

## · 会议纪要 ·

## 日本第 40 届胆道闭锁研究会纪要

龚振华

日本胆道闭锁研究会由葛西森夫(Morio Kasai)于1974年创立,每年举行全国胆道闭锁研究成果汇报年会,对提高胆道闭锁诊疗水平起到很重要的作用。日本第40届胆道闭锁研究会在茨城县首府水户市举行。会议由本届研究会主席,茨城县立儿童医院副院长连利博(Toshihiro Muraji)主持。我是日本以外唯一参会的外籍小儿外科医生,会上就胆道闭锁与citrin蛋白缺陷引起的胆汁淤积症(NICCD)的鉴别做大会发言,并于会后在茨城县立儿童医院进行了为期2周的访学。本次会议对日本胆道闭锁的基础研究、早期筛查、诊断、手术治疗、激素疗法、肝移植时机选择、预后等问题进行了探讨。

## 一、病因病理

会议邀请了美国华盛顿大学、西雅图儿童医院研究所免疫和免疫治疗中心,儿科学副教授 Anne M Stevens,就母系微嵌合体(Maternal microchimerism)与胎儿起源的自身免疫性疾病作了重点报告。母系微嵌合体学说是胎儿期自身免疫疾病发病的新概念,对母系微嵌合体的免疫缺失引发自身免疫疾病。胆道闭锁患儿胆管上皮、汇管区淋巴细胞存在母系微嵌合体现象,说明母系微嵌合体这种自身免疫紊乱可能与胆道闭锁的发生有关。程序死亡蛋白(PD-L1)缺失导致嵌合的母系淋巴细胞杀伤胎儿的胆管细胞等假设还需进一步研究验证。

关于胆道闭锁的病因,本次会议以讨论会的形式进行。东北大学学者综述了NK细胞(自然杀伤细胞)与胆道闭锁形成中的作用。NK细胞CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>亚型,具有较强的杀伤细胞活性;而细胞因子表达低下的NK细胞CD56<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>亚型细胞杀伤活性弱,在胆道闭锁等病毒感染患者中增多,提示胆道闭锁可能与NK细胞活性降低有关。

金泽大学学者对胆管上皮自然免疫反应与胆道闭锁形成的机制进行了综述。认为胆管上皮TLR受体对双链RNA病毒识别并结合,产生过度的自然免疫,使上皮细胞凋亡和向间质细胞转化,是胆道闭锁胆管狭窄和胆管炎的成因。

千叶大学学者对胆道闭锁病毒感染学说进行了循证分析。发现与胆道闭锁发病有关的病毒依次为巨细胞病毒、呼肠病毒,少数认为与轮状病毒、EB病毒等有关。

大阪大学学者报告了35种细胞因子血浓度对胆道闭锁诊断和预后评价的作用。九州大学学者报告了胆道造影鉴别胆道闭锁和胆汁淤积症。独协医大学者报告了肝管、肝门无形成现象。东北大学学者报告了早产儿Kasai手术时(33周+27天)胆管少,无胆汁排泄;二次手术(33周+87天,修正日龄11d)后有胆汁排泄。

## 二、筛查与诊断方法

1994年日本在世界上首先使用大便比色卡进行胆道闭锁筛查。根据日本胆道闭锁研究会的报告:生后1个月以内手术的病人,1年无黄疸生存率达70%;30~90d手术者达62%;90d以后手术者只有50%。他们试图早期筛查诊断胆道闭锁。他们的方法也被台湾、瑞士、巴西等地接受,使Kasai手术日龄有不同程度提前,有的获得较好的效果。但在日本并没有达到理想的要求,也就是说30d以内手术的病人数目和比例,筛查前后并无明显改变。日本大便比色卡法创始人,国立母子医疗保健研究中心院长松井陽(Akira Matsui)先生等,在2012年对比色卡进行改版,并通过厚生省(相当于我国的卫生计划生育委员会)将此筛查加入到全国的母子保健手册,覆盖全国,方法更加细致。筛查阳性病例和假阴性病例全国汇总至胆道闭锁研究会(东北大学)。

会上三重大学学者报告了利用飞行时间质谱进行胆道闭锁组织蛋白组学研究。胆道闭锁组织鉴定出

270 种蛋白质,正常肝组织 74 种蛋白质。细胞循环和凋亡关联蛋白质,包括 Galectin-3 在胆道闭锁组织中出现。长崎大学报告使用尿硫酸结合胆酸测定筛查胆道闭锁的结果。在长崎县检查新生儿和婴儿尿硫酸结合胆酸筛查胆道闭锁,共检查 17 012 例,阳性率 2.33%。经过复查、血液检查和超声检查,确定 8 例需入院详查,其中 4 例诊断为胆道闭锁(1:4 253)。千叶大学学者报告了胆道闭锁早期诊断病例的胆红素动态变化,生后 1 周血总胆红素和直接胆红素增高,2~3 周都有不同程度降低。上海市儿童医院作了串联质谱检测血中己碳糖和氨基酸鉴别胆道闭锁和 CITRIN 蛋白缺陷症的报告。CITRIN 蛋白缺陷症的瓜氨酸等氨基酸、己碳糖总和增高可以与胆道闭锁鉴别。

在产前诊断方面,德岛大学学者报告了胆道闭锁应与胆总管囊肿鉴别。茨城县立儿童医院学者报告了胆道闭锁 I 型(囊泡型)向 III 转化的现象。关西大学枚方医院学者报告了产前诊断胆道闭锁的经验。总结下来,胆道闭锁产前诊断靠超声影像学检查,早期可以是囊性扩张,之后囊肿消失,应与胆总管囊肿鉴别。

### 三、Kasai 手术方面

Kasai 手术在日本是不断变化的。东北大学葛西森夫先生早在 1959 年即对胆道闭锁不可治型(III 型,占胆道闭锁 90%左右)进行了开创性的肝门空肠吻合术(Portoenterostomy)。1968 年发表在 JPS,之后人们将其称之为 Kasai 手术,成为治疗 III 型胆道闭锁的标准术式(葛西森夫原法 1959—1980 年)。1980 年左右,继任的东北大学小儿外科教授大井龍司(Ryoji Ohi)等,将葛西原法改成扩大葛西法(Extended Kasai operation,包括肝门纤维块切除,并分离解剖肝门汇管区至肝内的门静脉分叉水平进行肝门空肠吻合等),1980—2005 年在日本成为标准术式。2005 年大井龍司等发现并承认扩大葛西法效果并不优于葛西原法。现任东北大学小儿外科教授仁尾正記(Masaki Nio)等,又将肝门空肠吻合术式恢复到葛西原法在日本推广。Kasai 手术强调纤维块切除深度,分离纤维块与肝包膜之间的间隙,横断纤维块,再将纤维块分别向左右分离至入肝前,整块切除。近年来顺天堂大学小儿外科教授山高篤行(Atsuyuki Yamataka)等,基于葛西原法进行了 11 例腹腔镜 Kasai 手术。会上顺天堂大学学者报告了胆道闭锁开腹扩大 Kasai 手术,开腹经典 Kasai 手术及腹腔镜 Kasai 手术的比较,黄疸消失率(6/13; 6/8; 11/11)依次增高,自体肝生存率(3/13; 6/8; 9/11)也依次增高。

关于抗反流术式,胆道闭锁 Kasai 术后最常见的并发症是反流性胆管炎,在日本发生率约 40%。日本最多采用的是单纯 Roux-en-Y, Y 臂胆管支长度约 10 cm/kg。少数人在此基础上做抗反流瓣,胆管炎的发生率有所减低,但黄疸消退率略有下降。胆汁外引流术总体效果不好,日本基本放弃。东北大学(研究会全国数据)报告了抗反流术式变革及效果。

北海道大学学者报告了胆道闭锁 Kasai 手术术后肝栓塞、乳糜腹等并发症的发生情况。名古屋大学报告了胆道闭锁自肝生存 30 年 3 例患者的临床经过及胆管影像变化。

### 四、Kasai 术后激素治疗

1978 年 Kasai 采用强的松 10 mg 口服,每日两次( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),术后第六天开始,预防肝管继续闭塞。之后很多研究探讨糖皮质激素的种类和使用方法。2013 年日本胆道闭锁研究会 Masaki Nio, Toshihiro Muraji 总结了多中心随机分组的研究结果。认为强的松龙  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,术后第一周开始,2 d 减半量,1 周减完;视大便颜色,可再次突击疗法,总疗程不超过 1 个月。此方法在黄疸消退效果上好于  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  初始剂量。激素无效者考虑肝移植。

### 五、自体肝生存并发症

日本胆道闭锁自体肝生存率 1 年为 52.2%,5 年为 42.3%。Kasai 术后远期并发症肝硬化,门脉高压导致侧枝循环建立,引发消化道出血、肺出血等是常见的问题。会上大阪大学学者报告了胆道闭锁肺内交通支早期发现的方法。慶應義塾大学学者报告了胆道闭锁肝纤维化非侵袭性诊断方法的经验公式:评分 =  $7.196 + 1.438 \log_e \text{总胆红素(TB mg/dL)} + 0.434 \log_e \text{谷胺酰转肽酶(GGT IU/L)} - 3.491 \log_e \text{白蛋白(albumin g/dL)} - 0.670 \log_e \text{年龄(age 岁)}$ 。

久留米大学学者报告了胆道闭锁术后抗氧化疗法的效果。在激素  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  基础上,加用抗氧化疗法(汉方)黄疸消失平均需要 60 d,未加抗氧化疗法黄疸消失平均需要 113.5 d,自肝生存率 64%。九州大学学者报告了胆道闭锁肺出血肝移植前综合治疗。

### 六、肝移植时机选择

九州大学 2000—2010 年 10 年累计自体肝生存率 56%, 加肝移植后生存的胆道闭锁患者 10 年生存率高达 95%。约 1/3 患者接受了肝移植。会上金泽大学、京都大学、藤田保健卫生大学、自治医大学者对 Kasai 手术后, 何时是肝移植的适应证作了交流, 多数学者认为: 胆道闭锁首选 Kasai 手术, Kasai 术后黄疸消退效果不好; 反复胆管炎; 肝硬化; 肝功能衰竭等都是肝移植的适应证。有的单位 Kasai 术后, 适时肝移植可使胆道闭锁患者 100% 生存。

东北大学学者利用研究会登录的大数据库中胆红素、转氨酶、同位素等资料进行 ROC 解析, 预测胆道闭锁肝移植时机。顺天堂大学学者分析 Kasai 手术后影响自肝生存的因素, 认为肝门空肠吻合术后 60 d 黄疸消退, 术后 3 个月不发生反流性胆管炎是自体肝生存的重要因素。自治医大学者报告了胆道闭锁肝组织细胞凋亡关联指标解析。

### 七、肝移植术后管理

自治医大学者报告胆道闭锁活体肝移植肝过小, 即移植肝重量/标准肝容积小于 40%, 将影响术后效果。顺天堂大学学者报告他克莫司诱发过敏情况下, 改用环孢霉素抑制排斥反应。筑波大学学者报告 24 例肝移植患者中, 2 例感染 E 型肝炎的状况。

胆道闭锁儿童守护会是非医疗性的民间组织, 其历史与胆道闭锁研究会同龄。其青年部对全国胆道闭锁长期生存者生活现况进行调查。胆道闭锁肝移植以来, 可达 100% 生存, 虽然需要长期服用免疫抑制剂, 但其生活质量绝大多数可以像正常人样生活, 生儿育女, 工作, 自食其力。

我国人口众多, 胆道闭锁患者多。健康意识、医疗水平发展不平衡。虽然个别单位黄疸消退率、自体肝生存率达到国际平均水平, 能进行一定数量的肝移植, 但胆道闭锁总体治疗水平偏低。小儿外科工作者有责任利用患者多等优势, 为胆道闭锁病因寻找、诊治方法及生存质量的提高等方面做出应有的贡献。

(上接第 157 页)

免疫组化低分子量 CK、EMA、vimentin 阳性, 高分子量 CK、TFE3 阴性。乳头状肾细胞癌好发中老年人, 组织学上以多少不等的小管和乳头状结构为其特征, 乳头轴心可见泡沫状巨噬细胞、胆固醇结晶及钙化, 但很少有沙砾体形成, 免疫组化 CK7 和 EMA 阳性, TFE3 阴性。肾母细胞瘤为胚胎性肿瘤, 起源于后肾胚基, 90% 的患儿 8 岁以前患病, 以 3~4 岁为高峰, 典型表现为上腹部无痛性肿块, 可能有血尿, 小的无症状的肿瘤通常在因其他疾病行影像学检查时被发现; CT 检查该肿瘤多起自肾皮质而在肾内膨胀性生长, 瘤体体积较大, 边缘光滑, 部分可向外突出, 强化后可见瘤体血供不丰富, 明显较肾细胞癌血供差。病理上该肿瘤主要由未分化的胚芽组织、多少不等的上皮成分和间叶成分组成, 可见菊形团样结构及平滑肌、横纹肌和软骨等间叶成分。

目前对这类肾癌的临床生物学行为知之甚少, 具体的治疗方案尚无统一标准, 多主张手术完整切除后以免疫治疗为主<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics tumors of the urinary system and male genital organs [M]//Lyon;

IARC Press, 2004; 23-42.

- A P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(6): 750-761.
- Argani P, Antonescu CR, Couturier J, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologie, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21) [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(12): 1553-1566.
- Argani P, Antonescu CR, Illei PB, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among leiomyosarcomas of children and adolescents [J]. Am J Pathol, 2001, 159(1): 179-192.
- Bruder E, Passen O, Harms D, et al. Morphologie and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(9): 1117-1132.
- 孙松, 毕允力, 陈莲, 等. 小儿色素性 Xp11.2 易位性肾细胞癌一例 [J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(12): 957-959.