

# 新生儿肠动力影响因素分析

王 勇 余家康 钟 微 牛会林

【摘要】 目的 从病理角度分析新生儿期非巨结肠性动力性肠梗阻的发病机制,以指导临床,避免不必要的手术。 方法 收集本院 2005 年 1 月至 2010 年 1 月新生儿期非巨结肠动力性肠梗阻病例 32 例,均经保守治疗无效后行手术探查,其中 30 例行回肠造瘘术,2 例行横结肠造瘘术,取造瘘处肠管石蜡切片为实验第一组;以上 32 例患儿均于 3 个月后返回本院行封瘘术,取封瘘术中同段肠管石蜡切片为实验第二组;取 10 例同日龄同段正常肠管石蜡切片做对照组。三组石蜡切片分别行 HE 染色,分别对 CD3、CD117 行免疫组化检测及凋亡(Tunnel)检测。 结果 HE 染色光镜下观察第二组较第一组黏膜及肌间神经节细胞数量增多,体积增大,光镜下观察肠壁肌纤维未见异常;CD3 于实验组及对照组神经节周均未见表达;CD117 第二组较第一组及对照组表达增多,实验组及对照组 Tunnel 凋亡实验见神经节周无表达。 结论 肠神经节周围炎症反应及肠神经节凋亡这两个影响年长儿肠动力的因素指标在新生儿动力性肠梗阻中并不常见;Cajal 细胞发育异常及神经节细胞成熟度可能是新生儿肠动力异常的重要原因。

【关键词】 巨结肠;病理学,外科;婴儿,新生

**The clinical pathological analysis of a neonatal intestinal pseudo-obstruction (IPO).** WANG Yong, YU Jia-kang, ZHONG Wei, et al. Department of Pediatric Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China.

【Abstract】 **Objective** To identify the value of immunohistochemical studies in making a pathologic evaluation of a neonatal intestinal pseudo-obstruction (IPO). **Methods** This study reassessed the pathology of surgically resected bowel from 32 neonates under the impression of IPO and 10 normal controls using immunohistochemical studies. Samples are divided into 3 groups. The first is the samples from stoma after their ileostomy or Colostomy procedure, the second is the same intestine resected from the closure operation performed three months later. And the third group is the normal groups. **Results** On HE staining, the first group shows low number of ganglion cells in addition to small size of the myenteric ganglions. CD33 were not found in three groups. On CD117 immunostaining, the first group was low power than the second group. Tunnel apoptosis was not seen in three groups. **Conclusion** Current data on pathological features of neonate enteric indicates that degenerative and inflammatory can not compromise the morpho-functional integrity of the enteric nervous system just as elder children. Absence or altered distribution of the interstitial cells of Cajal has been indicated in association with intestinal pseudoobstruction.

【Key words】 Megacolon; Pathology, Surgical; Infant, Newborn

先天性巨结肠是新生儿期最常见的影响肠动力的疾病,临床有部分病例为非巨结肠动力性肠功能障碍,表现为假性肠梗阻,是引起肠衰竭的重要原因,这种障碍可在新生儿期即发生,患儿多因明显肠梗阻症状而行剖腹探查肠造瘘术。对此类动力性障碍病例进行病理机制研究,寻找病因,可避免不必要

的手术。肠动力调控是复杂的网络式调控,仅从神经节的角度解释肠动力不充足,广义上为神经因素、肠肌层、间质因素<sup>[1]</sup>;狭义上为神经节、肠肌层、间质细胞等。目前较关注的是肠神经节细胞的成熟度、神经节细胞凋亡情况及神经节周炎症的发生、Cajal 细胞的数量及发育情况。本研究探讨上述因素对新生儿期肠动力的影响。

## 材料与方法

### 一、临床资料

收集本院 2005 年 1 月至 2010 年 1 月新生儿期即发现非巨结肠动力性肠梗阻的患儿 32 例, 年龄为 3~6 d, 体重为 2.5~3.4 kg, 均因出生后未排大便, 而出现腹胀、或腹壁潮红、或呕吐等肠梗阻症状入院, 腹部 X 线片表现为肠扩张或肠梗阻, 肠道造影排除机械性肠梗阻, 直肠黏膜活检亦排除先天性巨结肠。经保守治疗无效后行手术探查, 其中 30 例行回肠造瘘术, 2 例行横结肠造瘘术。32 例患儿均于 3 个月后返回本院行封瘘术。

### 二、研究方法

取第 1 次造瘘手术造瘘处肠管 32 例石蜡标本为第 1 组。第 2 次封瘘手术中同段肠管 32 例石蜡标本为第 2 组。取 10 例相近日龄同段正常肠管石蜡标本做对照组。3 组标本分别行 HE 染色、CD3、CD117 免疫组化检测及凋亡 (TUNEL) 检测。

## 结果

### 一、HE 染色情况

18 例 (56%) HE 染色光镜下观察, 第 2 组较第 1 组黏膜及肌间神经节细胞数量增多, 体积增大, 即 32 例患儿中有 18 例于 3 个月后神经节细胞数量增加, 发育转成熟, 肠壁肌层发育未见异常 (图 1)。

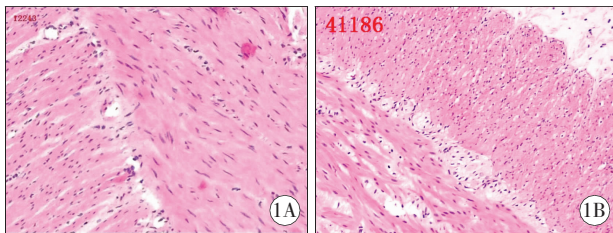


图 1 A 为第一组肌间神经节细胞 HE 镜下观察情况; B 为第二组肌间神经节细胞 HE 镜下观察, 神经节数量增多, 形态增大, 肠壁肌细胞发育未见异常,  $\times 40$ ; 图 2 CD117 在肌间表达, 阳性表现为棕黄色。A 为第一组肌间 cajal 细胞镜下观察情况, B 为 3 个月后镜下观察情况, 表明 3 个月后表达增加,  $\times 40$ 。

**Figure 1** A, The first set of ganglion cells between muscle HE microscopic observation situation; B, The second group of ganglion cells between muscle HE the microscopic observation, ganglion, morphology, intestinal wall muscle cells did not see unusual,  $\times 40$ ; **Figure 2** CD117 expression between the muscle, positive performance for tan. A, The first group of muscles between the microscopic observation, cajal cells. B, 3 months after the microscopic observation, showed that after 3 months increased expression,  $\times 40$ .

## 讨论

便秘是小儿常见症状, 目前针对小儿肠动力的研究有很多, 如营养、感染、肠动力相关细胞的变性

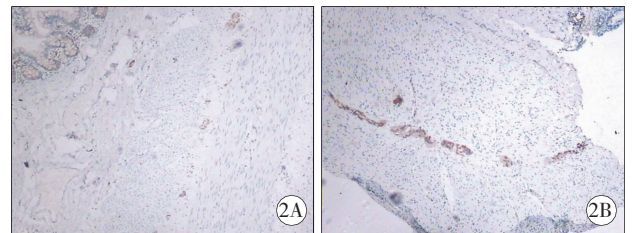
### 二、免疫组化结果

年长儿动力性肠梗阻的常见原因是神经节细胞的感染及凋亡。感染即表现为在神经节细胞周围见炎症细胞浸润, 神经节细胞功能异常而出现动力性肠梗阻。其病理特征即在神经节周出现大量淋巴细胞, 免疫组化检查表现为 CD3 的阳性表达。但本实验中 CD3 于神经节周未见表达 (100%)。

另一个引起年长儿动力性肠梗阻的病因是神经节细胞凋亡, Tunnel 实验可良好验证凋亡的发生。本实验中 Tunnel 实验见神经节周无阳性表现 (100%)。

CD117 为表现 cajal 细胞良好的免疫指标, 常规可在肠壁黏膜下层及肌间表达。本研究中 12 例 (37.5%) 第 2 组较第 1 组 CD117 表达增多, 说明 3 个月后患儿 cajal 细胞成熟或数量增加 (图 2)。

本组 1 例患儿 3 个月后进行回肠封瘘术, 术后仍出现肠梗阻症状, 胃液量未见减少, 为黄绿色, 腹胀明显, 可见胃肠型, 腹部 X 线片可见肠管广泛扩张, 每天可排少量大便, 1~2 次, 给予禁食、洗肠等保守治疗未见好转, 术后第 8 天行剖腹探查术, 术中发现肠管无粘连, 肠管通畅, 再次行回肠造瘘术。患儿 1 岁时再次行封瘘术, 术后恢复良好, 无肠功能障碍。随访 1 年无临床症状。患儿于第 2 次封瘘术时回肠同段肠管标本和第 1 次封瘘术中同段回肠做 HE 染色镜下观察, 和正常肠管相比无异常, 各免疫组化指标比较亦未能判断出差异常, 推断影响其肠动力因素为未知。



及凋亡等是较常见的影响因素。但对于新生儿期即出现症状的患儿研究较少, 本研究针对感染、神经节细胞的成熟度、神经节细胞凋亡、Cajal 细胞探讨新生儿期动力性肠梗阻的病因。CD3 可显示神经节周有无 T 淋巴细胞浸润, 粗略反应肠管有无炎症浸

润。CD117 是 Cajal 细胞的良好免疫组化标记抗原,通过观察 CD117 在肠壁黏膜下及肌间的表达来观察 Cajal 细胞的分布及数量。Tunel 实验可观察神经节细胞有无凋亡。本研究第 2 组较第 1 组黏膜及肌间神经节细胞数量增多,体积增大,发育转成熟,故可推断神经节成熟与否仍是影响新生儿肠动力的主要因素。

神经节周炎症的发生可致神经节细胞退化、凋亡、甚至消失,继而影响肠动力,在成人及年长儿中屡有报道<sup>[4-6]</sup>。其病理特征即神经节周 T 淋巴细胞明显增多,有时表现为黏膜下亦有淋巴细胞浸润。但本组病例行神经节周 CD3 检测,T 淋巴细胞并未增多,凋亡检测亦未见明显变化。肠壁肌层发育可影响肠动力<sup>[7-8]</sup>。

Cajal 细胞的分布及数量亦是影响肠动力的重要因素。Cajal 细胞来源于间叶祖细胞和平滑肌细胞同源。广泛分布于消化道、肌间、黏膜下,自食管到结肠皆有分布。通常被定义为胃肠道起搏细胞,因为它可以激发慢波,并且调节消化道运动的协调性。但并不是所有 Cajal 细胞都有这个功能,仍有部分细胞在肠神经系统接受及传递神经递质上扮演重要角色,从而调控肠神经网络<sup>[9]</sup>。Cajal 细胞引起的疾病可以概括为其在肠神经系统的分布或数量、结构的异常<sup>[10-12]</sup>。已有报道 Cajal 细胞异常引起假性肠梗阻。其实,新生儿期因为 Cajal 细胞的发育未成熟引起肠动力障碍或胎粪性肠梗阻已有报道<sup>[13]</sup>。但这些都需电镜下的诊断,对此,我们目前暂无开展。

肠运动调节是个复杂的网络式调节,神经方面有神经抗体、精神因素的影响,间质方面有嗜酸性细胞、肥大细胞等的影响,还有各种肌病对肠平滑肌的影响<sup>[14-15]</sup>。本组有 1 例 HE 镜下及现有免疫组化检测未见异常,但临床及病理资料有限,未能查出病因。如果结合电镜及基因定位等其他检测方法,将会完善对于病因的诊断。

综上所述,肠神经节周炎症反应、肠神经节凋亡、肠壁肌层发育异常等影响年长儿肠动力的因素在新生儿动力性肠梗阻中并不常见;Cajal 细胞发育异常及神经节细胞成熟度可能是新生儿肠动力异常的重要原因。

## 参考文献

1 Dinardo G, Blandizzi C. Review article: molecular, patho-

- logical and therapeutic features of human enteric neuropathies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2008,28(1):25-42.
- 2 Meier-Ruge WA, Ammann K. Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B)[J]. *Eur J Pediatr Surg*,2004,14(6):384-391.
- 3 Park SH, Min H. Immunohistochemical studies of pediatric intestinal pseudo-obstruction: bcl2, a valuable biomarker to detect immature enteric ganglion cells[J]. *Am J Surg Pathol*,2005,29(8):1017-1024.
- 4 Vasina V, Barbara G. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation[J]. *Auton Neurosci*. 2006,30:264-272.
- 5 Lomax AE, Linden DR. Effects of gastrointestinal inflammation on enteroendocrine cells and enteric neural reflex circuits[J]. *Auton Neurosci*,2006,30:250-257.
- 6 De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. New insights into human enteric neuropathies[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004,16(1):143-147.
- 7 Smith VV. Pathology of paediatric gastrointestinal neuromuscular disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007,45(2):93-96.
- 8 Knowles CH. New horizons in the pathogenesis of gastrointestinal neuromuscular disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2007,45(2):97-102.
- 9 Feldstein AE, Miller SM, El-Youssef M, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction associated with altered interstitial cells of Cajal networks[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003,36:492-497.
- 10 Yamataka A, Ohshiro K, Kobayashi H, et al. Abnormal distribution of intestinal pacemaker (C-kit-positive) cells in an infant with chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction[J]. *J Pediatr Surg*,1998,33:859-862.
- 11 Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, et al. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders[J]. *Histopathology*,2007,50:176-789.
- 12 Jain D, Moussa K, Tandon M, et al. Role in interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003,98:618-624.
- 13 Kenny SE, Vanderwinden JM, Rintala RJ, et al. Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: a new diagnosis for transient neonatal pseudoobstruction[J]. *Report of two cases. J Pediatr Surg*, 1998,33:94-98.
- 14 Wood JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13:1313-1332.
- 15 Accarino A, Colucci R, Barbara G, et al. Mast cell neuromuscular involvement in patients with severe gastrointestinal motility disorders. *Gut*,2007,39:18.