

• 综述 •

多发性肠闭锁的研究进展

袁晨东 综述 金先庆 审校

先天性小肠闭锁是新生儿肠梗阻的主要病因之一,约 1/3 的新生儿肠梗阻由肠闭锁引起,其中 32% 为多发性肠闭锁 (Multiple Intestinal Atresia, MIA),近年来其发病率有增加趋势^[1-2]。发生的原因、临床表现、诊断、治疗和预后因梗阻部位而异。多发性肠闭锁往往合并严重联合性免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID),提示肠闭锁的基因学研究方向^[3]。MIA 和 SCID 的共同作用使得患儿只能依靠全肠外营养 (Total Parenteral Nutrition TPN)^[4]。发病机制、产前诊断和干预方式的研究已成为目前肠闭锁研究的重点,现对小肠闭锁的产前诊断和发病机制综述如下。

一、历史背景

早在 1684 年空肠闭锁已有报道,Calder 于 1733 年首次描述了十二指肠闭锁的发生条件。1889 年 Bland Sutton 提出了对肠闭锁类型进行分类,并推测肠闭锁可能因胚胎发育闭锁引起 (例如卵黄管萎缩)。1900 年, Tandler 首次对肠闭锁的病因进行了理论解释,他认为胚胎时期肠管空泡化失败导致了肠闭锁的发生。1912 年, Springs 提出了胎儿血管异常理论,进一步扩展了病因的可能性。1955 年, Louw 和 Barnard 进一步印证了胎儿血管病变理论。

二、产前诊断

随着胚胎学和遗传学的发展,产前诊断小肠闭锁的技术水平日趋发展。多发性肠闭锁是一种典型的新生儿肠梗阻表现,包括母体羊水过多、胆汁性呕吐、腹胀、出生后最初 24 h 胎粪排出异常等。有学者在超声扫描下观察妊娠 30 周 MIA 的肠管变化,发现胎儿右上腹有一明显的、与胃不通的囊性包块,并在手术中发现了幽门隔膜、多发性肠闭锁、直肠隔膜。多发性肠闭锁的 B 超声像图很典型,可见胎儿腹腔内有多个肠扩张的低回声及反射区,有时呈蜂巢状分布,但应与暂时性肠腔扩张现象区别,因此必须连续、多次复查,避免误诊和漏诊。

B 超作为一种无创检查方法,已成为多发性肠闭锁产前诊断的主要方法。对流产、死胎、畸形史,产前羊水过多或过少及有遗传病史的孕妇,在产前进行 B 超检查是必要的。一般在妊娠 26 周时,即可初次进行 B 超检查,每次不超过 5 min 是十分安全的,可在孕期内多次反复检查。

三、发病机制

(一) 胚胎学研究

目前普遍认为,多发性肠闭锁的起因是血管肠系膜血流中断所造成。肠扭转内疝、肠系膜血管血栓形成,甚至十分罕见肠套叠都可以引起局部缺血,约 0.6% ~ 13% 肠闭锁因子宫内肠套叠而发生^[5,6]。

随着肠血管发育异常的发现 (尤其是多发性发育异常),对黏膜层及黏膜下层的血管异常 (包括近端和远端) 发病机制的研究已成为当前肠闭锁研究的重要内容^[7]。Choi 等^[8]通过镜检,在肠闭锁标本的黏膜下层和固有层中发现既有扩张、迂曲、薄壁的血管,也有扩张、壁厚的血管。

妊娠后期胎儿体重的正常增长依赖于胃肠道的正常运动,使近端肠黏膜能接触并摄取羊水营养物质。有研究表明,空肠闭锁患儿生长发育迟缓较回肠闭锁患儿更明显^[9-10]。Burjonrappa 等^[11]推测羊水葡萄糖和胰岛素源性氨基酸 (如羊水中高浓度的鸟氨酸和精氨酸) 通过肠促胰岛素肽 GLP-1 (胰高血糖素样肽) 和 GIP (葡萄糖依赖性胰岛素肽),在调节胎儿胰岛素水平中发挥了重要作用。GLP 由位于十二指肠近端的 K 细胞分泌, GIP 由位于远端小肠和结肠的 L-细胞分泌。由于这些特殊的黏膜细胞能促进 β 细胞生成和胰岛素释放,因而在妊娠后期对于胎儿的体重增长十分重要。闭锁远端比近端发育更好,这与在组织学上观察到的肠促胰岛素的分布情况相一致。

各种关于 MIA 的报道都指出: MIA 的预后相当差,严重的肠功能紊乱使其死亡率接近 100%。胚胎晚期宫内血管病变导致空肠、回肠及结肠闭锁的理论已被广泛接受,而其发病机理尚处于探索阶段。胃肠道中绒毛细胞和鳞状细胞的缺失表明这一进程

发生在早期胚胎发育^[12]。虽然有研究结果显示子宫内原因不明的炎症可以引起 MIA,但也可能是由于遗传缺陷引起大部分胃肠道闭塞而导致上皮细胞生长异常增生。因为肠道畸形的发生往往伴随肠道上皮细胞的异常增生。

(二) 遗传学研究

MIA 被认为是通过常染色体隐性遗传。Mochizuki^[13]报道 2 例 MIA 合并先天性双侧颞裂的患儿,患儿为双胞胎(其中 1 例死于宫内),对胎盘的病理学检查发现,2 例患儿存在胎-胎输血综合征,且在死亡患儿中发现多处血管内血栓形成,由此推测胎-胎输血综合征和多发性血管内血栓与 MIA 有关,从侧面印证了 MIA 与基因之间的密切联系。

Shorter 等^[3]提出,导致Ⅲ型 MIA 的变异基因对胃肠道本身的生长发育有着关键作用(尤其是对黏膜下层),而导致Ⅳ型 MIA 的变异基因对肠系膜上动脉及其分支的生长发育起重要作用。K. Chen 等^[14]在研究 HMIA 合并免疫缺陷时,提出其发病机制可能是单一基因变异,也可能是诸多胃肠道和淋巴细胞发育过程中的部分途径存在缺陷。随后,他们通过对 3 个有 MIA 合并免疫缺陷家族史的家庭的基因分型和遗传分析研究后,提出单核苷酸多态性基因芯片分析可以用于 MIA 合并免疫缺陷的基因学研究,呼吁更多研究中心进行更大样本量的研究,以早日发现 MIA 合并免疫缺陷的发病机制^[15]。Sadler 等^[16]用实验证明了调控基因表达的改变可以导致 MIA 的发生。

至于引起肠闭锁的确切致病基因,目前尚无统一论。Imaizumi 等^[17]报道了 1 例Ⅲ型肠闭锁的女孩,该患儿 2 和 3 号染色体相互易位[T(2;3)(q31.3;p24.2)],其易位点成为引起Ⅲ型肠闭锁的假定致病基因的候选区域。他们推测易位点中的 ITGAV、PMS1、2q31-Q32 基因是关键所在。Van Bever 等^[18]报道了 1 例Ⅲ型肠闭锁合并小头畸形的患儿,并进行了基因检测,发现 PAX6、FOXC1、PITX2 和 MYCN 等基因并无变异,从而排除了以上基因致病的可能性,并认为常染色体隐性遗传是其家族性复发的原因。也有研究发现基因 15q24 和 16q22 的重排与肠闭锁、心血管畸形等有关^[19]。Peter 等^[20]总结了前人的体和动物实验,他认为:① Fgfr2IIIb 或 FGF10 的突变都可以导致结肠和十二指肠闭锁,表明两种闭锁的形成机制是一致的。Fgfr2IIIb 基因编码一种膜结合的酪氨酸激酶受体,此受体只存在于内胚层,Fgfr2IIIb 或 FGF10 突变使此

受体缺失而导致肠闭锁形成^[21]。② Hedgehog 基因指导内胚层合成蛋白质并分泌到中胚层中,Ramallo 等^[22]发现 Hedgehog 基因突变的纯合子小鼠患有十二指肠狭窄和肛门闭锁,此发现反驳了血管学说。③在人体试验中已发现 FGFR2 基因突变与十二指肠狭窄有关,而在动物实验中发现 Hedgehog 信号通路基因突变(GLI-1、GLI-2、GLI-3、IHH 和 Foxf1)不会导致肠闭锁,但可能会发生肛门闭锁,这表明,除了 Hedgehog 信号通路,肠闭锁的形成可能需要其他信号通路发生中断。

总体而言,MIA 的发生与基因存在必然的联系,目前较统一的认识是,常染色体隐性遗传是其主要遗传方式,而 ITGAV、PMS1、2q31-Q32、Fgfr2IIIb、FGF10 等基因突变和染色体易位都有可能引起多发性肠闭锁的发生,可利用基因芯片技术对 MIA 进行确切的基因学研究。

(三) 免疫学研究

在各种多发性肠闭锁患儿中,大部分被证实免疫功能存在缺陷。如果存在免疫缺陷,可以是独立的原发性疾病,也可能是由于多发性肠闭锁引起肠道免疫功能发育不良的表现。

MIA 患儿往往有明显的肠功能紊乱和严重免疫缺陷所引起的败血症,免疫缺陷并非原发病灶,而是继发于肠功能紊乱基础上。这也使研究人员意识到了免疫系统和消化系统之间的复杂关系。Izcue A 等^[23]研究发现,调节性 T 细胞被证明有助于维持肠道的动态平衡,同时也是许多炎症性肠道疾病的治疗关键。在调节性 T 细胞缺陷的动物实验中,研究人员发现炎症性肠病可以被过继转移形成的调节性 T 细胞缺陷。在肠道的淋巴组织、固有层(小肠)、上皮(结肠)必须有特定的粘附分子和趋化因子,否则,细胞因子无法释放,就会使炎症反应加重。

目前认为,改进小肠移植术和加快免疫学研究是降低并发症的发生率、改善宿主生存率的有效途径。早期使用生长因子、尽量改善肠道环境以及生长激素、营养因子的使用可以改善重症患儿预后。

综上所述,随着胚胎学、遗传学、免疫学研究的发展,多发性肠闭锁的发病机制目前主要有“胚胎期肠管空泡化不全”和“胚胎晚期肠系膜血管病变”两种理论,其确切发病机制及致病基因目前尚无统一论,基因突变和染色体易位都有可能引起多发性肠闭锁的发生,可利用基因芯片技术对 MIA 进行确切的基因学研究。

参考文献

- 1 Baglaj M, Carachi R, Lawther S. Multiple atresia of the small intestine: a 20-year review[J], *Eur J Pediatr Surg*, 2008, 18:13-18.
- 2 Hemming V, Rankin J. Small intestinal atresia in a defined population: occurrence, prenatal diagnosis and survival[J], *Prenatal Diagnosis Prenat Diagn*, 2007, 27:1205-1211
- 3 Shorter NA, Georges A, Perenyi A, et al. A proposed classification system for familial intestinal atresia and its relevance to the understanding of the etiology of jejunoileal atresia[J], *J Pediatr Surg*, 2006, 41:1822-1825.
- 4 Ali Y, Rahman S, Bhat V, et al. Hereditary multiple intestinal atresia (HMIA) with severe combined immunodeficiency (SCID): a case report of two siblings and review of the literature on MIA, HMIA and HMIA with immunodeficiency over the last 50 years[J], *BMJ Case Reports*, 2011, 10:1136-1143.
- 5 Pueyo C, Maldonado J, Royo Y, et al. Intrauterine intussusception: a rare cause of intestinal atresia[J], *J Pediatr Surg*, 2009, 44:2028-2030.
- 6 Saxena AK, van Tuil C. Intrauterine Intussusception in Etiology of Jejunal Atresia[J], *Dig Surg*, 2008, 25:187.
- 7 Miguel A, Guzman, Rajeev Prasad, Duane S. Duke, et al. Multiple intestinal atresias associated with angiodysplasia in a newborn[J], *J Pediatr Surg*, 2011, 46:1445-1448.
- 8 Choi SO, Park WH, Hwang JB, et al. Diffuse microscopic angiodysplasia and nodular lymphoid hyperplasia in an infant with obscure massive lower gastrointestinal bleeding: a diagnostic challenge[J], *J Pediatr Surg*, 2009, 44:852-855.
- 9 Piper HG, Alesbury J, Waterford SD, et al. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes[J], *J Pediatr Surg*, 2008, 43:1244-1248.
- 10 Tongsin A, Anuntkosol M, Niramis R. Atresia of the jejunum and ileum: what is the difference? [J], *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(3):S85-S89.
- 11 Burjonrappa S, Crete E, Bouchard S. Comparative outcomes in intestinal atresia: a clinical outcome and pathophysiology analysis[J], *Pediatr Surg Int*, 2011, 27:437-442.
- 12 Ferrarini A, Osterheld MC, Vial Y, et al. Familial Occurrence of an Association of Multiple Intestinal Atresia and Choanal Atresia: A New Syndrome? [J], *Am J Med Genet*, 2009, 149A:2661-2665.
- 13 Mochizuki K, Shinkai M, Ohhama Y, et al. Multiple intestinal atresia and congenital bilateral perisylvian syndrome in a surviving monozygotic twin with intrauterine death of the co-twin[J], *J Pediatr Surg*, 2010, 45:E7-E8.
- 14 K. Chen, Garcia-Lloret, McGhee, et al. Characterization of Immunologic Function in a Case of Hereditary Multiple Intestinal Atresia with Immunodeficiency[J], *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, 2:S88.
- 15 Chen K, McGhee SA, McCabe ERB. Microarray Analysis of Candidate Genes in Multiple Intestinal Atresia with Immunodeficiency[J], *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 2:75.
- 16 Sadler TW, Rasmussen SA. Examining the evidence for vascular pathogenesis of selected birth defects[J], *Am J Med Genet*, 2010, 152A:2426-2436.
- 17 Imaizumi K, Kimura J, Masuno M, et al. Apple-peel intestinal atresia associated with balanced reciprocal translocation t(2;3)(q31.3;p24.2) mat[J], *Am J Med Genet*, 1999 Dec 22; 87(5):434-435.
- 18 Van Bever Y, van Hest L, Wolfs R, et al. Exclusion of a PAX6, FOXC1, PITX2, and MYCN Mutation in Another Patient With Apple Peel Intestinal Atresia, Ocular Anomalies and Microcephaly and Review of the Literature[J], *Am J Med Genet*, 2008, 146A:500-504
- 19 El Hattab AW, Zhang F, Maxim R, et al. Deletion and duplication of 15q24: molecular mechanisms and potential modification by additional copy number variants[J], *Genet Med*, 2010, 12(9):573-586.
- 20 Peter F, Nichol, Amy Reeder, et al. Humans, Mice, and Mechanisms of Intestinal Atresias: A Window into Understanding Early Intestinal Development [J], *J Gastrointest Surg*, 2011, 15:694-700
- 21 Fairbanks TJ, Kanard RC, Del Moral PM, et al. Colonic atresia without mesenteric vascular occlusion: The role of the fibroblast growth factor 10 signaling pathway[J], *J Pediatr Surg*, 2005, 40(2):390-396.
- 22 Martinovic-Bouriel J, Bernabe-Dupont C, Golzio C, et al. Matthew-Wood syndrome: report of two new cases supporting autosomal recessive inheritance and exclusion of FGF10 and FGFR2[J], *Am J Med Genet*, 2007, 143(3):219-228.
- 23 Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation[J], *Ann Rev Immun*, 2009, 27:313-338.