

· 综述 ·

延迟性黄疸患儿的诊断方法

郭 琴 杨 俊 杨 璞 综述 汤绍涛 审校

胆道闭锁(biliary atresia, BA)和婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, IHS)是婴儿延迟性黄疸常见的病因,占 70%~80%。两者早期鉴别很困难,治疗完全不同:IHS 为肝脏的感染或代谢异常,仅需内科治疗;BA 为肝内和(或)肝外胆管的中断、闭塞,需尽早手术疏通胆道,避免晚期出现胆汁淤积性肝硬化、肝功能衰竭。BA 的预后与手术日龄成负相关,及时诊断、尽早手术对 BA 的疗效至关重要。BA 和 IHS 的鉴别诊断方法包括十二指肠液检查、B 超检查、磁共振胰胆管显影(MRCP)、肝胆核素动态检查(ECT)、肝细胞学穿刺活检、各种胆道造影以及近年来采用的腹腔镜探查和大便比色卡等。但至今没有一种既准确又快捷的方法在临床上统一应用。现就近年来 BA 和 IHS 的鉴别诊断方法综述如下。

一、十二指肠液引流

胆汁经胆道排入十二指肠内,BA 患儿因胆管中断,胆汁不能排入肠内;IHS 患儿胆道通畅,胆汁顺利地排入肠内。故放置十二指肠引流管收集十二指肠液,根据有无胆汁鉴别 BA 和 IHS。胆红素使胆汁呈黄色,故若引流出的十二指肠液为黄色、淡黄色,表示胆道通畅,可除外 BA;若为微黄色和白色,说明胆道梗阻,为 BA 可能。黄志华^[1]表示通过测定十二指肠液中的胆红素、胆汁酸、 γ -谷氨酰胺转氨酶或在静注^{99m}Tc-IDA 类衍生物后十二指肠液的放射性诊断 BA,灵敏度、特异度和准确率均高于 90%。十二指肠液引流检查具有简单、经济、直观、无创和可重复等优点。

局限性在于:①检查前需长时间禁食并全静脉营养,置管后需拍片确定引流管的位置等,增加额外的费用。②严重的 IHS 患儿受肝细胞病变和胆汁淤积程度的影响,胆汁排泄障碍,易造成假阴性。③引流管需放置 2~3 d,不但增加患儿痛苦,也给家长带来精神和护理上的负担。④不能保证引流管位于

正确位置,引流管被堵塞后冲洗或重置等,可使引流液体检查结果不准确。

二、B 超

B 超在临床中应用最广泛。可观察胆总管、肝总管是否存在、胆囊的形态和大小、胆囊收缩率、肝门三角纤维块、肝动脉直径及肝动脉门静脉直径比以及先天畸形等。B 超下未见胆总管和(或)肝总管可诊断为 BA。Takamizawa^[2]发现 BA 患儿胆囊缩小,长轴小于 15 mm;胆囊收缩率小于 50%,明显低于 IHS 患儿^[3]。预先使用苯巴比妥、熊去氧胆酸等药物可帮助部分 IHS 疏通胆道,提高诊断率。Kim^[4]以肝动脉直径 > 1.5 mm 和肝动脉直径与门静脉直径比值 > 0.45 诊断为 BA。另外先天性无脾、副脾、内脏异位等对诊断 BA 有帮助。

1996 年 Choi 首次报道“肝门三角纤维块”影像,即肝门部门静脉分支上方,左右肝管汇合处,正常婴儿及 IHS 患儿有呈低回声的肝总管,而 BA 患儿此处为呈高回声的三角形纤维结缔组织块。Choi 以肝门三角纤维块诊断 BA,灵敏度、特异度和符合率高达 93%、96% 和 95%^[5]。因为简便、价廉、无创、重复性强、检查设备简单且与先天性胆管扩张症(congenital biliary dilatation, CBD)鉴别时有明显优势,B 超常作为 BA 鉴别诊断的首选方法。

局限性在于:①BA 肝门三角纤维块受患儿年龄、超声仪分辨率、操作者经验影响较大;②IHS 肝门区广泛软组织水肿时出现强回声影,易误诊为三角纤维块^[6];③部分 BA 肝内外胆管均闭锁,但有孤立正常大小胆囊,易误诊为 IHS;④部分 IHS 因禁食时间过长或肝细胞受损较重,胆汁流量减少,胆囊不能探及或胆囊收缩率降低;⑤胆总管下段闭锁与 CBD 超声图像表现相似,部分 CBD 合并 BA^[7]。

三、磁共振胰胆管造影

磁共振胰胆管造影(magnetic resonanced cholangio-pancreatography, MRCP)能显示 2 mm 以上的胰胆管,可重塑胆道系统的三维构型,多方位观察肝内外胆管树,显示胰胆管合流异常以及胆管腔内病变^[8]。BA 和 IHS 肝内胆管均可能显影不清,肝外

胆管的显示对两者的鉴别诊断帮助较大:BA 通常发生于肝外胆管,图像显示胆总管和(或)肝总管不可见;IHS 很少累及肝外胆管,图像多表现为整个肝外胆管系统可见。Ryeom^[9]报道传统 MRCP 诊断 BA 的灵敏度和特异度可达 100% 和 65%;静脉注射对比剂 Mn-DPDP 后,灵敏度和特异度提高到 100%。MRCP 在显示管腔内病变和鉴别 CBD 方面有一定优势,常用于怀疑胆栓综合征、囊肿较小的 CBD 患儿与 BA 的鉴别诊断。

局限性在于:①部分 IHS 患儿因肝细胞受损较重,胆汁流量减少,导致胆管不显示。②患儿哭闹、呼吸时,正常胆管影像衰减而显影不清。③婴儿胆管较细,MRI 分辨率有限也可造成假阳性。④BA 患儿孤立胆囊正常大小时可误诊为 IHS。⑤受医院条件、设备以及费用昂贵影响,临床应用受到限制。

四、肝胆 ECT

ECT 显像剂^{99m}Tc-IDA 类衍生物静脉注射后,类似于胆红素代谢,可动态无创地观察肝脏摄取和代谢的全过程以及胆道的通畅情况。有无功能性的胆囊显影和(或)肠道显影是鉴别 BA 和 IHS 的主要指标。IHS 肝细胞功能不全但胆管开放,一般在 80 min 内,多不超过 3 h,可见胆囊和肠道显影^[10]。BA 因胆管闭塞,显像剂不能经胆道系统排入肠道,ECT 检查表现为肝脏早期摄取相尚可,肝脏显影,但胆囊和肠道持续不显影,肝内放射性滞留。部分肝外型 BA 胆囊可显影,但胆囊不能将显像剂排空至肠道,即无功能性胆囊。ECT 诊断 BA 的灵敏度高达 100%,而特异性相对较低^[11]。显像剂和胆红素存在竞争抑制作用,故当血清胆红素水平升高、肝功能明显受损时,显像剂不能被肝细胞摄取,使得 IHS 患儿肠道不显影。预先应用苯巴比妥或熊去氧胆酸等药物可帮助部分 IHS 患儿改善肝功能,疏通胆道,使肠道显影。24 h 和 48 h 延迟显像也能提高诊断率,但副作用较多,且操作繁琐,图像质量差。对日龄较小、病程较短的 IHS 患儿,肝功能损伤相对较轻,ECT 具有显著的优势。

局限性在于:①部分 IHS 患儿肝功能严重受损后对显影剂吸收降低,使得胆囊和肠道不能显影;②耗时太长,有的需 24 h 甚至 48 h 延迟显像,接受较多的放射线;③费用较高。

五、肝穿刺活检

通过经皮肝穿刺术取得肝脏组织标本,制片染色后镜下观察可见:BA 以肝外胆管病变为主,小胆管明显增生,胆栓形成,汇管区不同程度纤维化;而

IHS 则以肝细胞病变为主,肝细胞点状或灶状坏死,伴大量巨细胞形成,无或少许胆管增生。以胆管明显增生、胆栓形成汇管区纤维化为指标诊断 BA 的准确性可达到 90%^[12]。BA 和 IHS 早期的病理变化相似,BA 典型征象如广泛胆小管增殖、汇管区纤维化,多在 9 周后出现^[13],故有必要连续行肝穿刺活检。有胚胎学研究认为肝门部是肝内胆管系统发生的起始点,因此肝门部病变可能是 BA 病变的起点。而肝穿刺活检对 BA 病理学研究都基于肝脏组织学及肝内胆管病理改变,未能直接反映胆道,特别是肝门纤维块的病理变化^[14]。而肝门纤维块穿刺很困难,易造成反复穿刺损伤、出血。因此肝穿刺活检临床仅用于肝硬化水平及肝移植标准的评估。

局限性在于:①早期鉴别困难,易耽误 BA 治疗的最佳时机;②因为是局部取标本,需要反复多次、多位置的肝穿刺,仍有可能造成假阴性;③属于有创性检查,可造成肝内出血、胆汁性腹膜炎等。④受病理学医生经验和患儿日龄影响较大。

六、胆道造影

胆道造影包括术中胆管造影(intraoperative cholangiography, IC),内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP),超声引导下经皮胆囊胆管造影(percutaneous cholecystocholangiography, PCC),腹腔镜胆管造影(laparoscopic cholangiography, LCC)。IC 即在手术过程中经胆囊、胆总管穿刺行胆道造影,可直观显示肝内外胆管的通畅情况,了解 BA 类型以决定手术方式。造影中肝内和(或)肝外胆管不显影即可诊断 BA,若肝内外胆管通畅则为 IHS 等。术中胆管造影创伤较大,常作为 BA 临床鉴别诊断的最后选择。

ERCP 是在纤维十二指肠镜直视下,经十二指肠乳头将导管插入胆总管内进行造影,可显示胆道系统的解剖及异常,还可收集十二指肠液检查,但 ERCP 需全麻和适合小儿的微型十二指肠镜,可诱发急性胰腺炎和胆管炎,操作难,成功率低,不能显示梗阻部位以上胆道情况,如是否存在跳跃式闭锁等,需再次行胆道造影以确定手术方式。

PCC 即在超声实时引导下,选择合适的部位穿刺并行胆道造影,存在出血、感染及内脏穿孔的危险。尤其是超声下胆囊显像不清者需多次尝试穿刺,技术要求高,难度大,近年临床应用较少。

BA 患儿肝脏淤胆明显呈墨绿色,胆囊萎缩,肝十二指肠韧带及肝门无胆管,仅可见蓝色的门静脉,胆囊底穿刺无胆汁流出,行胆管造影可见肝内和

(或)肝外胆管不显影;IHS 患儿淤胆较轻,有肝外胆管和胆囊,胆囊底穿刺可见胆汁且胆道造影肝内外胆道通畅,对继发胆栓阻塞综合征者可在腹腔镜直视下行肝外胆道冲洗。腹腔镜胆管造影诊断迅速而准确,不会延误早期诊断及治疗时间。但需采用适合小儿的微型腹腔镜在全麻下进行,技术要求较高,操作难度较大。但随着近年来腹腔镜技术的推广和成熟,LCC 的应用越来越普遍。

LCC 的优势^[15]:①为微创手术,家长容易接受;②在腹腔镜直视下若无肝外胆道,可立即得出诊断并中转手术;③如果肝外胆管及胆囊发育良好,可取肝组织活检,了解肝脏病变情况以及有无肝内胆道闭锁;④IHS 所致胆栓阻塞综合征,可以在腹腔镜直视下行肝外胆道冲洗,有利于病情恢复,且避免不必要的开腹损伤。

七、婴儿大便颜色卡

根据婴儿大便颜色诊断 BA 是 1994 年日本学者 Matsui^[16] 首先提出并用于筛查新生儿 BA 的方法。2002 年台湾学者^[17] 再次提出该方法,并整理统计出 6 种具有鉴别意义的大便颜色用于筛查新生儿中的 BA,婴儿大便颜色卡提高了患儿家长对患儿大便颜色的重视,可以直接和及时地发现 BA 可疑患儿^[17]。有作者认为,婴儿大便颜色卡提高了 BA 患儿的早期诊断率,使得日龄在 60 d 内行 Kasai 术的 BA 患儿增加,患儿 5 年无黄疸生存率明显提高^[18]。

延缓诊治是影响 BA 预后的重要因素,BA 延误诊治的主要原因在于家长认识不足,没有应用有效的筛查和确诊手段。由于婴儿肝脏、胆管发育差,胆管细小,肝脏各种机能尚不完善,B 超、ECT、MRCP 等辅助检查影像模糊,特异度和灵敏度不高;十二指肠液检查、肝细胞学穿刺、ERCP 等副作用较多。因此,临床应普及延迟性黄疸相关知识,致力改进 BA 的筛查和确诊手段。

参考文献

- 黄志华.胆汁成分的测定对婴儿胆汁淤积的意义[J].临床儿科杂志,2009,27(10):909-911.
- Takamizawa S,Zalma A, Muraji T, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? [J]. *Pediatr Surg*, 2007,42:2093-2096.
- 孙颖华,郑珊.超声检查在胆道闭锁鉴别诊断中的运用价值[J].临床小儿外科杂志,2008,7(4):3-6.
- Kim WS,Cheon JE,Youn BJ, et al. Hepatic arterial diameter measured with US: adjunct for US diagnosis of biliary atresia [J]. *Radiology*, 2007,245:549-555.
- Choi SO, Park WH. 'Triangular Cord': A sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia [J]. *Pediatric Surg*, 1996,31(3):363-366.
- 陈文娟,何静波.超声检查在先天性胆道闭锁的诊断及鉴别中的应用价值[J].中国超声医学,2006,22(12):923-925.
- Natsumi Tanaka, Takehisa Ueno, Yuichi Takama Diagnosis and management of biliary cystic malformations in neonates [J]. *Pediatric Surgery*; 2010,45, 2119-2123.
- Tipnis NA, Werlin SI. The use of magnetic resonance cholangiopancreatography in children [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007,9(3):225-229.
- Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, et al. Biliary atresia: feasibility of mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography for evaluation [J]. *Radiology*, 2005, 235:250-258.
- 张金哲.小儿腹部外科学[M].第1版,杭州:浙江科学技术出版社,2008:421-422.
- Liu SX, Huang ZH. The value of radionuclide hepatobiliary scintigraphy in combination with determination of bilirubin from duodenal drainage in differential diagnosis of infantile persistent jaundice [J]. *Front Med China*, 2010,4(3):342-345.
- Yeh MM. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: is tissue the issue? [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2009,24(1):97-102.
- Shilpa Sharma, Prasenjit Das, et al. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia [J]. *Pediatric Surgery*, 2011,27(5), 451-461.
- Chen L, Goryachev A, Sun J, et al. Altered expression of genes involved in hepatic morphogenesis and fibrogenesis are identified by cDNA microarray analysis in biliary atresia [J]. *Hepatology*, 2003,38(3):567-576.
- 汤绍涛,毛永忠,王勇,等.腹腔镜辅助胆道造影在幼婴延迟性黄疸诊断中的价值[J].中国微创外科杂志,2008,9:775-777.
- Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan [J]. *Lancet*, 1994,343(8902):925.
- Cheng HH, Chang MH. Universal Screening for Biliary Atresia Using an Infant Stool Color Card in Taiwan [J]. *Hepatology*, 2008,47:1233-1240.
- Lien TH, Chang MH. Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5-Year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan [J]. *Hepatology*, 2011,53(1):202-208.