

## ·专家笔谈·

## 胆道闭锁的“Kasai 手术-肝移植”序贯治疗



向波 谢小龙

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种治疗难度较高的新生儿疾病。患儿出生后多伴有梗阻性黄疸,并呈进行性加重趋势,大便呈陶土样。如果不进行有效的外科治疗,患儿将出现严重的胆汁淤积,继而导致肝硬化、门脉高压,直至肝功能衰竭。患儿自然死亡率接近100%,寿命基本不超过2岁<sup>[1]</sup>。目前,我国尚未针对全国范围内的胆道闭锁发病资料进行大范围统计,但日本早在1989年就建立了全国胆道闭锁登记系统(JBAR),该系统数据显示1989—1999年日本新生儿胆道闭锁发病率约为1.037/10000,女性患病风险约为男性的1.7倍<sup>[2]</sup>。按上述参考数据类推,我国每年新增胆道闭锁患儿约3000~5000例。虽然作为在一线治疗中扮演着重要角色的Kasai手术极大程度上提高了BA患儿的生存率,但不可否认的是,绝大多数患儿在接受Kasai手术后仍需进行肝移植以改善生存质量。因此,笔者将针对胆道闭锁“Kasai手术-肝移植”序贯治疗理念进行详细介绍<sup>[3]</sup>。

## 一、发病机制与治疗策略

胆道闭锁的发病机制迄今尚不明确,这也是非手术治疗无法取得突破性进展的根本原因。近20年来,有关胆道闭锁基础研究的热点之一是该病可能与胎儿和新生儿早期感染不明病毒(包括巨细胞病毒、轮状病毒等),继而引发一系列免疫反应有关。这些免疫反应有可能导致胆道上皮细胞受损,继而导致进行性胆道炎症和胆道纤维化<sup>[4,5]</sup>。但研究者尚未发现相关致病病毒的具体种类,同时也没有明确解释为什么受损部位主要集中在肝门部和肝外胆道的胆道上皮,而肝内胆道受损程度相对较小。此外,BA的遗传学发病机制也是一个倍受关注的研究热点,部分学者认为胆道闭锁患儿可能存在某些遗传层面的缺陷,导致机体易感性增强,病原体更易激活此类患儿的免疫系统,导致胆道上皮细胞更易出现免疫性炎症和胆道纤维化<sup>[6,7]</sup>。已有

研究发现,ADD3、FOXA2、GPC1位点的突变可能与胆道闭锁的发生相关,但还需进一步完善后期的实验研究<sup>[8,9]</sup>。同时,BA发病机制的相关研究成果也为靶向治疗药物的研发提供了新思路,这有助于BA治疗方案的进一步优化和完善,但从目前的治疗水平来看,BA患儿仍需依靠外科手术来缓解和阻止进行性胆道梗阻,避免肝功能衰竭的发生。

## 二、手术方式

目前,对BA疗效较为确切的手术方式包括Kasai肝门-空肠吻合术(Kasai/HPE手术)和肝移植手术。

## (一)Kasai肝门-空肠吻合术

在日本学者Kasai对BA患儿开展治疗之前,BA曾一度被认为是不治之症<sup>[10]</sup>。Kasai手术过程中,有2个步骤较为关键:第一,术中需要彻底切除肝门部闭锁胆道形成的纤维块,尽可能开放其近端毛细(纤细)胆管;第二,通过肝门-空肠吻合部分恢复患儿的胆汁肠道引流。Kasai手术成功后,在世界范围内的推广速度非常快,也被认定为疗效最为确切的标准BA外科手术。在我国,新生儿胆道闭锁始终以Kasai手术为一线治疗方案。近十年来,随着国际间学科交流的深入,Kasai手术时机的选择、手术方法、手术技能的提高、术后激素的辅助应用、胆管炎的治疗等问题也得到了更加权威的解答<sup>[11,12]</sup>。由于目前我国尚缺乏全国范围内的胆道闭锁登记系统,Kasai手术后5年、10年的长期随访数据难以被充分地收集和利用,因此目前还无法对Kasai手术后中长期自体肝生存率和患儿存活率进行系统而准确的评估。而日本胆道闭锁登记系统(JBAR)可以做到对每一例胆道闭锁患儿的治疗和长期随访数据进行详细记录。日本2003年的报道(基于1989—1994年的数据)显示当地Kasai手术的5年生存率为59.7%,10年生存率为52.8%<sup>[2]</sup>。这一结果远高于其他地区的统计(5年生存率24%~48%,10年生存率28%~34%)<sup>[13,14]</sup>。目前,针对Kasai手术后更长期(20年)生存率的报道非常有限,其中法国约为23%,日本约为44%<sup>[15]</sup>;但随着

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.002

作者单位:四川大学华西医院小儿外科(四川省成都市,610041)

通讯作者:向波,Email:xbjx@hotmail.com

手术技术的不断成熟,术后不同时期的生存率总体呈现上升趋势<sup>[16]</sup>。日本近 60% 的 BA 患儿通过 Kasai 手术治疗后可存活到成年时期。

## (二) 儿童肝移植手术

1963 年,美国的 Starzl 医生开展了首例儿童肝移植手术并获成功。随着儿童肝移植手术技术的不断成熟和新型抗排斥反应药物的不断研发,日本、中国(包括台湾和香港地区)儿童肝移植中心的 BA 患儿 5 年生存率已经超过 90%<sup>[17]</sup>。通过术后为期 3 年的随访研究发现,BA 患儿接受肝移植后生长发育水平基本等同于正常儿童<sup>[18]</sup>。儿童肝移植的移植物-受体体重比仍参照成人标准,控制在 0.8%~4%,因此,健康成人的肝左外叶到左半肝在移植重量上基本能满足儿童受体的需要,这为儿童亲体肝移植和 DCD 劈裂式肝移植提供了可能,极大地缓解了器官移植的窘境-供体短缺<sup>[19]</sup>。因此,儿童肝移植作为儿童肝病终末期最有效的治疗方法也逐渐成为共识,胆道闭锁被视为儿童肝移植的第一适应证<sup>[20,21]</sup>。随着儿童肝移植技术的成熟,BA 患儿的手术纳入标准也在进一步放宽:患儿最低体重可降至 5 kg,最小年龄可低至 3 月龄,基本上接近于胆道闭锁的初诊年龄和体重。

## 三、Kasai 手术-肝移植序贯治疗方案的重要性

日本肝移植协会(JLTS)在对过去 20 年间胆道闭锁患儿生存资料进行分析时发现,如果患儿在新生儿期及时接受了 Kasai 手术,即使随访过程中患儿因肝功能进行性恶化不得不接受择期肝移植的序贯治疗,其总体生存率仍有明显的提高。现阶段,为等待受体(BA 患儿)具备合适体重、肝血管直径、上腹腔容积等基本条件,需要通过 Kasai 手术来适当延迟儿童肝移植的手术年龄。首先,儿童肝移植的供肝很难通过合法途径获取。虽然严重心脏或神经系统发育畸形的新生儿家长自愿选择放弃治疗的情况并不罕见,但主动剥夺无自主行为能力的生命仍有违伦理,因此即使患儿父母有强烈的器官捐献意愿,研究者也不能贸然接受。目前,儿童肝移植的供体主要来源于亲体供肝(理论上三代以内直系亲属均可,实际情况中供体来源以患儿父母为主);其次是来源于成人(心脏/脑)死亡者的 DCD 劈裂式供肝,即一个成人(心脏/脑)死亡者的供肝劈裂为左外叶(或左半肝)和右半肝 2 个部分,分别供应给儿童和成人两个受体。对于肝移植来源为成人供肝左外叶的 BA 患儿来说,虽然移植物-受体体重比这一指标能有效控制在 4% 以内,但成人供肝

左外叶的最大前后径(厚度)基本上都不低于 8 cm,明显超过了 6 个月以内婴儿受体的上腹部最大容纳量,而有效减小供肝厚度的修肝技术目前尚不成熟。强行肝移植容易诱发腹腔关闭不全,继而导致严重感染、下腔静脉受压、肠道淤血等不良后果;此外,强行植肝导致的腹压过高可影响肾血流灌注、可致膈肌上抬,造成术后长时间无法拔除气管插管等严重后果。其次,小婴儿的肝动脉直径仅 1~2 mm,门静脉直径约 4~5 mm,与供肝血管的吻合难度明显增加,并发症发生率更高,一旦出现血栓形成则基本不考虑再手术。目前,儿童肝移植的抗排斥反应药物主要为他克莫司(FK506)和环孢菌素,而剂型上这两种药物均只有相应的成人口服制剂。虽然能够参照相应的用法说明精确计算小婴儿的用药剂量,但缺乏可靠的口服给药途径;且患儿一旦因呕吐导致药物丢失,再次给药剂量也非常难以把控。

通过 Kasai 手术尽可能将儿童肝移植推迟到 6 至 8 月龄,是较为理想的序贯治疗方案。日本于 2001—2010 年共对 126 例 BA 患儿进行研究,结果显示 126 例中有 100 例(79.4%)仅行一次 Kasai 手术的患儿肝移植时机平均为 33.6 月龄,行两次及以上 Kasai 手术的患儿肝移植时机平均为 57.5 月龄,肝移植后 5 年生存率提高到 93.3%~94.5%<sup>[22]</sup>。另一项在巴西开展的研究显示,1995—2013 年间 314 例胆道闭锁患儿最终因肝功能衰竭接受肝移植,其中 39.8% 的未接受 Kasai 手术的患儿肝移植时机平均为 10.8 月龄,与 Kasai 手术后早期失败患儿移植时机(8.7 月龄)相仿,但超过 1/3 的患儿 Kasai 手术后肝移植时机推迟到 34.6 月龄,并取得了更高的 1 年和 5 年生存率(分别为 93.9%、88.7%)<sup>[23]</sup>。高伟<sup>[24]</sup>等人的研究表明,Kasai 手术明显延缓了肝移植手术时间,肝门-空肠吻合术重建胆汁引流通道也有效改善了肝内胆汁淤积情况。部分学者认为 Kasai 手术导致的腹腔粘连为接下来的肝移植手术增加了难度<sup>[25,26]</sup>。但随着我国 Kasai 手术操作的进一步规范(特别是腹腔镜微创 Kasai 手术的开展),腹腔粘连的程度已经明显减轻。手术技术的日渐成熟足以克服 Kasai 手术后腹腔粘连对肝移植造成的影响,且 Kasai 手术中已经完成的 R-Y 胆袢支仍可继续使用,这缩短了肝移植手术时间。此外,要大力提倡新生儿外科医生和肝移植医生之间的沟通,他们应该共同讨论两次手术的手术切口设计、肝血管保护、胆袢支长度、避免滥用创面止血制剂

等衔接措施,以帮助患儿获得更好的治疗效果和更高的生存质量。

#### 四、序贯治疗方案的肝移植时机

“2015版中国儿童肝移植临床诊疗指南”明确指出,对于出生60 d以内的BA患儿,外科治疗应首选Kasai手术。Kasai手术后3~6个月应对下列指标进行观察以制定进一步的干预方案:①对于总胆红素仍高于100  $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL)者,需尽快安排肝移植手术;②对于总胆红素介于34~100  $\mu\text{mol/L}$ (2~6 mg/dL)者,若出现难以控制的门脉高压或胆管炎反复发作,应积极考虑肝移植评估<sup>[27]</sup>。通常情况下,亲体肝移植的法律审批时间往往接近1个月(紧急状态下的DCD肝移植除外)。因此,为使肝移植手术更加顺利地开展,提前准备肝移植的相关审批材料也是十分必要的。

#### 参考文献

- Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia[J]. Semin Neonatol, 2003, 8(5): 383-391. DOI: 10.1016/S1084-2756(3)00065-4.
- Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five-and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese biliary atresia registry [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(7): 997-1000.
- 张金哲. 胆道闭锁的诊疗历程及思考[J]. 天津医药, 2016, 7(44): 801-802. DOI: 10.11958/20160274.  
Zhang JZ. Current thinking on the treatment of biliary atresia [J]. Tianjin Medical Journal, 2016, 7(44): 801-802. DOI: 10.11958/20160274.
- Wen J, Xiao Y, Wang J, et al. Low doses of CMV induce autoimmune-mediated and inflammatory responses in bile duct epithelia of regulatory T cell-depleted neonatal mice[J]. Lab Invest, 2015, 95(2): 180-192. DOI: 10.1038/labinvest.2014.148.
- Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells[J]. Hepatology, 2012, 55(4): 1130-1138. DOI: 10.1002/hep.24807.
- Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(6): 342-352. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.74.
- Mack CL. What Causes Biliary Atresia Unique Aspects of the Neonatal Immune System Provide Clues to Disease Pathogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2015, 1(3): 267-274. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.04.001.
- Tsai EA, Grochowski CM, Falsey AM, et al. Heterozygous deletion of FOXA2 segregates with disease in a family with heterotaxy, panhypopituitarism, and biliary atresia[J]. Hum Mutat, 2015, 36(6): 631-637. DOI: 10.1002/humu.22786.
- Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, et al. Evidence from human and zebrafish that GPC1 is a biliary atresia susceptibility gene[J]. Gastroenterology, 2013, 144(5): 1107-1115. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.022.
- Kasai M, Kimura S, Suzuki H, et al. Surgical treatment of biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 1983, 3(6): 665-675.
- 詹江华, 张辉. 2013年胆道闭锁与肝移植专题讨论会纪要[J]. 临床小儿外科杂志, 2013, 12(6): 521-523. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.06.031.  
Zhan JH, Zhang H. Summary of the 2013 Symposium on Biliary Atresia and Liver Transplantation [J]. J Clin Ped Sur, 2013, 12(6): 521-523. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.06.031.
- 黄格元, 钟浩宇. 改善胆道闭锁 Kasai 手术治疗效果的策略[J]. 临床小儿外科杂志, 2012, 11(6): 401-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.06.001.  
Huang GY, Zhong HY. Strategies for improving the treatment of biliary atresia with Kasai surgery [J]. J Clin Ped Sur, 2012, 11(6): 401-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.06.001.
- Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia[J]. Arch Dis Child, 1989, 64(2): 214-218.
- Howard ER, Davenport M. The treatment of biliary atresia in Europe 1969-1995[J]. Tohoku J Exp Med, 1997, 181(1): 75-83.
- Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver [J]. Hepatology, 2005, 41(2): 366-371. DOI: 10.1002/hep.20547.
- Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4): 443-450.
- 夏强. 小儿肝移植的现状与展望[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(5): 327-328. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2017.04.003.  
Xia Q. Current status and prospects of liver transplantation in children [J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2011, 19(5): 327-328. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2017.04.003.
- 闫非易, 朱志军, 孙丽莹, 等. 胆道闭锁患儿肝移植术后



- 生长发育的情况分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(19): 1181-1184. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.19.005.
- Yan FY, Zhu ZJ, Sun LY, et al. Analysis of the growth and development in biliary atresia patients after liver transplantation[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16(19): 1181-1184. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.19.005.
- 19 Chen CL, Concejero A, Wang CC, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases [J]. Am J Transplant, 2006, 6(11): 2672-2679. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01528.x.
  - 20 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. Lancet, 2009, 374(9702): 1704-1713. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
  - 21 Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1289-1295. DOI: 10.1007/s00383-017-4173-5.
  - 22 Taizen U, Yoshiyuki I, Yukihiro S, et al. Effect of repeat Kasai hepatic portoenterostomy on pediatric liver-donor graft for biliary atresia[J]. Experimental and clinical transplantation, 2013, 11(3): 259-263. DOI: 10.6002/ect.2012.0188.
  - 23 Neto JS, Feier FH, Bierrenbach AL, et al. Impact of Kasai portoenterostomy on liver transplantation outcomes: A retrospective cohort study of 347 children with biliary atresia [J]. Liver Transpl, 2015, 21(7): 922-927. DOI: 10.1002/lt.24132.
  - 24 李姗姗, 王凯, 高伟, 等. Kasai 手术对胆道闭锁儿童行活体肝移植术的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(7): 817-820. DOI: 10.11958/20160239.
- Li SN, Wang K, Gao W, et al. Effects of Kasai surgery on living donor liver transplantation in the treatment of children biliary atresia[J]. Tianjin Medical Journal, 2016, 44(7): 817-820. DOI: 10.11958/20160239.
- 25 Zhang M, Guo C, Pu C, et al. Adult to pediatric living donor liver transplantation for portal cavernoma[J]. Hepatol Res, 2009, 39(9): 888-897. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00526.x.
  - 26 Campsen J, Zimmerman MA, Narkewicz MR, et al. Choledochoduodenostomy in pediatric liver transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2011, 15(3): 237-239. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01338.x.
  - 27 中华医学会器官移植学会, 中国医师协会移植医师分会. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J]. 中华移植杂志(电子版), 2016, 10(1): 2-11. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.01.002.
- Chinese Society of Medical Organ Transplantation Society, Chinese Medical Doctor Association Transplant Physician Branch. Chinese Children's Liver Transplantation Clinical Treatment Guide (2015 Edition) [J]. China Transplantation Magazine (electronic version), 2016, 10(1): 2-11. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.01.002.
- (收稿日期: 2018-10-17)

**本文引用格式:** 向波, 谢小龙. 胆道闭锁的“Kasai 手术-肝移植”序贯治疗[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(11): 805-808. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.002.

**Citing this article as:** Xiang B, Xie XL. Sequential treatment of “Kasai surgery-liver transplantation” for biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(11): 805-808. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.002.

## 更正声明

经作者冯伟与北京市医管局确定, 其刊登于本刊 2018 年第 17 卷第 5 期第 367-371 页的论文“克氏针可吸收缝线张力带固定治疗儿童尺骨鹰嘴骨折”, 以及 2018 年第 17 卷第 10 期第 769-773 页的论文“肱骨髁上骨折解剖与功能复位早期临床功能的比较研究”, 基金项目编码 XMLX201837 均应为 XMLX201818, 特此声明。