

·综述·

先天性巨结肠小肠结肠炎发病机制及防治研究进展

虞贤贤 综述 施诚仁 蔡 威 审校

先天性巨结肠小肠结肠炎(Hirschsprung-associated Enterocolitis, HAEC)是先天性巨结肠最常见的并发症,主要表现为发热、腹胀、腹泻和败血症等,由 Swenson O 和 Fisher JH 在 1956 年首先提出,最初的观点认为 HAEC 是由于肠道的水电解质平衡紊乱造成,而后考虑 HAEC 是一种由于机械性梗阻引起的结肠炎症^[1-3]。近 10 年来的研究表明 HAEC 的发病与肠道免疫功能异常、肠道黏蛋白异常分泌、细菌异位及菌群紊乱等因素相关^[2,4,5];目前 HAEC 的诊断主要依靠临床表现和病史,一般发病率在 25%~35%,是造成先天性巨结肠患儿死亡的主要原因^[6-7]。故本文对于 HAEC 发病机制、预防及治疗的研究进展做一综述,为临床诊疗提供参考。

一、发病机制

HAEC 是造成先天性巨结肠患儿死亡最主要的原因,但其发病机制尚未明确,目前的观点认为 HAEC 的发病主要与肠道免疫功能异常、肠道黏蛋白异常分泌、细菌异位及菌群紊乱等因素相关^[2,4,5]。

1. 肠道免疫功能异常:肠道相关淋巴组织是体内最大的淋巴器官^[8]。而 PP 结(Peyer's Patch)是肠黏膜免疫反应的最初响应结构^[9]。其表面特化上皮 M 细胞将抗原转呈至 PP 结,通过抗原呈递细胞将抗原信息呈递给原始淋巴细胞。活化后的淋巴细胞通过胸导管进入循环系统,继而分泌细胞因子促进 B 淋巴细胞分化为浆细胞,将 SIgA 分泌至肠腔,起到免疫防御的作用^[10]。重症 HAEC 患儿已证实存在胸腺衰退、脾淋巴细胞减少、B 淋巴细胞增殖抑制等,提示免疫功能受损和 HAEC 的发病有关^[11]。且 HAEC 患儿切除肠段内 SIgA 量降低,但其浆细胞数目升高,提示 HAEC 患儿可能存在 SIgA

的生成和分泌功能异常,动物实验也证实了此现象^[12-15]。在先天性巨结肠患者和 EdnrB^{-/-}小鼠模型的远端结肠标本中,发现杯细胞数目增加和表达基因上调,潘氏细胞分泌的 sPLA2 表达水平和活性降低^[16,17];这些研究都提示在 HAEC 及先天性巨结肠患儿中存在一系列肠道免疫功能异常。

2. 黏液屏障改变:小肠上皮细胞分泌的黏蛋白构成黏液层起到保护作用,在结肠这部分黏液层细分为内外两层,黏蛋白构成的改变可造成黏液屏障的功能变化,导致细菌异位,进而诱发 HAEC^[18];在先天性巨结肠小鼠模型中发现其肠道内黏液屏障对异物颗粒的转运速率明显降低^[2],提示黏液屏障功能受损;黏蛋白主要为 MUC2 和 MUC5AC 两类,研究发现先天性巨结肠患儿的大便标本中 MUC2 的水平明显下降,而 HAEC 患儿则未表达 MUC2^[19];但也有实验表明先天性巨结肠患儿 MUC2 的水平无明显改变^[20]。黏液屏障功能改变与具体黏液蛋白构成变化之间的关系待进一步明确。

3. 肠道菌群改变:肠道菌群的稳态对肠道内环境的稳定和肠道免疫功能的正常发挥起着关键作用;中枢及肠神经系统可以通过内分泌、免疫、体液等各种方式影响肠道菌群,因此有学者推测先天性巨结肠本身可以引起肠道菌群的改变^[18]。Demehri FR 等^[21]发现 HAEC 患儿粪便中短链脂肪酸水平下降,提示 HAEC 患儿的结肠菌群代谢方式和菌谱可能发生改变。先天性巨结肠小鼠动物模型已证实肠道菌群的多样性会随着小鼠年龄的增长而发生改变,相较于同龄小鼠,其拟杆菌群和厚壁菌群更为丰富^[6,22]。比较 HAEC 和先天性巨结肠患儿结肠近远端的粪便菌群,发现 HAEC 患儿近端结肠的菌群数量明显较多,在构成上主要为变形菌门(55%)和厚壁菌门(17%);而先天性巨结肠患儿的远端结肠菌群较为丰富,构成上主要是拟杆菌门(46%)和变形菌门(21%)^[11]。这和 HAEC 发病前发现乳酸菌数量下降的结果一致^[17]。随访先天性巨结肠患儿 HAEC 发病前后大便菌群的方式,发现在 HAEC

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.013

基金项目:上海市科学技术委员会项目(17DZ2272000)

作者单位:上海交通大学医学院附属新华医院(上海市,200092)

通讯作者:蔡威,Email:caiw204@sjtu.edu.cn

发作的不同时期,粪便菌群处于不断变化之中^[23]。同时合并真菌种类的改变,包括假丝酵母菌增加、马拉色菌和酵母菌数量下降^[5];有学者在 HAEC 患儿肠内分离得到艰难梭菌,认为 HAEC 的发生和艰难梭菌感染有关^[24]。

二、HAEC 的预防

目前研究的热点主要集中于益生菌在预防 HAEC 发生中的价值;同时解除梗阻及洗肠对于预防 HAEC 的发生仍有临床应用的意义。

1. 益生菌:对 HAEC 患儿肠道菌群的研究提示肠道菌群的变化可能是诱发先天性巨结肠患儿发生 HAEC 的原因之一^[17]。除了调节菌群外,益生菌可以通过与病原体共同竞争肠黏膜表面受体、促进黏蛋白分泌等方式增加宿主抵抗病原体的能力^[25]。沈涤华等^[26]报道 HAEC 患儿中乳酸菌和双歧杆菌的比例明显降低;王小林^[27]等前瞻性随机对照试验提示口服 4 周益生菌可以降低 HAEC 的发病率(实验组 10% vs 对照组 33.3%),同时减轻 HAEC 患儿的严重程度。但 El-Sawaf M^[28]等多中心前瞻性随机对照研究提出了相反的观点,认为术后患儿使用益生菌并不能改善 HAEC 的发病情况。口服益生菌对于 HAEC 的预防作用仍有待更多的临床试验证实。

2. 减少出口梗阻:既往观点认为 HAEC 的发生可能和远端肠管的机械性梗阻相关。Teitelbaum DH 等^[29]发现出口梗阻是 HAEC 发生的危险因素之一,因此尽可能减少出口梗阻的发生可预防 HAEC 的发生,主要方式包括留置肛管和术后扩肛。Gao Y^[30]认为先天性巨结肠根治术后持续扩肛可以刺激肛直肠肌肉,避免术后吻合口狭窄的发生,从而降低 HAEC 的发病率。Temple TH^[31]发现每日扩肛对于预防 HAEC 发生的效果等同于每周扩肛。对于灌肠无法缓解症状的术前患儿采取留置肛管,有助于先天性巨结肠一期手术的顺利进行;对于急性期 HAEC 患儿,由于灌肠可能增加肠穿孔的风险,建议单纯留置肛管辅助排气^[32]。Messina M 等^[33]局部应用硝酸异山梨酯贴治疗先天性巨结肠根治术后持续性便秘,对比使用前后肛直肠测压结果,发现局部使用硝酸异山梨酯贴后肛门平均压力值(115.6 mmHg/57.3 mmHg)、最大压力值(160 mmHg/98 mmHg)及高压区长度(1.8 cm/1.6 cm)等均明显下降,可能有助于部分 HAEC 患儿解除出口梗阻。

3. 预防性抗生素的使用:HAEC 的发生除了与

菌群的异常生长相关外,还可能与细菌菌种改变及某些特定菌株感染有关^[24]。但如前文所述,目前仍未明确某一菌群与 HAEC 的相关性,一般不建议预防性使用抗生素;对于出现相关临床症状并怀疑是 HAEC 的患者,则需更积极地应用抗生素,以避免在短时间内因感染控制不良而出现败血症^[6]。

4. 预防性洗肠:对于先天性巨结肠患儿术前是否需要预防性洗肠并无统一观点,但对于需要推迟行先天性巨结肠根治术的患儿应当予以预防性洗肠^[34]。由于婴儿的免疫系统尚未成熟,发生 HAEC 的概率也更高,因此这部分患者可能会从术前的预防性洗肠中获益。术后预防性洗肠可以有效降低 HAEC 的发生概率及严重程度。建议从术后 1~2 周开始,每日 2 次,持续 3 个月后减至每日 1 次,并继续维持 3 个月^[6,35]。

三、HAEC 的治疗

HAEC 的治疗目前仍局限于对症处理,同时由于诊断标准的不统一,造成治疗策略的泛化;对于造瘘的选择需谨慎,但如果患儿病情较为严重则必须造瘘。

1. 保守治疗:对于怀疑是 HAEC 的患儿需要给予广谱抗生素和静脉输液。抗生素一般建议使用氨苄青霉素、庆大霉素和甲硝唑^[6]。具体使用方案取决于疾病的严重程度,症状较轻的 HAEC 患儿可以口服甲硝唑,发病严重的患儿需静脉使用广谱抗生素^[32]。同时对于所有患儿均可辅以甲硝唑保留灌肠(10~20 mL/kg),每日 2~4 次^[35];对于爆发性发作的 HAEC 患儿应避免灌肠,但建议留置肛管以保证排气排便^[32]。目前 HAEC 的诊断主要依靠临床诊断,缺乏诊断标准,故 Gosain A 等^[36]在最新的专家共识中提出将 HAEC 患儿按症状严重程度分为 3 级,并根据不同患儿的严重程度决定治疗的具体方式。

2. 造瘘的选择:对于重症 HAEC 患儿及合并败血症的患儿,强烈建议立刻造瘘,特别是一开始就表现为重症 HAEC 的新生儿患者^[6]。造瘘的位置一般取移行段的近端^[32];对于一般情况稳定的 HD 患儿,即便有过 HAEC 既往史,也可直接一期手术根治,无需造瘘;但对于存在 HAEC 复发高危因素,比如 HD 的诊断延迟、合并其他综合征(如 21-三体等),需要考虑造瘘^[6]。

3. 粪移植:诸多相关实验已经证实 HAEC 的发生可能与艰难梭菌感染相关,但目前艰难梭菌对甲硝唑及万古霉素的敏感性在不断下降,因此对于

部分规范使用甲硝唑及万古霉素治疗艰难梭菌失败的患者,临床上已经尝试使用粪移植的方式来重建正常的肠道菌群^[37-39]。但目前粪移植仍有较多的争议,包括粪便供体的选择、移植方式和部位的确定、传染性疾病的控制等,但至少为治疗 HAEC 提供了一种新的选择方式,特别对于 HAEC 反复发作患儿^[40,41]。

四、反复发作性 HAEC 的治疗

目前对于反复发作性 HAEC 的定义缺少共识,一般将经过持续保守治疗后仍会持续间断出现 HAEC 症状者称为反复发作性 HAEC^[6]。该类患儿治疗的重点在于明确 HAEC 反复发作的病因并解除病因,在对症处理时则可参考 Gosain A 等^[36]提出的治疗方案。

1. 明确病因:HD 患儿术后出现梗阻的主要原因包括:①机械性因素:吻合口狭窄、下拖肠管扭转;②病理性因素:残留病变肠管;③肠运动功能异常:继发性肠神经元发育不良;④其他因素:Soave 术后肌鞘缩窄、内括约肌失迟缓等^[42,43]。故对于根治术后反复出现 HAEC 的患儿,仔细肛检以明确有无吻合口狭窄,特别是麻醉后的肛检以评估患儿肛门括约肌的结构功能情况;对于怀疑是术后狭窄引起 HAEC 反复发作者,行水溶性造影剂灌肠以明确诊断;必要时行直肠黏膜活检评估有无神经节细胞及神经丛增生情况,以排除由于狭窄段或者移行段切除不完整造成的病理性狭窄^[44];Frykman PK^[6]等提到对于 3 岁以下的患者,直肠黏膜吸引活检已经可以取到足够病理分析的标本组织;但 Vadva Z 等^[45]发现对于已行根治术后的先天性巨结肠患儿,直肠黏膜吸引活检的准确率较低,这可能和术后解剖标志的改变、术后瘢痕形成、肠胆碱神经系统退化等有关^[46]。因此,最佳的病理诊断方式仍是常规的开放黏膜活检,以期取到足够深的黏膜组织。行直肠黏膜活检过程中需注意取材点必须在吻合口以上。如果是 Duhamel 术后,黏膜活检必须从直肠黏膜的后壁获得;如果末次手术吻合口近端的神经节细胞分布情况无法确认,则建议活检时最好在同一层面取四个点,以排除局部瘢痕等原因造成的神经节细胞缺失^[47]。

2. 针对性解除病因:①扩肛:对于存在明确解剖狭窄的病人,比如吻合口狭窄、拖出肠管扭转、术后粘连等,扩肛可以取得较满意的效果;Mueller CM 等^[48]尝试在扩肛的同时局部注射丝裂霉素 C,取得了一定的效果;但对于部分狭窄严重的病人,扩肛

的作用有限,仍需要再次手术。②A 型肉毒毒素注射:对于无解剖狭窄而黏膜活检正常的患儿,特别是初次行 Soave 术的患儿,需考虑肌鞘缩窄或者内括约肌失迟缓造成 HAEC 反复发作^[42],可以尝试在内括约肌注射 A 型肉毒毒素^[49],文献报道首次注射后症状缓解率在 62%~89%^[49-51],推荐的使用剂量为 60~100 U,稀释至 1.0 mL(最高浓度 100 U/mL)后在齿状线以上的内括约肌环状注射,效果可维持 3~4 个月,必要时可重复注射^[47];副作用为注射后可能出现短暂污粪现象,一般数周内可缓解^[52]。③内括约肌切开术:对于 A 型肉毒毒素注射无效的患儿,可以采取内括约肌切开术^[47],能减少腹泻次数,增加进食及体重,保证规律排便等^[33]。同时,对于并发症的比较,Friedmacher F 的 Meta 分析发现对于确诊是肛门内括约肌失迟缓的患儿,后壁的内括约肌切开术相较于 A 型肉毒毒素注射有更高的缓解率,同时术后出现便失禁及症状复发的比例也更小,因此认为后壁内括约肌切开术要优于 A 型肉毒毒素注射^[53]。但由于其研究对象与本文出入较大,故仅作为参考。术后便失禁出现比例的差异与个人的操作方式和技巧有关:一般而言在齿状线以上切开便失禁发生的概率相对较小,但部分先天性巨结肠根治术后患儿解剖结构不清晰或者首次手术中损伤过齿状线周围结构,造成辨认困难^[47]。对于手术时机,Demehri FR 等^[32]建议在术后 1~2 年保守治疗无效的情况下行内括约肌切开术。④再次手术:对于黏膜活检确认未见神经节细胞的患儿或存在严重解剖狭窄但反复扩肛及内括约肌切开仍无效的患儿,需考虑再次手术;术式包括直接拖出、再次 Swenson 术、Soave 术改 Duhamel 术、再次 Duhamel 术等。具体手术方式需根据末次根治术方式决定。腔镜辅助可更加有效地完成探查及高位活检,并进一步游离松解肠管;再次手术的重点是确定拖出肠管的位置,除了常规的冰冻活检外,建议将其近端环形切除后送全层活检,以再次明确是否存在正常的肠内神经分布^[54]。

3. 造瘘:对于所有保守治疗和外科治疗都无效的 HAEC 反复发作的患儿及病程中出现中毒性巨结肠的患儿,需考虑造瘘手术,这部分患儿一般都伴有综合征,比如 21 三体综合征或者 Bardet-Biedl 综合征^[55];大部分患儿造瘘后 HAEC 可得到较好控制,但仍有极少数患儿在造瘘后 HAEC 的症状仍然会持续。

虽然关于 HAEC 发病机制的各种研究在不断

进展中,但其诊治仍然是临床工作中的一大难题,治疗的重点在于早期诊断并予以对症处理,避免HAEC进一步加重;不可否认的是,目前的治疗仍停留在对症处理阶段,更系统的治疗方案仍依赖于诊断标准的统一及发病机制的明确。

参考文献

- 1 Fisher JH, Swenson O. Hirschsprung's disease during infancy [J]. Surg Clin North Am, 1956, 1511-1515. DOI:10.1016/s0039-6109(16)35036-8.
- 2 Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM, et al. Mucus Barriers to Microparticles and Microbes are Altered in Hirschsprung's Disease [J]. Macromol Biosci, 2015, 15(5):712-718. DOI: 10.1002/mabi.201400473.
- 3 Swenson O, Fisher JH, Scott JE. Diarrhea following rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease [J]. Surgery, 1960, 48:419-421.
- 4 Frykman PK, Cheng Z, Wang X, et al. Enterocolitis causes profound lymphoid depletion in endothelin receptor B-and endothelin 3-null mouse models of Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(3):807-817. DOI:10.1002/eji.201444737.
- 5 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.
- 6 Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy [J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(4):328-335. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007.
- 7 Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, et al. Hirschsprung's disease: what about mortality? [J]. Pediatr Surg Int, 2011, 27(5):473-478. DOI:10.1007/s00383-010-2848-2.
- 8 黄文凯, 李雪丽, 张瑾, 等. 先天性巨结肠手术后近期并发症的发生率及危险因素分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(2):99-105. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.005.
Huang WK, Li XL, Zhang J, et al. Prevalence and risk factors of the early complications after surgery of Hirschsprung's disease: A retrospective cohort study [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(2):99-105. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.005.
- 9 Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, et al. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue [J]. Mucosal Immunol, 2008, 1(1):31-37. DOI:10.1038/mi.2007.9.
- 10 Craig SW, Cebra JJ. Peyer's patches: an enriched source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit. 1971 [J]. J Immunol, 2008, 180(3):1295-1307.
- 11 Bowman EP, Kuklin NA, Youngman KR, et al. The intestinal chemokine thymus-expressed chemokine (CCL25) attracts IgA antibody-secreting cells [J]. J Exp Med, 2002, 195(2):269-275. DOI:10.1084/jem.20010670.
- 12 Yan Z, Poroyko V, Gu S, et al. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 445(2):269-274. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.01.104.
- 13 Imamura A, Puri P, O'Brian DS, et al. Mucosal immune defence mechanisms in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease [J]. Gut, 1992, 33(6):801-806. DOI:10.1136/gut.33.6.801.
- 14 Wilson-Storey D, Scobie WG, Raeburn JA. Defective white blood cell function in Hirschsprung's disease: a possible predisposing factor to enterocolitis [J]. J R Coll Surg Edinb, 1988, 33(4):185-188.
- 15 Wilson-Storey D, Scobie WG. Impaired gastrointestinal mucosal defense in Hirschsprung's disease: a clue to the pathogenesis of enterocolitis? [J]. J Pediatr Surg, 1989, 24(5):462-464. DOI:10.1016/s0022-3468(89)80402-6.
- 16 Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis [J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32(4):313-320. DOI:10.1007/s00383-016-3862-9.
- 17 Karlsson J, Putsep K, Chu H, et al. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract [J]. BMC Immunol, 2008, 9:37. DOI:10.1186/1471-2172-9-37.
- 18 Pierre JF, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, et al. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease [J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(8):1242-1251. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.01.060.
- 19 Jiao CL, Chen XY, Feng JX. Novel Insights into the Pathogenesis of Hirschsprung's-associated Enterocolitis [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(12):1491-1497. DOI:10.4103/0366-6999.183433.
- 20 Mattar AF, Coran AG, Teitelbaum DH. MUC-2 mucin production in Hirschsprung's disease: possible association with enterocolitis development [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(3):417-421. DOI:10.1053/jpsu.2003.50071.
- 21 Thiagarajah JR, Yildiz H, Carlson T, et al. Altered goblet cell differentiation and surface mucus properties in Hirschsprung disease [J]. PLoS One, 2014, 9(6):e99944. DOI:10.1371/journal.pone.0099944.
- 22 Demehri FR, Frykman PK, Cheng Z, et al. Altered fecal short chain fatty acid composition in children with a history of Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. J Pediatr

- Surg, 2016, 51 (1): 81-86. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2015.10.012.
- 23 Ward NL, Pieretti A, Dowd SE, et al. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24 (9): 874-400. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01937.x.
- 24 De Filippo C, Pini-Prato A, Mattioli G, et al. Genomics approach to the analysis of bacterial communities dynamics in Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a pilot study [J]. *Pediatr Surg Int*, 2010, 26 (5): 465-471. DOI: 10.1007/s00383-010-2586-5.
- 25 Mc Laughlin D, Friedmacher F, Puri P. The impact of *Clostridium difficile* on paediatric surgical practice: a systematic review [J]. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30 (8): 853-859. DOI: 10.1007/s00383-014-3543-5.
- 26 Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (6): 912-915. DOI: 10.1371/journal.pone.0178870.
- 27 Shen DH, Shi CR, Chen JJ, et al. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis [J]. *World J Pediatr*, 2009, 5 (3): 201-205. DOI: 10.1007/s12519-009-0038-x.
- 28 Wang X, Li Z, Xu Z, et al. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30 (1): 105-110. DOI: 10.1007/s00384-014-2054-0.
- 29 El-Sawaf M, Siddiqui S, Mahmoud M, et al. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48 (1): 111-117. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.028.
- 30 Teitelbaum DH, Cilley RE, Sherman NJ, et al. A decade of experience with the primary pull-through for hirschsprung disease in the newborn period: a multicenter analysis of outcomes [J]. *Ann Surg*, 2000, 232 (3): 372-380. DOI: 10.1097/00006558-200009000-00009.
- 31 Gao Y, Li G, Zhang X, et al. Primary transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease: Preliminary results in the initial 33 cases [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36 (12): 1816-1819. DOI: 10.1053/jpsu.2001.28847.
- 32 Diseth TH, Egeland T, Emblem R. Effects of anal invasive treatment and incontinence on mental health and psychosocial functioning of adolescents with Hirschsprung's disease and low anorectal anomalies [J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33 (3): 468-475. DOI: 10.1016/s0022-3468(98)90090-2.
- 33 Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, et al. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29 (9): 873-881. DOI: 10.1007/s00383-013-3353-1.
- 34 Messina M, Amato G, Meucci D, et al. Topical application of isosorbide dinitrate in patients with persistent constipation after pull-through surgery for Hirschsprung's disease [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2007, 17 (1): 62-65. DOI: 10.1055/s-2007-964885.
- 35 Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2004, 13 (4): 263-272. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2004.10.014.
- 36 郑植, 朱天琦, 吴晓娟. 先天性巨结肠根治术后小肠结肠炎 188 例分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2014, 13 (1): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.006.
- Zheng Z, Zhu TQ, Wu XJ, et al. Correlation analysis of enterocolitis after Hirschsprung disease radical surgery [J]. *J Clin Ped Sur*, 2014, 13 (1): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.01.006.
- 37 Nunez R, Torres A, Agulla E, et al. Rectal irrigation and bowel decontamination for the prevention of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease [J]. *Cir Pediatr*, 2007, 20 (2): 96-100.
- 38 Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33 (5): 517-521. DOI: 10.1007/s00383-017-4065-8.
- 39 Herek O. *Saccharomyces boulardii*: a possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? [J]. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18 (5-6): 567. DOI: 10.1007/s00383-002-0742-2.
- 40 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA) [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31 (5): 431-455. DOI: 10.1086/651706.
- 41 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (4): 500-508. DOI: 10.1038/ajg.2013.59.
- 42 Garborg K, Waagsbo B, Stallemo A, et al. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea [J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42 (11-12): 857-861. DOI: 10.3109/00365548.2010.499541.
- 43 Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (12): 1044-1049. DOI:

10. 1016/j. cgh. 2011. 08. 014.
- 44 Chauhan K, Moghul G, Singh S. Management of Recurrent Enterocolitis Following Soave's Pull-Through in a Child With Hirschsprung's Disease: Value of Botox Injections [J]. J Med Cases, 2017, 8(1): 29-32. DOI: 10. 14740/jmc 2720w.
- 45 盛庆丰, 吕志葆, 周以明, 等. 先天性巨结肠根治术后再次手术方法的探讨[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(4): 288-291. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2012. 04. 012.
Sheng QF, Lv ZB, Zhou YM, et al. Reoperation for Hirschsprung's disease[J]. Chin J pediatr Surg, 2012, 33(4): 288-291. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2012. 04. 012.
- 46 刘强, 罗意革, 陈嘉波, 等. 先天性巨结肠再手术 60 例临床分析[J]. 腹部外科, 2018, 31(1): 56-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-5591. 2018. 01. 013.
Liu Q, Luo YG, Chen JB, et al. Clinical analysis of reoperation of 60 cases of Hirschsprung disease[J]. Journal of Abdominal Surgery, 2018, 31(1): 56-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-5591. 2018. 01. 013.
- 47 Levitt MA, Dickie B, Pena A. Evaluation and treatment of the patient with Hirschsprung disease who is not DOIn well after a pull-through procedure [J]. Semin Pediatr Surg, 2010, 19(2): 146-153. DOI: 10. 1053/j. semped-surg. 2009. 11. 013.
- 48 Vadva Z, Nurko S, Hehn R, et al. Rectal Suction Biopsy in Patients With Previous Anorectal Surgery for Hirschsprung Disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(5): 173-178. DOI: 10. 1097/mpg. 0000000000001443.
- 49 Lawal TA, Chatoorgoon K, Collins MH, et al. Redo pull-through in Hirschsprung's [corrected] disease for obstructive symptoms due to residual aganglionosis and transition zone bowel[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(2): 342-347. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2010. 11. 014.
- 50 Langer JC, Rollins MD, Levitt M, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(5): 523-526. DOI: 10. 1007/s00383-017-4066-7.
- 51 Mueller CM, Beaunoyer M, St-Vil D. Topical mitomycin-C for the treatment of anal stricture[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(1): 241-244. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2009. 10. 038.
- 52 Patrus B, Nasr A, Langer JC, et al. Intraspincteric botulinum toxin decreases the rate of hospitalization for postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(1): 184-187. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2010. 09. 089.
- 53 Han-Geurts IJ, Hendrix VC, de Blaauw I, et al. Outcome after anal intraspincteric Botox injection in children with surgically treated Hirschsprung disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(5): 604-607. DOI: 10. 1097/mpg. 0000000000000483.
- 54 Chumtipitzi BP, Nurko S. Defecation disorders in children after surgery for Hirschsprung disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(1): 75-79. DOI: 10. 1097/MPG. 0b013e318212eb53.
- 55 Basson S, Charlesworth P, Healy C, et al. Botulinum toxin use in paediatric colorectal surgery[J]. Pediatr Surg Int, 2014, 30(8): 833-838. DOI: 10. 1007/s00383-014-3536-4.
- 56 Friedmacher F, Puri P. Comparison of posterior internal anal sphincter myectomy and intraspincteric botulinum toxin injection for treatment of internal anal sphincter achalasia: a meta-analysis[J]. Pediatr Surg Int, 2012, 28(8): 765-771. DOI: 10. 1007/s00383-012-3123-5.
- 57 Das K, Kini U, Babu MK, et al. The distal level of normally innervated bowel in long segment colonic Hirschsprung's disease[J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(6): 593-599. DOI: 10. 1007/s00383-010-2603-8.
- 58 Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, et al. The use of stomas in the early management of Hirschsprung's disease: Findings of a national, prospective cohort study [J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(9): 1451-1457. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2017. 05. 008.

(收稿日期: 2017-06-24)

本文引用格式: 虞贤贤, 施诚仁, 蔡威. 先天性巨结肠小肠结肠炎发病机制及防治研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(4): 295-300. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 04. 013.

Citing this article as: Yu XX, Shi CR, Cai W. Recent advances in Hirschsprung-associated enterocolitis focusing on Pathogenesis, Prevention and Management [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(4): 295-300. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 04. 013.