DOI:10.16016/j.2097-0927.202311063

# 男性复杂肛门直肠畸形直肠末端神经节发育与脊髓/骶骨异常的相关性研究

陈泯名,侯金平,冯 伟,迭小红,向晨翥,王 佚 400015 重庆,重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室

[摘要] **目的** 探讨男性复杂肛门直肠畸形(anorectal malformations, ARMs)患儿直肠末端神经发育情况与患者脊髓/骶骨异常的关系,以期提高对 ARMs 中肠神经发育异常的相关认识。**方法** 回顾性收集我院 2015-2021 年收治符合纳排标准的男性复杂 ARMs 患儿的临床资料,在肛门成形术时取患者末端直肠标本,采用苏木精-伊红染色后显微镜下观察神经节发育情况并进行分组(G1 组:有神经节细胞;G2 组:无神经节细胞)。利用影像学技术评估患者脊髓及骶骨是否存在异常,并将其与直肠末端肠神经节发育情况进行相关性分析。**结果** 本研究共纳入患者 139 例,行肛门成形术时中位年龄为 5.77(4.57,6.97)个月。G1 组(80 例,57.6%)与 G2 组(59 例,42.4%)在 ARMs 病理类型、手术年龄的差异无统计学意义。经影像学证实出现脊髓异常(SCA)48 例(34.5%),骶骨发育异常 25 例(18.0%),尾骨发育异常 18 例(12.9%)。G1 组与 G2 组脊髓发育不良及骶骨发育异常发生率的差异具有统计学意义($P<0.05$);在脊髓发育不良中,终丝脂肪变性、脊髓空洞的差异具有统计学意义($P<0.05$)。G1 组、G2 组正位及侧位 SR 值分别为(0.72±0.10 *vs* 0.67±0.12)、(0.77±0.09 *vs* 0.72±0.09),差异有统计学意义($P<0.05$)。将相关因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示骶骨发育异常、终丝脂肪变、脊髓空洞为男性复杂 ARMs 患儿直肠末端神经节缺失的独立预测因素。**结论** 男性复杂性 ARMs 直肠末端神经节发育情况与脊髓及骶骨发育异常密切相关。骶骨发育异常、终丝脂肪变、脊髓空洞为男性复杂 ARMs 患儿直肠末端神经节缺失的独立预测因素。

[关键词] 肛门直肠畸形;末端直肠神经节;脊髓异常;骶骨异常
[中图法分类号] R181.32; R682.3; R726.571 [文献标志码] A

# Correlation between development of terminal rectal ganglion and spinal cord/sacral abnormalities in boys with complex anorectal malformations

CHEN Minming, HOU Jinping, FENG Wei, DIE Xiaohong, XIANG Chenzhu, WANG Yi Department of General & Neonatal Surgery, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400015, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship between the development of terminal rectal ganglion and spinal cord/sacral abnormalities in boys with complex anorectal malformations (ARMs) in order to improve the understanding of rectal ganglion development abnormalities in ARMs patients. **Methods** A retrospective trial was conducted on the male patients with complex ARMs admitted to our hospital from 2015 to 2021. The terminal rectal specimens were taken from them during anoplasty. According to the findings on development of terminal rectal ganglion after HE staining, the patients were classified into G1 group (ganglion cells observed) and G2 group (no ganglion cells observed). Imaging techniques were used to evaluate whether there were abnormalities in the spinal cord and sacrum, and their correlation with the terminal rectal ganglion development was analyzed. **Results** A total of 139 patients were enrolled, and their median age at anoplasty

[基金项目] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2022-GP-03);重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(W0125)

[通信作者] 王 佚,E-mail: wy757311@Hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

was 5.77(4.57, 6.97) months. There were no significant differences between the G1 ($n$=80, 57.6%) and G2 ($n$=59, 42.4%) groups in ARMs pathological type ($P$=0.706) and age at surgery ($P$=0.140). Radiological findings showed there were 48 cases (34.5%) of spinal cord anomalies (SCA), 25 cases (18.0%) of sacral abnormalities and 18 cases (12.9%) of coccyx abnormalities. No significant differences were observed in the incidences of SCA and sacral abnormalities between the G1 and G2 groups ($P$<0.05). Moreover, the differences of fatty filum terminale and syrinx were statistically significant ($P$<0.05). In addition, the ratio of sacrum to coccyx between the G1 and G2 groups were 0.72±0.10 *vs* 0.67±0.12 ($P$<0.05) of the anteroposterior position and 0.77±0.09 *vs* 0.72±0.09 ($P$<0.05) of the lateral position. Multivariate logistic regression analysis showed that sacral abnormalities, fatty filum terminale and syrinx were independent predictors of rectal terminal ganglion absence in male patients with complex ARMs. **Conclusion** The development of terminal rectal ganglia in male patients with ARMs is closely associated with the abnormalities of spinal cord and sacrum. Sacral abnormalities, fatty filum terminale and syrinx are independent predictors of rectal terminal ganglion absence in male patients with complex ARMs.

[**Key words**] anorectal malformations; terminal rectal ganglion cells; spinal cord anomalies; sacral anomalies

Supported by the General Project of Clinical Medical Research from National Center for Child Health and Disorders (NCRCCHD-2022-GP-03) and the Supporting Program for Youth Innovation Group in Future Medicine of Chongqing Medical University (W0125). Corresponding author: WANG Yi, E-mail: wy757311@Hotmail.com

肛门直肠畸形(anorectal malformations,ARMs)是世界范围内常见的小儿先天性畸形,男性发病率略高,总体发病率大约为1/3 000[1]。男性复杂性肛门直肠畸形包括直肠尿道球部瘘、直肠前列腺部瘘及直肠膀胱颈部瘘[2]。ARMs患儿常合并其他系统畸形,包括心血管系统、泌尿系统等。这些合并畸形往往也会影响患儿预后情况,部分畸形也需外科干预,因此早期筛查出是否存在其他方面畸形具有重要意义。

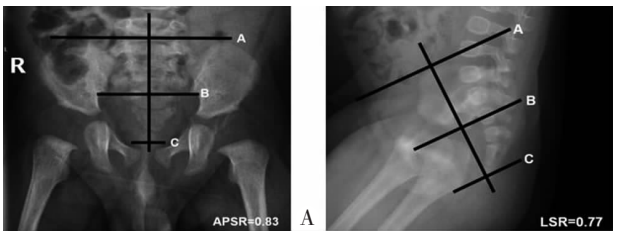
ARMs患儿,其直肠末端神经发育与脊髓发育往往存在缺陷,且与术后排便功能障碍密切相关。相关研究表明,高达60%的ARMs患者有相关的脊髓异常(spinal cord anomalies, SCA)及骶骨异常[3]。脊髓异常常通过腰骶部磁共振成像(MRI)发现,骶骨和脊椎异常在新生儿期可通过骶尾正侧位片检查很容易地发现[4]。骶尾骨发育异常也可在一定程度上提示可能存在脊髓发育异常[5-6]。另外,骶尾正侧位片可用于测量骶尾比值(sacral ratio,SR值),其值的高低常被认为是骨盆肌肉组织和支配肠道、膀胱的神经发育的标志。脊髓及骶骨的发育异常,与直肠末端肠神经节一样,均属于神经发育异常范畴,很大程度地影响ARMs患儿术后远期的排便功能以及生活质量。因而此类神经发育异常之间是否具有一定的内在联系,值得进一步研究。

有动物研究表明,神经嵴是脊椎动物特有的多能干细胞胚胎群,其在小鼠等脊椎动物中可分为4个亚群(颅神经嵴、迷走神经嵴、躯干神经嵴、骶神经嵴),这些亚群随着胚胎发育依次出现。因而,他们都具有共同的迁移能力和基因表达模式。颅神经嵴起源于耳囊前方的神经管;迷走神经嵴从与somite 1~7相邻的后脑区域出现;躯干神经嵴起源于与somite 8~27相邻的神经管;而骶神经嵴出现在somite 28的后方[7]。脊椎动物的肠神经系统主要由迷走神经嵴发育而来。一些致畸因素会在原肠胚形成阶段影响脊索的形成,从而影响尾侧形成正常结构,例如泄殖腔衍生物、脊椎和神经管缺陷[8]。因此对于脊椎动物,肠神经系统与骶神经系统具有相关性,但没有相关研究进行报道。本研究通过分析直肠末端神经节发育情况与影像学检查提示SCA/骶骨异常间的关系,明确肠神经系统发育情况与脊髓相关畸形的相关性,旨在为探索人肛门直肠畸形与伴发畸形间的内在联系或机制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 收集2015-2021年收治于我院普外新生儿外科的139例男性复杂ARMs患儿的临床资料。患儿均于术前行骶尾正侧位平片、腰骶椎MRI平扫,于术后行直肠盲端病理检查。通过骶尾正侧位片分别测量正位及侧位SR值(图1)。




A:正位骶尾比值的测量方法;B:侧位骶尾比值的测量方法

**图1 正侧位骶尾比值的测量**

1.1.2　分类方法　　对纳入患儿的术中直肠末端活组织进行病理切片检查,通过两步对材料进行广泛检查。首先对获取的直肠末端组织的远端进行切片(12个3~5 μm的切片),用苏木精-伊红(HE)染色,如果找到神经节,则无需进一步分析。如果没有找到神经节,则用HE染色检查所有组织。将根据是否具有神经节细胞分组:G1组有神经节细胞;G2组无神经节细胞[9]。根据Krickenbeck分类法,将男性复杂ARMs患儿分为直肠膀胱颈部瘘、直肠前列腺部瘘与直肠尿道球部瘘。

1.1.3　纳入及排除标准　　纳入标准:①术前经体格检查及影像学检查确诊为ARMs伴直肠膀胱瘘、直肠前列腺部瘘及直肠尿道球部瘘;②家属及患者配合诊疗流程。排除标准:①合并其他消化道畸形、神经内分泌或遗传代谢性疾病者;②未明确瘘管类型者。本研究已获得重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准[(2021)年伦审(研)第(329)号]。

1.2　脊髓异常及锥体异常分类方法

纳入患儿均行MRI检查,磁共振检查采用Axhieva 3.0T MR成像仪,体部相控阵列线圈,常规行横断及矢状位扫描。患儿检查前运用10%水合氯醛按0.5 mL/kg口服镇静,并标记肛隐窝。扫描参数:横断位T1WI为TE 10~20 ms,TR 550~700 ms;T2WI:TE 100~150 ms,TR 3 500~5 000 ms,层厚3.0 mm,间距0 mm;矢状位T1WI为TE 10 ms, TR 400~550 ms;T2WI为TE 100~150 ms,TR 2 000~3 500 ms,层厚3.0 mm,间距0.5 mm。所有MRI图像由我院放射科医师评估和报告。所有确诊SCA的患者由我院神经外科医师进行评估,并长期随访其脊髓异常情况、治疗情况及肛门功能。

根据核磁共振图像,将脊髓异常(SCA)分为:①脊髓闭合不全(SD),包括各种形式的脊柱裂(通常称为神经管缺陷),如脑膜脂膨出、脊柱脂肪瘤、脑膜脊髓膨出、脑膜膨出等;②空洞,定义为脊髓内形成的充满液体的空穴,包括脊髓积水和脊髓空洞症;③蛛网膜囊肿,定义为蛛网膜内充满脑脊液的囊;④圆锥异常,定义为圆锥形态异常;⑤脊髓栓系(TSC),定义为脊髓圆锥位于椎骨L2以下[5](图2)。

1.3　统计学方法

使用Excel 2007软件对记录的数据进行双重核对和输入,采用SPSS 25.0软件进行统计分析。连续数据采用Shapiro-Wilk检验评估其正态性:如果匹配,则用$\bar{x}\pm s$表示;如果不匹配,则用四分位数范围(IQR)表示;采用方差分析进行多组比较。分类数据以$n$(%)表示,采用Fisher精确检验或卡方检验进行比较。将相关因素进行多因素Logistic回归分析,以确定与男性复杂ARMs患儿直肠末端神经节细胞缺失的独立预测因素。$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　患儿基本情况

共纳入我院2015-2021年间139例男性复杂ARMs患儿,其中G1组80例(57.6%),G2组59例(42.4%)。直肠尿道球部瘘72例(51.8%),直肠前列腺瘘57例(41.0%),直肠膀胱瘘10例(7.2%);其中G1组直肠尿道球部瘘40例(50.0%),直肠前列腺部瘘35例(43.8%),直肠膀胱颈部瘘5例(6.2%);G2组直肠尿道球部瘘32例(54.2%),直肠前列腺部瘘22例(37.3%),直肠膀胱颈部瘘5例(8.5%),两组间差异无统计学意义。G1组中位手术年龄为5.65(5.20,6.84)个月;G2组中位手术年龄为6.05(5.05,9.95)个月,两组间差异无统计学意义。G1、G2组行核磁共振检查中位年龄分别为5.70(4.47,6.62)、5.90(4.73,8.57)个月,两组差异无统计学意义。关于男性复杂ARMs患儿的非神经发育相关的伴发畸形,心血管畸形(68例,48.9%)的发病率最高,紧接着是泌尿系统畸形(27例,19.4%)和骨骼系统畸形(5例,3.6%)。其中,心血管畸形的发生率在G1组(34例,40.5%)和G2组(35例,59.3%)间具有统计学差异($P$<0.05,表1)。




A:终丝脂肪变;B:脊髓空洞;C:脊髓栓系;箭头示病变位置

**图2　ARMs患者常见脊髓发育不良核磁共振图像观察**

**表 1 患儿基本情况**[$M(P_{25},P_{75})$,例(%),$\bar{x}\pm s$]

| 基本资料 | G1 组($n$=80) | G2 组($n$=59) | $P$ 值 |
|---|---|---|---|
| ARMs 病理类型 | | | 0.706 |
| 直肠尿道球部瘘 | 40(50.0) | 32(54.2) | |
| 直肠前列腺部瘘 | 35(43.8) | 22(37.3) | |
| 直肠膀胱瘘 | 5(6.2) | 5(8.5) | |
| 核磁共振时年龄/月 | 5.70(4.47,6.62) | 5.90(4.73,8.57) | 0.184 |
| 手术时年龄/月 | 5.65(5.20,6.84) | 6.05(5.05,9.95) | 0.140 |
| 体质量/kg | 7.04±3.27 | 7.48±4.19 | 0.507 |
| 其他伴发畸形 | | | |
| 心血管畸形 | 34(40.5) | 35(59.3) | 0.029 |
| 泌尿系统畸形 | 12(14.3) | 15(25.4) | 0.073 |
| 骨骼系统畸形 | 2(2.4) | 3(5.1) | 0.337 |

2.2 ARMs 患儿脊髓及骶骨异常情况

经影像学证实出现 SCA 48 例(34.5%),其中 G1 组 12 例(15.0%),G2 组 36 例(61.0%)。G1 组终丝脂肪变 9 例(11.3%),脊髓栓系 3 例(3.8%),闭合不全 1 例(1.3%),脊髓空洞 1 例(1.3%);G2 组终丝脂肪变 33 例(55.9%),脊髓空洞 13 例(22.0%),脊髓栓系 7 例(11.9%),闭合不全 0 例(0%)。此外,G1 组骶骨异常 8 例(10.0%),骶尾生理曲度异常 14 例(17.5%),尾骨异常 8 例(10.0%),锥体异常 5 例(6.3%);G2 组骶骨异常 17 例(28.8%),骶尾生理曲度异常 12 例(20.3%),尾骨异常 10 例(16.9%),锥体异常 8 例(13.6%)。G1 组、G2 组正位及侧位 SR 值分别为(0.72±0.10) *vs* (0.67±0.12)、(0.77±0.09) *vs* (0.72±0.09)。

2.3 ARMs 患儿神经节发育与脊髓及骶骨的相关性

有无神经节细胞组间,SCA 及骶骨发育异常的发生率具有统计学差异($P$<0.05)。两组间终丝脂肪变、脊髓空洞率的比较差异具有统计学意义($P$<0.05)。另外,两组间正位及侧位骶尾比值存在统计学差异($P$<0.05,表 2)。

**表 2 直肠末端有无神经节细胞与脊髓/骶骨发育异常**[例(%),$\bar{x}\pm s$]

| 脊髓/骶骨发育异常 | G1 组($n$=80) | G2 组($n$=59) | $P$ 值 |
|---|---|---|---|
| 脊髓发育异常 | 12(15.0) | 36(61.0) | <0.01 |
| 闭合不全 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1.00 |
| 蛛网膜囊肿 | 0(0.0) | 1(1.7) | 0.42 |
| 终丝脂肪变性 | 9(11.3) | 33(55.9) | <0.01 |
| 脊髓空洞 | 1(1.3) | 13(22.0) | <0.01 |
| 脊髓栓系 | 3(3.8) | 7(11.9) | 0.07 |
| 骶骨发育异常 | 8(10.0) | 17(28.8) | 0.00 |
| SR 值(正) | 0.72±0.10 | 0.67±0.12 | 0.02 |
| SR 值(侧) | 0.77±0.09 | 0.72±0.09 | 0.01 |
| 骶尾生理曲度异常 | 14(17.5) | 12(20.3) | 0.42 |
| 尾骨异常 | 8(10.0) | 10(16.9) | 0.17 |
| 锥体异常 | 5(6.3) | 8(13.6) | 0.12 |

2.4 直肠末端神经节细胞缺失的独立预测因素

考虑到各自变量间的交互影响,本研究将相关影响因素纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示骶骨发育异常($OR$=3.634, 95%$CI$:1.231~10.727)、终丝脂肪变($OR$=8.594,95%$CI$:3.390~21.788)、脊髓空洞($OR$=12.991,95%$CI$:1.437~117.404)为男性复杂 ARMs 患儿直肠末端神经节细胞缺失的独立预测因素(表 3)。

**表 3 直肠末端无神经节细胞预测因素的多因素 Logistic 回归分析**

| 变量 | $\beta$ | $SE$ | $OR$ | 95%$CI$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 骶骨发育异常 | 1.290 | 0.552 | 3.634 | 1.231~10.727 | 0.019 |
| 终丝脂肪变 | 2.151 | 0.475 | 8.594 | 3.390~21.788 | 0.000 |
| 脊髓空洞 | 2.564 | 1.123 | 12.991 | 1.437~117.404 | 0.022 |

$\beta$:回归系数;$SE$:标准误差;$OR$:优势比;95%$CI$:95%置信区间

## 3 讨论

3.1 肠道神经系统

肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)是由神经元和胶质细胞组成,其负责协调胃肠道功能的各个方面[10]。ENS 相关细胞是由神经嵴产生,迁移到肠道,最终定植在消化道。在 ENS 的发生发展过程中,如果引导肠神经嵴衍生细胞迁移、增殖和分化的正常过程中出现异常,则可导致 ENS 形成失败,最终导致肠神经节细胞缺如等异常[10]。有研究表明,ARMs 患儿直肠末端无神经节细胞与肛门成形术后便秘相关[11]。因而,若在肛门成形手术前能用无创、安全的检查手段来提前预测其有无神经节细胞,具有重要的临床价值。

3.2 男性复杂 ARMs 的临床特征

在本研究中男性复杂 ARMs 患者以直肠尿道球部瘘(51.8%)以及直肠前列腺瘘(41.0%)最常见,有 42.4% 男性复杂 ARMs 患儿直肠末端存在神经节细胞缺如的情况。不同病理类型男性复杂 ARMs 患儿间神经节细胞发育情况无统计学差异。有无神经节细胞患儿组间,在完善 MRI 年龄、手术年龄及手术时体质量上无明显差异。本研究中,脊髓异常发生率为 34.5%,其中以终丝脂肪变(42 例,30.2%)最常见,紧接着为脊髓空洞(14 例,10.1%)、脊髓栓系(10 例,7.2%)、蛛网膜囊肿(1 例,0.7%)和脊髓闭合不全(1 例,0.7%)。骶骨异常发生率为 18.0%,尾骨异常发生率为 12.9%。

3.3 ENS 与骶骨/脊髓发育的相关性

本研究发现,直肠末端无肠神经节细胞的男性复杂 ARMs 患儿,其心血管系统结构畸形的发生率高。

这可能由于迷走神经嵴的心脏亚群与肠神经系统均来源于迷走神经嵴,而前者在心脏发育时可分化形成多种心脏结构[7]。此外,研究结果表明 ARMs 患儿直肠末端神经节发育情况与 SCA/骶骨异常的关系密切。我们将相关因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示骶骨发育异常($OR$=3.634,95%$CI$:1.231~10.727)、终丝脂肪变($OR$=8.594,95%$CI$:3.390~21.788)、脊髓空洞($OR$=12.991,95%$CI$:1.437~117.404)为男性复杂 ARMs 患儿直肠末端神经节缺失的独立预测因素。这可能由于脊椎动物中,肠道神经节细胞主要由迷走神经嵴发育而来[12],由骶神经嵴进行补充。研究发现,当迷走神经嵴被消融后,可观察到肠道骶源性肠神经节细胞数量略有上升[13-14]。研究证明迷走神经嵴细胞迁移的破坏会诱导肛门直肠中的骶骨神经嵴细胞的活动[15],这意味着骶神经嵴细胞可能与迷走神经衍生细胞释放的因子或信号分子存在相互作用,且两者间具有一定的依存关系。骶神经嵴不仅可以分化为肠神经节细胞定植于肠道,还可分化产生骶髓的一部分以及向盆腔内脏提供交感神经纤维和副交感神经纤维,对传递感觉和运动神经信号起到一定作用[14]。此外,神经嵴细胞由胚胎外胚层及中胚层发育而来,脊髓由外胚层发育而来。在胚胎发育时,若发育过程中出现不能维持脊髓的闭塞、中央圆锥上升异常等,都可能导致脊髓闭合不全、脊髓栓系等畸形[16]。神经外胚层不仅产生中枢神经系统,而且还产生神经管和位于神经管最背侧的神经嵴[17]。脊髓的背侧组织中心参与了神经嵴的发育,脊髓发育异常也可能导致神经嵴发育异常,因而两者间也具有一定的相关性。

### 3.4 迷走神经嵴发育相关因子及通路

虽然 ENS 与骶骨/脊髓发育具有相关性,但是其相互作用的具体机制尚不明确,值得进一步研究。本研究认为迷走神经嵴作为 ENS 发育的关键,可作为深入研究两者相关性的桥梁。有研究发现,早期迷走神经嵴发生过程中有许多神经嵴转录因子和信号通路起着重要作用,许多基因在发育过程中对其形成和迁移起着关键作用。研究发现,Ret 基因调控网络(Pax3、Sox10、Hoxb5 等)内任何水平的改变都会导致神经嵴细胞增殖和存活的变化,从而影响迷走神经嵴衍生物的进一步发展[18-22]。Sip1(Smad-interacting protein-1)作为 Sox10 的正确表达所必需的 BMP 信号靶点,在迷走神经嵴发育过程中起到重要作用。Sip1 突变可导致小鼠和斑马鱼的神经管闭合和迷走神经嵴形成缺陷,进而导致迷走神经嵴细胞数量减少和缺失[23-24]。另外,Treacle 核糖体生物发生因子 1(Tcof1)对于迷走神经嵴的发育也具有一定的影响,其是 Pax3 的修饰因子,Tcof1 和 Pax3 协同作用控制迷走神经嵴细胞的数量[25]。此外,一些组织特异性因素也会影响迷走神经嵴增殖和存活,例如转录因子 Meis3。Meis3 的减少会导致侵入前肠的迷走神经嵴数量减少,从而导致结肠神经节病[26]。Meis 和 Pbx 蛋白功能的丧失也可导致严重的迷走神经嵴缺陷。未来,我们可以通过这些信号通路,进一步研究这些转录因子、基因等对脊髓系统发育的影响。

### 3.5 研究意义与局限

ARMs 患儿神经发育对其远期生活质量有重要的意义,但目前尚无相关研究就肠神经发育与脊髓/骶骨发育间的相关性及作用机制进行探索。本研究针对男性复杂 ARMs 患儿有标准的诊疗方案,所有患儿均有完善的临床资料。但本研究也有一定的局限性。首先,本院是中国西南地区最大的国家儿童健康和疾病临床研究中心,患者的病情相对较严重,这里的队列并不一定代表整个男性复杂 ARMs 群体。其次,由于本研究为单中心回顾性研究,固有的偏差是不可避免的。因此需基于一致标准的前瞻性多中心研究进一步验证。此外,本研究仅针对脊髓发育与肠神经系统发育的相关性进行研究,未对二者的因果关系进行分析,未来本研究中心将就二者间相互作用具体机制做进一步研究。

综上所述,男性复杂 ARMs 患儿存在上述几方面的神经发育异常并且具有一定相关性,并且,骶骨发育异常、终丝脂肪变、脊髓空洞为男性复杂 ARMs 患儿直肠末端神经节缺失的独立预测因素。这可能是导致这部分患儿术后排便功能障碍的原因之一,但具体机制尚不清楚。未来可就转录因子、基因等影响神经发育的内在机制行进一步研究。

**参考文献:**


[1] MARCELIS C, DWORSCHAK G, DE BLAAUW I, *et al*. Genetic counseling and diagnostics in anorectal malformation[J]. Eur J Pediatr Surg, 2021, 31(6): 482-491. DOI: 10.1055/s-0041-1740338.

[2] HOLSCHNEIDER A, HUTSON J, PEÑA A, *et al*. Preliminary report on the international conference for the development of standards for the treatment of anorectal malformations[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(10): 1521-1526. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.08.002.

[3] TOTONELLI G, MORINI F, CATANIA V D, *et al*. Anorectal malformations associated spinal cord anomalies[J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32(8): 729-735. DOI: 10.1007/s00383-016-3914-1.

[4] SCHUT P C, COHEN-OVERBEEK T E, GALIS F, *et al*. Adverse fetal and neonatal outcome and an abnormal vertebral pattern: a systematic review[J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(12): 741-750. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000388.

[5] ESPOSITO G, TOTONELLI G, MORINI F, *et al*. Predictive value of spinal bone anomalies for spinal cord abnormalities in patients with anorectal malformations[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(10): 1803-1810. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.05.011.

[6] BISCHOFF A, PEÑA A, KETZER J, *et al*. The conus medullaris ratio: a new way to identify tethered cord on MRI [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(2): 280-284. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.081.

[7] HUTCHINS E J, KUNTTAS E, PIACENTINO M L, *et al*. Migration and diversification of the vagal neural crest[J]. Dev Biol, 2018, 444(Suppl 1): S98-S109. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.07.004.

[8] THOTTUNGAL A D, CHARLES A K, DICKINSON J E, *et al*. Caudal dysgenesis and sirenomelia-single centre experience suggests common pathogenic basis[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(10): 2578-2587. DOI: 10.1002/ajmg.a.33599.

[9] MIDRIO P, TROVALUSCI E, ZANATTA C, *et al*. Should the search for ganglia in the distal rectal fistula in patients with anorectal malformation be abandoned? [J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(10): 2166-2169. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.021.

[10] NAGY N, GOLDSTEIN A M. Enteric nervous system development: a crest cell's journey from neural tube to colon[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 66: 94-106. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.01.006.

[11] FENG W, MU H Q, CHEN M M, *et al*. Significance of searching for ganglia in the terminal rectum/fistula of complex anorectal malformations: related to defecation function[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1124647. DOI: 10.3389/fped.2023.1124647.

[12] GREEN S A, UY B R, BRONNER M E. Ancient evolutionary origin of vertebrate enteric neurons from trunk-derived neural crest[J]. Nature, 2017, 544(7648): 88-91. DOI: 10.1038/nature21679.

[13] BURNS A J, CHAMPEVAL D, LE DOUARIN N M. Sacral neural crest cells colonise aganglionic hindgut *in vivo* but fail to compensate for lack of enteric ganglia[J]. Dev Biol, 2000, 219(1): 30-43. DOI: 10.1006/dbio.1999.9592.

[14] NAGY N, BREWER K C, MWIZERWA O, *et al*. Pelvic plexus contributes ganglion cells to the hindgut enteric nervous system[J]. Dev Dyn, 2007, 236(1): 73-83. DOI: 10.1002/dvdy.20933.

[15] MIYAHARA K, KATO Y, SUZUKI R, *et al*. Anorectal neural crest derived cell behavior after the migration of vagal neural crest derived cells is surgically disrupted: implications for the etiology of Hirschsprung's disease[J]. Pediatr Surg Int, 2013, 29(1): 9-12. DOI: 10.1007/s00383-012-3201-8.

[16] ZÉRAH M, KULKARNI A. Spinal cord malformations[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 112: 975-991. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00018-0.

[17] MÉNDEZ-MALDONADO K, VEGA-LÓPEZ G A, AYBAR M J, *et al*. Neurogenesis from neural crest cells: molecular mechanisms in the formation of cranial nerves and ganglia [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 635. DOI: 10.3389/fcell.2020.00635.

[18] CARNEY T J, DUTTON K A, GREENHILL E, *et al*. A direct role for Sox10 in specification of neural crest-derived sensory neurons[J]. Development, 2006, 133(23): 4619-4630. DOI: 10.1242/dev.02668.

[19] KAPUR R P. Early death of neural crest cells is responsible for total enteric aganglionosis in Sox10(Dom)/Sox10(Dom) mouse embryos[J]. Pediatr Dev Pathol, 1999, 2(6): 559-569. DOI: 10.1007/s100249900162.

[20] KNIGHT R D, NAIR S, NELSON S S, *et al*. Lockjaw encodes a zebrafish tfap2a required for early neural crest development[J]. Development, 2003, 130(23): 5755-5768. DOI: 10.1242/dev.00575.

[21] LANG D, CHEN F, MILEWSKI R, *et al*. Pax3 is required for enteric ganglia formation and functions with Sox10 to modulate expression of c-ret[J]. J Clin Invest, 2000, 106(8): 963-971. DOI: 10.1172/JCI10828.

[22] KAM M K, CHEUNG M C, ZHU J J, *et al*. Perturbation of Hoxb5 signaling in vagal and trunk neural crest cells causes apoptosis and neurocristopathies in mice[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(2): 278-289. DOI: 10.1038/cdd.2013.142.

[23] VAN DE PUTTE T, MARUHASHI M, FRANCIS A, *et al*. Mice lacking ZFHX1B, the gene that codes for Smad-interacting protein-1, reveal a role for multiple neural crest cell defects in the etiology of Hirschsprung disease-mental retardation syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(2): 465-470. DOI: 10.1086/346092.

[24] DELALANDE J M, BARLOW A J, THOMAS A J, *et al*. The receptor tyrosine kinase RET regulates hindgut colonization by sacral neural crest cells[J]. Dev Biol, 2008, 313(1): 279-292. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.10.028.

[25] BARLOW A J, WALLACE A S, THAPAR N, *et al*. Critical numbers of neural crest cells are required in the pathways from the neural tube to the foregut to ensure complete enteric nervous system formation [J]. Development, 2008, 135(9): 1681-1691. DOI: 10.1242/dev.017418.

[26] URIBE R A, BRONNER M E. Meis3 is required for neural crest invasion of the gut during zebrafish enteric nervous system development[J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(21): 3728-3740. DOI: 10.1091/mbc.E15-02-0112.

(收稿:2023-11-13;修回:2023-12-13)

(编辑 邓强庭)