

## · 会议纪要 ·

## 2013 年胆道闭锁与肝移植专题讨论会纪要

天津儿童医院外科 詹江华 张 辉

由天津市儿童医院和天津市第一中心医院联合主办的胆道闭锁与肝移植专题讨论会于 2013 年 10 月 18 日至 20 日在天津滨海新区举行。学习班有幸邀请到中国工程院院士张金哲教授,武汉同济医院冯杰雄教授,香港大学玛丽医院黄格元教授,北京儿童医院陈亚军教授,美国 Pittsburgh 大学王志梁教授,河北医科大学第二医院李索林教授,广州中山医科大学附属医院刘钧澄教授,广州妇儿医院余家康教授,温哲教授,深圳儿童医院王斌教授,江西省儿童医院黄金狮教授,上海仁济医院夏强教授,汕头大学附属医院蒋学武教授,北京军区总医院八一儿童医院黄柳明教授,天津第一中心医院蒋文涛教授,高伟教授,张玮晔教授,天津市儿童医院詹江华教授,胡晓丽教授及罗喜荣教授。《中华小儿外科杂志》、《中华器官移植杂志》、《中华普通外科杂志》、《临床小儿外科杂志》编辑部,另外,天使妈妈基金会,华夏器官移植救助基金会对本次会议表示出极大的兴趣和关注,都派来代表参加本次研讨会。来自全国 20 几个省市的代表近百人参加本次会议。会上就胆道闭锁的病因、病理、诊断、手术技巧、术后并发症处理、肝移植时机选择、胆道闭锁肝移植的效果等多个热点问题进行讨论,现就本次会议讨论要点内容归纳如下。

## 一、胆道闭锁病因及发病机制方面研究

胆道闭锁的发病机制中,病毒感染引发的免疫反应造成胆道上皮细胞损害越来越多的引起人们关注;与会专家分析了几种病毒与胆道闭锁发生的关系,包括轮状病毒、巨细胞病毒、呼肠病毒及其它病毒。巨细胞病毒(CMV)是一种 DNA 病毒,人巨细胞病毒(HCMV)是人体最常见的机会性感染病毒之一,可在人体的许多细胞尤其是血液的单核细胞中长期潜伏,抑制机体的免疫系统。随着人们对 HCMV 的逐渐认识及对胆道闭锁研究的进一步加深,越来越多的学者认为 HCMV 可能是 BA 的病因之一。目前研究证实胆道闭锁有可能是由人巨细胞病毒感染所促发,由 CD4<sup>+</sup>Th1 细胞、Th2 细胞及其细胞因子所介导的针对胆道上皮细胞的免疫炎症性疾病。

基础研究证实 HMGB1 介导的、TLR 依赖的 NK 细胞成熟与活化在胆道闭锁发病中的作用,发现新生儿小鼠被感染 RRV 后,使得 HMGB1 表达较正常组增高,进而作用于 RAGE 导致 NF- $\kappa$ B 表达增多,而 NF- $\kappa$ B 具有多种“损伤反应基因”的多效转录调节作用,在其激活后又可作用于 RAGE 基因启动子强化 RAGE 基因表达,继而延续和扩大炎症反应。通过动物实验研究证实新生儿小鼠 NK 细胞功能严重不足,无法及时清除被 RRV 感染的胆管上皮细胞,而感染后容易形成胆管内的 RRV 慢性感染;随新生鼠年龄逐渐增大,NK 细胞功能逐渐增强至正常水平,对被 RRV 慢性感染的胆管上皮细胞进行持续性杀伤,从而导致 BA 的形成。成年小鼠胆管上皮细胞感染 RRV 后,由于其 NK 细胞成熟且功能正常,所以能在短时间内清除感染 RRV 的上皮细胞。这使 RRV 在胆管上皮细胞内无法形成慢性感染,NK 细胞无法持续杀伤肝外胆管,从而 BA 不会发生。这项实验研究的完成解释了 BA 发生的“窗口期”的问题。

## 二、胆道闭锁的发生的基因背景问题

由于胆道闭锁发生的特殊性,更多的学者关注其发病的遗传学问题。通常认为胆道闭锁患儿可能存在某些易感基因,或者胆道闭锁患儿可能存在某种遗传缺陷,导致机体对未知病原体的易感性增强,外来物质诱导刺激免疫细胞而激活先天性免疫系统,该系统与获得性免疫系统共同作用导致胆道闭锁的发生与进展。应用基因组广泛联合研究方法(genome wide association study, GWAS)研究国人胆道闭锁患者的基因变异情况,在近 50 万个单核苷酸多态性(SNPs)中查找胆道闭锁易感基因,结果发现有 10 个 SNPs 位点与胆道闭锁相关;发现其中最高度相关位于 10q24.2,一个与炎性介质代谢相关的可溶性 X-脯氨酰氨肽酶 P1 基因(X-prolyl aminopeptidase P1, XPNPEP1)下游和内收蛋白 3 基因(adduction 3, AAD3)间的 SNPrs 17095355 位点。该研究显示胆道闭锁的发生可能受到包括 XPNPEP1 和 ADD3 基因在内的 129kb 区域内 DNA 变异的影响,

而与之相关的 SNPrs17095355 就位于该基因间区域。

### 三、胆道闭锁开放手术

目前手术仍是治疗 BA 唯一手段,目前依旧主张首选 Kasai 肝门肠吻合手术,大多数患儿可通过 Kasai 手术获得胆汁引流;如果手术后胆汁引流效果不好出现肝功能衰竭时再需要肝脏移植手术。Kasai 手术包括两部分:肝门部解剖和胆道重建术。肝门解剖的范围和水平很重要,直接影响肝门部胆汁的排出。在门静脉入肝左右分叉部小心解剖肝门纤维组织块切除。解剖肝门时不用电凝而将许多连接至纤维块的门静脉小分支逐一结扎后离断,切断左门静脉外侧静脉韧带,游离门静脉,更利于暴露及切除纤维块。胆道重建术多数采用经结肠后空肠肝门 Roux-en-Y 吻合术。为防止反流所致的上行性胆管炎,可在胆枝袢加套叠式防反流瓣、加长胆枝长度、或将胆枝切断做空肠皮肤外痿,但尚未达成共识。对于 Kasai 手术是否将肝脏搬出腹腔外操作存在争议,搬出腹腔外暴露肝门和解剖纤维斑块容易,但是术后因为门静脉回流受阻易出现腹水情况,这是问题争议的焦点。

### 四、胆道闭锁的腹腔镜手术

随着腹腔镜技术的发展,在越来越多的领域出现了其身影。腹腔镜微创技术对婴儿阻塞性黄疸可早期探查、肝脏活检、胆道造影,对尽快明确诊断婴儿阻塞性黄疸的病因有相当积极地作用,可早期诊断 BA,及时行 Kasai 手术。然而,腹腔镜 Kasai 手术技术虽可行,但远期临床疗效仍较差。因腹腔镜技术受器械限制肝门部解剖不充分、不能达到良好的肝门纤维块分离和肝门吻合,尤其是术中肝门部解剖使用电凝可能破坏肝门部微胆管,难以形成理想的胆汁引流,此外,CO<sub>2</sub> 高压气腹还可能损伤肝细胞导致术后肝功能恢复更差。总之,腹腔镜手术由于医生操作技术差异,会导致治疗效果不同,对其是否能提高胆道闭锁长期预后还有待进一步临床观察和研究。与会专家对于腹腔镜在胆道闭锁手术过程中的作用还是达成一致意见,腹腔镜技术用于胆道探查和胆道造影检查具有非常大的优势,探查全面,小切口;但是一旦诊断胆道闭锁,应选择开放 Kasai 手术。

### 五、胆道闭锁术后胆管炎的处理

胆管炎是 Kasai 术后主要并发症之一,胆管炎发作程度和次数可直接影响手术效果,胆管炎发生次数越多,肝纤维化程度越重。目前认为胆管炎的发生不单是细菌引起,还有可能是病毒或真菌引起。在胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的发生及治疗方面,有多位专家针对胆管炎的不同方面做出了重点报道。首先,在胆管炎发生发展的形态学方面提出胆道闭锁术后自体肝的肝脏和胆管结构改变与胆管炎的发生存在一定联系,认为 Kasai 术后肝脏及胆管的结构改变与胆管炎发生存在密切关系,且晚期 Kasai 手术,其肝脏纤维化和胆管细胞破坏严重,术后易于发生胆管炎,对于自体肝生存具有重要影响;其次,专家们对胆管炎的发病原因及其防治整体作了简要报道,指出胆管炎严重影响胆道闭锁预后,特别是早期胆管炎。有数据表明,有早期胆管炎的患儿 10 年生存率 <18%,晚期胆管炎 10 年生存率 >71%,所以早期胆管炎是预防与治疗的重点。最后,对 Kasai 术后胆管炎的治疗与转归做了重点报道,一方面指出对于反复发作的胆管炎,抗生素治疗依然可以获得缓解。所以,坚持治疗仍有机会获得自体肝长期存活;患儿出现肝内胆管扩张是预后不良的因素,需做移植准备。大家普遍认为术后 1 个月出现胆管炎其预后差;如果胆管炎经过治疗以后,黄疸重新迅速出现,再次出现的胆管炎会加重肝门部胆管梗阻,其预后较差,应尽早行肝移植手术。术后 3 个月出现的黄疸,通过治疗以后其黄疸多数情况下可以消退,预后效果较好。而胆管炎在 1~3 个月出现的患儿,其预后处于好与不好之间,应视患儿情况而定。反复发作的胆管炎,抗生素治疗依然可以获得缓解,且坚持治疗仍有机会获得自体肝长期存活。出现肝内胆管扩张(胆湖)是预后不良的因素,需早期做移植准备。这些基础工作为我们提高 BA 自体肝生存率提供了一定的保证。

### 六、胆道闭锁的病理及术中冰冻诊断指标

与会代表和专家们讨论的热点话题是胆道闭锁术中肝活检对于胆道闭锁的诊断价值,目前国内多家单位采用术中肝活检来鉴别胆道闭锁与新生儿肝炎综合征,但是对于胆道闭锁的诊断还存在许多分歧。肝活检是婴儿胆汁淤积的重要检查手段,尤其对于胆道闭锁,敏感性达 99%,特异性达 92%。肝活检能为疾病的诊断提供特异性发现,不同的疾病在不同时期有不同的病理表现。且肝脏组织活检可以用于诊断和鉴别诊断以下疾病,其中包括硬化性胆管炎、新生儿肝炎(新生儿肝炎综合征)、进行性家族性肝内胆汁淤积症(包

括 BESP 缺陷、FIC1 缺陷)、柠檬素(citrin)缺乏导致的新生儿肝内胆汁淤积症、胆总管囊肿等。通过肝脏活检有一些镜下指标是非常典型的,其中包括明显的汇管区胆管增生—肝外胆管闭塞为主,稀少的肝小叶间胆管—Alagille 综合征及非 Alagille 综合征,突出的肝实质改变—新生儿肝炎综合征,脂肪纤维化及脂性肝炎—遗传代谢性疾病,且提出肝内性病变及阻塞性病变主要差异在于汇管区改变。

#### 七、胆道闭锁肝移植指征选择及治疗效果

目前认为胆道闭锁肝移植的指征如下:肝功能衰竭、明确的进展性肝硬化,伴有肝硬化的并发症(腹水、脑病、消化道出血)、生长发育障碍、反复胆管炎发作严重影响患儿生活质量、肝肺综合症。低体重肝移植是我国面临的主要问题,分析其原因是部分家长诊断出胆道闭锁以后不选择 Kasai 手术,而直接选择肝移植手术;这些理解上的偏见给肝移植工作带来许多困难。如果胆道闭锁已经确诊,应在 6~8 周内进行 Kasai 手术,如果超过 8~10 周,肝脏已逐渐形成纤维化。如果诊断胆道闭锁时间过晚或已经有肝硬化,肝功能失代偿,应直接选择肝移植手术。如果 Kasai 手术以后,肝脏持续纤维化、黄疸或黄疸加重,甚至并发腹水、食管静脉曲张出血、肝性脑病等现象时,表示肝脏已处于危急且不可逆的状况,应考虑肝移植。对于低体重胆道闭锁患儿,如果行 Kasai 手术患儿肝功能稳定,生长发育满意,即使早期有门静脉高压表现,亦可以等待患儿体重增加后再行肝移植手术,这样可以降低手术风险。

由于移植手术时患者疾病的严重程度直接影响患儿术后存活,所以移植手术时机应该选择在进展性肝病出现危急生命的并发症之前完成。评估肝脏疾病的严重程度,须判断一个肝脏是否可以维持生命功能,以及如何在不行肝移植情况下维持患儿的生命功能。肝脏主要功能可以分为 5 个方面:蛋白质合成、胆汁的形成和排泄、代谢功能(包括葡萄糖稳态)、免疫功能和血流动力学功能。如果任何两个或两个以上出现显著异常时,接受肝移植手术可能会大大受益。如果仅仅出现一个方面功能异常,且通过其他保守治疗方法维持生命,这样可以使得患儿获得生长发育时间和空间,完成免疫接种,缩短服用免疫抑制剂的年限,并从医疗和外科手术中得到收益。

儿童肝移植的供体类型分为全肝和部分肝,全肝移植供肝来源于小儿捐献;部分肝移植手术类型可分为左外侧叶和单肝段移植,目前供体选择可以是活体肝移植和 DCD 供肝移植手术。儿童活体供肝必须是一个在生理、心理和精神方面均完全健康的人,合适的供体应满足两个条件:具有正常的肝脏功能和解剖;无全身性疾病或异常情况。

国内两家较大的器官移植中心分别就胆道闭锁肝移植的情况做出报告,到目前为止,每家中心胆道闭锁肝移植的病例数都超过百例;其中 1 年的生存率分别为 94.8% 和 91.5%,而 5 年的生存情况为 87.8%,可以达到目前国际上报道的胆道闭锁肝移植的生存情况。且日前华夏器官移植救助基金会提出对于胆道闭锁的亲体肝移植给予大力扶持,这项计划的实施无疑为胆道闭锁患儿的治疗提供了重要保障。

#### 八、胆道闭锁的“新肝宝贝”计划

儿童是国家的未来,但又是弱势群体,需要大家的保护。其中会有一些小小年纪不幸身患肝胆疾病,特别是胆道闭锁,需要通过肝移植才能彻底治愈,但是巨额的医疗费用却使他们徘徊在医院门外,所以“天使妈妈”基金会在 2011 年底启动新肝宝贝救治计划,专项救治因胆道闭锁等需要肝移植和需要葛西手术的孩子,这为患儿及其家庭带来了希望,使他们能够恢复健康,茁壮成长。

最后张金哲院士对我们年青一代小儿外科医生提出寄语:“医生的责任,无论能治与否,都要给人以希望和安慰。难得家长积极求医,花钱、受累、满怀希望与热情而来,如果医生冰冷麻木地宣布死刑,根本不想救死扶伤,迎头给人打击,有损医德,甚至可能激化矛盾,发生纠纷。医生应耐心详细解释一般情况后,认真为患儿想一些合理有据而可行的弥补方法,提供家长选择决定。借助家长求医的压力,奇迹或能产生”。