

· 述评 ·

聚焦胆道闭锁诊疗相关热点问题

詹江华 王智茹

天津市儿童医院普通外科, 天津 300134

通信作者: 詹江华, Email: zhanjianghuatj@163.com



全文二维码

【摘要】 胆道闭锁(biliary atresia, BA)是指以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化为特征的新生儿及婴儿期严重肝胆系统疾病, Kasai 手术为 BA 的首选治疗方案, 但约 60% 的患儿手术后仍会进一步发展至肝功能衰竭, 最终需通过肝移植挽救生命。目前对于 BA 病因及发病机制的了解仍不够彻底, 对于术后并发症的预防也并无良策, 但一直以来争议较大的腔镜下 Kasai 手术取得了令人满意的效果。本文对当前困扰研究人员的 BA 诊疗相关热点问题进行了评述, 为探寻 BA 未来的研究方向提供思路。

【关键词】 胆道闭锁; 胆管炎; 腹腔镜; 预后

基金项目: 天津市科技局重大专项 (21ZXGWSY00070); 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2022D01A27、2021D01A38); 天津大学儿童医院面上项目 (Y2020002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202212026-001

Focusing upon hot issues of diagnosing and treating biliary atresia

Zhan Jianghua, Wang Zhiru

Department of General Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Zhan Jianghua, Email: zhanjianghuatj@163.com

【Abstract】 As a serious disease of hepatobiliary system in neonates and infants, biliary atresia (BA) is characterized by progressive inflammation and fibrosis of intra- and extrahepatic bile ducts. Kasai operation has remained a preferred treatment option. However, around 60% of children with postoperative liver fibrosis may progress further and eventually liver transplantation is often required for saving lives. Our current understandings of the etiology and pathogenesis of BA are insufficient. And there is no proper way of preventing postoperative complications. Though as a subject of much controversy, Laparoscopic Kasai procedure has achieved satisfactory outcomes. This review focused upon current hot issues of researchers to provide rationales for future researches of BA.

【Key words】 Biliary Atresia; Cholangitis; Laparoscopes; Prognosis

Fund program: Key Project of Tianjin Municipal Science & Technology Bureau (21ZXGWSY00070), Xinjiang Uygur Autonomous Region Science Foundation Project (2022D01A27&2021D01A38); Special Grant of Tianjin Municipal Children's Hospital (Y2020002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202212026-001

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化梗阻为特征的新生儿及婴儿期严重肝胆系统疾病, 以Ⅲ型 BA(即肝门部 BA)最为常见(>90%), 若不及时治疗, 患儿多因进行性肝硬化于 2 年内死亡^[1]。目前 Kasai 手术仍是延长 BA 患儿存活时间的主要手段, 但总体预后仍不令人满意^[2]。关于 BA 的诊治仍存在较多未解之谜, 如病因及发病机制、如何实现早期诊断、如何降低术后并发症发病率、如何改善自体肝生存情况等。本文就 BA 诊疗相关热点问题的研究现状进行评述。

一、病因及发病机制探索

目前 BA 病因及其发病机制尚不明晰, 越来越多的证据表明, 炎症及免疫反应参与了 BA 的发病过程, 其始动因素可能与病毒感染、遗传变异相关。在对 BA 患儿自身免疫性肝病相关抗体检测时发现, 肝内胆管处巨噬细胞数、CD4⁺/CD8⁺T 细胞数显著增加, 抗三联体抗体(anti-BCOADC-E2 PDC-E20GDC-E2 antibodies, anti-3E/BPO)、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)呈现强阳性反应, 提示

BA 患儿机体存在免疫异常^[3]。Wang 等^[4]使用单细胞 RNA 测序对 BA 免疫特征进行了分析,发现患儿出生后肝脏 B 淋巴细胞生成并未停止,且伴随 IgG 自身抗体积累;该研究人员进一步在轮状病毒(rhesus rotavirus,RRN)小鼠模型及初步临床试验中证实,清除肝脏 B 淋巴细胞或阻断抗原提呈过程可在一定程度上恢复机体免疫状态,提升黄疸清除率,逆转 BA 所致的肝脏病理损害;该研究不仅推动了 BA 发病机制的研究进程,也为 BA 的治疗开拓了新的思路。

目前,BA 发病分子机制的体外研究多以二维培养细胞株、细胞系作为模型。但由于脱离机体内环境影响,体外研究的细胞结构、关键酶活性、生理特性与体内研究存在较大差异,研究成果很难实现临床转化。BA 疾病动物模型以斑马鱼、小鼠较为常见,但与细胞培养相似,实验动物在遗传背景、代谢方式、疾病表型等方面无法完全复制人类 BA,且受给药时间、剂量、动物自身免疫状态等因素的影响较大^[5]。类器官为组织干细胞、原代细胞等在体外三维培养形成的微型器官,具有自我更新和自我组织能力,其结构和功能可与来源组织保持高度一致,一定程度上摆脱了上述限制^[6]。肝脏的类器官可分化为胆管细胞和肝细胞,近年来已在 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症($\alpha 1$ -antitrypsin deficiency)、Alagille 综合征(Alagille syndrome,ALGS)等胆汁淤积性疾病的研究中广泛应用^[7-8]。Lorent 等^[9]使用胆闭素作用于鼠胆管细胞类器官后出现胆道管腔变窄、肝细胞损伤等类 BA 表型,这是类器官技术在 BA 研究中的一次振奋人心的尝试。类器官技术的出现为开发更接近真实病理生理学状态的疾病模型提供了新的技术平台,从而更好地探究 BA 发病机制。

二、BA 筛查与早期诊断

手术日龄是影响 BA 预后的重要因素,但由于部分患儿黄疸、大便颜色改变等症状不明显,使得诊断被延迟,最终影响患儿自体肝生存情况。粪便比色卡已被证实可使 BA 患儿诊断时间及手术日龄提前,许多国家和地区已将粪卡筛查列入儿童保健常用项目中,虽在一定程度上优化了 BA 早期手术日龄,但特异度较低;既往研究报道 *GPCI*、*MIR145*、*EFEMP1* 等基因可能与 BA 易感性相关,但基因分析耗时长、价格昂贵,能否成为有效筛查手段有待商榷^[10-12]。开发无创、经济、高效的早期筛查技术对于 BA 的早诊早治尤为重要,超声检查、病理活检均存在一定弊端,寻找特异度高、灵敏度高的血清标志物是当前研究热点。Sanjiv 等^[13]对得克萨斯州 123 485 名新生儿进行横断面研究,发现使用直接胆红素或结合胆红素测量值筛选 BA 患儿具有较高特异度。基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7,MMP-7)作为 BA 诊断标志物有巨大潜力,最新的一项多中心前瞻性研究证实,血清 MMP-7 可作为 BA 早期诊断及预后判断的有效生物标志物^[14]。对白细胞衍生趋化因子 2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2,LECT2)的研究证实,其在 BA 患儿肝组织与血清中高表达,并与肝纤维化程度呈正相关,具有潜在筛查价值^[15]。需注意的是,提升早期诊断率应在改进筛查手段的同时提高各级医务工作者的认知程度,避免因认识不足或转运机制不成熟而导致 BA 诊治延误。

三、预后影响因素

(一)巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染与预后

CMV 为双链 DNA 病毒,我国 BA 患儿感染率约 60%,远高于欧洲及南美地区;有关 CMV 感染与 BA 发病及预后的相关性研究目前存在较大争议^[16]。Davenport 等^[17]研究认为,BA 合并先天性 CMV 感染通常诊断较晚,总体预后较差,并于 2012 年将 CMV-IgM 阳性 BA 作为一个新的临床分型提出。然而也有一定数量的研究并未观察到 CMV 感染与未感染患儿在发病率及预后方面存在差异^[18]。Zhao 等^[18]通过 Meta 分析发现 CMV 感染与未感染患儿术后胆管炎发病率、自体肝生存情况无显著差异,但 CMV 感染的 BA 患儿黄疸清除率显著降低,提示仍需要加强对 BA 患儿 CMV 病毒感染的关注,对于此类患儿是否需要抗病毒治疗,应进一步深入研究。

(二)胆管炎的预防与治疗

BA 患儿 Kasai 手术后并发症包括胆管炎、门静脉高压症、肝内胆管扩张或囊肿形成、肝肺综合征、肝脏肿瘤等,其中胆管炎是常见的并发症,发病率为 40%~93%^[19]。胆管炎尤其早期、频发胆管炎可损害 BA 患儿胆汁引流,进一步导致肝损伤和肝纤维化,对黄疸清除率及自体肝存活率影响较大。既往对于术后胆管炎的诊断标准较为模糊,各中心防治方案均有差异。针对这一问题,中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组制定并发布《胆道闭锁 Kasai 手术后胆管炎诊疗专家共识(2022 版)》,明确了 Kasai 手术后胆管炎诊断标准,并提出术后使用抗生素是预防胆管炎的主要途径,建议使用三代头孢类抗生素静脉滴注,采用续接两

种抗生素交替口服的方式。此外,激素、保肝利胆药、益生菌等对于预防胆管炎的发生也有一定辅助作用^[20]。

在胆管炎治疗方面,直接静脉输注足量抗生素可使大部分患儿的感染得以控制,但由于病原微生物的多样性及耐药病原菌种类的逐渐增多,获取致病菌在胆管炎治疗中尤为重要。传统血培养结果受采血时机、采血量、抗生素使用以及培养过程等多种因素影响,阳性率低,且所需时间长。日前发表的一项研究证实宏基因组测序技术可以更高效、便捷及准确地检测出致病菌,为胆道闭锁 Kasai 手术后胆管炎致病菌的精准检出提供了一种新的手段^[21]。

(三) 围手术期综合管理

BA 患儿发病机制不同,疾病的进展方式不同,Kasai 手术过程复杂,术后恢复较慢,并发症发生率高,导致 BA 患儿预后差异明显。因此,从事 BA 诊疗的医者应不断优化 BA 的诊治环节,达到提高自体肝生存率的目的。术中应精细操作,精准解剖并切除肝门部病变,尽可能显露开放胆管,同时避免损伤,以期获得更好的手术效果。应加强围手术期管理,重视围手术期营养评估及维生素补充,避免或减少胆管炎的发生^[22]。可尝试将加速康复外科理念引入 BA 围手术期管理中,从而减轻应激与疼痛程度、减少术后并发症及促进胃肠功能恢复,这是改善 BA 患儿预后的研究方向^[23]。

四、腔镜下 Kasai 手术

经典 Kasai 手术在肝动脉、门静脉左右分支之间游离纤维块,尽可能开放其近端毛细胆管,再通过肝门空肠吻合恢复患儿的胆汁肠道引流。近半个世纪以来,Kasai 手术改良的探索从未停止,但患儿预后并无明显改善,经典 Kasai 手术仍是 BA 首选治疗方案^[24]。国内各中心过去对于是否推行腹腔镜 Kasai 手术持怀疑态度,而 2021 年一项 Meta 分析结果显示腹腔镜手术在减少术中出血量、缩短手术时间及术后进食时间方面更具优势^[25]。分析优势产生的原因,与腔镜技术自身发展与完善、手术医师学习曲线完成、手术操作熟练程度增加密不可分。因此,对于腹腔镜 Kasai 手术的研究应持积极态度。机器人辅助 Kasai 手术的文献报道多为个例,随着手术机器人的普及应用,未来会有更多单位尝试通过机器人完成 BA 的 Kasai 手术^[26]。

五、展望

BA 既往被认为是“不可治”疾病,Kasai 手术的出现为患儿带来了第一道曙光,部分患儿术后可长期自体肝生存。但大部分患儿术后肝脏纤维化进程仍在继续,门静脉高压、肝硬化仍在威胁患儿健康,最终需通过肝移植来挽救生命。改善患儿预后、提高患儿自体肝生存率是 BA 治疗的核心,所有诊疗工作均需围绕这一目标开展。应进一步深化 BA 病因及发病机制的研究,此为预防、筛查、诊断、治疗工作改良的基础。对于患儿预后影响因素的探讨,仍需大样本、前瞻性、多中心、高水平研究来验证。相信随着对 BA 研究的不断深入,新的诊断、治疗方法会逐渐出现,BA 诊疗水平将会不断提升。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 詹江华与王智茹共同负责论文的撰写与修改

参 考 文 献

- [1] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. Lancet, 2009, 374(9702): 1704-1713. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
- [2] Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 1163-1173. DOI: 10.1002/hep.29905.
- [3] Pang SY, Dai YM, Zhang RZ, et al. Autoimmune liver disease-related autoantibodies in patients with biliary atresia[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(3): 387-396. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.387.
- [4] Wang J, Xu YH, Chen ZH, et al. Liver immune profiling reveals pathogenesis and therapeutics for biliary atresia[J]. Cell, 2020, 183(7): 1867-1883. e26. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.048.
- [5] Pal N, Joy PS, Sergi CM. Biliary atresia animal models: is the needle in a haystack? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7838. DOI: 10.3390/ijms23147838.
- [6] Kretschmar K, Clevers H. Organoids: modeling development and the stem cell niche in a dish[J]. Dev Cell, 2016, 38(6): 590-600. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.08.014.
- [7] Huch M, Gehart H, van Bortel R, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver[J]. Cell, 2015, 160(1/2): 299-312. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.050.
- [8] Andersson ER, Chivukula IV, Hankeova S, et al. Mouse model of alagille syndrome and mechanisms of jagged1 missense mutations[J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1080-1095. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.002.

- [9] Lorent K, Gong WL, Koo KA, et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(286):286ra67. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa1652.
- [10] Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, et al. Evidence from human and zebrafish that GPC1 is a biliary atresia susceptibility gene[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5):1107-1115. e3. DOI:10.1053/j.gastro.2013.01.022.
- [11] Chen Y, Gilbert MA, Grochowski CM, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 2p16.1 within the gene EFEMP1[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(8):e1007532. DOI:10.1371/journal.pgen.1007532.
- [12] Ye YQ, Li ZH, Feng Q, et al. Downregulation of microRNA-145 may contribute to liver fibrosis in biliary atresia by targeting ADD3[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0180896. DOI:10.1371/journal.pone.0180896.
- [13] Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements[J]. *JAMA*, 2020, 323(12):1141-1150. DOI:10.1001/jama.2020.0837.
- [14] Chi SQ, Xu PP, Yu P, et al. Dynamic analysis of serum MMP-7 and its relationship with disease progression in biliary atresia: a multicenter prospective study[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(4):954-963. DOI:10.1007/s12072-022-10322-x.
- [15] Zhao JF, Xu XD, Gou QY, et al. TGF- β 1-mediated leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:901888. DOI:10.3389/fped.2022.901888.
- [16] Xu Y, Yu JK, Zhang RZ, et al. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2012, 51(2):109-113. DOI:10.1177/0009922811406264.
- [17] Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21(3):175-184. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010.
- [18] Zhao YL, Xu XD, Liu GX, et al. Prognosis of biliary atresia associated with cytomegalovirus: a meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:710450. DOI:10.3389/fped.2021.710450.
- [19] Ginström DA, Hukkinen M, Kivisaari R, et al. Biliary atresia-associated cholangitis: the central role and effective management of bile lakes[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(4):488-494. DOI:10.1097/MPG.0000000000002243.
- [20] 中华医学会儿外科学分会肝胆外科学组. 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎诊疗专家共识(2022 版)[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(9):769-774. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20220427-00308.
Section of Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association; Expert Consensus on Diagnosing and Treating Cholangitis after Kasai Operation for Biliary Atresia (2022 Edition)[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2022, 43(9):769-774. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20220427-00308.
- [21] Yu P, Li MD, Sun RJ, et al. Primary exploring the value of metagenomic next-generation sequencing in detecting pathogenic bacteria of cholangitis with biliary atresia after Kasai operation[J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 38(12):1931-1937. DOI:10.1007/s00383-022-05254-4.
- [22] 詹江华, 王立. 胆道闭锁围术期营养状况评价的临床意义[J]. *天津医药*, 2019, 47(4):342-345. DOI:10.11958/20181411.
Zhan JH, Wang L. Clinical significance of evaluating nutrition status in patients with biliary atresia during perioperative period[J]. *Tianjin Med J*, 2019, 47(4):342-345. DOI:10.11958/20181411.
- [23] 詹江华, 熊希倩. 胆道闭锁 Kasai 手术加速康复外科理念实施[J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(4):257-260. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.04.002.
Zhan JH, Xiong XQ. Conceptual implementation of enhanced recovery after Kasai surgery for biliary atresia[J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(4):257-260. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.04.002.
- [24] 张树建, 窦然, 詹江华. Kasai 手术中空肠胆支保留长度与胆管炎发生关系的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(9):851-855. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.018.
Zhang SJ, Dou R, Zhan JH. Research advances in correlations between Roux-en-Y limb length during Kasai portoenterostomy and cholangitis[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(9):851-855. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.018.
- [25] Hinojosa-Gonzalez DE, Bueno LC, Roblesgil-Medrano A, et al. Laparoscopic vs open portoenterostomy in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2021, 37(11):1477-1487. DOI:10.1007/s00383-021-04964-5.
- [26] Dutta S, Woo R, Albanese CT. Minimal access portoenterostomy: advantages and disadvantages of standard laparoscopic and robotic techniques[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2007, 17(2):258-264. DOI:10.1089/lap.2006.0112.

(收稿日期:2022-12-09)

本文引用格式: 詹江华, 王智茹. 聚焦胆道闭锁诊疗相关热点问题[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(3):201-204. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212026-001.

Citing this article as: Zhan JH, Wang ZR. Focusing upon hot issues of diagnosing and treating biliary atresia[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(3):201-204. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212026-001.