

复杂型先天性肠闭锁患儿治疗体会

张士松, 武玉睿, 刘红真, 翟允鹏, 刘 威

山东大学齐鲁儿童医院胸外肿瘤外科(微创外科), 山东 济南 250022

[摘要] **目的:**总结复杂型先天性肠闭锁的治疗经验,探讨其治疗要点及手术效果。**方法:**回顾性分析2012年1月至2018年1月山东大学齐鲁儿童医院收治的49例复杂型肠闭锁患儿的临床资料,收集患儿的年龄、性别、手术日龄、是否足月、出生体质量、临床表现、辅助检查、初步诊断、治疗过程、出院诊断、病理结果、预后等信息,并进行分析。**结果:**所有患儿均行手术治疗,其中传统开腹手术治疗42例(85.7%),腹腔镜手术治疗7例(14.3%,1例因合并胎粪性腹膜炎中转开腹手术)。所有患儿手术时间为70~270 min,平均 (147 ± 43) min;术后禁食时间为4~16 d,平均 (8 ± 3) d;肠外营养时间为3~30 d,平均 (12 ± 6) d。11例患儿术后自动出院并失访。其余38例患儿中,1例(2.6%)因消化道穿孔于术后第5天行肠切除吻合术;1例(2.6%)于术后1个月因粘连性肠梗阻再次入院并行保守治疗;1例(2.6%)于术后第8天因吻合口瘘行肠粘连松解和回肠造瘘术,3个月后行二期闭瘘术;4例患儿术后分别出现水、电解质紊乱,低蛋白血症,高胆红素血症等并发症,均保守治疗后好转。术后随访期间,1例十二指肠闭锁患儿术后6个月较同龄健康儿童体质量低2个标准差,至1岁时体质量达到同龄健康儿童水平;1例32周早产患儿术后行肠内营养治疗,6个月后逐渐恢复正常饮食;其他患儿均无明显生长发育迟缓。**结论:**复杂型肠闭锁患儿经积极治疗,术中尽可能保留正常肠管,预后大多良好。



[关键词] 肠闭锁/外科学;吻合术,外科/方法;灌肠;禁食;胃肠外营养;治疗结果

[中图分类号] R628; R726.2 **[文献标志码]** A

Experience in treatment of complex congenital intestinal atresia in children

ZHANG Shisong, WU Yurui, LIU Hongzhen, ZHAI Yunpeng, LIU Wei [Department of Thoracic and Oncological Surgery (Department of Minimally Invasive Surgery), Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, China]

Corresponding author: WU Yurui, E-mail: wuyrr@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-7196-1667>

收稿日期:2018-03-23 接受日期:2018-04-14

第一作者:张士松(1977—),男,硕士,主治医师,主要从事小儿外科临床工作;E-mail: zsls323@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-9075-8653>

通信作者:武玉睿(1976—),男,硕士,副主任医师,主要从事小儿外科临床工作;E-mail: wuyrr@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-7196-1667>

[**Abstract**] **Objective:** To summarize experience in the treatment of complex congenital intestinal atresia in children, so as to investigate the key points and effect of the operation. **Methods:** Medical notes of 49 children with complex intestinal atresia treated between January 2012 and January 2018 were reviewed. The information of age, sex, age at operation, full-term or premature, birth weight, clinical manifestation, auxiliary examination, preliminary diagnosis, treatment process, discharge diagnosis, pathological results and prognosis of patients were analyzed. **Results:** All patients underwent surgical treatment, including 42 cases with laparotomy (85.7%) and 7 with laparoscopic surgery (14.3%); 1 case undergoing laparoscopic surgery was converted to laparotomy due to meconium peritonitis. The mean operation time was (147 ± 43) min (70–270 min); the mean fasting time after surgery was (8 ± 3) d (4–16 d); the mean parenteral nutrition time was (12 ± 6) d (3–30 d). Eleven cases were discharged against medical after operation and lost to follow-up. Among rest 38 children, 1 child (2.6%) received intestinal resection and ostomy five days after operation due to gastrointestinal perforation; 1 child (2.6%) received conservative treatment one month later due to adhered intestinal obstruction and left hospital with cure; 1 child (2.6%) received enterodialysis and ileostomy eight days after operation due to anastomotic leak, and received the operation for the closure of fistula after three months; 4 children had complications including fluid and electrolyte disorders, anemia, hypoproteinemia and so on, and recovered after conservative treatments. Postoperative follow-up showed that 1 child with duodenal atresia had lower body weight at 6 month after operation, but the body weight returned to normal when the child was one year old; 1 child with preterm labor of 32 weeks was treated with enteral nutrition, and gradually restored the normal diet after 6 months. Growth retardation was not observed in other children. **Conclusion:** With active treatment and reservation of normal bowel tube as much as possible during the operation, the prognosis of children with complex intestinal atresia is usually favorable.

[**Key words**] Intestinal atresia/surgery; Anastomosis, surgical/ methods; Enema; Fasting; Parenteral nutrition; Treatment outcome

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2018,47(3):255-260.]

先天性肠闭锁是导致新生儿肠梗阻的常见病因之一,其发病率约为2.23/10 000,且近年来有上升趋势^[1]。由于发病原因和梗阻部位不同,先天性肠闭锁的临床表现各异,再加上该病常合并其他先天性畸形,因此诊断和治疗较为复杂,患儿预后差,病死率高^[2-4]。当前治疗先天性肠闭锁的主要手段为手术治疗,包括肠切除肠吻合术、肠造瘘术等。但在复杂型肠闭锁尤其是多发性肠闭锁的诊疗过程中,如何在切除病变肠段和维持肠道的解剖结构和功能之间保持一定的平衡,减少吻合口瘘、功能性肠梗阻、短肠综合征等术后严重并发症的发生,对外科医生来说是一个巨大挑战。

目前国内外对于复杂型肠闭锁的诊治经验报道较少。本文回顾性分析了2012年1月至2018年1月山东大学齐鲁儿童医院收治的49例复杂型肠闭锁患儿的临床资料,总结治疗经验报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2012年1月至2018年1月山东大学齐鲁儿童医院收治的复杂型肠闭锁患儿49例。诊断标准:①术中探查闭锁近端肠管和闭锁远端肠管直径之比大于4:1^[5];②符合以下条件中任一项者:特殊类型肠闭锁,包括Ⅲb型肠闭锁

(闭锁肠管两端系膜缺损广阔,致使远侧小肠如刀削下的苹果皮样呈螺旋状排列)、Ⅳ型肠闭锁(多发性肠闭锁)^[6-7];Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲa型肠闭锁合并胎粪性腹膜炎、肠扭转肠坏死、消化道穿孔以及其他较复杂的消化道畸形等;肠闭锁肠吻合术后因消化道穿孔、吻合口瘘等行再次手术^[3,8]。所有患儿根据术前病史、症状、体征、腹部立位X射线和腹部超声、消化道造影检查等确诊。

49例患儿中,男性24例(49.0%),女性25例(51.0%);足月儿33例(67.3%),早产儿(最小胎龄为妊娠32周)16例(32.7%)。患儿出生体质量为1400~4100 g,平均体质量为 (2963 ± 599) g;入院时患儿年龄为2 h~10 d,首次手术时患儿年龄为6 h~28 d。所有患儿出生后均无正常胎便排出,且均有不同程度的腹胀、呕吐等表现,部分见胃肠型,肛门指检多见无色胶冻样黏液便,少数患儿有少许墨绿色胎便。49例患儿肠闭锁病理分型分别为Ⅰ型2例,Ⅱ型3例,Ⅲa型19例,Ⅲb型10例,Ⅳ型15例;合并先天性短肠4例,合并胎粪性腹膜炎14例,合并肠穿孔4例,合并肠坏死7例,合并肠扭转6例,合并肠旋转不良5例,合并全结肠型巨结肠1例,合并肠重复畸形2例,合并胃壁肌层发育不良1例,合并梅克尔憩室2例,合并先天性心脏病5例。

所有研究对象或其监护人对相关检查和治疗均知情同意。

1.2 治疗方法

49例患儿均行手术治疗,采用静脉-吸入(气管插管)复合麻醉。手术方式包括肠切除吻合术、阑尾切除术、肠造瘘术等,合并肠旋转不良者行肠旋转不良整复术,合并胎粪性腹膜炎或腹腔粘连者行肠粘连松解术;高位肠闭锁或腹腔感染较轻者可先行腹腔镜探查,然后扩大脐部切口提出肠管行肠吻合术,如术中操作困难或出血较多,须及时中转开腹手术。

术中首先使用温等渗氯化钠溶液冲洗远端萎瘪肠管明确闭锁类型及位置,然后在保留足够长度小肠的同时,尽量切除近端粗大肠管,合并胎粪性腹膜炎的患儿充分分离粘连,合并肠坏死者切除坏死肠管。所有患儿均采用5-0可吸收线行间断黏膜下单层吻合。术后均给予静脉抗感染、补液、静脉营养等对症处理。

1.3 统计学方法

将患儿资料录入Excel表格,建立数据库。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数(n)和百分率(%)表示。

2 结果

2.1 手术结果

所有患儿均行手术治疗,其中开腹手术42例(85.7%),腹腔镜手术7例(14.3%,1例因合并胎粪性腹膜炎中转开腹手术)。49例患儿中,4例因腹腔内广泛感染、肠壁水肿较重、一般情况较差等原因行肠造瘘术,其余45例行肠切除吻合术(1例十二指肠Ⅱ型肠闭锁和1例空肠起始段Ⅲa型肠闭锁无法完全切除近端扩张粗大肠管,且近端肠管扩张明显,直径均超过5.0 cm,行近端肠管楔形裁剪后,成形近端肠管呈漏斗状与远端吻合;4例闭锁远端的残余回肠小于1.0 cm,均保留回盲部行肠吻合术;其他患儿远端小肠均行对系膜缘肠壁纵切扩大口径与近端吻合)。5例合并肠旋转不良者行肠旋转不良整复术,14例合并胎粪性腹膜炎或腹腔粘连者行肠粘连松解术,8例行阑尾切除术。

49例患儿手术时间为70~270 min,平均为 (147 ± 43) min。术中切除小肠长度2.0~50.3 cm;术中行1处吻合者31例(63.3%),2处吻合7例(14.3%),3处及以上吻合7例(14.3%);术中出血量为1~100 mL;术后禁食时间为4~16 d,平均为 (8 ± 3) d;肠外营养时间为3~30 d,平均为 (12 ± 6) d。

2.2 术后并发症发生情况

1例(2.6%)因消化道穿孔于术后第5天行肠切除吻合术,切除肠管约5.0 cm;1例(2.6%)于术后1个月因粘连性肠梗阻再次入院并行保守治疗,治愈后出院;1例(2.6%)于术后第8天因吻合口瘘行肠粘连松解和回肠造瘘术,3个月后行二期闭瘘术治愈出院。此外,4例(10.5%)术后出现水、电解质紊乱,2例(5.3%)术后合并贫血,2例(5.3%)出现低蛋白血症,1例(2.6%)出现肝肾功能损害,3例(7.9%)合并高胆红素血症,2例(5.3%)出现小肠结肠炎,均经保守治疗后好转。

2.3 随访结果

49例患儿中,11例(22.4%)术后自动出院

并失访,38例随访6~72个月。11例失访的患儿中,9例为先天性短肠综合征或合并广泛肠坏死,剩余小肠长度小于50.0 cm;1例合并全结肠巨结肠;1例早产儿一般情况差、病情重,合并多器官功能衰竭。38例患儿随访期间,1例十二指肠闭锁患儿术后6个月较同龄健康儿童体质量低2个标准差,至1岁时体质量达到同龄健康儿童水平;1例32周早产患儿术后行肠内营养治疗,6个月后逐渐恢复正常饮食;其他患儿均无明显生长发育迟缓。

3 讨论

肠闭锁是新生儿期常见的急腹症,是引起新生儿肠梗阻的主要原因之一,临床表现往往因闭锁部位不同而存在差异。曾有研究表明,肠闭锁患儿的总体存活率相对较低,其中发生在回肠的远端梗阻患儿预后相对较好^[9],而多发性肠闭锁或苹果皮样闭锁或肠闭锁合并胎粪性肠梗阻、胎粪性腹膜炎以及腹裂等复杂型肠闭锁患儿的预后较差,病死率较高^[10-12]。

在复杂型肠闭锁的诊疗过程中,早期诊断、早期治疗有利于提高患儿的总体存活率和生活质量。手术是治愈肠闭锁唯一有效的手段。近年来,随着技术发展和围手术期管理的进步,肠闭锁患儿的总体存活率达80%~90%,有了大幅提高^[13-14]。腹腔镜手术治疗肠闭锁因其创伤小、瘢痕小、美观、恢复快、并发症少等优点,在国内已较广泛应用,并逐步替代传统手术,成为治疗小儿肠闭锁的经典手术方式^[15]。但腹腔镜手术治疗的相关报道大多是针对单纯性小肠闭锁,其在复杂性肠闭锁的应用较为罕见。本文资料中有7例患儿应用腹腔镜手术治疗,1例因合并胎粪性腹膜炎中转开腹手术,其余6例均扩大脐部切口提出肠管行肠吻合术。

闭锁肠管切除和小肠端端吻合是治疗肠闭锁的有效术式。术中首先应仔细探查,可自第一处闭锁或狭窄肠管灌注温等渗氯化钠溶液至肛门排出为止,这样既可明确闭锁类型,尤其是多发闭锁,又可冲洗远端萎瘪肠管,有利于术后肠功能的恢复。以往研究认为,在小肠长度允许的情况下,应尽量切除闭锁近端扩张肥厚的肠管,近端应切除16.0 cm以上,远端切除4.0 cm,可有效减少或避免术后肠动力障碍的发生^[16];但对多发性小肠

闭锁、合并肠坏死、小肠明显短缩、不容许切除过多扩张肠段(如苹果皮样小肠闭锁)的病例,为避免术后短肠综合征的发生,可酌情保留近端扩张肠管,但仍要尽量切除血供不良的肠管,同时对留存的扩张肠段行楔形裁剪或折叠对系膜侧肠壁,且应充分切除闭锁远端病变肠管^[15]。吻合时宜采用4-0以下可吸收线,间断黏膜下单层吻合是安全可靠的。对于多发性肠闭锁,肠管总长度短,可行多处吻合,尽量保留有效肠管,避免短肠综合征的发生。既往临床经验中,对于复杂型胎粪性肠梗阻病例,往往一期吻合是不可取的,可先行回肠末端造瘘,包括双筒肠造瘘术、Bishop-Koop肠吻合肠造瘘术(远端造瘘)和Santulli肠吻合肠造瘘术(近端造瘘)等^[17]。Bishop-Koop肠吻合肠造瘘术和Santulli肠吻合肠造瘘术可使吻合口张力减小,减少吻合口瘘的发生,并减少肠液的丢失。早期应用肠内营养可以减少肠外营养支持使用相关并发症的发生,同时保持肠道连续性,促进闭锁远端细小肠管发育^[18]。但肠造瘘术主要适用于回肠末端小肠闭锁,对于高位型、Ⅲb型、多发性小肠闭锁,其应用有一定的局限性。肠造瘘术后需行端端吻合恢复肠道连续性,增加了二次手术打击,同时增加了护理难度。近年来,随着吻合技术和营养支持技术的进步,患儿吻合口瘘等并发症的发生率较之前明显下降。我们认为,对于条件允许的病例,术中应尽可能行一期吻合,保留有效肠管;当合并肠穿孔、肠坏死、吻合口瘘等,腹腔污染严重、一般情况较差难以耐受手术时,应严格掌握适应证,合理选择肠造瘘术。本文资料中34例行一期肠吻合术,4例因合并症较多、腹腔内广泛感染、肠壁水肿较重、一般情况较差等原因而行肠造瘘术,术后3个月行二期闭瘘术,预后均较良好。

术中剩余肠管的长度对于复杂型肠闭锁患儿术后存活率及生活质量有较大的影响。研究显示,切除50%中段小肠的患儿大多数能维持正常生长发育,而行更大范围切除的患儿多不能维持正常生长发育^[19]。较大范围回肠管切除患儿,特别是回盲瓣切除者,更易发生吸收不良(脂肪、胆盐、维生素B12、钙、镁)、腹泻(脂肪泻)以及小肠细菌增生^[20]。虽然很多短肠综合征的婴儿能够存活,但可能会继发很多问题,包括肾结石、胆结石及吸收不良等^[21]。本文资料中9例患儿均因

剩余小肠长度小于 50.0 cm 家长要求放弃治疗。合并严重畸形的患儿术后通常需要长时间应用肠外营养,术后恢复时间长、花费高,且并发症较多,这些是导致家长放弃治疗的重要原因。但有学者认为,全胃肠外营养和特殊要素饮食可在一定程度上改善这种情况,其报道了 2 例剩余肠管长度分别为 20.0 cm 和 30.0 cm 且切除回盲瓣的患儿,最终肠功能适应并存活^[17],其原因可能与第一年内肠道增长有关。因此,对于短肠综合征患儿,应鼓励家长积极治疗,并选择个体化的手术方式,制订合理的术后康复计划。手术中应尽可能保留回盲部,提高患儿术后生活质量。即使闭锁远端肠管距离回盲部较近,也应尽量保留回盲部,本文资料中 4 例闭锁远端的回肠末端残余小于 1.0 cm,均保留回盲部行肠吻合术,预后均良好。

综上所述,我们认为在复杂型肠闭锁患儿的诊治过程中,术中应尽可能保留有效肠段、维持肠道最基本的解剖结构和功能。早发现、早诊断,鼓励家长积极治疗,选择个体化的手术方式,制订合理的康复计划,建立完善的随访制度,可提高肠闭锁患儿的存活率,改善生活质量。

参考文献

- [1] TAKAHASHI D, HIROMA T, TAKAMIZAWA S, et al. Population-based study of esophageal and small intestinal atresia/stenosis [J]. **Pediatr Int**, 2014, 56 (6):838-844.
- [2] ONOFRE L S, MARANHÃO R F, MARTINS E C, et al. Apple-peel intestinal atresia: enteroplasty for intestinal lengthening and primary anastomosis [J]. **J Pediatr Surg**, 2013, 48(6):E5-E7.
- [3] 黄 轩,方 群,刘钧澄,等.复杂性胎粪性腹膜炎胎儿产前超声征象与新生儿结局的探讨[J]. **中国新生儿科杂志**, 2009, 24(2):85-88.
HUANG Xuan, FANG Qun, LIU Juncheng, et al. Relationships between manifestations of prenatal ultrasound and postnatal outcome in neonates with complex meconium peritonitis [J]. **Chinese Journal of Neonatology**, 2009, 24 (2): 85-88. (in Chinese)
- [4] SHORTER N A, GEORGES A, PERENYI A, et al. A proposed classification system for familial intestinal atresia and its relevance to the understanding of the etiology of jejunoileal atresia [J]. **J Pediatr Surg**, 2006, 41(11):1822-1825.
- [5] BURJONRAPP S C, CRETE E, BOUCHAR S. Prognostic factors in jejuno-ileal atresia [J]. **Pediatr Surg Int**, 2009, 25(9):795-798.
- [6] FESTEN S, BREVOORD J C, GOLDOHOORN G A, et al. Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia [J]. **J Pediatr Surg**, 2002, 37(1):61-65.
- [7] SHUE E H, SOARES B, COURTIER J, et al. Type IV intestinal atresia, congenital bilateral perisylvian syndrome, and chronic pulmonary hypertension secondary to multiple vascular disruption syndrome in a monochorionic twin [J]. **J Pediatr Surg**, 2012, 47 (10):1938-1942.
- [8] PREM P, MICHAEL H, KINDERHEILKUNDE C. **Pediatric surgery** [M]. Berlin: Springer, 2007: 2361.
- [9] SHAKYA V C, AGRAWAL C S, SHRESTHA P, et al. Management of jejunoileal atresias: an experience at eastern Nepal [J]. **BMC Surg**, 2010, 10:35.
- [10] ARSALANI-ZADEH R, KALLAM R, KHAN S, et al. Early restoration of intestinal continuity in acute mesenteric ischaemia using Bishop-Koop stoma [J]. **Ann R Coll Surg Engl**, 2010, 92(3):W23-W24.
- [11] BURJONRAPP S C, CRETE E, BOUCHAR S. Prognostic factors in jejuno-ileal atresia [J]. **Pediatr Surg Int**, 2009, 25(9):795-798.
- [12] 林 涵,郑 练.影响肠闭锁预后的临床因素[J]. **汕头大学医学院学报**, 2009, 22(2):118-119.
LIN Han, ZHENG Lian. The clinical factors for prognosis of intestinal atresia [J]. **Journal of Shantou University Medical College**, 2009, 22(2): 118-119. (in Chinese)
- [13] SWEENEY B, SURANA R, PURI P. Jejunoileal atresia and associated malformations: correlation with the timing of in utero insult [J]. **J Pediatr Surg**, 2001, 36(5):774-776.
- [14] BAGLAJ M, CARACHI R, LAWTHOR S. Multiple atresia of the small intestine: a 20-year review [J]. **Eur J Pediatr Surg**, 2008, 18(1):13-18.
- [15] 樊剑锋,程 明,王达丰,等.腹腔镜经脐部切口治疗新生儿先天性肠闭锁[J/CD]. **中华腔镜外科杂志(电子版)**, 2017, (1):60-62.
FAN Jianfeng, CHENG Ming, WANG Dafeng, et al. Laparoscopy-assisted surgery for neonates with congenital intestinal atresia [J/CD]. **Chinese Journal of Endoscopic Surgery (Electronic Edition)**, 2017, (1):60-62. (in Chinese)
- [16] 牛丽文,陶 强,林智峰,等.先天性小肠闭锁术后肠动力功能障碍的原因探讨[J]. **中华小儿外科杂志**, 2006, 27(9):456-459.
NIU Liwen, TAO Qiang, LIN Zhifeng, et al.

- Intestinal dysmotility in congenital small intestinal atresia[J]. **Chinese Journal of Pediatric Surgery**, 2006,27(9):456-459. (in Chinese)
- [17] GROSFELD J L, O'NEILL J J A, FONKALSRUD E W, 等. 小儿外科学[M]. 吴晔明, 译. 6 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009:1295-1310.
- GROSFELD J L, O'NEILL J J A, FONKALSRUD E W, et al. **Pediatric Surgery** [M]. WU Yeming, trans. 6th ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2009:1295-1310. (in Chinese)
- [18] 张 红, 钟 微, 孙 静, 等. Bishop-Koop 肠吻合肠造口术在难治型先天性小肠闭锁中的应用[J]. **中华胃肠外科杂志**, 2016,19(10):1154-1159.
- ZHANG Hong, ZHONG Wei, SUN Jing, et al. Application of Bishop-Koop stoma in refractory congenital intestinal atresia[J]. **Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery**, 2016, 19 (10): 1154-1159. (in Chinese)
- [19] SEETHARAM P, RODRIGUES G. Short bowel syndrome: a review of management options [J]. **Saudi J Gastroenterol**, 2011, 17(4):229-235.
- [20] AMIN S C, PAPPAS C, IYENGAR H, et al. Short bowel syndrome in the NICU [J]. **Clin Perinatol**, 2013, 40(1):53-68.
- [21] FITZGIBBONS S C, JONES B A, HULL M A, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome [J]. **J Pediatr Surg**, 2010, 45(1):95-99.
- [本文编辑 余 方 沈 敏]

· 学术动态 ·

何俏军教授团队发现急性髓细胞白血病分化治疗的新靶点

2018 年 5 月, 浙江大学药学院何俏军教授团队在《血液》(*Blood*) 发表了题为“Ubiquitin-dependent degradation of CDK2 drives the therapeutic differentiation of AML by targeting PRDX2”的研究论文(<http://www.bloodjournal.org/content/131/24/2698.long>), 显示抑制细胞周期调控蛋白 CDK2 可以显著促进急性髓细胞白血病(AML) 细胞分化, 提示 CDK2 有望成为临床分化治疗 AML 的全新靶点。

在正常生理条件下, 造血祖细胞可以逐步分化形成多种具有不同功能的血细胞, 而当这一过程受阻时, 则会导致不成熟的血细胞大量增殖, 最终导致 AML 发生。针对 AML 细胞分化障碍的特征, 全反式视黄酸成功应用于临床急性早幼粒细胞白血病(AML 的 M3 亚型, 约占所有 AML 的 10%) 患者治疗, 但其余 90% 的 AML 患者应用全反式视黄酸后的疗效不佳。

何俏军教授团队从细胞周期蛋白入手, 首次发现在不同分化诱导剂诱导 AML 细胞分化的过程中, CDK2 蛋白发生特异性的泛素化降解。在此基础上, 他们采用基因沉默及小分子抑制剂两种手段抑制 AML 细胞内的 CDK2, 发现抑制 CDK2 可以明显促进 AML 细胞发生分化, 且对五种不同亚型的 AML 原代患者样本均具有非常强的分化诱导作用。随后他们采用体内细胞系模型和人源肿瘤异种移植模型, 进一步证实了抑制 CDK2 可以在整体动物水平诱导 AML 细胞发生分化, 最终达到治疗 AML 的效果。最后采用基因芯片及质谱等技术考察发现 CDK2 是通过激活过氧化物还原酶 2 (PRDX2) 实现对 AML 分化的调控作用。以上研究提示靶向 CDK2 有望成为诱导不同亚型 AML 分化的新策略, 同时也为 CDK2 抑制剂的研发和临床应用提供了新的思路和方向。

论文第一作者为应美丹教授, 共同通信作者为何俏军教授和杨波教授。该研究获得了国家自然科学基金的资助。