

## · 综述 ·

## 先天性巨结肠非手术治疗研究进展

王吉 李智

华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科, 武汉 430030

通信作者: 李智, Email: lizhimdphd@163.com



全文二维码

**【摘要】** 先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HSCR)是一种常见的先天性消化道发育畸形,以病变肠管神经节细胞缺乏为特征,发病率约 1/5 000,男女比例约 4:1。HSCR 的治疗主要包括手术治疗和非手术治疗,目前通过手术切除无神经节细胞肠段及移行段仍为 HSCR 的主要治疗方式。近年来,国内外学者对 HSCR 非手术治疗进行了深入研究,非手术治疗在 HSCR 患儿手术前、手术后解决排便问题方面起到了重要作用。本文从扩肛和灌肠、中医药治疗、肉毒素注射治疗、生物反馈治疗以及干细胞治疗等方面对 HSCR 非手术治疗研究进展进行综述。

**【关键词】** Hirschsprung 病/治疗; Hirschsprung 病/外科学; 扩肛; 灌肠; 方剂; 肉毒素; 生物反馈; 干细胞治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81400579)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202104064-016

### Recent advances of non-surgical treatment of Hirschsprung's disease

Wang Ji, Li Zhi

Department of Pediatric Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Li Zhi, Email: lizhimdphd@163.com

**【Abstract】** As a congenital bowel disorder, Hirschsprung's disease (HSCR) is characterized by the absence of intestinal ganglion cells with a prevalence of 1/5000 and a male-to-female ratio of 4:1. Its treatment options include surgery and non-surgical measures. The major treatment remains surgical resection by removing ganglion-free intestine and transitional segments. Domestic and foreign scholars actively exploring non-surgical option have concluded that it plays an important role in resolving defecation problems before and after operation. This review summarized non-surgical option of HSCR from the aspects of anal dilation and enema, traditional Chinese medicine, botulinum toxin injection, biofeedback and stem-cell therapies.

**【Key words】** Hirschsprung Disease/TH; Hirschsprung Disease/SU; Anal Dilatation; Enema; Chinese Medical Formula; Botulinum Toxin; Biofeedback Therapy; Stem-cell Therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81400579)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202104064-016

先天性巨结肠(hirschsprung's disease, HSCR)是小儿常见的先天性消化道发育畸形,以肠管神经节细胞缺乏为病理学特征,症状为顽固性便秘或消化道梗阻,发病率约 1/5 000,男女比例约 4:1<sup>[1]</sup>。目前 HSCR 的治疗包括手术治疗和非手术治疗。手术治疗方法主要包括 Swenson 术、Soave 术、Duhamel 术及其相应改良术式、单纯经肛门拖出术、腹腔镜手术等。虽然手术方式在不断更新和改进,但术后仍然存在不同程度的排便相关并发症。Hartman 等<sup>[2]</sup>总结众多文献发现,术后大便失禁发生率为 10%~78%,便秘发生率为 16%~72%。曾纪晓<sup>[3]</sup>总结各医学中心报道发现,3%~20%的患儿需再次手术。虽然目前手术仍是 HSCR 的主要治疗

方式,但排便功能的恢复需要手术治疗和非手术治疗共同干预<sup>[4]</sup>。非手术治疗具有方法简单、易于操作、并发症少、患儿及家属医从性好的优点,在 HSCR 手术前后应用对于改善患儿排便功能有着积极的作用。本文从扩肛和灌肠、中医药治疗、肉毒素注射、生物反馈、干细胞治疗等方面阐述先天性巨结肠非手术治疗的研究进展。

#### 一、扩肛和灌肠

扩肛是临床上一种简单实用的操作,通过手指或扩肛器扩张肛门括约肌和直肠痉挛段,防止手术后吻合口狭窄,促进肠管排便,避免粪便在肠管内累积,降低小肠结肠炎的发生率<sup>[5-6]</sup>;同时扩肛还能起到被动生物反馈训练的作用,能

促进排便反射的建立,使患儿形成正确的排便意识及习惯。李智等<sup>[7]</sup>对60例肛门巨结肠根治术后1个月的患儿进行扩肛治疗发现,扩肛有利于术后排便恢复。郭先娥等<sup>[8]</sup>在HSCR术后1个月于门诊对患儿家长进行包括扩肛在内的5至7天系统家庭康复护理指导,经过4个月家庭康复治疗,患儿术后吻合口狭窄或小肠结肠炎的发生率明显降低,生存质量明显提高,康复指导效果理想。Temple等<sup>[9]</sup>研究表明,由患儿家属或医生来进行扩肛操作的患儿术后排便功能恢复没有显著差异,扩肛操作简便,有很好的临床推广价值。目前关于术前扩肛的研究较少,Lin等<sup>[10]</sup>对95例患儿(术前扩肛组36例、术前无扩肛组59例)进行回顾性分析,发现术前扩肛可以增加肛管直径,降低手术难度,缩短手术时间,减轻肛门水肿,利于术后康复。

清洁回流灌肠自1990年应用于解决患儿大便失禁和慢性便秘以来,提高了很多患儿的生活质量<sup>[11]</sup>。灌肠有利于清除在结肠内积存的粪便,改善肠道微环境,减少小肠结肠炎的发生;同时防止结肠继发性扩张,并可使部分扩张肠管管径恢复正常;此外定时灌肠治疗还能促进患儿建立意识性排便反射,从而恢复正常排便功能<sup>[12]</sup>。Chong等<sup>[13]</sup>随访10例经灌肠治疗的HSCR术后患儿5年,其中50%的患儿肠道功能恢复良好,恢复正常排便模式,不需要再次手术。Lu等<sup>[14]</sup>对122例新生儿患者进行家庭灌肠2~4个月,证实了新生儿和婴幼儿早期家庭灌肠的可行性和有效性,可使患儿手术年龄推迟,术者操作空间更大,手术难度降低。

## 二、中医药治疗

中医药治疗作为我国特色医疗方案,在HSCR治疗中也起到重要作用,很多中药材对肠道有一定作用,包括人参、大黄、苦杏仁、党参、甘草等。动物实验证实人参可抑制离体巨结肠狭窄段收缩,与罂粟碱合用效果更加明显<sup>[15]</sup>。Shia等<sup>[16]</sup>发现大黄中的蒽醌类化合物具有促进肠道排泄的作用。Wang等<sup>[17]</sup>发现大黄提取物可通过增强5-羟色胺受体4和神经纤维-H的表达来增强肠蠕动。Gao等<sup>[18]</sup>发现苦杏仁可以激活抗组胺药,刺激胃肠道平滑肌,促进肠蠕动。Li等<sup>[19]</sup>发现党参中菊粉型果聚糖成分具有益生菌作用,可通过改变肠道菌群组成和代谢来改善胃肠功能。Yu等<sup>[20]</sup>发现甘草影响胃肠道微生物的生态多样性及其相关代谢功能,对胃肠道运动调节具有双向调节作用,作用效果与有效成分浓度有关。

基于以上中药成分和临床实践,许多中药方剂在治疗HSCR中起到很好的作用。王果等<sup>[21]</sup>对90例HSCR患儿采取耳针、穴位注射、扩肛和内服中药的中西医结合治疗,总有效率为75.6%,其中59例疗效良好,表现为自行排便、腹胀消失、生长发育良好、体质和智力发育与正常儿相同。朱好等<sup>[22]</sup>将32例HSCR患儿随机分成两组,治疗组于术前10d起每日除清洁灌肠外,予加味四君子汤口服,术中切片显示治疗组肠黏膜细胞器形态较对照组更完整,加味四君子汤可以通过改善肠黏膜细胞增殖来维持肠黏膜完整性,增强肠道局部免疫力,从而加强肠道的屏障功能,对HSCR患儿的肠

道屏障功能有一定保护作用。姚敏华等<sup>[23]</sup>将61例巨结肠术后患儿随机双盲分为两组,服用加味四君子汤的观察组总有效率为80.6%,术后反复腹胀和腹泻状况均有改善。

## 三、肉毒素注射治疗

肉毒素(botulinum toxin, BT)是阻止乙酰胆碱从神经末梢释放最有效的抑制剂之一,已广泛应用于各种痉挛性疾病(如斜视、痉挛性斜颈、贲门失弛缓症、胃轻瘫、肛裂、美容除皱等)的治疗<sup>[24]</sup>。BT对胆碱能神经末梢的破坏是暂时的,作用持续时间取决于新的神经肌肉接头突触再生和肌肉活动重新建立的时间,往往只能持续3~4个月,故临床上需要反复注射治疗<sup>[25]</sup>。BT注射治疗具有方法简单、易于操作、短期疗效好、不良反应少、并发症发生率低等优点,具有广阔的临床应用前景,但长期疗效还需进一步观察<sup>[26]</sup>。

BT注射治疗主要适用于HSCR术后便秘复发、小肠结肠炎以及超短段型HSCR,它通过阻断自主神经系统的胆碱能神经末梢来抑制平滑肌和括约肌的收缩,充当肛门括约肌的肌肉松弛剂,使大便顺利排出<sup>[27]</sup>。它兼具治疗和诊断价值,Langer等<sup>[28]</sup>于1997年首次采用BT注射作为肛门括约肌切除术的替代方法治疗HSCR术后便秘复发,并将其作为评估肌切除术必要性的预测工具<sup>[29]</sup>。大多数研究中,BT的使用剂量为100 U,BT剂量与并发症发生率之间的关系目前尚不明确,BT注射的安全剂量和个性化剂量还有待探究<sup>[30]</sup>。实际操作中注射部位的选定取决于外科医生肛门指检,是一种经验性判断。BT注射治疗HSCR的具体操作也在不停探索和发展。Church等<sup>[31]</sup>研究发现超声引导下注射BT(76%)与非引导下注射(65%)相比,短期内(术后2周)梗阻症状有更显著的改善,超声引导下括约肌内注射BT的效果较非引导下注射更佳。超声引导下注射BT是在可视化情况下注射,理论上可以根据肌层厚度调整药物剂量,操作更精确,但其与减少并发症、提高注射有效性之间的关系尚不明确<sup>[30]</sup>。Louis-borrione等<sup>[32]</sup>在神经刺激引导下注射BT,此方法考虑到患儿解剖结构变异性和操作过程的不确定性,中长期改善或解决梗阻症状的成功率更高。Keshtgar等<sup>[33]</sup>采用经皮无针注射BT代替传统注射,具有无痛和可在清醒状态下使用的特点,且具有成本低、损伤或感染传染病的风险小等优点,患儿和家属更易接受。

BT注射治疗可以短期内改善胃肠道梗阻症状,减少小肠结肠炎发作,显著降低患儿住院率。Naumann等<sup>[34]</sup>研究得出结论,BT中和抗体转化率很低,很少导致疗效的丧失,这可能是BT注射短期疗效理想的原因之一。Han Geurts等<sup>[35]</sup>对33例HSCR术后接受BT注射治疗的患儿进行回顾性研究,中位随访时间7.3年,平均注射2次,49%的患儿疗效良好,19%的患儿疗效不佳。

BT注射引起的并发症包括短暂性尿失禁、肛门疼痛、肛门出血、肛门瘙痒、肛周脓肿、骨盆肌肉轻瘫、直肠脱垂、肌无力等<sup>[30,35]</sup>。目前尚不清楚并发症的发生与注射技术、注射剂量、患儿年龄、体重是否有关,还需进一步研究。大多并发症具有自限性,无需特殊干预。Han Geurts等<sup>[35]</sup>报道的33例

接受 BT 治疗的患儿中,有 2 例出现短暂的单侧或双侧下肢肌肉无力伴运动障碍,未经治疗,症状在 4 个月内自行消失。

#### 四、生物反馈治疗

生物反馈治疗是指利用各种技术,以视觉、听觉的形式显示体内某些生理活动,通过指导和自我训练有意识地控制这些生理活动,以达到控制某种病理过程、促进功能恢复的目的<sup>[36]</sup>。自 Engel 等<sup>[37]</sup>首次提出采用生物反馈治疗大便失禁后,人们对生物反馈治疗排便功能异常进行了一系列研究。研究表明,生物反馈治疗可以使肛门外括约肌部分 II 型纤维向 I 型纤维转化,增加肛门外括约肌的收缩力量,是一种可靠、无创、有效的治疗方法,近期疗效较好,而远期疗效仍有待进一步研究<sup>[38]</sup>。Sun 等<sup>[39]</sup>发现盆底肌锻炼可显著改善大便失禁儿童的静息肛管压力。李殿国等<sup>[40]</sup>对 89 例肌源性大便失禁患儿行盆底肌生物反馈训练,发现训练前肛门收缩压 80 mmHg 以上组训练半年后盆底肌肉功能恢复得更好。谢承等<sup>[41]</sup>研究表明,在扩肛基础上进行生物电刺激反馈训练较单纯扩肛训练效果更佳。宋翠萍等<sup>[42]</sup>对 37 例 HSCR 术后大便失禁患儿进行盆底肌电刺激、生物反馈治疗,经 10 次生物反馈治疗后,34 例(91.89%)大便失禁症状完全消失。

#### 五、干细胞治疗

干细胞是一类具有自我更新能力和分化成多种细胞谱系能力的细胞。HSCR 的发病机制是病变肠段神经节细胞缺乏,可能与肠神经嵴细胞(enteric neural crest cells,ENCCs)的迁移、增殖、分化异常有关<sup>[43]</sup>。干细胞治疗的目的是修复或替代有缺陷或缺失的肠神经元和(或)神经胶质,以改善肠功能<sup>[44]</sup>。目前在 HSCR 领域探索的干细胞有神经干细胞(neural stem cells, NSCs)、人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)、诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)等。NSCs 根据来源分为肠神经干细胞(enteric neural stem cells, ENSCs)、中枢神经干细胞(central nervous system-neural stem cells, CNS-NSCs)以及间充质干细胞,其中间充质干细胞来源于脐带、羊水、骨髓等。McCann 等<sup>[45]</sup>研究发现,ENCCs 移植可以缩短患有肠道神经疾病小鼠的结肠运输时间,恢复患病小鼠排便功能。NSCs 具有分化多能性,可在一定条件下定向分化,且增殖能力较强,体内移植后易于存活,在损伤神经组织的修复方面具有广阔的应用潜能。hESCs 在伦理上存在争议且可能存在异体免疫排斥。Workman 等<sup>[46]</sup>对人 iPSC 衍生组织进行工程改造,使其能移植到与超长段型 HSCR 相关的短肠综合征患儿中。Fattahi 等<sup>[47]</sup>研究表明,人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSC)衍生的 ENS 前体可在成年小鼠体内植入,并且能降低 HSCR 小鼠的死亡率,但其作用机理还有待进一步研究。干细胞移植治疗为 HSCR 的治疗提供了新思路,是恢复肠道神经肌肉功能的一种潜在治疗方式。

#### 六、总结与展望

目前,HSCR 的治疗方法还在不断更新和改善,但仍然面临极大的困难和挑战,有许多问题需要解决。随着研究的不

断深入,HSCR 非手术治疗在 HSCR 患儿的术前和术后排便功能恢复上起着积极作用<sup>[48-49]</sup>。HSCR 非手术治疗的时机和方式尚无统一标准,这一问题有望在未来通过前瞻性多中心随机对照试验进一步探讨。干细胞移植在动物实验上已经取得了一定的进展,干细胞移植的人体试验和临床应用也将成为值得期待的发展方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索、论文调查和撰写为王吉,论文设计与指导为李智

#### 参 考 文 献

- [1] Heuckeroth RO. Hirschsprung disease-integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(3): 152-167. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.149.
- [2] Hartman EE, Oort FJ, Aronson DC, et al. Quality of life and disease-specific functioning of patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease: a review[J]. Arch Dis Child, 2011, 96(4): 398-406. DOI: 10.1136/adc.2007.118133.
- [3] 曾纪晓. 先天性巨结肠非计划性再手术的相关问题[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(2): 94-98. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.004.
- [4] Zeng JX. Related issues of unscheduled re-operation for Hirschsprung's disease[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(2): 94-98. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.004.
- [5] Tam PKH, Chung PHY, St Peter SD, et al. Advances in paediatric gastroenterology[J]. The Lancet, 2017, 390(10099): 1072-1082. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32284-5.
- [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] Pontarelli EM, Ford HR, Gayer CP. Recent developments in Hirschsprung's-associated enterocolitis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(8): 340. DOI: 10.1007/s11894-013-0340-6.
- [8] 李智, 袁宏耀, 郭先娥, 等. 扩肛治疗在婴幼儿便秘及巨结肠根治术后的应用研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.011.
- [9] Li Z, Yuan HY, Guo XE, et al. Application of anal dilation in infants with constipation and after radical surgery for Hirschsprung's disease[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.011.
- [10] 郭先娥, 徐蓉, 胡露红, 等. 巨结肠患者术后家庭康复护理指导的实施及效果评价[J]. 中国康复, 2006, 21(5): 349-350. DOI: 10.3870/j.issn.1001-2001.2006.05.041.
- [11] Guo XE, Xu R, Hu LH, et al. Practice and effect evaluation of home rehabilitation and introduction in children with Hirschsprung disease after operation[J]. Chinese Journal of Rehabilitation, 2006, 21(5): 349-350. DOI: 10.3870/j.issn.1001-2001.2006.05.041.
- [12] Temple SJ, Shawyer A, Langer JC. Is daily dilatation by parents necessary after surgery for Hirschsprung disease and anorectal malformations? [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(1): 209-212. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.048.
- [13] Lin Z, Lin Y, Bai J, et al. Outcomes of preoperative anal dilatation for hirschsprung disease[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(3): 483-486. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.008.
- [14] Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. Preliminary report: the ante-



- grade continence enema[J]. The Lancet, 1990, 336(8725): 1217-1218. DOI: 10. 1016/0140-6736(90)92834-5.
- [12] Granström AL, Husberg B, Nordenskjöld A, et al. Laparoscopic-assisted pull-through for Hirschsprung's disease, a prospective repeated evaluation of functional outcome[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(12): 2536-2539. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2013. 07. 017.
  - [13] Chong C, Featherstone N, Sharif S, et al. 5 years after an ACE: what happens then? [J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32(4): 397-401. DOI: 10. 1007/s00383-016-3857-6.
  - [14] Lu C, Xie H, Li H, et al. Feasibility and efficacy of home rectal irrigation in neonates and early infancy with Hirschsprung disease[J]. Pediatr Surg Int, 2019, 35(11): 1245-1253. DOI: 10. 1007/s00383-019-04552-8.
  - [15] 谷春山, 江明性, 童尔昌. 人参等药物对先天性巨结肠病变肠段运动的影响[J]. 武汉医学院学报, 1980, (3): 7-10.  
Gu CS, Jiang MX, Tong EC. Influence of radix ginseng and other drugs on intestinal movements in infant with congenital megacolon[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 1980, (3): 7-10.
  - [16] Shia C, Juang S, Tsai S, et al. Metabolism and pharmacokinetics of anthraquinones in rheum palmatum in rats and ex vivo antioxidant activity[J]. Planta Med, 2009, 75(13): 1386-1392. DOI: 10. 1055/s-0029-1185725.
  - [17] Wang S, Liu Y, Fan Y, et al. Mechanism of aqueous fructus aurantii immaturus extracts in neuromuscular cathartic colons[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(31): 9358. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i31. 9358.
  - [18] Gao L, Wang J, Li F, et al. Literature-based analysis on relationship of symptoms, drugs and therapies in treatment of intestinal diseases[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(1): 106-114. DOI: 10. 1016/S0254-6272(14)60063-7.
  - [19] Li J, Zhang X, Ji J, et al. Three inulin-type fructans from codonopsis pilosula (franch.) nannf. roots and their prebiotic activity on bifidobacterium longum[J]. Molecules, 2018, 23(12): 3123. DOI: 10. 3390/molecules23123123.
  - [20] Yu J, Guo J, Tao W, et al. Gansui combination impacts gut microbiota diversity and related metabolic functions[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 214: 71-82. DOI: 10. 1016/j. jep. 2017. 11. 031.
  - [21] Wang G, Zhang SH, Lin HJ, et al. Nonoperative treatment of Hirschsprung's disease: a new approach[J]. J Pediatr Surg, 1987, 22(5): 439-442. DOI: 10. 1016/S0022-3468(87)80265-8.
  - [22] 朱好, 姚敏华, 王翔. 加味四君子汤对巨结肠患者肠屏障功能影响的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 199-202. DOI: 10. 1016/S0022-3468(87)80265-8.  
Zhu Y, Tao MH, Wang X. Clinical observation of effects of modified Sijunzi Decoction on intestinal mucosal barrier of megacolon children[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2012, 32(2): 199-202. DOI: 10. 1016/S0022-3468(87)80265-8.
  - [23] 姚敏华, 王翔, 王金湖. 加味四君子汤治疗先天性巨结肠术后并发症的临床观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(3): 246-247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3865. 2010. 03. 023.  
Yao MH, Wang X, Wang JH. Clinical observation on modified Sijunzi Decoction for postoperative complications of congenital megacolon[J]. Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 2(3): 246-247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3865. 2010. 03. 023.
  - [24] Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 1-23. DOI: 10. 1038/s41572-018-0023-6.
  - [25] Roorda D, Abeln ZA, Oosterlaan J, et al. Botulinum toxin injections after surgery for Hirschsprung disease: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(25): 3268. DOI: 10. 3748/wjg. v25. i25. 3268.
  - [26] Youn JK, Han J, Oh C, et al. Botulinum toxin injection for internal anal sphincter achalasia after pull-through surgery in Hirschsprung disease[J]. Medicine (Abingdon), 2019, 98(45): e17855. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000017855.
  - [27] Cariati M, Chiarello MM, Cannistra' M, et al. Gastrointestinal uses of botulinum toxin[J]. Handb Exp Pharmacol, 2021, 263: 185-226. DOI: 10. 1007/164\_2019\_326.
  - [28] Langer JC, Birnbaum E. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease[J]. J Pediatr Surg, 1997, 32(7): 1059-1061. DOI: 10. 1016/S0022-3468(97)90399-7.
  - [29] Minkes RK, Langer JC. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(12): 1733-1736. DOI: 10. 1053/jpsu. 2000. 19234.
  - [30] Halleran DR, Lu PL, Ahmad H, et al. Anal sphincter botulinum toxin injection in children with functional anorectal and colonic disorders: A large institutional study and review of the literature focusing on complications[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(11): 2305-2310. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2019. 03. 020.
  - [31] Church JT, Gadepalli SK, Talishinsky T, et al. Ultrasound-guided intrasphincteric botulinum toxin injection relieves obstructive defecation due to Hirschsprung's disease and internal anal sphincter achalasia[J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(1): 74-78. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2016. 10. 023.
  - [32] Louis-Borrione C, Faure A, Garnier S, et al. Neurostimulation-guided anal intrasphincteric botulinum toxin injection in children with Hirschsprung disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68(4): 527-532. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000000204.
  - [33] Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS. Transcutaneous needle-free injection of botulinum toxin: a novel treatment of childhood constipation and anal fissure[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(9): 1791-1798. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2009. 02. 056.
  - [34] Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BO-TOX?) across multiple indications[J]. Mov Disord, 2010, 25(13): 2211-2218. DOI: 10. 1002/mds. 23254.
  - [35] Han-Geurts IJ, Hendrix VC, de Blaauw I, et al. Outcome after anal intrasphincteric botox injection in children with surgically treated hirschsprung disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(5): 604-607. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000000483.
  - [36] Tantiplachiva K, Rao S. Biofeedback therapy for bowel problems in adults after surgical treatment for childhood Hirschsprung's disease[J]. Dev Neurorehabil, 2009, 12(6): 442-449. DOI: 10. 3109/17518420903046745.
  - [37] Engel BT, Nikoomeh P, Schuster MM. Operant conditioning of rectosphincteric responses in the treatment of fecal incontinence[J]. N Engl J Med, 1974, 290(12): 646-649. DOI: 10. 1056/NEJM197403212901202.
  - [38] Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, et al. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(2): 240-243. DOI: 10. 1136/jnnp. 69. 2. 240.

- [39] Sun X, Wang R, Zhang L, et al. Efficacy of pelvic floor muscle training for the treatment of fecal incontinence after soave procedure for Hirschsprung disease [J]. Eur J Pediatr Surg, 2012, 22 (4): 300-304. DOI: 10. 1055/s-0032-1313351.
- [40] 李殿国, 罗娟, 孙小兵, 等. 生物反馈辅助盆底肌训练治疗儿童肌源性大便失禁 89 例 [J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(2): 156-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-9905. 2014. 02. 024.
- [41] Li DG, Luo J, Sun XB, et al. Biofeedback assisted pelvic floor muscle training for children with myogenic fecal incontinence: a report of 89 cases [J]. Chin J Curr Adv in Gen Surg, 2014, 17(2): 156-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-9905. 2014. 02. 024.
- [41] 谢承, 刘昇, 郭碧霞, 等. 肌电刺激生物反馈治疗巨结肠患者术后肛门失禁的效果观察 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(1): 1-3. DOI: 10. 14033/j. cnki. cfm. 2018. 1. 001.
- [41] Xie C, Liu S, Guo BX, et al. Therapeutic effect of electrical stimulation biofeedback for postoperative anal incontinence of children with colonic colon [J]. Chin and Foreign Med Res, 2018, 16(1): 1-3. DOI: 10. 14033/j. cnki. cfm. 2018. 1. 001.
- [42] 宋翠萍, 张海洋, 饶旺, 等. 电刺激生物反馈治疗先天性巨结肠术后大便失禁的疗效分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(1): 53-55. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2016. 01. 015.
- [42] Song CP, Zhang HY, Rao W, et al. Clinical observation of electrical stimulation biofeedback therapy for fecal incontinence after Soave procedure for Hirschsprung's disease in children [J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15(1): 53-55. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2016. 01. 015.
- [43] Zhao Y, Ge X, Yu H, et al. Inhibition of ROCK signaling pathway accelerates enteric neural crest cell-based therapy after transplantation in a rat hypoganglionic model [J]. Neurogastroenterology & Motility, 2020, 32(9): e13895. DOI: 10. 1111/nmo. 13895.
- [44] Burns AJ, Goldstein AM, Newgreen DF, et al. White paper on guidelines concerning enteric nervous system stem cell therapy for enteric neuropathies [J]. Dev Biol, 2016, 417(2): 229-251. DOI: 10. 1016/j. ydbio. 2016. 04. 001.
- [45] McCann CJ, Cooper JE, Natarajan D, et al. Transplantation of enteric nervous system stem cells rescues nitric oxide synthase deficient mouse colon [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1-11. DOI: 10. 1038/ncomms15937.
- [46] Workman MJ, Mahe MM, Trisno S, et al. Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 49-59. DOI: 10. 1038/nm. 4233.
- [47] Fattahi F, Steinbeck JA, Kriks S, et al. Deriving human ENS lineages for cell therapy and drug discovery in Hirschsprung disease [J]. Nature, 2016, 531(7592): 105-109. DOI: 10. 1038/nature16951.
- [48] 谢华, 唐维兵. 规范、统一先天性巨结肠分型的建议 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(3): 212-216. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 03. 003.
- [48] Xie H, Tang WB. Unifying the classification of Hirschsprung's disease [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(3): 212-216. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 03. 003.
- [49] 曾纪晓, 徐晓钢. 先天性巨结肠诊疗规范化的再思考 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(3): 201-207. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 03. 001.
- [49] Zeng JX, Xu XG. Some focal issues of standardizing the diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(3): 201-207. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 03. 001.
- (收稿日期: 2021-04-06)

**本文引用格式:**王吉, 李智. 先天性巨结肠非手术治疗研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(2): 186-190. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202104064-016.

**Citing this article as:** Wang J, Li Z. Recent advances of non-surgical treatment of Hirschsprung's disease [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(2): 186-190. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202104064-016.

## 本刊关于作者贡献申明和利益冲突的书写要求

原创性论著均须著录作者贡献声明。声明中写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如: 直接参与(酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据), 文章撰写(起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅), 工作支持(统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献), 其他。

作者贡献声明排在利益冲突之后, “作者贡献声明”为六号黑体字, 左顶格排, 与后续文字间空 1 字空, 其内容为六号宋体字, 回行文字左顶格排, 句末不加标点; 不与正文的层次标题连续编码。

示例:

利益冲突 所有作者声明无利益冲突(或 × × 接受过 \* \* \* \* \* 制药公司的经费支持; 其他作者声明无利益冲突)

志谢 本研究得到了美国北卡罗来纳大学 Dived Ma 对实验操作的指导和帮助

作者贡献声明 文献检索为杨博、覃道锐, 论文调查设计为唐耘熲、覃道锐, 数据收集与分析为王学军、毛宇, 论文结果撰写为覃道锐, 论文讨论分析为唐耘熲、覃道锐、杨博