

· 综述 ·

# 儿童巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征的研究进展



全文二维码

房文娟 李方圆 彭果 李守林

深圳市儿童医院泌尿外科,深圳 518000

通信作者:李守林,Email:lishoulinsz@126.com

**【摘要】** 巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征是一种罕见的先天性疾病,以巨膀胱、细小结肠、肠蠕动减弱或消失为特征,预后较差。大多数患儿因严重脓毒血症、终末期肾功能不全、长期营养不良而死亡。目前该病尚无有效的治疗方法,发病机制尚未明确,可能与遗传因素、神经源性、肌源性以及内分泌因素有关。本文就巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征的发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗与结局进行综述。

**【关键词】** 巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征;病理状态,体征和症状;病理过程;诊断;治疗;外科手术;儿童

**基金项目:**国家自然科学基金委联合基金(U1904208);深圳市医学重点学科(2020-2024-SZXK035)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202308005-017

## Research advances in children with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome

Fang Wenjuan, Li Fangyuan, Peng Guo, Li Shoulin

Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Li Shoulin, Email: lishoulinsz@126.com

**【Abstract】** Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome is a rare congenital disease characterized by megacystis, microcolon and weakened or absent intestinal peristalsis with a poor prognosis. Most children die from severe sepsis, end-stage renal dysfunction and long-term malnutrition. Currently there is no effective therapy and its pathogenesis has remained elusive. It may be related to genetic factors, neurogenic, myogenic, hormones and other related aspects. This review summarized the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment status and outcomes of giant bladder-small colon-intestinal dysplasia syndrome.

**【Key words】** Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome; Pathological Conditions, Signs and Symptoms; Pathologic Processes; Diagnosis; Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** Natural Science Foundation of China (U1904208); Clinical Key Speciality Project of Shenzhen Municipality (2020-2024-SZXK035)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202308005-017

巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征(megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, MMIHS)也称 Berdon 综合征,是一种罕见的先天性疾病,有研究报道,主要以巨膀胱、细小结肠、肠蠕动减弱或消失为特征<sup>[1]</sup>。巨膀胱是指孕早期胎儿膀胱纵向直径 $\geq 7$  mm,而在孕中晚期,膀胱明显扩大,且超声观察至少持续 40 min 膀胱无排空迹象<sup>[2]</sup>。MMIHS 是慢性假性肠梗阻(chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO)中的一类,与先天性巨结肠不同的是,MMIHS 患儿直肠黏膜活检存在神经节细胞,在 MMIHS 患儿肠道标本中,正常神经节细胞约占 77%,约 23% 存在各种神经元异

常,包括神经节增多症、神经节细胞增多症和未成熟神经节<sup>[3]</sup>。MMIHS 通常于产前或新生儿期被诊断,其发病率尚不明确,既往研究显示女性占大多数,男女比例约 1:2.3<sup>[3-4]</sup>。文献报道 MMIHS 中女性较多,可能是由于男性患儿病情更严重导致宫内死亡更多<sup>[5]</sup>。MMIHS 是一个累及多系统的疾病,产前超声可观察到膀胱明显扩张(约占 88%),其中约 10% 合并肾积水;产前超声显示胃肠异常约 24%,在妊娠中期超声可见胃扩张,晚期可见肠袢扩张<sup>[6]</sup>。出生后患儿常表现为反复腹胀、胆汁性呕吐、无法自主排尿,约 13% 的患儿有胎便排出障碍病史。MMIHS 患儿预后较差,死亡率较

高,平均预期寿命不到 1 年,最常见死亡原因为严重败血症,其次是多器官功能衰竭和长期营养不良<sup>[7]</sup>。近年来,绝大多数患儿需要接受全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN),这将进一步导致一系列并发症,如中央导管相关血流感染、血脂异常、矿物质缺乏、TPN 相关肝病,甚至肝功能衰竭<sup>[7-9]</sup>。目前该病尚无有效的治疗方法,发病机制尚未明确,可能与遗传因素、神经源性、肌源性、激素因素等有关。本文就巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征的发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗现状与结局进行综述。

## 一、发病机制

### (一)遗传因素

已有研究证实,肌动蛋白  $\gamma 2$ (actin gamma 2, ACTG2)、肌球蛋白重链 11(myosin heavy chain 11, MYH11)、肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MYLK)、平滑肌蛋白 1(leiomodin 1, LMOD1)、肌球蛋白轻链 9(myosin light chain 9, MYL9)与 MMIHS 的发生相关,其中 ACTG2 最常见,约占 44.1%<sup>[4,10-11]</sup>。然而,约 50% 的 MMIHS 患者还没有确定的遗传因素。Ambartsumyan<sup>[12]</sup>认为,由 ACTG2 变异引起的 MMIHS 往往以常染色体显性方式遗传,由 MYH11、LMOD1、MYL9、MYLK 变异引起的 MMIHS 大多以常染色体隐性方式遗传<sup>[11]</sup>。

ACTG2 位于 2 号染色体的短臂,编码  $\gamma 2$  肌动蛋白,存在于尿道和肠道的平滑肌细胞中。ACTG2 在细胞内形成多聚体,与肌球蛋白一起控制细胞收缩,其突变会破坏收缩细胞骨架蛋白,导致平滑肌细胞收缩力降低<sup>[13]</sup>。在常染色体显性 ACTG2 相关内脏疾病中,大多数为 ACTG2 的错义突变,其中精氨酸被取代最为常见,通常预后较差<sup>[14]</sup>。Mori 等<sup>[14]</sup>认为 ACTG2 突变可在单等位基因状态下引起轻度胃肠道症状,而在双等位基因状态下可引起严重的儿童假性肠梗阻(pediatric intestinal pseudo-obstruction, PIPO)。既往病例资料显示,ACTG2 变异的 MMIHS 患儿产前超声往往提示异常,而不伴有 ACTG2 变异的 MMIHS 患儿产前超声大多正常<sup>[15]</sup>。此外,ACTG2 编码的平滑肌肌动蛋白也与血管平滑肌和睫状肌相关,部分患儿合并动脉瘤和瞳孔散大<sup>[16]</sup>。

MYH11 编码平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle-specific myosin heavy chain, SM-MHC),并在肠平滑肌中高度表达,包括 SM-A1、SM-A2、SM-B1、SM-B2 四种亚型,其中 SM-B1、SM-B2 主要在小肠表达,主要控制肌肉快速收缩<sup>[17]</sup>。Gauthier 等<sup>[18]</sup>通过对 MMIHS 患儿行全外显子测序,在 MYH11 中鉴定出纯合变异体(c. 3598A > T; p. Lys1200Ter),该变异为无义突变,通过 mRNA 降解来消除 MYH11 的表达,从而影响其正常功能。

LMOD 是一种肌动蛋白结合蛋白,可使细胞中的新肌动蛋白丝成核,共有 LMOD1(平滑肌)、LMOD2(心肌)和 LMOD3(骨骼肌)三种亚型<sup>[19]</sup>。LMOD1 在膀胱和肠中进行转录和翻译,并且编码的蛋白质是细胞收缩元件平滑肌网络的一部分,LMOD1 的缺失会导致丝状肌动蛋白减少、肠道平滑肌收缩力减弱<sup>[20]</sup>。Halim 等<sup>[21]</sup>研究发现,一对近亲夫妇所生

的 MMIHS 患儿的 LMOD1 基因发生了纯合无义突变,导致外显子 2 中过早出现终止密码子。Liao 等<sup>[22]</sup>在 PIPO 患儿中鉴定出两个复合杂合错义变异体(c. 1106G > T, p. T369M; c. 1262G > A, p. R421H),均影响 LMOD1 第二肌动蛋白结合位点(ABS2)结构域内高度保守的氨基酸残基,导致 LMOD1 介导的肌动蛋白成核过程受损。该研究结果表明,LMOD1 可能是内脏肌病(包括 PIPO 和 MMIHS)相关的致病基因。

MYL9 是位于 20 号染色体上的一个 8.3 kb 基因,编码 20kDa 肌球蛋白调节轻链 9, MYL9mRNA 在动脉、膀胱、结肠和食管中广泛表达。MYL9 磷酸化可刺激肌球蛋白 IIATP 酶活性,导致横桥循环和收缩,去磷酸化可导致舒张<sup>[23]</sup>。Kandler 等<sup>[23]</sup>通过对 1 例 MMIHS 患儿的 MYL9 基因进行测序和缺失/重复分析,发现两个杂合性功能缺失变异体:外显子 4 缺失和 9 个碱基对缺失,该变异体删除了外显子 2 处的规范剪接供体位点。Moreno 等<sup>[24]</sup>也认为,外显子 4 的纯合缺失会导致 MYL9 丢失,进而干扰 MYL9 的正常表达,并可能影响肌动蛋白与肌球蛋白的结合,最终降低平滑肌细胞的收缩能力。Huang 等<sup>[25]</sup>培育了 MYL9 缺陷小鼠,这些小鼠出生后不久就因多个器官异常而死亡,且所有小鼠均表现出膀胱扩张、小肠缩短和肺泡过度扩张,MYL9 在小肠和膀胱的固有肌层以及肺支气管平滑肌层表达,表明 MYL9 对于这些器官中平滑肌细胞的功能十分重要。

MYLK 编码  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖性肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK),MLCK 磷酸化可调节轻链以启动平滑肌细胞收缩<sup>[26]</sup>。Halim 等<sup>[27]</sup>通过纯合子作图和全外显子组测序在两个 MMIHS 家族中发现了 MYLK 的纯合变异,一个为 7bp 重复(c. 3838\_3844dupGAAAGCG [p. Glu1282\_Glyfs \* 51]),另一个为剪接位点变异(c. 3985 + 5C > A),两种变异都会影响正常的 MYLK 表达,影响平滑肌细胞的收缩功能。

此外,Billon 等<sup>[28]</sup>在 MMIHS 患儿中发现了光导蛋白样 3(phosducin-like 3, PDCL3)的复合杂合突变,PDCL3 编码的蛋白质在肌动蛋白折叠过程中发挥作用,而肌动蛋白折叠是细丝形成的关键步骤<sup>[29]</sup>。该功能的缺失可能会影响平滑肌组织的收缩能力,因此 PDCL3 被认为是常染色体隐性 MMIHS 的潜在致病基因。近年来,Kalsbeek 等<sup>[30]</sup>在 MMIHS 患儿中发现质膜  $Ca^{2+}$  转运 ATP 酶 4(ATPase plasma membrane  $Ca^{2+}$  transporting 4, ATP2B4)基因发生了新的错义突变。存在 ATP2B4 突变的患儿其临床表现相对较轻,且后续进行多器官移植的成功率较高。

既往有人认为,平滑肌肌动蛋白  $\alpha 2$ (actin alpha 2, ACTA2)基因与 MMIHS 也有关<sup>[31]</sup>。ACTA2 中精氨酸的突变会导致内脏和血管平滑肌疾病,这种广泛的平滑肌功能障碍称为多系统平滑肌功能障碍综合征<sup>[32]</sup>。该综合征的特征是动脉导管未闭或主肺动脉间隔缺损、胸主动脉疾病、烟雾病样脑血管疾病和先天性瞳孔散大,以及肺动脉高压、慢性肺病、肠蠕动功能减退、肠旋转不良、梅干腹综合征、巨膀胱和肾积水等<sup>[33-36]</sup>。由于胃肠道和泌尿生殖系统症状可能出现

在心血管疾病之前,因此一些 *ACTA2* 突变的患者最初被诊断为 MMIHS<sup>[37]</sup>。

## (二) 神经源性

肠神经系统(enteric nervous system,ENS)构成了胃肠道的内在神经网络。ENS 由肌间神经丛和黏膜下神经丛组成,它们通过反射回路相互连接,并且能够独立于中枢神经系统发挥作用<sup>[38]</sup>。神经肌肉接头的兴奋传递障碍、胃肠道激素失调、神经轴突营养不良、神经节细胞功能受损、肠管神经分布异常等,都可能导致神经功能紊乱,从而引发肠道蠕动功能障碍<sup>[39]</sup>。

## (三) 肌源性

在组织学上,原发性内脏肌病的特征是平滑肌纤维化和胃肠道壁的环形层和纵向层空泡化<sup>[40]</sup>。Puri 等<sup>[41]</sup>回顾性分析了 20 例 MMIHS 患者病例资料发现,回肠和膀胱平滑肌细胞出现空泡变性,肌细胞之间有大量结缔组织。Rolle 等<sup>[42]</sup>也认为,MMIHS 患儿的肠梗阻是由于平滑肌细胞异常所致。Piotrowska 等<sup>[43]</sup>提出,平滑肌细胞中收缩蛋白和细胞骨架蛋白的减少以及 Cajal 间质细胞(胃肠道“起搏器”细胞)缺失,可能是 MMIHS 患者出现严重肠动力障碍的原因。

## (四) 激素

乙酰胆碱是肠神经系统的主要兴奋性神经递质,可维持神经和肌肉传导作用,烟酰型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor,nAChR)存在于中枢神经系统、神经肌肉接头和自主神经节中<sup>[44]</sup>。Richardson 等<sup>[45]</sup>认为,含有 nAChRs 的功能性  $\beta_3$  亚基缺乏可以解释 MMIHS 的发病机制。此外,敲除编码 nAChR 的  $\alpha_3$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_4$  亚基基因的小鼠也表现出 MMIHS 的特征,这为研究人类 MMIHS 的遗传基础提供了重要线索<sup>[46]</sup>。

## 二、临床表现

MMIHS 通常在产前或新生儿期被诊断出来,其临床表现与其他严重新生儿肠梗阻相似,最常见症状是由巨膀胱引起的腹胀,在没有机械性梗阻的情况下伴有或不伴有肠袢扩张<sup>[47]</sup>。此外,患儿还可能出现胆汁性呕吐、无法自主排尿、肠鸣音减弱或消失等症状,约 13% 患儿有胎便排出障碍病史<sup>[48]</sup>。产前超声可出现羊水过多、过少、正常等表现,以消化道梗阻为主要症状的患者可出现羊水过多,以肾功能衰竭为主要表现的患者可出现羊水过少。Gosemann 等<sup>[1]</sup>回顾了文献报道的 54 例与 MMIHS 相关的超声检查结果,其中 32 例(59.3%)羊水量正常,18 例(33.3%)羊水量增加,4 例(7.4%)羊水量减少。巨膀胱是 MMIHS 患儿最常见的泌尿系统异常,有研究显示,MMIHS 患儿均存在巨膀胱。此外,约 46% 的患儿伴有肾积水,约 4% 的患儿出现膀胱输尿管反流<sup>[9]</sup>。MMIHS 患儿还可能合并肠旋转不良、胃扩张、脐尿管残留、重复肾和发育不良肾,少数患儿有耳聋、失明、先天性心脏病、隐睾等表现<sup>[49]</sup>。

## 三、诊断与鉴别诊断

根据日本先天性巨结肠相关疾病临床实践指南,患儿出现以下 5 项指标即可诊断<sup>[8]</sup>。①出生后即出现腹胀、呕吐、

腹痛等肠梗阻症状;②经膀胱造影、CT 或超声检查存在巨大膀胱;③新生儿期钡剂灌肠提示小结肠;④胃肠道未见机械性梗阻病变;⑤全层肠活检显示神经丛无异常。在诊断时首先应排除其他原因引起的先天性机械性梗阻、后天性机械性梗阻和功能性梗阻。巨膀胱的主要原因是膀胱出口梗阻,也称为下尿路梗阻,常见诊断依次是后尿道瓣膜(57%)、尿道闭锁/狭窄(7%)、梅干腹综合征(4%)、MMIHS(1%)和泄殖腔异常(0.7%)<sup>[50]</sup>。MMIHS 在确诊时应与以上疾病仔细鉴别。

## 四、治疗

MMIHS 目前尚无有效治疗方法。治疗的目标主要是维持肠道功能,缓解胃肠道症状,加强营养,提高生活质量,并尽量减少治疗中的并发症以及避免不必要的手术干预<sup>[51]</sup>。多学科协作是治疗的关键,包括胃肠外科、泌尿外科、营养科、药剂科、心理科、遗传代谢等多学科诊疗<sup>[38]</sup>。

### (一) 营养支持

MMIHS 患儿的营养支持主要包括经口喂养、肠内营养和肠外营养,其中约 2/3 的患儿需要肠外营养<sup>[51]</sup>。营养评估可以依据体重、体重指数及饮食习惯等指标,同时结合血清白蛋白、前白蛋白、淋巴细胞计数、C 反应蛋白、血清钙和铁、维生素 B12、叶酸、脂溶性维生素、硫胺素和烟酰胺浓度等进行综合判断<sup>[52]</sup>。

1. 经口喂养:口服喂养是最理想的方式,建议少量多餐,每天进食 5~6 次,以高蛋白、高脂肪食物为主,避免高纤维食物<sup>[52]</sup>。定期监测患儿水溶性维生素、矿物质和电解质水平,并及时补充。小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth,SIBO)是慢性肠扩张最常见的并发症,如果发生 SIBO,应检验脂溶性维生素和维生素 B12 的水平<sup>[53]</sup>。

2. 肠内营养:当经口喂养不能满足患者营养需求时,可以使用标准的非  $\alpha$  链元素配方进行肠内营养<sup>[52]</sup>。对于胃轻瘫患儿,建议使用经鼻空肠管喂养。相比一次性大剂量喂养,持续、低剂量或周期性喂养更易为患儿接受<sup>[54]</sup>。

3. 肠外营养:在大多数重症病例中,TPN 是维持营养的必要手段,约 2/3 的儿童依赖 TPN 获取能量。然而,长期使用 TPN 伴随着一系列并发症,包括代谢性骨病、电解质异常、脱水和肠衰竭相关肝病<sup>[55]</sup>。此外,还可能出现导管相关的血流感染、出口部位感染、导管破裂、导管闭塞、血栓形成,特别是深静脉血栓形成、上腔静脉综合征和空气栓塞<sup>[56]</sup>。约 94% 的接受 TPN 超过 2 年的患儿肝活检显示肝纤维化,且纤维化与肠道长度缩短和 TPN 持续时间延长有关<sup>[57]</sup>。优化 TPN 配方并尽量减少静脉脂质的输注有助于减少代谢并发症。此外,建议 MMIHS 患儿尽量经口喂养,减少或避免使用肠外营养。

### (二) 药物治疗

目前尚无有效药物用于治疗儿童胃肠道运动障碍。大多数药物治疗的数据来自成人研究,包括促动力药、止吐剂和抗生素,如 5-羟色胺 3/4 受体激动剂(西沙必利和普卡必利)、胆碱能药物(氨甲酰胆碱、新斯的明、吡斯的明)、大环内酯类药物(红霉素、阿奇霉素)、阿莫西林克拉维酸钾、奥曲

肽和多巴胺 2 受体拮抗剂(多潘立酮和甲氧氯普胺)等<sup>[58]</sup>。但目前尚缺乏随机对照试验或病例数据来支持这些药物的疗效,通常由临床医生根据具体情况选择使用。

### (三)胃肠减压及外科手术

对于 MMIHS 患儿反复出现的腹胀和呕吐情况,可以考虑使用鼻胃管或鼻空肠管进行胃肠减压。此外,还可以进行胃造口术、回肠造口术、空肠造口术和结肠造口术<sup>[59]</sup>。然而,大多数胃肠道手术干预效果不佳,未能改善假性肠梗阻的症状,并且可能增加肠粘连的风险。因此,手术干预应经过仔细评估,根据具体情况进行个体化处理。

### (四)泌尿外科管理

肾衰竭是 MMIHS 患儿死亡的主要原因之一,因此保持膀胱内压低于 40 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa)以防止上尿路恶化至关重要,清洁间歇导尿是首选方法,也可以考虑膀胱造口术,这些措施都能有效减缓肾功能的恶化<sup>[21]</sup>。已有多个病例报告表明,通过膀胱造口术或清洁间歇导尿能有效延长患者的生存期<sup>[60]</sup>。此外,还可以预防性使用抗生素,减少尿路感染的发生<sup>[61]</sup>。

### (五)多脏器移植

对于患有严重胃肠动力障碍且无法通过 TPN 充分治疗或出现相关并发症的患儿而言,多脏器移植是一种有价值的替代疗法,包括肝移植、肾移植、肠移植、胰腺移植<sup>[62]</sup>。移植后患儿可以耐受肠内喂养,并表现出足够的胃排空,但膀胱功能没有改善,移植后必须持续导尿。移植后,患儿可能面临排斥反应、感染、移植后淋巴增殖性疾病、机械功能障碍和血管并发症等问题<sup>[63]</sup>。此外,目前缺乏关于 MMIHS 患儿移植后长期并发症和生存率的详细数据。关于是否需要胃移植,因患儿自体胃和上消化道功能不佳,因此仍然存在争议<sup>[57]</sup>。尽管孤立性小肠和肝、肠移植具有合理的长期效果,但多脏器移植通常仅在特定病例和有经验的医疗中心进行<sup>[64]</sup>。

### 五、预后

MMIHS 的预后较差,平均生存时间约 3.6 个月,死亡率达 80%,约 90% 的婴儿在 1 岁以内死亡。主要死亡原因是膀胱输尿管反流引起肾积水,进而导致肾功能衰竭<sup>[61]</sup>。随着 TPN 的应用,生存率逐渐增加,但长期依赖 TPN 可能引发一系列并发症,这也是患儿后续死亡的主要原因之一。迄今为止尚无有效的治疗方法,大多数幸存者要么依赖 TPN 维持生命,要么接受了多器官移植。

综上所述,MMIHS 是医学上的一大挑战,也是胃肠外科最严重的难治性疾病之一,预后不佳。近年来随着 TPN 的应用及肠移植的开展,生存率有所上升。临床诊疗的首要任务是避免长期使用 TPN 导致相关并发症。随着基因检测的进步,MMIHS 的病理生理学研究取得了重大进展,这使得临床医师可以更好地了解 MMIHS 的诊断与预后,并可能在未来带来更多的治疗选择。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Gosemann JH, Puri P. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: systematic review of outcome [J]. *Pediatr Surg Int*, 2011, 27(10): 1041-1046. DOI: 10.1007/s00383-011-2954-9.
- [2] Fontanella F, Maggio L, Verheij JBG, et al. Fetal megacystis: a lot more than LUTO [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(6): 779-787. DOI: 10.1002/uog.19182.
- [3] Puri P, Gosemann JH. Variants of Hirschsprung disease [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21(4): 310-318. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.005.
- [4] Nakamura H, O'Donnell AM, Puri P. Consanguinity and its relevance for the incidence of megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): systematic review [J]. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35(2): 175-180. DOI: 10.1007/s00383-018-4390-6.
- [5] Mc Laughlin D, Puri P. Familial megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: a systematic review [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(9): 947-951. DOI: 10.1007/s00383-013-3357-x.
- [6] Tuzovic L, Anyane-Yeboah K, Mills A, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: case report and review of prenatal ultrasonographic findings [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 36(1): 74-80. DOI: 10.1159/000357703.
- [7] Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(9): 855-872. DOI: 10.1007/s00383-013-3351-3.
- [8] Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, et al. Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's disease, 2017 [J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(5): 400-410. DOI: 10.1111/ped.13559.
- [9] Wymer KM, Anderson BB, Wilkens AA, et al. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: case series and updated review of the literature with an emphasis on urologic management [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(9): 1565-1573. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.06.011.
- [10] Ignasiak-Budzyńska K, Danko M, Książczyk J. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): series of 4 cases caused by mutation of ACTG2 (actin gamma 2, smooth muscle) gene [J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2021, 2021: 6612983. DOI: 10.1155/2021/6612983.
- [11] Fournier N, Fabre A. Smooth muscle motility disorder phenotypes: A systematic review of cases associated with seven pathogenic genes (ACTG2, MYH11, FLNA, MYLK, RAD21, MYL9 and LM-OD1) [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, 11(3): 113-119. DOI: 10.5582/irdr.2022.01060.
- [12] Ambartsumyan L. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome overview [M/OL]// Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews?* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993; NBK540960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070878/>.
- [13] James KN, Lau M, Shayan K, et al. Expanding the genotypic spectrum of ACTG2-related visceral myopathy [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2021, 7(3): a006085. DOI: 10.1101/mcs.a006085.
- [14] Mori MR, Clause AR, Truxal K, et al. Autosomal recessive ACTG2-related visceral myopathy in brothers [J]. *JPN Rep*, 2022, 3(4): e258. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000258.
- [15] Assia Batzir N, Kishor Bhagwat P, Larson A, et al. Recurrent argi-

- nine substitutions in the ACTG2 gene are the primary driver of disease burden and severity in visceral myopathy[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(3):641-654. DOI:10.1002/humu.23960.
- [16] Geraghty RM, Orr S, Olinger E, et al. Use of whole genome sequencing to determine the genetic basis of visceral myopathies including Prune Belly syndrome[J]. *J Rare Dis (Berlin)*, 2023, 2(1):9. DOI:10.1007/s44162-023-00012-z.
- [17] Dong WL, Baldwin C, Choi J, et al. Identification of a dominant MYH11 causal variant in chronic intestinal pseudo-obstruction: results of whole-exome sequencing[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(5):473-477. DOI:10.1111/cge.13617.
- [18] Gauthier J, Ouled Amar Bencheikh B, Hamdan FF, et al. A homozygous loss-of-function variant in MYH11 in a case with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(9):1266-1268. DOI:10.1038/ejhg.2014.256.
- [19] Boczkowska M, Rebowski G, Kremneva E, et al. How leiomodin and tropomodulin use a common fold for different actin assembly functions[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8314. DOI:10.1038/ncomms9314.
- [20] Zhao B, Baloch Z, Ma YH, et al. Identification of potential key genes and pathways in Early-Onset colorectal cancer through bioinformatics analysis [J]. *Cancer Control*, 2019, 26(1):1073274819831260. DOI:10.1177/1073274819831260.
- [21] Halim D, Wilson MP, Oliver D, et al. Loss of LMOD1 impairs smooth muscle cytocontractility and causes megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome in humans and mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(13):E2739-E2747. DOI:10.1073/pnas.1620507114.
- [22] Liao CL, Chen GY, Yang Q, et al. Potential therapeutic effect and mechanisms of mesenchymal stem cells-extracellular vesicles in renal fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:824752. DOI:10.3389/fcell.2022.824752.
- [23] Kandler JL, Sklirou E, Woerner A, et al. Compound heterozygous loss of function variants in MYL9 in a child with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(11):e1516. DOI:10.1002/mgg3.1516.
- [24] Moreno CA, Sobreira N, Pugh E, et al. Homozygous deletion in MYL9 expands the molecular basis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(5):669-675. DOI:10.1038/s41431-017-0055-5.
- [25] Huang CH, Schuring J, Skinner JP, et al. MYL9 deficiency is neonatal lethal in mice due to abnormalities in the lung and the muscularis propria of the bladder and intestine [J]. *PLoS One*, 2022, 17(7):e0270820. DOI:10.1371/journal.pone.0270820.
- [26] Wallace SE, Regalado ES, Gong LM, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants [J]. *Genet Med*, 2019, 21(1):144-151. DOI:10.1038/s41436-018-0038-0.
- [27] Halim D, Brosens E, Muller F, et al. Loss-of-function variants in MYLK cause recessive megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(1):123-129. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.05.011.
- [28] Billon C, Molin A, Poirsier C, et al. Fetal megacystis-microcolon: genetic mutational spectrum and identification of PDCL3 as a novel candidate gene [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(3):261-273. DOI:10.1111/cge.13801.
- [29] Peng ZS, Wang JJ, Tong SA, et al. Phosducin-like 3 is a novel prognostic and onco-immunological biomarker in glioma: a multi-omics analysis with experimental verification [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1128151. DOI:10.3389/fimmu.2023.1128151.
- [30] Kalsbeek A, Dhar-Dass R, Hanan A, et al. Five new cases of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS), with one case showing a novel mutation [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(5):749-758. DOI:10.1080/15513815.2021.1964656.
- [31] Kwartler CS, Pedroza AJ, Kaw A, et al. Nuclear smooth muscle  $\alpha$ -actin participates in vascular smooth muscle cell differentiation [J]. *Res Sq*, 2023, 2(10):937-955. DOI:10.1038/s44161-023-00337-4.
- [32] Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, et al. Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations [J]. *Genet Med*, 2018, 20(10):1206-1215. DOI:10.1038/gim.2017.245.
- [33] Kaw A, Kaw K, Hostetler EM, et al. Expanding ACTA2 genotypes with corresponding phenotypes overlapping with smooth muscle dysfunction syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(8):2389-2396. DOI:10.1002/ajmg.a.62775.
- [34] Zhou XY, Wang Y, Shao BB, et al. Molecular diagnostic in fetuses with isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract by whole-exome sequencing [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11):e23480. DOI:10.1002/jcla.23480.
- [35] Lupo V, Di Gregorio MG, Mastrogiorgio G, et al. Neonatal diagnosis of ACTA2-related disease: a case report and review of literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191(4):1111-1118. DOI:10.1002/ajmg.a.63118.
- [36] Tsui JC, Kim BJ. Iris and retinal findings in multisystemic smooth muscle dysfunction syndrome [J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(5):544. DOI:10.1016/j.ophtha.2023.06.016.
- [37] Hashmi SK, Ceron RH, Heuckeroth RO. Visceral myopathy: clinical syndromes, genetics, pathophysiology, and fall of the cytoskeleton [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(6):G919-G935. DOI:10.1152/ajpgi.00066.2021.
- [38] Gamboa HE, Sood M. Pediatric intestinal pseudo-obstruction in the era of genetic sequencing [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(12):70. DOI:10.1007/s11894-019-0737-y.
- [39] 黎润光, 魏明发. 介绍一种少见病: MMIHS [J]. *中华小儿外科杂志*, 2006, 27(8):430-432. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2006.08.012.
- Li RG, Wei MF. Introducing a rare disease: MMIHS [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2006, 27(8):430-432. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2006.08.012.
- [40] Gonzalez Z, McCallum R. Small bowel dysmotility, pseudoobstruction, and functional correlation with histopathology: lessons learned [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(3):14. DOI:10.1007/s11894-020-0748-8.
- [41] Puri P, Lake BD, Gorman F, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: a visceral myopathy [J]. *J Pediatr Surg*, 1983, 18(1):64-69. DOI:10.1016/s0022-3468(83)80275-9.
- [42] Rolle U, O'briain S, Pearl RH, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: evidence of intestinal myopathy [J]. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18(1):2-5. DOI:10.1007/s003830200001.
- [43] Piotrowska AP, Rolle U, Chertin B, et al. Alterations in smooth muscle contractile and cytoskeleton proteins and interstitial cells of Cajal in megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(5):749-755. DOI:10.1016/j.psu.2003.50159.
- [44] Xiao C, Zhou CY, Jiang JH, et al. Neural circuits and nicotinic

- acetylcholine receptors mediate the cholinergic regulation of mid-brain dopaminergic neurons and nicotine dependence [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41 (1) : 1-9. DOI: 10. 1038/S41401-019-0299-4.
- [45] Richardson CE, Morgan JM, Jasani B, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome and the absence of the alpha3 nicotinic acetylcholine receptor subunit [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121 (2) : 350-357. DOI: 10. 1053/gast. 2001. 26320.
- [46] Narayanan M, Murphy MS, Ainsworth JR, et al. Mydriasis in association with MMIHS in a female infant; evidence for involvement of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42 (7) : 1288-1290. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2007. 02. 023.
- [47] Chen CP. Syndromic and single gene disorders associated with fetal megacystis (I) : megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS) [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2024, 63 (1) : 19-21. DOI: 10. 1016/j. tjog. 2023. 11. 007.
- [48] Sandy NS, Huysentruyt K, Mulder DJ, et al. The diverse phenotype of intestinal dysmotility secondary to ACTG2-related disorders [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74 (5) : 575-581. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000003400.
- [49] Kocoshis SA, Goldschmidt ML, Nathan JD, et al. Esophageal dysmotility: an intrinsic feature of megacystis, microcolon, hypoperistalsis syndrome (MMIHS) [J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54 (7) : 1303-1307. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2018. 08. 051.
- [50] Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: a systematic review [J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13 (1) : 7-15. DOI: 10. 1016/j. jpurol. 2016. 09. 003.
- [51] Nham S, Nguyen ATM, Holland AJA. Paediatric intestinal pseudo-obstruction: a scoping review [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181 (7) : 2619-2632. DOI: 10. 1007/s00431-021-04365-9.
- [52] Zhu CZ, Zhao HW, Lin HW, et al. Latest developments in chronic intestinal pseudo-obstruction [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8 (23) : 5852-5865. DOI: 10. 12998/wjcc. v8. i23. 5852.
- [53] Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 (6) : 1443-1454. DOI: 10. 1007/s10620-007-0065-1.
- [54] Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction [J]. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28 (3) : 307-316. DOI: 10. 1177/0884533613485904.
- [55] Wang P, Sun HF, Maitiubula G, et al. Total parenteral nutrition impairs glucose metabolism by modifying the gut microbiome [J]. *Nat Metab*, 2023, 5 (2) : 331-348. DOI: 10. 1038/s42255-023-00744-8.
- [56] Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36 (1) : 23-46. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2007. 01. 009.
- [57] Huang CM, Tseng SH, Weng CC, et al. Isolated intestinal transplantation for megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome; case report [J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17 (1) : E4-E8. DOI: 10. 1111/ptr. 12019.
- [58] Turcotte MC, Faure C. Pediatric intestinal pseudo-obstruction: progress and challenges [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10 : 837462. DOI: 10. 3389/fped. 2022. 837462.
- [59] Soh H. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: MMIHS [M] // Taguchi T, Matsufuji H, Ieiri S. *Hirschsprung's Disease and the Allied Disorders*. Singapore: Springer, 2019: 255-259. DOI: 10. 1007/978-981-13-3606-5\_40.
- [60] Lim J, Hua J, Arcement C. Imaging findings of a twin male neonate with megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16 (3) : 628-630. DOI: 10. 1016/j. rader. 2020. 12. 055.
- [61] López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, Polanco-Ortiz A, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): report of a case with prolonged survival and literature review [J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9 (1) : e12-e18. DOI: 10. 1016/j. jpurol. 2012. 05. 017.
- [62] Ballisty MM, Braithwaite KA, Shehata BM, et al. Imaging findings in megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *Pediatr Radiol*, 2013, 43 (4) : 454-459. DOI: 10. 1007/s00247-012-2479-y.
- [63] Hakim B, Myers DT, Williams TR, et al. Intestinal transplants: review of normal imaging appearance and complications [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91 (1090) : 20180173. DOI: 10. 1259/bjr. 20180173.
- [64] Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29 (1) : e12945. DOI: 10. 1111/nmo. 12945.

(收稿日期: 2023-08-03)

**本文引用格式:** 房文娟, 李方圆, 彭果, 等. 儿童巨膀胱-小结肠-肠蠕动不良综合征的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2025, 24 (10) : 995-1000. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202308005-017.

**Citing this article as:** Fang WJ, Li FY, Peng G, et al. Research advances in children with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24 (10) : 995-1000. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202308005-017.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 本刊关于医学伦理问题及知情同意的要求

遵循医学伦理基本原则。当报告以人为研究对象的临床研究时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。如无批准文件,需说明是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的基本原则。研究涉及实验动物时,材料与方法中需注明动物许可证号及实验操作是否遵循国家或单位的动物伦理操作规范。