

# 婴幼儿胆汁淤积性黄疸的外科诊疗决策



詹江华

婴幼儿在生后 1 周内约 60%~80% 出现黄疸,多数情况下如不伴有肝胆系统疾病,黄疸很快消退。如果黄疸延迟消退一定要尽快明确病因,及时给予合理诊疗,避免延误外科疾病导致黄疸的治疗。婴幼儿胆汁淤积症病因复杂,包括肝外胆道梗阻、感染、内分泌异常、代谢和基因紊乱以及药物性肝损伤,胆道闭锁是引起胆汁淤积最常见的外科原因。关注婴幼儿梗阻性黄疸,早期干预,避免发生不可逆转的损害,已成为广大儿科医务工作者的共识<sup>[1]</sup>。现就胆汁淤积性黄疸外科诊疗工作的相关问题论述如下。

## 一、概述

婴幼儿胆汁淤积定义为:总胆红素  $<85.5 \mu\text{mol/L}$  时,结合胆红素  $>17.1 \mu\text{mol/L}$  为异常;或总胆红素  $>85.5 \mu\text{mol/L}$  时,结合胆红素占总胆红素的 20% 以上,应考虑为胆汁淤积症;而结合胆红素升高所致黄疸,统称为阻塞性黄疸<sup>[2]</sup>。临床上常见的阻塞性黄疸类型分为肝内淤滞性黄疸和肝外机械性梗阻性黄疸,前者指肝内胆小管以上部位的病变,在婴幼儿多见于病毒性肝炎、肝硬化及重症肝内毛细胆管炎等;后者则指 1、2 级胆管以下的机械性梗阻,多见于先天性胆道系统发育异常及肝外胆管后天性梗阻所致的外科性黄疸。需外科治疗的胆汁淤积性黄疸包括胆道闭锁,Alagille 综合征,胆道发育不良,胆道扩张症,肝内、外胆管结石,肝外胆管淋巴结压迫,胆管肿瘤,胆汁粘稠综合症,特发性胆道穿孔,急性胆囊炎,急性梗阻性毛细胆管炎,非综合症胆道发育不良,先天性感纤维化,Caroli's 病,新生儿硬化性胆管炎等。先天性非溶血性黄疸有以下几种原因,如 Crigler-Nijjar 综合征 I、II 型,而年龄稍大的患儿出现黄疸应与 Gilbert 综合征, Dubin-Johnson 综合征, Rotor 综合征,在黄疸鉴别过程中予以关注<sup>[3]</sup>。临床诊治时应先将黄疸进行分类,避免内科性胆汁淤积性黄疸采用外科探查手段,不仅加重病人的伤害,而且贻误黄疸治疗。

## 二、临床疾病进程

1. 病史询问和查体:详细的病史询问和简单的临床检查可以初步判断引起黄疸的原因。询问家族中有无类似病人,母亲孕期有无病毒感染史, TORCHES 病毒检测结果如何;进一步鉴别是否有进行性家族性胆汁淤积症。遇有特殊面容伴黄疸的婴幼儿要考虑是否为 Alagille 综合征,新生儿期黄疸伴出血倾向可能是肝脏合成功能障碍,伴脐部出血、颅内出血时,应除外胆汁淤积症。临床查体方面,肝脏增大是胆汁淤积性黄疸的主要体征,在肝外胆道梗阻早期脾脏大小正常,出现肝纤维化时可发生脾脏增大、腹水,门脉压增高等,以上体征有助于梗阻性黄疸的诊断和鉴别诊断。

2. 大便颜色改变:梗阻性黄疸常见临床表现如肝脏肿大,茶色尿,白陶土样大便,往往被家长忽视。大便色深可能有两方面原因,一是说明患儿肝外胆道通畅,另一方面是由于肝内淤胆,结合胆红素进入血液后渗入到结肠黏膜,造成大便表面着色。长期观察患儿粪便和尿的颜色可初步判定是否有梗阻性黄疸,尤其是新一代粪卡筛查对于胆汁淤积性黄疸的早期诊断有重要意义<sup>[4]</sup>。目前,上海、重庆、深圳、天津等地都在应用粪卡进行新生儿黄疸的早期筛查。

## 三、相关检查

1. 实验室检查:目前没有哪项检查可以直接用于明确肝外胆道梗阻与其他胆汁淤积性黄疸的鉴别诊断。肝功能检查中,ALT、AST 升高表示肝细胞有损害,但缺乏特异性,无法判断是否为梗阻原因引起。碱性磷酸酶增高可代表胆道存在梗阻,但在肝脏、肾脏、骨骼中都有这种酶的表达,因此特异性较差。 $\gamma$ -GT 增高可以表示胆道梗阻,但在家族性遗传性胆汁淤积症和胆汁酸代谢异常的情况下, $\gamma$ -GT 表达反而会降低,临床应注意鉴别诊断。

2. 辅助检查: B 超用于诊断胆汁淤积性黄疸已得到临床广泛认可,可较准确指出病变部位和解剖定位;可根据胆囊改变及肝门部纤维斑块来判断是否胆道闭锁。肝门部“三角征”是诊断胆道闭锁最具特异性的检查征象<sup>[5]</sup>。内镜下逆行胰胆管造影(ERCP) 由于没有合适直径的内镜导管,婴幼儿很少使用。PTCD 检查对于没有扩张的胆管几乎无法实行胆道造影检查,也有应用超声内镜检查结合超声和内镜诊治婴幼儿梗阻性黄疸,但临床应用经验不多,且对于胰胆管没有扩张的患儿无法完成这项检查。CT 检查对于评估婴幼儿胆汁淤积性黄疸没有推荐意义,无法显示肝内胆管具体情况,尤其是无明确占位病变患儿,CT 检查更无法提供临床确诊的循证医学依据。磁共振胰胆管造影(MRCP) 检查可以准确测定胆管直径,并提示胆管附近是否有占位病变以及胆管有无梗阻,可以观察胆总管扩张情况。放射线核素扫描用于胆汁淤积性黄疸的鉴别诊断,由于其敏感性和特异性较低,而这项检查较耗时,目前各家儿童医院几乎都不进行这项检查。十二指肠引流分析胆红素浓度诊断胆道梗阻的敏感性类似于闪烁显像检查。如引流液中胆红素浓度低于血清胆红素浓度,则为阳性,可能存在胆道梗阻。

3. 腹腔镜肝活检以及胆道造影检查: 经皮肝组织活检是临床用于鉴别婴儿胆汁淤积性黄疸可靠而安全的方法<sup>[6]</sup>。胆道闭锁的诊断准确率超过 90%, 对于鉴别遗传、代谢性疾病引起的胆汁淤积症有重要意义。肝穿刺检查鉴别梗阻性黄疸也有不同观点,新生儿胆汁淤积的肝脏病理表现可能随着疾病动态变化而有所不同,因此胆道闭锁早期肝组织活检标本很难与新生儿肝炎综合征相鉴别<sup>[7]</sup>。肝组织活检除能提供肝内小胆管胆汁淤积和肝细胞损伤的证据外,还可提供一些疾病特异性的发现,如  $\alpha 1$ -AT 缺乏的 PAS 阳性颗粒、Alagille 综合征的胆管稀少、硬化性胆管炎的胆管坏死性炎性损伤等。病理检查如出现汇管区纤维化,胆管增生,肝细胞坏死,门管区炎细胞浸润,胆栓形成等镜下改变,则高度怀疑胆道闭锁。目前国内开展肝活检并不普遍,究其原因主要是肝穿刺是有创性检查,存在肝损伤的可能,多数家长不接受;加之病理科医生要求用于诊断的标本量较多,不能提供可靠结果,这也是限制其广泛开展的原因。腹腔镜探查用于鉴别胆汁淤积性黄疸已在临床上得到广泛认可,在较小切口下全面了解肝脏大体外观情况,完成肝脏边缘组织切取工作,可疑病人完成胆道冲洗和胆道造影检查,对于胆汁淤积性黄疸的鉴别具有重要意义<sup>[8]</sup>。临床诊断胆道闭锁应根据术中病理检查结果结合术中造影检查结果来判断,对于梗阻性黄疸如遇到两者结果不一致,应以临床造影检查结果为诊断的最终依据。

#### 四、外科诊疗决策

关于外科性黄疸的诊疗,目前陆续出来一些诊疗流程,但都没有提出哪些胆汁淤积性黄疸需要外科手术探查以及手术方式的选择<sup>[9]</sup>。建议如果新生儿生后 3~4 周仍然存在黄疸,大便颜色逐渐变浅,应去小儿肝胆专科进行检查,防止外科原因引起的胆汁淤积症。

1. 鉴别内、外科性黄疸非常重要: 内科性黄疸主要表现以肝细胞损伤和破坏为主,外科性黄疸以胆道梗阻为主。无论是内科性黄疸,还是外科性黄疸的治疗,时间是一个关键性因素。外科性黄疸早期解除梗阻,恢复胆汁引流,避免肝细胞由于淤胆产生不可逆性损害是基本原则;晚期发生进行性肝硬化时往往需要肝移植来挽救患儿的生命<sup>[10]</sup>。因此,各级医生应关注婴幼儿黄疸,及时做出诊断,早期治疗,这是关系到黄疸患儿长期生存的重要因素。

2. 外科性胆汁淤积性黄疸的手术探查指征: ①病史: 生后出现皮肤及巩膜黄染、尿色加深、大便颜色变浅或白陶土便,经内科短期规范治疗无好转;②查体: 肝脏肿大,质地韧,或伴有腹水、门脉高压及脾脏肿大等表现,说明胆道梗阻及胆汁淤积情况持续进展;③化验室检查: 血清胆红素进行性上升或持续不变,结合胆红素/总胆红素比值  $> 50\%$  或结合胆红素/非结合胆红素比值  $> 1$ ;碱性磷酸酶及  $\gamma$ -GT 增高。④B 超显示肝内胆道扩张或不明原因的胆囊缺如及胆囊充盈不良。总之,如果临床上黄疸迁延不愈,应早期行外科手术探查以及肝脏活检。

3. 外科治疗方式: 目前根据梗阻原因不同而采用不同的手术方式:胆道闭锁为肝门空肠吻合手术;胆道扩张症为胆肠吻合手术;胆总管自发穿孔采取腹腔引流手术;胆汁粘稠综合征行胆道冲洗手术。无论哪种类型的胆汁淤积性黄疸,了解病因,采取针对性治疗,适时解除肝外胆道梗阻是治疗胆汁淤积性黄疸最重要的一步<sup>[11]</sup>。

4. 辅助治疗方案: 根据病因给予治疗,对细菌或病毒感染引起的胆汁淤积,予抗生素或抗病毒药物治

疗;对胆酸合成障碍者予补充熊去氧胆酸或胆酸制剂。如果以上治疗方案不能很好缓解或减轻黄疸症状,应考虑外科手术探查来解决梗阻的诊疗问题。梗阻性黄疸的并发症包括营养不良、生长发育障碍、皮肤搔痒等。胆汁淤积性黄疸通常由于胆酸排到肠道内减少,影响脂溶性维生素的吸收;影响患儿生长发育,应注意补充脂溶性维生素<sup>[12]</sup>。婴幼儿予口服中链甘油三酯的配方奶,因为中链甘油三酯配方奶的吸收并不需要胆酸的消化,而直接在小肠吸收到门脉循环中。对于准备行肝移植手术的患儿更应该增加营养,使之可以承受手术打击,利于术后的恢复和正常生长发育。具体补充方案如下 Vit A: 5 000 U/day, PO; VitD: 800 U/day, PO; Vit E: 15 ~ 25 U/kg/day, PO; Vit K: 2.5 ~ 5 mg 2 × /week, PO. 2 ~ 5 mg 1 × /month IM。

### 五、胆道闭锁的诊治

胆道闭锁是引起婴幼儿胆汁淤积性黄疸的常见原因之一,我国大陆地区目前没有确切的发病情况统计数字,按照日本、台湾统计的发病情况,以及我国每年新出生人口估计,每年新发胆道闭锁 3 000 例次左右。估算完成 Kasai 手术每年国内各大型儿童医院合计不足 1 000 例,完成肝移植不足 300 例;尚有较多的胆道闭锁患儿没有得到规范的诊断和治疗,多数患儿没有得到进一步确诊就离世。

胆道闭锁诊治过程中存在许多问题,首先,临床检查方法不能在手术探查之前明确诊断;胆道闭锁完成 Kasai 手术比率较低,尤其是探查后只做造影检查而不继续完成 Kasai 手术的情况很普遍;术后胆管炎的研究没有进展,大家普遍认为是反流性胆管炎,不断改进肠袢胆支的长度,胆管炎的情况始终没有缓解。是否还有其他因素引起胆管感染,而非反流性胆管炎的具体原因也还不清楚。胆管炎发生时,肝脏的病理改变是什么,是否可以提供进一步的病理诊断依据来评判胆管炎的病变程度以及治疗方向;其次,术后激素使用,抗生素应用,中药的使用更加混乱,没有规范;医生对于胆道闭锁 Kasai 术后的治疗缺乏循证医学依据,其话语很含糊,没有给家长明确的方向,使得家长只能四处求医,更多民间处方出现加重患儿的家庭负担;以上诸多因素导致胆道闭锁的自体肝生存率一直处于较低水平。如何解决以上问题,大家都在积极探索当中,需要多中心、大数据分析胆道闭锁并发症发生的原因以及各种药物使用的有效性来最终明确治疗方案<sup>[13]</sup>。2015 年在上海、重庆、北京、天津召开胆道闭锁的专题研讨会 4 次,来自国内及香港、台湾地区多家单位的专家讨论诊疗对策,相信在不远的将来,胆道闭锁的诊治效果会有美好的前景。

### 参 考 文 献

- 1 詹江华,管志伟,张辉. 重视新生儿胆汁淤积: 提高胆道闭锁的早诊率[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(11): 803-806.
- 2 Moyer V, Freese DK, Whittington P, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004, 39: 115-128.
- 3 Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis[J]. Neoreviews, 2013, 14(2): e63-e80.
- 4 Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 202-208.
- 5 王立丹, 黄穗. 婴儿阻塞性黄疸的影像学诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(10): 727-729.
- 6 Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants[J]. Turk J Gastroenterol, 2014, 25: 170-174.
- 7 Talachian E, Bidari A, Mehrasma M, et al. Biopsy-driven diagnosis in infants with cholestatic jaundice in Iran[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(4): 1048-1053.
- 8 李刚, 廖媛, 乐盛, 等. 腹腔镜下胆道造影在婴幼儿迟发性黄疸中的诊断及治疗价值[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(11): 876-879.
- 9 詹江华, 陈亚军, 李龙, 等. 胆道闭锁诊疗流程(草案)[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(2): P147-149.
- 10 Mckiernan P. Neonatal jaundice[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2012, 36, 253-256.
- 11 詹江华, 陈亚军. 肝移植时代如何看待胆道闭锁诊治[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(4): 245-247.
- 12 AAP clinical practice guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation[J]. Pediatrics, 2004, 114(1): 297-316.
- 13 詹江华, 冯杰雄. 胆道闭锁多中心研究的启示[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(1): 1-3.