

# 胆道闭锁患儿获得长期生存 需要关注的问题



全文二维码



开放科学码

郑 珊

**【摘要】** 中国大陆胆道闭锁患儿的诊断和治疗水平已得到明显提高,而自体肝长期生存率及生存质量还需要进一步提高。对葛西手术后并发症及肝纤维化的长期规范随访,多学科合作的综合诊治,生长发育的长期监测,合理的营养及预防接种指导,以及肝移植的最佳时机选择,是帮助胆道闭锁患儿获得高质量长期生存的重要因素。

**【关键词】** 胆道闭锁; 治疗; 生活质量; 儿童

**【中图分类号】** R722 R575.7 R725.7

**Several outstanding issues in long-term survival of children with biliary atresia.** Zheng Shan. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 210102, China. Email: szheng@shmu.edu.cn

**【Abstract】** The diagnosis and treatment of children with biliary atresia (BA) in China mainland have significantly improved. However, long-term native liver survival rate and quality of life should be further optimized. Long-term standard follow-ups of Kasai postoperative complications and liver fibrosis, comprehensive treatments with multidisciplinary cooperations, long-term monitoring of growth and development, reasonable nutrition and vaccination guidance and appropriate timing for liver transplantation are the critical factors to help BA children to obtain long-term high-quality survival.

**【Key words】** Biliary Atresia; Therapy; Quality of Life; Child

中国大陆是胆道闭锁高发地区,近十年来,其胆道闭锁的诊治率明显提高。在诊断上,除新生儿大便色卡微信小程序的建立、胆道闭锁 Nomogram 诊断模型的开发通过了多家医疗中心的验证与优化以外,还上线了胆道闭锁概率预测器,同时,血清 MMP-7 精准诊断的发掘使得胆道闭锁手术日龄得以明显改善<sup>[1-3]</sup>。目前随着葛西手术的普及,越来越多的胆道闭锁患儿获得了早诊早治。尽管如此,我国大陆地区胆道闭锁自体肝长期生存率仍然在 50% 左右,较我国台湾地区和日本相差甚远<sup>[4]</sup>。因此,有必要对影响胆道闭锁患儿长期生存率与生活质量的相关问题予以关注。影响胆道闭锁患儿长期生存率的主要因素是各种术后并发症,特别是肝硬化、门静脉高压和胆汁分泌异常;而影响患儿生活质量的因素也很多,如营养与发育障碍,甚至生育问题。为进一步提高胆道闭锁患儿长期生存率以及生活质量,儿科医生需要关注如下问题。

## 一、重视胆道闭锁患儿手术后的定期规范化随访

对于胆道闭锁患儿而言,手术后的定期随访和健康指导有非常重要的意义<sup>[5]</sup>。通常以手术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年、5 年和 10 年作为常规随访节点。随访内容包括:①谷丙转氨酶、谷氨酰转肽酶、胆汁酸、胆红素、白蛋白水平等肝功能指标,其结果对于判断预后以及是否需要肝移植具有重要的参考价值;②通过 B 超检查,了解肝脾大小、腹水程度以及肝硬化、肝纤维化程度<sup>[6]</sup>;③血小板水平  $< 150\ 000/\mu\text{L}$  可协助判断门静脉高压<sup>[7]</sup>;④通过 CT 及 MRI 检查可协助判断肝硬化程度、有无肝内胆管囊肿以及了解门静脉高压侧支血管情况;⑤通过胃镜及消化道钡餐检查可判断有无门静脉高压大出血的可能;⑥超声心动图检查可以及时发现肝肺综合征。总之,通过规范化的定期随访,既可了解疾病进展情况,指导手术后用药和及

时发现并处理并发症,又可以掌握肝移植的最佳时机。近期肝移植结果证实2~18岁胆道闭锁肝移植存活率在90%以上,而18岁以后行肝移植,其存活率明显下降,原因为等待过程中患儿病情加重,心理压力大(难以接受亲属供肝),缺乏足够大小的肝源等。因此对于长期生存的胆道闭锁患儿的随访需要逐步过渡给成人肝病科医生。

## 二、胆道闭锁多学科综合诊治的必要性

对于部分胆道闭锁患儿而言,即使能获得早期诊断,葛西手术也无法一劳永逸地终止胆道闭锁的病程进展;而对于另一部分患儿而言,尽管葛西手术后胆汁排泄通畅,无需进行肝移植,但肝纤维化和胆汁的流通受损也将伴随终生;以上两种情况都需要对患儿手术后的长期护肝、抗感染、营养支持、免疫接种和移植前准备等有一个规范的方案和流程<sup>[8,9]</sup>。显而易见,对于胆道闭锁这一复杂而未知的疾病,建立多学科综合诊治(multi-disciplinary team,MDT)管理团队非常重要。一个完整的胆道闭锁多学科综合诊治团队由外科、肝病科、麻醉科、重症监护室、临床护理、营养科、消化科、病理科、感染科、儿童保健、心理科等多学科专家组成,各部门主要工作职责如下:①外科、新生儿科和肝病科负责建立和实施胆道闭锁早期诊断流程;②外科、麻醉科、重症监护室及临床护理负责对围手术期处理和术后快速康复方案进行优化<sup>[10]</sup>;③关于手术后的综合管理团队的建设,除了外科和肝病科共同对反流性胆管炎进行诊治和应用保肝利胆药物外,消化科需要针对出现脾脏功能亢进、静脉曲张出血等肝硬化表现的患儿,进行门静脉高压的内科药物治疗和内镜套扎治疗。曲张静脉的内镜套扎治疗可通过栓塞部分脾动脉而缓解严重的脾功能亢进。营养科需要定期进行营养评估和喂养指导,感染科需要制定针对特殊儿童的免疫接种方案,心理科需要对患儿及其家庭进行定期心理辅导;④管理团队需要对肝移植等待者进行肝移植术前心理和营养支持、免疫接种、信息登记管理及伦理咨询等方面工作。只有细致分工,严密配合,才能提高肝移植的接受程度,提高肝移植成功率,改善肝移植预后,并通过更加规范的随访,获得更多的诊治经验。

## 三、胆道闭锁患儿营养指导

胆道闭锁患儿胆汁分泌减少,造成其对食物中脂肪的消化和吸收能力减弱。同时,由于肝功能受损,容易发生蛋白质和部分维生素缺乏,这使得这类患儿较同年龄婴儿需要更多的能量。因此,胆道闭锁患儿在婴幼儿期,需要一些特殊配方奶,比如富含中链脂肪酸(medium-chain fatty acid,MCT)的配方奶;对于生长发育落后的患儿,可在医师和营养师的指导下给予一些高能量奶制品和食物;对于一些病情较严重的患儿,建议置入鼻胃管;这些特殊的喂养方法对于1岁以内胆道闭锁患儿尤为重要,因为这个阶段小儿生长发育非常迅速。在添加辅食过程中切记胆道闭锁患儿对于碳水化合物的消化吸收功能相对正常,故婴儿配方米粉是第一口辅食的最佳选择,建议提供新鲜高热量食物。部分胆道闭锁患儿家长会舍弃含油脂的食物,如肉类,但这些食物正是人体蛋白质和脂肪的主要来源,随着年龄的增长,奶制品摄入减少,更需要从一日三餐中获取人体所需的营养物质。患儿可以兼顾少吃多餐的原则,尽可能逐步推进辅食添加的进程,做到和同龄儿童一样的均衡饮食。需要关注患儿身高、体重和头围等生长发育指标,做到定时监测,如果患儿的身体测量偏离原来的轨迹,跌落至第10~25百分位以下,则需要及时就诊,调整治疗方案,给予相应的营养支持。

胆道闭锁患儿相关维生素缺乏会带来肝性骨营养不良、颅内出血等问题<sup>[11]</sup>。据统计,胆道闭锁儿童在肝移植前骨折的发病率为8%~35%,这可能与维生素D缺乏、脂溶性维生素吸收不良、日照少以及肝羟化酶缺乏或者围手术期皮质类固醇的使用有关。因此,定期检查血清维生素D、钙和甲状旁腺激素水平,预防性使用维生素D补充剂,如维生素D<sub>3</sub>或胆钙化醇,维持25-羟维生素D>20 ng/mL(50 nmol/L)等一系列措施,可以在一定程度上预防和减少骨折的发生。据文献报道部分胆道闭锁患儿会伴发晚发性维生素K缺乏性颅内出血,这可能是因为胆道闭锁患儿维生素K吸收障碍,影响部分凝血因子的合成。因此,在临床工作中,需全面了解病史和全面体格检查,以便早期诊断和早期干预这类疾病,进而改善胆道闭锁患儿的预后。

## 四、胆道闭锁患儿的预防接种计划

原则上,胆道闭锁患儿接种疫苗没有特殊禁忌,建议按照国家计划免疫推荐的时间和程序完成灭活和减毒活疫苗的接种,特别是乙肝、麻疹和水痘疫苗的预防接种<sup>[12]</sup>。对于Ⅱ类疫苗中的流感疫苗、肺炎球菌疫苗及流感嗜血杆菌疫苗,建议积极接种。若患儿因严重肝损伤、黄疸或者感染急性期,建议暂缓接种疫苗,等待病情好转稳定后,再接种疫苗。对于葛西手术后使用激素的患儿,需要根据激素使用的剂量和疗程制

定合适的疫苗接种方案,如大剂量激素和长时程激素治疗的患儿,建议在激素治疗前2周或者停止激素治疗后再接种灭活疫苗,激素治疗前4周或者停止激素治疗4周后再接种减毒活疫苗;对于低剂量激素治疗的儿童,建议按计划接种灭活疫苗,接种前需要评估发生麻疹和水痘等传染病的风险以及疾病对患儿影响的严重程度,充分权衡患儿利益与风险,酌情推荐减毒活疫苗接种。对于肝移植前儿童,建议常规接种疫苗,应在免疫抑制剂治疗前2周以上完成灭活疫苗接种,在免疫抑制剂治疗前4周以上完成减毒活疫苗接种。肝移植儿童因需要长期接受抗排斥免疫抑制剂治疗,应在专业医生的指导下制定疫苗接种的个体化方案。

## 五、长期生活质量及生育问题

健康相关生活质量评估(health-related quality of life,HRQoL)是为慢性病儿童提供长期全面护理的一个重要参考指标<sup>[13]</sup>。胆道闭锁患儿可能伴随神经发育与认知功能等相关问题,且与疾病和营养不良的严重程度、持续时间有剂量效应关系。有研究表明,大约50%的受试者认为胆道闭锁患儿的生活质量较低,特别是5~12岁的青少年和年轻人社会功能较差<sup>[14,15]</sup>。与之相反,也有研究发现,与健康对照组相比,胆道闭锁患儿成年后具有与正常人完全相同的健康状况和生活质量。

关于女性胆道闭锁患儿成人期的生育问题,目前认为即使胆道闭锁患者手术后身体恢复良好,其怀孕过程中也可能发生意想不到的并发症,分娩后仍可能发生肝功能恶化<sup>[16]</sup>。目前观点认为怀孕不是胆道闭锁术后患者的禁忌证,但在怀孕过程中必须密切观察病情变化。未来应建立适当的管理模式,如胆道闭锁患者怀孕和分娩风险的评估流程。目前,关于男性胆道闭锁患儿生育能力的研究极少。

总之,近年来越来越多的胆道闭锁患儿可以存活到成年期,对于这些患儿,应将对他们的随访延升到成年期,并终身追踪。虽然近年来这一观点越来越被认可,但还是没有确切的转型时机标准,也没有慢性肝病青少年至成年期的过渡计划公布。因此,进一步研究胆道闭锁患儿长期生存的质量,开展胆道闭锁患儿成年期延升医疗服务,确保这些患儿能最好地过渡到成人保健系统,也是我们今后需要重视和努力的方向。

## 参考文献

- 1 Dong R, Jiang J, Zhang S, et al. Development and validation of novel diagnostic models for biliary atresia in a large cohort of chinese patients[J]. E Bio Medicine, 2018, 34: 223–230. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 07. 025.
- 2 余莉, 黄维勇, 郭勇, 等. 比色卡提高医生对陶土色大便识别的调查研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8): 692–698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2019. 08. 015.
- Yu L, Huang WY, Guo Y, et al. Evaluations of infant stool color card in detecting discolored stools by physicians[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(8): 692–698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2019. 08. 015.
- 3 Yang L, Zhou Y, Xu PP, et al. Diagnostic accuracy of serum matrix metalloproteinase-7 for biliary atresia[J]. Hepatology, 2018, 68(6): 2069–2077. DOI: 10. 1002/hep. 30234.
- 4 葛亮, 詹江华. 胆道闭锁肝纤维化与自体肝生存关系的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(2): 171–175. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2020. 02. 016.
- Ge L, Zhan JH. Relationship between liver fibrosis and native liver survival in infants with biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(2): 171–175. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2020. 02. 016.
- 5 Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1319–1325. DOI: 10. 1007/s00383–017–4160–x.
- 6 段星星, 彭娅, 刘凌萍, 等. 超声剪切波弹性成像技术对胆道闭锁筛查与诊断的临床价值分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(11): 821–825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2018. 11. 005.
- Duan XX, Peng Y, Liu LP, et al. Value of shear wave elastography in differentiating biliary atresia from cholestatic hepatitis in infants[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(11): 821–825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2018. 11. 005.
- 7 Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. Liver Int, 2017, 37(6): 778–793. DOI: 10. 1111/liv. 13317.
- 8 陈功, 郑珊. 《中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗(专家共识)》解读[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(4): 311–314. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 04. 017.
- Chen G, Zheng S. Interpretation of Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Biliary Atresia in Mainland China[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(4): 311–314. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 04. 017.
- 9 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.
- Xiang B, Xie XL. Sequential Kasai procedure-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.
- 10 彭琨, 周崇高, 李碧香, 等. 加速康复外科理念在胆道闭锁围手术期的应用研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(12): 1043-1048. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.011.
- Peng K, Zhou CG, Li BX, et al. Application of enhanced recovery after surgery in perioperative management of biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(12): 1043-1048. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.011.
- 11 Ng VL, Haber BH, Magee JC, et al. Medical status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: results from a North American multicenter consortium[J]. J Pediatr, 2014, 165(3): 539-546. e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.05.038.
- 12 Nio M, Wada M, Sasaki H, et al. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(12): 2179-2183. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2012.09.003.
- 13 程卫, 陈小爱, 冯杰雄. 营养风险筛查工具在胆道闭锁患者中的应用[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(1): 68-70. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.020.
- Cheng W, Chen XA, Feng JX. Application of a screening tool of nutrition risks for biliary atresia patients[J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(1): 68-70. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.020.
- 14 Wong KKY, Wong CWY. A review of long-term outcome and quality of life of patients after Kasai operation surviving with native livers[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1283-1287. DOI:10.1007/s00383-017-4158-4.
- 15 Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009[J]. J Hepatol, 2013, 58(6): 1209-1217. DOI:10.1016/j.jhep.2013.01.040.
- 16 Shimaoka S, Ohi R, Saeki M, et al. Problems during and after pregnancy of former biliary atresia patients treated successfully by the Kasai procedure[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(2): 349-351. DOI:10.1053/jpsu.2001.20713.

(收稿日期: 2020-04-26)

**本文引用格式:** 郑珊. 胆道闭锁患儿获得长期生存需要关注的问题[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(6): 469-472. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.001.

**Citing this article as:** Zheng S. Several outstanding issues in long-term survival of children with biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(6): 469-472. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.001.

## 投稿须知

本刊为月刊出版, 欢迎广大作者踊跃投稿。投稿需附单位推荐信, 请自本刊官网投稿, 网址: [www.jcps2002.com](http://www.jcps2002.com)。联系地址: 湖南省长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 临床小儿外科杂志编辑部, 邮编: 410007, 联系电话: 0731-85356896, 传真: 0731-85383982, Email: [china\\_jcps@sina.com](mailto:china_jcps@sina.com)。投稿前, 请做好以下形式审查:

- ☐ 是否有中英文标题
- ☐ 是否有中英文摘要
- ☐ 文中图表是否有中英文标题
- ☐ 参考文献各要素是否标引齐全, 是否有 DOI 编码
- ☐ 中文参考文献是否为中英文双语著录
- ☐ 欢迎引用本刊文献
- ☐ 稿件是否为可编辑的 doc 或者 docx 格式