

# 胆道闭锁的规范化诊断和治疗进展

郑 珊



郑珊 教授

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 的诊断和治疗问题目前仍然是小儿外科的难题,近年来,随着对 BA 全方位的研究,包括病因和病理研究,各种诊断方法的应用,特别是围手术期激素治疗效果的认定,其预后得到了一定的改善:台湾省 5 年自体肝生存率为 74.8%,日本 5 年生存率为 75.3%,英国和法国的 4 年生存率分别为 89% 和 87.1%。但作为该疾病高发地区的中国大陆,虽然近十年来的治疗预后已有了长足的进步,2 年自体肝生存率从原来的 30%~44%,上升至 60% 左右,但长期生存率仍然有待提高,提高的关键在于早期诊断和规范化治疗;另外,由于长期生存率较低,患儿家属,甚至许多儿外科医师自己也信心低迷,造成进一步加大的治疗差距。

## 一、早期诊断问题

1. 病人就诊的时间误差:胆道闭锁患儿都存在黄疸、陶土样大便、尿色加深。但临床症状出现的时间和程度存在差异,一些患儿新生儿期即出现陶土样大便和日渐加深的黄疸,就诊可能较早;另一些患儿则相反,出现症状较晚,大便也只是呈现淡黄色,容易延误诊治;一些患儿由于胆红素水平很高,眼泪和所有机体分泌的液体均为黄色,所以粪便颜色也较深,容易混淆。外科性黄疸的预后与病程相关,纵观疗效较好的地区和 国家,对于新生儿黄疸,特别是梗阻性黄疸,都有十分有效的警惕机制,如英国,专门有针对家长和社区医师的教育项目,黄色警报运动 (Yellow Alert) 旨在指导家长和社区医师早期识别婴儿肝脏疾病,并早期转诊至 专科医生进一步诊治,内容包括:病理性黄疸识别方案和流程 (针对社区医生);大便颜色参考卡 (提供简单 而便捷的参考);新生儿黄疸宣传单 (针对孕妇,或展示于诊室内);黄色警报运动海报。台湾地区有婴儿大 便颜色注册系统,2004~2009 年台湾出生的所有活婴都接受了大便颜色的筛查,一旦术中造影明确诊断为 BA,他们即被注册在台湾大便颜色注册系统中,设计的婴儿大便颜色筛查卡片被收录到儿童健康手册中,每 一位新生儿的家属都会得到这本手册。2004 年开始,这成为台湾一个重要的 BA 筛查和报告系统。对于高 出生人口的中国大陆地区,显然这是必须完善的机制,如果大便颜色筛查卡片能纳入新生儿筛查,早期诊断 率一定会大大提高。

2. 医师诊断的误差:这个问题比较复杂,《中华小儿外科杂志》2011 年关于“胆道闭锁多中心标准化诊断 治疗方案研究”的统计数据显示,4 家儿童专科医院 2004~2009 年收治的 498 例患儿平均首次就诊年龄均 在 30 d 左右,但手术年龄为 64~74 d,说明患儿就诊的时间并不晚,晚的是医生的认知水平,特别是儿内科 医师的诊断性治疗,往往持续 2~4 周,辗转几家医院的病例屡见不鲜。梗阻性黄疸的鉴别的确需要很长时 间的努力,感染性、代谢性以及血液性因素的诊断分析往往要花费很多时间,除了与其它外科性黄疸鉴别外, 新生儿肝炎、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏、家族性进行性胆汁淤积症、巨细胞病毒性肝炎、胆道发育不良和囊性纤维 病都是诊断时要考虑的疾病。胆道闭锁的重要检查包括胆道超声、生化检查,理想一些的是能进行肝脏穿刺 活检,穿刺取到汇管区结构对于确诊胆道闭锁极为重要,否则活检意义有限。有作者提出如临床上不能排除 外科性黄疸,应及时进行腹部 B 超和肝同位素检查。B 超是非常有效的非创伤性检查,可用于所有胆汁淤积 性黄疸的评估,敏感度高,实时成像技术可以分辨肝脏对超声的反射程度,可显示胆囊的大小和收缩性、胆管

是否扩张、胆泥和结石是否存在等。我们课题组对 2002 年 1 月至 2006 年 12 月收治的 204 例临床症状为黄疸进行性加重,伴有淡黄色甚至白陶土样大便,拟诊为阻塞性黄疸的婴儿进行超声鉴别检查,在大样本超声检测的基础上,提出并建立超声综合鉴别分析的方法,发现胆囊缩小、形态失常、收缩率低是 BA 的间接征象,三角纤维块具有较高的特异性,为 BA 的直接征象,诊断灵敏度 99.34%,特异度 83.87%,符合率 96.7%,研究结果于 2011 年被本专业国外权威杂志《Pediatric surgery international》收录。用  $^{99m}\text{Tc}$ -标记的亚氨基乙酸(IDA)放射性同位素检查可以区分肝细胞功能障碍和胆道梗阻,检查前应用苯巴比妥可以提高显像的特异性。其它检查如 ERCP、MRCP 和 CT 的应用存在争议,在目前医疗费用限制的情况下不被推荐。所以在进行了全面检查后仍不能确定诊断时,剖腹探查和术中胆道造影将是唯一的选择。

无论如何,对于胆道闭锁的诊断和鉴别诊断,临床上没有特异性方法,主要根据进行性加深的黄疸、陶土样大便和一系列提示胆道梗阻的实验室检查,往往一边进行检查,一边进行诊断性利胆保肝治疗,2 周后无效即可行剖腹探查、胆道造影。2011 年的“胆道闭锁多中心综合诊断治疗方案研究”诊断标准为:①出现皮肤巩膜黄染、大便颜色变淡(甚至呈陶土色),体检发现肝脏肿大;②血清胆红素进行性上升或持续不变,直接胆红素占 60% 以上;③超声显示胆囊充盈不佳,肝门部的三角形纤维块具诊断特异性;④放射性核素显像胆道排泄受阻。上述检查应在生后第 6~8 周内完成,诊断不明确者应及时进行探查。

## 二、规范化治疗问题

近年来大陆广泛开展的 Kasai 根治术主要集中在大城市的几家儿童专科医院,对胆道闭锁进行临床诊断和治疗系列研究的报道来自北京、上海和广州较多,病人资料集中于复旦大学附属儿科医院、首都儿科研究所和广州儿童医院,所获得的退黄率和自体肝生存率基本类同于国外,但有许多待改进之处。2011 年复旦大学围绕胆道闭锁标准化诊疗方案开展的临床多中心研究,为建立规范化诊断和治疗方案提供了依据。

1. 手术操作问题:目前 Kasai 根治术仍然是小儿普外科医师手术的最高境界,尽管对于许多高年资医师来说,操作并不困难,但疗效的确与操作存在较大相关,关键是肝门纤维块的清除和肝门空肠吻合,剪除创面恰当的深和广是每个医师的经验,香港 Kenneth Wong 医师的总结比较“经典”:剪除创面不在于多么深而在于足够广。因为胆道闭锁是一种少见病,手术操作经验的积累对于医师个体比较困难,一旦疗效欠佳又将影响患儿终身,所以作者比较同意澳大利亚和英国的观点,一旦遇到胆道闭锁病例,应转诊于专科医院专科医师进行治疗。随着腹腔镜的广泛应用,腹腔镜进行胆道闭锁的根治手术已有相关报道,但其临床疗效尚待探讨和随访,国际上大多数国家不持认同态度,目前认为对于腹腔镜胆道闭锁的根治手术应该慎重。有越来越多的医院和医师,只进行腹腔镜胆道造影就盲目判断为肝内胆道闭锁,随后诱导家属放弃治疗,这是极其错误和不负责任的,作者近 500 余例手术的经验,99% 的病例可分离到肝门纤维块,80% 以上的病例术后有胆流。

2. 术后药物治疗:有效的药物治疗对于改善胆道闭锁肝肠吻合术后的预后极为重要。胆管和肝脏的免疫损伤可能与胆道闭锁的发病以及术后肝功能进行性恶化有关,使得通过药物辅助治疗改变疾病的进程成为可能。但是有许多儿外科医师对于术后的长期规范化药物治疗认识不足,与儿内科医师的合作体系又不完善,常常手术后病人就不在自己的视野范围,术后胆流较差就轻易下结论为肝内胆道闭锁,其实胆道闭锁病例术后大部分的规律类似于河流堤坝的情况:手术解除梗阻后近期大便(第 1 次或第 2 次排便)为墨绿色,也就是刚开始泄洪,坝上压力高,胆流量大;随后(第 4~5 天)开始大便颜色变淡,甚至陶土色,可理解为坝上压力很低,少量的胆流需要通过肝门刚开始开放的毛细胆管网眼,这时应用药物长期保持毛细胆管网眼的开放(消除炎症和水肿)和促进胆流的稀薄非常重要。经过 20 余年的研究发现,激素对于改善胆道闭锁的预后具有重要意义,它不仅可以促进胆汁引流,而且可以利用它的抗炎和免疫抑制作用,防止术后微型胆管因为炎症反应而闭塞,进一步防止肝纤维化,增加自体肝生存的年限,但是,也有许多研究认为,最初关于术后应用激素能改善预后的研究结果都不能被后来者完全复制验证,目前的挑战是制定一个使用激素能改善预后的合适标准,包括激素剂量、给药途径、使用时间等,进行一项关于大剂量应用激素的大规模多中心、随机双盲的对照试验必将为指导临床使用激素、降低激素并发症提供帮助。同样,术后利胆和保肝药物的长期应用亦有辅助作用,有研究报道中药辅助治疗有帮助,因此孕育了许多所谓民间偏方,作者并不否定其疗效,最好的方法是中西医的联合门诊和适时的沟通。

3. 术后胆管炎的预防和治疗:胆管炎是胆道闭锁 Kasai 术后常见的严重并发症,其特征为发热(>

38.5℃)、无胆汁便和血培养阳性,发生率为 40%~93%。在术后胆管炎的众多机制中,逆行感染学说被广泛接受,然而明确的发病机制尚不明确。手术后胆管炎的反复发作直接影响胆流量的维持和肝纤维化的程度,因此是影响预后的重要指标。如何预防,在过去 20 年中,抗生素治疗的方案几度更易,目前许多报道还是推荐术后静脉注射三代头孢霉素和甲硝唑连续 4 周,这个经验我们尝试了许多年,得出的结论是阳性,因为床位使用率和抗生素限制的问题,曾经试图缩短时间,结果造成多例患儿严重、无法控制的胆管炎;停止静脉使用抗生素后口服低剂量和低级别抗生素,交替服用至 6 个月,结果胆管炎的发生率亦显著降低(31.8% vs 47.7%,  $P < 0.05$ )。胆管炎的治疗是很棘手的问题,高级别抗生素的静脉应用是唯一有肯定疗效的手段,治疗一般不少于 1 周,至于激素和丙种球蛋白是否有辅助治疗效果,不敢妄下结论。

### 三、预后问题

预后问题是一个令大陆地区医师比较尴尬的问题,目前关于术后 2 年自体肝生存率的随访报道不多,更不谈 5 年、10 年生存率,如果严格按照统计学处理标准,目前报道的数据均存在问题,因为各组报道中失访率很高,做到 90% 的随访率需要相关医师的投入、付出和家属的理解、配合,这在目前人口大批快速迁移、民众的认知水平低下和医疗市场化的大环境下是十分困难的。因此,对于我们专治的外科医师,对此投入更多的时间和精力,成立治疗、随访团队是非常必要的。

Kasai 手术后,许多患儿由于肝内胆管的炎症继续发展,导致肝内胆管闭塞,胆汁淤积以及胆管炎,最终发展为胆汁性肝硬化,需进一步行肝移植手术。但是直至目前大陆地区尚没有一家儿童专科医院获得独立开展肝移植的资质。CLTR 数据显示,截至 2008 年 3 月,国内共开展儿童肝移植 650 余例,占有肝移植的 5.8%,其中儿童活体肝移植 113 例,2007 年全国开展的儿童活体肝移植中, Wilson's 病占 37.2%,胆道闭锁占 12.4%。中国是胆道闭锁高发地区,按照 2007 年统计,有近 2 000 万新生儿出生,如果以 1:10 000 的胆道闭锁发生率计算,每年大约近 2 000 例胆道闭锁,这其中起码一半的患儿需要肝移植才能存活,国内如此低的胆道闭锁患儿肝移植,可能反映出国人对于胆道闭锁行肝移植的接受程度并不高,因为胆道闭锁需要进行肝移植的年龄大多较小,对于年轻的父母有很大的经济压力,即使目前医疗保险已部分覆盖,父母仍对其终身服用免疫抑制剂及高患病率有很大顾虑。经济学家把实际 GDP 作为总体社会经济状态的最好指标。研究发现,BA 的发病率与 GDP 存在明显负相关,而生存率则呈正相关。这一现象显示总体社会经济条件的改善可能意味着更好的疾病认知,更好的健康保健,更全面的公共卫生政策,也可能意味着在孕期和围生期对病原体的更少暴露。所以,林林总总,关于胆道闭锁的预防、诊断和治疗目前仍然有很多空间需要开发,挑战和机遇并存,国内新生儿筛查、预防接种、大规模临床多中心研究等呼之欲出,望同仁们继续努力和配合。

## · 消息 ·

## 第二届鲁赣皖晋四省小儿外科学术研讨会暨山东省第十五次小儿外科学学术会议征文

为促进鲁赣皖晋四省小儿外科学术交流与合作,提高临床技术水平,经鲁赣皖晋四省小儿外科学分会协商,每年轮流在四省召开学术研讨会。首届赣皖鲁三省小儿外科学术研讨会已于 2011 年 9 月 16~18 日在江西省庐山成功召开。第二届鲁赣皖晋四省小儿外科学术研讨会将于 2012 年 10 月 12~14 日在山东省烟台市召开,会议同期举办山东省第 15 次小儿外科学学术会议。届时将邀请国内知名小儿外科专家到会作专题讲座。现将会议征文有关事项通知如下:

1. 征文内容:小儿外科各专业疾病的诊断、治疗和基础研究。2. 征文要求:本次会议之前未在国内外刊物上发表的论文均可以文摘形式投稿,字数限制在 500~800 字,摘要按题目、作者、单位、目的、材料方法、结果、结论格式书写。3. 投稿方式:①以电子版投稿(word 格式),投稿邮箱: [pedsurg.cn@163.com](mailto:pedsurg.cn@163.com),注明小儿外科学学术会议投稿;②截稿日期:2012 年 8 月 30 日;③稿件请注明作者单位、通讯地址、邮编、手机号码;④所有会议通知均通过 E-mail 发送,不再发送纸质通知,请相互转告并将需接收通知的 E-mail 地址发至上述邮箱。联系人:山东省立医院 王刚,电话:15168860120 0531-85186359,山东省医学会网址: [www.shdma.com](http://www.shdma.com)