扰。而 HAEC 是 HSCR 根治术后最常见且严重影响患儿生存质量的并发症之一。据报道,其术后发病率为 2%~35%^[3]。本研究中,HSCR 根

表 1 HSCR 患儿术后 HAEC 影响因素的单因素分析结果[例(%)]
Table 1 Univariate analysis of postoperative HAEC in HSCR children[*n*(%)]

分组	性别		行根治术年龄		合并小细胞低色素性贫血		合并术前 HAEC 史	
	男	女	≤3 个月	>3 个月	是	否	是	否
术后 HAEC 组 (<i>n</i> =47)	37(78.7)	10(21.3)	14(29.8)	33(70.2)	28(59.6)	19(40.4)	21(44.7)	26(55.3)
无术后 HAEC 组 (<i>n</i> =266)	218(82.0)	48(18.0)	80(30.0)	186(70.0)	94(35.3)	172(64.7)	60(22.6)	206(77.4)
χ ² 值	0.276		0.002		9.864		10.193	
<i>P</i> 值	0.599		0.968		0.002		0.001	
分组	术前造瘘史		长段型及全结肠型		合并低蛋白血症			
	是	否	是	否	是	否		
术后 HAEC 组 (<i>n</i> =47)	11(23.4)	36(76.6)	16(34.0)	31(66.0)	38(80.9)	9(19.1)		
无术后 HAEC 组 (<i>n</i> =266)	27(10.2)	239(89.8)	45(16.9)	221(83.1)	176(66.2)	90(33.8)		
χ ² 值	6.578		7.466		3.983			
<i>P</i> 值	0.010		0.006		0.046			

注 HSCR:先天性巨结肠; HAEC:先天性巨结肠术后小肠结肠炎

表 2 HSCR 患儿术后 HAEC 影响因素的 Logistic 回归分析结果
Table 2 Logistic multivariate analysis of postoperative HAEC in HSCR children

因素	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	Wald χ ² 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 值 95% <i>CI</i>
合并小细胞低色素性贫血	0.925	0.338	7.506	0.006	2.522	1.301 ~ 4.887
术前有 HAEC 史	1.034	0.350	8.702	0.003	2.812	1.415 ~ 5.589
术前有造瘘史	0.674	0.448	2.264	0.132	1.963	0.815 ~ 4.725
长段型及全结肠型	0.625	0.384	2.651	0.104	1.867	0.880 ~ 3.961
合并低蛋白血症	0.375	0.422	0.789	0.374	1.455	0.636 ~ 3.329

注 HSCR:先天性巨结肠; HAEC:先天性巨结肠术后小肠结肠炎

治术后 HAEC 的发病率为 15.0%,与前期文献报道基本相符。目前 HAEC 的病因和机制仍不明确,既往基础医学研究热点主要集中在肠上皮屏障功能受损、肠道微生物群的改变和基因表达异常等方面,临床研究则更侧重于疾病分型、合并先天性疾病、手术方式等方面^[4]。

本研究发现,性别、行根治手术年龄均不是引起术后 HAEC 的危险因素,既往研究也支持这一结论^[5-6];而合并小细胞低色素性贫血与术后 HAEC 的发生具有关联性是本次研究的创新性发现(*OR* = 2.522, *P* = 0.006)。红细胞压积降低与肠道微生物群变化有关,而肠道菌群改变是 HAEC 发生机制的研究热点,因而合并小细胞低色素性贫血与 HSCR 手术后 HAEC 的发生相关可能是通过肠道微生物群的改变实现的^[7]。此外,HAEC 患儿胃肠道功能受损会引起出血和铁吸收障碍,进而导致贫血,而贫血本身也可能是肠道炎症和损伤的独立危险因素。一项基于动物模型的研究发现,贫血可能通过

改变巨噬细胞的功能而加重肠道炎症、破坏肠壁屏障,并引起红细胞携带氧气和营养物质的功能受损,导致肠道黏膜内严重缺氧,这可能会引起肠道内稳态异常和免疫调节改变,进而引发各类肠道炎性疾病^[8]。

本研究中,HSCR 手术后发生 HAEC 的概率是术前未合并 HAEC 患儿的 2.812 倍(*OR* = 2.812, *P* = 0.003)。Pruitt 等^[9]分析了大样本 HSCR 患儿的临床资料后也支持这一结论。此外,有学者进一步比较了无 HAEC 病史的 HSCR 患儿和有 HAEC 病史的 HSCR 患儿的粪便细菌微生物组成后发现:与无 HAEC 病史的 HSCR 患儿相比,有 HAEC 病史的 HSCR 患儿粪便中厚壁菌属和疣微菌属数量轻度减少,而类杆菌和变形杆菌数量有所增加;并且有 HAEC 病史的 HSCR 患儿粪便真菌的多样性显著减少,念珠菌属数量有所增加,而马拉色氏霉菌属和酵母菌数量有所减少^[10]。这表明,HAEC 患者肠道微生物的生态系统处于不平衡状态,术前有 HAEC

病史的患者后期更容易发生 HAEC。

本研究单因素分析结果提示,术前造瘘史、长段型与全结肠型 HSCR 是 HSCR 手术后 HAEC 的危险因素,但多因素分析结果并未提示这一点。术前造瘘史与术后 HAEC 的发生存在相关性可能是由于患儿术前出现过肠道功能状态极度不佳的情况,在根治术之前对其先行造瘘术,可以使肠道得到充分的休息与缓解,从而提高根治术的成功率。这表明,相比于无造瘘史的患儿,此类患儿的肠道功能更差并需要反复医疗干预,使得其术后更容易发生 HAEC。多项研究表明长段型或全结肠型 HSCR 与 HAEC 的发生相关,但本研究中,仅仅单因素分析结果提示二者存在关联性^[11-12],由于长段型与全结肠型 HSCR 患儿病变累及肠道范围更加广泛,患儿术后更容易出现肠梗阻症状,有可能导致胃肠黏膜免疫功能进一步受损和肠道菌群失调,从而发展为术后 HAEC。通过造瘘、清洁灌肠或留置肛管等措施缓解肠梗阻,对于预防术后 HAEC 的发生大有裨益。另外,本研究仅单因素分析结果提示合并低蛋白血症与术后 HAEC 相关,可能与患儿营养状况欠佳、机体抵抗力下降,从而扰乱了肠道免疫反应和稳态有关。既往也有研究认为术前白蛋白水平与结直肠手术后死亡率密切相关,提示合并低蛋白血症与 HSCR 术后 HAEC 可能存在相关性^[5,12-13]。

综上所述,合并小细胞低色素性贫血、术前合并 HAEC 是 HSCR 术后 HAEC 的危险因素。但本研究样本数量有限,研究结果可能存在偏倚,未来仍需进一步开展多中心、大样本研究,为 HSCR 的诊疗提供新的举措。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄圆媛负责文献检索、数据收集与分析、论文结果撰写;任红霞负责研究酝酿和设计、对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Pan WK, Goldstein AM, Hotta R. Opportunities for novel diagnostic and cell-based therapies for Hirschsprung disease [J]. J Pediatr Surg, 2022, 57 (9): 61-68. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2021. 10. 049.
- [2] Davidson JR, Kyrklund K, Eaton S, et al. Long-term surgical and patient-reported outcomes of Hirschsprung Disease [J]. J Pediatr Surg, 2021, 56 (9): 1502-1511. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2021. 01. 043.
- [3] Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34 (2): 189-193. DOI: 10. 1007/s00383-017-4188-y.
- [4] Bachetti T, Rosamilia F, Bartolucci M, et al. The OSMR gene is involved in Hirschsprung associated enterocolitis susceptibility through an altered downstream signaling [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (8): 3831. DOI: 10. 3390/ijms22083831.
- [5] Gunadi, Luzman RA, Kencana SMS, et al. Comparison of two different cut-off values of scoring system for diagnosis of Hirschsprung-associated enterocolitis after transanal endorectal pull-through [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 705663. DOI: 10. 3389/fped. 2021. 705663.
- [6] Tang WB, Su Y, Yuan C, et al. Prospective study reveals a microbiome signature that predicts the occurrence of post-operative enterocolitis in Hirschsprung disease (HSCR) patients [J]. Gut Microbes, 2020, 11 (4): 842-854. DOI: 10. 1080/19490976. 2020. 1711685.
- [7] Drury B, Hardisty G, Gray RD, et al. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12 (1): 321-333. DOI: 10. 1016/j. jemgh. 2021. 03. 002.
- [8] Arthur CM, Nalbant D, Feldman HA, et al. Anemia induces gut inflammation and injury in an animal model of preterm infants [J]. Transfusion, 2019, 59 (4): 1233-1245. DOI: 10. 1111/trf. 15254.
- [9] Pruitt LCC, Skarda DE, Rollins MD, et al. Hirschsprung-associated enterocolitis in children treated at US children's hospitals [J]. J Pediatr Surg, 2020, 55 (3): 535-540. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2019. 10. 060.
- [10] Frykman PK, 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. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0124172.
- [11] Chung PHY, Yu MON, Wong KKY, et al. Risk factors for the development of post-operative enterocolitis in short segment Hirschsprung's disease [J]. Pediatr Surg Int, 2019, 35 (2): 187-191. DOI: 10. 1007/s00383-018-4393-3.
- [12] Yulianda D, Sati AI, Makhmudi A, et al. Risk factors of preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. BMC Proc, 2019, 13 (Suppl 11): 18. DOI: 10. 1186/s12919-019-0172-y.
- [13] Truong A, Hanna MH, Moghadamyeghaneh Z, et al. Implications of preoperative hypoalbuminemia in colorectal surgery [J]. World J Gastrointest Surg, 2016, 8 (5): 353-362. DOI: 10. 4240/wjgs. v8. i5. 353.

(收稿日期: 2022-06-15)

本文引用格式: 黄圆媛, 任红霞. 先天性巨结肠手术后小肠结肠炎的危险因素分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23 (5): 430-433. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202206036-006.

Citing this article as: Huang YY, Ren HX. Risk factors of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23 (5): 430-433. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202206036-006.