

胆道闭锁自体肝病理学研究 3 例



詹江华¹ 宋亭亭^{1,2} 高 伟³ 刘丹丹¹ 张 辉¹

胆道闭锁(Biliary Atresia, BA)肝移植时期出现肝纤维化严重、肝衰竭。Kasai 术后胆汁引流通畅是延缓肝纤维化进程的重要因素。现在有些外科医生开始关注如何改进经典的 Kasai 术式,尽可能使肝内开放胆管利于胆汁引流至肝外^[1]。对于 BA 病理学研究有助于提高病理诊断准确率及对术后疾病预后的评估。本研究对肝脏八段胆管形态进行研究,初步观察胆管形态改变在每段中所具有的特点,为 Kasai 手术解剖范围提供新的思路。

一、病史资料

病例 1,男,9 个月 9 天,生后 3 d 全身皮肤及巩膜黄染,诊断为新生儿黄疸,生后 1 个月黄疸未退,B 超检查提示胆囊不清晰,肝功能检查提示转氨酶、胆红素升高,大便色浅,小便色深,诊断为胆道闭锁,生后 60 d 行 Kasai 术,术后予抗感染、保肝、激素治疗,黄疸减轻。患儿术后反复发热,发生胆管炎 3 次,予抗炎治疗。诊断为胆汁淤积性肝硬化,于 Kasai 术后第 229 天行肝移植手术。

病例 2,男,2 岁 7 个月,生后 14 d 出现皮肤巩膜黄染,生后 48 d B 超检查提示胆囊未探及,肝轻度肿大,放射性核素肝胆显像提示肝胆汁排泄受阻,确诊为 BA。于生后 53 d 行 Kasai 手术,术后黄疸明显减轻,大便转为黄色,出院后患儿多次复查,转氨酶及直接胆红素轻度升高,腹部 B 超提示肝脾肿大,肝损害明显。腹部增强 CT 提示肝硬化伴门脉高压、脾肿大,肝动脉部分分支直径小于正常。曾发生 2 次胆管炎。入院时全身皮肤及巩膜轻度黄染。诊断为肝硬化伴门脉高压,BA Kasai 术后。患儿 Kasai 术后第 891 天行肝移植手术。

病例 3,男,7 个月 26 天,生后即有黄疸,大便陶土色,生后 3 个月剖腹探查诊断为 BA、胆汁淤积性肝硬化,未行 Kasai 手术。黄疸持续至今,尿色深,大便白陶土样,全身皮肤及巩膜重度黄染,肝脾肋下

未触及。CT 提示:(平扫)肝脏形态轮廓尚可,肝实质内未见异常密度影,胆囊壁未见增厚,腔内未见异常密度影。(增强)肝实质内未见异常强化影。诊断为 BA、胆汁淤积性肝硬化。于生后第 236 天行肝移植手术。

二、自体肝标本

病例 1 肝脏大小约 16 cm×9 cm×4 cm,表面黄褐色,切面黄褐色,散在 0.1~0.3 cm 大小结节。左叶稍萎缩,右叶轻度增大。病例 2 肝脏大小 18 cm×6.5 cm,棕黄灰粉,结节,0.5~1.5 cm 大小结节,可见扩张胆管,内见棕黄灰粉及绿褐色结节,可见胆泥。病例 3 肝脏大小 15 cm×10 cm×4.5 cm,表面褐绿色,切面褐绿色,散在 0.1~0.3 cm 大小结节。

三、患儿自体肝纤维化及胆管病理改变

HE 染色结果分析,3 例肝组织纤维化程度均为 IV 级,未行 Kasai 术的患儿肝门部位损伤最重,几乎无肝小叶存在,纤维组织增生严重,胆汁湖较多且面积较大,炎症浸润灶常见(图 4c)。

免疫组化染色结果分析,胆管增生严重程度病例 1 最重,病例 2 最轻(如图 5)。增生的胆管部分有管腔,胆管上皮细胞为多层(图 6a),增生胆管大部分无管腔(图 6c),固有胆管有管腔者部分有胆栓,胆管上皮细胞为单层(图 6b)。

四、肝脏各段胆管数及开放胆管情况

选取光学显微镜中倍视野 20 个,对肝脏汇管区胆管数及开放胆管数进行计数,并分别取均值,然后以图表的形式展示。可见 3 例肝组织每个肝段汇管区胆管数与开放胆管数情况(图 7~9)。八段肝脏均有第 V 段胆管增生(图 10),余段胆管增生在 3 例肝脏之间没有相似性。

五、肝脏各段开放胆管情况及胆栓情况

选取光学显微镜中倍视野 20 个,对汇管区开放胆管情况及其胆栓情况进行计数,并以图表的形式展示,可以清楚看到,无论是否行 Kasai 术,其开放胆管中胆栓数目均较多的肝段为 II、III、V 段。未做 Kasai 术患儿开放胆管数较多,胆栓数也相对较多,并非所有开放胆管均有胆栓(图 11~13)。

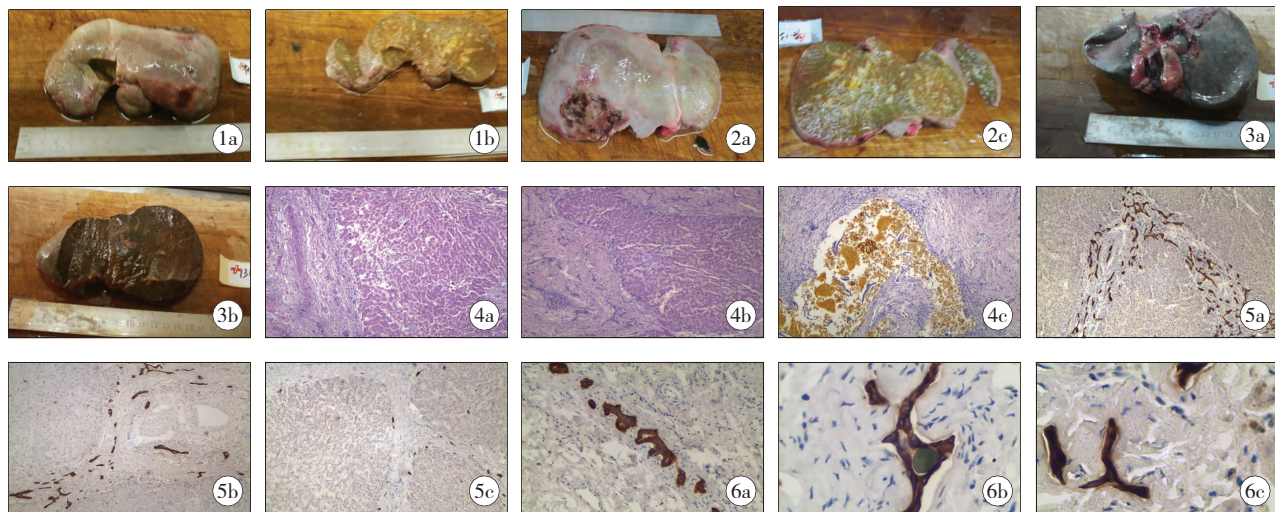


图 1 第 1 例 BA Kasai 术后患儿自体肝脏大体标本:a 可见肝右叶较左叶肥厚, b 肝横切面黄褐色, 可见扩张的胆管, 胆汁淤积性肝硬化; 图 2 第 2 例 BA Kasai 术后自体肝脏大体观:a, 可见肝右叶明显肥厚, 肝左叶萎缩。B, 肝横切面棕黄灰粉及绿褐色, 可见胆管扩张, 肉眼可见弥漫不等大小的结节, 胆汁淤积严重; 图 3 第 3 例 BA 未行 Kasai 术患儿自体肝标本:a、b, 可见弥漫性肝硬化, 表面及横切面深褐色, 有颗粒样观, 肝脏胆汁淤积严重; 图 4 3 例肝脏肝门部病理学改变对比:4a、4b 为行 Kasai 术患儿肝脏病理图片, 可见假小叶及汇管区增宽, 桥接纤维化严重, 炎性浸润灶不明显。4c 为未行 Kasai 术患儿肝脏病理图片, 可见胆汁湖及较大的炎症浸润灶, 胶原纤维丰富(HE 染色, $\times 40$); 图 5 肝八段胆管形态观察:5a、5b、5c 中分别为例 1、例 2、例 3 肝脏病理图, 深棕色区为胆管染色阳性, 胆管增生。可见例 2 胆管数量明显少于其他两例(CK19 胆管上皮细胞免疫组化染色, $\times 40$); 图 6 6a、6b、6c 图分别示增生的开放胆管无胆栓、固有开放胆管有胆栓、增生的未开放胆管(CK19 胆管上皮细胞免疫组化染色, $\times 400$)。

六、分析与讨论

(一) Kasai 术与非 Kasai 术自体肝大体研究

3 例均为 BA 终末期肝衰竭, 两例接受 Kasai 术患儿肝脏肥厚区多位于肝右叶, 萎缩区多位于肝左叶(图 1, 图 2), 未行 Kasai 术患儿肝脏弥漫性肝硬化(图 3)。Kasai 术可以建立胆汁引流通路, 但是肝脏不同部位引流效果不同, 一般肝右叶引流较好, 从一定程度上缓解胆汁淤积, 右叶肝组织肥厚, 代偿性增生, 减缓肝纤维化进程; 其自体肝生存时间较长, Kasai 术后胆管炎频次较高的患儿自体肝生存时间较短; 代偿肥厚区域及肝门较大再生结节区域结构接近于正常, 包含良好血供、通畅的胆管, 炎性细胞浸润较轻, 胆汁引流良好, 肝小叶内没有纤维化^[3]。施行 Kasai 术后可以对相对正常的肝门周围结构起保护作用^[4]。Kasai 术后部分患儿长期存活可能取决于门周肝组织的再生程度, 未做 Kasai 术患儿肝脏硬化弥漫性加重, 胆汁淤积未曾得到缓解。

(二) 胆道闭锁肝脏八段病理学镜下特点

1. Kasai 术与非 Kasai 术患儿自体肝纤维化程度: 病例 1 行 Kasai 术患儿自体肝肝门处有假小叶存在, 汇管区增宽, 炎性浸润灶少见; 但是例 3 未行 Kasai 术的患儿肝门部位损伤最重, 几乎无肝小叶存在, 纤维组织增生严重, 胆汁湖较多且较大, 且炎症浸润灶常见(图 4)。可能是因为行 Kasai 术可以缓

解胆汁淤积, 胆汁湖的形成可能是因为肝纤维化及术后胆管炎造成胆管闭塞, 胆汁淤积, 成为胆汁湖。而未行 Kasai 术虽然无胆管炎发生, 但胆汁无法排出肝脏, 尤其是肝外 BA 患儿, 胆汁淤积在肝门部, 胆汁湖较多且大, 胆汁酸氧化应激反应损伤肝组织, 募集炎细胞, 肝门区炎性浸润灶较常见。进一步说明 Kasai 术的必要性, 通过横向解剖肝门, 至有开放胆管部位, 可以从一定程度上建立胆汁引流, 尽管后期胆管炎的发生影响自体肝生存率, 但是 Kasai 术可以缓解胆汁淤积对肝脏的损伤。

2. Kasai 术与非 Kasai 术患儿自体肝分段胆管增生情况及其形态研究: 病例 2 行 Kasai 术患儿胆管炎频次较低, 自体肝生存时间长, 其肝脏汇管区胆管增生程度较轻(图 5b, 图 7), 均围绕假小叶生长; 病例 1 胆管炎频次较高者, 自体肝生存时间短, 汇管区胆管数较多, 胆管增生程度较重(图 5a, 图 8), 说明 Kasai 术后胆管炎加重胆管损伤, 及时预防胆管炎较为重要。病例 2 行 Kasai 术, 胆管炎次数较少, 病例 3 未行 Kasai 术, 肝内胆管胆汁淤积较重(图 3、4c), 胆管增生较重(图 5c, 图 9)。增生的胆管上皮细胞为多层(如图 6a)或无管腔(图 6c), 固有胆管有管腔且有胆栓, 其上皮细胞为单层(图 6b)。

3. Kasai 术与非 Kasai 术患儿自体肝开放胆管与胆栓情况分析: 本研究可见增生的胆管虽然部分

有管腔,但有胆栓的极少,而固有开放胆管部分具有胆栓(图 6)。3 例肝脏Ⅳ段、Ⅴ段、Ⅵ段胆管增生较其他肝段严重,但并非所有胆管均开放(图 7、8、9)。说明增生的胆管一般无引流功能,固有开放胆管部分能引流胆汁,但未必能将胆汁引流至肝外。

有研究^[5]认为肝肠吻合应该在肝Ⅱ、Ⅲ段进行,该处胆管口径较大,引流较好。本实验中,3 例肝脏Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ段开放胆管数普遍较多(图 10),无论是否行 Kasai 术,其开放胆管中胆栓数目均较多的肝段为Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ段(图 11、12、13),与以往研究相符。

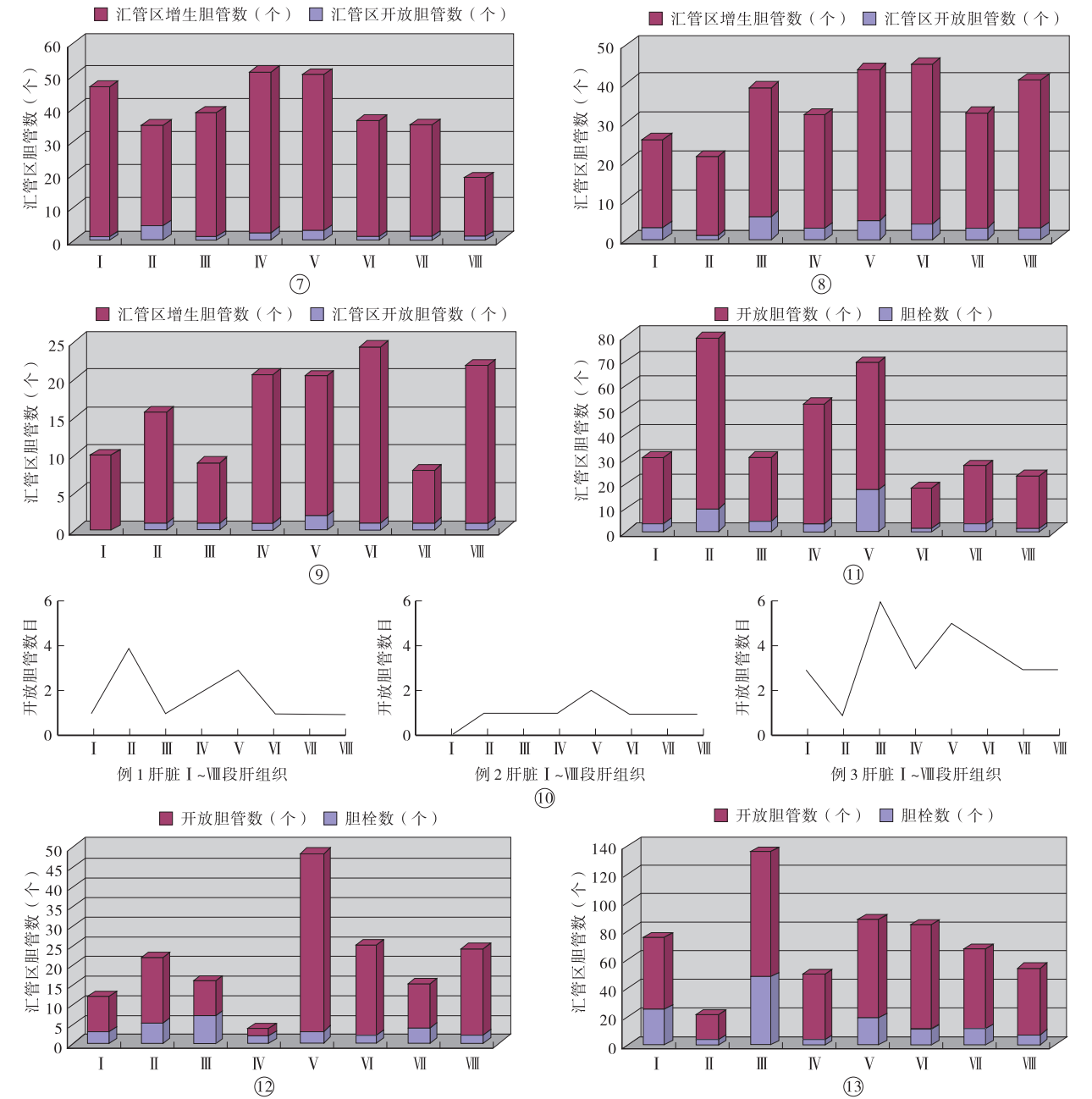


图 7 例 1 患儿肝脏八段汇管区胆管数与开放胆管数情况比较; 图 8 例 2 患儿肝脏八段汇管区增生胆管数与开放胆管数情况比较; 图 9 例 3 患儿肝脏八段汇管区胆管数与开放胆管数情况比较; 图 10 三例肝脏每段肝组织开放胆管数目分布趋势; 图 11 例 1 患儿肝脏八段汇管区开放胆管数与开放胆管胆栓数情况比较; 图 12 例 2 患儿肝脏八段汇管区开放胆管数与胆栓数情况比较; 图 13 例 3 患儿肝脏八段汇管区开放胆管数与胆栓数情况比较

病例 3 未做 Kasai 术患儿开放胆管数较病例 1、2 多,胆栓数也相对较多,可能与 Kasai 术后胆管炎有关。病例 2 胆管增生程度较病例 1 轻及开放胆管数较病例 1 少,说明开放胆管数与增生的胆管数有

关。病例 2 胆栓数较病例 1 及例 3 胆栓数少,说明病例 2 胆汁引流相对较好,说明 Kasai 术及预防胆管炎的重要性。

我们认为,Kasai 手术不能被肝 (下转第 349 页)