

• 综述 •

胆道闭锁术后激素辅助治疗的应用进展

管志伟 综述 詹江华 审校

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是婴儿期较常见的肝脏疾病之一,以肝内肝外胆管进行性炎症和纤维性梗阻为特征,如不及时治疗,常在 2 岁以前死亡^[1]。目前对 BA 最常规且疗效较好的治疗手段是 1959 年日本 Kasai 的肝门空肠吻合术,但术后长期存活率不令人满意,约 70%~80% 的患儿因反复发生胆管炎而最终需要接受肝移植甚至死亡^[2]。近年来认识到胆管炎引起的肝纤维化并不随手术治疗后胆汁的排出而停止,需要术后辅助治疗来改善疾病的发展过程。利胆剂和抗生素的使用已基本达成一致,而激素辅助治疗的剂量、剂型、用药时间及顺序等尚无明确定论,各家说法不一,这与激素作用的多样性密切相关,本文拟对胆道闭锁术后辅助治疗中激素的作用机理及临床应用进展做一综述。

一、激素的作用机理

Narayanawamy 等^[3]研究证实,先天性胆道闭锁以胆道进行性硬化和免疫反应导致肝内和肝外部分或全部胆道系统闭锁为特征,并且由巨噬细胞和 TH 介导的这种免疫反应并不随肝肠吻合术的完成而得到缓解;Kasai 手术只是暂时解决了肝外梗阻、建立了胆汁引流;持续进展的肝内胆管纤维化仍然可导致肝功能进一步恶化,甚至需要肝脏移植,因此,有学者提出了使用激素作为 Kasai 术后辅助治疗的观点。目前类固醇激素几乎已经成为 Kasai 术后的常规用药,比较公认类固醇作用机理为:利用其抗炎的特性减缓由中性粒细胞浸润和细胞毒性 T 细胞介导的胆道上皮细胞进行性损害^[4-7]。大剂量类固醇可产生显著的抗炎及免疫抑制作用,减轻肝细胞水肿和胶原沉积,抑制瘢痕形成,阻止浸润的单核细胞和淋巴细胞迁移,从而减缓胆道损伤和纤维化的进展^[5]。除此之外,研究表明类固醇还可以增强 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,加速 $\text{Cl}^- / \text{HCO}^-$ 交换,通过提高毛细胆管膜的电解质转运,从而刺激胆流量,这个过程不受胆盐浓度制约^[8]。基于以上观点,Dil-

lon^[9]等提出了长期大剂量应用激素($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),可以较好地控制胆管炎症的发生。近年来有研究证实,泼尼松龙有显著的糖皮质激素活性和较低的盐皮质激素作用,地塞米松的抗炎效果是泼尼松龙的 5~6 倍,为获得同等抗炎疗效,泼尼松龙的剂量应高达 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[10]。相比较而言,地塞米松不仅拥有较长的生物半衰期,还能够更迅速更充分的被胃肠道吸收。因此,Stranger^[10]等提出了使用地塞米松短期冲击治疗的新辅助疗法。为了避免伤口裂开,缝合失败及术后感染,研究者均采取术后 1 周给予类固醇辅助治疗。2003 年 Meyers 等^[5]首次提出了术后立即应用类固醇治疗;Suzuki 等^[11]也认为术后立即应用类固醇可有效避免肝内增生的胆管与肠道黏膜之间瘢痕萎缩,从而防止胆管阻塞、胆汁引流受阻。

糖皮质激素(GC)在全身免疫炎症反应中具有广泛的作用。外源性 GC 可抑制整个免疫炎症系统,包括促炎因子的表达、细胞迁移与效应分子的生成等;内源性 GC 以一种双相、浓度依赖性的方式调节免疫炎症系统,其抗炎机制尚不完全清楚^[6]。目前认为,糖皮质激素与其配体结合形成糖皮质激素受体复合物,并异位至细胞核内,结合类固醇调控基因的区域,通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的转录来抑制许多前炎症细胞因子的合成^[4]。不仅如此,糖皮质激素还可增加抗炎蛋白(如:白介素-10,白介素-1 受体拮抗剂,中性肽链内切酶等)基因编码的转录,并促进抗炎 Th_2 细胞因子分泌^[7]。

二、激素的应用及新辅助治疗方案

1985 年 Karrer 等^[12]最先报道了运用激素短期冲击来治疗术后顽固性胆管炎及胆汁流量减少,许多治疗机构采取不同剂量和持续时间作为胆道闭锁术后常规治疗方案。2001 年, Dillon 等^[9]提出长期大剂量使用类固醇治疗并取得令人满意的结果。他们对 25 例 Kasai 术后患儿采取大剂量激素治疗(口服强的松 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,术后 6~22 周)并跟踪随访 50 个月;结果显示,术后 5 年总体生存率为 88%,自体肝生存率为 76%,说明大剂量激素治疗

可有效提高胆汁清除率及自体肝的生存率,且没有发生生长迟缓或门脉高压出血的案例。Meyers 等^[5]回顾性分析了 28 例 BA 术后患儿,大剂量使用激素的实验组术后 3 个月黄疸清除率明显升高,术后 1 年肝移植的发生率明显降低。Stringer^[10]等总结了 12 年应用新辅助治疗方案的经验,即术后短期使用地塞米松(口服,0.3 mg/kg, bid × 5 d, 0.2 mg/kg, bid × 5 d, and 0.1 mg/kg, bid × 5 d)配合长期使用熊去氧胆酸(口服 5 mg/kg, bid)和苯巴比妥(5 mg/kg)至 1 岁,以及预防性抗生素的使用,可显著提高胆汁清除率、降低术后胆管炎的发生率和肝移植率。王伟等^[13]回顾性分析了 52 例 Kasai 术后患儿应用短期冲击治疗与大剂量长期使用类固醇的差异,结果表明,大剂量长期使用类固醇激素可以改善胆道闭锁患儿的术后近期胆汁引流,降低胆管炎的发生率。当然,每项研究结果都是在同时使用激素、利胆剂及抗生素的基础上得出,所以不能说明是激素的功劳,还是他们协同作用的结果。

虽然已有很多外科医师建议使用激素治疗,但是对于其产生的远期疗效仍然存在争议。近年来关于 BA 术后应用激素的研究大多限于单中心的回顾性研究,非随机化数据,且激素在使用过程中的并发症和安全性尚无定论^[5]。目前有两个中心公布了前瞻性研究结果: Petersen 等^[14]对 49 例连续的 BA 患儿采取了单中心开放式标记研究,实验组术后给予甲基强的松(10 mg/kg, 1~5 d 或 1 mg/kg, 6~28 d),与未使用大剂量类固醇激素的对照组比较,术后 6 个月和术后 2 年的总体存活率、肝移植率及自体肝存活率无统计学差异;与此同时, Davenport 等^[7]对 71 例 BA 患儿进行了前瞻性、两个中心、双盲、随机、安慰剂对照研究。实验组术后给予口服强的松(2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 7~21 d 或 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 22~28 d),对照组给予安慰剂治疗,除此之外,两组给予完全相同的抗生素、抑酸剂及营养支持治疗;结果也显示,实验组和对照组在术后 6 个月和 12 个月的胆红素水平无明显差异。Vejchapipat P 等^[15]也认为大剂量使用类固醇对于降低术后黄疸水平及胆管炎的发生率并无明显疗效。2004 年, Muraji 等^[16]报道了日本胆道闭锁协会对 208 例接受 Kasai 手术患儿的调查结果,建议类固醇初始用量 ≥ 4.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,发现术后 2 周开始使用激素可以减少并发症的出现,而在术后 1 周使用则有发生肠穿孔和腹膜炎的危险。过去 20 年对于术后激素的使用剂量、剂型、用药时间及顺序等一直没有明确的规定,

使用过的最大剂量为静脉甲基强的松(10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 12~5 d),口服强的松(2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 2 周)^[5],然而这种方案引起肾上腺抑制及其他副作用的可能性很大,有文献报道,类固醇用于治疗早产儿慢性肺部疾病,实验组发生胃肠道穿孔、高血压及高血糖的概率明显高于对照组^[17]。

胆道闭锁患儿术后是否应用激素仍然存在争议。为了确定这些益处是否存在,一个设计适当的研究激素的给药时间、剂量、持续时间、剂型等因素对预后影响的前瞻性实验是迫切需要的^[18]。胆道闭锁临床研究财团关于胆道闭锁患儿 Kasai 术后类固醇治疗的随机、双盲、安慰剂对照实验可能有助于我们更加透彻的理解这些因素的关系及相关机制。

参考文献

- 1 Mieli-Vergani G, and D. Vergani. Biliary atresia[J]. Semin Immunopathol, 2009, 31(3): 371-381.
- 2 Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, et al. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995) [J]. J Pediatr Surg, 1997, 32(3): 479-485.
- 3 Narayanawamy B, Gonde C, et al. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia-evolution of the post-operative inflammatory process[J]. Hepatology, 2007, 46(1): 180-187.
- 4 Muratore CS, Harty MW, et al. Dexamethasone alters the hepatic inflammatory cellular profile without changes in matrix degradation during liver repair following biliary decompression[J]. J Surg Res, 2009, 156(2): 231-239.
- 5 Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(3): 406-411.
- 6 孙瑜. 巨噬细胞移动抑制因子及其负向调节糖皮质激素抗炎作用机制的研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9): 570-572.
- 7 Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. Hepatology, 2007, 46(6): 1821-1827.
- 8 Miner PB, Jr., Gaito JM. Bile flow in response to pharmacologic agents. Hepatic DNA as a reference standard[J]. Biochemical pharmacology, 1979, 28(7): 1063-1066.
- 9 Dillon PW, Owings E, Cilley R, et al. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(1): 80-85.
- 10 Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, (下转第 64 页)