DOI:10.16016/j.1000-5404.202001043

小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的危险因素分析

雷秋萍,曹 建,李晓庆,周德凯,王 佚,何 昀 400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院胃肠新生儿外科;儿童发育疾病研究教育部重点实验室;国家儿童健康与疾病临床医学研究中心;儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地;儿科学重庆市重点实验室

[摘要] **目的** 探讨小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的危险因素,为临床工作者做出适时判断提供参考,并提高对治疗时机的把握。**方法** 回顾性分析2013年1月至2019年1月重庆医科大学附属儿童医院收治的201例小婴儿先天性巨结肠临床资料,通过单因素和多因素Logistic回归分析患儿一般资料、临床表现及实验室检验结果,总结分析肠造瘘的危险因素。**结果** 本组肠造瘘发生率22.4%,经多因素Logistic回归分析发现血清白蛋白降低(*OR*值=0.737,95%*CI*=0.633~0.857,*P*=0.000),大便常规异常(*OR*值=10.634,95%*CI*=3.016~37.502,*P*=0.000),PCT>2 ng/mL(*OR*值=9.954,95%*CI*=2.517~39.368,*P*=0.001),右侧型先天性巨结肠(*OR*值=4.307,95%*CI*=1.417~13.092,*P*=0.010)为本组患儿肠造瘘的危险因素。**结论** 血清白蛋白降低、大便常规异常、PCT>2 ng/mL以及右侧型先天性巨结肠为小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的危险因素。

[关键词] 先天性巨结肠;肠造瘘术;危险因素;小婴儿
[中图法分类号] R181.32;R725.746.2;R726.569 [文献标志码] A

Analysis of risk factors of enterostomy in infants with Hirschsprung's disease

LEI Qiuping, CAO Jian, LI Xiaoqing, ZHOU Dekai, WANG Yi, HE Yun Department of Neonatal Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the risk factors of enterostomy in infants with Hirschsprung's disease (HSCR) to facilitate timely evaluation of the condition and the clinical decision-making on the timing of intervention. **Methods** We retrospectively analyzed the data of 201 infants diagnosed with HSCR in our hospital between January, 2013 and January, 2019. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to analyze the clinical data and laboratory test results of the patients to identify the risk factors of enterostomy. **Results** The incidence of enterostomy was 22.4% in these infants. Multivariate logistic regression analysis showed that lowered serum albumin level (*OR*=0.737, 95% *CI*: 0.633-0.857, *P*=0.000), abnormal stool routine (*OR*=10.634, 95% *CI*: 3.016-37.502, *P*=0.000), procalcitonin (PCT) level >2 ng/mL (*OR*=9.954, 95% *CI*: 2.517-39.368, *P*=0.001), and right-sided HSCR (*OR*=4.307, 95% *CI*: 1.417-13.092, *P*=0.010) were risk factors for enterostomy in infants. **Conclusion** A lowed serum albumin level, abnormal stool routine, a PCT level >2 ng/mL and right-sided HSCR are risk factors for enterostomy in infants with HSCR.

[**Key words**] Hirschsprung's disease; enterostomy; risk factors; infants

Supported by the Joint Project for Medical Scientific Research of Chongqing (Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2019ZDXM021) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2018jcyjA0340). Corresponding author: HE Yun, E-mail: dr_yunhe@hospital.cqmu.edu.cn

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM021);重庆市自然科学基金(CSTC2018jcyjA0340)
[通信作者] 何 昀,E-mail:dr_yunhe@hospital.cqmu.edu.cn

20 世纪 80 年代以前,几乎所有被确诊为先天性巨结肠(hirschsprung's disease,HSCR)的儿童在根治术之前均行了暂时性的肠造瘘术[1],在当时人们认为直接行根治术是不安全的,但是随着整体医疗水平的提升,目前绝大部分 HSCR 患儿采用一期行巨结肠根治术,并且效果良好。然而,仍有少数患儿需分期手术治疗,尤其是小婴儿需分期手术比例较年长儿高[2]。目前关于小婴儿 HSCR 肠造瘘的危险因素研究并不多,故本研究回顾性分析我院 2013 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 201 例就诊年龄≤3 月的小婴儿先天性巨结肠临床资料,旨在总结分析肠造瘘的危险因素,为临床工作者提供参考,有助于提高对临床治疗时机的把握,以及治疗方式的选择。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 1 月至 2019 年 1 月期间于重庆医科大学附属儿童医院胃肠新生儿外科住院收治的 201 例就诊年龄≤3 个月的小婴儿先天性巨结肠临床资料。纳入标准:①术前钡剂灌肠、肛门直肠测压和直肠黏膜活检至少 2 项提示符合先天性巨结肠,术后病理确诊为先天性巨结肠;②术前诊断不明,术中探查及术后病理诊断为先天性巨结肠;③就诊年龄≤3 个月。排除标准:病理检查证实为先天性巨结肠类源病。本研究计划及方案已通过重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审核[2020 年伦审(24)号]。

1.2 研究方法

根据不同的手术方式,将患儿分为造瘘组和未造瘘组。造瘘组先暂时行肠造瘘术,根据术中冰冻切片结果及病变肠管的范围选择适当部位的造口;未造瘘组采用经肛门拖出直肠结肠切除斜行吻合术(即改良 Swenson 术)。

为便于统计,将 HSCR 分为左侧型先天性巨结肠(包括:短段型和常见型)和右侧型先天性巨结肠(包括:长段型和全结肠)[3]。收集所有纳入研究患儿的就诊年龄、性别、术前体质量、临床表现、术前查血结果、术前大便常规、巨结肠类型等信息,术前查血结果包括白细胞、血红蛋白、C 反应蛋白、降钙素原、白蛋白。大便常规异常为隐血试验阳性和/或白细胞阳性。用统计学方法比较造瘘组与未造瘘组在一般资料、临床表现和实验室指标上的差异。

数据分为计量资料和计数资料;计量资料包括术前体重、白细胞、白蛋白、血红蛋白;计数资料包括性别、就诊年龄≤28 d、发热、腹胀、腹泻、呕吐、胎便排除延迟、CRP>8 mg/L、PCT>2 ng/mL、大便常规异常、巨结肠类型。将二分类变量进行赋值,因变量赋值:造瘘组=1,未造瘘组=0。自变量赋值:男性=1,女性=0;就诊年龄≤28 d=1,就诊年龄>28 d=0;术前有发热=1,无发热=0;有腹泻=1,无腹泻=0;CRP>8 mg/L=1,CRP≤8 mg/L=0;PCT>2 ng/mL=1,PCT≤2 ng/mL=0;大便常规异常=1,大便常规正常=0;右侧型先天性巨结肠=1,左侧型先天性巨结肠=0。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计数资料单因素分析采用四格表卡方检验,结果以率表示;计量资料单因素分析采用两独立样本 t 检验和非参数检验,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型分析,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 基本临床资料

本组共纳入 201 例小婴儿临床资料,其中男性 172 例,女性 29 例(5.9∶1),患儿年龄均≤3 个月,年龄中位数 22 d,最小年龄 1 d,最大 90 d,其中新生儿期就诊率为 52.2%;一期根治术 156 例,术前体质量(3.5±0.7)kg,分期手术即暂时性肠造瘘术 45 例。腹胀 192 例(95.5%)、呕吐 156 例(77.6%)、胎便排除延迟 109 例(54.2%)为其主要临床表现,少数患儿有发热 24 例(11.9%)、腹泻 12 例(6.0%)等症状;巨结肠类型主要有短段型 16 例(8.0%)、常见型 112 例(55.7%)、长段型 59 例(29.3%)、全结肠型 14 例(7.0%)。

2.2 小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的单因素分析

本组共 201 例患儿,肠造瘘 45 例,占 22.4%。本研究共纳入 15 项肠造瘘相关危险因素,经单因素分析结果显示,女性、就诊年龄≤28 d、术前体质量、术前发热、腹泻、CRP>8 mg/L、PCT>2 ng/mL、白蛋白水平、大便常规异常、右侧型先天性巨结肠与肠造瘘有关($P<0.05$,表 1)。

2.3 小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归模型中分析,最后发现血清白蛋白降低(OR 值=0.737,95%CI=0.633~0.857,P=0.000),大便常规异常(OR 值=10.634,95%CI=3.016~37.502,P=0.000),PCT>2 ng/mL(OR 值=9.954,95%CI=2.517~39.368,P=0.001),右侧型先天性巨结肠(OR 值=4.307,95%CI=1.417~13.092,P=0.010)为本组患儿肠造瘘的危险因素,见表 2。

表 1 小婴儿巨结肠肠造瘘的单因素分析

因素	造瘘组(n=45)	未造瘘组(n=156)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			4.712	0.030
男	34(75.6)	138(88.5)		
女	11(24.5)	18(11.5)		
就诊年龄≤28 d[例(%)]	30(66.7)	75(48.1)	4.837	0.028
术前体质量/kg	3.2±0.9	3.6±0.6	-	0.004
临床表现[例(%)]				
发热	13(28.9)	11(7.1)	15.840	0.000
腹胀	42(93.3)	150(96.2)	0.650	0.420
腹泻	6(13.3)	6(3.8)	5.600	0.018
呕吐	39(86.7)	117(75.0)	2.736	0.098
胎便排除延迟	23(51.1)	86(55.1)	0.227	0.634
白细胞/$\times10^9\cdot L^{-1}$	12.5±8.5	11.0±3.7	-	0.234
血红蛋白/$g\cdot L^{-1}$	107±42	103±32	-	0.552
CRP>8 mg/L[例(%)]	22(48.9)	18(11.5)	30.566	0.000
PCT>2 ng/mL[例(%)]	21(46.7)	17(10.9)	29.146	0.000
白蛋白/$g\cdot L^{-1}$	26.7±5.2	33.2±4.6	-	0.000
大便常规异常[例(%)]	40(88.9)	47(30.1)	49.123	0.000
巨结肠类型[例(%)]			30.347	0.000
左侧型	13(28.9)	115(73.7)		
右侧型	32(71.1)	41(26.3)		

3 讨论

先天性巨结肠是儿童常见的消化道畸形之一,疾病一经确诊,均需手术治疗,手术主要以切除远端无神经节细胞病变肠段并且重建肠道功能为主。随着医疗技术的发展,手术方式亦从一开始的分期手术向一期手术转变,但是临床上仍有一部分 HSCR 患儿在并发严重的小肠结肠炎、术前灌肠不佳、肠穿孔、营养不良、巨大粪石、全结肠型 HSCR、唐氏综合征或术中发现近端肠管高度扩张合并病变肠管范围无法确定时[4-6],仍需要先行肠造瘘术以肠道减压挽救患儿生命。大多数 HSCR 患儿是在新生儿期和婴儿期诊断及治疗的[7]。据文献报道,小婴儿先天性巨结肠肠造瘘的发生率达 15.4%~45.5%[2,6,8],与本研究肠造瘘发生率 22.4%相符。本研究收集了 201 例 HSCR 小婴儿的临床资料,通过多因素 Logistic 回归分析发现血清白蛋白降低、大便常规异常、PCT>2 ng/mL 以及右侧型先天性巨结肠为本组小婴儿肠造瘘的危险因素。

白蛋白作为肝脏合成蛋白的其中之一(肝蛋白由白蛋白、转铁蛋白和前白蛋白组成),其不会在肝细胞中储存,而是由肝细胞合成后释放到血液循环中[9]。很多临床医师认为低血清白蛋白水平与营养不良有关,但是目前大多研究显示血清白蛋白更能反映炎症水平、发病率和死亡率[10],因为炎症介质通过改变正常的肝蛋白代谢和诱导毛细血管渗漏对血清白蛋白水平产生显著的影响,导致分解代谢增加而引起其损失量增加,此应激引起的低蛋白血症本身并不反映营养不良的状态,而反映了机体对损伤和感染的生理反应。HSCR 患儿由于远端肠管梗阻,近端肠管扩张,在回流灌肠效果欠佳时易导致细菌滞留、过度生长和移位,肠管进一步扩张导致肠腔压力显著增高引起肠道缺血,加上本身肠道神经节细胞缺如引起的肠内血流量减少而出现先天性巨结肠相关性小肠结肠炎(hirschsprung's disease-associated enterocolitis, HAEC)[11-12],甚至出现肠穿孔,引起全身炎症反应及败血症等,严重者可危及生命,这时及时的肠造瘘可降低肠腔压力,缓解梗阻症状,挽救患儿生命。本研究中,在单因素分析时结果显示造瘘组白蛋白水平显著低于未造瘘组,再通过多因素 Logistic 回归分析提示血清白蛋白水平越低肠造瘘的风险越高,再次印证了炎症反应即术前并发严重的 HEAC 可导致血清白蛋白降低,此时肠造瘘的风险也显著增高。

表 2 小婴儿巨结肠肠造瘘的多因素分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
女性	−1.091	0.707	2.379	0.123	0.336	0.084~1.344
就诊年龄≤28 d	1.352	0.697	3.757	0.053	3.864	0.985~15.161
术前体质量	0.248	0.466	0.283	0.595	1.281	0.514~3.192
发热	0.980	0.872	1.263	0.261	2.663	0.482~14.704
腹泻	1.924	1.182	2.650	0.104	6.849	0.675~69.459
CRP>8 mg/L	−0.194	0.667	0.085	0.771	0.824	0.223~3.043
PCT>2 ng/mL	2.298	0.702	10.731	0.001	9.954	2.517~39.368
白蛋白	−0.306	0.077	15.634	0.000	0.737	0.633~0.857
大便常规异常	2.364	0.643	13.517	0.000	10.634	3.016~37.502
右侧型 HSCR	1.460	0.567	6.625	0.010	4.307	1.417~13.092

2019年我院研究者对新生儿大便隐血实验阳性者进行了临床回顾分析,发现先天性巨结肠在先天性胃肠道结构异常中占比最高[13]。2017年GOSAIN等[14]报道,新生儿是HEAC的高危人群,由于新生儿及小婴儿各个系统功能发育不完善,当先天性巨结肠发生时常并发HEAC,导致胃肠道黏膜屏障破坏,引起消化道出血,继发细菌感染等,这时行大便常规检查常提示大便隐血实验阳性或/和白细胞阳性。在本研究中,通过单因素分析发现造瘘组大便常规异常例数占比明显高于未造瘘组,再通过多因素Logistic回归分析发现大便常规异常与肠造瘘密切相关。HAEC是导致患儿死亡的主要原因之一,可发生在手术前或手术后,据文献[12, 15-16]报道,其发病率为17%~58%,复发率达50%,病死率为1%~30%,严重影响患儿的生活质量甚至危及生命,所以HSCR患儿大便常规结果为隐血实验阳性或/和白细胞阳性,是小肠结肠炎的重要提示,结合患儿的临床症状及其他辅助检查,有助于我们对病情的判断。

降钙素原(PCT)是钙调节激素降钙素的前体,由甲状腺C细胞产生,通常不会分泌到血清中,只有在机体受到体内外不同刺激产生感染时才能在血清中检测到[17]。PCT不仅有助于评估感染的严重程度,还能评估治疗效果并预测预后,故其在临床工作中应用广泛。虽然新生儿在出生后的2~4 d内PCT水平会有生理性升高,然而,当机体接触细菌感染后的3~4 h PCT会升高得更加剧烈。最近就有研究[18-20]指出PCT水平>2 ng/mL表明为急性细菌感染,而在严重细菌感染和败血症中,PCT水平可上升至10~100 ng/mL。所以本研究选取PCT>2 ng/mL作为临界值,在此临界值下,经多因素Logistic回归分析结果显示PCT>2 ng/mL为先天性巨结肠肠造瘘的危险因素。我们分析当HSCR患儿在并发严重的小肠结肠炎、肠穿孔时常继发肠道细菌感染,细菌进一步进入血液循环导致脓毒血症。由于PCT具有较高的特异性和敏感性,故可在血液中检测到其显著升高,尤其在PCT>2 ng/mL时我们应警惕全身严重感染的发生,这时肠造瘘术不仅能有效控制感染进一步加重,还能有效缓解腹胀,改善患儿全身状况。

在国内,我们根据病变肠管累及的范围,将HSCR分为短段型、常见型、长段型、全结肠型、全肠型等,但是根据治疗方式的不同,目前国际上对于先天性巨结肠的分类更倾向于将其分为两大类:左侧先天性巨结肠(短段型和常见型)和右侧先天性巨结肠(长段型和全结肠)[3]。对于左侧型HSCR临床上大多医生选择行一期根治术,而对于右侧型HSCR分期手术更被大多临床医生认可[3]。故本研究将HSCR分为左侧型和右侧型,通过单因素分析结果显示造瘘组中右侧型HSCR占比明显高于未造瘘组,再经多因素Logistic回归分析结果显示右侧型HSCR为肠造瘘的危险因素。2017年BRADNOCK等[6]在一项前瞻性的队列研究中发现,右侧HSCR肠造瘘术发生的概率几乎比左侧型HSCR高9倍,证明长段型和全结肠型巨结肠为肠造瘘的适应证。我们分析由于右侧型HSCR痉挛段肠管过长,术前清洁灌肠时肛管插入扩张段困难,常导致回流灌肠失败,该类患儿容易合并小肠结肠炎、低蛋白血症、营养不良等,若行一期根治术,则术后吻合口瘘、全身感染及败血症等风险会大大增加。因此对于病变肠管范围较长的患儿,尤其是全结肠型,不能保证充分的术前准备时,可先行肠造瘘术,以缓解临床症状,避免病情加重。YAN等[21]通过对比较全结肠无神经节细胞增生症(total colonic aganglionosis ,TCA)分期手术和一期手术的临床转归发现,分期手术和一期手术术后临床疗效相当,对于手术技术高超,熟悉巨结肠术前管理及术后并发症处理的术者,一期根治术亦是一种可行的选择方案。但对于多数外科医师来说,TCA优先选择一期肠造瘘,再分期手术可能更安全。

综上,小婴儿先天性巨结肠若能早期诊断,经过充分的术前准备,大多可直接行根治性手术。但是对于右侧型先天性巨结肠(长段型和全结肠型)出现回流灌肠效果不佳,患儿一般情况差并发严重小肠结肠炎,尤其在实验室检查提示低蛋白血症、大便常规异常、PCT>2 ng/mL时,暂时性肠造瘘仍是缓解患儿疾病症状的重要方法。因此,在临床工作中我们应做出准确的判断,及时选择正确的治疗方式,避免病情进一步加重。

参考文献:

[1] WANG J X, DAHAL G R. Hirschsprung's disease management: from multi staged operation to single staged transanal pull-through[J]. Nepal Med Coll J, 2009, 11(2): 138-142.

[2] SULKOWSKI J P, COOPER J N, CONGENI A, *et al*. Single-stage versus multi-stage pull-through for Hirschsprung's disease: practice trends and outcomes in infants[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(11): 1619-1625. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.06.002.

[3] BRADNOCK T J, WALKER G M. Evolution in the management of Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: a national survey of practice revisited[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2011, 93(1): 34-38. DOI: 10.1308/003588410X12771863936846.

[4] 中华医学会小儿外科学分会肛肠学组、新生儿学组. 先天性巨结肠的诊断及治疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(11): 805-815. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.11.002.
Anorectum and Neonatology Group of Pediatric Surgery Branch of Chinese Medical Association. The guidelines of diagnosis and treatment of Hirschspung's disease[J]. Chin J Pediatr Surg, 2017, 38(11): 805-815. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.11.002.

[5] THAKKAR H S, BLACKBURN S, CURRY J, *et al*. Variability of the transition zone length in Hirschsprung disease [J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(1): 63-66. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.09.056.

[6] BRADNOCK T J, KNIGHT M, KENNY S, *et al*. The use of stomas in the early management of Hirschsprung 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.

[7] DAS K, MOHANTY S. Hirschsprung disease—current diagnosis and management[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(8): 618-623. DOI: 10.1007/s12098-017-2371-8.

[8] TANG J, LIU X, MA T S, *et al*. Application of enhanced recovery after surgery during the perioperative period in infants with Hirschsprung's disease—A multi-center randomized clinical trial[J]. Clin Nutr, 2019: S0261-S5614(19)33072-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.001.

[9] KELLER U. Nutritional laboratory markers inmalnutrition [J]. J Clin Med, 2019, 8(6): E775. DOI: 10.3390/jcm8060775.

[10] WESSNER S, BURJONRAPPA S. Review of nutritional assessment and clinical outcomes in pediatric surgical patients: does preoperative nutritional assessment impact clinical outcomes? [J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(5): 823-830. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.006.

[11] CHUNG P H Y, YU M O N, WONG KK Y, *et al*. Risk factors for the development of post-operative enterocolitis in short segment Hirschsprung's disease[J]. Pediatr Surg Int, 2019, 35(2): 187-191. DOI: 10.1007/s00383-018-4393-3.

[12] AUSTIN K M. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(4): 319-327. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006.

[13] WEN Q P, LIU K Z, YUE W H, *et al*. Clinical significance of positive fecal occult blood test in neonates[J]. Sci Rep, 2019, 9: 17898. DOI: 10.1038/s41598-019-54511-5.

[14] GOSAIN A, FRYKMAN P K, COWLES R A, *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.

[15] FRYKMAN P K, 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.

[16] MURPHY F, PURI P. New insights into the pathogenesis of Hirschsprung's associated enterocolitis[J]. Ped Surgery Int, 2005, 21(10): 773-779. DOI: 10.1007/s00383-005-1551-1.

[17] GOLDSTEIN G P, SYLVESTER K G. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 1-17. DOI: 10.1016/j.clp.2018.10.001.

[18] SHAPIRO D, FRIEDMANN R, HUSSEINI A, *et al*. Can procalcitonin contribute to the diagnosis of clostridium difficile colitis? [J]. Isr Med Assoc J. 2017, 19(5): 313-316.

[19] DE JONG E, VAN OERS J A, BEISHUIZEN A, *et al*. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(7): 819-827. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)00053-0.

[20] TRÁSY D, TÁNCZOS K, NÉMETH M, *et al*. Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients[J]. J Crit Care, 2016, 34: 50-55. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.04.007.

[21] YAN J Y, CHEN Y W, DING C L, *et al*. Clinical outcomes after staged and primary laparotomy Soave procedure for total colonic aganglionosis: a single-center experience from 2007 to 2017[J]. J Gastrointest Surg, 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11605-019-04319-5.

(收稿:2020-01-06;修回:2020-02-04)
(编辑 黄 超)