

本文引用:刘佳林,吴璇昭.先天性肛门直肠畸形的病因及手术方式研究进展[J].新乡医学院学报,2016,33(11):1014-1016,封三. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.021.

【综述】

先天性肛门直肠畸形的病因及手术方式研究进展

刘佳林, 吴璇昭
(贵州医科大学附属医院小儿外科, 贵州 贵阳 550000)

摘要: 先天性肛门直肠畸形是新生儿期威胁患儿生命的常见疾病之一,其病因较为复杂,临床表现也十分丰富,除去特征性的肛门陷窝处正常肛门开口外,常常伴有其他畸形。从胚胎学观点看,该病的起因可为泄殖腔转型异常、尾退异常、直肠迁移异常等。随着科技进步以及基因组学研究的深入,国内外学者对于该病基因学的研究陆续展开,包含 Hox 通路、Sonichedgehog 通路等。在此基础上,临床医生对于手术方式的改进也在同时进行,使得患儿在术后获得更好的生活质量。本文就先天性肛门直肠畸形的病因及治疗研究进展加以综述。

关键词: 先天性肛门直肠畸形;基因;新生儿;小儿外科
中图分类号: R657.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)11-1014-04

先天性肛门直肠畸形是新生儿肛肠畸形中最常见的类型。先天性肛门直肠畸形的治疗历史已经有几个世纪^[1],在我国最早可追溯到明朝时期的孙志宏,在其所著《简明医壳》中,可以查阅到对肛门闭锁治疗的描述:“罕有儿初生无谷道大便不能者,须用细刀割穿使不再合”^[2]。先天性肛门直肠畸形患儿常常合并其他先天性疾病,如先天性心血管异常、泌尿生殖系统异常以及染色体异常(唐氏综合征)等,给该病的治疗带来较大阻碍。早期肛门直肠畸形外科治疗的首要目的是提高患儿生存率,随着医疗技术及治疗水平的提高,如何使患儿拥有一个良好的肠道、泌尿及生育功能成为目前治疗的首要目的。本文就先天性肛门直肠畸形的病因及治疗研究进展加以综述。

1 先天性肛门直肠畸形发病率

先天性肛门直肠畸形的发病率国外报道为 1/2 000~1/5 000^[3],国内报道约为 1/2 800,其中 1/3~2/3 患儿伴发其他畸形,男性患儿略多于女性(1:0.68)。患儿中最常见的女性畸形为直肠膀胱瘘,而男性患儿则为直肠尿道瘘。肛门直肠畸形患儿中只有 5% 单纯患有肛门闭锁而不合并瘘。有研究显示,先天性肛门直肠畸形患儿的发病与唐氏综合征存在一定的联系^[4]。

2 病因

2.1 胚胎学观点

2.1.1 胚胎学描述 胚胎学关于泌尿生殖器和肛门直肠发育阶段的经典描述中发现,在胚胎形成的第 3 周末,后肠末端膨胀与前端尿囊相连接形成泄殖腔,泄殖腔与后肠之间相隔一个中胚层,在第 4 周时由其形成的皱襞向泄殖腔的两侧生长构成尿直肠膈,尿直肠膈将泄殖腔分为 2 部分,靠前部分为尿生殖窦,靠后部分为直肠,从第 5 周开始,肛膜(泄殖腔膜分为尿生殖窦膜和肛膜)逐渐开始破裂,而来自外胚层的肛凹逐渐加深,最后二者贯通形成原始肛门。尿直肠膈与泄殖腔膜的中央处融合并向外突出,成为会阴巨状突^[5]。随着时间推移,尿生殖窦和直肠间的连接通道逐渐缩窄,于第 7 周时完全封闭。QI 等^[6]使用老鼠模型对此观点进行了印证。

2.1.2 泄殖腔转型观点 NEVELSTEIN 等^[7]利用 3D 技术分别对 49 d 前后的受精卵进行观察,结论更加强调泄殖腔内部的转型观点。在其观察、研究过程中发现,胚胎形成的第 4 周就已经存在原始的肛门直肠系统及尿生殖系统,从另一角度来看也是对原有经典描述的否定。NEVELSTEIN 等^[7]研究发现,在胚胎尾折叠过程中,包括卵黄囊/原始后肠和尿囊/原始泌尿生殖窦以及周围的胚外中胚层,这些尿生殖膈的组成部分的融合从未被观测到。泄殖腔膜细胞凋亡使之形成 2 个开口,分别为泌尿生殖系统开口和肛门开口。同样在 PAIDAS 等^[8]的研究中,多数观点与 NEVELSTEIN 等^[7]一致,同样认为在胚胎的发育过程中,主要为泄殖腔的构型改变。

2.1.3 细胞凋亡观点 多数哺乳动物的发生、发育

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.021
收稿日期:2016-08-19
作者简介:刘佳林(1989-),男,河南新乡人,硕士研究生在读,研究方向:小儿先天性消化道畸形。
通信作者:吴璇昭(1963-),女,贵州毕节人,学士,教授,硕士研究生导师,研究方向:小儿先天性消化道畸形;E-mail:xuanzhaowu66@163.com。

和成熟过程中均存在细胞凋亡这一现象,但是泄殖腔的发育过程中是否存在这一现象,一直未被证实。QI 等^[6]通过对 105 只孕(11 ~ 16 周)小鼠胚胎的观察,并对其胚胎发育各阶段(时间及空间性连续变化)组织标本(泄殖腔、尿生殖膈、直肠、泌尿生殖窦、沃尔弗导管和尾肠)进行苏木精-伊红染色,发现小鼠胚胎发育过程存在细胞凋亡现象。由此推断,凋亡作用的异常也是导致患儿致病的重要因素之一。

2.1.4 直肠迁移论 BILL 等^[9]研究认为,患儿直肠上存在的瘻其实是肛门的正常开口。此理论的基础是直肠在发育过程中是从较高的位置向下迁移发育而来,直至正常肛门位置。在迁移过程中一旦受到任何因素的阻碍便会形成异位的肛门。VAN DER PUTTE 等^[10]通过对猪胚胎的研究发现,泄殖腔背侧表皮的移动在猪肛门直肠的发育中起了主要作用。而当泄殖腔背侧表皮出现缺损时,便会影响到肛门直肠向体表的迁移,从而引起肛门直肠畸形;观察中还发现泄殖腔背侧表皮缺损大小将直接影响畸形的分型。由于猪和人的肛门直肠发育相似,畸形的形态学也相似,由此推断该病因在人类同样适用。IKEBUKURO 等^[11]研究结果也印证了此观点。

2.1.5 尾肠退化异常论 尾肠的过度退化可能导致泄殖腔膜的发育缺陷。而在尾肠的整个退化过程中任何畸变都会导致泄殖腔发育停止,这也是肛门直肠畸形的致病因素之一^[12]。

2.1.6 胚胎细胞动力缺失 BITOH 等^[13]通过依曲替脂诱导大鼠肛门直肠畸形后发现,泄殖腔隔膜和泄殖腔背尾端区域的细胞动力学缺陷引发了肛门直肠畸形。KUBOTA 等^[14]通过对孕鼠注射依曲替酯($60\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)来诱发幼鼠肛门直肠畸形,研究显示,在小鼠孕 11 d 时泄殖腔表面出现缺陷细胞的异常增生以及背尾侧区域的过度凋亡,这也导致在孕 12 d 时,本应出现在肛门及尾巴形成时的细胞凋亡未能出现,导致畸形发生。

2.1.7 内外胚层分化信号缺失论 基因序列里的 Shh 基因已经被证实在胚胎的中轴器官发育中起着至关重要的作用,其理论依据来自于发现其在胚胎初期可传递来自内胚层以及中胚层的分化信号。MO 等^[15]和 KIMMEL 等^[16]实验均证实了 Shh 基因在肛门直肠发育时内外胚层在信号传导中作用。

2.2 基因学观点 先天性肛门直肠畸形是一种多致病因素的疾病,对于其遗传方式并不十分清楚,人类在基因方面的研究主要集中在对选定家系的研究,并通过克隆等基因手段对致病基因进行定位^[17]。张艳莉等^[18]研究发现,先天性肛门直肠畸

形曾经有过家族 2 代人同时患病的情况,这也证实基因遗传因素是肛门直肠畸形病因学的一部分。虽然表面看起来与家族遗传性的联系可能不大,但张艳莉等^[18]研究表明,先天性肛门直肠畸形与常染色体的显性遗传有关。目前,研究主要集中于基因片段 7q39,该片段中共有 3 组基因分别为 Shh、En2 和 Hlxb9。研究显示,严重的 Hlxb9 基因突变导致了肛门直肠畸形,但只有少部分病例中清晰的表现出基因因素对该病发生的联系^[19]。原因是 Hlxb9 基因的突变与许多先天性遗传疾病有关,如脆骨病、唐氏综合征等^[20]。

2.2.1 Hox 通路 邢茂清等^[21]发现了不同物种间所共有的 183 bp 基因片段,此片段所编码的 61 个同源序列称为 Homeobox(同源异形盒),Homeobox 分为簇状和非簇状,前者包含 39 个基因,如 Hoxa、b、c、d,分别位于 7、17、12、2 染色体上。Hox 基因家族主要参与消化道的发育及分化。王小林等^[22]发现,Hoxd-12 的缺失和突变均会使得肛门括约肌变薄、变形,甚至多处中断并消失。近期研究也证实了 Wnt3A、Pcsk5、Tcf4、Mkks、Gli2、Hoxd12、Bbp4 等均在肛门直肠畸形的形成中有着重要作用^[23]。其中 Hoxa-13^{+/-}/Hoxd-13^{-/-}的突变可以直接导致肛门直肠基层以及上皮细胞的发育异常^[24]。这些研究均反映出该通路在肛门直肠畸形中所起的作用。

2.2.2 Sonichedgehog 通路 Shh 基因及其信号的转导通路主要由 Shh 基因 + 2 个跨膜蛋白受体 Patch 及 Smooth-end 复合 + 蛋白激酶 A + 下游转录因子 Gli 家族(Gli1、Gli2、Gli3)组成^[25]。国内学者通过对 Shh/Bmp4 表达量进行调节,分别得到不同分型肛门直肠畸形,结果发现,在高位无肛门的患儿中,Shh/Bmp4 的信号表达较低位无肛门患儿低^[26]。提示 Shh 基因通路在肛门直肠畸形的发生、发展中有着重要作用。

3 相关畸形的发生

约 50% 的肛门直肠畸形患儿合并有其他先天性疾病,患儿的直肠盲端位置越高,患儿合并的先天性疾病就越多,其中有些先天性疾病严重影响患儿的生命健康^[27]。约有 30% 的患儿合并有心血管系统畸形,究其原因可能是在某种引起患儿发生肛门直肠畸形的特定因素的同时影响到正处于发育阶段的患儿心血管系统^[28],最常伴发的心血管畸形为法洛兹四联症。与之相比,胃肠道系统合并畸形主要集中在食管,食管异常的发生率为 4% ~ 9%。泌尿系统的异常则是肛门直肠畸形的最常见并发畸形,发生率为 30% ~ 50%。再有之前与肛门直肠畸形

发病相联系的染色体异常,这些并发的畸形也常影响到患儿的存活率。正因为先天性肛门直肠畸形的患儿有着这么多伴发畸形存在,且发病率如此之高,认真细致的术前常规检查便必不可少^[29]。

4 手术方式选择

在临床工作中,当患儿被确诊为肛门直肠畸形后,外科手术医师面临的最大问题是选择进行完全的手术治疗还是首先进行保护性的横结肠造瘘术,之后再行肛门成形术。而这些问题的最终决策取决于对患儿直肠末端所处位置的判断,也就是患儿畸形的分型。对于中、高位肛门直肠畸形患儿,大多数手术医师采用三期治疗法:一期造瘘、二期肛门成形术和三期关闭造瘘口。手术时期一般为患儿出生后3~6个月。国内一些专家建议新生儿一期完成,原因是有利于患儿肛门功能的恢复^[30]。

4.1 低位型肛门直肠畸形手术方式 相当一部分低位肛门闭锁患儿可在出生后行会阴肛门成形术,术后患儿肛门功能恢复良好。此类型患儿肛周括约肌发育基本正常,且肛周神经较完整,手术影响也较小。手术中肛门造口不宜过大,尽量避免伤及肛门括约肌。肛门成形术后第2周开始扩肛,一般扩肛需持续6~12个月。

4.2 中、高位型肛门直肠畸形手术方式

4.2.1 腹底会阴肛门成形术 经腹联合会阴肛门成形术是非常经典的手术方式^[31]。手术切口取横行切口于左下腹,腹膜反折上寻找直肠末端,对于盲端直肠进行充分的游离,如果游离时遇到阻力可对乙状结肠进行游离,之后将其下拉至肛门,分离直肠时应注意对输尿管和输精管的保护。但因为在实践中发现其手术视野暴露不佳、术后并发症较多,已经较少临床应用。

4.2.2 结肠造瘘术 近些年来许多文献对结肠造瘘术进行了分析,尤其是主张双管结肠造瘘术^[32],其优势较为明显:(1)对乙状结肠功能影响小;(2)更加方便远端的灌洗;(3)为二期手术的顺利进行提供便利;(4)实现了对结肠远端的减压。虽然造瘘术可以暂时缓解患儿疾苦,但是从长期来看并不利于患儿融入社会,所以结肠造瘘术一直作为先天性肛门直肠畸形患儿治疗时的缓兵之计。

4.2.3 后矢状入路肛门成形术 (posterior sagittal-anorectoplasty, PSARP) 现今国内外较多使用的是PSARP术式,此术式由PEÑA等^[33]首先使用并推广,现已经作为高位肛门闭锁的标准术式之一,并被广大外科医师所接受^[34]。此手术方式依然需要分期进行,Ⅰ期结肠造口术,Ⅱ期后矢状入路肛门成

形术,同时关闭造瘘口或3个月后再行结肠造口闭合术^[1]。手术中于骶尾部正中做矢状切口,电刺激下沿中线切开肛门外括约肌,通过切口寻找直肠盲端,之后顺直肠盲端向上分离直肠。术中应注意对患儿尿道的保护。充分游离直肠后向下拖行并穿过耻骨直肠肌,之后与两侧肌肉对准缝合,使得肌肉完全包裹直肠,成型后的肛门直径在1.0~1.2 cm^[33]。该手术优点在于暴露充分,可以在直视下将直肠盲端下托通过复合体中心,使得患儿术后恢复更优。此术式也存在一些问题有待解决,如治疗周期长、治疗费用高等。

4.2.4 腹腔镜下肛门成形术 (laparoscopically assisted anorectal pull-through, LAARP) 2000年,GEORGESON等^[35]首次报道了LAARP,其所报道文献中4例新生儿均未进行保护性的乙状结肠造瘘,而直接进行Ⅰ期肛门成形术。在脐窝放置第1个5 mm的套管,在腹部的左右2侧分别放置2个5 mm的套管。镜头从第1个套管中通过,在直视下对乙状结肠以及直肠进行剥离。术中对远端直肠游离,当直肠逐渐变细时可能发现尿瘘,对于直径>0.5 cm的瘘管可用Hamlock生物夹对其进行夹闭^[36]。直视下分离盆底脂肪,同时显露出盆底肌肉及耻骨直肠肌,在电刺激引导下经肛门外括约肌中心纵行切开皮肤,通过镜头辨认收缩中心,从盆底隧道抓住直肠盲端,之后去除套管的同时连同直肠从隧道中拉出,使用6-0可吸收线与会阴皮肤缝合^[37]。此手术的优点比较明确:因未进行结肠造瘘,新生儿在术后早期便开始肛门排便,排便对于肛周的刺激使得括约肌与其所受支配神经尽早发育。另外,腹腔镜的使用使找寻显露直肠的瘘管与盆底的肌肉复合收缩中心更为准确,术后大量的随访结果也表明,LAARP治疗中、高位肛门直肠畸形效果较好^[38]。国内外多数医学机构在中位肛门闭锁使用LAARP术式上存在较多争议,但侯文英等^[39]发现,中位无肛也适应于LAARP术式。且在患儿术后所进行的短期随访中发现,患儿的肛门直肠测压结果及核磁共振结果均显示术后恢复良好,但仍需对患儿进行长期的随访调查,进一步对手术的可行性进行评估。

随着手术水平的不断提高,术中对于患儿不必要伤害减小;手术方式在不断更新,由原来的三孔腹腔镜已经发展到了单孔。同时对于疾病的认识不断加深,为患儿的术后恢复提供了更加科学的指导意见。

参考文献:

- [1] PENA A, DEVRIES P A. Posterior agittal anorectoplasty: importa-

- nttechnical considerations and new applications [J]. *J Pediatr Surg*, 1982, 17(6):796-811.
- [2] 王维林. 我国先天性肛门直肠畸形研究的历史与展望[J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(8):561-564.
- [3] TORRES R, LEVITT M A, TOVILLA J M, *et al.* Anorectal malformations and Down's syndrome[J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33(2):194-197.
- [4] SPOUGE D, BAIRD P A. Imperforate anus in 700 000 consecutive-liveborn infants[J]. *Am J Med Genet*, 1986, 2(S2):151-161.
- [5] DE VRIES P A, FRIEDLAND G W. The staged sequential development of the anus and rectum in human embryos and fetuses[J]. *J Pediatr Surg*, 1974, 9(5):755-769.
- [6] QI B Q, BEASLEY S W, WILLIAM A K, *et al.* Apoptosis involves regression of the tailgut and separation of the cloaca[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(11):1556-1561.
- [7] NIEVELSTEIN R A J, WERFF J F A V D, VERBEEK F J, *et al.* Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos[J]. *Teratology*, 1998, 57(2):70-78.
- [8] PAIDAS C N, MORREALE R F, HOLOSKI K M, *et al.* Septation and differentiation of the embryonic human cloaca[J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34(5):877-884.
- [9] BILL J R, JOHNSON R J. Failure of migration of the rectal opening as the cause for most cases of imperforate anus[J]. *Surg Gynecol Obstetr*, 1958, 106(6):643-651.
- [10] VAN DER PUTTE S C J. Normal and abnormal development of the anorectum[J]. *J Pediatr Surg*, 1986, 21(5):434-440.
- [11] IKEBUKURO K I, OHKAWA H. Three-dimensional analysis of anorectal embryology[J]. *Pediatr Surg Inter*, 1993, 9(1):2-7.
- [12] 贾慧敏, 王维林. 肛门直肠及畸形发育胚胎学研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(2):166-167.
- [13] BITOH Y, SHIMOTAKE T, KUBOTA Y. Impaired distribution of retinoic acid receptors in the hindgut-tailgut region of murine embryos with anorectal malformations[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(2):377-380.
- [14] KUBOTA Y, SHIMOTAKE T, YANAGIHARA J, *et al.* Development of anorectal malformations using etretinate[J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33(1):127-129.
- [15] MO R, KIM J H, ZHANG J, *et al.* Anorectal malformations caused by defects in sonic hedgehog signaling[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(2):765-774.
- [16] KIMMEL S G, MO R, HUI C C, *et al.* New mouse models of congenital anorectal malformations[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(2):230-231.
- [17] 白玉作, 王维林. 先天性肛门直肠畸形遗传学研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2002, 23(3):265-266.
- [18] 张艳莉, 任红霞. 先天性肛门直肠畸形基因异常及其致病因素研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(1):113-116.
- [19] BELLONI E, MARTUCCIello G, VERDERIO D, *et al.* Involvement of the Hlxb9 Homeobox gene in currarino syndrome[J]. *Am J Human Gene*, 2000, 66(1):312-319.
- [20] ZWINK N, JENETZKY E, BRENNER H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 17(6):25.
- [21] 邢茂清, 张金哲. Homenbox 基因和消化道发育及相关畸形的关系[J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(4):357-359.
- [22] 王小林, 魏明发. 先天性肛门直肠畸形致病基因研究进展[J]. 临床外科杂志, 2008, 16(5):352-353.
- [23] CARTER T C, KAY D M, BROWNE M L, *et al.* Anorectal atresia and variants at predicted regulatory sites in candidate genes[J]. *Ann Human Gene*, 2013, 77(1):31-46.
- [24] WAROT X, FROMENTALRAMAIN C, FRAULOB V, *et al.* Gene dosage-dependent effects of the Hoxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts[J]. *Development*, 1997, 124(23):4781-4791.
- [25] 唐维兵, 徐小群. Sonic Hedgehog 信号通路与先天性肛门直肠畸形[J]. 中华小儿外科杂志, 2006, 27(6):324-327.
- [26] ZHANG J, ZHANG Z B, GAO H, *et al.* Down-regulation of Shh/Bmp4 signalling in human anorectal malformations[J]. *J Inter Med Res*, 2009, 37(6):1842-1850.
- [27] ENDO M, HAYASHI A, ISHIHARA M, *et al.* Analysis of 1 992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan[J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34(3):435-441.
- [28] TEIXEIRA O H, MALHOTRA K, SELLERS J, *et al.* Cardiovascular anomalies with imperforate anus[J]. *Arch Dis Childhood*, 1983, 58(9):747-749.
- [29] KUMAR A, AGARWALA S, SRINIVAS M, *et al.* Anorectal malformations and their impact on survival[J]. *Indian J Pediatr*, 2005, 72(12):1039-1042.
- [30] LIU G, YUAN J, GENG J, *et al.* The treatment of high and intermediate anorectal malformations: one stage or three procedures[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(10):1466-1471.
- [31] 肖东, 叶明, 麻晓鹏. 改良腹骶会阴肛门成形术治疗高中位肛门闭锁[J]. 天津医科大学学报, 2002, 8(4):523-524.
- [32] 李龙, 付京波, 余奇志, 等. 腹腔镜在高位肛门闭锁成形术中应用价值的探讨[J]. 中华小儿外科杂志, 2004, 25(5):420-422.
- [33] PEÑA A, DEVRIES P A, PEÑA A, *et al.* Posterior sagittal anoplasty: important technical considerations and new applications[J]. *J Pediatr Surg*, 1982, 17(6):796-811.
- [34] PURI P. Surgical management of anorectal malformations: a unified concept: a Pena *J Pediatr Surg Internat* 3:82-93, (march), 1988[J]. *J Pediatr Surg*, 1988, 23(11):1080.
- [35] GEORGESON K E, INGE T H, ALBANESE C T. Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus: a new technique[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(6):930-931.
- [36] DIAO M, LI L, YE M, *et al.* Single-incision laparoscopic-assisted anorectoplasty using conventional instruments for children with anorectal malformations and rectourethral or rectovesical fistula[J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(11):1689-1694.
- [37] 李龙, 余奇志, 黄柳明, 等. 腹腔镜高位肛门闭锁一期成形术 4 例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2003, 3(3):199-201.
- [38] JOSEPH J, SHUKITT H B N, BIELINSKI D, *et al.* Classification, identification, and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(18):8114-8121.
- [39] 侯文英, 李龙, 刘树立, 等. 腹腔镜辅助中位肛门闭锁成形术 11 例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(5):439-441.

(本文编辑:徐刚珍)