

开展胆道闭锁多中心研究的价值



詹江华¹ 冯杰雄²

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化梗阻为特征,导致肝内胆汁淤积、肝脏纤维化及硬化的病理过程,是婴儿期严重肝胆系统疾病之一,如不及时治疗,常在 1 岁左右死亡^[1,2]。胆道闭锁病因复杂,可能与遗传、免疫、病毒或其毒素介导等相关;基因突变与环境因素相互作用,促进 BA 发生及肝脏纤维化形成是其主要致病因素^[3,4]。目前早期筛查和早期诊断还存在许多问题,国内尚缺乏相关新生儿筛查项目,个别地区应用粪卡进行早期筛查。临床上依靠肝功能和 B 超检查初步诊断胆道闭锁,最终需术中病理检查结合术中胆道造影来明确诊断^[5]。治疗上主要采取 Kasai 手术,即肝门纤维斑块切除术、肝门-空肠 Roux-en-Y 吻合术,术后退黄效果不尽如人意,反复发生胆管炎是影响患儿总体生存率的关键因素,如何通过有效的诊治手段来提高胆道闭锁自体肝生存时间是我们面临的主要问题^[6]。

由于我国尚没有开展胆道闭锁发病率的调查,其准确的新发病例数无法得知;根据天津地区就诊情况统计的胆道闭锁发病率为 1.49 人/万,介于日本和台湾之间^[7]。我国胆道闭锁每年新发病例不少,按照出生人口及日本、台湾地区的发病情况保守估计,每年新发胆道闭锁患儿 3 000 例左右;但诊疗及效果令人堪忧。从目前各医院诊治情况来看,胆道闭锁最后可以接受规范治疗的病例数不到 1 000 例,顺利完成 Kasai 手术而得到自体肝生存的病例数仅 200~300 例;加上每年完成肝移植病例约 200 例,粗略估算约 1/6 的患儿可在合适的年龄得到良好的救治,而 5/6 的患儿最终没有或失去最佳救治时机。

病例分散、标本来源标准不一、诊断标准推广较慢、手术方式及解剖程度无定论、治疗方案不成熟、序贯性治疗体系缺失等问题,一直困扰着从事胆道闭锁诊治工作的小儿外科医生。面对这些亟待解决的问题,我们应借鉴国际多中心研究的启示,建立区域性多中心合作模式,开展早期筛查,推行规范化治疗方案,术后合理控制胆管炎,以使患儿获得更好的自体肝生存时间,提高患儿生存率和生存质量。

一、国外胆道闭锁多中心研究的进展

国外胆道闭锁多中心研究的开展较早且广泛。美国多中心研究最早由 NIH 发起胆道闭锁研究联盟(Biliary Atresia Research Consortium, BARC),成立于 2002 年,最初包括 10 家儿科医疗研究中心和 1 个数据处理中心,主要研究胆道闭锁基础和临床。2010 年在国家糖尿病消化肾脏疾病研究院(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK)资助下,BARC 联合胆汁淤积性肝病联盟(Cholestatic Liver Disease Consortium, CLiC),共同成立小儿肝脏疾病研究和教育网(Childhood liver disease research and education network, ChiLDREN),目前 ChiLDREN 由 16 个北美儿科临床研究中心合作建立研究联盟^[8];ChiLDREN 主要关注胆汁淤积性肝病的病因、发病机制及临床预后,不定期报道其研究结果。胆道闭锁 Kasai 术后效果评估一直是 ChiLDREN 重视的一个焦点问题,营养不良是影响胆道闭锁术后恢复的主要原因,特别是术后第 1 年营养不良可增加患儿死亡风险,并被列入胆道闭锁 Kasai 术后肝移植危险因素之一。ChiLDREN 还召集几家医学中心进行宣教,提高大家对胆道闭锁的认识,推广早期诊断、术后合理治疗和护理方案,在网上建立胆道闭锁登记系统,不定期将临床资料整合,用于胆道闭锁相关研究;评估胆道闭锁自体肝生存情况、并发症的发生情况及胆道闭锁术后如何管理等。已有激素治疗方案及相关指南出台,包括熊去氧胆酸、抗生素的使用及远期疗效评估的报道^[9,10]。除此以外,近年来关于胆道闭锁术后治疗方面的单中心和多中心研究较多,英国 Davenport^[11,12] 分别在 2007 年和 2013 年总结胆道闭锁 Kasai 术后激素治疗的效果。2014 年 Bezerra^[13] 使用 ChiLDREN 登记的 14 家儿科医疗中心的数据发表在 JAMA 杂志上,他认为激素治疗

以及不同剂量的激素治疗都不能改善胆道闭锁自体肝长期生存率。法国 Willot^[14] 论证熊去氧胆酸对于 Kasai 术后肝功能恢复有改善作用。Sarkhy^[15] 应用 RCT meta 分析方法证实激素治疗对于改善预后没有显著价值,这些经验对于提高胆道闭锁诊治水平,改善胆道闭锁的预后具有积极的推动作用。

二、国内胆道闭锁多中心研究进展

国内关于胆道闭锁的多中心研究起步较晚,近年来,许多医疗单位纷纷开展胆道闭锁诊疗工作,但在诊断、治疗及术后并发症的处理上仍存在许多问题。为提高胆道闭锁的诊疗水平,以及胆道闭锁自体肝生存时间,国内多家医疗单位做了大量工作;2014 年有 3 次胆道闭锁与肝移植相关专题讨论会,分别在北京友谊医院、上海复旦大学儿科医院、天津市儿童医院召开;这些工作的开展为胆道闭锁的多中心研究起到了铺垫作用,其目的是推动胆道闭锁总体诊疗水平的提高。无论是从大型的小儿外科年会,还是胆道闭锁专题研讨会上获取的信息,均提示我们,胆道闭锁的诊治需要规范化管理。我们应借鉴国际多中心合作的经验,建立区域性胆道闭锁诊治中心,把国内胆道闭锁诊治推向更标准、更系统化的轨道上来。区域性多中心研究的意义在于可以将有限的医疗资源集中起来,便于进行资料的总结和分析,得出有较高指导意义的数据,以指导临床。2011 年上海、广州、山西、苏州共四家儿科医疗单位联合开展胆道闭锁多中心研究,规范诊断与治疗方案,对降低手术年龄,提高退黄率及术后 2 年自体肝生存率,起到了积极的作用;同时多中心协作模式的成功运用,也为今后进一步更长期研究胆道闭锁的规范化诊断与治疗方案打下了坚实基础^[16]。这是多中心研究的良好实例,在今后工作中应进一步加大对胆道闭锁的宣传力度,同时成立区域性多中心合作模式,将胆道闭锁相关发病率等问题进行系统调研,摸索适合中国国情的胆道闭锁研究的区域性多中心合作模式。

三、多中心研究的启示

从国外多中心研究结果来看,手术年龄并不是影响患儿自体肝生存时间的唯一可靠因素,还包括诊断时肝脏的损伤程度和损伤范围。因此,术中做肝脏病理检查时应多取几个肝叶组织,这样可以分析手术时肝脏的损伤程度和损伤范围^[17]。这个观念与我们日常工作中的“医疗常识”相悖,提示我们应综合考虑分型、肝脏病变程度及机体免疫功能等,应以循证医学证据来指导临床思维模式及行医过程。对于胆道闭锁的发病以及自然病程的描述,多中心研究明显优于大多数已经发表的单中心经验;而一些来自肝脏移植中心的病例报告结果往往存在较大的偏倚,因为后者主要关注晚期肝脏病变的患儿。多中心研究通过大宗病例调查降低了统计学上的偏倚,使研究结果更接近现实情况,也更好反映了临床胆道闭锁自体肝的实际生存情况。另外,关于胆道闭锁炎症与术后激素使用情况的调查,如果胆道闭锁炎症这种生物学行为持续存在,那么具有这种生物学分子信息的病人对于激素抗炎治疗有效;这是临床上应用激素治疗的理论基础,但实际调查结果认为,激素治疗不能改善自体肝生存时间,是否可以改善炎症损伤情况没有做进一步报道^[18]。多中心大宗病例调查可以验证这个情况是否真的存在,研究结果可以指导临床,并改善治疗结果,同时可以延长自体肝生存时间。将来研究中我们还需关注胆道闭锁除了炎症因素以外的其它问题,包括纤维化过程、过氧化损伤和凋亡。通常情况下,临床上应用熊去氧胆酸来降低胆汁酸水平,但缺乏对照性研究。胆道闭锁的治疗过程中不确定因素较多,目前临床所选择的那些方法,对于改善胆道闭锁的预后是有价值的,具有较大的挑战性,也需要多中心研究来建立疾病分期,对应治疗反应的临床指标变化,测试各种新的、可以终止肝脏纤维化进程的治疗手段,这些工作对于改善胆道闭锁的预后同样具有重要的意义。将来改善胆道闭锁自体肝生存情况,还需要收集大样本调查胆道闭锁的临床准确分型、肝脏的临床病理分级、术后临床干预形式,这些工作都需要多中心研究来完成。

四、展望

未来开展胆道闭锁多中心研究需要解决以下几方面问题^[19]: ①早期筛查,呼吁将胆道闭锁列入新生儿疾病筛查体系中;目前国内尚没有建立合适的筛查方法对黄疸消退延迟患儿进行早期筛查与诊断。②提高对胆道闭锁的早期认识,呼吁建立网络系统来宣传胆道闭锁相关知识,提高民众对胆道闭锁的整体认知水平。③促进 Kasai 术后管理规范,手术只缓解肝外胆道梗阻,但肝内胆道梗阻依然存在;即便 Kasai 手术获得成功,术后治疗仍然很重要,应继续规范治疗以缓解肝内胆道的炎症、感染及胆汁的毒性作用,应统一治疗规范来指导临床工作。④建立 Kasai 手术时肝脏状态评估标准,如何种情况下适合行 Kasai 手术,哪些情况不宜选择 Kasai 手术,何时建议家属准备肝脏移植手术等。建立全国范围内胆道闭锁筛查体系来统计胆道闭锁

的发病情况;建立各个地区的胆道闭锁宣教系统,以使更多从事相关工作的人员了解胆道闭锁;将胆道闭锁的手术规范、治疗方案在相关网站上公布,使更多的人了解胆道闭锁的规范诊治经过。

张金哲院士于 2013 年在天津第二届胆道闭锁与肝移植研讨会中指出,胆道闭锁早期筛查工作没有广泛开展,其诊断和治疗存在很多问题,我国至今没有胆道闭锁发病情况的统计,缺乏规范性治疗和术后随访资料,无法与国外资料进行比对和交流,建议与国外研究进行对比,弥补这方面空白。张金哲院士在“小儿胆道闭锁与肝移植”一书序言中写到:作为小儿外科医生必须坚信,此症一定能解决,对于每个求医患儿无论早期还是晚期都必须努力设法解决,都要给病人以希望和安慰,这是医务工作者的责任,只有这样坚持不懈,胆道闭锁的治疗才有希望。

参考文献

- 1 Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium [J]. *Hepatology*, 1996, 23: 1682-1692.
- 2 Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83: 105-120.
- 3 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia [J]. *Lancet*, 2009, 374: 1704-1713.
- 4 Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia [J]. *Scand J Surg*, 2011, 100: 49-53.
- 5 Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening [J]. *Pediatrics*, 2009, 123: 1280-1286.
- 6 Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004 [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46: 299-307.
- 7 管志伟, 詹江华, 罗喜荣, 等. 天津及周边地区胆道闭锁发生的流行病学调查 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11(5): 329-331.
- 8 Sokol RJ. New North American research network focuses on biliary atresia and neonatal liver disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36(1): 1.
- 9 Shneider BL, Abel B, Haber B, et al. Cross-sectional Multi-center Analysis of Portal Hypertension in 163 Children and Young Adults with Biliary Atresia [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(5): 567-573.
- 10 Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 577-585.
- 11 Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids After Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia [J]. *Hepatology*, 2007, 46: 1821-1827.
- 12 Davenport M, Parsons C, Tizzard SA, et al. Steroids in biliary atresia: Single surgeon, single centre, prospective study [J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 59: 1054-1058.
- 13 Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al. Use of Corticosteroids After epatoportoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia The START Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(17): 1750-1759.
- 14 Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Liver Function in Children after Successful Surgery for Biliary Atresia [J]. *Pediatrics*, 2008; 122: 1236-1241.
- 15 Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, et al. Does adjuvant steroid therapy post-Kasaiportoenterostomy improve the outcome of biliary atresia? A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Gastroenterol*, 2011; 25(8): 440-444.
- 16 宋再, 钟微, 余家康, 等. 胆道闭锁多中心综合诊断治疗方案研究 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2011, 32: 81-85.
- 17 Bessho K, Bezerra JA. Biliary atresia: Will blocking inflammation tame the disease? [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 171-185.
- 18 董淳强, 杨体泉, 董昆. 胆道闭锁术后早期胆管炎风险因素分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, 12(05): 348-353.
- 19 詹江华, 李龙, 陈亚军, 等. 胆道闭锁诊疗流程(草案) [J]. *中华小儿外科学杂志*, 2013, 34(2): 147-149.